

呼吸サルコペニア 4学会合同 ポジションペーパー(二次出版)

Respiratory sarcopenia: A position paper by four professional organizations (Secondary publication)

佐藤 晋¹⁾, 宮崎慎二郎²⁾, 玉木 彰³⁾, 吉村芳弘⁴⁾, 荒井秀典⁵⁾, 藤原 大⁶⁾, 桂 秀樹⁷⁾, 川越厚良⁸⁾, 神津 玲⁹⁾, 前田圭介¹⁰⁾, 小川純人¹¹⁾, 植木 純¹²⁾, 若林秀隆¹³⁾

key words 横隔膜, 骨格筋, リハビリテーション, 呼吸, サルコペニア

abstract 呼吸筋力低下と呼吸筋量減少が示唆される病態を呼吸サルコペニアと定義した。呼吸サルコペニアに関する基礎的な知識, 診断・評価法, メカニズム, 各呼吸器疾患への関与, 介入・治療法, そして今後の展望について概説し, 現時点での統一見解をまとめたポジションペーパーを作成した。呼吸筋力低下と呼吸筋量減少を認めると, 呼吸サルコペニアと診断される。呼吸筋量の測定が難しい場合は, 四肢骨格筋量を代用として使用できる。呼吸筋力低下と四肢骨格筋量の減少を認めた場合, 「呼吸サルコペニアの可能性が高い」と診断する。呼吸筋力低下のみ認めて呼吸機能低下を認めない場合, 「呼吸サルコペニアの可能性あり」と診断する。呼吸筋力は, 最大吸気胸腔内圧と最大呼気胸腔内圧で評価する。超音波診断装置とコンピューター断層撮影は, 呼吸筋量を評価するために使用される。ただし, 呼吸筋量減少のカットオフ値を提案するにはデータが不十分である。

背景

加齢とともに生じる全身性の骨格筋の筋量減少と筋機能低下はサルコペニアと称される¹⁾が, 骨格筋の変化は必ずしも全身に生じる訳ではない。呼吸は呼吸筋によって行われる生命維持に欠くこ

とのできない機能であるが, 呼吸筋機能の低下が生じた場合, 換気予備能の低下をはじめとした, 重大な問題を生じる。ひいては労作時呼吸困難, 運動耐容能低下, そして身体活動性低下を招き, 生命予後の悪化につながる。

呼吸筋は代表的な横隔膜をはじめとし, 呼吸補

1) Susumu Sato
京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学
2) Shinjiro Miyazaki
KKR高松病院リハビリテーションセンター
3) Akira Tamaki
兵庫医科大学リハビリテーション学部
4) Yoshihiro Yoshimura
熊本リハビリテーション病院サルコペニア・低栄養研究センター
5) Hidenori Arai
国立長寿医療研究センター
6) Dai Fujiwara
坂総合病院リハビリテーション科
7) Hideki Katsura
東京女子医科大学内科学講座呼吸器内科学分野

8) Atsuyoshi Kawagoshi
市立秋田総合病院リハビリテーション科
9) Ryo Kozu
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻理学療法学分野
10) Keisuke Maeda
国立長寿医療研究センター老年内科
11) Sumito Ogawa
東京大学大学院医学系研究科加齢医学講座老年病学
12) Jun Ueki
順天堂大学大学院医療看護学研究科臨床病態学分野呼吸器系
13) Hidetaka Wakabayashi
東京女子医科大学大学院医学研究科リハビリテーション科学講座

助筋として胸鎖乳突筋や肋間筋、傍脊柱筋、胸筋群、腹筋群などさまざまな骨格筋の協調・協働によってその機能を果たしている。安静呼吸時にはほとんど横隔膜が吸気筋として作用するが、安静呼吸は胸郭の弾性収縮力により果たされる。吸気筋力、呼気筋力の評価は別途測定が必要であり、安静時には評価し難い。呼吸筋の筋量については、画像診断の進歩によりさまざまな量的な評価、そして質的な評価が可能となってきており、画像評価は各呼吸筋の局所の情報をもたらし、病態の理解に大いに貢献が期待されている。

通常の呼吸機能評価には呼吸筋機能評価は組み込まれておらず、特殊な検査と扱われるが、呼吸筋トレーニングという個別的な介入方法が存在し、治療介入とその反応性評価法という点では密接な評価と介入の関連がある。さらに、呼吸筋機能障害は、単に換気機能障害と関連するだけではなく重要な身体機能規定因子であり、別個に評価検討することが望ましい。呼吸筋機能に関連する要因としては、加齢、身体活動低下、低栄養、肺疾患、がんなどによるカヘキシア、医原性(手術侵襲や薬剤の影響など)などがある。さらに、神経筋疾患によっても生じ得る病態であることに注意が必要である。

今回、呼吸筋力低下と呼吸筋量減少が示唆される病態を呼吸サルコペニアと定義した。全身性サルコペニアで筋力が重視されつつあるように呼吸サルコペニアでも呼吸筋力低下が重要なこと、通常の呼吸機能低下は他の肺疾患でも認めることが多々あることからこの定義とした。それぞれの呼吸器疾患における関与とそのメカニズム、診断、治療、臨床的意義とアウトカム、今後の展望について、現時点での統一の見解が必要と考えてこのポジションペーパーを策定した。関連4学会の理事会で作成することの合意がなされ、代表執筆者が合同で作成して、理事会で承認されたものである。今後、研究の進展に伴い、改訂の必要性を適宜検討する予定である。

呼吸筋の特徴と役割

呼吸筋は呼気筋と吸気筋で構成される。呼吸筋

は腹式呼吸や胸式呼吸といった個別的特徴に加え、肩呼吸・下顎呼吸などの異常呼吸といった多様な呼吸様式を導き、運動パフォーマンスの継続や生命維持のための換気運動を担っている。呼気筋は内肋間筋、腹横筋、内外腹斜筋、そして腹直筋といった腹壁の筋群がその役割を担う。一方、吸気筋は、主に横隔膜や外肋間筋がその役割を担う。安静呼吸時では、通常は胸郭や肺自体の弾性力によって呼気が導かれる。腹壁を構成する呼気筋は、胸腔内圧を高め、呼気流速を上げて、過剰な分泌物や異物の排除を担う咳嗽やくしゃみも含め、換気量を得るための努力呼吸時に参加する。さらに、内臓を圧迫し、横隔膜を押し上げる作用により、横隔膜の筋長と張力を制御し、吸気にも重要な役割を果たす。また、腹部の呼気筋で発揮される呼気筋力は咳嗽力にも影響する²⁾。一方で、安静時における吸気運動の大部分(約80%)は横隔膜の収縮が主要な役割を担う。横隔膜は呼吸機能以外の生理学的な機能を有し、腹腔内圧調整による姿勢の安定化、排便・分娩を助け、心機能やリンパといった循環にも関与する³⁾。

横隔膜の筋線維はtype I線維(遅筋)とtype II線維(速筋)によって構成される。Levineら⁴⁾は筋生検によって、タイプI線維は対照群(42%)よりも重症の慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease; COPD)患者(71%)でより多くみられることを報告している。この変化は、重症COPD患者の疲労抵抗性の増加に対する適応の結果とされる⁵⁾。呼吸筋の疲労は、交感神経性血管収縮因子の流出を増加させ、四肢運動筋への血流の減少および筋疲労を引き起こす疲労誘発性代謝を導く⁶⁾。さらに、加齢による胸壁の柔軟性低下は呼吸筋の負荷を増加させる。これは心臓からの呼吸筋への血液排出量の需要を高め、結果的に四肢筋への血流量を低下させる⁷⁾。

呼吸筋の機能を表す指標は、さまざまな臨床現場における治療のメルクマールとして汎用される。横隔膜筋厚変化⁸⁾や可動性⁹⁾は、集中治療室(ICU)の人工呼吸器患者において、抜管可能な基準値とし用いられる。呼吸筋力は呼吸リハビリテーションにおける機能的アウトカムの一つであ

表1 呼吸筋の評価

	特異性*	正確性	測定の複雑さ	測定の再現性	利用可能か	コスト
口腔内圧	+++	++	++	++	++	high
PEFR	+	++	+++	++	++/+++**	high/low**
PCF	+	++	+++	++	+++	low
SNIP	+	++	+++	++	+	high
超音波エコー	+++	+	+	+	++	high

PEFR ; Peak Expiratory Flow Rate, PCF ; Peak Cough Flow, SNIP ; Maximal Sniff Nasal Inspiratory Pressure.

*吸気筋力と呼気筋力の両方を評価できるか否か。

**スバイロメーターの場合/ピークフローメーターの場合。

+の数はその性質の高さを表す。

り¹⁰⁾, COPD患者の運動耐容能や呼吸困難の改善に寄与する可能性がある¹¹⁾。さらに横隔膜の可動性も運動耐容能の改善に関与するとの報告があり¹²⁾, 呼吸筋の機能指標が予後因子として寄与する可能性を支持する。

呼吸筋の評価

呼吸筋の評価の各指標には特異性, 正確性, 測定の複雑さ, 測定の再現性, 利用可能, コストのそれぞれに特性があり(表1), 汎用性の参考となる。

随意的呼吸筋力テスト

随意的呼吸筋力テストとしての指標は多岐にわたるが, 実臨床で用いられる主な指標を下記に列記する。

1) 最大静的呼気および吸気口腔内圧

最大呼気口腔内圧(Maximal Expiratory Pressure ; MEP)ならびに最大吸気口腔内圧(Maximal Inspiratory Pressure ; MIP)は現在, 臨床現場で最も利用されている指標である。測定には, 専用の機器が必要である。全体的な呼吸筋力の評価として静的なMEPおよびMIPを測定する¹³⁾。MEPは全肺気量位で最大呼気努力を, MIPは通常残気量位で最大吸気努力を行わせ, 3回の測定において差が10%未満の場合にその最大値を記録する。

65歳以上の健常成人の平均値は女性でMEP 116 cmH₂O, MIP 57 cmH₂O, 男性でMEP

174 cmH₂O, MIP 83 cmH₂Oという報告があるが¹⁴⁾, 研究によって幅がある。また, 機種やマウスピースの形状によっても異なる¹³⁾。

2) 最大呼気流量

最大呼気流量(Peak Expiratory Flow Rate ; PEFR)は努力性肺活量測定時における呼気流量の最大値であり, フローボリューム曲線の頂点の高さとなる。測定は安静呼吸した後, 安静呼気位から最大吸気位まで吸気した後, 最大限の力で一気に努力呼気をさせて最大呼気位まで呼出させる。最低6秒以上呼気努力を続け, 最低2秒以上の呼気量に変化しないことを確認して終了する。PEFRの正常値は成人男性で450~550L/min, 成人女性で320~470L/minであるが, この値は年齢とともに低下する。PEFRは簡便・安価なピークフローメーターを用いて計測可能である。最大努力での呼出を3回連続して行い, 最大値を測定値とする。最近は電子式も利用可能である。

全身性サルコペニアを有するものは有しないものに比べPEFRが低いことや¹⁵⁾, PEFRの低下は筋肉量の低下に関連していること¹⁶⁾, さらに地域在住高齢者の全身性サルコペニア判定の検査として有用であること¹⁷⁾などが報告されている。

3) 最大咳嗽流量

最大咳嗽流量(Peak Cough Flow ; PCF)は, 喀痰排出能力を予測するうえで効果的な指標である。PCFはピークフローメーターとフェイスマスクやマウスピースがあれば, 簡便に測定が可能

である。測定は座位で行い、ニューモタコグラフまたはピークフローメーターにマスクあるいはマウスピースを接続する。対象者に対し最大吸気の後に咳をしてもらい、そのときのピークフローをPCFとする。3~6回(変動率5%未満)の測定を実施し、最大値をPCFとして記録する。健康成人のPCFはおよそ470~600L/minである¹⁸⁾が、この値は年齢とともに低下する。

4) 最大鼻腔吸気圧

最大鼻腔吸気圧(Maximal Sniff Nasal Inspiratory Pressure; SNIP)は、鼻腔内に置いたカテーテルに接続した圧トランスデューサーによって測定する。機能的残気量(Functional Residual Capacity; FRC)位で強く早い鼻腔から吸気し、その際のピーク圧を測定値とする。SNIPはFVCやMIPと高い相関を示し¹⁹⁾、横隔膜活動と関連する²⁰⁾。またSNIPは健康人だけでなくCOPDでも妥当性が示されており²¹⁾、健康な子どもと健康成人は同様の値を示す²²⁾。SNIPの正常値は男性 104 ± 26 cmH₂O、女性 93 ± 23 cmH₂Oで、年齢、体重、そして男性では身長と関連する²²⁾。この指標は、わが国で測定可能な機種は限定されており、臨床現場ではあまり使用されていない。

超音波診断装置

超音波診断装置を用いた横隔膜の評価に関する研究は、近年多くの領域で行われ、有用性が高く正確に横隔膜の評価を行える。現在、最も多くの研究で用いられている方法は、1)横隔膜筋厚(Diaphragm thickness; Tdi)、2)横隔膜筋厚の収縮による変化(肥厚率)、および3)呼吸による横隔膜可動性であり、時に筋輝度も評価される²³⁾。解像度が十分ではない超音波診断装置では診断的価値は低下する。また、正確な評価には、評価者の横隔膜測定トレーニングが必要である。

1) 横隔膜筋厚

横隔膜筋厚を静的に測定したものをTdiとする。通常、呼気終末において測定する。健康者を対象としたTdiの測定は再現性が高く、また超音

波で推定されるTdiは直接解剖学的に測定した横隔膜筋厚と相関が高い²⁴⁾。健康成人におけるTdiの下限値は0.15cmであるが、基準値には幅がある²⁵⁾。またTdiがこの基準値を下回ることが、横隔膜機能低下と診断できるかどうかは明確ではない。横隔膜筋厚は年齢、BMIや性別などの因子と関連し、さらに被験者の特性を考慮する必要がある²⁶⁾。たとえば、横隔膜の筋力低下により横隔膜が挙上すると、筋長が長くなる分、筋厚は薄くなる。一方、COPDなどで横隔膜が低位平定化すると、筋長が短くなる分、筋厚は厚くなる。

2) 横隔膜肥厚率・比

Mモードを用いて動的に計測し、Tdiの吸気と呼気における比をThickening ratio (TR)またはThickening fraction (TF)とする。TR(またはTF)は再現性があり、健康者とCOPDの努力呼気時における正常下限は20%である²⁷⁾。

3) 横隔膜可動性

Mモードを用いて横隔膜の移動距離を計測し、横隔膜可動性(Diaphragm excursion)とする²⁸⁾。可動性には左右差があり、右側横隔膜の可動性の再現性は高く、健康者における最大吸気努力時に下限値は女性3.6cm、男性4.7cmである²⁸⁾。横隔膜可動性は呼吸パターンの変化に鋭敏に反応し、COPD患者の増悪後の横隔膜弱化的鑑別に用いられている²⁹⁾。

その他の呼吸筋評価法

全身性サルコペニアの診断に使われているMRI、二重X線エネルギー吸収(dual energy X-ray absorption; DXA)法では呼吸筋を特異的に評価することが困難であるため、被曝の問題はあるものの、呼吸筋の評価には解像度の点で有利なCT画像が用いられている。呼吸器疾患の評価に胸部CTは頻用されているため、副次的に事後(post-processing)で評価する活用法が多数報告されている。評価項目には筋厚、筋横断面積、また3次元的な形状も評価できる。評価し得る呼吸筋として横隔膜^{30,31)}、肋間筋³²⁾、補助呼吸筋とし

て胸筋群(大胸筋, 小胸筋)³³⁾, 脊柱起立筋³⁴⁾などがある。しかし, 代表的な補助呼吸筋である斜角筋や胸鎖乳突筋などの筋肉量の参考値はまだ報告されていない。

■加齢とサルコペニア・呼吸サルコペニア (病因・メカニズム含む)

加齢とともに骨格筋量は減少するが, 骨格筋量とともに歩行速度や握力など機能的な低下も認められる。このような加齢に伴う骨格筋の機能低下がサルコペニアと定義された。European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) は2018年に診断基準の改訂を発表し³⁵⁾, 続いてAsian Working Group for Sarcopenia (AWGS) も2019年10月に診断基準を改訂した³⁶⁾。現在では四肢骨格筋量の低下に, 筋力や身体機能の低下を組み合わせるとサルコペニアと診断することが国際的なコンセンサスとなっている。

サルコペニアは, 加齢や身体活動低下, 低栄養, 内分泌系の変化(ホルモン, サイトカイン, 液性因子), 神経筋接合異常などさまざまな要因が関与しており, 併存する疾患の影響も大きく受ける。筋蛋白の合成低下や分解亢進, オートファジー不全, ミトコンドリア機能障害, 筋修復障害などがそのメカニズムとして考えられているが, 最近ではレニン-アンジオテンシン系, マイオカイン, 筋微小循環とサルコペニアの関係も明らかにされつつある³⁷⁾。

サルコペニアの筋の細胞変化は, 筋線維のサイズと数の減少を含み, 特にII型繊維が影響を受ける。これは, 加齢に伴う筋線維のII型からI型への移行, 筋肉内および筋肉間の脂肪浸潤(ミオステアトーシス), II型線維の衛星細胞の減少が一因である³⁸⁾。サルコペニアの筋の分子的变化には, IGF-1, mTOR, フォークヘッドタンパク質転写因子(FKHR)などの複雑なシグナル伝達経路の変化と, 他の連動した経路が含まれる³⁹⁾。

呼吸筋の強さと呼吸機能は, 全身の筋肉量や筋力, 身体能力と関連する。高齢者では, 骨格筋量指数はMIPおよびMEPと相関する⁴⁰⁾。高齢者で

は, 横隔膜の筋活動の指標である経横隔膜圧が20~41%低下し, 呼吸筋全体の筋力は30%低下する⁴⁰⁾。

呼吸筋の強度と機能は, 全身の筋肉量, 筋力, および身体能力に関連する。骨格筋量指数は, 高齢者のMIPおよびMEPと相関する⁴¹⁾。高齢者の剖検例における横隔膜重量は, 生前に測定した除脂肪体重と有意な正の相関がある⁴²⁾。高齢者において, 握力はMIPおよびMEPと独立して関連しており⁴¹⁾, 男性老人ホーム入居者のMIPおよびPCFと関連している⁴³⁾。若年成人を含む男女において, MIPは膝伸展筋力や握力と関連している⁴⁴⁾。また, 呼吸筋力の強さは移動能力の減少と負の関連がある⁴⁵⁾。

以上より, 加齢と全身サルコペニア, 呼吸サルコペニアには関連がある。そのため, 呼吸サルコペニアは老年学的な包括的アプローチが必要である。例として, 全身サルコペニア, 呼吸器サルコペニア, COPDの相互作用を図1に示す。

■呼吸サルコペニアの定義・診断・ アウトカム

定義と診断

呼吸サルコペニアは, 呼吸筋力低下と呼吸筋量減少の両方が示唆される病態と定義する。呼吸筋力は現時点で, 臨床診療における呼吸筋機能の最も信頼できる指標である。呼吸筋力の低下が認められた場合, 呼吸筋量を測定する必要がある。呼吸筋力低下と呼吸筋量減少の両方が存在する場合, 呼吸サルコペニアと確定する。呼吸筋量の測定が難しい場合は, 四肢骨格筋量を代用する。呼吸筋力の低下と四肢骨格筋量の減少が認められた場合, 呼吸サルコペニアの可能性が高い(probable respiratory sarcopenia)と診断する。全身性サルコペニアが生じていなくても, 呼吸筋力の低下が存在する可能性がある⁴⁶⁾。呼吸筋力のみ低下し, 拘束性または閉塞性換気障害といった呼吸機能障害を認めた場合は, 呼吸機能障害による呼吸筋力低下と診断する。呼吸筋力の低下のみを認め, 呼吸機能障害を認めない場合は, 呼吸サルコペニアの可能性あり(possible respiratory sarco-

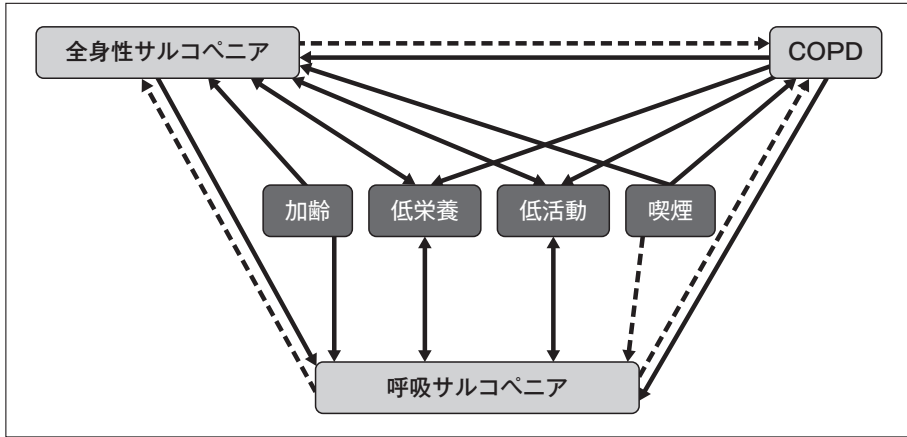


図1 全身性サルコペニアと呼吸サルコペニアとCOPDの相互作用

呼吸器疾患の代表例としてCOPDで図示している。COPDは全身性サルコペニアと呼吸サルコペニアを引き起こす。全身性サルコペニアは呼吸サルコペニアを引き起こす。呼吸サルコペニアが全身性サルコペニアの原因となるかは仮説である(破線矢印)。加齢は全身性サルコペニア、呼吸サルコペニアの原因となる。COPDは低栄養と低活動と関連する。低栄養と低活動は全身性サルコペニアと呼吸サルコペニアに関連する。喫煙はCOPDと全身性サルコペニアを引き起こす。喫煙が呼吸サルコペニアの原因となるかは仮説段階である(破線矢印)。全身性および呼吸サルコペニアは、COPDの臨床経過と症状に影響を与える。特に呼吸サルコペニアは呼吸機能障害を悪化させると思われる。しかし、全身性および呼吸サルコペニアが直接的にCOPDの病理学的変化に影響するかは仮説段階である(破線矢印)。
 COPD ; chronic obstructive pulmonary disease.

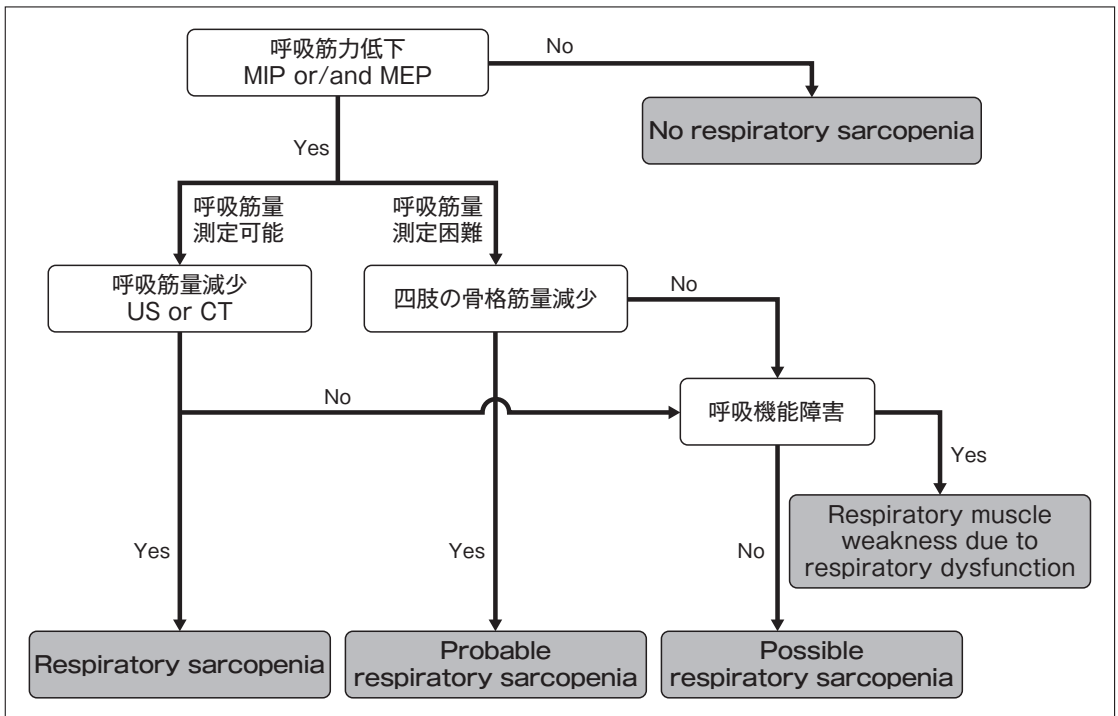


図2 呼吸サルコペニアの診断アルゴリズム

呼吸筋力低下に加え呼吸筋量減少を認めた場合に「呼吸サルコペニア」と診断する。呼吸筋量を測定できない場合は、四肢の骨格筋量減少を認めた時点で「呼吸サルコペニアの可能性が高い」と診断する。EWGSOP2, AWGS 2019、またはその他のカットオフ値を使用して、四肢の骨格筋量減少を判断できる。呼吸機能障害を認めず呼吸筋力低下のみ認める場合、「呼吸サルコペニアの可能性あり」と診断する。

MIP ; Maximal Inspiratory Pressure, MEP ; Maximal Expiratory Pressure, US ; ultrasound, CT ; computed tomography.

表2 呼吸サルコペニアの診断のための呼吸筋力と呼吸筋量の評価法

パラメーター	測定値と基準値
筋力	<ol style="list-style-type: none"> 呼吸筋力は、吸気筋力と呼気筋力の両方を測定できる最大口腔内圧を使用して評価する。 日本リハビリテーション栄養学会が作成した呼吸サルコペニアの診断基準では、呼吸筋力の指標としてMIPのみが用いられていた⁴⁷⁾。しかし、MEPはMIPよりも全身性サルコペニアとの関連が高いことも示されており⁴⁸⁾、MIPおよび/またはMEPの低下を呼吸筋力の低下とする。 MIPおよびMEPの基準値や正常値は、Enrightら¹⁴⁾をはじめ、年齢、身長、体重などそれぞれ異なる指標を用いた多くの算出式が報告されている⁴⁹⁾。Evansら⁵⁰⁾は、基準値と正常下限値(LLN)の推定式を提示している。 日本などアジア人では、MIPとMEPを過大評価または過小評価する可能性があるため、Suzukiらの式⁵¹⁾による基準値を使用することが望ましい⁴⁹⁾。 MIPやMEPでの評価が困難な場合は、PCF、PEFR、SNIPなど他の呼吸筋力指標を用いてもよい。
筋量	<ol style="list-style-type: none"> 呼吸筋量の評価には、一般的に超音波検査やCTが用いられる。 呼吸筋のうち、横隔膜、肋間筋、呼吸補助筋である斜角筋、胸鎖乳突筋、大胸筋、傍脊柱筋などの筋量を測定できる。 健常成人の横隔膜厚の下限値は0.15cmであり²⁵⁾、呼吸筋量減少を判定するために使用できる可能性がある。ただし基準値には幅がある。 現時点で、呼吸補助筋を含め、呼吸筋量を定量的に測定し、呼吸筋量の減少を判別するためのカットオフ値を定義するためのデータは不十分であり、呼吸サルコペニアを確定診断することは困難である。 四肢骨格筋量減少の判別には、EWGSOP 2³⁵⁾、日本人を含むアジア人を対象とする場合はAWGS 2019³⁶⁾を採用する。

MIP : Maximal Inspiratory Pressure, MEP : Maximal Expiratory Pressure, PCF ; Peak Cough Flow, PEFR ; Peak Expiratory Flow Rate, SNIP : Maximal Sniff Nasal Inspiratory Pressure, CT : Computed Tomography, EWGSOP ; European Working Group on Sarcopenia in Older People, AWGS ; Asian Working Group for Sarcopenia.

表3 呼吸サルコペニアのアウトカム

カテゴリー	アウトカム
身体能力	<ol style="list-style-type: none"> MIPはPCF⁴³⁾と関連しており、呼吸筋力は握力、下肢筋力、歩行速度とも関連している^{22,52)}。 全身性サルコペニアも呼吸筋力の低下もない「ロバスト群」、呼吸筋力が低い「呼吸筋力低下群」、全身性サルコペニアと呼吸筋力低下をあわせもつ「呼吸サルコペニア群」では、握力、膝伸展筋力、通常歩行速度、椅子立ち上がり、片足立ち時間がロバスト群に比べ呼吸サルコペニア群で有意に低かった。呼吸筋力低下群は、ロバスト群よりも通常歩行速度が有意に低かった⁴⁶⁾。
日常生活動作	<ol style="list-style-type: none"> 呼吸サルコペニア群では、呼吸筋力低下群、ロバスト群に比べ、ADLの自立度が有意に低かった⁴⁶⁾。 呼吸サルコペニア(respiratory sarcopeniaまたはprobable respiratory sarcopenia)と呼吸筋力低下のみ(possible respiratory sarcopenia)では、アウトカムに違いが生じる可能性がある。
予後	<ol style="list-style-type: none"> 高齢者の肺炎発症の危険因子には、呼吸筋力の低下、体幹の筋量の減少、および栄養失調がある⁵³⁾。 呼吸筋力の低下は、高齢者の死亡リスクの増加と関連している⁵⁴⁾。 人工呼吸器管理患者の横隔膜の萎縮は、再挿管および気管切開のリスクの増加、人工呼吸器管理期間の長期化、および呼吸器合併症の増加と関連している⁵⁵⁾。 MIPの低下は、人工呼吸器を必要とするICU患者の長期死亡率の独立した危険因子である⁵⁶⁾。

MIP : Maximal Inspiratory Pressure, PCF ; Peak Cough Flow, ADL ; Activities of Daily Living, ICU ; Intensive Care Unit.

penia)と考えられる(図2)。呼吸サルコペニアを診断するための筋力と筋量の評価を表2に示す。

アウトカム

呼吸サルコペニアは、呼吸機能、身体能力、日常生活動作(ADL)、および予後を悪化させる可能性がある。表3に呼吸サルコペニアのアウトカムをまとめた。

疾患と呼吸サルコペニア

各疾患・病態と呼吸サルコペニアに関する知見について、疾患・病態別に記述する。十分な知見が得られているとは言えないため、今後のさらなる知見の蓄積が求められる。

1) COPD

頻度

サルコペニアはCOPDの重要な合併症(Comor-

bidity)として認識されている。呼吸サルコペニアに関しては、828人のCOPD患者を評価した研究において、Stage1(対標準1秒量 $\geq 80\%$)で87.5%、Stage2で87.8%、Stage3で78.6%、Stage4(対標準1秒量 $< 30\%$)で64.3%と重症になるに従って% MIPは低下していたが、%MEPは比較的保持されていた⁵⁷⁾。剖検時に横隔膜を定量評価し、横隔膜筋厚などを報告した報告があるが、頻度の評価などは検討されていない。

メカニズム

病態の進行とともにMIPおよびMEPともに低下する。特に横隔膜の低位平定化など肺過膨張による横隔膜運動機能障害に加えて、栄養障害による他の呼吸筋の筋力低下は呼吸困難悪化、運動耐容能低下、身体活動性低下の原因となる。このように、全身および呼吸サルコペニアは、COPDの強い病態生理学的特徴であることが示唆される(図1)。

全身性炎症との関連が示唆され、小胞体ストレスとの関連の報告があり、肺がん患者とCOPD患者の間で異なるプロファイルが報告されている⁵⁸⁾。さらに、全身性炎症は、粥状動脈硬化症、骨粗鬆症、悪液質など、COPDの併存症を生じる重要なメカニズムの1つと考えられている。これらの併存疾患は、身体活動性低下を引き起こし、その結果、呼吸筋を含む骨格筋の廃用性萎縮を引き起こす。

横隔膜の低位平定化によって、ラプラスの原理に基づく横隔膜形状変化由来の呼吸筋力低下も関与するため、横隔膜筋量だけでなく胸部CTや超音波診断装置を用いた横隔膜形状の評価に臨床的意義がある^{30,59)}。また、肺容量減容術(Lung Volume Reduction Surgery; LVRS)により呼吸筋力の改善が得られることから肺過膨張と呼吸筋力低下の密接な関係が示唆されている⁶⁰⁾。

アウトカム

MIP低下と増悪リスク増加の関連が報告されている⁶¹⁾。副呼吸筋である胸筋群や傍脊柱筋(脊柱起立筋)と生命予後の関連⁶²⁾、COPDの頻回増悪による筋量の低下が生じる⁶³⁾という報告がある。運動耐容能指標である6分間歩行距離(6

minute walk distance; 6MWD)とMIPの間には強い相関関係があるが⁶⁴⁾、関連性は一貫しておらず、8週間の呼吸リハビリテーションMIPとMEPの変化は有意変化がなく、一方で他の指標は改善したという報告がある⁶⁵⁾。わが国からは介入後の運動耐容能改善と横隔膜機能の関連が示されている¹²⁾。

COPD特有の横隔膜機能障害

形状変化・筋量減少以外に横隔膜そのものの機能障害として、COPD患者の横隔膜筋線維は、断面積あたりの収縮力が低下し、サルコメアの半分あたりのミオシン重鎖含有量が減少するなど質的な機能低下も伴っている⁶⁶⁾。さらに、COPDの増悪は横隔膜機能不全を引き起こし²⁹⁾、結果として頻回に増悪するという悪循環が生じる。呼吸筋力低下には副呼吸筋(傍脊柱筋)の減少や、肋間筋の減少なども関連する。機能評価として、Twitch mouth pressure (TwPmo)を提唱している報告があり⁶⁷⁾、重症度別のMIPとTwPmoが関連するなど、TxPmoは簡便な計測指標となる可能性がある。

臨床上的の問題

COPDの薬物療法は気管支拡張薬を主とした吸入療法が基本である。吸入薬には加圧式定量噴霧式吸入器(pressurized Metered Dose Inhaler; pMDI)やドライパウダー式吸入器(Dry Powder Inhaler; DPI)といったバリエーションがあり、吸気筋力低下は吸入療法の効果を減弱させる可能性がある。特にDPIを使用するためには一定量の吸気流量が必要で、吸入デバイス間で吸入効率に差があるため、吸気流速測定が臨床で活用されている⁶⁸⁾。吸気流速が60L/min未満であるとDPIの有用性の低下が示唆されるなど⁶⁹⁾、呼吸サルコペニアの存在は治療薬・デバイスの選択に関わる重要な指標である。

2) 肺炎

頻度

70歳以上の47人の肺炎入院患者と35人の非肺炎コントロールを対象に検討して、MIP低下は高齢者の肺炎発症のリスクであった⁵³⁾。また、

637人の肺炎後廃用症候群にて回復期リハビリテーション病棟入院中患者では53.0%と高率にサルコペニアが存在し、呼吸サルコペニアに相当する患者が高率に存在することが示唆された⁷⁰⁾。

メカニズム

肺炎自体は呼吸器疾患に伴って生じる機序(易感染性・増悪リスク・潜在する炎症病態)が想定されるが、基礎疾患だけではなく、呼吸サルコペニアによる防御機能低下という「直接的な原因」により生じる誤嚥性肺炎が重要である。そして基礎疾患にかかわらず、誤嚥性肺炎はサルコペニア性嚥下障害(sarcopenic dysphagia)と関連する⁷¹⁾。このように直接的に関連する咳嗽力低下と肺炎発症が関連し、また、肺炎になることで呼吸筋を含む筋機能障害が進行するため、悪循環が生じる⁷²⁾。

アウトカム

重症肺炎患者に関する報告は集中治療領域のエビデンスと重複する。集中治療領域でのCTを用いた評価で全身的サルコペニア指標として腸腰筋横断面積低下が市中肺炎患者の死亡と関連したという報告がある⁷³⁾。脳神経内科領域ではPCFの活用報告があり²⁾、誤嚥性肺炎のリスク評価に有用であり、呼吸サルコペニアは単に呼吸器疾患だけではなく、神経筋疾患における肺炎発症リスクである点も注目すべき点である。

3) その他の呼吸器感染症

COVID-19(新型コロナウイルス感染症)

COVID-19に関する論文の多くは集中治療に関する領域となり、ICU関連の報告が多数ある。COVID-19肺炎の診断に胸部CTが有用であるため多くのCOVID-19肺炎患者は診断時に胸部CTの実施歴があり、結果的にCTを用いた報告が多い。反面、機能評価はエアロゾル発生の観点で難しいため、画像評価による筋量評価のみによる報告が散見される⁷⁴⁾。

重症COVID-19患者の横隔膜筋厚は、収縮性の低下と関連し⁷⁵⁾、long COVIDとよばれる病態の要因の一つであることが示唆されている。呼吸筋力を評価した報告は少ないが、急性期ではない

がICU入室を要した重症患者と軽症患者の双方において呼吸筋力低下が6カ月後も残存したと報告されている。

抗酸菌感染症

抗酸菌感染症は体重減少が顕著に認められ、同時に呼吸筋力低下による排痰障害などを生じ得る。副呼吸筋である傍脊柱筋横断面積が生命予後に関連する⁷⁶⁾。

4) 肺がん

頻度

呼吸筋力を評価したものは少なく、画像診断法を活用して筋量低下のみをみたものが散見され、日常臨床でルーチンで撮影される胸部CTを用いて胸筋群、傍脊柱筋、腸腰筋などを評価した報告が多い⁷⁷⁻⁷⁹⁾。ただし評価対象が「術前」に限定され、耐術能がある程度保たれている、つまりパフォーマンスステータス(Performance Status; PS)がよい、肺がんが早期(Stage1~2で進行期ではない)などのバイアスが想定される。肺がん患者26例と少数例の検討では、健常人20人と比較しMIP、MEPが約15~20%低下していたという報告がある⁸⁰⁾。

メカニズム

がんとカヘキシア、サルコペニアの関連が古くから知られ、区別することは困難である。また、腫瘍の横隔神経浸潤と呼吸筋力低下や横隔神経麻痺という直接的な機能障害との関連が想定されるため、呼吸筋力低下のみで呼吸サルコペニアを判断することには注意が必要である。さらに、肺切除後には横隔膜を含む胸部の変形や手術侵襲による呼吸筋への影響によって呼吸筋力低下が生じ得る。

共通リスクを共有するCOPDが肺がん患者には高率に併存し、同じく肺線維症といった慢性呼吸器疾患による呼吸機能障害(Respiratory dysfunction)が関連した呼吸筋機能障害も併存し得るため、肺がんだけで機能障害を説明することは困難である。そのため労作時呼吸困難などの症状には、換気機能異常を含め筋力低下も関連するとして、適切な評価を必要とする。

アウトカム

筋力低下によるADLまたはPSの低下はがんに対する集中的な抗がん治療の実施を困難にさせ、生命予後に影響し得る。実際に平均余命の短縮の報告がある⁷⁹⁾。呼吸筋トレーニングと術後2週間までの肺合併症を評価した検討があるが⁸¹⁾、手術例での術後短期の合併症に関して呼吸筋機能は影響しないという報告もある⁷⁸⁾。

肺がんとCOPDは高頻度に合併するが、呼吸サルコペニアと関連するCOPDの併存が生命予後に影響し、COPDへの薬物療法が生命予後を改善させる可能性がある⁸²⁾。

呼吸筋力低下に対する特異的な介入について、呼吸筋トレーニングはがんリハビリテーションでの推奨度は限定的である。特に呼吸筋力トレーニングについては通常のリハビリテーションに付加的に使用する臨床効果が証明されていない⁸³⁾。

5) 間質性肺疾患、肺移植

頻度

頻度に関する検討は少ない。神経筋疾患との比較がわが国より小規模研究の報告があるが⁸⁴⁾、低酸素血症と関係がみられないなど、間質性肺疾患との関連づけは定かではない。MIPと副呼吸筋(胸筋群)横断面積との有意な関連が観られた報告がある⁸⁵⁾。

また、重症呼吸器疾患に対する肺移植については半数以上の基礎疾患が間質性肺疾患であり、肺移植患者における筋力・筋量評価に関する報告がある⁸⁶⁾。肺移植患者においては、肺移植術前の筋量低下は顕著にみられ、健常人(肺移植ドナー)に比べて平均で20%以上の傍脊柱筋の筋横断面積の低下がある⁸⁷⁾。肺移植で疾患が寛解するわけではなく、多面的な持続的介入が必要な病態である。

メカニズム

間質性肺炎では肺実質のコンプライアンス低下と同時に呼吸筋機能障害による肺の拡張障害が生じることが推定され拘束性換気障害が生じる。COPDとは異なりラプラスの法則から横隔膜による発生圧には有利に働く一方、肺コンプライアンス

低下により呼吸仕事量の増大が関与し、労作時呼吸困難・運動耐容能低下とMIP低下や横隔膜筋厚変化が関連する⁸⁸⁾。また、COPDと同様に労作時呼吸困難には吸気予備力(Inspiratory Capacity; IC)が重要であり、疾患非特異的な関連が示唆されている⁸⁹⁾。

アウトカム

呼吸筋機能の低下とアウトカム指標との明確な関連の報告は少ない。肺移植術術前のCTを用いた副呼吸筋の評価として、胸筋群や傍脊柱筋の筋量や筋質の低下が術後の筋量回復の経過に影響を及ぼし、移植術後の生命予後や慢性移植肺機能不全(chronic lung allograft dysfunction; CLAD)の発生と関連する³⁴⁾。MIPは下肢筋力に加えて肺移植後の経過における運動耐容能の重要な規定因子であり、術前に低下した状態から肺移植後にはMIPの改善も得られ、結果的に肺活量の改善と関連し、運動耐容能の改善に寄与する⁶⁾。

6) 集中治療領域

頻度

頻度に関する情報は乏しいが、従来、各種の疾患、手術や外傷患者の予後因子として、体幹筋量が指摘されていた。重症患者における後遺障害としてICU-acquired weakness(ICU-AW)があり、ICU-AWは重症患者に生じるびまん性筋力低下とされ全身性であるゆえに呼吸筋も例外ではなく障害され、全身性サルコペニアと同様に呼吸サルコペニアを生じる。ICU-AWはPost Intensive Care Syndrome (PICS) などさまざまに呼称される。

メカニズム

全身性筋機能障害は廃用性萎縮、基礎疾患、ICU管理を要する重症病態に関連する全身炎症による筋障害、鎮静剤・麻酔薬等の薬剤性の筋障害など複雑な要因の関連が示唆されている。また、酸化ストレスや横隔膜への血流障害などの関与で筋変性をきたす機序など、単なる筋量の減少ではなく単位筋繊維辺りの機能障害も重要な役割を果たす。

人工呼吸管理は横隔膜萎縮を誘発し、臨床転帰

に影響する⁵⁵⁾。さらに重症病態と長期人工呼吸管理、ICU誘発呼吸サルコペニアの相互関連の結果といえる。

アウトカム

ICU関連の呼吸筋機能低下について多数の報告があり、再挿管の予想に超音波診断装置を用いた横隔膜機能評価が利用されるなど⁸⁾、ICUにおける重要な臨床指標として活用される。抜管可能性の評価に用いられることから必然的に呼吸サルコペニアの有無は再挿管率に関連し⁹⁰⁾、生命予後不良の重症肺炎における予後関連因子となる⁷³⁾。

ICU入室時の胸部・腹部CTなどの画像評価を以後のアウトカム指標として用いるものや、超音波を経時的に用いて経過中の横隔膜機能評価、経時変化の評価として活用されている。

呼吸サルコペニアの予防・治療

今回定義した呼吸サルコペニアに対する予防的および治療的介入の有効性を検討した研究はない。全身性サルコペニアと同様に、呼吸サルコペニアに対する効果的な薬理的介入は示されていない。ここでは、呼吸筋への介入研究をレビューし、運動および栄養介入を提示する。

1) 運動介入

呼吸筋トレーニングは、呼吸サルコペニアに対する最も有望な介入であり、呼吸筋力、呼吸機能、身体機能、および健康関連QoL (Health-Related Quality of Life ; HRQoL) を改善する。健常高齢者における吸気筋トレーニング (Inspiratory Muscle Training ; IMT) は、MIPと横隔膜の厚さを増加させる⁹¹⁾。吸気筋トレーニングはMEPを増加させるが、咳嗽力や呼吸機能への効果は不明である⁹²⁾。呼吸筋トレーニングは、喫煙者と非喫煙者のMIP、MEP、および肺活量を増加させた⁹³⁾。全身性サルコペニアを有する高齢者では、全身の筋力トレーニングによりPEFR、四肢骨格筋量、握力が対照群と比較して有意に改善した⁹⁴⁾。健常高齢者の身体機能とQoLに対する呼吸筋トレーニングの効果は不明であり、さらなる研究が必要である⁹¹⁾。

COPD患者では、IMTはMIP、1秒量(FEV₁)、運動耐容能、呼吸困難、およびHRQoLを改善させる^{11,95)}。心不全患者では、MIP、運動耐容能、およびHRQoLが改善する⁹⁶⁾。脳卒中患者における呼吸筋トレーニングでは、MIPとMEP、FEV₁、FVC、PEFRおよび6MWDが増加し、嚥下機能を改善させる^{97,98)}。さらに、IMTは人工呼吸器管理患者の人工呼吸器離脱までの期間を有意に短縮させる⁹⁹⁾。

心臓手術または腹部手術患者では、術前IMTは術後の呼吸器合併症の減少および入院期間の短縮と関連していた⁸⁴⁾。さらに、脳卒中患者では、呼吸器合併症が減少した^{98,99)}。このように、呼吸筋トレーニングは合併症を予防するが、運動介入による呼吸サルコペニアの発症予防や長期予後の改善効果については明らかになっていない。

2) 栄養介入

栄養介入は、骨格筋量、運動能力、呼吸筋力に有益な効果をもたらす。安定したCOPD患者への栄養補助は、体重、骨格筋量、6MWD、およびHRQoLを改善させる。さらに、低栄養のCOPD患者に対する栄養補助により、MIPとMEPが有意に改善した¹⁰⁰⁾。高齢者におけるロイシン強化栄養介入では、介入群と比較してプラセボ群の歩行速度とMEPが有意に低下しており¹⁰¹⁾、栄養介入が呼吸サルコペニアを予防する可能性があることを示唆している。

3) 運動と栄養の複合介入

栄養不良と全身性サルコペニアを有する障害高齢者の転帰を改善するためには、運動と栄養介入の両方を組み合わせることが重要であり、呼吸サルコペニアにも有用である可能性がある。たとえば、COPD患者では、呼吸リハビリテーション中の栄養補助により、大腿四頭筋筋力とMIPの有意な改善を認めた¹⁰²⁾。さらに、骨格筋量が減少したCOPD患者における高強度運動トレーニング中の栄養補助は、体重、身体活動量および吸気筋力を増加させた¹⁰³⁾。

今後の展望

呼吸サルコペニアの有病率と予後に関する今後の研究が求められる¹⁰⁴⁾。呼吸サルコペニアの診断基準の信頼性と妥当性を検証が必要である。呼吸サルコペニアの予防と治療の有用性を検証する研究も必要である。

呼吸筋量に関しては、測定方法の標準化とカットオフ値の開発、臨床的に意味のある最小重要差 (minimal clinical important difference ; MCID) の策定が求められる。日常臨床で容易に呼吸筋量を測定する手法の開発も重要である。MEPやMIPをより日常臨床で測定することが求められる。呼吸筋量と呼吸筋力の変化を経時的にみる研究が期待され、さらには呼吸サルコペニアのスクリーニング方法や、検査機器が限られるセッティングでの診断方法の開発も重要である。呼吸サルコペニア、全身性サルコペニア、サルコペニアの摂食嚥下障害の関係を調べる研究も期待されている。

訳注 用語について

本稿での呼吸サルコペニア (respiratory sarcopenia) は造語であり、“respiratory muscle sarcopenia” もしくは “sarcopenia of respiratory muscles” などと記載されてきた、呼吸筋におけるサルコペニアを指す言葉である。文献上、抄録レベルでは2016年、論文としてはKeraらによる2019年発表のものが初出とみられる。2021年に発表されたNaganoらのコンセプト論文⁴⁷⁾において “The condition of muscle fiber atrophy and

weakness that occurs in respiratory muscles along with systemic skeletal muscle with age is known as respiratory sarcopenia.”と紹介されている。本ポジションペーパーを策定するにあたり、respiratory sarcopeniaの訳語として「呼吸サルコペニア」と定めた。訳語の候補として「呼吸筋サルコペニア」も挙げたが、サルコペニアがサルコ(筋)+ペニアという造語である由来から、「筋において生じる現象」という意の重複を避け、この訳語を用いることを作成委員で合意した。

謝辞：

2022年7月1日から7月14日まで日本呼吸ケア・リハビリテーション学会、日本サルコペニア・フレイル学会、日本呼吸理学療法学会、日本リハビリテーション栄養学会の会員からパブリックコメントを募集した。7名の方からコメントをいただき、執筆者が意見を取捨選択して内容に反映した。その後、4学会の理事査読を行い、5名の方からコメントをいただき、執筆者が意見を取捨選択して内容に反映した。コメントをくださった皆様に深謝いたします。

利益相反(COI)状態に対する申告：著者らの申告すべき利益相反として、本稿の内容とは無関係なものとして以下を示す。

研究助成金 日本ベーリンガーインゲルハイム(株)

寄付講座 フィリップス・ジャパン、フクダ電子、フクダライフテック京滋、レスメド・ジャパン

資金提供：なし

著者資格：①構想およびデザイン、データ取得、データ分析および解釈において相応の貢献がある。②論文作成または重要な知的内容に関わる批判的校閲に関与した。③出版原稿の最終承認を行った。

佐藤 晋：①～③、宮崎慎二郎①～③、玉木彰①～③、吉村芳弘：①～③、荒井秀典：①～③、藤原大：①～③、桂秀樹：①～③、川越厚良：①～③、神津 玲：①～③、前田圭介：①～③、小川純人：①～③、植木純：①～③、若林秀隆：①～③

【文献】

- 1) Cruz-Jentoft AJ et al : Sarcopenia : European consensus on definition and diagnosis : Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Aging* 39 : 412-423, 2010.
- 2) Brennan M et al : The use of cough peak flow in the assessment of respiratory function in clinical practice- A narrative literature review. *Respir Med* 193 : 106740, 2022.
- 3) Kocjan J et al : Network of breathing. Multifunctional role of the diaphragm : a review. *Adv Respir Med* 85 : 224-232, 2017.
- 4) Levine S et al : Bioenergetic adaptation of individual human diaphragmatic myofibers to severe COPD. *J Appl Physiol* 92 : 1205-1213, 2002.
- 5) Prezant DJ et al : Effects of long-term continuous respiratory resistive loading on rat diaphragm function and structure. *J Appl Physiol* 74 : 1212-1219, 1993.
- 6) Dempsey JA et al : Consequences of exercise-induced respiratory muscle work. *Respir Physiol Neu-*

- robiol* 151 : 242–250, 2006.
- 7) Harms CA et al : Respiratory muscle work compromises leg blood flow during maximal exercise. *J Appl Physiol* 82 : 1573–1583, 1997.
 - 8) Dres M, Demoule A : Diaphragm dysfunction during weaning from mechanical ventilation : an underestimated phenomenon with clinical implications. *Crit Care* 22 : 73–78, 2018.
 - 9) Zambon M et al : Assessment of diaphragmatic dysfunction in the critically ill patient with ultrasound : a systematic review. *Intensive Care Med* 43 : 29–38, 2017.
 - 10) Spruit MA et al : An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement : key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 188 : e13–64, 2013.
 - 11) Gosselink R et al : Impact of inspiratory muscle training in patients with COPD : what is the evidence ? *Eur Respir J* 37 : 416–425, 2011.
 - 12) Shiraishi M et al : Diaphragmatic excursion is correlated with the improvement in exercise tolerance after pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 22 : 271–278, 2021.
 - 13) American Thoracic Society European Respiratory Society : ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med* 166 : 518–624, 2002.
 - 14) Enright PL et al : Respiratory muscle strength in the elderly. Correlates and reference values. Cardiovascular Health Study Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 149 : 430–438, 1994.
 - 15) Deniz O et al : Diaphragmatic muscle thickness in older people with and without sarcopenia. *Aging Clin Exp Res* 33 : 573–580, 2021.
 - 16) Kera T et al : Relationships among peak expiratory flow rate, body composition, physical function, and sarcopenia in community-dwelling older adults. *Aging Clin Exp Res* 30 : 331–340, 2018.
 - 17) Ohara DG et al : Respiratory Muscle Strength as a Discriminator of Sarcopenia in Community-Dwelling Elderly : A Cross-Sectional Study. *J Nutrition Heal Aging* 22 : 952–958, 2018.
 - 18) Sancho J et al : Comparison of Peak Cough Flows Measured by Pneumotachograph and a Portable Peak Flow Meter. *Am J Phys Med Rehab* 83 : 608–612, 2004.
 - 19) Stefanutti D et al : Usefulness of sniff nasal pressure in patients with neuromuscular or skeletal disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 162 : 1507–1511, 2000.
 - 20) Nava S et al : Recruitment of some respiratory muscles during three maximal inspiratory manoeuvres. *Thorax* 48 : 702–707, 1993.
 - 21) Nikolettou D et al : Sniff nasal inspiratory pressure in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease : learning effect and short-term between-session repeatability. *Respiration* 88 : 365–370, 2014.
 - 22) Stefanutti D, Fitting JW : Sniff nasal inspiratory pressure. Reference values in Caucasian children. *Am J Respir Crit Care Med* 159 : 107–111, 1999.
 - 23) Vetrugno L et al : Ultrasound Imaging for Diaphragm Dysfunction : A Narrative Literature Review. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 33 : 2525–2536, 2019.
 - 24) Wait JL et al : Diaphragmatic thickness–lung volume relationship in vivo. *J Appl Physiol* 67 : 1560–1568, 1989.
 - 25) Boon AJ et al : Two-dimensional ultrasound imaging of the diaphragm : quantitative values in normal subjects. *Muscle Nerve* 47 : 884–889, 2013.
 - 26) Doorn JLM et al : Association of diaphragm thickness and echogenicity with age, sex, and body mass index in healthy subjects. *Muscle Nerve* 66 : 197–202, 2022.
 - 27) Baria MR et al : B-mode ultrasound assessment of diaphragm structure and function in patients with COPD. *Chest* 146 : 680–685, 2014.
 - 28) Boussuges A et al : Diaphragmatic motion studied by m-mode ultrasonography : methods, reproducibility, and normal values. *Chest* 135 : 391–400, 2009.
 - 29) Numis FG et al : Diaphragmatic motility assessment in COPD exacerbation, early detection of Non-Invasive Mechanical Ventilation failure : a pilot study. *Crit Ultrasound J* 6 : 1–2, 2014.
 - 30) Laghi FA et al : Ultrasound and non-ultrasound imaging techniques in the assessment of diaphragmatic dysfunction. *BMC Pulm Med* 21 : 85–29, 2021.
 - 31) Donovan AA et al : Diaphragm Morphology Assessed by Computed Tomography in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc* 18 : 955–962, 2021.
 - 32) Güerri R et al : Mass of intercostal muscles associates with risk of multiple exacerbations in COPD. *Respir Med* 104 : 378–388, 2010.
 - 33) McDonald M-LN et al : Quantitative computed tomography measures of pectoralis muscle area and disease severity in chronic obstructive pulmonary disease. A cross-sectional study. *Ann Am Thorac Soc* 11 : 326–334, 2014.
 - 34) Oshima Y et al : Erector spinae muscle radiographic density is associated with survival after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 164 : 300–311. e3, 2022.
 - 35) Cruz-Jentoft AJ et al : Sarcopenia : revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 48 : 16–31, 2019.
 - 36) Chen LK et al : Asian Working Group for Sarcopenia : 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *J Am Med Dir Assoc* 21 : 300–302, 2020.
 - 37) Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA : Sarcopenia. *Lancet* 393 : 2636–2646, 2019.
 - 38) Wang Y, Pessin JE : Mechanisms for fiber-type specificity of skeletal muscle atrophy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 16 : 243–250, 2013.
 - 39) Gonçalves DA et al : Insulin/IGF1 signalling mediates the effects of β 2-adrenergic agonist on muscle proteostasis and growth. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 10 : 455–475, 2019.
 - 40) Bordoni B et al : Ageing of the Diaphragm Muscle.

- Cureus* 12 : e6645, 2020.
- 41) Shin HI et al : Relation Between Respiratory Muscle Strength and Skeletal Muscle Mass and Hand Grip Strength in the Healthy Elderly. *Ann Rehabil Med* 41 : 686-692, 2017.
 - 42) Nishimura Y et al : [Relationship between diaphragm weight and body composition]. *Nihon Kyo-bu Shikkan Gakkai Zasshi* 34 : 501-505, 1996.
 - 43) Bahat G et al : Relation between hand grip strength, respiratory muscle strength and spirometric measures in male nursing home residents. *Aging Male* 17 : 136-140, 2014.
 - 44) Ro HJ et al : Relationship Between Respiratory Muscle Strength and Conventional Sarcopenic Indices in Young Adults : A Preliminary Study. *Ann Rehabilitation Medicine* 39 : 880-887, 2015.
 - 45) Buchman AS et al : Respiratory muscle strength predicts decline in mobility in older persons. *Neuroepidemiology* 31 : 174-180, 2008.
 - 46) Morisawa T et al : The Relationship between Sarcopenia and Respiratory Muscle Weakness in Community-Dwelling Older Adults. *Int J Environ Res Public Health* 18 : 13257, 2021.
 - 47) Nagano A et al : Respiratory Sarcopenia and Sarcopenic Respiratory Disability : Concepts, Diagnosis, and Treatment. *J Nutr Health Aging* 25 : 507-515, 2021.
 - 48) Sawaya Y et al : Sarcopenia is not associated with inspiratory muscle strength but with expiratory muscle strength among older adults requiring long-term care/support. *PeerJ* 10 : e12958, 2022.
 - 49) Hamada R et al : comparison of international and Japanese predictive equations for maximal respiratory mouth pressures. *Respir Investig* 60 : 847-851, 2022.
 - 50) Evans JA, Whitelaw WA : The assessment of maximal respiratory mouth pressures in adults. *Respir Care* 54 : 1348-59, 2009.
 - 51) Suzuki M et al : [Age-related changes in static maximal inspiratory and expiratory pressures]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 35 : 1305-1311, 1997.
 - 52) Vaz Fragoso CA et al : Respiratory impairment and dyspnea and their associations with physical inactivity and mobility in sedentary community-dwelling older persons. *J Am Geriatr Soc* 62 : 622-628, 2014.
 - 53) Okazaki T et al : Respiratory Muscle Weakness as a Risk Factor for Pneumonia in Older People. *Gerontology* 67 : 581-590, 2021.
 - 54) Buchman AS et al : Pulmonary function, muscle strength and mortality in old age. *Mech Ageing Dev* 129 : 625-631, 2008.
 - 55) Goligher EC et al : Mechanical Ventilation-induced Diaphragm Atrophy Strongly Impacts Clinical Outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 197 : 204-213, 2018.
 - 56) Medrinal C et al : Respiratory weakness after mechanical ventilation is associated with one-year mortality - a prospective study. *Crit Care* 20 : 231-237, 2016.
 - 57) Singer J et al ; Respiratory and skeletal muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease : impact on exercise capacity and lower extremity function. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 31 : 111-119, 2011.
 - 58) Barreiro E, Gea J : Respiratory and Limb Muscle Dysfunction in COPD. *COPD* 12 : 413-426, 2015.
 - 59) McCool FD et al : Maximal inspiratory pressures and dimensions of the diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med* 155 : 1329-1334, 1997.
 - 60) Martinez FJ et al : Lung-volume reduction improves dyspnea, dynamic hyperinflation, and respiratory muscle function. *Am J Respir Crit Care Med* 155 : 1984-1990, 1997.
 - 61) Kim NS et al : Respiratory Muscle Strength in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Rehabil Med* 41 : 659-666, 2017.
 - 62) Tanimura K et al : Quantitative Assessment of Erector Spinae Muscles in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Novel Chest Computed Tomography-derived Index for Prognosis. *Ann Am Thorac Soc* 13 : 334-341, 2016.
 - 63) Tanimura K et al : Accelerated Loss of Antigravity Muscles Is Associated with Mortality in Patients with COPD. *Respiration* 99 : 298-306, 2020.
 - 64) de Souza Y et al : Respiratory muscle weakness and its association with exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Respir J* 16 : 162-166, 2022.
 - 65) Pitta F et al : Are patients with COPD more active after pulmonary rehabilitation ? *Chest* 134 : 273-280, 2008.
 - 66) Ottenheijm CAC et al : Diaphragm adaptations in patients with COPD. *Respir Res* 9 : 12, 2022.
 - 67) Kabitz HJ et al : Inspiratory muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease depending on disease severity. *Clin Sci* 113 : 243-249, 2007.
 - 68) Mahler DA : Peak Inspiratory Flow Rate : An Emerging Biomarker in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 199 : 1577-1579, 2019.
 - 69) Mahler DA : Peak Inspiratory Flow Rate as a Criterion for Dry Powder Inhaler Use in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc* 14 : 1103-1107, 2017.
 - 70) Yoshimura Y et al : Prevalence of sarcopenia and its association with activities of daily living and dysphagia in convalescent rehabilitation ward inpatients. *Clin Nutr* 37 : 2022-2028, 2018.
 - 71) Fujishima I et al : Sarcopenia and dysphagia : Position paper by four professional organizations. *Geriatr Gerontol Int* 19 : 91-97, 2019.
 - 72) Komatsu R et al : Aspiration pneumonia induces muscle atrophy in the respiratory, skeletal, and swallowing systems. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 9 : 643-653, 2018.
 - 73) Guo K et al : Skeletal muscle depletion predicts death in severe community-acquired pneumonia patients entering ICU. *Heart Lung* 52 : 71-75, 2022.
 - 74) Schiaffino S et al : CT-derived Chest Muscle Metrics for Outcome Prediction in Patients with COVID-19. *Radiology* 300 : E328-336, 2021.
 - 75) Farr E et al : Diaphragm dysfunction in severe

- COVID-19 as determined by neuromuscular ultrasound. *Ann Clin Transl Neurol* 8 : 1745-1749, 2021.
- 76) Asakura T et al : Quantitative assessment of erector spinae muscles in patients with Mycobacterium avium complex lung disease. *Respir Med* 145 : 66-72, 2018.
 - 77) Miura A et al : The prognostic impact of sarcopenia on elderly patients undergoing pulmonary resection for non-small cell lung cancer. *Surg Today* 51 : 1203-1211, 2021.
 - 78) Tsukioka T et al : sarcopenia is a novel poor prognostic factor in male patients with pathological stage I non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 47 : 363-368, 2017.
 - 79) Yang M et al : Factors That Improve Chest Computed Tomography-Defined Sarcopenia Prognosis in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Front Oncol* 11 : 754975, 2021.
 - 80) Barđi G et al : Exercise capacity, muscle strength, dyspnea, physical activity, and quality of life in pre-operative patients with lung cancer. *Turk J Med Sci* 51 : 2621-2630, 2021.
 - 81) Brocki BC et al : Postoperative inspiratory muscle training in addition to breathing exercises and early mobilization improves oxygenation in high-risk patients after lung cancer surgery : a randomized controlled trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 49 : 1483-1491, 2016.
 - 82) Ajimizu H et al : Survival impact of treatment for chronic obstructive pulmonary disease in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Sci Rep* 11 : 23677, 2021.
 - 83) Katsura M et al : Preoperative inspiratory muscle training for postoperative pulmonary complications in adults undergoing cardiac and major abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 : CD010356, 2015
 - 84) Nishimura Y et al : Respiratory muscle strength and gas exchange in neuromuscular diseases : Comparison with chronic pulmonary emphysema and idiopathic pulmonary fibrosis. *Tohoku J Exp Med* 159 : 57-68, 1989.
 - 85) Durdu H et al : Clinical significance of pectoralis muscle strength in elderly patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 39 : e2022009, 2022.
 - 86) Sato T et al : Impact of inspiratory muscle strength on exercise capacity after lung transplantation. *Physiother Res Int* 27 : e1951, 2022.
 - 87) Oshima Y et al : Quantity and quality of antigravity muscles in patients undergoing living-donor lobar lung transplantation : 1-year longitudinal analysis using chest computed tomography images. *ERJ Open Res* 6 : 00205-2019, 2020.
 - 88) Spiesshoefer J et al : Respiratory Muscle and Lung Function in Lung Allograft Recipients : Association with Exercise Intolerance. *Respiration* 99 : 398-408, 2020.
 - 89) Faisal A et al : Common Mechanisms of Dyspnea in Chronic Interstitial and Obstructive Lung Disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 193 : 299-309, 2016.
 - 90) Ni YN et al : Could the loss of diaphragm thickness measured by computer tomography predict the rate of reintubation ? *J Thorac Dis* 12 : 581-591, 2020.
 - 91) Manifold J et al : Inspiratory muscle training for improving inspiratory muscle strength and functional capacity in older adults : a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing* 50 : 716-724, 2021.
 - 92) Templeman L, Roberts F : Effectiveness Of Expiratory Muscle Strength Training On Expiratory Strength, Pulmonary Function And Cough In The Adult Population : A Systematic Review. *Physiotherapy* 106 : 43-51, 2019.
 - 93) Bostanci Ö et al : Inspiratory muscle training improves pulmonary functions and respiratory muscle strength in healthy male smokers. *Respir Physiol Neurobiol* 264 : 28-32, 2019.
 - 94) Chen HT et al : Effects of 8-week kettlebell training on body composition, muscle strength, pulmonary function, and chronic low-grade inflammation in elderly women with sarcopenia. *Exp Gerontol* 112 : 112-118, 2018.
 - 95) Figueiredo RIN et al : Inspiratory Muscle Training in COPD. *Respir Care* 65 : 1189-1201, 2020.
 - 96) Azambuja ACM et al : Inspiratory Muscle Training in Patients With Heart Failure : What Is New ? Systematic Review and Meta-Analysis. *Phys Ther* 100 : 2099-2109, 2020.
 - 97) Wu F et al : Respiratory Muscle Training Improves Strength and Decreases the Risk of Respiratory Complications in Stroke Survivors : A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 101 : 1991-2001, 2020.
 - 98) Zhang W et al : Respiratory Muscle Training Reduces Respiratory Complications and Improves Swallowing Function After Stroke : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 103 : 1179-1191, 2022.
 - 99) Worrapphan S et al : Effects of Inspiratory Muscle Training and Early Mobilization on Weaning of Mechanical Ventilation : A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 101 : 2002-2014, 2020.
 - 100) Ferreira IM et al : Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 12 : CD000998, 2012.
 - 101) Martínez-Arnau FM et al : Effects of Leucine Administration in Sarcopenia : A Randomized and Placebo-controlled Clinical Trial. *Nutrients* 12 : 932, 2020.
 - 102) Aldhahir AM et al : Nutritional supplementation during pulmonary rehabilitation in COPD : A systematic review. *Chron Respir Dis* 17 : 1479973120904953, 2020.
 - 103) van de Boel C et al : A randomized clinical trial investigating the efficacy of targeted nutrition as adjunct to exercise training in COPD. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 17 : 415, 2017.
 - 104) Kera T et al : Comparison of Characteristics of Definition Criteria for Respiratory Sarcopenia-The Otassya Study. *Int J Environ Res Pu* 19 : 8542, 2022.