

報告番号	※甲	第	号
------	----	---	---

## 主 論 文 の 要 旨

### 論文題目

Prognostic consideration of postoperative skeletal muscle proteolysis in patients underwent cardiovascular surgery

(心臓血管外科術後における筋タンパク分解と機能的予後に関する研究)

氏 名 飯田 有輝

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 【緒言】

心臓外科(心外)術後早期は骨格筋の筋力低下が発生し、術後回復や予後を不良にすることは広く知られている。術後筋力低下の要因として術後の骨格筋減少も一因として考えられるが、筋タンパク分解の程度や術後筋力変化ならびに異化作用との関連については明らかでない。一方、心外術後は6分間歩行距離(6MWD)が減少するとされ、300m未満では予後不良とされている。6MWDの関連因子のひとつに筋力低下が挙げられるが、心外術後の筋タンパク分解が6MWDに関連するかは不明である。これらの関連が明らかになれば、心外術後の予後改善につながる介入構築の一助になると考えられる。

### 【目的】

心外術患者において、①筋タンパク分解と術後筋力変化ならびに異化指標の関連について明らかにすること、②筋タンパク分解増大の予測因子、ならびに筋タンパク分解と6MWDの関連について明らかにすること。

### 【対象及び方法】

厚生連海南病院で待機的に心外術を受けた連続症例のうち、術前に研究への参加同意が得られた者で、中枢神経疾患、運動器疾患、呼吸器疾患、肝機能障害、腎機能障害、術後24時間以上の人工呼吸器装着例、再開胸術施行例、術後プログラム逸脱例を除外した69例を対象とした。指標は動脈血採取により、interleukin-6(IL-6)、cortisol、成長ホルモン(GH)、インスリン様成長因子1(IGF-1)、分岐鎖アミノ酸(BCAA)、芳香族アミノ酸(AAA)を測定した(術前、術直後、術後1日目)。また筋タンパク分解の指標として24時間蓄尿による尿中3-methylhistidineとcreatinineの比3-MH/Crを測定した(術後5日間41例、術後3日間28例)。筋力は、呼吸筋力、握力、等尺性膝伸展筋力(術前、術後7、14日目)、さらに6MWD(術後14日目)をそれぞれ測定した。

**【結果】**

3-MH/Cr を術後 5 日目まで測定した 41 例の検討では、3-MH/Cr は術後 3 日目より有意に上昇し 4 日目でピークとなった。術後累積 3-MH/Cr 値は術直後 IL-6 ならびに術後筋力低下量と有意な正の相関を認めた。術後は、IL-6 とコルチゾールの上昇ならびに BCAA/AAA と IGF-1/GH の低下を認め、異化亢進状態であることが示された。重回帰分析の結果、術後の累積 3-MH/Cr 増大の予測因子として、術前握力 ( $\beta = -0.31$ )、BMI ( $\beta = -0.30$ )、術直後 IL-6 ( $\beta = 0.29$ )、術前ヘモグロビン ( $\beta = -0.24$ )、体外循環時間 ( $\beta = 0.18$ ) が抽出された。また、術後 6MWD300m 未満の予測因子について、ロジスティック回帰分析を行なった結果、術前握力 (OR=0.88, 95%CI=0.80-0.96)、累積 3MH/Cr (OR=1.09, 95%CI=1.03-1.14) が抽出された。

**【考察】**

本研究より、心臓外科術後の筋タンパク分解量は術後筋力低下に影響し、術後の予後指標となる6分間歩行距離の予測因子となることが示された。

心臓外科術のような強い侵襲を受けると生体は異化作用が惹起され、その亢進状態は1週間以上続くとされる (Bloch SA, et al. Crit Care Med 2013)。本研究において術後筋タンパク分解が持続して増加した背景には、術後異化作用亢進の遷延が影響したものと考えられる。本研究で3-MH/Cr上昇の極値は術後4日目において認め、すなわち術後3日目までの超早期に異化亢進増大をいかに食い止めるかが予防的介入の視点として重要になると考えられた。

また、本研究における3-MH/Crと術後筋力低下の関連について、筋タンパク分解は異化作用亢進によって促進されることから (Diegeler A, et al. Circulation 2000, Bloch SA, et al. Eur Respir J 2012)、侵襲時における筋タンパク分解や筋構造ならびに筋機能の変化が筋力低下の原因のひとつになると考えられた。

心臓外科術後の筋タンパク分解の予測因子として、術前握力、BMI、術前ヘモグロビン、術中の体外循環時間、術直後のIL-6産生量が抽出された。術前の握力や体重減少は、術後の在院日数や合併症ならびに死亡率に関連するとされる (Sultan P, et al. BMC Anesthesiol 2012)。また、体外循環はその侵襲により炎症反応が惹起されることが報告されている (Diegeler A, et al. Circulation 2000;102:95-100)。予測因子として抽出された因子はいずれも異化作用を助長する因子であり、術後のさらなる異化促進因子になることが示された。

心外術後の6分間歩行距離には、術前の握力ともに、筋タンパク分解が関連した。6分間歩行距離には筋力が関連するため (Opasich C, et al. Chest 2004)、術後筋タンパク分解によって生じた筋力低下が6分間歩行距離の減少に影響したと考えられる。また心臓外科術後の筋量喪失は予後不良に関連するとされ、筋タンパク分解と予後予測指標である6分間歩行距離の減少との関連がそれを裏付けていると考えられた。

本研究の限界として、1. 単施設の研究であり症例数が少ないこと、2. 緊急手術例、長期人工呼吸器装着例、腎不全症例など重症患者が含まれず、選択バイアスが存在すること、3. 不活動や低栄養による筋量減少の影響が考慮されていないことが挙げられる。今後、術前の筋力強化や術直後からの筋タンパク分解をいかに予防するか、周術期における介入策の構築が必要になると考えられる。

**【結論】**

心外術後の予後指標となる6MWDには術侵襲による筋タンパク分解が関連する。心外術患者において、筋タンパク分解増大の予測因子が存在する例では、3-MH/Crが極値となる術後4日以前、すなわち術後3日間に異化作用を抑制する方策を講じる必要のあることが示唆された。