



原著

集中治療室に入室した重症患者に対する立位練習開始時期と、 退院時における認知機能の関連

和田 拓 弥¹⁾, 前 川 優 輝¹⁾, 重 井 比 良 人¹⁾, 山 本 麻 衣¹⁾
西 村 彰 規¹⁾, 小 澤 和 義¹⁾, 藤 本 正 人²⁾

1) 済生会滋賀県病院 リハビリテーション技術科

2) 済生会滋賀県病院 リハビリテーション科

要 旨

【背景】集中治療室(Intensive Care Unit:以下,ICU)に入室した重症患者に対する早期離床は,ICU退室後の認知機能改善と関連することが報告されている。一方で,早期離床の各進行段階と認知機能の関連は明らかではない。本臨床研究の目的は,早期離床における座位および立位練習開始時期と退院時のJapanese version Montreal Cognitive Assessment(以下,MoCA-J)との関連を,多変量解析を用いて明らかにすることである。【方法】カルテより後方視的に調査可能であった認知機能と関連する因子をSpearmanの相関係数にて算出した。さらに有意な相関を示した因子を独立変数,MoCA-Jを従属変数とした重回帰分析を行なった。【結果】重回帰分析の結果,ICU入室患者に対する立位練習開始時期は,退院時の認知機能に関連する独立因子として抽出された。【結論】ICU入室患者における早期離床において,立位練習開始時期が退院時の認知機能に関連する可能性が示唆された。

背 景

集中治療室(Intensive Care Unit:以下,ICU)に入室し,生存した患者に生じる身体,認知,精神機能の長期的な障害を集中治療症候群(Post Intensive Care Syndrome:以下,PICS)¹⁾という。Kawakamiら²⁾は,ICU退室後6か月におけるPICSの有病率を調査し,認知機能障害を有する患者は37.5%に上ることを報告している。この割合は身体機能障害と精神機能障害の有病率を上回っており,退院後の患者の日常生活動作(Activities of Daily Living:以下,ADL),および生活の質(Quality of Life:以下,QOL)の向上のため,ICU退室後の認知機能障害の予防は急務であると考えられる。

このような背景を踏まえ,認知機能障害の予防に早期離床が有用である可能性が報告されている。Patelら³⁾が行ったランダム化比較試験(Randomized Controlled Trial:以下,RCT)では,早期離床群ではコントロール群と比較して退院時および1年後の認知機能障害の発生率が低下することを示している。さらにMatsuokaら⁴⁾が報告したシステマティックレビューにおいても,ICU入室から72時間以内の早期離床は認知機能低下の予防に寄与する可能性が示唆されている。

一方で,早期離床の各進行段階と認知機能障害の関連については十分に明らかにされておらず,臨床における離床目標の設定に有用な知見は限られている。認知機能低下に関連する早期離床の進行段階が明らかになれば,臨床現場における目標

設定に寄与する可能性がある。

そこで本研究では、ICUで人工呼吸管理を受けた患者を対象に、早期離床における座位練習と立位練習の進行段階に着目し、退院時認知機能との関連を多変量解析により明らかにすることを目的とした。

対象と方法

1. 対象

当院ICUに2023年6月1日から2024年5月31日の間に入室し、リハビリテーションを実施した重症患者271名のうち18歳以上で入院前ADLが自立しており、かつ鎮静管理を伴う人工呼吸器装着患者166名を調査対象とした。除外基準は先行研究³⁾⁵⁾⁻⁸⁾を参考に、早期離床の可否や退院時における認知機能評価に影響を与えるものを用いた。その内容は入院前に認知機能障害や精神障害、神経筋疾患を有する患者、入院時に脳卒中などの神経学的徴候のある患者、四肢欠損患者、骨盤や下肢骨折患者とした。

2. 研究デザインと調査項目

本研究は後ろ向きコホート研究であった。またカルテより以下の項目を調査した。

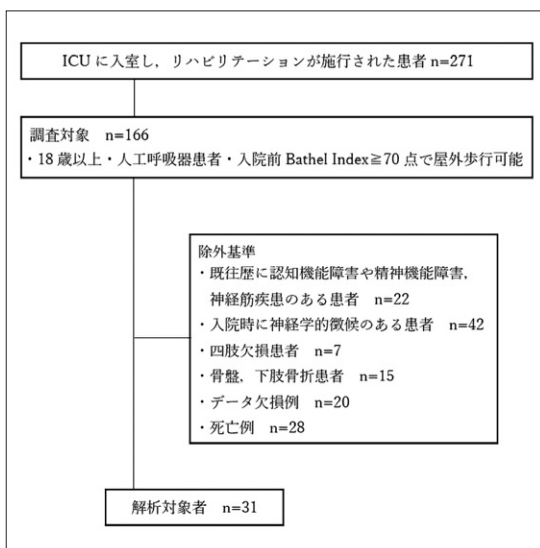


図1 対象者のフローダイアグラム

a) 患者背景

年齢、性別、入院前Barthel Index (以下、BI) ICU入室時の体格指数 (Body Mass Index: 以下、BMI)、ICU入室に至る原因疾患、入院初期の Sequential Organ Failure Assessment Score (以下、SOFA score) を調査した。

b) 生化学データ

立位練習開始時におけるC反応性タンパク (以下、CRP)、アルブミン (以下、Alb)、血小板数、動脈血酸素分圧/吸入酸素濃度比 (以下、P/F比) を調査した。

c) 臨床経過

人工呼吸器離脱までの日数、ICU退室までの日数、鎮静薬使用日数、退院までの日数を調査した。これらの調査項目は、開始された日を0病室目とし、終了または退室までに要した日数を調査した。せん妄の有無についても調査を行い、理学療法士がICU入室中にConfusion Assessment Method for the ICU (以下、CAM-ICU) を用いて、せん妄の有無を評価した。

d) 認知機能評価

認知機能障害を評価する指標として、Japanese version Montreal Cognitive Assessment (以下、MoCA-J) を使用した⁹⁾。MoCA-Jは軽度認知機能低下のスクリーニングツールであり、記憶、言語、実行機能、ワーキングメモリ (注意機能)、視空間認知、概念的思考、見当識などを多面的に評価する構成である。認知機能評価は当院退院時であった。

e) 早期離床進行段階における指標

ICU入室日を0病日目とし、当院早期離床プロトコルに従い端座位練習と立位練習を開始するまでの日数を、それぞれカルテより調査した。

3. 統計解析

本研究では、退院時における認知機能を示す指標としてMoCA-Jを従属変数とし、独立変数との関連性を検討するために重回帰分析を実施した。MoCA-Jは残差の正規性を確保するため、自然対数変換を行い、logMoCAとして解析に用いた。

独立変数の候補としてカルテより後方視的に調

査が可能であり、過去の先行研究¹⁰⁾¹¹⁾で認知機能に関連する可能性がある交絡因子を用いた。その内容は年齢、性別、ICU入室時におけるSOFAスコア、ICU退室までの日数、人工呼吸器離脱までの日数、鎮静剤の使用日数、退院までの日数、せん妄の有無であった。さらに早期離床進行段階の指標として、座位開始までの日数及び立位開始までの日数を加えた。

上記の変数とMoCA-Jとの間における関連性を確認するため、Spearmanの順位相関係数を算出した。さらに有意な関連が認められた変数を独立変数として強制投入法による重回帰分析を実施した。

多重共線性の影響を考慮し、独立変数同士の相関係数が $r \geq 0.7$ もしくは $-0.7 \geq r$ の場合は、臨床的意義や先行研究に基づき、より重要と判断した変数を選択し他方の変数を除外した。さら

表1 患者背景

| | | 対象者 n=31 | |
|---------------------------|---|------------------|---------|
| 患者背景 | 年齢 (歳) | 66.6 ± 16.1 | |
| | 男性, n (%) | 17 (54.8) | |
| | BMI (kg/m ²) | 25.4 (23.1-28.3) | |
| | SOFA score (点) | 7 (4.5-8) | |
| | 入院時 BI (点) | 100 (95-100) | |
| | 原因疾患 | | |
| | 呼吸器疾患, n (%) | 12 (38.7) | |
| | 循環器疾患, n (%) | 10 (32.2) | |
| | 敗血症, n (%) | 4 (12.9) | |
| | 外科疾患, n (%) | 2 (6.4) | |
| | その他, n (%) | 3 (9.6) | |
| | 人工呼吸器離脱までの日数 (日) | 6 (3.5-7.5) | |
| | ICU 退室までの日数 (日) | 7 (5-10) | |
| | 退院までの日数 (日) | 24.5 (17.5-43) | |
| | 鎮静薬使用日数 (日) | 6 (3.5-7) | |
| | せん妄があった患者, n (%) | 12 (38.7) | |
| | 座位開始までの日数 (日) | 3 (2-6) | |
| | 立位開始までの日数 (日) | 6 (3-10.5) | |
| | 立位開始時の有害事象, 件 (%) | 1 (3.2) | |
| | MoCA-J (点) | 23 (19.5-27.5) | |
| 血液検査データ (立位開始前 24h 以内) | CRP, g/dl | 4.5 (2.5-6.7) | |
| | Alb, g/dl | 2.4 ± 0.5 | |
| | 血小板数, 10 ³ /μL | 240 ± 118 | |
| | PaO ₂ / FiO ₂ ratio | 290 ± 83 | |
| | 使用薬剤 (立位開始時) | 昇圧薬の使用, n (%) | 3 (9.6) |
| 強心薬の使用, n (%) | | 2 (6.4) | |
| 降圧薬の使用, n (%) | | 6 (19.3) | |
| 鎮静薬の使用, n (%) | | 2 (6.4) | |
| ステロイドの使用, (%) | | 2 (6.4) | |

連続変数：平均値 ± 標準偏差，または中央値（四分位範囲）
 名義変数：n (%)
 SOFA score: Sequential Organ Failure Assessment score, BI: Barthel Index, MoCA-J: 日本語版 Montreal Cognitive Assessment, CRP: C-reactive protein, Alb: Albumin, PaO₂/FiO₂ ratio: 動脈血酸素分圧/吸入酸素濃度比。

に、重回帰分析後に分散インフレ係数 (Variance Inflation Factor : 以下, VIF) を確認した。

統計解析にはEZR (ver.1.68) を使用し、有意水準は $p < 0.05$ とした。連続変数は各データの分布に応じて、平均値 \pm 標準偏差もしくは中央値(四分位範囲)で表記した。名義変数は人数(%)で示した。

結 果

1. 患者背景

本研究では、ICUに入室しリハビリテーションが施行された患者271名から、除外基準に該当しなかった31名が解析対象者であった。患者背景の結果を表1に示した。年齢の平均値は66.6歳、性別は男性が17例、女性が14例であった。重症度を

示すSOFAスコアの中央値は7点、入院前BIの中央値は100点であった。対象となった疾患は呼吸器疾患が12例、循環器疾患が10例、敗血症が4例、外科疾患が2例、その他3例であった。

2. 退院時におけるMoCA-Jと各変数の相関関係

退院時におけるMoCA-Jとの相関関係を表2に示した。有意な相関関係を認めた項目は年齢 ($r = -0.703, p < 0.001$)、ICU退室までの日数 ($r = -0.418, p = 0.019$)、退院までの日数 ($r = -0.551, p = 0.002$)、せん妄の有無 ($r = -0.576, p < 0.001$)、立位練習開始までの日数 ($r = -0.376, p = 0.037$) であった。立位練習開始までの日数とMoCA-Jとの間には有意な相関関係を認めたが、座位練習開始までの日数とMoCA-Jには有意な相関関係を認めなかった (図2aおよび図2b)。

表2 退院時MoCA-Jと各変数の相関関係

| | 相関係数 (r) | p 値 |
|--------------|----------|----------|
| 年齢 | -0.703 | <0.001** |
| 性別 | 0.301 | 0.098 |
| SOFA score | -0.340 | 0.061 |
| 人工呼吸器離脱までの日数 | -0.342 | 0.059 |
| ICU 退室までの日数 | -0.418 | 0.019* |
| 退院までの日数 | -0.551 | 0.002** |
| 鎮静薬使用日数 | -0.324 | 0.076 |
| せん妄の有無 | -0.576 | <0.001** |
| 座位開始までの日数 | -0.291 | 0.112 |
| 立位開始までの日数 | -0.376 | 0.037* |

SOFA score: Sequential Organ Failure Assessment score.
 *: $p < 0.05$ **: $p < 0.01$

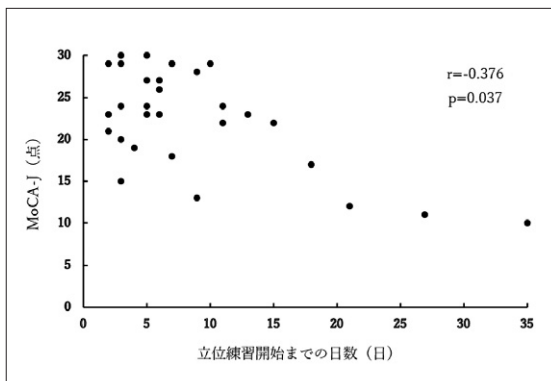


図2a 立位練習開始までの日数と認知機能の関連

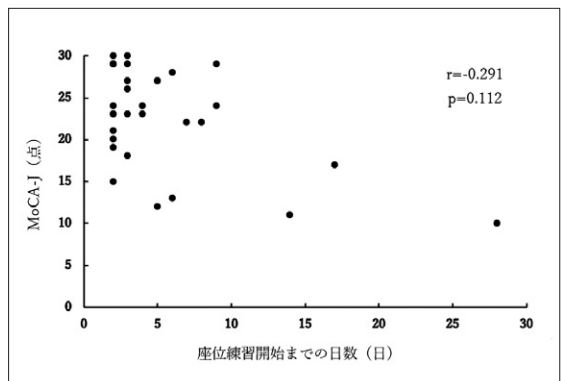


図2b 座位練習開始までの日数と認知機能の関連

表3 重回帰分析の結果

| 項目 | 偏回帰係数 | 標準回帰係数 (β) | 有意水準 (p) | 95%信頼区間 | | VIF |
|-------------|--------|--------------------|----------|---------|--------|-------|
| | | | | 下限 | 上限 | |
| 定数 | 3.821 | | | | | |
| 立位練習開始までの日数 | -0.020 | -0.156 | >0.001** | -0.295 | -0.011 | 1.211 |
| 年齢 | -0.008 | -0.122 | >0.001** | -0.011 | -0.003 | 1.639 |
| せん妄の有無 | -0.153 | -0.076 | 0.034* | -0.294 | -0.012 | 1.101 |

自由度調整済み重相関係数の2乗=0.687, $p < 0.001$
VIF: Variance Inflation Factor.
*: $p < 0.05$ **: $p < 0.01$

3. MoCA-Jを従属変数とした重回帰分析の結果

退院時におけるMoCA-Jと有意な相関を認めた変数を独立変数として、重回帰分析を行なった。ICU退室までの日数と退院までの日数は、立位練習開始までの日数と $r \geq 0.7$ を超える有意な相関関係を認めため、多重共線性を考慮し独立変数から除外した。独立変数として立位練習開始までの日数、年齢、せん妄の有無を加えた重回帰分析の結果を表3に示した。立位練習開始までの日数 ($\beta = -0.156, p > 0.001$)、年齢 ($\beta = -0.122, p > 0.001$)、せん妄の有無 ($\beta = -0.076, p = 0.034$) が退院時の認知機能に関連する独立因子として抽出された。自由度調整済み決定係数は0.687 ($p < 0.001$) であった。VIFはすべての変数において2未満であり、多重共線性に問題はなかった。

考 察

本研究では、ICUに入室した鎮静管理を伴う人工呼吸器装着患者に対し、早期離床の進行段階として座位練習および立位練習の開始時期に着目し、退院時の認知機能との関連を検討した。重回帰分析の結果、立位練習開始までの日数と年齢、せん妄の有無が退院時の認知機能に関連する独立因子であった。

この結果は、より高負荷である立位練習の開始が、ICU退室後の認知機能に対して、何らかのメカニズムを介して寄与する可能性を示唆しており、以下の二点が考えられる。

第一に立位練習は座位練習よりも、より負荷の強い身体活動であり、この活動がマイオカインの血中濃度を増加させた可能性¹²⁾がある。運動により誘発されるマイオカインの一種である脳由来神経栄養因子 (Brain-Derived Neurotrophic Factor: 以下、BDNF) は、海馬に発現する神経因子であり、学習や記憶、認知機能の向上¹³⁾、神経発生や樹上突起の成長¹⁴⁾など、認知機能と神経発達に関与することが報告されている。立位練習の開始により、BDNFの分泌を介して認知機能の維持や神経可塑性に寄与する可能性がある。第二に、立位練習を行うには座位練習と比較し、十分な覚醒を得る必要がある。深く長期の鎮静はせん妄の発症リスクを高め¹⁵⁾、せん妄は脳内炎症や神経細胞のアポトーシス、さらには脳萎縮に関与する可能性が示されており¹⁶⁾、長期的な認知機能障害に結びつくことが報告されている¹⁷⁾¹⁸⁾。先行研究において早期離床はせん妄期間を短縮する可能性が報告されており¹⁹⁾、本研究においては早期立位練習開始により、これらの影響が反映された可能性がある。これらの知見から、医師の指示に従い、早期離床において立位練習を行うことは、認知機能の維持に関与する可能性がある。

年齢について重回帰分析より、退院時の認知機能に関連する可能性が示唆された。加齢に伴い脳の予備機能は低下し、シナプスの密度や神経可塑性も減弱²⁰⁾することが報告されている。こうした加齢による変化から、外的ストレスに対する脳の回復力は乏しくなると考えられる。さらに、全

身炎症や急性呼吸促進症候群 (Acute Respiratory Distress Syndrome : 以下, ARDS) などの重症疾患への罹患は, 長期的な認知機能障害のリスク因子²¹⁾であり, 加齢に伴う脳機能の低下と相互に作用し, 認知機能の低下を助長する可能性がある。加えて, 高齢者は脳内の神経伝達物質におけるアセチルコリンの機能低下が起こり²²⁾, せん妄の発症に関連する可能性が指摘されている²³⁾。先述のようにせん妄は認知機能障害の発症リスクを高める可能性が指摘されている。ICUへ入室した高齢者は, 神経機能低下による外的ストレスへの回復力低下や重症疾患罹患に伴う影響, さらにせん妄による影響を受け, 退院時に認知機能が低下する可能性がある。本研究結果を踏まえると, ICUへ入室した高齢患者におけるリハビリテーションでは, 認知機能評価及びその機能改善に積極的に関与する必要があると考えられる。

せん妄の有無についても, 重回帰分析の結果より退院時の認知機能と独立した関連因子として抽出された。せん妄は先述の通り, 早期離床や年齢と関連し発症する可能性がある。Koら²⁴⁾の報告において, ICU入室中にせん妄を発症した患者は, せん妄のない患者と比較して認知機能障害のリスクが高いことが報告されている。本研究結果とこれらの知見は, ICU患者においてせん妄管理が重要な役割を果たす可能性を示している。人工呼吸器使用患者に対するリハビリテーションではせん妄の予防, 早期発見に配慮することが, 認知機能低下の予防に寄与する可能性がある。

本研究の限界として, 単施設における後ろ向き観察研究であり, 因果関係を明確に示すことは困難である。また交絡因子についてはカルテより後方視的にデータ収集を行ったため, 学歴や経済状況, 喫煙歴や飲酒歴など, 退院時の認知機能と関連する可能性のあった因子については収集が困難であった。これらの課題に対しては, 今後前向き観察研究を行い, 交絡因子を全て調査した上で多変量解析を実施する必要がある。さらに除外基準の設定により, 本結果をICU入室患者全体に一般化するには, 十分な注意が必要である。

結 論

ICU入室患者における早期離床では, 多変量解析の結果, 立位練習開始時期が認知機能に関連する独立因子であった。これらの結果は, 早期離床プロトコルに従い立位練習を目標として進めることが, 退院時の認知機能低下を防ぐ一助となる可能性がある。早期離床に携わる理学療法士及び作業療法士は, 適切なリスク管理の下, 多職種と協議しながら立位練習に取り組むことが臨床的に有益である可能性がある。

本臨床研究は, ヘルシンキ宣言のガイドラインに準じ, 済生会滋賀県病院倫理委員会の承認(承認番号810)を得て実施した。研究の概要を当院ホームページにて公開し, 研究が実施されることについては対象者が拒否できる機会を保障した。個人情報扱いには十分配慮を行った。

参 考 文 献

- 1) Needham DM, Davidson J, Chet al. : Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit. *Crit Care Med.* 2012; 40: 502-509.
- 2) Kawakami D, Fujitani S, Morimoto T, et al. : Prevalence of post-intensive care syndrome among Japanese intensive care unit patients: A prospective, multicenter, observational J-PICS study. *Crit Care.* 2021; 25: 69.
- 3) Patel BK, Wolf KS, Patel SB, et al. : Effect of Early Mobilisation on Long-term Cognitive Impairment in Critical Illness: A randomised clinical trial. *Lancet Respir Med.* 2023; 11: 563-572.
- 4) Matsuoka A, Yoshihiro S, Shida H, et al. : Effects of Mobilization within 72 h of ICU Admission in Critically Ill Patients: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J. Clin. Med.* 2023; 12: 5888.

- 5) Watanabe S, Liu K, Morita Y, et al. : Effects of mobilization among critically ill patients in the intensive care unit: a single-center retrospective study. *Prog Rehabil Med.* 2022; 7: 20220013.
- 6) Watanabe S, Liu K, Nakamura K, et al. : Association between early mobilization in the ICU and psychiatric symptoms after surviving a critical illness: a multi-center prospective cohort study. *J Clin Med.* 2022; 11: 2587.
- 7) Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al. : Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomized controlled trial. *Lancet.* 2009; 373: 1874-1882.
- 8) Hodgson CL, Bailey M, Bellomo R, et al. : Early Active Mobilization during Mechanical Ventilation in the ICU. *The New England Journal of Medicine.* 2022; 387: 1747-1758.
- 9) 鈴木広幸, 藤原佳典. : Montreal Cognitive Assessment (MoCA) の日本語版作成とその有効性について. *老年精神医学雑誌.* 2010 ; 21 : 253-257.
- 10) Sakuramoto S, Subrina J, Unoki T, et al. : Severity of delirium in the ICU is associated with short term cognitive impairment. A prospective cohort study. *Intensive Crit Care Nurs.* 2015; 31: 250-257.
- 11) Yao L, Li Y, Yin R et al. : Incidence and influencing factors of post-intensive care cognitive impairment. *Intensive Crit Care Nurs.* 2021; 67: 103106.
- 12) Kim S, Choi JY, Moon S, et al. : Roles of myokines in exercise-induced improvement of neuropsychiatric function. *Pflugers Arch.* 2019; 471: 491-505.
- 13) Tyler WJ, Alonso M, Bramham CR, et al. : From acquisition to consolidation: on the role of brain-derived neurotrophic factor signaling in hippocampal-dependent learning. *Learn Mem.* 2002; 9: 224-237.
- 14) Dincheva I, Glatt CE, Lee FS. : Impact of the BDNF Val66Met Polymorphism on Cognition: Implications for Behavioral Genetics. *Neuroscientist.* 2012; 18: 439-451.
- 15) John WD, Skrobik Y, Gelinac C, et al. : Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. *Crit Care Med.* 2018; 46: e825-e873.
- 16) Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, et al. : Long-Term Cognitive Impairment after Critical Illness. *N Engl J Med.* 2013; 369: 1306-1316.
- 17) Girard TD, Thompson JL, Pandharipande PP, et al. : Clinical phenotypes of delirium during critical illness and severity of subsequent long-term cognitive impairment: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2018; 6: 213-222.
- 18) Brown CH 4th, Probert J, Healy R, et al. : Cognitive Decline after Delirium in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Anesthesiology.* 2018; 129: 406-416.
- 19) Schweickert WD, Pohlman MC, Polman AS, et al. : Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial: *Lancet.* 2009; 14: 1874-1882.
- 20) Navakkode S, Kennedy B. : Neural ageing and synaptic plasticity: prioritizing brain health in healthy longevity. *Front Aging Neurosci.* 2024; 16: 1428244.
- 21) Sasannejed C, Ely EW, Lahiri S, et al. : Long-term cognitive impairment after acute respiratory distress syndrome: a review of clinical impact and pathophysiological mechanisms. *Crit Care.* 2019; 23: 352.
- 22) Lu Q, Huang S, Zhang T, et al. : Age-related

differences in long-term potentiation-like plasticity and short-latency afferent inhibition and their association with cognitive function. *Gen Psychiatr.* 2024; 21: e101181.

- 23) Park SY, Lee HB. : Prevention and management of delirium in critically ill adult patients in the intensive care unit: *Acute and Critical Care.* 2019; 34: 117-125.
- 24) Ko R, Kang D, Park H, et al. : Association between the presence of delirium during intensive care unit admission and cognitive impairment or psychiatric problems: the Korean ICU National Data Study. *Journal of Intensive Care.* 2022; 10: 7.

論文受付：2025年10月7日 論文受理：2025年12月4日