

臨床研究

慢性心不全と肝線維化の関連性の検討

研 究 実 施 計 画 書

2021 年 5 月 14 日 初版

2021 年 7 月 16 日 一部修正 第二版

略語の解説

HFpEF; heart failure with preserved ejection fraction : 左室収縮能の保たれた心不全

HFmrEF; heart failure with mid-range ejection fraction : 左室収縮能が軽度低下した心不全

HFrfEF; heart failure with reduced ejection fraction : 左室収縮能の低下した心不全

COPD; chronic obstructive pulmonary disease : 慢性閉塞性肺疾患

NYHA; New York heart association functional classification

RAAS; renin-angiotensin-aldosterone system : レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系

研究名：慢性心不全と肝線維化の関連性の検討

(1)背景

心不全は何らかの心臓機能障害、すなわち、心臓に器質的あるいは機能的異常が生じて心ポンプ機能の代償機転が破綻した結果、呼吸困難・倦怠感や浮腫が出現し、それに伴い運動耐容能が低下する臨床症候群である。死亡率と再入院率が高い疾患であり、無症候であっても高リスク群であれば早期に治療介入することが推奨されている(急性・慢性心不全診療ガイドライン 2017 年改訂版)。特に左室拡張末期圧が高い患者は予後が悪いことが報告されており、左室拡張末期圧の上昇に起因するうっ血の評価・治療が心不全管理において重要となってくる(Am J Med 2006)。うっ血評価方法として、右心カテーテル法や心エコーによる下大静脈径が挙げられるが、それぞれ侵襲が伴うこと、半定量的推定に留まることから、さらに有用な評価法が望まれていた。

一方、心不全患者ではうっ血及び臓器低灌流により様々な臓器に障害を引き起こす。特に、心不全患者において肝機能障害を認めた患者は予後が悪いことが報告されている。中心静脈圧上昇による肝うっ血や低酸素による炎症が肝機能上昇を起こす原因と考えられ、早い段階でうっ血を解除することが推奨されている(J Am Coll Cardiol 2013)。

肝エラストグラフィは肝組織の弾性をみる新しい超音波技術であり、主に肝硬変の評価や脂肪肝の評価を低侵襲かつ繰り返し測定することができる。過去に心不全患者で肝硬度が上がるほど予後が悪くなることが報告されており(J Am Coll Cardiol Img 2019, ESC Heart Fail. 2021)、心肝連関が提起されているが、肝エラストグラフィの臨床的応用に関して明らかにされていない。さらには心不全の分類別で肝線維化との関連や予後の検討は過去になされていない。

(2)研究目的

肝エラストグラフィを用いて心不全の病態や予後に関連があるかを検討する。

(3)研究の方法

① 研究デザイン

本研究は社会医療法人母恋 天使病院循環器内科に入院した急性心不全、慢性心不全急性増悪患者の横断研究及び前向きコホート研究である。

② 対象患者

倫理委員会承認後から 2 年以内に天使病院循環器内科に急性心不全、慢性心不全急性増悪で入院した成人患者を対象とする。

除外基準

- 1: 肝疾患の既往がある患者
- 2: アルコール依存症患者
- 3: 透析患者
- 4: 先天性心疾患のある患者(ただし、治療後フォローのない患者は含める)
- 5: 妊娠中又は授乳中の患者
- 6: 担当医師が不適切と判断した患者
- 7: 研究参加を辞退された患者

③ 研究のアウトライン

1) 肝エラストグラフィを用いた心不全の形態における肝線維化の検討

入院後、体うっ血解除後に腹部エコーを実施し、器質的肝疾患がないことを確認の上、退院前か退院後の外来で採血、心エコー、肝エラストグラフィを実施する。HFrEF と HFmrEF、HFpEF で肝線維化に違いがあるかを検討する。また、差異に関与する因子がないか検討する。

2) 心不全の病態別でみる肝線維化による予後の検討

上記記載の検討後、HFrEF と HFmrEF、HFpEF それぞれで 2 年間フォローを行い、2 年後の時点で再度採血、心エコー、肝エラストグラフィを測定し、変化を評価する。あわせて、予後などの検討も行う。

④ 評価項目

主要評価項目：

全死亡、心原性死亡、心不全による再入院

副次評価項目：

肝線維化の進行度

⑤ 観察・検査項目

患者背景情報：

年齢、性別、罹患期間、入院回数、心不全原疾患、既往歴（高血圧症、脂質異常症、糖尿病、心房細動、COPD）、NYHA 分類

身体所見：

身長、体重、Body mass index(BMI)、収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数

薬剤：以下の薬剤投薬の有無

RAAS 阻害薬、 β 遮断薬、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬、抗血小板剤、抗凝固薬、ジゴキシン、抗不整脈薬、利尿剤、強心薬、カルシウム受容体拮抗薬、スタチン

心機能検査：心電図、経胸壁心エコー、右心カテーテル

肝機能検査：腹部エコー、肝エラストグラフィ

臨床検査：

保険診療分：ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板、血清 Na、血清クレアチニン、eGFR、NT-proBNP、AST、ALT、GGT、ALP、総ビリルビン、直接ビリルビン、コリンエステラーゼ、アルブミン、PT、CRP

⑥ 解析方法

1) 肝エラストグラフィを用いた心不全の形態における肝線維化の検討

HFrEF、HFmrEF、HFpEF 群の肝硬度を non-repeated ANOVA を用いて検定し、有意差があれば Steel-Dwass test を用いて多重比較を行う。

肝硬度を目的変数とし、各因子を説明因子とした t 検定を行う。肝硬度を目的変数とし、年齢・性別に加えて先の検討で有意差を認めた因子を調整した上で、左室収縮能が肝硬度の有意な説明因子となるか線形重回帰分析を用いて検討する。

2) 心不全の病態別でみる肝線維化による予後の検討

各群の 2 年後時点の予後を生存時間分析により比較する。Cox 回帰分析により各アウトカムに寄与した因子を評価する。

有意水準は両側検定で 0.05 とする。統計ソフトは Prism 9 を用いる。

(4) 患者への説明

患者への侵襲や介入なく、診療情報のみ扱うため、「人を対象とする医学的研

究に関する倫理指針」より、必ずしも各患者様へインフォームド・コンセントを行うことを要しない。研究の実施についてはホームページなどで情報を公開し、周知させることで、研究について拒否の機会を保障する(オプトアウト)。

(5)登録症例数

1) 肝エラストグラフィを用いた心不全の形態における肝線維化の検討

目標症例数は約 50 症例と設定した。

・設定根拠

本研究の主要評価項目である肝硬度は、過去の報告で HFrEF と HFpEF 群間で差を 12.0 kPa 程度あると仮定する。測定値の標準偏差は 10 と仮定した。 α エラーを両側 5%、検出力 80%と設定した場合、サンプルサイズは 22 名となる。HFmrEF 群含めると、合計 33 名と考えられる。

2) 心不全の病態別でみる肝線維化による予後の検討・予定する登録症例数

目標症例数は約 120 症例と設定した。

・設定根拠

HFpEF と HFrEF 群の検討ではそれぞれ生存率を 80%、50%と仮定した場合、合計 72 名のサンプルサイズとなる。HFmrEF 群含めると、合計 108 名と考えられる。

(6)研究組織

研究責任者：社会医療法人母恋 天使病院循環器内科

菅原 浩仁(研究計画作成・実施・分析、学会発表、論文作成)

共同研究者：社会医療法人母恋 天使病院循環器内科

木村 幸滋(研究指導・データ収集)

社会医療法人母恋 天使病院循環器内科

西里 仁男(研究指導・データ収集)

社会医療法人母恋 天使病院循環器内科

松本 環(研究指導・データ収集)

社会医療法人母恋 天使病院循環器内科

西村 光弘(研究指導・データ収集)

(7) 試験実施期間

倫理委員会承認後から 2030 年 12 月 31 日まで

(8) 被験者の人権への配慮(プライバシーの保護)

試験実施にかかる生データ類を扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮する。特定の個人を識別することができないよう、病院外に提出する場合は被験者識別コード等を用いて連結可能匿名化を行う。データはインターネットと連結しない PC ならびに USB に保管し、ともに鍵のかかる場所に保管する。試験の結果を公表する際は、被験者の情報を含まないようにする。試験の目的以外に、試験で得られた被験者のデータを使用しない。

(9) 倫理指針

本研究は「ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則」及び「人を対象とする医学的研究に関する倫理指針」に従い、本計画書を遵守して実施する。

(10) データの保管

研究等の実施に関する文書(申請書一式の控え、通知文書、研究対象者識別コードリスト、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録等)は研究責任者の元で鍵のかかる場所に厳重に保管する。保管期間は本研究終了後 5 年後までの期間とする。保管期間終了後、適切な方法で廃棄する。

(11) 患者への費用負担

本研究の検査項目は原則保険診療の範囲内で行われ、患者の費用負担は発生しない。

(12) 患者への不利益・危険性

肝エラストグラフィ自体は患者に対して新たな侵襲を伴わず、危険な事態を伴わない。

(13) 医学上の貢献の利益

本研究を介し、研究対象者個人への直接的な利益は生じない。研究の成果は、将来の心不全医療に有益となる可能性がある。

(14) 研究の終了、中止、中断

研究の終了、中止、中断時には、研究責任者は報告書を速やかに作成する。

(15) 研究結果の公表

ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則では、「否定的結果および結論に達しない結果も肯定的結果と同様に、刊行または他の方法で公表されなければならない。」とされているため、研究結果が初期の仮説のものでない場合でも投稿及び発表等でデータを公表する。