

学 位 論 文 要 旨

氏 名 野 田 匠



論 文 題 目

「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)」

指 導 教 授 承 認 印

神谷健太郎



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)

氏名 野田 匠

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もっとも一般的な併存疾患であるが、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点を明らかにすることを目的にして行った。

研究1：Model for End-stage Liver Disease eXcluding International normalized ratio (MELD-XI) score[1]を用いて心不全患者の肝腎機能を評価した。研究2：また、肝機能指標（ビリルビン、AST、ALT値など）を評価し、心不全患者の肝腎機能障害や肝機能障害と筋力低下やフレイルの有無との関連性を調査した。さらに、肝腎機能障害、肝機能障害とフレイルを含む運動機能低下を合併した際の生命予後との関連を検討した。

【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（TB）と直接ビリルビン値（DB）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 分類、Get With the Guidelines-Heart Failure [GWTG-HF] risk score など）および心臓超音波エコー、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、 $MELD-XI = 5.11 \times \ln(TB) + 11.76 \times \ln(\text{血清クレアチニン$

$[Cr]) + 9.44$ [1]によって計算した。TB、Cr 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、TB、DB、 γ GTP、AST、ALT、ALP を調査した。

4、筋力評価

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）と評価した[2]。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、最大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 (kg) 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 を下肢筋力低下の基準とした。

5、フレイル評価

Frailty score [3]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 状況を評価し、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 0~4 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[3]。

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

連続変数のデータは中央値（四分位範囲 [IQR]）、カテゴリー変数は患者数（パーセンテージ [%]）で表記した。肝腎機能障害、肝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、連続変数のデータは Mann-Whitney U 検定または Kruskal-

Wallis 検定を、カテゴリ変数は χ^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】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（TB、DB、ALT、AST、 γ 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。

【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% vs. 68.3%, $p < 0.001$)、また、心不全の重症度が高かった (NYHA 分類 III/IV, 21.0% vs. 26.7%, $p = 0.046$; GWTG-HF risk score, 39 点 vs. 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、肝腎機能障害と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

ル無し群では、同程度の生存率を有した。

また、心不全の重症度で調整した Cox 比例ハザード解析の結果では、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、DB (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 TB、 γ 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、肝機能障害と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 DB 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 DB/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多く報告されてきた。同様にフレイルも心不全患者の予後不良と関連するが、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報告した初めての研究である。

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が発生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。これらのことから、本研究では、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ことが考えられる。

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。今回の我々の研究は、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。

【参考文献】

1. Heuman, D.M., et al., *MELD-XI: a rational approach to "sickest first" liver transplantation in cirrhotic patients requiring anticoagulant therapy*. *Liver Transpl*, 2007. **13**(1): p. 30-7.
2. Uchida, S., et al., *Prognostic utility of dynapenia in patients with cardiovascular disease*. *Clinical Nutrition*, 2020.
3. Green, P., 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): p. 974-81.