●原 著●

維持透析患者における運動負荷 ABI 試験の有用性とその診断基準値

露木 和夫^{1,2} 河乃 建仁¹ 海老根東雄¹ 大関 泰宏¹ 石綿 幸代¹
岡田トモ子¹ 高島 京子¹ 浅岡 美帆¹ 渡邊 紳一² 反町 睦^{1,2}

要 旨：従来の運動負荷 ABI 試験の陽性基準が HD 患者に適応するか不明である。そこで PAD が疑われた HD 患者 25 例 (50 肢) に運動負荷 ABI 試験を施行し、CT angiography の所見と比較検討した。陽性基準を従来のカットオフ値 (ABI の -15% の変化) に設定すると、感度 100% および特異度 48.3% であった。しかし、カットオフ値を -35.0% にシフトさせると、感度 90.5% および特異度 86.2% であった。HD 患者を検査対象とした場合、従来の運動負荷 ABI 試験の陽性基準は適応しない。(J Jpn Coll Angiol 2015; 55: 21-25)

Key words: peripheral arterial disease, ankle-brachial pressure index, toe-brachial pressure index, exercise test, hemodialysis

緒 言

末梢動脈疾患 (PAD) は、予後不良であるため早期診断・治療が重要である。PAD の機能的な診断として足関節上腕血圧比 (ABI) が広く用いられている。しかし、ABI は血管の石灰化があるような血液透析 (HD) 患者では PAD を過少評価することがあり、しばしば問題となっている¹⁾。このような問題に対し、著者らは HD 患者の ABI、足趾上腕血圧比 (TBI) および歩行後の ABI (Ex-ABI test) の診断精度を比較検討し、Ex-ABI test の使用が問題解決の一助となることを報告した²⁾。しかし、この研究では Ex-ABI test で PAD を診断する際に、TASC II³⁾ が示す“歩行後の ABI の相対的変化”単独で評価することを避け、“足関節圧 (AP) の変化の絶対値”を併用して評価した。そのため二つの評価法が存在したことになり今後の混乱が予想される。そこで、TASC II の評価法に従うため、本研究は HD 患者の PAD の診断に“歩行後の ABI の相対的変化”の指標を採用し、その陽性基準値が HD 患者に適応するか否を検討する。

対象と方法

1) 対象

対象肢は、2008 年 10 月から 2014 年 7 月の間に、間歇性跛行、下肢冷感および後脛骨動脈あるいは足背動脈の触知困難等の PAD 疑いから Ex-ABI test を施行した HD 患者連続 53 例のうち、computed tomographic angiography (CTA) を施行し、口頭による説明で研究参加に同意を得た 25 例 (平均年齢: 66.7±10.5 歳、男性: 19 例、女性: 6 例) の左右 50 肢である (Table 1)。なお、本研究は当院の倫理審査委員会の審査を受けて実施した。

2) ABI および TBI

非 HD 日において 15 分間の臥位安静後、オシロメトリック法を用いた自動血圧脈波測定装置 (form PWV/ABI First, オムロンコーリン) を用いて ABI および TBI を測定した。ABI は足関節顆中極側の AP、TBI は第一足趾の動脈収縮期圧 (TP) を測定し、非シャント側の上腕の動脈収縮期圧で除き求めた。陽性基準値は、TASC II³⁾ や日本透析医学会のガイドライン⁴⁾ が示す ABI 0.9 未満、TBI 0.6 未満とした。

3) Ex-ABI test

ABI および TBI の測定後、対象者にトレッドミル (Series 2000, Marquette Electronics) を用いて、時速 2.4 km、

¹ 小田原循環器病院生理学研究室

² 神奈川工科大学健康福祉支援開発センター

doi: 10.7133/jca.14-00044

2014 年 12 月 15 日受付 2015 年 1 月 16 日受理

Table 1 Clinical characteristics of patients

Number of limbs	50
Number of patients	25
Gender (men / women)	19 / 6
Age (years)	66.7 ± 10.5 (43–82)
Dialysis duration (years)	9.4 ± 7.1 (0.8–30.0)
CTR (%)	51.3 ± 4.3 (44–60)
LVEF (%)	61.6 ± 15.2 (40–80)
Hemoglobin (mg/dl)	11.1 ± 1.1 (9.2–12.7)
Diabetes mellitus	11 (44.0%)
Hypertension	19 (76.0%)
Coronary artery disease	8 (32.0%)
Cerebrovascular disease	3 (12.0%)
Intermittent claudication (limbs)	28 (56.0%)

LVEF, left ventricular ejection fraction; CTR, cardiothoracic ratio

傾斜 12% の歩行を 1 分間実施した。ただし、安全性を考慮し、70 歳以上と低左心機能の症例においては、歩行速度を時速 2.0 km まで減速した²⁾。歩行中は、運動負荷心電図処理システム (CASE 8000, Marquette Electronics) を用い 12 誘導の心電図をモニターした。そして、1) 12 誘導心電図において、安静時より J 点から 80 msec 後方での 0.1 mV の水平型あるいは下降型の ST 低下、2) 血圧異常反応 (収縮期血圧 250 mmHg 以上、拡張期血圧 120 mmHg 以上)、3) 危険あるいは潜在的に危険な不整脈、4) 220–年齢の計算式によって得られた最大心拍数、5) 下肢痛による歩行困難、6) 心肺系や脳神経系症状のいずれかが出現した場合は歩行を中止することとした。そして歩行終了後、速やかに ABI を測定した。Ex-ABI test の陽性基準は、TASC II が示す歩行後に安静時の ABI が 15% 以上低下した場合とした³⁾。

4) CTA

CTA (Aquilion16, 東芝メディカル) における膝上狭窄病変の評価範囲は、左右総腸骨動脈分枝後から下腿 3 枝分枝前までとした (PAD-AK)。狭窄病変の評価は 75% 以上の狭窄を有意とした。また、膝下 3 枝分枝後の狭窄病変は、分枝後から下腿動脈圧測定部間の造影剤の途絶をもって有意狭窄とした (PAD-BK)。

5) 統計解析

平均値の差の検定には paired-t 検定を用いた。ABI、TBI および Ex-ABI test における ABI の低下率と PAD-AK との関連には受信者動作特性 (ROC) 曲線と、その曲線下面積率 (AUC) を求めた (StatMate V)。統計的有意性は危険率 5% 未満とした。

Table 2 Relationship between the results of exercise-ABI test and PAD-BK in HD patients

Complete obstruction in below the knee	No. of limbs	Result of Ex-ABI test	PAD-AK
Single vessele	17	Negative	14
		Positive	3
Three vesseles	5	Negative	2
		Positive	3

ABI, ankle brachial pressure index; Ex, exercise; PAD-AK, peripheral artery disease above the knee

Figure 1 Receiver operating characteristic analysis of modality as a predictor of PAD-AK on CTA in HD patient.

結 果

安静時の ABI および TBI は、それぞれ 0.99 ± 0.23 および 0.54 ± 0.22 であった。ABI は運動負荷によって 0.73 ± 0.33 に低下した ($p < 0.001$)。

CTA により PAD-AK は、50 肢中 21 肢 (42.0%) が検出された。

膝下 3 枝分枝後、前・後脛骨動脈のどちらか一側が途絶した 1 枝途絶と 3 枝途絶における Ex-ABI test の成績と PAD-AK の存在を示した (Table 2)。PAD-BK は 22 肢確認された。そのうち 1 枝途絶 17 例中 14 例は、Ex-ABI test が陰性で PAD-AK を認めなかった。一方、残りの 3 例は陽性で PAD-AK を認めた。3 枝途絶 5 例中 2 例は、Ex-ABI test が陰性で PAD-AK を認めなかった。一方、残りの 3 例は陽性で PAD-AK を認めた。

3 種の検査の ROC 解析の結果を示した (Fig. 1)。ABI

Table 3 Accuracy of three kinds of non-invasive examination to detect PAD-AK in HD patients

Accuracy	ABI		TBI		Exercise-ABI test	
	0.9	(1.01)	0.6	(0.49)	-15%	(-35%)
Sensitivity (%)	52.4	(71.4)	85.7	(76.2)	100	(90.5)
Specificity (%)	82.8	(72.4)	58.6	(65.5)	48.3	(86.2)

ABI, ankle brachial pressure index; TBI, toe brachial pressure index; (), the value that the authors obtained by this study

(0.750)とTBI(0.756)のAUCには差がなく、Ex-ABI testのAUC(0.931)が最も高かった。

従来のABI、TBIおよびEx-ABI testの陽性基準に設定した感度および特異度を示した(**Table 3**)。また、本研究のROC解析から得たABI、TBIおよびEx-ABI testの陽性基準のカットオフ値は、それぞれ1.01、0.49、-35.0%で、それらに対応する感度および特異度を括弧内に示した(**Table 3**)。

ABIの陽性基準が0.9のときと1.01のときの感度を比較すると、1.01のときの方が高かった。ABIの陽性基準が0.9のときとTBIの陽性基準が0.6のときの感度を比較すると、0.6に設定したTBIの方が顕著に高かった。しかし、そのときのTBIの特異度は顕著に低かった。

Ex-ABI testの陽性基準が-15.0%のとき、感度は最高であったが特異度は最低であった。一方、陽性基準を-35.0%に設定した場合、感度90.5%、特異度86.2%と双方とも高値であった。

考 察

1) ABI and TBI の限界

一般にPAD-AKを検出するための検査としてABIが広く用いられている。しかし、HD患者の場合、中膜の石灰化によりABIのsensitivityは低下する¹⁾。このような問題に対し現在まで以下のような二つの対策が考えられている。

ひとつはABIの陽性基準を右にシフトさせる案である。一般にABIは0.9未満が陽性である⁵⁾。しかし、HD患者を対象にした著者らの研究では、ABIの陽性基準を0.9に設定すると感度が52.4%、特異度が82.8%と偽陰性が多かった。この結果は従来の見解と一致する⁶⁾。そこで、この偽陰性を減少させるために、ABIの陽性基準を右にシフトさせる必要がある。HD患者におけるABIの陽性基準は1.0へシフトさせるべきという意見⁷⁾があるとともに、透析学会ガイドラインでも透析患者へのABIの正常範囲について1.02~1.42と右にシフトしていると述べられている⁴⁾。著者らの研究でもROC解析からカット

オフ値が1.01と、ほぼ一致する値が得られている。このことから実際にABIのカットオフ値を従来の0.9から1.01にシフトすることを試みた。その結果、感度は改善したが特異度は低下し、総合的には十分満足できる結果は得られなかった(感度:71.4%、特異度:72.4%、AUC:0.750)。

もうひとつの案は、足趾の動脈は石灰化の影響が少ないと考えられている理由からTBIを測定することである。この方法はHD患者や糖尿病患者に有効とされている¹⁾。著者らの研究で、従来のTBIの陽性基準である0.6を設定し評価すると、感度が85.7%とABIで検出するより顕著に増加した。この結果はHD患者のPAD-AKの検出にTBIが推奨される根拠を具体的に示したものである。しかし、このように感度が高まった半面、TBIの特異度は58.6%へと低下した。しかもTBIのAUCはABIのAUCと差がなかった。従来からHD患者においてTBIの使用は、PAD-AKの検出の感度を高くすると考えられてきた。確かに著者らの研究でも、その考えを支持する結果を得た。しかし、特異度が低下した事実も併せて考慮する必要があるだろう。

以上のことから、ABIおよびTBIはHD患者のPAD-AKを検出するための検査としては限界があると考えられる。

2) Ex-ABI test の有用性と陽性基準

HD患者のPAD-AKを検出する検査の精度を高める3つ目の案として、最近Ex-ABI testが施行されるようになった²⁾。本研究でHD患者にEx-ABI testを施行し、CTAの所見と対比させた結果、ROC曲線のAUCは0.931であった。この結果は、非HD患者を対象とした研究のAUC 0.937⁸⁾と同等で、HD患者においてもEx-ABI testがPAD-AKを検出する検査として優れていることを示唆している。

しかしながら、Ex-ABI testの陽性基準のカットオフ値をどこに設定するかが問題である。実際に従来の陽性基準(-15%)を用いると、Ex-ABI testの感度は100%と高かったが、特異度は48.3%と顕著に低く偽陽性の多さが

判明した。この成績は従来から使用されている基準が、HD 患者には適応しにくいことを明確に示している。以前の著者らの報告²⁾において、HD 患者の Ex-ABI test の精度を向上させるため、従来の陽性基準に“AP の 20 mmHg 以上の低下かつ 120 mmHg への低下”という条件を追加した理由がここにある。一方、本研究の ROC 解析から得た Ex-ABI test のカットオフ値(−35.0%)を用いて評価すると、感度 90.5%、特異度 86.2%と双方申し分のない精度を示した。

PAD-BK が存在すると PAD-AK の診断が不確実となる可能性がある。本研究では PAD-BK が 22 肢確認された。しかし今回、多くの PAD-BK は途絶枝数にかかわらず Ex-ABI test を陽性化させなかった。また、PAD-BK があり Ex-ABI test が陽性であった場合には必ず PAD-AK が確認された。PAD-BK が存在すると Ex-ABI test による PAD-AK の診断に影響を与えると考えられるが、本研究では否定的である。

HD 患者の Ex-ABI test に従来の陽性基準を使用することにより生じる問題は、偽陽性の増加である。現時点において、この偽陽性の原因は明確ではないが、作業筋における動脈の拡張障害が考えられる。本研究で施行した 1 分間の Ex-ABI test では、下肢の循環動態が運動初期の状態に相当する。一般に運動初期の血流増加による運動適応は、動脈内での Nitric oxide の分泌による血管拡張が関与している。しかし、HD 患者は血管内皮細胞が高度に障害され Nitric oxide の分泌機能が低下している⁹⁾。そのため Ex-ABI test では血管の拡張障害が生じ、血流増加による適応が緩慢になり、器質的狭窄に由来しない運動直後の血圧低下が生じると推測される。したがって、HD 患者を検査対象とする場合は、このような運動特性を考慮し、Ex-ABI test の陽性基準のカットオフ値を見直す必要があると考えられる。

しかし、HD 患者は血管壁の石灰化の程度や硬化度に大きな編差をもつ。このような血管壁特性が極めて不均一な集団を対象として基準値設定を確定するには、本研究の症例数では不十分である。今後さらに症例を重ね検討していくことが重要である。

3) 研究の限界

本研究において下肢動脈の狭窄病変の評価に CTA を用いたが、CTA は高度な石灰化病変内の血流腔の描出、また足趾までの鮮明な造影は難しい。

結 論

従来の Ex-ABI test における陽性基準のカットオフ値は HD 患者に適応しない。

謝 辞

本研究の一部は安川 修氏の研究助成金によって行われた。

利益相反

著者および共著者全員に利益相反がない。

文 献

- 1) Leskinen Y, Salenius JP, Lehtimäki T, et al: The prevalence of peripheral arterial disease and medial arterial calcification in patients with chronic renal failure: requirements for diagnostics. *Am J Kidney Dis* 2002; **40**: 472–479
- 2) Tsuyuki K, Kohno K, Ebine K, et al: Exercise-ankle brachial pressure index with one-minute treadmill walking in patients on maintenance hemodialysis. *Ann Vasc Dis* 2013; **6**: 52–56
- 3) TASC II Working Group: C 間歇性跛行、下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針 II(日本脈管学会訳), メディカルトリビューン, 東京, 2009, 37–49
- 4) 血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン作成ワーキンググループ: 8 章 末梢動脈疾患. 血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン. *透析会誌* 2011; **44**: 412–418
- 5) Bernstein EF, Fronck A: Current status of noninvasive tests in the diagnosis of peripheral arterial disease. *Surg Clin North Am* 1982; **62**: 473–487
- 6) Okamoto K, Oka M, Maesato K, et al: Peripheral arterial occlusive disease is more prevalent in patients with hemodialysis: comparison with the findings of multidetector-row computed tomography. *Am J Kidney Dis* 2006; **48**: 269–276
- 7) 岡本好司, 岡真知子, 真栄里恭子, 他: 透析患者における下肢閉塞性動脈硬化症—無侵襲診断法について—. *脈管学* 2006; **46**: 829–835
- 8) 露木和夫, 河乃建仁, 海老根東雄, 他: 運動負荷 ABI 試験における 1 分間歩行の診断精度. *脈管学* 2012; **52**: 175–179
- 9) Nakanishi T, Ishigami Y, Otaki Y, et al: Impairment of vascular responses to reactive hyperemia and nitric oxide in chronic renal failure. *Nephron* 2002; **92**: 529–535

Usefulness of Exercise-Ankle Brachial Pressure Index Test and Its Diagnostic Criteria in Patients on Maintenance Hemodialysis

Kazuo Tsuyuki,^{1,2} Kenji Kohno,¹ Kunio Ebine,¹ Yasuhiro Ohzeki,¹ Yukiyo Ishiwata,¹ Tomoko Okada,¹ Kyoko Takashima,¹ Miho Asaoka,¹ Shinichi Watanabe,² and Mutsumi Sorimachi^{1,2}

¹Odawara Cardiovascular Hospital, Kanagawa, Japan

²Development Center to Support Health and Welfare, Kanagawa Institute of Technology, Kanagawa, Japan

Key words: peripheral arterial disease, ankle-brachial pressure index, toe-brachial pressure index, exercise test, hemodialysis

Diagnostic criteria of Ex-ABI test is not known in hemodialysis (HD) patients. Results of Ex-ABI test were compared with computed tomographic angiography findings in 25 HD patients (50 limbs) who were suspected of peripheral arterial disease. The sensitivity of the Ex-ABI test was the highest (100%) but its specificity was the lowest (48.3%) using the conventional diagnostic criteria (-15.0%) as the cut-off value. On the other hand, the diagnostic accuracy improved using a cut-off value of -35.0% (sensitivity, 90.5%; specificity, 86.2%). In the case of HD patients, it is difficult to use the conventional diagnostic criteria on Ex-ABI test.

(J Jpn Coll Angiol 2015; **55**: 21–25)