

令和 4 年 6 月 3 日現在

機関番号：32713

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K16027

研究課題名（和文）慢性心不全患者のサルコペニアと腎機能障害のジレンマに対する挑戦

研究課題名（英文）Challenges to the Dilemma of Sarcopenia and Renal Dysfunction in Patients with Chronic Heart Failure

研究代表者

鈴木 規雄 (Suzuki, Norio)

聖マリアンナ医科大学・医学部・助教

研究者番号：00770158

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：心不全患者のサルコペニア発症および進行を防ぐため、運動療法に加えて十分なたんぱく質を含む栄養素の摂取が重要だが、慢性腎臓病（CKD）を合併する患者の一部はたんぱく制限が必要である。そのため、たんぱく質摂取量が不足し、サルコペニアの発症あるいは進行のリスクが高くなる。ロイシン強化型アミノ酸含有ゼリーは、通常の食事によるたんぱく質摂取量よりも少量で骨格筋量の増加や筋力の改善が得られ、サルコペニアの予防や改善に効果がある。心臓リハビリテーションを行ったCKD合併の心不全入院患者に対し、食事摂取に加えて、ロイシン強化型アミノ酸含有ゼリー摂取は腎機能障害の進行を来すことなく、安全に摂取可能であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

CKDを合併した心不全では、腎機能障害の進行リスクを増加させず、サルコペニアに対する効果的な食事療法として、至適たんぱく質摂取量が不明であった。たんぱく質制限を要するCKD患者に対して、ロイシン強化型アミノ酸含有ゼリーは筋蛋白の合成に必要なアミノ酸を効率的に少量で摂取することができ、たんぱく質過剰摂取による腎機能障害の進行を防ぐことが可能であった。CKDを合併した心不全患者に対して、ロイシン強化型アミノ酸含有ゼリーの付加は、CKDの悪化やサルコペニアによる生命予後やADL、医療費、介護負担などに与える影響を改善することにつながる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：In addition to exercise therapy, adequate protein-containing nutrients are important to prevent the development and progression of sarcopenia in heart failure patients, but protein restriction is required for some patients with chronic kidney disease (CKD). This results in inadequate protein intake and an increased risk of developing or progressing to sarcopenia. Leucine-enriched amino acid-containing jellies are effective in preventing or improving sarcopenia by increasing skeletal muscle mass and improving muscle strength with smaller amounts than the usual dietary protein intake. In hospitalized heart failure patients with CKD who underwent cardiac rehabilitation, leucine-enriched amino acid-containing jelly could be safely consumed in addition to dietary intake without progression of renal dysfunction.

研究分野：心不全、心臓リハビリテーション

キーワード：心不全 サルコペニア 腎機能障害

1. 研究開始当初の背景

本邦では総人口の減少が進行する一方で、更なる高齢化の進行が予想される。加齢による生理機能や生活機能の低下は、高齢者を介護や福祉支援を要する「フレイル」に陥らせる。近年は高齢の心不全患者も増加し、我々の調査では65歳以上の外来通院心不全患者の43%はフレイルを認め、フレイルの心不全患者は予後不良であった(第20回日本心不全学会学術集会シンポジウム、2016年10月札幌)。合併疾患が多く、医療費や介護保険費用の増大といった経済的負担にも繋がりをため、早急な対策が必要な問題である。

骨格筋量及び筋力低下を来すサルコペニアは、身体的フレイルの一因であり、生命予後や疾患罹患率、ADLの低下を招く。ここ数年で急激に増加している高齢心不全患者には、心不全による慢性炎症や異化亢進、食事摂取量の低下のため低栄養状態に陥っている患者が増加している。低栄養状態は骨格筋の減少を来し、サルコペニアを招く大きな一因となる。その為、心不全患者のサルコペニアに対する栄養介入が重要になるが、実際には心不全における栄養評価や低栄養に対する介入など具体的な栄養管理方法は、エビデンスが不足し確立されていないのが現状である。

サルコペニアが認められる場合には、原疾患の治療に加えて運動療法により改善を図っていくが、低栄養を認める患者に対しては適切な栄養療法の併用が不可欠である。高齢者では、1.2g/kg/日以上たんぱく質と20~30kcal/kg/日のエネルギー量の摂取が推奨される。

しかし、高齢者では生理的变化により食欲が低下しやすく、更に心不全症状の影響も加わり食事摂取量が減少する。そのため、一日のエネルギー摂取量やたんぱく質摂取量は不足し低栄養に陥ることが多い。不十分な栄養摂取状況下で筋肉トレーニングを継続するとサルコペニアは更に悪化するため、その対策が必要になる。一方で、心不全患者にはCKD合併のためたんぱく質摂取量の制限を必要とする場合も多く、サルコペニアの改善にしばしば支障が生じる。

必須アミノ酸のうちロイシンは筋蛋白合成に特に有用なアミノ酸とされ、ロイシン40%配合必須アミノ酸3gは、ホエイプロテイン20gの摂取と同等の筋蛋白合成効果をもたらす。限られたたんぱく質摂取量で効率よくロイシンを摂取することで、高齢心不全患者の食事摂取負担を少なくかつ腎機能障害も悪化させずにサルコペニアを改善させる可能性に着目した。

2. 研究の目的

腎機能障害を有する高齢慢性心不全患者のサルコペニアに対して、介入方法を確立するための基盤となる研究を行う。

特に、たんぱく質制限が必要となるCKD Stage G3b以上の腎機能障害を有するサルコペニア合併慢性心不全患者において、ロイシン40%配合必須アミノ酸3gを用いた栄養療法と運動療法の併用による日常生活動作に対する効果、ならびに腎機能に対する安全性を明らかにすることを目的とした。サルコペニアに対する介入により、患者の予後やADL改善をもたらすことで、今後迎える超高齢化社会における医療負担や介護負担、医療経済の軽減へ繋げていく事が目的である。

3. 研究の方法

心不全の診断で入院となった症例(65歳以上)のうちCKD stage G3b以上の腎機能障害を来し、心臓リハビリテーションを行ったインフォームドコンセントが得られた症例を対象とした。

以下の 1)~8)の患者は除外した。1) インフォームドコンセントの得られない患者、2) 心臓リハビリテーション不適と判断された症例、3) 悪性腫瘍症例、4) 腎代替療法施行中の患者、5) 腎機能障害増悪中の症例、6) 経口摂取ができない症例、7) 経過中に心不全原疾患に対する外科的治療を要した、あるいは要する見込みがある症例、8) その他、担当医師が医学上、不相当と判断した場合。

心不全に関連する臨床症状、身体所見および検査所見の評価のほか、MNA^R-SF による低栄養スクリーニング、Asian Working Group for Sarcopenia(AWGS)の診断基準を用いてサルコペニアの診断を行った。患者は入院中に心臓リハビリテーションによる運動療法を行い、たんぱく制限食の摂取のみを行った群と、たんぱく制限食に加えてリハビリテーション後 30 分以内にロイシン 40%配合必須アミノ酸 3g を含有した機能性食品を摂取した群(介入群)に分け、退院時の握力、下肢筋力と血液検査による腎機能の経時的変化について比較検討した。

4. 研究成果

心臓リハビリテーションを行った CKD 合併の心不全入院患者に対し、食事摂取に加えてロイシン強化型アミノ酸含有ゼリー摂取による有意な腎機能障害の進行は認めず(血清クレアチニン値; 対照群 +0.4mg/dl vs 介入群 -0.2mg/dl、 $p=0.22$)を来すことなく、また握力や下肢筋力の経時的変化に両群間の有意差は認めなかった。サルコペニアの有無による握力および下肢筋力の経時的変化にも有意差は認めなかった。

たんぱく質制限食のもとで、筋蛋白の合成に必要なアミノ酸を効率的に少量で摂取することが可能であり、たんぱく質の過剰摂取による腎機能障害の進行を防ぐことが可能と考えられた。入院中にロイシン強化型アミノ酸の摂取によって腎機能障害の進行を来すことはなく、CKD 合併の心不全患者に対するサルコペニアの予防や改善を図るための栄養介入の選択肢につながり得る結果であったと考える。

ただし、サルコペニアの改善・予防効果を検証するために十分な期間をフォローアップすることができていないため、サルコペニアの予防および改善効果に寄与するかは不明であった。また、入院中の患者が対象であったため、腎機能に影響が出現するまでには退院後も含めてより長い期間のロイシン強化型アミノ酸含有ゼリー摂取による評価が必要と予想される。また、当初予定していた症例数よりも少なく、対象患者の選定基準見直しや傾向スコアマッチングを用いた後方視的な研究デザインの見直しも必要と考えられる。これらについて、今後の検討課題として引き続き検証を行っていく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計15件（うち招待講演 7件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 鈴木規雄
2. 発表標題 重症患者の栄養療法
3. 学会等名 第26回日本心臓リハビリテーション学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鈴木規雄
2. 発表標題 心不全患者の栄養評価の重要性
3. 学会等名 第24回日本心不全学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鈴木規雄
2. 発表標題 臨床現場における心臓悪液質に対するアプローチ
3. 学会等名 第34回日本静脈経腸栄養学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木規雄、木田圭亮、中山由衣、笠原みづほ、栗田真吾、高井学、松田央郎、水野幸一、明石嘉浩
2. 発表標題 腸管の変化に伴う心臓悪液質の病態およびスクリーニング
3. 学会等名 第6回日本サルコペニア・悪液質・消耗性疾患研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Norio Suzuki, Keisuke Kida, Shunichi Doi, Yui Nakayama, Mizuho Kasahara, Kazuaki Okuyama, Kei Mizukoshi, Kohei Ashikaga, Hisao Matsuda, Koichi Mizuno, Tomoo Harada, Yoshihiro J Akashi
2. 発表標題 Mini Nutritional Assessment Short Form and Kihon checklist are simple and useful screening for cardiac cachexia in outpatients with heart failure.
3. 学会等名 ESPEN 2019 Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木規雄
2. 発表標題 栄養管理のポイント
3. 学会等名 第67回日本心臓病学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木規雄
2. 発表標題 心不全患者における栄養評価・管理の重要性
3. 学会等名 第23回日本心不全学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Norio Suzuki, Keisuke Kida, Shunichi Doi, Kohei Ashikaga, Hisao Matsuda, Koichi Mizuno, Tomoo Harada, Yoshihiro J. Akashi
2. 発表標題 Evaluation of useful and convenient screening methods for cardiac cachexia in outpatients with heart failure
3. 学会等名 12th International Conference on Cachexia, Sarcopenia& Muscle Wasting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Norio Suzuki, Keisuke Kida, Chikayuki Ito, Kohei Ashikaga, Kengo Suzuki, Kazuto Omiya, Tomoo Harada, Yoshihiro J. Akashi
2. 発表標題 Heart failure severity, low blood pressure, low handgrip strength and malnutrition are the predictive factors for frailty in patients with chronic heart failure in Japan
3. 学会等名 Heart Failure 2018 & World Congress on Acute Heart Failure (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木規雄
2. 発表標題 Pros & Cons : 重症心不全のリハビリテーション 栄養か？運動か？ - 栄養が優先 -
3. 学会等名 第24回日本心臓リハビリテーション学会 学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 N. Suzuki, K. Kida, S. Doi, C. Ito, K. Ashikaga, H. Matsuda, K. Mizuno, T. Harada, Y. J. Akashi
2. 発表標題 Depending on the difference in left ventricular ejection fraction, lower total cholesterol level can be a prognostic predictor in chronic heart failure patients
3. 学会等名 ESPEN 2018 Congress (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木規雄
2. 発表標題 二次性サルコペニアと医原性サルコペニア
3. 学会等名 第5回日本サルコペニア・フレイル学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木規雄
2. 発表標題 最新栄養学
3. 学会等名 第3回日本心臓リハビリテーション学会関東甲信越支部地方会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Norio Suzuki, Keisuke Kida, Shunichi Doi, Chikayuki Ito, Yui Nakayama, Mizuho Kasahara, Shingo Kuwata, Kohei Ashikaga, Manabu Takai, Hisao Matsuda, Koichi Mizuno, Tomoo Harada, Yoshihiro J. Akashi
2. 発表標題 Low blood pressure in heart failure patients with underweight is the predictive factor of mortality and risk factor of frailty
3. 学会等名 11th Cachexia Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木規雄
2. 発表標題 心不全患者の骨格筋量と各栄養指標の関連-BMIと血液学的指標は骨格筋量を反映するか?-
3. 学会等名 第23回日本心臓リハビリテーション学会学術集会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------