

高齢者に対する術前リハビリテーションによる 骨格筋量・腸内細菌の変化に関する網羅的解析

熊本大学病院 消化器外科

講師 宮本 裕士

(共同研究者)

熊本大学大学院 消化器癌先端治療開発学寄附講座

特任教授 吉田 直矢

熊本大学大学院 消化器外科学

教授 馬場 秀夫

はじめに

近年の高齢化社会、癌罹患患者数の増加に関連して、高齢者の消化器癌の罹患例が増加し、骨格筋量の減少による身体機能低下が問題となっている。これまで様々な癌腫において、治療前の骨格筋量が術後の短期予後のみならず、長期予後と有意に関連していることが明らかになっている⁽¹⁾。このような背景のなかで、術前リハビリテーションが、術後の身体活動の回復を促進することが示されている。さらに、大腸癌根治切除症例において術前1か月間のリハビリテーションが術後の長期予後を改善する可能性が報告されている⁽²⁾。また、術前リハビリテーションにより、乳癌組織の遺伝子発現の変化や、それに伴う腫瘍局所免疫の変化が認められることが報告されている⁽³⁾。

高齢のがん患者が増加するとともに、加齢や既往症により、術前の身体予備能が低い患者が増加しつつある。高齢者にはより積極的に周術期リハビリテーションの介入が必要であるが、若年者と比較してリハビリテーションが身体に与える影響に違いがある可能性がある。よって、術前リハビリテーションが身体能力、腫瘍に与える影響を、高齢者と非高齢者で網羅的に比較する研究が重要と考えられる。本研究は消化器癌に対する術前リハビリテーション前後の身体所見の変化を網羅的に解析し、術前状態改善に繋がる高齢者特有のメカニズムを解明することである。

結 果

① 高齢者、非高齢者における術前骨格筋量と腫瘍免疫との関連性

大腸癌術前の骨格筋量が腫瘍免疫特に、腫瘍浸潤リンパ球数との関連が、高齢者および非高齢者で違いがあるのかをまず解析した。マイクロサテライト不安定性 (MSI) を有する大腸癌は腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) の増加、宿主の免疫応答の亢進と関連することが知られているため、まずは大腸癌に対し根治切除を施行した256例に対し、マイクロサテライト不安定性 (MSI) 検査を行った。

a) マイクロサテライト不安定性検査

大腸癌原発巣凍結サンプルより腫瘍組織と腫瘍近傍の正常粘膜組織におけるDNAを抽出・精製した。DNAシーケンサー (ABI PRISM 3130xl Genetic Analyzer) を用いてベセスダマーカ (BAT25,BAT26) の評価を行い、30例 (11.7%) のMSI-H腫瘍を同定した。

b) 患者背景 (高齢者 vs 非高齢者) (表1)

腫瘍浸潤リンパ球数が多いとされるMSIを除いた大腸癌症例226例を対象とした。70才以上の症例を高齢者とし、高齢者群、非高齢者群間の患者背景の比較を表1に示した。原発巣部位が高齢者群で右側結腸が多く、直腸癌が少ない以外は有意な違いはなかった。

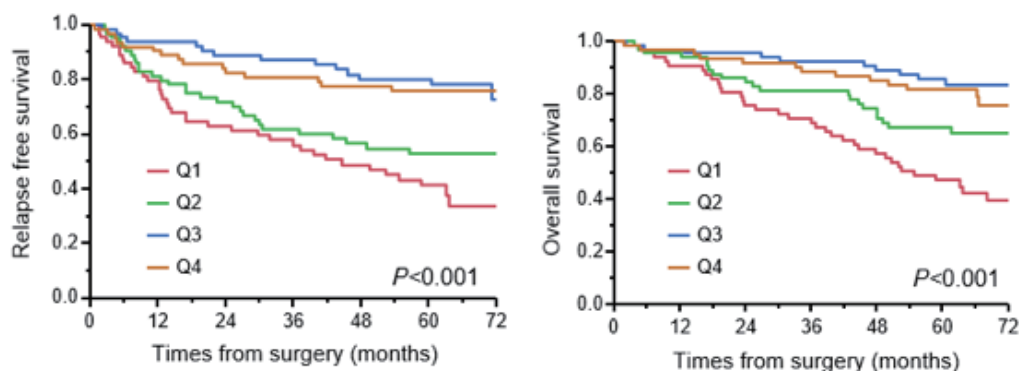
表1 患者背景 (高齢者 vs 非高齢者)

因子		高齢者 N(%)	非高齢者 N(%)	p.value
年齢		102	124	
		77.5 (70-93)	61.5 (19-69)	
性別	男性	56 (54.9)	77 (62.1)	N.S.
	女性	46 (45.1)	47 (37.9)	
原発巣部位	右側結腸	34 (33.3)	27 (21.8)	0.048
	左側結腸	37 (36.3)	41 (33.1)	
	直腸	31 (30.4)	56 (45.2)	
分化度	tub	90 (88.2)	112 (90.3)	N.S.
	por	12 (11.8)	12 (9.7)	
pStage	I	29 (28.4)	31 (25.0)	N.S.
	II	31 (30.4)	32 (25.8)	
	III	31 (30.4)	30 (24.2)	
	IV	11 (10.8)	31 (25.0)	
CEA	(ng/ml)	3.5 (0.6-236.0)	3.4 (0.4-4065.0)	N.S.
SMI	(cm2/m2)	44.8 (30.4-72.6)	46.1 (25.0- 85.0)	N.S.

c) 術前骨格筋量と術後長期成績 (図1)

術前1か月以内のCTを用いて腰椎L3レベルのスライスで骨格筋領域を抽出し、身長の高で補正し定量化した (skeletal muscle index: cm2/m2)。男女別に4分位点でグループ

図1 骨格筋量(skeletal muscle index)別の無再発生存期間及び全生存期間



分けした所、無再発生存期間及び全生存期間ともに骨格筋量が低い（Q1）と予後不良である結果であった。

d) 術前骨格筋量と腫瘍浸潤リンパ球数との関連性（高齢者 vs 非高齢者）

大腸癌組織における腫瘍浸潤リンパ球（TIL）を評価し、骨格筋量との関連を評価した。CD3、CD4、CD8、Foxp3の免疫染色を行い、Hybrid cell countingでセミオートマティックにカウントし（図2）、腫瘍先進部のTILを評価した（n=226）。術前骨格筋量（skeletal muscle index）と腫瘍浸潤リンパ球数との関連性を調べた所、CD3、CD8陽性リンパ球数と有意な関係を認めた。

図2 腫瘍浸潤リンパ球の免疫染色

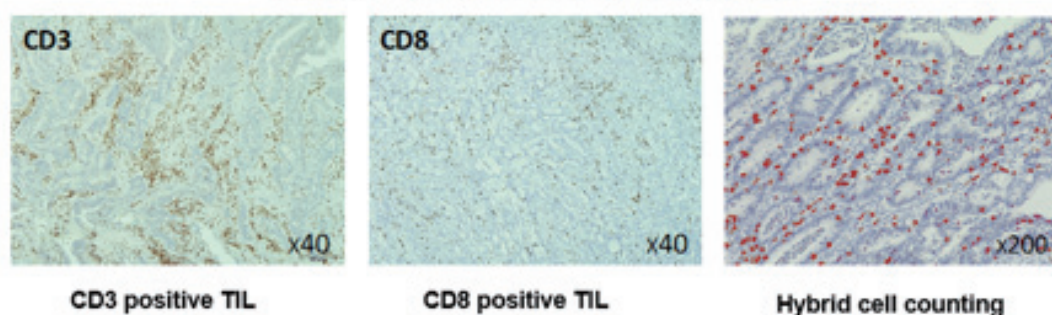
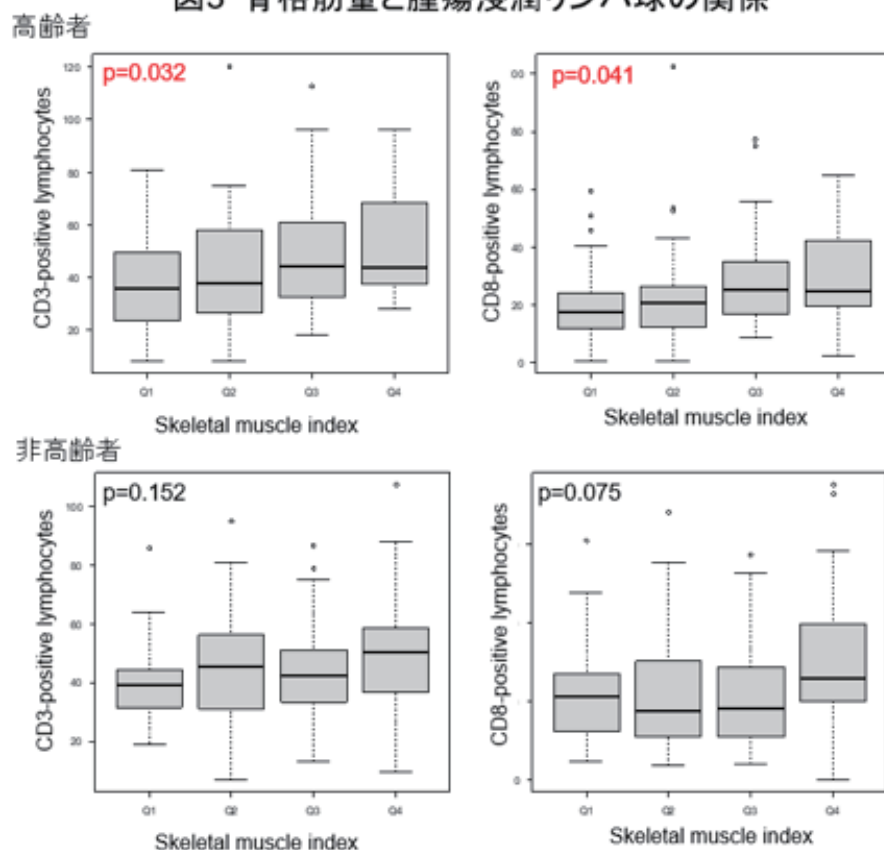


図3 骨格筋量と腫瘍浸潤リンパ球の関係



次にその関連性を高齢者と非高齢者と比較してみると、高齢者においてはCD3、CD8ともに有意な関連性を認めたが、非高齢者では認めなかった(図3)。すなわち、高齢者においては骨格筋量が多いと腫瘍リンパ球数が多く、腫瘍免疫能が高いことが示唆された。

② 術前リハビリテーションにおける身体所見の変化

次に、当科で消化器癌に対し、手術を施行した患者22例を対象に、術前リハビリテーションの有用性を明らかにする検証を行った。高齢者と非高齢者別に術前リハビリテーションの効果、ならびに術前リハビリテーションの期間別にその効果を解析した。

a) 患者背景

年齢中央値65才(26-84)、男性：女性=15：7、Performance status 0:1:2:3=3:11:5:3、併存症罹患率 糖尿病：36%、循環器系：59%、呼吸器系32%、脳血管障害：14%であった。

b) 術前リハビリテーション内容

手術までの待期期間中に関連病院へ入院の上、施行した。

1日2回、計60分、土日を含め365日理学療法+栄養療法を行った。

理学療法としては

- ・呼吸訓練 (腹式呼吸・胸式呼吸・ハフティング・胸郭可動域訓練・トライボール)
- ・筋力増強訓練 (上下体幹トレーニング・レッグプレス・スクワット等)
- ・耐久性訓練 (エルゴメーター・リカンベントバイク・歩行訓練等)
- ・セルフマネジメント指導 (活動性維持のためのセルフチェック表の作成、自主訓練指導)

栄養療法としては、管理栄養士によるカロリー調整(多職種連携)を行い、提供エネルギー量は理想体重をもとに算出した。

c) 評価項目について

短期成績として、Performance Status (PS)、体重、BMI、臨床フレイルスケール(Clinical Frailty Scale：9段階 1が壮健、9が疾患の終末期)、6分間歩行試験(6-min strait-walk test：6分間に平坦な直線を早歩きする歩行距離)、CS30(30 sec-chair stand test：)、左右手圧力を評価した。また、術後合併症発生率(Clavien-Dindo 分類)、創感染発生率(SSI：surgical site infection)、術後在院日数中央値を評価した。

d) 術前リハビリテーション前後での身体所見の変化 (表2)

術前リハビリテーション前後の比較では、体重、BMI、手の握力については変化が見られなかった。一方、PS、フレイル、6分間歩行試験、CS30については有意な変化が認められ、いずれも身体所見が改善する変化であった。

表2 術前リハビリテーション前後での身体所見の変化

短期成績	リハ前 (N=22)	リハ後 (N=22)	P値
PS (0:1:2:3)	3:11:5:3	14:7:1:0	0.003
体重	82±17	76±16	N.S.
BMI	30.8±4.5	29.2±4.0	N.S.
フレイル	4.2±1.2	2.4±1.1	0.001
6分間歩行	400±100	480±100	0.009
CS30*	13.3±3.4	17.9±4.9	0.001
右手握力	30±9	31±9	N.S.
左手握力	29±9	29±9	N.S.

表3 術前リハビリテーションの短期成績 (高齢者 vs 非高齢者)

短期成績	高齢者 (N=9)	非高齢者 (N=13)	P値
体重減少率	3.7%	5.3%	N.S.
BMI減少率	2.4%	6.5%	N.S.
フレイル高度改善割合	22%	31%	N.S.
6分間歩行	22%	19%	N.S.
CS30増加率	32%	43%	N.S.
合併症 (CDc II以上)	44%	38%	N.S.
合併症 (CDc IIIa以上)	33%	15%	N.S.
手術部位感染	11%	15%	N.S.
術後在院日数	19日	23日	N.S.

e) 術前リハビリテーションの短期成績 (高齢者 vs 非高齢者) (表3)

70才以上高齢者と70才未満の非高齢者で術前リハビリテーションの効果に差があるかを検証した。全ての因子で高齢者と非高齢者の間で短期成績に有意差は認めなかった。

f) 術前リハビリテーション期間と短期成績 (表4)

術前リハビリテーション期間と短期成績の関連性を調べた。3週間未満群と3週間以上群で、短期成績の比較を行ったところ、体重減少率、BMI減少率においては3週間以上群において有意に良好な効果が得られた。また、CS30増加率においてもその傾向が認められた。

表4 術前リハビリテーション期間と短期成績

短期成績	3週間未満 (N=8)	3週間以上 (N=14)	P値
体重減少率	2.8%	6.5%	0.025
BMI減少率	2.4%	6.5%	0.018
フレイル高度改善割合	13%	36%	N.S.
6分間歩行	14%	33%	N.S.
CS30増加率	24%	45%	0.090
合併症 (CDc II以上)	38%	46%	N.S.
合併症 (CDc IIIa以上)	13%	23%	N.S.
手術部位感染	13%	14%	N.S.
術後在院日数	15日	21日	N.S.

考 察

本研究では、大腸癌原発巣切除症例において、術前骨格筋量の違いにより長期予後が異なることを示した。骨格筋量が予後に影響を与えるメカニズムとして、骨格筋量減少に伴うTNF α やIL-6、activin Aなどの血中サイトカイン濃度が上昇することが知られている。我々は骨格筋量の減少が、腫瘍浸潤リンパ球の減少につながると仮定し、研究を行った。さらに骨格筋量と腫瘍浸潤リンパ球の関連性は高齢者と非高齢者に違いがあるのかを検証した。結果、高齢者において、骨格筋量と腫瘍浸潤リンパ球数に有意な関連が認められた。

次に術前骨格筋量を増加させる取り組みとして、術前リハビリテーションがあり、高齢者でも身体機能改善に効果があるかを検証した。結果、高齢でも身体機能改善効果に差はなく、むしろ、リハビリテーションの期間を3週間以上行う方がよいことが明らかとなった。術前リハビリテーションは特殊な装置や薬剤は必要とせず、正しい指導の元で行えば、患者自身で予後改善を図れることから、医療経済的にも意義があると考えられる。また、一般的に1か月程度の手術までの待機期間があるため、この期間を有効利用することで手術時期を遅らせることはないため、非常に有効な手段であることが示唆された。

今後、リハビリテーション前後における血液循環腫瘍DNA (ctDNA) 陽性率の変化や腸内細菌の変化などを明らかにすることで、本研究ではなしとげられなかった術前状態改善に繋がる高齢者特有のメカニズムを明らかにすることを目標としたい。

要 約

本研究において、消化器癌高齢患者は、術前の骨格筋量が多いと腫瘍浸潤リンパ球数が多い

く、腫瘍免疫能が高いことが示唆された。また、術前リハビリテーションは身体パラメータの改善に有用であり、とくに3週間以上のリハ期間を確保することが重要であることが示唆された。また、術前リハビリテーションの効果に年齢は影響せず、70才以上の高齢者でも70歳未満と同様の効果が期待できることが明らかとなった。高齢者においても、術前リハビリテーションによる身体所見及び骨格筋量を増加させることにより、短期成績や生存成績を改善させうることが示唆された。

文 献

1. Smyth E, et al. Surg Oncol. 38:101620 (2021) .
2. Michael CM, et al. Cancer Med.10: 4195-4205 (2021) .
3. Ligibel JA, et al. Clin Cancer Res. 25:5398-5406 (2019) .
4. Trepanier M, et al. Ann Surg.270:493-501 (2019) .