

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Systolic blood pressure and cardiac mortality related to serum total bilirubin levels at admission in patients with acute heart failure

急性心不全患者の入院時血清総ビリルビン値に
関連した収縮期血圧と心臓死亡率

日本医科大学大学院医学研究科 循環器内科学分野
研究生 塩村 玲子

Heart and Vessels (2021) 36:69-75 掲載
doi.org/10.1007/s00380-020-01666-1

心不全は、現代社会において急速な増加と拡大を認めている中で、心不全パンデミックを制するためには心不全患者のリスクの層別化が非常に重要である。先行研究では、血中尿素窒素、クレアチニン、および B 型ナトリウム利尿ペプチド(BNP)、年齢や血圧などのリスク予測因子が特定されている。特に、入院時の収縮期血圧は治療戦略、患者予後予測ともに重要な指標であり、収縮期血圧 100mmHg 未満は予後に大きく影響すると報告されている。肝機能障害もまた心不全患者においてよく認められる所見であるが、急性心不全での肝機能障害と予後の関係は十分には立証されていない。特に総ビリルビン値は低心拍出や組織低灌流を示す所見との報告もあるが、心不全予後との関係を示したものは少ない。

本研究の目的は入院時の総ビリルビン値(T-Bil)・収縮期血圧と心不全予後との関連を示すこと、予後不良といわれる収縮期血圧 100mmHg 以下の患者における予後予測因子としての総ビリルビン値の有用性を検討することである。

2000年1月から2014年12月に日本医科大学千葉北総病院集中治療室に入室した合計877名の急性心不全患者を対象とし、その中で肝炎を含む肝疾患患者を除いた861名を後ろ向きに検討した。T-Bil値の四分位により心不全患者を4群(T-Bil \leq 0.4mg/dL:275人, 0.5-0.6mg/dL:222人, 0.7-0.9mg/dL:176人, \geq 1.0mg/dL:188人)に分け、患者背景、入院前薬剤、血液検査所見、左室駆出率、180日フォロー期間中の心臓死を検討した。

収縮期血圧 ($p<0.001$) や拡張期血圧 ($p=0.007$) は T-Bil 値が最も高い T-Bil \geq 1.0mg/dL 群で有意に低かった。収縮期血圧 100mmHg 未満の患者は T-Bil \geq 1.0mg/dL 群で、T-Bil $<$ 1.0mg/dL 群と比べ、有意に多かった(15.4% vs 3.1%, $p<0.001$)。入院時の T-Bil 値は、収縮期血圧と有意な負の相関を示した (Spearman's $\rho=-0.243$; $p<0.001$)。 Kaplan-Meier 生存曲線においては、T-Bil 値 \geq 1.0mg/dL 群が他群と比較し有意に 180 日間での生存率が低かった (90.4% vs

78.5%, $p < 0.001$) . 180 日の心臓死を予測するための T-Bil 値のカットオフ値は 1.4mg/dL (感度 22.6%, 特異度 81.4%) であった. 多変量解析では, T-Bil \geq 1.4mg/ dL は 180 日の心臓死の独立予後予測因子であった ($p < 0.001$) .

収縮期血圧 100mmHg 未満患者における解析でも, T-Bil \geq 1.0mg/dL 群は, T-Bil $<$ 1.0 mg/dL 群と比べ 180 日間の生存率は低く (41.4% vs 77.7%, $p = 0.009$) , 180 日以内の心臓死を予測する T-Bil 値のカットオフ値は 1.3mg/dL (感度 71.4%, 特異度 72.4%) であった. 収縮期血圧 100mmHg 未満患者において Tbil \geq 1.3mg/dL が唯一の 180 日心臓死の独立予後予測因子であった($p = 0.009$).

急性心不全患者におけるビリルビン値の上昇はまれではないが, その機序は明確ではない. 本研究では急性心不全におけるショック(収縮期血圧 100mmHg 未満)と T-Bil 値との関連を示した. 急性心不全において初療室での収縮期血圧は治療法決定の上で最も重要な因子であると知られているが, 収縮期血圧 100mmHg 未満のショック患者におけるリスク層別化は明確でなく, その中での予後予測因子は心不全診療において非常に重要である. 本研究では急性心不全患者の低血圧と T-Bil 値高値の関連を示し, 心不全患者, 特にショックを呈した心不全患者における予後予測としての T-Bil 値の有用性を明らかにし, そのカットオフ値を示した. 本予測は組織低灌流の有無の指標として判断でき, 治療戦略決定のために有用であると考えられる.

急性心不全患者における入院時総ビリルビン値は収縮期血圧と負の相関があり, 特に収縮期血圧 100mmHg 未満の心不全患者における 180 日以内の心臓死のリスクを予測する因子として重要である.

第二次審査では, T-Bil 値の推移と生存率, 対象患者の心臓超音波における拡張能障害の指標の測定, 病理学的に T-Bil 値が上昇する機序, 間接・直接ビリルビンの関係, トランスアミナーゼよりも総ビリルビン値が本研究で着目される理由, 肝灌流圧と各種肝胆道系酵素の関係, 急性心不全以外に T-Bil 値が上昇する疾患 (敗血症, 外傷) とその機序, T-Bil 以外のバイオマーカー, T-Bil を評価することによる治療介入の選択肢, 本研究でクレアチニンや尿素窒素が有意な因子として上がらなかった理由についてなどの質問があったが, いずれも本研究で得られた知見や過去の文献的考察からの確な回答を得た. 本研究は, 急性心不全患者における入院時 T-Bil 値が予後に与える影響を評価し, 予後予測バイオマーカーとして治療戦略決定に有用となることを報告した論文であり, 学位論文として価値のあるものと認定した.