



Title	心不全患者における磁気共鳴エラストグラフィ法を用いた肝硬度測定 of 臨床的有用性に関する研究
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
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k14053
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/88965
Type	doctoral thesis
File Information	Yoshiya_Kato.pdf



学 位 論 文

心不全患者における磁気共鳴エラストグラフィ
法を用いた肝硬度測定 of 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)

2020 年 3 月

北 海 道 大 学

加 藤 喜 哉

学 位 論 文

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 of 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)

2020 年 3 月

北 海 道 大 学

加 藤 喜 哉

目次

	Page No.
発表論文目録及び学会発表目	1
要旨	2
略語表	5
緒言	6
研究方法	11
1. 研究デザイン	
2. 研究方法	
2.1. 対象患者	
2.2. 右心カテーテル法による心内圧および心拍出量測定	
2.3. 磁気共鳴エラストグラフィー法による肝硬度測定	
2.4. Virtual touch quantification による肝硬度測定	
2.5. 心エコー検査	
2.6. 肝線維化の代理マーカー測定および代理指標計算	
2.7. 統計学的分析方法	
研究結果	20
1. 患者背景	
2. 磁気共鳴エラストグラフィー法を用いて測定された肝硬度と右心房圧との相関関係	
3. ROC 解析による右心房圧高値予測能（弁別能）の比較	
4. 磁気共鳴エラストグラフィー法の検者内および検者間誤差	
考察	33
1. 本研究の特徴、意義、新知見	
2. 心不全における、右心房圧上昇の機序	
3. 右心房圧上昇による肝硬度上昇の機序	
4. 心不全患者における肝硬度の解釈	
5. 心不全患者における磁気共鳴エラストグラフィー法の有用性	
6. 本研究の限界	
総括及び結論	38
謝辞	40
COI (conflicts of interest) 開示	41
引用文献	42

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

Yoshiya Kato, Toshiyuki Nagai, Noriko Oyama-Manabe, Satonori Tsuneta, Michikazu Nakai, Yuta Kobayashi, Hirokazu Komoriyama, Kazunori Omote, Shingo Tsujinaga, Takuma Sato, Takao Konishi, Kiwamu Kamiya, Hiroyuki Iwano, Toshihisa Anzai
Usefulness of Magnetic Resonance Liver Elastography for Non-invasive and Reliable Estimation of Right Atrial Pressure in Patients with Heart Failure
JACC: Cardiovascular Imaging (投稿中)

本研究の一部は以下の学会に発表した

1. Yoshiya Kato, Toshiyuki Nagai, Hirokazu Komoriyama, Kazunori Omote, Tadao Aikawa, Kiwamu Kamiya, Satonori Tsuneta, Noriko Oyama-Manabe, Toshihisa Anzai
Increased Liver Stiffness Assessed by Magnetic Resonance Elastography Predicts Elevated Right Atrial Pressure in Patients with Heart Failure
The 83rd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. March 2019, Yokohama, Kanagawa, Japan

2. 加藤喜哉, 永井利幸, 小林雄太, 小森山弘和, 表和徳, 相川忠夫, 佐藤琢真, 小西崇夫, 神谷究, 安斉俊久
心不全患者における Magnetic Resonance Elastography を用いた肝硬度測定による右房圧推定の有用性
第 67 回日本心臓病学会学術集会, 2019 年 9 月 15 日, 愛知

3. Yoshiya Kato, Toshiyuki Nagai, Noriko Oyama-Manabe, Satonori Tsuneta, Yuta Kobayashi, Hirokazu Komoriyama, Kazunori Omote, Shingo Tsujinaga, Tadao Aikawa, Takuma Sato, Takao Konishi, Kiwamu Kamiya, Hiroyuki Iwano, Toshihisa Anzai
Increased Liver Stiffness Assessed by Magnetic Resonance Elastography Predicts Elevated Right Atrial Pressure in Patients with Heart Failure
American Heart Association Scientific Sessions 2019. NOV. 2019. Philadelphia, Pennsylvania, USA

要旨

【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、予後不良の臨床症候群である。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一測定法である 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上、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。そのうち、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 = $-10.52 + 16.439 \times \ln [\text{LS-MRE}]$)。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 ≥ 10 mmHg 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、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。

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）を評価することができ、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、第一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 % と多かったことが挙げられる。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と考えられる。第二に、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。第三に、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。第四に、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。第五に、肝線維化や息止め不良等による測定エラーを反映すると考えられる外れ値が一定数存在するため、現状では一定の割合で RAP を正確に予測しえない症例が存在する可能性がある。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。

略語表

本文および図中で使用した略語は以下の通りである

ALT	alanine transaminase
APRI	aminotransferase-to-platelet ratio index
AST	aspartate aminotransferase
BMI	body mass index
BNP	brain-type natriuretic peptide
CVP	central venous pressure
FIB-4	fibrosis 4 index
IQR	interquartile range
IVCd	inferior vena cava diameter
LS	liver stiffness
LS-MRE	liver stiffness measured by magnetic resonance elastography
LS-VTQ	liver stiffness measured by virtual touch quantification
M2BPGi	mac-2 binding protein glycosylation isomer
MEG	motion encoding gradient
MRE	magnetic resonance elastography
MRI	magnetic resonance imaging
NT-pro BNP	N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
P-III-P	type III procollagen N-terminal peptide
RAP	right atrial pressure
RHC	right heart catheterization
ROC	receiver operating characteristics
ROI	region of interest
SEE	standard error of estimate
TE	transient elastography
TTE	trans thoracic echo
VTQ	virtual touch quantification

緒言

「心不全」とは、何らかの心臓機能障害、すなわち、「心臓に器質的および／あるいは機能的異常が生じて心ポンプ機能の代償機転が破綻した結果、呼吸困難・倦怠感や浮腫が出現し、それに伴い運動耐容能が低下する臨床症候群」と定義される。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、予後不良の臨床症候群である（Braunwald, 2013）。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ндеミックと称され、社会問題となっている（Shimokawa et al., 2015）（図1）。

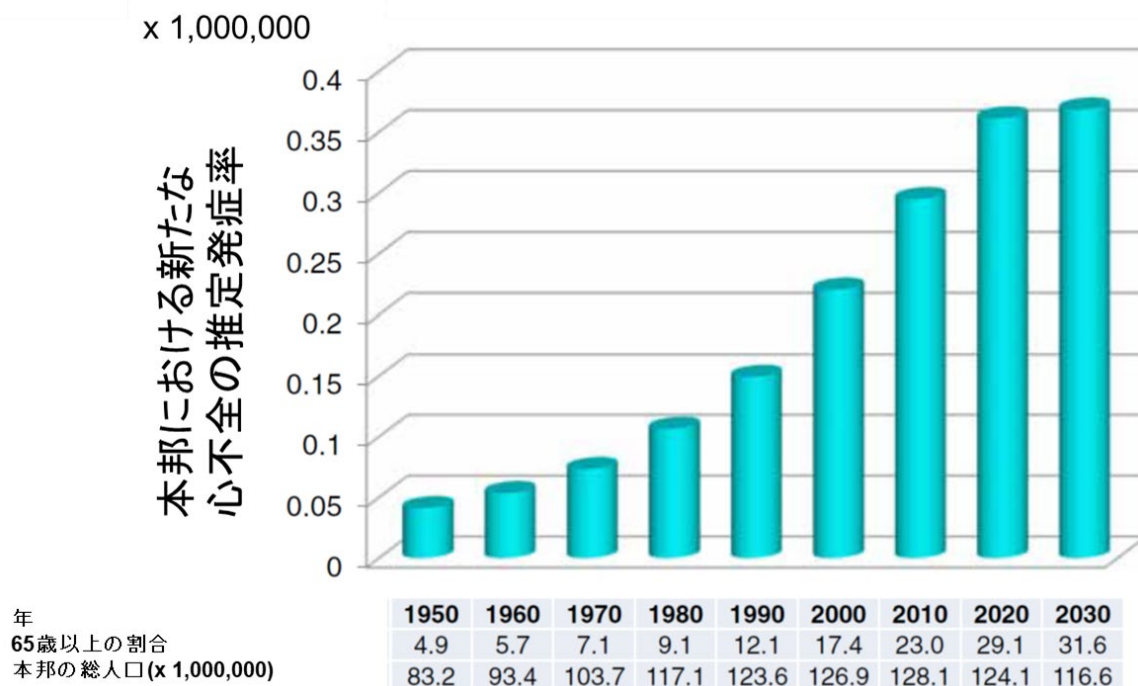


図1 本邦における総人口中の心不全患者率および推定心不全患者率
（Shimokawa et al. Eur. J. Heart Fail. 2015; 17:884-892 より引用、改変）

心不全の主要病態は、全身うっ血と低心拍出状態である。中でも、うっ血は末端臓器障害の重要な病態と考えられる（Harjola et al., 2017）（図2）が、中心静脈圧（central venous pressure; CVP）と同義である右心房圧（right atrial pressure; RAP）は、このうっ血を反映する重要なパラメータの一つである。

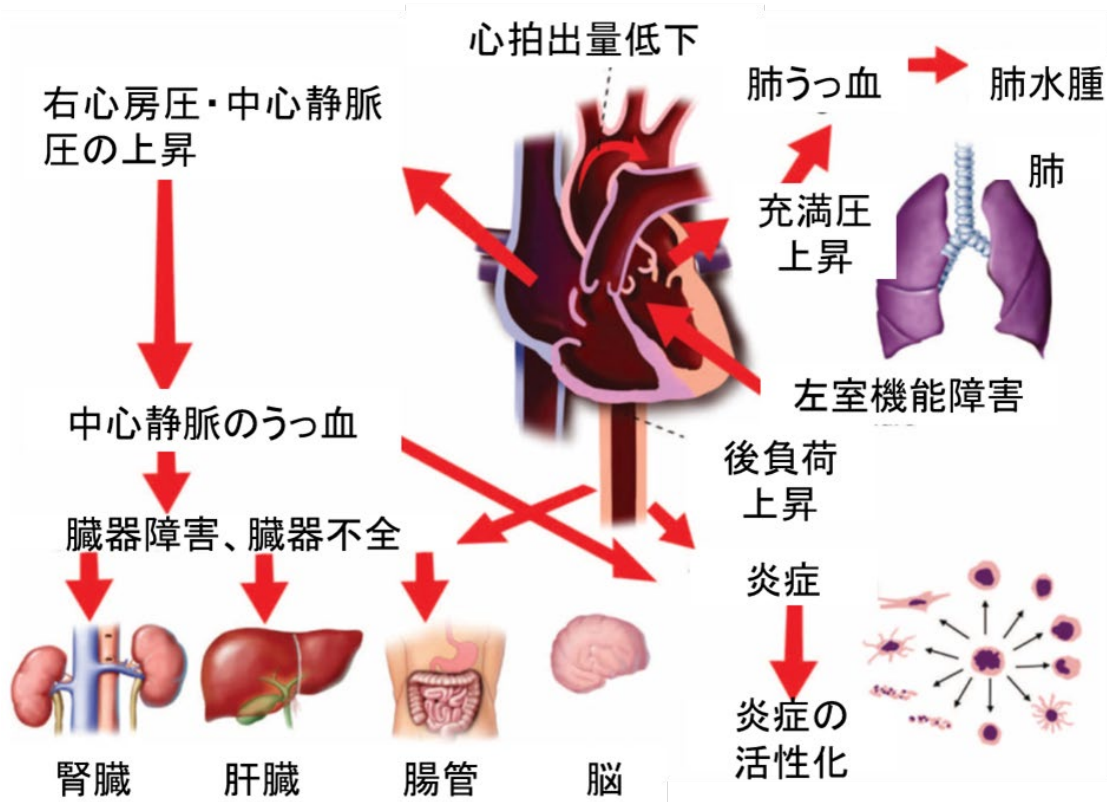


図2 心不全における末梢臓器への影響。右心房圧、中心静脈圧の上昇によりうっ血が生じ、静脈系を介して種々の末梢臓器のうっ血が続発し、臓器障害が惹起される。

(Harjola et al. Eur. J. Heart Fail. 2017; 19:821-836 より引用、改変)

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、その値が高値であるほど、心不全の再入院率が高いというデータが存在することからも (Damman et al., 2009; Mullens et al., 2009; Uthoff et al., 2010) (図3)、その正確な評価は、心不全患者に対する適切な治療、ひいては予後の改善のために非常に重要な役割を果たしている。

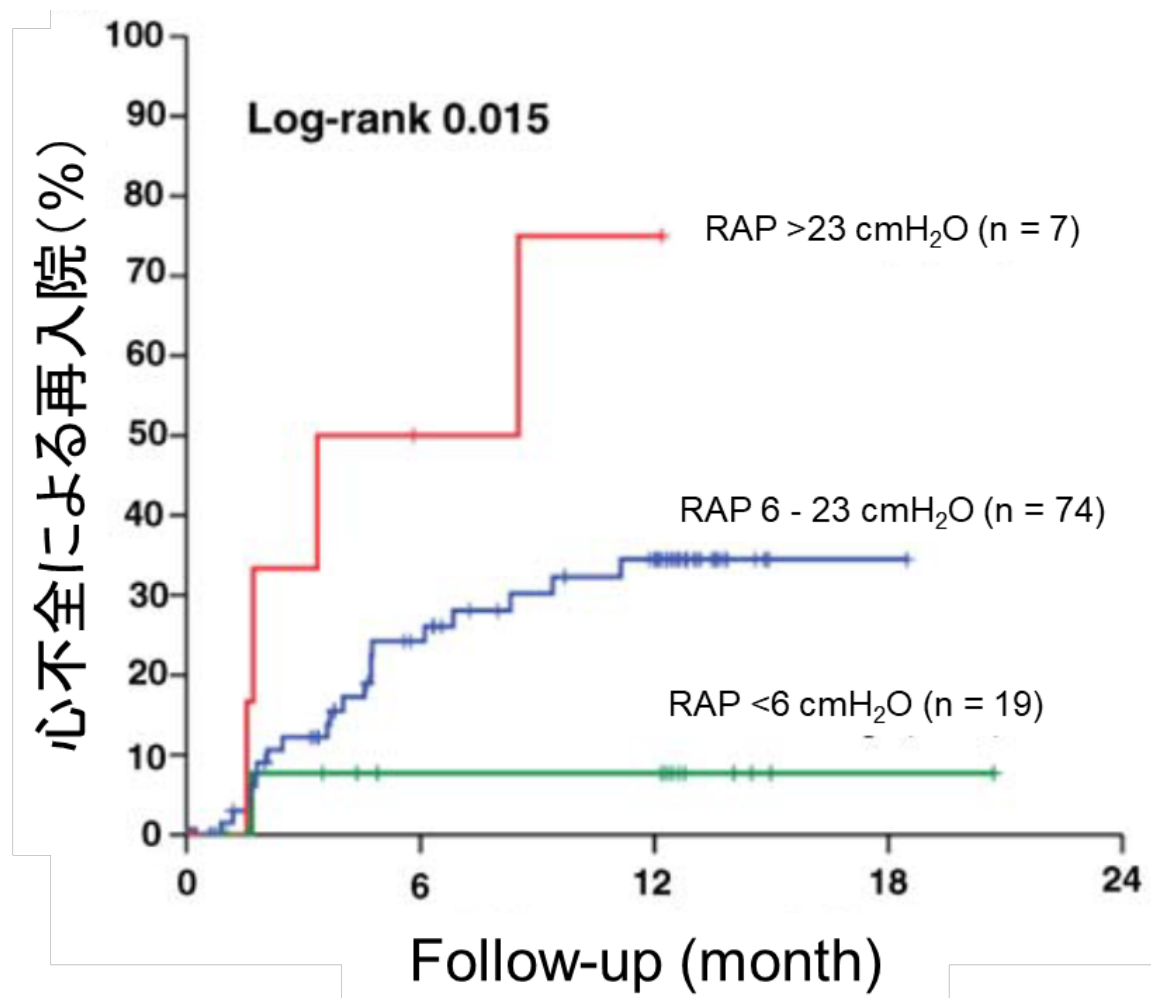


図3 RAP 値による心不全患者の臨床転機「心不全による再入院」の Kaplan-Meier 解析。RAP 値が高値であるほど、再入院率が有意に高い。

(Uthoff et al. Eur. J. Heart Fail. 2017; 12:469-476 より引用、改変)

現在、RAP 評価法のゴールドスタンダードは、肺動脈カテーテルを使用した右心カテーテル (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、そして気胸などの合併症リスクを有する侵襲的な検査であるため、ルーチンの施行は推奨されていない (Fuster et al., 1984; Hoeper et al., 2006; Merrer et al., 2001)。

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。その測定法である transient elastography (TE) 法や virtual touch quantification (VTQ) 法は、高い診断精度を有する肝線維化評価法として

開発されたが (Castera et al., 2009; Nightingale et al., 2002) (図 4)、心不全患者においても RAP 上昇に起因するうっ血性肝障害の評価法としても有用であると報告されている (Colli et al., 2010; Jalal et al., 2015)。

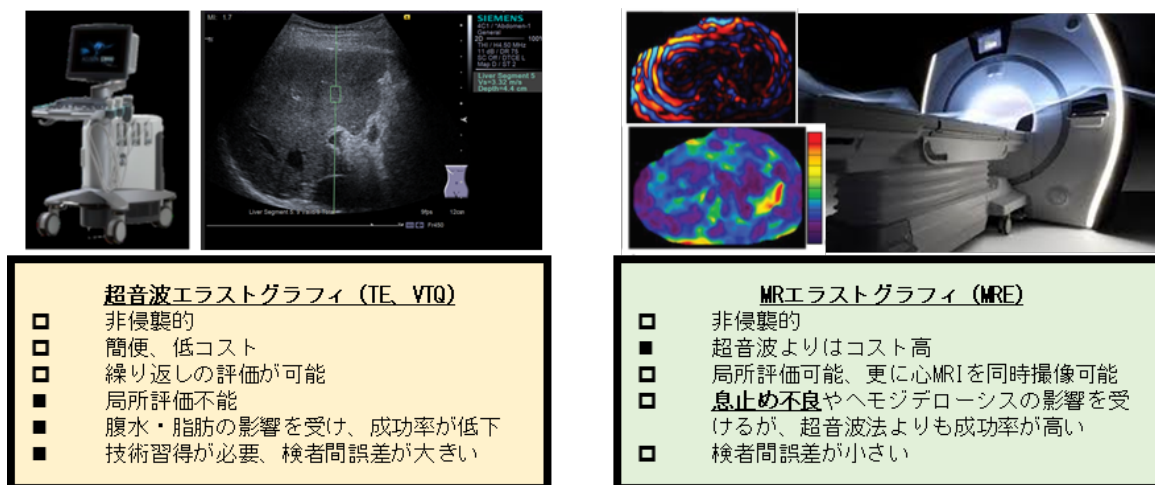


図 4 超音波エラストグラフィと MRE の特徴

過去に行った検討においても、VTQ 法を用いて測定された肝硬度は RAP と有意に相関しており、加えて心不全患者の予後（全死亡と心不全再入院の複合アウトカム）予測因子として有用であったことが示されている (Omote et al., 2019; Yoshitani et al., 2016) (図 5)。

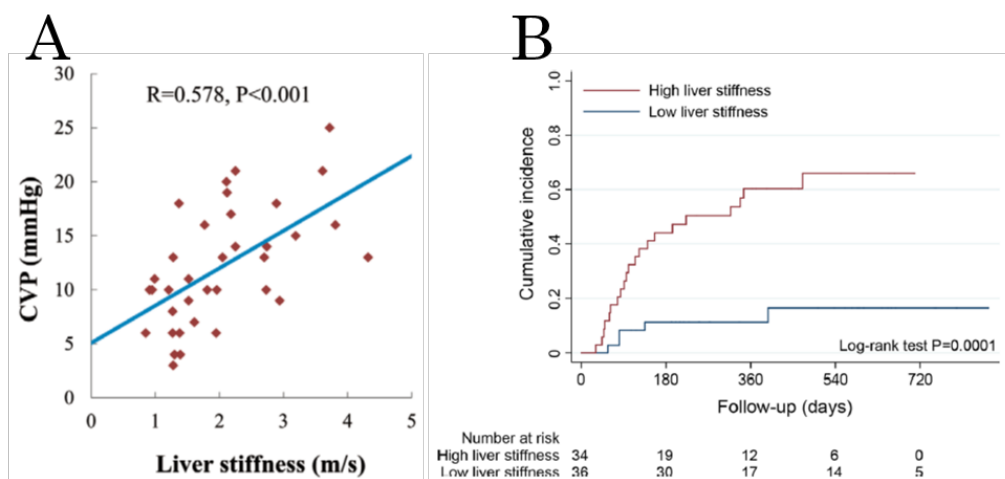


図 5 (A) VTQ を用いて測定された肝硬度と CVP の相関関係 (B) VTQ を用いて測定された肝硬度と心不全予後（全死亡と心不全再入院の複合アウトカム）の関係 (A: Yoshitani, et al. Circ J. 2016; 80:1187-95 より引用、B: Omote, et al. Heart and Vessels. 2019; 34:984-991 より引用)

しかしながら超音波エラストグラフィーの問題点として、肥満、腹水、そして狭肋間の患者では測定エラーが生じやすく (Bota et al., 2014; Castera et al., 2010; Wells et al., 2016)、全体として 16.9～17.6 %の測定エラーが発生する上、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法 (Magnetic resonance elastography; MRE) (図 4) は、磁気共鳴画像法 (magnetic resonance imaging; MRI) の技術を応用した新しい非侵襲的肝線維化評価法として開発された。MRE は、生体内を伝播するせん断波を測定することで、生体内臓器の硬度、すなわちずり弾性率を推定する方法である。

弾性体 (生体臓器) に対して外部から加振装置で振動を与えると、臓器内にせん断波が発生する。物質の弾性率が高いほど、せん断波は速く伝わる。この波の速さは波長と振動数で規定されるが、振動数は加振装置で設定されるため、波長を MRE 画像でとらえることができれば、以下の式でずり弾性率を推定可能である。

$$\text{ずり弾性率} = \text{生体密度} \times (\text{振動数} \times \text{波長})^2$$

MRE で測定された肝のずり弾性率、すなわち肝硬度 (liver stiffness measured by magnetic resonance elastography; 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 (Motosugi et al., 2010; Singh et al., 2015)。過去の報告によれば、MRE の測定エラー率はわずか 4.3 %であり (Singh et al., 2015)、MRE を心不全患者に応用することにより、RAP をより正確に推定することが可能であると考えられた。今回、心不全患者における MRE の臨床的有用性を検討した。

研究方法

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、2018年4月から2019年7月の間に北海道大学病院に心不全の診断で入院した20歳以上の患者を対象とした。心不全の定義は、米国心臓協会より2013年に刊行された、“2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines”および、欧州心臓病学会より2016年に刊行された“2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure”の基準に合致するものとした (Ponikowski et al., 2016; Yancy et al., 2013)。具体的には、息切れや全身倦怠感、下腿浮腫などの心不全を疑う症状や徴候が存在し、血漿 brain-type natriuretic peptide (BNP) が 35 pg/ml 以上、あるいは血漿 N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide (NT-proBNP) が 125 pg/ml 以上で、かつ心エコー検査で心房や心室容量に異常を来していること、あるいはそれらに機能障害が認められることと定義した。除外基準は、植込み型ペースメーカーなどの体内金属等の理由により MRE 撮像禁忌の症例であること、ウィルス性肝炎、非ウィルス性肝炎、肉芽腫疾患、先天性動静脈奇形を含む既知の器質的肝疾患を併存している症例であること、心不全の代償化後も呼吸苦等の心不全症状やせん妄等の神経症状が強固で、肝 MRE、VTQ 法、心エコーのいずれかが測定不能であった症例であること、あるいは MRE 画像が質不良で解析不能である症例であることとした。本研究では全対象患者で心不全に対する適切な薬物療法が導入済みであり、自覚症状を含めた心不全の状態が安定し、代償化されていることを確認した上で試験への登録を行った。本研究の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.017-0299)、UMIN 臨床試験登録システムに登録した (UMIN000032724)。本研究はヘルシンキ宣言を遵守し、全ての患者に十分な説明の後に患者本人の自由意思に伴う文章による承諾を得た。

2. 研究方法

2.1. 対象患者

図 6 に示すように、本研究では 2018 年 4 月から 2019 年 7 月に北海道大学病院に心不全の診断で入院した 231 名の連続症例を検討した。このうち、MRE 撮像禁忌であった患者 (61 例)、肝サルコイドーシス (1 例)、非アルコール性肝炎 (3 例)、B 型肝炎 (1 例)、肝細胞がん (1 例)、Osler-Weber-Rendu 病 (1 例)、アルコール性肝炎 (1 例) の計 8 例の器質的肝疾患を併存する患者を除外した。残った 161 名の患者に対し、心不全の代償期に RHC、肝 MRE、VTQ 法、心エコー、肝線維化マーカーとして広く臨

床で用いられている、ヒアルロン酸、type III procollagen N-terminal peptide (P-III-P)、type IV collagen 7s domain、mac-2 binding protein glycosylation isomer (M2BPGi) を含む血算および生化学検査を、退院前検査として実施した。これらのいずれかが測定できなかった患者 (42 例)、MRE 画像が解析不能であった患者 (12 例) をさらに除外した。最終的に 108 例を解析対象とした。全ての心不全患者は入院時に B 型および C 型肝炎ウイルス抗原・抗体の検査を受けており、解析対象とした 108 例においてはいずれも肝炎ウイルスの持続感染、既感染状態に無いことを確認している。

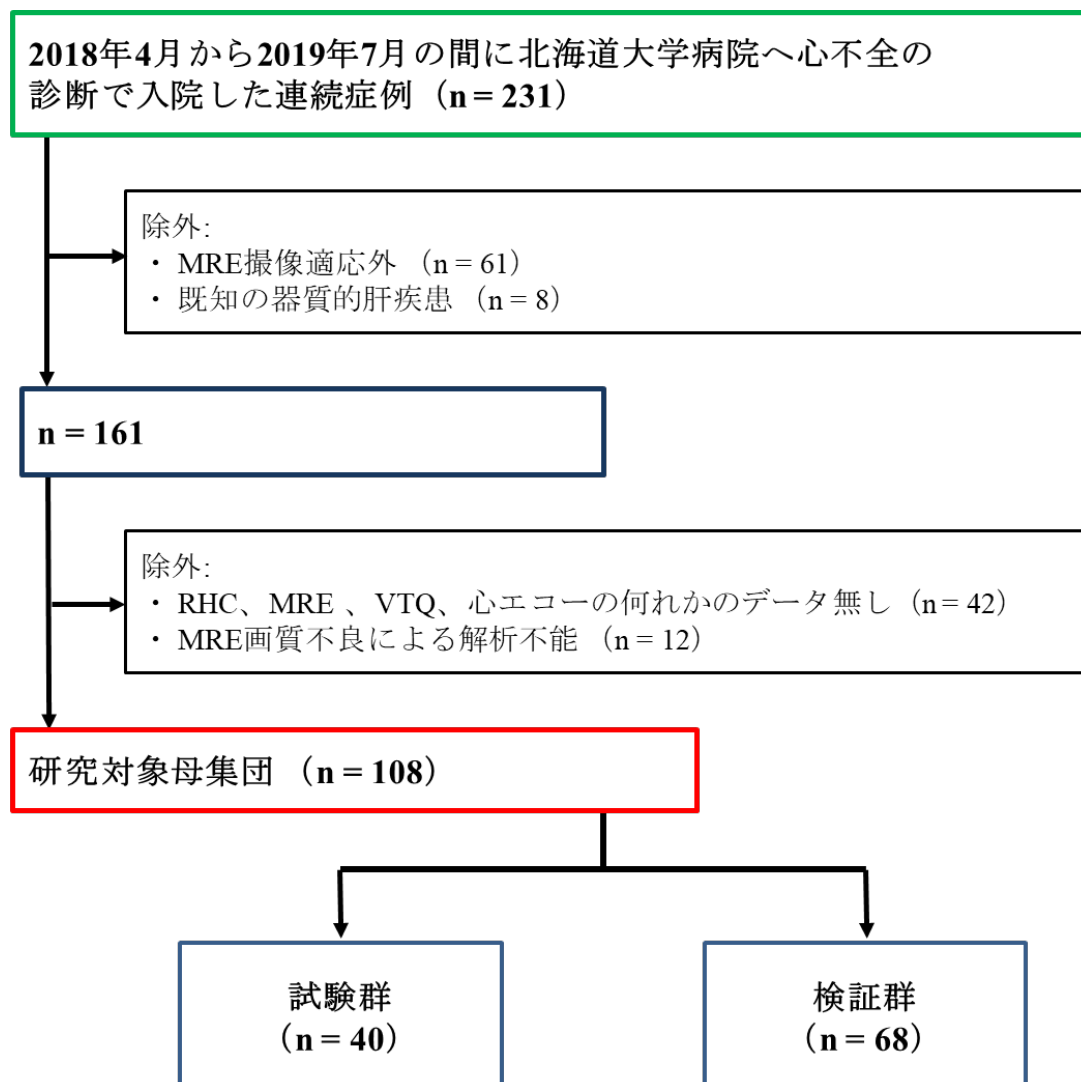


図 6 本研究のフローダイアグラム

2.2. 右心カテーテル法による心内圧および心拍出量測定

全患者に心不全代償期の血行動態評価および薬物至適投与量の確認を目的として、右心カテーテル検査を施行した。すべての検査はエドワーズライフサイエンス株式会社製スワンガンツ・サーモダイリュージョン・カテーテルを用いて、内頸静脈あるいは大腿静脈から実施した。心内圧測定は、患者を仰臥位とし呼気終末で息止めを行いながら実施し、平均 5 心拍分の波形を取り込み解析した。測定の精度を保つために、各心内圧の測定前後には圧力校正を実施した。

2.3. 磁気共鳴エラストグラフィー法による肝硬度測定

MRE は全例で RHC の前後 4 日以内に 3.0 テスラ MRI 装置である Discovery 750W (GE Healthcare, Waukesha, WI, USA) を用いて、16 チャンネルおよび 40 チャンネル GEM アレイコイルを使用し撮像した。LS-MRE はせん断弾性率 (kilo pascal [kPa]) で表記した。

MRE 施行時の撮像パラメータの確認のため、第 1 症例目に対する MRE を実施する前日に、健常ボランティア 1 名 (T. Nagai) に対して MRE 撮像を行った。ボランティア撮像の結果、撮像パラメータは以下の通り決定された。

- **Echo planar imaging: repetition time 50 msec**
Echo time 20 msec
- **Slice thickness 6 mm**
- **Number of slices 18**
- **Flip angle 90**
- **Field of view 44 cm²**
- **Matrix 64 × 64**
- **One acquisition**
- **Number of excitations 2**
- **Parallel imaging factor 2**
- **One motion encoding gradient direction (anteroposterior)**

以後、すべての患者の MRE 撮像にこれらのパラメータを使用した。

MRE 画像は、専用の「アクティブドライバー」と「パッシブドライバー」を使用して患者を仰臥位として撮像した。アクティブドライバーは 60Hz の空気振動波を発生させる振動源であり、撮影室の外側にある機械室に設置されている。パッシブドライバーはいわゆる振動板であり、アクティブドライバーが生成する空気振動を患者に伝

播させるための装置である。アクティブドライバーとパッシブドライバーは直径 2.5cm、長さ 10m のプラスチックチューブで接続されており、プラスチックチューブを介して振動波が患者の右季肋部に固定されたパッシブドライバーに伝達され、胸腹壁を経由し肝臓を振動させる仕組みとなっている (Yin et al., 2007) (図 7)。実際の MRE 撮像時には、患者が息止めを行いながら、この装置で発生させたせん断波を肝臓に伝達させ、上述の撮像パラメータを適応して MRE 画像を取得した。

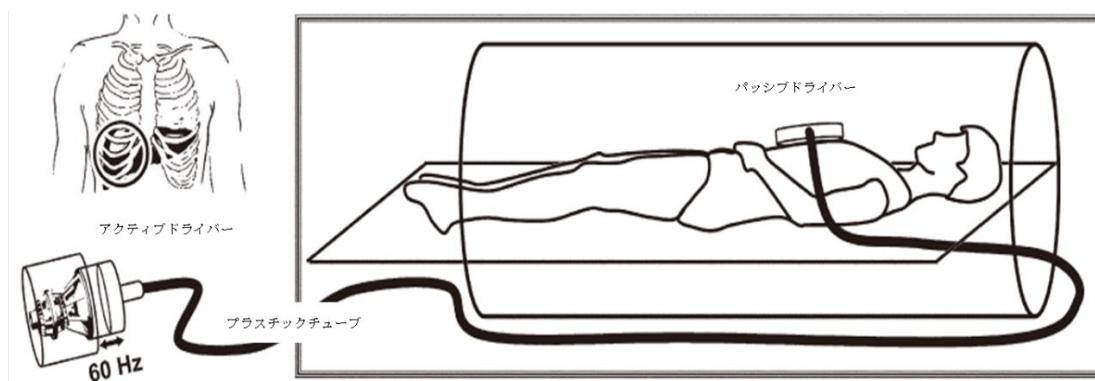


図 7 MRE 測定装置模式図

(Yin et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007; 5:1207-1213 より引用、改変)

MRE の撮像法では、通常の MRI pulse sequence に motion encoding gradient (MEG) と呼ばれる勾配磁場が追加されている。MEG は位相画像上で肝臓のせん断波に対応する位相差を生成する役割を担っている。この位相差は波画像として描出、自動的に処理され、解析用のモノクロおよびカラーの硬度画像が得られる。MRE で得られる代表的な画像を図 8 に示す。

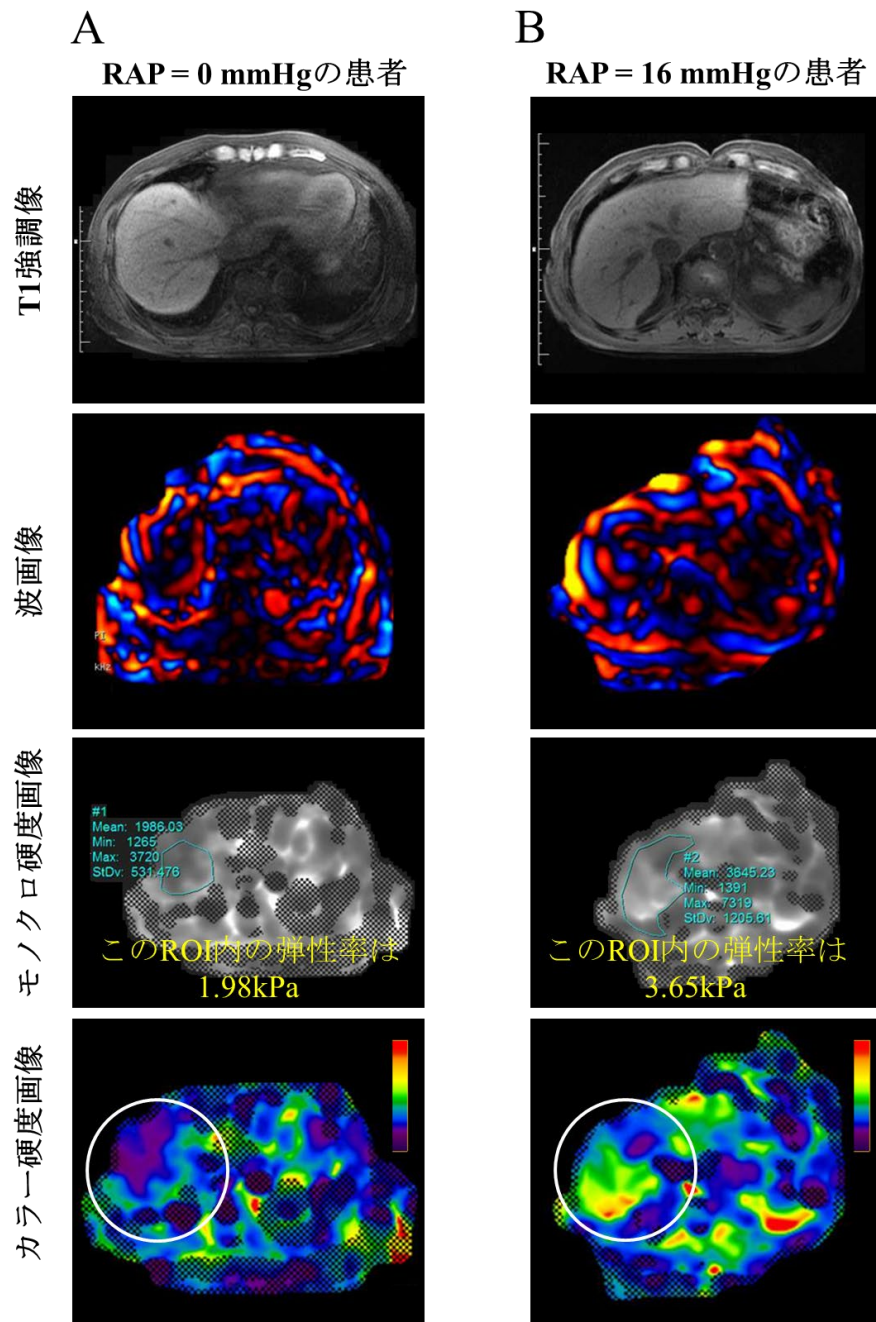


図 8 代表的な肝 MRE 画像。A は RAP が低い患者の肝 MRE 画像を、B は RAP が高い患者の肝 MRE 画像を示している。一番上の画像：T1 強調画像、2 番目の画像：波画像、3 番目の画像：肝右葉の ROI（水色の囲い）での肝弾性率を示すモノクロ硬度画像、一番下の画像：肝弾性率の高低により色分けされたカラー硬度画像

解析用の関心領域 (region of interest; ROI) は、画像ビューアー (EXTREX, J-MAC System, Sapporo, Japan) を使用して描出した。原則として、ROI はモノクロ硬度画像上で、肝右葉の segment 5 (S5) 領域から S8 領域の間の 3 - 4 断面において肝左葉や肝縁、そして太い脈管の近傍および cross-hatching と呼ばれる「×」印で自動表示された測定不適領域は避け、波画像で平行波が伝播している領域を選択し、フリーハンドで可能な限り大きく描出した。描出した ROI 内の弾性率は自動計算され、ビューワー上に表示された (図 8 上から 3 番目の画像)。このように計測された各断面の弾性率の平均値を、その患者の LS-MRE として解析した。

LS-MRE の検者内および検者間の再現性は、全患者より乱数により無作為に選択された 13 名の症例で評価した。検者内の再現性は、検者 1 (Y. Kato) により、同一症例から 2 回の解析を行うことにより評価した。2 回目の解析は 1 回目に行った解析と同一の MRE 画像を用いて、2 週以上の間隔を空けて実施した。検者間の再現性は、検者 1 と検者 2 (Y. Kobayashi) の 2 名で評価した。検者 2 は、検者 1 の 1 回目の LS-MRE 評価結果を伏せられた条件で、同一の MRE 画像データを用いて LS-MRE を解析した。検者間および検者内の再現性は、各々 2 組の LS-MRE 測定値間の絶対差を、2 組の LS-MRE 測定値の平均で除して算出され、平均パーセント誤差として表された。具体的には以下の式の通りである。

検者内誤差 = $|(\text{検者 1 の 1 回目の測定結果}) - (\text{検者 1 の 2 回目の測定結果})| \div ((\text{検者 1 の 1 回目の測定結果}) + (\text{検者 1 の 2 回目の測定結果})) \times 0.5 \times 100 (\%)$

検者間誤差 = $|(\text{検者 1 の 1 回目の測定結果}) - (\text{検者 2 の測定結果})| \div ((\text{検者 1 の 1 回目の測定結果}) + (\text{検者 2 の測定結果})) \times 0.5 \times 100 (\%)$

2.4. Virtual touch quantification による肝硬度測定

VTQ による肝硬度 (liver stiffness measured by liver ultrasound with virtual quantification technique; LS-VTQ) 測定は、全例で ACUSON® S2000 US (Siemens, Erlangen, Germany) を用いて RHC の前後 4 日以内に行った。LS-VTQ 測定手順について図 9A に示す。LS-VTQ は剪断弾性波速度 (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 9B 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 ROI を 1 - 2cm の深度に位置させた。患者に息止めを指示し、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-VTQ とした。肝の左葉は横隔膜、胃及び大動脈に囲まれていることから VTQ 実施に影響があるため、右葉で測定を行った。過去の研究で S5 と S6、S7、S8 について LS-VTQ の差が無いと報告されていることから、本研究では S5 です

すべての LS-VTQ を測定した (Yoshitani et al., 2016) 。

A



B

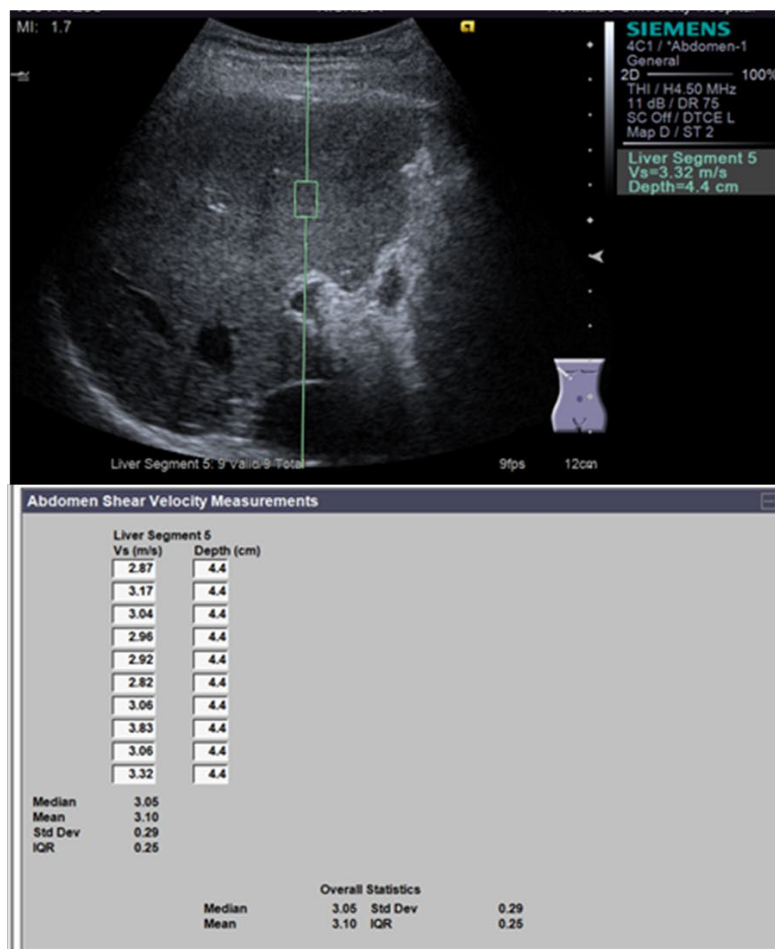


図 69 (A) VTQ 実施手順について表記の通り示す。(B) ROI の設定および LS-VTQ の算出。大きな脈管がない 0.6×1.0 cm の ROI を 1 - 2cm の深度に位置させている。10 回繰り返し測定し、その中央値を LS-VTQ とした。

2.5. 心エコー検査

心エコー検査は全例で 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。下大静脈径（inferior vena cava diameter; IVCd）は心窩部より短軸像で描出し、吸気および呼気時に 2 回測定し、呼気時の直径を IVCd として解析に用いた。画像は十分な経験のある 3 人の観測者（H. Iwano, S. Tujinaga, M. Sarashina）で評価した。

2.6 肝線維化マーカー測定および指標計算

全症例に対し、RHC 時あるいはその翌日に肝線維化マーカーとして広く臨床で用いられている、ヒアルロン酸、P-III-P、type IV collagen 7s domain、M2BPGi を含む、血算および生化学検査を施行した。Aspartate aminotransferase（AST）や alanine transaminase（ALT）の値を計算式に含む、肝線維化指標である aminotransferase-to-platelet ratio index（APRI）、fibrosis 4 index（FIB-4）、FibroIndex は、生化学検査の結果を元に以下の式で算出した（Koda et al., 2007; Wai et al., 2003; Xiao et al., 2015; Xu et al., 2017; Yoneda et al., 2007）。

$APRI = (AST \text{ (IU/L)} / AST \text{ の正常上限 (IU/L)}) / \text{血小板数 (} 10^9/\text{L)}$

$FIB-4 = (AST \text{ (IU/L)} \times \text{年齢 (歳)}) / (\text{血小板数 (} 10^9/\text{L)} \times (ALT \text{ (IU/L)})^{0.5})$

$FibroIndex = 1.738 - 0.064 \times \text{血小板数 (} 10^4/\text{mm}^3) + 0.005 \times AST \text{ (IU/L)} + 0.463 \times \gamma \text{ グロブリン (g/dL)}$

2.7. 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 $\pm$ 標準偏差で、非正規分布の場合は中央値（IQR）で表記した。試験群と検証群の群間の差の比較は、連続変数については対応のない t 検定もしくは Mann-Whitney U 検定を、名義変数についてはカイ二乗検定または Fisher の正確確率検定を、それぞれ適切な手法を用いて行った。

LS-MRE から RAP を導出するための最適な予測式を作成するために、研究対象母集団の全症例を試験群と検証群の 2 つのサブグループに分割した（図 3）。試験群は初期の登録患者 40 症例（2018 年 4 月から 2018 年 9 月までの登録症例）、検証群は以降の 68 症例（2018 年 10 月から 2019 年 7 月までの登録症例）とした。まず、試験群において LS-MRE と RAP に相関解析（curvilinear regression 解析）を行い、RAP の予測式を作成した。その後、検証群と全症例に対して RAP 予測式を適用し、その妥当性を検証した。また、RHC で測定された RAP（以下、観測 RAP）と RAP 予測式により算出された RAP（以下、予測 RAP）の間のばらつきを調べるため、観測 RAP と

予測 RAP の平均値と差に関して Bland-Altman プロットを作成し、系統的バイアスの有無を検証した。

さらに、LS-MRE、LS-VTQ および IVCd に関し、臨床的に有意に RAP 高値とされる $\text{RAP} \geq 10 \text{ mmHg}$ の予測能（弁別能）を receiver-operating characteristic (ROC) 解析により比較検討した。また、LS-MRE、LS-VTQ および IVCd に加え、肝線維化マーカーおよび指標のそれぞれについても同様に $\text{RAP} \geq 10 \text{ mmHg}$ の予測能を ROC 解析で比較した。

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。全ての統計解析は Stata[®] MP64 version 15 (StataCorp, College Station, TX, USA) を用いて実施した。

研究結果

1. 患者背景

表 1 に患者背景を示す。年齢は 65.0 ± 14.4 歳、男性 58 例 (54%)、左室駆出率は $48.9 \pm 16.4\%$ であった。LS-MRE の中央値は 2.50 (IQR 2.31 - 2.77) kPa であった。試験群と検証群の比較においては、試験群で有意に男性と脂質異常症の割合が高く、AST 値、ALT 値、APRI 値および RAP が高値であり、IVCd はより拡大していた。その他の患者背景やパラメータについては両群で有意な差を認めなかった。

表 1. 患者背景

変数	全体 (n = 108)	試験群 (n = 40)	検証群 (n= 68)	p 値
年齢, (歳)	65.0 ± 14.4	64.6 ± 13.9	65.3 ± 14.7	0.79
男性, n (%)	58 (54)	27 (68)	31 (46)	0.027
BMI, (kg/m ²)	23.5 (21.2-25.8)	22.7 (21.0-26.4)	23.9 (21.3-25.8)	0.85
NYHA III or IV	36 (33)	13 (33)	22 (35)	0.77
収 縮 期 血 圧 , (mmHg)	115.3 ± 18.2	112.9 ± 15.0	116.7 ± 19.8	0.30
心拍数, (/分)	69.6 ± 14.4	66.6 ± 14.4	71.5 ± 14.2	0.087
<u>既往歴, n (%)</u>				
心房細動	36 (33)	16 (40)	20 (29)	0.26
高血圧症	66 (61)	24 (60)	42 (62)	0.85
糖尿病	34 (31)	18 (45)	16 (24)	0.48
脂質異常症	60 (56)	24 (60)	37 (53)	0.020
<u>基礎心疾患, n (%)</u>				
虚血性心筋症	17 (16)	8 (20)	9 (6)	0.63
非虚血性心筋症	50 (47)	17 (43)	33 (49)	
弁膜疾患	41 (38)	15 (37)	26 (45)	
<u>退院前内服薬, n (%)</u>				

アンジオテン シン返還酵素阻 害薬もしくはア ンジオテンシン II受容体拮抗薬	75 (69)	28 (70)	47 (69)	0.92
β 遮断薬	74 (69)	24 (60)	50 (74)	0.14
利尿薬	70 (65)	27 (68)	43 (63)	0.65
ミネラルコル チコイド受容体 拮抗薬	39 (36)	14 (35)	25 (38)	0.85
<u>血液生化学検査</u>				
ヘモグロビン, (g/dL)	12.9 ± 2.2	13.2 ± 2.3	12.7 ± 2.1	0.19
血 小 板 , (10 ⁴ /μL)	21.0 ± 6.0	19.5 ± 5.7	21.9 ± 6.1	0.049
推定糸球体濾 過量, (mL/min)	59.6 ± 22.7	62.0 ± 22.1	58.2 ± 23.1	0.40
血清ナトリウ ム, (mEq/L)	139 (137-141)	140 (137-141)	139 (137-140)	0.48
総ビリルビン, (mg/dL)	0.8 (0.6-1.2)	1.0 (0.7-1.2)	0.8 (0.6-1.1)	0.15
AST, (IU/L)	24.0 (19.5-31.5)	29.0 (23.0-33.5)	22.0 (18.0-29.0)	0.0016
ALT, (IU/L)	18.0 (13.0-30.0)	23.5 (17.0-38.5)	15.5 (12.0-26.0)	0.0024
血清アルブミ ン, (g/dL)	3.9 ± 0.4	3.9 ± 0.5	3.8 ± 0.5	0.27
トロポニン T, (ng/L)	20.0 (14.0-27.0)	23.0 (14.0-28.0)	18.0 (14.0-25.0)	0.14
血 清 鉄 , (μg/dL)	88.0 (60.5-108.5)	91.5 (61.5-114.5)	86.0 (57.0-106.0)	0.57
フェリチン, (ng/mL)	94.5 (40.5-216.5)	137 (35.0-229.5)	85.5 (42.0-214.0)	0.88
NT-proBNP,	721	940	585	0.079

(pg/mL)	(306-1806)	(423-2020)	(222-1409)	
C 反応性蛋白,	0.07	0.07	0.08	0.74
(mg/dL)	(0.02-0.26)	(0.03-0.27)	(0.02-0.21)	
ヒアルロン酸,	32.4	36.8	30.9	0.55
(ng/mL)	(20.7-56.2)	(20.6-58.7)	(20.7-51.5)	
P-III-P, (U/mL)	0.70	0.7	0.7	0.77
	(0.55-0.85)	(0.5-0.9)	(0.6-0.8)	
type IV collagen	4.70	4.70	4.70	0.81
7s domain,	(4.00-5.60)	(4.00-5.70)	(4.05-5.60)	
(ng/mL)				
M2BPGi	0.79	0.78	0.82	0.63
	(0.56-1.13)	(0.58-1.02)	(0.55-1.20)	
APRI	0.40	0.54	0.35	< 0.001
	(0.31-0.57)	(0.36-0.66)	(0.30-0.48)	
FIB-4	1.86	1.89	1.82	0.15
	(1.32-2.50)	(1.48-2.89)	(1.14-2.37)	
FibroIndex	1.1	1.21	1.09	0.18
	(0.80-1.37)	(0.79-1.45)	(0.80-1.33)	
LS-MRE,	2.50	2.52	2.48	0.97
(kPa)	(2.31-2.77)	(2.31-2.80)	(2.31-2.76)	
LS-VTQ,	1.05	1.10	1.03	0.44
(m/sec)	(0.93-1.23)	(0.93-1.28)	(0.94-1.21)	
<u>心エコー所見</u>				
左室駆出率,	48.9 ± 16.4	46.0 ± 15.1	50.5 ± 17.1	0.17
(%)				
左室拡張末期	53.9 ± 10.6	56.1 ± 11.4	52.7 ± 10.0	0.11
径, (mm)				
左室収縮末期	40.6 ± 13.0	43.0 ± 13.3	39.2 ± 12.7	0.15
径, (mm)				
推定肺動脈収	31.0	33.0	30.0	0.14
縮期圧,	(26.0-38.0)	(27.0-43.0)	(25.0-35.0)	
(mmHg)				
IVCd, (mm)	13.9 ± 4.4	15.3 ± 5.0	13.1 ± 3.86	0.011

RHC 所見

RAP, (mmHg)	6.5 ± 3.7	4.9 ± 3.7	7.4 ± 3.3	< 0.001
肺動脈楔入圧, (mmHg)	12.5 ± 5.9	12.1 ± 6.5	12.3 ± 5.1	0.87
肺動脈収縮期 圧, (mmHg)	28.9 ± 7.9	29.3 ± 8.2	28.6 ± 7.8	0.10
肺動脈拡張期 圧, (mmHg)	13.3 ± 5.3	12.7 ± 5.5	13.6 ± 5.2	0.39
肺動脈平均圧, (mmHg)	19.1 ± 6.2	18.6 ± 6.4	19.3 ± 6.1	0.55
肺血管抵抗係 数, (wood U/m ²)	2.9 ± 1.2	2.8 ± 1.2	2.9 ± 1.3	0.72
心 係 数 , (L/min/m ²)	2.4 ± 0.6	2.3 ± 0.5	2.5 ± 0.6	0.23

連続変数は正規分布する場合は平均 ± 標準偏差で、正規分布しない場合は中央値 (IQR) で表記した。カテゴリー変数は患者数 (%) で表記した。

ALT = alanine aminotransferase; APRI = aspartate to platelet ration index, AST = aspartate aminotransferase; BMI = body mass index; FIB-4 = fibrosis 4 index; IVCd = inferior vena cava diameter; LS-MRE = liver stiffness measured by magnetic resonance elastography; LS-VTQ = liver stiffness measured by liver ultrasound with virtual touch quantification technique; M2BPGi = Mac-2 binding protein glycosylation isomer; NYHA = New York Heart Association; NT-pro BNP = plasma pro-brain-type natriuretic peptide; P-III-P = N-terminal type III procollagen peptide; RAP = right atrial pressure; RHC = right heart catheterization

2. 磁気共鳴エラストグラフィ法を用いて測定された肝硬度と右心房圧との相関関係

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 ($r = 0.68$, $p < 0.001$) (図 10)。Curvilinear regression 解析により、RAP 予測式を次のように作成した。

予測 RAP = -10.52 + 16.439 × ln [LS-MRE]

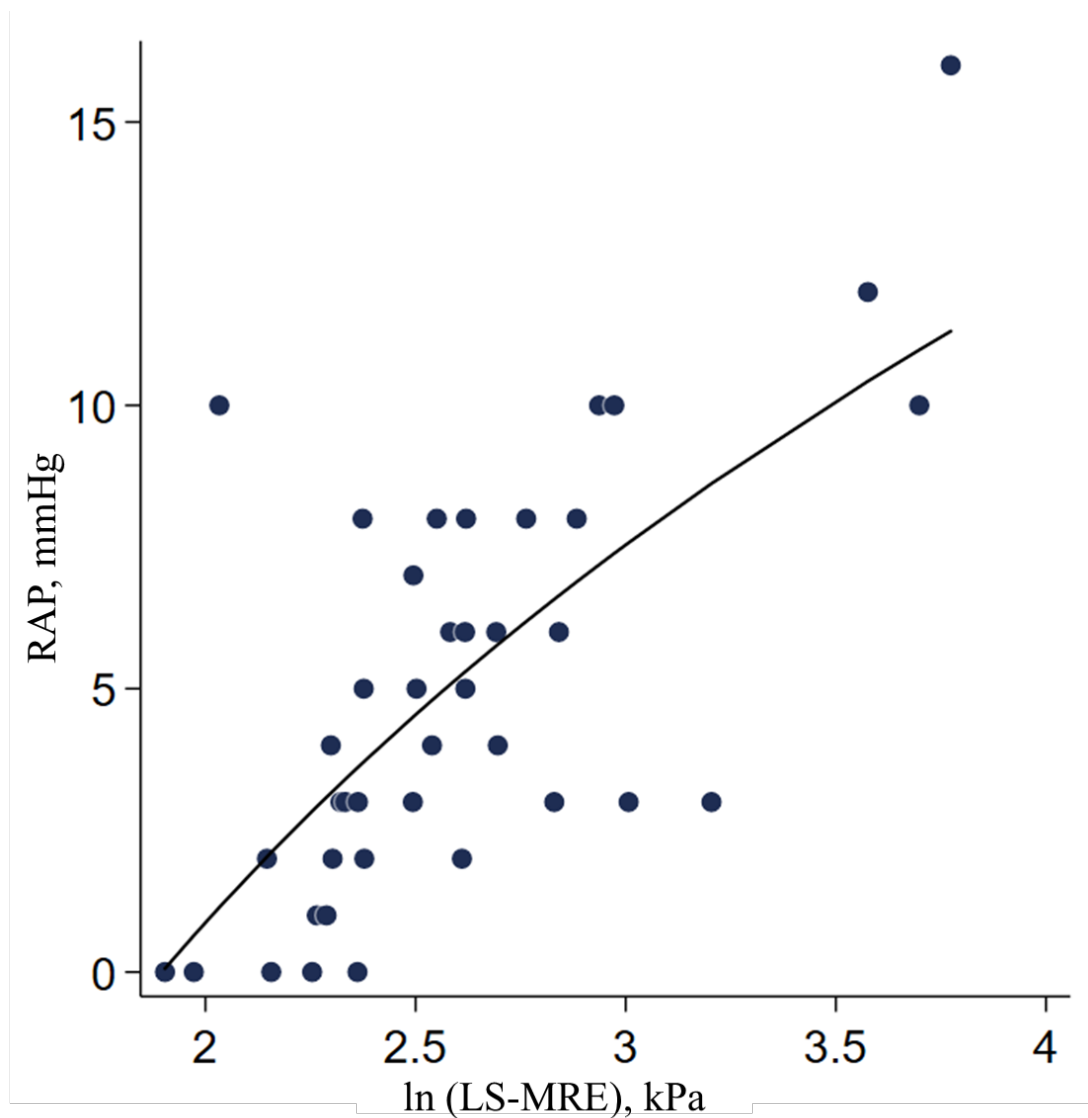


図 10 試験群における RAP と LS-MRE の相関。散布図は RAP と LS-MRE の関係を示しており、曲線はそれらの回帰曲線を示している。

作成された RAP 予測式を検証群に適用した結果、予測 RAP と観測 RAP の間に有意な正相関 ($r=0.57, p<0.001$) が認められた (図 11A)。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は認めなかった (図 11B)。

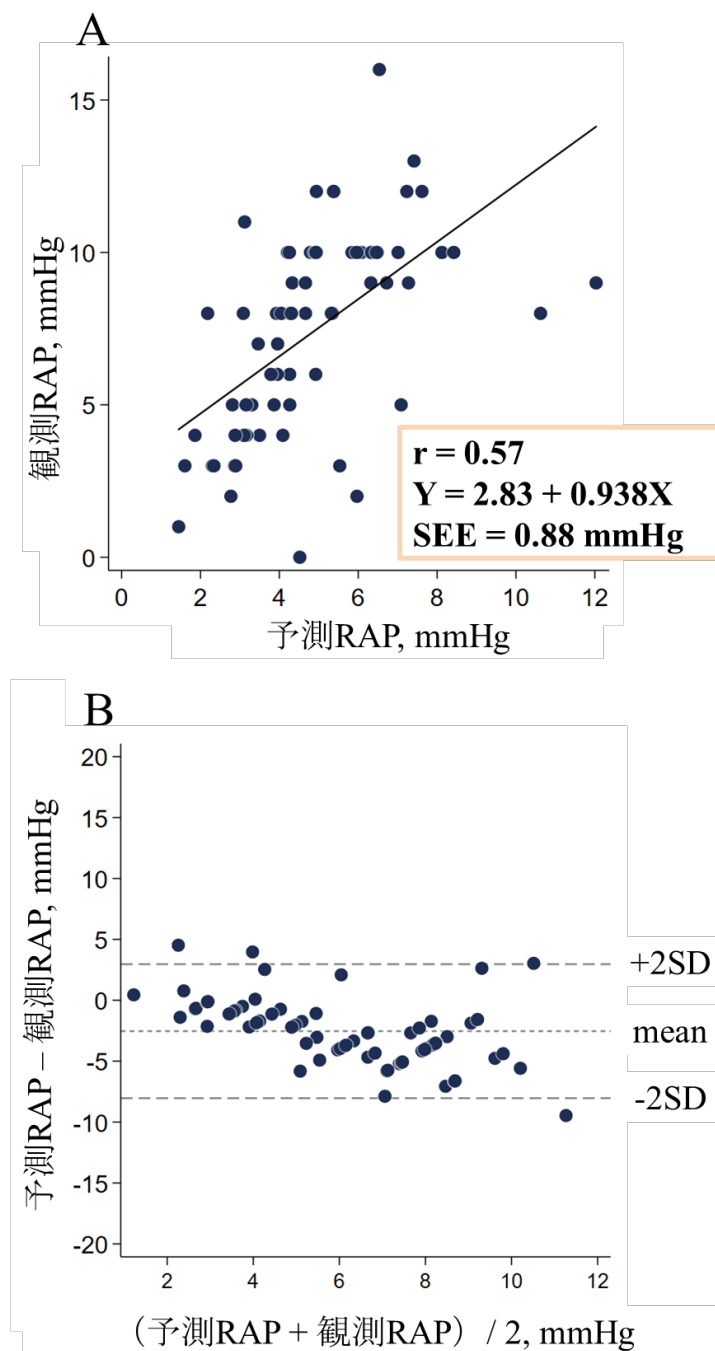


図 11 (A) 検証群に RAP 予測式を適用した際の予測 RAP と観測 RAP の相関。散布図は予測 RAP と観測 RAP の関係を示しており、直線はそれらの回帰直線を示している。(B) 検証群に RAP 予測式を適用した際の Bland-Altman プロット。予測 RAP と観測 RAP の平均値に対してそれらの差をプロットしている。

SEE = standard error of estimate

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 の間に有意な正相関が認められた ($r=0.58, p<0.001$) (図 12A)。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は認めなかった (図 12B)。

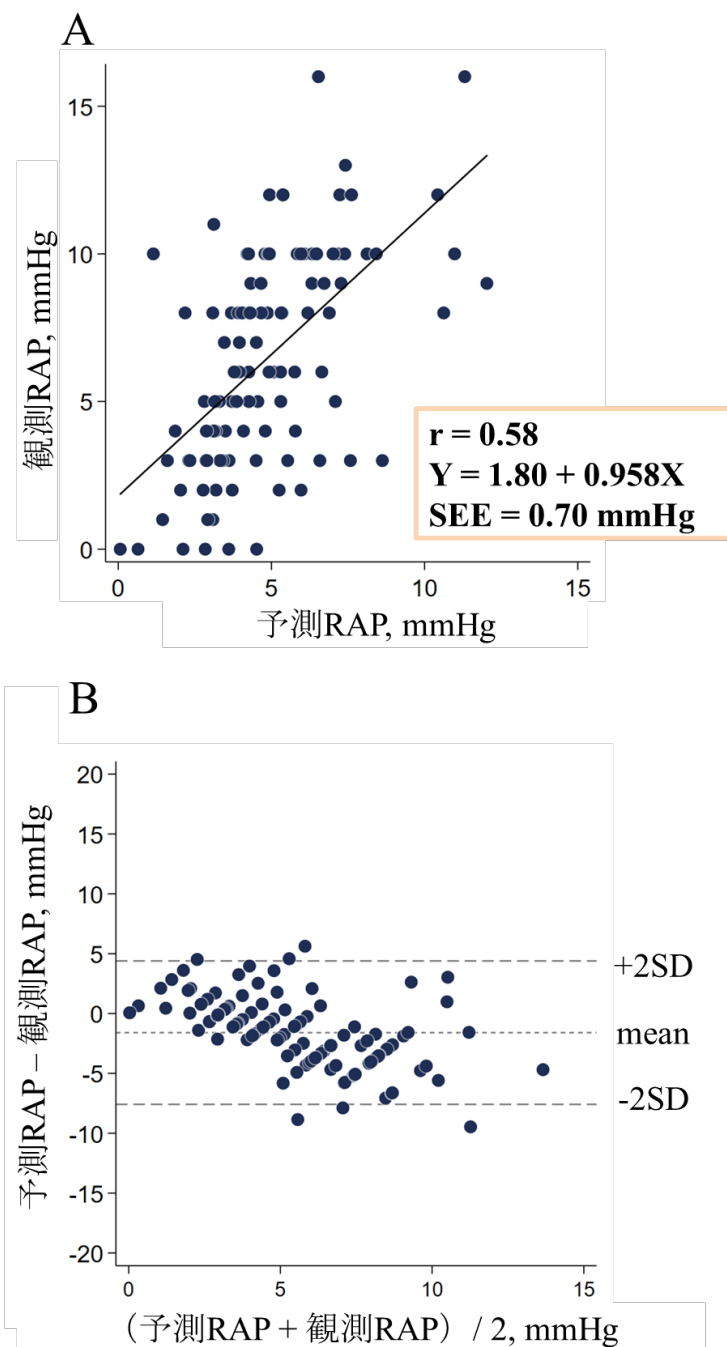


図12 (A) 全症例にRAP予測式を適用した際の観測RAPと予測RAPの相関。散布図は予測RAPと観測RAPの関係を示しており、直線はそれらの回帰直線を示している。(B) 全症例にRAP予測式を適用した際のBland-Altmanプロット。予測RAPと観測RAPの平均値に対してそれらの差をプロットしている。

SEE = standard error of estimate

3. ROC 解析による右心房圧高値予測能（弁別能）の比較

ROC 解析の結果、LS-MRE の $RAP \geq 10\text{mmHg}$ 予測における 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 ($p < 0.001$)（図 13）。LS-MRE、LS-VTQ、IVCd の Cut-off 値は、それぞれ 2.54 kPa（感度 86.2 %、特異度 67.1 %）、1.09 m/s（感度 44.8 %、特異度 58.2 %）、13 mm（感度 55.2 %、特異度 48.1 %）であった。

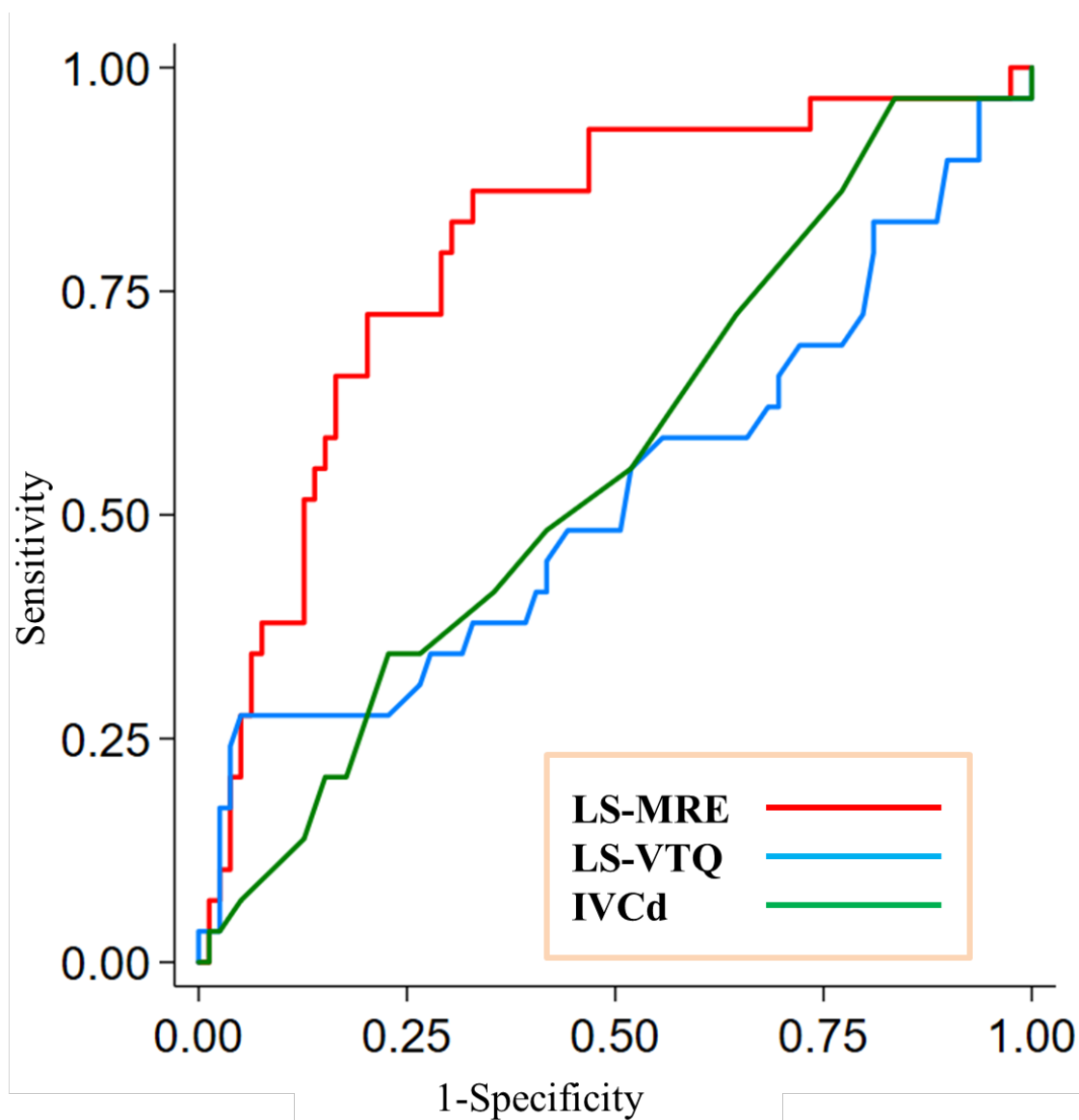


図13 ROC解析によるLS-MRE（赤線）、LS-VTQ（青線）、IVCd（緑線）のRAP高値予測能を示す。LS-MREのRAP $\geq$ 10mmHg予測におけるC統計量は、0.80（95%信頼区間 0.70-0.89）であり、VTQで測定された肝硬度および心エコーによる下大静脈径よりも有意に優れていた（ $p < 0.001$ ）。LS-MRE、LS-VTQ、IVCdのCut-off値は、それぞれ2.54 kPa（感度 86.2 %、特異度 67.1 %）、1.09 m/s（感度 44.8 %、特異度 58.2 %）、13.0 mm（感度 55.2 %、特異度 48.1 %）であった。

さらに、肝線維化マーカーおよび指標に関してもROC解析を行い、LS-MRE、LS-VTQおよびIVCdと比較検討した結果、LS-MREのRAP $\geq$ 10mmHg予測能は全指標

の中で最も優れていた ($p = 0.0057$) (図 14) (表 2)。肝線維化マーカーおよび指標である、ヒアルロン酸、P-III-P、APRI、FIB-4、FibroIndex の Cut-off 値は、それぞれ 28.6 ng/mL (感度 82.8 %、特異度 48.1 %)、0.70 U/mL (感度 79.3 %、特異度 51.9 %)、0.49 (感度 48.3 %、特異度 68.4 %)、2.31 (感度 51.7 %、特異度 73.4 %)、1.12 (感度 72.4 %、特異度 54.4 %) であった。

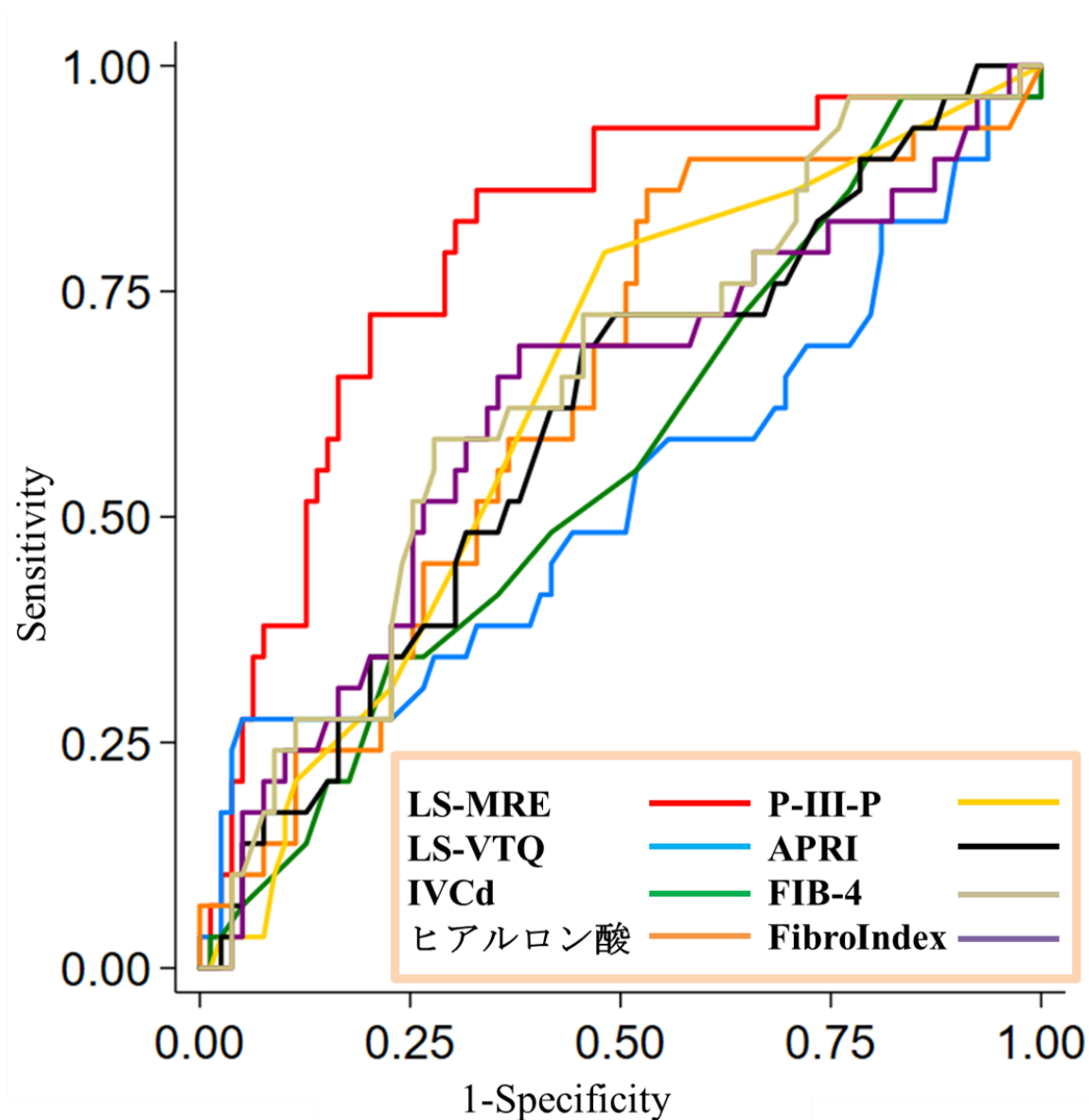


図 14 ROC 解析による LS-MRE (赤線)、LS-VTQ (青線)、IVCd (緑線)、ヒアルロン酸 (橙線)、P-III-P (黄線)、APRI (黒線)、FIB-4 (灰黄色線) および FibroIndex (紫線) の RAP 高値予測能を示す。LS-MRE の RAP $\geq$ 10mmHg 予測における C 統計量は、0.78 (95%信頼区間 0.63-0.94) であり、全指標の中で最も優れていた ($p = 0.0057$)。ヒアルロン酸、P-III-P、APRI、FIB-4、FibroIndex の Cut-off 値は、それぞれ 28.6 ng/mL (感度 82.8 %、特異度 48.1 %)、0.70 U/mL (感度 79.3 %、特異度 51.9 %)、0.49 (感度 48.3 %、特異度 68.4 %)、2.31 (感度 51.7 %、特異度 73.4 %)、1.12 (感度 72.4 %、特異度 54.4 %) であった。

表 2. RAP 高値 (≥ 10 mmHg) 予測能の ROC 解析による比較

変数	C 統計量	SEE	95%信頼区間
LS-MRE	0.80	0.049	0.70-0.89
LS-VTQ	0.52	0.070	0.39-0.66
IVCd	0.59	0.062	0.44-0.68
ヒアルロン酸	0.63	0.059	0.52-0.75
P-III-P	0.63	0.058	0.52-0.75
APRI	0.60	0.061	0.48-0.72
FIB-4	0.62	0.064	0.50-0.75
FibroIndex	0.64	0.060	0.53-0.76

APRI = aspartate to platelet ration index, FIB-4 = fibrosis e index; IVCd = inferior vena cava diameter; LS-MRE = liver stiffness measured by magnetic resonance elastography; LS-VTQ = liver stiffness measured by liver ultrasound with virtual touch quantification technique; P-III-P = N-terminal type III procollagen peptide; RAP = right atrial pressure; RHC = right heart catheterization; SEE = standard error of estimate

4. 磁気共鳴エラストグラフィ法の検者内および検者間誤差

LS-MRE の検者内および検者間の誤差は、それぞれ 2.1 ± 1.6 % および 1.5 ± 1.1 % であった。

考察

1. 本研究の特徴、意義、新知見

本研究は、器質的肝疾患の併存が無い慢性心不全患者における LS-MRE と RAP の関連を世界で初めて評価した報告である。今回、LS-MRE が RAP と有意に正相関すること、さらに心不全患者の重要かつ強力な予後規定因子である RAP 高値を比較的高精度で予測しうることを示した。これらの知見から、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。

2. 心不全における、右心房圧上昇の機序

心不全では、頸動脈および大動脈弓の圧受容器の発火頻度が低下し、交感神経系の持続的な活性化が引き起こされる。その結果、腎交感神経系とレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系が活性化され、ナトリウム再吸収が阻害される他、抗利尿ホルモンが分泌され、ナトリウム貯留や体液貯留による肺および全身のうっ血を来たす（図 15）。これらの機序により、RAP を含む右心系の圧上昇が惹起される。

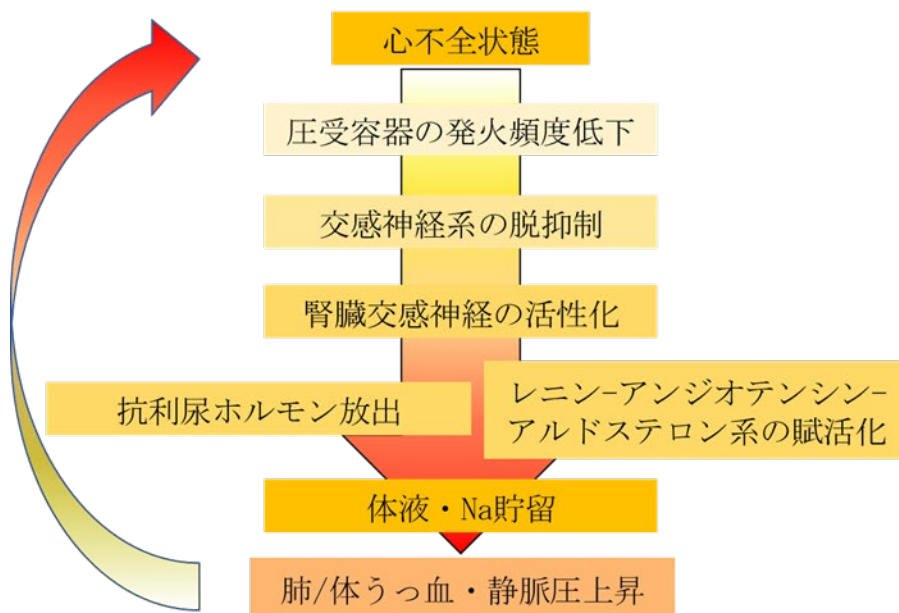


図 15 心不全患者における体液およびナトリウム貯留の機序
(Braunwald's Heart Disease 10th edition より引用・改変)

3. 右心房圧上昇による肝硬度上昇の機序

RAP の上昇に伴い、受動的に肝臓内の静脈圧は上昇し、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、肝組織硬度、すなわち肝硬度が上昇する (Colli et al., 2010; Jalal et al., 2015)。Millonig らは実際に、ブタモデルを用いた TE による肝硬度測定を行い、下大静脈を遮断すると肝硬度が上昇し、次いで遮断を解除すると肝硬度が低下すること、すなわち、RAP を反映する CVP が肝硬度を可逆的に直接制御できることを示した。さらに、ブタモデルにおいては肝硬度と CVP は完全相関することも明らかとなった ($r = 1.0$, $p < 0.01$) (Millonig et al., 2010)。

4. 心不全患者における肝硬度の解釈

本研究で我々が対象とした慢性心不全患者では、LS-MRE と RAP の間に中等度の正相関関係 ($r = 0.68$) が認められた。慢性心不全患者を対象とした他グループからの報告においても、TE によって測定された肝硬度と RAP の間には本研究と類似の相関関係 ($r = 0.66$) が示されている (Hopper et al., 2012)。心不全患者における肝硬度の上昇は、一過性のうっ血性肝障害のみならず、慢性的な肝うっ血によって誘導された肝線維化も反映している (Munsterman et al., 2019)。肝静脈圧上昇が慢性的に持続すると、肝実質の静脈周囲および類洞周囲に線維化が生じ、最終的には可逆性の乏しい架橋線維化が形成されることが知られている (Lemmer et al., 2018; Wells et al., 2016)。したがって、心不全による RAP 高値が慢性持続し肝線維化が進行していた場合、肝硬度は必ずしも RAP と並行して変化するとは限らない。実際に、ブタモデルでの肝硬度と CVP の完全な相関は、IVC の遮断と遮断解除の時間間隔が短く、肝臓の線維化がほぼ生じていないことが理由であると推測される (Millonig et al., 2010)。したがって、LS-MRE と RAP の間の中等度程度の相関関係は、実臨床においては妥当であると考えられる。

さらに、本研究における LS-MRE の中央値は 2.50 (IQR 2.31-2.77) kPa であり、4.0 kPa を超える症例は存在しなかった。非心不全患者における過去の検討では、3 ヶ月以内に肝 MRE と肝生検の両方を受けた 70 人の患者において、LS-MRE と METAVIR スコアリングシステム (Bedossa et al., 1996; Bedossa P, 1994) による肝線維化グレード (F0 [線維化無し]~F4 [肝硬変]) の有意かつ強い相関関係が報告されている (Yoshimitsu et al., 2016)。この報告では、LS-MRE は肝線維化各グレード F0、F1、F2、F3、F4 において、それぞれ 2.6 ± 0.4 、 3.4 ± 0.6 、 3.8 ± 1.1 、 6.0 ± 1.4 、 8.2 ± 2.0 kPa の範囲にあるとされており、今回研究対象とした慢性心不全症例の大部分は F0 あるいは F1 に分類されることになる。すなわち、本研究における LS-MRE の上昇は肝線維化よりも RAP の上昇をより強く反映していることが示唆される。

5. 心不全患者における磁気共鳴エラストグラフィ法の有用性

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。MRE が VTQ よりも優れていた理由としては、MRI 法を基礎とする MRE が超音波法を基礎とする VTQ と比較して、再現性の高いモダリティであったこと (Yoshitani et al., 2016)、そして肝右葉のより広い領域を同時に解析対象とすることが可能であったことが挙げられる。また、IVCd が MRE よりも RAP 高値予測能が低かった主な理由として、その計測の不正確さに原因があるものと考えられる。心エコー検査において描出された下大静脈の断面は斜め切りとなる頻度が比較的高く、実際の IVCd よりも過大評価あるいは過小評価してしまう可能性がある。また呼吸周期によって IVCd は大きく変動することもあるため、MRE と比較すると再現性に劣る可能性がある。

さらに、LS-MRE の RAP 高値予測能は肝線維化マーカーあるいは指標よりも有意に優れていた。これらのマーカーや指標は、血液検査により容易に測定可能であり、侵襲性も低く、肝線維化の重症度とよく相関し (Koda et al., 2007; Wai et al., 2003; Xiao et al., 2015; Xu et al., 2017; Yoneda et al., 2007)、心不全患者の予後予測に有用であることが報告されている (Sato et al., 2017)。ただし、これらのマーカーおよび指標は、主に肝うっ血そのものよりも肝線維化をより鋭敏に反映していることから、予後予測には有用であるものの、心不全症例における RAP 高値予測能については限定的であった可能性が考えられる。

LS-MRE は再現性が高い非侵襲的肝硬度診断法であり、その測定や解析に特別なトレーニングを必要としない。また、虚血性および非虚血性心筋症など、心不全の病因を評価する際に用いられる心臓 MRI の撮像時に肝臓 MRE シーケンスを追加することで、心不全に伴う静脈圧上昇の結果として生じうる、肝うっ血や線維化など肝臓の変化も同時に評価することが可能となり、心不全診療に有益な多くの情報を 1 回の低侵襲検査で得ることが可能となると考えられる。

6. 本研究の限界

本研究の限界として、第一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 (心臓再同期療法デバイス、植込み型除細動器、心室補助装置等の心不全関連金属機器留置後) により除外された重症心不全患者が 26%と比較的多数であった。この結果、RAP 高値であると予想される重症心不全患者の多くが解析対象から外れており、本研究で得られた知見の一般化に限界が生じる可能性がある。第二に、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 %) (Singh et al., 2015) ことが挙げられる。その主な理由は、MRE 撮像時の息止め不良に伴う画質低下であった。MRE 撮像には複数回の息止めを要するため、本研究から得られた知見は、心不全安定化後

で息止めを維持することができる患者にのみしか適用できない可能性がある。第三に、器質性肝疾患の症例は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。すなわち、純粋な肝うつ血とは異なる機序で生じた肝線維化により肝硬度が修飾されている可能性がある。第四に、肝線維化の進行に影響を与えたと考えられる心不全の正確な罹病期間が不明であった。これは、心不全という疾患自体が **heterogeneous** なものであり、正確な発症時期の同定が極めて困難であることに由来すると考えられる。第五に、**図 7-図 9** に示すように、肝線維化や息止め不良等による測定エラーを反映すると考えられる外れ値が一定数存在する。このため、現状では一定の割合で **RAP** を正確に予測しえない症例が存在する可能性があり、測定条件の更なる改善を目指した研究が必要と考えられる。最後に、本研究では **LS-MRE** の経時的な変化を追跡しておらず、**LS-MRE** が **RAP** と並行して経時的変化を示すか否かが不明であり、さらなる研究が必要と考えられる。

8. 総括および結論

本研究から得られた新知見

- 器質的肝疾患の併存が無い慢性心不全患者における LS-MRE と RAP の関連を世界で初めて評価した。
- LS-MRE は RAP と有意に正相関していた。
- LS-MRE は、心不全患者の重要かつ強力な予後規定因子である RAP 高値を比較的高精度で予測可能であった。

新知見の意義

心不全は近年の薬物治療や医療機器の劇的な進歩にも関わらず、未だ予後不良の臨床症候群であり、その患者数も高齢化に伴い依然として増加の一途を辿っている。その主要病態の一つである「全身うっ血」を反映する RAP 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非常に重要な役割を果たしている。よって、RAP を可能な限り正確かつ非侵襲的に評価することは心不全診療において重要な役割を果たすものと考えられる。

本研究において 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、比較的精度が高く有用である可能性が示唆された。心不全の病因を評価するための心臓 MRI 撮像時に肝臓 MRE シーケンスを追加することで LS-MRE の評価も同時に可能となり、心不全診療に有益な多くの情報を 1 回の低侵襲検査で得ることができるようになる。ゆえに、LS-MRE は将来の実臨床において新たな心不全評価指標となる可能性がある。

今後の課題と研究展開

過去に行った検討では、LS-VTQ は心不全患者の予後（全死亡と心不全再入院の複合アウトカム）予測因子として有用であったことが示されている。このことから、LS-MRE もまた心不全患者の予後予測因子として有用である可能性がある。しかしながら、本研究期間のみでは追跡時間が不足しており、LS-MRE と本研究における研究対象者の心不全予後との関連については十分な検討ができていない。

加えて、先述の通り心不全患者において LS-MRE と RAP が並行して経時的な変化を示すか否かについても追跡が不十分であり、未だ十分な検討ができていない。

これらの点について、今後さらに研究対象者を追加登録するとともに経過を継続し

て追跡し、検討する必要がある。

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 教授に深く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 特任助教、更科美羽 先生、腹部磁気共鳴エラストグラフィ検査による肝硬度測定にあたりご指導いただきました北海道大学病院 放射線診断科 真鍋徳子 診療准教授、常田慧徳 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 副部長、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 助教、小西崇夫 特任助教、佐藤琢真 先生、表和徳 特任助教、統計解析にあたり御指導いただきました国立循環器病研究センター 統計解析室 中井陸運 室長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

Bedossa, P., and Poynard, T. (1996). An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* *24*, 289-293.

Bedossa P, P.T., and the Metavir Cooperative Group (1994). Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* *20*, 15-20.

Bota, S., Sporea, I., Sirli, R., Popescu, A., Danila, M., Jurchis, A., and Gradinaru-Tascau, O. (2014). Factors associated with the impossibility to obtain reliable liver stiffness measurements by means of Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) elastography--analysis of a cohort of 1,031 subjects. *Eur. J. Radiol.* *83*, 268-272.

Braunwald, E. (2013). Heart Failure. *JACC: Heart Failure* *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.

Castera, L., Le Bail, B., Roudot-Thoraval, F., Bernard, P.H., Foucher, J., Merrouche, W., Couzigou, P., and de Ledinghen, V. (2009). Early detection in routine clinical practice of cirrhosis and oesophageal varices in chronic hepatitis C: comparison of transient elastography (FibroScan) with standard laboratory tests and non-invasive scores. *J. Hepatol.* *50*, 59-68.

Colli, A., Pozzoni, P., Berzuini, A., Gerosa, A., Canovi, C., Molteni, E.E., Barbarini, M., Bonino, F., and Prati, D. (2010). Decompensated chronic heart failure: increased liver stiffness measured by means of transient elastography. *Radiology* *257*, 872-878.

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.

Fuster, V., Steele, P.M., Edwards, W.D., Gersh, B.J., McGoon, M.D., and Frye, R.L. (1984). Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* *70*, 580-587.

Harjola, V.P., Mullens, W., Banaszewski, M., Bauersachs, J., Brunner-La Rocca, H.P., Chioncel, O., Collins, S.P., Doehner, W., Filippatos, G.S., Flammer, A.J., *et al.* (2017). Organ dysfunction, injury and failure in acute heart failure: from pathophysiology to diagnosis and management. A review on behalf of the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. J. Heart Fail.* *19*, 821-836.

Hoeper, M.M., Lee, S.H., Voswinckel, R., Palazzini, M., Jais, X., Marinelli, A., Barst, R.J., Ghofrani, H.A., Jing, Z.C., Opitz, C., *et al.* (2006). Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J. Am. Coll. Cardiol.* *48*, 2546-2552.

Hopper, I., Kemp, W., Porapakham, P., Sata, Y., Condon, E., Skiba, M., Farber, L., Porapakham, 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., Barnette, 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.

Koda, M., Matunaga, Y., Kawakami, M., Kishimoto, Y., Suou, T., and Murawaki, Y. (2007). FibroIndex, a practical index for predicting significant fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* *45*, 297-306.

Lemmer, A., VanWagner, L.B., and Ganger, D. (2018). Assessment of advanced liver fibrosis and the risk for hepatic decompensation in patients with congestive hepatopathy. *Hepatology* *68*, 1633-1641.

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.

Motosugi, U., Ichikawa, T., Sano, K., Sou, H., Muhi, A., Koshiishi, T., Ehman, R.L., and Araki, T. (2010). Magnetic resonance elastography of the liver: preliminary results and estimation of inter-rater reliability. *Jpn. J. Radiol.* *28*, 623-627.

Mullens, W., Abrahams, Z., Francis, G.S., Sokos, G., Taylor, D.O., Starling, R.C., Young, J.B., and Tang, W.H.W. (2009). Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* *53*, 589-596.

Munsterman, I.D., Duijnhouwer, A.L., Kendall, T.J., Bronkhorst, C.M., Ronot, M., van Wettene, M., van Dijk, A.P.J., Drenth, J.P.H., Tjwa, E., and Nijmegen Fontan, I. (2019). The clinical spectrum of Fontan-associated liver disease: results from a prospective multimodality screening cohort. *European heart journal* *40*, 1057-1068.

Nightingale, K., Soo, M.S., Nightingale, R., and Trahey, G. (2002). Acoustic radiation force impulse imaging: in vivo demonstration of clinical feasibility. *Ultrasound Med. Biol.* *28*, 227-235.

Omote, K., Nagai, T., Asakawa, N., Kamiya, K., Tokuda, Y., Aikawa, T., Fukushima, A., Noguchi, K., Kato, Y., Komoriyama, H., *et al.* (2019). Impact of admission liver stiffness on long-term clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure. *Heart Vessels* *34*, 984-991.

Ponikowski, P., Voors, A.A., Anker, S.D., Bueno, H., Cleland, J.G.F., Coats, A.J.S., Falk, V., Gonzalez-Juanatey, J.R., Harjola, V.P., Jankowska, E.A., *et al.* (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure:

The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal* 37, 2129-2200.

Sato, Y., Yoshihisa, A., Kanno, Y., Watanabe, S., Yokokawa, T., Abe, S., Misaka, T., Sato, T., Suzuki, S., Oikawa, M., *et al.* (2017). Liver stiffness assessed by Fibrosis-4 index predicts mortality in patients with heart failure. *Open heart* 4, e000598.

Shimokawa, H., Miura, M., Nochioka, K., and Sakata, Y. (2015). Heart failure as a general pandemic in Asia. *Eur. J. Heart Fail.* 17, 884-892.

Singh, S., Venkatesh, S.K., Wang, Z., Miller, F.H., Motosugi, U., Low, R.N., Hassanein, T., Asbach, P., Godfrey, E.M., Yin, M., *et al.* (2015). Diagnostic performance of magnetic resonance elastography in staging liver fibrosis: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 13, 440-451 e446.

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.

Wai, C.T., Greenson, J.K., Fontana, R.J., Kalbfleisch, J.D., Marrero, J.A., Conjeevaram, H.S., and Lok, A.S. (2003). A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 38, 518-526.

Wells, M.L., Fenstad, E.R., Poterucha, J.T., Hough, D.M., Young, P.M., Araoz, P.A., Ehman, R.L., and Venkatesh, S.K. (2016). Imaging findings of congestive hepatopathy. *Radiographics* 36, 1024-1037.

Xiao, G., Yang, J., and Yan, L. (2015). Comparison of diagnostic accuracy of aspartate aminotransferase to platelet ratio index and fibrosis-4 index for detecting liver fibrosis in adult patients with chronic hepatitis B virus infection: a systemic

review and meta-analysis. *Hepatology* 61, 292-302.

Xu, H., Kong, W., Liu, L., Chi, X., Wang, X., Wu, R., Gao, X., Wang, H., Qu, L., Qi, Y., *et al.* (2017). Accuracy of M2BPGi, compared with Fibro Scan(R), in analysis of liver fibrosis in patients with hepatitis C. *BMC Gastroenterol.* 17, 62.

Yancy, C.W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D.E., Jr., Drazner, M.H., Fonarow, G.C., Geraci, S.A., Horwich, T., Januzzi, J.L., *et al.* (2013). 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 128, e240-327.

Yin, M., Talwalkar, J.A., Glaser, K.J., Manduca, A., Grimm, R.C., Rossman, P.J., Fidler, J.L., and Ehman, R.L. (2007). Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 5, 1207-1213 e1202.

Yoneda, M., Mawatari, H., Fujita, K., Yonemitsu, K., Kato, S., Takahashi, H., Kirikoshi, H., Inamori, M., Nozaki, Y., Abe, Y., *et al.* (2007). Type IV collagen 7s domain is an independent clinical marker of the severity of fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis before the cirrhotic stage. *J. Gastroenterol.* 42, 375-381.

Yoshimitsu, K., Mitsufuji, T., Shinagawa, Y., Fujimitsu, R., Morita, A., Urakawa, H., Hayashi, H., and Takano, K. (2016). MR elastography of the liver at 3.0 T in diagnosing liver fibrosis grades; preliminary clinical experience. *Eur. Radiol.* 26, 656-663.

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.