

主論文の要旨

**Impact of predictive value of Fibrosis-4 index
in patients hospitalized for acute heart failure**

〔 急性心不全入院患者におけるFibrosis-4 indexの予測能 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態内科学講座 循環器内科学分野

(指導：室原 豊明 教授)

柴田 直紀

【緒言】

肝機能検査(LFT)異常は、急性心不全(AHF)患者の多くに見られ、有害な結果に関連している。その原因としては心臓出力の低下による低灌流と、右心房圧の上昇による全身性うっ血の2つの血行力学的特徴によって引き起こされる。個々のLFTだけでなく末期肝機能障害モデル(MELD)スコアなどの複数の肝指標が AHF 患者の予後を予測するのに優れていることが報告されている。Fibrosis-4(FIB4)インデックスは、ウイルス感染患者の肝疾患を病期分類するための非侵襲的インデックスとして開発されたが、肝疾患だけでなく非肝疾患においても、高レベルの FIB4 インデックスと不良な転帰との関連が説明されている。退院時の FIB4 インデックスは長期死亡率と関連していると報告されているが、一方、AHF 患者の入院時の FIB4 インデックスの包括的かつ長期的なプロファイルは不明である。本研究の目的は、AHF 患者の有害転帰に対する入院時の FIB4 インデックスの予測値を評価することである。

【対象及び方法】

2012年1月から2019年12月までの名古屋大学医学部附属病院と一宮市立市民病院の連続 AHF 患者データを使用した。患者はフラミンガム基準を満たし、静脈内利尿薬、血管拡張薬、強心剤の使用を要した。研究プロトコルは、2施設の研究倫理審査委員会で承認されている。

FIB4 インデックスは、年齢(年) \times アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST) [U/L]/(血小板数 [$103/\mu\text{L}$]) $\times\sqrt$ アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT) [U/L]で計算された。入院時と退院時のデータが取得され、退院時のデータは、病理生理学的に安定し退院可能と判断された時に採取された。心疾患患者の FIB4 インデックスの明確なカットオフ値がないため、患者入院時の FIB4 インデックスに従って四分位(IQR)に分割した：第1IQR(FIB4 インデックス <1.83 、 $n=290$)、第2IQR($1.84 \leq$ FIB4 インデックス <2.79 、 $n=291$)、第3IQR($2.8 \leq$ FIB4 インデックス <4.08 、 $n=291$)、および第4IQR($4.09 \leq$ FIB4 インデックス、 $n=290$)。研究のエンドポイントは全死因と退院後の心不全再入院の複合エンドポイントとし、入院後3、6、および12か月後に評価した。

統計解析は SPSS version 21 を用いて実施した。4つのグループの特性は、必要に応じてクラスカル・ウォリス検定またはカイ2乗検定を使用して比較した。カテゴリ変数はフィッシャーの直接確率検定またはカイ2乗検定を使用して比較した。線形回帰分析を使用して、LFT およびその他のパラメーターとの関連を特定した。対応のある t 検定を使用して、入院時と退院時の FIB4 インデックスの違いを評価した。 Kaplan-Meier 生存曲線とログランク統計を実行して、四分位数による主要転帰に関する FIB4 インデックスの予後値を評価した。COX 比例ハザードモデルを使用して主要転帰の FIB4 インデックス、AST、ALT、および血小板数の予測値を推定した。統計的有意性は、 p 値 <0.05 として定義した。

【結果】

AHF で入院した 1162 人の患者が評価され、年齢の中央値は 78 (69-85) 歳、702 人の患者 (60.4%) は男性、入院日数の中央値は 15 (10-23) 日で、患者背景は Table 1 に示す。FIB4 インデックスが高いグループほど AST 値が高く、ヘモグロビン値と血小板数が低かった。FIB4 インデックスの中央値は 2.79 (1.83-4.08) であった。

45 人の患者 (3.8%) が入院中に死亡した。入院後 12 か月のフォローアップ中に、142 人 (12.2%) の患者が死亡し、232 人 (20.0%) の患者が HF のために再入院を必要とした。複合エンドポイント、全死亡、および HF による再入院は、入院時の FIB4 インデックス四分位数の値が高くなるにつれて徐々に減少した (Figure 1)。

FIB4 インデックスは AHF 患者の 3、6、および 12 か月の複合エンドポイントの独立した予測因子として特定された (Table 2)。(3 か月 : ハザード比 [HR] 1.013 [95% 信頼区間 (CI); 1.001-1.025]; $p=0.04$ 、6 か月 : HR 1.013 [95% CI 1.002-1.025]; $p=0.02$ 、12 か月 : HR 1.015 [95% CI 1.005-1.025]; $p=0.004$)。

1029 人の患者において退院時の FIB4 インデックスは 2.00 (1.36-2.77) であり、入院時の FIB4 指数よりも低かった ($p<0.001$)。入院時の FIB4 指数と退院時の FIB4 指数の間には中程度の関係があった ($r=0.457$, $p<0.001$)。これらの患者を退院時の FIB4 インデックスに従って IQR に分割すると、 Kaplan-Meier 曲線は、FIB4 インデックスが増加するにつれて、各エンドポイントの悪化と関係した (Figure 2)。

【考察】

今回の研究から以下を示した。1) 肝障害のマーカーである入院時の FIB4 インデックスは、AHF 患者の全死因死亡率と心不全再入院の予測因子であること、2) FIB4 インデックスの構成要素である個々の LFT は、予後予測能は有さなかったこと、3) 退院時の FIB4 インデックスは入院時と比較して低下する傾向があり、それらには中等度の関係があり、有害転機の良い予測因子でもあった。

我々は、AHF による入院時の FIB4 指数の上昇の理由は、以下のメカニズムによると考えた。AST と ALT は、急性心原性肝障害にて劇的に変化する可能性があり、低拍出による肝臓の低灌流および/または低酸素化による小葉中心帯の肝小葉壊死と、肝類洞の静水圧上昇によるうっ血性肝障害を起こす。小葉中心領域の肝細胞には ALT よりも高レベルの AST が含まれており、AHF 患者における AST 優位なトランスアミナーゼレベルの上昇につながる可能性がある。さらに、ALT は主に肝臓で発現するが、AST は、肝臓、心臓の筋肉、骨格筋、赤血球などのさまざまな器官に由来している。入院時のデータは ALT よりも AST レベルが高く、これが FIB4 インデックスの上昇に関係した。次に血小板数は、肝うっ血だけでなく、うっ血によって引き起こされる骨髄機能障害、および AHF 患者の交感神経系の活性化によっても減少する可能性があるが、炎症反応は血小板数を増加させる可能性があるが、今回の研究では入院時と退院時の血小板数に大きな違いは見られなかった。すなわち、FIB4 インデックスは、主に AHF の異常血行動態に関連する AST および/または ALT レベルの変化により増加すると推測され、入院時の FIB4 は AHF の血行力学的な重症度に比例すると考えられる。もちろ

ん、ベースラインの肝障害も FIB4 インデックスに影響すると考えられるが、急性心不全による肝酵素の異常な上昇が治療後 5～10 日以内にベースラインに戻ることを鑑みると、良好な HF 治療を達成した患者では、退院時の LFT はベースラインの肝機能を反映していると考えられる。我々は退院時のより高い FIB4 インデックスも、その後の予後に関連していることを示した。要するに、慢性肝機能障害と急性心原性肝障害の両方がより高い FIB4 インデックスに関係する可能性があり、入院時と退院時の両方の FIB4 インデックスは、AHF 患者の有害転帰の予測能が高いと考えられる。FIB4 インデックスは、簡単で安価な非侵襲的マーカーであり、当初は一定の疾患の肝繊維化の重症度を評価するために開発されたが、いくつかの慢性疾患の全死亡率予測にも有用であることが示されている。今回我々は FIB4 インデックスが急性心不全の有意な予後予測因子であることを証明した。

本研究の限界としては、後ろ向き研究であること、入院時の右心カテーテル検査がないため血行力学的異常と FIB4 インデックスとの関係が不明であることが挙げられる。また、FIB4 インデックスと肝硬変の重症度との関係は評価できていないため、今後の更なる研究が望まれる。

【結語】

肝障害を反映する非侵襲的マーカーである FIB4 インデックスは、AHF 患者の HF による全死亡または心不全再入院のリスクと関連している。我々は入院時の FIB4 インデックスが良好な予測可能性を有することを明らかにした。