

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 6月 5日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2010 ~ 2012

課題番号：22300186

研究課題名（和文） 心大血管術後の筋蛋白分解を抑制する電気刺激療法の開発

研究課題名（英文） Development of electric stimulation to inhibit post-operative hyper catabolism of skeletal muscles

研究代表者

山田 純生 (YAMADA SUMIO)

名古屋大学・医学系研究科（保健）・教授

研究者番号：80359752

研究成果の概要（和文）：

【研究1】

心臓外科術患者の術後早期における筋タンパク分解を、尿中に排泄される骨格筋の筋タンパク分解指標（3-methylhistidine/Creatinine；3MH/Cre）ならびに術後筋力変化より明らかにした。

【方法】待機的に心臓外科術を受けた患者37名を対象とし、術前後の血中Interleukin-6(IL-6)、cortisol、growth hormone (GH)、IGF-1、BCAA、AAA、呼吸筋力、握力、膝伸展筋力、ならびに術後の24時間尿中3MHを計測し、各指標との関係を検討した。【結果】IL-6、cortisolは術後上昇し($P<0.05$)、IGF-1/GH、BCAA/AAAは低下し($P<0.05$)、術後の異化亢進状態が確認された。尿中3MH/Creは術後4日目まで増え続け、5日目で下降した。その累積値はIL-6産生量や術後の膝伸展筋力と有意に相関した。【まとめ】心臓外科術後の異化亢進は術後筋タンパク分解や筋力低下と関連する。

【研究2】

心大血管外科術直後からの電気刺激 (ES) 介入の実行可能性と、術後筋タンパク分解に対する抑制効果を非ランダム化比較試験で検討した。【実行可能性】平成23年11月より取り込んだ連続症例68例を調査した。手術翌日よりES介入を2週間施行した。ES施行中の有害事象はなく、実行可能性の判定基準にも抵触する結果はなかった。【非ランダム化比較試験】ES介入群32例と肥満度、炎症性サイトカインでマッチングした対照群32例を比較した。3MH/Creは手術翌日値に対する術後2~5日目の値の比を用いた結果、ES介入群では介入群で対照群より有意に低値を示し、筋力は介入群ではほぼ低下は認められなかったが、対照群では術前比85%まで低下した。【まとめ】ES介入は心大血管外科術直後より安全に実行可能であり、術後筋タンパク分解の抑制ならびに筋力低下予防効果を有するものと思われた。

研究成果の概要（英文）：

[Study 1] We investigated skeletal muscle proteolysis and postoperative muscle weakness immediately after cardiovascular surgery(CVS) based on 24 hour urinary 3-methylhistidine/Creatinine(24h-u3MH/Cre). [Methods]Thirty seven patients underwent CVS were enrolled. Interleukin-6(IL-6) production, cortisol, growth hormone(GH), IGF-1, BCAA, AAA, respiratory muscle power, grasp strength, knee extension strength and 24h-u3MH were measured. [Results]IL-6 and cortisol increased immediately after the CVS and IGF-1/GH and BCAA/AAA decreased,

showing postoperative hypercatabolism. 24h-u3MH/Cre successively increased and peak out at 4th postoperative day and cumulative value during 5 days significantly correlated with IL-6 production and the magnitude of decrease in knee extension muscle strength. [Conclusions] Hyper-catabolism due to CVS correlates with postsurgical muscle proteolysis and muscle weakness.

[Study 2] We investigated the feasibility of electrical stimulation (ES) intervention and the preventive effect of ES on postoperative muscle proteolysis in patients immediately after cardiovascular surgery by nonrandomized controlled trial.

-Feasibility study; Sixty eight patients were consecutively recruited to the study from November 2011. Patients received ES from postoperative day (POD) 1 for 2 weeks and we found no clinical adverse event and they cleared criteria for success of feasibility.

-Nonrandomized controlled trial; We compared 32 patients who received ES group with 32 patients who didn't by group matching based on obesity and IL-6 immediate after surgery. The values of 3MH/Cre on POD4 and POD5 adjusted by that of POD1 were significantly low in ES group. We also found little reduction (<5%) in muscle force of quadriceps on POD14 in ES group, while that in control group decreased by 15%. From these results, we concluded that ES intervention immediately after cardiovascular surgery is safe and has the preventive effect on postsurgical muscle proteolysis and muscle weakness.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	6,400,000	1,920,000	8,320,000
2011年度	4,200,000	1,260,000	5,460,000
2012年度	3,200,000	960,000	4,160,000
総計	13,800,000	4,140,000	17,940,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学、リハビリテーション科学・福祉工学

キーワード：心大血管術後患者、異化亢進、筋タンパク分解、電気刺激介入

1. 研究開始当初の背景

【背景】

心大血管外科術後の急性期リハビリテーション（リハ）介入は、臥床による身体脱調節や呼吸器合併症を予防するために離床促進・身体活動拡大が行なわれているが、術後早期に十分な身体活動量を確保することは難しく、末梢骨格筋の筋力は大きく低下し円滑な退院に支障をきたしている。これは高齢患者や臥床を余儀なくされた患者では特に問題となるが、これまで術直後より骨格筋筋力を積極的に維持する方策は検討されてこなかった。術後の下肢筋力低下の要因は単に臥床や身体非活動のみではない。我々は心臓外科術後患者の術直後の炎症性サイトカイン（IL-6）が術翌日の呼吸筋力低下量と正に相関し、レチノ結合タンパクとは負に相関すること、ならびにこの関係は術後7日目にも同様に認められることを報告した（Iida, Yamada ら、2009.文献1）。これは心臓外科術後の骨格筋筋力低下には異化作用亢進による筋タンパク分解が関与することを示し

ており、同時に術後の骨格筋筋力低下を予防するためのリハ介入は筋タンパク分解を如何に抑制するかが焦点となることを示唆している。

2. 研究の目的

本研究は手術侵襲による筋タンパク分解の実態を明らかにすることと、我々が開発した電気刺激（ES）療法の筋タンパク異化への抑制効果を非ランダム化比較試験により明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

・研究1

対象は、2010年4月～2012年3月に海南病院にて待機的に心臓血管手術を行った41名（女性10名、平均年齢68.1±9.7歳）とした。全症例、体外循環装置を用いた胸骨正中切開にて手術を行った。術後24時間を超える人工呼吸器管理例、術後48時間以内の再手術例、術前からの運動麻痺、呼吸不全、腎機能障害は除外した。測定項目は、術前、術

後4時間ならびに術後1日目に血液データとしてIL-6、コルチゾル、成長ホルモン(growth hormone: GH)、insulin-like growth factor(IGF-1)、分岐鎖アミノ酸

(branched-chain amino acid: BCAA)、芳香族アミノ酸(aromatic amino acid: AAA)を測定した。同化作用の指標としてIGF-1/GHならびにBCAA/AAAを用いた。また術後1日目から5日目まで24時間畜尿による尿中3MHならびにcreatinine(Cr)を測定した。3MHは体格による筋量補正のためCrで除し、尿中3MH/Crを筋タンパク崩壊の指標とした。さらに術前機能として、握力、膝伸展筋力、歩行速度、6分間歩行距離を計測した。Frailtyの評価は、Friedら¹²⁾の分類を用い、体重減少、握力低下、歩行速度低下、易疲労、活動性低下の5項目のうち3項目該当にて陽性とした。分析方法は、術後における指標の変化には一元配置分散分析、指標の相関関係はPearsonの相関係数を用いた。また5日間の累積3MHを中央値で2群に分け、3MH産生増大に関連する因子について単回帰分析ならびにロジスティック回帰分析を用いて検討した。統計ソフトにはSPSSVer11.0Jを用い、有意水準は5%未満とした。

・研究2

・対象

待機的に冠動脈バイパス術・弁置換・大血管手術およびこれらの複合手術を受ける成人心大血管疾患患者で研究参加に同意を得られた連続症例を対象とした。名古屋大学医学部附属病院の症例を介入群、愛知厚生連海南病院の症例を対照群とした。

・研究デザイン

Feasibility study

非ランダム化比較試験

・研究プロトコル

名古屋大学医学部附属病院にて待機的に心大血管外科手術を受けた患者を介入群とし、手術翌日より、ES介入を手術翌日から離床プログラムと共に60分/回/日、5日/週の頻度で2週間施行した。ES刺激部位は両側の大腿四頭筋と下腿三頭筋とし、刺激強度は大腿四頭筋MVCの10%と20%の筋出力が発揮される強度とし、刺激様式はMVCの10%が得られる刺激強度と20%が得られる刺激強度をそれぞれ10秒間、10%-10%-20%の順番で繰り返して実施するものを採用した。下腿三頭筋への電気刺激強度は大腿四頭筋と同じ刺激強度とした。介入群において研究実施に先立ち実施可能性判定基準を設け、その基準に基づいてESの実行可能性を検討した。実施可能判定基準は以下の通りである。
<実行可能性判定基準>

①ES群における脱落例が20%未満。

②収縮期血圧が、ES施行前3回測定した値の平均値と比較し、ES施行中に ± 20 mmHg

以上変動しない。

③心拍数がES施行前3分間の平均値と比較し、ES施行中20bpm以上の著しい上昇を認めない。

④ES介入群において介入期間中、心房細動発症率が冠動脈バイパス術後患者で30%、弁置換・形成術後患者で40%、大血管あるいは複合手術後の患者で50%を超えない。

実行可能性は手術後1週間で検討した。

一方、海南病院では電気刺激を行わずに離床プログラムのみを行うこととした。両施設の離床プログラムは同一のものを採用した。

両群ともに手術後5日間連続で筋蛋白分解の指標である尿中3-メチルヒスチジン

(3MH) /クレアチニン (Cre)、手術4時間後インターロイキン-6 (IL-6)、そして手術前と手術後7日目に等尺性膝伸展筋力を測定した。ES介入効果検討においては、手術前のBody mass index(BMI)と手術後IL-6の値に基づき、両群の症例をマッチングし、マッチングされた症例にて3MH/Creならびに筋力を比較検討した。

4. 研究成果

・研究1

3MH/Crは術後上昇し4日目にピークアウトを認めたが、術後5日目でも高値を示していた(図1)。異化作用因子であるIL-6とコルチゾルは術直後に有意な上昇を示した。5日間の累積3MH/Cr値は術直後IL-6産生量と有意な相関を認めた(図2)。3MH/Cr高値に関連する因子については、単回帰分析にて有意な関連を認めたBMI、握力、6MD、frailty、術前BCAA/AAA、術直後IL-6、術直後BCAA/AAAを説明変数としロジスティック回帰分析にて求めたところ、術前frailty、術直後IL-6、術直後IGF-1/GHが因子として有意に抽出された(American Thoracic Society International Conference 2013)。

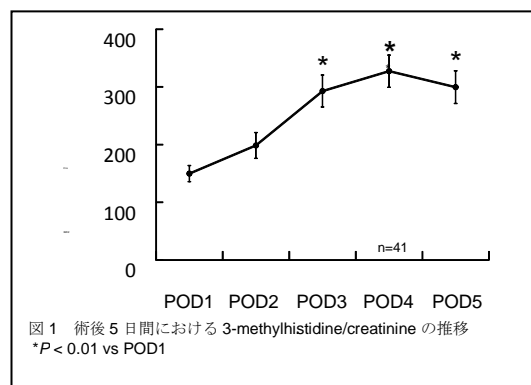


図1 術後5日間における3-methylhistidine/creatinineの推移
*P<0.01 vs POD1

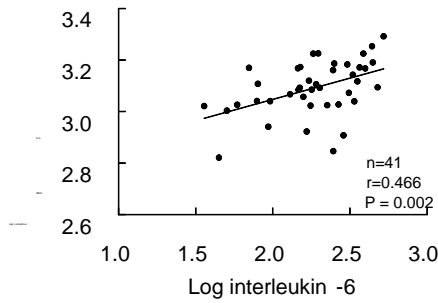


図2. 術直後の IL-6 産生と術後 5 日間の累積 3MH/Cre の関係

・研究 2

平成 23 年 2 月より取り込みを開始し、平成 24 年 11 月に介入群 68 例、対照群 69 例の調査を終了。介入群 68 例の内 61 例 (89.7%) が手術後 1 週間の電気刺激介入を終了。ES 施行中に収縮期血圧が 20mmHg 以上もしくは心拍数が 20bpm 以上変動した症例は 0 例であった。ES 施行期間中に新規に心房細動を発症した症例は、冠動脈バイパス術後患者 26 例中 7 例 (26.9%)、弁膜手術後患者 22 例中 4 例 (18.2%)、大血管・複合手術後患者 20 例中 4 例 (20.0%) であった (表 1)。実行可能性判定基準を全て満たし、我々の開発した ES 介入が心大血管外科手術直後であっても実施可能であることが示された (American Thoracic Society International Conference 2013)。

表1 実行可能性判定基準と結果

判断基準	n	(%)
①脱落例<20%以下	61/68	13.0
②ES中収縮期血圧変動<±20mmHg	61/61	100
③ES中心拍数上昇<20bpm	61/61	100
④ES実施期間中の心房細動発生		
冠動脈バイパス術<30%	7/26	26.9
弁形成・置換手術<40%	4/22	18.2
大血管手術・複合手術<50%	4/20	20.0

手術前 BMI と手術後 IL-6 にてマッチングを行った結果、両群ともに 32 例が抽出された。手術後 5 日間の 3MH/Cre の推移は、ES 介入開始前の手術翌日の 3MH/Cre 値に対する手術後 2~5 日目の値の比が、対照群ではそれぞれ 1.4、2.1、2.4、2.2 と経過したのに対し、介入群では 1.5、2.0、2.0、1.7 であり、手術後 4 日目と 5 日目は統計学的有意差を認めた (図 3)。

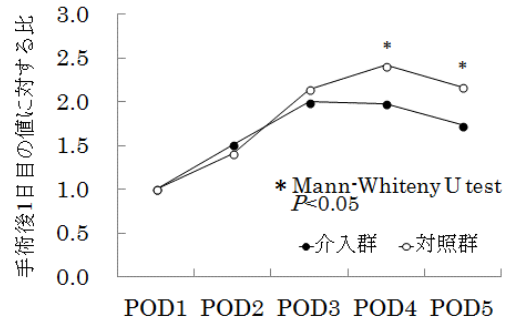


図3 手術後3MH/Creの推移

また、対照群で手術前からの手術後 7 日目における等尺性膝伸展筋力の低下度が平均で右下肢 26.3%、左下肢 27.5%であったのに対し、介入群では右下肢 3.4%、左下肢 9.6%と術後筋タンパク分解ならびに筋力低下への抑制効果が認められた (図 4)。(未発表)。

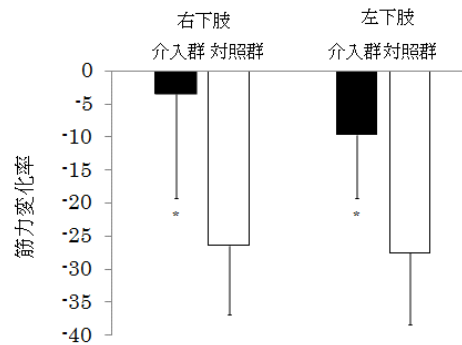


図4 手術後等尺性膝伸展筋力低下率

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 9 件)

①発表者: 飯田有輝, 山田純生, 山崎武則, 伊藤武久, 河邨誠
発表標題: 心臓外科術後における筋力低下と術後異化作用の関係
学会名: 第 42 回日本心臓血管外科学会学術総会
発表年月日: 2012 年 04 月 18 日
発表場所: 秋田

②発表者: 飯田有輝, 山田純生, 伊藤武久, 河邨誠, 石田智大, 大川晶未, 山崎武則, 川部勤, 碓井章彦
発表標題: 悪液質合併による心臓外科症例の筋タンパク崩壊の増大
学会名: 第 18 回日本心臓リハビリテーション学会

発表年月日：2012年07月14日
発表場所：埼玉大宮ソニックシティ

③発表者：岩津弘太郎，山田純生，三瓶秀幸，河野裕治，萩原悠太，入谷直樹，石田慎平，小林聖典，貝沼関志，川部勤，碓氷章彦
発表標題：心大血管外科手術後早期における電気刺激療法の実施可能性に関する検討
学会名：第18回日本心臓リハビリテーション学会学術集会
発表年月日：2012年07月14日
発表場所：大宮ソニックシティ

④発表者：Iida Y, Yamada S, Iwatsu K, Kawabe T, Tsubouchi H, Usui A
発表標題：The relationship between muscle weakness and postoperative catabolism after coronary artery bypass graft surgery
学会名：25th ESICM ANNUAL CONGRESS
発表年月日：2012年10月16日
発表場所：Lisbon, Portugal

⑤発表者：岩津弘太郎
発表標題：心大血管外科手術後早期における電気刺激療法の実施可能性に関する検討
学会名：日本理学療法士協会内部障害理学療法研究部会 循環班：循環器理学療法アドバンス
発表年月日：2012年11月11日
発表場所：聖マリアンナ医科大学附属病院

⑥発表者：Iwatsu K
発表標題：Feasibility of Emerging devise for Electrical Muscle Stimulation immediately after Cardiovascular Surgery.
学会名：2012 Nagoya-Yonsei University Research Exchange Meeting on Health Sciences
発表年月日：2012年11月23日
発表場所：名古屋大学大幸キャンパス

⑦発表者：岩津弘太郎，小林聖典，河野裕治，三瓶秀幸，萩原悠太，石田慎平，入谷直樹，貝沼関志，六鹿雅登，碓氷章彦，山田純生
発表標題：左室人工補助循環装置装着後患者における手術前からの分岐鎖アミノ酸補給と手術後電気刺激療法による下肢筋力ならびに筋量の改善効果
学会名：第77回日本循環器学会学術集会
発表年月日：2013年03月16日
発表場所：パシフィコ横浜

⑧発表者：Iwatsu K, Iida Y, Sampei H, Kono Y, Hagiwara Y, Ishida S, Iritani N, Kobayashi K, Kainuma M, Kawabe T, Usui A, Yamada S

発表標題：Feasibility Of New Device For Electrical Muscle Stimulation Immediately After Cardiovascular Surgery
学会名：American Thoracic Society International Conference 2013
発表年月日：2013年05月19日
発表場所：Pennsylvania Convention Center, USA

⑨発表者：Iida Y, Iwatsu K, Kawabe T, Yamazaki T, Usui A, Yamada S
発表標題：Inflammation Due To Cardiac Surgery May Be Responsible For The Enhancement Of Muscle Proteolysis
学会名：The 2013 ATS International Conference
発表年月日：2013年05月22日
発表場所：Philadelphia, USA

〔招待講演〕(計1件)
講演者：山田純生、飯田有輝、岩津弘太郎
講演標題：心大血管術後患者の骨格筋機能は術直後の炎症状態に左右される
学会名：第40回日本集中治療医学会パネルシンポジウム
講演年月日：2013年02月28日
講演場所：松本市文化会館

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕
○出願状況(計0件)
○取得状況(計0件)

〔その他〕
ホームページ等
<http://plaza.umin.ac.jp/yamadalb/>

6. 研究組織
(1) 研究代表者
山田 純生 (YAMADA SUMIO)
名古屋大学・医学部・教授
研究者番号：80359752

(2) 研究分担者
川部 勤 (KAWABE TSUTOMU)
名古屋大学・医学部・教授
研究者番号：20378219

碓氷章彦 (USUI AKIHIKO)
名古屋大学・医学部・教授
研究者番号：30283443

(3) 連携研究者
近藤 高明 (KONDO TAKAAKI)
名古屋大学・医学部・教授
研究者番号：00195900