

長寿医療研究開発費 2023年度 総括研究報告

下肢むくみ患者に対するリハビリ、栄養管理による介入（22-12）

主任研究者 藤城 健 国立長寿医療研究センター 血管外科部（部長）

研究要旨

「足の腫れむくみ外来」を受診した原因のはっきりしない下肢浮腫の高齢患者に対する、リハビリ、栄養指導の効果を検証するため、その第一段階としてシングルアームのパイロットスタディとして3か月間の介入前後の比較を行っている。2023年10月よりエントリーを開始しこれまで10例がエントリーし、7例が3か月間の観察を終えた。これまでのところ、介入前後の下肢周径に有意な改善は認められないが、引き続き20例を目標にエントリーを継続し分析、発表を行う予定である。

副次的研究として「足の腫れむくみ外来」受診患者の概要を後ろ向きに調査する研究を開始しており、この結果を報告する。この結果にさらに分析を加え、英文論文として発表予定である。

主任研究者

藤城 健 国立長寿医療研究センター 血管外科部（役職名）

分担研究者

市川美春 国立長寿医療研究センター リハビリテーション科部（作業療法主任）

川村皓生 国立長寿医療研究センター リハビリテーション科部（理学療法主任）

高木 咲穂子 国立長寿医療研究センター 栄養管理部（栄養士）

下肢むくみ患者に対するリハビリ指導介入の効果評価に関するパイロットスタディ

A. 研究目的

高齢者における下肢の浮腫はよく見られる症状である。症状が強いと靴が履けない、歩行に支障が出るなどの症状を伴う場合もありADL低下の一因ともなる。しかしながら様々な疾患が原因になることもあり、受診する科もわかりにくく、これまで軽視されてきたと言わざるを得ない。当センターでは足の腫れ、むくみの総合的な診断、治療を行うべく専門外来「足の腫れむくみ外来」を平成29年2月より開設した。リンパ浮腫専門の外来は少数み

られるが、足の腫れむくみ全体を対象とした外来はわれわれの調査範囲では他にみられない。

これまで長寿医療研究開発費磯貝班において当外来受診患者の検討を進めてきたが、その結果約 2/3 の患者は明らかな原因疾患を持たない下肢のむくみであった 1)。これらの明らかな原因疾患を持たない患者の検討では年齢中央値が 79 歳と高齢で、女性が 63%であった。これらの患者に対してこれまでは外来において下肢挙上や、運動の推奨、塩分を控えることなどの指導を行ってきた。しかしながら運動や栄養指導の効果の検討には至っていない。これまでの他施設での報告を見ても下肢浮腫患者に対するリハビリの効果を検討した報告は極めて少ない 2) -4)。

これまでの当外来での積極的なリハビリを行っていない 6 例の経過観察症例では初診時と 3 か月後において下腿および足首の周径、下腿後面皮下組織厚に改善は見られなかった。

下肢浮腫患者に対する治療の標準化をするための第一歩として、「足の腫れむくみ外来」受診患者に対するリハビリ、栄養指導の効果を検討する意義は大きい。

本研究の目的は「足の腫れむくみ外来」を受診した原因のはっきりしない下肢浮腫の高齢患者に対する、リハビリ、栄養指導の効果を検証することである。その第一段階としてシングルアームのパイロットスタディとして対照群は設けず 6 か月間の介入前後の比較を行う。

B. 研究方法

「足の腫れむくみ外来」初回受診患者のうち明らかな下肢の浮腫を有し、諸検査にて明らかな原因疾患を有さない 60 歳以上の患者に対して、同意を得たうえで診療情報（足の腫れむくみ外来及び栄養指導）の収集、リハビリテーション指導、アンケート調査を行う実行可能性試験である。

本研究による介入内容

・リハビリテーション指導

登録時介入では患者の全体像を把握するために 5.6.1 で示す評価を実施し、その結果に基づいて運動指導を実施する。評価実施後、むくみ軽減を目的としたストレッチや筋力増強トレーニングを指導する。指導にあたって、国立長寿医療研究センター在宅活動ガイド NCGG-HEPOP®（以下 HEPOP）を参考とする。また自宅で継続して運動が実施できているか確認するため、毎日の運動状況を確認する運動管理表（5.6.4、以下運動管理表）の記載を指導する。

1 か月後の介入では、初回評価を同様の評価と運動管理表の内容確認を行い、必要であれば運動内容や運動量を修正し指導を行う。3 か月後の介入では初期評価と同様の評価を実施する。

血液検査：血算（赤血球数、ヘモグロビン値、白血球数、血小板数、白血球分画）、生化学検査（総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、コリンエステラーゼ、AST、ALT、γ-GT、グルコース、尿素窒素、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、クロール、総コレステロール、CRP、BNP、TSH、FT3、FT4）、凝固検査（PT、APTT、フィブリノーゲン、Dダイマー）

尿検査：尿中一般物質定性半定量

生理機能検査：心電図、下肢超音波検査（全下肢超音波検査および下腿皮下組織厚の測定を含む。下腿皮下組織厚は下腿背側中央部にて測定する）、心エコー

画像診断：胸部レントゲン

栄養評価：簡易栄養状態評価表（MNA-SF：Mini Nutritional Assessment-Short Form）、塩分チェックリスト、食品摂取の多様性スコア（DVS：Dietary Variety Score）

【新規取得情報】

身体機能評価：下肢筋力（HHD:Hand Held Dynamometer）にて膝伸展、足関節底屈・背屈）、握力、（SPPB:Short Physical Performance Battery）

認知機能評価：MMSE-J(Mini Mental State Examination-Japanese)

生活機能評価：基本チェックリスト、J-CHS 基準

IADL 評価:FAI(Frenchay Activities Index)

運動管理表(5.6.4)：記載指導および内容確認

アンケート調査

評価項目

<主要評価項目>

- ・登録時に対するリハビリ指導3か月後の下腿周径の変化

<副次評価項目>

- 1) 介入効果の検討：むくみ評価、下腿背側皮下組織厚（超音波検査）、自覚症状（アンケート調査）の登録時・リハビリ指導1か月後・3か月後・6か月後の4時点間の変化
- 2) 介入効果に影響を与える要因の検討：むくみ評価、下腿背側皮下組織厚、自覚症状の変化と以下の項目との関連について検討
 - ・対象者背景情報、身体所見、血液検査、尿検査、生理機能検査、画像診断、栄養評価、身体機能評価、認知機能評価、生活機能評価、IADL 評価

統計解析

【主要評価項目】

登録時に対するリハビリ指導 3 か月後の下腿周径の変化は下腿周径の測定値が正規分布している場合は paired t-test を、非正規分布の場合は Wilcoxon の符号付順位和検定を用いる。

【副次評価項目】

- 1) 介入効果の検討：むくみ評価、下腿背側皮下組織厚（超音波検査）、自覚症状（アンケート調査）の登録時・リハビリ指導 1 か月後・3 か月後・6 か月後の 4 時点間の変化については、変数が名義変数の場合は Fisher の正確確率検定もしくは χ^2 二乗検定を使用し、順序変数の場合は Wilcoxon の符号付順位和検定を、間隔尺度・比率尺度かつ正規分布の場合は paired t-test を、非正規分布の場合は Wilcoxon の符号付順位和検定を用いる。なお、多重性の調整が必要な場合は、適宜ボンフェローニの補正を適応する。
- 2) 介入効果に影響を与える要因の検討：むくみ評価、下腿背側皮下組織厚、自覚症状の変化とそれ以外の評価項目の関連性について検討し、介入効果に影響を与える要因について検討する。解析方法は、主に相関係数等が想定されるが、変数の種類や収集されたデータの分布に応じて設定することとする。なお、本研究はパイロットスタディでありサンプルサイズが少ないため、多変量解析等の実施は想定していない。

C. 研究結果

現在エントリー継続中であるが、2024 年 5 月現在 10 例が研究に登録している。このうち 7 例が 3 か月を経過しておりその結果を報告する。

登録症例は男性 6 名、女性 1 名で平均年齢 79.6 歳であった。

下腿周径は 7 例、14 肢の平均で 0.8 cm の縮小、足首周径では同じく 0.2 cm の縮小であった。US 下に計測した下腿背側の皮下組織の厚さでは 0.7 mm の減少であった。いずれも有意な差ではなく、下肢浮腫が明らかに減少したのは 1 例のみであった。

この期間に国立長寿医療研究センター「足の腫れ、むくみ外来」を初回受診した患者は 500 例であった。このうち 3 例は足の腫れ、むくみを主訴としないものであったため除外し残りの 497 例を検討した。対象患者の概要を表 1 に示す。男性が 169 例 (34.0%)、女性が 328 例 (66.0%) で、年齢は 17 - 98 歳、平均年齢は 75.8 歳、中間値は 79 歳であった。受診経路は当院他科からの紹介が 149 例 (30.0%) で、このうち整形外科が 48 例、神経内科が 35 例と多かった。他院からの紹介が 125 例 (25.2%)、自ら受診した患者が 220 例 (44.3%) であった。

生活では自立が 394 例 (81.2%)、自宅で要介助が 77 例 (15.9%)、施設入所が 13 例 (2.7%)

であった。歩行は自立が 251 例 (51.4%)、杖歩行、手すり歩行など制限のある患者が 223 例 (45.7%)、歩行できない患者が 13 例 (2.7%) であった。自己申告による一日平均立位時間は 2.8 時間、一日平均座位時間は 7.2 時間であった。

主な既往歴、合併疾患を特に足の腫れ、むくみと関係する可能性があるものを中心に以下に示す。すなわち悪性腫瘍 82 例 (16.5%)、うち胃切除または胃全摘術 21 例、糖尿病 74 例 (14.9%)、虚血性心疾患 37 例 (7.4%)、心房細動 21 例 (4.2%)、弁疾患 10 例 (2.0%)、脳血管疾患 48 例 (9.7%)、パーキンソン病 30 例 (6.0%)、その他の神経疾患 5 例、膝関節疾患 48 例 (9.7%)、関節リウマチ 9 例、他の自己免疫疾患 2 例、睡眠時無呼吸症候群 11 例、深部静脈血栓症または肺塞栓症 5 例、下肢静脈瘤 11 例、下肢蜂窩織炎 2 例、下肢リンパ浮腫 1 例であった。

また足の腫れ、むくみと関係する可能性があると考えられる主な薬剤を使用していた患者はカルシウム拮抗剤が 178 例 (35.8%)、NSAIDs が 27 例 (5.4%)、副腎皮質ホルモンが 13 例 (2.6%)、プレガバリン (リリカ) が 22 例 (4.4%)、経口糖尿病薬ビオグリタゾンが 7 例、抗悪性腫瘍剤 3 例、メトトレキサート 1 例であった。また既に利尿剤を処方されていた患者が 64 例であった (12.9%)。症状では片側下肢の腫れ、むくみを訴えた患者が 107 例 (21.7%) であり、他は両側に症状を認めた。症状では痛みを伴う患者が 219 例 (45.5%)、発赤を伴う患者が 36 例 (7.8%) であった。

BMI は測定 423 例の平均 24.6 で 18.5 以下のりい瘦が 34 例 (8.0%)、一方 30 以上の肥満が 52 例 (12.3%) で、うち 35 以上が 15 例であった。下肢超音波検査は 484 例 (97.3%) に行われた。深部静脈血栓症を 13 例 (2.7%) に認め、中枢型が 6 例、末梢型が 7 例であった。40 例 (8.2%) に大伏在静脈または小伏在静脈の弁不全を認めた。4 例に伏在静脈または静脈瘤内の血栓を認めた。1 例では大伏在静脈の限局性壁肥厚 (静脈炎) を認めた。また 4 例に下腿筋内に液貯留 (血種) を認めた。

心臓超音波検査は 382 例 (76.7%) に行われ、27 例 (7.1%) に壁運動の低下が認められた。29 例 (7.6%) に左房の拡張を認め、12 例 (3.1%) が駆出率 60% 以下であった。中等度以上の三尖弁逆流を 3 例に、僧帽弁逆流を 4 例に肺動脈弁逆流を 3 例認めた。2 例に大動脈弁狭窄を認めた。心嚢水を 10 例に、胸水を 5 例に認めた。心電図は 382 例 (76.9%) に行われ、心房細動を 27 例、除脈を 9 例、頻脈を 5 例に認めた。

胸部レントゲンは 378 例 (76.1%) に行われ、CTR が 60% を超えるものが 40 例 (10.6%) であった。胸水を 8 例に、肺気腫を 4 例に、悪性腫瘍の胸壁転移を 1 例に認めた。また食道裂孔ヘルニアを 2 例、甲状腺腫大を 1 例に認めた。

CT検査は当科受診前に行われたものも含め28例(5.6%)に行われた。深部静脈血栓症に対し下大静脈フィルターを留置された既往のある1例に下大静脈の閉塞を、また急な発症の片側肢の腫脹の1例に骨盤内の腫瘍(前立腺癌)を、1例に悪性リンパ腫を認めた。

血液、尿検査は436例(87.7%)に行われたが、いくらかの患者では他院または他科での検査を代用としたためいくつかの項目が行われなかった。

検尿では6例に100mg/dl以上のタンパク尿を認めた。

血算では10900-13000/mm³の軽度白血球増多を9例(2.0%)に認めた。Hb10g/dl未満の貧血を36例(8.3%)に認め、うちHb8g/dl未満の貧血を4例に認め、1例はHb5.8g/dlの高度貧血であった。

血清アルブミン値では3.5g/dl未満を48例(11.0%)に認め、うち3.0以下が16例(3.7%)であった。AST52-98IU/lの軽度肝機能異常を14例(3.2%)に認めた。クレアチニン1.0mg/dl以上の腎機能障害を83例(19.0%)に認め、うち11例(2.5%)が1.5以上、2例が2.0以上であった。

CRPでは1.0mg/dl以上を37例(8.7%)に認め、うち18例は3.0以上(最高値12.67)であった。

TSH(測定405例)は5 μ IU/ml以上(最高値19.50)の軽度高値を12例(3.0%)に認め、0.1未満の低値を3例に認めた。BNP(測定421例)では100pg/ml以上の上昇を85例(20.2%)に認め、200以上(最高値1175.9)を27例(6.4%)に認めた。

Dダイマー検査(測定407例)では1.2以上の上昇を234例(57.4%)に認め、うち2以上3未満が52例、3以上10未満が73例、10以上が15例で最高61.7であった。

腫れむくみの主因の決定は最終的に担当医師の判断によった。検査結果では胸水、心嚢水の貯留していたもの、CTR60%以上、心エコー検査上左室、左房、右室の拡大を認めたもの、BNP150以上は心負荷の関与を考慮した。またクレアチニンが1.5以上のものは腎障害の関与を考慮した。アルブミン値3.5未満のものは低栄養の関与を考慮した。

この結果重複する原因を持つものも含め、全身性の原因では心不全(心負荷)を主因とするものが64例(12.9%)、低栄養が23例(4.6%)、腎障害が11例(2.2%)であった。貧血が3例、リウマチ性疾患が5例、神経疾患、麻痺によるものが3例、肝硬変が1例、肥満が6例、水分過剰摂取が1例、アルコール多飲が1例であった。薬剤が原因と考えられたのが9例(1.8%)であり原因薬剤はステロイド、抗悪性腫瘍剤、ビオグリタゾン、プレガ

バリウム、カルシウムブロッカーであった。

局所の原因としては下肢静脈瘤が 17 例 (3.4%)、深部静脈血栓症 (うち 1 例は深部静脈血栓症下大静脈フィルター留置後の下大静脈閉塞) が 6 例 (1.2%)、リンパ浮腫が 19 例 (3.8%)、蜂窩織炎が 10 例 (2.0%)、下腿筋内の血腫が 5 例、しもやけが 2 例、他の皮膚疾患が 4 例、関節炎、関節嚢腫が 2 例であった。1 例は CT にて骨盤内の悪性リンパ腫と、1 例は転移を有する前立腺癌と診断された。また 1 例は下肢急性動脈閉塞後の後遺症であった。また長時間立位をしている 1 例と坐位で睡眠している 2 例は生活様式に原因があると考えられた。

これらの明らかな原因を持たない患者が 306 例 (61.6%) であった。

治療、指導の内容では診断時腫れの存在している患者全員に睡眠時の下肢拳上の指導をし、長時間の坐位、立位を避けるよう指導した。運動可能な患者には積極的な運動を進めた。心不全、リンパ浮腫、静脈瘤の患者を中心に 134 例にストッキングの処方またはすでに所有しているストッキングの継続の指導を行った。リンパ浮腫の 19 例では自己マッサージを勧めた。自己マッサージの経験ない患者にはリハビリ科に指導を依頼した。利尿剤は受診時すでに 64 例に処方されていたが、その継続を推奨した。8 例には新たに利尿剤の処方またはかかりつけ主治医に推奨した。19 例の肥満患者には減量を推奨した。座位での睡眠が習慣になっている 2 例に対しては臥位での睡眠を指導し、1 例では下肢の腫脹および皮膚のびらんの軽快を認めた。56 例には管理栄養士による栄養指導または担当医が水分過剰摂取の制限、減塩を指導した。

下肢静脈瘤の 9 例には伏在静脈の血管内焼灼術を行った。5 例の下腿筋内血腫、液貯留の患者に対して局所麻酔下に穿刺し、血性または淡血性の液を吸引し多くは即座に症状が軽快した。深部静脈血栓症と診断された 13 例のうち中枢側の 6 例と末梢側の 1 例に抗凝固療法を行った。

心臓超音波検査にて壁の運動不良を認めた患者、心不全患者の 31 例は当院または他院の循環器科に紹介した。うち 1 例は心不全にて緊急入院治療となった。また 6 例を皮膚科に、2 例を他院アレルギー内科に紹介した。腎障害患者 6 例は他院腎臓内科へ紹介した。TSH 軽度高値の 1 例と甲状腺腫の 1 例を代謝内科に紹介した。高度貧血の 2 例を消化器科に、悪性リンパ腫の 1 例を血液内科に紹介した。前立腺癌の 1 例を泌尿器科に紹介した。

D. 考察と結論

平均年齢は 75.6 歳と高く当院の特徴を表している。受診経路では開設後の 1 年は院内か

らの紹介が多数を占めていたが、ホームページでの紹介の効果もありその後は他院からの紹介、自ら受診の患者が増加している。

生活様式の検討では患者による記載という形式をとったため不正確と思われる点がみられたが、全体として活動が低下し座位の時間が長い患者が多い傾向がみられた。今後このような生活様式をより正確に数値化する方法を見出す必要があると考えられる。

腫れの原因は様々な原因が複合していることも多くその特定は困難である場合も多い。最終的には担当医の主観による判定となり不正確な面は否めないが、全身性の原因としては心負荷、低栄養、腎障害、薬剤性の順に多く、肝障害、甲状腺機能低下が原因と考えられる患者は少なかった。局所性の原因としては下肢静脈瘤、リンパ浮腫、蜂窩織炎、下肢深部静脈血栓症の順に多かった。下肢静脈瘤が多いのは血管外科医が当外来を担当しているためもあると思われる。

一方明らかな原因を特定できない患者が約 60%を占めた。これらの患者の分析では神経疾患患者、膝関節疾患患者の割合が多い傾向にあり、これらの疾患による運動の低下や自律神経の調節障害などが関与している可能性もある。年齢も中間値 79 歳と高く加齢による組織の脆弱性も関与している可能性がある。またカルシウム拮抗剤や NSAIDs、プレガバリンは多くの患者に投与されており、これらの薬剤の関与も否定できない。また添付文書によれば他の多くの薬剤も浮腫の原因となりえるとされており薬剤の関与は複雑で困難な問題である。ほとんどの患者では数年来処方を受けており今回は処方を中止するという試みはわずかに行っただけであったが、今後さらに積極的に薬剤変更につき関与する必要があるかもしれない。

また高齢で、組織も脆弱となり、比較的低栄養状態にあり、活動が少なく、座位の時間が長いという特徴を持つ、いわゆる「年齢によるむくみ」の患者に対するむくみ軽減のための生活指導の確立や、むくみを予防する方法の開発が必要と考えられる。現在明らかな原因疾患を持たない高齢の下肢むくみ患者に対するリハビリ、栄養指導の効果を調査する研究を行っている。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表；英文論文投稿予定

2. 学会発表

以前にまとめた部分に関しては令和1年5月日本血管外科学会総会にて発表

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得；なし

2. 実用新案登録；なし

3. その他；なし