

令和元年6月5日現在

機関番号：32202

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K16598

研究課題名(和文)サルコペニアが心臓・大血管手術の予後に及ぼす影響に関する検討

研究課題名(英文)The impact of sarcopenia on the outcomes of cardiac and aortic 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) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：現在の心臓血管手術のリスク評価は年齢や基礎疾患の有無による評価が中心である。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)が心臓血管術後予後に影響することが注目されている。しかし、サルコペニアは通常の手術リスク評価には含まれていない。本研究では術前サルコペニアが心臓・大血管術後の予後に及ぼす影響の解析に取り組み、以下の結果を得た。

心臓弁膜症手術患者において術前CTの腸腰筋面積からサルコペニアの有無を診断し、サルコペニア群では有意に術後遠隔生存率が低いことを示した。

サルコペニアと関連のある低栄養や全身の脆弱性が術後リハビリの進行に影響することを報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

年齢や既往歴だけではなく、サルコペニアを含めた全身の脆弱性を心臓血管術前のリスク評価に加えることで、より正確な手術リスク評価ができる可能性が示唆された。現在の心臓血管手術では複数の治療選択肢があり、個々の患者にあった治療法の選択が重要である。サルコペニアの評価を加えることで、手術直後の成績だけでなく長期予後を予測することが可能になれば、最適な治療を提供することが可能になる。

研究成果の概要(英文)：The current risk assessment for cardiovascular surgery is centered on age and the presence or absence of underlying disease. In recent years, it has been noted that age-related weakness and sarcopenia (loss of muscle volume and strength) affect the outcomes after cardiovascular surgery. However, sarcopenia is not included in the usual surgical risk assessment, and its impact on the long-term prognosis after surgery has not been clarified. In this study, I aimed at clarifying the effect of preoperative sarcopenia on the outcomes of cardiac and aortic surgery, and the following results were obtained.

(1) The presence of sarcopenia was diagnosed by measuring the psoas muscle area at preoperative CT. It was shown that the postoperative late survival was significantly worse in patients with sarcopenia.

(2) Preoperative malnutrition and frailty affected the progress of postoperative rehabilitation.

研究分野：心臓血管外科

キーワード：サルコペニア 心臓 大血管 脆弱性

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

近年の医療技術の進歩に伴い、心臓血管外科領域では同じ疾患に対して複数の治療法の選択肢が存在する。そのため、個々の患者に最適な治療を行うためには術前の正確な治療リスクおよび遠隔予後の評価が求められる。また患者の高齢化に伴い、術前に多くの基礎疾患を抱えていることが頻りにみられ、手術リスク評価の重要性が増している。

現在、心臓血管手術リスクの評価方法として EuroSCORE II や STS score が一般的に用いられているが、これらは年齢や基礎疾患の有無による評価が中心であり、手術死亡率の予測には有用であるが遠隔予後の予測には適していないとされる。

全身の虚弱性（フレイル）は、生理学的予備力の低下と複数の生理学的システムにわたる内的小および外的ストレスに対する抵抗性の低下を反映する老年症候群である。老化プロセスといくつかの慢性疾患の両方が互いに相互作用し、全身の脆弱性をもたらすとされる。高齢者では、全身の脆弱性の割合が増加し、社会的および経済的負担につながっている。

近年、加齢に伴うフレイルやサルコペニア（筋肉量・筋力の低下）が生命予後や日常活動度と関連していると報告され、一部の消化器外科手術では術後予後にも影響するとされている。しかし、これらフレイルやサルコペニアは心臓血管外科手術のリスク評価には含まれておらず、術後予後における影響は明らかになっていない。

また、フレイルは、栄養状態、身体機能、消耗、および不活動を含む様々な臨床表現型からなる症候群であり、心血管手術後の生存率の低下、入院期間の延長、および心臓リハビリテーションの進行の遅延と関連していることが示されている。しかしながら、術前のフレイルが術後リハビリの進行に与える影響は依然として不明である。

現在様々なフレイル評価方法が提唱されている。Friedらは Cardiovascular Health Study 法を提唱し、本法は体重減少、握力、疲労感、動きの緩慢化、活動性の低下からフレイルの有無を評価する方法であり、世界中で広く使われている。介護予防チェックリストは15個の簡便な質問からフレイルの有無を評価する方法であり、主に自宅閉じこもり、転倒、低栄養の3要素を評価する。臨床フレイルスケールは最も簡便かつ主観的なフレイルの評価方法であり、経カテーテル大動脈弁置換術の術前評価でよく用いられている。これら以外にも多くのフレイル評価方法が提唱されているが、術後リハビリの進行を予測するためにどの評価方法を使用すべきか明らかになっていない。

申請者は、これまで心臓血管手術を執刀医として行う一方、手術成績・遠隔予後を検討、解析してきた。申請者らの preliminary data では、高齢心臓弁膜症手術患者において術前CTからサルコペニアを診断し、サルコペニアの有無で分けた2群を propensity score matching にて患者背景を統一し両群を比較した。サルコペニア群では有意に術後遠隔生存率が低いという結果であり、ヨーロッパ心臓胸部外科学会（2016年10月開催）にて発表した。

2. 研究の目的

心臓血管手術が全国的にも非常に多いことで知られる自治医科大学附属さいたま医療センターにおける患者データを用いて、CTで術前サルコペニアの有無を評価し、高齢患者における心臓弁手術においてサルコペニアが術後予後に及ぼす影響を評価することを目的とした。

また、複数の方法で術前フレイルを評価し、心血管術後においてどの方法が術後リハビリや自宅以外への退院をもっとも予測するのか明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

2009年から2013年の間に自治医科大学附属さいたま医療センターで1119名が弁膜症手術を受けた。そこから、70歳未満と緊急・準緊急を除き、さらに術前腹部CTが無い患者を除いた。残りの70歳以上の予定心臓弁膜症手術を受けた患者428名において、術前CT画像にて腸腰筋面積を計測した。術前CTで左右の腸腰筋面積を腸骨稜上端レベルで計測し、左右の平均値を使用した。Ziostationを用いて腸腰筋面積を計測した。計測は論文の共同著者である放射線科医が行った。各性別で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。サルコペニアの有無で患者を2群（サルコペニア群107名、非サルコペニア群321名）に分け、サルコペニアが術後成績に及ぼす影響を評価した。

多変量解析（Forward stepwise Cox proportional hazards regression analysis）と傾向スコアを用いた inverse probability weighting 法によってサルコペニアが長期予後に及ぼす影響を調べた。単変量解析の項目として、年齢、性別、体表面積、Body mass index、New York Heart Association class III/IV、高血圧、糖尿病、虚血性心疾患、心房細動、脳梗塞、腎機能低下、透析、慢性閉塞性肺疾患、末梢動脈疾患、開心術歴、左室駆出率、血清ヘモグロビン値、血清アルブミン値、術中因子（手術手技）を含めた。単変量解析においてP値<0.2であった項目を多変量解析に投入した。統計解析は、SPSS soft version 24 と SAS version 9.4 を使用した。P値<0.05を有意とした。

サルコペニアは筋肉量の低下、筋力の低下、運動機能の低下、の3つからなる概念であるが、筋肉量の評価に注目する研究が多く、筋力や運動機能に関する研究は比較的少ない。心臓血管手術を受ける患者において、術前の握力や歩行速度などの運動機能データを収集することで術前筋力や運動機能と術前腸腰筋容積との関連も評価した。2016年から2018年の間の待機的心

臓大血管手術を受けた 89 名の患者において、術前に複数の方法でフレイルを評価した。術後リハビリ進行具合として、リハビリ開始日、座位、立位、歩行開始、100m 歩行獲得日、100m 歩行獲得の有無、および自宅への独歩退院の有無を調べた。日本の術後リハビリのガイドラインに則り、術後 7 日以内に 100m 歩行を達成した 47 名をリハビリ順調群、8 日以降に達成または未達成の 31 名をリハビリ遅延群とした。術前フレイルを介護予防チェックリスト、Cardiovascular Health Study, Short Physical Performance Battery および臨床フレイルスケールを用いて評価した。術後の歩行開始、100m 歩行を実施した術後病日、独歩退院の有無、術後在院日数を調べることで術前サルコペニアの有無と術後リハビリ進行状況との関連も分析した。

4. 研究成果

(1) 腸腰筋面積に関して、女性の平均値は $596 \pm 154 \text{mm}^2$ に対して男性の平均値は $933 \pm 241 \text{mm}^2$ であり、男性の方が多かった。男性では 80 歳以上と以下では 80 歳以上の方が有意に腸腰筋面積が低い結果であった ($877 \pm 237 \text{mm}^2$ vs. $953 \pm 240 \text{mm}^2$ P 値 0.044)。一方、女性では 80 歳以上と以下では腸腰筋面積に有意な差を認めず、加齢による腸腰筋面積の低下は男性と比べて緩やかであることが示唆された ($564 \pm 150 \text{mm}^2$ vs. $606 \pm 155 \text{mm}^2$ P 値 0.190)。

サルコペニアの定義は、男性 770mm^2 、女性 495mm^2 とし、サルコペニア群 107 名、非サルコペニア群 321 名で比較した。

術前因子を比較するとサルコペニア群では非サルコペニア群と比較して、体表面積が小さく、Body mass index が低く、並存する腎機能障害や肺疾患が多かった。また血中ヘモグロビンやアルブミンもサルコペニア群の方が低かった。

短期成績について術後在院死亡率は両群間で差が無かったが、脳梗塞(サルコペニア群 vs. 非サルコペニア群: 4.7% vs. 0.6%)や術後機械的補助の頻度(3.7% vs. 0.6%)、低拍出症候群(6.5% vs. 1.9%)はサルコペニア群の方が多かった。

遠隔成績について、術前サルコペニアの患者では非サルコペニア患者と比較して有意に術後遠隔生存率が低かった(ハザード比 2.2, 95%信頼区間 1.3-3.9, P 値 0.006)。主要心血管イベントも調べたが、糖尿病が独立した危険因子であり、サルコペニアの有無とは関連を認めなかった。

これら結果より、従来の手術リスク評価に加えて、術前にサルコペニアの有無を評価することで、より正確な術後長期予後の予測を可能にし、個々の患者に応じた治療法の選択が可能になると考えられた。

(2) リハビリ遅延群では介護予防チェックリスト、Cardiovascular Health Study, Short Physical Performance Battery および臨床フレイルスケールいずれにおいても、フレイルの頻度が高い結果だった。また、リハビリ遅延群では、術前栄養状態が悪く、血中ヘモグロビンやアルブミンも低かった。術後在院日数・集中治療室滞在日数ともにリハビリ遅延群の方が長かった。リハビリの開始は両群間で差がなかったが、座位、立位、歩行開始、100m 歩行獲得までの日数はリハビリ遅延群の方が有意に長かった。多変量解析(ロジスティック回帰分析)を行ったところ、複数ある全身の脆弱性の評価のうち、介護予防チェックリストが術後リハビリの進行と関連し(オッズ比 1.5 95%信頼区間 1.2-2.0, P 値 0.001)、臨床フレイルスケールが自宅以外への退院と関連する(オッズ比 3.7 95%信頼区間 1.3-10.5, P 値 0.014)ことが示された。術前栄養状態や、サルコペニアの指標として用いられる腸腰筋面積とリハビリ進行具合の関連について、本研究では有意な関連を認めなかった。

術前にフレイルを評価し、術後リハビリ遅延や自宅以外への退院のリスク患者を同定することで、術前より早期のリハビリ介入や栄養状態の改善をすることが可能で、術後リハビリを順調に行えるようになる可能性が示唆された。また、リハビリ遅延群と順調群の間で自宅退院率に差がなかったことから、リハビリに時間がかかるフレイル患者においても、術後リハビリをしっかり行うことで自宅退院が可能になると考えられた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 3 件)

- ① Arai Y, Kimura T, Takahashi Y, Hashimoto T, Arakawa M, **Okamura H**. Preoperative frailty is associated with progression of postoperative cardiac rehabilitation in patients undergoing cardiovascular surgery. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 査読有 In press
- ② **Okamura H**, Kimura N, Tanno K, Mieno M, Matsumoto H, Yamaguchi A, Adachi H. The impact of preoperative sarcopenia, defined based on psoas muscle area, on long-term outcomes of heart valve surgery. J Thorac Cardiovasc Surg. 査読有 2019;157:1071-9.
- ③ Arai Y, Kimura T, Takahashi Y, Hashimoto T, Arakawa M, **Okamura H**. Preoperative nutritional status is associated with progression of postoperative cardiac rehabilitation in patients

undergoing cardiovascular surgery. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 査読有 2018; 66: 632-640.

〔学会発表〕（計 0 件）

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：
ローマ字氏名：
所属研究機関名：
部局名：
職名：
研究者番号（8桁）：

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：
ローマ字氏名：

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。