

令和 6 年 5 月 28 日現在

機関番号：16201

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K15766

研究課題名（和文）アミロイドPETを用いた新たな心アミロイドーシス診療の構築

研究課題名（英文）Establishment of a Novel Cardiac Amyloidosis Clinic Utilizing Amyloid PET Imaging

研究代表者

則兼 敬志（Norikane, Takashi）

香川大学・医学部・助教

研究者番号：90623223

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：心臓アミロイドーシスの診断および治療効果判定におけるPiB PET/CTの有用性について検討した。まず、至適撮像プロトコルの検討を行い、心臓アミロイドーシスの診療におけるPiB PET/CTの撮像においては、PiB投与10分後からの撮像が最適と思われた。また、ATTR型とAL型との鑑別にもPiB PET/CTは有用である可能性が示唆された。さらに、ATTR型の心臓アミロイドーシスにおいて、特異的治療による治療後にPiBの集積低下が認められ、効果判定にもPiB PET/CTが有用である可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心臓アミロイドーシスにPiBが集積する可能性は示唆されていたが、定まったプロトコルはなく、過去の報告でも様々であった。最適なプロトコルが示唆できたことは学術的意義が高い。また、心臓アミロイドーシスの病型診断は、心筋生検がゴールドスタンダードである。しかしながら、侵襲が極めて高い。画像検査により病型診断が可能になれば、患者さんへの負担が軽減する。さらにATTR型の心臓アミロイドーシスの特異的治療の治療効果判定は現在複数の臨床症状や血液検査を総合的に行うが、PiB PET/CTで半定量的に客観的評価できる可能性が示唆されたことは社会的に有意義である。

研究成果の概要（英文）：The utility of PiB PET/CT in diagnosing cardiac amyloidosis and evaluating treatment efficacy was investigated. Initially, imaging protocols were examined, revealing that imaging 10 minutes post-PiB administration was optimal for diagnosing cardiac amyloidosis with PiB PET/CT. The findings also indicated that PiB PET/CT might differentiate between ATTR and AL types. Additionally, in ATTR-type cardiac amyloidosis, a reduction in PiB accumulation was observed following specific therapy, suggesting that PiB PET/CT could be beneficial in assessing treatment efficacy.

研究分野：放射線医学

キーワード：アミロイド PiB PET/CT

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

心臓アミロイドーシスは、比較的稀な疾患とされていたが、画像診断技術の進歩や治療薬が認可されたことに伴い、診断される頻度が高くなってきている。心臓アミロイドーシスの診断のゴールドスタンダードは心内膜心筋生検であるが、極めて侵襲の高い検査である。そのため、低侵襲で診断できる方法が模索され、アルツハイマー型認知症患者における脳のアミロイド沈着を画像化する目的で開発されたアミロイドイメージング剤である C-11 Pittsburgh Compound-B (PiB) を心臓に応用し、PiB positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) でも低侵襲に心臓アミロイドーシスを診断できる可能性が示唆されている。しかしながら、PiB PET/CT での心臓アミロイドーシスの最適な撮像プロトコルや条件は定まっていない。さらに、心臓アミロイドーシスにはトランスサイレチンや軽鎖由来のアミロイドなど多数の病型があり、その診断への寄与の程度も不明である。

また、心臓アミロイドーシスの一型であるトランスサイレチン型心臓アミロイドーシスでは 2019 年に世界に先駆けて本邦で特異的治療薬が認可されたが、その治療効果判定や治療によるアミロイドの変化についてもまだまだ不明な点が残っている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、PiB PET/CT を用いて心臓アミロイドーシス診療における最適な撮像プロトコルの検討を行うことである。

また、PiB PET/CT を用いて心臓アミロイドーシスの病型まで踏み込んだ診断が可能かを評価する。さらに、特異的治療が行われた場合に治療効果判定が可能かを検討することである。

3. 研究の方法

対象

心臓アミロイドーシスと診断もしくは疑われた者を対象とする。

PiB PET/CT 検査

PiB を約 5.0MBq/kg 静脈内投与し、投与直後から 30 分間胸部領域のダイナミック撮像 (PiB の静脈内投与直後から 30 分間画像データの連続収集) を行う。収集データから Retention index (RI) image (15-25 分の各ピクセルにおける平均カウントを 0-20 分の時間カウント曲線の積分値で除したものと 10-20 分、20-30 分の standardized uptake value (SUV) image (通常の PET 画像) を作成する。RI は、個人の核種の洗い出しを考慮した放射性核種の集積を数値化したもので、SUV は集積放射能をその人の体重で補正数値化したものである。

評価

画像評価：

心筋への集積を視覚的評価として血液プールと比較して、心筋集積が Grade 0: 血液プールと同程度以下、1: 心筋の方が軽度強い、2: 心筋の方が明らかに強い、の 3 point scale で評価。

心筋への集積程度を半定量的評価として RI、SUV、心筋血液プール集積比 (myocardial to blood pool ratio: MBR)) を測定。

臨床的評価：

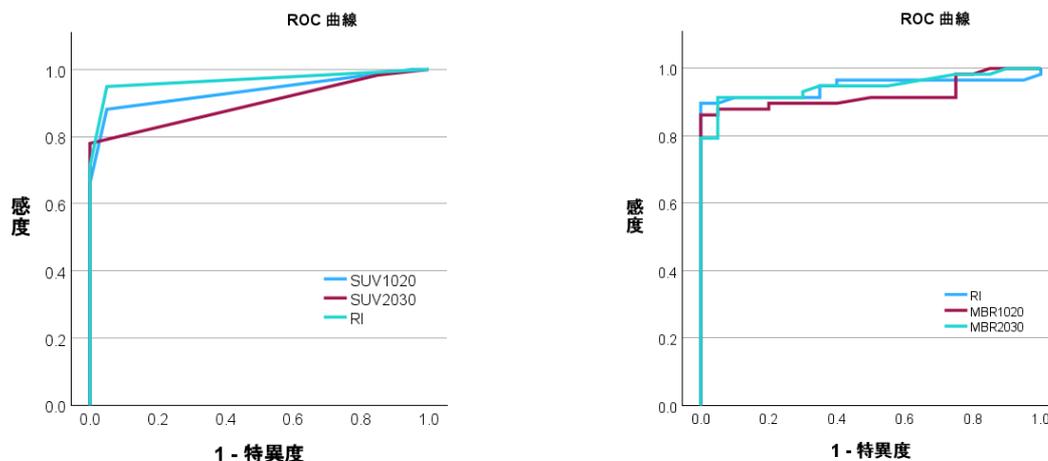
患者背景として年齢・性別などの要素、また心機能評価として左室収縮能や血液検査での NT-proBNP を用いる。

4. 研究成果

心臓アミロイドーシスが疑われた 79 名に対し PiB PET/CT を行った。最終的に心臓アミロイドーシスと診断されたのは 59 名、非心臓アミロイドーシスと診断されたのは 20 名であった。視覚的評価では、RI 画像では非心臓アミロイドーシスでは 1 例で Grade 1、残りは Grade 0 で、心臓アミロイドーシス症例では、Grade 0 が 3 例、Grade 1 が 14 例、Grade 2 が 42 例であった。SUV10-20 分でも、非心臓アミロイドーシスでは 1 例で Grade 1、残りは Grade 0 で、心臓アミロイドーシス症例では、Grade 0 が 7 例、Grade 1 が 13 例、Grade 2 が 39 例であった。SUV20-30 分では、非心臓アミロイドーシス症例は全症例で Grade 0 で、心臓アミロイドーシス症例では、Grade 0 が 13 例、Grade 1 が 29 例、Grade 2 が 17 例であった。半定量的評価では、心臓アミロイドーシス症例では RI-MBR は平均 1.71、SUV10-20 分-MBR、SUV20-30 分-MBR はそれぞれ平均

1.82、1.48 であった。非心臓アミロイドーシス症例の RI-MBR、SUV10-20 分-MBR、SUV20-30 分-MBR はそれぞれ 1.05、1.05、0.87 で有意に心臓アミロイドーシス群より集積は低かった。

ROC 解析では、視覚的評価において RI を用いた場合は AUC 0.967、SUV10-20 分では 0.935、SUV20-30 分では 0.898 であった。半定量的評価では、RI-MBR を用いた場合は AUC 0.946 で、SUV10-20 分-MBR、SUV20-30 分-MBR を用いた場合は、0.922、0.946 であった。



さらに心臓アミロイドーシスの内、AL 型は 6 名、ATTR 型は 53 名であった。AL 型心臓アミロイドーシスにおける RI-MBR、SUV10-20 分-MBR、SUV20-30 分-MBR はそれぞれ 2.13、2.24、1.72 で ATTR 型心臓アミロイドーシスの 1.66、1.78、1.46 より有意に高値を呈した。

PiB PET/CT で心臓アミロイドーシスの診断および病型診断が可能となる可能性が示唆された。

ATTR 心臓アミロイドーシス症例において特異的治療薬による治療前後で PiB PET/CT を行った 27 例を対象に治療前後の PiB 集積について検討した。PET 検査は PiB の静脈内急速静注と同時に 30 分間のダイナミックスキャンを開始し、心臓領域のデータ収集を行った。得られたデータから RI 画像と SUV10-20 分の画像を再構成し、それから RI および SUV の MBR を測定し、RI-MBR と SUV-MBR を算出した。MBR の計算式は以下のように定義した： $MBR = (postMBR - pre MBR) / pre MBR \times 100$ 。さらに、治療前後の NT-proBNP の変化も調べた。治療前の RI-MBR は治療後のそれよりも有意に高かった (平均 \pm SD; 1.68 ± 0.36 vs 1.50 ± 0.37 , $p = 0.017$)。SUV-MBR は治療前が治療後より高かったが有意ではなかった (平均 \pm SD; 1.72 ± 0.44 vs 1.69 ± 0.41 , $p = 0.265$)。平均 NT-proBNP は治療前後で有意差はなかった。治療により NT-proBNP が減少したのは 18 症例で、RI-MBR と SUV-MBR は NT-proBNP が増加した 9 例に比して有意に低下した (RI-MBR; -14.41% vs 7.34% , $p = 0.029$ 、SUV-MBR; -4.32% vs 8.04% , $p = 0.027$)。PiB 集積は治療効果を反映している可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Miyatake Misaki, Norikane Takashi, Imajo Masashi, Takami Yasukage, Mitamura Katsuya, Yamamoto Yuka, Maeda Yukito, Noma Takahisa, Nishiyama Yoshihiro	4. 巻 NA
2. 論文標題 LV functional evaluation on 11C-PiB PET/CT in cardiac amyloidosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Nuclear Cardiology	6. 最初と最後の頁 NA
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12350-022-02966-x	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyatake Misaki, Norikane Takashi, Imajo Masashi, Takami Yasukage, Mitamura Katsuya, Yamamoto Yuka, Maeda Yukito, Noma Takahisa, Nishiyama Yoshihiro	4. 巻 N/A
2. 論文標題 LV functional evaluation on 11C-PiB PET/CT in cardiac amyloidosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Nuclear Cardiology	6. 最初と最後の頁 N/A
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12350-022-02966-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tani Yuki, Norikane Takashi, Takami Yasukage, Mitamura Katsuya, Yamamoto Yuka, Morimoto Masatoshi, Noma Takahisa, Nishiyama Yoshihiro	4. 巻 N/A
2. 論文標題 Potential utility of 18F-NaF PET/CT in cardiac amyloidosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Nuclear Cardiology	6. 最初と最後の頁 N/A
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12350-021-02585-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Takashi Norikane
2. 発表標題 Association between 11C-PiB and 99mTc-PYP uptake and serum biomarkers in cardiac amyloidosis
3. 学会等名 第61回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2021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
---------	---------