

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	岡野孝弘
論文審査担当者	主査 柴 祐司 副査 今村 浩 ・ 梅村 武司
論文題目	Cardio-renal and cardio-hepatic interactions predict cardiovascular events in elderly patients with heart failure (高齢心不全患者における心腎、心肝連関による心血管イベントの予測)
(論文の内容の要旨)	<p>【背景と目的】</p> <p>高齢者は高血圧、貧血、腎機能障害や慢性閉塞性肺疾患などの複数の併存疾患を抱えていることが多い。また、心不全患者において、多臓器の障害は予後を悪化させることが知られている。</p> <p>The composite Model for End-Stage Liver Disease Score(MELD)は元々、末期の肝疾患患者の予後予測や肝移植の適応を判断するスコアとして開発された。重症心不全患者において MELD は心腎、心肝連関を評価し、予後を予測出来ることが報告されており、補助人工心臓術後や心移植術後の患者に使用されるようになった。</p> <p>近年、抗凝固療法が導入されている患者においても使用可能な The composite Model for End-Stage Liver Disease Excluding International Normalized Ratio Score(MELD-XI)が開発された。MELD-XI は心房細動や血栓症を合併し、抗凝固療法が導入された患者においても使用可能であり、より一般的な心不全患者に適用出来る可能性がある。</p> <p>しかしながら、現時点において MELD-XI の高齢心不全患者の、心血管死、心不全入院といった心血管イベントにおける有用性は明らかではない。そこで本研究では、MELD-XI が高齢心不全患者における、心血管イベントの予測因子となり得るか調査した。</p> <p>【方法】</p> <p>2014年7月から2018年7月まで長野県内の16病院に入院した心不全患者851人のうち、65歳以上の676人の臨床的特徴、退院時の血液検査、心エコー検査データを記録した。MELD-XI は $5.11 \times \text{Ln} [\text{total bilirubin}] + 11.76 \times \text{Ln} [\text{creatinine}] + 9.44$ で計算され、スコアの中央値に基づいてコホートを低 MELD-XI 群(<11)と高 MELD-XI 群(≥ 11)に分けた。心血管死と心不全再入院の複合心血管イベントを主要評価項目とし、イベントの有無を追跡した。</p> <p>【結果】</p> <p>高 MELD-XI 群では低 MELD-XI 群と比較し、男性、NYHA class III/IV、以前の心不全入院歴、高尿酸血症、心室頻拍、貧血、および虚血性心疾患が多く含まれ、収縮期血圧、心拍数、血清ナトリウム、および総コレステロールは低値であった。内服薬には大きな違いを認めなかったが、心エコー検査上は左房径、左室容積、下大静脈径が高値であった。観察期間中央値1年(interquartile range: 91-622 days)のうちに264人(39.1%)の高齢心不全患者において心血管イベントを生じ、高 MELD-XI 群において有意に多く観察された($p < 0.001$)。</p> <p> Kaplan-Meier 分析において、高 MELD-XI 群は有意に予後不良であり(log-rank $p \leq 0.001$)、COX ハザード分析において、MELD-XI は年齢、性別、BMI、NYHA class III/IV、以前の心不全入院歴、収縮期血圧、虚血性心疾患、心室頻拍、貧血、BNP、LVEF で調整した式において、独立した予後予測因子となり得た(HR: 1.033, 95% CI: 1.006-1.061, $p = 0.015$)。</p> <p>【考察】</p> <p>本研究において、MELD-XI による多臓器障害の高齢心不全入院患者に対する臨床的影響を明らかにした。まず、MELD-XI</p>

が高い患者は低い患者よりも心血管イベントが有意に多く、予後が不良であった。次に MELD-XI 高値は年齢、性別、および広く知られている予後予測因子(NYHA class III/IV、以前の心不全入院歴、BNP、LVEF)とは独立して、心血管イベント増加と有意な関連があった。これらから、MELD-XI が心血管イベントのリスク層別化に適切な指標となる可能性があること、多臓器障害が高齢心不全入院患者の予後の悪化と関連することが示された。

これまで、一般的な心不全における MELD-XI の有用性を評価した研究はほとんどなく、本研究では心血管イベントと心不全再入院を含んだ複合エンドポイントの詳細な検討をおこなった最初の報告となる。

心不全による臓器障害は心拍出量および臓器灌流の低下、交感神経の活性化、右室不全、三尖弁逆流、中心静脈圧や腹腔内圧の上昇などが併存することで発生すると考えられている。本研究では心エコー検査上、高 MELD-XI において、下大静脈径と左房径、左室容積の拡大を認め、中心静脈圧の上昇と容量負荷が示され、これまでの心不全における多臓器障害に関する報告と同様の所見が得られた。

MELD-XI はクレアチニンやビリルビンなどの日常的に測定される客観的なパラメーターを使用し、抗凝固療法を受けている患者にも適応できる。また、心腎および心肝連関の指標として高齢心不全患者の予後予測に有用である可能性を示した点において、本研究結果は臨床的意義も大きいものとする。