

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

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 & Cardiovascular Diseases (2021.1.4) 掲載

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.09.003>

閉塞性動脈硬化症では下肢の血流減少により筋肉の代謝が変化し骨格筋肉量が減少する可能性がある。糖尿病は閉塞性動脈硬化症の危険因子の一つであるが閉塞性動脈硬化症の合併の有無に関わらず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。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、血糖管理の指標である HbA1c 値を含めた患者の背景因子と関連づけて検討した。

研究対象は 2016 年 4 月から 2019 年 9 月まで間欠性跛行があり下肢血行再建術が予定されている閉塞性動脈硬化症の患者 28 名を対象とし、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がある症例、膝下動脈に局限した罹患例、喫煙を継続している症例は除外した。血管内治療前、治療後 3 か月後、治療後 6 か月後に下肢筋肉量を CT での単一断面積測定と足関節上腕血圧比 (ABI) の測定を行った。

28 例中 22 症例が研究を完遂した。HbA1c 値の平均は $6.1 \pm 0.7\%$ 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、血管内治療半年後も維持されていた。

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 (非高血糖) で層別化すると非高血糖症例と高血糖症例の間でベースラインの患者背景で有意差は認めなかった。大腿筋量の血行再建後の変化を比較すると非高血糖症例 ($n=6$) 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 $224.6 \pm 44.8 \text{ cm}^2$)。

慢性反復性虚血は筋細胞のアポトーシス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。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ことも関連していることが考えられた。

本研究の結果では下肢閉塞性動脈硬化症において下肢虚血が筋萎縮をもたらす血行再建により筋肉量が改善することを示し、非高血糖症例でより顕著な効果があることを示した。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。

第二次審査では病変部位による筋肉量変化の差の有無や、筋肉量増加に対する運動量の関与について、血行再建以外に筋肉量低下を改善するために可能な治療について、再狭窄があった場合や喫煙者の症例での筋肉量変化について、血流評価として他のイメージングを用いた評価の検討について、などの質問があったが、今回の予備的臨床研究という位置付けからも将来的な大規模臨床研究に向けての展望を含めて文献的考察を加えて本研究から得られた知見を中心に適切な回答を得られた。本研究は閉塞性動脈硬化症に対する血管内治療が下肢筋肉量に対する影響および血糖管理との関連を示した新規性のある報告であり学位論文として価値あるものと認定された。