HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Virtual Touch Quantification 法を用いたエラストグラフィによる心不全患者に対する臓器うっ血の評価の有用性に関する研究［全文の要約］
Author(s)	吉谷, 敬
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。　配架番号：2242 https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12138号
Issue Date	2016-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/61951
Type	doctoral thesis
File Information	Takashi_Yoshitani_summary.pdf



Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文（要約）

Virtual Touch Quantification 法を用いたエラストグラフィによる心不全患者に対する臓器うっ血の評価の有用性に関する研究

(Elastgraphy Using Virtual Touch Quantification Method for Assessing Organ Congestion in Patients with Heart Failure)

2016 年 3 月

北海道大学

吉谷　敬

【背景と目的】

心不全は他臓器と相互に作用し臓器障害を引き起こすことが知られている。特に心不全に付随する、腎および肝機能障害は心腎症候群および心肝症候群と呼ばれる。心不全発症の主要なメカニズムは、臓器灌流の低下による末梢循環不全ならびに静脈圧の上昇による臓器障害をきたすものであり、中心静脈圧(CVP)の増加により引き起こされる臓器のうっ血である。

近年の研究において、臓器うっ血は CVP と相関しており、臓器うっ血を来した心不全患者では予後不良であることが報告されている。そのため、心不全における臓器うっ血を客観的かつ定量的に評価することは極めて重要であるが、その標準的な評価法はスワンガンズカテーテル法を用いた観血的手法であり、侵襲的であることが問題となっている。

一方、エラストグラフィは非侵襲的な組織硬度測定として近年注目されている。本研究では、エラストグラフィの一つである Virtual touch Quantification (VTQ)法を用いて、心不全患者における腎および肝硬度と CVP との関連を評価し、うっ血性心不全の治療前後における腎硬度および肝硬度の変化と右心カテーテル法(RHC)により得られた実際の血行動態指標の比較を目的とした。

・研究 1:健常者群および心不全群の腎硬度および肝硬度の比較と、心不全患者における臓器硬度と各臨床指標の比較に関する研究

【対象と方法】

当院で右心カテーテル検査を施行した連続 38 例の心不全患者(52.3±16.7 歳、左室駆出率 27.0±9.4%)と正常健常者 10 人(54.2±6.9 歳)を対象とした。心不全群では血液検査、身体組成分析、RHC、臓器硬度測定、心臓超音波検査を施行した。健常者群では臓器硬度測定を施行した。

【結果】

腎硬度は、健常者群 2.14±0.30 m/s、心不全群 2.20±0.60 m/s と 2 群間で有意差を認めなかったが(P=0.783)、肝硬度は、健常者群 1.17±0.13 m/s、心不全群 2.03±0.91 m/s と心不全群で有意に高値であった(P=0.004)。肝硬度の感度は 86%、特異度は 80%、 AUC 0.84 (P=0.004) であり、カットオフ値は 1.27 m/s であった。

心不全群における臓器硬度と各臨床指標で単変量解析を施行した所、腎硬度はいずれの指標とも相関しなかった。肝硬度は、体重(R=0.344、P=0.040)、細胞外液量(R=0.358, P=0.032)、T-bil (R=0.372、P=0.025)、BNP (R=0.402、P=0.015)、CVP (R=0.578、P<0.001)と相関を認めた。多変量解析では、BNP (P=0.025、 95%信頼区間 0.000~0.001)、および CVP (P=0.021, 95%信頼区間 0.011~0.126)は、肝硬度を規定する独立した因子であった。

心不全群において、NYHA 心機能分類 III / IV、心不全入院の既往がある、心不全と診断されてから一年以上の経過している患者を重症心不全と定義し、上記を満たさない軽症例と 2 群に分類し比較した。肝硬度は、軽症例と比較し重症例ではいずれ項目でも高値であったが腎硬度は、軽症例、重症例の間で、いずれの項目でも差を認めなかった。

・研究 2:心不全群における治療前後の臨床所見と臓器硬度の変化に関する研究

【対象と方法】

心不全治療前および至適心不全治療後で RHC を施行した連続 14 例を対象とした。治療前後で血液検査、身体組成分析、RHC、臓器硬度測定検査、心臓超音波検査を施行した。

【結果】

心不全治療前後の臓器硬度の変化について、平均値は治療前 2.37±1.09 m/s から、治療後 1.27±0.33 m/s と有意に低下した(P<0.001)。一方、腎硬度では治療前 2.49±0.76 m/s、治療後 2.28±0.68 m/s と有意な変化は認めなった P=0.338)。

心不全治療前後で変化を認めた肝硬度の変化量と各指標の変化量の間で単変量解析を行った。肝硬度の変化量は CVP の変化量(R=0.636、P=0.014)、心係数の変化量(R=-0.557、P=0.039)と相関を認めた。さらに多変量解析を施行したところ、CVP の変化量のみが肝硬度の

変化量を規定する独立した因子であった(P=0.017, 95%信頼区間:0.027~0.210)。

【考察】

本研究においてVTQ法を用いたエラストグラフィによって得られた肝硬度は、健常群に比較し心不全群で有意に高値であり、心不全群において、肝硬度はCVPと有意な相関があることを示した。つまり、本法による肝硬度は、心不全によって生じたうっ血肝に対する新しいsurrogate markerであることが明らかとなった。

心不全患者においては総体液量および血管外水分量の増加により臓器うっ血を生じるが、エラストグラフィでは剪断弾性波の速度を測定することにより、そのうっ血に伴う臓器硬度の上昇を定量的に評価することができた。特に肝臓は、肝静脈内に弁がなく、体液量増加による影響を反映しやすいことが知られている。Millonigらは心不全動物モデルにおいて、肝硬度とCVPの相関関係を報告している。また心不全患者においても、肝硬度とCVPにおいて相関があることが近年報告されたが、これらの研究の肝硬度の測定は、従来のTE法で行われている。TE法では、腹水貯留または肥満を有する症例では臓器硬度を測定することが困難であると報告されており、TE法を用いた先行研究では、それらの症例患者を除外している。また、TE法で、それら腹水貯留または肥満を有する症例に対して測定したとしても、測定不可能または信頼性の低い測定値の割合がVTQ法に対しTE法は有意に高かったとも報告されている。一方、本研究の心不全対象患者において、BMI＞25 kg/m^{2}の肥満患者は12人(32%)と少なかったものの、肥満を合併した全ての被験者に対しVTQ法を施行し臓器硬度を測定することができた。また、それら全ての被験者を対象として解析を行っても、CVPと肝硬度の相関を認めた。サブグループ解析として、BMIの本研究における中央値である22 Kg/m^{2}以上と未満の患者に分類し、それぞれの群で解析を行ったが、いずれの群でもCVPと肝硬度の間に正の相関を認めた。また共分散分析においても、これら2群間の回帰直線の傾きに差を認めなかった(P=0.457)。以上より、VTQ法は肥満患者を含むTE法では困難であった症例においても、組織硬度を正確にかつ再現性を持って測定可能な手法であったといえる。

本研究で心不全患者において、肝硬度とCVPの間に正の相関を認めたのに対し、腎硬度とCVPの間に相関を認めなかったが、その理由としては以下のことが挙げられる。

急性心不全における急性腎障害は、心拍出量の低下による腎灌流圧の低下の影響だけでなく体液貯留による中心静脈圧の上昇による腎うっ血によっても引き起こされると考えられている。本研究においても、非代償性心不全患者における腎硬度と腎灌流圧および心拍出量との関連を検討したが、相関を認めなかった。その理由として、心不全に起因する腎うっ血は、腎周囲組織の圧排による腎静脈圧の上昇ならびに神経体液性因子の活性化に伴う腎動脈自体の収縮など、血流うっ滞以外の他因子が複雑に関与していることがSarrafらによって報告されており、腎硬度が、腎うっ血を直接反映しなかった可能性が考えられた。また、腎臓の構造は肝臓と異なり、皮質、髄質を有している。皮質, 髄質を区別して測定することが困難であり、さらに髄質内のみでもその硬度が異なることがGennissonらによって報告されており、ROIを設定する段階で測定する場所がわずかに異なるだけで腎硬度が容易に変化してしまう特性がある。そのため、エラストグラフィでは、正確な腎実質の硬度評価が困難である可能性がある。

以上より、本法を用いたエラストグラフィによる腎硬度の評価は、心不全による静脈灌流圧上昇が直接腎うっ血を示唆しているものではないこと、ならびに、エラストグラフィによる評自体が、腎臓の特異的な解剖学的構造のため計測を複雑にさせていることが判明した。従って、エラストグラフィによる腎硬度測定は心不全患者の評価に適していない可能性が示唆された。

心不全患者の臨床経過および重症度と肝硬度との関係についての比較・検討に関しては
本研究において、肝硬度はNYHA分類、入院回数、BNP上昇期間で評価したところ、臨床的に重症心不全患者において統計的に有意に高値であった。

従来, 心不全の領域においては低心拍出が病態の中心であると考えられてきたが、むしろ臓器うっ血による障害が主体であるといわれている。その兆候は特に肝うっ血において強い。Alegreらは、入院を要する心不全患者において肝硬度が高値であり、肝硬度の増加がNYHA

などの重症度と関連があることを報告しており、我々の研究結果と矛盾しない。また、近年では心不全患者において厳格なうっ血の解除（decongestion)が再入院などのイベント回避と生命予後の改善に寄与することが報告されている。すなわち、心不全患者において肝硬度による体うっ血および臓器うっ血の定量的評価を行うことは心不全の診断のみならず、心事故予測などに応用出来る可能性がある。

心不全治療介入による CVP および肝硬度の変化の関係について、今回の我々の研究では心不全治療介入により肝硬度の有意な低下・改善を認めた。心不全治療による肝硬度の改善の報告は散見されるが、それらの研究は体重や浮腫といった臨床所見のみを心不全改善の指標としている。しかし、今回の我々の研究においては臨床所見のみでなく、RHC による血行動態の詳細な評価を合わせて行うことで、心不全治療介入により正確な CVP 値の改善度合いを評価した上で、肝硬度の評価を行った点で重要性が高いと考える。

CVP は従来、心不全治療においてうっ血の程度を把握するための重要な指標であるものの、侵襲的にしか正確に知り得ることができなかった。しかし、本法は心不全によるうっ血の評価を非侵襲的、かつ繰り返し行うことができる。また、非代償期急性心不全患者の重症例において、うっ血肝を認めた場合、しばしば肝機能の異常を認めることがあり、また、それらが予後を規定する重要な因子であると報告されている。本研究の心不全群の対象患者は、NYHA 心機能分類上 II 以上の心不全症状を呈していたが、血液生化学検査における肝・胆道逸脱酵素は、正常から軽度高値であった。また、心不全治療介入においても、有意な肝・胆道系酵素の変化を認めなかった。一方、VTQ 法による肝硬度は、臨床指標の重症度に従って高値を示し、また心不全治療介入にも鋭敏に変化した。つまり、VTQ 法による肝硬度は、心不全によるうっ血肝の把握によって従来の肝・胆道系逸脱酵素よりも鋭敏に評価することができ、またそれに準じて迅速に治療介入することができる可能性が期待される。

さらに、重症心不全はうっ血肝以外に低灌流が持続すると肝実質障害や線維化が進行することが知られており、VTQ 法による肝硬度も線維化組織の影響を受けることが予想される。しかし、本研究は重症心不全患者（LVEF：27.8±10.1%、BNP 1600.8±1341.2 pg/ml、NYHA III / IV 61%、1 回以上の入院歴を有する患者 58%、1 年以上の心不全罹患率を有する患者 53%)を対象としており、このような重症例においても心不全治療効果を本法の肝硬度にて評価できた臨床的意義は大きい。つまり、急性期の心不全治療効果の判断に加え、慢性期においても継時的な観察を行うことにより心不全増悪に対し治療介入できる可能性を示した。

【結論】

本研究では、健常者群および心不全群において、VTQ による肝硬度を測定し得、その結果、肝硬度は非代償性心不全患者におけるうっ血肝の独立した Surrogate marker であった。また、心不全患者における臓器硬度と各臨床指標の関係についての検討から BNP および CVP が、肝硬度を規定する独立した因子であることを示し肝硬度が、臨床的重症度と有意な相関を認めたことを示した。さらに心不全治療前後の肝硬度および各指標の変化量の関係から CVP の変化量が、肝硬度の変化量を規定する独立した因子であることを示唆した。また、本法は、スワンガンズカテーテル検査と比較し、非侵襲的かつ簡便にうっ血の評価ならびに治療前後のうっ血の改善を判断することができる有用な方法であることを示した。