

令和 5 年 5 月 22 日現在

機関番号：32665

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K17164

研究課題名（和文）心不全患者における超音波エラストグラフィー法による臓器うっ血評価法の確立

研究課題名（英文）Clinical significance of organ stiffness in patients with acute decompensated heart failure

研究代表者

齋藤 佑記（SAITO, Yuki）

日本大学・医学部・助教

研究者番号：10838494

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 900,000円

研究成果の概要（和文）：この研究は、超音波エラストグラフィー法を用いた心不全における臓器うっ血の評価方法を確立することを目的として行われた。我々は心不全患者65例と急性心不全患者115例を対象として、心不全退院時に超音波エラストグラフィー法による脾硬度の測定を行った。その結果、超音波エラストグラフィー法による脾硬度が、右心カテーテル検査による右房圧と強く相関し、急性心不全の予後予測因子となることが分かった。この研究は、超音波エラストグラフィー法が心不全における臓器うっ血の評価に有用であることを示し、心臓と脾臓の連関であるcardio-splenic axisにも新しい知見をもたらすものと考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

この研究は、心不全患者において超音波エラストグラフィー法で測定された脾硬度と血行動態や予後との関連を調べたものである。研究1では、脾硬度が肺動脈楔入圧や肺動脈圧、右房圧と有意な相関関係を示し、特に右房圧と独立して関連が認められたことが明らかになった。研究2では、脾硬度が高い心不全症例は、より重度の心不全を示し、肝うっ血や右心不全を合併していることが示唆された。さらに、脾硬度は心不全の予後と強く関連しており、退院後のリスク層別化に有用であることが示された。本研究は、臓器うっ血の評価において脾硬度が有用であることを示し、心不全の治療や予後の予測に役立つ成果となっている。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to establish a non-invasive and objective method for evaluating organ congestion in heart failure using ultrasound elastography. The results showed that splenic stiffness measured by ultrasound elastography was strongly correlated with right atrial pressure and was a prognostic factor for acute heart failure. The study also found that in the high splenic stiffness group, right heart load indicators were significantly higher. Even after correction for conventional heart failure risk scores and right ventricular load indicators measured by echocardiography, liver stiffness was still significantly associated with prognosis. These findings suggest that ultrasound elastography is a useful tool for evaluating organ congestion in heart failure and may provide new insights into the cardio-splenic axis.

研究分野：心不全

キーワード：臓器うっ血 超音波エラストグラフィー うっ血肝 脾腫

1. 研究開始当初の背景

急性心不全は右房圧の上昇に伴い肝腫大や脾腫などに代表される臓器うっ血をきたす(引用文献1)。臓器うっ血は心不全の予後に強く関わる重要な因子であるが、その正確な評価は難しい。重度のうっ血性心不全では、上昇した右房圧は肝うっ血をきたし、門脈圧上昇をきたす。以前より超音波検査で観察される門脈圧の波形が心不全の重症度に関連することが報告されている(引用文献2)。しかし、脾臓自体の浮腫の程度を測定する方法はこれまで存在しなかった。近年、超音波エラストグラフィ法が開発されたことで肝臓や脾臓の実質の硬さを測定することが可能となった。消化器内科領域において、肝硬度や脾硬度は慢性肝疾患症例において測定されている(引用文献3)。また、最近の臨床研究では肝硬度が心不全患者において、肝うっ血の重症度を反映することが報告されている。しかし、急性心不全患者において、超音波エラストグラフィ法により測定した脾硬度の臨床的意義は明らかでない。

2. 研究の目的

本研究では、脾硬度と心不全の血行動態や予後との関連を検討するため、2つの研究を行った。研究1の目的は、脾硬度と右心カテーテル検査で測定された血行動態との関連を調査すること。研究2の目的は、脾硬度と心不全の予後との関連を調査することである。

3. 研究の方法

研究は単施設の前向き観察研究である。日本大学医学部附属板橋病院の臨床研究倫理委員会承認されている(RK-200218-04)。研究1は、2019年9月から2020年2月に日本大学医学部附属板橋病院にて右心カテーテル検査を施行された心不全症例を対象とした。肥満、肝疾患、血液骨髄疾患、エコーでの脾臓の描出が困難な症例は除外とした。62例を対象とした。右心カテーテル検査での血行動態の評価と同日に超音波エラストグラフィ法による肝硬度、脾硬度の測定を行った。超音波エラストグラフィ法による脾硬度の測定を図1に示す。

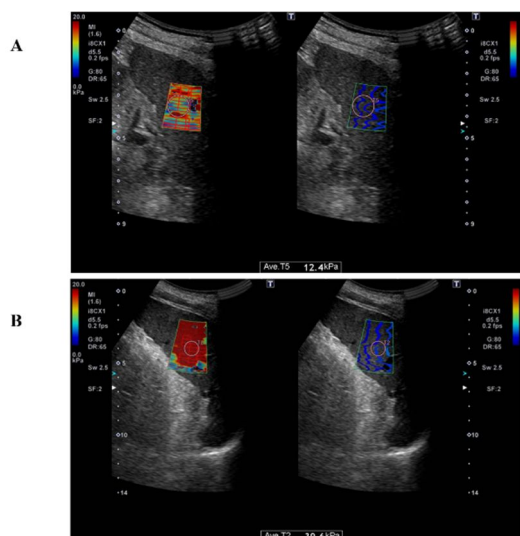


図1 超音波エラストグラフィ法による脾硬度の測定

研究2は2019年9月から2020年2月に日本大学医学部附属板橋病院に入院した急性非代償性心不全症例を対象とした。除外基準は研究1と同様である。115例を対象とした。心不全退院時に超音波エラストグラフィ法による肝硬度、脾硬度の測定を行い、経過を観察した。エンドポイントを全死亡と心不全再入院と設定した。

4. 研究成果

研究 1

約 60%の症例は高血圧を合併しており、約 30%の症例は虚血性心疾患を基礎心疾患としていた。脾硬度の中央値は 14.5 (12.7-19.5)kPa であった。脾硬度は、右心カテーテル検査での肺動脈楔入圧 ($r=0.37$, $p=0.003$) 肺動脈収縮期圧 ($r=0.48$, $p<0.001$) 平均肺動脈圧 ($r=0.45$, $p<0.001$) 右房圧 ($r=0.47$, $p<0.001$) と有意な相関関係を認めた。心拍出量 ($p=0.11$)、心係数 ($p=0.34$) とは相関を認めなかった。重回帰分析にて、脾硬度は右房圧と有意な相関関係を認めた ($\beta=0.32$, $p=0.002$)。ROC 分析にて、右房圧 10mmHg を予測する脾硬度のカットオフ値は 28.0kPa (area under curve:0.76、感度 72%、特異度 94%) であった。

研究 2

115 例の対象症例を心不全退院時の脾硬度の三分位値で 3 群に分けた：第一分位群 (脾硬度 13.8kPa 以下、症例数 38 例) 第二分位群 (脾硬度 13.8kPa 以上 18.9kPa 未満、症例数 38 例) 第三分位群 (脾硬度 18.9kPa 以上、症例数 39 例)。脾硬度が 28.0kPa 以上の症例は 28 例 (24.3%) であった。第三分位群では、有意に NYHA 心機能分類が高く、BMI が低く、より高用量の利尿薬を必要としていた (all $p<0.05$)。また、AST、ALT、GTP、fibrosis-4 index、NT pro-BNP が高値であった (all $p<0.05$)。さらに、心臓超音波検査で測定された三尖弁逆流圧較差、推定右房圧が有意に高値であり、中等度以上の三尖弁逆流を呈している症例の割合も高率であった (all $p<0.05$)。観察期間中央値 105 (77-135) 日の期間で、25 例の心イベント (1 例の死亡と 24 例の心不全再入院) が発生した。生存時間分析にて、第三分位群で有意にイベントの発生率が高率であった (log-rank $p<0.001$ 、図 2)。多変量解析にて、従来から用いられている心不全リスクスコア (MAGGIC risk score) 肝酵素や肝硬度、推定右房圧で補正しても、脾硬度は有意に心イベントの発生を予測する因子であった。

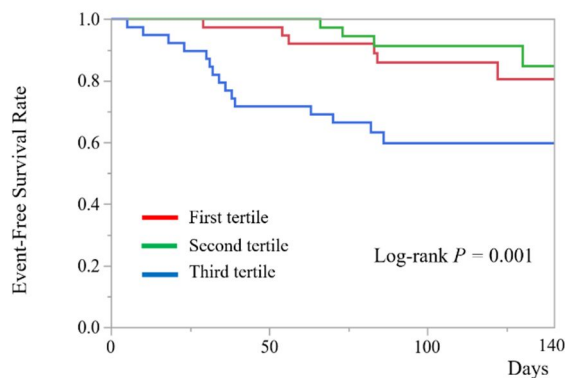


図 2 生存時間分析

本研究は心不全患者における超音波エラストグラフィ法で測定した脾硬度と血行動態や予後との関連を調査した初めての検討である。次の 3 つの知見を得た。まず、脾硬度は肺動脈楔入圧や肺動脈圧、右房圧と有意な相関関係を呈し、特に右房圧と独立して関連が認められた。次に、脾硬度の高い心不全症例は、より重度の心不全を呈しており、肝うっ血や右心不全を合併していることが示唆された。さらに、脾硬度は心不全の予後と強い関連が認められた。脾硬度は、心不全退院時の臓器うっ血の残存を反映し、退院後のリスクの層別化に有用であることが示唆された。

引用文献

- 1) Allen LA, Felker GM, Pocock S, McMurray JJ, Pfeffer MA, Swedberg K, Wang D, Yusuf S, Michelson EL, Granger CB. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. Eur J Heart Fail 2009; 11: 170-177.
- 2) Moriyasu F, Nishida O, Ban N, Nakamura T, Sakai M, Miyake T, Uchino H.

- “Congestion index” of the portal vein. *Am J Roentgenol* 1986; 146: 735-739.
- 3) Ma X, Wang L, Wu H, Feng Y, Han X, Bu H, Zhu Q. Spleen stiffness is superior to liver stiffness for predicting esophageal varices in chronic liver disease: a meta-analysis. *PloS One* 2016; 11: e0165786.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Saito Yuki, Matsumoto Naoki, Aizawa Yoshihiro, Fukamachi Daisuke, Kitano Daisuke, Toyama Kazuto, Fujito Hidesato, Sezai Akira, Okumura Yasuo	4. 巻 62
2. 論文標題 Prognostic Value of Liver Stiffness Measured by Two-Dimensional Elastography in Acute Decompensated Heart Failure with Preserved Ejection Fraction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Heart Journal	6. 最初と最後の頁 821 ~ 828
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.21-025	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yuki Saito	4. 巻 Sep 13;7(6)
2. 論文標題 Clinical significance of spleen stiffness in patients with acute decompensated heart failure	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ESC Heart Failure	6. 最初と最後の頁 4005-4014
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ehf2.13001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 齋藤佑記
2. 発表標題 左室駆出率の保たれた急性心不全患者における 2D shear wave elastography法による肝硬度の臨床的意義
3. 学会等名 第69回日本心臓病学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuki Saito
2. 発表標題 Clinical Significance of Spleen Stiffness in Patients with Acute Decompensated Heart Failure.
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 齋藤佑記
2. 発表標題 心不全、HFpEFにおける超音波エラストグラフィー法による肝硬度、脾硬度の臨床的意義
3. 学会等名 第95回日本超音波医学会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------