■研究論文

造血幹細胞移植患者の運動耐容能と 下肢伸展筋力の関連性について

Exercise Capacity of Hematopoietic Stem Cell Transplant Patient and Relation to Knee Extension Muscle Strength

八並 光信¹⁾ 渡辺 進²⁾ 上迫 道代¹⁾ 小宮山一樹¹⁾ 高橋友理子¹⁾
石川 愛子³⁾ 里宇 明元³⁾ 森 毅彦⁴⁾ 近藤 咲子⁴⁾

MITSUNOBU YATSUNAMI, RPT¹⁾, SUSUMU WATANABE, MD²⁾, MICHIO KAMISAKO, RPT¹⁾, IKKI KOMIYAMA, RPT¹⁾,
YURIKO TAKAHASHI, RPT¹⁾, AIKO ISHIKAWA, MD³⁾, MEIGEN LIU, MD³⁾, TAKEHIKO MORI, MD⁴⁾, SAKIKO KONDO, NRS⁴⁾

¹⁾ Department of Rehabilitation of Keio University Hospital: 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-0016, Japan.

TEL & FAX +81-3-3354-1358

²⁾ Kawasaki University of Medical Welfare

³⁾ Department of Rehabilitation Medicine, Keio University School of Medicine

⁴⁾ Department of Hematology, Keio University School of Medicine

Rigakuryoho Kagaku 20(4): 267-272, 2005. Submitted May 13, 2005. Accepted Jun. 28, 2005.

ABSTRACT: This study examined the exercise capacity around the time of transplantation of hematopoietic stem cell transplant patients treated in a bio-clean room and its relation to knee extension muscle strength. The subjects had received hematopoietic stem cell transplants, and this study is limited to 40 subjects who were able to perform the exercise tolerance test around the time of the transplantation. They mainly carried out stretching and muscle strengthening during the bio-clean room stay. Though the accomplishment rate of the exercise tolerance test before the transplantation was 100%, it was lowered after the transplantation to 57.5%. From the results of the exercise tolerance test, the subjects were classified into accomplishment and non-accomplishment groups. Discriminant analysis was performed with bio-clean room stay period, knee extension muscle strength after treatment, its rate of change and strength relative to body weight, and rate of change, age, sex, weight change rate and pretreatment period as independent variables. The knee extension muscle strength was the largest discriminant factor for exercise tolerance, indicating that decrease of exercise capacity was inhibited by maintaining knee extension muscle strength in the bio-clean room with difficult aerobics.

Key words: hematopoietic stem cell transplantation, exercise capacity, knee extension muscle strength

要旨: 本研究の目的は、無菌室という閉鎖環境で治療を要する造血幹細胞移植患者に対して、運動耐容能と移植前後の下肢伸展筋力（変化率）の関連性について検討することである。対象は、造血幹細胞移植を受け、移植前後で運動負荷テストを施行できた40名である。なお、無菌室内の訓練は、主に柔軟体操と立位での筋力強化を行った。移植前の運動負荷テストの完遂率は100%であったが、移植後は57.5%へ低下した。移植後の負荷テストの結果から、対象を完遂群と非完遂群に分け従属変数とし、年齢・性別・体重変化率・前処置のTBIの有無・無菌室滞在期間・下肢筋力変化率を独立変数として判別分析を行った。その結果、下肢伸展筋力の貢献度が最も大きかった。したがって、有酸素運動が困難な無菌室内において、下肢筋力を維持することによって、運動耐容能の低下を遅延させることが示唆された。

キーワード: 造血幹細胞移植, 運動耐容能, 下肢伸展筋力

¹⁾ 慶應義塾大学病院リハビリテーション科: 東京都新宿区信濃町35 (〒160-0016) TEL & FAX 03-3354-1358

²⁾ 川崎医療福祉大学医療技術学リハビリテーション科 ³⁾ 慶應義塾大学医学部リハビリテーション医学教室

⁴⁾ 慶應義塾大学医学部血液内科

I. はじめに

従来、造血幹細胞移植患者は、重度の移植片対宿主病の合併や末期にならない限り、日常生活動作が自立しているため治療後の体力について詳細な研究がなされなかった。

近年、運動耐容能は、有酸素運動による心肺機能強化以外の要因として、ADLの遂行に重要な下肢筋力を強化することで改善が可能であるとの指摘がある。特に、運動耐容能に対する、下肢伸展筋力の重要性について、心疾患患者を対象とした研究で報告されている^{1,2)}。

本研究の目的は、無菌室における閉鎖環境で治療を要する造血幹細胞移植患者に対して、運動耐容能と移植前後の下肢伸展筋力(変化率)の関連性について検討することである。

II. 対象と方法

1. 対象

対象は、2002年1月より2004年3月までに造血幹細胞移植を受けた患者65名中、早期死亡および転院した25名を除き、移植前後で運動負荷テストを施行できた40名を対象とした。対象の内訳は、男性22名、女性18名で、平均年齢と標準偏差が38.1±12.1歳であった。対象疾患は、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、T細胞白血病、多発性骨髄腫、悪性リンパ腫、非ホジキンリンパ腫であった。入院から移植までの日数の平均

期間と標準偏差は37.2±14.6日、無菌室滞在日数の平均期間と標準偏差が41.5±14.1日であった。前処置における全身放射線と超大量化学療法の併用者は33名、超大量化学療法のみが7名であった(表1)。

なお、患者からは、本研究に参加する際、その目的・方法・リスクについて、内科医・リハビリテーション医・理学療法士から十分な説明を受け同意を得た。

2. 方法

運動負荷テストは、トレッドミル(Quintam 社製 StairMaster^{TR})を用いて行った。運動負荷のプロトコールは、平地歩行で時速2 kmから開始して、3分毎に時速1 kmの漸増負荷を行い、時速6 kmで終了する。運動負荷テスト完遂時の所要時間は15分で、歩行距離は1 kmである。血圧は運動負荷前・直後を電子血圧計(テルモ社製ES-H51TR)で測定した。心拍数は、テレメーター心電図(日本光電社Life Scope LC^{TR})およびテレメーター心拍計(キャノン製Polor S810^{TR})を用いた。また、運動負荷テストの終了直前にBorgスケール³⁾を患者に提示して、自覚的運動強度を測定した。なお、我々の健常者における先行研究⁴⁾で、本プロトコールにおける平均最高心拍数は114.2 bpm、平均最高酸素摂取量は19.7 ml/kg/minで、最大酸素摂取量の約60%に相当することを報告した。下肢伸展筋力は、膝の伸展筋力をリカンベント式筋力測定装置(三菱電機社製Strength Ergo240^{TR})で、2回施行し最高値を記録した。測定モードは、アイソカイネティックモード、ペダル回転数50 r/min、測定回転回数5回で行いピー

表1 患者属性

	男性 (n=22)	女性 (n=18)	全症例 (N=40)
年齢 (歳)	40.6 ± 11.2	35.3 ± 12.9	38.1 ± 12.1
入院から移植までの期間 (日)	35.4 ± 3.7	39.1 ± 2.8	37.2 ± 14.6
無菌室滞在期間 (日)	39.1 ± 3.2	34.0 ± 3.0	41.5 ± 14.1
対象疾患内訳			
急性リンパ性白血病 (ALL)	2	3	5
急性骨髄性白血病 (AML)	9	6	15
慢性骨髄性白血病 (CML)	1	1	2
T細胞白血病 (TALL)	1	1	2
骨髄異形成症候群 (MDS)	2	4	6
多発性骨髄腫 (MM)	2	0	2
悪性リンパ腫 (ML)	1	1	2
非ホジキン病 (NHL)	3	3	6
前処置の種類			
全身放射線および超大量化学療法	17	16	33
超大量化学療法のみ	4	3	7

mean ± SD

表2 移植前の運動負荷テスト結果

	移植前 (N=40)		有意水準 P 値
	男性 (n=22)	女性 (n=18)	
安静心拍数 (bpm)	82.7 ± 16.7	86.9 ± 9.3	0.36
最高心拍数 (bpm)	133.2 ± 21.3	143.4 ± 18.0	0.15
安静時収縮期血圧 (mmHg)	111.9 ± 13.2	110.9 ± 14.2	0.85
負荷時収縮期血圧 (mmHg)	136.1 ± 20.0	130.1 ± 19.9	0.49
安静時二重積	9309.3 ± 2426.8	9653.2 ± 1762.7	0.64
負荷時二重積	18240.6 ± 4544.9	18995.3 ± 4800.8	0.66
自覚的運動強度	13.5 ± 1.8	13.9 ± 1.5	0.43
運動耐容時間 (min)	15.0 ± 0.0	15.0 ± 0.0	—

mean ± SD

クトルク値を測定した。測定姿勢は、背もたれ角度が座面に対して110°で、シートの前後位置は、右膝20°屈曲位になるよう調節した。体幹は、左右の肩からのシートベルトと腰シートベルトで固定した。測定前、検者が機器の目的を説明して、方法のデモンストレーションを行い、次に被験者が1度練習した後に測定した。

評価は、無菌室入室前（移植前と以後略す）入院後1週間以内に行い、退出後無菌室から理学療法室へ処方変更（移植後と以後略す）になり、理学療法室の訓練が開始されてから1週間以内に行った。

移植前の訓練室における訓練は、柔軟体操（頸部・肩甲骨・腰背部・大腿四頭筋・ハムストリングス・下腿三頭筋等各10回）約15分、セラバンド^{TR}を用いた筋力増強訓練（大胸筋・三角筋・上腕二頭筋・上腕三頭筋・殿筋群・大腿四頭筋・ハムストリングス・下腿三頭筋等各10回）約15分、トレッドミルまたは自転車エルゴメーターにて予測最大心拍数の50%から60%を目標心拍数とした持久力訓練を約30分行った。前処置からの無菌室における訓練は、自主訓練に加えて、理学療法士と一緒に、立位で、柔軟体操（頸部・肩甲骨・腰背部・大腿四頭筋・ハムストリングス・下腿三頭筋等各10回）約10分、筋力増強訓練（大胸筋・上腕三頭筋・三角筋・手内筋・殿筋群・大腿四頭筋・ハムストリングス・下腿三頭筋・前脛骨筋等各10回）約10分行った。その他、立位バランス訓練を行った。

3. 統計処理

移植後の運動負荷テストの結果から、完遂群と非完遂群の2群に分けた。移植前の心機能と運動耐容時間の性差については、ステューデントの対応のないt検定を用いて検定した。移植後の心機能と運動耐容時間については、性差および完遂群・非完遂群の2水準間の差を2元配置分

散分析で検定した。完遂群のみを対象とした、移植前後の心機能の変化は、ステューデントの対応のあるt検定を用いて検定した。また、完遂群と非完遂群の判別に寄与している因子を検討するため、判別分析を用いた。統計処理は、SPSSver.13.0Jを使用し、帰無仮説を棄却する有意水準を5%未満とした。

III. 結 果

1. 移植前の運動負荷テストの結果

移植前の運動負荷テストは、全員が完遂できた。安静時心拍数、最高心拍数、安静時収縮期血圧、負荷時収縮期血圧、安静時二重積、負荷時二重積、自覚的運動強度、運動耐容時間において性差はなかった（表2）。

2. 移植後の運動負荷テストの結果

移植後の安静時心拍数は、両群共に頻脈の状態であった。また、自覚的運動強度は、移植前より、両群共に上昇した。特に非完遂群は、運動耐容時間が短縮しているにもかかわらず、男女ともに上昇していた（表3）。移植前後の心機能の変化率における性差（男性・女性）と群間（完遂群・非完遂群）の差は、移植後運動耐容時間において、男性の平均耐容時間と標準偏差が $-16.7 \pm 9.6\%$ で、女性の平均耐容時間と標準偏差が $-33.3 \pm 19.2\%$ と女性の方が短縮しており、群間の差も有意の差が認められた。運動耐容時間を除き、その他の心機能に性差は認められなかったが、負荷時の収縮期血圧と負荷時二重積において、完遂群より非完遂群の方が、有意に減少していた（表4）。

3. 移植前後の心機能の変化

負荷強度と運動耐容時間が同一の完遂群に着目して移

表3 移植後の運動負荷テストの結果

	完遂群 (N=23)		非完遂群 (N=17)	
	男性 (n=15)	女性 (n=8)	男性 (n=7)	女性 (n=10)
安静心拍数 (bpm)	96.2 ± 7.5	96.4 ± 8.4	107.6 ± 10.6	95.7 ± 8.2
最高心拍数 (bpm)	146.3 ± 11.9	155.5 ± 15.9	151.6 ± 9.8	133.7 ± 12.2
安静時収縮期血圧 (mmHg)	110.4 ± 11.6	110.8 ± 19.7	103.1 ± 16.6	118.8 ± 19.5
負荷時収縮期血圧 (mmHg)	137.0 ± 17.0	124.1 ± 17.6	108.6 ± 17.7	126.1 ± 22.9
安静時二重積	10638.9 ± 1602.4	10640.1 ± 19.6.8	11051.7 ± 1737.0	11338.1 ± 1922.9
負荷時二重積	20068.9 ± 3146.5	19370.8 ± 3571.0	16404.7 ± 2534.5	16263.8 ± 2937.1
自覚的運動強度	15.0 ± 1.3	15.8 ± 1.8	15.0 ± 1.6	15.4 ± 2.1
運動耐容時間 (min)	15.0 ± 0.0	15.0 ± 0.0	12.0 ± 1.7	9.6 ± 2.4

mean ± SD

表4 性別および完遂群および非完遂群における水準間の差 (2元配置分散分析)

	完遂群 (N=23)		非完遂群 (N=17)		主効果 (有意水準 P)	
	男性 (n=15)	女性 (n=8)	男性 (n=7)	女性 (n=10)	性別	群間
安静心拍数 (%)	26.7 ± 19.7	13.6 ± 16.1	18.4 ± 22.9	13.8 ± 16.1	0.15	0.46
最高心拍数 (%)	16.0 ± 17.0	9.4 ± 14.8	7.0 ± 12.7	-2.3 ± 15.7	0.18	0.09
安静時収縮期血圧 (%)	2.2 ± 12.8	-0.6 ± 14.7	-12.3 ± 13.6	5.9 ± 18.2	0.44	0.21
負荷時収縮期血圧 (%)	3.7 ± 15.5	-5.8 ± 12.8	-21.9 ± 13.2	-5.9 ± 5.6	0.68	0.01
安静時二重積 (%)	29.1 ± 22.7	11.5 ± 15.3	3.5 ± 23.8	20.2 ± 22.2	0.44	0.12
負荷時二重積 (%)	20.1 ± 22.8	3.2 ± 17.0	-16.2 ± 18.1	-6.7 ± 8.5	0.23	0.01
自覚的運動強度 (%)	13.7 ± 19.0	11.5 ± 16.4	12.4 ± 17.8	4.8 ± 16.8	0.53	0.61

移植前後の変化率 (%) = (移植後の値 - 移植前の値) / 移植前の値 × 100

mean ± SD

表5 運動負荷テスト完遂群における移植前後の心機能

	完遂群 (N=23)		有意水準 P
	移植前	移植後	
安静心拍数 (bpm)	80.5 ± 12.6	96.3 ± 7.6	0.00
最高心拍数 (bpm)	133.5 ± 19.4	149.5 ± 13.8	0.00
安静時収縮期血圧 (mmHg)	109.7 ± 11.9	110.5 ± 14.5	0.79
負荷時収縮期血圧 (mmHg)	133.4 ± 19.6	132.6 ± 17.9	0.83
安静時二重積	8896.0 ± 2003.0	10639.3 ± 1670.6	0.00
負荷時二重積	17987.2 ± 4691.2	19826.1 ± 3236.2	0.03
自覚的運動強度	13.7 ± 1.9	15.3 ± 1.5	0.02

mean ± SD

植前後の心機能を比較した。安静時心拍数・最高心拍数は移植前より有意に上昇した。安静時収縮期血圧・負荷時収縮期血圧に変化はなかった。心筋酸素消費量の指標となる二重積は、安静時・負荷時共に移植後、有意に上昇した。自覚的運動強度も同様の結果であった (表5)。

4. 運動耐容能と下肢伸展筋力について

完遂群と非完遂群の判別に関して、下肢伸展筋力の移植前後の変化率および年齢・性別・移植前後の体重の変化率・前処置の有無・無菌室滞在期間を独立変数として、判別分析を行った (表6)。その結果、BOXのM検定から、F値1.36 ($p>0.05$) で分散共分散行列の相等性が保証され、線形判別分析が適用できると判断した。正準判別関数係

表6 完遂群および非完遂群における心機能以外の属性

	完遂群 (N=23)		非完遂群 (N=17)	
	男性 (n=15)	女性 (n=8)	男性 (n=7)	女性 (n=10)
年齢	41.8 ± 11.7	32.5 ± 12.2	35.3 ± 10.8	38.8 ± 13.2
入院から移植までの期間 (日)	37.3 ± 19.4	37.1 ± 11.8	32.1 ± 6.4	49.5 ± 14.3
無菌室滞在期間 (日)	33.5 ± 8.4	40.8 ± 13.8	50.6 ± 18.5	43.8 ± 13.7
移植後体重	62.0 ± 9.1	52.5 ± 5.6	63.7 ± 6.5	50.7 ± 5.3
体重変化率 (%)	-6.0 ± 4.7	-7.4 ± 3.5	-13.4 ± 3.1	-10.4 ± 5.2
移植後下肢伸展筋力 (Nm)	109.4 ± 34.3	72.0 ± 14.7	96.0 ± 26.2	60.1 ± 22.7
下肢伸展筋力 / 体重 (Nm/kg)	1.8 ± 0.5	1.4 ± 0.2	1.5 ± 0.5	1.2 ± 0.3
下肢伸展筋力変化率 (%)	-16.1 ± 18.3	-13.2 ± 14.2	-36.2 ± 20.3	-33.8 ± 18.0

移植前後の変化率 (%) = (移植後の値 - 移植前の値) / 移植前の値 × 100
mean ± SD

表7 判別分析の結果

	非標準化	標準化
年齢	0.01	0.03
性別	0.76	0.38
体重変化率	0.01	0.04
前処置	-0.8	-0.3
無菌室滞在期間	-0.02	-0.27
下肢伸展筋力変化率	0.04	0.68

判別の中率77.5%

数より, $z = 0.01 \times \text{年齢} + 0.76 \times \text{性別} + 0.01 \times \text{体重の変化率} - 0.8 \times \text{前処置の種類} - 0.02 \times \text{無菌室滞在日数} + 0.04 \times \text{下肢伸展筋力の変化率}$ で, 完遂群と非完遂群を判別できることがわかった (判別の中率77.5%)。また, 標準化された正準判別関数係数の大きさは, 判別の貢献度を示しており, 最も判別に貢献している要因は, 下肢伸展筋力であった (表7)。

IV. 考 察

移植前の運動負荷テストの結果から, 同一プロトコルにおける健常者の結果⁴⁾と比較して, 最高心拍数が約15 bpmから30 bpm高く, フィットネスの低下が推察された。主な原因として, 移植患者は, 造血幹細胞移植を決定する前に, 1回から2回の寛解療法や地固め療法を行っており, 化学療法後の微細臓器損傷やフィットネスの低下が継続しているものと考えられた。同一負荷強度と耐容時間である完遂群において, 移植後の心筋酸素摂取量を反映する二重積の上昇の原因が, 心拍数の増加であり, 主

に無菌室での物理的身体活動の制約による1回拍出量の低下が関与しているものと推測された。ベッドレストの先行研究からも, 1回拍出量の低下は, 最大酸素摂取量低下の大きな原因とされている⁵⁾。Convertinoによると, ベッドレストの日数と最大酸素摂取量の減少率は, 1日あたり-0.85%⁶⁾で, 性別や年齢に影響を受けない⁷⁾と報告している。また, 移植後の造血過程を考えると, 血漿量・赤血球量の低下による1回拍出量の低下^{8, 9)}・ヘモグロビンの低下^{10, 11)}による酸素運搬能の差・栄養状態¹²⁾との関連性も今後検討していく必要があると考えられた。

運動耐容能と下肢伸展筋力の関連性を判別分析の結果から考えると, 移植後の下肢伸展筋力の変化率が低いほど, 運動耐容能が高いと推察された。したがって, 移植後の運度負荷テストの完遂率の低下の原因として, 下肢筋力低下が大きく関与しているものと考えられた。無菌室内で筋力強化訓練を行ったにもかかわらず, 筋力は低下しているが, 階段昇降や起居移動動作に必要な筋力^{13, 14)}といわれている1.0 Nm/kgから1.43 Nm/kgは維持できた。

造血幹細胞移植患者は, 無菌室という閉鎖環境で治療されるため, 先行研究にあるようなトレッドミルを用いた歩行訓練^{15, 16)}や背臥位で実行可能なエルゴメーターを用いた自転車訓練¹⁷⁾はできないため, 筋力強化訓練が中心に成らざるを得ないとする。

今後, 退院後の体力回復に有効と考えられる運動耐容能の向上に対して, 無菌室内における筋力強化方法について, 継続的に検討していきたいと考える。

謝 辞

本研究は, 平成14年度川崎医療福祉大学プロジェクト研究費の助成により行われた。

引用文献

- 1) 山崎裕司：高齢心筋梗塞患者の下肢筋力と筋力トレーニング. 体力科学, 1999, **48** : 559-568.
- 2) 後藤葉一, 櫻木 悟, 安村良男・他：左室機能低下患者における運動耐容能の規定因子. 心臓, 2001, **33** (Suppl 2): 37-39.
- 3) Borg GA: Psychophysical bases of perceived exertion. Med Sci Sports Exerc, 1982, **14**: 377-381.
- 4) 八並光信, 上迫道代, 小宮山一樹・他：骨髄移植の持久力に関する検討, 理学療法学 (第38回日本理学療法学会大会抄録), 2003, **30** : 142.
- 5) Taylor HL, Henschel A, Brozek J, et al.: Effect of bed rest on cardiovascular function and work performance. J Appl Physiol, 1949, **2**: 223-239.
- 6) Convertino VA: Cardiovascular consequence of bed rest :effect on maximal oxygen uptake. Med Sci Sports Exerc, 1997, **29**: 191-196.
- 7) Convertino VA, Stremel BW, Bernauer EM, et al.: Cardiorespiratory responses to exercise after bed rest in men and women. Acta Astron, 1997, **4**: 895-905.
- 8) Convertino V, Hung V, De Busk RF, et al.: Cardiovascular responses to exercise in middle-age man after 10 days of bedrest. Circ, 1982, **65**: 134-140.
- 9) Convertino VA, Sander H: Enduced venous pooling and cardio-respiratory responses to exercise after bed rest. J Appl Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol, 1982, **52**: 1343-1348.
- 10) 堀居 昭, 猪飼道夫：人体総ヘモグロビン量からみた全身持久力の研究. 体育学研究, 1972, **16**: 215-221.
- 11) Davis CTM, Chukweumeke AC, et al.: Iron-deficiency anemia:Its effect on maximum aerobic power and responses to exercise in African age 17-40 years. Clin Sci, 1973, **44**: 555-562.
- 12) Henschel A, Tylor HL, Keys A: Performance capacity in acute starvation with hard work. 1954, J Appl Physiol, **6**: 624-633.
- 13) 山崎裕司, 山田純生, 三好邦達・他：高齢心筋梗塞患者の膝伸展筋力と独歩自立の関連. 理学療法学, 1995, **22** : 63-65.
- 14) 浅川康吉, 池添冬芽, 羽崎 完・他：高齢者における下肢筋力と起居・移動動作能力との関連性. 理学療法学, 1997, **24** : 248-258.
- 15) Dimeo F, Berts H, Fetscher S, et al.: An aerobic exercise program for patients with haematological malignancies after bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant, 1996, **18**: 1157-1160.
- 16) Mello M, Tanaka C, Dullely FL: Effect of exercise program on muscle performance in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant, 2003, **32**: 723-728.
- 17) Dimeo FC, Stieglitz RD, Novelli-Fischer U, et al.: Effects of physical activity on the fatigue and psychologic status of cancer patients during chemotherapy. Cancer, 1999, **85**: 2273-2277.