

長寿医療研究開発費 2021年度 総括研究報告

高齢血液悪性腫瘍患者に対するがんリハビリテーションの効果（有効性に向けての探索的研究） （20－50）

主任研究者 鴨下 園子 国立長寿医療研究センター 血液内科 医師

研究要旨

本邦では高齢化に伴い75歳以上の後期高齢がん患者が今後さらに増大していくことが予想される。一方で分子標的薬の進歩により治療対象となる高齢がん患者は増加することから、今後75歳以上の化学療法件数は増加の一途をたどるものと予想される。2010年よりがんリハビリテーション料が新設され、2013年にがんリハビリテーション診察ガイドラインで造血幹細胞移植を行う予定または行った造血器腫瘍患者に対しリハビリテーションが推奨された。しかし高齢造血器腫瘍患者に対するがんリハビリテーションの有効性については報告がない。

がんリハビリテーションの算定には医師を含むリハビリチーム編成とがんリハビリテーション講習会受講が必須なため、当センターでは高齢造血器腫瘍患者に対しリハビリテーションの処方が困難であった。令和元年10月に鴨下・作業療法士・理学療法士14名が受講を修了し、より多くの患者に対しがんリハビリテーションの実施が可能となった。令和3年度からの長寿医療研究開発費では、高齢造血器腫瘍患者に対するがんリハビリテーションの有効性について検討を行う。

主任研究者 鴨下 園子 国立長寿医療研究センター 血液内科部 医員
分担研究者 大沢 愛子 国立長寿医療研究センター リハビリテーション科部 医長
勝見 章 国立長寿医療研究センター 血液内科部 部長

A. 研究目的

悪性リンパ腫などの高齢造血器腫瘍患者に対する化学療法時に対するリハビリテーションの有効性については報告がない。高齢患者では化学療法による安静による廃用により治療強度の減弱または中止を必要とし、結果として化学療法による効果が限定的になる症例も少なくない。リハビリテーションを化学療法時に施行することで廃用の予防が可能と考えられる。高齢造血器腫瘍患者に対するリハビリテーションの効果について後方視的に検討を行う。

B. 研究方法

本研究では、化学療法を実施した高齢造血器腫瘍患者におけるがんリハビリテーションの影響を探ることを目的とする。国立長寿医療研究センターでは、通常の造血器悪性疾患に対し入院で化学療法を導入する際にがんリハビリテーションを実施し、临床上必要な心身機能の評価や環境調査を患者に行っている（評価内容の詳細は下記“評価項目”に記載）。また、リハ治療を行う療法士はリハビリテーション実施前に認知機能や筋力評価などをリハ診療の中で行なっている。今回、これらの診療情報を今後の診療に活かすために、まず、①通常診療の中で行っている患者評価の結果を診療録より抽出し、データの整

理を行う。次に、化学療法導入時にがんリハビリテーションが実施されていない時期(2018 年以前)と、リハビリテーション実施時期 2020 年 4 月以降の 2 つの期間における評価の内容の変化を分析し、②入院時がんリハ実施前患者とがんリハ実施患者とで筋力評価などを行う。最後に、②で行った結果から、③がんリハ実施が患者の ADL、QOL とどのような関わりがあるのかを分析し、総括する。

・年次計画

＜初年度＞

今回取り扱う診療データは、臨床上必要な聞き取りならびに、通常診療で行なっている評価項目であり、本研究のために、新たな介入や特別な介入は実施しない。このため、倫理・利益相反委員会承認後、上記、①②③の順で、データの整理と解析を実施する。②では、がんリハの実施の有無による結果の違いがあるかについても比較を行う。

＜次年度＞

報告書ならびに、学会・論文発表を行う。

対象

2017 年 4 月 1 日～2021 年 12 月 31 日までの間に当センターにて入院で化学療法を導入した 75 歳以上の高齢造血器腫瘍患者。

評価項目

がんリハにおいて患者に対し通常実施している評価項目は以下の通りである。本研究では、化学療法目的に入院期間で実施した評価項目の結果を電子カルテより後方視的に抽出する。

＜評価項目＞

握力、四肢骨格筋量、Performance Status、身長、体重、年齢、血算、生化学、骨塩量、体液量、CT または PET-CT、Mini-Mental State Examination または長谷川式認知症スケール、チャールソン依存疾患指数 EuroQol 5 Dimension、居住状況、簡易栄養状態評価表 (MNA)

＜評価ポイント＞

治療前、治療開始 6 か月後、治療開始 12 か月後

分析方法

①患者分析に関して

患者の各評価項目の記述統計量を算出する。

②がんリハ未実施とがんリハ実施の評価に関して

がんリハ未実施とがんリハ実施の比較には、対応のある t 検定、ならびに Wilcoxon 符号順位検定を行う。有意水準は 5%未満とする。

③評価結果の要因分析について

評価結果と患者背景との関連を Spearman の順位相関係数にて算出後、従属変数を各評価結果、独立変数を患者として、多変量解析を行う。有意水準は 5%未満とする。

(倫理面への配慮)

本研究は、新たに試料・情報を得ることはなく、既存情報のみを用いて実施する研究であるため、研究対象者から文書または口頭による個別同意は得ない。研究についての情報を研究対象者に公開(当センターホームページへ掲載)し、研究が実施されることについて、研究対象者が拒否できる機会を保障する。

対象者より情報の本研究への利用拒否の申し出があった場合、研究期間の途中であっても研究に使用する情報から該当情報を削除する。対象者は、情報の削除を依頼したことにより、不利益な取扱いを受けることはない。ただし、情報の削除を依頼した時点で、研究結果が学会や論文等で既に公開されている場合などには解析結果を削除できないことがある。

C. 研究結果

造血器悪性疾患の症例を収集し、入院時のがんリハビリテーションを実施した。2021年8月に倫理委員会にて承認を得た。2017年4月1日から2021年12月31日までに造血器腫瘍患者144例に対し入院で初回化学療法を開始した。75歳以上は85名であった（表1）。男性47例（50.6%）、女性32例（49.4%）で、疾患は急性リンパ性白血病（ALL）1例（1.2%）、急性骨髄性白血病（AML）3例（3.5%）、骨髄異形成症候群（MDS）5例（7.1%）、悪性リンパ腫（ML）58例（75.3%）、多発性骨髄腫（MM）11例（12.9%）であった（表1）。治療導入後1年時までに転院、または死亡は36例であった。治療開始前のMBIは性別によって有意差は認めなかったが、L2-4と頸部の骨密度、骨格筋指数（SMI）は女性が有意に低かった（表1）。4月30日時点で評価を終了した症例で検討を行った。リハビリ実施群と非実施群で、治療前、治療後6ヵ月時点、12ヵ月時点での骨密度、骨格筋肉量に差は認めなかった（表2、表3、表4）。治療経過中にリハビリテーションによる有害事象は認めなかった。

表1. 患者背景

Factor	Group		p
		85	
年齡, years		80 [75–97]	
性別, n (%)	Male	43 (50.6)	
	Female	42 (49.4)	
診斷, n(%)	ALL	1 (1.2)	
	AML	3 (3.5)	
	MDS	6 (7.1)	
	ML	64 (75.3)	
	MM	11 (12.9)	
BMI		22.0 [15.0, 31.0]	0.909
	Male	22.0 [15.0, 31.0]	
	Female	22.0 [16.0, 28.0]	
骨密度 L2–4		1.04 [0.63, 2.03]	<0.001
	Male	1.18 [0.67, 2.03]	

	Female	0.87 [0.63, 1.52]	
骨密度、頸部		0.72 [0.48, 1.16]	
	Male	0.80 [0.54, 1.16]	<0.001
	Female	0.65 [0.48, 0.91]	
SMI.kg.m2		6.03 [3.26, 9.09]	0.001
	Male	6.32 [3.46, 9.09]	
	Female	5.77 [3.26, 9.01]	

表 2、各評価ポイントでの骨密度と骨格筋量

		リハビリ		p.value
Factor		実施	非実施	
n		75	10	
骨密度、L2-4	治療開始前	1.04 [0.63, 2.03]	1.01 [0.65, 1.25]	0.226
	治療開始後 6 ヶ月	1.06 [0.58, 1.99]	0.94 [0.65, 1.12]	0.176
	治療開始後 1 年	1.07 [0.61, 2.00]	0.96 [0.61, 1.11]	0.105
骨密度、頸部	治療開始前	0.72 [0.48, 1.16]	0.68 [0.57, 0.82]	0.294
	治療開始後 6 ヶ月	0.70 [0.45, 1.16]	0.68 [0.56, 0.80]	0.313
	治療開始後 1 年	0.69 [0.47, 1.14]	0.66 [0.60, 0.77]	0.653
SMI、(.kg.m2)	治療開始前	6.03 [3.26, 9.09]	6.01 [4.63, 8.09]	0.665
	治療開始後 6 ヶ月	6.00 [3.90, 9.11]	6.13 [5.01, 6.98]	0.764
	治療開始後 1 年	6.20 [4.65, 8.92]	5.77 [4.29, 6.93]	0.275

表 3 各評価ポイントでの骨密度と骨格筋量、男性

		リハビリ		p.value
		実施	非実施	
男性		38	5	
骨密度、L2-4	治療開始前	1.25 [0.71, 2.03]	1.07 [0.67, 1.25]	0.198
	治療開始後 6 ヶ月	1.23 [0.64, 1.99]	1.05 [0.65, 1.12]	0.157
	治療開始後 1 年	1.24 [0.61, 2.00]	1.01 [0.61, 1.11]	0.123
骨密度、頸部	治療開始前	0.83 [0.54, 1.16]	0.76 [0.72, 0.82]	0.363
	治療開始後 6 ヶ月	0.82 [0.52, 1.16]	0.74 [0.72, 0.80]	0.157
	治療開始後 1 年	0.82 [0.52, 1.14]	0.70 [0.68, 0.77]	0.168
SMI、(.kg.m2)	治療開始前	6.31 [3.46, 9.09]	6.45 [5.32, 8.09]	0.677
	治療開始後 6 ヶ月	6.22 [3.90, 9.11]	6.34 [5.22, 6.98]	0.981
	治療開始後 1 年	6.70 [4.65, 8.92]	5.88 [4.29, 6.93]	0.239

表 4 各評価ポイントでの骨密度と骨格筋量、女性

		リハビリ		
		実施	非実施	
女性		37	5	p.value
骨密度、L2-4	治療開始前	0.87 [0.63, 1.52]	0.87 [0.65, 1.04]	0.683
	治療開始後 6 ヶ月	0.94 [0.58, 1.42]	0.90 [0.80, 0.97]	0.781
	治療開始後 1 年	1.01 [0.63, 1.46]	0.91 [0.82, 1.00]	0.417
骨密度、頸部	治療開始前	0.66 [0.48, 0.91]	0.60 [0.57, 0.64]	0.184
	治療開始後 6 ヶ月	0.62 [0.45, 0.83]	0.59 [0.56, 0.64]	0.616
	治療開始後 1 年	0.63 [0.47, 0.81]	0.63 [0.60, 0.65]	0.839
SMI、(.kg.m2)	治療開始前	5.77 [3.26, 9.01]	5.77 [4.63, 7.00]	0.822
	治療開始後 6 ヶ月	5.75 [4.49, 8.12]	6.06 [5.01, 6.41]	0.597
	治療開始後 1 年	6.06 [4.86, 8.11]	5.77 [5.53, 6.00]	0.546

D. 考察と結論

全ての症例が評価終了していないが、リハビリ実施群と非実施群では骨密度や骨格筋肉量に有意差を認めなかった。リハビリ実施群には入院期間中 9 割でリハビリを実施した症例と数日しかリハビリを実施していない症例など様々であり、リハビリ単位数や日数での検討が必要である。また化学療法開始時における PS や病期によりリハビリ開始の遅れがあり、廃用が進行してからリハビリを開始していることもあり、リハビリ開始と化学療法開始までの期間についても検討が必要と考えられる。

高齢化に伴い新規診断の造血器悪性腫瘍患者は増加傾向しているが、支持療法により高齢患者であっても積極的な化学療法が可能となった。リハビリテーション導入前は化学療法による嘔気・倦怠感より安静臥床を必要とし、廃用により筋力低下・持久力低下後にリハビリテーションを行っていたため、入院期間の長期化が問題であった。診療の一環としてがんリハビリテーションを希望される患者が多く、治療開始早期の導入が筋力維持には有効と考えられ、早期退院の症例も多く認められるようになってきた。評価終了症例のみでの検討であるが、今回は骨密度や骨格筋肉量に有意差を認めなかったが、全ての症例での評価を終了した時点で、PS、病期、化学療法の種類、ビスホスホネート薬、栄養なども含め、リハビリテーションが高齢者の ADL などに与える影響の検討を行う。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Phase I clinical trial of intra - bone marrow cotransplantation of mesenchymal stem cells in cord blood transplantation. Goto, T., Murata, M., Nishida, T., Terakura, S., Kamoshita, S., Ishikawa, Y., ... & Kiyoi, H. *Stem Cells Translational Medicine*, 10(4), 542-553 (2021)

2) Donor single nucleotide polymorphism in ACAT1 affects the incidence of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. Kamoshita, S., Murata, M., Koyama, D., Julamanee, J., Okuno, S., Takagi, E., ... & Kiyoi, H.. *International journal of hematology*, 111(1), 112-119. (2020)

2. 学会発表

1. 当施設における高齢者再生不良性貧血に対する免疫抑制療法、鴨下園子、勝見章、第 83 回日本血液学会学術集会、Web 開催、2021.9
2. 当センターにおける静脈血栓塞栓症発症の危険因子 勝見章、室谷健太、鴨下園子、伊藤美由紀、田村彰吾、松下正、小嶋哲 第 82 回日本血液学会学術集会、京都 2020.10
3. 高齢者における静脈血栓塞栓症発症の症例対照研究 勝見 章、室谷健太、鴨下園子、伊藤美由紀、田村彰吾、鈴木伸明、松下正、小嶋哲人 第 42 回日本血栓止血学会学術集会、大阪、2020.6.18.
4. 当センターにおける静脈血栓塞栓症の発症率推計.勝見章、伊藤美由紀、鴨下園子、池野世新、渡辺浩、室谷健太、松下正、小嶋哲人 第 41 回日本血栓止血学会、2019.6.22.

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

