

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

特発性心筋症の予後層別バイオマーカー解析

研究分担者 安斉 俊久 北海道大学大学院 医学研究院・教授

研究要旨

慢性心不全における右房圧の上昇は、肝うっ血をもたらす、長期的には肝硬度の上昇をもたらす。本研究では、器質的肝疾患を除外した慢性心不全症例において、肝線維化マーカーと予後の関連について検討した。その結果、血中ヒアルロン酸とtype III procollagen N-terminal peptide (P-III-P)がそれぞれの中央値より高い群では、低い群に比べ、全死亡および心不全入院を合わせた複合有害事象が有意に高率に発生すること、これらの肝線維化マーカー高値は、複合有害事象の有意な規定因子となることが明らかになった。また、肝臓MRエラストグラフィーによって測定した肝硬度と血中ヒアルロン酸には有意な正の相関を認めた。慢性心不全の病態において、肝線維化が不良な予後に関連している可能性が示唆された。

A. 研究目的

特発性心筋症患者の臨床的特徴を、血行動態検査、バイオマーカー、各種画像検査などを通じて明らかにするため、本研究では慢性心不全患者における肝線維化マーカーと臨床転帰の関連を検討することを目的とした。

B. 研究方法

2018年4月から2021年8月の間に北海道大学病院に慢性心不全で入院した患者のうち、器質的肝疾患を有する患者を除外した連続211例を前向きに検討した。肝線維化マーカーとして、血中ヒアルロン酸、type III procollagen N-terminal peptide (P-III-P)、type IV collagen 7-second domain、Mac-2 binding protein glycosylation isomer (M2BPGi)、aspartate/platelet ratio index (APRI)、FIB-4 index、FibroIndexを右心カテーテル施行時に測定した。主要評価項目は、全死亡と心不全による入院の複合有害事象とした。観察期間は中央値747日であった。

（倫理面への配慮）

当大学における倫理審査にて承認を得た。

C. 研究結果

ヒアルロン酸、P-III-Pが中央値より高値の群では、全死亡と心不全入院を合わせた複合有害事象が中央値より低値の群に比べ、有意に多く発生した ($p<0.001$, $p=0.005$)。多変量解析の結果、ヒアルロン酸とP-III-Pの高値は、複合有害事象に関して、それぞれ独立した規定因子であった (HR 1.84, 95%CI 1.18-2.87, HR 2.89, 95%CI 1.32-6.34) であった。他の線維化マーカーに関しては、有意な規定因子とはならなかった。

D. 考察

我々は、過去にMRエラストグラフィーにより測定した肝硬度が、心不全患者における右房圧の予測に有用であることを報告したが、今回、肝線維化マーカーの中でもヒアルロン酸とP-III-Pが、予後予測因子として有用であることを明らかにした。本研究の対象となった患者のうち、MRエラストグラフィーが施行された症例を対象に検討したところ、ヒアルロン酸と肝硬度には有意な正の相関を

認めたことから、ヒアルロン酸が肝線維化を反映している可能性が考えられた。しかしながら、ヒアルロン酸は加齢や貧血、低栄養などによっても上昇することから、必ずしも線維化のみを反映していない可能性は否定できない。一方、P-III-Pに関しても、eGFRと負の相関を認めており、一概に肝線維化を反映しているとは限らないが、予後予測因子としての有用性が示された。他の線維化マーカーは肝疾患に比較的特異的なものであり、本研究では、器質的肝疾患患者を対象から除外していたこともあり、有意な予測因子とはならなかったものと考えられた。

E. 結論

肝線維化マーカーの中でも、血中ヒアルロン酸とP-III-Pは心不全患者の予後予測因子として有用である。

F. 健康危険情報

総括研究報告書に記載

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tada A, Nagai T, Kato Y, Oyama-Manabe N, Tsuneta S, Nakai M, Yasui Y, Kazui S, Takahashi Y, Saiin K, Naito S, Takenaka S, Mizuguchi Y, Kobayashi Y, Ishizuka S, Omote K, Sato T, Konishi T, Kamiya K, Kudo K, Anzai T. Prognostic value of liver fibrotic markers in patients with heart failure. Am J Cardiol 2023; 200: 115-123.

2. 学会発表(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他