

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K11232

研究課題名（和文）間質性肺疾患におけるフレイルの意義と神経筋電気刺激療法による介入戦略

研究課題名（英文）Effect of neuromuscular electric stimulation for frailty patients with interstitial lung disease

研究代表者

花田 匡利（Hanada, Masatoshi）

長崎大学・病院（医学系）・技術職員

研究者番号：00596869

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：近年、慢性呼吸器疾患において筋収縮運動の代替療法として神経筋電気刺激療法が注目されているが、間質性肺疾患における効果に関しては不明である。本研究の目的は、間質性肺疾患に対する神経筋電気刺激療法の有効性について検討することである。今回の検討の中心である骨格筋筋力の指標である握力や大腿四頭筋筋力は、プログラム開始前後で大きく改善を認めた。全身の筋力を反映する指標である握力は、平均24.5kgから26.4kgまで改善し、大腿四頭筋筋力は、平均24.9kgfから25.4kgfと握力と同様に改善を認めた。しかし、6MWDは平均417mから350mと歩行距離の短縮を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

間質性肺疾患において呼吸困難の軽減は、治療・管理上、大きな課題であり、最近では呼吸リハビリテーション（以下、呼吸リハ）が呼吸困難の軽減にも効果的な手段として期待され、最も有効性を示すプログラムは下肢の運動を中心とした運動療法である。しかし、中等症から重症の間質性肺疾患においては、呼吸困難に加えて、運動時の低酸素血症が高度であるという特徴があり、低強度の運動療法でも適応困難な症例が多い。したがって、代替手段としての神経筋電気刺激療法の効果を検討した報告はなく、フレイルの状態にある間質性肺疾患に対する有効性の検討を行う臨床的意義は大きい。

研究成果の概要（英文）：Recently, neuromuscular electrical stimulation therapy has been attracting attention as an alternative therapy to muscle contraction exercise in chronic respiratory diseases, but its efficacy in interstitial lung disease is unknown. The purpose of this study was to examine the effectiveness of neuromuscular electrical stimulation for patients with interstitial lung disease. Handgrip strength and quadriceps muscle strength, which are indicators of skeletal muscle strength that are the focus of this study, showed significant improvement before and after the program. Handgrip strength improved an average 24.5kg to 26.4kg, and quadriceps muscle strength improved an average of 24.9kgf to 25.4kgf. However, 6MWD showed a reduction in walking distance from an average of 417m to 350m.

研究分野：リハビリテーション医学

キーワード：間質性肺疾患 フレイル サルコペニア 神経筋電気刺激療法

1. 研究開始当初の背景

間質性肺疾患は、基礎疾患の違いによって発症や症状も異なり様々な経過を呈するが、労作時の呼吸困難は共通の重要な症状であり、運動耐容能と日常生活活動を制限し、健康関連生活の質にも深刻な影響を及ぼしている。肺における低換気や拡散障害による低酸素血症が呼吸困難の重要な要素であるが、骨格筋機能障害も独立した呼吸困難発生に起因する増悪因子として指摘されている。そのメカニズムは、呼吸困難に伴う不活動から引き起こされる骨格筋機能障害である。また、間質性肺疾患の治療は、疾患の種類により経口ステロイド剤の少量長期投与がなされ、著効薬がない現状では治療上重要な役割を担っている。しかし、ステロイド剤投与は、筋における蛋白の合成障害と一部異化の亢進を惹起するとされ、横隔膜や Type 線維の筋萎縮を誘発する。また、長期のステロイド剤服用は、ミトコンドリアの機能低下と酸化障害による筋損傷から筋萎縮が起こるものと考えられている。そこで我々は、ステロイド剤投与の有無および投与量が下肢筋力に及ぼす影響との関連性について検討し、経口ステロイド剤が骨格筋障害を誘発していることを確認した。さらに、投与量が増加するほど筋力に影響を及ぼしていた。これは、自覚症状や日常生活上で問題がない時期から筋萎縮を助長する可能性があるため、早期に把握すべきであることから、骨格筋機能障害の早期スクリーニングは重要である。超高齢化社会の我が国において、虚弱(フレイル)な高齢者が増えるなか加齢に伴う筋力低下(サルコペニア)は健康寿命の維持や医療経済的観点から重要な課題である。そんななか、間質性肺疾患においても高齢者同様、サルコペニアが問題視されてきている。しかし、間質性肺疾患におけるフレイルが骨格筋機能障害に及ぼす影響に関する報告は少なく、明らかとなっていない。間質性肺疾患におけるフレイル状態は、呼吸困難の重症度の独立因子として強く関連していることを示した報告はあるが、骨格筋機能障害との関連性について検討した報告はない。間質性肺疾患において呼吸困難の軽減は、治療・管理上、大きな課題であり、最近では呼吸リハビリテーション(以下、呼吸リハ)が呼吸困難の軽減にも効果的な手段として期待され、最も有効性を示すプログラムは下肢の運動を中心とした運動療法である。しかし、中等症から重症の間質性肺疾患においては、呼吸困難に加えて、運動時の低酸素血症が高度であるという特徴があり、低強度の運動療法でも適応困難な症例が多い。したがって、軽症例からの呼吸リハの介入や筋力トレーニングの代替手段を検討する必要がある。そこで、神経筋電気刺激療法は、経皮的な低周波電気刺激によって筋を他動的に収縮させることで筋力の改善や筋肥大を図る方法であり、すでに慢性閉塞性肺疾患への神経筋電気刺激療法の効果と安全性が報告されている。神経筋電気刺激療法は、総 RNA 含有量の大幅な増加、骨格筋における代謝効率の改善、Type 線維および骨格筋の繊維サイズを増加させるとされている。さらに、不活動に伴う廃用性萎縮に対して、特に有効性を示すことが明らかとなっている。しかし、未だ間質性肺疾患を対象とした神経筋電気刺激療法の効果を検討した報告はなく、フレイルの状態にある間質性肺疾患に対する有効性の検討を行う臨床的意義は大きいものと考えられる。

2. 研究の目的

間質性肺疾患において、骨格筋機能障害も独立した呼吸困難発生に起因する増悪因子であり、骨格筋機能低下の予防は必要不可欠である。また、高齢患者の増加が問題視され、加齢に伴う筋力低下(サルコペニア)を有する虚弱(フレイル)な状態にある患者が多い。しかし、呼吸困難を有する間質性肺疾患においては、しばしば積極的な運動療法や筋収縮運動を実施できない。近年、慢性呼吸器疾患において筋収縮運動の代替療法として神経筋電気刺激療法が注目されているが、間質性肺疾患における効果に関しては不明である。本研究の目的は、間質性肺疾患に対する神経筋電気刺激療法の有効性について検討することである。これらから新たな知見が得られれば、間質性肺疾患への理学療法の幅が広がり、科学的根拠に基づいた理学療法の方法論確立に貢献できると考える。

3. 研究の方法

対象及び方法

研究デザイン：前向き単施設ランダム化比較対象試験

評価・実施場所：長崎大学病院

対象者数：間質性肺疾患患者

研究プロトコル

対象・基準：間質性肺疾患の診断によって外来および入院治療中で病状(全身状態および呼吸状

態)が安定している患者を対象とし、上下肢筋力に影響すると考えられる骨・関節疾患、身体機能評価が不可能な膠原病関連疾患を有する者(強皮症、多発性筋炎・皮膚筋炎など)、過去4週間以内に、急性増悪でステロイド剤および免疫抑制剤の短期大量投与例は除外する。

方法：横断的観察研究のデザインで、評価表を用いたフレイルのスクリーニングの実施。

方法：前向き単施設ランダム化比較対象試験であり、神経筋電気刺激療法を実施する介入群と、非実施群を比較検討する。プログラムは5回以上/週、8週間実施し最終評価を行う(図1)

電気刺激機器は、PULSECURE-PRO KR-7(OG GIKEN; Japan)を使用し、刺激部位：両側大腿四頭筋(大腿直筋、前脛骨筋)(図3)で、刺激強度：45Hz; 400- μ s(通電時間12秒、休止時間6秒、強度40-80mA)、実施時間：

45分間、実施頻度：週に5回以上とする。

・導入時に以下の項目を評価する。

基礎項目：年齢、性別、身体組成、臨床検査所見、栄養摂取の状況

四肢筋力：握力、大腿四頭筋筋力

運動耐容能：6分間歩行テスト(6MWD)による歩行距離

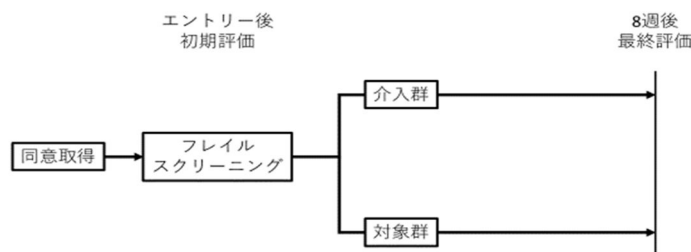


図1 研究プロトコル

4. 研究成果

今回、間質性肺疾患患者を対象として研究をスタートさせ、予定患者数を60例と設定していたが、新型コロナの影響により外来患者の制限や、研究対象者の間質性肺疾患が呼吸器内科の治験や介入研究がなされており、本研究への患者登録が思うように進まなかった。間質性肺疾患患者のうち、治療経過中に縦断的に評価が可能であった症例は5例であった。

測定可能であった間質性肺疾患患者の診断の内訳は、特発性肺線維症、非特異性間質性肺炎、膠原病関連間質性肺炎であった。

今回の検討の中心である骨格筋筋力の指標である握力や大腿四頭筋筋力は、プログラム開始前後で大きく改善を認めた(図2)全身の筋力を反映する指標である握力は、平均24.5kgから26.4kgまで改善し、大腿四頭筋筋力は、平均24.9kgfから25.4kgfと握力と同様に改善を認めた。しかし、6MWDは平均417mから350mと歩行距離の短縮を認めた。

研究計画の段階での予定症例よりも、少なくなった原因として、疾患の特徴として急性増悪等によりデータ収集の途中で全身状態悪化のため研究の中止を余儀なくされた症例や死亡例の存在などにより評価が困難となったことがあげられる。また、新型コロナウイルスの感染拡大に伴い病院機能の縮小化なども重なり、研究の遅延ならびに継続困難な状況に陥ったことが要因として考えられる。さらに、研究計画で申請した際の神経筋電気刺激装置が発売中止となり、代替機が必要となったため、代替機として(イトーESPURGE:伊藤超短波株式会社)へ変更し、選定機器の効果について検証する必要が生じた。選定機器の検証にも時間を要した。

現在までの先行研究においては、間質性肺疾患患者におけるNMESの有効性を示す報告がなされておらず、さらに最適な介入時期の検討に関する報告は散見されず、本研究のような取り組みは重要であると考えられる。今回の研究の最大の問題点は、実現可能性が低か

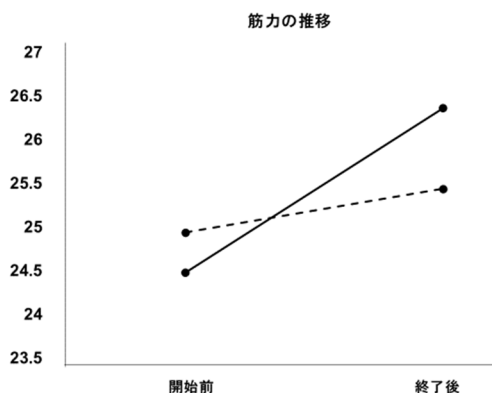


図2 プログラム前後で筋力の推移

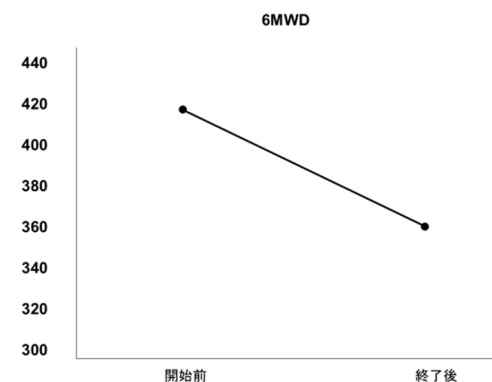


図3 プログラム前後で6MWDの推移

ったことが考えられるため、再度、研究計画を練り直し、もう少し症例数を重ねて検討していく必要があると思われる。

今後の展望としては、間質性肺疾患患者に対する NMES による筋収縮運動が、長期的な身体機能改善に貢献できる治療法であるかを検討し、さらなるエビデンスの蓄積が必要であると考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Hanada Masatoshi, Hidaka Masaaki, Soyama Akihiko, Tanaka Takayuki, Hara Takanobu, Matsushima Hajime, Haraguchi Masafumi, Kitamura Mineaki, Sekino Motohiro, Oikawa Masato, Nagura Hiroki, Takeuchi Rina, Sato Shuntaro, Takahata Hideaki, Eguchi Susumu, Koze Ryo	4. 巻 22
2. 論文標題 Association between hospital acquired disability and post-discharge mortality in patients after living donor liver transplantation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Surgery	6. 最初と最後の頁 445
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12893-022-01896-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Morimoto Yosuke, Watanabe Tsubasa, Oikawa Masato, Hanada Masatoshi, Sekino Motohiro, Hara Tetsuya, Koze Ryo	4. 巻 12
2. 論文標題 Predictors of sedation period for critical illness patients focusing on early rehabilitation on the bed	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4092
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-18311-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hanada Masatoshi, Sakamoto Noriho, Ishimoto Hiroshi, Kido Takashi, Miyamura Takuto, Oikawa Masato, Nagura Hiroki, Takeuchi Rina, Kawazoe Yurika, Sato Shuntaro, Hassan S. Ahmed, Ishimatsu Yuji, Takahata Hideaki, Mukae Hiroshi, Koze Ryo	4. 巻 22
2. 論文標題 A comparative study of the sarcopenia screening in older patients with interstitial lung disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Pulmonary Medicine	6. 最初と最後の頁 45
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12890-022-01840-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hanada M, Sakamoto N, Ishimoto H, Kido T, Miyamura T, Oikawa M, Nagura H, Takeuchi R, Kawazoe Y, Sato S, Hassan SA, Ishimatsu Y, Takahata H, Mukae H, Koze R.	4. 巻 25
2. 論文標題 A comparative study of the sarcopenia screening in older patients with interstitial lung disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Pulm Med.	6. 最初と最後の頁 45
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12890-022-01840-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sakamoto Y, Morimoto Y, Hanada M, Yano Y, Sawai T, Miura T, Eishi K, Kozu R.	4. 巻 30
2. 論文標題 Determining Factors for Independent Walking in Patients Undergoing Cardiovascular Surgery: Differences between Coronary Artery Bypass Grafting, Heart Valve Surgery, and Aortic Surgery.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Healthcare (Basel)	6. 最初と最後の頁 1457
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/healthcare9111475.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fukushima T, Adachi T, Hanada M, Tanaka T, Oikawa M, Nagura H, Eguchi S, Kozu R.	4. 巻 254
2. 論文標題 Role of Early Mobilization on the Clinical Course of Patients who Underwent Pancreaticoduodenectomy: A Retrospective Cohort Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Tohoku J Exp Med.	6. 最初と最後の頁 287-294
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1620/tjem.254.287	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kozu R, Shingai K, Hanada M, Oikawa M, Nagura H, Ito H, Kitagawa C, Tanaka T.	4. 巻 1
2. 論文標題 Respiratory Impairment, Limited Activity, and Pulmonary Rehabilitation in Patients with Interstitial Lung Disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Phys Ther Res.	6. 最初と最後の頁 9-16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1298/ptr.r0012	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hanada M, Ishimatsu Y, Sakamoto N, Nagura H, Oikawa M, Morimoto Y, Sato S, Mukae H, Kozu R.	4. 巻 174
2. 論文標題 Corticosteroids are associated with reduced skeletal muscle function in interstitial lung disease patients with mild dyspnea.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Respir Med.	6. 最初と最後の頁 106184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rmed.2020.106184	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hanada M, Yamauchi K, Miyazaki S, Oyama Y, Yanagita Y, Sato S, Miyazaki T, Nagayasu T, Kozu R	4. 巻 17
2. 論文標題 Short-Physical Performance Battery (SPPB) score is associated with postoperative pulmonary complications in elderly patients undergoing lung resection surgery: A prospective multicenter cohort study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chron Respir Dis.	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1479973120961846	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	神津 玲 (Kozu Ryo) (80423622)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(保健学科)・教授 (17301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------