

学 位 論 文 要 旨

氏 名 山下 真司



論 文 題 目

「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)」

指 導 教 授 承 認 印

松永 篤彦



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)

氏 名 山下 真司

【背景】

我が国をはじめとする先進国では、人口の高齢化が深刻な問題となっている。この問題は心血管疾患患者においても例外ではなく、心血管疾患患者の平均年齢が10年前と比較すると1-2歳ほど有意に増加しており、北里大学病院で心臓リハビリテーションを実施された患者の平均年齢も4歳ほど増加している。このような高齢化問題の中でも、加齢に伴って筋肉の量や質が減少していくことを指す“サルコペニア”は転倒・骨折や要介護、死亡などのリスクを高めることが明らかとなっており、早期診断や予防・治療が重要となる疾病の一つである。

サルコペニアの診断においては、筋力や歩行速度の測定に加え筋量の測定を行うことが推奨されている。筋量測定には体内に微弱な電流を流して測定する生体インピーダンス法が汎用されているが、手術が必要な重症の心血管疾患患者においては、心不全の合併による体液貯留の影響から、インピーダンス法による筋量測定は信頼性に乏しいことが指摘されている。

これらの問題を解決する上で、より正確に骨格筋量を測定する方法として、コンピューター断層撮影 (CT) 画像を使用して骨格筋の密度 (skeletal muscle density: SMD) を測定する手法が着目されている。胸部骨盤 CT は従来から診療目的で撮影されているため、サルコペニア診断のために新たに検査を追加する必要が無く、患者や医療従事者の負担も少ない。この手法を用いて測定した SMD は筋繊維の萎縮、ならびに骨格筋内に沈着した脂肪量を反映していると報告されている。

CT で測定した SMD は運動機能を反映し、術後の経過や生命予後を予測する指標としても有用であることが指摘されているが、先行研究では十分なサンプルサイズを用いた研究がなく、診断のためのカットオフ値も明らかになっていない。また、従来の歩行速度や筋力測定などのサルコペニア評価に対して、補完的な予後予測能を有しているかについても明らかになっていない。

そこで、本研究では心血管疾患患者の術前 CT 画像による SMD 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、既存のサルコペニア診断のための運動機能評価に対して SMD が補完的な予後予測能を有するかどうかを検討することを目的に研究を行った。

【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例を対象に既往コ

ホート研究を実施した。

対象者の背景因子として年齢、性別、Body Mass Index、手術内容、既往歴を診療録より調査した。また、年齢、性別、慢性閉塞性肺疾患、クレアチニンクリアランス、神経機能障害の有無、心疾患手術歴、活動性心内膜炎、術前における重篤な所見、ならびに左室駆出率などの心機能に関連する要因を用いて、心臓血管外科患者の術前のリスクスコアである EuroSCORE II を算出した。

術前の SMD は第三腰椎レベルの CT 横断像で確認できる大腰筋の平均密度 [Hounsfield Unit (HU)] とし、Slice-0-Matic (ver. 5.0, Tomovision) を用いて測定した。HU 値は体組織の密度を反映した単位であり、組織の密度が高いほど高い値を示す。なお、研究開始前に本指標における検者内信頼性 (0.994) ならびに検者間信頼性 (0.997) が非常に高いことを、級内相関係数を用いて確認した。

握力は術後心臓リハビリテーション実施時に、対象者の最大限の力を左右 2 回ずつ測定し、左右の最大値を用いた。歩行速度は普段通りの速さで 10 m の距離を歩行した際の時間を計測し、1 m あたりにかかる時間として算出した。握力と歩行速度は Asian Working Group for Sarcopenia (AWGS) の基準に従い、握力の低下 (男性 < 28.0 kg、女性 < 18.0 kg)、歩行速度の低下 (< 1.0 m/s) を定義した。エンドポイントはあらゆる原因による死亡とし、追跡期間は最大 5 年間とした。

統計学的解析はまず Youden Index を用いて全死亡に対する SMD のカットオフ値 [HU] を求めた。得られたカットオフ値がいずれの対象者背景でも一致するかどうか、年齢や性別、体格、既往歴、手術内容で層別化した解析を施行した。次に、SMD のカットオフ値の有用性を確認するため、Cox 比例ハザード解析を用いて生命予後と SMD の関連を検証した。さらに、術前のリスクスコアである EuroSCORE II に対して補完的な予後予測能を有するかどうか、受信者動作特性曲線を用いて SMD のカットオフ値で補完する前後の曲線下面積 (AUC) を比較した。

続いて、既存のサルコペニア指標である握力や歩行速度に対して補完的な予後予測能を有するか、SMD のカットオフ値を加える前後で純再分類改善度 (cNRI) および統合判別改善度 (IDI) を算出し比較した。また、累積イベント発生率曲線、ならびに Cox 比例ハザード解析にて、握力や歩行速度の低下と SMD の低下が重複した際のリスクを検証した。Cox 比例ハザード回帰解析の調整変数は EuroSCORE II とした。

【結果】

対象の平均年齢は 65.5 ± 13.5 歳、男性は 64%であった。SMD の平均は 44.1 ± 8.1 HU だった。観察期間の中央値は 1.99 年であり、追跡期間中に 105 件の死亡が確認された。Youden Index を用いて算出された SMD のカットオフ値は 45.1 HU であり、感度は 76.2%、特異度は 50.7%だった。このカットオフ値は年齢や性別、体格、既往歴、手術内容で層別化後も 43.4~45.1 HU と一貫していたため、45 HU をカットオフ値としてその後の解析を行った。カットオフ値を下回った対象者は 551 例 (51.6%) であり、術前のリスクスコアである EuroSCORE II で調整後もこれらの対象者は有意に予後

不良であった（ハザード比：2.65，95%信頼区間：1.69-4.14）。この結果は対象者の各背景因子で層別化した後も同様であった（*P* for interaction: 0.14~0.93）。さらに、AUCを用いて生命予後の予測能を比較したところ、EuroSCORE IIにSMDのカットオフ値を加えると、EuroSCORE II単独に比して有意に予後予測能が改善した（EuroSCORE II単独：0.627 vs. EuroSCORE II+SMDのカットオフ値：0.678，*P* = 0.011）。

続いて、従来のサルコペニア指標に対するSMDの補完的予測能を検証したところ、既存のサルコペニア指標をあらゆる条件（握力の低下単独、歩行速度の低下単独、握力または歩行速度の低下、握力と歩行速度双方の低下）で定義した場合においても、SMDのカットオフ値を加えることで生命予後に対するcNRI（0.411~0.512）、ならびにIDI（0.005~0.012）が有意に改善した。また、従来のサルコペニア指標とSMD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一貫して予後不良であり、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SMD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、SMDのカットオフ値は既存のサルコペニア指標である握力や歩行速度に加えて、補完的な予後予測能を有していた。本研究は心血管疾患患者において、生命予後に対するSMDのカットオフ値を多数の対象者で検討した初めての報告であるとともに、握力や歩行速度などの従来のサルコペニア指標にSMDが補完的な予後予測能を有することを示した初めての報告である。

今回検証したSMD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る。インピーダンス法による骨格筋量といった従来の骨格筋評価では、骨格筋内部の筋繊維や脂肪組織を測定することはできない。一方、SMDを用いれば筋繊維の太さや骨格筋内の脂肪量に関する情報を間接的に得ることができる。加えて、SMDの低下は炎症性サイトカインの増加と関連し、インスリン抵抗性や脂質代謝異常などに関与している可能性が示されている。本研究では詳細なメカニズムは明らかにすることはできないが、SMDが生命予後と関連した機序として、これらの要因が関与している可能性が考えられる。

【結論】

心血管患者において、SMDの生命予後に対するカットオフ値は一貫しており、従来のサルコペニア指標に対して予後予測能を補完することが明らかとなった。CT画像を撮影する機会のある急性期医療などでは、従来のサルコペニア指標に加えてSMD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。