

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

旭川医科大学研究フォーラム(2018)第18巻:

ⅴ

依頼稿 (報告)

平成 28 年度「独創性のある生命科学研究」個別研究課題

1) 心肝連関の進展を担う因子の解析と診断に有用な新しい臨床検査指標の探索

Cardio-hepatic syndrome: clinical assessment by comprehensive ultrasonography and novel biomarker of hepatic fibrosis

研究代表者 赤坂 和美

【背景】

生活習慣病とりわけ糖尿病を背景とする心血管疾患患者の増加は喫緊の課題である。一方、非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD) の罹患率は高く、その 2 ~ 3 割は肝硬変や肝細胞癌へ進展していく非アルコール性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis: NASH) である。NAFLD や NASH における心血管イベント率上昇が報告されており^{1,2)}、心血管イベントの強力な予測因子である頸動脈の内中膜厚 (intima-media thickness: IMT) も NAFLD で肥厚している³⁾。肥満と関連する NAFLD が左室拡張機能などの心機能に影響を与える可能性も考えられる。しかし、動脈硬化性疾患患者における NAFLD、NASH の病態は未だ不明点が多い。従来 NASH の診断には肝生検による病理検査が必要であったが、近年エラストグラフィにて測定する肝硬度が肝線維化と良い相関を認めることが報告されている。また、NAFLD fibrosis score による肝線維化診断も行われている。

【研究目的】

冠動脈疾患の重症度と脂肪肝の有無と肝臓の線維化指標、さらには全身の動脈硬化指標との関係を調査する。

【方法】

冠動脈造影検査 (coronary angiography: CAG) を施行する 20 歳以上の循環器内科に入院した患者で、書

面による同意が得られた 15 名を対象とした。以下の検査を入院中に施行し、各々の検査施行時期の違いは 14 日間以内であった。

冠動脈疾患の重症度は CAG における AHA 75% 以上の狭窄を有する病変枝数で評価した。脈波伝搬速度 (pulse wave velocity: PWV) は左右の平均値を用いた。頸動脈超音波検査では左右総頸動脈の最大内中膜厚 (IMT-Cmax) と左右総頸動脈、頸動脈洞および内頸動脈のなかでの最大内中膜厚 (maxIMT) を計測した。心臓超音波検査では左房容積係数 (left atrial volume index: LAVI)、左室駆出率 (ejection fraction: EF)、Devereux の式により算出した左室心筋重量係数 (left ventricular mass index: LVMI)、組織ドプラ法による中隔側拡張早期僧帽弁輪移動速度 (e')、左室流入血流早期波高 (E) と e' の比 (E/e') を計測した。中等度以上の弁膜症を有していた 3 例は E/e' の計測対象から除外し、さらに心房細動の 1 例を含めた 4 例は LAVI の計測対象から除外した。肝臓超音波検査は脂肪肝の有無を断層像にて評価し、エラストグラフィによる肝硬度の測定は shear wave 法 (剪断波法) である Shear Wave Measurement (SWM) と strain 法 (用手的加圧法) である Liver Fibrosis Index (LFI) により行った。各々 10 回測定 of 中央値を用いたが、息止めが不良な 3 例においては 5 ~ 6 回の中央値を用いた。NAFLD fibrosis score は、肝臓超音波検査施行日にもっとも近い採血日の結果を用いて既報⁴⁾に基づいて算出した。肝線維化の指標として ELISA 法による Mac-2 binding protein 糖鎖修飾異性体 (M2BP) を測定した。統計学的解析は対応のない t 検定、 χ^2 乗検定、Tukey-Kramer 法による多重比較検定、相関分析にて行い、 $p < 0.05$ をもって有意差ありと判断した。

【結果】

15 名中、75% 以上の冠動脈狭窄を有していたのは

11例 (A群)、狭窄を認めなかったのは4例 (B群) であり、超音波断層像による脂肪肝の合併はA群11例中3例 (27.3%)、B群4例中1例 (25.0%) であり、差を認めなかった。A群とB群においてBMI、EFに有意差を認めた (表1)。

冠動脈病変の重症度による解析では、75%以上の冠動脈狭窄を認めない (4例)、1枝 (4例)、多枝 (8例) の3群においてEFに差を認めた。

NAFLD fibrosis score と SWM や LFI との間には有意な相関関係は認めなかった。しかしながら、NAFLD fibrosis score と maxIMT、PWV との間にはともに正の相関を認めた ($r = 0.73$, $p < 0.005$, $r = 0.70$, $p < 0.005$) (図1)。また、NAFLD fibrosis score と e' との間には負の相関 ($r = -0.56$, $p < 0.05$)、 E/e' 、LVMI との間にはともに正の相関を認めた ($r = 0.68$, $p < 0.05$, $r = 0.52$, $p < 0.05$) (図2)。M2BP の測定はA群8例、B群2例において行ったが、高値を示したのは脂肪肝を認めないB群の1例のみであり、M2BP とエラストグラフィを含めた諸指標との間には相関を

認めなかった。

【考 察】

少ない症例数での検討であるが、冠動脈狭窄合併の有無により、脂肪肝合併に有意差を認めなかった。NAFLD と動脈硬化性病変の関係についての報告はあるものの、既知のリスクファクターに比して、脂肪肝の冠動脈狭窄への関与は軽微なものであると考えられた。また、冠動脈狭窄を有していたA群におけるBMI高値は、動脈硬化を進展させる内臓脂肪型肥満を反映していることに矛盾しない。A群がB群に比してEF高値であったことは、B群が非虚血性心筋症 (2例) と弁膜症 (2例) であったことに起因するものと考えられた。本研究においては冠動脈病変合併の有無や病変枝数での重症度と肝臓の線維化指標、さらには全身の動脈硬化指標に差を認めなかった。

shear wave 法では線維化以外にうっ血や炎症の影響を受けること、高度肥満や腹水貯留例で測定しにくいことが指摘されている。SWM と LFI はうっ血肝の合

表1
患者背景

項目	A群 (n=11)	B群 (n=4)	p value
年齢 (歳)	62.7±12.9	70.5±9.5	0.294
性別 (男:女)	9:2	0:4	0.004
BMI	25.7±2.9	21.3±3.8	0.030
NAFLD fibrotic score	-0.72±1.29	-0.33±1.71	0.642
脂肪肝	3/11	1/4	0.930
SWM (m/s)	1.34±0.23	1.27±0.26	0.921
LFI	2.43±0.52	1.99±0.41	0.411
IMT-Cmax (mm)	1.36±0.69	1.25±0.47	0.903
maxIMT (mm)	2.16±0.85	1.75±0.75	0.366
PWV (cm/s)	1641±228	1646±96	0.964
LAVI (ml/m ²)	37.2±15.1	78.0 (n=1)	
e' (cm/s)	5.70±1.79	4.83±2.38	0.453
E/e'	12.7±4.96	32.8±18.88	0.007
EF (%)	59.6±5.59	48.5±14.9	0.047
LVMI (g/m ²)	99.2±37.7	131.3±25.3	0.143
HT	7/11	2/4	0.634
DM	6/11	1/4	0.310
DLp	8/11	3/4	0.930
smoking	9/11	1/4	0.039

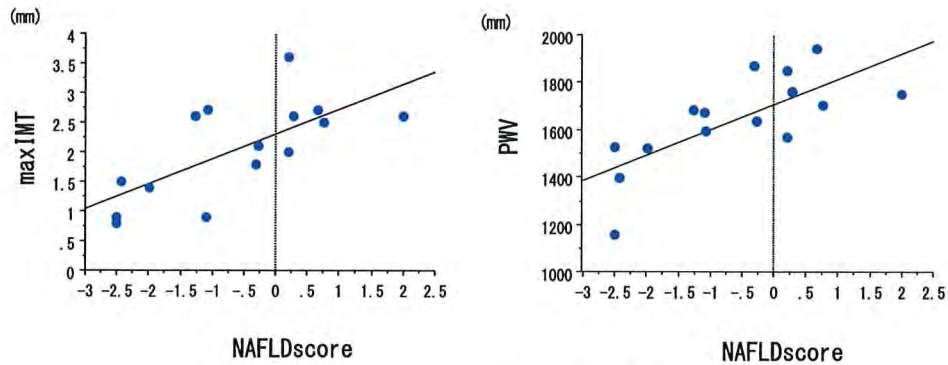


図1 NAFLD fibrosis score と動脈硬化指標との関係

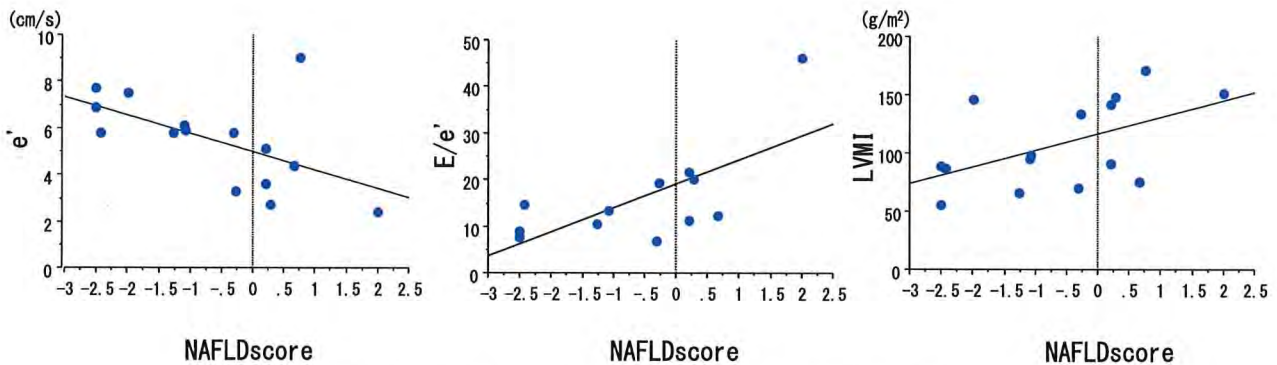


図2 NAFLD fibrosis score と左室拡張機能指標との関係

併が少ないと考えられるA群においては正相関の傾向にあった ($r = 0.93$, $p = 0.08$)。NAFLD fibrosis score と SWM や LFI との間に相関関係を認めなかったことには、SWM や LFI の記録不良例や肝うっ血の合併例の存在と、今回の対象に高度な肝線維化を呈する症例が含まれていなかったことが影響していると思われる。

NAFLD fibrosis score では NAFLD の肝線維化進展例の除外診断に low cutoff 値 (> -1.455) が、肝線維化進展例の診断に high cutoff 値 (> 0.676) が用いられているが、本研究において high cutoff 値より高値を示したのは A 群 1 例、B 群 1 例の 2 例のみであった。そのような対象においても、NAFLD fibrosis score と maxIMT、PWV といった動脈硬化指標との間に相関関係を認めたことは大変興味深い。さらには、NAFLD fibrosis score と LVMI で示される左室肥大や e' 、 E/e' で示される左室拡張機能との間に相関を認めた。NAFLD fibrosis score は年齢、BMI、耐糖能異常/糖尿病、AST/ALT、血小板数、血清アルブミンより算出される。年齢や BMI、耐糖能異常/糖尿病は、動脈硬化進展や左室拡張能障害へ関与するものの、今回各々の相関は弱いものであった。NAFLD fibrosis score と動脈硬化指標や左室拡張機能との関係は、これらに関与する因子が計算式に含まれている理由だけでは説明が難しいことから、なんらかの心肝連関の可能性を示唆するものと考えられる。一方で、肝線維化指標としての液性因子やエラストグラフィでは、この心肝連関の可能性を説明できず、脂肪肝症例以外における NAFLD fibrosis score が肝線維化を示すかは明らかではなかった。

張機能との関係は、これらに関与する因子が計算式に含まれている理由だけでは説明が難しいことから、なんらかの心肝連関の可能性を示唆するものと考えられる。一方で、肝線維化指標としての液性因子やエラストグラフィでは、この心肝連関の可能性を説明できず、脂肪肝症例以外における NAFLD fibrosis score が肝線維化を示すかは明らかではなかった。

【結論】

冠動脈疾患の重症度と脂肪肝の有無や肝臓の線維化指標との間には有意な関係を認めなかった。しかしながら、NAFLD fibrosis score と動脈硬化指標や左室拡張機能との関係は、何らかの心肝連関の存在を示唆するものであった。

【文献】

- 1) Targher G, Arcaro G. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 191, 235-40 (2007)
- 2) Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, Kechagias S. Long-term

follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 44, 865-73 (2006)

3) Lankarani KB, Mahmoodi M, Lotfi M, Zamiri N, Heydari ST, Ghaffarpasand F, Fallahzadeh MK, Babaeinejad M, Maharlouei N, Mirzaee O, Geramizadeh B, Peymani P. Common carotid intima-media thickness in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a population-based case-control study. *Korean J Gastroenterol* 62, 344-51 (2013)

4) Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, Enders F, Saksena S, Burt AD, Bida JP, Lindor K, Sanderson SO, Lenzi M, Adams LA, Kench J, Therneau TM, Day CP. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 45, 846-54 (2007)