

## 運動についての評価

小池 達也\*

骨粗鬆症および関連する骨折は、高齢化が進行する社会において、重要な問題になっている。骨量が減少した状態である骨粗鬆症においては、目に見えない形で骨の微細構造が破綻しており、骨強度が減少し軽微な外傷により骨折を引き起こす。これまで運動は、骨量を増加維持する有効な手段であると考えられてきた。スポーツ選手を対象とした横断分析では、運動と骨量の間に有意な相関が認められてきたが、もともと体格の大きい人がスポーツ活動を行う傾向があるというバイアスが入り込んでいる可能性がある。一般高齢女性において、身体活動性が高い群に大腿骨頸部骨折が少ないという報告もあるが、骨を増加させるような激しい運動によって得られる骨量増加効果はわずかであり、ビスホスホネート製剤を投与した時よりも劣る。骨粗鬆症の予防法として運動を評価する場合には、転倒防止や骨折予防に焦点を当てるべきである。

---

### *Evaluation of Exercise*

*Rheumatology, Osaka City University Medical School*

*Tatsuya Koike*

Osteoporosis and osteoporotic fractures have become an epidemic in the industrialized world. Osteoporosis, low bone mass, is a silent condition with microarchitectural deterioration of the bone structure leading to decreased bone strength and osteoporotic fractures. Physical activity has been advocated as offering a potential means to increase and maintain bone mineral density. Previous cross-sectional studies showed that there is a strong association between exercise and bone mineral density, especially in athletic individuals. However, there might be a self-selection bias ; i.e. individuals with larger muscles and bones are more likely to choose an athletic lifestyle. Although there is a report that physical activity is associated with a reduced risk for hip fracture among older community-dwelling women, the effects of vigorous exercises building bone mass is modest and considerably less than bisphosphonates. The proper evaluation of exercise as a preventative therapy for osteoporosis should focus on prevention of falls or osteoporotic fractures.

---

\*大阪市立大学大学院医学研究科リウマチ外科学・助教授(こいけ・たつや)

## はじめに

骨粗鬆症は、文明化が進み高齢者人口が増加している国々において、非常に重要な問題になりつつある。最も大きな問題は大腿骨頸部骨折や脊椎変形であり、これらのイベントが発生することにより、高齢者の日常生活動作は極度に制限され、非介護人口の増加に結びつくため、医療経済学的に見ても解決策の確立が急務である。

骨粗鬆症には、他の退行期疾患同様に危険因子が存在し、逆に危険因子に対する予防措置をとることで予防や治療に結びつく可能性がある。その一つが身体活動性である。これまで多くの研究が行われ、横断分析において身体活動性と骨量の正の相関が報告され、骨折との関係も論じられてきた。しかし、骨量増加を目的とした縦断分析においては、緩やかな効果しか報告されておらず、目標設定が誤っているという指摘<sup>1)</sup>もある。

本稿では、これまでの運動と骨粗鬆症の関係を論じた研究の変遷をたどってみたい。

## 骨量に及ぼす運動の影響

不動性は骨量低下の重要な因子であり、運動により骨量が増える程度に比して、非動化による骨量減少はより顕著である。健常人に強制的にベッドレストを行わせても骨量低下は観察されるし<sup>2)</sup>、脳卒中や脊髄損傷により片麻痺や対麻痺が生じた場合にも、運動機能を失った四肢には著明な骨量減少が生じる。極端な例では、宇宙空間で無重力状態での生活を行うと、バネやゴムを用いて強力な運動を行っても骨量低下を完全に防止することはできない<sup>3)</sup>。

逆に、骨に負荷をかけることによって、骨密度は増加する。多くの横断分析は、荷重負荷運動により、peak bone massが高くなると報告している。20歳前後の男子大学生を対象に我々が行った研究においても、短距離走・野球・バレーボー

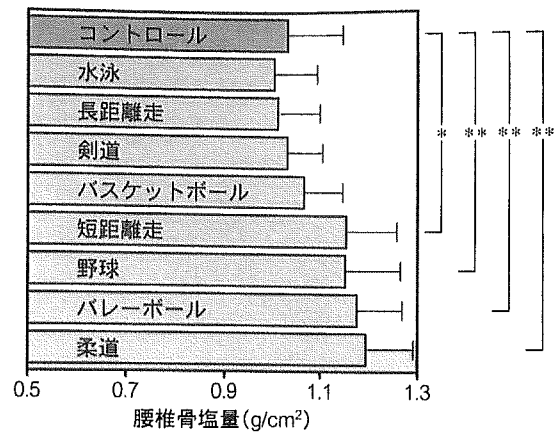


図1 運動種目別の腰椎骨塩量

男子大学生 180 人(平均年齢 20 歳)の腰椎骨塩量を種目別に比較。体重補正済み。

\*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$ , 共分散分析。

(筆者作成)

ル・柔道などの衝撃力あるいは荷重負荷がかかる運動を日常的に行っている群が、運動を行っていない群よりも高い骨塩量を示した(図1)。

## 運動効果と年齢の関係

骨粗鬆症は高齢女性において最も大きな問題となるが、低骨塩量は成人前から存在する可能性がある。高い peak bone mass を有する人たちは、その後の骨量減少に耐えうると考えるのは妥当な推論であろう。従って、骨量を高めるような運動をいつから開始すべきであるかという疑問が生じる。初潮前の少女に対して衝撃性の強い運動を 10 カ月間処方することにより、筋力も骨量も増加し得たとする報告<sup>4)</sup>や、思春期前の少年に対する 8 カ月間にわたる中程度の運動負荷による骨量増加<sup>5)</sup>の報告から考えて、成長期の骨は運動負荷に対して感受性が高いと考えられる。しかも、これらの運動効果は成人後も維持されていると考えられる<sup>6)</sup>ので、成長期に運動を行うことは、将来の骨粗鬆症を予防する意味で非常に重要であろう。

では、すでに骨粗鬆症の危険年齢域にある閉経前後の女性に対する運動効果は存在するのだろうか

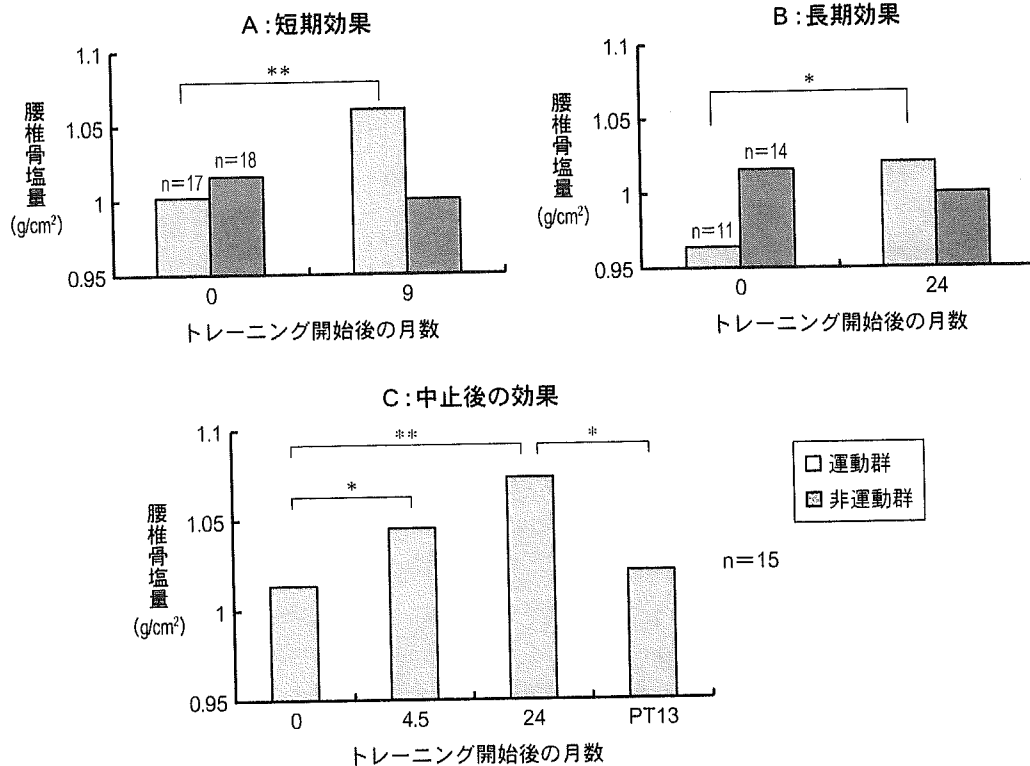


図2 運動効果が腰椎骨塩量に与える影響

55～70歳の特に運動をしていない女性を対象に、最大酸素摂取量の70～90%の負荷となるように、週に3回1時間の荷重運動（歩行、ジョギング、階段昇降）を行わせた。

A：短期効果。運動群は9カ月後に有意に腰椎骨塩量が増加したが、非運動群では有意ではないものの骨塩量の低下を認めた。

B：長期効果。24カ月でも同様の効果を認めた。

C：中止後の効果。運動負荷群のみの経過を見ると、運動負荷後24カ月までは有意に腰椎骨塩量は増加したが、運動を中止すると、その効果は消失した。

PT13：運動負荷終了後13カ月。

\*： $p < 0.05$ ，\*\*： $p < 0.01$

(文献8より筆者作成)

か？Wallaceらによるメタアナリシスの結果<sup>7)</sup>では、最も多く研究対象となっていた閉経後女性の腰椎骨塩量に対しては、衝撃性の強い運動（エアロビクスなど）でも、衝撃性のない運動（ウエイトトレーニングなど）でも、骨量増加作用が認められた。一方、大腿骨骨塩量に対しては、衝撃性のある運動では骨量減少防止効果が認められたが、衝撃性の少ない運動では、研究の数が少ないこともあって明確な結論は得られていない。

Dalskyら<sup>8)</sup>は、人数は少ないが縦断分析で閉経後の女性に対して運動負荷を行い、運動終了後の影響も観察している。彼らの結果を図2に示す。短期であっても長期であっても、荷重負荷運動は腰椎骨塩量を増加させうるが、運動を終了するとその効果は消失するようである。少なくとも、閉経後に始めた骨量維持運動には継続が必須である。

ところで、骨粗鬆症の治療目標は時代とともに

変化しており、疼痛の除去から骨量増加へ、そして骨折予防へと変遷してきた。実際に、近年開発されてきたビスホスホネート製剤などは、はっきりとした骨折抑制効果が証明されている。では、運動にはそのような効果が存在するのだろうか？

### 骨粗鬆症に伴う骨折のリスクファクターとしての運動の影響

日常生活レベルでの活動性が、脊椎変形に及ぼす影響を観察したヨーロッパでの横断分析の報告<sup>9)</sup>がある(図3)。50歳以上の男女14,261人を対象にした研究で、過去の活動レベルを年代ごとに聴取し、脊椎変形との関係を論じている。結果は、男性では激しい活動性を続けた場合に脊椎変形が強く認められたが、女性ではそのような影響は認められなかった。彼らは同時に、現在の屋外での活動性を調査し、女性において屋外で良く歩く女性に脊椎変形が少なかったとも報告している。この結果は、女性と男性において、脊椎変形の機序が異なる可能性を示しており、骨粗鬆症治療の戦略においても男女別の方法を考える必要性があるかもしれない。

身体活動性が、脊椎以外の骨折発生にも影響しているかを調べた研究も存在する。ノルウェーで行われた16,676人(平均年齢男性47.3歳、女性45.1歳)を対象とした大規模調査で、調査期間中に1,435件の非脊椎骨折が生じ、女性ではどの部位の骨折も年齢に伴い増加したが、男性ではそのような傾向は認められなかった。45歳以上の対象者のうち、活動性が最も高い群において荷重骨の骨折が有意に少なかった(相対危険率0.6)が、非荷重骨では活動性と骨折の間に有意な関係は認められなかった。

より高齢の女性(65歳以上)を対象としたコホート研究では、活動性の高い女性において、年齢・栄養・転倒・機能健康状態を補正した上でも、大腿骨頸部骨折の発生頻度が低いことが報告<sup>10)</sup>さ

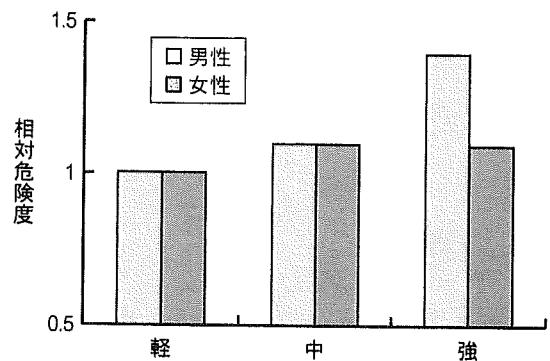


図3 脊椎変形に及ぼす過去の身体活動性の影響

50～79歳の男女14,261人にアンケート調査と脊椎レントゲン撮影を行い、過去の活動性をアンケートから評価し、脊椎変形との関係を調査。活動性は、軽・中・強の三段階に分けている。

(文献9より筆者作成)

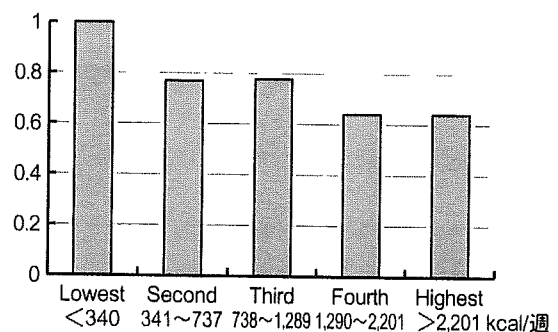


図4 身体活動性別に見た大腿骨頸部骨折発生相対危険度

9,704人の65歳以上の白人女性を対象に行ったコホート研究。週毎の消費カロリーを基準にして活動性を5段階に分けて、各群における大腿骨骨折発生頻度を比較。年齢・栄養・転倒・機能健康状態を補正。

(文献10より筆者作成)

れている(図4)。身体活動性を5分割し、上位2群に限れば、活動性の一番低い群に比して、実に36%の大腿骨頸部骨折発生率の低下を認めている。この低下は、ビスホスホネートの大規模試験の結果<sup>11)</sup>に匹敵する。しかし、これらの結果は、脊椎骨折や前腕骨骨折には当てはまらなかった。

### 骨粗鬆症に伴う骨折予防に対する運動の効果

高齢者における運動の効果が骨折予防に結びつくとすれば、転倒予防を介しての効果であると考えられる。転倒危険因子に関しても多くの研究があり、それから得られた結果をもとにして、多くの転倒予防プログラムが考案されている。多くの研究は、介入法として運動プログラムを用いているが、その効果は完全には証明されていない。Robertsonらによるメタアナリシス<sup>12)</sup>では、筋力強化とバランス改善プログラムにより、転倒は35%減少したが、重度外傷発生に関しては効果がなかったと結論している。

骨折を生じる転倒は、全転倒の10%程度にすぎないこともあり、骨折抑制を目標とした介入試験で有意な結果は出ていない。

### おわりに

非運動性が骨量減少や骨折の危険因子として存在することは間違いない。しかし、これまでの研究は、運動処方により骨量が増えること、あるいは維持できることを証明することに焦点を当てすぎてきたきらいがある。骨粗鬆症の薬物治療の目標が、骨量増加から骨折予防に変化してきたように、骨粗鬆症の治療予防戦略の一環として運動プログラムを考えるならば、骨折予防を視野に入れた研究がなされるべきである。その際には、転倒予防がキーワードになるであろう。

### 文 献

- 1) Turner CH: Exercise as a therapy for osteoporosis: the drunk and the street lamp, revisited. *Bone* 23: 83-85, 1998.
- 2) Schneider VS, McDonald J: Skeletal calcium homeostasis and countermeasures to prevent disuse osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 36 Suppl 1: S151-144, 1984.
- 3) Michel EL, Johnston RS, Dietlein LF: Biomedical results of the Skylab Program. *Life Sci Space Res* 14: 3-18, 1976.
- 4) Morris FL, Naughton GA, Gibbs JL, et al: Prospective ten-month exercise intervention in premenarcheal girls: positive effects on bone and lean mass. *J Bone Miner Res* 12:1453-1462, 1997.
- 5) Bradney M, Pearce G, Naughton G, et al: Moderate exercise during growth in prepubertal boys: changes in bone mass, size, volumetric density, and bone strength: a controlled prospective study. *J Bone Miner Res* 13: 1814-1821, 1998.
- 6) Bass S, Pearce G, Bradney M, et al: Exercise before puberty may confer residual benefits in bone density in adulthood: studies in active prepubertal and retired female gymnasts. *J Bone Miner Res* 13: 500-507, 1998.
- 7) Wallace BA, Cumming RG: Systematic review of randomized trials of the effect of exercise on bone mass in pre- and postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 67: 10-18, 2000.
- 8) Dalsky GP, Stocke KS, Ehsani AA, et al: Weight-bearing exercise training and lumbar bone mineral content in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 108: 824-828, 1988.
- 9) Silman AJ, O'Neill TW, Cooper C, et al: Influence of physical activity on vertebral deformity in men and women: results from the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 12: 813-819, 1997.
- 10) Gregg EW, Cauley JA, Seeley DG, et al: Physical activity and osteoporotic fracture risk in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 129: 81-88, 1998.
- 11) McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al: Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 344: 333-340, 2001.
- 12) Robertson MC, Campbell AJ, Gardner MM, et al: Preventing injuries in older people by preventing falls: a meta-analysis of individual-level data. *J Am Geriatr Soc* 50: 905-911, 2002.

## Ⅲ. 栄養と運動は骨粗鬆症予防に役立つか

## 最も有効な骨粗鬆症の運動療法

小池 達也\*

骨粗鬆症および関連する骨折は、高齢化が進行する社会において、重要な問題になっている。骨量が減少した状態である骨粗鬆症においては、目に見えない形で骨の微細構造が破綻しており、骨強度が減少し軽微な外傷により骨折を引き起こす。これまで、運動は骨量を増加維持する有効な手段であると考えられてきた。スポーツ選手を対象とした横断分析では、運動と骨量の間に関連が認められてきたが、もともと体格の大きい人がスポーツ活動を行う傾向があるというバイアスが入り込んでいる可能性がある。一般高齢女性において、身体活動性が高い群に大腿骨頸部骨折が少ないという報告もあるが、骨を増加させるような激しい運動によって得られる骨量増加効果はわずかであり、ビスホスホネート製剤よりも劣る。骨粗鬆症の予防法として運動を評価する場合には、転倒防止や骨折予防に焦点を当てるべきである。

*The best physical therapy for osteoporosis**Rheumatology, Osaka City University Medical School**Koike Tatsuya*

Osteoporosis and osteoporotic fractures have become an epidemic in the industrialized world. Osteoporosis, low bone mass, is a silent condition with microarchitectural deterioration of the bone structure leading to decreased bone strength and osteoporotic fractures. Physical activity has been advocated as offering a potential means to increase and maintain bone mineral density. Previous cross-sectional studies showed that there is a strong association between exercise and bone mineral density, especially in athletic individuals. However, there might be a self-selection bias; i.e. individuals with larger muscles and bones are more likely to choose an athletic lifestyle. Although there is a report that physical activity is associated with a reduced risk for hip fracture among older community-dwelling women, the effects of vigorous exercises building bone mass is modest and considerably less than bisphosphonates. The proper evaluation of exercise as a preventative therapy for osteoporosis should focus on prevention of falls or osteoporotic fractures.

\*大阪市立大学大学院医学研究科リウマチ外科学・助教授(こいけ・たつや)

## はじめに

骨粗鬆症は、文明化が進み高齢者人口が増加している国において、認知症と並び非常に重要な問題である。骨粗鬆症によって引き起こされる大腿骨頸部骨折や脊椎変形が問題であり、これらのイベントが発生することにより高齢者の日常生活動作は極度に制限され、被介護人口の増大につながる。

骨粗鬆症には他の退行期疾患同様に危険因子が存在し、それらの危険因子を除去することによって、予防や治療に結びつく可能性がある。危険因子には、遺伝・ライフスタイル・疾患・外傷などがあるが、介入できるとすれば身体活動性のコントロールであろう。

これまで多くの研究が行われ、横断分析において身体活動性と骨量の正の相関が報告され<sup>1)~3)</sup>、骨折との関係も論じられてきた<sup>4)</sup>。しかし、骨量増加を目的とした縦断分析においては緩やかな効果しか報告されておらず<sup>5)</sup>、目標設定が誤っているという指摘もある<sup>6)</sup>。では、現時点で最も有効な骨粗鬆症の運動療法は何で、その目的はどこにあるのだろうか。

## 不働性と骨代謝

不働性は骨量低下の重要な因子であり、運動により骨量が増える程度に比して、不働化による骨量減少はより顕著である。健常人に強制的にベッドレストを行わせても骨量低下は観察されるし<sup>7)</sup>、脳卒中や脊髄損傷により片麻痺や対麻痺が生じた場合にも、運動機能を失った四肢には著明な骨量減少が生じる。極端な例では、宇宙空間で無重力状態での生活を行うと、バネやゴムを用いて強力な運動を行っても骨量低下を完全に防止することはできない。従って、極端な不働性は骨代謝にとって不利であることは間違いないが、運動を行うことが骨代謝にとってどの程度有利であるのかははっきりしない。

## 運動種目と骨塩量

運動種目と骨塩量の関係を調査した数多くの研究は、ハイレベルスポーツ<sup>8)</sup>であってもアマチュアレベルスポーツ<sup>9)</sup>であっても、荷重負荷がかかる運動(重量挙げなど)の方が非荷重運動(水泳など)よりも高い骨塩量を獲得できるという結果で一致している。

しかし、これらの研究には大きなバイアスが含まれている。体格が大きいために重量挙げを選択し、身長が高いためにバスケットボールに参加したかも知れないからである。

同一人物の身体各部位の骨塩量を比較することで、この問題の答えを得ようとした研究がある。Huddlestonら<sup>10)</sup>は、比較的高齢まで長期にわたってテニスを続けてきた35名のテニスプレイヤーの利き手側前腕骨骨量が、反対側より有意に高いことを示した。また、Morelら<sup>9)</sup>は全身骨塩量に対する身体各部位の骨塩量の比率を種目別に検討し、サッカー・長距離では足の比率が高く、登山・水泳では腕の比率が高いことを報告している。

これらの事実は、運動による骨量増加作用が身体各部位に特異的に及んでいることを示しており、特定の部位に非日常的の負荷がかかることが重要であることが分かる。

## 運動を始める時期

骨粗鬆症は高齢女性において最も大きな問題となるが、低骨塩量は成人前から存在する可能性がある。高いpeak bone massを有する人たちは、その後の骨量減少に耐え得ると考えるのは妥当な推論であろう。従って、骨量を高めるような運動をいつから開始すべきであるかという疑問が生じる。

初潮前の少女に対して衝撃性の強い運動を10カ月間処方することにより、筋力も骨量も増加し得たとする報告<sup>11)</sup>や、成長期の活動性が骨塩量増

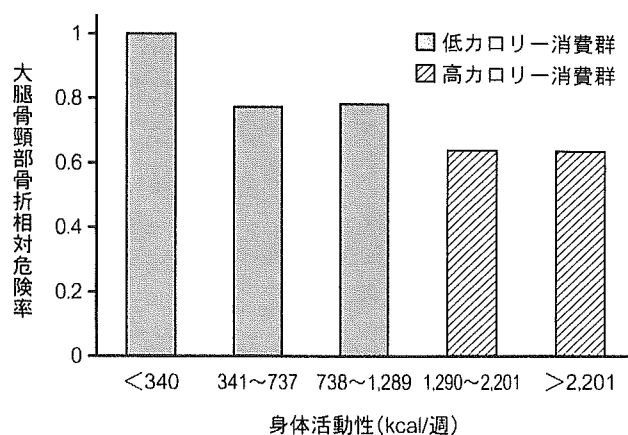


図1 身体活動性別に見た大腿骨頸部骨折相対危険率

9,704名の65歳以上の白人女性を対象に行ったコホート研究。週毎の消費カロリーを基準にして活動性を5段階に分けて、各群における大腿骨骨折発生頻度を比較。最少カロリー摂取群の骨折危険率を基準に、縦軸は相対危険率。年齢・栄養・転倒・機能健康状態を補正。1,290kcal以上の高カロリー消費群のみが、最低カロリー群に比して有意に骨折発生頻度が少ない。

(文献16より作成)

加に作用すること<sup>12)</sup>から考えて、成長期の骨は運動負荷に対して感受性が高いと考えられる。しかも、これらの運動効果は成人後も維持されていると考えられるので、成長期に運動を行うことは将来の骨粗鬆症を予防する意味で非常に重要であろう。

では、既に骨粗鬆症の危険年齢域にある閉経前後の女性に対する運動効果は存在するのだろうか。Wallaceらによるメタアナリシスの結果<sup>13)</sup>では、最も多く研究対象となっていた閉経後女性の腰椎骨塩量に対しては、衝撃性の強い運動（エアロビクスなど）でも衝撃性のない運動（ウエイトトレーニングなど）でも、骨量増加作用が認められた。

一方、大腿骨骨塩量に対しては、衝撃性のある運動では骨量減少防止効果が認められたが、衝撃性の少ない運動では研究の数が少ないこともあって明確な結論は得られていない。

Dalskyら<sup>14)</sup>は、縦断分析で閉経後の女性に対

して運動負荷を行い、運動終了後の影響も観察している。短期であっても長期であっても、荷重負荷運動は腰椎骨塩量を増加し得るが、運動を終了するとその効果は消失するようである。少なくとも、閉経後に始めた骨量維持運動には継続が必須である。

#### 骨粗鬆症の治療目標

骨粗鬆症の治療目標は時代とともに変化しており、疼痛の除去から骨量増加へ、そして骨折予防へと変遷してきた。実際、近年開発されてきたビスホスホネート製剤などは、はっきりとした骨折抑制効果が証明されている<sup>15)</sup>。

運動を骨粗鬆症の治療法として捉えた場合、骨折を抑制するのに十分なだけ骨量を増加させ得るとは考えにくい。しかし、身体活動性をもとに大腿骨頸部骨折の発生頻度を比較すると、明らかに活動性が高いものほど骨折が少ない(図1)<sup>16)</sup>。このことは、運動療法の目的が骨量増加ではなく、



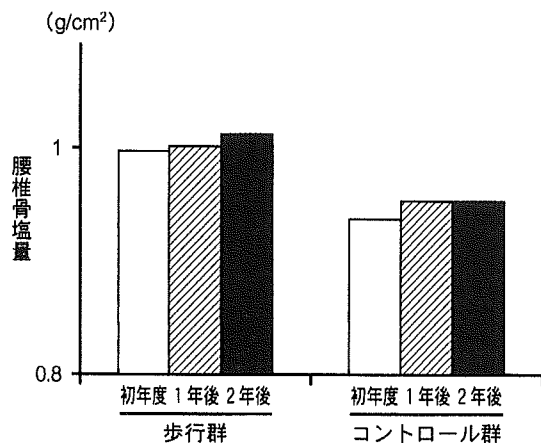


図2 歩行が腰椎骨塩量に与える影響

過去2年間に上肢の骨折を罹患した女性165名を無作為に歩行群とコントロール群（上肢の訓練のみ）に分け、2年間観察。初期の値には両群間に差を認めず、初年度から1年後、さらに2年後と、歩行群では軽度増加傾向を示すが有意な変化ではない。コントロール群でも腰椎骨塩量に変動を認めなかった。

（文献17より作成）

転倒防止などを介した骨折予防であることを示している。

### 歩行と骨粗鬆症

歩行は最も簡単な運動であり、工夫をすれば継続して行える最も安価な運動療法である。これまでも歩行が骨量増加に与える研究はなされており、Eibrahimらは、歩行の奨励により骨塩量の低下は抑制可能ではあるが、同時に転倒の危険性が増加する可能性がある」と指摘している（図2、図3）<sup>17)</sup>。しかも、彼らの研究は上肢に骨折を生じた女性を対象としたもので、研究参加へのモチベーションは高いと考えられるが、2年間での脱落率は41%と高いものであった。現在のところ、歩行だけによる転倒予防を目的とした研究は行われていない。

### 転倒を防止できる運動

高齢者における運動の効果が骨折予防に結びつ

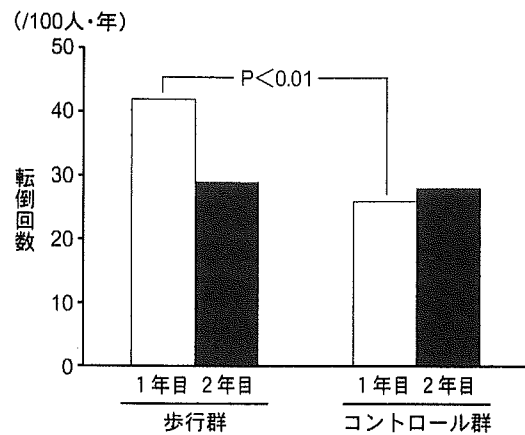


図3 歩行が転倒に与える影響

図2と同じ研究。観察期間中に生じた転倒回数を100人が1年間に転倒する回数に換算して比較。1年目で、歩行群に有意に多い転倒が観察された。

（文献17より作成）

くとすれば、転倒予防を介しての効果であると考えられる。転倒危険因子に関しても多くの研究があり、それらから得られた結果をもとにして、多くの転倒予防プログラムが考案されている。多くの研究は、介入法として運動プログラムを用いているが、その効果は完全には証明されていない。

Robertsonらによるメタアナリシス<sup>18)</sup>では、筋力強化とバランス改善プログラムにより転倒は35%減少したが、重度外傷発生に関しては効果がなかったと結論している。骨折を生じる転倒は全転倒の10%程度にすぎないと考えられ、骨折抑制を目標とした介入試験で有意な結果は出にくいと思われる。

単独の運動様式で効果が確認されているのは、太極拳である。Journal of American Geriatrics Societyの1990年代におけるベスト論文に選ばれたWolfらの報告<sup>19)</sup>では、バランスの各種指標に太極拳参加が影響を与えなかったにも関わらず、転倒リスクを47.5%低下させたという。彼らは7年後に同様の研究成果を報告<sup>20)</sup>しているが、このときは太極拳による転倒リスク減少率は25%で

コントロール群との間に有意差を認めなかった。しかし、単一の運動様式で25%も転倒リスクを減少できたことは十分に評価できるのではないだろうか。ただし、現実問題としてどれだけの人が太极拳を継続して実施できるのかという懸念は残る。

## おわりに

骨粗鬆症の治療あるいは予防の観点から運動療法を考えるならば、骨量増加を運動療法の直接的な目的とすべきではないだろう。あくまでも目的は、転倒そして骨折の予防である。その目的を達成するためには、運動はもちろんのこと、薬物療法・環境改善・視力調整・装具など、様々な戦略が考えられる。その中で運動療法は、最も研究対象となりやすい方法と思われるが、転倒の増減をどのように評価するのか、効果判定をバランス改善や筋力増強で行って良いのかなど、解決すべき問題は多い。

さらに、運動療法の対象者は中高齢者である。ならば骨粗鬆症の運動療法は、簡単に継続性があり、しかも楽しんでできるものであることが望まれる。現時点では、単一でこの条件を満たす運動療法は見つかっていない。

## 文 献

- 1) Devine A, Dhaliwal SS, Dick IM, et al : Physical activity and calcium consumption are important determinants of lower limb bone mass in older women. *J Bone Miner Res* 19 (10) : 1634-1639, 2004.
- 2) Ginty F, Rennie KL, Mills L, et al : Positive, site-specific associations between bone mineral status, fitness, and time spent at high-impact activities in 16- to 18-year-old boys. *Bone* 36 (1) : 101-110, 2005.
- 3) Lindsey C, Brownbill RA, Bohannon RA, et al : Association of physical performance measures with bone mineral density in postmenopausal women. *Arch Phys Med Rehabil* 86 (6) : 1102-1107, 2005.
- 4) Nordstrom A, Karlsson C, Nyquist F, et al : Bone loss and fracture risk after reduced physical activity. *J Bone Miner Res* 20 (2) : 202-207, 2005.
- 5) Karmisholt K, Gyntelberg F, Gotzche PC, et al : Physical activity for primary prevention of disease. Systematic reviews of randomised clinical trials. *Dan Med Bull* 52 (2) : 86-89, 2005.
- 6) Turner CH : Exercise as a therapy for osteoporosis : the drunk and the street lamp, revisited. *Bone* 23 (2) : 83-85, 1998.
- 7) Rittweger J, Frost HM, Schiessl H, et al : Muscle atrophy and bone loss after 90 days' bed rest and the effects of flywheel resistive exercise and pamidronate : results from the LTBR study. *Bone* 36 (6) : 1019-1029, 2005.
- 8) Heinonen A, Oja P, Kannus P, et al : Bone mineral density in female athletes representing sports with different loading characteristics of the skeleton. *Bone* 17 (3) : 197-203, 1995.
- 9) Morel J, Combe B, Francisco J, et al : Bone mineral density of 704 amateur sportsmen involved in different physical activities. *Osteoporos Int* 12 (2) : 152-157, 2001.
- 10) Huddleston AL, Rockwell D, Kulund DN, et al : Bone mass in lifetime tennis athletes. *Jama* 244 (10) : 1107-1109, 1980.
- 11) Bass S, Pearce G, Bradney M, et al : Exercise before puberty may confer residual benefits in bone density in adulthood : studies in active prepubertal and retired female gymnasts. *J Bone Miner Res* 13 (3) : 500-507, 1998.
- 12) Bailey DA, McKay HA, Mirwald RL, et al : A six-year longitudinal study of the relationship of physical activity to bone mineral accrual in growing children : the university of Saskatchewan bone mineral accrual study. *J Bone Miner Res* 14 (10) : 1672-1679, 1999.
- 13) Wallace BA, Cumming RG : Systematic review

- of randomized trials of the effect of exercise on bone mass in pre- and postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 67 (1) : 10-18, 2000.
- 14) Dalsky GP, Stocke KS, Ehsani AA, et al : Weight-bearing exercise training and lumbar bone mineral content in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 108 (6) : 824-828, 1988.
- 15) McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al : Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 344 (5) : 333-340, 2001.
- 16) Gregg EW, Cauley JA, Seeley DG, et al : Physical activity and osteoporotic fracture risk in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 129 (2) : 81-88, 1998.
- 17) Ebrahim S, Thompson PW, Baskaran V, et al : Randomized placebo-controlled trial of brisk walking in the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Age Ageing* 26 (4) : 253-260, 1997.
- 18) Robertson MC, Campbell AJ, Gardner MM, et al : Preventing injuries in older people by preventing falls : a meta-analysis of individual-level data. *J Am Geriatr Soc* 50 (5) : 905-911, 2002.
- 19) Wolf SL, Barnhart HX, Kutner NG, et al : Reducing frailty and falls in older persons : an investigation of Tai Chi and computerized balance training. Atlanta FICSIT Group. Frailty and Injuries: Cooperative Studies of Intervention Techniques. *J Am Geriatr Soc* 44 (5) : 489-497, 1996.
- 20) Wolf SL, Sattin RW, Kutner M, et al : Intense tai chi exercise training and fall occurrences in older, transitionally frail adults : a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 51 (12) : 1693-1701, 2003.

日本臨牀 63 卷 増刊号 10 (2005 年 10 月 28 日発行) 別刷

# 臨床分子内分泌学 3

—甲状腺・副甲状腺・骨内分泌代謝系—

## IV. BMPs

薬理作用と生理作用

骨形成促進作用

小池達也 高岡邦夫

## IV. BMPs

## 薬理作用と生理作用

## 骨形成促進作用

Stimulation of bone formation

小池達也<sup>1</sup> 高岡邦夫<sup>2</sup>**Key words** : 骨形成蛋白, Smad, 骨粗鬆症, 脊椎手術

## はじめに

骨形成蛋白 (bone morphogenetic protein: BMP) は、骨基質抽出物質が異所性に骨を誘導する現象から、1960年代にその存在が明らかとなった。その後、1988年にWozneyら<sup>1)</sup>が最初のBMPを同定したのを皮切りに、現在までに15種類以上のBMPが同定され、TGF(transforming growth factor)- $\beta$ スーパーファミリーに属することが明らかにされている。

異所性骨形成を指標に精製が進められたBMPであるが、すべてが骨形成促進作用を示すわけではなく、その後の発生学分野の研究により様々な組織の形成にBMPが関与していることが明らかにされている<sup>2)</sup>。

## 1. BMPの骨形成促進作用

骨形成が要求される場としては、以下の3つの場合が考えられる。まず、発生段階で骨組織が形成される時であり、生後では外傷などにより、骨組織の破断あるいは欠損を生じた場合の修復時と骨のリモデリングの場である。

## a. 発生過程

脊椎動物の形態を規定するものは文字どおり骨格であり、我々の骨格の大部分は胚芽間充織などに由来する軟骨をもとにして、軟骨内骨

化により形成される。この発生過程におけるBMP mRNAの局在は精力的に研究されており、各BMPの働きを考えるうえで重要な情報を提供している<sup>3)</sup>。

例えば、BMP-5 mRNAは軟骨形成前の間葉系細胞に発現する一方で、BMP-2, 4, 7は軟骨を取り囲む間葉系細胞に発現している。また、BMPファミリーの一つであるGDF-5は関節が将来形成される部分に強く発現しており、その欠損マウスでは関節形成異常が生じる。つまり、軟骨の増殖分化のみならず、関節形成にGDF-5が重要な働きをしていることが明らかになっている<sup>4)</sup>。

しかし、遺伝子操作マウスで遺伝子機能が明らかになる例はむしろまれで、BMP-2やBMP-4のノックアウトマウスは胎生期に死亡し、BMP-7のノックアウトマウスは生後すぐに死亡し、しかも骨における異常は顕著ではない。これらの結果は、BMPが胎生期の臓器形成に重要な働きを示すことだけでなく、他のBMP群との間で機能の補完作用が存在することを示している。幾つかのBMP因子の骨形成における役割は、自然発生変異体の解析からも明らかになっている。BMP-5はマウスの耳軟骨や肋骨形成異常を示すshort earの、GDF-5はbrachypodismの原因遺伝子であることが判明して

<sup>1</sup>Tatsuya Koike: Rheumatology, Osaka City University Medical School 大阪市立大学大学院医学研究科 リウマチ外科学 <sup>2</sup>Kunio Takaoka: Orthopaedic Surgery 同整形外科

いる<sup>5)</sup>。

### b. 骨折治癒過程<sup>6)</sup>

骨折治癒過程は多くの細胞やサイトカインが関与する複雑な系でコントロールされている。動物実験において、実験的に作製した骨折部にBMP-2, 4やBMP受容体が発現することが報告されている。これらのシグナルは骨折を生じていない骨組織には検出されず、骨折部に出現する未分化間葉系細胞に弱いBMPシグナルが認められる。その後、間葉系細胞のみならず新たに出現した軟骨細胞にもBMPが強く発現するようになる。これらの過程で、各BMPは発現強度も部位も完全には一致せず、それぞれが異なる作用を発揮して骨折治癒過程を押し進めていると思われる。

### c. 骨量増加

骨組織においては、骨吸収が生じた部位に骨芽細胞が新しい骨を添加することが繰り返され、動的な平衡状態が保たれている。骨粗鬆症では、骨吸収を担う破骨細胞機能の亢進が大きな影響を有しているが、骨形成系細胞の機能低下も当然ながら骨量低下に関与すると考えられる。骨量測定値は正規分布を示し、これは特定の一部の因子により骨量が規定されていないことを示しており、骨粗鬆症は遺伝的背景に限っても多因子により制御されている疾患ととらえることができる。

しかし、疾患そのものあるいは治療を考えていくうえで、BMPと骨粗鬆症の関連を示す報告が幾つかある。osteogeninとして精製されたBMP-3は成人の骨に最も多く含まれる分子であるが、驚くべきことにBMP-3(-/-)マウスは野生型よりも高い骨量を示し、BMP-3は他のBMPの生理的な抑制因子であることが明らかとなっている<sup>7)</sup>。

また、アイスランド人を対象とした遺伝子解析により、骨折や骨量減少に関与する領域が20番染色体のp12.3に存在することが報告された<sup>8)</sup>。ここにはまさにBMP-2遺伝子が存在しており、更に詳細な塩基配列解析により、欠失を含む3種類の変異が見いだされた。この結果はデンマークでの閉経後骨粗鬆症コホートにお

いても確認された。病態としては、これらの変異により生成されるBMPは蛋白質としての安定性や輸送などに問題を生じるのではないかと考えられている。

一方、治療に向けての実験では、エストロゲン欠乏および加齢によるマウスの骨粗鬆症モデルにおいて、腹腔内にrh(recombinant human)BMP-2を投与すると、骨量が回復することが報告されている<sup>9)</sup>。

## 2. 骨形成促進におけるシグナル伝達

TGF- $\beta$ スーパーファミリーに属する因子は、細胞表面に存在するI型とII型と呼ばれる構造が類似した2種類のセリン/スレオニンキナーゼ型受容体を介して細胞内にシグナルを伝達する。細胞内に入ったシグナルは、転写調節因子であるSmad系を介して、核に到達する。この一連の経路に様々な抑制因子あるいは促進因子が存在することが知られている。

### a. Smad系<sup>10)</sup>(図1)

II型受容体のキナーゼがI型受容体をリン酸化し、I型受容体が活性化される。この活性化されたI型受容体キナーゼの最も重要な基質がSmad群である。ほ乳類では8種類のSmadが同定されており、その機能から3つに分類されている。受容体からのシグナルを受け取った特異型Smad(receptor regulated Smad: R-Smad)は共有型Smad(common mediator Smad: Co-Smad)と複合体を形成して核内へ移行し、他の転写制御因子とともに標的遺伝子の発現を調整する。抑制型Smad(inhibitory Smad: I-Smad)はリガンド刺激により発現が誘導され、I型受容体と安定に結合することにより、R-Smadと受容体との結合を阻害し、シグナル伝達を抑制する(negative feedback)。

### b. 抑制因子

BMPのシグナル伝達の中心であるSmad系にも抑制因子(I-Smads)が存在するが、それ以外にも幾つかの抑制因子が報告されている。細胞外の因子としては、図2に示す因子群がBMPと複合体を形成し、リガンドと受容体の結合を阻害して、アンタゴニストとして作用する。例

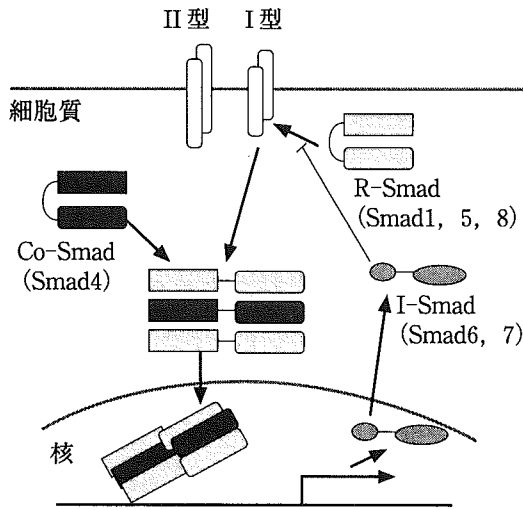


図1 BMPのシグナル伝達系

細胞表面に存在するI型とII型と呼ばれる構造が類似した2種類のセリン/スレオニンキナーゼ型受容体にリガンドが結合すると、II型受容体のキナーゼがI型受容体をリン酸化し、I型受容体が活性化される。この活性化されたI型受容体キナーゼは特異型 Smad (receptor regulated Smad: R-Smad, BMPの場合は Smad1, 5, 8) をリン酸化し、共有型 Smad (common mediator Smad: Co-Smad, Smad4) と複合体を形成して核内へ移行し、他の転写制御因子とともに標的遺伝子の発現を調整する。抑制型 Smad (inhibitory Smad: I-Smad, Smad6, 7) はリガンド刺激により発現が誘導され、I型受容体と安定に結合することにより、R-Smadと受容体との結合を阻害し、シグナル伝達を抑制する。

- |  |   |
|--|---|
| <p><b>促進因子</b><br/>                 硫酸化多糖<br/>                 インディアンヘッジホッグ (IHH)<br/>                 副甲状腺ホルモン関連ペプチド (PTHrP)<br/>                 ホスホジエステラーゼ (PDE) インヒビター</p> | <p><b>抑制因子</b><br/>                 noggin<br/>                 chordin<br/>                 sclerostin<br/>                 DAN family</p> |
|--|---|

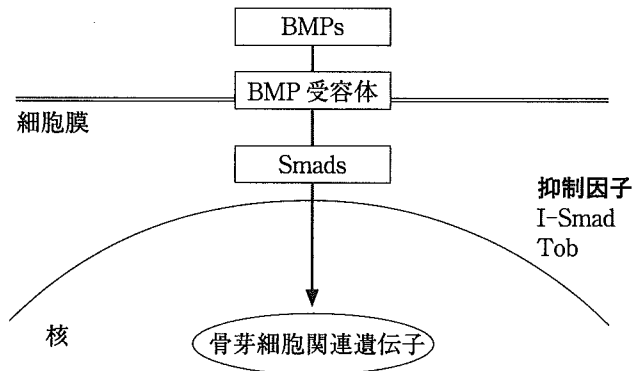


図2 BMP活性の抑制因子および促進因子  
細胞内外に存在する抑制および促進因子を示す。

例えば, noggin は BMP-7 の受容体結合部位を覆い, その作用を阻害する。疾患との関連では, 頭蓋骨癒合症の病態が noggin の存在にて説明することができる。通常, noggin は FGF (fibroblast growth factor) シグナルにより負に制御されているが, FGF 受容体が持続的に活性化されている頭蓋骨癒合症では noggin の発現が強力に抑制され, BMP 活性が異常に高くなることで頭蓋骨癒合が生じると考えられる<sup>11)</sup>。

細胞内の因子としては, I-Smads 以外に Smad 結合蛋白である Tob がある。増殖抑制遺伝子である *tob* を欠損したマウスは, 骨芽細胞における BMP シグナルが亢進し, 骨量が増加

することが報告されている。その作用は, 核内で Tob が Smad に結合することにより達成されていると考えられている<sup>12)</sup>。

**c. 促進因子**

BMP シグナルを抑制する因子が多数存在するにもかかわらず, 促進する因子に関する報告は少ない。Indian hedgehog や副甲状腺ホルモン関連ペプチドが BMP 活性を促進すると報告されているが, Takada ら<sup>13)</sup> はヘパリンやヘパラン硫酸のような硫酸化多糖が BMP 活性を増強することを証明した。詳細な機序はまだ解明されていないが, BMP がヘパリンカラムクロマトグラフィーで粗精製できること, および生体

内の多糖供給源であるプロテオグリカンの一種をノックアウトしたマウスが骨粗鬆症を呈することなどを考え合わせると、非常に興味深い報告である。

一方、著者らは cAMP 分解酵素である phosphodiesterase (PDE) の阻害剤が BMP の活性を増強することを報告してきた<sup>14)</sup>。単独では全く作用を示さないことから、BMP のシグナル伝達経路に影響を与えていると考え、現在解明を進めている。

### 3. 臨床応用

現時点では、臨床応用に供されているのは rhBMP-2 と rhBMP-7(OP-1) であり、アメリカ合衆国では FDA により認可を受けているが、我が国では許可されていない。BMP を局所へ投与するにはキャリアが必要で、キャリアは時間とともに分解され、BMP の局所濃度を保ち、骨形成の足場を提供し、過剰な骨形成を防ぐ性質をもっていることが望ましい。この目的のために、無機物・合成ポリマー・天然ポリマーなどが利用されている。

#### a. 脊椎手術

脊椎外科において脊椎固定術は頻用される手技であるが、多くの場合に骨移植を必要とする。異種同種の区別なく、骨移植には様々な合併症が伴うことが多く、骨移植を回避する方法の開発が望まれる。腰椎の 1 椎間の前方固定に適応があるのが、Medtronic Sofamor Danek 社の InFUSE Bone Graft/LT-Cage Lumbar Tapered Fusion Device (rhBMP-2) である。ケージ内に自家骨を封入する群と rhBMP-2 を添加した群で比較したところ、癒合率・手術時間・出血量・入院期間などで、BMP 群の方が優れていた。ただし、使用 BMP-2 量は 20 mg である。

もう一つが、Stryker Biotech 社の OP-1 Putty

(rhBMP-7) である。腰椎後側方固定の再手術時に自家骨が用意できない状況では使用が認められており、自家骨移植と臨床成績に差がないことが報告されている。これはウシコラーゲンと rhBMP-7 を混合して、パテのようにして使用する。

#### b. 骨折治癒促進

骨折部位に薬剤を塗布して骨癒合を促進させるという夢も、既に現実のものとなりつつある。Stryker Biotech 社の OP-1 Implant (rhBMP-7) は、3.5 mg の BMP-7 をウシコラーゲンに混合して使用するが、脛骨の偽関節に対して、古典的治療法と差がない成績が得られている。

更に、Medtronic Sofamor Danek 社はケージとともに脊椎固定に用いてきた InFUSE Bone Graft (rhBMP-2) を脛骨の新鮮な骨折に応用することを申請し、2004 年 5 月に FDA に認可された。対象は新鮮な脛骨開放性骨折患者で、髓内釘による固定を行うことが条件である。6 mg あるいは 12 mg の rhBMP-2 を用いた臨床研究では、12 mg の BMP-2 を用いた群で、通常の治療法を凌駕する成績が得られている。

### おわりに

異所性骨形成を引き起こす物質として発見された BMP は、発生段階においても重要な働きを有することが示され、複雑なシグナル伝達経路も次第に明らかになってきた。そして、発見当時の夢であった整形外科的利用法が現実のものとなりつつある。しかし、臨床的には使用量があまりに多量であり、BMP 活性促進物質などの利用により、BMP 量の減量化が図られる必要がある。そのためには、シグナル伝達をはじめとする基礎的研究がますます重要となり、基礎と臨床が互いに刺激し合う環境が必要である。

### ■ 文 献

- 1) Wozney JM, et al: Novel regulators of bone formation: molecular clones and activities. *Science* 242: 1528-1534, 1988.
- 2) Chen D, et al: Bone morphogenetic proteins. *Growth Factors* 22: 233-241, 2004.
- 3) Rosen V, et al: Bone morphogenetic proteins. In: *Principles of Bone Biology* (ed by Bilezikian JP, et al), p 661-671, Academic Press, San Diego, 1996.



- 4) Storm EE, Kingsley DM: GDF5 coordinates bone and joint formation during digit development. *Dev Biol* **209**: 11–27, 1999.
- 5) Storm EE, et al: Limb alterations in brachypodism mice due to mutations in a new member of the TGF beta–superfamily. *Nature* **368**: 639–643, 1994.
- 6) Bostrom MP: Expression of bone morphogenetic proteins in fracture healing. *Clin Orthop Relat Res* **355**(Suppl): S116–123, 1998.
- 7) Daluiski A, et al: Bone morphogenetic protein–3 is a negative regulator of bone density. *Nat Genet* **27**: 84–88, 2001.
- 8) Styrkarsdottir U, et al: Linkage of osteoporosis to chromosome 20p12 and association to BMP2. *PLoS Biol* **1**: E69, 2003.
- 9) Turgeman G, et al: Systemically administered rhBMP–2 promotes MSC activity and reverses bone and cartilage loss in osteopenic mice. *J Cell Biochem* **86**: 461–474, 2002.
- 10) Zwijsen A, et al: New intracellular components of bone morphogenetic protein/Smad signaling cascades. *FEBS Lett* **546**: 133–139, 2003.
- 11) Warren SM, et al: The BMP antagonist noggin regulates cranial suture fusion. *Nature* **422**: 625–629, 2003.
- 12) Yoshida Y, et al: Negative regulation of BMP/Smad signaling by Tob in osteoblasts. *Cell* **103**: 1085–1097, 2000.
- 13) Takada T, et al: Sulfated polysaccharides enhance the biological activities of bone morphogenetic proteins. *J Biol Chem* **278**: 43229–43235, 2003.
- 14) Horiuchi H, et al: Enhancement of bone morphogenetic protein–2–induced new bone formation in mice by the phosphodiesterase inhibitor pentoxifylline. *Bone* **28**: 290–294, 2001.

# The Necessity of Chest Physical Therapy for Thoracoscopic Oesophagectomy

T NAKATSUCHI<sup>1</sup>, M OTANI<sup>1</sup>, H OSUGI<sup>2</sup>, Y ITO<sup>1</sup> AND T KOIKE<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Division of Rehabilitation Medicine, <sup>2</sup>Department of Gastroenterological Surgery and <sup>3</sup>Department of Rheumatology, Osaka City University Medical School, Osaka, Japan

Radical surgery for thoracic oesophageal cancer is highly invasive and often leads to respiratory complications; thoracoscopic surgery is a less-invasive alternative. We examined the need for chest physical therapy (CPT) after thoracoscopic oesophagectomy. Thirty-six consecutive patients, randomly selected for either thoracotomy or thoracoscopic surgery, were included in a randomized clinical trial and received CPT under the same protocol. During short-term post-operative follow-up, both

groups showed a marked reduction in respiratory function and responded to CPT to the same extent, although 2 weeks after surgery some parameters of respiratory function were significantly higher in the thoracoscopy group. Thoracoscopic surgery has been reported to be less invasive than standard thoracotomy, but our results suggest that the procedure is also invasive with respect to respiratory function and that CPT should be performed before and after thoracoscopic surgery.

**KEY WORDS: CHEST PHYSICAL THERAPY; THORACOSCOPY; OESOPHAGEAL CANCER; RESPIRATORY FUNCTION**

## Introduction

Radical oesophagectomy for thoracic oesophageal cancer is an invasive procedure that involves lymphoidectomy in the cervical, thoracic and abdominal regions as well as thoracotomy and laparotomy, and often leads to respiratory failure post-surgery. Recurrent neuroparalysis (which is related to dissection around the recurrent nerve) and reduced coughing ability (caused by dissection around the airway) can also occur; both may cause post-operative complications.

Our previous studies confirmed the efficacy of chest physical therapy (CPT) in preventing a reduction in coughing ability,

atelectasis and pneumonia after surgery for oesophageal cancer.<sup>1</sup> We also investigated the effects of this therapy with respect to respiratory function (unpublished data). Several studies have reported that CPT is useful in improving respiratory function after thoracic/abdominal surgery.<sup>2,3</sup> Thoracoscopic surgery is also used in the treatment of oesophageal cancer and has been reported to be less invasive than standard thoracotomy,<sup>4,5</sup> although previous studies have not compared the two procedures with respect to respiratory function. This study aimed to compare thoracoscopic surgery and thoracotomy, with regard to pre- and post-surgical respiratory function and responsiveness to CPT.

## Patients and methods

### PATIENTS

Patients undergoing oesophagectomy, three-region lymph node dissection and reconstructive surgery for thoracic oesophageal cancer were recruited to the study between May 1994 and May 1998. During this period all patients operated on for oesophageal cancer at Osaka City University Hospital were enrolled. Patients who could not receive CPT because of severe physical conditions were excluded. Randomization was performed using sealed envelopes and the techniques were selected regardless of disease stage. The study was approved by the local research ethics committee and informed consent regarding the procedures was obtained from each patient.

### SURGICAL PROCEDURES

Thoracoscopic surgery was performed by inserting a port measuring approximately 1 cm in diameter into four points between the axillary fossa and the seventh intercostal space; neither costal bone resection nor incision of the intercostal muscle was performed. Thoracotomy was performed in the fifth right intercostal space. In all patients, an epigastric median incision was made after total thoracic oesophagectomy; reconstructive surgery of the stomach or jejunum was then performed.

### POST-SURGICAL TREATMENT

The tracheal intubation tube was removed the day after surgery and oxygen was administered by mask. Analgesia was provided by continuous epidural block in all patients. An autspirometer AS-505 (Minato, Tokyo, Japan) was used to determine respiratory function, with measurements performed in a supine position. We measured vital capacity, percentage vital

capacity, forced expiratory volume in 1 second (FEV<sub>1</sub>), percentage FEV<sub>1</sub>, and peak expiratory flow as indices of respiratory function on four occasions: before surgery; before and after CPT on day 3 after surgery; and on day 14 after surgery. We also investigated changes in coughing ability before and after CPT on day 3 after surgery.

For pre-operative CPT, respiration training and respiratory muscle training were performed from 1 to 2 weeks prior to surgery until the day before surgery. For post-operative CPT, coughing instruction was performed mainly to improve ventilation and promote expectoration from day 1 to day 3 after surgery. At the same time, patients were instructed to perform deep breathing and abdominal breathing as respiration training. After day 2 post-surgery, training in deep breathing was performed using intensive spirometry to dilate the lungs. Exercise therapy was also used, to achieve early rising. CPT was completed when the patient was able to walk a distance of approximately 100 m without oxygen inhalation or dyspnoea, at about 2 weeks post-surgery.

### STATISTICAL ANALYSIS

Values were compared using an unpaired *t*-test. Respiratory function parameters before and after CPT were compared using paired *t*-tests. *P*-values < 0.05 were considered statistically significant.

## Results

Thirty-six patients with thoracic oesophageal cancer were recruited to the study: 14 patients were randomized to the Scope group, and underwent thoracoscopy; 22 patients were randomized to the Open group, and underwent thoracotomy. As shown in Table 1, there were no significant differences in age or parameters of

**TABLE 1:**  
 Baseline clinical characteristics of patients enrolled in this study of chest physical therapy for oesophagectomy

	Scope group (thoracoscopy) ( <i>n</i> = 14)	Open group (thoracotomy) ( <i>n</i> = 22)
Age (years)	61.8 ± 8.4	58.9 ± 9.3
Sex (male/female)	14/0	20/2
Vital capacity (l)	3.75 ± 0.94	3.50 ± 0.78
Vital capacity (%)	109.3 ± 21.8	107.8 ± 15.0
FEV <sub>1</sub> (l)	2.88 ± 0.59	2.60 ± 0.64
FEV <sub>1</sub> (%)	81.0 ± 8.1	82.3 ± 12.0
Peak expiratory flow (l/s)	7.95 ± 2.12	7.08 ± 2.30

Values are expressed as mean ± SD. No statistically significant differences were detected between the two groups. FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in 1 s.

pre-operative respiratory function between the two groups.

Intercostal muscle disorder related to right thoracic lateral incision alone was observed as a difference between the two groups. There were no serious post-operative complications, such as suture insufficiency or pneumonia, in either group.

There were no significant differences in respiratory function between the two groups at baseline (Table 1) or before CPT on day 3 (Fig. 1). In both groups, before CPT, respiratory function was reduced on day 3 post-surgery compared with pre-surgical levels, however.

After CPT on day 3 post-surgery, mean vital capacity improved from 1074 ml (before CPT) to 1325 ml in the Scope group and from 1068 ml to 1347 ml in the Open group. Mean FEV<sub>1</sub> improved from 864 ml to 951 ml in the Scope group and from 871 ml to 1028 ml in the Open group. Mean peak expiratory flow improved from 2.30/s to 2.61/s in the Scope group and from 2.10/s to 2.51/s in the Open group. There were significant increases in parameters other than mean FEV<sub>1</sub> and mean peak expiratory

flow in the Scope group (Fig. 1). When the improvement ratings for these parameters were compared, values were slightly lower in the Scope group but there were no significant differences between the two groups (Fig. 2).

Coughing ability was classified into three grades (Table 2). On day 3 post-surgery, coughing ability before CPT was evaluated as level III in six patients in the Scope group and in 11 patients in the Open group. In these 17 patients, FEV<sub>1</sub> per kg of body weight before CPT was 10 ml (desired FEV<sub>1</sub> proposed by Pontoppidan *et al.*<sup>6</sup>) or higher. In the remaining patients with a coughing ability of level II or lower, changes in coughing ability were investigated. Table 3 shows that coughing ability improved to level III in six of seven patients with level II coughing ability in the Scope group, and in all 11 patients with level II coughing ability in the Open group. Improvement in coughing ability did not depend on whether values before CPT reached the desired FEV<sub>1</sub> (10 ml/kg).

On day 14 post-surgery there were no significant differences in vital capacity or FEV<sub>1</sub> between the two groups, although peak