

2012年度日本臨床薬理学会海外研修員報告書

— その2 (研修経過報告書) —

大山 善昭 *

(受付:2015年3月26日)

* Johns Hopkins University, USA

アメリカ合衆国 Johns Hopkins University(JHU)にて海外研修を開始し、早1年半が過ぎました。日々貴重な体験ができ、このような機会を与えてくださった臨床薬理学会に感謝申し上げます。

1. 研究経過について

前回ご報告したとおり、私が所属する Dr. Lima のラボは、いくつかの大規模コホートスタディやクリニカルスタディの心臓血管イメージングリーディングセンターを担っています。われわれフェローは、画像の解析、クリーニングを行い、さらに解析したデータを利用して予後との関連等の統計解析を行い、学会発表、論文投稿することを目標としています。

私は主に Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)というコホートに携わって仕事をしています。MESA は 45 歳から 84 歳の心血管疾患を持たない 6814 例を対象にして、2000 年からスタートした大規模多施設コホートです。MESA の心血管データの特徴は、ベースラインおよびフォローアップに心臓 MRI が行われている点です。ベースラインで 5000 人以上の参加者に心臓 MRI が行われ、さらに 10 年後に約 4000 人のフォローアップの MRI が行われています。私は大動脈のデータの解析、およびデータクリーニングを担当しました。大動脈のデータを用いて、いくつかのプロジェクトをさせていただいています。研究成果は、アメリカ心臓病学会 (ACC)、アメリカ循環器学会 (AHA)、アメリカ循環器学会疫学研究会 (AHA-EPI)などの学会で発表しました。現在論文を投稿中です。

また、MESA とは別に、市販前の画像ソフトの開発と、それを用いた研究にも携わらせていただいています。そのソフトは、tissue tracking という手法を用いて、心臓のシネ画像からストレイン値を得ることができるものです。心臓のストレイン値は心筋の“伸び縮み”を数値化した指標で、一般的な心機能の指標である心駆出率 EF と比べ、各領域での機能を数値化でき、また心筋障害に sensitive で初期段階の病変を検出できると報告されており、エコー、MRI を含めた心臓イメージングでホットなトピックです。従来は、MRI では tagging というシークエンスを用いた image からストレイン値が得られ、これがゴールドスタンダードとなっているのですが、tagging は特殊なシークエンスであり通常の検査では行われることはまれで、臨床では広く普及していない現状があります。その点、シネ画像は通常ルーチン検査で行いますので、追加の撮影をせずにストレインの解析をすることができます。また、以前に行われた検査も retrospective に解析ができるのも利点です。

われわれのラボでは MESA のデータも用いて、tissue tracking で左室のストレイン値を解析し、従来の tagging との比較を行い得られた値が妥当かどうか、いわゆる validation study を行っています。また、壁が薄いために tagging では解析できない左房のストレインの解析も行っています。解析の過程で気づいたソフトの問題点、改善すべき点を会社にフィードバックしています。

私は、肺高血圧症およびコントロール症例において、tissue tracking を用いて右室、左室のストレイン解析を行いました。ストレイン値は、従来の方法を用いた数値と良い相関がみられ、tissue tracking で得られた数値が妥当であることが示されました。また、ストレイン値の低下は肺高血圧症における予後規定因子である肺動脈圧と強い相関がみられ、臨床上の病勢の評価、予後の予測にも有用であることが示唆されました。この結果は SCMR (アメリカ心臓 MRI 学会) で発表し、論文は International Journal of Cardiology に掲載されました (Yoshiaki Ohyama et al. Comparison of strain measurement from multimodality tissue tracking with strain-encoding MRI and harmonic phase MRI in pulmonary hypertension, International Journal of Cardiology 182 (2015) 342-348)。

2. データのクリーニング、品質管理、キャリブレーションについて

MESA では全米の多くの施設が参加し、データ部門もラボ、画像等で担当施設が分かれており、各施設でデータ収集、解析、品質管理が行われています。まとめられたデータは、University of Washington 内にある臨床研究コーディネーティングセンターである Collaborative Health Study Coordinating Center (CHSCC) に送られ、再度データチェックが行われ、アップデートされたデータは定期的なミーティングで発表され、問題がないかどうか議論されます。また、National Heart, Lung, Blood Institute (NHBLI) によるサイトビジットも年 1 回行われており、十分なデータマネージメントが行われています。

JHU は MRI 画像解析の拠点となる病院です。私が担当した大動脈のデータに関しては、すでに今までのフェローが解析したデータが残っていたのですが、クリーニングがされておらず、まとまったデータとして残っていませんでした。そのためデータを統合し、外れ値を同定して元画像をチェックする、値が入力ミスで間違っている場合は直す、または画像のクオリティが悪く数値に信頼性がなければ削除する、という作業を行いました。その中で感じたことは、やはりヒューマンエラーは起こりうるということです。ヒューマンエラーを 0 にする、ということは難しいと痛感しました。しかし、限りなく 0 にすることがデータの質を上げることになります。そのためには、複数人、複数回にわたるチェックが重要になります。

また、MRI はベースラインと 10 年後のフォローアップの 2 回行われています。この 2 つを使えば 10 年間での心臓の変化を捉えることができ、そこから心筋障害進展の規定因子がなにかを調べる longitudinal study を行うことができます。最近はこの longitudinal study が流行りで、われわれのラボでも盛んに行われています。しかし、ここで注意があります。ベースラインと 10 年後では MRI のシーケンスが異なります。例えば、心臓の動き、形態を評価するためのシネのシーケンスは、ベースラインが

first gradient echo (FGRE)、フォローアップでは Steady-state free precession (SSFP) というシーケンスを使用しています。これは、この 10 年間の間に、FGRE に変わって SSFP が一般に使用されるようになったためです。FGRE が一昔前のシーケンス、SSFP が現在使用されるシーケンスです。これは技術進歩という面で、当然の選択かと思えます。が、シーケンスが異なると、同じ心臓でも出される数値が変わってきます。例えば、左質重量、左室駆出率は FGRE のほうが大きく出て、左室容積は SSFP の方が大きく出ます。そのため、そのままでは 10 年間の変化を正確に評価できませんので、キャリブレーションが必要になります。キャリブレーションのために必要なサンプルサイズを算出し、同じ症例で FGRE、SSFP を行って、出てきた数値を用いて近似式をつくります。その近似式を用いて original value から calibrated value が算出されます。この過程ではもちろん統計家にコンサルトし、その指示のもとで作業を行います。こうして算出された数値データを用いて、longitudinal study ができるようになります。

3. おわりに

留学して早 1 年半が過ぎ、Dr. Lima をはじめ、日本、アメリカにおいて数多くのアドバイスをくださった方々に心から感謝しています。また、貴重な機会を与えてくださった日本臨床薬理学会にも、この場をお借りして心より感謝申し上げます。今後も心血管病の病態、予防において良い研究結果を示せるよう、精一杯取り組みたいと思っております。今後とも御指導の程よろしくお願い申し上げます。

(群馬大学医学部附属病院臨床試験部)