

博士論文

間質性肺疾患に対する呼吸リハビリテーションと
神経筋電気刺激の併用療法の効果

2021年3月

埼玉県立大学大学院保健医療福祉学研究科

善田督史

目次

略語一覧	6
1 章 序論	10
1.1 本研究の背景	10
1.2 慢性呼吸不全患者の骨格筋萎縮	12
1.3 慢性呼吸不全患者に対する呼吸リハの現状	13
1.4 慢性呼吸不全患者に対する神経筋電気刺激治療の効果	14
1.5 研究目的	16
2 章 予備的研究：慢性呼吸不全患者における ADL の関連因子	17
2.1 目的	17
2.2 方法	17
2.2.1 対象	17
2.2.2 研究デザイン	19
2.2.3 評価項目	19
2.2.4 QFMT の評価	20
2.2.5 NRADL の有用性	22
2.2.6 解析方法	22
2.2.7 倫理的配慮	23
2.3 結果	23
2.4 考察	27

2.4.1 NRADL と QFMT の関連	27
2.4.2 PSL による NRADL や QF への影響	27
2.5 小括	27
3 章 慢性呼吸不全患者における QFMT と ADL の関連性	28
3.1 目的	28
3.2 方法	29
3.2.1 対象	29
3.2.2 研究デザイン	31
3.2.3 評価項目	31
3.2.4 解析方法	31
3.2.5 倫理的配慮	32
3.3 結果	33
3.4 考察	42
3.4.1 疾患別の特性	42
3.4.2 NRADL と QFMT の関連性	42
3.4.3 NRADL と呼吸機能や QFMT 以外との関連性	43
3.4.4 PSL の影響	45
3.5 小括	46
第 4 章 間質性肺疾患に対する呼吸リハビリテーションと神経筋電気 刺激の併用療法の効果	46

4.1 目的	46
4.2 方法	46
4.2.1 対象	46
4.2.2 研究デザイン	47
4.2.3 評価項目	50
4.2.4 介入方法	52
4.2.5 解析方法	54
4.2.6 倫理的配慮	55
4.3 結果	55
4.4 考察	65
4.4.1 NMES による筋力と持久力改善	65
4.4.2 NMES による有害事象	65
4.4.3 NMES による QFMT と身体活動への効果	67
4.4.4 NMES によるパフォーマンス能力への影響	67
4.4.5 NMES による ADL と QOL への効果	68
4.4.6 重症度別の効果	69
4.5 小括	70
5 章 総合的考察	71
6 章 本研究の限界	74

6.1 予備的研究における研究限界	74
6.2 横断研究における研究限界.....	74
6.3 介入研究における研究限界.....	75
7章 結論	75
引用文献.....	78
補足資料.....	93
補足資料 A. NRADL の評価表	93
補足資料 B. SPPB の評価表	94
補足資料 C. CAT の評価表	95
補足資料 D. GAP index	96
謝辞	97

略語一覧

ADL	<u>A</u> ctivities of <u>D</u> aily <u>L</u> iving (日常生活動作)
QOL	<u>Q</u> uality of <u>L</u> ife (生活の質)
呼吸リハ	(呼吸リハビリテーション)
RT	<u>R</u> esistance <u>T</u> raining (レジスタンストレーニング)
COPD	<u>C</u> hronic <u>O</u> bstructive <u>P</u> ulmonary <u>D</u> isease (慢性閉塞性肺疾患)
ILD	<u>I</u> nterstitial <u>L</u> ung <u>D</u> isease (間質性肺疾患)
NMES	<u>N</u> euro <u>m</u> uscular <u>E</u> lectrical <u>S</u> timulation (神経筋電気刺激)
RCT	<u>R</u> andomized <u>C</u> ontrolled <u>T</u> rial (ランダム化比較試験)
QF	<u>Q</u> uadriceps <u>F</u> orce (等尺性膝伸展筋力)
ISWT	<u>I</u> ncremental <u>S</u> huttle <u>W</u> alking <u>T</u> est (シャトルウォーキングテスト)
SGRQ	<u>S</u> t. <u>G</u> eorge's <u>R</u> espiratory <u>Q</u> uestionnaire
6MWD	<u>6</u> <u>M</u> inute <u>W</u> alk <u>D</u> istance (6分間歩行距離)
mMRC	<u>M</u> odified <u>M</u> edical <u>R</u> esearch <u>C</u> ouncil dyspnea scale (修正息切れスケール)

SPPB	<u>S</u> hort <u>P</u> hysical <u>P</u> erformance <u>B</u> attery
GOLD	<u>G</u> lobal Initiative for Chronic <u>O</u> bstructive <u>L</u> ung <u>D</u> isease
QFMT	<u>T</u> hickness of the <u>Q</u> uadriceps <u>F</u> emoris <u>M</u> uscle (大腿四頭筋筋厚)
MVC	<u>M</u> aximum <u>V</u> oluntary <u>C</u> ontraction (最大随意収縮)
NRADL	The <u>N</u> agasaki University <u>R</u> espiratory <u>A</u> DL <u>Q</u> uestionnaire (長崎大学呼吸器日常生活活動評価表)
PSL	<u>P</u> redn <u>i</u> solone (プレドニゾロン)
BMI	<u>B</u> ody <u>M</u> ass <u>I</u> ndex
EF	Left Ventricular <u>E</u> jection <u>F</u> raction (左室駆出率)
E/e'	<u>E</u> arly diastolic left ventricular filling velocity/mitral annular <u>e</u> arly velocity (急速流入血流速度/僧帽弁輪拡張早期運動速度)
TRPG	<u>T</u> ranstricuspid <u>P</u> ressure <u>G</u> radient (三尖弁逆流圧較差)
%VC	% <u>V</u> ital <u>C</u> apacity (%肺活量)
FEV ₁ %	<u>F</u> orced <u>E</u> xpiratory <u>V</u> olume in <u>o</u> ne second (一秒率)
%DLco	% <u>D</u> iffusing capacity of the <u>l</u> ung for <u>c</u> arbon monoxide

	(%一酸化炭素肺拡散能)
ALB	<u>A</u> lbumin (血清アルブミン)
CRP	<u>C</u> -reactive <u>p</u> rotein(C反応性タンパク)
AST	<u>A</u> spartate <u>T</u> ransaminase (アスパラギン酸アミノ基転移酵素)
Hb	<u>H</u> emoglobin (ヘモグロビン)
eGFR	<u>E</u> stimated <u>G</u> lomerular <u>F</u> iltration <u>R</u> ate (推定糸球体濾過量)
NT-proBNP	<u>N</u> -terminal <u>P</u> ro- <u>b</u> rain <u>N</u> atriuretic <u>P</u> eptide (N末端脳性ナトリウム利尿ペプチド)
PaO ₂	<u>P</u> artial pressure of <u>A</u> rterial <u>O</u> xygen (動脈血酸素分圧)
PaCO ₂	<u>P</u> artial pressure of <u>A</u> rterial <u>C</u> arbon dioxide (動脈血二酸化炭素分圧)
HCO ₃ ⁻	Bicarbonate ion (重炭酸イオン)
ALT	Alanine aminotransferase (アラニンアミノ基転移酵素)
%FEV ₁	% predicted forced expiratory volume in one second (対標準一秒量)
ICC	<u>I</u> ntraclass <u>C</u> orrelation <u>C</u> oefficients (級内相関係数)
FIM	<u>F</u> unctional <u>I</u> ndependence <u>M</u> easure

BI	<u>B</u> arthe <u>l</u> <u>I</u> ndex
MRI	<u>M</u> agnetic <u>R</u> esonance <u>I</u> maging
DEXA	<u>D</u> ual <u>E</u> nergy <u>X</u> -ray <u>A</u> bsorptiometry (二重エネルギーX線吸収測定)
IPF	<u>I</u> diopathic <u>P</u> ulmonary <u>F</u> ibrosis (特発性肺線維症)
non-IPF	(特発性肺線維症以外の間質性肺疾患)
MDC	<u>M</u> inimally <u>D</u> etectable <u>C</u> hange (最小可検変化量)
KL-6	Sialylated Carbohydrate Antigen <u>KL-6</u> (シアル化糖鎖抗原 KL-6)
6MWT	<u>6</u> <u>M</u> inute <u>W</u> alk <u>T</u> est (6分間歩行試験)
SpO ₂	<u>P</u> ercutaneous <u>O</u> xygen <u>S</u> aturation (経皮的酸素飽和度)
METs	<u>M</u> etabolic <u>E</u> quivalents (代謝当量)
CAT	<u>C</u> OPD <u>A</u> ssessment <u>T</u> est
GAP index	<u>G</u> ender· <u>a</u> ge· <u>p</u> hysiology <u>i</u> ndex
NSIP	<u>N</u> onspecific <u>I</u> nterstitial <u>P</u> neumonia (非特異的間質性肺炎)
LFF	<u>L</u> ow <u>F</u> requency <u>F</u> atigue (低頻度疲労)
CS-30	<u>30</u> -sec <u>C</u> hair <u>S</u> tand test (30秒間椅子立ち上がりテスト)

1 章 序論

1.1 本研究の背景

慢性呼吸不全患者は、炎症[1]、低酸素血症[2]、ステロイド治療薬[3]、不活動[4]により骨格筋萎縮や筋力低下が著明となる。特に、大腿四頭筋の筋力低下について多く報告されており、持久力、日常生活動作(Activities of daily living：以下、ADL)、生活の質(Quality of life：以下 QOL)、生命予後とも関連がある。

これら骨格筋萎縮や筋力低下に対する治療方法としては呼吸リハビリテーション(以下、呼吸リハ)があり、プログラム内容では下肢のレジスタンストレーニング(Resistance training：以下、RT)がエビデンスレベル A と最も高い[5]。また、呼吸リハは筋力・持久力のみならず、呼吸困難や QOL 改善するとされ、慢性呼吸不全患者のうち主として慢性閉塞性肺疾患(Chronic obstructive pulmonary disease：以下、COPD)患者や間質性肺疾患(Interstitial lung disease：以下、ILD)患者に対して行われている[6, 7]。特に、COPD 患者に対する呼吸リハのエビデンスは確立されており、近年 ILD 患者に対するエビデンスが蓄積されている。

しかしながら、呼吸困難や患者自身の意欲により、呼吸リハを効果的に行えないケースがある[8-10]。過負荷の原理により高強度トレーニングが筋力や持久力向上に効果的であるが、低酸素血症や呼吸困難を助長する[11]。そのため、低酸素血症や呼吸困難が強い症例では、呼吸リハプログラムを脱落し易い[12]。先行研究では、高負荷トレーニングを行う事で 40 %脱落する報告もあり、全症例には適応できない[12]。そこで、神経筋電気刺激

(Neuromuscular electrical stimulation : 以下、NMES)が RT の代替療法として着目されている。

NMES に関する研究報告は COPD を対象とした報告が多く、その安全性や有効性について報告されている[13]。NMES の効果については、Chen らの Meta-analysis によると、NMES が筋力と持久力改善に対して効果的であるが、ADL や QOL に対しては不明であると報告している[14]。

一方、ILD 患者に対する NMES の報告は極めて少なく、海外では ILD を含めた慢性呼吸不全に対するランダム化比較試験(Randomized controlled trial : 以下、RCT)のみであった[15]。この論文では、大腿四頭筋筋力(Quadriceps force : 以下、QF)、持久力を示すシャトルウォーキングテスト(Incremental shuttle walking test : 以下、ISWT)、QOL 評価尺度である St. George's respiratory questionnaire (以下、SGRQ)において有意な改善が認められた。しかしながら、対象疾患の多くは COPD(169 名 : 86 %)であり、ILD 患者は 8 名(4 %)に過ぎないため、NMES が ILD 患者に効果的であるかは不明である[16]。

本邦においては症例報告のみであり、介入研究は行われていない。2013 年より症例報告が散見され、現在まで 10 本の会議録はあるが、原著論文は後藤らのみであった[17]。その症例報告では、入院中に 4 週間の NMES を行い、QF、6 分間歩行距離 (6 Minute Walk Distance : 以下、6MWD)、呼吸困難の指標である Modified medical research council dyspnea scale(以下、mMRC)が改善したとされる[17]。

呼吸リハの効果を示すアウトカムについては、筋力や持久力をアウトカムとする 2000 年以前から変遷を遂げ[18]、現在では呼吸困難や QOL、そして ADL をより反映し生命予後に影響を与え

る身体活動性が着目されている[19]。身体活動性とは ADL に含まれる概念とされ[20]、身体活動性の評価には活動量計を用いた身体活動量が指標とされる[21]。更に、パフォーマンス能力についても着目されており、Short physical performance battery(以下、SPPB)は COPD 患者の運動耐容能[22]、ADL[23]、死亡率[24]、予後予測因子[25]と関連性が報告されている。

以上のように、ILD 患者に対する NMES の介入研究の効果は明らかにされていない。また、NMES は QF や持久力(ISWT、6MWD)において改善するが、パフォーマンス能力や身体活動量、ADL、QOL の改善は検証されていない。そこで、本研究では ILD 患者に対し、呼吸リハと NMES を併用した介入を行う事により、呼吸困難や患者自身の意欲に関わらず、筋力、持久力のみならずパフォーマンス能力や活動量、そして ADL や QOL が改善するかを検証する必要がある。

1.2 慢性呼吸不全患者の骨格筋萎縮

慢性呼吸不全患者は、呼吸器症状や病態の影響により骨格筋萎縮や筋力低下が著明となり、特に大腿四頭筋に関する報告が多くある[26-29]。

COPD では、重症度に応じ筋力低下の頻度が増大し、COPD と骨格筋障害の強い関連が示されている。QF 低下が外来通院中の COPD 患者の約 1/3 にみられ、中等症以下の COPD にも 1/4 に QF 低下が認められた[26]。また、COPD 患者は、急性増悪時の安静臥床とステロイド治療・炎症・低栄養・低酸素の影響により更に筋力低下が起こるとされる[27, 28]。

一方、ILD 患者においては QF の予測値の 77~82%とされる[29,

30]。また、ILD 患者において、上肢の筋力低下や筋萎縮はないが、大腿四頭筋や下腿三頭筋の筋力低下や筋萎縮が認められたと報告されている[30]。更に、ILD 患者において、QF の低下は QOL 低下や生命予後不良の因子とされており[2, 31, 32]、大腿四頭筋の筋力強化は重要である。

筋力と ADL に関する先行研究は、ナーシングホーム在住高齢者に対しハンドヘルドダイナモメーターを用いて QF を測定したところ、非自立群に比して ADL 自立群の方が有意に QF で高値を示した[33]。高齢者においては大腿四頭筋と ADL の関連性についての報告があり、股関節や足関節の下肢筋に比して大腿四頭筋では起居・移動において強い関連性($r=0.75$)が報告された[34]。一方、COPD 患者において、ADL 改善には握力と 28 ブロック以上歩く身体活動量の改善が関係していたと報告されている[35]。特に、握力は上肢を使った ADL 動作（歯を磨く、髪をとかず、シャワーを浴びるなど）を遂行するために重要とされている[36]。

これより、慢性呼吸不全患者における握力と ADL に関連性を検証した先行研究はあるが[33, 36]、大腿四頭筋と ADL に着目した報告はない。更に本邦で使用される NRADL と QF の関連性を報告した研究はない。

1.3 慢性呼吸不全患者に対する呼吸リハの現状

呼吸リハの対象疾患は COPD が主であり、多くの研究がなされエビデンスレベルも極めて高い。その効果は、Cochrane Reviews に 4 回報告されている。最後のレビューでは 65 編の RCT を集計し、SGRQ 6.9 点改善、6MWD 44 m 改善の効果が得られると結論を示した[6]。そして、COPD 患者に対する呼吸リハの効果に疑う余地は無いとし、Cochrane Reviews は終了され

た[37]。

一方、2005年頃より、ILD患者に対する呼吸リハの研究報告も散見され、本邦ではKozuらが2011年にILD患者の呼吸リハについて報告している[38]。ILD患者に対してCOPDと同様の呼吸リハプログラムが主流であり、下肢筋力や運動耐容能、健康関連QOLが改善すると報告されている[10, 14]。2014年にはDowmanらのCochrane Reviewsにて、ILD患者に対する呼吸リハ効果が確立され、筋力、持久力、呼吸困難、QOLは改善すると報告された[7]。

これより、ILD患者における呼吸リハの効果については報告されているが[7, 10, 16, 38]、呼吸リハとNMESの併用療法の効果に関する報告はない。

1.4 慢性呼吸不全患者に対する神経筋電気刺激治療の効果

慢性呼吸不全患者では、病期が進行すると強い息切れを呈し、有効な運動療法が実施できなくなる。このような患者に対して、NMESは臥床状態でも筋収縮を誘発できるため、重要な代替療法となりうる。更に、NMESは既存の運動療法と比較して換気や循環および呼吸困難への影響が少ないことや、認知や意欲などの精神的影響を受けない点が挙げられる。NMESは、このため重症COPD患者や急性増悪患者においても継続できる利点が報告されている[39]。

COPDに対するNMESの研究報告は散見され、QFや6MWDで改善が報告されている[14, 40]。また、Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease(以下、GOLD)分類Ⅲ～Ⅳ、MRC息切れスコア4～5の重症COPD患者を対象とした大腿四

頭筋への NMES 実施群とプラセボ群による RCT を行い、6MWD、QF と大腿四頭筋筋量(Thickness of the Quadriceps Femoris Muscle：以下、QFMT)が NMES 群で有意に増加したと報告している [41]。

Jones らの Cochrane Reviews では、重症呼吸不全患者においても重篤な有害事象は発生しておらず、安全に実施できることが示されている [13]。更に Jones らは、NMES は筋力改善に有効な治療手段であり、呼吸リハビリプログラムの運動治療として考慮することができるかと報告している。

NMES の問題点としては、NMES 単独では多くとも最大随意収縮 (Maximum Voluntary Contraction：以下、MVC) の 40% 程度とされ随意収縮に比して収縮力が弱い。NMES は電流量を上げるほど強い筋収縮が得られるが、同時に知覚神経が刺激され電極部位に疼痛が生じる [42]。しかし、NMES と随意運動の併用は疼痛なく負荷量を上げる事ができ、NMES 単独の欠点を是正できるとされ、高齢者や COPD 患者を対象にその効果が示されている [43, 44]。一方、ILD 患者に対する NMES の報告は極めて少なく、背景で前述した RCT の 1 本に留まる [15]。本邦において介入研究はなく、症例報告のみとなっていた [17]。

以上から COPD や肺癌などの呼吸不全患者に対しての NMES の有効性は示されているが、ILD 患者に対する NMES の有効性は十分に検証されていない。

1.5 研究目的

本研究では、まず慢性呼吸不全患者に対する ADL の関連因子を検証するため、予備的研究を行った。本邦では、呼吸器特有の ADL 評価指標である長崎大学呼吸器日常生活活動評価表(The Nagasaki University Respiratory ADL questionnaire : 以下、NRADL)を臨床で用いる事が多い[45, 46]。そのため、NRADL の関連因子を検証し、特に慢性呼吸不全患者において重要な大腿四頭筋との関連性を検証した。なお、大腿四頭筋の評価として、簡便かつ正確に実施できる QFMT を用いた。

また、予備的研究を踏まえ肺実質疾患である COPD とILD を対象に、NRADL と大腿四頭筋の関連性を検証した。さらに、QFMT と NRADL の各動作項目との関連性について、詳細に検証した。

今回、予備的研究及び横断研究から QFMT と ADL の関連性が認められたため、QFMT に対する介入研究を行った。対象はプレドニゾロン(Prednisolone: 以下、PSL)投与量の多い入院中のILD患者とし、QFMT に対する介入方法として、呼吸リハと NMES の併用療法を行った。

そこで、呼吸リハと NMES の併用療法が、筋力や持久力だけでなく、パフォーマンス能力、身体活動量、ADL、QOL を改善させるかを検証した。

2章 予備的研究：慢性呼吸不全患者における ADL の関連因子

2.1 目的

慢性呼吸不全患者に対する QF は、運動耐容能や ADL に関連すると報告されている。本邦では、呼吸器特有の ADL 評価指標である NRADL を臨床で用いる事が多い。そのため、NRADL の関連因子として、QF が影響していると考えられたため、その関連性を検証した。更に、QF と相関のある QFMT 測定は安静臥位で測定可能な事から、酸素療法や点滴治療による活動制限がある患者にも実施し易い。また、呼吸機能は持久力や呼吸困難や重症度との関連性があり [47, 48]、循環機能においても持久力・呼吸困難と関連があると報告されている [49, 50]。栄養状態については持久力や呼吸困難、QOL、死亡率とも関連しており [51, 52]、骨格筋とも密接に関係している。

これらより、呼吸・循環機能や栄養状態は、ADL に影響を及ぼす可能性が考えられた。そのため、ADL に関連する因子として呼吸循環機能・栄養状態も加味して多重ロジスティック回帰解析を行い、ADL に対する関連因子を検討した。

2.2 方法

2.2.1 対象

2017 年 10 月～2018 年 3 月で、当院入院した慢性呼吸不全患者 26 名（年齢 74.9 ± 7.6 歳）を対象とした。疾患は COPD:8 名、ILD:12 名、非結核性抗酸菌症:6 名であった。これらの対象者を先行研究のカットオフ値に則り [53]、NRADL > 56 点を ADL 維持群、NRADL \leq 56 点を ADL 低下群に分けた。なお、患者特性について、表 1 に示す。

表 1. 予備研究の患者特性

		ADL 維持群		ADL 低値群		p 値
		(n=12)		(n=14)		
年齢	(歳)	75.3	± 6.7	77.4	± 8.6	NS
BMI	(kg/m ²)	20.2	± 2.1	20.0	± 4.1	NS
COPD	人 (%)	4	(33.3 %)	3	(21.4 %)	NS
ILD	人 (%)	5	(41.7 %)	7	(50.0 %)	NS
NTM	人 (%)	3	(25.0 %)	4	(28.6 %)	NS
酸素療法使用者	人 (%)	5	(41.7 %)	7	(50.0 %)	NS
PSL 投与者	人 (%)	5	(41.7 %)	8	(57.1 %)	p < 0.05
PSL 投与量	mg/日	3.5	± 4.1	23.8	± 10.0	p < 0.05
心不全	人 (%)	2	(16.7 %)	5	(35.7 %)	NS
糖尿病	人 (%)	4	(33.3 %)	6	(42.9 %)	NS
骨粗鬆症	人 (%)	3	(25.0 %)	3	(21.4 %)	NS
QFMT	(mm)	21.4	± 3.9	11.0	± 4.8	p < 0.05
NRADL total	(点)	77.8	± 24.0	18.4	± 17.3	p < 0.05

ADL: 日常生活動作、BMI: Body Mass Index、COPD: 慢性閉塞性肺疾患、ILD: 間質性肺疾患、NTM: 非結核性抗酸菌症、PSL: プレドニゾロン、QFMT: 大腿四頭筋筋厚、NRADL: 長崎大学呼吸器日常生活活動評価表、平均値±標準偏差

2.2.2 研究デザイン

研究デザインは、一施設における横断研究とした。研究期間は2017年10月～2018年3月とし、入院10日以内にデータ収集を行った。なお、研究対象において同一対象者は含まれていない。

2.2.3 評価項目

患者特性として、年齢、Body mass index(以下、BMI)、酸素療法の有無、投薬状況、既往歴を聴取した。QFMTの測定部位は、先行研究に則り大腿直筋と中間広筋を合わせた筋厚とした。ADL評価は、NRADL(補足資料 A)を用いた。心機能評価として、心臓超音波機器(Aprio 400/東芝メディカルシステムズ)を用いて、左室駆出率(Left ventricular ejection fraction : 以下 EF)、左室急速流入血流速度/僧帽弁輪拡張早期運動速度(Early diastolic left ventricular filling velocity/mitral annular early velocity : 以下 E/e')、三尖弁逆流圧格差(Transtricuspid pressure gradient : 以下、TRPG)を測定した。肺機能評価として、%肺活量(% Vital capacity: 以下、%VC)、一秒率(Forced expiratory volume in one: 以下、FEV₁%)、%一酸化炭素肺拡散能(%Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide: 以下、%DLco)を測定した。また、生化学検査にて血清アルブミン(Albumin : 以下、ALB)、C反応性タンパク(C-reactive protein : 以下、CRP)、アスパラギン酸アミノ基転移酵素(Aspartate transaminase : 以下、AST)、ヘモグロビン(Hemoglobin: 以下、Hb)、推定糸球体濾過量(Estimated Glomerular filtration rate : 以下、eGFR)、N末端脳性ナトリウム利尿ペプチド(N-terminal pro-brain natriuretic peptide : 以

下、NT-proBNP)を測定した。血液ガス検査は、動脈血酸素分圧 (Partial pressure of arterial oxygen : 以下、PaO₂)、動脈血二酸化炭素分圧 (Partial pressure of arterial carbon dioxide : 以下、PaCO₂)、重炭酸イオン (Bicarbonate ion : 以下、HCO₃⁻) を測定した。

2.2.4 QFMT の評価

QFMT の測定部位は、先行研究に則り [54]、大腿直筋と中間広筋を合わせた筋厚とした。測定機器は、超音波画像診断装置 (Aprio 400/東芝メディカルシステムズ) を用い、Bモードで撮影した(図 1)。仰臥位にて股関節中間位・膝伸展位とし、膝蓋骨上と上前腸骨棘を結んだ直線の間接点に目印を付け、筋の走行に垂直となるようにプローブを接触させ画像を記録した。QFMT 評価の信頼性について、検者間の測定誤差を除外するため、本研究では 1 名の検者が QFMT 測定を行った。

なお、QFMT 測定における検者内信頼性を検証するため、級内相関係数 (intra-class correlation coefficients : 以下、ICC) を算出した。対象は 15 名、28 肢とし、13 年目の理学療法士 1 名が測定間隔を 1 時間空けて 2 回行った。その結果、検者内信頼性は ICC(1,1) で 0.90(95 %信頼区間 : 0.82 - 0.95) であり、高い信頼性が得られた。また、浮腫による測定誤差がないよう、右心不全症例を除外した。

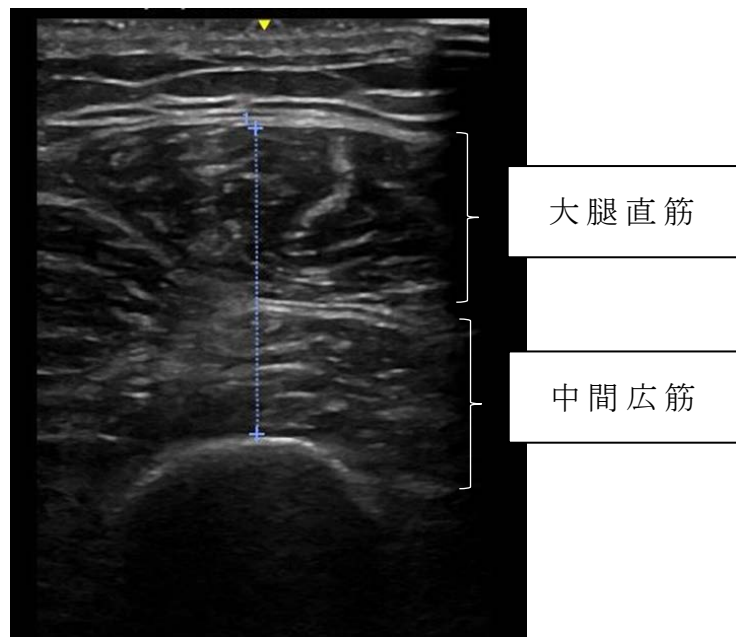


図 1. QFMT 測定の実際(上段)、QFMT の測定筋(下段)
QFMT 測定は、検者間誤差をなくすため、1名の検者にて実施した。

2.2.5 NRADL の有用性

ADL 評価は全疾患を対象とした包括的評価と、対象疾患を限定した特異的評価に分類される。呼吸器疾患患者においては、包括的評価として **Functional independence measure (FIM)** [16] や **Barthel Index (BI)** [55] が多く用いられる。しかし、これらの評価表では呼吸器疾患患者特有の症状である呼吸困難が加味されておらず、ADL 障害が表面化されない[53]。

本邦では特異的評価として、NRADL が多く用いられている。この NRADL については、信頼性[56]および反応性[57]が慢性呼吸不全患者において検証されている。

NRADL は、動作速度、息切れ、酸素流量の状態を、10 項目の動作ごとに聴取し各 30 点満点、連続歩行距離を 10 点満点の計 4 項目の合計 100 点満点で評価する(補足資料 A)。

2.2.6 解析方法

解析は、群間比較の際、正規性を確認の上で連続変数は対応のない t 検定を行い、カテゴリ変数には χ^2 二乗検定を行った。NRADL と各種パラメーターとの関連性を確認するため Spearman の相関係数を用いた。相関係数の高い QFMT と PSL 投与の有無に対して、単変量のロジスティック回帰分析を行った。更に、NRADL 低下の有無と関連する因子を抽出するため、多重ロジスティック回帰分析(強制投入法)を行った。従属変数は、NRADL > 56 点を ADL 低下(0)とし、NRADL ≤ 56 を ADL 維持(1)とした。投入する独立変数の数については、対象数が 26 例であることを考慮し、患者背景因子として年齢とし、またその他項

目として相関係数の高い QFMT と PSL 投与の有無(PSL 投与無し：0、PSL 投与有り：1)の 3 因子を採用した。

2.2.7 倫理的配慮

本研究は、国際医療福祉大学市川病院倫理審査委員会（承認番号：第 52 号）および埼玉県立大学倫理審査委員会（承認番号：30506）の承認を得て実施した。対象者または家族には文書および口頭による説明を行い、書面にて同意を得た。

2.3 結果

QFMT と ADL には中等度の相関を認めた ($r=0.43$ 、 $p<0.05$) (表 3)。また、ADL 低下群で、有意に QFMT の低下が認められた (ADL 維持群 21.4 ± 3.9 mm、ADL 低下群 11.0 ± 4.8 mm、 $p<0.05$) (表 1)。多重ロジスティック回帰分析によって、ADL と関連しているのは、QFMT (オッズ比 1.33、 $p<0.05$)、PSL 投与の有無 (オッズ比 0.08、 $p<0.05$) であった(表 4)

表 2. 予備研究の呼吸機能と血液データの群間比較

		ADL 維持群		ADL 低値群		p 値
		(n=12)		(n=14)		
%VC	(%)	69.0	± 24.5	58.4	± 7.5	NS
FEV ₁ %	(%)	69.1	± 7.0	59.2	± 7.0	NS
%DLco	(%)	54.1	± 48.7	47.2	± 4.2	NS
PaO ₂	(Torr)	101	± 20.9	91.6	± 12.9	NS
PaCO ₂	(Torr)	40.9	± 12.4	44.6	± 6.3	NS
HCO ₃ ⁻	(mEq/L)	26.4	± 5.9	25.6	± 2.0	NS
ALB	(g/dl)	3.6	± 0.4	2.4	± 0.4	p<0.05
CRP	(mg/dl)	2.1	± 1.5	1.9	± 2.3	NS
AST	(IU/L)	23.6	± 10.1	19.3	± 6.9	NS
Hb	(g/dl)	13.1	± 1.8	12.9	± 1.5	NS
eGFR	mL/min	83.9	± 40.0	79.2	± 19.3	NS
NT-proBNP	(pg/ml)	467.8	± 392.3	582.9	± 770.4	NS
EF	(%)	58.7	± 8.9	60.8	± 2.0	NS
E/e'		8.0	± 3.0	9.5	± 3.5	NS
TRPG	mmHg	32.5	± 17.6	49.8	± 25.9	NS

%VC:肺活量、%FEV₁:一秒率、%DLco:一酸化炭素肺拡散能、PaO₂:動脈血酸素分圧、PaCO₂:動脈血二酸化炭素分圧、HCO₃⁻:重炭酸イオン、ALB:血清アルブミン、CRP:C反応性タンパク、AST:アスパラギン酸アミノ基転移酵素、Hb:ヘモグロビン、eGFR:糸球体濾過量、NT-proBNP:N末端脳性ナトリウム利尿ペプチド、EF:左室駆出率、E/e':左室急速流入血流速度/僧帽弁輪拡張早期運動速度、TRPG:三尖弁逆流圧格差

表 3. 予備的研究の NRADL 合計と各評価項目との相関関係

n=26		
	相関係数	p 値
年齢	-0.12	NS
BMI	0.15	NS
PSL 投与の有無	-0.50	p < 0.01
QFMT	0.43	p < 0.01
%VC	0.40	NS
FEV ₁ %	0.41	NS
%DLco	0.38	NS
PaO ₂	-0.08	NS
PaCO ₂	0.30	NS
HCO ₃ ⁻	-0.01	NS
ALB	0.27	NS
CRP	-0.07	NS
AST	-0.23	NS
Hb	0.40	NS
eGFR	0.04	NS
NT-proBNP	-0.27	NS
EF	0.01	NS
E/e'	-0.06	NS
TRPG	-0.39	NS

NRADL : 長崎大学呼吸器日常生活活動評価表、 BMI : Body Mass Index、 PSL:プレドニゾロン、 QFMT : 大腿四頭筋筋厚、 %VC : %肺活量、 FEV₁% : 一秒率、 %DLco : %一酸化炭素肺拡散能、 PaO₂ : 動脈血酸素分圧、 PaCO₂ : 動脈血二酸化炭素分圧、 HCO₃⁻:重炭酸イオン、 ALB : 血清アルブミン、 CRP : C 反応性タンパク、 AST:アスパラギン酸アミノ基転移酵素、 Hb : ヘモグロビン、 eGFR:糸球体濾過量、 NT-proBNP : N 末端脳性ナトリウム利尿ペプチド、 EF:左室駆出率、 E/e' : 左室急速流入血流速度/僧帽弁輪拡張早期運動速度、 TRPG : 三尖弁逆流圧格差
NS : not significant

表 4. NRADL 低下に影響を与える因子

	No adjustment model			Adjustment model		
	(単変量解析)			(多変量解析)		
	オッズ比	95% 信頼区間	p 値	オッズ比	95% 信頼区間	p 値
QFMT(mm)	1.30	1.11-1.53	<0.05	1.33	1.04-1.71	<0.05
PSL 投与の有無	0.20	0.07-0.62	<0.05	0.08	0.07-0.86	<0.05

従属変数は NRADL (0: ADL 低下、 1: ADL 維持)とし、独立変数は年齢、QFMT、PSL 投与の有無(PSL 投与無し: 0、PSL 投与有り: 1)とし、多重ロジスティック回帰分析を行った。

NRADL: 長崎大学呼吸器日常生活活動評価表、PSL: プレドニゾロン、QFMT: 大腿四頭筋筋厚

2.4 考察

2.4.1 NRADL と QFMT の関連

下肢筋力と ADL に関する先行研究としては、高齢者に関する報告が多くある。Kozicka らは、ケアホーム在住の高齢者において、QF と ADL に中等度の相関($r=0.51$)を認めたと報告している[58]。本邦においては、山崎らが QF と院内独歩、椅子からの立ち上がり、階段昇降との関連性が示された[59]。また、QFMT と QF の関連性についても報告されており、中等度の相関($r=0.58$)が認められた[60]。

本研究においても同様の結果であり、QFMT と NRADL と関連性が示された。更に、多重ロジスティック回帰分析により NRADL に影響する因子を確認したところ、QFMT が関連しており、PSL 投与の有無も影響がある事が示された。

2.4.2 PSL による NRADL や QF への影響

先行研究の ILD 患者においては、QF と PSL 投与量が中等度の負の相関($r=-0.4$)があると報告されている[61]。特に PSL 投与量が多い程、投与期間が長い程、筋萎縮や筋力低下を招くと報告されている[62]。本研究では、PSL 投与量が ADL 低値群 23.8 ± 10.0 mg/日、ADL 維持群 3.5 ± 4.1 mg/日と有意差が認められた。予備研究の対象者は慢性呼吸不全患者を対象としているため、長期 PSL 使用者が存在し、ステロイド性ミオパチーを罹患している患者が多く含まれていたと考えられた。

2.5 小括

QFMT は ADL 動作と関連しており、PSL 投与の有無も ADL との関連性が示された。また、PSL 投与の患者では、筋萎縮は著

明であり、ADL 低値を示した。このことから、PSL 投与者は筋萎縮や ADL 低下を伴う傾向にある事が明らかとなった。

3 章 慢性呼吸不全患者における QFMT と ADL の関連性

3.1 目的

慢性呼吸不全患者は全身状態の悪化により、患者は安静臥床が強えられる場合が多くなる。安静臥床による弊害は、呼吸器合併症や循環動態障害だけでなく、骨格筋萎縮による運動機能障害を引き起こす[63]。特に、大腿四頭筋に関する報告が多く、ILD 患者は健常高齢者に比して大腿直筋の萎縮と QF の低下が起こる[30]。安静臥床による影響については、20 日間の臥床により QF は 20%低下すると報告されている[64]。COPD 患者においては、低酸素曝露に Type I から Type II 線維への移行が見られ[65, 66]、かつ Type II 線維が萎縮を受けやすいと報告されている[67]。

大腿四頭筋の評価としては QF が一般的であるが、QF が患者努力を要し測定困難な事がある。大腿四頭筋の別の評価としては、超音波診断装置による QFMT が用いられている。この評価は簡便かつ正確で、Magnetic resonance imaging(MRI)や Dual energy X-ray absorptiometry(DEXA)と比して、運動療法の効果判定を鋭敏に行えると報告されている[68]。更に、QFMT 測定は安静臥位で測定可能な事から、意識障害やせん妄の合併者や、酸素療法や点滴治療による活動制限がある患者にも実施でき、急性期医療の分野で近年用いられている[69]。そこで、本研究は、QFMT と ADL の関連性について、各動作項目まで詳細に検討した。

3.2 方法

3.2.1 対象

2017年10月～2019年9月で、当院に入院した慢性呼吸不全患者95名のうち、除外基準を除いた39名（年齢74.4±5.2歳）を対象とした。疾患内訳はCOPD患者12名、ILD患者27名であった。入院の経緯について、鑑別診断のための精査目的のための入院が9名(23.1%)であり、在宅酸素療法導入や服薬管理目的による教育入院が22名(56.4%)であり、軽度の肺炎や膠原病の再燃による急性増悪患者は8名(20.5%)であった。除外基準は、①膝関節に屈曲拘縮がある患者、②大腿周囲の皮膚損傷によりQFMTが測定困難な者、③病前より歩行困難な者、④歩行に影響を与える中枢神経障害を有する者、⑤人工呼吸器管理の患者、⑥肺高血圧症または右心不全合併患者、⑦本研究に同意が得られない患者とした。また、酸素療法使用者は30名おり、安静時と運動時共に鼻腔カヌラにて酸素投与量1.0～5.0 L/minを使用していた。服薬においては、PSL使用者が16名であった。なお、患者特性を表5に示した。

表 5. QFMT と ADL の関連性の研究における患者特性

		全体 n=39	COPD n=12	ILD n=27	p 値	
年齢	(歳)	74.4±5.2	76.3±4.5	73.6±5.3	NS	
性別	(人:%)	男性(28人:71.8%)	男性(11人:91.6%)	男性(17人:62.9%)	NS	
		女性(11人:28.2%)	女性(1人:8.3%)	女性(10人:37.0%)		
BMI	(kg/m ²)	20.2±2.1	20.7±3.0	21.1±1.7	NS	
COPD 分類	人(%)	12 (30.7%)	12 (100.0%)	0 (0.0%)		
		I (0人:0.0%)	I (0人:0.0%)			
		II (4人:33.3%)	II (4人:33.3%)	(0人:0.0%)		
		III (6人:50.0%)	III (6人:50.0%)			
GOLD 分類	人(%)	IV (2人:16.7%)	IV (2人:16.7%)			
		I (0人:0.0%)				
		II (12人:44.4%)	(0人:0.0%)	II (12人:44.4%)		
		III (10人:37.0%)		III (10人:37.0%)		
重症度分類	人(%)	IV (5人:18.5%)		IV (5人:18.5%)		
		IPF	14 (35.9%)	0 (0.0%)		14 (51.9%)
		non-IPF	13 (33.3%)	0 (0.0%)		13 (48.1%)
		I (0人:0.0%)		I (0人:0.0%)		
JRS 分類	人(%)	II (12人:44.4%)		II (12人:44.4%)		
		III (10人:37.0%)		III (10人:37.0%)		
		IV (5人:18.5%)		IV (5人:18.5%)		
酸素投与者	人(%)	30 (76.9%)	10 (83.3%)	20 (74.1%)	NS	
酸素投与量	(L/min)	2 (0-3)	2 (1-2)	2 (0-3)	NS	
PSL 使用者	人(%)	16 (41.0%)	3 (25.0%)	13 (48.1%)	NS	
FIM 合計	(点)	111.1 ±16.5	111.8 ±15.8	109.7 ±18.7		
BI 合計	(点)	90 ±8.5	91 ±7.3	87.1 ±10.3		

平均値±標準偏差または中央値(第1四分位数-第3四分位数)

COPD: 慢性閉塞性肺疾患、ILD: 間質性肺疾患、BMI: Body Mass Index、IPF: 特発性肺線維症、non-IPF: 特発性肺線維症以外の間質性肺疾患、GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease、JRS: 日本呼吸器学会、PSL: プレドニゾロン、FIM: Functional independence measure、BI: Barthel index

3.2.2 研究デザイン

研究デザインは、一施設における横断研究とした。研究期間は2017年10月～2019年9月とし、入院10日以内にデータ収集を行った。なお、研究対象において同一対象者は含まれていない。

3.2.3 評価項目

ADL評価には、NRADLを用いた。また、心エコー検査によって、EF、E/e'、TRPGを測定した。生化学検査において、ALB、CRP、Hb、AST、アラニンアミノ基転移酵素(Alanine aminotransferase 以下、ALT)、eGFR、NT-proBNPを測定した。血液ガス検査において、PaO₂、PaCO₂、HCO₃⁻を測定した。呼吸機能検査において、FEV₁%、対標準一秒量(%predicted forced expiratory volume in one second: 以下、%FEV₁)、%VC、%DLcoを測定した。

3.2.4 解析方法

解析においては、COPDとILDでの疾患的特徴を確認するため群間比較を行った。また、PSLはQFMTに大きく影響を与えるため、ステロイド性ミオパチーの起こり得る投与とされる40mg/日以上または未満での群間比較を行った[70]。群間比較の際、正規性分布の連続変数是对应のないt検定を行い、非正規分布の連続変数にはMann-WhitneyのU検定を行い、カテゴリー変数には χ^2 二乗検定を行った。また、各種パラメーターの正規性を確認するためShapiro-Wilk検定を行い、NRADL(動作速度、息切れ、酸素流量)、FEV₁%、%FEV₁、CRP、Hbに非正規分布が認め

られた。そのため、ADLとQFMTを含めた各種パラメーターとの関連性の検討に Spearman の相関係数を用いた。同様に、QFMTとADLの具体的動作との関連性を確認するため、QFMTとNRADL下位項目についても Spearman の相関係数を用いた。更に、ADLと関連する因子を抽出するため、従属変数をNRADL合計とし、独立変数は相関を示したBMI、QFMT、%DLco、ALBに、ADLやQFMTに影響を与える可能性がある年齢を加え、ステップワイズ法(変数増減法)による重回帰分析を行った。なお、多重共線性除外するため、 $r=0.7$ 以上は除外して重回帰分析を行った。解析はSPSS ver25.0を用いて、有意水準は5%とした。

3.2.5 倫理的配慮

本研究は、国際医療福祉大学市川病院倫理審査委員会（承認番号：第52号）および埼玉県立大学倫理審査委員会（承認番号：30506）の承認を得て実施した。対象者には文書および口頭による説明を行い、書面にて同意を得た。

3.3 結果

対象者は、COPDにおいてGOLDの分類でⅡ(4人：33.3%)、Ⅲ(6人：50.0%)、Ⅳ(2人：16.7%)であり、ILDにおいて日本呼吸器学会の分類でⅡ(12人：44.4%)、Ⅲ(10人：37.0%)、Ⅳ(5人：18.5%)ということから、COPDとILDともに中等度~重症患者が多く含まれていた(表5)。評価結果より、NRADL合計 55.1 ± 23.6 点、%DLco $58.0 \pm 13.4\%$ であった。NRADLにおいて、先行研究より[53]ADL低下を示すカットオフ値であるNRADL合計56.6点を下回る症例は24例(61.5%)であり、低下傾向であった。%DLcoにおいても、基準値80%を下回る症例は38名(97.4%)であり、同様に低下傾向であった。また、AST 31.3 ± 12.5 IU/L、ALT 35.9 ± 13.6 IU/L、eGFR $72.6 \pm 9.5\%$ 、EF $58.7 \pm 5.8\%$ 、E/e' 7.6 ± 1.7 であった。正常値AST7-38 IU/L、ALT4-44 IU/L、eGFR60-89 ml/min/1.73 m²、EF $\geq 55\%$ 、E/e' <10 であることから、肝機能と腎機能、心機能は維持されていた。COPDとILDの群間比較において、FEV₁%と%FEV₁、%VC、%DLcoに有意差が認められたが、その他の項目では有意差は認められなかった(表6)。PSL投与量による群間比較では、ステロイド投与量・QFMT・NRADL合計やNRADL(動作速度・息切れ・酸素流量)で有意差が認められた(表7)。

また、NRADL合計との関連性について、BMI($r=0.46$ 、 $p<0.01$)と酸素投与量($r = -0.81$ 、 $p<0.01$)、QFMT($r=0.62$ 、 $p<0.01$)、%DLco($r=0.64$ 、 $p<0.01$)、ALB($r=0.34$ 、 $p<0.05$)に有意な相関が認められた。病態別に分けると、COPD群ではBMIと酸素投与量、QFMT、FEV₁%、%FEV₁、%DLcoと有意な相関が

認められ、ILD 群では BMI と酸素投与量、QFMT、%VC、%DLco に有意な相関が認められた(表 8)。NRADL の動作速度・息切れ・酸素流量に分けて関連性を検討したところ、動作速度・息切れにおいては BMI と酸素投与量、QFMT、%DLco、ALB、E/e' と有意な相関が認められ、酸素流量においては BMI と酸素投与量、QFMT、%VC、%DLco、PaO₂ と有意な相関が認められた(表 9)。QFMT と NRADL 下位項目との関連性については、動作速度と息切れにおいて入浴と病棟内移動、院内移動、階段、外出・買物、連続歩行距離に有意な相関が認められ、酸素流量とは階段のみ有意な相関が認められた(表 10)。%DLco と NRADL 下位項目との関連性については、動作速度と息切れ、酸素流量において、病棟内移動、院内移動、階段、連続歩行距離で関連性が認められた(表 11)。更に、重回帰分析によって、NRADL 合計と関連しているのは、QFMT と %DLco が抽出された($R^2 = 0.48$ 、 $p < 0.01$)(表 12)。

表 6. 疾患別の患者背景各種パラメーターの比較

		全体	n=39	COPD	n=12	ILD	n=27	p 値
QFMT	(mm)	21.7	± 3.0	20.9	± 3.0	22.1	± 2.9	NS
NRADL	(点)	55.1	± 23.6	53.3	± 23.2	55.9	± 24.2	NS
合計								
NRADL	(点)	20	(17-25)	21	(18-22)	19	(17-24)	NS
(動作速度)								
NRADL	(点)	21	(17-25)	21	(18-25)	20	(17-24)	NS
(息切れ)								
NRADL	(点)	10	(17-25)	10	(0-20)	10	(0-30)	NS
(酸素流量)								
%VC	(%)	68.4	± 14.1	82.2	± 10.4	62.3	± 10.8	p < 0.05
FEV ₁ %	(%)	76.9	(58.8-85.5)	49.8	(45.8-58.4)	83.7	(76.3-86.7)	p < 0.05
%FEV ₁	(%)	77.6	(60.3-86.7)	47.3	(41.4-57.2)	83.2	(77.6-88.2)	p < 0.05
%DLco	(%)	58.0	± 13.4	65.0	± 14.8	54.9	± 11.7	p < 0.05
PaO ₂	(Torr)	73.1	± 5.7	72.3	± 7.3	73.4	± 5.0	NS
PaCO ₂	(Torr)	41.5	± 3.1	42.9	± 3.2	40.4	± 2.9	NS
HCO ₃ ⁻	(mEq/L)	24.5	± 1.1	24.9	± 1.2	24.2	± 1.0	NS
ALB	(g/dl)	3.6	± 0.3	3.5	± 0.5	3.6	± 0.3	NS
CRP	(mg/dl)	0.89	(2.2-4.6)	3.25	(2.0-4.3)	1.60	(0.8-4.3)	NS
AST	(IU/L)	31.3	± 12.5	34.1	± 13.4	30.0	± 12.1	NS
ALT	(IU/L)	35.9	± 13.6	39.1	± 14.2	34.5	± 13.4	NS
Hb	(g/dl)	13.8	(13.1-14.8)	13.9	(13.7-15.1)	13.8	(13.1-14.7)	NS
eGFR	ml/min	72.6	± 9.5	75.8	± 6.6	71.1	± 10.3	NS
NT-proBNP	(pg/ml)	65.4	± 42.4	79.9	± 34.0	92.4	± 45.7	NS
EF	(%)	58.7	± 5.8	64.9	± 7.1	65.6	± 5.3	NS
E/e'		7.6	± 1.7	7.6	± 1.5	7.5	± 1.7	NS
TRPG	mmHg	32.1	± 5.7	31.9	± 5	32.1	± 6.1	NS

平均値±標準偏差または中央値(第1四分位数-第3四分位数)、QFMT: 大腿四頭筋筋厚、%VC: %肺活量、FEV₁%: 一秒率、%FEV₁: 対標準一秒量、%DLco: %一酸化炭素肺格差能、PaO₂: 動脈血酸素分圧、PaCO₂: 動脈血二酸化炭素分圧、HCO₃⁻: 重炭酸イオン、NRADL: 長崎大学呼吸器日常生活活動評価表、ALB: 血清アルブミン、CRP: C反応性タンパク、AST: アスパラギン酸アミノ基転移酵素、ALT: アラニンアミノ基転移酵素、Hb: ヘモグロビン、eGFR: 推定糸球体濾過量、NT-proBNP: N末端脳性ナトリウム利尿ペプチド、E/e': 左室急速流入血流速度/僧帽弁輪拡張早期運動速度、TRPG: 三尖弁逆流圧較差

表 7. PSL 使用の有無による各パラメーターの比較

		PSL40mg/日未満		n=30	PSL40mg/日以上		n=9	p 値
年齢	(歳)	74.1	±	5.1	75.6	±	5.0	NS
BMI	(kg/m ²)	20.9	±	1.7	21.2	±	1.6	NS
GOLD の分類	(人 : %)	I (0 人 : 0.0 %)、II (3 人 : 10.0 %)、 III (6 人 : 20.0 %)、IV (1 人 : 3.3 %)			I (0 人 : 0.0 %)、II (1 人 : 11.1 %)、 III (0 人 : 0.0 %)、IV (1 人 : 11.1 %)			NS
JRS の分類	(人 : %)	I (0 人 : 0.0 %)、II (11 人 : 36.7 %)、 III (6 人 : 20.0 %)、IV (3 人 : 10.0 %)			I (0 人 : 0.0 %)、II (1 人 : 11.1 %)、 III (4 人 : 44.4 %)、IV (2 人 : 22.2 %)			NS
酸素投与量	(L/min)	2	(1-2)		2	(2-3)		NS
PSL 投与量	(mg/日)	0	(0-18.8)		40	(40-50)		p < 0.01
QFMT	(mm)	22.9	±	3.0	20.0	±	2.9	p < 0.05
NRADL 合計	(点)	60.2	±	21.6	38.1	±	23.2	p < 0.05
NRADL(動作速度)	(点)	22	(18-25)		17	(6-19)		p < 0.05
NRADL(息切れ)	(点)	20	(18-25)		16	(6-20)		p < 0.05
NRADL(酸素流量)	(点)	10	(0.8-27.5)		5	(0-10)		NS
%VC	(%)	68.2	±	13.2	69.1	±	17.5	NS
FEV ₁ %	(%)	76.6	(58.4-85.7)		76.9	(68.2-78.1)		NS
%FEV ₁	(%)	78.2	(57.2-87.4)		77.5	(65.2-80.2)		NS
%DLco	(%)	58.0	±	13.5	57.9	±	13.7	NS
PaO ₂	(Torr)	72.9	±	5.3	73.7	±	7.2	NS
PaCO ₂	(Torr)	41.8	±	3.1	40.8	±	3.2	NS
HCO ₃ ⁻	(mEq/L)	24.4	±	1.1	24.6	±	0.9	NS
ALB	(g/dl)	3.6	±	0.4	3.4	±	0.3	NS
CRP	(mg/dl)	2	(0.76-3.5)		4.8	(1.6-6.3)		p < 0.05
AST	(IU/L)	31.3	±	11.2	31.2	±	16.9	NS
ALT	(IU/L)	35.9	±	12.9	35.8	±	16.6	NS
Hb	(g/dl)	13.9	(13.2-15.0)		13.5	(13.2-14.0)		NS
eGFR	ml/min/1.73m ²	72.4	±	9.9	73.1	±	8.8	NS
NT-proBNP	(pg/ml)	83.9	±	37.7	104.0	±	55.1	NS
EF	(%)	64.4	±	6.0	68.7	±	3.6	NS
E/e'		7.4	±	1.5	8.0	±	2.1	NS
TRPG	mmHg	31.3	±	5.4	34.6	±	6.2	NS

平均値±標準偏差または中央値(第1-第3四分位数)、COPD:慢性閉塞性肺疾患、ILD:間質性肺疾患、QFMT:大腿四頭筋筋厚、BMI:Body Mass Index、GOLD:Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease、JRS:日本呼吸器学会、PSL:ブレドニゾン、%VC:%肺活量、FEV₁%:一秒率、%FEV₁:対標準一秒量、%DLco:%一酸化炭素肺格差能、PaO₂:動脈血酸素分圧、PaCO₂:動脈血二酸化炭素分圧、HCO₃⁻:重炭酸イオン、NRADL:長崎大学呼吸器日常生活活動評価表、ALB:血清アルブミン、CRP:C反応性タンパク、AST:アスパラギン酸アミノ基転移酵素、ALT:アラニンアミノ基転移酵素、Hb:ヘモグロビン、eGFR:推定糸球体濾過量、NT-proBNP:N末端脳性ナトリウム利尿ペプチド、E/e':左室急速流入血流速度/僧帽弁輪拡張早期運動速度、TRPG:三尖弁逆流圧較差

表 8. NRADL 合計と各評価項目との相関関係

	全体 n=39		COPD n=12		ILD n=27	
	相関係数	p 値	相関係数	p 値	相関係数	p 値
年齢	-0.28	NS	-0.40	NS	-0.24	NS
BMI	0.46	p<0.01	0.66	p<0.05	0.57	p<0.05
酸素投与量	-0.81	p<0.01	-0.82	p<0.01	-0.82	p<0.01
PSL 投与量	-0.26	NS	-0.53	NS	-0.22	NS
QFMT	0.62	p<0.01	0.65	p<0.01	0.64	p<0.01
%VC	0.27	NS	0.14	NS	0.50	p<0.05
FEV ₁ %	0.25	NS	0.72	p<0.05	0.32	NS
%FEV ₁	0.24	NS	0.73	p<0.05	0.31	NS
%DLco	0.64	p<0.01	0.50	p<0.05	0.72	p<0.01
PaO ₂	0.26	NS	0.14	NS	0.23	NS
PaCO ₂	-0.19	NS	-0.29	NS	-0.22	NS
HCO ₃ ⁻	-0.25	NS	0.17	NS	-0.35	NS
ALB	0.34	p<0.05	0.45	NS	0.35	NS
CRP	-0.17	NS	-0.42	NS	-0.11	NS
AST	-0.27	NS	0.04	NS	-0.38	NS
ALT	-0.25	NS	0.01	NS	-0.35	NS
Hb	0.10	NS	0.08	NS	0.06	NS
eGFR	0.08	NS	0.48	NS	0.01	NS
NT-proBNP	-0.23	NS	0.05	NS	-0.26	NS
EF	0.13	NS	0.31	NS	0.1	NS
E/e'	-0.29	NS	-0.10	NS	-0.37	NS
TRPG	-0.21	NS	-0.39	NS	-0.2	NS

NRADL: 長崎大学呼吸器日常生活活動評価表、BMI: Body Mass Index、PSL: プレドニゾロン、QFMT: 大腿四頭筋筋厚、%VC: %肺活量、FEV₁%: 一秒率、%FEV₁: 対標準一秒量、%DLco: %一酸化炭素肺拡散能、PaO₂: 動脈血酸素分圧、PaCO₂: 動脈血二酸化炭素分圧、HCO₃⁻: 重炭酸イオン、ALB: 血清アルブミン、CRP: C反応性タンパク、AST: アスパラギン酸アミノ基転移酵素、ALT: アラニンアミノ基転移酵素、Hb: ヘモグロビン、eGFR: 糸球体濾過量、NT-proBNP: N末端脳性ナトリウム利尿ペプチド、EF: 左室駆出率、E/e': 左室急速流入血流速度/僧帽弁輪拡張早期運動速度、TRPG: 三尖弁逆流圧格差
NS: not significant

表 9. 動作速度・息切れ・酸素流量と各評価項目との相関関係

n=39	動作速度		息切れ		酸素流量	
	相関係数	p 値	相関係数	p 値	相関係数	p 値
年齢	-0.30	NS	-0.29	NS	-0.18	NS
BMI	0.51	p < 0.01	0.46	p < 0.01	0.37	p < 0.05
酸素投与量	-0.53	p < 0.01	-0.62	p < 0.01	-0.86	p < 0.01
PSL 投与量	-0.27	NS	-0.31	NS	-0.11	NS
QFMT	0.70	p < 0.01	0.72	p < 0.01	0.42	p < 0.01
%VC	0.20	NS	0.31	NS	0.32	p < 0.05
FEV ₁ %	0.27	NS	0.19	NS	0.16	NS
%FEV ₁	0.25	NS	0.18	NS	0.14	NS
%DLco	0.57	p < 0.01	0.65	p < 0.01	0.63	p < 0.01
PaO ₂	0.06	NS	0.15	NS	0.40	p < 0.05
PaCO ₂	-0.09	NS	-0.17	NS	-0.23	NS
HCO ₃ ⁻	-0.15	NS	0.17	NS	-0.35	NS
ALB	0.39	p < 0.05	0.35	p < 0.05	0.23	NS
CRP	-0.20	NS	-0.42	NS	-0.04	NS
AST	-0.25	NS	0.26	NS	-0.23	NS
ALT	-0.16	NS	0.16	NS	-0.13	NS
Hb	0.21	NS	0.23	NS	0.14	NS
eGFR	0.16	NS	0.26	NS	0.03	NS
NT-proBNP	-0.09	NS	0.17	NS	-0.30	NS
EF	0.01	NS	0.08	NS	0.20	NS
E/e'	-0.33	p < 0.05	-0.35	p < 0.05	-0.25	NS
TRPG	-0.06	NS	-0.16	NS	-0.25	NS

NRADL : 長崎大学呼吸器日常生活活動評価表、 BMI : Body Mass Index、 PSL:プレドニゾン、
 QFMT : 大腿四頭筋筋厚、 %VC : %肺活量、 FEV₁% : 一秒率、 %FEV₁ : 対標準一秒量、 %DLco : %一酸化炭素肺拡散能、 PaO₂ : 動脈血酸素分圧、 PaCO₂ : 動脈血二酸化炭素分圧、 HCO₃⁻ : 重炭酸イオン、 ALB : 血清アルブミン、 CRP : C 反応性タンパク、 AST:アスパラギン酸アミノ基転移酵素、 ALT:アラニンアミノ基転移酵素、 Hb : ヘモグロビン、 eGFR : 糸球体濾過量、 NT-proBNP : N 末端脳性ナトリウム利尿ペプチド、 EF:左室駆出率、 E/e' : 左室急速流入血流速度/僧帽弁輪拡張早期運動速度、 TRPG : 三尖弁逆流圧格差
 NS : not significant

表 10. QFMT と NRADL 下位項目の相関関係

n=39	動作速度		息切れ		酸素流量	
	相関係数	p 値	相関係数	p 値	相関係数	p 値
食事	0.18	NS	0.18	NS	0.19	NS
排泄	0.30	NS	0.31	NS	0.20	NS
整容	0.22	NS	0.24	NS	0.16	NS
入浴	0.58	p < 0.01	0.61	p < 0.01	0.41	NS
更衣	0.28	NS	0.29	NS	0.22	NS
病室内移動	0.32	NS	0.31	NS	0.29	NS
病棟内移動	0.54	p < 0.01	0.62	p < 0.01	0.41	NS
院内移動	0.58	p < 0.01	0.66	p < 0.01	0.41	NS
階段	0.59	p < 0.01	0.66	p < 0.01	0.43	p < 0.05
外出・買物	0.65	p < 0.01	0.67	p < 0.01	0.41	NS
連続歩行距離	0.66				p < 0.01	

NRADL : 長崎大学呼吸器日常生活活動評価表、 QFMT : 大腿四頭筋筋厚

NS : not significant

表 11. %DLco と NRADL 下位項目の相関関係

n=39	動作速度		息切れ		酸素流量	
	相関係数	p 値	相関係数	p 値	相関係数	p 値
食事	0.26	NS	0.30	NS	0.26	NS
排泄	0.20	NS	0.29	NS	0.30	NS
整容	0.25	NS	0.27	NS	0.30	NS
入浴	0.33	NS	0.35	NS	0.38	NS
更衣	0.29	NS	0.30	NS	0.30	NS
病室内移動	0.39	NS	0.39	NS	0.41	NS
病棟内移動	0.49	p < 0.05	0.70	p < 0.01	0.65	p < 0.01
院内移動	0.49	p < 0.05	0.60	p < 0.01	0.63	p < 0.01
階段	0.51	p < 0.01	0.55	p < 0.01	0.61	p < 0.01
外出・買物	0.37	NS	0.41	NS	0.41	NS
連続歩行距離		0.59			p < 0.01	

NRADL : 長崎大学呼吸器日常生活活動評価表、%DLco : %一酸化炭素肺拡散能

NS : not significant

表 12. NRADL の関連因子

	偏回帰係数	標準偏回帰係数	95% 信頼区間		有意確率
			下限	上限	p 値
定数	-64.9		-131.43	-65.28	p < 0.01
QFMT	4.67	0.59	3.23	6.11	p < 0.01
%DLco	0.90	0.51	0.58	1.21	p < 0.01

$R^2 = 0.48$

NRADL : 長崎大学呼吸器日常生活活動評価表

QFMT : 大腿四頭筋筋厚、%DLco : %一酸化炭素肺拡散能

3.4 考察

3.4.1 疾患別の特性

今回、研究対象は、臨床でも遭遇する事が多く呼吸リハの効果
がより示されている[71, 72]、中等度～重症の COPD と ILD と
した。COPD 患者と ILD 患者は、閉塞性肺障害と拘束性肺障害
といった特異的な呼吸機能障害を呈する。本研究対象は、ILD 患
者が多く含まれている事から、%VC 68.4 %と低値であった。拡
散障害は COPD 患者と ILD 患者に共通して起こる呼吸機能障害
であることから[73]、%DLco はどちらの疾患でも低下していた。
ILD については、特発性肺線維症 (Idiopathic Pulmonary
Fibrosis: 以下、IPF) 52 %、IPF 以外の間質性肺疾患(以下、non-
IPF) 48 %であり、およそ同数となっていた。IPF と non-IPF で
症状や治療方針が異なるが、歩行不能例、人工呼吸器管理下や肺
高血圧・右心不全を呈した患者を除外している事から中等度～重
症患者が対象となり、比較的病態の類似した症例が多く含まれて
いたと考えられた。

3.4.2 NRADL と QFMT の関連性

今回、NRADL 合計と QFMT の関連性については中等度の関
連性が認められ、NRADL 下位項目においては入浴と病棟内移動、
院内移動、階段、外出や買い物と QFMT の関連性が認められた。
下肢筋力の影響を受ける日常生活動作としては、歩行と階段や入
浴動作がある事は先行研究で述べられている[34, 74]。更に、大
腿四頭筋と呼吸困難とも関連があると報告されている[75]。これ
より、NRADL の下位項目においては、運動量の大きい歩行に関

連する項目や階段、入浴と QFMT の関連性が高いと考えられた。

3.4.3 NRADL と呼吸機能や QFMT 以外との関連性

ADL と各種パラメーターについては、呼吸機能は持久力と呼吸困難、重症度との関連性があり [47, 48]、循環機能においても持久力と呼吸困難と関連があると報告されている [49, 50]。栄養状態については持久力と呼吸困難、QOL、死亡率とも関連しており [51, 52]、骨格筋とも密接に関係している。これらより、呼吸循環機能や栄養状態は、ADL に影響を及ぼす可能性が考えられた。そのため、ADL に関連する因子として呼吸循環機能と栄養状態も加味して多変量解析を行い、ADL の QFMT の影響を確認した。本研究結果より、%DLco、BMI、ALB に関連性が認められた。%DLco は、先行研究より重症度を反映しており死亡率と強く関連している [76]。ILD や COPD 患者においては、%DLco < 46 %では安静時に肺高血圧がなくとも運動時肺高血圧を伴うとされる(感度 100 %、特異度 73 %)[73]。重症度や肺高血圧は呼吸困難とも関連があると報告されているため、本研究においても NRADL と中等度の相関を示したと考えられる。更に、%DLco は活動量や持久力との関連性が示されており [77]、本研究でも NRADL 息切れの下位項目である病棟内移動 $r=0.70$ 、院内移動 $r=0.60$ 、階段 $r=0.55$ 、NRADL 動作速度の下位項目である病棟内移動 $r=0.49$ 、院内移動 $r=0.49$ 、階段 $r=0.51$ 、連続歩行距離 $r=0.59$ と有意な相関が認められた。COPD とILD で分けた NRADL 合計と呼吸機能の関連性について、COPD では $FEV_1\%$ と $\%FEV_1$ と関連しており、ILD では%肺活量と関連していた。これより、疾

患特有の呼吸機能は、NRADL合計と関連性がある事が示された。一方、%DLcoにおいて、COPDとILDはどちらも拡散障害を呈する事から、NRADL合計との関連性が認められた。更にNRADL動作速度と息切れ、酸素流量で分けて呼吸機能との関連性を見ると、%DLcoと動作速度、息切れ、酸素流量との関連が認められた。特に息切れとの関連性が強く、%DLco低下により労作時低酸素血症を呈するため、ADL動作時の息切れと関連したと考えられた。

また、BMIとALBは、COPDのサルコペニアとも関連する因子である[78, 79]。栄養状態は呼吸困難に対する重要な決定因子とされており、体重は予後予測因子としてエビデンスレベルAに位置づけられている。COPDにおいてサルコペニアの有病率は30%とされ、大腿四頭筋などの下肢筋量低下や筋力低下がみられ、筋持久力の低下、易疲労性、MRCと関連している[78]。以上より、BMIやALBはQFMTや呼吸困難とも関連があるため、NRADLとも中等度の相関を示した。なお、酸素投与量との関連性について、NRADLは酸素流量の項目が設けられているため、強い関連性を示した($r=0.81$ 、 $p<0.01$)。

更に、重回帰分析によりNRADLに影響する因子を確認したところ、%DLcoとQFMTが強く関連していた。本研究の対象者はILD患者が多い事から、%DLcoが病態を反映しており、低酸素血症とも強く関連するため、ADLに影響を及ぼしたと考えられた。

3.4.4 PSL の影響

QFMT 値について、COPD・ILD による QFMT の差は COPD 20.9 ± 3.0 mm、ILD 22.1 ± 2.9 mm であり、平均 1.2 mm の差であった。一方、PSL 40 mg /日以上、PSL 40 mg /日未満による QFMT の差は、PSL 40 mg /日以上 20.0 ± 2.9 mm、PSL 40 mg /日未満 22.9 ± 3.0 mm であり、平均 2.9 mm の差であった。日本人健常高齢者の QFMT の基準値は報告されていないため、先行研究を参考にすると[80]、70-74 歳の男性 42.1 mm、70-74 歳の女性 39.0 mm とされており、本研究の対象者は QFMT が低下していると考えられた。また、QFMT の最小可検変化量（Minimal Detectable Change；以下 MDC）の 95 %信頼区間である MDC 95 は 2.8 mm とされており[81]、測定誤差を加味しても本症例対象は QFMT 低下傾向にあり、PSL 40 mg /日以上の投与者ではより低下していたことが考えられた。

また、PSL 投与量は 40 mg /日以上の投与では約 50 %にステロイド性ミオパチーを呈すると報告されている[70]。本研究も 40 mg /日以上の群では、有意に QFMT 低下が認められ、NRADL も同様に低下していた。更に、日本人サルコペニア患者の QFMT の平均値 22 mm と報告され[82]、本研究の PSL 40 mg /日投与者のうち 6 名(66.6 %)は QFMT 値が 22 mm 以下であったことから、ステロイド性ミオパチーの影響が推察された。本研究も慢性呼吸不全患者を対象としているため、長期ステロイド使用者がいることから、ステロイド性ミオパチーを罹患している患者が多く含まれていると考えられた。

3.5 小括

QFMT は NRADL と関連しており、特に歩行に関連する項目や階段・外出や買物と関連していた。また、PSL 40 mg /日では QFMT 低下と NRADL 低下が著明であった。これより、中等度～重症の入院 COPD・ILD 患者において、QF が測定できない環境下でも QFMT を評価する事で、ADL の予測に貢献できると考えられた。

第 4 章 間質性肺疾患に対する呼吸リハビリテーションと神経筋電気刺激の併用療法の効果

4.1 目的

ILD 患者は呼吸苦から臥床傾向にあり、筋萎縮が著明となる。また、病期が進行すると強い息切れ症状を伴い、有効な運動療法が実施できない。これら運動療法が制限される ILD 患者に対して NMES は臥床状態でも筋収縮を起こすことのできる簡便な方法として、重要と考えられた。

しかし、ILD 患者に対する NMES 報告は極めて少なく、本邦において、介入研究の報告はなく、症例報告のみとなっている。そのため、ILD 患者に対する NMES の効果は十分に検証されていない。本研究は ILD 患者に対する NMES の効果を検討した。

4.2 方法

4.2.1 対象

対象は、当院に入院中の ILD 患者であり、NMES 施行を NMES 群(n=25)、NMES 未施行をコントロール群(n=33)とした。ILD の

診断は、診断に精通した臨床医、画像診断医により、IPF 治療ガイドライン 2017 に則り行われた[83]。除外基準は、①ペースメーカー使用者、②指示理解が困難な者、③コントロール不良の呼吸器疾患または人工呼吸器管理下の患者、④治療を要する心疾患・癌の合併患者、⑤麻痺を有する脳血管疾患患者、⑥病前より歩行困難者、⑦本研究に同意の得られない者とした(図 2)。また、酸素療法使用者は 42 名(72.4 %)おり、安静時と運動時共に鼻腔カヌラにて酸素流量 1.0~6.0 L/min を使用していた。服薬においては、PSL 使用者が 30 名(51.7 %)であった。なお、患者特性を表 13 に示した。

4.2.2. 研究デザイン

研究デザインは、一施設における前向き非ランダム化比較試験とした。割り付けに関して、2017 年 8 月~2018 年 8 月をコントロール群の期間とし、2018 年 9 月~2019 年 9 月を NMES 群の期間とした(図 2)。なお、各群において同一対象者は含まれていない。

表 13. コントロール群と NMES 群におけるベースライン値の比較

		コントロール群 (n=33)		NMES 群 (n=25)		p 値
年齢	(歳)	75.7	± 4.5	75.9	± 6.2	NS
性別	(人/%)	男性 (20/60.6)	女性 (13/39.3)	男性 (14/56.0)	女性 (11/44.4)	NS
BMI	(Kg/m ²)	21.0	± 2.9	21.8	± 3.0	NS
疾患分類	(人/%)	IPF(22/66.6)	non-IPF(11/33.3)	IPF(14/56.0)	non-IPF(11/44.4)	NS
NSIP	(人/%)		3/9.1		2/8.0	NS
膠原病性	(人/%)		3/9.1		3/12.0	NS
その他ILD	(人/%)		5/15.2		6/24.0	NS
罹患歴	(年)	2.7	± 1.7	2.3	± 1.1	NS
PSL 投与量	(mg/日)		0 (0-40)		25 (0-40)	NS
ニンテダニブ	(mg/日)		200 (0-200)		200 (0-200)	NS
酸素投与量	(L/min)		2 (0-3)		2 (0-3)	NS
GAP stage	(人/%)	I (9人/27.2)、II (19/57.6)、III (5/15.2)		I (5人/20.0)、II (17/68.0)、III (3/12.0)		NS
RT または NMES 後の SpO ₂	(%)	92.2	± 2.8	92.1	± 3.8	NS
RT または NMES 後の修正 Borg scale		3.5	± 0.9	3.5	± 1.1	NS
PaO ₂	(Torr)	74.2	± 7.0	72.2	± 6.4	NS
PaCO ₂	(Torr)	41.0	± 3.2	40.4	± 3.1	NS
%VC	(%)	63.3	± 13.6	61.3	± 11.3	NS
%DL _{CO}	(%)	51.3	± 12.4	54.0	± 10.7	NS
EF	(%)	64.5	± 6.5	63.9	± 4.7	NS
E/e'		7.7	± 1.4	7.4	± 1.6	NS
TRPG	(mmHg)	30.7	± 8.0	28.7	± 6.3	NS
ALB	(g/dl)	3.7	± 0.3	3.7	± 0.4	NS
CRP	(mg/dl)		0.8 (0.2-2.3)		1.6 (1.0-3.8)	NS
KL-6	(U/ml)		1240 (890-1860)		907 (720-2160)	NS
NT-proBNP	(pg/ml)		68 (48-110)		99 (80-110)	NS

平均値±標準偏差、中央値(第1四分位数 - 第3四分位数)、NS: not significant、NMES: 神経筋電気刺激、BMI: Body Mass Index、IPF: 特発性肺線維症、non-IPF: 特発性肺線維症以外の間質性肺疾患 NSIP: nonspecific interstitial pneumonia、ILD: Interstitial lung disease、PSL: プレドニゾロン GAP Index: Gender-Age-Physiology index、RT: レジスタンストレーニング、SpO₂: 経皮的酸素飽和度、PaO₂: 動脈血酸素分圧、PaCO₂: 動脈血二酸化炭素分圧、%VC: %肺活量、%DL_{CO}: %一酸化炭素肺拡散能、EF: 左室駆出率、E/e': 左室急速流入血流速度/僧帽弁輪拡張早期運動速度、TRPG: 三尖弁逆流圧格差、ALB: 血清アルブミン、CRP: C反応性タンパク、KL-6: シアル化糖鎖抗原 KL-6、NT-proBNP: N末端脳性ナトリウム利尿ペプチド

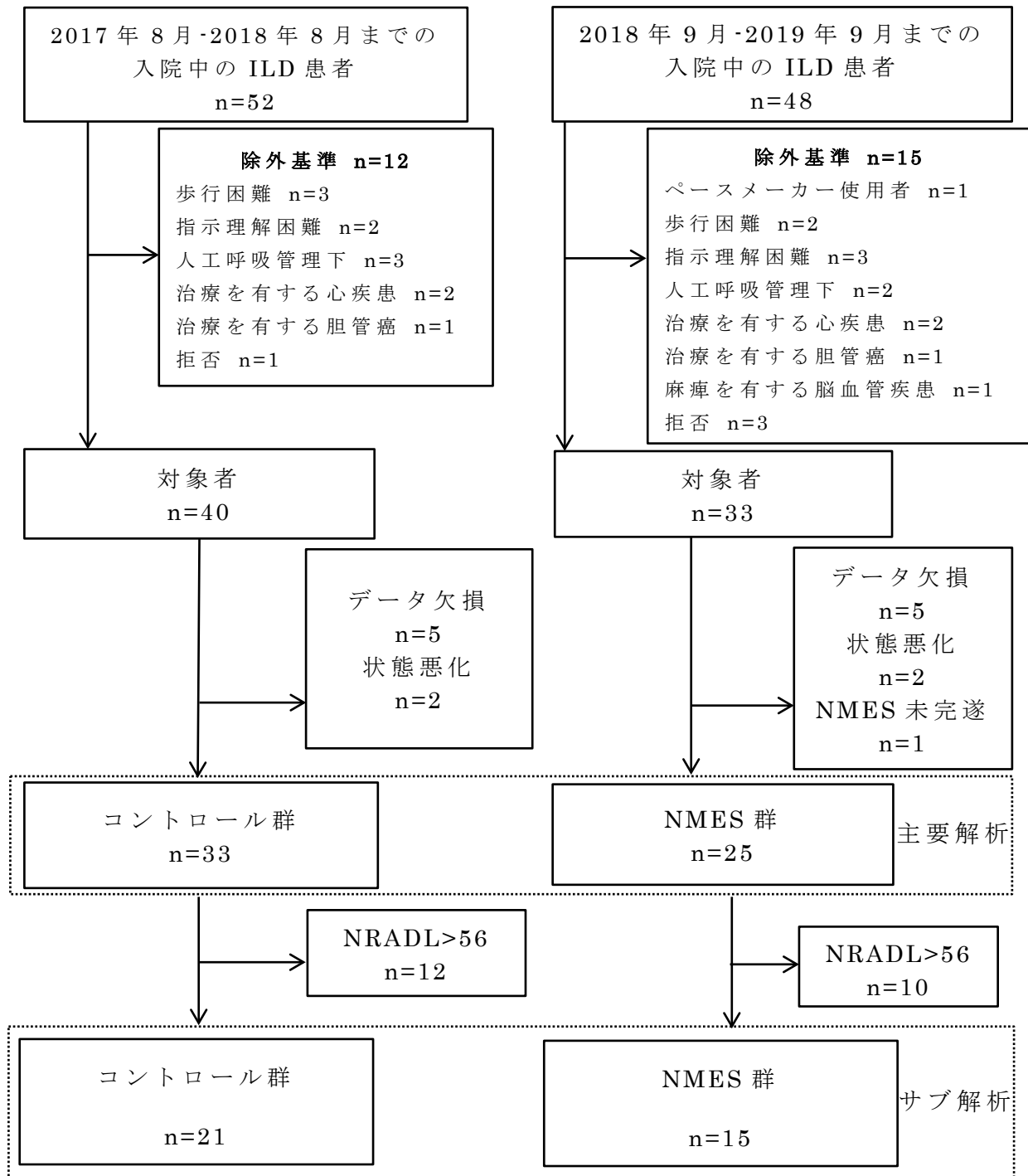


図 2. 取り込み基準と除外基準のフローチャート

対象の取り込み基準と除外基準をフローチャートに示す。左記フローがコントロール群、右記フローが NMES 群となる。

4.2.3 評価項目

患者背景として、年齢と BMI、現病歴、服薬歴を聴取した。身体機能評価として、QF、QFMT、SPPB、6 分間歩行試験(6-Minute Walk Test : 以下、6MWT)、身体活動量、ADL 評価、QOL 評価を、介入前後に行った。

QF 評価は、等尺性膝伸展筋力とし、測定器具にアニマ社製 μ Tas-F-1 を用いた。測定肢位は、患者に両腕を胸の前に組んでもらい下肢を下垂した座位とし、体幹を垂直に保つよう指示をした。センサーパットは患者の下腿遠位部に設置し、膝関節屈曲 90° となるように固定ベルトの長さを調節し、支柱に固定した。その位置から膝伸展運動を最大努力で 5 秒間行った[84]。測定は左右 2 回ずつ実施し、各最大値の平均値と、その平均値を体重で除した値を採用した。

QFMT の測定部位は、前述した通り先行研究に則り、大腿直筋と中間広筋を合わせた筋厚とした。

持久力評価として、6MWT を行った。実施方法は 20 m の直線歩行距離を使用し、速度は各対象者の最大歩行速度とした[85]。歩行中は Star Product 社のパルスオキシメータ(リストックス 2 Model 3150 BLE)を用いて経皮的酸素飽和度(Percutaneous oxygen saturation : 以下、 SpO_2)のモニタリングを行った。歩行中に耐えられない息切れ感や下肢疲労が出現した場合は、その時点で休息するよう安全面に配慮した。休息した場合には、時間内であれば SpO_2 や自覚症状の改善に応じて歩行の再開を許可した。なお、酸素療法導入患者は、患者自身が酸素キャリアをもち、酸素投与は担当医の指示に基づいた労作時の流量にて実施した。

パフォーマンス評価には、SPPB を用いた。SPPB はバランステスト、4 m 歩行テスト、椅子立ち上がりテストの 3 項目から構成されている[86](補足資料 B)。各項目は 0 点～4 点で評価され、

0 点は実施困難もしくは悪いことを示し、点数が高いほど高パフォーマンスを意味する。

身体活動量の評価には、テルモ社の身体活動量計(メディウォーク)を用いて、1日あたりの歩数を測定した。先行研究より、3 Metabolic equivalents (以下、METs)以上の評価には3日以上のデータを解析することで反復性のあるデータが得られるとされる[87]。そのため、身体活動量計を配布後の翌日～3日間の平均値を介入前評価とし、最終評価終了前の3日間の平均値を介入後評価とした。

ADL 評価には、前述したとおり NRADL を用いた。

QOL 評価には、COPD assessment test(以下、CAT)を用いた(補足資料 C)。CAT は、①咳嗽、②喀痰、③安静時呼吸困難、④労作時呼吸困難、⑤日常生活、⑥外出への自信、⑦睡眠、⑧活力の項目で総合的に QOL を評価する質問票である。40 点満点で採点され、得点が高いほど QOL が低いとされる[88]。なお、CAT に関して、QOL 評価として SGRQ と強い相関があり($r=0.93$ 、 $p<0.01$)、また死亡率とも相関があると報告されており(log-rank test、 $p<0.01$)[89]、ILD 患者に対する QOL 評価として有用とされている[90]。

また、心エコー検査によって、EF、E/e'、TRPG を測定した。生化学検査において、ALB、CRP、NT-proBNP、シアル化糖鎖抗原 KL-6(Sialylated carbohydrate antigen KL-6: 以下、KL-6)を測定した。血液ガス検査において、PaO₂、PaCO₂ を測定した。呼吸機能検査において、%VC、%DLco を測定した。評価時期について、介入前評価として、患者背景の問診・身体機能評価・生化学検査・血液ガス検査は入院後 3 日以内に行った。肺機能検査・心エコー検査については、入院後 10 日以内に行われた。介入後の評価として、身体機能評価は NMES を 18 セッション終了

した後の3日以内に行われた。なお、主要評価項目はQFと6MWD、NRADL、CATとし、副次評価項目はQFMTとSPPB、身体活動量とした。

4.2.4 介入方法

介入期間は保険診療内の3週間とし、コントロール群には6回/週の標準的な呼吸リハを実施した。具体的なプログラムは、コンディショニング10分、RT（上肢4種類・下肢3種類・体幹2種類）15分、有酸素運動15分間を、適宜休憩を行いながら実施した[12, 91]。

一方、NMES群には、コントロール群同様の呼吸リハに加えてNMESを行った。NMESの設定は、先行研究に則り、6回/週（18セッション）20分間/日、強度は33.2-49.2 mA、周波数50 Hz、パルス持続時間100 μ sec、on-off時間は5 sec ON/5 sec OFFとした[43, 92]。また、NMESの機器はDENKEN社製DRIVEを使用し、AUTOモードにて随意運動を同期させて行った。随意運動の際、30%MVCの重錘負荷を行って実施した(図3)。NMESと随意運動の方法は5秒間の等尺性収縮であり、30%MVCで60回×2セットとし、各セット間の休憩は5分間とした。



図 3. NMES と随意運動の実際(上段)と NMES の機器(下段)

NMES の機器は DENKEN 社製 DRIVE を使用し、AUTO モードにて随意運動を同期させて行った。NMES と随意運動の実際の様子を先行研究より引用した[93]。なお、NMES の設定は、6 回/週 (18 セッション) 20 分間/日、強度は 33.2-49.2 mA、周波数 50 Hz、パルス持続時間 100 μ sec、on-off 時間は 5 sec ON/5 sec OFF とした。

4.2.5 解析方法

解析において、各種パラメーターの正規性を確認するため Shapiro-Wilk 検定を行い、PSL 投与量、抗線維化薬(一般名：ニンテダニブ)投与量、GAP index、酸素投与量、SPPB、CAT、CRP、NT-proBNP、KL-6 に非正規分布が認められた。正規分布している連続変数において、介入前後比較には対応のある t 検定を行い、群間比較には Student の t 検定を行った。非正規分布の変数においては、介入前後比較には Wilcoxon 符号順位検定を使用し、群間比較には Mann-Whitney の U 検定を用いた。また、カテゴリー変数には χ^2 二乗検定を用いた。更に、先行研究に則り [53]、初回介入時の NRADL 合計が 56 点以下を NRADL 低値群(n=36)とし、介入群(n=15)とコントロール群(n=21)のサブ解析を行った。

重症度別の比較において、Gender-age-physiology index(以下、GAP index)を用いて 3 段階に群分けした。GAP index は、欧米で IPF 患者の予後予測に優れた重症度分類として提唱されている [94]。先行研究に則り [95](補足資料 D)、GAP index 1-3 点を stage I (n=14、コントロール群：9 名・NMES 群：5 名)、4-5 点を stage II (n=36、コントロール群：19 名・NMES 群：17 名)、6 以上を stage III (n=8、コントロール群：5 名・NMES 群：3 名)に群分けし、身体機能評価の変化量を 1 元配置分散分析にて比較した。各重症度(GAP stage I、stage II、stage III)の介入効果を検討した。多重比較検定には、Bonferroni 法を用いた。身体機能の変化量については、介入後から介入前を除いて算出した。なお、解析は SPSS (Ver 25.0) を用い、有意水準は 5 %未満とした。

4.2.6 倫理的配慮

本研究は、国際医療福祉大学市川病院倫理審査委員会（承認番号：第 52 号）および埼玉県立大学倫理審査委員会（承認番号：30506）の承認を得て実施した。対象者には文書および口頭による説明を行い、書面にて同意を得た。

4.3 結果

本研究の対象者は、コントロール群と NMES 群において、年齢は 75.7 ± 4.5 歳、 75.9 ± 6.2 歳で、GAP stage II が多く 19 名 / 57.6% 、17 名 / 68.0% であり、重症度に有意差は認められなかった。また、BMI と PSL 投与量、ニンテダニブ投与量は、コントロール群と NMES 群で有意差は認められなかった。更に、%VC と %DLco や EF、E/e'、TRPG、NT-proBNP から、コントロール群と NMES 群の肺機能や心機能に有意差が認められなかった。同様に、CRP や KL-6 から、炎症値や肺線維化において有意差が認められなかった(表 13)。

介入前後の群内比較において、NMES 群では QF：介入前 189.8 ± 45.1 N / 介入後 210.8 ± 46.1 N、6MWD：介入前 300.1 ± 92.0 m / 介入後 347.5 ± 88.3 m、NRADL：介入前 59.1 ± 21.7 点 / 介入後 68.9 ± 20.2 点、CAT：介入前 14(7-17)点 / 介入後 9(5-13)点に有意な改善が認められた。また、コントロール群では、QF：介入前 176.1 ± 37.1 m / 介入後 183.2 ± 40.1 N、6MWD：介入前 273.8 ± 99.6 m / 介入後 293.9 ± 108.3 m、NRADL：介入前 55.4 ± 23.3 点 / 介入後 59.8 ± 22.8 点、CAT：介入前 15(11-19)点 / 介入後 12(9-16)点に有意な改善が認められた。一方、QFMT と SPPB、身体活動量においては、NMES 群と介入群ともに介入前後で有意差は認められなかった(表 14)。

介入後の群間比較においては、QF:コントロール群 183.2±40.1 N・NMES 群 210.8±46.0 N、6MWD:コントロール群 287.1±103.9 m・345.4±86.1 m であり、コントロール群に比して NMES 群で有意な改善が認められた。一方、QFMT と SPPB、NRADL、身体活動量、CAT においては、NMES 群とコントロール群で有意差は認められなかった(表 14)。

NRADL 56 点以下のサブ解析において、対象者は、コントロール群と NMES 群において、年齢は 76.3±4.2 歳、77.4±3.5 歳で、GAP stage はコントロール群(stage I : 3 名、stage II : 13 名、stage III : 5 名)、NMES 群(stage I : 1 名、stage II : 11 名、stage III : 3 名)と重症度に有意差は認められなかった。また、BMI と PSL 投与量、抗線維化薬投与量や、%肺活量と%DLco、EF、E/e'、TRPG、NT-proBNP においても、有意差が認められなかった。同様に、CRP や KL-6 において有意差が認められなかった(表 15)。

NRADL 56 点以下のサブ解析において、介入前後の群内比較を行ったところ、NMES 群では QF : 介入前 170.5±31.8 N/介入後 192.3±38.7 N、6MWD : 介入前 247.5±75.0 m/介入後 297.5±72.6 m、SPPB : 介入前 9(8-11)点/介入後 10(8-12)点、身体活動量 : 介入前 2094±794 歩/介入後 2505±1030 歩、NRADL : 介入前 44.6±11.1 点/介入後 56.5±14.6 点、CAT : 介入前 15(7-17)点/9(5-13)点であり、有意な改善が認められた。一方、コントロール群では、QF : 介入前 155.4±19.9 N/介入後 161.2±23.5 N、6MWD : 介入前 230.8±83.5 m/介入後 242.5±88.4 m、NRADL : 介入前 40.8±12.8 点/介入後 46.2±15.2 点、CAT : 介入前 15(11-19)点/介入後 12(9-16)点であり、有意な改善が認められた(表 16)。

また、NRADL 56 点以下のサブ解析において介入後の群間比較を行ったところ、QF : コントロール群 161.2±23.5 N、NMES 群 192.3±38.7 N、6MWD : コントロール群 242.5±88.4 m、NMES

群 297.5 m、SPPB：コントロール群 8(6-12)点、NMES 群 10(8-12)点、NRADL：コントロール群 46.2±15.2 点、NMES 群 56.5±14.6 点、CAT：コントロール群 12(9-16)点、NMES 群 9(5-13)点であり、コントロール群に比して NMES 群で有意に改善が認められた。一方、QFMT と身体活動量においては、NMES 群とコントロール群で有意差は認められなかった(表 16)。

GAP index による重症度別の身体機能評価の変化量については、GAP stage I では 6MWD(F 値 11.7、 $p<0.01$)において、コントロール群と NMES 群間で主効果が認められた。stage II では、QF(F 値 41.0、 $p<0.01$)、6MWD(F 値 46.6、 $p<0.01$)、NRADL(F 値 28.5、 $p<0.01$)、CAT(F 値 19.2、 $p<0.01$)において、コントロール群・NMES 群間に主効果が認められた。stage III では、QFMT(F 値 5.3、 $p<0.01$)、6MWD(F 値 7.1、 $p<0.01$)において、コントロール群・NMES 群間で主効果が認められた。一方、SPPB と身体活動量については、重症度別の変化量において有意差が認められなかった(表 17、図 4)。

QF と NRADL 下位項目や CAT 下位項目との関連性について、NRADL 息切れや、CAT 安静時呼吸困難や労作時呼吸困難にて相関が認められた(図 5)。QF の改善値について、PSL 22 mg /日以上の投与者はノンレスポonderが多く、15 名(54%)であった(図 6)。

表 14. コントロール群と NMES 群における群内・群間比較

				介入前 vs 介入後	介入前の NMES vs コントロール	介入後の NMES vs コントロール	
		群	介入前	介入後	p 値	p 値	p 値
QF	(N)	NMES 群	189.8 ± 45.1	210.8 ± 46.1	p < 0.01	NS	p < 0.05
		コントロール群	176.1 ± 37.1	183.2 ± 40.1	p < 0.05		
QFMT	(mm)	NMES 群	21.9 ± 2.8	22.1 ± 2.8	NS	NS	NS
		コントロール群	21.7 ± 2.5	21.6 ± 2.8	NS		
6MWD	(m)	NMES 群	300.1 ± 92.0	347.5 ± 88.3	p < 0.05	NS	p < 0.05
		コントロール群	273.8 ± 99.6	293.9 ± 108.3	p < 0.05		
SPPB 合計	(点)	NMES 群	9 (8-12)	10 (9-12)	NS	NS	NS
		コントロール群	8 (6-11)	8 (6-12)	NS		
SPPB バランス	(点)	NMES 群	3 (3-4)	3 (3-4)	NS	NS	NS
		コントロール群	3 (2.5-4)	3 (3-4)	NS		
SPPB 歩行	(点)	NMES 群	4 (3-4)	4 (3-4)	NS	NS	NS
		コントロール群	3 (2-4)	3 (2-4)	NS		
SPPB 椅子立ち上 がり	(点)	NMES 群	3 (2-4)	3 (2-4)	NS	NS	NS
		コントロール群	2 (2-4)	3 (2-4)	NS		
SPPB 椅子立ち上 がり時間	(秒)	NMES 群	12.5 ± 2.9	11.2 ± 2.6	p < 0.01	NS	P < 0.05
		コントロール群	13.9 ± 3.4	12.9 ± 3.2	p < 0.01		
NRADL	(点)	NMES 群	59.1 ± 21.7	68.9 ± 20.2	p < 0.05	NS	NS
		コントロール群	55.4 ± 23.3	59.8 ± 22.8	p < 0.05		
身体活動量	(歩)	NMES 群	3014 ± 1489	3392 ± 1619	NS	NS	NS
		コントロール群	2505 ± 1467	2590 ± 1518	NS		
CAT	(点)	NMES 群	14 (7-17)	9 (5-13)	p < 0.01	NS	NS
		コントロール群	15 (11-19)	12 (9-16)	p < 0.05		

平均値±標準偏差、中央値(第1四分位数 - 第3四分位数)、NS: not significant、NMES: 神経筋電気刺激、QF: 膝伸展筋力、QFMT: 大腿四頭筋筋厚、6MWD: 6分間歩行距離、SPPB: Short Physical Performance Battery、NRADL: 長崎大学呼吸器日常生活活動評価表、CAT: COPD Assessment Test

表 15 NRADL 56 点以下のベースライン値における群間比較

		コントロール群 (n=21)		NMES 群 (n=15)		p 値
年齢	(歳)	76.3	± 4.2	77.4	± 3.5	NS
性別	(人/%)	男性(13/61.9)	女性(8/38.1)	男性(8/53.3)	女性(7/46.7)	NS
BMI	(Kg/m ²)	19.9	± 1.4	21.1	± 2.9	NS
疾患分類	(人/%)	IPF(15/71.4)	non-IPF(6/28.6)	IPF(10/66.7)	non-IPF(5/33.3)	NS
NSIP	(人/%)		2/9.5		0/0.0	NS
膠原病性	(人/%)		1/4.8		1/6.7	NS
その他ILD	(人/%)		3/14.3		4/26.7	NS
罹患歴	(年)	2.8	± 1.8	2.2	± 1.1	NS
PSL投与量	(mg/日)		40 (0-40)		15 (0-40)	NS
ニンテダニブ投与量	(mg/日)		20 (200-200)		20 (0-200)	NS
酸素投与量	(L/min)		3 (2-4)		3 (2-4)	NS
GAP stage	(人/%)	I (3人/14.3)、II (13/61.9)、III (5/24)		I (1人/6.7)、II (11/73.3)、III (3/20.0)		NS
PaO ₂	(Torr)	72.4	± 7.6	70.3	± 3.8	NS
PaCO ₂	(Torr)	41.8	± 3.4	41.3	± 3.1	NS
%VC	(%)	60.0	± 12.8	57.4	± 11.2	NS
%DLco	(%)	46.9	± 12.8	49.6	± 10.5	NS
EF	(%)	63.1	± 5.2	63.3	± 3.7	NS
E/e'		7.9	± 1.3	7.9	± 1.4	NS
TRPG	(mmHg)	32.5	± 9.3	29.8	± 6.5	NS
ALB	(g/dl)	3.7	± 0.3	3.6	± 0.3	NS
CRP	(mg/dl)		1.0 (0.3-2.3)		1.3 (1.1-4.1)	NS
KL-6	(U/ml)		12 (974-1860)		96 (702-1920)	NS
NT-proBNP	(pg/ml)		71 (46-105)		10 (85-144)	NS

平均値±標準偏差、中央値(第1四分位数 - 第3四分位数)、NS: not significant、NMES: 神経筋電気刺激、BMI: Body Mass Index、IPF: 特発性肺線維症、non-IPF: 特発性肺線維症以外の間質性肺疾患 NSIP: nonspecific interstitial pneumonia、ILD: 特発性間質性肺炎、PSL: プレドニゾン、GAP: Gender・Age・Physiology、PaO₂: 動脈血酸素分圧、PaCO₂: 動脈血二酸化炭素分圧、%VC: %肺活量、%DLco: %一酸化炭素肺拡散能、EF: 左室駆出率、E/e': 左室急速流入血流速度/僧帽弁輪拡張早期運動速度、TRPG: 三尖弁逆流圧格差、ALB: 血清アルブミン、CRP: C反応性タンパク、KL-6: シアル化糖鎖抗原 KL-6、NT-proBNP: N末端脳性ナトリウム利尿ペプチド

表 16. NRADL56 点以下の介入前後における群内・群間比較

		介入前 vs 介入後			介入前の NMES vs コントロール	介入後の NMES vs コントロール
	群	介入前	介入後	p 値	p 値	p 値
QF	(N)					
	NMES 群	170.5 ± 31.8	192.3 ± 38.7	p < 0.01	NS	p < 0.05
コントロール群	155.4 ± 19.9	161.2 ± 23.5	p < 0.01			
QFMT	(mm)					
	NMES 群	20.8 ± 2.8	21.0 ± 3.0	NS	NS	NS
コントロール群	20.6 ± 2.1	20.4 ± 2.4	NS			
6MWD	(m)					
	NMES 群	247.5 ± 75.0	297.5 ± 72.6	p < 0.01	NS	p < 0.05
コントロール群	230.8 ± 83.5	242.5 ± 88.4	p < 0.01			
SPPB	(点)					
	NMES 群	9 (8-11)	10 (8-12)	p < 0.05	NS	p < 0.05
コントロール群	8 (6-11)	8 (6-12)	NS			
NRADL	(点)					
	NMES 群	44.6 ± 11.1	56.5 ± 14.6	p < 0.05	NS	p < 0.05
コントロール群	40.8 ± 12.8	46.2 ± 15.2	p < 0.01			
身体活動量	(歩)					
	NMES 群	2094 ± 794	2505 ± 1030	p < 0.05	NS	NS
コントロール群	1767 ± 865	1878 ± 1029	NS			
CAT	(点)					
	NMES 群	15 ± (7-17)	9 (5-13)	p < 0.01	NS	p < 0.05
コントロール群	15 ± (11-19)	12 (9-16)	p < 0.01			

平均値±標準偏差、中央値(第1四分位数 - 第3四分位数)、NS : not significant

NMES : 神経筋電気刺激、QF : 膝伸展筋力、QFMT : 大腿四頭筋筋厚、6MWD : 6分間歩行距離、

SPPB : Short Physical Performance Battery、NRADL : 長崎大学呼吸器日常生活活動評価表、CAT : COPD Assessment

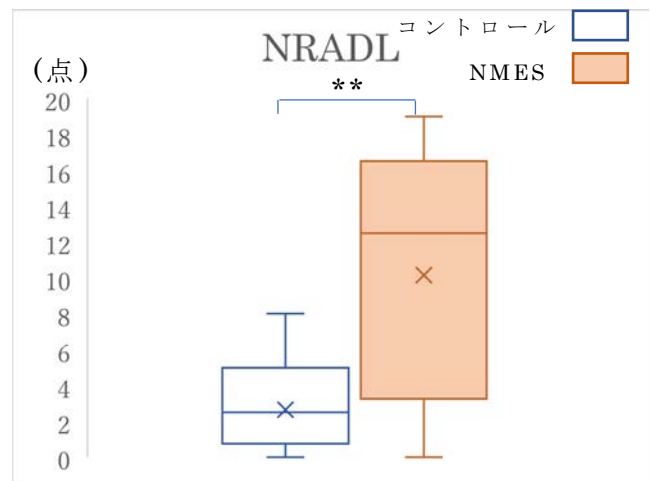
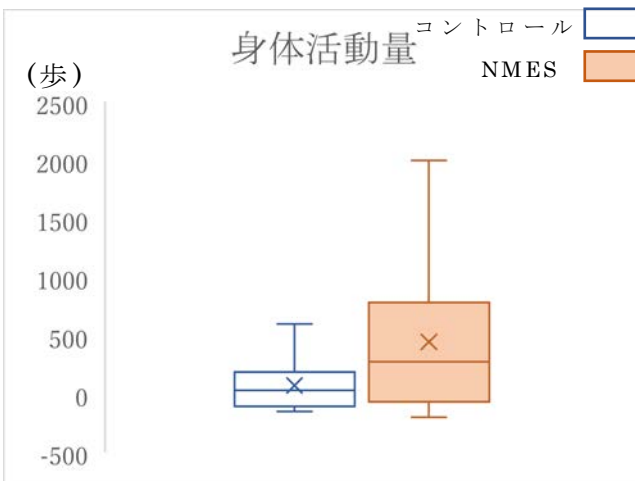
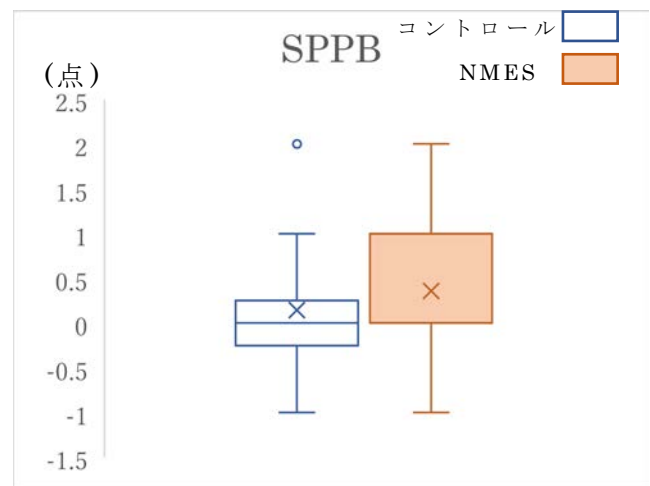
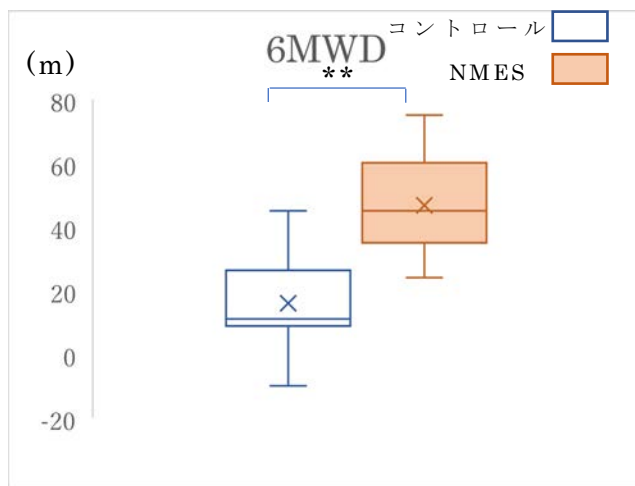
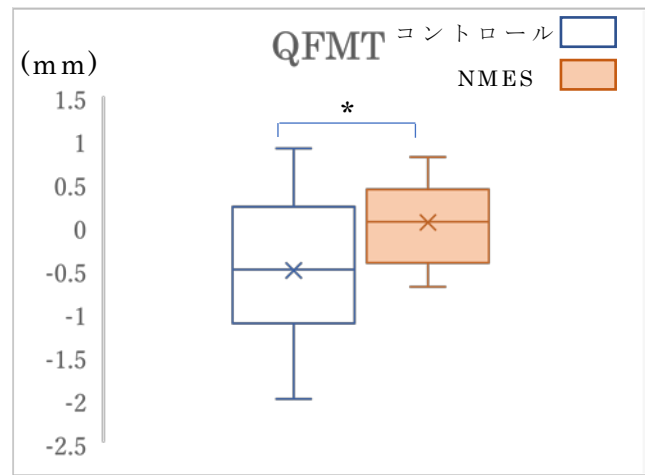
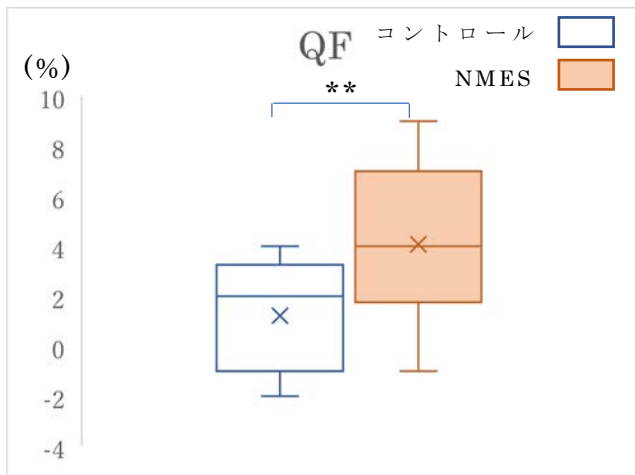
Test

表 17 重症度別の NMES とコントロールの比較

			Stage I	Stage II	Stage III
QF	(%)	NMES 群	2.8 ± 1.3	5.2 ± 2.4	-0.3 ± 1.2
		コントロール群	2.8 ± 1	1.4 ± 1.5	0.0 ± 1.9
		NMES 群 vs コントロール群	NS	p < 0.01	NS
QFMT	(mm)	NMES 群	0.2 ± 0.4	0.3 ± 0.4	-0.4 ± 0.4
		コントロール群	0.1 ± 0.4	0.8 ± 0.5	-1.2 ± 0.7
		NMES 群 vs コントロール群	NS	NS	p < 0.05
6MWD	(m)	NMES 群	43.2 ± 8.9	52.0 ± 11.7	27.7 ± 4.0
		コントロール群	20.1 ± 10.5	24.4 ± 14.8	4.0 ± 8.2
		NMES 群 vs コントロール群	p < 0.01	p < 0.01	p < 0.05
SPPB	(点)	NMES 群	0.2 ± 0.4	0.8 ± 1.0	-0.7 ± 0.6
		コントロール群	0.0 ± 0.0	0.3 ± 0.6	-0.6 ± 0.6
		NMES 群 vs コントロール群	NS	NS	NS
身体 活動量	(歩)	NMES 群	52.0 ± 385.3	576.5 ± 566.0	-26.7 ± 136.5
		コントロール群	127.8 ± 239.9	102.2 ± 316.8	-64.0 ± 88.8
		NMES 群 vs コントロール群	NS	NS	NS
NRADL	(点)	NMES 群	2.4 ± 3.2	12.9 ± 4.6	4.3 ± 3.8
		コントロール群	3.9 ± 3.9	5.5 ± 4.4	1.2 ± 1.3
		NMES 群 vs コントロール群	NS	p < 0.01	NS
CAT	(点)	NMES 群	3.4 ± 1.3	4.4 ± 2.1	2 ± 1
		コントロール群	1.9 ± 1.2	2.1 ± 1.5	0.4 ± 0.5
		NMES 群 vs コントロール群	NS	p < 0.01	NS

平均値±標準偏差、中央値(第1四分位数 - 第3四分位数)、NS: not significant

NMES: 神経筋電気刺激、QF: 膝伸展筋力、QFMT: 大腿四頭筋筋厚、6MWD: 6分間歩行距離、
SPPB: Short Physical Performance Battery、NRADL: 長崎大学呼吸器日常生活活動評価表、CAT:
COPD Assessment Test



*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$

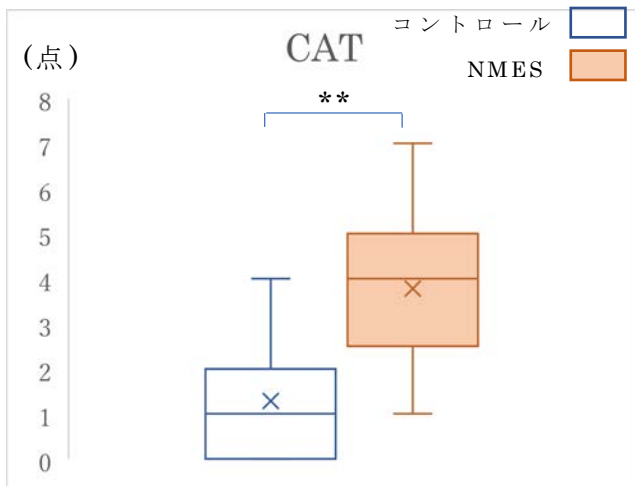


図 4. 改善値の群間比較
(PSL 22 mg /日以上の群)
PSL 22 mg /日以上を対象とし、介入
群とコントロール群で比較した。

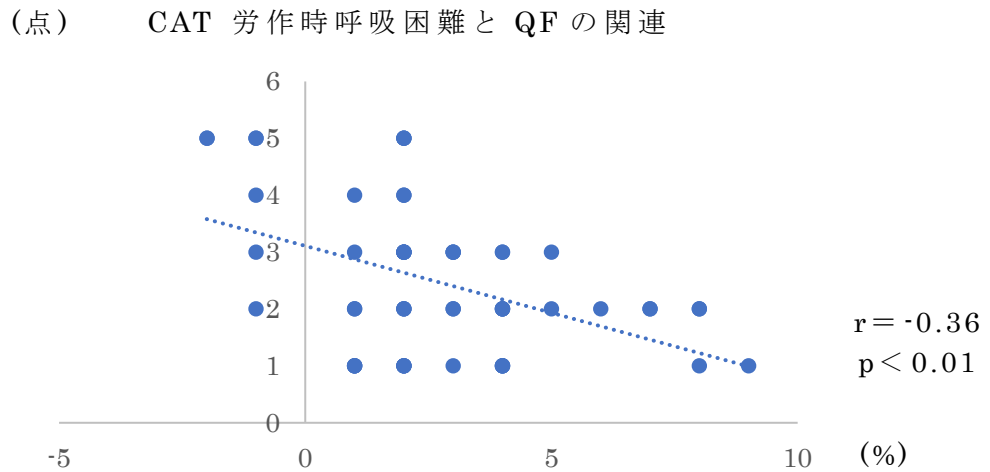
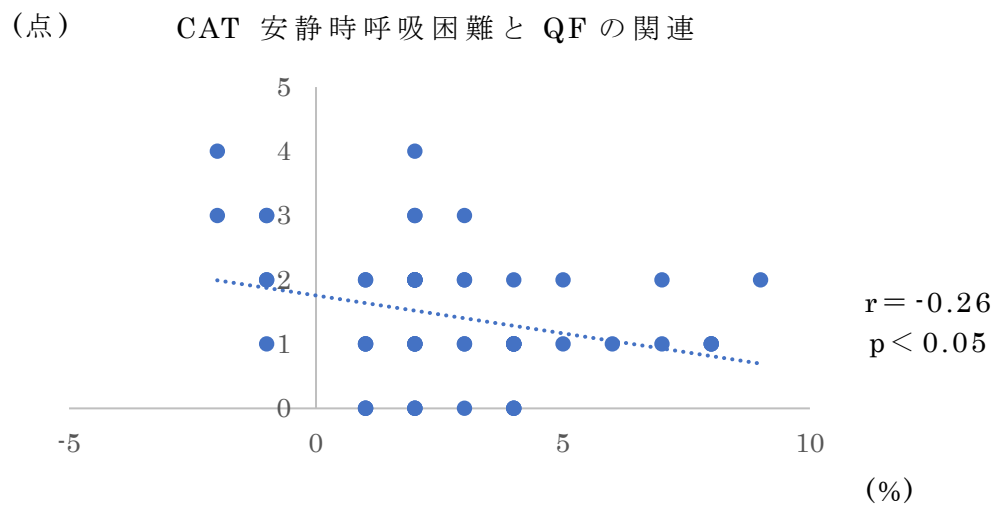
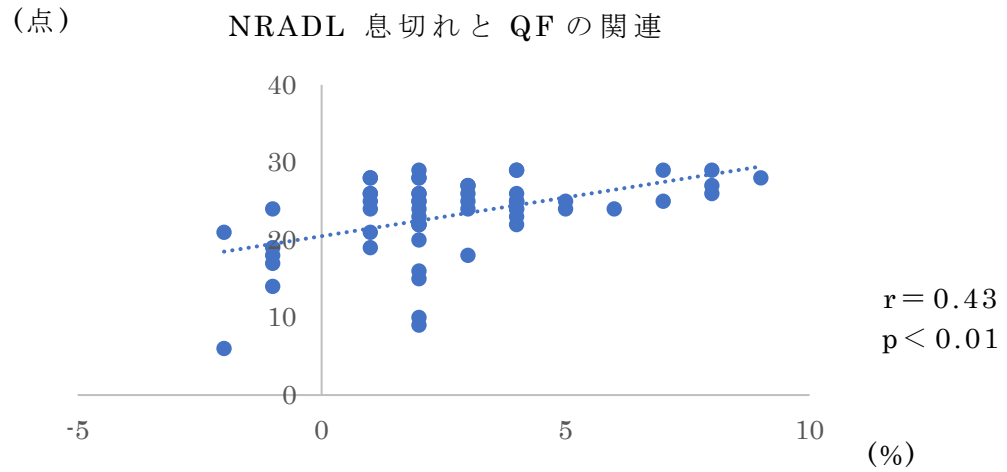
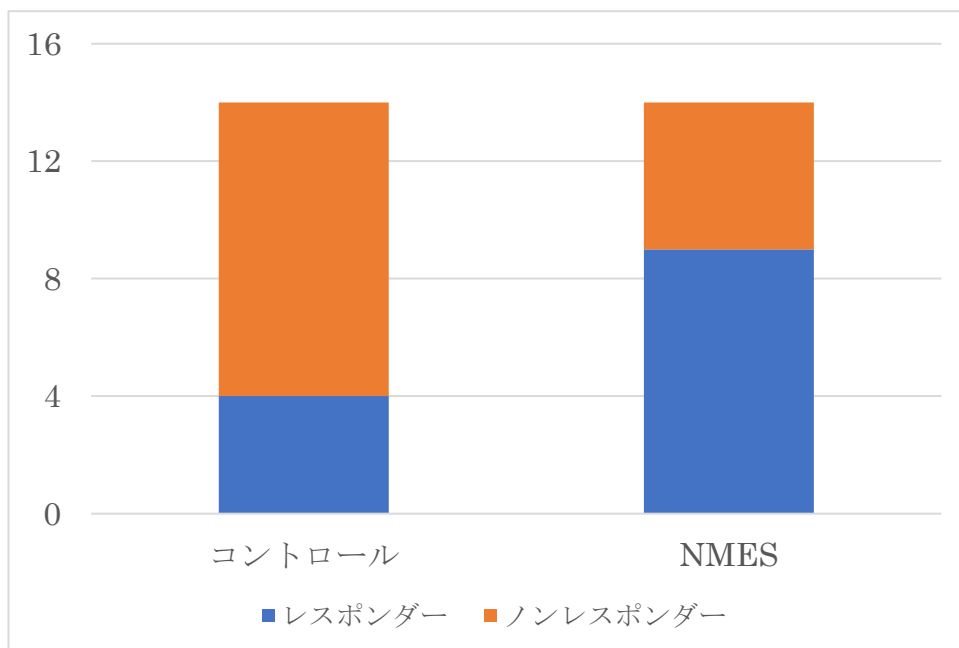


図 5. QF と NRADL や CAT との相関

QF と NRADL の息切れ項目、CAT の安静時呼吸困難と労作時呼吸困難の項目で、相関が認められた。

(人数)



	レスポンドー	ノンレスポンドー
コントロール	4 人/28.6 %	10 人/71.4 %
NMES	9 人/64.3 %	5 人/35.7 %

図 6. PSL 22 mg /日以上における、QF 改善者の割合
PSL 22 mg /日以上群における、QF の改善値を、患者全体と NMES 群、コントロール群で記載した。

4.4 考察

4.4.1 NMES による筋力と持久力改善

本研究は、入院中の ILD 患者に対する、3 週間の呼吸リハと NMES 併用療法の効果を検証した。

大腿四頭筋の筋力低下について、Mendoza らは、IPF と非特異的間質性肺炎 (Nonspecific Interstitial Pneumonia 以下、NSIP) とともに、健常者に比して大腿四頭筋筋力低下が生じていると報告している [96]。本研究においては、先行研究同様に筋力低下を生じていた。日本人の 70 歳代健常高齢者の膝伸展筋力は男性 306.7 ± 58.8 N (体重比 56.3 ± 9.4 %)、女性 227.4 ± 100.0 N (体重比 45.9 ± 10.1 %) とされている [97]。本研究対象者においても、男性 ILD 患者 195.3 ± 40.6 N (体重比 35.8 ± 4.5 %)、女性 ILD 患者 163.3 ± 34.2 N (体重比 34.0 ± 2.6 %) と、健常者に比して著明に低下していた。この大腿四頭筋筋力低下に対する NMES の効果は、COPD にて多くの報告がされている [14, 40, 41, 43]。本研究においても、コントロール群に比して NMES 群は、介入後の QF と 6MWD が有意な改善が認められ、筋力と持久力改善に効果的であった。

更に、NMES は誘発される筋力に関係なく、常に遅筋線維と速筋線維が同時に動員されることから、NMES は RT だけでなく持久性トレーニングの特性を持つと報告されている [98]。また、IPF [99] 及び non-IPF [29] のどちらにおいても大腿四頭筋は、運動耐容能と最も関連すると報告されている。これより、NMES による遅筋線維や速筋線維改善に伴い、6MWD が改善したことが考えられた。

4.4.2 NMES による有害事象

ILD 患者において、労作時低酸素血症が臨床症状で起こり得る

が、本研究では NMES と随意運動の併用後は SpO_2 92.1 ± 3.8 % で低酸素血症は認められず、コントロール群の RT(膝伸展運動)後の SpO_2 92.2 ± 2.8 % と有意差は認められなかった(表 13)。また、自覚症状についても、NMES と随意運動の併用後は修正 Borg scale 3.5 ± 1.1 、コントロール群の RT(膝伸展運動)後の修正 Borg scale 3.5 ± 0.9 と有意差は認められなかった(表 13)。先行研究では、NMES の酸素消費量は少なく Peak VO_2 の 34 % 程度と報告されている[11]。これより、本研究の NMES プログラムは低酸素血症なく安全に実施できた。

NMES には筋疲労という有害事象があり、低強度の筋収縮でも疲労し易い速筋線維が動員されるため、筋疲労が起こり易い[98, 100]。更に NMES では動員される筋が常に同じであるため、一部の筋に疲労が蓄積しやすい。また、NMES では低頻度疲労(Low frequency fatigue : 以下、LFF)という特異的な筋疲労を生じることが知られている[101]。LFF は、NMES 後に認められる低周波(10~40 Hz)の電気刺激による筋出力の低下と定義されており、回復に数時間から数日間かかる事が報告されている[101]。随意収縮による運動単位の発火頻度は 30Hz 以下とされており、LFF の発生は日常生活動作の低下に直結することが考えられる[102]。LFF は高齢者で発生しやすいことも指摘されており、NMES を使用する際には、その出現の有無に注意が必要である[103]。しかし、本研究では、筋疲労や筋力低下はなく、脱落例もなかった。これは、NMES と随意運動を組み合わせためと考えられた。先行研究では、NMES と随意運動の併用について NMES の副作用として起こりうる LFF が出現しにくいとされている[44]。

4.4.3 NMES による QFMT と身体活動への効果

筋の構造的変化については、NMES による筋肥大が介入開始から 8 週間以降に認めることが報告されている[104]。また、通常の運動療法と同様に筋肥大が得られるまでには、一定以上の介入期間が必要であることが示されている。これより、本研究期間では、3 週間と短期間のため、筋肥大が得られなかったことが考えられた。

また、先行研究より、NMES の介入後には筋肥大を伴わない筋力増強が起こるとされ、神経系の適応が指摘されている[104]。以上から、本研究のプログラムによる筋力増強は、神経性要因の関与が考えられた。

身体活動量については、先行研究も同様の結果であり、3 週間の入院時呼吸リハでは身体活動量が改善していない[105]。その他の先行研究においては、呼吸リハによって身体活動性を改善するかどうかについて、改善するという報告あるいは改善しないという報告があり、一致した結論が出ていない[106, 107]。更に、本研究では、入院中における身体活動量の計測のため、院内歩行に限定されている。身体活動量の改善には、環境因子も影響を与えると報告されており[108]、入院環境が歩行制限となったと考えられた。

4.4.4 NMES によるパフォーマンス能力への影響

今回、SPPB については、QF 改善が SPPB 改善に影響を与えたと考えられた。ILD 患者において 30 秒間椅子立ち上がりテスト (30-sec chair stand test : 以下、CS-30) は膝伸展筋力と $r=0.89(p<0.05)$ と強い相関があると報告されている[109]。CS-30 は、SPPB の項目の一つである 5 回立ち座りテストと、類似したテストである。本研究において、SPPB の項目である 4 m 歩行

($p=0.11$)やバランステスト($p=0.38$)では、コントロール群と NMES 群において有意差は認められなかった。一方、5 回立ち座りテストの起立時間において、コントロール群に比して NMES 群で有意な改善が認められており($p<0.05$)、起立時間の改善値はコントロール群-1.0 秒、NMES 群-1.3 秒であった。

重症度別の比較について、GAP stage I でコントロール群と NMES 群でともに改善が乏しかった。先行研究では、SPPB の問題点として天井効果があり、高齢者の 95.3 %は 10 点以上の高得点であると報告されている[110]。本研究では、GAP stage I の患者は、8 名/14 名(57.1 %)が SPPB 10 点以上である事から、SPPB が変化しない症例が多かったと考えた。

4.4.5 NMES による ADL と QOL への効果

ADL と QOL 改善については、下肢筋力の影響を受ける日常生活動作として、歩行や階段や入浴動作がある事は先行研究で述べられている[34, 74]。更に、大腿四頭筋は呼吸困難とも関連があると報告されている[75]。NRADL では呼吸困難の下位項目があり、CAT においても安静時呼吸困難と労作時呼吸困難を評価する項目がある。本研究結果も同様であり、Spearman の順位相関係数を用いたところ QF 改善値と介入後 NRADL 息切れ合計($r=0.43$ 、 $p<0.01$)、介入後 CAT の安静時呼吸困難($r=-0.26$ 、 $p<0.05$)、介入後 CAT の労作時呼吸困難($r=-0.36$ 、 $p<0.01$)と有意な相関が認められた。これより、下肢筋力改善に伴い動作能力向上や呼吸困難が軽減し、NRADL や CAT が改善したと考えられた。

4.4.6 重症度別の効果

重症度別の比較については、千木良らが、COPD 患者に対する呼吸リハにおいて呼吸困難症状があり、かつ効果的な運動が実施可能な中等症が、最も呼吸リハの効果が高いと報告している [71]。本研究も、中等症である GAP stage II では身体機能評価項目の改善値が大きい事から、類似した結果と考えられた。

Kozu らは、MRC グレード 2-3 の中等度の IPF 患者で呼吸困難、6MWD、四肢筋力、ADL、健康関連 QOL といった全ての項目で有意な改善を認めたが、MRC グレード 4-5 の重症では改善しなかったと報告している [10]。また、IPF の重症例は低酸素血症と呼吸困難から、効果的な運動負荷がかけられていない。そのため、既存の呼吸リハプログラムでは限界があると報告されている [38]。本研究も類似した結果が得られており、QF と SPPB、身体活動量、NRADL、CAT において、コントロール群と NMES 群間で GAP stage III の改善量が低かった。

更に、大腿四頭筋筋力の改善値については、先行研究より PSL 22 mg /日以上の使用の方が、PSL 未使用者に比して、筋力改善が少ないとされる [38]。本研究においても、PSL 22 mg /日以上の対象者は、GAP stage I (5名 /35.7%)、GAP stage II (16名 /44.4%)、GAP stage III (7名 /87.5%)であり、GAP stage III において有意に PSL 使用者が多かった ($p < 0.01$)。また、PSL 22 mg /日以上の対象者においては、先行研究の改善値を参考とし QF 改善値が 3 未満をノンレスポonderとしたところ [10]、15名 /53.5%と多く含まれていた。これより、PSL 22 mg /日以上の投与が QF 改善に影響を与えており、特に GAP stage III では本研究プログラムの効果が少なかったと考えられた。

但し、GAP stage III の QFMT と 6MWD については、コントロール群に比して NMES 群において、有意差が認められた。

6MWD の MDC は 45 m とされ[111]、QFMT の MDC は 2.8 mm とされている[81]。本研究結果はコントロール群(6MWD: 4.0 ± 8.2 m、QFMT: -1.2 ± 0.7 mm)と NMES 群(6MWD: 27.7 ± 4.0 m、QFMT: -0.3 ± 0.4 mm)であり、両者ともに MDC に到達していない。これより、GAP stage IIIにおいて臨床意義のある改善は認められなかった。

呼吸リハの効果としては、軽症群では呼吸症状がなく天井効果もあり、呼吸リハの効果が得られ難いとされる[9]。本研究においても、GAP stage I に比して、中等度の GAP stage II での改善量が多い。特に、GAP stage I の SPPB は特に天井効果の影響を強く受けたと考えられる。更に、NRADL 56 点以下のサブ解析では SPPB と NRADL、CAT が有意に改善していた事からも、本研究の呼吸リハと NMES の併用療法は、中等度の ILD 患者に特に効果的である事が示された。

4.5 小括

ILD に対する 3 週間の呼吸リハと NMES 併用療法は、入院中の筋力低下や持久力低下の改善に効果的だが、筋肥大やパフォーマンス能力、身体活動量、ADL、QOL の改善には至らなかった。

一方、NRADL 56 点以下を対象として呼吸リハに NMES 併用する場合、筋力・持久力だけでなく、パフォーマンス能力と ADL、QOL に改善が図れた。

重症度別の比較においては、GAP stage I や III に比して GAP stage II の中等症において、筋力、持久力、パフォーマンス能力、身体活動量、ADL で改善が認められた。PSL 22 mg/日以上 の投与者においても NMES 群において QF、QFMT、6MWD、NRADL、CAT と多くの項目で改善が認められた。

これより、本研究プログラムは NRADL 低値、GAP stage 中等

症、PSL 22 mg /日以上 of 投与者に効果的である事が明らかとなった。

5 章 総合的考察

本論文は、NRADL との関連する因子を大腿四頭筋と考えて、それに対して呼吸リハと NMES 併用療法を行い、その効果を検証した。

2 章では、慢性呼吸不全患者における NRADL の関連因子について検証した。先行研究より、QF は ADL 自立の予測因子とされ [33]、歩行や起立、階段とも関連があり、ADL 動作に深く関与している [59]。また、QF と QFMT の関連性についても報告されている [60]。QFMT は、安静臥位でも測定可能なことから急性期の呼吸器疾患にも評価が可能であり、QF 評価の代替手段として近年用いられている [112]。予備研究においても先行研究同様の結果となり、NRADL と QFMT の関連性が示された。この結果より、大腿四頭筋に対して介入する事は、ADL 改善を図られる事が推察された。

NRADL と関連していた因子としては PSL が挙げられる。慢性呼吸不全患者では、重症である程 PSL 使用頻度や投与量が増える。特に PSL 投与量が 2 週間以上、投与量 40 mg /日ではステロイド性ミオパチーを来す [70]。更に、Hanada らは ILD 患者において QF と PSL 投与量の相関についても述べられている [61]。PSL 投与は ADL 低下に関連しており、QFMT 低下も認められた。以上から、PSL 投与においては、より ADL 低下や筋萎縮をもたらすと考え、その介入の必要性が予想された。

3章では、主に呼吸リハの対象とされる COPD 患者と ILD 患者に限局して、NRADL の関連因子を検討した。更に、NRADL の下位項目まで詳細に関連性を解析する事で、QFMT が ADL 動作のどの動作に影響を及ぼすかを検証した。先行研究より、COPD 患者や ILD 患者において QF は呼吸困難と関連性があるとしている [113, 114]。更に、QF は動作速度とも関連すると報告されている [115]。本研究の結果も同様であり、QFMT における動作速度や呼吸困難との関連性が高かった。そのため、慢性呼吸不全患者は大腿四頭筋において遅筋線維の低下が認められる事から [116]、QFMT と呼吸困難の関連性が考えられた。

今回、重回帰分析によって NRADL と QFMT、%DLco が関連している事が示された。%DLco は持久力や呼吸困難と関連していることから [73, 77]、息切れや酸素流量の項目がある NRADL と関連性が深いと考えられた。しかし、介入を検討するにあたり、呼吸リハで %DLco を改善する事は困難である [7]。ニンテダニブによる薬物治療でも呼吸機能の低下を抑制するまでに留まっている [117]。そのため、呼吸リハにおいて COPD と ILD 患者の ADL を改善させるには、QFMT への介入が重要と考えられた。

これらを踏まえて、4章では QFMT への直接的な介入方法である NMES を用いた介入研究を行った。NMES だけでは、ADL や QOL 改善のエビデンスが定かでないため、本研究プログラムでは呼吸リハと NMES の併用療法とした。

NMES の特徴としては、常に遅筋線維と速筋線維が同時に動員されることから、NMES が RT だけでなく持久性トレーニングの特性を持つとされる [98]。本研究においても、QF と 6MWD が

改善している事から、同様の効果が得られた。

呼吸リハについては、Cochrane Reviews では状態の安定したILD患者に対する呼吸リハの効果は示されており、QF、6MWD、QOLが改善する[7]。NMESにおいては、ILD患者を含んだRCTではQFや持久力、SGRQが改善していた[15]。しかし、本研究結果ではILD患者全体において、QFと6MWDの改善に留まり、その他アウトカムにおいてコントロール群と比較して改善が認められなかった。この原因を探るべく、サブ解析にて56点以下のNRADL低値群で比較した。千木良らは、呼吸リハにおいて呼吸困難症状がありかつ効果的な運動が実施可能な中等症が、最も呼吸リハの効果が高いと報告している[71]。これより、軽症群においては天井効果の影響は呼吸困難が少ない症例が多く含まれ、NMESの効果が得られ難かったと考えた。

重症度別のサブ解析においても、類似した結果が得られ軽症に比して、中等症でNMESが効果的であった。GAP stage IIでは、QFと6MWDだけでなく、NRADLやCATに有意な改善が認められた。同様に、高用量PSL使用群でも、本研究プログラムは効果的であった。ステロイド性ミオパチーに対するNMESの効果は確立しており[118]、本研究結果を支持する内容であった。

これらADL低値群や高用量PSL群は主に中等症 - 重症患者が含まれ、低酸素血症や呼吸困難から不活動が起こり、廃用性の速筋線維の低下が起こる。速筋線維の改善には高負荷でのRTが効果的であるが、中等症以上のILD患者には効果的な運動負荷がかからない。そのため、コントロール群に比してNMES群で効果が顕著に認められたと考えた。

しかし、GAP stage IIIの重症患者においては、本研究プログラム効果は示せなかった。先行研究においては、mMRC 3-4の呼吸困難が強い症例では、QF、6MWD、呼吸困難、QOLともに改善が乏しいと報告している[10]。軽症に比して重症では呼吸困難が強まり、呼吸リハの効果が得られ難いと考察している。本研究も同様の結果であり、各アウトカムの改善がGAP stage IとIIに比して乏しかった。但し、QFMTの萎縮は予防できる可能性があり、今後対象数を増やした研究や、QFMTが改善するとされる4週間以上の介入プログラムとすることで、効果が示される可能性が考えられた。

6章 本研究の限界

6.1 予備的研究における研究限界

本研究ではNRADLの詳細の項目まで検討できておらず、QFMTがNRADLのどの動作に影響を及ぼしているかを検証できていない。PSL投与量は筋萎縮に影響を与える事が報告されているが、予備的研究では検証されていない。

6.2 横断研究における研究限界

本研究では対象者が少ないため、重症度について比較できなかった。重症度が上がるにつれ、PSL投与量は増え、炎症や低酸素血症は増悪する。これらは骨格筋萎縮やADL低下に影響を与え得るため、重症度別の比較が必要である。また、本研究は横断研究で急性期10日以内のQFMTとADL評価であるため、縦断研究による経時的なQFMTとADLの変化を確認する必要性が考え

られた。

6.3 介入研究における研究限界

介入研究では、入院中に酸素療法と投薬治療が継続して行われているため、呼吸リハと NMES 併用療法に相乗的な効果をもたらしている可能性が考えられた。そのため、酸素療法や投薬治療を除いた呼吸リハと NMES 併用療法のための介入研究が必要であると考えられた。

また、介入期間については、筋肥大が起こるとされる 4 週間以上の期間を行う事で、結果に及ぼすことも考えられた。ILD の呼吸リハは 10-12 週間で 2 回/週の介入が多く報告されている事からも、より長い介入期間での NMES の効果を検証する必要がある。

7 章 結論

本論文は、まず慢性呼吸不全患者に対し、ADL の関連因子を検証した。また、ILD 患者に対する呼吸リハと NMES の併用療法の効果について検証した。ILD 患者に対する呼吸リハと NMES 併用療法の効果を検証した先行研究はなく、本研究において新規性がある。検証の結果、以下の結論を得た。

- (1) NRADL は QFMT と PSL 投与と関連があり、ADL 低値群では PSL 投与者が多く QFMT も低下していた。これより、慢性呼吸不全患者において、QFMT を評価する事で、ADL を予測する事が可能となった。また、PSL 投与者では QFMT 低値と ADL 低値が認められることから、その対策が必要である。

- (2) NRADL 下位項目において入浴・歩行・階段と関連性があり、呼吸困難や動作速度とも関連していた。また、重回帰分析より、NRADLに関連する因子は QFMT と %DLco であった。これより、COPD と ILD 患者において、QFMT は ADL 動作の中でも入浴・歩行・階段動作に影響を与え、呼吸困難や動作速度にも影響を与える事が明らかとなった。
- (3) 呼吸リハと NMES 併用療法は、ILD 患者全般において、QF、6MWD を改善した。これより、呼吸リハと NMES の併用療法を用いる事で、重症度や PSL 投与量に関係なく、筋力と持久力改善が図れる事が明らかとなった。
- (4) NRADL 56 点以下においては、呼吸リハと NMES 併用療法により、QF や 6MWD のみならず、SPPB、NRADL や CAT も改善が認められた。ADL 低値であると、呼吸リハと NMES 併用療法の恩恵を受けやすく、筋力や持久力のみならず、パフォーマンス能力や ADL、QOL まで改善が図れた。以上から、ILD 患者の中でも ADL 低値の患者において、本研究プログラムによって全般的に改善が可能となる事が明らかとなった。
- (5) ILD 患者の重症度別の比較においては、GAP stage II の中等症が最も、本研究プログラムの効果が高かった。GAP stage I の軽症群においては天井効果の影響があり、効果が乏しかった。GAP stage III の重症群において、呼吸困難や肺機能悪化、PSL 投与量が多い事から、本研究プログラムの効果が乏しかった。これより、本研究プログラムは GAP stage II の中等症に対して効果的である事が明らか

となった。

- (6) PSL 22 mg/日以上投与患者においては、呼吸リハと NMES 併用療法が効果的であり、QF、QFMT、6MWD、NRADL、CAT の改善が認められた。これは、高用量 PSL 投与患者において、呼吸リハと NMES の併用療法の恩恵を受けやすい事が示された。これより、呼吸リハと NMES の併用療法は、ILD 患者の中でも PSL 22mg /日以上の投与者において、筋萎縮を予防し筋力・持久力・ADL・QOL 改善に効果的である事が明らかとなった。

以上の事から、ILD 患者で中等症や ADL 低値、高用量 PSL 投与者の場合、呼吸リハだけでは効果が得られない事がある。そこで、呼吸リハと NMES の併用療法を行う事で、QF や持久力だけでなく ADL や QOL の改善が明らかとなった。

引用文献

1. Moylan, J.S. and M.B. Reid, *Oxidative stress, chronic disease, and muscle wasting*. Muscle Nerve, 2007. **35**(4): p. 411-29.
2. Raghu, G., et al., *An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management*. Am J Respir Crit Care Med, 2011. **183**(6): p. 788-824.
3. Mitsui, T., et al., *Chronic corticosteroid administration causes mitochondrial dysfunction in skeletal muscle*. J Neurol, 2002. **249**(8): p. 1004-9.
4. Holland, A.E., *Exercise limitation in interstitial lung disease - mechanisms, significance and therapeutic options*. Chron Respir Dis, 2010. **7**(2): p. 101-11.
5. Ries, A.L., et al., *Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. Chest, 2007. **131**(5 Suppl): p. 4S-42S.
6. McCarthy, B., et al., *Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease*. Cochrane Database Syst Rev, 2015(2): p. CD003793.
7. Dowman, L., C.J. Hill, and A.E. Holland, *Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease*. Cochrane Database Syst Rev, 2014(10): p. CD006322.
8. Spruit, M.A., et al., *Differences in content and organisational aspects of pulmonary rehabilitation programmes*. Eur Respir J, 2014. **43**(5): p. 1326-37.

9. Wedzicha, J.A., et al., *Randomized controlled trial of pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease patients, stratified with the MRC dyspnoea scale*. Eur Respir J, 1998. **12**(2): p. 363-9.
10. 神津, 玲, et al., *間質性肺炎患者に対する呼吸リハビリテーションの現状と課題*. 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌, 2010. **20**(1): p. 14-18.
11. Sillen, M.J., et al., *The metabolic response during resistance training and neuromuscular electrical stimulation (NMES) in patients with COPD, a pilot study*. Respir Med, 2008. **102**(5): p. 786-9.
12. Perez-Bogerd, S., et al., *Short and long-term effects of pulmonary rehabilitation in interstitial lung diseases: a randomised controlled trial*. Respir Res, 2018. **19**(1): p. 182.
13. Jones, S., et al., *Neuromuscular electrical stimulation for muscle weakness in adults with advanced disease*. Cochrane Database Syst Rev, 2016. **10**: p. CD009419.
14. Chen, R.C., et al., *Effectiveness of neuromuscular electrical stimulation for the rehabilitation of moderate-to-severe COPD: a meta-analysis*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2016. **11**: p. 2965-2975.
15. Greening, N.J., et al., *An early rehabilitation intervention to enhance recovery during hospital admission for an exacerbation of chronic respiratory disease: randomised controlled trial*. BMJ, 2014. **349**: p. g4315.

16. Granger, C.V. and B.B. Hamilton, *UDS report. The Uniform Data System for Medical Rehabilitation Report of First Admissions for 1990*. Am J Phys Med Rehabil, 1992. **71**(2): p. 108-13.
17. 後藤, 圭, et al., 神経筋電気刺激をレジスタンストレーニングの代用として行った亜急性進行性間質性肺炎の 1 症例. 理学療法福岡, 2016. **29**: p. 74-79.
18. Nici, L. and R.L. ZuWallack, *Pulmonary rehabilitation: definition, concept, and history*. Clin Chest Med, 2014. **35**(2): p. 279-82.
19. Troosters, T., et al., *Improving physical activity in COPD: towards a new paradigm*. Respir Res, 2013. **14**: p. 115.
20. Zuwallack, R., *Physical activity in patients with COPD: the role of pulmonary rehabilitation*. Pneumonol Alergol Pol, 2009. **77**(1): p. 72-6.
21. Waschki, B., et al., *Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study*. Chest, 2011. **140**(2): p. 331-342.
22. Karpman, C., et al., *Determinants of gait speed in COPD*. Chest, 2014. **146**(1): p. 104-110.
23. Eisner, M.D., et al., *Development of disability in chronic obstructive pulmonary disease: beyond lung function*. Thorax, 2011. **66**(2): p. 108-14.
24. Ozalevli, S., et al., *Comparison of the Sit-to-Stand Test with 6 min walk test in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Respir Med, 2007. **101**(2): p. 286-93.
25. Kon, S.S., et al., *Reliability and validity of 4-metre gait speed in*

- COPD*. Eur Respir J, 2013. **42**(2): p. 333-40.
26. Seymour, J.M., et al., *The prevalence of quadriceps weakness in COPD and the relationship with disease severity*. Eur Respir J, 2010. **36**(1): p. 81-8.
 27. Pitta, F., et al., *Are patients with COPD more active after pulmonary rehabilitation?* Chest, 2008. **134**(2): p. 273-280.
 28. Spruit, M.A., et al., *Muscle force during an acute exacerbation in hospitalised patients with COPD and its relationship with CXCL8 and IGF-I*. Thorax, 2003. **58**(9): p. 752-6.
 29. Watanabe, F., et al., *Quadriceps weakness contributes to exercise capacity in nonspecific interstitial pneumonia*. Respir Med, 2013. **107**(4): p. 622-8.
 30. Mendes, P., et al., *Skeletal muscle atrophy in advanced interstitial lung disease*. Respirology, 2015. **20**(6): p. 953-9.
 31. Caminati, A., et al., *Walking distance on 6-MWT is a prognostic factor in idiopathic pulmonary fibrosis*. Respir Med, 2009. **103**(1): p. 117-23.
 32. Chang, J.A., et al., *Assessment of health-related quality of life in patients with interstitial lung disease*. Chest, 1999. **116**(5): p. 1175-82.
 33. Wearing, J., M. Stokes, and E.D. de Bruin, *Quadriceps muscle strength is a discriminant predictor of dependence in daily activities in nursing home residents*. PLoS One, 2019. **14**(9): p. e0223016.
 34. Asakawa, Y., et al., *Relationship between Falls and Knee*

- Extension Strength in the Elderly*. Journal of Physical Therapy Science, 1996. **8**: p. 45-48.
35. Fan, V.S., et al., *Disability and recovery of independent function in obstructive lung disease: the cardiovascular health study*. Respiration, 2014. **88**(4): p. 329-38.
36. Regueiro, E.M., et al., *Relationship of BODE Index to functional tests in chronic obstructive pulmonary disease*. Clinics (Sao Paulo), 2009. **64**(10): p. 983-8.
37. Lacasse, Y., et al., *This Cochrane Review is closed: deciding what constitutes enough research and where next for pulmonary rehabilitation in COPD*. Cochrane Database Syst Rev, 2015(11): p. ED000107.
38. Kozu, R., et al., *Differences in response to pulmonary rehabilitation in idiopathic pulmonary fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease*. Respiration, 2011. **81**(3): p. 196-205.
39. Maltais, F., et al., *An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med, 2014. **189**(9): p. e15-62.
40. Hill, K., et al., *Neuromuscular electrostimulation for adults with chronic obstructive pulmonary disease*. Cochrane Database Syst Rev, 2018. **5**: p. CD010821.
41. Maddocks, M., et al., *Neuromuscular electrical stimulation to improve exercise capacity in patients with severe COPD: a*

- randomised double-blind, placebo-controlled trial*. *Lancet Respir Med*, 2016. **4**(1): p. 27-36.
42. Segers, J., et al., *Feasibility of neuromuscular electrical stimulation in critically ill patients*. *J Crit Care*, 2014. **29**(6): p. 1082-8.
43. Valenza, M.C., et al., *Effects of home-based neuromuscular electrical stimulation in severe chronic obstructive pulmonary disease patients: a randomized controlled clinical trial*. *Eur J Phys Rehabil Med*, 2018. **54**(3): p. 323-332.
44. Paillard, T., et al., *Electrical stimulation superimposed onto voluntary muscular contraction*. *Sports Med*, 2005. **35**(11): p. 951-66.
45. 伊藤, 秀隆, et al., 長崎大学 ADL 評価表の有効性. *理学療法学 Supplement*, 2007. **35**.
46. 角田, 健, et al., 呼吸器教室参加を契機に開始した外来呼吸リハビリテーションで身体活動量が改善した慢性閉塞性肺疾患の一例. *保健学研究*, 2017. **30**: p. 53-57.
47. Celli, B.R., et al., *The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease*. *N Engl J Med*, 2004. **350**(10): p. 1005-12.
48. Sugino, K., et al., *Comparison of clinical characteristics and prognostic factors of combined pulmonary fibrosis and emphysema versus idiopathic pulmonary fibrosis alone*. *Respirology*, 2014. **19**(2): p. 239-245.
49. Faludi, R., et al., *Diastolic Dysfunction Is a Contributing Factor*

- to Exercise Intolerance in COPD*. COPD, 2016. **13**(3): p. 345-51.
50. D'Andrea, A., et al., *Right Ventricular Structure and Function in Idiopathic Pulmonary Fibrosis with or without Pulmonary Hypertension*. Echocardiography, 2016. **33**(1): p. 57-65.
51. Baarends, E.M., et al., *Peak exercise response in relation to tissue depletion in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Eur Respir J, 1997. **10**(12): p. 2807-13.
52. Landbo, C., et al., *Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med, 1999. **160**(6): p. 1856-61.
53. 江里口, 杏平, et al., *FIM での評価では呼吸器疾患の重症度は反映されない-FIM と NRADL の比較-*. 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌, 2010. **20**(2): p. 166-169.
54. Tillquist, M., et al., *Bedside ultrasound is a practical and reliable measurement tool for assessing quadriceps muscle layer thickness*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2014. **38**(7): p. 886-90.
55. Mahoney, F.I. and D.W. Barthel, *Functional Evaluation: The Barthel Index*. Md State Med J, 1965. **14**: p. 61-5.
56. 松本, 友子, 田中, 貴子, and 松木, 八重, *千住らの ADL 評価表に対する信頼性の検討*. 日呼管誌, 2006. **15**: p. 612-616.
57. 松本, 友子, et al., *The Nagasaki University Respiratory ADL questionnaire:NRADL の反応性の検討*. 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌, 2008. **18**(3): p. 227-230.
58. Kozicka, I. and T. Kostka, *Handgrip strength, quadriceps muscle power, and optimal shortening velocity roles in maintaining*

- functional abilities in older adults living in a long-term care home: a 1-year follow-up study.* Clin Interv Aging, 2016. **11**: p. 739-47.
59. 山崎, 裕司, et al., 等尺性膝伸展筋力と移動動作の関連—運動器疾患のない高齢患者を対象として. 総合リハビリテーション, 2002. **30**(8): p. 747-752.
60. Kitagawa, T., et al., *Prediction of maximum isometric muscle strength of knee extensors using ultrasonography.* Journal of Wellness and Health Care 2019. **43**(1): p. 47-53.
61. Hanada, M., et al., *Effect of long-term treatment with corticosteroids on skeletal muscle strength, functional exercise capacity and health status in patients with interstitial lung disease.* Respirology, 2016. **21**(6): p. 1088-93.
62. Hopkinson, N.S., et al., *Acute effect of oral steroids on muscle function in chronic obstructive pulmonary disease.* Eur Respir J, 2004. **24**(1): p. 137-42.
63. Schweickert, W.D. and J.P. Kress, *Implementing early mobilization interventions in mechanically ventilated patients in the ICU.* Chest, 2011. **140**(6): p. 1612-1617.
64. Yamamoto, T., et al., *Gender differences in effects of 20 days horizontal bed rest on muscle strength in young subjects.* J Gravit Physiol, 1997. **4**(1): p. S31-6.
65. Carberry, J.C., et al., *Effects of sustained hypoxia on sternohyoid and diaphragm muscle during development.* Eur Respir J, 2014. **43**(4): p. 1149-58.

66. Roels, B., et al., *Paradoxical effects of endurance training and chronic hypoxia on myofibrillar ATPase activity*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2008. **294**(6): p. R1911-8.
67. Suzuki, T., et al., *Age-related changes in two- and three-dimensional morphology of type-identified endplates in the rat diaphragm*. J Physiol Sci, 2009. **59**(1): p. 57-62.
68. Menon, M.K., et al., *Ultrasound assessment of lower limb muscle mass in response to resistance training in COPD*. Respir Res, 2012. **13**: p. 119.
69. Paris, M.T., et al., *Validation of Bedside Ultrasound of Muscle Layer Thickness of the Quadriceps in the Critically Ill Patient (VALIDUM Study)*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2017. **41**(2): p. 171-180.
70. Bowyer, S.L., M.P. LaMothe, and J.R. Hollister, *Steroid myopathy: incidence and detection in a population with asthma*. J Allergy Clin Immunol, 1985. **76**(2 Pt 1): p. 234-42.
71. 千木良, 佑介, et al., *BODE index の重症度別呼吸リハビリテーション効果*. 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌, 2014. **24**(3): p. 313-18.
72. 宮本, 直美, et al., *特発性間質性肺炎患者に対する呼吸リハビリテーションの効果—完遂群と脱落群の比較検討より—*. 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌, 2009. **19**(3): p. 276-283.
73. Zou, R.H., et al., *Lower DLco% identifies exercise pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease referred for dyspnea*. Pulm Circ, 2020. **10**(1): p. 2045894019891912.

74. Ciccotti, M.G., et al., *An electromyographic analysis of the knee during functional activities. I. The normal profile.* Am J Sports Med, 1994. **22**(5): p. 645-50.
75. Gosselink, R., T. Troosters, and M. Decramer, *Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD.* Am J Respir Crit Care Med, 1996. **153**(3): p. 976-80.
76. Ley, B., et al., *A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis.* Ann Intern Med, 2012. **156**(10): p. 684-91.
77. Nishiyama, O., et al., *Physical activity in daily life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.* Respir Investig, 2018. **56**(1): p. 57-63.
78. Limpawattana, P., et al., *Sarcopenia in chronic obstructive pulmonary disease: A study of prevalence and associated factors in the Southeast Asian population.* Chron Respir Dis, 2018. **15**(3): p. 250-257.
79. Cruz-Jentoft, A.J., et al., *Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis.* Age Ageing, 2019. **48**(1): p. 16-31.
80. Nishihara, K., et al., *Correlation of physical function with the thickness of multiple muscles of the quadriceps femoris in community-dwelling elderly individuals.* Clin Interv Aging, 2018. **13**: p. 1945-1951.
81. 松嶋, 真哉, et al., *重症患者における超音波画像診断装置を用いた大腿四頭筋筋厚測定信頼性の評価.* 呼吸器ケア, 2018. **16**(12): p. 1196-1203.

82. Yamada, M., et al., *Differential Characteristics of Skeletal Muscle in Community-Dwelling Older Adults*. J Am Med Dir Assoc, 2017. **18**(9): p. 807 e9-807 e16.
83. Homma, S., et al., *Japanese guideline for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis*. Respir Investig, 2018. **56**(4): p. 268-291.
84. 武市, 梨絵, et al., *間質性肺炎患者の下肢筋力に影響を与える要因-等尺性膝伸展筋力と呼吸機能, 呼吸困難感, 運動耐容能との関係-*. 理学療法学, 2014. **41**(6): p. 371-77.
85. Brooks, D., S. Solway, and W.J. Gibbons, *ATS statement on six-minute walk test*. Am J Respir Crit Care Med, 2003. **167**(9): p. 1287.
86. Puthoff, M.L., *Outcome measures in cardiopulmonary physical therapy: short physical performance battery*. Cardiopulm Phys Ther J, 2008. **19**(1): p. 17-22.
87. Miyamoto, S., et al., *Verification of a Motion Sensor for Evaluating Physical Activity in COPD Patients*. Can Respir J, 2018. **2018**: p. 8343705.
88. Jones, P.W., et al., *Development and first validation of the COPD Assessment Test*. Eur Respir J, 2009. **34**(3): p. 648-54.
89. Someya, F., T. Nakagawa, and N. Mugii, *The COPD Assessment Test as a Prognostic Marker in Interstitial Lung Disease*. Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med, 2016. **10**: p. 27-31.
90. Nagata, K., et al., *Evaluation of the chronic obstructive pulmonary disease assessment test for measurement of health-*

- related quality of life in patients with interstitial lung disease.*
Respirology, 2012. **17**(3): p. 506-12.
91. Spruit, M.A., et al., *An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation.* Am J Respir Crit Care Med, 2013. **188**(8): p. e13-64.
92. Paillard, T., et al., *Electrical stimulation superimposed onto voluntary muscular contraction reduces deterioration of both postural control and quadriceps femoris muscle strength.* Neuroscience, 2010. **165**(4): p. 1471-5.
93. Nobbs, L.A. and E.C. Rhodes, *The Effect of Electrical Stimulation and Isokinetic Exercise on Muscular Power of the Quadriceps Femoris.* J Orthop Sports Phys Ther, 1986. **8**(5): p. 260-8.
94. Kondoh, S., et al., *Validation of the Japanese disease severity classification and the GAP model in Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis.* Respir Investig, 2016. **54**(5): p. 327-33.
95. Ryerson, C.J., et al., *Predicting survival across chronic interstitial lung disease: the ILD-GAP model.* Chest, 2014. **145**(4): p. 723-728.
96. Mendoza, L., et al., *Quadriceps strength and endurance in fibrotic idiopathic interstitial pneumonia.* Respirology, 2014. **19**(1): p. 138-43.
97. Hirasawa, A., et al., *Isometric knee extension strength of healthy subjects.* The Japanese journal of physical therapy, 2004. **38**(4):

p. 330-33.

98. Maffiuletti, N.A., *Physiological and methodological considerations for the use of neuromuscular electrical stimulation.* Eur J Appl Physiol, 2010. **110**(2): p. 223-34.
99. Nishiyama, O., et al., *Quadriceps weakness is related to exercise capacity in idiopathic pulmonary fibrosis.* Chest, 2005. **127**(6): p. 2028-33.
100. Delitto, A. and L. Snyder-Mackler, *Two theories of muscle strength augmentation using percutaneous electrical stimulation.* Phys Ther, 1990. **70**(3): p. 158-64.
101. Keeton, R.B. and S.A. Binder-Macleod, *Low-frequency fatigue.* Phys Ther, 2006. **86**(8): p. 1146-50.
102. Martin, V., et al., *Assessment of low-frequency fatigue with two methods of electrical stimulation.* J Appl Physiol (1985), 2004. **97**(5): p. 1923-9.
103. Hunter, S.K., et al., *Human skeletal sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ uptake and muscle function with aging and strength training.* J Appl Physiol (1985), 1999. **86**(6): p. 1858-65.
104. Gondin, J., et al., *Electromyostimulation training effects on neural drive and muscle architecture.* Med Sci Sports Exerc, 2005. **37**(8): p. 1291-9.
105. Coronado, M., et al., *Walking activity measured by accelerometry during respiratory rehabilitation.* J Cardiopulm Rehabil, 2003. **23**(5): p. 357-64.
106. Egan, C., et al., *Short term and long term effects of pulmonary*

- rehabilitation on physical activity in COPD*. Respir Med, 2012. **106**(12): p. 1671-9.
107. Demeyer, H., et al., *Standardizing the analysis of physical activity in patients with COPD following a pulmonary rehabilitation program*. Chest, 2014. **146**(2): p. 318-327.
108. Aguilaniu, B. and N. Roche, *The difficulties of measuring and improving physical activity in COPD*. NPJ Prim Care Respir Med, 2014. **24**: p. 14014.
109. 阿波, 邦彦, et al., *男性間質性肺炎患者における cs-30 と運動能力との関係*. 理学療法科学, 2013. **28**(6): p. 757-60.
110. 牧迫, 飛雄馬, et al., *地域在住日本人高齢者に適した Short Physical Performance Battery の算出方法の修正*. 理学療法学, 2017 **44**(3): p. 197-206.
111. du Bois, R.M., et al., *Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: test validation and minimal clinically important difference*. Am J Respir Crit Care Med, 2011. **183**(9): p. 1231-7.
112. Parry, S.M., et al., *Assessment of impairment and activity limitations in the critically ill: a systematic review of measurement instruments and their clinimetric properties*. Intensive Care Med, 2015. **41**(5): p. 744-62.
113. Kozu, R., S. Jenkins, and H. Senjyu, *Evaluation of activity limitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis grouped according to Medical Research Council dyspnea grade*. Arch Phys Med Rehabil, 2014. **95**(5): p. 950-5.

114. Vaes, A.W., et al., *Impact of pulmonary rehabilitation on activities of daily living in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. J Appl Physiol (1985), 2019. **126**(3): p. 607-615.
115. Iwakura, M., et al., *Gait characteristics and their associations with clinical outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Gait Posture, 2019. **74**: p. 60-65.
116. Pereira, M.C., et al., *Distribution and morphometry of skeletal muscle fibers in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic hypoxemia*. Muscle Nerve, 2004. **30**(6): p. 796-8.
117. Richeldi, L., et al., *Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS((R)) trials*. Respir Med, 2016. **113**: p. 74-9.
118. Hermans, G., et al., *Interventions for preventing critical illness polyneuropathy and critical illness myopathy*. Cochrane Database Syst Rev, 2014(1): p. CD006832.
119. 杉本, 諭, 古山, つや子, and 関根, 直哉, *Short Physical Performance Battery は要介護高齢者に対するパフォーマンステストとして利用できるか?*. 理学療法科学, 2020. **35**(2): p. 237-243.
120. COPD 情報サイト, *COPD アセスメントテスト (CAT)*. http://www.gold-jac.jp/support_contents/cat.html: p. 2020/11/22.

補足資料

補足資料 A. NRADL の評価表

NRADL は、食事や排泄など 10 項目に分類し、各々の達成度を動作速度、息切れ、酸素流量から 4 段階で評価しており、それに連続歩行距離の得点を加えた 100 点を総得点としている [57]。

項目	動作速度	息切れ (Borg)	酸素流量	合計
食事	0・1・2・3	0・1・2・3	0・1・2・3	
排泄	0・1・2・3	0・1・2・3	0・1・2・3	
整容	0・1・2・3	0・1・2・3	0・1・2・3	
入浴	0・1・2・3	0・1・2・3	0・1・2・3	
更衣	0・1・2・3	0・1・2・3	0・1・2・3	
病室内移動	0・1・2・3	0・1・2・3	0・1・2・3	
病棟内移動	0・1・2・3	0・1・2・3	0・1・2・3	
院内移動	0・1・2・3	0・1・2・3	0・1・2・3	
階段	0・1・2・3	0・1・2・3	0・1・2・3	
外出・買物	0・1・2・3	0・1・2・3	0・1・2・3	
合計	／30 点	／30 点	／30 点	
連続歩行距離	0：50 m 以内, 2：50～200 m, 4：200～500 m, 5：500～1 km, 10：1 km 以上			
			合計	／100 点

〈動作速度〉

- 0：できないか、かなり休みをとらないとできない（できないは、以下すべて 0 点とする）
 1：途中で一休みしないとできない
 2：ゆっくりであれば休まずにできる
 3：スムーズにできる

〈息切れ (Borg スケール)〉

- 0：非常にきつい、これ以上は耐えられない
 1：きつい
 2：楽である
 3：まったく何も感じない

〈酸素流量〉

- 0：2 l/min 以上
 1：1～2 l/min
 2：1 l/min 以下
 3：酸素を必要でない

補足資料 B. SPPB の評価表

立位バランス、歩行速度、椅子立ち座りの測定値から、それぞれ 0-4 点で採点し、合計して 12 点満点となる。高得点である程、良好な下肢機能である事を意味する [119]。

1. 立位バランステスト (歩行補助具は使用不可, 装具は使用可)		
①閉脚立位にて 10 秒保持する.	() 秒	10 秒可能: <input type="checkbox"/> 1 点 10 秒未満: <input type="checkbox"/> 0 点 実施困難: <input type="checkbox"/> 0 点
②セミタンDEM立位にて 10 秒保持する. * 一側の母趾と反対側の踵をつける.	() 秒	10 秒可能: <input type="checkbox"/> 1 点 10 秒未満: <input type="checkbox"/> 0 点 実施困難: <input type="checkbox"/> 0 点
③タンDEM立位にて 10 秒保持する.	() 秒	10 秒可能: <input type="checkbox"/> 2 点 3-9.99 秒: <input type="checkbox"/> 1 点 3 秒未満: <input type="checkbox"/> 0 点 実施困難: <input type="checkbox"/> 0 点
* 装具なし・あり ()		
2. 歩行テスト (歩行補助具, 装具の使用は可)		
①快適速度にて 5 m 歩行する.	1 回目 () 秒	6.02 秒未満: <input type="checkbox"/> 4 点 6.02-7.75 秒: <input type="checkbox"/> 3 点 7.76-10.87 秒: <input type="checkbox"/> 2 点 10.87 秒以上: <input type="checkbox"/> 1 点 実施困難: <input type="checkbox"/> 0 点
(2 回実施し, 速いほうを採用)	2 回目 () 秒	
* 補助具なし・あり ()		
* 装具なし・あり ()		
3. 椅子立ち上がりテスト (座面の高さ 40 cm, 装具の使用は可)		
①両腕を組んだまま, 立ち座りを最速で 5 回繰り返す.		11.9 秒未満: <input type="checkbox"/> 4 点 11.20-13.69 秒: <input type="checkbox"/> 3 点 13.7-16.69 秒: <input type="checkbox"/> 2 点 16.7-59.99 秒: <input type="checkbox"/> 1 点 60 秒以上: <input type="checkbox"/> 0 点 実施困難: <input type="checkbox"/> 0 点
(1 回目の座位姿勢から 5 回目の立位姿勢まで)	() 秒	
* 装具なし・あり ()		


1. 立位バランステスト	/4 点	身体機能の判定基準	
2. 歩行テスト	/4 点	0-6	低い
3. 椅子立ち上がりテスト	/4 点	7-9	中等度
合計	/12 点	10-12	高い

補足資料 C. CAT の評価表

呼吸器疾患特有の QOL 尺度で、咳嗽、呼吸困難、肺の状態の不安の内容を含んだ 8 項目からなる質問指標である [120]。

あなたのお名前:

今日の日付:



あなたのCOPD(慢性閉塞性肺疾患)の状態は、いかがですか? COPDアセスメントテスト(CAT)をやってみましょう!

この質問表は、COPD(慢性閉塞性肺疾患)の状態が健康と日常生活にどのような影響を与えているか、あなたご自身と主治医の先生が知り、共有するものです。このテストによって、今のCOPDの状態を的確に先生に伝えられ、またテストの点数によって、あなたの状態により合った治療を行うことができるようになります。

下記の各項目に対して、あなたの現在の状態を最も適切に表している所に「✓」印を記入してください。各項目に対して、回答は1つのみ選択してください。

例: 私は、とても楽しい (0) (1) (2) (3) (4) (5) 私はとても悲しい

		点数
まったく咳が出ない	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	いつも咳が出ている
まったく痰が詰まった感じがしない	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	いつも痰が詰まっている感じがする
まったく息苦しくない	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	非常に息苦しい
坂や階段を上っても、息切れがしない	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	坂や階段を上ると、非常に息切れがする
家での普段の生活が制限されることはない	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	家での普段の生活が非常に制限される
肺の状態を気にせずに、外出できる	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	肺の状態が気になって、外出できない
よく眠れる	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	肺の状態が気になって、よく眠れない
とても元気だ	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	まったく元気がない
記入後は、先生にお渡しください。		総合点

©2009 GlaxoSmithKline企業グループ。無断複製・転載を禁じます。
Last Updated: February 23, 2012

補足資料 D. GAP index

GAP index は、ILD 患者の重症度分類のために用いられ、性別 (Gender)、年齢 (Age)、生理検査 (Physiology) をそれぞれスコア化されている。8 点満点を最大とし、点数が高いほど重症と判断される [95]。

	Predictor	Points
	ILD subtype	
	IPF	0
ILD	Unclassifiable ILD	0
	CT-ILD/idiopathic NSIP	-2
	Chronic HP	-2
	Gender	
G	Female	0
	Male	1
	Age, yr	
A	≤ 60	0
	61-65	1
	> 65	2
	Physiology	
	FVC, % predicted	
P	> 75%	0
	50-75%	1
	<50%	2
	DLCO, % predicted	
	> 55%	0
	36-55%	1
	≤ 35%	2
Cannot perform	3	
Total possible points		8

謝辞

稿を終えるにあたり、本研究にご協力頂きました患者様、データ収集に協力して下さったスタッフの方々に感謝致します。文献入手の際に、多大な協力を頂いた当院図書室の中村様に感謝致します。

薬剤投与量や表記方法について、丁寧にご教示をして下さいました田中健一教授、並びに解析方法について大変分かり易くご説明をして下さいました延原弘章教授に感謝申し上げます。呼吸リハや NMES の介入方法、その介入効果の生理学的知見をアドバイス頂きました木戸聡史准教授に感謝申し上げます。

また、本論文において内容の不備や表現方法について大変丁寧にご指摘をして下さいました主査の滑川道人教授、副査の解良武士教授や西原賢教授に深謝申し上げます。

そして、研究デザインの立案から論文作成まで 6 年間にわたり、懇切丁寧にご指導を頂きました指導教員の丸岡弘教授に深謝申し上げます。