

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1223 号	氏 名	高 曾 根 健
論文審査担当者	主 査 藤 永 康 成 副 査 桑 原 宏 一 郎 ・ 樋 口 京 一		

### (論文審査の結果の要旨)

心アミロイドーシスは心臓の間質にアミロイド線維が沈着し、形態的かつ機能的な異常をきたす病態である。心アミロイドーシスの主たる病型には、免疫グロブリン軽鎖 (AL)アミロイドーシス、遺伝性トランスサイレチン (ATTRv) アミロイドーシス、野生型トランスサイレチン (ATTRwt) アミロイドーシスがある。病型によって予後と治療法が異なるため、沈着したアミロイドの検出と病型分類が重要であり、通常心筋生検が必要となる。心筋生検には侵襲の問題があるため、アミロイドイメージングによる診断の重要性が高まっている。<sup>99m</sup>Tc-Pyrophosphate scintigraphy (PYP) と <sup>11</sup>C-Pittsburgh compound B PET Imaging (PiB) を用いて、非侵襲的に心アミロイドーシスの検出と病型分類を行う。

対象は信州大学医学部附属病院で診断した全身性アミロイドーシス患者 (AL、ATTRv、ATTRwt アミロイドーシス) の内、2015年9月1日から2019年7月31日の期間に PYP と PiB の両検査が施行された患者 47 例。内訳は、AL アミロイドーシス患者 17 例、ATTRv アミロイドーシス患者 22 例、ATTRwt アミロイドーシス患者 8 例。ATTRv アミロイドーシス患者の *TTR* 遺伝子型は、V30M (p.V50M) 変異が 16 名、非 V30M 変異が 6 名。V30M 型 ATTRv アミロイドーシス患者においては、発症年齢 50 歳未満を若年発症、50 歳以上を高年齢発症と定義した。臨床的心障害に関しては、心臓超音波検査で平均左室壁厚 12mm 以上、心電図異常 (低電位かつ QS パターン、洞不全症候群、房室ブロック、心房細動のいずれか)、BNP>100pg/ml 以上のいずれかを満たした場合を臨床的心障害ありと判定した。心筋への核種の集積に関しては、PYP の集積は既報告の visual score による grading system (胸骨を基準として集積の程度を半定量的に評価) を用い、grade 2 以上を集積ありと判定した。PiB の集積は SUV (Standardized Uptake Value) max を用い、患者の左心房内の循環血液プール SUVmax の平均+2SD (2.11) 以上を集積ありと判定した。

その結果、高曾根は次の結論を得た。

1. 臨床的心障害ありの患者は全例、PYP あるいは PiB のいずれかで心アミロイドーシスを検出することができた。
2. 病型の鑑別に関しては、AL アミロイドーシス患者は全例 PYP 集積陰性・PiB 集積陽性 (PiB パターン) を呈し、ATTRwt アミロイドーシス患者は全例 PYP 集積陽性・PiB 集積陰性 (PYP パターン) を呈した。一方、ATTRv アミロイドーシス患者は PiB パターンか PYP パターンのいずれかを呈し、若年発症 V30M 型は PiB パターンを、高年齢発症 V30M 型と非 V30M 型は PYP パターンを呈した。

これらの結果より、2 種のアミロイドイメージング法と、ATTRv と ATTRwt を区別するための *TTR* 遺伝子検査を組み合わせることで、非侵襲的に主たる 3 種類の心アミロイドーシスの検出と病型分類が可能である。よって、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。