

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 31 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K19368

研究課題名(和文) カヘキシアを伴う心不全患者に対する分枝鎖アミノ酸製剤の有効性と安全性の検証

研究課題名(英文) Efficacy and Safety of Branched-Chain Amino Acid For Patients with Cardiac Cachexia

研究代表者

高田 宗典 (TAKATA, MUNENORI)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：70746841

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：「慢性心不全患者への心臓リハビリテーションに併用する分枝鎖アミノ酸(BCAA)製剤の有効性・安全性を探索する研究」として、臨床試験を開始した(UMIN000019601)。対象疾患は慢性心不全患者とした。2016年9月1日より被験者からの同意取得を受け、症例登録を開始した。2017年5月末時点で、初回被験者の試験薬投与期間及び追跡期間を終了した。本試験に於いて、これまで重篤な有害事象は認めていない。今後目標症例数の集積に向けて引き続き本臨床試験を推進している。

研究成果の概要(英文)：We performed clinical trials (UMIN000019601) "Efficacy and Safety of Add-on Branched-Chain Amino Acid in Cardiac Rehabilitation For Patients with Chronic Heart Failure". From September 1, 2016, we started the registration of study subjects. As of the end of May 2017, the study drug administration period and follow-up period of the first subject were completed. There had been no severe adverse events to be observed. We are now continuing to recruit new study subjects until the target number of study subjects are achieved.

研究分野：慢性心不全

キーワード：カヘキシア 慢性心不全 分枝鎖アミノ酸 心臓リハビリテーション

1. 研究開始当初の背景

要支援・要介護度別の介護が必要となった原因において、心臓病が占める割合は、脳血管疾患や認知症、骨折や関節疾患に次いで、全体の 3.4%を占め、内臓疾患の中では最多となっている。近年、心不全時における筋萎縮（サルコペニア）や悪液質（カヘキシア）の合併が目立っている。悪性腫瘍や、慢性炎症など、他の疾患でも合併しうる病態ではあるものの、特に高齢化が著しいわが国では、心不全に伴う廃用は重要な病態群といえる。サルコペニアは、一般的には高齢に伴う筋量の減少と、筋力の低下を指すが、先にあげた疾病により蛋白の異化が亢進することで増悪する。このサルコペニアに体重減少や代謝障害を伴う場合にカヘキシアと呼ばれる病態に陥る。心疾患患者のおよそ 20%にサルコペニアは認められ、更に、10%程度にカヘキシアが占めるとされている。

Fulster らは慢性心不全患者で、筋萎縮と心不全の NYHA 分類、左室の壁運動異常と関連があることを報告した。Anker らはカヘキシアを合併した心不全患者の 18 か月間の致死率は 50%にのぼり、カヘキシアを伴わない患者の 17%に比較して大きく増悪傾向にあると報告した。高齢者心不全患者での、サルコペニアやカヘキシアの増加には、高血圧や糖尿病、脂質異常症といった動脈硬化因子の存在と、心不全の原因となる心疾患自体が進行していることが関係している。高齢心不全患者では、このような基礎疾患に加えて、心不全入院後に治療上必要となる安静保持がサルコペニアや、カヘキシアをさらに悪化させる。認知症、譫妄といった認知機能低下への対応として身体拘束を実施することや、点滴薬や、バイタルサインの測定等のライン類により、長期臥床を強いられ、廃用性の下肢筋力低下が高頻度に認められる。廃用を呈した患者は、自宅退院が困難となり、長期の療養型病院への入院を余儀なくされ、よしんば

自宅に退院しても、働き世代である若年層がその介護に時間・費用を捻出しなければならない。更に、薬物治療のみの介入では 3-6 か月間での心不全での再入院が 10-50%と繰り返すことも報告されており、心不全の病態コントロールだけでなく、サルコペニア・カヘキシア状態の改善も含めた包括的治療に期待される部分は大きい。心不全では、炎症による tumor necrosis factor (TNF)などの炎症の存在によって、同化ホルモンである、成長ホルモンや、Insulin growth factor-1(IGF-1)の低下が認められる。IGF-1 の下流には、Akt, mammalian target of rapamycin(mTOR)があり、筋肉量合成の方向に働くが、IGF-1 が低下すると筋萎縮の方に傾く。骨格筋は全体重の 40~50%を占める大きな器官であり、エネルギーの恒常性維持、熱調節、耐糖能調整、アミノ酸代謝などに大きな影響を与えるが、筋収縮の具合によって先の同化シグナルや異化シグナルは変化する。また骨格筋量が日常のエネルギー消費を左右する重要な決定因子であるが、筋萎縮に伴いこのエネルギー消費量も減少する。脂肪との比率が変化し、内臓脂肪が相対的に増加することにより炎症の惹起や耐糖能異常につながる。このように筋萎縮自体が代謝障害を通じてカヘキシアなどに至る要因をはらむ。骨格筋を構成する重要なアミノ酸として分子鎖アミノ酸(BCAA)がある。筋タンパク質中の必須アミノ酸の約 35%を占めており、細胞レベルでは、BCAA は直接 mTOR を活性化し蛋白合成を促す作用が存在し、手術後の創傷治癒や運動後の筋肉疲労の回復を促す作用が報告されている⁷⁾。また低アルブミン血症が存在する血液透析患者を対象に BCAA 製剤を投与したところ、低アルブミン血症、食事摂取量の改善が認められている。BCAA 製剤の経口投与により腸管から吸収された分枝鎖アミノ酸は門脈系を介して肝臓で作用し、肝細胞での蛋白合成を促し低アルブミン血症を改善

する事が期待されている。更に、心筋では、心筋細胞内のミトコンドリアの増生を促すことがこれまで報告されている。血清アルブミンは心不全時に使用される利尿薬等の薬剤の担体としても作用しており、血清アルブミンの増加は薬剤の効果を高める。これらのことから、BCAA 製剤の直接作用としての肝臓でのアルブミン合成、心筋細胞内でのミトコンドリア増生、間接作用として血清アルブミンの増加による浮腫の軽減や薬剤抵抗性の状態の脱却、筋肉量の維持・増加を見込むことができ、カヘキシアを伴う心不全およびに有効な可能性が高い。

2. 研究の目的

カヘキシアを伴う心不全患者でのアミノ酸プロファイルの網羅的解析と、分枝鎖アミノ酸製剤の、心臓・筋肉・血管機能への影響を調べることが目的としている。

今後より高齢化社会が進行するに従い、筋肉量の低下やカヘキシアを伴う心不全患者が更に増悪している。このような患者は心不全による入院を繰り返すことが多く、経済学的な影響も非常に大きくなっており、これら疾患群に対する更なる治療戦略を考案することは急務である。現在、このような病態に効果的とされる治療法の確立はまだなされておらず、分枝鎖アミノ酸を補充することや、アミノ酸プロファイルの変化を網羅的に解析することによって、病気の新たな mechanism 及び新たな治療 strategy について検討する必要がある。我々は、先行する研究において、アミノ酸プロファイル解析や、筋肉量の評価、血管機能の評価においていくつか測定法を確立しており今回の研究によってさらに知見が得られることが見込まれる。

3. 研究の方法

「慢性心不全患者への心臓リハビリテーションに併用する分枝鎖アミノ酸 (BCAA) 製剤の有効性・安全性を探索する研究」として、臨床試験のデザインを構築することから開始した。対象疾患は慢性心不全患者とし、選択基

準として、通院・監視型の慢性心不全心臓リハビリテーションのプログラムに参加する患者。65歳以上の男女 左室収縮不全 (心エコーでのEF<40%)または、拡張不全 (EF>40%でE/e'⁺>15) を満たす、除外基準として、先天性分枝鎖アミノ酸代謝異常のある患者、

心臓リハビリテーション禁忌の患者、妊娠・授乳中の患者、その他、責任医師・分担医師が不適当と判断した患者とした。試験デザインは、上記疾患に関する並行群間ランダム化比較試験としており、主要評価項目は、Baselineと20週間の試験薬投与期間後の心肺機能検査でのAT Work Loadの変化率とした (サンプルサイズは48名)。東京大学医学部附属病院臨床試験審査委員会において、2015年10月2日に承認され、その後、UMIN-CTRにUMIN0019601として11月2日に登録した。臨床試験の品質を高め、信頼性のある臨床試験とすべく、本試験においては、Pharma Consulting Group社Viedocシステム及びUHCT ACRessの二つのEDCを構築し、初回登録時と試験投与期間終了後の追跡期間開始時の二度の最小化法によるランダム化を可能とした。

4. 研究成果

2016年9月1日より被験者からの同意取得を受け、症例登録を開始した。2017年5月末時点で、初回被験者の試験薬投与期間及び追跡期間を終了した。本試験に於いて、これまで重篤な有害事象は認めていない。今後目標症例数の集積に向けて引き続き本臨床試験を推進している。

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4件)

: Takata M, Amiya E, Watanabe M, Shintani Y, Sakuma K, Saito A, Fukayama M, Ono M, Komuro I. Phenotypic differences in aortic stenosis according to

calcification
grade. Int J Cardiol. 2016 Aug
1;216:118-20. doi:
10.1016/j.ijcard.2016.04.137.
Epub 2016 Apr 26. PubMed PMID: 27153135.

: Amiya E, Watanabe M, Watanabe S,
Takata M, Komuro I. Enhancement of
arterial
pulsation during flow-mediated dilation
is impaired in the presence of ischemic
heart disease. Springerplus. 2016 Jul
16;5(1):1103. doi:
10.1186/s40064-016-2794-0. eCollection
2016 Jul 16. PubMed PMID: 27468404;
PubMed
Central PMCID: PMC4947464.

: **Takata M**, Amiya E, Watanabe M, Yamada
N, Watanabe A, Kawarasaki S, Ozeki A,
Nakao T, Hosoya Y, Ando J, Komuro I. The
association between orthostatic
increase
in pulse pressure and ischemic heart
disease. Clin Exp Hypertens.
2016;38(1):23-9. doi:
10.3109/10641963.2015.1047948. Epub
2015 Aug 4. PubMed
PMID: 26287795.

〔学会発表〕(計1件)

: **高田宗典**

MR セミナー「我が国の循環器疾患とガイドラ
イン解説」

大規模臨床試験の読み方

第63回日本心臓病学会学術集会

パシフィコ横浜・神奈川県・横浜市

2015年9月18日

〔図書〕(計1件)

: **高田宗典** 網谷英介

株式会社 中山書店

循環器内科ポケットバイブル(2015年)

第3部 検査・手技編-末梢血管生理機能評
価

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

東京大学医学部附属病院 循環器内科 血
管内皮・血管機能検査グループの研究内容
[https://cardiovasc.m.u-tokyo.ac.jp/stud
y/fmd](https://cardiovasc.m.u-tokyo.ac.jp/study/fmd)

6. 研究組織

(1)研究代表者

高田宗典 (Munenori Takata)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号: 70746841