

## 心臓病の最新診断法：心臓核医学画像の 定量と予後推定

中嶋 憲一

Nakajima Kenichi

### 1. 心臓核医学の特徴は？

核医学検査の中でも心臓領域は Nuclear Cardiology (心臓核医学) として心臓病の臨床に広く用いられるようになってきました。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、それは核医学が体内のトレーサの動きを見る画像であることです。つまり、核医学は本来詳細な形態を示すことが目的ではなく、生理学あるいは病態生理学を反映する画像ということが出来ます。現在、心臓核医学でみることが出来る情報としては、心筋血流、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含まれています。また、これらの情報を元に将来的にどのくらい心事故（一般的には心臓死や心筋梗塞などを指す）を発症しそうかという予後予測やリスクの判定も可能になってきています。本稿では、心臓核医学の特徴的な点をいくつか紹介します。

### 2. 心筋の虚血を見る

虚血性心疾患は心臓を灌流する冠動脈の狭窄により、末梢の心筋での血流が不足する“虚血”がその主たる病態です。直接カテーテル検査を用いて造影剤により冠動脈の狭窄を見る方法に加えて、最近では X 線 CT 装置の進歩により（造影剤は必要ですが）容易に冠動脈の携帯情報を得ることもできるようになっています。一方の核医学は心筋細胞そのものの血流状態を見ていますが、取り込みの原理から見れば  $^{201}\text{Tl}$  であれば細胞膜の Na-K ポンプの状態を反映し、 $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$  や tetrofosmin であればミトコンドリアの状態を反映します。一般的には、安静での

心筋血流は冠動脈狭窄が 90% 程度を越えて初めて低下しますので、運動や薬剤を用いて 75% 程度の狭窄でも正常部と狭窄部の差が誘発できるような負荷検査を行います。では 50% 以下の狭窄も病変ではないのかと言われれば確かに病変なのですが、このような狭窄は多くに人に認められても実質的に症状がなく、その人にとっては積極的に意味を持たない狭窄と考えられます。したがって、冠動脈の形態評価（木で言えば幹や枝にあたる）とさらに末梢の心筋自体（葉や果実にあたる）の両者の評価が重要であり、治療が必要かどうかの総合的な判断がなされます。欧州の心臓ガイドラインでも、左室心筋の 10% 以上に虚血が起きるかどうかがという項目がカテーテル治療の適応のひとつに加えられていますが、これは核医学検査が直接治療指針に利用されている 1 例です。この 10% というような数値化のしやすさも心臓核医学検査の特徴です。

冠動脈の形態と血流低下の状態は、熟練した読影者であれば冠動脈の各枝と虚血部位の関連についての判定は可能ですが、両者を融合する技術も進歩しており、CT と SPECT の情報を 3 次元的に画像化して、どの狭窄によりどのような範囲で虚血が起きるのかを明瞭に示すことも出来ます。このような画像は、治療後の変化や末梢の小範囲の虚血を評価する際にも有用です。

一般的には、心臓核医学検査や CT 冠動脈検査で異常がなかった場合、冠動脈疾患で心事故を起こす可能性が低いと考えられており年間 1% 以下です。一方、年齢や症状、心電図変化からみて中等度の心事故リスクがあると考えられる人では、心臓核医学検査や冠動脈 CT 検査のような画像検査が特に有用

で、虚血や狭窄の強い患者はカテーテル治療の適応を考慮します。もし、心事故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ます。一方、高リスクと判定される人にはさらに侵襲的な治療（換言すれば高額になりがちな治療）に医療費を集中することも可能となります。

### 3. 定量化のためのソフトウェアの進歩

心臓核医学は特に心筋血流や機能の解析を中心に、ソフトウェアの開発が進んでいる領域で、どこの施設でも簡単に利用できます。このような定量化は、異常の範囲や程度、治療効果の判定、様々な心機能評価など、視覚的に異常の有無を見るだけでは判定が難しい症例にも適用できます。さらに、正常データベースに基づいて読み方の個人差や施設間差も少なくして均質に判定できるという意味でも有効です<sup>1)</sup>。世界的には、QGS (Cedars Sinai Medical Center), Emory Cardiac Toolbox (Emory 大学, Syntermed 社), Corridor 4DM (Michigan 大学, INVIA 社) など、国内でも Heart Function/Score View (日本メジフィジックス社), cardioREPO (富士フイルム RI ファーマ社) などのソフトが作成されています。前述の虚血 10% のような指標もこのようなソフトウェアで計算されています (図 1)。最近では、人工知能である人工ニューラルネットワークや機械学習を用いる研究も進んでおり、人間の専門家に匹敵する診断性能が出せるかどうか期待されています<sup>2)</sup>。もちろん、そのようになったとしても専門の医師が不要になるという意味ではなく、専門外の人にもかなりの精度で診断ができる環境を提供する、いわばセカンドオピニオンのような意味で有用と考えられます。

### 4. 多施設研究からみた心臓核医学検査の価値

心臓核医学の検査を行うことにより、検査後の予後にどのように貢献できるのかを調べる研究は欧米では特に 1990 年代から盛んに行われており、心臓核医学検査はこのような多施設予後評価研究が多いことも特徴となっています。日本では 2001 年より

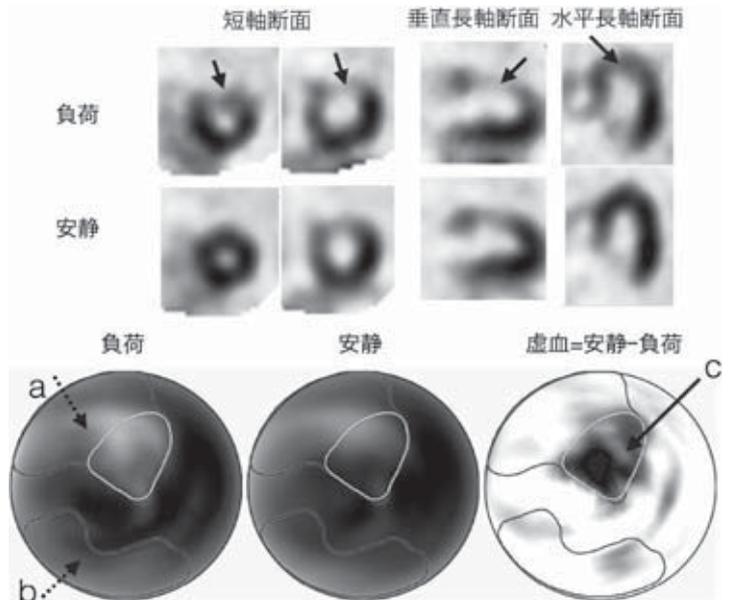


図 1 冠動脈疾患で前壁に誘発虚血のある症例  
 上段は SPECT で前壁に誘発虚血を認める (矢印)。下段は人工ニューラルネットワークによる異常部位の検出でマップで異常領域を示す。a, b は負荷時の低下を疑う領域, c は虚血により異常確率 100% と判断される領域である

開始された J-ACCESS 研究 (西村恒彦代表研究者) がよく知られており、筆者もその解析に関与することができました<sup>3)</sup>。心臓核医学検査として負荷心筋検査を実施して、その後の 3 年間でどのような心事故を発生するかを検討した研究ですが、重症心事故として、心臓死、非致死的な心筋梗塞、入院を必要とするような重症心不全をエンドポイントとして 3 年の経過観察が実施されました。その結果、心筋 SPECT で検出された負荷時の心筋欠損が大きく、心臓の駆出率が低く (つまり心臓の収縮が低下し) 左心室容積が大きいほど心事故の発生が高くなり、特に中等度以上の血流欠損がある人では心事故発生が高くなります。また、糖尿病や腎機能障害を合併している症例では、それぞれ約 2 倍の心事故発生であることも明らかになりました。欧米での研究と比較すると、重症心事故の発生頻度自体は小さいのですが、その発生に関与する因子は同様です。これらの結果を基にして、SPECT 検査を実施した患者で心事故の発生頻度を予測するようリスク計算式も作成されています<sup>3)</sup>。

例えば、65 歳の男性で、負荷時の血流欠損が 10% 以上あり、左室駆出率が 40% (低下)、糖尿病があって、腎機能低下 (推定糸球体濾過量 40 mL/分)

とすれば、この人が重症心事故を起こす可能性は3年で約20%でかなり高率であり、適切な治療が不可欠と判定されます(図2)。一方、55歳男性で虚血が小さく心臓の収縮が正常、腎機能が正常で糖尿病もないとすれば、3年での心事故発生は1%程度と計算されかなり安心できます。このような、リスクによる治療の最適化にも有効に利用することができます。

### 5. 心臓の代謝を見る画像

SPECTでは心臓の脂肪酸代謝を見る検査は、<sup>123</sup>I-βメチルヨードフェニルペンタデカン酸(BMIPP)によって施行されています。この放射性医薬品は日本で開発されて臨床適用が可能になり、特に日本での知見が多数報告されるようになりました。心臓は繰り返す収縮のために大きなエネルギーを必要としますが、通常は約7割位は脂肪酸によって賄われており、食後や虚血時には糖も利用されます。その他の基質も利用できるため、拍動し続け止まらない心臓はまさにハイブリッドエンジンを越える機能的特性をもっていることとなります。急性心筋梗塞や冠攣縮性狭心症のような虚血に曝されると、その後心筋血流がもとに戻って梗塞を残さないとしても、脂肪酸代謝から見ると低下状態が持続するので、脂肪酸(低下)と血流(正常)のミスマッチ状態を生じます。そのため、脂肪酸イメージングは虚血メモリーイメージングとも呼ばれます。そこで例えば急性冠症候群のように、負荷検査を行うことが困難な患者の場合でも、脂肪酸代謝ではその異常の領域を捉えることができます。

慢性腎臓病や腎透析の患者では重症心事故リスクが上昇しますが、脂肪酸画像を用いて予後を推定することも可能と報告されています。上記の研究と同じように、脂肪酸欠損の大きさを定量化することができますが、無症状の透析患者でも1つ以上のリスク因子があるような症例で検討した結果では、欠損が小さければ3年で4%程度の重症心血管イベント(心不全、心筋梗塞、脳血管障害による死亡などを含め)ですが、高度欠損であれば3年で21%と高率であることも明らかになっています<sup>4)</sup>。

糖代謝については、<sup>18</sup>F-FDGによるPET検査で実



図2 負荷時血流欠損スコア(SSS)、年齢、左室駆出率(EF)、推定糸球体濾過量(eGFR)、糖尿病の有無から、3年の重症心事故発生を予測するチャートの例  
丸印は本文中の症例

施されます。心筋梗塞後の領域で生存能があるかどうかを見るためにFDGが用いられ、血流欠損があっても糖の集積が認められれば、生存能がある即ち機能的な回復が期待できると考えられています。この他、最近リンパ節腫脹や臓器合併症が出るサルコイドーシスの心筋病変についてもFDGの適応が拡大されて利用できるようになっています。

### 6. 心臓の交感神経イメージングで心不全

心臓の交感神経イメージングは、ノルアドレナリンの神経末梢の動態を反映する薬剤として<sup>123</sup>I-メタヨードベンジルグアニジン(MIBG)によって実施されます。<sup>123</sup>I-MIBGは日本では20年以上にわたって保険認可の元に利用でき、多数の症例が蓄積されました<sup>5)</sup>。循環器病学会のガイドラインでも、MIBG検査が最も有効なのは心不全の重症度や予後の評価を行うことにあります。<sup>123</sup>I-MIBGは正常では心筋によく集積しますが、心不全では低下することが特徴で、集積が低下するほど予後が不良です。すなわち、突然死、心臓のポンプ失調による心不全死、心筋梗塞などによる死亡が増加します。心集積の程度は、心臓と縦隔のカウント比を用いた数値(心/縦隔比)で評価されます。日本での多施設のデータを集計して再評価したデータを元に解析すると、心/縦隔比が1.7以下では特に予後が不良であることが明らかになり、これは欧米で最近実施された結果ともほぼ一致しています。また、心不全の重症度(New York Heart Association機能分類)、年齢、

性別、左室駆出率と MIBG の心/縦隔比が主要な予後予測因子であることも明らかになりました。そこでこれらの値を元にして、長期5年の死亡率、短期2年の死亡率を予測する死亡リスク予測モデルも作成されました(図3)<sup>6)</sup>。重症例では、重症不整脈で用いられるような除細動器を含めた心臓デバイスの適用にも用いられる可能性があります、今後の研究に期待されています。

心臓の<sup>123</sup>I-MIBG 交感神経イメージングは神経疾患のレビー (Lewy) 小体病にも利用されるようになってきました。レビー小体病にはパーキンソン病やレビー小体型認知症等が含まれますが、このいずれも心臓の画像を撮ると集積が著明に低下しています<sup>7)</sup>。レビー小体病は全身病であり、心臓の病変により交感神経終末に異常が出ているものと考えられています。このような MIBG による画像診断により、現在 80~90% 程度の良好な診断精度が得られており、アルツハイマー病やその他の神経変性疾患との鑑別にも用いられるようになりました<sup>8)</sup>。

## 7. まとめ

心臓核医学検査は心筋の虚血の評価、コンピュータを利用した定量指標の提供、心筋代謝の評価、交感神経機能の評価など、トレーサとしての機能を活かした診断が主体であり、最近進歩してきた形態情報と合わせて心臓病の診断に役立っています。特に、多施設研究の成果を活かして、心臓病をもつ人に対しての治療指針や予後評価の情報を提供できる検査法としても今後の発展が期待されています。

### 参考文献

- 1) Nakajima K, et al., *Ann Nucl Med*, **30**, 188-199 (2016)
- 2) Nakajima K, et al., *Circ J*, **79**, 1549-1556 (2015)
- 3) Nakajima K, et al., *Circ J*, **76**, 1313-1321 (2012)
- 4) Moroi M, et al., *Am J Kidney Dis*, **61**, 466-475 (2013)
- 5) Nakajima K, et al., *J Nucl Med*, Suppl 4, 11S-19S (2015)

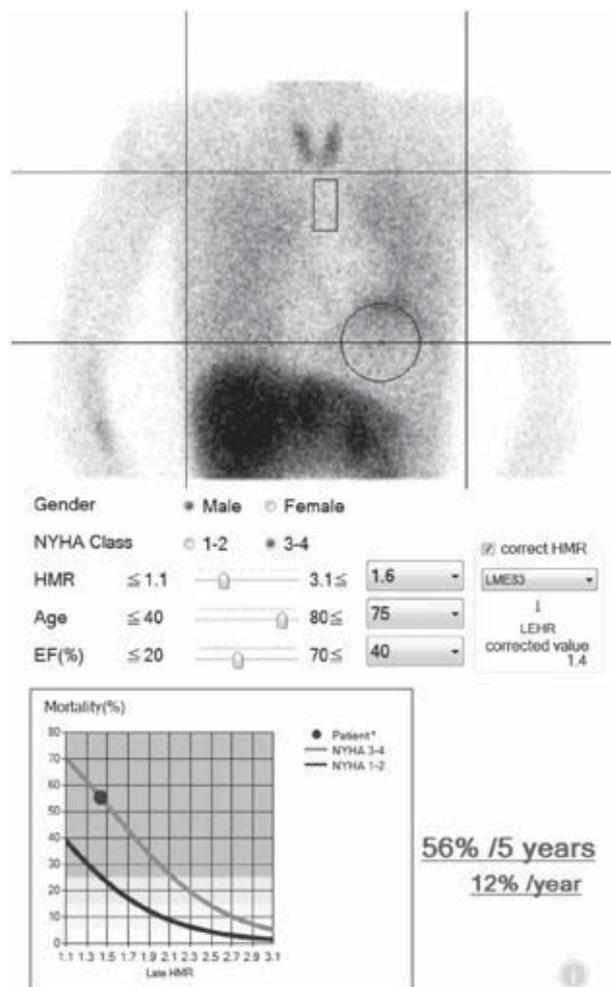


図3 <sup>123</sup>I-MIBG 検査による心/縦隔比の算出と、5年間の死亡率を予測するソフトウェア  
この75歳男性では、心不全症状があり、心/縦隔比が低く、駆出率(EF)が40%なので、5年の推定死亡率は56%と高率で、積極的な治療が推奨される

- 6) Nakajima K, et al., *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016 (in press, doi:10.1093/ehjci/jev322)
- 7) Nakajima K, et al., *Q J Nucl Med*, **52**, 378-387 (2008)
- 8) Yoshita M, et al., *PLoS ONE* 10, e0120540 (2015)

(金沢大学医薬保健研究域医学系核医学)