

■ ワーキンググループ報告

日本心臓核医学会

ATTR 心アミロイドーシス核医学画像診断ワーキンググループ報告

Nuclear Medicine Imaging for the Diagnosis of ATTR Cardiac Amyloidosis:
Report of Japanese Society of Nuclear Cardiology Working Group

ワーキンググループメンバー

工藤崇 (班長) 長崎大学 アイソトープ診断治療学研究分野

久慈一英 埼玉医科大学国際医療センター 核医学科

中嶋憲一 金沢大学 機能画像人工知能学 / 核医学科

福島賢慈 福島県立医科大学 放射線医学講座

丸野廣大 虎の門病院 放射線科

井口信雄 榊原記念病院 循環器内科

久保亨 高知大学 老年病・循環器内科学講座

高潮征爾 熊本大学 循環器内科学

泉家康宏 熊本大学 循環器内科学

谷口泰代 兵庫県立はりま姫路総合医療センター 総合内科 / 循環器内科

小野口昌久 金沢大学 量子医療技術学講座

原稿受理日: 2024 年 11 月 9 日

1. 概要

心アミロイドーシス、特にトランスサイレチン型 (ATTR) 心アミロイドーシスの診断には骨シンチグラフィ製剤が有用であることはすでに広く知られているが、その利用法と評価法については統一されていない。たとえば、視覚的評価である Perugini Grade、半定量的評価である Bokhari 法による心 / 対側肺野比 (H/CL) が併用されているほか、撮像時間についても投与後 1 時間後像、3 時間後像の利用、撮像法についても Planar 像・SPECT 像・SPECT/CT 像、薬剤についても国内では ^{99m}Tc -PYP (pyrophosphate) と ^{99m}Tc -HMDP (hydroxymethylene diphosphonate) の 2 種が用いられており、一定の見解がないのが現状である。特に、ATTR 心アミロイドーシスの指定難病の診断基準に、核医学画像による probable 診断が認められた現在、画像上明らかに陽性である症例、および画像上明らかに陰性である症例が、画像判定の混乱から誤って逆の陰性・陽性と診断されることは避けなければならない。

本ワーキンググループ (WG) 報告では、国内での骨シンチを用いた心アミロイドーシス (ATTR アミロイドーシス) の評価法について、正しい診断のための基準を示すとともに、誤判定を最小にとどめるための 1 つの目安を示すことを目的とする。

2. 背景

2.1 心アミロイドーシスの基本

心アミロイドーシスについては、さまざまなガイドラインが用いられており^[1]、詳細な記述も行われているので、ここでは簡潔に述べる。

循環器診療に重要な心アミロイドーシスのタイプ

アミロイドーシスには複数のサブタイプがあるが、循環器系診療に深くかかわるものは、ATTR アミロイドーシス (トランスサイレチン [TTR]) および AL アミロイドーシス (免疫グロブリンの軽鎖 [Light chain]) の 2

つが主である。

ATTR アミロイドーシス

ATTR アミロイドーシスはさらに野生型 (ATTRwt) と遺伝性 (ATTRv) とに分かれる。このことは骨シンチ製剤を用いた ATTR 心アミロイドーシスの感度・特異度にかかわるため、その特徴を理解しておく^[2,3]。

ATTRwt

遺伝子変異を有さない野生型トランスサイレチンが原因となり、おもに心臓や手根管が障害される。男性に多く加齢が発症に関与していると考えられているが、詳細な機序は不明である。

ATTRv

国内では Val30Met (p.Val50Met) 変異型が多い。Val30Met では骨シンチグラフィ陰性例がやや多いとする報告が散見される^[4-6]。

AL アミロイドーシス

AL アミロイドーシスは免疫グロブリン軽鎖由来のアミロイド沈着によって生じる疾患で、多発性骨髄腫由来のものと多発性骨髄腫由来ではない原発性に分かれる。

2.2 心アミロイドーシスの核医学診断

骨シンチグラフィ製剤

骨シンチグラフィ製剤として世界的に利用されているものは、^{99m}Tc-PYP、^{99m}Tc-HMDP、^{99m}Tc-MDP (methylenediphosphonate)、^{99m}Tc-DPD (3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid) の 4 種があるが、国内では ^{99m}Tc-DPD は入手できない。また、^{99m}Tc-MDP は骨疾患診断用には有用であるが、心アミロイドーシスについては偽陰性がきわめて多く有用ではない*。現在国内で保険診療上心アミロイドーシスの診断目的で利用が認められているのは ^{99m}Tc-PYP と ^{99m}Tc-HMDP である。

国内で利用できる ^{99m}Tc-PYP、^{99m}Tc-HMDP の診断精度については、感度 70 ~ 100%、特異度 90 ~ 100% の範囲の論文がほとんどである^[7]。

* ^{99m}Tc-MDP については、Perugini らの検討で、^{99m}Tc-DPD で陽性例であった症例を ^{99m}Tc-MDP で再検査した報告で、全例陰性であったと報告されており^[8]、心アミロイドーシスの診断には不適切である。

集積原理

ATTR 心アミロイドーシスに骨シンチグラフィ製剤が集積する機序は、現時点で不明である。

ATTR 心アミロイドーシスと AL 心アミロイドーシスで ATTR 心アミロイドーシスに選択的に集積する理由として、ATTR 心アミロイドーシスにおける高い組織中カルシウム濃度とそれに伴う微小石灰化 (microcalcification) が提唱されている^[9]。ただし、この説では ^{99m}Tc-MDP の感度の低さの説明が困難であり、十分な検証をされた説明とはいえない。

3. 撮像^[10-13]

3.1 撮像プロトコル

前処置

特別な検査前の前処置は必要ない。

投与量

^{99m}Tc-PYP、^{99m}Tc-HMDP とともに 740 ~ 370 MBq

撮像タイミング

投与 3 時間後：^{99m}Tc-PYP、^{99m}Tc-HMDP とともに原則必要であるが、1 時間後像で判定したときに、心筋への集積が確実で心プールと区別ができる場合は省略が可能である。

投与 1 時間後： ^{99m}Tc -PYP の場合 Planar の撮像による H/CL 比測定のために用いられる。ただし、H/CL の値によらず、視覚判定で心筋への集積が確実にない場合は、3 時間後の撮像が必要である。 ^{99m}Tc -HMDP でも H/CL の測定は可能だが、閾値に関する十分なエビデンスは存在しない。

3.2 収集パラメータ (^{99m}Tc -PYP、 ^{99m}Tc -HMDP 共通)

エネルギーウィンドウ

140 keV, ウィンドウ幅 15 ~ 20%

コリメータ

低エネルギー用コリメータ

高分解能コリメータを推奨。

マトリクス

Planar: 256 × 256

SPECT: 64 × 64 または 128 × 128

ピクセルサイズ

2.3 ~ 6.5 mm

Planar

撮像方向

前面像：必須

側面像または左前斜位像：オプション

撮像カウント

750,000 カウント以上の収集

拡大率

胸部全体が視野に収まる大きさ

注意事項

*前面像撮像時の注意事項として、胸骨と椎体が重なる、正しい前面像を得る必要がある。前面像は、心・対側肺野比 (H/CL 比) を正しく測定するために重要である。ただし、強い亀背や側彎を伴う高齢者の場合には困難であることも多い。そのような場合も、心 / 対側肺野比の測定を行う目的で対側肺野に椎体が重ならないように配慮する。

*側面像や斜位像は心筋集積がドーナツ状の形態となり心プールと区別がしやすくなるため、撮像が望ましい。ただし、撮像時間に制限がある場合は SPECT の撮像を、側面像や斜位像の撮像よりも優先する。

SPECT

SPECT 撮像が可能な施設においては、SPECT 撮像が強く推奨される。

*SCAN-MP 研究の中間報告では Planar 像の Perugini Grade 2 の例においても、6 割の症例で実際には偽陽性であったと報告されており、Planar 像では Grade 1 のみでなく、Grade 2 であっても SPECT を撮像することが強く推奨される^[14]。

検出器配向

90°でも 180°でも可

収集方向

180°でも 360°でも可 (CT Fusion の場合は、360°収集が望ましい)

心電図同期

必要ない。

1 検出器あたりの View 数

40 (180° 収集) / 32 (360° 収集)

View あたりの収集時間

20 (180° 収集) / 25 秒 (360° 収集)

拡大率

1.46 (180° 収集) / 1.00 (360° 収集)

3.3 SPECT/CT について**推奨レベル**

SPECT/CT が可能な施設では強く推奨する。

SPECT/CT が行われる場合は、Fusion 画像の作成と吸収補正を行う。

Fusion 画像は集積が心筋であることを確実に確認することに役立つほか、異所性石灰化や弁石灰化への集積との区別に役立つ。

吸収補正を行うことによって、肋骨と心筋集積の程度の対比をより正確に行うことができる。

4. 評価法**4.1 基本原則**

AL 心アミロイドーシスにおいても約 20% の症例で、Grade2 以上の集積を示すことが知られており、判定の前に、AL 心アミロイドーシスが確実に否定されていることが前提である^[15]。

左室心筋壁に一致する有意集積が認められた場合、陽性所見とする。

Perugini Grade や H/CL 比はこの定義を一般化し数値化するための手法である。

Perugini Grade (定性評価の目安)^[8, 13]

Grade 0: 心臓への集積なし

Grade 1: 肋骨よりも弱い心臓への軽度集積

Grade 2: 肋骨と同等の心臓への中等度集積

Grade 3: 肋骨よりも強い心臓への高度集積

注

Perugini Grade は Perugini の提示した原法では Planar 像で判定されるため、視覚的には心筋の集積であるのか心プールを見ているのか、区別が困難であることに注意する。集積が心筋である（心筋に一致したドーナツ型・U 字型である）ことが確信できない場合は、偽陽性を避けるために SPECT によって心筋集積であることを確認する。

Grade 3 については、多数の論文で偽陽性がないとされているが、少しでも心筋集積に疑いがある場合は、SPECT 撮像での確認が望ましい。

Grade 2 においては、非常に多くの偽陽性が報告されており、血液プールとの混同が原因なので、SPECT 撮像が強く推奨される。

Grade 1 については、陰性と判定されることが多いが、心筋に集積している疑いがある場合は、SPECT で判定する。SPECT で心筋集積である可能性が残る場合は、「判定保留」として生検その他の方法に確定を委ねてもよい。

4.2 判定ツリー

以下に、上記の内容を踏まえて、陽性、陰性、判定保留の ATTR 心アミロイドーシス判定ツリーを示す。

上記のことから明らかに集積のない Grade 0、疑いなく集積のある Grade 3 以外では原則 SPECT の撮像、可能な限り CT などの形態画像との Fusion 画像を用いて判定する。

判定保留について：

判定保留は陰性を示すものではなく、心筋集積であることが画像診断上確信できないことを示す。Planar 像で心筋への集積が確信できないが、SPECT が併用できない場合、あるいは SPECT/CT でも心筋への集積が疑われるが確信にいたらない場合も「判定保留」と分類される。「判定保留」の症例には、生検などによって確定できる場合もある。また、ごく早期では有意に集積しないケースもあるため^[16]、経過観察にて陽性に変化する可能性もある。

心筋の集積が視覚的に同定できない場合は原則陰性と判定すべきである。

総合読影の記載

陰性

視覚的に心筋集積が認められなかった場合

陽性

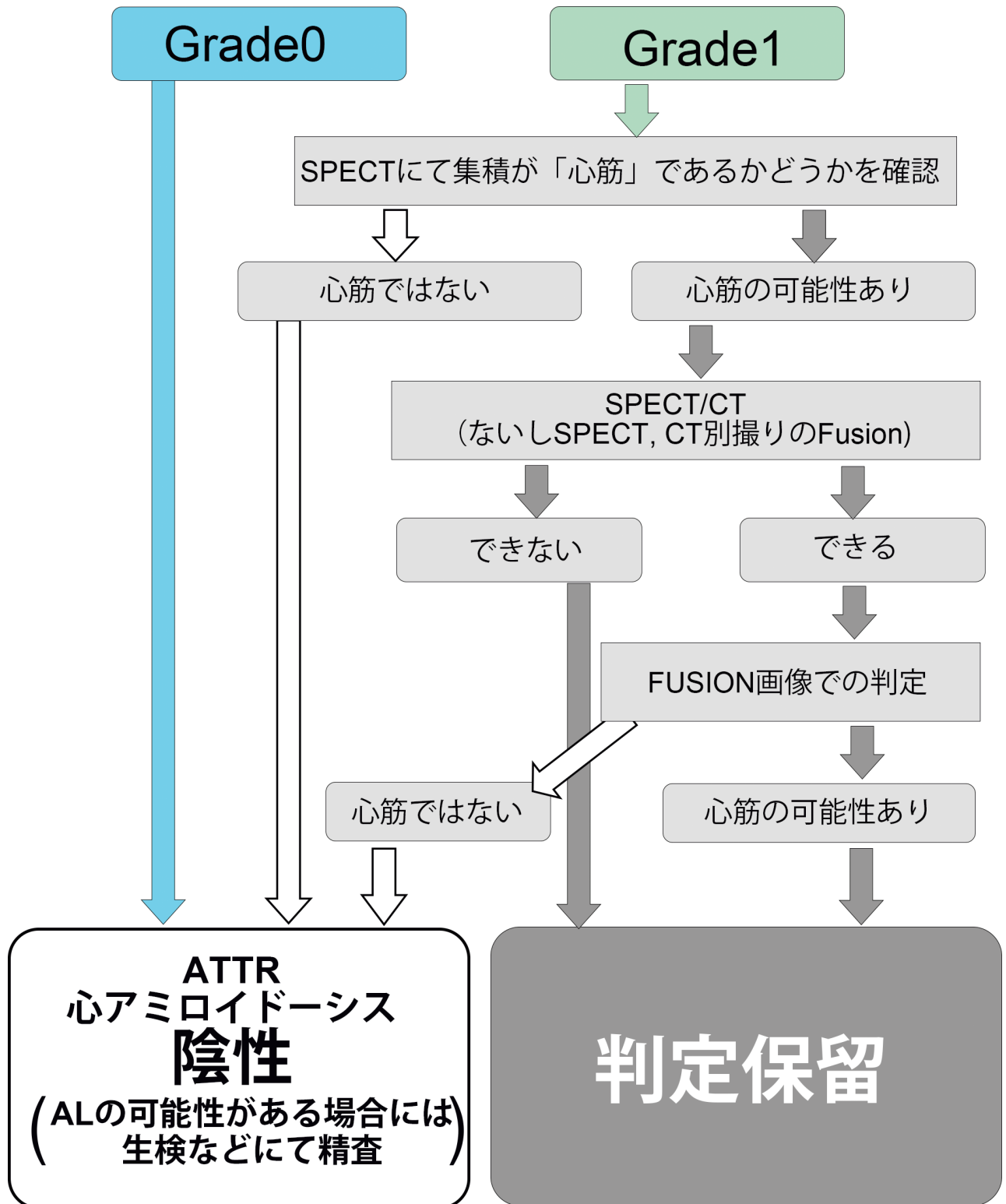
視覚的に心筋集積が明らかであった場合

判定保留

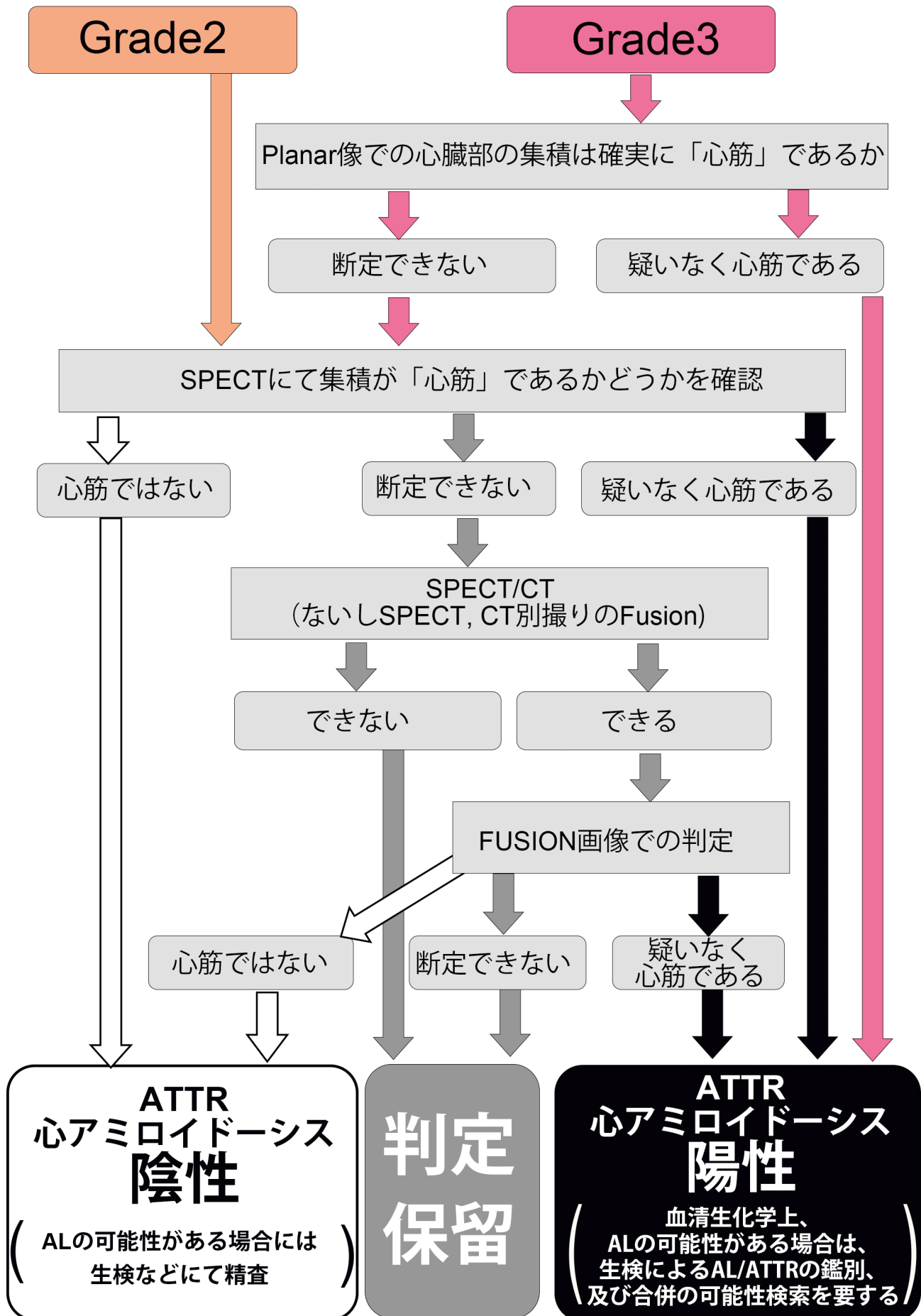
視覚的に心筋への集積が確信できない場合

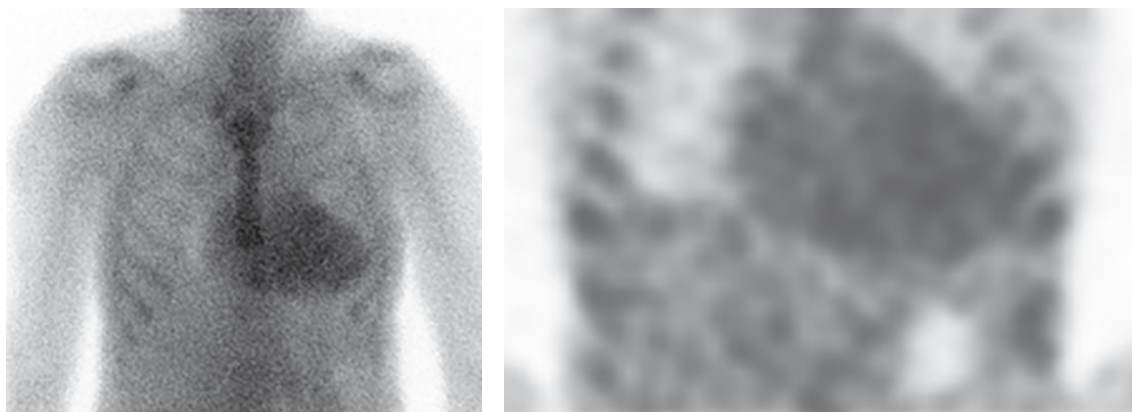
判定ツリー

Grade 0-1 の場合



Grade 2-3 の場合





判定保留の例

上記に投与後 1 時間後の Planar 像と SPECT 像で判定保留となる一例を示す。

Planar 像では心臓が肋骨よりも明らかに高く、Perugini Grade 3 となるが、集積がリング状に見えず、集積が心筋と確信できない。本例の SPECT でも心臓の集積は血液プールと心筋の部分の集積の区別ができないため、最終判定は判定保留となる。本例は実際には AL 心アミロイドーシスであった。

注：

Perugini Grade は SPECT で評価すべきか、Planar で評価すべきか

Perugini の原法は Planar で判定されており、多くの論文でも Perugini Grade は Planar で判定されている。ただし、Planar で判定された Grade 2 のかなりの割合が偽陽性であることが多くの論文で明らかとなっており、Perugini Grade 2 を陽性と、単純に判定するべきではない。陽性判定には SPECT を要するケースが非常に多い。

ASNC のガイドラインでは Planar と SPECT が併置して提示されており、本 WG でも SPECT を併用した Perugini Grade の判定を推奨する。

Perugini Grade が 1 時間と 3 時間で食い違った場合について、より高いグレードを採用するか、低い方のグレードを採用するか

高いグレードを採用する。

定量的評価 (H/CL 比) と視覚的評価の関係について

H/CL のみを基準とすると、多くの偽陽性、偽陰性が生じる。また、H/CL は ^{99m}Tc -PYP でのみ定義されており、 ^{99m}Tc -HMDP および ^{99m}Tc -DPD においては十分なエビデンスはない。したがって、H/CL はあくまで診断の補助ツールとして扱う。(6. Tips の項参照)

AL/ATTR 心アミロイドーシス合併の可能性について

実際の臨床現場では血清生化学検査による AL 心アミロイドーシスの診断と、シンチグラフィによる ATTR 心アミロイドーシス診断は平行して行われる。その場合、 ^{99m}Tc -PYP および ^{99m}Tc -HMDP の有意集積があり、その後 AL 心アミロイドーシスが証明された場合については、事後的に診断ツリーから取り除かれる。ただし、AL 心アミロイドーシスと ATTR 心アミロイドーシスが合併する場合もあり、少数の報告もみられる^[17-19]。AL/ATTR 心アミロイドーシスの合併が疑われる場合は生検による評価が必要になる。

5. 鑑別疾患

異所性石灰化 (metastatic calcification)^[20-23]

生化学的検査 (特に高リン血症、高カルシウム血症)

腎機能、副甲状腺機能の確認、透析の有無

画像所見：単純 CT 上、心筋及び他の臓器への石灰化・カルシウム沈着。

SPECT/CT で撮像されている場合は、CT 画像を確認する。

弁石灰化

僧帽弁の強い石灰化に骨シンチで集積を認めた報告がある^[23]。

CT 上の明瞭な石灰化に一致した集積はアミロイドによるものではなく、石灰化への集積と考える。

心臓サルコイドーシス^[24-27]

心臓サルコイドーシスに^{99m}Tc-PYP が集積することは、1992 年の心臓サルコイドーシス診断の手引きに記載されており^[28]、その後も複数の報告がある。

心臓サルコイドーシスとの鑑別が必要な場合は、¹⁸F-FDG PET による診断が望まれる。

急性期心筋梗塞

臨床経過（症状、心電図異常、TroponinT、CK/CK-MB 等の血清生化学所見、心臓超音波検査、冠動脈造影）による鑑別。

^{99m}Tc-PYP ないし ^{99m}Tc-HMDP の集積が局所性であった場合は、特に注意を要する。

急性期心筋梗塞と、心アミロイドーシスの合併が疑われる場合は、急性期を脱してからの再評価が望ましい。

心筋炎などの急性期心筋障害^[29-36]

心筋炎などの急性期心筋障害や心筋が壊死を生じる早期の病態で集積が生じると考えられる^[29-34]。DC ショック後にパッドの部位に集積した報告^[35]、大動脈弁狭窄症の重症発作後に心内膜に全周性に集積した報告も見られる^[36]。臨床経過（症状、心電図異常、TroponinT 等の血清生化学所見）による鑑別を行う。

クロロキンによる心筋障害^[37]

クロロキン投薬歴の確認。海外では COVID-19 に対するクロロキンが頻用されたため、その報告例がある。

その他

高齢者の肥大型心筋症において、^{99m}Tc-HMDP の偽陽性例の一例報告が存在する^[38]。

当該症例では、Perugini Grade 3 の集積があるが SPECT の撮像は行われていない。MRI 画像および病理標本から考察して、肥大した中隔に局所的な壊死を生じ、急性期心筋梗塞と同様の機序で集積したと思われる。手根管症候群も伴っており、極めてまれな鑑別困難症例である。

6. Tips

SPECT 表示法

体軸横断、冠状断、矢状断の 3 断面表示を強く推奨する。

集積の弱い症例では、体軸横断像では右室の血液プールと左室の血液プールが一見中隔・側壁と紛らわしく見えるケースがある。このような場合冠状断では左室壁は横向きで U 字、矢状断ではリング状に見えるため、血液プールとの区別に有用である。

心筋血流シンチ同様の 3 軸横断像は可能な場合は利用してもよいが、集積不明瞭例では 3 軸横断の作成そのものが困難であるため、表示の統一性の観点から、体軸・冠状断・矢状断を優先する。

なお、SPECT の表示については、白黒のみでなく、rainbow カラーなどのカラー表示を用いると、肋骨との集積度の比較が行いやすい。

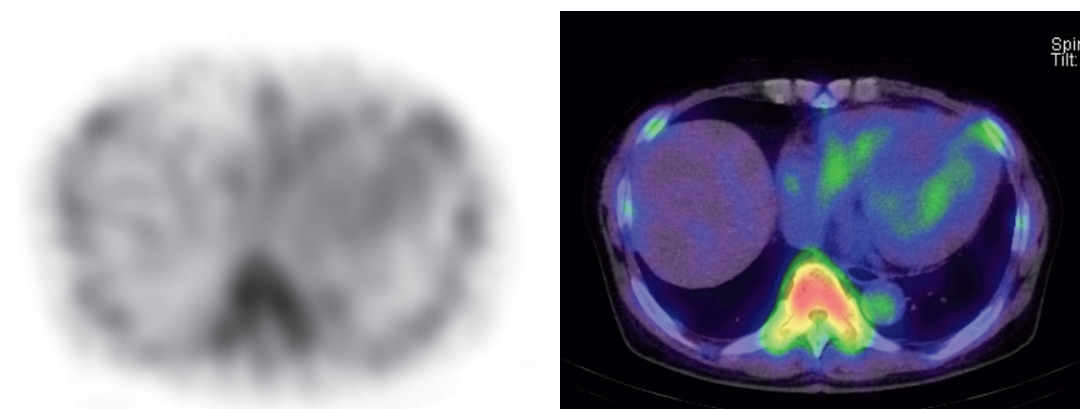
SPECT/CT 融合画像

可能である場合は、強く推奨する。

血液プールと心筋集積を区別するためにきわめて有用性が高い。

SPECT 単体機の場合も、別撮り CT との Fusion を行うことで、心筋への集積が確実に判定できるため、SPECT での判定が困難な場合は利用することを推奨する。

(下画像は、陰性例である。SPECT/CT では心プールであることが明らかであるが、SPECT 単独では、右室の血液プールと左室の血液プールをそれぞれ中隔、側壁の集積と混同する可能性がある。)



SPECT/CT 融合画像が有用であった例

$^{201}\text{Tl}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ 2 核種同時収集について

血流欠損を検出することで心筋梗塞が見つかることがある。

また、 $^{99\text{m}}\text{Tc-PYP}/^{99\text{m}}\text{Tc-HMDP}$ で心筋が明瞭に見えない場合に、心筋の位置同定のために、役立つ。

定量：

H/CL 比について [39]

心 / 対側肺野比 (H/CL 比) の測定には心筋と対側肺野を正しく関心領域とする必要がある。

円形の対象関心領域 (ROI) を Planar 像上の心臓の上に設定し、背景と肋骨を考慮して対側胸部の左右対称の位置に設定する。

ROI の大きさについては、心臓をちょうど囲む程度の形にすることが望ましいが、集積のはっきりしない例では経験に基づいて適宜設定する。

それぞれの ROI 内の平均カウント (カウント / 画素) から心臓の ROI の値を対側肺野の ROI の値で除した計算値を心 / 対側肺野比とする。

ただし、心臓と対側肺野に設定した ROI が同じ大きさである場合、計算上合計カウントの割り算で心 / 対側肺野比を求めても値はほぼ同じものとなるため、これを代用することも可能である。

対側左右対称位置に ROI が設定できない場合や、肋骨先端やその他骨折による肋骨高集積が重なる場合は、それらを考慮したうえで、完全には左右対称でない ROI 設定も可能である。ただし、その場合はその旨を所見に記載することを推奨する。どうしても肋骨の病的集積を避けることができない場合は、所見に病的骨集積と重なるため、参考値であることを記載する。

H/CL を測定する撮像時間について

$^{99\text{m}}\text{Tc-PYP}$ では 1 時間で判定し、必要に応じて 3 時間でも計算する。

1 時間と 3 時間における H/CL 閾値について

投与後 1 時間後像の閾値は 1.5 とする。この値は Bokhari のキー論文以降、ほとんどの論文で採用されている値である。

投与後 3 時間後像の閾値は 1.3 とする。この値については、SCAN-MP 研究によって最適な値であることが示されており、エビデンスがある値と考えてよい [14]。ただし、3 時間後像では偽陽性が 1 時間後像による測定より多くなる傾向がある。

定量値 (H/CL) の扱いについて

H/CL 比は視覚評価の補助的なツールであり、SPECT・CT 融合画像を用いて視覚的評価を行った場合、H/CL 比を追加することによる診断精度の向上は認められなかったとする報告がある^[40]。したがって、前に示したチャートによる視覚判定を優先することを推奨する。とくにチャートにしたがった判断でも判定保留と判定されたケースについては、H/CL の基準で陽性・陰性の 2 つに分類することは望ましくない。

H/CL 比による判定については、3 時間値が 1 時間値よりも有意に AUC が大きく精度が高いとの報告があるが、一方、3 時間値で 1.3 を閾値とすると偽陽性例を増やすとの報告が多い^[14, 41]。また、^{99m}Tc-HMDP が高い肺集積を生じた報告もあり、H/CL に影響を与える^[42]。いずれにせよ H/CL は判定の補助ツールに止まることに留意する。

H/CL 以外の定量値について

Bone SUV^[43, 44]

心・全身比^[45, 46]

SPECT による心・縦隔比^[47]

SPECT による心・肺野比^[48]

Planar による心・縦隔比^[49, 50]

なお、これらの数値については、利用を推奨するものではない。特に定量指標については、装置や解析、吸収補正の有無によって大きく値が異なることに留意する。

偶然発見された骨シンチ心筋異所性集積の取り扱い

疾患頻度から考えて、骨シンチ検査（除く^{99m}Tc-MDP 使用例）における（特に高齢者での）心筋異所性集積は ATTR 心アミロイドーシスである可能性が高いため、上記に平行して循環器医師に相談する。

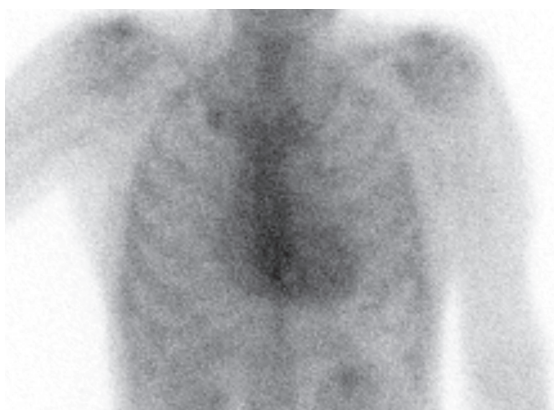
偶発発見例の頻度については、母集団や評価基準によって異なるため、確実な数値を示すことは困難だが^[51, 52]、約 1% 程度と推定したメタ解析があり^[53]、決してまれではない。

1 時間後撮像、3 時間後撮像の両方がある場合、H/CL 比はどちらを記載すべきか、両方記載すべきか

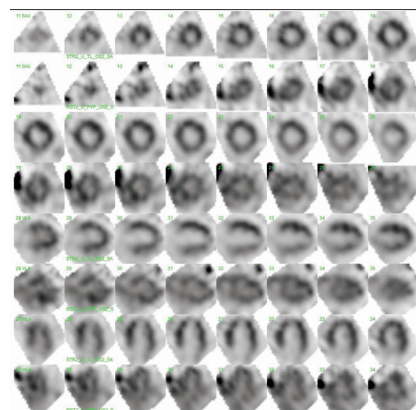
両方の記載が望ましいが、片方だけの場合は 1 時間後値の記載を推奨する。

心臓専用機による撮像について

D-SPECT、Discovery NM530C などの心臓専用機では Planar 像は仮想 Planar 像で供給されるため、H/CL 比などの Planar 像から求められる定量値については、仮想 Planar 像で正しく測定できるか今後の検証を要する。ただし、本 WG 報告では、視覚評価を優先して陰性・陽性・判定保留の評価を行うことを推奨しており、心臓専用機での判定にもそのまま応用できると考える。



半導体心臓専用 SPECT による画像例



上に半導体心臓専用 SPECT で撮像された Planar 像、および²⁰¹Tl/^{99m}Tc-PYP の dual SPECT 像の例を示す（各

1 列目： ^{201}Tl 、2 列目： $^{99\text{m}}\text{Tc-PYP}$ ）。

なお、本例は Planar 像にて Perugini Grade 2 ないし 3 と判断されるが、集積がリング状であることを確信できないため、本例がアンガー型カメラで撮像されていた場合は、フローチャート上では SPECT 撮像が必要な群に入る。

偽陽性・偽陰性

AL 心アミロイドーシスにおいても、約 20% 程度のシンチグラフィ陽性例が存在することに注意する^[3]。

また、心筋への $^{99\text{m}}\text{Tc-DPD}$ 集積が生じていない段階から交感神経機能の障害が生じているとの報告があり^[16]、ごく軽症、早期においては偽陰性となり得る可能性があることも考慮する。

AL/ATTR 心アミロイドーシス合併の頻度について

生検で証明された ATTR 心アミロイドーシスの 39% に MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance) の合併が認められたとの報告があり^[54]、血液検査で AL 心アミロイドーシス疑いを除外したうえでシンチグラフィによる診断を行った場合、血液検査の結果によっては多くの ATTR 心アミロイドーシス症例が AL 心アミロイドーシス疑いとして診断ツリーから除外される可能性がある。血清生化学検査上、AL/ATTR 心アミロイドーシス合併例が疑われる場合は、生検などによって AL 心アミロイドーシスが主体であるか、ATTR 心アミロイドーシスが主体であるかの総合的判断が必要となる。

利益相反の開示 中嶋憲一：PDR ファーマ（共同研究・寄付講座）、日本メジフィジックス、シーメンスヘルスケア（寄付講座）、福島賢慈：日本メジフィジックス、PDR ファーマ（講演料）、井口信雄、久保亨、高潮征爾、泉家康宏：ファイザー（講演料）

〈参考文献〉

- [1] Kitaoka H, Izumi C, Izumiya Y, et al. JCS 2020 guideline on diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. *Circ J* 2020; 84: 1610-71.
- [2] Musumeci MB, Cappelli F, Russo D, et al. Low sensitivity of bone scintigraphy in detecting Phe64Leu mutation-related transthyretin cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020; 13: 1314-21.
- [3] Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2016; 133: 2404-12.
- [4] Azevedo Coutinho MC, Cortez-Dias N, Cantinho G, et al. The sensitivity of DPD scintigraphy to detect transthyretin cardiac amyloidosis in V30M mutation depends on the phenotypic expression of the disease. *Amyloid* 2020; 27: 174-83.
- [5] Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL, et al. Role of $^{99\text{m}}\text{Tc-DPD}$ scintigraphy in diagnosis and prognosis of hereditary transthyretin-related cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011; 4: 659-70.
- [6] Hutt DF, Quigley AM, Page J, et al. Utility and limitations of 3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in systemic amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014; 15: 1289-98.
- [7] Wu Z, Yu C. Diagnostic performance of CMR, SPECT, and PET imaging for the detection of cardiac amyloidosis: A meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2021; 21: 482.
- [8] Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using $^{99\text{m}}\text{Tc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid}$ scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1076-84.
- [9] Stats MA, Stone JR. Varying levels of small microcalcifications and macrophages in ATTR and AL cardiac amyloidosis: Implications for utilizing nuclear medicine studies to subtype amyloidosis. *Cardiovasc Pathol* 2016; 25: 413-7.
- [10] Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 1 of 2-evidence base and standardized methods of imaging. *Circ Cardiovasc Imaging* 2021; 14: e000029.
- [11] Miller EJ, Campisi R, Shah NR, et al. Radiopharmaceutical supply disruptions and the use of $^{99\text{m}}\text{Tc-hydroxymethylene diphosphonate}$ as an alternative to $^{99\text{m}}\text{Tc-pyrophosphate}$ for the diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis: An ASNC information statement. *J Nucl Cardiol* 2022; 29: 2748-60.
- [12] Bokhari S, Morgenstern R, Weinberg R, et al. Standardization of $^{99\text{m}}\text{Technetium pyrophosphate}$ imaging methodology to diagnose TTR cardiac amyloidosis. *J Nucl Cardiol* 2018; 25: 181-90.
- [13] ASNC cardiac amyloidosis practice points update. $^{99\text{m}}\text{Technetium-pyrophosphate}$ imaging for transthyretin cardiac amyloidosis. American Society of Nuclear Cardiology, 2022. <https://www.asnc.org/wp-content/uploads/2024/05/19110-2021->

ASNC-Amyloid-Practice-Points-PYP-MAY19-2022-1.pdf

- [14] Pandey S, Teruya S, Rodriguez C, et al. Diagnostic performance characteristics of planar quantitative and semi-quantitative parameters of Tc^{99m} pyrophosphate (PYP) imaging for diagnosis of transthyretin (ATTR) cardiac amyloidosis: The SCAN-MP study. *J Nucl Cardiol* 2023; 30: 1414-9.
- [15] Rauf MU, Hawkins PN, Cappelli F, et al. Tc-99m labelled bone scintigraphy in suspected cardiac amyloidosis. *Eur Heart J* 2023; 44: 2187-98.
- [16] Piekarski E, Chequer R, Algarrondo V, et al. Cardiac denervation evidenced by MIBG occurs earlier than amyloid deposits detection by diphosphonate scintigraphy in TTR mutation carriers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; 45: 1108-18.
- [17] Vergaro G, Castiglione V, Poletti R et al. Biopsy evidence of sequential transthyretin and immunoglobulin light-chain cardiac amyloidosis in the same patient. *JACC Case Rep* 2021; 3: 450-4.
- [18] Gami A, Woller J, Scheel P, et al. Coexistence of light chain and transthyretin cardiac amyloidosis. *JACC Case Rep* 2024; 29: 102285.
- [19] Donnelly JP, Gabrovsek A, Sul L, et al. Evidence of concurrent light chain and transthyretin cardiac amyloidosis in 2 patients. *JACC CardioOncol* 2020; 2: 127-30.
- [20] Erdogan S, Barutca S, Yurekli Y, Meydan N, Koseoglu K. Reversible metastatic visceral calcification detected by ^{99m}Tc-methylene diphosphonate bone scanning in breast cancer. *J Bone Miner Metab* 2005; 23: 407-9.
- [21] Atkins HL, Oster ZH. Myocardial uptake of a bone tracer associated with hypercalcemia. *Clin Nucl Med* 1984; 9: 613-5.
- [22] Zhang KW, Sadhu JS, Miller BW, et al. Apical sparing pattern of longitudinal strain and positive bone scintigraphy in metastatic myocardial calcification. *JACC Case Rep* 2020; 2: 809-13.
- [23] Koito H, Nakamura C, Suzuki J, Takahashi H, Iwasaka T. Reduced size of liquefaction necrosis of mitral annular calcification in chronic renal failure by using low calcium concentration hemodialysis. *Jpn Circ J* 1999; 63: 490-2.
- [24] El-Tallawi KC, Parikh R, Nabi F, Maclayton PI, Trachtenberg BH, Al-Mallah M. A positive Tc-99m PYP scan in a patient with cardiac sarcoidosis. *J Nucl Cardiol* 2021; 28: 2390-4.
- [25] Yazaki Y, Isobe M, Hayasaka M, Tanaka M, Fujii T, Sekiguchi M. Cardiac sarcoidosis mimicking hypertrophic cardiomyopathy: Clinical utility of radionuclide imaging for differential diagnosis. *Jpn Circ J* 1998; 62: 465-8.
- [26] 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* 1983; 83: 578-80.
- [27] Aitken W, Tsang D, Chaparro S, Kir D. Cardiac sarcoidosis masquerading as ventricular tachycardia storm: A challenging diagnosis. *BMJ Case Rep* 2021; 14: e237530.
- [28] Hiraga Y, Iwai K, Hiroe M, et al. Guidelines for the diagnosis of cardiac sarcoidosis 1992 – Preparation process. The 1993 report of the MHLW-funded study group on diffuse pulmonary diseases 1993; 23-4. [in Japanese]
- [29] Matsumori A, Kadota K, Kambara H, Kawai C. Residual pathologic changes and ^{99m}technetium pyrophosphate uptake following coxsackievirus B3 perimyocarditis in mice. *Jpn Circ J* 1980; 44: 838-41.
- [30] Matsumori A, Kadota K, Kawai C. Technetium-99m pyrophosphate uptake in experimental viral perimyocarditis. Sequential study of myocardial uptake and pathologic correlates. *Circulation* 1980; 61: 802-7.
- [31] Kao CH, Wang SJ, Yeh SH. Detection of coxsackie B virus myocarditis on Tc-99m PYP myocardial imaging. *Clin Nucl Med* 1992; 17: 48-51.
- [32] Lin CC, Phua DH, Deng JF, Yang CC. Aconitine intoxication mimicking acute myocardial infarction. *Hum Exp Toxicol* 2011; 30: 782-5.
- [33] Sazonova SI, Ilyushenkova JN, Lishmanov YB, et al. Assessment of radiological techniques application possibility for non-invasive diagnostics of latent inflammatory processes in myocardium in patients with atrial fibrillation. *Ann Nucl Med* 2016; 30: 738-48.
- [34] Wells RG, Ruskin JA, Sty JR. Myocardial imaging. Coxsackie myocarditis. *Clin Nucl Med* 1986; 11: 661-2.
- [35] Krause T, Hohnloser SH, Kasper W, Schümichen C, Reinhardt M, Moser E. Assessment of acute myocardial necrosis after cardiopulmonary resuscitation and cardioversion by means of combined thallium-201/technetium-99m pyrophosphate tomography. *Eur J Nucl Med* 1995; 22: 1286-91.
- [36] Kodama-Takahashi K, Ohshima K, Kurata A, et al. Myocardial infarction in a patient with severe aortic stenosis and normal coronary arteriograms: Involvement of the circumferential subendocardial wall of the left ventricle. *Circ J* 2003; 67: 891-4.
- [37] Layoun ME, Desmarais J, Heitner SB, Masri A. Hot hearts on bone scintigraphy are not all amyloidosis: Hydroxychloroquine-induced restrictive cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2020; 41: 2414.
- [38] Chimenti C, Alfarano M, Maestrini V, et al. False-positive bone scintigraphy denoting transthyretin amyloid in elderly hypertrophic cardiomyopathy. *ESC Heart Fail* 2021; 8: 3387-91.
- [39] Bokhari S, Castaño A, Pozniakoff T, Deslisle S, Latif F, Maurer MS. ^{99m}Tc-pyrophosphate scintigraphy for differentiating light-chain cardiac amyloidosis from the transthyretin-related familial and senile cardiac amyloidoses. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 195-201.
- [40] Saitou T, Aikawa T, Manabe O, Nagase A, Kudo T, Oyama-Manabe N. Comparison of 1-h with 3-h planar ^{99m}Tc-

pyrophosphate scintigraphy in patients with suspected transthyretin cardiac amyloidosis using SPECT as a reference standard. *Ann Nucl Med* 2023; 37: 99–107.

- [41] Castano A, Haq M, Narotsky DL, et al. Multicenter study of planar technetium 99m pyrophosphate cardiac imaging: Predicting survival for patients with ATTR cardiac amyloidosis. *JAMA Cardiol* 2016; 1: 880–9.
- [42] Cappelli F, Gallini C, Costanzo EN, et al. Lung uptake during ^{99m}Tc-hydroxymethylene diphosphonate scintigraphy in patient with TTR cardiac amyloidosis: An underestimated phenomenon. *Int J Cardiol* 2018; 254: 346–50.
- [43] Koukouraki S, Kapsoritakis N, Bourogianni O, et al. SPECT/CT SUV-based metrics: A promising diagnostic tool in classifying patients with suspected transthyretin cardiac amyloidosis among the different Perugini grades? *Hell J Nucl Med* 2023; 26: 172–80.
- [44] Bellevre D, Bailliez A, Delelis F, et al. Quantitation of myocardial ^{99m}Tc-HMDP uptake with new SPECT/CT cadmium zinc telluride (CZT) camera in patients with transthyretin-related cardiac amyloidosis: Ready for clinical use? *J Nucl Cardiol* 2022; 29: 506–14.
- [45] Gallini C, Tutino F, Martone R, et al. Semi-quantitative indices of cardiac uptake in patients with suspected cardiac amyloidosis undergoing ^{99m}Tc-HMDP scintigraphy. *J Nucl Cardiol* 2021; 28: 90–9.
- [46] Tingen HSA, Tubben A, Bijzet J, et al. Cardiac [^{99m}Tc] Tc-hydroxydiphosphonate uptake on bone scintigraphy in patients with hereditary transthyretin amyloidosis: An early follow-up marker? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2024; 51: 681–90.
- [47] Ikoma T, Ohtani H, Ohno K, et al. Diagnostic value of heart-to-mediastinum ratio in ^{99m}Tc-pyrophosphate SPECT/CT for transthyretin cardiac amyloidosis. *J Nucl Cardiol* 2023; 30: 1374–81.
- [48] Yu AL, Chen YC, Tsai CH, et al. Use of technetium-99m-pyrophosphate single-photon emission computed tomography/computed tomography in monitoring therapeutic changes of eplontersen in patients with hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2024; 13: e030512.
- [49] Saitou T, Aikawa T, Manabe O, et al. Lateral planar imaging of ^{99m}Tc-pyrophosphate scintigraphy in patients with suspected transthyretin cardiac amyloidosis. *Ann Nucl Cardiol* 2024; 10: 29–37.
- [50] Hara J, Ishii S, Kobiyama H, et al. A quantitative diagnostic method using ^{99m}Tc-pyrophosphate lateral planar images to distinguish between transthyretin amyloid cardiomyopathy and false-positive images due to blood pools. *Ann Nucl Cardiol* 2024; 10: 23–8.
- [51] Nitsche C, Mascherbauer K, Calabretta R, et al. Prevalence and outcomes of cardiac amyloidosis in all-comer referrals for bone scintigraphy. *J Nucl Med* 2022; 63: 1906–11.
- [52] Salvalaggio A, Cipriani A, Righetto S, et al. Incidental cardiac uptake of ^{99m}Tc-diphosphonates is predictive of poor outcome: Data from 9616 bone scintigraphies. *J Nucl Cardiol* 2022; 29: 3419–25.
- [53] Treglia G, Martinello C, Dondi F, et al. Prevalence of incidental findings suspicious for transthyretin cardiac amyloidosis among patients undergoing bone scintigraphy: A systematic review and a meta-analysis. *J Clin Med* 2023; 12: 5698.
- [54] Phull P, Sanchorawala V, Connors LH, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance in systemic transthyretin amyloidosis (ATTR). *Amyloid* 2018; 25: 62–7.