

透析・CKD患者における心筋シンチの有用性について

東邦大学医療センター大橋病院 腎臓内科

長谷 弘記

【はじめに】

慢性腎臓病 (CKD) とは進行性腎障害から末期腎不全に至る病態とともに, atherosclerosisが進展するという病態の二面性を有する症候群である (図1)。今回の研究会では, atherosclerosisの中で最も重要な冠動脈疾患 (CAD) あるいは虚血性心疾患 (IHD) 進展とCKDの関連性に焦点を絞り, 心筋シンチが果たす役割に関して概説した。なお, CADとは冠動脈造影 (CAG) などによって証明された器質的冠動脈狭窄を意味し, IHDはRI-SPECTによって証明された心筋虚血を指す。

I. CKDの疫学

CKDは国民全体の約11%に認められると考えられている。その内訳はCKD stage 1-2の患者が6.3%, CKD stage 3-5の患者が4.6%, 透析治療を行っているCKD stage 5 Dが0.2%である¹⁾。一方, 急性心筋梗塞で入院した患者の33%がCKD stage 3-5である²⁾。これは, 腎機能の低下が非常に密接にCADと関連していることを示している。一方, GFRが15-30mL/min/1.73m²であるCKD stage 4の患者の予後を5年間に渡って観察した研究では, 17.6%が透析治療に移行したのに比較して45.7%が透析治療以前に死亡することを報告している³⁾。また, CKD患者に虚血性心イベントを合併するとGFRの低下速度が加速され, より早期に透析治療が必要になるとの報告もある⁴⁾。つまり, 腎機能低下はatherosclerosisの進展要因であり, atherosclerotic cardiac eventが腎機能低下要因であるとの相互関係が成り立っているようである。

CKD患者の典型である透析患者の死亡原因は一般国民の死亡原因と大きく異なっている。一般国民における死亡原因の第1位が悪性腫瘍 (31%), 第2位が心臓病 (15%), 第3位が脳卒中 (14%) であるのに対して, 透析患者では第1位が心臓病 (35%), 第2位が感染症 (19%), 第3位が脳卒中 (10%) である。

II. CKD患者の心不全

従来, 透析患者に認められる2次性拡張型心筋症の原因が高血圧や尿毒症であると考えられ, 「尿毒症性心筋症」と呼称されることもあった。しかし, このような2次性心筋症の多くが虚血性

心筋症と考えられている⁵⁾。虚血性心筋症の原因として重要なのがCADと左室肥大である (図2)。一方, 稀ではあるがCADを伴わない2次性心筋症があることも事実であるが, その原因としてインスリン抵抗性が重要視されている⁶⁾。

III. 透析期CKD患者におけるCAD/IHD

透析患者におけるCADやIHDの合併頻度に関する報告は決して多くはない。最も初期のJokiら⁷⁾の報告では, 透析導入時のEnd Stage Renal Disease (ESRD)患者連続24症例にCAGを行い, 糖尿病性CKD患者の約60%に, 非糖尿病性CKD患者の約40%に有意なCADを認め, 臨床症状や心電図変化ではCAD合併の有無は予測し得ないとしている (図3)。その後, Otakeら⁸⁾もほぼ同様の報告をしている。一方, Haseら⁹⁾はCAGまたは薬物負荷RI-SPECTを用いて無症候性ESRD患者にCAD/IHD screeningを行い, この時点でCADあるいはIHDを合併している患者では2年以内のmajor adverse cardiac event (MACE)の発症率が非合併患者に比較して有意に高率に発症することを報告している (図4)。また, 維持透析患者におけるCAD合併頻度を検討した報告の多くはCAGを用いており, 概ね45-72%の維持透析患者がCADを合併している¹⁰⁻¹³⁾。一方, Haseら¹⁴⁾は連続77名の維持透析患者に薬物負荷RI-SPECTを行い, この時点でIHDを合併している患者の1年心予後が極めて悪いことを報告している。

透析患者に合併した急性心筋梗塞では非CKD患者に比較して胸痛の合併頻度は少なく, 心不全症状の合併頻度が相対的に増加する。また, 典型的な心電図所見は約50%の患者に認められるに過ぎない¹⁵⁾。したがって, 急性うっ血性心不全を主訴に来院した透析患者ではベースに急性心筋梗塞がある可能性を見逃さないことが重要である (図5)。

現在, K/DOQIガイドライン¹⁶⁾においても透析導入時にCADあるいはIHD合併の有無を診断することを推奨しているが, この時点で合併が認められなかった透析患者をどのようにして経過観察するのが適切であるかに関しては言及していない。そこで, Jokiら¹⁷⁾は透析導入時にCAGまたは薬物負荷RI-SPECTを用いてCAD/IHD screeningを行い, CAD/IHDの合併を認めなかった透析患者を2年



間追跡調査したところ、1年以内にMACEを発症する患者を認めないこと、screening時点でCRP \geq 3.5mg/L以上の患者ではCRP<3.5mg/Lの患者に比較して有意にMACE発症率が高いことを報告し、CRP \geq 3.5mg/L以上のESRD患者では1年後に再度CAD/IHD screeningを実施することが望ましいとしている(図6)。

IV. 保存期CKD患者におけるCAD/IHD

CKD患者の約50%は保存期にCAD関連死に至り、透析治療を要するまでに辿り着くことができない。したがって、CKD患者全体の生命予後を改善するには透析患者の心予後を改善させる以上に、保存期CKD患者の心予後を改善することが重要である。しかし、CKD保存期患者に造影剤を使用した場合、平均12%に造影剤腎症が合併することを理由に、CAD/IHD screeningは行われていないのが現状である。そこで、CKD保存期患者にほとんど無害であり、かつ非侵襲的で複数回の施行が可能である薬物負荷RI-SPECTまたは ^{125}I -BMIPPと ^{201}Tl を用いた2核種同時SPECTを用いてCAD/IHD screeningを行うことを推奨したい(表1)。そして、CAD/IHD screeningで異常を認めた場合、あるいはCAD/IHD screeningで異常を認めかつ臨床症状が不安定な保存期CKD患者にインターベンション治療を前提としてCAGを施行するのが妥当であると考ええる。CKD経過中のどの時点でCAD/IHD screeningを行うのが適切であるかの判断は非常に困難であるが、Goら¹⁰⁾の報告では心血管イベントの発症リスクが急激に増大するのがeGFR<45mL/min/1.73m²であることを参考にして、男性ではSCr<1.5mg/dL、女性ではSCr<1.2mg/dLの高リスクCKD患者を対象にするのが適切であると考ええる。

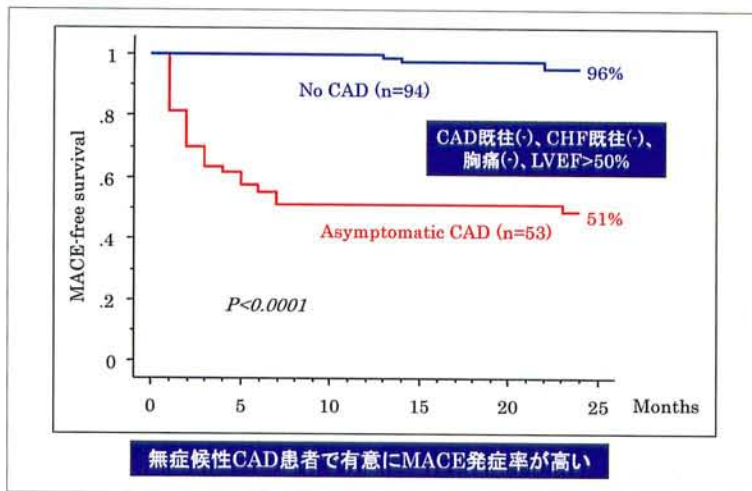
【まとめ】

保存期CKD患者、特にGFR<45mL/min/1.73m²の高リスクCKD患者におけるリスクの層別化を行うにはCAD/IHD screeningを行うことが重要である。Screeningは薬物/運動負荷 ^{201}Tl / $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 心筋血流SPECTを原則とする。これらのscreening検査にて異常を認めた患者に対しては積極的な薬物介入治療(スタチン、ACE阻害薬、エリスロポイエチン、カルベジロール、アスピリン)を行うべきである。しかし、積極的な薬物介入治療を行っても臨床症状が悪化/不安定化する患者には躊躇することなくCAGを行い、インターベンション治療に踏み切ることが肝要である(図7)。一方、急性心筋梗塞や不安定狭心症、急性心不全や慢性心不全の

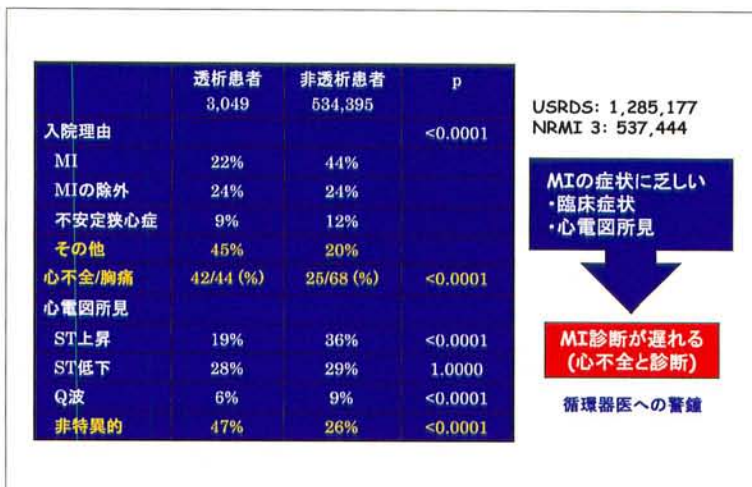
急性増悪を示す保存期CKD患者に対しては速やかにCAGやインターベンション治療を行う必要がある。このような診断/治療戦略がCKD患者全体の心予後、生命予後を改善してくれるものと確信している。

(文献)

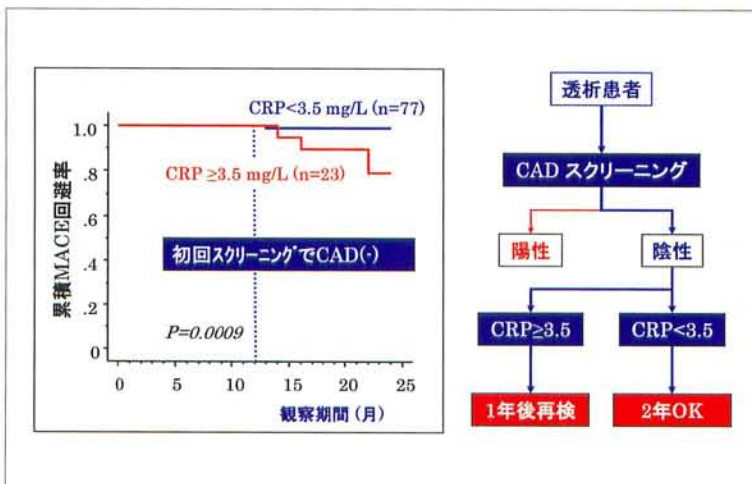
- 1) National Kidney Foundation : K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease : evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002 ; 2 Suppl : S1-S266.
- 2) Anavekar NS, et al : Relationship between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. N Engl J Med 2004 ; 351 : 1285-1295.
- 3) Keith DS, et al : Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. Arch Intern Med 2004 ; 164 : 659-663.
- 4) Eijkelkamp WB, et al : Effect of first myocardial ischemic event on renal function. Am J Cardiol 2007 ; 100 : 7-12.
- 5) Dzau V, Braunwald E : Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease : a workshop consensus statement. Am Heart J 1991 ; 121 : 1244-1262.
- 6) Witteles RM, Fowler MB : Insulin-resistant cardiomyopathy clinical evidence, mechanism, and treatment options. J Am Coll Cardiol 2008 ; 51 : 93-102.
- 7) Joki N, et al. Onset of coronary artery disease prior to initiation of haemodialysis in patients with end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant 1997 ; 12 : 718-723.
- 8) Ohtake T, et al. High prevalence of occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease at the initiation of renal replacement therapy : an angiographic examination. J Am Soc Nephrol 2005 ; 16 : 1141-1148.
- 9) Hase H, et al. Risk factors for de novo acute cardiac events in patients initiating hemodialysis with no previous cardiac symptom. Kidney Int 2006 ; 70:1142-1148.
- 10) Yasuda K, et al. Comparison of percutaneous coronary intervention with medication in the treatment of coronary artery disease in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 2006 ; 17 : 2322-2332.
- 11) Gowdak LH, et al : Screening for coronary artery



▲図4 透析導入時の無症候性透析患者の予後とCAD screening



▲図5 心筋梗塞を合併した透析患者の特異性

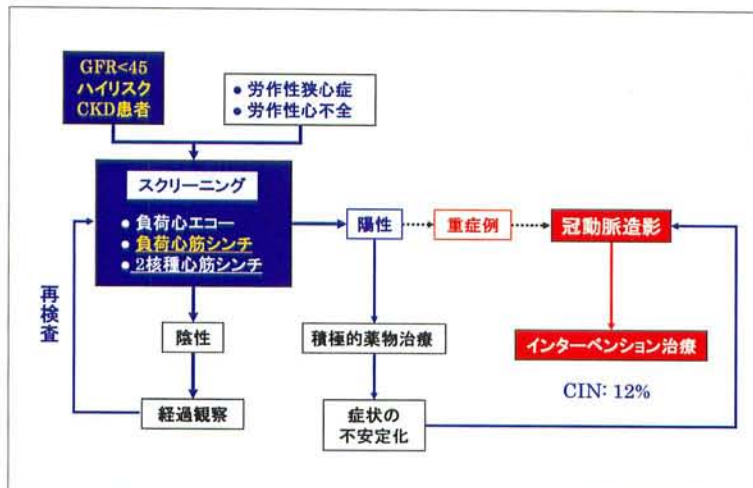


▲図6 透析導入時のCAD screening陰性患者の予後と予後予測因子

- disease in high-risk renal transplant candidates.
Coron Artery Dis 2007 ; 18 : 553-558.
- 12) Soubassi LP, et al : Incidence and risk factors of coronary artery disease in patients on chronic hemodialysis. Int Artif Organs 2007 ; 30 : 253-257.
 - 13) Nishimura M, et al : Myocardial scintigraphy using a fatty acid analogue detects coronary artery disease in hemodialysis patients. Kidney Int 2004 ; 66 : 811-819.
 - 14) Hase H, et al : Independent predictors for coronary atherosclerosis in hemodialysis patients. Ther Apher Dial 2006 ; 10 : 321-327.
 - 15) Herzog CA, et al : Clinical characteristics of dialysis patients with acute myocardial infarction in the United States : a collaborative project of the United states Renal Data System and the National Registry of Myocardial Infarction. Circulation 2007 ; 116 : 1465-1472.
 - 16) Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2004 ; 43 (Suppl 1) : S1-290.
 - 17) Joki N, et al : Optimum second screening point for detection of coronary artery disease in hemodialysis patients without advanced coronary artery disease. Am J Nephrol 2009 ; 29 : 420-425.
 - 18) Go AS, et al : Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med 2004 ; 351 : 1296-1305.

検査法	解剖学的狭窄 診断	心筋虚血 診断	心筋 viability 診断	造影剤	CKD 保存期	CKD 透析期
CAG	Gold standard	不可	不可	少量	CIN risk 少 繰り返し 不可	侵襲
CT	やや可	不可	不可	大量	CIN risk 大 繰り返し 不可	非侵襲 石灰化
RI-SPECT	不可	可	可	—	CIN risk 無 繰り返し 可	非侵襲

▲表 1 CKD患者を対象としたCAD screening方法の特徴と比較



▲図 7 保存期CKD患者におけるCAD screeningと治療戦略