腹膜透析患者での心肥大の特徴 —MIBG ならびに BMIPP 心筋シンチグラムによる検討—

大橋 宏重^{*1} 小 田 寛^{*1} 大野 道也^{*1} 渡辺 佐知郎^{*2}琴尾 泰典^{*2} 松野 由紀彦^{*2}岐阜県立岐阜病院腎臓科^{*1} 同循環器科^{*2}

key words : 腹膜透析, 心肥大, MIBG, BMIPP

〈要旨〉

腹膜透析 (PD) は血液透析 (HD) に比較して体液量の急激な変化が少なく, 心機能が低下した透析患者の血液浄化法としてすぐれた方法である。しかしながら, PD 患者で心肥大は頻度の高い合併症であり, 心血管系合併症による脱落例は HD 患者と同様に多く認められる。今回, PD 患者を対象に非観血的な方法である¹²³I metaiodobenzylguanidine (MIBG) ならびに¹²³I β-methyl-p-iodophenyl-pentadecanoic acid (BMIPP) 心筋シンチグラフィーを施行し, その心肥大の特徴について検討した。

持続携帯式腹膜透析法 (CAPD) を中心とした PD 患者 45 名 (平均年齢 52.6 歳) を対象とした。基礎疾患は全例, 慢性糸球体腎炎である。また, 心臓超音波検査を行うとともに心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP), 脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP), 遊離カルニチンを測定した。

左室心筋重量の増大している PD 症例は 84.4% で収縮機能は比較的良好に保たれていた。左室心筋重量は MIBG ならびに BMIPP 心筋シンチグラムの心臓/上縦隔集積比 (H/M) と負の相関を, 年齢, ANP, BNP と正の相関を示した。心筋シンチグラムでの欠損は MIBG で 37.8% に, BMIPP で 62.2% に認められた。広範な欠損 (diffuse defect) を呈する PD 症例の左室収縮機能は低下し, とくに BMIPP 心筋シンチグラムで diffuse defect を示した症例で遊離カルニチンが低下していた。

以上の結果より, 心肥大を有する PD 患者では心臓交感神経機能と心筋脂肪酸代謝が障害され, 予後に大きな影響を与えている可能性が示唆された。

Characteristics of left ventricular hypertrophy estimated by MIBG and BMIPP cardiac scintigraphy in patients undergoing peritoneal dialysis

Hiroshige Ohashi^{*1}, Hiroshi Oda^{*1}, Michiya Ohno^{*1}, Sachirou Watanabe^{*2}, Yasunori Kotoo^{*2}, Yukihiro Matsuno^{*2}Division of Nephrology^{*1}, Division of Cardiology^{*2}, Prefectural Gifu Hospital

Left ventricular hypertrophy (LVH) has been reported as a major factor in morbidity and mortality in chronic dialysis patients. However, cardiovascular mortality in peritoneal dialysis (PD) patients with LVH is substantially similar to that in hemodialysis (HD) patients. The present study sought to study whether sympathetic nerve activity and fatty acid metabolism of the myocardium estimated by ¹²³I metaiodobenzylguanidine (MIBG) and ¹²³I β-methyl-p-iodophenyl-pentadecanoic acid (BMIPP) myocardial scintigraphy are impaired or not in PD patients with LVH.

The underlying disease of 45 PD patients enrolled in this study was chronic glomerulonephritis in all cases. Serum levels of natriuretic peptides (ANP, BNP) and free carnitine and MIBG, BMIPP myocardial scintigraphy and 2-dimensional echocardiography were measured in these 45 PD patients.

The following results were obtained.

The prevalence of increased left ventricular mass index (LVMI) was 84.4%. LVMI correlated with age, and

serum levels of ANP and BNP, and inversely correlated with a heart-to-mediastinum ratio (H/M) estimated by MIBG and BMIPP myocardial scintigraphy. Percentages of the normal image of MIBG and BMIPP measured with a single photon emission computed tomography (SPECT) were 37.8% and 62.2%, respectively. The PD patients showing the diffuse defect of MIBG or BMIPP imaging had the decrease in left ventricular ejection fraction (LVEF). Especially, the serum level of free carnitine was reduced in the PD patients with diffuse defect of BMIPP SPECT.

From these results, we concluded that PD patients with LVH showed impaired sympathetic nerve activity and fatty acid metabolism of the myocardium. Metabolic and functional disturbances of the myocardium may influence mortality in PD patients.

緒 言

血液透析 (hemodialysis, HD) 患者は心血管系合併症で死亡する症例が多い^{1,2)}。この機序として、透析導入前の基礎疾患の違い、また透析導入前後の尿毒症による特有な血行動態、代謝異常、神経体液性因子の障害、ならびに透析療法そのものが大きく関与していることが示唆されている。なかでも虚血性心疾患、うっ血性心不全、心筋症による死亡例が多い^{3,4)}。

持続携行式腹膜透析法 (continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD) を中心とした腹膜透析 (peritoneal dialysis, PD) は HD に比較して体液量の急激な変化が少なく、心疾患を合併した透析患者の血液浄化法としてすぐれた方法である⁵⁾。

また、PD 患者の心肥大は頻度の高い合併症であり、HD 患者と同様に心血管系合併症による脱落例は多く認められる^{6,7)}。しかしながら、PD 患者の心肥大の特徴について、自律神経、心筋代謝などの観点から、その病態の特徴について検討した報告はなく、いまだ心肥大の病態の詳細については不十分であるといわざるをえない。

そこで、今回、心臓超音波検査ならびに¹²³I metaiodobenzylguanidine (MIBG) と¹²³I β -methyl-p-iodophenyl-pentadecanoic acid (BMIPP) を用いた心筋シンチグラフィーを施行し、PD 患者の心肥大の特徴について心臓交感神経機能、心筋脂肪酸代謝の面から検討した。

I. 対象と方法

対象は平均年齢 52.6 ± 13.2 歳 (19 歳から 68 歳まで) の慢性糸球体腎炎を基礎疾患とする PD 患者 45 名 (男性 25 名、女性 20 名) である。平均透析期間は 45.3 ± 21.6 か月 (7 か月から 112 か月) で、CAPD を施行している症例 41 名、自動腹膜透析 (automated peritoneal dialysis, APD) を施行している症例 4 名

で、糖尿病性腎症を基礎疾患とする症例は含まれていない。また明らかな心筋梗塞、狭心症などの病歴を有する症例、何らかの機会に冠動脈造影 (coronary angiography, CAG) が施行され有意狭窄を有する症例は対象から除外されている。冠動脈疾患の家族歴を有する症例は 6 名 (13.3%)、高血圧を有し、降圧薬を服用している症例は 37 名 (82.2%) であった。

採血は午前中の空腹時に行い、心房性ナトリウム利尿ペプチド (atrial natriuretic peptide, ANP)、脳性ナトリウム利尿ペプチド (brain natriuretic peptide, BNP) は RIA 法により、副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone, PTH) として intact PTH を IRMA 法により、遊離カルニチンを酵素サイクリング法により測定した。

腹腔内に透析液を貯留した状態で心臓超音波検査を施行し、M モード心エコー図から収縮機能として左室駆出率 (left ventricular ejection fraction, LVEF) を、拡張機能としてサンプリングボリュームを僧帽弁直下の中心部におき拡張早期血流 (E) と心房収縮期血流 (A) の比 (A/E) を、また Devereux らの方法により左室心筋重量係数 (left ventricular mass index, LVMI) を算出した⁸⁾。左房径 4.0 cm 以上を左房拡大、左室拡張末期径 5.5 cm 以上を左室拡張、LVMI 120 g/m²以上を左室肥大、A/E が 1 以上を左室拡張機能障害あり、LVEF 50%以下を左室収縮機能障害ありと定義した。

心臓超音波検査施行後に¹²³I-MIBG を 111 MBq 静注し、15 分後 (初期像) と 4 時間後 (後期像) にガンマカメラ (島津 ZLC-7500-scintipac 700) を用いて胸部正面シンチグラムと心筋断層シンチグラム (single photon emission computed tomography, SPECT) を撮像した。また、MIBG 心筋シンチグラムを施行した 1 週間前後に¹²³I-BMIPP を 148 MBq (3 mCi) 静注し、BMIPP 心筋シンチグラムを撮像した。いずれの方法においても、胸部正面シンチグラムで左室心筋すべてを含む領域 (H) と上縦隔 (M) に関心領域を設定し、心筋/上縦隔集積比 (H/M) を求めた。SPECT では短

表 1 Abnormal findings estimated by echocardiography in PD patients (N=45)

Echocardiographic variables	N (%)
LA enlargement ; >4.0 cm	8 (17.8)
LV dilatation ; >5.5 cm	6 (13.3)
LV hypertrophy ; >120 g/m ²	38 (84.4)
LV diastolic dysfunction ; A/E>1	37 (82.2)
LV systolic dysfunction ; LVEF<50%	6 (13.3)
LA ; left atrial, LV ; left ventricular LVEF ; left ventricular ejection fraction	

軸面, 垂直長軸面, 水平長軸面の各断層像を再構成し, MIBG ならびに BMIPP の心筋での分布を観察し, defect の程度により, defect のないものを no defect, 50%までの defect を focal defect, 50%以上の defect を diffuse defect とした.

測定値は平均値±標準偏差で表示し, 統計学的検討は paired *t*-test を用いて行った. また相関関係は最小二乗法による一次直線回帰式を用い, 危険率 5%以下を有意とした.

II. 結 果

1. PD 症例の心臓超音波検査による検討

PD 症例 (45 名) の心病態の背景について心臓超音波検査を用いて検討した. 38 名 (84.4%) に左室壁厚の増大を伴う LVMI の増大を認めた. A/E が増大し, 左室拡張機能障害を合併していると思われる症例は 37 名 (82.2%), LVEF が 50%以下の左室収縮機能障害を認めた症例は 6 名 (13.3%) であった (表 1).

2. PD 患者の左室心筋重量と諸指標との関係

LVMI は年齢, ANP, BNP, BNP/ANP と正の相関を, MIBG ならびに BMIPP の H/M と負の相関を示した. なお, PTH ならびに遊離カルニチンとの間に相関は認められなかった (表 2).

3. PD 患者の心臓交感神経機能

MIBG 心筋シンチグラムの SPECT による断層像で defect を呈したものの 17 名 (37.8%) で, その内訳は focal defect 10 名 (22.2%), diffuse defect 7 名 (15.6%) であった. Defect を認めた PD 患者は defect を認めなかった PD 患者に比較して, H/M は低下し, LVMI は増大していた. また, diffuse defect を呈した PD 患者の LVEF は低下していた. また, 遊離カルニチンは diffuse defect で低下している傾向を示したが, 有意な変化ではなかった (表 3).

4. PD 患者の心筋脂肪酸代謝

BMIPP 心筋シンチグラムで defect を認めた症例

表 2 Relationship between LVMI and laboratory variables (N=45)

Variables	r	p value
LVMI vs Age ; years	0.48	p<0.01
Duration of PD ; months	0.16	NS
MIBG ; H/M	-0.64	p<0.01
BMIPP ; H/M	-0.52	p<0.01
ANP ; pg/mL	0.47	p<0.01
BNP ; pg/mL	0.76	p<0.01
BNP/ANP	0.82	p<0.01
PTH ; pg/mL	0.28	NS
Free carnitine ; μmol/L	0.30	NS

LVMI ; left ventricular mass index, MIBG ; meta-iodobenzylguanidine, BMIPP ; β-iodophenyl-pentodecanoic acid, H/M ; heart/mediastinum, ANP ; atrial natriuretic peptide, BNP ; brain natriuretic peptide, PTH ; parathyroid hormone

は 28 名 (62.2%) で, その内訳は focal defect 15 名 (33.3%), diffuse defect 13 名 (28.9%) であった. Defect を呈した PD 患者では H/M が低下し, LVMI は増加していた. また, diffuse defect を呈した PD 患者の LVEF と遊離カルニチンは低下していた (表 4). なお, MIBG 心筋シンチグラムで diffuse defect を呈した 7 症例のうち 5 症例で BMIPP 心筋シンチグラムにおいても diffuse defect を示した.

III. 考 察

今回, 冠動脈疾患による虚血性心疾患が除外された PD 患者の心肥大について, 心臓交感神経機能, 心筋脂肪酸代謝の面からその特徴について検討した. PD 患者では LVMI の増大している症例が多く認められた. また, LVMI の増大している PD 患者は年齢が高く, ANP ならびに BNP が上昇し, MIBG と BMIPP 心筋シンチグラムによる検討で心臓交感神経機能と心筋脂肪酸代謝が障害されている症例が多く認められた. SPECT 像で diffuse defect を呈した症例の左室収縮機能は低下しており, BMIPP 心筋シンチグラムの結果から, カルニチンの低下が心筋脂肪酸代謝に影響を与えていることが示唆された.

PD は HD に比較して心行動態に対する影響が少なく, 心機能の低下した透析患者に適した血液浄化法である⁹⁾. しかしながら, HD と同じく心血管系合併症による脱落症例も多く⁹⁾, なかでも心肥大は糖尿病性腎症, 高血圧, 低アルブミン血症とともに PD 患者の予後を規定する因子である^{9,10)}. 透析患者の心肥大は主として容量負荷による前負荷 (preload) と末梢血管抵抗上昇による後負荷 (afterload) によると考えられてい

表 3 MIBG myocardial imaging in PD patients (N=45)

	Defect (-)	Defect (+)	
		Focal	Diffuse
N (%)	28 (62.2)	10 (22.2)	7 (15.6)
H/M	2.2±0.2	1.5±0.2*	1.2±0.2*
LVMI, g/m ²	152.4±36.2	219.6±58.2*	299.1±62.3*
LVEF, %	72.1±15.8	68.2±11.5	52.5±12.4**
Free carnitine, μmol/L	40.6±9.8	41.6±10.1	35.6±8.2

Defect pattern : Defect (-) ; 0%, Focal Defect ; 50% ≥ , Diffuse Defect, 50% < MIBG ; metaiodobenzylguanidine, H/M ; heart/mediastinum, LVMI ; left ventricular mass index, LVEF ; left ventricular ejection fraction

* p<0.05 vs group Defect (-)

** p<0.01 vs group Defect (-), Focal Defect (+)

表 4 BMIPP myocardial imaging in PD patients (N=45)

	Defect (-)	Defect (+)	
		Focal	Diffuse
N (%)	17 (37.8)	15 (33.3)	13 (28.9)
H/M	2.1±0.2	1.6±0.2*	1.5±0.1*
LVMI, g/m ²	156.6±45.8	240.2±34.8*	255.0±62.6*
LVEF, %	75.1±18.9	70.9±14.7	50.6±11.3**
Free carnitine, μmol/L	42.4±8.6	38.6±12.1	24.5±10.2**

Defect pattern : Defect (-) ; 0%, Focal Defect ; 50% ≥ , Diffuse Defect, 50% < BMIPP ; β-iodophenyl-pentoadeconoic acid, H/M ; heart/mediastinum, LVMI ; left ventricular mass index, LVEF ; left ventricular ejection fraction

* p<0.05 vs group Defect (-)

** p<0.01 vs group Defect (-), Focal Defect (+)

るが、その他、腎性貧血、大動脈コンプライアンスの低下、局所でのレニン・アンジオテンシン系、エンドセリンなどの関与が示唆されている^{10,11)}。本研究で心肥大を84.4%に認めたと、高血圧を合併し、ANPが上昇している症例に多く認められた。おそらく、容量負荷による前負荷増大が心筋を伸展 (mechanical stretch) し、アンジオテンシンII、エンドセリンの上昇を介して心肥大を形成、進展させた可能性が高い¹²⁾。

今日、心肥大は高血圧の有無と関係なく、透析患者で心臓死の独立した危険因子であると考えられている¹³⁾。心肥大を有する症例ではsmall vessel diseaseと心筋線維化を合併していることが多く、その結果、左室コンプライアンスは低下し、また冠動脈血管抵抗は上昇し、致死的な不整脈を惹起する危険性が增大している。とくに、左室収縮機能の低下している心肥大患者の予後は不良で¹³⁾、良好な心機能を保持し、心肥大の進展を阻止することはPD患者の予後を改善するうえで極めて重要と思われる。

本研究ではMIBGを用い、PD患者の心臓交感神経機能について検討した。MIBGはノルエピネフリン (NE)に類似した物質であり、NEと同様に心臓交感神経末端に取り込まれ¹⁴⁾、心筋内のカテコラミン量を定

量的に解析しうる可能性がある。今回、MIBG心筋シンチグラムによりPD患者の37.8%にdefectが認められ、またH/Mが低下していたことから、心臓交感神経機能の低下しているPD患者の多いことが示された。心臓交感神経機能障害を合併している症例では突然死が多いことから¹⁵⁾、また、diffuse defectを呈する症例では左室収縮機能の低下している症例が多いことから、MIBG心筋シンチグラムでH/Mが低下し、diffuse defectを呈する症例の予後不良が予想された。その機序として、心肥大に伴う心筋の線維化により、交感神経終末が障害されている可能性が高い。

ついで、BMIPPを用いPD患者の心筋脂肪酸代謝について検討した。心筋はエネルギー源として、主に脂肪酸とブドウ糖を利用しているが、80%以上を脂肪酸に依存している¹⁶⁾。BMIPPは脂肪酸と同様に心筋細胞内へ濃度勾配により取り込まれるため、本剤の局所心筋内での分布から心筋脂肪酸代謝を評価することが可能である¹⁷⁾。今回、BMIPP心筋シンチグラムで62.2%にdefectが認められたが、MIBGの37.8%に比較して出現率が高く、PD患者の心筋では交感神経機能障害に比較して脂肪酸代謝の障害が多く認められた。また、diffuse defectを示した症例では遊離カルニ

チンが減少し、左室収縮機能が低下していた。この機序として、心肥大を伴うPD患者ではミトコンドリア機能障害、ATP産生低下、細胞膜障害、脂肪酸の結合蛋白障害により心筋細胞レベルにおける脂肪酸の摂取、保持能が低下していることが示唆された。とくに遊離カルニチンの減少している症例で顕著であった。

PD患者で心肥大を生ずる機序として、水分管理の不良による容量負荷、高血圧、透析不足が考えられる。したがって、胸部X線検査、ANPを用いた水分管理、レニン・アンジオテンシン系を抑制するアンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬を加えた十分な降圧、Kt/Vとクレアチニン・クリアランスを指標にした効率の良い十分な透析が心肥大の進展を阻止するために重要と思われた。また、遊離カルニチンの低下している症例で左室収縮機能が低下しており、カルニチンの投与も試みるべき治療法の一つと思われる¹⁸⁾。

本研究の結論として、心肥大を有するPD患者では交感神経機能と脂肪酸代謝が障害され、予後に大きな影響を与えている可能性が高く、心肥大の進展を阻止すべく対応することがPD患者の予後を改善するうえで極めて重要である。

文献

- 1) Linder A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH : Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 290 : 697-701, 1974
- 2) 日本透析医学会統計調査委員会：わが国の慢性透析療法の現況（2000年12月31日現在）。透析会誌 35 : 1-28, 2002
- 3) Hammett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS : Congestive heart failure in dialysis patients : prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int* 47 : 884-890, 1995
- 4) London GM, Guerin AP, Marchais SJ : Pressure-overload cardiomyopathy in end-stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 8 : 179-186, 1999
- 5) Tzamaloukas AH, Yuan ZY, Balaskas E, Oreopoulos DG : CAPD in end stage patients with renal disease due to diabetes mellitus-an update. *Adv Perit Dial* 8 : 185-191, 1992
- 6) 大野道也, 小田 寛, 大橋宏重, 渡辺佐知郎 : CAPD療法患者の予後因子について。腎と透析 47 (腹膜透析'99) : 184-187, 1999
- 7) Ohashi H, Oda H, Ohno M, Sakata S : Predictors of survival in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients : The importance of left ventricular hypertrophy and diabetic nephropathy. *Adv Perit Dial* 15 : 87-90, 1999
- 8) Devereux RB, Reichek N : Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 55 : 613-618, 1977
- 9) Kawaguchi Y, Hasegawa T, Nakayama M : Issues affecting the longevity of the continuous peritoneal dialysis therapy. *Kidney Int (Suppl 62)* : S 105-107, 1977
- 10) Aman K, Rychlik I, Miltenberger-Milteny G, Ritz E : Left ventricular hypertrophy in renal failure. *Kidney Int* 54 (Suppl 68) : S 92-98, 1998
- 11) Lopez-Gomez JM, Verde E, Perez-Garcia R : Blood pressure, left ventricular hypertrophy and long-term prognosis in hemodialysis patients. *Kidney Int* 54 (Suppl 68) : S 92-98, 1998
- 12) Sadoshima J, Xu Y, Slayter HS, Izumo S : Auto-crine release of angiotensin II mediates stretch-induced hypertrophy of cardiac muscle in vitro. *Cell* 75 : 977-984, 1993
- 13) Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE : Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 11 : 1277-1285, 1966
- 14) Wieland DM, Brown LE, Rogers WL : Myocardial imaging with a radioiodinated norepinephrine storage analog. *J Nucl Med* 22 : 22-31, 1981
- 15) Kahn JK, Sisson JC, Vinik AI : QT interval prolongation and sudden cardiac death in diabetic autonomic neuropathy. *J Clin Endocrinol* 64 : 751-754, 1987
- 16) Neely JR, Rovetto MJ, Oram JF : Myocardial utilization of carbohydrate and lipids. *Prog Cardiovasc Dis* 15 : 685-698, 1972
- 17) 藤井靖久, 米倉義晴, 川井恵一 : I-123-BMIPPの心機能診断薬としての臨床的有用性に関する基礎検討—脂肪酸代謝障害剤による影響—。核医学 25 : 1131-1135, 1988
- 18) Sakurabayashi T, Takaesu Y, Haginoshita S, Takeda T, Aoike I, Miyazaki S, Koda Y, Yuasa Y, Sakai S, Suzuki M, Takahashi S, Hirasawa Y, Nakamura T : Improvement of myocardial fatty acid metabolism through L-carnitine administration to chronic hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 19 : 480-484, 1999