



Title	心エコーによる左室充満圧推定スコアの呼吸困難患者における急性心不全診断への適用
Author(s)	玉置, 陽生
Description	配架番号 : 2839
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15905号
Issue Date	2024-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k15905
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/92126
Type	doctoral thesis
File Information	TAMAKI_Yoji.pdf



学 位 論 文

心エコーによる左室充満圧推定スコアの
呼吸困難患者における急性心不全診断への適用

**(Application of an Echocardiographic Scoring
System of Left Ventricular Filling Pressure to
Diagnose Acute Heart Failure in Patients
Complaining Dyspnea)**

2024 年 3 月

北 海 道 大 学

玉 置 陽 生

学 位 論 文

心エコーによる左室充満圧推定スコアの
呼吸困難患者における急性心不全診断への適用

**(Application of an Echocardiographic Scoring
System of Left Ventricular Filling Pressure to
Diagnose Acute Heart Failure in Patients
Complaining Dyspnea)**

2024 年 3 月

北 海 道 大 学

玉 置 陽 生

目次

Page No.

発表論文目録及び学会発表目録	1
要旨	2
略語表	5
1. 緒言	6
2. 方法	9
3. 結果	14
4. 考察	25
5. 総括及び結論	28
6. 謝辞	29
利益相反	29
引用文献	30

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は、以下の論文に発表した。

Yoji Tamaki, Hiroyuki Iwano, Michito Murayama, Suguru Ishizaka, Ko Motoi, Hiroyuki Aoyagi, Kosuke Nakamura, Mana Goto, Yukino Suzuki, Shinobu Yokoyama, Hisao Nishino, Masahiro Nakabachi, Sanae Kaga, Kiwamu Kamiya, Toshiyuki Nagai, Toshihisa Anzai

Application of an echocardiographic scoring system of left ventricular filling pressure to diagnose acute heart failure in patients complaining dyspnea

Journal of Cardiology 2023;82(1):62-8

本研究の一部は以下の学会に発表した。

Yoji T, Hiroyuki I, Mana G, Yukino S, Michito M, Shinobu Y, Hisao N, Masahiro N, Hiroyuki A, Ko M, Suguru I, Sanae K, Kiwamu K, Toshiyuki N, Toshihisa A

Application of an Echocardiographic Scoring System of Left Ventricular Filling Pressure to Diagnose Acute Heart Failure in Emergency Room

JCS 2023、日本循環器学会、2023 年 3 月 10 日

要旨

【背景と仮説、目的】

呼吸困難は急性心不全の主症状である。急性心不全は致死的な病態であり、一般外来、入院病棟、救急外来と場所を選ばず発生しうる **common disease** である。そのため、すべての医師は呼吸困難を訴える患者を診療し、急性心不全の診断に関与する可能性がある。しかし、急性心不全診断はその正確さと同様に確定診断から治療までの時間経過も重要であり、診断の遅れは救命率を低下させる。急性心不全の迅速かつ正確な診断において心エコー法は重要な役割を果たしているが、心エコー法による急性心不全の診断、特に心原性肺水腫を伴う左室充満圧の上昇を推定するためには、ドプラ法の利用を含む熟達した心エコー技術を要する。加えて、現在用いられている左室充満圧上昇を判定する心エコー法のアルゴリズムには、時間を要する、判定不能例が存在する、心房細動例には適用できないといった限界が存在する。このため、特に循環器を専門としない医師にとっては急性心不全の正確な診断が困難である。一方で、近年、肺エコーで観察される **multiple B** ラインが肺うっ血の検出に有用と報告され、救急診療で用いられている。

近年我々が報告した、断層心エコー画像の視覚的評価により僧帽弁と三尖弁の開放の順序を判定し左室充満圧推定を行うスコアリングシステム (**visually assessed time difference between the mitral valve and tricuspid valve opening score: VMT スコア**) は、迅速かつ簡便に呼吸困難を訴える患者の急性心不全を鑑別診断できる可能性がある。そのため、すべての医師が遭遇する状況を想定し、一般外来、入院病棟、救急外来において急性の呼吸困難を呈した患者における **VMT スコア** の急性心不全診断能を検証し、肺エコーとの適切な併用方法を検討した。

【対象と方法】

本研究は単施設の前向き観察研究である。対象は 2021 年 4 月から 2022 年 6 月までに北海道大学病院の一般外来、入院病棟、救急外来において急性の呼吸困難の精査目的に心エコー検査の依頼があった連続症例とした。対象は心エコーおよび他の臨床所見をもとに、**VMT スコア** および肺エコーの情報を盲検化した循環器専門医により、欧州心臓病学会のガイドラインに従って急性心不全の有無が診断された。一方、診断結果および他の臨床所見を盲検化した循環器内科医が **VMT スコア** と肺エコー所見を判定した。その後、それらの結果の整合性を確認し、**VMT スコア** および肺エコーの急性心不全診断能を判定した。

【結果】

研究期間中 122 例の候補者から、画質不良であった 1 例を除外し 121 例を解析対象とした。そのうち 33 例 (27%) が急性心不全と診断された。急性心不全診断における感度および特異度は、VMT スコアでそれぞれ 94%、88%、肺エコーでそれぞれ 64%、84%であった。受信者動作特性曲線から得られる曲線下面積は VMT スコアで 0.91、肺エコーで 0.74 であり、VMT スコアで有意に高かった ($p = 0.002$)。急性心不全診断において有用なほかの臨床指標を含んだ多重ロジスティック回帰分析においても、VMT スコアは独立して急性心不全診断と関係していた。

【考察】

検査室で行う包括的なエコーとの対比で、近年 point of care ultrasound (POCUS) という、臨床医がベッドサイドで行うエコーの臨床応用が活発に議論されている。経胸壁心エコー分野においても focus cardiac ultrasound (FoCUS) という、取得画像を絞ることで迅速診断を行う技法が発展してきている。しかしこの FoCUS では直接的に左室充満圧を推定することができないため、心疾患の有無を検出することはできても、それに基づく左室充満圧の上昇は検出できない。したがって、今回の対象症例のような急性の呼吸困難を呈している患者群に FoCUS を適用した場合には、偽陽性が増加することが予想される。また、左室駆出率の保持された心不全では、FoCUS で異常を検出しづらいため、偽陰性となることも想定される。

今回、我々の提唱した VMT スコアは、FoCUS により取得できる画像 (心尖部あるいは心窩部四腔像、および心窩部下大静脈像) で判定できる左室充満圧推定指標であり、限られた検査時間および環境での運用に適していると考えられる。また、本研究において、VMT スコアが急性心不全に対して高い診断精度を有していることが示された。さらに、現在 FoCUS に明確に含まれてはいないが、急性心不全の診断に有用とされている肺エコーと比較しても良好な診断能を有していることが認められた。これは肺エコーが急性心不全による肺水腫と、間質性肺炎や急性呼吸促迫症候群のような、間質の水分量が増加する病態を区別できないことに起因する偽陽性の増加や、左室充満圧上昇による呼吸困難の出現が肺水腫に先行することによる偽陰性が影響していると考えられる。特に本研究においては肺合併症を有している患者が比較的多く存在し、それが本研究における肺エコーが既報に比して低い診断精度を示した原因と考えられる。既報においても肺エコーの急性心不全診断能は一貫しておらず、この原因の一つとしてそれぞれの研究の検査前確率の違いが指摘されており、低い検査前確率の集団に対しては低い診断能を示す可能性が示唆されている。そのた

め、本研究の患者群を VMT スコアにより層別化した後に肺エコーを適用するアルゴリズムを考案した。これにより事前確率が高い層に対して肺エコーを用いることが可能となり、このアルゴリズムの適用により肺エコーの精度も向上すると見込まれる。

【結論】

VMT スコアは呼吸困難を呈する患者の急性心不全の鑑別において、高い診断精度を示した。VMT スコアと肺エコーを併用した簡便なアルゴリズムにより、非循環器医含むすべての医師が迅速かつ正確な急性心不全診断を行える可能性がある。

略語表

本文及び図中で使用した略語は以下の通りである。

A	late-diastolic transmitral flow
ACE	angiotensin-converting-enzyme
AF	atrial fibrillation
AHF	acute heart failure
ARB	angiotensin II receptor blocker
ARNI	angiotensin receptor-neprilysin inhibitor
AUC	area under the curve
BNP	B-type natriuretic peptide
BSA	body surface area
CI	confidence interval
CRP	C-reactive protein
D	pulmonary venous diastolic flow
DT	deceleration time
E	early-diastolic transmitral flow
EF	ejection fraction
eGFR	estimated glomerular filtration rate
FoCUS	focus cardiac ultrasound
FP	filling pressure
IQR	interquartile range
IVC	inferior venous cava
PAWP	pulmonary artery wedged pressure
LUS	lung ultrasound
LA	left atrial
LAV	left atrial volume
LAVI	Indexed left atrial volume
LV	left ventricular
NT-proBNP	N-terminal pro-B-type natriuretic peptide
OR	odds ratio
POCUS	point of care ultrasound
RA	right atrial
RV	right ventricular
S	pulmonary venous systolic flow
TRPG	tricuspid regurgitant pressure gradient
VMT	visually assessed time difference between the mitral valve and tricuspid valve opening
VTI	velocity time integral

1. 緒言

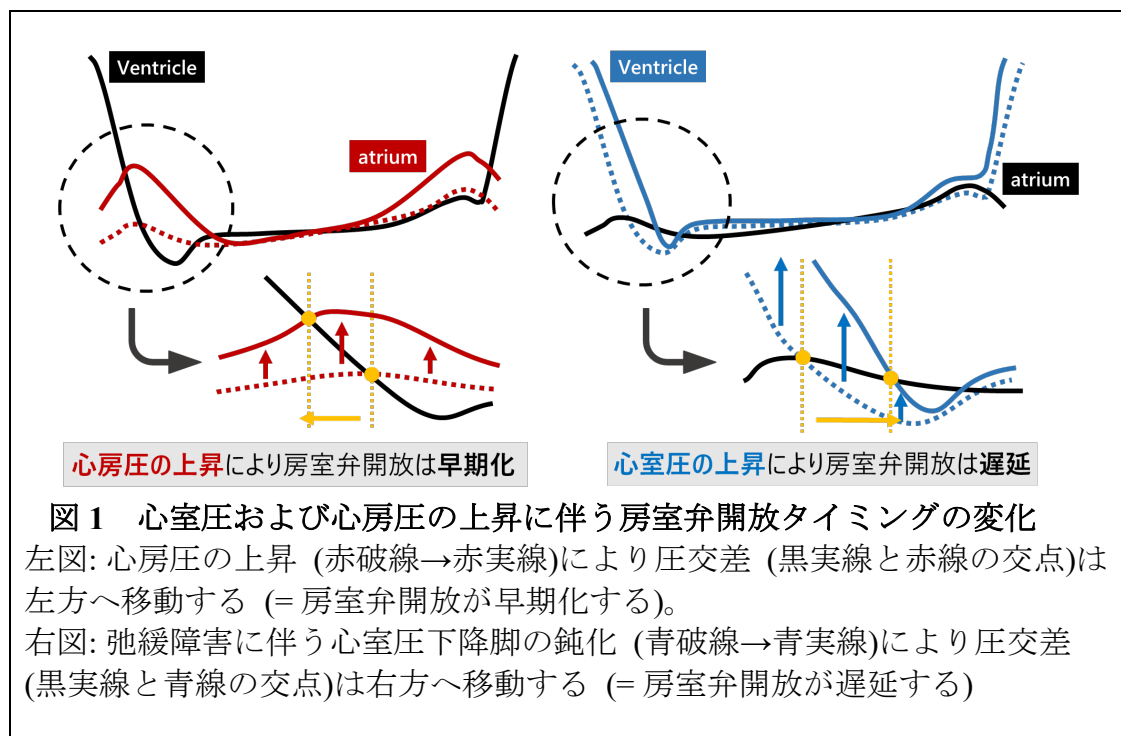
呼吸困難は急性心不全 (acute heart failure: AHF) の主兆候である。AHF は致死的な疾患であり、一般外来、入院病棟、救急外来と場所を選ばず診療する頻度の高い疾患である。近年の本邦の高齢化に伴う心不全患者の急増は、“心不全パンデミック”として認識されており (Ambrosy et al., 2014; Shimokawa et al., 2015)、循環器を専門としない医師であっても急性心不全を起こしうる患者を診察する機会が増加している。そのため、すべての医師は発症早期の AHF の診療に携わる可能性が増していると考えられる。AHF が適切に診断されず治療が遅れると救命率が悪化することが知られているが (Wang et al., 2005; Ray et al., 2006; Peacock et al., 2010)、呼吸困難を訴える患者を診療する際に AHF を迅速に鑑別することは困難である。

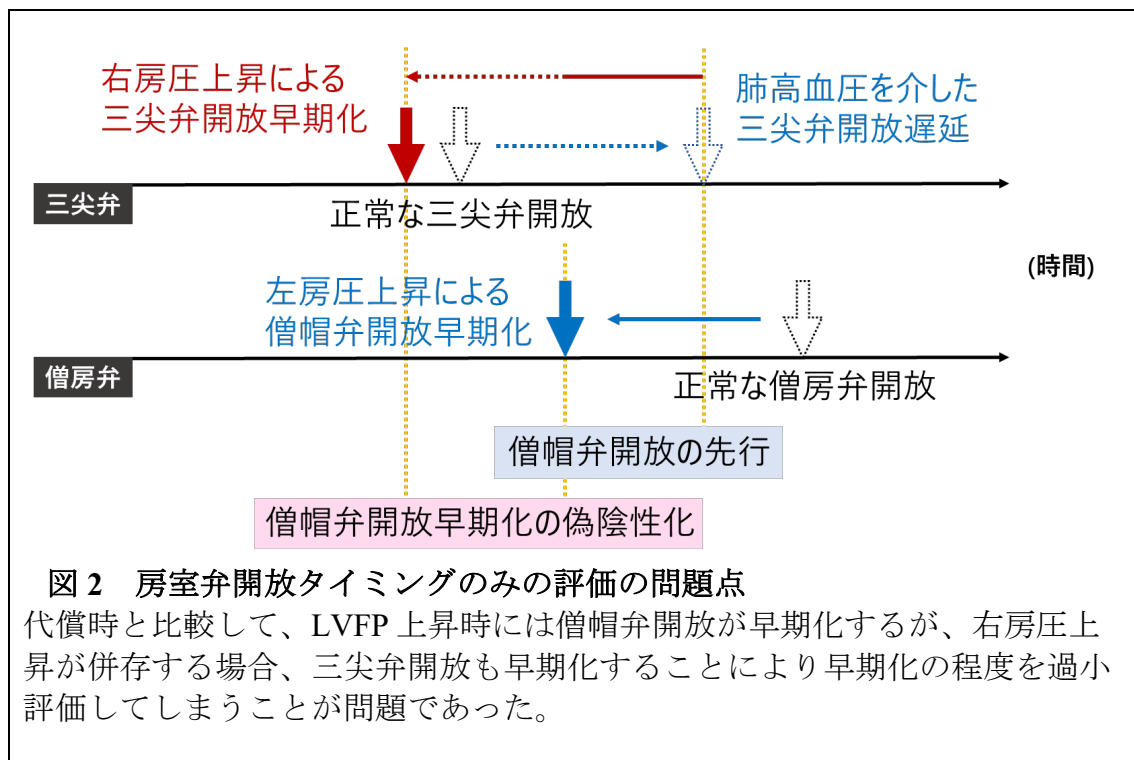
AHF による呼吸困難では、左室充満圧 (left ventricular filling pressure: LVFP) の上昇を介した肺うっ血／肺水腫を呈している。そのため、呼吸困難を訴える患者で AHF の診断を行う場合、LVFP 上昇の有無を確認することが重要である。経胸壁心エコーは心臓の構造的異常の有無に加えて血行動態の推測が可能であり、LVFP の上昇も推定できる (Nagueh et al., 2016)。しかし、現在 LVFP 上昇を検出するために使用されているアルゴリズムにはドプラ法が必要で、評価に熟練を要する (Unlüer et al., 2012)。また、必要な指標が多く、いずれかが測定できないと判断不能になる例もあり、心房細動 (atrial fibrillation: AF) 例ではそもそもアルゴリズムが適応できないという欠点がある。また、一般外来や非循環器科の入院病棟にはドプラ法を使用できるエコー機器が常に設置されているとは限らない。近年、経胸壁心エコーの一環として、ドプラ法を用いずに断層像のみで判定できる肺エコー (lung ultrasound: LUS) の AHF 診断に対する有用性も報告されている (Al Deeb et al., 2014; Gartlehner et al., 2021)。LUS は胸膜直下に存在する肺間質の水分量が増加した際に生じる B ラインというアーチファクトを検出し、心原性肺水腫が存在する場合には両側の肺で複数の B ラインが存在する Multiple B ラインという所見が認められる。しかし、LUS は肺水腫の検出が可能である一方、LVFP の情報が含まれていないことには注意が必要である。

近年、我々は断層心エコー図の視覚的評価に基づく LVFP 上昇判定のためのスコアリングシステムである visually assessed time difference between the mitral valve and tricuspid valve opening score (VMT スコア) を報告した。生理的には、肺血圧が体血圧よりも低いことに起因して、拡張早期の心房-心室圧交差は左心系に比して右心系で早期に起こり、三尖弁の開放が僧帽弁に先行して起こるが (Haddad et al., 2008)、LVFP が上昇すると、左房 v 波の増高によって拡張早期の左房-左室圧交差時相が早期化し、僧帽弁の開放時相が早まるようになる (図

1)。さらに、LVFP 上昇に伴う後毛細管性肺高血圧症が生じると、右室後負荷の増大に伴って右室収縮障害と引き続く弛緩障害が生じ、三尖弁開放時相が遅延する。これらにより、LVFP 上昇時には僧帽弁開放が三尖弁に先行して起こるようになる (Sugahara et al., 2019)。したがって、三尖弁と僧帽弁を含む断層図を観察して房室弁の開放時相を評価することで LVFP 上昇の有無を判断できる。さらに、右房圧の上昇が生じると三尖弁開放が再び早期化するため (図 2)、VMT スコアは房室弁開放の順序に加え、右房圧上昇を示唆する下大静脈 (inferior vena cava: IVC) 拡張も加味している。我々は近年、心不全患者における検討で、VMT スコアが右心カテーテルにおける肺動脈楔入圧 (pulmonary artery wedged pressure: PAWP) とよく対応することを示した (Murayama et al., 2021)。VMT スコアは簡便で、ドプラ法を使用せず、心房細動症例でも使用可能な点で、先述の経胸壁心エコーによる LVFP 推定よりも AHF の診断に適していると考えられる。

VMT スコアは、呼吸困難を訴える患者の AHF 診断に有用であることが期待される。また、VMT スコアは LVFP の指標であるため、LUS への追加により AHF 診断精度の向上が期待される。以上のことから、本研究の目的を、呼吸困難を呈する患者における VMT スコアの AHF 診断能の検証とし、LUS との併用による有効な運用法をあわせて探索することとした。





LVFP, left ventricular filling pressure.

2. 方法

2-1 対象患者

本研究は侵襲を伴わない前向き観察研究であり、2021年4月から2022年6月までに北海道大学病院において、一般外来、入院病棟、救急外来で呼吸困難を呈しており経胸壁心エコーによるAHFの鑑別診断を要した成人患者、連続122症例を登録した。除外基準は心エコーおよび肺エコーが画質不良のため評価不可能な者とした。

2-2 研究プロトコール

経胸壁断層心エコー画像に基づき、臨床所見および転帰を盲検化した医師(Y. T.)がVMTスコアおよびLUSを評価した。一方、VMTスコアとLUS所見を盲検化した循環器内科専門医が、臨床経過、バイタルサイン、身体所見、血液検査、胸部X線検査、12誘導心電図、VMTスコアおよびLUSを除いた心エコー所見などを総合して、欧州心臓病学会の最新のガイドラインに基づいて臨床診断を行った(Ponikowski et al., 2016; McDonagh et al., 2021)。本研究は、北海道大学病院自主臨床研究審査委員会により承認され(No. 021-0007)、対象患者には病院ホームページを介して研究参加をオプトアウトする機会が与えられた。

2-3 経胸壁心エコー検査

経胸壁心エコー検査は市販の心エコー装置を用いて、左側臥位で施行した。呼吸困難のために左側臥位がとれない症例に関しては仰臥位またはセミファウラー位で施行した。検査を実施したのは循環器内科医6名および心エコー技師7名であった。LV駆出率(ejection fraction: EF)と左房容積(left atrial volume: LAV)は心尖部二腔像および四腔像からディスク加算法を用いて測定した。LAVを体表面積で除し、左房容積係数(indexed left atrial volume: LAVI)を求めた。パルスドプラ法を用いて、心尖部左室長軸像で左室流入血流速波形を記録し、拡張早期最大流速(early-diastolic transmitral flow: E)、Eの減速時間(deceleration time: DT)、拡張後期最大速度(late-diastolic transmitral flow: A)、E/Aを求めた。心尖部四腔像で右上肺静脈血流速波形を記録し、肺静脈血流の収縮期流速(pulmonary venous systolic flow: S)、拡張期流速(pulmonary venous diastolic flow: D)、およびそれらの比(S/D)を計測した。心尖部四腔像においてパルス組織ドプラ法を用いて、中隔および側壁の僧帽弁輪運動速度を記録し、拡張早期の最大速度(early-diastolic mitral annular velocity: e')を計測した。また、中隔および側壁の e' の平均値に対するEの比(E/e')を算出した。等容弛緩時間は、心尖部長軸像で左室流入速波形および駆出速波形が描出されるように

カーソルを調節し、連続波ドプラ法を用いて測定した。心尖部長軸像でパルスドプラ法を用いて左室駆出血流速波形を記録し、その積分値 (velocity time integral: VTI) を求めた。LV 流出路断面積を、傍胸骨長軸像で計測した LV 流出路径を直径とした円として求め、VTI と乗じることで一回拍出量を求め、その際の心拍数を乗じることで心拍出量を推定した。心拍出量を体表面積で除し、心拍出係数を算出した。連続波ドプラで三尖弁逆流速度波形を記録し、その最大流速値を簡易ベルヌーイ式により収縮期右房-右室圧較差を求めた。心窩部像で右房と下大静脈の接合部から 1.0~2.0 cm の部位で下大静脈径と呼吸性変化を測定した。

2-4 VMT スコアの評価

先行研究 (Murayama et al., 2021) に基づき、VMT スコアを評価した。房室弁が同時に描出される心尖部四腔像もしくは心窩部四腔像を視野深度 15~20 cm で記録し、停止した動画を 1 フレームごとに確認し、房室弁開放の時間的順序を評価した。また現行のガイドライン (Lang et al., 2015) に従い、IVC 径が 21 mm を超え、鼻をすする動作で 50% 以上虚脱しない場合を右房圧上昇と定義した。房室弁開放の順序は 3 段階 (0: 三尖弁開弁が先行、1: 房室弁が同時に開放、2: 僧帽弁開弁が先行) にスコア化し、右房圧上昇が観察された場合 1 点を加算し、VMT スコアを 0~3 の 4 段階で算出した (図 3)。先行研究に基づき、VMT スコア ≥ 2 を LVFP 上昇と判定した。

また、IVC の短軸断面が円形に近い場合、右房圧上昇が示唆されるため (Seo et al., 2017)、これを前述の IVC 径と呼吸性変動の計測による右房圧上昇評価に代替し、計測も行わない完全な視覚的評価のみに基づいた VMT スコア (totally-visual VMT スコア) とした。これにより、さらに簡便かつ迅速な評価が可能と考えられるため、精度をあわせて検証することとした。

画像の解析は医療情報を盲検化した循環器内科医 (Y.T) 1 名が後ろ向きに実施した。

房室弁開放の順序						
	三尖弁先行		同時		僧帽弁先行	
右房圧上昇	無	有	無	有	無	有
VMT スコア	0	1		2		3
左室充満圧上昇	無			有		

図3 VMT スコアの算出方法
心尖部四腔像もしくは心窩部四腔像を用いて両房室弁を同時に描出する。拡張期にどちらの弁が先行して開放するかを肉眼で確認するが、判断が難しければ動画を停止して、分割された画像を1フレームずつ確認する。房室弁の開放のタイミングと右房圧上昇の有無から VMT スコアを算定する。

VMT, visually assessed time difference between the mitral valve and tricuspid valve opening

2-5 LUS の評価

先行研究に基づき (Volpicelli et al., 2006)、LUS は訓練を受けた検査担当者 (循環器内科医 6 名および心エコー技師 7 名) が、経胸壁心エコー法で用いるセクター探触子を使用して画像を取得した。胸郭を両側に分け、片側あたり前方 (概ね胸骨～前腋窩線) を頭側尾側 (概ね乳頭の上下で分割) で 2 区域、後方 (前腋窩線～後腋窩線) を頭側尾側で 2 区域に分け、全 8 区域に分割した (図 4)。それぞれの区域において肋間に探触子を垂直にあて、描出断面が矢状断～前額断となるように角度を調整した。視野深度は 15 cm 前後とした。B ラインという胸膜から発生し画面の下端まで伸びる線状高エコーのアーチファクト (図 4) を 1 断面内に 3 本以上認めた場合、その区域を陽性とし、両側に陽性の区域が存在する場合を multiple B ラインとして、AHF と判定した。画像の解析は医療情報を盲検化した循環器内科医 (Y.T) 1 名が後ろ向きに実施した。

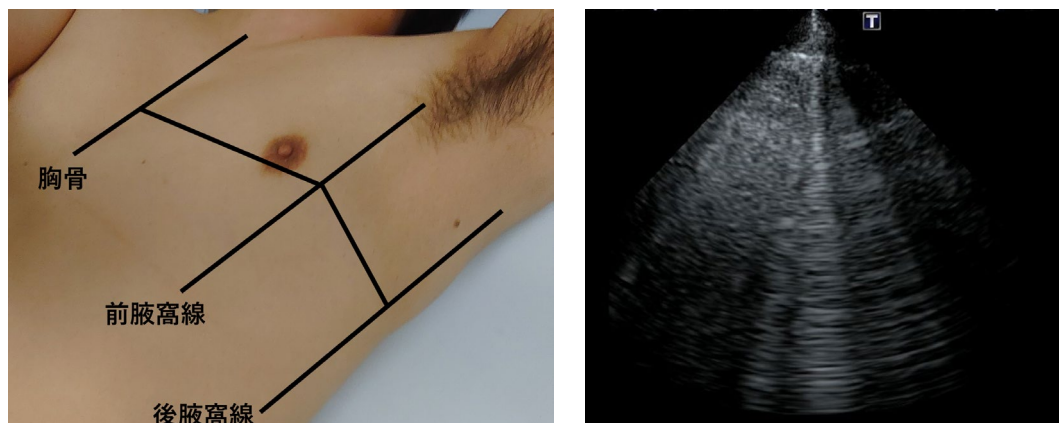


図4 画像を取得する区域の分割法と肺エコーの陽性例

2-6 脳性ナトリウム利尿ペプチドの評価

N末端脳性ナトリウム利尿ペプチド (NT-proBNP) または脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) の血清中濃度は、救急科または外来で採取した血液検体から、それぞれ HISCL NT-proBNP assay (シスメックス、日本、神戸) または化学発光免疫測定法 (Alinity®BNP-JP; アボットジャパン、日本、千葉) で測定した。ナトリウム利尿ペプチド値の上昇は、欧州心臓病学会の心不全診断ガイドラインに基づき、NT-proBNP > 300 pg/mL または BNP > 100 pg/mL と定義した (Ponikowski et al., 2016; McDonagh et al., 2021)。

2-7 統計学的分析方法

カテゴリー変数は数値 (%) で、連続変数は平均値 ± 標準偏差または中央値 (四分位範囲: IQR) で示した。カテゴリー変数はカイ二乗検定またはフィッシャーの正確検定のうち適したものを用いて比較した。連続変数は unpaired Student t 検定または Mann-Whitney 検定を用いて比較した。各診断法の精度は、2×2 表を用いて得られた感度、特異度、正診率で求めた。AHF の診断における LUS と VMT スコアの診断能の検定には、受信者動作特性分析を用い、曲線下面積 (area under the curve: AUC) を用いて表した。AHF 診断の独立規定因子を検定するための単変量および多変量ロジスティック解析では、オッズ比 (odds ratio: OR) とその 95% 信頼区間 (confidence interval: CI) を算出した。多重共線性を確認するために連続変数間でピアソンの相関係数を計算し、相関係数が 0.5 未満の場合に有意の多重共線性はないものとした。単変量解析で $p < 0.05$ を示した変数は、臨床的に AHF 診断に関連すると考えられる既知の変数とあわせて多変量モデルに同時に組み入れた。オーバーフィットを避けるため、33 のアウト

カム (AHF 診断) に対して共変量は 3 に制限した。すべての解析に 0.05 の両側有意水準を用いた。すべての統計解析は JMP version 16.0 (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA)を用いて行った。

3. 結果

3-1 患者背景

観察期間中に登録された 122 例のうち、画質不良で VMT スコアが評価不能であった 1 例を除外し、121 例を対象に解析を行った。このうち、33 例 (27%) は AHF と診断され (AHF 群)、残りの 88 例 (73%) は心疾患以外の原因による呼吸困難 (非 AHF 群) と診断された。全体およびそれぞれの群の患者背景を表 1 に示した。患者全体は比較的高齢 (68 ± 14 歳) で、冠動脈危険因子を有することが多く、過去に心不全入院歴のある患者は 19 例 (16%) であった。非 AHF 群と比較すると、AHF 群は高齢で、心不全既往、高血圧、心房細動を有する頻度が有意に高かった。非 AHF 群では AHF 群よりも肺疾患の有病率が有意に高かった。AHF 群は、利尿薬、 β 遮断薬、アンジオテンシン受容体-ネプリライシン阻害薬 (ARNI) の服用頻度が非 AHF 群に比して高かった。また、AHF 群は非 AHF 群に比べ、ヘモグロビン値とアルブミン値が低く、クレアチニン値が高く、ナトリウム利尿ペプチド濃度が高かった。また、BNP および NT-proBNP はどちらか一方のみ測定されることが多かったため、いずれかが上昇している場合を BNP 上昇と定義した場合、AHF 群で BNP の上昇している比率が有意に高かった。一方、非 AHF 群でも BNP 上昇は 18 例 (20%) で認められた。

表 1 患者背景

因子	全体 (n = 121)	AHF 群 (n = 33)	非 AHF 群 (n = 88)	p 値
年齢, 歳	68 ± 14	73 ± 13	66 ± 15	0.022
男性, n (%)	75 (62)	23 (74)	52 (59)	0.303
BSA, m ²	1.7 (1.5-1.8)	1.6 (1.6-1.8)	1.7 (1.5-1.8)	0.140
心拍数, bpm	76 ± 15	75 ± 18	76 ± 14	0.856
収縮期血圧, mmHg	128 ± 21	130 ± 28	127 ± 17	0.482
拡張期血圧, mmHg	73 ± 14	72 ± 16	73 ± 12	0.722
喫煙歴, n (%)	73 (60)	20 (65)	53 (60)	0.875
心不全既往, n (%)	19 (16)	13 (42)	6 (7)	<0.001
心臓手術歴, n (%)	4 (3)	4 (13)	0 (0)	0.005
併存症, n (%)				
高血圧症	59 (49)	22 (71)	37 (42)	0.016
糖尿病	35 (29)	11 (35)	22 (25)	0.120
脂質異常症	32 (26)	11 (35)	21 (24)	0.359
心房細動	15 (12)	10 (32)	5 (6)	<0.001
肺疾患	70 (58)	5 (16)	65 (74)	<0.001

内服薬、n (%)

ループ利尿薬	30 (25)	15 (48)	15 (17)	0.002
トルバプタン	4 (3)	3 (10)	1 (1)	0.029
β遮断薬	27 (22)	13 (42)	14 (16)	0.006
ACE 阻害薬または ARB	37 (31)	19 (58)	23 (26)	0.083
ARNI	4 (3)	4 (13)	0 (0)	0.005
アルドステロン拮抗薬	14 (12)	6 (19)	8 (9)	0.164
カルシウム遮断薬	39 (32)	13 (42)	26 (30)	0.364

血液検査所見

白血球数, ×1000/μL	6.5 (5.5-8.6)	7.1 (5.0-10.4)	6.9 (5.5-8.6)	0.072
ヘモグロビン, g/dL	12.2 ± 2.4	11.2 ± 3.0	12.6 ± 2.0	0.005
アルブミン, g/dL	3.7 (3.3-4.0)	3.5 (3.0-3.8)	3.7 (3.4-4.0)	0.012
クレアチニン, mg/dL	1.0 (0.7-1.2)	1.1 (0.9-1.9)	0.9 (0.6-1.1)	<0.001
eGFR, mL/min/1.73 m ²	61.1 (40.5-74.7)	40.9 (28.1-57.0)	61.9 (46.2-83.5)	<0.001
ナトリウム, mEq/L	139 (137-140)	139 (136-141)	139 (137-140)	0.634
カリウム, mEq/L	4.2 ± 0.5	4.3 ± 0.6	4.2 ± 0.5	0.262
CRP, mg/dL	0.2 (0.1-1.8)	0.6 (0.1-2.7)	0.2 (0.1-1.5)	0.039
BNP, pg/mL (n=50)	32 (18-246)	645 (207-1468)	33 (11-114)	<0.001
NT-proBNP, pg/mL (n=53)	227 (119-3221)	4055 (1529-14621)	176 (47-489)	<0.001
BNP 上昇*, n (%)	48 (40)	30 (91)	18 (20)	<0.001

Values are expressed as mean ± SD, median (IQR), or n (%)

*BNP ≥ 100 pg/mL または NT-proBNP ≥ 300 pg/mL

AHF, acute heart failure; BSA, body surface area; ACE, angiotensin-converting-enzyme; ARB, angiotensin II receptor blocker; ARNI, angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; eGFR, estimated glomerular filtration rate; CRP, C-reactive protein; BNP, B-type natriuretic peptide; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; SD, standard deviation; IQR, interquartile range.

心エコー指標の群間比較では (表 2)、AHF 群は有意に左室拡張末期径が大きく、左室駆出率が低く、LAVI が大きく、IVC 径が大きかった。さらに AHF 群において、ドプラ法により得られる各 LVFP 指標は LVFP の上昇を示唆し、既報と一致していた (Barmann et al., 2015)。心係数は AHF 群で有意に低かった。

表 2 心エコー所見および肺エコー所見

因子	全体 (n = 121)	AHF 群 (n = 33)	非 AHF 群 (n = 88)	p 値
2D エコー所見				
左室拡張末期径, mm	46.9 ± 7.4	54.0 ± 6.8	44.2 ± 5.6	<0.001
左室駆出率, %	58.5 ± 14.3	47.1 ± 17.8	62.7 ± 9.7	<0.001
左房容積係数, ml/m ²	44.4 ± 20.7	68.0 ± 47.2	35.0 ± 15.6	<0.001
IVC 径, mm	14.1 ± 5.5	19.5 ± 5.9	12.1 ± 3.6	<0.001
ドプラ法所見				
E, cm/s	73.6 ± 27.0	95.4 ± 30.9	65.3 ± 19.8	<0.001
A, cm/s	72.9 ± 23.8	64.2 ± 27.6	75.0 ± 22.4	0.078
E/A	1.1 ± 0.8	2.0 ± 1.4	0.9 ± 0.3	<0.001
DT, ms	192.5 ± 51.6	161.3 ± 37.6	203.6 ± 51.4	<0.001
等容弛緩時間, ms	84.7 ± 23.2	68.3 ± 23.3	90.0 ± 20.5	<0.001
S, cm/s	57.7 ± 17.7	48.6 ± 23.4	60.5 ± 14.4	0.012
D, cm/s	46.6 ± 16.2	57.7 ± 14.2	43.3 ± 15.3	<0.001
S/D	1.4 ± 0.6	1.0 ± 0.8	1.5 ± 0.5	0.002
中隔 e', cm/s	6.4 ± 1.9	6.2 ± 1.8	6.4 ± 2.0	0.604
側壁 e', cm/s	8.5 ± 2.8	7.9 ± 2.6	8.7 ± 2.9	0.146
E/e'	10.6 ± 5.1	13.9 ± 5.0	9.4 ± 4.5	<0.001
TRPG, mmHg	30.7 ± 13.1	35.0 ± 11.8	28.5 ± 13.2	0.021
LVOT-VTI, cm	17.6 ± 5.1	15.9 ± 4.7	18.4 ± 5.1	0.019
心係数, L/min/m ²	2.8 ± 0.9	2.5 ± 0.9	2.9 ± 0.9	0.040
VMT スコア, n (%)				<0.001
0	27 (22)	0 (0)	27 (31)	
1	52 (43)	2 (6)	50 (57)	
2	30 (25)	19 (58)	11 (13)	
3	12 (10)	12 (36)	0 (0)	
肺エコー所見				
multiple B ライン陽性, n (%)	35 (29)	21 (64)	14 (16)	<0.001

Values are expressed as mean ± SD or number (%)

AHF, acute heart failure; LV, left ventricular; LA, left atrial; IVC, inferior vena cava; E, early-diastolic transmitral flow velocity; A, late-diastolic transmitral flow velocity; E/A, the ratio of E to A; DT, deceleration time of early-diastolic transmitral flow velocity; S, pulmonary venous systolic wave velocity; D, pulmonary venous early diastolic wave velocity; S/D, the ratio of S to D; e', early-diastolic mitral annular velocity; E/e', the ratio of E to averaged e'; TRPG, tricuspid regurgitant pressure gradient; LVOT, left

ventricular outflow tract; VTI, velocity time integral; VMT, visually assessed time difference between the mitral valve and tricuspid valve opening; SD, standard deviation.

3-2 VMT スコアおよび LUS の AHF 診断能

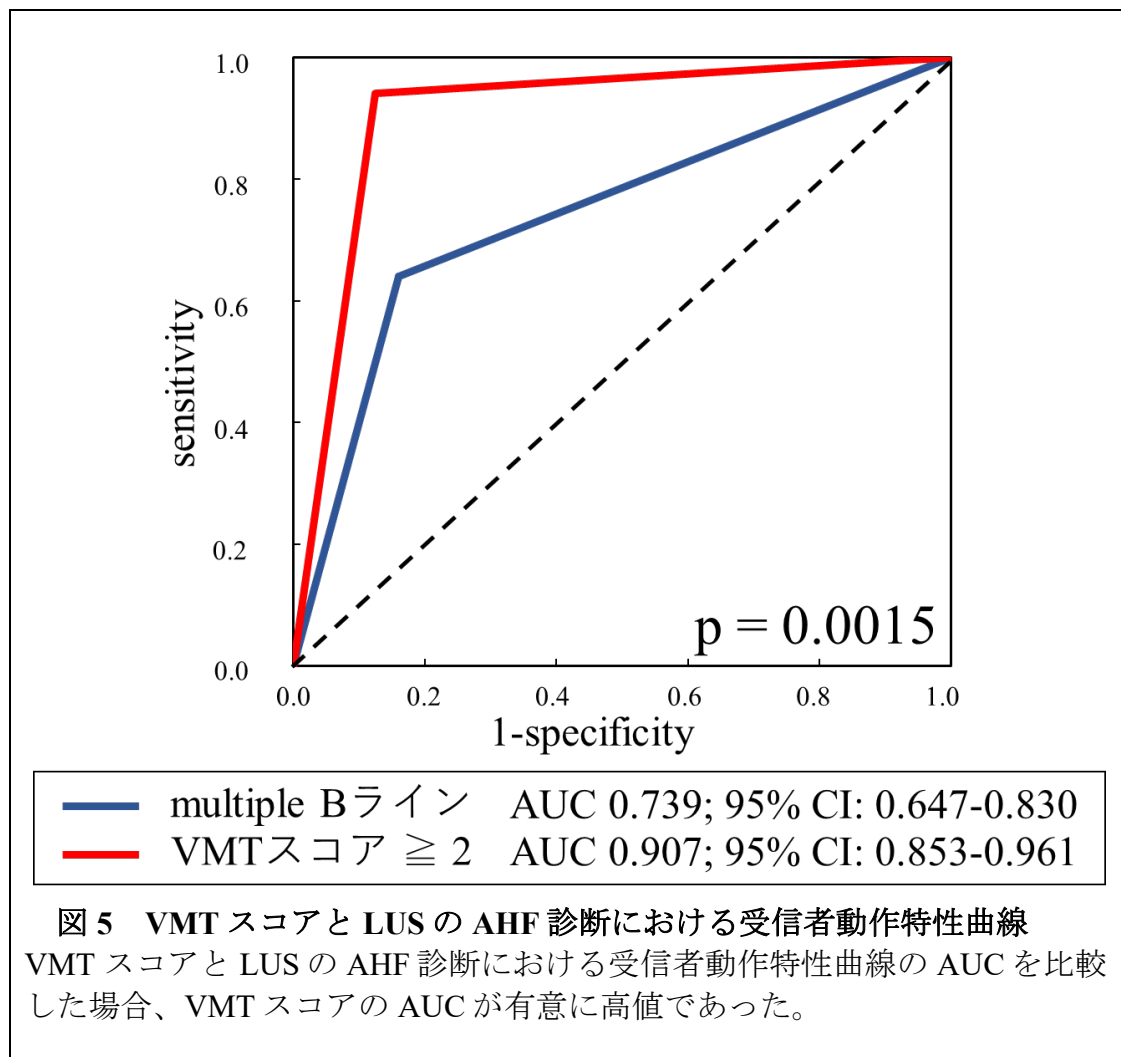
Multiple B ラインは AHF 群の 33 例中 21 例 (64%) で陽性であったが、非 AHF 群 88 例中 14 例 (16%) でも観察され、AHF 診断における B ラインの感度は 64%、特異度は 84%で、陽性適中率は 60%、陰性適中率は 86%であった (表 3)。このうち偽陽性 14 例には、間質性肺疾患 10 例、両側性肺炎 1 例が含まれていた。一方、偽陰性 12 例には一貫した臨床的特徴が認められなかった。VMT スコア ≥ 2 は、AHF 群 33 例中 31 例 (94%) で認められ、非 AHF 患者 88 例中 11 例 (13%) が陽性となった。その結果、AHF 診断における感度は 94%、特異度は 88%で、陽性適中率は 74%、陰性適中率は 97%であった (表 3)。このうち偽陰性 2 例はそれぞれ細菌性肺炎、低アルブミン血症を合併しており、呼吸困難が心不全に起因するものであったかどうかは不明であった。偽陽性 11 例には肺高血圧症 5 例、肺塞栓症 1 例が含まれた。VMT スコアと LUS の AHF 診断における受信者動作特性曲線を図 5 に示す。VMT スコアと LUS の診断能を AUC で比較すると、LUS より VMT スコアのものが有意に高かった (0.91 vs 0.74, $p = 0.0015$) (図 5)。

表 3 AHF 診断における各種検査法の精度を計算する 2×2 集計表

VMT スコアによる診断			
	AHF	非 AHF	計
VMT スコア ≥ 2 , n (%)	31 (93.9%)	11 (12.5%)	42 (34.7%)
VMT スコア < 2 , n (%)	2 (6.1%)	77 (87.5%)	79 (65.3%)
計, n (%)	33 (100%)	88 (100%)	121 (100%)

肺エコーによる診断			
	AHF	非 AHF	計
Multiple B ライン (+), n (%)	21 (63.6%)	14 (15.9%)	35 (28.9%)
Multiple B ライン (-), n (%)	12 (36.4%)	74 (84.1%)	86 (71.1%)
計, n (%)	33 (100%)	88 (100%)	121 (100%)

AHF, acute heart failure; VMT, visually assessed time difference between the mitral valve and tricuspid valve opening.



VMT, visually assessed time difference between the mitral valve and tricuspid valve opening; LUS, lung ultrasonography; AUC area under the curve

3-3 AHF 診断の規定因子

表4に、AHF発症の規定因子同定のための単変量解析結果を示す。既報と同様に、高齢、心不全の既往、AFの既往、貧血、低アルブミン血症、腎機能障害がAHFと関連していた。また、左室駆出率低値、左室拡張末期径高値、LAVI高値、三尖弁逆流圧較差高値がAHFと関連していた。VMTスコアとmultiple Bラインの有無もAHFと関連していた。AHFに起因しない呼吸困難の主な原因は肺疾患であったことと関連して、肺疾患の既往がないことがAHFと関連していた。多変量解析では、ヘモグロビン、心不全の既往、AF、ナトリウム利尿ペプチド上昇の有無、左室駆出率、LAVI、肺疾患合併の有無、

multiple B ラインの有無について調整を行ったが、各モデルにおいて VMT スコアは AHF 発症と独立規定因子として選択された (表 5)。

表 4 単変量解析による AHF 診断に関連する因子

因子	OR (95% CI)	p 値
年齢	1.04 (1.00-1.08)	0.016
男性	1.59 (0.68-3.74)	0.280
BSA	3.71 (0.65-21.4)	0.139
収縮期血圧	1.01 (0.99-1.03)	0.482
心拍数	1.00 (0.97-1.02)	0.855
喫煙歴	1.07 (0.46-2.46)	0.875
心不全の既往	8.88 (3.01-26.3)	<0.001
併存症		
高血圧症	2.76 (1.19-6.38)	0.015
糖尿病	1.95 (0.83-4.56)	0.126
脂質異常症	1.37 (0.60-3.14)	0.456
心房細動	7.22 (2.24-23.2)	<0.001
肺疾患	0.06 (0.02-0.18)	<0.001
血液検査所見		
ヘモグロビン	0.78 (0.65-0.94)	0.005
アルブミン	0.49 (0.26-0.88)	0.014
eGFR	0.96 (0.93-0.98)	<0.001
CRP	1.09 (0.99-1.20)	0.048
BNP または NT-proBNP の上昇*	38.9 (10.7-142.0)	<0.001
心エコー検査所見		
左室駆出率	0.92 (0.89-0.96)	<0.001
左室拡張末期径	1.32 (1.19-1.47)	<0.001
左房容積係数	1.06 (1.03-1.08)	<0.001
心係数	0.60 (0.37-0.99)	0.034
中隔 e'	0.94 (0.76-1.17)	0.599
側壁 e'	0.89 (0.76-1.04)	0.138
TRPG	1.04 (1.00-1.07)	0.023
IVC 径	1.41 (1.24-1.60)	<0.001
VMT スコア	49.4 (10.8-226.6)	<0.001
multiple B ライン	9.25 (3.72-23.0)	<0.001

* BNP $\geq$ 100 pg/mL または NT-proBNP $\geq$ 300 pg/mL

AHF, acute heart failure; OR, odds ratio; CI, confidence interval; BSA, body surface area; eGFR, estimated glomerular filtration rate; CRP, C-reactive protein; BNP, B-type natriuretic peptide; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; e', early-diastolic mitral annular velocity; TRPG, tricuspid regurgitant pressure gradient; IVC, inferior vena cava; VMT, visually assessed time difference between the mitral valve and tricuspid valve opening.

表 5 多変量解析による AHF 診断における規定因子の同定

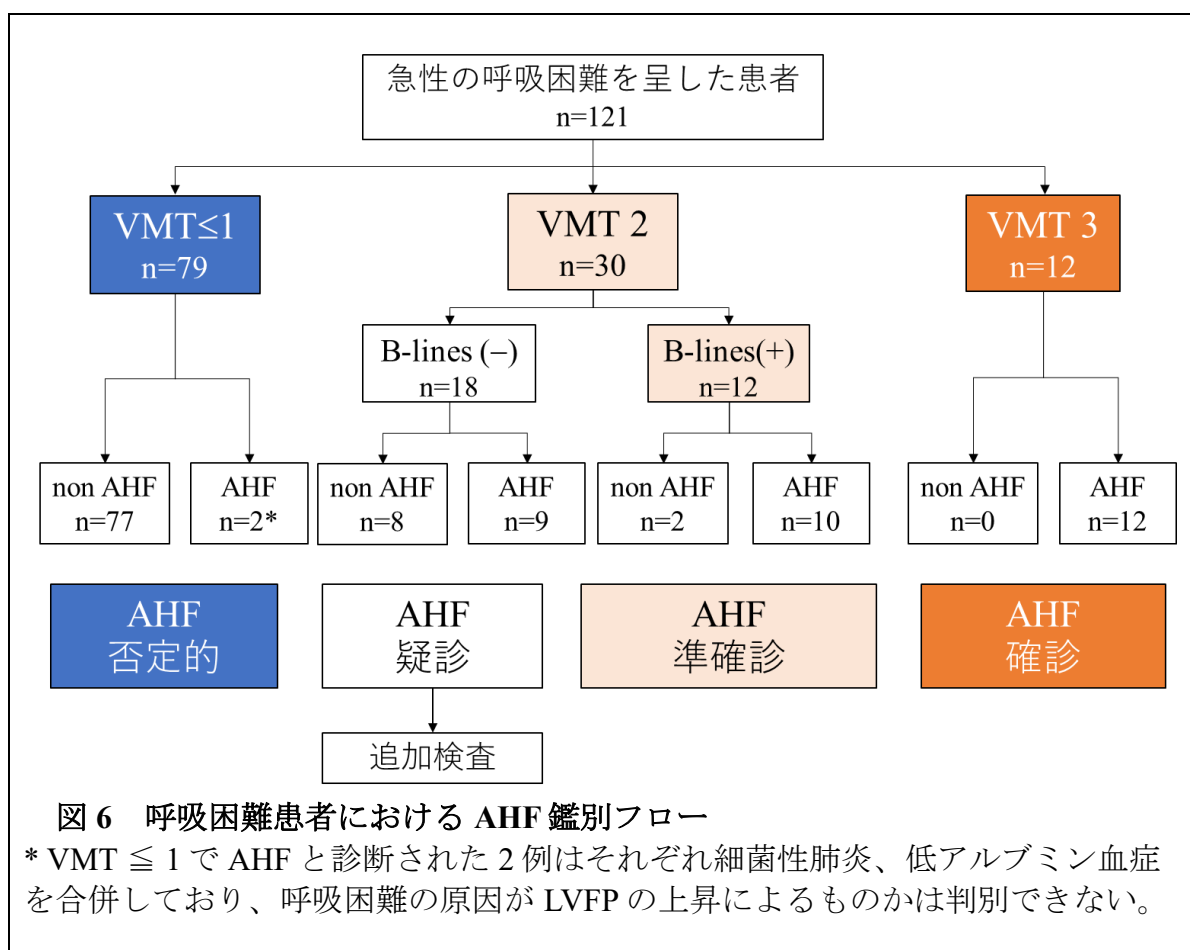
因子	model 1		model 2		model 3		model 4	
	OR (95% CI)	p 値	OR (95% CI)	p 値	OR (95% CI)	p 値	OR (95% CI)	p 値
心不全既往	3.0 (0.4-20.5)	0.240						
心房細動	1.7 (0.3-8.9)	0.516						
肺疾患			0.03 (0.004-0.3)	<0.001				
ヘモグロビン					0.82 (0.61-1.1)	0.19		
BNP または NT-proBNP 上昇*					8.1 (1.37-47.9)	0.021		
左室駆出率							0.91 (0.9-1.0)	0.001
左房容積係数							1.06 (1.0-1.1)	<0.001
multiple B ライン			12.1 (1.6-92.5)	0.009				
VMT スコア	39.9 (8.6-185.3)	<0.001	60.7 (8.4-438.4)	<0.001	21.4 (4.6-99.3)	<0.001	32.1 (5.3-195.5)	<0.001

* BNP $\geq$ 100 pg/mL または NT-proBNP $\geq$ 300 pg/mL

AHF, acute heart failure; OR, odds ratio; CI, confidence interval; BNP, B-type natriuretic peptide; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; VMT, visually assessed time difference between the mitral valve and tricuspid valve opening.

3-4 VMT スコアと LUS による診断フロー

VMT スコア = 3 が LVFP 上昇を特異的に検出することが示された過去の報告 (Murayama et al., 2021) と同様に、VMT スコア = 3 であった 12 例はすべて AHF と診断された。一方、VMT スコア ≤ 1 であった 79 例のうち、AHF 患者は 2 例のみであった。また、この 2 例はそれぞれ細菌性肺炎、低アルブミン血症を合併しており、呼吸困難が LVFP 上昇によるものであったかどうかは判断できなかった。以上より、VMT スコア = 2 の患者以外は、AHF の診断のための追加検査を経ずに AHF かが否かが診断可能であると思われた。一方、VMT スコア = 2 を示した 30 例中 10 例が非 AHF と診断されたことから、VMT スコア = 2 の特異度は比較的低いことが示唆された。しかし、VMT スコア = 2 の 30 例のうち LUS 所見が陽性であった患者で、非 AHF と診断されたのは 2 例のみであり高い特異度を有することは注目に値する。そこで、救急外来における呼吸困難の原因鑑別のための診断チャートを以下に提案する (図 6)。



AHF, acute heart failure; VMT, visually assessed time difference between the mitral valve and tricuspid valve opening; LVFP, left ventricular filling pressure.

3-5 VMT スコアと現在使用されている左室充満圧上昇判定指標との対比

現行のガイドライン (Nagueh et al., 2016) で使用されている左室充満圧上昇を判定する拡張障害 Grade と VMT スコアの関係を確認したところ、VMT スコアが高値の群で有意に拡張障害 Grade が高いことが示された (表 6)。

表 6 各 VMT スコアにおける拡張障害 Grade の分布

	拡張障害 Grade				p 値
	判定不能	Grade I	Grade II	Grade III	
VMT スコア = 0, n (%)	4 (12.5%)	20 (33.3%)	3 (13.6%)	0 (0.0%)	<0.001
VMT スコア = 1, n (%)	11 (34.4%)	35 (58.3%)	5 (22.7%)	1 (14.3%)	
VMT スコア = 2, n (%)	10 (31.3%)	5 (8.3%)	11 (50.0%)	4 (57.1%)	
VMT スコア = 3, n (%)	7 (21.9%)	0 (0.0%)	3 (13.6%)	2 (28.6%)	
計, n	32	60	22	7	

VMT, visually assessed time difference between the mitral valve and tricuspid valve opening.

3-6 Totally-visual VMT スコアの診断精度

totally-visual VMT スコアを AHF の診断に適用したところ、AHF 患者 33 例中 30 例がスコア ≥ 2 、非 AHF 患者 88 人中 13 人がスコア ≥ 2 を示し、AHF の診断に対する感度 91%、特異度 85%、陽性適中率 70%、陰性適中率は 96% であった。AHF 診断における AUC は 0.88 であり、右房圧上昇を視覚的な評価のみに限定した totally-visual VMT スコアの AHF 診断能は VMT スコアと同様であることが示唆された (0.88 vs 0.91, $p = 0.12$)。

3-7 VMT スコアの再現性

VMT スコアの検者内および検者間の一致度を評価するために重み付け κ 係数を評価した。無作為に選択した 30 例について、臨床データおよびその他の心エコーデータについて盲検化された 2 名の検者 (Y.T. および M.M.) が、同じ動画を用いて VMT スコアを再度評価した。Y.T. による評価同士 (1 回目および 2 回目) と Y.T. および M.M. の評価をそれぞれ照らし合わせ (表 7)、重み付け κ 係数を算出した。検者内および検者間の一致は、重み付け κ 係数で 0.81、0.90 であった。同様に、totally-visual VMT スコアにおいてはそれぞれ 0.83、0.92 であった。一般に重み付け κ 係数が 0.8 を上回った場合高い再現性があるとされるため、VMT スコアは高い検者内および検者間再現性があることが示唆された。

表 7 検者内および検者間の診断の一致度

		検者：Y.T. (1 回目)			
		VMT 0	VMT 1	VMT 2	VMT 3
検者：Y.T. (2 回目)	VMT 0	4	2	1	0
	VMT 1	1	10	0	0
	VMT 2	0	1	7	4
	VMT 3	0	0	1	4

		検者：Y.T.			
		VMT 0	VMT 1	VMT 2	VMT 3
検者：M.M.	VMT 0	5	0	0	0
	VMT 1	0	11	1	0
	VMT 2	0	1	7	4
	VMT 3	0	0	1	4

VMT, visually assessed time difference between the mitral valve and tricuspid valve opening.

4. 考察

本研究では、断層心エコー画像を用いた視覚的評価に基づく LVFP のスコアリングシステムである VMT スコアが呼吸困難を呈する患者に適用された場合、AHF を高い精度で診断できることを実証した。さらに、totally-visual VMT スコアも高い診断精度があり、これを用いることで AHF 診断をさらに迅速化できる可能性が示唆された。

4-1 LVFP 上昇のマーカーとしての VMT スコア

理論上、左房圧の上昇に伴い VMT スコアが上昇する。これは、左房圧の v 波の上昇に伴い左房-左室間の拡張早期における圧交差が早期化するためであり (Appleton et al., 1988)、房室弁開放の順序は右房圧と左房圧の関係に依存するためである (Sugahara et al., 2019)。さらに、左心性疾患に伴う肺高血圧症による右室収縮機能障害は、拡張早期三尖弁の相対的な開放の遅延を強調する可能性がある (Murayama et al., 2021)。先行研究では、侵襲的に測定された PAWP に対して VMT スコアを検証することによってこの仮説を確認した (Murayama et al., 2021)。また、VMT スコアは現在のガイドラインで提案されているアルゴリズム (Nague et al., 2016) に従って層別化された LV 拡張機能障害の進行に伴い増加した。

検査室で行う包括的なエコーとの対比で、近年 point of care ultrasound (POCUS) という、臨床医が主にベッドサイドで、測定項目を厳選して行う超音波検査の臨床応用が活発に議論されている。経胸壁心エコー分野においても focus cardiac ultrasound (FoCUS) という、取得画像を絞ることで迅速診断を行う技法が発展してきている。しかしこの FoCUS では直接的に LVFP を推定することができないため、心疾患の有無を検出することはできても、それに基づく代償不全を呈しているかを判定することは難しい。すなわち構造的な心疾患を有する患者と AHF の患者の鑑別が困難であり、今回の対象症例のような急性の呼吸困難を呈している患者群に適用した場合に、偽陽性が増加することが懸念される。また、左室駆出率の保たれた心不全 (HFpEF) のような、FoCUS では検出しづらい疾患像もあり、ある程度の偽陰性も想定される。

VMT スコアは、FoCUS プロトコールに含まれる画像 (心尖部あるいは心窩部四腔像、および心窩部下大静脈像) で判定できる LVFP 推定指標であり、救急外来や病棟急変、一般外来の臨時受診など、限られた検査時間で、非循環器医であっても運用可能であると考えられる。

4-2 救急外来における AHF の診断の問題点

呼吸困難は救急外来でよくみられる主訴であり、呼吸困難のある患者の約 40% が AHF と診断される (Ray et al., 2006)。さらに、迅速な診断と管理は AHF の院内転帰を改善するので (Matsue et al., 2017)、救急外来において LVFP 上昇による肺水腫を迅速かつ正確に鑑別することは重要である。しかし、呼吸困難は急性心不全の主要な症状である一方、他の呼吸器疾患との鑑別が難しい場合も多く、特に非循環器内科において呼吸困難の鑑別疾患として急性心不全を想定したとしても、実際に確定診断を行うことができない場合もある。すなわち、臨床の現場において、呼吸困難を主徴候とする患者の疾患鑑別には依然として時間的かつ精度的問題が残存していると言わざるを得ない。

LUSは迅速な肺水腫の評価法として確立されつつあり (Pivetta et al., 2015; Picano et al., 2016)、AHFの診断に使用することが推奨されている (McDonagh et al., 2021; Tsutsui et al., 2019)。しかし、LUSによる肺水腫の診断におけるエビデンスは蓄積されてきているにもかかわらず、診断精度は肺のスキャン位置の分割方法や、Bラインの判定基準、検査前確率によって異なる (Al et al., 2014; Glockner et al., 2020; Buessler et al., 2020)。本研究におけるLUSのAHF診断の比較的低い感度と高い特異度は先行研究 (Glockner et al., 2020; Buessler et al., 2020) と一致しており、これは前述の診断精度に影響する因子と関連している可能性がある。さらに、multiple Bラインは心原性肺水腫だけでなく肺疾患でも認められることあるため (Lichtenstein et al., 2008)、本研究においてLUSの偽陽性率が比較的高いことには、このコホートにおいて肺疾患の合併率が高いことが影響していると思われる。一方、本研究ではVMTスコアの感度がLUSに比して高かったが、LVFPの上昇は肺水腫の上流に位置し、肺水腫に先行して出現するため、病態生理学上妥当と思われる。さらに、VMTスコアによるLVFP上昇の検出を併用することで、非心原性肺水腫によるLUSの偽陽性が減少する可能性がある。

4-3 臨床的意義

図6に示したように、VMTスコアはLUSと段階的に併用することで、救急現場において簡便、迅速かつ正確にAHFを診断できる可能性がある。これは、VMTスコア=2の特異度が比較的低いため、VMTスコアの単独での運用よりもより有用であると考えられるためである。この戦略のコンセプトは、1) LVFPの上昇と正常に対してそれぞれ高い特異性を示すVMTスコア=3とVMTスコア ≤ 1 を示す患者を、それぞれAHF、非AHFと判定し、2) 偽陽性を含む可能性のあるVMTスコア=2を示す患者を、その後LUSを用いて層別化するというものである。VMTスコア ≤ 1 を示す非AHF患者を除外することで検査前確率を高めることができるため、LUSによる偽陽性判定が減少し、AHF患者の効果的な鑑別が可能となると思われる。この点において、VMTスコアとLUSは相補的に機能すると考えられる。また、今回のVMTスコアの判定は循環器内科医が行ったが、房室弁開放タイミングの判定はスロー再生を用いると再現性が高いため、非循環器医を含む医師が緊急時に肺うっ血をより早く正確に診断できると期待される。

本研究では実臨床で遭遇する可能性が高い局面を想定し、入院病棟、一般外来、救急外来と場所を問わず、急性の呼吸困難により臨床医が急性心不全の発症を疑う患者を対象とすることで、すべての医師が遭遇しうる状況でのVMTスコアおよびLUSの診断能を確認した。また、呼吸困難は心不全の症状の中でも緊急性が高く、高確率にLVFPの上昇および肺水腫を伴っていることから対象を呼吸困難を呈している患者に限定することでVMTスコアおよびLUSの併用がより効率的に運用できる可能性がある。

4-4 研究の限界

第一に、本研究は単一施設の観察研究である。また、大学病院という特殊な環境のため、一般的な救急病院における実際の患者群に対して本研究を一般化することができない可能性がある。今回の結果を確認するためには、一般集団を含む多施設共同試験が必要である。第二に、主要評価項目はAHFの臨床診断であり、LVFPの

上昇とはしていない。臨床診断は厳密に行ったが、侵襲的に LVFP を測定しなかったことで、本研究の科学的な妥当性が弱まっている可能性がある。

5. 総括および結論

本研究から得た新知見

- LVFP の指標である VMT スコアは急性の呼吸困難を呈した患者の AHF の診断に対して有用である。
- VMT スコアと LUS を段階的に併用することで、より迅速かつ正確に AHF を診断できる可能性がある。

新知見の意義

現在用いられている LVFP 上昇を検出するアルゴリズムはやや専門的かつ煩雑で、救急現場において用いることは、特に非循環器医にとってはしばしば困難となる。現在迅速診断に用いられる FoCUS では LVFP 上昇を検出できないが、FoCUS で取得できる画像から LVFP の上昇を検出できる VMT スコアは、救急現場における AHF 診断の質を改善させる可能性がある。また、現在ガイドラインで推奨されている LUS に対しても段階的な利用を行うことで、相補的に働く可能性がある。

今後の課題と研究展開

本研究は比較的小規模な単施設研究であり、また肺疾患を併存する患者が多数含まれていた。そのため一般病院や多施設での外的妥当性の評価は課題である。また、VMT スコアや、LUS と VMT スコアを併用したアルゴリズムが従来の方法と比較して、実際に AHF の診断にかかる時間や正診率を改善させるか、そして使用によって実際に AHF 患者のアウトカムを改善させるかどうかに関しても検討が必要であると考ええる。

謝辞

本稿を終えるにあたり、本研究の機会を与えて頂くとともに、親身な御指導を賜りました北海道大学大学院医学研究院 循環病態内科学教室 安斉俊久教授に感謝を申し上げます。併せて、本研究を遂行するにあたり、終始懇切なる御指導と御鞭撻を賜りました手稲溪仁会病院 循環器内科 心血管エコーセンター長 兼 北海道大学病院 超音波センター 岩野弘幸客員臨床准教授、北海道大学大学院医学研究院 循環病態内科学教室 石坂傑助教に深謝と共に厚く御礼を申し上げます。

心エコー検査のご指導・ご協力を頂きました、北海道大学大学院保健科学研究院 加賀早苗准教授、村山迪史助教、日本医療大学 保健医療学部 臨床検査学科 中鉢雅大講師、北海道大学病院 検査・輸血部 西野久雄技師、横山しのぶ技師、鈴木ゆき乃技師、後藤真菜技師、病態生理の検討に際し御指導頂きました北海道大学大学院医学研究院 循環病態内科学教室 永井利幸准教授、神谷究助教に厚く御礼申し上げます。

そして、本文の執筆に様々な御助言を頂きました北海道中央労災病院 循環器科 本居昂第二循環器科部長、北海道大学病院心エコー室の皆様にご心から御礼申し上げます。

最後に、本臨床研究に参加して下さいました全ての患者様や当大学病院の関係者の皆様に深く感謝の意を表します。

COI (conflicts of interest) 開示

本論文発表内容に関連し、開示すべき COI 関係にある企業などは無い。

引用文献

- Al Deeb M., Barbic S., Featherstone R., Dankoff J., Barbic D. (2014). Point-of-care ultrasonography for the diagnosis of acute cardiogenic pulmonary edema in patients presenting with acute dyspnea: a systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med.* 21, 843-52.
- Ambrosy Andrew P., Fonarow Gregg C., Butler J., Chioncel O., Greene Stephen J., Vaduganathan M., Nodari S., Lam Carolyn S.P., Sato N., Shah Ami N., et al. (2014). The Global Health and Economic Burden of Hospitalizations for Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 63, 1123-33.
- Appleton C.P., Hatle L.K., Popp R.L. (1988). Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol.* 12, 426-40.
- Bahrman P., Bahrman A., Hofner B., Christ M., Achenbach S., Sieber C.C., Bertsch T. (2015). Multiple biomarker strategy for improved diagnosis of acute heart failure in older patients presenting to the emergency department. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 4, 137-47.
- Buessler A., Chouihed T., Duarte K., Bassand A., Huot-Marchand M., Gottwalles Y., Penine A., Andre E., Nace L., Jaeger D., et al. (2020). Accuracy of Several Lung Ultrasound Methods for the Diagnosis of Acute Heart Failure in the ED: A Multicenter Prospective Study. *Chest.* 157, 99-110.
- Gartlehner G., Wagner G., Affengruber L., Chapman A., Dobrescu A., Klerings I., Kaminski-Hartenthaler A., Spiel A.O. (2021). Point-of-Care Ultrasonography in Patients With Acute Dyspnea: An Evidence Report for a Clinical Practice Guideline by the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 174, 967-76.
- Glockner E., Wening F., Christ M., Dechene A., Singler K. (2020). Lung Ultrasound Eight-Point Method in Diagnosing Acute Heart Failure in Emergency Patients with Acute Dyspnea: Diagnostic Accuracy and 72 h Monitoring. *Medicina (Kaunas).* 56.
- Haddad F., Hunt S.A., Rosenthal D.N., Murphy D.J. (2008). Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation.* 117, 1436-48.
- Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L., Flachskampf F.A., Foster E., Goldstein S.A., Kuznetsova T., et al. (2015). Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 28, 1-39.e14.
- Lichtenstein D.A., Meziere G.A. (2008). Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: the BLUE protocol. *Chest.* 134, 117-25.
- Matsue Y., Damman K., Voors A.A., Kagiya N., Yamaguchi T., Kuroda S., Okumura T., Kida K., Mizuno A., Oishi S., et al. (2017). Time-to-Furosemide Treatment and Mortality in

Patients Hospitalized With Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 69, 3042-51.

McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M., Burri H., Butler J., Čelutkienė J., Chioncel O., et al. (2021). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 42, 3599-726.

Murayama M., Iwano H., Nishino H., Tsujinaga S., Nakabachi M., Yokoyama S., Aiba M., Okada K., Kaga S., Sarashina M., et al. (2021). Simple Two-Dimensional Echocardiographic Scoring System for the Estimation of Left Ventricular Filling Pressure. *J Am Soc Echocardiogr.* 34, 723-34.

Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., Byrd B.F., Dokainish H., Edvardsen T., Flachskampf F.A., Gillebert T.C., Klein A.L., Lancellotti P., et al. (2016). Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 29, 277-314.

Peacock W.F., Braunwald E., Abraham W., Albert N., Burnett J., Christenson R., Collins S., Diercks D., Fonarow G., Hollander J., et al. (2010). National Heart, Lung, and Blood Institute working group on emergency department management of acute heart failure: research challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol.* 56, 343-51.

Picano E., Pellikka P.A. (2016). Ultrasound of extravascular lung water: a new standard for pulmonary congestion. *Eur Heart J.* 37, 2097-104.

Pivetta E., Goffi A., Nazerian P., Castagno D., Tozzetti C., Tizzani P., Tizzani M., Porrino G., Ferreri E., Busso V., et al. (2019). Lung ultrasound integrated with clinical assessment for the diagnosis of acute decompensated heart failure in the emergency department: a randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail.* 21, 754-66.

Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Falk V., González-Juanatey J.R., Harjola V.-P., Jankowska E.A., et al. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 37, 2129-200.

Ray P., Birolleau S., Lefort Y., Becquemin M.H., Beigelman C., Isnard R., Teixeira A., Arthaud M., Riou B., Boddaert J. (2006). Acute respiratory failure in the elderly: etiology, emergency diagnosis and prognosis. *Crit Care.* 10, R82.

Seo Y., Iida N., Yamamoto M., Machino-Ohtsuka T., Ishizu T., Aonuma K. (2017). Estimation of Central Venous Pressure Using the Ratio of Short to Long Diameter from Cross-Sectional Images of the Inferior Vena Cava. *J Am Soc Echocardiogr.* 30, 461-7.

Shimokawa H., Miura M., Nochioka K., Sakata Y. (2015). Heart failure as a general pandemic in Asia. *Eur J Heart Fail.* 17, 884-92.

Sugahara M., Mano T., Goda A., Masai K., Soyama Y., Daimon A., Asakura M., Masuyama T. (2019). Prognostic Value of Time Interval Between Mitral and Tricuspid Valve Opening in Patients With Heart Failure. *Circ J.* 83, 401-9.

Tsutsui H., Isobe M., Ito H., Ito H., Okumura K., Ono M., Kitakaze M., Kinugawa K., Kihara Y., Goto Y., et al. (2019). JCS 2017/JHFS 2017 Guideline on Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure — Digest Version —. *Circ J.* 83, 2084-184.

Unlüer E.E., Bayata S., Postaci N., Yeşil M., Yavaş Ö., Kara P.H., Vandenberg N., Akay S. (2012). Limited bedside echocardiography by emergency physicians for diagnosis of diastolic heart failure. *Emerg Med J.* 29, 280-3.

Volpicelli G., Mussa A., Garofalo G., Cardinale L., Casoli G., Perotto F., Fava C., Frascisco M. (2006). Bedside lung ultrasound in the assessment of alveolar-interstitial syndrome. *Am J Emerg Med.* 24, 689-96.

Wang C.S., FitzGerald J.M., Schulzer M., Mak E., Ayas N.T. (2005). Does this dyspneic patient in the emergency department have congestive heart failure? *JAMA.* 294, 1944-56.