

氏名	いまいずみ ともき 今泉 朝樹		
学位の種類	博士（医学）		
報告番号	甲第 1869 号		
学位授与の日付	令和 3 年 3 月 16 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当（課程博士）		
学位論文題目	Associations between the psoas major muscle index and the presence and severity of coronary artery disease （大腰筋指数と冠動脈疾患およびその重症度の関連）		
論文審査委員	（主査） 福岡大学	教授	有馬 久富
	（副査） 福岡大学	教授	山本 卓明
	福岡大学	准教授	高野 浩一

内 容 の 要 旨

【目的】

冠動脈疾患(CAD)は動脈硬化によって引き起こされる。動脈硬化のリスク因子としては高血圧症、糖尿病、脂質異常症、メタボリックシンドロームが挙げられる。また、筋肉量の低下が動脈硬化と関連しているとの報告もあるが、筋肉量と CAD の関連、及びその重症度との関連に関しては不明な点が多い。CAD の評価を行う際、非侵襲的な冠動脈 CT 検査で狭窄度や石灰化、プラーク性状評価を行うことが出来る。筋肉量は、生体電気インピーダンス法または二重エネルギー X 線吸収測定法による測定が一般的であるが、近年、CT による筋肉量の定量化が癌や肝硬変の予後と関連しているとの報告がある。測定方法としては、腰椎 L3 レベルの横断面で両側の大腰筋の面積を測定し身長で補正する大腰筋インデックス(psoas major muscle index:PMMI)が全身の筋肉量と相関しているとされている。今回我々は、CT 検査を用いて CAD と PMMI に関連がないか検討を行った。

【対象と方法】

2012 年 4 月から 2017 年 8 月の間に CAD を有すると臨床的に疑われた、または少なくとも 1 つの冠動脈リスク因子を有し冠動脈 CT を施行された 793 人の連続した被験者をこの横断研究に登録した。クレアチニンが 2.0mg/dl を超える患者、または造影剤アレルギーの患者は、冠動脈 CT を施行しなかった。multi-planar reconstruction(MPR)あるいは cross-sectional images にて 50%以上の冠動脈狭窄を認めた場合を有意狭窄(冠動脈疾

患)と定義した。冠動脈 CT を撮影する際、膈レベルで横断面も同時に撮影し、画像処理ソフトウェア (Osirix 9.0) を用いて両側の大腰筋面積を算出した。測定した総面積を身長補正し、PMMI として用いた。CAD のリスク因子としては、BMI、収縮期血圧、拡張期血圧、総コレステロール、中性脂肪、HDL コレステロール、LDL コレステロール、尿酸値、空腹時血糖、HbA1c、喫煙歴、心疾患(心筋梗塞/狭心症)・突然死の家族歴、内服薬を挙げ評価を行なった。

【結果】

793 人の患者のうち 379 人が男性で 414 人が女性であった。CAD 群は 391 人、non CAD 群は 402 人であった。全体及び女性における CAD 群と non CAD 群で PMMI を比較すると有意差は認めなかったが、男性においては CAD 群が non CAD 群に比して PMMI が有意に低値であった ($p=0.006$)。冠動脈病変枝数で病変なし、1 枝病変、2 枝病変、3 枝病変の 4 つのグループに分類した。全体及び女性において病変枝数で PMMI に有意差は認めなかった。しかし、男性群では病変なしと比較し 2 枝病変 ($p<0.01$) と 3 枝病変 ($p<0.05$) で PMMI が有意に低値であった。PMMI 及び年齢との関連を比較したところ、全体、男性、女性のいずれでも負の相関を認めた。男性 ($r=-0.437$) では女性 ($r=-0.136$) に比較して強い負の相関を認めた。そのため、男性群及び女性群をそれぞれ年齢の中央値で 2 群に分け PMMI との相関を検討した。結果、男性の younger males group (53.4 ± 9.2)、older males group (72.6 ± 5.7) いずれにおいても年齢と PMMI に負の相関を認めたが、相関係数は younger males group で $r=-0.170$ 、older males group で $r=-0.209$ と低値であった。上述の通り、男性において CAD 群は non CAD 群に比し PMMI が有意に低値であった。我々は、PMMI が CAD の独立したリスク因子と成りうるかロジスティック回帰分析で解析を行った。また、younger males group の CAD 群において PMMI が低下傾向 ($p=0.08$) であったため、我々は男性を younger males group と older males group に分けて PMMI が独立した CAD の予測因子と成りうるか検討した。結果、younger males group において PMMI ($p=0.038$) は年齢、BMI に加えて CAD の独立したリスク因子となった。ROC 曲線を用いて younger males group における PMMI の cut off 値を算出した。Cut off 値は 8.3 で AUC は 0.582 (感度 : 0.441、特異度 : 0.752) の結果であった。

【結論】

この研究により、男性において PMMI は CAD の予測因子や重症度に関連していると考えられる。特に younger males group において PMMI は独立した CAD の予測因子であった。今回の研究では、男性において PMMI と CAD の関連を認め、女性では認めなかった。筋肉量の減少はアテローム性動脈硬化症に関連すると報告されているが、この関連も男性においてのみ認められた。要因として、筋肉量を増加させるテストステロンの関与が考慮

されている。男性においてテストステロン値が低いと、アテローム性動脈硬化性変化が進行し、心血管イベントの発症率も増加させる。テストステロンは筋肉量の減少と動脈硬化のいずれのメカニズムにも関与している可能性がある。今回の研究ではテストステロンの測定は行っていないが、テストステロンが筋肉量と CAD の関連に寄与している可能性が示唆される。older males group において、PMMI と CAD が関連しなかった要因としては、加齢に伴う自然経過として筋肉量が低下することが原因と考えられる。今回の研究の limitation として、第一に横断研究であり長期的な臨床転帰を評価出来ていない。第二に PMMI を手動で測定するため、一人一人の患者の測定に時間を要する。第三に大腰筋は日常生活の身体活動に影響されるが、今回の研究では身体活動レベルを評価出来ていない。今後、これらの問題を解決するために更なる大規模前向き研究が必要である。

審査の結果の要旨

本論文は冠動脈疾患 (CAD) を疑われる、あるいは少なくとも一つの動脈硬化リスク因子を持ち、当院にて冠動脈 CT 検査を施行された 793 人を対象とした。同時に臍レベルで腹部 CT を撮影し、横断面での左右の大腰筋面積の和を身長で補正し大腰筋インデックス (PMMI) とした。冠動脈 CT 検査で評価された CAD (50%以上の狭窄) と PMMI の関連を評価した。結果、男性においてのみ CAD 群で PMMI の有意な低下を認めた。男性群では病変なしと比較し 2 枝病変と 3 枝病変でも有意に PMMI が低下していた。younger males group (男性を年齢の中央値で、より若年の younger males group とより高齢の older males group の 2 群に分類) では、多変量解析で PMMI が CAD の独立した予測因子と成り得る可能性が示唆された。これまで筋肉量低下と動脈硬化の関連性を示した報告は多数あるが、本研究のように筋肉量と CAD との関連性を冠動脈 CT 検査時に検討した研究は初めてである。今後は PMMI の明確な測定方法や基準範囲の設定、大規模な前向き研究が期待される。

1. 斬新さ

動脈硬化のリスク因子としては高血圧症、糖尿病、脂質異常症、メタボリックシンドロームが挙げられる。筋肉量の低下が動脈硬化と関連しているとの報告もあるが、筋肉量と CAD の関連性を冠動脈 CT 検査時に検討した研究はない。また、筋肉量を定量化する方法として、CT (computed tomography) を用いた測定方法が近年注目されている。本研究は、CT を用いて筋肉量を定量化し、初めて筋肉量と CAD を検討した点に斬新さがある。

2. 重要性

筋肉量低下と動脈硬化の関連は多数報告されている。本研究では younger males group において筋肉量低下と CAD の関連が示唆された。筋肉量は冠動脈 CT を撮影する際、腹部 CT を同時に撮影することで定量化可能である。今回の結果は、非侵襲的に CAD の診断、スクリーニング精度を上げる可能性を秘めている点で重要な研究である。

3. 研究方法の正確性

我々は冠動脈 CT 検査を用いた研究を多数行ってきている。本研究は福岡大学病院で冠動脈 CT を施行した患者を対象としている。血管病変の様々な測定方法は、確率された手法で実施され、十分な正確性がある。統計は、SAS、EZR を用い行われた。研究方法、デザインは、福岡大学病院臨床研究審査委員会で承認され[(09-10-02)]にも登録されている。また、本論文はすでに国際誌 Medicine に掲載されている。

4. 表現の明確さ

目的、方法、結果は、正確かつ詳細に表現している。結果に基づいた考察については、動脈硬化や筋肉量に関連した論文を引用し、本研究の対象患者における筋肉量と CAD との関連性についての検討、その評価方法も明記している。

5. 主な質疑応答

Q1：なぜ大腰筋インデックスが低下すると冠動脈疾患を発症するのか。また、冠動脈疾患を発症する結果として大腰筋インデックスが低下しているのか。

A1：大腰筋インデックスと冠動脈疾患が直接関連しているものとは考えていない。本研究では測定していないが、これまでの報告から大腰筋の低下や冠動脈疾患の発症にそれぞれテストステロンの低下が関与すると言われている。そのため、テストステロン低下という現象が発生し、その臨床経過中に大腰筋の低下や冠動脈疾患の発症ということを抑えたと考えている。

Q2：男性においてのみ冠動脈疾患群で大腰筋インデックスが低下しているが、数値の差としては小さく、どれだけの意味があるのか。

A2：数値としては小さいが、統計学的に有意差があった。日本人集団の平均 PMMI は男性で $8.85 \pm 1.61 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ との報告があり、このわずかな差が重要である可能性がある。

Q3：登録症例はどのような母集団なのか。冠動脈疾患がない症例も含まれているのか。

A3：臨床的に冠動脈疾患が疑われる、あるいは少なくとも一つの冠動脈リスク因子を有している患者を登録している。結果として、冠動脈疾患がない症例も含まれている。

Q4：狭窄は50%以上が有意なのか。冠動脈CT検査で有意狭窄が疑われた場合には冠動脈造影検査まで施行しているのか。

A4：冠動脈造影検査では75%以上を有意狭窄とする事が多いが、冠動脈CT検査では一般的に50%以上の狭窄を有意狭窄とする。冠動脈CT検査で有意狭窄が疑われた場合、冠動脈造影検査施行を検討するよう読影レポートに記載している。施行するかどうかは冠動脈CT検査をオーダーした各主治医の判断であり、全例に行っている訳ではない。

Q5：この研究では大腰筋インデックスは、どの高さになるのか。腰椎の高さが一つ違うだけで、筋肉量はかなり変化するのではないか。

A5：本研究は臍レベルで大腰筋面積を測定している。具体的にはL4-5レベルに相当すると考えている。L3レベルでの測定を推奨している報告が多く、本研究でのlimitationと考える。

Q6：左右の大腰筋面積は加算して身長補正しているのか。あるいは左右の平均値を身長補正しているのか。測定は数人で行っているのか。何回か測定し再現性はあるのか。

A6：左右の大腰筋面積を加算し、身長補正したものを大腰筋インデックスとしている。測定は研究者一名で行っている。測定回数も1回である。

Q7：これをもとに、今後臨床的に行える事があるか。

A7：CTによる筋肉量測定は放射線被ばくや造影剤を使用しないことから低侵襲である。健診でメタボリックシンドロームの診断目的に臍レベルで横断面を撮影することがあるため、同時に大腰筋インデックスの測定により冠動脈疾患の発症リスク評価を行うことができる。また、造影剤を使用しにくい慢性腎臓病患者などにおいて有用性が期待できる。

Q8：石灰化スコアと組み合わせると、臨床的により有用となるのか。

A8：今回、筋肉量と石灰化スコアに関連は認めなかった。しかし、冠動脈疾患における石灰化スコアの有用性も確立されており、今後、解析していきたい。

Q9：サルコペニアを評価する際は、どこの筋肉評価が望ましいのか。

A9：サルコペニア評価においては、現在、二重エネルギーX線吸収法による四肢の筋肉量測定がスタンダードとなっている。

Q10：大腰筋は何をしているのか。

A10：股関節の運動に関与している。

Q11：整形疾患や脊髄疾患の患者背景も把握が必要ではないか。

A11：今回は高血圧や脂質異常症、糖尿病といった冠動脈リスク因子しか把握出来ていない。整形疾患や脊髄疾患でも筋肉量低下を来すため、今回の研究の limitation であり、今後の課題である。

本論文は、筋肉量と冠動脈疾患の関連を冠動脈 CT 検査時に初めて検討した研究であり、学位論文に値すると評価された。