

氏名	くろみさわ そうま 糊澤 壮樹
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 814 号
学位授与年月日	令和 3 年 8 月 12 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当
学位論文名	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
論文審査委員	(委員長) 教授 齋藤 修 (委員) 教授 苅尾 七臣 教授 木村 直行

## 論文内容の要旨

### 1 研究目的

サルコペニアはフレイルの中核因子であり、腸腰筋指数[Psoas Muscle Index (PMI)=CT で計測された両側腸腰筋横断面積/(身長)<sup>2</sup>]は、心臓手術術前の慢性透析患者に対する客観的で適切なサルコペニアの指標であると考えられる。PMI は各種手術の予後を予測する指標として有用であることが報告されているが、フレイルを伴うことが多い透析患者の心臓手術において、その有用性を検討した報告はない。本研究では、透析患者に対する心臓手術において、術前 PMI の予後予測指標としての有用性を検討した。

### 2 研究方法

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、および複合手術)を施行した維持透析患者 138 例(男性 99 例、女性 39 例、平均年齢 66±9 歳)を対象とし、後方視的に研究を行った。

i) 対象患者を 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 例と 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 例に分類し、両群の短期成績および長期成績を比較検討した。

ii) 対象患者について、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。

### 3 研究成果

i) 病院死亡は 13 例 (9.4%) であり、PMI 低値群 17.1% (6/35)、PMI 高値群 6.8% (7/103) で有意差を認めなかった(p = 0.09)。長期生存率は、PMI 低値群で、1 年 60±8%、3 年 44±9%、5 年 28±9%、PMI 高値群で、1 年 75±4%、3 年 61±5%、5 年 46±6%であり、PMI 低値群は PMI 高値群と比較して長期生存率が低かった(p = 0.013)。

ii) Cox 比例ハザードテストを用いたリスク解析では、PMI 低値は左室駆出率 ≤ 30%、緊急手

術、年齢  $\geq 70$  歳、血清アルブミン値  $\leq 3.0\text{g/dL}$  とともに、遠隔死亡の独立したリスク因子であった (ハザード比, 1.94; 95%信頼区間, 1.19 - 3.17;  $p = 0.008$ )。一方で、PMI 低値は病院死亡のリスク因子ではなかった。

#### 4 考察

本研究では、フレイルを評価する指標として、PMI によって表されるサルコペニアに着目し、透析患者の心臓手術後の予後予測指標としての有用性を検討した。結果として PMI は長期予後を良好に反映し、予後予測指標としての有用性が示唆された。

透析患者は老化速度が速く、サルコペニアを高率に認める。本研究における心臓手術前透析患者の平均 PMI は、日本の一般健常人と比較して低値であり、心臓手術が必要な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を示唆している。本研究における長期予後は、一般患者の心臓手術予後と比較し著しく悪く、PMI 低値が合併することで、さらに予後を悪化させていた。このように心臓手術の high risk 群である透析患者に対して、フレイルの観点から PMI 低値を評価することは、手術適応、手術術式を考慮する上で重要である。

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リスク因子であったが、短期予後のリスク因子ではなかった。PMI 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しており、急性心不全や感染による炎症などの急性期因子を反映するものではない。我々は以前に、栄養状態と免疫能を基にした評価法である Prognostic nutritional index  $[(\text{PNI}=10 \times \text{血清アルブミン値}(\text{g/dl}) + 0.005 \times \text{総リンパ球数}(1000/\mu\text{L}))]$  が、手術直前のリアルタイムの患者状態を反映しており、短期予後を占う上で有用であることを報告した。術前の予後予測指標として、PMI と PNI の両者を用いることで、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考えられる。

サルコペニアを合併した非透析患者の心臓手術周術期に、栄養・運動療法を行うことで、術後予後が改善することが報告されており、透析患者の心臓手術においても、PMI 低値群に対して、周術期に積極的に栄養・運動療法を行うことで手術成績が向上する可能性が期待される。

#### 5 結論

PMI は、透析患者に対する心臓手術後の長期予後予測評価法として有用であった。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。

## 論文審査の結果の要旨

透析患者というハイ・リスク症例に対して様々な心疾患に対する心臓血管手術を行える施設は本邦でも限られている。本研究はそのような高度な技術を有する施設である当院で行われた透析患者に対する心臓血管外科手術を広くに総括した非常に価値のある研究である。特に本研究では、入院から退院に至る短期予後と退院後の長期予後をそれぞれ検証しており、各期間で予後を規定する因子を後方視的に解析し、解明した功績は大きい。

短期予後では、年齢、BMI、コレステロール値、血清アルブミン値、総リンパ球数や糊澤氏がこれまで、発表してきた **prognostic nutritional index** などが指標になることを本学位論文でも明らかにしている。また、術式や糖尿病合併の有無に関する検証も十分に検討がなされ、これらの因子の影響度が低いことが明示された。

これに対して透析患者の心臓手術、術後長期予後については、これまで有効な予後予測因子が明らかにされていなかったが、今回、糊澤氏は透析患者でも術前の検査で容易に測定可能な腸腰筋筋肉量 (PMI) に着目し長期予後規定因子になり得るかを検証した。PMI については、サルコペニア検査のような事前の運動能力の測定などが不要で、バイオインピーダンス法のように透析患者では透析前後で影響が生じる指標と異なり、除水量などに影響を受けずに簡便に測定できる検査法である。消化器系悪性疾患の周術期や肝硬変患者などにおける予後推定因子として最近 PMI は着目されている一方で、透析患者の心臓外科手術においてこの指標を用いて予後評価した報告はこれまでになく、本研究の新規性、独創性は極めて高いと言える。また、透析患者の予後規定因子としては、これまでも日本透析医学会の統計調査で血清アルブミン値などが指標になり得ることが報告されているが、これらの報告は非手術例がほとんどであり、100 例を超える透析患者の心臓外科手術に特化し、長期予後予測を検証した研究はこれまで皆無であった。この点からも本学位論文の臨床的価値は高いといえる。

予後規定因子の検証については、長期、短期因子ともに同一の臨床パラメーターを用いて後方視的に十分な客観性を担保して解析が行われている。この結果、周術期の短期予後因子として有用であった因子が、長期予後因子としては適さず、逆に短期予後因子としては棄却された PMI が長期予後因子としては最も優れた指標になることが証明された。

リミテーションとしては、評価に用いられた各種パラメーターが術前のワンポイント測定値であり、術後各種パラメーターがどのように変化したのかは、本研究のような後方視研究で明らかにすることは困難である。しかし、本研究で得られた、PMI が長期予後評価に適する臨床パラメーターであるとの結果を基に、今後は術前低 PMI 症例に対しては術後予後不良を警戒し、十分な経過観察や、食事、運動療法による PMI 改善等を目指した術後治療介入の根拠になり得る十分な観察型研究と言える。また、単施設での検証である点が本検討の普遍性に対して影響を及ぼしうる点もリミテーションとして挙げられる。実際に本研究では難易度の異なる心臓血管手術の術式による短期予後への影響が、統計的に棄却されている。しかし、これは本院の心臓血管外科技術が高度である事の傍証であり、多施設研究では結果が多少なりとも異なると思われる。だが、本研究の目的は、術式や疾患による予後の差ではなく、透析患者の術前喉のような状態が予後に関与するかの解明である。このため、高度な手術レベルが担保されている当院のような医療機関で行われた予後影響因子の検証は、パイロット・スタディーとしての十分な価値を有しており、む

しろ、今後、多施設研究に繋げていく論理的根拠になり得る研究結果である。

以上の事から、本学位論文は、高度医療機関でしか行えない透析患者の心臓手術に対して、予後を改善するために取り組まれた先進的な研究であり、そこから得られた結果は、本学のみならず広く今後の透析患者新頭官手術の術後治療に影響を与えうる意義深いものであり、自治医科大学、学位論文に十分値する研究である。

## 試問の結果の要旨

プレゼンテーションは淀みなく明瞭に発表が成されており、本研究に対する立案、評価因子の選択、統計学的な検証、解釈についても十分な知識と、実践的な理解度を元に説明できていた。特に周術期に着目した短期予後予測因子と術後長期生存率をエンドポイントとした長期予後予測因子を、それぞれに分けて行われたプレゼンテーションは、十分な症例数と観察期間を元に行われた本研究の発表方法として非常にふさわしく好評であった。

質疑のポイントとしてはプレゼンテーションを通じて低 PMI が果たしてサルコペニアと同一状態として扱って良いのかどうかについて複数の審査員から質問が成された。サルコペニアは定義上、筋肉量の低下のみではなく、身体能力の低下を伴う状態とされている。だが、本研究で用いられた PMI は筋肉量のみを表す指標であり運動能についての評価が成されていない。しかしながら、重症な心疾患患者では術前の運動状態評価を行うことは危険を伴い、透析患者のような透析前後で運動能力が大きく異なる症例を対象にした研究では、果たしてサルコペニアが客観的評価になるのかも議論がある。これらのことから、むしろ PMI のみの値に特化して安全に評価を行なうことが望ましいと考え、学位論文ではサルコペニアではなく低 PMI 群として改訂するよう要望された。また、本研究は観察型の後方視研究であるが、透析患者における心臓手術後の予後改善因子として PMI に着目した運動療法や食事療法の介入による改善の可能性など、プレゼンテーションではあまり触れられていなかった。これは後方視研究のリミテーションを発表者が十分に理解した上での謙遜もあったと思われるが、審査員からは学位論文では、この結果は今後の臨床的意義についても述べるに値するとの意見で一致し改訂を促された。

研究全般を通じて発表者の心臓外科医としての臨床スキルの高さと、これまでの経験に基づく十分な知識から質疑応答は的確に行われていた。また、透析患者の心臓手術という極めてハイ・リスクな状況の中で、術後予後改善を目指す真摯な姿勢に対しては審査員一同、臨床医、研究者の両面で大いに好感を持った。

上記評価により、試問結果は、審査員全員一致で合格とした。