

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 12 日現在

機関番号：24303

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2017

課題番号：26870497

研究課題名(和文)筋疾患の診断・病態評価へのアミロイド・タウイメージングの新規応用

研究課題名(英文) Amyloid and tau imaging in the diagnosis of myopathy

研究代表者

能登 祐一 (NOTO, YUICHI)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：50637270

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)：封入体筋炎患者9人、炎症性筋炎患者4名に対し、全身筋のアミロイドイメージングとしての<sup>11</sup>C-PIB-とタウイメージングとしての<sup>18</sup>F-FDDNP-PET検査を施行し、上肢、体幹、下肢の筋における放射活性を測定した。<sup>18</sup>F-FDDNP-PET検査は全被験者の全身筋にてユビキタスに放射活性が測定され、各疾患群での差異や部位特異性は認めなかった。<sup>11</sup>C-PIB-PET検査では、封入体筋炎群で、炎症性筋炎群に比し有意に放射活性が高く、部位ごとの検討では、前腕部、下腿部の筋にて有意に活性が高かった。<sup>11</sup>C-PIB-PETによる筋のアミロイドイメージングは封入体筋炎診断に有用である可能性がある。

研究成果の概要(英文)：To elucidate the utility of amyloid and tau imaging in the diagnosis of inclusion body myositis (IBM), whole muscle <sup>11</sup>C-PIB- and <sup>18</sup>F-FDDNP-positron emission tomogram (PET) scan was performed in 9 patients with IBM and 4 patients with inflammatory myopathy. In the <sup>18</sup>F-FDDNP PET scan, there was no differences in the standardized uptake values (SUV) (which express local radioactivity concentration) between IBM and inflammatory myopathy groups. Regarding <sup>11</sup>C-PIB-PET scan, averaged SUV measured from limb and trunk muscles was significantly higher in IBM patients than in inflammatory patients. Amyloid muscle imaging may be useful in differentiating IBM from inflammatory myopathy.

研究分野：神経筋疾患

キーワード：封入体筋炎 多発性筋炎 皮膚筋炎 PET アミロイド タウ

## 1. 研究開始当初の背景

封入体筋炎は、中高年以上で発症する筋疾患の中で最も多い疾患である。有効な根本的治療法はいまだなく、症状としては上肢遠位筋、大腿筋優位の筋力低下を呈し、緩徐進行性で、最終的に深刻な身体障害を来す。また、これまで、皮膚筋炎や多発性筋炎と同じく、特発性炎症性筋疾患と考えられてきた。筋への炎症細胞浸潤が認められるものの、皮膚筋炎や多発性筋炎で高い確率で陽性となる抗 Jo-1 抗体のような、封入体筋炎に特異性の高い自己抗体は見つかっていなかったが、研究開始当初頃、筋に存在する Cytosolic 5'-Nucleotidase 1A (cN1A) に対する抗体が封入体筋炎の発症に寄与する可能性が報告された (Pluk et al. Ann Neurol 2013, Lerman et al. Ann Neurol 2013.)。これは自己免疫的発症機序を支持するものである。一方で、病理学的に炎症性の所見だけでなく、変性疾患的特徴も認められることがわかってきた。封入体筋炎患者の筋内に認められる凝集体の成分が、アルツハイマー病患者脳にみられる  $\beta$ -amyloid、tau 蛋白、また、前頭側頭型認知症患者脳にみられる TDP-43 蛋白であることが明らかとなった。アルツハイマー病と共通して、小胞体ストレス、プロテアソーム阻害、ミトコンドリア異常、酸化ストレスなどが個別に、もしくは競合して異常蛋白の凝集体形成に寄与している可能性がある。封入体筋炎発症の第一の病態が、変性的機序であるのか、自己免疫的機序であるのか、依然、論議されているところである。

封入体筋炎の診断は、緩徐進行の上肢遠位、大腿の筋力低下から本疾患を疑い、最終的には、侵襲的な筋生検を施行し、筋内への単核球浸潤、縁取り空胞を伴う筋線維の証明によりなされる。針筋電図検査も、筋疾患の診断において有用であるが、神経原性変化と考えられる所見が混在することもあり、症状経過から、筋萎縮性側索硬化症と鑑別が困難な場合もある。申請者は、封入体筋炎の診断に、非侵襲的検査である前腕部での筋超音波検査が有用であることを報告しているが (Noto et al. Muscle Nerve 2013) さらなる診断精度の向上が求められる。また、封入体筋炎の治療として、有効性は確立していないが、免疫グロブリン大量静注療法がある。有効例における免疫グロブリンの作用機序は不明であり、その治療効果をモニタリングする検査法もない。

封入体筋炎における  $^{11}\text{C}$ -PIB-PET、 $^{18}\text{F}$ -FDDNP-PET を用いた筋への  $\beta$ -amyloid 沈着の証明

$^{11}\text{C}$ -PIB、 $^{18}\text{F}$ -FDDNP はアルツハイマー病の病理の生体イメージング目的に開発された、PET (陽電子放射断層撮影) 検査用のトレーサーであり、この技術の実用化はアルツハイマー病の臨床研究にブレークスルーをもたらした。 $^{11}\text{C}$ -PIB は  $\beta$ -amyloid に特異的に

結合するとされ、 $^{18}\text{F}$ -FDDNP は  $\beta$ -amyloid のみでなく、Tau 蛋白へも結合するとされ、両者を用いることにより、より詳細な病態評価が可能である。近年、封入体筋炎患者の腓腹筋での PIB の取り込み上昇と病理所見から、筋への  $\beta$ -amyloid 沈着を証明する報告がなされた (Maetzler et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011) が、少人数での検討である。また、 $^{18}\text{F}$ -FDDNP を用いた筋疾患の研究はいまだ報告がない。

## 2. 研究の目的

本研究は、 $^{11}\text{C}$ -PIB-PET、 $^{18}\text{F}$ -FDDNP-PET 検査が、封入体筋炎などにみられる筋内の蛋白凝集体の成分である、 $\beta$ -amyloid、tau 蛋白を生体でイメージング可能であるかどうかを検証し、PET を用いた新しい診断方法、病態・治療の作用機序の解明、治療のモニタリングへつなげることを目的とする。

## 3. 研究の方法

### 1) 対象患者

臨床所見、電気生理検査と筋生検により診断された、封入体筋炎 (IBM) 患者 9 名と多発性もしくは皮膚筋炎 (PM/DM) 患者 4 名に  $^{11}\text{C}$ -PIB-PET 検査を施行した。また、上記  $^{11}\text{C}$ -PIB-PET 検査を施行した患者のうち、封入体筋炎患者 7 名と多発性もしくは皮膚筋炎患者 3 名、そして健常者 2 名に  $^{18}\text{F}$ -FDDNP-PET 検査を施行した。

### 2) 臨床的評価

各対象者より、性別、年齢、罹病期間、現在の治療内容、検査施行時のクレアチンキナーゼについての情報を収集し、また、神経学的診察により、握力、Medical Research Council (MRC) sum score、Inclusion body myositis functional rating scale (IBMFRS) による疾患重症度評価を行った。

### 3) PET 検査

$^{11}\text{C}$ -PIB または  $^{18}\text{F}$ -FDDNP を静脈注射後、全身の放射活性を測定した。測定機器には、Siemens ECAT ACCEL scanner (Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany) を用いた。同時に、放射活性測定部位の解剖学的位置把握のための全身 CT も施行した。

### 4) 解析方法

各被検者の上下肢・体幹筋の 16 筋もしくは筋群 (両側の上腕二頭筋、上腕三頭筋、前腕屈筋群、胸髄レベルの傍脊柱筋、大腿四頭筋群、大腿屈筋群、前脛骨筋、腓腹筋) における standardised uptake values (SUV, local radioactivity concentration divided by administered radioactivity per body mass (g/ml)) を、二人の測定者 (YN と MK) により、各筋で 1 週間以上の間隔をあけて 2 回ずつ、PMOD

software (version 3.2, PMOD Technologies Ltd., Zurich, Switzerland)を用いて測定した。

<sup>11</sup>C-PIB-PET 検査における SUV 測定の評価者内、評価者間信頼性を級内相関係数を用いて検討した。

<sup>11</sup>C-PIB-PET 検査において、16 筋から得た各患者の SUV 値の平均値を、IBM 群と PM/DM 患者群で比較した。また、16 筋を上腕、前腕、体幹、大腿、下腿の 5 つ筋グループにわけ、それぞれのグループでの各患者の平均 SUV 値を IBM 群と PM/DM 群で比較した。統計には Mann-Whitney U test を用いた。

IBM 患者群において、16 筋から得た SUV 値の平均値と、臨床評価パラメーターとの相関を Spearman の相関係数を用いて検討した。統計には Stata software ver 14.2 (Stata, Texas, USA)を用いた。

#### 4 . 研究成果

##### 1 ) 被検者

IBM 患者 9 人 (男性 5 名)、PM/DM 患者 4 名 (男性 1 名)、健常者 2 名 (男性 2 名) に対し、PET 検査を施行した。平均年齢は、IBM 群で 73.8 歳、PM/DM 群で 68 歳で有意差を認めなかった。男女比、罹病期間においても IBM 群と PM/DM 群で有意差を認めなかった。

##### 2 ) 評価者内・評価者間信頼性の検討

<sup>11</sup>C-PIB-PET 検査における SUV 測定の評価者内信頼性の検討では、2 人の評価者の級内相関係数はそれぞれ 0.96 と 0.93 と高い信頼性が明らかとなった。また、評価者間信頼性の検討では、級内相関係数は 0.85 と高い信頼性が示された。

##### 3 ) <sup>11</sup>C-PIB-または <sup>18</sup>F-FDDNP-PET 検査における IBM 群と PM/DM 群の SUV 値比較

<sup>18</sup>F-FDDNP-PET 検査においては、画像データを目視的にまず検討したところ、健常人も含め、全被検者にて全身筋にユビキタスに放射活性が高い領域が認められ、部位特異性の検討は困難であると判断した。

<sup>11</sup>C-PIB-PET 検査において、各被検者の 16 筋の平均 SUV 値は、IBM 群で 0.32 (0.06 X 平均 (標準偏差))、PM/DM 群で 0.25 (0.01) であり、IBM 群で有意に高い結果であった (p < 0.05)。5 つの筋グループに分けた検討では、前腕筋グループと、下腿筋グループにおいて、IBM 群で有意に SUV 値が高い結果となった (前腕筋: 0.30 (平均値) vs. 0.21; p < 0.05, 下腿筋グループ: 0.34 vs. 0.24; p < 0.05)。

16 筋からの SUV 値の平均値と、握力、MRC sum score、IBMFRS の 3 つの臨床的パラメーターとの相関の検討では、有意な相関は認められなかった。

まとめ: <sup>11</sup>C-PIB-PET 検査において、IBM 群において、PM/DM 群と比較して、全身筋もしくは前腕筋群、または、下腿筋群の SUV 値が高いことが示された。<sup>11</sup>C-PIB-PET 検査

をもちいて、IBM と PM/DM を鑑別できる可能性がある。

#### 5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 6 件)

1. Noto Y, Simon N, Shibuya K, Matamala JM, Dharmadasa T, Kiernan MC. Dynamic muscle ultrasound identifies upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration*. 2017;18(5-6):404-10. 査読あり
2. Noto Y, Shibuya K, Shahrizaila N, Huynh W, Matamala JM, Dharmadasa T, et al. Detection of fasciculations in amyotrophic lateral sclerosis: The optimal ultrasound scan time. *Muscle Nerve*. 2017;56(6):1068-71. 査読あり
3. Tsuji Y, Noto Y, Shiga K, Yokota I, Nakagawa M, Mizuno T. Does hand dominance affect peripheral nerve excitability? *Clin Neurophysiol*. 2016;127(4):1921-2. 査読あり
4. Shibuya K, Misawa S, Kimura H, Noto Y, Sato Y, Sekiguchi Y, et al. A single blind randomized controlled clinical trial of mexiletine in amyotrophic lateral sclerosis: Efficacy and safety of sodium channel blocker phase II trial. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*. 2015;16(5-6):353-8. 査読あり
5. Noto Y, Shiga K, Tsuji Y, Mizuta I, Higuchi Y, Hashiguchi A, et al. Nerve ultrasound depicts peripheral nerve enlargement in patients with genetically distinct Charcot-Marie-Tooth disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(4):378-84. 査読あり
6. Noto Y, Shiga K, Tsuji Y, Kondo M, Tokuda T, Mizuno T, et al. Contrasting echogenicity in flexor digitorum profundus-flexor carpi ulnaris: a diagnostic ultrasound pattern in sporadic inclusion body myositis. *Muscle Nerve*. 2014;49(5):745-8. 査読あり

[学会発表](計 6 件)

1. Noto Y, Garg N, Li T, Timmins HC, Park SB, Shibuya K, Kiernan MC. THE FOREARM/UPPER ARM RATIOS OF CROSS-SECTIONAL AREA ADD THE DIAGNOSTIC VALUE IN AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS. 2017 Peripheral nerve society annual meeting. 8-12 July; Sitges, SPAIN.
2. Noto Y, Simon NG, Shibuya K, Matamala JM, Dharmadasa T, and Kiernan MC. Dynamic muscle ultrasound identifies upper

- motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis. World Congress of Neurology. 16-21 September; Kyoto, Japan.
3. Noto Y, Simon N, Shibuya K, Kiernan M. The utility of tongue muscle ultrasound in amyotrophic lateral sclerosis. The Australian & New Zealand Association of Neurologists (ANZAN) Annual Scientific Meeting 2016. 2016/5/24. Perth, Australia.
  4. Tsuji Y, Noto Y, Shiga Y, Mizuno T, Nakagawa M. The increased cross-sectional area ratio of the forearm to the upper arm in median nerve may be pathognomic in patients with amyotrophic lateral sclerosis. The 2015 Peripheral Nerve Society Meeting. 2015/6/28. Quebec, Canada.
  5. 能登祐一、辻有希子、滋賀健介、中川正法、水野敏樹. Multi-site muscle ultrasound in patients with amyotrophic lateral sclerosis. 第44回日本臨床神経生理学会学術大会. 2014/11/19. 福岡県博多市.
  6. 能登祐一、辻有希子、滋賀健介、近藤正樹、徳田隆彦、中川正法、水野敏樹. Contrasting echogenicity in flexor digitorum profundus-flexor carpi ulnaris: a diagnostic ultrasound pattern in sporadic inclusion body myositis. 第55回日本神経学会学術集会. 2014/5/23. 福岡県博多市.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0 件)

該当なし

○取得状況(計 0 件)

該当なし

〔その他〕

ホームページ等  
該当なし

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

能登 祐一 (NOTO, Yu-ichi)

京都府立医科大学大学院・医学研究科・神経内科学・助教

研究者番号：50637270