

## 心電図同期負荷心筋SPECTで正常例の予後の検討 — J-ACCESS研究サブ解析 —

松尾 信郎\*      中嶋 憲一\*      絹谷 清剛\*  
堀江 稔\*\*      中江 一郎\*\*      西村 恒彦\*\*\*

運動負荷または薬剤負荷心筋血流シンチグラフィは、冠動脈疾患評価のための確立された検査法である。我が国においては入院医療費のDPC (Diagnosis Procedure Combination) は導入され、現在では一般病院にも導入が拡大されている。こういった中で、虚血性心疾患の診断でのgate keeperとしての心臓核医学の役割は重要性を増している。欧米では虚血性心疾患患者において心筋血流イメージが正常であった場合の予後に対する意義が多く報告されているが、我が国において正常運動負荷SPECTの予後データは十分ではない。また、負荷心筋シンチグラムで集積低下がなければ経過観察で十分であるという考えは、循環器内科医に十分に浸透していない。冠動脈の石灰化でも日本人は米国の3分の1である。このために我が国における心臓核医学のエビデンスベーストメディシンの確立を目指して循環器病研究振興財団の指定研究として行われたJ-ACCESS研究は虚血性心疾患における心電図同期心筋SPECTを用いた日本発の心臓核医学予後研究である。

全国117施設において行われた研究で、95%という高い追跡率がこの研究の信頼性の高さを裏付けている。この追跡調査からリスク層別化に関するデータが得られた。今回の研究はこの我が国の心臓核医学大規模研究J-ACCESS研究のサブ研究としてデザインされた。虚血性心疾患の頻度は日本人と欧米人とは違うことが分かっている。本研究では、虚血性心疾患あるいは疑い患者における正常負荷<sup>99m</sup>Tc-テトロフォスミンSPECT所見患者の予後について検討した。

### 【対象症例】

対象は虚血性心疾患あるいはその疑いで、心電図同期SPECT (QGS) 検査を実施された症例で以下の除外基準に該当する患者は除いた。年齢20歳未満、発症3ヶ月以内の心筋梗塞、不安定狭心症、弁膜疾患、特発性心筋症、重篤な不整脈、NYHA III度以上の心不全、重篤な肝腎疾患患者、負荷心

筋血流シンチグラフィ実施が不相当と考えられる患者は除外基準として対象から外した。

### 【検査方法】

プロトコルは、運動か薬剤のいずれかの負荷が施行された。負荷の心筋シンチの順序は問わないこととした。一日法であっても、2日以上に分けられても問題ない。各施設の通常の検査方法を用いた。通常の方法では、負荷の最大時に<sup>99m</sup>Tc-テトロフォスミンを注射しSPECTを撮影した。その後、<sup>99m</sup>Tc-テトロフォスミンを注射してSPECTを撮影した。ここで、安静時には必ず、QGSをして心機能の評価を行うというプロトコルを用いた。

調査項目は、者背景、治療、検査所見などが今回検討した必須項目である。心筋SPECTは負荷時安静時のSPECTの欠損スコアとその差異を検討した。summed stress score (SSS), summed rest score (SRS) とその差であるSDS (summed difference score), end-diastolic volume (EDV), end-systolic volume (ESV), ejection fraction (EF) を検討した。

### 【心事故追跡調査】

登録症例の心事故を3年間、一年ごとに追跡調査した。心臓死、非致死性心筋梗塞、入院を要した心不全をハードイベントとした。また、ハードイベントに加えて、あらゆる原因による死亡PCI, CABG, 狭心症再発、重篤でない心不全をマイルドイベントとして解析した。

### 【解析に使用する血流スコア算法】

J-ACCESSに用いたセグメント分割は20分割である。そしてそれぞれのセグメントごとに視覚的スコアリングを行った。欠損スコアは0を正常集積とし、4を欠損として5段階に分類した。解析に使用した血流スコアは負荷時の各区域の血流スコアの合計であるSSSを求めた。予後評価のための分類として、このSSS, SRSでは0から3は正

\* 金沢大学附属病院 核医学診療科

\*\* 滋賀医科大学 循環器内科

\*\*\* 京都府立医科大学 放射線科

### Substudy Methods:

- I群 (Selection Criteria I)  
SSSが3以下
- II群 (Selection Criteria II)  
SSSが3以下 かつ  
ESVが正常(男性: ≤ 60ml, 女性: ≤ 40ml in female)
- III群 (Selection Criteria III)  
SSSが3以下 かつ  
ESVが正常(男性: ≤ 60ml, 女性: ≤ 40ml)  
EFが正常(男性: ≥ 49%, 女性 ≥ 55%)

(Nakajima K, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007;34:1088.)

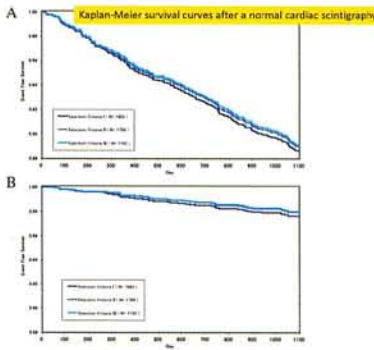
▲図1 正常の基準

Table 2 Clinical characteristics of normal scintigraphic results

	SC I	SC II	SC III
Sex			
female	867	824	805
male	995	962	937
Age			
70>	1125	1065	1036
≥70	737	721	706
Exercise-load	1398	1341	1309
Drug-load	431	413	401
Diabetes	456	433	429
Non-diabetes	1377	1324	418
Hypertension	992	943	925
Non-hypertension	856	829	803
MI	166	161	155
Non-MI	1683	1614	1577
CAG performed	606	588	573
CAG not performed	1255	1197	1168
<b>CAG and PCI</b>	<b>289</b>	<b>277</b>	<b>270</b>

SC, selection criteria, MI, myocardial infarction; CAG, coronary angiography, PCI, percutaneous coronary intervention

▲図2 3群の臨床的特徴



▲図3 SPECT正常例の生存曲線

### CAGとAll Eventsとの関係

	SC I			SC II			SC III		
	All Event	No All Event	p	All Event	No All Event	p	All Event	No All Event	p
<b>CAG</b>									
performed	100 (16.5%)	506 (83.5%)	<0.001	95 (16.2%)	493 (83.8%)	<0.001	93 (16.2%)	480 (83.8%)	<0.001
Not performed	111 (10.8%)	1144 (91.2%)		101 (8.4%)	1096 (91.6%)		96 (8.2%)	1072 (91.8%)	
<b>CAG and PCI</b>									
performed	36 (12.5%)	253 (87.5%)	0.08	33 (11.9%)	244 (88.1%)	0.09	32 (11.9%)	238 (88.2%)	0.08
Not performed	111 (8.8%)	1144 (91.2%)		101 (8.4%)	1096 (91.6%)		96 (8.2%)	1072 (91.8%)	

SC, selection criteria; CAG, coronary angiography;

▲図4 イベントと心臓カテーテルとの関係

常、4から8までは軽度の異常、9から13までは中等度の異常、14以上は高度の異常として分類して、解析を行った。

一般的に多施設共同研究の場合には共通のプロトコルを使って標準的な方法で検査が行われ、客観的に収集されたデータを客観的に解析して診断する。診断したデータを共通利用することが求められる。J-ACCESS研究は多施設共同研究であり読影は各施設で行われたため、各施設間で画像処理方法や撮影機種は違い、また読影する医師が違ふ。そういった問題点をクリアするために本研究では画像評価委員会がおかれた。J-ACCESSの中で定量的なデータが出されていて皆が同じデータを出せるかという点は大変大切である。実際にたくさんの施設が関与している場合に、それぞれの施設で有るところは10例ぐらいの登録、有るところは100例の登録ということでそれぞれの施設で読影してもらうわけである。このために読影を標準化することが大切になってくる。大規模研究であっても、他施設研究で、小規模で多数例の場合の研究では標準的な収集方法、表示方法で全例を一カ所で中央読影するという方法をとる。J-ACCESSでは100以上の施設が関与するため中央読影が実施できず、それぞれの施設で読影を行うという方法をとった。J-ACCESS研究に参加した施設のなかで、画像委員会からデータの転送が、できた106施設においての施設間のEF, volumeのばらつきが検討されておりEuropean journal of nuclear medicineに結果の報告がある。この論文では5つのワークステーションが利用された。それぞれの再構成フィルターをみるとカットオフ値の平均をみただけでも機種によって差があった。0.37から0.44まで通常使われている許容範囲のカットオフ値になっていた。実際には欠損のないEFが70%以下の症例を5例、小欠損の50%以下の症例を5例、そして大欠損の症例を5例とり、各施設に送られデータを取った。このように各施設のEFと平均との差をとると各ワークステーションでSD(標準偏差)は2.8%程度の差しかなく他施設参加の研究が可能であることが証明された。たくさんの施設が参加する場合に多少のばらつきは生じるが、読影上もまたソフトウェア上も共通の診断基準を用いるということができるようになった。心機能のデータで大変再現性が高いという結果が得られたこの論文の結果は、多施設研究において心電図同期SPECTによる心機能を標準として用いることを支持するものである。

## 【J-ACCESSの解析結果】

J-ACCESS解析対象例。SPECTで異常が認められると、その結果に基づいて血行再建が行われる例がある。そこで、SPECT後60日以内の早期血行再建術施行例については、今回の解析からは除外し、4031例の症例を予後に関して解析した。

## 【今回のサブ研究の目的】

サブ研究の目的は我が国で行われたJ-ACCESSのデータベースを基に正常心筋シンチと判定された例の予後を解析することである。また、予後に関与する因子についても検討を行った。

## 【サブ研究の方法】

対象は虚血性心疾患の疑い患者(J-ACCESS症例4629例)である。サブ研究では正常心筋シンチグラフィでの予後評価を解析した。正常心筋シンチグラフィの定義は、先に報告されている日本人の正常値の検討に基づいて決定した。3種類の正常の選択基準を図1に示す。SPECTの血流評価でSSSが3以下である症例をI群とした。SSSが3以下でありかつ、男性ではESVが $\leq 60$ ml以下、女性ではESVが $\leq 40$ ml以下の場合をII群とした。SSSが3以下であり、正常ESVそして男性ではEFが $\geq 49$ %以上、女性では55%以上の場合をIII群とした。これらの分類はすでに発表されているNakajimaらの発表に基づいて決めた。SPECTデータに基づいて正常と判定されたI群(SSS $\leq 3$ ; n=1862)、さらに、II群(SSS $\leq 3$ , ESV $\leq 60$ ml in male, ESV $\leq 40$ ml in female; n=1786) III群(SSS $\leq 3$ , normal ESV, EF $\geq 49$ % in male, EF $\geq 55$ % in female; n=1742)において検討した。

## 【結果】

この分類によってJ-ACCESS対象症例から検討すると、I、II、IIIのそれぞれの選択基準の症例数は1862例、1786例、1742例であった。この三群の臨床的特徴を表2に示す。対象となった症例で薬剤負荷が施行された頻度はI群で24%、III群で23%と比較的多く、また高齢者である70歳以上の占める割合もI群で40%、III群で41%と比較的多い点は注目すべきである。すなわち、薬剤負荷試験を選択した時点である程度予後が悪いことが予測され、高齢であるということからは予後が悪い可能性もある。

図3に正常と判定されたI群、II群、III群のイベントでの生存曲線を示す。3年間の経過観察を行い、年間の心血管ハードイベント率は0.81%(I群)、0.67%(II群)、0.63%(III群)であった。

3つの群ともに日本人において心筋シンチが正常であると判定された例は予後が良好であることが示された。これは欧米のデータと比較しても日本人で正常SPECTの例では予後がよいということが証明された。3つの群の間に有意差はないがSPECTのデータに心機能のデータを加えたⅢ群の方がより予後が良い傾向にある。

#### 【イベントと他の因子との関係】

イベントを生じた例についての関係を示す。ハードイベントについて解析を行った結果では、ハードイベントを生じた例は、高齢者でよりイベントが多く、糖尿病ではイベントが高いことが判った。次にオールイベントについてイベントを生じた例を見ると、高齢者、糖尿病においてオールイベントが有意に多いということが判った。高血圧に関して有意差はなかった。次にカテーテルとの関係を図4に示す。正常SPECT群でカテーテルを行った例ではオールイベントが多いという結果であった( $P<0.0001$ )。PCIでは同様の傾向があった。オールイベントを起こした例に対してコックスハザードモデルを用いて多変量解析を行うと糖尿病が強い予後の規定因子であった。また年齢、高血圧、心筋梗塞に関しても予後の規定因子であった。

#### 【結果のまとめ】

#1 4,629が負荷<sup>99m</sup>Tc-tetrofosmin SPECTを施行し、1862名(46.2%)がSSS 3以下(基準Ⅰ)であった。SSS 3以下、正常ESVが1786名(基準Ⅱ)。SSS 3以下、正常ESV、正常EF(基準Ⅲ)が1742名であった。

#2 3年間のフォローアップを行った。年間ハードイベント率は、0.81%(基準Ⅰ)、0.67%(基準Ⅱ)、0.63%(基準Ⅲ)であった。

#3 冠動脈造影施行が、非施行者に比べハードイベントが高かった( $p<0.0001$ )。

#4 すべての心事故発生の予測因子では、糖尿病が重要であった。

#### 【考案】

J-ACCESS研究により正常心筋血流イメージングと診断された症例の予後は低リスクであることが証明された。虚血性心疾患の疑いで心筋シンチグラフィを施行された症例の46.2%が正常症例であった。臨床医学では虚血性心疾患患者を治療することにより最終的に心筋梗塞のリスクを減らすことと予後を良くすることを目指している。正常症例の予後を考え治療を行う必要がある。正常シンチグラフィ症例にはこの後の侵襲的処置は必要

ない。ただし高齢者、糖尿病合併、高血圧などの要因は心事故発生に影響を与えるため心筋シンチグラフィ所見に加えて個々の症例でこれらの臨床因子を加味していく必要がある。

日本循環器学会や日本核医学会を初めとした多くの学会から出された心臓核医学ガイドラインがある。心筋血流製剤は客観的な信頼性の高い非侵襲的診断法であるということ、そしてリスク層別化に有用であるということ、カテーテルインターベンションの適応決定に有用であることが記されている。特に治療が患者の予後の改善を目的として行われるならば虚血の程度や患者のリスクを評価して、インターベンションの適応を決定することが重要となる。心筋血流製剤による生理的重症度評価は他のモダリティによる診断が可能であっても、極めて重要な指標である。特に治療適応決定に際し重視されるべきである。

#### 【結論】

我が国において日常臨床で我々が読影して得られた心電図同期負荷心筋SPECTのデータの中で、正常と判定された例の予後のリスクは低いことが証明された。負荷心筋SPECTを用いたリスク層別化を我が国の虚血性心疾患患者管理に生かしていく必要がある。

#### （参考文献）

- 1) Nishimura T, et al. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008 ; 35 : 319-328
- 2) Nakajima K, et al. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006 ; 33 : 127-33
- 3) Nakajima K, et al. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007 ; 34(7) : 1088-96
- 4) Kusuoka H, et al. *Ann Nucl Med* 2006 ; 20 : 195-202
- 5) Matsuo S, et al. *Ann Nucl Med* 2006 ; 20, 57-62.
- 6) Matsuo S, et al. *Ann Nucl Med* 2004 ; 18 : 617-622.
- 7) Matsuo S, et al. *Circ J* 2008 Apr ; 72(4) : 611-7