

# 東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	Performance of 99mTc aprotinin scintigraphy for diagnosing light chain (AL) cardiac amyloidosis confirmed by endomyocardial biopsy
別タイトル	心筋生検によって診断されたAL 心アミロイドーシスにおける99mTc アプロチニンシンチグラフィの性能
作成者(著者)	栗屋, 徹
公開者	東邦大学
発行日	2020.11.20
掲載情報	東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨.
資料種別	学位論文
内容記述	主査: 池田隆徳 / タイトル: Performance of 99mTc aprotinin scintigraphy for diagnosing light chain (AL) cardiac amyloidosis confirmed by endomyocardial biopsy / 著者: Toru Awaya, Ryogo Minamimoto, Kentaro Iwama, Shuji Kubota, Masatoshi Hotta, Risen Hirai, Masaya Yamamoto, Osamu Okazaki, Hisao Hara, Yukio Hiroi, Michiaki Hiroe, Masao Moroi / 掲載誌: Journal of Nuclear Cardiology / 巻号・発行年等: 27(4):1145-1153, 2020
著者版フラグ	none
報告番号	32661乙第2934号
学位記番号	乙第2776号
学位授与年月日	2020.11.20
学位授与機関	東邦大学
メタデータのURL	<a href="https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD67262918">https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD67262918</a>

# 博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

栗屋 徹より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2776 号

学位申請者 : あわ 栗 や 屋 とおる 徹

学位論文 : Performance of  $^{99m}\text{Tc}$ -aprotinin scintigraphy for diagnosing light chain (AL) cardiac amyloidosis confirmed by endomyocardial biopsy

(心筋生検によって診断された AL 心アミロイドーシスにおける  $^{99m}\text{Tc}$ -アプロチニンシンチグラフィーの性能)

著者 : Toru Awaya, Ryogo Minamimoto, Kentaro Iwama, Shuji Kubota, Masatoshi Hotta, Risen Hirai, Masaya Yamamoto, Osamu Okazaki, Hisao Hara, Yukio Hiroi, Michiaki Hiroe, Masao Moroi

公表誌 : Journal of Nuclear Cardiology  
DOI: 10.1007/s12350-019-01868-9  
DOI: 10.1007/s12350-020-02229-7

論文内容の要旨 :

【はじめに】

アミロイドーシスは不溶性であるアミロイド線維が、全身臓器に沈着し臓器障害を起こす難治性疾患である。このうち、異常形質細胞により産生された免疫グロブリンの軽鎖 (L 鎖) に由来するものを AL (amyloid light chain) アミロイドーシスと呼ぶ。特に心臓病変を合併した症例では予後 1 年以内と不良であるが早期診断にて化学療法や自家末梢血幹細胞移植を行えば予後が改善することが報告されている。AL 心アミロイドーシスの診断には心筋生検は有用だが、侵襲度が高く、非侵襲的な画像検査が求められている。心臓アミロイドーシスにおいて現在、骨シンチである  $^{99m}\text{Tc}$ -ピロリン酸シンチ検査が有用とされているが、ATTR アミロイドーシスの陽性率が高い一方で、AL アミロイドーシスでは陽性率が低いことが報告されている。また心臓 MRI における遅延造影 (LGE) 検査も有用であるが、AL アミロイドーシスでは、多発性骨髄腫に伴う腎不全合併例も多く造影困難である。また致死性不整脈合併例ではペースメーカーや ICD 留置の為、MRI 撮像自体が困難もしくはアーチファクトにて読影困難な

ことがある。<sup>99m</sup>Tc-aprotinin 検査はアミロイドへの特異性が高い薬剤で、MRI と比較して合併症や禁忌が少ない検査である。また腎シンチグラフィに用いられてきた歴史があり、1700 例以上の使用例で副作用は認めていない安全な薬剤である。アミロイドに集積するメカニズムはアミロイド内のプロテアーゼにセリンプロテアーゼインヒビターであるアプロチニンが結合するためと考えられている。<sup>99m</sup>Tc-aprotinin 検査における全身性アミロイドーシスの集積は報告されているが、AL 心アミロイドーシスの報告は少なく、また <sup>99m</sup>Tc-aprotinin 検査と心内膜下心筋生検とを比較した研究はほとんど報告がされていなかった。

#### 【目的】

AL 心アミロイドーシスにおける <sup>99m</sup>Tc-aprotinin 検査と心内膜下心筋生検とを比較した診断能を評価した。

#### 【方法】

<sup>99m</sup>Tc-アプロチニンシンチ検査と心筋生検を行った合計 10 例の患者（男性 7 例、女性 3 例、平均 61±12 歳）が登録された。シンチ検査は心筋生検施行日の前後 6 か月以内に施行され、心筋生検部位は 8 例が右室中隔、2 例が左心後壁から採取され冠動脈造影検査にて有意狭窄を呈した症例は除外した。病理は、Congo red 染色を用いてアミロイド沈着を評価した。<sup>99m</sup>Tc アプロチニン標識用キットは販売されていないため、国立国際医療研究センターにて自家製造した。標識用キットに <sup>99m</sup>Tc を加え、アプロチニンを <sup>99m</sup>Tc 標識したのち、標識率測定（95.6–99.8%）した。その後は無菌試験を実施し、合格したロットにより、実際の臨床研究に用いた。<sup>99m</sup>Tc アプロチニン 740MBq を投与し、90 分後から撮像を開始し、心臓の planar 像と SPECT 像を得た。被ばく量線量は 5.4–7.1mSV であった。

#### 【結果】

心内膜下心筋生検では 10 例中 5 例で AL 型のアミロイド沈着を認めた。原発性 AL アミロイドーシスは 2 例、多発性骨髄腫とマクログロブリン血症に伴う続発性 AL アミロイドーシスは 3 例であった。5 例全例が心不全を合併し、2 例は ICD 留置、また 3 例は経過中に突然死もしくは心不全死された。AL 心アミロイドーシス症例では <sup>99m</sup>Tc-aprotinin SPECT/CT 画像では 5 例全例、planer 像は 4 例集積した。<sup>99m</sup>Tc-ピロリン酸シンチ検査は AL 心アミロイドーシス症例の 3 例に施行し 1 例のみ集積を認めた。心臓 MRI 検査は 1 例偽陰性症例があったが、その他の症例では <sup>99m</sup>Tc-aprotinin SPECT/CT 画像とも相関性のある画像所見であった。非心アミロイドーシス症例では Planer 像は全例集積なく、SPECT/CT 画像では 3 例で軽微な集積を認めた。

#### 【考察】

今回心内膜下心筋生検にてアミロイド沈着が認められた 5 例全例で <sup>99m</sup>Tc-aprotinin SPECT/CT 画像は集積した。<sup>99m</sup>Tc-ピロリン酸シンチや心臓 MRI 検査で偽陰性の症例はいずれも <sup>99m</sup>Tc-aprotinin SPECT/CT 画像では集積を認めた。また化学療法（Melphalan+Dexamethasone）前後で <sup>99m</sup>Tc-aprotinin 検査を施行した症例では、化学療法前に認めていた心筋集積が化学療法後消失したことから、アプロチニン（セリンプロテアーゼインヒビター）はアミロイドーシスの集積評価だけでなくアミロイド内のプロテアーゼの活動性の評価もしている可能性が示唆された。また従来から使用されている <sup>99m</sup>Tc-ピロリン酸シンチ検査は 3 例中 1 例しか集積は認めず、AL 心アミロイドーシスには有用性が低いと考えられた。本研究の限界としてはサンプルサイズが小さいことである。

#### 【結語】

<sup>99m</sup>Tc-aprotinin 検査の AL 心アミロイドーシスの診断における可能性が示唆された。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2776 号	氏 名	栗 屋 徹
学位審査担当者	主 査	池 田 隆 徳
	副 査	渡 邊 善 則
	副 査	五 味 達 哉
	副 査	堀 正 明
	副 査	内 藤 篤 彦

学位論文の審査結果の要旨 :

アミロイドは不溶性の線維状タンパク質であり、臓器に沈着することで様々な臓器障害を引き起こす。心臓にアミロイドが蓄積すると、心アミロイドーシスを発症する。アミロイドーシスのなかで免疫グロブリンの軽鎖に由来するものを AL (amyloid light chain) アミロイドーシスと呼んでおり、心臓病変を合併した症例の予後は不良であることが知られている。アミロイドーシスの確定診断は、心筋生検によってなされているが、非侵襲検査法による診断が強く望まれている。<sup>99m</sup>Tc-ピロリン酸 (PYP) シンチ検査や遅延造影 (LGE) 心臓 MRI 検査の有用性が報告されているが、AL 心アミロイドーシスにおいては診断精度や腎機能への影響などから施行できないことが多い。申請者らは、近年、全身性 AL アミロイドーシスの診断に有用と報告された <sup>99m</sup>Tc-アプロチニンシンチ検査が、AL 心アミロイドーシスの診断においても有用であるかを評価した。

対象は AL 心アミロイドーシスが疑われた 10 例 (男性 7 例、女性 3 例、平均 61±12 歳) である。冠動脈造影検査で有意狭窄を呈した症例は除外された。10 例に対して、<sup>99m</sup>Tc-アプロチニンシンチ検査と心筋生検が行われた。<sup>99m</sup>Tc-アプロチニンシンチ検査は、無菌的に自家製造された <sup>99m</sup>Tc アプロチニン標識用キットを使用し、心筋生検施行日の前後に施行され、planar 画像と SPECT-CT 画像が得られた。(心内膜下) 心筋生検の部位は 8 例が右室中隔、2 例が左心後壁であり、Congo red 染色を用いてアミロイド沈着が病理学的に評価された。結果として、心筋生検では 10 例中 5 例で AL 型のアミロイドの沈着が認められた。Planer 画像による評価では、生検で AL アミロイド沈着を認めた 5 例中 4 例で陽性 (1 例偽陰性)、沈着が認められなかった 5 例全例で陰性であった。SPECT-CT 画像による評価では、心筋生検で AL アミロイド沈着を認めた 5 例全例で陽性であったが、沈着が認められなかった 5 例中 2 例で陰性 (3 例偽陽性) であった。また、LGE 心臓 MRI 画像との比較や、非 AL アミロイドーシス (肥大型心筋症) 患者での経時的経過による画像の差異、治療 (化学療法) 前後の画像所見の変化などから、AL 心アミロイドーシスの診断において、<sup>99m</sup>Tc-アプロチニンシンチ検査は有用である可能性が高いと結論づけた。

2020 年 9 月 29 日に開催された学位審査会において、研究要旨をプレゼンテーションした後、内容について活発な質疑応答がなされた。質問として、対象となったアミロイドーシス疑い患者の臨床的根拠は何か、アプロチニンが心筋組織の何を染めていたのか、アプロチニンは今後市販される可能性はあるのか、<sup>11</sup>C-Pittsburgh B (PIB) PET-CT との使い分けをどう考えるか、SPECT-CT 画像の処理はどのように行ったか、AL 心臓アミロイドーシスと診断された患者の治療はどうなっているか、などの質問が、主査および副査から申請者に投げかけられた。それらすべての質問事項に対して、申請者は適切に返答した。

以上より、AL 心アミロイドーシスの診断において <sup>99m</sup>Tc-アプロチニンシンチ検査の有用性を示唆した本研究の臨床的意義は高く、本論文は学位に値するとの結論に達し、学位審査会を終了した。