

MIBG心筋シンチグラフィによる慢性心不全のリスク評価

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/40181

MIBG 心筋シンチグラフィによる 慢性心不全のリスク評価

金沢大学附属病院 核医学診療科 臨床教授 中嶋 憲一

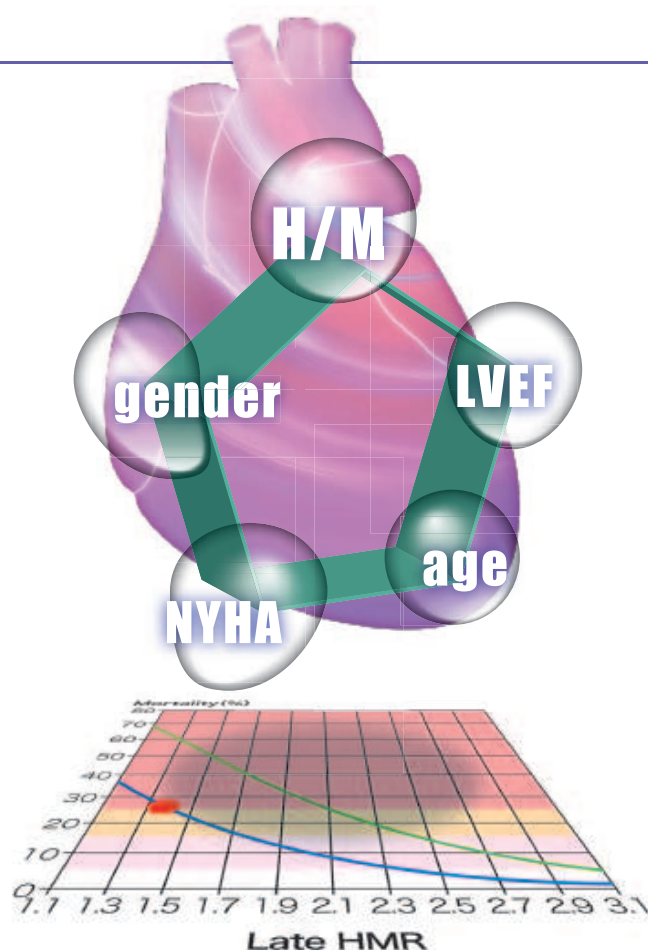
慢性心不全患者のマネジメントには、リスク評価が重要である。

今回、心不全の重症度NYHAクラスや、左室駆出率LVEF、年齢、性別に、心臓交感神経の機能評価指標であるMIBG後期像H/M比を加えることで、慢性心不全患者における心臓死リスクを予測できるモデルを作成した¹⁾。

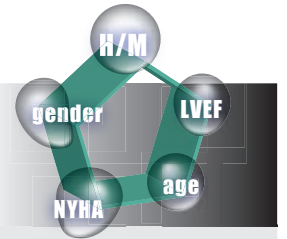
我々は、日本の多施設コホート研究のデータから¹²³I-MIBG検査が行われ、かつ5年のアウトカムが判明している慢性心不全患者933症例を対象とし、後期像H/M比を含む5つの予測因子を用いた5変数ロジスティックモデルを作成し、検証した。

また、臨床現場で活用しやすいようにソフトウェアを開発したので、それもあわせて紹介する。

慢性心不全の病態に大きく関与する心臓交感神経機能を画像化できるMIBG心筋シンチグラフィを、慢性心不全患者のマネジメントに是非役立てていただきたい。



心不全マネジメントの課題と方策



慢性心不全の患者には生存期間延長とQOL維持が重要である。従来から心機能評価は心不全の予後予測に活用されているが、薬物治療や非薬物療法選択の最適化には予後予測精度の向上が必要である。

MIBGの心集積低下所見は、致死イベントの発生予測に有用であることが報告されているが^{2,3,4}、臨床上不可欠な検査と認識されるまでには至っていない。その理由として従来の心機能指標にMIBG H/M比を付加することの価値が明確にされていなかったことが挙げられる。

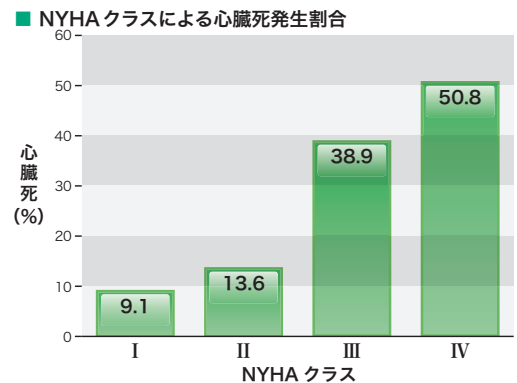
慢性心不全患者のマネジメントにMIBG心筋シンチグラフィを加えることにより、より精度の高いリスク評価が期待できる。

モデル構築のためのデータとアウトカム

【対象】

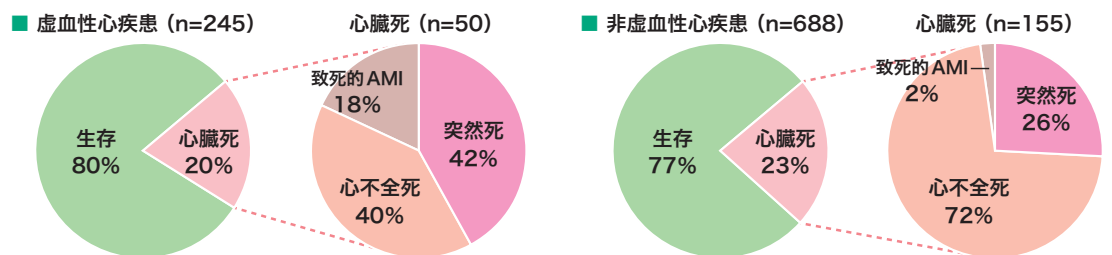
1,322例の慢性心不全患者に対する最長15年のフォローアップ検討⁵の統合データベース症例のうち検査後5年間のアウトカムが確認できた933例

■ 対象	
年齢(年), 平均±SD	60.8±13.5
性別 男性割合(%)	71.0
NYHA クラス(%)	
I	23.7
II	42.0
III	27.6
IV	6.8
LVEF(%), 平均±SD	35.7±13.1
H/M比, 平均±SD	
早期像	1.86±0.39
後期像	1.71±0.33
フォローアップ期間(年), 平均±SD	7.7±4.3



【原疾患ごとの心臓死内訳】

死因割合は異なるが、心臓死の割合は虚血性、非虚血性ともに約20%であった。



AMI: 急性心筋梗塞

1) Nakajima K, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014; 41: 1673-1682. より抜粋

予後予測因子選択とリスク評価モデル作成

多変量Cox比例ハザード解析による予測因子選択

心臓死の予測因子を選択するために、年齢、性別、早期H/M比、後期H/M比、MIBG洗出し率、NYHAクラス、LVEFのほか、糖尿病、高血圧、脂質異常症、心房細動、持続性心室頻脈の既往歴、各種治療薬剤を対象として多変量Cox比例ハザード解析を行った。その結果、以下の5項目が有意な予測因子として選択された。

- NYHAクラス (p<0.0001)
- 後期H/M比 (p<0.0001)
- 年齢 (p<0.0001)
- 性別 (p=0.0035)
- LVEF (p=0.0035)

これらの因子から慢性心不全のリスク評価モデル『5変数ロジスティックモデル』を作成した。

5変数ロジスティックモデル

$f(\text{NYHA functional class, age, gender, LVEF, HMR}^*) =$

$$1/[1+\text{Exp}\{-(b_{\text{intercept}}+b_{\text{nyha}}\times\text{NYHA Class}+b_{\text{age}}\times\text{age}+b_{\text{gender}}\times\text{gender}+b_{\text{lvef}}\times\text{LVEF}(\%)+b_{\text{hmr}}\times\text{HMR})\}]$$

*HMR：後期H/M比 Mathematical 9より作成

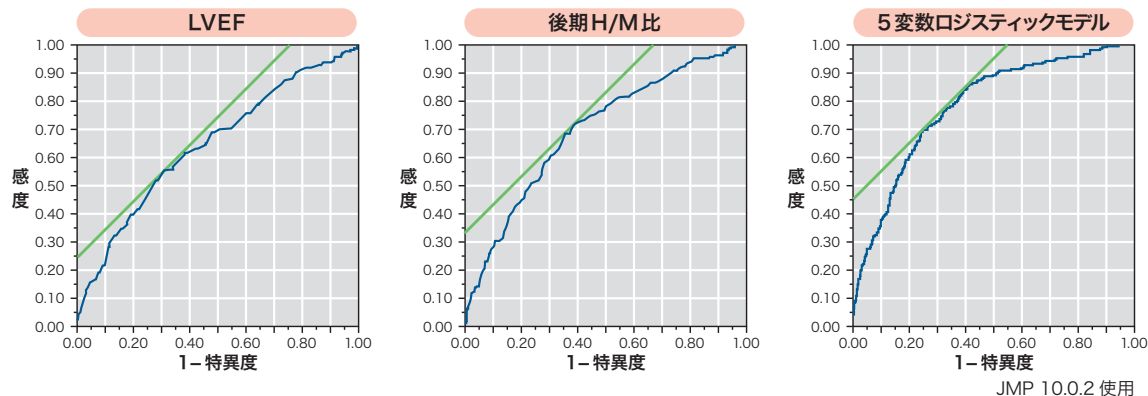
1) Nakajima K, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014; 41: 1673-1682.

予後予測精度の比較

慢性心不全におけるリスク評価には、LVEFなどの心機能指標を用いることが一般的だが、これまで多くの検討で、MIBGによる心臓交感神経機能の評価指標が有用であると報告されている⁵⁻⁹⁾。

LVEF、後期H/M比、5変数ロジスティックモデルについて心臓死発生のROC解析を行い、AUCを比較したところ、LVEF単独よりも後期H/M比単独の方が高値であった。さらにLVEFと後期H/M比を含む5変数ロジスティックモデルのAUCが高値であることが認められた。

■ 933症例に対する心臓死予測のためのROC解析とAUC



	LVEF	後期 H/M 比	5 変数ロジスティックモデル
AUC	0.644 (p<0.0001)	0.693 (p<0.0001)	0.780 (p<0.0001)



リスク評価モデルの検証

■ H/M比を加えることは有効か？

後期H/M比を除く4変数リスクモデルと後期H/M比を加えた5変数リスクモデルを比較した。リスクは5年の死亡率で<5%、5-25%、>25%の3群に分類した。

再分類解析の結果、5変数リスクモデルでは、心臓死群205人のうち23人が高リスク側に再分類され(表1 ■)、生存群725人のうち103人は低リスク側に再分類された(表1 ■)。全患者を対象とした場合、再分類による改善率(NRI*)は13.8%であった(p<0.0001)。(図1)

これらの結果から、後期H/M比を含む5変数ロジスティックモデルの方が、精度の高いリスク評価モデルであるといえる。

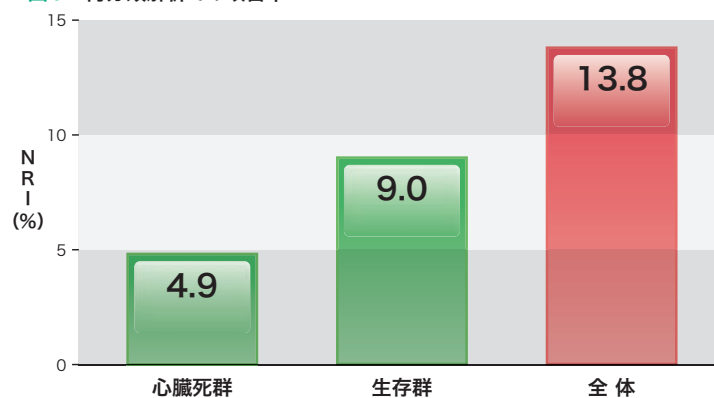
* NRI…再分類解析における数値指標。数値が大きい程正確であるといえる。

■ 表1 5変数ロジスティックモデルによる再分類結果

4変数ロジスティックモデル (NYHAクラス, 年齢, 性別, LVEF)	5変数ロジスティックモデル (NYHAクラス, 年齢, 性別, LVEF, 後期H/M比)		
	<5%	5-25%	>25%
心臓死群			
<5%	0	2	0
5-25%	4	52	21
>25%	0	9	117
生存群			
<5%	35	7	0
5-25%	72	405	31
>25%	2	29	144

1) Nakajima K, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014; 41: 1673-1682. Table 3より改変

■ 図1 再分類解析での改善率



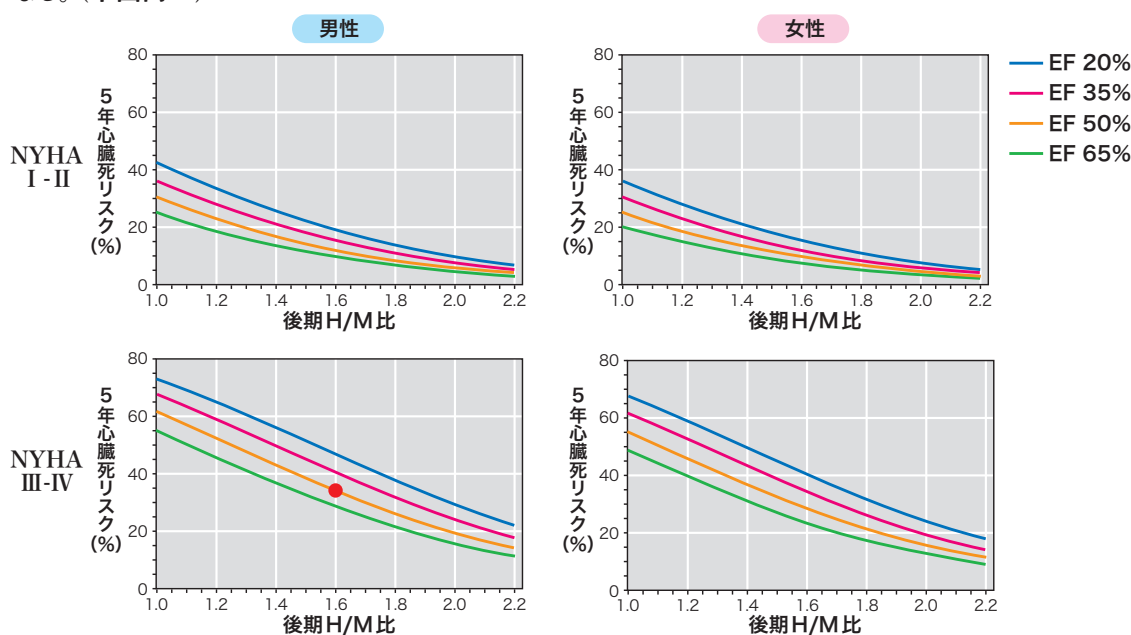
1) Nakajima K, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014; 41: 1673-1682. Table 4より改変

5変数ロジスティックモデルによる リスク評価ノモグラム

5変数ロジスティックモデルを、チャート形式で表現した。モデル式は複雑であるが、チャートには年齢、性別、NYHAクラス、LVEF、後期H/M比の5つの予測因子が含まれており、簡単にリスク評価ができる。

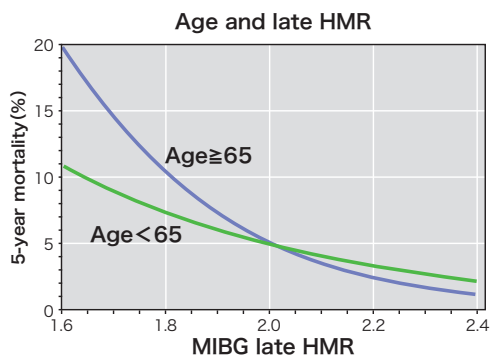
■ 例：60歳のリスク評価チャート

60歳男性、NYHAクラスⅢ、LVEF50%、後期H/M比1.6の場合、5年間の心臓死リスクは35%となる。(下図内●)



1) Nakajima K, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014; 41: 1673-1682. Figure 2より改変

後期 H/M 比が 2.0 以上の場合、心臓死リスクは低い



1) Nakajima K, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014; 41: 1673-1682.

- NYHAクラスⅠ、Ⅱの患者では、後期H/M比が2.0以上ならば65歳以上でも65歳未満でもリスクは低く、心臓死は年間1%以下である。
- 5年間の心臓死の発生率が低い場合は、デバイス療法よりも薬物療法を選択する方がよいかもしれない。

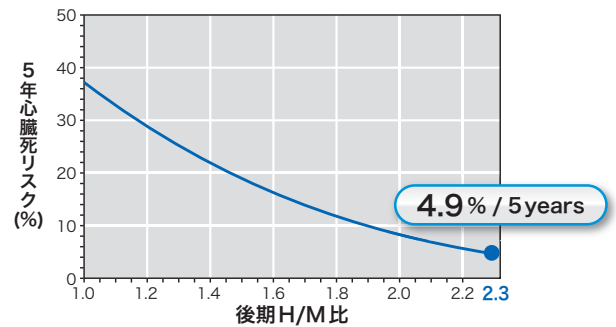
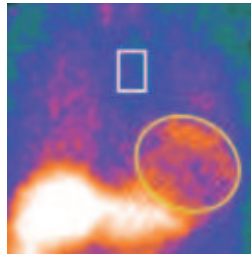


実臨床におけるリスク評価の活用

5変数ロジスティックモデルによりリスク評価を行った慢性心不全症例を紹介する。

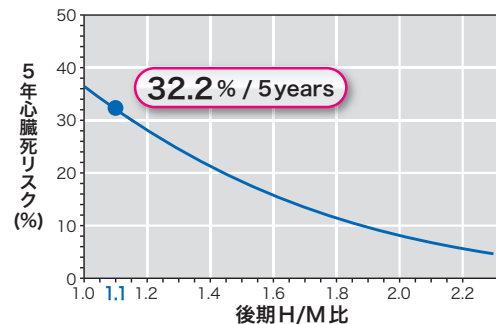
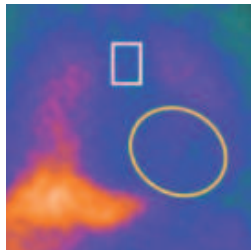
症例1

65歳女性、NYHAクラスII、LVEF25%、後期H/M比2.3、5年間のフォローアップ期間中生存。5変数ロジスティックモデルによる5年間の心臓死リスクは4.9% (低リスク)



症例2

67歳男性、NYHAクラスI、LVEF45%、後期H/M比1.1、検査2.6年後にポンプ不全死。5変数ロジスティックモデルによる5年間の心臓死リスクは32.2% (高リスク)



1) Nakajima K, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014; 41: 1673-1682. Figure 3

これらの症例は、NYHAクラスやLVEFからでは予後予測は難しいが、5変数ロジスティックモデルによる評価の方が妥当であった例である。

Limitation

●BNP

本検討ではBNPは一部の症例(n=299)のみの測定であったため、リスクモデルの対象とはしなかった。BNPは有用な指標であるが、患者状態や治療により変動しやすい。

●コホート誘因の反映

心不全の原疾患により、リスク評価結果が変わる可能性があるが、本検討では原疾患が虚血性、非虚血性の場合でも、ほぼ同等の心臓死割合であったため、同様に利用できる。

●H/M比の数値

H/M比は撮像するカメラ-コリメータの影響を受けるが、本研究の施設はすべて低エネルギーコリメータを使用している。

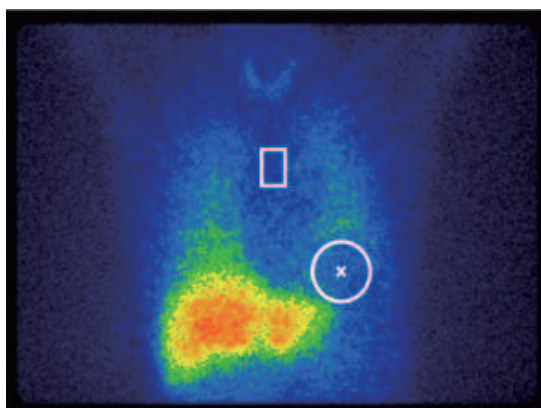
MIBG

smartMIBG による半自動 ROI 設定とリスク評価

smartMIBGとは、金沢大学と富士フィルム RIファーマ(株)が共同開発した半自動ROI設定ソフト¹⁰⁾である。今回、smartMIBGに、5変数ロジスティックモデルに基づく『smartMIBG-HF』を開発し、追加搭載した。

1 半自動ROI設定とH/M比算出

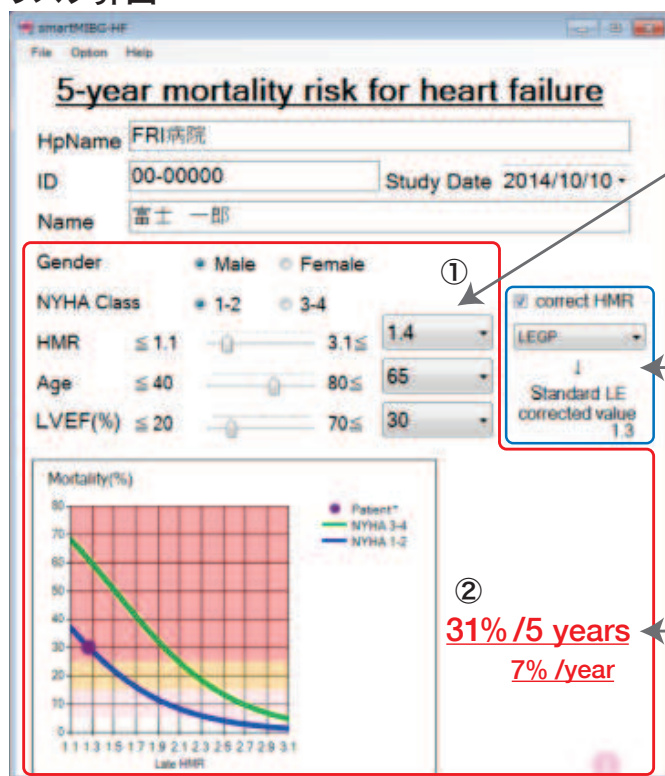
心臓ROIを設定すると上縦隔ROIが自動設定され、H/M比が表示される。



Delayed
Heart 40.3 c/p
Mediastinum 29.2 c/p
H/M 1.38

標準ME
H/M 1.40

2 リスク算出



① NYHAクラス、LVEF(%)を入力する。(性別、年齢、後期H/M比は自動入力される。)

標準的な低エネルギーコリメータのH/M比に補正する¹¹⁾。

② 心臓死リスクが算出され、グラフ上にプロットされる。

参考文献

- 1) Nakajima K, et al. A prediction model for 5-year cardiac mortality in patients with chronic heart failure using ¹²³I-metaiodobenzylguanidine imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014; 41: 1673-1682.
- 2) Merlet P, et al. Prognostic value of cardiac metaiodobenzylguanidine imaging in patients with heart failure. *J Nucl Med*. 1992; 33: 471-477.
- 3) Nakata T, et al. Cardiac death prediction and impaired cardiac sympathetic innervation assessed by MIBG in patients with failing and nonfailing hearts. *J Nucl Cardiol*. 1998; 5: 579-590.
- 4) Tamaki S, et al. Cardiac iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging predicts sudden cardiac death independently of left ventricular ejection fraction in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results from a comparative study with signal-averaged electrocardiogram, heart rate variability, and QT dispersion. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53: 426-435.
- 5) Nakata T, et al. A pooled analysis of multicenter cohort studies of ¹²³I-MIBG imaging of sympathetic innervation for assessment of long-term prognosis in heart failure. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013; 6: 772-778.
- 6) Merlet P, et al. Myocardial beta-adrenergic desensitization and neuronal norepinephrine uptake function in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992; 19: 10-16.
- 7) Nagahara D, et al. Predicting the need for an implantable cardioverter defibrillator using cardiac metaiodobenzylguanidine activity together with plasma natriuretic peptide concentration or left ventricular function. *J Nucl Med*. 2008; 49: 225-233.
- 8) Nishisato K, et al. Impaired cardiac sympathetic innervation and myocardial perfusion are related to lethal arrhythmia: quantification of cardiac tracers in patients with ICDs. *J Nucl Med*. 2010; 51: 1241-1249.
- 9) Jacobson AF, et al. Myocardial iodine-123 meta-iodobenzylguanidine imaging and cardiac events in heart failure. Results of the prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 2212-2221.
- 10) Okuda K, et al. Semi-automated algorithm for calculating heart-to-mediastinum ratio in cardiac Iodine-123 MIBG imaging. *J Nucl Cardiol*. 2011; 18: 82-89.
- 11) Nakajima K, et al. Multicenter cross-calibration of I-123 metaiodobenzylguanidine heart-to-mediastinum ratios to overcome camera-collimator variations. *J Nucl Cardiol*. 2014; 21: 970-978.