

# MIBG と多施設研究

金沢大学・核医学

中 嶋 憲 一

## 要旨

<sup>123</sup>I-メタヨードベンジルグアニジン (MIBG) は交感神経機能を反映するユニークな放射性医薬品であり、心臓領域では心不全での適応を中心に多数のエビデンスが蓄積されてきた。近年、MIBG を用いた多施設研究やメタ解析が進み、診断的意義だけでなく心不全治療の適応決定に関する役割も強調されるようになった。一方、神経領域でもレヴィー小体病を中心に MIBG の利用が進み、診断的に重要な適応領域となってきた。心縦隔比の標準化については、標準的な関心領域の設定アルゴリズムや施設間補正の研究が進んで、多施設研究でも使いやすい検査法となっている。

## 循環器領域における MIBG 検査

MIBG 検査は、日本循環器学会の玉木班でガイドラインが作成されている。その主たる適応は、以下のとおりである。

表 1. I-123-MIBG 心筋イメージングの適応のクラス, エビデンスレベルの一覧

	Class と	Level
梗塞や不安定狭心症での除神経領域の同定	Class II b	Level C
冠攣縮狭心症での虚血の同定	Class II b	Level C
糖尿病での自律神経障害	Class II b	Level C
心不全の重症度評価・予後評価	Class I	Level B
心不全の治療効果の評価	Class II a	Level C
心不全の治療効果の予測	Class II b	Level C
不整脈疾患	Class II b	Level C

MIBG 検査は心筋虚血や心筋障害に関連する除神経領域の同定にも利用できるが、ガイドラインでは主として、心不全においてその重症度、予後、治療効果の評価と予測に関連して広い適応を持っている。海外での知見としては、2010年の J Am Coll Cardiol に ADMIRE-HF 研究が報告されて MIBG の役割をさらに診断から

治療方針決定に結びつける知見として注目されるようになった<sup>1)</sup>。北米と欧州の 96 施設で 964 人の患者が登録され、心不全の重症度は NYHA 分類で II が 83%、III が 17% であった。駆出分画は 35% 以下が対象となり、平均 27% であった。2 年の経過観察で、25% の患者 (237 人) に心事故が発生し、このうち 163 例は心不全進行、50 例で不整脈、24 例で心死亡があった。心縦隔比 (H/M 比) は 1.6 以下で有意に死亡率が高く、心不全進行や不整脈にも有意差が得られた。BNP 値や駆出分画での重症度評価は有用であるが、H/M 比の付加価値も明瞭に示された。

Verberne らによるメタ解析でも、18 研究、1755 症例の検討によれば、後期 H/M 比のハザード比は心死亡について 1.82 (95%CI: 0.80-4.12)、心事故について 1.98 (95%CI: 1.57-2.50) であった<sup>2)</sup>。国内のデータは Kuwabara らのまとめがあるが、866 例の集計で HM 比は、死亡予測に対してリスク比 5.20 と有意の因子であることが確認された。

現在、MIBG 国際研究として、国内の 6 施設の MIBG 研究者のデータを集約する研究が進められており、その一部は米国で ACC および SNM において発表された<sup>3,4)</sup>。これらの研究は、欧州および米国における研究と結合して、より大きなデータベースとして、MIBG の有用性を検証できる研究になる可能性がある<sup>3a)</sup>。

## 神経学領域における MIBG

神経領域における利用は主として、レヴィー小体病に包括されるパーキンソン病とレヴィー小体型認知症において研究が進められてきた。さらに、純粹自律神経不全症とレム睡眠行動異常症も、MIBG の集積低下を来す疾患として注目されている。これらの適応については、本研究会の別講演で扱われるため、本項では鑑別疾患の対象となる疾患を表 2 として示した<sup>5)</sup>。

表 2. I-123-MIBG 心筋イメージングの適応のクラス、エビデンスレベルの一覧

	MIBG 正常	MIBG 低下
心疾患	正常患者	虚血性心疾患 (心筋梗塞・労作性狭心症・冠攣縮性狭心症)、心不全、拡張型あるいは肥大型心筋症 糖尿病、薬剤性、その他の心筋障害
神経疾患	多系統萎縮症 (MSA)* - オリーブ橋小脳萎縮症 (MSA-C) - 線条体黒質変性症 (MSA-P) 進行性核上性麻痺* 大脳皮質基底核変性症 アルツハイマー病 脳血管性パーキンソニズム	レヴィー小体病 - パーキンソン病 - レヴィー小体型認知症 - 純粹自律神経不全症 - レム睡眠行動異常症 (?)

\*H/M 比が比較的低いとの報告もある

## 心縦隔比の標準化

### 1) 較正ファントムによるコリメータ間の違いの補正

H/M 比が使用するコリメータにより異なり、低エネルギー用に比較して中エネルギー用では高く算出されることが指摘されていた。そこで、EANM Cardiovascular Committee and the European Council of Nuclear Cardiology では、中エネルギーコリメータの利用を推奨しているが、実際の臨床では依然低エネルギー用コリメータの使用が多く、また厳密には I-123 核種対応の程度によってその値が異なる可能性もあるため、単純な適応も難しい状況にあった<sup>6)</sup>。筆者らは H/M 比算出用の校正ファントムを提案し国内で利用できるようになってきている<sup>7,8)</sup>。各施設で低エネルギー用と中エネルギー用のコリメータにより H/M 比の測定を行い、その相互の差異を回帰直線から求める方法であり、実用的に利用できることを示してきた。

この補正方法の適応の第一は、自施設でカメラが変更になりその相互の校正を行いたい場合である。金沢大学では 2008 年 3 月より、カメラの更新に伴い低エネルギー高分解能 (LEHR) 型から低中エネルギー (LME) コリメータに変更になった。そこで、神経内科で施行された疾患を対象にレヴィー小体病 (LBD) 群と、非 LBD 群の変化をみると、以下のものであった<sup>Abstract 1)</sup>。

表 3. 後期 HM 比のカメラ更新後の変化

	LBD 以外	LBD
LEHR 型*	1.97 ± 0.44 (n=14)	1.40 ± 0.33 (n=8)
LME 型**	2.55 ± 0.63 (n=29)	1.41 ± 0.50 (n=15)
LEHR を ME 相当に補正	2.44 ± 0.70 (n=14)	1.55 ± 0.52 (n=8)

(\*2008 年 3 月以前、\*\*2008 年 4 月以後)

H/M 比は 43 症例を合算すると、標準化前は非 LBD 群で  $2.36 \pm 0.64$ , LBD 群で  $1.40 \pm 0.44$  (F 値 = 40.7,  $p < 0.0001$ ) であったが、標準化後に非 LBD 群  $2.52 \pm 0.65$ , LBD 群  $1.46 \pm 0.50$  (F 値 = 46.0,  $p < 0.0001$ ) となった。LEHR による H/M 比を ME 相当値に補正することにより、両コリメータによる H/M 比に有意差がなくなり、両者のデータを合算した場合も P 値はいずれも有意であったが、F 値が大きくなった。

補正方法の適応の第二は、多施設研究におけるコリメータの差異の補正である。アルツハイマー病 (AD) 群とレヴィー小体型認知症 (DLB) 群において補正効果に

ついて検討し報告した<sup>8)</sup>。その結果を後期 H/M 比についてに示した (表 4)。LME コリメータを用いた画像で計算した H/M 比は、LE コリメータを用いた画像で計算した値よりも有意に高くなった。また、両者を合わせて評価する場合にも、標準化を行うことにより F 値も高く有意性が大きくなることが確認できた。

表 4. 多施設研究における AD と DLB の分布及び後期 H/M 比の補正効果

	AD		DLB		ANOVA	
	n	平均±SD	n	平均±SD	F 値	p
補正なし	18	2.55 ± 0.40	31	1.76 ± 0.51	31.7	<0.0001
LE による H/M	11	2.09 ± 0.26	16	1.31 ± 0.31	45.8	<0.0001
LME による H/M	7	2.69 ± 0.75	15	1.64 ± 0.74	9.4	0.0060
LE による H/M+LME による H/M	18	2.32 ± 0.57	31	1.47 ± 0.57	24.9	<0.0001
標準化した LE の H/M+ME の H/M	18	2.55 ± 0.53	31	1.54 ± 0.60	34.9	<0.0001

## 2) 関心領域の自動設定方法

心臓と縦隔の関心領域を自動的に設定する方法については、既に報告したので簡潔に記載する<sup>9)</sup>。この自動処理方法は、心臓の ROI の位置は円形にマニュアルで設定するが、縦隔の ROI はコンピュータが自動でバックグラウンドとして最適な場所と大きさを計算し設定するものである。現在、smartMIBG ソフトウェアとして、利用できるようになっている。このアルゴリズムの利用により、設定者間、設定者内の再現性をいずれも改善することができた。異なる技師、医師による設定でも再現性が向上するが、さらに異なる施設間でも有用である。さらに H/M 比や洗い出し率の計算にも適用できるものと期待している。

## まとめ

MIBG 検査を異なるカメラ間で実施する場合に問題となっていた H/M 比の変動を改善するために、校正ファントムを用いて補正を行う方法を考案し、その適用の概要をまとめた。このような校正方法は、一施設内でカメラやコリメータが変更になった場合や、多施設での比較や共同研究を行う場合に有用性が期待できる。

---

## 参考文献

- 1) Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD, et al. ADMIRE-HF Investigators. 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;55:2212-21
- 2) Verberne HJ, Brewster LM, Somsen GA, et al. Prognostic value of myocardial <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) parameters in patients with heart failure: a systematic review. *Eur Heart J*. 2008;29:1147-59
- 3) Nakata T, Nakajima K, Yamashina S, et al. A Meta-analysis study for establishing the prognostic efficacy of assessment of cardiac sympathetic innervation by Iodine-123-metaiodobenzylguanidine imaging in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59; E1172. American College of Cardiology 61st Annual Scientific Session, March 24-27, 2012, in Chicago, IL, USA.
- 3a) Nakata T, Nakajima K, Yamashina S, et al. A pooled analysis of multicenter cohort studies of <sup>123</sup>I-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, Matsuo S, et al. I-123 MIBG meta analysis for predicting cardiac death in heart failure: A multi-center investigation in Japan. *J Nucl Med* 2012; 53 (Suppl 1): 26P. SNM 2012 Annual Meeting, June 9-13, Miami Beach FL, USA
- 5) Nakajima K, Yoshita M, Matsuo S, et al. I-123 MIBG sympathetic imaging in Lewy-body diseases and related movement disorders. *Q J Nucl Med* 2008;52: 378-87
- 6) Flotats A, Carrio I, Agostini D, et al. Proposal for standardization of <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) cardiac sympathetic imaging by the EANM Cardiovascular Committee and the European Council of Nuclear Cardiology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:1802-12.
- 7) Nakajima K, Matsubara K, Ishikawa T, et al. Correction of iodine-123-labeled meta-iodobenzylguanidine uptake with multi-window methods for standardization of the heart-to-mediastinum ratio. *J Nucl Cardiol*. 2007;14:843-51.
- 8) Nakajima K, Okuda K, Matsuo S, et al. Standardization of metaiodobenzylguanidine heart to mediastinum ratio using a calibration phantom: effects of correction on normal databases and a multicentre study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39:113-9.
- 9) Okuda K, Nakajima K, Hosoya T, et al. Semi-automated algorithm for calculating heart-to-mediastinum ratio in cardiac Iodine-123 MIBG imaging. *J Nucl Cardiol*. 2011;18:82-9.

---

Abstract 1

Nakajima K, Okuda K, Matsuo S, Kirihara Y, Ishikawa T, Taki J, Yoshita M, Yamada M, Kinuya S. Standardization of cardiac meta-iodobenzylguanidine (MIBG) heart-to-mediastinum (H/M) ratio for a multi-center study: Utility of inter-institutional calibration phantoms International Conference of Nuclear Cardiology and Cardiac CT, Amsterdam, 2011/5/15-18