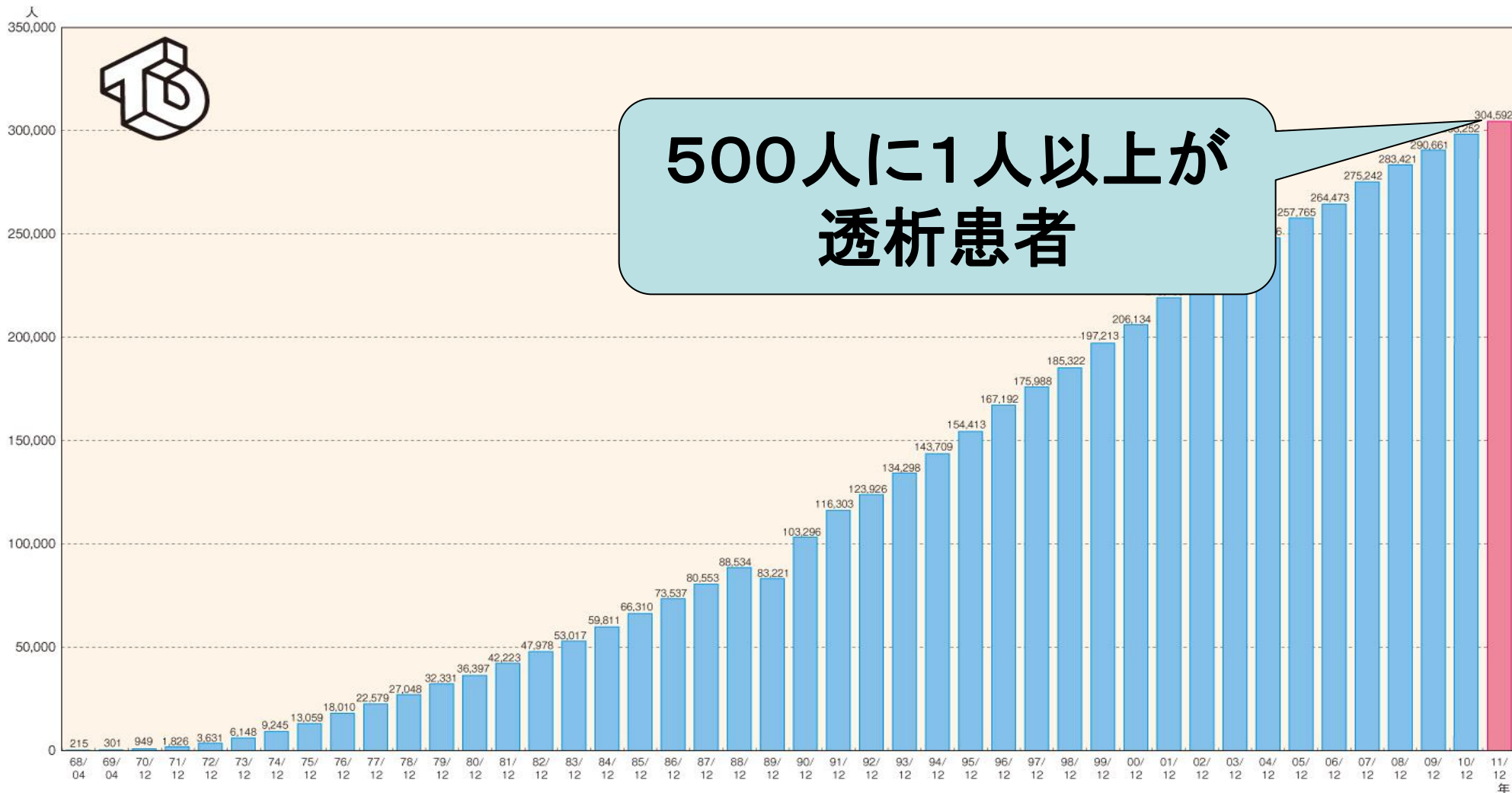


第60回北陸循環器核医学研究会
ホテル金沢
2013年7月27日

慢性腎不全患者を心臓死からまもるために
BMIPP SPECTを如何に活用するか
～多施設共同研究B-SAFEの成績も含めて～

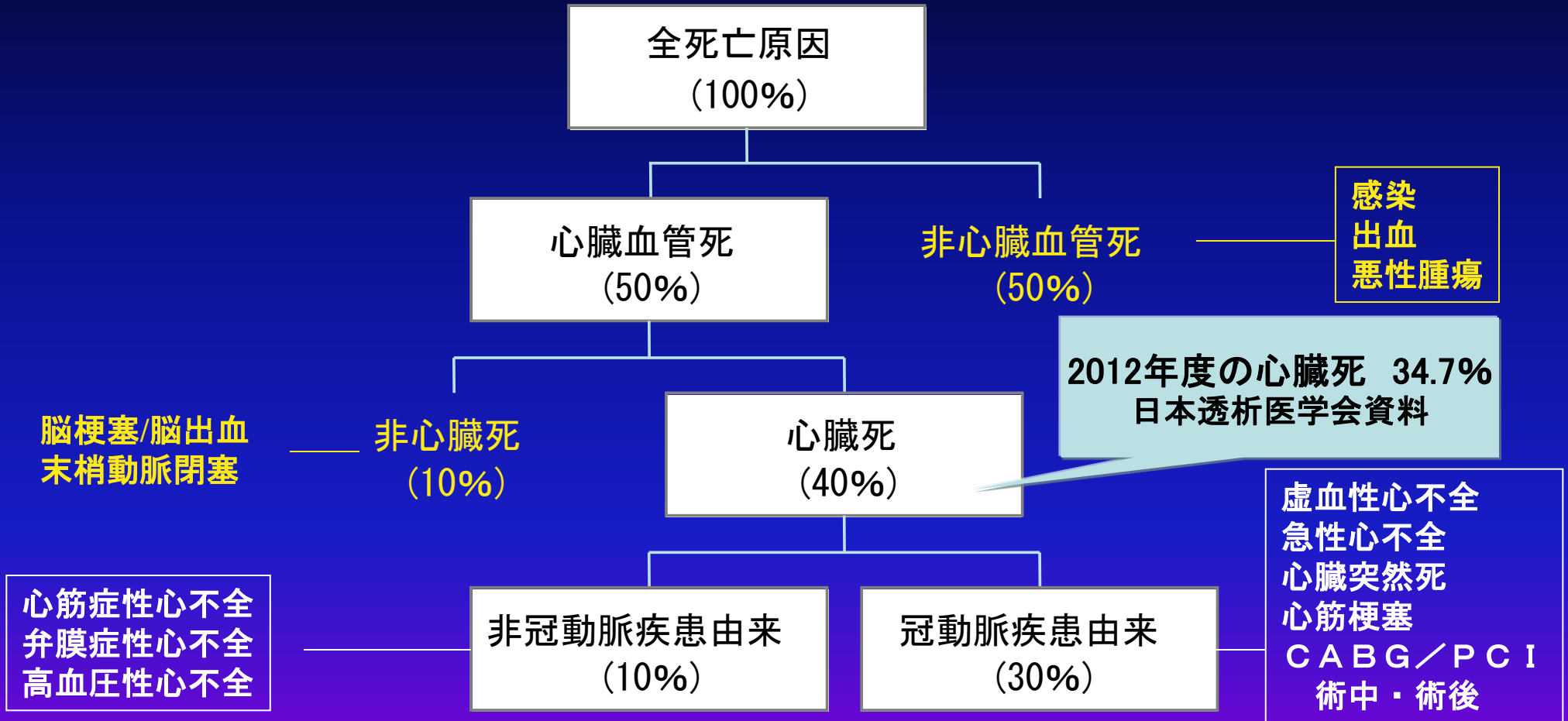
桃仁会病院循環器科
西村真人

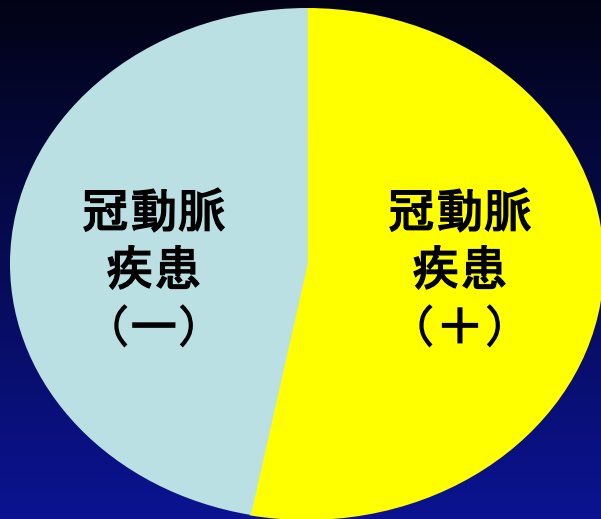
(1) 慢性透析患者数の推移 (図表2)



『(社) 日本透析医学会 統計調査委員会「図説 わが国の慢性透析療法の現況 (2011年12月31日現在)」』

透析患者の死亡原因





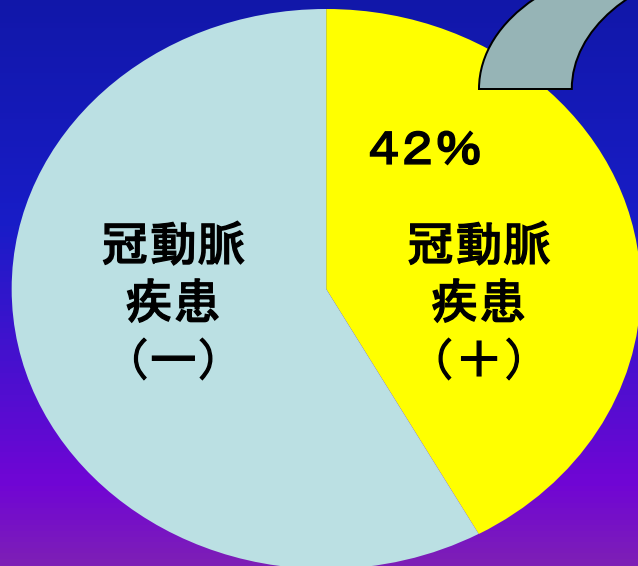
透析導入時、無症状患者の53%に冠動脈造影上50%を超える有意の冠動脈狭窄あり

(Ohtake TJ, et al; Am Soc Nephrol 2005)

無症候性の

重症冠動脈病変

無症状透析例



29%に冠動脈近位部に狭窄あり

(Charytan D, et al; Am J Kidney Dis 2007)

無症候性透析患者の冠動脈疾患

器質的狭窄 (75%以上) 93/130 (71.5%)

RCA 51/130 (39.2%)

LAD 61/130 (46.9%)

LCX 52/130 (40.0%)

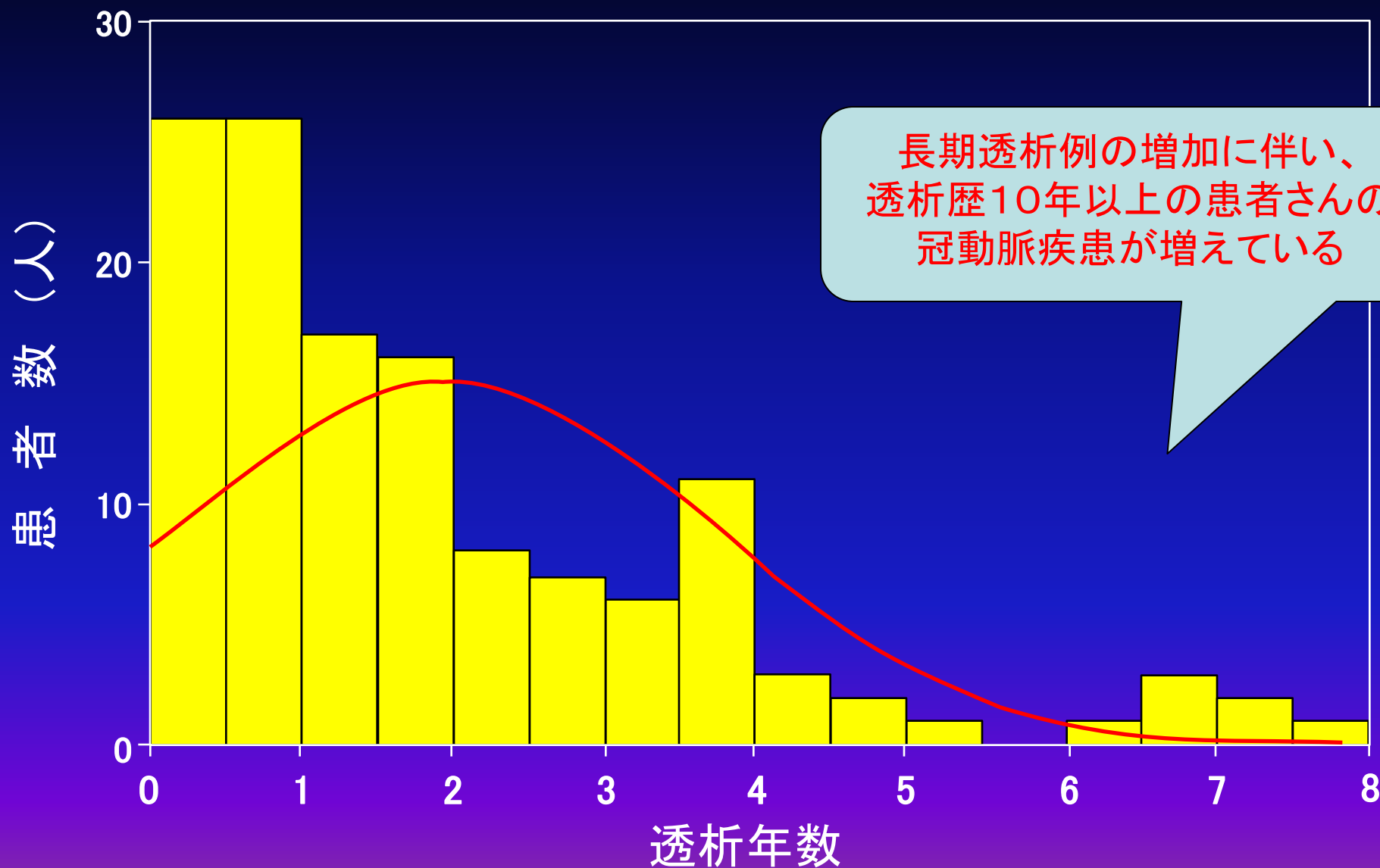
LMT 6/130 (4.6%)

一枝病変 41/130 (31.5%)

二枝病変 28/130 (21.5%)

三枝病変 18/130 (13.8%)

透析年数別による冠動脈疾患患者数



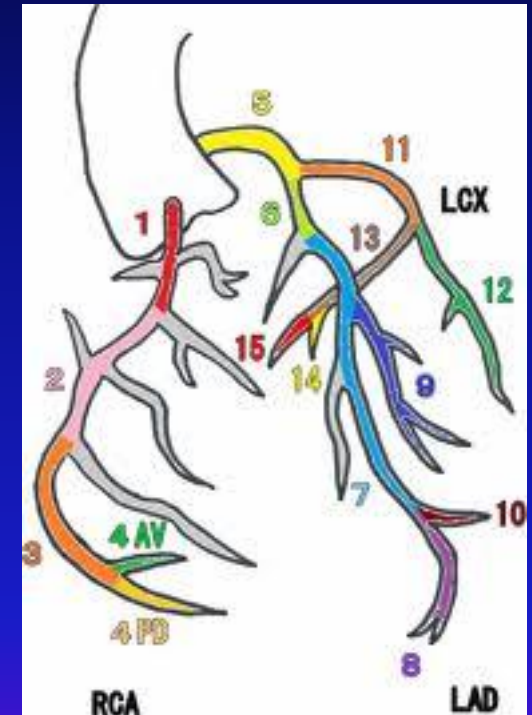
慢性透析例の心筋微小循環障害

- 1) 心筋内細小動脈の壁肥厚
(血管拡張障害)
- 2) 心筋内毛細血管密度の減少
- 3) 心筋細胞間線維化

Barenbrock M, Kidney Int 1994
Amann K, Am J Hypertens 1995
Amann K, J Am Soc Nephrol 1998



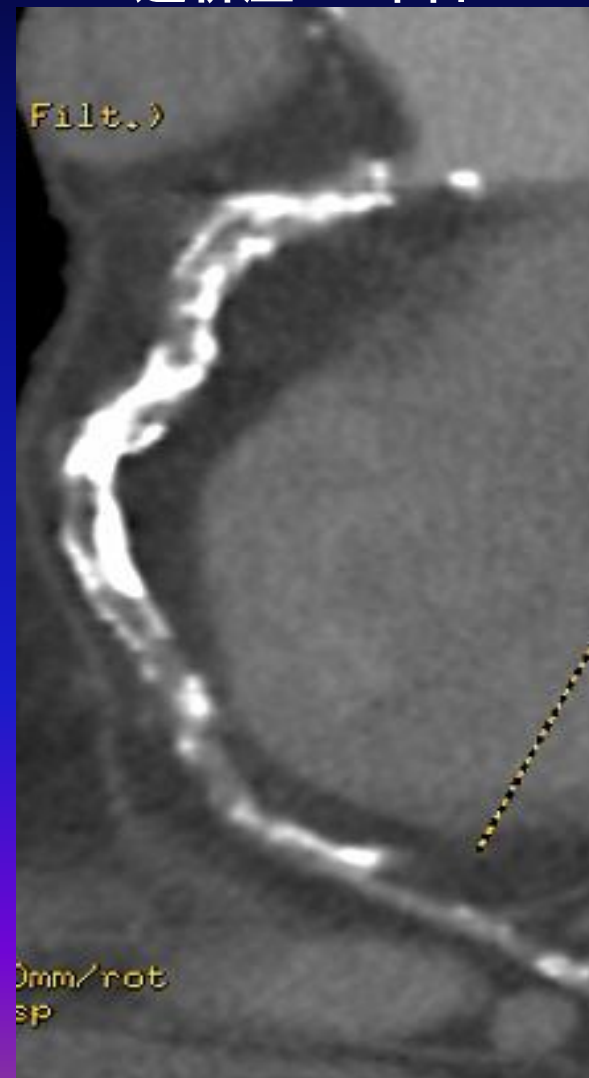
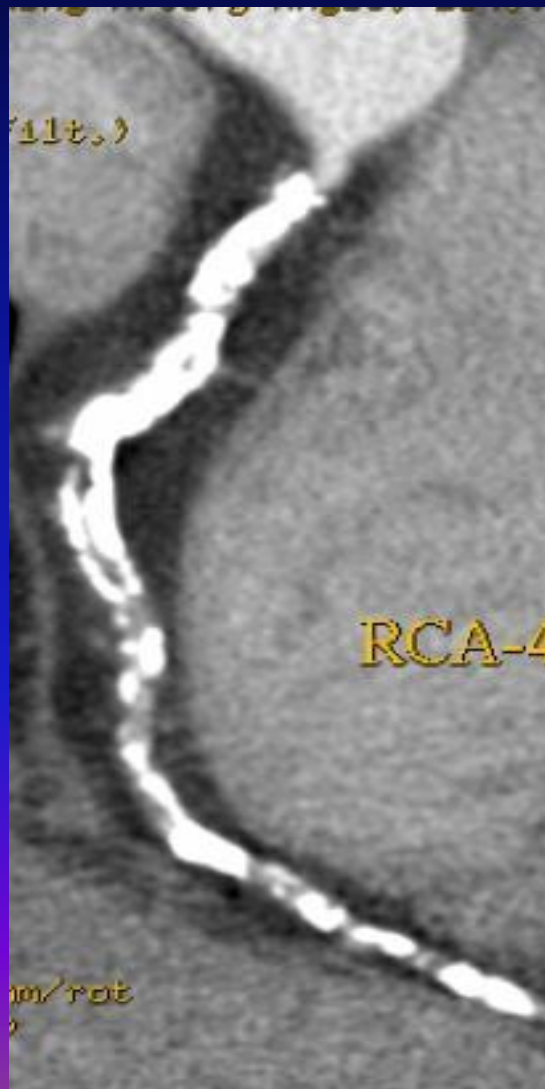
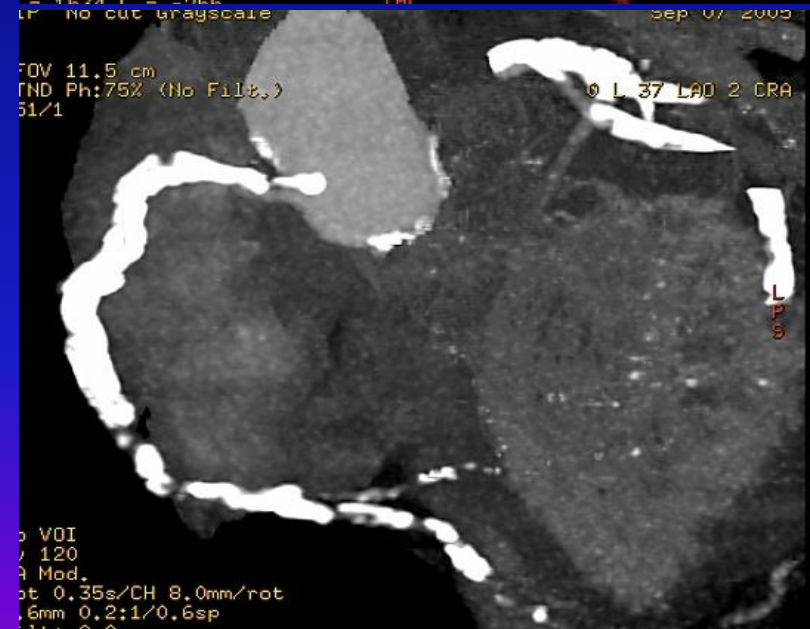
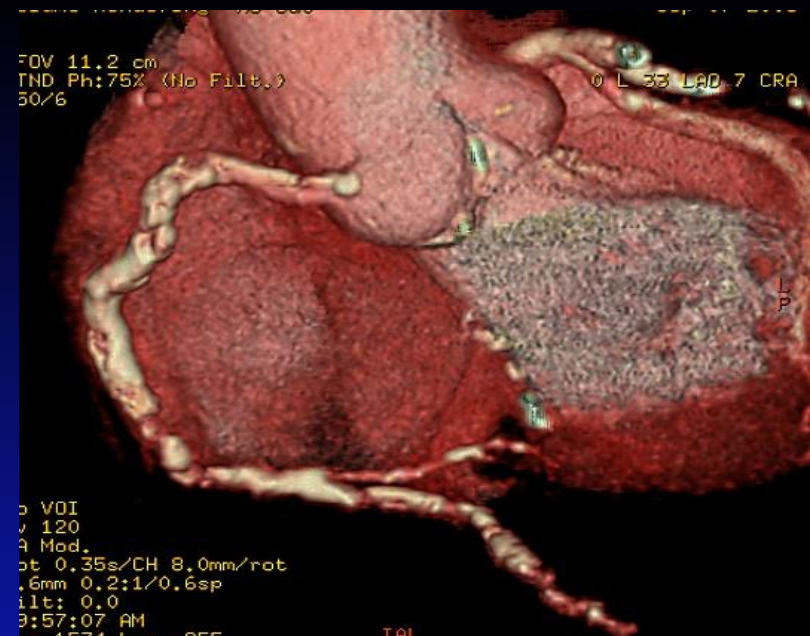
心筋微小循環障害



心筋血流の2/3は
微小血管血流

全周性高度石灰化→内腔評価の限界

糖尿病性腎症 65歳 男性
透析歴 8年目



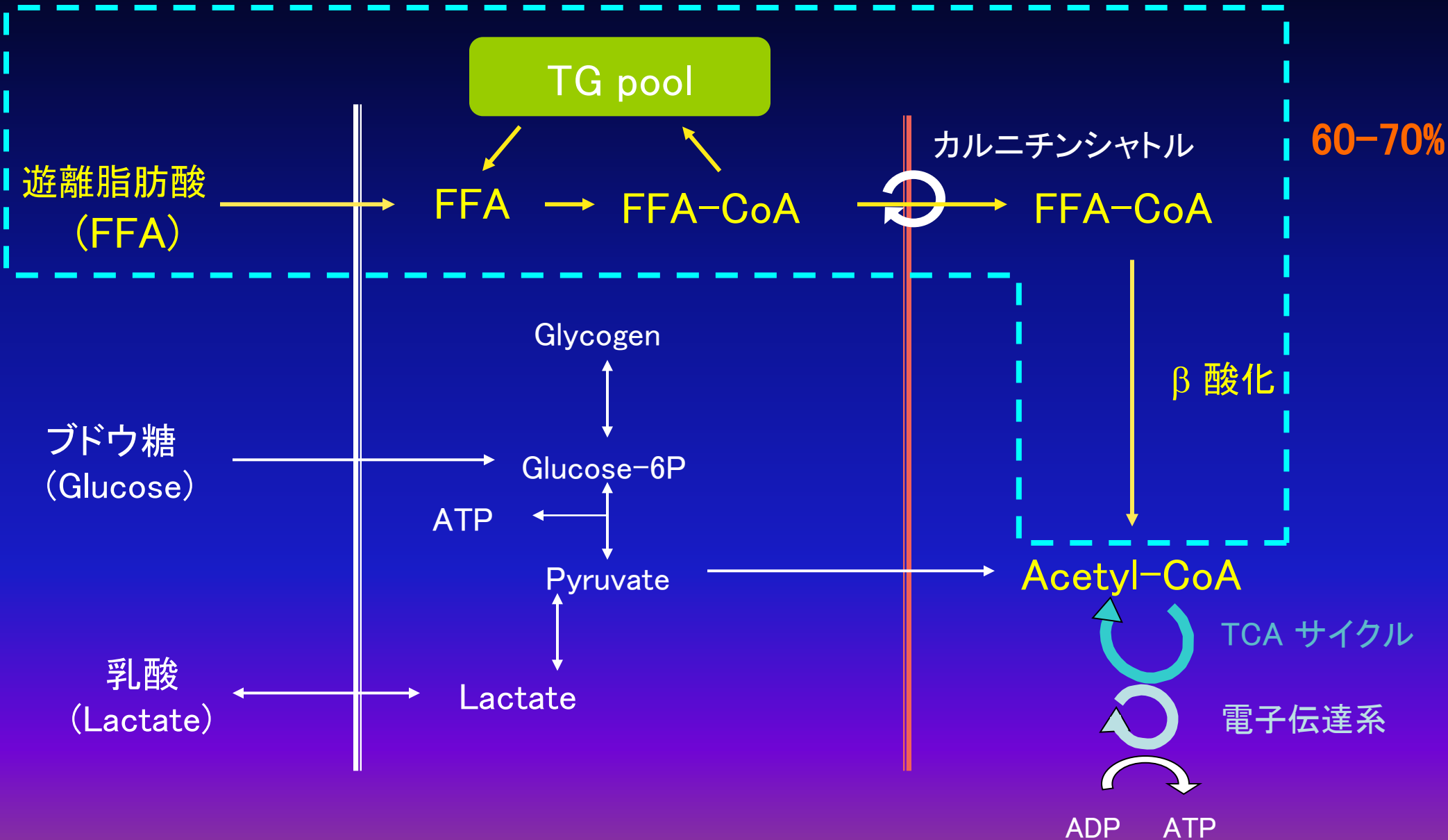
(天神会古賀病院理事長
古賀伸彦先生提供)

BMIPP SPECTによる
冠動脈疾患検出

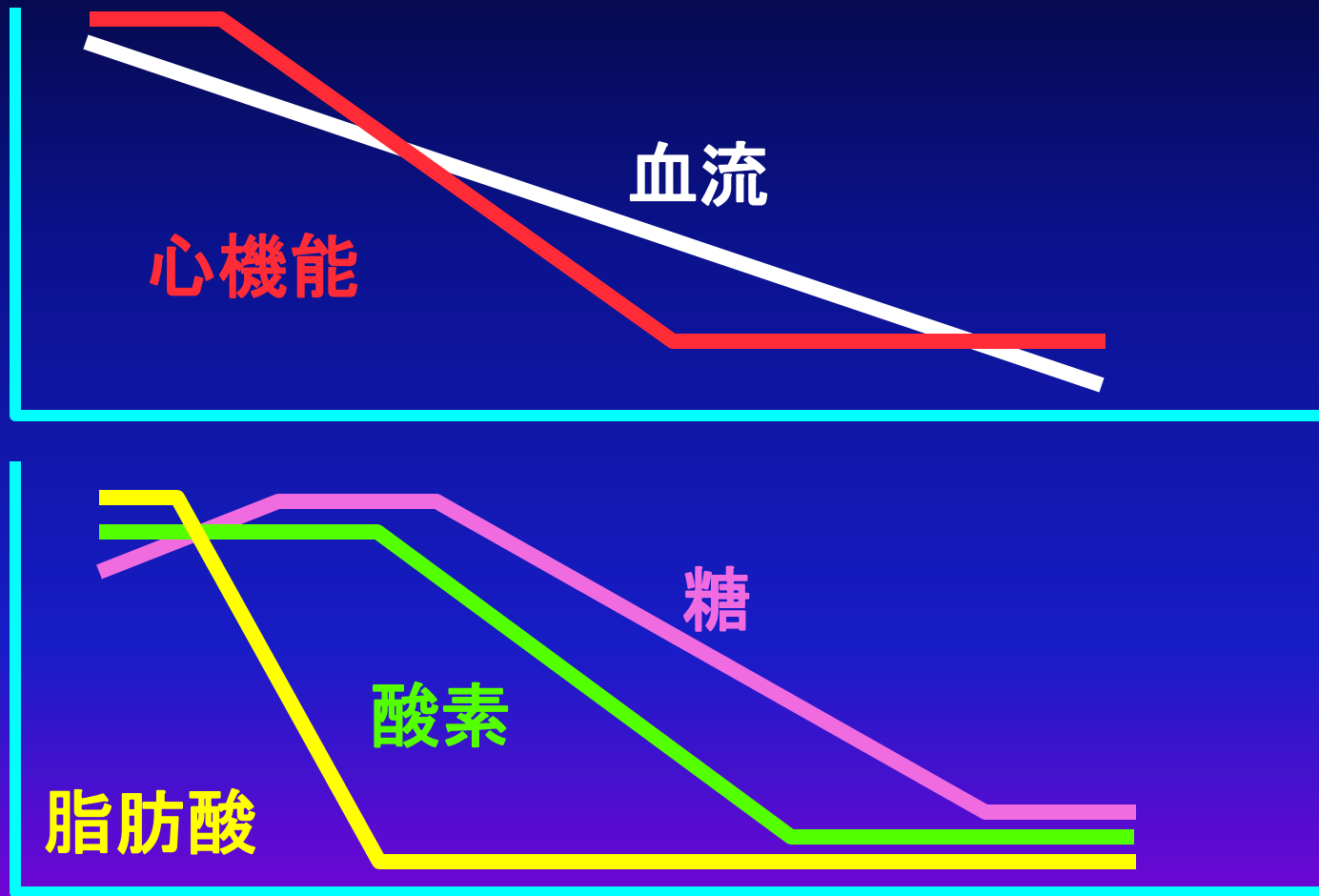
血液

細胞質

ミトコンドリア



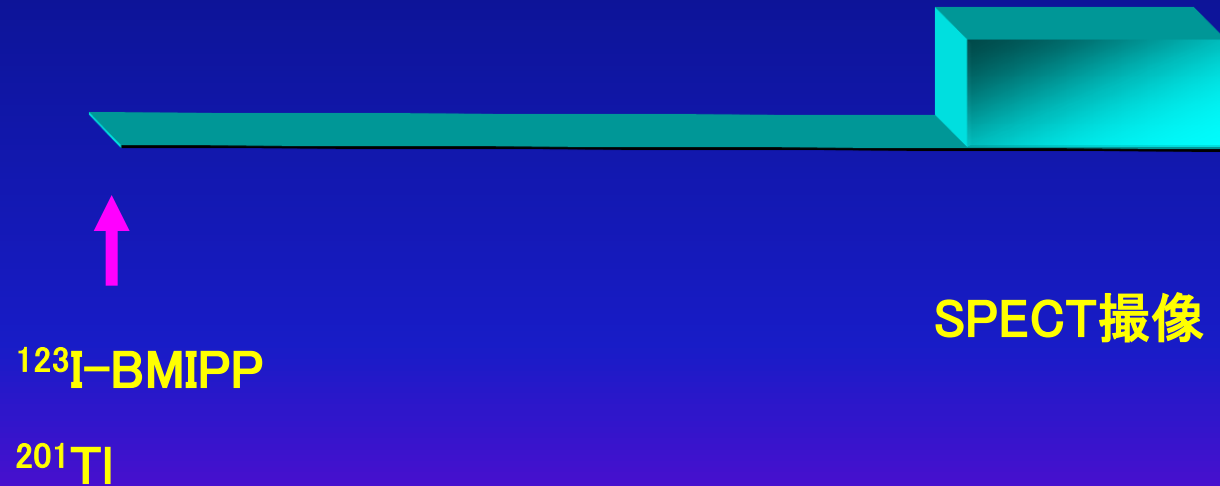
虚血による心臓の機能、代謝、酸素供給の変化



(玉木長良先生ご提供)

心筋血流・脂肪酸代謝心筋シンチ

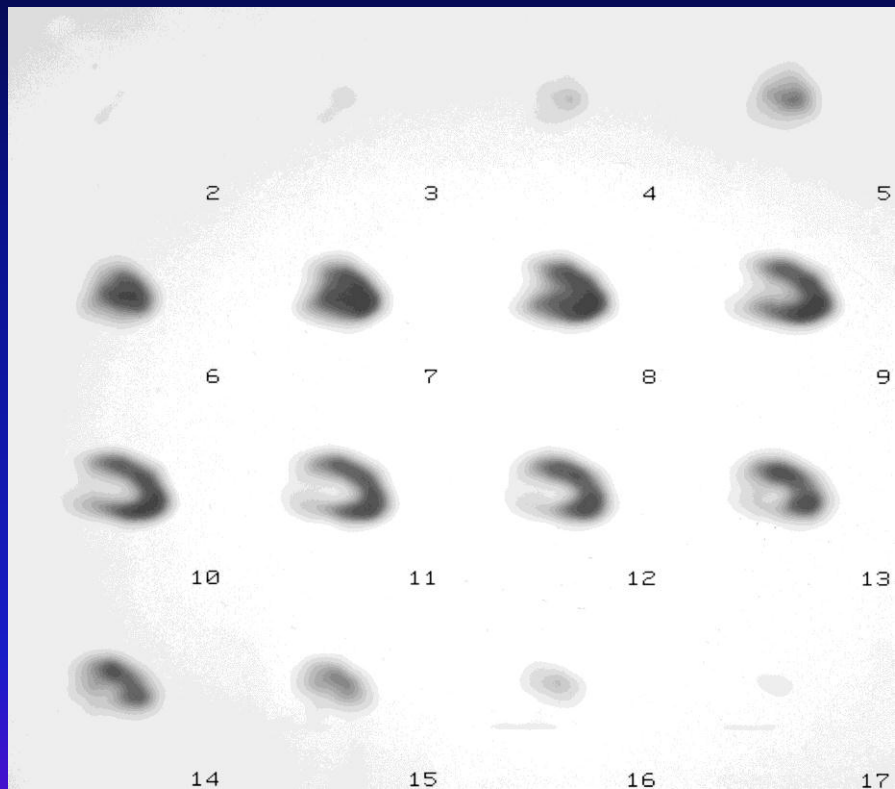
Tl-BMIPP dual SPECT



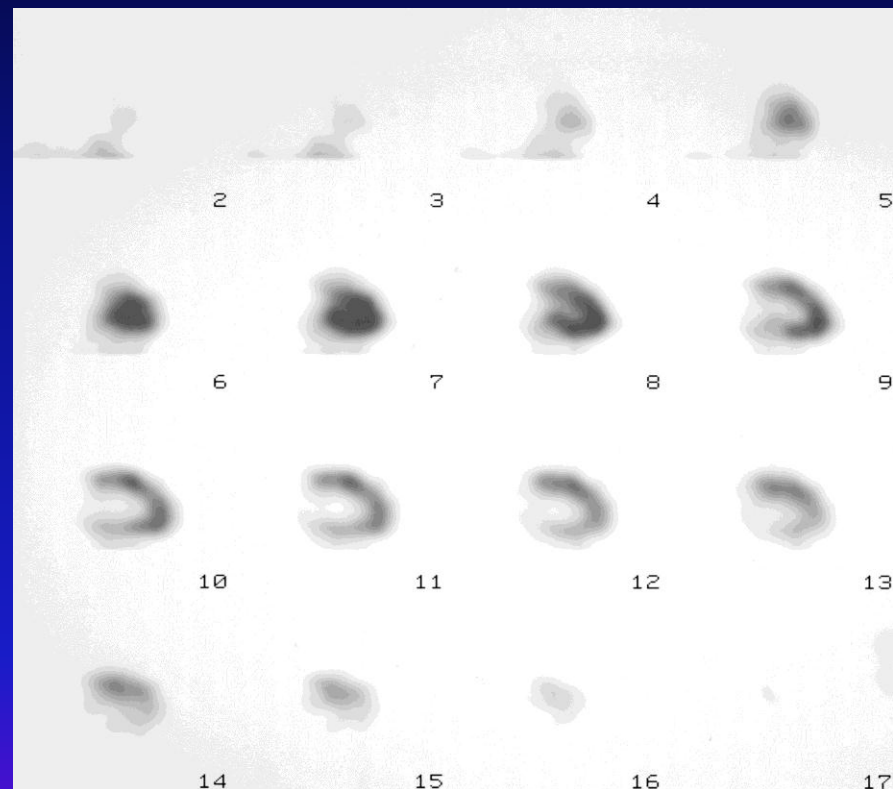
Case 1

- A diabetic woman
- Age, 77 years old
- Dialysis duration: 3 years
- No chest symptom
- New ST-T changes in ECG
- Normal finding in UCG

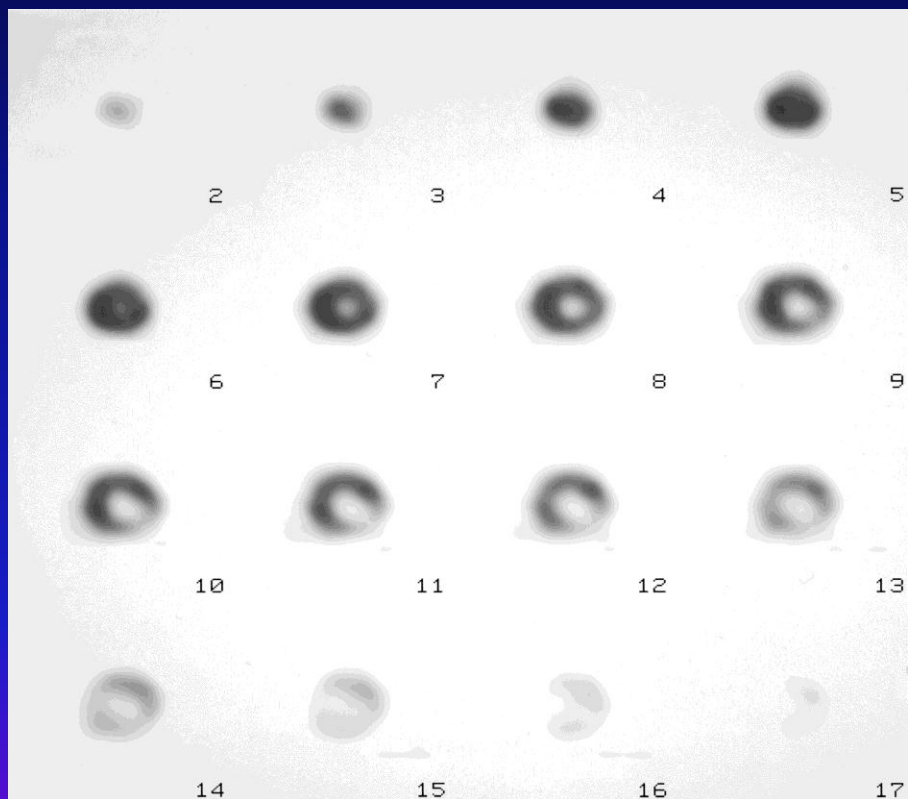
TI



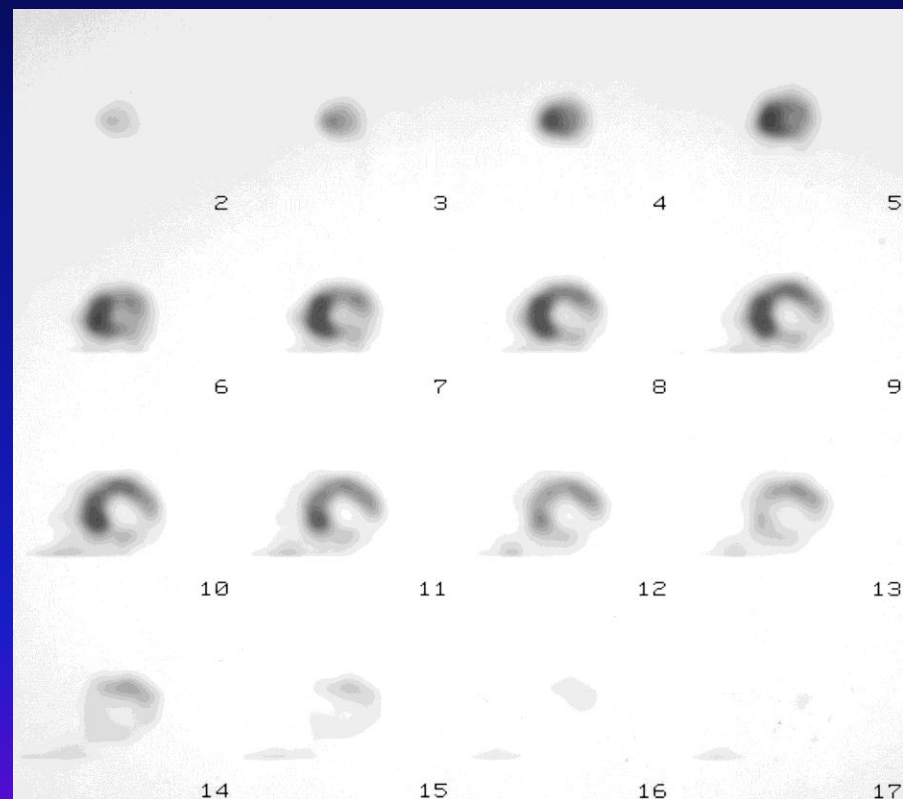
BMIPP



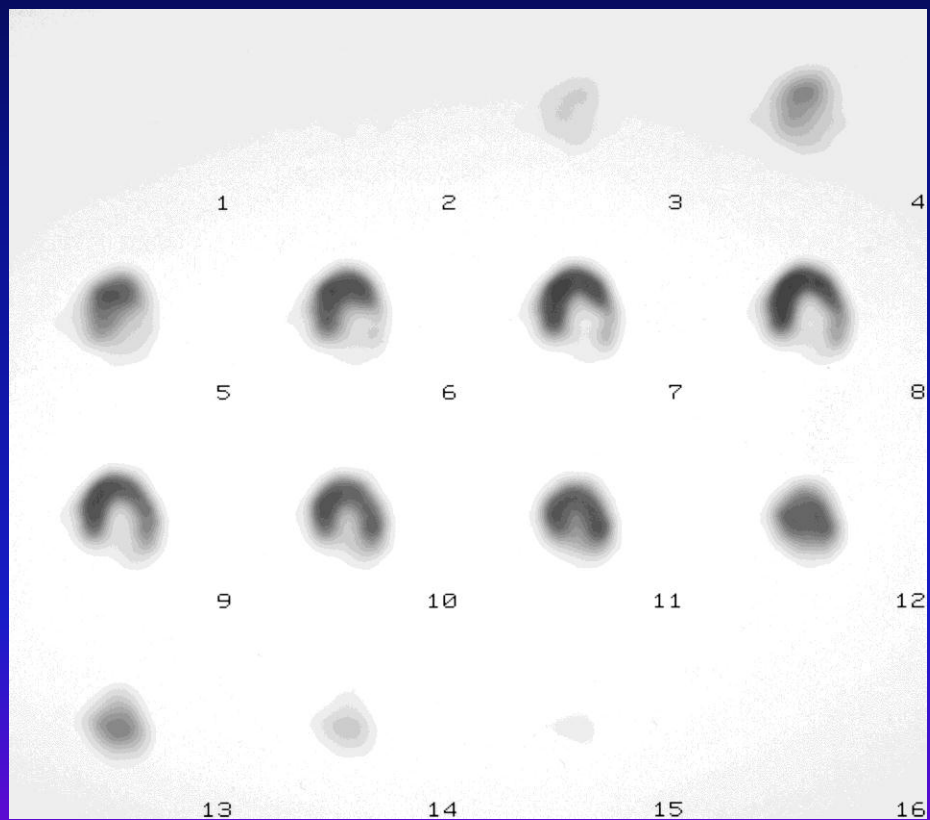
TI



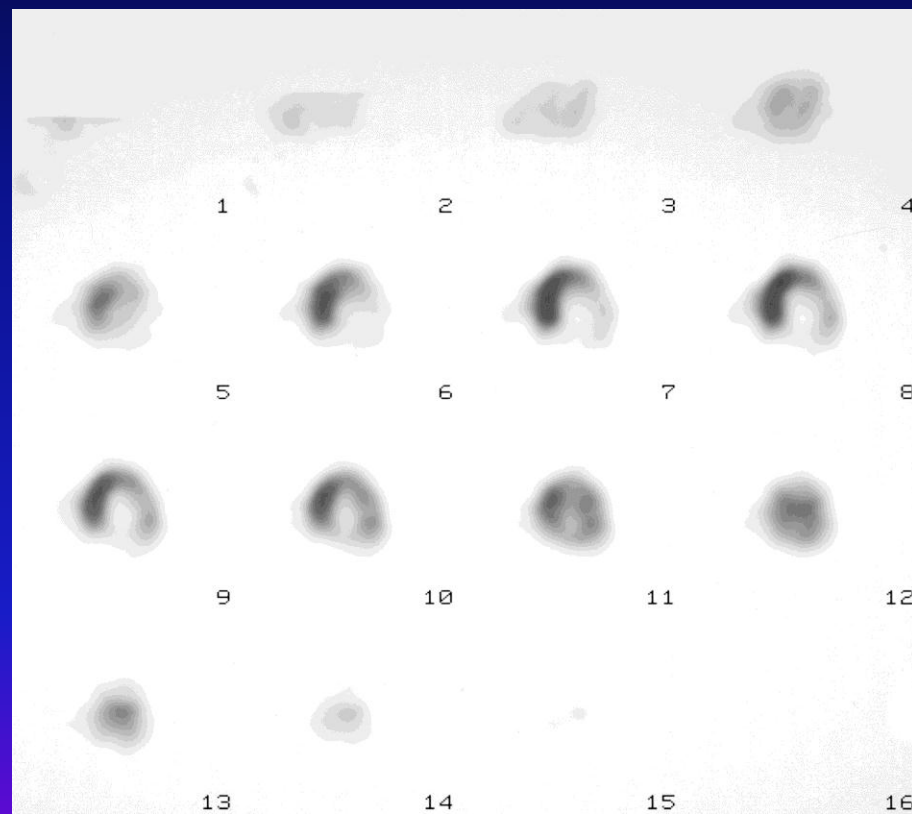
BM3D



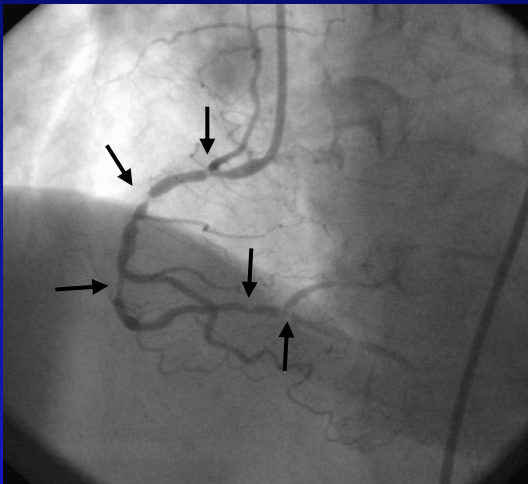
TI



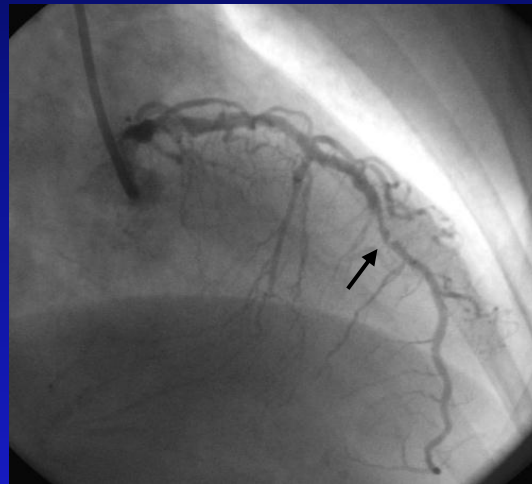
BMIPP



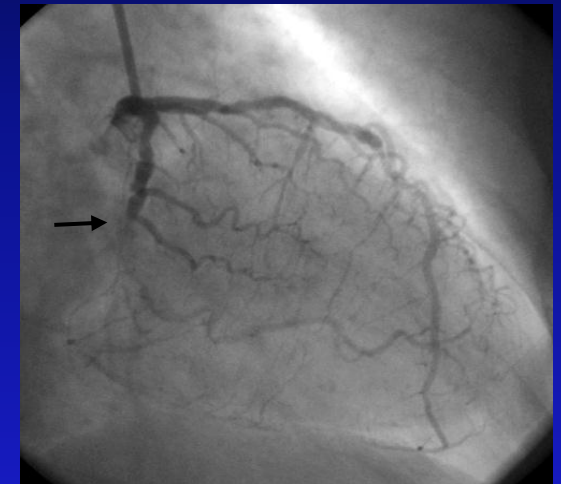
Coronary angiography



RCA #1 90%, #2 90%
#3 90%, #4PD 99%



LAD #7 75%

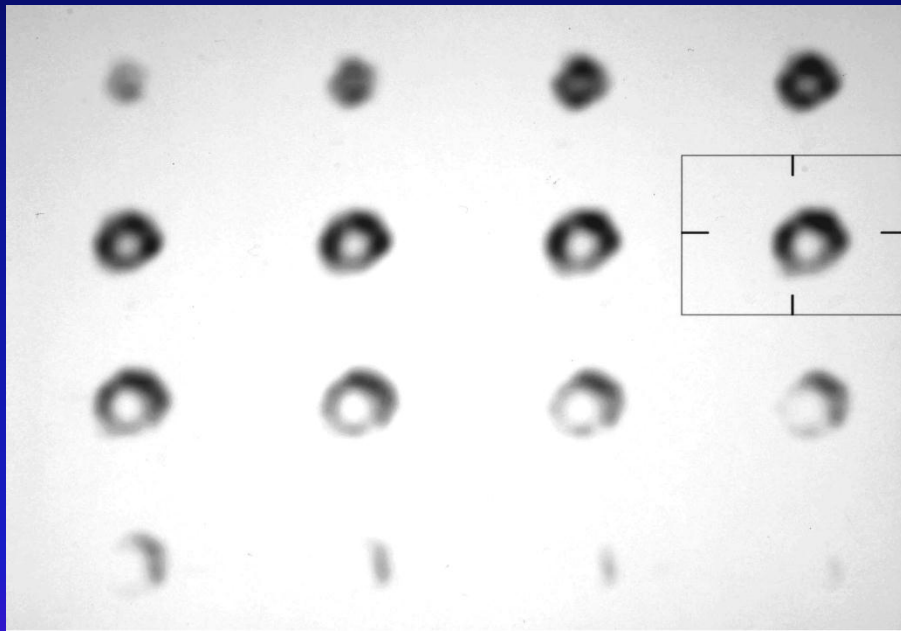


LCX #13 100%

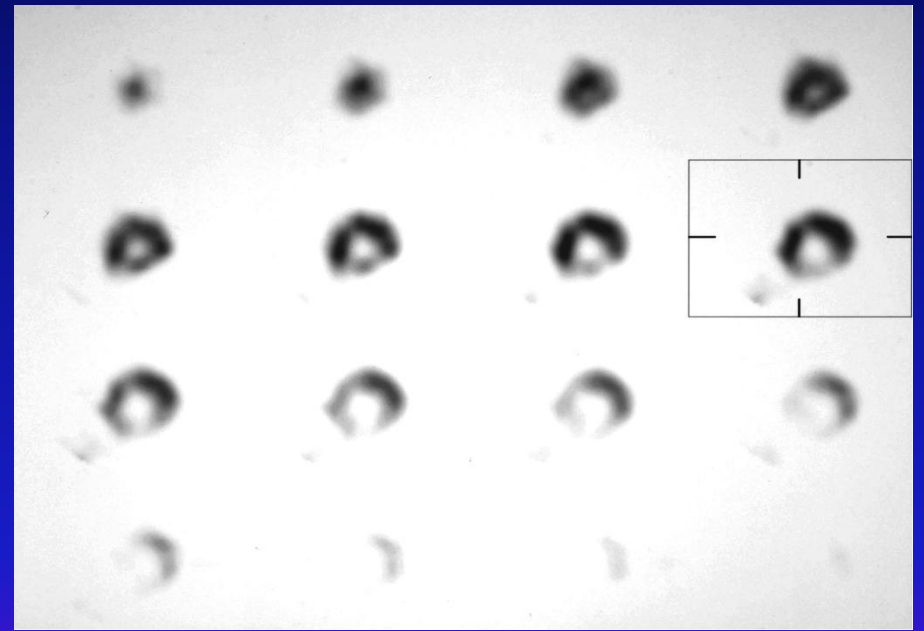
Case 2

- A nondiabetic woman
- Age, 80 years old
- Dialysis duration: 6 months
- Mild chest discomfort during dialysis

TI



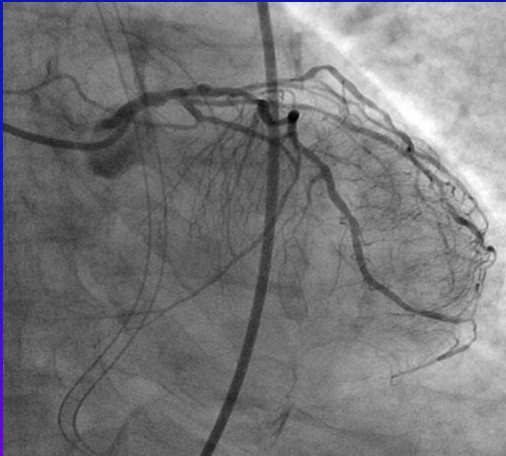
BMIPP



Coronary angiography



RCA
#4PD, 4AV: 75%

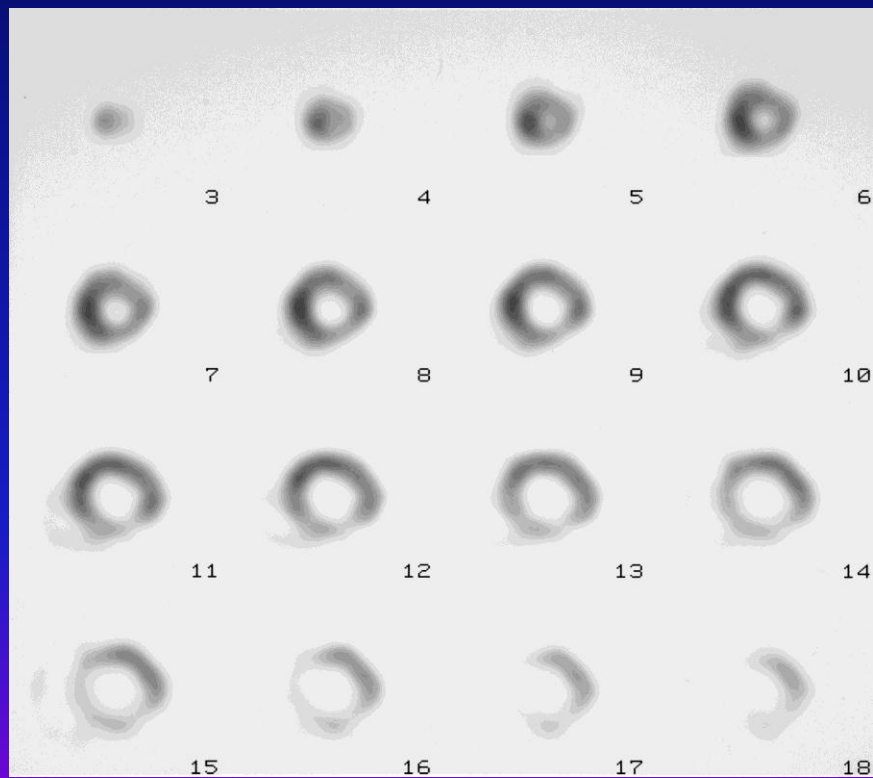


LCX
#13: 100%

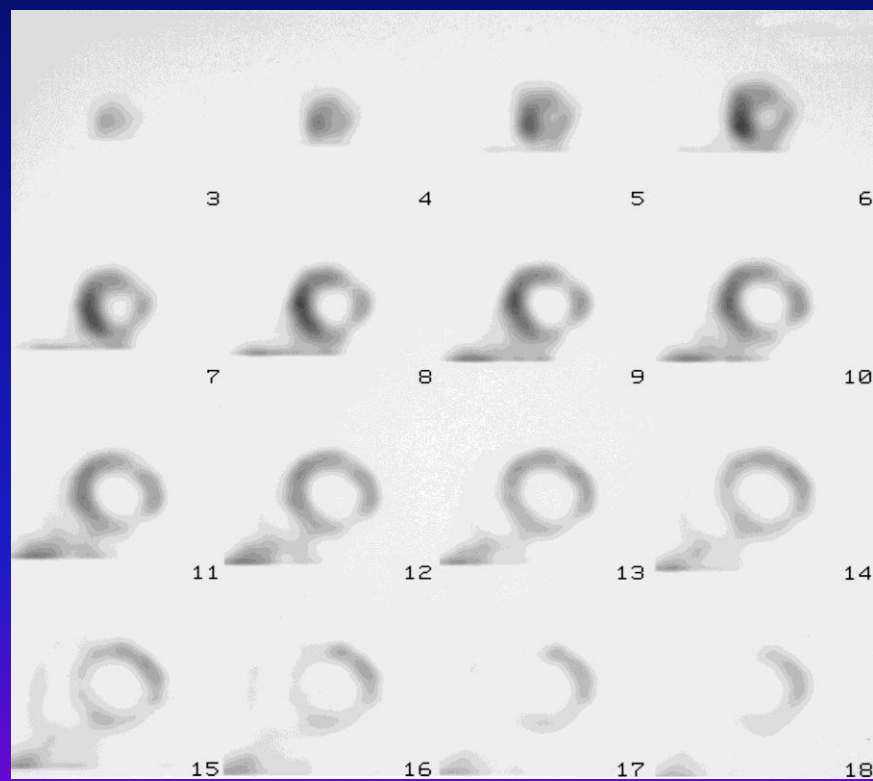
Case 3

- A diabetic man
- Age, 74 years old
- Dialysis duration: 7 years
- No chest symptom
- Abrupt cardiac dilation at chest X-rays

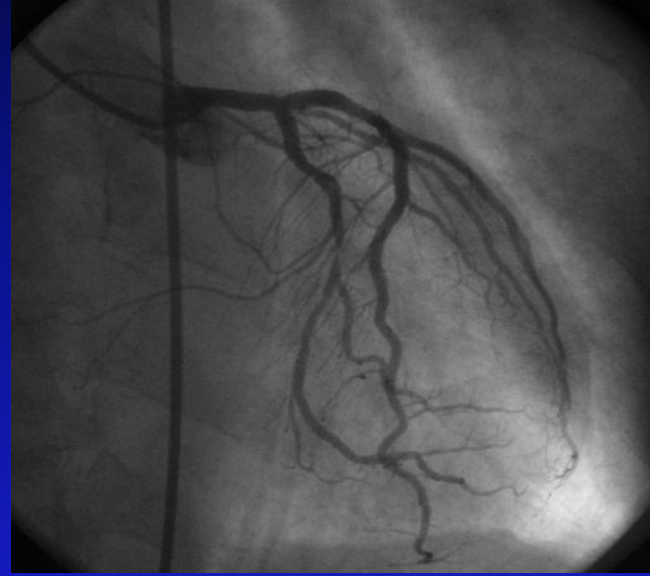
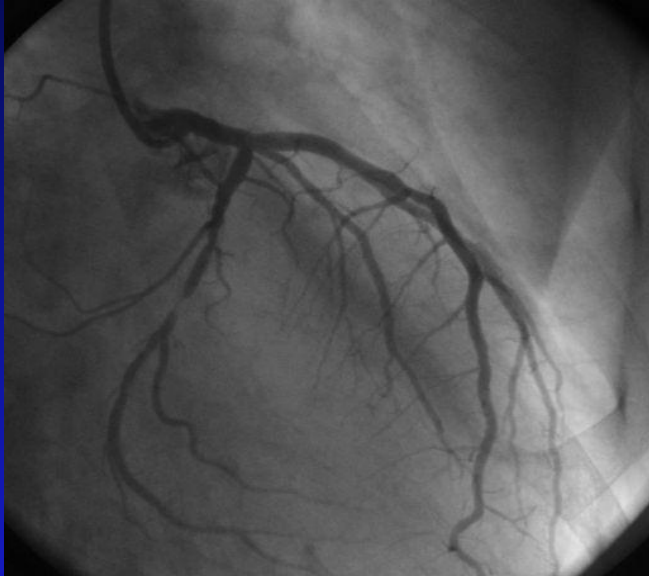
TI



BMIPP



Coronary angiography

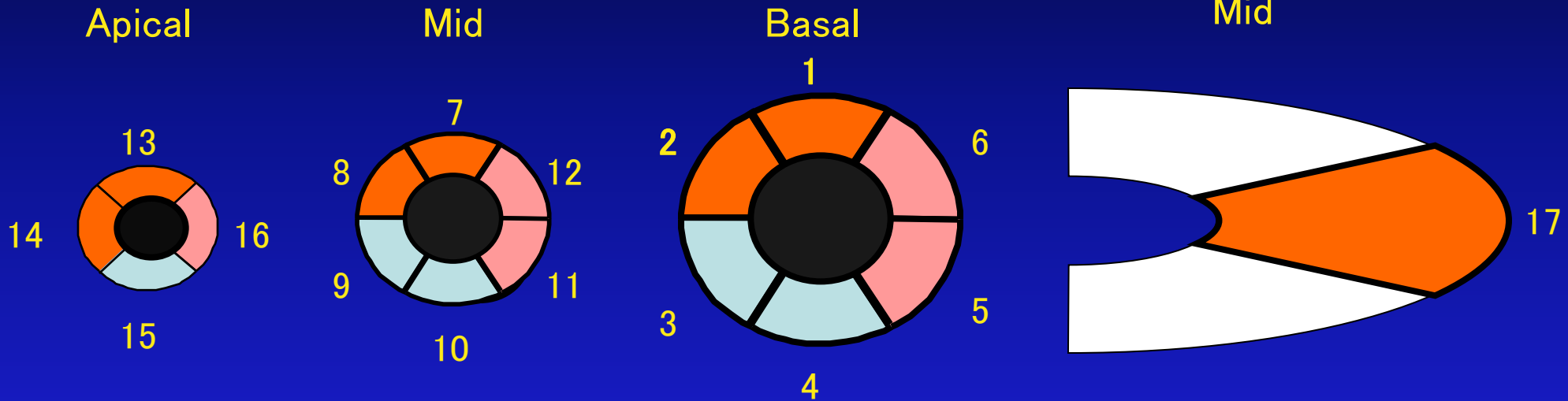


LCX
#13: 99%

17 Segment modelのSPECTスコアリング

Short Axis

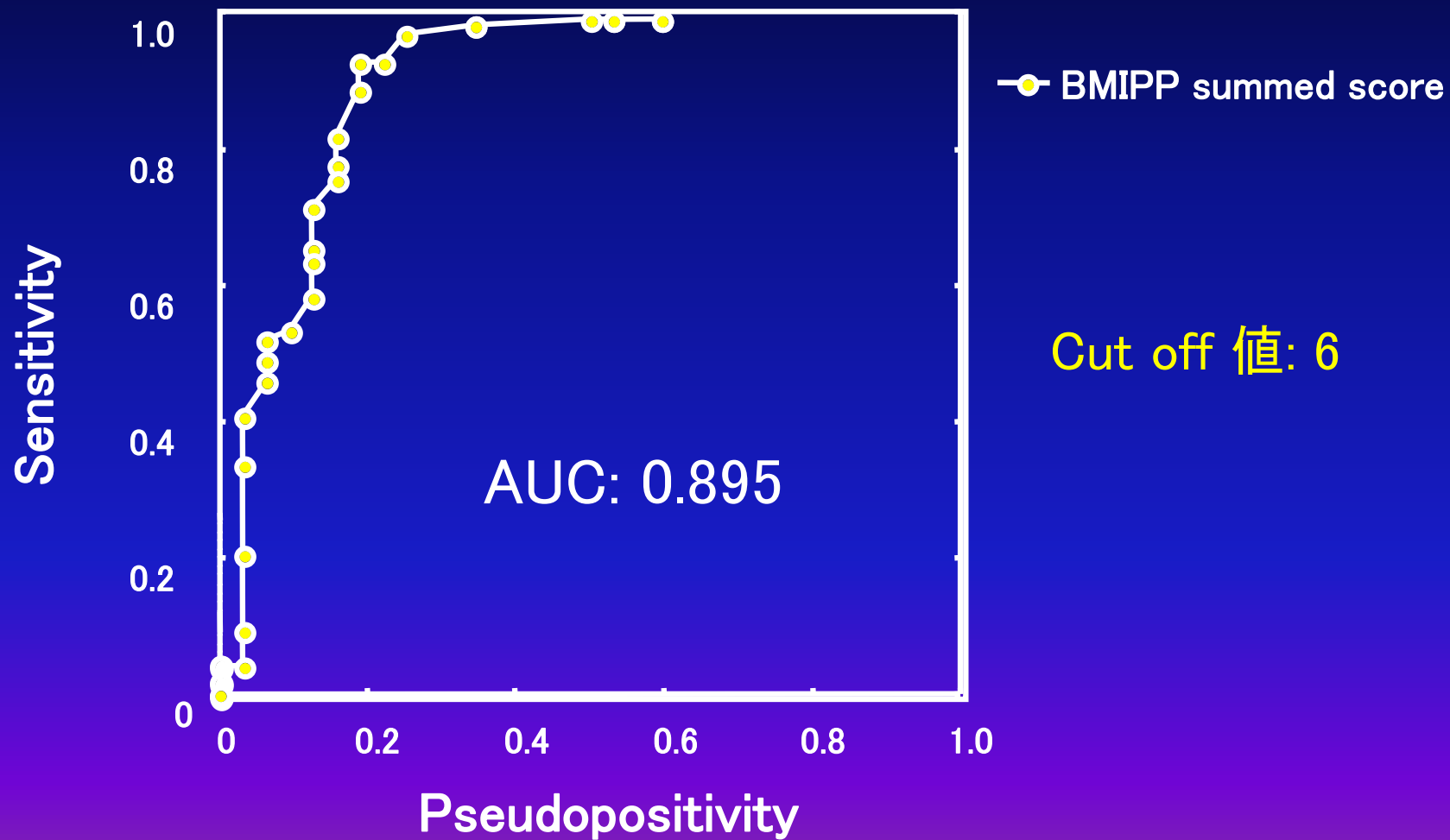
Vertical Long Axis



スコア 0 = 正常
1 = わずかな血流欠損
2 = 中等度の血流欠損
3 = 高度の血流欠損
4 = トレーサーの取り込みなし

LAD
RCA
LCX

有意冠動脈病変に対するROC 曲線



BMIPP SPECT

summed
score

≥ 6

≤ 5

CAG Findings	
(+)	(-)
96	11
2	21

冠動脈疾患診断能

感度	98.0%
特異度	65.6%
正診率	90.0%

(Nishimura, et al. *Kidney Int*, 2004)

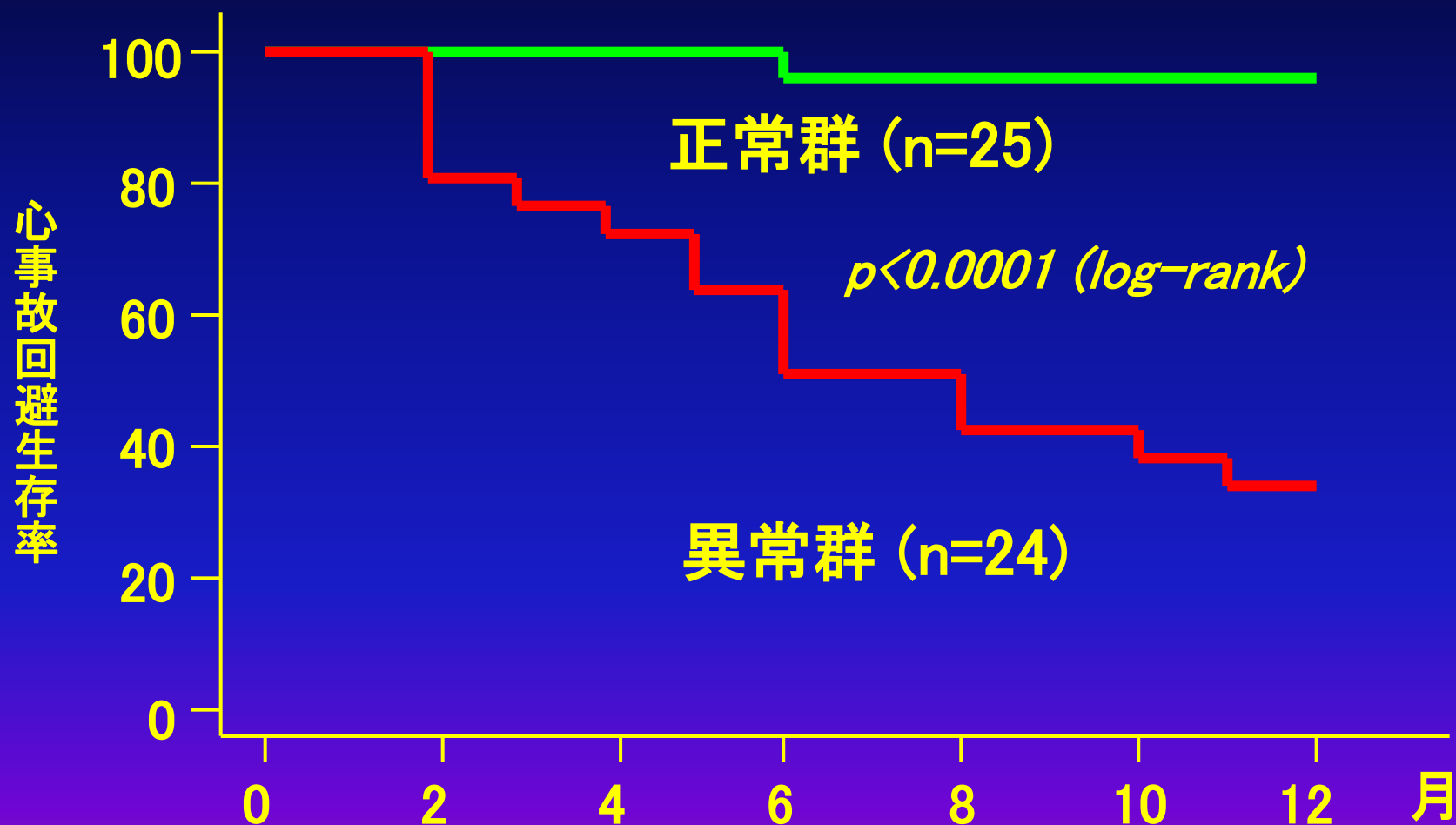
非糖尿病・糖尿病患者における BMIPP SPECTの器質的冠動脈病変診断精度

	非糖尿病群	糖尿病群	全体
BMIPP summed score ≥ 6			
感度	98.3	98.6	98.4
特異度	64.4	59.3	62.5

(Nishimura, et al. *J Nephrol*, 2006)

BMIPP SPECTによる
無症状透析例の心臓死高リスク群の検出

透析患者における薬物負荷心筋血流シンチによる心事故予測



**BMIPP-TI SPECT を施行した血液透析患者470例
(2000年11月1日～2002年10月31日)**

除外

95例:

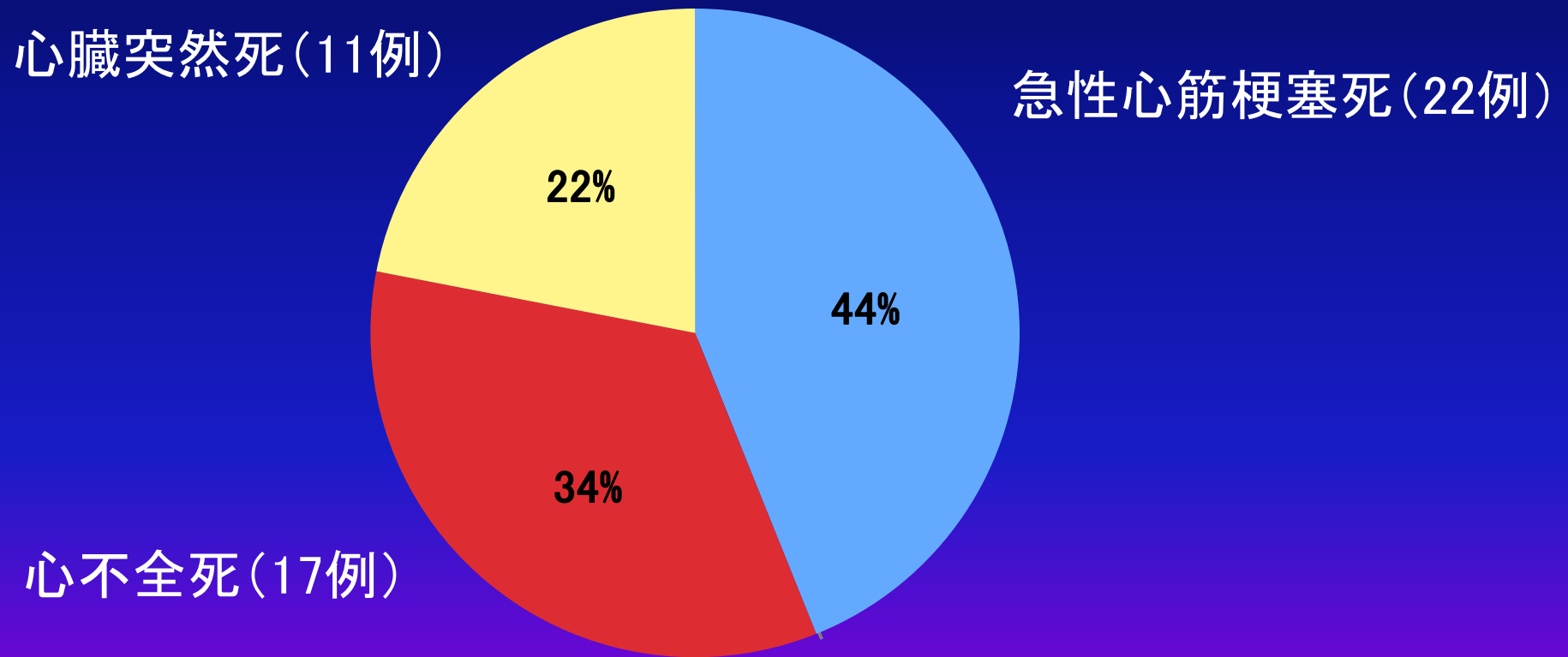
- 1) 陳旧性心筋梗塞
- 2) 不安定狭心症
- 3) 心不全
- 4) 心臓弁膜症
- 5) 恒久的ペースメーカー
- 6) 肺疾患
- 7) 心筋症
- 8) 悪性腫瘍
- 9) CABG・PCI施行例

登録: 375例

観察終了: 2005年10月31日

心臟死

($n = 50$)



心臓死した透析患者のBMIPP-TI SPECT images

急性心筋梗塞死

心不全死

心臓突然死

BMIPP

TI

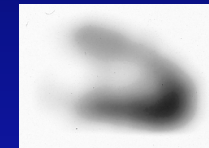
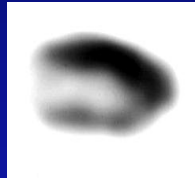
BMIPP

TI

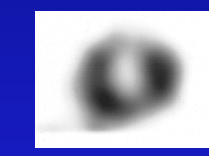
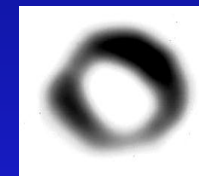
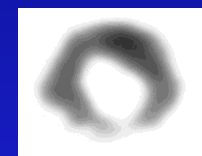
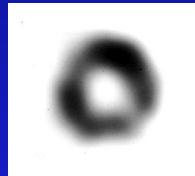
BMIPP

TI

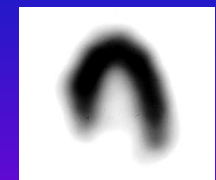
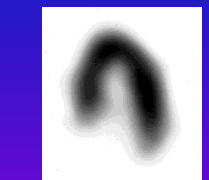
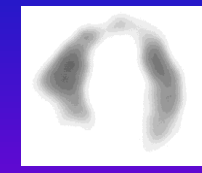
Vertical long axis



Short axis

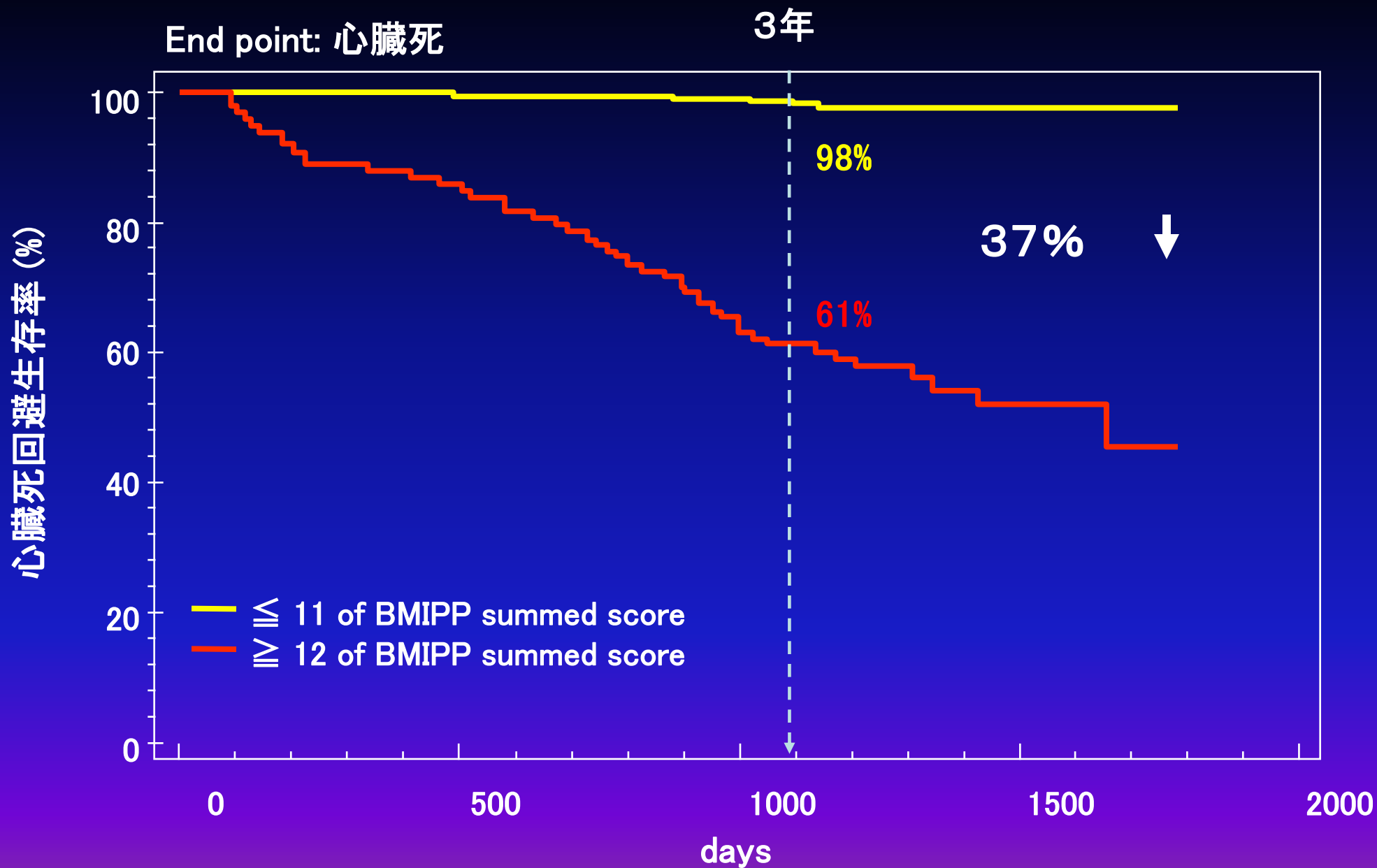


Horizontal long axis



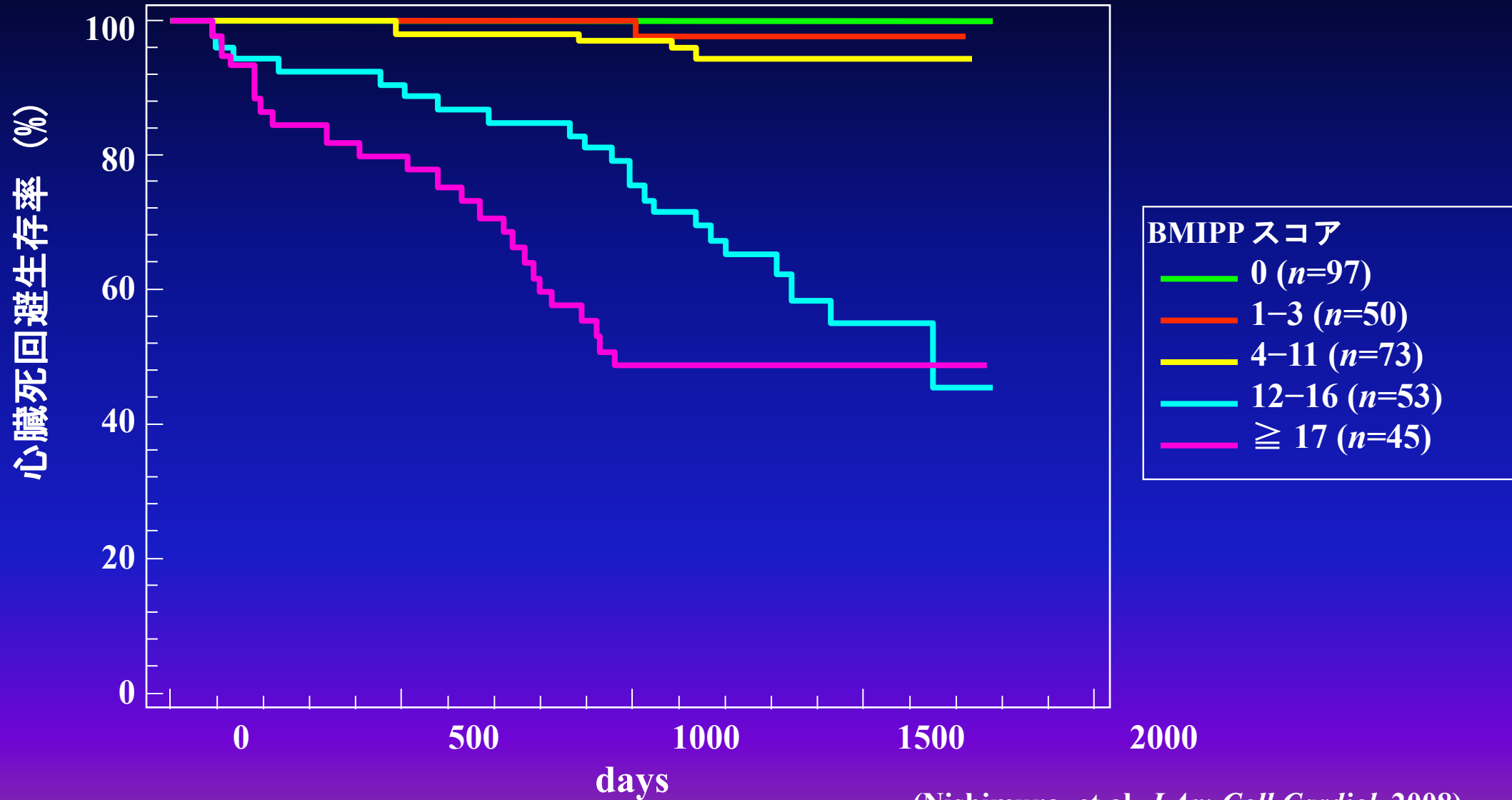
Stepwise Cox hazard analysis for cardiac death

	Hazard ratio	95% CI	<i>P</i>
Age (≥ 70 y.o)	2.009	1.055–3.828	0.034
BMIPP summed score (≥ 12)	24.014	9.258–62.288	<0.0001



(Nishimura, et al, *J Am Coll Cardiol*, 2008)

End point: 心臓死



(Nishimura, et al, *J Am Coll Cardiol*, 2008)

B-SAFE (BMIPP SPECT analysis for decreasing cardiac events in hemodialysis patients)

血液透析患者の心疾患診療における
 ^{123}I -BMIPP SPECTの有用性検討のための調査研究

主任研究者： 旭川医科大学名誉教授 菊池健次郎先生

管理・運営： TRI 臨床研究情報センター
(公益財団法人 先端医療振興財団)

参加施設数と登録患者数

日本の48施設、677名の維持血液透析患者

症例登録期間：2006年6月～2007年11月

追跡期間：3年間

画像評価：画像評価委員会による中央読影

エンドポイント：心臓死および原因不明の突然死

参加施設：48

東邦大学医療センター大橋病院

福岡赤十字病院

近江八幡市立総合医療センター

中濃厚生病院

日本大学板橋病院

自治医科大学附属病院

松江生協病院

名城病院

大阪市立総合医療センター

北海道循環器病院

王子総合病院

札幌医科大学附属病院

新日鐵室蘭総合病院

倉敷中央病院

函館五稜郭病院

東京女子医科大学

澤田病院

公立南丹病院

小田原循環器病院

桃仁会病院

済生会熊本病院

藤田記念病院

旭川赤十字病院

関西医科大学

三井記念病院

帯広厚生病院

古賀クリニック

名古屋市立大学病院

遠軽厚生病院

手稻溪仁会病院

北光記念病院

順天堂浦安病院

水島協同病院

市立旭川病院

札幌循環器病院

岡山医療センター

仙台社会保険病院

呉共済病院

市立小樽第二病院

名古屋第二赤十字病院

北関東循環器病院

遠州病院

網走厚生病院

札幌鉄道病院

京都大学医学部附属病院

帝京大学医学部附属病院

恵み野病院

湘南鎌倉総合病院

患者選択基準

・ 20歳以上の維持血液透析患者で以下の心疾患リスクファクターの1つ以上を有する。

- ①高血圧
- ②糖尿病
- ③高脂血症
- ④下肢閉塞性動脈硬化症
- ⑤現在の喫煙習慣(1日10本以上)
- ⑥若年性冠動脈疾患の家族歴
- ⑦虚血性脳卒中の既往歴
- ⑧入院を要した心不全の既往
- ⑨透析治療導入後3ヶ月以内の患者
- ⑩透析治療の継続が困難な血圧低下

除外規準

【除外基準】

- ①腹膜透析症例
- ②治療を要する弁膜症
- ③透析導入前より肥大型心筋症または拡張型心筋症と診断されている
- ④血行再建術(PCI、CABG)の既往がある。または以前に心筋梗塞と診断されている。
- ⑤BMIPP及びその類似化合物に対し薬剤過敏症がある。
- ⑥その他の理由により、研究責任/分担医師が本研究への参加を不
適当と判断する。

中央読影方式について

- 最終的には全例、画像評価委員会で読影をおこなう。
各施設で画像データの個人情報削除・匿名化を施し、
中央事務局の指定する送付先に送ることとする。
(送料は着払い)
- 画像データはCD、MD等のデジタル画像が望ましい。
不可能な場合は、匿名化を施したフィルムを送付する。
- 画像評価委員会で読影の終了した画像データは、
必要な施設には返却、不要の場合は情報漏れのないよう
中央事務局で破棄する。

17 Segment modelのSPECTスコアリング

Short Axis

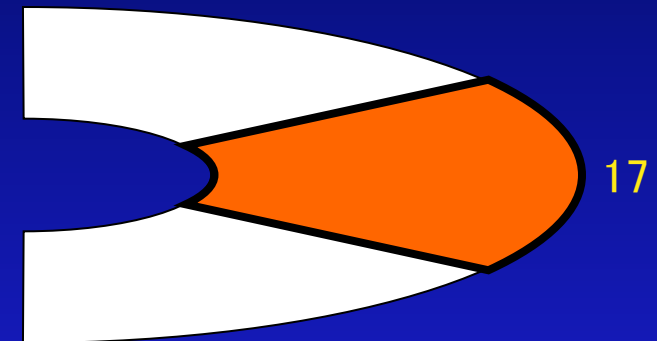
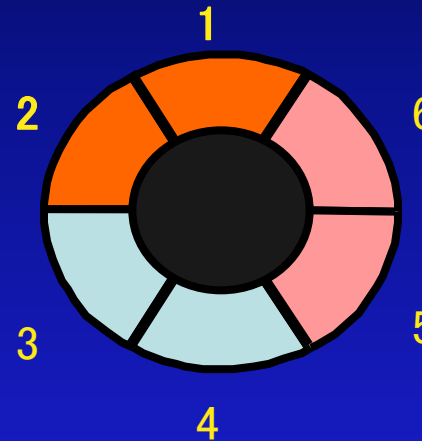
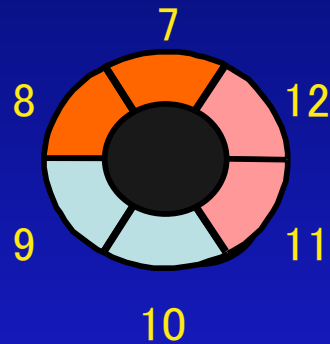
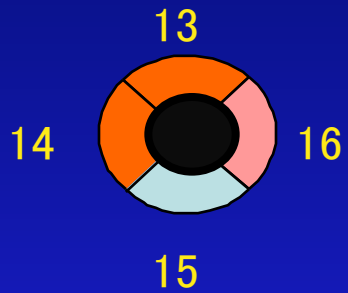
Vertical Long Axis

Apical

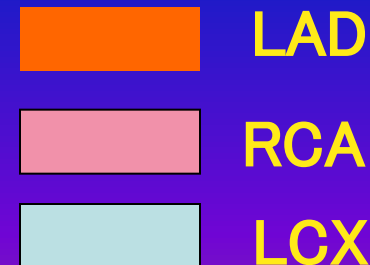
Mid

Basal

Mid



スコア 0 = 正常
 1 = わずかな血流欠損
 2 = 中等度の血流欠損
 3 = 高度の血流欠損
 4 = トレーサーの取り込みなし



予後(心事故)調査項目

本研究登録1年後、2年後および3年後の心血管事故の有無、発生年月日・内容について追跡調査を実施する。

【主要エンドポイント】

- ・心臓死、突然死

【副次エンドポイント】

- ・あらゆる原因による死亡
- ・非致死的心筋梗塞
- ・心不全による入院
- ・不安定狭心症による入院
- ・血行再建術(PCI、CABGの適応)
- ・その他の心血管事故(虚血性脳卒中等)

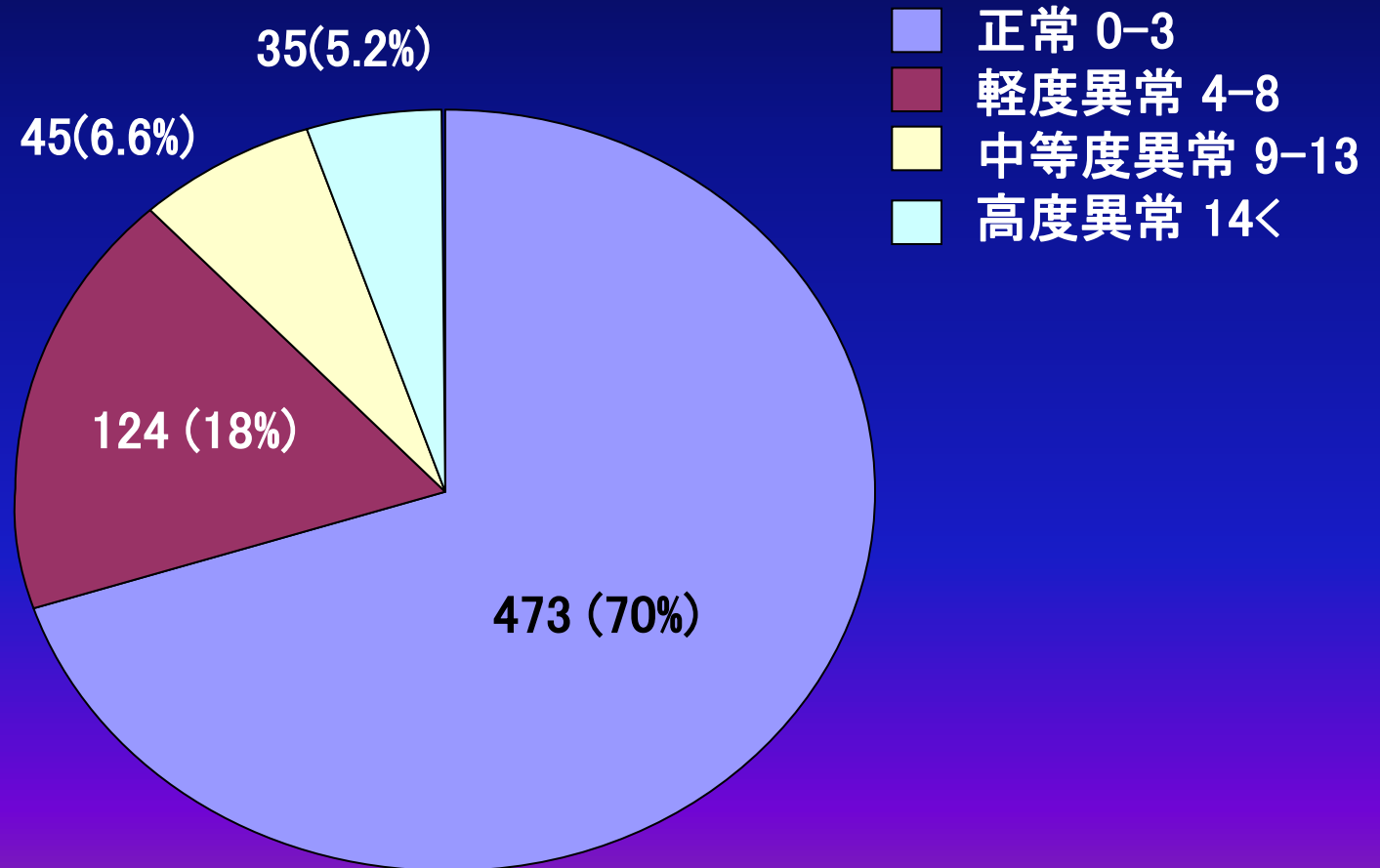
登録患者の心リスク因子(1)

リスク因子	患者数	%
高血圧	617	87.9
糖尿病	257	36.7
高コレステロール血症	97	13.9
末梢動脈閉塞症	61	8.7
喫煙	78	11.1
若年冠動脈疾患家族歴	7	0.9
脳梗塞既往	59	8.4
入院を要する心不全の既往	87	12.4
透析開始3か月未満	95	13.5
透析時低血圧	45	6.4

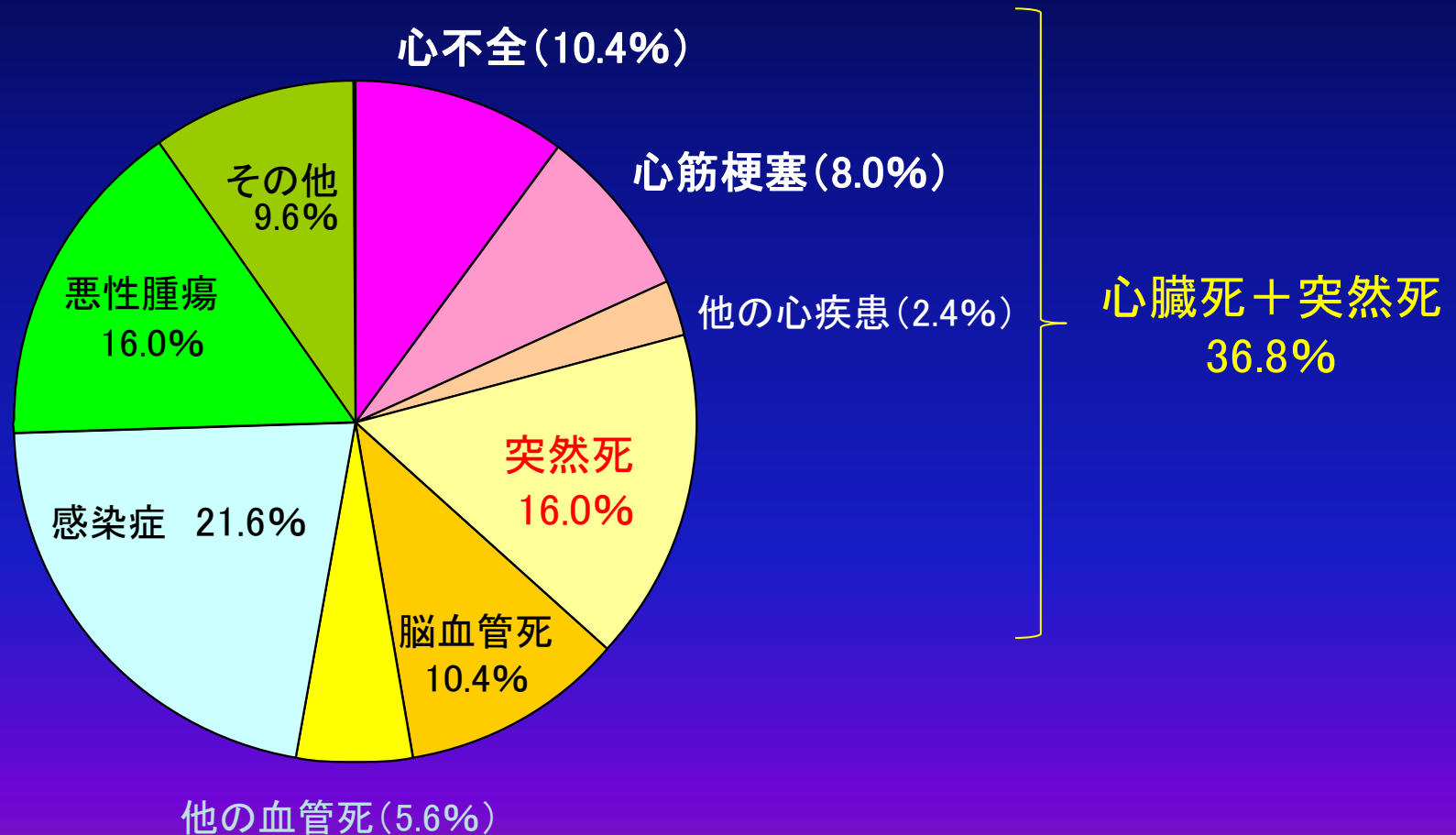
登録患者の心リスク因子(2)

リスク因子数	患者数	%
1	312	44.4
2	188	26.8
3	123	17.5
4	56	8.0
5	17	2.4
6	5	0.7
7	1	0.1
計	702	

BMIPP SPECT異常の頻度 48施設677例



3年間における全死亡の内訳 (対象677例中125例が死亡)



心臓死・突然死の有無による患者背景の比較 1

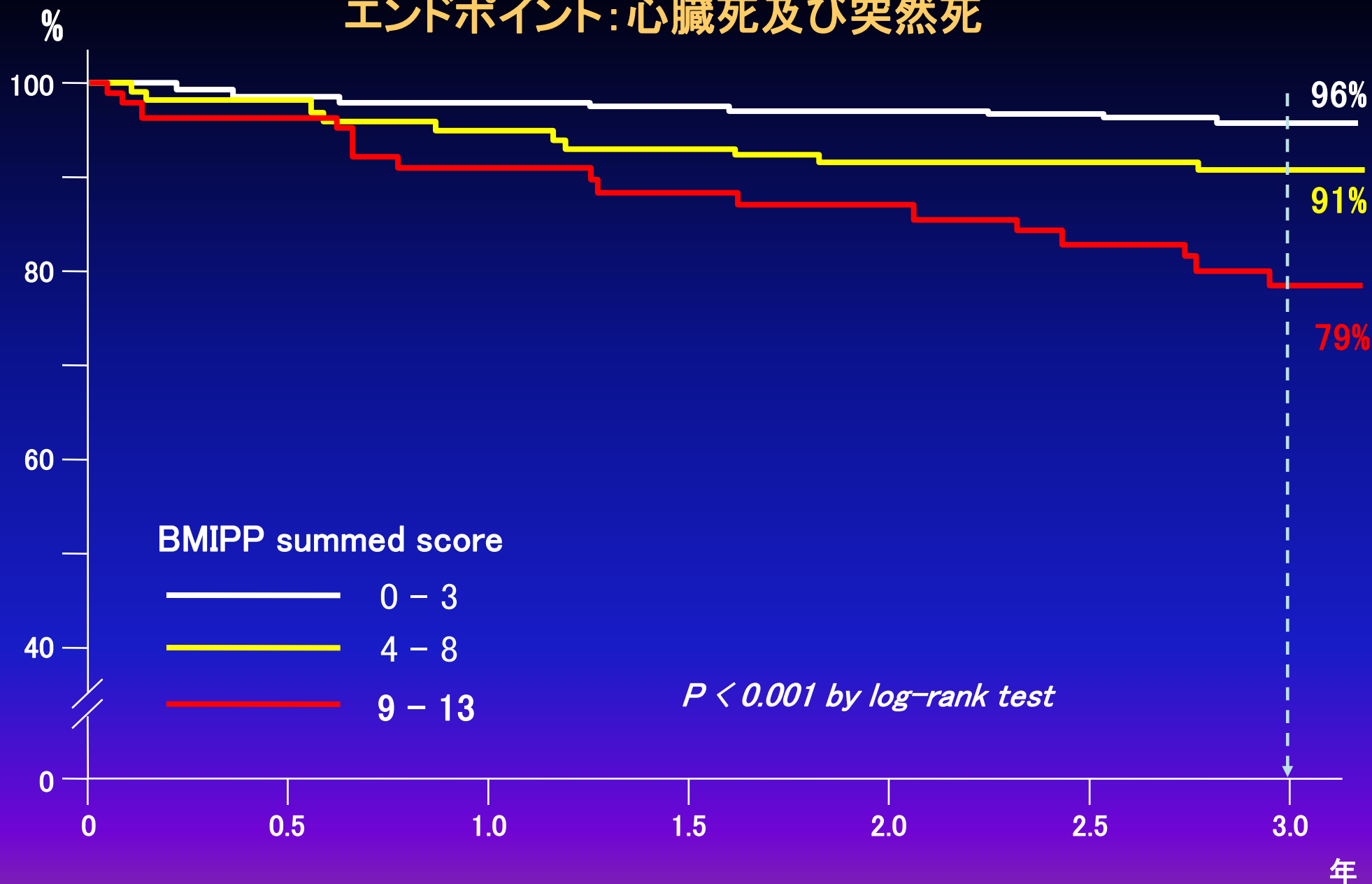
項 目		イベント(+)群 (n=46)	イベント(-)群 (n=631)	p値
患者背景	性別(男性)	27 (58.7%)	379 (60.1%)	0.855
	年齢	68.2±9.1	63.3±11.4	0.003
	身長(cm)	158.0±10.7	159.5±9.0	0.532
	体重(kg)	52.8±11.4	55.0±11.5	0.190
	BMI	21.0±3.3	21.5±3.5	0.413
	高血圧	41 (89.1%)	554 (87.8%)	0.789
	糖尿病	22 (47.8%)	231 (36.6%)	0.129
	高脂血症	7 (15.2%)	87 (13.8%)	0.787
	末梢動脈閉塞症	9 (19.6%)	52 (8.2%)	0.010
	現在の喫煙	5 (10.9%)	73 (11.6%)	0.886
	若年性CAD家族歴	0 (0.0%)	7 (1.1%)	0.473
	脳卒中の既往歴	5 (10.9%)	53 (8.4%)	0.563
	心不全の既往歴	14 (30.4%)	72 (11.4%)	<0.001
	透析導入3M以内	6 (13.0%)	87 (13.8%)	0.887
	透析困難症	6 (13.0%)	37 (5.9%)	0.054

心臓死・突然死の有無による患者背景の比較 2

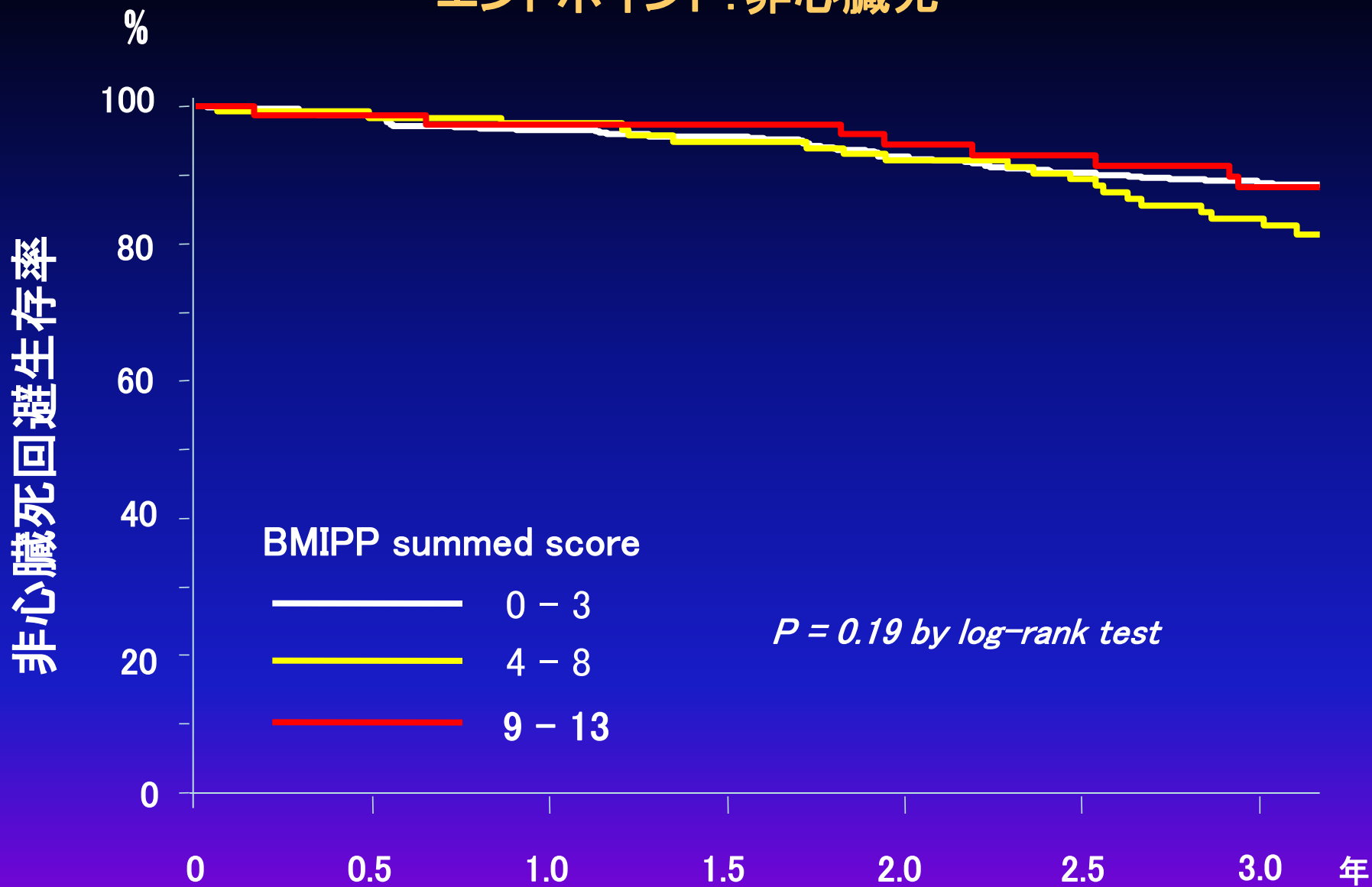
	項目	イベント(+)群	イベント(-)群	p値
透析情報	総透析時間 (時間/週)	10.4±3.2 (n=46)	10.2±3.2 (n=631)	0.682
	登録時透析継続期間 (年)	6.1±6.5 (n=46)	6.6±7.4 (n=631)	0.984
血圧	透析前-拡張期血圧 (mmHg)	75.4±14.6 (n=46)	78.7±13.7 (n=629)	0.109
	透析前-収縮期血圧 (mmHg)	150.7±24.0 (n=46)	151.4±24.5 (n=630)	0.852
	透析後-拡張期血圧 (mmHg)	70.1±12.2 (n=46)	74.8±13.5 (n=629)	0.013
	透析後-収縮期血圧 (mmHg)	138.9±24.5 (n=46)	141.8±24.9 (n=630)	0.419
BMIPP	BMIPP合計スコア	8.5±9.7	2.9±4.7	<0.001
	BMIPP合計スコア≥4	27 (58.7%)	177 (28.1%)	<0.001
	BMIPP合計スコア≥9	16 (34.8%)	64 (10.1%)	<0.001

エンドポイント: 心臓死及び突然死

心臓イベント死回避生存率



エンドポイント: 非心臓死



心臓死または原因不明の突然死の予測因子 (多変量cox回帰)

項目	ハザード比	95%信頼区間	p値
1 年齢(10歳)	1.407	1.070 - 1.861	0.01
2 入院を要した心不全の既往歴	2.547	1.299 - 4.749	0.008
3 BMIPP合計スコア ≥ 4	2.914	1.609 - 5.373	<0.001

透析患者において
BMIPP SPECT異常は
致死的心事故のリスク因子となる。

PCIによる冠血行再建後の心臓死予測

維持血液透析患者128例：2001年7月1日—2003年12月31日の間に初回PCIを施行し、
PCI前1か月以内にBMIPP-TI SPECT検査を施行

除外（30例）

.....→ 最終 follow-up CAG前に非心臓疾患で死亡した3例.

.....→ 期間中に再狭窄、新規病変にて冠血行再建を得られなかった4例.

.....→ 最終 follow-up CAG前のSPECT検査を拒否した7例.

.....→ PCIにより急性心筋壊死を起こした16例.

登録

症例：血液透析98例

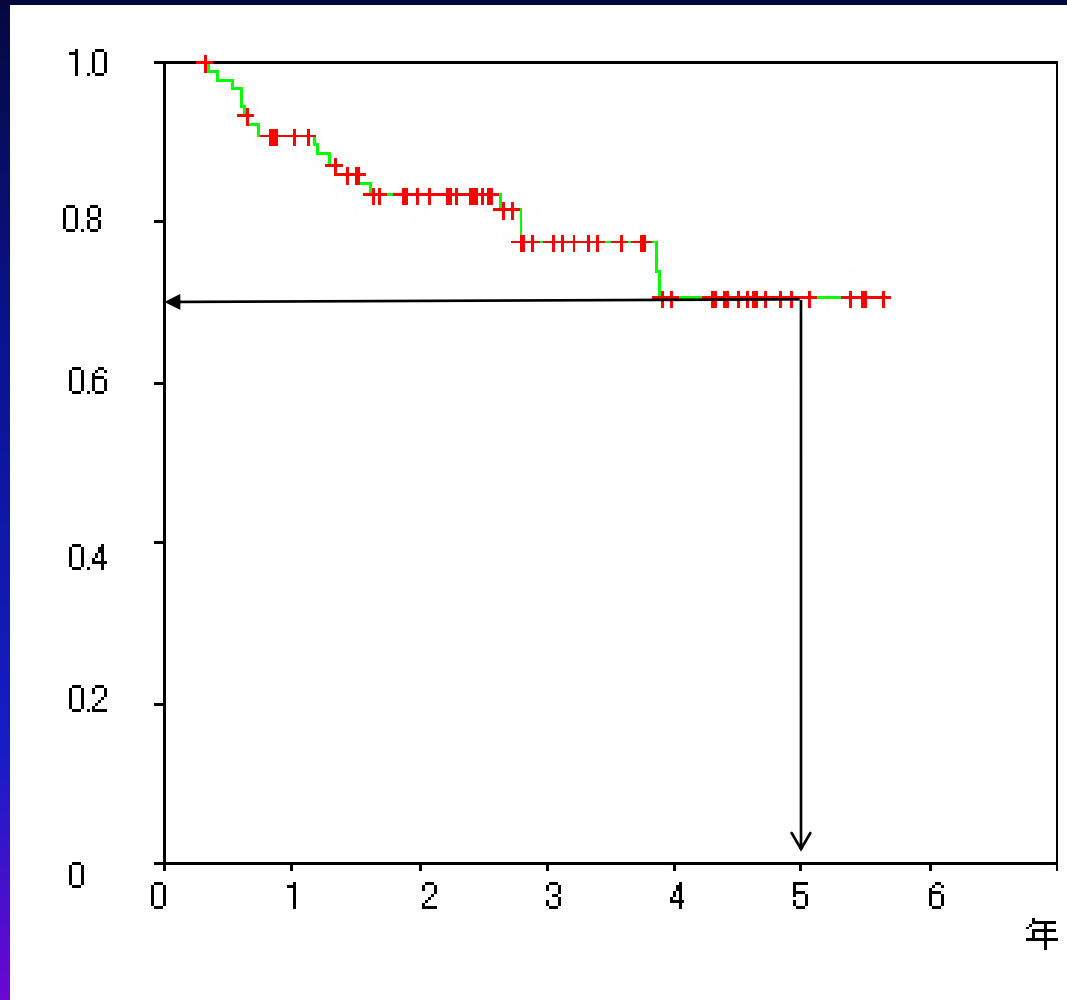
1) 2002年1月1日—2004年12月31日の間にCAGにて冠血行再建を確認

2) 最終 follow-up CAG前1か月以内にBMIPP-TI SPECTを施行

登録期間：2002年1月1日—2004年12月31日

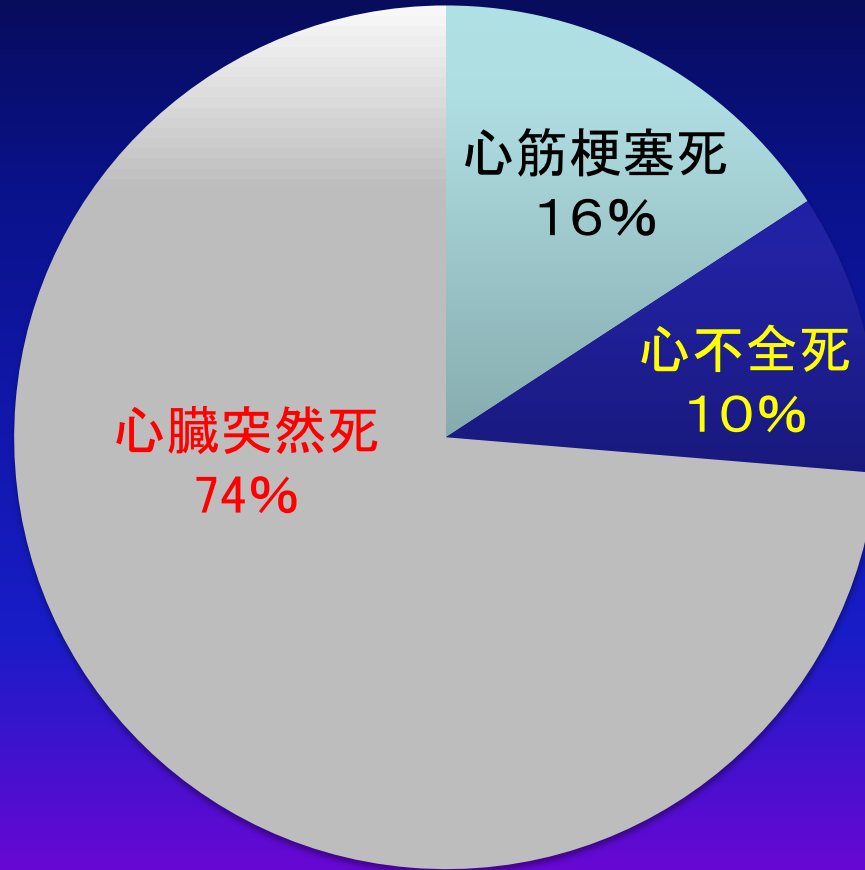
観察終了：2006年12月31日

PCIによる血行再建後の心臓死(98例)



(Nishimura, et al. Kidney Int 2008)

心臟死



A. PCIによる冠血行再建後突然死した例

初回 PCI前

TI SPECT

BMIPP SPECT

Vertical



Short



Horizontal



冠血行再建確認時

TI SPECT

BMIPP SPECT

Vertical



Short



Horizontal



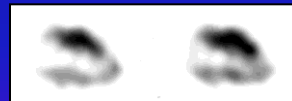
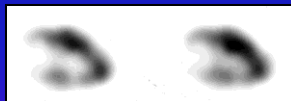
B. PCIによる冠血行再建後経過良好な例

初回 PCI前

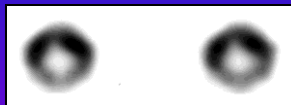
TI SPECT

BMIPP SPECT

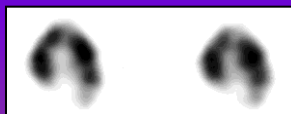
Vertical



Short



Horizontal

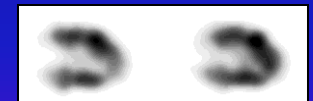
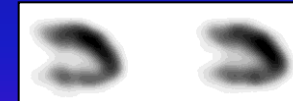


冠血行再建確認時

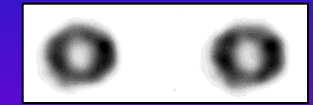
TI SPECT

BMIPP SPECT

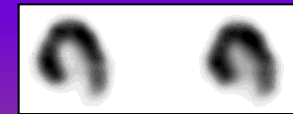
Vertical



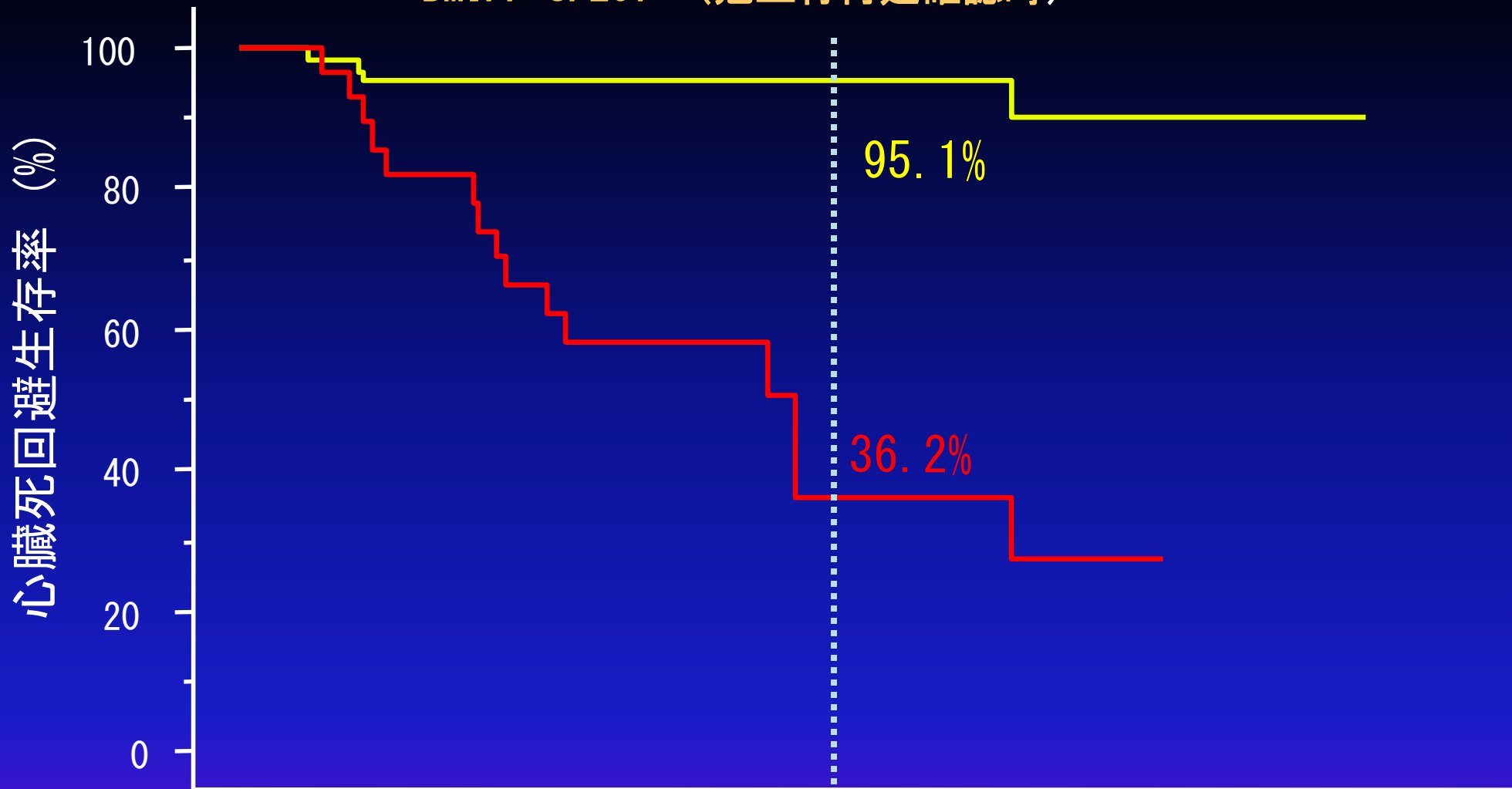
Short



Horizontal



BMIPP SPECT (冠血行再建確認時)



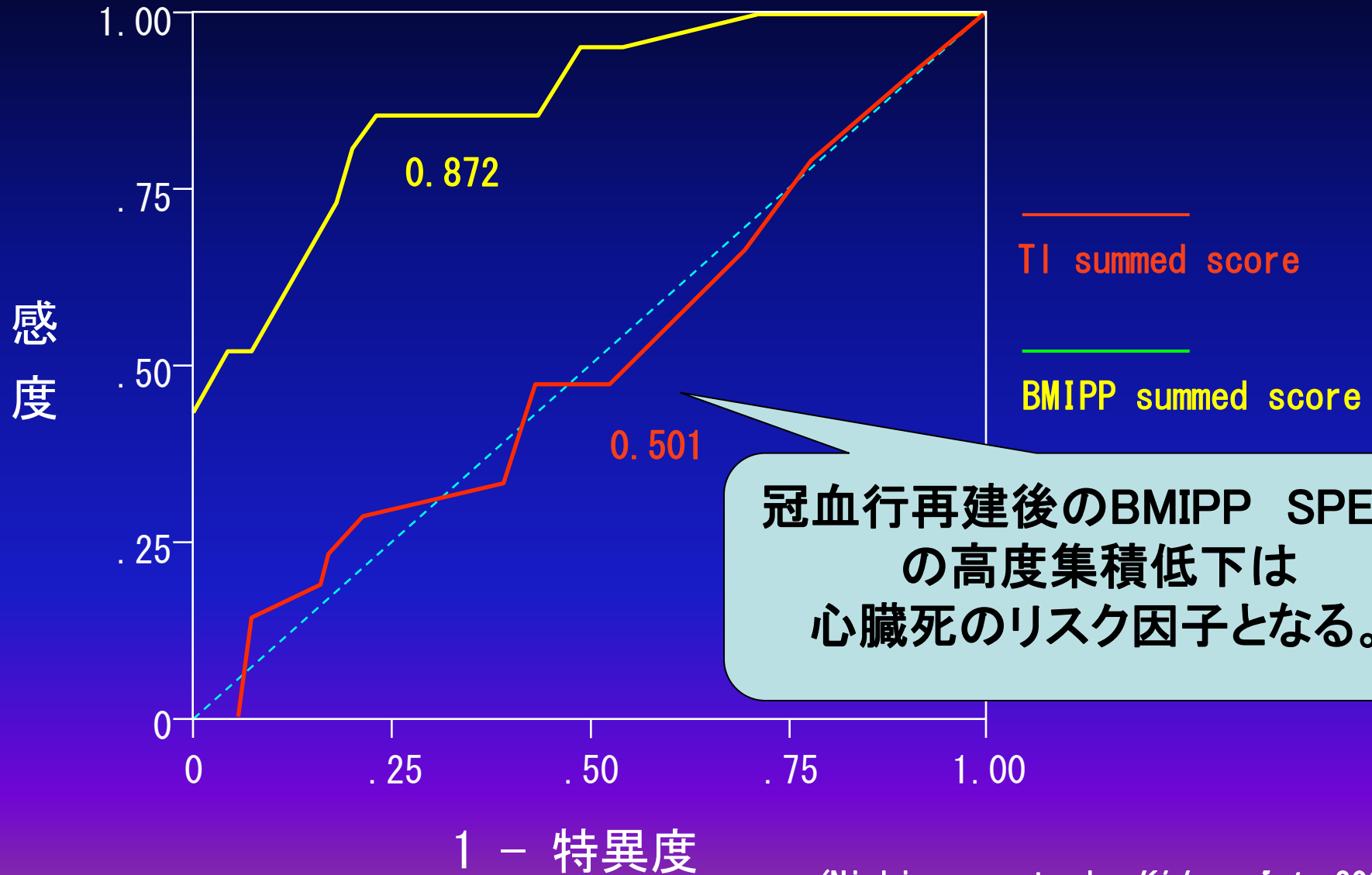
BMIPP summed score

— < 20

— ≥ 20

BMIPP summed score	0	1	2	3	4	5
< 20	61	54	45	28	16	4
≥ 20	29	22	13	5	3	0

心臓死予測についてのROC解析

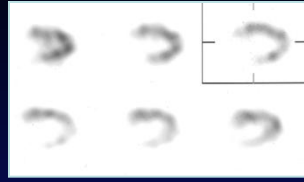


冠血行再建後のBMIPP SPECT
の高度集積低下は
心臓死のリスク因子となる。

A

BMIPP SPECT (冠血行再建後)

Vertical long axis



Short axis

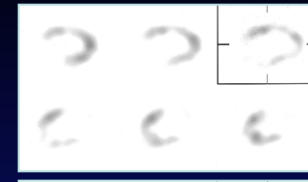


Horizontal long axis



BMIPP SPECT (心臓死前)

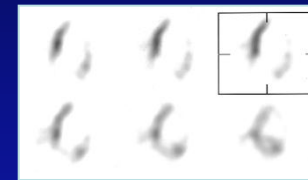
Vertical long axis



Short axis



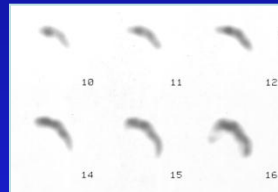
Horizontal long axis



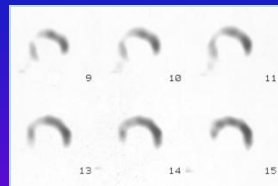
B

BMIPP SPECT (冠血行再建後)

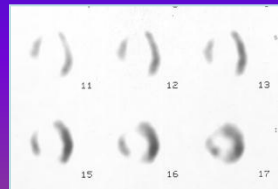
Vertical long axis



Short axis

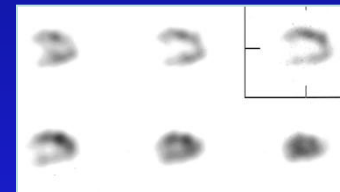


Horizontal long axis



BMIPP SPECT (冠血行再建5年後)

Vertical long axis



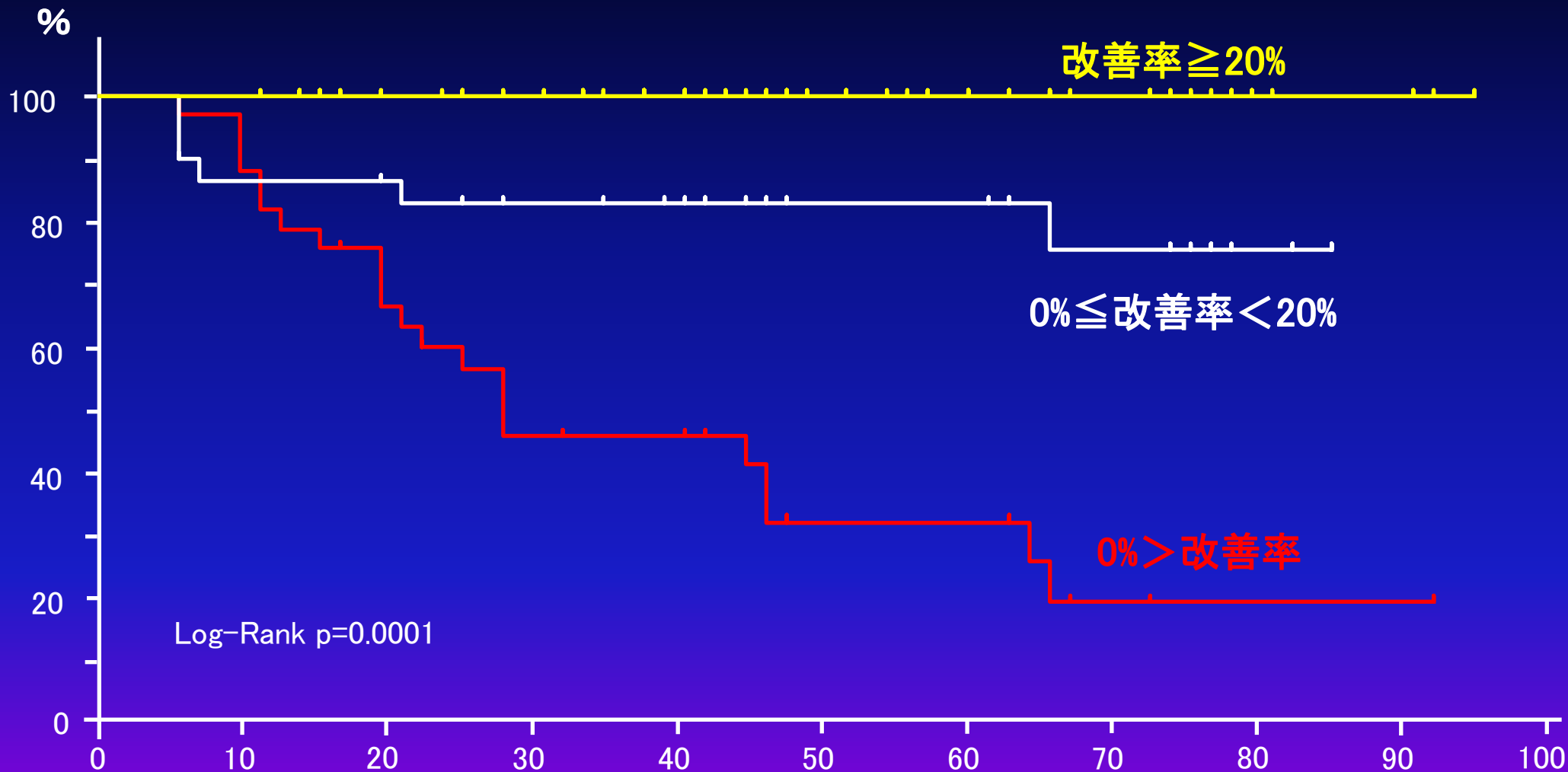
Short axis



Horizontal long axis



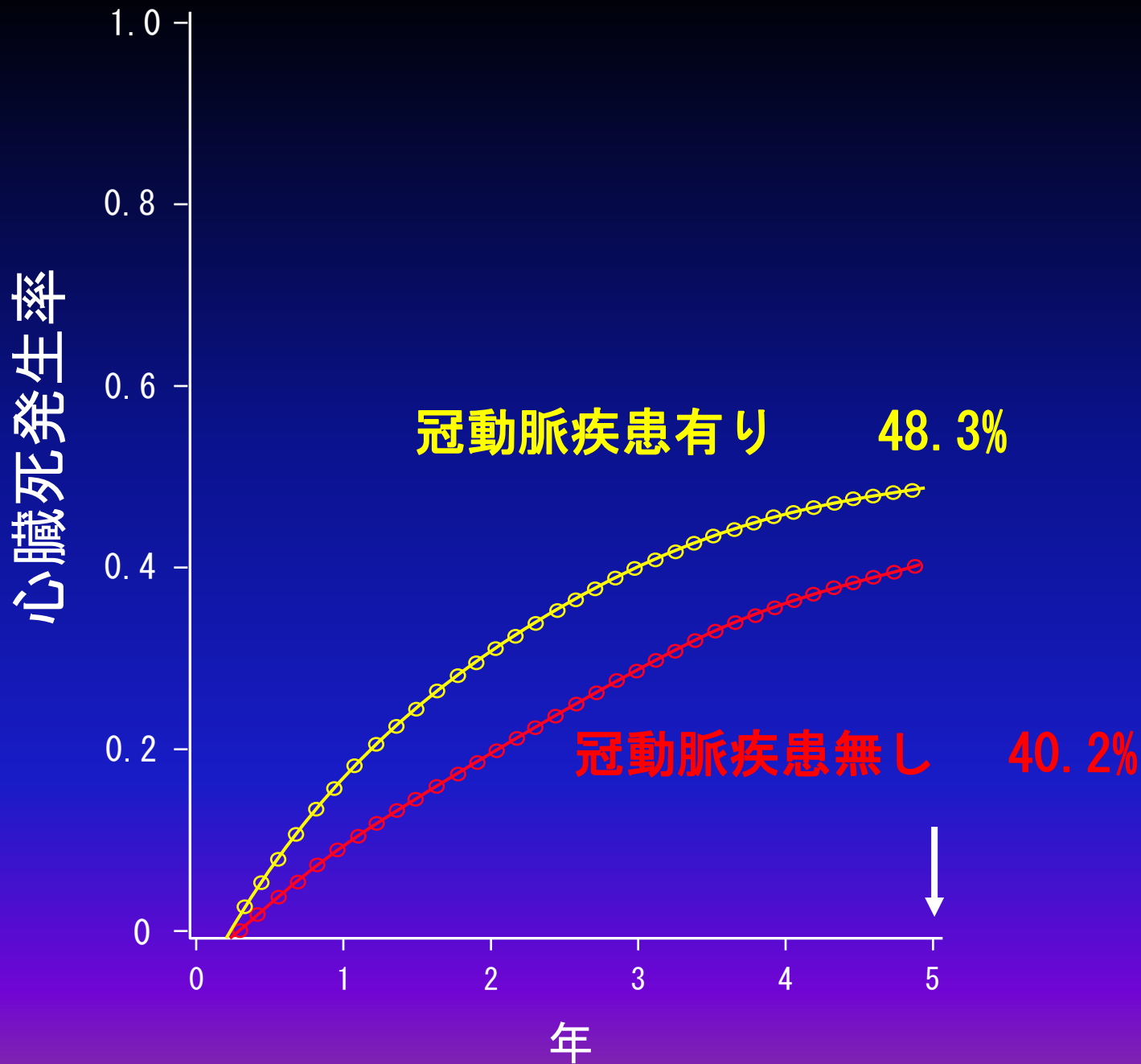
PCIによる冠血行再建後のBMIPP summed score改善率による 心臓死回避生存率の差異



CAGで有意の冠動脈病変がなければ

大丈夫

??



(Trivedi H, et al. Nephrol Dial Transplant, 2009)

慢性透析例の心筋末梢循環障害

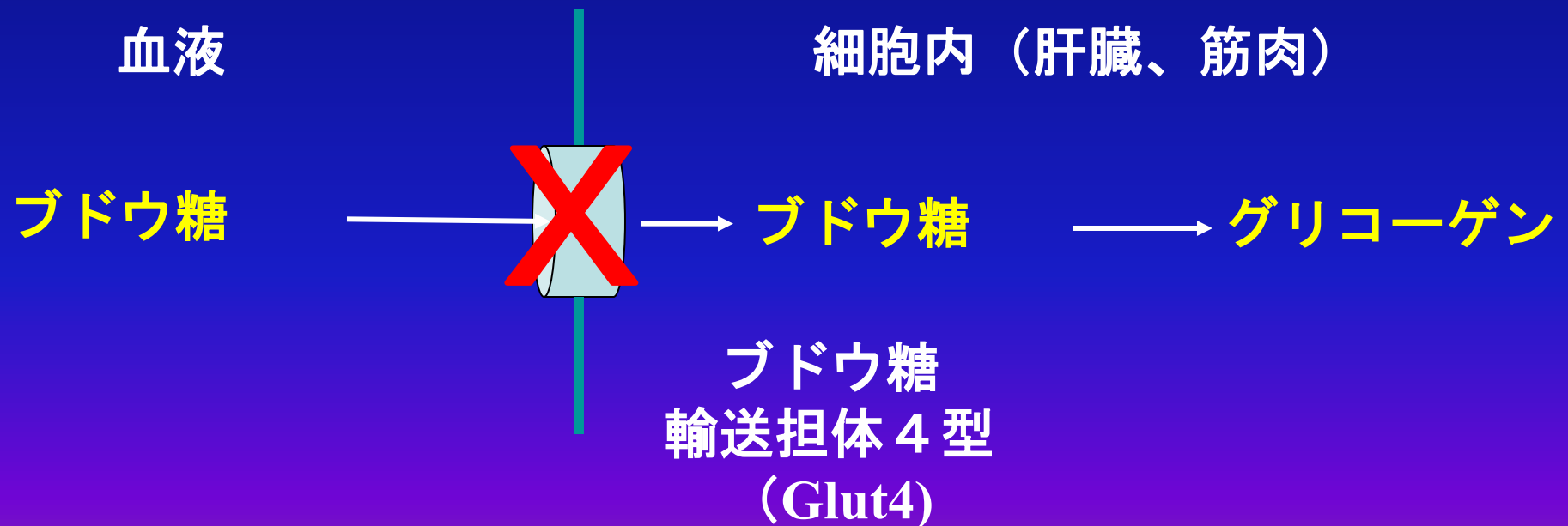
- 1) 心筋内細小動脈の壁肥厚(血管拡張障害)
- 2) 心筋内毛細血管密度の減少
- 3) 心筋細胞間線維化

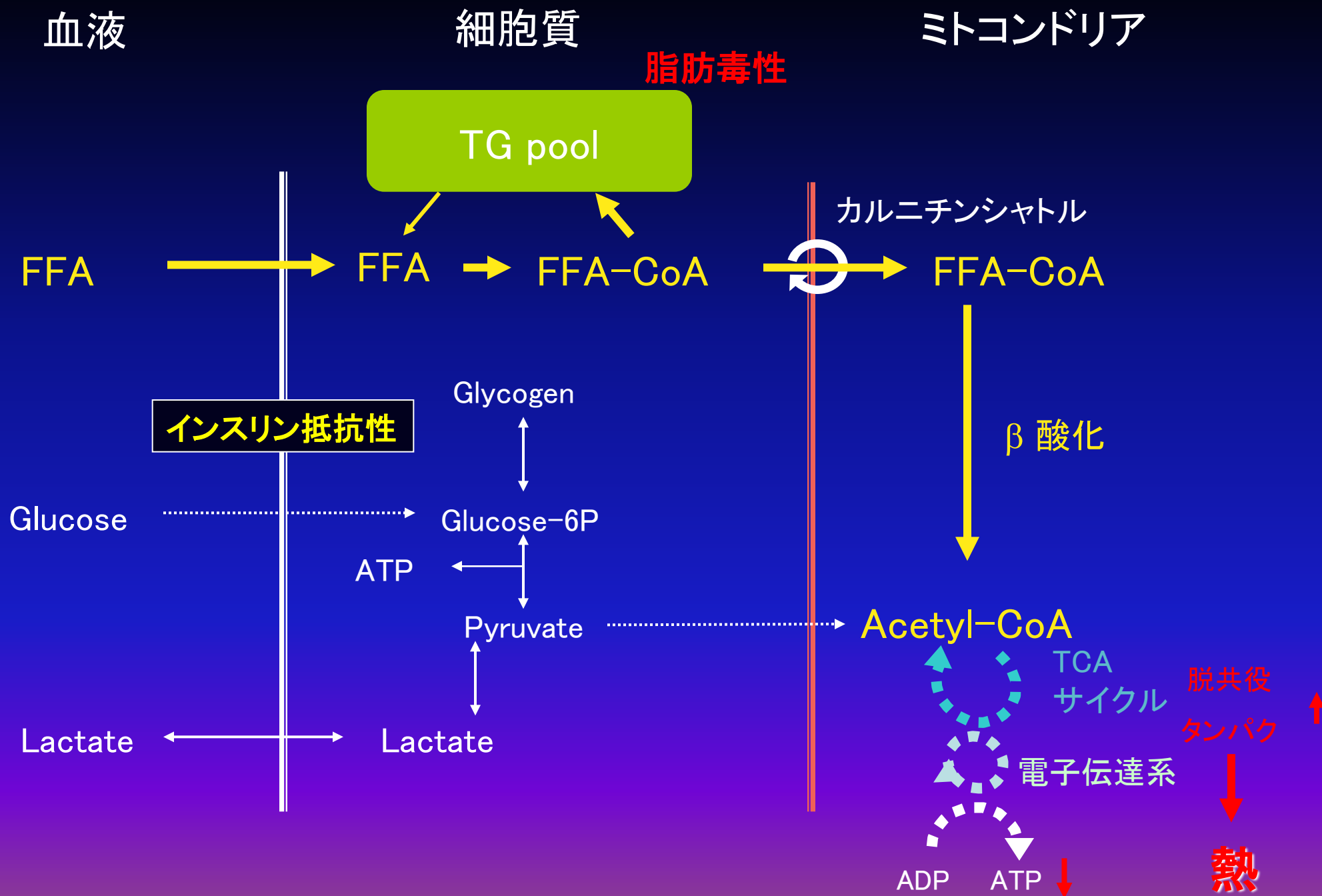


心筋微小循環障害

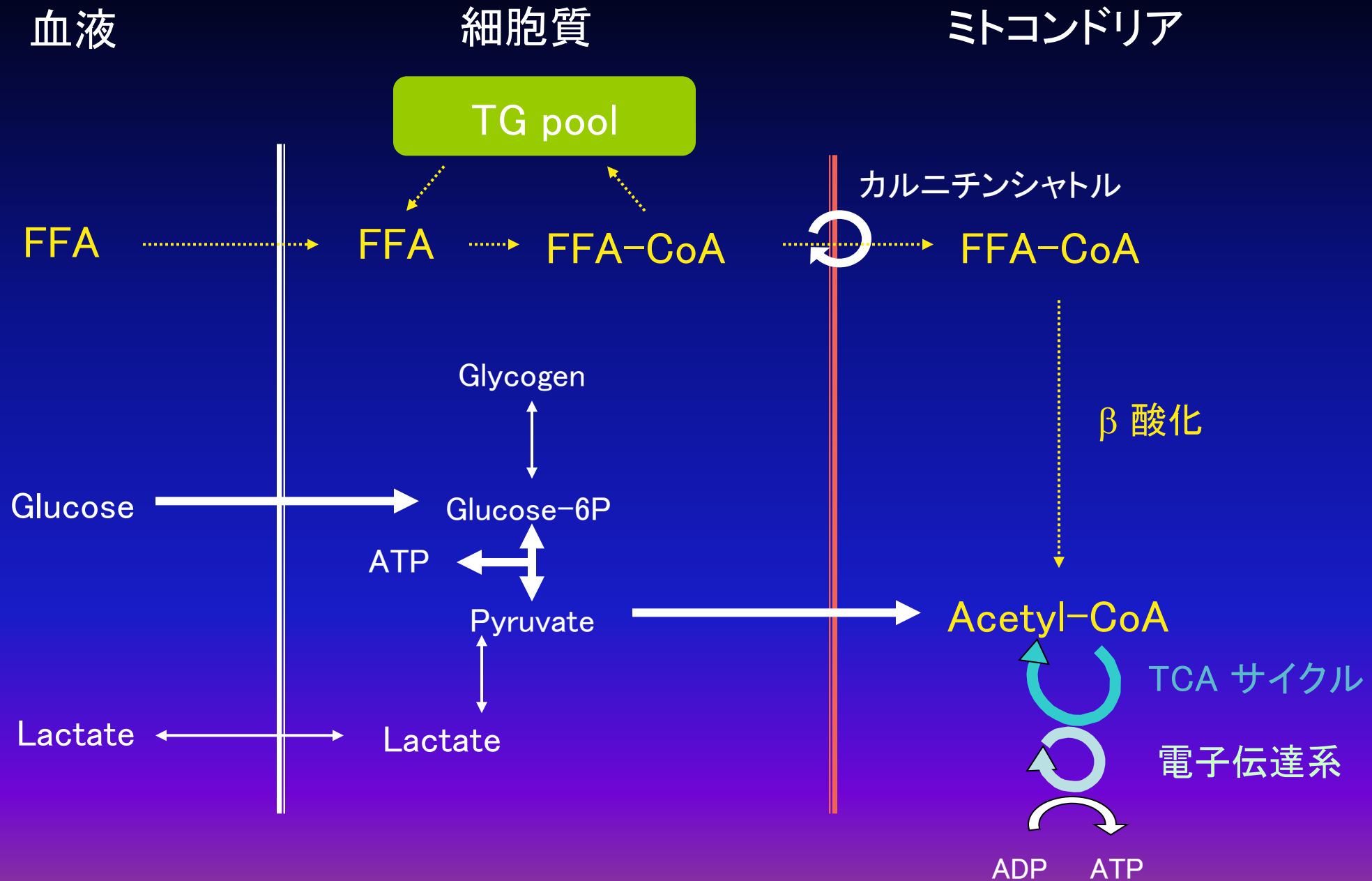
インスリン抵抗性

インスリンの自己分泌は充分なのに、
インスリンが充分な効果を発揮できない



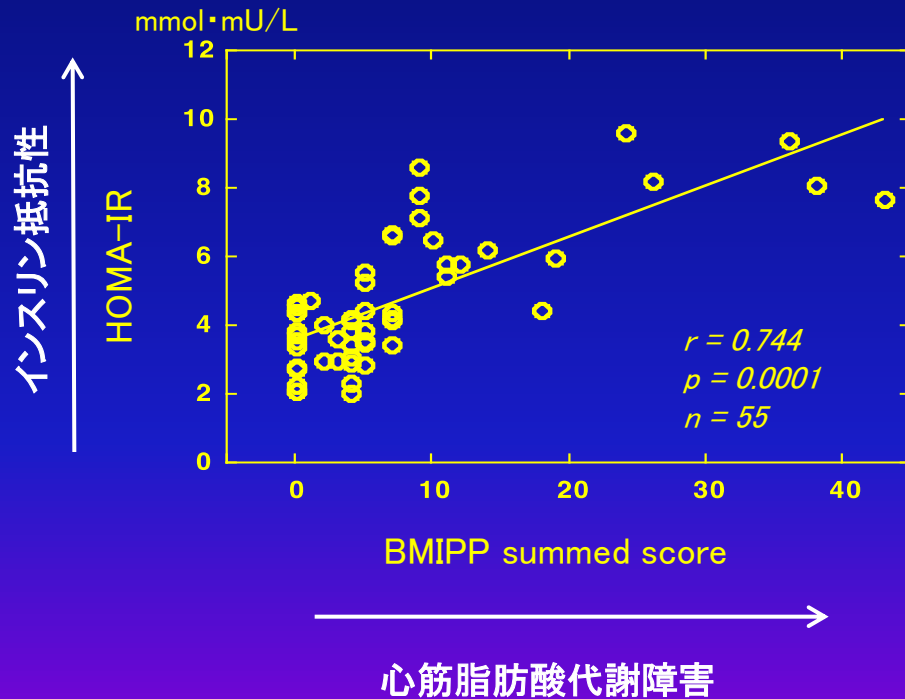


心筋傷害時（虚血、圧・容量負荷）

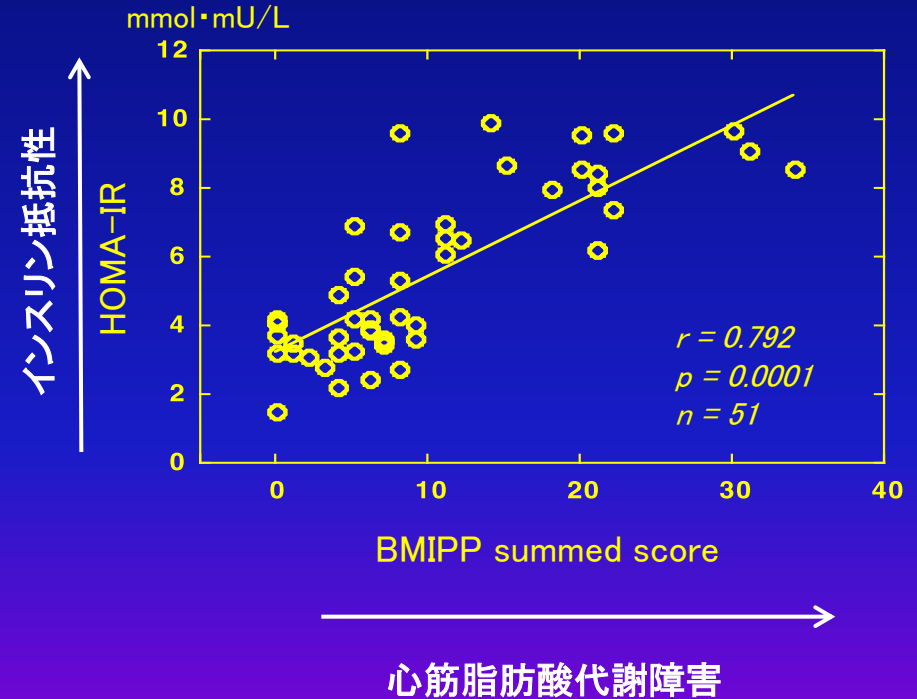


正常冠動脈透析患者における 心筋脂肪酸代謝障害とインスリン抵抗性

非糖尿病群



糖尿病群



2001年1月～2004年12月に冠動脈造影施行した
422 例の維持血液透析患者

有意の器質性冠動脈病変のなかった205例

除外

23 例:

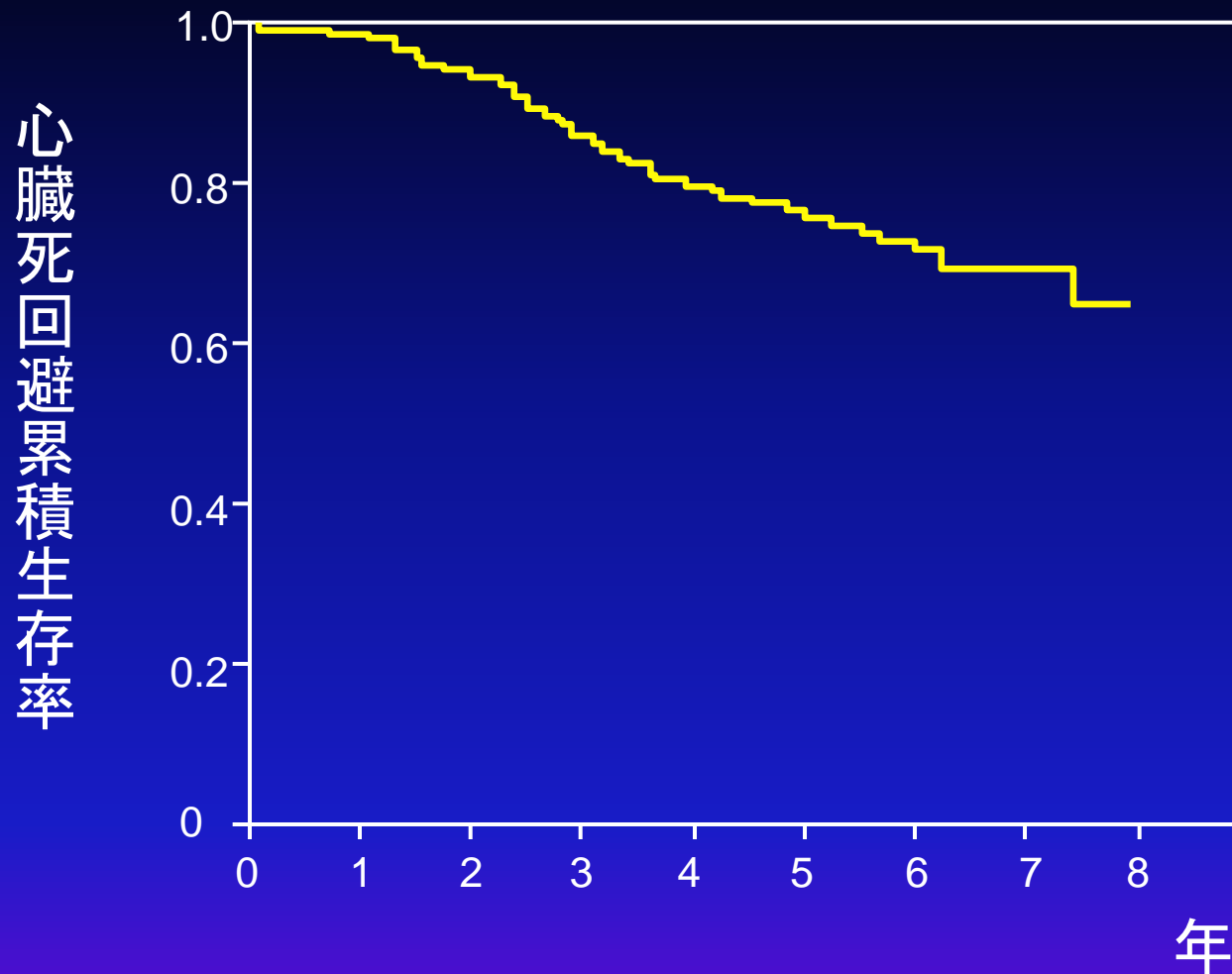
- 1) CAG 1 か月以内にBMIPP TI SPECT未施行6例
- 2) NYHA 3～4 の心不全5例
- 3) 中等度以上の心臓弁膜症4例
- 4) ペースメーカー植え込み2例
- 5) 肺疾患2例
- 6) 特発性心筋症3例
- 7) 悪性腫瘍1例

除外

27 例:

- 1) CAG後 1 か月以内にHOMA-IRを未測定の8例
- 2) インスリン、経口糖尿病薬治療中の19例

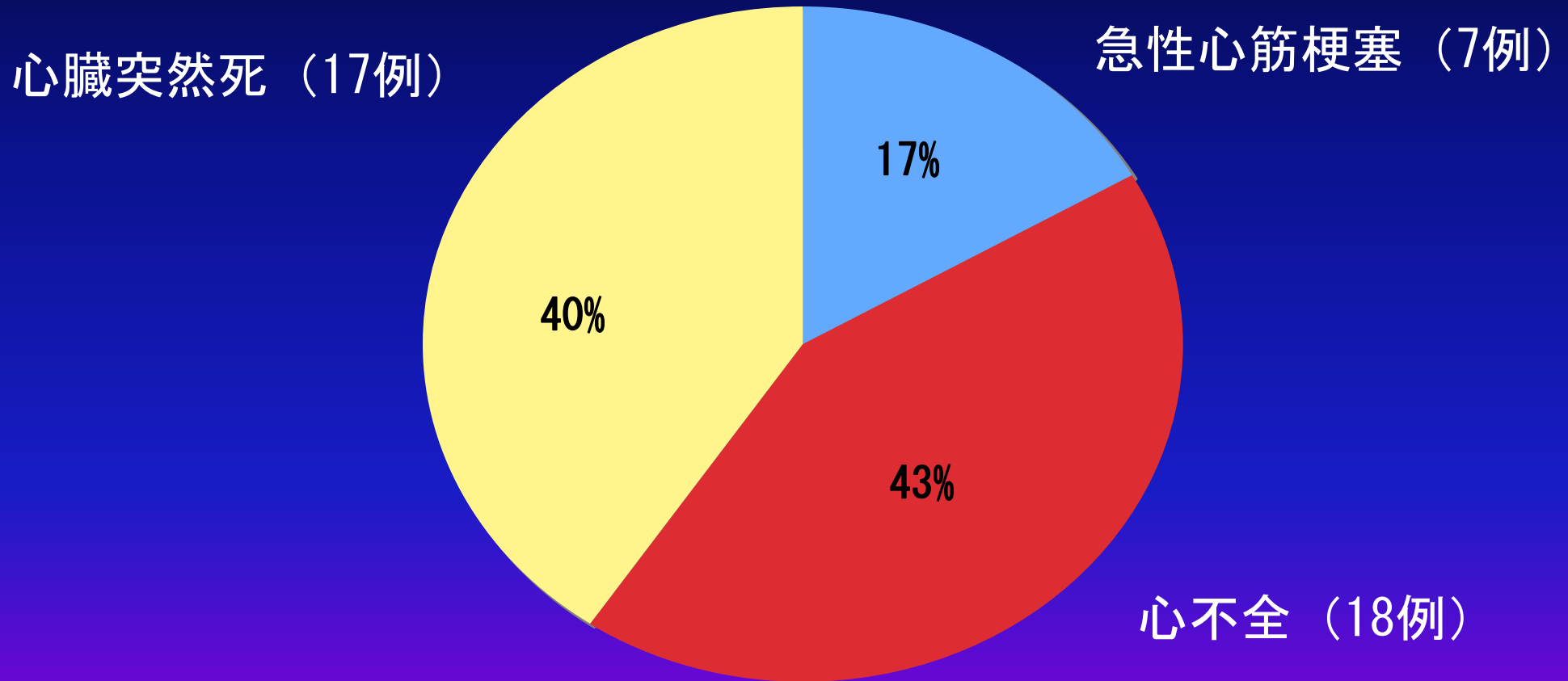
登録: 血液透析155 例
(男性89, 女性66; 64±11歳)
経過観察: 2008年12月31日まで



5.1±2.0 年の観察期間中に、155例中42例(27.1%)に心臓死

(Nishimura, et al, Kidney Int, 2011)

心臟死 ($n = 42$)

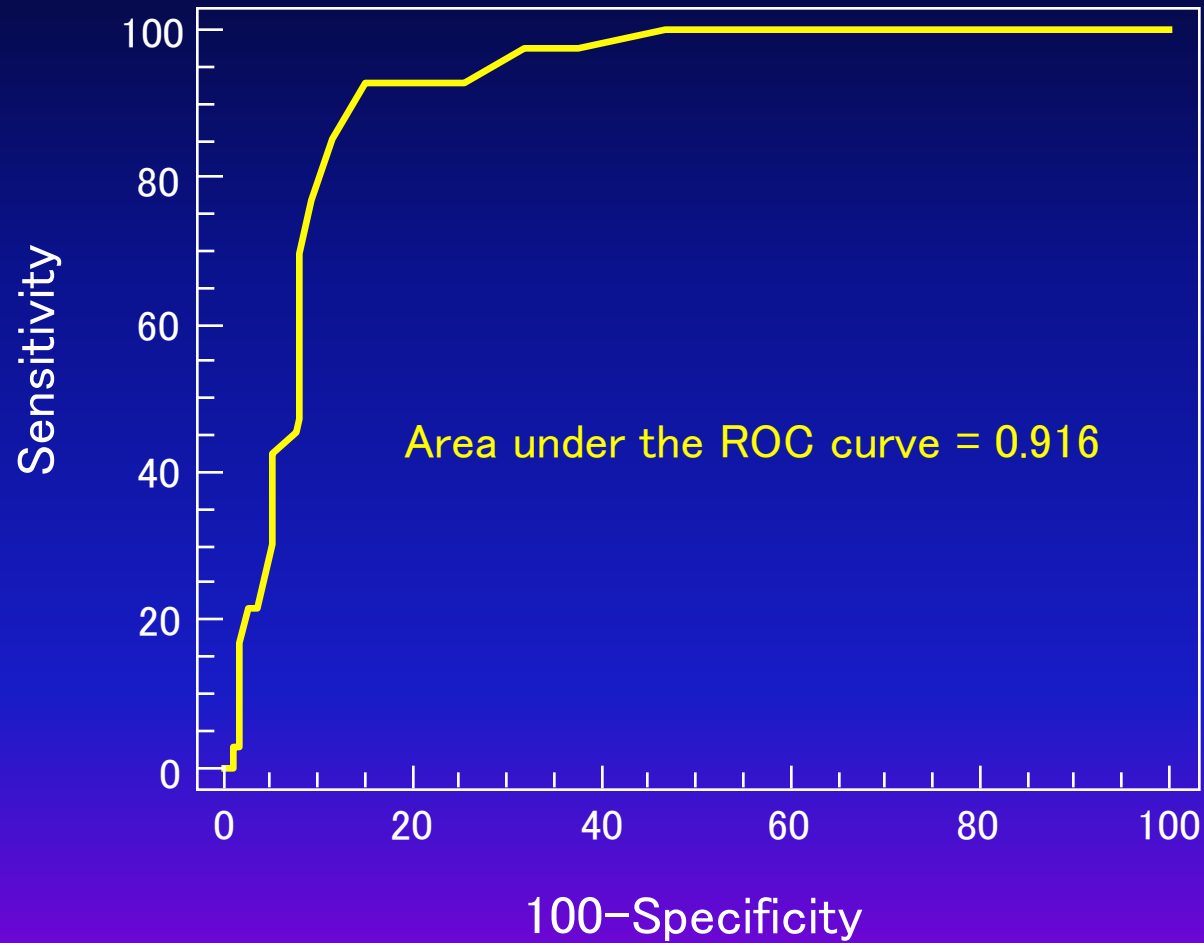


(Nishimura, et al, Kidney Int, 2011)

心臓死に対するステップワイズCoxハザード解析

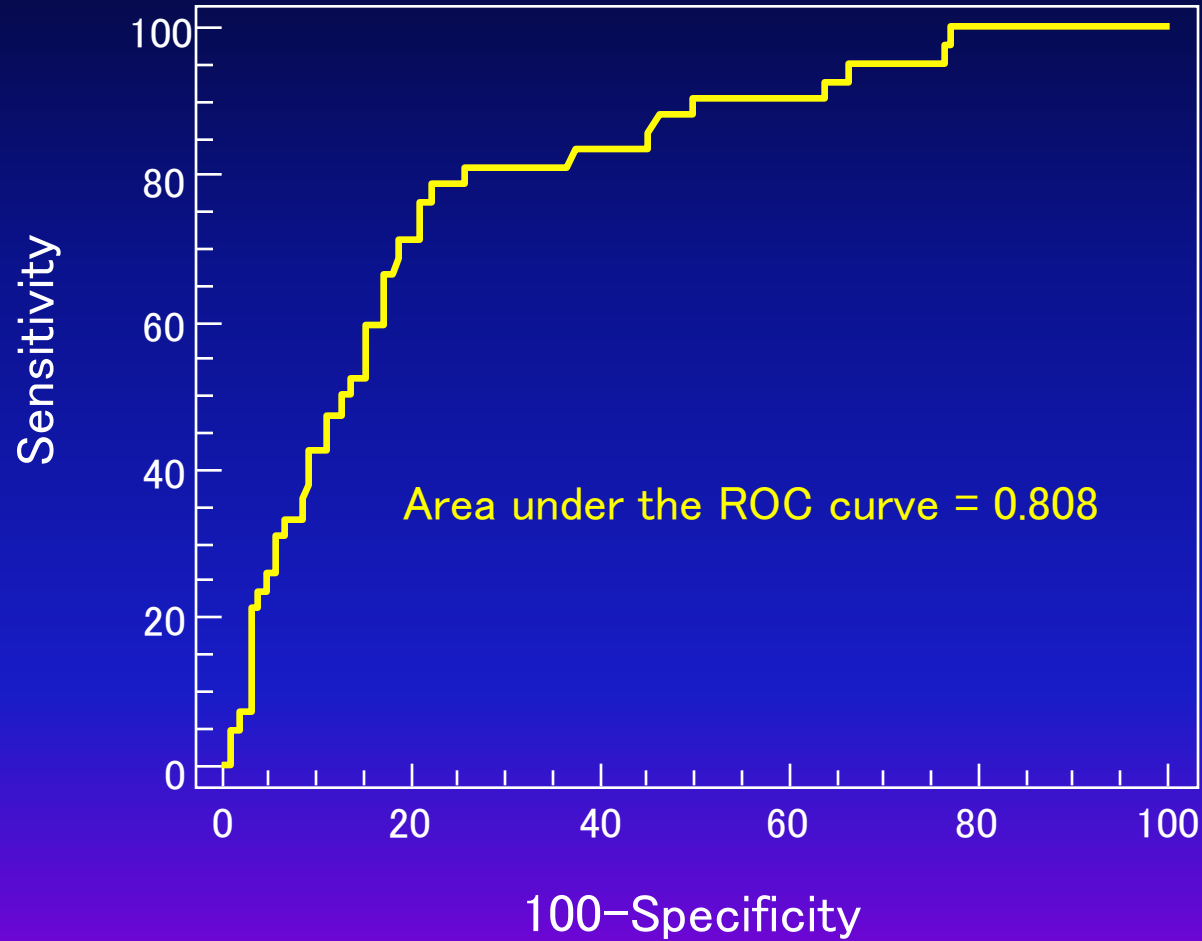
	Hazard 比	95% CI	<i>P</i>
年齢 (1 歳)	1.033	1.010–1.067	<i>0.045</i>
BMIPP summed score (1)	1.059	1.025–1.099	<i>0.0005</i>
HOMA-IR (1 mg/dl · μU/ml)	1.298	1.101–1.530	<i>0.002</i>
Body mass index (1 kg/m ²)	0.931	0.868–0.998	<i>0.044</i>

BMIPP summed score



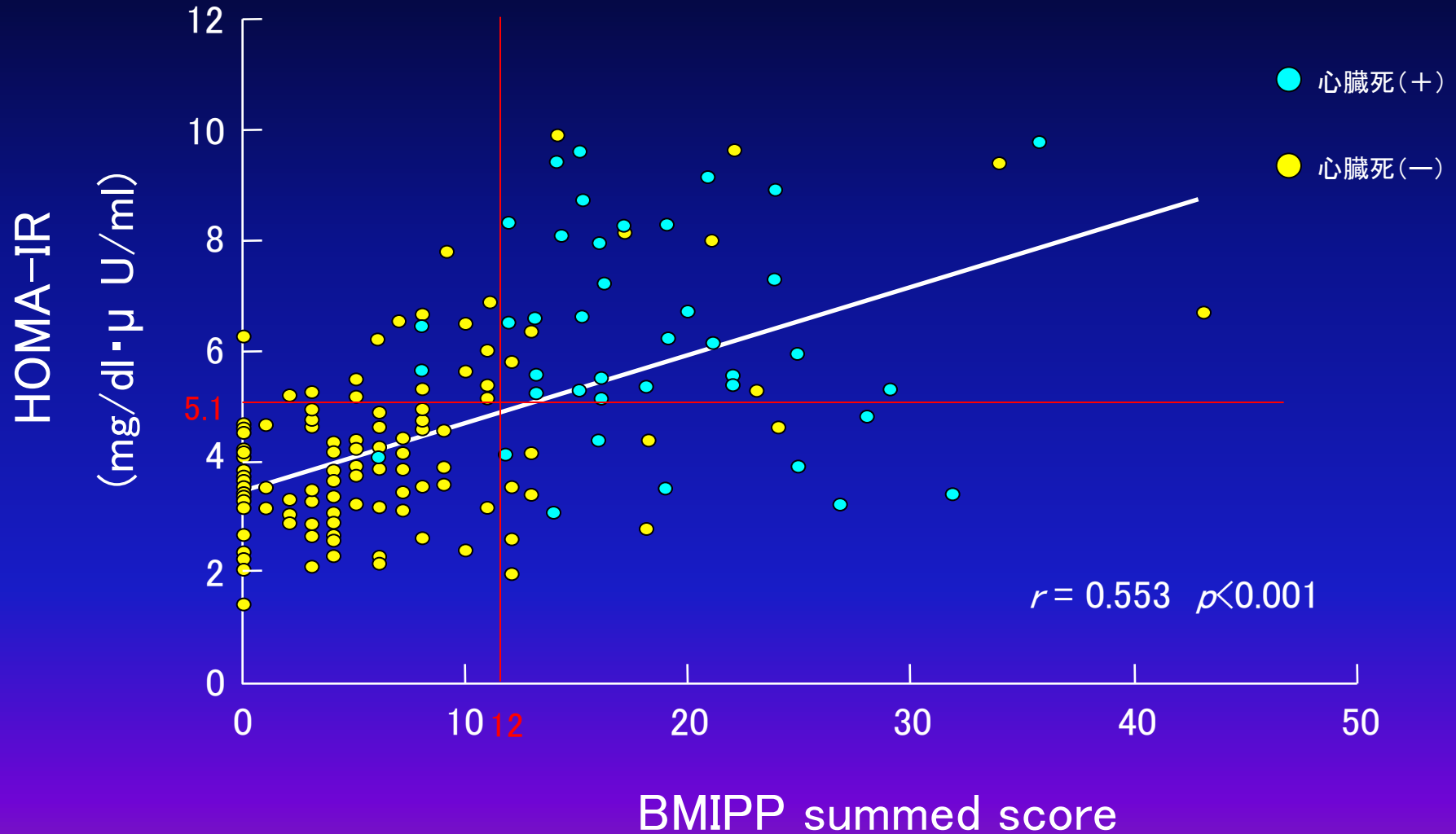
Cut off 値: 12

HOMA-IR

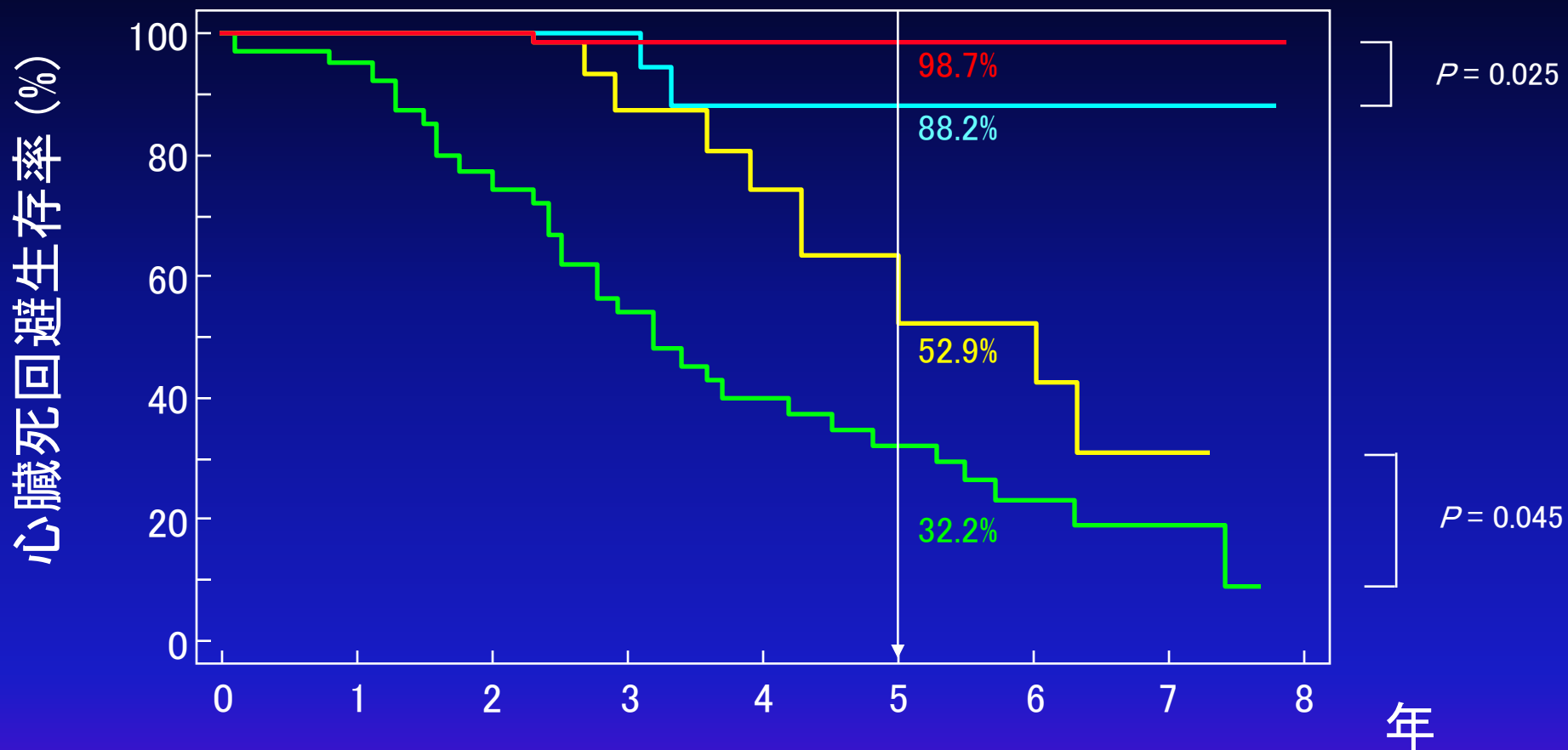


Cut off 值: 5.1

HOMA-IRとBMIPPスコアの相関

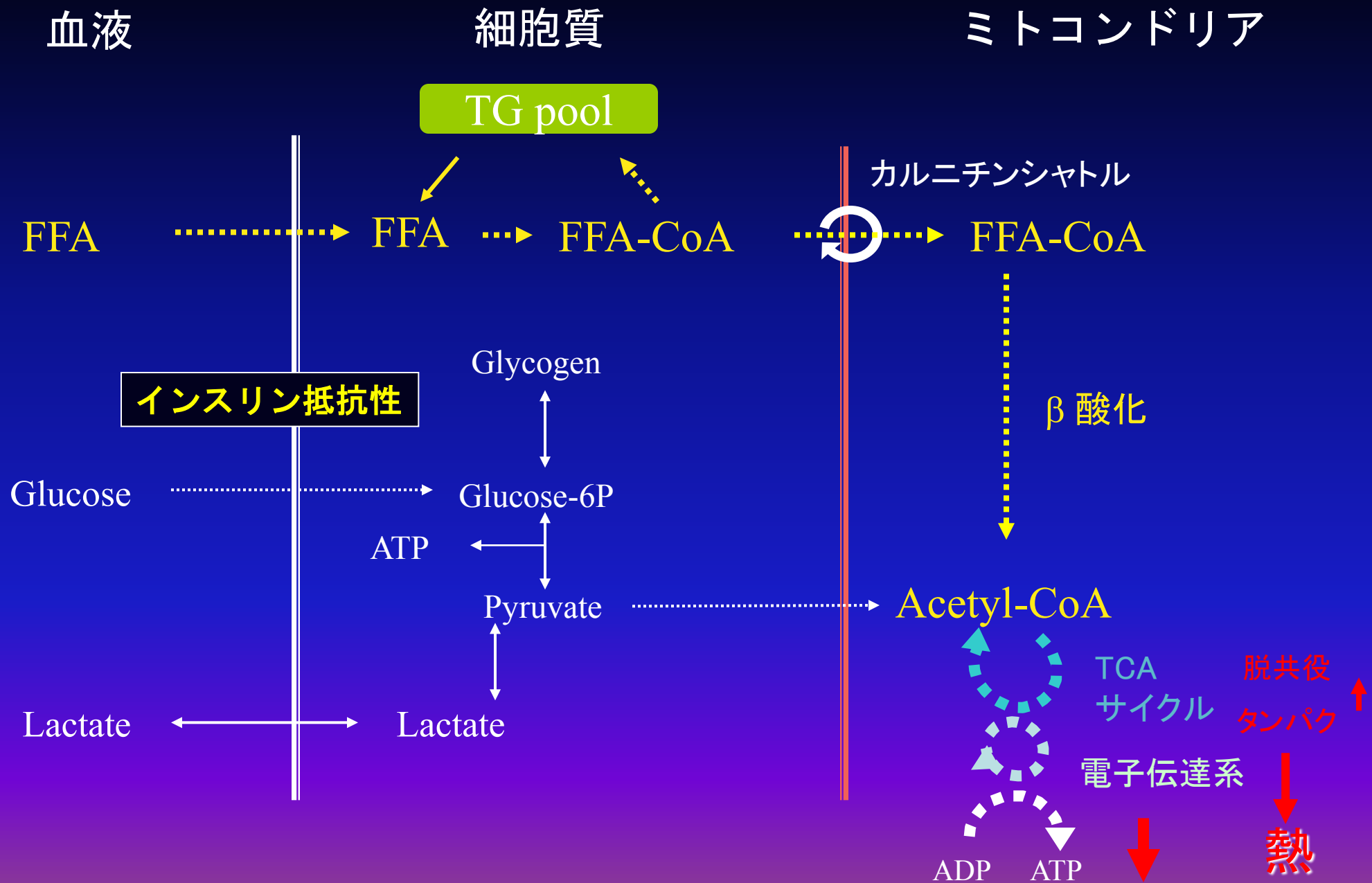


心臟死

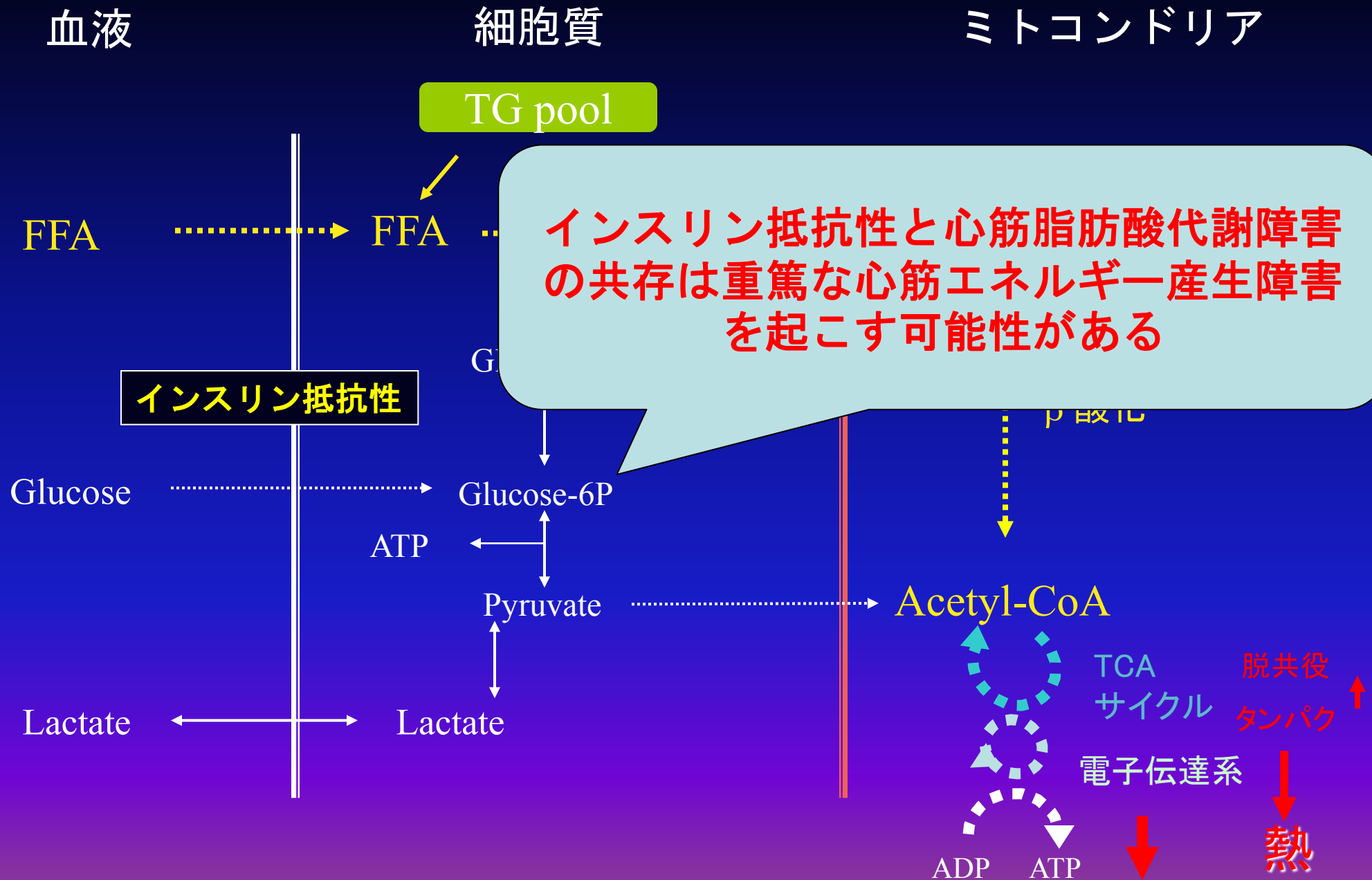


- HOMA-IR < 5.1 and BMIPP summed score < 12 (n = 81)
- HOMA-IR ≥ 5.1 and BMIPP summed score < 12 (n = 18)
- HOMA-IR < 5.1 and BMIPP summed score ≥ 12 (n = 16)
- HOMA-IR ≥ 5.1 and BMIPP summed score ≥ 12 (n = 40)

インスリン抵抗性と心筋脂肪酸代謝障害



インスリン抵抗性と心筋脂肪酸代謝障害



透析患者の虚血性心臓病の診断、リスク評価における BMIPP SPECTの有用性

無症状透析患者の器質的冠動脈病変検出にBMIPP SPECTが有用である可能性がある。

器質的冠動脈病変の有無にかかわらず、BMIPP SPECT異常は透析患者の心臓死リスクとなると考えられる。

BMIPP SPECT障害の面から透析患者の心臓死のリスクを層別化し、その改善に努めることは、透析患者の心臓死抑制に益すると期待する。

ご静聴有り難うございました

111
TOYAMA HOSPITAL
富山県立病院