トピックス V. 心機能検査の新知見

心機能検査の新知見

要 旨

近年の非侵襲的心臓イメージングの進歩はめざましい。心臓イメージングの役割は心構造物の形態的評価と心機能評価であり、特に心機能評価においては、心エコー図検査の役割が大きい。本稿では、「心機能検査の新知見」として、最近の10年間で進歩した3次元心エコー図法とスペックルトラッキング法によるストレイン指標について述べる。そして、心機能の変化に影響を受ける血液マーカーである脳性ナトリウム利尿ペプチドに関連する話題を提供する。

川合 宏哉

〔日内会誌 109：2489～2495, 2020〕

Key words 3次元心エコー図法, スペックルトラッキング法, 心筋ストレイン, 脳性ナトリウム利尿ペプチド, ネプリライシン阻害薬

はじめに

心機能検査を行う目的は、心臓の働きが十分か否かを評価することである。心臓の働きが不十分な状態を心不全と言う。心不全は、心臓のポンプ機能が低下し、肺や体静脈系のうっ血と臓器・組織への灌流不全が生じる状態である。従って、心機能の検査には主となる心ポンプ機能の評価があり、その結果として観察される肺・体静脈系のうっ血に関連する指標、臓器灌流不全の指標が含まれる。また、心不全では、心臓に対する負荷に応じて、神経体液性因子等のさまざまな代償機構が働く。従って、代償機構が働く程度は心臓の負荷状態に関連し、代償機構の評価は心負荷を表す心機能指標の1つとなる。

近年の非侵襲的心臓イメージングの進歩はめ

ざましく、日常診療における有用性は飛躍的に大きくなっている。心臓イメージングの役割は、心臓を構成する構造物の形態的な評価に加え、さまざまな心機能の定量的な評価が重要である。非侵襲的心臓イメージングのなかでも、心エコー図検査は評価項目が広範でありながら簡便に使える、且つ検査室から病室、救急外来や集中治療室、手術室にも移動が可能である。そして、動的な臓器である心臓に対して、心エコー図は最もリアルタイム性に優れた検査法であり、極めて時間分解能が良好である。条件によっては、明瞭な画像を得ることが困難な症例が存在するにもかかわらず、豊富な利点から最も汎用されているモダリティである。そして、心エコー図法による定量的心機能評価法は最近の10年間で飛躍的に進歩し、特に新技術を用いた心機能評価として、3次元心エコー図法による

兵庫県立姫路循環器病センター循環器内科

Clinical Examinations: Mutual Understandings and Adequate Usage Suitable for a New Era. Topics : V. Hot topics in the assessment of cardiac function.

Hiroya Kawai : Department of Cardiology, Hyogo Brain and Heart Center, Japan.

容積指標やスペクトラッキング法によるストレイン指標が臨床応用されるようになった。また、肺高血圧症に対する薬剤療法の発展により、右心不全の病態を詳細に評価することが求められるようになり、右心系の機能評価も積極的に行われている。

本稿のテーマは「心機能検査の新知見」である。最も身近な検査法である心エコー図検査において、新しい心機能評価法として用いられる3次元心エコー図法とストレイン指標について概説し、実地臨床ではさらに高頻度で使用される血液マーカーとして心臓の負荷を表現する脳性ナトリウム利尿ペプチド (brain natriuretic peptide: BNP) に関連する話題を提供する。

1. 3次元心エコー図法

心エコー図検査から得られる心機能指標のなかで最もなじみ深いのは左室駆出率と思われる。左室がよく動いている心臓の駆出率は50%以上であり、動きの弱い心臓の駆出率は低値である。このように、左室の収縮の度合いを評価するため、直感的に心臓の動きを表す検査値と考えることができる。この左室駆出率は、左室容積の心周期における最大値と最小値から求められる変化率である。従って、左室駆出率の算出には左室容積の計測が必要となる。

現在、通常用いられている左室容積の計測法は、2次元断層法を用いて左室心尖部を含み左室全体が描出される2つの直交する断面として心尖部アプローチ2腔像と4腔像を描出し心内膜に沿ってトレースすると、超音波機器に内蔵するコンピュータの解析により左室容積が算出される。この算出法には、左室短軸像の内腔断面が楕円であると推定することから成り立つ仮定式を用いている。楕円であるならば、直交する長径と短径でその面積は算出される。この仮定式は健常心にはほぼ適応してよいと考えられるが、虚血性心疾患等の左室壁運動異常を示す

疾患心では、左室形状が変化するため、楕円ではなく、左室容積は正しく評価されていない。この課題を解決できる方法が3次元心エコー図法である。

3次元心エコー図法は、1990年代前半から左室の心腔容積と心筋重量の計測法としての有用性が報告された。当初の3次元心エコー図は、オフラインで複数の断層像を重ねていくことによって立体構造を再構築する方法であったため、1枚の3次元画像だけを得るにも相当の時間を要し、また誤差も大きく、とても実地臨床には応用できない方法であった。2000年代に入り、オンラインで左室全体をピラミッド型のデータとして取得できるマトリクスアレイ探触子が開発され、リアルタイム3次元法と呼ばれている¹⁾。このリアルタイム3次元法では、左室形態に対する幾何学的仮定を必要としない利点がある。そして、3次元心エコー図によって得られた心腔容積は、ゴールドスタンダードの容積計測法として知られている心臓MRI (magnetic resonance imaging) によって得られた数値と良好な相関関係があることが報告された。

2015年にアメリカ心エコー図学会とヨーロッパ心血管イメージング協会から発表された心腔計測に関する新しいガイドラインでは、3次元心エコー図法による計測が可能な機器を有しており、且つ心内膜境界面が鮮明に描出される良好な画像が得られる症例を対象とする、という条件のもとでは、3次元法による容積計測は正確で、且つ良好な再現性があるため、左室容積の計測及び左室駆出率の算出の方法として3次元心エコー図法を用いるべきである、と推奨している²⁾。さらに、右室機能の評価においても、右室は形態が特異な三日月形をしていることから、従来の2次元断層像によって右室容積の計測が不可能であったが、3次元法は右室容積の計測を可能とし、右室駆出率の算出も可能となった (図1)。

このように、3次元心エコー図法は、心機能

図1 3次元心エコー図による心機能評価

3次元心エコー図法による左室、右室の収縮末期像 (A, C) と容積曲線・ストレイン曲線 (B, D, 実線はストレイン曲線, 点線は容量曲線) を示す。本症例の左室駆出率は58.4%, 右室駆出率は45.9%と算出される。

評価において、より正確な計測を可能としたが、現在においても、最もハイエンドの超音波機器にのみ搭載される機能であり、本邦においては、一部の施設でのみ臨床応用されているのが現状である。今後、超音波技術がさらに向上し、さらなる小型化とコストダウンによって3次元心エコー図法が全ての超音波機器に標準装備されることが望まれる。

2. スペックルトラッキング法によるストレイン指標

スペックルトラッキング法により得られる心筋ストレイン指標は、左室及び右室の定量的心筋収縮能指標である³⁾。ストレイン指標は、心筋障害を鋭敏かつ早期に検出できることが報告されている。高血圧あるいは糖尿病を有する症例では、左室駆出率が保持されていても、心筋ストレイン指標は低下している。また、心アミ

ロイドシスの早期診断⁴⁾、あるいは近年、注目されている腫瘍に対する化学療法による心筋障害の早期診断にも心筋ストレイン指標は有用性が示されている⁵⁾。このように、各心疾患の病態評価、治療効果判定ならびに予後評価等の面で、心筋ストレイン指標の臨床的有用性が示されている。

心筋ストレインとは、心筋内の2点間の距離の伸び縮みの差分を比として表した指標であり、その値はパーセント表示される。つまり、2点間の心筋長が伸びて2倍の長さになれば $(2-1)/1 \times 100 = 100\%$ と表され、縮んで半分の長さになれば $(0.5-1)/1 \times 100 = -50\%$ と表される。

心エコー図法によって心筋ストレイン指標を得るためのデータ収集法として、最初に用いられたのは組織ドプラ法であった。組織ドプラ法は、従来、血流速度計測に用いられていたカラードプラ法を心筋壁に应用することにより、心筋

運動速度を計測できる方法であり、近接する2つの点における心筋運動速度の差を求めることにより、心筋ストレイン指標が算出された。しかしながら、組織ドプラ法には入射角度依存性があり、超音波ビームの入射角と測定する心筋運動速度の方向が平行でない場合には、数値を過小評価してしまう。そこで、次に開発された心筋のデータ収集法がスペックルトラッキング法である。心筋組織は、心エコー図法で観察すると小さな点状の集合として表現され、この点状エコーをスペックルと呼ぶ。スペックルトラッキング法とは、2次元断層心エコー図法あるいは3次元心エコー図法において、局所心筋の特徴的性状を表すスペックル、すなわち、局所毎に模様の異なる点状エコーをフレーム毎に追跡し、その始点と終点を決定することにより、局所心筋長の変化を数値化する方法である。すなわち、近接する2つの点をそれぞれスペックルトラッキング法によって追跡し、始点の2点間距離から何%伸びたか縮んだかを求め、心筋ストレイン値として算出する。この方法はドプラ法を使用しないため、入射角度依存性のようなデメリットがない。2次元断層心エコー図法にスペックルトラッキング法を適用すると、心尖部アプローチ断層像より左室心筋の長軸方向ストレイン (longitudinal strain) が計測され、傍胸骨アプローチ左室短軸像より求心方向ストレイン (radial strain) 及び円周方向ストレイン (circumferential strain) が計測される。この3方向のストレイン値のなかで、計測値の再現性が高く、最も多く臨床応用されているのは、左室心筋の長軸方向ストレインである。そして、心尖部アプローチの左室長軸像、4腔像、2腔像の各断層像において、左室心筋を心尖部、心中部、心基部に分けると、左室は18領域に分割される。この分割された各領域のストレイン値により局所左室機能が評価され、また18領域の平均値は左室グローバルストレインと呼ばれ、左室全体の収縮能指標として用い

られる。3次元心エコー図法にスペックルトラッキング法を適用することも行われているが、3次元法の汎用性が低いために、現在は2次元スペックルトラッキング法が普及している。

心筋ストレイン指標の臨床応用としては、局所心筋機能を評価し得る特徴から心筋虚血の検出、心臓同期不全の評価、そして、心アミロイドーシスのように特徴的な壁運動異常パターンを示す疾患での診断に寄与する⁶⁾。虚血性心疾患では心筋ストレインが虚血心筋で低値となり、さらに収縮が遅れて始まり遅れて終わるという特徴 (tardokinesisあるいはpostsystolic shortening) があるため、心筋ストレイン曲線のピークも遅れる。従って、心筋ストレイン値の低下やpostsystolic shorteningの検出によって心筋虚血が診断される⁷⁾。さらに、拡張期特性の遅延が収縮期特性の遅延よりも遷延することを用いて臨床的に心筋虚血を検出することの有用性も報告されている⁸⁾。

心不全で高頻度に合併する刺激伝導系の障害は、房室間や心室間あるいは心室内の同期不全をもたらす。特に重要な同期不全は左室収縮の同期不全であり、心不全の増悪因子となるため、心臓再同期療法が行われる。このため、心臓再同期療法の適応決定には各検査法・各評価法が試行されてきたが、未だ定まっていない。心エコー図検査を用いた評価法では、スペックルトラッキング法による心筋ストレイン指標が最も心臓再同期療法の適応決定に有用と考えられたが、十分な結果を示せなかった。しかしながら、心筋ストレイン指標の同期不全評価における有用性は明らかであり、局所心筋のストレイン曲線の時間的ずれを評価することにより同期不全と診断する⁹⁾。

近年、トランスサイレチン型のアミロイドーシスに対して新しい薬剤が開発され、それに伴い、心アミロイドーシスを診断する重要性が高まってきている。心アミロイドーシスでは、心筋機能低下が心尖部より心基部に強く、心筋ス

図2 心アミロイドーシスの1症例

心アミロイドーシス症例の2次元断層像とスペックルトラッキング法による左室長軸方向ストレインのブルズアイ表示を示す。傍胸骨左縁アプローチ左室長軸像 (A)、短軸像 (B)、心尖部アプローチ4腔像 (C) にて両心室肥大、両心房拡大と少量の心膜液貯留を認める。左室長軸方向ストレインのブルズアイ表示 (D) より心尖部では相対的に収縮能が保持されていることが示され、apical sparingと呼ばれる。

トレインの局所分布を観察すると、心基部は低下するにもかかわらず、心尖部は保持されているapical sparingという現象が特徴的である。このような局所心筋障害の分布に特徴のある心筋症等の診断には心筋ストレイン指標の応用が有用である (図2)⁴⁾。

3. ネプリライシン阻害薬と BNP・NT-proBNP

ナトリウム利尿ペプチドには心房性 (atrial natriuretic peptide : ANP)、脳性 (BNP) ならびにC型 (C-type natriuretic peptide : CNP) があり、ANPは主として心房で、BNPは主として心室で合成される心臓ホルモンである。ANPは主として心房の伸展刺激により、BNPは主として

心室の負荷である心室壁応力の増大により分泌が亢進し、血中濃度が上昇する。増加したANPやBNPはナトリウム利尿作用、血管拡張作用ならびにレニンやアルドステロンの分泌抑制作用をもたらすと同時に、心臓に対して心筋肥大抑制作用や線維化抑制作用を有しており、心保護的に働く。このように、ナトリウム利尿ペプチドは、心不全における心臓の負荷に対して作動する代償機構の1つであるため、その代償機構の大きさの指標となる血中BNP濃度は心不全マーカーとして臨床的に用いられ、実地診療においては心機能検査の1つとして捉えられている。BNPと同じく心不全マーカーとして用いられる指標にNT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide) がある。BNPの前駆体であるproBNPから生物学的活性を持つBNPが切

断・分離された後に、生物学的活性を持たないN末端残基が残り、その残基がNT-proBNPである。従って、BNPとNT-proBNPはproBNPから1対1の割合で生成され、血中NT-proBNP濃度も心不全マーカーとして用いられている。

2020年8月にナトリウム利尿ペプチドの分解酵素であるネプリライシンの阻害薬が、心不全に対する新しい薬剤として薬価収載され、臨床使用が可能となった。本薬剤は、1分子中にアンジオテンシン受容体拮抗薬であるバルサルタンとネプリライシン阻害薬のプロドラッグであるサクビトリルを1対1で結合含有させた結晶複合体であり、いわゆる配合剤ではない。サクビトリルはプロドラッグであるため、体内で活性代謝物であるサクビトリラートに変換される。そして、サクビトリラートはネプリライシンを阻害することにより心保護作用を有するANPやBNPを増やし、心不全に対する治療効果を発揮する。

ここで注意を要するのが、サクビトリル・バルサルタンの治療を開始して心不全が改善した際にも、心不全マーカーとして血中BNPを測定すると2～3倍に増加することである。一方、NT-proBNPは本薬の影響を受けないため、心不全が改善した程度に応じて低下する。従って、本薬を使用するにあたっては、心不全マーカーとしてBNPよりNT-proBNPを測定する方が病態を正確に表すと考えられる。しかしながら、NT-proBNPはBNPに比して腎機能の変化に対し大きく影響を受ける欠点がある。近年の心不全患者には腎機能障害の合併が多く、また、心不全の病態では臓器灌流低下を反映して腎機能が

変化しやすい。サクビトリル・バルサルタンの治療を行っている患者のBNPは本薬による治療を行っていない状態の数値の2～3倍になっている、すなわち、ベースラインが上方に移動したということを認識したうえであれば、BNPも心不全マーカーとして臨床応用は可能と考えられる。このように、心不全マーカーとしてBNPとNT-proBNPのいずれを用いるかは、治療内容や腎機能障害の有無を考慮して選択していくことが重要となる。

まとめ

心機能検査における新しい方法として3次元心エコー図法とストレイン指標について紹介した。また、新しい薬剤の臨床応用に伴って心機能指標の解釈を変える必要があることを提示した。ずいぶん以前の話になるが、心エコー図検査において1次元表示法のみで評価していた時代から2次元表示法が開発され、その臨床使用が広がっていったときに、「2次元表示は必要ない」とする、1次元表示のファンのような意見があったそうである。実際に2次元表示法が使用され、一般化していくと、この領域に関する研究も多数行われ、また新しい指標も生まれたという。今後も新しい検査方法が開発され、新たな指標が提示されることが期待されるが、メリットとデメリットが正しく評価され、臨床現場での患者診療に役立てられることを望みたい。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) Shiota T : Clinical application of 3-dimensional echocardiography in the USA. *Circ J* 79 : 2287–2298, 2015.
- 2) Lang RM, et al : 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, 2015.
- 3) Otto AS, et al : Myocardial strain imaging : how useful is it in clinical decision making? *Eur Heart J* 37 : 1196–1207, 2016.
- 4) Koyama J, et al : Left ventricular deformation and torsion assessed by speckle-tracking echocardiography in patients with mutated transthyretin-associated cardiac amyloidosis and the effect of diflunisal on myocardial function. *Int J Cardiol Heart Vasc* 9 : 1–10, 2015.
- 5) Tanaka H : Echocardiography and cancer therapeutics-related cardiac dysfunction. *J Med Ultrason* 46 : 309–316, 2019.
- 6) Phelan D, et al : Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart* 98 : 1442–1448, 2012.
- 7) Asanuma T, et al : Myocardial ischaemia and post-systolic shortening. *Heart* 101 : 509–516, 2015.
- 8) Ishii K, et al : Abnormal regional left ventricular systolic and diastolic function in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention : clinical significance of post-ischemic diastolic stunning. *J Am Coll Cardiol* 54 : 1589–1597, 2009.
- 9) 日本超音波医学会用語・診断基準委員会 循環器担当小委員会：心臓再同期療法（CRT）適応決定のための諸指標の解説. *Jpn J Med Ultrasonics* 41 : 37–48, 2014.