

原 著 造血幹細胞移植患者の運動機能の経時的変化

保坂雄太郎¹⁾ 齋藤 文護²⁾ 吉川 輝³⁾
柳沢 孝次²⁾ 服部 憲路²⁾ 中牧 剛²⁾
関屋 昇^{*4)}

抄録：本研究の目的は、造血幹細胞移植（以下、移植）を受けた血液疾患患者の無菌室入室直前（以下、移植前）、移植後に造血幹細胞が生着した直後（以下、生着後）、および退院時における運動機能（筋力、持久力、バランス機能、柔軟性、活動性）の経時的変化を明らかにすることである。データ収集は、診療録を用いて後方視的に行われた。対象は、血液疾患と診断され同種移植を受けた60症例のうち自宅退院に至った41症例（年齢の中央値は52歳（22-72歳）、男性25例、女性16例）とした。移植から生着までの日数は 18.8 ± 4.9 日、移植から退院までの日数は 73.0 ± 42.9 日であった。運動機能として、筋力（握力と膝関節伸展筋力）、持久力（6分間歩行距離）、バランス機能（Berg balance scale）、柔軟性（立位体前屈）、活動性（Barthel index, ECOG Performance status scale, Visual analog scale）が移植前、生着後、および退院時に測定された。筋力では、握力が生着後で有意に低下し退院時にも低下が認められた一方、膝関節伸展筋力は生着後に握力と同様に低下したが、退院時には改善傾向を示した。持久力、柔軟性、および活動性は、生着後で有意に低下したが、退院時には移植前のレベルまで改善した。バランス機能は有意差が認められなかった。本研究では無菌室入室中から退院に向けて運動療法を行ったにも関わらず、上肢筋は移植前に比べ有意に筋力が低下して改善が認められず、下肢筋は生着後に低下し、その後改善の傾向を示した。上下肢の筋力低下の原因として無菌室入室に伴う活動範囲の狭小化による活動量の低下以外の要因の関与が示唆された。持久力、柔軟性、および活動性に関連するパラメータは生着後に低下したが退院時には移植前に同等の状態まで回復し、理学療法が奏功していることが示唆された。

キーワード：造血幹細胞移植、運動機能、筋力、活動性、経時的変化

緒 言

造血幹細胞移植（以下、移植）は、白血病や悪性リンパ腫などの血液疾患に対して治癒が望める治療法である。移植成績の向上により、移植後の日常生活や社会復帰における移植患者の生活の質の向上も重要視され、そのための手段の一つとして運動療法が期待されている。移植の前には移植前処置療法（以下、前処置）と呼ばれる大量化学療法や全身放射線照射が行われ、その後移植が行われる。移植には自家移植と同種移植がある。自家移植は患者本人

の造血幹細胞を予め採取し前処置後に移植する治療であり、同種移植はドナーから採取した造血幹細胞を移植する治療である。同種移植には、採取法の違いにより骨髓移植、臍帯血移植、末梢血幹細胞移植があり、移植の種類によって生着までの日数は異なるが、移植された造血幹細胞は移植後14日から21日で生着する。生着日の定義は、移植した造血幹細胞が血液細胞を産生し始め、好中球が3日間連続して500個/ μl を超えた1日目である¹⁾。前処置から生着に至るまでの期間に自己の造血幹細胞が破壊され、造血機能が完全に破綻する強い骨髓抑制が起こ

¹⁾ 昭和大学病院リハビリテーションセンター

²⁾ 昭和大学医学部内科学講座血液内科学部門

³⁾ 昭和大学医学部生理学講座生体調節機能部門

⁴⁾ 昭和大学保健医療学部理学療法学科

*責任著者

〔受付：2019年12月27日、受理：2020年1月29日〕

るため、感染症予防のために無菌室内で過ごす必要がある。生着が確認された後、血球が回復し、全身状態が安定すると退院となる。

退院後は社会復帰が目標となるが、社会復帰が可能となるまでには数年を要することが指摘されている²⁾。復帰までに長期間を要する原因として、移植前に行われてきた化学療法（寛解導入療法や地固め療法）や前処置に伴う副作用、移植後合併症、免疫力低下に伴うサイトメガロウイルスや帯状疱疹などの感染症、移植片対宿主病（graft versus host disease；以下、GVHD）などの発症で身体活動が著しく制限されることによる身体機能（筋力、立位バランス、歩行など）の低下が考えられている³⁾。これらの身体活動の制限をできる限り取り除き、移植治療により低下した身体機能の回復を目指して筋力トレーニング、ストレッチング、バランス練習、歩行練習などの運動療法が実施される。血液疾患患者に対する運動療法には、体力の改善、全身倦怠感の症状の改善、生活の質の改善など多岐にわたる効果が示されており⁴⁻⁷⁾、本邦のがんのリハビリテーションガイドラインでは運動療法の実施が強く推奨されている⁸⁾。運動療法の実施のタイミングについては、造血幹細胞が生着する前の無菌室在室中から実施することによる悪影響（出血、発熱、深部静脈血栓、肺炎などの感染症リスクの増加）は認められておらず、安全性が示されている^{7,9,10)}。しかし、移植患者に対する運動療法の内容、時期、負荷量、頻度等に関する最適な運動療法プログラムは明らかにされていない。その理由として、移植患者の移植前、移植直後（生着前の無菌室在室中）、生着後、退院時など、移植前後の経過に不明な点が多く、また個人差が大きいことが挙げられる。ヒトの体力（physical fitness）の構成要素として、柔軟性（静的および動的）、筋力（静的、動的、体幹筋力、瞬発筋力）、全身運動の協調性、全身のバランス、持久性（呼吸循環系）が考えられている¹¹⁾。移植患者のリハビリテーションのための運動療法プログラムを検討するためには、このような体力構成要素が移植後どのように変化するのかを明らかにすることは極めて重要である。

そこで本研究は、同種移植を受けた血液疾患患者の移植後の運動機能の推移を、社会復帰に必要と考えられる運動機能の各構成要素を簡便に把握できる

と考えられる計測方法を用いて明らかにすること、および現行の運動療法プログラムの効果を確認することを目的とした。

研究方法

患者情報および評価項目の情報の抽出は診療録を用いて後方視的に行った。

対象者の属性を表1に示す。2014年7月から2017年11月の間に当院血液内科に入院し、同種移植を受けた60症例のうち、転院、死亡、生着不全例を除いた41症例を対象とした。死亡例の内訳は、生着前6例、生着後12例、生着不全1例であった。退院に至った41症例は全て自宅に退院した。年齢の中央値は52歳（22-72歳）で、男性25例、女性16例であった。移植から生着までの日数は中央値で19日（10-26日）、移植から退院までの日数は中央値で69日（34-221日）であった。疾患の内訳は、急性骨髄性白血病が23例（56%）で最も多く、次いで骨髄異形成症候群5例（12%）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫4例（10%）であった。前処置は、フルダラビン/メルファラン/ブスルファン22例（53%）、フルダラビン/メルファラン/全身照射5例（12%）、エンドキサン/全身照射6例（15%）、移植ソースは臍帯血移植25例（60%）、骨髄移植8例（20%）、末梢血幹細胞移植8例（20%）であった。

個人情報取り扱いに関しては、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従った。また、昭和大学保健医療学部の人を対象とする研究等に関する倫理委員会により承認された後に研究を実施した（承認番号402号）。

2. 評価時期および評価項目

評価時期は、無菌室入室前（以下、移植前）、造血幹細胞が生着した直後（以下、生着後）、および退院時の3時点で実施した。生着後はできる限り速やかに評価した。運動機能の評価は、筋力として握力と膝関節伸展筋力を、持久力として6分間歩行距離（6-Minute Walking Distance；以下、6MWD）を、バランス機能としてベルグバランススケール¹²⁾（Berg balance scale；以下、BBS）を、柔軟性として立位体前屈を用いた。活動性として、日常生活活動を Berthel index¹³⁾（以下、BI）で、さらに客観

造血幹細胞移植患者の運動機能の経時的変化

表 1 患者特性

		総数	退院例	
患者数		60	41	
退院時転帰	自宅退院	41	41	
	死亡	19	0	
生着	生着	53	41	
	生着不全	1	0	
	生着前死亡	6	0	
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差)	53.7 (11.9)	52.1 (12.0)	
	中央値	54.5	52	
	範囲	22-72	22-72	
性別	男性	38	35	
	女性	22	16	
生着までの日数	平均値 (標準偏差)		18.8 (4.9)	
	中央値		19	
	範囲		10-26	
移植から退院までの日数	平均値 (標準偏差)		73 (42.9)	
	中央値		69	
	範囲		34-221	
疾患名	急性骨髄性白血病	AML	30	23
	骨髄異形成症候群	MDS	8	5
	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	DLBCL	7	4
	成人 T 細胞性リンパ腫	ATLL	4	1
	再生不良性貧血	AA	3	2
	急性リンパ性白血病	ALL	2	2
	急性前骨髄球性白血病	APL	1	1
	EB ウイルス関連リンパ増殖性疾患		1	0
	慢性骨髄性白血病	CML	1	1
	血管免疫芽球型 T 細胞リンパ腫	AITL	1	1
	NK/T 細胞リンパ腫	NKTCL	1	0
	B リンパ芽球性リンパ腫		1	1
	前処置	フルダラ / メルファラン / プスルファン	Flu/Mel/Bu	37
フルダラ / メルファラン / 全身照射		Flu/Mel/TBI	8	5
エンドキサン / 全身照射		CY/TBI	7	6
プスルファン / エンドキサン		Bu/CY	4	4
フルダラ / プスルファン		Flu/Bu	3	3
フルダラ / メルファラン / 抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン		Flu/Mel/ATG	1	1
臍帯血移植		CBT	42	25
骨髄移植		BMT	9	8
末梢血幹細胞移植	PBSCT	9	8	

的および主観的活動性を加えて、運動機能評価を構成した。

3. 計測方法

1) 筋力

(1) 握力：スンドレー式のデジタル握力計（竹井機器工業社製，グリップ-D）を使用し，測定姿勢は両足を自然に開いた安定した立位姿勢とした。握りは示指の近位指節間関節が90°になるようにした。握力計の指針は外側に向け，身体に触れないようにした状態で，最大力で握らせた。左右2回ずつ測定し，その最大値を採用した。

(2) 膝関節伸展筋力：等尺性筋力測定と徒手筋力テスト（Manual muscle test；以下，MMT¹⁴）でおこなった。等尺性筋力測定は，ANIMA社製の携帯型筋力計（μTas-F1）を使用した。計測姿勢は椅座位とし，体幹を垂直位にして，上肢は胸の前で組ませた。測定側の踵部が床から離れるよう座面を調整して足部を床から浮かせ，反対側は接地させた。膝関節は屈曲90°とし，内果の上端にセンサーパッドの下端を合わせて下腿前面に押し当てて計測した。いずれの測定でも左右2回ずつ最大力を計測し，その中の最大値を採用した。

2) 持久力

6MWDは，病棟内の廊下（35mの直線路）の往復とし，検査者がテスト前に「6分間でできるだけ努力して長い距離を歩くこと」を説明した。テスト中に，1分ごとに「うまく歩けています」，「その調子を維持してください」と交互に声掛けをし，残りの時間も示した。6分間終了時点での最大歩行距離をm単位（小数点は切り捨て）で1回測定した。

3) バランス機能

BBS（表2）を用いて評価した。BBSは56点満点で，点数が高い程バランス能力が高い評価法である。14項目の課題を患者に行わせ，遂行状況を課題毎に0-4点の5段階で評価し合計点数を算出した¹⁵。

4) 柔軟性

柔軟性は立位体前屈で評価した。左右の踵を付けて母趾の先端の間隔を5cm開いた立位で，膝関節が屈曲しないようにしながら最大前屈させ，床面から指先までの距離（cm）を巻尺で計測した。床面と指先までの距離が離れている場合はマイナスで表記し，床面接地を0cmとした。床面に指先が触れた時点で検査終了とし，最大値を0cmとした。

5) 活動性

(1) BI（表3）：BIは，100点満点で評価され，100点が完全自立となる。10項目の動作に自立度によって重み付けされた点数が割り振られており，病棟生活で行っている自立度を検査者が評定し，全項目の合計を算出した。

(2) 客観的活動性：Eastern Cooperative Oncology GroupのPerformance status scale¹⁶（以下，PS）（表4）を用いた。PSはGrade 0-4の5段階評価であり，看護師と患者本人から病棟での活動状況を集めた上で理学療法士が判断した。PSは身体機能障害の評価に用いられるが，井上¹⁷が無菌室内の移植患者の平均歩数（歩/日）とPSの活動状況との関連性があり，無菌室内における身体活動量の指標となることを報告していることから，本研究では活動性の指標として採用した。

(3) 主観的活動性：図1に示すビジュアルアナログスケール（Visual analog scale；以下，VAS）を用いた。10cmの直線の左端を「元の生活，問題なく動ける」状態，右端を「寝たきり，全く動けない」状態とし，評価時点で該当する自覚的な活動レベルの位置に印をつけてもらい，右端から印までの距離をcm単位で小数点第1位まで測定した。

4. 実施された理学療法

全症例に対して無菌室に入室する日から理学療法が開始され，退院日の前日まで行われた。理学療法士が，その日の全身状態や自覚症状を確認した後に20-40分/日，週5日の運動療法を実施した。運動療法は，ストレッチング，筋力トレーニング，基本動作練習，歩行練習を組み合わせ実施された。運動療法の中止基準として，がんリハビリテーションガイドラインを用いた。白血球数，ヘモグロビン量，血小板数に関しては中止基準に当てはまる場合であっても，主治医が実施可能と判断した場合には運動療法が実施された。

5. 統計解析

握力，HHD，6MWD，BBS，BI，およびVASに関する移植前，生着直後，退院時の3時点間の比較には一要因反復測定分散分析をおこない，MMT，前屈，およびPSについてはFriedman検定をおこなった。一要因反復測定分散分析で有意差が認められたときにはTukey法で，Friedman検定で有意差が認められたときには符号検定で条件間の差を検

造血幹細胞移植患者の運動機能の経時的変化

表 2 Berg Balance Scale 1

評点：以下の各検査項目で当てはまるもっとも低い得点を印を付ける。	以下の項目は支持せずに立った状態で実施する。
<p>1) 椅座位から立ち上がり 指示：手を使わずに立ってください。 4：立ち上がり可能。手を使用せず安定して可能。 3：手を使用して一人で立ち上がり可能。 2：数回の施行後、手を使用して立ち上がり可能。 1：立ち上がり、または安定のために最小介助が必要。 0：立ち上がりに中等度ないし高度の介助が必要。</p>	<p>8) 上肢前方到達 指示：上肢を90°屈曲し、指を伸ばして前方へできる限り手を伸ばして下さい (検査者は被検者が手を90°屈曲させる時に指の先端に定規を当て、手を伸ばしている間は定規に触れないようにする。被検者がもっとも前方に傾いた位置で指先が届いた距離を記録する)。 4：25cm以上前方到達可能。 3：12.5cm以上前方到達可能。 2：5cm以上前方到達可能。 1：手を伸ばせるが、監視が必要。 0：転倒を防ぐための介助が必要。</p>
<p>2) 立位保持 指示：つかまらずに2分間立ってください。 4：安全に2分間立位保持が可能。 3：監視下で2分間立位保持が可能。 2：30秒間立位保持が可能。 1：数回の施行にて30秒間立位保持が可能。 0：介助なしには30秒間の立位保持不能。</p>	<p>9) 床から物を拾う 指示：足の前にある靴を拾って下さい。 4：安全かつ簡単に靴を拾うことが可能。 3：監視下にて靴を拾うことが可能。 2：拾えないが靴までは2.5～5cmくらいの所まで手を伸ばすことができ、自分で安定を保持できる。 1：拾うことができず、監視が必要。 0：転倒を防ぐための介助が必要。</p>
<p>2分間安全に立位保持ができれば座位保持の項目は4点とし、着座の項目に進む。</p>	
<p>3) 座位保持（両足を床に着け、もたれずに座る） 指示：腕を組んで2分間座ってください。 4：安全に2分間の座位保持が可能。 3：監視下で2分間の座位保持が可能。 2：30秒間の座位保持が可能。 1：10秒間の座位保持が可能。 0：介助なしには10秒間の座位保持不能</p>	<p>10) 左右の肩越しに後ろを向く 指示：左肩越しに後ろを振り向き、次に右を振り向いてください。 4：両側から後ろを振り向くことができ、体重移動が良好である。 3：片側のみ振り向くことができ、他方は体重移動が少ない。 2：側方までしか振り向けないが安定している。 1：振り向くときに監視が必要。 0：転倒を防ぐための介助が必要。</p>
<p>4) 着座 指示：座って下さい。 4：ほとんど手を用いずに安全に座れる。 3：手を用いてしゃがみ込みを制御する。 2：下腿後面を椅子に押しつけてしゃがみ込みを制御する。 1：一人で座れるがしゃがみ込みを制御できない。 0：座るのに介助が必要。</p>	<p>11) 360°回転 指示：完全に1周回転し、止まって、反対側に回転して下さい。 4：それぞれの方向に4秒以内で安全に360°回転が可能。 3：一側のみ4秒以内で安全に360°回転が可能。 2：360°回転が可能だが、両側とも4秒以上かかる。 1：近位監視、または言語指示が必要。 0：回転中介助が必要。</p>
<p>5) 移乗 指示：車椅子からベッドへ移り、また車椅子へ戻って下さい。 まずひじ掛けを使用して移り、次にひじ掛けを使用しないで移して下さい。 4：ほとんど手を用いずに安全に移乗が可能。 3：手を用いれば安全に移乗が可能。 2：言語指示、あるいは監視下にて移乗が可能。 1：移乗に介助者1名が必要。 0：安全確保のために2名の介助者が必要。</p>	<p>12) 段差踏み換え 指示：台上に交互に足を乗せ、各足を4回ずつ台に乗せて下さい。 4：指示なしで安全かつ20秒以内に8回踏み換えが可能。 3：指示なしで8回踏み換えが可能だが、20秒以上かかる。 2：監視下で補助具を使用せず4回の踏み換えが可能。 1：最小限の介助で、2回以上の踏み換えが可能。 0：転倒を防ぐための介助が必要、または施行困難。</p>
<p>6) 閉眼立位保持 指示：目を閉じて10秒間立っていて下さい。 4：安全に10秒間、閉眼立位保持可能。 3：監視下にて10秒間、閉眼立位保持可能。 2：3秒間の閉眼立位保持可能。 1：3秒間の閉眼立位保持できないが、安定して立っている。 0：転倒を防ぐための介助が必要。</p>	<p>13) 片足を前に出して立位保持 指示：片足を他方の足のすぐ前にまっすぐ出して下さい。 困難であれば前の足を後ろの足から十分離して下さい。 4：自分で継ぎ足位をとり、30秒間保持可能。 3：自分で足を他方の足の前に置くことができ、30秒間保持可能。 2：自分で足をわずかにずらし、30秒間保持可能。 1：足を出すのに介助を要するが、15秒間保持可能。 0：足を出す時、または立位時にバランスを崩す。</p>
<p>7) 閉脚立位保持 指示：足を閉じてつかまらずに立っていて下さい。 4：自分で閉脚立位ができ、1分間安全に立位保持が可能。 3：自分で閉脚立位ができ、監視下にて1分間立位保持可能。 2：自分で閉脚立位ができるが、30秒間の立位保持不能。 1：閉脚立位をとるのに介助が必要だが、閉脚で15秒間保持可能。 0：閉脚立位をとるのに介助が必要で、15秒間保持不能。</p>	<p>14) 片脚立ち保持 指示：つかまらずにできる限り長く片足で立って下さい。 4：自分で片足を挙げ、10秒間以上保持可能。 3：自分で片足を挙げ、5～10秒間保持可能。 2：自分で片足を挙げ、3秒間以上保持可能。 1：片足を挙げ3秒間保持不能であるが、自分で立位を保てる。 0：検査施行困難、または転倒を防ぐための介助が必要。</p>

表 3 Berthel index

設問	質問内容	回答
1	食事 自立, 自助具などの装着可, 標準的時間内に食べ終える 部分介助 (たとえば, おかずを切って細かくしてもらう) 全介助	10 5 0
2	車椅子からベッドへの移動 自立, ブレーキ, フットレストの操作も含む (非行自立も含む) 軽度の部分介助または監視を要する 座ることは可能であるがほぼ全介助 全介助または不可能	15 10 5 0
3	整容 自立 (洗面, 整髪, 歯磨き, ひげ剃り) 部分介助または不可能	5 0
4	トイレ動作 自立, 衣服の操作, 後始末も含む, ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む 部分介助, 体を支える, 衣服, 後始末に介助を要する 全介助または不可能	10 5 0
5	入浴 自立 部分介助または不可能	5 0
6	歩行 45m 以上の歩行, 補装具 (車椅子, 歩行器は除く) の使用の有無は問わない 45m 以上の介助歩行, 歩行器の使用も含む 歩行不能の場合, 車椅子にて 45m 以上の操作可能 上記以外	15 10 5 0
7	階段昇降 自立, 手すりなどの使用の有無は問わない 介助または監視を要する 不能	10 5 0
8	着替え 自立, 靴, ファスナー, 装具の着脱も含む 部分介助, 標準的な時間内, 半分以上は自分で行える 上記以外	10 5 0
9	排便コントロール 失禁なし, 浣腸, 坐薬の取り扱いも可能 ときに失禁あり, 浣腸, 坐薬の取り扱いに介助を要する者も含む 上記以外	10 5 0
10	排尿コントロール 失禁なし, 尿管器の取り扱いも可能 ときに失禁あり, 尿管器の取り扱いに介助を要する者も含む 上記以外	10 5 0
合計得点		/100

表 4 Eastern Cooperative Oncology Group Performance status scale

grade	定義
0	まったく問題なく活動できる. 発症前と同じ日常生活が制限なく行える.
1	肉体的に激しい活動は制限されるが, 歩行可能で, 軽作業や座っての作業は行うことができる. 例: 軽い家事, 事務作業
2	歩行可能で, 自分の身のまわりのことはすべて可能だが, 作業はできない. 日中の 50% 以上はベッド外で過ごす.
3	限られた自分の身のまわりのことしかできない. 日中の 50% 以上をベッドか椅子で過ごす.
4	まったく動けない. 自分の身のまわりのことはまったくできない. 完全にベッドか椅子で過ごす.

Oken MM, Creech RH, Tormey DC, *et al.* Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5:649-655.
 ECOG Performance Status 日本語訳 http://www.jcog.jp/doctor/tool/C_150_0050.pdf

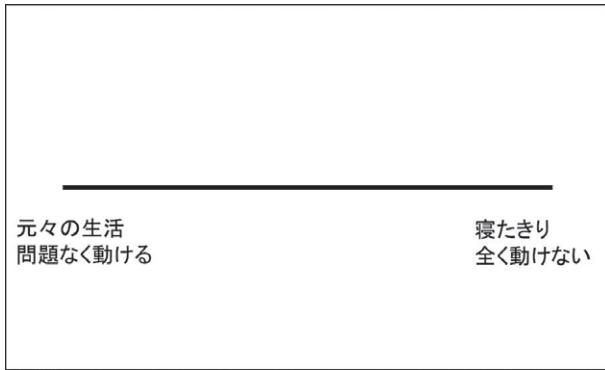


図 1 主観的活動性の Visual analog scale
10 cm の直線の左端に「元の生活，問題なく動ける」，右端に「寝たきり，全く動けない」と記し，線上に患者の評価時点で該当する活動レベルの位置に印をつけてもらい，右端から印までの距離を計測し，0 から 10.0 までの数値 (cm) を小数点第 1 位まで記録

定した。有意水準は 5% とした。統計処理には統計解析ソフト IBM SPSS Statistics (ver.24 IBM 社) を使用した。

結 果

図 2 に運動機能の測定結果と検定の結果を示す。

1. 筋力

1) 握力

図 2A に握力の結果を示す。握力は時間と共に直線的に低下し測定時期の主効果が認められた ($F(2, 54) = 3.17, p < 0.001$)。移植前に対して生着後 ($q(3, 81) = 5.16, p < 0.001$)，および退院時 ($q(3, 81) = 7.85, p < 0.001$) で有意な低下が認められた。一方，生着後と退院時の間には有意差は認められなかった ($q(3, 81) = 2.70, p = 0.143$)。

2) 膝関節伸展筋力

図 2B に膝伸展筋力 (HHD) の結果を示す。HHD では測定時期の主効果が認められた ($F(2, 36) = 3.26, p = 0.012$)。移植前に対して生着後で有意に低下を示したが ($q(3, 54) = 4.32, p = 0.010$)，移植前と退院時の間 ($q(3, 54) = 3.24, p = 0.066$)，生着後と退院時の間 ($q(3, 54) = 1.07, p = 0.731$) には有意差は認められなかった。MMT では同様の変化パターンを示したが (図 2C)，時期主効果は認められなかった ($Fr(2, 35) = 4.043, p = 0.133$)。

2. 持久力

図 2D に 6MWD の結果を示す。6MWD による持久力の評価では，測定時期の主効果が認められた ($F(2, 60) = 3.14, p < 0.001$)。移植前に比べて生着後に有意に低下した ($q(3, 90) = 8.61, p < 0.001$)。しかし，生着後に対して退院時に有意な改善が認められ ($q(3, 90) = 7.14, p < 0.001$)，移植前と退院時の間の有意差は認められなかった ($q(3, 90) = 1.47, p = 0.554$)。

3. バランス機能

図 2E に，BBS の結果を示す。分散分析では測定時期の主効果がみとめられたが ($F(2, 62) = 3.14, p = 0.037$)，移植前と生着後 ($q(3, 96) = 2.92, p = 0.103$)，生着後と退院時 ($q(3, 96) = 0.54, p = 0.922$)，移植前と退院時 ($q(3, 96) = 1.10, p = 0.718$) では，統計学的な有意差は認められなかった。

4. 柔軟性

図 2F に立位体前屈の結果を示す。立位体前屈による柔軟性評価では測定時期の主効果が認められた ($Fr(2, 29) = 11.167, p = 0.004$)。移植前に対して生着後では有意に低下した ($n = 22, x = 17, p = 0.006$)。しかし，生着後と退院時の間で有意な改善 ($n = 21, x = 17, p = 0.003$) が認められ，移植前と退院時の間には有意差はなかった ($n = 18, x = 9, p = 0.185$)。

5. 活動性

1) BI

図 2G に BI の結果を示す。BI には，測定時期の主効果が認められた ($F(2, 54) = 3.17, p < 0.001$)。移植前と比べ生着後では有意に低下した ($q(3, 81) = 6.33, p < 0.001$)。しかし，生着後と退院時 ($q(3, 81) = 6.22, p < 0.001$) の間には有意差が認められ，移植前と退院時の間には有意差はなかった ($q(3, 81) = 0.109, p = 0.997$)。

2) PS

図 2H に示すように，PS は測定時期の主効果が認められた ($Fr(2, 22) = 14.386, p < 0.005$)。移植前に比べ生着後では有意に低下した ($n = 15, x = 14, p < 0.001$)。しかし，生着後と退院時 ($n = 18, x = 17, p < 0.001$) で退院時に有意な改善が認められ，移植前と退院時の間に有意差はなかった ($n = 14, x = 8, p = 0.183$)。

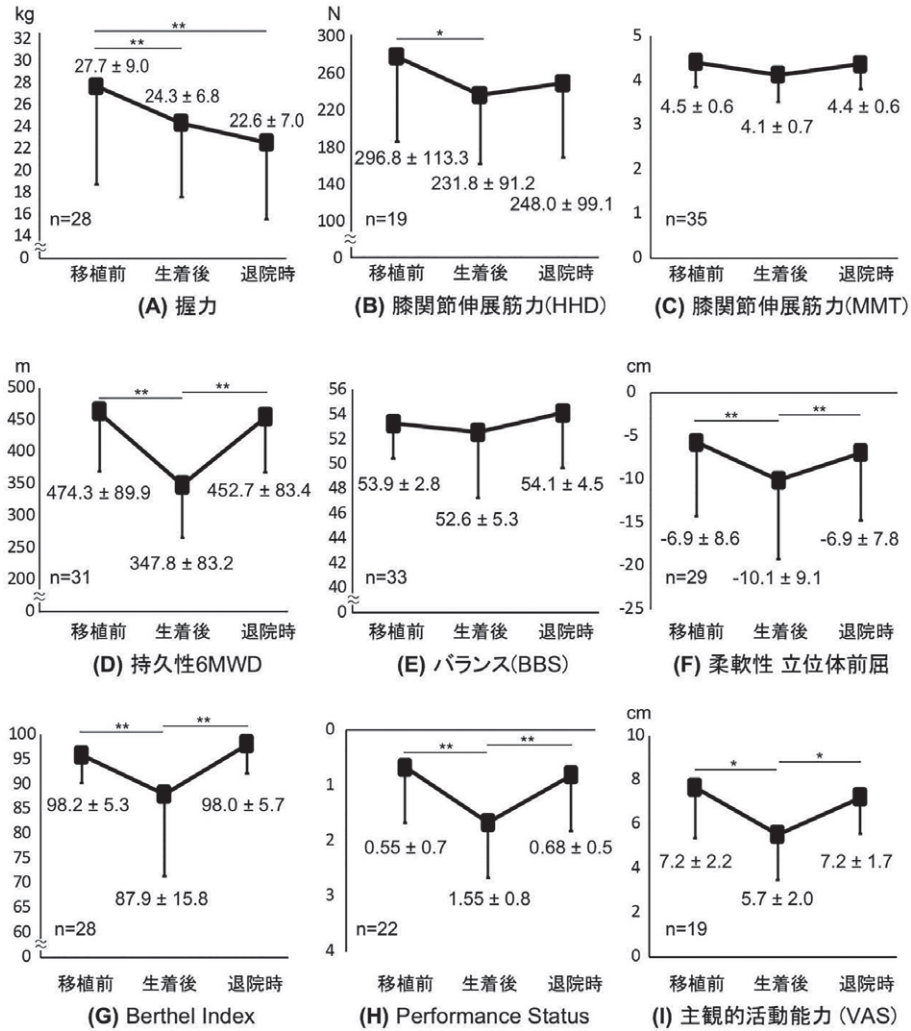


図 2 移植前，生着直後，および退院時における各身体機能パラメータの平均値 (A) 握力，(B) 膝関節伸展筋力 (HHD)，(C) 膝関節伸展筋力 (MMT)，(D) 持久力 (6MWD)，(E) バランス機能 (BBS)，(F) 柔軟性 (立位体前屈)，(G) BI，(H) PS，(I) 主観的活動性 (VAS) 図表内の数値は平均値 ± 標準偏差を示し，n は評価人数を示す * : p < 0.05 ** : p < 0.01

3) VAS

図 2I に示すように，主観的な評価尺度である VAS には，測定時期の主効果が認められた (F (2, 36) = 3.26, p=0.019). 移植前と比べ生着直後に有意な低下が認められた (q (3, 54) = 3.55, p=0.039). しかし，生着直後と比べ退院時に有意な上昇が認められ (q (3, 54) = 3.72, p=0.029)，移植前と退院時の間に有意差はなかった (q (3, 54) = 0.165, p=0.993).

考 察

同種移植の治療成績向上により移植患者の退院後

の生活の質が重要視される一方で，移植後の副作用や合併症，感染，GVHD により運動機能の低下が起り，社会復帰までに数年を要することが指摘されている。しかし，移植前後の運動機能の経過に関して不明な点も多く，最適な運動療法プログラムも明らかではない。そこで本研究は，同種移植が施行された血液疾患患者の移植前，生着後，退院時における運動機能の経時的変化を明らかにすることを目的に行われた。その結果，筋力については上肢筋の筋力低下が退院時まで認められた。下肢筋は生着後までは上肢筋と同様に筋力低下が認められたが，退

院時には改善傾向が示唆されるものの移植前の状況に筋力が回復するまでは至らなかった。持久力、柔軟性、客観的および自覚的活動性は、生着後で一度有意に低下するが、退院時には有意な改善が見られ移植前とほぼ同じレベルとなった。バランス機能には、測定時期による違いが認められなかった。以下に本研究で得られた知見について、「1 筋力の推移、2 持久力、柔軟性、活動性、およびバランス機能の推移、3 本研究の限界、後の展望」として述べる。

1. 筋力の推移

握力は生着直後に低下を示し、退院時にも改善が認められず筋力低下が持続していた。膝関節伸展筋力は、MMT では経時的変化が認められなかったが、HHD では生着直後に低下が認められた。このことは、MMT では移植後の筋力の変化を把握する事ができないことを示している。HHD による結果は、移植前と退院時の間の膝伸展筋力の有意差を示してはいないが、退院時に筋力が移植前のレベルまで回復したことを明らかにするものではない。これまでの研究でも運動療法を実施したにも関わらず退院時に下肢筋力の低下が起こることが報告されている¹⁸⁻²²⁾。造血幹細胞移植患者は移植後、活動量が移植前に比べ約40%減少することが報告されている³⁾。また、無菌室入室日数と筋力低下の間に負の相関があることも報告されている¹⁸⁻²⁰⁾。さらに、移植後の骨格筋断面積の変化を評価した結果、移植前と比べて移植後は下肢の骨格筋の萎縮が生じることが報告された²³⁾。これらの結果は、筋力低下の原因が、無菌室内など治療環境に起因する活動環境の制限による活動量の低下であることを示唆している。しかし、本研究では無菌室から退院まで継続して運動療法をおこなったにも関わらず、握力は移植後に低下し、その改善が認められなかった。下肢筋は移植前に比べ生着後で51.1 N (18%) の有意な低下が起こり、退院時では生着後からさらに低下することはなかったが、明確な改善は認められなかった。造血幹細胞が生着し無菌室外での活動が可能になった後に筋力の回復が認められなかったことから、造血幹細胞移植後の筋力低下が無菌室入室に伴う活動範囲の狭小化や、それに伴う活動量の低下だけではないことを示唆している。移植後には、血球減少、免疫力の低下、およびGVHDによる炎症症状の遷延がocこり、治療と

して副腎ステロイドの投与がおこなわれる。これらの原因による蛋白異化亢進により、骨格筋線維に組織的变化が生じる可能性が考えられる。今後は、GVHD 発症や副腎ステロイド投与の有無、血液生化学データ（白血球数、赤血球数、CRP、血清アルブミン、クレアチンキナーゼ、ミオグロビン等）を含めて検討する必要がある。また、筋力強化法（方法、強度、頻度）の再検討が必要である。

2. 持久力、柔軟性、活動性、およびバランス機能の推移

本研究では、持久力を評価する項目として6MWDを測定した。その結果、移植前と比べ生着後には持久力の低下が認められたが、退院時には移植前と同等レベルまで改善が認められた。この結果は、先行研究とも一致している^{19, 24-26)}。さらに柔軟性、活動性 (BI, PS, VAS)、も同様の推移を示した。これらの結果は、現行の理学療法プログラムが奏功していることを示唆している。また、BI, PS, VAS、の結果がほぼ同じ結果を示したことは、活動性の簡便な評価であるPSとVASの有用性を示している。しかし、ADLの推移と筋力のそれとの違いについては他の原因も考える必要がある。握力は全身的な筋力と比較的高い相関があることが指摘され²⁷⁻²⁹⁾、また、握力の低下が基本的ADLの自立低下の危険因子であるという報告がある³⁰⁾。握力低下が遷延している場合にも病棟内生活動作の自立は可能であるが、退院後の日常生活動作および復職に対して影響を及ぼす可能性がある。本研究におけるBIによるADL評価に天井効果があつて移植前の高いレベルのADLを測定できていない場合には、移植前との差を示すことができなかつた可能性がある。より高いレベルのADLを測定可能な指標を用いた再検討が必要である。

バランス機能は、先行研究では移植後30日で有意に低下を認めた報告²⁵⁾がある一方で、移植前後で有意差がないとの報告²⁴⁾もあり一定の見解は得られていない。本研究では、標本平均値では持久性や活動性と類似したパターンを示したが、有意な変化は認められなかった。バランス機能は、運動機能低下と異なる経過をたどることから、浮腫や感覚機能など運動機能以外の要因が影響している可能性がある。しかし、BIと同様にBBSでも天井効果による影響の可能性があり、バランス機能の測定方法の

検討が必要である。

3. 本研究の限界, 後の展望

身体機能評価実施の可否が移植患者の全身状態や患者本人の訴えを考慮して決定されるので, 設定した評価日(移植前, 生着後, 退院時)に評価できない場合があり, 欠損値によるサンプルサイズの減少が生じた。その結果, 本研究では対象が41症例と少なかったため, 患者を群分けせずに検討した。患者特性で群分けして詳細に検討することで, 患者の運動機能の回復経過の違いを明らかにするためにも, 引き続きデータ数を増やしていく必要がある。また, 今回のデータだけでは無菌室退室から退院までの期間における各パラメータの詳細な時間的推移が追跡できないため, この期間内での各パラメータの変化を確認するための方法の検討が必要である。さらに移植患者の運動機能の低下の因子を明らかにするために, 栄養状態, 薬剤の使用状況, GVHD, 精神機能, 発熱, 下痢, 疼痛, 体重, BMIなどの項目との関連性を検討していく必要がある。また, 筋力を握力計と携帯型筋力計の数値でしか評価していないため, 筋肉量や神経筋機構の変化について追加調査をしていく必要がある。

利益相反

本研究には開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 神田善伸編. みんなに役立つ造血幹細胞移植の基礎と臨床. 改訂版. 大阪: 医薬ジャーナル社; 2012.
- 2) Gielissen MF, Schattenberg AV, Verhagen CA, *et al.* Experience of severe fatigue in long-term survivors of stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2007;39:595-603.
- 3) Danaher EH, Ferrans C, Verlen E, *et al.* Fatigue and physical activity in patients undergoing hematopoietic stem cell transplant. *Oncol Nurs Forum.* 2006;33:614-624.
- 4) Steinberg A, Asher A, Bailey C, *et al.* The role of physical rehabilitation in stem cell transplantation patients. *Support Care Cancer.* 2015;23:2447-2460.
- 5) van Haren IE, Timmerman H, Potting CM, *et al.* Physical exercise for patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Phys Ther.* 2013;93:514-528.
- 6) Persoon S, Kersten MJ, van der Weiden K, *et*

al. Effects of exercise in patients treated with stem cell transplantation for a hematologic malignancy: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2013;39:682-690.

- 7) Knips L, Bergenthal N, Streckmann F, *et al.* Aerobic physical exercise for adult patients with haematological malignancies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;1:CD009075. (accessed 2019 Dec 5) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6354325/pdf/CD009075.pdf>
- 8) 井上順一郎, 佐浦隆一. 身体活動性・身体機能低下に対する運動療法の効果. 日本がんリハビリテーション研究会編. がんのリハビリテーションベストプラクティス. 東京: 金原出版; 2015. pp164-170.
- 9) 森下慎一郎, 島田真一, 眞淵 敏, ほか. 造血幹細胞移植患者に対する無菌室内での運動療法の安全性について. 臨牀療研. 2009;26:35-38.
- 10) Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, *et al.* American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc.* 2010;42:1409-1426. Erratum in: *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43:195.
- 11) 中村隆一, 齋藤 宏, 長崎 浩. 運動学習. 基礎運動学. 第6版補訂. 東京: 医歯薬出版; 2012. p476.
- 12) Berg KO, Wood-Dauphinee SL, Williams JI, *et al.* Measuring balance in the elderly: preliminary development of an instrument. *Physiother Can.* 1989;41:304-311.
- 13) Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel index. *Md State Med J.* 1965;14:61-65.
- 14) Hislop HJ, Montgomery J. 下肢の筋力テスト. 新・徒手筋力検査法. 第7版. 東京: 協同医書出版社; 2003. pp224-227.
- 15) 島田裕之. 機能的バランス指標. 内山 靖, 小林 武, 潮見泰蔵編. 臨牀評価指標入門 適用と解釈のポイント. 東京: 協同医書出版社; 2003. pp103-108.
- 16) Oken MM, Creech RH, Tormey DC, *et al.* Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5:649-655.
- 17) 井上順一郎, 小野 玲, 竹腰久容, ほか. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status Scale はクリーンルーム内での同種造血幹細胞移植患者の身体活動量を反映しているか? 理療科. 2010;25:165-169.
- 18) 八並光信, 渡辺 進, 上迫道代, ほか. 無菌室内での理学療法頻度による効果の違い 成人造血幹細胞移植患者を対象として. 川崎医療福祉会誌. 2005;15:227-235.

- 19) 八並光信, 上迫道代, 小宮山一樹, ほか. 造血幹細胞移植患者の廃用症候群に対する理学療法効果について. 理療科. 2005;20:133-138.
- 20) 八並光信, 上迫道代, 小宮山一樹, ほか. 無菌室における造血幹細胞移植患者の活動量と筋力について 3次元加速度計 Actigraph による解析. 日私立医大理療会誌. 2007;24:98-101.
- 21) 八並光信, 渡辺 進, 上迫道代, ほか. 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. 理療科. 2005;4:267-272.
- 22) Bauman FT, Kraut L, Schule K, *et al.* A controlled randomized study examining the effects of exercise therapy on patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45:355-362.
- 23) 濱田涼太, 吉田路子, 宮坂淳介, ほか. 同種造血幹細胞移植後早期における骨格筋断面積変化の特徴. 日造血細胞移植会誌. 2019;8:70-77.
- 24) 吉田信也, 麦井直樹, 柴矢富士子, ほか. 同種造血幹細胞移植患者の入院期間中における身体機能の推移. 石川理療誌. 2014;14:3-6.
- 25) 森下慎一郎, 中村和司, 中山靖唯, ほか. 造血幹細胞移植患者の筋力低下パターンと身体活動量の関連性を解明する. 大和証券ヘルス財団研業. 2019;42:53-58.
- 26) Bauman FT, Zopf EM, Nykamp E, *et al.* Physical activity for patients undergoing an allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: benefits of a moderate exercise intervention. *Eur J Haematol.* 2011;87:148-156.
- 27) 奥住秀之, 古名丈人, 西澤 哲, ほか. 静的平衡機能と筋力との関連 高齢者を対象とした検討. *Equilibrium Res.* 2000;59:574-578.
- 28) 池田 望, 村田 伸, 大田尾浩, ほか. 地域在住女性高齢者の握力と身体機能との関係. 理療科. 2011;26:255-258.
- 29) 金指美帆, 坂本裕規, 藤野英己. 若年女性の下肢筋力と中間広筋厚の関連および握力の測定意義. ヘルスプロモーション理療研. 2014;3:173-176.
- 30) 石崎達郎. 地域在住高齢者の健康寿命を延長するために. 中年からの老化予防に関する医学研究. 東京都老人総合研究所. 2000;94-103.

PROGRESS OF MOTOR FUNCTIONS IN PATIENTS POST HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Yutaro HOSAKA¹⁾, Bungo SAITOH²⁾, Akira YOSHIKAWA³⁾,
Kouji YANAGISAWA²⁾, Norimichi HATTORI²⁾, Tsuyoshi NAKAMAKI²⁾
and Noboru SEKIYA^{*4)}

Abstract — The purpose of this study was to clarify the progress of motor functions in patients with hematological disorders who underwent hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and the effects of physical therapy programs. This study included 41 [35 males and 16 females; median age 52 years (range 22-72)] out of 60 patients who survived to discharge post allo-HSCT. Data were collected from medical records retrospectively. Muscle strength (grip strength and knee extension strength), endurance (6-minute walking distance), balance function (Berg balance scale), flexibility (finger floor distance in deep forward bow), and physical activities [Barthel index, ECOG Performance status scale, subjective activity (Visual Analogue scale)] were used to analyze the progress of motor functions. The measurements were performed at 3 time points: shortly before HSCT, immediately after engraftment, and at discharge. Muscle strength decreased significantly immediately after engraftment and reduced strength existed at discharge. Endurance, flexibility, and physical activity decreased immediately after engraftment but improved to the initial level shortly at discharge. Balance function was not affected after HSCT. Although therapeutic exercises were performed throughout the period of hospitalization post HSCT in this study, muscle strength reduced immediately after engraftment and the exercises did not restore the strength to the former state at discharge. These results suggest that current therapeutic exercises are effective in restoring endurance, flexibility, and physical activities, but not muscle strength. Insufficient muscle strength restoration might be due to muscle atrophy induced by factors other than inactivity and / or inappropriate muscle strength exercises.

Key words: hematopoietic stem cell transplantation, motor functions, muscle strength, physical activities, change over time

[Received December 27, 2019 : Accepted January 29, 2020]

¹⁾Rehabilitation center, Showa University Hospital

²⁾Division of Hematology, Department of Medicine, Showa University School of Medicine

³⁾Department of Physiology, Showa University School of Medicine

⁴⁾Department of Physical Therapy, Showa University School of Nursing and Rehabilitation Sciences

* To whom corresponding should be addressed