

令和 2 年 4 月 27 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K00853

研究課題名(和文) エネルギー代謝からみた心臓悪液質の病態解明と新たな栄養療法に関する研究

研究課題名(英文) Study on elucidation of pathophysiology of cardiac cachexia from the viewpoint of energy metabolism and new nutritional therapy

研究代表者

佐々木 雅也 (Masaya, Sasaki)

滋賀医科大学・医学部・教授

研究者番号：40242979

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：50例の心不全患者を対象とし、入院時の栄養状態と心不全の重症度との関連を検討した。また炎症性サイトカインであるTNF- α やIL-6と心不全の重症度との関連を解析した。さらに、間接熱量測定により安静時エネルギー消費量(REE)を実測し、血清BNP、炎症性サイトカイン、グレリン、レプチンとの関連について検討した。

BNPと栄養指標については有意な関連が認められ、炎症性サイトカインはBNP値と有意に正の相関を示した。一方、REEは心不全の重症度と関連しなかったが、レプチンとの関連が認められた。

心不全患者は重症度が増すほど栄養状態が悪化し、それには炎症性サイトカインの関与が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心臓悪液質で代表されるように、心不全患者の低栄養は予後に大きく関わる。しかし、心不全とがんにおける栄養代謝病態の相違点については、明らかとなっていなかった。

本研究において、心不全患者においては重症度と炎症性サイトカインは関連が認められた。また、炎症性サイトカインと心不全患者のサルコペニアとの関連が明らかとなった。しかしながら、がん患者と異なり、病態の進行によるエネルギー消費量の増加は認められず、安静時エネルギー消費量と炎症性サイトカインとの関連は確認されなかった。

以上の結果は、Annals Nutrition Metabolismに投稿し、掲載された。

研究成果の概要(英文)：Subjects were 50 patients with heart failure. On admission, nutritional status was assessed and biochemical blood tests including serum TNF- α , IL-6, ghrelin, and leptin levels were measured. Resting energy expenditure (REE) was also measured by indirect calorimetry to examine its association with severity of heart failure and levels of TNF- α , IL-6 and appetite-regulating hormones. There were significant associations between serum BNP level and nutrition indices, indicating that nutritional status was worse when heart failure was more severe. Inflammatory cytokine levels showed significant positive correlations with BNP level. REE/body weight was not associated with severity of heart failure, but was negatively associated with body fat percentage and leptin levels. Energy metabolism was not associated with serum BNP level among patients with heart failure with NYHA class up to III. %Body fat and leptin levels can be a good predictor of energy metabolism in patients with heart failure.

研究分野：栄養学

キーワード：心不全 エネルギー代謝 炎症性サイトカイン 体組成 サルコペニア

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

心不全患者では、腸管浮腫に伴う吸収障害や透過性の亢進、右心不全に伴う食欲不振などが低栄養状態を引き起こすと考えられている。さらにエネルギー摂取量の不足、エネルギー消費量の増加、同化作用の障害により複合的に低栄養状態をきたす。とくに高齢心不全患者では低栄養状態による骨格筋量低下、骨格筋のポンプ機能衰弱、食事量低下による心不全の増悪と体液貯留増悪がさらなる栄養状態の悪化を招き、心臓悪液質に陥る悪循環を生じる。

一方、慢性心不全においては異化状態となることが知られており、この病態には TNF- α や IL-6 などの炎症性サイトカインが深く関わっている。慢性心不全における TNF- α の血漿レベルは予後不良に関連することが報告されている。心不全では IL-6 も活性化され、IL-6 は急性期反応を強力に誘導することによりアミノ酸を消費し、体たんぱく質の損失をもたらす。その結果、心不全では、異化の亢進や筋肉量の低下からサルコペニアに陥りやすい。

心不全患者における BMI 低値は予後不良の因子であることが確認され、欧米の心不全ガイドラインでは低体重について注意喚起がされるようになった。したがって、慢性心不全患者では体重や筋肉量の減少を予防するために、十分なエネルギーを摂取する必要がある。しかしながら、心不全患者のエネルギー必要量に関する的確なエビデンスは極めて少ない。特に、日本人を含むアジア人の心不全患者を対象としたエネルギー代謝研究はほとんどなされていないのが現状である。

2. 研究の目的

心不全患者は低栄養のリスクが大きく、低栄養は心不全の予後不良の因子であることから、体重や筋肉量の減少に対する栄養介入は必須である。また、サルコペニア発症予防のためにもエネルギー必要量を充足させることは重要である。しかしながら、心不全患者のエネルギー消費量については様々な報告があり、栄養介入する上で基本となるエネルギー必要量については明らかになっていない。

本研究においては、心不全患者のエネルギー必要量を明らかにするために、心不全患者の重症度と栄養代謝状態との関連について検討した。また、心不全患者の重症度と炎症性サイトカインの関連や、炎症性サイトカインと心不全患者の栄養代謝病態との関連を解析することにより、炎症性サイトカインを標的とした新たな栄養療法への開発へと研究を発展させることを目的とした。

3. 研究の方法

1) 対象患者

2017 年 9 月から 2018 年 10 月までの期間の間に滋賀医科大学医学部附属病院循環器内科で入院治療を受けた慢性心不全患者 50 名 (男性 32 名、女性 18 名、71 \pm 15 歳) を対象とした。未成年者もしくは 90 歳以上の高齢者、悪性腫瘍を合併する患者、ペースメーカー装置中や金属の入っている患者、慢性閉塞性肺疾患、甲状腺機能亢進症などエネルギー代謝に影響のある疾患を合併する患者は除外した。本研究は、滋賀医科大学医学部附属病院「人を対象とする研究」倫理審査委員会の承認を得ておこなった (承認番号 29-035)。

2) 検討項目

入院時に身長、体重、BMI を測定した。また小野寺の PNI、Controlling nutritional status、Geriatric nutritional risk index (GNRI) を用いて栄養状態を評価した。血液検査では、血清総蛋白(TP)、アルブミン、総コレステロール値、総リンパ球数、C-reactive protein、脳性ナトリ

ウム利尿ペプチド (BNP)、炎症性サイトカインの IL-6、TNF- α 、さらに食欲調節ホルモンである活性型グレリンとレプチンを測定した。

体組成の評価には InBody S10 を用いた。さらに、間接熱量計 AE-300S を用いて安静時のエネルギー消費量 (REE) と呼吸商 (RQ) を測定し、REE と Harris-Benedict 式で求めた基礎エネルギー消費量 (BEE) を比較検討した。心不全の重症度は BNP、左室駆出率で評価した。食事摂取状況は 3 日間の状況を聞き取り、平均値を求めた。

3) 統計処理

統計分析には、統計解析ソフトウェア IBM SPSS Statistics 25 を用いた。結果は、平均値 \pm 標準偏差で表記した。有意水準は 5%未満とした。各指標の相関分析は Spearman の順位相関係数を用いた。2 群比較には Mann-Whitney の U 検定を用いた。分割表の検定には、カイ二乗検定を用いた。

4. 研究成果

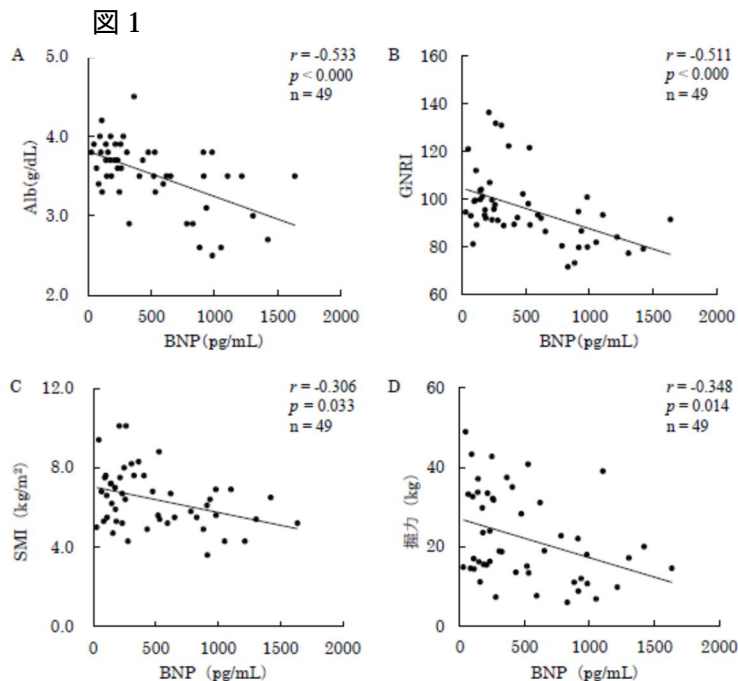
1) 心不全患者の栄養状態

入院時栄養の栄養状態は、小野寺の PNI(O-PNI)で栄養学的リスクありは 25%であった。CONUT では、中等度障害の対象者が 21%、軽度障害が 46%みられた。一方、GNRI では、重度リスクの対象者が 18%、中等度リスクが 22%、軽度リスクが 24%であり、他のスクリーニング手法に比べて中等症～重症の割合が多かった。2) 血液生化学検査の結果

血清総タンパク (TP) の平均値は基準値内であったが、血清 Alb 値は 3.5 ± 0.4 g/dL と基準値より下回っていた。CRP の平均値は 0.53 mg/dL であり、基準値と比較しやや高値を示した。また、総コレステロール値、総リンパ球数ともに、平均値は基準値を軽度下回った。

3) 心機能の重症度と栄養状態との関連

BNP<200pg/mL 群 (15 名) と 200pg/mL 群 (34 名) の 2 群に分けて PNI、CONUT、GNRI の結果を解析した。1 名は直近の BNP 値が欠落しており、解析から除外した。その結果、CONUT において、BNP<200pg/mL 群の中等度障害 0%に対し、BNP 200pg/mL 群の中等度障害 28%と、BNP 200 pg/mL 群で有意に中等度障害が高値を示した。また、有意差はみられなかったものの、小野寺の PNI は、BNP<200pg/mL 群に対して、BNP 200pg/mL 群の方が高値を示す傾向がみられた。



BNP と血清アルブミン値、GNRI、SMI、握力との相関をみたところ、いずれも BNP 値と逆相関し、BNP 値が高いほど栄養状態は悪く、特に、BNP 高値の症例における筋肉量や筋力の低下は著明であった(図 1)。

心不全の重症度による解析として、LVEF<40%群 (20 名) と LVEF 40%群 (30 名) の 2 群でも解析した。しかし、LVEF<40%群の年齢が、LVEF 40%群の年齢に比べ

て有意に高年齢であり、身長や体重にも有意差があった。そのため、心機能の重症度と栄養状態の関連を解析するのに LVEF は用いなかった。

4) 対象者のエネルギー消費量と栄養摂取量の特徴

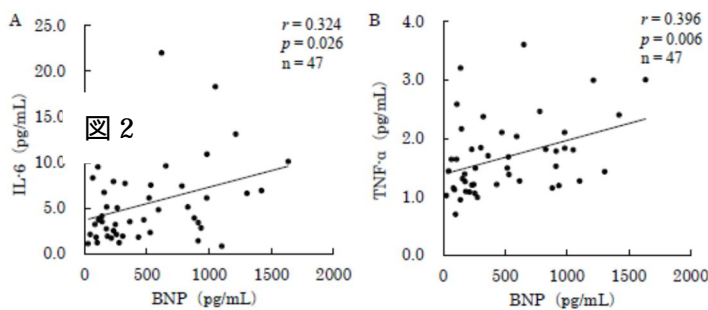
間接熱量測定で実測した安静時エネルギー消費量 (REE) は 1209 ± 323 kcal/日であり、体重あたりに換算すると 21.2 ± 3.1 kcal/kg/day であった。REE/BEE から算出した代謝亢進率は 0.98 ± 0.12 であり、心不全患者の REE は BEE とほぼ同程度であった。さらに、RQ は 0.87 ± 0.08 であり、エネルギー基質の燃焼比率はほぼ正常域であった。

心不全患者のエネルギー摂取量は 27.6 ± 6.5 kcal/kg/日、たんぱく質摂取量は 1.1 ± 0.3 g/kg/day であった。REE に活動係数 (1.2 or 1.3) を乗じてエネルギー必要量と比較すると、エネルギー充足率は $106 \pm 25\%$ であった。

安静時エネルギー消費量と栄養摂取量ともに、BNP < 200 pg/mL 群と BNP \geq 200 pg/mL 群との間に有意差はみられなかった。一方、BNP < 200 pg/mL 群に比べ、BNP \geq 200 pg/mL 群でたんぱく質摂取量が低い傾向であった ($p = 0.058$)。

5) 心不全の重症度と炎症性サイトカインレベル

対象患者の血清炎症性サイトカイン値は TNF- α が 1.7 ± 0.6 pg/mL であり、IL-6 が 5.5 ± 4.4 pg/mL であった。これらと心不全の重症度について解析したところ、BNP 値と IL-6 ($r = 0.324$, $p = 0.026$)、BNP 値と TNF- α 値 ($r = 0.396$, $p = 0.006$) の間に有意な正の相関が確



認された(図2)。すなわち、心不全の重症度が進行するにつれて、炎症性サイトカインレベルは有意に上昇した。

一方、炎症性サイトカインレベルと安静時エネルギー消費量の間には相関は認めなかった。

6) 心不全の重症度とグレリン、レプチンレベル

対象患者の REE と活性型グレリンとは関連を認めなかったが、しかしながら、レプチンと体重あたりの REE とは有意な負の相関関係が認められ、レプチンが心不全患者のエネルギー代謝に關与すると推測された。

参考文献

1) Yasuhara Y, Maekawa M, Bamba S, Kurihara M, Nakanishi N, Yamamoto T, Sakai H, Yagi N, Nakagawa Y, Sasaki M: Energy metabolism and nutritional status in hospitalized patients with chronic heart failure. Ann Nutr Metab Epub April 7, 2000.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yasuhara Shoko, Maekawa Mika, Bamba Shigeki, Kurihara Mika, Nakanishi Naoko, Yamamoto Takashi, Sakai Hiroshi, Yagi Noriaki, Nakagawa Yoshihisa, Sasaki Masaya	4. 巻 Epub
2. 論文標題 Energy Metabolism and Nutritional Status in Hospitalized Patients with Chronic Heart Failure	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Nutrition and Metabolism	6. 最初と最後の頁 1~11
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000507355	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2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 前川実加、佐々木雅也、馬場重樹、中西直子、栗原美香、安原祥子、山本孝、酒井宏、八木典彰、小松龍史
2. 発表標題 慢性心不全患者の栄養代謝病態に関する検討
3. 学会等名 第22回日本病態栄養学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 安原祥子、小幡綾音、馬場重樹、栗原美香、八木典彰、酒井宏、山本孝、中川義久、佐々木雅也
2. 発表標題 慢性心不全患者を対象としたサルコペニアと栄養状態の関連
3. 学会等名 第35回日本臨床栄養代謝学会学術集会
4. 発表年 2020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
---------------------------	-----------------------	----