

消化器癌手術患者に対するサルコペニアの術前評価の有用性に関する研究 (30-32)

主任研究者 川端康次 国立長寿医療研究センター 周術期診療部長

研究要旨

2018年8月13日に倫理委員会の承認がおり研究開始となった。2020年3月現在での登録者86名。86人の平均年齢は76.5歳、男性52例、女性34例。疾患は、大腸癌29例(盲腸癌2例、上行結腸癌9例、横行結腸癌3例、S状結腸癌10例、直腸癌5例)、胃癌16例、食道癌2例、膵臓癌2例、肝内胆管癌1例、転移性肝腫瘍1例、平滑筋肉腫1例、肝細胞癌2例、十二指腸癌2例であった。

今回は、消化器悪性疾患における術前、術後1か月でのBIA法による体組成評価と身体機能評価につき術前、術後1か月でのデータが揃っている24人につき検討した。

24人の平均年齢は75.6歳(60-88)、男性11例、女性13例。疾患は、大腸癌13例(盲腸癌1例、上行結腸癌3例、横行結腸癌2例、S状結腸癌3例、直腸癌4例)、胃癌6例、食道癌2例、膵臓癌1例、肝内胆管癌1例、平滑筋肉腫1例。また、JCOG術後合併症規準(Clavien-Dindo分類)については、CDⅡ以下が18例、CDⅢa以上が6例あった。サルコペニアの評価については、サルコペニア8例、プレサルコペニア3例、サルコペニア肥満0例、健常13例であった。

<術後1ヵ月での体組成の変化>

体重5.7%減少、BMI5.7%減少しており統計学的にも有意差($P<0.05$)を認めた。

骨格筋量の低下、体幹筋量の低下、四肢骨格筋量の低下、上肢骨格筋量低下、タンパク質量の低下が認められ、統計学的にも有意差($P<0.05$)を認めた。下肢骨格筋量も減少していたが統計学的な有意差は認めなかった。

体組成は、脂肪量、骨格筋量ともに減少はしているが、骨格筋量が2.9%減少に対して、脂肪量が15.8%とより大きく減少していることが分かった。

骨格筋量は、体幹筋量と四肢骨格筋量ともに低下しているが四肢骨格筋量4.0%減少>体幹筋量3.3%減少であった。四肢骨格筋のうち上肢筋量、下肢筋量ともに減少はしているが上肢筋量4.2%減少>下肢筋量4.0%減少であった。

<術後1ヵ月での身体機能の変化>

SPPB、歩行速度、握力、膝伸展筋力、股関節外転筋力が低下し、統計学的に有意差を認め

た。しかし、6分間歩行距離、TUG (Timed Up and Go test)、片脚立ち時間に有意差を認めなかった。

握力 8.1%減少、膝伸展筋力 15.9%減少、股関節外転筋力 15.7%低下であり上肢筋力の低下より下肢筋力が大きく低下していた。

SPPB8.9%減少、歩行速度 10.8%減少、TUG5.6%増加(悪化)、6分間歩行距離 3.2%減少、片脚立ち時間 37.5%減少していた。バランス能力が大きく低下していた。

身体機能評価を、①筋力：上肢筋力指標；握力，下肢筋力指標；膝伸展筋力，股関節外転筋力、②静的バランス能力：片脚立ち時間、③運動耐容能：6分間歩行距離、④動的バランス能力：TUG、⑤総合指標：SPPB と 5 つに分けた。

それぞれを、統計学的有意差のあるなしで評価し、①筋力は有意差をもって低下、②静的バランス能力は有意差なし、③運動耐容能は有意差なし、④動的バランス能力は有意差なし

⑤総合指標は有意差ありであった。

バランス能力や運動耐容能は、維持できているが筋力は低下し、総合判断としては、有意差をもって身体機能が低下していると判断した。今回、検査内容が重複しあう複数あるリハビリ検査項目を 5 つの指標に分類することで消化器癌手術後の身体機能検査が何の目的をもって評価しているかが分かりやすくてよかった。術後の患者の活動量や行動範囲と、どのリハビリ検査項目が鋭敏に関連していくかを術後 3 か月、6 か月、12 か月のデータを蓄積していき検討していき少数の検査項目だけでも十分な評価ができるのか検討していきたい。また、術後 1 ヶ月以降の栄養摂取状況やリハビリが患者の回復に与える影響は大きいことが十分予測されどのような、栄養摂取、リハビリが必要か検討していきたい。

<血液検査>

血液検査は、簡便にできるが統計学的有意差を認めたのは、アルブミンであった。COUNUT スコアは有意差は認めなかった。

術前、術後の患者さんの栄養、身体機能評価ツールには、血液検査だけでなく、in body で体組成評価やリハビリ療法士による身体機能評価は、より詳細な情報が得られ、高齢者の退院後の治療方針に多いに役立つことが推測された。

そして、今回の術前、術後 1 ヶ月の検討で、術後の早期回復にむけて術後 1 ヶ月以降の栄養やリハビリの関りが重要であることが示唆され今後どのような取り組みが必要か検討していきたい。

<周術期感染症>

倫理委員会承認後に登録された、研究の対象患者は、平成 31 年 2 月 28 日までで 31 例であった。集計がこの時点となっているのは、人工物埋入のない外科手術における SSI の診断は、術後 30 日

以後に行うことになっているためである。登録された 31 例に実施された手術は、結腸手術 13 例、胃手術 10 例、直腸手術 3 例、肝胆膵手術 3 例、食道手術 2 例であった。開腹手術は 22 例で、腹腔鏡下手術が 9 例であった。患者の年齢は 60 から 88 歳で、平均年齢は 77.3 歳 (SD 5.4 歳、中央値 78 歳) であった。性別は、男性 17 例、女性 14 例であった。術前から認知症を有した症例は、8 例であった。米国麻酔学会の ASA-PS は、3 が 2 例、2 が 27 例、1 が 1 例、記載のないものが 1 例であった。

今回の結果を見ると、当センターでの手術患者では、約 1/3 の症例で、術後に何らかの感染性合併症を生じていた。SSI は、全体の約 1/4 に発生していたが、これは手術全体で見れば、全国平均と変わらないものである。遠隔感染の 22.6% についても、過去の報告の範囲と考えられる。術後在院日数を見ると、術式の差はあるが、術後感染性合併症を生じた群では 2 倍以上に延長しており、感染性合併症の発症が、患者の苦痛を惹起するとともに、医療資源の浪費を招いていることが改めて確認された。

今後、各術式の症例数の集積を行うとともに、各種サルコペニアを含む術前身体状況と、周術期感染症の関係を調査していく。術前のこうした身体状況と周術期感染症の因果関係が明らかになれば、術前サルコペニア評価をすることにより、周術期感染症高リスク患者の予測に役立つ可能性があり、さらに、サルコペニアの種類によって、栄養介入やリハビリテーションの介入が周術期感染症の予防に寄与する可能性について検証可能となるかもしれない。今後の研究進捗によって、手術患者に合併症の少ない手術を提供できる可能性があると考えられた。

主任研究者 川端康次 国立長寿医療研究センター 周術期診療部
分担研究者 北川 雄一 国立長寿医療研究センター 医療安全推進部
伊藤 直樹 国立長寿医療研究センター リハビリテーション科部
石河 貴大 国立長寿医療研究センター 管理栄養士

A. 研究目的

消化器癌手術を高齢者に施行する際に、慣習的な術前評価として心機能、肺機能、採血データでの栄養評価などが行われている。また、高齢ということで外科医の主観的な印象で、リンパ節郭清を控えたりして手術侵襲の手加減をしてきている。一般的に、高齢者は身体予備能力の低下、基礎疾患を持つ人が多くなるが、年齢だけでは、耐術可能かどうか、また術後の経過、退院後 1 か月、3 か月、6 か月、1 年と順調に改善していくかどうかを判断するのは困難である。術前評価の方法として E-PASS スコアリングシステムなどもあるが、筋肉量低下、筋力、身体能力に着目したサルコペニア、プレサルコペニア、サルコペニア肥満を術前評価して、周術期合併症の発生率や術後中長期的な栄養状態、身体機能評価予測に有効かどうかの検討はまだ十分にされていない。近年、消化器外科手術前のサルコペニア評価の有用性、サルコペニアに対する術前栄養介入リハビリ介入の有用性を指摘する報告がされてきている。しかし、サルコペニアの定義が

筋肉量低下でのみサルコペニアと診断しての報告が多く、筋肉量低下に加えて筋力や身体能力もあわせてサルコペニアと診断しての報告はまだ十分ではない。本研究では、筋肉量のみでなく、筋力、身体能力を加味した評価方法の有用性を検討する。さらに、消化器外科手術患者をサルコペニア、プレサルコペニア、サルコペニア肥満、正常と術前に分類をして、術中合併症、術後合併症、術後腸管機能回復時間（排ガス、食事開始時期）、嚥下機能さらには術後 1, 3, 6, 12 か月のサルコペニア評価（歩行速度、握力、体組成）、栄養状態についての術後経過を評価する。これによりサルコペニアの各ステージにより、術直後だけでなく中長期的な経過がどう違うのかを明らかにしていくことを目的とする研究である。違いが分かれば、術前サルコペニア評価をすることは術後経過の予測に役立つ可能性があり、心電図、肺機能検査といった慣習的に施行されている術前評価に加えて評価する意義がある。

B. 研究方法

（1）全体計画

2年間で大腸直腸手術は80例、胃手術は40例を目標にしたい。大腸、直腸、胃の疾患に含まれない消化器癌外科手術疾患は少数と推測されるが、本研究の対象にして集積していきたい。

小林真一郎：消化器手術術前評価、手術および周術期評価、術後外来評価

北川雄一：周術期感染症の評価

伊藤直樹：術前、術後、退院後外来でのリハビリ機能評価 術前サルコペニア評価

志水正明、石河貴大：術前、術後、退院後外来での栄養評価

（2）年度別計画

倫理・利益相反委員会承認後 ～ 平成31年9月30日：大腸直腸手術は年40例、胃手術は年20例を目標に集積

平成31年9月30日 ～ 平成32年9月30日：大腸直腸手術は年40例、胃手術は年20例を目標に集積終了

（倫理面への配慮）

I. 研究などの対象とする個人の人権擁護

本研究は「ヘルシンキ宣言」及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に示される倫理規範に則り計画され、国立研究開発法人国立長寿医療研究センターの倫理・利益相反委員会の承認のもとに行う。

1)研究のための検査はインフォームドコンセントのもとに、本研究に同意した者のみに行われる。

2)消化器癌手術前、術後経過観察期間（多くは術後5年）に、病理検査、腫瘍マーカー検査や、CT検査、保険適用内の血液検査は、通常の臨床評価を超えるものではない。結

果は電子カルテシステム内に管理を行い、個人情報を守秘する。検査は病状に悪影響を与えないと考えられる条件下で行う。血液サンプルの採取は、保険提供内血液検査項目と同時に行い、研究目的単独の血液採取は行わない。またリハビリ療法士による身体機能計測、栄養管理士による栄養評価も通常の保険診療内で施行し臨床評価を超えるものではない。身体機能検査測定結果、栄養評価結果は、電子カルテシステム内に管理を行い、個人情報を守秘する。

3)2)について、臨床情報と対照が不可欠であるため、匿名化し対応表は、研究補助員が管理する。

4)データ解析は、匿名化の上実施を行う。

5)本研究に参加しなくても、当センターで引き続き、現在問題となっている疾患に対する診断、治療を受けることができることを、十分に説明する。

6) 研究参加後の同意撤回は任意であり、撤回にかかる不利益が生じることはない。

II. 研究等の対象となる者の理解と同意

1)被験者となる判断は完全に患者の自由意志に基づいて行われ、拒否することによって本人がいかなる不利益も被らないこと、また、一度同意した後の同意撤回は任意であることを、あらかじめ明らかにする。

2)検査、研究の目的を明らかにし、検査担当者より、事前に被験者の理解のレベルに合わせ、平易な言葉で十分な説明を行い、文書による同意を得る。

3)得られた結果については、一般検査については必ず被験者に分かりやすく説明する。

4)本研究に参加しなくても、当センターで引き続き、現在問題となっている疾患に対する診断、治療を受けることができることを、十分に説明する。

5)説明文書の改訂があった場合、再同意をとる。

C. 研究結果

2018年8月13日に倫理委員会の承認がおり研究開始となった。2019年5月現在で登録者46名のうち、研究対象外を除いた40名について結果報告をする。40人の平均年齢は76.0歳、男性23例、女性17例。疾患は、大腸癌20例（盲腸癌1例、上行結腸癌8例、横行結腸癌2例、S状結腸癌4例、直腸癌5例）、胃癌12例、食道癌2例、膵臓癌1例、肝内胆管癌1例、転移性肝腫瘍1例、平滑筋肉腫1例、肝細胞癌1例、十二指腸癌1例であった。今回は、消化器悪性疾患における術前、術後1か月でのBIA法による体組成評価と身体機能評価につき術前、術後1か月でのデータが揃っている24人につき検討した。

24人の平均年齢は75.6歳（60-88）、男性11例、女性13例。疾患は、大腸癌13例（盲腸癌1例、上行結腸癌3例、横行結腸癌2例、S状結腸癌3例、直腸癌4例）、胃癌6例、食道癌2例、膵臓癌1例、肝内胆管癌1例、平滑筋肉腫1例。また、JCOG術後合併症規準（Clavien-Dindo分類）については、CDⅡ以下が18例、CDⅢa以上が6例あった。サル

コペニアの評価については、サルコペニア 8 例、プレサルコペニア 3 例、サルコペニア肥満 0 例、健常 13 例であった。

術前と術後 1 ヶ月のデータ推移を、以下に示す。

アルブミン (術前 3.8 術後 3.4)、体重 (術前 55.5 kg 術後 52.3 kg)、BMI (術前 22.3 術後 21.1)、脂肪量 (術前 15.6 術後 13.2)、体脂肪率 (術前 27.4 術後 24.5)、タンパク質量 (術前 7.7 術後 7.5)、骨格筋量 (術前 21.2 術後 20.6)、上肢骨格筋量 (術前 4.0 術後 3.8)、体幹筋量 (術前 17.7 術後 17.1)、BCM (術前 25.4 術後 24.8)、SMI (術前 6.3 術後 6.1)、脂肪量指数 (術前 6.3 術後 5.3)、SPPB (術前 10.8 術後 9.8)、歩行速度 (術前 1.2 術後 1.0)、握力 (術前 23.5 術後 21.6)、膝伸展筋力 (術前 22.1 術後 18.5)、股関節外転筋力 (術前 12.8 術後 10.8) が術後低下し有意差 ($p < 0.05$) を認めたが除脂肪量、下肢骨格筋量、四肢骨格筋量、6 分間歩行距離、TUG に有意差は認めなかった。

握力 8.1%減少、膝伸展筋力 15.9%減少、股関節外転筋力 15.7%低下であり上肢筋力の低下より下肢筋力が大きく低下していた。

SPPB 8.9%減少、歩行速度 10.8%減少、TUG 5.6%増加 (悪化)、6 分間歩行距離 3.2%減少、片脚立ち時間 37.5%減少していた。

< 周術期感染症 >

① SSI を含む術後感染症全体の評価

本研究登録症例のうち、評価時点までに必要なデータのそろった 47 例の高齢手術患者を検討した。平均年齢は 77.0 歳で、25 人の男性と 22 人の女性が含まれた。サルコペニア評価では、サルコペニアのない症例が 15 例、サルコペニアのある症例は 32 例であった。12 例は術後に何らかの感染性合併症を発症した。感染性合併症の種類は、(重複を含む)手術部位感染 11 例、縫合不全 5 例、肺炎 5 例、肺炎 4 例、敗血症 2 例、尿路感染 2 例であった。感染性合併症は、非サルコペニア群で 4 例、サルコペニア群で 8 例に発生していた ($P = 0.903$)。術後の平均入院日数は全体で 30.2 日、術後感染性合併症のある群では 20.8 日、術後感染性合併症のない群では 61.9 日であった。

② SSI を除く遠隔部位感染症例の評価

本研究登録症例のうち、評価時点までに必要なデータのそろった 51 例について検討した。この期間には、SSI 単独症例 8 例を認め、これを除外した。平均年齢は 78.1 歳で、23 人の男性と 20 人の女性が含まれた。術後遠隔部位感染症を認めた症例 5 例と術後遠隔部位感染症を生じなかった 38 例とを比較した。遠隔部位感染症のうち 1 例は SSI を併存していた。サルコペニア評価は、遠隔部位感染症を生じた症例では、サルコペニア群 3 例、非サルコペニア群 2 例であった。術後感染症を生じなかった症例では、サルコペニア群 31 例、非サルコペニア 7 例であった ($P = 0.265$)。術後平均在院日数は、遠隔部位感染症を生じた群では 64.2 日、術後感染性合併症を生じなかった群では 22.3 日であった。

D. 考察と結論

<術後1ヵ月での体組成の変化>

体重 5.7%減少、BMI5.7%減少しており統計学的にも有意差 ($P<0.05$) を認めた。

骨格筋量の低下、体幹筋量の低下、四肢骨格筋量の低下、上肢骨格筋量低下、タンパク質量の低下が認められ、統計学的にも有意差 ($P<0.05$) を認めた。下肢骨格筋量も減少していたが統計学的な有意差は認めなかった。

体組成は、脂肪量、骨格筋量ともに減少はしているが、骨格筋量が 2.9%減少に対して、脂肪量が 15.8%とより大きく減少していることが分かった。

骨格筋量は、体幹筋量と四肢骨格筋量ともに低下しているが四肢骨格筋量 4.0%減少>体幹筋量 3.3%減少であった。四肢骨格筋のうち上肢筋量、下肢筋量ともに減少はしているが上肢筋量 4.2%減少>下肢筋量 4.0%減少であった。

<術後1ヵ月での身体機能の変化>

SPPB、歩行速度、握力、膝伸展筋力、股関節外転筋力が低下し、統計学的に有意差を認めた。しかし、6分間歩行距離、TUG (Timed Up and Go test)、片脚立ち時間に有意差を認めなかった。

握力 8.1%減少、膝伸展筋力 15.9%減少、股関節外転筋力 15.7%低下であり上肢筋力の低下より下肢筋力が大きく低下していた。

SPPB8.9%減少、歩行速度 10.8%減少、TUG5.6%増加(悪化)、6分間歩行距離 3.2%減少、片脚立ち時間 37.5%減少していた。バランス能力が大きく低下していた。

身体機能評価を、①筋力：上肢筋力指標；握力，下肢筋力指標；膝伸展筋力，股関節外転筋力、②静的バランス能力：片脚立ち時間、③運動耐容能：6分間歩行距離、④動的バランス能力：TUG、⑤総合指標：SPPB と 5つに分けた。

それぞれを、統計学的有意差のあるなしで評価し、①筋力は有意差をもって低下、②静的バランス能力は有意差なし、③運動耐容能は有意差なし、④動的バランス能力は有意差なし

⑤総合指標は有意差ありであった。

バランス能力や運動耐容能は、維持できているが筋力は低下し、総合判断としては、有意差をもって身体機能が低下していると判断した。今回、検査内容が重複しあう複数あるリハビリ検査項目を 5つの指標に分類することで消化器癌手術後の身体機能検査が何の目的をもって評価しているかが分かりやすくなった。術後の患者の活動量や行動範囲と、どのリハビリ検査項目が鋭敏に関連していくかを術後3か月、6か月、12か月のデータを蓄積していき検討していき少数の検査項目だけでも十分な評価ができるのか検討していきたい。また、術後1ヵ月以降の栄養摂取状況やリハビリが患者の回復に与える影響は大きいことが十分予測されどのような、栄養摂取、リハビリが必要か検討していきたい。

<血液検査>

血液検査は、簡便にできるが統計学的有意差を認めたのは、アルブミンであった。COUNUTスコアに、有意差は認めなかった。

術前、術後の患者さんの栄養、身体機能評価ツールには、血液検査だけでなく、in bodyでの体組成評価やリハビリ療法士による身体機能評価は、より詳細な情報が得られ、高齢者の退院後の治療方針に多いに役立つことが推測された。

そして、今回の術前、術後1ヵ月の検討で、術後の早期回復にむけて術後1ヵ月以降の栄養やリハビリの関りが重要であることが示唆され今後どのような取り組みが必要か検討していきたい。

<周術期感染症>

この研究結果では、術前サルコペニアの有無と術後感染性合併症の発生には関係性を認めなかった。また、術後遠隔部位感染症に限ってみても、同様に関係性を認めなかった。術前サルコペニアを有する症例で、SSIおよび遠隔部位の感染性合併症の発生に差がなかったことから、サルコペニア症例に対する特別な感染防御策や付加的な処置を実施する必要がないことが示された。

一方、術後感染性合併症のある群の術後入院期間はほぼ3倍になっていた。これは、術後遠隔部位感染症に限っても、同様の結果であった。こうしたことから、術後感染性合併症の発生を予防することが、在院期間の短縮のために重要で、ひいては医療資源の節約に資することが示された。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 第74回日本消化器外科学会総会 2019年7月17日発表予定

セッション名：デジタルポスター273：代謝・栄養：その他

演題名：消化器悪性疾患における術前、術後1か月でのBIA法による体組成評価の臨床的意義

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし