

長寿医療研究開発費 2021年度 総括研究報告（総合報告）

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 消化器外科部長（役職名）

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（2018年～の前課題に引きつづき～2020年）。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する（2020年～2021年3月）。加え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を遂行する（2021年～2022年3月）。

主任研究者

川端康次 国立長寿医療研究センター 消化器外科部 (部長)

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 (感染管理室長)

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 (副理学療法士長)

石河 貴大 国立長寿医療研究センター 栄養管理部 (管理栄養士)

研究期間 2020年4月1日～2022年3月31日

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。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。

2020年度までに登録された患者のうち、2021年4月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90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。術前から認知機能低下を有した症例は、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。

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。

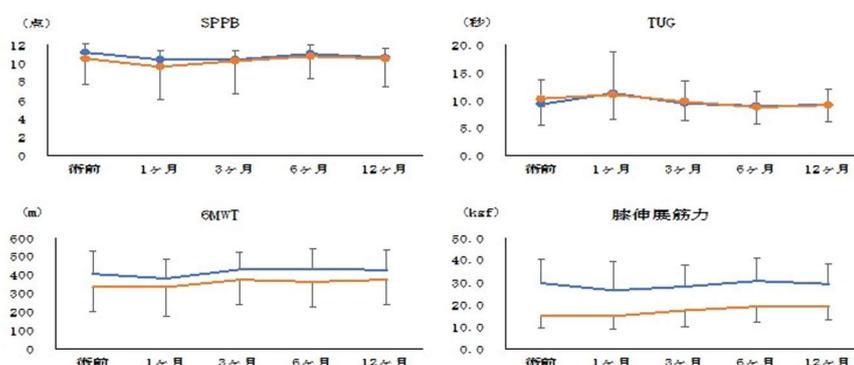
24人の平均年齢は75.6歳(60-88)、男性11例、女性13例。疾患は、大腸癌13例（盲腸癌1例、上行結腸癌3例、横行結腸癌2例、S状結腸癌3例、直腸癌4例）、胃癌6例、食道癌2例、膵臓癌1例、肝内胆管癌1例、平滑筋肉腫1例。また、JCOG術後合併症規準(Clavien-Dindo分類)については、CDⅡ以下が18例、CDⅢa以上が6例あった。サルコペニアの評価については、サルコペニア8例、プレサルコペニア3例、サルコペニア肥満0例、健常13例であった。

患者特性およびサルコペニアの有症割合にて対象者の平均年齢は、 76.3 ± 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 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 名である。

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。（各群における運動機能の推移を図 1 に示す。）

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る。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。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。

図1. 運動機能の推移(青:非合併群、オレンジ:合併群)



<術後 1 ヶ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。

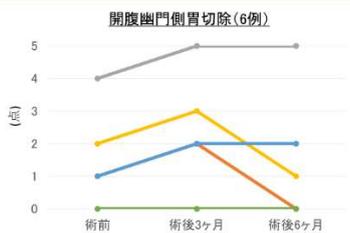
4.結果 体重変化率(術前比)



4.結果 筋肉量変化率(術前比)



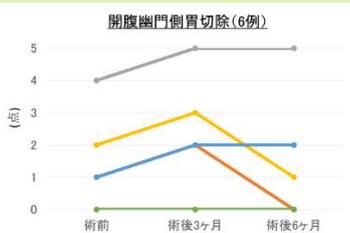
4.結果 基本チェックリスト(運動器機能)



4.結果 基本チェックリスト(運動器機能)



4.結果 基本チェックリスト(運動器機能)



4.結果 基本チェックリスト(運動器機能)



<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。

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。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であった。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た。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。

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た。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、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いう結果となった。

<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スコアの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。結果、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わかる。今後は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。血液検査の結果の観点からも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という結果となった。

<周術期感染症の評価>

術後感染症を見ると、13人(25.5%)の患者が何らかの感染性合併症を発症していた。SSIは9例(17.6%)に認め、遠隔感染症は5例(9.8%)に認めたが、これは重複を含んでいるためである。遠隔部位感染性合併症の詳細を見ると、肺炎3例、尿路感染症2例、中耳炎1例であった(重複含む)。術後平均在院日数は、全体では33.0±24.3日、中央値21日であったが、術後感染性合併症を生じた群では、平均64.5±26.2日、中央値70日であったのに対し感染性

合併症を生じなかった群では、平均 22.3 ± 10.5 日、中央値 19 日であった。

2021 年度までに登録された患者のうち、2022 年末までに解析可能なデータのそろった症例は合計 93 例であった。93 例に実施された手術は、結腸手術 32 例、直腸手術 22 例、胃手術 22 例、肝胆膵手術 13 例、食道手術 3 例、その他手術 1 例であった。開腹手術は 65 例で、腹腔鏡下手術が 28 例であった。患者の年齢は 65 から 90 歳で、平均年齢は 76.9 歳 (SD5.7 歳、中央値 77 歳) であった。性別は、男性 56 例、女性 37 例であった。術前から認知機能低下を有した症例は 15 例であった。米国麻酔学会の ASA-PS は、3 が 3 例、2 が 87 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 (1.1%) 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 \pm SD は 1.8 ± 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。

術後感染症を見ると、24 人 (25.8%) の患者が何らかの感染性合併症を発症していた。SSI は 17 例 (18.3%) に認め、遠隔感染症は 11 例 (11.8%) に認めたが、これは重複を含んでいる。遠隔部位感染性合併症の詳細を見ると、肺炎 6 例、尿路感染症 5 例、敗血症 2 例、胆管炎 1 例、中耳炎 1 例であった (重複含む)。術後平均在院日数は、全体では 30.1 ± 18.7 日、中央値 21 日であったが、術後感染性合併症を生じた群では、平均 54.6 ± 19.3 日、中央値 57 日であったのに対し感染性合併症を生じなかった 69 例では、平均 21.5 ± 9.7 日、中央値 19 日であった。

術前サルコペニアの有無別に見ると、49 人 (52.7%) がサルコペニアなし、44 人がサルコペニアもしくは重症サルコペニアであった。サルコペニアなし症例のうち 10 例 (20.4%) が感染性合併症を生じていた一方、術前サルコペニア症例のうち 14 例 (31.8%) が感染性合併症を発症していた ($P=0.21$)。術後平均在院日数は、術前サルコペニアなし群では、平均 24.5 ± 17.8 日、中央値 18 日であったのに対し術前サルコペニア群では、平均 34.3 ± 20.8 日、中央値 25 日であった。

D. 考察と結論

※ 「D. 考察」、「E. 結論」としても差し支えないこと。

考察

胃がん術後では、術式に関わらず脂肪量低下とともに体重が持続的に減少したが、筋肉量低下は術後の比較的早期に限定される傾向がみられた。胃全摘では、術前時点で低体重であり食事が十分食べられていなかった可能性があり、術後摂取量が増加し体組成が改善されたと考えられた。筋肉量回復により運動器機能が改善されることを期待したが、変化はみられなかった。

感染症の観点から当センターでの手術患者では、約 1/4 の症例で、術後に何らかの感染性

合併症を生じていた。縫合不全を含む SSI は、全体の約 18%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。遠隔感染のやう 11%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。

結論

術前の栄養評価で栄養状態不良の症例が多かった。低栄養では、術前の早期栄養管理が重要である。体組成変化、運動器機能変化は個人差が大きい今後、積極的な栄養介入による改善効果を検討する必要がある。又、今後、サルコペニアや基本チェックリストを含む術前身体状況と、周術期感染症の関係をより詳細に調査していく必要がある。

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、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、術前栄養介入やリハビリテーション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、在院日数の短い手術を提供できる可能性があると考えられた。

※複数年度の研究期間全体について記載すること。

E. 健康危険情報

なし。

※該当がある場合には年度別に記載すること。(班のすべての健康危険情報について記載すること。該当がない場合には年度区分をしないで「なし」と記載すること。

F. 研究発表

1. 論文発表

2018年度

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.

2020年度

1) 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.

2021年度

1) 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
- 2) Koki Kawamura, Masaki Kamiya, Shota Suzumura, Kenichiro Maki, Ikue Ueda, Naoki Itoh, Aiko Osawa, Shinichiro Maeshima, Hidenori Arai, Izumi Kondo. Impact of the coronavirus disease 2019 outbreak on activity and exercise levels among older patients. The journal of nutrition, health & aging, 25(7): 921-925, 2021.
 - 3) 高齢胃がん患者における術前術後の体組成・運動機能変化について 全国国立病院管理栄養士協議会・国立病院栄養研究学会 オンライン あしなみ No.556 学術ページ 2021.12.15
 - 5) 北川雄一、川端康二、藤城 健、金子博和、鈴木優美、小林真一郎：高齢者消化器外科手術におけるサルコペニアと周術期感染症、日本外科感染症学会雑誌 18(2), 322-327, 2022

※発表誌名、巻号・頁・発行年等も記載すること。

※年度別に記載すること。

2. 学会発表

2020年度

- 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

2021年度

- 1) Naoko Suzuki, Yuichi Kitagawa : Investigating the actual situations of TB infections and control among the elderly in nursing facilities in Japan, The 18th Asia- Pacific Congress of Clinical Microbiology and Infection, 11 November 2021. (Singapore)
- 2) 橋爪美春、大藪実和、橋本駿、相本啓太、伊藤直樹、近藤和泉；当院の高齢がん患者に対するリハビリテーションの取り組み；第9回日本がんリハビリテーション研究会

※年度別に記載すること。

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