



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	入院時の肝硬度は急性非代償性心不全患者の長期予後と関連する〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	表, 和徳
Description	配架番号 : 2448
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13434号
Issue Date	2019-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/74242
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Kazunori_Omote_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 表 和徳

学 位 論 文 題 名

入院時の肝硬度は急性非代償性心不全患者の長期予後と関連する
(Impact of admission liver stiffness on long-term clinical outcomes
in patients with acute decompensated heart failure)

【背景と目的】

近年、高齢化社会の進行および心臓血管疾患の診断・治療の画期的進歩により、心不全患者は増加の一途をたどっている。心不全患者は入院を繰り返し、最終的に死に至る臨床経過をとることから、心不全患者の増加は医療経済的にも重要な社会問題となっている。心不全患者において予後規定因子を同定することは、正確なリスク層別を可能にし、高リスク患者への注意深い経過観察あるいは早期治療介入により、その後の有害事象の発症を抑制させる効果がある。現在までに様々な予後規定因子が報告されているが、中でも強力な規定因子の一つとして血行動態指標である中心静脈圧がある。中心静脈圧の測定にはこれまで右心カテーテル法がゴールドスタンダードとされてきたが、侵襲的処置による出血や感染など特有の合併症や医療コストが問題となるため、右心カテーテル法のルーチン施行は推奨されていない。近年、非侵襲的な中心静脈圧の推定方法として肝硬度の測定が注目されている。中心静脈圧の上昇により生じる肝うっ血は肝硬度を上昇させることが知られている。最近我々は、超音波 Virtual Touch Quantification (VTQ) 法により非侵襲的に測定された肝硬度が右心カテーテル法により侵襲的に測定された中心静脈圧と極めてよく相関することを報告している。しかしながら、入院時に測定された肝硬度が急性心不全患者の予後に与える影響については明らかにされていない。今回我々は急性心不全患者の入院時肝硬度と長期予後の関連性を検討した。

【対象と方法】

2016年6月から2018年4月の間、当院に急性心不全で緊急入院した連続102例を前向きに検討した。急性冠症候群（9例）、器質的肝疾患（5例）、入院時肝硬度が測定不能（18例）の症例を除外し、最終的に70例を解析対象とした。入院時にVTQ法による肝硬度測定、血液・生化学検査、心臓超音波検査を行った。主要評価項目は心血管死と心不全増悪の複合有害事象とした。観察期間は中央値272（四分位範囲122-578）日であった。

【結果】

患者背景は、平均年齢 62.7 ± 15.5 歳、男性49例(70%)、平均の左室駆出率 $37.4 \pm 17.0\%$ であった。Receiver-operating characteristic (ROC) 解析により算出した肝硬度の有害事象予測至適カットオフ値は 1.50 m/s であった (c 統計量 0.77、95%信頼区間 0.66-0.88)。至適カットオフ値により対象患者を肝硬度高値群と低値群の2群に分けたところ、肝硬度低値群と比較し、肝硬度高値群で有意に年齢、推算糸球体濾過量、血清ナトリウム値が低値であった。さらに、肝硬度高値群では有意に心房細動、New York Heart Association 心機能分類 III 以上の割合、入院時経口利尿薬の内服率、血漿 brain-type natriuretic peptide が高値であった。観察期間内に26症例（5例：心血管死、21例：心不全増悪）で有害事象が発生した。有害事象群は非有害事象群と比較して有意に肝硬度が高値であった (2.24 ± 0.91 vs 1.48 ± 0.78)

m/s、 $P < 0.001$)。生存解析では、肝硬度高値群 (≥ 1.50 m/s) は低値群 (< 1.50 m/s) と比較して有害事象の発生が有意に高かった (ログランク検定 $P = 0.0001$)。Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析では、収縮期血圧、腎機能、血清ナトリウム濃度など急性心不全の既存の予後予測因子で補正後も、肝硬度高値は有害事象発生と有意かつ独立した関連を示した (ハザード比 1.82、95%信頼区間 1.22-2.71、 $P = 0.003$)。

【考察】

今回我々は、VTQ 法により非侵襲的に測定された入院時肝硬度が、急性心不全におけるその後の心血管死と心不全増悪の複合有害事象と関連するということを示した。この結果から、入院時肝硬度の測定は患者の正確なリスク層別を可能にし、高リスク患者群に対する注意深い経過観察や早期の治療介入を行うことで、有害事象発生の抑制につながる可能性がある。

心不全患者では神経体液性因子 (交感神経系、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系) の過剰亢進によるナトリウム再吸収が中心静脈圧を上昇させる。中心静脈圧の上昇は心不全患者の腎機能障害、心不全再入院、心血管死に強く関連するといわれていることから、心不全患者における中心静脈圧の測定意義は高く、可能な限り非侵襲的な方法で測定されることが望ましい。

これまでに我々を含む複数の研究グループから、慢性心不全患者においては超音波エラストグラフィで非侵襲的に測定した肝硬度が中心静脈圧と有意な正の相関を示すことが報告されている。中心静脈圧の上昇は下大静脈及び肝静脈圧を上昇させる。一方、肝臓は非弾性被膜に覆われているため、結果として肝組織硬度が上昇する。これらのことから、中心静脈圧の上昇は直接的に肝硬度を上昇させると考えられている。実際、ブタモデルの下大静脈をクランプすると肝硬度が上昇し、デクランプにより肝硬度が低下すること、そして超音波エラストグラフィで測定した肝硬度と中心静脈圧は完全相関 ($r=1.0$ 、 $P<0.01$) することが報告されている。我々は最近、38 例の慢性心不全患者において VTQ 法において測定した肝硬度は右心カテーテル法で測定した中心静脈圧と有意な正の相関 ($r=0.578$ 、 $P<0.001$) を示すことを報告している。

さらに、肝硬度は植え込み型左室補助装置が装着された重症心不全患者においても、右心不全や右室補助装置追加の予測に有用であると報告されており、退院時肝硬度は心不全入院患者のその後の心血管有害事象の独立した規定因子であることも比較的多数例の検討で明らかにされている。本研究は、心不全患者の中でも集学的治療が必要な重症例が多く含まれる急性非代償性心不全患者の入院時肝硬度が既知の強力な予後規定因子で補正後も、その後の心血管有害事象発生の独立した規定因子であることを明らかにした点が意義深い。本研究の限界として、まず単施設かつ少数例での検討であることが挙げられる。次に、可能な限り器質的肝疾患患者を除外したものの、非心臓疾患による肝線維化が肝硬度に影響している可能性がある。また、除外例が 32 例 (29%) と多く、選択バイアスがかかっている可能性がある。最後に、退院時の肝硬度測定を行っていない症例が 27 症例 (24%) おり、急性期治療後の肝硬度の変化や退院時肝硬度と予後の関係を検討が出来なかった点は今後の課題である。今後は多施設研究によるより詳細な検討が必要である。

【結論】

VTQ 法により非侵襲的に測定された入院時肝硬度は急性心不全患者の予後リスク層別に有用である可能性が示唆された。