

## 外来ホルモン療法を受ける術後乳がん患者における骨密度低下に対する運動効果

斎藤 貴 (PT)<sup>1)2)</sup>, 小野 玲 (PT)<sup>2)</sup>, 河野誠之 (MD)<sup>1)</sup>, 井上順一郎 (PT)<sup>1)</sup>, 福田章真 (PT)<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 神戸大学医学部附属病院

<sup>2)</sup> 神戸大学大学院保健学研究科

キーワード：乳がん患者, 身体活動量, 骨関連指標

### 背景

乳がんは女性では最も罹患率が高いが、生存率が最も高いがん腫でもある。一方で、治療後に様々な有害事象を経験することが知られており、比較的多く使用されているホルモン療法では、5年の長期間服用により約7%の骨密度低下をきたし、易骨折性を招く要因として解決すべき重要な問題となっている<sup>1)</sup>。一般的に、骨密度低下に対して運動が推奨されているが<sup>2)</sup>、乳がん患者におけるホルモン療法服用時の運動が骨密度維持に有効かどうかのエビデンスは明らかではない。5年もの長期間投薬を継続する乳がん患者において、実施することにコストが少なく、副作用がほとんど生じない運動に関して、骨密度に対する有効性を検討するのは意義あることである。

### 目的

本研究の目的は外来ホルモン療法を受ける術後乳がん患者において、運動と骨関連指標との関連性を検討することである。この関連性を立証し、介入研究に繋げることは、がん患者の外来リハビリテーション算定等に向けて、新規開発分野の一助になると考えられる。

### 方法

本研究のデザインは横断研究であり、研究対象施設で初発の乳がんと診断され、乳房切除術後にホルモン療法として、アロマトーゼ阻害薬 (AI 阻害薬) を服用している乳がん患者 55 名を研究対象者とした。除外基準としては質問紙回答に影響が生じることが予想される精神疾患や認知機能障害の既往がある患者とした。データ収集方法は、ホルモン療法のため外来診察に来た患者に対し研究の要旨、目的および方法を説明し、協力が得られた者を対象にした。医療記録に記入されている骨代謝マーカーや dual-energy X-ray absorptiometry (以下, DXA) などの測定値から骨質、骨密度を調査し、質問紙で評価した身体活動量との関連性を検討した。なお本研究は神戸大学大学院保健学研究科保健学倫理委員会の承認を得て実施し、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的配慮を十分に行った。

### a. 骨関連指標

骨密度は DXA 法を用いて腰椎および大腿骨近位部の Bone Mineral Density (以下, BMD) を測定した。血清骨形成マーカーとしては I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド (以下, PINP) を測定した。血清骨吸収マーカーとしては、日内変動が少なく、腎機能の影響がない酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ 5b 分画 (TRACP-5b) を測定した。

### b. 身体活動量

習慣的身体活動の評価には Baecke physical activity Questionnaire (以下, BQ) の日本語版を用いた<sup>3)</sup>。BQ は習慣的身体活動を評価する質問紙であり、「Baecke questionnaire による Baecke 指数」に基づいて、Work index (WI), Sports index (SI), Leisure-time index (LI) の各領域の得点を算出した。各領域 5 点満点であり、得点が高いほど身体活動量が多いことを示す。

客観的指標として 1 軸加速度計 (Lifecorder EX, スズケン社製) を用いた。加速度計は入眠および入浴時以外は常時腰部に装着するよう説明した。加速度計の 1 日の装着時間は 24 時間から非装着時間を引くことで算出し、非装着時間の定義としては、得られた加速度計のデータの中で、60 分以上にわたって活動強度 0 を記録した部分と定義した。装着時間が 10 時間以上であれば

表 1 対象者特性

|                                    | 全体 (n = 55)     |
|------------------------------------|-----------------|
| 年齢中央値 (歳)                          | 67.2 (8.5)      |
| BMI (kg / m <sup>2</sup> )         | 24.0 (4.6)      |
| AI の服用期間 (月)                       | 25.6 (18.6)     |
| 病期分類                               |                 |
| I - II                             | 49 (89.1)       |
| III                                | 6 (10.9)        |
| 骨粗鬆症治療薬の使用                         | 18 (32.7)       |
| 閉経からの年数                            | 15.1 (6.7)      |
| PINP (μg / L) <sup>*1</sup>        | 53.2 (31.6)     |
| TRACP-5b (mU / dL) <sup>*2</sup>   | 403.7 (180.1)   |
| 腰椎 L2-4 BMD (g / cm <sup>2</sup> ) | 0.88 (0.15)     |
| 大腿骨頸部 BMD (g / cm <sup>2</sup> )   | 0.63 (0.10)     |
| BQ                                 |                 |
| WI                                 | 2.86 (0.55)     |
| SI                                 | 2.36 (0.66)     |
| LI                                 | 2.68 (0.61)     |
| Step count / day (歩) <sup>*3</sup> | 7697.1 (3934.6) |

値は n (%) もしくは平均 (標準偏差) で示した。BMI: body mass index, AI: アロマトーゼ阻害薬, BMD: bone mineral density, BQ: baecke physical activity Questionnaire, WI: Work Index, SI: Sports Index, LI: Leisure-time Index

\*1: n = 49, \*2: n = 53, \*3: n = 38

表 2 身体活動量と骨指標の相関 (r)

|                 | P1NP  | TRACP-5b | 腰椎 BMD | 大腿骨頸部 BMD |
|-----------------|-------|----------|--------|-----------|
| BQ              |       |          |        |           |
| WI              | -0.21 | -0.31*   | -0.19  | 0.21      |
| SI              | -0.10 | -0.09    | -0.08  | -0.27     |
| LI              | -0.01 | -0.03    | -0.08  | -0.16     |
| Step count /day | -0.28 | -0.20*   | -0.16  | -0.02     |

\*:  $p < 0.05$  \*\* :  $p < 0.01$  WI : Work Index SI : Sports Index LI : Leisure-time Index

有効日と定義し、有効日数の中で 1 日あたりの平均歩数を算出した<sup>4)</sup>。

#### c. その他の調査項目

その他、対象者の基本的項目として調査時の年齢、身長、体重などの人口統計学的データ、乳がんの病期分類、病歴などを医療記録から収集した。

#### 統計解析

検定には、統計解析ソフト (Stata version13.1, StataCorp, College Station, TX, USA) を使用した。骨指標と身体活動量の関連は、Pearson の相関係数、または Spearman の順位相関係数を用いた。次に骨指標を目的変数とし、単変量解析にて骨指標と関連がみられた身体活動指標および交絡因子として骨粗鬆症治療薬の有無、およびアロマトーゼ阻害薬の服用期間を説明変数に強制投入した重回帰分析を行った。統計学的有意水準は 5% とした。

#### 結 果

対象者特性を表 1 に示す。解析対象者の AI 阻害薬の平均服用期間は  $25.6 \pm 18.6$  ヶ月であった。55 名中 18 名 (32.7%) が骨粗鬆症の診断を受け、ビスフォスフォネートやビタミン D 製剤などの骨粗鬆症治療薬を服用していた。大腿骨、腰椎の BMD および P1NP はどの身体活動指標とも関連を示さなかった。一方で、TRACP-5b は WI に負の相関が見られた (表 2)。重回帰分析では身体活動指標および骨指標に相関がみられた上記の項目に関して重回帰モデルを作成した (表 3)。目的変数に TRACP-5b、説明変数に WI を投入し、骨粗鬆症治療薬有無、およびアロマトーゼ阻害薬の服用期間を交絡変数に投入した。交絡変数で調整後も、身体活動指標は有意に骨関連指標と関連していた。

#### 考 察

本研究の結果より身体活動量は骨代謝マーカーと負の相関関係にあり、その関連は骨吸収マーカーにおいて特に強くみられることが明らかとなった。身体活動量に

表 3 各モデルにおける重回帰分析の結果

|        | TRACP-5b<br>標準化 $\beta$ |
|--------|-------------------------|
| WI     | -0.29*                  |
| 薬剤の有無  | -0.52*                  |
| AI の期間 | -0.13                   |
| $R^2$  | 0.33                    |

標準  $\beta$  : 標準回帰係数  $\beta$   $R^2$  : 自由度調整  $R^2$  \* :  $p < 0.05$ , WI : Work Index AI : アロマトーゼ阻害薬

よって骨代謝亢進が抑制されることは健常成人を対象にした先行研究でも報告されており、本研究の結果は従来の報告が乳がん患者においても同様であることを示唆している。しかしその関連は限局的であり、骨吸収マーカーと関連が見られた身体活動指標は仕事上における活動量のみであった。本研究の対象はほとんどが主婦であり、仕事は家事動作が主になる。家事動作は 3.0 Mets 程度であるため、乳がん患者においては骨吸収マーカーには低強度の活動がより関連していると考えられる。この結果は重労働や過度な筋力増強運動が困難である乳がん患者において、家事動作などの簡単な日常生活動作でも有害事象に有効であるということは重要であり、骨関連有害事象への介入の選択が拡大されたと考えられる。

#### 文 献

- 1) Eastell R, Adams JE, *et al.*: Effect of anastrozole, tamoxifen, alone or in combination trial 18233230. J Clin Oncol. 2008; 26: 1051-1057.
- 2) Shibata Y, Ohsawa I, *et al.*: Effects of physical training on bone mineral density and bone metabolism. J Physiol Anthropol Appl Human Sci. 2003; 22: 203-208.
- 3) Ono R, Hirata S, *et al.*: Reliability and validity of the Baecke physical activity questionnaire in adult women with hip disorders. BMC musculo-skeletal disorders. 2007; 8: 61.
- 4) Ayabe M, Kumahara H, *et al.*: Epoch length and the physical activity about analysis: An accelerometry research issue. BMC Research Notes. 2013; 6: 20.