

Case Report

生体肝移植後に critical illness polyneuropathy を発症した 4 例の
リハビリテーション新藤恵一郎,^{1,2} 杉山 謙,¹ 西嶋一智,¹ 古澤義人,¹ 近藤健男,¹ 出江紳一¹¹ 東北大学大学院医学系研究科肢体不自由学分野² 慶應義塾大学医学部リハビリテーション医学教室

要旨

Shindo K, Sugiyama K, Nishijima K, Furusawa Y, Kondo T, Izumi S. Rehabilitation of four patients with critical illness polyneuropathy following living-donor liver transplantation. *Jpn J Compr Rehabil Sci* 2013; 4: 67-72.

肝移植後 critical illness polyneuropathy (CIP) の報告は少なく、殊にリハビリテーション（以下、リハ）の詳細は記載されていない。本症例報告では、生体肝移植後に四肢及び呼吸筋の筋力低下で発症した CIP の 4 例を報告する。リハ治療は、ベッドサイドでの関節拘縮予防、廃用性筋力低下及び肺合併症の予防から開始し、安全基準を設定して徐々に運動の負荷を増大させた。電気生理学的検査では、運動神経優位の軸索変性所見を四肢に認めた。リハ治療では完全には回復しなかったが、全例で筋力が徐々に改善し、歩行補助具を要する例も含めて歩行可能となり、バーセル指数は 90 点に達した。CIP は肝移植後に注意すべき合併症であり、四肢あるいは呼吸筋の筋力低下を呈した患者では CIP を疑うことが重要である。肝移植後早期からの継続的リハが 2 次的廃用症候群を防止し、良好な機能的帰結をもたらすと考えられる。

キーワード：生体肝移植，リハビリテーション，critical illness polyneuropathy，機能的帰結，運動負荷

はじめに

重篤疾患で廃用性筋萎縮だけでは説明できない筋力低下が生じることがあり [1]，時に機械換気からの離脱困難として早期に出現する。この病態は critical

illness polyneuropathy (CIP) として知られているが、原因、診断、治療など不明な点が多い [2]。完全回復に至らなくても、生存例は補助具使用を含めて歩行可能になったと報告されている [3-6]。

肝移植後の CIP 発症率は 10% と報告されており [7]，急性肝不全や免疫不全等の状態にある肝移植患者が CIP を発症するリスクは低くない。しかし、肝移植後の CIP の報告は少なく [7, 8]，リハビリテーション（以下、リハ）治療の詳細は記載されていない。

生体肝移植後に臨床症状と電気生理学的検査により CIP と診断した 4 例を経験したので、そのリハ治療と経過を報告する。なお、引用文献の症例には脳死肝移植が含まれているが、living-donor の記載がない場合は、単に「肝移植」として引用した。

症例

症例は、生体肝移植後のリハ目的で紹介され、CIP と診断された 4 例である（表 1）。症例 1 は、11 歳時にトルコ鞍腫瘍の摘出術、再発に対して 13 歳時に放射線療法と化学療法を受けた。15 歳時に非アルコール性脂肪性肝炎と診断され、肝肺症候群（肺血流シンチグラフィーでは限局性欠損を伴わない 57% の肺動静脈シャントを認めた）に対して母親からの生体肝移植を受けた。症例 2 は、22 歳時に原発性硬化性胆管炎と診断された。28 歳時に食道静脈瘤からの上部消化管出血を生じ、2 ヶ月後に妻からの生体肝移植を受けた。症例 3 は、61 歳時に食道静脈瘤による上部消化管出血を生じ、特発性肝硬変と診断された。徐々に肝機能が悪化したため同胞からの生体肝移植を受けた。症例 4 は、49 歳時に C 型肝炎による肝硬変、54 歳時に肝細胞癌と診断され、6 ヶ月後に夫からの生体肝移植を受けた。肝移植前、症例 1 は屋内のみ歩行可能であったが、他 3 例は屋外歩行が可能であった。既往歴にアルコールや糖尿病による末梢神経障害はなかった。

移植直後からステロイドと免疫抑制剤が使用され、移植翌日から 10 日後までの機械換気中に臭化ベクロニウムが投与された。症例 1～3 で再手術が施行され、その理由は、症例 1 が門脈狭窄、症例 2 が肝動脈塞栓、症例 3 が門脈逆流であった。再移植例はなかった。症例 2 は急性腎不全を生じ、移植の 3 日後に血清クレアチニン濃度が 4.2 mg/dL まで上昇した。敗血症

著者連絡先：出江紳一

東北大学大学院医学系研究科肢体不自由学分野
〒 980-8575 仙台市青葉区星陵町 2-1

E-mail: izumis@bme.tohoku.ac.jp

2013 年 10 月 10 日受理

利益相反：本研究は営利的な企業・団体からの財政的支援を受けていない。

付記：本報告の一部は、第 35 回日本臨床神経生理学会学術大会（2005 年）及び第 43 回日本リハビリテーション医学会学術集会（2006 年）において発表された。

表1. CIP患者4例の属性と臨床データ

Patient	1	2	3	4
Age, Sex	15 year-old male	29 year-old male	64 year-old female	55 year-old female
Primary disease	HPS, LC, NASH	LC, PSC	Cryptogenic LC	HCC, LC, HCV
BMI at admission (kg/m ²)	27.1	24.2	18.1	39.4
Child-Pugh class	B 8	C 12	C 13	C 12
Reoperation after LT	1	2	3	0
Immunosuppressants	FK 506, basiliximab	Cyclosporine, basiliximab	FK 506, basiliximab	FK 506, basiliximab
Methylprednisolone (first dose)	250 mg	375 mg	375 mg	375 mg
Duration of muscle relaxant use	10 days (VB)	1 day (VB)	1 day (VB)	8 days (VB)
Peak serum CK (IU/l)	1045 (Day 1)	Normal range	1907 (Day 1)	2964 (Day 1)
End of mechanical ventilation	Day 7	Day 14	Day 78	Day 55
End of ICU stay	Day 15	Day 21	Day 87	Day 57

Day 0 is the day of transplantation.

HPS, hepatopulmonary syndrome; LC, liver cirrhosis; NASH, nonalcoholic steatohepatitis; PSC, primary sclerosing cholangitis; HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus; BMI, Body mass index; VB, vecuronium bromide; CK, creatine phosphokinase; ICU, intensive care unit.

はみられず、アミノグリコシド系抗生物質は使用されなかった。

リハ科への依頼は、生体肝移植の16～38日後であった(表2)。初診時にバーセル指数[9]は0～20点であり、2症例は機械換気下にあった。全例で四肢遠位優位の筋力低下と上下肢深部腱反射の減弱がみられた。症例1、症例2には遠位優位の感覚障害と筋萎縮がみられた。他の2例では重度の浮腫のために感覚障害を評価することが困難であった。

臨床所見からCIPを疑い、関節拘縮と廃用性筋力低下、及び肺合併症の予防を目的として、週5回のリハ治療を処方した。徐々に運動負荷を増大させ、座位が5分間可能となったならば、ベッドサイドで起立・歩行訓練を開始した。

過去の文献[10, 11]に基づき、以下のように運動負荷量を設定した。

- ・心拍数：予測最大心拍数の75～80%以下
- ・末梢動脈血酸素飽和度：90%以上
- ・主観的運動強度(Borgスケール[12])：12～13以下
- ・過度の筋痛や突然の筋力低下など過負荷の徴候を呈さない負荷量

症例1は起立性低酸素血症のために、文献[13]のように仰臥位で運動を行い、他の3症例よりも高い酸素流量(鼻マスクで最大10 L/min)で訓練を実施した。

生体肝移植の42日後から193日後までの間で筋電図検査を施行した。神経伝導検査[14]では、複合筋活動電位と感覚神経活動電位の振幅の低下、及びF波潜時の遅延を認めた(表3)。針筋電図検査は、血小板減少症のみられた症例1と症例2を除き施行した(表4)。症例3と症例4で、全被検筋に異常自発電位、及び多相性運動単位電位の増加、干渉パターンの減少がみられたが、筋原性運動単位電位はみられなかった。これらの所見から、運動優位の末梢神経軸索変性が主な病態であると考えられた。筋・神経生検は禁忌[2]と考え施行せず、そのため、急性炎症性脱髄性ポリニューロパチー、critical illness myopathy, 筋弛緩薬、

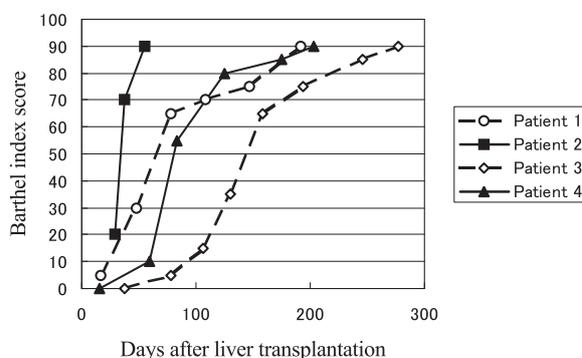


図1. 肝移植後4症例におけるバーセル指数の推移
すべての患者において、バーセル指数はリハ依頼時に低かったが、最終的には90点に達した。しかし、リハに要した期間には、患者間で差がみられた。

免疫抑制薬による筋力低下を否定できなかった。

リハ治療期間は26～208日で、感染症で時に中断された。全症例で筋力が改善し15～400 mの歩行が可能となったが、筋力低下は残存した(表2)。日常生活活動はほぼ自立した(図1)。症例1では、肺動脈シャントは25%に減少したが肝肺症候群は残存し、リハ治療終了時、歩行には歩行器と酸素投与が必要であった。

リハ治療後、3症例を再診した。症例1は、生体肝移植の192日後時点で、補助具なしに歩行が可能であり、バーセル指数は90点であった。症例3は肝移植の277日後時点で、バーセル指数90点であった。一方、症例2は感染症でリハが中止され、肝移植の297日後に死亡した。

考察

肝移植後の早期リハは、拒絶反応、感染症、血栓症の3大合併症の管理下に、易出血性、グラフト生着までの体位制限等に注意して実施され、離床後は運動耐容能の低下が問題となる[15]。

表2. リハビリテーション開始及び終了時の臨床評価

Patient	1	2	3	4
Referral for rehabilitation	Day 17	Day 29	Day 38	Day 16
Oxygen/Mechanical ventilation	8L/min by mask	2L/min by cannula	SIMV	SIMV
Bed rest level	Rest in bed	Rest in bed	Absolute rest	Absolute rest
MMT of U/E (proximal / distal)	2-3 / 1-2	3-4 / 3	1+ / 1	1 / 0
MMT of L/E (proximal / distal)	2 / 1-2	3 / 2	1+ / 1	1 / 0
Muscle atrophy	Left FDI and bilat. TA	Bilat. FDI and TA	NA due to edema	NA due to edema
Sensory disturbance, numbness	Bilat. hand, dorsum pedis, and lateral side of leg	Bilat. hand, dorsum pedis, and lateral side of leg	NA due to edema	NA due to edema
Barthel index score	5	20	0	0
End of rehabilitation	Day 147	Day 55	Day 246	Day 203
Reason for termination	Transfer to other facility	Infection of liver graft	Discharge from hospital	Discharge from hospital
MMT of U/E (proximal / distal)	3-4 / 2-3	4-5 / 4	4 / 3-4	4 / 3-4
MMT of L/E (proximal / distal)	4 / 4	4-5 / 4	4 / 3-4	4-5 / 3-4
Sensory disturbance, numbness	Bilat. dorsum pedis	None	None	None
Walking aid	Walker, 5L/min O ₂ by mask	None	None	None
Gait endurance (m)	15	400	100	100
Barthel index score	75	90	85	90

Day 0 is the day of liver transplantation.

SIMV, synchronized intermittent mandatory ventilation; MMT, manual muscle testing using a scale of 0 (none) to 5 (normal); U/E, upper extremity; L/E, lower extremity; FDI, first dorsal interossei; TA, tibialis anterior; Bilat, bilateral; NA, not assessable.

表3. 神経伝導検査所見

Nerve	Test	Normal range	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
R/L median nerve MCS	Amplitude - APB (mV)	3.5 <	~/1.3	~/9.9	~/2.1	4.1 / 2.0
	Distal latency (ms)	< 4.2	~/3.4	~/3.0	~/4.1	4.3 / 3.8
	Conduction velocity - forearm (m/s)	48 <	~/52.5	~/61.8	~/54.9	54.4 / 57.7
	F wave latency / Height (ms/m)	< 16.5	~/~	~/15.7	~/16.9	15.6 / 15.8
R/L median nerve SCS	Amplitude (μV)	19 <	~/~	~/27.3	~/41.1	29.2 / 14.1
	Distal latency (ms)	< 3.5	~/~	~/2.5	~/3.4	2.9 / 3.2
R/L ulnar nerve MCS	Amplitude - ADM (mV)	2.8 <	~/1.5	~/5.9	~/3.4	~/6.2
	Distal latency (ms)	< 3.4	~/3.2	~/3.1	~/3.4	~/2.8
	Conduction velocity - forearm (m/s)	49 <	~/44.3	~/52.6	~/51.9	~/55.1
	F wave latency / Height (ms/m)	< 16.5	~/18.3	~/16.2	~/16.9	~/15.0
R/L ulnar nerve SCS	Amplitude (μV)	18 <	~/3.3	~/27.9	~/13.7	~/18.4
	Distal latency (ms)	< 3.1	~/2.9	~/2.7	~/2.5	~/2.8
R/L tibial nerve MCS	Amplitude - AH (mV)	2.9 <	NE / NE	11.8 / 10.1	5.2 / 5.7	~/3.3
	Conduction velocity - leg (m/s)	41 <	NE / NE	44.0 / 46.2	39.7 / 38.0	~/41.4
	F wave latency / Height (ms/m)	< 29	NE / NE	27.0 / 25.8	32.5 / 32.5	~/33.6
R/L peroneal nerve MCS	Amplitude - EDB (mV)	2.5 <	0.35 / 0.31	0.22 / 0.70	0.57 / 1.3	~/0.76
	Conduction velocity - leg (m/s)	40 <	45.5 / 41.9	30.1 / 35.2	37.9 / 41.5	~/45.4
R/L sural nerve SCS	Amplitude (μV)	6 <	~/3.4	8.1 / NE	3.0 / 5.3	~/3.0
	Distal latency (ms)	< 3.4	~/2.0	2.8 / NE	2.9 / 3.1	~/3.5
Time of electrophysiologic study			Day 42	Day 52	Day 193	Day 115

Day 0 is the day of transplantation.

R/L, right / left; MCS, motor conduction study; SCS, sensory conduction study; NE, not evoked; APB, abductor pollicis brevis; ADM, abductor digiti minimi; AH, abductor hallucis; EDB, extensor digitorum brevis; “~”, not tested.

表4. 針筋電図検査所見

Patient	Muscle	Spontaneous activity			Voluntary contraction			Interference pattern
		Fib	PSW	Others	Amplitude (mV)	Duration (msec)	Polyphasicity	
3	L TA	+2	+4	-	0.3-1.0	6-20	+2	+2 ~ +3
	R GC	+1	+3	-	0.4-2.0	5-15	+1 ~ +2	+3
	L FDI	+2	+4	-	0.4-2.5	10-30	+3	+2 ~ +3
	L APB	+3	+4	-	0.3-1.5	5-15	+2	+3
	R TA	+2	+3	-	0.4-1.8	6-15	+2	+3
4	L Deltoid	-	+1	-	0.3-1.5	4-10	+1	+3
	L APB	+1	+1	CRD(+)	0.5-3.0	4-12	+1	+3
	L TA	-	+1	-	0.3-2.0	5-15	+2	+3
	L GC	-	+1	CRD(+)	0.4-1.6	4-10	+1	+3
	L Iliopsoas	-	+1	-	0.3-1.5	4-10	+1	+3
	R TA	-	+1	-	0.4-2.0	4-12	+2	+3

L, left; R, right; TA, tibialis anterior; GC, gastrocnemius; FDI, first dorsal interossei; APB, abductor pollicis brevis; Fib, fibrillation potential; PSW, positive sharp wave; CRD, complex repetitive discharge.

Semiquantitative grade of spontaneous activity: +1 rare; +2 occasional; +3 frequent; +4 abundant (according to Kimura [14] p. 346).

Semiquantitative grade of polyphasicity: 0 (none) to +4 (all motor units tested).

Semiquantitative grade of interference pattern: 0 (no motor unit) to +4 (normal).

CIPは、移植直後には機械換気からの離脱を遅らせるだけでなく、関節拘縮等の2次の合併症を生じ、身体活動を向上させる時期には、日常生活活動と運動耐容能の向上を阻害すると考えられる。実際、本4症例の機械換気からの離脱は術後7~78日目と遅く、バーセル指数の回復は過去の報告例 [16] よりも緩徐であった。

肝移植後のCIPに対するリハの最適な開始時期と運動負荷量に関して、確立された基準はない。今回の4症例のリハ科依頼は、生体肝移植の16~38日後と遅く、CIP発症後であった。CIPが疑われたなら速やかに神経障害に応じたりハ治療を開始することが大切である。また、神経障害への過負荷の影響に注意する必要がある。肝移植を2~12ヵ月前に施行された家族性アミロイドポリニューロパチー患者に対して、ボルグ指数15未満での有酸素運動を週3回、24週間実施した研究では [17]、体組成と歩行能力の改善が示された。今回モニターした心拍数、末梢血酸素飽和度、Borgスケールは肝機能障害患者に対して通常用いられている運動負荷の指標である [10, 11, 18]。訓練による悪影響はみられず、今回設定した運動負荷の指標はCIPを合併した肝移植患者にも有用と考えられた。

CIPの予後は多様であり、完全回復に2年以上要すると報告されている [5, 6]。生存例の多くは歩行可能となるが、能力低下や社会的不利、生活の質の問題は発症1年後においても残る [3] ため、継続的なりハ介入が必要である [19]。肝移植後のCIPについては、過去に報告された2症例 [7, 8] と今回の4症例の回復に要した期間は様々であった。

症例2は他の3症例に比べて早期にバーセル指数が90点に達した。機械換気からの離脱までの期間が症例3, 4よりも短く、リハ科初診時の筋力低下と神経

伝導検査値の異常が他の3症例に比べて軽度であり、症例2のCIPが比較的軽症であったと推察されるが、年齢や生体肝移植時の運動耐容能等、他の要因も影響した可能性がある。

以上、肝移植術後のリハを論じてきたが、移植前患者の活動性は低く [20]、肝移植前の身体機能が低いほど移植後の死亡率が高い [21] と報告されている。移植前、移植後の運動耐容能低下の原因を明らかにし、有効なりハ介入がなされれば、移植後の生存率と機能的帰結の向上につながる可能性がある。

文献

- Bolton CF, Gilbert JJ, Hahn AF, Sibbald WJ. Polyneuropathy in critically ill patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 1223-31.
- Bolton CF. Neuromuscular manifestations of critical illness. *Muscle Nerve* 2005; 32: 140-63.
- van der Schaaf M, Beelen A, de Vos R. Functional outcome in patients with critical illness polyneuropathy. *Disabil Rehabil* 2004; 26: 1189-97.
- van der Schaaf M, Beelen A, de Groot IJ. Critical illness polyneuropathy: a summary of the literature on rehabilitation outcome. *Disabil Rehabil* 2000; 22: 808-10.
- Zifko UA. Long-term outcome of critical illness polyneuropathy. *Muscle Nerve Suppl* 2000; 9: S49-52.
- de Seze M, Petit H, Wiart L, Cardinaud JP, Gaujard E, Joseph PA, Mazaux JM, Barat M. Critical illness polyneuropathy. A 2-year follow-up study in 19 severe cases. *Eur Neurol* 2000; 43: 61-9.
- Rezaiguia-Delclaux S, Lefaucheur JP, Zakkouri M, Duvoux C, Duvaldestin P, Stephan F. Severe acute polyneuropathy complicating orthotopic liver allograft

- failure. *Transplantation* 2002; 74: 880–2.
8. Atalay A, Karatas M, Turhan N, Ozturk TS, Emiroglu R, Haberal M. Bilateral drop-foot after orthotopic liver transplant. *Transplant Proc* 2006; 38: 1471–3.
 9. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J* 1965; 14: 61–5.
 10. Hioki Y, Naoe Y, Uchida A. Functional outcomes after inpatient rehabilitation of recipients after living-donor liver transplantation. *Jpn J Rehabil Med* 2004; 41: 859–67. Japanese.
 11. Ritland S, Foss NE, Skrede S. The effect of a standardized work load on ‘liver tests’ in patients with chronic active hepatitis. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17: 1013–6.
 12. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982; 14: 377–81.
 13. Kohzuki M, Abo T, Watanabe M, et al. Rehabilitating patients with hepatopulmonary syndrome using living-related orthotopic liver transplant: a case report. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81: 1527–30.
 14. Kimura J. *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle*. 3rd ed. Oxford; 2001.
 15. Yahata T, Tajima H, Takamura H, Tani T, Ota T: The point of a perioperative rehabilitation management in LDLT. *J Clin Rehabil* 2011; 20: 348–56. Japanese.
 16. Yahata T, Takahashi T, Yomeya F, Tachino K, Shimizu K: Postoperative rehabilitation of 10 recipients after adult-to-adult living-donor liver transplantation. *J Clin Rehabil* 2005; 14: 393–8. Japanese.
 17. Tomás MT, Santa-Clara H, Bruno PM, Monteiro E, Carrolo M, Barroso E, Sardinha LB, Fernhall B: The impact of exercise training on liver transplanted familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) patients. *Transplantation* 2013; 95: 372–7.
 18. Ersoz G, Ersoz S. Changes in portal blood flow following acute exercise in liver transplant recipients. *Transplant Proc* 2003; 35: 1456–7.
 19. Aichenbaum SR, Ring H. Rehabilitation of a patient with critical illness polyneuropathy (CIP) following acute respiratory failure: a case report and review of literature. *Disabil Rehabil* 2003; 25: 273–6.
 20. Wiesinger GF, Quittan M, Zimmermann K, et al. Physical performance and health-related quality of life in men on a liver transplantation waiting list. *J Rehabil Med* 2001; 33: 260–5.
 21. Jacob M, Copley LP, Lewsey JD, et al. Functional status of patients before liver transplantation as a predictor of posttransplant mortality. *Transplantation* 2005; 80: 52–7.