

## 【16】

氏 名	小 川 博 永 <small>お がわ ひろ なが</small>
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第812号
学位授与の日付	令和4年3月4日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (心臓・血管外科学)
学位論文題目	<b>Low-intensity resistance training with moderate blood flow restriction appears safe and increases skeletal muscle strength and size in cardiovascular surgery patients : a pilot study</b> (中程度の血流制限を伴う低強度レジスタンストレーニングは、安全に心臓血管外科手術患者の骨格筋力とサイズを増加させる：パイロット研究)
論文審査委員	(主査) 教授 田 口 功 (副査) 教授 安 隆 則 教授 高 野 弘 志

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【背 景】

心臓血管外科手術を受ける患者は、身体的に虚弱であり筋肉量が少なく、サルコペニアであることが多く、術前からのサルコペニア合併は術後合併症を増加させると知られている。従って、合併症回避のためには周術期の筋力増強が必要となるが、低強度の有酸素運動だけでは効果がなくそのため、レジスタンストレーニング（RT）も行う必要がある。しかし、心臓手術後早期の患者は、高強度のRTを行うことができない事が多い。心臓手術後早期の患者でも筋力を向上させる、安全で効果的なRTが必要である。

一方で、低強度加圧トレーニングは、アスリートや健常者が短期間の低強度RTを行うことで、筋力や体格を向上させる方法として確立されている。

心臓手術後早期の患者において、低強度の加圧トレーニングが安全に筋力とサイズを向上させるかは解明されていない。本研究の目的は心臓手術を受けた患者において、低強度の加圧トレーニングが安全に筋力とサイズを増加させることができるかどうかを明らかにする事である。

#### 【目 的】

開心臓血管外科周術期リハビリテーションに加圧トレーニングを導入することにより効果的な筋力改善を目指し、その有効性と安全性について検討した。

## 【対象と方法】

本研究は獨協医科大学病院生命倫理委員会の承認を得て行なった。2017年4月から2020年6月の間に人工心肺を用いた心臓手術を受けた419名の患者のうち、対象から除外した患者は以下の通りである。周術期合併症として不整脈・心不全・肺炎などが存在する患者。自立歩行不可能、脳血管障害の既往があり運動障害がある患者。悪性腫瘍を合併している患者。股関節・骨盤・大腿骨の骨折既往がある患者。下肢静脈瘤・深部静脈血栓症・肺塞栓症の既往がある患者。ペースメーカー埋め込みの影響で生体電気インピーダンス分析（BIA法）ができない患者。透析・緊急手術などに当てはまる患者を対象から除外した。このうち、研究に同意した21人の患者が研究に参加した。

患者は、冠動脈バイパスグラフト術、ベンタール手術、大動脈弁置換術、僧帽弁置換術、僧帽弁形成術のいずれかを受けた。

術退院後週2回の外来リハビリ通院を継続できる患者を加圧トレーニング群とし、加圧トレーニングを実施しない患者を対照群とした。患者は対照群（n=10）、加圧トレーニング群（n=10）に無作為に割り付けられた。患者が200m歩けるようになった時点で、術後5～7日目に加圧トレーニングを開始した。加圧トレーニング群では血流制限を伴う座位での膝の伸展・屈曲運動とレッグプレス運動を週2回、3ヵ月間行った。

両群において、ベースライン時（手術の2～3日前）、術後早期（200mの歩行が可能になった心臓手術後5～7日目）、および術後約3ヵ月後に（1）採血（2）身体機能（握力、膝伸展力、歩行速度）（3）生体電気インピーダンス分析とBモード横方向超音波画像による大腿部前中部壁厚（MTH）、多周波生体電気インピーダンス分析器（BIA）による骨格筋量指数（SMI）を測定した。

データは平均値±SDで示した。データの解析は、2-way ANOVA（グループはコントロールと加圧トレーニング、時間はベースライン、心臓手術後の初期、3ヵ月後）で行い、Bonferroniの多重比較をポストホックテストに用いた。ノンパラメトリックデータについては、Mann-Whitney U-testを主な解析方法とした。p値が0.05未満のものを有意水準とした。p値はBonferroniの方法で補正した。すべての分析は、ソフトウェア（SPSS version 24 for Windows, IBM Corp. NY, USA）を用いて行った。

## 【結 果】

患者背景や患者の危険因子に両群間で差はなかった。筋肉のサイズとしてMTHとSMIは、対照群はベースラインと比較して、心臓手術後の早期、3ヵ月後に差がなかった。加圧トレーニング群では、ベースラインと比較して心臓手術後早期に筋肉サイズが減少し、3ヵ月後にはベースラインを上回るレベルまで増加した。歩行速度は、対照群ではベースラインと比較して3ヵ月後に歩行速度の差はなかったが、加圧トレーニング群では3ヵ月後にベースラインを上回るレベルまで上昇した。膝伸展筋力は、対照群はベースラインと比較して3ヵ月後の膝伸展筋力は差がなかった。加圧トレーニング群では3ヵ月後にベースラインを上回るレベルまで上昇した。

加圧トレーニングを受けた患者は副作用もなくトレーニングプログラムを終了した。研究期間中、再入院、心臓疾患の増悪などはなかった。すべての患者にワルファリンが投与され、プロトンポンプ

時間国際標準化比（PT-INR）は、2つのグループで目標範囲にコントロールされたが、皮下出血や点状出血はなかった。

#### 【考 察】

これまでの研究では、加圧トレーニングは、皮下出血、点状出血、などの副作用を伴うことが報告されていたが、我々は加圧トレーニングを超低強度・低反復回数で開始し、トレーニングパラメータを徐々に増加させる事によって副作用を認める事なくトレーニングプログラムを終了した。心臓手術後早期の患者の筋力とサイズを増加させる安全な運動介入であると考えられた。いくつかの研究では、血流制限が骨格筋に由来する交感神経興奮性の圧迫反射を誘発し、さらに運動性圧迫反射によって引き起こされる心血管合併症を引き起こす可能性が報告されており、このような可能性を排除することは難しく、加圧トレーニングの長期間実施の安全性を証明するためには今後も継続研究が必要である。

#### 【結 論】

標準的な心臓リハビリテーションの補助としての低強度の加圧トレーニングは、心臓血管外科手術を受けた患者の骨格筋力とサイズを安全に増加させ、低強度の加圧トレーニングを3ヶ月間行うことで、心臓血管外科手術後早期の患者の筋力を増加させることができた。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

#### 【論文概要】

心臓血管外科手術を受ける患者は、身体的に虚弱であり筋肉量が少なく、サルコペニアであることが多く、術前からのサルコペニア合併は術後合併症を増加させると知られている。合併症回避のためには周術期の筋力増強が必要となるが、低強度の有酸素運動だけでは効果がなくそのため、レジスタンストレーニング（resistance training：RT）も行う必要がある。しかし、心臓手術後早期の患者は、高強度のRTを行うことができない事が多い。心臓手術後早期の患者でも筋力を向上させる、安全で効果的なRTが必要である。一方で、低強度加圧トレーニングは、アスリートや健常者が短期間の低強度RTを行うことで、筋力や体格を向上させる方法として確立されている。心臓手術後早期の患者において、低強度の加圧トレーニングが安全に筋力とサイズを向上させるかは解明されていない。申請論文では開心臓血管外科周術期リハビリテーションに加圧トレーニングを導入することにより効果的な筋力改善を目指し、その安全性と筋力および筋サイズへの効果について前向きに調査した。心臓手術を受けた患者（年齢 $69.6 \pm 12.6$ 歳， $n=21$ ，男性 $=18$ ）を、対照群（ $n=10$ ）と加圧RT群（ $n=11$ ）に無作為に割り付けた。すべての患者は標準的な有酸素運動による心臓リハビリテーションプログラムを受けた。患者が200m歩けるようになった時点で、術後5～7日目に加圧トレーニングを開始した。加圧トレーニング群では血流制限を伴う座位での膝の伸展・屈曲運動とレッグプレス運動を週2回、3ヶ月間行った。RTの強度と量は徐々に増加させた。ベースライン時、心臓手術後5～7日目、3ヶ月後に、（1）採血（2）身体機能（握力、膝伸展力、歩行速度）（3）生体電気インピーダンス分析とBモード横方向超音波画像による大腿部前中部壁厚（mid-thigh wall thickness：

MTH)、多周波生体電気インピーダンス分析器 (bioelectrical impedance analyzer : BIA) による骨格筋量指数 (Skeletal muscle mass index : SMI) (4) 副作用を評価した。医師によって、心電図、自覚的労作率、加圧RT中の下肢の所見が注意深く観察された。採血では術後3ヶ月の時点でCPKとD-ダイマーなどの異常を認めなかった。MTH、SMI、歩行速度、膝伸展筋力は、コントロール群はベースラインと比較して、術後3ヶ月でベースラインに戻るにとどまる結果であったが、加圧群は手術後3ヶ月でベースラインを大きく上回る結果を得た。加圧RT中の副作用は認めなかった。これらの結果は、標準的な心臓リハビリテーションの補助として低強度の加圧トレーニングを行うことで、心臓血管外科患者の骨格筋力とサイズを安全に増加させる可能性があるとして示唆している。

#### **【研究方法の妥当性】**

申請論文では、当施設にて開胸にて人工心肺を使用した心臓血管外科手術患者を対象とした。適切な対象群の設定の下、確立された検査方法と統計解析を用いて、握力、膝伸展力、歩行速度、大腿部前中部壁厚、骨格筋量指数などを評価し、心臓血管外科手術の術前から術後3ヶ月までの臨床像を解析している。そこから導き出された結論は、論理的に矛盾するものではなく、心臓リハビリテーション科学、心臓血管外科学など関連領域の知見を踏まえても、本研究方法は妥当なものである。

#### **【研究結果の新奇性・独創性】**

加圧トレーニングに関して、一般健常者における有効性を示す報告は存在するが、心臓血管外科術後患者へ応用・有用性を十分に示した研究はない。本研究では通常的心臓リハビリテーションに加えて、低強度の加圧トレーニングを心臓血管外科手術後に開始し、慎重にトレーニング強度を増強しながら、3ヶ月間加圧トレーニングを継続する事によって、効果的、且つ、安全に筋力を増強させる事ができる可能性を示す事ができた。この点において本研究は新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

#### **【結論の妥当性】**

申請論文では、適切な対象群の設定の下、確立された検査手法と統計解析を用いて、心臓血管外科手術後患者への加圧トレーニング応用による下肢の筋肥大効果、筋肉量増強効果、身体機能改善効果、その安全性を調査している。そこから導き出された結論は、論理的に矛盾するものではなく、妥当なものである。

#### **【当該分野における位置付け】**

心臓血管外科手術後患者への加圧トレーニング応用による下肢の筋肥大効果、筋肉量増強効果、身体機能改善効果、その安全性を調査している。得られた結果から心臓血管外科手術後の筋力低下・サルコペニアに陥っている患者が、加圧トレーニングを心臓リハビリに組み込む事によって、筋力低下・サルコペニアの状態から脱却する可能性を示している。さらに、心臓血管外科術後患者の心臓リハビリテーションの革新に繋がり、患者転機につながる可能性がある。これらの情報は心臓血管外科術後のみならず、心臓血管外科術前や、心疾患を有する患者に対する心臓リハビリテーション方法の研究の進歩にも大いに役立つ大変意義深い研究と評価できる。

**【申請者の研究能力】**

申請者は、臨床心臓血管外科学の理論を学び実践した上で、作業仮説を立て、実験計画を立案した後、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の国際誌への掲載が承認されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

**【学位授与の可否】**

論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士（医学）の学位授与に相応しいと判定した。

**（主論文公表誌）**

Journal of Clinical Medicine

(10 : 547, 2021)