HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	心不全患者における磁気共鳴エラストグラフィー法を用いた肝硬度測定の臨床的有用性に関する研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	加藤，喜哉
Description	配架番号：2517
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14053号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/77968
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Yoshiya_Kato_abstract.pdf，論文内容の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

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　加藤　喜哉

学 位 論 文 題 名

心不全患者における磁気共鳴エラストグラフィー法を用いた
肝硬度測定の臨床的有用性に関する研究

（Clinical usefulness of liver stiffness measured by magnetic resonance elastography in patients with heart failure）

【背景と目的】　心不全は心血管疾患における主要な死因の一つであり、近年の薬物治療や医療機器の劇的な進歩にも関わらず、5 年生存率は未だに約 50%と、予後不良の疾患である。さらに、その患者数も世界的に増加の一途を辿っており、この現象は心不全パンデミックと称され、社会問題となっている。心不全の主要病態は全身うっ血と低心拍出状態である。右心房圧（right atrial pressure; RAP）は、全身うっ血を最も鋭敏に反映する重要なパラメータの一つである。実際、RAP は心不全患者における不良な臨床転帰の規定因子であると報告されており、その正確な評価は心不全患者における治療適正化において重要な役割を果たしている。現在、RAP 評価法のゴールドスタンダードは、右心カテーテル（right heart catheterization; RHC）法による直接測定である。しかしながら、RHC は出血や感染症など合併症リスクを有する侵襲的検査であるため、ルーチンの施行は推奨されていない。近年、RHC の代替法として超音波エラストグラフィーを用いた肝硬度評価による非侵襲的 RAP 推定法が開発された。超音波エラストグラフィーの 1 測定法である virtual touch quantification（VTQ）法は肝線維化を高精度に検出することが可能であることに加え、心不全患者における RAP 上昇に起因する肝うっ血の評価法として有用であると報告されている。しかしながら、VTQ 法は超音波法を基礎とした測定法であり、16.9-17.6%程度の測定エラーが生じるうえ、再現性も低いことから、決して信頼性の高い測定法とは言えないことが問題視されている。磁気共鳴エラストグラフィー（Magnetic resonance elastography; MRE）は、核磁気共鳴画像法（magnetic resonance imaging; MRI）による新しい非侵襲的肝線維化評価法として開発された。MRE で測定された肝硬度（liver stiffness measured by MRE; LS-MRE）は、肝生検によって評価された肝線維化の重症度と極めて強く相関し、高い再現性を備えている。MRE の測定エラーはわずか 4.3%であることも加味すると、MRE を心不全患者に応用することで RAP のより正確な推定が可能であると考えられた。したがって、今回我々は心不全患者における非侵襲的 RAP 推定法として、LS-MRE の臨床的有用性を検討した。

【対象と方法】　本研究は、2018 年 4 月から 2019 年 7 月の間に北海道大学病院に精査加療のため入院した、慢性心不全患者 231 名を対象とした。うち、MRE 禁忌症例（61 例）、器質的肝疾患合併症例（8 例）、MRE、VTQ、そして心エコーデータのいずれかが測定不可能であった症例（42 例）、MRE 画像の質不良による解析不能症例（12 例）を除外し、最終的に 108 例を研究対象とした。対象患者全例に対し、RHC、肝 MRE、VTQ、心エコー検査を実施した。肝 MRE、VTQ、心エコー検査は RHC 施行前後 4 日以内に実施した。対象患者の当初 40 名を試験群、以降 68 例を検証群とした。試験群における LS-MRE と RAP の相関解析（curvilinear regression 解析）から得られた RAP の予測式を検証群と全症例に対して適用し、予測式の妥当性を検証した。さらに、LS-MRE、VTQ で測定された肝硬度（liver stiffness measured by VTQ; LS-VTQ）、そして心エコーで測定された下大静脈径（inferior vena cava diameter; IVCd）に関し、RAP 高値（≥10 mmHg）の予測能（弁別能）を receiver-operating characteristic（ROC）解析により比較検討を行った。

【結果】　患者背景に関しては、年齢 65.0 ± 14.4 歳、男性 58 例（54%）、左室駆出率 48.9 ± 16.4%であった。LS-MRE の中央値は 2.50（IQR 2.31 - 2.77）kPa であった。試験群では検証群と比較し、有意に男性と脂質異常症の割合が高く、aspartate aminotransferase 値、alanine transaminase 値および RAP が高値であり、IVCd はより拡大していた。試験群の解析では、LS-MRE と RAP の間に有意な正相関が認められた（r = 0.68、p <0.001）。続いて curvilinear regression 解析による RAP 予測式を作成した（予測 RAP = -10.52 + 16.439 × In [LS-MRE]）。

本予測式を検証群に適用した結果、予測 RAP と観測 RAP の間に有意な正の相関が認められた（r = 0.5, p <0.001）。Bland-Altman プロットでは、予測 RAP と観測 RAP の差は-2.53 ± 2.75 mmHg であり、系統的バイアスの傾向を認めなかった。さらに、本予測式を全症例に適用した結果、同様に予測 RAP と観測 RAP の間に有意な正の相関が認められ（r = 0.58, p <0.001）、Bland-Altman プロットにおける予測 RAP と観測 RAP の差は-1.60 ± 3.00 mmHg であり、系統的バイアスの傾向も乏しいことが明らかとなった。ROC 解析の結果、RAP ≥10mmHg 予測における LS-MRE の C 統計量は、0.80（95%信頼区間 0.70-0.89）であり、LS-VTQ および IVCd よりも有意に優れていた（P <0.001）。

【考察】　今回我々は、LS-MRE が RAP と有意に正相関すること、また RAP 高値を比較的高精度で予測しうることを示した。心不全では全身うっ血を生じ、RAP が上昇する。これに伴い、受動的に肝静脈系の圧も上昇するため、肝うっ血が生じる。肝臓は非弾性被膜で覆われているため、うっ血により肝実質の腫大が生じると、肝硬度の上昇を来たす。実際、ブタモデルの下大静脈を遮断すると肝硬度が上昇し、遮断を解除すると肝硬度が低下すること、さらに、この肝硬度と RAP は完全相関（r = 1.0, p <0.01）することが報告されている。我々が研究対象とした慢性心不全症例集団では、LS-MRE と RAP の間に中等度の正の相関関係（r = 0.68）が認められた。相関性が動物モデルより低い理由として、肝硬度の上昇は RAP 上昇の結果生じたうっ血肝のみならず、慢性肝うっ血によって生じた肝線維化の双方を反映していることが挙げられる。慢性的に肝静脈圧上昇が持続すると、肝実質内に線維化が生じ、最終的には可逆性に乏しい架橋線維化が形成されることが知られている。すなわち、心不全による RAP`高値が持続すると、肝組織の線維化が進み、肝硬度は必ずしも RAP と並行して変化するとは限らない。そのため、本研究で得られた LS-MRE と RAP の中等度相関関係は、実臨床では妥当であると考えられる。本研究では、LS-MRE の RAP 高値予測能は、LS-VTQ および IVCd の予測能よりも有意に優れていた。その主な理由として、MRE が VTQ よりも再現性の高いモダリティであったこと、IVCd についてはその測定手技による計測の不正確さや呼吸性変動が大きかったことが考えられる。LS-MRE の再現性が高いことから、その測定および解析法には特別なトレーニングを必要としない。さらに、心臓 MRI 検査時に肝臓 MRE シーケンスを追加することで、心不全の原因疾患の探索と同時に RAP 上昇の結果として生じた肝臓の変化（うっ血および線維化）を評価することが出来、1 回の MRI 検査で心不全診療に有用な情報を多く得ることが可能となる。本研究の限界として、まず第 1 に単施設かつ少数例での検討であることに加え、MRE 撮像禁忌（心臓再同期療法、植込み型除細動器、左室補助装置などの心不全関連金属機器留置後）により除外された重症慢性心不全患者が 26%と多かった。その結果、RAP 高値を示すと予想される重症慢性心不全患者の多くが解析対象とならなかったことが挙げられる。第 2 に、MRE の測定エラーが過去の報告よりも高かった（9.2% vs. 4.3%）。その主な原因は MRE 撮像時の息止め不良であり、本研究結果は心不全症状の安定後かつ息止めの維持が可能な患者にのみしか適用出来ない可能性がある。第 3 に、器質性肝疾患の症例を可能な限り除外したものの、非心臓疾患による肝線維化を有する患者が含まれている可能性がある。第 4 に、肝線維化の進行に影響を与えていると考えられる心不全の正確な罹病期間が不明である。最後に、本研究では LS-MRE の経時的変化を追跡しておらず、今後 LS-MRE が RAP と並行して経時的変化を示すか否かに関する研究が必要である。

【結論】慢性心不全患者において、MRE により非侵襲的に測定された肝硬度は RAP と有意に相関し、超音波法を用いた従来法よりも正確に RAP 高値を予測した。MRE は心不全における新たな非侵襲的うっ血評価法として有用である可能性が示唆された。