

氏 名	前田 大智
(ふりがな)	(まえだ だいち)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第 1137 号
学位審査年月日	令和2年1月15日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Fibrosis-4 index reflect right-sided filling pressure in patients with heart failure  (心不全患者において Fibrosis-4 index は右室充満 圧を反映する)
論文審査委員	(主) 教授 勝間田 敬弘 教授 寺崎 文生 教授 浮村 聡

## 学位論文内容の要旨

### 《背景と目的》

心不全は体うっ血および組織低灌流を引き起こす症候群であり、様々な臓器に影響を与える。近年、心不全と肝臓の関連が注目されており、心不全による中心静脈圧の上昇が肝細胞の萎縮および類洞周囲の浮腫を引き起こし、肝線維化に至ると考えられている。従って肝線維化と右心不全による肝うっ血の関連が示唆される。

Fibrosis-4 index (FIB-4 index) は、簡便で再現性のある肝線維化マーカーである。FIB-4 index は HIV/HCV 共感染患者や非アルコール性脂肪性肝疾患患者の肝線維化の程度を低侵襲に予測できるマーカーとして報告された。近年は心不全領域での研究が進み、急性心不全患者において、退院時の FIB-4 index 高値が死亡率と関連すると報告されている。同

報告では、FIB-4 index と非侵襲的に推定された右房圧（右心房面積や下大静脈径）との有意な関連が示された。しかし、FIB-4 index と直接測定された右房圧との関連を検討した報告は少ない。我々は、FIB-4 index と侵襲的に直接測定した右房圧が関連し、FIB-4 index の高値が予後と関連するとの仮説を立て検証を行った。

#### 《対 象》

2015年1月から2017年9月の間に、大阪医科大学附属病院に急性心不全の診断で入院となった655人のうち、血行動態評価目的に右心カテーテル検査を行った257人を対象とした。心不全の診断はフラミンガム基準に基づいて行った。慢性肝疾患（HBV、HCV感染を含む）、急性冠症候群、先天性心疾患、血液透析および慢性血栓塞栓性肺高血圧の患者を除外し、最終的に189人が対象となった。

#### 《方 法》

心不全が安定した代償期に右心カテーテル検査を実施した。右心カテーテル検査翌日の血液検査データを用いてFIB-4 indexを算出した。FIB-4 indexは年齢（歳） $\times$  AST (U/L) / (血小板数 [10<sup>9</sup>/L]  $\times$  ALT [U/L]<sup>1/2</sup>) で計算した。FIB-4 indexの中央値を基に対象を2群に分け、それぞれの患者背景、右心カテーテル所見を含む臨床データおよび予後を後ろ向きに比較検討した。予後は、全死亡、心不全再入院および左室補助人工心臓植込みの複合エンドポイントとした。また、FIB-4 index と右心カテーテル所見を含む臨床データの関連を検討した。予後の比較には、Kaplan-Meier分析を用い、FIB-4 index と臨床データの相関および因果関係の検討には、Spearman's rank correlation分析および回帰分析を用いた。

#### 《結 果》

FIB-4 indexの中央値は2.15であった。FIB-4 index高値群は、低値群と比して有意に高齢であった。また、FIB-4 index高値群は、右房圧が有意に高値であった[7（四分位範囲、5-11） vs. 4（四分位範囲、1-6）mmHg、 $P < 0.001$ ]。

中央値 312 日間（四分位範囲、125-610 日）の観察において、死亡 4 例、心不全再入院 42 例、左室補助人工心臓植込み 1 例のイベントが起きた。Kaplan-Meier 分析では、FIB-4 index 高値群で有意にイベント発生が多かった。

相関分析では、右心系パラメーターが左心系パラメーターよりも FIB-4 index と強い相関を示した（右房圧、 $R = 0.41$ 、 $P < 0.001$ ；下大静脈径、 $R = 0.44$ 、 $P < 0.001$ ；肺動脈楔入圧、 $R = 0.15$ 、 $P = 0.038$ ；BNP、 $R = 0.14$ 、 $P = 0.29$ ）。重回帰分析では、FIB-4 index は BNP や肺動脈楔入圧と独立して右房圧との関連を示した。

### 《考 察》

心不全による中心静脈圧の上昇は、肝静脈や類洞の圧を上昇させ類洞周囲の浮腫を引き起こす。類洞周囲の浮腫は肝細胞への酸素の拡散を低下させる。小葉中心域は肝動脈や門脈から最も離れた場所に位置しているため、類洞周囲の浮腫により小葉中心域の肝細胞の萎縮と壊死が惹起され、小葉中心性の肝線維化をきたす。小葉中心域には AST が優位に存在しており、小葉中心性壊死により血中 AST の上昇が引き起こされ、FIB-4 index が上昇する。また、門脈圧が亢進すると脾腫や脾機能亢進をきたし、血小板数を低下させ FIB-4 index が上昇する。これらは主に右心不全によって引き起こされる機序であり、本研究の結果を説明できるものである。

近年、エラストグラフィによって得られた肝硬度が右室充満圧と強い相関を示し、心不全患者の退院時の肝硬度が予後予測マーカーであると報告されている。また、肝硬度は心不全の代償期においても残うっ血を反映することが示唆されている。心不全患者において、退院時の残うっ血は予後不良因子として知られているが、残うっ血に対する一般的な評価方法は確立されていない。本研究では、心不全安定期に測定したにも関わらず、FIB-4 index 高値群の右房圧の中央値は 7 mmHg と高値であった。FIB-4 index は肝硬度と同様に残うっ血を反映し、予後不良と関連する可能性が考えられる。心不全治療後にも FIB-4 index が高値である患者は、さらなる薬物療法の強化や慎重な経過観察が必要である可能性があり、FIB-4 index は心不全患者の管理や治療方針の決定に有用なマーカーとなり得

ると考えられた。

#### 《結 論》

FIB-4 index は心不全患者において右心充満圧を反映し、予後不良の予測に有用なマーカーとなる可能性が示唆された。

## 論文審査結果の要旨

心不全は全身の臓器に影響を与える症候群であり、心不全と肝臓を含めた全身臓器の関連が注目されている。Fibrosis-4 index (FIB-4 index) は、年齢、AST 値、ALT 値、血小板数から計算され、主に肝疾患患者において肝線維化の程度を低侵襲に予測できるマーカーとして報告されてきた。近年、心不全領域での研究が始まり、FIB-4 index と非侵襲的に推定された右房圧との関連性や、退院時の FIB-4 index が死亡率と関連することが報告されている。

申請者らは、心不全の安定期に施行した右心カテーテル検査の結果を用いて、侵襲的に直接測定された右房圧と FIB-4 index の関連を検討した。また、FIB-4 index と予後との関連を検討した。

その結果、心不全安定期の FIB-4 index が右房圧と有意に関連することが明らかとなり、また、FIB-4 index 高値群は予後不良であることが示された。これにより、心不全安定期の FIB-4 index が高値である症例は、依然として右房圧が高値であり、その後の心不全管理や治療方針の決定に有用な新たなマーカーとなる可能性が示唆された。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Heart and Vessels 2020 Mar, in press

doi: 10.1007/s00380-019-01505-y. 〈オンライン掲載〉