

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 2 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25861720

研究課題名(和文)集中治療患者の耐糖能異常に対する電氣的筋肉刺激装置を用いた新たな治療戦略

研究課題名(英文)Electrical muscle stimulation for patients with abnormal glucose tolerance in ICU

研究代表者

中村 洋平 (YOHEI, NAKAMURA)

大阪大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：80644004

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は集中治療患者に対する下肢への電氣的筋肉刺激(EMS)が、代謝や耐糖能に与える影響について評価し、その有効性を検討することである。人工呼吸器管理下の重症患者を対象に、30分間のEMSによる下肢への筋肉刺激を施行し、その前後での代謝量を間接熱量計による測定にて評価した。また、施行前後での糖代謝関連ホルモンマーカーについても比較検討した。

EMS施行により、血圧や体温の変化はないものの、患者の消費カロリーは有意に上昇した。糖代謝関連のホルモンに変化はなかった。本研究により、重症患者の耐糖能異常に対する運動療法として、EMSが有効である可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The objectives of this study were to evaluate the effectiveness of Electrical Muscle Stimulation(EMS) for patients with abnormal glucose tolerance in ICU. We stimulated lower limbs of the patients by EMS device who were under the respirator management. EMS were provided for thirty minutes, and we measured the change of basal metabolic rate in before and after EMS by using indirect calorimetry. We also evaluated the change of glucose metabolism related hormone markers. Although there were no significant changes of blood pressure, heart rate, body temperature, basal metabolic rate increased significantly after EMS. Glucose metabolism related hormone markers had no significant changes before and after EMS. These results indicate effectiveness of EMS as the kinesitherapy for patients with abnormal glucose tolerance in ICU.

研究分野：救急

キーワード：集中治療 耐糖能 電氣的筋肉刺激 間接熱量計 安静時消費カロリー 糖代謝関連ホルモン

## 1. 研究開始当初の背景

集中治療を要する重症患者では、生体防御反応によりストレス誘導性高血糖を呈する。ストレス誘導性高血糖は過大侵襲による異化反応亢進とインスリン抵抗性の増悪を主因とし、炎症反応の促進、酸化ストレスの増大、免疫抑制などの機序により重症患者の合併症や死亡率上昇のリスクとなっている。2001年に厳格な血糖管理を目的とした強化インスリン療法の有効性が外科系ICU患者で報告されて以降、重症患者の血糖コントロールは、集中治療管理における大きなテーマとなっている。しかし、重症患者の血糖管理の方法としてはインスリン製剤による薬物療法が中心であり、運動療法による治療効果についての報告はなされていない。これは、集中治療を要する重症患者では離床や自発的な運動が制限され、そもそも治療介入が困難である為と考えられる。意識障害や鎮静下の患者は、長期臥床を余儀なくされ能動的な運動は行われない。このことは、単に基礎代謝の低下によるエネルギー消費量の低下のみならず、糖代謝においてグルコース取り込みの重要な場である骨格筋の廃用性萎縮を招き、高血糖の一因になると考えられる。

我々は、重症頭部外傷患者の廃用性萎縮予防を目的として、下肢筋群に対してEMSを用いた臨床研究を行い、その有効性を報告してきた。具体的には、両下肢の伸筋屈筋群に対して30~40mAの電気刺激を1日30分間、連続7日間行うことで、CT評価で有意に下肢筋群面積の減少を抑制できた。一方、以前より2型糖尿病患者や健康成人を対象とした研究では、EMSが糖代謝の改善に有効であると報告されている。これはEMSによりグルコース輸送タンパクであるGLUT-4の細胞膜への発現や糖脂質代謝の重要な制御因子であるAMPKの活性化、グリコーゲンの消費がより大きいType

筋繊維(速筋)の活性化が促進される為と考えられている。また、筋収縮

によりIL-6産生が増加し、耐糖能を改善させるという報告もされている。これらの研究結果を踏まえ、今回我々は集中治療を要する重症患者の耐糖能改善に、下肢へのEMSが有効ではないかという着想に至り、本研究を計画した。

本研究により集中治療患者におけるEMSと耐糖能改善との関連が明らかになることを期待した。また、集中治療患者の血糖コントロールの治療手段として新たな選択肢の提供が可能となり、インスリン製剤が主体であった集中治療領域での耐糖能異常に対する治療戦略に大きな変化を与えることも期待された。

## 2. 研究の目的

本研究の目的はEMSによる運動療法が、集中治療を要する重症患者の耐糖能改善に寄与するかどうかを明らかにすることである。これまで、健康人や2型糖尿病患者においてはEMSによる耐糖能改善の報告があるが、集中治療を要する重症患者においては同様の効果があるかどうか検証されていない。このため、本研究期間内に以下の3点について明らかにする。

(1)集中治療室入院中で離床や能動運動困難な重症患者を対象に、EMS施行前後で糖代謝に関わる各種マーカー、エネルギー消費量、生理学的パラメータを測定し、集中治療を要する重症患者においてEMSが糖代謝に及ぼすメカニズムを明らかにする。エネルギー消費量の評価としては、我々が集中治療室入院中の重症患者に以前より用いてきた間接熱量計による測定を行う

(2)同様にEMSを行うことにより耐糖能の改善が認められるかどうかを評価する。耐糖能の評価方法として、糖代謝関連の血中マーカー、消化管由来ホルモンの変化を測定する。特に消化管由来ホルモンで

インスリン分泌促進因子である**GIP**

**(glucose-dependent insulinotropic polypeptide)、GLP-1(glucagon-like peptide-1)**に注目して評価を行う。

(3)下肢筋群へのEMSがもたらす有害事象について評価し、その安全性について検討する。

### 3. 研究の方法

#### 【対象患者】

大阪大学医学部附属病院高度救命救急センターにて、人工呼吸器管理を要した重症患者を対象とした。以下の患者は除外とした。骨折や熱傷などの合併で下肢に電極を貼付できない患者。妊婦、小児(15歳以下)、乳幼児。神経疾患の既往がある患者。ペースメーカー等の体内植込型医用電気機器装着患者。身体に金属装着物のある患者。くも膜下出血の患者。痙攣発作のある患者。

#### 【EMSの施行方法】

EMS施行器械としては、東レインターナショナル株式会社から市販されているEM1Torelete®を用いた。

両下肢の伸側(大腿四頭筋、下腿前脛骨筋群)の筋群に電極を貼付し、30分間の筋電気刺激を行う。刺激電流は筋収縮が確認できる30~40mAとした。

#### 【間接熱量計測定方法】

関節熱量計測定は、EMS施行開始の10分前からEMS終了時まで持続的に測定を行った。測定中の呼吸器設定モードは測定時の治療に応じたモードとしたが、呼吸数や換気量に著しくばらつきを生じる患者では、Assist/Controlモードでの測定とした。測定項目としては安静時消費エネルギー量(REE)、呼吸商(R)、分時換気量(VE)とした。

#### 【糖代謝関連マーカーの評価方法】

糖代謝関連マーカーとしては、血中インスリン、グルカゴン、Cペプチド、GLP-1、GIPの各ホルモンマーカーを測定した。採血のタイミングはEMSの施行直前と終了直後とし

た。グルカゴン、GLP-1、GIPの検体については、採血後ただちにDPP-4阻害剤入りの採血管に検体を保存し、速やかに遠心分離凍結保存とした。

#### 【生理学的パラメーターの測定】

EMS施行時に、血圧、脈拍数、体温についても測定し、EMS開始前と終了後での変化について比較した。

### 4. 研究成果

大阪大学医学部附属病院高度救命救急センターにて、人工呼吸器管理を要した重症患者11例に対して、18回のEMSを行なった。

EMS施行前後における安静時消費カロリー(REE)の変化:

EMS施行前の平均REEは1462kcal、施行後の平均REEは1590kcalであった。施行前後でREEは有意に増加していた( $p=0.0007$ )。各測定時において、EMS施行前の10分間とEMS施行中の30分間でのREEの推移についても検討したところ、8/18測定において有意にREEの増加を認めた。一方で4/18測定において、有意差はないもののREEが減少していた。

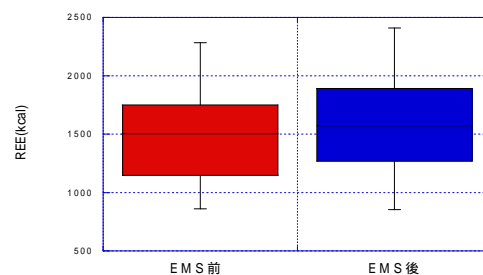


図1 REEの変化

EMS施行前後における呼吸商(R)の変化: EMS施行前の平均Rは0.91、施行後の平均Rは0.85であった。施行前後でRは減少を認めたが、有意差はなかった( $p=0.1115$ )。各測定時において、EMS施行前の10分間とEMS施行中の30分間でのRの推移についても検討したところ、7/18測定において有意にREEの減少を認めた。一方で2/18測定においては、

Rは有意に増加を認めた。

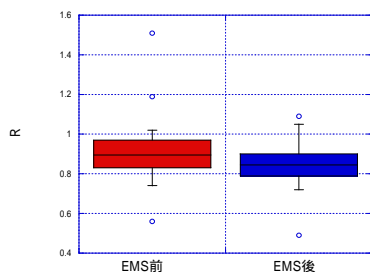


図2 Rの変化

EMS 施行前後における分時換気量(VE)の変化:

EMS 施行前の平均 VE は 13.16L/分、施行後の平均 VE は 13.48L/分であった。施行前後で VE は増加を認めたが、有意差はなかった(p=0.0729)。各測定時において、EMS 施行前の10分間と EMS 施行中の30分間での VE の推移についても検討したところ、4/18 測定において有意に VE の減少を認めた。一方で 2/18 測定においては、VE は有意に増加を認めた。

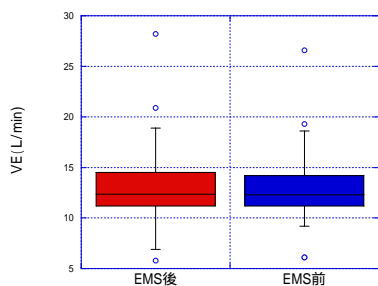


図3 VEの変化

EMS 施行前後における体温、血圧、脈拍数:

EMS 施行前後の体温変化は 37.0 37.1 と有意な変化は認めなかった(p=0.0548)。

EMS 施行前後の血圧変化は 113.2mmHg 118.0mmHg と有意な変化は認めなかった(p=0.2736)。

EMS 施行前後の脈拍数変化は 82.6 回/分 84.4 回/分と有意な変化は認めなかった(p=0.1802)。

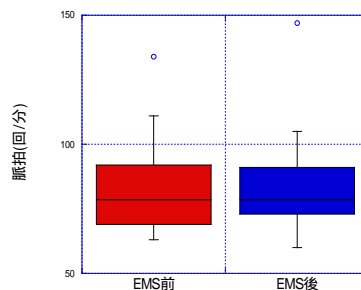


図4 脈拍数の変化

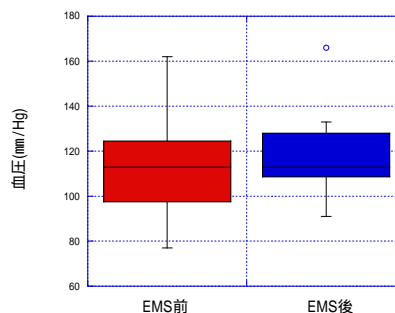


図5 血圧の変化

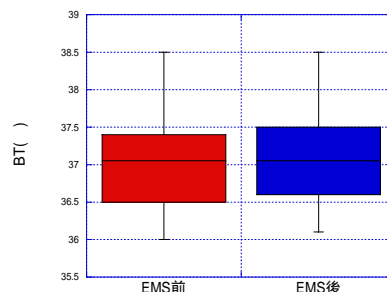


図6 体温の変化

EMS 施行前後における糖代謝関連ホルモンマーカーの変化:

EMS 施行前後における糖代謝関連ホルモンマーカーについてはインスリン、グルカゴン、Cペプチド、GLP-1、GIP いずれも有意な変化は認めなかった(各々 p=0.7811、p=0.9031、p=0.8720、P=0.6657、p=0.7374)。

【研究の臨床的意義】

本研究では、人工呼吸器管理下にある重症患者に対する運動療法という観点から、両下肢

への電氣的筋肉刺激装置による刺激を行うことで、患者の安静時消費カロリーの有意な上昇を認めた。一方で、施行前後において血圧や脈拍数、体温といった生理学的なパラメータは変化せず、分時換気量の変化も認めなかった。EMS による運動療法が、重症患者の呼吸循環動態に影響なく、安静時消費カロリーを増加させる可能性が示唆され、重症患者においても、安全に運動療法を行う方法の一つとして EMS が効果的であると考えられた。今回、同時に測定した糖代謝関連のホルモンマーカーについては、EMS 施行による有意な変化は認めなかった。EMS がインスリン抵抗性の改善やインスリン分泌に与える影響については今後のさらなる検討が必要と考えられた。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 件)

〔学会発表〕(計 件)

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

中村 洋平 (NAKAMURA YOHEI)

大阪大学医学部附属病院・医員

研究者番号：80644004

##### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

##### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：