

令和3年度厚生労働行政推進調査事業補助金
政策科学総合研究事業(政策科学推進事業)

「入院医療の評価のためのDPCデータの活用及びデータベースの活用に関する研究」
分担研究報告書

腹腔鏡下手術後の大腸がん患者に対する監視下リハビリテーション実施時間による術後ADL改善

研究分担者 伏見 清秀 東京医科歯科大学大学院 医療政策情報学分野 教授
研究協力者 谷 拓朗 東京医科歯科大学大学院 医療政策情報学分野 大学院生
研究協力者 今井 志乃ぶ 東京薬科大学 薬学部 医薬品安全管理学教室 准教授

研究要旨:

○研究目的

本研究の目的は、大腸癌に対する腹腔鏡下手術後の ADL 改善に対して、監視下リハビリテーション(SVR)の効果を評価することである。

○研究方法

本研究は、全国の DPC データを用いた観察研究である。

対象は、2017年4月1日から2018年3月31日の間に大腸がんとして初めて診断され、腹腔鏡下にて大腸切除術を受け、術後3日以内にリハビリを開始した患者とした。

被検者は、1日のリハビリテーション時間によって longer SVR(40分以上)と shorter SVR(40分未満)の2つのグループ分けを行った。

主なアウトカム指標は、術後0日目から術後14日目までの日常生活動作(ADL)の改善度であり、ADL評価に看護必要度を用いた。

○研究結果

Longer SVRを受けた患者は、shorter SVRを受けて患者よりも、腹腔鏡手術後14日目のADLの改善が高かった(オッズ比[95%信頼区間(CI)]:1.42[1.22-1.64]、 $P<0.001$)。術後合併症の発生率は2群間で差がなかった。

○結論

大腸癌の1日のSVR時間を長くすることで、腹腔鏡手術後のADL改善に寄与することが明らかになった。

A. 研究目的

大腸がんは、世界で4番目に多いがん疾患であり、がん関連死亡原因の第5位で、2018年の診断者数は1,096,601人（全がんの6.1%）、死亡者数は551,265人（全がんの5.8%）だと推定されている。

現在、大腸がん患者の手術療法は腹腔鏡手術が第一選択であり、術後の回復を促進する包括的なプログラムが術後治療の主流である。術後の包括的回復プログラムの目的は、入院患者の日常生活動作（ADL）の早期回復とQOLの維持である。術後回復プログラム（ERAS）は、手術やその他の介入技術、外傷、身体に内在するストレス反応の影響を軽減することで、術後合併症を減らし、早期回復を促す複合的プログラムである。ランダム化比較試験により、大腸がんの腹腔鏡手術後に実施する包括的な ERAS プログラムは、周術期戦略として最も優れており、術後の早期回復や入院期間の短縮をもたらすことが証明されている。ERAS のガイドラインによると、術後早期からの離床は回復を促進するためのプログラムに不可欠な要素であり、ADL の回復と関連していると報告され、術後早期離床が有効であることが示されている。

ERASの要素を含むがん患者術後の指導付きリハビリテーション（SVR）は、身体機能を最大限に高め、良好な状態への回復を促進することを目的としている。一般的に、SVRを受ける患者は、理学療法士や作業療法士などの資格を持った医療専門家の監督下に置かれる。このリハビリテーションは、適切なリスク管理を行いながら、推奨される運動目標の達成を促す役割がある。SVRプログラムには、筋力、バランス、協調性を改善するための柔軟体操、筋肉トレーニング、有酸素運動が含まれる。

リハビリテーションのもう一つの効果として、合併症の予防である。がん入院患者に対する早期のリハビリテーションに関する先行研究では、リハビリテーションが手術を受ける患者の合併症を予防することが明らかにされている。

がん患者に対するSVRに関する他の先行研究

では、運動プログラムが標準治療と比較して術後の身体機能を改善することが示されている。しかし、術後のSVRのみを評価した研究は少なく、腹腔鏡下手術後のSVRのエビデンスを明らかにする必要がある。

本研究の仮説は、大腸がんの腹腔鏡手術後の入院患者に対して、SVRによるリハビリテーションの時間が長いほど、術後のADLの回復を促進すると考えられる。

本研究の目的は、大腸癌の腹腔鏡手術後のADL改善に対して、1日の継続時間を長くした監視下リハビリテーション（SVR）プログラムの効果を明らかにすることである。

B. 研究方法

研究デザイン

本研究は、DPCデータを用いた観察型の後方視的コホート研究である。

本研究はSTROBE声明に基づき実施された。

患者選択

2017年4月1日から2018年3月31日までに大腸がんに対する腹腔鏡下手術を受けた入院患者のデータを抽出した。初発で大腸がん（国際疾病分類第10改正 [ICD-10] コードC18~20）と診断され、18歳以上で自宅退院、3日以内にリハビリを開始した患者を対象とした。入院後に死亡した患者、入院期間が90日以上患者は除外した。

データソース

データベースは、日本の全国急性期入院患者データベースであるDPC（Diagnosis Procedure Combination）データベースを使用した。DPCデータは、日本における医療費の定額払い制度を評価するために構築されたものである。このデータベースは日本の急性期病院の代表的なデータである。

データベースには、年齢、性別、喫煙指数、主診断、入院診断、入院時合併症、ICD-10コードで記録された入院中の合併症、入院期間（LOS）、

Barthel指数、がんステージ、看護必要度(NND)、病院の所在地などの患者データが含まれる。医療処置のデータには、手術、処方、リハビリテーションの日々の記録が含まれている。

変数

1日のSVR時間は、がん入院患者に対してセラピストが行うリハビリの1日あたりの総時間と定義した。日本では、リハビリテーションは医療制度により単位で償還される。1単位は20分のリハビリテーションで構成されている。各患者について、入院中のリハビリテーションの総時間をLOSで割った。患者は1日の平均リハビリテーション時間に基づいて、40分未満(shorter SVR)と40分以上(Longer SVR)の2群に分けられた。

大腸がんの罹患率は50歳前後から上昇するため、患者を年齢別に50歳以下、51以上~75未満歳、75歳以上の3群に層別化した。身長と体重から入院時の体格指数(BMI)を算出した。BMIは修正世界保健機関分類である<18.5 kg/m²(低体重)、18.5-24.9 kg/m²(普通体重)、25.0-29.9 kg/m²(過体重)に基づき分類した。喫煙指数は二値変数(1=喫煙、0=非喫煙)として使用した。Charlson Comorbidity Index (CCI)はQuanのプロトコルに基づき算出した。

アセトアミノフェン、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)、麻薬性鎮痛薬、直接経口抗凝固薬(DOACs)、制吐剤の投与などの投薬データをバイナリ変数として抽出した。

アウトカム以外の変数の欠損値はNAとして解析に含めた。

アウトカム

主要アウトカムとして、ADLはNNDを用いて測定した。NNDは7項目(例:寝返り、移動、食事摂取)を含み、患者の状態に応じて0~1または2点(例:「介助なし」、「一部介助」、「完全介助」)が割り振られた。個々のスコアを合計してADLの合計スコアとし、合計値は13とした。術後0日目と14日目のスコアの差で表されるADLの変化量を

主要評価項目として算出した。ADLの変化は2つのカテゴリーに分類し、1以上は改善を示し、0以下は改善なしとした。また、SVR開始前の1時点(0日目)で算出したADLスコアをベースライン変数とした。患者を3群に分けた(0:完全、1~12:軽度、13:重度)。副次的アウトカムはLOSと術後合併症とした。LOSは全体の分布により、14日以下、15日~21日、22日~28日、29日以上に分類された。術後合併症はICD-10を用いて定義し、肺炎(J12~J18)、イレウス(K560, K562~K567, K913)とした。

統計方法

患者ベースラインの特性は、SVRの日数(shorter SVRとLonger SVR)に応じて分析した。連続変数の記述には、平均値±標準偏差(SD)および標準化平均差(SMD)を使用した。カテゴリー変数は、カウント、パーセンテージ、SMDを使用して記述した。SVRの群間における背景因子調整するため、傾向スコアを用いた逆確率加重(IPTW)を使用した。IPTWは治療効果の平均値を推定するための手法である。被験者が治療を受ける逆確率で重み付けすることで、治療割り付けが測定されたベースラインの特性に依存しない集団で分析を行う。

IPTWに使用した傾向スコアは、ロジスティック回帰モデリングによって作成され、患者がShorter SVRとLonger SVRを受ける確率を予測した。IPTWでベースライン特性の重み付けを行った後、両群のd値を算出し、d<0.1を返した変数を差がないと判断した。

主要解析として、IPTWを用いた重み付け後のADL、LOS、術後合併症の両群間の差異を評価するためにカイ二乗検定を実施した。

SVR群間の日長時間の違いを明らかにするために、術後0日目から術後14日目までの日長SVR時間のSMDをグラフ化した。SVR持続時間のSMDを独立変数とし、一般化線形モデルを用いて、2群間の日内SVR持続時間の差を検討した。このモデルに用いた独立変数は、SVR持続時間(長い

SVRまたは短いSVR)、リハビリテーション実施日(術後0日から術後14日)、および変数間の相互作用であった。リハビリテーション実施日は、リハビリを実施した日を示す。ここでは、1日目から14日目までを変数として含む。一般化線形モデルは、ガウス分布とリンク関数として定常関数を仮定している。

検証した仮説はすべて両側有意水準 <0.05 であった。統計解析は、R統計ソフトウェア、バージョン3.3.2を用いて行った。

C. 研究結果

研究期間中に大腸がんを発症し、腹腔鏡補助下大腸切除術後3日以内にリハビリテーションを行った入院患者10,006人を確認した。入院中に死亡した537例と90日以上入院した836例を除外した。したがって、8,633人の患者がこの研究に含まれた。短期SVR群の患者数は7,173人(83.1%)、長期SVR群の患者数は1,460人(16.9%)であった。

表1に、IPTWを用いた重み付けなしと重み付けありのベースライン特性を示す。Longer SVR群の1日の平均リハビリテーション時間は、非加重(平均[SD]: 50.28 [12.5] 対23.31 [5.37]、SMD=2.80)および加重解析(49.67[12.0]対23.34 [5.4]、SMD=2.83)でShorter SVR群より長くなっていた。リハビリテーションの総所要時間は、非重み付け解析(平均[SD]: 304.9 [81.2] vs. 640.7 [178.6]、SMD=2.42)および重み付け解析(305.2 [81.4] vs. 636.1 [171.1]、SMD=2.43)でLonger SVRのほうがShorter SVR群のより長くなっていた。IPTWで重み付けした結果、2つのSVR群でベースライン特性に差はなかった。IPTWによる重み付け後、2群間の共変量のSMDはすべて0.1未満であったため、2群は変数間のバランスが取れたと判断した。

表2のADL改善度、LOS、術後合併症の群間差に関する結果を示す。ADL改善に関しては、SVRが短い患者と長い患者で患者割合に差があり、Longer SVRで改善の割合が高かった。(17.1% vs. 21.5%、SMD= 0.111, $P<0.001$)。LOSは、Shorter

SVR群とLonger SVR群で差がなかった(14日以下は39.5%対38.6%、15~21日は31.8%対35.1%、22~28日は13.4%対11.4%、29日以上15.3%対14.9%; SMD=0.022、 $P=0.068$)。術後合併症の重み付け後の両群間に差がなかった(肺炎: 0.0% vs. 0.06%、SMD=0.067、 $P=0.127$ 、イレウス: 0.24% vs. 0.25%、SMD=0.044、 $P=0.396$)。

図1は、術後0日目から術後14日目までの1日のSVR持続時間の平均差をSVR群別に層別したものである。Longer SVR群では、日数が経過するにつれて1日あたりのSVR持続時間が長くなっていることがわかる。一方、Shorter SVR群の1日あたりのSVR持続時間は、リハビリテーション期間中、わずかな変化しかなかった。

表4は、1日当たりのSVRの一般化線形モデルである。リハビリの実施日だけでは、SVRの時間による差はなかった(係数[標準誤差(SE)] = 0.03 [0.02]、 $P=0.07$)。しかし、リハビリ実施日数とSVR群との間には有意な交互作用があり、リハビリ実施日数は、SVRが長い方が実施日ごとのリハビリの量が多かった(係数[SE] = 0.22 [0.04]、 $P<0.001$)。

D. 考察

本研究により、大腸がん患者における腹腔鏡手術後のSVR時間を長く行くと、SVR時間が短い群よりも術後のADL回復が促進されることが明らかになった。

本研究は、リハビリテーションプログラムが大腸がん患者の回復を促進するという先行研究をさらに支持するものである。大腸がん患者の術後リハビリテーションに関する先行研究では、主に早期モビリゼーションに関する効果に焦点が当てられている。本研究は、医療制度で提供されるSVR時間の効果についてのエビデンスを提供するものである。

本研究では、よりLonger SVRが大腸がん術後の短期的な回復を促進する効果があることが明らかになりました。大腸がん患者のSVRに関するある系統的レビューでは、リハビリテーション

は短期的に身体機能を改善することが報告されています。さらに、術後の入院期間が長くなると、肺合併症、骨格筋の衰弱、血栓塞栓症、インスリン抵抗性の発症に関連し、それに対してリハビリテーションは効果的であるとされている。術後のリハビリテーションの効果については、がん患者を対象としたレビューで、運動が心肺機能を改善し、疲労を減少させることが示されている。本研究では、SVR が長い方が短いよりも短期的なADL 比較の回復を促進できることが明らかになったが、大腸がん術後のリハビリテーションの生理効果は明確ではなく、今後の検証の必要がある。

本研究で得られたもう一つの重要な知見は、SVRの1日の継続時間はイレウスなどの術後合併症の発生に影響を及ぼさないということであった。これまでの研究で、大腸がん手術後の術後合併症の影響について検討されており、術後合併症の有無は大腸がん切除の短期転帰に影響することが分かっている。死亡率に大きな影響を与えるイレウスの発生に差がなかったことは、リハビリテーションの安全性を強調するものとして重要である。がん患者に対する術後SVRの適切な量と期間を検討した研究は少なく、リハビリテーションの副次効果についてさらなる解明が必要であると考えられる。

術後0日目から術後14日目までの両群の1日平均のSVR期間を評価したところ、SVR長時間群では日数経過に伴うリハビリ時間の変動が大きいことがわかりました。SVR期間が長いということは、平均リハビリテーション時間でみると日を追うごとにその時間が長くなる傾向にあった。Longer SVR長期群はADL回復が不十分であり、入院が長期化したため、より多くのリハビリテーションユニットを必要とした可能性が示唆された。SVRの利点は、患者さんの状態に合わせたリハビリができることです。Longer SVR群では患者さんの状態に合わせたリハビリが行われ、その

結果、平均提供リハビリ回数がShorter SVR群より多くなった可能性がある。

研究の限界

本研究にはいくつかの限界があった。手術方法や手術時間に関する情報を得ることができなかつたため、各リハビリテーション群の患者さんが受けた手術の重症度を考慮することができなかつた。術後のADLと疼痛コントロールに使用される薬剤について調整を行い、重症度の調整を行った。また、データベースの制約上、食事摂取やカテーテル抜去などの要素を含むERASプログラムに関連する情報を考慮できなかったため、評価されなかつた交絡因子があった可能性がある。

E. 結論

結論として、大腸癌の1日のSVR期間を長くすることで、腹腔鏡手術後のADLが改善されることが明らかとなった。急性期からのSVRを実施し、早期のADL回復を得ることが期待される。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

Longer daily duration of supervised rehabilitation for colorectal cancer inpatients after laparoscopic surgery improve postoperative ADL (投稿準備中)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

表 1. 背景情報

	重みづけ無し				SMD*	IPTW により重みづけ		
	Shorter SVR N=7,173	Longer SVR N=1,460		Shorter SVR		Longer SVR	SMD*	
SVR, 分, 平均 (標準偏差)	23.31	(5.4)	50.28	(12.5)	2.80	23.34(5.4)	49.67 (12.0)	2.83
年齢 年 n, (%)					0.09			0.02
≤50	336	(4.7)	85	(5.8)		(4.9)	(5.0)	
51-74	4,036	(56.3)	864	(59.2)		(56.7)	(55.7)	
>75	2,801	(39.0)	511	(35.0)		(38.4)	(39.4)	
性別 女性, n, (%)	2,980	(41.5)	626	(42.9)	0.03	(41.7)	(41.8)	0.01
喫煙, n, (%)	3,278	(45.7)	671	(46.0)	0.01	(45.7)	(45.6)	0.00
BMI, n, (%)					0.08			0.04
-18.5	650	(9.3)	148	(10.4)		(9.3)	(9.1)	
18.5- 24.9	4,631	(66.0)	895	(62.6)		(64.0)	(64.1)	
25-29.9	1,452	(20.7)	314	(22.0)		(20.4)	(19.6)	
30	282	(4.0)	72	(5.0)		(4.1)	(4.7)	
NA	158	(2.2)	31	(2.1)		(2.2)	(2.5)	
Charlson comorbidity Index, n, (%)					0.14			0.07
0	3,586	(51.2)	824	(57.1)		(51.0)	(52.3)	
1	2,496	(35.6)	453	(31.4)		(34.5)	(32.8)	
2	923	(13.2)	165	(11.4)		(12.2)	(13.3)	
>3	176	(2.5)	18	(1.2)		(2.3)	(1.6)	
がんステージ, n, (%)					0.12			0.01
I	2,239	(31.2)	517	(35.4)		(32.0)	(32.5)	
II	2,191	(30.5)	471	(32.3)		(30.6)	(30.5)	
III	2,743	(38.2)	472	(32.3)		(37.3)	(37.0)	
術後 ADL, n, (%)					0.15			0.02
Complete	2,167	(30.4)	346	(23.8)		(29.1)	(29.4)	
Mild	3,714	(52.2)	842	(58.0)		(52.9)	(52.2)	
Severe	1,239	(17.4)	263	(18.1)		(17.2)	(17.5)	
NA	53	(0.7)	9	(0.6)		(0.7)	(0.8)	
アセトアミノフェン, n, (%)								
Day0	935	(13.0)	214	(14.7)	0.05	(13.3)	(12.7)	0.02
Day1-3	1,105	(15.4)	201	(13.8)	0.05	(15.2)	(16.1)	0.03
Day>4	600	(8.4)	100	(6.8)	0.06	(8.1)	(8.0)	0.01
NSAIDs, n, (%)								
Day0	446	(13.2)	96	(14.2)	0.02	(14.0)	(14.1)	0.00
Day1-3	2,398	(33.4)	471	(32.3)	0.03	(33.3)	(34.9)	0.03
Day>4	1,638	(22.8)	280	(19.2)	0.09	(22.2)	(20.4)	0.04
麻薬性鎮痛剤, n, (%)								
Day0	6,341	(88.4)	1,292	(88.5)	0.00	(88.4)	(88.9)	0.02
Day1-3	2,398	(33.4)	471	(32.3)	0.16	(32.9)	(33.1)	0.01
Day>4	1,638	(22.8)	280	(19.2)	0.08	(16.7)	(15.4)	0.03
DOAC, n, (%)								
Day0	473	(6.6)	156	(10.7)	0.15	(7.3)	(7.3)	0.00
Day1-3	1,291	(18.0)	133	(9.1)	0.26	(16.7)	(17.7)	0.02
Day>4	398	(5.5)	77	(5.3)	0.01	(5.5)	(5.3)	0.01
制吐剤, n, (%)	5,818	(81.1)	1,216	(83.3)	0.06	(81.4)	(81.7)	0.01

ADL: activity daily living, BMI:Body Mass Index, DOAC: Direct oral anticoagulants, NSAIDs: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, SMD: Standardized mean difference, SVR: Supervised rehabilitation

*SMD <0.1

表2. SVRグループ別のADL差値、LOS、術後合併症の分析

	重みづけ無し				IPTWにより重みづけ							
	N=7,173		N=1,460		SMD	P values	Shorter		Longer		SMD	Pvalues
	Shorter SVR	Longer SVR	Shorter SVR	Longer SVR								
ADL(改善),n, (%)	1224	(17.1)	312	(21.4)	0.111	<0.001	(17.1)	(21.5)	0.111	<0.001		
在院日数, n, (%)					0.016	0.003			0.022	0.068		
<14	2,822	(39.3)	601	(41.1)			(39.5)	(38.6)				
15~21	2,288	(31.9)	505	(34.6)			(31.8)	(35.1)				
22~28	954	(13.2)	152	(10.4)			(13.4)	(11.4)				
29~	1,109	(15.4)	202	(13.8)			(15.3)	(14.9)				
術後合併症, n, (%)												
肺炎	4	(0.1)	4	(0.02)	0.063	0.043	(0.0)	(0.0)	0.067	0.127		
せん妄	9	(0.1)	0	(0.00)	0.041	0.363	(0.04)	(0.00)	0.040	0.003		
イレウス	443	(6.2)	99	(6.8)	0.052	0.41	(0.24)	(0.25)	0.044	0.396		

ADL: activity daily living, SVR: Supervised rehabilitation

表 3. 多変量ロジスティック回帰分析を用いた SVR が ADL 改善に及ぼす影響

		多変量ロジスティック回帰分析				
		Odds(95%CI)			P value	
SVR	SVR short	Reference			<0.001	***
	SVR longer	1.42	(1.22	1.64)		
年齢	≤50	Reference				
	51-74	1.23	(0.92	1.68)	0.169	
	>75	1.97	(1.47	2.70)	<0.001	***
性別、女性		0.91	(0.80	1.04)	0.167	
喫煙		1.04	(0.91	1.19)	0.535	
BMI	≤18.5	Reference				
	18.6- 24.9	0.74	(0.61	0.89)	<0.001	***
	25- 29.9	0.60	(0.48	0.75)	<0.001	***
	>30	1.36	(1.00	1.83)	0.045	
	NA	0.48	(0.29	0.76)	0.003	***
Charlson Index	0	Reference				
	1	1.04	(0.91	1.18)	0.559	
	2	1.10	(0.92	1.31)	0.292	
	3	0.92	(0.60	1.35)	0.669	
がんステージ	I	Reference				
	II	1.18	(1.02	1.36)	0.030	*
	III	1.23	(1.07	1.42)	0.004	**
アセトアミノフェン	day0	1.31	(1.10	1.54)	0.002	**
	1-3	0.85	(0.71	1.01)	0.065	
	>4	2.07	(1.71	2.51)	<0.001	***
NSAIDs	day0	0.87	(0.72	1.04)	0.132	
	day1-3	0.89	(0.77	1.03)	0.110	
	day>4	1.08	(0.92	1.27)	0.333	
麻薬性鎮痛剤	day0	2.15	(1.66	2.79)	<0.001	***
	day1-3	1.21	(1.07	1.38)	0.003	**
	day4	1.98	(1.71	2.30)	<0.001	***
DOAC	day0	1.33	(1.08	1.63)	0.007	**
	day1-3	0.94	(0.79	1.10)	0.427	
	day4	1.24	(0.98	1.56)	0.072	
制吐剤	day0	0.86	(0.70	1.06)	1.564	

p<0.05, **p<0.01, ***P<0.001

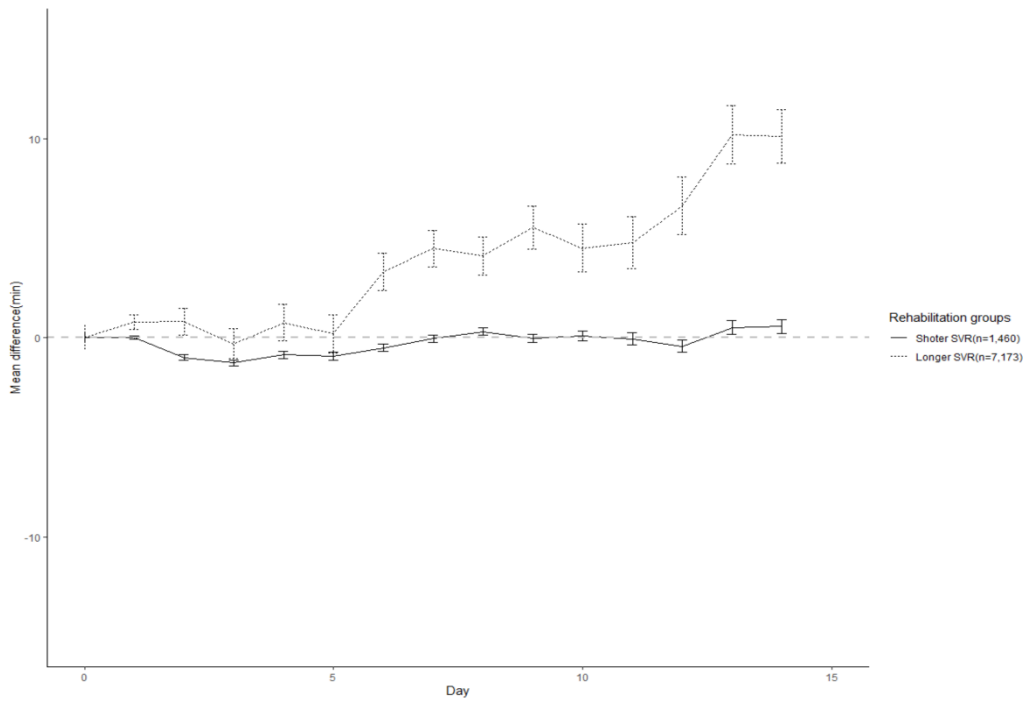
ADL: activity daily living, BMI: Body Mass Index,
 DOAC: Direct oral anticoagulants, NSAIDs: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, SMD:
 Standardized mean difference,
 SVR: Supervised rehabilitation

表 4: 一般化線形モデルによる SVR 期間と SVR 群間のリハビリテーション時間の関係

	係数	SE	P	
切片	23.73	0.12	<0.001	***
リハビリテーション実施日数	0.03	0.02	0.07	
Longer SVR	26.04	0.27	<0.001	***
リハビリテーション実施日数×Longer SVR	0.22	0.04	<0.001	***

***P<0.001

SVR: Super vised rehabilitation



		Day	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Shorter SVR	Mean of		23.7	24.7	23.6	23.3	23.8	23.6	23.6	23.7	24.1	24.1	24.4	24.4	24.0	24.3	24.7
	mins																
	se		0.4	0.2	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3	0.3
Longer SVR	Mean of		42.7	50.9	51.0	49.2	50.8	50.5	52.7	52.1	52.2	52.1	50.1	51.2	52.3	55.1	54.6
	mins																
	se		2.5	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8	0.8	0.7	0.8	0.9	1.0	1.0	1.2	1.4	1.3

図 1. 初日から 14 日目までの 1 日あたりのリハビリテーション時間平均および標準偏差