

学 位 論 文 題 名

Medical informatics studies on the diagnostic ability,
prognostic value, and cost-effectiveness of cardiovascular
magnetic resonance imaging

(心臓MRI検査の診断能、予後予測能および費用対効果に関する医療情報学的研究)

学位論文内容の要旨

[要 旨]

This thesis describes three studies I conducted to verify the usefulness of cardiovascular MRI. The three studies are outlined below.

1. Comparison with myocardial perfusion MRI and myocardial perfusion SPECT in the diagnostic performance of coronary artery disease

The diagnostic ability of stress myocardial perfusion magnetic resonance imaging (p-MRI) was compared with myocardial perfusion single photon emission computed tomography (SPECT), using a meta-analysis method. The diagnostic abilities of p-MRI and SPECT have been investigated in similar subject groups in reports published in English or Japanese. The reports I used for this analysis were selected according to a screening standard, which was established in advance. After consolidating the data from the selected reports, I compared (1) the integrated odds ratio, (2) the point estimation values of sensitivity/specificity, and (3) the summary ROC curve. For this analysis, I selected six reports (number of subjects: 153; number of coronary-artery target sites: 447). Meta-analysis revealed that the diagnostic ability of p-MRI was superior to that of SPECT regarding each of the parameters (1)-(3). This is considered to be supportive evidence of the usefulness of p-MRI.

2. Comparison of the cost-effectiveness of stress myocardial perfusion MRI and SPECT in patients with suspected coronary artery disease

The aim of this study was to perform a cost-effectiveness analysis (CEA) to compare myocardial perfusion magnetic resonance imaging (p-MRI) and single photon emission computed tomography (SPECT) in a Japanese setting. The CEA was performed from the payer's perspective. The subjects were outpatients who had

reported chest pain, had no history of myocardial infarction, and showed normal or equivocal stress electrocardiogram findings. The costs of imaging techniques and treatments were assessed using the reimbursements of medical fees from Japanese healthcare insurance for the year 2007. Clinical effectiveness was defined in terms of the percent correct diagnosis of coronary artery disease (CAD). Data from published studies provided probabilities for the CEA, including the sensitivity and specificity of each imaging modality. The cost effectiveness ratios (CERs) of p-MRI and SPECT were evaluated by using a decision tree model, and the two were compared. The CERs for diagnosis of CAD by p-MRI and SPECT were 1,988.2 and 2,582.0 Japanese Yen (JPY), respectively. The CERs for diagnosis and treatment of CAD by p-MRI and SPECT were 7,066.1 and 7,172.2 JPY, respectively. At a pre-test likelihood of CAD of 20-70%, the CERs for diagnosis of CAD by p-MRI and SPECT were 1,476.8-3,364.3 and 2,107.3-3,957.7 JPY, respectively. For outpatients with chest pain, p-MRI had good clinical effectiveness and cost-effectiveness compared with SPECT. In the management of patients with suspected CAD, p-MRI is as useful as SPECT.

3. Assessment of the prognostic value of normal stress cardiovascular magnetic resonance imaging

The aim of this study was to determine the prognostic value of normal stress cardiovascular MRI (CMR) by a systematic literature review and meta-analysis. The Medline database and the Cochrane Library were searched for articles published between January 1990 and November 2011. Prospective cohort studies of subjects who underwent stress CMR for known or suspected coronary artery disease (CAD), and that reported data on major adverse cardiac events (MACE) or hard cardiac events (nonfatal myocardial infarction or cardiac death) with a follow-up period of at least 6 months were included. Studies performed exclusively on patients with CAD were excluded. The summary relative risk ratio for MACE was 0.50 (95% confidence interval (CI): 0.44 to 0.58) for normal cine CMR and 0.09 (95% CI: 0.02 to 0.35) for normal perfusion CMR. The summary relative risk ratio for hard cardiac events was 0.36 (95% CI: 0.16 to 0.8) for normal cine CMR and 0.22 (95% CI: 0.07 to 0.66) for normal perfusion CMR. Normal stress CMR for patients known or suspected of having CAD has good prognostic value in predicting cardiac events. In particular, when the endpoint was defined as a hard cardiac event, patients who were negative in CMR had a markedly decreased risk of events than those who were positive in CMR.

In summary, the results of my studies suggested that the diagnostic ability and cost-effectiveness of CMR are same as or better than those of existing techniques. Also, my studies suggested that CMR has good prognostic value. These findings are considered to be supportive evidence for the utility of CMR.

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 齋 藤 健
副 査 教 授 小笠原 克彦
副 査 教 授 加 藤 千恵次

学 位 論 文 題 名

Medical informatics studies on the diagnostic ability, prognostic value, and cost-effectiveness of cardiovascular magnetic resonance imaging

(心臓MRI検査の診断能、予後予測能および費用対効果に関する医療情報学的研究)

虚血性心疾患は欧米では死因の第一位を占め、わが国においても生活様式の欧米化に伴い、その発症率と死亡率が増加しており、早期の治療につなげる正確な診断やより正確なリスクの評価は重要である。近年 CT (Computed Tomography)や MRI (magnetic resonance imaging)などの画像診断装置の性能向上に伴い、それらを用いて行う画像診断は心血管病変の診断や病態の解明において、その重要性が増してきている。その中でも心臓 MRI (cardiac MRI、以下 CMR)における高速撮像技術の進歩を背景とした冠動脈病変の検出、心筋バイアビリティの評価、および予後予測等に関する研究が増加してきている。しかしそれらの研究は、個々の診断能・予後予測能や画像所見と病態との関係、撮像条件の最適化等に関する研究にとどまっているだけでなく、多くが単一施設における少数症例を対象とした研究である。更には、外的妥当性や統計学的検出力に問題があるため、経済性より CMR の有効性を証明する根拠に乏しいのが現状である。

本学位論文は、CMR の虚血性心疾患の診断・予後予測およびその経済性について医療情報学の手法に基づく検証を試みた 3 研究を中心とする 6 章構成の集大成論文である。

第 1 章では、序論として虚血性心疾患に対する画像診断法の現状を概観、続いて CMR に関する研究の現状およびその問題点を述べ、本研究を行った動機および目的について説明した。

第 2 章では本学位論文で用いた研究手法およびデータの解析手法について概説した。

第 3 章では、メタアナリシスを用いた CMR の診断能の統合と既存検査（核医学検査）との比較について、心筋血流 MRI と評価方法が確立されている心筋血流 SPECT(single photon emission computed tomography)の診断能に関するメタアナリシスを行い、心筋血流 MRI は虚血心筋の検出に有用であるというエビデンスになりうるか検証した。心筋血流 MRI と心筋血流 SPECT の虚血性心疾患に対する診断能の比較に関する論文の検索を行い、あらかじめ設定した「選択基準」を満たす文献に対して、そのデータを抽出、結果を統合した。その結果に関し、(1)統合オッズ比、(2)感度・特異度の統合値(3)サマリー ROC 曲線、それぞれの比較を行った。その結果、比較対象(1)～(3)すべて心筋血流 MRI の診断能は心筋血流 SPECT より診断能に優れていることが示唆された。

第 4 章では、CMR の費用効果分析、核医学検査との比較について、日本の医療制度下において虚血性心疾患を疑われた被験者を対象とした心筋血流 MRI と心筋血流 SPECT の費用効果分析を行い、その結果を比較した。分析の立場は「保険支払者」とし分析の対象は心筋梗塞等の前歴はないものの、胸痛を訴え、負荷心電図検査にて異常を認めないもしくは異常を否定できない外来被験者とした。費用の算出は 2007 年診療報酬点数表に基づくとし、効果の定義は判断樹分析を基

に冠動脈病変の有無が正しく診断される確率とした。その結果、基本条件（検査前有病率 35%）において心筋血流 MRI と心筋血流 SPECT の診断に関する費用効果比はそれぞれ 1,988.2 円と 2,582.0 円であった。また診断・治療に関する費用効果比はそれぞれ 7,066.1 円と 7,172.2 円であった。また感度分析として検査前有病率を 20%から 70%まで変化させた診断に関する費用効果比は心筋血流 MRI において 1,476.8 円-3,364.3 円、心筋血流 SPECT において 2,107.3 円-3,957.7 円であった。胸痛を訴える外来被験者において心筋血流 MRI は心筋血流 SPECT と比較し、良好な費用対効果を示した。虚血性心疾患を疑われた被験者のマネージメントに関し、心筋血流 MRI は心筋血流 SPECT と同様に有用であることが示唆された。

第5章では、CMRの予後予測能に関するシステマティックレビューとメタアナリシスについて、CMR(負荷シネ MRI, 負荷心筋血流 MRI)にて「陰性」と診断された被験者の予後予測能をシステマティックレビューとメタアナリシスにて検討した。文献検索期間は1990年1月から2011年11月、文献データベースは「Medline」と「Cochrane Library」を用いた。最低6ヶ月以上の経過観察期間を設定し、主要有害心血管イベント(MACE: major adverse cardiac events)および重大心事故(hard cardiac events)をアウトカムの指標としたCMRの予後予測能を検討した文献を検索対象とした。検索の結果、「選択基準」を満たした11文献に関してデータを抽出し、データの統合を行った。主要有害心血管イベント発生をアウトカムの指標とした場合、負荷シネMRIおよび負荷心筋血流MRI陰性例の陽性例に対する統合リスク比はそれぞれ、0.50(95%信頼区間:0.44-0.58)と0.09(95%信頼区間:0.02-0.35)であった。また重大心事故発生をアウトカムの指標とした場合は0.36(95%信頼区間:0.16-0.8)と0.22(95%信頼区間:0.07-0.66)であった。心血管イベント発生に対し、CMRにおいて「陰性」と判定された症例は良好な予後予測能を持つと考えられる。特にアウトカムの指標を重大心事故とした場合、CMR陰性は陽性に比べて大きく心血管イベント発生のリスクが低下することが示唆された。

第6章では、これらの個々の研究成果が総括され、今後の研究について展望された。

口頭試問では、主査である齋藤からのメタアナリシスに必要な論文数に関する質問に的確に答えた。副査の加藤教授からのMRIと心筋血流SPECTの臨床における使用法の違い等についての指摘に的確に対応した。また、副査の小笠原教授からの発表用スライドの表現方法、記述方法に関する指摘内容も、公開発表時には改善されていた。

これを要するに、著者は、心臓MRI検査の診断能、予後予測能および費用対効果に関して、医療情報学の視点から取り組んだ初めての試みであり、今後の放射線診療の経済性評価及び、医療技術評価の手法提示に対して貢献するところ大なるものがある。

よって著者は、北海道大学博士(保健科学)の学位を授与される資格あるものと認める。