

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08058

研究課題名(和文) PAD患者下肢動脈血行再建後のサルコペニア改善に関する前向きコホート研究

研究課題名(英文) Prospective cohort study on improvement of sarcopenia after lower extremity arterial revascularization in patients with PAD

研究代表者

市橋 成夫 (Ichihashi, Shigeo)

奈良県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号：60597102

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：2008年4月-2022年3月に血管内治療目的に入院した大腿膝窩動脈病変を有する下肢閉塞性動脈硬化症患者のうち、CTが撮像され腸腰筋面積が測定可能だった287名を評価対象とした。対象患者の平均年齢 $73.2 \pm 8.2$ 歳、重症虚血肢は22.6%、糖尿病59.5%、維持透析患者は22.3%だった。FU期間中59名が死亡した。治療後1, 3, 5, 7, 10年の生存率はそれぞれ $94.9 \pm 1.3\%$ 、 $88.9 \pm 2\%$ 、 $79.7 \pm 2.9\%$ 、 $70.7 \pm 3.7\%$ 、 $60.7 \pm 5.8\%$ だった。年齢、重症虚血(CLTI)、透析、腸腰筋面積、虚血性心疾患の既往が死亡の有意なリスク因子として認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

下肢閉塞性動脈硬化症(PAD)は下肢の動脈硬化による血管閉塞であるが、間欠性跛行や足の難治性潰瘍、壊死に至る病態である。下肢の動脈硬化ということで、病態を軽く見られがちであったが、心血管イベントなどによる死亡率が高いことが報告されており、予後改善が重要と考えられている。近年、加齢性筋肉減弱症(以下サルコペニア: Sarcopenia)は、寝たきりや要介護状態につながる転倒の原因として注目されるようになったが、サルコペニアとPADの関連は明らかでなかった。本研究で腸腰筋の萎縮が死亡上昇のリスクという結果が得られ、サルコペニア改善のために歩行など運動を継続することの重要性が示された。

研究成果の概要(英文)：Of patients with lower extremity arterial disease with femoropopliteal artery lesions admitted for endovascular treatment between April 2008 and March 2022, 287 patients with CT imaging enabling measurement of iliopsoas muscle area were included in the evaluation. The mean age of the patients was  $73.2 \pm 8.2$  years, 22.6% had critical ischemic limbs, 59.5% were diabetic, and 22.3% were on maintenance dialysis. 59 patients died during the FU period. Survival rates at 1, 3, 5, 7, and 10 years after treatment were  $94.9 \pm 1.3\%$ ,  $88.9 \pm 2\%$ ,  $79.7 \pm 2.9\%$ ,  $70.7 \pm 3.7\%$ , and  $60.7 \pm 5.8\%$ , respectively. Age, critical limb ischemia (CLTI), dialysis, iliopsoas muscle area, and history of ischemic heart disease were significant risk factors for death.

研究分野：放射線医学

キーワード：サルコペニア 下肢閉塞性動脈硬化症 血管内治療

## 1. 研究開始当初の背景

加齢性筋肉減弱症 (以下サルコペニア: Sarcopenia) は、寝たきりや要介護状態につながる転倒の原因として近年注目されるようになった病態である。サルコペニアの成因として、加齢、運動不足や低栄養、ホルモン低下や慢性炎症、インスリン抵抗性などの代謝異常などが考えられているが、未だ不明な点が多い。サルコペニアを合併する患者と高い入院率・死亡率、高額な医療コストとの関連が指摘されている<sup>1, 2</sup>。サルコペニアを高頻度に合併する病態として下肢閉塞性動脈硬化症 (PAD: peripheral arterial disease) が挙げられる。PAD では下肢動脈血流量の減少により、下肢筋肉の虚血、そして間欠性跛行や重症虚血肢を生じるが、血行不全に伴い骨格筋量や強度の低下を来し、サルコペニアを合併する。近年低侵襲に施行可能な血行再建として血管内治療が多くの PAD 患者に施行されているが、血管内治療を行うことで下肢血流が改善し、間欠性跛行が改善することが多い。しかし血管内治療後に活動量、骨格筋量や筋肉強度がどのように変化するのか、これまで明らかにされていない。

## 2. 研究の目的

上述のように、サルコペニア合併の PAD は下肢予後や生命予後が不良であり、血管内治療を行うことで、活動量や筋肉量の改善、またサルコペニア合併例の減少が期待されるが、これまで血管内治療の効果を評価した研究はない。本応募研究では奈良県立医科大学付属病院に入院する PAD 患者 300 症例について、血管内治療前後の活動量、筋肉量、握力、炎症マーカー測定を行い、サルコペニア改善効果を前向きコホート研究として検討する。また本学ではこれまでに 1200 例の治療前腹部-下肢動脈 CT 画像と PAD 治療予後のデータセットを有しており、後向きコホート研究として、サルコペニアと動脈硬化リスク因子、PAD 治療予後との関連を検討する。大規模サンプルで筋肉量と PAD 治療予後の関連を検討することで、複数の既知の危険因子 (traditional risk factor) を含む交絡因子を同時に調整した多変量解析を行うことができ、信頼性の高い知見を得ることができると考えられる。

## 3. 研究の方法

奈良県立医科大学付属病院で下肢動脈閉塞性病変に血管内治療を予定されている PAD 患者で以下の条件を満たすものを前向き研究の対象とする。

### 適格基準

- ・ 20 歳以上
- ・ 間欠性跛行患者
- ・ 重症虚血肢 (安静時疼痛や虚血性潰瘍) を有する患者

### 除外基準

- ・ 腰部脊柱管狭窄手術の既往もしくは予定されている患者
- ・ 車いす、もしくは十分に独立歩行できない患者

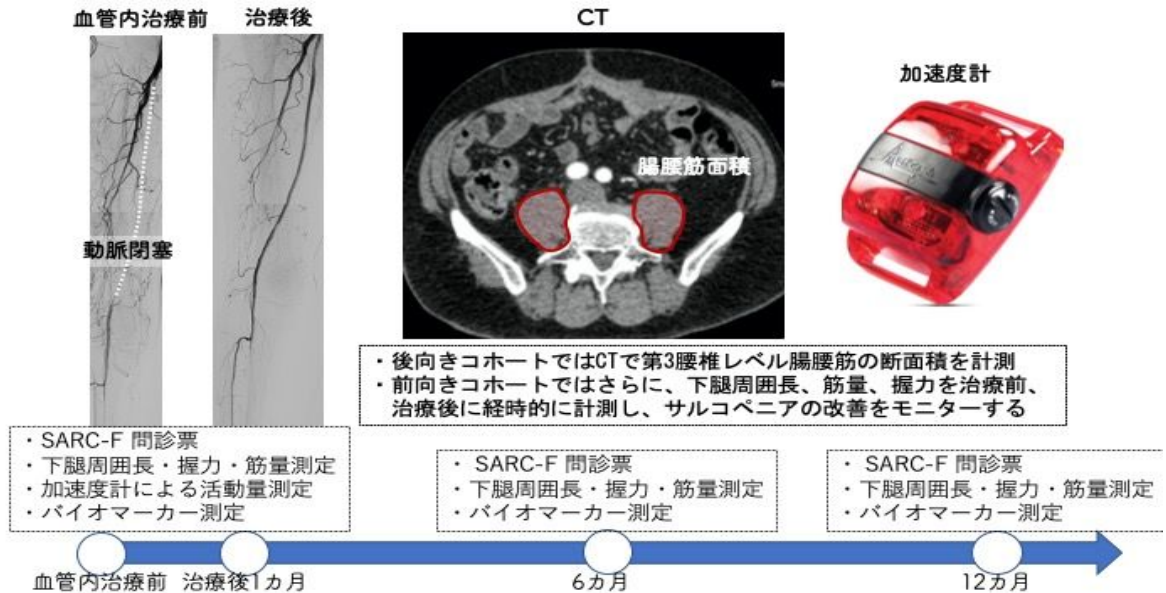
後ろ向き研究に関しては、過去 10 年間に血管内治療を施行した 1200 名の PAD 患者の治療前の腸腰筋面積、年齢、性、喫煙・飲酒習慣、body mass index、冠動脈疾患の有無、脳血管障害の有無、糖尿病の有無、高血圧の有無、脂質異常症の有無、腎不全の有無、透析歴の有無、フラミンガムリスクスコア、抗血小板剤内服の有無などの項目を含む基本データベースを構築する。データベースを運用し腸腰筋量、下肢大切断や下肢動脈病変再治療率、心血管死亡などのアウトカムデータ項目を追跡していく。同意が得られた前向きコホート研究の対象者については、SARC-F (サルコペニアの国際コンセンサスにより提唱されたスクリーニング問診票)、治療前後の下腿周囲長、筋肉量 (体組成計)、握力及び、サルコペニアとの関連が指摘されているバイオマーカー (IL-6、TNF- $\alpha$ 、高感度 CRP) を治療前、治療後 1 ヶ月以内、6、12 ヶ月時に測定する予定である。

### データ解析

治療後 1、6、12 ヶ月に聴取した SARC-F 問診項目、計測した下腿周囲長や筋肉量、握力、炎症マーカーの推移、活動量を記録する。1200 例の PAD データベースの後ろ向き研究では、腸腰筋面積を含む基本データベースの情報を独立変数、登録後の心血管イベント、下肢切断や下肢動脈再治療、死亡などのアウトカムデータを従属変数とした多変量解析を行う。データ管理については、既に大規模コホート研究を実施している本学 疫学・予防医学講座で行い、データクリーニングや分析手法に関する助言を受けることができる。

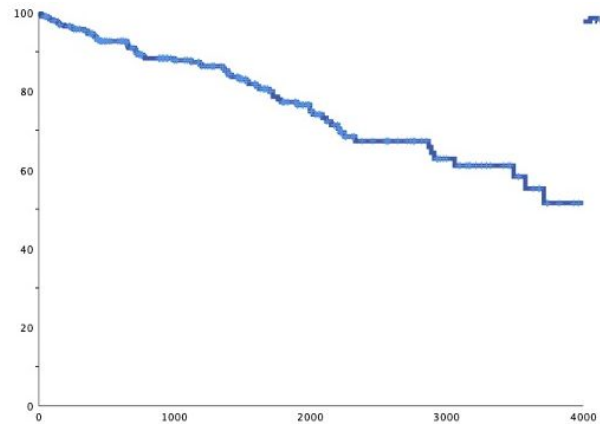
## 4. 研究成果

2008 年 4 月から 2022 年 3 月に奈良県立医科大学病院に血管内治療目的に入院した大腿膝窩動脈病変を有する下肢閉塞性動脈硬化症患者のうち、CT が撮像され腸腰筋面積が測定可能だった 287 名を評価対象とした。対象患者の平均年齢 73.2 $\pm$ 8.2 歳 女性が 23%、重症虚血肢は 22.6%、糖尿病 59.5%、維持透析患者は 22.3%、虚血性心疾患の既往 31.7%、脳虚血疾患の既往 22.6%だった。



大腿膝窩動脈病変は 50.9%が慢性完全閉塞病変で、平均病変長は  $15.4 \pm 10.04$ cm だった。第 3 腰椎レベルの腸腰筋面積は  $1524 \pm 799$ mm<sup>2</sup>、CT 値は  $77.67 \pm 15.85$ HU だった。FU 期間中 59 名が死亡した。治療後 1, 3, 5, 7, 10 年の生存率はそれぞれ  $94.9 \pm 1.3\%$ ,  $88.9\% \pm 2\%$ ,  $79.7 \pm 2.9\%$ ,  $70.7 \pm 3.7\%$ ,  $60.7 \pm 5.8\%$  だった(下図 Kaplan-Meier 曲線参照)。COX 回帰分析で死亡のリスク因子解

析を行ったところ、年齢、重症虚血 (CLTI)、透析、腸腰筋面積、虚血性心疾患の既往が有意なリスク因子として認められた。大腿膝窩動脈病変の血管内治療後の一次開存率は 1, 3, 5, 7, 10 年で  $78 \pm 2.6\%$ ,  $61.9 \pm 3.3\%$ ,  $54 \pm 3.7\%$ ,  $48.4 \pm 4.3\%$ ,  $27.9 \pm 12\%$  だった。再狭窄の予測因子として単変量解析では病変長、CLTI、透析、腸腰筋 CT 値が統計学的有意となったが、多変量解析ではいずれも有意な予測因子とはならなかった。既報の山形大学からの研究では PAD 患者での筋肉量と主要な心血管および下肢有害事象 (MACLE) との関連が調査されている<sup>3</sup>。足首上腕血圧比 (ankle brachial



index: ABI) と造影 CT で診断された PAD 患者 327 人に対して血管内治療が実施された。フォローアップ期間中に 60 件の MACLE が発生したが、MACLE を生じた患者は、生じなかった患者に比べて平均腸腰筋 CT 値が低いことが示されたが、腸腰筋面積には有意差は見られなかった。多変量 Cox ハザード解析では、腸腰筋 CT 値が、Fontaine 分類、既往の虚血性心疾患、糖尿病の有病率、脳性ナトリウム利尿ペプチド、および血清アルブミンを調整した後も MACLE と関連していることが確認された。システムティックレビューでは PAD 患者における筋肉量と筋肉機能の低下の関連を評価し、それらが患者の運動能力や生活の質にどのような影響を与えるかを調査した<sup>1</sup>。PAD 患者および健常対照群を含む合計 884 名が評価対象となった。筋肉量 (大腰筋 CT 値および面積)、炎症マーカー (hs-CRP)、栄養状態 (CONUT スコア)、身体機能 (Barthel Index)、歩行距離 (6 分間歩行テスト) などが評価された。PAD 患者では大腰筋の CT 値と面積が有意に低下しており、これは下肢症状の Fontaine 分類と相関が見られた。また hs-CRP の上昇と CONUT スコアの悪化が見られ、これらは筋肉量の低下と関連していた。また PAD 患者は健常者に比べて歩行速度や歩行距離が有意に低下していた。筋肉量の低下は主要心血管イベント (MACLE) の予測因子であり、多変量解析では独立したリスク因子として認識された。本応募研究では腸腰筋の面積が死亡の予測因子となりうることを示されたが、過去の研究からは腸腰筋の CT 値も PAD 患者における MACLE の予測に有用な指標であることが示されている。血行再建や運動療法が筋内脂肪沈着の減少と予後の改善に役立つ可能性が期待されるが、大規模な前向きコホート研究の実施が望まれる。研究応募時は前向きコホート研究も同時に計画していたが、コロナ禍で入院患者の減少、患者の協力が得られない、また独居の患者が想定以上に多く、予定日に来院しない、また加速度計装着困難など、実施が困難で、13 名のデータしか収集できず、血行再建後の筋肉量増加や活動性改善などの分析ができなかった。

## 引用文献

1. Pizzimenti M, et al. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2020;11(4):866-86. 2. Wu S, et al. Eur Rev Aging Phys Act. 2020;17:14. 3. Sugai T, et al. Circ J 2018; 82: 3069-75.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4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 Ichihashi S, Fujimura N, Utsunomiya M, Bolstad F, Nakai T, Iwakoshi S, Tanaka T.	4. 巻 36
2. 論文標題 Hemodynamic evaluation of lower limbs in patients with chronic limb-threatening ischemia.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cardiovasc Interv Ther.	6. 最初と最後の頁 635-640
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 -
1. 著者名 Ichihashi S, Takahara M, Yamaoka T, Hara M, Kobayashi T, Tamai H, Nagatomi S, Igari K, Endo M, Uchiyama H, Bolstad F, Iwakoshi S, Fujimura N, Ohki T, Kichikawa K.	4. 巻 64
2. 論文標題 Drug Eluting Versus Covered Stent for Femoropopliteal Artery Lesions: Results of the ULTIMATE Study.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Eur J Vasc Endovasc Surg.	6. 最初と最後の頁 359-366
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 -
1. 著者名 Nagatomi Satoru, Takahara Mitsuyoshi, Nakai Takahiro, Fujimura Naoki, Yu Ayaka, Matsuda Daisuke, Yamaoka Terutoshi, Bolstad Francesco, Yamamoto Hiroshi, Ichihashi Shigeo	4. 巻 77
2. 論文標題 Comparing the impact of the loss of patency between treatment with drug-coated balloon angioplasty and drug-eluting stent placement	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Vascular Surgery	6. 最初と最後の頁 1751 ~ 1759
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jvs.2023.01.207	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 -
1. 著者名 Ichihashi Shigeo, Iwakoshi Shinichi, Nakai Takahiro, Yamamoto Yuji, Hirose Tomoaki, Furuichi Kinya, Tamura Yamato, Tanaka Toshihiro	4. 巻 8
2. 論文標題 Role of Percutaneous Deep Venous Arterialization for Patients with Chronic Limb-threatening Ischemia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Interventional Radiology	6. 最初と最後の頁 97 ~ 104
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.22575/interventionalradiology.2022-0025	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	大林 賢史  (Obayashi Kenji)  (30596656)	奈良県立医科大学・医学部・特任准教授   (24601)	
研究 分 担 者	重松 英樹  (Shigematsu Hideki)  (30623516)	奈良県立医科大学・医学部・講師   (24601)	

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
---------	---------