

心筋血流 SPECT による心血管イベント発症予測
における年代別差異とリスク層別化に関する検討
(要約)

日本大学大学院医学研究科博士課程
内科系循環器内科学専攻

峯木 隆志

修了年 2019 年

指導教員 廣 高史

【背景】

本邦では生活習慣の欧米化、医療技術の進歩により高齢化社会が深刻となっており、中でも高血圧、脂質異常症、糖尿病といった動脈硬化の危険因子を有する高齢者が増加している。平成 27 年の厚生労働省の人口動態統計では[1]、脳卒中を含む心血管疾患が悪性新生物に次ぐ第 2 位の死因として報告され、死亡年齢は悪性新生物より 10 歳高い 85 歳にピークを認め、年間 7 万人以上が死亡している。また、死亡に至らなくても、介護が必要となった主要疾患の 24.1%を脳心血管疾患が占めることが報告されている。こうした背景から、日本循環器学会と日本脳卒中学会が、健康寿命社会を実現するために「脳卒中と循環器克服 5 年計画ストップ CVD（脳心血管疾患）健康寿命を達成するために」を平成 28 年に策定し標榜している[2]。脳卒中を含む循環器疾患は生活習慣病を原因とする動脈硬化を基に発症する疾患群であるが、高齢者では無症候性に進行することが多いため、早期診断や発症予防をいかに行うかが重要となるが、未だ完全には解明されていない。

動脈硬化危険因子と脳心血管疾患イベント発症リスクの関連については、世界規模で行った登録研究 Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry において、アテローム性動脈硬化症患者では脳卒中を含む心血管イベント発症率が高く、アテローム性動脈硬化危険因子を有する患者でも心血管イベント発症リスクが高いことが報告され、虚血性心疾患発症リスクの高い患者は虚血性脳卒中を発症するリスクも高いことが報告された[3]。

心臓核医学検査は非侵襲的な生理的画像診断法であり、虚血性心疾患の診断・重症度評価・治療方針の決定や予後評価に広く用いられている[4]。心筋血流 SPECT (single-photon emission computed tomography) から得られた SSS (summed stress score) は予後予測に有用な指標であり、Hachamovitch らは SSS が増大する

につれて心血管イベント発症率は有意に上昇し、SSS 4 未満であれば、心血管イベント発症率は年間 1%未満と報告している[5]。我が国においても多施設共同の Japanese Assessment of Cardiac Events and Survival Study (J-ACCESS) 研究が行われ、日本人における SSS の重症度に応じた心血管イベント発症リスクの層別化が報告された[6]。これらの研究により明らかとなった心臓核医学を用いた心血管イベント発症リスクの層別化の有用性は日米のガイドラインにおいて高く評価されている。このように心筋血流 SPECT を用いることによって、無症候性に進行しやすい高齢者の心血管疾患を早期診断し、致命的あるいは要介護の原因となる心血管イベント発症を未然に防ぐことは、我が国が直面しているストップ CVD の観点から極めて重要であると考え、高齢者の予後に強く影響する非致死性脳梗塞を含めた心血管イベント発症予測に関して、SPECT を用いて検討した報告は少なく[7, 8]、日本人の年代別差異については報告されていない。このため、高齢者にも安全に施行可能な心筋血流 SPECT を用いて高齢虚血性心疾患患者の予後予測、年代別差異からみた心血管イベント発症リスクの層別化についての詳細を明らかにするため、本研究を計画した。

【目的】

人口の高齢化が著しい我が国において、虚血性心疾患の既往または疑いにて心筋血流 SPECT を施行した患者の予後を調査し、追跡期間中の心血管イベント発症に関する年代別差異と、心臓核医学に基づくリスクの層別化について検討すること。

【対象と方法】

2009 年 4 月から 2013 年 3 月の間に日本大学板橋病院にて、虚血性心疾患の既

往または疑いにて、安静時 ^{201}Tl -負荷時 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin dual isotope 心筋血流 SPECT を施行した 2974 例を対象とし 3 年間の予後追跡を行った。20 歳未満の者、肥大型心筋症もしくは拡張型心筋症の既往のある患者、重症心不全の患者、重症弁膜症を有する患者、急性心筋梗塞発症後 90 日以内の患者、SPECT 検査前後 90 日以内に血行再建を行った患者は対象から除外した。2974 例中、追跡期間内に調査脱落した 98 例を除いた 2876 例を予後解析対象とし、後ろ向きに解析を行った。対象患者は 65 歳未満を若年群 (n = 829)、65 歳以上 80 歳未満を高年齢群 (n = 1595)、80 歳以上を超高年齢群 (n = 452) と定義し、年代別に 3 群に区分した。追跡期間内の primary endpoint は複合心血管イベント「心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳梗塞」と規定し、secondary endpoint は「心血管死」および「非致死性心筋梗塞、非致死性脳梗塞」と規定した。SPECT 血流画像は、20 セグメント 5 段階評価法を用いた視覚的スコアリングにて summed stress score (SSS)、summed rest score (SRS)、summed difference score (SDS) を算出して虚血評価を行い、心血管イベント発症と年代別差異との関係性について検討を行った。

【結果】

追跡期間内に 158 例 (5.5%) の心血管イベント発症を認め、その内訳は心血管死が 84 例、非致死的心筋梗塞が 33 例、非致死性脳梗塞が 41 例であった。超高年齢群の 3 年間の心血管イベント発症率および心血管死発症率は若年群、高年齢群と比較して有意に高値であった。多変量解析の結果から年齢、慢性心房細動、糖尿病、SSS、負荷時の左室駆出率 (Stress left ventricular ejection fraction : Stress LVEF)、推算糸球体濾過率 (estimated glomerular filtration rate : eGFR) が独立した心血管イベント発症予測因子であった。心筋血流 SPECT から算出した SSS の重症度区分を用いた Kaplan-Meier 解析の結果、超高年齢群における心血管イ

イベント発症リスクの層別化が可能であった。SSS < 4 の SPECT が正常である超高齢群の3年間の心血管イベント発症率は6.1%であったが、慢性心房細動と糖尿病がなく、Stress LVEF が45%以上でeGFR が60 ml/min/1.73m² 以上である場合には3.4%に低下し、 Kaplan-Meier 解析において若年群および高齢群の予後と同等に良好であることが示された。

【考察】

本研究は日本人の虚血性心疾患患者において、エイジングとともに心血管イベント発症率が上昇するという前提を証明した上で、日本人の超高齢群における心血管イベント発症リスクの層別化に関する有用性について心臓核医学に基づいて検討した報告である。

超高齢者の心血管イベント発症率に関して Nair らは心筋血流 SPECT を施行した米国の虚血性心疾患患者を対象とし、患者年齢を50歳以上64歳未満、65歳以上80歳未満、80歳以上に3区分して2年間のフォローアップを行い、心血管イベント発症とエイジングは有意に関連し、SPECT の虚血重症度を揃えても80歳以上の患者は最も予後不良であると報告した[9]。先進国における人口の高齢化と心血管イベントの高発症は共通の課題であり、日本人を対象とした本研究においても同様な結果であることから、超高齢群に対して有効な心血管イベント発症リスクの削減やリスク層別化が今後ますます必要になると考えられる。一般に虚血性心疾患が疑われ心筋血流 SPECT を施行し、正常 (SSS < 4) であった患者の心血管イベント発症率は年間1%未満であり予後良好であると報告されている[5, 10, 11]。Hachamovitch らは虚血性心疾患の既往もしくは疑いのある高齢者を対象として、心筋血流 SPECT の予後予測能について検討し、SPECT が正常であった患者の年間心臓死発症率は75-84歳では1.0%、85歳以上では3.3%

であると報告した[12]。過去の研究から高齢者では SPECT が正常であっても低リスクではないことが報告されており、本研究においても SPECT 正常例の超高齢群では3年間に心血管イベント発症を 6.1%、心血管死を 3.5%に認め、若年群や高齢群より有意に高い発症が認められた。しかしながら、多変量解析結果で示された multivariate リスクの除去、すなわち心房細動と糖尿病がなく心機能および腎機能が保たれている超高齢群の予後は若年群や高齢群と同等に良好となることはこれまで報告されておらず、超高齢群のマネジメントにおいて極めて有用であり、エイジングが進む前に、随伴するリスク管理を厳格に行うことが高齢者の予後改善に導き、健康寿命の延伸に繋がるマネジメントとなり得る。

【本研究の限界】

本研究は単一施設で実施した後ろ向き観察研究であることから、以下の研究限界を含んでいる。第一に、本研究は日本大学医学部附属板橋病院を紹介受診した患者を対象としているため、陳旧性心筋梗塞や冠血行再建の既往を有している患者が多く、日本人の安定狭心症患者を対象とした J-ACCESS 研究 [6]と比較し、心血管イベント発症率が高いことが挙げられる。第二に、本研究では SPECT 検査前後 90 日以内に血行再建を行った患者は対象から除外していることから、本研究結果をすべての虚血性心疾患患者に適用することが出来ない。第三に、本研究では SPECT 検査を担当する医師の判断で負荷方法が選択されており、負荷の選択にバイアスが存在する可能性である。第四に心血管イベント発症を防ぐための内服加療の内容について単施設観察研究であるための施設バイアスが存在する可能性である。第五に、当院の心筋血流 SPECT 検査はスループットの向上のため、安静時に ^{201}Tl 、負荷時に $^{99\text{m}}\text{Tc-tetrofosmin}$ を使用する 2 核種投与検査を採用しており [5, 13-15]、単核種で行う検査と比較して、被曝量が多いことが

挙げられる。

【結語】

SSS < 4 の心筋血流 SPECT 正常の場合でも超高齢者は心血管イベント、心血管死ともに高値であった。このような患者の予後を推測する上で重要な因子は慢性心房細動、糖尿病、Stress LVEF 45%未満、eGFR 60 ml/min/1.73m² 未満であり、これらのリスクを有する場合は SSS < 4 であっても心血管イベント発症率が上昇するため、慎重な経過観察が必要であると考えられた。

【引用文献】

1. 厚生労働省発表 人口動態統計 平成 27 年度版
2. 日本循環器学会・日本脳卒中学会 脳卒中と循環器病 5 か年計画 2016 年
3. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, et al for the REACH Registry investigators: Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. JAMA. 2010; 304: 1350-7.
4. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging —executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). Circulation. 2003; 108: 1404-18.
5. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. Circulation. 1998; 97: 535-43.

6. Nishimura T, Nakajima K, Kusuoka H, et al. Prognostic study of risk stratification among Japanese patients with ischemic heart disease using gated myocardial perfusion SPECT: J-ACCESS study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35:319–28.
7. Yamasaki Y, Nakajima K, Kusuoka H, et al. Prognostic value of gated myocardial perfusion imaging for asymptomatic patients with type 2 diabetes: the J-ACCESS 2 investigation. *Diabetes Care* 2010; 33:2320 – 6.
8. Kasama S, Toyama T, Sato M, et al. Prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for major adverse cardiac cerebrovascular and renal events in patients with chronic kidney disease: results from first year of follow-up of the Gunma-CKD SPECT multicenter study. *Eur J Nucl Med Mol*
9. Nair SU, Ahlberg AW, Mathur S, et al. The clinical value of single photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging in cardiac risk stratification of very elderly patients (≥ 80 years) with suspected coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2012;19 :244 – 55.
10. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, et al. Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease: Incremental prognostic value and use in risk stratification. *Circulation* 1996; 93: 905 – 914.
11. Groutars RG, Verzijlbergen JF, Muller AJ, et al. Prognostic value and quality of life in patients with normal rest thallium-201/stress technetium 99mtechnetium dual-isotope myocardial SPECT. *J Nucl Cardiol* 2000; 7: 333 – 341.
12. Hachamovitch R, Kang X, Amanullah AM, et al. Prognostic implications of myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in the elderly. *Circulation* 2009; 120: 2197 – 206.
13. Berman DS, Kiat H, Friedman JD, et al. Separate acquisition rest thallium-201/stress

technetium-99m sestamibi dual-isotope myocardial perfusion single-photon emission computed tomography: A clinical validation study. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 22:1455–64.

14. Hori Y, Yoda S, Nakanishi K, et al. Myocardial ischemic reduction evidenced by gated myocardial perfusion imaging after treatment results in good prognosis in patients with coronary artery disease. *Journal of Cardiology.* 2015; 65: 278 – 84.
15. Yoda S, Hori Y, Hayase M, et al. Correlation between early revascularization and major cardiac events demonstrated by ischemic myocardium in Japanese patients with stable coronary artery disease. *J Cardiol.* 2018; 71: 44 – 51.