

全身性アミロイドーシスの
心病変：心筋シンチグラフ
ィーによる検討

Cardiac involvement in
systemic amyloidosis :
Myocardial scintigraphic
evaluation

本郷 実
山田 博美
大久保信一
平山 二郎
藤井 忠重
草間 昌三
池田 修一*

Minoru HONGO
Hiroyoshi YAMADA
Shinichi OKUBO
Jiro HIRAYAMA
Tadashige FUJII
Shozo KUSAMA
Shu-ichi IKEDA*

Summary

To assess the clinical significance of technetium-99m-pyrophosphate (Tc-99m-PYP), -methylene diphosphonate (Tc-99m-MDP) and thallium-201 (Tl-201) myocardial scintigraphy in the diagnosis of cardiac amyloidosis and in the differential diagnosis of cardiac diseases, 12 patients with biopsy-proved systemic amyloidosis (seven with familial amyloid polyneuropathy (FAP) and five with primary amyloidosis) were investigated.

The results obtained were as follows :

1. In 10 patients (six with FAP and four with primary amyloidosis) studied by Tc-99m-PYP scintigraphy, two (FAP one, primary amyloidosis one) had diffusely positive myocardial uptake, which was of greater intensity than that of the sternum. Six (four FAP ; two primary amyloidosis) also had diffusely positive myocardial uptakes, but the intensity was less than that of the sternum. The remaining two (one FAP ; one primary amyloidosis) had only equivocal myocardial uptakes. Two of these patients also had hepatic uptakes and another had both hepatic and thyroid uptakes. The intensity of myocardial uptake of Tc-99m-PYP in patients with echocardiographic left ventricular hypertrophy and/or highly refractile myocardial echoes, so-called granular sparkling appearance (GS) was slightly greater than that in patients with neither myocardial hypertrophy nor GS. FAP had slightly less intensity than primary amyloidosis. In 29 persons with other cardiac diseases and normal subjects examined by Tc-99m-PYP scintigraphy, seven (two dilated cardiomyopathy ; two sarcoidosis ; three hypertensive heart disease) also had diffusely positive myocardial scans of mild or moderate degree. However, none of them had marked myocardial or other tissue uptakes.

2. Both Tc-99m-PYP and -MDP scintigraphic studies were performed in four patients (three FAP ; one primary amyloidosis). In Tc-99m-MDP scintigraphy, diffusely positive myocardial uptakes

信州大学医学部 第一内科 心脈管病研究室
*同 第三内科(神経内科)
松本市旭 3-1-1 (〒390)

The First Department of Internal Medicine and Research Laboratory for Cardiovascular Diseases, and *the Third Department of Internal Medicine (Neurology), Shinshu University School of Medicine, Asahi 3-1-1, Matsumoto 390

Received for publication June 2, 1984 ; accepted August 13, 1984 (Ref. No 28-13)

were observed in two patients with FAP and the remaining two had negative scans. The intensity of Tc-99m-MDP myocardial uptake in each patient was significantly lower than that of Tc-99m-PYP uptake.

3. Tl-201 scintigraphy was carried out in 10 patients (six FAP; four primary amyloidosis). Left ventricular hypertrophy was found in six patients and right ventricular visualization in five. Although electrocardiograms in seven of 10 patients showed QS patterns in the right to mid precordial leads, similar to that seen in antero-septal and extensive anterior myocardial infarctions, neither myocardial perfusion defect nor low uptake on Tl-201 images was detected in nine of them. The scintigrams in another one, which showed low uptake at the apical portion of the left ventricle, were considered normal.

In conclusion, Tc-99m-PYP scintigraphy is a useful non-invasive procedure for the diagnosis of cardiac amyloidosis not only in primary amyloidosis but also in FAP, and this procedure seems to be more sensitive than Tc-99m-MDP scintigraphy. However, we should pay attention to the presence of hepatic and thyroid uptake in addition to positive myocardial scans when cardiac amyloidosis is diagnosed by Tc-99m-PYP scintigraphy alone, because diffusely positive myocardial uptake of Tc-99m-PYP is usually seen in other cardiac diseases. In addition, Tl-201 scintigraphic findings, especially the presence of myocardial perfusion defects and/or low uptakes may be useful in the differential diagnosis of cardiac amyloidosis from myocardial infarction.

Key words

Familial amyloid polyneuropathy Primary amyloidosis Technetium-99m-pyrophosphate scintigraphy
Technetium-99m-methylene diphosphonate scintigraphy Thallium-201 scintigraphy

はじめに

全身性アミロイドーシスではきわめて高率に心病変が存在するといわれ^{1,2)}, 心にアミロイド沈着を来した病態は, 一般に心アミロイドーシスと総称されている. 本症の存在は, 全身性アミロイドーシスにおける治療のみならず, その予後を左右する点できわめて重要であり, 適確な診断が必要不可欠である.

近年, 心アミロイドーシスの診断上, technetium-99m-pyrophosphate (Tc-99m-PYP), -diphosphonate 心筋シンチグラフィの有用性が報告されている^{3~12)}. しかし, その大半は, 原発性アミロイドーシスあるいは骨髄腫に合併したアミロイドーシスを対象としたものであり, 家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) における検討はほとんどみられない.

本研究では, 原発性アミロイドーシスのほか家族性アミロイドポリニューロパチーに Tc-99m-PYP, -methylene diphosphonate (Tc-99m-

MDP) および thallium-201 (Tl-201) を用いた心筋シンチグラフィを施行し, 心病変の検出および他疾患との鑑別上, これらの方法の有する臨床的意義について検討を加えたので報告する.

対象と方法

対象は信州大学第一内科で精査した家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) 7例 (男4例, 女3例, 平均年齢 53.7±8.9 歳), 原発性アミロイドーシス 5例 (男3例, 女2例, 平均年齢 59.2±6.8 歳), 各種心疾患 27例 (肥大型心筋症 7例, 拡張型心筋症 2例, 高血圧性心疾患 7例, 急性心筋梗塞 4例, 陳旧性心筋梗塞 2例, サルコイドーシス 2例, その他 3例, 男 18例, 女 11例, 平均年齢 55.6±10.8 歳), および健常例 2例の計 41例である. FAP の 7例中症例 1~6までは, 本邦最大の集積地である長野県上水内郡¹³⁾の出身者であり, 症例 7は, 我々が新たに見出した長野県小県郡の家系¹⁴⁾に属する. FAP, 原発性アミロイドーシスの診断は, 家族歴, 臨床像, 組織生検像, な

Table 1. Clinical findings

Case	Age	Sex	CHF	Symptoms	Diagnosis (biopsy)
Familial amyloid polyneuropathy					
1.	59	M	(-)	Distal paresthesia	Endomyocardium, rectum
2.	54	M	(-)	Chest pain, distal paresthesia	Endomyocardium, stomach
3.	46	F	(-)	Constipation, diarrhea, distal paresthesia	Endomyocardium, rectum
4.	38	F	(-)	Constipation, diarrhea, distal paresthesia	Endomyocardium, rectum
5.	67	M	(-)	Urinary incontinence, distal paresthesia	Rectum
6.	52	F	(-)	Distal paresthesia	Stomach
7.	60	M	(+)	Shortness of breath, orthopnea, diarrhea, distal paresthesia	Rectum, stomach
Primary amyloidosis					
1.	58	M	(+)	Shortness of breath, orthopnea	Endomyocardium, rectum, stomach
2.	68	M	(+)	Shortness of breath, cough	Stomach
3.	51	F	(-)	Shortness of breath, cough	Stomach
4.	53	M	(-)	Diarrhea, bleeding	Skin
5.	66	F	(+)	Shortness of breath, orthopnea	Endomyocardium, thyroid

CHF=congestive heart failure; M=men; F=women.

らびに一部の症例ではアミロイド蛋白の同定¹⁴⁾により確定した。

心筋シンチグラフィーに用いた核種は、Tc-99m-PYP, Tc-99m-MDP, Tl-201 の3種で、使用装置は、低エネルギー用高感度平行コリメーターを装着したシンチカメラ、東芝製 GCA-401 である。Tc-99m-PYP 心筋シンチグラフィーは FAP 6 例、原発性アミロイドーシス 4 例、各種心疾患および健常例 29 例に、Tc-99m-MDP 心筋シンチグラフィーは、FAP 3 例、原発性アミロイドーシス 2 例に施行した。いずれも、20 mCi 静注 2~3 時間後に、preset count 400~600 K で、前面、左前斜位 30° ないし 45°、左側面および右前斜位 30° の各像を撮影した。心筋集積度は、3 人の視覚的判定により、Falk ら¹²⁾に準じて以下の 5 段階に分類した。すなわち、0: 陰性、1+: バックグラウンドに比して、わずかに集積がみられる、2+: 肋骨の集積より弱い、3+: 集積が肋骨より強いが、胸骨より弱い、4+: 胸骨

と同等あるいはそれ以上の集積とし、それぞれ PYP score, MDP score と定めた。Tl-201 心筋シンチグラフィーは、FAP 6 例、原発性アミロイドーシス 4 例に施行、2~3 mCi 静注 10 分後から、preset count 400~600 K で、前面、左前斜位 30° ないし 60°、左側面および右前斜位 30° の各像を撮影した。スキャン像では、特に Tl-201 の心筋集積の低下および欠損像の有無に注目し、視覚的に判定した。以上のうち、2 種類以上のシンチグラフィーを施行した 9 例では、それぞれの検査は前後 1 カ月以内に行った。

なお、アミロイドーシス症例では、全例で胸部 X 線、標準 12 誘導心電図、心エコー図検査(装置は東芝製 SSH-40A, 探触子 2.4, 3.5 MHz あるいはアロカ製 SSD-110S, 探触子 2.25 MHz)を施行した。また、12 例中 8 例には心カテーテル検査を行い、6 例 (FAP 症例 1, 2, 3, 4, 原発性アミロイドーシス症例 1, 5) に右室心内膜心筋生検を、6 例 (FAP 症例 1, 2, 3, 4, 6, 原発性アミロイ

Table 2. Chest radiographic, electrocardiographic, and echocardiographic findings

Case	CTR on chest radiograph	Electrocardiogram	Echocardiogram			
			LVPWT (mm)	IVST (mm)	RVAWT (mm)	GS
Familial amyloid polyneuropathy						
1.	51(%)	First degree A-V block, LAD, QS in V ₁ -V ₃	15	17	4	IVS
2.	50	First degree A-V block, QS in V _{1,2}	12	13	6	IVS (sub.)
3.	39	NSR, LAD, QS in V ₁ -V ₃ , LAH	10	10	—	(-)
4.	44	NSR, poor R wave progression	10	9	3	IVS (sub.)
5.	48	NSR, LAD	9	8	—	(-)
6.	43	Within normal limits	9	10	—	(-)
7.	59	First degree A-V block, LAH, LAD, QS in V ₁ -V ₄	16	22	8	IVS (sub.)
Primary amyloidosis						
1.	63	First degree A-V block, LAD, QS in II, III, aVF, V _{1,2} , low voltage	20	20	5	IVS, LVPW
2.	54	Af, RAD, QS in V ₁ -V ₃	10	13	2	IVS
3.	48	Within normal limits	10	10	—	(-)
4.	43	NSR, LAD, QS in V _{1,2}	13	9	—	(-)
5.	66	First degree A-V block, QS in V ₁ -V ₄ , low voltage	16	11	4	IVS

ECG=electrocardiogram; A-V=atrio-ventricular; LAD=left axis deviation; NSR=normal sinus rhythm; LAH=left anterior hemiblock; Af=atrial fibrillation; RAD=right axis deviation; CTR=cardiothoracic ratio; LVPWT=thickness of the left ventricular posterior wall; IVST=thickness of the interventricular septum; RVAWT=thickness of the right ventricular anterior wall; GS=granular sparkling appearance; sub.=subendocardium.

ドーシス症例 1) に冠動脈造影法を施行した。

結 果

1. 臨床像 (Table 1)

FAP では神経, 消化器症状が主体であるのに対し, 原発性アミロイドーシスでは, 5 例中 3 例にうっ血心不全がみられた。胸痛は 1 例にみられたが, 血清中の心筋逸脱酵素の上昇を認めたものはなかった。また, 心筋生検を施行した 6 例全例で, アミロイド沈着が確認された。

2. 胸部 X 線, 心電図, 心エコー図所見 (Table 2)

胸部 X 線上, 心胸郭比が 50% 以上の心拡大を示したものは 6 例 (FAP, 原発性アミロイドーシス各 3 例)であったが, 著しい心拡大は後者に多い傾向がみられた。

心電図異常では, 右側胸部誘導 QS 型, 房室間

および心室内伝導障害, 左軸偏位などが高頻度に見られた。肢誘導低電位差を呈したのは原発性アミロイドーシス 2 例のみで, FAP ではみられなかった。

M モード心エコー図では, 4 例 (FAP, 原発性アミロイドーシス各 2 例) で左室後壁厚あるいは心室中隔厚が 15 mm 以上の著明な肥厚を示し, 右室前壁厚が計測可能であった 7 例中 6 mm 以上の肥厚を呈したのは, FAP の 2 例であった。また, 断層心エコー図上, 1 例 (原発性アミロイドーシス症例 1) を除いて左室の局所壁運動異常はみられず, 7 例 (FAP 4 例, 原発性アミロイドーシス 3 例) で心室中隔を中心に心筋エコー輝度の増強, いわゆる granular sparkling appearance が認められた。その分布は, 原発性アミロイドーシスではいずれも心室中隔あるいは左室後壁全体

Table 3. Myocardial scintigraphic findings

Tc-99m-PYP uptake				TI-201 imaging				
Case	Heart	Other organs	Tc-99m-MDP uptake	Low uptake	LVH	RV vis.	Lung uptake	
Familial amyloid polyneuropathy								
1.	4+	liver, thyroid	2+	(-)	(+)	(-)	(-)	
2.	2+		0	(-)	(+)	(+)	(+)	
3.	3+		2+	(-)	(-)	(-)	(-)	
4.	2+			(-)	(-)	(-)	(-)	
5.	2+							
6.	1+			(-)	(-)	(-)	(-)	
7.				(-)	(+)	(+)	(+)	
Primary amyloidosis								
1.	3+		0	apex	(+)	(+)	(+)	
2.	3+	liver		(-)	(+)	(+)	(+)	
3.	4+	liver		(-)	(-)	(-)	(-)	
4.	1+							
5.			0	(-)	(+)	(+)	(+)	
				No. of abnormal (%)	1 (10)	6 (60)	5 (50)	5 (50)

Grading system of myocardial uptakes of Tc-99m-PYP and -MDP

0: negative, 1+: equivocal uptake, 2+: intensity < ribs, 3+: intensity = ribs < sternum, 4+: intensity ≥ sternum.

Tc-99m-PYP=technetium-99m-pyrophosphate; Tc-99m-MDP=technetium-99m-methylene diphosphonate; TI-201=thallium-201; LVH=left ventricular hypertrophy; RV vis.=right ventricular visualization; No.=number.

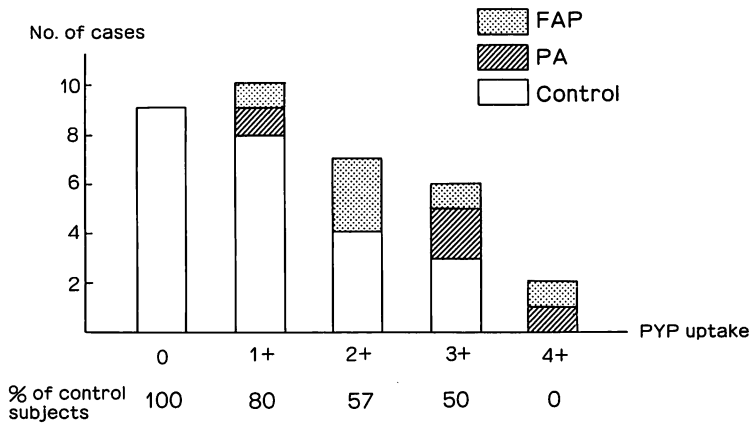


Fig. 1. Diffuse myocardial uptake of Tc-99m-PYP in systemic amyloidosis and control subjects.

None of control subjects has greater intensity than that of sternum (4+).

FAP=familial amyloid polyneuropathy; PA=primary amyloidosis; PYP=pyrophosphate; No.=number.

にわたっていたが, FAP では心室中隔の心内膜下に限局しているものが多かった。

3. Tc-99m-PYP, 心筋シンチグラフィ所見 (Table 3)

FAP 6 例中 1 例, 原発性アミロイドーシス 4 例中 1 例で心筋, 肝に高度の瀰漫性集積 (4+) が認められ, 前者ではさらに甲状腺にも集積がみられた。また, FAP 4 例, 原発性アミロイドーシス 2 例でも 2+~3+ の瀰漫性心筋集積が認められた。一方, アミロイドーシス以外の 29 例中, 2+ 以上の瀰漫性心筋集積がえられたのは 7 例 (3+: 拡張型心筋症 2 例, 高血圧性心疾患 1 例, 2+: 高血圧性心疾患, サルコイドーシス各 2 例) であったが, 4+ の集積を示した例および生理的な集積部位以外 (肝, 甲状腺など) に集積のみられた例はなかった (Fig. 1)。また限局性的心筋集積は, 急性心筋梗塞 4 例全例 (3+, 2+: 各 2 例) といゆる虚血性心筋症 1 例の計 5 例に認められた。瀰漫性心筋集積のみられた 25 例および陰性と判定された 9 例の計 34 例について, Tc-99m-PYP の心筋集積度が 3+ 以上を心アミロイドーシスとすると, 診断率は sensitivity 50%, specificity 88%, predictive value 63%, efficiency 76% であった。

心筋集積度は, 心エコー図上左室後壁厚が高値を示した例, および granular sparkling appearance の検出された例でやや強い傾向がみられ (Figs. 2, 3), また, FAP と原発性アミロイドーシスとの対比では, 前者においてやや弱い傾向が認められた (Fig. 4)。

4. Tc-99m-MDP 心筋シンチグラフィ所見 (Table 3)

FAP 3 例中 2 例で瀰漫性心筋集積が認められたが, いずれも軽度 (2+) であり, Tc-99m-PYP シンチグラフィで甲状腺, 肝が陽性描画された例でも, これらの臓器への集積はみられなかった。また, 他の 3 例 (FAP 1 例, 原発性アミロイドーシス 2 例) では心筋への集積はなかった。本検査法を施行した 5 例中, Tc-99m-PYP シンチ

グラフィを同時に行った 4 例では, MDP score は PYP score に比していずれも低値を示し, 両者の間に有意差 ($p < 0.05$) が認められた (Fig. 5)。

5. Tl-201 心筋シンチグラフィ所見 (Table 3)

検査を施行した 10 例中, 左室肥大所見が 6 例 (FAP, 原発性アミロイドーシス各 3 例) に, 右室の描出および瀰漫性の肺集積が 5 例 (FAP 2 例, 原発性アミロイドーシス 3 例) にみられた。また, 原発性アミロイドーシス 1 例を除いて, 他の 9 例ではいずれも灌流欠損像, 集積の低下は認められなかった。なお, 冠動脈造影法を施行した 6 例中 1 例 (心尖部に Tl-201 の集積低下を伴った例) で軽度の動脈硬化性変化がみられたが, 他の 5 例では異常所見を認めなかった。

症 例 例 示

以下, 代表的な 3 症例を例示する。

症例 1: 59 歳, 男性, FAP

心電図は第一度房室ブロック, 左軸偏位, V_{1-3} で QS 型を示し (Fig. 6a), 断層心エコー図では, 左室壁の肥厚と心室中隔全体に granular sparkling appearance がみられる (Fig. 6b)。Tc-99m-PYP シンチグラムでは, 心筋のほか, 肝, 甲状腺にも高度の瀰漫性集積が描出され, Tc-99m-MDP シンチグラムでも, 心筋に軽度の瀰漫性集積がみられた。Tl-201 シンチグラムでは, 左室肥大のほか, 異常所見は認められなかった (Fig. 7)。本例では心内圧, 心係数, 冠動脈造影所見に異常はなく, 右室心内膜心筋生検の結果, 脂肪組織のみが得られ, Congo-red 染色によりアミロイド沈着が確認された (Fig. 8)。

症例 2: 58 歳, 男性, 原発性アミロイドーシス

心電図は第一度房室ブロック, 左軸偏位, II, III, aVF, $V_{1,2}$ で QS 型, 肢誘導低電位差を示す (Fig. 9a)。断層心エコー図では, 左室壁は著明に肥厚し, 心室中隔, 左室後壁全体にわたる granular sparkling appearance と心膜液貯留がみられた (Fig. 9b)。左室壁は全体に hypokinetic な動きを呈し, 心室中隔前上方は akinetic であるが,

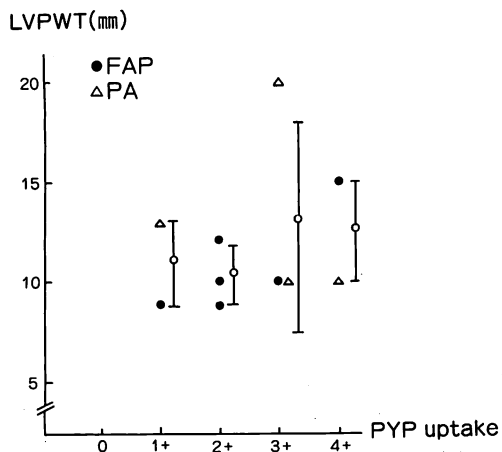


Fig. 2. Relationship between Tc-99m-PYP uptake and LVPWT.

The intensity of myocardial uptake of Tc-99m-PYP in patients with echocardiographic left ventricular hypertrophy is slightly greater than in patients without hypertrophy.

LVPWT=thickness of the left ventricular posterior wall.

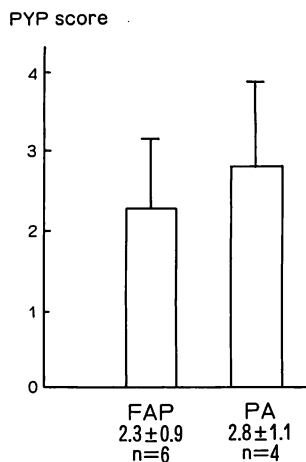


Fig. 4. Comparison of PYP score between FAP and PA.

PYP score in FAP is slightly less than that in PA. Abbreviations are the same as those in Fig. 1.

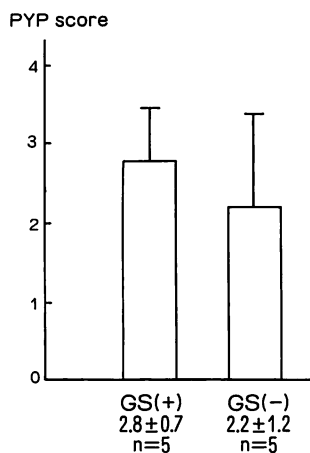


Fig. 3. Comparison of PYP score between GS (+) and GS (-) group.

PYP score in patients with GS on the two-dimensional echocardiogram is slightly greater than that in patients without GS.

GS=granular sparkling appearance.

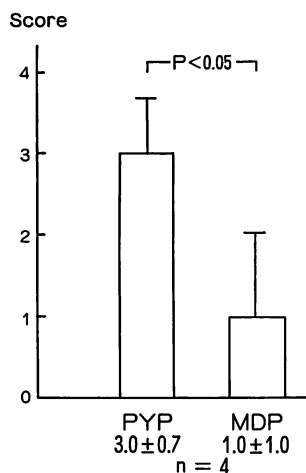


Fig. 5. Comparison of score between Tc-99m-PYP and -MDP myocardial uptake in systemic amyloidosis.

Four patients had both Tc-99m-PYP and -MDP myocardial scintigraphy. MDP score is significantly lower than PYP score.

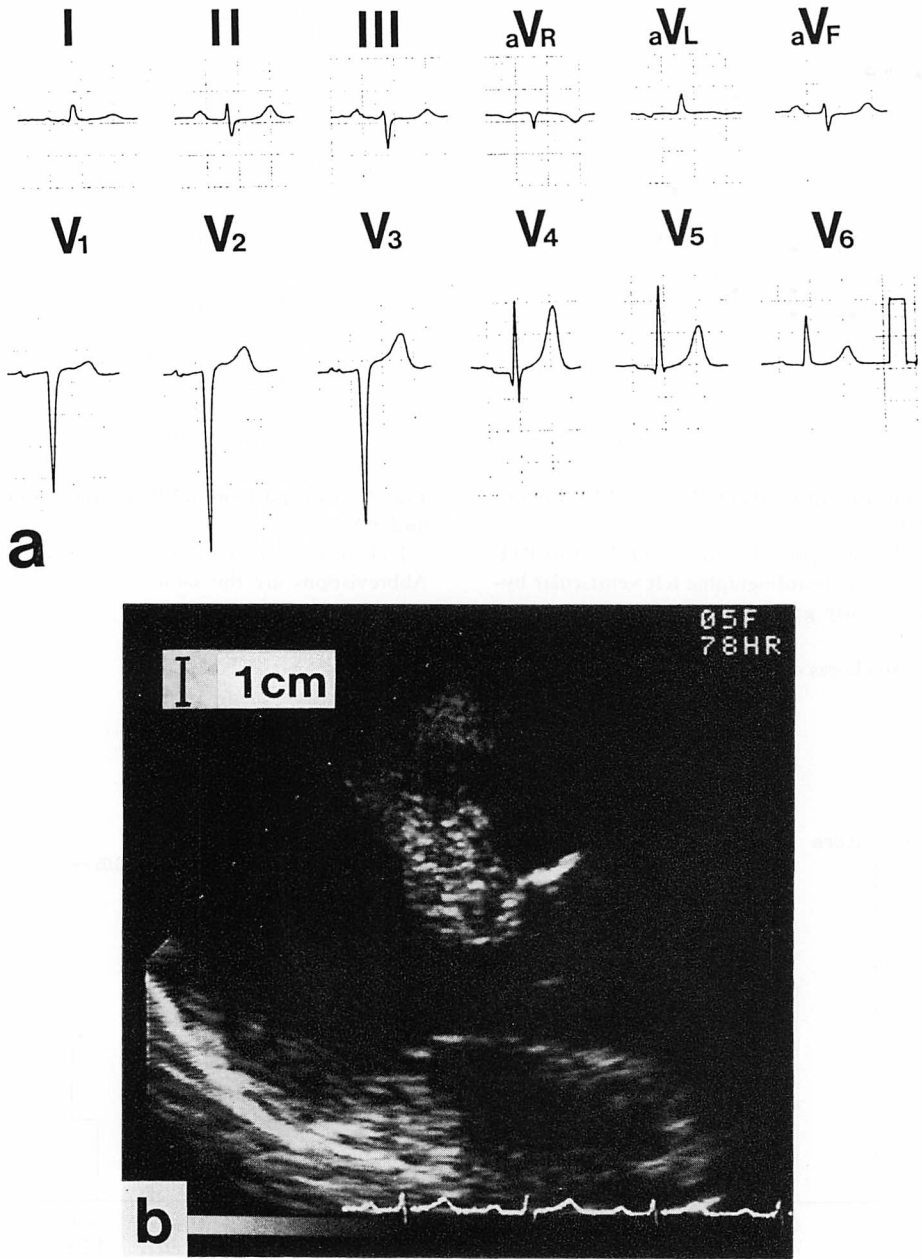


Fig. 6. Electrocardiogram and two-dimensional echocardiogram from a case of FAP (59-year-old, man).

a : Electrocardiogram shows first degree A-V block, abnormal left axis deviation and QS pattern in leads V_{1-3} .

b : Two-dimensional echocardiogram reveals symmetric hypertrophy of the IVS and LVPW, and highly refractile echoes, so-called granular sparkling appearance in the entire IVS.

A-V=atrio-ventricular ; IVS=interventricular septum ; LVPW=left ventricular posterior wall.

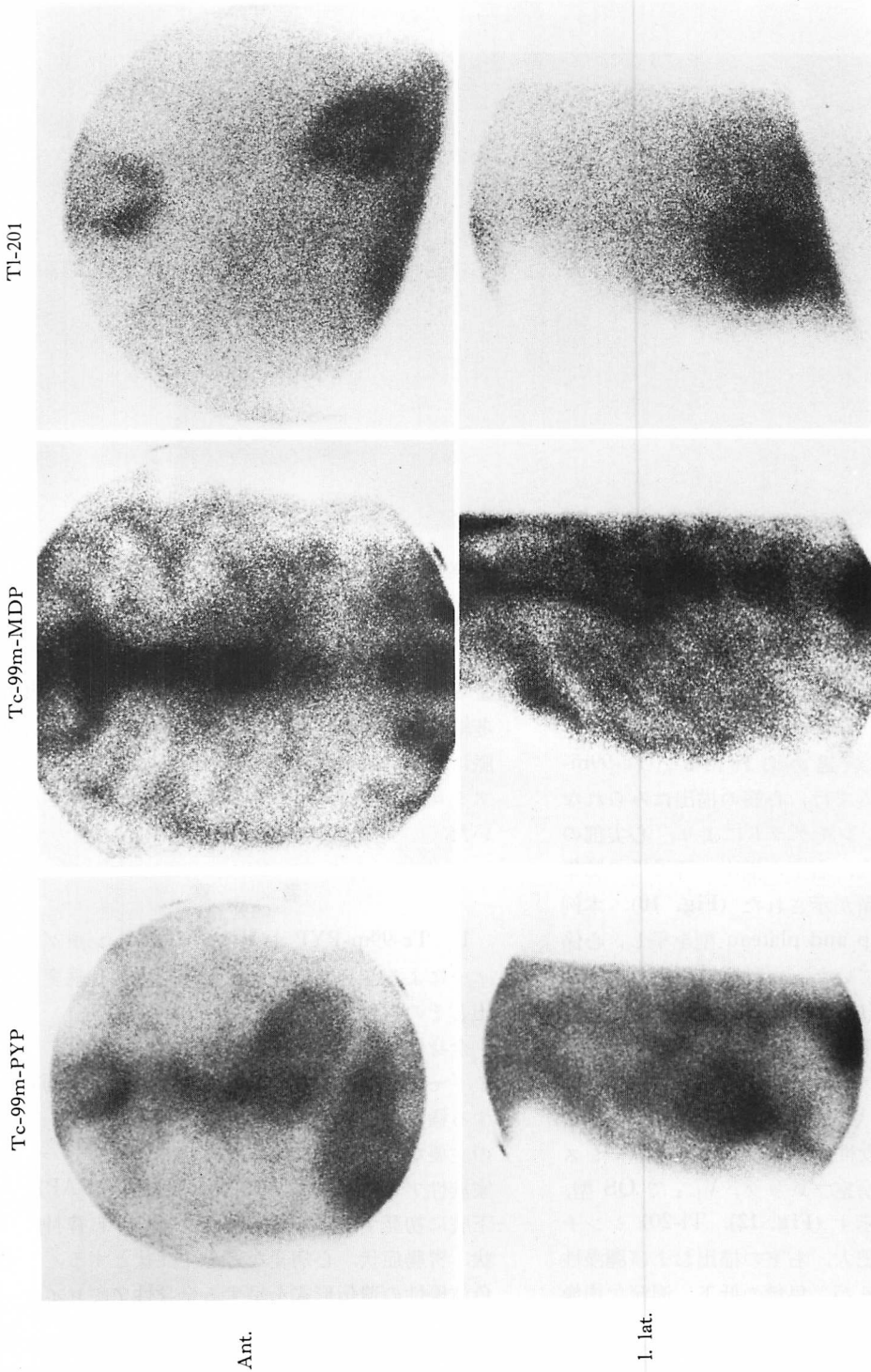


Fig. 7. Myocardial scintigrams of the same case as shown in Fig. 6.

Tc-99m-PYP scintigraphy demonstrates diffusely positive myocardial, hepatic and thyroid uptake, which is of greater intensity than that of the sternum. The intensity of myocardial uptake of Tc-99m-MDP is less than that of the ribs. Tl-201 scintigraphy shows left ventricular hypertrophy, but neither low uptake nor myocardial perfusion defect is delineated.

Tl=thallium; Ant.=anterior; l. Lat.=left lateral.

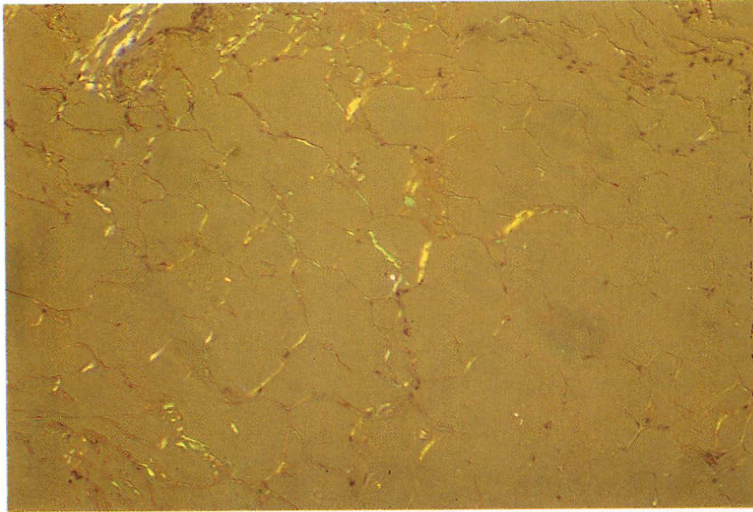


Fig. 8. Polarized microscopic feature of the endomyocardial biopsy specimen of the right ventricle of the same case as shown in Fig. 6.

Amyloid deposition is detected in the fatty tissue (Congo-red stain, original magnification $\times 150$).

心尖部に asynergy, akinesis は認められなかった. Tc-99m-PYP シンチグラムでは, 心筋に中等度の 瀰漫性集積が認められたが, Tc-99m-MDP シンチグラムでは, 心筋の描出はみられなかった. Tl-201 シンチグラムにより, 心尖部の集積低下, 左室肥大, 右室の描出, 瀰漫性の肺集積および心膜液貯留が示された (Fig. 10). 本例の右室圧曲線は dip and plateau 型を呈し, 心係数も著しく低下していた. 冠動脈造影上, 左回旋枝, 右冠動脈に軽度の動脈硬化性変化がみられたが, 心尖部に異常はなく, 右室心内膜心筋生検の結果, 瀰漫性のアミロイド沈着が証明された (Fig. 11).

症例 3: 66 歳, 女性, 原発性アミロイドーシス
心電図は第一度房室ブロック, V_{1-4} で QS 型, 肢誘導低電位差を示す (Fig. 12). Tl-201 シンチグラムでは, 左室肥大, 右室の描出および瀰漫性の肺集積がみられるが, 集積の低下, 灌流欠損像は認められなかった (Fig. 13). 右心系の心内圧, 心係数は正常であったが, 右室心内膜心筋生検に

より, 広汎なアミロイド沈着と心筋細胞の変性, 萎縮が確認された (Fig. 14). 剖検の結果, 冠動脈に狭窄, 閉塞所見はなかったが, 左室心筋層はアミロイド物質によりきわめて広汎に置換されていた.

考 察

1. Tc-99m-PYP および -MDP シンチグラフィによる全身性アミロイドーシスの心病変の検出とその意義

全身性アミロイドーシス, ことに原発性アミロイドーシスでは, 臨床的に難治性心不全を初めとする様々な心病変がきわめて高率に存在し, 本症の主要な死因の一つにあげられている^{1,2)}. 一方, 家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) は, 下肢に初発するポリニューロパチー, 自律神経症状, 胃腸症状, 心病変などを主症状とする, 常染色体優性の遺伝形式を呈する全身性アミロイドーシスである^{13,16)}. 本症では, ほぼ全例に心病変がみられるが, その大部分は多彩な伝導障害, 徐脈

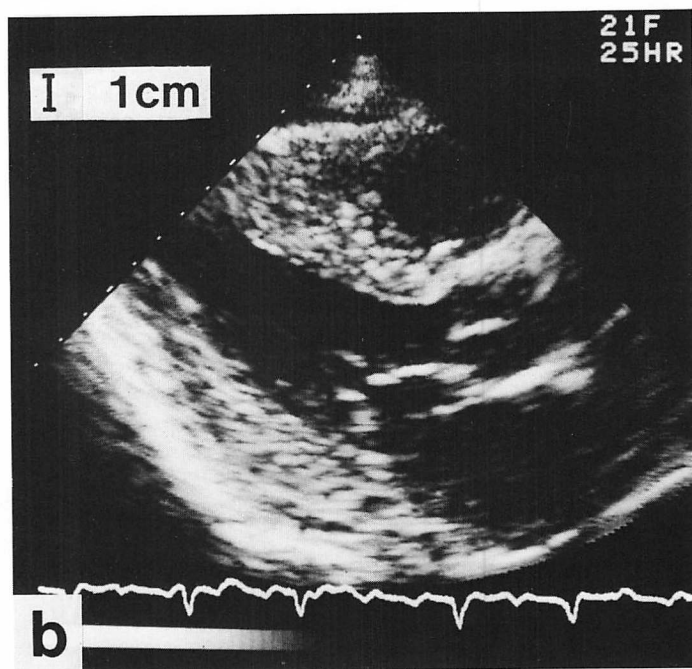
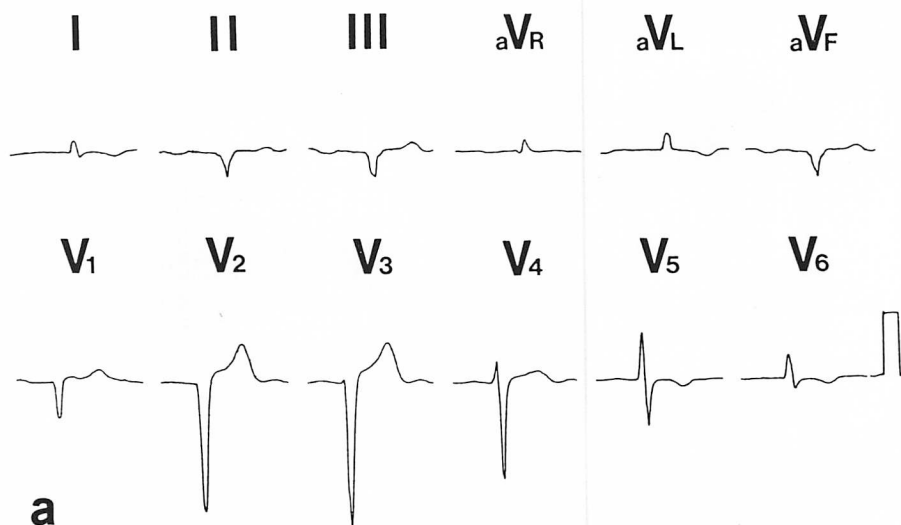


Fig. 9. Electrocardiogram and two-dimensional echocardiogram from a case of primary amyloidosis (58-year-old, man).

a : Note first degree A-V block, abnormal left axis deviation, QS pattern in leads II, III, aVF, V_{1,2} and low voltage in limb leads.

b : Symmetric hypertrophy of the IVS and LVPW, a small amount of pericardial effusion and granular sparkling appearance in both the IVS and LVPW are observed. Left ventricular walls show hypokinetic movement. The movement of the apex is the same as that of the other portion.

Abbreviations are the same as those in Fig. 6.

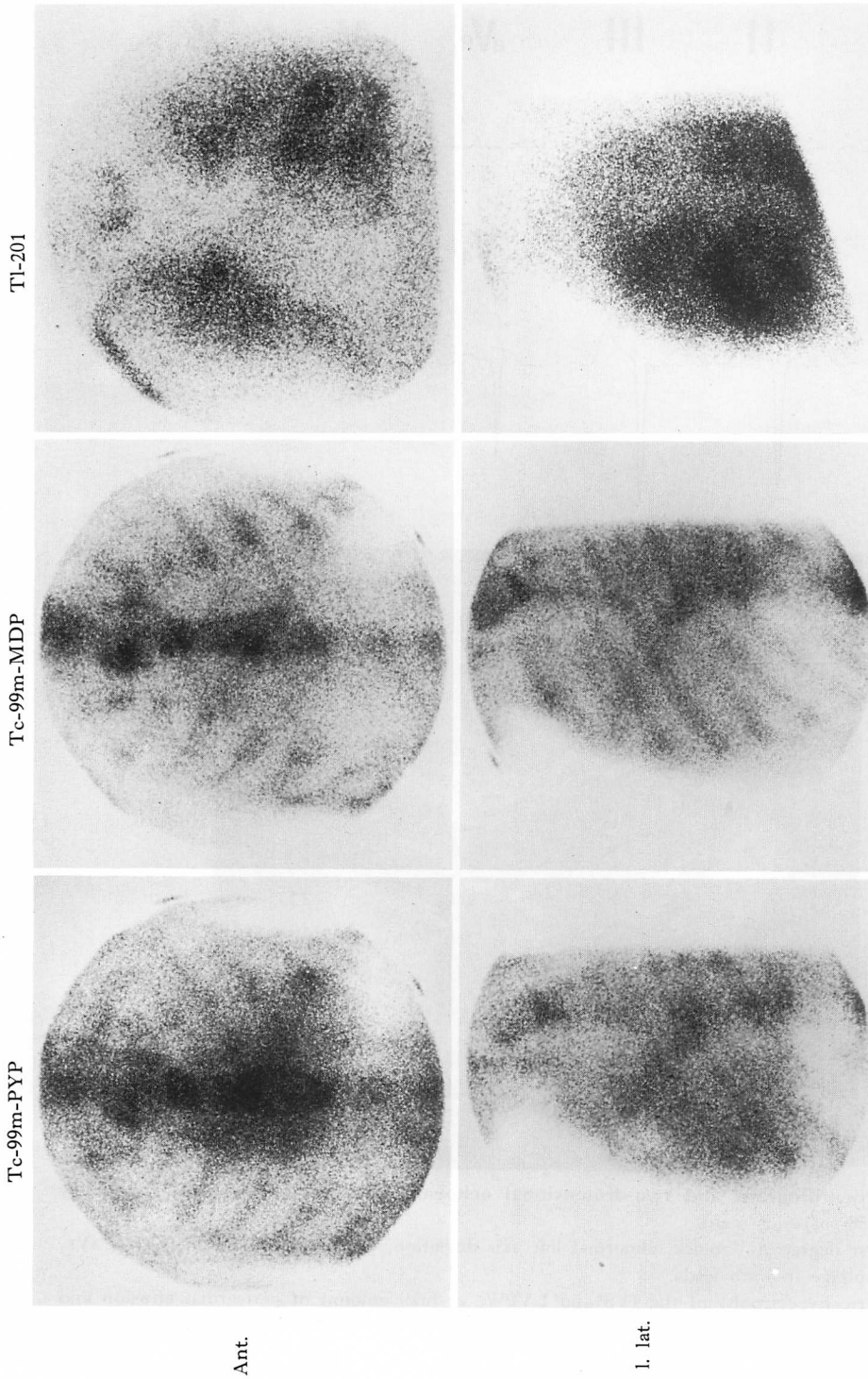


Fig. 10. Myocardial scintigrams of the same case as shown in Fig. 9.
Diffusely positive myocardial uptake of Tc-99m-PYP, which is of equal intensity as that of the ribs, is observed. However, Tc-99m-MDP scintigraphy reveals a negative myocardial scan. Tl-201 scintigraphy demonstrates low uptake at the left ventricular apical portion, left ventricular hypertrophy, right ventricular visualization, lung uptake and a small amount of pericardial effusion.
Abbreviations are the same as those in Fig. 7.

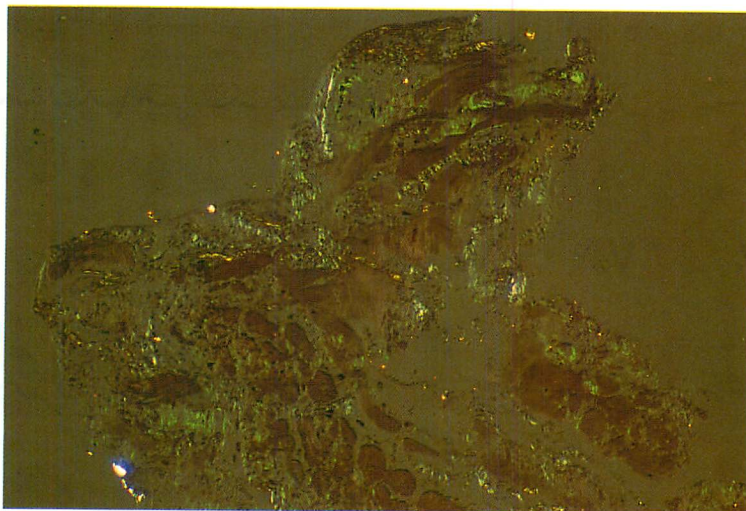


Fig. 11. Polarized microscopic feature of the endomyocardial biopsy specimen of the right ventricle of the same case as shown in Fig. 9.

Diffuse amyloid deposition is observed between the myocardial fibers (Congo-red stain, original magnification $\times 150$).

性不整脈による突然死や Adams-Stokes 症候群など electrical failure であり^{17,18)}, power failure を来すことはまれ¹⁴⁾といわれている。

従来、心アミロイドーシスの診断には、臨床症状のほか、心電図、心エコー図法が有用であるといわれているが¹⁹⁻²³⁾, 新たな非観血的診断法として、1977年、Kula ら³⁾の報告以来 Tc-99m-PYP や Tc-99m-diphosphonate (-MDP, -ethylenehydroxy diphosphonate) などによるシンチグラフィーが実施され、心筋の陽性描画が注目をあびている⁴⁻¹²⁾。アミロイドーシスにおけるこれらの核種の集積機序は不明な点が多いが、以下の生化学的検討がなされている。すなわち、全身性アミロイドーシスの剖検心で、アミロイド沈着部位に軽度のカルシウム沈着がみられ⁵⁾, さらに、ラジオオートグラフィーにより、アミロイド沈着部位に一致して Tc-99m-diphosphonate の局在が確認された³⁾との報告などから、急性心筋梗塞の場合と同様に、本症でも障害臓器におけるカルシウ

ム濃度の増加が集積機序に関与しているものと推測される。

これらのシンチグラフィーによる心アミロイドーシスの診断は、これまで原発性アミロイドーシスや骨髄腫に合併したアミロイドーシスを対象としたものが大半である。Falk ら¹²⁾は、特にうっ血性心不全を呈する進展例では、Tc-99m-PYP の高度かつ瀰漫性の心筋集積が高率に認められ、高い診断能を有しているが、心エコー図上異常所見のみられない早期例における検出精度は低いと述べている。我々の検討では、Tc-99m-PYP の心筋集積による心アミロイドーシスの診断率は、Falk ら¹²⁾の成績に比してやや劣るものであった。これは我々が本検査法を施行した10例中にはうっ血性心不全を呈したものが2例と少なく、また、原発性アミロイドーシスと FAP を一括して扱ったことのほか、Falk ら¹²⁾の症例では対照例が少なく、心筋集積が報告されているサルコイドーシス²⁴⁾などの疾患が含まれていないことに起

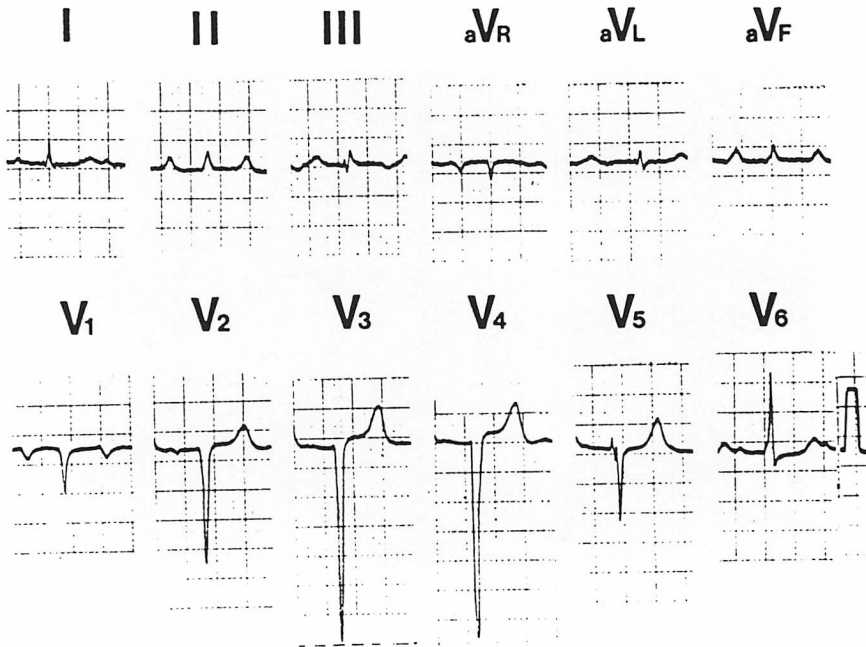


Fig. 12. Electrocardiogram from a case of primary amyloidosis (66-year-old, woman).
Note first degree A-V block, QS pattern in leads V_{1-4} and low voltage in limb leads.
Abbreviations are the same as in Fig. 6.

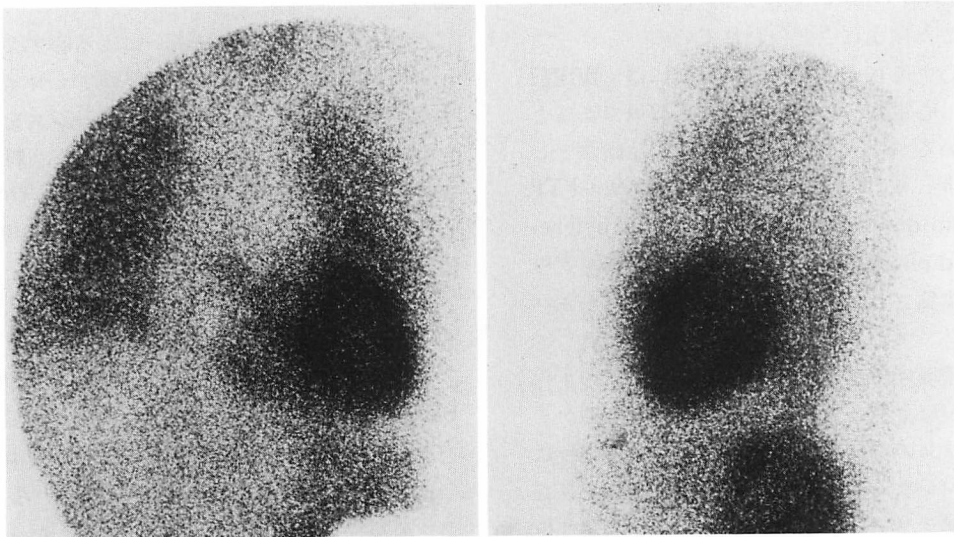


Fig. 13. Tl-201 myocardial scintigrams of the same case as shown in Fig. 12.
Left ventricular hypertrophy, right ventricular visualization and lung uptake are observed, but neither low uptake nor myocardial perfusion defect is delineated.
Abbreviations are the same as those in Fig. 7.

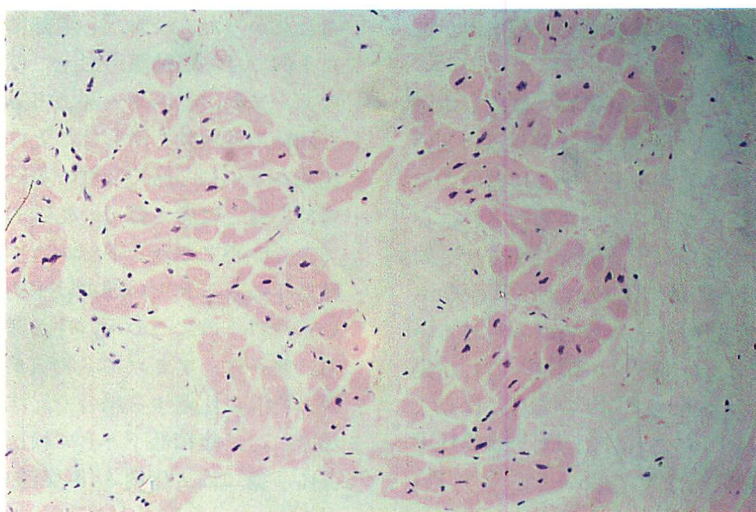


Fig. 14. Microscopic feature of the endomyocardial biopsy specimen of the right ventricle of the same case as shown in Fig. 12.

Myocardial fibers are extensively replaced by massive amyloid deposition (Hematoxylin-Eosin stain, original magnification $\times 150$).

因するものと思われる。Tc-99m-PYP の瀰漫性心筋集積は、心内膜下梗塞²⁵⁾、狭心症²⁶⁾、急性心膜炎²⁷⁾、いわゆる虚血性心筋症でも認められることが知られている。したがって、本検査法のみによる心アミロイドーシスの診断には慎重な判断が必要であり、スクリーニング法のひとつとして用いるのが適当と考えられる。

さらに、本研究で注目すべき点は、2例で心筋のほか肝に、1例では肝、甲状腺にも Tc-99m-PYP の瀰漫性集積が認められ、それらはいずれもアミロイドーシス症例であったことである。肝に Tc-99m-PYP の集積がみられるのはきわめてまれとされ¹²⁾、アミロイドーシス以外では、肝の転移性腫瘍²⁸⁾に同様の報告がみられているにすぎない。また、甲状腺への集積は記載がないが、心筋とともに肝、甲状腺にも瀰漫性集積の認められる場合には、アミロイドーシスを強く疑う必要があると考えられる。

Tc-99m-PYP の心筋集積度は、心エコー図上、

左室壁厚が高値を示す例、および高度のアミロイド沈着を示唆する granular sparkling appearance の検出された例で、やや強い傾向がみられたが、有意差はなかった。したがって、心筋集積に関連する因子として、アミロイド沈着の程度のみならず、組織内のカルシウム濃度など、他の要因も考慮すべきと思われる。

さて、FAP を対象とした Tc-99m-PYP 心筋シンチグラフィー所見の記載は、これまでみられない。今回の検討では、心筋集積度は、FAP では原発性アミロイドーシスに比してやや軽度であったが、6例全例で異常集積が認められ、Tc-99m-PYP シンチグラフィーは FAP の心病変の検出にも有用と考えられた。FAP で心筋集積がやや軽度であった理由としては、剖検例で示されているように、本症の心におけるアミロイド物質の著明な沈着部位は心内膜下および弁膜であり、作業心筋への沈着程度は原発性アミロイドーシスのそれに比して一般に軽度である¹⁷⁾こと、また、

アミロイド蛋白が FAP (prealbumin 関連蛋白) と原発性アミロイドーシス (AL 蛋白) との間で異なるため, 心筋集積に差異の生じる可能性が推測された。

Tc-99m-MDP は, Tc-99m-PYP に比して血中クリアランスが速く, 骨への取込率が高いといわれている。全身性アミロイドーシスにおいても Tc-99m-MDP シンチグラフィーが施行され, 心筋集積の有無に関する記載^{4,7)}が散見されるが, 同一症例において, Tc-99m-MDP および Tc-99m-PYP の心筋集積度を対比した報告はみられていない。我々の検討では, Tc-99m-MDP の心筋集積は陰性, ないし Tc-99m-PYP のそれに比していずれも軽度であった。これは, Tc-99m-MDP の心筋に到達する量がより少ないことや, Tc-99m-MDP と Tc-99m-PYP の化学構造の相違により, 病巣部との親和性が異なる可能性が考えられ, 集積機序を考察する点で興味深い。いずれにしても, Tc-99m-MDP シンチグラフィーによる全身性アミロイドーシスの心病変の検出率は低いものと思われ, Tc-99m-PYP シンチグラフィーを用いるのが適当と考えられる。

2. Tl-201 シンチグラフィー所見について

Tl-201 心筋シンチグラフィーは, 虚血性心疾患を初めとする各種心疾患の心筋血流状況の把握に広く用いられている。すなわち, 本法により, 心筋梗塞や狭心症では心筋の虚血, 壊死巣が, 安静時ないし運動負荷時における灌流欠損像や集積の低下として検出されることは周知の事実である。近年, さらに, 拡張型心筋症²⁹⁾, サルコイドーシス³⁰⁾などでも同様の所見が報告されており, 心筋の線維化あるいは癒痕化によるものと説明されている。

一方, 全身性アミロイドーシスにおいては, Tl-201 心筋シンチグラフィー所見の系統的報告は現在までみられない。我々の検討では, 過半数の症例で左室肥大所見, 右室の描出が示された。しかも, 局所的な集積低下がみられたのは原発性アミロイドーシスの1例のみであり, 心筋生検,

剖検で高度のアミロイド沈着が確認された例も含め, 他の9例では灌流欠損像, 集積の低下は認められなかった。なお, 心尖部に集積低下のみられた1例では, 冠動脈造影上この部位に異常所見はなく, また, 心エコー図上でも心尖部は他の部位と同様の壁運動を示したことにより, アミロイド沈着あるいは心筋の変性, 萎縮が心尖部で特に高度であるとは考え難く, 生理的な集積低下と解釈できる。心アミロイドーシスで, 灌流欠損像, 集積低下のみられない理由は不明といわざるを得ないが, 以下の二つの可能性が考えられる。すなわち, 第一に, アミロイド物質が心筋全体に瀰漫性かつ均等に沈着する場合や, 沈着の程度が軽度の場合には, 集積低下として検出できない可能性がある。第二に, 症例3 (原発性アミロイドーシス) でみられたように, 心筋がアミロイド物質により, きわめて広範囲に置換された例でも同様の所見が得られたことから, Tl-201 がアミロイド物質にも集積している可能性がある。以上は推論の域を出ないが, 今後アミロイド物質の生化学的特徴の解明を初めとして, emission CT などによる局所分布のより詳細な検討が望まれる。

今回検討した10例中7例は, 心電図上前壁中隔梗塞あるいは広範囲前壁梗塞類似のパターンを呈していた。これらの原因についても不明な点が少なくないが, 虚血性心疾患とは異なり, 冠動脈造影上および Tl-201 心筋シンチグラム上異常所見がみられない場合でも, 心電図変化の認められることが判明した。したがって, Tl-201 心筋シンチグラフィー所見, 特に灌流欠損像, 集積低下の有無が, 心アミロイドーシスと心筋梗塞症との鑑別上, 有力な手段になり得ると考えられる。さらに, 本法に Tc-99m-PYP 心筋シンチグラフィーを併用すれば, より多くの情報が得られ, Tl-201 心筋シンチグラフィーのみでは鑑別困難な異常 Q 波を呈する心筋症などとの鑑別にも役立つものと思われる。

要 約

全身性アミロイドーシス 12 例(家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) 7 例, 原発性アミロイドーシス 5 例)を対象として, Tc-99m-PYP, -MDP, Tl-201 心筋シンチグラフィを施行し, 心病変の検出および他疾患との鑑別における臨床的意義を検討した.

1. Tc-99m-PYP シンチグラフィ (10 例) では, 2 例で高度かつ瀰漫性の心筋集積が, 6 例で中等度の瀰漫性心筋集積が認められた. これらのうち, 2 例では心筋のほか肝に, 1 例では肝, 甲状腺にも瀰漫性の集積がみられた. 心筋集積度は, 心エコー図上心室壁の肥厚あるいは心筋エコー輝度の増強のみられた例でやや強く, FAP と原発性アミロイドーシスとの対比では前者でやや弱い傾向が示された. 一方, 他の心疾患および健常例 29 例中では, 7 例で軽度ないし中等度の瀰漫性心筋集積が描出されたが, 高度の心筋集積例や肝, 甲状腺への集積を示した例はみられなかった.

2. Tc-99m-PYP および -MDP シンチグラフィの両者を施行した 4 例中, -MDP シンチグラフィで心筋に瀰漫性集積がみられたのは 2 例のみで, 心筋集積度は Tc-99m-PYP のそれに比していずれも軽度であった.

3. Tl-201 シンチグラフィ (10 例) では, 左室肥大が 6 例に, 右室の描出が 5 例にみられた. しかも, 7 例は心電図上前壁中隔梗塞あるいは広範囲前壁梗塞類似のパターンを呈していたが, 1 例を除き灌流欠損像, 集積の低下は認められなかった. 心尖部に集積低下のみられた 1 例は, 生理的要因によるものと考えられた.

以上より, Tc-99m-PYP シンチグラフィは原発性アミロイドーシスのみならず, FAP の心病変の検出にも有用な非観血的検査法であり, Tc-99m-MDP シンチグラフィに比して優れていると考えられる. しかし, Tc-99m-PYP の瀰漫性心筋集積は他の心疾患でもみられるため, 本

法のみによる心アミロイドーシスの診断には慎重な判断が必要であり, 肝, 甲状腺集積の有無にも注意を払うべきである. また, Tl-201 シンチグラフィ所見, 特に灌流欠損像, 集積低下の有無は, 心アミロイドーシスと心筋梗塞症との鑑別上有用と考えられる.

稿を終るにあたり, 御協力いただいた信州大学第三内科 柳沢信夫教授, 長野県厚生連新町病院内科 藤本宗行先生, 小瀬川和雄先生, 市立大町総合病院内科 百瀬邦夫先生, 北原 修先生に厚く御礼申し上げます.

文 献

- 1) Brandt K, Cathcart ES, Cohen AS: A clinical analysis of the course and prognosis of forty-two patients with amyloidosis. *Am J Med* **44**: 955-969, 1968
- 2) Kyle RA, Bayrd ED: Amyloidosis: Review of 236 cases. *Medicine* **51**: 271-299, 1975
- 3) Kula RW, Engel WK, Line BR: Scanning for soft-tissue amyloid. *Lancet* **I**: 92-93, 1977
- 4) Braun SD, Lisbona R, Novales-Diaz JA, Sniderman A: Myocardial uptake of ^{99m}Tc-phosphate tracer in amyloidosis. *Clin Nucl Med* **4**: 244-245, 1979
- 5) Nakada S, Uechi N, Asato H: Three cases of cardiac amyloidosis: Echocardiographic and myocardial scintigraphic observations. *J Cardiology* **10**: 899-910, 1980 (in Japanese)
- 6) Ali A, Turner DA, Rosenbush SW, Fordham EW: Bone scintigram in cardiac amyloidosis: A case report. *Clin Nucl Med* **6**: 105-108, 1981
- 7) Yood RA, Skinner M, Cohen AS, Lee VW: Soft tissue uptake of bone seeking radionuclide in amyloidosis. *J Rheumatol* **8**: 760-766, 1981
- 8) Wizenberg TA, Muz J, Sohn YH, Samlowski W, Weissler AM: Value of positive myocardial technetium-99m-pyrophosphate scintigraphy in the noninvasive diagnosis of cardiac amyloidosis. *Am Heart J* **103**: 468-473, 1982
- 9) Schiff S, Bateman T, Moffat R, Davidson R, Berman D: Diagnostic considerations in cardiomyopathy: Unique scintigraphic pattern of diffuse biventricular technetium-99m-pyrophosphate uptake in amyloid heart disease. *Am Heart J* **103**: 562-563, 1982
- 10) Sobol SM, Brown JM, Bunker SR, Patel J, Lull RJ: Noninvasive diagnosis of cardiac amyloidosis

- by technetium-99m-pyrophosphate myocardial scintigraphy. *Am Heart J* **103**: 563-566, 1982
- 11) Yazaki K, Nagamine M, Araki S, Ishihara A, Kohno T, Kambe H: A clinical and pathological report of systemic amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis—cardiac amyloidosis and positive myocardial scintigram—. *Naika* **52**: 372-375, 1983 (in Japanese)
 - 12) Falk RH, Lee VW, Rubinow A, Hood WB Jr, Cohen AS: Sensitivity of technetium-99m-pyrophosphate scintigraphy in diagnosing cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol* **51**: 826-830, 1983
 - 13) Kito S, Itoga E, Kamiya K, Kishida T, Yamamura Y: Studies on familial amyloid polyneuropathy in Ogawa Village, Japan. *Eur Neurol* **19**: 141-151, 1980
 - 14) Yoshioka J, Homma T, Furuta S, Hongo M, Okubo S, Kusama S, Ikeda S, Yanagisawa N, Yoshizawa S: Familial amyloidosis with polyneuropathy, presenting restrictive cardiomyopathy as main manifestation. *J Jpn Soc Intern Med* **73**: 622-631, 1984 (in Japanese)
 - 15) Wright JR, Calkins E, Humphrey RL: Potassium permanganate reaction in amyloidosis: A histologic method to assist in differentiating forms of this disease. *Lab Invest* **36**: 274-281, 1977
 - 16) Andrade C: A peculiar form of peripheral neuropathy. Familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain* **75**: 408-427, 1952
 - 17) Coelho E, Pimentel JC: Cardiac involvement in a peculiar form of paramyloidosis. *Am J Cardiol* **8**: 624-632, 1961
 - 18) Olofsson BO, Andersson R, Furberg B: Atrioventricular and intraventricular conduction in familial amyloidosis with polyneuropathy. *Acta Med Scand* **208**: 77-80, 1980
 - 19) Ikeda S, Shindo M, Yanagisawa N, Haruta S: Electrocardiographic and vectrocardiographic abnormalities of familial amyloid polyneuropathy (FAP). *J Jpn Soc Intern Med* **71**: 787-794, 1982 (in Japanese)
 - 20) Child JS, Krivokapich J, Abbasi AS: Increased right ventricular wall thickness on echocardiography in amyloid infiltrative cardiomyopathy. *Am J Cardiol* **44**: 1391-1395, 1979
 - 21) Chiaramida SA, Goldman MA, Zema MJ, Pizzarello RA, Goldberg HM: Real-time cross-sectional echocardiographic diagnosis of infiltrative cardiomyopathy due to amyloid. *J Clin Ultrasound* **8**: 58-62, 1980
 - 22) Siqueira-Filho AG, Cunha CLP, Tajik AJ, Senard JB, Schattenberg TT, Giuliani ER: M-mode and two-dimensional echocardiographic features in cardiac amyloidosis. *Circulation* **63**: 188-196, 1981
 - 23) Bhandari AK, Nanda NC: Myocardial texture characterization by two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* **51**: 817-825, 1983
 - 24) Forman MB, Sandler MP, Sacks GA, Kronenberg MW, Powers TA: Radionuclide imaging in myocardial sarcoidosis: Demonstration of myocardial uptake of technetium pyrophosphate^{99m} and gallium. *Chest* **83**: 578-580, 1983
 - 25) Willerson JT, Parkey RW, Bonte FJ, Meyer SL, Stokely EM: Acute subendocardial myocardial infarction in patients: Its detection by technetium 99-m stannous pyrophosphate myocardial scintigrams. *Circulation* **51**: 436-441, 1975
 - 26) Prasquier R, Taradash MR, Botvinick EH, Shames DM, Parmley WW: The specificity of the diffuse pattern of cardiac uptake in myocardial infarction imaging with technetium-99m stannous pyrophosphate. *Circulation* **55**: 61-66, 1977
 - 27) Olson HG, Lyons KP, Aronow WS, Kuperus J, Orlando JR, Waters HJ: Technetium-99m stannous pyrophosphate myocardial scintigrams in pericardial disease. *Am Heart J* **99**: 459-467, 1980
 - 28) Poulouse KP, Reba RC, Eckelman WC, Goodyear BS: Extrasosseous localization of 99m technetium Sn pyrophosphate. *Br J Radiol* **78**: 724-726, 1975
 - 29) Bulkey BH, Hutchins GM, Bailey I, Strauss HW, Pitt B: Thallium 201 imaging and gated cardiac blood pool scans in patients with ischemic and idiopathic congestive cardiomyopathy: A clinical and pathologic study. *Circulation* **55**: 753-760, 1977
 - 30) Bulkey BH, Roulean JR, Whitaker JQ, Strauss HW, Pitt B: The use of thallium-201 for myocardial perfusion imaging in sarcoid heart disease. *Chest* **72**: 27-32, 1977