

表 題 慢性透析患者に対する心臓手術における新しい予  
後予測指標－腸腰筋指数（Psoas Muscle Index）  
の有用性

論文の区分 論文博士

著 者 名 榎澤 壮樹

所 属 心臓血管外科教室

2021年 4月 15日申請の学位論文

紹介教員 地域医療学系 専攻科 心臓血管外科

職名・氏名 教授・川人 宏次

## 目次

1. はじめに
2. 研究の対象と方法
  - 2-1. 対象患者
  - 2-2. PMI 低値群と PMI 高値群の比較
  - 2-3. 病院死亡及び遠隔死亡に関する術前危険因子の検討
  - 2-4. 手術術式
  - 2-5. 手術方法
  - 2-6. データ収集と経過観察
  - 2-7. 統計処理
3. 結果
  - 3-1. PMI の分布
  - 3-2. PMI 低値群 vs. PMI 高値群
    - 3-2-1. 周術期因子
    - 3-2-2. 短期成績(病院死亡率)
    - 3-2-3. 長期成績
  - 3-3. 病院死亡に関する危険因子解析
  - 3-4. 遠隔死亡に関する危険因子解析
4. 考察
5. おわりに
6. 引用文献

## 1. はじめに

日本透析医学会統計調査によれば、心不全は透析患者の死因の第1位であり、死因全体の24%を占めている[1]。また、本邦の透析患者は平均年齢の高齢化、及び透析歴の長期化が進んでおり [1]、これに伴い、動脈硬化を背景とした心疾患患者が増加し、透析患者の心疾患に対し適切に手術介入することが重要となっている。しかしながら、透析患者に対する心臓手術の成績は非透析患者と比較し不良であり [2-5]、手術適応や手術術式を決定する上で適切な術前リスク評価が重要である。

透析患者は、尿毒素による食欲低下、透析による炎症の惹起、代謝性アシドーシスによる異化亢進などにより、フレイルを高率に認める[6]。フレイルは、透析/非透析にかかわらず多臓器にわたる生理的予備能低下によってストレスに対する脆弱性が増加した状態で、各種手術の予後に悪影響を及ぼす因子である [6-12] (図 1)。特に透析患者では、フレイルティは心臓手術の成績を悪化させる重要な要因であることが示唆されているにもかかわらず、フレイルの観点からのリスク評価法は未だ確立していない。従来、心臓手術の術前リスク評価としては、European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II (EuroSCORE II) や Society of Thoracic Surgeons score (STS score) をはじめとする多因子リスク解析モデルが広く用いられてきたが [13-15]、これらの解析モデルは年齢、糖尿病、緊急手術など術前状態や合併症の有無に主眼が置かれている一方で、フレイルに起因する透析患者のリスクは反映されておらず、透析患者の心臓手術リスクを過小評価する傾向がある。透析患者の心臓手術の成績向上のためには、

透析患者に特徴的なフレイルティを的確に反映するリスク解析モデルの導入が必須である。

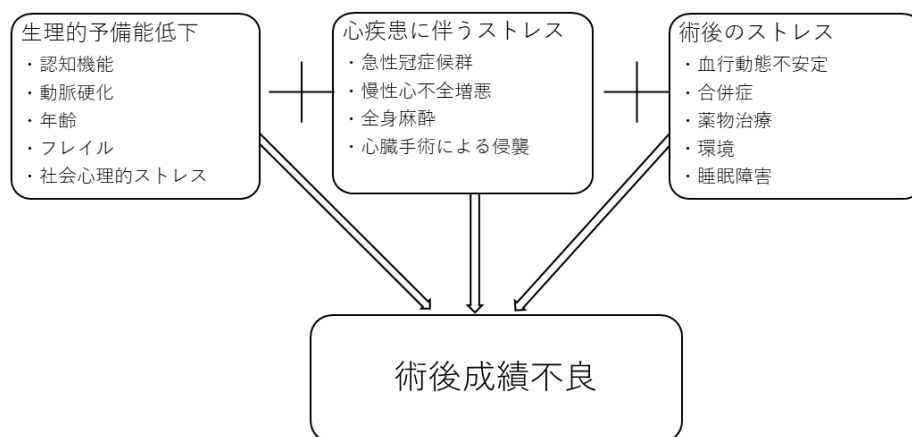


図 1. フレイルと心臓手術

サルコペニアは、加齢による骨格筋量の低下と定義され、副次的に筋力や有酸素能力の低下を生じる。筋肉量の低下を必須項目とし、筋力または身体能力の低下のいずれかが当てはまればサルコペニアと診断される。サルコペニアは、フレイルの中核因子である[16]。透析患者において、CT 検査から算出する腸腰筋指数(Psoas Muscle Index :PMI) = 両側腸腰筋の横断面積/(身長)<sup>2</sup>は、二重エネルギーX線吸収法(DXA 法 : dual energy X-ray absorptiometry)で測定した全身の骨格筋量と強い相関を認めることが報告されている[17]。また、非透析患者において、PMI は CT で計測した全身の骨格筋量と相関することが報告されている[18]。心臓手術術前の透析患者は、全例で CT 検査を施行している。このため、サルコペニアの指標として、PMI を用いることで、追加の検査を必要とせず、簡便に全身の骨格筋量を測定することが可能である。これまでに PMI は非透析患者の外科手術において、有用な予後予測因子であることが報告されているが

[11-12、19-23]、透析患者に対する心臓手術の予後予測因子としての有用性を検討した報告はない。

本研究では、フレイルの重要な要因であるサルコペニアを反映する指標として PMI に着目し、透析患者に対する心臓手術の予後予測因子としての有用性を検討した。

## 2. 研究の対象と方法

### 2-1. 対象患者

2006年1月から2017年12月の間に当院で心臓手術（単独冠状動脈バイパス手術、弁膜症手術、および両者の複合手術）を施行した1720名の手術症例のうち、透析患者は152例（8.8%）であった。このうち、以下の選定基準を満たす138症例を対象とし、後方視的に研究を行った（図2）。

#### 対象基準

- i)術前透析症例
- ii)統計解析に関して、術前検査が揃っているもの
- iii)長期予後調査が可能なもの
- iv)研究に同意したもの

研究を行うにあたり、自治医科大学付属病院倫理委員会より承認を受けた(承認番号 A18-052)。

対象患者は138例（男性99例、女性39例）の平均年齢は66±9歳（28-83歳）であった。透析導入の原因疾患は糖尿病性腎症79例(57%)、非糖尿病性腎症59名(43%)で、術前透析期間は平均103±84か月(1-432ヶ月)であった。

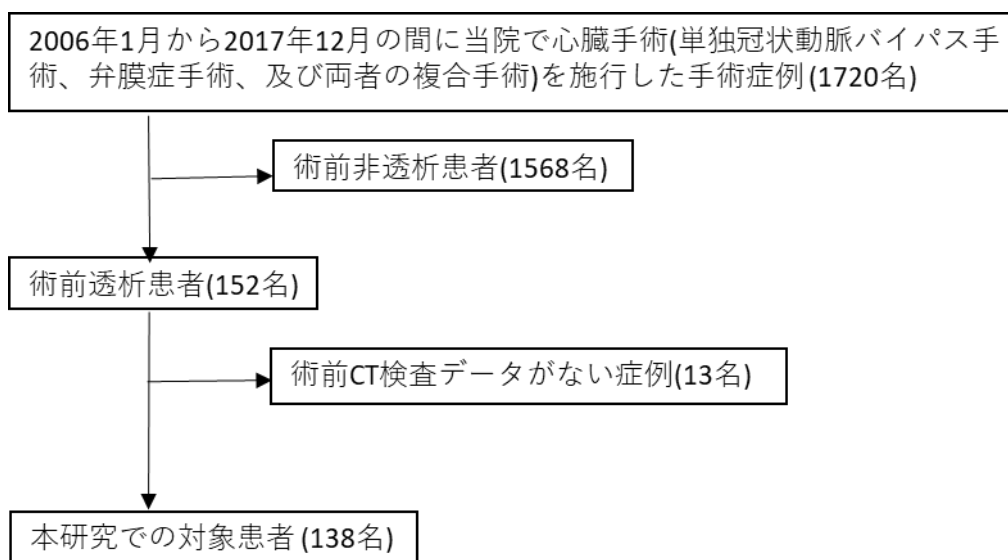


図 2. 対象患者の選定について

## 2-2. PMI 低値群と PMI 高値群の比較

腸腰筋横断面積は、術前 2 ヶ月以内の単純 CT 検査を用いて第 3 腰椎下縁の横断面における左右両側の腸腰筋断面積を手動トレースによって測定し(図 3)、測定した腸腰筋横断面積をもとに以下の式で PMI を算出した

$$\text{PMI} = \frac{\text{第 3 腰椎下縁における両側腸腰筋横断面積}}{\text{身長}^2} (\text{mm}^2/\text{m}^2)$$

男女、それぞれの 4 分の 1 位点の PMI (男性  $443\text{mm}^2/\text{m}^2$ 、女性  $326\text{mm}^2/\text{m}^2$ ) をカットオフ値とし、カットオフ値より低い PMI 症例群を PMI 低値群、高い症例群を PMI 高値群とし、両群間の術前、術中因子、病院死亡率、術後合併症発症率、術後入院期間、長期生存率を比較検討した。

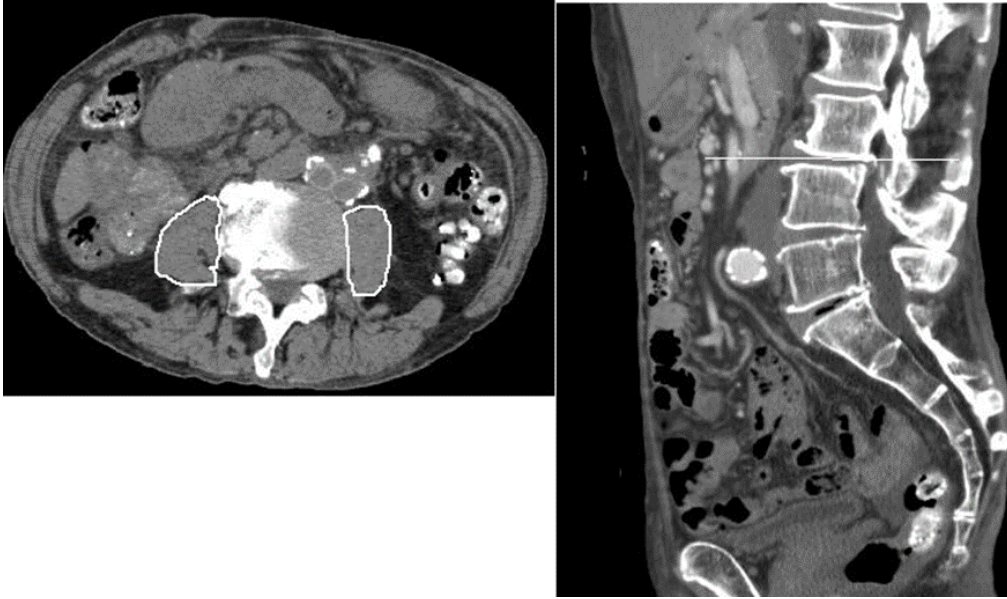


図 3: 腸腰筋断面積: 第 3 腰椎下縁の CT 検査横断面における両側腸腰筋断面積

### 2-3. 病院死亡及び遠隔死亡に関する術前危険因子の検討

PMI を含む、術前リスク因子 21 項目を抽出し、病院死亡及び遠隔死亡との関連を評価した。まず、それぞれの術前因子に対し、病院死亡及び遠隔死亡との相関について、単変量解析を行った。つづいて、単変量解析で有意となった因子 ( $p < 0.05$ ) を抽出し多変量解析を行った。

### 2-4. 手術術式

術式の内訳は、単独冠状動脈バイパス術 51 例、弁膜症手術 47 例、複合手術 40 例であった。手術時間は、平均  $381 \pm 107$  分 (201 分-457 分) であった。弁膜症手術では、機械弁 74 例、生体弁 8 例、人工弁輪 5 例を用いた。また、待機手術 128 例、緊急手術 10 例であった (表 1)。

表 1. 手術術式

術式	計 (%)
単独冠状動脈バイパス術	
人工心肺非使用	18 (13%)
人工心肺使用	33 (24%)
弁膜症手術	
単弁 (+ 三尖弁形成術)	33 (24%)
二弁 (+ 三尖弁形成術)	10 (7%)
大動脈基部置換術	2 (1%)
Apico-aortic bypass 術	2 (1%)
複合手術	
弁膜症 + 冠状動脈バイパス術	34 (25%)
弁膜症 + 先天性	3 (2%)
弁膜症 + 上行大動脈置換	3 (2%)

## 2-5. 手術方法

手術は、apico-aortic bypass 術 (4 例)を除き、全例胸骨正中切開で行った。弁膜症手術、複合手術は、すべて標準的人工心肺下、中等度低体温、心停止下に施行した (apico-aortic bypass 術は心室細動下に施行した)。心筋保護液は、冷却した血液心筋保護液 (cold blood cardioplegia)を用いて順行性もしくは逆行性に行った。

透析管理は手術前日に通常の間欠的透析を施行し、人工心肺中には血液濃縮器を用いて血液濾過を行った。手術中の赤血球輸血は、高カリウム血症を避けるために、自己血回収システム (Haemoneics Corporation, Braintree, MA)を用いた処理洗浄赤血球を輸血した。術後の状態が安定している患者は、術後 1 日目から間欠的血液透析を再開した。血行動態が不安定な患者や、術後早期に高カリウム血症を来した患者については、持続的血液濾過透析を施行した。

## 2-6. データ収集と経過観察



患者の臨床データは、後方視的に診療録より収集した。経過観察期間に生じた全死亡を死亡と定義した。生存退院した患者の予後調査は、外来診察および電話調査で行った。平均観察期間は、 $35 \pm 33$  か月（1–129 ヶ月）、追跡率は 100% であった。

## 2-7. 統計処理

2 群間の解析について、名義変数は Fisher の正確検定、連続変数は student  $t$  検定を用いた。病院死亡に関するリスク因子は、Fisher の正確検定によって単変量解析を行い同定した。単変量解析で有意であった因子を Logistic 回帰分析で多変量解析して独立した危険因子を同定した。遠隔死亡に関する危険因子は、Log-rank 試験で有意であった因子を Cox 比例ハザード回帰試験で多変量解析して独立した危険因子を同定した。遠隔生存率は Kaplan-Meier 法によって算出した。なお、遠隔生存率は病院死亡を含めて算出した。統計解析は EZR（自治医科大学さいたま医療センター、埼玉）[24]を用いて行い、 $p < 0.05$  を有意とした。

## 3. 結果

### 3-1. PMI の分布

PMI の分布を図 4 に示す。PMI の平均値は、男性  $523 \pm 154 \text{mm}^2/\text{m}^2$ 、女性  $413 \pm 138 \text{mm}^2/\text{m}^2$  であった。また、男性、女性それぞれの 4 分の 1 位点は、男性  $443 \text{mm}^2/\text{m}^2$ 、女性  $326 \text{mm}^2/\text{m}^2$  であった。男女別に 4 分の 1 位点をカットオ

フ値とした結果、PMI 低値群（男性：PMI ≤ 443mm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>、女性：PMI ≤ 326mm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>）は 35 名、PMI 高値群（男性：PMI > 443mm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>、女性：PMI > 326mm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>）は 103 名であった。

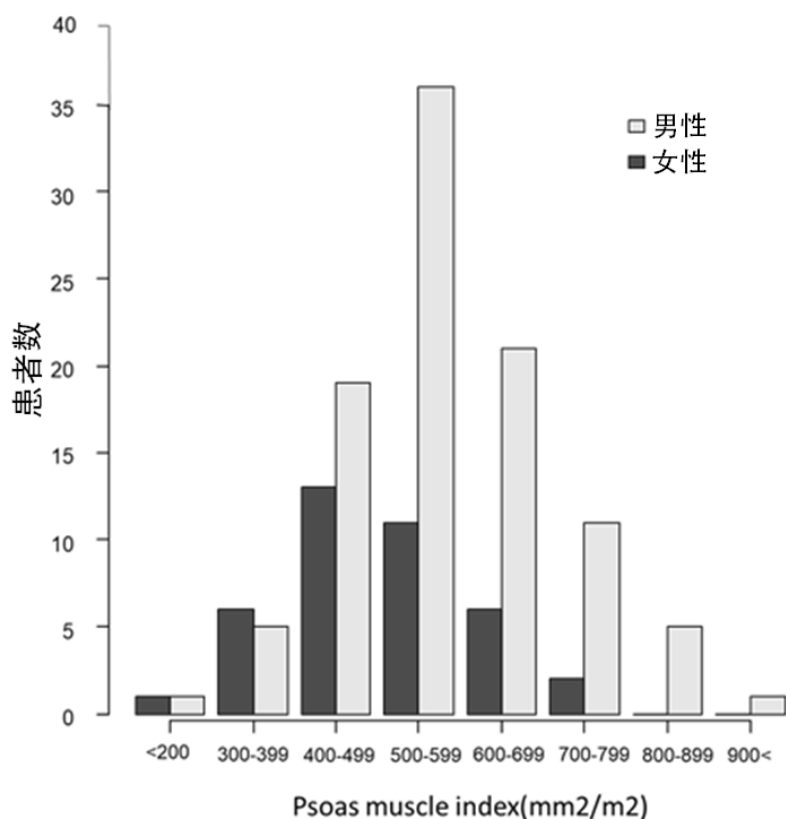


図 4. Psoas muscle index(PMI)分布

カットオフ値：男性: PMI = 443mm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>、女性: PMI = 326mm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>  
 PMI 低値群（男性：PMI ≤ 443mm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>、女性：PMI ≤ 326mm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>）：35 名  
 PMI 高値群（男性：PMI > 443mm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>、女性：PMI > 326mm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>）：103 名

### 3-2. PMI 低値群 vs. PMI 高値群

#### 3-2-1. 周術期因子

PMI 低値群と PMI 高値群との周術期因子を表 2 に示す。肝機能障害の割合は PMI 低値群で有意に多かった。ただし、本研究における肝機能障害は血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)とアラニンアミノトランスフェ

ラーゼ(ALT)>35IU/L と定義しており、肝硬変を意味するものではない。また、

BMI(Body mass index)値 PMI 低値群で有意に低かった。

表 2. 周術期因子 (PMI 低値群 vs. PMI 高値群)

周術期因子	PMI 低値群 n = 35	PMI 高値群 n = 103	p 値
術前因子			
年齢 (歳)	67±10	66±9	0.746
NYHA class 3 and 4	15 (43%)	51 (50%)	0.559
透析期間 (月)	96±83	106±84	0.528
左室駆出率 (%)	50±15	52±16	0.488
糖尿病性腎症	20 (57%)	59 (57%)	1.000
高血圧	26 (74%)	70 (68%)	0.531
肝機能障害*	7 (20%)	7 (7%)	0.046
慢性肺障害	3 (9%)	5 (5%)	0.418
脳血管障害	10 (29%)	20 (19%)	0.342
喫煙歴	18 (51%)	52 (51%)	1.000
末梢動脈疾患	12 (34%)	28 (27%)	0.518
総コレステロール値 (mL/dL)	155±41	147±38	0.325
ヘモグロビン値 (g/dL)	10.7±1.5	10.5±1.5	0.395
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	19.5±2.9	22.6±3.8	<0.001
血清アルブミン値 (g/dL)	3.26±0.55	3.43±0.51	0.105
総リンパ球数 (1000/μL)	924±397	1025±448	0.239
術中因子			
感染性心内膜炎	1 (3%)	2 (2%)	1.000
緊急手術	1 (3%)	9 (9%)	0.452
再開胸手術	1 (3%)	3 (3%)	1.000
複合手術	14 (40%)	26 (25%)	0.130
手術時間(分)	388±102	378±109	0.646
術中バランス(mL)	2945±1613	3003±2195	0.888
術中輸血量(mL)	2629±1342	2626±1659	0.991
術後因子			
病院死亡	6 (17%)	7 (7%)	0.090
術後合併症	10(28%)	36 (35%)	0.540
術後入院日数(日)	29±22	37±51	0.50

PMI, psoas muscle index; NYHA, New York Heart Association; BMI, Body mass index

\*血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)とアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)>35IU/L と定義した。

### 3-2-2. 短期成績 (病院死亡率)

全体の病院死亡は 13 例で病院死亡率は 9.4%であった。病院死亡率は、PMI 低値群 17.1% (6/35)、PMI 高値群 6.8% (7/103) で有意差はないものの PMI 低値群で高い傾向があった( $p = 0.09$ )。死因に関しては両群間に有意差はなかった。(表 3)。術後合併症発症率は、PMI 低値群 vs. PMI 高値群: 28% (10/35) vs. 35% (36/103)、( $p = 0.54$ )で両群間に有意差はなかった。合併症内容についても、両群間に有意差はなかった(表 4)。術後入院日数は、 $29 \pm 22$  日 vs.  $37 \pm 51$  日、( $p = 0.50$ )と、両群間に有意差はなかった(表 2)。

表 3. 病院死亡の死因 (PMI 低値群 vs. PMI 高値群)

死因	PMI 低値群 (n=6)	PMI 高値群 (n=7)	p 値
心不全	1 (17%)	2(29%)	0.562
肺炎	3 (50%)	3(43%)	0.616
脳梗塞/脳出血	1 (17%)	1 (14%)	0.730
心筋梗塞	1 (17%)	1(14%)	0.730

表 4. 合併症の内容(PMI 低値群 vs. PMI 高値群)

合併症	PMI 低値 (n=10)	PMI 高値 (n=36)	p 値
出血再開胸	0 (0%)	5(14%)	0.275
創部感染	2 (20%)	3(8%)	0.295
致死性不整脈	0 (0%)	5(14%)	0.295
縦隔炎	0 (0%)	3(8%)	0.47
低心拍出症候群	2 (20%)	2(5%)	0.423
肺炎	4 (40%)	8(22%)	0.468
脳梗塞	1 (10%)	3(8%)	0.639
下肢切断	0 (0%)	2(5%)	0.608
カテーテル感染	0 (0%)	1(3%)	0.782
けいれん	0 (0%)	1(3%)	0.782
下血	0 (0%)	1(3%)	0.782
胆嚢炎	0 (0%)	1(3%)	0.782
消化管穿孔	1 (10%)	0(0%)	0.217
尿路感染症	0(0%)	1(1%)	0.782

PMI, psoas muscle index

### 3-2-3. 長期成績

退院後死亡は 69 例で、死因は、心不全 (10 名)、致死的不整脈 (8 名)、多臓器不全 (8 名)、透析困難症 (7 名)、肺炎 (6 名)、脳梗塞/出血 (5 名)、心筋梗塞 (3 名)、悪性腫瘍 (2 名)、腹部大動脈瘤破裂 (1 名)、腹膜炎 (1 名)、腸閉塞 (1 名)、下肢虚血 (1 名)、血管アクセス透析トラブル (1 名)、人工弁感染 (1 名)、不明(14 名)であった。全体の生存率は、1 年  $71 \pm 4\%$ 、3 年  $57 \pm 5\%$ 、5 年  $41 \pm 5\%$  であった。

両群間の生存率は、PMI 低値群 : 1 年  $60 \pm 8\%$ 、3 年  $44 \pm 9\%$ 、5 年  $28 \pm 9\%$ 、PMI 高値群 : 1 年  $75 \pm 4\%$ 、3 年  $61 \pm 5\%$ 、5 年  $46 \pm 6\%$  で、PMI 低値群は PMI 高値群より有意に生存率が低かった ( $p=0.01$ ) (図 5)。遠隔死亡の原因については、PMI 低値群と PMI 高値群で有意差がなかった(表 5)。

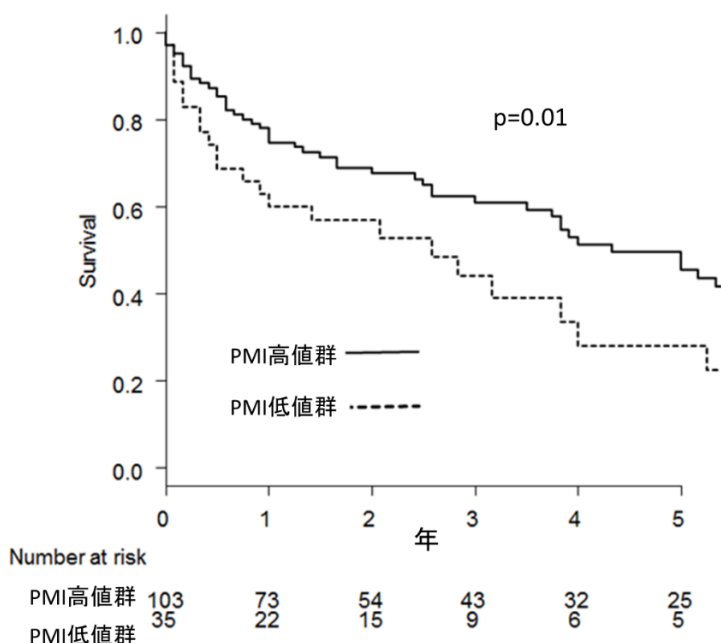


図 5. 長期生存率(PMI 低値群 vs. PMI 高値群)  
PMI, psoas muscle index

表 5. 遠隔期死因 (PMI 低値群 vs. PMI 高値群)

死因	PMI 低値群 n=20	PMI 高値群 n=49	p 値
心不全	4 (20%)	6 (12%)	0.315
透析困難症	2 (10%)	5 (10%)	0.674
肺炎	1 (5%)	5 (10%)	0.434
脳梗塞/脳出血	3 (15%)	2 (4%)	0.141
致死性不整脈	2 (10%)	6 (12%)	0.577
多臓器不全	3 (15%)	5 (10%)	0.422
心筋梗塞	2 (10%)	1 (2%)	0.199
腹部大動脈瘤破裂	0 (0%)	1 (2%)	0.710
悪性腫瘍	1 (5%)	1 (2%)	0.498
腹膜炎	0 (0%)	1 (2%)	0.710
腸閉塞	0 (0%)	1 (2%)	0.710
下肢虚血	0 (0%)	1 (2%)	0.710
透析アクセストラブル	0 (0%)	1 (2%)	0.710
人工弁感染性心内膜炎	0 (0%)	1 (2%)	0.710
不明	2 (10%)	12 (24%)	0.151

PMI, psoas muscle index

### 3-3. 病院死亡に関する危険因子解析

病院死亡に関する危険因子の解析結果を表 6 に示す。単変量解析では、年齢  $\geq 70$  歳、複合手術、BMI  $\leq 18\text{kg/m}^2$ 、総コレステロール値  $\leq 120\text{mg/dL}$ 、血清アルブミン値  $\leq 3.0\text{g/dL}$ 、総リンパ球数  $\leq 700(\mu\text{L})$  の 6 因子が病院死亡の危険因子であった。一方で、PMI 低値は病院死亡のリスク因子ではなかった。

表 6. 病院死亡、および遠隔死亡に関する危険因子解析 (単変量解析)

危険因子	病院死亡		p 値 <sup>a</sup>	遠隔死亡		p 値
	死亡 (n = 13)	生存 (n = 125)		死亡 (n = 82) <sup>b</sup>	生存 (n = 56)	
年齢≥70 歳	10 (77%)	42 (34%)	<b>0.005</b>	35 (43%)	17 (30%)	<b>0.041</b>
女性	4 (31%)	35 (28%)	1.000	22 (27%)	17 (30%)	0.707
透析期間≥100 ヶ月	4 (31%)	56 (45%)	0.391	33 (40%)	27 (48%)	0.803
糖尿病性腎症	7 (54%)	72 (58%)	1.000	46 (56%)	33 (59%)	0.657
術前喫煙	5 (39%)	65 (52%)	0.395	41 (50%)	29 (52%)	0.895
左室駆出率≤30%	4 (31%)	13 (11%)	0.058	10 (12%)	7 (13%)	<b>0.005</b>
NYHA class 3 and 4	9 (69%)	57 (46%)	0.146	37 (45%)	29 (52%)	0.765
緊急手術	3 (23%)	7 (6%)	0.054	8 (10%)	2 (4%)	<b>0.040</b>
感染性心内膜炎	1 (8%)	2 (2%)	0.259	3 (4%)	0 (0%)	0.071
複合手術	8 (62%)	32 (26%)	<b>0.011</b>	25 (30%)	15 (27%)	0.212
併存疾患						
高血圧	10 (77%)	86 (69%)	0.754	56 (68%)	40 (71%)	0.057
脳血管障害	3 (23%)	27 (22%)	1.000	18 (22%)	12 (21%)	0.607
末梢動脈疾患	3 (23%)	37 (30%)	0.754	27 (33%)	13 (23%)	0.407
慢性肺障害	1 (8%)	7 (6%)	0.557	6 (7%)	2 (4%)	0.670
肝機能障害 <sup>c</sup>	2 (15%)	12 (10%)	0.622	9 (11%)	4 (7%)	0.523
栄養状態						
るい痩(BMI≤18kg/m <sup>2</sup> )	6 (46%)	15 (12%)	<b>0.005</b>	17 (21%)	4 (7%)	0.060
貧血(Hb≤9.0 g/dL)	3 (23%)	18 (14%)	0.418	14 (17%)	7 (13%)	0.485
総コレステロール≤120mg/dl	9 (69%)	29 (23%)	<b>0.001</b>	22 (27%)	16 (29%)	0.084
血清アルブミン値≤3.0g/dL	8 (62%)	24 (19%)	<b>0.002</b>	27 (33%)	5 (9%)	<b>0.014</b>
総リンパ球数≤ 700(/μL)	8 (62%)	39 (31%)	<b>0.035</b>	29 (35%)	18 (32%)	0.056
PMI <sup>d</sup> 低値	6 (46%)	29 (23%)	0.093	26 (32%)	9 (16%)	<b>0.013</b>

NYHA, New York Heart Association; BMI, body mass index; PMI, psoas muscle index.

<sup>a</sup> 病院死亡に対する各危険因子の p 値

<sup>b</sup> 病院死亡を含む

<sup>c</sup> 血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) とアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) > 35 IU/L と定義した。

<sup>d</sup> 男性 : ≤443 mm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>、女性 : ≤326 mm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>

### 3-4. 遠隔死亡に関する危険因子解析

遠隔死亡に関するリスク因子の解析結果を表 6 に示す。単変量解析では、年

齢 ≥ 70 歳、左室駆出率 ≤ 30%、緊急手術、血清アルブミン値 ≤ 3.0g/dL、PMI

低値の 5 因子が遠隔死亡の危険因子であった。これらの因子について、Cox 比例ハザード回帰試験による多変量解析を行った結果、PMI 低値（ハザード比, 1.94; 95%信頼区間, 1.19 - 3.17;  $p = 0.008$ )は、左室駆出率  $\leq 30\%$ （ハザード比, 2.81; 95%信頼区間, 1.32 - 5.91;  $p = 0.006$ )、緊急手術（ハザード比, 2.69; 95%信頼区間, 1.20 - 6.03;  $p = 0.016$ )、年齢  $\geq 70$  歳（ハザード比, 1.88; 95%信頼区間, 1.18 - 3.02;  $p = 0.008$ )、血清アルブミン値  $\leq 3.0\text{g/dL}$ （ハザード比, 1.61; 95%信頼区間, 0.99 - 2.63;  $p = 0.048$ )とともに、独立した危険因子であった（表 7）。

表 7. 遠隔死亡に関する危険因子解析（多変量解析）

危険因子	ハザード比	95%信頼区間	p.値
左室駆出率 $\leq 30\%$	2.81	1.32-5.91	0.006
緊急手術	2.69	1.20-6.03	0.016
PMI*低値	1.94	1.19-3.17	0.008
年齢 $\geq 70$ 歳	1.88	1.18-3.02	0.008
血清アルブミン値 $\leq 3.0\text{g/dL}$	1.61	0.99-2.63	0.048

PMI, psoas muscle index;

\*  $\leq 443 \text{ mm}^2/\text{m}^2$  in men and  $\leq 326 \text{ mm}^2/\text{m}^2$  in women

#### 4. 考察

サルコペニアは 1989 年に Rosenberg らが提唱した概念で、もともとは、加齢に伴う骨格筋量の低下を意味する用語であったが[25]、近年では加齢に加え、消耗性疾患や活動不足及び栄養不良に伴う骨格筋量の低下に対しても使用されている[26]。サルコペニアの進行に伴い、筋力や歩行速度などの身体的機能低下が生じることから、サルコペニアはフレイルの中核因子であるとされている。サ



ルコペニアの評価方法として European Working Group on Sarcopenia in Older People(EWGSOP)は、歩行速度、骨格筋量測定、握力を組み合わせた診断基準を提唱している[26]。骨格筋量測定については、二重エネルギーX線吸収法(DXA法:dual energy X-ray absorptiometry)または生体電気インピーダンス分析法(BIA法:Bio-electrical impedance Analysis)を用いて行うこととしているが、いずれの方法も浮腫や脱水、腹水や胸水がある症例では精度が低下するとされており[27]、心臓手術術前の透析患者における骨格筋量測定の方法として、これらの方法は妥当でないと考える。身体機能評価と透析患者の予後について、Isoyamaらは、全身の骨格筋量と握力を比較した場合、握力が患者の長期予後を予測するためにより有用であったと報告している[28]。ただし、この論文での対象患者は、75歳以上の透析患者が除外され、平均年齢が53歳であり、さらに新規透析導入患者であることから、比較的body機能が良好な患者の可能性はある。一方で、Batailleらの、平均77.5歳の維持透析患者を対象とした報告によれば、多くの透析患者では、骨格筋量が正常値であっても筋力が低下している患者が多い(全体の88.3%)、すなわち骨格筋量が低下している患者のほとんどで筋力も低下していると論じている。この理由として、運動ニューロンの障害や、代謝障害などによる筋力低下を挙げている。このため彼らは、EWGSOPなどの診断基準に準ずれば、透析患者のサルコペニアは骨格筋量で決めることが可能であると結論づけている[29]。心臓手術術前の透析患者では、多くの患者で筋力が低下している可能性があること、また、筋力及びbody機能の日内変動が大きい可能性があることから、筋力、body機能の客観的評価が困難である。これらのことから、

透析患者術前のサルコペニアの評価指標としては、PMI による骨格筋量測定が有用であると考えられる。

PMI は各種外科手術の術前リスク評価法として有用であることが報告されていたが[11-12、19-23]、フレイルを伴うことが多く、かつ予後を左右する透析患者に対する心臓手術においては十分検討されていなかった。本研究では透析患者の心臓手術において、フレイルを評価する指標として、PMI に着目し、術後の予後予測因子としての有用性を検討した。結果として、PMI は長期予後を占う重要な予後予測指標であることが証明され、術前評価法としての有用性が示唆された。

透析患者は老化のスピードが速いとされており、ゴンベルツ曲線の解析では、透析患者は健常人より 15 歳前後も早老である[30]。このため透析患者では、年齢にかかわらずサルコペニアの割合が高く、65 歳以上の一般人口のサルコペニアの割合が 5-10%であるのに対し[31]、透析患者全体のサルコペニアの割合は 33.1%と高率である[32]。浜口らは日本人一般の平均 PMI は男性  $885 \pm 161 \text{mm}^2/\text{m}^2$ 、女性  $577 \pm 121 \text{mm}^2/\text{m}^2$  と報告しているが[33]、これに対し、本研究における心臓手術術前の透析患者の平均 PMI は、男性  $532 \pm 154 \text{mm}^2/\text{m}^2$ 、女性  $413 \pm 138 \text{mm}^2/\text{m}^2$  と一般健常人の 6~7 割と低値であった。このことから心臓手術を必要とする透析患者は一般健常人と比較してフレイルが進行しており、手術侵襲に対してより脆弱であることが示唆された。

Okamura らは 70 歳以上の非透析患者における心臓手術後の 5 年生存率は、PMI 低値群で  $72.0 \pm 5.1\%$ 、PMI 高値群で  $91.1 \pm 1.8\%$  であり、健常人の心臓手

術においても PMI 低値の合併は予後不良因子であると報告している[20]。もともと脆弱な透析患者に人工心肺の負荷、手術侵襲が加わることで、さらに患者予後を悪化させることが予測されるが、本研究での透析患者の5年生存率は PMI 低値群で  $28 \pm 9\%$ 、PMI 高値群で  $46 \pm 6\%$ と PMI 値にかかわらず透析患者の長期予後は不良で、さらに PMI 低値を合併することで予後が著しく障害されていた。このように high risk 群である透析患者に対して、フレイルの観点から PMI 値を評価することは手術適応、手術術式決定の上で重要である。

本研究では、PMI 低値は透析患者の心臓手術における長期予後の独立した危険因子であったが、短期予後のリスク因子ではなかった。非透析患者において、Okamura ら[20]、Hawkins ら[22]、も同様に、PMI 低値は心臓手術術後の長期予後を著しく悪化させるが、短期予後には影響しないと報告している。PMI 低値は、手術侵襲に対する慢性的な生理学的予備能、及び恒常性が低下している状態を反映するものであって、急性心不全や感染などによる炎症等、急性期の状態を反映するものではない。したがって、PMI は術後の長期予後に影響する予備能や恒常性の評価には適しているが、手術直前の“リアルタイム”の患者状態の評価には適していないと考えられる。

手術直前の“リアルタイム”の患者状態の評価として、我々は栄養状態を反映する血清アルブミン値と、免疫状態を反映する末梢血リンパ球数をもとにした評価法である Prognostic nutritional index [(PNI= $10 \times$ 血清アルブミン値(g/dl)+ $0.005 \times$ 総リンパ球数(1000/ $\mu$ L)]が、透析患者の心臓手術において有用な短期予後予測指標であることを報告した[34、参考論文]。PNI は、リアルタイム

の栄養状態と免疫能をもとに算出される指標であり、手術直前の急性期患者状態を鋭敏に反映し、短期予後を予測する有用な評価法であった。透析患者の術前予後予測指標として、PMI と PNI の両者を用いることによって、より正確に短期、長期予後、双方に関するアセスメントが可能になると思われる。

サルコペニアの原因となる因子として、Kim らは、サルコペニア群では血中の炎症性サイトカイン高値を報告した[35]。さらに、炎症性サイトカインが増加することで、血管の石灰化が進み、心血管イベントが上昇したと報告している[32]。一方で、Gielen らは、心不全患者に対して有酸素運動を行うことによって、サイトカイン量が減少するとしている[36]。さらに、筋肉からは、‘myokines’ と呼ばれる抗炎症作用のある因子が放出されるため、筋肉量が増加することで、炎症性サイトカインの上昇を抑制する可能性を示唆している[32]。本研究では、炎症性サイトカイン値や high sensitivity C-reactive protein と PMI の相関についての解析を行っていないが、術前サルコペニアの原因となる因子として、今後検討を行っていく方針である。

透析患者の心臓手術成績向上のためには、術前 PMI 低値群に対して、周術期に積極的な運動療法や栄養療法を行うことが重要である。Alfaadhel ら[6]は、サルコペニアを合併した非透析患者の心臓手術術前に運動療法を行うことで、術後の身体機能の改善が認められ、また術後入院日数も減少したと報告している。Flakoll ら[37]、Dirks ら[38]は、非透析患者に対し、分岐枝アミノ酸を中心とした蛋白質摂取を促すことで骨格筋量や筋力が改善したと報告している。しかしながら、透析患者に対する心臓手術においては、運動療法、栄養療法の介入と予

後改善についての報告はこれまでになく、今後この点に関しては今後、検討を行っていく必要がある。また、PNI、PMI を評価し、栄養状態の観点から手術術式の検討を行うことで、透析患者の心臓手術成績が向上する可能性が期待できる。例えば、PNI/PMI 低値の患者は、栄養状態が不良で、かつ慢性的生理的予備能も低いと予測されるため、このような症例に対しては、手術侵襲を可及的に減らす方針の根拠となる。低侵襲という観点からは、弁置換術と経皮的冠状動脈形成術を組み合わせたハイブリッド治療などは有用な選択肢になり得ると思われる。

本研究の限界としては、1) 症例数が比較的少ない後ろ向き研究であり、ランダム化比較試験ではない、2) 透析患者の自然予後が制限されていることもあるが観察期間が比較的短い、3) 10年にわたる症例を観察しており、この間の手術手技の変遷や透析方法を含めた周術期管理の変化などが手術成績に影響している可能性がある、4) PNI と PMI の相互の関係については十分に考察ができていない、ことが挙げられる。また、EWGSOP などの診断基準によれば、サルコペニアの診断のためには、全身の筋肉量と筋力、身体能力を包括的に評価する必要があるが、PMI はサルコペニアの 1 つの側面である筋肉量についてのみ評価している点も限界の一つである。今後、PMI に加え筋力や身体能力を組み合わせることで、より有用な予後予測指標を示すことができる可能性が示唆される。

## 5. おわりに

透析患者に対する心臓手術術後の長期予後予測評価法として、腸腰筋指数 (Psoas Muscle Index: PMI) は有用であった。透析患者は低栄養状態やサルコペニアを合併しやすい傾向にあるにも関わらず、心臓手術術前に栄養学的観点から十分評価されていなかった。これに対し、短期予後予測評価法として有用な Prognostic nutritional index (PNI) と組み合わせて短期/長期予後、双方の観点から術前状態を評価することで、透析患者の心臓手術成績向上に貢献できる可能性が示唆された。

## 6. 引用文献

1. 新田孝作, 政金生人, 花房規男, 谷口正智, 長谷川毅, 中井滋, 後藤俊介, 和田篤志, 濱野高行, 星野純一, 常喜信彦, 阿部雅紀, 山本景一, 中元秀友. わが国の慢性透析療法の現況(2017年12月31日現在). *透析会誌* 51: 699-766, 2018.
2. Zimmet AD, Almeida A, Goldstein J, Shardey GC, Pick AW, Lowe CE, Jolley DJ, Smith JA. The outcome of cardiac surgery in dialysis-dependent patients. *Heart Lung Circ* 14: 187-90, 2005.
3. Filsoufi F, Rahmanian PB, Castillo JG, Silvay G, Carpentier A, Adams DH. Predictors and early and late outcomes of dialysis-dependent patients in contemporary cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 22: 522-9, 2008.

4. Rahmanian PB, Adams DH, Castillo JG, Vassalotti J, Filsoufi F. Early and late outcome of cardiac surgery in dialysis-dependent patients: single-center experience with 245 consecutive patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 135: 915–22, 2008.
5. Vohra HA, Armstrong LA, Modi A, Barlow CW. Outcomes following cardiac surgery in patients with preoperative renal dialysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 18:103–11, 2014.
6. Alfaadhel TA, Soroka SD, Kiberd BA, Landry D, Moorhouse P, Tennankore KK. Frailty and mortality in dialysis: evaluation of a clinical frailty scale. *Clin J Am Soc Nephrol* 10: 832-40, 2015.
7. Sepehri A, Beggs T, Hassan A, Rigatto C, Shaw-Daigle C, Tangri N, Arora RC. The impact of frailty on outcomes after cardiac surgery: a systematic review. *J Thorac Cardiovasc Surg* 148: 3110-7, 2014.
8. Yanagawa B, Graham MM, Afilalo J, Hassan A, Arora RC. Frailty as a risk predictor in cardiac surgery: Beyond the eyeball test. *J Thorac Cardiovasc Surg* 157: 1905-1909, 2019.

9. McAdams-DeMarco MA, Law A, Salter ML, Boyarsky B, Gimenez L, Jaar BG, Walston JD, Segev DL. Frailty as a novel predictor of mortality and hospitalization in individuals of all ages undergoing hemodialysis. *J Am Geriatr Soc* 61: 896-901, 2013.
10. Johansen KL, Chertow GM, Jin C, Kutner NG. Significance of frailty among dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 18: 2960-7, 2007.
11. Englesbe MJ, Patel SP, He K, Lynch RJ, Schaubel DE, Harbaugh C, Holcombe SA, Wang SC, Segev DL, Sonnenday CJ. Sarcopenia and mortality after liver transplantation. *J Am Coll Surg* 211: 271-8, 2010.
12. Lee JS, He K, Harbaugh CM, Schaubel DE, Sonnenday CJ, Wang SC, Englesbe MJ, Eliason JL; Michigan Analytic Morphomics Group (MAMG). Frailty, core muscle size, and mortality in patients undergoing open abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 53: 912-7, 2011.
13. Kieser TM, Rose MS, Head SJ. Comparison of logistic EuroSCORE and EuroSCORE II in predicting operative mortality of 1125 total arterial operations. *Eur J Cardiothorac Surg* 50: 509-18, 2016.



14. Di Dedda U, Pelissero G, Agnelli B, De Vincentiis C, Castelvecchio S, Ranucci M. Accuracy, calibration and clinical performance of the new EuroSCORE II risk stratification system. *Eur J Cardiothorac Surg* 43: 27-32, 2013.

15. Kuwaki K, Inaba H, Yamamoto T, Dohi S, Matsumura T, Morita T, Amano A. Performance of the EuroSCORE II and the Society of Thoracic Surgeons Score in patients undergoing aortic valve replacement for aortic stenosis. *J Cardiovasc Surg* 56: 455-62, 2015.

16. Obi Y, Qader H, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Latest consensus and update on protein-energy wasting in chronic kidney disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 18: 254-62, 2015.

17. Morrell GR, Ikizler TA, Chen X, Heilbrun ME, Wei G, Boucher R, Beddhu S. Psoas Muscle Cross-sectional Area as a Measure of Whole-body Lean Muscle Mass in Maintenance Hemodialysis Patients. *J Ren Nutr* 26: 258-64, 2016.

18. Bahat G, Turkmen BO, Aliyev S, Catikkas NM, Bakir B, Karan MA. Cut-

off values of skeletal muscle index and psoas muscle index at L3 vertebra level by computerized tomography to assess low muscle mass. *Clin Nutr* 16: 0261-5614, 2021.

19. Garg L, Agrawal S, Pew T, Hanzel GS, Abbas AE, Gallagher MJ, Shannon FL, Hanson ID. Psoas Muscle Area as a Predictor of Outcomes in Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol* 119: 457-460, 2017.

20. 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* 157: 1071-1079, 2019.

21. Paknikar R, Friedman J, Cron D, Deeb GM, Chetcuti S, Grossman PM, Wang S, Englesbe M, Patel HJ. Psoas muscle size as a frailty measure for open and transcatheter aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 151: 745-751, 2016.

22. Hawkins RB, Mehaffey JH, Charles EJ, Kern JA, Lim DS, Teman NR, Ailawadi G. Psoas Muscle Size Predicts Risk-Adjusted Outcomes After Surgical Aortic Valve Replacement. *Ann Thorac Surg* 106: 39-45, 2018.

23. Zuckerman J, Ades M, Mullie L, Trnkus A, Morin JF, Langlois Y, Ma F, Levental M, Morais JA, Afilalo J. Psoas Muscle Area and Length of Stay in Older Adults Undergoing Cardiac Operations. *Ann Thorac Surg* 103: 1498-1504, 2017.
24. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 48: 452-8, 2013.
25. Rosenberg IH. Summary comments: Epidemiologic and methodologic problem in determining nutritional status of older persons. *Am J Clin Nutr* 50: 1231-3, 1989.
26. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M; European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 39: 412-23, 2010.
27. 柳町幸、中山弘文、山一真彦、藤田朋之、大門眞 : Dual energy X-ray

absorptiometry(DXA)の原理と体組成評価. *外科と代謝・栄養* 53: 119-122, 2019.

28. Isoyama N, Qureshi AR, Avesani CM, Lindholm B, Bàràny P, Heimbürger O, Cederholm T, Stenvinkel P, Carrero JJ. Comparative associations of muscle mass and muscle strength with mortality in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 9: 1720-8, 2014.

29. Bataille S, Serveaux M, Carreno E, Pedinielli N, Darmon P, Robert A. The diagnosis of sarcopenia is mainly driven by muscle mass in hemodialysis patients. *Clin Nutr* 36: 1654-1660, 2017.

30. Koopman JJ, Rozing MP, Kramer A, de Jager DJ, Ansell D, De Meester JM, Prütz KG, Finne P, Heaf JG, Palsson R, Kramar R, Jager KJ, Dekker FW, Westendorp RG; Senescence Rates in Patients With End-Stage Renal Disease: A Critical Appraisal of the Gompertz Model. *Aging Cell* 10: 233-8, 2011.

31. Morley JE, Anker SD, von Haehling S. Prevalence, incidence, and clinical impact of sarcopenia: facts, numbers, and epidemiology-update 2014. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 5: 253-9, 2014.

32. Kim JK, Kim SG, Oh JE, Lee YK, Noh JW, Kim HJ, Song YR. Impact of sarcopenia on long-term mortality and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *Korean J Intern Med* 34: 599-607, 2019.
33. Hamaguchi Y, Kaido T, Okumura S, Kobayashi A, Hammad A, Tamai Y, Inagaki N, Uemoto S. Proposal for new diagnostic criteria for low skeletal muscle mass based on computed tomography imaging in Asian adults. *Nutrition* 32: 1200-5, 2016.
34. Kurumisawa S, Kawahito K. Risk analysis using the prognostic nutritional index in hemodialysis-dependent patients undergoing cardiac surgery. *J Artif Organs* 21: 443-449, 2018.
35. Kim JK, Choi SR, Choi MJ, Kim SG, Lee YK, Noh JW, Kim HJ, Song YR. Prevalence of and factors associated with sarcopenia in elderly patients with end-stage renal disease. *Clin Nutr* 33: 64-8, 2014.
36. Gielen S, Adams V, Möbius-Winkler S, Linke A, Erbs S, Yu J, Kempf W, Schubert A, Schuler G, Hambrecht R. Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 42: 861-8, 2003.

37. Flakoll P, Sharp R, Baier S, Levenhagen D, Carr C, Nissen S. Effect of Beta-Hydroxy-Beta-Methylbutyrate, Arginine, and Lysine Supplementation on Strength, Functionality, Body Composition, and Protein Metabolism in Elderly Women. *Nutrition* 20: 445-451, 2004.

38. Dirks ML, Tieland M, Verdijk LB, Losen M, Nilwik R, Mensink M, de Groot LCPGM, van Loon LJC. Protein Supplementation Increases Muscle Mass Gain During Prolonged Resistance-Type Exercise Training in Frail Elderly People: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Am Med Dir Assoc* 13: 713-719, 2012.