

学位論文

「Prognostic utility of dynapenia in patients
with cardiovascular disease」

(心血管疾患患者におけるダイナペニアの予後的価値)

DM20006 内田 翔太

北里大学大学院医療系研究科医学専攻博士課程
感覚・運動統御医科学群 リハビリテーション科学
指導教授 神谷 健太郎

著者の宣言

本学位論文は、著者の責任において実験を遂行し、得られた真実の結果に基づいて正確に作成したものに相違ないことをここに宣言する。

要旨

【背景】

サルコペニアは、加齢に伴う骨格筋量および骨格筋力が低下した状態と定義され、フレイルや老年症候群などに関連することから、高齢化社会において大きな問題となっている。しかし、加齢に伴う骨格筋量の低下と骨格筋力の低下は、単純な相関を認めず、両者を明確に区別する必要があることが指摘されている。加齢に伴う骨格筋力の低下を、サルコペニアと区別し、「ダイナペニア」という用語で呼ぶことが提案されている。ダイナペニアは、全死亡や心臓突然死の増加、2型糖尿病の発症、日常生活動作の低下、生活の質や運動耐容能低下と関連することが示されている。また、ダイナペニアは、サルコペニアよりも高齢者の様々な障害の予測に有用であることが示唆されており、ダイナペニアの早期発見と予防的介入は、超高齢社会において重要な課題であることが分かる。

ダイナペニアに関する研究は数多くなされているが、診断アルゴリズムが確立されていないのが現状である。Manini ら (Manini TM et al. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2012) は、上肢筋力と下肢筋力を用いたダイナペニアの診断アルゴリズムを推奨している。しかし、心血管疾患患者において、ダイナペニアの提唱者である Manini らが推奨する診断アルゴリズムによって定義されたダイナペニアの有病率や生命予後、身体機能、手段的日常生活動作 (IADL) との関連を検討した報告は今のところみあたらない。

本研究では、心血管疾患患者を対象に、ダイナペニアの有病率や生命予後、身体機能、IADL との関連を検討することを目的とした。

【方法】

1、対象者

対象は、2000年1月から2018年1月までの期間に、北里大学病院心臓血管センター入院し、心臓リハビリテーションを施行した30歳以上の心血管疾患患者4192例とした。なお、本研究はヘルシンキ宣言を遵守し、北里大学病院倫理審査委員会の承認を得て実施した (B18-075)。

2、臨床的背景因子

年齢、性別、血圧、Body mass index (BMI)、診断名、併存疾患 (高血圧症、脂質異常症、糖尿病、慢性腎臓病、慢性閉塞性肺疾患、がん、認知症、脳卒中) の有無、服薬の有無および心臓超音波エコー、血液生化学データ、全死亡の有無を診療録より調査した。

3、骨格筋力の測定方法

握力及び等尺性膝伸展筋力の評価は、退院時に実施した。握力は、デジタルダイナモメーターを使用し、座位の状態で測定した。肘関節屈曲90度に固定し、両側と

も3秒間の最大等尺性収縮をそれぞれ2回ずつ測定した。左右の最大値の平均を測定値として使用した。等尺性膝伸展筋力は、ハンドヘルドダイナモメーターを使用し、座位の状態での測定した。圧力センサーを下腿前面、外顆から2横指上方に装着し、5秒間の最大等尺性収縮をそれぞれ2回ずつ測定した。左右の最大値を平均し、体重で除した値を測定値として使用した。

4、ダイナペニアの定義

本研究では、Maniniらの推奨する診断アルゴリズムに準じて、握力及び等尺性膝伸展筋力が低下した症例をダイナペニアと診断した。握力の低下は、2014年のAsian Working Group for Sarcopeniaの基準に従って、男性26kg未満、女性18kg未満と定義した。また、等尺性膝伸展筋力の低下は、後述する握力低下に対する等尺性膝伸展筋力の予測値に従って定義した。

5、アウトカム

本研究の主要アウトカムは、あらゆる原因による死亡（全死亡）とした。副次アウトカムは、身体機能指標およびIADL指標とした。身体機能指標は、快適歩行速度、6分間歩行距離、歩行自立度、short physical performance battery (SPPB)とした。なお、歩行自立度の評価は、機能的自立度評価法(FIM)を用いた。IADL指標は、老研式活動能力指標の手段的自立項目を用いて評価した。

6、統計学的解析

はじめに、握力低下に対する等尺性膝伸展筋力の予測値を受信者動作特性曲線(ROC曲線)およびYouden indexにて算出し、等尺性膝伸展筋力低下のカットオフ値を定義した。

背景因子の比較として、対象者をダイナペニア群、非ダイナペニア群の2群に分類し、対応のないt検定、Mann-Whitney U検定、およびFisherの正確確率検定を使用して比較した。さらに、年齢及び性別ごとのダイナペニアの有病率をCochran-Armitage 傾向検定を用いて調査した。

ダイナペニアと患者背景因子との関連性を、多重ロジスティック回帰分析にて検討した。調整モデルは、年齢、性別、血圧、BMI、診断名、併存疾患、服薬、心臓超音波エコーデータ、血液生化学データとした。

次に、ダイナペニアと生命予後との関連性をKaplan-Meier曲線、log-rank検定、Cox回帰分析にて検討した。調整変数は、年齢、性別、肥満、併存疾患(高血圧、脂質異常症、糖尿病)の有無、喫煙の有無、心不全既往の有無とした。さらに、年齢、併存疾患や服薬の有無によるサブグループ解析を実施した。

最後に、ダイナペニアと身体機能低下およびIADL低下との関連性を多重ロジスティック回帰分析にて検討した。説明変数は、年齢、性別、肥満、併存疾患(高血圧、脂質異常症、糖尿病)の有無、喫煙の有無、心不全既往の有無、ダイナペニアの有無とした。

統計解析は、JMP (Ver. 14.1.0; SAS Institute Japan Inc.) およびR version

3.5.2 (R Foundation for Statistical Computing)を用いて行った。

【結果】

1、ダイナペニアの有病率

握力低下に対する等尺性膝伸展筋力のカットオフ値を、ROC 曲線および Youden index で算出した。Youden index による握力低下に対する等尺性膝伸展筋力のカットオフ値は、男性で体重比 44.4%、女性で体重比 34.2%であった。従って、ダイナペニアの評価で用いる等尺性膝伸展筋力低下のカットオフ値は、男性で体重比 45.0%未満、女性で体重比 35.0%未満と定義した。

ダイナペニアの有病率は、全対象者で 33.6%、高齢者で 44.4%、後期高齢者で 60.4%と高齢になるにつれ有病率が高くなる傾向を示し (p for trend < 0.01)、その傾向は男女ともに一貫していた (p for trend < 0.01)。また、男性では全体の 29.2%、女性は全体の 43.3%と男性と比較して女性の有病率が有意に高かった ($p < 0.01$)。

2、患者背景因子の比較

全対象者の年齢の中央値（四分位範囲）は 69（60 - 76）歳、男性は全体の 68.6%であった。ダイナペニア群は、非ダイナペニア群と比較して高齢であり、女性および心不全の割合が高かった ($p < 0.01$)。また、併存症（高血圧、慢性腎臓病、慢性閉塞性肺疾患、認知症、脳卒中）および心不全既往の割合が高かった。さらに、アルブミン、ヘモグロビン、総コレステロール、推定糸球体濾過量（eGFR）は有意に低値 ($p < 0.01$)、B型ナトリウム利尿ペプチド（BNP）は有意に高値を示した ($p < 0.01$)。

3、ダイナペニアと患者背景因子の関連性

ダイナペニアと患者背景因子の関連性を、多重ロジスティック回帰分析にて検討した結果、高齢、女性、BMI 低値、左室駆出率低値と関連を認めた ($p < 0.05$)。また、心不全、狭心症、認知症、BNP 高値、アルブミン低値、ヘモグロビン低値、HDL コレステロール低値と関連を認めた ($p < 0.05$)。

4、ダイナペニアと生命予後の関連性

追跡期間の中央値（四分位範囲）は 2.0（0.8 - 4.4）であり、追跡期間中の全死亡は 507 例（12.1%）であった。Kaplan-Meier 曲線および log-rank 検定の結果、非ダイナペニア群と比較してダイナペニア群は有意に生命予後が不良であった ($p < 0.01$)。また、Cox 回帰分析においてダイナペニアは、多変量で調整後も全死亡の独立した予測因子であった（ハザード比：1.84, 95%信頼区間[CI] 1.51 - 2.23, $p < 0.01$)。さらに、年齢、性別、併存症および服薬の有無で層別化した、サブグループ解析においても、一貫してダイナペニアが不良な生命予後と関連していた。

5、ダイナペニアと身体機能低下との関連性

多重ロジスティック回帰分析の結果、ダイナペニアの合併は既存の身体機能低下

のカットオフ値と関連を認めた ($p < 0.01$)。

6、ダイナペニアと IADL 低下との関連性

多重ロジスティック回帰分析の結果、ダイナペニアの合併は IADL の非自立と関連を認めた ($p < 0.01$)。

【考察】

今回我々は心血管疾患患者を対象に、Manini らの推奨する評価方法によって定義されたダイナペニアと生命予後、身体機能、IADL との関連を検討することを目的とした。本研究の結果、Manini らが推奨する診断アルゴリズムによって定義されたダイナペニアの有病率は 33.6%であった。また、心血管疾患患者においてダイナペニアの合併は、全死亡率の上昇、身体機能低下、IADL 低下と強く関連していた。さらに、生命予後に関しては、あらゆる年代や併存症の有無によって層別化解析しても、一貫して生命予後不良と関連することを明らかにした。

筋力と生命予後との関連について、Newman ら (Newman AB et al. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2006) や Xue ら (Xue QL et al. J Am Geriatr Soc. 2010) は地域在住高齢者を対象とした研究で、上肢や下肢の骨格筋力の低下が不良な生命予後と強く関連していることを報告している。また、神谷ら (Kamiya K et al. Am J Med. 2015) は冠動脈疾患患者を対象に、等尺性膝伸展筋力の低下が不良な生命予後と強く関連していることを報告している。本研究は、心血管疾患患者を対象に、Manini らが推奨する上肢と下肢の骨格筋力を包括的に評価してダイナペニアを定義し予後との関連を検討したはじめての報告である。

本研究において、心血管疾患患者におけるダイナペニアの有病率は 33.6%であり、年齢とともに増加することが示された。また、男性よりも女性で有意に有病率が高いことが示された。アジアの地域在住高齢者を対象に、握力または等尺性膝伸展筋力を用いてダイナペニアを定義した先行研究では、有病率は 24.0 - 31.3%であり、男性よりも女性の有病率が高いことが示されている。さらに、心血管疾患患者は、地域在住高齢者と比較して骨格筋力の低下を高率に認めることが示されており、本研究の結果もこれらの先行研究を支持するものと考えられる。

ダイナペニアが生命予後不良のみならず、身体機能低下や IADL 低下に関連することが示されたことは、心血管疾患患者におけるダイナペニアの評価と予防や治療が極めて重要であることが示唆された。

目次

	頁
1. 諸言	1
2. 方法	2
2-1. 対象	2
2-2. 測定項目	2
2-2-1. 患者背景因子	2
2-2-2. 骨格筋力指標	3
2-2-3. ダイナペニアの定義	3
2-2-4. 身体機能指標	3
2-2-5. 手段的日常生活動作指標	4
2-2-6. エンドポイント	4
2-3. 解析方法	5
3. 結果	7
3-1. ダイナペニアの有病率	7
3-2. 患者背景因子	7
3-3. ダイナペニアと患者背景因子との関連性	8
3-4. ダイナペニアと全死亡との関連性	8
3-5. ダイナペニアと身体機能低下との関連性	9
3-6. ダイナペニアと手段的日常生活動作低下との関連性	9
4. 考察	11
5. 結語	14
6. 謝辞	15
7. 引用文献	16
8. 図表	24

1. 諸言

サルコペニアは、加齢に伴う骨格筋量および骨格筋力が低下した状態と定義され [1-3]、フレイルや老年症候群などと関連することから、超高齢社会において大きな問題となっている [4,5]。しかし、加齢に伴う骨格筋量の低下と骨格筋力の低下は単純には相関せず、骨格筋力低下に対する筋萎縮、すなわち骨格筋量低下の寄与は小さいことが報告されている [6-9]。

近年、加齢に伴う骨格筋力の低下を、サルコペニアと区別し、「ダイナペニア」という用語で呼ぶことが提案されている [10,11]。ダイナペニアは、全死亡や心臓突然死の増加、2型糖尿病の発症、日常生活動作の低下、生活の質や運動耐容能低下と関連することが示されている。また、ダイナペニアは、サルコペニアよりも高齢者の様々な障害の予測に有用であることが示されている [12-18]。

ダイナペニアに関する多くの先行研究では、握力または等尺性膝伸展筋力のいずれかを測定することでダイナペニアを定義しているが [19,20]、加齢に伴う上肢筋力と下肢筋力の低下率には大きなばらつきがあり [21,22]、上肢と下肢の筋力を包括的に評価する方法を Manini らは推奨している [10]。しかし、心血管疾患患者において、Manini らが推奨する診断アルゴリズムによって定義されたダイナペニアと生命予後、身体機能、手段的日常生活動作 (instrumental activities of daily living: IADL) との関連を検討した報告はない。

そこで本研究では、心血管疾患患者を対象に、Manini らの推奨する評価方法によって定義されたダイナペニアと生命予後、身体機能、IADL との関連を検討することを目的とした。

2. 方法

2-1. 対象

2000年1月1日から2018年1月31日の間に北里大学病院心臓血管センターに入院し、入院期心臓リハビリテーションを施行した30歳以上の心血管疾患患者7,373名のうち、4,192名を本研究の対象とした。ダイナペニアの評価が未実施であった患者3,009名、退院後にフォローアップできなかった患者172名は本研究から除外した(図1)。なお、本研究は北里大学医学部・病院倫理委員会(承認番号: B18-075)の承認を得たのちに実施した。本研究について対象者にはオプトアウトにて周知し、研究参加辞退の機会を設けた。

2-2. 測定項目

2-2-1. 患者背景因子

患者背景因子として、年齢、性別、Body Mass Index (BMI)、収縮期および拡張期血圧、診断カテゴリー(急性冠症候群、狭心症、心不全、開心術後)、併存疾患(肥満、高血圧症、脂質異常症、糖尿病、慢性腎臓病、慢性閉塞性肺疾患、がん、認知症、脳卒中)の有無、既往歴(心筋梗塞、心不全)の有無、喫煙の有無、服薬(アンジオテンシン変換酵素阻害薬またはアンジオテンシン受容体拮抗薬、β遮断薬、アルドステロン拮抗薬、利尿剤、スタチン)の有無、左室駆出率、血液生化学検査値(血清アルブミン、ヘモグロビン、総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール、B型ナトリウム利尿ペプチド[B-type natriuretic peptide: BNP]、クレアチニン)を診療録より調査した。なお、BMI、収縮期および拡張期血圧、左室駆出率、服薬の有無、血液生化学検査値は退院時に得られたデータを使用し、退院時に左室駆出率が測定されていない症例は入院後に最初に測定されたデータを使用した。また、退院時に血液生化学検査値のデ

ータがない症例は、退院日に一番近い日に測定されたデータを使用した。また、年齢、性別および血清クレアチニンを用いて、日本腎臓病学会が定めた計算式から推定糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate: eGFR) を算出した [23]。

2-2-2. 骨格筋力指標

骨格筋力の指標として握力および等尺性膝伸展筋力を退院時に測定した。握力は、デジタル握力計 (TKK 5101 Grip-D、竹井機器工業社製、東京) を使用し、座位の状態 で測定した。肘関節屈曲 90 度に固定し、両側とも 3 秒間の最大等尺性収縮をそれぞれ 2 回ずつ測定した。左右の最大値の平均を測定値として使用した [24]。等尺性膝伸展筋力は、ハンドヘルドダイナモメーター (μ -Tas、アニマ社製、東京) を使用し、股関節屈曲 90 度、膝関節屈曲 90 度の座位の状態 で測定した。圧力センサーを下腿前面、外顆から 2 横指上方に装着し、5 秒間の最大等尺性収縮をそれぞれ 2 回ずつ測定した。左右の最大値を平均し、体重で除した値を測定値として使用した [25,26]。

2-2-3. ダイナペニアの定義

本研究では、Manini らの推奨する診断アルゴリズムに準じて、握力および等尺性膝伸展筋力が低下した症例をダイナペニアと診断した [10]。握力の低下は、2014 年の Asian Working Group for Sarcopenia の基準に従って、男性 26kg 未満、女性 18kg 未満と定義した [27]。また、等尺性膝伸展筋力の低下は、後述する握力低下に対する等尺性膝伸展筋力の予測値に従って定義した。

2-2-4. 身体機能指標

本研究では身体機能指標として、快適歩行速度、6分間歩行距離、歩行自立度、short physical performance battery (SPPB) を退院時に測定した。快適歩行速度の測定は、16mの直線歩行路を歩行し、そのうち開始と終了の3mを除いた10mの歩行速度を計測した。6分間歩行距離の測定は、米国胸部医学会のガイドラインに準じて測定した[28]。患者には1m間隔で印をつけたまっすぐで平坦な廊下を自分のペースで歩くように指示し、6分後に歩行した距離(m)を記録した。歩行自立度の評価には、機能的自立度評価法(functional independence measure : FIM)を用いた。FIMで歩行動作の状況を評価し、6、7点を自立、1-5点を非自立と判定した[29]。SPPBは、3つのテスト(歩行テスト、椅子立ち上がりテスト、バランステスト)を定められた方法に準じて測定した。SPPBの得点は、各テストが0-4点で構成されており、合計で0-12点にて評価された[30]。

2-2-5. IADL 指標

本研究では IADL の指標として、老研式活動能力指標の手段的自立項目を用いて評価した。本指標は、以下の 5 つの質問で構成される。(1) バスや電車を使って 1人で外出ができますか、(2) 日用品の買い物ができますか、(3) 自分で食事の用意ができますか、(4) 請求書の支払いができますか、(5) 銀行預金・郵便貯金の出し入れが自分でできますか。各質問に対して、「はい」、「いいえ」で回答し、それぞれ「1点」、「0点」として点数化される。合計 5 点の患者を「自立」、0-4 点の患者は「非自立」と定義した[31,32]。

2-2-6. アウトカム

本研究の主要アウトカムは、あらゆる原因による死亡(全死亡)とした。追跡期間は、ダイナペニアの評価日を基準日とし、患者の生存状況が確認できた日までと

した。副次アウトカムは、身体機能指標および IADL 指標とした。

2-3. 解析方法

はじめに、握力の低下に対する等尺性膝伸展筋力の予測値を受信者動作特性曲線 (Receiver Operatorating Characteristic curve: ROC 曲線) および Youden index を用いて算出し、等尺性膝伸展筋力低下のカットオフ値を定義した。

背景因子の比較として、対象者をダイナペニア群、非ダイナペニア群の 2 群に分類し、対応のない t 検定、Mann-Whitney U 検定、および Fisher の正確確率検定を使用して比較した。さらに、年齢および性別ごとのダイナペニアの有病率を Cochran-Armitage 傾向検定を用いて調査した。

続いて、ダイナペニアと患者背景因子との関連性を、多重ロジスティック回帰分析にて検討した。従属変数はダイナペニアの有無、説明変数は、年齢、性別、BMI、収縮期および拡張期血圧、診断カテゴリー、併存疾患および既往歴の有無、喫煙の有無、服薬の有無、左室駆出率、血液生化学検査値のすべての変数を投入し、オッズ比 (odds ratio: OR) および 95%信頼区間 (95% confidence interval: 95% CI) を算出した。

次に、ダイナペニアと生命予後との関連性を Kaplan-Meier 曲線、Log-rank 検定にて検討した。加えて、Cox 比例ハザード回帰分析を施行し、ハザード比 (hazard ratio: HR) と 95% CI を求めた。従属変数は全死亡、調整変数は年齢、性別、肥満、併存疾患 (高血圧、脂質異常症、糖尿病) の有無、喫煙の有無、心不全既往の有無とした。さらに年齢、性別、診断カテゴリー、併存疾患および既往歴の有無、喫煙の有無、服薬の有無によるサブグループ解析を実施した。

最後に、ダイナペニアと身体機能低下 (快適歩行速度 < 0.8 m/秒[33,34]、 < 1.0 m/秒[35,36]、6 分間歩行距離 < 300 m[37]、 < 400 m[38]、FIM ≤ 5 点[29]、

SPPB < 9 点[3,39]) および IADL 低下 (合計スコア < 5 点[32]) との関連性を多重ロジスティック回帰分析にて検討した。説明変数に、年齢、性別、肥満、併存疾患 (高血圧、脂質異常症、糖尿病) の有無、喫煙の有無、心不全既往の有無、ダイナペニアの有無を投入し、OR および 95% CI を算出した。

統計ソフトは、JMP Pro 14 (SAS Institute Japan Inc.) および R version 3.5.2 (R Foundation for Statistical Computing) を用い、統計学的有意水準は 5%未満とした。

3. 結果

3-1. ダイナペニアの有病率

握力の低下に対する等尺性膝伸展筋力の予測値を、ROC 曲線および Youden index で算出した結果を図 2 に示す。男性の予測値は体重比 44.4%と算出され、曲線化面積は 0.786 (95% CI: 0.769 - 0.803)、感度は 76.0%、特異度は 67.0%であった。女性の予測値は体重比 34.2%と算出され、曲線化面積は 0.742 (95% CI: 0.715 - 0.770)、感度は 67.6%、特異度は 70.4%であった。従って、ダイナペニアの評価で用いる等尺性膝伸展筋力の低下のカットオフ値は、男性で体重比 45.0%未満、女性で体重比 35.0%未満と定義した。

続いて、Manini らの推奨するダイナペニアの診断フローを図 3 に示す。全対象者のうち、45.6%が握力の低下と判別され、そのうちの 73.7%が等尺性膝伸展筋力の低下と判別された。

全対象者および年齢、性別ごとのダイナペニアの有病率を図 4 に示す。ダイナペニアの有病率は、全対象者で 33.6%であり、男性で 29.2%、女性で 43.3%と有意に女性の有病率が高かった ($p < 0.01$)。また、高齢者 (65 歳以上) でのダイナペニアの有病率は、44.4%、男性で 40.7%、女性は 51.0%、後期高齢者 (75 歳以上) でのダイナペニアの有病率は、60.4%、男性で 57.7%、女性は 64.4%であった。高齢になるにつれ有病率が高くなる傾向を示し (p for trend < 0.01)、これらの傾向は、男女とも一貫していた (p for trend < 0.01)。

3-2. 患者背景因子

本研究の対象者 4,192 名の患者背景因子を表 1 に示す。全対象者の年齢の中央値は 69 歳 (四分位範囲: 60 - 76 歳)、男性は 2,874 例 (68.6%) であった。ダイナペニア群は、非ダイナペニア群と比較して高齢であり、急性冠症候群、喫煙の割

合が低く、女性、心不全、慢性腎臓病、慢性閉塞性肺疾患、認知症、脳卒中、心不全既往の割合が高かった ($p < 0.01$)。また、血清アルブミン、ヘモグロビン、総コレステロール、eGFR が低値であり、BNP は高値であった ($p < 0.01$)。

3-3. ダイナペニアと患者背景因子との関連性

ダイナペニアと患者背景因子との関連性を、多重ロジスティック回帰分析にて検討した結果を表 2 に示す。その結果、ダイナペニアは、高齢 (1 標準偏差 [standard deviation: SD] [12.91 歳] 上昇ごとの OR 2.17, 95% CI 1.96 - 2.41, $p < 0.01$)、女性 (OR 1.55, 95% CI 1.32 - 1.85, $p < 0.01$)、低い BMI (1SD [3.93 kg/m²] 上昇ごとの OR 0.87, 95% CI 0.77 - 0.99, $p = 0.03$)、低い左室駆出率 (1SD [14.63 %] 上昇ごとの OR 0.99, 95% CI 0.91 - 1.00, $p = 0.04$) との関連を認めた。また、ダイナペニアは、急性冠症候群 (OR 0.57, 95% CI 0.44 - 0.73, $p < 0.01$)、心不全 (OR 1.34, 95% CI 1.08 - 1.66, $p < 0.01$)、狭心症 (OR 1.31, 95% CI 1.07 - 1.62, $p < 0.01$)、認知症 (OR 2.62, 95% CI 1.49 - 4.59, $p < 0.01$) との関連を認めた。さらに、ダイナペニアは、高い BNP (1SD [621.36 pg/mL] 上昇ごとの OR 1.09, 95% CI 1.00 - 1.18, $p = 0.05$)、低い血清アルブミン (1SD [0.53 g/dL] 上昇ごとの OR 0.62, 95% CI 0.56 - 0.68, $p < 0.01$)、低いヘモグロビン (1SD [2.09 g/dL] 上昇ごとの OR 0.76, 95% CI 0.69 - 0.85, $p < 0.01$)、低い HDL コレステロール (1SD [15.87 mg/dL] 上昇ごとの OR 0.86, 95% CI 0.79 - 0.94, $p < 0.01$) との関連を認めた。

3-4. ダイナペニアと全死亡との関連性

追跡期間の中央値(四分位範囲)は 2.0 (0.8 - 4.4) 年であり、追跡期間中の全死亡は 507 例 (12.1%) であった。ダイナペニアと全死亡との関連性を Kaplan-

Meier 曲線、Log-rank 検定を用いて検討した結果、非ダイナペニア群と比較してダイナペニア群は有意に生命予後が不良であった (図 5A-C、 $p < 0.01$)。さらに、Cox 比例ハザード回帰分析において、ダイナペニアは、多変量で調整後も全死亡の独立した予測因子であった (図 5A-C, 全症例: HR 1.84, 95% CI 1.51 - 2.23, $p < 0.01$; 男性: HR 1.89, 95% CI 1.50 - 2.38, $p < 0.01$; 女性: HR 1.66, 95% CI 1.15 - 2.41, $p < 0.01$)。

また、年齢、診断カテゴリー、併存疾患および既往歴の有無、喫煙の有無、服薬の有無で層別化したサブグループ解析においても、ダイナペニアは一貫して予後不良と関連していた (図 6, 図 7)。

3-5. ダイナペニアと身体機能低下との関連性

ダイナペニアと身体機能低下の関連性を、多重ロジスティック回帰分析にて検討した結果を表 3 に示す。その結果、心血管疾患患者においてダイナペニアの合併は既存の身体機能低下のカットオフ値と関連を認めた (快適歩行速度 < 0.8 m/秒: OR 4.94, 95% CI 3.93 - 6.20, $p < 0.01$, 快適歩行速度 < 1.0 m/秒: OR 4.08, 95% CI 3.42 - 4.86, $p < 0.01$, 6 分間歩行距離 < 300 m: OR 5.72, 95% CI 4.61 - 7.10, $p < 0.01$, 6 分間歩行距離 < 400 m: OR 6.56, 95% CI 5.35 - 8.04, $p < 0.01$, 歩行自立度 FIM ≤ 5 点: OR 7.34, 95% CI 5.26 - 10.24, $p < 0.01$, SPPB < 9 点 m: OR 6.94, 95% CI 4.93 - 9.76, $p < 0.01$)。

3-6. ダイナペニアと IADL 低下との関連性

ダイナペニアと身体機能低下の関連性を、多重ロジスティック回帰分析にて検討した結果を表 4 に示す。その結果、心血管疾患患者においてダイナペニアの合併は IADL の非自立と関連を認めた (OR 6.56, 95% CI 4.20 - 10.23, $p < 0.01$)。

また、各項目それぞれにおいてもダイナペニアの合併と IADL 低下との関連を認めた (バス・電車を使っての外出: OR 2.48, 95% CI 1.96 – 3.13, $p < 0.01$, 日用品の買い物: OR 2.44, 95% CI 1.96 – 3.13, $p < 0.01$, 食事の用意: OR 1.90, 95% CI 1.52 – 2.39, $p < 0.01$, 請求書の支払い: OR 2.42, 95% CI 1.88 – 3.11, $p < 0.01$, 預貯金の管理: OR 3.66, 95% CI 2.76 – 4.87, $p < 0.01$)。

4. 考察

心血管疾患患者 4,192 人を対象とした本研究の解析結果をまとめると、握力と等尺性膝伸展筋力で定義されたダイナペニアの有病率は全対象者の 33.6%（男性 29.2%、女性 43.3%）であった。また、ダイナペニアの合併は、心血管疾患患者の全死亡率の上昇、身体機能低下、IADL 低下と強く関連し、特に生命予後に関してはあらゆる背景因子で結果が一貫していた。

骨格筋力と生命予後の関連については、多くの先行研究が報告されている。

Newman らは 70-79 歳の健常高齢者 2,292 人を対象に握力と等尺性膝伸展筋力を調査し、その後 5 年間の追跡調査を実施した[12]。その結果、筋面積や骨格筋量を考慮しても握力と等尺性膝伸展筋力のそれぞれは、死亡率の上昇と強く関連したことを報告した。また、Xue らは、70-79 歳の地域在住高齢女性 436 人を対象に、10 年間の追跡期間中に握力と股関節屈曲筋力を調査した[40]。その結果、様々な背景因子を考慮しても握力と股関節屈曲筋力の低下率は、死亡率の上昇と強く関連したことが報告した。さらに、神谷らは冠動脈疾患患者の予後における等尺性膝伸展筋力の重要性を報告した[25]。彼らは、等尺性膝伸展筋力の低下が既存の冠危険因子や予後予測因子の影響を加味しても独立して全死亡や心血管死亡と関連することを報告している。以上のように、上肢または下肢の骨格筋力と予後との関連性を検討した報告がある一方、Manini らが推奨する上肢と下肢の骨格筋力を包括的に評価してダイナペニアを定義し予後との関連を検討した報告は極めて少なく、心血管疾患患者を対象とした研究は本研究がはじめての報告である。

本研究の結果、心血管疾患患者におけるダイナペニアの有病率は 33.6%であり、年齢が上昇するにつれ有病率が上昇した。また、どの年代においても男性よりも女性の有病率が高いことが明らかとなった。アジアの地域在住高齢者を対象に、握力または等尺性膝伸展筋力を用いてダイナペニアを定義した先行研究では、有病率は

24.0-31.3%で、男性よりも女性の有病率が高いことが報告されている[41,42]。心血管疾患患者では、地域在住高齢者と比較して高率に筋力低下を有することが報告されていることから[43,44]、本研究のダイナペニアの有病率は先行研究を支持するものと考えられる。

心血管疾患患者において、ダイナペニアと全死亡との関連を示した背景には様々な因子が関連していると考えられる。先行研究において、骨格筋力は確立された予後指標である運動耐容能や身体活動量を反映することが示されており、ダイナペニアを有する患者においては運動耐容能や身体活動量の低下がおこり予後不良につながった可能性がある[15,16]。加えて、身体活動量の低下はダイナペニアの一因とも考えられることから、身体活動量低下とダイナペニアは双方向性に関連し合う悪循環を形成していることも考えられる。また、心血管疾患患者は低栄養を高率に呈し、不良な予後と関連することが数多く報告されている[45,46]。低栄養の合併は骨格筋力の低下、免疫機能の低下、慢性炎症との関連が報告されており[47-49]、ダイナペニアは低栄養の1つの表現型としてもとらえることができる。さらに動脈硬化においても、骨格筋力の低下と共通する因子が多く存在しており、骨格筋力の低下と動脈硬化が密接に関連し合っていることも報告されている[50,51]。これらの報告は、本研究において心不全、狭心症、低いBMI、低い左室駆出率、低い血清アルブミン、低いヘモグロビン、低いHDLコレステロール、高いBNPとダイナペニアとの関連を認めた結果と合致するものである。

本研究では、臨床現場において比較的安価な装置で容易に測定できる握力と等尺性膝伸展筋力を用いてダイナペニアを評価した。そのため、心血管疾患患者のみならず、地域在住高齢者やその他疾患の入院患者を含む多くの対象者に適応することが可能である。また、ダイナペニアが生命予後不良のみならず、身体機能低下やIADL低下に関連することが示されたことは、心血管疾患患者におけるダイナペニ

アの評価と予防や治療が極めて重要であることが示唆された。

本研究はいくつかの新規性と強みがあるが、同時に限界もある。第一に、本研究は単施設の後ろ向き研究であることが挙げられる。第二に、本研究では握力と等尺性膝伸展筋力が測定可能な患者のみを選択した為、寝たきりや座位姿勢保持が困難な患者が除外されており、本研究におけるダイナペニアの有病率は過小評価されている可能性が高い。第三に、本研究では握力と等尺性膝伸展筋力の評価時点が1時点のみであり、経時的な変化や予後への影響については検討できなかったことが挙げられる。第四に、入院前の身体機能[15]、運動耐容能、身体組成[52]、血清ビタミンD値[53]、神経学的因子[54,55]、社会経済的状态などの潜在的な交絡因子に関するデータが本研究では得られなかったことが挙げられる。最後に、本研究の対象はアジア人患者のみであり、ダイナペニアの測定アルゴリズムが他の人種に一般化できるかどうかは不明である。

5. 結語

Manini らが推奨するダイナペニアの診断アルゴリズムは、臨床現場において簡便に使用可能であり、その評価は生命予後不良、身体機能や IADL 低下のリスク層別化に有用であった。心血管疾患患者に対するダイナペニアの評価と予防や治療介入に関するさらなる研究の重要性を示すものと考えられる。

6. 謝辞

研究計画の立案、研究の実施および論文の執筆にあたっては、指導教授である北里大学大学院医療系研究科神谷健太郎教授に懇切なるご指導をいただきました。ここに深く感謝いたします。また、研究の遂行にあたり多大なるご協力をいただいた、北里大学病院リハビリテーション部のスタッフの皆様、および北里大学大学院医療系研究科 A2 号館 リハ合同院生室の諸先生に厚く御礼申し上げます。

7. 引用文献

- [1] Dutta C. Significance of sarcopenia in the elderly. *J Nutr* 1997;127:992-993.
- [2] Ryall JG, Schertzer JD, Lynch GS. Cellular and molecular mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and weakness. *Biogerontology* 2008;9(4):213-28.
- [3] Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Bauer Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European working group on sarcopenia in older people. *Age Ageing* 2010;39(4):412-23.
- [4] Kinney JM. Nutritional frailty, sarcopenia and falls in the elderly. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004;7(1):15-20.
- [5] Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, Bhasin S, Morley JE, Newman AB, et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 2011;12(4):249-56.
- [6] Clark BC, Fernhall B, Ploutz-Snyder LL. Adaptations in human neuromuscular function following prolonged unweighting: I. Skeletal muscle contractile properties and applied ischemia efficacy. *J Appl Physiol* 2006;101(1):256-63.
- [7] Clark BC, Manini TM, Bolanowski SJ, Ploutz-Snyder LL. Adaptations in human neuromuscular function following prolonged unweighting: II. Neurological properties and motor imagery efficacy. *J Appl Physiol* 2006;101(1):264-72.
- [8] Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, Kritchevsky SB, Nevitt M, Schwartz

- AV, et al. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61(10):1059-64.
- [9] Delmonico MJ, Harris TB, Visser M, Park AW, Conroy MB, Velasquez-Mieyer P, et al. Longitudinal study of muscle strength, quality, and adipose tissue infiltration. *Am J Clin Nutr* 2009;90(6):1579-85.
- [10] Manini TM, Clark BC. Dynapenia and aging: an update. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012;67(1):28-40.
- [11] Clark BC, Manini TM. Sarcopenia \neq dynapenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;63(8):829-34.
- [12] Newman AB, Kupelian V, Visser M, Simonsick EM, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, et al. Strength, but not muscle mass, is associated with mortality in the health, aging and body composition study cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61(1):72-7.
- [13] Batsis JA, Zbehlik AJ, Pidgeon D, Bartels SJ. Dynapenic obesity and the effect on long-term physical function and quality of life: data from the osteoarthritis initiative. *BMC Geriatr* 2015;15:118.
- [14] Alexandre TDS, Scholes S, Santos JLF, Oliveira CD. Dynapenic abdominal obesity as a risk factor for worse trajectories of ADL disability among older adults: the ELSA cohort study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2019;74(7):1112-8.
- [15] Artero EG, Lee DC, Lavie CJ, Espana-Romero V, Sui X, Church TS, et al. Effects of muscular strength on cardiovascular risk factors and prognosis. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2012;32:351-8.

- [16] Kamiya K, Mezzani A, Hotta K, Shimizu R, Kamekawa D, Noda C, et al. Quadriceps isometric strength as a predictor of exercise capacity in coronary artery disease patients. *Eur J Prev Cardiol* 2014;21(10):1285-91.
- [17] Jimenez-Pavon D, Brellenthin AG, Lee DC, Sui X, Blair SN, Lavie CJ. Role of muscular strength on the risk of sudden cardiac death in men. *Mayo Clin Proc* 2019;94(12):2589-91.
- [18] Wang Y, Lee DC, Brellenthin AG, Sui X, Church TS, Lavie CJ, et al. Association of muscular strength and incidence of type 2 diabetes. *Mayo Clin Proc* 2019;94(4):643-51.
- [19] Rossi AP, Fantin F, Caliari C, Zoico E, Mazzali G, Zanardo M, et al. Dynapenic abdominal obesity as predictor of mortality and disability worsening in older adults: a 10-year prospective study. *Clin Nutr* 2016;35(1):199-204.
- [20] Yang M, Jiang J, Hao Q, Luo L, Dong B. Dynapenic obesity and lower extremity function in elderly adults. *J Am Med Dir Assoc* 2015;16(1):31-6.
- [21] Gallagher D, Visser M, De Meersman RE, Sepúlveda D, Baumgartner RN, Pierson RN, et al. Appendicular skeletal muscle mass: effects of age, gender, and ethnicity. *J Appl Physiol* 1997;83(1):229-39.
- [22] Janssen I, Heymsfield SB, Wang ZM, Ross R. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr. *J Appl Physiol* 2000;89(1):81-8.
- [23] Ando Y, Ito S, Uemura O, Kato T, Kimura G, Nakao T, et al. CKD Clinical Practice Guidebook. The essence of treatment for CKD patients. *Clin Exp Nephrol* 2009;13(3):191-248.

- [24] Tanaka S, Kamiya K, Hamazaki N, Matsuzawa R, Nozaki K, Maekawa E, et al. Utility of SARC-F for assessing physical function in elderly patients with cardiovascular disease. *J Am Med Dir Assoc* 2017;18(2):176-81.
- [25] Kamiya K, Masuda T, Tanaka S, Hamazaki N, Matsue Y, Mezzani A, et al. Quadriceps strength as a predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Med* 2015;128(11):1212-9.
- [26] Bohannon RW. Reference values for extremity muscle strength obtained by hand-held dynamometry from adults aged 20 to 79 years. *Arch Phys Med Rehabil* 1997;78(1):26-32.
- [27] Chen LK, Liu LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Bahyah KS, et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian working group for sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 2014;15(2):95-101.
- [28] ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(1):111-117.
- [29] Keith RA, Granger CV, Hamilton BB, Sherwin FS. The functional independence measure: a new tool for rehabilitation. *Adv Clin Rehabil* 1987;1:6-18.
- [30] Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol* 1994;49(2):M85-M94.
- [31] Koyano W, Shibata H, Nakazato K, Haga H, Suyama Y. Measurement of competence: reliability and validity of the TMIG index of competence. *Arch*

Gerontol Geriatr 1991;13(2):103-116.

- [32] Fujiwara Y, Amano H, Takabayashi K, Kumagai S, Yoshida Y, Yoshida H, et al. Factors related to discrepancy in evaluation on functional capacity between reports by community-dwelling older people with cognitive decline and their family members. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi* 2003;40(5):487-496.
- [33] Metra, M, Ponikowski P, Dickstein K, McMurray JJV, Gavazzi A, Bergh CH, et al. Advanced chronic heart failure: a position statement from the study group on advanced heart failure of the heart failure association of the European society of cardiology. *Eur J Heart Fail* 2007;9(6-7):684-694.
- [34] Fang JC, Ewald GA, Allen LA, Butler J, Canary CAW, Colvin-Adams M, et al. Advanced (stage D) heart failure: a statement from the heart failure society of America guidelines committee. *J Card Fail* 2015;21(6):519-534.
- [35] Morley JE, Abbatecola AM, Argiles JM, Baracos V, Bauer J, Bhasin S, et al. Sarcopenia with limited mobility: an international consensus. *J Am Med Dir Assoc* 2011;12(6):403-409.
- [36] Newman AB, Simonsick EM, Naydeck BL, Boudreau RM, Kritchevsky SB, Nevitt MC, et al. Association of long-distance corridor walk performance with mortality, cardiovascular disease, mobility limitation, and disability. *JAMA* 2006;295(17):2018-2026.
- [37] Ostir GV, Kuo YF, Berges IM, Markides KS, Ottenbacher KJ. Measures of lower body function and risk of mortality over 7 years of follow-up. *Am J Epidemiol* 2007;166(5):599-605.
- [38] Studenski S, Perera S, Wallace D, Chandler JM, Duncan PW, Rooney E, et al. Physical performance measures in the clinical setting. *J Am Geriatr Soc*

actions 2003;51(3):314-322.

- [39] Beaudart C, McCloskey E, Bruyere O, Cesari M, Rolland Y, Rizzoli R, et al. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC Geriatr* 2016;16(1):170.
- [40] Xue QL, Beamer BA, Chaves PHM, Guralnik JM, Fried LP. Heterogeneity in rate of decline in grip, hip, and knee strength and the risk of all-cause mortality: the Women's Health and Aging Study II. *J Am Geriatr Soc* 2010;58(11):2076-84.
- [41] Iwamura M, Kanauchi M. A cross-sectional study of the association between dynapenia and higher-level functional capacity in daily living in community-dwelling older adults in Japan. *BMC Geriatr* 2017;17(1):1.
- [42] Huang CY, Hwang AC, Liu LK, Lee WJ, Chen LY, Peng LN, et al. Association of dynapenia, sarcopenia, and cognitive impairment among community-dwelling older Taiwanese. *Rejuvenation Res* 2016;19(1):71-8.
- [43] Yuki A, Ando F, Otsuka R, Shimokata H. Sarcopenia based on the Asian Working Group for Sarcopenia criteria and all-cause mortality risk in older Japanese adults. *Geriatr Gerontol Int* 2017;17(10):1642-7.
- [44] Kamiya K, Hamazaki N, Matsuzawa R, Nozaki K, Tanaka S, Ichinosawa Y, et al. Sarcopenia: prevalence and prognostic implications in elderly patients with cardiovascular disease. *JCSM Clin Rep* 2017;2(2). e41: 1-13.
- [45] Kinugasa Y, Kato M, Sugihara S, Hirai M, Yamada K, Yanagihara K, et al. Geriatric nutritional risk index predicts functional dependency and mortality in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circ J* 2013;77(3):705-711.

- [46] Kootaka Y, Kamiya K, Hamazaki N, Nozaki K, Ichikawa T, Nakamura T, et al. The GLIM criteria for defining malnutrition can predict physical function and prognosis in patients with cardiovascular disease. *Clin Nutr* 2021;40(1):146-152.
- [47] Norman K, Pichard C, Lochs H, Pirlich M. Prognostic impact of disease-related malnutrition. *Clin Nutr* 2008;27(1):5-15.
- [48] Sullivan DH, Walls RC, Lipschitz DA. Protein-energy undernutrition and the risk of mortality within 1 y of hospital discharge in a select population of geriatric rehabilitation patients. *Am J Clin Nutr* 1991;53(3):599-605.
- [49] Thomas DR, Ashmen W, Morley JE, Evans WJ. Nutritional management in long-term care: development of a clinical guideline. Council for Nutritional Strategies in Long-Term Care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000;55(12):M725-34.
- [50] Ochi M, Kohara K, Tabara Y, Kido T, Uetani E, Ochi N, et al. Arterial stiffness is associated with low thigh muscle mass in middle-aged to elderly men. *Atherosclerosis* 2010;212(1):327-32.
- [51] Sampaio RAC, Sewo Sampaio PYS, Yamada M, Yukutake T, Uchida MC, Tsuboyama T, et al. Arterial stiffness is associated with low skeletal muscle mass in Japanese community-dwelling older adults. *Geriatr Gerontol Int* 2014;(Suppl 1):109-14.
- [52] Carbone S, Billingsley HE, Rodriguez-Miguel P, Kirkman DL, Garten R, Franco RL, et al. Lean mass abnormalities in heart failure: the role of sarcopenia, sarcopenic obesity and cachexia. *Curr Probl Cardiol* 2019;44:100417.

- [53] Morley JE. Frailty and sarcopenia: the new geriatric giants. *Rev Invest Clin* 2016;68(2):59-67.
- [54] Munn J, Herbert RD, HancockMJ, Gandevia SC. Trainingwith unilateral resistance exercise increases contralateral strength. *J Appl Physiol* 2005;99(5):1880-4.
- [55] Stevens JE, Stackhouse SK, Binder-Macleod SA, Snyder-Mackler L. Are voluntary muscle activation deficits in older adults meaningful? *Muscle Nerve* 2003;27(1): 99-101.

8. 図表

表 1. 患者背景因子

中央値 [四分位範囲] もしくは人数 (%)	全症例				男性				女性			
	非ダイナベニア		ダイナベニア		非ダイナベニア		ダイナベニア		非ダイナベニア		ダイナベニア	
	n = 2782 (66.4%)	n = 1410 (33.6%)	p値	n = 2035 (70.8%)	n = 839 (29.2%)	p値	n = 747 (56.7%)	n = 571 (43.3%)	p値			
年齢, 歳	68.0 [60.0-76.0]	76.0 [69.0-81.0]	< 0.01	65.0 [55.0-72.0]	75.0 [68.0-81.0]	< 0.01	68.0 [59.0-75.0]	76.0 [69.0-82.0]	< 0.01			
男性	2874 (68.6)	839 (69.5)	< 0.01	2035 (100.0)	839 (100.0)	< 0.01	0 (0.0)	0 (0.0)	< 0.01			
BMI, kg/m ²	22.2 [19.9-24.6]	21.3 [19.2-23.6]	< 0.01	23.0 [21.0-25.2]	21.4 [19.3-23.6]	< 0.01	21.3 [18.7-24.2]	20.9 [18.7-23.5]	0.10			
収縮期血圧, mmHg	116.0 [104.0-131.0]	116.0 [103.0-133.0]	0.97	116.0 [104.0-130.0]	116.0 [102.0-134.0]	0.89	116.0 [103.0-130.0]	116.0 [103.0-132.0]	0.66			
拡張期血圧, mmHg	66.0 [59.0-76.0]	65.0 [56.0-74.0]	< 0.01	66.0 [60.0-77.0]	65.0 [56.0-74.0]	< 0.01	66.0 [59.0-76.0]	66.0 [56.0-74.0]	0.05			
左室駆出率, %	54.0 [43.0-63.0]	54.0 [41.6-63.3]	0.55	54.0 [42.0-61.9]	54.0 [40-61.3]	0.70	56.0 [49.0-65.7]	54.0 [44.0-66.0]	0.02			
診断力テコリ-												
急性冠症候群	1047 (25.0)	192 (13.6)	< 0.01	713 (35.0)	127 (15.1)	< 0.01	142 (19.0)	65 (11.4)	< 0.01			
狭心症	2056 (49.0)	617 (43.8)	< 0.01	1184 (58.2)	423 (50.4)	< 0.01	255 (34.1)	194 (34.0)	0.95			
心不全	2070 (49.4)	879 (62.3)	< 0.01	807 (39.7)	495 (59.0)	< 0.01	384 (51.4)	384 (67.3)	< 0.01			
開心術後	1530 (36.5)	545 (38.7)	0.04	704 (34.6)	344 (41.0)	< 0.01	281 (37.6)	201 (35.2)	0.37			
併存症												
肥満	924 (22.0)	217 (15.4)	< 0.01	555 (27.3)	123 (14.7)	< 0.01	162 (20.4)	94 (16.5)	0.07			
高血圧	2958 (70.6)	1047 (74.3)	< 0.01	1414 (69.5)	645 (76.9)	< 0.01	497 (66.5)	402 (70.4)	0.13			
脂質異常症	2000 (47.7)	624 (44.3)	< 0.01	1033 (50.8)	385 (45.9)	0.02	343 (45.9)	239 (41.9)	0.14			
糖尿病	2612 (62.3)	887 (62.9)	0.57	1257 (61.8)	545 (65.0)	0.11	468 (62.7)	342 (59.9)	0.31			
慢性腎臓病	2418 (57.7)	955 (67.7)	< 0.01	1052 (51.7)	577 (68.8)	< 0.01	411 (55.0)	378 (66.2)	< 0.01			
慢性閉塞性肺疾患	143 (3.4)	70 (5.0)	< 0.01	62 (3.1)	50 (6.0)	< 0.01	11 (1.5)	20 (3.5)	0.02			
がん	414 (9.9)	193 (13.7)	< 0.01	156 (7.7)	130 (15.5)	< 0.01	65 (8.7)	63 (11.0)	0.16			
認知症	80 (2.0)	59 (4.2)	< 0.01	17 (0.8)	31 (3.7)	< 0.01	4 (0.5)	28 (4.9)	< 0.01			
脳卒中	544 (13.0)	240 (17.0)	< 0.01	218 (10.7)	147 (17.5)	< 0.01	86 (11.5)	98 (16.3)	0.01			
喫煙	883 (21.1)	189 (13.4)	< 0.01	613 (30.1)	151 (18.0)	< 0.01	81 (10.8)	38 (6.7)	< 0.01			
心筋梗塞の既往	634 (15.1)	256 (18.2)	< 0.01	316 (15.5)	190 (22.7)	< 0.01	62 (8.3)	66 (11.6)	0.05			
心不全の既往	986 (23.5)	456 (32.3)	< 0.01	368 (18.1)	265 (31.6)	< 0.01	162 (21.7)	191 (33.5)	< 0.01			

表 1. 患者背景因子 (続き)

中央値 [四分位範囲] もしくは人数 (%)	全症例				男性		女性		p値
	非ダイナペニア		ダイナペニア		非ダイナペニア	ダイナペニア	非ダイナペニア	ダイナペニア	
	n = 2782 (66.4 %)	n = 1410 (33.6 %)	n = 2035 (70.8 %)	n = 839 (29.2 %)	n = 747 (56.7 %)	n = 571 (43.3 %)			
服薬									
ACE阻害薬またはARB	3111 (74.2)	2114 (76.0)	997 (70.7)	1574 (77.4)	594 (69.6)	540 (72.3)	413 (72.3)	< 0.01	0.99
β遮断薬	2944 (70.2)	2003 (72.0)	941 (66.7)	1530 (75.2)	576 (68.7)	473 (63.3)	365 (63.9)	< 0.01	0.82
アルドステロン拮抗薬	1046 (25.0)	649 (23.3)	397 (28.2)	445 (21.9)	229 (27.3)	204 (27.3)	168 (29.4)	< 0.01	0.40
利尿剤	2409 (57.5)	1526 (54.9)	883 (62.6)	1079 (53.0)	515 (61.4)	447 (59.8)	368 (64.5)	< 0.01	0.09
スタチン	2376 (56.7)	1666 (59.9)	710 (50.4)	1300 (63.9)	426 (50.8)	366 (49.0)	284 (49.7)	< 0.01	0.79
血液生化学検査データ									
血清アルブミン, g/dL	3.6 [3.2 - 3.9]	3.7 [3.4 - 4.0]	3.3 [3.0 - 3.7]	3.7 [3.4 - 4.0]	3.3 [2.9 - 3.7]	3.7 [3.3 - 4.0]	3.4 [3.0 - 3.8]	< 0.01	< 0.01
ヘモグロビン, g/dL	12.1 [10.6 - 13.6]	12.5 [11.2 - 14.0]	11.1 [9.9 - 12.5]	12.9 [11.5 - 14.3]	11.0 [9.9 - 12.5]	11.8 [10.5 - 12.8]	11.2 [10.0 - 12.4]	< 0.01	< 0.01
総コレステロール, mg/dL	165.0 [142.0 - 190.0]	165.0 [145.0 - 194.0]	164.0 [135.0 - 183.0]	165.0 [142.0 - 190.0]	154.0 [130.0 - 175.0]	171.0 [158.0 - 202.0]	165.0 [147.0 - 193.0]	< 0.01	< 0.01
LDLコレステロール, mg/dL	94.0 [76.0 - 114.0]	94.0 [79.0 - 117.0]	93.0 [72.0 - 107.0]	94.0 [77.0 - 115.0]	87.0 [68.0 - 101.0]	95.0 [82.0 - 120.0]	94.0 [79.0 - 115.0]	< 0.01	0.05
HDLコレステロール, mg/dL	46.0 [38.0 - 56.0]	46.0 [38.0 - 56.0]	46.0 [38.0 - 57.0]	45.0 [37.0 - 53.0]	46.0 [36.0 - 54.0]	51.0 [44.0 - 63.0]	48.0 [42.0 - 60.0]	0.64	< 0.01
BNP, pg/mL	176.5 [78.6 - 382.1]	157.8 [62.4 - 287.7]	260.4 [128.4 - 595.3]	147.1 [56.7 - 270.5]	275.1 [132.8 - 618.5]	176.5 [79.7 - 344.1]	251.0 [122.0 - 532.7]	< 0.01	< 0.01
eGFR, mL/min/1.73 m ²	56.1 [41.0 - 69.6]	59.0 [46.2 - 70.9]	47.6 [28.1 - 64.9]	59.2 [47.0 - 71.0]	47.0 [27.7 - 64.4]	58.0 [43.0 - 70.3]	49.2 [30.9 - 65.7]	< 0.01	< 0.01
握力, kg	24.2 [17.7 - 31.6]	29.0 [22.5 - 34.5]	16.8 [13.1 - 21.6]	31.8 [28.0 - 36.5]	20.8 [17.1 - 23.2]	19.2 [16.7 - 22.0]	13.2 [10.8 - 15.5]	< 0.01	< 0.01
等尺性膝伸筋筋力, %BW	40.8 [30.8 - 51.4]	47.6 [39.3 - 56.9]	29.0 [23.0 - 34.3]	50.4 [42.5 - 60.2]	18.0 [14.3 - 21.4]	40.4 [35.4 - 47.0]	25.2 [20.2 - 30.1]	< 0.01	< 0.01
ダイナペニア	1410 (33.6)	0 (0.0)	1410 (100.0)	0 (0.0)	839 (100.0)	0 (0.0)	571 (100.0)	< 0.01	< 0.01
全死亡	507 (12.1)	240 (8.6)	267 (18.9)	183 (9.0)	188 (22.4)	57 (7.6)	79 (13.8)	< 0.01	< 0.01

BMI, body mass index; ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin II receptor blocker; BNP, B-type natriuretic peptide; eGFR, estimated glomerular filtration rate; BW, body weight

表 2. 多変量ロジスティック回帰分析を用いたダイナペニアと患者背景因子との関連性

患者背景因子	調整オッズ比 (95%信頼区間)	p値
年齢(1SD [12.91 歳]上昇ごと)	2.17 (1.96 - 2.41)	< 0.01
男性	0.64 (0.54 - 0.76)	< 0.01
BMI(1SD [3.93 kg/m ²]上昇ごと)	0.87 (0.77 - 0.99)	0.03
収縮期血圧 (1SD [16.67 mmHg]上昇ごと)	1.07 (0.96 - 1.19)	0.20
拡張期血圧 (1SD [16.67 mmHg]上昇ごと)	0.94 (0.84 - 1.05)	0.15
左室駆出率 (1SD [14.63 %]上昇ごと)	0.99 (0.91 - 1.00)	0.04
診断カテゴリー		
急性冠症候群	0.57 (0.44 - 0.73)	< 0.01
狭心症	1.34 (1.08 - 1.66)	< 0.01
心不全	1.31 (1.07 - 1.62)	0.01
開心術後	1.02 (0.85 - 1.22)	0.85
併存症		
肥満	1.07 (0.81 - 1.42)	0.62
高血圧	1.16 (0.97 - 1.39)	0.11
脂質異常症	0.91 (0.77 - 1.08)	0.27
糖尿病	1.02 (0.87 - 1.20)	0.78
慢性腎臓病	0.82 (0.64 - 1.04)	0.11
慢性閉塞性肺疾患	1.04 (0.71 - 1.53)	0.85
がん	0.94 (0.74 - 1.20)	0.63
認知症	2.62 (1.49 - 4.59)	< 0.01
脳卒中	1.19 (0.97 - 1.48)	0.10

表 2. 多変量ロジスティック回帰分析を用いたダイナペニアと患者背景因子との関連性 (続き)

患者背景因子	調整オッズ比 (95%信頼区間)	p値
喫煙	0.95 (0.76 - 1.17)	0.61
心筋梗塞の既往	1.06 (0.84 - 1.34)	0.60
心不全の既往	1.11 (0.90 - 1.36)	0.34
服薬		
ACE 阻害薬 または ARB	0.90 (0.74 - 1.11)	0.33
β 遮断薬	0.91 (0.75 - 1.10)	0.32
アルドステロン拮抗薬	1.14 (0.93 - 1.41)	0.20
利尿剤	1.03 (0.85 - 1.25)	0.79
スタチン	0.88 (0.73 - 1.07)	0.19
血液生化学検査データ		
アルブミン (1SD [0.53 g/dL]上昇ごと)	0.62 (0.56 - 0.68)	< 0.01
ヘモグロビン (1SD [2.09 g/dL]上昇ごと)	0.76 (0.69 - 0.85)	< 0.01
総コレステロール (1SD 38.43 [mg/dL]上昇ごと)	0.92 (0.82 - 1.02)	0.12
LDL コレステロール (1SD 30.92 [mg/dL]上昇ごと)	1.03 (0.92 - 1.15)	0.59
HDL コレステロール (1SD 15.87 [mg/dL]上昇ごと)	0.86 (0.79 - 0.94)	< 0.01
BNP (1SD 621.36 [pg/ml]上昇ごと)	1.09 (1.00 - 1.18)	0.05
eGFR (1SD 23.18 [mL/min/1.73m ³]上昇ごと)	0.97 (0.85 - 1.10)	0.62

SD; standard deviation, BMI, body mass index; ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin II receptor blocker; BNP, B-type natriuretic peptide; eGFR, estimated glomerular filtration rate; BW, body weight

表 3. 多変量ロジスティック回帰分析を用いたダイナペニアと身体機能低下との関連性

身体機能項目	カットオフ値	ダイナペニア分類	n/N (%)	調整オッズ比	p値
歩行速度	< 0.8 m/秒	非ダイナペニア	139 / 2120 (6.6)	1.00 (Reference)	
		ダイナペニア	425 / 1102 (38.6)	4.94 (3.93 - 6.20)	< 0.01
歩行速度	< 1.0 m/秒	非ダイナペニア	478 / 2120 (22.6)	1.00 (Reference)	
		ダイナペニア	724 / 1102 (65.7)	4.08 (3.42 - 4.86)	< 0.01
6 分間歩行距離	< 300 m	非ダイナペニア	182 / 2003 (9.1)	1.00 (Reference)	
		ダイナペニア	505 / 1035 (48.8)	5.72 (4.61 - 7.10)	< 0.01
6 分間歩行距離	< 400 m	非ダイナペニア	583 / 2003 (29.1)	1.00 (Reference)	
		ダイナペニア	828 / 1035 (80.0)	6.56 (5.35 - 8.04)	< 0.01
歩行自立度	FIM ≤ 5 点	非ダイナペニア	48 / 2044 (2.4)	1.00 (Reference)	
		ダイナペニア	265 / 1067 (24.8)	7.34 (5.26 - 10.24)	< 0.01
SPPB	< 9 点	非ダイナペニア	47 / 1919 (2.5)	1.00 (Reference)	
		ダイナペニア	225 / 1001 (22.5)	6.94 (4.93 - 9.76)	< 0.01

FIM: functional independence measure, SPPB; short physical performance battery

表 4. 多変量ロジスティック回帰分析を用いたダイナペニアと IADL 低下との関連性

老研式活動能力指標 (手段的自立)	ダイナペニア分類	n/N (%)	調整オッズ比	p値
非自立(合計スコア:5点未満)	非ダイナペニア	27 / 1291 (2.1)	1.00 (Reference)	
	ダイナペニア	135 / 739 (18.3)	6.56 (4.20 - 10.23)	< 0.01
各項目	非ダイナペニア	185 / 1291 (14.3)	1.00 (Reference)	
	ダイナペニア	291 / 739 (39.4)	2.48 (1.96 - 3.13)	< 0.01
日用品の買い物	非ダイナペニア	148 / 1291 (11.5)	1.00 (Reference)	
	ダイナペニア	250 / 739 (33.8)	2.44 (1.90 - 3.13)	< 0.01
食事の用意	非ダイナペニア	269 / 1291 (20.8)	1.00 (Reference)	
	ダイナペニア	273 / 739 (36.9)	1.90 (1.52 - 2.39)	< 0.01
請求書の支払い	非ダイナペニア	143 / 1291 (11.1)	1.00 (Reference)	
	ダイナペニア	242 / 739 (32.8)	2.42 (1.88 - 3.11)	< 0.01
預貯金の管理	非ダイナペニア	90 / 1291 (7.0)	1.00 (Reference)	
	ダイナペニア	225 / 739 (30.5)	3.66 (2.76 - 4.87)	< 0.01

IADL; instrumental activities of daily living

2000年1月1日から2018年1月31日の間に北里大学病院心臓血管センターに入院し、入院期心臓リハビリテーションを施行した
30歳以上の心血管疾患患者：n = 7,373

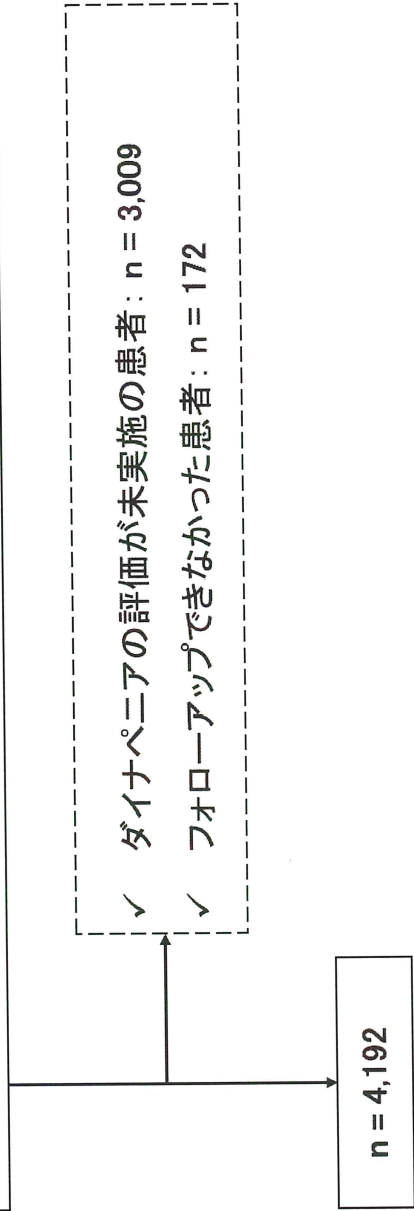
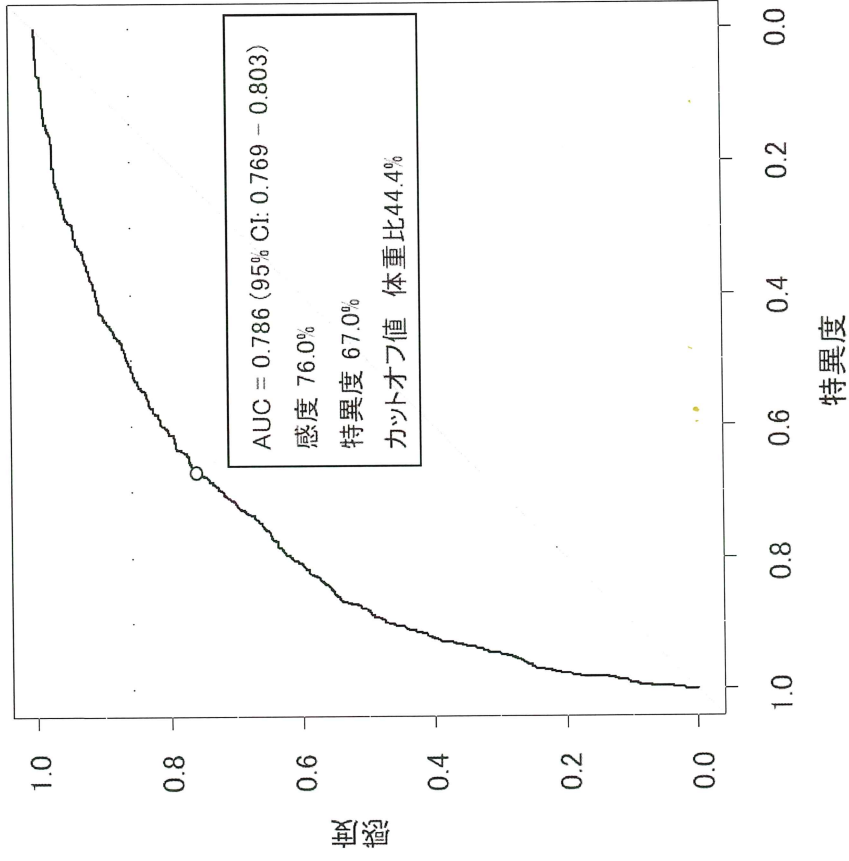


図 1. 本研究の対象者

男性



女性

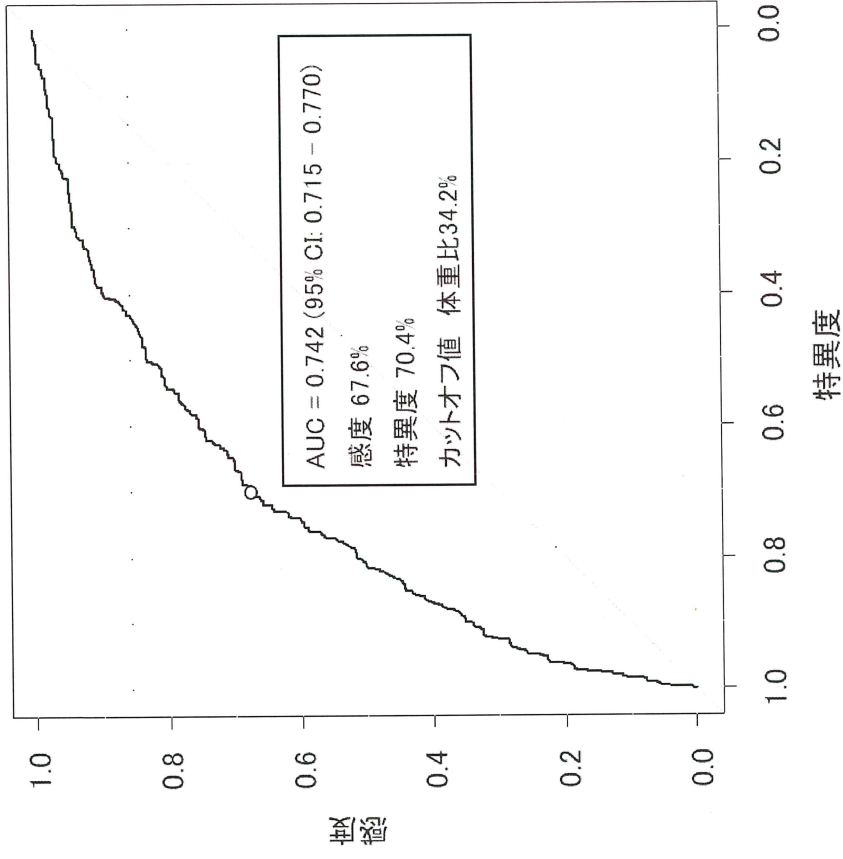


図2. 受信者動作特性曲線を用いた握力低下 (男性26kg未満、女性18kg未満) を予測する等尺性膝伸展筋力のカットオフ値の検討
AUC, Area Under the Curve; CI, confidence interval

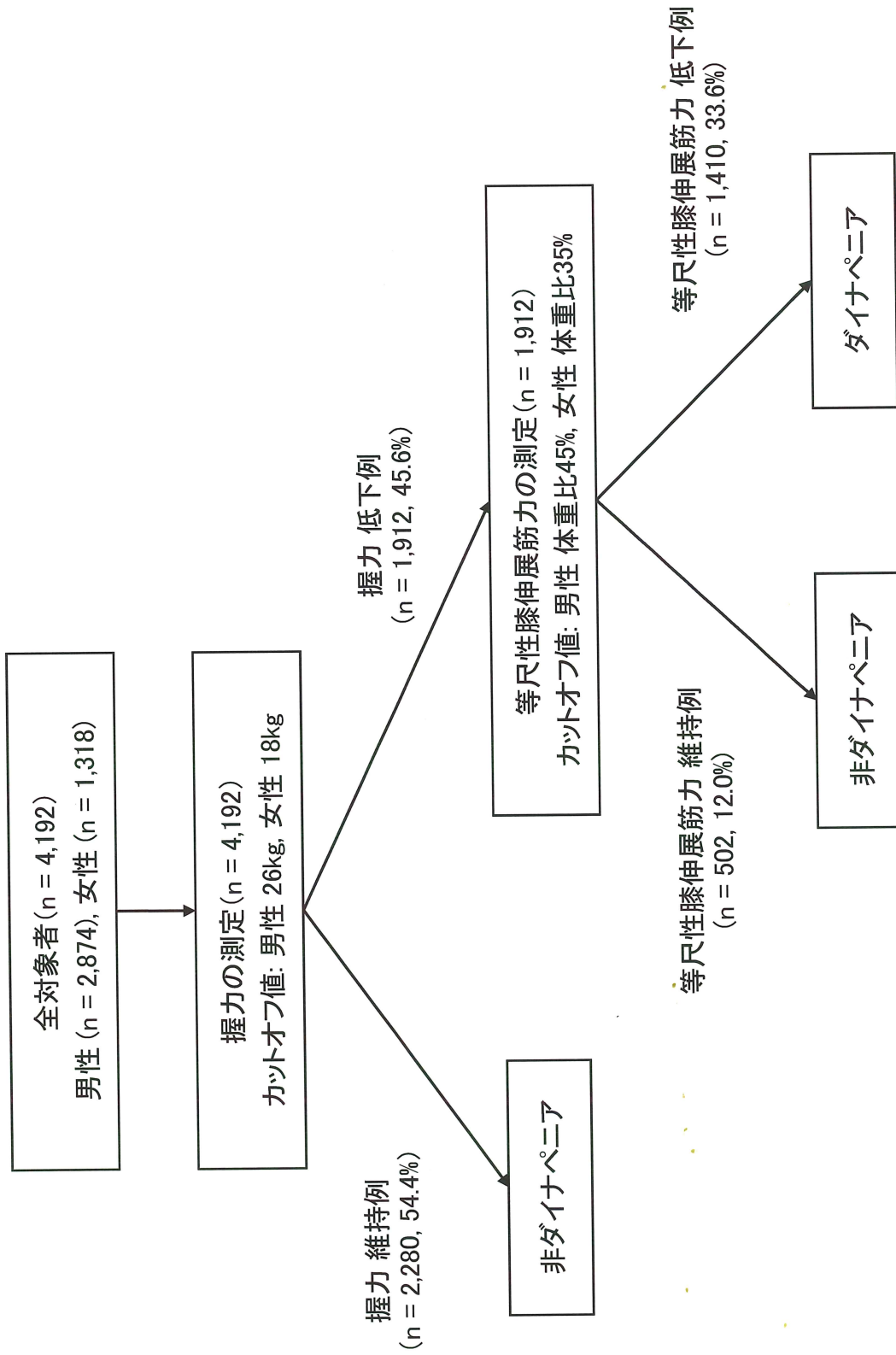


図 3. ダイナペニアの診断フロー

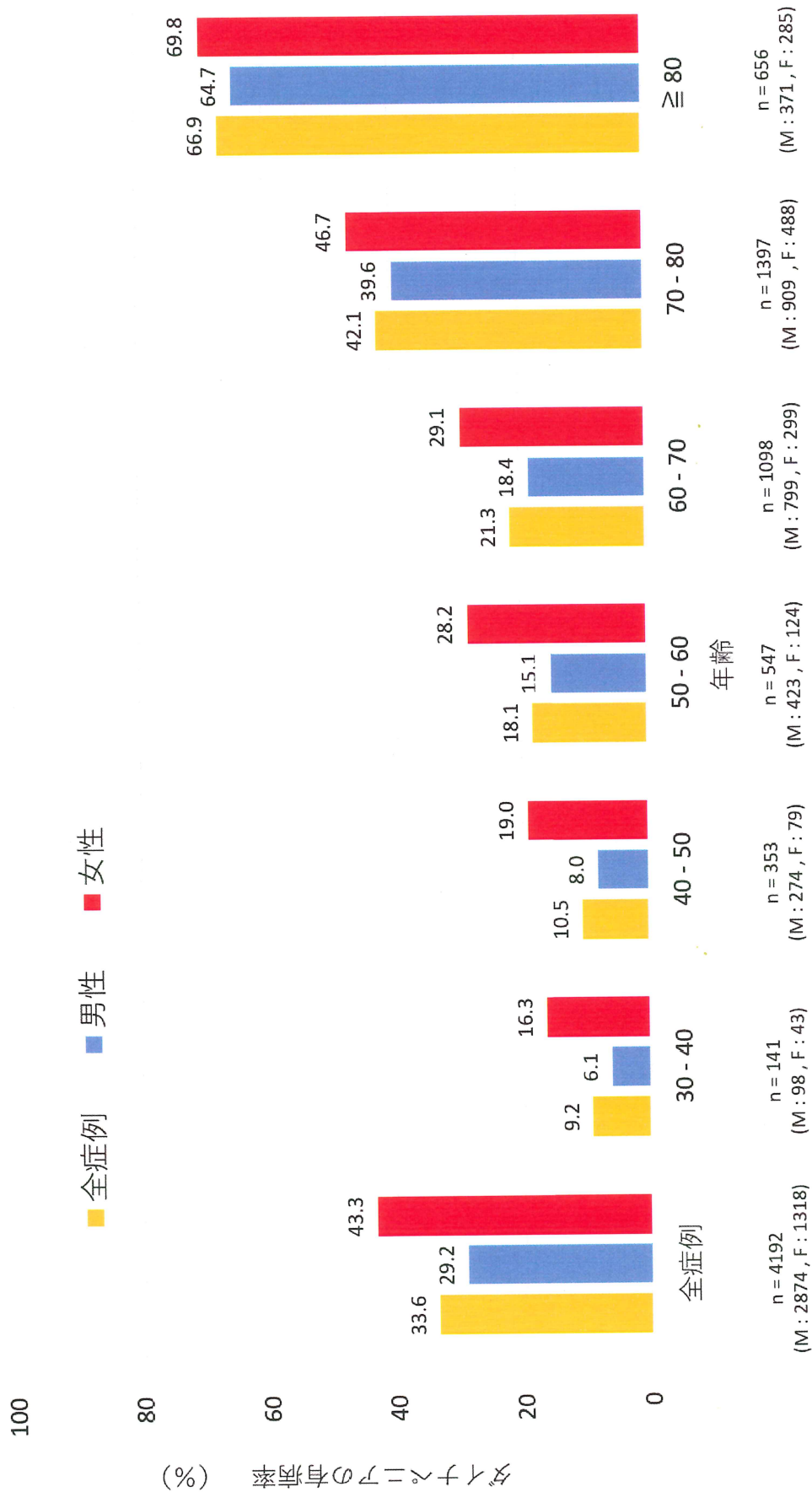


図 4. 年齢および性別ごとにおけるダイナミアの有病率

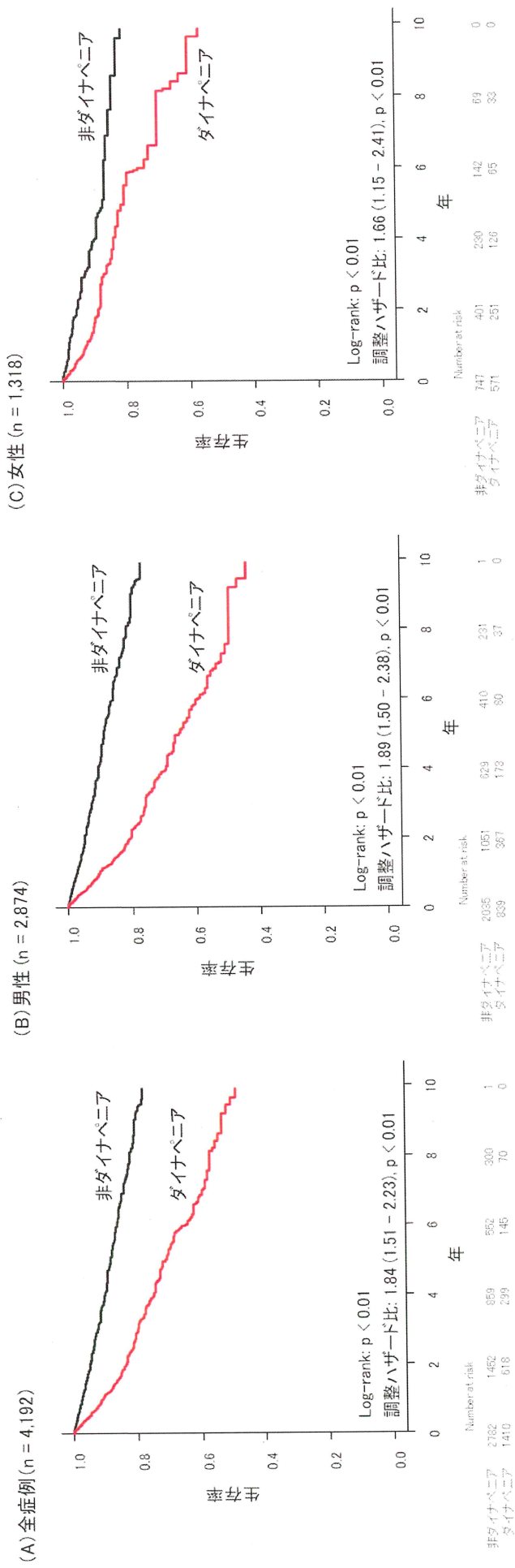


図 5. ダイナペニアの有無で 2 群に分けた Kaplan-Meier 曲線

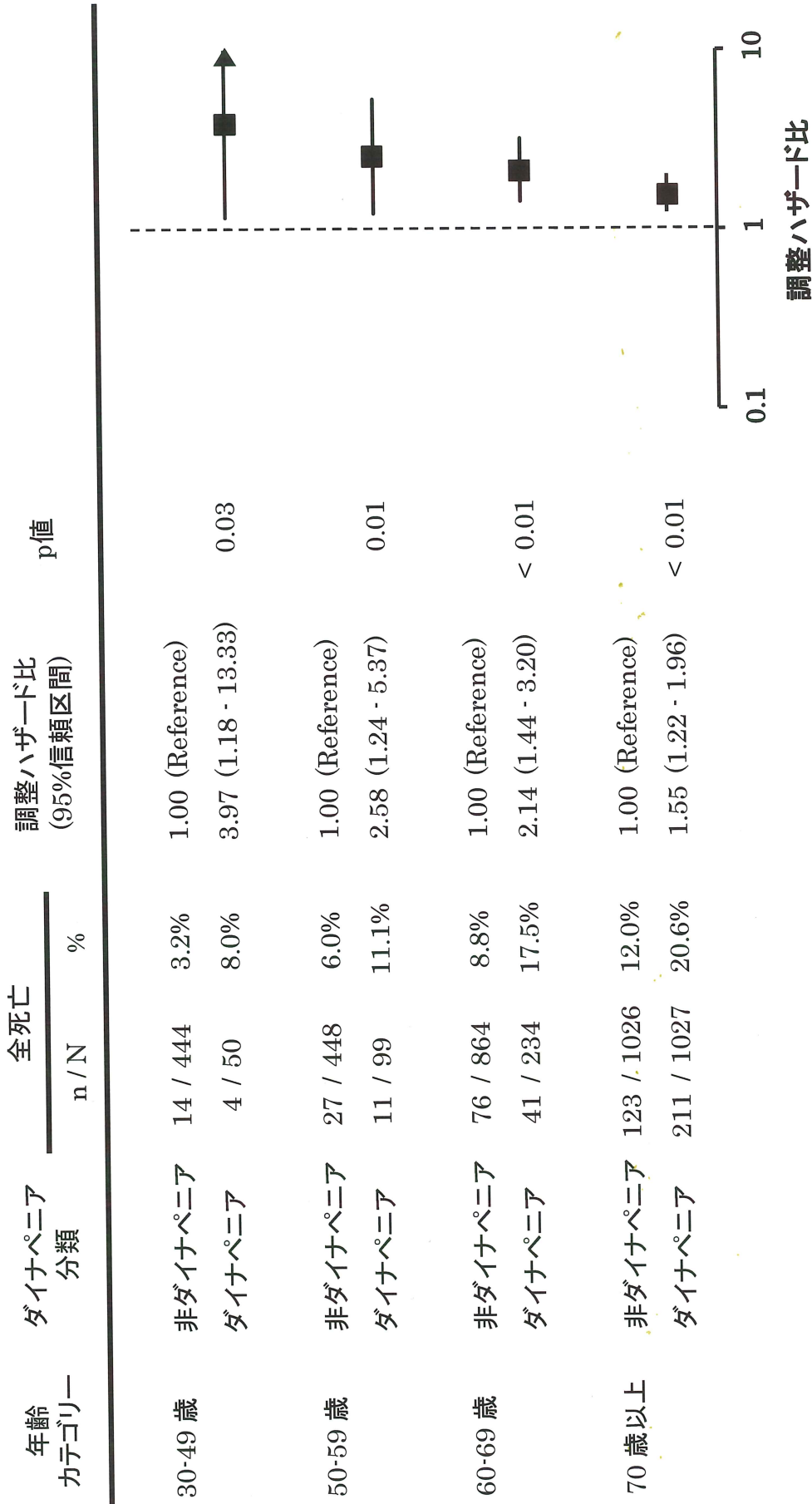


図 6. 年齢カテゴリー別におけるダイナペニアと全死亡との関連性

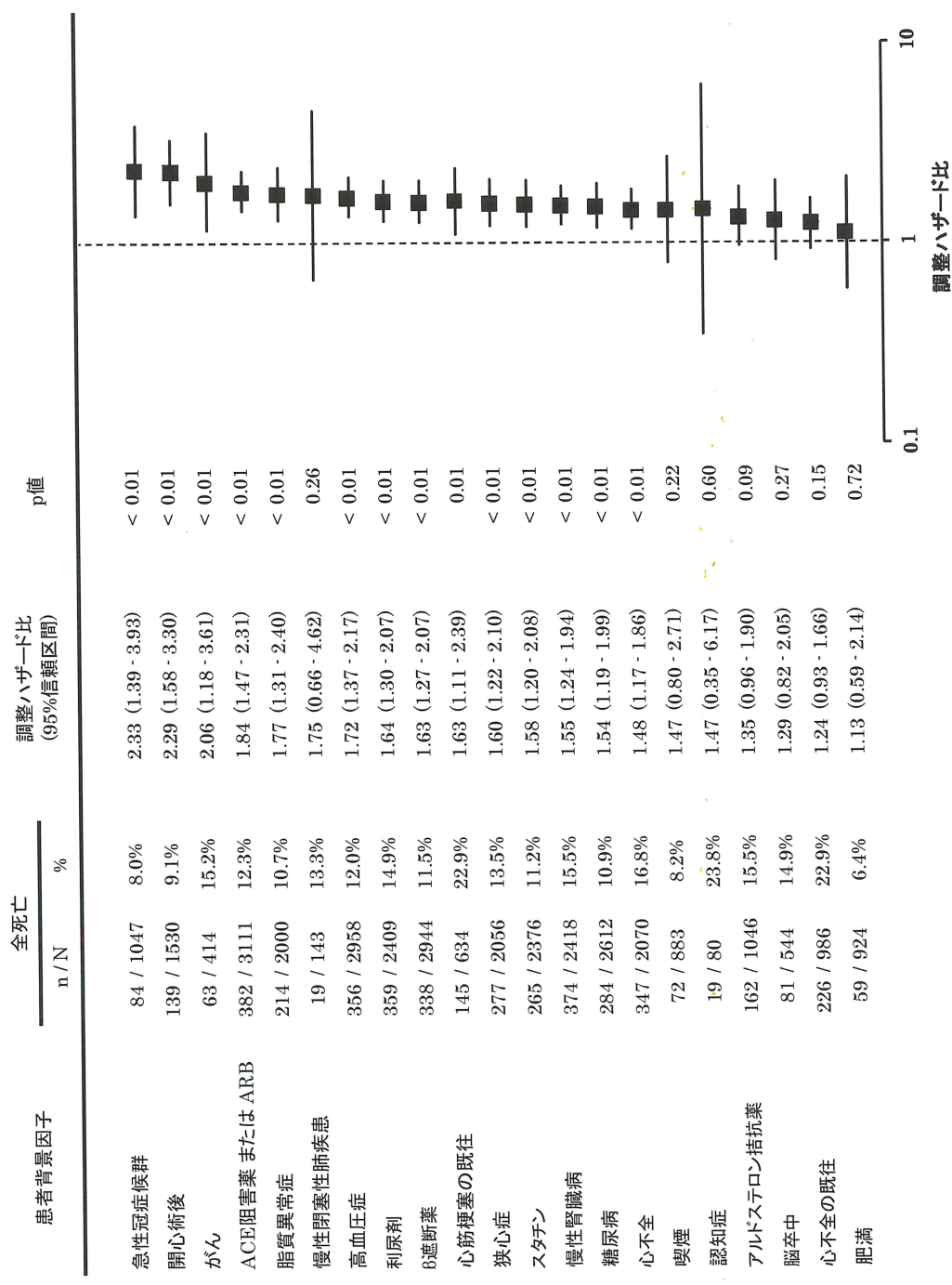


図 7.患者背景因子ごとにおけるダイナペニアと全死亡との関連性

ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin II receptor blocker