

令和 5 年 5 月 23 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K16721

研究課題名（和文）ピロリン酸シンチグラフィの三次元定量評価を用いた心アミロイドーシス診断の研究

研究課題名（英文）Three-dimensional quantitative evaluation of pyrophosphate scintigraphy for the diagnosis of cardiac amyloidosis

研究代表者

渡辺 悟 (WATANABE, Satoru)

金沢大学・先進予防医学研究科・特任助教

研究者番号：90859703

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：ピロリン酸シンチグラフィを用いたATTR心アミロイドーシスの診断・重症度評価において、集積体積に関連した三次元定量評価が、従来の三次元定量評価や二次元定量評価よりも精度が優れていることを示した。集積体積を用いた診断精度は、ごく一部の例外を除き、心筋生検と同等であることを示した。集積体積は予後に関係する心機能指標と有意に相関すること、従来法よりも相関が強いことを示した。ピロリン酸の注射後、1時間後も3時間も、集積体積を用いた評価精度が同等であることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来法よりも正しく診断できれば、治療方針が変わり、予後が改善する。ATTR心アミロイドーシスで最も正確な診断方法は心筋生検だが、心機能低下患者や高齢者では危険である。新しい方法で低侵襲かつ高精度に診断できれば、患者のリスクを減らし、なおかつ早期診断できる。同疾患の新治療薬は早期ほど効果が高いため、予後改善に貢献する。集積体積が「疾患重症度の精密な評価」や「治療効果判定」などに活用できることが期待される。新しい治療薬は高価であり、効果的な投与法が分かれば、医療経済の面でも貢献できる。ピロリン酸は投与3時間後の撮像が多いが、1時間後で検査が終われば、患者および医療関係者のQOLが向上する。

研究成果の概要（英文）：(1) In the diagnosis and severity evaluation of ATTR cardiac amyloidosis using pyrophosphate scintigraphy, we showed that three-dimensional quantitative evaluation based on the volume of abnormal uptake was more accurate than conventional three-dimensional quantitative evaluation and two-dimensional quantitative evaluation. (2) The diagnostic accuracy of the volumetric parameter was comparable to that of endomyocardial biopsy. (3) We showed that the volume of abnormal uptake significantly correlated with prognostic factors, and that the correlation was stronger than that of conventional methods. (4) The performance of evaluation using volumetric parameters was equivalent at both 1 and 3 hours after pyrophosphate injection.

研究分野：放射線科学関連

キーワード：心アミロイドーシス ATTR ピロリン酸シンチグラフィ PYP 定量評価 SPECT 三次元 SUV

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 心アミロイドーシスは超高齢化社会とともに今後ますます増加する予後不良な疾患であり、心不全パンデミックの一因でもある。欧米では 80 歳以上の剖検例の 25% に心臓へのアミロイド沈着が認められたとの報告もある。近年、この疾患の治療薬であるタファミジスが世界的に注目されている。同薬はトランスサイレチン型心アミロイドーシスにおける第 Ⅲ 相臨床試験にて有効性が明らかとなり、FDA (米国食品医薬品局) によりブレイクスルー・セラピー (画期的治療薬) に指定された (N Engl J Med. 2018;379:1007-1016)。日本でも先駆け審査指定制度の対象となり、2018 年から適用拡大された。タファミジスは疾患の早期ほど効果を発揮することが報告されており、早期から治療開始できれば、医療経済の面からも貢献度が高い。心アミロイドーシスの確定診断には心筋生検が重要であるが、心機能が低下した患者あるいは高齢の患者での心筋生検は危険であり、診断が遅れる場合や困難な場合も少なくない。画期的な治療薬が実用化された今、その強みを最大限に活かすため、生検に代わる低侵襲かつ高精度の次世代型早期診断方法の確立が喫緊の課題である。

(2) 次世代の診断方法として本研究代表者が考えたのが、<sup>99m</sup>Tc-pyrophosphate (ピロリン酸) シンチグラフィに最新の技術を応用する方法である。心アミロイドーシスの診断におけるピロリン酸シンチグラフィの定性評価の有用性は古くから知られてきたが、近年、同検査の二次元画像の定量評価が簡便かつ高精度で有用であることが相次いで報告された。そして、2019 年の米国心臓核医学会の指針を始め、世界的にとっても注目されている。一方で近年、撮像および画像解析の技術革新によって、核医学の三次元画像である SPECT において新しい定量評価指標 (SUV) が実用化され始めた。この最新技術は従来の二次元画像の解析では不可能であったブレイクスルーを実臨床にもたらすことが期待されているが、本疾患では殆ど応用されていない。

### 2. 研究の目的

(1) 本研究の目的は、ピロリン酸シンチグラフィを用いた心アミロイドーシスの診断に最新技術を応用し、生検に代わる低侵襲かつ高精度の次世代型早期診断方法を確立することである。

(2) 本研究の目的を達成できれば、心アミロイドーシスの早期治療および予後改善につながり、医療経済の面からも貢献度が高い。また早期発見にとどまらず、病型分類・リスク層別化・個別化医療・経過評価・治療効果判定などには高精度な指標である SUV が役立ち、実臨床における診断と治療に大きなインパクトを与えることが予想される。さらに、SPECT における SUV 評価の臨床応用を確立できれば、その手法は他の疾患および他の核医学検査にも応用が可能であり、新たなイノベーションの可能性を開く。

### 3. 研究の方法

【概要】本研究は以下の 3 つから構成される。

- (1) SUV 評価法の確立および従来法との診断精度の比較
- (2) SUV 評価法の改良
- (3) 他の検査とピロリン酸シンチグラフィの比較および相補的利用の検討

【詳細】

(1) SUV 評価法の確立および従来法との診断精度の比較

1-1. 様々な臓器における集積強度の基準値の評価

心筋へのピロリン酸の異常集積を評価するためには、その近傍の様々な臓器 (心臓内腔、大動脈、骨など) における生理的集積および病的集積 (骨折、関節炎など) の理解が必須である。最終的に心アミロイドーシスではないと診断した症例のデータも含めて、各臓器における集積強度の基準値を SUV によって評価する。

1-2. 心筋生検と比較したピロリン酸シンチグラフィの診断精度の評価

低侵襲なピロリン酸シンチグラフィによって、心筋生検と同等の診断精度が達成できるのか評価する。心筋生検をゴールドスタンダードとして、心アミロイドーシス症例群と心アミロイドーシスではない症例群に分ける。そして、各症例の心筋へのピロリン酸の集積強度を SUV にて評価して、ROC 解析によって疾患の診断精度 (感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率、オッズ比など) を評価する。

1-3. 二次元定量指標と三次元定量指標の比較

近年世界的に報告されているのは、ピロリン酸シンチグラフィの二次元画像に基づいた心臓対側肺野比 (heart to contralateral lung ratio: H/CL) を用いた研究結果である。二次元定量指標 (H/CL) と三次元定量指標 (SUV) の関係性を評価し、それぞれの疾患診断精度を比較する。

(2) SUV 評価法の改良

2-1. SUV に関連した各種指標の比較

SUV には解析方法によって SUVmax・SUVmean・SUVpeak などいくつかの種類があり、それぞれに

長所・短所がある。また、SUV と異常集積の体積から算出される指標もあり、腫瘍の分野では例えば MTV (metabolic tumor volume: 代謝腫瘍体積) などが活発に研究されている。まずは一般的な SUVmax および SUVmean にて研究を行い、次にその他の指標でも解析を行い、心アミロイドーシスの実臨床においてどの指標がどう活用できるのかを明らかにする。

## 2-2. SPECT 撮像タイミングの比較

ピロリン酸の注射後、SPECT 撮像タイミングは 1 時間後と 3 時間後でどちらの方が心アミロイドーシスの診断精度がよいのか比較する。

### (3)他の検査とピロリン酸シンチグラフィの比較および相補的利用の検討

心臓の精査のために行われる血液検査( BNP、トロポニン T など)、心臓超音波検査( 心室中隔厚、左室後壁厚、LVEF、GLS など)、心電図( QRS など)、心臓造影 MRI、心臓カテーテル検査などとピロリン酸シンチグラフィの SUV の関係を調べる。また、ピロリン酸シンチグラフィと他の検査を組み合わせることで疾患の診断精度を評価する。

## 4. 研究成果

### (1) 研究の主な成果

ピロリン酸シンチグラフィを用いた ATTR 心アミロイドーシスの診断・重症度評価において、集積体積に関連した三次元定量評価( cardiac pyrophosphate volume: CPV、cardiac pyrophosphate activity: CPA) が、従来の三次元定量評価( SUV 関連指標) や二次元定量評価よりも精度が優れていることを示した。集積体積を用いた診断精度は、ごく一部の例外を除き、ゴールドスタンダードである心筋生検と同等であることを示した。集積体積は予後に関与する心機能指標( ECV、GLS、LVEF など) と有意に相関すること、従来法よりも相関が強いことを示した。ピロリン酸の注射後、1 時間後も 3 時間後も、集積体積を用いた評価精度が同等であることを示した。

### (2) 得られた成果の位置づけとインパクト

従来法で偽陰性・偽陽性と診断された患者を正しく診断できれば、治療方針が変わり、予後の改善が期待される。ATTR 心アミロイドーシスの診断のゴールドスタンダードは心筋生検だが、心機能が低下した患者あるいは高齢の患者では危険である。ピロリン酸シンチグラフィにて低侵襲かつ高精度に診断できれば、患者のリスクを減らし、なおかつ早期診断につながる。同疾患の原因治療薬は早期ほど効果を発揮することが報告されており、予後の改善が期待される。集積体積が「疾患の重症度のより精密な定量評価」や「治療効果判定」などに活用できることが期待される。新しい原因治療薬は非常に高価であり、より効果的な投与方法が分かれば、医療経済の面からも貢献度が高い。日本ではピロリン酸投与 3 時間後に撮像することが多いが、1 時間後の撮影にて検査が終了できれば、患者の QOL が向上する。また、検査効率が上がり、放射線技師の QOL も向上する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Watanabe Satoru, Nakajima Kenichi, Wakabayashi Hiroshi, Yoneyama Hiroto, Yoshida Shohei, Komatsu Junji, Konishi Takahiro, Inaki Anri, Kinuya Seigo	4. 巻 29
2. 論文標題 Volumetric evaluation of 99mTc-pyrophosphate SPECT/CT for transthyretin cardiac amyloidosis: Methodology and correlation with cardiac functional parameters	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Nuclear Cardiology	6. 最初と最後の頁 3102 ~ 3110
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12350-021-02857-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 渡辺 悟
2. 発表標題 心アミロイドーシスにおける核医学の最先端（骨シンチグラフィ、MIBG心筋シンチグラフィ、アミロイドPET、人工知能）
3. 学会等名 第33回 日本心血管画像動態学会 シンポジウム4：心臓アミロイドーシスUp to date（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 渡辺 悟
2. 発表標題 心アミロイドーシスの診断における核医学の役割
3. 学会等名 第61回日本核医学会学術総会 核医学会シンポジウム9 心アミロイドーシスの診断・治療（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Watanabe Satoru
2. 発表標題 Volumetric evaluation of 99mTc-pyrophosphate SPECT/CT in patients with transthyretin cardiac amyloidosis: optimization and correlation with cardiac functional parameters
3. 学会等名 Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Watanabe Satoru
2. 発表標題 Volumetric Evaluation of 99mTc-pyrophosphate SPECT/CT in Patients with Transthyretin Cardiac Amyloidosis: Correlation with Cardiac Functional Parameters
3. 学会等名 The 34rd Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡辺 悟
2. 発表標題 ATTR心アミロイドーシスにおける99mTcピロリン酸心筋集積の体積指標と心不全リスク指標の関係
3. 学会等名 第31回日本心臓核医学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡辺 悟
2. 発表標題 ATTR心アミロイドーシスにおける99mTcピロリン酸SPECT/CTの三次元定量指標と心機能指標の相関
3. 学会等名 第61回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡辺悟
2. 発表標題 心アミロイドーシスにおける99mTcピロリン酸集積体積指標の有用性
3. 学会等名 第30回日本心臓核医学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Watanabe Satoru
2. 発表標題 Quantitative evaluation of 99mTc-PYP scintigraphy in cardiac amyloidosis
3. 学会等名 第60回日本核医学会学術総会・日中核医学交流会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡辺悟
2. 発表標題 心アミロイドーシスにおけるピロリン酸シンチグラフィの撮像タイミングの検討
3. 学会等名 第60回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Watanabe Satoru
2. 発表標題 Volumetric Evaluation of 99mTc-pyrophosphate SPECT/CT in the Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis
3. 学会等名 The 33rd Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡辺悟
2. 発表標題 ピロリン酸シンチグラフィを用いた心アミロイドーシスの診断
3. 学会等名 第117回日本核医学技術学会北陸地方会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Watanabe Satoru
2. 発表標題 Quantitative evaluation of 99mTc-pyrophosphate SPECT/CT in the diagnosis of transthyretin amyloid cardiomyopathy
3. 学会等名 Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------