

座談会

2008.9

日常臨床における 心臓核医学検査 エビデンスの活用

心臓核医学検査のエビデンスはすでに確立されたものであるが、現在の日本ではそれが有効に活用されているだろうか？ 画像診断法の飛躍的發展やDPC導入等... 心臓核医学検査をとりまく状況は大きく変わりつつある。核医学と循環器の立場から、日本の心臓核医学検査の現況と今後の展望についてお話いただいた。

北海道大学大学院医学研究科 病態情報学講座 核医学分野 教授

玉木 長良氏(司会)

埼玉医科大学国際医療センター 心臓内科 教授

西村 重敬氏

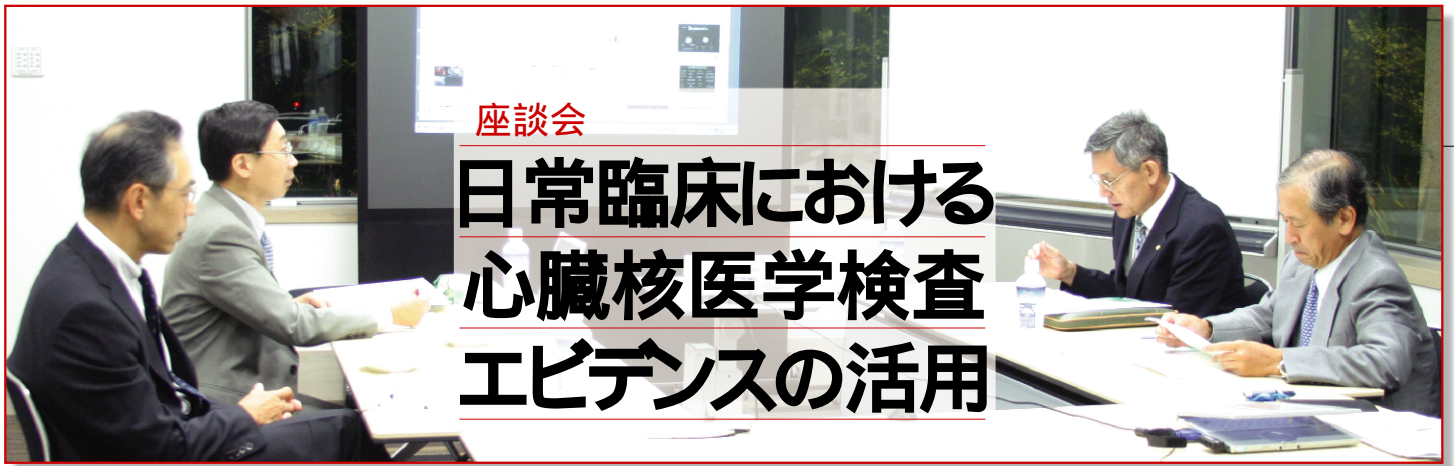


金沢大学医薬保健研究域医学系 核医学 准教授

中嶋 憲一氏

千葉大学大学院医学研究院 循環病態医科学 講師

桑原 洋一氏



座談会

日常臨床における 心臓核医学検査 エビデンスの活用

玉木 循環器領域における画像診断法の進歩に伴い、近年多くの大規模臨床試験が行われ次々にエビデンスが出ています。一方、我が国の循環器診療で、これらのエビデンスが十分に活かされているかどうかに関しては大変疑問があるところです。今回は、心臓核医学検査のエビデンスの活用について討論していきたいと思ひます。

日本における循環器診療の現状

なぜ日本ではPC 件数が突出しているのか...

玉木 図1は日米の心筋血流 SPECT の件数を比較したものです。米国では CAG の件数はほとんど変化していませんが、心筋血流 SPECT の件数が大変増加しています。日本はその逆で、CAG あるいは PC の頻度が年々増加しているのに対し、心筋血流 SPECT の件数はほとんど増えていません。

この理由の 1 つは、米国がエビデンスを大変重視して診療を行っているのに対して、日本では保険適応であれば医師の裁量で検査や治療が進められる傾向が強いためではないかと考えています。

もう一つの理由は、DPC 導入の影響により、入院で比較的費用のかかる検査が割愛される傾向があることです。特に民間病院で、循環器診療上重要な核医学検査が割愛される傾向があるのではないかと危惧しています。

西村 日本の PC 件数は非常に多く突出しています。その理由にはローリスクグループに対して PC が行われ過ぎていることがあります。ACS 等のハイリスクグループでの血行再建は有用だというエビデンスはありますが、ローリスクグループではアウトカムで利益が得られないということが十分認識されて

桑原 ローリスクグループにはスクリーニングとして低侵襲で安価な検査をすべきですが、実際にはリスクファクターもほとんど考慮せずにカテーテルを行ってしまうことが多いのです。その理由には、運動負荷に対する手間がかかること、若手の医者が少ないことがあります。

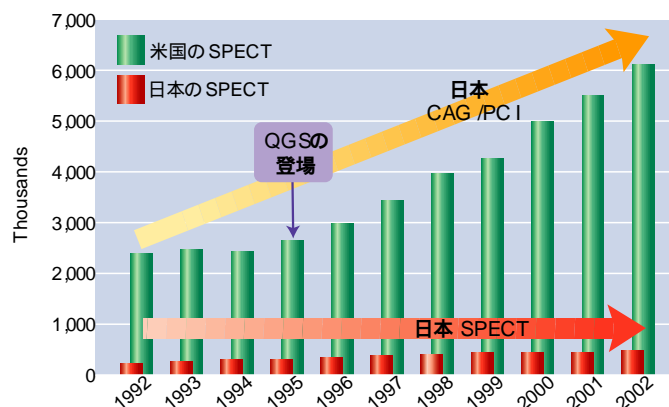
西村 大学病院で臨床医からみて早くできる検査は、日本ではカテーテル、CT、核医学検査という順番です。この順番が逆になれば、検査後に「カテーテルをやらなくてもいいですよ」と説明してあげることで喜ぶ患者さんは少なくないと感じています。

玉木 それは大きな問題ですよ。DPC に関して、大学病院ではクリニカルパスが確立しているため大きな影響を受けておらず、民間病院では影響を受けているところがあるかと思ひます。

桑原 DPC 下において内科でどの検査が収益性が高いかという、圧倒的にカテーテルとペースメーカーです。画像診断や運動負荷試験は包括評価で、病院持ち出しになってしまうのではないかという印象が最初にありました。その後改訂があったようですが...

玉木 DPC については、学会等が大変努力をして、心臓領域では入院で核医学検査を行っても病院持ち出しとならないようになりました。

図1 心筋血流 SPECT 検査件数 日米比較 (→ 日本のトレンド)



米国心臓核医学会および日本アイントープ協会統計より

れていないのではないのでしょうか。ガイドラインと実際の臨床現場とで乖離があることも理由です。ガイドラインの意義を研修医だけでなく循環器医にも教育する機会を設けないといけないと思ひます。

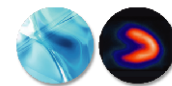


表 1 心臓核医学検査のエビデンス

リスク層別化	データベース解析、後ろ向き、一施設研究	
	Brown Circulation 1991;83:363	正常例予後
	Berman, Hachamovitch Circulation 1996;93:905 JACC 2003;41:1329 Circulation 2003;107:2900	リスク・予後評価 正常例の予後規定因子 リスク評価、治療効果
	Mayo Clinic Circulation 1999;100:2140 JACC 2005;45:43	正常例の長期予後評価 無症候性DM例のリスク評価
	後ろ向き、多施設共同研究	
	END JACC 1999;33:661	診断戦略 (GK機能) コスト解析
	EMPIRE Eur Heart J 1999;20:157	診断戦略 (GK機能) コスト解析
	メタ解析	
	Guideline for clinical use of radionuclide imaging. Report of the ACC/AHA /ASNC JACC 1995;25:521	
	ACC/AHA 2002 Guideline update for the management of patients with chronic stable angina JACC 1999;33:2092 JACC 2003;41:159	
Iskanderian AE JACC 1998;32:57		
Shaw LJ JNM 2003;44:134 JNC 2004;11:171		
Mets L JACC 2007;49:227		

治療効果の評価	前向き、無作為研究	
	T M I I B substudy Circulation 1989;80:1277	M B による再灌流療法の効果
	CORE, L M I T A M I, A M I S T A D - I I JACC 2005;45:1775	AM の再灌流障害軽減効果
	EMERALD JAMA 2005;293:1063	血栓吸引治療の効果
	CHRISTMAS Lancet 2003;362:14	Carvedilol による冬眠心筋への効果
	INSPIRE JACC 2006;48:2448	AM 後の虚血に対する内科治療と PC の効果
COURAGE nuclear substudy Circulation 2008;117:1283	安定狭心症に対する内科治療と PC の効果	

治療法の決定	前向き、無作為研究	
	Chest pain triage JAMA 2002;288:2693	急患室での ACS 診断 入院 vs 帰宅
	Occluded Artery Trial (OAT) NEJM 2006;355:2395	心筋 viability 診断 PC vs 内科治療
	SWISS II JAMA 2007;297:1985	無症候性虚血診断 PC vs 内科治療
	PARR 2 JACC 2007;50:2002	PET による心筋 viability 評価 PET ガイド vs 標準診断

GK:ゲートキーパー

西村 当院では、CAGのリスクがある高齢者、CKD、CVA等を持つ患者さんには非観血的な検査で評価を行うことが増えていて、急性期にCAGができなかった高齢者のイベント直後のリスク評価を核医学検査で行っています。

中嶋 大学病院では、確かに核医学検査の数は減っていません。核医学検査をよく使っている医師は「虚血をみること」と「形態をみること」の差を理解していて、上手な使い分けができる医師だと思います。形態情報+血流情報によって患者さんの役に立った経験を大勢の医師がもてば、もっと核医学検査を使う機会が増えるのではないかと思います。

玉木 DPCでは、核医学検査が「処置2」に入っていて入院でも検査費用が病院持ち出しにならないことを、今後十分に周知徹底させる必要があります。

海外でのエビデンスとその活用

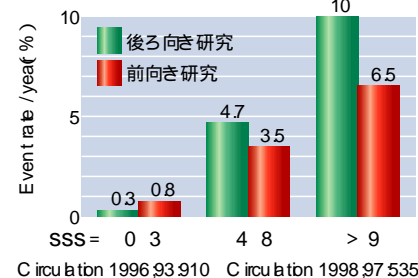
心臓核医学検査の確立したエビデンスと、これからの可能性

玉木 次に、海外のエビデンスについて、西村先生からお願いします。

西村 心臓核医学検査の研究報告を「リスク層別化」、「治療効果の判定」、「治療法の決定」の3つに分けて整理しました(表1)。

核医学検査は米国では外来でのリスク評価として最も用いられています。「リスク層別化」に関する一施設研究では、データベース解析の後ろ向き研究で有名なBermanらの研究とMayo clinicの研究があります。多施設研究では後ろ向き研究でENDとEMPIREがあります。ENDは、CAGを全例に行った群より心筋シンチを先に行ってCAGを行った群が3年間の血行再建術が少なく心臓死・心筋梗塞発症率も少なかったと報告していま

図2 Bermanらの負荷心筋血流 SPECT 欠損像 (SSS) と心事故発生率 後ろ向きおよび前向き研究



す。EMPIREも、心筋シンチはゲートキーパーとしての機能が有用であり、コスト解析上もアメリカの医療制度の中では医療費削減できると報告しています。ガイドラインは、こういった多くのエビデンスをメタ解析して、リスク層別化の有用性を報告しています。

Bermanらはリスク層別化についての後ろ向き研究を行った後、同じ施設で前向き研究も行っています。図2のように、前向き研究では心事故発生率は低くなりましたが、同様にリスク層別化は有用というデータが出ています。

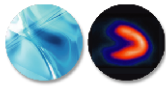


図3 Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease (COURAGE Trial)

Kaplan-Meier Survival Curves

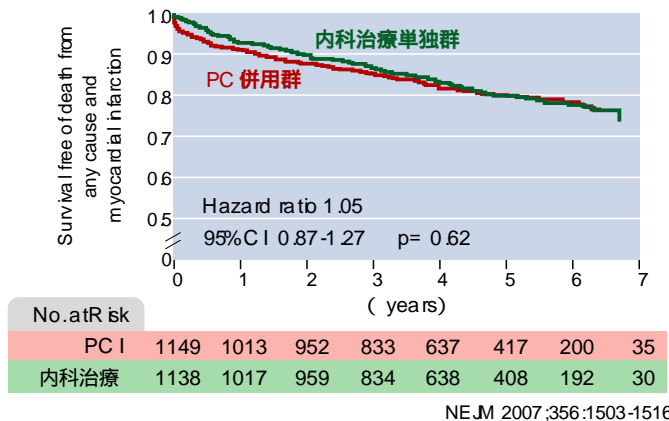
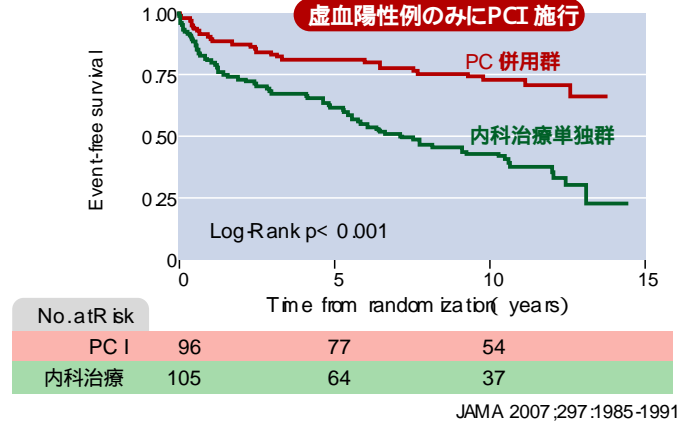


図4 Effects of Percutaneous Coronary Interventions in Silent Ischemia After Myocardial Infarction (The SWISS II Randomized Controlled Trial)

Kaplan-Meier Survivor Function for Cardiac Death, Nonfatal Myocardial Infarction, and Symptom-Driven Revascularization



2番目のエビデンス「治療効果の判定」では、1989年のMIBによる再灌流療法の効果判定が最も有名です。最近のINSPIREでは、薬物負荷検査でAM後のリスク層別化を行った後、治療効果を検討しています。

COURAGE trialのNuclear sub studyは2008年に出された論文です。前年のCOURAGE trialは安定冠動脈疾患において内科治療群とPC+内科治療群では長期予後に有意差が無いという結果でしたが(図3) Nuclear sub studyでは治療前と治療後6~18ヵ月にSPECTを行い治療効果を判定しています。中等度~重度の虚血例において内科治療単独群とPC併用群を比較したところ、虚血範囲を軽減する効果はPC併用群の方が優れているという結果でした。さらに、治療後の残存虚血が広いほど死亡もしくは心筋梗塞のイベント率が高いと報告しています。このスタディは、SPECTの治療効果のモニターとしての今後の可能性を示唆していると思われます。

3番目は今後の核医学検査の重要なポジションと考えますが、「治療法の

決定」としての役割です。Chest pain triageでは急患室でのACS診断、OATでは心筋バイアビリティの評価でSPECTが用いられています。

SWISS II trialでは、心筋梗塞後に負荷検査でsilent ischemiaの有無を診断して、内科治療単独群とPC併用群の長期予後を比較しています。図4に示すように、SPECTで虚血が認められPCを行った群は長期にわたって予後が良くなり、内科治療単独群との差が開きました。客観的な虚血の評価に基づいて治療した時の予後はアウトカムが良く、診断法としてSPECTは大変有用であったということです。

玉木 心臓核医学検査はゲートキーパーとしての役割は確立されていますので、これから特に「治療法の選択」としてどのように役立てていくかが重要です。さらにエビデンスを積み重ねて、多施設の無作為の前向き臨床試験が必要ではないかと思えます。

このような多くのエビデンスから、核医学検査は、術前のリスク評価あるいは治療モニター等で不可欠な検査と考えるとよろしいでしょうか？

西村 治療法を決定する時、特に客観的な虚血評価に基づいて治療を行うことは重要であり、最善のアウトカムを得ることを考えるべきだと思います。米国では虚血が証明されない例に対するPCは認められていません。それに比べて、日本はまだ医師の裁量にまかされ過ぎていて、医療資源の無駄遣いにつながっているのではないかと懸念があります。

日本国内で構築されたエビデンス 多施設共同大規模研究で明確となった心臓核医学検査の有用性

中嶋 これからは、国内においても大規模な多施設共同研究が必要です。画像に関して日本での大規模臨床試験によるエビデンスはほとんど無かったのですが、最近いくつかのデータが出始めています。米国のエビデンスが日本で同様に適応できるとは限らず、国内で研究を積み上げていくことが大切です。

今回、私達はMIBの心筋バイアビリティ評価に関する前向き多施設共同研究を行いました。これまで、MIBのバイアビリティ評価の研究は少規模

図5 MIBISPECTによる心筋バイアビリティ評価 / Study protocol

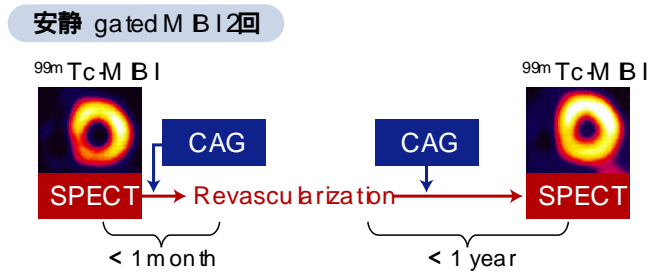
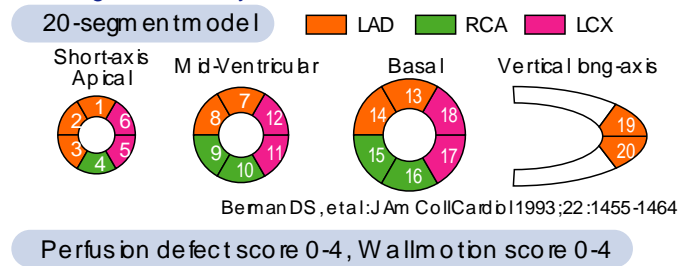


図6 Segmental analysis



なものしかなかったので、25施設において心筋梗塞の既往、壁運動異常、PCの予定がある262症例を登録した本研究は大変意義があります。

桑原 今回の多施設共同研究のプロトコルを図5に示します。再灌流療法前と後に安静時 gated SPECTを2回撮像し、治療前の虚血の程度から治療後の機能改善を予測する最適なバイアビリティ予測パラメータを見出すことを目的としました。

本研究では多施設研究かつブラインド性ということを重視し、安静時 MIBI 集積の程度から血行再建術後の壁運動改善の予測において、ROC解析を行っています。

評価指標は、MIBI 集積と壁運動の改善です。MIBI 集積の評価は20セグメント毎(図6)に% uptakeで定量的に行いました。

中嶋 多くの施設が参加しましたが、このような解析から客観的な評価ができたと思います。

今回の研究では、バイアビリティを予測するパラメータの候補として、視覚的な血流欠損スコアの他に、臨床で用いられている QGSや QPSという定量的なソフトウェアを積極的に利用して non-gated % uptake (非ゲート SPECTでのセグメントの%値)、ES % uptake (収縮期マップでのセグメントの%値)、ED % uptake (拡張期マップでのセグメントの%値)を追加として血行再建領域におけるバイアブル心筋のセグメント数も検討しています。

その結果、解析を行った252例のうち21%のセグメントで改善がありました(図7)。局所壁運動が改善した群は、non-gated % uptakeとES % uptakeでも約10%の改善がみられました。

ROC解析を行った結果、明らかに

QGSやQPS等の定量ソフトを併用した方が良い数値となりました。Non-gated % uptakeまたはES % uptakeを用いる方法が最も良い数値であることが注目できます。(図8)

カットオフ値を non-gated mapで63%、ES mapで52%とすると、non-gated mapの感度は68%、特異度は64%、ES mapの特異度は52%と少し下がりますが感度は80%に上がりました(図9)。

血行再建された一つの冠動脈中で何セグメントにバイアビリティがあれば回復するかということも検討しました。Non-gated mapを用いる場合は2セグメントより多く、ES mapの場合には3セグメントより多くが改善するとEFが5%以上の改善に結びつきました。

図7 壁運動の改善数

Study population: 252 patients
5,040 segments = 252 x 20
Asynergy segments revascularized: 1,730 segments (34%)

SPECT image after revascularization

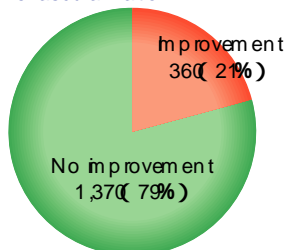


図8 局所壁運動異常改善予測 (ROC解析)

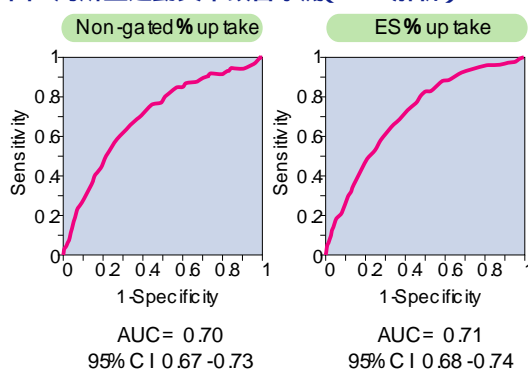
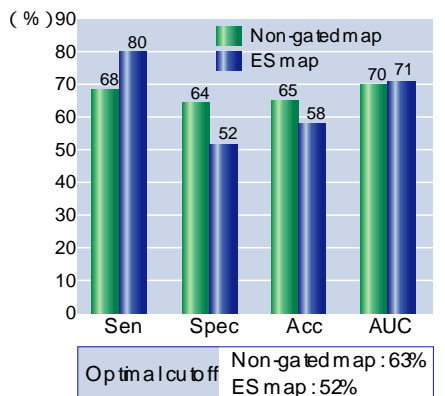


図9 Diagnostic accuracy for predicting regional functional improvement after revascularization



Nakajima K, Tamaki N, et al. EJNMMI 2008; 35: 2038-2048



表 2 先行研究との比較 Viability tests to predict functional recovery

study	No. of Pts	Male (%)	Age (yr)	LVEF (%)	Pts w/ MVD			Technique	Assessing RWM	Sen ϵ (%) (segs)	Spe ϵ (%) (segs)
					Pre	MI	Recovery (%)				
Technetium-99m Sestamibi Scintigraphy w/ Addition of Nitrites											
Marzullo et al.	22	86	57	44 \pm 13	91	100	56 (52%)	Echo	73 (40/55)	54 (27/50)	
Marzullo et al.	14	79	54	39 \pm 7	93	100	65	Echo	73 (37/49)	84 (22/26)	
Gonzalez et al.	36	89	57	52 \pm 15	72	86	43	Echo	80 (30/39)	33 (18/51)	
Marzullo et al.	14	93	55	43 \pm 9	93	100	57	Echo	83 (35/42)	68 (21/31)	
Maes et al.	23	NA	NA	40 \pm 13	NA	NA	57	RNV	92 (12/13)	60 (6/10)	
Udelson et al.	18	72	67	34 \pm 10	NA	100	37	Echo	94 (16/17)	86 (25/29)	
Maublanc et al.	25	92	62	52 \pm 15	60	NA	78	CV	100 (21/21)	67 (4/6)	
Average	22	86	59	45	78	95	55				
Weighted mean									81 (191/236)	60 (122/203)	
Arcampal (2002)	17	88	57	34 \pm 9	53	100	39	Echo	70 (21/30)	66 (31/47)	
MIB Myocardial Viability Research group	252	86	67	50 \pm 15	44	100	21	QGS	NG 66 (243/360) ES 80 (289/360)	64 (882/1,370) 52 (712/1,370)	

CV=contrast ventriculography, Echo=echocardiography, MVD=multivessel disease, RNV=radionuclide ventriculography, RWM=regional wall motion

今回の研究を過去の研究と比較すると(表2)、症例数だけを見ても252例と大変多い点が注目できます。しかも多施設研究ですので、日本で通常行われているMIBを使ったバイアビリティ評価の現状を反映しています。EFについては今回の研究では50%、多枝病変の比率は44%と先行研究と比較して少し軽症です。感度と特異度は研究によって差がありますが、今回の研究は他の研究と比較してほぼ同様の結果ではないかと思えます。

バイアビリティ評価に関する多数の

症例による多施設研究は、国内だけではなく世界的にも初めてのことで、さらに、セグメント単位で定量のスコアを使ってバイアビリティ解析をしたこと、定量的なソフトウェアを積極的に利用して判定できる基準を作ったことも、本研究の注目すべき点です。

玉木 多施設共同研究で重要なエビデンスが出たと思います。現在、日本ではその他にもJ-COMPASSという多施設共同前向き研究が進行中です(図10)。狭心症の疑われた症例において最初に何を検査するか、CAG

心筋血流SPECT、あるいはMDCTと決めた時点で登録をして、その後の診療手技、患者さんの生命予後、コストについての検討を行っています。約2,800例が集まっていて、現在予後調査をしているところですが、少なくとも最初にCAGを行った群はPCI/CABGの頻度が明らかに高いという結果が出ています。同じ傾向がMDCTを行った群にもあるのではないかと予想されています。

他に、最近の多施設研究があれば紹介していただけませんか。

桑原 1施設において冠動脈疾患を有する7歳以上の高齢者175例を登録して行ったQ-PROVEという前向き研究があります。MIBで負荷/安静心筋SPECTを行って5年間の長期予後を見ています。SSS(Summed Stress Score)、SDS(Summed Difference Score)、SRS(Summed Rest Score)を算出しましたが、SDSが最も心臓死や心筋梗塞等の心イベントと関係していました。安静時と負荷時の違いが、薬物負荷検査を行った高齢者に対して最も有用であったという結果でした(図11)。

図 10 J-COMPASS プロトコル

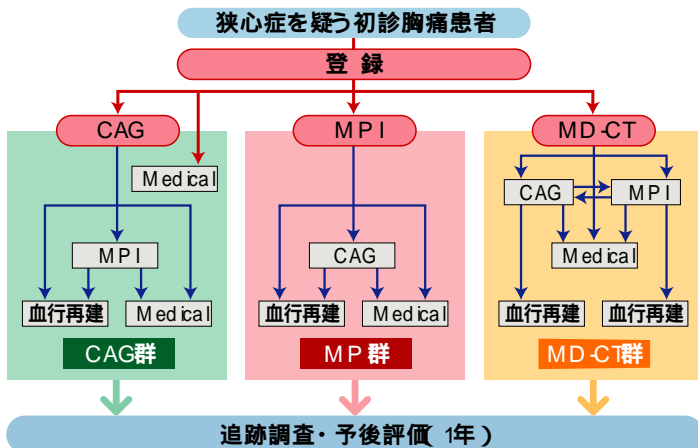
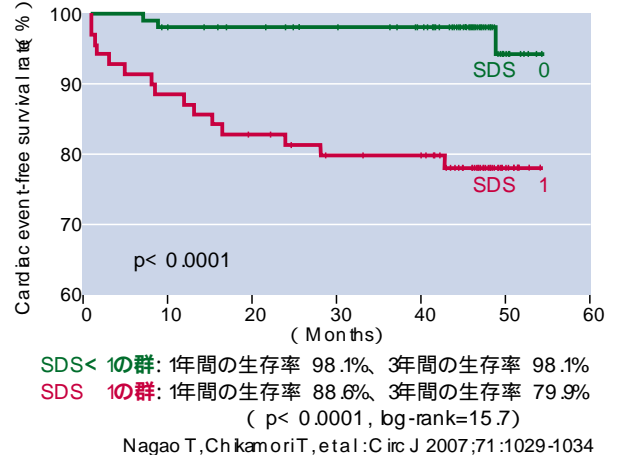


図 11 Q-PROVE study SDSでみた survival rate



心臓核医学検査エビデンスを 日常臨床にどう活かすか

玉木 多くのエビデンスが出ましたが、これらを日常臨床にどう活かすかということが今後の大きな課題ですね。

西村 様々な非観血的検査方法を組み合わせ、かつ検査数を少なくして、最も良いアウトカムを得ることが重要です。当院では虚血の程度を重視して、インターベンションを行うかどうかを決めています。最近ではCTを外来で行うことが多いのですが、CTでは狭窄度が過大評価される傾向があります。治療戦略は今後も変わっていく可能性が高く、JCOM PASS等の研究の結果が待たれます。

玉木 最終的には、エビデンスに基づいてクリニカルパスに心臓核医学検査を載せるのが良いと考えられますが、いかがでしょうか？

桑原 クリニカルパスに載せるのは大事です。ただ、どうしても施設のキャパシティがある程度限られていて、核医学がCAGより多くの件数ができる施設は限られているので、症例を選んでパスに載せる必要があります。中等度リスクで核医学に適応した患者を選んで、きちんと判断をして治療を選択する形でパスを作っていければいいのではないのでしょうか。

玉木 私が若い頃には、負荷耐容能が大変重要であるという教育を受けました。最近ではCTで狭窄が見えると、負荷をかけずに判断する傾向が出てきていて、少し危惧しています。

西村 負荷検査からは多大な情報が得られます。患者さんの治療方針、治療評価、リハビリや生活のアドバイス、QOLの評価等、全てに有効ですから

基本はやはり運動負荷の検査です。

桑原 患者さんから具体的に「こういう行動がしたいが可能か?」と聞かれますが、そういう時には負荷検査です。もちろんSPECTを行えば自信をもって返事ができます。これはCTやCAGでは難しいです。

玉木 負荷検査では医者が傍にいますが必要がありますが、CTは技師に依頼するだけですみます。そちらの簡単な方法を選んでしまう傾向があるのではないかと危惧しています。

今後は核医学検査について若手の医師を教育することが重要だと思います。心臓核医学会の教育プログラムを、中嶋先生に紹介していただきたいと思います。

中嶋 心臓核医学会が中心になって、地域別の研修会をすすめていて、多くの方が参加され好評を得ています。

教育に関して3つ大切なことがあります。1つは循環器医が適切な適応で心臓核医学を用いることです。どのような患者さんにSPECTを使うのが良いのかを知ることが大事です。2つ目は質の良い画像をとって質の良い読影ができるということです。これは技師や読影者のトレーニングに関係します。核医学検査は定量化しやすい性質があり、比較的経験の少ない人の助けとなるので、積極的に利用して良いのではないかと思います。3つ目は、得られた結果を患者のマネージメントにフィードバックすることです。この3つのポイントが出来れば、最終的に不要な検査が無くなり、必要な検査で必要な情報を確実に得ることができるようになります。

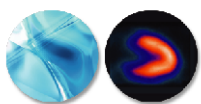
玉木 大変価値のある教育ですので、学会として今後も進めていきたいと考

えています。

心臓核医学は、再生医療などの最先端治療の研究においても、使われているようです。桑原先生、紹介していただけませんか。

桑原 私達の教室では、末梢血単核球という血管や心筋になる可能性がある細胞を直接心筋にバイパス時に、またASO患者の下腿に注入したり、静脈中にG-CSFというサイトカインを投与するといった血管新生治療の研究をしています。最近行った無作為多施設研究では、M 後にG-CSFを用いた例で、心筋血流の増加や心機能の回復を評価するためシンチを用い、欠損領域の著明な縮小とEFの改善などを確認しました。

実際に血流評価法のスタンダードな方法として、心筋血流SPECTは再生医療の中でよく使われています。心筋自体の血流データを得るためにはSPECTが唯一の検査方法であり、CTや冠動脈造影では血管の情報しか分かりません。再生医療の研究において、非常にいい方法だと思います。玉木 心臓核医学検査は、簡単に言うと古くて新しい検査だと思います。古くからある検査ということは、エビデンスがしっかりしていて、実際にこういう場合にはこういう検査をした方がよいということが確立されている検査なのです。新しい検査であるということは、新しい治療法が出てきた時に、必ずそれが確立された核医学検査によって証明することができることです。新しいエビデンスも次々に出てきますので、エビデンスを活かしながら、この古くて新しい重要な検査を日常診療に活用してほしいと願っています。



日常臨床における
心臓核医学検査
エビデンスの活用