

別紙 4

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

主 論 文 の 要 旨

論文題目 糖尿病を併存する高齢心大血管術後患者を対象とした，神経筋電気刺激療法による術後早期筋力低下の抑制効果-多施設ランダム化比較試験-

氏 名 瀧野 皓哉

論 文 内 容 の 要 旨

【背景】 心大血管手術は，炎症性サイトカイン亢進による筋タンパク崩壊や末梢神経の微小循環障害によって術後筋力低下を引き起こすとされる。術後筋力低下の程度は、対象者により様々であることから、筋タンパク崩壊や末梢神経障害を強める病態の存在が示唆されている。糖尿病は、インスリン抵抗性や糖尿病神経障害によって術後筋力低下を誘発することが考えられる。実際、糖尿病合併の冠動脈バイパス術後患者の等尺性膝伸展筋力は、非合併者と比べて有意に低いことが報告されている。また、加齢もインスリン抵抗性の亢進により手術後の炎症反応を惹起させる。そのため、糖尿病合併かつ高齢の心大血管手術後患者においては、一般的な早期リハビリテーションでの術後筋力低下の予防が困難であることが考えられる。しかし、術後早期は循環動態の不安定性により十分な筋収縮を促すような運動の実施は難しい。そのため、我々は神経筋電気刺激療法(NMES)が術後筋力低下に対する早期リハビリテーションの補足治療になると考えた。NMESは、心大血管術後患者においても著明なバイタル変動や不整脈を誘発することなく筋収縮を促すことができるとされており、前向き観察研究において NMES による術後筋力低下の抑制効果が示された。しかし、ランダム化比較試験(RCT)では、NMESによる術後筋力低下や身体機能低下の抑制効果を明らかにすることができなかった。その要因の一つとして、先行研究では 75 歳以上や透析症例といった重症例が除外されており、NMESの適応となりえる集団が除外されていたことが推察される。本研究は、術後筋力低下が引き起こされる糖尿病合併の高齢心大血管外科術後患者を対象を絞り、術後筋力低下に対する NMES の抑制効果を明らかにすることとした。

【方法】 研究デザインは共同ランダム化並行群間比較試験とした。対象はハートセンター（岐阜，豊橋，名古屋）にて待機的に心大血管手術を施行する 65 歳以上の糖尿病を合併した症例とした。除外基準は、①術前認知機能低下を認めた症例，②術前自立歩行困難症例，③術前のリハビリテーション評価がされなかった症例，④本研究に同意されなかった症例とした。介入は性別，年齢（75 歳以上・未満）にてブロック層化ランダム化を行い，NMES 群とシャム群に分類した。NMES 群については，術後リハビリテーション+NMES（ミナト医科学株式会社，ソリウス）を実施した。NMESは，1回60分間を手術翌日から術後7日間に5回/週実施した。シャム群については，NMES群と同様なプロトコールで行い，電気刺激のみシャム刺激を用いた。シャム刺激は，被験者が感じない程度の微弱電流が流れていると説明し，機器の液晶を電気刺激が流れている画面設定とした。統計解析者は，割り付けに関連のない第3

者機関の統計家が行い、介入の有無をブラインドした。アウトカム測定者に対しては、本研究の主要アウトカムの情報を開示しなかった。本研究の主要アウトカムを等尺性膝伸展筋力、副次アウトカムを快適歩行速度、最大歩行速度、握力とした。アウトカムは、術前および術後7日目で測定し、術後7日目と術前値の変化率（術後7日目－術前/術前×100）を算出した。本研究におけるサンプルサイズは、先行研究の糖尿病合併例の結果より統計解析150例（Effect Size 0.42, β :0.8, α :0.05）とし、2割の脱落例があると考慮して180例の取り込みを行った。主解析をIntention to treat (ITT)とし、アウトカム欠損値をMonte Carlo Markov chain法を用いて補完した。NMES群とシャム群のアウトカムを対応のないT検定を用いて比較した。また、75歳以上の対象でNMES群とシャム群のアウトカムを比較するサブ解析を行った。さらに、NMESによる術後筋力低下の抑制機序を推測するために、NMESによって誘発される筋収縮の程度を評価した。

【結果】2018年2月1日から2020年1月24日の連続1151例の内、971例を除外した180例が取り込まれ、NMES群90例、シャム群90例に割り振られた。その中で、NMES群12例、シャム群10例がドロップアウトとなった。ITT解析の結果、NMES群の等尺性膝伸展筋力変化率が、シャム群と比較して有意に低かった（NMES: -2.4% vs シャム: -13.0%, $P < 0.001$ ）。また、NMES群の最大歩行速度変化率においてもシャム群と比較して有意に低かった（NMES: -13.9% vs シャム: -20.1%, $P = 0.039$ ）。75歳以上のサブ解析の結果（NMES: 38例、シャム: 38例）では、NMES群の等尺性膝伸展筋力変化率がシャム群と比較して有意に低かった（NMES: -2.5% vs シャム: -13.0%, $P < 0.001$ ）。さらに、NMES群の快適歩行速度変化率についても、シャム群と比べて有意に低かった（NMES: -10.8% vs シャム: -19.1%, $P = 0.039$ ）。NMES群の8割程度は、NMESによって引き起こされる大腿四頭筋の筋収縮が最大筋収縮の10%以下であった。

【考察】本研究は、心大血管術後患者におけるNMESの適応を糖尿病かつ65歳以上の高齢患者を対象を絞ることで、NMESによる術後筋力低下の抑制効果を明らかにした。これまでの心大血管術後患者を対象としたRCTでは、NMESによる術後筋力低下の抑制効果を明らかにすることができなかったことから、本研究は術後筋力低下の抑制効果に対するNMESの適応を明らかにした初めてのRCTである。インスリン抵抗性が亢進している高齢者や糖尿病患者は、術後の炎症反応亢進の惹起により術後筋力低下を引き起こしやすい対象とされており、本研究のコントロール群での等尺性膝伸展筋力低下率は、先行研究と比べて大きい傾向を示した。そのため、心大血管術後のNMESの適応は、術後筋力低下を引き起こしやすい病態を併存する対象であるかもしれない。また、NMESによる術後筋力低下の抑制効果機序については、NMESを受けた対象の8割程度が筋タンパク同化に必要とされる筋収縮を引き起こすことができなかったことから、NMESによる神経適応が筋力低下抑制に影響していることが示唆された。多施設からリクルートした本研究において、心大血管手術を受けた対象の20～25%が高齢かつ糖尿病を合併していた。そのため、NMESの適応は、心大血管術後患者の4人に1人程度の割合であることが推察できる。在院日数の縮小が重要である昨今においては、術後早期の短期間でのNMESにより身体機能低下が抑制できることの意義は大きい。今後は、術後早期のNMESによって退院後アウトカムや身体活動、Quality of lifeへの影響についても調査する必要があると思われる。

【結論】術直後からの短期間のNMESは、糖尿病合併の高齢心大血管術後患者における術後筋力低下や身体機能低下を抑制した。NMESは、糖尿病合併の高齢心大血管手術後患者における術後リハビリテーションの補完治療となることが示唆された。

