

Table 1 Clinical Characteristics of the Control and MI Groups

	Controls	MI cases	p value
n (M/F)	2,475 (1,102/1,373)	589 (510/79)	
Age (years)	65.1±11.0	61.3±10.3	<0.0001
BMI (kg/m ²)	22.8±3.1	23.7±3.0	<0.0001
% current smokers	16.3	59.9	<0.0001
% current drinkers	45.4	40.3	0.026
% subjects with hypertension	36.8	55.1	<0.0001
% subjects with diabetes	9.3	42.0	<0.0001
% subjects with hyperlipidemia	52.0	55.7	0.10

Age and BMI are presented as mean ± standard deviation; other variables are shown as percentage.
MI, myocardial infarction; BMI, body mass index.

susceptibility to MI in a Japanese population and to investigate the effect of these SNPs on cardiovascular risk factors.

Methods

Study Population

The inclusion criteria and study design of the Suita Study have been described previously.⁹⁻¹⁵ In brief, the sample consisted of 14,200 men and women (30-79 years of age at enrollment), stratified by gender and 10-year age groups (10 groups and 1,420 subjects in each group) who had been randomly selected from the municipal population registry. They were all invited, by letter, to attend regular cycles of follow-up examination (every 2 years). Subjects who were recruited into the Suita Study between April 2002 and February 2004 and were free from CAD served as controls (n=2,475). MI cases (n=589) were randomly selected in- and outpatients with documented MI who were enrolled in the Division of Cardiology at the National Cardiovascular Center between May 2001 and April 2003. Both controls and MI cases were of the same ethnicity (Japanese) and from the same geographical area. Only those who gave written informed consent were included in the study. The study protocol was approved by the Institutional Ethics Committee and the Committee on Genetic Analysis and Gene Therapy of the National Cardiovascular Center. Subjects with systolic blood pressure (SBP) ≥140 mmHg, diastolic blood pressure (DBP) ≥90 mmHg and/or the current use of antihypertensive medication were categorized as having hypertension. Subjects who had total cholesterol (TC) ≥220 mg/dl or triglycerides (TG) ≥150 mg/dl, or were taking antihyperlipidemic medication, were classified as hyperlipidemic. The definition of type 2 diabetes were based on fasting blood glucose levels ≥126 mg/dl, hemoglobin (Hb) A_{1c} ≥6.5%, and/or current treatment for diabetes. Mean and maximum intima-media thicknesses (IMT) of the common carotid artery were determined by high-resolution ultrasonography.⁹

Genotyping Assays

Ten SNPs were selected based on the results of genome-wide association analyses: 7 SNPs (rs2943634, rs6922269, rs1333049, rs599839, rs17465637, rs501120 and rs17228212) from the WTCCC and German MI Family Study;⁴ 2 chromosome 9p21 SNPs (rs10757274 and rs2383206) identified by McPherson et al² and rs10757278, the most significant SNP on chromosome 9p21 reported by Helgadóttir et al¹. The sequences encompassing the selected SNPs were determined by an ABI 3730 Sequencer (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) in a subgroup of control subjects (n=192) for the assessment of minor allele frequency and the

degree of linkage disequilibrium (LD). TaqMan allelic discrimination assays were performed on a 7900 HT (Applied Biosystems) according to the manufacturer's instructions. Genotype frequency distributions for each SNP were tested for agreement with Hardy-Weinberg equilibrium by SNPalyze Ver.5.0.4 Pro (Dynacom, Chiba, Japan). The degree of LD among polymorphisms was evaluated using SNPalyze Ver.5.0.4 Pro (Dynacom).

Statistical Analysis

Data are expressed as mean ± standard deviation. Allele and genotype frequencies between control and MI subjects were compared by chi-square (χ^2) test. Odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) for the risk allele were estimated by logistic regression analysis with adjustment for age, sex, hypertension, diabetes, and current drinking and smoking habits. Continuous variables were tested for normality of distribution, and logarithmic transformation was applied for those with skewed distributions. Residuals, defined as the observed value minus predicted value, on the basis of confounding factors, were used for the phenotype-genotype association analysis by 1-way analysis of variance tests. Covariates included in the model were derived from multiple logistic regression analysis and used to calculate a residual value for each variable. The level of significance was adjusted for multiple testing by Bonferroni correction. Statistical analysis was performed using the JMP statistical package 7.0 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

Results

Clinical characteristics of the controls and MI cases included for genotyping are summarized in Table 1. The proportion of male subjects was higher in the MI group than in the control group. Subjects with MI were younger and had a higher prevalence of smoking habit, diabetes and hypertension compared with controls (p<0.0001).

Among the 10 SNPs selected for the analysis, 4 that had minor allele frequency of less than 0.15 (rs2943634, rs6922269, rs599839 and rs17228212) were excluded. The 4 SNPs on chromosome 9p21 were highly correlated with each other. For simplicity, we present our results with a particular focus on rs1333049, which was in strong LD with rs10757278 ($r^2=0.98$), rs2383206 ($r^2=0.87$) and rs10757274 ($r^2=0.83$).

Table 2 shows the genotype and risk allele frequencies for the 3 SNPs genotyped in 2,475 controls and 589 MI subjects. OR for MI with the risk allele at rs1333049, rs17465637 and rs501120 estimated by logistic regression analyses with adjustment for age, sex, diabetes, hypertension and smoking habit were 1.47 (95% CI, 1.15-1.89;

Table 2 Logistic Regression Analysis of MI

SNPs	Chr	Risk allele	Risk allele frequency		Genotype frequency						HWE*		OR for risk allele† (95%CI)	p-value‡	p-value§
			Control (n=2,475)	MI cases (n=589)	Control			MI cases			Control	MI cases			
					OO	OX	XX	OO	OX	XX					
rs1333049	9	C	0.491	0.528	636	1,204	592	137	279	170	0.67	0.32	1.47 (1.15–1.89)	0.002	0.006
rs17465637	1	C	0.538	0.579	526	1,196	711	112	263	204	0.61	0.12	1.45 (1.15–1.83)	0.002	0.006
rs501120	10	T	0.640	0.668	287	1,180	967	62	262	258	0.12	0.78	1.22 (0.98–1.53)	0.079	0.237

Genotype frequencies are given for OO, OX and XX of the risk allele.

*Deviation from HWE was assessed by chi-square test, and p values for controls and MI cases are shown.

†All 3 SNPs were included in the logistic regression analyses, with adjustment for age, sex, diabetes, hypertension and smokers. BMI and the presence of hyperlipidemia were not significant predictors for MI and not included in the model.

‡Bonferroni correction for multiple testing was applied by multiplying the p value by 3 (the number of SNPs studied for association with MI).

§SNP, single nucleotide polymorphism; Chr, chromosome; OO, non-carriers; OX, heterozygous carriers; XX, homozygous carriers; HWE, Hardy-Weinberg Equilibrium; OR, odds ratio; CI, confidence interval. Other abbreviations see in Table 1.

Table 3 Association Analyses of rs1333049 and rs17465637 With Anthropometric and Metabolic Parameters in 2,475 Subjects

n (M/F)	rs1333049			rs17465637			Covariates
	GG	GC	CC	CC	CA	AA	
	636 (292/344)	1,204 (553/651)	592 (244/348)	711 (317/394)	1,196 (529/667)	526 (241/285)	
	Genotype	CCv GC+GG	CC+GCv GG	Genotype	CCv CA+AA	CC+CAv AA	
Age (year)	0.81	0.56	0.96	0.81	0.88	0.52	
Res. BMI (kg/m ²)	0.35	0.2	0.28	0.1	0.11	0.41	Sex
Res. mean IMT (mm)	0.29	0.52	0.12	0.77	0.82	0.57	Age, sex, BMI, SBP
Res. maximum IMT (mm)	0.78	0.73	0.65	0.19	0.07	0.52	Age, sex
Res. hs-CRP (mg/dl)†	0.79	0.49	0.85	0.07	0.05	0.63	Age, BMI
Res. TC (mg/dl)*	0.17	0.07	0.3	0.58	0.84	0.3	Sex, WHR
Res. TG (mg/dl)†	0.90	0.98	0.65	0.56	0.29	0.59	Sex, BMI, WHR, cigarette consumption
Res. HDL-C (mg/dl)*	0.63	0.36	0.57	0.62	0.93	0.37	Sex, BMI, WHR, cigarette and alcohol consumption
Res. SBP (mmHg)**	0.39	0.19	0.95	0.91	0.99	0.68	Age, BMI, cigarette and alcohol consumption
Res. DBP (mmHg)**	0.37	0.19	0.63	0.31	0.25	0.59	Age ² , BMI, alcohol consumption
Res. glucose (mg/dl)***	0.85	0.93	0.62	0.5	0.8	0.31	Sex, BMI, WHR
Res. HbA _{1c} (%)***	0.92	0.83	0.8	0.83	0.59	0.64	Age, BMI, cigarette consumption

p values by analysis of variance test.

*Log-transformed values were used for the analysis. *Subjects taking anti-hyperlipidemic medication (n=364) were excluded. **Subjects who were on medication for hypertension (n=609) were excluded. ***Subjects being treated for diabetes (n=113) were excluded.

Covariates included for the calculation of residual values are shown. Alcohol consumption was expressed as ethanol (g) per day. Cigarette consumption was defined as the product of the number of years of smoking and the number of cigarettes consumed per day.

Res. residual; IMT, intima-media thickness; SBP, systolic blood pressure; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; TC, total cholesterol; TG, triglycerides; WHR, waist to hip ratio; HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol; DBP, diastolic blood pressure; HbA_{1c}, hemoglobin A_{1c}. Other abbreviation see in Table 1.

nominal p=0.002; corrected p=0.006), 1.45 (95% CI, 1.15–1.83; nominal p=0.002; corrected p=0.006) and 1.22 (95% CI, 0.98–1.53; nominal p=0.079; corrected p=0.237), respectively. The association of rs1333049 and rs17465637 with MI remained significant after adjustment for multiple testing. Inclusion of the 2 positive SNPs (rs1333049 and rs17465637) instead of all 3 SNPs in the logistic regression analysis did not significantly alter the results; ORs adjusted for age, sex, diabetes, hypertension and smoking habit were 1.46 for rs1333049 (95% CI, 1.14–1.87; nominal p=0.0027; corrected p=0.005) and 1.44 for rs17465637 (95% CI, 1.14–1.82; nominal p=0.0024; corrected p=0.005), respectively. The interaction terms (rs1333049*rs17465637, rs1333049*age, rs17465637*age, rs1333049*sex, rs17465637*sex, rs1333049*BMI, rs17465637*BMI) did not reveal any significant association with MI after taking diabetes, hypertension and smoking habit into consideration.

Table 3 shows the association analysis of the 2 positive SNPs (rs1333049 and rs17465637) with anthropometric and metabolic parameters in the 2,475 controls. Confounding factors included in the model to calculate a residual value

for each variable are detailed in Table 3. Irrespective of whether the comparison was made between the genotype groups under the additive genetic model, between homozygous carriers of the risk allele and the combined group of non-carriers and heterozygotes or between those with at least one risk allele and those without it, genetic variants at rs1333049 and rs17465637 were not associated with differences in age, body mass index (BMI), mean and maximal IMT, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), TC, TG, high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C), SBP, DBP, fasting glucose, or HbA_{1c} in this Japanese population.

Discussion

The association of the 2 SNPs (rs1333049 and rs17465637) with MI was reproduced in this Japanese sample, yielding an adjusted OR of 1.47 (95% CI, 1.15–1.89) and 1.45 (95% CI, 1.15–1.83) for rs1333049 and rs17465637, respectively. The risk allele frequencies for rs1333049 observed in our study sample (0.53 among cases and 0.49 among controls) were similar to those reported previously in the WTCCC

study (0.55 among cases and 0.47 among controls) and the German MI Family Study (0.54 among cases and 0.48 among controls). During the preparation of this article, a report investigating the association between rs1333049 and CAD in a Japanese population was published and replicated the association.¹⁶ The risk allele frequency reported in that study was similar to ours: 0.49 for controls (n=1,151) and 0.55 for patients with CAD (n=604). Our results, taken together with data from that study, confirm that the previously reported CAD-associated SNP on chromosome 9p21 (rs1333049) confers susceptibility to MI in Japanese.

The risk allele frequency of SNP rs17465637 was slightly lower in our study sample (0.54 among controls and 0.58 among cases) than in populations of European ancestry: 0.71–0.74 in controls and 0.75–0.76 in CAD/MI cases.⁶ This observation was comparable to the difference found in the C allele frequency between the HapMap Japanese (JPT, 0.556) and CEU (CEPH European ancestry, 0.750) samples.¹⁷

SNP rs501120 at the 10q11 locus (nearby gene, *LOC728347*) did not show any association with MI in this Japanese sample. The risk allele frequency in the controls (0.640) was almost identical to that from the HapMap JPT data (0.636), but lower than that reported in controls of white European origin (0.84–0.87).¹

We attempted to investigate the effect of the 2 positive SNPs (rs1333049 and rs17465637) on anthropometric and metabolic parameters in Japanese subjects without MI. None of the genotypes of rs1333049 and rs17465637 was associated with conventional risk factors such as BMI, plasma lipid profile, blood pressures, glucose, or HbA_{1c}. Homozygosity for the risk allele of rs1333049 and rs17465637 also had no effect on circulating levels of hs-CRP, an inflammatory marker that has been shown to be associated with cardiovascular events.^{18–20} Carotid IMT has been used as a non-invasive measure of atherosclerosis.^{21–23} In our present analysis, IMT of the common carotid artery assessed by high-resolution ultrasonography was not associated with the risk allele of rs1333049 or rs17465637.

The lack of an association between the genotypes of rs1333049 and the anthropometric and metabolic parameters observed in our study is in accordance with previous studies showing no effect of the chromosome 9p21 susceptibility locus on cardiovascular risk factors.^{2,6} Results from the Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC) and Copenhagen City Heart Study (CCHS) demonstrated no significant associations between the genotypes of CAD-associated SNPs (rs10757274 and rs2383206) and the risk factors including BMI, glucose, TC, TG, low-density lipoprotein-cholesterol, HDL-C, SBP, DBP and hs-CRP.² Although the chromosome 9p21 region has emerged as a susceptibility locus for CAD, showing consistent associations across different populations, the increased risk associated with genetic variability at this locus appears not to be accounted for by the established risk factors. In the aforementioned replication study conducted in Japanese,¹⁶ there was no association between the severity of coronary atherosclerosis and the prevalence of the risk allele of rs1333049.

It remains to be determined whether nearby genes, such as *CDKN2A*, *CDKN2B* or *MTAP*, are responsible for the pathogenesis of CAD or if unknown mechanisms are involved. Although a large anti-sense non-coding RNA has been suggested as a candidate susceptibility gene for this locus,⁶ only limited data are available to date.

The association between rs17465637 and MI was reproduced in the present Japanese sample. Although many

studies have focused on the CAD-associated SNPs on chromosome 9p21, an intronic SNP of rs17465637 in the melanoma inhibitory activity family, member 3 (*MIA3*) gene on chromosome 1q41 has received little attention. *MIA3*, also referred to as *ARNT* or *TANGO*, belongs to the melanoma inhibitory activity gene family and may have a role in tumor suppression.^{24,25} As with the case of rs1333049, the classic risk factors appear not to be related to the increased MI risks associated with rs17465637.

In the present study, significant differences in age, sex, BMI, smoking habit, hypertension and diabetes were noted between the MI and control groups, which often occurs in case-control studies. We attempted to minimize the potential effects of background differences with the multiple logistic regression analysis in which several confounding factors were included. However, there is the possibility that an inability to adjust for unknown or undetermined confounders could lead to a spurious or false-negative association. Moreover, in a cross-sectional case-control study design, only survivors from MI would be included in the case group. Thus, a large-scale prospective cohort study will be necessary to confirm that the genetic variants on chromosome 9p21 and/or 1q41 predispose to susceptibility to MI. However, with the accumulating results from many validation studies with positive associations, it is highly likely that the observed associations in this Japanese sample are valid.

Given the lack of associations between the CAD-associated SNPs and classic risk factors, further investigations focusing on the underlying mechanisms will provide new insight into the pathophysiology of cardiovascular disease, leading to improved prevention and treatment strategies.

Acknowledgement

We would like to thank all those who participated in the study. In addition, we gratefully acknowledge all the members of Suita City Health Center and the Suita Medical Association.

The present study was supported by a research grant from the Program for the Promotion of Fundamental Studies in Health Sciences of the National Institute of Biomedical Innovation, Japan.

References

- Helgadottir A, Thorleifsson G, Manolescu A, Gretarsdottir S, Blondal T, Jonasdottir A, et al. A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarction. *Science* 2007; **316**: 1491–1493.
- McPherson R, Pertsemlidis A, Kavaslar N, Stewart A, Roberts R, Cox DR, et al. A common allele on chromosome 9 associated with coronary heart disease. *Science* 2007; **316**: 1488–1491.
- The Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007; **447**: 661–678.
- Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, Hongstenberg C, Mangino M, Mayer B, et al. Genome-wide association analysis of coronary artery disease. *N Engl J Med* 2007; **357**: 443–453.
- Shen GQ, Li L, Rao S, Abdullahi KG, Ban JM, Lee BS, et al. Four SNPs on chromosome 9p21 in a South Korean population implicate a genetic locus that confers high cross-race risk for development of coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; **28**: 360–365.
- Broadbent HM, Peden JF, Lorkowski S, Goel A, Ongen H, Green F, et al. Susceptibility to coronary artery disease and diabetes is encoded by distinct, tightly linked, SNPs in the *ANRIL* locus on chromosome 9p. *Hum Mol Genet* 2008; **17**: 806–814.
- Shen GQ, Rao S, Martinielli N, Li L, Olivieri O, Corrocher R, et al. Association between four SNPs on chromosome 9p21 and myocardial infarction is replicated in an Italian population. *J Hum Genet* 2008; **53**: 144–150.
- Chenock SJ, Manolio T, Boehnke M, Boerwinkle E, Hunter DJ, Thomas G, et al. Replicating genotype-phenotype associations.

- Nature* 2007; 447: 655–660.
9. Mannami T, Konishi M, Baba S, Nishi N, Terao A. Prevalence of asymptomatic carotid atherosclerotic lesions detected by high-resolution ultrasonography and its relation to cardiovascular risk factors in the general population of a Japanese city: The Suita study. *Stroke* 1997; 28: 518–525.
 10. Iwai N, Katsuya T, Mannami T, Higaki J, Ogihara T, Kokame K, et al. Association between hypertension and the alpha-adducin, beta1-adrenoreceptor, and G-protein beta3 subunit genes in the Japanese population: The Suita study. *Hypertens Res* 2004; 27: 31–37.
 12. Kokubo Y, Iwai N, Tago N, Inamoto N, Okayama A, Yamawaki H, et al. Association analysis between hypertension and *CYBA*, *CLCNKB*, and *KCNMB1* functional polymorphisms in the Japanese population: The Suita Study. *Circ J* 2005; 69: 138–142.
 13. Iwai N, Kajimoto K, Kokubo Y, Okayama A, Miyazaki S, Nonogi H, et al. Assessment of genetic effects of polymorphisms in the MCP-1 gene on serum MCP-1 levels and myocardial infarction in Japanese. *Circ J* 2006; 70: 805–809.
 14. Iwai N, Kajimoto K, Tomoike H, Takashima N. Polymorphism of *CYP11B2* determines salt sensitivity in Japanese. *Hypertension* 2007; 49: 825–831.
 15. Takashima N, Shioji K, Kokubo Y, Okayama A, Goto Y, Nonogi H, et al. Validation of the association between the gene encoding prorenin subunit alpha type 6 and myocardial infarction in a Japanese population. *Circ J* 2007; 71: 495–498.
 16. Hinohara K, Nakajima T, Takahashi M, Hohda S, Sasaoka T, Nakahara K, et al. Replication of the association between a chromosome 9p21 polymorphism and coronary artery disease in Japanese and Korean populations. *J Hum Genet* 2008; 53: 357–359.
 17. The International HapMap Consortium. A haplotype map of the human genome. *Nature* 2005; 437: 1299–1320.
 18. Blake GJ, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Blood pressure, C-reactive protein, and risk of future cardiovascular events. *Circulation* 2003; 108: 2993–2999.
 19. Koenig W, Lowel H, Baumert J, Meisinger C. C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham Score: Implications for future risk assessment: Results from a large cohort study in southern Germany. *Circulation* 2004; 109: 1349–1353.
 20. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: An 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107: 391–397.
 21. Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: Prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke* 2006; 37: 87–92.
 22. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007; 115: 459–467.
 23. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults: Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 14–22.
 24. Arndt S, Bosserhoff AK. *TANGO* is a tumor suppressor of malignant melanoma. *Int J Cancer* 2006; 119: 2812–2820.
 25. Arndt S, Bosserhoff AK. Reduced expression of *TANGO* in colon and hepatocellular carcinomas. *Oncol Rep* 2007; 18: 885–891.



Letter to the Editor

Hyperintensity on T2-weighted magnetic resonance imaging in
Takotsubo cardiomyopathyYoritaka Otsuka^{a,*}, Teruo Noguchi^a, Yoichi Goto^a, Hiroshi Nonogi^a, Naoaki Yamada^b^a Department of Cardiology, National Cardiovascular Center, Suita, Osaka, Japan^b Department of Radiology, National Cardiovascular Center, Suita, Osaka, JapanReceived 17 May 2007; received in revised form 13 July 2007; accepted 3 August 2007
Available online 20 February 2008

Abstract

The mechanism underlying the association between Takotsubo cardiomyopathy (TC) and myocardial injury is unknown. We describe a signal hyperintensity zone on T2-weighted magnetic resonance imaging (T2WI) in 2 cases of atypical and typical TC. In these cases, a transmural hyperintensity zone on T2WI agrees with a region of abnormal left ventricular wall motion. We suggest that edematous viable myocardium is present transmurally in the acute phase of TC.
© 2007 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Keywords: Cardiomyopathy; Magnetic resonance imaging; Pathogenesis

1. Introduction

Takotsubo cardiomyopathy (TC) is usually recognized as a transient left ventricular apical ballooning, which has been widely reported in Japan [1]. The diagnosis of TC consists of chest symptoms, ECG changes mimicking acute myocardial infarction, a reversible left ventricular local asynergy (usually apical ballooning) without significant coronary artery stenosis and a limited release of cardiac markers disproportionate to the extent of asynergy. Recently, several variant abnormal wall motions of TC have been also reported [2–4]. Although reportedly TC is closely related to the activity of catecholamine [5], the underlying mechanism remains unknown. In the present report, we demonstrate hyperintensity on T2-weighted magnetic resonance imaging (T2WI) of 2 cases with TC and suggest one possible aspect of the pathogenesis of TC.

2. Case report

2.1. Case 1

A 28-year-old woman was admitted to the hospital because of dyspnea after sudden onset of vomiting and headache. Chest radiography showed pulmonary congestion and the ECG showed ST elevation in lead aVL and ST depression in leads II, III, aVF, and V₄ through V₆. Emergency coronary angiography revealed normal coronary arteries. Transthoracic echocardiography showed akinesis of the basal and mid-ventricle and hyperkinesis of the apical wall (Fig. 1a), the so-called “inverted TC” contractile pattern. The patient was treated with dobutamine infusion and stabilized on day 3. Repeated echocardiography on day 7 revealed normal wall motion. A computed tomography scan of the abdomen revealed a left adrenal mass and ¹²³I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy showed uptake at the left adrenal region, establishing the diagnosis of pheochromocytoma. Cardiac magnetic resonance (CMR) imaging showed a transmural hyperintensity zone on T2WI (Fig. 1c) without late gadolinium enhancement (Fig. 1b). This hyperintensity zone on T2WI agreed with the region of

* Corresponding author. Department of Cardiology, National Cardiovascular Center, Fujishirodai 5-7-1, Suita, Osaka, 565-8565, Japan. Tel.: +81 6 6853 5012; fax: +81 6 6872 7486.

E-mail address: yotaka@hsp.ncvc.go.jp (Y. Otsuka).

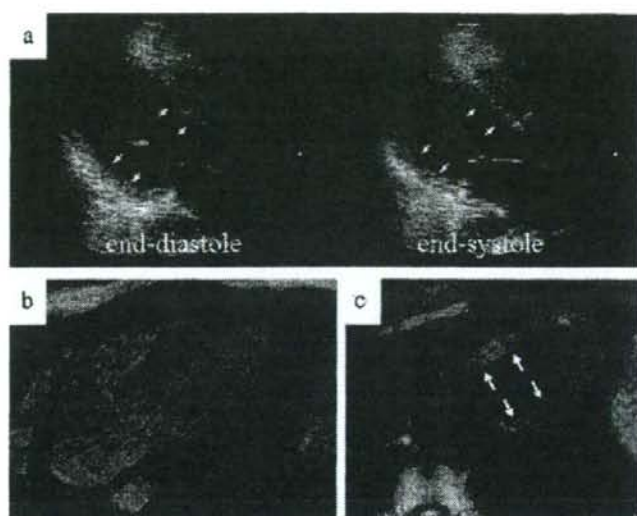


Fig. 1. a. Arrows indicate the endocardial aspects both in the end-systolic and end-diastolic phases on transthoracic echocardiography, showing akinesis of the basal and mid-ventricle and hyperkinesis of the apical wall, the so-called “inverted Takotsubo cardiomyopathy” contractile pattern. b. No obvious late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance. c. Demonstration of the transmural hyperintensity zone (arrows) in the T2-weighted image consistent with mid-ventricle asynergy by transthoracic echocardiography.

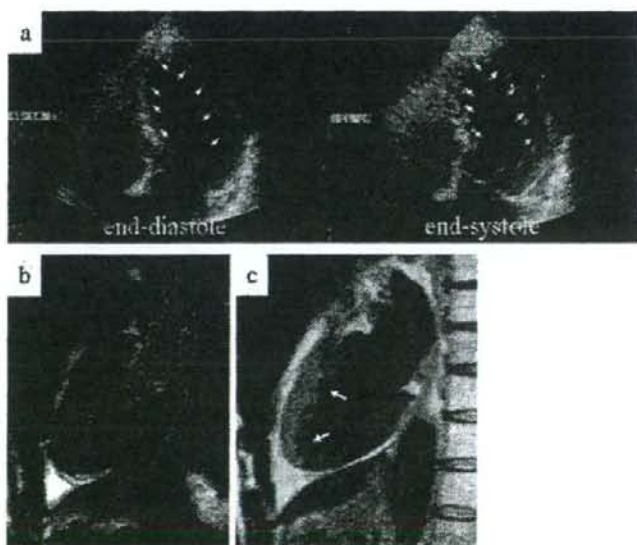


Fig. 2. a. Arrows indicate the endocardial aspects both in the end-systolic and end-diastolic phases on transthoracic echocardiography, showing akinesis of the apical wall, which is a typical Takotsubo cardiomyopathy contractile pattern. b. No obvious late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance. c. Demonstration of the transmural hyperintensity zone (arrows) in the T2-weighted image consistent with apical asynergy by transthoracic echocardiography.

abnormal left ventricular wall motion detected by transthoracic echocardiography.

2.2. Case 2

A 68-year-old woman was admitted to the hospital because of chest pain and progressive dyspnea on exertion. Chest radiography showed pneumothorax of the left lung and the ECG showed ST elevation and inverted T waves in leads II, III, aVF and V₂ through V₆. Coronary angiography revealed normal coronary arteries and coronary vasospasm was not provoked by ergonovine maleate. Transthoracic echocardiography showed akinesis of the apical wall, which was a typical TC contractile pattern (Fig. 2a). Pneumothorax was treated using a trocar thoracic catheter. A repeated echocardiography on day 18 revealed normal wall motion without any treatment. CMR on day 9 showed a transmural hyperintensity zone on T2WI (Fig. 2c) without late gadolinium enhancement (Fig. 2b). This hyperintensity zone on T2WI agreed with the region of abnormal left ventricular wall motion detected by transthoracic echocardiography.

3. Discussion

To the best of our knowledge, this is the first report of T2WI in TC. An absence of late gadolinium enhancement on CMR has been recently reported in the heart with TC in spite of severe ventricular dysfunction [6]. The present two cases with TC did not show late gadolinium enhancement on CMR, but demonstrated a transmural hyperintensity zone on the T2WI in the region of the abnormal left ventricular wall motion.

CMR is established as a major technique on pathophysiology of cardiovascular disease and solving clinical problems [7]. It has been reported that late gadolinium enhancement on CMR can be used to assess the infarct size [8] and potential myocardial viability [9] in the patients with myocardial infarction. Several authors also reported that T2WI is a useful technique to distinguish the acute myocardial infarction from old myocardial infarction by the presence or absence of a transmural hyperintensity zone. Although theoretically many factors can affect the myocardial T2WI, tissue T2WI is a method that assesses magnetic image contrast which is directly affected by change in tissue biochemistry, especially tissue water content [10]. Reimer and Jennings demonstrated that edema and inflammation are pathological findings in an animal myocardial infarction model, not only in the infarcted myocardium but also transmurally in the ischemic myocardium with increased total water content [11]. Moreover, T2WI abnormalities were closely correlated with increased myocardial total water content in animal models [12,13]. These findings suggest that abnormality on T2WI can be useful in identifying myocardial edema. On the other hand, late gadolinium enhancement [14,15] for myocardial viability assessment depends on gadolinium-DTPA, which does not traverse cell membranes but remains within the extracellular

space [16,17]. Importantly, late gadolinium enhancement indicates the relative changes of the extracellular and intracellular volumes, which is the volume of distribution [18,19]. The acute myocardial infarcted zone shows late gadolinium enhancement on CMR as a result of the disproportionately increased apparent extracellular space [20]. For edematous viable myocardium, the ratio of the extracellular and intracellular volumes is not substantially altered [21]. Therefore, the peri-infarct zone, which involves the edematous viable myocardium but not the infarcted non-viable myocardium, does not exhibit significant late gadolinium enhancement on CMR.

The ST elevation on ECG appears in almost all patients with TC in the acute phase [1], indicating the transmural myocardial injury. In the present report, we demonstrated that edematous viable myocardium indicated by T2WI is present transmurally in the acute phase of TC. Although the mechanisms underlying the association between TC and myocardial injury are unknown, one possible aspect may be direct myocardial injury by catecholamine [5] but not persistent microvascular obstruction. We conclude that edematous viable myocardium may be present transmurally in the acute phase of TC.

References

- [1] Teuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, et al. Angina Pectoris-Myocardial Infarction Investigations in Japan. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. Angina Pectoris-Myocardial Infarction Investigations in Japan. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:11–8.
- [2] Haghi D, Papavasiliu T, Fluchter S, et al. Variant form of the acute apical ballooning syndrome (takotsubo cardiomyopathy): observations on a novel entity. *Heart* 2006;92:392–4.
- [3] Hurst RT, Askew JW, Reuss CS, et al. Transient midventricular ballooning syndrome: a new variant. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:579–83.
- [4] Sanchez-Recalde A, Costero O, Oliver JM, Iborra C, Ruiz E, Sobrino JA. Images in cardiovascular medicine. Pheochromocytoma-related cardiomyopathy: inverted Takotsubo contractile pattern. *Circulation* 2006;e113:738–9.
- [5] Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med* 2005;352:539–48.
- [6] Teraoka K, Kiuchi S, Takada N, Hirano M, Yamashina A. No delayed enhancement on contrast magnetic resonance imaging with Takotsubo cardiomyopathy. *Circulation* 2005;e111:261–2.
- [7] Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, et al. Society for Cardiovascular Magnetic Resonance; Working Group on Cardiovascular Magnetic Resonance of the European Society of Cardiology. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): consensus panel report. *Eur Heart J* 2004;25:1940–65.
- [8] Wagner A, Mahrholdt H, Holly TA, et al. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarction: an imaging study. *Lancet* 2003;361:374–9.
- [9] Kim RJ, Wu E, Rafael A, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 2000;343:1445–53.
- [10] Alevras AH, Tilak GS, Natanzon A, et al. Retrospective determination of the area at risk for reperfusion acute myocardial infarction with T2-

- weighted cardiac magnetic resonance imaging: histopathological and displacement encoding with stimulated echoes (DENSE) functional validations. *Circulation* 2006;113:1865–70.
- [11] Reimer KA, Jennings RB. The changing anatomic reference base of evolving myocardial infarction. Underestimation of myocardial collateral blood flow and overestimation of experimental anatomic infarct size due to tissue edema, hemorrhage and acute inflammation. *Circulation* 1979;60:866–76.
- [12] Garcia-Dorado D, Oliveras J, Gili J, et al. Analysis of myocardial edema by magnetic resonance imaging early after coronary artery occlusion with or without reperfusion. *Cardiovasc Res* 1993;27:1462–9.
- [13] Boxt LM, Hsu D, Katz J, et al. Estimation of myocardial water content using transverse relaxation time from dual spin-echo magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging* 1993;11:375–83.
- [14] Kim Raymond J, Fieno David S, Parrish Todd B, et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation* 1999;100:1992–2002.
- [15] Fieno David S, Kim Raymond J, Chen Enn-Ling, Lomasney Jon W, Klocke Francis J, Judd Robert M. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of myocardium at risk: distinction between reversible and irreversible injury throughout infarct healing. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1985–91.
- [16] Goldstein EJ, Burnett KR, Hansell JR, et al. Gadolinium DTPA (an NMR proton imaging contrast agent): chemical structure, paramagnetic properties and pharmacokinetics. *Physiol Chem Phys Med NMR* 1984;16:97–104.
- [17] Weinmann HJ, Brasch RC, Press WR, Wesbey GE. Characteristics of gadolinium-DTPA complex: a potential NMR contrast agent. *AJR Am J Roentgenol* 1984;142:619–24.
- [18] Pereira RS, Prato FS, Wisenberg G, Sykes J. The determination of myocardial viability using Gd-DTPA in a canine model of acute myocardial ischemia and reperfusion. *Magn Reson Med* 1996;36(5):684–93.
- [19] Pereira RS, Prato FS, Sykes J, Wisenberg G. Assessment of myocardial viability using MRI during a constant infusion of Gd-DTPA: further studies at early and late periods of reperfusion. *Magn Reson Med* Jul 1999;42(1):60–8.
- [20] Klein C, Nekolla SG, Balbach T, et al. The influence of myocardial blood flow and volume of distribution on late Gd-DTPA kinetics in ischemic heart failure. *J Magn Reson Imaging* 2004;20:588–93.
- [21] Li G, Xiang B, Dai G, et al. Tissue edema does not change gadolinium-diethylenetriamine pentaacetic acid (Gd-DTPA)-enhanced T1 relaxation times of viable myocardium. *J Magn Reson Imaging* 2005;21:744–51.

特集

循環器疾患のリスク管理

検査に伴うリスク管理*

野口 輝夫¹ 後藤 葉一

はじめに

循環器分野に限らず、検査は依頼する側(医師)と実施する側(医師・検査技師)に分けられる。また、大きな施設で顕著であるが、検査を依頼した医師と検査の担当者が異なる場合や、依頼した時期と実施時期に時間的な差が出てくることもある。このため、検査担当者が、患者の病歴やその他の検査所見に関する情報を依頼者と共有できていない場合や、検査依頼から実施するまでに患者の病態が変化している場合も稀ではない。よって、検査に伴うリスク管理で重要なことは、検査依頼者と検査担当者が当該検査の禁忌事項を認識し、リスク・ベネフィットを共有することである。特に心疾患に対して行われる検査は侵襲的なものが多いため、検査担当側も「医師、または上級医より依頼(命令)されたので、特に禁忌事項などをチェックせずに漫然と施行した」ということは厳に避けなければいけない。要するに、検査実施にあたって依頼側と実施側が常に検査に伴うリスクを二重チェックする体制を構築することである。

本稿では、運動負荷検査、心臓カテーテル検査、CT・MRIなどの画像診断における禁忌や留意点を示し、各検査に特有の合併症とその対処法を述べていきたい。

運動負荷検査のリスク管理

運動負荷検査には、マスター2階段検査、トレッドミル検査、エルゴメーター検査、また心肺運動負荷テスト(cardio-pulmonary exercise; CPX)がある。このうちマスター2階段検査、トレッドミル検査、エルゴメーター検査は、診療所レベルでも日常的に行われる虚血性心疾患のスクリーニング検査である。米国では、虚血評価目的の運動負荷心電図は薬物負荷エコー(ドプタミン負荷エコー)や薬物負荷RI検査の発達に伴い重要性が低下してきている。しかし、わが国では運動負荷心電図は検査の簡便性と、薬物負荷に比べてより生理的な負荷であるとの認識から広く普及している検査法であり、日常臨床で依頼する重要な検査項目の一つである。依頼医は、検査にあたって表1に示す運動負荷の禁忌に該当する項目があるか否かをチェックする必要がある。もし、該当する項目があればその他の検査法を選択すべきである。また、検査担当者は、運動負荷検査を行う前に以下の項目を短時間でチェックすべきである。①診療録に記載されている主訴・病歴、安静時12誘導心電図、また既に検査されているのであれば、心臓超音波検査所見などのチェック、②運動負荷禁忌事項に相当する項目のチェック(表1)。

運動負荷検査の現場で遭遇する危険な事例は、

* The Risk Management of Exercise Stress Testing, Cardiac Catheterization, Computed Tomography, and Cardiovascular Magnetic Resonance

¹ 国立循環器病センター心臓血管内科(〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1) Teruo Noguchi, Yoichi Goto: Department of Cardiology, National Cardiovascular Center

表1 運動負荷試験の絶対的禁忌と相対的禁忌

絶対的禁忌	相対的禁忌
急性心筋梗塞症(2日以内)	左冠動脈主幹部狭窄またはそれと同等の状態
高リスクの不安定狭心症	中等度の狭窄性弁膜症
症状または血行動態障害を起こすコントロールされていない不整脈	電解質異常
活動性心内膜炎	頻脈性または徐脈性不整脈
症状のある重症大動脈弁狭窄	心室レートがコントロールされていない心房細動
コントロールされていない症候性心不全	肥大型心筋症
急性肺塞栓または肺梗塞	試験への協力が得られない知的障害
運動機能に影響を及ぼすか、運動により悪化するおそれがある急性の非心臓疾患(感染、腎不全、甲状腺中毒症など)	高度房室ブロック
急性心筋炎または心膜炎	
安全で適正な検査の実施を妨げると思われる身体障害	
同意が得られない例	

(文献¹⁾より引用)

①不安定狭心症例に運動負荷を施行し、ST上昇または広範なST低下を伴う胸痛発作の誘発、②運動負荷に伴った危険な不整脈(心室頻拍、心室細動)の誘発、また、運動負荷禁忌ではないが、③植込み型除細動器挿入患者に除細動閾値を超えた脈拍を運動負荷で誘発し、除細動器が作動してしまうことなどが挙げられる。以下に、禁忌事項のなかでも特に重要項目を列記し対処法を述べる。なお、検査前のリスク評価が十分になされていても、運動負荷によって予期せぬ事態が生じることはある。よって運動負荷は必ず2名以上で行う。実施する検査室には、除細動器および緊急対処に必要な薬剤、点滴セット、気管内挿管セットを準備しておく必要がある。更に検査担当者(医師だけでなく検査技師・看護師)は、“不測の事態は起こりうる”との考えを持ち、設置してある除細動器を検査前には必ず点検し、緊急薬剤や挿管に必要な機材の点検を定期的に行うことが肝要である。また、緊急時を想定した訓練を行っておく

必要もある。さらに、検査担当者は医師以外でもBLS(basic life support)を受講することが必要と考える。以下に、負荷検査にあたって注意すべき重要項目を述べていく。

1. 不安定狭心症

検査担当者は、外来医師が診察した時点では不安定狭心症の所見を呈していなくても、検査施行時点で不安定化している場合があること、また、依頼医が、不安定狭心症を強く示唆する病歴、つまり安静時の胸痛、胸痛閾値の低下や頻度の増加などを聞き漏らしている場合もあることを銘記しておくべきである。胸痛・胸部違和感を訴えて来院し、虚血性心疾患の鑑別目的で負荷試験を受けにきた患者には“不安定狭心症を疑わせる病歴はないか?”という視点で検査に臨むべきである。

表2に病歴から不安定狭心症をスクリーニングする問診の仕方を示す。問診にて不安定狭心症の疑いがあれば、上級医または虚血性心疾患専門医に検査施行の是非を含めてコンサルトするべきである。また、不安定狭心症ではないが、胸痛の閾値が低い狭心症患者や、無症候性心筋虚血の患者も多数いるため、検査中は心電図モニター、および患者の症状の変化に集中することは言うまでもない。

表3に運動負荷中止の基準を示す。負荷によって胸痛発作や心電図変化が出現した場合は、ただちに負荷試験を終了して患者を椅子に座らせるかベッドに臥床させる。その際、心電図コードを外してはいけない。心電図は胸痛・心電図変化が正常化するまではモニターで連続記録することが原則である。患者を椅子またはベッド上に安静にさせた後に胸痛・心電図変化を観察し、必要であればニトログリセリンの舌下・スプレーを行う。稀に心室頻拍・心室細動が合併する場合があるため、除細動器は必ずスイッチをオンにして運動負荷に臨み、危険な不整脈が出現した場合、必要であれば遅滞なく除細動を行うべきである。

2. 重篤な心室性不整脈患者(植込み型除細動器患者を含む)

一般病院では稀ではあるが、危険な不整脈の治療を行っている患者が運動負荷検査にくる場合がある。運動負荷で不整脈の治療効果を判定する場

表2 運動負荷直前の不安定狭心症スクリーニング

<ul style="list-style-type: none"> ・安静時(例:就寝中やTV,新聞を見ているとき)の症状はありますか? ・最近,症状が起こる回数が増えていませんか(例:3日に1回が,毎日起こるようになってきた) ・最近,以前と比べて軽い運動で症状が出ていませんか(閾値の低下) ・最近,症状の程度(強さ)が強くなっていませんか(強度の増加) ・最後に症状が起こったのは何時ですか(例:1カ月前,1週間前か昨日か) <p>狭心発作を“胸痛”と表現するよりは前胸部の違和感,圧迫感,胸焼け,のどの圧迫感などと表現する患者が多い。高齢者では狭心痛を労作時の息切れと訴えることも多い。また,運動で奥歯や下顎が痛む,頸部や肩が凝ると訴える患者もいる。問診を行うにあたって,“胸痛はありませんか”と絞切り型の質問はせずに患者が訴えている症状の変化を聞くべきである。</p>

合もあるため,検査担当者は検査前に依頼医と運動負荷のレベル(強度,目標心拍数)を十分協議しておく必要がある。前述したが,植込み型除細動器患者に運動負荷をかける場合は,依頼医は必ず除細動閾値の脈拍数をチェックして検査担当者に明確に伝え,負荷に伴う脈拍数の上限を事前に協議すべきである。特殊な例であるが,脈拍がコントロールされた慢性心房細動を伴う植込み型除細動器患者に運動負荷を施行し,負荷は問題なく終了したが,負荷後も脈拍が低下せず逆に増加したことで除細動器が作動した例や,心室性不整脈の脈拍が比較的遅い例では除細動閾値(除細動が作動する設定脈拍)が低く設定される。このような例では,運動負荷によって引き起こされた“洞性頻脈”に対して除細動が作動した。以上から,運動負荷による虚血評価にリスクがあると判断した場合は,薬物負荷RI検査(SPECT)やドプタミン負荷エコーなどの他の選択肢を考慮する必要がある。

3. 整形外科的疾患

運動が禁忌となる整形外科的疾患を持つ患者に運動負荷をかけてはならない。このような症例には薬物負荷検査を考慮する。最近,高齢の虚血性心疾患患者の増加が顕著であるために,高齢者に対して運動負荷試験を施行するか否かの判断を迫られるケースが増えている。運動負荷の禁忌ではないが,施行にあたって,“患者が指定された運

表3 運動負荷中止基準

絶対的中止基準	相対的中止基準
Q波のない誘導(aVRまたはV ₁ 以外)での1mm以上のST上昇	著明なST変化(水平または下降型2mm以上)または軸変位などのSTまたはQRSの変化
負荷増加中の収縮期血圧の10mmHg以上の下降で他の心筋虚血徴候を伴う場合	負荷増加中の収縮期血圧の10mmHg以上の下降で他の心筋虚血徴候を伴わない場合
中等度から高度の狭心症(強度分類3/4~4/4)	増強する胸痛
中枢神経症状(運動失調,めまい,失神の前兆)	疲労,息切れ,喘鳴,下肢けいれん,跛行
循環不全徴候(チアノーゼまたは蒼白)	持続性心室頻拍以外の不整脈で,多源性期外収縮,心室性3連発,上室性頻拍,房室ブロック,徐脈性不整脈など
持続性心室頻拍	全体的な外見(皮膚温低下,冷や汗,末梢チアノーゼ,蒼白など)
心電図または収縮期血圧の測定が技術的に困難な場合	血圧上昇反応過剰(収縮期血圧250mmHg以上または拡張期血圧115mmHg以上)
被験者による中止要請	心室頻拍と区別できない脚ブロックの出現

(文献より引用)

動ができるか?(失敗例:自転車に乗ったことがない高齢女性にエルゴメーターを予約した.),運動可能でも十分な負荷がかけられるか?(失敗例:下肢疲労で十分な脈拍の増加を得られずに運動終了となり虚血評価が全くできなかった.),転倒のリスクはあるか?(トレッドミル,マスター検査では転倒リスクが存在する.)などを依頼医は考慮する必要がある。

薬物負荷検査のリスク管理

薬物負荷検査には,ドプタミン負荷エコー,ジピリダモール負荷RI検査,ATP負荷RI検査,ATPを使用した冠動脈血流予備能(coronary flow reserve;CFR)検査などがある。本稿では,検査ごとの説明は行わずに使用される薬物使用に関する禁忌・副作用を述べる

1. ジピリダモール(商品名:ペルサンテン)

ジピリダモール負荷によって著しい血圧低下、遷延する胸痛とST低下が約2%の頻度で出現することがある。心死亡例が1万件あたり0.95と、1.76の心筋梗塞発症が報告され²⁾、運動負荷と同様に注意が必要である。気管支喘息、高度房室ブロック(2度以上の房室ブロック)、明らかな不安定狭心症例は原則禁忌である。重症な脳血管障害例(脳動脈高度狭窄例など)、中等度以上の機械的狭窄を有する疾患(僧帽弁狭窄症、大動脈弁狭窄、閉塞性肥大型狭心症)は負荷適応に注意を要する。胸痛出現や血圧の低下が強い場合は、アミノフィリン125~250mgの静注を行う。アミノフィリンの投与が遅れるとST低下・胸痛が遷延したり、重篤な血圧低下の原因になりうる。

2. ATP(商品名:アデホス)

前述したジピリダモールの作用時間が30分と長いので、副作用(胸痛)出現時に遷延しやすく、作用機序も内因性のアデノシンの血中濃度を高めるといった間接的なものであるなど欠点があることから、最近ではATPを用いた負荷検査に切り替える施設が多い。ATPはジピリダモールと比べて作用機序が直接的であり切れ味も良いが、副作用も一過性とはいえ50%の患者に出現するので以下の点に注意する。

①胸部圧迫感30~40%の患者に出現する。また心筋虚血を引き起こすこともあるため、心電図監視が原則である。

②房室ブロックを一過性に引き起こし数秒で回復するが、2度以上の房室ブロックと洞機能不全症候群(sick sinus syndrome; SSS)には禁忌である。

③ジピリダモールと同様、気管支喘息患者には禁忌である。ATPは半減期が短いので、アミノフィリンを投与することは稀である。なお、ATP・ジピリダモール負荷では、検査前のコーヒー・紅茶・緑茶などの摂取は避ける。カフェインはアミノフィリンと同様にアデノシン受容体を遮断してATP作用に拮抗するからである。

冠動脈造影法のリスク管理

冠動脈造影法の合併症の要因は、主に造影手技

と使用される医療材料・造影剤に大別されるが、合併症の発生頻度は術者の技量に大きく依存している。欧米の報告でも、施設の年間造影数の多少が合併症の発生頻度に強く関与している。表4に合併症の一覧を示したが、合併症に関する報告のほとんどが欧米の調査である。わが国では延吉の調査結果(単一施設)が報告されているが、死亡・心筋梗塞の合併は欧米より少ない。また、わが国と米国と大きく異なる面は、わが国では経橈骨動脈アプローチ(trans-radial approach)が診断カテーテルのみならず冠動脈形成術(percutaneous coronary intervention; PCI)で主流となりつつあるが、米国では従来の大腿動脈アプローチが主流である。本稿では動脈穿刺による左心系造影の合併症に限定して述べていく。

1. 合併症の予防と対策

合併症の予防には術者の手技向上を図るのが肝要であるが、合併症の発生が避けたい患者側の要因もあり、熟練した術者の施設でも一定の頻度で発生する。よって要因に見合った予防対策が必要である。

2. 施設としての予防対策

冠動脈検査前日に、検査担当チームは担当医から患者の病歴・身体所見・血液検査の結果・胸部X線(必要ならCT画像)所見のプレゼンテーションを受けるべきである。この時点で、内服薬の種類や、腎機能障害・炎症反応・貧血の有無、ウイルス肝炎などの感染症をチェックする。また、患者を直接診察して患者の状態を把握することが肝要である。しばしばこの検査前のチェックで、担当医が見落としている血液検査の異常や、うっ血性心不全の合併、また頸動脈・大腿動脈の血管雑音の存在や、腹部触診にて腹部大動脈瘤が発見されることがある。重要なことは、侵襲的検査である冠動脈造影検査を行うにあたって、検査前に複数の医師により患者の状態を再度点検するシステムを構築しておくことである。

また、カテーテル室におけるリスク管理で重要な点は、医師・看護師・検査技師で構成されるカテーテル室スタッフの緊密なチームワークの育成、発生した合併症を速やかに改善するための検査室内の心肺蘇生用機器の完備や心臓外科医・麻

酔医との協力体制の確立が必要である。教育病院では、動脈穿刺やガイディング・カテーテルの操作をシミュレーションする教育教材の使用も推奨される。指導医は、穿刺から止血、また安静解除後まで合併症の発生に気を配るべきであり、カテーテル操作やステントの手技のみに集中するだけでは不十分であることを念頭におくべきである。

3. 手技上の予防対策

合併症予防の最も重要な対策は、カテーテル、ガイドワイヤーの注意深い操作である。カテーテルを進める際に、ガイドワイヤーを必ず先進させることが重要である。冠動脈口にカテーテルを挿入する際は、カテーテル先端が冠動脈内に深く入りすぎることが最も危険である。動脈圧波形をモニターしながら、かつ造影剤を少量注入してカテーテル先端の至適位置を確認する。この時重要な点は、動脈圧波形が鈍った波形を呈した場合や、脈圧が減少する所見を認めた状態で造影剤の注入を行わないことである。この状態は、カテーテル先端が動脈壁に対して垂直に接しているか、動脈硬化巣(プラーク)に近接している場合が多い。いずれにしても造影剤注入で冠動脈解離やプラークの崩壊を誘発する場合があり、最悪の場合は急性の冠動脈閉塞を来し、緊急バイパス術や大動脈バルーンパンピング(IABP)の挿入、冠動脈近位部へのステント挿入の必要性がでてくる場合がある。以下に、特に重要な合併症を、その頻度とともに述べていく。

4. 冠動脈造影法に伴う重要な合併症

1) 死亡

死亡の原因は、急性心筋梗塞、脳梗塞または全身塞栓症およびその合併症、腎不全などが原因である。死亡率は0.06~0.11%、経験例数の少ない施設ほど高率である。

2) 非致死的心筋梗塞

カテーテルによる直接損傷による冠動脈解離、冠動脈入口部のプラークの剝離やカテーテル内に形成された血栓の冠動脈内注入に起因する。カテーテルの先端部が軟化(ソフトチップ化)されて以来、本症の発生頻度が減少したが、最近のカテーテルの先端は内腔径を確保するために薄く加

表4 心臓カテーテル検査の合併症

重大	その他
死亡	ヨード過敏症
脳血管事故	心不全
心筋梗塞	大動脈解離
心室頻拍・心室細動	血管損傷、偽性動脈瘤
	出血(局所、後腹膜、骨盤腔)
	感染
	プロタミンアレルギー
	血栓・塞栓症、空気塞栓
	心穿孔、心タンポナーデ
	心房細動、上室性頻脈
	血管迷走神経反射

工されている。このため、PCIの手技に伴い冠動脈に深く挿入された場合は、薄いカテーテルの先端は容易に血管壁に食い込み血管損傷が起こる可能性が高まることを銘記すべきである。

3) 脳血管障害

カテーテルやガイドワイヤーの操作による大動脈壁のプラークの剝離によって塞栓症を発生することがある。発生率は0.05~0.085%であるが、高齢者や長期透析患者のような動脈硬化性病変の高度な例では発生率は高まる。有効な予防法はないが、粗雑なカテーテル・ガイドワイヤー操作を行わないこと、椎骨動脈・総頸動脈にワイヤーを誤挿入しないように努めることが必要である。

4) 心不全の悪化

心不全の既往があり、左室駆出率が30%以下や、左室拡張末期圧が20 mmHg以上の低心機能患者に左室造影を行った後に起こることがある。また、冠動脈造影、PCI時に造影剤を大量に使用したときも合併する場合がある。従来、左室造影によって求められていた左室駆出率や拡張末期容積、また左室壁運動は、RI、特に最近ではMRIで測定可能であるため、低心機能例では必ずしも左室造影を行う必要性はない。

5) 穿刺部および血管からの出血

最近では橈骨動脈穿刺が冠動脈造影検査およびPCIの主要アプローチ部位になってきていること、また大腿動脈穿刺後の止血デバイス使用の頻度も増加していることから、動脈穿刺部からの出血による重大な合併症は減少していると言われていいる。しかし、橈骨動脈穿刺法の普及に比例し

て、大腿動脈穿刺を経験する例は必然的に減少するわけで、これから冠動脈造影を学ぶ医師の大動脈穿刺テクニックは、大腿動脈穿刺が主流であった指導医クラスと比べれば明らかに低下してしまうと言わざるを得ない。また、止血デバイスが普及すれば用手的な圧迫止血をする機会も減少するため、圧迫止血の技術も低下することが危惧される。大腿動脈穿刺に伴う重大な合併症は、①鼠径靭帯より中枢側の大動脈穿刺に伴う後腹膜出血、②動静脈を串刺しにすることで起こる動静脈瘻の形成などがある。また、不十分な用手的圧迫による仮性動脈瘤の形成もある。橈骨動脈や肘動脈アプローチが不可能な例や、IABPの挿入は大動脈アプローチとなる。また、PCI直後はヘパリン、抗血小板薬の併用状態である。この時点で止血デバイスの不具合によって止血が困難となれば必然的に用手的圧迫に切り替えざるを得ない。よって大腿動脈穿刺法、用手的圧迫の技術を保持する努力が必要である。

6) 血管障害

多くはガイドワイヤーが細い血管に迷入し、血管損傷や穿孔を合併することで起こる。現在のガイドワイヤーは親水性のポリマーで被覆されていることで容易に細い血管に迷入するため、ワイヤーを進める動作はX線透視下で慎重に行うべきである。術者は指先に神経を集中させ、ワイヤーを進行させる途中で抵抗を感じた場合や、透視下でワイヤーの進行が妨げられてワイヤー先端が屈曲した時は、決してワイヤーを強く押しはならない。この場合は、まずX線透視下で、ワイヤーを手前に軽く引き抜いた後に再度回転させながら挿入する。それでも抵抗を感じるようであればワイヤーを引き抜き、カテーテルもしくはシースから造影剤を注入して目指す血管の走行や狭窄の有無を確認する。ガイドワイヤーの迷入による合併症は、腸腰筋出血・腹壁動脈損傷による腹壁内出血、上腕・前腕内出血がある。稀ではあるが、ガイドワイヤーを先進させずにカテーテルのみが血管内を走行したことで総腸骨動脈の穿孔、橈骨動脈に解離が生じることがある。血管障害は不用意なガイドワイヤー・カテーテル操作で起こる場合が多いため、操作にあたっては検査のスピードを

競うのではなく慎重な操作を心掛けるべきである。

7) 造影剤による腎機能障害

腎機能低下患者に造影剤を使用すると、造影剤腎症 contrast-media induced nephropathy と呼ばれる造影検査後の急性腎不全を引き起こすことがある。定義は確立していないが、血清クレアチニンの上昇が0.3~1.0 mg/dl 以上の上昇、あるいは前値から20~50%以上の上昇とされている。造影剤腎症のリスクがある患者においては、十分な説明が必要であり、腎機能障害を有する患者においては造影検査の適応を含めて十分な注意が必要である。造影剤による腎障害は、血清クレアチニンが造影剤投与で24~48時間後に上昇し、3~5日後に最高値に達し通常は7~10日後に前値に回復するという経過を示すことが多い。しかし、病院内で生じる急性腎不全の12%を占め、慢性腎不全として固定してしまう頻度はそのうち30%程度であり、重要な合併症である。

8) 造影剤による腎機能障害のリスクファクター

一過性の糸球体濾過値(GFR)の低下はほぼすべての患者に起こるため、高度の腎不全を合併するかはリスクファクターの存在の有無に依存している。表5は造影剤による腎障害のリスクファクターである。このうち重要なリスクファクターは既存の腎障害と糖尿病の存在である。両リスクファクターが合併する場合、造影剤腎症の発生率は50%であると報告されている。既存の腎障害については、血清クレアチニン値が1.35 mg/dl 以上あるいはCcr 70 ml/min 以下であると造影剤腎症の発生頻度が指数関数的に増加するといわれている。ここで注意すべきことは、血清クレアチニンだけでは腎機能を過大評価してしまうことがあり、24時間クレアチニンクリアランスや、年齢による補正(Cockcroft & Gaultの式)男性： $Cr(mg/dl) = \{ [140 - \text{年齢(歳)}] / \text{血清} Cr(mg/dl) \} \times [\text{体重} kg / 72]$ 、女性： $Cr(mg/dl) = \{ [140 - \text{年齢(歳)}] / \text{血清} Cr(mg/dl) \} \times [\text{体重} kg / 72] \times 0.85$ を行うことが必要である。1.8 mg/dl を超える症例では造影剤使用後に40%以上で腎機能が悪化し、透析療法を必要とする症例も増加す

る。リスクファクターを有する患者は最小限の造影剤を使用し、造影剤投与後48、72時間後に腎機能測定を行うことが望ましい。

9) 造影剤による腎機能障害の予防

造影剤腎症を予防するために現在推奨されていることは、①4~12時間前より24時間の間、生理食塩水を1ml/hr/kgにて補液を行う、②非イオン・低浸透圧性造影剤を使用する、③造影剤量を減らす、④造影剤の再使用は腎機能正常例でも48時間以上、腎機能障害例や糖尿病患者では72時間以上の間隔を置く、⑤利尿剤、非ステロイド性抗炎症剤(NSAID)、ビグアナイドの併用は避けることなどである。また、完全に証明はされていないが、重炭酸ナトリウム(Na-HCO₃)の点滴投与やN-acetylcysteineの有効性の報告が最近なされている^{3,4)}。血液透析によって造影剤の早期除去を行うことが腎機能保護に有用であると考えられた時期もあるが、血液透析は造影剤腎症の予防効果がなかったとする報告がなされているため、血液透析を造影検査後に推奨するエビデンスはない。

画像診断(CT, MRI)におけるリスク管理

従来の冠動脈造影法と比べ低侵襲であることから、冠動脈狭窄のスクリーニング検査としてMDCT(multidetector-row CT; マルチスライスCTとも呼称する)の普及がめざましい。また、心臓MRIも心内膜下梗塞の診断では従来の心臓核医学を上回る診断能が得られ、心筋バイアピリティや心筋虚血の診断においても有用性が認識されつつある。特にMDCTへのアクセスが容易になってきたことから、安易なCT検査の増加や広い範囲の検査を依頼することは、すなわち医療被曝を増大させる結果となってくる。画像診断におけるリスク管理で重要な点は、X線被曝と造影剤による合併症である。MDCT、PCIそして電気生理学検査(EPS)はX線被曝と造影剤による副作用が、MRIではX線被曝はないが、強力な磁場に入るために検査絶対禁忌例が存在すること、そして稀ではあるがMRI用造影剤の副作用がある。以下にX線被曝とヨード造影剤、MRI造影剤の副作用、そしてMRI検査に伴う禁忌事

表5 造影剤による腎機能障害のリスクファクター

- ・既存の腎障害の存在
- ・糖尿病性腎症
- ・糖尿病
- ・心不全・脱水・ネフローゼ症候群・肝硬変などによる有効循環血液量の低下
- ・高齢
- ・大量・頻回の造影剤の使用
- ・薬剤の併用(非ステロイド性抗炎症薬、ACE阻害剤・ARB)
- ・造影剤による急性腎不全の既往

項を説明する。

1. 放射線被曝

先頃、Lancet誌に、画像診断目的の放射線被曝は世界中で日本が最も多く、その結果、日本の癌患者の3.2%が診断目的の被曝に由来するという論文が発表され大きな話題となった⁵⁾。循環器領域で重要なことは、PCI、EPSにおけるX線被曝である。PCI、EPSともに医療材料の進歩と術者の技能向上から、より治療困難な症例に挑戦することが多くなってきている。そのため、手技時間の増加に比例して患者のX線被曝時間は必然的に延長してしまう。このため、術者は放射線皮膚障害が出現してくる線量に相当するX線照射時間に注意を払うべきである。放射線障害は、線量-影響関係の違いから、確率的影響と確定的影響に区分されている。皮膚・水晶体障害は確定的影響であり、しきい線量が存在し、それ以下の被曝では発生しないことが明らかになっている。皮膚の放射線障害の初期段階である早期一過性紅斑を発症するしきい線量は2Gyであるため、施設それぞれに透視・撮影時間の累計から、この数値に達する可能性が高いと判明した時点で検査中止か手技継続かを判断する必要がある。

2. 造影剤の副作用に対するリスク管理

1) 造影検査前の注意事項

MRI、CT検査で造影が必要であると判断されれば、造影剤による副作用歴、また薬物、食物によるアレルギー歴を尋ねる。また、気管支喘息の既往や、気管支喘息の治療を現在も受けているかなどを問診する。問診で、ヨード造影剤に対する軽微な副作用が過去にあった患者の場合、以下のことを行う。

①アレルギーの出たヨード造影剤の名前を、使用した医療機関に問い合わせる(文章で回答してもらう)。

②造影検査の必要性をリスク・ベネフィットから再度検討する。

③造影検査が必要と判断されれば、アレルギーが発現したヨード造影剤以外の製剤を使用し、かつ使用前に即効性のステロイドを静脈内投与する。

④それでもアレルギーが出現するリスクが通常より高いことを患者・家族に伝える。

なお、造影剤アレルギーのリスクは検査ごとに生じ、前回使用時にアレルギーが出現しなくても“感作”され、今回初めて重篤な副作用が出る可能性があることを認識しておくべきである。筆者の経験では、過去複数回の体部造影CT検査を副作用なく終了した患者と、特に問題なく複数回の冠動脈造影検査を受けた患者が、それぞれ再度のCT検査と冠動脈造影検査でショック、プレショックになった経験がある。以下にヨード造影剤とMRI造影剤(ガドリニウム造影剤)の副作用と頻度について述べる。

2) ヨード系造影剤の副作用

ヨード系造影剤の副作用をヨード過敏症といい、経口用の造影剤ではほとんど発生しないが、注射用で発現する確率が高い。軽度の場合は、くしゃみ、悪心、蕁麻疹などが現れ、重症な場合は顔面蒼白、呼吸困難、血圧低下、チアノーゼ、さらに重篤な時は虚脱、心臓停止を起こす。表6にヨード造影剤の副作用を列記する。

急性の重篤な副作用を防止するために行う造影剤テストは最近否定されている。その理由は、①中等度以上の副作用の出現を予想できないこと、②テストでも死亡する例があることである。また、副作用は通常約70%が造影剤注入後5分以内に発現するといわれているが、なかには24時間後に発現する場合もある。この遅発性副作用も重要視されてきている。

3) MRI造影剤の副作用と頻度

MRI造影剤はガドリニウムキレート剤で、CTで用いられるヨード造影剤と異なり副作用発現率は格段に低い。気管支喘息やアレルギー患者に

は禁忌である。表7に副作用とその頻度を示す。また、腎機能障害患者ではヨード造影剤と比べて腎機能を明らかに悪化させるエビデンスはないことから、血清クレアチニンが2mg/dlぐらいまでは使用されていた。しかし、2006年米国で腎性全身性線維症(nephrogenic systemic fibrosis; NSF)による死亡例が報告された。NSF⁹⁾は別名、腎性線維化性皮膚症(NFD)とも呼ばれ、皮膚における結合組織の過形成を特徴とする稀な疾患であり、皮膚は肥厚し、肌が粗く硬くなり、拘縮および関節が動かなくなることもある。NSF患者では、肺、肝臓、筋肉、心臓などの他の器官も含み、全身性の病態が認められる場合がある。患者の5%は急速に進行する劇症型の臨床経過をたどる。NSFは腎機能不全患者においてのみ報告されている。NSF患者のほとんどで進行腎疾患または末期腎疾患が認められるが、中等度の腎機能障害患者でも数例報告されている。現在、ガドリニウム含有MRI造影剤に伴う腎機能障害患者のNSF発症例は世界各国で約200例報告されており、その大半はOmniscan[®]とOptiMARK[®]に関連するもので、Magnevist[®]に関連するものも少数報告されている。ガドリニウム造影剤とNSFの因果関係は不明であるが、腎障害患者に対するガドリニウム造影剤の使用は厳に慎むようになってきている。英国(Commission on Human Medicines; CHM)は、現有のエビデンスに基づき次のような勧告を発表している。

・重度の腎機能障害(GFR(糸球体濾過率)<30 ml/分/1.73 m²)患者、または肝移植を受けた患者や肝移植待機中の患者にはgadodiamide(Omniscan[®])を投与しないこと。

・重度の腎機能障害(GFR<30 ml/分/1.73 m²)患者に対するその他のガドリニウム含有MRI造影剤投与については慎重な検討を要する。

われわれの施設では、腎機能障害患者に対しやむをえない理由でMRI造影剤を使用する場合(例えば、腎機能障害を有し、ヨード造影剤に対する重篤なアレルギー歴が証明されている患者)は、GFRが30以下の患者に対しては造影後に血液透析でガドリニウムの除去を行っている(1日1回3時間透析を2日にわたり行う。ガドリニウム

表 6 ヨード造影剤の副作用

物理的特性	化学毒性	アナフィラキシー様反応
熱感	腎機能障害	くしゃみ
血管痛	神経症状	かゆみ
血圧低下	不整脈	蕁麻疹
血漿量増加	血液凝固障害	浮腫
血管内皮損傷	赤血球損傷	気管支痙攣
赤血球変形		昏睡
脱水症		

は95%以上除去できる)。NSFのリスクを有する患者に、ガドリニウム含有造影剤投与後の透析開始を推奨する十分な証拠は得られていないが、最近のある研究では、gadodiamide投与2日以内に透析を実施した患者10例においてNSFの発症は防止されなかったと報告されている⁷⁾。このような状況では、患者・家族にMRI造影剤を使用するリスク・ベネフィットを十分に説明する必要があることは言うまでもない。

MRI検査の禁忌事項と安全管理

1. 絶対禁忌

①心臓ペースメーカー、植込み型除細動器を装着している患者、②人工内耳(蝸牛インプラント)を埋め込んでいる患者、③眼窩内に金属破片のある患者である。

2. 相対禁忌

①義歯を装着している患者(義歯を装着している患者でも、強く固定されているか、取り外して検査可能な場合はMRIを行うことができる。)、②大動脈瘤に対する人工血管置換術を受けた患者(通常は磁性体を使用していない。)、③チタン製クリップを用いた脳動脈瘤の手術を受けた患者などである。磁性体の体内金属のうち、脱着不可能な入れ歯や骨折時のプレートなどにおいては状況によって装着したままで検査を行う場合がある。脳動脈瘤クリップには安全に撮像できるものもある。安全なクリップのリストはMRI室にあるが、検査担当医は必ずどの形式のクリップであるかを文章で確認しなければならない。電話など口頭での説明は受け入れられない。心臓金属弁も撮像可能なものが大部分であるが、その確認は脳動脈瘤クリップに準ずる。冠動脈ステント挿入患者

表 7 MRI用造影剤の副作用と頻度

軽い副作用 (約1%以下)	重い副作用 (0.05%以下)	死亡 (0.0001%以下)
嘔気 嘔吐 熱感 動悸 頭痛 かゆみ 発疹など	呼吸困難 血圧低下 意識障害 ショックなど 通常は治療が必要で、後遺症が残る可能性がある。 *腎性全身性線維症(頻度は不明である)	

もMRI検査は可能である。ただし、ステント挿入した急性期は避けるべきであり、MRI撮影時期は放射線科医に確認したほうがよい。

3. 安全管理

金属検出器で探査しても、検査する前に必ず問診すべきである。脳動脈瘤の手術の有無を事前に確認することは重要である。また、スワングアンツカテーテル挿入患者は火傷を起こす可能性がある。材質不明の体内金属がある場合は実施しない。刺青は金属粉を皮膚内に注入していることから火傷の原因となるので注意を要する。また、看護師やその他のスタッフに限らず、人が入室するときは所持品を確認する(胸ポケットのペンが飛び出して患者の頭部に裂傷を形成した例がある)。患者が急変しても酸素ボンベ(磁性体)は持ち込んではならない(酸素ボンベごとMRI装置に飛んでいくため、極めて危険である)。患者を検査室に入室させるときには、MRI専用(非磁性体)のストレッチャーを使う(その際、酸素ボンベがベッド下に設置されていないことを確認すべきである。)

文 献

- 1) Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, et al: Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 104: 1694-1740, 2001
- 2) Lette J, Tatum JL, Fraser S, et al: Safety of dipyridamole testing in 73,806 patients: the Multicenter Dipyridamole Safety Study. *J Nucl Cardiol* 2: 3-17, 1995
- 3) Barrett BJ, Patrick S: Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med* 354:

- 379-386, 2006
- 4) Gami AS, Garovic VD: Contrast nephropathy after coronary angiography. *Mayo Clin Proc* 79: 211-219, 2004
- 5) Berrington de González A, Darby S: Risk of cancer from diagnostic X-rays: estimates for the UK and 14 other countries. *Lancet* 363: 345-351, 2004
- 6) 腎性線維化皮膚研究国際センター(ICNFDR: International Center for Nephrogenic Fibrosing Dermopathy Research, (<http://www.icnfd.org>))
- 7) Broome DR, Girguis MS, Baron PW, et al: Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis: why radiologists should be concerned. *AJR Am J Roentgenol* 188: 586-592, 2007

許諾済複写物シールについてのお知らせ

日本著作出版権管理システム

JCLSが許諾した複写物には、許諾済複写物シールが貼付されています。

日本著作出版権管理システム(JCLS)が正規に許諾した複写物のうち、

- ①スポット契約(個人や団体の利用者が複写利用のつど事前に申告してJCLSがこれを許可する複写利用契約)の複写物
- ②利用者による第三者への頒布を目的とした複写物
- ③JCLSと利用契約を締結している複写事業者(ドキュメントサプライヤー=DS)が提供する複写物

については、当該複写物が著作権法に基づいた正規の許諾複写物であることを証明するため、下記見本の「許諾済複写物シール」を2006年1月1日より複写物に貼付いたします。
 なお、社内利用を目的とした包括契約(自社の保有資料を自社で複写し、自社内で使用)分の複写物にはシール貼付の必要はありません。

許諾済複写物シールについてのお問い合わせは、
 (株)日本著作出版権管理システム(JCLS)までお願い申し上げます。
 電話 03-3817-5670、Fax 03-3815-8199、E-mail: info@jcls.co.jp



シール見本(実物は直径17mm)

3. 透析患者のリハビリテーション： 心臓リハビリテーションの立場から

—第51回日本透析医学会ワークショップより—

後藤 葉一

国立循環器病センター心臓血管内科

末期腎不全患者や透析患者においては、運動耐容能が著しく低下している結果 QOL が障害されているのみならず、運動耐容能低下が長期生存率の規定因子であることが明らかにされている。したがって、これらの患者のマネジメントにおいて、運動耐容能を改善させ、長期予後を改善させることは大きな課題である。近年、これらの患者に運動リハビリテーションを実施することにより、腎機能や心機能を悪化させることなく運動耐容能や QOL を改善させることができるとの報告が増加しつつある。一方、心疾患を合併した透析患者に対する運動トレーニングの報告はいまだ乏しく、長期予後への効果も不明である。しかし運動トレーニングが心疾患患者において内皮機能改善効果、自律神経機能改善効果、抗動脈硬化作用、長期生存率改善効果などを有することを踏まえると、心疾患合併透析患者に対しても有益な効果が期待される。今後の課題として、①運動時間の確保、②運動施設の整備、③最適な運動メニューの確立、④安全性の確保、⑤長期継続率の向上、があげられる。

I. 心臓リハビリテーションとは

運動療法を主体とする心臓リハビリテーションは、欧米において 1970 年代に虚血性心疾患患者を対象として開始された。当初の目的は、長期安静臥床による身体不調を是正し運動耐容能を改善し、早期社会復帰を図ることであったが、その後の研究により、QOL 改善効果や長期予後改善効果が証明された¹⁻⁴⁾(図 1)。さらに近年では、慢性心不全に対する運動療法が、心不全の自覚症状を軽減し、QOL を向上させ、長期予後改善効果を有することが報告されている^{5,6)}(表 1)。

現在では心臓リハビリテーションは日米欧の心筋梗

塞および心不全治療ガイドライン⁷⁻⁹⁾において推奨されており、わが国では、平成 8 年から急性心筋梗塞、狭心症、開心術後が、平成 18 年からさらに慢性心不全、大血管疾患、閉塞性動脈硬化症が心臓(心大血管)リハビリテーションの保険適応対象疾患として認められている。

II. 腎不全・透析患者の長期予後と 運動耐容能

末期腎不全患者では運動耐容能が著しく低下していることが知られているが、近年さらに透析患者において身体活動度や運動耐容能が長期生存率の規定因子であることが明らかにされた。O'Hare ら¹⁰⁾は、外出移動可能な透析患者 2,837 名における安静生活と 1 年生存率との関係を検討した。その結果、死亡率は非安静群 5% に比し安静生活群では 11% と高く、両群の背景因子および交絡因子を補正しても、安静生活群は 1 年後死亡リスクが有意に高値 (Hazard ratio 1.62) であった。また Sietsema ら¹¹⁾は、運動耐容能指標である最高酸素摂取量 (peak $\dot{V}O_2$) を測定した外来透析患者 175 名を平均 39 か月追跡し (23 名死亡)、予後規定因子を解析した。その結果、単変量解析では peak $\dot{V}O_2$ (>17.5 mL/min/kg)、年齢 (<65 歳)、透析歴 (<39 か月)、脈圧 (<54 mmHg)、糖尿病なし、心不全なし、が有意な生存率規定因子であったが、多変量解析 (Cox multiple regression) では、peak $\dot{V}O_2$ が独立した生命予後規定因子 ($p=0.00001$) であった。したがって腎不全・透析患者のマネジメントにおいて、運動耐容能を改善させ、長期予後を改善させることが大きな課題といえる。

後藤 葉一 国立循環器病センター心臓血管内科 〒565-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1
Yoichi Goto Tel: 06-6833-5012 Fax: 06-6872-7486 E-mail: ygoto@hsp.ncvc.go.jp

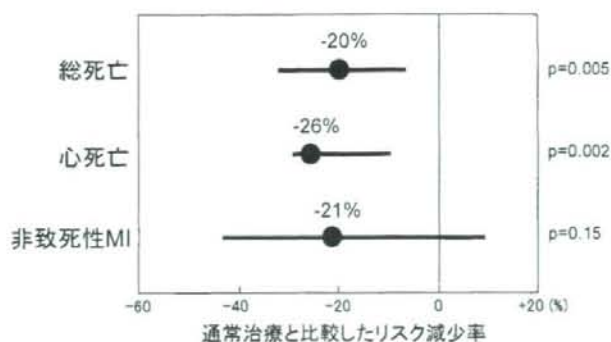


図1 冠動脈疾患患者に対する心臓リハビリテーションの予後改善効果
冠動脈疾患患者に対する心臓リハビリテーションの予後改善効果を検討した前向き無作為割り付け試験48編(対象患者合計8,940名)のメタアナリシスの結果、心臓リハビリテーションは通常治療に比べ総死亡を20%減少、心死亡を26%減少させた。非致死性心筋梗塞(MI)は減少傾向を示した(文献4, Taylor RS, et al: Am J Med 116: 682-697, 2004に基づいて作図)。

表1 慢性心不全に対する運動療法の効果

- 運動耐容能：改善
- 心臓への効果
 - ・輸血機能：安静時左室駆出率不変，運動時改善
 - ・拡張機能：改善
 - ・ポンプ機能：運動時心拍出量反応改善
 - ・左室リモデリング：悪化させない，むしろ抑制
 - ・冠循環：心筋灌流改善，冠側副血行路増加，内皮機能改善
- 末梢効果
 - ・骨格筋，呼吸筋：筋量増加，好氣的代謝改善
 - ・血管内皮：内皮依存性血管拡張反応改善，EeNOS発現増加
- 中枢神経系
 - ・自律神経機能：交感神経活性抑制，副交感神経活性増大
 - ・CO₂感受性：改善
- 神経体液因子に対する作用
 - ・血中BNP低下，炎症性サイトカインの低下
- QOL：健康関連QOL改善
- 長期予後：心不全再入院減少，心事故率低下，総死亡率低下

Ⅲ. 末期腎不全および透析患者における運動リハビリテーションの効果

近年、末期腎不全患者や透析患者に運動リハビリテーションを実施することにより、腎機能を悪化させることなく運動耐容能やQOLを改善させることができるとの報告が増加しつつある¹²⁾。Deligiannisら¹³⁾は、透析患者38名をA群(週3回監視下運動リハビリ×6か月間)16名、B群(在宅運動)10名、C群(非運動)12名の3群に割り付けて運動リハビリの心臓への効果を検討している。その結果、peak $\dot{V}O_2$ はA群

では43% ($p < 0.01$)増加し、B群では17% ($p < 0.01$)増加したが、C群では不変であり、心機能に関しては、A群では安静時、運動時の左室ポンプ機能の有意な改善と左室の速心性肥大を認めたと、B群では軽度の改善にとどまり、C群では変化がみられなかった。したがって末期腎不全患者や透析患者に対する運動トレーニングは、運動耐容能と心ポンプ機能を改善すると結論している。

Macdonaldら¹⁴⁾は、透析中のインターバルトレーニングを3か月間継続した結果、運動能力や筋力が増加したことを報告している。Kouidi¹⁵⁾は、末期腎不全患者における運動リハビリは、身体活動能力を高めるだけでなく、社会心理的機能を改善することによりQOLを改善すると述べている。

透析患者における運動療法の方法に関して、Konstantinidouら¹⁶⁾は、透析患者48名をA群16名(非透析日に週3回×6か月間監視下運動療法)、B群10名(透析中に運動療法)、C群10名(非監視下在宅運動療法)、D群12名(運動療法なし)に割り付けたところ、運動耐容能(peak $\dot{V}O_2$)改善率は非透析日運動療法施行群で最も大きかったものの、中途脱落率もこの群で高かったことから、透析中の運動療法施行が有効かつ好ましい方法と結論づけている(図2)。さらに同じ研究グループのKouidiら¹⁷⁾は、A群(非透析日運動療法、週3回)24名とB群(透析中自転車エルゴメータ運動、週3回)24名を4年間追跡し、運動耐容能、就業率、自覚的健康度(perception of improved health)はいずれもA群においてB群より良好であったが、やはりA群は脱落率が高かったと報告している。

心疾患を合併した透析患者に対する運動トレーニング