

論文内容の要旨

**A Preliminary Pilot Study:
Investigating the Impact of Endovascular Treatment on Leg Muscle Volume in Peripheral
Artery Disease and Its Relation to Baseline Glycemic Control**

下肢閉塞性動脈硬化症に対する血管内治療が下肢筋肉量に及ぼす影響と背景血糖管理の関
連性の探索的予備研究

日本医科大学大学院医学研究科 循環器内科学分野

研究生 宮國 知世

Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases 2021, vol.31(1) 269-276

【背景】

糖尿病患者では非糖尿病患者と比較して骨格筋の減少を来しやすいことが知られている。糖尿病、脂質異常症、高血圧症を有する患者では、下肢末梢動脈のアテローム性動脈硬化により下肢閉塞性動脈硬化症を起こすが、下肢の血流減少が筋肉の減少につながる可能性がある。大腿の筋肉量は全身の骨格筋量と正の相関関係があり、その減少は臨床的な脆弱さの指標になり得る。本研究では下肢閉塞性動脈硬化症の血流障害と大腿部骨格筋減少の関連性を調べ、さらに下肢血行再建によって大腿筋量が改善するのかを、血糖管理を含めた患者の背景因子と関連づけて検討した。

【方法】

2016年4月から2019年9月まで下肢閉塞性動脈硬化症患者28名を登録した。治療前、治療3か月後、6か月後に下肢筋肉量をCTでの断面積測定により行った。治療後の血流障害再発の有無については足関節上腕血圧比 (Ankle Brachial Index : ABI)を測定し確認した。維持透析患者、クレアチニン値2.0mg/dl以上の腎機能障害、造影剤アレルギーの既往、重症下肢虚血による下肢壊疽の症例、膝下動脈の罹患例は除外した。

【結果】

28例中22症例が研究を完遂した。血糖管理の指標である糖化ヘモグロビン値 (HbA1c) は $6.1 \pm 0.7\%$ で10例は糖尿病合併例であった。22症例中14例は片側性 (14病変) で、8例は両側性病変 (16病変) であった。30病肢中24病肢でステントが留置され、6病肢はバルーンによる治療を行った。30病肢においてABI値は 0.79 ± 0.14 から 1.08 ± 0.13 に改善し、研究期間中の再発は無かった。

血流障害と筋肉量の関係を検討するため、片側性病変を有する14症例で解析を行った。片側性症例では有意差をもって健側に比して病変側で下肢断面積が小さく ($124.0 \pm 17.3 \text{ cm}^2$ vs $118.2 \pm 16.5 \text{ cm}^2$, $p = 0.0002$)、治療後は病変側で有意に下肢筋肉量の増加を認めた ($118.2 \pm 16.5 \text{ cm}^2$ vs $121.4 \pm 16.3 \text{ cm}^2$, $p = 0.0166$)。

次に全症例において下肢筋肉量の増減と患者背景因子の関連についての解析を行った。単変量解析において年齢 (β coefficient = -0.46 , $p = 0.051$) と術前のHbA1c値 (β coefficient = -6.3 , $p = 0.010$) が下肢筋肉量と負の相関を示したが、多変量解析では術前HbA1c値 (β coefficient = -5.2 , $p = 0.036$) のみが大腿筋の変化量と負の相関を認めた。

さらに患者を術前HbA1c値6.5%以上 (高血糖) と未満 (正常血糖) で比較すると正常血糖症例 ($n=6$) では下肢血行再建後に下肢筋肉量が有意に増加した ($246.1 \pm 33.5 \text{ cm}^2$ vs $249.6 \pm 34.6 \text{ cm}^2$, $p = 0.032$) のに対し高血糖症例 ($n=16$) では変化しなかった ($225.2 \pm 43.4 \text{ cm}^2$ vs $224.6 \pm 44.8 \text{ cm}^2$)。

【考察】

下肢虚血は下肢筋肉の萎縮をもたらし、血管内治療により改善することが示された。血管内治療により虚血側のみで大腿筋量の増大が起き、非虚血側では変化がなかったことから明らかである。閉塞性下肢動脈硬化症における慢性反復性虚血は筋細胞の代謝変

化を誘発し筋肉の萎縮をもたらす。さらに筋肉内ミトコンドリアの機能不全を起こし、呼吸・エネルギー生産不良および活性酸素種と酸化ストレスの増加につながり、運動制限を引き起こし、さらなる筋萎縮をもたらす可能性がある。

次に HbA1c 値と筋肉の変化量に負の相関を認めた。高血糖が持続すると筋肉再生をもたらす間葉系前駆細胞の減少につながる事が示されており、本研究で高血糖症例において筋肉量が増えなかったことの機序の一つと考えられた。さらに、高血糖は筋肉内の炎症性シグナル伝達に関連し、運動による筋肉の好気性適応を障害して運動耐容能を低下させる。

本研究の限界は、第一に対象症例が少ない予備研究であり今後はより多くの症例を対象とした研究が必要である。第二に糖尿病性神経障害は筋量に影響を与える可能性があるが、本研究では神経障害を考慮していない。第三に観察期間が短い点があげられ、治療効果の確認のためにはより長い観察期間が必要である。第四に骨格筋が減少しやすい維持血液透析症例および再発が多い膝下病変の症例を除外したことがあげられるが、そのような症例においても下肢血行再建がどのような効果をもたらすか、検討する必要がある。

【結論】

下肢閉塞性動脈硬化症は筋萎縮をもたらし、血行再建により筋量が改善することが示された。特に非高血糖患者でその効果は顕著であった。骨格筋に対する血管内治療の効果を示したこの予備的臨床試験の結果は、より大規模な臨床研究の必要性を示した。

1956字

※

『さらに筋肉内ミトコンドリアの機能不全を起こし、呼吸・エネルギー生産不良および活性酸素種と酸化ストレスの増加につながり、運動制限を引き起こし、さらなる筋萎縮をもたらす可能性が示唆された。』

の部分だけど、俺もこの部分残していたけど、今回のデータに運動制限と筋肉量の関連性を示すデータはないよね？ **Rutherford 分類は良くなっているけど、回帰分析で Rutherford と筋肉量の相関は認めていないよね？**

データがあるならこのまま『可能性が示唆された』、なければ文献的な考察として（その論文引用されてるよね？）『可能性はある』

=>ご指摘の通りですので、そのような記載にさせていただきます。

2

『糖尿病性神経障害は筋量に影響を与える可能性があるが血流再開により悪化する可能性

があるためその合併者は少ないと推察した。』

論文作成時にも論議したけど、悪化してないから神経障害がないという論理は成り立たない、神経障害があると血流再開時に悪化する例があるかもしれないが必ず悪化するわけではないでしょ？

=>ご指摘の通りです。論文の査読者に対する答えでした。このことについては学位審議の際の答えとしてとっておくこととします。