

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 18 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461068

研究課題名(和文)サルコペニアを標的とした心臓悪液質および誤嚥性肺炎の病態解明と栄養療法の確立

研究課題名(英文)The establishment of nutrition therapy and the pathophysiological assessment for cardiac cachexia and aspiration pneumonia with targeting sarcopenia.

研究代表者

山本 孝(YAMAMOTO, TAKASHI)

滋賀医科大学・医学部・講師

研究者番号：80378447

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)：慢性心不全患者34名、健常コントロール19名を対象に、心不全患者の栄養状態を体成分分析、間接熱量測定などから評価を行った。その結果、重症心不全患者ではコントロール群と比較して体脂肪の消耗と下肢骨格筋肉量の低下を特徴とする栄養障害を認めた。また、重症心不全患者ではエネルギー消費量がエネルギー摂取量を上回っており、負のエネルギー出納状態であることが示唆された。その原因は、エネルギー摂取量の低下およびエネルギー消費量の両方によるものであった。この負のエネルギー出納は、心不全の重症化に伴って悪化する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We evaluated the nutritional status of patients with chronic heart failure (CHF) by body composition analysis and indirect calorimetry. 34 patients with chronic heart failure and 19 control subjects were recruited in this study. In results, the patients with severe CHF have malnutrition characterized by the reduction of body fat and skeletal muscle mass of lower limbs compared to control subjects. Furthermore, in patients with severe CHF, the energy consumption tends to exceed the energy intake, resulting in the negative energy balance. The reason of the negative energy balance in patients with CHF is due to both the reduction of energy intake and the acceleration of the energy consumption. The negative energy balance is likely to be deteriorated as the severity of CHF is worsened.

研究分野：医歯薬学

キーワード：心不全 栄養障害

1. 研究開始当初の背景

本邦の高齢化に伴い、誤嚥性肺炎をきっかけとした慢性心不全 (CHF) の急性増悪による入院患者は増加しており、我が国の医療費高騰の大きな要因となっている。両疾患は再発が多く、お互いがそれぞれの原因となりえる。近年、高齢者の誤嚥の原因としてサルコペニアという進行性の骨格筋量低下を主とする病態が注目されている。一方、CHF においても心臓悪液質という蛋白の分解亢進および産生低下に伴う骨格筋量、機能の低下に特徴付けられる病態が注目されており、これは広義のサルコペニアと考えられる。サルコペニアへの介入は、CHF と誤嚥性肺炎の負のスパイラルを包括的に抑制し、心臓悪液質への進展を抑制できる治療戦略となりえる可能性がある。しかし、CHF における栄養障害については不明な点も多く、明確な診断基準や治療法も確立されていない。

2. 研究の目的

- (1) CHF における栄養・代謝の実態を骨格筋量などの詳細な体組成評価や炎症性サイトカインの測定などにより、サルコペニアの状態を客観化する。
- (2) CHF における栄養学的介入の必要度を明らかにし、スコア化を行い、栄養治療のテーラーメイド化を行う。
- (3) テーラーメイド栄養治療によるアウトカム (再入院回数の抑制、医療費抑制など) を明らかにする。

3. 研究の方法

- (1) CHF 患者の栄養評価
 - * Controlling Nutritional Status (CONUT) を用いた栄養状態の把握
 - * Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) を用いた栄養障害のリスク評価
 - * Nutritional Risk Screening (NRS) 2002 を用いた積極的栄養療法の必要性の評価
 - * 食事調査によるエネルギー摂取量の測定
 - * 身体活動調査による身体活動係数 (Af)
- (2) CHF 患者の代謝評価
 - * 間接熱量測定

エアロモニタ AE300S を使用し、早朝空腹時ベッド上で 30 分間安静をとった後に仰臥位で 4 分間の測定値の平均値を得る。

 - * 体成分分析

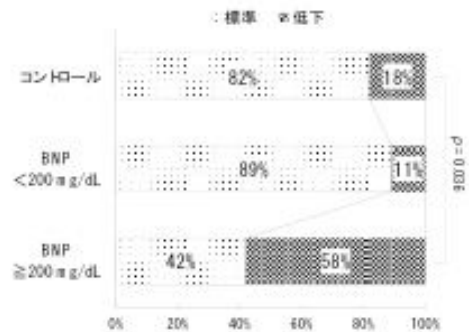
InBodyS10 を使用して各パラメーターを算出。
- (3) 心不全重症度の評価
 - NYHA 分類、LVEF、BNP にて評価

4. 研究成果

CHF 患者 34 名、健常コントロール 19 名 (計 53 名) を対象とした。CHF 患者における NYHA 分類は I(6)・II(13)・III(14)・IV(1)であり、LVEF は $53.0 \pm 14.7(\%)$ であり、BNP は $389.21 \pm 514.06(\text{pg/mL})$ であった。

(1) CHF 患者の栄養状態と体成分分析
軽度以上の栄養障害リスクがあると評価さ

れた者の割合は、CONUT で 67%、MUST で 36%、NRS-2002 で 25% であった。また、コントロール群と心不全患者群において、各々の BMI は 23.1 ± 2.9 、 23.1 ± 3.0 と有意な差を認めない集団であった。しかし、CHF 患者群では、%TSF が $79.4 \pm 35.4\%$ と中等度の低下を示しており、軽度以上の低下を示した者は 69%、その中でも高度の低下を示した者は 31% にも及んでいた。体成分分析では、FFM や骨格筋量に有意な差を認めなかった。また、下肢筋肉量低下はコントロール群の 18% に対し、CHF 患者群では 38% の患者に低下がみられたが、有意差を認めなかった。また、今回の検討群では、%FAT・FFM・骨格筋量・筋肉量・浮腫率などの体成分分析において、コントロール群と CHF 群に有意差を認めなかった。



次に、心不全重症度と栄養状態・体成分・エネルギー代謝を評価するため、NYHA 分類、LVEF、BNP を心不全重症度の指標とし、栄養状態および体成分の各項目を検討した。%AMC および ALB は、NYHA 分類、logBNP、LVEF すべてにおいて有意な関連を認め、どちらも心不全の重症化とともに低下を示した。また、logBNP と筋肉量に有意な負の相関関係を認め、BNP が悪化するにつれ筋肉量が低値を示した。そこで、BNP を一般的に治療が介入される 200pg/mL で CHF 群を 2 群 (重症群と軽症群) に分けて骨格筋量を比較したところ、重症群で骨格筋の減少傾向 ($p=0.086$) を認め、下肢筋肉量においては有意に重症群で低下を認めた ($p=0.036$) (上図)。また、エネルギー出納については、mREE およびエネルギー必要量に有意な差は認めないが、エネルギー摂取量に関しては重症群で有意に低く、心不全重症化に伴い十分なエネルギー摂取ができていないことが示唆された。

(2) CHF 患者のエネルギー代謝・出納
エネルギー充足率は $91.4 \pm 13.8\%$ と標準偏差が大きく、必要量を十分に満たせていない患者がみられた。なお、エネルギー充足率の最小値は 46.2% であった。また、Af が 1.32 ± 0.10 であることに対し、エネルギー摂取量と mREE の比は 1.17 と Af の平均値を下回っており、CHF 患者においては、負のエネルギー出納が示唆された。次に、心不全患者における REE とエネルギー出納、栄養状態について検討を行った。コントロール群との比較では、両群間でエネルギー消費量および $RQ \cdot C \cdot F$ に有

意な差は認めなかった。次に、心不全重症度と REE の関係を検討した。NYHA 分類、BNP、LVEF それぞれの重症度評価項目との関連について検討した。まず、NYHA 分類については、
 ・ 群を軽症群、
 ・ 群を重症群として検討したところ、エネルギー消費量および $RQ \cdot C \cdot F$ においても有意差を認めなかった。BNP については上記同様に 200pg/mL 以上を重症群として CHF 群を 2 群に分けて検討を行ったところ、重症群がコントロール群に比して有意に高齢であったが、mREE/pREE において、カットオフ値を 1.10 とし、mREE/pREE > 1.10 であった者を Hypermetabolic、mREE/pREE 1.10 であった者を Normometabolic としたとき、重症群ではコントロールと比較し、Hypermetabolic の割合が高い傾向にあった (図 2)。LVEF については、55%以下を重症群として CHF 群を 2 群に分けて検討を行ったところ、重症群ではコントロール群と比較し、mREE が pREE よりも 10%を超えて亢進している者の割合が高い傾向にあり、BNP と同様の傾向であった (図 3)。現時点での検討では十分な有意差が得られていないが、栄養治療の介入を考慮するスコアを作成する上で、LVEF と BNP は有用である可能性が示唆された。

図 2. BNP による重症度分類とエネルギー代謝

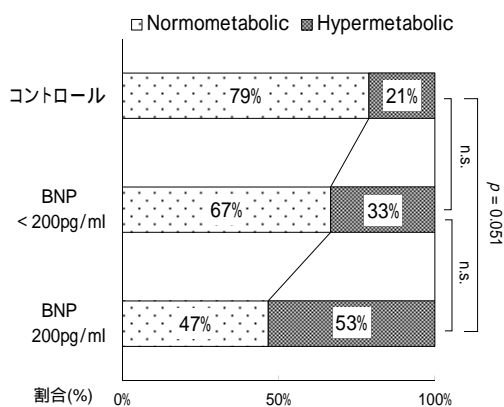
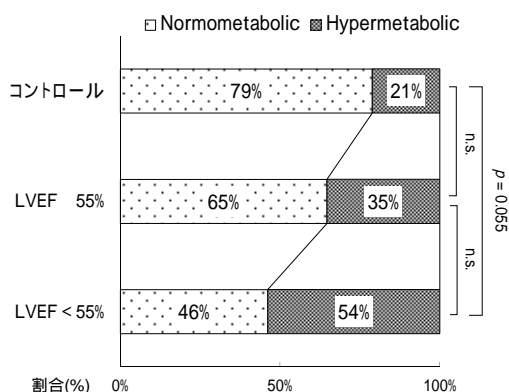


図 3. LVEF による重症度分類とエネルギー代謝



次に、REE と栄養状態を表す指標との相関分析を行った。NRS-2002 では mREE/pREE と有意な正の相関を認め ($r=0.403, p=0.033$)、エネルギー消費量の亢進した者ほど積極的栄養補給が必要となるリスクが高くなること

が明らかとなった。また、NRS-2002 score が 3 点以上の積極的栄養補給が必要である患者において、Hypermetabolic の割合が高いことが明らかとなった。また、mREE/pREE および mREE/BW とエネルギー充足率に有意な負の相関を認め、エネルギー消費量の亢進に伴ってエネルギー充足率が不足していることが示された。さらに、mREE/BW は BMI と有意な負の相関を認め ($r=-0.534, p=0.002$)、エネルギー消費量の亢進に伴って BMI が低下している可能性が示唆された。%FAT では mREE/pREE と有意な負の相関を認め ($r=-0.588, p=0.008$)、エネルギー消費量の亢進に伴って %FAT が低いことが示された。また、mREE/BW と %AMC において負の相関傾向が認められ、エネルギー消費量の亢進に伴って %AMC が低下するリスクが示された。

(3) 考察

本研究の当初の目的は、上記のような栄養障害パターンを明確にし、栄養介入が有効な患者を抽出できるスコアの確立であった。また、CHF 患者に対するテーラーメイド栄養治療を確立し、誤嚥性肺炎などによる再入院抑制への効果を検討する予定であったが、現時点では未だ介入に至っていない。その原因として、いわゆる誤嚥性肺炎をきっかけに心不全増悪で入院を繰り返す患者群は緊急入院することが多く、酸素や点滴投与、経腸栄養が持続化する方が多かったためリクルートできないケースが極めて多かったことが挙げられる。その結果、リクルートできた患者群は当初予定していた患者像より重症度が低いため、BNP や LVEF などにより CHF 重症群を抜き出した上での検討では強い傾向を認めるものの有意差を得るに至らなかった検討も多い。また、研究期間内では実際ほとんど再入院を認めず、研究目的を達成するためには、より多くの登録患者数およびより長期の研究期間が必要であると考えられた。本研究では CHF 患者の重症度が比較的軽度という難点があったが、一方で、悪液質に至る前段階として異化亢進状態がある程度コントロール可能な前悪液質が提唱されており、この段階での栄養サポートは極めて有用な可能性があるため、本研究の CHF 群の中にこそ介入が効果的なグループが存在する可能性が高い。本研究は今後も継続することとなり、引き続き、リクルートおよび経過フォローを行い、当初の目的であった CHF 栄養スコアおよび CHF 患者に対するテーラーメイド栄養治療の確立を目指したい。

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 90 件)

(1) Ueshima H, Kadowaki T, Hisamatsu T, Fujiyoshi A, Miura K, Ohkubo T, Sekikawa A, Kadota A, Kadowaki S, Nakamura Y,

Miyagawa N, Okamura T, Kita Y, Takashima N, Kashiwagi A, Maegawa H, Horie M, Yamamoto T, Kimura T, Kita T, for the ACCESS and SESSA Research Group: Lipoprotein-associated phospholipase A2 related to the risk of subclinical atherosclerosis independent of small low density lipoprotein particles in a general Japanese population. *Atherosclerosis*. 2016;246:141-147 査読あり doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.027.

(2) Nakatsuma K, Shiomi H, Morimoto T, Furukawa Y, Nakagawa Y, Ando K, Kadota K, Yamamoto T, Suwa S, Horie M, Kimura T, on behalf of the CREDO-Kyoto AMI investigators: Inter-facility Transfer versus Direct Admission in Patients with ST-segment Elevation Acute Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation Journal*. 2016, 80(8):1764-1772 査読あり doi: 10.1253/circj.CJ-16-0204

(3) Hisamatsu T, Miura K, Arima H, Kadota A, Kadowaki S, Torii S, Suzuki S, Miyagawa N, Sato A, Yamazoe M, Fujiyoshi A, Ohkubo T, Yamamoto T, Murata K, Abbott RD, Sekikawa A, Horie M, Ueshima H, for the SESSA Research Group: Smoking, Smoking Cessation, and Measures of Subclinical Atherosclerosis in Multiple Vascular Beds in Japanese Men. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e003738 査読あり doi: 10.1161/JAHA.116.003738

(4) Nakatsuma K, Shiomi H, Morimoto T, Ando K, Kadota K, Watanabe H, Taniguchi T, Yamamoto T, Furukawa Y, Nakagawa Y, Horie M, Kimura T; CREDO-Kyoto AMI investigators: Intravascular Ultrasound Guidance vs. Angiographic Guidance in Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction - Long-Term Clinical Outcomes From the CREDO-Kyoto AMI Registry. *Circ J*. 2015,80(2):477-484 査読あり doi: 10.1253/circj.CJ-15-0870

(5) Hisamatsu T, Miura K, Ohkubo T, Yamamoto T, Fujiyoshi A, Miyagawa N, Kadota A, Takashima N, Okuda N, Yoshita K, Kita Y, Murakami Y, Nakamura Y, Okamura T, Horie M, Okayama A, Ueshima H, NIPPON DATA80 Research Group: High long-chain n-3 fatty acid intake attenuates the effect of high resting heart rate on cardiovascular mortality risk: A 24-year follow-up of Japanese general population. *Journal of Cardiology*. 2014,64(3):218-224 査読あり doi: 10.1016/j.jjcc.2014.01.005

(6) Hisamatsu T, Fujiyoshi A, Miura K,

Ohkubo T, Kadota A, Kadowaki S, Kadowaki T, Yamamoto T, Miyagawa N, Zaid M, Torii S, Takashima N, Murakami Y, Okamura T, Horie M, Ueshima H, for the SESSA Research Group. Lipoprotein particle profiles compared with standard lipids in association with coronary artery calcification in the general Japanese population. *Atherosclerosis*. 2014,236(2):237-243 査読あり doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.07.019

〔学会発表〕(計15件)

(1) 中島健太, 岡本寛樹, 富田行則, 八木典章, 木村紘美, 松本佑一, 酒井宏, 山本孝, 堀江稔. 精巣腫瘍に対するBEP療法中に認められた急性心筋梗塞の1例、2016.11.26、第122回日本循環器学会近畿地方会、大阪

(2) 中村恵理子、伊藤英樹、藤居祐介、加藤浩一、澤山裕一、八木典章、松本祐一、福山恵、服部哲久、木村紘美、小澤友哉、芦原貴司、酒井宏、山本孝、林秀樹、福原武久、堀江稔：薬剤負荷による遺伝子型の予測が困難であったQT延長症候群の一例、2015.06.20、第119回日本循環器学会近畿地方会、大阪

(3) 山本孝 本当は怖い塞性動脈硬化症、2015.11.14、第32回滋賀医学総会、滋賀

(4) 八木典章、山本孝、酒井宏、松本祐一、木村紘美、福山恵、富田行則、澤山裕一、堀江稔：左鎖骨下動脈慢性完全閉塞に対するEVTにCrusadeが有用であった一例、2015.10.03、第25回日本心血管インターベンション治療学会近畿地方会、大阪

〔図書〕(計18件)

(1) 堀江稔：医歯薬出版、別冊医学のあゆみ、2017年、13-17頁

(2) 堀江稔：中外医学社 ここが知りたい重症心不全の患者さんが来ました、2016年、465-472頁

(3) 山本孝：医学書院、今日の眼疾患治療指針、2016年、832-834頁

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：

権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山本 孝 (YAMAMOTO Takashi)
滋賀医科大学・医学部・講師
研究者番号：80378447

(2) 研究分担者

堀江 稔 (HORIE Minoru)
滋賀医科大学・医学部・教授
研究者番号：90183938

三木 誓雄 (MIKI Chikao)
三重大学・医学系研究科・客員教授
研究者番号：50242962
研究者番号：