

氏 名 やまな いっぺい
山名 一平

学位の種類 博士（医学）

報告番号 乙第 1589 号

学位授与の日付 平成 27 年 9 月 29 日

学位授与の要件 学位規則第 4 条第 2 項該当（論文博士）

学位論文題目

Randomized controlled study to evaluate the efficacy of a preoperative respiratory rehabilitation program to prevent postoperative pulmonary complications after esophagectomy

（食道癌患者に対する術前呼吸リハビリテーションプログラムは術後肺合併症率を軽減させるか否かを調査した前向き無作為比較試験）

論文審査委員（主査）	福岡大学	教授	山下 裕一
（副査）	福岡大学	教授	中川 尚志
	福岡大学	教授	渡辺 憲太朗
	福岡大学	准教授	白石 武史

内容の要旨

【背景と目的】

食道癌に対する食道切除胃管再建術は頸部・胸部・腹部操作におよび、広範なリンパ節郭清を行うため消化器外科領域のなかでも高侵襲手術の一つである。故に術後肺合併症は高率に発生し、さらには致死的状态を引き起こす可能性がある。これまで preoperative respiratory rehabilitation (PR) program に関して心臓血管外科領域、胸部外科領域で論文が散見されるが、食道外科領域では報告が少なく、また、すべて後ろ向き研究であった。そこで、われわれは食道切除胃管再建術患者に対する PR program の有用性を前向き無作為比較対照試験で評価し、術後肺合併症の軽減に寄与するか否かを検討した。

【対象と方法】

2011年～2014年の期間で福岡大学病院消化器外科に入院となった食道切除胃管再建術予定の食道癌患者63名を対象とした。前向き無作為比較対照試験を行った。術後両側反回神経麻痺の患者1例、食道癌が肺に穿通し緊急手術となった患者1例、リハビリを拒否した患者1例は除外され、PR group 30例と non PR group 30例を比較検討した。PR group は術前7日以上、リハビリ師により PR program を実行した。術後は全例、呼吸リハビリ・早期離床を行った。術後肺合併症は、Clavien-Dindo classification (CDC) および Utrecht Pneumonia Scoring System (UPSS) を用い評価した。CDC および UPSS のスコア比較は Mann Whitney U 検定を用い評価した。

PR program:

- ② 呼吸筋・胸郭ストレッチング
- ② 腹式呼吸トレーニング
- ③ 排痰訓練
- ④ 下肢筋力、腹部筋力トレーニング
- ⑤ 20分間のエルゴメータートレーニング

【結果】

PR group と non PR group の患者背景因子、手術背景因子に有意差は認めなかった。術後肺合併症は CDC において、PR group は有意に grade が低かった ($p=0.014$)。UPSS では PR group は術後1日目において有意にスコアが低かった ($p=0.031$)。多変量解析では、CDC grade II 以上の肺合併症に対する独立した危険因子は non PR group であった (OR: 3.99, 95%CI: 1.28-12.4, $p=0.017$)。術後1日目における UPSS 1点以上の独立した危険因子は開胸手術群であった (OR: 7.16, 95%CI: 1.63-31.5, $p=0.0092$)。

【考察】

食道切除胃管再建術が施行される食道癌患者において、PR program は、肺合併症率を有意に低下させた。術後 1 日目の UPSS1 点以上の独立した危険因子は開胸群、術後 CDC grade II 以上の独立した危険因子は NPR group であった。これらの結果から、術後 1 日目に開胸による手術侵襲が影響し肺合併症予備群となっていた症例が、術前から PR program を実行することにより、呼吸筋を用いた排痰が可能となり全体として PR group の CDC grade II 以上の肺合併症率が軽減したと考えられた。

審査の結果の要旨

本論文は、食道癌の術前呼吸リハビリに関する世界で初めての RCT 比較対照試験である。術前呼吸リハビリプログラムを導入することにより食道切除胃管再建後の肺合併症率を軽減させた。

1. 斬新さ

現在までに、食道切除胃管再建術における周術期呼吸リハビリに関する論文が散見されるが、いずれも pilot study や retrospective study でありエビデンスレベルが低いのが現状であった。本論文は、食道切除胃管再建術における術前呼吸リハビリに関するはじめての RCT 比較対照試験である。また、過去の論文では肺合併症の定義が各々異なっていたため、今回、Clavien Dindo Classification(CDC)と The Utrecht pneumonia scoring system(UPSS)を用いることにより客観的に肺合併症を評価した。

2. 重要性

食道癌に特異的な合併症は、肺合併症、縫合不全、反回神経麻痺、乳び胸である。このなかでも肺合併症は最も頻度が高く、34.5% (当科 2000～2015 年、CDC grade IIIa 以上)であった。肺合併症を併発することにより、患者の在院期間の延長、患者の術後 QOL の低下、医療費の増大、医療者の負担の増大が生じる。故に肺合併症に対する予防策を実施することは非常に重要である。

3. 研究方法の正確性

本研究は RCT 比較対照試験 (Institutional Review Board No. 11-7-04, UMIN CTR No. 000006216) である。必要サンプルサイズは、これまで肺合併症 (CDC grade II 以上) の頻度は 60%であったため目標を 20%設定したところ (α set 0.05, power 80%)、必要サンプル数は、56 例 であり、今回の 60 例を設定した。

4. 表現の明確性

本論文は、これまでのエビデンスレベルの低い食道癌周術期リハビリの論文とは異なり、食道切除胃管再建後の肺合併症予防の目的で術前呼吸リハビリプログラムを組み RCT 比較対照試験 (エビデンスレベル I b) を行ったはじめての論文である。これまで、肺合併症の定義が問題であったが、本論文では、CDC と UPSS を用い明確に肺合併症の程度を表現している。また、論文構成においても、必要十分な研究方法と明確に導き出された結果により、目的に即した考察展開ができており、表現は明確である。

5. 主な質疑応答

Q1: 今回、SSI をターゲットにしていますが、食道切除後の SSI で頻度が高いのは何か？

A1: 最も頻度が高いのが肺合併症で 30~60% (海外文献から) で、次に多いのが縫合不全で 10~20% です。

Q2: 術前リハビリの期間が 7 日というのは短すぎないか？

A2: 過去の retrospective な論文をみると、7 日を cut off にしている論文があり参考にしました。確かに過去の論文をみると 2-4 週間のリハビリ期間で呼吸筋力が上昇したと報告するものもありますが、今回対象の食道癌患者には術前化学療法や術前化学放射線療法の症例も含まれておりリハビリ期間にばらつきが生じました。

Q3: UPSS で術後 1 日目のみ有意差が生じたのはなぜか？

A3: 術後 1 日目に UPSS において有意に NPR 群が高かった。しかし、術後 2~4 日目には有意差は生じなかった。このことから、術後 1 日目に肺炎予備軍が術前からの呼吸リハビリにより上手に排痰できるテクニックを習得したことが大きく関係していると思われる。

Q4: CDC での評価と UPSS での評価の仕方は統計学的にどのような評価方法ですか？なにをもって有意差といっているのですか？

A4: Mann Whitney U 検定の順位列で比較しています。CDC は、術後の総合的な評価で、UPSS が術後 1~4 日目の経時的な評価です。

Q5: これまでの論文では定義が曖昧ということでしたが、どう改善していったのですか？

A5: 過去の論文では、胸部レントゲン写真の所見や発熱の有無など定義がそれぞれの論文で異なっており、本論文では 2004 年に CDC 分類が世界共通の術後合併症の grade 分類として広く使用されるようになったため、これを引用しました。また、UPSS は、2014 年にこれまで食道切除後の肺合併症のスコアがありませんでしたが、はじめてスコア化に関する論文がでたため引用しました。CDC と UPSS を用いることにより客観的評価が可能となりました。

Q6: やはり、プロトコールで術前呼吸リハビリが 1 週間というのは短すぎないか？肺合併症がドラマティックな差にはなっていない。

A6: リハビリ日数の平均は 15.1 日でしたが、範囲として 7-40 日前後でした。食道癌であり待てない患者も含まれておりこのようなばらつきが生じました。また、今回本文にはだしていませんが、リハビリ日数が多いほど肺合併症が少なくなるかも検討しまし

たが、差は生じませんでした。

Q7: 呼吸器外科領域では大体1か月前後、呼吸リハビリをしている。呼吸器外科領域ではリハビリのプロトコルは陽圧訓練が多いのですが今回のリハビリのプロトコルはどのように決めたのか？

A7: リハビリの内容に関しては、リハビリの先生と相談しながら決めていきました。また過去の論文を参考にしながら決めていきました。確かに、IMT といって陽圧訓練のプロトコルの論文が多数でありますが、われわれは行っていません。

Q8: 呼吸リハビリは1週間では呼吸機能に差は生じないと思う。評価を1秒率より%1秒量のほうがよいのでは？ 1秒率は絶対値となってしまうため、相対的に判断するなら%1秒量のほうが有用で差が出たかもしれない。患者背景でリハビリをしていないほうが個々の有意差はでていないが悪い印象があるがいかがでしょうか？

A8: Nが少ない影響があると考えられます。

Q9: 多変量解析を用いて、CDC grade II以上のリスク因子を調査していますが、多変量解に加えた因子は単変量解析で有意差を認めたのか？

A9: 単変量解析で有意差がでたのが、性別とNPR群のみでした。多変量解析にかけたのは、これまで過去の論文で肺合併症のリスクファクターといわれているものです。

Q10: UPSS のなかに胸部レントゲン所見の評価がありますが、どのように行ったのですか？

A10: chart review を行いました。

Q11: 食道切除における RCT 比較対照試験は今回がはじめてですか？

A11: はい。はじめての RCT 比較対照試験です。

以上の内容の斬新さ、重要性、研究方法の正確性、表現の明確性および質疑応答の対応を踏まえ、主査および副査による審査の結果、本論文は学位論文に値すると評価された。