

令和 5 年 4 月 26 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K11554

研究課題名(和文) エネルギー代謝と腸内細菌叢からみた心不全患者の栄養代謝病態の解明

研究課題名(英文) Elucidation of nutritional and metabolic pathology in heart failure patients from the viewpoint of energy metabolism and intestinal microbiota

研究代表者

佐々木 雅也 (Sasaki, Masaya)

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) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：循環器内科にて入院治療を受けた心不全患者20例を対象とした。血清BNP値と血清CRP、TNF- α とは正の相関傾向がみられたが、有意ではなかった。BNP \geq 200のsevere群では、BNP<200のmild群に比べて血清TNF- α レベル、IL-6レベルが高値の傾向がみられたが、有意ではなかった。Severe群とmild群の腸内細菌叢を比較したところ、severe群で多様性の低下が認められた。門レベルの解析ではsevere群でファーミキューテス門やバクテロイデス門の占有率が低い傾向であった。属レベルの解析においても、severe群でdysbiosisの傾向が確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義
重症の心不全患者では、腸内細菌叢の調整が低下し、腸内環境が悪化している傾向が認められた。しかし、栄養状態との関連について明らかでなかった。

研究成果の概要(英文)：The subjects were 20 patients with heart failure who underwent inpatient treatment at a cardiology department. Positive correlations were observed between serum BNP levels and serum CRP or TNF- α levels, but neither was significant. We divided into two groups, BNP \geq 200 (severe group) and BNP<200 (mild group), Serum TNF- α and IL-6 levels tended to be high in high BNP group, but no significant difference was observed. Decreased α -diversity (observed species and Chao1 index) was found in severe group. On the other hand, there was no difference in the β -diversity. In the phylum-level analysis, the severe group tended to have a lower occupancy rate of Firmicutes and Bacteroidetes compared to the mild group. Genus-level analysis showed that the severe group had high occupancy rates of Dickeya and Enterococcus, and decreased occupancy rates of Paraprevotella, Clostridium, and Butyricococcus.

研究分野：臨床栄養学

キーワード：心不全 栄養代謝病態 腸内環境 腸内細菌叢

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右心不全による食欲不振などにより栄養不良を呈するとされている。さらにエネルギー収支バランスの乱れや異化亢進なども相まって、進行すると心臓悪液質の病態に陥る。同化作用の障害や異化亢進には、炎症性サイトカインが関与することが知られている。慢性心不全では、血漿の TNF- α レベルが予後に関連することや、IL-6 が急性期反応を誘導することにより体タンパクの損失をきたす。

慢性心不全患者では、呼吸筋のエネルギー消費量の増加からエネルギー代謝が亢進するという報告と、心不全患者のエネルギー消費量は健常人と有意な差はないとの報告がみられる。我々が、50 例の慢性心不全患者で検討した結果では、心不全の重症度の指標である血中 BNP 値と血漿の IL-6 レベルとは有意な正の相関を認めたものの、BNP と安静時エネルギー消費量との間には関連を認めなかった(Yasuhara S et al. Ann Nutr Metab 2020)。この結果は、これまでに我々が肺がんや消化器がん患者で示してきた結果とはやや異なる結果であった。

2. 研究の目的

本研究では、BNP と炎症性サイトカインとの間に有意な関連を認めたことから、その要因を心腸関連の視点から解析することを目的とした。すなわち、心不全患者における炎症性サイトカインの上昇は、腸内細菌叢の乱れ(dysbiosis)や透過性亢進による bacterial translocation に起因するとの仮説をたて、その検証をおこなうことを目的とした。

3. 研究の方法

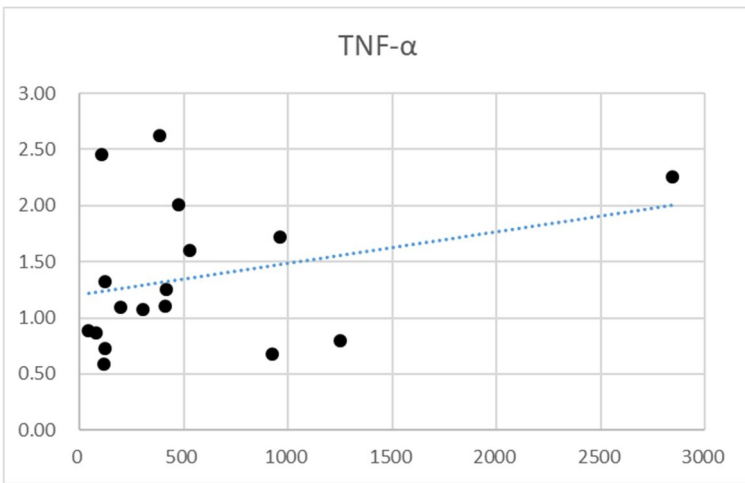
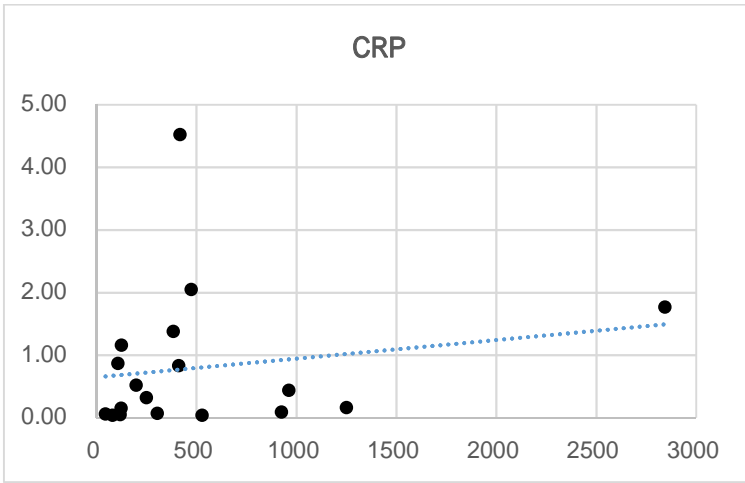
2020 年 11 月から 2023 年 1 月までの期間に滋賀医科大学医学部附属病院循環器内科にて入院治療を受けた慢性心不全患者 20 例を対象とした。未成年もしくは 90 歳以上の高齢者、悪性腫瘍を合併する患者、ペースメーカー装着中や金属の入っている患者、肺炎などにより抗生物質使用中の患者は除外した。検査項目は、血清脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)レベルと CRP、血液検査や体組成分析から求めた各種栄養パラメーターである。また腸内細菌叢、短鎖脂肪酸についても解析した。

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 R2020-068)。

4. 研究成果

1) 血清脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)レベルと炎症マーカー、栄養指標

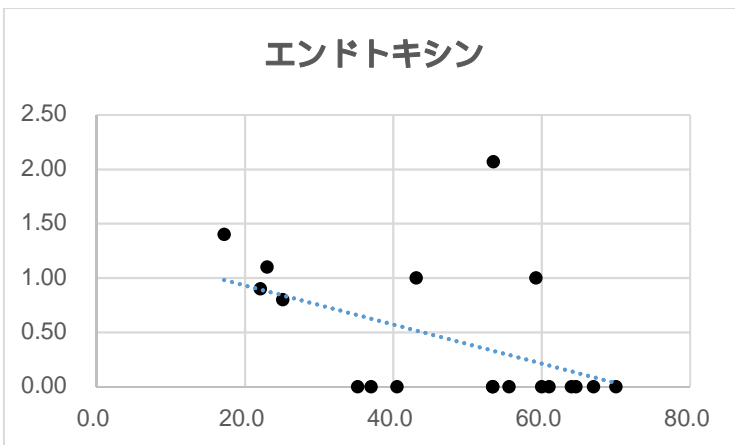
血清 BNP 値と血清 CRP、TNF- α 、IL-6、プロカルシトニン、エンドトキシン、Alb との相関をみたところ、血清 BNP 値と血清 CRP、TNF- α とは正の相関、Alb とは負の相関傾向がみられたが、いずれも有意ではなかった。



BNP200 をカットオフにして、BNP 200 (severe 群) と BNP>200 (mild 群) の 2 群に分けて比較したところ、BNP 高値群では、血清 TNF- α 、IL-6 レベル(pg/ml)が高値の傾向がみられたが、有意差は認めなかった。

2) 左室駆出率 (EF) と炎症マーカー

EF と血清 CRP、TNF- α 、IL-6、プロカルシトニン、エンドトキシン、Alb との相関をみたところ、EF と血清エンドトキシン(pg/ml)とは負の相関傾向がみられたが有意ではなかった。他の項目とは一定の傾向を認めなかった。

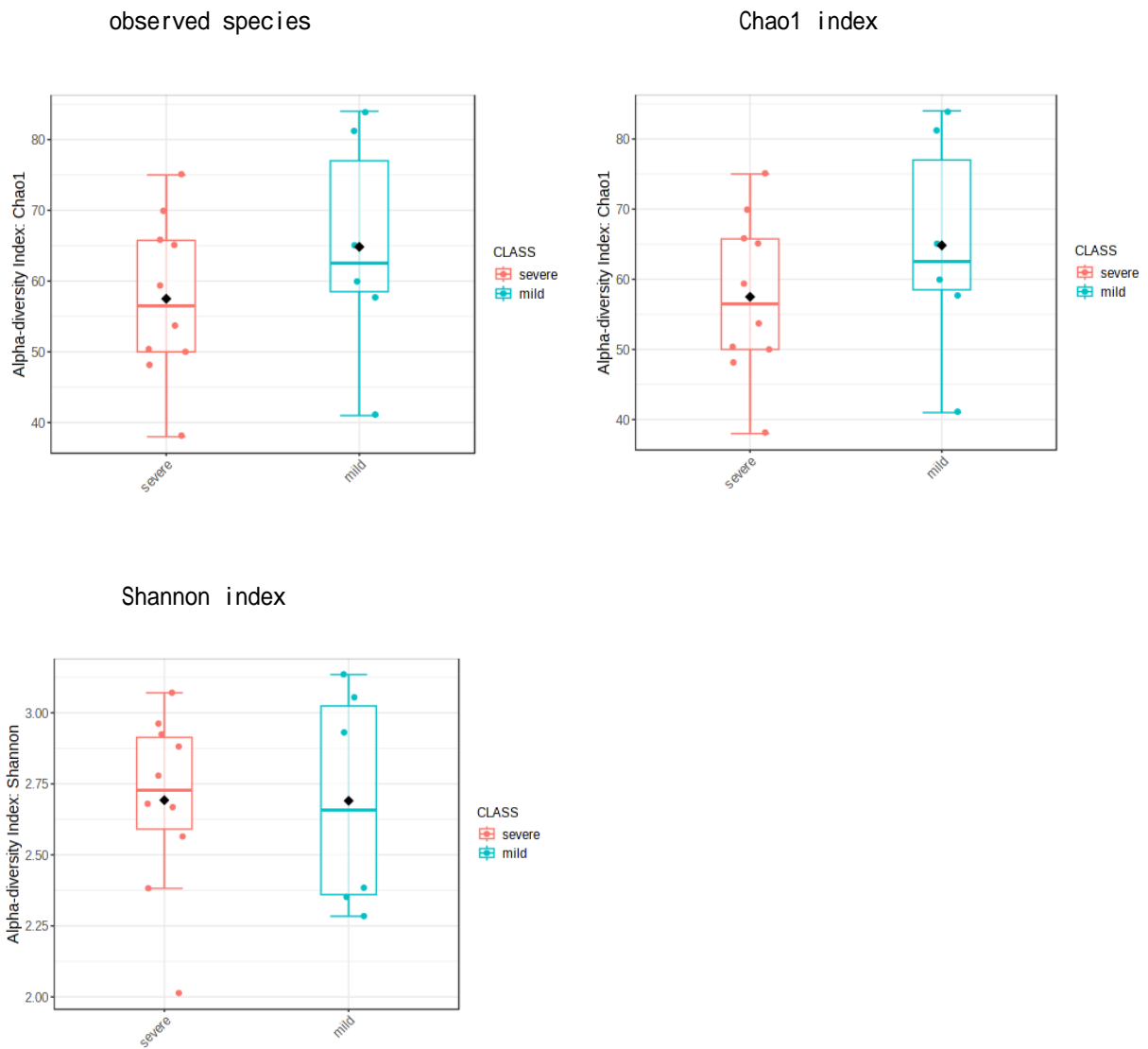


EF50%をカットオフとして、EF 50% (EF 低値群) と EF>50%(EF 高値群)とで炎症マーカーを比較したところ、EF 低値群では、EF 高値群に比べて、血清のエンドトキシンレベルが高く、血

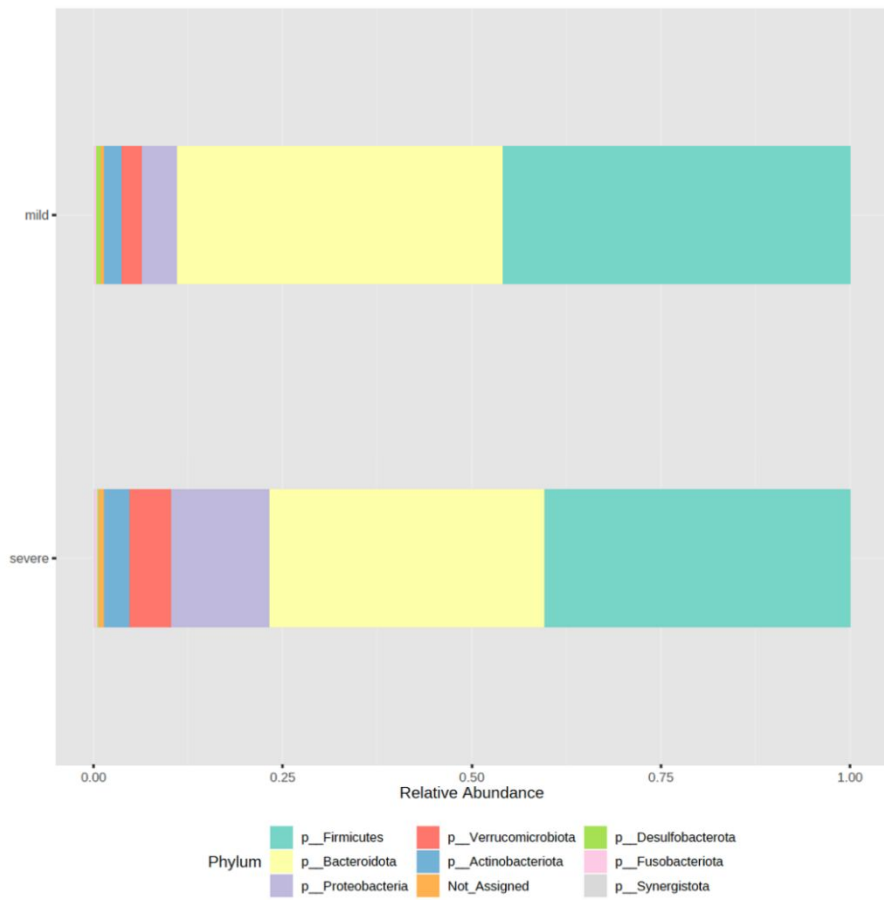
清 TNF- レベル、IL-6 レベルが高値の傾向があったが、有意差は認めなかった。

3) 血清 BNP レベルと腸内細菌叢

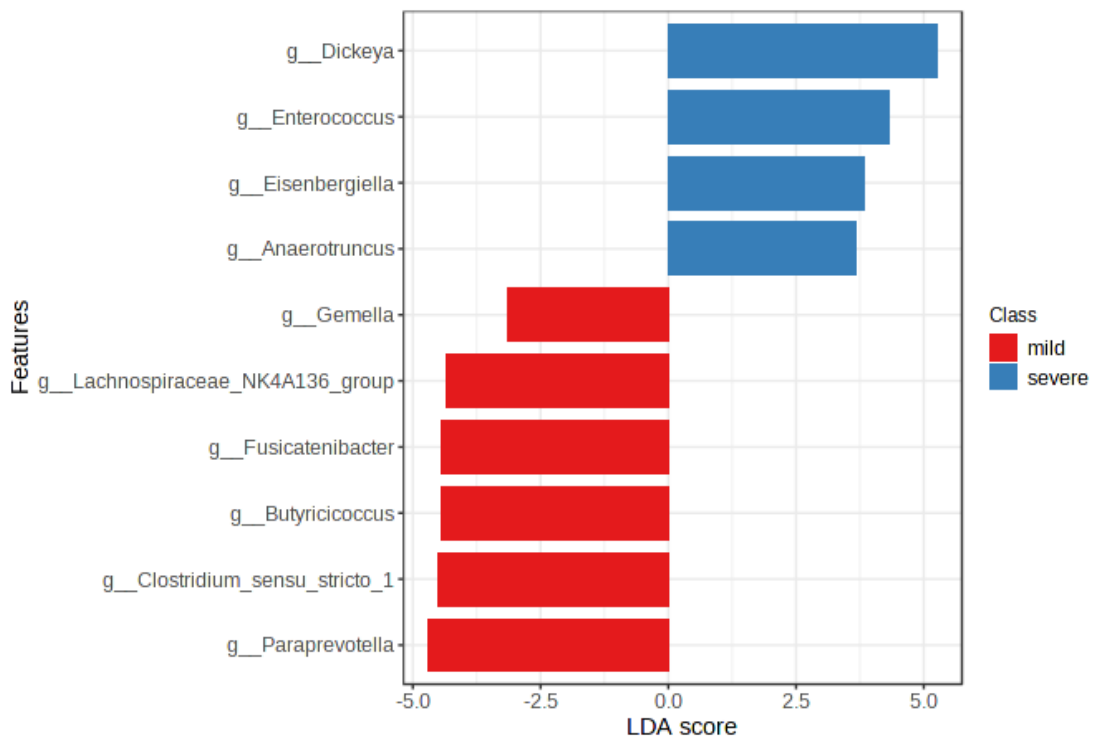
BNP200 をカットオフにして、BNP ≥ 200 (severe 群) と BNP < 200 (mild 群) の 2 群に分けて比較したところ、多様性の検討では、有意差は認めないものの重症例で多様性の低下 (特に、observed species と Chao1 index) が認められた。Shannon index では一定の傾向はみられなかった。多様性は両群で大きな差はなかった。



門レベルの解析では mild 群では severe 群と比較し、ファーミキューテス門やバクテロイデス門の占有率が高く、severe 群では mild 群と比較し、プロテオバクテリア門の占有率が高い傾向であった。



さらに属レベルの解析では severe 群では Dickeya や Enterococcus の占有率が多く認められ、Paraprevotella や Clostridium、Butyricoccus の占有率の低下を認めた。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------	---------