

学位論文

「Preoperative skeletal muscle density is associated with
postoperative mortality in patients with cardiovascular
disease (心血管疾患患者における術前の骨格筋密度と術後の
生命予後との関連)」

DM18031 山下 真司

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

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】

世界的な人口の高齢化に伴い、心血管疾患患者において、加齢に付随した筋肉量の減少を指す“サルコペニア”が大きな課題となっている。現在、サルコペニアの評価には握力や歩行速度といった骨格筋の機能的な評価が広く用いられている。これに対し、近年ではサルコペニアの重症度をより詳細に鑑別する手法として、**computed tomography (CT)** 画像から得られる値を用いて骨格筋の密度を推定する手法が注目されている。この手法で得られた骨格筋の密度は様々な患者の予後予測に有用であることが報告されているが、生命予後を予測する骨格筋密度のカットオフ値は未だ一定の見解が得られていない。また、握力や歩行速度といった骨格筋の機能的な評価に加えて、器質的な評価として骨格筋密度を加えることで予後予測能が改善するのか否かは明らかでない。

【目的】

本研究では心血管疾患患者の術前 CT 画像による骨格筋密度と生命予後との関連性を検討し、予後予測のためのカットオフ値を算出するとともに、骨格筋の機能評価に骨格筋密度を加えることで予後予測能が改善するのかを検討した。

【方法】

2008年1月1日から2017年12月31日の間に北里大学病院心血管センターに入院し、手術後に入院期心臓リハビリテーションを施行した患者1,068例を対象とした。患者背景因子に加え、心血管疾患患者の術前のリスクスコアである EuroSCORE II を算出した。骨格筋密度は術前の腹部 CT 横断像から得られた大腰筋の平均 CT 値 [Hounsfield Unit: HU] とした。握力、ならびに歩行速度は術後心臓リハビリテーション実施時に測定した。解析方法は、まず、全死亡に対する骨格筋密度のカットオフ値を Youden Index を用いて算出した。算出されたカットオフ値の予後予測能を検証するため Cox 比例ハザード回帰分析を施行し、感度分析として対象者背景因子で層別化した解析を同様に行った。続いて、骨格筋の機能的な評価に加えて骨格筋密度を評価することが有用であるか検証した。まず、握力ならびに歩行速度と EuroSCORE II を用いて clinical model を作成し、作成した clinical model に骨格筋密度のカットオフ値を加える前後で全死亡の予測能に差があるか、純再分類改善度 (continuous net reclassification improvement: cNRI) および統合判別改善度 (integrated discrimination improvement: IDI) を用いて検証した。また、骨格筋の機能と密度の双方が低下した際の全死亡のリスクを、Cox 比例ハザード回帰分析にて検証した。

【結果】

対象の平均年齢は 65.5 ± 13.5 歳、男性は 679 例 (63.6%) であった。観察期間の中央値は 1.99 年 (四分位範囲 0.71–4.15 年) で、観察期間中に 105 例 (9.8%) が死亡した。Youden Index の結果、骨格筋密度のカットオフ値は 45 HU となり、この値はあらゆる対象者背景でほぼ一貫していた。EuroSCORE II で調整した Cox 回帰分析の結果、骨格筋密度が 45 HU を下回ると有意に生命予後が不良であり (ハザード比: 2.65、95%信頼区間: 1.69–4.14)、あらゆる対象者背景で層別化後も一貫していた (P for interaction: 0.14–0.93)。また、骨格筋の機能評価に骨格筋密度のカットオフ値を加える前のモデルと比較して、骨格筋密度のカットオフ値を加えた場合、cNRI と IDI の双方とも有意に改善した (いずれの解析も $P < 0.05$)。また、骨格筋の機能 (握力、歩行速度) と密度の双方に低下を認めた場合、双方とも保たれていた対象者よりも予後不良であり、EuroSCORE II で調整後もハザード比が 3.24~5.42 倍であった ($P < 0.001$)。

【考察】

本研究の解析結果をまとめると、術前に測定した骨格筋密度の予後予測のためのカットオフ値は 45 HU であり、年齢や性別など様々な患者背景因子を考慮してもほぼ一貫した値であった。また、骨格筋密度の低下は握力の低下や歩行速度の低下に対して、補完的な予後予測能を有していた。今回検証した骨格筋密度は従来のサルコペニア指標では捉えきれない、骨格筋そのものの状態や体内の恒常性に関する情報を代替している可能性があり、骨格筋の機能的な評価に加えて器質的な評価を行う必要性が示された。

【結論】

心血管疾患患者において骨格筋密度の低値は独立した予後不良因子であった。臨床現場において CT 画像が得られる場合、従来のサルコペニア指標に加えて骨格筋密度を測定することで重症度や予後をより正確に判別でき、治療方針を決定する際の一助になると考えられる。

目次

1. 諸言.....	1
2. 方法.....	2
2-1. 対象	
2-2. 測定項目	
2-2-1. 患者背景因子	
2-2-2. CT 画像を用いた体組成の測定	
2-2-3. 骨格筋の機能低下の定義	
2-2-4. エンドポイント	
2-3. 解析方法	
3. 結果.....	6
3-1. 患者背景因子	
3-2. 全死亡に対する骨格筋密度のカットオフ値と生命予後	
3-3. 骨格筋の機能評価に加えて密度の評価を行うことの有用性に関する検証	
4. 考察.....	8
5. 結語.....	11
6. 謝辞.....	12
7. 引用文献.....	13
8. 図表.....	19

9. 業績目録..... 32

9-1. 主学術論文

9-2. 原著

1. 諸言

現在、加齢に付随した骨格筋量の低下を示す“サルコペニア”が高齢社会において解決すべき課題の1つとなっている [1, 2]。この問題は心血管疾患患者においても例外ではなく、急性期病院に入院した高齢心血管疾患患者の約 30%にサルコペニアを有していることが先行研究で明らかとなっている [3]。この割合は地域在住高齢者における有病率の約 3 倍であり [4]、心血管疾患患者においてサルコペニアに対する対策を早急に講じる必要性がうかがえる。

近年、サルコペニアの重症度を詳細に判別する手段として **Computed Tomography (CT)** 画像を用いて骨格筋密度を評価する方法が注目されている [5]。CT 画像で用いられる CT 値 [Hounsfield Unit: HU] は生体組織の密度を反映しており、水 (0 HU) と空気 (-1000 HU) を基準に画像の濃淡が決まる。すなわち、CT 値を用いて骨格筋密度を推定することで、骨格筋の“質”を相対的に評価することが可能である。心血管疾患患者においては、従来から術前リスク管理目的に胸部骨盤 CT 画像を撮影することが推奨されている [6, 7]。したがって、サルコペニアの重症度を判別するために新たな検査を追加する必要がなく、患者や医療従事者への負担も少ないと考えられる。しかしながら、心血管疾患患者において、どの程度骨格筋の密度が低いと予後不良であるかは明らかでない。また、サルコペニアの指標として広く用いられている握力や歩行速度などの骨格筋の機能的な評価に加えて、骨格筋密度といった器質的な評価を加えることが果たして有用であるかは分からない。

そこで本研究では、心血管疾患患者の術前 CT 画像から推定された骨格筋の密度と生命予後との関連を検討し、予後予測のためのカットオフ値を算出するとともに、骨格筋の機能評価に骨格筋密度を加えることで予後予測能が改善するのかを検討した。

2. 方法

2-1. 対象

2008年1月1日から2017年12月31日の間に北里大学病院心血管センターに入院し、開心術後に入院期心臓リハビリテーションを施行した患者1,154名のうち、第三腰椎のCT横断像により大腰筋を同定できた1,068名を本研究の対象とした。術前にCT画像を撮影していなかった患者26名、第三腰椎を確認できなかった患者59名、金属片による輝度亢進が原因で十分に骨格筋が同定できなかった1名、計86名の患者は本研究から除外された。

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)、手術内容、既往歴、喫煙歴の有無、入院時の左室駆出率および血液生化学検査値（ヘモグロビン、血清アルブミン、クレアチニン、白血球数）を診療録より調査した。手術内容は冠動脈バイパス術 (coronary artery bypass grafting: CABG)、弁疾患、大血管疾患およびその他に分類した。また、CABG、弁疾患、大血管疾患のうち複数の手術を行った症例を“複数”と定義した。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を算出した [8]。

加えて、対象者背景因子からEuroSCORE IIを算出した。EuroSCORE IIは心臓血管外科患者の術前リスクスコアとして、手術中における死亡リスクの予測に有用であることが先行研究で報告されている [9]。本研究では術後に診療録から術前の臨床

的背景因子を調査し、EuroSCORE II を算出した。

2-2-2. CT 画像を用いた体組成の測定

骨格筋密度は手術日に最も近い術前の CT 画像を用いて測定した。測定には Tomovision 社製の Slice-O-Matic (ver. 5.0, Canada) を使用し、十分に経験を積んだ測定者 1 名によって測定された。

初めに、診療録から両側の横突起が確認できる第三腰椎レベルの腹部 CT 横断像を連続 2 枚選択した。選択の際、造影剤の使用の有無は問わなかった [10]。本研究では骨格筋のほかに皮下脂肪、ならびに内臓脂肪を測定した。測定時は対象者を特定できないよう、盲検化したうえで実施した。骨格筋は大腰筋を用い、CT 値で-29 から 150 HU の範囲で得られた部分と定義した [11]。同様に、皮下脂肪は-190 から-30 HU の範囲で得られた部分、内臓脂肪は-150 から-50 HU の範囲内で得られた部分とした [12, 13]。解析には連続 2 枚の平均値を使用した。腹部内臓脂肪面積が男性で 103.0 cm²、女性で 69.0 cm² を超えたものを腹部肥満と定義した [14]。

なお、対象者の中からランダムに 10 例を選択して測定の検者内信頼性、ならびに検者間信頼性を確認した。その結果、測定面積の検者内および検者間の級内相関係数はそれぞれ 0.988 および 0.972、測定密度の検者内および検者間の級内相関係数は 0.994 および 0.997 と非常に高いことを確認した [15]。

2-2-3. 骨格筋の機能低下の定義

骨格筋の機能低下は理学療法士が退院日の数日前に測定を行った握力および歩行速度を用いて定義した。握力はデジタル式握力計 (TKK 5101 Grip-D; Takei, Tokyo, Japan) を用いて端座位の姿勢で肘関節 90 度、肩関節軽度外転位の肢位で 3 秒間、左右 2 回ずつ計測した。測定の際、息こらえを防止するため、息を吐きながら力を入れるよう教示した。そのうえで左右の最大値を解析に使用し、アジアサルコペニアワ

ワーキングの基準に従い、男性で 28 kg 未満、女性で 18 kg 未満のものを握力の低下と定義した [1]。歩行速度の測定では、理学療法士は患者に快適な速度で 16 m の歩行路を歩行するよう指示をした。16 m の歩行路のうち前後 3 m の助走路を除いた 10 m の区間で、理学療法士は患者の歩行時間をストップウォッチを用いて計測したのち、この区間の歩行速度を算出した。測定時の転倒を避けるために、杖や歩行器などの歩行補助具の使用が必要な患者には、理学療法士の判断のもと、患者は歩行補助具を使用して歩行速度の測定を実施した。アジアサルコペニアワーキングの基準に従い、測定値が 1.0 m/s を下回った場合、歩行速度の低下と定義した [1]。

そのうえで、骨格筋の機能低下を ①握力の低下、②歩行速度の低下、③握力または歩行速度の低下、④握力および歩行速度の低下の 4 つのパターンで定義した。

2-2-4. エンドポイント

本研究の主要エンドポイントは、すべての原因を含めた死亡とした。副次エンドポイントは、すべての原因を含めた再入院と死亡の混合イベント、ならびに心血管疾患関連の入院と心血管疾患が原因で死亡した心血管イベントとした。追跡期間は、手術日を基準日とした最大追跡期間 5 年間の間に患者の生存状況が確認できた日までとした。例外として、骨格筋の機能低下をふまえた解析では退院日を基準日とした最大追跡期間 5 年間とした。

2-3. 解析方法

解析方法は、まず初めにあらゆる原因による死亡に対する骨格筋密度のカットオフ値を Youden Index を用いて算出した [16]。また、様々な対象者背景でカットオフ値が近似するかどうか、年齢 (65 歳以上または未満)、性別、腹部肥満の有無、心不全既往の有無、手術内容別に層別化して、同様の解析を施行した。

続いて、得られた骨格筋密度のカットオフ値をもとに対象者を 2 群に分類し、生命

予後に及ぼす影響を検討するために Kaplan-Meier 生存曲線を描き、Log-rank 検定を施行した。加えて、Cox 比例ハザード回帰分析を施行し、骨格筋密度低下のハザード比 (hazard ratio: HR) と 95%信頼区間 (95% confidence interval: 95% CI) を求めた。従属変数はあらゆる原因による全死亡、調整変数は EuroSCORE II とし、性別、高血圧症の有無、糖尿病の有無、脂質異常症の有無、腹部肥満の有無、心不全既往の有無、手術内容で層別化した解析を感度分析として施行した。

続いて、骨格筋の機能評価に加えて骨格筋密度を評価することが有用かどうか、純再分類改善度 (continuous net reclassification improvement: cNRI) および統合判別改善度 (integrated discrimination improvement: IDI) を用いて検証した [17, 18]。まず、3 つのエンドポイントならびに 4 つの骨格筋の機能低下のパターンごとに、EuroSCORE II と骨格筋の機能低下の有無を用いて重回帰モデル (clinical model) を作成し、その後、この clinical model に骨格筋密度のカットオフ値を加えた際に cNRI および IDI が有意に増加するか否かを検討した。また、時間軸を考慮した解析として、累積イベント発生率曲線と Gray 検定、ならびに EuroSCORE II で調整した Cox 比例ハザード回帰分析を骨格筋の機能低下のパターンごとに実施した [1]。従属変数はあらゆる原因による全死亡とし、副次解析として混合イベント、ならびに心血管イベントを従属変数とした解析も同様に行った。解析の際、①骨格筋の機能も密度も低下していない群、②骨格筋の機能か密度のどちらかが低下した群、③骨格筋の機能と密度が双方とも低下した群の 3 群に対象者を分類した。

統計解析ソフトは R version 3.1.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) ならびに JMP Pro 14 (SAS Institute Inc., Cary, NC) を用い、統計学的有意水準は 5%未満とした。

3. 結果

3-1. 患者背景因子

本研究の対象者 1,068 名の患者背景因子を表 1 に示す。対象の平均年齢は 65.5 ± 13.5 歳、男性は 679 例 (63.6%) で、骨格筋密度の平均は 44.5 ± 8.1 HU であった。手術内容は、弁疾患が 329 例 (30.8%)、CABG が 323 例 (30.2%)、大血管疾患が 152 例 (14.2%) であり、これらのうち複数の手術を行った対象者は 113 例 (10.6%) だった。腹部肥満は全症例の 45.1% に認められ、高血圧症、糖尿病、脂質異常症および心不全の既往歴のある症例はそれぞれ 60.1%、31.2%、46.1%、22.3% だった。

3-2. 全死亡に対する骨格筋密度のカットオフ値と生命予後

手術日を基準とした最大追跡期間 5 年間の間に 105 例 (9.8%) の死亡が確認され、観察期間の中央値は 1.99 年 (四分位範囲: 0.71-4.15 年) だった。Youden Index を用いて、全死亡に対する骨格筋密度のカットオフ値を算出した結果を表 2 に示す。全症例で検討した結果、骨格筋密度のカットオフ値は 45.1 HU と算出され、感度は 0.762、特異度は 0.507 だった。この値は腹部肥満を有する対象者と CABG を行った対象者を除くほぼすべてで近似していた。本研究では、腹部肥満を有する対象者と CABG を行った対象者で見られた誤差は観察研究での許容範囲内であると考え、骨格筋密度のカットオフ値を 45 HU と判断し、その後の解析を行った。

カプランマイヤー生存曲線の結果、骨格筋密度が 45 HU を下回ると有意に予後不良であることが明らかとなった (図 1, log-rank: $P < 0.001$)。また、EuroSCORE II で調整した Cox 比例ハザード回帰分析を行った結果、骨格筋密度が 45 HU を下回ると有意に死亡リスクが上昇し (HR 2.65, 95% CI 1.69-4.14)、性別や体格、既往歴、手術内容で層別化後も結果が一貫していた (図 2, P for interaction 0.14~0.93)。

3-3. 骨格筋の機能評価に加えて密度の評価を行うことの有用性に関する検証

骨格筋密度を評価することが有用であるかどうか、4つの骨格筋の機能低下のパターン別にすべての原因による全死亡、すべての原因を含めた再入院と死亡の混合イベント、ならびに心血管イベントに対する予測能を検証した結果を表3に示す。

全死亡を従属変数として骨格筋の機能評価と EuroSCORE II で作成した clinical model と比較して、clinical model に骨格筋密度のカットオフ値を加えると、いずれのパターンで定義した骨格筋の機能低下に対しても cNRI (機能低下 = 握力の低下: cNRI 0.513, 95% CI 0.289-0.737、機能低下 = 歩行速度の低下: cNRI 0.411, 95% CI 0.164-0.657、機能低下 = 握力または歩行速度の低下: cNRI 0.510, 95% CI 0.296-0.724、機能低下 = 握力および歩行速度の低下: cNRI 0.485, 95% CI 0.269-0.702)、ならびに IDI (機能低下 = 握力の低下: IDI 0.012, 95% CI 0.005-0.018、機能低下 = 歩行速度の低下: IDI 0.005, 95% CI 0.001-0.010、機能低下 = 握力または歩行速度の低下: IDI 0.012, 95% CI 0.005-0.019、機能低下 = 握力および歩行速度の低下: IDI 0.012, 95% CI 0.006-0.019) とともに一貫して有意に正の値を示し、全死亡の予測精度が改善したことが示された。これらの結果は、混合イベントや心血管イベントを従属変数とした場合においても同様であった。

続いて、対象者を機能低下の有無、ならびに密度低下の有無で3群に分類して累積イベント発生率曲線を描き、Gray 検定を行った結果を図3に示す。4つの骨格筋の機能低下のパターン別、ならびに3つのエンドポイント別に同様の解析を施行した結果、すべての解析において3群間で有意な差を認めた (Gray 検定: $P < 0.001$)。また、EuroSCORE II で調整した Cox 比例ハザード回帰分析の結果、骨格筋の機能と密度の双方が低下した群では、双方とも低下していない群と比較して一貫して有意に予後不良であった (表4: $P < 0.05$)。また、骨格筋の機能も密度も保たれていた群では、それ以外の群と比較して混合イベント、ならびに心血管イベントのリスクが有意に低かった ($P < 0.05$)。

4. 考察

心臓血管外科患者を対象とした本研究の解析結果をまとめると、CT 画像から推定した骨格筋密度が 45 HU を下回ると予後不良であり、この結果はあらゆる対象者背景で一貫していた。また、骨格筋密度の低下は、握力の低下や歩行速度の低下に対して補完的な予後予測能を有していた。すなわち、臨床的に CT 画像を撮影する機会のある心血管疾患患者において、骨格筋の機能的な評価に加えて骨格筋密度の評価を行うことが有用である可能性が示唆された。

予後に対する骨格筋密度のカットオフ値を検証した先行研究を表 5 にまとめた。骨格筋密度を用いた報告は腹部全筋群を用いたものと大腰筋を用いたものがあり、多くはがん患者を対象としている。

腹部 CT 横断像で得られる骨格筋すべてを用いて検証している報告の中で最も汎用されているのは Martin らが提唱した基準であり [11, 19-21]、BMI の値を基準にカットオフ値を分けている。しかしながら、Martin らの報告以外で BMI などの体格別に分けたカットオフ値を提唱している報告はない。また、いくつかの先行研究では性別別のカットオフ値を用いているが [22-24]、報告間でカットオフ値が大きく異なっており、値が一貫していない。

本研究と同様に、大腰筋のみの骨格筋密度を用いて密度のカットオフ値を定めた報告も散見されるが [25, 26]、サンプルサイズが小さいことや HU の範囲を規定して測定する方法ではなくトレーシングによって測定していること、分位点によってカットオフ値を定めていることなどが限界点としてあげられる。一方、イベントに基づいて心血管疾患患者のカットオフ値を検証した報告はない。本研究は心臓血管外科患者を対象に骨格筋密度のカットオフ値をイベントに基づいて算出したはじめての報告であり、大腰筋密度を用いた報告の中では最もサンプルサイズが大きく、長期的な経過観察も行えていることが本研究の強みである。また、得られたカットオフ値は性別や

体格、既往歴、手術内容等で変わらず一貫していた。

さらに、本研究では握力や歩行速度といった従来から用いられている骨格筋の機能的な評価に加えて、密度を測定することが有用であることが示された。我々の知る限り、CT 画像から得られる骨格筋の面積を用いて同様の解析を行った報告は 2 報ある。Saji らは [27]、経カテーテル的大動脈弁植え込み術 (Transcatheter Aortic Valve Implantation: TAVI) 患者の歩行速度の評価に加えて腹部骨格筋面積を用いることが、全死亡の予測に有用であることを報告した。また Kou らは [28]、外科患者 96 名を対象に呼吸機能評価に加えて大腰筋の横断面積を用いることが、集中治療室内で生じる全死亡の予測に有用であることを報告した。しかしながら、先行研究で検証されている骨格筋の面積は骨格筋の質的な情報を持たないため、他の研究では予後と関連が認められていないとする報告も散見され [15, 29, 30]、その有用性に関しては一定の見解が得られていない。

一方、骨格筋の密度は骨格筋繊維の量や太さなどの情報だけでなく、骨格筋組織内に沈着した脂肪組織に関する情報も反映しており [5, 31]、骨格筋の質的な情報も有していると考えられる。骨格筋内に沈着した脂肪組織はインスリン抵抗性や炎症性サイトカインの増加 [32]、脂質代謝異常 [33, 34] と関連していることが先行研究で報告されている。加えて、骨格筋密度の低下は加齢だけでなく、身体不活動とも関連していると報告されている [35]。特に、これらの要因は心血管疾患などの生活習慣病に関連する危険因子でもあり、疾患特異的な状態も相まって質の低下に作用している可能性がある [36, 37]。このように、今回検証した骨格筋密度は骨格筋そのものの状態や体内の恒常性に関する情報を代替している可能性がある。

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。しかしながら、本研究では心臓リハビリテーションを実施した心臓血管外科の連続症例の 90%以上を取り込んでおり、骨格筋密度のカットオフ値はあらゆる対象者背景で結果が一貫していたことから、結果

の妥当性はある程度担保されていると思われる。また、握力 [38, 39]、歩行速度 [40]、骨格筋密度 [41] はいずれもあらゆる対象者の予後規定因子であることは明らかとなっているため、本研究の結果は他の集団にも適用可能であると考えられる。第二に、本研究で使用した CT 画像はすべて術前のものであるが、術後の縦断的な変化までは検証することができていない。加えて、術後合併症や集中治療室の滞在日数などの重要な術後の要因については考慮できていない [42]。近年では骨格筋密度に着目した介入研究も散見されるが [31, 35]、術後の包括的なリハビリテーションによって骨格筋密度が改善するかどうかは縦断的に検証を重ねていく必要がある。第三に、骨格筋密度は術前の値を採用したが、握力や歩行速度といった機能的な評価は術後に行われており、同時期に測定されていないことが挙げられる。

5. 結語

心臓血管外科患者において、骨格筋密度が 45 HU を下回ると予後が不良であった。臨床現場において CT 画像が得られる場合、握力や歩行速度といった従来の機能的な指標に加えて、骨格筋密度を測定することで予後をより正確に判別でき、治療方針を決定する際の一助になると考えられる。

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松永篤彦教授、ならびに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 A1号館 602研究室の諸先生に厚く御礼申し上げます。

なお、本研究の一部は日本学術振興会による助成金の交付を受けて行われました (JSPS KAKENHI Grant Number. 20J10290)。

7. 引用文献

- [1] Chen LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Chou MY, Iijima K, et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *J Am Med Dir Assoc.* 2020;21:300-7.e2.
- [2] Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyere O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48:16-31.
- [3] 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.
- [4] Shafiee G, Keshtkar A, Soltani A, Ahadi Z, Larijani B, Heshmat R. Prevalence of sarcopenia in the world: a systematic review and meta-analysis of general population studies. *J Diabetes Metab Disord.* 2017;16:21.
- [5] Goodpaster BH, Kelley DE, Thaete FL, He J, Ross R. Skeletal muscle attenuation determined by computed tomography is associated with skeletal muscle lipid content. *J Appl Physiol (1985).* 2000;89:104-10.
- [6] Okita Y, Okada Y, Otsuji Y, Komeda M, Nakatani S, Matsuzaki M, et al. Guidelines for surgical and interventional treatment of valvular heart disease (JCS 2012). *Jpn Circ J.* 2012;1-75.
- [7] Motomura N, Miyata H, Tsukihara H, Takamoto S. Risk model of valve surgery in Japan using the Japan Adult Cardiovascular Surgery Database. *J Heart Valve Dis.* 2010;19:684-91.
- [8] 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;13:191-248.

- [9] Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41:734-44; discussion 44-5.
- [10] Derstine BA, Holcombe SA, Goulson RL, Ross BE, Wang NC, Sullivan JA, et al. Quantifying Sarcopenia Reference Values Using Lumbar and Thoracic Muscle Areas in a Healthy Population. *J Nutr Health Aging*. 2017;21:180-5.
- [11] Martin L, Birdsell L, Macdonald N, Reiman T, Clandinin MT, McCargar LJ, et al. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol*. 2013;31:1539-47.
- [12] Prado CM, Cushen SJ, Orsso CE, Ryan AM. Sarcopenia and cachexia in the era of obesity: clinical and nutritional impact. *Proc Nutr Soc*. 2016;75:188-98.
- [13] Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Baracos VE, Prado CM, Ma M, Meeberg G, et al. Severe muscle depletion predicts postoperative length of stay but is not associated with survival after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2014;20:640-8.
- [14] Kashihara H, Lee JS, Kawakubo K, Tamura M, Akabayashi A. Criteria of waist circumference according to computed tomography-measured visceral fat area and the clustering of cardiovascular risk factors. *Circ J*. 2009;73:1881-6.
- [15] Yamashita M, Kamiya K, Matsunaga A, Kitamura T, Hamazaki N, Matsuzawa R, et al. Prognostic Value of Psoas Muscle Area and Density in Patients Who Undergo Cardiovascular Surgery. *Can J Cardiol*. 2017;33:1652-9.
- [16] Ruopp MD, Perkins NJ, Whitcomb BW, Schisterman EF. Youden Index and optimal cut-point estimated from observations affected by a lower limit of detection. *Biom J*. 2008;50:419-30.
- [17] Cook NR, Ridker PM. Advances in measuring the effect of individual predictors of cardiovascular risk: the role of reclassification measures. *Ann Intern*

Med. 2009;150:795-802.

[18] Lluís-Ganella C, Subirana I, Lucas G, Tomás M, Muñoz D, Sentí M, et al. Assessment of the value of a genetic risk score in improving the estimation of coronary risk. *Atherosclerosis*. 2012;222:456-63.

[19] Barbalho ER, Gonzalez MC, Bielemann RM, da Rocha IMG, de Sousa IM, Bezerra RA, et al. Is skeletal muscle radiodensity able to indicate physical function impairment in older adults with gastrointestinal cancer? *Exp Gerontol*. 2019;125:110688.

[20] Dolan RD, Almasaudi AS, Dieu LB, Horgan PG, McSorley ST, McMillan DC. The relationship between computed tomography-derived body composition, systemic inflammatory response, and survival in patients undergoing surgery for colorectal cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10:111-22.

[21] Czigany Z, Kramp W, Bednarsch J, van der Kroft G, Boecker J, Strnad P, et al. Myosteatorsis to predict inferior perioperative outcome in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Am J Transplant*. 2020;20:493-503.

[22] Sjoblom B, Gronberg BH, Wentzel-Larsen T, Baracos VE, Hjermsstad MJ, Aass N, et al. Skeletal muscle radiodensity is prognostic for survival in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Clin Nutr*. 2016;35:1386-93.

[23] Fujiwara N, Nakagawa H, Kudo Y, Tateishi R, Taguri M, Watadani T, et al. Sarcopenia, intramuscular fat deposition, and visceral adiposity independently predict the outcomes of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2015;63:131-40.

[24] Okumura S, Kaido T, Hamaguchi Y, Kobayashi A, Shirai H, Fujimoto Y, et al. Impact of Skeletal Muscle Mass, Muscle Quality, and Visceral Adiposity on Outcomes Following Resection of Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2017;24:1037-45.

- [25] Wagner D, Buttner S, Kim Y, Gani F, Xu L, Margonis GA, et al. Clinical and morphometric parameters of frailty for prediction of mortality following hepatopancreaticobiliary surgery in the elderly. *Br J Surg*. 2016;103:e83-92.
- [26] Herrod PJJ, Boyd-Carson H, Doleman B, Trotter J, Schlichtemeier S, Sathanapally G, et al. Quick and simple: psoas density measurement is an independent predictor of anastomotic leak and other complications after colorectal resection. *Tech Coloproctol*. 2019.
- [27] Saji M, Lim DS, Ragosta M, LaPar DJ, Downs E, Ghanta RK, et al. Usefulness of Psoas Muscle Area to Predict Mortality in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Am J Cardiol*. 2016;118:251-7.
- [28] Kou HW, Yeh CH, Tsai HI, Hsu CC, Hsieh YC, Chen WT, et al. Sarcopenia is an effective predictor of difficult-to-wean and mortality among critically ill surgical patients. *PLoS One*. 2019;14:e0220699.
- [29] Mamane S, Mullie L, Piazza N, Martucci G, Morais J, Vigano A, et al. Psoas Muscle Area and All-Cause Mortality After Transcatheter Aortic Valve Replacement: The Montreal-Munich Study. *Can J Cardiol*. 2016;32:177-82.
- [30] Drudi LM, Phung K, Ades M, Zuckerman J, Mullie L, Steinmetz OK, et al. Psoas Muscle Area Predicts All-Cause Mortality After Endovascular and Open Aortic Aneurysm Repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016;52:764-9.
- [31] Aas SN, Breit M, Karsrud S, Aase OJ, Rognlien SH, Cumming KT, et al. Musculoskeletal adaptations to strength training in frail elderly: a matter of quantity or quality? *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020;11:663-77.
- [32] Zoico E, Rossi A, Di Francesco V, Sepe A, Oliosio D, Pizzini F, et al. Adipose tissue infiltration in skeletal muscle of healthy elderly men: relationships with body composition, insulin resistance, and inflammation at the systemic and tissue

level. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2010;65:295-9.

[33] Lee JJ, Pedley A, Hoffmann U, Massaro JM, Levy D, Long MT. Visceral and Intrahepatic Fat Are Associated with Cardiometabolic Risk Factors Above Other Ectopic Fat Depots: The Framingham Heart Study. *Am J Med.* 2018;131:684-92.e12.

[34] Vella CA, Nelson MC, Unkart JT, Miljkovic I, Allison MA. Skeletal muscle area and density are associated with lipid and lipoprotein cholesterol levels: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Clin Lipidol.* 2020;14:143-53.

[35] Goodpaster BH, Chomentowski P, Ward BK, Rossi A, Glynn NW, Delmonico MJ, et al. Effects of physical activity on strength and skeletal muscle fat infiltration in older adults: a randomized controlled trial. *J Appl Physiol* (1985). 2008;105:1498-503.

[36] Strassburg S, Springer J, Anker SD. Muscle wasting in cardiac cachexia. *Int J Biochem Cell Biol.* 2005;37:1938-47.

[37] Coats AJ. Research on cachexia, sarcopenia and skeletal muscle in cardiology. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2012;3:219-23.

[38] Pavasini R, Serenelli M, Celis-Morales CA, Gray SR, Izawa KP, Watanabe S, et al. Grip strength predicts cardiac adverse events in patients with cardiac disorders: an individual patient pooled meta-analysis. *Heart.* 2019;105:834-41.

[39] Rijk JM, Roos PR, Deckx L, van den Akker M, Buntinx F. Prognostic value of handgrip strength in people aged 60 years and older: A systematic review and meta-analysis. *Geriatr Gerontol Int.* 2016;16:5-20.

[40] Veronese N, Stubbs B, Volpato S, Zuliani G, Maggi S, Cesari M, et al. Association Between Gait Speed With Mortality, Cardiovascular Disease and Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *J*

Am Med Dir Assoc. 2018;19:981-8.e7.

[41] Cao Q, Xiong Y, Zhong Z, Ye Q. Computed Tomography-Assessed Sarcopenia Indexes Predict Major Complications following Surgery for Hepatopancreatobiliary Malignancy: A Meta-Analysis. *Ann Nutr Metab.* 2019;74:24-34.

[42] Van Rijssen LB, van Huijgevoort NC, Coelen RJ, Tol JA, Haverkort EB, Nio CY, et al. Skeletal Muscle Quality is Associated with Worse Survival After Pancreatoduodenectomy for Periampullary, Nonpancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2017;24:272-80.

8. 図表

表 1. 患者背景因子

平均 (\pm 標準偏差) もしくは 人数 (%)	$n = 1068$
年齢 [year]	65.5 \pm 13.5
男性 (%)	679 (63.6)
BMI [kg/m ²]	22.2 \pm 7.5
EuroSCORE II	7.32 \pm 7.53
手術内容 (%)	
-CABG	323 (30.2)
-弁疾患	329 (30.8)
-大血管疾患	152 (14.2)
-複数	113 (10.6)
-その他	151 (14.1)
高血圧症 (%)	642 (60.1)
糖尿病 (%)	333 (31.2)
脂質異常症 (%)	492 (46.1)
喫煙歴 (%)	176 (18.1)
腹部肥満* (%)	482 (45.1)
左室駆出率 [%]	57.6 \pm 12.3
ヘモグロビン [g/dL]	10.9 \pm 1.5
アルブミン [g/dL]	3.32 \pm 0.52
クレアチニン [mg/dL]	1.53 \pm 1.96
白血球数 [$10^3/\mu\text{L}$]	6.77 \pm 3.07
eGFR [mL/min/1.73 m ²]	57.6 \pm 26.7
既往歴 (%)	
心筋梗塞	137 (13.6)
心不全	238 (22.3)
大腰筋密度 [HU]	44.5 \pm 8.1
全死亡 (%)	105 (9.8)

* 腹部内臓脂肪面積：男性 $\geq 103.0\text{cm}^2$ ，女性 $\geq 69.0\text{cm}^2$ で定義 [14]

BMI, body mass index; CABG, coronary artery bypass grafting; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HU: Hounsfield unit.

表2. 生命予後に対する大腰筋の密度のカットオフ値

		大腰筋密度 カットオフ値 [HU]	感度	特異度
	全症例	45.1	0.762	0.507
年齢	<65	45.1	0.546	0.694
	≥65	44.7	0.807	0.409
性別	男性	45.1	0.738	0.558
	女性	45.0	0.796	0.414
腹部肥満*	あり	43.0	0.727	0.564
	なし	45.1	0.738	0.550
心不全の既往	あり	44.9	0.829	0.399
	なし	45.1	0.727	0.537
手術内容	CABG	43.4	0.700	0.614
	弁疾患	45.1	0.796	0.478
	大血管疾患	44.7	0.857	0.441

* 腹部内臓脂肪面積：男性 ≥ 103.0cm²，女性 ≥ 69.0cm² で定義

CABG, coronary artery bypass grafting; HU, Hounsfield unit.

表3. 全死亡、混合イベント、心血管イベントに対する骨格筋の機能と密度の予測能

	cNRI	95% CI	<i>P</i> value	IDI	95% CI	<i>P</i> value
【アウトカム: 全死亡】						
EuroSCORE II & 握力の低下		[reference]			[reference]	
+ 骨格筋密度の低下	0.513	0.289 - 0.737	<0.001	0.012	0.005 - 0.018	<0.001
EuroSCORE II & 歩行速度の低下		[reference]			[reference]	
+ 骨格筋密度の低下	0.411	0.164 - 0.657	0.001	0.005	0.001 - 0.010	0.022
EuroSCORE II & 握力または歩行速度の低下		[reference]			[reference]	
+ 骨格筋密度の低下	0.510	0.296 - 0.724	<0.001	0.012	0.005 - 0.019	<0.001
EuroSCORE II & 握力および歩行速度の低下		[reference]			[reference]	
+ 骨格筋密度の低下	0.485	0.269 - 0.702	<0.001	0.012	0.006 - 0.019	<0.001
【アウトカム: 混合イベント】						
EuroSCORE II & 握力の低下		[reference]			[reference]	
+ 骨格筋密度の低下	0.256	0.125 - 0.387	<0.001	0.005	0.001 - 0.010	0.029
EuroSCORE II & 歩行速度の低下		[reference]			[reference]	
+ 骨格筋密度の低下	0.260	0.123 - 0.398	<0.001	0.008	0.002 - 0.014	0.012
EuroSCORE II & 握力または歩行速度の低下		[reference]			[reference]	
+ 骨格筋密度の低下	0.269	0.140 - 0.398	<0.001	0.007	0.002 - 0.013	0.009
EuroSCORE II & 握力および歩行速度の低下		[reference]			[reference]	
+ 骨格筋密度の低下	0.251	0.122 - 0.380	<0.001	0.009	0.003 - 0.014	0.005
【アウトカム: 心血管イベント】						
EuroSCORE II & 握力の低下		[reference]			[reference]	
+ 骨格筋密度の低下	0.317	0.166 - 0.467	<0.001	0.008	0.002 - 0.014	0.012
EuroSCORE II & 歩行速度の低下		[reference]			[reference]	
+ 骨格筋密度の低下	0.312	0.154 - 0.471	<0.001	0.009	0.003 - 0.016	0.007
EuroSCORE II & 握力または歩行速度の低下		[reference]			[reference]	
+ 骨格筋密度の低下	0.316	0.169 - 0.463	<0.001	0.008	0.002 - 0.014	0.013
EuroSCORE II & 握力および歩行速度の低下		[reference]			[reference]	
+ 骨格筋密度の低下	0.304	0.157 - 0.451	<0.001	0.011	0.004 - 0.017	0.002

cNRI, continuous net reclassification improvement; CI, confidence interval; IDI, integrated discrimination improvement.

表 4. 骨格筋の機能と密度の重複と全死亡、混合イベント、心血管イベントとの関連

A. 骨格筋の機能低下を握力のみ、または歩行速度のみで定義した場合

	骨格筋の機能低下 = 握力の低下				骨格筋の機能低下 = 歩行速度の低下				
	調整前		EuroSCORE II で調整後		調整前		EuroSCORE II で調整後		
	HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value
[アウトカム：全死亡]									
骨格筋の機能も密度も低下なし	[reference]			[reference]			[reference]		
骨格筋の機能または密度の低下あり	3.31	1.35 - 8.09	0.009	2.81	1.14 - 6.94	0.025	1.46	0.71 - 3.02	0.302
骨格筋の機能も密度も低下あり	6.88	2.91 - 16.27	<0.001	5.42	2.26 - 12.98	<0.001	4.15	2.13 - 8.12	<0.001
[アウトカム：混合イベント]									
骨格筋の機能も密度も低下なし	[reference]			[reference]			[reference]		
骨格筋の機能または密度の低下あり	1.71	1.33 - 2.21	<0.001	1.58	1.22 - 2.04	<0.001	1.37	1.07 - 1.75	0.014
骨格筋の機能も密度も低下あり	1.93	1.49 - 2.50	<0.001	1.67	1.28 - 2.19	<0.001	1.88	1.45 - 2.44	<0.001
[アウトカム：心血管イベント]									
骨格筋の機能も密度も低下なし	[reference]			[reference]			[reference]		
骨格筋の機能または密度の低下あり	2.29	1.57 - 3.54	<0.001	2.08	1.41 - 3.05	<0.001	1.61	1.13 - 2.29	0.008
骨格筋の機能も密度も低下あり	2.69	1.83 - 3.95	<0.001	2.31	1.56 - 3.42	<0.001	2.39	1.65 - 3.44	<0.001

表 4. 続き

B. 骨格筋の機能低下を握力の低下と歩行速度の低下の双方を用いて定義した場合

		骨格筋の機能低下 = 握力または歩行速度の低下			骨格筋の機能低下 = 握力と歩行速度の低下				
		EuroSCORE II で調整後			EuroSCORE II で調整後				
		調整前			調整前				
HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value	
[アウトカム：全死亡]									
骨格筋の機能も密度も低下なし	[reference]		[reference]			[reference]			
骨格筋の機能または密度の低下あり	3.58	1.38 - 9.30	0.009	3.10	1.19 - 8.09	0.021	2.37	1.31 - 4.30	0.004
骨格筋の機能も密度も低下あり	6.79	2.69 - 17.15	<0.001	5.38	2.11 - 13.73	<0.001	4.85	2.59 - 9.08	<0.001
HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value	
1.58	1.22 - 2.06	<0.001	1.47	1.13 - 1.92	0.004	1.53	1.24 - 1.88	<0.001	
1.96	1.51 - 2.54	<0.001	1.69	1.29 - 2.22	<0.001	1.67	1.28 - 2.17	<0.001	
2.36	1.57 - 3.55	<0.001	2.16	1.43 - 3.26	<0.001	1.66	1.23 - 2.23	<0.001	
2.95	1.96 - 4.43	<0.001	2.54	1.68 - 3.84	<0.001	2.06	1.44 - 2.95	<0.001	
2.08	1.14 - 3.79	0.017	1.42	1.15 - 1.75	0.001	1.54	1.14 - 2.07	0.005	
3.91	2.06 - 7.41	<0.001	1.45	1.10 - 1.90	0.008	1.74	1.21 - 2.51	0.003	

HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

表 5. 骨格筋密度について検討した先行研究

筆頭著者	対象	対象者数	スライス	測定筋 (測定上の定義)	定義 (アウトカム)	骨格筋密度の カットオフ値
A. 腹部の骨格筋すべてを用いて骨格筋密度のカットオフ値を検証した報告						
Martin L *1	がん	1473	L3	腹部全骨格筋 (-29 ~ +150 HU)	最適化 (全死亡)	BMI < 25.0: 41 [HU] BMI 25.0 ≥: 33 [HU]
Sjøblom B *2	非小細胞 肺がん	1305	L3	腹部全骨格筋 (-29 ~ +150 HU)	最小 P 値法 (全死亡)	男性: 28.0 [HU] 女性: 23.8 [HU]
Fujiwara N *3	肝細胞がん	1257	L3	腹部全骨格筋 (-29 ~ +150 HU)	最大ランク統計法 (全死亡)	男性: 44.4 [HU] 女性: 39.3 [HU]
Looijaard WG *4	集中治療室 入室者	491	L3	All-abdominal muscle (-29 ~ +150 HU)	中央値 (全死亡)	29.2 [HU]
Kumar A *5	上皮性 卵巣がん	296	L3	腹部全骨格筋 (-29 ~ +150 HU)	再帰的分割法 (全死亡)	後遺症なし: 27.66 [HU] 後遺症あり: 36.40 [HU]
Rutten IJ *6	卵巣がん	216	L3	腹部全骨格筋 (-30 ~ +150 HU)	33%分位点 (全死亡)	33.67 [HU]
Rodrigues CS *7	子宮内膜がん	208	L3	腹部全骨格筋 (-29 ~ +150 HU)	(-29 to +29 HU) vs. (30 HU 以上) (全死亡)	29 [HU]
van Dijk DP *8	腓頭がん	199	L3	腹部全骨格筋 (-29 ~ +150 HU)	33%分位点 (全死亡)	男性: 33.9 [HU] 女性: 30.9 [HU]

Van Rijssen LB	*9	膝頭十二指腸 切除術患者	166	L3	腹部全骨格筋 (-29 ~ +150 HU)	最適化 (全死亡)	男性 : 36.3 [HU] 女性 : 36.0 [HU]
Tamandl D	*10	胃食道接合部 がん	130	L3	腹部全骨格筋 (-29 ~ +150 HU)	アプリア使用 (全死亡)	40 [HU]
Okumura S	*11	肝内胆管がん	109	L3	腹部全骨格筋 (トレーシング)	ROC 曲線 (全死亡)	男性 : 38.3 [HU] 女性 : 31.0 [HU]
van Dijk DPJ	*12	膨大部周囲 がん	47	L3	腹部全骨格筋 (不明)	33%分位点 (全死亡)	男性 : 27.0 [HU] 女性 : 17.5 [HU]

B. 大腰筋を用いて骨格筋密度のカットオフ値を検証した報告

本研究		心臓血管外科	1068	L3	大腰筋 (-29 ~ +150 HU)	最適化 (全死亡)	45.0 [HU] (男性 45.1, 女性 45.0)
Wagner D	*13	腹部外科手術	518	L3	大腰筋 (-30 ~ +110 HU) 横断面積で補正	25%分位点 (全死亡)	男性: 33.3 [HU/mm ²] 女性 : 31.1 [HU/mm ²]
Margadant CC	*14	高齢結腸直腸 がん	373	L3	大腰筋 (トレーシング) 横断面積で補正	25%分位点 (術後合併症)	男性 : 22.0 [HU/mm ²] 女性 : 23.5 [HU/mm ²]
Trotter J	*15	緊急手術	259	L3	大腰筋 (トレーシング)	25%分位点 (全死亡)	26 [HU]
Herrod PJJ	*16	結腸直腸がん 切除	169	L3	大腰筋 (トレーシング)	ROC 曲線曲線 (合併症と吻合部の 漏れ)	44.5 [HU]

Yoo T	*17	外傷	151	L3	大腰筋 (トレーシング) 横断面積で補正	25%分位点 (いくつかの術後 アウトカム)	38.5 [HU/mm ²]
-------	-----	----	-----	----	----------------------------	------------------------------	----------------------------

Joglekar S	*18	膵切除	118	L3	大腰筋 (トレーシング) 横断面積で補正	性別別 25%分位点 (術後合併症)	男性 : 18.8 [HU/mm ²] 女性 : 20.3 [HU/mm ²]
------------	-----	-----	-----	----	----------------------------	-----------------------	--

*1: Martin L, Birdsell L, Macdonald N, Reiman T, Clandinin MT, McCargar LJ et al. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol* 2013;31:1539-47.

*2: Sjoblom B, Gronberg BH, Wentzel-Larsen T, Baracos VE, Hjermland MJ, Aass N et al. Skeletal muscle radiodensity is prognostic for survival in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Clin Nutr* 2016;35:1386-93.

*3: Fujiwara N, Nakagawa H, Kudo Y, Tateishi R, Taguri M, Watahani T et al. Sarcopenia, intramuscular fat deposition, and visceral adiposity independently predict the outcomes of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2015;63:131-40.

*4: Looijaard WG, Dekker IM, Stapel SN, Girbes AR, Twisk JW, Oudemans-van Straaten HM et al. Skeletal muscle quality as assessed by CT-derived skeletal muscle density is associated with 6-month mortality in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care* 2016;20:386.

*5: Kumar A, Moynagh MR, Multinu F, Cliby WA, McGree ME, Weaver AL et al. Muscle composition measured by CT scan is a measurable predictor of overall survival in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2016;142:311-6.

- *6: Rutten IJ, Ubachs J, Kruitwagen RF, van Dijk DP, Beets-Tan RG, Massuger LF et al. The influence of sarcopenia on survival and surgical complications in ovarian cancer patients undergoing primary debulking surgery. *Eur J Surg Oncol* 2017;43:717-24.
- *7: Rodrigues CS, Chaves GV. Skeletal Muscle Quality Beyond Average Muscle Attenuation: A Proposal of Skeletal Muscle Phenotypes to Predict Short-Term Survival in Patients With Endometrial Cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16:153-60.
- *8: Van Dijk DP, Bakens MJ, Coolson MM, Rensen SS, van Dam RM, Bours MJ et al. Low skeletal muscle radiation attenuation and visceral adiposity are associated with overall survival and surgical site infections in patients with pancreatic cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017;8:317-26.
- *9: Van Rijssen LB, van Huijgevoort NC, Coelen RJ, Tol JA, Haverkort EB, Nio CY et al. Skeletal Muscle Quality is Associated with Worse Survival After Pancreatoduodenectomy for Periapillary, Nonpancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol* 2017;24:272-80.
- *10: Tamandl D, Paireder M, Asari R, Baltzer PA, Schoppmann SF, Ba Ssalamah A. Markers of sarcopenia quantified by computed tomography predict adverse long-term outcome in patients with resected oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer. *Eur Radiol* 2016;26:1359-67.
- *11: Okumura S, Kaido T, Hamaguchi Y, Kobayashi A, Shirai H, Fujimoto Y et al. Impact of Skeletal Muscle Mass, Muscle Quality, and Visceral Adiposity on Outcomes Following Resection of Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2017;24:1037-45.

- *12: Van Dijk DPJ, Bakers FCH, Sanduleanu S, Vaes RDW, Rensen SS, Dejong CHC et al. Myosteatorsis predicts survival after surgery for periampullary cancer: a novel method using MRI. *HPB (Oxford)* 2018;20:715-20.
- *13: Wagner D, Buttner S, Kim Y, Gani F, Xu L, Margonis GA et al. Clinical and morphometric parameters of frailty for prediction of mortality following hepatopancreaticobiliary surgery in the elderly. *Br J Surg* 2016;103:e83-92.
- *14: Margadant CC, Bruns ER, Sloothaak DA, van Duijvendijk P, van Raamt AF, van der Zaag HJ et al. Lower muscle density is associated with major postoperative complications in older patients after surgery for colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2016;42:1654-59.
- *15: Trotter J, Johnston J, Ng A, Gatt M, MacFie J, McNaught C. Is sarcopenia a useful predictor of outcome in patients after emergency laparotomy? A study using the NEELA database. *Ann R Coll Surg Engl* 2018;100:377-81.
- *16: Herrod PJJ, Boyd-Carson H, Doleman B, Trotter J, Schlichtemeier S, Sathanapally G et al. Quick and simple; psoas density measurement is an independent predictor of anastomotic leak and other complications after colorectal resection. *Tech Coloproctol*, 2019.
- *17: Yoo T, Lo WD, Evans DC. Computed tomography measured psoas density predicts outcomes in trauma. *Surgery* 2017;162:377-84.
- *18: Joglekar S, Asghar A, Mott SL, Johnson BE, Button AM, Clark E et al. Sarcopenia is an independent predictor of complications following pancreatectomy for adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 2015;111:771-5.
- HU, Hounsfield unit; BMI, body mass index; ROC; receiver operating characteristic curve.

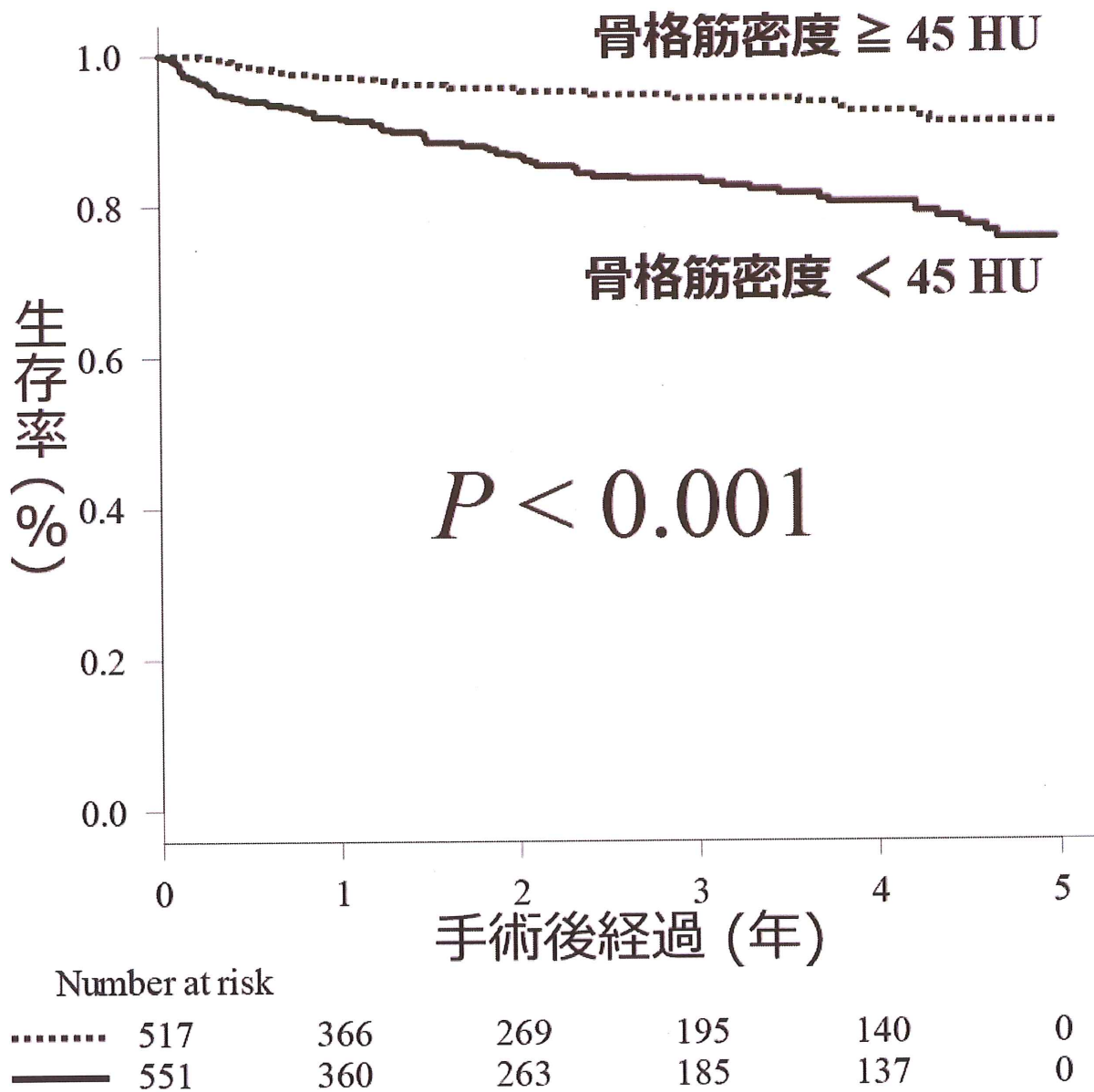


図1. 骨格筋密度のカットオフ値で2群に分けた Kaplan-Meier 曲線

HU, Hounsfield unit.

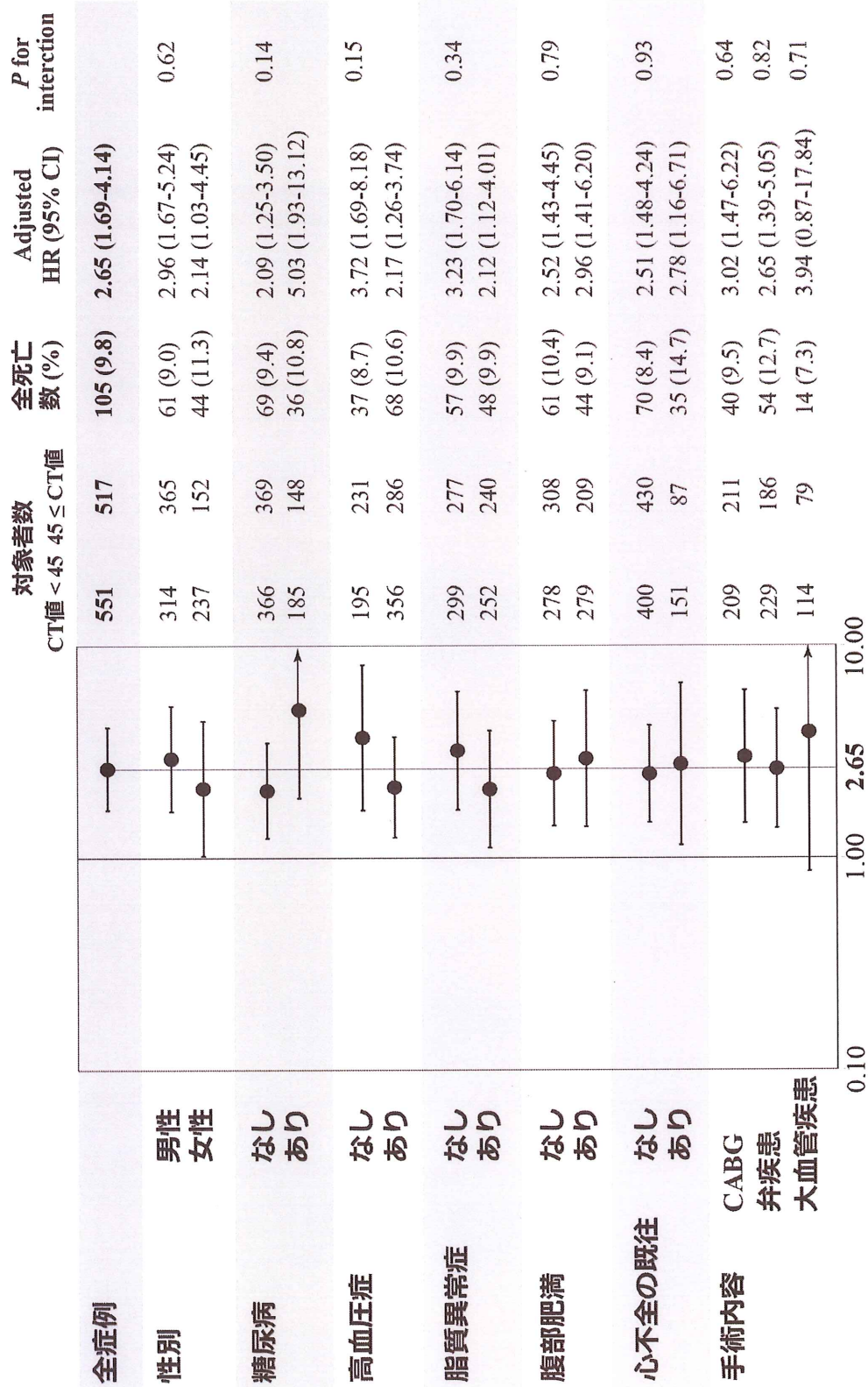
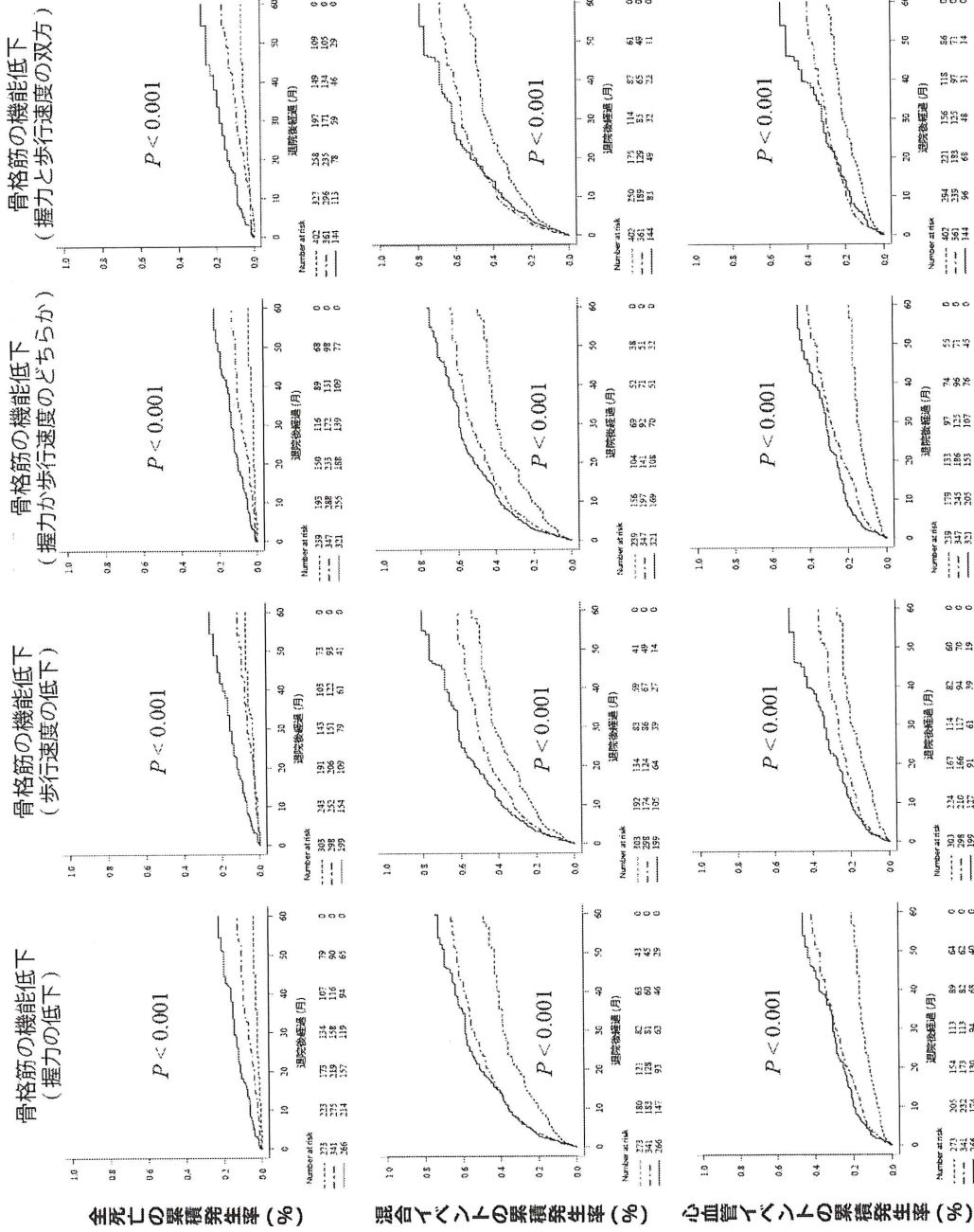


図2. EuroSCORE IIで調整した骨格筋密度低値の死亡リスク

CT, computed tomography; HR, hazard ratio; CI, confidence interval



..... 骨格筋の機能と密度の双方とも低下なし - - - - - 骨格筋の機能が密度どちらかの低下 ——— 骨格筋の機能と密度の双方の低下

図3. イベント別に作成した骨格筋の機能と密度における累積イベント発生率曲線

9. 業績目録

9-1. 主学術論文(英文原著)

- 1) Masashi Yamashita, Kentaro Kamiya, Atsuhiko Matsunaga, Tadashi Kitamura, Nobuaki Hamazaki, Ryota Matsuzawa, Kohei Nozaki, Takafumi Ichikawa, Takeshi Nakamura, Shohei Yamamoto, Hidenori Kariya, Emi Maekawa, Kentaro Meguro, Misao Ogura, Minako Yamaoka-Tojo, Junya Ako, Kagami Miyaji. Preoperative skeletal muscle density is associated with postoperative mortality in patients with cardiovascular disease. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2020; 30(4): 515-522.

9-2. 原著(主学術論文を除く)

- 1) Takumi Noda, Kentaro Kamiya, Nobuaki Hamazaki, Kohei Nozaki, Takafumi Ichikawa, Takeshi Nakamura, Masashi Yamashita, Shota Uchida, Emi Maekawa, Jennifer Reed, Minako Yamaoka-Tojo, Atsuhiko Matsunaga, Junya Ako: Prognostic value of cardio-hepatic-skeletal muscle syndrome in patients with heart failure. In press.
- 2) Naoya Yanagi, Kentaro Kamiya, Nobuaki Hamazaki, Ryota Matsuzawa, Kohei Nozaki, Takafumi Ichikawa, Thomas Sebastian Valley, Takeshi Nakamura, Masashi Yamashita, Emi Maekawa, Tomotaka Koike, Minako Yamaoka-Tojo, Masayasu Arai, Atsuhiko Matsunaga, Junya Ako: Post-Intensive Care Syndrome as a Predictor of Mortality in Patients with Critical Illness: a cohort study. In press.
- 3) Yoshifumi Kootaka, Kentaro Kamiya, Nobuaki Hamazaki, Kohei Nozaki, Takafumi Ichikawa, Takeshi Nakamura, Masashi Yamashita, Emi Maekawa, Jennifer Reed, Minako Yamaoka-Tojo, Atsuhiko Matsunaga, Junya Ako: The GLIM criteria for defining malnutrition can predict physical function and prognosis in cardiovascular disease. *Clin Nutr.* 2021; 40(1): 146-152.

- 4) Nobuaki Hamazaki, Kentaro Kamiya, Hidehira Fukaya, Kohei Nozaki, Takafumi Ichikawa, Ryota Matsuzawa, Masashi Yamashita, Shota Uchida, Emi Maekawa, Kentaro Meguro, Minako Yamaoka-Tojo, Atsuhiko Matsunaga, Junya Ako: Effect of atrial fibrillation on response to exercise-based cardiac rehabilitation in older individuals with heart failure. *Ann Phys Rehabil Med*. In press.
- 5) Shota Uchida, Kentaro Kamiya, Nobuaki Hamazaki, Kohei Nozaki, Takafumi Ichikawa, Takeshi Nakamura, Masashi Yamashita, Emi Maekawa, Jennifer L. Reed, Minako Yamaoka-Tojo, Atsuhiko Matsunaga, Junya Ako: Prognostic utility of dynapenia in patients with cardiovascular disease. *Clin Nutr*. In press.
- 6) Masashi Yamashita, Hiroshi Saito, Yoshiko Endo, Akira Mizukami, Kenji Yoshioka, Tomoaki Hashimoto, Shoko Koseki, Yu Shimode, Takeshi Kitai, Emi Maekawa, Takatoshi Kasai, Kentaro Kamiya, Yuya Matsue: Cognitive impairment measured by Mini-Cog provides additive prognostic information in elderly patients with heart failure. *J Cardiol*. 2020; 76(4): 350-356.
- 7) Kohei Nozaki, Nobuaki Hamazaki, Shohei Yamamoto, Kentaro Kamiya, Shinya Tanaka, Takafumi Ichikawa, Takeshi Nakamura, Masashi Yamashita, Emi Maekawa, Atsuhiko Matsunaga, Minako Yamaoka - Tojo, Junya Ako: Prognostic value of pupil area for all - cause mortality in patients with heart failure. *ESC Heart Fail*. 2020; 7(5): 3067-3074.
- 8) Takeshi Nakamura, Kentaro Kamiya, Nobuaki Hamazaki, Ryota Matsuzawa, Kohei Nozaki, Takafumi Ichikawa, Masashi Yamashita, Emi Maekawa, Jennifer L Reed RKin, Chiharu Noda, Kentaro Meguro, Minako Yamaoka-Tojo, Atsuhiko Matsunaga, Junya Ako: Quadriceps Strength and Mortality in Older Patients With Heart Failure. *Can J Cardiol*. 2020. In press.

- 9) Kohei Nozaki, Nobuaki Hamazaki, Kentaro Kamiya, Takahumi Ichikawa, Takeshi Nakamura, Masashi Yamashita, Emi Maekawa, Atsuhiko Matsunaga, Minako Yamaoka-Tojo, Junya Ako: Rising time from bed in acute phase after hospitalization predicts frailty at hospital discharge in patients with acute heart failure. *J Cardiol.* 2020; 75(6): 587-593.
- 10) Shota Uchida, Kentaro Kamiya, Nobuaki Hamazaki, Ryota Matsuzawa, Kohei Nozaki, Takafumi Ichikawa, Yuta Suzuki, Takeshi Nakamura, Masashi Yamashita, Hidenori Kariya, Emi Maekawa, Minako Yamaoka-Tojo, Atsuhiko Matsunaga, Junya Ako: Association between sarcopenia and atherosclerosis in elderly patients with ischemic heart disease. *Heart Vessels.* 2020; 35(6): 769-775.
- 11) Keita Aida, Kentaro Kamiya, Nobuaki Hamazaki, Ryota Matsuzawa, Kohei Nozaki, Takahumi Ichikawa, Takeshi Nakamura, Masashi Yamashita, Emi Maekawa, Chiharu Noda, Minako Yamaoka-Tojo, Atsuhiko Matsunaga, Junya Ako: Usefulness of the simplified frailty scale in predicting risk of readmission or mortality in elderly patients hospitalized with cardiovascular disease. *Int Heart J.* 2020; 61(3): 571-578.
- 12) Nobuaki Hamazaki, Kentaro Kamiya, Shohei Yamamoto, Kohei Nozaki, Takafumi Ichikawa, Ryota Matsuzawa, Shinya Tanaka, Takeshi Nakamura, Masashi Yamashita, Emi Maekawa, Kentaro Meguro, Chiharu Noda, Minako Yamaoka-Tojo, Atsuhiko Matsunaga, Junya Ako: Changes in Respiratory Muscle Strength Following Cardiac Rehabilitation for Prognosis in Patients with Heart Failure. *J Clin Med.* 2020; 9(4): 952.
- 13) Masashi Yamashita, Kentaro Kamiya, Nobuaki Hamazaki, Ryota Matsuzawa, Kohei Nozaki, Takahumi Ichikawa, Takeshi Nakamura, Emi Maekawa, Minako Yamaoka-Tojo, Atsuhiko Matsunaga, Junya Ako: Prognostic value of instrumental activity of daily living in initial heart failure hospitalization patients aged 65 years or older. *Heart Vessels.* 2020; 35(3): 360-366.

- 14) Nobuaki Hamazaki, Kentaro Kamiya, Ryota Matsuzawa, Kohei Nozaki, Takahumi Ichikawa, Shinya Tanaka, Takeshi Nakamura, Masashi Yamashita, Emi Maekawa, Chiharu Noda, Minako Yamaoka-Tojo, Atsuhiko Matsunaga, Takashi Masuda, Junya Ako: Prevalence and prognosis of respiratory muscle weakness in heart failure patients with preserved ejection fraction. *Respir Med.* 2019; 161: 105834.
- 15) Takeshi Nakamura, Kentaro Kamiya, Atsuhiko Matsunaga, Nobuaki Hamazaki, Ryota Matsuzawa, Kohei Nozaki, Masashi Yamashita, Emi Maekawa, Chiharu Noda, Minako Yamaoka-Tojo, Junya Ako: Impact of gait speed on the obesity paradox in older patients with cardiovascular disease. *Am J Med.* 2019; 132(12): 1458-1465. e1.
- 16) Masashi Yamashita, Kentaro Kamiya, Atsuhiko Matsunaga, Tadashi Kitamura, Nobuaki Hamazaki, Ryota Matsuzawa, Kohei Nozaki, Shinya Tanaka, Takeshi Nakamura, Emi Maekawa, Takashi Masuda, Junya Ako, Kagami Miyaji: Prognostic value of sarcopenic obesity estimated by computed tomography in patients with cardiovascular disease and undergoing surgery. *J Cardiol.* 2019; 74(3): 273-278.
- 17) Shinya Tanaka, Kentaro Kamiya, Nobuaki Hamazaki, Ryota Matsuzawa, Kohei Nozaki, Takeshi Nakamura, Masashi Yamashita, Emi Maekawa, Chiharu Noda, Minako Yamaoka-Tojo, Atsuhiko Matsunaga, Takashi Masuda, Junya Ako: Short-Term Change in Gait Speed and Clinical Outcomes in Older Patients With Acute Heart Failure. *Circ J.* 2019; 83(9): 1860-1867.
- 18) Takeshi Nakamura, Kentaro Kamiya, Atsuhiko Matsunaga, Nobuaki Hamazaki, Ryota Matsuzawa, Kohei Nozaki, Shinya Tanaka, Masashi Yamashita, Emi Maekawa, Chiharu Noda, Minako Yamaoka-Tojo, Takashi Masuda, Junya Ako: Prognostic usefulness of arm circumference and nutritional screening tools in older patients with cardiovascular disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2018; 28(7): 743-748.