

I-123 MIBG：定量値の標準化から予後評価まで

金沢大学・核医学

中 嶋 憲 一

要旨

^{123}I -メタヨードベンジルグアニジン (MIBG) による心・縦隔比 (H/M 比) の定量は簡便でありながら、心不全領域においてもレヴィー小体病においても多くの診断の基準となってきた定量方法である。一方、H/M 比の算出においては施設間で収集条件により差が出るために、別施設と自施設の比較や多施設研究における利用の障害となってきた。この総説では、その H/M 比の標準化をどのように行うのか、次いで標準化した後にそれをどのように神経学では診断に、心臓では予後評価に、結びつけるのかについて解説する。

なお、本稿は 2013 年 11 月 30 日に施行された北陸核医学カンファレンスでの講演内容に加筆したものである。

H/M 比の標準化の方法

H/M 比の標準化には複数の提案があるが、筆者らは施設間の比較が容易な較正ファントム法を提案している。このファントムの仕様についてはすでに記載の通りである¹⁾。また、このファントム実験を用いて、H/M 比を測定し、二条件の相関を求めて、臨床例に応用する方法についても既に報告した (図 1)²⁾。

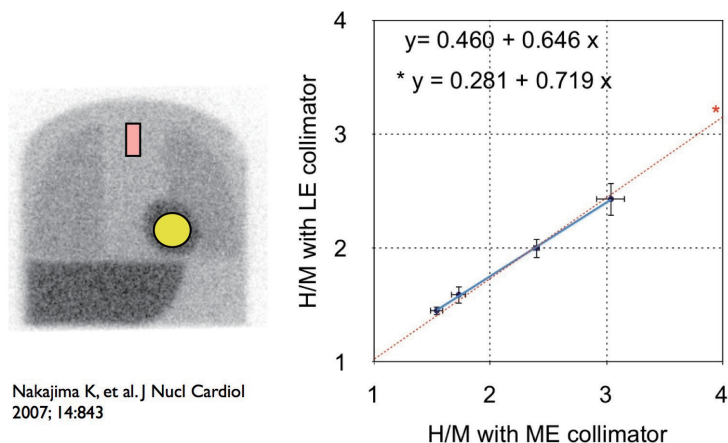


図 1 較正ファントムによる LE と ME コリメータの条件での H/M 比の変換 (文献 2 参照)

レヴィー小体病への応用

アルツハイマー病 (AD) とレヴィー小体型認知症 (DLB) を対象に、両者を鑑別する診断能に関する多施設研究 (金沢大学神経内科・山田正仁先生を中心に実施中) においてその初期データを評価すると、補正前にも 2 群間に有意差はあるものの、補正後には低エネルギー用 (LE) コリメータと、中エネルギー (ME) あるいは低中エネルギー用 (LME) コリメータで、類似の分布になっていることがわかる (図 2)。この研究では、LE コリメータの条件を ME コリメータの条件に補正する計算を行っているが、複数の施設のデータを統合するような研究計画においては一定条件への変換が不可欠である。図 2 の分布から見ると、AD と DLB の鑑別のためには、H/M 比 = 2.0-2.2 がその両者を分離する値となっていることがわかる。

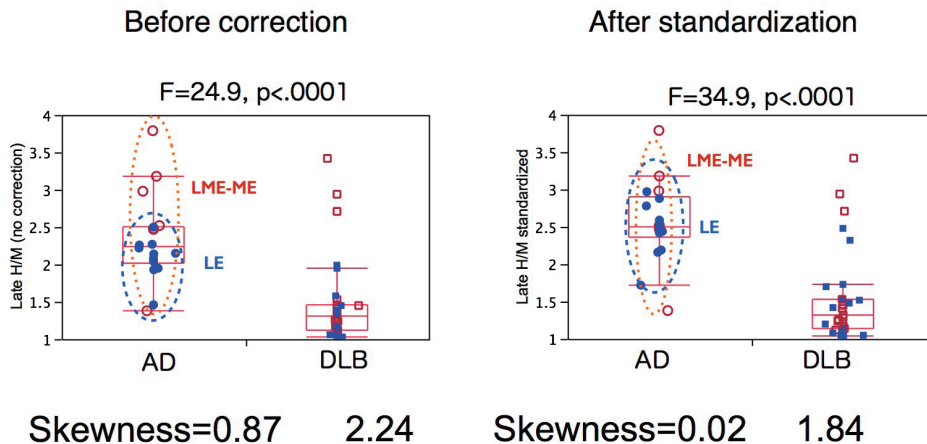


図 2 アルツハイマー病 (AD) とレヴィー小体型認知症 (DLB) における H/M 比の分布。LE コリメータの H/M 比を青、ME コリメータの H/M 比を赤で示す。LE から ME コリメータ条件への変換により異なるコリメータの H/M 比は類似の分布となる。

心不全領域への応用

心臓領域では心不全の予後に関して利用されることが多く日本循環器学会の心臓核医学に関連するガイドラインの中でも MIBG の予後推定が有用と見なされている。国内では 1992 年から MIBG の臨床利用が始まっており、国内の死亡をエンドポイントとした研究の中から、その予後データをプールして調査を行った研究がまとめられた³⁾。この研究では、¹²³I-MIBG を用いた日本での予後評価 6 研究から 1322 例が登録され、国際的にも最大数で最長期間の予後データとなった。統計解析の結果、MIBG は心不全の予後を左右する重要な因子となることが確認された。多変量

比例ハザード解析によれば、全死亡を規定する因子としては、年齢、New York Heart Association 心機能分類（心不全重症度）、左室駆出分画（EF）、そして後期 H/M 比（HMR）が有意の予後規定因子であった（図 3）。

このデータを元にして、5 年間の予後が確定している 993 症例に対して多変量ロジスティック解析を行ったところ、上記の 4 変数に性別を加えた 5 変数が心死亡を規定する因子であることが判明した。この 5 変数モデルによる死亡率のノモグラムを（図 4）に示す。このモデルを公開した Eur J Nucl Med Mol Imaging（2014）のウェブサイトからは、全年齢のノモグラムがダウンロードできるのでご参照頂きたい（<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00259-014-2759-x>）。

さらに計算を簡便にするために、この 5 変数による死亡率予測モデルをソフトウェア化した。従来の半自動関心領域設定ソフトウェア、smartMIBG に心不全の予後推定のためのモデルを組み込んで、H/M 比の算出と同時に、その MIBG 画像の定量値が意味するリスクを表示できるようにした。現在、smartMIBG-HF ソフトウェアとして公開準備中である。

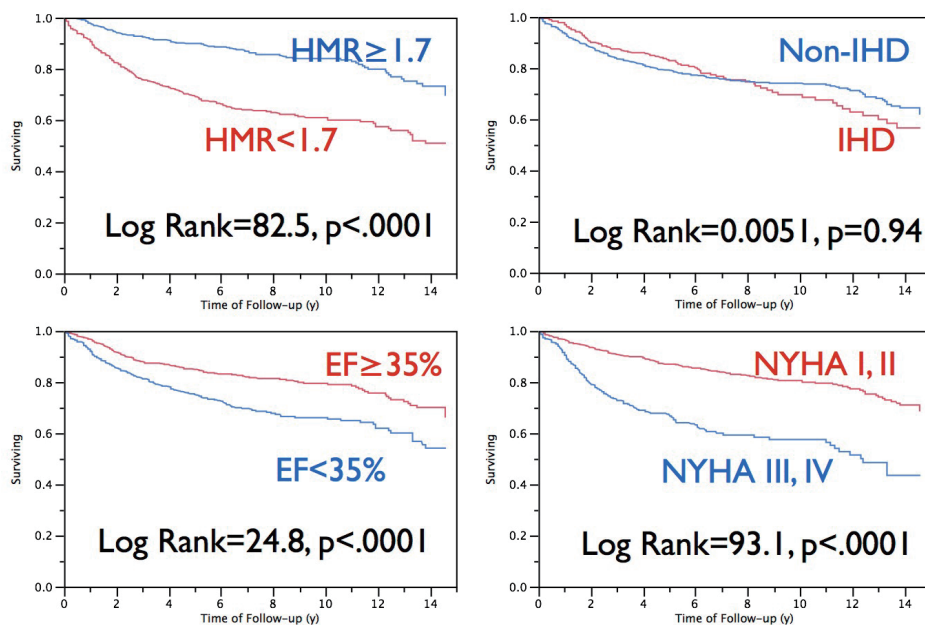


図 3 国内の心不全プールデータからの全死亡に関する解析結果（文献 3 を参照）。左上：H/M 比（HMR）1.7 以上と未満の 2 群の比較、右上：虚血性と非虚血性の 2 群の比較、左下：EF35%以上と未満の 2 群の比較、右下：NYHA 機能分類 I-II と III-IV の 2 群の比較。

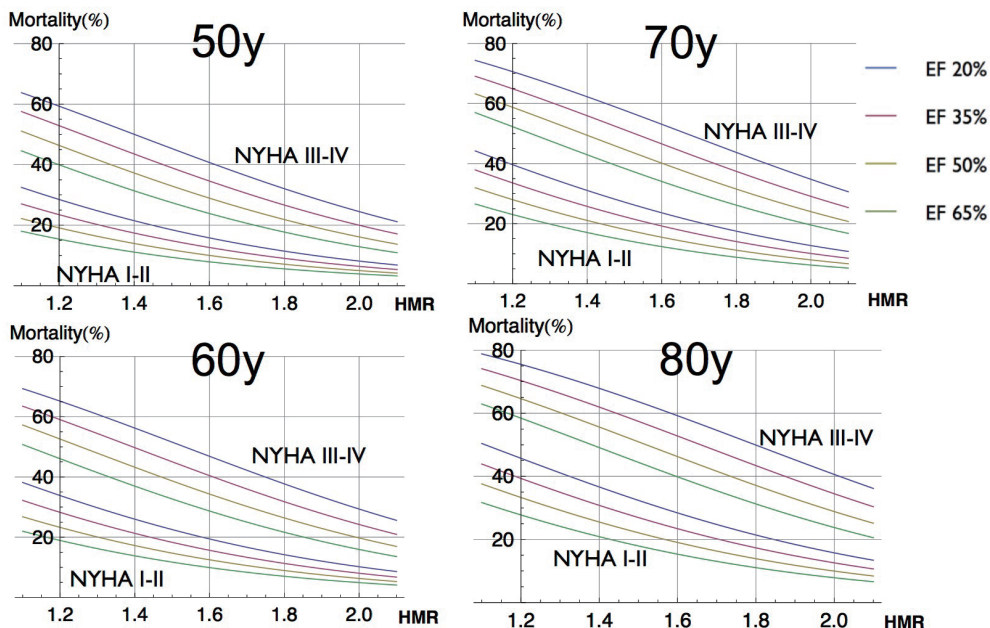


図4 5変数に基づく5年死亡率算定のノモグラム。男性における50, 60, 70, 80歳での計算例を示す(文献4を参照)。縦軸はリスクモデルによる5年の予測死亡率, 横軸はH/M比(HMR)。

標準化H/M比の提案

多施設のファントム研究に基づいて、2条件のH/M比を変換することが可能であることを示してきたが、さらに広い適用を考えて、全施設のH/M比を共通のH/M比に変換することを提唱したい。この際に、筆者らは世界的に最も一般的に使われているME コリメータが適切と考えている。具体的には、各施設のH/M比を一旦、ファントムの理論値(あるいは数学的計算値)に変換し、さらにその理論値から共通のME コリメータの条件に変換する(図5)。この方法では、各カメラ・コリメータの条件に1つの変換係数が求められるので、その値を利用するだけで、任意の条件に変換できる。この方法は自施設でのガンマカメラ更新時だけでなく、複数施設での標準化や、さらには世界的に用いられている様々なMIBGの収集条件からの較正にも利用できるであろう。

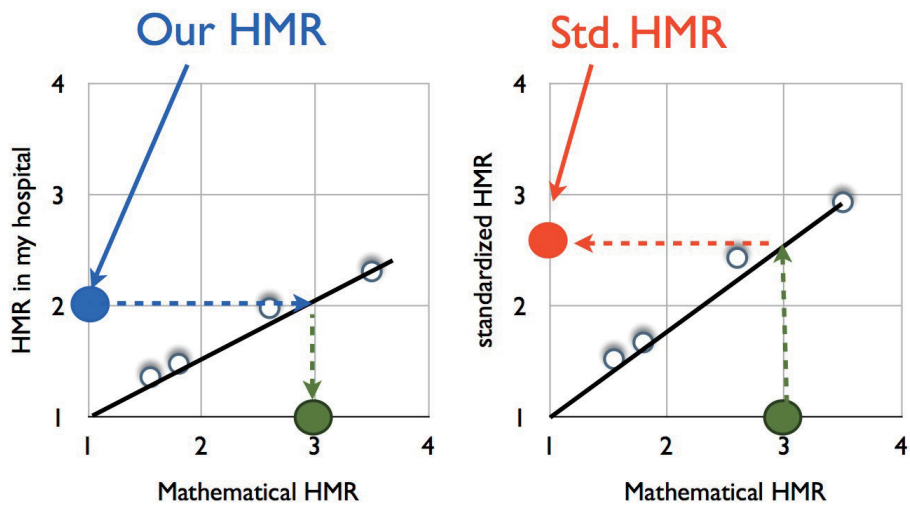


図5 自施設の H/M 比 (HMR) を共通の標準化 H/M 比に変換する考え方

本講演の後に、84 施設の 225 回のファントム実験の結果に基づいての結果がまとめられたので記載する⁵⁾。その結果は (図 6) に示すとおりであり、変換係数 (K) は大きく 8 グループに分けることができる。次いで、標準化する条件としては、ME コリメータで汎用されている $K = 0.88$ を利用することにした。各施設の変換係数 K_i を算出後、施設の H/M 比を HMR_i 、標準化後の H/M 比を HMR_{std} とすれば、 $HMR_{std-1} = K_{std}/K_i \times (HMR_i-1)$

で計算できる。この変換のための直線回帰式は、常に $(HMR_i, HMR_{std}) = (1,1)$ を通るので、相互の変換は容易である。

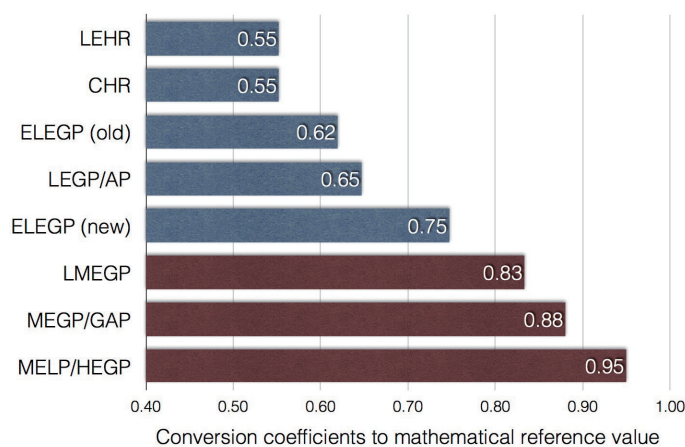


図6 種々のコリメータの条件における理論値 (数学的計算による H/M 比) への変換係数 (文献 5 を参照)

標準化 H/M 比による正常値

この標準化 H/M 比の計算を、日本核医学会ワーキンググループの心臓核医学標準データベースに当てはめると、その正常境界値は以下ようになった。このデータベースには LE コリメータ、LME コリメータが含まれるが、いずれも ME (K = 0.88) に変換してまとめたものである。早期、後期像ともに H/M 比の下限値は 2.2、洗い出し率 (WR) の上限は 22% (バックグラウンドおよび早期後期間の時間減衰はいずれも補正) である。

表 1 日本人の標準データベースによる標準化 H/M 比 (n = 62)

| | Mean | Lower limit | Upper limit |
|------------------|------|-------------|-------------|
| H/M Ratio Early | 3.1 | 2.2 | 4.0 |
| H/M Ratio Late | 3.3 | 2.2 | 4.4 |
| Washout Rate (%) | 13 | 0 | 34 |

謝辞および利益相反開示

本標準化にあたって、ファントム実験と変換係数の算出に多大な協力を頂いた奥田光一氏 (金沢医科大学・物理) に深謝します。なお、本研究は一部、日本核医学会心臓核医学標準化ワーキンググループの活動として、また富士フィルム RI ファーマ社との共同研究として実施された。

参考文献

- 1) Nakajima K, Matsubara K, Ishikawa T, Motomura N, Maeda R, Akhter N, Okuda K, Taki J, Kinuya S. Correction of I-123-labeled metaiodobenzylguanidine uptake with multi-window methods for standardization of the heart to mediastinum ratio. J Nucl Cardiol 2007 ; 14 : 843-851
- 2) Nakajima K, Okuda K, Matsuo S, Yoshita M, Taki J, Yamada M, Kinuya S. Standardization of metaiodobenzylguanidine heart-to-mediastinum ratio using a calibration phantom : Effects of correction on normal databases and a multicenter study. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2012 ; 39 : 113-9
- 3) Nakata T, Nakajima K, Yamashina S, Yamada T, Momose M, Kasama S, Matsui T, Matsuo S, Travin MI, Jacobson AF. 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 : 772-784

-
- 4) Nakajima K, Nakata T, Yamada T, Yamashina S, Momose M, Kasama S, Matsui T, Matsuo S, Travin MI, Jacobson AF. A prediction model for 5-year cardiac mortality in patients with chronic heart failure using ^{123}I -metaiodobenzylguanidine imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41: 1673-82
 - 5) Nakajima K, Okuda K, Yoshimura M, Matsuo S, Wakabayashi H, Imanishi Y, Kinuya S. Multicenter cross-calibration of I-123 metaiodobenzylguanidine heart-to-mediastinum ratios to overcome camera-collimator variation. *J Nucl Cardiol* 2014; 21: 970-8
 - 6) Slomka PJ, Mehta PK, Germano G, Berman DS. Quantification of I-123-metaiodobenzylguanidine heart-to-mediastinum ratios : Not so simple after all. *J Nucl Cardiol* 2014; 21: 979-83