



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
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
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k13434
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/74243
Type	doctoral thesis
File Information	Kazunori_Omote.pdf



学 位 論 文

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)

2019 年 3 月

北 海 道 大 学

表 和徳

学 位 論 文

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)

2019 年 3 月

北 海 道 大 学

表 和徳

目次

1. 発表論文目録及び学会発表目録.....	1
2. 学位論文内容の要旨.....	2
3. 緒言.....	5
4. 略語表.....	8
5. 研究方法.....	9
5.1. 研究デザイン.....	9
5.2. 研究方法.....	9
5.2.1. 対象患者.....	9
5.2.2. 肝硬度測定.....	10
5.2.3 心エコー検査.....	11
5.2.4 臨床転帰.....	11
5.2.5 統計学的分析方法.....	11
6. 研究結果.....	13
6.1. 患者背景.....	13
6.2 肝硬度と臨床転帰の関連.....	16
7. 考察.....	19
7.1. 本研究の特徴、意義、新知見.....	19
7.2. 心不全における中心静脈圧上昇機序と予後の関係.....	19
7.3. 中心静脈圧と肝硬度の相関について.....	20
7.4. 心不全における肝硬度と臨床転帰の関係について.....	21
7.5. VTQ 法の臨床的有用性について.....	22
7.6. 本研究の限界.....	23
8. 総括及び結論.....	26
9. 謝辞.....	27
10. COI (conflicts of interest) 開示.....	28
11. 引用文献.....	29

1. 発表論文目録及び学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した

Kazunori Omote, Toshiyuki Nagai, Naoya Asakawa, Kiwamu Kamiya, Yusuke Tokuda, Tadao Aikawa, Arata Fukushima, Keiji Noguchi, Yoshiya Kato, Hirokazu Komoriyama, Mutsumi Nishida, Yusuke Kudo, Hiroyuki Iwano, Takashi Yokota, and Toshihisa Anzai.

Impact of admission liver stiffness on long-term clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure

Heart and Vessels 2018 Dec 6. doi: 10.1007/s00380-018-1318-y. [Epub ahead of print]

本研究の一部は以下の学会に発表した

1. Kazunori Omote, Toshiyuki Nagai, Naoya Asakawa, Kiwamu Kamiya, Yusuke Tokuda, Tadao Aikawa, Arata Fukushima, Keiji Noguchi, Yoshiya Kato, Hirokazu Komoriyama, Mutsumi Nishida, Yusuke Kudo, Hiroyuki Iwano, Takashi Yokota, and Toshihisa Anzai.

Long-term prognostic significance of liver stiffness non-invasively measured by Virtual Touch Quantification in patients with acute decompensated heart failure.

European Society of Cardiology Congress 2018. AUG. 2018. Munich, Germany.

2. Kazunori Omote, Naoya Asakawa, Yoshiya Kato, Yusuke Tokuda, Masanao Naya, Yokoshiki Hisashi.

Increased Liver Stiffness Evaluated by Virtual Touch Quantification Method Can Predict Poor Clinical Outcomes in Patients with Heart Failure.

American Heart Association Scientific sessions 2017. NOV. 2017. Anaheim, USA.

3. Kazunori Omote; Naoya Asakawa; Yoshiya Kato; Yusuke Tokuda; Arata Fukushima; Toshihisa Anzai

Increased Liver Stiffness Assessed by Virtual Touch Quantification can Predict Prognosis in Patients with Decompensated Heart Failure

第82回日本循環器学会学術集会, 2018.3.25, 大阪.

4. Kazunori Omote, Toshiyuki Nagai, Naoya Asakawa, Kiwamu Kamiya, Yusuke Tokuda, Tadao Aikawa, Arata Fukushima, Keiji Noguchi, Yoshiya Kato, Hirokazu Komoriyama, Mutsumi Nishida, Yusuke Kudo, Hiroyuki Iwano, Takashi Yokota, and Toshihisa Anzai.

Impact of admission liver stiffness on long-term clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure

第22回日本心不全学会学術集会, 2018.10.12, 東京.

2. 学位論文内容の要旨

【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。心不全患者は入退院を繰り返し、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。

3. 緒言

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 (Braunwald, 2013)。心不全患者は入退院を繰り返し、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 (図 1)。

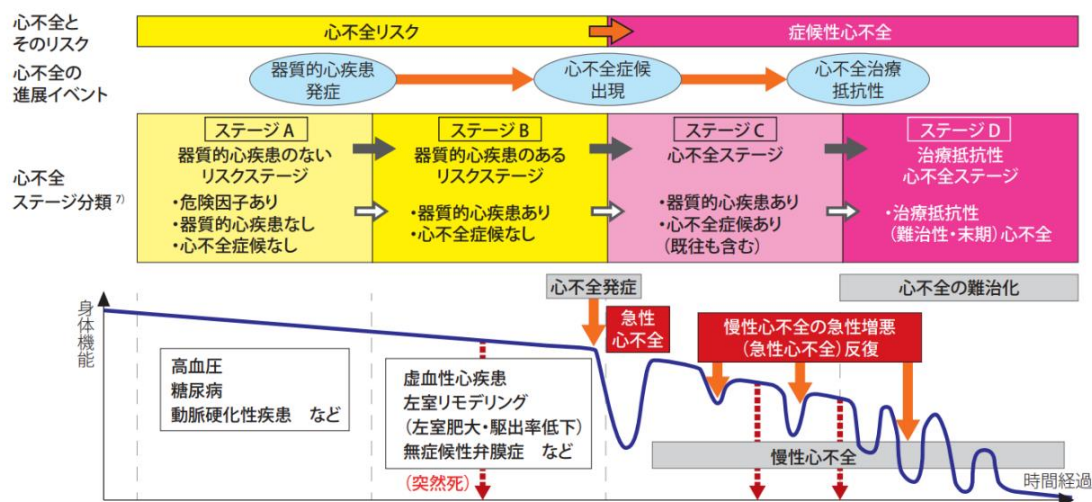


図 1 心不全と進展ステージ (日本循環器学会 急性・慢性心不全診療ガイドライン 2017 年改訂版より改変引用)

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 (Central venous pressure; CVP) がある。CVP 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、右心カテーテルのルーチン施行は推奨されていない (Mansfield et al., 1994; Merrer et al., 2001)。それゆえ、正確かつ非侵襲的な CVP の推定法が望まれている。

肝硬度 (Liver stiffness; LS) は CVP 上昇による肝うっ血を反映する代表的マーカーである。過去の複数の研究で、超音波エラストグラフィで非侵襲的に測定した心不全患者の LS は CVP と有意に正の相関関係があることが報告されている (Hopper

et al., 2012; Potthoff et al., 2015; Taniguchi et al., 2014)。さらに、最近我々は Virtual Touch Quantification (VTQ) 法を用いて非侵襲的に測定した心不全患者の LS が CVP と有意な正の相関関係があることを報告している (Yoshitani et al., 2016) (図 2)。

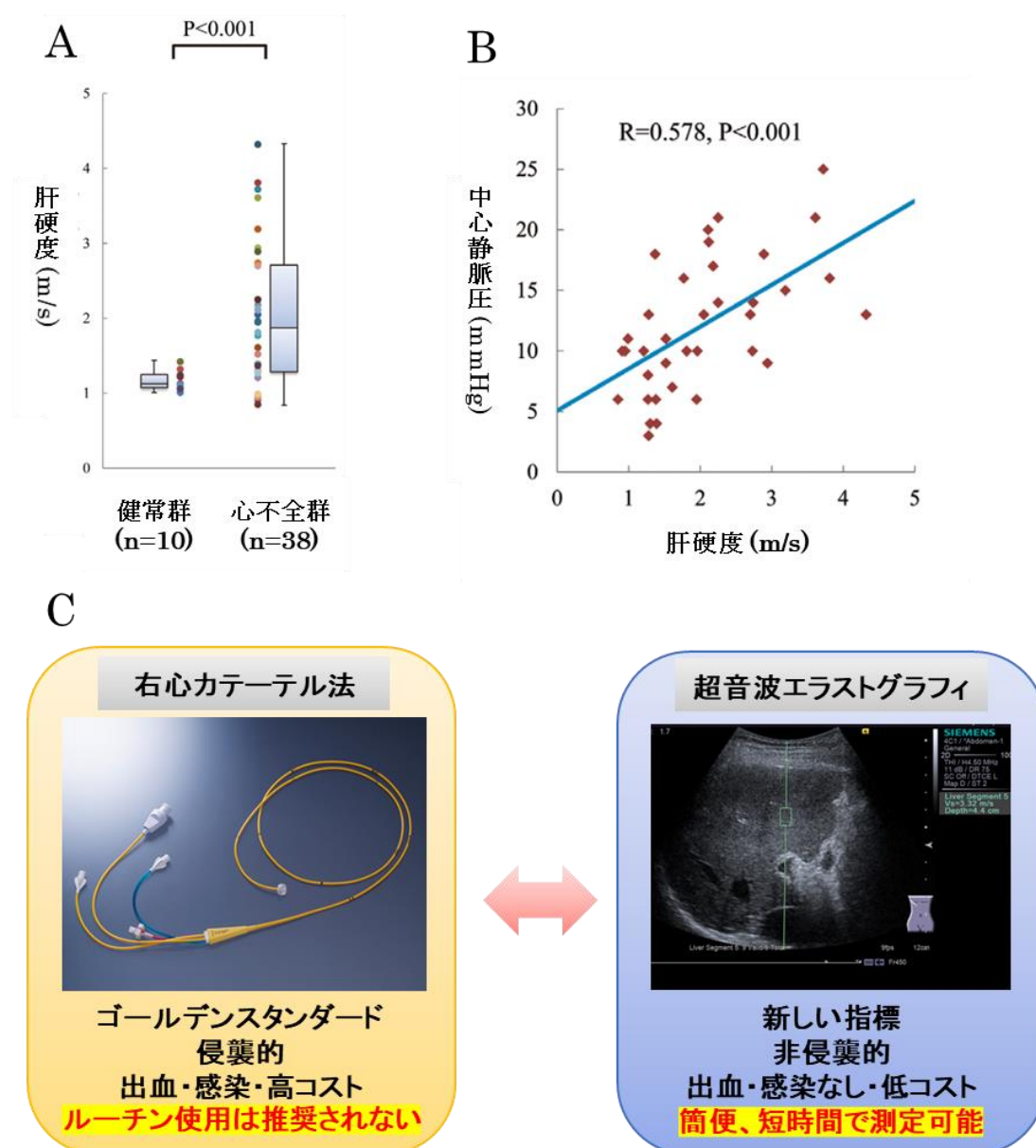


図 2 (A) 心不全患者と非心不全患者における肝硬度の比較 (B) 肝硬度と中心静脈圧の相関関係 (C) 右心カテーテル法と超音波エラストグラフィの特徴

近年、心不全入院患者の退院時の LS がリスク層別に有用であることが報告され

た (Taniguchi et al., 2018)。しかしながら、入院時に測定された LS が急性非代償性心不全 (Acute decompensated heart failure; ADHF) 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。そこで、今回我々は ADHF 患者の入院時 LS と長期予後の関連性を検討した。

4. 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

ADHF	acute decompensated heart failure
ARFI	acoustic radiation force impulse
BNP	brain-type natriuretic peptide
BMI	body mass index
CVP	central venous pressure
eGFR	estimated glomerular filtration rate
HF	heart failure
ICC	Intraclass correlation coefficients
IQR	interquartile range
LS	liver stiffness
LVEF	left ventricular ejection fraction
NYHA	New York Heart Association
ROC	receiver-operating characteristic
ROI	region of interest
TE	transient elastography
VTQ	virtual touch quantification
WRF	worsening renal function

5. 研究方法

5.1. 研究デザイン

本研究は単施設の前向き観察研究であり、2016 年 6 月から 2018 年 4 月までに ADHF の診断で北海道大学病院に入院した 20 歳以上の患者の連続症例を登録した。ADHF はフラミンガムの診断基準を満たしたものと定義した (McKee et al., 1971)。研究計画は北海道大学病院自主臨床研究審査委員会に承認され (IRB No. 016-0067) UMIN 臨床試験登録システムに登録した (UMIN000023114)。本研究はヘルシンキ宣言を遵守し、すべての患者に十分な説明の後に本人の自由意思に伴う文章による承諾を得た。

5.2. 研究方法

5.2.1. 対象患者

図 3 に示すように、本研究では 2016 年 6 月から 2018 年 4 月に ADHF で当院に入院した連続 102 症例を検討した。除外症例は入院時に LS 測定ができなかった症例 (18 例)、急性冠症候群の症例 (9 例)、肝硬変、肝細胞癌、肝炎ウイルス感染症、慢性アルコール摂取患者を含む肝疾患を併存している患者 (5 例) とした。最終的に 70 例の患者を解析対象とした。

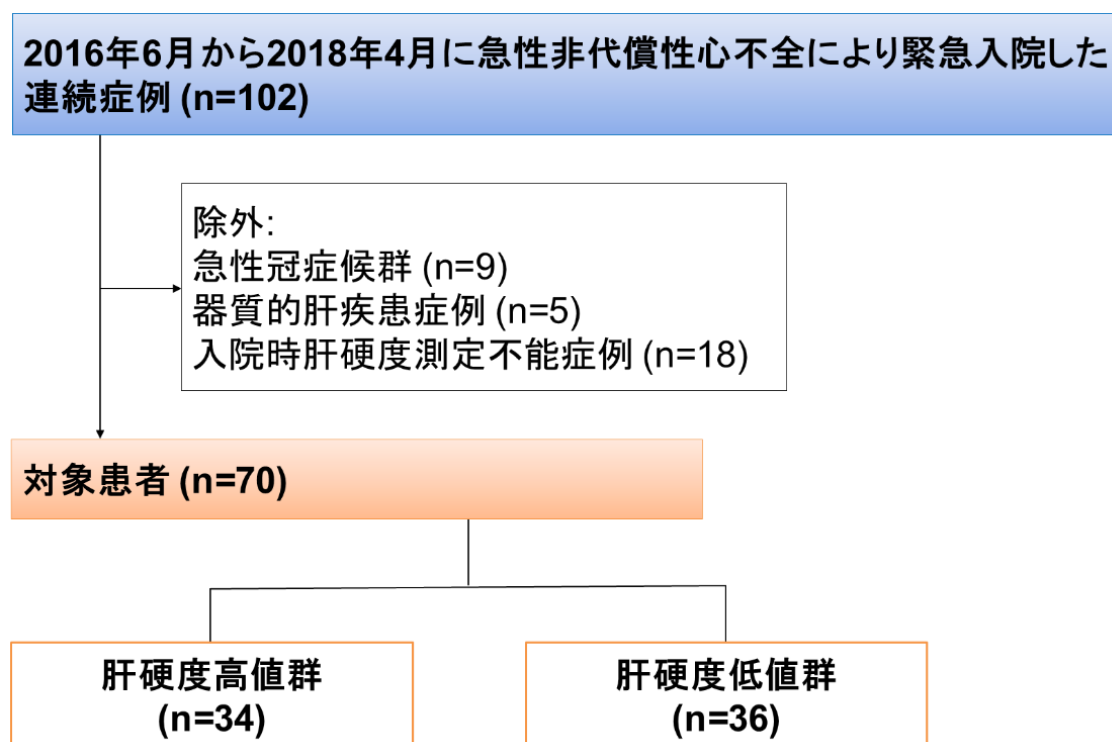


図 3 本研究のフローダイアグラム

5.2.2. 肝硬度測定

LS 測定手順と実際の測定について図 4A に示す。入院時の LS は ACUSON® S2000 US (Siemens、Erlangen、Germany、図 4B) による VTQ 法で、剪断弾性波速度 V_s (m/s) を測定することにより計測した。患者は仰臥位で右上肢を最大限挙上し、通常の呼吸下で右の肋間から肝を描出した。図 4C に示すように、B モードで画像を観察し、大きな脈管がない 0.6×1.0 cm の関心領域 (Region of interest; ROI) を $1 \sim 2$ cm の深度に位置させた。軽く息止めし音響放射圧 (Acoustic Radiation Force Impulse ; ARFI) を照射し、発生する V_s 値を超音波装置が計測・演算する。10 回繰り返し測定し、その中央値を LS とした。すべての LS の測定は中央値と四分位範囲 (Interquartile range; IQR) で表し、IQR と中央値の比が 0.3 以上の症例は除外した。肝の左葉は横隔膜、胃及び大動脈に囲まれているため VTQ 法の使用に影響があるため、右葉で測定を行った。過去に我々の報告した研究で肝臓のセグメント 5 (S5) と S6、S7、S8 について LS の差がないことを報告している。それゆえ、本研究では肝臓 S5 ですべての LS を測定した。測定に先立ち、検者内相関係数 (Intraclass correlation coefficients; ICC) ($1, \kappa$) = 0.89 と検者間相関係数 ICC ($2, \kappa$) = 0.77 を評価した (図 5)。

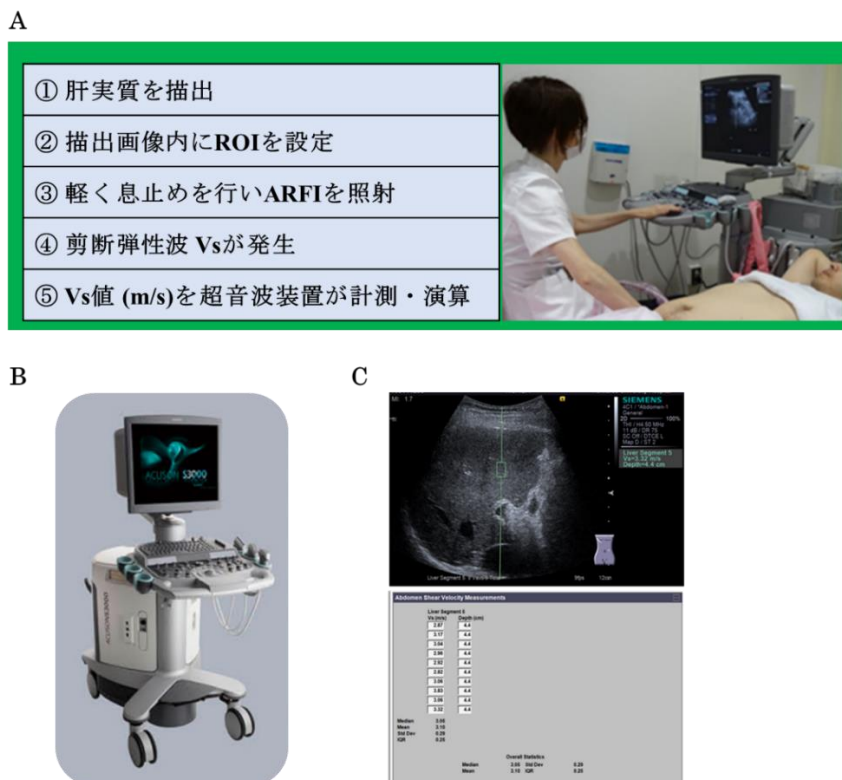


図 4 (A) 肝硬度測定手順と実際の測定 (B) ACUSON® S2000 US (C) ROI の設定と肝硬度の算出画像

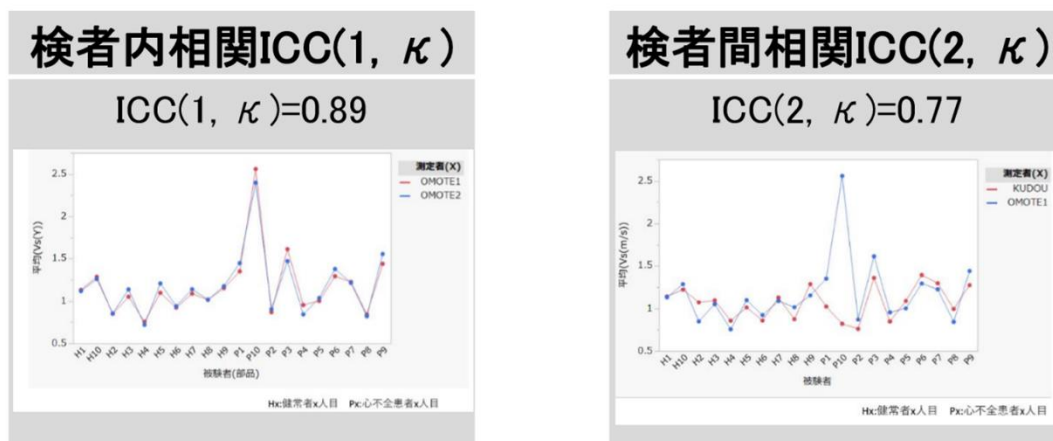


図5 本研究開始前に行った Virtual Touch Quantification 法の検者内相関及び検者間相関

5.2.3 心エコー検査

心エコー検査は Aplio Artida SSH-880-CV または Aplio SSA-770A (いずれも Toshiba Medical Systems、Tochigi、Japan) を用いて施行し、心尖部長軸二腔像・四腔像から 2 断面ディスク法を用いて左室駆出率 (Left ventricular ejection fraction; LVEF) を算出した (Schiller et al., 1979)。画像は十分な経験のある 2 人の観測者で評価した。

5.2.4 臨床転帰

主要アウトカムは心血管死と心不全増悪の複合有害事象とした。心不全増悪の定義は過去の急性心不全の主要な大規模研究と同様に、入院中に自然経過で心不全症状や徴候の増悪のため静注療法や補助循環が必要になる場合と心不全再入院の複合と定義した (Massie et al., 2010; Teerlink et al., 2013)。

5.2.5 統計学的分析方法

連続変数は正規分布している場合は平均±標準偏差で表記し、非正規分布の場合は中央値 (IQR) で表した。Receiver-operating characteristic (ROC) 解析により算出した LS の有害事象予測至適カットオフ値 $LS = 1.50$ (m/s) で全体を 2 群に分け両群を比較した。連続変数については対応のない t 検定もしくはマンホイットニーの U 検定を、名義変数についてはカイ 2 乗検定もしくはフィッシャーの正確確率検定をそれぞれ適切な手法を用いて行った。2 群間での複合有害事象の発生率について、 Kaplan-Meier 法を用いて推定し、ログランク検定で解析を行った。LS が有害事象に与える影響を評価するために、Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析を行

った。多変量解析は以下の2つのモデルを作成した。ステップワイズ法でP値0.05未満を水準とした増加変数法で選択した変数で作成した（モデル1）、急性心不全の既存の予後予測因子である収縮期血圧、腎機能、血清ナトリウム値で作成した（モデル2）。多変量解析のモデルの妥当性を検証するために Harrell の C 統計量を算出して評価した。

すべての検定において、P 値 0.05 未満を統計学的に有意と判断した。すべての統計解析は JMP Pro[®] 13.0（SAS Institute、Cary、NC、USA）及び Stata[®] MP64 version 15（StataCorp、College Station、TX、USA）を使用した。

6. 研究結果

6.1. 患者背景

患者背景は表 1 に示すように、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。ROC 解析により算出した LS 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) (図 6)。至適カットオフ値により対象患者を LS 高値群と低値群の 2 群に分けたところ、LS 低値群と比較し、LS 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、LS 高値群では有意に心房細動、New York Heart Association (NYHA) 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 (BNP) が高値であった。

表 1. 患者背景

変数	全体 (n=70)	LS 高値群 (LS $\geq$ 1.50 m/s) (n=34)	LS 低値群 (LS<1.50 m/s) (n=36)	P 値
年齢	62.7 ± 15.5	58.6 ± 15.9	66.6 ± 14.3	0.030
性別, n (%)	49 (70)	26 (76)	23 (64)	0.25
BMI, kg/m^2	24.9 ± 6.7	25.0 ± 6.4	24.7 ± 7.0	0.83
併存疾患, n (%)				
高血圧症	19 (27)	7 (21)	12 (33)	0.23
糖尿病	12 (17)	7 (21)	5 (14)	0.46
心房細動	27 (39)	20 (59)	7 (19)	0.001
NYHA III or IV, n (%)	31 (44)	21 (62)	10 (28)	0.004
脈拍数, /分	78.9 ± 18.5	79.3 ± 17.7	78.5 ± 19.4	0.85
収縮期血圧, mmHg	112.6 ± 25.3	107.4 ± 22.7	117.5 ± 27.0	0.096
左室駆出率, %	37.4 ± 17.0	33.6 ± 18.1	41.0 ± 15.3	0.068
基礎心疾患, n (%)				
拡張型心筋症	19 (27)	12 (35)	7 (19)	0.136

虚血性心筋症	11 (16)	3 (9)	8 (22)	0.124
弁膜疾患	13 (19)	7 (21)	6 (17)	0.67
その他	27 (39)	12 (35)	15 (42)	0.58
入院時内服薬, n (%)				
アンジオテンシン変換				
酵素阻害薬もしくはア	43 (61)	21 (62)	22 (61)	0.96
ンジオテンシンII受容体				
拮抗薬				
β遮断薬	42 (60)	23 (68)	19 (53)	0.20
利尿薬	48 (69)	31 (91)	17 (47)	<0.001
スピロノラクトン	17 (24)	11 (32)	6 (17)	0.126
血液生化学検査				
ヘモグロビン, g/dL	12.6 ± 2.2	12.6 ± 2.1	12.6 ± 2.3	0.86
血小板, 10 ⁴ /μL	19.9 ± 6.8	18.6 ± 7.5	21.2 ± 5.9	0.103
推算糸球体濾過量,	49.9 (37.8-66.0)	41.3 (36.3-60.6)	55.5 (43.6-75.0)	0.039
ml/min				
血清ナトリウム, mEq/L	138.2 ± 3.8	137.1 ± 4.0	139.3 ± 3.4	0.014
アスパラギン酸アミノ				
トランスフェラーゼ,	29.0 (22.0-40.3)	31.0 (24.0-42.8)	28.0 (20.0-38.0)	0.160
IU/L				
アラニンアミノトラン	22.5 (18.0-38.0)	24.0 (19.8-38.0)	21.5 (17.0-40.3)	0.51
スフェラーゼ, IU/L				
血清アルブミン, g/dL	3.9 ± 0.5	3.9 ± 0.5	3.9 ± 0.5	1.0
BNP, pg/dL	568 (170-1110)	642 (444-1191)	409 (115-848)	0.042
C反応性蛋白, mg/dL	0.32 (0.07-0.83)	0.40 (0.18-1.41)	0.26 (0.05-0.67)	0.075

BMI, body mass index; NYHA, New York Heart Association; BNP, brain natriuretic peptide

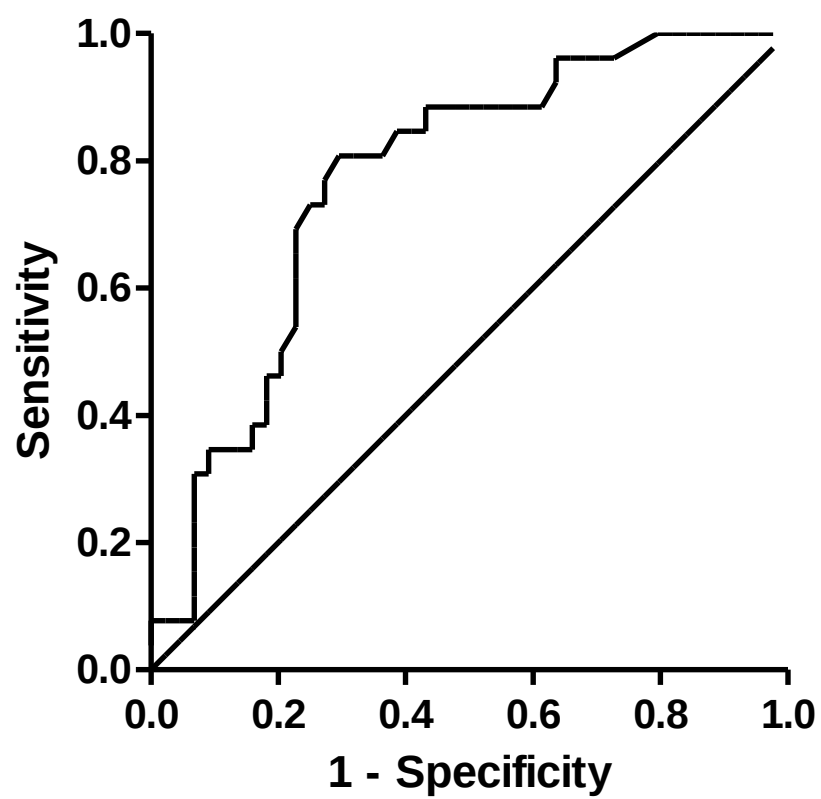


図 6 ROC 解析 (LS の有害事象予測至適カットオフ値: 1.50 m/s [c 統計量 0.77、95% 信頼区間 0.66-0.88])

6.2 肝硬度と臨床転機に関連

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 LS が高値であった（ 2.24 ± 0.91 vs 1.48 ± 0.78 m/s、 $P < 0.001$ ）（図 7）。

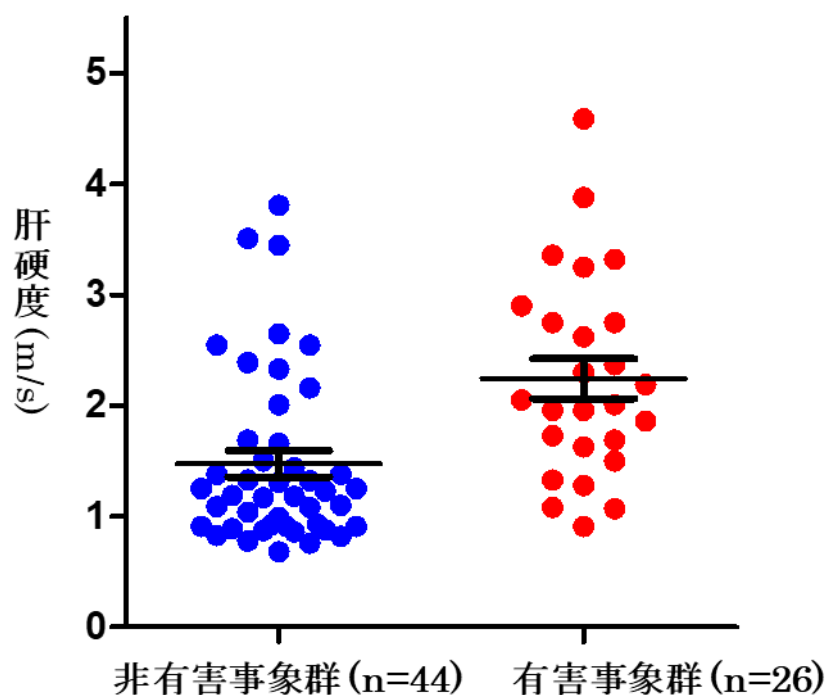


図 7 有害事象群と非有害事象群における入院時肝硬度

生存解析では、LS 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 $P = 0.0001$ ）（図 8）。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、LS 高値は有害事象発生と有意かつ独立した関連を示した（表 2）。モデル 1 と 2 の Harrell の C 統計量はそれぞれ 0.72 と 0.75 であり、多変量モデルの安定性は概ね保たれていた。

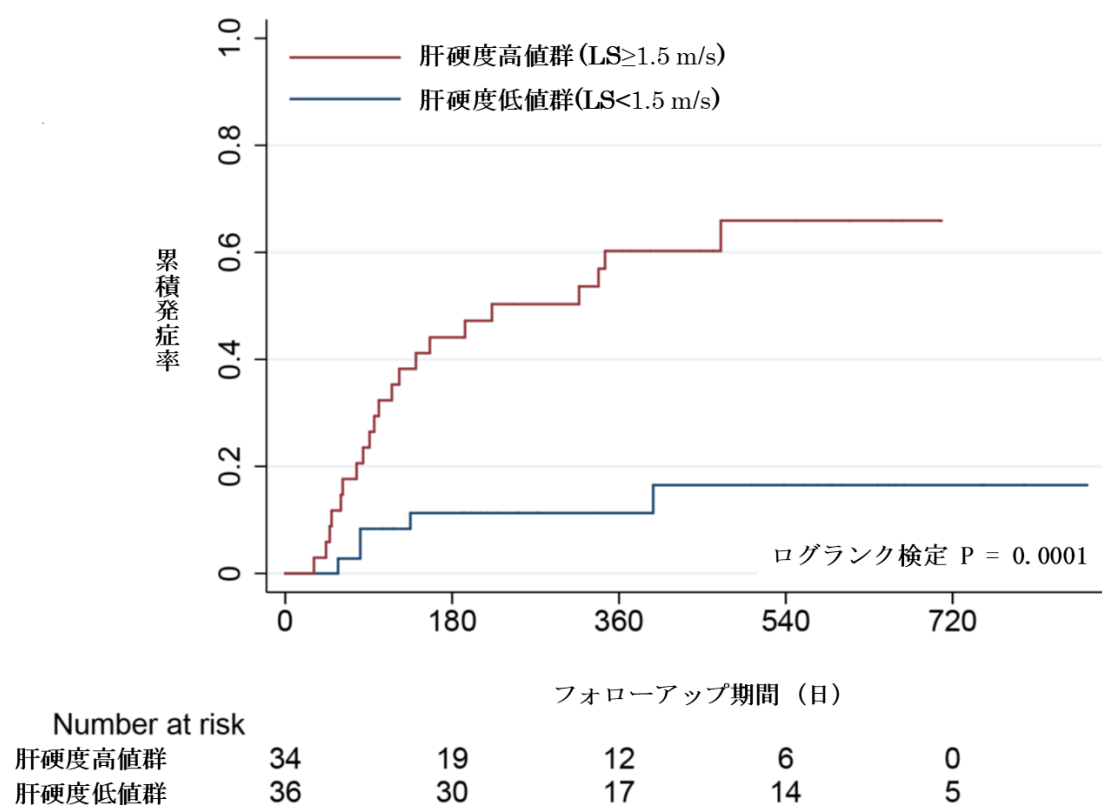


図8 入院時肝硬度と累積有害事象発生率

表 2 Cox 比例ハザードモデル

共変量	単変量解析		多変量解析			
			モデル 1		モデル 2	
	ハザード比 (95%信頼区間)	P 値	ハザード比 (95%信頼区間)	P 値	ハザード比 (95%信頼区間)	P 値
年齢	0.95 (0.84-1.07)	0.37				
性別	1.07 (0.50-2.54)	0.88				
BMI	0.87 (0.78-0.97)	0.003				
収縮期血圧	0.56 (0.40-0.79)	<0.001			0.58 (0.40-0.83)	0.003
心房細動	1.39 (0.64-3.00)	0.41	0.93 (0.40-2.18)	0.87		
NYHA III or IV	3.85 (1.64-8.98)	0.001	3.20 (1.34-7.64)	0.009		
ヘモグロビン	0.81 (0.67-0.98)	0.024				
推算糸球体濾過量	0.94 (0.86-1.03)	0.160			0.97 (0.90-1.06)	0.54
血清ナトリウム	0.89 (0.82-0.97)	0.011			0.92 (0.83-1.01)	0.086
血清アルブミン	0.29 (0.13-0.66)	0.003				
BNP	1.05 (1.00-1.10)	0.045				
C 反応性蛋白	1.21 (1.10-1.35)	0.002				
肝硬度	1.97 (1.34-2.90)	0.001	1.88 (1.19-2.96)	0.006	1.82 (1.22-2.71)	0.003

モデル 1; ステップワイズ法による選択, モデル 2; 心不全の既知の予後規定因子である収縮期血圧, 推算糸球体濾過量, 血清ナトリウム値との調整. BMI, body mass index; NYHA, New York Heart Association; BNP, brain natriuretic peptide

7. 考察

7.1. 本研究の特徴、意義、新知見

今回我々は、VTQ 法により非侵襲的に測定された入院 LS 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を示した。この結果から、入院時 LS 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。

7.2. 心不全における中心静脈圧上昇機序と予後の関係

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 CVP を上昇させる (Dzau et al., 1981; Stewart et al., 1988) (図 9)。

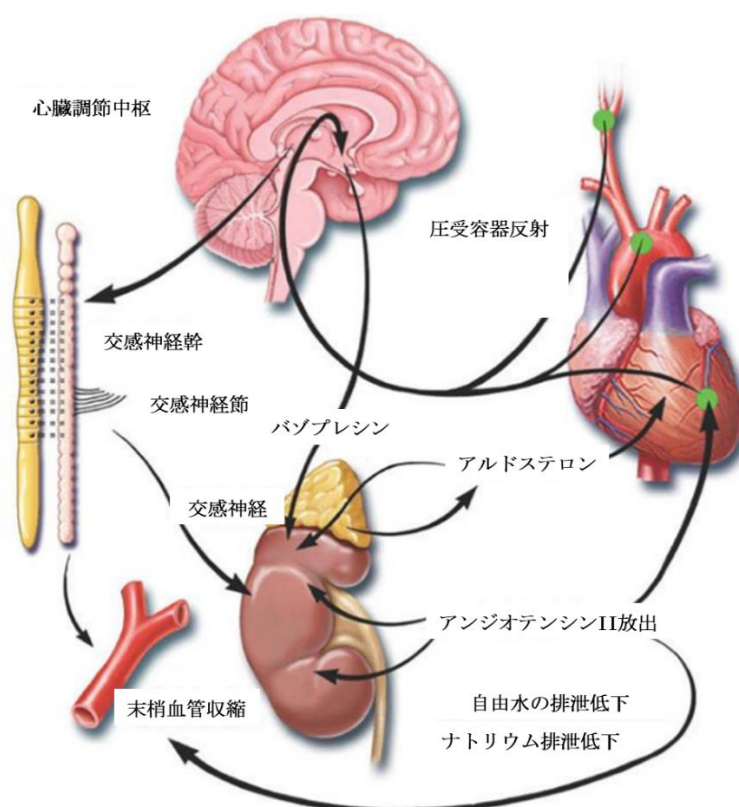


図 9 心不全患者における神経体液性因子（交感神経系、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系）の過剰亢進によるナトリウム再吸収の機序 (Braunwald's Heart Disease 10th edition より引用・改変)

急性心不全及び慢性心不全患者では、CVPの上昇は腎機能障害や心不全再入院そして全死亡と関連するとの報告がある (Damman et al., 2007; Damman et al., 2009; Mullens et al., 2009; Uthoff et al., 2010)。Adamson らの報告によると、植込み型血行動態モニタリングを行った慢性心不全患者では、心不全悪化の前に 75%の患者が右室収縮期圧、右室拡張期圧、推定肺動脈拡張期圧の少なくとも一つの上昇が観察されたとされている (Adamson et al., 2003)。また、CVPの上昇は腎静脈や間質圧を上昇させることによって腎実質を低酸素状態に陥らせ、結果として腎機能悪化 (Worsening renal function; WRF) を引き起こす。WRFは慢性心不全及び急性心不全患者において重要な予後規定因子として知られている (Damman et al., 2014; Maeder et al., 2012; Murata et al., 2018; Takaya et al., 2017)。注目すべき点は、急性心不全患者において心係数と比較してCVPはその後のWRFをより強力に予測する規定因子であったことである (Mullens et al., 2009)。これらの結果から、CVP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されており、心不全患者におけるCVP測定の意義は極めて高く、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。

7.3. 中心静脈圧と肝硬度の相関について

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LSは有意にCVPと正の相関があることが報告されている (Hopper et al., 2012; Jalal et al., 2015; Kashiya et al., 2017; Millionig et al., 2010; Nishi et al., 2015; Potthoff et al., 2015; Taniguchi et al., 2014; Yoshitani et al., 2016)。肝臓は非弾性被膜に覆われているため、CVP上昇による肝静脈圧上昇の結果として肝組織硬度が上昇する。これらのことから、CVPの上昇は直接的にLS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LSが上昇し、デクランプによりLSが低下すること (図 10A)、そして超音波エラストグラフィで測定したLSとCVPは完全相関 ($r=1.0$, $P<0.01$) することが報告されている (Millonig et al., 2010) (図 10B)。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LSは右心カテーテル法で測定したCVPと有意かつ強い正の相関 ($r=0.578$, $P<0.001$) を示すことを報告している (Yoshitani et al., 2016)。

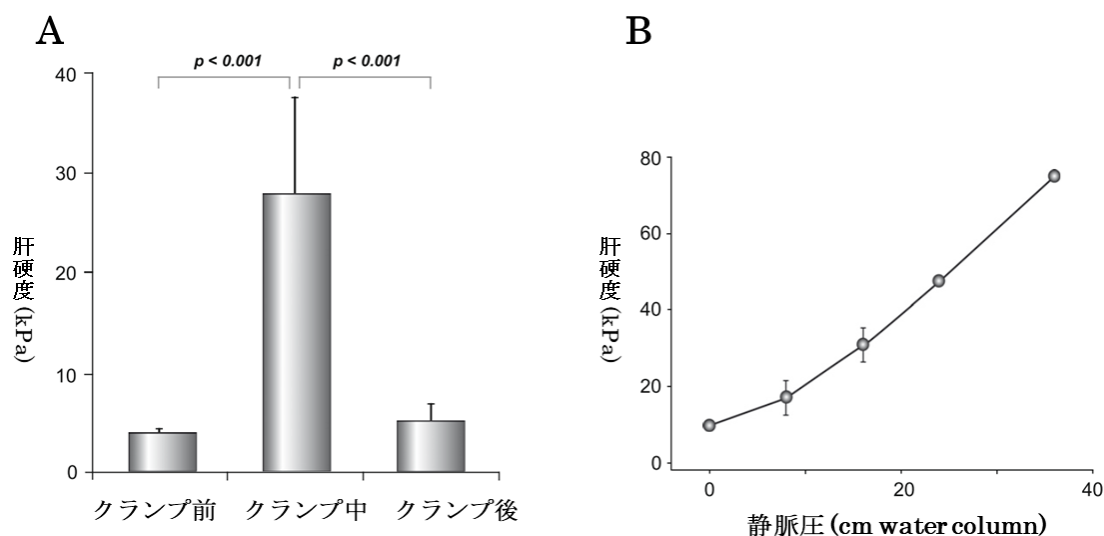


図 10 (A) 下大静脈クランプによる肝硬度の変化 (B) 肝硬度と中心静脈圧の相関関係

7.4. 心不全における肝硬度と臨床転機の関係について

近年、Transient elastography (TE) FibroScan® (Echosens, Paris, France) を用いて非侵襲的に測定した LS 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いる (Kashiyama et al., 2017; Nishi et al., 2015)。さらに、退院時 LS 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 (Taniguchi et al., 2018) (図 11)。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 LS 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。

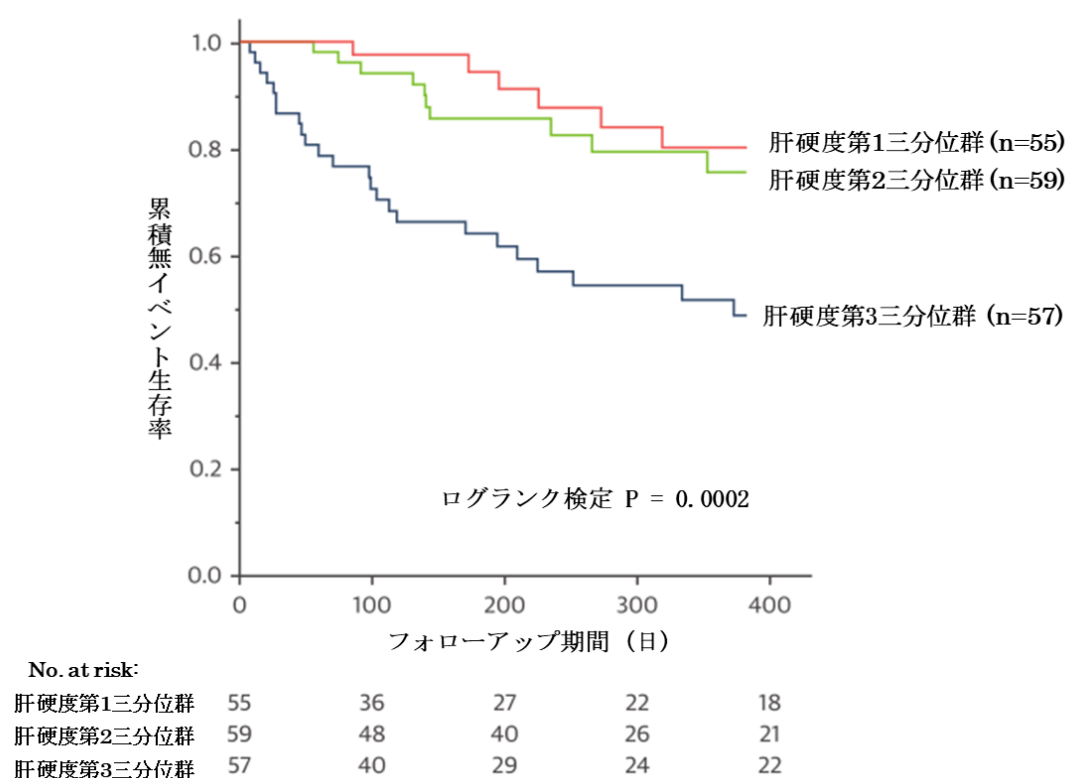


図 11 心不全入院患者における退院時肝硬度とその後の心血管有害事象発症に関する生存曲線

7.5. VTQ 法の臨床的有用性について

本研究の重要な点の一つとして、従来から用いられてきた TE 法でなく、VTQ 法で LS を測定した点が挙げられる。TE 法には問題がいくつか指摘されており、例えば、TE 法により測定された LS は肥満や腹水が存在するような場合、図 12 に示すように TE トランスデューサーと肝臓との間に距離が生じ、弾性波と超音波の両方が減衰し、正確な LS の評価が困難になることが報告されている (Castera et al., 2010; Lynch et al., 2014)。実際に、body mass index (BMI) 30 kg/m^2 以上の高度肥満は TE による LS 測定の不正確性に関する独立規定因子であることが示されている (Castera et al., 2010)。本研究においては、9 症例 (13%) は BMI 30 kg/m^2 以上であった。一方、VTQ 法では ARFI により生じる shear wave の速度 V_s で LS を評価するという特徴があることから、肥満や腹水の影響を受けにくい点で優越性があると考えられる。Rizzo らは 139 例の慢性 C 型肝炎患者に対する、肝生検により評価された肝線維化指標と LS の相関において、VTQ 法により測定された LS は TE 法と比較して肝線維化指標と有意に優れた相関関係を示したと報告している (Rizzo et al., 2011)。さらに、VTQ 法は TE 法と異なり、肝実質の様々な部位で LS の計測が可能である利点も持

ち合わせている。



図 12 Transient elastography (TE) 法と Virtual Touch Quantification (VTQ) 法

7.6. 本研究の限界

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。そのため、得られた知見の一般化・陰性所見の検出力に限界が生じうる。さらに、Cox 比例ハザードモデルによる多変量モデルの Harrell の C 統計量は比較的保たれているものの、十分な共変量による多変量解析は有害事象発生数が少なく、実施できていない。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の線維化が LS 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。本研究の対象患者と除外症例の比較を表 3、表 4 に示した。最後に、退院時の LS 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 LS の変化や退院時 LS 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。

表3 対象患者と除外患者の患者背景

変数	全体 (n=102)	対象患者 (n=70)	除外患者 (n=32)	P 値
年齢	64.8 ± 15.0	62.7 ± 15.5	69.5 ± 12.7	0.033
性別, n (%)	72 (71)	49 (70)	23 (72)	0.85
BMI, kg/m ²	24.3 ± 6.1	24.9 ± 6.7	23.1 ± 4.3	0.189
併存疾患, n (%)				
高血圧症	34 (33)	19 (27)	15 (47)	0.05
糖尿病	22 (22)	12 (17)	10 (31)	0.108
心房細動	36 (35)	27 (39)	9 (28)	0.31
NYHA III or IV, n (%)	51 (50)	31 (44)	20 (63)	0.088
脈拍数, /分	81.4 ± 20.8	78.9 ± 18.5	87.1 ± 24.5	0.065
収縮期血圧, mmHg	114.8 ± 27.6	112.6 ± 25.3	119.7 ± 31.9	0.23
左室駆出率, %	36.5 ± 17.1	37.4 ± 17.0	34.6 ± 17.5	0.45
基礎心疾患, n (%)				
拡張型心筋症	21 (21)	19 (27)	2 (6)	0.015
虚血性心筋症	26 (25)	11 (16)	15 (47)	0.001
弁膜疾患	16 (16)	13 (19)	3 (9)	0.24
その他	39 (38)	27 (39)	12 (38)	0.92
入院時内服薬, n (%)				
アンジオテンシン変換酵素阻害薬もしくはアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬	60 (59)	43 (61)	17 (53)	0.43
β遮断薬	60 (59)	42 (60)	18 (56)	0.72
利尿薬	64 (63)	48 (69)	16 (50)	0.072
スピロラクソン	24 (24)	17 (24)	7 (22)	0.79

血液生化学検査

ヘモグロビン, g/dL	12.7 ± 2.2	12.6 ± 2.2	12.9 ± 2.2	0.59
血小板, 10 ⁴ /μL	20.4 ± 7.5	19.9 ± 6.8	21.4 ± 9.0	0.36
推算糸球体濾過量, ml/min	49.7 (36.9-64.7)	49.9 (37.8-66.0)	48.4 (31.3-62.0)	0.34
血清ナトリウム, mEq/L	138.0 ± 3.9	138.2 ± 3.8	137.6 ± 4.1	0.47
アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ, IU/L	32.0 (22.0-47.5)	29.0 (22.0-40.3)	42.5 (24.3-78.3)	0.010
アラニンアミノトラ ンスフェラーゼ, IU/L	25.0 (18.0-42.0)	22.5 (18.0-38.0)	33.5 (17.0-62.5)	0.32
血清アルブミン, g/dL	3.8 ± 0.6	3.9 ± 0.5	3.5 ± 0.7	0.006
BNP, pg/dL	575 (174-1104)	568 (170-1110)	582 (223-1077)	0.59
C 反応性蛋白, mg/dL	0.30 (0.08-1.44)	0.32 (0.07-0.83)	0.25 (0.09-1.95)	0.43

BMI, body mass index; NYHA, New York Heart Association; BNP, brain natriuretic peptide

表 4 対象患者と除外患者における有害事象

変数	全体 (n=102)	対象患者 (n=70)	除外患者 (n=32)	P 値
有害事象				
複合	37 (37 %)	26 (37 %)	11 (37 %)	0.96
心血管死	11 (11 %)	5 (7 %)	6 (20 %)	0.060
心不全増悪	25 (25 %)	21 (30 %)	4 (13 %)	0.078

8. 総括及び結論

本研究の新知見は下記の通りである。

- ・急性心不全患者において、VTQ 法により非侵襲的に測定した入院時 LS は、独立してその後の有害事象と関連していた。
- ・VTQ 法により非侵襲的に測定された入院時 LS 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。

9. 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院内科系部門内科学分野循環病態内科学教室 安斉俊久教授に感謝を申し上げます。併せて、本研究を遂行するにあたり、終始懇切なる御指導と御鞭撻を賜りました北海道大学大学院医学研究院内科系部門内科学分野循環病態内科学教室 永井利幸講師に感謝と共に厚く御礼を申し上げます。

また、心臓超音波検査にご協力いただきました北海道大学大学院医学研究院内科系部門内科学分野循環病態内科学教室 岩野弘幸助教、辻永真吾先生、腹部超音波検査で肝硬度測定にご協力いただきました北海道大学病院超音波センター 西田睦副部长、工藤悠輔博士、右心カテーテル法による血行動態評価を施行していただきました北海道大学大学院医学研究院内科系部門内科学分野循環病態内科学教室 神谷究特任助教、相川忠夫博士、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生物統計室 大野浩太博士に厚く御礼を申し上げます。

また、本臨床研究に参加して下さった全ての患者様、当大学病院の関係者の皆様に深く感謝の意を表します。

10. COI (conflicts of interest) 開示

本論文発表内容に関連し，開示すべき COI 関係にある企業などは無い。

11. 参考文献

Adamson, P.B., Magalski, A., Braunschweig, F., Bohm, M., Reynolds, D., Steinhaus, D., Luby, A., Linde, C., Ryden, L., Cremers, B., et al. (2003). Ongoing right ventricular hemodynamics in heart failure: clinical value of measurements derived from an implantable monitoring system. *J Am Coll Cardiol* 41, 565-571.

Braunwald, E. (2013). Heart failure. *JACC Heart Fail* 1, 1-20.

Castera, L., Foucher, J., Bernard, P.H., Carvalho, F., Allaix, D., Merrouche, W., Couzigou, P., and de Ledinghen, V. (2010). Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology* 51, 828-835.

Damman, K., Navis, G., Smilde, T.D., Voors, A.A., van der Bij, W., van Veldhuisen, D.J., and Hillege, H.L. (2007). Decreased cardiac output, venous congestion and the association with renal impairment in patients with cardiac dysfunction. *Eur J Heart Fail* 9, 872-878.

Damman, K., Valente, M.A., Voors, A.A., O'Connor, C.M., van Veldhuisen, D.J., and Hillege, H.L. (2014). Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J* 35, 455-469.

Damman, K., van Deursen, V.M., Navis, G., Voors, A.A., van Veldhuisen, D.J., and Hillege, H.L. (2009). Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 53, 582-588.

Dzau, V.J., Colucci, W.S., Hollenberg, N.K., and Williams, G.H. (1981). Relation of the renin-angiotensin-aldosterone system to clinical state in congestive heart failure. *Circulation* 63, 645-651.

Hopper, I., Kemp, W., Porapakkham, P., Sata, Y., Condon, E., Skiba, M., Farber, L., Porapakkham, P., Williams, T.J., Menahem, S., et al. (2012). 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.

Jalal, Z., Iriart, X., De Ledinghen, V., Barnetche, T., Hiriart, J.B., Vergniol, J., Foucher, J., and Thambo, J.B. (2015). Liver stiffness measurements for evaluation of central venous pressure

in congenital heart diseases. *Heart* 101, 1499-1504.

Kashiyama, N., Toda, K., Nakamura, T., Miyagawa, S., Nishi, H., Yoshikawa, Y., Fukushima, S., Saito, S., Yoshioka, D., and Sawa, Y. (2017). Evaluation of right ventricular function using liver stiffness in patients with left ventricular assist device. *Eur J Cardiothorac Surg* 51, 715-721.

Lynch, M., Higgins, E., McCormick, P.A., Kirby, B., Nolan, N., Rogers, S., Lally, A., Vellinga, A., Omar, H., and Collins, P. (2014). The use of transient elastography and FibroTest for monitoring hepatotoxicity in patients receiving methotrexate for psoriasis. *JAMA Dermatol* 150, 856-862.

Maeder, M.T., Rickli, H., Pfisterer, M.E., Muzzarelli, S., Ammann, P., Fehr, T., Hack, D., Weilenmann, D., Dieterle, T., Kiencke, S., et al. (2012). Incidence, clinical predictors, and prognostic impact of worsening renal function in elderly patients with chronic heart failure on intensive medical therapy. *Am Heart J* 163, 407-414, 414.e401.

Mansfield, P.F., Hohn, D.C., Fornage, B.D., Gregurich, M.A., and Ota, D.M. (1994). Complications and failures of subclavian-vein catheterization. *N Engl J Med* 331, 1735-1738.

Massie, B.M., O'Connor, C.M., Metra, M., Ponikowski, P., Teerlink, J.R., Cotter, G., Weatherley, B.D., Cleland, J.G., Givertz, M.M., Voors, A., et al. (2010). Rolofylline, an adenosine A1-receptor antagonist, in acute heart failure. *N Engl J Med* 363(15), 1419-1428.

McKee, P.A., Castelli, W.P., McNamara, P.M., and Kannel, W.B. (1971). The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 285, 1441-1446.

Merrer, J., De Jonghe, B., Golliot, F., Lefrant, J.Y., Raffy, B., Barre, E., Rigaud, J.P., Casciani, D., Misset, B., Bosquet, C., et al. (2001). Complications of femoral and subclavian venous catheterization in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 286, 700-707.

Millonig, G., Friedrich, S., Adolf, S., Fonouni, H., Golriz, M., Mehrabi, A., Stiefel, P., Poschl, G., Buchler, M.W., Seitz, H.K., et al. (2010). Liver stiffness is directly influenced by central venous pressure. *J Hepatol* 52, 206-210.

Mullens, W., Abrahams, Z., Francis, G.S., Sokos, G., Taylor, D.O., Starling, R.C., Young, J.B.,

and Tang, W.H. (2009). Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 53, 589-596.

Murata, A., Kasai, T., Matsue, Y., Matsumoto, H., Yatsu, S., Kato, T., Suda, S., Hiki, M., Takagi, A., and Daida, H. (2018). Relationship between blood urea nitrogen-to-creatinine ratio at hospital admission and long-term mortality in patients with acute decompensated heart failure. *Heart Vessels* 33, 877-885.

Nishi, H., Toda, K., Miyagawa, S., Yoshikawa, Y., Fukushima, S., Kawamura, M., Saito, T., Yoshioka, D., Daimon, T., and Sawa, Y. (2015). Novel method of evaluating liver stiffness using transient elastography to evaluate perioperative status in severe heart failure. *Circ J* 79, 391-397.

Potthoff, A., Schettler, A., Attia, D., Schlue, J., Schmitto, J.D., Fegbeutel, C., Struber, M., Haverich, A., Manns, M.P., Wedemeyer, H., et al. (2015). Liver stiffness measurements and short-term survival after left ventricular assist device implantation: A pilot study. *J Heart Lung Transplant* 34, 1586-1594.

Rizzo, L., Calvaruso, V., Cacopardo, B., Alessi, N., Attanasio, M., Petta, S., Fatuzzo, F., Montineri, A., Mazzola, A., L'Abbate, L., et al. (2011). Comparison of transient elastography and acoustic radiation force impulse for non-invasive staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 106, 2112-2120.

Schiller, N.B., Acquatella, H., Ports, T.A., Drew, D., Goerke, J., Ringertz, H., Silverman, N.H., Brundage, B., Botvinick, E.H., Boswell, R., et al. (1979). Left ventricular volume from paired biplane two-dimensional echocardiography. *Circulation* 60, 547-555.

Stewart, J.M., Zeballos, G.A., Woolf, P.K., Dweck, H.S., and Gewitz, M.H. (1988). Variable arginine vasopressin levels in neonatal congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 11, 645-650.

Takaya, Y., Yoshihara, F., Yokoyama, H., Kanzaki, H., Kitakaze, M., Goto, Y., Anzai, T., Yasuda, S., Ogawa, H., Kawano, Y., et al. (2017). Impact of decreased serum albumin levels on acute kidney injury in patients with acute decompensated heart failure: a potential association of atrial natriuretic peptide. *Heart Vessels* 32, 932-943.

Taniguchi, T., Ohtani, T., Kioka, H., Tsukamoto, Y., Onishi, T., Nakamoto, K., Katsimichas, T.,

Sengoku, K., Chimura, M., Hashimoto, H., et al. (2018). Liver Stiffness Reflecting Right-Sided Filling Pressure Can Predict Adverse Outcomes in Patients With Heart Failure. *JACC Cardiovasc Imaging* doi: 101016/j.jcmg201710022

Taniguchi, T., Sakata, Y., Ohtani, T., Mizote, I., Takeda, Y., Asano, Y., Masuda, M., Minamiguchi, H., Kanzaki, M., Ichibori, Y., et al. (2014). Usefulness of transient elastography for noninvasive and reliable estimation of right-sided filling pressure in heart failure. *Am J Cardiol* 113, 552-558.

Teerlink, J.R., Cotter, G., Davison, B.A., Felker, G.M., Filippatos, G., Greenberg, B.H., Ponikowski, P., Unemori, E., Voors, A.A., Adams, K.F., Jr., et al. (2013). Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 381(9860), 29-39.

Uthoff, H., Thalhammer, C., Potocki, M., Reichlin, T., Noveanu, M., Aschwanden, M., Staub, D., Arenja, N., Socrates, T., Twerenbold, R., et al. (2010). Central venous pressure at emergency room presentation predicts cardiac rehospitalization in patients with decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail* 12, 469-476.

Yoshitani, T., Asakawa, N., Sakakibara, M., Noguchi, K., Tokuda, Y., Kamiya, K., Iwano, H., Yamada, S., Kudou, Y., Nishida, M., et al. (2016). Value of Virtual Touch Quantification Elastography for Assessing Liver Congestion in Patients With Heart Failure. *Circ J* 80, 1187-1195.