

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（20-34）

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

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の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。中間報告の結果では正常群とサルコペニア群の比較において、予想に反してサルコペニア群が運動機能、栄養状態の回復が良好であった。これは正常群において手術侵襲がより大きかった可能性とサルコペニア群においては癌を切除することによりQOLが改善した可能性があったことを想定した。肝胆膵手術と消化管手術などの術式別による比較と早期癌と進行癌などの進行度による比較することを検討している。（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結果を基盤に引き続き行う研究である。）

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。

川端康次：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

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、胃手除は年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、胃手除は年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。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、統計学的にも有意差を認めた。

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スコアは有意差は認めなかった。術前、術後の患者の栄養、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。

#### <周術期感染症の評価>

これまでに登録された患者は、115例であるが、これまでに解析可能なデータのそろった症例は合計51例であった。51例に実施された手術は、結腸手術20例、胃手術13例、肝胆膵手術9例、直腸手術7例、食道手術2例であった。開腹手術は35例で、腹腔鏡下手術が16例であった。患者の年齢は66から93歳で、平均年齢は77.7歳(SD5.6歳、中央値77歳)であった。性別は、男性28例、女性23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3例、2が45例、1が1例、記載のないものが2例であった。術前感染症を見ると、1例(3.2%)で気管支感染を発症していた。この患者は手術が2週間延期された。この患者では、術後の感染性合併症を発症しなかった。患者全体での予防的抗菌薬の投与期間は1から6日で、平均±SDは1.9±0.8日、中央値2日であった。術直後の37度以上の発熱期間は、0から10日で、平均2.9±2.3日、中央値2日であった。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。

<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>

患者特性およびサルコペニアの有症割合にての対象者の平均年齢は、 $76.3 \pm 7.3$  歳であり、疾患の内訳は胃癌 6 例、大腸癌 16 例、その他 6 例であった。対象者 28 名のうち、サルコペニアおよび重症サルコペニアに該当したものは 8 名であった。

運動機能の推移にて各運動機能評価において、非合併群で術後 1 ヶ月時点での運動機能が低下する傾向にあった。術後 1 ヶ月時点で運動機能が低下するものの、術後 3 ヶ月時点では術前までの機能に回復していた。

消化器悪性腫瘍患者は、術後の一時的な絶食や手術侵襲による消費エネルギーの亢進により、体重や骨格筋、脂肪量などの減少が生じる。また、術後疼痛の影響や入院という生活環境の変化により活動量が低下することから、研究開始前は術後一時的に身体機能が低下し、退院後に徐々に身体機能が回復もしくは低下した状態で推移するのではないかと予測していた。解析の結果、非合併群で術後 1 ヶ月にやや身体機能が低下するものの、両群ともに術後 12 ヶ月まで身体機能が維持・回復していた。これは、術後早期からリハ介入および退院後の定期的な運動指導による効果であると考えた。

しかし、非合併群において術後 1 ヶ月時点で運動機能が低下していたことから、入院中のリハ介入や療養生活の工夫が必要かもしれない。通常のリハ介入に加えて、早期離床の促進や活動を向上させる取り組みや栄養療法の強化といった介入が必要かもしれない。今後、このような介入の有効性についても検討する必要がある。また、合併群では、膝伸展筋力が術前から術後 12 ヶ月まで年代平均を下回っていた。下肢筋力の低下は転倒発生の最大のリスク因子であることが報告されており、合併群においては入院中から下肢筋力の改善および転倒予防のための介入方法を検討する必要があると考えた。

<術前、術後、退院後外来での栄養評価>

2021 年 3 月 31 日現在で、登録者は 131 名。今回は術前、術後 1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月でのデータ欠損がない 75 例を対象とした。75 例の平均年齢は  $76.5 \pm 5.4$  (65-89)、男性 45 例 (60.0%)、女性 30 例 (40.0%) であった。疾患は、胃癌 18 例、横行結腸癌 3 例、上行結腸癌 5 例、下行結腸癌 2 例、肝臓癌 2 例、十二指腸癌 1 例、十二指腸乳頭癌 1 例、食道癌 2 例、膵臓癌 1 例、膵臓癌 1 例、膵尾部腫瘍 1 例、大腸癌 12 例、直腸癌 10 例、胆管癌 4 例、腹部腫瘍 1 例、盲腸癌 3 例、S 状結腸癌 9 例であった。

栄養評価については、術前のMNA-SFスコア平均値は9.3±2.7点であり12～14点の栄養状態良好20例(26.7%)、8～11点の低栄養のおそれあり33例(44.0%)、7点未満の低栄養22例(29.3%)であった。体成分分析については、体重変化率は術前と比較して栄養状態良好は術後1ヶ月で7%減少、術後3ヶ月で7%減少、6ヶ月で5%減少、低栄養のおそれありは術後1ヶ月で7%減少、術後3ヶ月で7%減少、術後6ヶ月で6%減少、低栄養は術後1ヶ月で4%減少、術後3ヶ月で2%減少、術後6ヶ月で増減なしであった。

徐脂肪量変化率は術前と比較して栄養状態良好は術後1ヶ月で5%減少、術後3ヶ月で3%減少、6ヶ月で2%減少、低栄養のおそれありは術後1ヶ月で2%増加、術後3ヶ月で2%増加、術後6ヶ月で3%増加、低栄養は術後1ヶ月で1%増加、術後3ヶ月で3%増加、術後6ヶ月で3%増加であった。体脂肪量変化率は術前と比較して栄養状態良好は術後1ヶ月で6%減少、術後3ヶ月で11%減少、6ヶ月で9%減少、低栄養のおそれありは術後1ヶ月で8%減少、術後3ヶ月で9%減少、術後6ヶ月で7%減少、低栄養は術後1ヶ月で14%減少、術後3ヶ月で12%減少、術後6ヶ月で8%減少であった。絶食日数(中央値(四分位範囲))については、栄養状態良好で5日(4日-6日)、低栄養のおそれありで6日(5日-7日)、低栄養で9日(6-17日)であった。術前の栄養評価で栄養状態不良が比較的多かった。術後は栄養状態不良で徐脂肪量が増加、体脂肪量が減少していた。低栄養と判定された者では絶食日数が長期化した。今回の結果では低栄養だけでなく、低栄養のおそれありでも術後の回復に影響を及ぼすことが考えられた。現在も症例を集積中であり、栄養評価別の術後経過について検討していきたい。

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 研究発表

##### 論文発表(主任研究者)

1. 小林 真一郎, 北川 雄一, 藤城 健, 川端 康次. 巨大な肝被膜下膿瘍を伴う無石急性胆嚢炎に対して経皮的ドレナージ後に腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行した1例. 外科. 2018; 80(7): 779-82.
2. 小林 真一郎, 北川 雄一, 藤城 健, 川端 康次, 長谷川正規. 管外発育型上行結腸平滑筋肉腫の1例. 2020; 53(10):808-816.

##### 論文発表(分担研究者)

1. The Efficacy of antimicrobial-coated sutures for preventing incisional surgical site infections in digestive surgery: a systematic review and meta-analysis. Uchino M, Mizuguchi T, Ohge H, Haji S, Shimizu J, Mohri Y, Yamashita C, Kitagawa Y, Suzuki K, Kobayashi M, Kobayashi M, Sakamoto F, Yoshida M, Mayumi T, Hirata K, Journal of Gastrointestinal Surgery,

- 22: 1832-1841, 2018
2. 発熱した高齢者から検出される多剤耐性菌への対応 北川 雄一、日本医事新：4932, 60, 2018
  3. 消化器外科 SSI 予防のための周術期管理ガイドライン 2018 書籍 (分担) 北川雄一 消化器外科 SSI 予防のための周術期管理ガイドライン 2018、2018
  4. Hiroki Ohge, Toshihiko Mayumi, Seiji Haji, Yuichi Kitagawa, et al & The Committee for Gastroenterological Surgical Site Infection Guidelines, the Japan Society for Surgical Infection. The Japan Society for Surgical Infection: guidelines for the prevention, detection, and management of gastroenterological surgical site infection, 2018. Surgery Today 51: 1–31. 2021

学会発表 (主任研究者)

1. 第 74 回日本消化器外科学会総会 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 2019/7/17 東京

学会発表 (分担研究者)

1. 高齢者を多く扱う医療機関におけるブドウ球菌の薬剤感受性 第 60 回日本老年医学会学術集会 (一般演題) 北川雄一 2018/6/16 京都
2. 消化器外科 SSI 予防のための周術期管理ガイドラインの概説 消毒 北川雄一 第 31 回日本外科感染症学会総会 (シンポジウム) 2018/11/28 大阪
3. スクラブ法 vs ラビング法 本当はどっち？ 北川雄一 日本環境感染学会総会・学術集会 (シンポジウム) 2019/2/22 神戸
- 1) 北川雄一：高齢消化器手術患者における遠隔部位感染症の検討 サルコペニア評価による比較 第 62 回日本老年医学会学術集会 東京 (オンライン) 2020/8/4-6
- 2) 北川雄一 川端康次 藤城健 金子博和 長谷川正規：頻回に人工肛門拡張術を施行した虚血性大腸炎の 1 例 第 74 回国立病院総合医学会 オンライン 2020/10/17-11/14
- 3) 北川雄一：救急外来における環境汚染状況の変化，第 48 回日本救急医学会総会・学術集会 岐阜+オンライン 2020/11/18-/20
- 4) 北川雄一：高齢者を多く扱う外科病棟環境の汚染状況調査，第 33 回日本外科感染症学会総会学術集会 東京 (オンライン) 2020/11/27-/28

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