

低栄養リスクを有する高齢心不全患者における入院中たんぱく質摂取量と再入院との関連

西條 豪

独立行政法人 労働者健康安全機構 大阪労災病院 栄養管理部

この度は第27回日本心不全学会学術集会において、第10回チーム医療賞という栄えある賞を賜り、管理栄養士として大変光栄に存じます。大会長の吉村道博先生、座長の小室一成先生、審査員の先生方、学会関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。また、このような名誉ある賞を手になさっていただくことができたのは、いつも学会発表や論文作成等をサポートいただいている多くの方々のご支援によるものと実感しております。改めまして心から感謝申し上げます。

対象と方法

本後方視的観察研究は、2017年4月から2019年3月までの間に急性心不全により当院に入院した、年齢が65歳以上、BMIが 35 kg/m^2 未満、GNRI(Geriatric Nutritional Risk Index)が92未満の患者を解析の対象とした。主要評価項目は心不全関連再入院とした。退院後1年以内の心不全による再入院の有無に応じて患者を2群に分け、比較検討を行った。また1年以内の再入院に対してCox比例ハザードモデルを用いて、入院中のたんぱく質摂取が再入院の独立した予測因子であるかどうかを検討した。なお入院中のエネルギー・たんぱく質摂取量は退院前7日間の実摂取量から1日あたりの平均摂取量を体重当りで算出した。

緒言

心不全の発症率は加齢とともに増加する傾向にあり、高い死亡率と再入院率が報告されている^{1,2)}。心不全患者の再入院のリスク因子には低栄養が含まれており³⁾、また同時に、近年心不全の進行における身体組成の重要性が議論されている⁴⁾。したがって、低栄養リスクのある高齢心不全患者における、入院中の低栄養進行抑制や身体組成をターゲットとした栄養管理は、再入院予防の観点から重要と考えられる。しかしながら、心不全患者の入院中の栄養量、特にたんぱく質摂取量と再入院との関係を示した研究はほとんどない。そこで本研究では、低栄養リスクのある高齢心不全患者における入院中のたんぱく質摂取量と1年以内の再入院との関係を調査した。

結果

患者特性および栄養関連指標について表1.2に示す。年齢は、再入院群の方が非再入院群よりも有意に高かった(82.0 [77.0, 87.0] 歳 vs. 84.0 [79.0, 89.0] 歳, $P=0.048$)。また身長と体重は再入院群で有意に低いという結果であったが、BMIに有意な差はなかった。ALB、運動FIM、GNRIの値はそれぞれ、両群間で入院時には有意な差はなかったが、退院時には再入院群が非再入院群に比べて有意に低かった。たんぱく質摂取量 $<1.2 \text{ g/kg/day}$ の患者数は再入院群の方が非再入院群よりも有意に多かった[43例(41%) vs. 35例(58%); $P=0.036$]。

表 1. 患者特性

	非再入院群 (n = 105)		再入院群 (n = 60)		P-value
年齢, 歳	82.0	[77.0, 87.0]	84.0	[79.0, 89.0]	0.048
女性, n (%)	48	(46)	33	(55)	0.262
身長, cm	155.0	[149.5, 162.9]	151.9	[144.8, 159.4]	0.043
体重, kg	53.8	[45.0, 61.7]	48.8	[40.7, 55.2]	0.011
BMI, kg/m ²	21.7	[19.7, 24.3]	20.7	[18.6, 24.2]	0.105
虚血性心疾患	41	(39)	25	(42)	0.744
心房細動	43	(41)	30	(50)	0.328
弁膜症	28	(27)	18	(30)	0.719
HFpEF	34	(32)	19	(32)	1.000
併存症, n (%)					
高血圧	80	(76)	43	(72)	0.579
脂質異常症	47	(45)	23	(38)	0.513
糖尿病	39	(37)	21	(35)	0.867
慢性腎臓病	55	(52)	35	(58)	0.517
認知症	21	(20)	15	(25)	0.557
チャールソン併存疾患指数	3.0	[1.0, 3.0]	3.0	[2.0, 4.0]	0.296
入院時ALB, g/dL	3.1	[2.9, 3.3]	3.1	[2.9, 3.3]	0.558
退院時ALB, g/dL	3.3	[3.1, 3.6]	3.1	[2.9, 3.4]	0.005
eGFR, mL/min/1.73m ²	41.2	[29.0, 59.6]	34.3	[18.8, 48.3]	0.015
BNP, pg/mL	798.5	[461.2, 1380.0]	933.4	[602.5, 1871.9]	0.325
NYHA class, n (%)					
I and II	14	(13)	7	(11)	0.724
III	42	(40)	21	(35)	
IV	49	(47)	32	(53)	
LVEF, %	45	[35, 60]	50	[33, 60]	0.962
退院時処方, n (%)					
ACEI/ARB	58	(55)	31	(52)	0.746
βブロッカー	60	(62)	36	(60)	0.869
利尿剤	88	(84)	55	(92)	0.233
MRA	37	(35)	21	(35)	1.000
理学療法, n (%)	105	(100)	60	(100)	—
入院時FIM(認知)	35	[33, 35]	35	[29, 35]	0.059
入院時FIM(運動)	54	[36, 69]	50	[40, 61]	0.536
退院時FIM(認知)	35	[32, 35]	35	[31, 35]	0.178
退院時FIM(運動)	82	[66, 90]	76	[61, 84]	0.038
在院日数, days	15.0	[12.0, 21.0]	16.0	[12.0, 21.0]	0.869

Median [25th-75th percentile] or n, number (%)

表2. 栄養管理関連指標

	非再入院群 (n = 105)		再入院群 (n = 60)		P-value
入院時GNRI	86	[82, 89]	85	[82, 88]	0.572
退院時GNRI	88	[81, 91]	82	[77, 88]	0.002
入院中の栄養摂取量					
エネルギー, kcal/kg/day	30	[25, 33]	29	[24, 34]	0.544
エネルギー <30 kcal/kg/day, n (%)	51	(49)	34	(57)	0.336
たんぱく質, g/kg/day	1.2	[1.0, 1.4]	1.1	[0.8, 1.5]	0.208
たんぱく質 <1.2 g/kg/day, n (%)	43	(41)	35	(58)	0.036
目標エネルギー, kcal/kg/day	29	[26, 33]	33	[27, 36]	0.014
目標たんぱく質, g/kg/day	1.2	[1.1, 1.4]	1.3	[1.0, 1.5]	0.810

Median [25th-75th percentile] or n, number (%)

表3. 再入院に対する多変量COX比例ハザードモデル

	Multivariate HR ^a			Multivariate HR ^b			Multivariate HR ^c			Multivariate HR ^d		
	HR	95% CI	P-value									
年齢, 歳	1.05	1.01-1.09	0.009	1.05	1.01-1.09	0.010	1.05	1.01-1.10	0.008	1.05	1.01-1.10	0.009
BMI, kg/m ²	0.88	0.82-0.96	0.002	0.93	0.86-1.00	0.063	0.89	0.82-1.00	0.005	0.93	0.86-1.01	0.102
eGFR, mL/min/1.73m ²	1.00	0.98-1.01	0.490	0.99	0.98-1.01	0.459	1.00	0.98-1.01	0.514	1.00	0.98-1.01	0.496
退院時ALB, g/dL	0.45	0.25-0.82	0.009				0.43	0.23-0.81	0.008			
退院時GNRI				0.95	0.92-0.99	0.014				0.95	0.91-0.99	0.009
エネルギー摂取量, <22 kcal/kg/day	1.77	0.88-3.57	0.109	1.63	0.81-3.29	0.175						
エネルギー摂取量, <30 kcal/kg/day							0.86	0.41-1.80	0.686	0.87	0.40-1.86	0.711
たんぱく質摂取量, <1.2 g/kg/day	2.07	1.07-4.01	0.030	2.24	1.15-4.37	0.018	2.70	1.23-5.94	0.013	2.88	1.28-6.51	0.011

a Model1: 年齢, BMI, eGFR, 退院時血清アルブミン, エネルギー摂取量<22 kcal/kg/dayおよびたんぱく質摂取量<1.2g/kg/day

b Model2: 年齢, BMI, eGFR, 退院時GNRI, エネルギー摂取量<22 kcal/kg/dayおよびたんぱく質摂取量<1.2g/kg/day

c Model3: 年齢, BMI, eGFR, 退院時血清アルブミン, エネルギー摂取量<30kcal/kg/dayおよびたんぱく質摂取量<1.2g/kg/day

d Model4: 年齢, BMI, eGFR, 退院時のGNRI, エネルギー摂取量<30kcal/kg/dayおよびたんぱく質摂取量<1.2g/kg/day

再入院に対する多変量Cox比例ハザードモデルの結果を表3に示す。再入院に対する単変量Cox比例ハザード解析の結果、年齢、BMI、eGFR、退院時ALB、退院時GNRI、エネルギー摂取量<22kcal/kg/dayおよびたんぱく質摂取量<1.2g/kg/dayが関連因子として選択された。そこで、再入院に対する多変量Cox比例ハザードモデルを4つのモデルで実施した。その結果、たんぱく質

摂取量<1.2g/kg/dayは4ついずれのモデルでも再入院に対する独立寄与因子として抽出されたが、エネルギー摂取量<22kcalおよび<30 kcal/kg/dayにこの傾向はなかった。

考察

本研究において、入院中のたんぱく質摂取量が少ないことは、低栄養リスクのある高齢心不全患者の退院後1年以内の再入院における独立寄与因子であることが示された。

先行研究では、呼吸筋の筋力や持久力の低下は心不全における心肺機能の低下に直接的に寄与し、心不全自体の悪化や予後に影響している可能性が高いことが報告されている⁵⁾。その中で、心不全における心肺機能低下に寄与する要因の中には、栄養因子も含まれている。特に近年、高齢者における身体構成成分に対するたんぱく質摂取の重要性が示されており⁶⁾、たんぱく質の摂取不足は筋肉量の低下を助長し、心不全における心肺機能の低下に関連する可能性がある。それに反して、心不全患者は容易に低栄養に陥りやすく、筋肉の減少を高頻度に認める。病態的に慢性的な炎症反応の上昇を示すカヘキシーを呈し、慢性的にたんぱく質同化の低下と異化の亢進状態に陥っている⁷⁾。一方で経口摂取量が低下し、栄養量が不足しやすいという特徴も有し、これら負のサイクルをさらに助長するものと考えられる。

多くの心不全患者は入院加療により状態が改善し退院に至る。しかしながら、その中で入院中のたんぱく質摂取量の不足が顕在していた場合、これらは退院後も継続すると考えられ、中長期的な退院後の低栄養、筋肉量の減少、および心肺機能低下を助長し、結果的に心不全増悪による再入院につながる可能性が示唆される。したがって本研究の結果から、低栄養リスクのある高齢心不全患者においては、治療と並行して入院早期より栄養介入を行い、十分量のたんぱく質摂取の確保により、栄養状態を維持・改善、並びに筋肉量減少の抑制による活動レベルの維持をはかることで、退院後の心不全増悪による再入院率を低下させる可能性があると考えられた。

参考文献

- 1) Roger VL, Weston SA, Redfield MM, Hellermann-Homan JP, Killian J, Yawn BP, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *J Am Med Assoc.* 2004; 292(3):344-350.
- 2) Tsuchihashi-Makaya M, Hamaguchi S, Kinugawa S, Yokota T, Goto D, Yokoshiki H, & JCARE-CARD Investigators. JCARECARD Investigators. Characteristics and outcomes of hospitalized patients with heart failure and reduced vs preserved ejection fraction. Report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). *Circ J.* 2009; 73(10): 1893-1900.
- 3) Sargento L, Satendra M, Almeida I, Sousa C, Gomes S, Salazar F, et al. Nutritional status of geriatric outpatients with systolic heart failure and its prognostic value regarding death or hospitalization, biomarkers and quality of life. *J Nutr Health Aging.* 2013; 17(4): 300-304.
- 4) S, Popovic D, Lavie CJ, Arena R. Obesity, body composition and cardiorespiratory fitness in heart failure with preserved ejection fraction. *Future Cardiol.* 2017;13:0023. fca-2017.
- 5) Carbone S, Billingsley HE, Rodriguez-Miguel P, Kirkman DL, Garten R, Franco RL et al. Lean Mass Abnormalities in Heart Failure: The Role of Sarcopenia, Sarcopenic Obesity, and Cachexia. *Curr Probl Cardiol.* 2020;45(11):100417
- 6) Alexandrov NV, Eelderink C, Singh-Povel CM, Navis GJ, Bakker SJL, Corpeleijn E. Dietary Protein Sources and Muscle Mass over the Life Course: The Lifelines Cohort Study. *Nutrients.* 2018;10(10):1471.
- 7) Pasini E, Aquilani R, Dioguardi FS, Antona G, Gheorghide M, Taegtmeyer H. Hypercatabolic syndrome: molecular basis and effects of nutritional supplements with amino acids. *Am J Cardiol.* 2008; 101(11A): 11E-15E.

フレイルを合併した植込み型心臓電気デバイス患者への心臓リハビリテーションは長期予後を改善させる

柳 英利

国立循環器病研究センター 心血管リハビリテーション科

この度、第27回日本心不全学会学術集会において、第10回チーム医療賞を授与していただき、大変光栄に思います。このような貴重な機会を与えてくださった大会長の吉村道博先生、座長の小室一成先生、審査員の先生方、大会関係者の方々へ厚く御礼申し上げます。また、前職である新座志木中央総合病院の進藤直久先生、国立循環器病研究センターへ赴任した後の上司である後藤葉一先生、東北大学大学院での指導教官であった上月正博先生からのご指導とご鞭撻が、この名誉ある賞を受賞するための基礎を築きました。さらに、植込み型心臓電気デバイス患者の診療とリハビリテーション業務に尽力した不整脈科および心血管リハビリテーション科のスタッフの皆様、この場を借りて深く感謝申し上げます。彼らの支援があってこそ、この賞を受賞できたことを強調したいと思います。

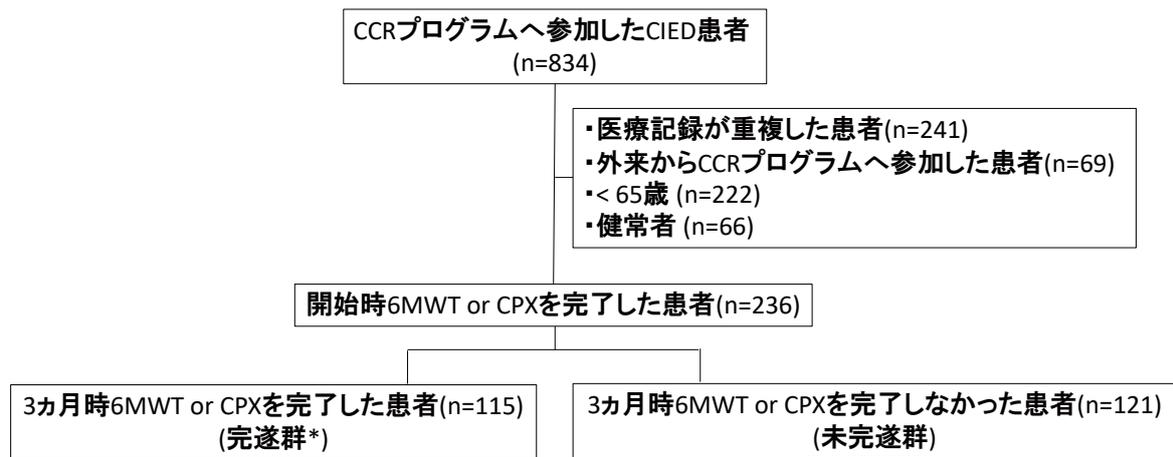
方法

本研究は、2000年4月から2022年10月までに国立循環器病研究センターでCCRを経験したCIED患者を対象にした後ろ向き観察研究である。フレイルは、筋力低下(握力:男性<28kg、女性<18kg)または歩行速度の低下(通常<1.0m/秒)で定義された³⁾。全参加患者がCCR開始後、開始時評価(6分間歩行試験(6MWT)または心肺運動負荷試験(CPX))を完了した。その後、3ヵ月時の評価を完了した患者を完遂群、完了しなかった患者を未完遂群

緒言

近年、心不全患者の高齢化は急速に進行し、約50%の患者がフレイルを合併している。多職種チームによる包括的心臓リハビリテーション(CCR)は、心不全患者にとって有効な治療法である。適応のある患者には、植込み型心臓電気デバイス(CIED)が推奨され、CCRに参加する患者の多くがこれを装着している。CCRプログラムはCIED患者の運動能力を改善させるが、高齢者やフレイル合併患者に焦点を当てた研究は不足している^{1,2)}。本研究の目的は、フレイルを合併したCIED患者におけるCCRの完了と長期的な臨床転帰との関連性を評価することである。

に分類した(図1)。主要評価項目は全死亡であり、副次的評価項目には全死亡または心不全入院、植込み型除細動器(ICD)治療(抗頻拍ペーシングまたはショック)、ICDショックが含まれた。



*完遂群は、CCRプログラム3ヵ月時にCPX or 6MWTを完了した患者と定義した。

第10回チーム医療賞審査講演スライドより

図1. 研究フローチャート

6MWT, 6-min walk test; CCR, comprehensive cardiac rehabilitation; CIED, cardiac implantable electronic device; CPX, cardiopulmonary exercise test

結果

患者特性は表1に示されている。強心薬の内服率は未完遂群で有意に高かったが、他の患者背景には有意差が認められなかった。中央値44カ月の追跡調査期間中、101例の患者(43%)が全死亡を経験した。生存時間解析の結果、全死亡率は完遂群で有意に低かった(図2)。副

次的評価項目では、全死亡または心不全入院率についてWilcoxon検定では完遂群が有意に低かった(図2)。適切なICD治療と適切なICDショックも完遂群で有意に低かった(図2)。年齢、性別等の予後に影響を及ぼす患者特性を調整した後も、CCRの未完遂は全死亡の増加と関連していた(p<0.001)(表2)。

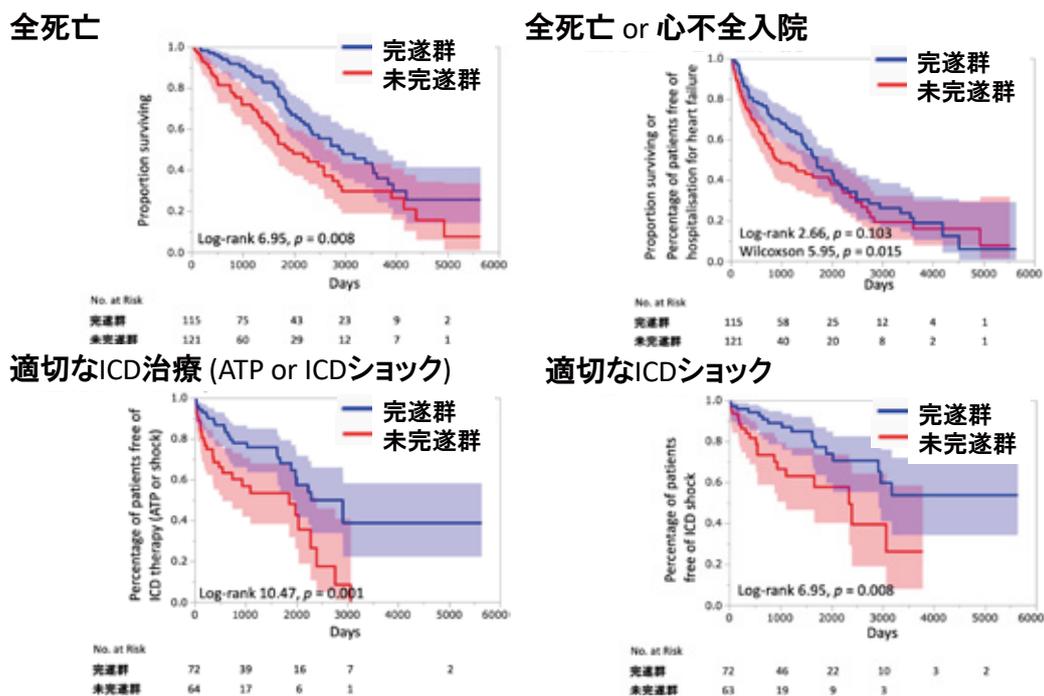
表1. 患者背景

	未完遂群 (n=121)	完遂群 (n=115)	p-value		未完遂群 (n=121)	完遂群 (n=115)	p-value
年齢(歳)	75±6	74±6	0.703	LVDs(mm)	49±15	48±14	0.800
男性	86(71)	78(68)	0.672	心不全入院歴	69(57)	59(51)	0.433
CIED			0.203	BNP(pg/ml)	369±386	356±341	0.791
Pacemaker	52(43)	37(32)		eGFR(ml/min/1.73m ²)	47±15	46±15	0.656
ICD	22(18)	28(24)		Haemoglobin(g/dl)	11.9±1.6	11.9±1.8	0.938
CRT	47(39)	50(43)		利尿剤	94(78)	96(84)	0.316
Body mass index	21.9±3.7	21.2±3.3	0.169	MRA	6(5)	9(8)	0.429
虚血性心疾患	57(47)	56(49)	0.896	β遮断薬	108(89)	96(84)	0.335
高血圧	73(60)	73(64)	0.592	強心薬	25(21)	12(11)	0.048
糖尿病	44(36)	55(48)	0.087	ACEI or ARB or ANRI	88(73)	84(73)	1.000
心房細動	12(10)	16(14)	0.422	SGLT2i	10(10)	6(8)	0.576
LVEF(%)	33±15	33±15	0.934	抗不整脈薬	53(45)	46(40)	0.596
LVDd(mm)	59±12	59±11	0.756				

平均値±標準偏差 or n (%)

LVEF, left ventricular ejection fraction; LVDd, left ventricular end-diastolic diameter; LVDs, left ventricular end-systolic diameter; MRA, Mineralocorticoid receptor antagonist; ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; ANRI, angiotensin receptor neprilysin inhibitor; SGLT2i, sodium glucose cotransporter 2 inhibitor

第10回チーム医療賞審査講演スライドより



第10回チーム医療賞審査講演スライドより

図2. CCR完遂の有無による臨床転帰のKaplan-Meier曲線と信頼区間
ATP, anti-tachycardia pacing; ICD, implantable cardioverter defibrillator

表2. 全死亡に関する単変量と多変量Cox比例ハザードモデル

	単変量		多変量	
	Hazard ratio (95% CI)	p-value	Hazard ratio (95% CI)	p-value
年齢(歳)	1.02[0.98, 1.05]	0.011	1.01[0.97, 1.04]	0.764
男性	1.37[0.87, 2.16]	0.178	1.04[0.64, 1.71]	0.868
心房細動	1.28[0.62, 2.67]	0.502	1.31[0.61, 2.79]	0.488
eGFR	0.98[0.96, 0.99]	<0.001	0.99[1.00, 1.00]	0.069
BNP	1.00[1.00, 1.00]	0.135	1.00[1.00, 1.00]	0.476
Haemoglobin	0.89[0.80, 0.99]	0.023	0.92[1.03, 1.09]	0.159
LVEF	0.97[0.96, 0.99]	<0.001	0.98[1.00, 1.02]	0.016
糖尿病	1.19[0.79, 1.79]	0.403	0.95[0.61, 1.49]	0.821
CCR完遂	0.59[0.40, 0.88]	<0.001	0.50[0.33, 0.75]	<0.001
心不全入院歴	2.18[1.43, 3.32]	<0.001	1.76[1.13, 2.74]	0.013

*完遂は、CCRプログラム3ヵ月時にCPX or 6MWTを完了した患者と定義した。

6MWT, 6-min walk test; BNP, B-type natriuretic peptide; CCR, comprehensive cardiac rehabilitation; CI, confidence interval; CPX, cardiopulmonary exercise test; eGFR, estimated glomerular filtration rate; LVEF, left ventricular ejection fraction

第10回チーム医療賞審査講演スライドより

考察

本研究では、3ヵ月間のCCRプログラムを完遂したCIED患者の死亡リスクが低下することが示された。CCRの完遂と死亡リスクの低下との関連は、年齢や性別などの患者特性で調整した後も有意であった。

メタ解析によると、運動療法の追加はICDショックの低下と関連していることが示されており⁴⁾、これは自律神経系の機能改善を通じて心室性不整脈のリスクを減少させる可能性がある。したがって、CCRプログラムの完遂は心室性不整脈による死亡率の減少に効果的であると考えられる。また、全死亡および心不全関連の入院を減少させるために、集学的な疾患管理が強く推奨されている。さらに、CCRを完遂した患者は、心不全関連入院および全死亡のリスクが低いことが示されており、訪問診療の重要性が強調されている。Asia-Pacific Clinical Practice Guidelinesでは⁵⁾、患者・家族と医療従事者との意思決定の共有、個別化された運動プログラム、多剤併用への対応、カロリーやタンパク質の摂取量の管理が推奨されており、CCRプログラムと共通している。そのため、CCRは心不全かつフレイル患者に対して特に有効であると考えられる。

参考文献

- 1) Pandey A, Parashar A, Moore C, et al. Safety and Efficacy of Exercise Training in Patients With an Implantable Cardioverter-Defibrillator: A Meta-Analysis. *JACC Clin Electrophysiol.* 2017;3(2):117-126. doi: 10.1016/j.jacep.2016.06.008.
- 2) Guo R, Wen Y, Xu Y, et al. The impact of exercise training for chronic heart failure patients with cardiac resynchronization therapy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(13):e25128. doi: 10.1097/MD.00000000000025128.
- 3) Satake S, Arai H. The revised Japanese version of the Cardiovascular Health Study criteria (revised J-CHS criteria). *Geriatr Gerontol Int.* 2020;20(10):992-993. doi: 10.1111/ggi.14005.
- 4) Steinhaus DA, Lubitz SA, Noseworthy PA, Kramer DB. Exercise Interventions in Patients With Implantable Cardioverter-Defibrillators and

結言

3ヵ月間のCCRプログラムに参加したフレイルを合併したCIED患者において、プログラムの完遂は死亡リスクの低下と関連していた。今後の研究では、特にCCRプログラムを完了できない患者に対して、患者の死亡リスクを減少させるための新しいプログラムまたは管理方法の開発に焦点を当てるべきである。

本研究の詳細は *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention* に Association Between Adherence to a 3-Month Cardiac Rehabilitation Program and Long-Term Clinical Outcomes in Japanese Patients with Cardiac Implantable Electronic Devices という表題で2024年2月13日に採択され、印刷中である。関心のある方はぜひ参照していただきたい。

現在、入院中のCCR実施率は心筋梗塞で65.6%、開心術後で76.5%、心不全で46.9%であるのに対し⁶⁾、CIED患者では23%と非常に低い⁷⁾。本研究がCIED患者に対するCCR普及の一助となることを願っている。また、CIED患者へのCCR普及のために、先生方のご尽力を賜うことを切に願っている。

- Cardiac Resynchronization Therapy: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2019;39(5):308-317. doi: 10.1097/HCR.0000000000000389.
- 5) Dent E, Lien C, Lim WS, et al. The Asia-Pacific Clinical Practice Guidelines for the Management of Frailty. *J Am Med Dir Assoc.* 2017;18(7):564-575. doi: 10.1016/j.jamda.2017.04.018.
- 6) Kanazawa N, Yamada S, Fushimi K. Trends in the Use of Cardiac Rehabilitation in Japan Between 2010 and 2017 - An Epidemiological Survey. *Circ Rep.* 2021;3(10):569-577. doi: 10.1253/circrep.CR-21-0018.
- 7) Kuhara S, Matsugaki R, Imamura H, et al. A survey of the implementation rate of cardiac rehabilitation for patients with heart disease undergoing device implantation in Japan. *Journal of Arrhythmia.* 2022. doi: 10.1002/joa3.12792.