

## 総 説 (2022年度横浜市立大学医学会賞受賞研究)

# 「心不全-肥満パラドックス」の病態基盤解明と 新規治療開発のための骨格筋および脂肪組織に着目した研究

小 西 正 紹

横浜市立大学医学部 循環器内科学

**要 旨:** 人口の高齢化に伴い、我が国の心不全患者は増加の一途をたどっている。心不全の主要な原因である虚血性心疾患の、さらに上流には肥満、高血圧、糖尿病などの生活習慣病があり、肥満患者には一般には減量が推奨される一方、ひとたび心不全や癌などの慢性疾患に罹患した患者においては、肥満であることは逆に予後良好因子となっており、肥満パラドックスとして知られている。筆者らは、慢性疾患・慢性炎症を背景とした悪液質・フレイル・サルコペニアに代表されるように骨格筋および脂肪組織が身体および心臓に与える影響が、「心不全-肥満パラドックス」の病態基盤を明らかにするための鍵と考えた。

筆者らはこれまでに「心不全-肥満パラドックス」の病態基盤解明と新規治療開発のための骨格筋および脂肪組織に着目した研究を推進してきた。主に心不全患者を対象とし、(1) 骨格筋量や脂肪量を測定し予後データを蓄積、患者背景や他の検査結果などの臨床指標を交絡因子として補正する観察研究と、(2) 診療群分類包括評価 (DPC) などの大規模データベースを利用し、栄養、運動療法などの骨格筋、脂肪の間接的な影響を推察する研究を行っている。これらの研究結果は、栄養療法 (減量および栄養補給)、運動療法といった治療法選択のみならず、増加の一途をたどる高齢心不全患者のフレイル・低栄養対策、介護予防、さらには緩和ケアに至るまで日常臨床で課題に直面した際によりどころとなる重要なデータになっている。

**Key words:** 心不全 (heart failure), 肥満 (obesity), 骨格筋 (skeletal muscle), 脂肪 (fat)

## はじめに

人口の高齢化に伴い、我が国の心不全患者は増加の一途をたどっている。日本循環器学会の「循環器疾患診療実態調査」によると、2019年度の全国の対象1523施設における心不全による入院患者は約29万例で、急性心筋梗塞8万例弱の3倍以上とされており、高齢化の進展と相まって今後は『心不全パンデミック』の予防・克服が国家的重要課題となっている。心不全の主要な原因である虚血性心疾患・動脈硬化の、さらにその上流には肥満、高血圧、糖尿病、脂質異常症などの生活習慣病があり、肥満の存在は心不全発症の独立したリスク因子として知られている。そのため肥満患者には一般には減量が推奨

されるが、一方で、ひとたび心不全や癌などの慢性疾患に罹患した患者においては、肥満であることが逆に予後良好因子となっており、肥満パラドックスとして知られている。このため実臨床においては、どの患者へ減量を勧め、どの患者へは体重減少を防ぐか、主に栄養指導や運動療法に際し、判断に迷うことがたびたびある。肥満パラドックスの理由は複数想定されるが、筆者らは、慢性疾患・慢性炎症を背景とした悪液質 (カヘキシア)・フレイル・サルコペニアに代表されるように骨格筋および脂肪組織が身体および心臓に与える影響が、「心不全-肥満パラドックス」の病態基盤を明らかにするための鍵と考えた。

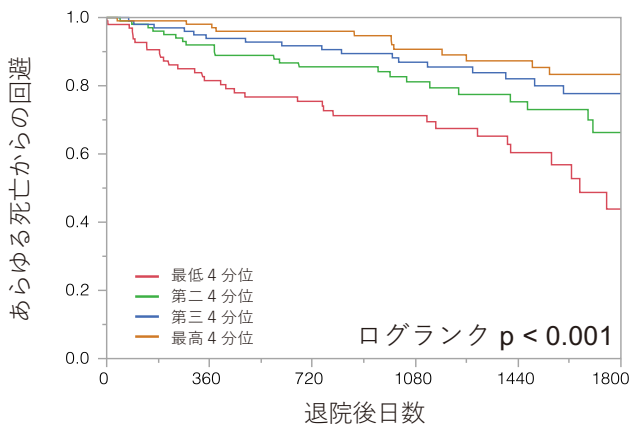
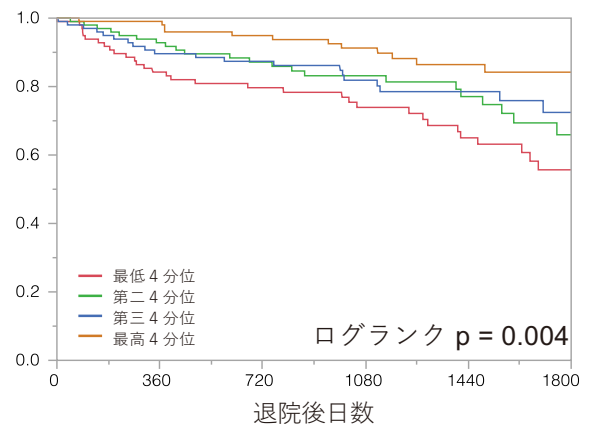
四肢骨格筋指数 (四肢骨格筋量(kg) ÷ 身長<sup>2</sup>)脂肪量指数 (脂肪量(kg) ÷ 身長<sup>2</sup>)

図1 骨格筋量、脂肪量と心不全入院患者の退院後の死亡との関係

### これまでの研究経過

心不全の研究に先立ち、冠動脈疾患と脂肪、とくに心膜周囲に付着した脂肪組織に着目した研究を行った。年々技術制度が向上する心臓CT（コンピュータ断層撮影）では、冠動脈と同時に心臓周囲の撮像が可能である。2010年、CTで計測した心膜脂肪量が冠動脈硬化と関係することを報告した。心膜脂肪が多い患者では、動脈硬化の初期の非石灰化プラークやより進行した石灰化プラークを高率に認めた<sup>1)</sup>。またCTで計測した心膜脂肪のCT値と冠動脈硬化、石灰化が関係することを報告し、心膜脂肪における炎症を反映している可能性を提唱した<sup>2)</sup>。脂肪に関する研究を進めていく中で、体組成のなかで脂肪および骨格筋が様々な疾患において様々な役割を果たしていることがわかり、悪液質という骨格筋および（または）脂肪の減少を特徴とする症候群に着目した。また、日本において悪液質の臨床研究がどのように行われているかを調査し、その数は極めて少ないことを総説で報告した<sup>3)</sup>。悪液質はがん患者において研究が進んでいるが、がん以外でも悪液質に悩む患者は多く、循環器疾患では心不全が悪液質を来す代表的疾患である。欧米のデータベースからは、骨格筋で代謝されるホルモンであるキヌレンが心不全予後に影響することを報告した<sup>4)</sup>。翻って日本の全国調査のデータベースからは、人口密度の低い地域では心不全予後が不良であることを報告した<sup>5)</sup>。都市部と郊外では、医療システムはもとより、運動習慣、生活習慣も異なる可能性があり、筋肉や脂肪にも影響している可能性を考察した。横浜市立大学附属市民総合医療センターのデータからは、入院した心不全患者418名の筋肉量、脂肪量を二重エネルギーX線吸収法で測定し骨格筋量および脂肪量の低値がいずれも、死亡率の上昇と独立して関連していたことを、同センターに在籍していた秋山英一医師らとともに報告した（図1）<sup>6)</sup>。

心不全等の慢性疾患患者の体重減少は予後不良因子と

されていたが、心不全患者において体重減少を筋肉量と脂肪量に分け、それぞれが予後に与える影響について検討した報告は過去になかった。脂肪を減らす目的で減量を促すことの是非に問いを投げかける重要な研究結果となった。同センターの心不全患者を対象とした臨床データからは、栄養素のコエンザイムQ10補充が心不全患者の血管機能を改善すること<sup>7)</sup>、上肢と下肢の骨格筋量が同様に予後予測能を有することを報告した<sup>8)</sup>。また同センターで症例数の多い心筋梗塞患者における臨床研究もを行い、心筋梗塞患者の骨格筋量低下が予後不良と関係すること<sup>9)</sup>、骨格筋の量だけでなく機能（身体機能）として、歩行速度が心筋梗塞患者の予後と関連することを報告した<sup>10)</sup>。多施設共同の心不全観察研究にも参画し、骨格筋の量および機能の低下であるサルコペニア、サルコペニアをその中心的病態とし主に高齢患者において要介護に陥りやすい状態であるフレイルについての知見を蓄積した。フレイルには上記のような身体的なフレイルのみならず、精神的、社会的なフレイルの多要素が存在し、それぞれ心不全患者の予後不良と関係することを報告した<sup>11)</sup>。サルコペニア自体も心不全患者の予後不良因子であり、それは心筋収縮力が低下した心不全でも、収縮力が保たれた心不全でも、同様に予後不良因子であることを報告した<sup>12)</sup>。フレイルの評価は複数の指標の組み合わせで行い、時に煩雑であるが、簡易な質問票（FRAILスケール）によるフレイル評価も予後を予測できることを報告した<sup>13)</sup>。社会的な孤立は社会的なフレイルの表現形であり、やはり心不全患者の予後不良と関係することを報告した<sup>14)</sup>。骨格筋量の低下は低栄養の指標としても知られている。低栄養を国際基準であるGLIM基準で判定し、心不全の予後不良と関係することを報告した<sup>15)</sup>。東京大学とのビッグデータを用いた共同研究では、心不全患者の体重変化が、入院中の死亡率と関係することを報告した。DPCを用いたデータでは4万例以上の心不全入院を解析することが可能であり、体重減少のみならず短期間での体重増加も

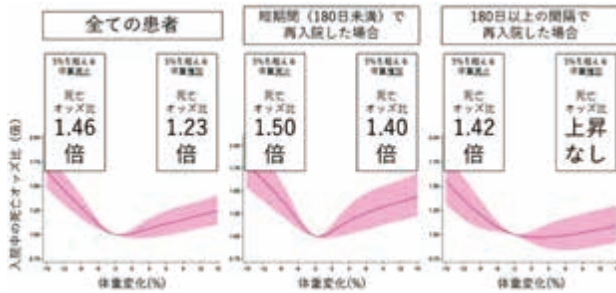


図2 2回の心不全入院の間の体重変化とその間隔が2回目の入院での死亡率と関係する

予後に悪影響があることを報告した(図2)<sup>16)</sup>。体重減少は筋肉量や脂肪量の減少を反映し、栄養状態の不良や身体機能の低下と関係する可能性がある。一方、体重増加は同様に体組成の増加を反映することもあるが、心不全患者においては単に水分の増加を反映する可能性も少なくないことに注意が必要であることを示した研究である。ビッグデータからは心不全入院後早期に栄養摂取を開始することが予後良好と関係することを報告した<sup>17)</sup>。入院、安静による筋肉量の低下を防ぐことも念頭に入れて治療に当たらなければならないのかもしれない。これには栄養だけでなく運動も重要と考えられ、心不全入院後早期に運動療法を開始することが予後良好と関係することを報告した<sup>18)</sup>。このように、「心不全-肥満パラドックス」の病態基盤解明に関して、数々の成果を報告し、現在も多施設共同研究、DPC等大規模データベースを利用した研究を推進中である。

## 国内外の関連する研究の中での当該研究の位置づけ

骨格筋および脂肪組織が有する、心不全における病態学的意義についての研究は、最近まで停滞気味であったが、その原因の一つが、心不全患者の体重減少、いわゆる悪液質は心不全の末期に見られる病態であり介入の意義がないと広く考えられていたことにある。しかし悪液質の概念は年々進歩し、2008年にオピニオンペーパーとして“Cachexia: a new definition”<sup>19)</sup>が刊行され悪液質の定義が提唱された。このレポートでは悪液質は低体重でいる瘦を来した患者で診断されるのみではなく、経時的な「体重減少」が重要視されており、体重減少の早期からの介入の可能性が示され、研究が進んだ。この数年、低栄養・体重減少を合併した患者の栄養療法などによる介入研究の結果が相次いでおり、世界中で問題となっている高齢化に際し、研究が盛んになっている。Herbergerらの研究では645例の低栄養を合併した心不全患者を無作為割り付けし個別栄養療法が30日死亡率を56%も低下させることが報告され<sup>20)</sup>、Kitzmanらは349例のフレイルを合併した心不全患者を無作為割り付けした研究で急性期からの心臓リハビリ開始がフレイルを改善することを示し

2021年N Engl J Med誌に報告した<sup>21)</sup>。また悪性腫瘍の悪液質(がん悪液質)については初の経口薬であるアナモレリンが本邦で使用可能となっており、同種他種の薬剤で心疾患患者を対象とした研究が進む日も近い。

国内外の他施設による観察研究の結果としては、申請者の留学中の指導者であるAnkerらが、6%以上の体重減少が強い死亡予測因子であることを2003年Lancet誌に報告した<sup>22)</sup>。しかし、過去のほとんどの研究で、悪液質は体重減少で定義されているので、体重の成分、すなわち筋肉量、脂肪量、水分量が心不全の生存に与える影響は不明であった。我々の行った体組成計や二重エネルギーX線吸収法を用いた研究は、このエビデンスギャップに踏み込む研究として行われた。過去の報告でも骨格筋は内分泌器官としてマイオカインを分泌し、心臓に有益な影響を与えることが明らかになっている<sup>23)</sup>ほか、骨格筋は第二のポンプとして働き心拍出量に寄与するとされる<sup>24)</sup>。一方脂肪組織は可溶性腫瘍壊死因子 $\alpha$ 受容体を産生し、腫瘍壊死因子 $\alpha$ の悪影響を中和して心保護的役割を果たす可能性が言われている<sup>25)</sup>ほか、脂肪組織はナトリウム利尿ペプチドクリアランス受容体を発現しており、循環ナトリウム利尿ペプチドを抑制して患者を有症状化させることで心不全の早期発見につながる可能性も示唆される<sup>26)</sup>。このようにこの研究領域の背景を埋める基礎研究知見も蓄積されている。

## おわりに

「心不全-肥満パラドックス」の病態基盤解明と新規治療開発のための骨格筋および脂肪組織に着目した研究について、我々の行ってきた研究、蓄積された知見、国内外の研究結果を概説した。心疾患を論じる上で、肥満は最もやり玉にあがりやすいリスク因子であるが、実はいったん心不全にまで至っている場合、単に体重を減らすということは患者に良い影響を及ぼすとは限らない。これらの研究を進展させ、また今後は介入研究にまでつなげることで、栄養療法(減量および栄養補給)、運動療法、さらに高齢心不全患者特有のフレイル・低栄養対策、介護予防、緩和ケアに至るまで、日常臨床で直面するさまざまな課題を解決することが目標である。

## 文 献

- 1) Konishi M, Sugiyama S, Sugamura K, et al.: Association of pericardial fat accumulation rather than abdominal obesity with coronary atherosclerotic plaque formation in patients with suspected coronary artery disease. *Atherosclerosis*, **209** (2): 573–578, 2010.
- 2) Konishi M, Sugiyama S, Sato Y, et al.: Pericardial fat

- inflammation correlates with coronary artery disease. *Atherosclerosis*, **213** (2) : 649–655, 2010.
- 3) Konishi M, Ishida J, Springer J, Anker SD, von Haehling S: Cachexia research in Japan: facts and numbers on prevalence, incidence and clinical impact. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, **7** (5) : 515–519, 2016.
  - 4) Konishi M, Ebner N, Springer J, et al.: Impact of Plasma Kynurenine Level on Functional Capacity and Outcome in Heart Failure - Results From Studies Investigating Comorbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF) . *Circ J*, **81** (1) : 52–61, 2016.
  - 5) Konishi M, Matsuzawa Y, Ebina T, et al.: Impact of population density on mortality in patients hospitalized for heart failure - JROAD-DPC Registry Analysis. *J Cardiol*, **75** (4) : 447–453, 2020.
  - 6) Konishi M, Akiyama E, Matsuzawa Y, et al.: Prognostic impact of muscle and fat mass in patients with heart failure. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, **12** (3) : 568–576, 2021.
  - 7) Kawashima C, Matsuzawa Y, Konishi M, et al.: Ubiquinol Improves Endothelial Function in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Single-Center, Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Crossover Pilot Study. *Am J Cardiovasc Drugs*, **20** (4) : 363–372, 2020.
  - 8) Konishi M, Akiyama E, Matsuzawa Y, et al.: Prognostic impact of upper and lower extremity muscle mass in heart failure. *ESC Heart Fail*, **10** (1) : 732–737, 2023.
  - 9) Sato R, Akiyama E, Konishi M, et al.: Decreased Appendicular Skeletal Muscle Mass is Associated with Poor Outcomes after ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Atheroscler Thromb*, **27** (12) : 1278–1287, 2020.
  - 10) Matsuzawa Y, Konishi M, Akiyama E, et al.: Association between gait speed as a measure of frailty and risk of cardiovascular events after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, **61** (19) : 1964–1972, 2013.
  - 11) Matsue Y, Kamiya K, Saito H, et al.: Prevalence and prognostic impact of the coexistence of multiple frailty domains in elderly patients with heart failure: the FRAGILE-HF cohort study. *Eur J Heart Fail*, **22** (11) : 2112–2119, 2020.
  - 12) Konishi M, Kagiya N, Kamiya K, et al.: Impact of sarcopenia on prognosis in patients with heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol*, **28** (9) : 1022–1029, 2021.
  - 13) Nozaki K, Kamiya K, Hamazaki N, Saito H, et al.: Validity and Utility of the Questionnaire-based FRAIL Scale in Older Patients with Heart Failure: Findings from the FRAGILE-HF. *J Am Med Dir Assoc*, **22** (8) : 1621–1626.e 2, 2021.
  - 14) Jujo K, Kagiya N, Saito K, et al.: Impact of Social Frailty in Hospitalized Elderly Patients With Heart Failure: A FRAGILE-HF Registry Subanalysis. *J Am Heart Assoc*, **10** (17) : e019954, 2021.
  - 15) Hirose S, Matsue Y, Kamiya K, Kagiya N, et al.: Prevalence and prognostic implications of malnutrition as defined by GLIM criteria in elderly patients with heart failure. *Clin Nutr*, **40** (6) : 4334–4340, 2021.
  - 16) Konishi M, Kaneko H, Itoh H, et al.: Association of weight change and in-hospital mortality in patients with repeated hospitalization for heart failure. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, **14** (1) : 642–652, 2023.
  - 17) Kaneko H, Itoh H, Morita K, Sugimoto T, et al.: Early Initiation of Feeding and In-Hospital Outcomes in Patients Hospitalized for Acute Heart Failure. *Am J Cardiol*, **145**: 85–90, 2021.
  - 18) Kaneko H, Itoh H, Kamiya K, Morita K, et al.: Acute-phase initiation of cardiac rehabilitation and clinical outcomes in hospitalized patients for acute heart failure. *Int J Cardiol*, **340**: 36–41, 2021.
  - 19) Evans WJ, Morley JE, Argilés J, Bales C, et al.: Cachexia: a new definition. *Clin Nutr*, **27** (6) : 793–799, 2008.
  - 20) Hersberger L, Dietz A, Bürgler H, et al.: Individualized Nutritional Support for Hospitalized Patients With Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*, **77** (18) : 2307–2319, 2021.
  - 21) Kitzman DW, Whellan DJ, Duncan P, et al.: Physical Rehabilitation for Older Patients Hospitalized for Heart Failure. *N Engl J Med*, **385** (3) : 203–216, 2021.
  - 22) Anker SD, Negassa A, Coats AJ, Afzal R, et al.: Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. *Lancet*, **361** (9363) : 1077–1083, 2003.
  - 23) Otaka N, Shibata R, Ohashi K, et al.: Myonectin Is an Exercise-Induced Myokine That Protects the Heart From Ischemia-Reperfusion Injury. *Circ Res*, **123** (12) : 1326–1338, 2018.
  - 24) Flamm SD, Taki J, Moore R, et al.: Redistribution of regional and organ blood volume and effect on cardiac function in relation to upright exercise intensity in healthy human subjects. *Circulation*, **81** (5) : 1550–1559, 1990.
  - 25) Mohamed-Ali V, Goodrick S, Bulmer K, Holly JM, Yudkin JS, Coppack SW: Production of soluble tumor

necrosis factor receptors by human subcutaneous adipose tissue in vivo. *Am J Physiol*, **277** ( 6 ) : E971 – 975, 1999.

26) Mehra MR, Uber PA, Park MH, et al.: Obesity and suppressed B-type natriuretic peptide levels in heart failure. *J Am Coll Cardiol*, **43** ( 9 ) : 1590 – 1595, 2004.

### Abstract

#### RESEARCH FOCUSING ON SKELETAL MUSCLE AND ADIPOSE TISSUE TO ELUCIDATE THE PATHOLOGICAL BASIS OF THE “HEART FAILURE-OBESITY PARADOX” AND TO DEVELOP NEW THERAPIES

Masaaki KONISHI

*Department of Cardiology, Yokohama City University School of Medicine*

As the population ages, the number of heart failure patients in Japan continues to increase. Overcoming the “heart failure pandemic” will become an important national issue. The major causes of heart failure, ischemic heart disease and atherosclerosis, are further aggravated by lifestyle-related diseases such as obesity, hypertension, diabetes mellitus, and dyslipidemia, and obesity is known to be an independent risk factor for the development of heart failure. Therefore, weight loss is generally recommended for obese patients. On the other hand, once a patient has a chronic disease such as heart failure or cancer, being obese is conversely associated with a good prognosis, known as the obesity paradox. Although there are multiple possible reasons for the obesity paradox, the authors believe that the effects of skeletal muscle and adipose tissue on the body and heart, as exemplified by cachexia, frailty, and sarcopenia, in the context of chronic disease and chronic inflammation, are the keys to elucidating the pathological basis for the “heart failure-obesity paradox”. The authors have thus far studied the effects of skeletal muscle and adipose tissue on the body and heart, as represented by frail sarcopenia. Therefore, the authors have pursued research focusing on skeletal muscle and adipose tissue to elucidate the pathological basis of the “heart failure-obesity paradox” and to develop novel therapies. The authors have mainly conducted two types of research involving heart failure patients: (1) observational studies in which skeletal muscle mass and fat mass are measured and prognostic data are accumulated, and clinical indicators such as patient background characteristics and other test results are corrected for confounding factors; and (2) studies using large-scale databases such as the Diagnostic Procedure Combination (DPC) to infer indirect effects of nutrition, exercise therapy, and other factors on skeletal muscle and fat. The results of these studies provide important data that can be used not only for treatment selection, such as nutritional therapy (weight loss and nutritional supplementation) and exercise therapy, but also for prevention of frailty and malnutrition in the increasing number of elderly heart failure patients, preventive care, and even palliative care, which are all important issues to be addressed in daily clinical practice.