

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 8 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K01507

研究課題名(和文)敗血症に対する電気刺激の筋蛋白分解への影響と理学療法の探索

研究課題名(英文)Effect of neuromuscular electrical stimulation on muscle proteolysis for patients with sepsis

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) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：今回、ICUに入室する重症患者において、ICU獲得性筋力低下(ICU-AW)を有する者に神経筋電気刺激療法における筋萎縮の進行抑制効果について、筋蛋白分解指標として尿中3-メチルヒスチジン(3-MH)にて検討した。3-MHの測定まで可能であった症例は7例で、第1病日より隔日に測定し、3-MHは低下する傾向にあった。しかし、採尿の条件が異なることが多く、得られた結果からは信頼性に乏しく特徴を示しているとは言い難い結果となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在までの先行研究においては、ICUに入室する重症患者におけるNMESの有効性を示す報告がなされているが、神経筋電気刺激療法における蛋白分解の特徴を証明した報告がなく、方法論確立に向けた筋線維の蛋白分解レベルでの推移や特徴を捉える検討は必要不可欠である。また、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。

研究成果の概要(英文)：In ICU patients, we were examined that the effectiveness of neuromuscular electrical stimulation for ICU-acquired muscle weakness (ICU-AW) using urinary 3-methylhistidine (3-MH) as muscle proteolytic. 3-MH could be measured in 7 cases, and 3-MH was decreased. However, the conditions of collecting urine were often different. Therefore, our results were unreliable and could not be characteristic.

研究分野：リハビリテーション

キーワード：敗血症 神経筋電気刺激療法 筋萎縮

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、集中治療室 (ICU) に入室する敗血症患者は増加しており、最重症でショック状態に陥る症例も多い。依然として死亡率は高く、救命できても全身性の炎症による代謝亢進など各種臓器、特に骨格筋に及ぼす影響は大きい。近年では、敗血症を中心とした重症患者に特化して生じる ICU 関連筋力低下 (intensive care unit-acquired weakness; ICU-AW) が明らかとなり、重症患者の約 50%以上に合併するとされている。ICU-AW の原因としては、敗血症、多臓器不全、不活動、高血糖などが挙げられ、発生機序としては全身性の炎症により筋の蛋白分解亢進及び細胞破壊によるミオシンの急激な減少、微小血管障害などが考えられている。しかし、未だ不明な点も多く、予防や治療方法は十分に確立されていないため、早期診断とリスクの特定が重要となる。現在、ICU-AW の予防的管理としては、厳密な血糖コントロール及び早期離床を中心とした理学療法が推奨されている。しかし、ICU-AW を併発している重症患者は離床が可能な全身状態ではない症例が多く、早期離床の工夫とともに、それ以外の代替方法の検討が必要不可欠である。昨今、重症患者に対する新たな理学療法の戦略として、超急性期からの電気刺激療法 (neuromuscular electrical stimulation; NMES) に基づく他動的な筋収縮による骨格筋の筋力低下予防が試みられている。その作用機序として、骨格筋における微小血管の血流改善や収縮筋の酸素消費量増加、インスリン抵抗性の改善、ミトコンドリア増加などによる蛋白分解抑制の関与が考えられている。重症患者における NMES は先行研究において多数報告され、筋力や身体機能面において有効性を認めている。申請者らも術後の離床難渋例として生体肝移植術後患者を対象に NMES を施行し、筋萎縮の進行抑制効果が得られることを明らかにした。しかし、その予防効果については限定的で、敗血症、末梢の浮腫、昇圧剤使用例においては、NMES の効果を認めないとする報告もあり、一定の見解が得られていない。この背景には、NMES に関して刺激強度、時間、頻度などの方法論が一定ではなく未確定であることが影響している可能性がある。また、NMES における蛋白分解の特徴を証明した報告がなく、逆に筋収縮を促すことで筋蛋白分解を促進させている可能性も否定できない。そのため、方法論確立にむけた筋線維の蛋白分解レベルでの推移や特徴を捉える検討は必要不可欠である。

2. 研究の目的

本研究において筋蛋白分解指標として注目されている尿中 3-メチルヒスチジン (3-MH) を指標に NMES の効果検証を行う。3-MH は、筋線維蛋白であるアクチンとミオシンの構成アミノ酸である。筋線維蛋白の分解により遊離した 3-MH は蛋白合成に再利用されずに尿中に排出されるため、3-MH の推移は筋線維蛋白の代謝回転を反映するものと考えられ、体内の蛋白代謝の良い指標とされている。敗血症患者は炎症によって代謝は亢進しているが、筋蛋白分解の推移に関しては不明であり、これらの特徴を捉えることと、さらには NMES 併用時に蛋白分解の推移が判明すれば、NMES 適用の意義を明らかにできる可能性がある。

3. 研究の方法

1) 対象及び方法

研究デザイン：前向き介入研究

評価・実施場所：長崎大学病院

対象者数：ICU-AW 患者

研究プロトコール

- ・コントロール群は、通常のリハビリプログラムにて実施する。
- ・NMES 群では通常のリハビリプログラムに加えて、リハ介入以外の時間に NMES を実施する。
- ・NMES の実施は、G-TES (ホーマーイオン研究所; Japan) を使用し、施行は以下のプロトコールに従う。

刺激部位：両側下肢

刺激強度：NMES 群：45Hz; 400- μ s (通電時間 12 秒、休止時間 6 秒、強度 40-80mA)

実施時間：1 セッション 60 分間

実施頻度：週に 5 回以上(可能であれば毎日、2 日以上の間隔をあけない)

- ・実施状況は、担当者が確認しフォローアップを行う。
- ・両群とも、治療・管理はそのまま継続とする。
- ・介入期間：理学療法開始から立位可能まで
- ・実施期間中の全身状態悪化等によって、1 週間にわたる中止期間を認めた場合は脱落例として扱う。中止の申し出に関しては脱落例とみなす。

2) 評価項目とその実施方法

- ・同意を得た全ての対象者において ICU 入室後 48 時間経過後から以下の項目に関して担当者がベッドサイドにて評価を行う。

・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

これらはそれぞれ過去の研究によってその信頼性と妥当性は検証済みである．SF-36 については著作権使用許可を得ている．

四肢筋力：握力，大腿四頭筋筋力(QF，等尺性筋力測定装置 μ Tas MF-01，アニマ社)，超音波診断装置(超音波診断装置 Prosound-2，(株)日立アロカメディカル)

筋蛋白分解：尿中から把握．

3-MH：尿中 3-MH：担当看護師に依頼し，24 時間蓄尿後に廃棄する尿から採尿保存し，外注業者に検査依頼する．

運動耐容能：6 分間歩行テスト(6MWD)による歩行距離

ADL：Barthel Index ，HRQL：SF-36



図 1 研究プロトコール

4. 研究成果

今回，敗血症患者で ICU-AW を有する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，選択基準が厳しく当初の研究計画では大幅に対象者が制限されたため，対象を ICU に入室した重症患者に変更して進めた．しかし，ICU 入室中の重症患者のうち，治療経過中に縦断的に 3-MH の測定まで可能であった症例は 7 例であった．

測定可能であった重症患者の診断の内訳は，敗血症，穿孔性腹膜炎，ARDS，重症肺炎であった．全例において持続ろ過透析(CHDF)が施行されていた．ICU 入室期間は，平均 10 日で，ICU 退室時の重症患者における四肢筋力評価である MRC-SS (Medical Research Council sum Score) において平均の合計点数が 33.7 点と，徒手筋力テストで表すと平均 3 点台と著明な筋力低下を有していた．さらに重症患者の活動度を示す ICU-mobility scale において，平均 1.6 点とほぼベッド上での活動が中心となるレベルであった．

今回の検討の中心である骨格筋の筋蛋白分解の指標である 3-MH は，評価初日において，平均 $453\mu\text{mol}/\text{日}$ で，隔日(3 日目，5 日目)で測定し，それぞれ $112\mu\text{mol}/\text{日}$ ， $131\mu\text{mol}/\text{日}$ と低下を認めた(図 2)．今回，全例において CHDF を要したが，全身状態の回復に伴い採尿期間中に CHDF を離脱した症例もあった．CHDF 中は，分子量の大きさの関係から 3-MH はろ液に排泄されるため，ろ液を採取したが，CHDF 離脱後は，実際の尿から採取せざるを得なかった．3-MH の採取する方法が同じ条件でなくなるため，データの値に違いが生じ，図 2 に示すように標準偏差も大きく，3-MH のデータから得られる情報の信憑性は乏しく，特徴を示しているとは言い難い結果となった．

また，超音波診断装置を用いた大腿四頭筋筋厚の推移は，3 か所における測定では，大きな変化は示さず，評価初日，3 日目，5 日目において，それぞれ $18.2 \pm 5.9\text{mm}$ ， $18.1 \pm 4.4\text{mm}$ ， $17.8 \pm 4.8\text{mm}$ で経時的に大きな変化を示さなかった．(図 3)

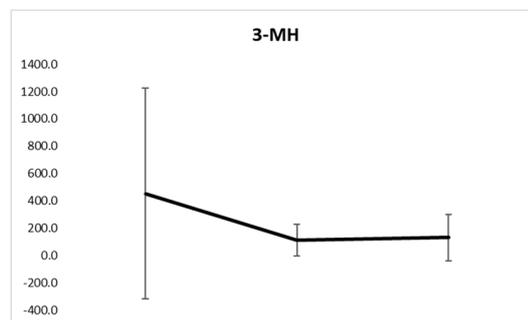


図 2 3-MH の推移

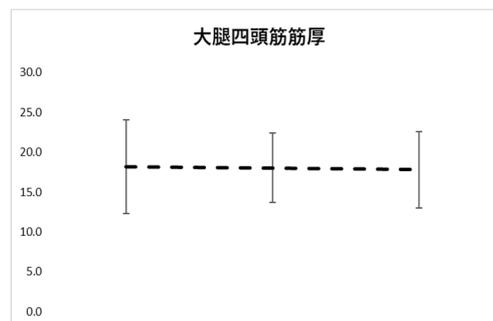


図 3 超音波測定における大腿四頭筋の筋厚の推移

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，重症患者ゆえに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，さらには，前述の通りデータ収集の条件の変化により検体採取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．

現在までの先行研究においては，ICU に入室する重症患者における NMES の有効性を示す報告がなされているが，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、重症患者に対する 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0件

〔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