

# 学位論文要旨

氏名 内田 翔太



論文題目

「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)」

指導教授承認印

神谷健太郎



# 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)

氏名 内田 翔太

### 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、単純な相関を認めないことが報告されており、両者を明確に区別する必要があることが示唆されている。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、高齢化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。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、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、上肢と下肢の筋力を包括的に評価する手段の開発が、ダイナペニアの診断にとって重要である。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、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との関連を検討した報告はない。

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、全死亡の有無を含むすべての変数のデータは、電子カルテから取得した。

## 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。左右の最大値の平均し、体重で除した値を測定値として使用した。

## 4、ダイナペニアの評価方法

本研究では、Manini らの推奨する診断アルゴリズムに倣って、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、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、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。

最後に、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。

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。その結果、曲線下面積 (AUC) は男性で 0.786 (95%信頼区間 [CI]: 0.769 - 0.803)、女性で 0.742 (95% CI: 0.715 - 0.770) であった。また、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%、女性で体重比 35%と定義した。

ダイナペニアの有病率は、全対象者で 33.6%であった。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 ( $p < 0.01$ )。また、年齢が高くなるにつれ有病率は増加 ( $p$  for trend  $< 0.01$ ) し、その傾向は男女ともに一貫していた ( $p$  for trend  $< 0.01$ )。

### 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ることが示された ( $p < 0.01$ )。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ることが示された (ハザード比: 1.84, 95% 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。

## 【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、全死亡リスクの上昇と強く関連していた。さらに、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、Kamiya 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、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との関連を報告した初めての研究である。

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ます。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いる。以上のことから、本研究におけるダイナペニアの有病率 33.6% (男性 29.2%、女性 43.3%) は妥当であり、心血管疾患患者におけるダイナペニアの評価が有用である可能性がある。

握力や等尺性膝伸展筋力の測定は、比較的安価な装置で容易に測定できるため、地域在住高齢者のみならず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。ダイナペニアの評価は、日常生活動作や生命予後不良リスクの高い患者を早期からスクリーニングできる可能性があり、治療方針を決定する際の一助となりうる可能性がある。以上のことから、心血管疾患患者の心臓リハビリテーションにおいて、ダイナペニアの評価と予防が極めて重要であることが示唆された。