

国際医療福祉大学審査学位論文(博士)
医療福祉学研究科博士課程

周術期消化器がん患者の倦怠感の変化と
運動機能、不安・うつの関連性について

平成 29 年度

保健医療学専攻・リハビリテーション学分野・
リハビリテーション学領域
学籍番号 15S3023 氏名 小暮 英輔
研究指導教員 前田 眞治 教授

要旨

目的：周術期消化器がん患者に生じる倦怠感の変化とその関連要因を検討することを目的とした。

方法：対象は消化器がん患者 46 例（男性 25 例、女性 21 例、年齢 62.0 ± 11.9 歳）である。方法は倦怠感を評価する Cancer Fatigue Scale (CFS)の他に Hospitality Anxiety Depression scale 日本語版 (HAD)、等尺性膝伸展筋力 (Isometric knee extension force; IKEF)、6 分間歩行距離 (6-minute walk distance; 6MWD) を手術前・手術後・退院後で測定し、時期ごとに CFS と各評価の相関を調査した。

結果：CFS は手術前が高値であり、経過を追うごとに減弱した。すべての時期で CFS は不安・うつに有意な正の相関、加えて手術前と退院後で 6MWD と IKEF に有意な負の相関を認めた。

考察・結論：周術期消化器がん患者は手術前・手術後・退院後のすべての時期で倦怠感と不安・うつが関連し、さらに手術前と退院後で運動耐容能や膝伸展筋力が倦怠感に関係することが考えられた。手術前や退院後で運動指導などの対応が倦怠感の減弱に重要であると示唆された。

キーワード：周術期消化器がん患者、倦怠感、運動機能、不安、うつ

ABSTRACT

Objective: The purpose of this study was to investigate changes in fatigue and related factors in patients with gastrointestinal cancer in the perioperative period.

Methods: The study included 46 patients with gastrointestinal cancer (25 men and 21 women aged 62.0 ± 11.9 years). The Cancer Fatigue Scale (CFS) was used to measure fatigue. The Hospitality Anxiety Depression scale (HAD) was used to measure anxiety and depression. The isometric knee extension force (IKEF) and 6-minute walk distance (6MWD) were used to measure physical function. These examinations were performed at three stages: before surgery, after surgery, and after discharge.

Results: CFS score were high before surgery, and then gradually decreased across the stages. CFS score were positively correlated with anxiety and depression at all three stages. Moreover, CFS score were negatively correlated with 6MWD and IKEF before surgery and after discharge.

Discussion • Conclusion: Fatigue was related to anxiety and depression at all three stages. In addition, fatigue was negatively correlated with exercise tolerance and IKEF before surgery and after discharge. It is suggested that the exercise guidance is important to decrease fatigue before surgery and after discharge in patients with gastrointestinal cancer in the perioperative period.

Key words: patients with gastrointestinal cancer in perioperative period, fatigue, physical function, anxiety, depression

目次

I. 序論	1
II. 目的	2
III. 倫理的配慮	2
IV. 対象	2
V. 方法	4
V-1. 基本属性	4
V-2. 倦怠感	4
V-3. 不安・うつ	5
V-4. 運動機能	7
V-5. 統計学的処理	7
VI. 結果	8
VI-1. 対象者の背景	8
VI-2. CFS 総合計の変化	13
VI-3. HAD 不安・HAD うつの変化	14
VI-4. 運動機能の変化	16
VI-5. 倦怠感との関連について	17
VI-6. 部位別での各評価指標の変化	18
VI-7. 性別・手術術式の倦怠感の変化と stage 分類と倦怠感の関係	20
VII. 考察	20
VII-1. 各時期の倦怠感の変化について	20
VII-2. 各時期の不安・うつについて	21
VII-3. 各時期の運動機能について	21
VII-4. 倦怠感に関わる要因について	21
VII-5. 本研究の限界と今後の対策	23
VII-6. 結論	23
VIII. 謝辞	24
IX. 文献一覧	24

I. 序論

がん患者の生活の質 (quality of life: QOL)の向上のためにわが国では2007年のがん対策推進基本計画が策定されている¹⁾。また、2012年にその見直しがされており、その計画目標の1つとして「すべてのがん患者とその家族の苦痛の軽減と療養生活の質の維持向上」が定められている²⁾。近年、医療技術の進歩により、がんの早期発見・治療が可能となり、生存期間が延びたことから国を挙げてがん生存患者への対策がなされ、がんは「不治の病」から「がんと共存する時代」³⁾になり、QOLを重視するようになってきた。

しかし、がん治療前後からがんに関連した症状によりQOLが低下している患者がおり、がんに関連した症状の1つとして倦怠感が注目されている⁴⁻⁷⁾。倦怠感とは、「日常生活の妨げとなるほどのがんまたはがん治療に関連した、つらく持続する主観的な感覚で、身体的、感情的、認知的倦怠感または消耗感」と捉えられている⁸⁾。倦怠感は、がんと診断された患者や長期生存者では30%以上^{5,9)}、進行、終末期がん患者に至っては、50~80%に生じると言われている^{10,11)}。

身体面については、運動機能を上げることで、がん患者の倦怠感やQOLが改善することも報告されており、運動機能向上が倦怠感改善に大きく関与している可能性が示唆されている^{12,13)}。精神面では、倦怠感是不安、うつ、ストレスとも相関がある¹⁴⁾と言われている。

倦怠感の発生に関する報告は、化学療法や放射線療法後の比較や、肺がん・前立腺がん・乳がん・終末期がん患者での報告¹⁵⁻¹⁷⁾を散見するが、周術期に関する報告は少ない。また、がん罹患部位の中で発症率が約45%を占めている¹⁸⁾消化器がん患者に着目した倦怠感に関する調査はわずかである。運動機能に加えて不安・うつなどの心理的要素が周術期を経て退院後までどのように影響しているのかを調査する必要がある。

II. 目的

周術期消化器がん患者を対象に、手術前・手術後・退院後の倦怠感、運動機能、不安・うつなどの心理的要因の影響の変化、またその関連性について調査した。

III. 倫理的配慮

倫理的配慮として、国際医療福祉大学大学院倫理委員会（承認番号 15-Ig-43）と国際医療福祉大学三田病院倫理委員会の倫理審査（承認番号 5-16-2）の承認を得て実施した。

IV. 対象

2014年9月～2016年1月の間に国際医療福祉大学三田病院に手術目的で入院した周術期消化器がん患者を対象とし、周術期の期間は手術前から退院後にかけての約1ヵ月間とした。

選定基準はFunctional Independence Measure（FIM）が満点であり、1回の手術のみを施行し、自宅退院が可能であった患者とした。

除外基準は、①手術前から退院後の計測時までに放射線療法、化学療法施行された患者、②何らかの運動および認知機能障害、うつ病などの精神疾患が認められる患者、③FIMが満点でない患者、④主治医の判断で手術翌日に歩行不可とされた患者、⑤手術後に合併症を呈し、複数手術を施行された患者、⑥計測が困難であった患者とした。

各評価の計測時期は手術日1～3日前（手術前）、手術後10日前後（手術後）、退院後かつ手術後1ヵ月前後（退院後）の3回とした。手術前の計測は、インフォームドコンセントが実施された後の入院日から手術日前日までに計測した。手術後の計測は、ドレーンが抜去され、食事が全粥以上となるのが手術後7日目以降であること。また窒素バランスが10日目で負から正へ転化¹⁹⁾し、蛋白異化期から同化期へと移行期する可能性があることから手術後10日前後に設定した。退院後の計測は、消化器外科の外來診察に合わせ、社会復帰ができていない患者が多い²⁰⁾手術後1ヵ月前後とした。部位別での食事、安静度、理学療法の流れ、計測時期について図1に示す。

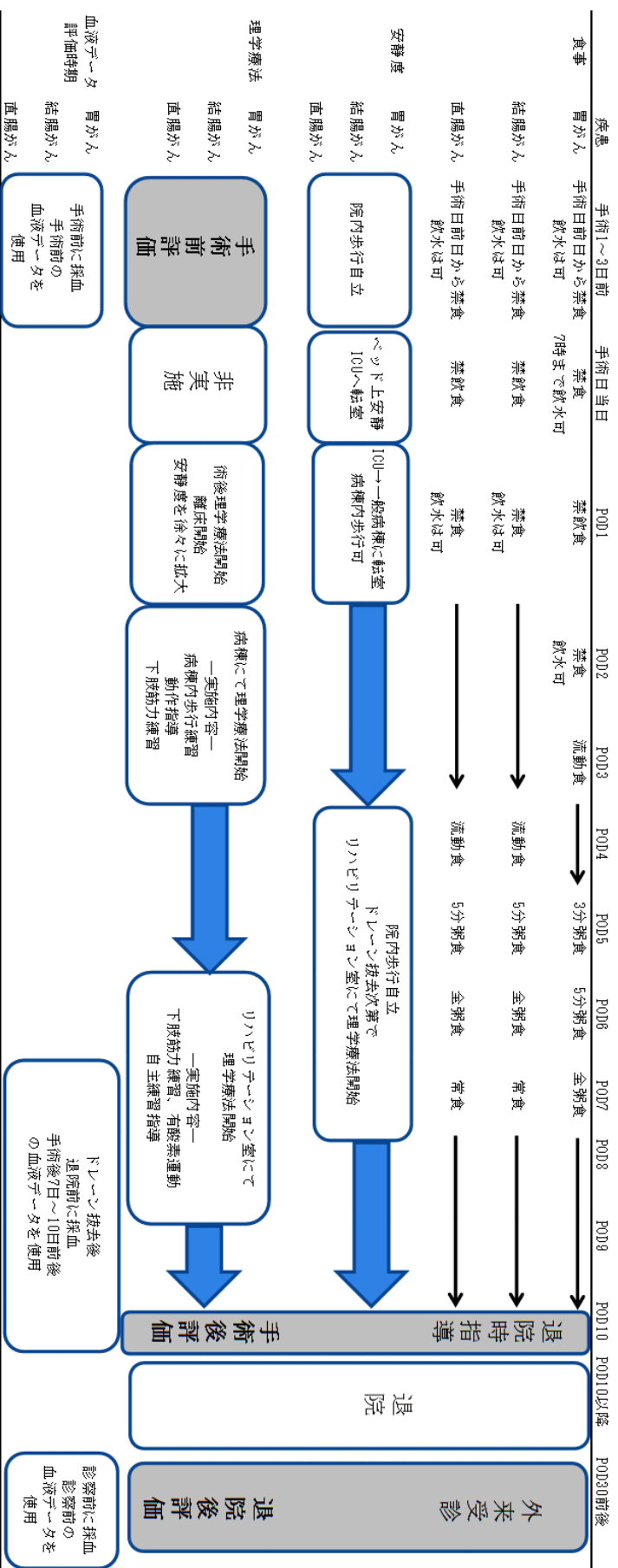


図1 当院での周術期消化器がん患者の食事、安静度、理学療法の流れと評価時期について

V. 方法

V-1. 基本属性

年齢、性別、がんの進行度分類 (stage 分類)、手術時間、出血量、リハビリテーション介入単位数 (1 単位 20 分)、手術前・手術後・退院後の Body Mass Index (BMI) と血液データを収集した。

血液データは、栄養の指標としてアルブミン (Alb)、炎症の指標としてCRP、貧血の指標としてヘモグロビン (Hb) を調査した。

栄養指数は小野寺式栄養指数 (Prognostic Nutritional Index ; PNI)²¹⁾を使用した。PNIは消化管がん患者の身体運動機能と関連している²²⁾と言われている。計算式は、 $PNI = 10 \times Alb \text{ (g/dl)} + 0.005 \times \text{末梢血リンパ球数} \text{ (/mm}^3\text{)}$ である。

V-2. 倦怠感

倦怠感の指標として、すでに妥当性や信頼性が証明されている²³⁾Cancer Fatigue Scale (CFS)を使用した(表1)。CFSは他の倦怠感質問紙との相関も報告されており²⁴⁾、簡便に評価可能である。CFSは身体的倦怠感、精神的倦怠感、認知的倦怠感の3つの下位項目で構成されている質問紙による評価法である。CFSの質問項目は、15項目で構成され、3つの下位項目は無作為に表記している。各項目毎に、それぞれ1(いいえ)から5(とても)の5段階で回答する。身体的倦怠感は(項目1+項目2+項目3+項目6+項目9+項目12+項目15)-7、精神的倦怠感は20-(項目5+項目8+項目11+項目14)、認知的倦怠感(項目4+項目7+項目10+項目13)-4の計算式で計算される。各下位尺度の得点を加算し、CFS総合計を算出する。各項目から計算式に当てはめた得点は最低0点から最高60点である。カットオフ値は19点となっており、19点以上で日常生活活動の障害となるほどの強い倦怠感を有するとされている²⁵⁾。

表 1 CFS 評価項目

いま現在・・・	いいえ	すこし	まあまあ	かなり	とても
1. 疲れやすいですか？	1	2	3	4	5
2. 横になっていたと感じますか？	1	2	3	4	5
3. ぐったりと感じますか？	1	2	3	4	5
4. 不注意になったと感じますか？	1	2	3	4	5
5. 活気はありますか？	1	2	3	4	5
6. 身体がだるいと感じますか？	1	2	3	4	5
7. 言い間違いが増えたように感じますか？	1	2	3	4	5
8. 物事に興味をもてますか？	1	2	3	4	5
9. うんざりと感じますか？	1	2	3	4	5
10. 忘れやすくなったと感じますか？	1	2	3	4	5
11. 物事に集中することはできますか？	1	2	3	4	5
12. おっくうに感じますか？	1	2	3	4	5
13. 考える早さは落ちたと感じますか？	1	2	3	4	5
14. がんばろうと思うことができますか？	1	2	3	4	5
15. 身の置き所のないようなだるさを感じますか？	1	2	3	4	5

身体的倦怠感=(項目 1+項目 2+項目 3+項目 6+項目 9+ 項目 12 +項目 15)-7

精神的倦怠感=20-(項目 5+項目 8+項目 11+項目 14)

認知的倦怠感=(項目 4+項目 7+項目 10+項目 13)-4

各下位尺度を得点を加算し、CFS 総合計を算出する

V-3. 不安・うつ

不安・うつ の指標としてすでに妥当性や信頼性が証明されている²⁶⁾Hospital Anxiety and Depression scale 日本語版(HAD)を使用した(図 2)。不安に関する 7 項目と抑うつに関する 7 項目の計 14 項目からなっており、不安項目とうつの項目は無作為に表記されている。各項目は 4 択の選択肢から構成されている。選択肢ごとに点数が決まっており、0~3 点で点数をつける。不安・抑うつの各々の得点を合計し、0~7 点「なし」、8~10 点「疑診」、11 点以上「確診」と分類する^{26, 27)}。

気分の変化は病気に重要な影響を与えることもあり、これを知ることが治療に役立つことがあります。
以下の質問にあまり考え込まずにお答えください。
長い時間考え込むと不正確になることがあります。各項目に一つだけお答えください

- | | | | |
|------------------------------------|---|------------------------------------|---|
| 1. 緊張感を感じますか？ | | 8. 考えや反応が遅くなったように感じますか？ | |
| (1) ほぼ いつも緊張している | 3 | (1) おおむね いつもそう感じる | 3 |
| (2) たいてい緊張している | 2 | (2) 度々そう感じる | 2 |
| (3) 時々 緊張感を感じる | 1 | (3) 時々そう感じる | 1 |
| (4) 全く緊張感を感じない | 0 | (4) 全くそう感じない | 0 |
| 2. 以前に楽しんでいた事を今でも楽しめますか？ | | 9. 胃が気持ち悪くなるほど恐ろしい感じがしますか？ | |
| (1) 以前と全く同じぐらいに楽しめる | 0 | (1) 全くない | 0 |
| (2) 以前より楽しめない | 1 | (2) 時々感じる | 1 |
| (3) 以前よりも 少ししか楽しめない | 2 | (3) かなり感じる | 2 |
| (4) 全く楽しめない | 3 | (4) とても頻繁に感じる | 3 |
| 3. まるで何か酷いことが今にも起こりそうな恐ろしい感じがしますか？ | | 10. 自分の身なりに興味を失いましたか？ | |
| (1) ハッキリそう感じるし、程度もひどい | 3 | (1) 明らかにそう感じる | 3 |
| (2) そう感じることもあるが、程度はひどくない | 2 | (2) 自分の身なりに十分な注意を払っていない | 2 |
| (3) そう感じる事が少しあるが、気にならない | 1 | (3) 自分の身なりに十分な注意を払っていないかもしれない | 1 |
| (4) 全く無い | 0 | (4) 自分の身なりには十分な注意を払っている | 0 |
| 4. 以前と同じように笑えますか？ | | 11. まるで終始、動き回らないといけない程 落ち着きがないですか？ | |
| (1) 以前と同じように笑える | 0 | (1) 常に落ち着きがない | 3 |
| (2) 以前と全く同じようには笑えない | 1 | (2) かなり落ち着きがない | 2 |
| (3) 明らかに以前ほどには笑えない | 2 | (3) そうでもない | 1 |
| (4) 全く笑えない | 3 | (4) 全くそう感じない | 0 |
| 5. クヨクヨした考えが心に浮かびますか？ | | 12. これからの事が楽しみにできますか？ | |
| (1) ほとんどいつもある | 3 | (1) 以前と同じ程度に楽しみにできる | 0 |
| (2) たいていある | 2 | (2) 以前よりやや劣る | 1 |
| (3) 時々あるが、頻繁にはない | 1 | (3) 明らかに以前より劣る | 2 |
| (4) (3) よりもない | 0 | (4) ほとんど楽しみにできない | 3 |
| 6. 機嫌が良いですか？ | | 13. 急に不安に襲われることがありますか？ | |
| (1) 全くそうでもない | 3 | (1) 頻繁にある | 3 |
| (2) しばしばそうではない | 2 | (2) 1よりは少ないがある | 2 |
| (3) 時々機嫌がよい | 1 | (3) それほどでもない | 1 |
| (4) ほとんど いつも機嫌が良い | 0 | (4) 全くそうでない | 0 |
| 7. のんびり腰かけて、そしてくつろげますか？ | | 14. 良い本やラジオやテレビ番組を楽しめますか？ | |
| (1) くつろぐ事ができる | 0 | (1) 楽しめる | 0 |
| (2) たいていできる | 1 | (2) 時々楽しめる | 1 |
| (3) 出来るけど、頻繁ではない | 2 | (3) あまり楽しめない | 2 |
| (4) 全くできない | 3 | (4) ごくたまにしか楽しめない | 3 |

図2 HAD 評価用紙

不安＝項目 1＋項目 3＋項目 5＋項目 7＋項目 9＋項目 11＋項目 13

うつ＝項目 2＋項目 4＋項目 6＋項目 8＋項目 10＋項目 12＋項目 14

各下位尺度の得点を加算し、不安・うつ症状を評価する

V-4. 運動機能

運動機能は、等尺性膝伸展筋力 (Isometric Knee Extension Force: IKEF) と 6 分間歩行距離 (6-Minute Walk Distance: 6MWD) を評価した。

IKEF は先行研究で下肢筋力の代表値として使用されており、退院後 1 ヶ月後の倦怠感が強い患者と弱い患者では、膝伸展筋力に差があることが報告されている²⁸⁾。本研究も下肢筋力の代表値として、また倦怠感との関係を調査するために選択した。IKEF の計測機器として、下肢筋力強化機器のアイソメトリック・テスト (カールリハブ、HUR 5530 レッグエクステンション) を使用した。計測姿勢は、座位姿勢にて実施し、課題は最大努力下で 5 秒間膝伸展筋力を発揮することとし、右下肢で 2 回計測をした。計測値は最大値 (N) と膝内側裂隙から足関節のセンサーパッドまでの距離 (m) より関節トルクを算出し、体重で正規化した値 (Nm/kg) とした。

6MWD の計測は、米国胸部医学会ガイドライン²⁹⁾を参考に、先行研究と同様に勾配のない 50m の歩行路を往復する方法³⁰⁾で計測した。なお、6MWD は、結腸手術後の歩行能力回復を評価するにあたり妥当性がある³¹⁾とされており、運動機能や運動耐容能として評価可能なため採択した。6MWD の計測動作は、勾配のない 50m の歩行路を最大努力下で可能な限り往復することとした。検査者は、後方から歩行距離測定器 (積水樹脂、SDM-1) を用いて追跡し、歩行距離 (m) を測定した。

V-5. 統計学的処理

手術前・手術後・退院後の変化に対し、BMI、Alb、CRP、Hb、PNI、6MWD、IKEF は反復測定一元配置分散分析にて 3 つの時期における変化を調べ、Bonferroni 法にて多重比較を行い、時期ごとの差を検討した。混合モデル二元配置分散分析にて手術部位別は各評価の変化を調べ、性別・手術術式は倦怠感の変化を調査した。

CFS 総合計と HAD 不安・HAD うつは Friedman 検定を使用し、3 つの時期の変化について検討した。また時期ごとの比較においては、Wilcoxon 符号付き順位検定で比較し、Bonferroni 補正を行ったため有意

水準は1.6%未満とした。反復測定一元配置分散分析、混合モデル二元配置分散分析とFriedman検定の有意水準は5%とした。

倦怠感との関連性についてBMI、Alb、CRP、PNI、6MWD、stage分類はSpearmanの相関係数を用い、CFS総合計と各評価を時期ごとで検定した。6MWDは「各時期の実測値/予測式で割り出した歩行距離×100%」の式に挿入し、各時期の変化比(%)に対して、倦怠感との関連性を調査した。6MWDの予測式はいくつか散見するが、本研究では結腸がん手術後患者に対して使用³¹⁾している予測式「 $868 - (\text{年齢} \times 2.9) - (\text{性別} \times 74.7)$ 」を使用した³²⁾。性別は男性の場合0、女性の場合1を挿入して計算する。

IKEFは6MWDのような予測式や年齢性別基準が調べうる限り見当たらなかったため、年齢や性別を制御変数とした偏相関分析を用いてCFS総合計と時期ごとで倦怠感との関係性を調査した。

Hbは男女で基準値が異なるため、性別を制御変数とした偏相関分析を用いCFS総合計と時期ごとで検定した。

統計処理ソフトは、IBM SPSS Statistics ver.21を使用した。

VI. 結果

VI-1. 対象者の背景

対象者の背景を表2に示した。対象者総数は208例であり、その中で、除外項目に該当せず、本研究に同意を得られたのは46例(男性25例、女性21例、年齢 62.0 ± 11.9 歳)であった。除外した162例の内訳は、下痢症状などで手術後に計測できなかった者や、退院後の外来での計測に同意が得られなかった者111例、手術後合併症が生じた者33例、運動および認知機能障害を認めていたため除外した者18例であった。対象者46例すべてに手術前から呼吸リハビリテーションや動作指導、運動機能評価として介入し、手術後翌日から離床を実施した。介入頻度は日曜や祝日以外の週5~6日であった。

BMIは、手術前は $22.3 \pm 3.1 \text{ kg/m}^2$ であったが、手術後に $21.2 \pm 3.0 \text{ kg/m}^2$ まで有意に下降した。退院後は $21.5 \pm 2.9 \text{ kg/m}^2$ まで有意に上昇するも手術前の状態までは上昇しなかった。手術前と比し退院後は有意に下降していた(図3) ($p < 0.05$)。

Alb は、手術前は 4.3 ± 0.3 g/dl であったが、手術後は 3.7 ± 0.3 g/dl と有意に低下していた。退院後は 4.2 ± 0.3 g/dl と手術後より有意に上昇しており、手術前と同程度までの値となった(図4) ($p < 0.05$)。

CRP は、手術前は 0.3 ± 0.7 mg/dl であり、手術後は 1.9 ± 2.0 mg/dl と有意に上昇していた。退院後は 0.5 ± 1.5 mg/dl と手術後より有意に低下したが、軽度の炎症が退院後も残存している者もいた(図5) ($p < 0.05$)。

Hb 男性は、手術前 14.6 ± 1.3 g/dl と比較し、手術後は 13.4 ± 1.6 g/dl と有意に低下していた。退院後も 13.5 ± 1.6 g/dl と手術後と同程度であり、手術前より有意に低値であった(図6) ($p < 0.05$)。

Hb 女性は、手術前 13.1 ± 1.1 g/dl と比較し手術後 12.2 ± 1.3 g/dl のみ有意に低下していた(図6) ($p < 0.05$)。

PNI は Alb と同様に、手術前は 43.3 ± 3.2 であったが、手術後は 37.2 ± 3.4 と有意に低下していた。退院後は 42.4 ± 3.0 と手術後より有意に上昇しており、手術前と同程度までの値となった(図7) ($p < 0.05$)。

表2 対象者の背景

症例数(例)		46	
年齢(歳)		62 ±	11.9
性別(例)	男性	25 (55%)
	女性	21 (45%)
がん進行度 (stage分類)	I	24 (53%)
	II	10 (21%)
	III	9 (20%)
	IV	3 (6%)
手術部位(例)	胃	16 (34%)
	虫垂	1 (2%)
	盲腸	6 (15%)
	上行結腸	1 (2%)
	横行結腸	2 (4%)
	下行結腸	3 (6%)
	S状結腸	11 (23%)
	直腸	6 (14%)
手術術式(例)	腹腔鏡	39 (84%)
	開腹	7 (16%)
手術時間(分)		251.5 ±	73.3
出血量(ml)		156.2 ±	378.9
在院日数(日)		14.0 ±	4.2
評価時期(日)	手術前	-2.2 ±	4.2
	手術後	9.5 ±	2.3
	退院後	25.9 ±	6.5
リハビリテーション介入単位(単位)		14.4 ±	4.4

症例数、性別、がん進行度(stage分類)、手術部位、手術術式は実測値(割合)で表記
上記以外はmean±SDで表記

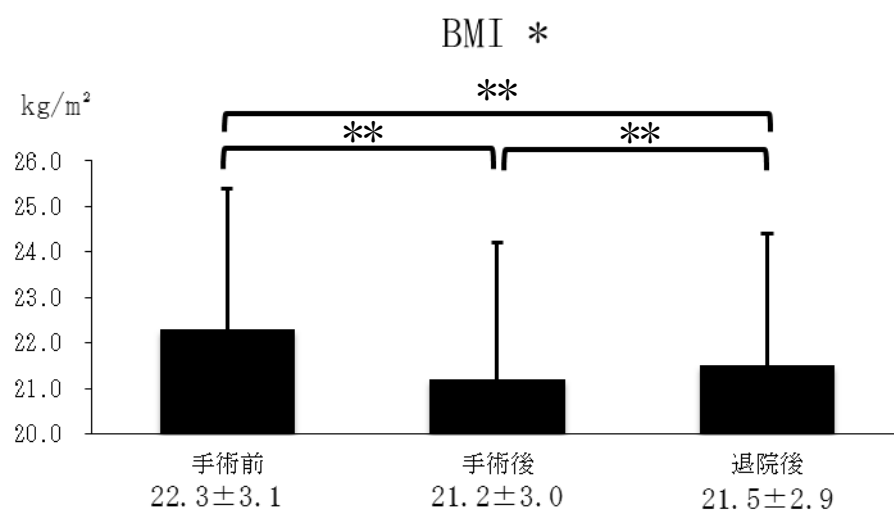


図3 手術前・手術後・退院後のBMI mean±SD で表記

* p<0.05 反復測定 1元配置分散分析

** p<0.05 多重比較(Bonferroni 法)

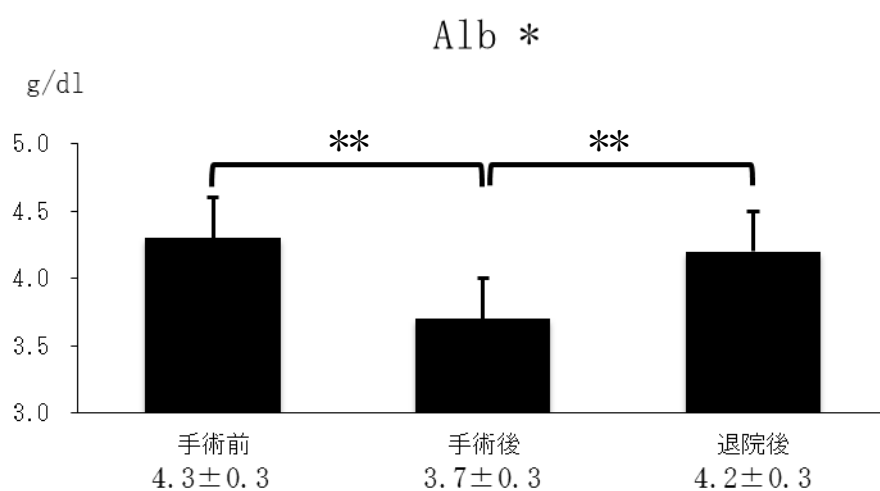


図4 手術前・手術後・退院後のAlb mean±SD で表記

* p<0.05 反復測定 1元配置分散分析

** p<0.05 多重比較(Bonferroni 法)

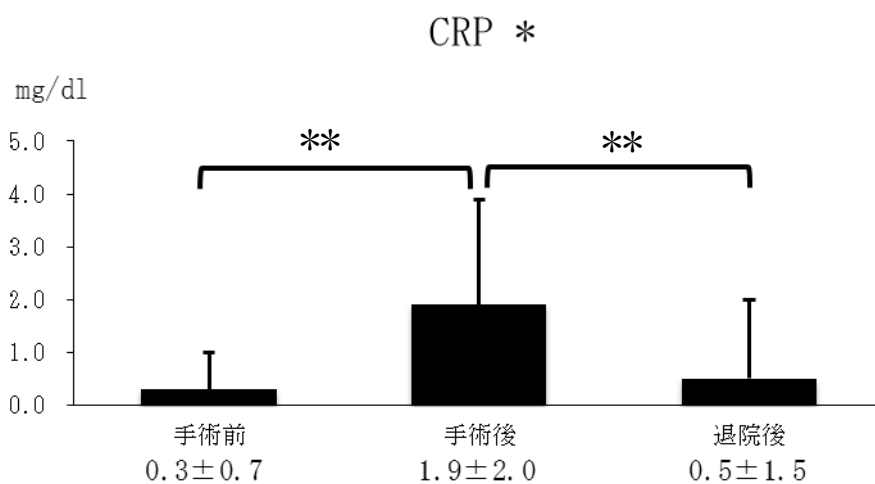


図5 手術前・手術後・退院後のCRP mean±SD で表記

* p<0.05 反復測定 1元配置分散分析

** p<0.05 多重比較(Bonferroni 法)

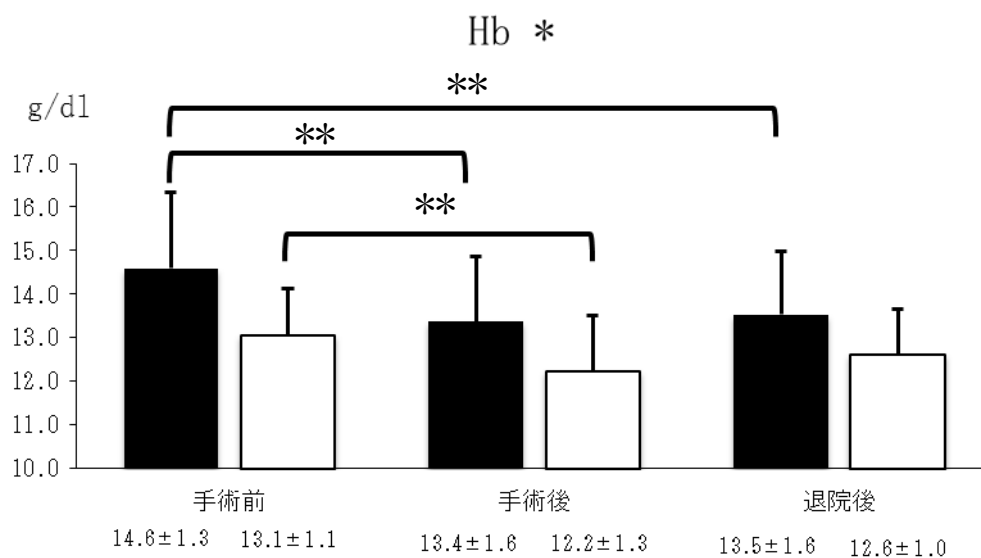


図6 手術前・手術後・退院後のHb mean±SD で表記 黒は男性 白は女性

* p<0.05 反復測定 1元配置分散分析

** p<0.05 多重比較(Bonferroni 法)

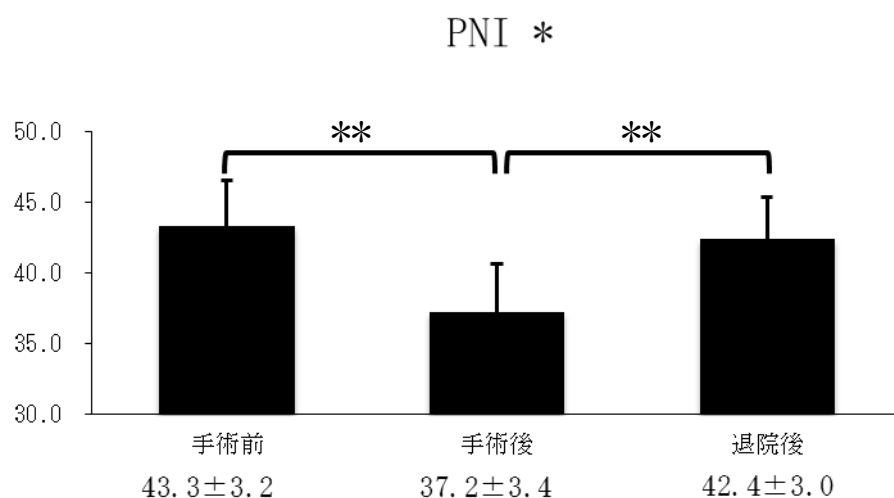


図7 手術前・手術後・退院後のPNI mean±SD で表記

* p<0.05 反復測定 1元配置分散分析

** p<0.05 多重比較(Bonferroni 法)

VI-2. CFS 総合計の変化

CFS 総合計の変化について図8に示した。CFS 総合計は3つの時期の変化に有意な主効果を認め(p<0.05)、時期ごとでは、手術前は最も中央値で高値を示した。手術後と比較し、退院後では有意に中央値は減少した(p<0.016)。中央値は減少していくのに対し、75パーセントタイルでは、手術前20、手術後18、退院後18であり手術後以降も高値を示す者もいた。カットオフ値を示し、倦怠感が強いとされる者は、手術前16例(35%)、手術後10例(22%)、退院後11例(24%)であり、退院後まで倦怠感が持続する者、退院後計測時に倦怠感が強くなっていた者がいた。

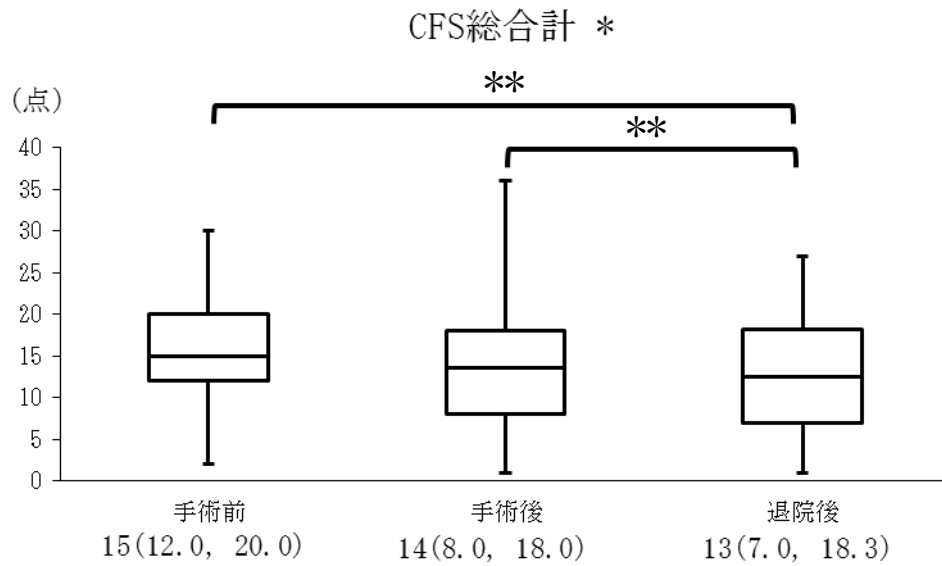


図8 手術前・手術後・退院後のCFS 総合計 median(25th percentile, 75th percentile)で表記

* $p < 0.05$ Friedman 検定

** $p < 0.016$ Wilcoxon 検定

VI-3. HAD 不安・HAD うつの変化

HAD 不安・HAD うつの変化を図9、図10に示した。HAD 不安は3つの時期の変化に有意な主効果を認め ($p < 0.05$)、時期の比較では、手術前と比較し、手術後は有意に低下していた ($p < 0.016$)。手術後と退院後では有意差はなく、中央値も同値であった。また、手術前が最も高値であった。

HAD うつは手術前と比較し、退院後は有意に低下していた ($p < 0.016$)。その他の時期間では有意差はなかった。手術前がHAD 不安と同様に最も高値であった。

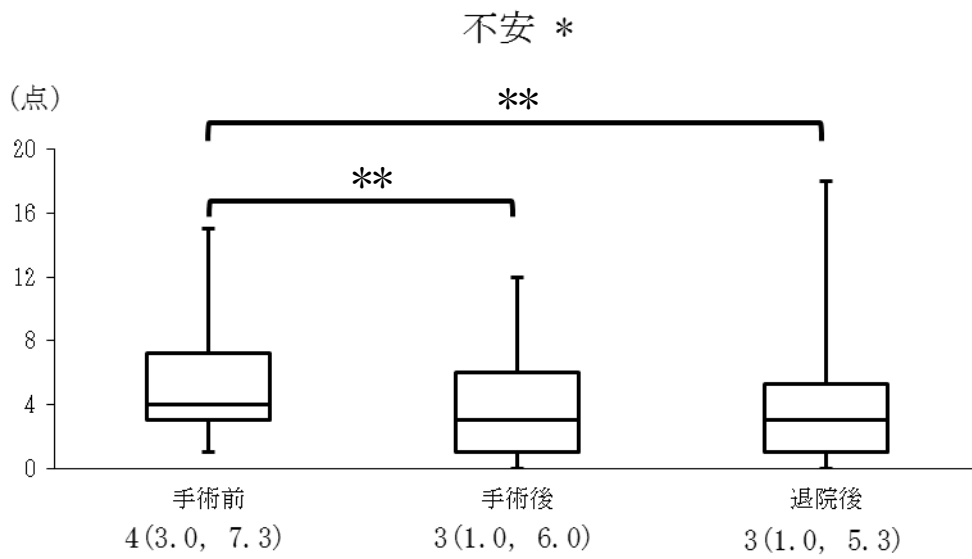


図9 手術前・手術後・退院後のHAD 不安 median(25th percentile, 75th percentile)で表記

* $p < 0.05$ Friedman 検定

** $p < 0.016$ Wilcoxon 検定

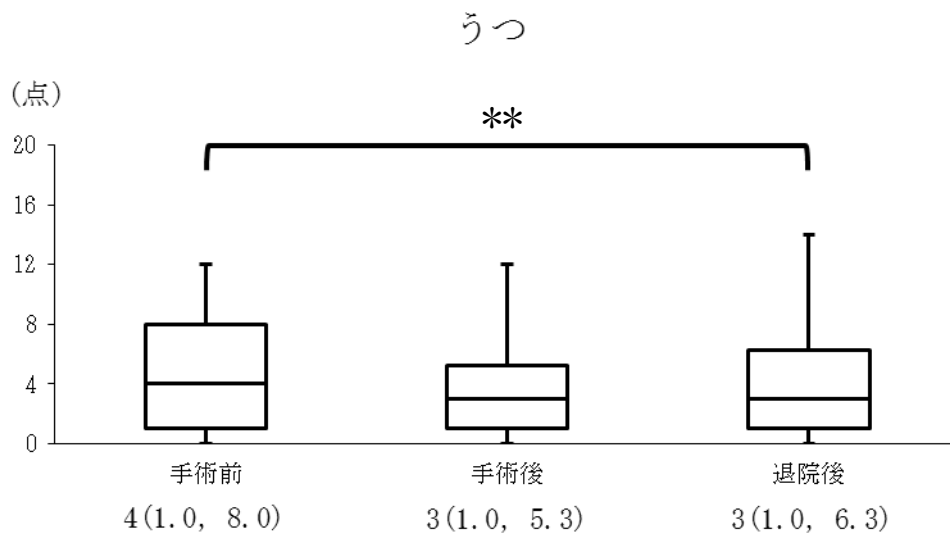


図10 手術前・手術後・退院後のHAD うつ median(25th percentile, 75th percentile)で表記

** $p < 0.016$ Wilcoxon 検定

VI-4. 運動機能の変化

6MWD、IKEFの結果を図11、図12に示した。6MWDは3つの時期の変化で有意な主効果を認め($p < 0.05$)、手術前が $549.6 \pm 102.1\text{m}$ に対し、手術後は $493.6 \pm 96.4\text{m}$ まで有意に低下した($p < 0.05$)。手術後に比べて退院後は $551.4 \pm 102.8\text{m}$ と有意に改善していた($p < 0.05$)。

IKEFは、手術前 $4.4 \pm 1.7\text{Nm/kg}$ であり、退院時は $4.4 \pm 1.4\text{Nm/kg}$ とほぼ同程度であった。手術後は $4.3 \pm 1.4\text{Nm/kg}$ と最も低値であったが、有意な差を認めなかった。

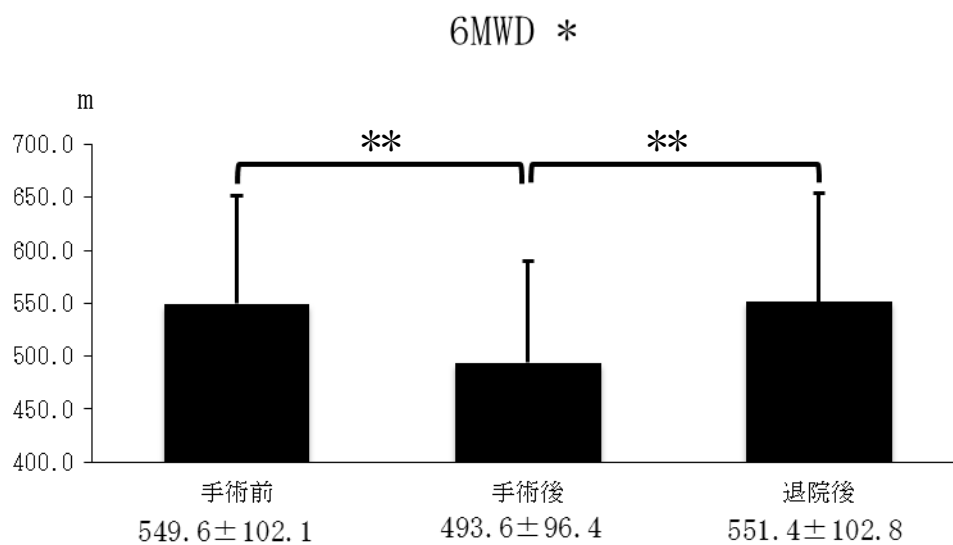


図11 手術前・手術後・退院後の6MWD mean±SDで表記

* $p < 0.05$ 反復測定1元配置分散分析

** $p < 0.05$ 多重比較(Bonferroni法)

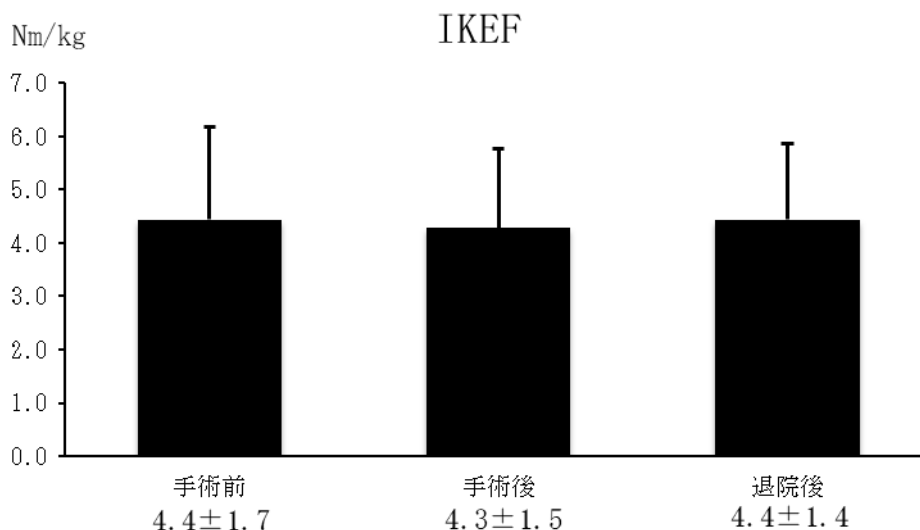


図 12 手術前・手術後・退院後の IKEF mean±SD で表記

VI-5. 倦怠感との関連について

CFS 総合計と各評価項目の相関を表 3 に示した。6MWD の各時期の変化比は手術前 94.7±18.3%、手術後 84.9±16.9%、退院後 94.7±16.6%で、実測値と同様に手術後に低下し、退院後は手術前と同程度であった。6MWD と IKEF は手術前および退院後に有意な負の相関を認めた ($p<0.05$)。

HAD 不安・HAD うつはすべての時期に有意な正の相関を認めた ($p<0.05$)。Alb、PNI はすべての時期で CFS 総合計との相関はなかった。Hb は手術後および退院後に有意な負の相関を認めた ($p<0.05$)。

CRP は退院後のみ有意な正の相関を認めた ($p<0.05$)。

表 3 手術前・手術後・退院後の CFS 総合計との相関

	BMI	IKEF	6MWD	HAD不安	HADうつ	Alb	CRP	PNI	Hb
CFS総合計 手術前	-.022	-.337**	-.416*	.349*	.586*	.105	.122	.117	.025
手術後	.066	-.143	-.078	.329*	.654*	-.217	.108	-.207	-.310**
退院後	.131	-.412**	-.379*	.645*	.673*	-.112	.335*	-.122	-.442**

*: $p<0.05$ Spearmanの順位相関係数

**: $p<0.05$ 偏相関分析 (IKEFは性別と年齢を制御変数に設定)
(Hbは性別を制御変数に設定)

VI-6. 部位別での各評価指標の変化

消化器がん患者を胃がん患者と大腸がん患者の2群に分け、3つの時期での各評価の数値を表4に示した。

胃がん患者は16例に対し、虫垂・盲腸・結腸・直腸を合わせた大腸がん患者は30例であった。

BMI、Alb、CRP、Hb 男性、CFS、6MWD に交互作用を認めた。BMI はどの時期においても胃がん患者の方が有意に低値であった。またCFS 総合計は胃がん患者の方が3つの時期とも有意に中央値が高値であった。

表4 胃がん患者と大腸がん患者 2群間での3つの時期の各評価の数値

		胃がん(16例)		大腸がん(30例)	
BMI (kg/m ²)*	手術前	21.9 ±	2.1	22.5 ±	3.6
	手術後	20.8 ±	2.0	21.5 ±	3.4
	退院後	20.7 ±	1.8	21.9 ±	3.3
Alb(g/dl)*	手術前	4.4 ±	0.3	4.3 ±	0.3
	手術後	3.6 ±	0.3	3.8 ±	0.3
	退院後	4.2 ±	0.3	4.3 ±	0.3
CRP(mg/dl)	手術前	0.1 ±	0.1	0.3 ±	0.8
	手術後	2.4 ±	2.4	1.6 ±	1.7
	退院後	0.9 ±	2.5	0.2 ±	0.4
Hb男性(g/dl)*	手術前	14.5 ±	1.3	14.7 ±	1.4
	手術後	12.3 ±	1.8	13.9 ±	1.2
	退院後	12.5 ±	1.5	14.0 ±	1.4
Hb女性(g/dl)	手術前	13.3 ±	1.1	12.9 ±	1.1
	手術後	12.0 ±	1.3	12.4 ±	1.3
	退院後	12.6 ±	0.9	12.6 ±	1.2
PNI	手術前	43.7 ±	2.8	43.1 ±	3.4
	手術後	36.1 ±	3.1	37.7 ±	3.4
	退院後	41.6 ±	3.0	42.8 ±	3.0
CFS総合計(点)*	手術前	16 (12.0 ,	19.3)	15 (12.0 ,	19.8)
	手術後	16 (10.5 ,	23.0)	13 (7.3 ,	16.0)
	退院後	16 (12.5 ,	19.3)	10 (6.3 ,	15.0)
HAD不安(点)	手術前	5 (3.8 ,	8.0)	4 (3.0 ,	5.8)
	手術後	5 (1.8 ,	6.0)	2 (1.3 ,	5.8)
	退院後	4 (2.0 ,	6.3)	3 (1.0 ,	5.0)
HADうつ(点)	手術前	6 (2.0 ,	8.0)	4 (1.0 ,	6.0)
	手術後	3 (2.0 ,	5.3)	3 (0.0 ,	5.0)
	退院後	4 (1.0 ,	6.0)	2 (1.0 ,	6.3)
6MWD(m)*	手術前	594.0 ±	72.6	525.9 ±	108.6
	手術後	497.0 ±	71.8	491.8 ±	108.4
	退院後	550.7 ±	75.3	551.8 ±	116.0
IKEF(Nm/kg)	手術前	4.9 ±	1.7	4.2 ±	1.8
	手術後	4.7 ±	1.2	4.1 ±	1.6
	退院後	4.5 ±	1.2	4.4 ±	1.6

* p<0.05 混合モデル2元配置分散分析 交互作用

CFS総合計、HAD不安、HADうつはmedian(25percentile, 75percentile)で表記

それ以外はmean±SDで表記

VI-7. 性別・手術術式の倦怠感の変化と stage 分類と倦怠感の関係

3つの時期における性別と術式のCFS総合計の変化を表5に、またstage分類とCFS総合計の相関を表6に示した。性別と術式においてはCFS総合計の変化に交互作用は認めなかった。またstage分類と3つの時期でのCFS総合計とは有意な相関は認めなかった。

表5 性別と術式の3つの時期における性別と術式のCFS総合計の変化

	手術前	手術後	退院後
性別 男性	15 (12.0 , 19.0)	14 (10.0 , 18.0)	11 (10.0 , 20.0)
女性	15 (12.0 , 22.0)	13 (8.0 , 16.0)	13 (7.0 , 16.0)
術式 開腹	13 (12.0 , 19.0)	14 (9.0 , 17.0)	16 (11.0 , 18.5)
腹腔鏡	15 (12.0 , 20.0)	13 (8.5 , 17.5)	11 (7.5 , 16.0)

表6 stage分類とCFS総合計の相関

	手術前 CFS	手術後 CFS	退院後 CFS
stage分類	.075	-.004	.060

VII. 考察

VII-1. 各時期の倦怠感の変化について

CFS総合計の中央値は、手術前が高値であり、経過を追うごとに減少している。下妻³³⁾は、がんと診断された時点ですでに心理的な大きなショックを受け、QOLが大きく阻害されることが多いと述べている。手術前の倦怠感が3つの時期で高値であったことは、診断後から手術前でQOLを阻害する要因の一つである倦怠感が増強しやすい状況下であった可能性がある。経過を追うごとに軽減していることに関しては、stage Iの早期がんが多く、低侵襲である腹腔鏡下での手術が多かったことや手術前からリハビリテーションが介入できたことなどの要因が挙げられる。手術前からのリハビリテーション介入効果として、患者の状態の把握のほかに信頼関係の構築や心理的不安を軽減し、手術後のリハビリテーションをスムーズに実施できる利点があるといわれている³⁴⁾。本研究の対象者も手術後翌日から離床できており、それが倦怠感減弱に関係しているかもしれない。

すべての者において経過を追うごとに倦怠感が減弱しているわけではない。手術前より手術後と退院後ではCFS 総合計のばらつきは多くなることや手術前から持続して倦怠感が強い者がいる。また有意な主効果を認めたことから、時期ごとに倦怠感に変動していることが考えられる。

VII-2. 各時期の不安・うつについて

消化器外科手術患者の不安・うつに関して齊藤ら³⁵⁾は、入院時が最も高く、経過とともに軽減していることを述べている。本研究も同様にHAD 不安・HAD うつは手術前が最も高値であり、手術後は軽減していた。HAD 不安・HAD うつともに手術前と退院後間で有意に低下を認めていることから、手術前は手術に対しての不安が生じ、うつ症状が強くなる可能性がある。

VII-3. 各時期の運動機能について

6MWDの変化は、先行研究³⁰⁾と同様に手術後に有意に低下して、退院後に手術前と同程度まで改善している。BMI やA1b、PNI、Hb が手術後に低値を示しており、CRP が高値であったことは、手術治療による侵襲の影響と思われる。本研究では、IKEFは手術後低下するが、有意差を認めなかった。6MWDは手術前に対し、手術後は有意に低下しているが、その要因としては単なる下肢筋力の低下だけでなく、手術後の貧血や低栄養などの要因や運動耐容能の低下³⁶⁾などが考えられる。

VII-4. 倦怠感にかかわる要因について

CFS 総合計と各評価の相関の結果から、手術前は運動耐容能、下肢筋力低下と倦怠感の増強、手術後と退院後ではHb が低値なほど倦怠感が増強し、退院後はこれらに加え、CRP 高値が倦怠感の増強と関連していた。さらにすべての時期で、不安とうつ症状が増すにつれ倦怠感は強くなることが考えられる。

手術前は不安・うつ症状がどの時期よりも高値であることや、運動耐容能や下肢筋力が低下している者ほど倦怠感を生じやすい可能性があると思われる。

不安、うつ症状はがん患者が最も生じやすい精神症状とされている³⁷⁾。本研究ではすべての時期でHAD不安・HADうつがCFS総合計と相関を認めている。本研究の結果では、HAD不安・HADうつは経過を追うにつれ低下していたが、周術期においても倦怠感が強い者ほど不安・うつ症状が強いことが考えられる。

手術後は手術前より倦怠感は減弱しており、運動機能とは関連性を認めなかった。手術前からの心理的なショックが生じQOLが大きく阻害されている者³³⁾ほど、運動機能が低下する影響より根治術によりがんを取り除いたことによる不安感の軽減によるものが倦怠感に大きく関係していたのかもしれない。

退院後は、CFS総合計とIKEF、6MWDに有意な負の相関があることから、倦怠感が強いものほど、運動耐容能や下肢筋力が低下することが考えられる。Jensenら²⁸⁾は、退院後1ヵ月後の倦怠感が強い患者と弱い患者では、膝伸展筋力に差があることを報告しており、本研究の結果を支持している。Christensenら³⁸⁾は消化器外科患者の筋力低下や筋疲労が生じる要因として食事量、栄養状態、不活動を挙げている。本研究の結果よりCFS総合計とPNI、Alb、BMIとは相関は認めなかったことから、栄養状態が直接関連しているのではなく、筋力低下や筋疲労などの運動機能に間接的に関与している可能性がある。しかし、食事量や活動量の詳細まで検討できていないため、今後調査する必要があると思われる。

貧血や炎症は、倦怠感と関連があるとされており³⁹⁾、本研究も同様の結果になった。手術後から退院後にかけてHbが低値である者や退院後も炎症が持続している者もいることから、血液検査からの情報も知ったうえで倦怠感の程度を評価する必要がある。

がん切除部位別では胃の方が、BMIが低値であり、倦怠感は3つの時期で高値であった。胃を切除した患者は、手術侵襲の他に貯留能を喪失することで、食事量が制限され、体重減少を来し、QOLが低下することが言われている⁴⁰⁾。本研究の結果より胃がん患者は大腸がん患者よりBMIやAlbが低値であり、CRPが高値であった。また運動耐容能が手術前より退院後の方が低下していることから倦怠感の変化も異なり、胃がん患者の方が倦怠感は強い可能性がある。Hbにおいて男性のみ交互作用を認めているが、性別での倦怠感においては交互作用を認めなかった。性別においては、倦怠感に交互作用や主効果を認めなかったことから、部位別で貧血症状に性別で差があったとしても、性別で倦怠感の変化が異な

る可能性は低いと思われる。本研究では、症例数が2群間で異なるため部位別での比較には限界がある。部位別での検討も今後は必要であることが考えられた。

性別や術式に関しては、倦怠感の変化に有意差は認めなかったが、開腹の方が倦怠感の中央値は高値であった。腹腔鏡39名に対し、開腹は7例であるため、今後症例数を増やし検討する必要がある。

本研究の退院後の結果は、進行肺がん患者で運動能力を含めた身体機能と精神的うつが倦怠感と関連性があり、日常生活に支障が生じていることから⁴¹⁾、消化器がん患者も倦怠感の増強が運動機能を低下させ、日常生活に影響を及ぼす可能性がある。また、運動が倦怠感を減弱させるのに有効であること⁴²⁾から消化器がん患者においても手術前や退院後に運動指導などの対応が必要であると思われる。

VII-5. 本研究の限界と今後の対策

本研究の限界として、1点目は倦怠感の客観的指標を検討できていない点がある。本研究では倦怠感を質問紙票から調査している。しかし倦怠感のとらえ方については症例ごとで異なる可能性があるため、多面的に今後も評価する必要がある。

2点目は症例数が少ないため、消化器がん部位別や術式に関して、より客観的な検討が出来ていない点である。今後症例数を増やし検討していきたい。

3点目は、本研究は手術前から退院後にかけての調査であり、診断後での倦怠感や診断後から入院までの活動量まで調査できていない。がんサバイバーへの運動介入が倦怠感を減弱させる⁴²⁾と言われていたが、診断時から手術前までの期間や退院後での運動指導などの対応が倦怠感に影響を及ぼすのかはまだ明らかになっていない。それについては今後症例数を増やし、介入研究を行っていく必要がある。

VII-6. 結論

倦怠感と関連する要因として、すべての時期で不安・うつ症状があり、加えて、手術前と退院後は運動耐容能と膝伸展筋力が関連していた。手術前は運動機能と精神的要因、手術後は精神的要因と貧血症状、退院後は運動機能や精神的要因の他に炎症や貧血症状が倦怠感と関連しており、3つの時期で倦怠

感と関連する要因が異なることが考えられる。倦怠感を減弱させるためには、手術後入院中だけでなく入院前や退院後に運動指導などの対応が必要であることが示唆された。

VIII. 謝辞

本論文を終えるにあたり研究にご協力していただいた国際医療福祉大学三田病院の患者様、大学院での研究で計画実施から学位論文作成にあたり、懇切丁寧にご指導を賜りました研究指導教員の国際医療福祉大学大学院リハビリテーション学分野 前田眞治教授に感謝申し上げます。

本研究のデータ収集にご指導、ご協力いただきました国際医療福祉大学三田病院リハビリテーション科 草野修輔先生、国際医療福祉大学三田病院リハビリテーション室のスタッフの皆様にお礼申し上げます。

なお本論文は日本リハビリテーション医学会学術雑誌 The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine 2017年54巻7号に掲載された論文に一部加筆したものである。

IX. 文献一覧

1)厚生労働省. 2012. がん対策推進基本計画.

http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/dl/gan_keikaku02.pdf 2017. 7. 18

2)大森まいこ, 辻哲也. 現場と課題. 総合リハビリテーション. 2014, 42:1125-1132

3)辻哲也. がんのリハビリテーション概要. がんのリハビリテーションマニュアル 周術期から緩和ケアまで. 東京:医学書院, 2011:23

4)武村史. がんと睡眠障害・疲労とうつ. 睡眠医療. 2009, 3:508-511

- 5) Degner LF, Sloan J. Symptom distress in newly diagnosed ambulatory cancer patients and as a predictor of survival in lung cancer. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:423-431
- 6) Coyle N, Adelhardt J, Foley KM, et al. Character of terminal illness in the advanced cancer patient: pain and other symptoms during the last four weeks of life. *J Pain Symptom Manage* 1991;5:83-93
- 7) Vainio A, Auvinen A. Prevalence of symptoms among patients with advanced cancer: an international collaborative study. *J Pain Symptom Manage* 1991;12:3-10
- 8) National Comprehensive Cancer Network. 2014 Cancer-Related-Fatigue
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp 2017. 7. 13
- 9) Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, et al. Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates, and impact on quality of life. *J Clin Oncol* 2000;18:743-753
- 10) Stone P, Hardy J, Broadley K, et al. Fatigue in advanced cancer: A prospective controlled cross-sectional study. *Br cancer* 1999;79:1479-1486
- 11) Kutner JS, Kassner CT, Nowels DE. Symptom burden at the end of life: hospice providers perceptions. *J Pain Symptom Manage* 2001;21:473-480

- 12) Courneya KS, Mackey JR, Bell GJ, et al. Randomized controlled trial of exercise training in postmenopausal breast cancer survivors: cardiopulmonary and quality of life outcomes. *J Clin Oncol* 2003;21:1660-1668
- 13) Cramp F, Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;16:1-28
- 14) Richardson A. Fatigue in cancer patients: a review of the literature. *Eur J Cancer* 1995;4:20-32
- 15) Dimeo F, Fetscher S, Lange W, et al. Effect of aerobic exercise on the physical performance and incidence of treatment-related complications after high-dose chemotherapy. *Blood* 1997;90:3390-3394
- 16) Segal RJ, Reid RD, Courneya KS, et al. Resistance exercise in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:1653-1659
- 17) Segal R, Evans W, Johnson D, et al. Structured exercise improves physical functioning in women with stage I and II breast cancer: Results of randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2001;19:657-665
- 18) Matsuda T, Marugame T, Kamo K, et al. The Japan cancer surveillance research group. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2005: Based on data from 12 population based cancer registries in the monitoring of cancer incidence in Japan (MCIJ) project. *J Clin Oncol* 2011;41:139-147

- 19) 青木克憲, 遠藤昌夫, 田村洋一郎ら. 血漿遊離アミノ酸大腿動静脈血較差の術後変動について.
外科と代謝・栄養 1981, 15:281-290
- 20) 鈴木雅行, 伊藤清高. 腹腔鏡下による胃がん・大腸がん手術後の社会復帰に関する調査研究.
日本職業・災害医学会会誌 2014, 62:382-387
- 21) 小野寺時夫. Stage IV・V (Vは大腸癌) 消化器癌の非治癒切除・姑息手術に対するTPNの適応と限界.
日本外科学会雑誌 1984, 85:1001-1004
- 22) 原毅, 佐野充広, 四宮美穂ら. 周術期消化管がん患者の栄養指数と身体運動機能の関連性について.
総合リハビリテーション 2013, 41:63-68
- 23) Okuyama T, Akechi T, Kugaya A, et al. Development and validation of the cancer fatigue scale:
a brief, three dimensional, self-rating scale for assessment of fatigue in cancer patients.
J Pain Symptom Manage 2000;19:5-14
- 24) Okuyama T, Wang XS, Akechi T, et al. Validation study of the Japanese version of the brief
fatigue inventory. J Pain Symptom Manage 2003;25:106-117
- 25) Okuyama T, Tanaka K, Akechi T, et al. Fatigue in ambulatory patients with advanced lung cancer:
prevalence, correlated factors, and screening.
J Pain Symptom Manage 2001;22:554-564

- 26) 東あかね, 八城博子, 清田啓介ら. 消化器内科外来における hospital anxiety and depression scale (HAD 尺度) 日本語版の信頼性と妥当性の検討. 日本消化器病学会雑誌 1996, 93:884-892
- 27) 八田宏之, 東あかね, 八城博子ら. hospital anxiety and depression scale 日本語版の信頼性と妥当性の検討・女性を対象とした成績. 心身医学 1998, 38:310-315
- 28) Jensen MB, Houborg KB, Nørager CB, et al. Postoperative changes in fatigue, physical function and body composition: an analysis of the amalgamated data from five randomized trials on patients undergoing colorectal surgery. Colorectal Dis 2011;13:588-593
- 29) American Thoracic Society: ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:111-117
- 30) 原毅, 佐野充広, 四宮美穂ら. 消化器がん患者の周術期から自宅復帰後までの身体運動機能と Quality of Life の追跡調査. 理学療法学 2013, 40:184-192
- 31) Moriello C, Mayo NE, Feldman L, et al. Validating the six minute walk test as a measure of recovery after elective colon resection surgery. Arch Phys Med Rehabil 2008;89:1083-1089
- 32) Carli F, Mayo N. Measuring the outcome of surgical procedures: what are the challenges? Br J Anaesth 2001;87:531-533
- 33) 下妻晃二郎. がんと QOL. 保健医療科学 2004, 53:198-203

- 34) 藤谷順子. 急性期リハビリテーションの重要性. 総合リハビリテーション 2014, 42:923-927
- 35) 齊藤慶子, 大芝まゆみ, 内田純子ら. 周手術期患者の不安と抑うつに関連する因子の検討. 山梨大学看護学会誌 2007, 6:59-63
- 36) Enright PL, McBurnie MA, Bittner V, et al. The 6-min walk test: a quick measure of functional status in elderly adults. Chest 2003;123:387-398
- 37) Derogatis LR, Morrow GR, Fetting J, et al. The prevalence of psychiatric disorders among cancer patients. JAMA 1983;249:751-757
- 38) Christensen T, Kehlet H. Postoperative fatigue. World J Surg 1993;17:220-225
- 39) de Raaf PJ, Sleijfer S, Lamers CH, et al. Inflammation and fatigue dimensions in advanced cancer patients and cancer survivors. Cancer 2012;118:6005-6011
- 40) 吉川貴己, 青山徹, 林勉ら. 胃癌術後の体重/体組成変動とその意義. 外科と代謝・栄養 2015, 49:205-211
- 41) Brown DJ, McMillan DC, Milroy R. The correlation between fatigue, physical function, the systemic inflammatory response, and psychological distress in patients with advanced lung cancer. Cancer 2005;103:377-382

42) Puetz TW, Herring MP. Differential effects of exercise on cancer-related fatigue during and following treatment: meta-analysis. *AM J Prev Med* 2012;43:e1-e-24