

# Prediction model for cardiac death and events based on nuclear cardiac imaging

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-12-05 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	<a href="http://hdl.handle.net/2297/45344">http://hdl.handle.net/2297/45344</a>

## 【総説】

## 心臓核医学イメージングに基づく心事故および死亡の予測モデル

## Prediction model for cardiac death and events based on nuclear cardiac imaging

金沢大学医薬保健研究域医学系  
核医学

中 嶋 憲 一

はじめに：リスク層別化とは何か

心臓核医学の情報がCTやMRIと異なる点を挙げるとすれば、それは核医学が本質的にトレーサーの動きを見る画像であることだろう。それ故に、解剖学ではなく生理学あるいは病態生理学を反映する画像といえることができる。心筋の血流、運動や薬剤負荷に反応した血流増加予備能あるいは誘発虚血、心筋の脂肪酸代謝、糖代謝、炎症や心筋障害、交感神経など、様々な生理学的パラメータが直接画像化されるか、あるいは算出されて機能画像・パラメータ画像となる(表1)。

このような核医学に特有の画像はそれ自体が診断に有効であり、形態と異なる視点から患者の心臓病の診断、病態把握、治療効果の判定に用いられることになる。また、心事故あるいは心イベントの中でも、冠動脈疾患について言えば心臓死(突然死、心不全死、心筋梗塞死を含む)と非致死的心筋梗塞をハードイベントとすることが多い。さらに重症心不全による入院や、カテーテルインターベンション、冠動脈バイパス手術などを含めて広義のイベントとする場合もある。このような心イベントの発生を適切な検査や臨床情報により予測できれば、低リスクの人には侵襲的な治療を回避して適切な薬剤治療に結びつけることができる。一方、高リスクと判定される人には、さらに侵襲的な(従ってより高額になりがち

な)治療に医療費を集中できる。このような仮定が成立するためには、画像からの適切な定量値の抽出、その定量値の施設間差の標準化、基盤となる大規模多施設研究、多変量リスクモデルの作成、そしてそのモデルの妥当性を検証する臨床研究が必要となる。筆者らは画像から心事故リスクを求め、それをリスク層別化に応用する研究を実施してきたので、その概要を述べる。

心臓核医学イメージングから定量化できるパラメータ

アイソトープはそもそも定量しやすい特徴をもっているため、核医学検査は定量が得意な領域である。心筋血流SPECT(single-photon emission computed tomography)に基づく定量は、歴史的にも広く検討され臨床にも利用されてきた虚血の診断方法である。米国では心臓核医学の件数は年間900万件であり、日本が20数万件なので、30倍以上の心筋SPECTが実施されていることになる。それ故に、米国では心臓核医学は日本よりも比較的安価で利用しやすい虚血診断法として普及するようになった。このような広範な利用の中で、一般に広く用いられている半定量方法は、負荷時の心筋血流欠損に相当するsummed stress score (SSS)、安静時の梗塞あるいは線維化に相当するsummed rest score (SRS)、その差分すなわち虚血量に相当するsummed difference score (SDS)で

表1. 心臓核医学検査により定量化できる指標

目的と方法	定量化できるパラメータの例	放射性医薬品
心筋血流SPECT	梗塞量および負荷による虚血量(スコアあるいは%) 心筋生存能(梗塞後の心筋の回復性)	Tc-99m MIBI/tetrofosmin, Tl-201
Gated SPECT	心室容積(拡張末期容積, 収縮末期容積)(mL) 駆出率(%) 拡張能指標 収縮時相の解析(Fourier変換による位相解析)	同上
脂肪酸代謝	脂肪酸代謝量, 心筋代謝-血流のミスマッチ(%)	I-123 BMIPP
糖代謝	心筋のブドウ糖代謝量, 取り込み指標(SUV)	F-18 FDG
交感神経機能	交感神経機能指標(心縦隔比, 洗い出し率など)	I-123 MIBG
PETによる心筋血流	心筋血流の定量(mL/min/100g), 血流増加予備能	N-13 ammonia, O-15 water

ある。当初はその欠損の評価は視覚的判定であったが、その後コンピュータの普及と共に、異常をスコアあるいは左室に対する異常の%で表示するようなソフトウェアが利用されるようになった<sup>1)</sup>。

左室機能は心電図同期心筋SPECTから求められる。1980年代には、Tc-99m標識赤血球を用いた心電図同期心プールシンチグラフィが用いられたが（現在も駆出率などのデータの再現性に関しては良好なため、米国の循環器疾患ガイドライン（ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging）でも薬剤性心筋障害の評価などにClass Iレベルの評価がある）、現在は心筋血流製剤を用いたgated SPECTがそれに置き換わっている<sup>1)</sup>。

I-123 $\beta$ -メチルヨードフェニルペンタデカン酸（BMIPP）による脂肪酸代謝は虚血後の代謝異常を鋭敏に反映して集積低下の所見となるため、「虚血メモリー」イメージングとして利用可能で、血流とのミスマッチの定量化も行われる。また、ノルアドレナリンの類似物質であるI-123メタヨードベンジルゲアニジン（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日本では1992年から認可されて利用されている。その定量方法としては、心臓と縦隔の平均カウントの比を計算する心/縦隔比（H/M比）が広く用いられる。

#### 心機能画像から得られる定量指標の正常値と信頼性

心筋血流欠損あるいは虚血の定量に関しては、スコアや%が用いられることは前述の通りであるが、もともと視覚的な半定量化から始まったので、ソフトウェアで人間の見方に経験的に合わせるように調整が行われている。アルゴリズム上は心筋上の全ての点（方法によるが数百点）の正常平均値と偏差を内部に持たせており、部位毎にその閾値から判定を行う。あるいは、最近では筆者らも検討しているように、人工知能の一つである人工ニューラルネットワークを用いて判定を行う手法も利用が始まっている<sup>2)</sup>。いずれにせよ、ソフトウェア間の差異はあるものの、臨床的には妥当な精度をもっている方法と考えると良い（図1）。

左室機能の基本となる左室容積曲線あるいは容積と駆出率については、その再現性の良さについても検証のための研究が実施され、施設間の差は駆出率については5%以内、容積については10%以内の誤差に収まる。この精度は、生体内での各種のパラメータの変動を考えると、かなり良好と考えることができるだろう。

心臓イメージングにおいてもそのパラメータの正常値が確立している領域は少ないが、心臓核学に関しては日本核医学会の心臓核医学ワーキンググループを通して、全正常値を決定し、また新たなソフトウェアや機器に対応できるように正常SPECTデータベースを提供している<sup>3)</sup>。従って、どの施設、病院においても、均質な診断基準を用いる環境が整えられていると言って良い。

#### 大規模多施設研究による心筋血流イメージングのエビデンス

欧米の心臓病ガイドラインに心臓核医学が取り入れられる背景になったのは、米国を中心とする数千例規模以上の複数の多施設研究やメタ解析である。特に、心筋SPECTを実施した症例において短期あるいは長期の予後調査が行われ、心事故発生頻度と背景因子がSPECTを含めて解析された。この代表的なものはCedar Sinai Medical Centerを中心とした大規模データベースやCOURAGE研究である<sup>4,5)</sup>。その解析内容は多岐にわたるが、予後に関しては共通して見られる心筋SPECT上の特徴として、心筋血流欠損が大きく、虚血量が大きく、左室が大きく、駆出率が低い群では、予後が不良なことである。特に、中等度以上の虚血を有する症例で初めて、冠動脈血行再建が患者の予後改善に貢献することが明らかにされた。この境界値は一般的に左室の10%の虚血と見なされているために、欧州の心臓ガイドライン（Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2010）でも、冠動脈狭窄に加えて10%以上の虚血が重要なカテーテル治療の要件となっている。逆に、有意の虚血がなく心機能が正常の患者においては、軽度ないしは中等度狭窄があっても重症心事故に関する予後改善に直ちに貢献せず、最適薬剤治療が有効である。

日本での心筋SPECTに関連する大規模研究としては、2001年に開始されたJ-ACCESS研究が知られている<sup>6,7)</sup>。この研究では117施設から4629人の心筋SPECT実施患者が登録され、3年間にわたって重症イベント、すなわち心

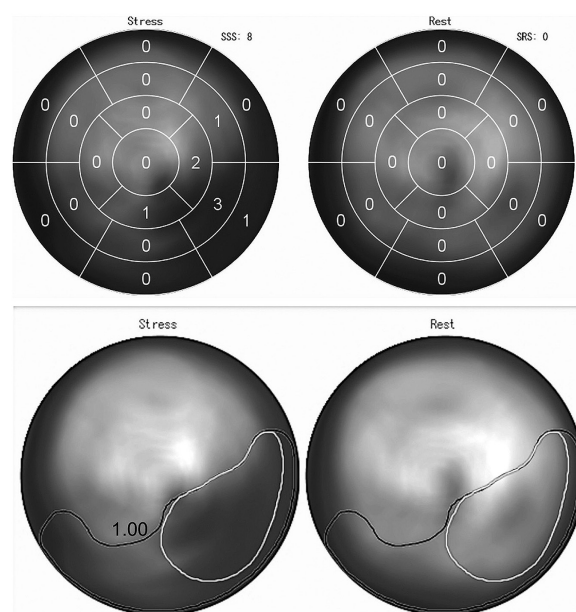


図1. 心筋血流マップと欠損スコアリング。欠損値をスコア化する方法（上段）と人工知能を用いた異常領域の検出方法（下図）を示す。左は運動負荷時、右は安静時の血流分布を示す。本症例は下側壁に虚血を有する（黒枠は負荷時の負荷時の低下、白枠は誘発虚血）。

死亡, 非致死的心筋梗塞, 重症心不全入院が調査された。その結果, 心イベントの発生を規定する要因としては, 患者の年齢, 負荷時の心筋血流欠損サイズ (SSSで評価), 左室駆出率, 収縮末期容積, 糖尿病の合併, 慢性腎臓病に関連する推定糸球体濾過値 (eGFR) の低下がイベントの規定要因であった<sup>8)</sup>。また, 無症候に近い糖尿病を対象として実施されたJ-ACCESS 2研究においても, イベント発症の要因としては, SSS高値, eGFR低下, 喫煙が有意の因子であった<sup>9)</sup>。その後, 慢性腎臓病を対象にしたJ-ACCESS3研究, カテーテル治療に関連したリスク減少を検討するJ-ACCESS4研究が進行中である。

重症心事故リスクを予測するモデル

多施設での予後調査コホート研究が実施され, その規定因子が明らかになる一方で, 関連する因子が多様であるために, 相互の関連が分かりにくい場合がある。このような状況で, 予測される心事故を%単位で表示できるのであれば, より直接的に診療に反映できるのではないだろうか。このような観点で作成されたのが, J-ACCESS研究に基づく心事故予測リスクチャートである。類似のリスクチャートは, 既にNIPPONDATA80/90として研究班から公開されている。これは, 厚生労働省の循環器疾患基礎調査1980年と1990年の二つのコホートを追跡した1万人規模の調査である。年齢, 性別, 血圧, コレステロール, 血糖, 喫煙等の多数の因子から, 心疾患, 心筋梗

		SSS<9, DM (-)					SSS≥9, DM (-)				
		eGFR					eGFR				
Age	EF	≥90	60-89	45-59	30-44	<30	≥90	60-89	45-59	30-44	<30
60-69	10%	7	8	11	14	17	13	15	20	24	29
	20%	5	6	8	10	13	9	11	15	18	22
	30%	3	4	6	7	9	7	8	11	13	17
	40%	2	3	4	5	7	5	6	8	10	12
	50%	2	2	3	4	5	3	4	6	7	9
	60%	1	1	2	3	3	2	3	4	5	6
70%	1	1	1	2	2	2	2	3	4	5	
80%	1	1	1	1	2	1	1	2	3	3	

		SSS<9, DM (+)					SSS≥9, DM (+)				
		eGFR					eGFR				
Age	EF	≥90	60-89	45-59	30-44	<30	≥90	60-89	45-59	30-44	<30
60-69	10%	14	17	22	26	31	24	29	36	41	48
	20%	10	12	16	20	24	18	22	28	33	39
	30%	7	9	12	15	18	14	16	22	26	31
	40%	5	6	9	11	14	10	12	16	19	24
	50%	4	5	6	8	10	7	9	12	14	18
	60%	3	3	4	6	7	5	6	9	11	13
70%	2	2	3	4	5	4	4	6	8	10	
80%	1	2	2	3	4	3	3	4	5	7	

図2. 重症心事故を発生するリスクを示すチャート。60歳代を例として3年間の重症心事故の%を示す。上段は負荷時欠損 (SSS) が正常～軽度 (左) および中等度～高度 (右) の異常で糖尿病 (DM) なし, 下段は糖尿病ありの条件である。リスクチャートの全体については文献を参照<sup>7,10)</sup>。Circ Jより転載 (改変) 許諾済<sup>7)</sup>。

塞, 総死亡などのリスクを求めることができる。このような背景因子によるリスク評価は有効であるが, 画像検査を実施することにより, 患者のイベントの検査後確率がどのように変化するのは明らかにされていなかった。そこで, 虚血性心疾患を対象に実施される心筋血流イメージングが, どのようにリスク層別化に有効なのかを検討するために, リスク計算ソフトウェアとチャートが作成された。

Heart Risk Tableとして (ソフトウェアとしてはHeart Risk Viewとして) 2008年に公開されたリスクモデルは, J-ACCESS研究の多変量解析で有意とされた因子である年齢, 駆出率, 負荷時欠損スコア (SSS), 糖尿病因子を利用した, 多変量ロジスティック解析により作成された。その後のサブ解析でeGFRが予後規定因子になることが明確になったため, 新たにeGFRを加えてリスクモデルとチャートの改訂を行った<sup>10)</sup>。このチャートの一部を図2に示すが, 同じ欠損と心機能であっても, 背景として糖尿病があり, 慢性腎臓病が重症になるに従って, 心イベントの発生率が有意に増加することに着目できる。このようなリスクチャートの目的は単に数値としてイベント率を出すだけではなく, 総合的なリスクが低い人には生活改善や原疾患の薬剤治療などを優先し<sup>11)</sup>, 一方, 高リスクと判定されればさらに積極的な薬剤治療やインターベンションを進めることを意味する点で重要である (図3)。

心筋交感神経機能の定量化: 一施設から多施設そして国際的統一へ

日本では20年以上の歴史を持つI-123 MIBGによる交感神経イメージングは, 欧米に先行して日本が多くの知見を有している<sup>12)</sup>。このため, 日本循環器学会の心臓核医学ガイドラインも先行してMIBGの有用性を採用することになった。米国では日本に20年以上遅れて2013年, 心

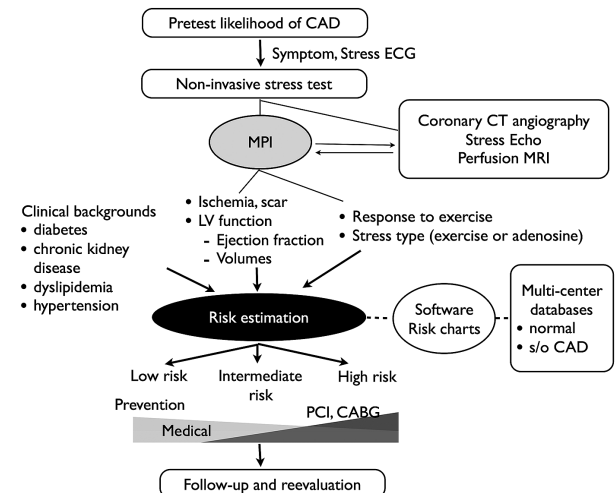


図3. 心筋SPECTと臨床情報の統合によるリスク評価と治療指針の決定への流れ。Circ Jより転載許諾済<sup>7)</sup>。



不全を対象にこのI-123 MIBGが米国食品医薬品局 (FDA) により認可された<sup>13)</sup>。現行の日本循環器学会の診療ガイドラインでは、心不全の重症度や予後評価に関してクラスI (有効・有用のエビデンス)、治療効果の評価にクラスIIa (必ずしも一致しないが、有用・有効である可能性が高い) の適応となっている。さらに、神経学領域では、レヴィー小体病での特異的なMIBGの心集積低下があり、有用な診断ツールとして利用が広がっている。国内では7割のMIBG診断が、神経領域を対象に実施されている<sup>12)</sup>。

I-123 MIBGに基づく診断に有用とされた指標の心縦隔比 (心臓と縦隔の平均カウント比で計算される) であるが、単純な指標でありながら、カメラとコリメータの仕様により値に変動が生じるために、その標準化のための様々な技術的提案がなされてきた。このような背景の中

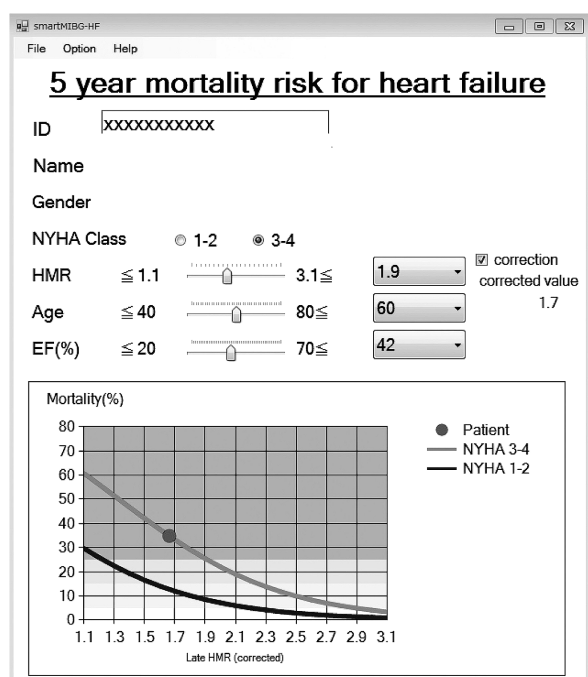


図4. I-123 MIBGのリスクモデル利用した5年間の死亡リスクの予測。このケースでは、60歳男性、NYHAクラスIII、左室駆出率42%、H/M比1.9 (校正後1.7) なので、5年で35% (年間死亡率8%) の死亡リスクがあり高リスクと判定される。

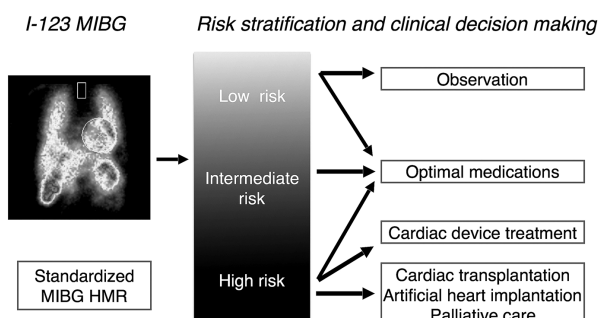


図5. I-123 MIBG検査からH/M比 (HMR) を求め計算されるリスクにより治療方針を決定する流れ。文献19)より転載許諾済。

で、筆者らは、校正ファントムによる多施設での標準化を提案している<sup>14)</sup>。すでに、多施設で500回以上の実験からその校正方法が妥当であることを示してきた。欧州核医学会心血管委員会/心臓核医学欧州委員会では、中エネルギーコリメータの利用を推奨しているが<sup>15)</sup>、多種類のコリメータが利用されている現状では方法的統一が不可能であり、筆者らの方法による心/縦隔比の標準値への変更が国内で進められている。現在、欧州においてもこのファントムを用いた研究が実施されており、今後海外でも機種とコリメータの条件の補正が可能となれば、世界的な共通データベースの構築も可能となるであろう。

### 突然死と心不全死を予測するモデル

I-123 MIBGを用いた心リスクモデルは、国内の15年にわたるコホート研究のプールデータ解析により作成された。欧米の研究が長くても2-5年程度のデータベースであるが、本邦のデータベースはコホート研究の集大成として1322例が登録されている<sup>16)</sup>。エンドポイントは総死亡であり、心死亡としては突然死、心不全によるポンプ失調死、心筋梗塞死が含まれている。多変量でのCox比例ハザード解析、ロジスティック解析の両者により、死亡を規定する因子として年齢、性別、左室駆出率、New York Heart Association (NYHA) 心機能分類、MIBG検査の心/縦隔比が選択された<sup>17)</sup>。リスクモデルは、5変数または4変数で作成しており、臨床の場面では実用的な死亡予測モデルが作成できたと考えている<sup>18)</sup>(図4)。Net reclassification解析でもMIBG検査に基づく多変量モデルの従来法に対する有用性が確認された。現在、死亡リスクチャートおよびソフトウェア (smartMIBG-HF) の形で提供を始めているが、全国の循環器医師の協力の下にその妥当性の検証研究に進んでいる。

欧米で実施された心不全の予後評価多施設研究 (ADMIRE-HF研究) では、死亡、致死的不整脈、心不全悪化等の規定因子として心/縦隔比=1.6としている<sup>13)</sup>。しかしながら、筆者らの実験によれば、この値は1.4から1.8程度の施設間差を生じ、相当数の患者がこの範囲に入るため、予後を良悪の2群に分ける際に不確実性が生じる。従って、まず、心/縦隔比を標準値に換算、次いでモデルによる心死亡率を推定するという方法が心不全の診療に利用できる可能性がある<sup>12, 14)</sup>。年間1%以内の死亡率は一般的に低リスクと考えられるため適切な薬剤治療へ、一方、高リスク (例えば年間3%あるいは5%以上の死亡) の患者については、さらに積極的な薬剤治療や、除細動装置を含めた心臓デバイスの利用が進められるかもしれない (図5)<sup>19)</sup>。

### 画像と臨床情報の統合へ

従来、画像は診断の補助としては用いられてきたが、その定量値を利用して臨床情報と統合し、リスクモデルから最適治療への意思決定 (clinical decision making) を

行うような利用はまだ始まったばかりである<sup>7,12)</sup>。このような方法が成功するためには、そのデータを提供する多数の多施設研究をデータベース化し、画像から得られる情報を定量化し標準化するアルゴリズムあるいはソフトウェアの開発が必要であり、さらにその妥当性を検証するための多施設研究も必要とされる。個別化医療の必要性が強調される時代に入っているが、特にリスクに応じた治療方針決定がなされれば、医療資源を如何に有効に使うかという経済的観点からも有効性が期待できるであろう。

## 文 献

- 1) Germano G, Kavanagh PB, Slomka PJ, et al. Quantitation in gated perfusion SPECT imaging: the Cedars-Sinai approach. *J Nucl Cardiol.* 2007; 14: 433-54.
- 2) Nakajima K, Matsuo S, Wakabayashi H, et al. Diagnostic performance of artificial neural network for detecting ischemia in myocardial perfusion imaging. *Circ J.* 2015; 79: 1549-56.
- 3) Nakajima K. Normal values for nuclear cardiology: Japanese databases for myocardial perfusion, fatty acid and sympathetic imaging and left ventricular function. *Ann Nucl Med.* 2010; 24: 125-35.
- 4) Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation.* 2008; 117: 1283-91.
- 5) Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ, et al. Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J.* 2011; 32: 1012-24.
- 6) Nishimura T, Nakajima K, Kusuoka H, et al. Prognostic study of risk stratification among Japanese patients with ischemic heart disease using gated myocardial perfusion SPECT: J-ACCESS study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008; 35: 319-28.
- 7) Nakajima K, Nishimura T. Cardiovascular events in Japan. Lessons from the J-ACCESS multicenter prognostic study using myocardial perfusion imaging. *Circ J.* 2012; 76: 1313-21.
- 8) Hatta T, Nishimura S, Nishimura T. Prognostic risk stratification of myocardial ischaemia evaluated by gated myocardial perfusion SPECT in patients with chronic kidney disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009; 36: 1835-41.
- 9) Yamasaki Y, Nakajima K, Kusuoka H, et al. Prognostic value of gated myocardial perfusion imaging for asymptomatic patients with type 2 diabetes: the J-ACCESS 2 investigation. *Diabetes Care.* 2010; 33: 2320-6.
- 10) Nakajima K, Matsuo S, Okuyama C, et al. Cardiac event risk in Japanese subjects estimated using gated myocardial perfusion imaging, in conjunction with diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Circulation Journal.* 2012; 76: 168-75.
- 11) Matsuo S, Nakajima K, Horie M, et al. Prognostic value of normal stress myocardial perfusion imaging in Japanese population. *Circ J.* 2008; 72: 611-7.
- 12) Nakajima K, Nakata T. Cardiac 123I-MIBG Imaging for clinical decision making: 22-year experience in Japan. *J Nucl Med.* 2015; 56 Suppl 4: 11S-19S.
- 13) Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD, 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: 2212-21.
- 14) Nakajima K, Okuda K, Yoshimura M, et al. Multicenter cross-calibration of I-123 metaiodobenzylguanidine heart-to-mediastinum ratios to overcome camera-collimator variations. *J Nucl Cardiol.* 2014; 21: 970-8.
- 15) Flotats A, Carrio I, Agostini D, et al. Proposal for standardization of 123I-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.
- 16) Nakata T, Nakajima K, Yamashina S, 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: 772-84.
- 17) Nakajima K, Nakata T, Yamada T, 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: 1673-82.
- 18) Nakajima K, Nakata T, Matsuo S, et al. Creation of mortality risk charts using 123I meta-iodobenzylguanidine heart-to-mediastinum ratio in patients with heart failure: 2- and 5-year risk models. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016 (Epub ahead of print).
- 19) Nakajima K, Jacobson A. 123I-MIBG: are there any additional roles in clinical practice of heart failure? *Ann Nucl Cardiol.* 2015; 1: 127-31.