

令和 2 年 6 月 3 日現在

機関番号：32633

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K19432

研究課題名（和文）成人先天性心疾患におけるサルコペニア（骨格筋量・筋力低下）と肥満の原因と対策

研究課題名（英文）Sarcopenia in adult congenital heart disease

研究代表者

雁金 由美（椎名）（KARIGANE, Yumi）

聖路加国際大学・聖路加国際病院・副医長

研究者番号：90436361

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：成人先天性心疾患においては若年者でも筋肉量が減少した「サルコペニア（サルコペニア肥満）」の状態を示す。骨格筋のポンプ機能と筋肉から分泌されるホルモンのグレリンは心保護に好影響を及ぼす。適切なアミノ酸摂取とレジスタンストレーニングを行うことで、筋肉量の維持のみならず心不全の状態の改善に好影響を及ぼす可能性が示された。特に単心室フォンタン循環では骨格筋による循環サポートが期待できる可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

成人先天性心疾患においては若年者でも筋肉量が減少していることが明確な問題点として提示された。今回の研究では適切なアミノ酸摂取とレジスタンストレーニングを行うことで筋肉量の維持のみならず心不全の状態の改善に好影響を及ぼす可能性が示された。本研究の結果は、今後の成人先天性心疾患患者における運動リハビリガイドライン作成・運動指導・栄養指導に結び付き、それらを推進する可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Sarcopenia is not uncommon in adults with congenital heart disease. Skeletal muscle and relevant hormone, grelin, have a positive effect on the cardiac function. There is a possibility that appropriate amino acid intake and resistance training keep appropriate skeletal muscle mass and improve chronic heart failure, particularly in Fontan circulation.

研究分野：循環器疾患

キーワード：成人先天性心疾患 サルコペニア レジスタンストレーニング グレリン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

#### 1. 研究開始当初の背景

成人先天性心疾患患者の予後は運動耐容能と比例するが、30代でも健常者の50-80%と著明に低い可能性があり、高齢者同様にサルコペニア(骨格筋量低下・筋力低下)を呈する可能性がある。肥満の割合も非常に高く、背景疾患以外に心血管病のリスクを高めている可能性があるが、小児期より運動習慣はなく対策はとられていない。また、成人先天性心疾患患者の運動リハビリテーションのガイドライン・栄養指導の指針は存在しない。

#### 2. 研究の目的

本申請研究では以上の原因(遺伝的/内分泌的要素・栄養摂取不良・吸収障害・運動不足等)を解明するとともに、必須アミノ酸の摂取と心臓リハビリテーション(筋力トレーニング)介入により骨格筋量が増加するか体脂肪が低下するか運動耐容能が改善するかあるいは脳性ナトリウムペプチドBNP等の心障害マーカーが改善するかを検討した。

#### 3. 研究の方法

聖路加国際病院心血管センター成人先天性心疾患外来通院中の15歳以上の成人先天性心疾患症例のうち研究承諾の得られた以下の対象を前向きにエントリーした。

研究1: 骨格筋量評価とグレリン・レプチン等の摂食ホルモンの評価をした。1. 単心室フォンタン循環、2. 二心室修復術後(ファロー四徴症)、3. 健常コントロール群は患者群と年齢が対応している協力ボランティア群

研究2: 栄養摂取調査

外来に通院する成人先天性心疾患群(疾患指定なし)において、専用マークシート式栄養調査用紙を用いて栄養調査を行い、良好かつ十分なタンパク質摂取がされているかを検討した。

研究3: 成人先天性心疾患群(単心室フォンタン循環・ファロー四徴症)とコントロール群で筋肉トレーニング+アミノ酸摂取の効果を比較した。1. 成人先天性心疾患群で筋肉トレーニング+アミノ酸摂取、2. 成人先天性心疾患群でアミノ酸摂取のみ、3. コントロール群で筋肉トレーニング+アミノ酸摂取

筋肉トレーニングについては自宅で2か月のホームエクササイズを行い、当院の理学療法士がその実行性や適切な運動量を適宜確認した。アミノ酸摂取に関してはロイシン入りのアミノ酸製剤の摂取とした。

#### 4. 研究成果

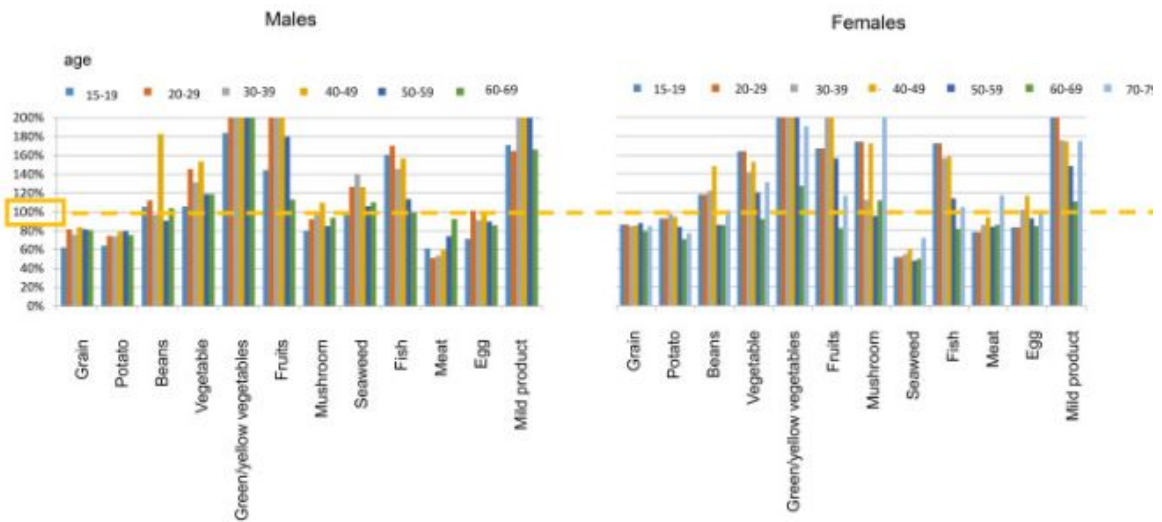
研究1: 骨格筋量評価とグレリン・レプチン等の摂食ホルモンの評価

1. 成人先天性心疾患群は骨格筋量の低下傾向を示した。2. 成人先天性心疾患群のうち、フォンタン循環やチアノーゼ疾患において、摂食ホルモングレリン(心保護作用もある)の低下傾向を示した。3. 成人先天性心疾患群においてグレリン・体脂肪量・経皮的動脈血酸素飽和度と心不全の重症度の相関関係を認めた。以上より、成人先天性心疾患群におけるサルコペニア傾向、摂食ホルモン異常、心不全に影響する因子に関し、初めての報告となった。

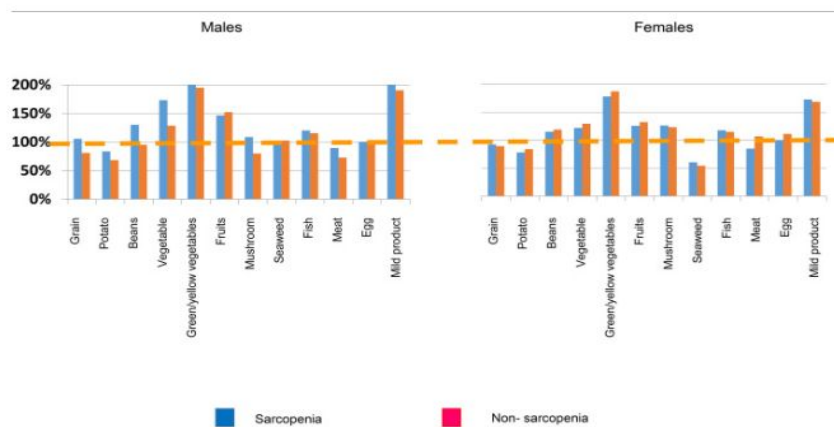
Univariate logistic analysis			
	Odds ratio	95%CI	P
Age (years)	1.28	.93-1.77	.13
Percent body fat (%)	1.13	1.007-1.26	.04
Skeletal muscle mass index (kg/m <sup>2</sup> )	1.03	.91-1.16	.63
SpO <sub>2</sub> (%)	.87	.77-.98	.02
Ghrelin (pg/mL)	.82	.67-.99	.04
IL-6 (pg/mL)	1.85	.87-3.94	.11
TNF-α (pg/mL)	1.76	.37-8.30	.47
HbA1c (%)	1.31	.53-3.23	.55

**Abbreviations :** BMI, body mass index; HbA1c, hemoglobin A1c; IL-6, Interleukin-6; NT-pro BNP, NT-pro brain natriuretic peptide; SpO<sub>2</sub>, pulse oximetry oxygen saturation; TNF-α, tumor necrosis factor-α.

## 研究 2 : 栄養摂取調査



protein intake between sarcopenia and non-sarcopenia.



比較的健康的な食生活の傾向がみられたが、男女ともに動物性蛋白質（肉類）の摂取は平均を下回る結果であった。サルコペニア群においても十分なカロリー摂取がなされており、サルコペニア・非サルコペニア群において、栄養摂取傾向に有意な差はなかった。

研究 3 : 成人先天性心疾患群（単心室フォンタン循環・ファロー四徴症）とコントロール群で筋肉トレーニング + アミノ酸摂取の効果

**Table 3**  
Before and after resistance training and amino acid intake in CHD.

	CHD Resistance Training and Amino Acid Intake 15 pts		CHD Only Amino Acid Intake 15 pts		Controls Resistance Training and Amino Acid Intake 10 pts	
	Before	After	Before	After	Before	After
Age (yrs)	41.3 ± 8.4		40.8 ± 11.3		38.0 ± 8.8	
NYHA I/II/III/IV	4/11/0/0		3/12/0/0		10/0/0/0	
Males	6		7		4	
SPO2 (%)	95.1 ± 2.3		94.8 ± 3.6		98.8 ± 1.1	
Diseases	TOF/DORV 11, Fontan 2, Cyanosis 2		TOF/DORV 9, Fontan 3, Cyanosis 3			
Sarcopenia	4 pts (26.7%)		4 pts (26.7%)		0 pts (0%)	
BMI	21.2 ± 3.5	21.4 ± 3.1	22.1 ± 3.0	22.3 ± 3.4	20.4 ± 1.9	20.4 ± 1.9
Body weight (kg)	55.2 ± 10.7	56.2 ± 10.6*	56.2 ± 9.1	56.7 ± 10.1	54.6 ± 10.7	54.5 ± 10.7
Body fat (%)	22.5 ± 8.7	20.0 ± 8.4*	23.9 ± 8.3	23.8 ± 7.5	19.7 ± 8.1	14.8 ± 9.8**
Skeletal muscle mass index (kg/m <sup>2</sup> )	7.4 ± 1.7	7.9 ± 1.8*	7.5 ± 1.2	7.4 ± 0.9	8.1 ± 1.4	8.6 ± 1.6*
Basic metabolism (Kcal)	1287.5 ± 181.4	1309.9 ± 192.6*	1291.4 ± 125.4	1242.1 ± 108.3	1324.6 ± 253.6	1382.3 ± 280.5**
Edema index	0.38 ± 0.007	0.37 ± 0.008*	0.38 ± 0.01	0.38 ± 0.01	0.37 ± 0.01	0.37 ± 0.01
NT-proBNP (pg/ml)	333.0 ± 378.4	228.2 ± 403.9**	468.9 ± 600.5	533.1 ± 723.4	35.3 ± 20.2	30.9 ± 16.4

Abbreviation. CHD: congenital heart disease, pts: patients, NYHA: New York Heart Association, SPO2: Blood oxygen saturation, TOF:tetralogy of Fallot, DORV: double outlet right ventricle, BMI: body mass index, NT-proBNP: N-terminal pro b-type natriuretic peptide.  
\* < 0.05  
\*\* < 0.01

成人先天性心疾患におけるサルコペニア（サルコペニア肥満を含む）の改善方法として、筋肉レジスタンストレーニング（preliminary study）として2か月間のホームエクササイズを施行し、筋肉量・基礎代謝量・浮腫率・心不全マーカーの改善を確認した。レジスタンストレーニング+適切なアミノ酸摂取群においては上記のような改善を認めたが、アミノ酸摂取のみでは改善なく、成人先天性心疾患においても筋肉レジスタンストレーニング+適切なアミノ酸摂取が望ましい結果であった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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 Shiina Y, Murakami T, Matsumoto N, Okamura D, Takahashi Y, Nishihata Y, Komiyama N, Niwa K	4. 巻 13
2. 論文標題 Body composition, appetite-related hormones, adipocytokines, and heart failure in adult patients with congenital heart disease: A preliminary study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Congenital heart disease	6. 最初と最後の頁 79-84
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 Shiina Y, Murakami T, Matsumoto N, Okamura D, Takahashi Y, Nishihata Y, Komiyama N, Niwa K.	4. 巻 13
2. 論文標題 Body composition, appetite-related hormones, adipocytokines, and heart failure in adult patients with congenital heart disease: A preliminary study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Congenital Heart Disease	6. 最初と最後の頁 79-84
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 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 椎名 由美
2. 発表標題 Body composition, appetite-related hormones, adipocytokines, and heart failure in adult patients with congenital heart disease: A preliminary study.
3. 学会等名 日本成人先天性心疾患学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 椎名 由美
2. 発表標題 ACHDとサルコペニア
3. 学会等名 日本成人先天性心疾患学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yumi Shiina
2. 発表標題 Body composition, appetite-related hormones, adipocytokines, and heart failure in adult patients with congenital heart disease
3. 学会等名 日本成人先天性心疾患学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yumi Shiina
2. 発表標題 Body composition, appetite-related hormones, adipocytokines, and heart failure in adult patients with congenital heart disease
3. 学会等名 日本小児循環器学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 椎名 由美
2. 発表標題 成人先天性心疾患における肥満・浮腫と摂食ホルモン・炎症性サイトカインの関係
3. 学会等名 日本成人先天性心疾患学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 椎名 由美
2. 発表標題 成人先天性心疾患におけるグレリンと心不全
3. 学会等名 日本小児心臓病学会
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
--	---------------------------	-----------------------	----