

担がん患者におけるロコモティブシンドローム実態調査 － リハビリテーションがもたらすQOL改善効果 －

(研究助成金 60万円)

千葉県がんセンター 整形外科 医長 木下英幸

〔2012年 千葉大学医学部卒
2018年 千葉大学大学院医学薬学府 先端医学薬学専攻 医学博士課程修了〕

共同研究者 千葉大学整形外科 大鳥精司
折田純久
稲毛一秀

〔研究応募書〕

研究目的

治療の進歩により根治できないがん患者が長期に生存できるようになり、国の施策として、がん患者のQOL改善が目標として掲げられている。しかしながら、これまで整形外科医は、生命予後が悪いがん患者の運動機能を重視してこなかったのが現状である。がん患者はそもそも高齢であるため、がんそのものやがんの治療により歩行機能が低下して「がんロコモ」になりやすい。がん患者が最期まで歩いて生活しQOLを維持、すなわち健康寿命を全うするためには、予後を考慮しつつ、積極的に運動器の管理（特にリハビリテーション加療）を行う必要がある。そこで本研究の目的は担がん患者におけるロコモティブシンドローム実態調査することで今まで評価されてこなかった「がんロコモ」の現状を明らかにすることである。さらにこれらの患者に対して積極的に運動器管理（リハビリテーション加療）を実施し、治療介入がもたらすQOL改善効果も明らかにする予定である。

研究実施計画の概要

デザイン：多施設前向き縦断観察研究（千葉県がんセンター整形外科，千葉大学医学部附属病院整形外科が参加予定）

観察期間：最低6か月，その後の研究継続については主治医に一任

目標症例数：200症例（参加施設の総外来および入院患者数より算出）

対象：担がん患者すべて（倫理委員会の承諾後であり、全患者の健康寿命延長の為の臨床研究であるという同意を得る）

(1) 選択基準：参加施設の整形外科外来に通院中もしくは入院中の患者 (2) 除外基準：なし

調査項目：・患者背景の調査（初回）：年齢，性別，体重，BMI，がんの種類，罹病期間，治療内容転移の有無と詳細，手術歴，予想予後

・リハビリテーション介入状況調査（6カ月毎）：介入頻度，内容の詳細

解析方法：

(1) ロコモティブシンドローム実態調査

患者背景の調査項目それぞれと，上記の主要評価項目および副次評価項目の各パラメーターの相関関係を各々算出し，がんロコモに悪影響を与える患者素因を明らかにする。

(2) QOL改善効果の検討

リハビリテーション介入状況調査の結果と以上の主要評価項目および副次評価項目の経時的变化を比較検討し，リハビリテーション介入がもたらす各評価パラメーターへの影響を解析する。

I 緒言

本研究課題では多施設前向き縦断観察研究の予定であったが，コロナの影響で他施設の患者への調査介入が不可能であったために，まずは当院での入院担がん患者（肉腫患者）への化学療法のQOL評価を行った。QOLの評価は体組成計やCTを用いた筋肉量・脂肪量の評価および睡眠解析を行った。なお，この本研究結果は英語原著論文で報告した¹⁾。

軟部肉腫（Soft tissue sarcoma; STS）の年間患者数は10万人あたり4-5人の割合と報告されている²⁾。限局した低悪性度かつサイズの小さいSTSに対する標準的な治療法は広範切除術である。一方，深在性，高悪性度，サイズの大きいSTSは高リスクとなり，通常Stage III以上では補助化学療法が必要とされる。STSの第一選択の化学療法はドキシソルビン（DXR）であり，しばしばイホスファミド（IFM）との併用が行われる³⁾。本邦の多くの施設では，連日化学療法の点滴を行うため，1週間の入院が必要となる。しかし，DXRやIFMは分子標的薬ではなく細胞障害性化学療法であるため，副作用が強く，有害事象がしばしば問題となる。また，化学療法による睡眠障害は多くのがんで問題となる。近年，睡眠の質を評価するウェアラブルデバイスが開発されている。また，化学療法を受けているがん患者の睡眠障害に対する評価も注目されている⁴⁾。さらに，化学療法中のサルコペニア（骨格筋量減少）やフレイル（虚弱）の増悪も問題になっている⁵⁾。しかし，STSの化学療法に伴う睡眠障害と骨格筋量減少を評価した報告はない。今回，ウェアラブルデバイスと生体電気インピーダンス分析（BIA）を用いて，STS

に対する DXR および IFM 化学療法に伴う睡眠障害と骨格筋量減少について検討した。

II 研究方法

1. 試験デザイン

千葉県がんセンター審査委員会による倫理審査承認および各患者の書面によるインフォームドコンセントを得た上で、本研究を開始した（承認番号：R03-177）。当施設のデータベースを後方視的にレビューし、2019年1月から2020年12月までに DXR および IFM 療法を受け STS と診断された患者を特定した。それら STS 患者 86 名のうち、ステージ I および II と診断され、他の化学療法を受けた患者、および体組成評価や睡眠分析を行っていない患者は除外された。最終的に 14 名の患者が本研究の対象となった。

2. 化学療法のスケジュール

日本および世界の多くの施設で、STS の第一選択化学療法は、DXR と IFM の併用による 5-6 回の週周期化学療法からなる。日本では、これらの化学療法は 5 日間連続で行われることが多い。本研究では、入院日を day 0、化学療法開始日を day 1 と定義した。1-5 日目の午前 10 時から午後 2 時まで IFM (2 g/m^2)、1・2 日目の午後 2 時から午後 4 時まで DXR (30 mg/m^2) を投与した (Fig. 1A)。1-5 日目の IFM 投与中および投与後にメスナ ($1,200\text{ mg/m}^2/\text{day}$) を持続点滴で投与した。睡眠分析は、入院 0 日目から 6 日目まで実施した。体組成評価は化学療法前と各化学療法コース後に行った (Fig. 1B)。6 回目の評価は、化学療法開始後約 15 週目に行った。腸腰筋評価は、化学療法開始前と化学療法開始後約 15 週目に、CT (Computed Tomography) を用いて評価した。

3. 睡眠分析

手首装着型三軸加速度計 (ActiGraph GT9X Link; ActiGraph, Pensacola, FL, USA) を入院中の 7 日間 24 時間連続で装着した (シャワーを浴びるときを除く)。データは ActiLife ソフトウェア Version 6.13.4 で評価した。サンプリングレートは 32Hz、エポック設定は 1 分、Cole Kripke の睡眠期間スコアリングオプションは既報のものを使用した⁶⁾。評価項目は、睡眠効率 (%), 入眠後の覚醒時間 (分), 平均覚醒時間 (分), 動作指数とした。就寝時刻と起床時刻は、参加者の自己申告と医療記録に基づいた。



4. 体組成および大腰筋指数 (Psoas muscle index; PMI) の評価

8 電極多周波 BIA (MC-180, TANITA, 東京, 日本) を用いて、骨格筋量・脂肪量・体脂肪率などの体組成の各種パラメータを測定した。画像からの骨格筋体積は、既出の方法⁷⁾に従い、CT 画像に

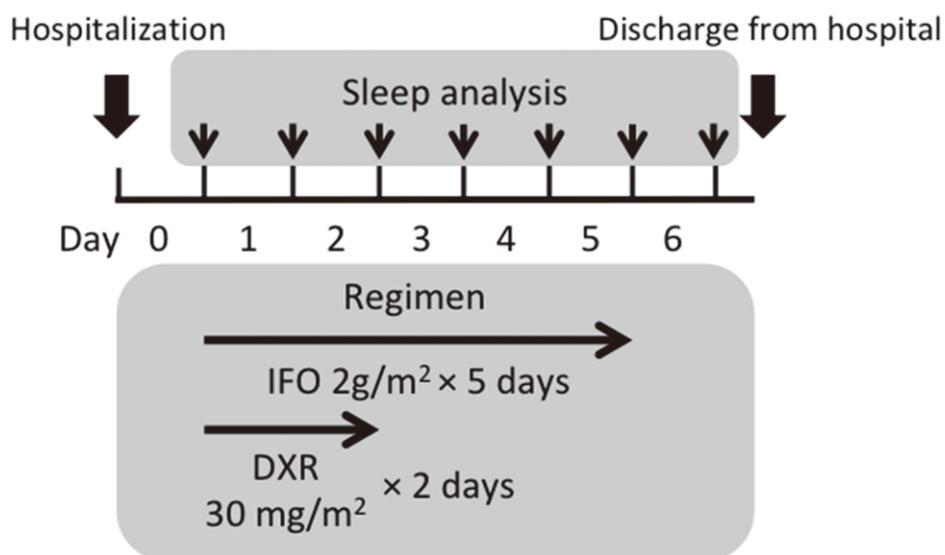
基づく PMI を使用して算出した。左右の大腰筋の L3 レベル断面積の和を算出し、その値を身長²で割った値 (cm²/m²) とした。

5. 統計解析

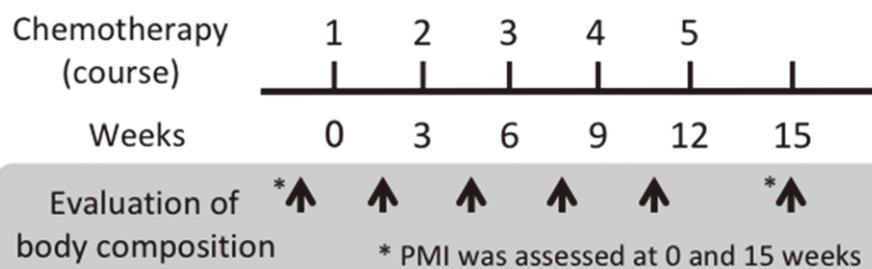
患者データは、平均値±標準偏差 (SD) で表した。平均値間の有意差は Student の t-test を用いて計算し、 $p < 0.05$ を統計的有意性の基準として使用した。睡眠分析では、0 日目とそれ以降の各日との有意差を評価した。身体組成は、化学療法の各コースの前後で有意な差があるかどうかを評価した。さらに化学療法前後の PMI の有意差を検討した。

Fig.1

(A)



(B)



Ⅲ 研究結果

1. 患者の属性

患者および腫瘍の特性データを Table. 1に示す。8例（57%）は男性，6例（43%）は女性であった。化学療法実施時の平均年齢は51歳（範囲 15–68歳）であった。DXR/IFMの初回コース後の平均フォローアップ期間は9.8ヶ月（範囲 8–13ヶ月）であった。Body Mass Index（BMI）は23.9（範囲 17.1–31.6）であった。腫瘍の位置は四肢57%，体幹36%，頭頸部7%であった。13人（92%）が広範切除術を受けた。術後補助化学療法と緩和目的の化学療法の実施率は，それぞれ71%と29%であった。6人（43%）が睡眠薬を使用した。組織学的腫瘍の亜型は，粘液型線維肉腫（29%），平滑筋肉腫（14%），未分化多形肉腫（14%），その他の肉腫（43%）であった。

2. 化学療法による睡眠障害

Fig. 2Aは，33歳女性のアクトグラム睡眠解析の生データを示している。アクトグラムの灰色の部分は，おおよその睡眠時間を示している。0日目と比較して，化学療法中およびその直後（1–6日目）に睡眠中の体動が増加している。実際に，化学療法は睡眠効率を85.7%から最大76.7%まで有意に抑制した（Fig. 2B）。さらに，入眠後の覚醒時間は62.7分から最大104.9分に増加し，平均覚醒時間は2.8分から最大5.4分に増加し（Fig. 2C, D），化学療法中は動作指数が増加した（Fig. 2E）。

3. 化学療法は，経時的に筋肉量を減少させ，脂肪量を増加させる

化学療法は，筋肉量を43.6kgから最大42kgまで減少させた（Fig. 3A）。逆に，化学療法は脂肪量を経時的に増加させ，16.8kgから19.1kgに増加させた（Fig. 3B）。また，化学療法は体脂肪率を24.9%から28.3%へと経時的に増加させた（Fig. 3C）。男女ともに化学療法後の腸腰筋の体積は有意に減少した（Fig. 3D）。すなわち，化学療法後のPMIは，男性で $6.3\text{cm}^2/\text{m}^2$ から $5.2\text{cm}^2/\text{m}^2$ に，女性で $4\text{cm}^2/\text{m}^2$ から $3.2\text{cm}^2/\text{m}^2$ に，それぞれ有意に減少していた。

Table.1

Characteristics	N (%) or Mean± SD
Sex	
Male	8 (57)
Female	6 (43)

Follow-up period after chemotherapy (months)	9.8 ± 1.3

Age at Chemotherapy (years)	51.1 ± 18.4

Body Mass Index	23.9 ± 3.9

Tumor location	
Extremities	8 (57)
Trunk	5 (36)
Head and neck	1 (7)

Surgery	
Wide resection	13 (92)
No surgery	1 (8)

Chemotherapy	
Adjuvant	10 (71)
palliative	4 (29)

Use of sleep medication	
Yes	6 (43)
No	8 (57)

Histology	
Myxofibrosarcoma	4 (29)
Leiomyosarcoma	2 (14)
Undifferentiated pleomorphic sarcoma	2 (14)
Others	6 (43)

Fig.2

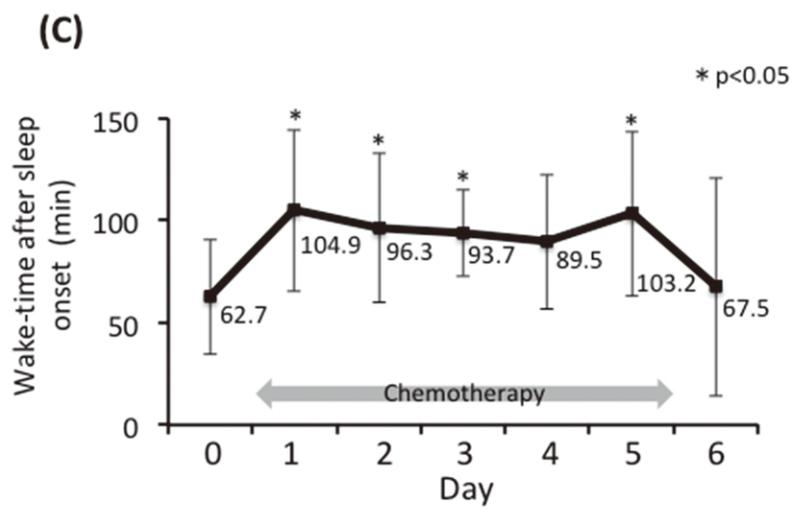
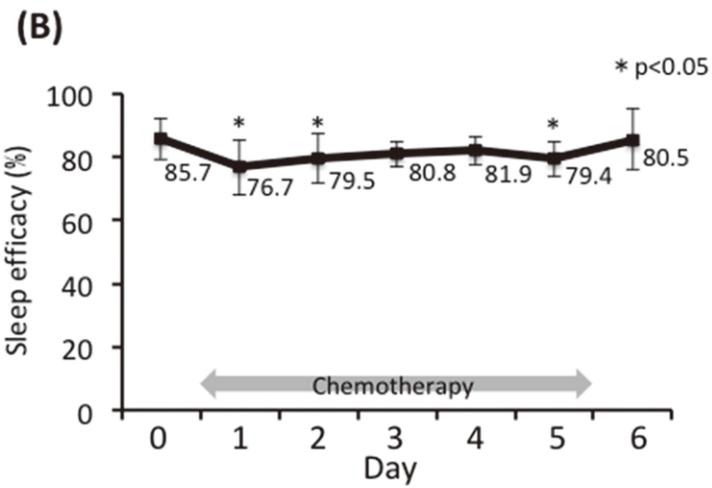
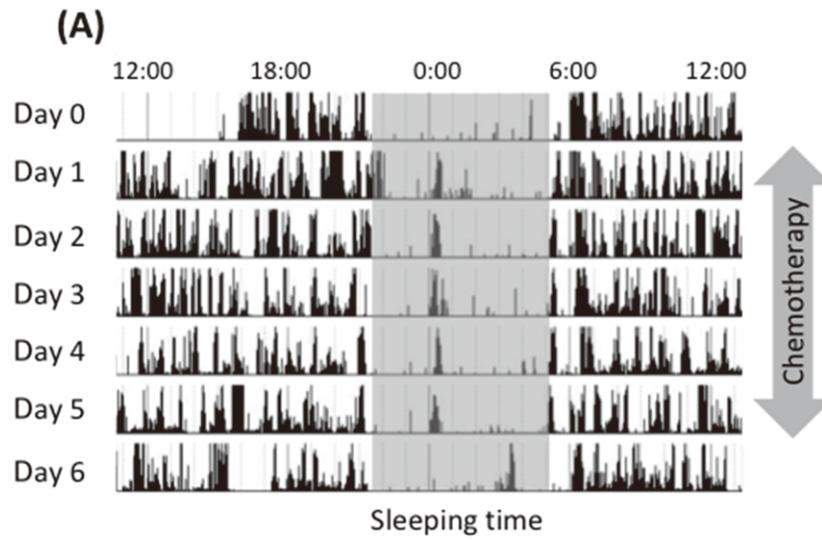
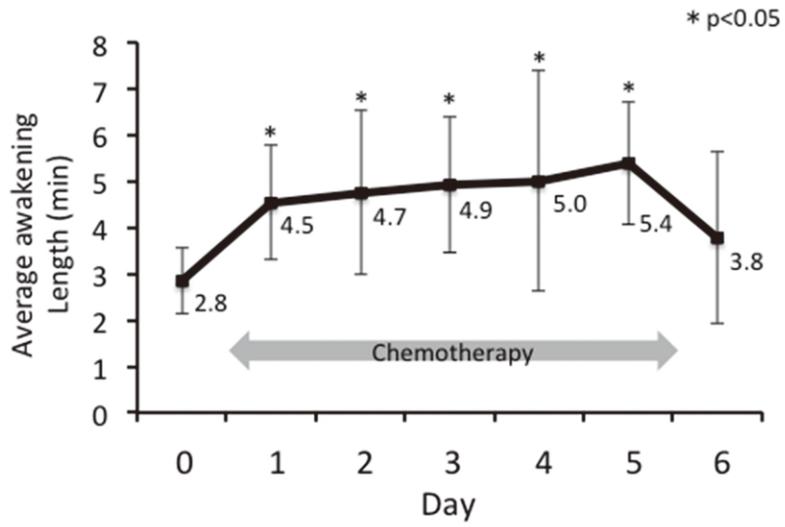


Fig.2

(D)



(E)

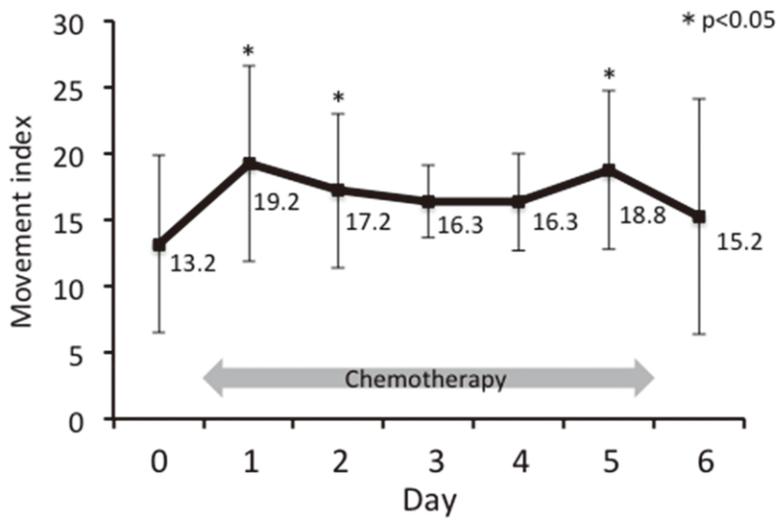
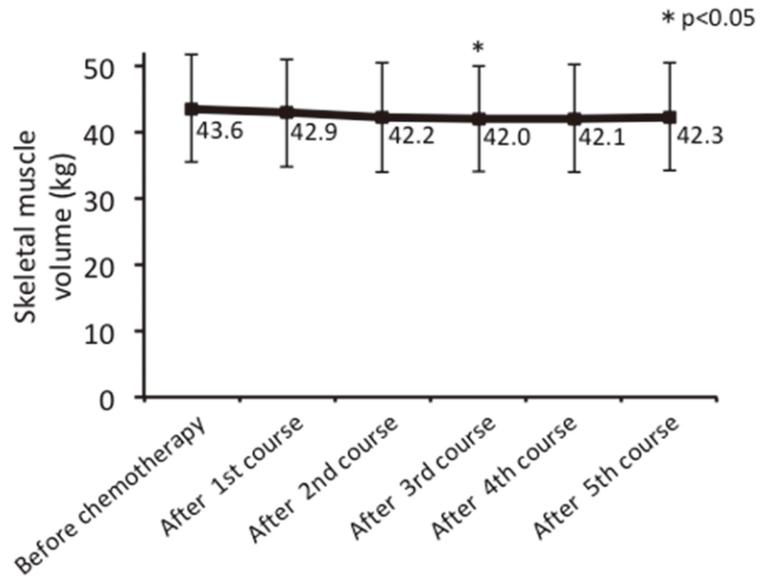


Fig.3

(A)



(B)

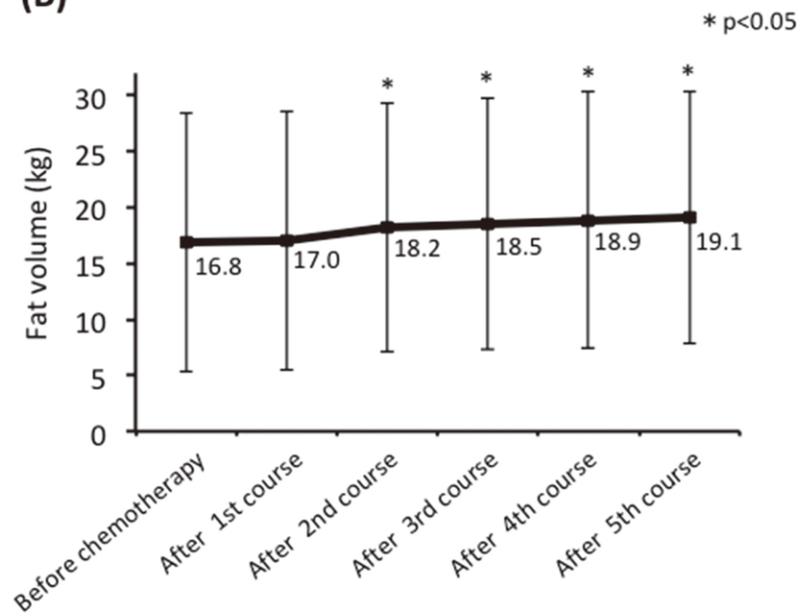
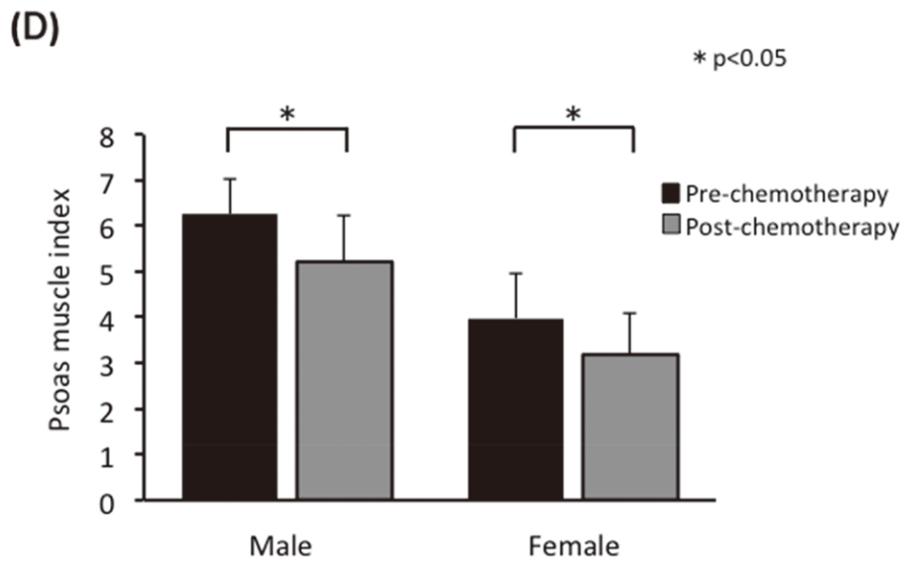
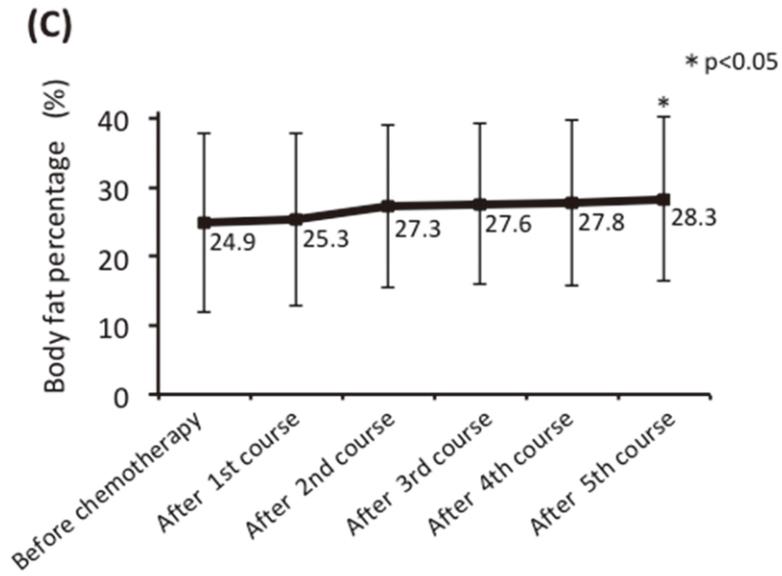


Fig.3



IV 考 察

本研究では非侵襲ウェアラブルデバイスを用いてDXR/IFMの併用療法が入院中のSTS患者の睡眠効率を阻害することを明らかにした。さらに、DXR/IFMを投与されたSTS患者では、骨格筋量が減少し、体脂肪率が上昇することがBIAにより示された。

がんは、将来展望や死に対する不安から不眠症になることがあり、化学療法に関連した睡眠障害が様々ながんで報告されている。Steurらは、化学療法の維持療法が睡眠覚醒リズムを乱し、身体活動レベルを低下させ、がん関連疲労レベルを高めたと報告している。また維持療法中に睡眠覚醒リズムを高めるための介入を行うことで、がん関連疲労を改善できる可能性も報告されている。近年、ウェアラブルデバイスにより、がん患者の睡眠障害のパラメータを詳細に評価することができるようになった。Charlotteらは、多くの乳がん患者がネオアジュバント化学療法開始時に睡眠障害を経験していることを報告した。しかし、STSについては、化学療法中のウェアラブルデバイスを用いた詳細な睡眠解析は報告されていない。本研究では、睡眠分析により、化学療法による睡眠効率の低下、入眠後の覚醒時間の増加、入院中の運動指数の悪化が明らかになった。

がんと化学療法はサルコペニアとフレイルを誘発することが報告されている。Huillardらは、進行分化型甲状腺がんにソラフェニブを投与すると、投与開始後6ヶ月で有意な骨格筋の減少が見られたと報告している⁸⁾。また、がん患者においてフレイルは死亡率と関係する報告も散見される。Yanらは、高齢の乳がん患者コホートにおいて、フレイルの程度が高いほど死亡リスクが高いことを報告している。またSTS患者の体組成不均衡は、体幹および後腹膜肉腫患者の死亡リスクの指標となると考えられている。Hamaguchiらは、PMIの低骨格筋量の特異的カットオフ値を男性 $6.36\text{cm}^2/\text{m}^2$ 、女性 $3.92\text{cm}^2/\text{m}^2$ とした⁹⁾。本研究では、STSにおける化学療法による骨格筋量低下、脂肪量増加、体組成のアンバランスの増悪をBIAで評価した。本研究においてPMIは、男性で $6.3\text{cm}^2/\text{m}^2$ から $5.2\text{cm}^2/\text{m}^2$ に、女性で $4\text{cm}^2/\text{m}^2$ から $3.2\text{cm}^2/\text{m}^2$ に減少した。Hamaguchiの基準を考えると、本研究の男女ともサルコペニアの病態が進行し、悪化していると考えられた。これらの結果から、STSに対する化学療法中のサルコペニアやフレイルを予防するために、積極的なリハビリテーションが必要であることが示唆された。サルコペニアとフレイルの予防は、ひいてはSTS患者の予後を改善する可能性がある。

DXRは肉腫だけでなく、乳癌、肺癌、悪性リンパ腫にも使用される重要な薬剤である。DXRとIFMの睡眠障害と骨格筋力低下に関する今回の報告は、多くの分野で有用であると考えられる。しかしながら、本研究にはいくつかの限界がある。本研究はレトロスペクティブ・コホート研究であり、かつSTSの希少性から検討症例数が少なかった。さらに、部屋の広さ、点滴交換の頻度や熟練度など、他の要因も標準化できなかった。

V 結 語

今回の研究で、STSに対するDXRとIFMの併用は、骨格筋を減少および脂肪量を増加させ、睡眠の質を阻害することがわかった。今後、睡眠障害と吐き気、不安、総合的なQOLなどのパラメータとの相関を調べ、睡眠障害と骨格筋の減少の予防に関する介入研究が必要である。

VI 謝 辞

本研究の遂行にあたり、助成を賜りました公益財団法人総合健康推進財団に深く感謝申し上げます。今後、本研究で得られた知見をもとにコロナの状況を鑑み、提出した研究計画を進めて参りたいと思います。誠にありがとうございました。

【参考文献】

- 1) Kinoshita H, Hagiwara Y, Ishii T, Kamoda H, Tsukanishi T, Ohtori S, Yonemoto T: Doxorubicin Combined With Ifosfamide for Sarcoma Induces Muscle Atrophy and Sleep Disruption. *Anticancer Res* 41(12): 6273–6278. PMID: 34848483. DOI: 10.21873/anticancerres.15448
- 2) Kinoshita H, Ishii T, Kamoda H, Hagiwara Y, Tsukanishi T, Inoue M, Ueta T, Ohtori S and Yonemoto T: Poor efficacy of postoperative radiotherapy in infiltrative high-grade soft tissue sarcomas. *Anticancer Res* 41(8): 4027–4032, 2021. PMID: 34281869. DOI: 10.21873/anticancerres.15202
- 3) Le Cesne A: Making the best of available options for optimal sarcoma treatment. *Oncology* 95(Suppl 1): 11–20, 2018. PMID: 30554197. DOI: 10.1159/000494861
- 4) Bhave MA, Speth KA, Kidwell KM, Lyden A, Alsamarraie C, Murphy SL and Henry NL: Effect of aromatase inhibitor therapy on sleep and activity patterns in early-stage breast cancer. *Clin Breast Cancer* 18(2): 168–174. e2, 2018. PMID: 29361424. DOI: 10.1016/j.clbc.2017.12.012
- 5) Rinninella E, Cintoni M, Raoul P, Pozzo C, Strippoli A, Ponziani FR, Pompili M, Bria E, Tortora G, Gasbarrini A and Mele MC: Skeletal muscle loss during multikinase inhibitors therapy: Molecular pathways, clinical implications, and nutritional challenges. *Nutrients* 12(10): 3101, 2020. PMID: 33053632. DOI: 10.3390/nu12103101
- 6) Mitchell JA, Quante M, Godbole S, James P, Hipp JA, Marinac CR, Mariani S, Cespedes Feliciano EM, Glanz K, Laden F, Wang R, Weng J, Redline S and Kerr J: Variation in actigraphy-estimated rest-activity patterns by demographic factors. *Chronobiol Int* 34(8): 1042–1056, PMID: 28650674. DOI: 10.1080/07420528.2017.1337032
- 7) Ohara M, Suda G, Kimura M, Maehara O, Shimazaki, T, Shigesawa T, Suzuki K, Nakamura A, Kawagishi N, Nakai M, Sho T, Natsuizaka M, Morikawa K, Ogawa K and Sakamoto N: Computed tomography, not bioelectrical impedance analysis, is the proper method for evaluating changes in skeletal muscle mass in liver disease. *JCSM Rapid Commun* 3: 103–114, 2020. DOI: 10.1002/rco2.20
- 8) Huillard O, Jouinot A, Tlemsani C, Brose MS, Arrondeau J, Meinhardt G, Fellous M, De Sanctis Y, Schlumberger M and Goldwasser F: Body composition in patients with radioactive iodine-refractory, advanced differentiated thyroid cancer treated with sorafenib or placebo: A retrospective analysis of the phase III DECISION trial. *Thyroid*. 29(12): 1820–1827, 2019. PMID: 31860408. DOI: 10.1089/thy.2018.0784
- 9) Hamaguchi Y, Kaido T, Okumura S, Kobayashi A, Hammad A, Tamai Y, Inagaki N and Uemoto S: Proposal for new diagnostic criteria for low skeletal muscle mass based on computed tomography imaging in Asian adults. *Nutrition* 32(11–12): 1200–1205, 2016. PMID: 27292773. DOI: 10.1016/j.nut.2016.04.003