

令和 4 年 5 月 9 日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09276

研究課題名(和文) 心臓・大血管手術の術後長期予後を基にしたサルコペニアの診断基準に関する検討

研究課題名(英文) Diagnosis of sarcopenia based on late outcomes after cardiovascular surgery

研究代表者

岡村 誉 (Okamura, Homare)

自治医科大学・医学部・講師

研究者番号：70438646

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：心臓血管外科領域においてサルコペニア(加齢に伴う全身の筋肉量・筋力の低下)の術後予後への影響は明らかではない。我々は心臓弁膜症手術患者において術前CTから腸腰筋面積からサルコペニアを定義し、サルコペニア群で有意に術後遠隔生存率が低い結果を得て、2019年に論文発表した。冠動脈バイパス術患者においても同様の研究を行い、2019年に海外学会で口演し、2020年に論文発表した。また、術前にサルコペニアに関連するマイオカイン(骨格筋から放出されるサイトカイン)の測定も行い、サルコペニア、フレイルおよび術後リハビリの進行と関係あるとの結果を得て、現在論文投稿中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心臓血管外科では同じ疾患に対して複数の治療法が存在し、また患者の高齢化に伴い、最適な治療を行うための術前の手術リスクおよび術後長期予後評価の重要性が増している。近年、加齢に伴う全身の脆弱性やサルコペニア(筋肉量・筋力の低下)と術後予後との関連が注目されている。今回我々は、心臓手術患者において術前サルコペニアが長期生存率の悪化に係る結果を得て、論文発表した。また、骨格筋から分泌されるマイオカインという物質が術前脆弱性やサルコペニアと関連しているとの結果を得て、より簡便に採血で術前脆弱性やサルコペニアの診断ができる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The effect of sarcopenia (decrease in systemic muscle mass and strength with aging) on the postoperative prognosis in cardiovascular surgery is not clear. We defined sarcopenia from the area of the psoas muscle from preoperative CT in patients undergoing valvular heart disease surgery, and obtained results with significantly lower postoperative late survival in the sarcopenia group, and published a paper in 2019. A similar study was conducted on patients with coronary artery bypass grafting, and we gave an oral presentation at an overseas conference in 2019 and published a paper in 2020. We also measured preoperative sarcopenia-related myokines (cytokines released from skeletal muscle), and obtained results that they are related to the progression of sarcopenia, frailty, and postoperative rehabilitation. Paper submission is on progress.

研究分野：心臓血管外科

キーワード：サルコペニア

## 1. 研究開始当初の背景

近年、サルコペニア(加齢に伴う全身の筋肉量・筋力の低下)が生命予後に影響すると注目されている。しかし心臓血管外科領域においてサルコペニアの有無は通常の術前リスク評価方法に含まれておらず、術後予後への影響も明らかではない。また現在、フレイル・サルコペニアに対する様々な診断方法が提唱されているが、多くの評価項目があり複雑である。全身骨格筋量の測定など特殊な機器が必要であり、フレイル・サルコペニアの診断が日常診療に広く導入されているとは言い難い。簡便かつ遠隔予後の予測に有用な診断方法の確立が求められている。また、予後が悪いとされるフレイル・サルコペニア患者において何をすべきか明らかになっておらず、予後改善につながる治療・介入方法が求められている。

これまで我々は心臓・胸部大動脈手術患者における術前サルコペニアが予後に及ぼす影響を研究してきた。2009年から2013年までの期間に自治医大さいたま医療センターで心臓弁膜症に対して手術した患者1119名のうち、70歳以上の心臓弁膜症手術患者428名において術前CTにて腸腰筋面積を腸骨稜上端レベルで計測し、腸腰筋面積の少ない下25%の患者群をサルコペニアと定義した。サルコペニア群で有意に術後遠隔生存率(図1)と主要心臓合併症回避率が低かった。また多変量解析においてもサルコペニアが術後遠隔死亡と主要心臓合併症の有意なリスク因子であることを確認した。Inverse probability weighting法においても同様な結果を確認した。これら結果を論文にし、2019年にJournal of Thoracic Cardiovascular Surgeryに発表した。

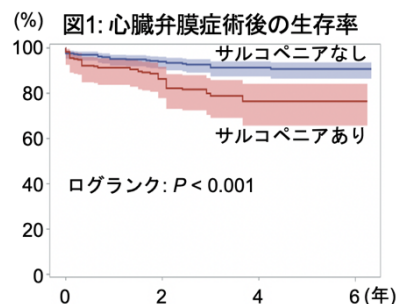
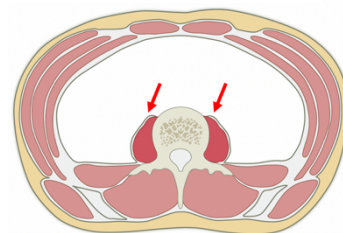


図2: 腸腰筋面積



これまで我々含め多くの研究者はサルコペニアの診断に術前腸腰筋面積を使用し(図2)、遠隔予後への影響を報告してきた。しかし、CTの腸腰筋面積によるサルコペニアの診断は、術前CT検査を行わない施設・国では行えず、カットオフ値が人種・年齢・疾患によって異なる。またヨーロッパの診断基準では、生体電気インピーダンス法等による全身骨格筋量の測定が含まれているが、全ての施設で測定できる訳ではない。また、予後が悪いとされるサルコペニア・フレイル患者を同定できても、予後改善策に関する研究はほとんどされていない。

サルコペニアの定義は明確に定まっておらず、また筋肉量だけでなく筋力の低下や運動機能を含めた包括的かつ客観的な評価方法が求められている。そこで本研究では、従来の筋肉量(腸腰筋面積)の測定だけでなく、多角的にサルコペニアの病態を解析し、基礎的研究から臨床応用へとつなげる研究を行った。具体的には、サルコペニアの心臓術後成績に対する影響を明らかにすると共に、血中マーカーによるサルコペニアのより簡単な診断方法の確立を目指した。

## 2. 研究の目的

これまで我々は心臓弁膜症手術患者においてサルコペニア群(術前腸腰筋面積の下25%)では術後遠隔生存率が有意に低いことを報告してきた。しかしながら、臨床におけるサルコペニアの評価方法に関して、未解決の問題が多く残されている。一般的にサルコペニアの診断方法として腸腰筋面積(図2)が用いられているが、サルコペニアの概念には筋力や運動能力の低下も含まれており、筋肉量の評価だけでは不十分とされる。

本研究の目的は、サルコペニアの心臓術後成績に対する影響を明らかにすると共に、腸腰筋面積の測定だけでない新たなサルコペニアの診断のための血中マーカーの検索である。具体的な達成目標は以下の2点である。

### (1) サルコペニアが冠動脈バイパス術後予後に及ぼす影響の研究

海外では冠動脈バイパス術前に通常CT検査を行わないため、術前腸腰筋面積のデータが存在しない。自治医科大学附属さいたま医療センターでは全例で術前CT検査を行っており、過去に撮影されたCTデータを用いて、術前サルコペニアが術後長期予後に及ぼす影響を明らかにした。

### (2) マイオカインと心臓・大血管術前サルコペニア・フレイル・術後リハビリとの関連性の研究

骨格筋から分泌されるタンパク質をマイオカインと呼び、加齢・サルコペニアの病態と密接な関連がある(Lee et al. Atherosclerosis 2015)。心臓・大血管術前の患者から血中ヒトマイオカインを測定し、術前サルコペニアやフレイルおよび術後成績との関連を調べた。多くの患者血液検体を使用することでマイオカインの臨床的意義を見つけ出す。サルコペニア・フレイル

ル診断における血中マイオカイン濃度のカットオフ値を明らかにし、術後予後予測に術前マイオカイン値が有用かどうかを検証する。

### 3. 研究の方法

#### (1)サルコペニアが冠動脈バイパス術後予後に及ぼす影響の研究

2008年10月から2013年8月の間に、自治医大さいたま医療センターで単独冠動脈バイパス術を受けた444名の患者を検討した。全てがオフポンプ手術であった。サルコペニア評価に使用した術前腹部CTデータが欠落している症例や緊急/緊急の症例を除外し、最終的に、304人の患者が本研究に含まれた。腸腰筋面積は手術前3か月以内に得られた術前腹部CTスキャンで測定され、TFS-7000ワークステーション(Canon Inc.)を使用して第3腰椎の横突起のレベルで両側腸腰筋の断面積を測定し、両側の平均値を使用した。腸腰筋の面積は、筋肉の境界を手動で輪郭を描くことによって測定した。腸腰筋面積を身長で除することで腸腰筋面積指数(PMI,  $\text{mm}^2/\text{m}^2$ )を計算した。以前の研究で使用された定義に基づいて、性別毎に術前CTスキャンで観察されたPMIの性別毎の下25%未満をサルコペニアと定義した。サルコペニアの有無で冠動脈バイパス術後の短期および長期成績の比較を行った。

#### (2)マイオカインと心臓・大血管術前サルコペニア・フレイル・術後リハビリとの関連性の研究

2018年7月から2020年12月の間に待期的心臓大血管手術を受けた、109人の患者で本研究を行った。全ての患者で、前向きにマイオカインの測定、術前の虚弱評価、および腸腰筋領域を測定するためのCT検査を行った。

マイオカインの測定は、手術の朝に血液サンプルを採取し、すぐに1000×gで10分間遠心分離し、得られた血漿サンプルは分析されるまで-30℃で保存した。マイオカインは、後日EMD Millipore MILLIPLEX<sup>®</sup>MAP Human Myokine Magnetic Bead Panel (Merck社)とLuminexシステム(BioRad社)を使用して定量化した。本マイオカインパネルは、15種類のマイオカインの定量化が可能であるが、109人の患者全てで測定可能だった脂肪酸結合タンパク質3(FABP3)、脳由来神経栄養因子(BDNF)、オステオネクチンのみを本研究では使用した。

サルコペニアの診断は腸腰筋面積指数(PMI,  $\text{mm}^2/\text{m}^2$ )、筋力と歩行速度を使用して行った。

血中マイオカインと、術前サルコペニア、術前フレイル(Clinical frailty scale、Cardiovascular health study法、Short physical performance battery法)、術後短期成績、術後リハビリの進行との関連を調べた。

### 4. 研究成果

#### (1)サルコペニアが冠動脈バイパス術後予後に及ぼす影響の研究

平均PMI値であるが、予想通り女性よりも男性の方が高かった( $268 \pm 74 \text{mm}^2$  vs.  $186 \pm 54 \text{mm}^2$ ,  $P < 0.001$ )。加齢とPMIの低下との関連性は、性別によって異なっていた。男性では、PMIは70歳未満よりも70歳以上の方が低かった( $252 \pm 72 \text{mm}^2/\text{m}^2$  vs.  $281 \pm 74 \text{mm}^2/\text{m}^2$ ,  $P = 0.002$ )。一方、女性ではPMIは70歳以上と70歳未満の間で有意差はなかった( $188 \pm 55 \text{mm}^2/\text{m}^2$  vs.  $184 \pm 54 \text{mm}^2/\text{m}^2$ ,  $P = 0.83$ )。サルコペニアのPMI下25パーセンのカットオフ値は、男性で $215 \text{mm}^2/\text{m}^2$ 、女性で $142 \text{mm}^2/\text{m}^2$ だった。これらカットオフ値に基づいて、サルコペニア群(76名)と非サルコペニア群(228名)に分類した。

非サルコペニア群の患者と比較してサルコペニア群の患者は、年齢が高く、BMIが低く、脂質異常症の有病率は低いが、慢性腎臓病(血清クレアチニン値 $>1.5 \text{mg/dL}$ )や末梢動脈疾患の頻度が高かった。血清ヘモグロビン値およびアルブミン値は、非サルコペニア群よりもサルコペニア群で有意に低かった。サルコペニアとBMIの関連性に関して、サルコペニアの有病率は、BMI $<18.5 \text{kg/m}^2$ の患者で有意に高く、低体重群(BMI $<18.5 \text{kg/m}^2$ )で60%(15/25)、正常体重群(BMI $18.5-30.0 \text{kg/m}^2$ )では23%、肥満群(BMI $>30.0 \text{kg/m}^2$ )では0%だった。

短期成績に関して、院内死亡率はグループ間で差がなかった。また合併症率と集中治療室滞在期間にも群間差は観察されなかった。

遠隔成績に関して、フォローアップ期間中に302名の生存退院患者の内40名(13.2%)で遠隔死亡が発生した。これらのうち、23名の患者はサルコペニア群に属し、17名は非サルコペニア群に属していた。 Kaplan-Meier分析によると、術後5年生存率はサルコペニア群で68.1%、非サルコペニア群で93.9%だった( $P < 0.001$ )。遠隔死亡の原因は、心臓または脳血管疾患(14名)と非心臓または非脳血管疾患(26名)に分けられた。非心臓病または非脳血管疾患による死亡率は、非サルコペニア群よりもサルコペニア群の方が高かった(73.9% vs. 52.9%)。サルコペニア群の死因は、感染症(8名)、脳血管疾患(4名)、腎不全(4名)が多かった。主要心脳血管合併症は遠隔期に24名の患者(7.9%)で発生し、脳卒中(9名)、心不全(6名)、血行再建(5名)および急性心筋梗塞(4名)が含まれていた。術後5年間の主要心脳血管合併症回避率は、サルコペニア群で91.1%、非サルコペニア群で95.0%だった( $P = 0.037$ )。

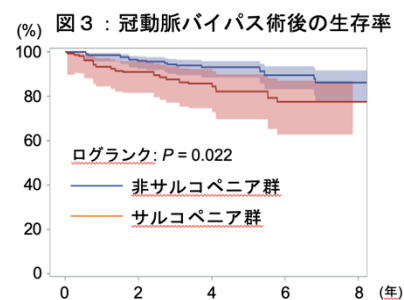
術前背景の異なる両群をmatchingさせるためにInverse probability weighting法を行ったが、matching後もサルコペニア群では遠隔死亡率が有意に高い結果であった(図3)( $P = 0.022$ )。

一方、主要心脳血管合併症回避率は、matching 後は両群で差を認めなかった (P=0.31)。

サルコペニアの影響における性別の違いについて、遠隔生存率は、男女共にサルコペニア群の方が非サルコペニア群よりも有意に低かった (男性 P<0.001、女性 P=0.026)。一方、主要心脳血管合併症回避率は、男性のみで非サルコペニア群よりもサルコペニア群の方が低かった (P=0.019)。

次に Cox 比例ハザード分析を行い、冠動脈バイパス術後の遠隔成績に対するサルコペニアの影響を検討した。多変量解析の結果、サルコペニアが生存率低下の独立した予測因子であることを示した (ハザード比 4.25、95%信頼区間 2.18-8.28、P<0.001)。遠隔死亡のその他の予測因子は、年齢、糖尿病、PCI 歴、不安定狭心症、血清クレアチニン>1.5mg/dL および末梢動脈疾患が含まれていた。フォローアップ中の主要心脳血管合併症に関しては、PCI 歴と心臓手術歴が独立した危険因子だった。また、全動脈グラフト血行再建術は、主要心脳血管合併症の発生率の低下と関連していた (ハザード比 0.18、95%信頼区間 0.04-0.86、P=0.031)。サルコペニアは、主要心脳血管合併症の危険因子として同定されなかった。

これら結果を、2019 年欧州心臓胸部外科学会で発表し、2020 年 European Journal of Cardiothorac Surg で論文発表した。



## (2) マイオカインと心臓・大血管術前サルコペニア・フレイル・術後リハビリとの関連性の研究

全 109 名の患者の内、34 名 (31.2%) で術前の低筋力が、78 名 (71.6%) で筋肉量の低下が、24 名で低い身体的パフォーマンス (歩行速度<0.8 m / s) が観察された。以上より、27 名 (24.8%) がサルコペニアと診断され、9 名 (8.3%) が重度のサルコペニアだった。サルコペニア群の患者は年齢が高く、BMI が低く、糖尿病、虚血性心疾患、血液透析、末梢動脈疾患などの併存疾患の有病率が高かった。血清ヘモグロビン値とアルブミン値は、サルコペニア群で有意に低かった。実施した手術の種類、人工心肺時間および大動脈遮断時間において、両群間で差を認めなかった。

術前フレイルをそれぞれ特定のカットオフ値を持つ 3 つの異なる方法で評価し、Clinical frailty scale 法では 12 名 (11.0%)、Cardiovascular health study 法では 34 名

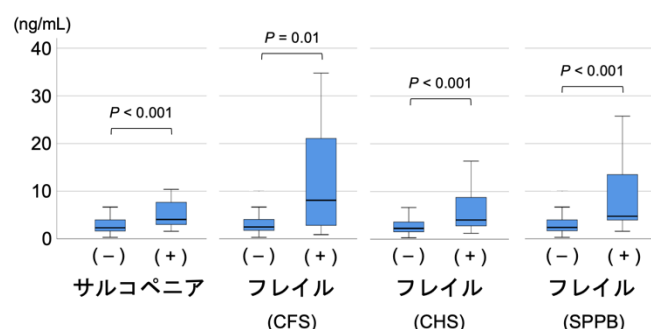
(31.2%)、Short physical performance battery 法では 19 名 (17.4%) がフレイルと診断された。CFS または SPPB でフレイルと識別されたほとんどの患者は、CHS でもフレイルと識別された。ただ、CHS でフレイルと分類された 34 名の患者のうち 16 名は、他の 2 つのスケールではフレイルと分類されなかった。

院内死亡率はサルコペニアの有無で差を認めなかった。一方、サルコペニア群では、長期挿管 (>48 時間) の頻度が高く (P=0.001)、集中治療室滞在日数が長かった (P=0.032)。術後心臓リハビリに関しては、入院中の 100m 歩行能力獲得達成率は両群で同等だった。しかし、術後 7 日以内の 100m 歩行能力獲得は、非サルコペニア群でより高率だった (P<0.001)。

マイオカインについて、FABP3 レベルは、術前サルコペニアの患者で有意に高かった (P<0.001) (図 4)。しかし、FABP3 レベルは、重度のサルコペニアと非重度のサルコペニアの患者間で有意差はなかった。フレイル患者は、測定方法に関係なく、フレイルでない患者よりも FABP3 レベルが高かった (図 4)。FABP3

レベルは年齢および血清クレアチニンレベルと正の相関があり、血清アルブミン値とは負の相関があった。FABP3 は、CFS スコアおよび CHS を使用して得られたスコアと正の相関があり、SPPB のスコアとは負の関連を示した。FABP3 と PMI の間に有意な関連は観察されなかった (P=0.072)。BDNF レベルに関してサルコペニアの患者では低かった。ただし、フレイルのある患者とない患者の間で差はなかった。オステオネクチンレベルは、サルコペニアの有無で差を認めなかった。

図 4 : 術前 FABP3 レベル



多変量解析では、年齢と FABP3 レベルが術前サルコペニアの予測因子として特定された。一方、術前フレイルの予測因子は年齢と血清クレアチニン値が特定されました。積極的な術後リハビリにもかかわらず、12 名の患者は退院前に 100m を独立して歩くことができなかった。術後 100m を歩くことができないことは、術前 FABP3 レベルと関連していた (P=0.002)。これら 12 名の患者のうち、2 人は術後に脳梗塞を認めていた。

入院中に 100m 独立歩行した 97 名の患者のうち、73 人は術後 7 日以内に 100m の独立歩行を達成できた。多変量解析では、FABP3 が術後 7 日以内の 100m 独立歩行獲得の予測因子として同定された (オッズ比 0.72、95%信頼区間 0.58-0.90、P=0.003)。他の予測因子には、高血圧、左心室駆出率、および PMI が含まれていた。

FABP 3をはじめとしたマイオカインはサルコペニアの診断を簡便にし、術後リハビリ進行を予測できる可能性が示唆された。これら結果を、第74回日本胸部外科学会で発表し、論文投稿中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Okamura H, Kimura N, Mieno M, Yuri K, Yamaguchi A	4. 巻 58
2. 論文標題 Preoperative sarcopenia is associated with late mortality after off-pump coronary artery bypass grafting	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Eur J Cardiothorac Surg	6. 最初と最後の頁 121-129
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/ejcts/ezz378	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	木村 直行 (Kimura Naoyuki) (20382898)	自治医科大学・医学部・教授  (32202)	
研究分担者	荒川 衛 (Arakawa Mamoru) (30624647)	自治医科大学・医学部・助教  (32202)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------