

令和 6 年 5 月 14 日現在

機関番号：34449

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K19447

研究課題名（和文）心臓手術前のHMB投与による、周術期身体機能改善ならびに予後改善効果の検証

研究課題名（英文）Effects of preoperative beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation on cardiac surgery

研究代表者

小川 真人（Ogawa, Masato）

大阪保健医療大学・保健医療学部・講師

研究者番号：70787192

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）：本研究の目的は、高齢心臓外科患者における手術前からの積極的な hydroxy-methylbutyrate（HMB）経口投与による新たな栄養介入が術後身体機能低下の抑制ならびに術後合併症の減少効果について検証することであった。本研究結果から、心臓術前のHMB摂取は、周術期の運動耐容能および身体機能低下に対して効果的であることが示され、予備能の低下した高齢者に対してHMB摂取は有用な治療となりえることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢化が進行している本邦において、高侵襲手術である心臓手術後の合併症やADL低下が非常に問題となっている。その問題点に対して術前の栄養介入、特にHMBを用いた介入は大きな解決策となる可能性がある。術前のHMB介入により、術後のADL、QOL低下を抑制でき、術前の標準的な栄養療法の提示、また周術期有効なリハビリテーションの確立の一助となった。また、身体機能低下により元来手術適応とならなかった患者にも手術適応の道が開ける可能性がある。

研究成果の概要（英文）：In older patients undergoing cardiac surgery, physical function is a critical determinant of postoperative outcomes. HMB supplementation has been shown to promote muscle protein anabolism and inhibit catabolism, thereby preventing muscle weakness. However, its efficacy in older patients undergoing cardiac surgery remains unknown. This study aimed to examine the effects of preoperative HMB supplementation on postoperative physical function and complications in this population.

Preoperative HMB supplementation in older adults undergoing cardiac surgery resulted in significant improvements in postoperative exercise capacity and physical function, along with a reduction in the length of hospital stay, without affecting muscle mass. Therefore, preoperative HMB supplementation could be a valuable prehabilitation strategy, particularly for patients with diminished physical function.

研究分野：リハビリテーション

キーワード：リハビリテーション栄養 心臓手術 プレハビリテーション

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

本邦では、心臓手術患者の高齢化が進んでおり、それに伴い術前の骨格筋量低下(サルコペニア)や身体機能低下患者が増加している。サルコペニア患者は手術侵襲時の筋蛋白の異化亢進により、さらなる筋肉量低下が惹起される。その結果、ADL や QOL の低下、ひいては予後も悪化することが知られている(Ikeno Y et al., 2017)。サルコペニアには栄養状態が密接に関連しており、我々の予備データでも栄養状態と骨格筋量は正の相関関係を示し、栄養状態が悪化するほど、骨格筋量も低下することを明らかとしており、術前の身体機能低下が予後をも悪化させることを報告している。手術侵襲からの早期回復を図るためには、周術期栄養療法が重要であり、蛋白異化の抑制と蛋白合成の促進を目指して行われている。しかし、蛋白異化抑制と蛋白合成促進を効果的に実現可能にする栄養療法はいまだ確立されていない。

近年蛋白同化促進にたんぱく質の構成要素であるアミノ酸、その中でもロイシンの代謝産物である  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -methylbutyrate (HMB)の有用性が報告されている。HMB による効果としては、蛋白質合成を促進するリン酸化シグナルカスケードの鍵である m-TOR を直接活性化させ、筋肉蛋白質の合成促進、筋肉蛋白質の分解系であるユビキチン-プロテアソームの発現と活性を低減させることで、筋肉蛋白質の分解減少、サテライト細胞の増殖やコレステロール合成を介しての組織修復作用、ミトコンドリア新生による好気性パフォーマンスの向上(Holeček M et al., 2017)が報告されており、多面的な効果が期待されている。HMB を用いた臨床研究では、がんや COPD、HIV などの慢性炎症性疾患患者に対して行われているものがあり、HMB が筋肉量低下予防に効果的であるとする報告がある(Engelen MPKJ., 2018)。また、HMB の組織修復作用に着目し、熱傷患者に対して HMB を投与することで創傷治癒促進に寄与するという報告がある。しかしながら、心臓周術期の急性炎症に対する HMB の効果の報告は皆無であることから、その効果については不明である。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、高齢心臓外科患者における手術前からの積極的な HMB 経口投与による新たな栄養介入が術後身体機能低下の抑制ならびに術後合併症の減少効果について検証することである。また、HMB 投与が長期的な予後、および医療費削減に与える影響についても検証することである。

### 3. 研究の方法

・心臓術前の HMB 投与による術後の身体機能推移、合併症抑制効果の解明

対象者は神戸大学医学部附属病院に通院する 65 歳以上の高齢心臓待機手術患者で除外基準に抵触しないもの 44 例であった。研究デザインは均等割り付け、ランダム化、非盲検、並行群間比較試験とした。

[HMB 投与群]：使用食品はアバンド® (アボットジャパン) とし、アバンド 1 包を 1 日 2 回、手術前の 2~4 週間毎日経口投与した。

アバンド®1 包(HMB 1,200mg、L-グルタミン 7,000mg、L-アルギニン 7,000mg 配合)

[コントロール群]：栄養介入は行わない。

介入フローとしては研究対象者を、HMB 投与群、コントロール群のいずれかに無作為に 1:1 に割付けた。試験食品投与期間は、無作為割付け後、手術前の 2~4 週間であり、評価はアミノ酸投与前(評価)、食品投与後手術直前(評価)、手術後 14 日時点(評価)での 3 点で縦断的に実施した。

【主要評価項目】 ・評価 と評価 での 6 分間歩行距離の変化(絶対変化量と変化割合)

【副次評価項目】 ・術後 14 日以内の合併症発症率

・評価、評価、評価 の 3 点での身体機能変化(骨格筋量、筋力、歩行速度)

・栄養指標検査値の変化

・健康関連 QOL の変化

### 4. 研究成果

HMB 投与群は対照群と比較して、術後の 6 分間歩行距離低下が有意に抑制されていた(グループ差[95% CI]: 95.7m [67.7 to 123.7])。筋力や身体機能においても HMB 群で有意な低下抑制効果が見られ、Short Physical Performance battery や握力、膝伸展筋力は HMB 群で評価、評価ともに高値を示した( $p < 0.05$ )。しかし、体組成計で計測した筋量に有意差は認めなかった( $p = 0.82$ )。一方筋質は HMB 群で有意に改善が見られる結果となった。周術期合併症の発生率には両群に有意差を認めなかった( $p = 0.29$ )。

臨床検査値については両群間で有意な差を認めなかった。

一方在院日数は HMB 群で有意に短縮を認め(16.1  $\pm$  3.8 days vs. 20.4  $\pm$  7.6 days,  $P = 0.03$ )、入院医療費も抑制されていた。

本結果から心臓術前の HMB 摂取は、周術期の運動耐容能および身体機能低下に対して効果的である事が示された。予備能の低下した高齢者に対して HMB 摂取は有用な治療となりえると考えられる。

本研究により周術期の標準的な栄養療法が提示でき、周術期の合併症予防、周術期リハビリテーション介入に今後大きな役割を果たすことが期待される。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 7件）

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Ogawa Masato, Satomi-Kobayashi Seimi, Hamaguchi Mari, Komaki Kodai, Izawa Kazuhiro P, Miyahara Shunsuke, Inoue Takeshi, Sakai Yoshitada, Hirata Ken ichi, Okada Kenji                              | 4. 巻<br>-               |
| 2. 論文標題<br>Postoperative dysphagia as a predictor of functional decline and prognosis after undergoing cardiovascular surgery  | 5. 発行年<br>2022年         |
| 3. 雑誌名<br>European Journal of Cardiovascular Nursing   | 6. 最初と最後の頁<br>-         |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1093/eurjcn/zvac084   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |
| 1. 著者名<br>Ogawa Masato, Satomi-Kobayashi Seimi, Yoshida Naofumi, Komaki Kodai, Izawa Kazuhiro P., Hamaguchi Mari, Inoue Takeshi, Sakai Yoshitada, Hirata Ken-ichi, Okada Kenji                               | 4. 巻<br>2               |
| 2. 論文標題<br>Impact of Frailty on Postoperative Dysphagia in Patients Undergoing Elective Cardiovascular Surgery   | 5. 発行年<br>2022年         |
| 3. 雑誌名<br>JACC: Asia   | 6. 最初と最後の頁<br>104 ~ 113 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.jacasi.2021.10.011   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |
| 1. 著者名<br>Ogawa Masato, Satomi-Kobayashi Seimi, Yoshida Naofumi, Tsuboi Yasunori, Komaki Kodai, Nanba Nagisa, Izawa Kazuhiro P., Sakai Yoshitada, Akashi Masaya, Hirata Ken-ichi                             | 4. 巻<br>77              |
| 2. 論文標題<br>Relationship between oral health and physical frailty in patients with cardiovascular disease   | 5. 発行年<br>2021年         |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Cardiology  | 6. 最初と最後の頁<br>131 ~ 138 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.jjcc.2020.07.016   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |
| 1. 著者名<br>Ogawa Masato, Satomi-Kobayashi Seimi, Yoshida Naofumi, Tsuboi Yasunori, Komaki Kodai, Nanba Nagisa, Izawa Kazuhiro P., Inoue Takeshi, Sakai Yoshitada, Akashi Masaya, Hirata Ken-ichi, Okada Kenji | 4. 巻<br>3               |
| 2. 論文標題<br>Impact of Oral Health Status on Postoperative Complications and Functional Recovery After Cardiovascular Surgery  | 5. 発行年<br>2021年         |
| 3. 雑誌名<br>CJC Open   | 6. 最初と最後の頁<br>276 ~ 284 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.cjco.2020.10.007   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|  |                 |
|--|-----------------|
| 1. 著者名<br>Komaki Kodai, Yoshida Naofumi, Satomi-Kobayashi Seimi, Tsuboi Yasunori, Ogawa Masato, Wakida Kumiko, Toba Takayoshi, Kawamori Hiroyuki, Otake Hiromasa, Omura Atsushi, Yamanaka Katsuhiro, Inoue Takeshi, Yamashita Tomoya, Sakai Yoshitada, Izawa Kazuhiro P., Okada Kenji, Hirata Ken-ichi | 4. 巻<br>-       |
| 2. 論文標題<br>Preoperative frailty affects postoperative complications, exercise capacity, and home discharge rates after surgical and transcatheter aortic valve replacement   | 5. 発行年<br>2021年 |
| 3. 雑誌名<br>Heart and Vessels  | 6. 最初と最後の頁<br>- |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1007/s00380-021-01793-3   | 査読の有無<br>有      |
| オープンアクセス<br>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<br>-       |

|   |                              |
|---|------------------------------|
| 1. 著者名<br>Ogawa Masato, Satomi-Kobayashi Seimi, Yoshida Naofumi, Tsuboi Yasunori, Komaki Kodai, Wakida Kumiko, Gotake Yasuko, Izawa Kazuhiro P., Sakai Yoshitada, Okada Kenji | 4. 巻<br>161                  |
| 2. 論文標題<br>Effects of acute-phase multidisciplinary rehabilitation on unplanned readmissions after cardiac surgery  | 5. 発行年<br>2021年              |
| 3. 雑誌名<br>The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery  | 6. 最初と最後の頁<br>1853 ~ 1860.e2 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.jtcvs.2019.11.069   | 査読の有無<br>有                   |
| オープンアクセス<br>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<br>-                    |

|  |                 |
|--|-----------------|
| 1. 著者名<br>Ogawa Masato, Satomi-Kobayashi Seimi, Hamaguchi Mari, Komaki Kodai, Kusu Hifumi, Izawa Kazuhiro P., Miyahara Shunsuke, Sakai Yoshitada, Hirata Ken-ichi, Okada Kenji | 4. 巻<br>-       |
| 2. 論文標題<br>Impact of maximum phonation time on postoperative dysphagia and prognosis after cardiac surgery   | 5. 発行年<br>2024年 |
| 3. 雑誌名<br>JTCVS Open   | 6. 最初と最後の頁<br>- |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.xjon.2024.02.002   | 査読の有無<br>有      |
| オープンアクセス<br>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<br>-       |

〔学会発表〕 計31件 (うち招待講演 9件 / うち国際学会 1件)

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>小川 真人                         |
| 2. 発表標題<br>急性期から行う循環器疾患患者へのフレイル・サルコペニア予防 |
| 3. 学会等名<br>京都府理学療法士会                     |
| 4. 発表年<br>2023年                          |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>小川 真人, 小林 成美, 小槇 公大, 濱口 真理, 酒井 良忠, 井澤 和大, 平田 健一, 岡田 健次 |
| 2. 発表標題<br>心臓術後嚥下障害が入院関連機能障害及び長期予後に与える影響                          |
| 3. 学会等名<br>第28回日本心臓リハビリテーション学会学術集会                                |
| 4. 発表年<br>2023年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>小川真人, 小林成美, 吉田尚史, 小槇公大, 桶本翔吾, 井澤和大, 濱口真理, 酒井良忠, 平田健一, 岡田健次 |
| 2. 発表標題<br>心臓手術前のフレイルと術後嚥下障害との関連性の検討                                  |
| 3. 学会等名<br>第6回日本栄養・嚥下理学療法研究会学術大会                                      |
| 4. 発表年<br>2022年   |

|                                   |
|-----------------------------------|
| 1. 発表者名<br>小川真人                   |
| 2. 発表標題<br>急性期で行うべき包括的なフレイル評価と対策  |
| 3. 学会等名<br>第61 回近畿理学療法学術大会 (招待講演) |
| 4. 発表年<br>2022年                   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>小川 真人, 小槇公大, 井澤和大, 小林成美, 明石昌也, 酒井良忠 |
| 2. 発表標題<br>循環器疾患でのフレイル対策・心臓リハビリテーション           |
| 3. 学会等名<br>第8回歯科衛生学術フォーラム (招待講演)               |
| 4. 発表年<br>2021年                                |

|                                |
|--------------------------------|
| 1. 発表者名<br>小川真人                |
| 2. 発表標題<br>循環器疾患におけるリスク管理      |
| 3. 学会等名<br>第32回兵庫県理学療法学会（招待講演） |
| 4. 発表年<br>2021年                |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>小川真人, 小林成美, 坪井康典, 小槇公大, 吉田尚史, 明石昌也, 酒井良忠, 井澤和大, 平田健一 |
| 2. 発表標題<br>心不全患者における口腔機能とフレイル、栄養状態との関連                          |
| 3. 学会等名<br>第32回兵庫県理学療法学会  |
| 4. 発表年<br>2021年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>小川真人                                   |
| 2. 発表標題<br>オーラルフレイル：循環器領域と歯科口腔領域の診療連携-理学療法士の立場から- |
| 3. 学会等名<br>第88回日本循環器学会学術集会（招待講演）                  |
| 4. 発表年<br>2024年                                   |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

|         |                           |                       |    |
|---------|---------------------------|-----------------------|----|
| 6. 研究組織 | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号) | 所属研究機関・部局・職<br>(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 |
|---------|---------|
|---------|---------|