

学位論文

「Prognostic value of hepato-renal dysfunction and frailty  
in patients with heart failure」

(心不全患者における肝腎障害とフレイルが予後に与える影響)

DM21022 野田 匠

北里大学大学院医療系研究科医学専攻博士課程  
感覚・運動統御医科学群 リハビリテーション科学  
指導教授 神谷 健太郎

## 著者の宣言

本学位論文は、著者の責任において実験を遂行し、得られた真実の結果に基づいて正確に作成したものに相違ないことをここに宣言する。

# 要旨

## 【背景】

近年、高齢化に伴い心不全患者の増加が問題となっている。心不全の病態生理は複雑であり、低心拍出やうっ血の病態を介し、腎機能障害や肝機能障害を含む多臓器障害の合併を惹起することが知られている。腎機能障害は、心不全患者における最も一般的な併存疾患であり、心不全患者の低身体機能や不良な予後と関連することが広く知られている。一方で肝疾患患者では、低栄養や代謝機能異常が生じるため筋力低下やフレイルの発症と関連し、患者の予後は極めて不良となることが明らかになっている。このことから、心不全患者の肝腎機能障害は、フレイルの有無と強く関連し、さらに予後不良と関連する可能性がある。そこで、本研究は以下の2つの研究から、心不全患者における肝腎機能・肝機能障害とフレイルやその中核症状である筋力低下との関連性を明らかにし、また、それら2つを同時に合併した際の生命予後との関連を検討することを目的とした。

研究1：Model for End-stage Liver Disease eXcluding International normalized ratio (MELD-XI) score 用いて心不全患者の肝腎機能を評価し、フレイルとの関連を検討する。また、肝腎機能障害とフレイルを同時に保有した際の生命予後との関連性を明らかにする。

研究2：肝機能指標（ビリルビン、AST、ALT 値など）を評価し、心不全患者の肝機能障害と筋力低下（ダイナペニア）との関連性を調査する。さらに、肝機能障害とダイナペニアを合併した際の生命予後との関連を検討する。

## 【方法】

### 1、対象者

2007年1月から2020年12月までの期間に、北里大学病院心臓血管センターに入院し、心臓リハビリテーションを施行した心不全患者を対象とした。そのうち MELD-XI score が調査可能であった922例（研究1）、総ビリルビン値（T-Bil）と直接ビリルビン値（D-Bil）が調査可能であった853例（研究2）を解析対象とした。なお、本研究はヘルシンキ宣言を遵守し、北里大学病院倫理審査委員会の承認を得て実施した（B18-075）。

### 2、臨床的背景因子

年齢、性別、Body mass index、診断名、心拍数、血圧、併存疾患（高血圧症、脂質異常症、糖尿病など）の有無、服薬の有無、心不全の重症度（NYHA 心機能分類、Get With the Guidelines-Heart Failure [GWTG-HF] risk score など）、心臓超音波エコー、血液生化学データ、日常生活動作（ADL）状況を診療録より調査した。

### 3、肝腎機能、肝機能の評価

肝腎機能障害の重症度評価には、MELD-XI score を用いた。MELD-XI score は

MELD score の修正版であり、心不全患者の生命予後と関連することが報告されている。MELD-XI score は、 $MELD-XI = 5.11 \times \ln(T-Bil) + 11.76 \times \ln(\text{血清クレアチニン [Cr]}) + 9.44$  によって計算した。T-Bil、Cr 値が 1.0 未満の場合には 1.0 の値が割り当てられた。したがって、MELD-XI score の最小値は 9.44 であった。

肝機能指標は、T-Bil、D-Bil、 $\gamma$ -GTP、AST、ALT、ALP 値を調査した。

#### 4、筋力評価（ダイナペニア評価）

握力と等尺性膝伸展筋力を退院時に評価し、先行研究より両方の低下を筋力低下（ダイナペニア）と定義した。握力は、肘関節屈曲 90°に固定し、左右両側とも 3 秒間の最大等尺性随意収縮をそれぞれ 2 回ずつ測定し、左右の最大の平均値を測定値として使用した。男性 < 26 kg、女性 < 18 kg を握力低下の基準とした。等尺性膝伸展筋力は、ハンドヘルドダイナモメーターを使用して測定した。患者は股関節と膝関節が約 90°に屈曲するように椅子に座り、左右 2 回ずつ、大腿四頭筋の 5 秒間の最大等尺性随意収縮を行った。左右の筋力の最大値 (kgf) を平均し、体重に対する相対値 (% body mass [BM]) を算出し解析に使用した。男性 < 45% BM、女性 < 35% BM を等尺性膝伸展筋力低下の基準とした。

#### 5、フレイル評価

Frailty score を用いて、退院時におけるフレイルの有無を調査した。Frailty score は筋力低下、歩行速度低下、低栄養、ADL 障害の 4 つの要素から構成される。

筋力低下には握力の値を用いた。歩行速度 (m/s) は、10 m 快適歩行時間より算出し解析に用いた。低栄養の評価には入院時の血清アルブミン値を用いた。ADL は、診療録より病棟での ADL 状況の評価し、食事、排泄、入浴、歩行、着替えの 5 つの活動をすべて自立して行えた際を ADL 自立と評価した。それぞれ 4 つの指標は、先行研究に基づいてそれぞれ 0-3 点にスコア化され、その合計点 (0-12 点) が 5 点以上をフレイル有りと評価した。

#### 6、予後指標

あらゆる原因による死亡 (全死亡) をエンドポイントとした。エンドポイントまでの時間は、退院時からイベントが発生するまでの時間 (日) を後ろ向きに診療録より調査した。

#### 7、統計学的解析

連続データは中央値 (四分位範囲 [IQR])、カテゴリーデータは患者数 (パーセンテージ [%]) で表記した。肝腎機能障害の有無による対象者の背景因子を比較するため、連続データは Mann-Whitney U 検定を、カテゴリーデータは  $\chi^2$  検定を用いて比較した。

【研究 1】心不全患者の肝腎機能とフレイルの関連について

MELD-XI score とフレイルの有無との関連を調査するために、多変量 (年齢、性別、併存疾患など) で調整したロジスティック回帰分析を使用した。

さらに肝腎機能障害の有無 (低 MELD-XI score または高 MELD-XI score) とフレ

イルの有無によって対象を4群間に分類し、生命予後との関連をKaplan-Meier 曲線、Log-rank 検定、Cox 回帰分析にて検討した。調整変数には、GWTG-HF risk score、B型ナトリウム利尿ペプチド (BNP)、左室駆出率を使用した。

#### 【研究2】心不全患者の肝機能とダイナペニアの関連について

研究1と同様に、多重ロジスティック回帰分析を用いて、肝機能指標 (T-Bil、D-Bil、ALT、AST、 $\gamma$ -GTP など) とダイナペニアとの関連を調査した。また、肝機能障害の有無とダイナペニアの有無によって対象を4群間に分類し生存分析を行った。

統計解析には、R Studio statistical software (version 4.2.0; R: A language and environment for statistical computing, R Core Team, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2019, <https://www.R-project.org>)を用いた。統計学的有意水準は5%未満とした。

### 【結果】

#### 【研究1】

##### 1、患者背景因子

全対象の年齢の中央値 (IQR) は72歳 (62-79歳) であり、62.9%が男性であった。左室駆出率、BNPの中央値はそれぞれ、39.0% (IQR, 28.0%-53.8%)、689 pg/mL (IQR, 325-1205 pg/mL) であった。また、高MELD-XI score群では、低MELD-XI score群と比較して、男性の割合が高く (57.5% 対 68.3%,  $p<0.001$ )、また、心不全の重症度が高かった (退院時のNYHA心機能分類Ⅲ/Ⅳ, 21.0% 対 26.7%,  $p=0.046$ ; GWTG-HF risk score, 39点 対 43点;  $p<0.001$ )。

##### 2、心不全患者の肝腎機能とフレイルとの関連

多重ロジスティック回帰分析の結果より、高MELD-XI score群 (オッズ比 [OR], 1.663; 95%信頼区間 [CI], 1.200-2.304;  $p=0.002$ ) は、低MELD-XI score群と比較して、有意にフレイルのオッズ比が高く、肝腎機能障害はフレイルのリスク増加と関連を認めた。

##### 3、肝腎機能障害およびフレイルと生命予後との関連

追跡期間中 (中央値, 2.13年; IQR, 0.93-4.09年) に、合計150の全死亡イベントが発生した。4群間 (低MELD-XI score/フレイル無し、低MELD-XI score/フレイル有り、高MELD-XI score/フレイル無し、高MELD-XI score/フレイル有り) におけるKaplan-Meier 曲線の結果では、高MELD-XI score/フレイル有り群では、低MELD-XI score/フレイル無し群と比較して有意に不良な予後と関連した (Log-rank 検定,  $p<0.001$ )。対して、低MELD-XI score/フレイル有り群と高MELD-XI score/フレイル無し群では、同程度の生存率であった。

また、心不全の重症度で調整したCox回帰分析の結果では、低MELD-XI score/フレイル無し群と比較した際の低MELD-XI score/フレイル有り、高MELD-XI score/フレイル無し、高MELD-XI score/フレイル有り群のハザード比は、それぞれ3.008

(95 % CI, 1.680–5.386;  $p < 0.001$ )、2.801 (95 % CI, 1.575–4.980;  $p < 0.001$ )、4.326 (95 % CI, 2.527–7.403;  $p < 0.001$ ) であった。

## 【研究 2】

### 1、患者背景因子

全対象の年齢の中央値 (IQR) は 72 歳 (62–79 歳) であり、64.6%が男性であった。左室駆出率、BNP の中央値はそれぞれ、41.3 % (IQR, 30.0%–57.0%)、552 pg/mL (IQR, 246–1114 pg/mL) であった。

### 2、心不全患者の肝機能障害とダイナペニアとの関連

年齢、性別、併存疾患の有無などで調整した多重ロジスティック回帰分析の結果より、D-Bil (OR, 1.052; 95 % CI, 1.003–1.104;  $p = 0.036$ )、AST (OR, 1.009; 95 % CI, 1.001–1.018;  $p = 0.029$ )、ALT 値 (OR, 1.006; 95 % CI, 1.001–1.012;  $p = 0.031$ ) の上昇は、ダイナペニアのリスク上昇と関連を認めた。一方で T-Bil、 $\gamma$ -GTP、ALP 値はダイナペニアの有無と有意な関連を認めなかった。

### 3、肝機能障害およびダイナペニアと生命予後との関連

研究 1 と同様に心不全の重症度で調整した Cox 回帰分析の結果では、高 D-Bil 値によって評価した肝機能障害とダイナペニアの合併 (ハザード比, 2.610; 95 % CI, 1.680–4.051;  $p < 0.001$ ) は、低 D-Bil/ダイナペニア無し群と比較して極めて予後不良であった。

## 【考察】

心不全患者を対象に、肝腎機能障害や肝機能障害と筋力低下やフレイルとの関連を検討した。また、肝腎機能障害、肝機能障害とフレイルや筋力低下の合併は心不全患者の不良な予後と関連することを明らかにした。これまでに、心不全患者の多臓器障害 (腎機能障害または肝機能障害) は、生命予後不良と関連することが知られているが、本研究は心不全患者における肝腎機能障害や肝機能障害と筋力低下やフレイルとの関係を調査し、この 2 つが同時に発生した場合の予後的価値を検証した研究である。

腎機能障害は心不全患者にみられる一般的な併存疾患の 1 つであるが、神経ホルモンおよび炎症経路による骨格筋障害を惹起し、高率にサルコペニアを合併することが知られている。さらに、腎障害による骨格筋ミトコンドリア代謝障害は、運動耐容能の低下、身体活動量の低下、ADL の低下とも関連する。対して、肝機能障害は、タンパク質/エネルギー代謝の変化と関連し、タンパク質の異化亢進、同化低下と関連するためサルコペニアやフレイルの原因となり、予後を不良にすることが報告されている。これらの要因が、心不全患者の肝腎機能障害や肝機能障害がフレイルの有無と関連し、心不全患者の予後不良と強く関連しているメカニズムに関与していると考えられる。

従来、心不全患者では肝腎機能とフレイルを含む運動機能の低下は別々に評価され

てきた。本研究は、肝腎障害とフレイルを包括的に評価することにより、心不全患者のリスク層別化や予後予測に有用である可能性を示している。

## 目次

	頁
1. 序論 .....	1-2
2. 方法	
2-1. 対象 .....	3
2-2. 測定項目	
2-2-1. 患者背景因子 .....	3-4
2-2-2. 肝腎機能・肝機能指標 .....	4
2-2-3. フレイル・筋力低下（ダイナペニア）評価 .....	4-5
2-2-4. 共変量 .....	5-6
2-2-5. アウトカム .....	6
2-3. 統計解析方法 .....	6-7
3. 結果	
3-1. 研究1）心不全患者における肝腎機能障害とフレイルの関連性	
3-1-1. 臨床的背景因子 .....	8
3-1-2. 肝腎機能とフレイルの関連性 .....	8
3-1-3. 肝腎機能とフレイルを合併した際の全死亡との関連 .....	9
3-2. 研究2）心不全患者における肝機能障害と筋力低下の関連性	
3-2-1. 臨床的背景因子 .....	9-10
3-2-2. 肝機能障害とダイナペニアの関連性 .....	10-11
3-2-3. 肝機能障害とダイナペニアを合併した際の全死亡との関連 .....	11
4. 考察 .....	12-14
5. 結語 .....	15
6. 謝辞 .....	16
7. 引用文献 .....	17-23
8. 図表 .....	24-38



# 1. 序論

心不全の病態生理は複雑であり、肺や腎臓、肝臓、脳など様々な臓器障害を引き起こす(1, 2)。これらの臓器障害は、心不全患者の疲労感や乏尿、凝固異常、認知機能障害など様々な合併症を惹起する(2)。なかでも、心不全患者に一般的なうっ血や低灌流といった病態は、腎機能障害や肝機能障害を引き起こすことが多く、「心腎連関症候群」、「心肝連関症候群」として知られ、不良な予後と関連する(3-5)。

腎機能障害は心不全患者における最も一般的な併存疾患の一つであり、腎機能障害を認めた場合、身体機能や生活の質の低下、死亡率の増加と関連する(6-8)。そのため、心不全患者における腎機能は重要な臨床指標となっている。対して、肝機能障害は、低栄養や筋量低下を主体とするサルコペニアと関連し、肝疾患患者の約 20-40%がフレイルを有することが報告されている(9, 10)。したがって、肝機能障害も心不全患者のフレイルや筋力低下を引き起こす可能性がある。

Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score やその修正版である Model for End-stage Liver Disease eXcluding International normalized ratio (MELD-XI) score は、これまで肝疾患患者の肝予備能評価に使用されてきた(11, 12)。しかしながら、MELD-XI score が血清クレアチニン (Cr) 値、総ビリルビン (T-Bil) 値から計算されるため、心不全患者の肝腎機能評価としても用いられており、先行研究では MELD-XI score の高値は心不全患者の死亡率上昇と強く関連することが報告されている(5, 13, 14)。また、肝機能障害 (つまり T-Bil 高値) のみを有する場合でも心不全患者の死亡率上昇と関連するが(15)、地域在住の高齢者や糖尿病患者を対象としたいくつかの研究では、T-Bil 濃度の軽度な上昇は、酸化ストレスやインスリン抵抗性の緩和と関連し、筋肉量を増加させる事が報告されている (16, 17)。上記の様に、心不全患者のフレイルや筋力低下に対する肝腎機能の影響に注目が集まっているが、これらの関係を詳細に検討した報告はない。

本研究では、研究 1 として MELD-XI score を用いて評価した肝腎機能障害とフレイルとの関連性を検討し、また、肝腎機能障害にフレイルを合併した際の生命予後との関連を調査した。また研究 2 では、肝機能指標（ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [AST]、アラニンアミノトランスフェラーゼ [ALT] など）を評価し、心不全患者の肝機能と筋力低下との関連性を検討するとともに、肝機能障害と筋力低下が生命予後へ与える影響を検討する事を目的とした。

## 2. 方法

### 2-1. 対象

北里大学病院心臓血管センターに2007年1月から2020年12月までの期間に入院し、入院期心臓リハビリテーションを施行した18歳以上の心不全患者を対象とした。研究1では、MELD-XI score とフレイル指標が調査可能であった2008年8月から2018年12月までの期間に入院した心不全患者922例を対象とした。また研究2では、T-Bil 値、直接ビリルビン (D-Bil) 値、筋力指標が調査可能であった2007年1月から2020年12月までの期間に入院した心不全患者853例が研究対象となった。いずれの研究においても、維持血液透析を受ける患者、重度の肝疾患（重度の肝硬変、門脈圧亢進症、薬剤性肝損傷など）を有する患者は除外した。本研究はヘルシンキ宣言に従って実施され、北里大学医学部・病院倫理委員会（番号KME0 B18-075）によって承認を得たのちに実施した。本研究は侵襲的な介入や処置を伴わない観察研究であるため、厚生労働省が定める「臨床研究に関する倫理指針」の原則を準拠し、対象者にはオプトアウトにて周知し、研究参加辞退の機会を設けた。

### 2-2. 測定項目

#### 2-2-1. 患者背景因子

本研究は北里大学心臓リハビリテーションデータベースを使用して実施した。患者背景因子として、年齢、性別、Body Mass Index (BMI)、バイタルサイン（収縮期、拡張期血圧、心拍数）、診断名（虚血性心疾患、心筋症、心臓弁膜症など）、New York Heart Association (NYHA) 心機能分類、血液生化学検査値（C反応性蛋白 [CRP]、血清ナトリウム、尿素窒素、血清アルブミン、ヘモグロビン、B型ナトリウム利尿ペプチド [BNP]、Cr、INR）、肝機能指標、併存疾患（貧血、高血圧

症、脂質異常症、糖尿病、慢性腎臓病、慢性閉塞性肺疾患、心房細動、高尿酸血症)の有無、心不全既往の有無、喫煙の有無、服薬(アンジオテンシン変換酵素阻害薬またはアンジオテンシン受容体拮抗薬、β遮断薬、アルドステロン拮抗薬、利尿剤、スタチン)の有無、左室駆出率を診療録より調査した。なお、BMI、収縮期および拡張期血圧、左室駆出率、服薬の有無、血液生化学検査値、肝機能指標は退院時に得られたデータを使用した。年齢、性別およびCr値を用いて、日本腎臓病学会が定めた計算式から推定糸球体濾過量(eGFR)を算出した(18)。

### 2-2-2. 肝腎機能・肝機能指標

MELD scoreは、INR値を含むため経口抗凝固薬を服薬する患者では信頼性が低下する可能性がある(12)。そのため本研究では、修正版であるMELD-XI scoreを用いて心不全患者の肝腎機能を評価した。MELD-XI scoreは、入院時のT-Bil、Cr値から、 $MELD-XI = 5.11 \times \ln(T-Bil) + 11.76 \times \ln(Cr) + 9.44$ の式から計算し、負の値を避けるために、1.0未満の変数には値1.0を割り当てた(12)。したがって、最小のMELD-XI scoreは9.44であった。MELD-XI scoreは値が高いほど肝腎機能の悪化を示している。

肝機能指標として退院時のT-Bil、直接ビリルビン(D-Bil)、間接ビリルビン(I-Bil)、AST、ALT、アルカリフォスファターゼ(ALP)、γ-Glutamyl TransPeptidase(γ-GTP)値を診療録より調査した。

### 2-2-3. フレイル・筋力低下(ダイナペニア)評価

フレイルは筋力、歩行能力、栄養状態、日常生活動作に基づく4つの要素から構成されるFrailty scoreを用いて評価した(19)。筋力は退院時に測定された握力によって評価した。握力は、デジタルダイナモメーター(TKK 5101 グリップD;竹

井, 東京) を使用し、座位の状態で測定した (図 1)。肘関節屈曲 90 度に固定し、両側とも 3 秒間の最大等尺性収縮をそれぞれ 2 回ずつ測定した。左右の最大値の平均を測定値として使用し解析に用いた。歩行能力は、退院時の 10 m 快適歩行速度により評価した。患者は 16 m の歩行路を快適な速さで歩行し、その間の 10 m を歩く速さ (秒) から、速度 (m/秒) を算出し解析に用いた。杖などの歩行補助具は必要に応じて使用を許可された。栄養状態は、入院時の血清アルブミン値を用いた。日常生活動作は、入院期間中の食事、排泄、入浴、歩行、着衣の 5 つの動作より評価し、1 つでも何かしらの介助を要する場合、日常生活動作“非自立”と評価した。Frailty score は Green ら(19)の先行研究に従い 1) 握力 (男女別)、歩行速度、血清アルブミン値は、それぞれの四分位値を 0 点から 3 点まで降順に割り付け、2) ADL は、自立 (0 点) または非自立 (3 点) に応じてスコアを算出した。4 つの指標のスコアの合計点 (0-12 点) を算出し、5 点以上であった患者をフレイル有りと評価した(19)。

筋力は、握力と等尺性膝伸展筋力の 2 つを退院時に調査した (図 1)。等尺性膝伸展筋力は、ハンドヘルドダイナモメーター ( $\mu$ -Tas ; アニマ, 東京) を使用し、座位の状態で測定した。圧力センサーを下腿前面、外顆から 2 横指上方に装着し、5 秒間の最大等尺性収縮をそれぞれ 2 回ずつ測定した。左右の最大値 (kgf) を平均し、体重で除した値 (% body mass [BM]) を測定値として使用した。内田ら(20)の基準を用いて、握力 (男性 < 26 kg、女性 < 18 kg) と等尺性膝伸展筋力 (男性 < 45% BM、女性 < 35% BM) の両方が低下した状態を全身性の筋力低下 (ダイナペニア) 有りと評価した。

#### 2-2-4. 共変量

年齢、性別、BMI、BNP、CRP、心不全の既往、併存疾患スコア (貧血、慢性閉

塞性肺疾患、高尿酸血症、糖尿病の有無)、左室駆出率、Get With the Guidelines-Heart Failure (GWTG-HF) risk score(21)、AHEAD スコア (心房細動、貧血、高齢、腎機能障害、糖尿病の有無) (22)から調整モデルを作成し、共変量として使用した。

#### 2-2-5. アウトカム

研究 1 ではフレイルの有無を、研究 2 ではダイナペニアの有無をアウトカムとして用いた。また、ハードエンドポイントは、あらゆる原因による死亡 (全死亡) とした。追跡期間は、退院日を基準日とし、患者の生存状況が確認できた日までとした。

#### 2-3. 統計解析方法

臨床的背景因子を比較するため、連続データは中央値と四分位範囲、カテゴリーデータは、対象者数とパーセンテージにて示した。

研究 1 において MELD-XI score を中央値で高値群と低値群に分け、肝腎機能障害の有無による臨床的背景因子を比較した。連続データに関しては Mann-Whitney U 検定を、カテゴリーデータについては  $\chi^2$  検定をそれぞれ用いた。肝腎機能とフレイルの有無との関連性を多変量解析により調整したロジスティック回帰分析を用いて調査した。また、制限付き 3 次スプライン曲線を用いて、関連性を視覚的に検証した。肝腎機能障害の有無とフレイルの有無を組み合わせそれぞれ 4 群に分け (低 MELD-XI score/フレイル無し群、低 MELD-XI score /フレイル有り群、高 MELD-XI score /フレイル無し群、高 MELD-XI score /フレイル有り群)、両者を合併した際の生命予後との関連を Kaplan-Meier 曲線、Log-rank 検定にて検討した。加えて、Cox 回帰分析を施行し、肝腎機能障害とフレイルを合併した際の全死亡との関連性を検証した。

研究 2 では、研究 1 と同様に多変量ロジスティック回帰分析を用いて肝機能指標 (T-Bil、D-Bil、AST、ALT など) とダイナペニアの関連性を検討した。また、制限付き 3 次スプライン曲線を用いて、関連性を視覚的に検証した。その後、肝機能障害とダイナペニアの両者を合併した際の生命予後との関連性を生存分析にて調査した。非正規分布である変数は、事前に対数変換し、解析に用いた。欠損値のある変数は、多重代入法を用いて欠損値を補完した複数のデータセットを作成し、解析後、結果を統合した(23)。統計解析には、R Studio statistical software (version 4.2.0; R: A language and environment for statistical computing, R Core Team, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2019, <https://www.R-project.org>)を用いた。統計学的有意水準は 5%未満とした。

## 3. 結果

### 3-1. 研究1) 心不全患者における肝腎機能障害とフレイルの関連性

#### 3-1-1. 臨床的背景因子

全対象者の臨床的背景因子と低 MELD-XI score 群、高 MELD-XI score 群で層別化した際の臨床的背景因子を表 1 に示す。全対象者の年齢の中央値(四分位範囲)は、72 歳(62–79 歳)であり、588 例(62.9%)が男性、334 例(37.1%)が女性であった。また、左室駆出率、BNP の中央値(四分位範囲)は、それぞれ、39.0%(28.0%–53.8%)、689 pg/mL(325–1205 pg/mL)であり、入院時および退院時の NYHA 心機能分類が III 度以上である患者の割合は、それぞれ、90.8%、23.8%であった。また、460 例(49.9%)にフレイルを認めた。MELD-XI score が高く、肝腎機能障害を有する群では、低 MELD-XI score 群と比較して心不全の既往を有する患者が多く(26.7% 対 40.6%,  $p<0.001$ )、心不全の重症度スコアである GWTG-HF risk score(39 点 対 43 点,  $p<0.001$ )が高く、また併存疾患を有する数も多かった(1 点 対 2 点,  $p<0.001$ )。

#### 3-1-2. 肝腎機能とフレイルの関連性

MELD-XI score とフレイルとの関連性を、多重ロジスティック回帰分析にて検討した結果を表 2 に示す。フレイルの有無に関連する因子(年齢、性別、BMI、対数変換 BNP、対数変換 CRP、心不全の既往、併存疾患スコア)で調整後も、高 MELD-XI score 群(調整オッズ比, 1.663; 95% CI, 1.200–2.304;  $p=0.002$ )は、低 MELD-XI score 群と比較して、有意にフレイルの有無と関連を認めた。また、制限付き 3 次スプライン曲線を用いて MELD-XI score とフレイルのオッズ比との関連性を視覚的に検証した結果、同様の共変量で調整後も、MELD-XI score の増加はフレイルのリスク増加と関連を示した(図 2)。



### 3-1-3. 肝腎機能とフレイルを合併した際の全死亡との関連

追跡期間中（中央値, 2.13 年; 四分位範囲, 0.93–4.09 年）に 150 例（16.3%）に全死亡イベントが発生した。図 3 は、4 群間（低 MELD-XI score/フレイル無し群、低 MELD-XI score/フレイル有り群、高 MELD-XI score/フレイル無し群、高 MELD-XI score/フレイル有り群）における、Kaplan-Meier 曲線、Log-rank 検定の結果を示している。高 MELD-XI score/フレイル有り群では、低 MELD-XI score/フレイル無し群と比較して、有意に全死亡率が高値を示した（Log-rank,  $p < 0.001$ ）。また、どちらか一方を有する群（低 MELD-XI score/フレイル有り群または高 MELD-XI score/フレイル無し群）の比較では同等の死亡率を示しており、両者の合併は極めて不良な予後と関連した。これらの関連性を多変量による Cox 回帰分析において検討した（表 3）。心不全患者の予後予測因子（GWTG-HF risk score、対数変換 BNP、左室駆出率）で調整しても、高 MELD-XI score/フレイル有り群では、低 MELD-XI score/フレイル無し群と比較して、有意にハザード比（hazard ratio; HR）が高値を示し、全死亡リスクの増加と関連を認めた（調整 HR, 4.326; 95% CI, 2.527–7.403;  $p < 0.002$ ）。

## 3-2. 研究 2）心不全患者における肝機能障害と筋力低下の関連性

### 3-2-1. 臨床的背景因子

研究 2 における、全対象者の臨床的背景因子を表 4 に示す。対象となった 853 例のうち、男性は 551 例（64.6%）であり女性は 302 例（35.4%）であった。また年齢、BMI の中央値（四分位範囲）はそれぞれ 72 歳（62–79 歳）、 $21.3 \text{ kg/m}^2$ （ $19.0$ – $24.2 \text{ kg/m}^2$ ）であった。左室駆出率、BNP 値の中央値（四分位範囲）は、41.3%（30.0%–57.0%）、 $552 \text{ pg/mL}$ （ $246$ – $1114 \text{ pg/mL}$ ）であった。

肝機能指標である、T-Bil、D-Bil、I-Bil、AST、ALT、ALP、 $\gamma$ -GTP の中央値（四分位範囲）は、それぞれ、0.6 mg/dL (0.4–0.9 mg/dL)、0.2 mg/dL (0.2–0.4 mg/dL)、0.4 mg/dL (0.2–0.6 mg/dL)、24 IU/L (19–33 IU/L)、20 IU/L (13–32 IU/L)、245 IU/L (197–322 IU/L)、43 IU/L (25–90 IU/L) であった。

### 3-2-2. 肝機能障害とダイナペニアの関連性

全対象者の握力、等尺性膝伸展筋力の中央値（四分位範囲）は、21.8 kg (16.3–28.5 kg)、36.6% BM (29.0–46.6% BM) であり、ダイナペニアは 377 例 (44.2%) に認めた。表 5 は肝機能指標とダイナペニアとの関連性を多変量ロジスティック回帰分析により検討した結果である。D-Bil（調整オッズ比, 1.052; 95% CI, 1.003–1.104;  $p=0.036$ ）、AST（調整オッズ比, 1.009; 95% CI, 1.001–1.018;  $p=0.029$ ）、ALT（調整オッズ比, 1.006; 95% CI, 1.001–1.012;  $p=0.031$ ）は、年齢、性別、BMI、対数変換 BNP、左室駆出率、心不全の既往、AHEAD スコアで調整した後でも有意にダイナペニアの有無と関連を認めた。また、制限付き 3 次スプライン曲線を用いて、これらの関連性を視覚的に検証した結果、T-Bil、D-Bil、ALP、AST、ALT 値の増加がダイナペニアの有無と関連した（図 4、5）。T-Bil 値に関しては、低値である際にもダイナペニアのリスクが増加する傾向が示され、I-Bil 値は、低い値のみがダイナペニアのリスク増加と関連した（図 4）。

それぞれの筋力指標（握力と等尺性膝伸展筋力）と肝機能指標との関連性を重回帰分析にて検討した。その結果、D-Bil 値の増加のみが、多変量（年齢、性別、BMI、対数変換 BNP、LVEF、心不全既往、AHEAD スコア）で調整後も握力（偏回帰係数,  $-0.144$  [0.1 mg/dL 上昇ごと] ;  $p=0.027$ ）、等尺性膝伸展筋力（偏回帰係数,  $-0.361$  [0.1 mg/dL 上昇ごと] ;  $p=0.002$ ）の低下と関連を認めた。ALT 値の増加も等尺性膝伸展筋力（偏回帰係数,  $-0.038$  [1 IU/L 上昇ごと] ;  $p=0.008$ ）の低下と関

連を認めたが、握力とは関連を認めず、また、その他の肝機能指標は、握力、等尺性膝伸展筋力の低下とは関連を認めなかった ( $p>0.05$ )。

### 3-2-3. 肝機能障害とダイナペニアを合併した際の全死亡との関連

肝機能指標の中でも、ビリルビン値 (T-Bil、D-Bil 値) がより筋力低下と関連したため、ビリルビン値に着目し高ビリルビン値とダイナペニアを合併した際の生命予後との関連性を検討した。高ビリルビンは過去の論文から、T-Bil $>1.0$  mg/dL、D-Bil $>0.5$  mg/dL をカットオフ値として使用した(24)。

追跡期間中 (中央値, 1.77 年; 四分位範囲, 0.64–3.81 年) に 189 例 (22.2%) に全死亡イベントが発生した。図 6 として、4 群間 (低ビリルビン/ダイナペニア無し群、低ビリルビン/ダイナペニア有り群、高ビリルビン/フレイル無し群、高ビリルビン/ダイナペニア有り群) における、Kaplan-Meier 曲線、Log-rank 検定の結果を示す。その結果、高ビリルビン/ダイナペニア有り群では、低ビリルビン/ダイナペニア無し群と比較して、有意に全死亡率が高値を示した (Log-rank,  $p<0.001$ )。これらの関連性を多変量による Cox 回帰分析において検討した (表 6)。心不全患者の予後予測因子 (GWTG-HF risk score, 対数変換 BNP, 左室駆出率、AHEAD スコア) で調整しても、高 T-Bil/ダイナペニア有り群 (調整 HR, 2.532; 95% CI, 1.589–4.036;  $p<0.001$ ) では、低 T-Bil/ダイナペニア無し群と比較して、有意に全死亡の HR が高値を示した。また同様に、高 D-Bil/ダイナペニア有り群 (調整 HR, 2.610; 95% CI, 1.680–4.051;  $p<0.001$ ) においても、低 D-Bil/ダイナペニア無し群と比較して全死亡率の増加と関連を認め、肝機能障害と筋力低下の両者の合併は不良な予後と関連した。

## 4. 考察

本研究は、心不全患者における肝腎機能障害とフレイルや筋力低下などの運動機能やこれらの合併と予後との関連性を調査した。その結果、MELD-XI score で評価した肝腎機能障害はフレイルの保有と強く関連し、また、両者を合併した際の予後は極めて不良であった。同様に、肝機能障害（特に高ビリルビン値）も心不全患者の四肢の筋力低下と関連し、肝機能障害と筋力低下の合併は死亡リスクの上昇に関連した。本研究の結果より、心不全患者における肝腎機能障害とフレイルの両者を評価することは、より詳細なリスク層別化に有用であることが示唆された。

心不全患者における肝機能障害や腎機能障害は、心不全の重症度と強く関連し、心不全患者の予後規定因子であることが多くの先行研究により報告されている(3, 4, 25)。さらに、フレイルは、心・腎・肝疾患患者のいずれの患者層においても、不良な予後と関連することが示されている(10, 26, 27)。これまでの研究では、心不全患者の肝腎機能とフレイルはそれぞれ別に評価されていたが、肝腎機能障害とフレイルの関係を調査し、また両者が同時に発生した場合の生命予後との関連性を報告した研究は本研究が初めてである。

腎機能障害は心不全患者における最も一般的な併存疾患であるが、腎機能障害を伴う心不全患者では、神経体液性因子の活性や炎症状態の悪化により骨格筋の障害が起こりやすく、サルコペニアの発生率が高いことが報告されている(28-30)。さらに、腎障害による骨格筋のミトコンドリア代謝障害は、酸化ストレスやインスリン抵抗性によって特徴付けられ、運動耐容能の低下、身体活動の低下、日常生活動作の低下と関連する(29, 31, 32)。一方で、肝硬変や非アルコール性脂肪性肝疾患などの肝機能障害を有する患者では、低栄養状態やエネルギー代謝の変化、消化不良、吸収不良を惹起することが知られている(33)。また、蛋白異化作用の亢進による安静時エネルギー消費量の増加や蛋白/アミノ酸代謝異常はサルコペニアや筋力低下

を引き起こすことが報告されている(9)。これらの要因は、フレイルを進行させ、肝機能障害を重症化させ患者の予後に強い影響を及ぼす(9, 10)。したがって、これらのメカニズムにより、心不全患者の肝腎機能障害はフレイルの増加をもたらし、心不全患者の予後不良に強く関係している可能性がある。

今回の研究(研究2)において、D-Bil、AST、ALT値の増加が筋力低下と関連を示した。先行研究から、ビリルビン濃度の上昇は心不全の病態における、うっ血と低灌流に起因する(34, 35)。対して、アミノトランスフェラーゼ(ASTとALT)値の上昇は低灌流に起因する(34)。このことは、低灌流・肝細胞障害による肝障害、あるいはうっ血と低灌流の複合的な発生が筋力低下を惹起することを示唆しており、心不全患者の肝内胆汁の鬱滞と肝クリアランスの低下、あるいはうっ血と低灌流の同時発生による肝機能障害が、ダイナペニアの発生に関与する可能性がある。

一方 T-Bil 濃度とダイナペニアの関連性は U 字型の曲線として示され(図4)、低い T-Bil 値もダイナペニアのリスク増加と関連した。さらに、I-Bil 濃度に限っては上昇ではなく、低下がダイナペニアの有無と関連していた。この結果は、ビリルビン濃度(主に I-Bil)の低値が、抗酸化ストレスおよび抗炎症作用の不活性化と関連することを示唆している。糖尿病患者を対象とした研究では、血清ビリルビン値の軽度の上昇は、筋量の増加と関連するため、サルコペニアや合併症予防のための重要なバイオマーカーであることが強く示唆されている(16, 36)。実際に私たちのデータを見ると、I-Bil(スピアマンの順位相関係数;  $r=-0.141$ ,  $p<0.001$ )は CRP 値と負の相関を示した。したがって、I-Bil 濃度が高いことは、抗炎症作用と関連している可能性がある。最近の報告では、ビリルビンの抗酸化作用と抗炎症作用により、メタボリックシンドローム(糖尿病、高血圧、脂質異常症)の治療標的となる可能性が示唆されており、これらの機序は心保護的な役割も果たすものである(37, 38)。これらの報告は、ビリルビンが非常に低いことが心不全患者におけるダイナペ

ニアのリスク上昇と関連していた我々の研究結果を説明するものと考えられる。

本研究では、肝腎機能障害、肝機能障害の評価に血清 Cr やビリルビン値を用いた。これらの生化学データは、いずれも臨床で一般的に測定されているものであり心不全患者に対する肝腎機能評価として確立している(5, 14)。そのため、日常臨床上でも評価は容易である(11)。従来、心不全患者では肝腎機能などの多臓器機能とフレイルは別々に評価されてきたが、これらはともに心不全患者における重要な予後規定因子である。本研究はさらに、肝機能障害や腎機能障害が運動機能と栄養状態および ADL 状態を包括するフレイルを反映していることを示唆しており、両者を包括的に評価することによって、より詳細に心不全患者のリスク層別化に重要な情報を提供する可能性がある。

本研究はいくつかの新規性と強みがあるが、同時に限界もある。第一に、本研究は単施設での後ろ向き研究であり、追跡調査が限られている。またアジア人患者のみが対象であるため、他の人種に一般化できるかどうかは不明である。第二に、肝腎機能障害とフレイルや死亡リスクとの因果関係は不明である。第三に、患者それぞれの処方薬に関する情報は限られていた。多くの心疾患治療薬が肝腎代謝されるため、肝腎機能に関する生化学データは心疾患の治療状況により変化する可能性がある。第四に、肝腎機能や筋力、フレイルは評価時点が 1 時点のみであり、経時的な変化については検討できなかったことは本研究の限界である。肝腎機能やフレイルを縦断的に調査することは、心不全患者の予後に関するさらなる情報を提供するかもしれない。最後に、エコーや肝臓、腎臓の画像診断に関する情報はなかった。したがって、肝腎機能障害による臓器変化や、右心不全に特異的な症状である肝臓、腎臓のうっ血による臓器症状は評価できなかった。

## 5. 結語

心不全患者における肝腎機能障害は、フレイルや四肢の筋力低下と関連し、肝腎機能障害とフレイルの両者の合併は不良な生命予後と関連した。心不全患者の多臓器障害と運動機能の両者の評価はリスク層別化に有用であり、予防や治療介入に関するさらなる研究の重要性を示すものと考えられる。

## 6. 謝辞

研究計画の立案、研究の実施および論文の執筆にあたっては、指導教授である北里大学大学院医療系研究科神谷健太郎教授に懇切なるご指導をいただきました。ここに深く感謝申し上げます。また、研究の遂行にあたり多大なるご協力をいただいた、北里大学病院リハビリテーション部のスタッフの皆様、および北里大学大学院医療系研究科 A2 号館 リハ合同院生室の諸先生に厚く御礼申し上げます。なお、本研究内容は、Elsevier 社の Journal of Cardiology 誌 (Noda T, Kamiya K, Hamazaki N, Nozaki K, Ichikawa T, Yamashita M, et al. Prognostic impact of the coexistence of hepato-renal dysfunction and frailty in patients with heart failure. 2023; 81: 215-221)、Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care 誌 (Noda T, Kamiya K, Hamazaki N, Nozaki K, Ichikawa T, Yamashita M, et al. Prognostic value of liver damage assessed through direct bilirubin levels and skeletal muscle weakness in patients with heart failure. 2023; 60: 87-94) に掲載された論文を基にしています。非商業的な目的で、博士論文に本研究内容を使用することは許可されています。



## 7. 引用文献

1. Zymliński R, Sokolski M, Biegus J, Siwołowski P, Nawrocka-Millward S, Sokolska JM, et al. Multi-organ dysfunction/injury on admission identifies acute heart failure patients at high risk of poor outcome. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(6):744-50.
2. Harjola VP, Mullens W, Banaszewski M, Bauersachs J, Brunner-La Rocca HP, Chioncel O, et al. 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.* 2017;19(7):821-36.
3. Xanthopoulos A, Starling RC, Kitai T, Triposkiadis F. Heart Failure and Liver Disease: Cardiohepatic Interactions. *JACC Heart Fail.* 2019;7(2):87-97.
4. Yogasundaram H, Chappell MC, Braam B, Oudit GY. Cardiorenal Syndrome and Heart Failure-Challenges and Opportunities. *Can J Cardiol.* 2019;35(9):1208-19.
5. Biegus J, Zymliński R, Sokolski M, Siwołowski P, Gajewski P, Nawrocka-Millward S, et al. Impaired hepato-renal function defined by the MELD XI score as prognosticator in acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(12):1518-21.

6. Hamazaki N, Kamiya K, Yamamoto S, Nozaki K, Ichikawa T, Matsuzawa R, et al. Associations between kidney function and outcomes of comprehensive cardiac rehabilitation in patients with heart failure. *Clin Res Cardiol.* 2021.
7. Mentz RJ, Kelly JP, von Lueder TG, Voors AA, Lam CS, Cowie MR, et al. Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(21):2281-93.
8. Saitoh M, Itoh H, Morotomi N, Ozawa T, Ishii N, Uewaki R, et al. Impact of chronic kidney disease and anemia on physical function in patients with chronic heart failure. *Cardiorenal Med.* 2014;4(2):73-81.
9. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Review article: malnutrition/sarcopenia and frailty in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(1):64-77.
10. Laube R, Wang H, Park L, Heyman JK, Vidot H, Majumdar A, et al. Frailty in advanced liver disease. *Liver Int.* 2018;38(12):2117-28.
11. Kamath PS, Kim WR, Advanced Liver Disease Study G. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology.* 2007;45(3):797-805.
12. Heuman DM, Mihas AA, Habib A, Gilles HS, Stravitz RT, Sanyal AJ, et al. MELD-XI: a rational approach to "sickest first" liver transplantation in cirrhotic patients requiring anticoagulant therapy. *Liver Transpl.* 2007;13(1):30-

7.

13. Mizobuchi S, Saito Y, Fujito H, Miyagawa M, Kitano D, Toyama K, et al. Prognostic importance of improving hepatorenal function during hospitalization in acute decompensated heart failure. *ESC Heart Fail.* 2022;9(5):3113-23.

14. Kim MS, Kato TS, Farr M, Wu C, Givens RC, Collado E, et al. Hepatic dysfunction in ambulatory patients with heart failure: application of the MELD scoring system for outcome prediction. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(22):2253-61.

15. Suzuki K, Claggett B, Minamisawa M, Packer M, Zile MR, Rouleau J, et al. Liver function and prognosis, and influence of sacubitril/valsartan in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(9):1662-71.

16. Wang C, Jin C, Yin X, Liu J, Liu J. Relationship between serum bilirubin concentration and sarcopenia in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *J Int Med Res.* 2021;49(3):3000605211004226.

17. Kawamoto R, Ninomiya D, Kumagi T. Handgrip Strength Is Positively Associated with Mildly Elevated Serum Bilirubin Levels among Community-Dwelling Adults. *Tohoku J Exp Med.* 2016;240(3):221-6.

18. Ando Y, Ito S, Uemura O, Kato T, Kimura G, Nakao T, et al. CKD Clinical

Practice Guidebook. The essence of treatment for CKD patients. *Clin Exp Nephrol.* 2009;13(3):191-248.

19. Green P, Woglom AE, Genereux P, Daneault B, Paradis JM, Schnell S, et al. The impact of frailty status on survival after transcatheter aortic valve replacement in older adults with severe aortic stenosis: a single-center experience. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5(9):974-81.

20. Uchida S, Kamiya K, Hamazaki N, Nozaki K, Ichikawa T, Nakamura T, et al. Prognostic utility of dynapenia in patients with cardiovascular disease. *Clinical Nutrition.* 2020.

21. Suzuki S, Yoshihisa A, Sato Y, Kanno Y, Watanabe S, Abe S, et al. Clinical Significance of Get With the Guidelines-Heart Failure Risk Score in Patients With Chronic Heart Failure After Hospitalization. *Journal of the American Heart Association.* 2018;7(17):e008316.

22. Spinar J, Jarkovsky J, Spinarova L, Mebazaa A, Gayat E, Vitovec J, et al. AHEAD score--Long-term risk classification in acute heart failure. *Int J Cardiol.* 2016;202:21-6.

23. Zhang Z. Multiple imputation with multivariate imputation by chained equation (MICE) package. *Ann Transl Med.* 2016;4(2):30.

24. Okada A, Sugano Y, Nagai T, Honda Y, Iwakami N, Nakano H, et al. Usefulness of the Direct and/or Total Bilirubin to Predict Adverse Outcomes in Patients With Acute Decompensated Heart Failure. *Am J Cardiol.* 2017;119(12):2035-41.
25. Biegus J, Demissei B, Postmus D, Cotter G, Davison BA, Felker GM, et al. Hepatorenal dysfunction identifies high-risk patients with acute heart failure: insights from the RELAX-AHF trial. *ESC Heart Fail.* 2019;6(6):1188-98.
26. Pandey A, Kitzman D, Reeves G. Frailty Is Intertwined With Heart Failure: Mechanisms, Prevalence, Prognosis, Assessment, and Management. *JACC Heart Fail.* 2019;7(12):1001-11.
27. Chowdhury R, Peel NM, Krosch M, Hubbard RE. Frailty and chronic kidney disease: A systematic review. *Arch Gerontol Geriatr.* 2017;68:135-42.
28. Sárközy M, Kovács ZZA, Kovács MG, Gáspár R, Szűcs G, Dux L. Mechanisms and Modulation of Oxidative/Nitrative Stress in Type 4 Cardio-Renal Syndrome and Renal Sarcopenia. *Front Physiol.* 2018;9:1648.
29. Roshanravan B, Gamboa J, Wilund K. Exercise and CKD: Skeletal Muscle Dysfunction and Practical Application of Exercise to Prevent and Treat Physical Impairments in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2017;69(6):837-52.

30. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(19):1527-39.
31. Kubo I, Izawa KP, Kajisa N, Ryu M, Akasaka H, Ogura A, et al. Worsening renal function during hospitalization in elderly patients with heart failure: an independent factor of activities of daily living decline. *Heart Vessels.* 2021;36(1):76-84.
32. Van Laethem C, Bartunek J, Goethals M, Verstreken S, Walravens M, De Proft M, et al. Chronic kidney disease is associated with decreased exercise capacity and impaired ventilatory efficiency in heart transplantation patients. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28(5):446-52.
33. Anand AC. Nutrition and Muscle in Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol.* 2017;7(4):340-57.
34. Zymliński R, Ponikowski P, Biegus J. Looking at the heart failure through the prism of liver dysfunction. *Eur J Heart Fail.* 2020.
35. van Deursen VM, Damman K, Hillege HL, van Beek AP, van Veldhuisen DJ, Voors AA. Abnormal liver function in relation to hemodynamic profile in heart failure patients. *Journal of cardiac failure.* 2010;16(1):84-90.
36. Inoguchi T, Sonoda N, Maeda Y. Bilirubin as an important physiological

modulator of oxidative stress and chronic inflammation in metabolic syndrome and diabetes: a new aspect on old molecule. *Diabetology international*.

2016;7(4):338-41.

37. Novák P, Jackson AO, Zhao GJ, Yin K. Bilirubin in metabolic syndrome and associated inflammatory diseases: New perspectives. *Life Sci*.

2020;257:118032.

38. Zibera L, Martelanc M, Franko M, Passamonti S. Bilirubin is an endogenous antioxidant in human vascular endothelial cells. *Sci Rep*.

2016;6(1):1-6.

## 8. 図表

表 1. 研究 1 における患者背景因子

	全症例 n = 922	MELD-XI score の中央値		p 値
		低 (< 11.3) n = 461	高 (≥ 11.3) n = 461	
年齢 [歳]	72 [62–79]	71 [60–79]	73 [63–79]	0.085
男性, (%)	588 (62.9)	265 (57.5)	315 (68.3)	<0.001
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	21.9 [19.6–24.8]	21.8 [19.4–24.6]	22.0 [19.7–25.1]	0.156
心拍数 [拍/分]	80 [69–99]	81 [70–100]	80 [67–98]	0.066
収縮期血圧 [mmHg]	122 [105–143]	123 [104–145]	122 [106–142]	0.502
拡張期血圧 [mmHg]	70 [60–86]	71 [60–87]	69 [59–84]	0.099
心不全病因, n (%)				
虚血性心疾患	301 (32.7)	144 (31.2)	157 (34.1)	0.361
心筋症	193 (20.9)	99 (21.5)	94 (20.4)	0.686
弁膜症	146 (15.8)	71 (15.4)	75 (16.3)	0.718
その他	282 (30.6)	147 (31.9)	135 (29.3)	0.391
NYHA 心機能分類 III/IV, n (%)	752 (90.8)	360 (89.3)	392 (92.2)	0.148
左室駆出率 [%]	39.0 [28.0–53.8]	38.1 [27.8–54.7]	40.0 [28.4–53.0]	0.628
心不全既往, n (%)	310 (33.6)	123 (26.7)	187 (40.6)	<0.001
GWTG-HF risk score	41.0 [36.0–47.0]	39.0 [34.0–45.0]	43.0 [37.0–50.8]	<0.001

中央値 [四分位範囲] もしくは人数 (%)

MELD-XI score, model for end-stage liver disease excluding INR score; BMI, body mass index; NYHA, New York Heart Association; GWTG-HF, Get With the Guidelines-Heart Failure.



表 1. 研究 1 における患者背景因子の続き

	全症例 n = 922	MELD-XI score の中央値		p 値
		低 (< 11.3) n = 461	高 (≥ 11.3) n = 461	
併存疾患				
貧血, n (%)	443 (48.2)	183 (39.9)	260 (56.5)	<0.001
高血圧, n (%)	678 (73.5)	329 (71.4)	349 (75.7)	0.135
脂質異常症, n (%)	399 (43.4)	190 (42.7)	209 (46.0)	0.314
糖尿病, n (%)	409 (44.4)	190 (41.2)	219 (47.5)	0.055
高尿酸血症, n (%)	352 (38.3)	119 (25.8)	233 (50.9)	<0.001
慢性閉塞性肺疾患, n (%)	47 (5.1)	24 (5.2)	23 (5.0)	0.881
喫煙, n (%)	187 (20.6)	102 (22.6)	85 (18.7)	0.143
併存疾患スコア [点]	1 [1-2]	1 [1-2]	2 [1-2]	<0.001
服薬, n (%)				
β 遮断薬	703 (76.3)	346 (75.1)	357 (77.4)	0.439
アルドステロン拮抗薬	418 (45.3)	240 (52.1)	226 (49.0)	0.356
ACE 阻害薬または ARB	803 (87.1)	409 (88.7)	349 (85.5)	0.141
スタチン (%)	418 (45.3)	203 (44.0)	215 (46.6)	0.467

中央値 [四分位範囲] もしくは人数 (%)

MELD-XI score, model for end-stage liver disease excluding INR score; ACE, アンジオテンシン変換酵素阻害薬; ARB, アンジオテンシン受容体拮抗薬.

表 1. 研究 1 における患者背景因子の続き

	全症例 n = 922	MELD-XI score の中央値		p 値
		低 (< 11.3) n = 461	高 (≥ 11.3) n = 461	
血液生化学データ				
C 反応性蛋白 [mg/dL]	0.45 [0.16–1.55]	0.36 [0.12–1.16]	0.56 [0.21–2.08]	<0.001
血清ナトリウム [mEq/L]	140 [137–142]	140 [138–142]	140 [137–142]	0.189
尿素窒素 [mg/dL]	21.0 [15.9–29.2]	17.0 [13.5–21.4]	27.5 [20.3–38.9]	<0.001
血清クレアチニン [mg/dL]	1.06 [0.85–1.45]	0.87 [0.73–1.00]	1.45 [1.21–1.93]	<0.001
eGFR [mL/min/1.73m <sup>2</sup> ]	49.8 [33.6–64.1]	61.5 [52.0–72.6]	33.6 [23.7–46.5]	<0.001
BNP [pg/mL]	689 [325–1205]	550 [247–995]	831 [452–1356]	<0.001
総ビリルビン [mg/dL]	0.7 [0.5–1.1]	0.7 [0.5–0.9]	0.8 [0.5–1.5]	<0.001
AST [IU/L]	31 [23–49]	30 [23–46]	32 [22–49]	0.511
ALT [IU/L]	23 [15–42]	25 [16–42]	22 [14–42]	0.242
γ-GTP [IU/L]	49 [26–91]	45 [24–83]	51 [31–102]	<0.001
INR	1.2 [1.0–1.7]	1.1 [1.0–1.4]	1.3 [1.1–2.1]	<0.001
Frailty score	4 [3–7]	4 [2–6]	5 [3–7]	<0.001
フレイル, n (%)	460 (49.9)	192 (41.7)	268 (58.1)	<0.001
握力 [kg]	23.9 [17.8–31.1]	23.6 [17.8–31.9]	24.0 [17.6–30.7]	0.973
歩行速度[m/s]	1.0 [0.8–1.2]	1.1 [0.9–1.2]	1.0 [0.8–1.2]	0.012
血清アルブミン [g/dL]	3.6 [3.3–4.0]	3.7 [3.4–4.0]	3.6 [3.2–3.9]	<0.001
ADL 障害, n (%)	133 (14.4)	55 (11.9)	78 (16.9)	0.031
全死亡, n (%)	150 (16.3)	51 (11.1)	99 (21.5)	<0.001

中央値 [四分位範囲] もしくは人数 (%)

MELD-XI score, model for end-stage liver disease excluding INR score; eGFR, 推定糸球体濾過量; BNP, B 型ナトリウム利尿ペプチド; AST, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ; ALT, アラニンアミノトランスフェラーゼ; ALP, アルカリフォスファターゼ; γ-GTP, gamma-glutamyl transpeptidase; INR, international normalized ratio; ADL, 日常生活動作.

表 2. 多変量ロジスティック回帰分析を用いた MELD-XI score とフレイルとの関連性

	フレイル		
	調整オッズ比	95%信頼区間	p 値
MELD-XI score (連続データ)			
MELD-XI score (1 点 上昇ごと)	1.071	1.028–1.116	0.001
年齢	1.071	1.057–1.086	<0.001
男性	0.491	0.353–0.683	<0.001
BMI	0.949	0.913–0.986	0.008
心不全の既往	0.994	0.714–1.384	0.970
対数変換した BNP	1.036	0.876–1.225	0.682
対数変換した CRP	1.401	1.263–1.555	<0.001
併存疾患スコア	1.372	1.136–1.658	0.001
MELD-XI score (カテゴリーデータ)			
高 MELD-XI score (対 低 MELD-XI score)	1.663	1.200–2.304	0.002
年齢	1.071	1.057–1.086	<0.001
男性	0.495	0.356–0.689	<0.001
BMI	0.949	0.913–0.986	0.008
心不全の既往	1.003	0.721–1.396	0.986
対数変換した BNP	1.046	0.886–1.236	0.594
対数変換した CRP	1.422	1.283–1.577	<0.001
併存疾患スコア	1.403	1.163–1.692	<0.001

MELD-XI score, model for end-stage liver disease excluding INR score; BMI, body mass index; BNP, B 型ナトリウムペプチド; CRP, C 反応性蛋白.

表 3. 肝腎機能とフレイルを合併した際の全死亡との関連

	未調整			調整済み		
	ハザード比	95%信頼区 間	p 値	ハザード比	95%信頼区 間	p 値
低 MELD-XI score/フレイ ル無し	1.000	[Reference]		1.000	[Reference]	
低 MELD-XI score/フレイ ル有り	3.451	1.953– 6.099	<0.001	3.008	1.680–5.386	<0.001
高 MELD-XI score/フレイ ル無し	2.991	1.704– 5.249	<0.001	2.801	1.575–4.980	<0.001
高 MELD-XI score/フレイ ル有り	5.430	3.238– 9.107	<0.001	4.326	2.527–7.403	<0.001

調整変数：Get With the Guidelines-Heart Failure risk score, 対数変換した BNP, 左室駆出率  
MELD-XI score, model for end-stage liver disease excluding INR score.

表 4. 研究 2 における患者背景因子

	全症例 n = 853
年齢 [歳]	72 [62–79]
男性, (%)	551 (64.6)
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	21.3 [19.0–24.2]
心拍数 [拍/分]	79 [68–93]
収縮期血圧 [mmHg]	112 [100–127]
拡張期血圧 [mmHg]	64 [56–73]
心不全病因, n (%)	
虚血性心疾患	248 (29.1)
心筋症	197 (23.1)
弁膜症	159 (18.6)
その他	249 (29.2)
NYHA 心機能分類 III/IV, n (%)	189 (23.5)
左室駆出率 [%]	41.3 [30.0–57.0]
心不全既往, n (%)	349 (40.9)
GWTG-HF risk score	44.0 [39.0–49.5]
併存疾患	
貧血, n (%)	493 (57.8)
高血圧, n (%)	565 (66.2)
脂質異常症, n (%)	308 (36.1)
糖尿病, n (%)	384 (45.0)
慢性閉塞性肺疾患, n (%)	45 (5.3)
心房細動, n (%)	378 (44.3)
喫煙, n (%)	154 (18.6)
AHEAD score	2 [1–3]
中央値 [四分位範囲] もしくは人数 (%)	

BMI, body mass index; NYHA, New York Heart Association; GWTG-HF, Get With the Guidelines-Heart Failure.

表 4. 研究 2 における患者背景因子の続き

	全症例 n = 853
服薬, n (%)	
β 遮断薬	690 (80.9)
ループ利尿薬	775 (90.9)
ACE 阻害薬または ARB	736 (86.3)
ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬	459 (53.8)
血液生化学データ	
C 反応性蛋白 [mg/dL]	0.27 [0.09–0.95]
血清ナトリウム [mEq/L]	138 [136–140]
尿素窒素 [mg/dL]	21.9 [16.4–31.3]
血清クレアチニン [mg/dL]	1.12 [0.87–1.59]
血清アルブミン [g/dL]	3.5 [3.1–3.9]
eGFR [mL/min/1.73m <sup>2</sup> ]	46.5 [30.6–60.9]
BNP [pg/mL]	552 [246–1114]
総ビリルビン [mg/dL]	0.6 [0.4–0.9]
直接ビリルビン [mg/dL]	0.2 [0.2–0.4]
間接ビリルビン [mg/dL]	0.4 [0.2–0.6]
AST [IU/L]	24 [19–33]
ALT [IU/L]	20 [13–32]
ALP [IU/L]	245 [197–322]
γ-GTP [IU/L]	43 [25–90]
INR	1.3 [1.1–1.9]
ダイナペニア, n (%)	377 (44.2)
握力 [kg]	21.8 [16.3–28.5]
等尺性膝伸展筋力 [%body mass]	36.6 [29.0–46.6]
全死亡, n (%)	189 (22.2)

中央値 [四分位範囲] もしくは人数 (%)

ACE, アンジオテンシン変換酵素阻害薬; ARB, アンジオテンシン受容体拮抗薬; eGFR, 推定糸球体濾過量; BNP, B 型ナトリウム利尿ペプチド; AST, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ; ALT, アラニンアミノトランスフェラーゼ; ALP, アルカリフォスファターゼ; γ-GTP, gamma-glutamyl transpeptidase; INR, international normalized ratio.

表 5. 多変量ロジスティック回帰分析を用いた肝機能指標とダイナペニアとの関連

	ダイナペニア		
	調整オッズ比	95%信頼区間	p 値
総ビリルビン (0.1 mg/dL 上昇ごと)	0.997	0.969–1.026	0.857
直接ビリルビン (0.1 mg/dL 上昇ごと)	1.052	1.003–1.104	0.036
γ-GTP (1 IU/L 上昇ごと)	1.000	0.998–1.002	0.985
ALP (1 IU/L 上昇ごと)	1.001	0.999–1.002	0.319
AST (1 IU/L 上昇ごと)	1.009	1.001–1.018	0.029
ALT (1 IU/L 上昇ごと)	1.006	1.001–1.012	0.031

調整変数：年齢、性別、BMI、対数変換 BNP、左室駆出率、心不全の既往、AHEAD スコア

γ-GTP, gamma-glutamyl transpeptidase; ALP, アルカリフォスファターゼ; AST, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ; ALT, アラニンアミノトランスフェラーゼ; BMI, body mass index; BNP, B 型ナトリウム利尿ペプチド

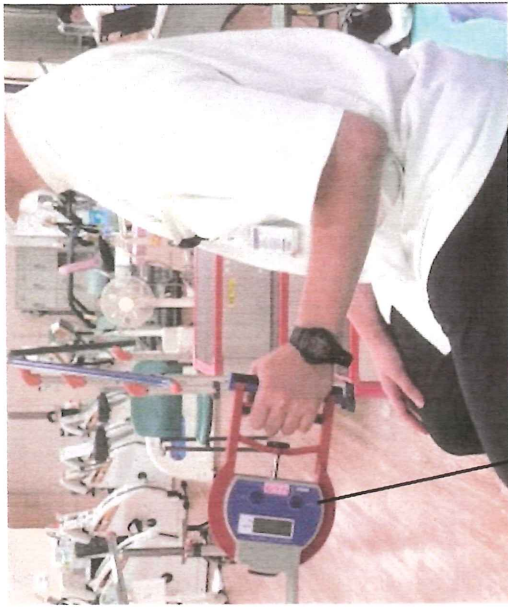
表 6. 高ビリルビン値とダイナペニアを合併した際の全死亡との関連

	未調整			調整済み		
	ハザード比	95%信頼区間	p 値	ハザード比	95%信頼区間	p 値
低 T-Bil/ダイナペニア無し	1.000	[Reference]		1.000	[Reference]	
低 T-Bil/ダイナペニア有り	2.219	1.572–3.132	<0.001	1.786	1.260–2.532	0.001
高 T-Bil/ダイナペニア無し	1.389	0.879–2.194	0.158	1.524	0.957–2.426	0.075
高 T-Bil/ダイナペニア有り	3.105	1.956–4.927	<0.001	2.532	1.589–4.036	<0.001
低 D-Bil/ダイナペニア無し	1.000	[Reference]		1.000	[Reference]	
低 D-Bil/ダイナペニア有り	2.049	1.466–2.863	<0.001	1.656	1.179–2.326	0.004
高 D-Bil/ダイナペニア無し	1.560	0.903–2.694	0.110	1.546	0.888–2.692	0.123
高 D-Bil/ダイナペニア有り	3.508	2.286–5.383	<0.001	2.610	1.680–4.051	<0.001

調整変数：Get With the Guidelines-Heart Failure risk score, 対数変換した BNP, 左室駆出率, AHEAD スコア



(A)



デジタルダイナモメーター

(B)



ハンドヘッドダイナモメーター

図1. (A) 握力と (B) 等尺性膝伸展筋力の測定肢位

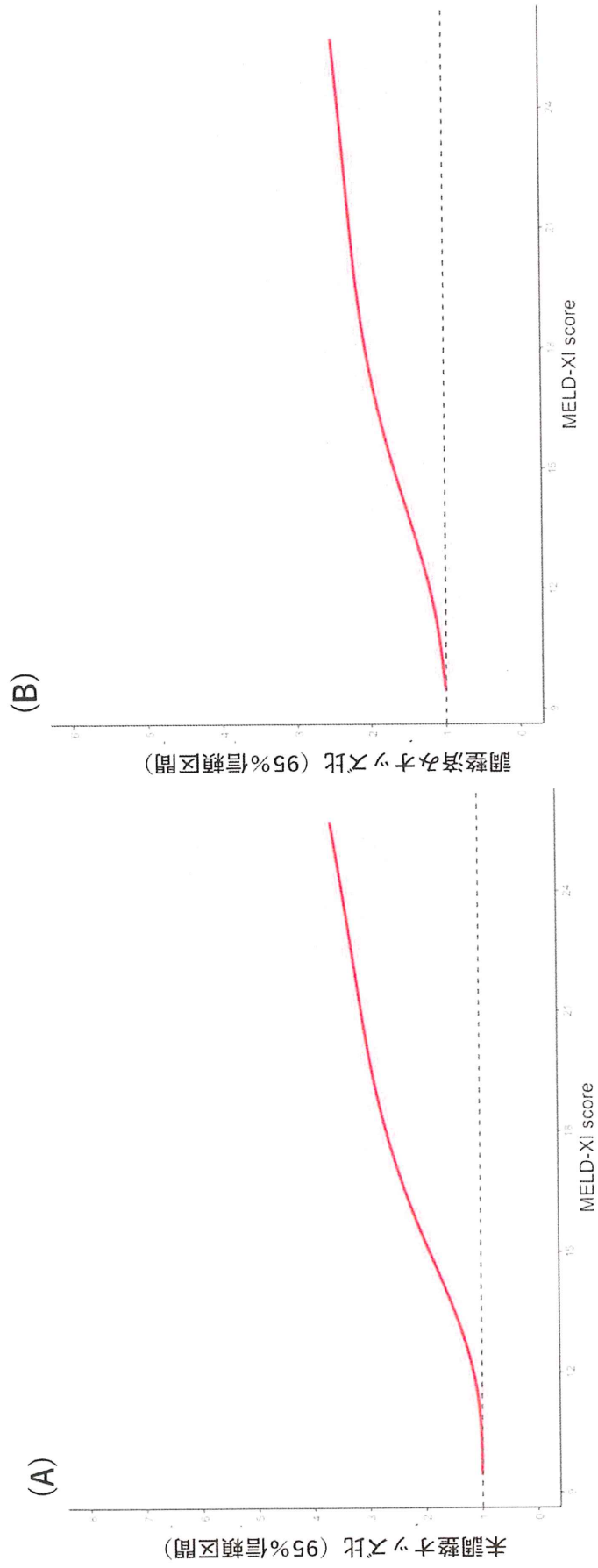


図 2. 制限付き 3 次スプライン曲線による MELD-XI score とフレイルの関連

MELD-XI score, model for end-stage liver disease excluding INR score.

調整変数：年齢、性別、BMI、心不全の既往、対数変換した BNP、対数変換した CRP、併存疾患スコア

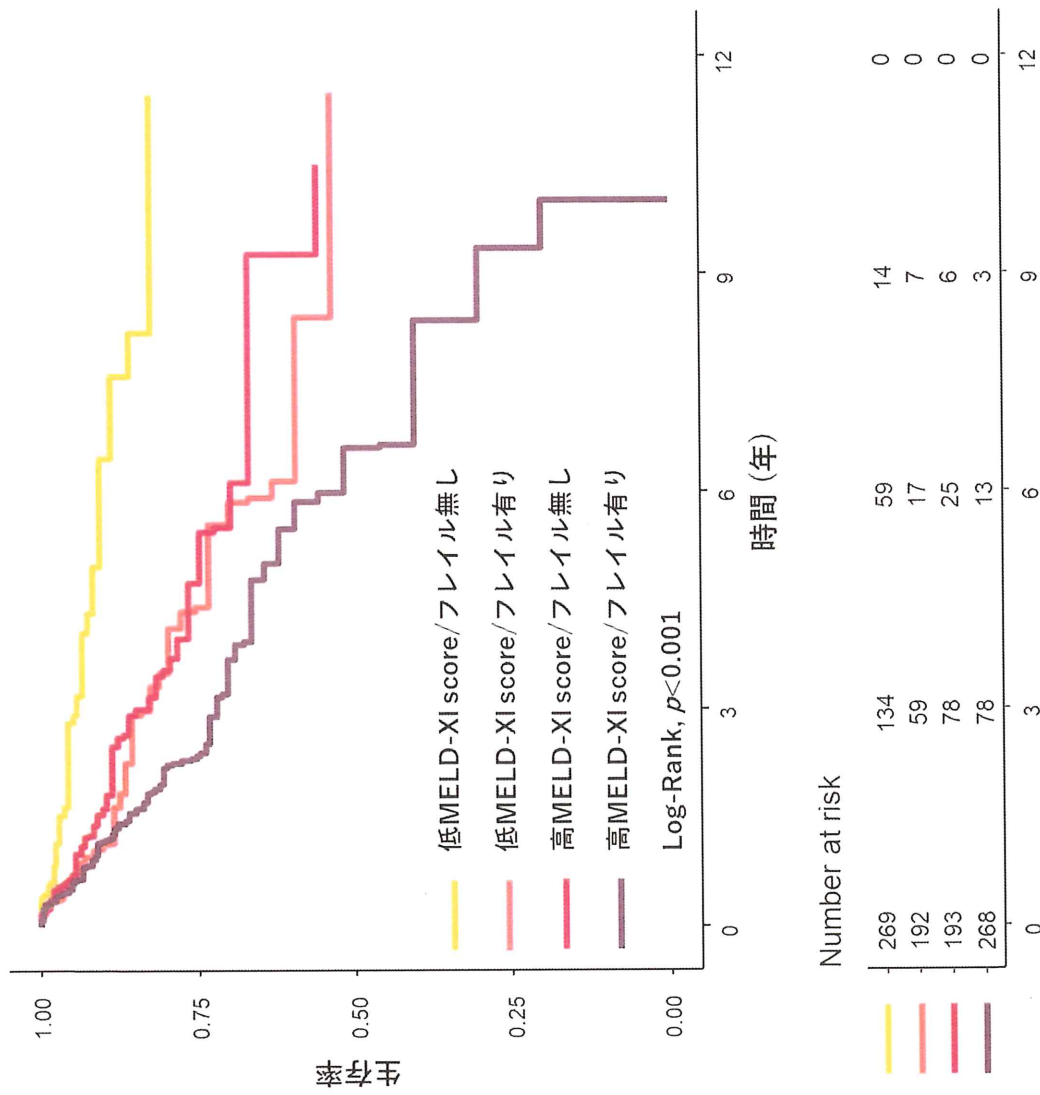


図 3. 肝腎機能障害とフレイルを合併した際の全死亡の Kaplan-Meier 曲線

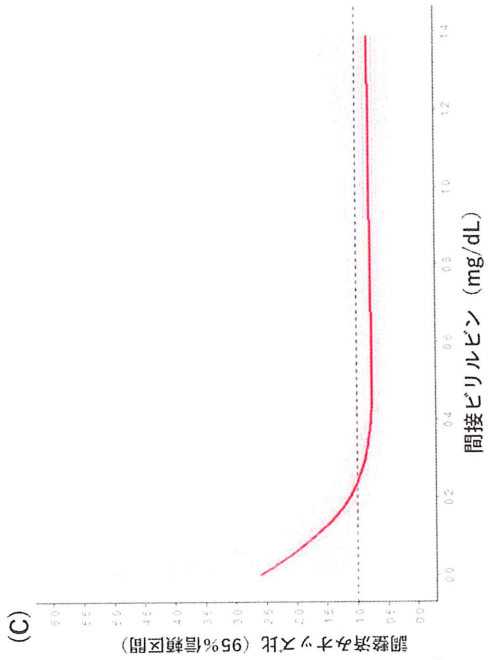
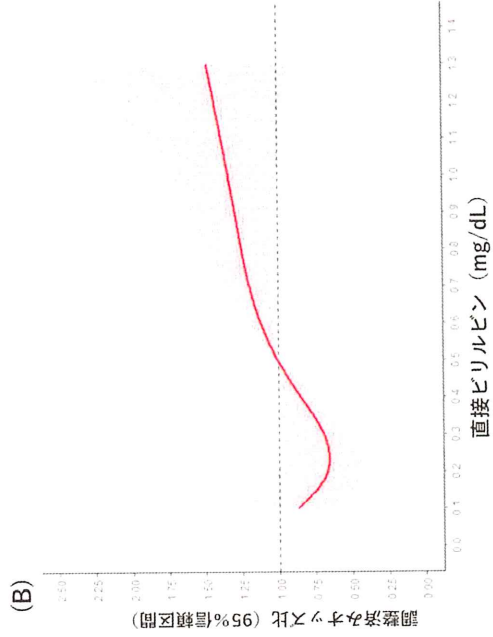
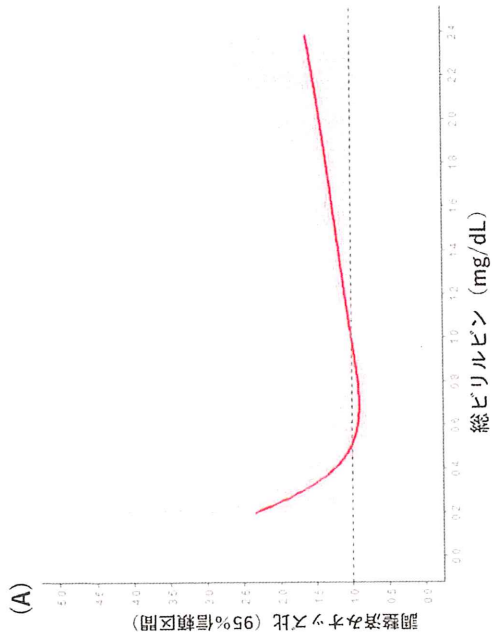


図 4. 制限付き 3 次スプライン曲線によるビリルビン値とダイナミアの関連

調整変数：年齢、性別、BMI、対数変換 BNP、左室駆出率、心不全既往、AHEAD スコア

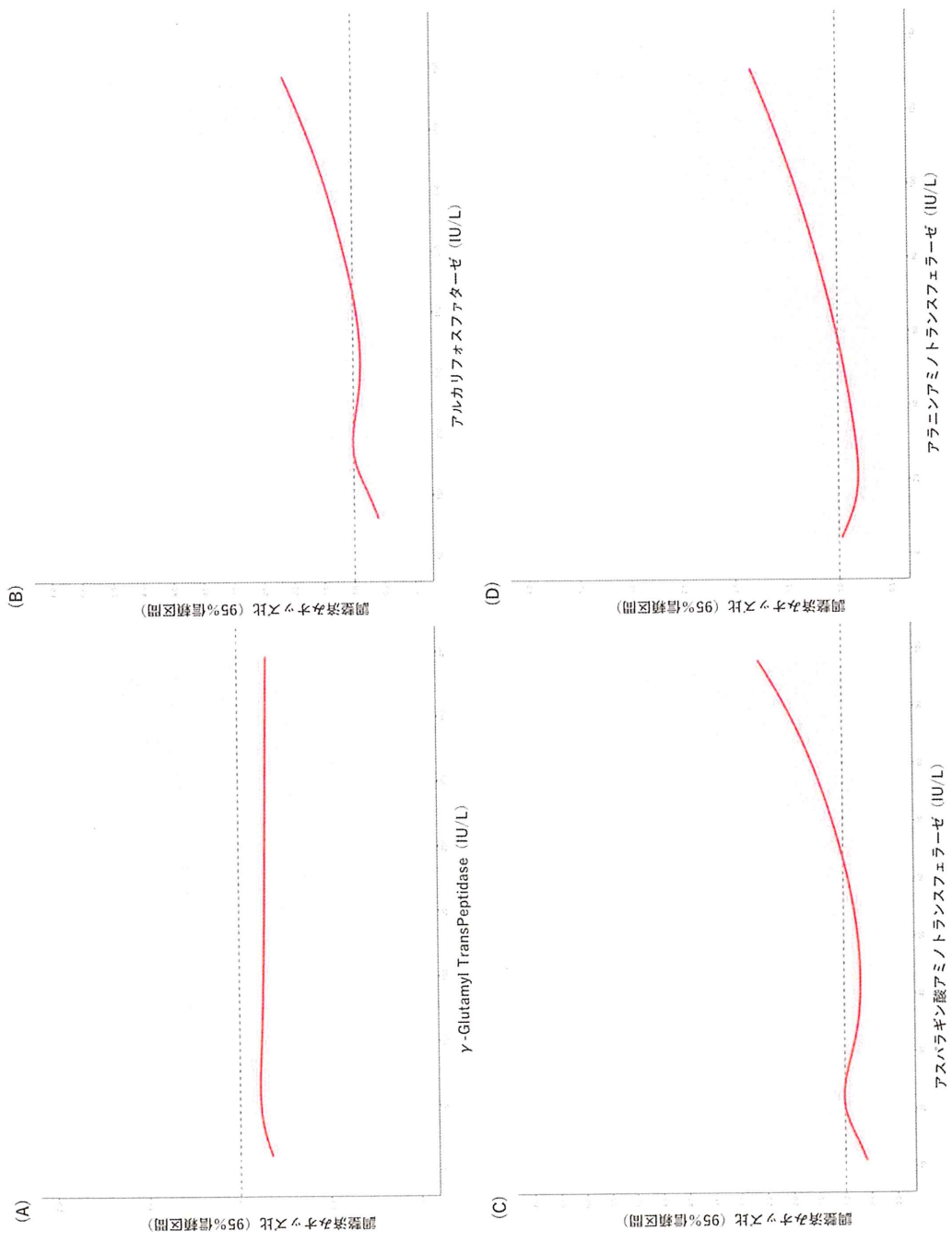


図 5. 制限付き 3 次スプライン曲線による肝機能指標とダイナミアの関連  
 調整変数：年齢、性別、BMI、対数変換 BNP、左室駆出率、心不全既往、AHEAD スコア

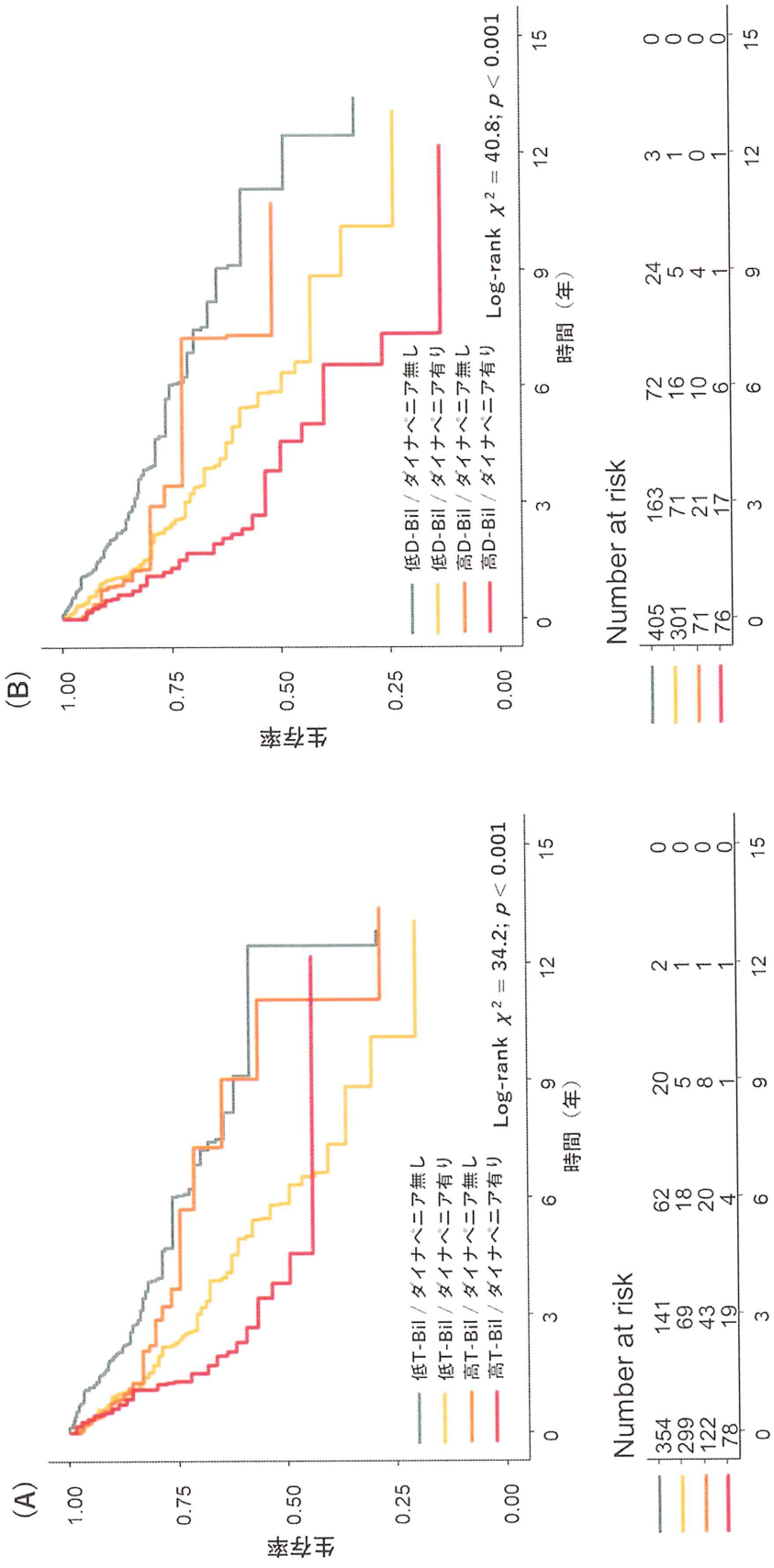


図6. 高ビリルビン値とダイナペニアを合併した際の全死亡の Kaplan-Meier 曲線  
 T-Bil, 総ビリルビン; D-Bil, 直接ビリルビン