

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号：34509

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K10781

研究課題名(和文) ICU獲得性筋力低下に対して運動療法と栄養療法を併用する新たな治療戦略

研究課題名(英文) New Treatment Strategy Combining Exercise and Nutritional Therapy for ICU Acquired Weakness

研究代表者

森本 陽介 (Morimoto, Yosuke)

神戸学院大学・総合リハビリテーション学部・准教授

研究者番号：40534409

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)：(実験1) ICU-AWをはじめとする重症患者の退院時アウトカムを悪化させる鎮静期間の予測因子を明らかにすることを目的とした。ICUに48時間以上在室する患者における鎮静期間の予測因子は、非手術症例、SFOAスコア高値であり、術後患者ではSOFAスコア高値と緊急手術症例であることが示唆された。(実験2) 筋肉の障害に最も有効な分岐鎖アミノ酸(branched-chain amino acids; BCAA)をICU-AW患者に投与し、その効果を検証することを目的とした。筋肥大を認めたことから、ICU-AW患者に対してBCAA投与を併用することは、骨格筋肥大に寄与する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果は、医学の進歩に伴い増加する重症な後遺症を持つ生存者に対して、適切なリハビリテーションの治療戦略を構築する一助となり、社会復帰を目指す生存者に貢献するものである。

研究成果の概要(英文)：(Study1) We aimed to reduce predictors of duration of sedation that worsen discharge outcomes in critically ill patients, including ICU-AW. Predictors were high SFOA scores and not surgical cases in overall and high SOFA scores and emergency surgical cases in surgical cases.

(Study2) The purpose of this study was to administer branched-chain amino acids (BCAA), which are the most effective for muscle disorders, to ICU-AW patients and to verify their effects. Since muscle hypertrophy was observed, it was suggested that the concomitant use of BCAA administration in ICU-AW patients may lead to the detection of skeletal muscle hypertrophy.

研究分野：リハビリテーション

キーワード：ICU-AW BCAA

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

医療の進歩に伴い救命率が向上し、以前は死亡していた重症患者が生存する一方で、多くの合併症や後遺症によって、重度の身体機能障害を併発する生存者が増加している。その代表例として短期間で四肢の筋力低下や筋萎縮が生じる ICU 獲得性筋力低下(ICU-acquired weakness; ICU-AW)があげられ、その歩行自立度は約 64%と報告されている。ICU に入室するすべての患者に、骨格筋電気刺激療法などのベッド上運動を実施することは、診療時間の限界やエビデンスが乏しいことなどから現実的ではない。しかしながら、鎮静の長期化によって離床困難となる患者では、機能予後の改善を考慮すると重要な介入手段となる。また、48 時間以内に early mobilization を開始することが推奨されており、ベッド上運動の適応症例を早期に選出する必要がある。ICU-AW の改善には早期からの運動療法が重要であるが、その病態は重症かつ複雑で、運動療法単独では歩行が自立できない例もあり、複合的な治療戦略を検討する必要がある。最近では筋肉の障害に対して運動療法と栄養療法の併用効果が報告され、重度の筋肉障害が生じる ICU-AW に対してもその効果が期待できるが、現在までに検証はなされていない。

2. 研究の目的

(実験 1)

ICU-AW をはじめとする重症患者の退院時アウトカムを悪化させる要因を明らかにすることを目的とした。

(実験 2)

筋肉の障害に最も有効な分岐鎖アミノ酸(branched-chain amino acids; BCAA)を ICU-AW 患者に投与し、その効果を検証することを目的とした。

3. 研究の方法

(実験 1)

対象は 2016 年 4 月から 2017 年 3 月までに当院 closed-ICU に 48 時間以上在室し、理学療法を実施、生存退院した 18 歳以上の患者とした。除外基準は入室前歩行困難者や ECMO および IABP 使用者などとした。評価項目は入室前・時情報であり、鎮静期間は鎮静薬が投与され、Richmond Agitation- Sedation Scale (RASS) で -2 未満の日数と定義した。統計解析は JMPpro13 を使用し、鎮静期間を目的変数とした単および重回帰分析、ROC 曲線とスピアマンの順位相関係数を用いた解析を行い、有意水準は 5%未満とした。

(実験 2)

ICU-AW 患者を対象に運動療法と並行して 2 ヶ月間 BCAA 投与し、投与前後での大腿四頭筋筋厚を比較した。Medical Research Council Score-sum score (MRC-SS) が 48 点未満を ICU-AW と定義し、ICU 退室時に MRC-SS が 48 点未満の症例に対し、回復期リハビリテーション病棟へ転棟してリハビリテーションを開始された後に BCAA 投与を開始した。BCAA はリハたいむゼリー(株式会社クリニコ)を使用した。リハたいむゼリー 1 袋あたりの栄養素はカロリー 100kcal、たんぱく質 10.0g (うち BCAA2500mg)、ビタミン D800IU で、摂取のタイミングはリハビリテーションの直後とした。また、摂取量は 1 日 1 袋とし、1 日複数回のリハビリテーションを実施する際は 1 袋を複数回に分けて摂取させた。

4. 研究成果

(実験 1)

対象期間に ICU に入室した 462 例のうち、選択基準を満たし、除外基準に該当しない 138 例が解析対象となった(図 1)。単重回帰分析では、年齢、体重、BMI、心疾患、消化器疾患、performance status (PS)、SOFA スコア、敗血症合併、catecholamine index、CHDF 使用、乳酸値、CRP、非手術が有意な因子として抽出され、重回帰分析では SOFA スコア(=0.14, p=0.04)、非手術(=0.94, p<0.01)が有意な因子として抽出された。鎮静期間 3 日以上を陽性とした ROC 曲線では、AUC 0.77、SOFA スコア 10 点で感度 0.66; 特異度 0.80、12 点で感度 0.42; 特異度 0.92 であった。また、鎮静期間と端座位開始日の間に有意な正の相関関係

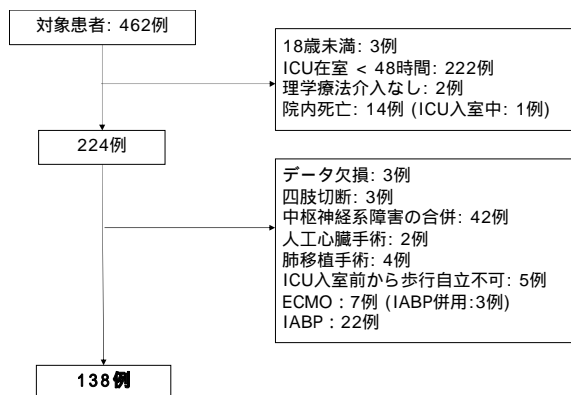


図 1. フローダイアグラム

を認めた($r=0.78, p < 0.01$)。入院時と比較した退院時 ADL (PS および Katz Index) 低下の有無で 2 群に分類し、鎮静期間を群間比較したところ、ADL 低下群では鎮静期間が有意に延長していた。

次に外科症例のみを対象に同様の解析を実施した。対象者 462 例のうち、108 例が解析対象となった。単回帰分析では、心疾患、消化器疾患、SOFA スコア、敗血症合併、catecholamine index、CHDF 使用、乳酸値、CRP、緊急手術が有意な因子として抽出され、重回帰分析では SOFA スコア ($\beta=0.13, p=0.04$)、緊急手術 ($\beta=0.59, p < 0.01$) が有意な因子として抽出された。深鎮静期間 3 日以上を陽性とした ROC 曲線では、AUC 0.79 で SOFA スコアのカットオフ値は 10 点 (感度 0.71; 特異度 0.82) であった。退院時 ADL 低下の有無で 2 群間における鎮静期間を比較したところ、ADL 低下群では鎮静期間が有意に延長していた。

結論として、ICU に 48 時間以上在室する患者における鎮静期間の予測因子は、非手術症例、SOFA スコア高値であり、術後患者では SOFA スコア高値と緊急手術症例であることが示唆された。また、3 日以上の鎮静期間を予測する SOFA スコアのカットオフ値は、全体と外科症例いずれにおいても 10 点であった。さらに、退院時 ADL が低下する群は鎮静期間が遷延していることが明らかとなった。

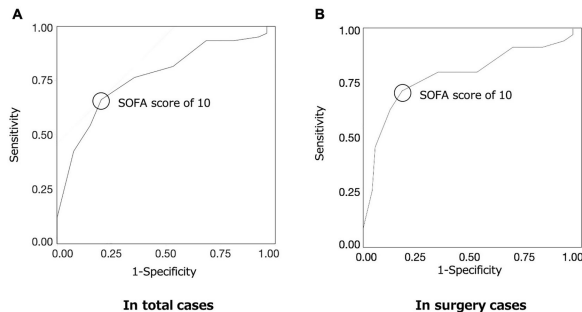


図 2. SOFA スコアと鎮静期間の ROC 曲線 (A) 全体、(B) 外科症例。ROC 曲線陽性、鎮静期間 3 日以上。

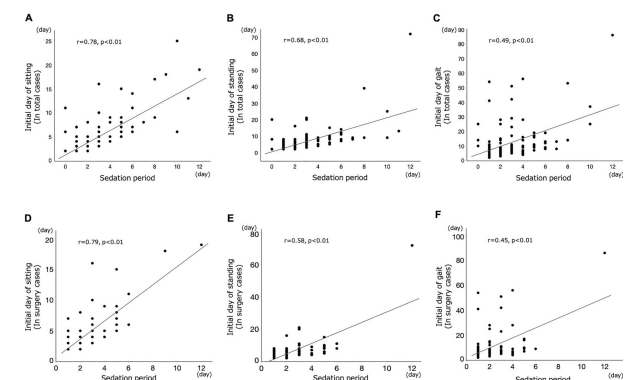


図 3. 離床開始日と鎮静期間の相関関係 (A-C) 全体、(D-F) 外科症例。(A, D) 離床開始日、(B, E) 起立開始日、(C, F) 歩行開始日。

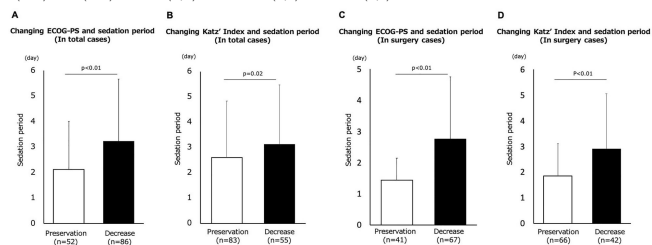


図 4. 退院時 ADL 低下の有無と鎮静期間 (A-B) 全体、(C-D) 外科症例。(A, C) ECOG-PS 低下の有無、(B, D) Katz index 低下の有無。

(実験 2)

BCAA 投与前の大腿四頭筋筋厚は 17mm で、2 ヶ月間の BCAA 投与後の大腿四頭筋筋厚は 23mm であった。このことから、ICU-AW 患者に対する回復期リハビリテーション病棟におけるリハビリテーションに BCAA 投与を併用することは、骨格筋肥大に寄与する可能性が示唆された。

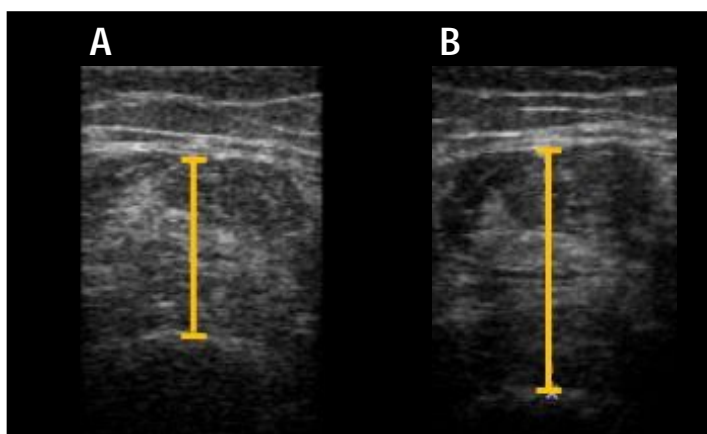


図 5. BCAA 投与前後の大腿四頭筋筋厚 (A) BCAA 投与前、(B) BCAA 投与 2 ヶ月後。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Morimoto Yosuke, Watanabe Tsubasa, Oikawa Masato, Hanada Masatoshi, Sekino Motohiro, Hara Tetsuya, Kozu 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 24092
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 該当する

1. 著者名 Sakamoto Yui, Morimoto Yosuke, Hanada Masatoshi, Yano Yudai, Sawai Terumitsu, Miura Takashi, Eishi Kiyoyuki, Kozu Ryo	4. 巻 9
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	6. 最初と最後の頁 1475 ~ 1475
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 該当する

1. 著者名 Morimoto Yosuke, Sekino Motohiro, Eishi Kiyoyuki, Kozu Ryo	4. 巻 6
2. 論文標題 Recovery of muscle weakness and physical function in a patient with severe ICU-acquired weakness following pulmonary embolism: A case report	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Case Reports	6. 最初と最後の頁 1214 ~ 1218
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ccr3.1576	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 該当する

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 5件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 森本陽介
2. 発表標題 COVID-19 が引き起こす機能障害の実態と治療戦略 - ICU-acquired weaknessとLong COVID -
3. 学会等名 第16回総合リハビリテーション学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森本陽介, 渡部翼, 及川真人, 花田匡利, 矢野雄大, 名倉弘樹, 江頭崇, 荒木寛, 矢野倫太郎, 松本聡治朗, 東島潮, 松本周平, 関野元裕, 原哲也, 神津玲
2. 発表標題 深鎮静期間の長期化を予測する因子の検討 -early mobilizationの視点から- (続報)
3. 学会等名 第47回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡部翼, 森本陽介, 矢野雄大, 神津玲
2. 発表標題 集中治療を要した心臓血管術後患者の退院時歩行能力を起立および歩行開始日から予測できるか?
3. 学会等名 第26回日本心臓リハビリテーション学術集会ーオンライン学術集会ー
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 名倉弘樹, 及川真人, 花田匡利, 森本陽介, 矢野雄大, 渡部翼, 竹内里奈, 関野元裕, 原哲也, 神津玲
2. 発表標題 ICUにおける早期リハビリテーションの取り組み: 理学療法士の立場から. ICU多職種合同シンポジウム「ICUにおける早期リハビリテーションを考える」
3. 学会等名 日本集中治療医学会 第4回九州支部学術集会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森本陽介, 渡部翼, 及川真人, 花田匡利, 矢野雄大, 名倉弘樹, 江頭崇, 矢野倫太郎, 井上陽香, 松本聡治朗, 東島潮, 松本周平, 関野元裕, 原哲也, 神津玲
2. 発表標題 鎮静期間の長期化を予測する因子の検討 -early mobilizationの視点から- (奨励賞受賞)
3. 学会等名 日本集中治療医学会第3回九州支部学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 名倉弘樹, 花田匡利, 及川真人, 森本陽介, 矢野雄大, 福島卓矢, 渡部翼, 関野元裕, 神津玲
2. 発表標題 ICU獲得性筋力低下を生じた重症患者における身体運動機能の回復過程の相違
3. 学会等名 第41回日本呼吸療法医学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森本陽介
2. 発表標題 ICUにおける骨格筋電気刺激の実際とその適応について (パネルディスカッション)
3. 学会等名 第41回日本呼吸療法医学会年次学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森本陽介, 渡部翼, 及川真人, 花田匡利, 矢野雄大, 名倉弘樹, 江頭崇, 荒木寛, 矢野倫太郎, 松本聡治朗, 東島潮, 松本周平, 関野元裕, 原哲也, 神津玲
2. 発表標題 ICUで早期からB-SESを使用すべき患者についての検討 -鎮静期間の予測因子から- (優秀演題賞受賞)
3. 学会等名 第6回日本骨格筋電気刺激研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森本陽介, 渡部翼, 及川真人, 花田匡利, 矢野雄大, 名倉弘樹, 江頭崇, 荒木寛, 矢野倫太郎, 松本聡治朗, 東島潮, 松本周平, 関野元裕, 原哲也, 神津玲
2. 発表標題 ICUで早期からB-SESを使用すべき患者についての検討 -鎮静期間の予測因子から- (優秀演題セッション)
3. 学会等名 第47回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森本 陽介, 花田 匡利, 及川 真人, 矢野 雄大, 福島 卓矢, 名倉 弘樹, 渡部 翼, 小柳 亮, 赤星 衣美, 関野 元裕, 神津 玲
2. 発表標題 早期からの電気刺激療法と栄養療法は効果的な治療戦略になり得るか? (シンポジウム)
3. 学会等名 第40回日本呼吸療法医学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森本 陽介, 花田 匡利, 小柳 亮, 下田 峻椰, 寺坂 陽子, 関野 元裕, 神津 玲
2. 発表標題 ICUにおけるB-SESのメリットとデメリット (パネルディスカッション)
3. 学会等名 第5回日本骨格筋電気刺激研究会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 渡部翼, 花田匡利, 及川真人, 矢野雄大, 森本陽介, 福島卓矢, 名倉弘樹, 関野元裕, 神津玲
2. 発表標題 早期離床を実施したICU患者における退院時歩行能力に影響する因子
3. 学会等名 第46回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 神津玲, 森本陽介, 及川真人 (木村貞治, 高橋哲也, 内昌之 編)	4. 発行年 2020年
2. 出版社 金原出版	5. 総ページ数 39
3. 書名 障害別 運動療法学の基礎と臨床実践	

1. 著者名 森本陽介, 神津玲 (道又元裕 監)	4. 発行年 2020年
2. 出版社 学研メディカル秀潤社	5. 総ページ数 10
3. 書名 月刊ナーシング だれよりもできるナースになる! 周術期ケアのおさえどころまるわかりブック	

1. 著者名 古賀 雄二、深谷 智恵子 (編集)、森本陽介、神津玲、他 (執筆)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 中央法規出版	5. 総ページ数 599
3. 書名 日常性の再構築をはかるクリティカルケア看護	

1. 著者名 森本陽介, 川上悦子, 小柳亮, 関野元裕, 神津玲	4. 発行年 2018年
2. 出版社 学研メディカル秀潤社	5. 総ページ数 7
3. 書名 月刊ナーシング	

〔産業財産権〕

〔その他〕

神戸学院大学総合リハビリテーション学部理学療法学科 教員総覧 森本陽介
<https://www.kobegakuin.ac.jp/information/public/teacher/rehabilitation/morimoto.html>

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	花田 匡利 (Hanada Masatoshi) (00596869)	長崎大学・病院(医学系)・技術職員 (17301)	
研究分担者	矢野 雄大 (Yano Yudai) (10771389)	長崎大学・病院(医学系)・技術職員 (17301)	
研究分担者	関野 元裕 (Sekino Motohiro) (40380927)	長崎大学・病院(医学系)・准教授 (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