

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 4 月 10 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591320

研究課題名（和文） 疾患リスクを基盤とする心画像診断体系の構築に関する研究

研究課題名（英文） Risk-based diagnostic approach in cardiac imaging

研究代表者 中嶋 憲一

(NAKAJIMA KENICHI)

金沢大学・医学系・准教授

研究者番号：00167545

研究成果の概要（和文）：

心画像診断においては様々な診断方法が用いられているがこれらの画像情報と臨床情報を統合して、重篤な心事故リスクを推定する方法を開発した。この研究では、心筋 SPECT による血流情報の標準化、および脂肪酸と交感神経イメージングのパラメータの標準化を行い、その標準データベースも構築した。さらに、その標準化のためのソフトウェアも作成し公開した。全国規模の多施設研究のデータを元に、高リスク群と低リスク群を規定する因子を抽出し、そのリスクを算出するソフトウェアおよびリスクチャートも作成公開した。このようなリスクに基づく診断体系は、複雑化する画像診断方法を有効に利用するために、必須の情報となることが確認された。

研究成果の概要（英文）：

While multiple modalities are available in cardiac imaging, information from imaging and clinical backgrounds were integrated in this study to estimate the patients risk for serious cardiac events. Databases of myocardial perfusion single-photon emission computed tomography were standardized, and parameters derived from fatty acid and sympathetic imaging were standardized. The specific software for standardized measurements was also created. Factors related to the high-risk and low-risk patients were determined by multicenter studies, and the risk-calculation software and risk charts were published. Risk-based diagnostic approach provided essential information for utilizing multiple diagnostic modalities.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	105,000	4,550,000

研究分野：核医学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：虚血性心疾患、心血管イメージング、心臓核医学、疾患リスク、多施設研究

1. 研究開始当初の背景

心疾患が重要な死因となっている日本の

状況において、適切な診断体系の構築が求められている。有効な心疾患の診断と治療に当

たって多彩な画像診断技術が利用され進歩しているなかで、その診断技術の正常者における標準データベースと共通のソフトウェアの整備は重要であるが、果たされていなかった。特に疾患のリスクに基づいて、診断方法の選択や組み合わせは最適化される必要があった。

2. 研究の目的

第一に心筋血流、代謝、交感神経イメージング等において正常者を対象に標準データベースを構築する。また、その解析において用いられる様々なソフトウェアの開発と同時に、その指標の標準化を行う。次いで、これらの手法を多施設研究に適用して、その利用や施設間標準化を行う。これらの結果を基にして、リスクを推定する方法を作成する。これらのデータを元に、適切な診断体系に関する提言を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

心筋 SPECT の血流、代謝や機能の標準については、筆者が中心となった心筋 SPECT の標準化ワーキンググループの活動により作成したデータベースを用いて解析を行い、日本人における心機能の様々な指標の正常範囲を確定した。心筋交感神経イメージングについては、国際的にも標準化の必要性が指摘されている。そこでデータ収集時に校正ファントムを用い、自動計算するソフトを開発した。これらの方法を、全国で施行されている多施設研究に応用して、標準化の基礎を準備した。北陸地区でも虚血性心疾患を対象に施行されている多施設研究にこれらの手法を適用した。リスクの計算においては、多施設研究 (J-ACCESS 予後調査研究) のデータを元に構築した。

4. 研究成果

(1) 正常データベースの構築

日本人における心筋血流、心筋脂肪酸代謝、交感神経機能指標の SPECT 正常値を確定し、英文誌およびウェブ公開した。このデータは、その後の研究の基礎として利用可能であった。特に SPECT 画像においては、データ収集法、利用される核種と放射性医薬品の種類、性別、年齢等によって正常パターンが異なる可能性があるため、これらの点も考慮してデータベースを作成公開した。

(2) 心機能の標準値の決定

本結果に基づいて、心臓の基本的な機能指標、すなわち日本人の男女別の心室容積、駆出分画、心室容積、さらに拡張機能指標等を作成公開した。

(3) 交感神経イメージング指標の標準化

交感神経イメージングにおいては、標準化のための自動処理ソフトウェアを作成し公

開した (smartMIBG の名称)。施設間標準化のためには、専用の校正ファントムを作成して多施設での測定を実施した。

(4) MIBG 標準化の多施設研究への応用

本法は、現在進行中のレヴィー小体型認知症多施設研究の心臓画像から指標を求める方法として利用されている。その初期結果より指標の標準化を行い、診断率の改善に関する有効性を確認して英文誌に公開した。

(5) 多施設研究による疾患リスクを推定

国内初の心筋 SPECT 後の多施設予後調査 (J-ACCESS) のデータを利用して、負荷時の心筋虚血量、左心室駆出分画、年齢、糖尿病、推定糸球体濾過値の多変量により重症イベント発症を予測できるモデルを作成した。その結果をリスクチャートとして公開した。また、リスク評価を心筋欠損解析ソフトと統合することの有用性も報告した。

(6) 多施設研究予後調査

北陸地区ではこれらの疾患リスク予測に関連して、心筋 SPECT 検査後の多施設研究を組織し、3 年間の予後調査を実施中である。この検討により、リスク推定の精度の検証が可能となる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 12 件)

1. Nakajima K, Okuda K, Matsuo S, Yoshita M, Taki J, Yamada M, Kinuya S. Standardization of meta-iodobenzyl guanidine heart-to-mediastinum ratio using a calibration phantom: Effects of correction on normal databases and a multi-center study. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2012; 39:113-119 [査読有り]

2. Nakajima K, Matsuo S, Okuyama C, Hatta M, Tsukamoto K, Nishimura S, Yamashina A, Nishimura T. Cardiac event risk in Japanese subjects estimated using gated myocardial perfusion imaging, in conjunction with diabetes mellitus and chronic kidney disease. **Circ J** 2012;76: 168-175 [査読有り]

3. Nakajima K, Nishimura T. Cardiovascular events in Japan: Lessons from the J-ACCESS multicenter prognostic study using myocardial perfusion imaging. **Circ J**. 2012; 76: 1313-1321 [査読有り]

4. Okuda K, Nakajima K, Matsuo S, Wakabayashi H, Taki J, Kinuya S. Cause of apical thinning on attenuation-corrected myocardial perfusion SPECT. **Nucl Med Commun**. 2011;32:1033-1039 [査読有り]

5. Nakajima K, Matsuo S, Okuda K, Wakabayashi H, Tsukamoto K, Nishimura T.

Estimation of cardiac event risk by gated myocardial perfusion imaging and quantitative scoring methods based on a multi-center J-ACCESS database. *Circ J* 2011; 75:10, 2417-2423 [査読有り]

6. Okuda K, Nakajima K, Hosoya T, Ishikawa T, Matsuo S, Kawano M, Taki J, Kinuya S. Quantification of myocardial perfusion SPECT using freeware package (cardioBull). *Ann Nucl Med*. 2011;25:571-579 [査読有り]

7. Okuda K, Nakajima K, Hosoya T, Ishikawa T, Konishi T, Matsubara K, Matsuo S, Kinuya S. Semi-automated algorithm for calculating heart-to-mediastinum ratio in cardiac Iodine-123 MIBG imaging. *J Nucl Cardiol*. 2011;18:82-89 [査読有り]

8. Nakajima K. Visual versus quantitative assessment: a new viewpoint for cardiac function using motion tracking method. *Circ J* 2011;75: 57-58 [査読なし]

9. 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; 24:125-135, 査読無し [Invited review]

10. Nakajima K, Matsuo S, Hasegawa M, Kinuya S, Takehara K. Identification of myocardial damage in systemic sclerosis: A nuclear cardiology approach. In: Special issue of vascular disease in systemic sclerosis. *Int J Rheumatology* 2010; doi:10.1155/2010/496509. [査読有り]

11. Matsuo S, Nakajima K, Yamasaki Y, Kashiwagi A, Nishimura T. Prognostic value of normal stress myocardial perfusion imaging and ventricular function in Japanese asymptomatic patients with type 2 diabetes. *Circ J*. 2010; 74: 1916- 1921 [査読有り]

12. Nakajima K, Matsuo S, Kawano M, Matsumoto N, Hashimoto J, Yoshinaga K, Taki J, Okuda K. The validity of multi-center common normal database for identifying myocardial ischemia: Japanese Society of Nuclear Medicine working group database. *Ann Nucl Med*. 2010; 24: 99-105 [査読有り]

[学会発表] (計 20 件)

1. Nakajima K, Nakata T, Matsuo S, Yamashina S, Kasama S, Yamada T, Momose M, Matsui T, Jacobson A. I-123 MIBG meta analysis for predicting cardiac death in heart failure: A multi-center investigation in Japan. 59th Society of Nuclear Medicine Annual Meeting, Miami

Beach Convention Center (USA), 2012. 6. 9-13

2. Nakata T, Nakajima K, Yamashina S †, Kasama S, Yamada T, Momose M, Matsui T, Matsuo S, Travin M, Jacobson A. A meta-analysis study for establishing the prognostic efficacy of assessment of cardiac sympathetic innervation assessed by I-123-MIBG imaging in chronic heart failure. 61st Annual Scientific Session of American College of Cardiology, McCormick Place (USA), 2012. 3. 24-27

3. Okuda K, Nakajima K, Yamada M, Wakabayashi H, Ichikawa H, Arai H, Matsuo S, Taki J, Kinuya S. Optimization of iterative reconstruction with attenuation, scatter and resolution corrections in myocardial perfusion SPECT/CT. 59th Society of Nuclear Medicine Annual Meeting, Miami Beach Convention Center (USA), 2012. 6. 9-13

4. Nakajima K, Matsuo S, Nishimura S, Yamashina A, Nishimura T. Estimation of cardiac event risk based on Japanese multicenter prognostic database using myocardial perfusion imaging (MPI): with reference to diabetes mellitus and chronic kidney disease. 第 76 回日本循環器学会学術集会、福岡国際会議場 (福岡県), 2012. 03. 16-18

5. Nakajima K. How to establish the database and standard measurements. International Symposium: Understanding the pathophysiology and new treatment for heart disease using nuclear cardiology. 第 52 回日本核医学会総会、ロイトン札幌 (北海道)、2012. 10. 11-13

6. Nakajima K, Matsuo S, Okuda K, Wakabayashi H, Tsukamoto K, Kinuya S, Nishimura T. Estimation of cardiac event risk by integrated software of perfusion defect scoring and clinical backgrounds International Conference of Nuclear Cardiology and Cardiac CT, Amsterdam RAI Congress Center (Netherland), 2011. 5. 15-18

7. 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 RAI Congress Center (Netherland), 2011. 5. 15-18

8. Matsuo S, Nakajima K, Kinuya S. Evaluation of altered myocardial metabolism may be useful in the management of patients heart failure. 10th International Conference of Nuclear Cardiology, Amsterdam RAI Congress Center (Netherland), 2011.5. 15-18

9. Takeishi Y, Nakajima K, Nishimura T. Stress myocardial perfusion imaging for risk stratification of patients with metabolic syndrome: a sub-analysis of the J-ACCESS 2 investigation International Conference of Nuclear Cardiology and Cardiac CT, Amsterdam RAI Congress Center (Netherland), 2011.5.15 -18

10. Matsuo S, Nakajima K, Okuda K, Kinuya S. Relationship between stress-induced ischemia and coronary artery atherosclerosis measured by SPECT/CT imaging. 10th International Conference of Nuclear Cardiology, Amsterdam RAI Congress Center (Netherland), 2011.5.15-18

11. Matsuo S, Nakajima K, Kinuya S. Myocardial metabolism may offer further risk stratification in the management of patients with heart failure. 58th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine, San Antonio Convention Center (USA), 2011.6.4-8

12. 奥田光一、中嶋憲一、桐原ゆみ子、石川丈洋、松尾信郎、滝淳一、絹谷清剛. 心筋 I-123 MIBG 検査に関する多施設共同研究 - ファントム実験および解析結果について - 日本核医学技術学会 第81回北陸地方会, 石川県地場産業振興センター(石川県)、2011.6.18

13. 奥田光一、中嶋憲一、細谷徹夫、石川丈洋、小西貴広、松原孝祐、松尾信郎、絹谷清剛. 心臓 I-123 MIBG イメージングにおける心縦隔比算出のための半自動アルゴリズム. 第21回心臓核医学会総会・学術大会、福岡国際会議場(福岡県)、2011.6.25

14. Nakajima K, Matsuo S, Nishimura T. Prognosis of patients with coronary artery disease after percutaneous coronary intervention: J-ACCESS subanalysis in patients with early revascularization. The 74th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 国立京都国際会館(京都府) 2010.3.5-7

15. Matsuo S, Nakajima K, Yamasaki Y, Kashiwagi A, Nishimura T. Prognostic value of normal stress myocardial perfusion imaging and ventricular function in Japanese asymptomatic patients with type 2 diabetes. The 74th Annual Scientific

Meeting of the Japanese Circulation Society, 国立京都国際会館(京都府) 2010.3.5-7

16. Nakajima K, Yamasaki Y, Kusuoka H, Izumi T, Kashiwagi A, Kawamori R, Shimamoto K, Yamada N, Nishimura T. J-ACCESS 2 multicenter study in Japan: Prognosis of asymptomatic patients with type 2 diabetes Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine 2010, Salt Palace Convention Center (USA), 2010.6.5-9

17. 中嶋憲一. シンポジウム:「心筋 SPECT の標準化に向けて」心臓核医学の標準化に必要な視点 第20回心臓核医学会総会・学術大会、東京コンファレンスセンター品川(東京都)、2010.6.25-26

18. 奥田光一、中嶋憲一、細谷徹夫、石川丈洋、松尾信郎、小西貴広、滝淳一、絹谷清剛. 心筋 I-123 MIBG イメージングにおける円形心臓 ROI の適応 第50回日本核医学会学術総会、大宮ソニックシティ(埼玉県)、2010.11.11-13

19. 中嶋憲一、奥田光一、松尾信郎、滝淳一、絹谷清剛、桐原ゆみ子、石川丈洋. I-123MIBG の心縦隔比の標準化: 9施設での校正ファントムによる検討 第50回日本核医学会学術総会、大宮ソニックシティ(埼玉県)、2010.11.11-13

20. 奥田光一、中嶋憲一、山田正人、荒井弘之、松尾信郎、滝淳一、絹谷清剛. 減弱および分解能補正による血流分布への影響 第50回日本核医学会学術総会、大宮ソニックシティ(埼玉県)、2010.11.11-13

〔図書〕(計1件)

Nakajima K, Nishimura T. Prediction of cardiac mortality and events by myocardial perfusion imaging: Differences between Japan and American populations. In: **Horizons in World Cardiovascular Research**. Editors: Eleanor H. Bennington. Volume 2. 2010, Nova Science Publishers [査読なし]

〔産業財産権〕

○出願状況(計1件)

名称: I-123 MIBG 検査の心・縦隔比算出における縦隔関心領域の自動設定方法

発明者: 中嶋憲一、奥田光一、細谷徹夫、石川丈洋

権利者: 富士フイルム RI ファーマ株式会社
種類: 画像処理装置、方法およびコンピュータプログラム

番号: 特開 2012-78088

出願年月日: 2010.9.30

国内外の別: 国内

○取得状況（計0件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中嶋 憲一 (NAKAJIMA KENICHI)

金沢大学・医学系・准教授

研究者番号：00167545

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者 なし