

令和 4 年 5 月 5 日現在

機関番号：15101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08582

研究課題名（和文）効果的心不全栄養療法に向けたカルニチン欠乏・ダイナペニア・横隔膜機能障害関連解明

研究課題名（英文）Investigation about nteraction among carnitine deficiency, dynapenia and diaphragm muscle dysfunction for the effective nutritional intervention in heart failure

研究代表者

山本 一博 (Yamamoto, Kazuhiro)

鳥取大学・医学部・教授

研究者番号：90303966

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は心不全においてダイナペニアおよび横隔膜機能低下とカルニチン欠乏の関係性を明らかにすることにある。観察研究において、心不全患者ではカルニチン欠乏がダイナペニアと関連していることが示唆された。一方、横隔膜機能とカルニチン欠乏には関連性を認めなかった。カルニチン欠乏を有する高齢HFpEF患者を無作為にカルニチン投与群と非投与群に分けて12か月経過を追ったところ、カルニチン非投与群では12か月の間に筋力が低下していたが、カルニチン投与群では筋力が保持されていた。高齢心不全患者のフレイルの大きな要因のひとつであるダイナペニアに対してカルニチン投与が有用である可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢心不全患者のQOL低下にフレイルが大きな影響を及ぼしている。現在、心不全患者のフレイルに対する効果的な介入手段は確立していない。また、フレイルを有する高齢心不全患者の背景は多様であり、one-size-fits-allの発想では効果的な対策を講じることは困難とされている。本研究において、カルニチン欠乏とフレイルの大きな要因であるダイナペニアの関係性が明らかとなった。この研究成果は、高齢心不全患者のカルニチン欠乏の有無をチェックする重要性、欠乏している患者へのカルニチン補充が効果的であることを示唆しており、高齢心不全患者のフレイル対策、さらにはQOL改善に寄与しうると考えられる。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study was to clarify the relation of carnitine deficiency with dynapenia and diaphragm muscle dysfunction in patients with heart failure. The observational study suggested the relation between carnitine deficiency and dynapenia. In contrast, there was no significant relation between carnitine deficiency and diaphragm muscle dysfunction. We randomly assigned elder HFpEF patients with carnitine deficiency into two groups treated with and without carnitine administration for 12 months. Handgrip strength significantly decreased in the patients treated without carnitine administration after 12 months, but was preserved in the patients treated with carnitine administration.

Our results suggest that carnitine administration is effective for dynapenia which is one of major causes for frailty in elder patients with heart failure.

研究分野：循環器内科

キーワード：心不全 フレイル ダイナペニア カルニチン

1. 研究開始当初の背景

高齢化とともに心不全発症率が上昇することなどを背景として、わが国を含む先進国では心不全患者数が増加を続けており、2018年度からの第7次医療計画で心不全対策の重要性が強調されている。心不全診療において特に重要とされていることは、治療目標の設定である。従来は死亡率の低下に主眼が置かれていたが、高齢患者の多い心不全では、生命予後の改善以上に生活の質の改善を重視するべきとされており、米国FDAでもその議論が進んでいる(Circ Heart Fail 2016;9:e003358)。

心不全患者の生活の質を規定する大きな因子のひとつが運動耐容能である。運動耐容能低下に、心機能障害と同じくらい非心臓因子が寄与するとされている。その中でも骨格筋の機能は重要であり、現在も心臓リハビリテーションは心不全患者に対して積極的に行われている。骨格筋と心不全の関係においてはサルコペニアという概念が浸透している。サルコペニアとは筋肉量が減少し筋力が低下した状態を指し、運動耐容能低下に結びつく。しかし、骨格筋の機能は筋肉量だけに規定されているわけではない。骨格筋の機能低下を認める状態はダイナペニアと呼ばれ、この中で筋肉量の低下を伴っている状態がサルコペニアである。我々は心不全患者において、ダイナペニアを認める患者はダイナペニアを認めない患者に比べ有意に6分間歩行距離が短縮し(J Card Fail 2018;24:209-216)、サルコペニア群と筋肉量が保持されたダイナペニアの群では同様に6分間歩行距離が短いことを示した(Eur J Prev Cardiol 2018;25:1785-1786、図1)。

しかし、これまでのダイナペニア、サルコペニアに関する研究は、四肢骨格筋に着目したもののばかりである。我々は四肢と同様に骨格筋で構成されているものに呼吸筋に着目し、高齢者に多い左室駆出率の保たれた心不全(HFpEF)患者を対象として、呼吸筋機能の低下は、独立した運動耐容能規定因子であることを報告した(J Card Fail 2016;22:38-47)。さらに左室駆出率にかかわらず心不全増悪で入院した患者を対象として、呼吸筋の中でも特に重要な役割を果たしていると考えられる横隔膜の機能を超音波法により評価し、横隔膜の機能低下がダイナペニアの有無に関わらず運動耐容能の低下に結びつくこと、一方で横隔膜の筋肉量は呼吸機能や運動耐容能と関連しないことを明らかとした(J Card Fail 2018;24:209-216)。さらに、ダイナペニアを有する心不全患者をサルコペニア群と筋肉量の低下していないダイナペニア群に分けて検討したところ、いずれの群においても横隔膜機能低下がさらなる運動耐容能低下に結びついていることも示した(Eur J Prev Cardiol 2018;25:1785-1786、図2)。このような横隔膜も含めた骨格筋の機能低下に深く関与している要因が栄養障害であると考えられており、これは近年注目されているフレイルの概念の中に反映されている。我々は、低栄養障害がBNP(B-type natriuretic peptide)など従来から心不全患者の予後関連因子と言われている因子と独立して予後を規定することを報告した(Circ J 2013;77:705-711)。我々が摂取する栄養素の中で、カルニチンの欠乏している患者が心不全患者に認められ、カルニチン欠乏の患者では予後は不良であることも明らかとした(J Aging Res Clin Practice 2016;5:187-193)。さらにHFpEFモデルラットを用いた動物実験において、カルニチンの投与が生存率を改善させることを明らかとしている(J Hypertens 2012;30:1834-1844)。この動物実験の中では心臓に対する影響のみに焦点を当てており、非心臓臓器へのカルニチン投与の効果が検討できていなかった。我々はカルニチンの75%を食事から摂取し25%を体内で生成している。摂取あるいは合成されたカルニチンは体内において98~99%が骨格筋に貯蔵されており、カルニチン欠乏の代表的な患者群である慢性透析患者で

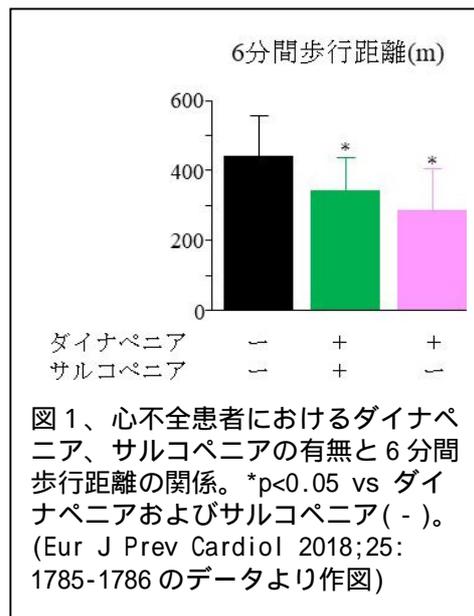


図1、心不全患者におけるダイナペニア、サルコペニアの有無と6分間歩行距離の関係。*p<0.05 vs ダイナペニアおよびサルコペニア(-)。(Eur J Prev Cardiol 2018;25:1785-1786のデータより作図)

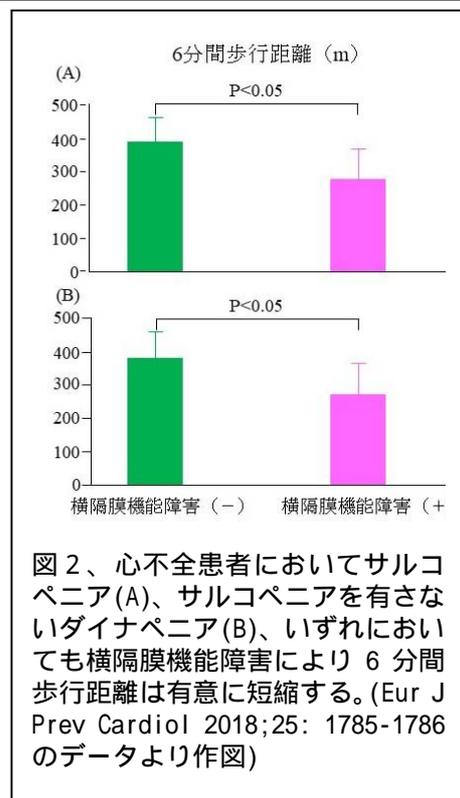


図2、心不全患者においてサルコペニア(A)、サルコペニアを有さないダイナペニア(B)、いずれにおいても横隔膜機能障害により6分間歩行距離は有意に短縮する。(Eur J Prev Cardiol 2018;25:1785-1786のデータより作図)

は、カルニチン投与が四肢筋肉量の増大に結び付くことが少数例を対象とした臨床研究において報告されている。ただし、慢性透析患者におけるカルニチン欠乏の理由は透析に伴う体内からの除去が原因であり、これとは異なる機序でカルニチン欠乏に陥っていると考えられる心不全患者に慢性透析患者で認められる研究結果をそのまま当てはめることはできない。したがって、心不全患者におけるダイナペニア、横隔膜機能低下、カルニチンの連関については、これから検討しなければならない問題であると考えている。

2. 研究の目的

本研究では心不全においてダイナペニアおよび横隔膜機能低下とカルニチン欠乏の関係を明らかにすることにある。患者の高齢化が進む心不全診療では生活の質を改善しうる対策が喫緊の課題とされており、本研究の社会的意義は大である。

筋肉量が低下するサルコペニアについては多くの研究がなされているが、その場合に筋肉量低下を伴わないダイナペニアの患者は研究対象に含まれていない。筋肉量低下を伴わないダイナペニアの患者の存在は、筋力が筋肉量以外の要素でも規定されていることを裏付けており、この点を勘案して心不全患者における検討を行った研究は少ない。さらに、心不全患者の中でも高齢者の多い HFpEF では加齢という要素も加わる。また、心不全患者における横隔膜機能の重要性を指摘した我々の研究はこれまでに行われていない独創的な研究である。カルニチンと心不全の関係については、過去に心不全患者にカルニチンを投与して生存率改善効果を認めないと結論付けた研究が複数報告されているが、いずれの研究も対象患者におけるカルニチン欠乏の有無を全く考慮していない one-size-fits-all アプローチとされるもので、この手法では多様な病態を含む心不全の病態解明や新規治療法の開発は不可能とされている。我々は、カルニチン欠乏がダイナペニア、横隔膜機能障害と関連しているのではないかとの仮説を立てており、介入する場合もカルニチン欠乏患者のみが対象になると考えている点も過去の研究と大きく異なる。

3. 研究の方法

(1) 観察研究

当院に心不全入院した患者のうち、解析可能なデータを収集できた 240 例のデータを解析した。データ収集は、心不全の状態が安定した退院前に収集した。筋力の評価は Asian Working Group for Sarcopenia のサルコペニア診断アルゴリズム (J AM Med Dir Assoc 2020;21:300-7.e2) に従い握力で評価した。筋肉量は生体電気インピーダンス法を用いて評価した。カルニチン欠乏の程度は血中アシルカルニチン/遊離カルニチン比で評価した。

(2) 介入研究

当院に入院した HFpEF 患者の中でカルニチン欠乏の基準を満たす患者 18 名を無作為にカルニチン投与群と非投与群に分けて、12 か月の観察を行った。

4. 研究成果

(1) 観察研究

ダイナペニアとカルニチン欠乏の関係

血中アシルカルニチン/遊離カルニチン比で対象患者を 3 群に分け、3 群間における筋力および筋肉量の比較を図 3 に示す。筋肉量と血中アシルカルニチン/遊離カルニチン比の間には関連を認めなかった。一方、筋力と血中アシルカルニチン/遊離カルニチン比の間には関連を認め、血中アシルカルニチン/遊離カルニチン比が高い、つまりカルニチンが相対的に欠乏している群において筋力は低下していた。

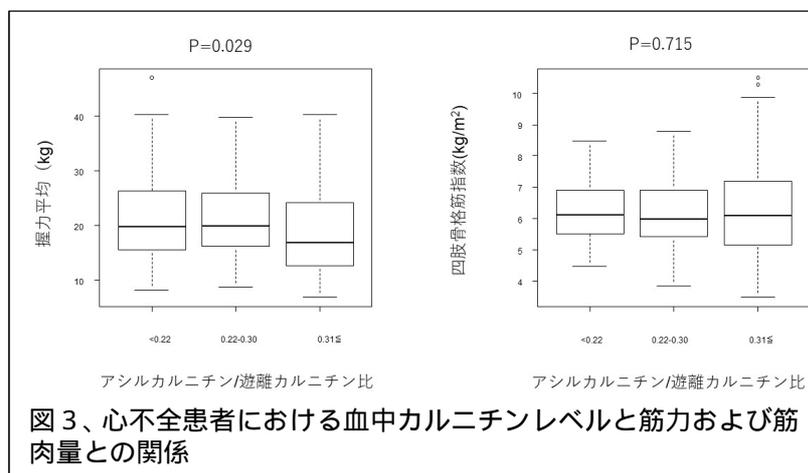


図 3、心不全患者における血中カルニチンレベルと筋力および筋肉量との関係

横隔膜機能低下とカルニチン欠乏の関係

血中アシルカルニチン/遊離カルニチン比で対象患者を3群に分け、3群間における横隔膜の吸気時および呼気時の壁厚の比較を図4に示す。横隔膜の筋肉量の指標として呼気時の横隔膜壁厚を用いたが、血中アシルカルニチン/遊離カルニチン比との間には関連を認めなかった。

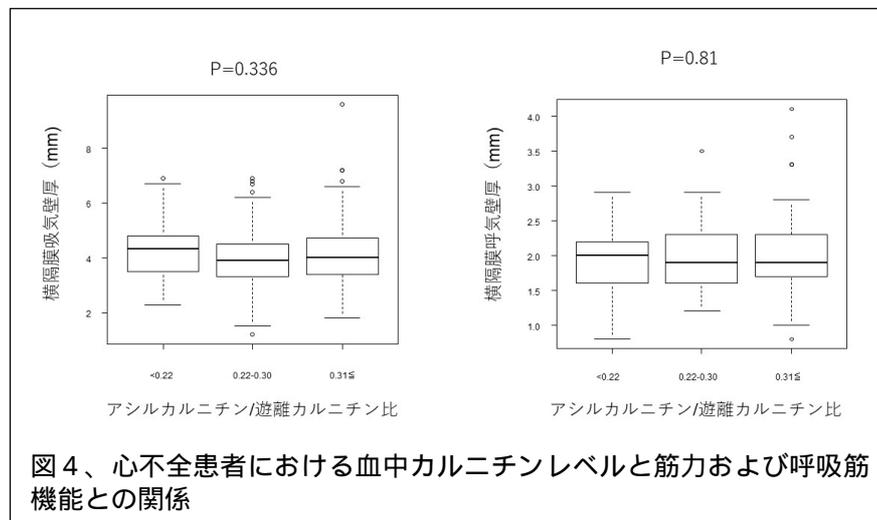


図4、心不全患者における血中カルニチンレベルと筋力および呼吸筋機能との関係

横隔膜の機能の指標として吸気時の横隔膜壁厚を用いたが、こちらも血中アシルカルニチン/遊離カルニチン比との間には関連を認めなかった。

(2) 介入研究：カルニチン欠乏を有する HFpEF 患者へのカルニチン投与の効果

カルニチンの12か月投与により、非投与群（コントロール群）に比し体脂肪率が有意に減少し、10m歩行速度が向上していた（図5）。筋力の変化を見ると、カルニチン非投与群では握力が低下しているのに対して、カルニチン投与群では、握力が12か月後も維持されていた。

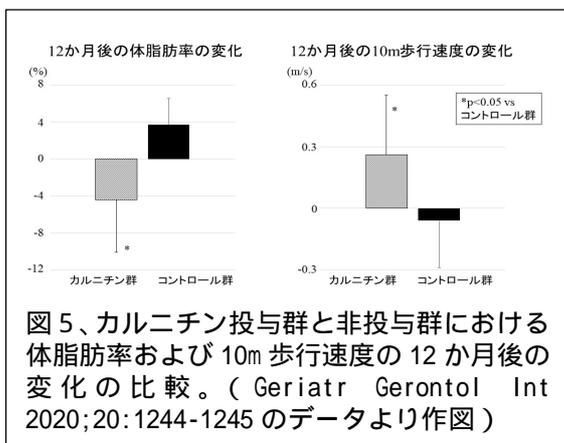


図5、カルニチン投与群と非投与群における体脂肪率および10m歩行速度の12か月後の変化の比較。(Geriatr Gerontol Int 2020;20:1244-1245のデータより作図)

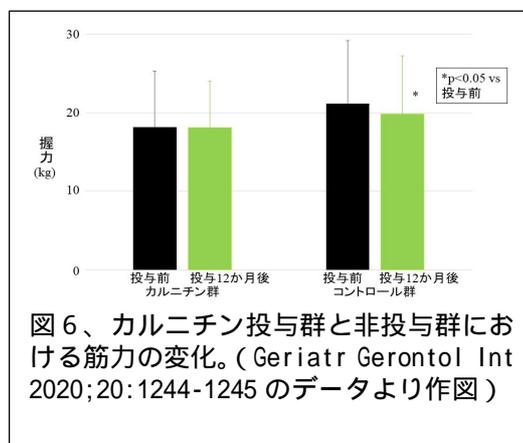


図6、カルニチン投与群と非投与群における筋力の変化。(Geriatr Gerontol Int 2020;20:1244-1245のデータより作図)

(3) まとめ

心不全患者において、カルニチン欠乏がダイナペニアの原因になっていると考えられる。高齢心不全患者のフレイルの大きな要因のひとつであるダイナペニアに対してカルニチン投与が有用である可能性が示された。

<引用文献>

Butler J, Hamo CE, Ydelson JE, et al. Exploring New Endpoints for Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail* 2016;9:e003358

Miyagi M, Kinugasa Y, Sota T, et al. Diaphragm muscle dysfunction in patients with heart failure. *J Card Fail* 2018;24:209-216

Kinugasa Y, Miyagi M, Sota T, et al. Dynapenia and diaphragm muscle dysfunction in patients with heart failure. *Eur J Prev Cardiol* 2018;25:1785-1786

Yamada K, Kinugasa Y, Sota T, et al. Inspiratory muscle weakness is associated with exercise intolerance in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a preliminary study. *J Card Fail* 2016;22:38-47

Kinugasa Y, Kato M, Sugihara S, et al. Geriatric nutritional risk index predicts functional dependency and mortality in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ J* 2013;77:705-711

Kinugasa Y, Sugihara S, Yamada K, et al. Carnitine insufficiency is associated with adverse outcomes in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *J*

Aging Res Clin Practice 2016;5:187-193

Omori Y, Ohtani T, Sakata Y, et al. L-carnitine prevents the development of ventricular fibrosis and heart failure with preserved ejection fraction in hypertensive heart disease. *J Hypertens* 2012;30:1834-1844

Chen LK, Woo J, Assantachai P, et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment *J AM Med Dir Assoc* 2020;21:300-7.e2

Kinugasa Y, Sota T, Ishiga N, et al. L-carnitine supplementation in heart failure patients with preserved ejection fraction; a pilot study. *Geriatr Gerontol Int* 2020;20:1244-1245

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kinugasa Y, Sota T, Ishiga N, Nakamura K, Kamitani H, Hirai M, Yanagihara K, Kato M, Yamamoto K.	4. 巻 26
2. 論文標題 Home-based inspiratory muscle training in patients with heart failure and preserved ejection fraction-a preliminary study-	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Card Fail	6. 最初と最後の頁 1022-1023
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cardfail.2020.08.006.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kinugasa Y, Sota T, Ishiga N, Nakamura K, Kamitani H, Hirai M, Yanagihara K, Kato M, Yamamoto K.	4. 巻 20
2. 論文標題 L-carnitine supplementation in heart failure patients with preserved ejection fraction; a pilot study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Geriatr Gerontol Int	6. 最初と最後の頁 1244-1245
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.14060	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kinugasa Y, Nakamura K, Kamitani H, Hirai M, Yanagihara K, Kato M, Yamamoto K.	4. 巻 8
2. 論文標題 Trimethylamine N-oxide and Outcomes in Patients Hospitalized with Acute Heart Failure and Preserved Ejection Fraction.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ESC Heart Fail	6. 最初と最後の頁 2103-2110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ehf2.13290	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yamamoto K, Kinugasa Y, Sugihara S, Mukai-Yatagai N, Kato M.	4. 巻 46
2. 論文標題 Ultrasonographic assessment of organs other than the heart in patients with heart failure.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Med Ultrasonics	6. 最初と最後の頁 389-397
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10396-019-00953-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takami A, Miake J, Kato M, Ogura K, Okamura A, Tomomoti T, Tsujimoto D, Kawatani S, Kato M, Yamamoto K.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Impact of body mass index and ablation procedures on atrial fibrillation recurrence in Japanese patients	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Asian Pacific Society Cardiol	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takami A, Kinugasa Y, Kamitani H, Nakamura K, Hirai M, Yanagihara K, Matsubara K, Kato M, Yamamoto K.	4. 巻 63
2. 論文標題 Simple score to predict treatment response to low-dose tolvaptan in patients with heart failure.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int Heart J	6. 最初と最後の頁 247-254
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.21-558	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 山本 一博	4. 巻 26
2. 論文標題 HFpEFの理解はいまどこまで進んでいるか?	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Heart View	6. 最初と最後の頁 38-43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Yamamoto K
2. 発表標題 Diagnostic components and classification.
3. 学会等名 HFA Discoveries operated by Heart Failure Association of European Society of Cardiology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yamamoto K
2. 発表標題 Ultrasonographic Assessment of Non-Cardiac Organs in the Evaluation of the Severity of Heart Failure
3. 学会等名 American Society of Echocardiography 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamamoto K
2. 発表標題 HFpEF-associated changes related to microcirculation
3. 学会等名 Heart Failure Seoul 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本一博
2. 発表標題 左室駆出率の低下した心不全
3. 学会等名 第59回日本呼吸器学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 衣笠良治、中村研介、神谷裕子、平井雅之、柳原清孝、加藤雅彦、山本一博
2. 発表標題 心不全における栄養管理の意義
3. 学会等名 第23回日本心不全学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本一博
2. 発表標題 心不全の考え方 ~ 病態からガイドラインまで ~
3. 学会等名 第25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 2019年

1. 発表者名 山本 一博
2. 発表標題 Diastolic function in patients with frailty and dynapenia
3. 学会等名 Echo Seoul & Cardiac Imaging 2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021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
研究分担者	加藤 雅彦 (Kato Masahiko) (40362884)	鳥取大学・医学部・教授 (15101)	
研究分担者	三明 淳一郎 (Miake Junichiro) (40372677)	鳥取大学・医学部・准教授 (15101)	
研究分担者	衣笠 良治 (Kinugasa Yoshiharu) (60598944)	鳥取大学・医学部・講師 (15101)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	中村 研介 (Nakamura Kensuke)		
研究協力者	平井 雅之 (Hirai Masayuki)		
研究協力者	神谷 裕子 (Kamitani Hiroko)		
研究協力者	柳原 清孝 (Yanagihara Kiyotaka)		

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