

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 19 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24614001

研究課題名(和文)慢性心不全における栄養状態と臨床アウトカムに関する臨床栄養疫学研究

研究課題名(英文) Nutritional status and clinical outcomes in patients with heart failure: Clinical nutritional epidemiology

研究代表者

眞茅 みゆき (MAKAYA, Miyuki)

北里大学・看護学部・准教授

研究者番号：60415552

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、慢性心不全患者の栄養状態の実態を明らかにし、臨床アウトカムへの影響を検討することである。慢性心不全患者156名を対象に、複合アセスメント指標による評価の結果、約半数が低栄養あるいは低栄養のハイリスク状態であった。低栄養患者では、血中エイコサペタエン酸、ドコサヘキサエン酸、LeucineやBCAAが低値であり、野菜、豆類、海藻類、果物の推定摂取量が有意に少なかった。

低栄養患者では、運動耐容能が低下し、抑うつ症状を有する割合が高く、QOLが低下していた。心不全患者における低栄養や食習慣は、QOLや心理状態と関連しており、これらの患者アウトカムを指標とした栄養介入が求められる。

研究成果の概要(英文)：The present study demonstrated that malnutrition in approximately half of patients with chronic heart failure (HF), and malnourished patients had low fatty acid and amino acid levels. Malnourished patients also exhibited reduced exercise tolerance and quality of life (QOL), as well as concurrent depressive symptoms. Patients with depressive symptoms and patients with reduced QOL were found to have significantly lower intake of vegetables, pulses, seaweed, and fruit. We found that malnutrition and dietary habits was closely associated with poor clinical outcomes in patients with HF. Therefore, patient outcome-based nutritional intervention for HF patients is needed.

研究分野：臨床疫学

キーワード：慢性心不全 栄養 臨床疫学 Quality of life 生命予後

1. 研究開始当初の背景

近年、低体重が心不全の進行や生命予後に影響を及ぼすことが明らかにされ、体格指数 (BMI) が大きいほど予後が良好である "Obesity paradox" として知られている。我々が実施した慢性心不全の登録観察研究においても、BMI が 20.3kg/m² 未満で有意に予後が悪化した (Hamaguchi S et al. Circ J, 2010; 74: 2605)。心不全における急激な体重低下は心臓悪液質 (cardiac cachexia) と呼ばれ、低アルブミン血症で示される低栄養状態であり、上昇した基礎代謝量と減少した摂取熱量により引き起こされる蛋白エネルギー栄養障害 (protein-energy malnutrition) が原因とされている。また、ビタミン群、L-カルチニン、コエンザイム Q10 といった micronutrients も、心機能低下と関連することが示されている。さらに、最近血清アルブミン値やリンパ球数の低下が、死亡率の上昇に関連していることが示されている (Charach G, Am J Cardiol 2011; 107: 1353)。このような成績は、心不全の治療・管理において栄養状態が重要であることを支持するものである。しかしながら、食事調査、血液検査、身体計測値などの栄養指標を複合的に用いた栄養疫学研究的報告は皆無である。

心不全患者では、運動耐容能が低下しており、さらに最大酸素摂取量や筋力の低下は心不全の予後予測因子であることも知られている (Koike A, et al. Jpn Circ J 2000;64:915, Hüslsmann M, et al. Eur J Heart Fail 2004;6:101)。これには様々な要因が関わっているが、骨格筋萎縮や骨格筋代謝異常が重要な役割を果たしている (Okita K, et al. Circulation 1998;98:1886)。また、骨格筋は全身の中で最大の臓器重量を占め、代謝の中心的な役割を担っていることから、obesity paradox には骨格筋異常が関与していると考えられる。このような骨格筋異常にも栄養状態が深く関連していると予想されるが、これらの関連についても十分に検討されていない。

心不全のアウトカムには、重症度や合併疾患などの医学的要因ばかりでなく、社会的支援や抑うつなどの心理社会的要因なども関与していることが明らかとなっている (Tsuchihashi-Makaya M, Circ J 2009; 73: 280-287)。このような因子が、心不全の栄養状態にどのように影響するかを明らかにすることは、低栄養のハイリスク群の同定や効果的な栄養介入に示唆を与えると考えられる。

2. 研究の目的

本研究は心不全患者の栄養状態を多面的に評価し、医学的、心理社会的側面から栄養状態の影響要因を明らかにするとともに、心不全患者の栄養状態が死亡、再入院、QOL、運動耐容能に及ぼす影響を前向き観察研究により分析し、心不全患者に有効な栄養介入

の確立を目指すものである。

【課題 1】心不全患者の栄養状態および影響要因の評価

心不全患者 500 名を対象に、栄養状態を食事調査、血液検査、身体計測により多面的に評価し、医学的、心理社会的要因が栄養状態にどのような影響を及ぼすかを検討する。

【課題 2】心不全患者の栄養状態が臨床アウトカムに及ぼす影響の検討

心不全患者の臨床アウトカムとして、死亡、再入院、運動耐容能、QOL に関するデータを収集し、栄養状態が臨床アウトカムに及ぼす影響を検討する。

3. 研究の方法

【課題 1】心不全患者の栄養状態および影響要因の評価

1) 栄養状態の評価

簡易型自記式食事歴法質問票 (BDHQ) による評価

血液検査による評価

血中アルブミン値、アミノ酸分画、総リンパ球数

身体計測による評価

身長、体重、体格指数 (Body mass index ; BMI)、大腿周径を測定する。

2) 栄養状態の影響要因の評価

医学的因子

基礎心疾患、重症度、心エコー所見、合併疾患の有無、心不全や関連疾患のマーカー
薬物治療：レニンアンジオテンシン系阻害薬、遮断薬、アルドステロン拮抗薬、利尿薬、抗不整脈薬、スタチン、経口血糖降下薬、インスリン

非薬物治療：ペースメーカー、植込み型除細動器、両室ペーシング、運動療法

心理社会的要因

住居環境

抑うつ：Patient Health Questionnaire (PHQ-9)

3) 栄養状態の臨床アウトカムへの影響を評価するための調査

QOL：Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLWHF)

運動耐容能

【課題 2】心不全患者の栄養状態が臨床アウトカムに及ぼす影響

1) アウトカム調査

死亡：死亡日、死因

心血管系の原因による入院

QOL：MLWHF により評価する

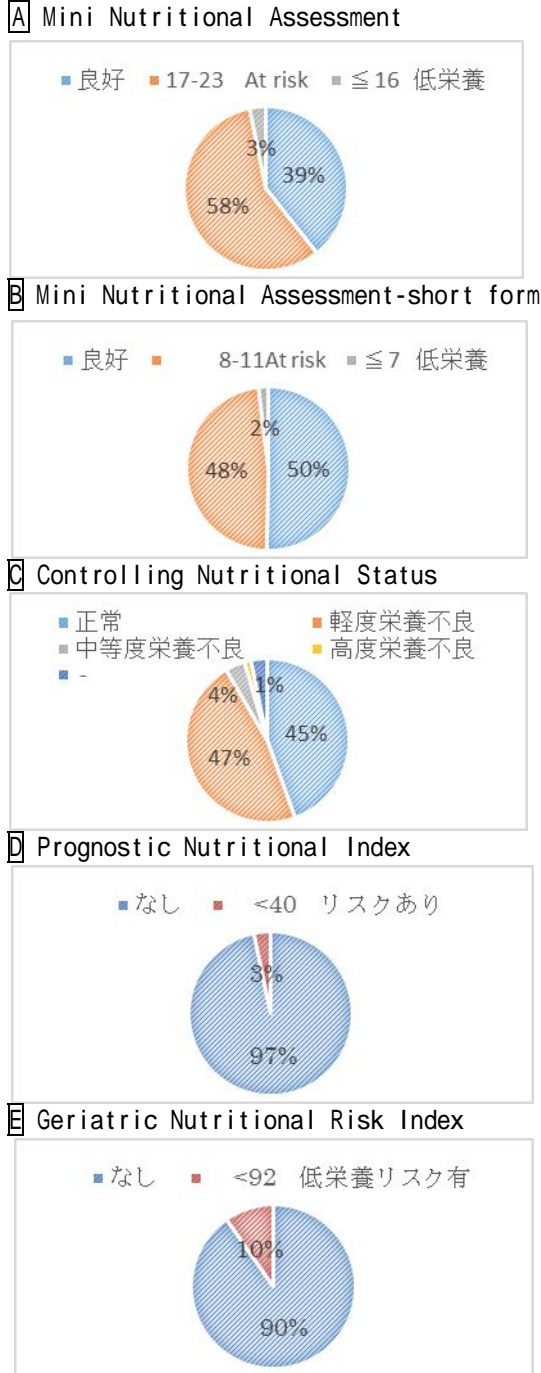
運動耐容能：心肺運動負荷試験、6分間歩行

4. 研究成果

(1) 心不全患者の栄養状態および影響要因の評価

慢性心不全患者 156 名 (平均年齢 67 歳、男性 69%) を対象に、5 種類の複合アセスメント指標を用いて評価した結果、ばらつきがあるが、10~58%の患者に低栄養を認めた。

図1 複合アセスメント指標による心不全患者の栄養評価



GNRI で評価した低栄養の規定因子として、高齢であることや心不全の重症度が高いことが挙げられた。また低栄養の心不全患者では、血中のエイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸などの脂肪酸、Leucine やBCAA などのアミノ酸が低値であることも示された。

簡易型自記式食事歴法質問票を用いた食事調査から推定される、各栄養素の摂取量を調査した結果、蛋白質、食物繊維の推定摂取量が低い一方、n-3系脂肪酸、vitamin D、葉酸の推定摂取量は日本人の食事摂取基準に達していた。

心不全患者の食と栄養の質を評価する目的で、簡易型自記式食事歴法質問票を用いて、

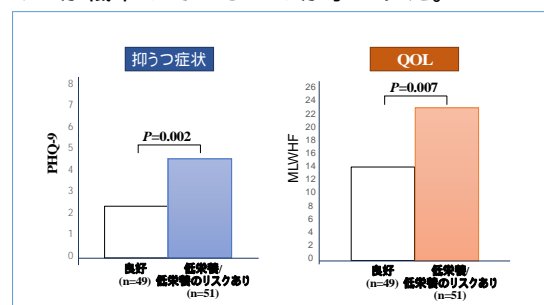
食パターン解析を実施した。その結果、魚、野菜、果物、いも類、豆類の摂取量が高い「Prudent pattern」と穀物や嗜好飲料の摂取量が高い「cereal and beverage pattern」に分類された。「Prudent pattern」の患者の特徴として、年齢が高い、高尿酸血症を有さない、消化器系手術の既往歴が挙げられた。

(2) 栄養状態と脳由来性神経栄養因子 (Brain-derived neurotrophic factor: BDNF) の関連

BDNF は、認知機能障害、うつ病、精神疾患と深く関連していることが明らかとなっている因子であり、心不全患者においては、BDNF の低値が生命予後や運動耐容能と関連することが明らかとなっている。BDNF は、実験研究において、抗酸化食の摂取で BDNF が上昇し、高脂肪食の摂取で BDNF が低下することが示されている。今回、本研究では、BDNF を測定し、栄養状態との関連を検討した。その結果、GNRI で評価する低栄養状態は BDNF 低値の独立した規定因子であることが明らかとなった。また、栄養状態の客観的指標の一つである身体計測値との関連について、上腕周囲径、大腿周囲径、ふくらはぎ周囲径と BDNF との間に相関関係を認めている。さらに、serum BDNF は血中のジホモ- -リノレン酸やアラキドン酸の濃度と関連することが示された。今後、BDNF を surrogate marker とした栄養介入が心不全患者の臨床アウトカムを向上させる可能性が期待でき、今後の研究につながる結果と考えられる。

(3) 栄養状態と臨床アウトカム

栄養の複合アセスメント指標のうち、Mini Nutritional Assessment で評価した低栄養のリスク患者では、抑うつ症状のスコアが高く、QOL が低下していることが示された。



簡易型自記式食事歴法質問票の調査結果から明らかとなった食パターンと QOL や精神状態との関係について解析した結果、「Prudent pattern」の患者は「cereal and beverage pattern」の患者と比較し、QOL スコアが有意に高く、統計学的有意差はないものの抑うつ症状のスコアも低値を示した。また、抑うつ症状を有する患者や QOL が低下している患者では、穀類、豆類・種実類、海藻類、肉類、卵類の推定摂取量が有意に少ないことが示された。

心不全患者における低栄養や食習慣は、患

者の QOL や心理状態の悪化と密接に関連していることが示され、これらの患者アウトカムを指標とした栄養介入が求められる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 3 件)

眞茅みゆき . 超高齢者の心不全管理 . 内科 (査読無) 113, 2014, 505-509.

Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S.

Nutrition as a new treatment target in chronic heart failure. Circ J (査読有)77, 2013, 604-605.

Hamaguchi S, Kinugawa S,

Tsuchihashi-Makaya M, Goto D, Yamada S, Yokoshiki H, Tsutsui H.

Characteristics, management, and outcomes for patients during hospitalization due to worsening heart failure. Journal of Cardiology (査読有)62, 2013, 95-101, doi: 10.1016/j.jjcc.2013.03.009.

[学会発表](計 8 件)

Tsuchihashi-Makaya M, Fukushima A, Kinugawa S, Kinugawa Y, Ono T, Matsuo H, Okada A, Kato M, Yamamoto K, Tsutsui H. Influence of nutritional status on depressive symptoms and quality of life in patients with heart failure. American Heart Association Scientific Meeting 2014. 2014 年 11 月 16 日 . 米国イリノイ州シカゴ

絹川真太郎, 福島新, 眞茅みゆき, 筒井裕之 , 心不全とサルコペニア . 第 18 回日本心不全学会学術集会 . 2014 年 10 月 12 日 . 大阪国際会議場 (大阪府大阪市)
絹川真太郎, 筒井裕之 . 心不全における骨格筋 . 第 62 回日本心臓病学会学術集会 . 2014 年 9 月 27 日 . 仙台国際センター (宮城県仙台市)

福島新, 絹川真太郎, 横田卓, 松島将士, 正木芳弘, 降旗高明, 高田真吾, 門口智泰, 堀享一, 阿部隆宏, 小島尚子, 勝山亮一, 沖田孝一, 筒井裕之 . 血中脳由来性神経栄養因子 (BDNF) の低下は慢性心不全患者の独立した予後規定因子である . 第 20 回日本心臓リハビリテーション学会学術集会 . 2014 年 7 月 19 日 . 京都国際会議場 (京都府京都市)

眞茅みゆき . 慢性心不全の包括的疾患管理 . 第 15 回石川県心臓リハビリテーション研究会 (招聘講演) . 2014 年 2 月 8 日, 石川県立中央病院 (石川県金沢市)
阿部隆宏, 絹川真太郎, 福島新, 本間恒章, 正木芳弘, 降旗高明, 眞茅みゆき, 堀享一, 筒井裕之 . Poor Nutritional status was independent determinant of

muscle wasting in patients with heart failure. 第 17 回日本心不全学会学術集会 . 2013 年 11 月 29 日, パレスホテル大宮 (埼玉県大宮市)

眞茅みゆき . 慢性心不全患者に対する多職種による疾患管理プログラム . 第 3 回群馬臨床心不全研究会 (招聘講演) . 2013 年 11 月 1 日 . 群馬県立循環器病センター (群馬県前橋市)

阿部隆宏, 絹川真太郎, 福島新, 本間恒章, 正木芳弘, 降旗高明, 眞茅みゆき, 堀享一, 筒井裕之 . 慢性心不全患者における筋消耗に与える栄養指標の影響 . 第 19 回日本心臓リハビリテーション学会学術集会 . 2013 年 7 月 13 日 . 仙台国際センター (宮城県仙台市)

[図書](計 1 件)

眞茅みゆき, 筒井裕之 . 中外医薬社 . 心不全診療 Q & A: 慢性心不全の疫学 . 2015, 459 (206)

[産業財産権]

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

眞茅 みゆき (MAKAYA, Miyuki)

北里大学・看護学部・准教授

研究者番号: 60415552

(2) 研究分担者

筒井 裕之 (TSUTSUI, Hiroyuki)

北海道大学・医学研究科・教授

研究者番号: 70264017

絹川 真太郎 (KINUGAWA, Shintaro)

北海道大学・医学研究科・講師

研究者番号: 60399871