

高齡消化器がん患者における術前骨格筋および身体活動指標と 術後合併症との関連

名古屋大学大学院 医学系研究科総合保健学専攻
予防・リハビリテーション科学 創生理学療法学講座
助教 立松 典篤

(共同研究者)

名古屋大学大学院 医学系研究科総合保健学専攻	教授	杉浦 英志
総合上飯田第一病院 リハビリテーション科	理学療法士	柳澤 卓也
総合上飯田第一病院 リハビリテーション科	理学療法士	堀内 滯子
総合上飯田第一病院 リハビリテーション科	理学療法士	右高 沙紀
総合上飯田第一外科	医師	板津 慶太

はじめに

手術の技術革新や周術期管理 (ERAS プロトコル) の進歩などにより、消化器がん領域における手術成績は向上しており、高齡がん患者へと手術適応が拡大されるようになってきている。その一方で、消化器がん領域においてはサルコペニア (骨格筋量の減少) の有症率が高く、これらの患者は手術成績や予後が不良となるリスクが高いと報告されている⁽¹⁾。とりわけ、高齡がん患者においては、加齢による一次性的サルコペニアに加えて、がん悪液質 (炎症や代謝異常) や身体活動量低下に伴う二次性的サルコペニアを合併することが多いとされている。また、高齡がん患者は糖尿病などの生活習慣病を併存していることも多く、これらは術後合併症のリスクをさらに増加させると報告されている⁽²⁾。術後合併症の発症は、術後在院日数の延長や身体機能・ADLの低下につながることから、高齡がん患者の術後合併症予防は寝たきり予防の観点からも重要となる。しかしながら、先行研究の多くは術前サルコペニアと術後合併症との関連を明らかにしているものの、術後合併症予防のための詳細なメカニズムに関しては不明な点が多く、有効な術前リハビリテーションプログラムの確立には至っていないのが現状である。

近年、がん患者の骨格筋量のみならず、その質 (筋内脂肪量など) を合わせて評価することが注目されてきている⁽³⁾。また、身体活動量に関しても、総活動量や中・高強度以上の活動量だけでなく、座位時間の長さが術後合併症に影響を及ぼす可能性も出てきている⁽⁴⁾。このように、術前の骨格筋と身体活動指標との関連および術後合併症に及ぼす影響を明らかにすることは、有効な術前リハビリテーションプログラムの確立への一助になると考えられる。

以上より、本研究では、高齡消化器がん患者の術前の骨格筋と身体活動指標との関連を探索し、それらが術後合併症に及ぼす影響を明らかにすることを目的とする。これらは、患者

の個別性に応じた術前介入プログラムの構築および効果が期待される集団の推測に有用であり、高齢がん患者への治療およびリハビリテーションの観点からも大変意義のあることと考える。

方 法

本研究の対象者は、総合上飯田第一病院消化器外科にて手術を予定している65歳以上の高齢消化器（大腸・胃）がん患者とした。除外基準として、歩行に介助が必要な患者、質問紙への正確な回答が難しいと考えられる認知機能低下を有する患者、術前Computed-tomography (CT)画像が欠損している患者は除外とした。

対象者の基本的情報および治療情報は電子カルテより収集し、身体機能として、握力、10m通常歩行速度、6分間歩行距離を測定した。骨格筋指標は、画像解析ソフト (SliceOmatic) にて術前に撮像した第3腰椎レベルのCT画像から骨格筋断面積を算出し、その値を身長²で除した値をSkeletal Muscle mass Index (SMI) として用いた。また骨格筋の質の指標として、同じ画像の骨格筋断面積のHounsfield Unit (HU) 値の平均値を算出し、Skeletal Muscle Radiodensity (SMR) として用いた。これらの指標からMartinらによるカットオフ値を参考に骨格筋量減少 (Sarcopenia) および骨格筋異所性脂肪化 (Myosteatosis) を有する患者の割合を算出した⁽⁵⁾。身体活動量は国際標準化身体活動質問表 (International Physical Activity Questionnaire Short-Version: IPAQ) を用いた、術前の平均的な1ヶ月の身体活動量について調査した。

統計学的分析は、Clavien-Dindo分類のGrade II以上の術後合併症を発症した群をpostoperative complications (PCs) 群とし、術後合併症発症の有無による各指標の群間比較を行った。さらに、術後合併症発症の有無をアウトカムとし、群間比較においてp値が0.05未満であった項目についてロジスティック回帰分析を行い、術後合併症発症の有無に独立して関連する要因を検討した。

結 果

本研究の最終解析対象者は117名（年齢中央値73歳、男性74名、女性43名）であり、大腸癌症例76名、胃癌症例41名であった。術後合併症発症例は46名であり、術後合併症発症群においてBMIは有意に高く、術前の座位時間は有意に長かった。また、手術時間も有意に長い結果であった。一方で、術前の骨格筋指標に関しては、群間で有意な差は認めなかった（図1）。ロジスティック回帰分析の結果、術前の座位時間（OR 1.12, 95%CI: 1.00 - 1.27, $p = 0.04$ ）が術後合併症発症のリスク因子として抽出された（図2）。

図1 対象者の基本情報および群間比較の結果

	all (n=117)	PCs group (n=46)	non-PCs group (n=71)	p-value
Age, years	73 (67 – 78)	75 (67 – 80)	73 (67 – 77)	0.34
Gender, n (male/female)	74 / 43	33 / 13	41 / 30	0.16
BMI, kg/m ²	22.3 (19.7 – 24.6)	23.3 (20.7 – 25.1)	21.6 (19.2 – 23.8)	0.01
Brinkman index	400 (0 – 800)	475 (0 – 800)	336 (0 – 700)	0.42
DM, n (yes/no)	36 / 81	19 / 27	17 / 54	0.06
HT, n (yes/no)	56 / 61	20 / 26	36 / 35	0.45
CVD, n (yes/no)	10 / 107	3 / 43	7 / 64	0.73
COPD n (yes/no)	5 / 112	2 / 44	3 / 68	1.00
HD, n (yes/no)	9 / 108	4 / 42	5 / 66	0.73
Cancer type, n (colorectal/gastric)	76 / 41	28 / 18	48 / 23	0.55
PS, n (0/1)	89 / 28	37 / 9	52 / 19	0.50
PNI	48.1 (43.5 – 53.1)	49.2 (43.8 – 53.3)	46.6 (43.4 – 53)	0.21
CRP, mg/dl (0.07 – 0.5)	0.2 (0.08 – 0.5) 0.16	0.2 (0.1 – 0.9)	0.1	
Grip strength, kg	25.3 (19.2 – 32.7)	28.6 (19.1 – 34.1)	23.8 (19.1 – 30.8)	0.13
Usual gait speed, m/s	1.1 (0.9 – 1.3)	1.1 (1.0 – 1.3)	1.1 (0.9 – 1.3)	0.45
6MWD, m	450 (370 – 510)	450 (377 – 512)	455 (365 – 510)	0.74
SMI, cm ² /m ²	42.2 (36.0 – 50.3)	43.5 (37.5 – 51.8)	40.5 (35.7 – 48.6)	0.08
Sarcopenia, n (yes/no)	42 / 75	14 / 32	28 / 43	0.43
SMR, HU	27.6 (22.8 – 32.7)	28.1 (22.3 – 32.7)	27.1 (23.2 – 32.9)	0.83
Myosteatosis, n (yes/no)	71 / 46	28 / 18	43 / 28	1.00
Total PA, METs-min/week	990 (280.5 – 2079)	973 (330 – 2049)	1155 (240 – 2079)	0.80
Vigorous-intensity activity, METs-min /week	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	0.89
Moderate-intensity activity, METs-min /week	0 (0 – 30)	0 (0 – 0)	0 (0 – 140)	0.61
Walking activity, METs-min /week	891 (148.5 – 1815)	891 (240 – 1501)	792 (0 – 2079)	0.83
Sedentary time, h/day	5 (3 – 8)	6 (4 – 8)	4 (3 – 7)	0.03
Surgical approach, n (open/laparoscopy)	55 / 62	23 / 23	32 / 39	0.70
Operative time, min	263 (201.5 – 346)	283 (233.5 – 395.2)	235 (183 – 305)	< 0.01
Blood loss, mL	101 (29.5 – 350.5)	182.5 (38.5 – 407.2)	85 (19 – 278)	0.08

PCs, postoperative complications; BMI, body mass index; PS, performance status; DM, diabetes mellitus; HT, hypertension; CVD, cerebrovascular disease; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; HD, heart disease; PNI, prognostic nutrition index; CRP, C-reactive protein; 6MWD, 6-minute walk distance; PA, physical activity; METs, metabolic equivalents

考 察

本研究では、高齢消化器がん患者を対象とし、術前の骨格筋および身体活動指標と術後合併症発症リスクとの関連を探索した。本研究の結果から、術前のBMIが高く、術前の座位時間が長い集団において術後合併症発症リスクが高くなる可能性が示唆された。特に、術前の座位時間は術後合併症発症の独立したリスク因子であることが明らかとなった。近年、座位行動と言われるエネルギー消費量が1.5Mets以下の行動時間がさまざまな健康アウトカムと関連することが報告されている⁽⁶⁾。先行研究においては、座位時間の延長はインスリン抵抗性や全身性炎症と関連すると報告されている⁽⁷⁾。本研究の対象者においては、有意差は認めなかったものの術後合併症発症群の方が糖尿病を併存している割合は多く、このことが座位時間の延長と術後合併症発症リスクとの関連を説明する一つの要素であると考えられる。

図2 術後合併症発症の有無をアウトカムとした多変量ロジスティック回帰分析

	OR (95% CI)	P-value
Sedentary time, per 1 h/day	1.12 (1.00 - 1.27)	0.04
Operative time, per 1 min	1.00 (1.00 - 1.00)	0.05
BMI, per 1 kg/m ²	1.11 (0.98 - 1.28)	0.09

次に、術前の骨格筋指標と術後合併症発症リスクとの関連についてだが、本研究ではこれらの間に関連を見つけることはできなかった。大腸癌患者において術前サルコペニアが術後合併症発症のリスク因子となることがいくつかの先行研究で報告されているが、本研究においては同様の結果を示さなかった。この要因の一つとして、欧米人のサルコペニアのカットオフ値を用いたことが考えられる。今後はアジア人に適したカットオフ値を探索した上で、骨格筋量および骨格筋の質が術後アウトカムに及ぼす影響を再検討していく必要があると考えられる。

最後に、本研究の結果から術前消化器がん患者の座位時間を生活習慣改善という観点から介入していくことで、術後合併症発症の予防につなげる可能性が示唆された。今後は、症例数を蓄積し、骨格筋指標のカットオフ値の再検討を行った上で、改めて術前の骨格筋および身体活動指標と術後合併症発症リスクとの関連を探索していきたい。

文 献

1. Levolger S, van Vugt JL, de Bruin RW, IJzermans JN. Systematic review of sarcopenia in patients operated on for gastrointestinal and hepatopancreatobiliary malignancies. *Nov*;102 (12) :1448-58, 2015.
2. Xue DD, Cheng Y, Wu M, Zhang Y. Comprehensive geriatric assessment prediction of postoperative

- complications in gastrointestinal cancer patients: a meta-analysis. Apr; 24 (13) :723-736, 2018.
3. Baracos VE, Mazurak VC, Bhullar AS. Cancer cachexia is defined by an ongoing loss of skeletal muscle mass. Jan;8 (1) :3-12, 2019.
 4. Feeney C, Reynolds JV, Hussey J. Preoperative physical activity levels and postoperative pulmonary complications post-esophagectomy. Sep;24 (7) :489-94, 2011.
 5. Martin L, Hopkins J, Malietzis G, Jenkins JT, Sawyer MB, Brisebois R, MacLean A, Nelson G, Gramlich L, Baracos VE. Assessment of Computed Tomography (CT) -Defined Muscle and Adipose Tissue Features in Relation to Short-Term Outcomes After Elective Surgery for Colorectal Cancer: A Multicenter Approach. Sep;25 (9) :2669-2680, 2018.
 6. Biswas A, Oh PI, Faulkner GE, Bajaj RR, Silver MA, Mitchell MS, Alter DA. Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: a systematic review and meta-analysis. Jan 20;162 (2) :123-32,2015.
 7. Yates T, Khunti K, Wilmot EG, Brady E, Webb D, Srinivasan B, Henson J, Talbot D, Davies MJ. Self-reported sitting time and markers of inflammation, insulin resistance, and adiposity. Jan;42 (1) :1-7, 2012.