

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：

鈴木 規雄

専攻分野：内科学

コース：循環器内科

指導教授：明石 嘉浩

主論文の題目：

Assessment of Transthyretin Combined with Mini Nutritional Assessment on Admission Provides Useful Prognostic Information in Patients with Acute Decompensated Heart Failure

(急性心不全患者におけるトランスサイレチンと Mini Nutritional Assessment の組み合わせによる評価は有用な予後予測因子である)

共著者：

Keisuke Kida, Kengo Suzuki, Tomoo Harada, Yoshihiro J Akashi

緒言

本邦では高齢化社会に伴い心不全患者数が増大している。心不全患者の多くは低栄養状態にあり、侵襲が加わることで更なる栄養障害を引き起こす。全身状態並びに予後の改善に繋げるため、心不全患者の低栄養状態を早期に発見し、速やかに栄養状態の改善を図る事が重要である。しかし、急性心不全患者は体うっ血を伴い、しばしば高度な侵襲が加わるため単独指標による低栄養のスクリーニングは困難である。

Mini Nutritional Assessment (MNA[®])により低栄養と判定された患者では、血中トランスサイレチン (Transthyretin:TTR) 濃度が低値を示すことが多いと報告されている。心不全急性期に低栄養あるいは低栄養

のリスクがあり、かつ TTR 低値の場合は、高度の低栄養状態に陥っており予後不良であると仮定した。

方法・対象

2012年6月から2013年8月の期間で聖マリアンナ医科大学病院に入院し、欧州心臓病学会の診断基準を満たした急性心不全患者52名を対象として、前向きに検討を行った。MNA[®]を用いたスコアリングを行い、MNA[®] scoreが24点以上を栄養状態良好、23.5-17点を低栄養リスクあり(以下、At riskとする)、17点未満を低栄養と評価した。MNA[®] score \leq 23.5をLow MNA[®]とした。また、TTR \geq 15mg/dLをHigh TTR、TTR $<$ 15mg/dLをLow TTRとした。Low MNA[®]かつLow TTRの患者をGroup L、それ以外の患者をGroup 0と分類した。これら栄養評価は入院後48時間以内に行われた。全死亡もしくは心不全増悪による再入院をイベントと定義し、主要エンドポイントに設定した。

二群間の比較は、正規分布の場合はStudentの*t*検定、非正規分布の場合にはWilcoxon検定を行った。無事故生存曲線を示すためKaplan-Meier法を用い、Log-rank検定で比較検討を行った。独立した予後予測因子は、Coxハザードモデルによる多変量解析を行った。年齢、性別に加えて、単変量解析でイベントに関与する変数(P $<$ 0.10)を因子とした。結果はハザード比として示し、95%信頼区間を用いた。解析の打ち切りはイベント発生時点、追跡不能時点、および2013年8月31日とした。統計学的有意差はP $<$ 0.05と定義した。なお、本研究は聖マリアンナ医科大学倫理委員会の承認を経て実施した(承認番号第2123号)。本研究の参加に際し、インフォームドコンセントは口頭と文書により十分に説明し、同意を得た。

結果

対象患者の平均年齢は71.1 \pm 14.7歳、男性は55.8%(n=29)を占めた。

左室駆出率は $38.6 \pm 16.0\%$ 、Body Mass Index は $24.1 \pm 3.4 \text{ kg/m}^2$ であった。患者全体の平均 TTR 濃度は $15.6 \pm 6.9 \text{ mg/dL}$ 、平均 MNA[®] score 20.4 ± 4.8 を示した。MNA[®]による入院時の栄養評価は、栄養状態良好 25.0% ($n=13$)、At risk 51.9% ($n=27$)、低栄養 23.1% ($n=12$)であり、Low MNA[®]は全体の 75% を占めた。Group L の患者は全体の 40.4% ($n=21$)であった。

TTR は $\log \text{CRP}$ ($r=-0.428$, $P=0.002$) および $\log \text{NT-pro BNP}$ ($r=-0.364$, $P=0.008$) との間にそれぞれ有意な負の相関関係を認めた。MNA[®] score は TTR、 $\log \text{NT-pro BNP}$ および $\log \text{CRP}$ との間に相関関係を認めなかった。

イベントは全体の 30.8% ($n=16$)で、全死亡は心臓イベント死 1 名を含む 4 名だった。平均追跡期間 10.1 ヶ月であり、Kaplan-Meier 法による 12 ヶ月後の無イベント生存率は Group 0 85.6% に対し Group L 27.7% ($P=0.001$)であった。単変量解析では左室駆出率 40% 以上に保たれた心不全 (hazard ratio [HR] 3.22 ; 95% confidence interval [CI]: $1.17-10.26$, $P=0.023$) と、 $\log \text{CRP}$ 高値 (HR, 1.36 ; 95% CI: $1.02-1.88$, $P=0.037$)、MNA[®] score 低値 (HR, 0.88 ; 95% CI: $0.80-0.98$, $P=0.019$)、Group L (HR, 5.69 ; 95% CI: $2.01-18.62$, $P=0.001$) が予後不良因子であった。多変量解析の結果、Group L (HR, 4.35 ; 95% CI: $1.26-17.74$, $P=0.020$) が独立した予後予測因子であった。

考察

心不全患者では、右心不全症状に伴う食思不振や腸管の浮腫に伴う吸収障害の他、血中カテコラミン濃度の上昇やレニン・アンギオテンシン系の亢進、血中サイトカイン増加により異化が亢進して低栄養に陥るため、複雑な病態における栄養評価法の解釈が困難である。急性心不全患者における有用な予後予測因子と報告されている TTR は、栄養障害の他に、体うっ血に伴う濃度希釈や炎症によるタンパク合成能の低下により

低値を示す。一方、MNA[®]は血清学的指標を用いず、臨床経過に関する問診が中心である。急性期の炎症反応や体うっ血の影響を受けにくく、急性心不全でも栄養状態を反映する事が可能な手法と考えられる。

At risk は①証拠が不十分な低栄養状態、あるいは②低栄養状態に陥る可能性を有する群と考えられる。この At risk を含む Low MNA[®]の患者は、Low TTR と合わせて解釈することで、予後不良に至るリスクがより高い低栄養患者をスクリーニングするだけでなく、半数以上を占める At risk の症例中に潜む予後不良患者の抽出を可能とする。また、Low TTR の視点から、Low MNA[®]と合わせて解釈することで低栄養に起因する TTR 低下の可能が示唆される。以上より、Group L は低栄養状態かつ全身状態が不良であり、予後不良と考える。これら患者には、予後改善のためにも早期より栄養管理の介入が望まれる。

結論

入院時に低栄養状態あるいはそのリスクがある急性心不全患者は75%を占め、入院時の Low MNA[®]と Low TTR の組み合わせは、急性心不全患者の有用な予後予測因子であった。心不全急性期に複数の指標を組み合わせた患者をスクリーニングが、予後予測に有用であるという仮説を立証した。