様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　４ 年　６ 月　１ 日現在

機関番号：２１６０１
研究種目：若手研究
研究期間：2020～2021
課題番号：２０Ｋ１６５２９

研究課題名（和文）心不全患者における腹部臓器うっ血と低灌流の意義：ヘパトカインとの関連性

研究課題名（英文）Importance of abdominal organ congestion and hypoperfusion in patients with heart failure, and association with hepatkine

研究代表者

一條　靖洋（Ichijo, Yasuhiro）

福島県立医科大学・医学部・病院助手

研究者番号：００８３６０４１

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　2,900,000円

研究成果の概要（和文）：心不全患者集団と対照群集団において、心不全患者における腹部臓器のうっ血及び低灌流を、腹部超音波検査を用いて評価する方法について検討した。また肝臓由来タンパクであるヘパトカインselenoprotein-P(Sep-P)及びfetuin-Aを測定し血行動態との関連について評価した。
心不全群では対照群に比較して血清Sep-P/fetuin-Aが有意に高値/低値であり、かつ肝臓のうっ血に関わらず肝低灌流群でSep-P/fetuin-Aが高値/低値を呈した。さらにSep-P高値群では低値群に、fetuin-A低値群では高値群に比較して心不全再増悪イベントが増加していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義
心不全は心臓のポンプ機能低下により全身臓器のうっ血と低灌流を来たし、多臓器不全は心不全の不良な予後と関連している。しかし、腹部臓器の結構動態を評価する非侵襲的手法は確立されていない。また肝臓由来液性因子であるヘパトカインが恒常性維持に重要な役割を果たすことが分かってきたが、肝臓のうっ血や低灌流によるヘパトカイン分泌異常などの詳細は検討されていない。
本研究では腹部超音波検査による非侵襲的な腹部臓器の血行動態評価法の有効性が示唆された。また既知のヘパトカインSelenoprotein-P/fetuin-Aの、肝血行動態との関連、および心不全・多臓器連関のバイオマーカーとしての有益性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：We investigated a method for evaluating congestion and hypoperfusion of abdominal organs in heart failure patients, compared to control population, using abdominal ultrasonography. In addition, liver-derived proteins selenoprotein-P (Sep-P) and fetuin-A were measured and evaluated for their association with hemodynamics.
Serum Sep-P / fetuin-A was significantly higher / lower in the heart failure group than in the control group. Furthermore, Sep-P / fetuin-A was higher / lower in the hepatic hypoperfusion group regardless of hepatic congestion. Heart failure re-exacerbation events increased in the Sep-P high-value group and in the fetuin-A low-value group, compared to the Sep-P low-value group and the fetuin-A high-value group.

研究分野：医学

キーワード：心不全　多臓器連関　腹部超音波検査　ヘパトカイン

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９（共通）

１．研究開始当初の背景

心不全はあらゆる心疾患の終末像であり、心臓のポンプ機能低下による全身臓器のうっ血と低灌流を来す。腹部臓器のうっ血は心不全患者の不良な予後と関連するが（①)、腹部臓器のうっ血/低灌流といった血行動態異常を評価する方法とその臨床的意義については十分には確立されていなかった。
また近年、肝臓由来液性因子であるヘパトカインが、様々な生理活性を有し全身の恒常性維持に関与していることが報告されているが（②)、肝臓の血行動態とヘパトカインの分泌異常との関連などの詳細は明らかにされていなかった。

２．研究の目的

(1) 本研究では、心不全患者における腹部臓器のうっ血および低灌流を、腹部超音波検査を用いて定量的に評価する方法を確立し、それらの指標が心不全の治療効果判定や予後予測に有用かどうか明らかにする。腹部臓器のうっ血に関しては、平均右房圧と肝組織内剪断波の伝達速度との相関性などの報告はあるが、低灌流に関しては確立されたパラメータはなく、この点を明らかにする。
(2) また心臓-肝臓連関に着目して、心不全患者において複数の血中ヘパトカイン濃度を測定し、うっ血や低灌流におけるヘパトカイン産生の差異を検討してその意義を明らかにする。

３．研究の方法

(1)当施設の心不全患者を対象として、腹部超音波検査を施行する。非心不全患者をコントロール群とする。臓器うっ血の評価としては、肝臓においてはドプラ法を用いた肝静脈血流パターンを記録する。また、肝臓エラストグラフィを用いて、肝臓に複数の関心領域を設定して share wave elastography(SWE)値を測定しうっ血・硬化の指標とする。また、share wave dispersion imaging で肝臓の粘性も評価する。腎臓においてはドプラ法を用いて腎内静脈の血流パターンを記録する。低灌流の評価として、腹部大動脈、腹腔動脈、腎動脈を観察し、収縮期時間速度積分値(velocity time integral, VTI)、収縮期最高血流速度(peak systolic velocity, PSV)などの血流測パラメータを測定する。腹部超音波検査で得られたパラメータに関して、患者背景及び他検査データ（血液検査、心臓超音波、右心カテーテル検査など）と比較検討し、臓器うっ血・低灌流との関連性を比較する。

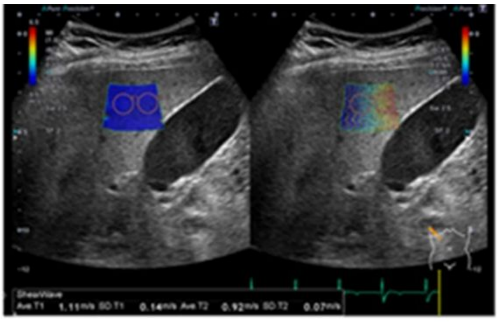


図1　肝臓エラストグラフィによるSWE測定

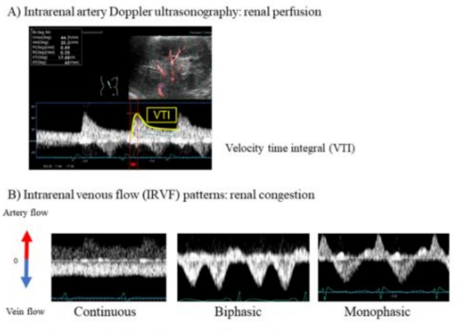


図2　腎動脈の収縮期時間速度積分値（VTI）および腎内静脈血流パターン

(2)心不全患者の血中ヘパトカインを ELISA 法で解析する。既知のヘパトカインである Selenoprotein-P(Sep-P)、Fetuin-A 等を測定する。腹部超音波パラメータにてうっ血群、低灌流群を定義づけてグループ解析する。心不全における肝うっ血・低灌流で変化し、心不全との関連が想定されるヘパトカインを明らかにする。
(3)エントリーした症例を、年次的に経過観察する。当院あるいは通院先カルテをもとに予後を調査する。腹部超音波検査指標および血中ヘパトカイン濃度が心不全の長期予後（心イベント：心不全増悪および心臓死の有無）に与える影響について解析を行う。

４．研究成果

(1) 腎臓の低灌流、うっ血の評価目的に腎動脈の VTI を測定し、また腎内静脈血流パターンの記録を行った。VTI 値は 14.0 cm をカットオフとして VTI 高値群(n=231)と低値群(n=103)、腎内静脈血流パターンは単峰性パターン(n=36)と非単峰性パターン(n=305)に分類した。VTI 低値群は高値群に比較して血液灌流の指標である心係数が有意に低値であり($p=0.04$)、また腎内静脈血流単峰性パターン群は非単峰性パターン群に比較してうっ血の指標である平均右房圧が有意に高値であった($p=0.03$)。さらに、VTI 低値群は VTI 高値群に比較して、静脈血流単峰性パターン群は非単峰性パターンに比較して心イベント発生率が有意に高率であり、VTI 低値かつ腎内静脈血流単峰性パターン群が最も心イベントの発生率が高かった($p<0.01$)。腎動脈の VTI による腎

低灌流の評価、腎内静脈血流パターンによる腎うっ血の評価の有用性、および心不全患者の予後との関連が示唆された。

(2) 肝組織粘性の指標である share wave dispersion (SWD) 値は血液検査上の直接ビリルビン値(R=0.222, p=0.002)、アルカリフォスファターゼ(ALP)(R=0.219,p=0.002)およびIV型コラーゲン(R=0.177, p=0.014)などと正の相関を示したが、右心カテーテル法にて測定した平均右房圧との相関関係は認められなかった(R=0.054, p=0.567)。また 10.0 m/s をカットオフとして SWD 高値群と低値群を分類すると、コックス比例ハザード解析において SWD 高値は心イベント発生と有意に関連していた(HR, 2.841; 95% C.I. 1.234-6.541, p=0.014)。これらの結果から、SWD は肝臓のうっ血より線維化と強く関連しており、かつ心不全患者の予後と関連していることが示唆された。

(3) 腹部超音波検査のドプラ法にて肝静脈血流パターンを評価しえた症例を、血流パターンの形状的特徴から C group (n=158)、U group (n=152)、R group (n=40)の 3 群に分類したところ、脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)値(R vs C and U;245.8 vs 111.7 and 216.6 pg/mL;p<0.01)、および平均右房圧(10.5 vs 6.7 and 7.2 mm Hg; p<0.01)が R group で有意に高値であった。またカプランマイヤー解析では R group は他の 2 群に比較して心イベント発生率が有意に高率であった(log-rank p < 0.001)。肝静脈血流パターンの肝うっ血の病態、および心不全の予後との関連が示唆された。

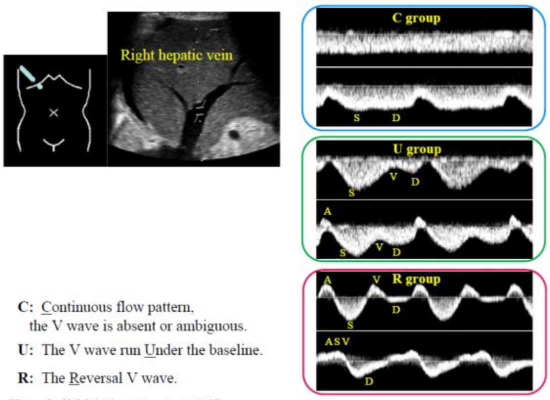


図3 肝静脈血流パターンの分類

(4) 心不全症例(n=253)および対照群(n=79)の血清中 Sep-P を測定したところ、Sep-P は心不全群で有意に高値であった(p<0.01)。さらに肝臓低灌流を腹腔動脈の PSV < 62.4 cm/s で規定し、肝うっ血を SWE > 1.33 m/s で規定したところ、Sep-P は肝うっ血に関わらず、肝臓低灌流群で有意に高値であった(p<0.01)。さらに Sep-P 高値群を Sep-P ≧ 13.5 mg/L で規定したところ、カプランマイヤー分析で Sep-P 高値群(n=127)は低値群(n=126)に比較して心不全増悪による再入院イベントが有意に高率であった。Sep-P は肝臓低灌流の病態において産生が亢進し、分子学的な機序により心不全増悪に関与する可能性が示唆された。

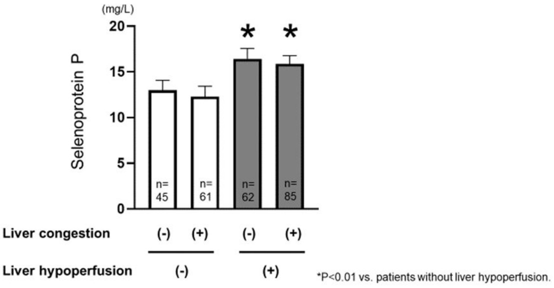


図4 Sep-Pは肝臓低灌流集団において有意に高値を呈した

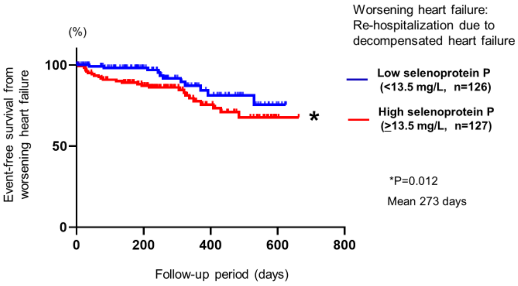


図5 Sep-P高値群は低値群に比較して心不全増悪イベント発生が有意に高率であった

(5) 心不全症例(n=187)と年齢・性別で調整された対照群(n=30)の血清中 Fetuin-A 値を比較したところ、心不全群で有意に低値を呈した(p=0.011)。さらに肝臓低灌流を腹腔動脈の PSV < 61.4 cm/s で規定し、肝うっ血を SWE > 1.33 m/s で規定したところ、Fetuin-A は肝うっ血に関わらず、肝臓低灌流群で有意に低値であった(p<0.01)。さらに Fetuin-A 低値群(n=93)は高値群(n=94)に比較して心イベント発生率が有意に高率であった (p=0.011)。Fetuin-A は抗炎症・抗線維化作用に関連しているという報告があり、肝臓低灌流によって Fetuin-A の産生が抑制され、炎症などの機序が働き心不全の

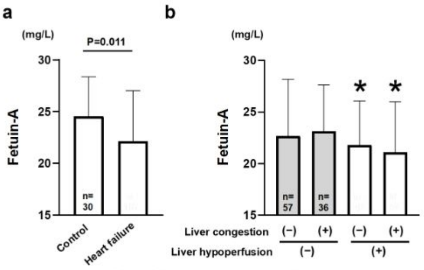
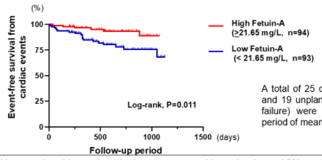


図6 Fetuin-Aは心不全症例で有意に低値であり、肝臓低灌流集団で低値を呈した

増悪に関与している可能性が示唆された。



A total of 25 cardiac events (6 cardiac deaths and 19 unplanned hospitalization due to heart failure) were observed during the follow up period of mean 565 days.

COX proportional hazard analysis	Hazard ratio	95% confidential interval	P value
Low Fetuin-A (vs. high Fetuin-A) unadjusted	3.098	1.233 – 7.784	0.016
Low Fetuin-A (vs. high Fetuin-A) adjusted*	2.872	1.121 – 7.361	0.028
Low Fetuin-A (vs. high Fetuin-A) adjusted**	2.748	1.062 – 7.109	0.037

*adjusted for age, sex, body mass index, hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, and chronic kidney disease.
**adjusted for age, sex, body mass index, B-type natriuretic peptide, left ventricular ejection fraction.

図7　Fetuin-A低値群は高値群に比較して心イベント発生率が有意に高率であり、Cox比例ハザード解析ではFetuin-A低値は心イベント発生の予測因子であった

〈引用文献〉

① Frederik H Verbrugge et al.、Abdominal contributions to cardiorenal dysfunction in congestive heart failure、Journal of American College of Cardiology、62 巻、2013、485-495

② Hirofumi Misu et al.、Deficiency of the hepatokine selenoprotein P increases responsiveness to exercise in mice through upregulation of reactive oxygen species and AMP-activated protein kinase in muscle、Nature Medicine、23 巻、2017、508-516

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計3件（うち査読付論文　0件／うち国際共著　0件／うちオープンアクセス　3件）

１．著者名 Ichijo Yasuhiro、Kono Soichi、Yoshihisa Akiomi、Misaka Tomofumi、Kaneshiro Takashi、Oikawa Masayoshi、Miura Itaru、Yabe Hirooki、Takeishi Yasuchika	４．巻 9
２．論文標題 Impaired Frontal Brain Activity in Patients With Heart Failure Assessed by Near‐Infrared Spectroscopy	５．発行年 2020年
３．雑誌名 Journal of the American Heart Association	６．最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1161/JAHA.119.014564	査読の有無 無
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 Ohara Himika、Yoshihisa Akiomi、Ishibashi Shinji、Matsuda Mitsuko、Yamadera Yukio、Sugawara Yukiko、Ichijo Yasuhiro、Hotsuki Yu、Watanabe Koichiro、Anzai Fumiya、Sato Yu、Kimishima Yusuke、Yokokawa Tetsuro、Misaka Tomofumi、Sato Takamasa、Oikawa Masayoshi、Kobayashi Atsushi、Takeishi Yasuchika	４．巻 9
２．論文標題 Shear Wave Dispersion Predicts Liver Fibrosis and Adverse Outcomes in Patients with Heart Failure	５．発行年 2020年
３．雑誌名 Journal of Clinical Medicine	６．最初と最後の頁 3953～3953
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/jcm9123953	査読の有無 無
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 Yoshihisa Akiomi、Watanabe Koichiro、Sato Yu、Ishibashi Shinji、Matsuda Mitsuko、Yamadera Yukio、Ichijo Yasuhiro、Yokokawa Tetsuro、Misaka Tomofumi、Oikawa Masayoshi、Kobayashi Atsushi、Takeishi Yasuchika	４．巻 10
２．論文標題 Intrarenal Doppler ultrasonography reflects hemodynamics and predicts prognosis in patients with heart failure	５．発行年 2020年
３．雑誌名 Scientific Reports	６．最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-79351-6	査読の有無 無
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2件（うち招待講演　0件／うち国際学会　1件）

１．発表者名 Yasuhiro Ichijo, Tomofumi Misaka, Akiomi Yoshihisa, Yu Hotsuki, Koichiro Watanabe, Yu Sato, Yusuke Kimishima, Tetsuro Yokokawa, Masayoshi Oikawa, Atsushi Kobayashi, Yasuchika Takeishi
２．発表標題 Serum hepatokine selenoprotein P is upregulated by hepatic hypoperfusion and predicts adverse prognosis in heart failure patients
３．学会等名 American Heart Association（国際学会）
４．発表年 2020年

１．発表者名 Yasuhiro Ichijo, Tomofumi Misaka, Akiomi Yoshihisa, Yu Hotsuki, Koichiro Watanbe, Fumiya Anzai, Yu Sato, Yusuke Kimishima, Tetsuro Yokokawa, Masayoshi Oikawa, Atsushi Kobayashi, Yasuchika Takeishi
２．発表標題 Hepatokine Selenoprotein P is associated with hypoperfusion and predicts adverse prognosis in heart failure patients
３．学会等名 日本循環器学会
４．発表年 2021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