

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 吉谷 敬

学位論文題名

Virtual Touch Quantification 法を用いたエラストグラフィによる
心不全患者に対する臓器うっ血の評価の有用性に関する研究
(Elastography Using Virtual Touch Quantification Method
for Assessing Organ Congestion in Patients with Heart Failure)

【背景と目的】

心不全は他臓器と相互に作用し臓器障害を引き起こすことが知られている。特に心不全に付随する、腎および肝機能障害は心腎症候群および心肝症候群と呼ばれる。心不全発症の主要なメカニズムは、臓器灌流の低下による末梢循環不全ならびに静脈圧の上昇による臓器障害をきたすものであり、中心静脈圧(CVP)の増加により引き起こされる臓器のうっ血である。

近年の研究において、臓器うっ血は CVP と関連しており、臓器うっ血を来した心不全患者では予後不良であることが報告されている。そのため、心不全における臓器うっ血を客観的かつ定量的に評価することは極めて重要であるが、その標準的な評価法はスワンガンズカテーテル法を用いた観血的手法であり、侵襲的であることが問題となっている。

一方、エラストグラフィは非侵襲的な組織硬度測定として近年注目されている。本研究では、エラストグラフィの一つである Virtual touch Quantification (VTQ)法を用いて、心不全患者における腎および肝硬度と CVP との関連を評価し、うっ血性心不全の治療前後における腎硬度および肝硬度の変化と右心カテーテル法(RHC)により得られた実際の血行動態指標の比較を目的とした。

・研究1：健常者群および心不全群の腎硬度および肝硬度の比較と、心不全患者における臓器硬度と各臨床指標の比較に関する研究

【対象と方法】

当院で右心カテーテル検査を施行した連続 38 例の心不全患者(52.3±16.7 歳、左室駆出率 27.0±9.4%)と正常健常者 10 人(54.2±6.9 歳)を対象とした。心不全群では血液検査、身体組成分析、RHC、臓器硬度測定、心臓超音波検査を施行した。健常者群では臓器硬度測定を施行した。

【結果】

腎硬度は、健常者群 2.14±0.30 m/s、心不全群 2.20±0.60 m/s と 2 群間で有意差を認めなかったが(P=0.783)、肝硬度は、健常者群 1.17±0.13 m/s、心不全群 2.03±0.91 m/s と心不全群で有意に高値であった(P=0.004)。肝硬度の感度は 86%、特異度は 80%、AUC 0.84 (P=0.004) であり、カットオフ値は 1.27 m/s であった。

心不全群における臓器硬度と各臨床指標で単変量解析を施行した所、腎硬度はいずれの指標とも関連しなかった。肝硬度は、体重(R=0.344、P=0.040)、細胞外液量(R=0.358、P=0.032)、T-bil (R=0.372、P=0.025)、BNP (R=0.402、P=0.015)、CVP (R=0.578、P<0.001) と相関を認めた。多変量解析では、BNP (P=0.025、95%信頼区間 0.000~0.001)、および CVP (P=0.021、95%信頼区間 0.011~0.126)は、肝硬度を規定する独立した因子であった。

心不全群において、NYHA 心機能分類 III / IV、心不全入院の既往がある、心不全と診断されてから一年以上の経過している患者を重症心不全と定義し、上記を満たさない軽症例と 2 群に分類し比較した。肝硬度は、軽症例と比較し重症例ではいずれ項目でも高値で

あったが腎硬度は、軽症例、重症例の間で、いずれの項目でも差を認めなかった。

・研究 2：心不全群における治療前後の臨床所見と臓器硬度の変化に関する研究

【対象と方法】

心不全治療前および至適心不全治療後で RHC を施行した連続 14 例を対象とした。治療前後で血液検査、身体組成分析、RHC、臓器硬度測定検査、心臓超音波検査を施行した。

【結果】

心不全治療前後の臓器硬度の変化について、平均値は治療前 2.37 ± 1.09 m/s から、治療後 1.27 ± 0.33 m/s と有意に低下した ($P < 0.001$)。一方、腎硬度では治療前 2.49 ± 0.76 m/s、治療後 2.28 ± 0.68 m/s と有意な変化は認めなかった ($P = 0.338$)。

心不全治療前後で変化を認めた肝硬度の変化量と各指標の変化量の間で単変量解析を行った。肝硬度の変化量は CVP の変化量 ($R = 0.636$, $P = 0.014$)、心係数の変化量 ($R = -0.557$, $P = 0.039$) と相関を認めた。さらに多変量解析を施行したところ、CVP の変化量のみが肝硬度の変化量を規定する独立した因子であった ($P = 0.017$, 95%信頼区間: $0.027 \sim 0.210$)。

【考察】

本研究において VTQ 法を用いたエラストグラフィによって得られた肝硬度は、健常群に比較し、心不全群で有意に高いことを明らかにした。また、心不全群において、肝硬度は CVP と有意な相関があることを示した。心不全患者における、肝硬度と CVP の相関が近年報告されたが、これらの研究の肝硬度の測定は、従来の transient elastography (TE) 法で行われている。TE 法では、腹水貯留または肥満を有する症例では臓器硬度を測定することが困難であると報告されており、TE 法を用いた先行研究では、それらの症例患者を除外している。しかし本研究では、肥満や腹水を合併した症例を含めた全ての被験者に対し、VTQ 法を施行し臓器硬度を測定することができ、CVP と肝硬度の相関を認め、TE 法では困難である症例においても、組織硬度を正確にかつ再現性を持って測定可能な手法であったといえる。

本研究での心不全患者において、肝硬度と CVP の間に正の相関を認めたのに対し、腎硬度と CVP の間に相関を認めなかった。腎うっ血は、心不全による腎うっ血のみを示したのではないことが先行研究で報告されている。さらに、腎臓の構造は肝臓と異なり、皮質、髄質を有するため組織が不均一であるため、腎硬度の評価自体が、エラストグラフィでは困難であった可能性がある。

先行研究においては心不全改善の指標として、体重や浮腫といった臨床所見のみを心不全改善の指標としているが、本研究では、臨床所見のみでなく、RHC による血行動態の詳細な評価を合わせて行うことで、心不全治療介入により正確な CVP 値の改善度合いを評価した上で、肝硬度の評価をできたことは注目に値する。

さらに重症心不全は、うっ血肝以外に、低灌流が持続すると肝実質障害、線維化が進行することが知られており、VTQ 法による肝硬度も線維化組織の影響を受けることが予想される。しかし、本研究のように、重症例においても、心不全治療効果判定に、本法の肝硬度にて評価できた臨床的意義は大きい。

【結論】

本研究では、健常者群および心不全群において、VTQ による肝硬度を測定し得、その結果、肝硬度は非代償性心不全患者におけるうっ血肝の独立した Surrogate marker であった。また、心不全患者における臓器硬度と各臨床指標の関係についての検討から BNP および CVP が、肝硬度を規定する独立した因子であることを示し肝硬度が、臨床的重症度と有意な相関を認めたことを示した。さらに心不全治療前後の肝硬度および各指標の変化量の関係から CVP の変化量が、肝硬度の変化量を規定する独立した因子であることを示唆した。また、本法は、スワンガンズカテーテル検査と比較し、非侵襲的かつ簡便にうっ血の評価ならびに治療前後のうっ血の改善を判断することができる有用な方法であることを示した。