

# 研究計画書

## 責任研究者名、施設名あればアピールポイント

責任研究者名：坂本 考弘

施設名：国立循環器病研究センター(提出時) / 島根大学医学部附属病院(2025 年 5 月現在)

アピールポイント：

責任研究者は提案したテーマの研究を現在も継続しており、自身および施設の技師は臓器うっ血の評価法に習熟しております。そのため今回多施設共同研究を行う機会を頂ける場合、今まで臓器うっ血の評価を行っていなかった施設にも参加希望があれば技術を習得出来る機会を設けたいと考えております。そのため参加希望の施設におきましては、研究面だけでなく臨床面においても役立てる機会に繋げて頂けるかもしれません。

なお、既に本研究の計画書は国立循環器病研究センターに提出済みであり、今後多施設として取り組む際にもスムーズに進むことが出来ると考えております。バックアップ(指導体制)も既にあり、後述の通り各臓器うっ血評価を行う研究であるため臓器毎のサブ解析もしやすいと考えており、実現可能性も高いと考え今回提案させて頂きました。

## 1. 研究タイトル

包括的臓器うっ血評価法の検討

## 2. 研究の背景、目的

近年の新たな技術・手法により、これまで困難であった臓器うっ血の評価が超音波診断を中心に可能となってきた。肝臓に対するエラストグラフィ法を用いた肝硬度測定による肝うっ血評価はその代表例であり、予後推定に有用であることが報告されている<sup>1)</sup>。また、本研究提案者もこれまでに肝臓に対し **combinational elastography** を用いた新たな肝うっ血評価法を報告し<sup>2)</sup>、また心不全患者における胆嚢壁肥厚が臓器うっ血を反映し予後と関連していること<sup>3)</sup>、甲状腺がうっ血すること<sup>4)</sup>、肺エコー **B-line** が左室充満圧推定に有用であること<sup>5)</sup>を明らかにした。上記の通り新たな臓器うっ血評価法が拡がり実臨床に用いられているが、いずれの研究も単独臓器に対するうっ血評価と予後等を検討した報告のみである。複数のうっ血評価を見た研究として **VExUS Grading System** という報告<sup>6)</sup>はあるが集中治療領域で急性腎不全発症との関連を見るにとどまっており、心不全患者に対して複数のうっ血評価を多施設で比較した報告はない。

そのためどの臓器うっ血が最も予後規定因子になるかは現状分かっておらず、各臓器うっ血評価を総合して判断する試みも行われていない。そのため本研究の目的として、各臓器うっ血評価法を比較することで最も予後規定因子となる臓器を解明すること、また各評価法を組み合わせることで包括的に臓器うっ血を評価することで、より精度の高い予後評価や残うっ血評価が可能になるかを検討する。

## 3. 仮説 (Hypothesis) or リサーチクエスション

最も予後規定因子となる臓器が存在する(おそらく腎臓か肝臓)。また、いくつかの臓器うっ血評価を組み合わせることでより精度の高い残うっ血推定が可能となり、**臓器うっ血リスクスコアを作成することが出来る**。さらには臓器うっ血のパターンと、(AI による **clustering** 手法を用いた)心不全 **phenotype** との相関を見ることで、臓器うっ血パターンによる臨床的特徴を見出し適切な治療に繋げることが出来る。

## 4. 方法

### 4-1. 想定研究期間

研究組み入れ期間：2026 年 1 月～2026 年 12 月(1 年間とはしたが、症例数に応じて期間は要検討)

研究追跡期間：2027 年 1 月～2027 年 12 月(組み入れ期間に準じるが、追跡期間は 1 年間の予定とする)

### 4-2. 研究のデザイン(前向き or 後ろ向き、RCT or 観察、侵襲の有無等)

前向き観察研究、侵襲なし

### 4-3. 研究対象者の選定方法

選択基準：

- 1) 18 歳以上の慢性心不全急性増悪で入院した患者
- 2) 空腹時に臓器うっ血評価が可能である患者(胆嚢壁厚測定に影響するため)

除外基準：

- 1) 肝疾患を有する患者(肝臓エラストグラフィ測定に影響するため)
- 2) 肺疾患を有する患者(肺エコー **B-line** に影響するため)
- 3) 胆嚢疾患を有する患者、胆嚢摘出術を施行された患者(胆嚢壁厚測定に影響するため)
- 4) 臓器うっ血評価時に気管挿管、ECMO、IABP など機械的サポート使用中の患者
- 5) 透析患者

### 4-4. 目標症例数とその根拠

目標症例数：200 症例

目標症例数の設定根拠：

当院心不全科に入院となる患者は年間約 1000 例程度おり、その内選択基準を満たしかつ除外基準に該当しない患者は年間に 200 例程度見込まれる。さらにその中で研究に同意された症例数が約 5 割と仮定すると、登録期間中の 1 年間での当院での実施可能登録数は 100 例程度となる。参加頂ける施設数にもよるが、他施設でも合わせて同程度の症例数となることを見込み上記目標設定とした。

#### 4-5. 調査項目

##### ●入院時基本項目

- ・年齢、性別、身長、体重、診断名、既往歴、内服薬、NYHA 心機能分類等

##### ●臓器うっ血指標

退院前には必ず施行するが、入院時やカテーテル検査時にも可能であれば行う。

##### ○必須とする臓器うっ血指標項目

腎内静脈血流波形、肝静脈血流波形、門脈血流波形、肺エコーにおける B-line、胆嚢壁厚

##### ○施設に応じて可能であれば行う臓器うっ血指標項目

肝臓/脾臓/甲状腺エラストグラフィ、腸管壁厚

##### ●臓器うっ血評価から 24~48 時間以内に可能であれば下記項目を取得

##### ・血液検査所見

末梢血算、血液生化学、BNP/NT-proBNP 等

(施設で可能であれば)肝臓線維化マーカー・TSH/FT3/FT4 といった臓器特有のマーカー

##### ・心エコー図検査所見

##### ●入院中に施行していた場合に取得

##### ・カテーテル検査

右心カテーテル検査所見(肺動脈楔入圧、平均右房圧等)、左心カテーテル検査所見(左室拡張末期圧)

##### ●退院後転帰情報

##### ・追跡期間 1 年間の転帰情報

心不全再入院、心血管入院/死亡、全死亡、心臓手術・インターベンションの有無、利尿薬強化の有無

#### 4-5. エンドポイント or 一次評価項目

主要アウトカム

- 1) 心血管死・心不全入院の複合アウトカム

副次アウトカム

- 1) 臓器うっ血と臓器障害の指標(血液検査による肝腎機能・甲状腺機能、右心カテーテル検査による右房圧等)との関係
- 2) 利尿薬の強化
- 3) 手術・インターベンションの追加
- 4) 全死亡・非心血管死
- 5) 非心不全入院(肺炎・出血・脳卒中など)

#### 4-6. 統計解析計画

退院時の各種臓器うっ血指標毎のイベントに対する Kaplan-Meier 図を作成し、多変量解析を行い各種臓器うっ血指標が有意に残るか検討を行う。また、イベントに対する各種臓器うっ血評価の ROC 曲線を作成し精度の比較を行うことで、最も予後推定に有用となる臓器を特定する。

また、予後推定の独立した因子であった臓器うっ血評価項目に対して、スコア化(腎内静脈血流波形のような波形パターンの評価であればそのパターン分のスコア数、肝臓エラストグラフィのような連続変数での評価であればカットオフを決めて 2 値化し、その合計点をスコア化する等を想定はしているが要検討)を行い、その予後の精度を従来手法(BNP 等)と比較検証する。心不全の phenotyping については必要に応じて clustering 手法を用いる。

#### 5. 予想される結果

心不全患者で最も予後に影響する臓器が判明する(前述の通りおそらく腎臓か肝臓)。また、複数の臓器うっ血評価を組み合わせる臓器うっ血リスクスコアを作成することで、従来よりも精度の高い心不全イベントリスクスコアとなる可能性がある。また、臓器うっ血パターン特有の心不全 phenotype が存在する(例: 肺うっ血が残存して退院する患者には CS1 心不全での再入院が多い、虚血性心不全患者には腎うっ血の残存が多い等)。

#### 6. 結果がもたらす臨床的な意義

包括的に臓器うっ血評価を行うことで単一臓器にとどまらない、より精度の高い心不全予後評価が可能になると考えられる。心不全パンデミックが到来しており再入院を防ぐことは緊迫の課題であり、臓器うっ血リスクスコアにてリスクの高い群を特定し、また臓器うっ血パターン特有の心不全 phenotype を同定することで、適切な介入が可能となり心不全入院の減少に寄与できれば、今後の高齢化社会において医療経済的にも大きな意義があると考えられる。

#### 7. 必要であれば参考文献

- 1) Taniguchi T, et al. JACC Cardiovasc Imaging. 2019; 12: 955-964.

- 2) Sakamoto T, et al. Int Heart J. 2022; 63: 271-277.
- 3) Sakamoto T, et al. Circ Rep. 2022; 4: 166-172.
- 4) Sakamoto T, et al. Medicine. 2024; 103: e38159.
- 5) Sakamoto T, et al. Cardiovasc Ultrasound. 2025 (in press).
- 6) Beaubien-Souligny W, et al. Ultrasound J. 2020; 12:16.

#### **8.発表の際に議論したいポイント(あれば構いません)**

- ・心エコー図学会のテーマとして問題ないか
- ・臓器うっ血評価を既に行っている施設は少ないと考えられるため、参加希望の施設がどのくらいあるか