

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	江 澤 直 樹
論文審査担当者	主 査 樋 口 京 一 副 査 桑 原 宏 一 郎 ・ 平 塚 佐 千 枝
論文題目	Visualization of multiple organ amyloid involvement in systemic amyloidosis using ¹¹ C-PiB PET imaging. (¹¹ C-PiB PET を用いた全身性アミロイドーシスにおける多臓器アミロイド沈着の評価)
(論文の内容の要旨)	<p>【背景と目的】</p> <p>全身性アミロイドーシスはアミロイド蛋白が全身諸臓器に沈着し機能障害を起こす生命予後不良な疾患群で、早期の適切な診断、治療が予後の改善に重要である。診断には組織学的なアミロイド沈着の証明が必要だが、組織生検には侵襲性や一部の組織のみしか評価できない問題点が存在する。一方、アミロイドイメージングは全身性アミロイドーシスの低侵襲的な評価方法となりうる。¹¹C-Pittsburgh compound B (¹¹C-PiB)を用いたアミロイド PET は Aβ 型アミロイドが脳に沈着するアルツハイマー病における評価方法として確立しているが、PiB はアミロイド結合色素であるチオフラビン T の誘導体であり、理論的には様々なアミロイド蛋白と結合すると考えられる。今回、全身性 AL アミロイドーシス患者と遺伝性 ATTR アミロイドーシス患者における低侵襲な全身アミロイド沈着の評価法として、¹¹C-PiB PET の有用性を検討した。</p> <p>【方法】</p> <p>対象は 2015 年 6 月から 2016 年 12 月までの間に信州大学医学部附属病院で診断、検査された全身性 AL アミロイドーシス患者 7 名、遺伝性 ATTR アミロイドーシス患者 7 名、TTR 遺伝子変異を有する未発症患者 1 名、健常者 3 名。¹¹C-PiB を用いた全身アミロイド PET 検査を施行し、各臓器における ¹¹C-PiB の異常取り込みの有無と臨床的臓器障害の有無および組織学的なアミロイド沈着との関連を検討した。臨床的臓器評価は、第 10 回国際アミロイド・アミロイドーシス会議コンセンサスガイドラインに従い評価した。¹¹C-PiB PET 画像は、PiB 投与後 30 分から被験者の頭頂部から骨盤まで撮影し、得られた画像をアミロイドーシス専門医 3 名と放射線科医 1 名により評価した。Maximum intensity projection(MIP)画像において ¹¹C-PiB の集積を視覚的に評価した。脳の評価は、Standardized uptake value ratio(SUVr)画像を、基準を橋において標準化することにより評価した。異常集積は視覚的に 3 段階(mild(+), moderate(++), intense(+++))で分類した。また、心筋と胃粘膜における生検組織のアミロイド沈着所見と、同組織の PiB 集積所見とを対比、検討した。</p> <p>【結果】</p> <p>AL アミロイドーシス患者と ATTR アミロイドーシス患者で、MIP 画像において心臓、胃、甲状腺に ¹¹C-PiB の異常集積を認め、臨床的臓器障害と良好に関連していた。以上から、これらの臓器は ¹¹C-PiB を用いたアミロイド沈着の評価が可能であると考えられた。一方、PiB の代謝経路である尿路(腎臓、尿管、膀胱)と腸肝循環系(肝臓、胆嚢、胆管、小腸)は健常者を含む全被験者で集積を認めており、本 PET 検査はこれらの臓器の評価には適さないと考えられた。脾臓、涙腺、唾液腺、リンパ節、脳、頭皮、外眼筋、鼻腔、咽頭、舌、頸部筋では、臨床的臓器障害に比べて ¹¹C-PiB PET の感度が高く、無症候性の PiB 集積が多数例で観察された。一方、末梢神経障害を有する患者においても末梢神経への ¹¹C-PiB の集積は認められなかった。¹¹C-PiB で異常集積を認めた部位のアミロイド沈着が心筋と消化管粘膜の生検組織において確認された。</p>

【結論】

先行研究にて、全身性アミロイドーシスを可視化するために様々な核種を用いた画像評価が行われてきた。しかしいずれの核種も AL アミロイドーシスの心アミロイド沈着は検出できていなかった。¹¹C-PiB PET の最大の利点は、遺伝性 ATTR アミロイドーシスに加えて、これまで核医学的な評価が困難であった AL アミロイドーシスにおける心臓へのアミロイド沈着が検出できることであると考えられた。本研究において、心臓と消化管における ¹¹C-PiB 異常集積と組織学的なアミロイド沈着の良好な関連が確認された。一方、脾臓、涙腺、唾液腺、甲状腺、リンパ節においては患者群でのみ集積を認め病的な集積である可能性が考えられたが、本研究では、異常集積と組織学的なアミロイド沈着との関連は確認しておらず、今後の病理組織的な検討が必要である。腎・尿路系と肝胆道系、肺、末梢神経については ¹¹C-PiB PET では評価できず、他の評価方法を併用する必要がある。

¹¹C-PiB PET は非侵襲的に全身性 AL アミロイドーシスや遺伝性 ATTR アミロイドーシスにおける全身臓器のアミロイド沈着を評価することが可能である。¹¹C-PiB PET は、定量的な解析により全身性アミロイドーシスの早期診断や治療効果判定に利用できる可能性がある。