



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
Author(s)	吉谷, 敬
Description	配架番号 : 2242
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12138号
Issue Date	2016-03-24
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k12138
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/62511
Type	doctoral thesis
File Information	Takashi_Yoshitani.pdf



学 位 論 文

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
(Elastography 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

学 位 論 文

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
(Elastography 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

目次

Page No.

1. 発表論文目録および学会発表目録	1
2. 緒言	2
3. 略語表	5
4. 研究方法	
4.1. 研究1：健常者群と心不全群における臓器硬度の比較に関する研究	6
4.1.1. 対象症例	
4.1.2. 研究プロトコール	
4.1.3. 機器の設定	
4.1.4. 統計学的分析方法	
4.2. 研究2：心不全治療前後の臓器硬度の変化に関する研究	10
4.2.1. 対象患者	
4.2.2. 研究プロトコール	
4.2.3. 評価項目	
4.2.4. 統計学的分析方法	
5. 研究結果	
5.1. 研究1：健常者群と心不全群における臓器硬度の比較に関する研究	12
5.1.1. 健常者群と心不全群の臨床所見および臓器硬度	
5.1.2. 心不全群の各種検査所見および血行動態指標	
5.1.3. 心不全群における臓器硬度と各臨床指標の関係	
5.1.4. 心不全群の重症度と臓器硬度の関係	
5.2. 研究2：心不全治療前後の臓器硬度の変化に関する研究	20
5.2.1. 心不全治療前後の各指標の比較	
5.2.2. 心不全治療前後の臓器硬度の変化	
5.2.3. 心不全治療前後の肝硬度および各指標の変化量の関係	
6. 考察	23
6.1. 健常者群と心不全群の臨床所見および臓器硬度の関係	
6.2. 心不全患者の臨床経過および重症度と肝硬度との関係	
6.3. 心不全治療前後の中心静脈圧の変化と肝硬度との変化	
6.4. 本研究の限界	
7. 総括及び結論	27
8. 謝辞	28
9. 引用文献	29

1. 発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

Takashi Yoshitani, Mamoru Sakakibara, Naoya Asakawa, Keiji Noguchi, Yusuke Tokuda, Kiwamu Kamiya, Hiroyuki Iwano, Satoshi Yamada, Yusuke Kudou, Mutsumi Nishida, Chikara Shimizu, Hiroyuki Tsutsui.
Value of Virtual Touch Quantification Elastography for Assessing Liver Congestion in Patients with Heart Failure. Circulation journal (投稿中)

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. 吉谷 敬、榊原 守、野口 圭史、浅川 直也、神谷 究、工藤 悠輔、西田 睦、作原 祐介、清水 力、筒井 裕之
(VTQ) 法による硬度測定を用いた心不全患者における臓器うっ血の評価、日本超音波医学会第44回北海道地方会学術集会、2014年10月4日、札幌

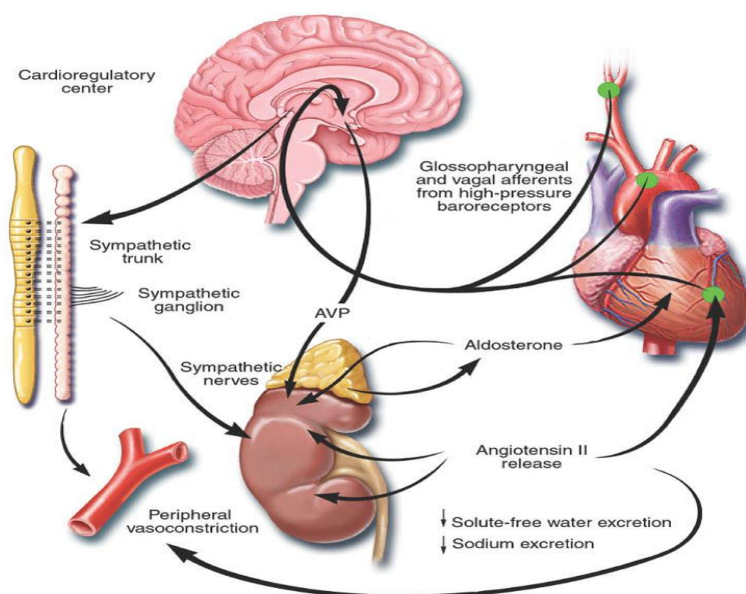
2. Takashi Yoshitani, Mamoru Sakakibara, Keiji Noguchi, Naoya Asakawa, Kiwamu Kamiya, Hiroyuki Tsutsui
Liver and Kidney Congestion Evaluated by Virtual Touch Quantification Method of Tissue Elasticity Imaging in Patients with Heart Failure、第76回 日本循環器学会、2015年4月24日、大阪

3. 吉谷 敬、榊原 守、浅川 直也、野口 圭士、徳田 裕輔、神谷 究、筒井 裕之
Virtual Touch Tissue Quantification (VTQ) 法による硬度測定を用いた心不全患者における臓器うっ血の評価、第63回 日本心臓病学会学術集会、2015年9月18日、横浜

2. 緒言

心不全とは、何らかの心機能の異常により、末梢主要臓器における酸素需要量に対してそれに見合う血流量を供給出来なくなった状態であり、また、それにより臓器間で血流分布の不均衡が生じ、肺、体静脈系または両系統にうっ血をきたし、日常生活に障害をきたす臨床症候群である。また、急性心不全とは心臓に器質的あるいは機能的異常が生じて急速に心ポンプ機能の代償機転が破綻し、心室拡張末期圧の上昇や主要臓器への灌流不全を来し、それに基づく起坐呼吸および浮腫などを主体とした症状や、臓器うっ血による浮腫などの徴候が急性に出現、あるいは悪化した病態をいう。急性心不全は新規発症や慢性心不全の急性増悪により生じるが、症状や徴候は軽症のものから致死的患者まで極めて多彩であり、多くの場合、他臓器と相互に作用し多臓器障害を引き起こす¹⁻³。特に、肝臓・腎臓の臓器障害は、心不全による体液調節不良に密接な関係があり、心臓の障害が起こると腎臓・肝臓にも機能低下をきたし、さらなるお互いの連鎖反応により悪循環を生じるといわれている。このような悪循環をきたす関係を一般に心臓腎症候群^{4,6} および心肝症候群^{7,8} と呼んでいる。心不全における神経体液性因子の活性化は腎によるところが大きい。その機序として腎での交感神経活性により、レニン、アンジオテンシン、アルドステロン系が亢進しナトリウム貯留が起こる。また神経分泌細胞が刺激されバソプレシンが分泌されることにより水貯留が増加する。その機序は図1に示すように、交感神経系、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の亢進に起因すると考えられている。

図 1. 心不全における心腎連関症候群



(Braunwald's
Heart Disease
10th edition
より改変引用)

心不全発症におけるメカニズムとして、何らかの心機能障害に伴い神経内分泌系因子の亢進を引き起こし、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と考えられている^{9,10}。そのうち、急性心不全における非代償性心不全の指標の一つである“中心静脈圧 (CVP) の上昇”は、それに伴って臓器うっ血を惹起し、臓器障害を引き起こす重要な因子であると報告されている⁹⁻¹⁰。また、近年の研究において CVP は臓器うっ血とよく相関しており¹¹⁻¹³、また、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¹⁴。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、病態を理解する上で極めて重要である。しかし、CVP を測定するためには中心静脈へ直接カテーテルを挿入することが必要であり、侵襲的かつ観血的な検査法であることが懸念される。

そこで近年、非侵襲的方法として、エラストグラフィが注目されている。これは、臓器硬度を画像解析し、定量評価できる手法である^{15,16}。現在、エラストグラフィによる測定方法には主に2種類の方法が存在し、トランジエントエラストグラフィ (TE) 法およびVirtual touch Quantification (VTQ)法と呼ばれている。TE法は、エコープローブから射出された機械的振動によって生成された剪断弾性波を検出し、それを測定する方法である。しかし、腹水貯留や肥満症例などの評価が困難であることが懸念されている¹⁷。一方、VTQ法は収束超音波パルス (プッシュパルス) を照射することで生じる音響放射圧 (acoustic radiation force impulse; ARFI) を測定し、発生した剪断弾性波を探索パルスで追跡し、計測した伝搬速度を用いて組織硬度を解析し、定量評価する方法である。本法は、TE法より計測精度が高いとされ、近年になり注目されている¹⁸。

従来、エラストグラフィは肝硬変における肝線維化の程度を評価するために使用されてきたが¹⁹、近年、非代償性心不全により生じたうっ血肝に対して、TE法を用いたエラストグラフィにて肝硬度を評価した研究が報告された。その報告によると、心不全に伴ううっ血肝は、肝硬度を増加させ、さらに、その肝硬度とCVPは相関することが示唆された^{20,21}。しかし、これらの報告は、まだ少なく、また、より計測精度の高いVTQ法によって計測された肝硬度とCVPの関係は証明されていない。さらに、心不全患者における肝臓以外の臓器硬度に関しても解明されていない。

本研究は、エラストグラフィにおける新しい方法であるVTQ法を用いて、心不全患者における肝および腎硬度を測定することにより、それぞれの臓器うっ血との関係性を評価した。また、従来のうっ血の指標であるCVPと臓器硬度の関連においても検討した。さらに、非代償性心不全の治療前後における肝硬度および腎硬度の変化と右心カテーテル法 (RHC) により得られた各種血行動態指標を比較検討した。

本研究を遂行した結果、VTQ 法による得られた肝硬度は、非代償性心不全患者により生じたうっ血肝を診断するための独立した Surrogate marker であった。また、

本法は従来の直接的な CVP 測定法と比較し、非侵襲的であつ、より簡便・迅速にう
つ血の評価ができ、さらに心不全治療の介入による肝うつ血の改善も診断できる有
用な方法であることを証明した。

3. 略語表

本文及び図中で使用した略語は以下の通りである。

Alb	albumin
ACE	angiotensin converting enzyme
ALT	alanine aminotransferase
ALP	alkaline phosphatase
ARB	angiotensin II receptor antagonist
ARFI	acoustic radiation force impulse
AST	aspartate aminotransferase
AUC	area under the curve
BFV	body fluid volume
BMI	body mass index
BNP	brain-type natriuretic peptide
BUN	blood urea nitrogen
CI	cardiac index
Cr	creatinine
CVP	central venous pressure
ECF	extra cellular fluid
eGFR	estimated glomerular filtration rate
Hb	hemoglobin
HF	heart failure
HR	heart rate
LVEF	left ventricular ejection fraction
NYHA	New York Heart Association
PASP	pulmonary artery systolic pressure
PCWP	pulmonary capillary wedge pressure
RHC	right heart catheterization
ROC	receiver operating characteristic
ROI	region of interest
RPP	renal perfusion pressure
RVSP	right ventricular systolic pressure
SVI	stroke volume Index
T-bil	total bilirubin
TE	transient elastography
γ-GTP	γ-glutamyltransferase

4. 研究方法

4.1. 研究1：健常者群と心不全群における臓器硬度の比較に関する研究

4.1.1. 対象症例

本研究は、2014年7月から2015年7月の間に北海道大学病院に入院し、右心カテーテル法 (RHC) を施行した連続38例の心不全患者と健常者10例を対象とした単一施設での前向き研究である。心不全患者は、①年齢が20歳以上、②New York Heart Association (NYHA) 心機能分類II以上、もしくは心不全による入院歴のある患者、③心臓超音波検査による左室駆出率が50%未満、④脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) 100pg/ml以上の全てを満たすものと定義した。除外基準は、0.50 g/g Cr以上の蛋白尿を有するもの、慢性糸球体腎炎など器質的腎疾患を有するもの、推定糸球体濾過量 (eGFR) 15 ml/分/1.73m²未満の腎機能障害を有するもの、および肝硬変や肝細胞癌などの器質的な肝機能障害を有するものとした。

この研究は北海道大学病院の倫理委員会により承認され (自主臨床試験課題名：Virtual Touch Tissue Quantification (VTTQ) 法による肝腎硬度測定を用いた心不全患者における臓器うっ血の評価、承認番号013-0339)、全ての患者において書面で同意が得られた。

4.1.2. 研究プロトコール

観察の対象となる検査方法および測定機器

血行動態はRHCを用いて計測した。RHCは大腿静脈より7Frのスワン-ガンズカテーテル (Edwards Lifesciences、CA、USA) を使用した。cardiac index (CI)は熱希釈法を使用し計測した。測定項目はcentral venous pressure (CVP)、pulmonary capillary wedge pressure (PCWP)、right ventricular systolic pressure (RVSP)、pulmonary artery systolic pressure (PASP)、CI、renal perfusion pressure (RPP)とした。

臓器硬度は、組織硬度測定用超音波診断装置 ACUSON S2000 (SIEMENS、Munich、Germany) を用いて測定した。以下に実際の測定方法を示す。(図2、3)。

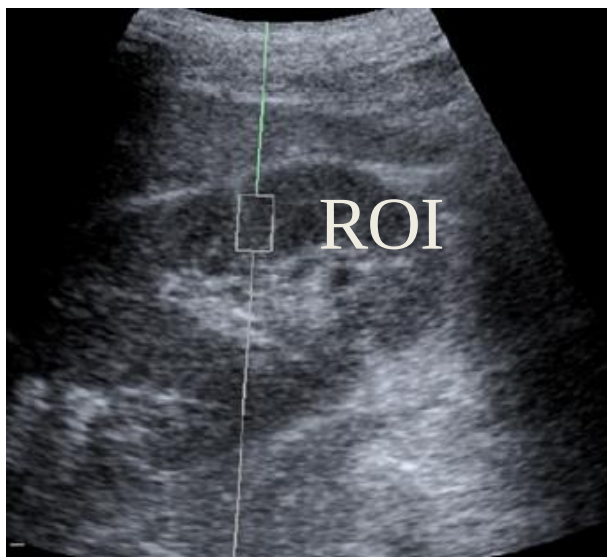
尚、先行研究として、健常人に同手法を用いて肝・腎硬度の測定し、検者間の級内相関係数を計測した。肝硬度は、28人 (27.5±8.3歳、男性14人)、腎硬度は20人 (27.0±5.2歳、男性16人) の健常ボランティアを対象とした。その結果、肝硬度の検者間級内相関係数は0.70 (95%信頼区間 0.44～0.85、P値<0.001)、腎硬度の検者間級内相関係数は0.35 (-0.04～0.67、P値0.033)であり、検者間再現性があることが確認されている²²。

表1. 撮像方法

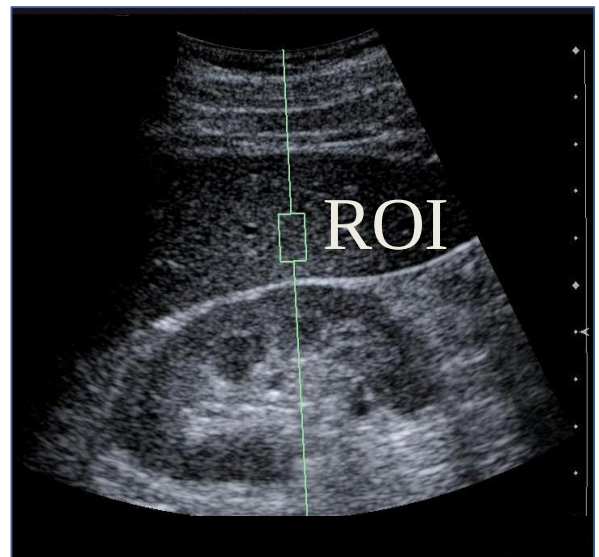
① 腎実質、肝実質を描出
② 描出画像内に ROI を設定
③ 軽く息止めし ARFI を照射
④ 発生した shear wave の剪断弾性波速度 V_s を超音波装置が計測・演算
①～④を10回繰り返し測定※③の息止めは1秒未満



図2. ACUSON S2000
SIEMENS 社 ACUSON
S2000 取扱説明書より抜粋



腎硬度



肝硬度

図3. 実際の測定図

体液量測定は身体組成分析装置MLT-550N（東レメディカル、東京）を用いた。生体はそれぞれ固有の生体電気インピーダンスを有しており、一般に、電流は水分を多く含む筋肉組織などでは流れやすく、水分をほとんど含まない脂肪組織では流れ

にくい性質をもつ。生体電気インピーダンスは体内水分や体脂肪などの身体組成を反映するものと考えられており、この生体電気インピーダンスを利用し体脂肪率などの身体組成を推定する装置である。数秒で測定が可能であり測定中は図4のように、仰臥位で手足を伸ばし、脇や大腿部が接触しない程度に広げた姿勢で行う。

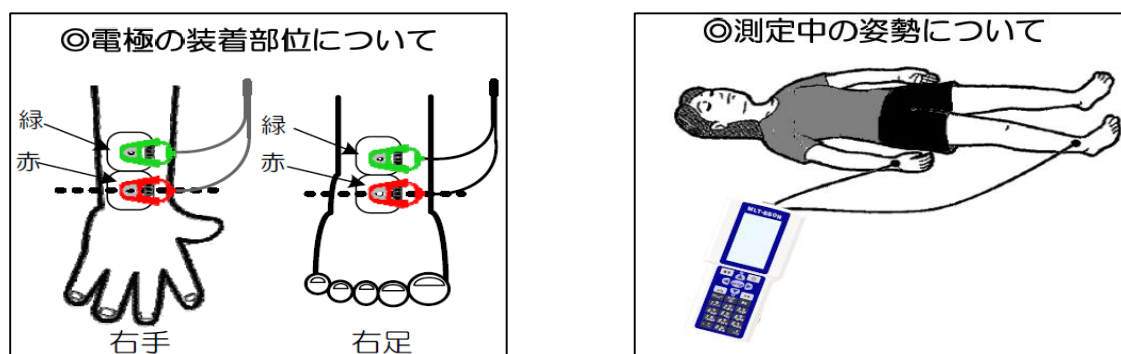


図4. 電極の装着と測定姿勢

東レ・メディカル株式会社 身体組成分析装置 MLT-550N 取扱説明書より抜粋

研究プロトコール

健常群は臓器硬度測定を行った。心不全群は同一日に一般検査、採血、身体組成分析、臓器硬度測定検査、心臓超音波検査を施行し、RHCは原則、同日施行としたが、やむを得ず同日に施行できない場合は、前後2日以内に施行した。

4.1.3. 評価項目

評価項目は患者背景、一般身体所見（身長、体重、脈拍、血圧）、血液生化学検査（Hb、BUN、Cr、eGFR、T-bil、AST、ALT、 γ -GTP、Alb）、身体組成分析（ECF）、RHC（CVP、PCWP、PASP、RVSP、CI、RPP）、臓器硬度測定検査（肝硬度、腎硬度）、心臓超音波検査（LVEF）とした。

4.1.4. 統計学的分析方法

得られたデータは平均±標準偏差、もしくはn(%)で表記した。健常者群と心不全群間の各パラメータの比較は、対応のないt検定またはフィッシャーの直接確率法を使用した。また心不全を検出するためのパラメータを識別するために、受信者操作特性（ROC）曲線を用いた。肝硬度および腎硬度と、各連続変数間の相関はピアソンの相関係数を使用し、単変量解析および多変量解析も施行した。名義尺度に関してはFisherの正確確率検定を使用した。単変量解析において相関を認めた項目に関し

て共分散分析を用いて、回帰直線の傾きを比較した。すべての検定において、P 値< 0.05 を統計学的に有意と判断した。すべての統計解析は JMP 12 (SAS Institute, Cary, NC, USA) を使用した。肝硬度および腎硬度と CVP における回帰直線に関して、それぞれの直線の傾きを共分散分析を用いて比較した。

4.2. 研究2：心不全治療前後の肝硬度の変化に関する研究

4.2.1. 対象患者

本研究は2014年7月から2015年7月の間に北海道大学病院に入院し、RHCを施行した連続38例の心不全患者を対象とした、単一施設での前向き研究である。心不全患者のうち、心不全治療前後に肝硬度評価、RHCによる血行動態評価がともに施行出来た14例を対象とした。患者は、年齢が20歳以上、New York Heart Association (NYHA) 心機能分類Ⅱ以上もしくは心不全による入院歴のある者、心臓超音波検査によるLVEFが50%未満、BNP 100pg/ml以上の条件を全て満たすものと定義した。除外基準は0.50 g/g Cr以上の蛋白尿を有するもの、慢性糸球体腎炎など器質的腎疾患を有するもの、推定糸球体濾過量 (eGFR) 15 ml/分/1.73m²未満の腎機能障害を有するもの、および、肝硬変や肝細胞癌などの器質的な肝機能障害を有するものとした。

この研究は北海道大学病院の倫理委員会により承認され（自主臨床試験課題名：Virtual Touch Tissue Quantification (VTTQ) 法による肝腎硬度測定を用いた心不全患者における臓器うっ血の評価、承認番号013-0339）、全ての患者において書面で同意が得られた。

4.2.2. 研究プロトコール

研究プロトコールを示す。心不全治療介入前に、身体所見を含む一般検査、血液生化学検査、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。至適心不全治療を施行した後、最低7日間以上の間隔をあけ、臨床所見および胸部X線検査で心不全の代償化、かつ、2Kg以上の体重の減少が確認した後に再度、治療前と同様、身体所見を含む一般検査、血液生化学検査、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。

心不全代償化の臨床的定義とうっ血に関する定量評価法に関して

入院の上、治療開始しその後最低7日間の間隔をあけ、臨床所見と胸部X線の改善ならびに体重が2Kg以上減少していることを“心不全代償化”と臨床的に定義した。その後、RHC、身体組成分析および臓器硬度速成により各種うっ血に関連した定量的評価を行った。また、心臓超音波にて心機能を評価した。

4.2.3. 評価項目

評価項目は患者背景、一般身体所見（身長、体重、脈拍、血圧）、血液生化学検査（Hb、BUN、Cr、eGFR、T-bil、AST、ALT、 γ -GTP、Alb）、身体組成分析（ECF）、RHC（CVP、PCWP、PASP、RVSP、CI、RPP）、臓器硬度測定検査（肝硬度、腎硬度）、心臓超音波検査（LVEF）とした。

4.2.4. 統計学的分析方法

得られたデータは平均 $\pm$ 標準偏差で表記した。心不全治療前後の各種パラメータ比較は、対応のあるt検定を使用した。肝硬度の変化量と各指標の変化量との比較に対し、各連続変数間のピアソンの積率相関解析を算出し、多変量解析も行った。すべての検定において、両側P値 <0.05 を統計学的に有意な水準とした。すべての統計解析はJMP 12 (SAS Institute、Cary、NC、USA)を使用した。

5. 研究結果

5.1. 研究 1：健常者群と心不全群の臨床所見および臓器硬度に関する研究

5.1.1. 健常者群と心不全群の臨床所見および臓器硬度

健常者群の背景、臓器硬度について表 2 に示した。背景においては、収縮期血圧のみ 2 群間に有意差を認め（健常者群：118.4±5.3mmHg vs. 心不全群 101.0±18.4mmHg, P=0.007）、その他の指標においては統計学的有意差を認めなかった。

	健常者群 (N=10)	心不全群 (N=38)	P 値
背景			
年齢 (歳)	54.2±6.9	52.3±16.7	0.735
性別 (男性/女性)	8 / 2	29 / 9	0.805
身長 (cm)	163.8±6.6	166.3±8.3	0.377
体重 (kg)	61.5±8.7	65.2±17.3	0.517
BMI (kg/m ²)	22.9±2.3	23.1±4.8	0.841
収縮期血圧 (mmHg)	118.4±5.3	101.0±18.4	0.007
拡張期血圧 (mmHg)	70.0±10.2	61.3±13.4	0.063
HR (beats/min)	74.0±8.9	78.5±20.1	0.764
臓器硬度			
腎硬度 (m/s)	2.14±0.30	2.20±0.60	0.783
肝硬度 (m/s)	1.17±0.13	2.03±0.91	0.004

表 2. 健常者群の背景と臓器硬度

心不全群の背景、臓器硬度および臨床的特徴について表 3 に示した。NYHA 心機能分類において、class II は、15 人 (39%)、class III / IV は、23 人 (61%) であった。LVEF は、27.0±9.4 %、BNP 値は 1297.3±1155.1 pg/ml であった。基礎心疾患については、拡張型心筋症 14 名 (37%)、虚血性心筋症 5 名 (13%)、弁膜症 4 名 (11%)、肥大型心筋症 3 名 (8%)、高血圧性心疾患 3 名 (8%)、その他 9 名 (24%) であった。治療薬は、ACE 阻害薬 / ARB が 27 名 (71%)、β 受容体遮断薬が 27 名 (71%)、利尿薬が 36 名 (95%)、カテコラミン (静注) が 15 名 (39%) であった。

心不全群 (N=38)	
臨床的特徴	
NYHA II、 n (%)	15 (39%)
NYHA III / IV、 n (%)	10 / 13 (61%)
LVEF (%)	27.0±9.4
BNP (pg/ml)	1297.3±1155.1
基礎心疾患	
拡張型心筋症、 n (%)	14 (37%)
虚血性心筋症、 n (%)	5 (13%)
心臓弁膜症、 n (%)	4 (11%)
肥大型心筋症、 n (%)	3 (8%)
高血圧性心疾患、 n (%)	3 (8%)
その他、 n (%)	9 (24%)
薬物療法	
ACE 阻害薬/ARB、 n (%)	27 (71%)
β 遮断薬、 n (%)	27 (71%)
利尿薬、 n (%)	36 (95%)
カテコラミン (静注)、 n (%)	15 (39%)

表 3. 心不全群の背景と臨床的特徴

臓器硬度の計測では、腎硬度は健常者群 2.14 ± 0.30 、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 ($P=0.783$) (図 5A)。一方、肝硬度は健常者群 1.17 ± 0.13 、心不全群 2.03 ± 0.91 と、心不全群で有意に高値であった ($P=0.004$) (図 5B)。

心不全患者のうっ血肝に対して VTQ 法を用いた肝硬度の有用性を評価するために、ROC 曲線を描いた(図 6)。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、健常群と比較し、心不全群で有意に高かった。

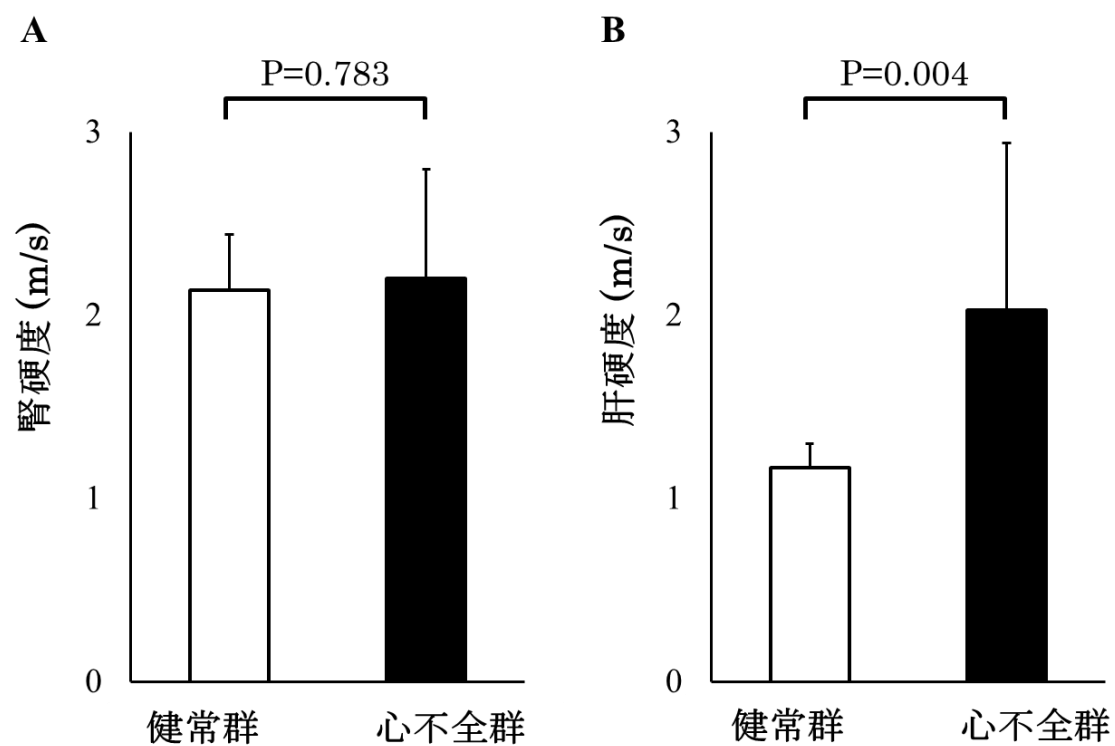


図 5. 健常者群と心不全群における臓器硬度

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、健常群と比較し、心不全群で有意に高かった。

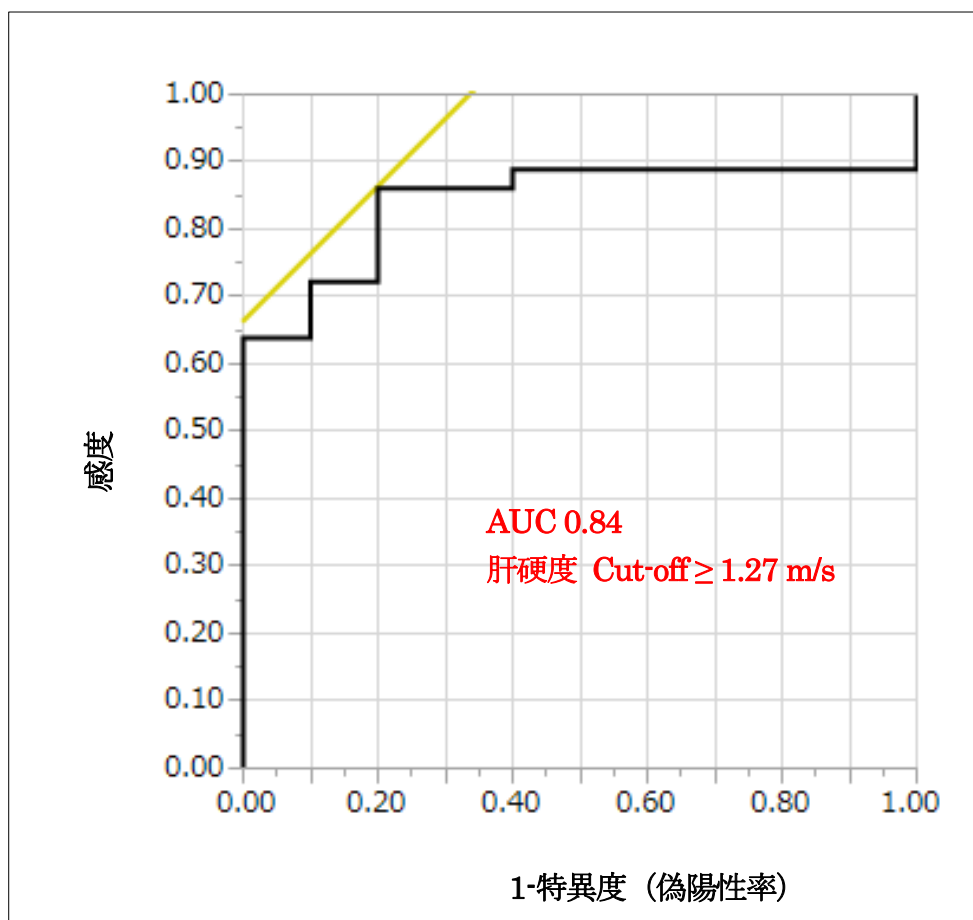


図 6. 心不全患者の肝うっ血に対して VTQ 法を用いた肝硬度の診断能 (ROC 曲線) 感度 86%、特異度 80%、AUC 0.84 (P=0.004) であった。また、カットオフ値を計測したところ 1.27m/s であった。

5.1.2. 心不全群の各種検査所見および血行動態指標

心不全群の血液生化学検査所見、身体組成分析および血行動態指標について、表 4 に示す。心不全群の血液生化学所見では、Hb 12.5 ± 1.8 g/dl と貧血を認めており、eGFR 56.2 ± 31.3 mL/min/1.73m²、BUN 25.3 ± 12.5 mg/dl、Cr 1.1 ± 0.4 mg/dl と腎機能障害、AST 47.6 ± 48.1 IU/l、ALT 46.6 ± 48.5 IU/l と肝機能障害、T-bil 1.2 ± 1.1 mg/dl、ALP 312.4 ± 263.2 IU/l、 γ -GTP 112.4 ± 87.7 IU/l と胆道系酵素の上昇を認め、Alb 3.7 ± 0.5 g/dl と低アルブミン血症を認めた。身体組成分析において、ECF 47.1 ± 10.3 kg であり、細胞外液量は増加していた。血行動態指標に関しては、CVP 11.8 ± 5.4 mmHg、PCWP 22.8 ± 8.4 mmHg、PASP 45.4 ± 17.8 mmHg、RVSP 44.5 ± 17.8 mmHg とうっ血所見を示し、CI 2.0 ± 0.4 l/min/m² と低心拍出を認めた。RPP 62.7 ± 14.7 mmHg であった。

心不全群 (N=38)	
血液生化学的所見	
Hb (g/dl)	12.5 ± 1.8
BUN (mg/dl)	25.3 ± 12.5
Cr (mg/dl)	1.1 ± 0.4
eGFR (mL/min/1.73m ²)	56.2 ± 31.3
T-bil (mg/dl)	1.2 ± 1.1
AST (IU/l)	47.6 ± 48.1
ALT (IU/l)	46.6 ± 48.5
ALP (IU/l)	312.4 ± 263.2
γ -GTP (IU/l)	112.4 ± 87.7
Alb (g/dl)	3.7 ± 0.5
身体組成分析	
ECF (kg)	47.1 ± 10.3
血行動態指標	
CVP (mmHg)	11.8 ± 5.4
PCWP (mmHg)	22.8 ± 8.4
PASP (mmHg)	45.4 ± 17.8
RVSP (mmHg)	44.5 ± 17.8
CI (l/min/m ²)	2.0 ± 0.4
RPP (mmHg)	62.7 ± 14.7

表 4. 心不全群の血液検査所見、体液組成分析および血行動態指標

5.1.3. 心不全群における臓器硬度と各臨床指標の関係

心不全群における臓器硬度と各臨床指標の関係について、単変量解析および多変量解析の結果を表 5 に示す。単変量解析において、腎硬度はいずれの指標とも相関を認めなかった。一方、肝硬度は、体重 ($R=0.344$, $P=0.040$)、ECF ($R=0.358$, $P=0.032$)、T-bil ($R=0.372$, $P=0.025$)、BNP ($R=0.402$, $P=0.015$)、CVP ($R=0.578$, $P<0.001$)とそれぞれ正の相関を認めた。

単変量解析において相関を認めた 5 つの指標に関して、多重共線性を加味し多変量解析を施行したところ、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。さらに、サブグループ解析として body mass index (BMI)の中央値である 22kg/m^2 をカットオフ値として、 22kg/m^2 以上の患者 19 人 ($R=0.254$, $P=0.039$) と 22kg/m^2 未満の患者 19 人 ($R=0.439$, $P=0.002$) の 2 群に分け、CVP と肝硬度の相関を検討したが、いずれの群でも有意な相関を認めた。また、共分散分析ではこれら 2 群間の回帰直線の傾きに差を認めなかった ($P=0.457$) (図 7)。

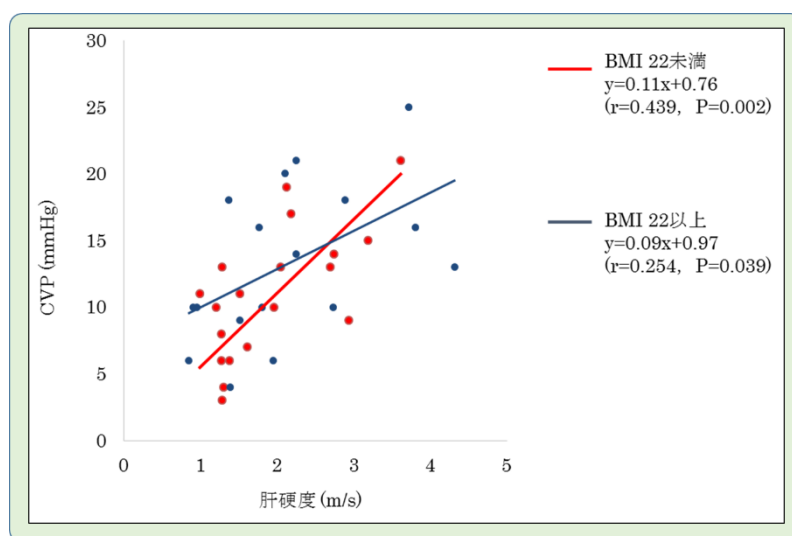


図 7. サブグループ解析：CVP と肝硬度の相関

BMI 高値群、低値群どちらにおいても CVP と肝硬度に有意な相関を認め、これら 2 群間の回帰直線の傾きに差を認めなかった。

	腎硬度		肝硬度			
	単変量解析		単変量解析		多変量解析	
	R	P 値	R	P 値	95%信頼区間	P 値
臨床的背景						
体重 (kg)	0.284	0.084	0.344	0.040	-0.015~0.029	0.526
HR (beats/min)	0.051	0.765	0.197	0.257	-	-
収縮期血圧 (mmHg)	-0.189	0.256	-0.119	0.491	-	-
ECF (kg)	0.152	0.363	0.358	0.032	-0.077~0.069	0.905
心臓超音波検査						
LVEF (%)	-0.031	0.852	-0.185	0.279	-	-
血液生化学所見						
Hb (g/dl)	0.155	0.353	-0.288	0.088	-	-
eGFR (mL/min/1.73m ²)	0.216	0.193	-0.102	0.553	-	-
T-bil (mg/dl)	0.029	0.862	0.372	0.025	-0.147~0.369	0.388
AST (IU/l)	-0.133	0.427	-0.007	0.968	-	-
ALT (IU/l)	-0.219	0.187	0.034	0.846	-	-
ALP (IU/l)	-0.08	0.620	0.307	0.073	-	-
γ-GTP (IU/l)	0.036	0.830	0.205	0.232	-	-
Alb (g/dl)	0.16	0.336	-0.169	0.324	-	-
BNP (pg/dl)	-0.046	0.783	0.402	0.015	0.000~0.001	0.025
血行動態指標						
CVP (mmHg)	0.050	0.764	0.578	<0.001	0.011~0.126	0.021
PCWP (mmHg)	0.286	0.082	0.281	0.098	-	-
PASP (mmHg)	0.111	0.514	0.194	0.264	-	-
RVSP (mmHg)	0.128	0.456	0.264	0.132	-	-
CI (l/min/m ²)	-0.123	0.475	-0.189	0.285	-	-
RPP (mmHg)	0.021	0.902	-0.290	0.087	-	-

表 5. 心不全患者における臓器硬度と各臨床指標の関係

5.1.4. 心不全群における臨床的な重症度と臓器硬度の関係

心不全群において、①NYHA 心機能分類 III / IV、②心不全入院の既往、③心不全と診断されてから一年以上の経過した患者、の3項目を有する患者群を「重症心不全群」、それ以外を「非重症心不全群」と定義し、両群間で臓器硬度の比較検討を行った(図8)。重症心不全群は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%であったが、肝硬度は非重症心不全群と比較し、重症心不全群ではいずれの項目でも高値であった(図8A, B, C)。一方、腎硬度はそれぞれ上記3項目において両群間で、いずれの項目でも差を認めなかった(図8D, E, F)。

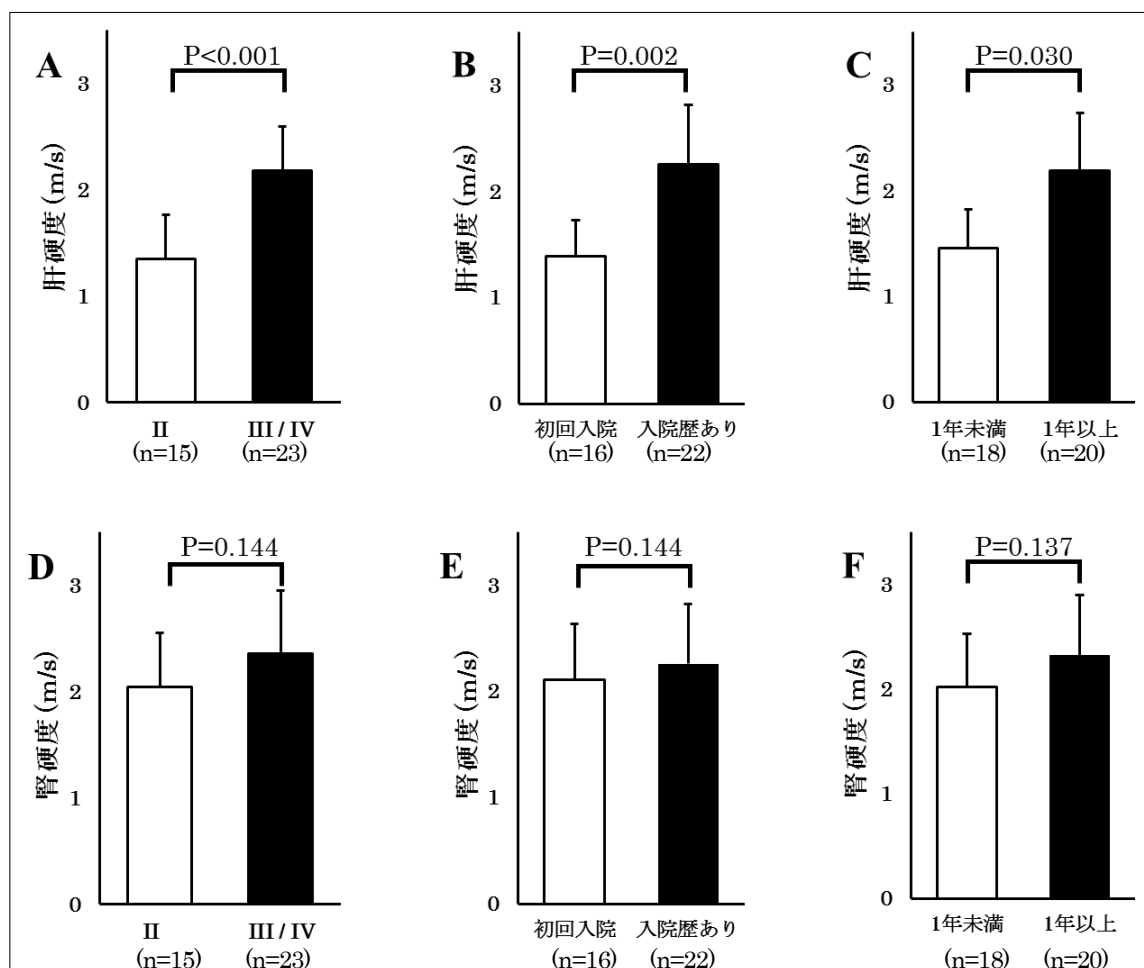


図8. 心不全群における臨床的な重症度と臓器硬度の関係

A~C; 肝硬度、D~F; 腎硬度と臨床的重症度の関係。A,D; NYHA II(軽症心不全)、NYHA III/IV(重症心不全)における比較。B,E; 入院歴あり(軽症心不全)、なし(重症心不全)における比較。C,F; BNP>100pg/ml である期間が1年未満(軽症心不全)、1年以上(重症心不全)における比較。

5.2. 研究2：心不全治療前後の臓器硬度の変化に関する研究

5.2.1. 心不全群における治療前後の各指標

心不全治療前後の各指標の値を表6に示す。各臨床的指標において治療前後で有意差を認めた項目は（前値, 後値, P値の順に示す）、体重（66.7±17.5, 58.8±13.1 kg, P<0.001）、ECF（13.9±6.3, 8.9±2.8 kg, P=0.002）、BNP（1600.8±1341.2, 379.8±334.5 pg/ml, P=0.013）、CVP（13.4±5.7, 7.6±2.6 mmHg, P<0.001）、PCWP（26±6.6, 12.2±6.6 mmHg, P<0.001）、PASP（51.9±12.9, 30±9.6 mmHg, P<0.001）、RVSP（52.9±12.5, 30.0±9.0 mmHg, P<0.001）、CI（1.9±0.4, 2.2±0.4 l/min/m², P=0.009）であった。至適心不全治療により、体重、BNP、CVP および各種血行動態指標において、体うっ血および心機能の改善を確認した。

	治療前	治療後	P 値
体重 (kg)	66.7±17.5	58.8±13.1	<0.001
HR (beats/min)	81.9±21.4	73.4±16.6	0.214
収縮期血圧 (mmHg)	99.5±14.7	95±14.4	0.287
LVEF (%)	27.8±10.1	30.2±12.4	0.421
ECF (kg)	13.9±6.3	8.9±2.8	0.002
血液生化学所見			
Hb (g/dl)	12.6±1.9	12.2±2.1	0.274
eGFR	62.0±34.1	68.0±27.3	0.311
T-bil (mg/dl)	1.4±1.5	0.9±0.6	0.179
AST (IU/l)	38.9±38.3	32.1±12.8	0.546
ALT (IU/l)	33.4±33.9	33.4±25.8	0.994
ALP (IU/l)	288.6±109.6	298.4±103.1	0.825
γ-GTP (IU/l)	102.3±76.3	68.7±50.6	0.142
Alb (g/dl)	3.5±0.5	3.6±0.7	0.711
BNP (pg/ml)	1600.8±1341.2	379.8±334.5	0.008
血行動態指標			
CVP (mmHg)	13.4±5.7	7.6±2.6	<0.001
PCWP (mmHg)	26±6.6	12.2±6.6	<0.001
PASP (mmHg)	51.9±12.9	30.0±9.6	<0.001
RVSP (mmHg)	52.9±12.5	30.0±9.0	<0.001
CI (l/min/m ²)	1.9±0.4	2.2±0.4	0.014
RPP (mmHg)	53.9±27.6	59.4±20.5	0.681

表 6. 心不全群 (n=14) における治療前後の各指標

5.2.2. 心不全治療前後の臓器硬度の変化

心不全治療前後の臓器硬度の変化について図9A、Bに示す。心不全に対する至適治療により肝硬度は14人中13人(93%)で低下し、1人は不変であったが、上昇した症例は1例も認めなかった。肝硬度は、心不全治療により有意に低下した(2.37 ± 1.09 , 1.27 ± 0.33 m/s, $P < 0.001$) (図9A)。一方、腎硬度は、心不全治療によって、有意な変化を認めなかった(2.49 ± 0.76 , 2.28 ± 0.68 m/s, $P = 0.338$) (図9B)。

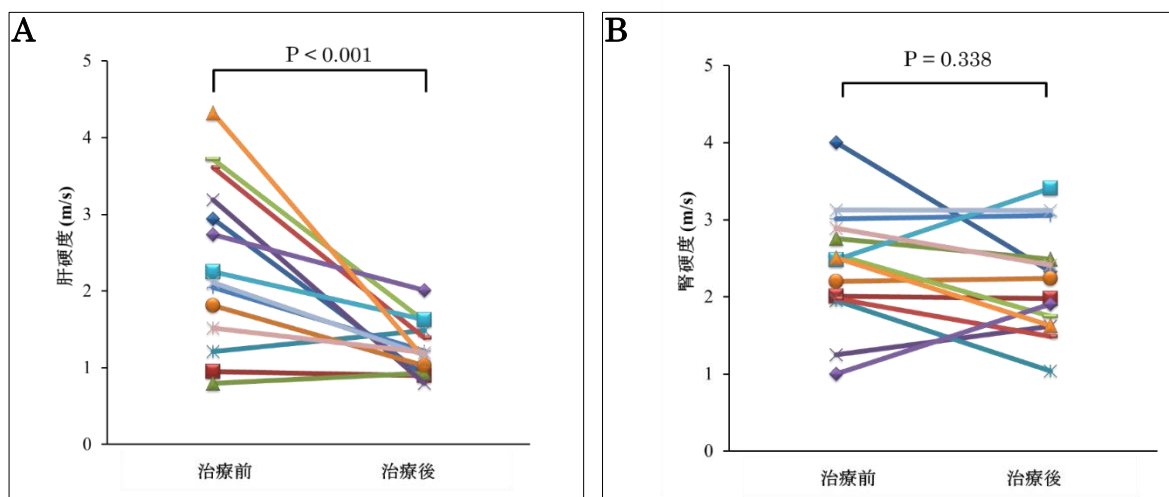


図9. 心不全群の治療前後の臓器硬度の変化 (n=14)

肝硬度は至適心不全治療により有意に改善した。腎硬度は、心不全治療によって、有意な変化を認めなかった。

A; 心不全治療前後における肝硬度の変化、B; 心不全治療前後における腎硬度の変化

5.2.3. 心不全治療前後の肝硬度および各指標の変化量の関係

心不全治療前後で肝硬度は有意に低下したため、肝硬度および各指標の変化量の関係について、単変量および多変量解析を行った(表7)。単変量解析において、肝硬度の変化量はCVPの変化量と正の相関があり、また、CIの変化量と負の相関関係を認めた(CVP: $R=0.636$, $P=0.014$, CI: $R=-0.557$, $P=0.039$)。さらに、単変量解析において肝硬度の変化量と相関があったCVPとCIの変化量の2項目において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と有意な正の相関を認め、独立した規定因子であった($P=0.017$)。

	心不全治療後の値 から前の値を除いた 絶対値	単変量解析		多変量解析	
		R	P 値	95% 信頼区間	P 値
△ 体重	-8±6.3	0.247	0.394	-	-
△ ECF	-5±4.7	-0.004	0.988	-	-
△ LVEF	2.3±10.4	0.076	0.796	-	-
血液生化学所見					
△ Hb	-0.5±1.5	0.210	0.470	-	-
△ eGFR	6.1±21.5	-0.267	0.346	-	-
△ T-bil	-0.5±1.3	0.256	0.378	-	-
△ AST	-6.8±41	0.010	0.973	-	-
△ ALT	0.1±32.5	0.112	0.703	-	-
△ ALP	13.7±117	0.153	0.642	-	-
△ γGTP	-33.6±80.3	0.343	0.229	-	-
△ Alb	0±0.4	0.116	0.692	-	-
△ BNP	-1139.4±1450.1	0.069	0.816	-	-
血行動態指標					
△ CVP	-5.7±4.4	0.636	0.014	0.027~0.210	0.017
△ PCWP	-13.8±10.5	0.353	0.216	-	-
△ PASP	-21.9±9.7	0.078	0.819	-	-
△ RVSP	-22.9±8.5	0.245	0.467	-	-
△ CI	0.3±0.4	-0.557	0.039	-2.32~0.005	0.051
△ RPP	2.5±12.4	-0.313	0.275	-	-

△: 心不全治療後の値から前の値を除いた値

表 7. 心不全群における治療前後の肝硬度と各指標の変化量との関係

6. 考察

6.1. 健常者群と心不全群の臨床所見および臓器硬度の関係に関する比較検討

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かった。また、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。Millonig²¹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^{23,24}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¹⁹、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^{17,25}。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 2.1%に対し TE 法は 6.1%と有意に高かったとも報告されている ($P < 0.0001$)¹⁸。一方、本研究の心不全対象患者において、BMI $> 25 \text{ kg/m}^2$ 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、肥満の指標である BMI の本研究における中央値である 22 Kg/m^2 以上の患者 19 人 ($R=0.254, P=0.039$) と 22 Kg/m^2 未満の患者 19 人 ($R=0.439, P=0.002$) 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。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则认为られている²⁶。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を Sarraf ら²⁷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、組織が不均一であるため、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価自体が、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。

6.2. 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

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²⁶、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¹²。それは特に肝うっ血においてその兆候は強い。Alegre ら²⁰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¹⁴。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。

6.3. 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の検討

今回、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^{21,28,29}。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事に重要性が高いと考える。また、多変量解析では有意差を認めなかったが、単変量解析において CI と肝硬度に負の相関を認めたことは、心不全治療により CI が上昇し血行動態が改善したことに伴いうっ血が改善した結果である可能性が考えられる³⁰。

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、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、しばしばトランスアミナーゼ、アルカリフォスファターゼ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³¹。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ビリルビンを含めた肝・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 : $27.8 \pm 10.1\%$ 、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続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。

6.4. 本研究の限界

本研究においては、以下の限界を有する。第一に、本研究が単施設の検討で症例数が少ないことが限界として挙げられる。今回、研究期間中に登録が出来たのは心不全 38 症例と少なく、検出力の限界があげられる。また、詳細なサブグループ解析などを行うための十分な症例数がなかった。また、単施設の検討であるため施設間、あるいは検者間の影響などを排除することは出来ない。次に、本研究では心不全患者について、VTQ 法における肝硬度のカットオフ値を求めたが、長期間の心不全状態の持続による線維化の影響が考えられ、臓器うっ血以外の因子が関与している可能性を排除できなかった。また、除外基準に関して、先行研究では eGFR 30 ml/分/1.73m² 未満、あるいは透析中の症例では eGFR が正常な群と比較し、全死亡あるいは心不全増悪による再入院のリスクが 2.75 倍に上昇すると報告されている⁴。一方で、本研究では eGFR 15 ml/分/1.73m² 未満の重症な慢性腎臓病症例を除外したため、除外した症例の中に評価すべき重症心不全が存在していた可能性がある。本研究において肝硬度を評価することにより、心不全によるうっ血肝の指標として有用であること、ならびに心不全治療介入によるうっ血改善の効果判定を非侵襲的にできたことを示した。しかし、この肝硬度が、心不全の長期予後を反映しているかどうかは不明であり、今後さらなる検討が必要である。

7. 総括及び結論

本研究において VTQ 法を用いたエラストグラフィによる肝硬度は、非代償性心不全によるうっ血肝の診断に有用な新しい独立した **Surrogate marker** であることを明らかにした。また、その肝硬度は心不全の臨床的重症度と有意な相関を認め、さらに、心不全に対する治療介入により体重や臨床所見だけでなく、CVP の低下とともに肝硬度が有意に改善することを証明した。

本法は、心不全患者において、従来の侵襲的な手技が必要な CVP 測定と比較し、非侵襲的に簡便、かつ反復して評価することができ、うっ血肝の評価ならびに心不全に対する治療介入の効果判定を行うことができる有用な検査法である。

8. 謝辞

本稿を終えるにあたり、本研究の機会を与えていただくとともに終始懇切なる御指導と御校閲を賜りました北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学 筒井裕之教授に深謝申し上げます。併せて、本研究全般にわたり直接御指導を賜りました北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学 榊原 守 助教、浅川直也 医師、神谷 究 医師に深く感謝の意を表します。また、VTQ法を用いたエラストグラフィ検査にご協力いただいた北海道大学病院検査・輸血部／超音波センター 西田 睦 臨床検査技師、工藤 悠輔 臨床検査技師にも心より感謝申し上げます。

また、統計解析にあたり御指導いただきました、北海道大学病院 臨床研究開発センター 天野 虎次 助教に厚く御礼を申し上げます。

9. 引用文献

- 1 Tsutsui, H., Tsuchihashi-Makaya, M., Kinugawa, S., Goto, D. & Takeshita, A. Clinical characteristics and outcome of hospitalized patients with heart failure in Japan. *Circ J* **70**, 1617-1623 (2006).
- 2 Yancy, C. W. *et al.* 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* **128**, 1810-1852 (2013).
- 3 McMurray, J. J. *et al.* ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* **33**, 1787-1847 (2012).
- 4 Hamaguchi, S. *et al.* Chronic kidney disease as an independent risk for long-term adverse outcomes in patients hospitalized with heart failure in Japan. Report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). *Circ J* **73**, 1442-1447 (2009).
- 5 Ronco, C. *et al.* Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* **31**, 703-711 (2010).
- 6 Shamseddin, M. K. & Parfrey, P. S. Mechanisms of the cardiorenal syndromes. *Nat Rev Nephrol* **5**, 641-649 (2009).
- 7 Laribi, S. & Mebazaa, A. Cardiohepatic syndrome: liver injury in decompensated heart failure. *Curr Heart Fail Rep* **11**, 236-240 (2014).
- 8 Poelzl, G. & Auer, J. Cardiohepatic syndrome. *Curr Heart Fail Rep* **12**, 68-78 (2015).
- 9 Chatterjee, K. Neurohormonal activation in congestive heart failure and the role of vasopressin. *Am J Cardiol* **95**, 8b-13b (2005).
- 10 Voelkel, N. F. *et al.* Right ventricular function and failure: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure. *Circulation* **114**, 1883-1891 (2006).
- 11 Lau, G. T., Tan, H. C. & Kritharides, L. Type of liver dysfunction in heart failure and its relation to the severity of tricuspid regurgitation. *Am J Cardiol* **90**, 1405-1409 (2002).

- 12 Mullens, W. *et al.* Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* **53**, 589-596 (2009).
- 13 Verbrugge, F. H. *et al.* Abdominal contributions to cardiorenal dysfunction in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* **62**, 485-495 (2013).
- 14 Hanna, E. B. & Hanna Deschamps, E. Acute heart failure: acute cardiorenal syndrome and role of aggressive decongestion. *Clin Cardiol* **37**, 773-778 (2014).
- 15 Wong, V. W. & Chan, H. L. Transient elastography. *J Gastroenterol Hepatol* **25**, 1726-1731 (2010).
- 16 Gallotti, A., D'Onofrio, M. & Pozzi Mucelli, R. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) technique in ultrasound with Virtual Touch tissue quantification of the upper abdomen. *Radiol Med* **115**, 889-897 (2010).
- 17 Castera, L. *et al.* Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology* **51**, 828-835 (2010).
- 18 Bota, S. *et al.* Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis. *Liver Int* **33**, 1138-1147 (2013).
- 19 Sandrin, L. *et al.* Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* **29**, 1705-1713 (2003).
- 20 Alegre, F. *et al.* Increased liver stiffness values in patients with heart failure. *Acta Gastroenterol Belg* **76**, 246-250 (2013).
- 21 Millonig, G. *et al.* Liver stiffness is directly influenced by central venous pressure. *J Hepatol* **52**, 206-210 (2010).
- 22 Shrout, P. E. & Fleiss, J. L. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull* **86**, 420-428 (1979).
- 23 Nishi, H. *et al.* Novel method of evaluating liver stiffness using transient elastography to evaluate perioperative status in severe heart failure. *Circ J* **79**, 391-397 (2015).
- 24 Taniguchi, T. *et al.* Usefulness of transient elastography for noninvasive and reliable estimation of right-sided filling pressure in heart failure. *Am J Cardiol* **113**, 552-558 (2014).
- 25 Potthoff, A. *et al.* Liver stiffness measurements and short-term survival after left ventricular assist device implantation: A pilot study. *J Heart Lung Transplant* (2015).
- 26 Ljungman, S., Laragh, J. H. & Cody, R. J. Role of the kidney in congestive

- heart failure. Relationship of cardiac index to kidney function. *Drugs* **39 Suppl 4**, 10-21; discussion 22-14 (1990).
- 27 Sarraf, M., Masoumi, A. & Schrier, R. W. Cardiorenal syndrome in acute decompensated heart failure. *Clin J Am Soc Nephrol* **4**, 2013-2026 (2009).
- 28 Colli, A. *et al.* Decompensated chronic heart failure: increased liver stiffness measured by means of transient elastography. *Radiology* **257**, 872-878 (2010).
- 29 Hopper, I. *et al.* Impact of heart failure and changes to volume status on liver stiffness: non-invasive assessment using transient elastography. *Eur J Heart Fail* **14**, 621-627 (2012).
- 30 Forrester, J. S., Diamond, G., Chatterjee, K. & Swan, H. J. Medical therapy of acute myocardial infarction by application of hemodynamic subsets (second of two parts). *N Engl J Med* **295**, 1404-1413 (1976).
- 31 Nikolaou, M. *et al.* Liver function abnormalities, clinical profile, and outcome in acute decompensated heart failure. *Eur Heart J* **34**, 742-749 (2013).