

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 5月13日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2012

課題番号：23650316

研究課題名（和文） 自主トレーニングが造血幹細胞移植患者の身体機能と「QOL」に与える影響

研究課題名（英文） Effect of voluntary exercise training on physical functions and QOL in hematopoietic stem cell transplantation patients

研究代表者

森 信芳 (MORI NOBUYOSHI)

東北大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：50463790

研究成果の概要（和文）：

登録期間中に造血幹細胞移植目的に入院した運動療法が禁忌でない患者は27名であった。移植前に好中球減少のためサブクリーンエリアから出られない患者を除いて、12名にトレッドミルによる心肺運動負荷試験を実施した。生着不全による再移植や急性移植片対宿主病のため活動性低下の期間が長期となる患者が多く、移植後40日程度で2回目の評価ができた患者は3名、そのうち2名もウイルス感染症にて長期入院が続き3ヵ月後も入院継続のため予定の評価ができなかった。

研究成果の概要（英文）：

Twenty seven patients with hematological malignancies who are going to receive hematopoietic stem cell transplantation were considered not contraindication of exercise. The cardiopulmonary exercise testing by the treadmill was executed to 12 people excluding the patient who was not able to go out of a subclean area because of the neutrophil depletion before transplantation. There was only one patient who had treated all of three scheduled evaluations.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・リハビリテーション科学・福祉工学

キーワード：リハビリテーション医学、運動療法

1. 研究開始当初の背景

最近20数年間で造血幹細胞移植の治療成績は格段に向上している。生命予後の延長とあわせて、有病者においては疾病が生活・人生に及ぼす影響の評価も重要性を増してきている。わが国でも造血幹細胞移植後には身体的QOLが大きく損なわれることがすでに報告されている(QOL journal 2004(大槻))。海外では造血幹細胞移植前後では筋力、運動耐容能が低下していることが示されており(Chest 2005(White))、運動療法の効果も報

告され(Bone Marrow Transplantation 2004(Hayes))、運動療法による身体機能の改善は広く認められている。しかしながら造血幹細胞移植患者における至適な運動量、運動強度の指針は海外も含めて未だない。現時点では移植前後に推奨される運動としては有酸素運動が勧められているのみである。適時に運動療法を行うことで心身機能の早期の改善が得られる可能性は十分予想される。患者は若年者が多く、様々な情報を得る機会をもち運動療法の必要性を理解しているが、医療従事者がそのニーズに応えられず医療現

場に混乱をもたらしているのも事実である。申請者は運動療法の効果として平均 4.5 日間の移植前のみの運動療法にて移植約 40 日後の炭酸ガス換気応答の低下を予防できる可能性を示している(Proceedings of the 5th World Congress of the ISPRM 2009(Mori))。

2. 研究の目的

造血幹細胞移植患者は移植前後に高度の血球減少をきたし倦怠感も強くなる。この時期一般的には看護師、理学療法士あるいは医師の監視下での運動療法が無菌室内で行われている。医療従事者の訪室時に体調の不良な場合には運動療法は行えず、時間調整が出来ない場合には運動量が減少する。患者は移植前後には体重、血圧などの自己記録をつけている。更に運動量を記録し、それを医療従事者が確認することにより、非監視型を含めた自主的な運動療法を行うことで、患者が体調に合わせ運動することが可能となる。すなわち、適切な介入方法、指針がない現在、

- (1) 禁忌ではないこと、
- (2) 有酸素運動レベルを目安の一つとすること、
- (3) 体調の良い時に行うこと、のほかに
- (4) 患者自身が必要性を理解していることを基準として、更に
- (5) 自己記録紙による確認のもと非監視型の運動を行うこと

は、運動療法として現実的かもしれないため、その有用性を明らかにする。そのために、無菌室内での運動療法を安全にかつ自主的に出来るかについて、今までの監視型の運動療法と比較検討する。無菌室内での患者の運動の機会を増やし、自己管理を更に進め、なおかつ医療従事者の負担の軽減も図ることが本研究の目的である。

3. 研究の方法

当院にて造血幹細胞移植を受ける患者に心肺運動負荷試験の結果に基づいた自転車エルゴメーターによる自主トレーニングを指導し、自主トレーニングを含めた運動療法の効果を QOL、身体機能にて検討する。今回の研究では自主トレーニング群を設け、運動療法の効果を対照群と比較検討する。運動療法としては移植前後の自主トレーニングを行う。評価項目として包括的な QOL 評価である SF-36、疾患特異的な QOL である FACT-BMT などを自己記入式で行う。筋力、バランス能力は理学療法士による評価をカルテから抽出する。通常理学療法実施患者では、筋力評価として握力と BIODEX を用いた下肢筋力、バ

ランス能力として Functional Reach Test および Timed Up and Go Test などを評価している。運動耐容能評価としてはトレッドミルあるいは自転車エルゴメーター負荷による心肺運動負荷試験を実施する。ストレスの指標として、心拍変動を測定する。

4. 研究成果

造血幹細胞移植目的に入院した患者の中で運動療法が禁忌でない患者に対し、リハビリテーションを行った。あわせて QOL 評価および心肺運動負荷試験の目的、方法を説明、同意を得た患者に対して各種評価を行った。運動療法として移植前には全身のコンディショニング、歩行運動、自転車エルゴメーター運動、抵抗運動など筋力トレーニングを行った。移植前後の無菌室入室中は離床、室内歩行、抵抗運動など筋力トレーニングを中心に、無菌室退室後は歩行運動、自転車エルゴメーター運動を中心に行った。運動療法はトレッドミル(聖マリアンナ医科大学のプロトコル)による心肺運動負荷試験の結果に基づき、筋力評価の結果も参考にして、無菌室入室前および退室後は理学療法士の監視下に、無菌室入室中は移植前の理学療法士の指導に基づき自主トレーニングを行った。評価は移植前と、一般病床に転室後の移植後 40 日前後、およびおおむね移植 3 ヶ月後の外来通院時の 3 回を目安に QOL 評価、身体機能評価を行った。

患者は入院中は歩数計を装着し、体重、血圧、脈拍、体温と共に歩数を記録票に記載した。病棟での転倒に対する配慮のため、自転車エルゴメーターなどの機器を用いた運動療法は理学療法士監視下のみで行った。当院の造血幹細胞移植患者の多くは、近医で化学療法を行い、その上で移植の適応がある患者が移植目的に転入院する形態が増えている。ベッド調整の困難があり、入院待機期間は長期化しており、入院後移植までの期間は短期化している。血液疾患患者に対するリハビリテーションがまだ浸透していない現状では、前医での安静臥床に伴う廃用症候群が進行している。その結果として、コンディションの悪い患者が増えたことも重なり、調査への協力が得られにくくなっている。また、初めは協力を申し出ても、移植前処置の放射線治療を境に体調の不良を訴え、移植後も食事摂取が困難でシャワー浴をなんとかこなせる程度のコンディションとなってしまう患者がほとんどで、カウントの増えない歩数計を見たくないとの理由で、脱落する症例がみられた。継続できても、生着不全、ウイルス感染症などで再評価までの期間が長くなり、結果的に評価不適となる患者もあり、過去のデータと統計的な比較はできなかった。

表 I に各患者の心肺運動負荷試験の結果を示す。症例は 12 症例である。表 I が登録時、表 II は移植 40 日後と 3 カ月後とである。症例番号は表 I と表 II とで同一症例を表す。最高酸素摂取量（表中の” peak”）、嫌気性代謝閾値（表中の” AT”）、嫌気性代謝閾値時の心拍数（表中の” HR(AT 時)”）をそれぞれ示す。単位は peak および AT は METs、HR(AT 時)の単位は一分間当たりの心拍数 (bpm) である。性別は運動負荷試験が可能であった症例の中では男性が 8 名、女性が 4 名と男性が多かった。年齢は 24 歳から 65 歳、中央値 44.5 歳であった。

表 I

	性別	年齢	移植前		
			Peak	AT	HR(AT 時)
1	M	32	5.7	4.3	125
2	M	65	3.7	2.1	86
3	F	47	4.3	3.0	112
4	M	42	5.4	4.1	119
5	M	27	6.4	3.3	128
6	F	57	5.8	3.7	106
7	M	38	6.1	4.0	110
8	M	35	5.1	3.1	134
9	M	24	6.0	3.4	120
10	M	51	5.3	2.6	87
11	F	58	4.4	3.3	131
12	F	49	5.9	2.7	89

移植後 40 日の心肺運動負荷試験が可能であった 3 症例では、酸素摂取量の大きな低下はみられていない。過去の報告では 2 回目の心肺運動負荷試験は移植後 1 カ月程度で行うことが多く、移植前より酸素摂取量が低下する傾向にあるとするものが多い。今回の 3 例は過去の報告に比べ 10 日程度後の評価となっているため、移植前に比べ低下がみられていないのかもしれない。また、全体の値をみると、移植前から酸素摂取量が低値であることが分かり、また嫌気性代謝閾値時の心拍数は全体に高めとなっており、今回登録した症例は移植前からすでに廃用症候群が進んでしまっていたとも考えられる。症例 2 は移植後心房細動となってしまう、心拍数は参考値である。

表 II

	40 日後			3 ヶ月後		
	Peak	AT	HR(AT 時)	Peak	AT	HR(AT 時)
1	6.5	3.9	123	6.9	4.7	123
2	4.3	3.3	94	-	-	-
3	4.7	3.7	143	-	-	-

3 カ月後の評価が行えた症例は 1 例のみであった。移植後 40 日に比べ、酸素摂取量は増加し、嫌気性代謝閾値時の心拍数は移植後 40 日と変わらなかった。この点から、運動耐容能は退院後に改善しているものと考えられる。

QOL 調査に関しては、包括的健康関連 QOL 評価の SF-36 および疾患特異的 QOL である FACT-BMT、FACIT-Sp を用いた評価では、移植後 40 日では 3 例とも QOL 低下を示した。SF-36 では身体機能、全体的健康感、活力は 3 症例とも低下していた。FACT では身体的側面全般の低下がみられた。

統計学的な検討は出来ないが、これらの結果からは運動負荷試験による運動耐容能の低下が無くとも、身体機能に関する QOL 評価項目は低下しており、過去の無菌室も含めた監視型運動療法とおおきな変化がない可能性がある。

今回フォローアップの検査を示せない要因の一つに、倫理申請時の失敗があげられる。評価時期とその時の患者の条件を明確にしまったため、その時期にそのコンディションにない患者は評価の対象外となってしまう、公表できなくなってしまう。必要に応じて、ある程度の幅をもった表現にすることだけでも、脱落症例を 1/3 は減らせたはずであった。また期間内に十分な症例数が集まらない可能性は、対象が疾患を持つ患者であるため当初から予想すべきであったが、数年来の観察から十分な対象者が得られると判断してしまった点でも問題があったものと思われる。今後同様の研究を行う場合には、評価項目を絞るなどの脱落者を減らす工夫も必要と考えられる。また、寛解/非寛解、初回治療/再発後の治療、などをエントリーの条件に設定することも必要かもしれないが、それによってさらに対象者が足りなくなる可能性もあり、また十分なデータが得られていないため、さらなる検討を要する。今回の結果からは、年齢や性別は移植後の評価実施には影響を与えていない可能性がある。

なお、予算の交付額等により臨床研究保険料を科学研究費からは拠出できず、大学内の他の研究に使用できる資金から支払った。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

1) 森信芳、ハイリスク状態のリハビリテーション—臓器移植、総合リハビリテーション、査読無、39 巻 10 号、2011、959—964

〔学会発表〕（計1件）

1) Nobuyoshi Mori et al.、The effect of exercise training on physical capacity and quality of life in adult patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation、6th World Congress of International Society of Physical & Rehabilitation Medicine. 2011年6月12-16日、San Juan、Puerto Rico

6. 研究組織

(1) 研究代表者

森 信芳 (MORI NOBUYOSHI)

東北大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：50463790

(2) 研究分担者

上月 正博 (KOHZUKI MASAHIRO)

東北大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：70234698

大槻 久美 (OHTSUKI KUMI)

東北大学・大学院医学系研究科・助手

研究者番号：80546341

(3) 連携研究者

()

研究者番号：