

特集

多職種による集中治療の早期リハビリテーション

Intensive care unit acquired weakness

長江優介^{1,2)}・有蘭信一²⁾

キーワード：ICU-AW, 筋タンパク異化, 早期リハビリテーション

I. はじめに

急性疾患またはその治療以外に原因を特定することができない ICU 入室中に発症する全身性筋力低下を ICU 獲得性筋力低下 (ICU acquired weakness : ICU-AW) という¹⁾。本邦でも日本集中治療医学会から「集中治療における早期リハビリテーション～根拠に基づくエキスパートコンセンサス～²⁾」が発表され、ICU での早期リハビリテーションが注目されている。早期リハビリテーションを進めていくうえで、入院期間中の患者転帰を不良とする ICU-AW や集中治療後症候群 (post intensive care syndrome : PICS) の問題に関心が高まっている。

本稿では ICU-AW の基本概念から PICS を含めた ICU 退室後の問題点について概説する。

II. ICU-AW の病態と診断

ICU-AW を発症する根底にあるメカニズムは複雑であり、骨格筋や神経における機能的および構造的変化である。ICU-AW はいわゆる廃用症候群とは異なり、炎症などの原因により筋タンパク異化作用の亢進と同化作用の低下で筋萎縮が起こる。ICU に入室する重症患者の骨格筋の筋横断面積は 1 日に平均 1.42% 減少し³⁾、廃用による減少率 0.4%⁴⁾ より大きく急速に減少する。ICU 入室患者の骨格筋量の減少は筋タンパク

異化亢進と同化抑制により、重症疾患罹患後早期から強く現れることが最も問題である。ICU-AW でみられる筋タンパク異化作用はカルパイン系やオートファジー系、ユビキチン-プロテアソーム系など複数の経路が影響している。カルパイン系は罹患後 12 時間後にはすでに活性化しており、きわめて早期から活性化する⁵⁾。オートファジー系は超早期からの運動療法により抑制されることがわかっており、ICU 入室後の不要な安静は筋萎縮を進行させる⁶⁾。ユビキチン-プロテアソーム系は ICU-AW に特徴的であるミオシンフィラメントを萎縮させる⁷⁾。ICU-AW では筋タンパク同化も抑制され、そのメカニズムも多岐にわたる。筋タンパクの同化を促進するインスリン様成長因子 (insulin-like growth factors : IGF-1) の分泌量は、敗血症の発症により減少する⁸⁾。敗血症患者では骨格筋の同化を促進する必須アミノ酸 (essential amino acid : EAA) であるロイシンを摂取しても、筋タンパク合成は促進されず、骨格筋の同化が阻害されている⁹⁾。敗血症や外傷などによる炎症反応が、局所組織の浮腫や血管透過性変化による神経浮腫やミトコンドリア機能不全によって、合成の抑制や異化亢進を引き起こし、筋萎縮を発現させる^{10, 11, 12)}。

2000 年代までの報告では、ICU で発症する筋力低下は、神経伝達検査や筋電図検査により評価し (表 1)、critical illness myopathy (CIM) と critical illness polyneuropathy (CIP)、critical illness neuromyopathy (CINM) という 3 つの病態に分類されていた (図 1)¹⁾。神経伝達検査や筋電図検査は、専門的な技術や機器を

1) 公立陶生病院 中央リハビリテーション部

2) 聖隷クリストファー大学大学院 リハビリテーション科学研究科

表 1 CIM、CIP、ICU-AW の診断基準 (文献 1 より引用)

CIM の診断基準
1) Patient meets criteria for ICU-AW.
2) Sensory nerve action potential amplitudes are >80% of the lower limit of normal in 2 nerves.
3) Needle electromyogram in ≥ 2 muscle groups demonstrates short-duration, low-amplitude motor unit potentials with early or normal full recruitment with or without fibrillation potentials.
4) Direct muscle stimulation demonstrates reduced excitability (muscle/nerve ratio >0.5 [98]) in ≥ 2 muscle groups.
5) Muscle histology consistent with myopathy.
Probable CIM : criteria 1, 2, 3 or 4 ; or 1 and 5
Definite CIM : criteria 1, 2, 3 or 4, 5

CIP の診断基準
1) Patient meets criteria for ICU-AW.
2) Compound muscle action potential amplitudes are decreased to <80% of lower limit of normal in ≥ 2 nerves.
3) Sensory nerve action potential amplitudes are decreased to 80% of lower limit of normal in ≥ 2 nerves.
4) Normal or near-normal nerve conduction velocities without conduction block.
5) Absence of a decremental response on repetitive nerve stimulation.

ICU-AW の診断基準
1) Generalized weakness developing after the onset of critical illness.
2) Weakness is diffuse (involving both proximal and distal muscles), symmetric, flaccid, and generally spares cranial nerves.
3) MRC sumscore <48, or mean MRC score <4 in all testable muscle groups noted on ≥ 2 occasions separated by >24 hrs.
4) Dependence on mechanical ventilation.
5) Causes of weakness not related to the underlying critical illness have been excluded.
Minimum criteria for diagnosing ICU-AW : 1, 2, 3 or 4, 5.

要するため臨床上で評価することは容易でなく、簡便性に欠ける¹³⁾。そのため、临床上問題となっていた筋力低下を CIM や CIP と診断できずに見過ごされた場合が多く存在した。しかし現在、電気生理学的な検査は筋力低下の臨床症状や進行が非定型的な場合や局所症状が存在する時にのみ実施されている¹⁴⁾。CIM や CIP、CINM 以外の骨格筋異化亢進による筋力低下も含めた「ICU におけるびまん性左右対称性筋力低下を呈する症候群」の総称として ICU-AW という概念が提案された。そしてこの ICU-AW の診断には後述する Medical Research Council score (MRC score) が用いられ、特別な機器を必要とせず、ベッドサイド

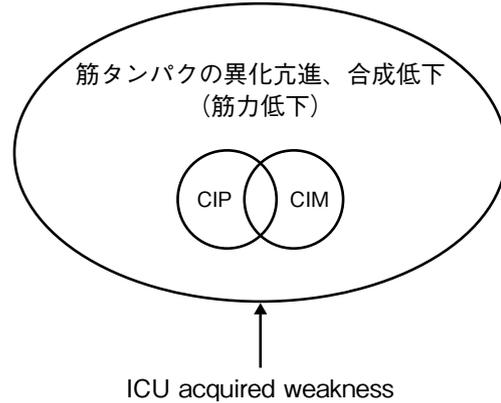


図 1 CIM、CIP の概念構成

CIP : critical illness polyneuropathy

CIM : critical illness myopathy

MRC score : Medical Research Council score

CIP、CIM の鑑別には筋電図や神経伝達検査、筋電図検査を行い診断する必要がある。近年ではそれらを区別しない骨格筋異化亢進による筋力低下も含めた ICU-AW という概念が報告されており、ベッドサイドで筋力測定を行うなど診断項目は簡便化されている。

で簡便に実施が可能である¹⁾。

MRC score は 0 (まったく筋収縮が得られない) から 5 (最大の抵抗に対し抗することができる) の 6 段階で点数化する筋力評価で、肩外転・肘屈曲・手伸展・股屈曲・膝伸展・足背屈の左右 12 関節を評価する。0 点から 60 点までの各関節の筋力の合計点で評価され、48 点以下は ICU-AW と診断される。評価の信頼性も確認されており、簡単かつ評価者間のばらつきがきわめて少ない^{15, 16)}。しかし、MRC score にはいくつかの limitation が存在する。それは、筋力低下の原因の特定や CIM・CIP を区別することができないことであり、また患者の覚醒や協力が必要となるが、ICU 入室中の患者のうち 10% から 75% の患者はこの基準を満たさない^{17, 18)} といった問題である。

1. CIM

CIM については、1970 年代に重症喘息患者でステロイドを投与された患者が四肢の筋力低下を発症したことが報告されている¹⁹⁾。その後も人工呼吸器を装着した重症喘息患者が筋力低下を合併することが複数報告されており^{20, 21)}、筋力低下の原因はステロイドや神経筋遮断薬による骨格筋への影響と考えられていた。また、臓器移植後の患者や敗血症や多臓器不全 (multiple organ failure : MOF) の後に、CIM を合併することが

明らかにされた^{22, 23, 24)}。CIMは針筋電図または筋生検による組織学的診断を行う必要があり、針筋電図による診断には患者の協力が必要であり、筋生検には侵襲を伴うため、実施が困難な場合が多い¹⁾。CIMはステロイドなどの薬剤による相対的な異化亢進²⁵⁾や炎症に伴う異化亢進によるミオシンフィラメントの急速な減少による全身性の筋力低下と感覚機能の残存が特徴である²⁶⁾。

2. CIP

CIPについては、1984年にBoltonらが、最初に人工呼吸器を離脱できない5例の患者が四肢の弛緩性の筋力低下を認め、末梢神経の軸索変性が問題であったと報告している²⁷⁾。Boltonらは、このCIPはギランバレー症候群とは異なる神経障害であるとしている²⁷⁾。また、敗血症などの重症疾患では人工呼吸器を装着したのちに四肢の筋力低下および人工呼吸器からの離脱が遅延した症例にCIPの影響があることを報告している²⁷⁾。これらの患者において、障害された脱髄を伴わない軸索変性が感覚神経よりも主に運動神経に現れ、筋や感覚神経の活動電位の振幅が減少するという特徴を呈した^{28, 29)}。1990年代から2000年代前半にかけてCIPに関する多くの報告^{28, 30, 31, 32)}がなされ、CIPは全

身性および末梢循環障害が主な原因と考えられている。CIPはCIMに比べ1年後の機能の回復が不良であり、長期的に患者の運動機能に影響する³³⁾。

3. CINM

神経電気生理学的検査や筋生検などでCIMとCIPの両者が合併する症例も報告されている。両者の合併が確認された場合はCINM¹⁾と呼び、ICU-AWの中では最も合併頻度が高い。直接筋刺激による電気生理学的検査(direct muscle stimulation)によりCIMとCIP、CINMに分類するが、ICU-AWはミオパチーを含む筋力低下の頻度が高く、CIPが単独で合併することは少ない^{34, 35)}。CINMはCIM単独の罹患に比べると予後が不良である³³⁾。近年、CIMやCIP、CINMをICU acquired paresis (ICU-AP)と表記した報告もされている^{28, 36)}。

Ⅲ. ICU-AWの疫学

ICU-AWは重症疾患患者において高率に合併すると報告されているが、その発生率は研究対象の患者母集団、評価方法や評価時期により異なる(表2)。人工呼吸管理が2日間以上であった患者においてICU-AWの発症率は25.3%から73.9%と報告されてい

表2 ICU-AWに関する主な研究での発生率の報告

著者(報告年数)	対象人数	対象	診断時期	診断方法	発生率
De Letter et al (2001)	97	人工呼吸器 \geq 4日	神経筋遮断薬終了後3日以上経過後	理学所見、電気生理学的検査	33%
Garnacho-Montero J et al (2001)	73	MOFを伴う敗血症、人工呼吸器 \geq 10日	人工呼吸器管理10日目と21日目	電気生理学的検査	68.4%
De Jonghe et al (2002)	75	人工呼吸器 \geq 7日	覚醒後	MRC score	25.3%
Bednarik et al (2005)	61	2臓器以上の障害で発症24時間以内	研究開始時、その後28日毎	理学所見、MRC score	57.4%
Garnacho-Montero J et al (2005)	64	人工呼吸管理 \geq 7日の重症敗血症、敗血症性ショック	人工呼吸器からweaningを行う際	電気生理学的検査	53.1%
Latonico N et al (2007)	92	SAPS II 35から70	取り込み後24時間経過後	電気生理学的検査	30.4%
NA Ali et al (2008)	136	人工呼吸器 \geq 5日	覚醒時	MRC score	25.7%
Sharshar et al (2009)	115	人工呼吸器 \geq 7日	覚醒直後	MRC score	65%
Brunello AG et al (2010)	39	人工呼吸器 \geq 48時間	覚醒後	MRC score	33.3%
Connolly et al (2013)	65	人工呼吸器 \geq 48時間	RASSが-1~1	MRC score	73.9%
Lee et al (2013)	95	呼吸・循環不全を呈した患者	RASSが1以上	MRC score	46.3%
Hermans et al (2014)	415	ICU \geq 8日在室	指示動作が可能	MRC score	54.7%
Wieske et al (2015)	156	人工呼吸器 \geq 2日	RASSが-1~1	MRC score	51.3%
Beach LJ et al (2017)	60	人工呼吸器 \geq 48時間、5日以上ICU滞在が見込まれる患者	覚醒直後	MRC score	38%

る^{17, 28, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43})。敗血症や全身性炎症反応症候群(systemic inflammatory response syndrome : SIRS)に罹患すると全例がICU-AWを合併しているという報告もある⁴⁴)。10日間以上の長期間人工呼吸管理となった患者においてICU-AWは65%以上に合併し^{38, 45})、人工呼吸管理が長期間となればICU-AWの発生率も高くなる。一方で挿管人工呼吸管理でない他の呼吸管理においてもICU-AWを発症する。非侵襲的陽圧換気(noninvasive positive pressure ventilation : NPPV)で管理された患者の57.8%がICU-AWとなっていることから、挿管人工呼吸管理となった患者に限ったものではない⁴⁶)。また、急性呼吸促進症候群(acute respiratory distress syndrome : ARDS)患者の60%は、覚醒時にICU-AWが確認されている⁴⁷)。さらに、患者の36%に退院時身体機能不全が残存し、退院後も運動耐容能の低下や生活の質(quality of life : QOL)の低下など長期的に影響を及ぼしている⁴⁸)。2002年のDe Jongheらの報告では、ICU-AWを合併した患者のうち30%は、覚醒後から28日間経過しても筋力低下が持続していた²⁸)。また、2009年以前の報告では、診断時期や診断方法はそれぞれの研究により異なり、データにばらつきがある。その一方で2009年以降の研究では、RASSやfive standardized questionsを用い、患者の覚醒状況や協力の可否を確認し、MRC scoreを用いて診断するという方法で診断時期や方法が統一されている。

IV. ICU-AWの危険因子

ICU-AWの発症にはいくつかの危険因子が報告されている。ICU-AWの発症に強く影響する因子は、Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score^{49, 50})が高値であることやSIRS⁵¹)、MOF⁵²)などの疾患に関連したもの、昇圧剤やアミノグリコシド系薬剤の使用などが挙げられる。APACHE II scoreが15点以上の場合、ICU-AWの発症率が高くなる(オッズ比 : OR、11.6)⁵³)。APACHE IIは年齢やICU入室後24時間以内の生理学的パラメーターの最不良値を用いて、ICU入室患者の病態重症度を客観的に評価できる。APACHE IIはICU入室直後の早期から簡便に得られるICU-AWの予測情報である。他の危険因子には、SIRSの発症とICU入室後にSIRS期間が3日以上⁵⁴)、敗血症と敗血症の罹患期間、ショックや新規の

感染症⁵⁵)などが報告されている。全身炎症や敗血症は、重症患者の骨格筋異化を促進し、筋力低下を惹起すると考えられる。また、MOFがICU-AWの独立した強い危険因子と報告されている。ICU-AWの発生には、Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) scoreが7点以上で相対危険度(relative risk : RR)が2.03、ICU入室後最初の1週間のSOFA scoreの合計が45点以上⁵⁴)でRRが2.38と報告されており、2臓器以上の臓器不全²⁸)でORは1.28、神経学的異常の有無³⁸)でORは24.02と報告されている。敗血症や臓器不全に加えて、疾患管理における昇圧剤の使用(OR : 3.2)やアミノグリコシド系薬剤の使用(OR : 2.75)、炎症性サイトカインが高値(OR : 1.35)である場合はICU-AWの発症を高める^{38, 56, 57})。

ステロイドの使用については、ICU-AW発症の危険因子とする報告²⁴)もあれば、ICU-AWの発症と関連性はなかった⁵⁸)とする報告もある。ステロイドの使用は相対的に異化を亢進させるため、CIMのようなミオパチー主体の筋力低下を起こす可能性はある²⁵)。しかし、ステロイドの使用には投薬のタイミングや投与量などさまざまな要因が影響していると考えられ、一定した見解は得られていない。

年齢はICU-AWの独立した危険因子である(OR : 1.02 ~ 1.04)^{50, 59})。年齢によるICU-AWの発症には重症疾患の罹患前の筋肉量や日常生活活動(activity of daily living : ADL)、sarcopenia発症の有無や虚弱(frail)などが関与している⁶⁰)。他の因子としては、女性(OR : 4.66)や高血糖(OR : 2.86)、血清乳酸値(OR : 2.59)などが報告されている^{28, 42, 60})。危険因子は多岐にわたるが、ICU-AWにはCIMやCIPという異なった病態が存在するため、さまざまな要因が関係し筋力低下を呈すると考えられる。

V. ICU-AWの予後

ICU-AWの合併は、重症患者の人工呼吸器期間の延長^{28, 32, 61})やICU在室日数や在院日数の長期化⁴⁰)、院内死亡率などを増加させる^{41, 62})。Hermansらの報告⁶³)では患者背景をマッチングさせたICU-AW群とnon ICU-AW群の2群を比較している。ICU-AW群のほうが人工呼吸器を離脱するまでの期間やICU在室日数・在院日数は長く、医療費も30.5%増加していた。とくにICU-AWの有無は、ICU退室後の生存率に影響する

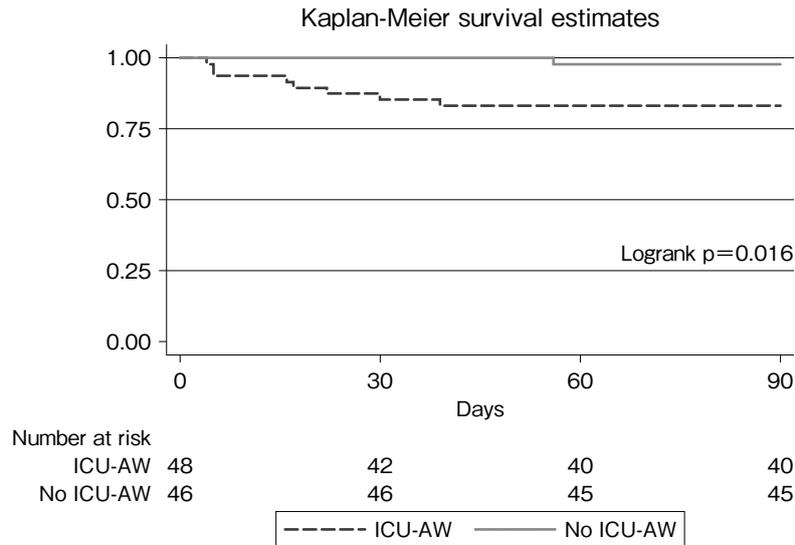


図2 ICUを生存退室した患者のICU-AWの有無（筋力低下の有無）による90日生存率の比較（文献62より引用）

ICU-AW：Intensive Care Unit acquired weakness
ICU-AW合併の有無により90日生存率に差を認める。

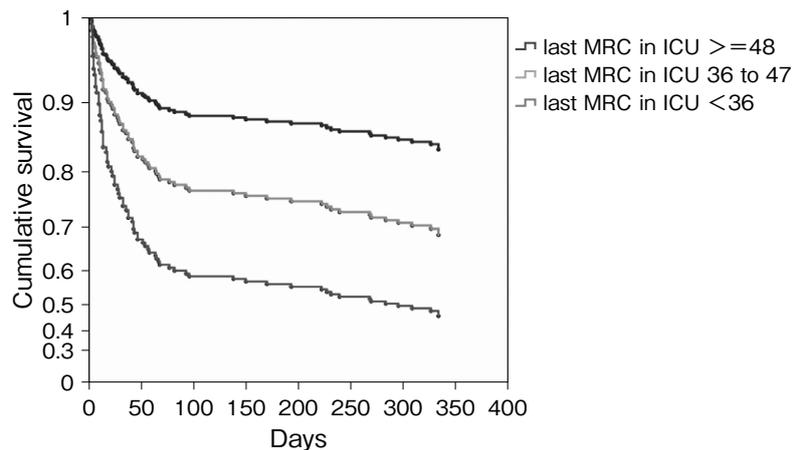


図3 筋力低下の重症度による生存率の影響（文献63より引用）

MRC：Medical Research Council
MRC scoreが48点以上、36点以上から47点未満、36点未満の3群に分けると、筋力低下の程度により生存率に有意差を認める。

独立した因子である（図2）⁶²⁾。さらにMRC score低下の程度も生存率に影響し、筋力低下が著しいほど死亡率は上昇する（図3）⁶³⁾。ICUにおけるMRC scoreの低下は、単なる筋力低下にとどまらず、生命予後に強く影響する重要な因子である。

近年、PICSという概念も提唱されている⁶⁴⁾。PICSは①身体機能障害、②精神障害、③認知機能障害に、④患者家族の精神障害を加えた4項目で構成される⁶⁵⁾。ICU-AWを含めた身体機能障害が重症患者に高率に合併する。ARDSにICU-AWを合併した患者の中で、筋

力低下が残存している割合は退院時で36%、退院後3カ月で22%、6カ月で7～15%、1年で4～14%、2年で9%であった⁴⁸⁾。ICU-AWからの回復過程は大多数の患者で数カ月を要し、プラトーに達するまで1年ほど必要となる^{48,66)}。重症例では5年経過後も回復に至らず、約2割は復職が困難であった⁶⁷⁾。また、ARDS患者の55%が退院後1年経過後には認知機能障害に陥っている⁶⁸⁾。重症疾患患者のベッド上安静の期間は長期にわたり患者に影響し、ICU退室後24カ月後も6分間歩行距離やQOLに影響したという報告もある¹⁷⁾。こ

これらの報告をふまえると、ICU-AWは単なる筋力低下だけにとどまらず生命予後に影響することや重症疾患から生存した症例では長期に機能予後に影響する重要な因子である。

VI. ICU-AW への介入

これまでに、ICU-AWに対して効果を認めた特異的治療の報告はなく、疾患管理を含めた全身管理と早期リハビリテーションが有用である。

1. 疾患管理とリスク因子の低減

ICU-AWの危険因子である敗血症やSIRS、MOFの発症および重症化の予防は、ICU-AWの発生率を低下させる⁶⁹⁾。高血糖は以前から危険因子と考えられており、インスリン治療によって血糖を厳密に管理するRCTが実施されている^{70,71)}。外科系ICUにおけるCINMの発症率は、コントロール群が51.9%に対してインスリン治療群では28.7%と発症率は有意に減少した。同様に内科系ICUにおいてもコントロール群がCINMの発症率が50.5%に対して、インスリン治療群では38.9%と発症率は有意に減少させ、ICU-AWに対する血糖管理の有効性を示している。しかし、NICE sugar trialでは30日死亡率と90日死亡率ともに厳密な血糖管理群のほうが高かった⁷²⁾。薬剤による血糖コントロールのみでなく、後述する早期からの運動療法は血糖コントロールのためのインスリン使用量を低下させ、ICU-AWの発症を低減させる可能性がある⁵⁰⁾。ステロイドの影響について筋構造の変化が起こることは確認されており⁷³⁾、ステロイドがCINMの危険因子であるとした報告²⁸⁾や影響はなかったとする報告^{37,39,61)}や、一方では保護的であったとの報告⁶³⁾もある。ステロイドがICU-AWに直接的な影響を及ぼすかは、いまだ結論を得ていない部分ではあるが投与量などには注意が必要であると考えられる。

2. 早期リハビリテーション

神経筋電気刺激療法(neuromuscular electrical stimulation: NMES)はICU入室後早期に実施でき、ベッド上安静などによる筋力低下に対して有用性があり、慢性疾患におけるNMESは有効な手段と考えられる⁷⁴⁾。Routsiら⁷⁵⁾は、55分間のNMES治療を行う介入群70例とNMES治療を実施しないコントロール群72例に

割り付け、その有効性を検証している。対象は外科内科混合ICU入室患者で外傷や外科術後、脳血管疾患が半数以上を占め、その結果ICU-AWを発症した患者は介入群で24名中3名、コントロール群で28名中11名であり予防効果を認めた。また、Khoらの報告⁷⁶⁾では、60分間のNMES治療を行う介入群16例とNMES治療を実施しない18例の2群で有効性を検討している。対象は外科内科混合ICU入室患者であるが、半数以上が内科系疾患である。この報告では、ICU在室中と退室時、退院時の時点で2群間の筋力低下に差を認めなかった。このKhoらの報告⁷⁶⁾では、ICU-AWに対するNMESの有効性を示すことはできなかったが、介入群で退院時の歩行距離は延長し、筋力の改善は大きく、能力の改善の可能性を示唆している。2014年にCochrane Database of Systematic Reviewsから報告されたICU-AWのレビューでは、NMESによる予防効果は示されなかった⁷⁷⁾。一方で、骨格筋量においてはNMESにより有意に増加するとしたという報告⁷⁸⁾もある。骨格筋量は筋力発揮における重要な要素であり、NMESの効果については刺激強度や実施時間、頻度、期間また効果判定の方法にばらつきがあるため、さらなる検証が必要である。

人工呼吸器装着患者はベッド上安静を強いられるリスクを有しており、離床と運動を含めた早期リハビリテーションは有効である。早期リハビリテーションは単なる離床だけでなく、ベッド上の運動などを含めたearly mobilization / exerciseが重要である。Morrisらの報告⁷⁹⁾では、人工呼吸器装着後48時間以内に早期リハビリテーションを実施すると、離床までの日数が減少し、ICU在室日数と在院日数が減少した。Schweickertら⁸⁰⁾は早期(人工呼吸器装着後中央値で1.5日)に理学療法と作業療法の介入をRCTで検証した。早期に理学療法を介入した群のほうが、せん妄の日数の減少や人工呼吸器装着期間の減少、退院時の身体機能の向上を認めた。一方でDenehyらは⁸¹⁾、ICU入室後5日間経過した患者を対象にリハビリテーションの介入を検証したが、1年後のフォローアップ時の運動耐容性に差を認めなかった。また、Mossらは多施設で検討し、人工呼吸器装着後中央値で8日目に開始したリハビリテーションの検討では1、3、6カ月のフォローアップ時点での身体機能に差を認めなかった⁸²⁾。後者の2つの報告はリハビリテーションの介入までの

日数が1週間前後と Schweickert らの報告と比べて遅く介入している。ICUにおける筋力低下はICU入室後48時間以内に発症するため、より早期に介入をしていく必要がある。ICU入室中にリハビリテーションが適応となる患者は、敗血症性ショックや急性心不全、ARDSなど呼吸循環動態が不安定なことが多い。このような重症な患者を対象にした報告では、早期リハビリテーション実施時の有害事象発生率は0.6%となっている。その有害事象とは、酸素飽和度の低下や血圧の低下など循環動態の変動を認めたのみであり、特別な治療介入が必要となった問題もなく、安全性も確認されている⁸³⁾。しかし、早期リハビリテーションの開始基準や介入頻度、介入強度および介入時間などについては明確な基準が設けられていないのが現状である⁸⁴⁾。

VII. おわりに

ICU-AWは重症な患者において稀な合併症ではなく、発生率が高い合併症である。ICU-AWの合併は人工呼吸期間の延長やICU在室日数および在院日数の長期化、ICUおよび院内のさらに、ICU-AWは退院後も長期にわたり患者に悪影響を及ぼすため、ICU-AWの予防や改善方法の確立が死亡率を高め、医療費を増加させる。必要である。

本稿の全ての著者には規定されたCOIはない。

参考文献

- 1) Stevens RD, Marshall SA, Cornblath DR, et al : A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness. *Crit care med.* 2009 ; 37 : S299-308.
- 2) 日本集中治療医学会早期リハビリテーション検討委員会 : 集中治療における早期リハビリテーション～根拠に基づくエクスパートコンセンサス～. *日集中医誌.* 2017 ; 24 : 255-303.
- 3) Puthuchery ZA, Rawal J, McPhail M, et al : Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA.* 2013 ; 310 : 1591-600.
- 4) Hackney KJ, Ploutz-Snyder LL : Unilateral lower limb suspension : integrative physiological knowledge from the past 20 years (1991-2011). *Eur J Appl Physiol.* 2012 ; 112 : 9-22.
- 5) Enns DL, Raastad T, Ugelstad I, et al : Calpain/caspastatin activities and substrate depletion patterns during hindlimb unweighting and reweighting in skeletal muscle. *Eur J Appl Physiol.* 2007 ; 100 : 445-55.
- 6) Hickmann CE, Castanares-Zapatero D, Deldicque L, et al : Impact of very early physical therapy during septic shock on skeletal muscle : a randomized controlled trial. *Crit Care Med.* 2018 ; 46 : 1436-43.
- 7) Lecker SH : Ubiquitin-protein ligases in muscle wasting : multiple parallel pathways? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2003 ; 6 : 271-5.
- 8) Lang CH, Frost RA : Role of growth hormone, insulin-like growth factor-I, and insulin-like growth factor binding proteins in the catabolic response to injury and infection. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2002 ; 5 : 271-9.
- 9) Lang CH, Frost RA, Vary TC : Regulation of muscle protein synthesis during sepsis and inflammation. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007 ; 293 : E453-9.
- 10) Bolton C, Young G : Critical illness polyneuropathy. *Curr Treat Options Neurol.* 2000 ; 2 : 489-98.
- 11) Fenzi F, Latronico N, Refatti N, et al : Enhanced expression of E-selectin on the vascular endothelium of peripheral nerve in critically ill patients with neuromuscular disorders. *Acta Neuropathol.* 2003 ; 106 : 75-82.
- 12) Bolton CF : Neuromuscular manifestations of critical illness. *Muscle Nerve.* 2005 ; 32 : 140-63.
- 13) Stevens RD, Dowdy DW, Michaels RK, et al : Neuromuscular dysfunction acquired in critical illness : a systematic review. *Intensive Care Med.* 2007 ; 33 : 1876-91.
- 14) Kress JP, Hall JB : ICU-acquired weakness and recovery from critical illness. *N Engl J Med.* 2014 ; 370 : 1626-35.
- 15) Hermans G, Clerckx B, Vanhullebusch T, et al : Interobserver agreement of Medical Research Council sum-score and handgrip strength in the intensive care unit. *Muscle Nerve.* 2012 ; 45 : 18-25.
- 16) Vanpee G, Hermans G, Segers J, et al : Assessment of limb muscle strength in critically ill patients : a systematic review. *Crit Care Med.* 2014 ; 42 : 701-11.
- 17) Connolly BA, Jones GD, Curtis AA, et al : Clinical predictive value of manual muscle strength testing during critical illness : an observational cohort study. *Crit Care.* 2013 ; 17 : R229.
- 18) Bercker S, Weber-Carstens S, Deja M, et al : Critical illness polyneuropathy and myopathy in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2005 ; 33 : 711-5.
- 19) MacFarlane IA, Rosenthal FD : Severe myopathy after status asthmaticus. *Lancet.* 1977 ; 2 : 615.
- 20) Douglass JA, Tuxen DV, Horne M, et al : Myopathy in severe asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1992 ; 146 : 517-9.
- 21) Leatherman JW, Fluegel WL, David WS, et al : Muscle weakness in mechanically ventilated patients with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996 ; 153 : 1686-90.
- 22) Deconinck N, Van Parijs V, Beckers-Bleukx G, et al : Critical illness myopathy unrelated to corticosteroids or neuromuscular blocking agents. *Neuromuscul Disord.* 1998 ; 8 : 186-92.
- 23) Khan J, Harrison TB, Rich MM, et al : Early development of critical illness myopathy and neuropathy in patients

- with severe sepsis. *Neurology*. 2006 ; 67 : 1421-5.
- 24) Callahan LA, Supinski GS : Sepsis-induced myopathy. *Crit Care Med*. 2009 ; 37 : S354-67.
 - 25) Schakman O, Gilson H, Thissen JP : Mechanisms of glucocorticoid-induced myopathy. *J Endocrinol*. 2008 ; 197 : 1-10.
 - 26) Latronico N, Fenzi F, Recupero D, et al : Critical illness myopathy and neuropathy. *Lancet*. 1996 ; 347 : 1579-82.
 - 27) Bolton CF, Gilbert JJ, Hahn AF, et al : Polyneuropathy in critically ill patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984 ; 47 : 1223-31.
 - 28) De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, et al : Paresis acquired in the intensive care unit : a prospective multicenter study. *JAMA*. 2002 ; 288 : 2859-67.
 - 29) Batt J, dos Santos CC, Cameron JI, et al : Intensive care unit-acquired weakness : clinical phenotypes and molecular mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 ; 187 : 238-46.
 - 30) Berek K, Margreiter J, Willeit J, et al : Polyneuropathies in critically ill patients : a prospective evaluation. *Intensive Care Med*. 1996 ; 22 : 849-55.
 - 31) Hund EF, Fogel W, Krieger D, et al : Critical illness polyneuropathy : clinical findings and outcomes of a frequent cause of neuromuscular weaning failure. *Crit Care Med*. 1996 ; 24 : 1328-33.
 - 32) De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Sharshar T, et al : Does ICU-acquired paresis lengthen weaning from mechanical ventilation? *Intensive Care Med*. 2004 ; 30 : 1117-21.
 - 33) Guarneri B, Bertolini G, Latronico N : Long-term outcome in patients with critical illness myopathy or neuropathy : the Italian multicentre CRIMYNE study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 ; 79 : 838-41.
 - 34) Lefaucheur JP, Nordine T, Rodriguez P, et al : Origin of ICU acquired paresis determined by direct muscle stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 ; 77 : 500-6.
 - 35) Koch S, Spuler S, Deja M, et al : Critical illness myopathy is frequent : accompanying neuropathy protracts ICU discharge. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 ; 82 : 287-93.
 - 36) Brunello AG, Haenggi M, Wigger O, et al : Usefulness of a clinical diagnosis of ICU-acquired paresis to predict outcome in patients with SIRS and acute respiratory failure. *Intensive Care Med*. 2010 ; 36 : 66-74.
 - 37) de Letter MA, Schmitz PI, Visser LH, et al : Risk factors for the development of polyneuropathy and myopathy in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2001 ; 29 : 2281-6.
 - 38) Garnacho-Montero J, Madrazo-Osuna J, García-Garmendia JL, et al : Critical illness polyneuropathy : risk factors and clinical consequences. A cohort study in septic patients. *Intensive Care Med*. 2001 ; 27 : 1288-96.
 - 39) Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, García-Garmendia JL, et al : Effect of critical illness polyneuropathy on the withdrawal from mechanical ventilation and the length of stay in septic patients. *Crit Care Med*. 2005 ; 33 : 349-54.
 - 40) Ali NA, O'Brien JM Jr, Hoffmann SP, et al : Acquired weakness, handgrip strength, and mortality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 ; 178 : 261-8.
 - 41) Sharshar T, Bastuji-Garin S, Stevens RD, et al : Presence and severity of intensive care unit-acquired paresis at time of awakening are associated with increased intensive care unit and hospital mortality. *Crit Care Med*. 2009 ; 37 : 3047-53.
 - 42) Wieske L, Dettling-Ihnenfeldt DS, Verhamme C, et al : Impact of ICU-acquired weakness on post-ICU physical functioning : a follow-up study. *Crit Care*. 2015 ; 19 : 196.
 - 43) Beach LJ, Fetterplace K, Edbrooke L, et al : Measurement of physical activity levels in the Intensive Care Unit and functional outcomes : an observational study. *J Crit Care*. 2017 ; 40 : 189-96.
 - 44) Tennilä A, Salmi T, Pettilä V, et al : Early signs of critical illness polyneuropathy in ICU patients with systemic inflammatory response syndrome or sepsis. *Intensive Care Med*. 2000 ; 26 : 1360-3.
 - 45) Mirzakhani H, Williams JN, Mello J, et al : Muscle weakness predicts pharyngeal dysfunction and symptomatic aspiration in long-term ventilated patients. *Anesthesiology*. 2013 ; 119 : 389-97.
 - 46) Patel BK, Wolfe KS, MacKenzie EL, et al : One-year outcomes in patients with acute respiratory distress syndrome enrolled in a randomized clinical trial of helmet versus facemask noninvasive ventilation. *Crit Care Med*. 2018 ; 46 : 1078-84.
 - 47) Bercker S, Weber-Carstens S, Deja M, et al : Critical illness polyneuropathy and myopathy in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2005 ; 33 : 711-5.
 - 48) Fan E, Dowdy DW, Colantuoni E, et al : Physical complications in acute lung injury survivors : a two-year longitudinal prospective study. *Crit Care Med*. 2014 ; 42 : 849-59.
 - 49) Hermans G, Casaer MP, Clerckx B, et al : Effect of tolerating macronutrient deficit on the development of intensive-care unit acquired weakness : a subanalysis of the EPaNIC trial. *Lancet Respir Med*. 2013 ; 1 : 621-9.
 - 50) Patel BK, Pohlman AS, Hall JB, et al : Impact of early mobilization on glycemic control and ICU-acquired weakness in critically ill patients who are mechanically ventilated. *Chest*. 2014 ; 146 : 583-9.
 - 51) Nguyen The L, Nguyen Huu C : Critical illness polyneuropathy and myopathy in a rural area in Vietnam. *J Neurol Sci*. 2015 ; 357 : 276-81.
 - 52) Hermans G, Wilmer A, Meersseman W, et al : Impact of intensive insulin therapy on neuromuscular complications and ventilator dependency in the medical intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 ; 175 : 480-9.
 - 53) Gupta S, Mishra M : Acute Physiology and Chronic

- Health Evaluation II score of ≥ 15 : A risk factor for sepsis-induced critical illness polyneuropathy. *Neurol India*. 2016 ; 64 : 640-5.
- 54) Bendnarik J, Vondracek P, Dusek L, et al : Risk factors for critical illness polyneuromyopathy. *J Neurol*. 2005 ; 252 : 343-51.
 - 55) Hermans G, Casaer MP, Clerckx B, et al : Effect of tolerating macronutrient deficit on the development of intensive-care unit acquired weakness : a subanalysis of the EPaNIC trial. *Lancet Respir Med*. 2013 ; 1 : 621-9.
 - 56) Nanas S, Kritikos K, Angelopoulos E, et al : Predisposing factors for critical illness polyneuromyopathy in a multidisciplinary intensive care unit. *Acta Neurol Scand*. 2008 ; 118 : 175-81.
 - 57) Weber-Carstens S, Deja M, Koch S, et al : Risk factors in critical illness myopathy during the early course of critical illness : a prospective observational study. *Crit Care*. 2010 ; 14 : R119.
 - 58) Van den Berghe G, Schoonheydt K, Bex P, et al : Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology*. 2005 ; 64 : 1384-53.
 - 59) Wieske L, Witteveen E, Verhamme C, et al : Early prediction of intensive care unit-acquired weakness using easily available parameters : a prospective observational study. *PLoS One*. 2014 ; 9 : e111259.
 - 60) Muscedere J, Waters B, Varambally A, et al : The impact of frailty on intensive care unit outcomes : a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2017 ; 43 : 1105-22.
 - 61) De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Durand MC, et al : Respiratory weakness is associated with limb weakness and delayed weaning in critical illness. *Crit Care Med*. 2007 ; 35 : 2007-15.
 - 62) TEAM Study Investigators : Early mobilization and recovery in mechanically ventilated patients in the ICU : a bi-national, multi-centre, prospective cohort study. *Crit Care*. 2015 ; 19 : 81.
 - 63) Hermans G, Van Mechelen H, Clerckx B, et al : Acute outcomes and 1-year mortality of intensive care unit-acquired weakness. A cohort study and propensity-matched analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 ; 190 : 410-20.
 - 64) Elliott D, Davidson JE, Harvey MA, et al : Exploring the scope of post-intensive care syndrome therapy and care : engagement of non-critical care providers and survivors in a second stakeholders meeting. *Crit Care Med*. 2014 ; 42 : 2518-26.
 - 65) Ohtake PJ, Lee AC, Scott JC, et al : Physical impairments associated with post-intensive care syndrome : systematic review based on the World Health Organization's International Classification of Functioning, disability and health framework. *Phys Ther*. 2018 ; 98 : 631-45.
 - 66) Needham DM, Dinglas VD, Morris PE, et al : Physical and cognitive performance of patients with acute lung injury 1 year after initial trophic versus full enteral feeding. EDEN trial follow-up. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 ; 188 : 567-76.
 - 67) Herridge MS, Tansey CM, Matté A, et al : Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2011 ; 364 : 1293-304.
 - 68) Mikkelsen ME, Christie JD, Lanken PN, et al : The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study : long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 ; 185 : 1307-15.
 - 69) Mohr M, Englisch L, Roth A, et al : Effects of early treatment with immunoglobulin on critical illness polyneuropathy following multiple organ failure and gram-negative sepsis. *Intensive Care Med*. 1997 ; 23 : 1144-9.
 - 70) van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al : Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001 ; 345 : 1359-67.
 - 71) Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al : Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*. 2006 ; 354 : 449-61.
 - 72) NICE-SUGAR Study Investigators : Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J med*. 2009 ; 360 : 1283-97.
 - 73) Rich MM, Pinter MJ, Kraner SD, et al : Loss of electrical excitability in an animal model of acute quadriplegic myopathy. *Ann Neurol*. 1998 ; 43 : 171-9.
 - 74) Maddocks M, Gao W, Higginson IJ, et al : Neuromuscular electrical stimulation for muscle weakness in adults with advanced disease. *Chochrane Database Syst Rev*. 2013 ; 31 : CD009419.
 - 75) Routsis C, Gerovasili V, Vasileiadis I, et al : Electrical muscle stimulation prevents critical illness polyneuromyopathy : a randomized parallel intervention trial. *Crit Care*. 2010 ; 14 : R74.
 - 76) Kho ME, Truong AD, Zanni JM, et al : Neuromuscular electrical stimulation in mechanically ventilated patients : a randomized, sham-controlled pilot trial with blinded outcome assessment. *J Crit Care*. 2015 ; 30 : 32-9.
 - 77) Hermans G, De Jonghe B, Bruyninckx F, et al : Interventions for preventing critical illness polyneuropathy and critical illness myopathy. *Chochrane Database Syst Rev*. 2014 ; 30 : CD006832.
 - 78) Burke D, Gorman E, Stokes D, et al : An evaluation of neuromuscular electrical stimulation in critical care using the ICF framework : a systematic review and meta-analysis. *Clin Respir J*. 2016 ; 10 : 407-20.
 - 79) Morris PE, Goad A, Thompson C, et al : Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 2008 ; 36 : 2238-43.
 - 80) Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al : Early physical and occupational therapy in mechanically venti-

- lated, critically ill patients : a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009 ; 373 : 1874-82.
- 81) Denehy L, Skinner EH, Edbrooke L, et al : Exercise rehabilitation for patients with critical illness : a randomized controlled trial with 12 months of follow-up. *Crit Care*. 2013 ; 17 : R156.
- 82) Moss M, Nordon-Craft A, Malone D, et al : A randomized trial of an intensive physical therapy program for patients with acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 ; 193 : 1101-10.
- 83) Sricharoenchai T, Parker AM, Zanni JM, et al : Safety of physical therapy interventions in critically ill patients : a single-center prospective evaluation of 1110 intensive care unit admissions. *J Crit Care*. 2014 ; 29 : 395-400.
- 84) Sommers J, Engelbert RH, Dettling-Ihnenfeldt D, et al : Physiotherapy in the intensive care unit : an evidence-based, expert driven, practical statement and rehabilitation recommendations. *Clin Rehabil*. 2015 ; 29 : 1051-63.