

心アミロイドーシス診療の実践

鶴田 敏博

[令和5年11月29日入稿, 令和6年3月11日受理]

まえがき

2019年3月26日, ピンダケル®カプセル(一般名:タファミジスメグルミン)が, 変異型/野生型トランスサイレチン(transthyretin, TTR)による心筋症へ適応拡大された。これを受け, 本剤が適切に投与されることを確認する目的で, 日本循環器学会は, 精度の高い診断のもと, 適正な処方となされる専門医療施設を選定し, また, 適正使用が継続的に行われていることを確認・担保するために, 医師要件として全例登録を行うことを条件とした。宮崎県では当院が唯一施設条件を満たす。要件項目のひとつに, 日本超音波医学会認定超音波専門医が在籍することが求められ, それを有する私が代表で申請する運びとなった。しかし, 私は, アミロイドーシスをよく理解していない。勉強をすればするほど奥深く, 大変難しい疾患である。本寄稿では, 現時点で私の理解するところを述べ, 宮崎県内の心アミロイドーシス診療の現状と展望を語る。

はじめに

アミロイドーシスは, フォールディング(折り畳み)反応の異常をきたした蛋白質が凝集・伸長してアミロイド線維を形成し, 心臓, 消化管, 腎臓などの細胞外間質に沈着し, 最終的に臓器機能不全に陥る疾患である^{1,2)}。ヒトではアルツハイマー病(アミロイド β), 透析アミロイドーシス(β 2ミクログロブリン), ALアミロイドーシス(免疫グ

ロブリン軽鎖), 変異型アミロイドニューロパチー(TTR)をはじめとする36種類のアミロイドーシスが知られる³⁾。生命機能を支える蛋白質が, いずれも類似した構造のアミロイド線維を形成し, 種々の糖蛋白と共に沈着する^{4,5)}。心臓に影響するのは, 免疫グロブリン軽鎖によるAL(原発性)アミロイドーシス, TTR由来の変異型ATTRアミロイドーシス, そして野生型ATTRアミロイドーシスの3つである⁶⁾(表1)。

英国でのアミロイドーシスの発症率は, 年間100万人あたり8人と推定される⁷⁾。そのうち, ALアミロイドーシス(年間3人/100万人), AAアミロイドーシス(年間0.8人/100万人), 野生型ATTRアミロイドーシス(年間0.3人/100万人), 遺伝性(変異型)アミロイドーシス(年間0.4人/100万人)の発症率である。本邦におけるアミロイドーシス医療受給者数(2014年)は2,218人で, アミロイドーシスの有病率は100万人あたり約17人と推定される(難病情報センター<https://www.nanbyou.or.jp/entry/1356>)。これは, 厚生労働省が, タファミジスメグルミン(ピンダケル®, Pfizer株式会社)を変異型/野生型ATTR心アミロイドーシスへ適応拡大し, 骨シンチ製剤[2020年10月に^{99m}Tc-pyrophosphate(^{99m}Tc-PYP), 2022年2月に^{99m}Tc-hydroxymethylene-diphosphonate(^{99m}Tc-HMDP)⁸⁾]を診断薬として承認する前のものであり, 未診断例が多く潜在する可能性がある。日本循環器学会ピンダケル投与患者全例登録事務局集計によれば, 2022年3月現在, タファミジスが投与されたATTR心アミロイドーシス患者数は1,450名である。私が

心アミロイドーシス診療を担当する2019年6月から、心アミロイドーシス疑いで当院へ紹介された患者数は増加傾向（図1）で、いずれの病型を含めると70名を超えた（2023年10月30日現在）。

1. なぜ、今、心アミロイドーシスか？

急速に高齢化社会が進む中、本邦では約100万人の心不全患者がいると想定される⁹⁾。この中にアミロイドーシスによる心不全患者が潜在することを

考慮すべきである。心臓にアミロイドが蓄積すると、心内腔の拡張を伴わずに心室壁は肥厚し拡張不全を生じる（heart failure with preserved ejection fraction；HFpEF）。さらに病期が進行すると、収縮不全を生じ、進行性かつ難治性の心不全を呈する（heart failure with reduced ejection fraction；HFrEF）¹⁰⁾。高齢者の慢性心不全患者中、5－15%（HFpEF）¹¹⁻¹⁴⁾、11%（HFrEF）¹⁴⁾がATTR心アミロイドーシスである。

表1.

病型	AL	変異型	野生型
前駆蛋白質	免疫グロブリン軽鎖	トランスサイレチン	トランスサイレチン
遺伝性/後天性	後天性	遺伝性	加齢性
臓器病変	主に腎臓、心臓、肝臓、末梢神経/自律神経、消化管	主に心臓、末梢神経/自律神経、腎臓、眼、消化管	主に心臓、末梢神経、手根管、軟部組織
性別	男>女	男=女	男>>>女
年齢	血液基礎疾患による	30～50歳代に多い	70歳代以降に多い
治療法	DCyBorD療法[ボルテゾミブ（プロテアソーム阻害薬）＋シクロホスファミド＋デキサメタゾン＋ダラツムマブ（ヒト型抗CD38モノクローナル抗体）]	タファミジス（TTR安定化剤）パチシラン/ブトリシラン（遺伝子サイレンシング療法）	タファミジス（TTR安定化剤）

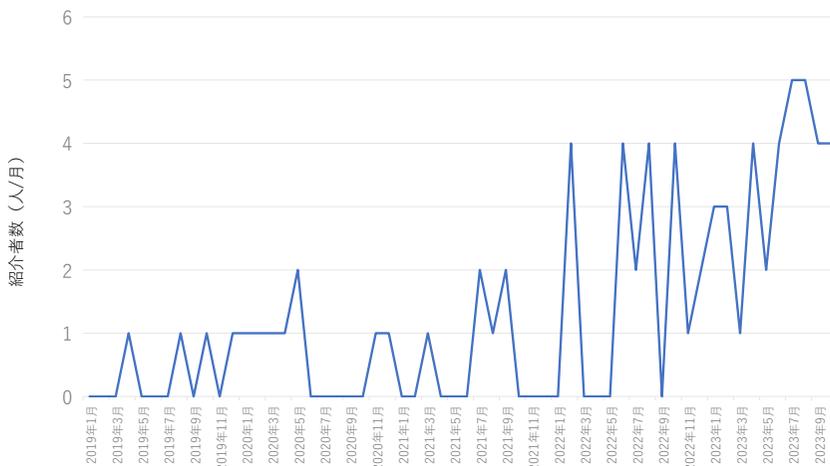


図1. 心アミロイドーシス疑いで宮崎大学医学部附属病院へ紹介された患者数の推移.

2. ATTR型心アミロイドーシス発症・進展のメカニズム－proteostasis（蛋白質恒常性）の破綻がアミロイド線維形成の原因である－

Dobson¹⁵⁾は、「Societies changing more rapidly than molecular evolution can respond; (アルツハイマー病などの)アミロイドーシス患者数は、急速な社会の変化に分子レベルが追従できない結果、増加した」と述べている。すなわち、アミロイドーシスは高齢化社会や高度医療社会がもたらした疾病である⁵⁾。がん、心筋梗塞、脳卒中を免れた110歳以上の超高齢者を死後剖検すると、心臓にはTTRアミロイド線維の蓄積を認める¹⁶⁾。きんさん(享年107歳)、ぎんさん(享年108歳)は長寿であった双子姉妹の愛称である。ぎんさんは105歳を過ぎてから心臓の調子が悪くなることが多く、病理解剖でATTR型心アミロイドーシスと診断された¹⁷⁾。野生型TTRは加齢とともに組織へ蓄積する。その度合いが強いと、一生の間に臓器障害による症状が出現するのであろう。著名人が「心アミロイドーシス」に罹患したことを自ら公表したことで、病名が一般の人々に知られるようになった^{18,19)}。

小胞体で作られた蛋白質は、熱力学の法則(thermodynamic principles)に従い、一次元的な蛋白質ポリペプチドが折りたたまれて、機能的な立体構造を形成する。これをフォールディング(折り畳み)反応という^{5,20)}。フォールディングの維

持に必要な分子シャペロン(heat-shock family of proteins)に機能不全が生じると、フォールディング異常(misfolding)が起こり、蛋白質の構造安定性は低下する²¹⁾。また、生体側の分子環境(加齢、酸性側pH域、高温、酸化修飾)は、フォールディング異常を加速させる²²⁾。フォールディング異常をきたした蛋白質は、「ユビキチン-プロテアソーム」により除去される²¹⁾。しかし、これが上手く処理されないまま細胞外へ放出されると可溶性のオリゴマー(凝集体)が形成され、短い線維(protofibril)は伸長し、直径7.5-10 nmのアミロイド線維(mature fibril)が形成される。すなわち、“proteostasis(蛋白質恒常性)の破綻”がアミロイド線維形成の原因である²³⁾。

アミロイドは前駆蛋白質の種類に依らず、極めて共通した構造(クロスβシート)をとる⁵⁾。形成過程はオリゴマー(凝集体)形成と線維伸長の二段階から成り、分子間相互作用(疎水性、酸化、脱アミド、金属イオンとの結合、アミロイド線維間の水素結合)によりさらに安定な立体構造となる²²⁾。図2に、ATTR型心アミロイドーシスの機序を示す。TTRは肝臓と脳の脈絡叢で産生され、単量体は127個のアミノ酸残基からなり分子量は約14 kDaである。TTRは甲状腺ホルモンであるサイロキシン(T4)と結合し、T4の15%を運搬する(75%はサイロキシン結合蛋白が運搬する)²⁴⁾。ま

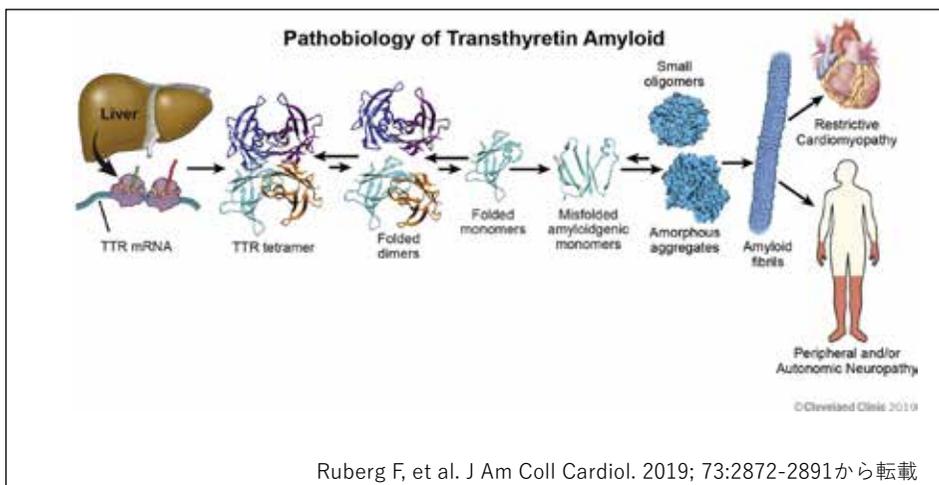


図2. トランスサイレチン (TTR) 型アミロイドーシスの発症機序。

た、レチノール結合蛋白質とも結合する²⁵⁾。ビタミンAの存在下で、TTR-レチノール結合蛋白質の複合体は安定化する。正常のTTRは β シートに富む構造で、二量体同志がさらに二量体化 (dimer of dimer) した四次構造を持ち、血中ではホモ四量体 (TTR tetramer) として循環する。ホモ四量体構造内に2つあるT4結合部位の「二量体-二量体」間の相互作用面の結合は弱く、四量体の解離課程ではこの相互作用面の解離が最初に生じる。部分的にフォールディング異常を起こした単量体 (misfolded amyloidogenic monomer) は、酸化修飾を受け可溶性TTRモノマーやオリゴマーになる。これらが既存のアミロイド線維に付加されるとアミロイド線維はさらに伸長する。アミロイド線維は、細胞外基質(ラミン, コラーゲン, グリコサミノグリカンなど)と共に心筋間質に沈着する^{10, 26)}。これらの細胞外基質成分はアミロイド線維の構造安定性に寄与し、プロテアーゼの影響を受けにくくする。心筋傷害は、アミロイド線維が心筋間質へ沈着し置換するだけでなく、可溶性モノマーやオリゴマーの強い細胞毒性による¹⁰⁾。

3. アミロイドーシス診療におけるピットフォール

病歴と診察：ATTR心アミロイドーシスは高齢男性、手根管症候群の罹患例に多い(図3)。それゆえ、診察時は、両手首の手術痕や母指球筋の萎縮も観察したい(図4A)。手指の細かい運動が出来ない

ため、診察室で、患者がズボンの裾を上げる際に手根管症候群に気づく場合がある(図4B)。

胸部レントゲン写真と心電図：心胸郭比の拡大や肺野のうっ血像を観察する(図4C)。12誘導心電図では、四肢誘導の低電位 ≤ 5 mm (0.5 mV)、偽梗塞パターン [心筋梗塞の既往がないのに前胸部誘導(V1, V2誘導)で異常Q波もしくはR波の増高不良]がみられることがある。心電図解析で、「前壁中隔心筋梗塞の疑い」と表示される(図4D)。

血液および尿検査：血中の心筋トロポニン-T濃度(正常値： < 0.014 ng/mL)の上昇は、アミロイド線維による心筋障害を示唆する。BNP/NT-proBNP値から心負荷の程度を知ることが出来る。しかし、心アミロイドーシスの発症や進行、治療効果の判定に有用なバイオマーカーはない。変異型心アミロイドーシス患者のTTR濃度およびニューロフィラメント軽鎖(neurofilament light chain; NfL)²⁷⁾を測定し(熊本大学との共同研究)、治療効果を追跡している。

高齢者は、plasma cell dyscrasia (多発性骨髄腫やmonoclonal gammopathy of undetermined significance; MGUS)を合併する場合がある²⁸⁾。多発性骨髄腫の38% (32/84)にALアミロイドを検出し²⁹⁾、MGUSの経過中、0.8% (2/263)³⁰⁾にALアミロイドーシスを発症する。一方で、野生型ATTR心アミロイドーシスの23-39%^{31, 32)}にM蛋白血症を合併する。我々は、遊離免疫グロブリン軽鎖

N = 50	
年齢	76 ± 6 (61 — 86)
性別 (M : F)	48 : 2
手根管症候群 (%)	54
腰部脊柱管狭窄症 (%)	24
心房細動 (%)	42
NYHA分類 (I : II : III : IV)	20 : 18 : 11 : 1
左室駆出率 (%)	48 ± 10 (27 — 69)
心室中隔壁厚 (mm)	16 ± 3 (9 — 24)
左室後壁厚 (mm)	16 ± 3 (10 — 23)
BNP (pg/mL)	239 ± 204 (12 — 746)
心筋トロポニン-T (ng/mL)	0.06 ± 0.03 (0.009 — 0.142)

2023年7月22日現在 (自験例)

図3. 当院で経験したATTR心アミロイドーシス患者像。
NYHA, New York Heart Association ; BNP, brain natriuretic peptide.

(free light chain ; FLC κ/λ) 濃度, および血清や尿の免疫固定法でM蛋白の存在を確認している。

心エコー : 心アミロイドーシスは両心室肥大をきたすので, 左室壁 (≥ 12 mm) のみならず, 右室壁の肥厚 (≥ 6 mm) にも目を向けたい。Granular sparkling signは, 心筋に不均一に顆粒状の高輝度エコーを認める所見で, 心アミロイドーシスに特徴的とされた。しかし, 心エコー機器にハーモニックイメージングが標準装備される現在, 診断根拠にすることはない。拘束型心筋症を反映して拡張障害またはかつ収縮障害を認める。アミロイドーシスの心病変は心基部に表れやすく³³⁾, 心基部の動きが悪く心尖部にかけて比較的壁運動が良く見える。Apical sparing pattern³⁴⁾ やbasal-to-apical gradient³⁵⁾ と表現される。Speckle tracking法は左室全体を見る指標で, 心尖3断面(4腔像/2腔像/長軸像)を動画で記録する(図5A)。長軸方向の相対的心筋長の変化を捉えるGLS ; global longitudinal strain [(収縮末期心筋長 - 拡張末期心筋長) / 拡張末期心筋長] では, 関心領域 (ROI ; region of interest) を心内膜(ライン)に設定し³⁶⁾, 心内膜層(内斜走筋)の微

細な変化から左室肥大を呈する他の心筋症と鑑別に有用である³⁷⁾。Apical sparing patternの評価法として, RapLSI ; relative apical sparing index [average apical LS / (average basal LS + mid LS)] を算出し, RapLSI > 1 を有意とする³⁴⁾。GLSから作成したブルズアイ表示では, apical sparing patternは島状に観察される(図5B)。Apical sparing patternが³⁸⁾観察される理由は明らかでない。心エコー所見と剖検心の比較では, 心基部から心尖部へのアミロイド沈着の勾配は25% (2/8) に確認され, apical sparing patternが観察される原因に, 微小血管障害や線維化など複数の要因が示唆される³⁸⁾。当院では, Philips EPIQ CVx (AutoStrain LV/RV/LA-automated strain measurements) およびGE Healthcare Vivid E95 (Automated Function Imaging) の2機種を用いている。各々が独自のソフトウェアパッケージとアルゴリズムを有し, GLSのreference valueが一致しないため比較することは出来ない³⁹⁾。我々は, vendor-independent software (TOMTEC ARENA Imaging Systems GmbA) を用いて評価している。

^{99m}Tc-PYP : 骨シンチグラム用イメージング製剤

75歳、男性

【主訴】 労作時の息切れ、呼吸苦

【現病歴】 高血圧でAクリニックに通院していた。3か月前から坂道歩行で息切れをするようになったため同院を受診し、胸部レントゲン写真で心拡大および胸水貯留を指摘された。この間、体重が5 kg増加した。フロセミド20 mg/日の投与が開始された。うっ血性心不全の原因精査で当科へ紹介された。

【既往歴】 2年前に左手根管開放術

【身体所見】 血圧108/72 mmHg, 脈拍数86/分、整。頸静脈拡張が軽度みられる。心音：I音(→)、II音(→)、III音(+)、IV音(-)、心雑音を聴取しない。肺音：両側肺野下部にcoarse crackleを聴取する。両下肢に圧痕性浮腫がある。右母指球筋が萎縮している。

【検査所見】 トロポニン-T 0.045 ng/mL, BNP 465 pg/mL

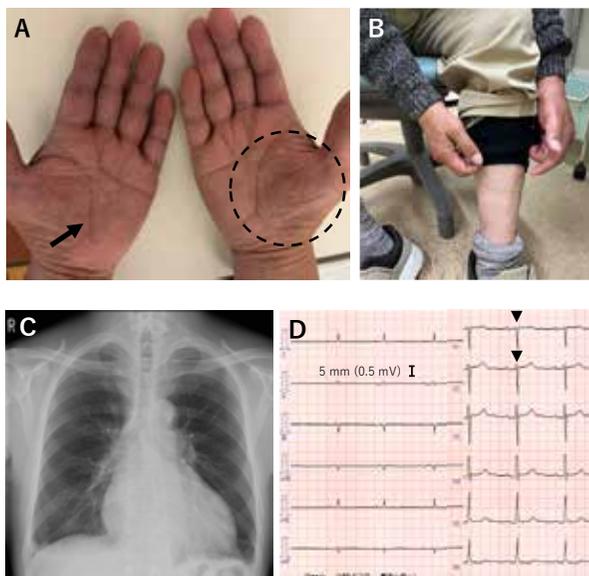


図4. 症例提示 (自験例).

- A. →は手根管症候群の手術痕；点線の円は母指球筋の萎縮を示す。
- B. 両側手根管症候群のために、中指と人差し指を使ってズボンの裾を上げる。
- C. 胸部レントゲン写真。
- D. 12誘導心電図；▼はR波の減高 (pseudo infarction patternを示す)。

として汎用される放射性薬剤である。一過性虚血に曝された心筋ミトコンドリア内のカルシウム濃度は上昇し⁴⁰⁾、カルシウムと結合してハイドロキシアパタイトを形成する^{99m}Tcリン酸化合物は、急性心筋梗塞巣の描出および再灌流の判定に用いられた⁴¹⁾。

図6は、ATTR型アミロイド蓄積により心不全を発症するまでを^{99m}Tc-PYPシンチで追跡したものである。長期の経過を辿る（over the decade）中で、ATTRアミロイド線維内に微細な石灰化が検出されることから^{42, 43)}、^{99m}Tc-PYPの心臓集積との関連性

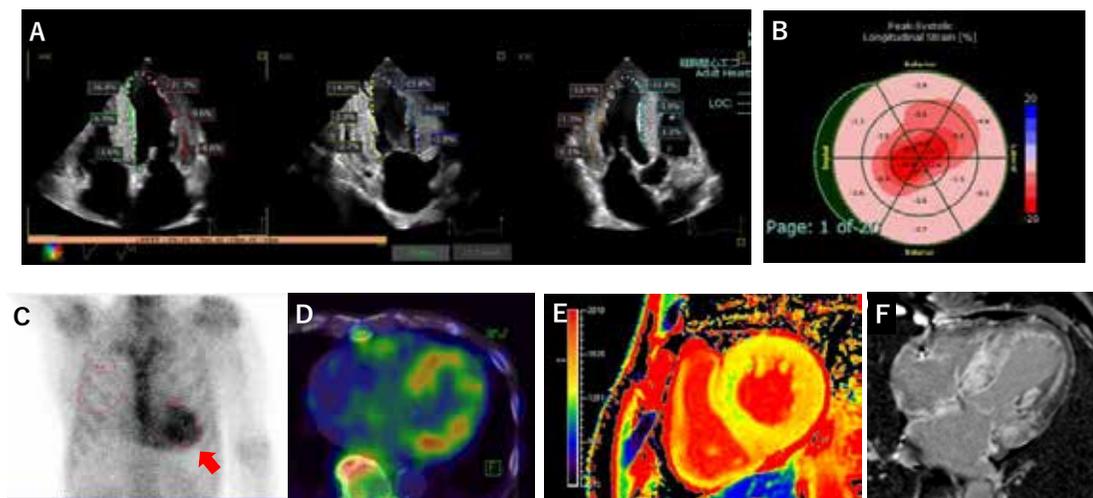


図5. 画像診断.

(自験例)

- A. 2Dエコー図では、心尖3断面（4腔像/2腔像/長軸像）を動画で記録し、基部、乳頭筋部、心尖部の18分画で左室心筋内膜面の伸縮を〔(収縮末期心筋長-拡張末期心筋長/拡張末期心筋長) x 100 (%)〕で表示する。
- B. プルズアイ表示では、外側輪（基部）と中央輪（乳頭筋位）がピンク色で伸縮が低下しているが、中心輪（心尖部）は赤色で伸縮が保たれている。
- C. ^{99m}テクネシウム-ピロリン酸（^{99m}Tc-PYP）プラナー像、胸骨や肋骨よりも心臓に強く（grade 3）ピロリン酸が集積している（赤色矢印）。
- D. SPECT像、当院ではCTと融合像を作成して、心筋への集積を確認している。
- E. ガドリニウム造影前のT1 mapping 像でT1緩和時間（native T1値）が延長している。
- F. ガドリニウム遅延造影、心基部優位に内層全周性の遅延造影を認める。

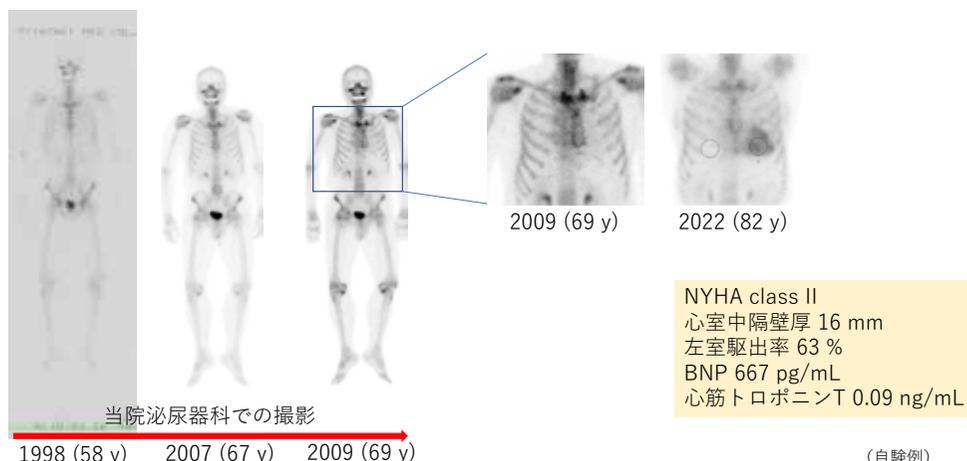


図6. ATTR心アミロイドーシス発症までの^{99m}Tc-PYPシンチの経時的変化.

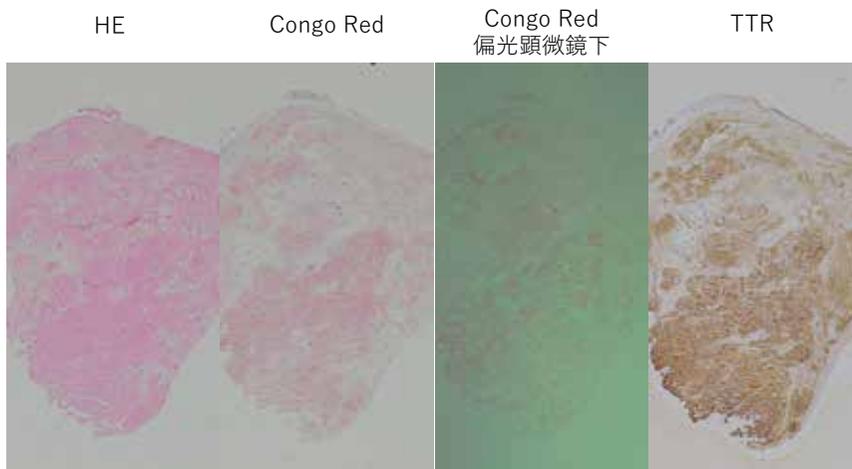
(自験例)

が示唆される。骨シンチグラムは、ATTR心アミロイドーシスとAL心アミロイドーシスの鑑別に役立つ⁴⁴⁾。提示症例では、Grade 3（肋骨よりも強い心臓への高度集積）で、ATTR心アミロイドーシスを疑う所見であった（図5C, D）。

MRI：シネMRIで、一回心拍出量、左心室の拡張末期容量/収縮末期容量等の心機能を解析する。また、造影剤投与前の心筋T1値（native T1値）を測定する（T1 mapping法）⁴⁵⁾。Native T1（ms）値は、心筋細胞内と細胞外の両方の情報を包括する。ガドリニウム造影前後の心筋および血液のT1値とヘマトクリット値を用いて、細胞外容積分画（extracellular volume fraction, ECV, %）を測定する。Native T1緩和時間の延長（ ≥ 1400 ms）やECVの高値（ ≥ 40 %）は、心アミロイドーシスと他の心筋症の鑑別に役立つ^{46, 47)}。また、ECVはATTR心アミロイドーシスの独立した予後予測因子である⁴⁸⁾。本症例の左室短軸像では、native T1値が延長し（図5E）（施設基準値が1260 msのところ1400~1600 ms；黄色~赤色で表示）、ECV 50~60 %（正常値 25%程度）と高値であった。Native T1値は、MRI装置の磁場強度（3T vs. 1.5T）、静磁場強度、撮像シーケンス等の影響を受けるため、宮崎県内の各施設間のMRI撮影結果を比較する際は注意を要する。ガドリニウム造影剤は血液中から心筋組

織の細胞外液に分布する。正常な心筋の場合、2~3分程度で平衡状態に達する。線維化などで血流が低下すると、拡大した間質を造影剤は緩徐に流入し、かつ流出するので、10~15分後に異常心筋を遅延造影（late gadolinium enhancement；LGE）で描出できる⁴⁹⁾。心アミロイドーシスでは、心室中隔基部優位に左室内膜下からびまん性にLGEが観察されるが（図5F）、病勢が進行すると左室壁内に貫壁性となる。斑状にみられる場合も少なくない。また、右室自由壁や心房にもみられる。心アミロイドーシスでのLGEは、アミロイド沈着と微小循環障害による線維化を反映する。

病理診断（図7）：当院では、右室中隔から採取した検体より心筋の組織学情報を得る。アミロイド線維は、ヘマトキシリン・エオジン染色で淡桃色を呈した無構造な硝子化物として認められる。コンゴレッド染色陽性と偏光顕微鏡下でアップルグリーン色の複屈折を示すが、TTRアミロイドの染色性は弱く微弱な複屈折を示すことが多い。その場合はDFS（direct fast scarlet）染色を併用し、偏光下で緑色調の複屈折性を確認する⁴⁾。アミロイド線維と膠原線維の鑑別に注意し、動脈の内弾性版に共染がないことを確認する。アミロイド沈着を検出すると、アミロイド前駆蛋白質を免疫組織染色で同定する。免疫染色の特異性は、作成された抗体の特徴



（心筋生検、自験例）

図7. 心筋生検組織像。
HE, hematoxylin-eosin, TTR, transthyretin, X40倍。

に依るところが大きい。市販の抗TTR抗体はnative TTRを検出し、組織への血清の染み込みをも検出してしまったためアミロイドの病型診断に適しない場合がある。abcam社の抗プレアルブミンウサギモノクローナル抗体 (clone EPR3219) はATTRアミロイドの同定に優れる⁵⁰⁾。TTRの115-124番目に相当するペプチドに対する抗血清は、native TTRと反応せずTTRアミロイドに特異的⁵¹⁾、これに準じて作製されたポリクローナル抗体を用いる²⁰⁾。当院では、組織内にアミロイドを検出した場合は、アミロイドーシスに関する調査研究班 (amyloidosis-research-committee.jp) へコンサルテーションし、病型診断を行っている。連続切片でパネル染色して、AA, AL, β 2マイクログロブリンには陰性で、TTRに陽性と判定して診断する。免疫組織染色で病型診断が困難な場合は、熊本大学アミロイドセンターへ質量解析を依頼している (<https://amyloidosis-center.com/>)。なお、諸外国はALアミロイドーシスを否定できれば、骨シンチでATTR心アミロイドーシスと診断している (感度>99%, 特異度86%)⁵²⁾。しかし、^{99m}Tc-PYPシンチ陽性例でM蛋白を認める場合は、生検による病型診断が必要である⁵³⁾。Pitfall (偽陽性および偽陰性) に注意すれば⁵⁴⁾、骨シンチでATTR心アミロイドーシスの診断確率は高いと実感する。

遺伝カウンセリング：熊本県と長野県に遺伝性 (変異型) アミロイドーシスの集積地があるが、変異例は日本各地で報告される⁴⁷⁾。私が、卒後4年目に都城市郡医師会病院で経験した患者は、de novoのAsp18Glu変異型心アミロイドーシスであった⁵⁵⁾。当院では遺伝学検査を行う前に、遺伝カウンセリングを受けて貰い文書で同意を得る。血液よりTTR遺伝子exon 1~4のコーディング領域のアミノ酸変異の有無を調べる。TTR遺伝子には140以上の変異が知られ (<http://amyloidosismutations.com/mut-attr.php>)、常染色体顕性の遺伝形式をとる¹⁰⁾。通常はヘテロ接合体である。変異型により症状は異なる⁵⁶⁾。その詳細は不明だが、例えばV122Iは心症状を主体とし、高齢発症のV30Mは神経症状と心症状の混合型である。これまで70歳以上の患者5名にTTR遺伝子変異を検出した (シノニマス変異を含む)。家

系内の遺伝学検査を説明するが、検査・診断に至っていない。

治療：ATTR心アミロイドーシスに対する治療は、(1) 病状の進行を抑制 (遅延) させる治療と、(2) 心不全症状を軽減する治療である。本邦では、(1) の治療要件に生検・免疫染色を必須とする。(1) 病状の進行を抑制 (遅延) させる治療

TTR安定化薬：タファミジスは、TTRの天然構造である四量体の2つのT4結合部位のうち少なくとも1つに結合することで四量体を安定化させ、その解離及び変性を防ぎ、新たなTTRアミロイド形成を抑制する。タファミジスメグルミンは野生型ATTR心アミロイドーシス患者の全死因死亡率と心血管関連の入院率を改善した⁵⁷⁾。タファミジスは、変異型/野生型ATTR心アミロイドーシスのいずれにも使用できるが、下記の適応条件を満たす必要がある。「NYHA心機能分類Ⅰ～Ⅲ度で、少なくとも1回の心不全による入院歴がある患者、又は入院歴がなくとも利尿薬による治療歴のある循環血流量増加、若しくは心内圧亢進の所見を伴う心不全症状を有する患者」である。さらに、「組織生検でアミロイド沈着を検出し、免疫組織染色や質量分析法等によりアミロイド前駆蛋白質がTTRと同定され、心エコーによる拡張末期の心室中隔厚が12mm超」である。たとえ早期に病変が見つかったとしても、上記を満たさないとタファミジスの適応とならない。また、拡張型心筋症に類似の形態をとり壁厚が基準を満たさない症例があり^{58,59)}、同薬投与の開始に苦慮する。当初、ATTR型心アミロイドーシス患者へタファミジスメグルミン (ビンダケル[®]) を80 mg (20 mg x 4 カプセル) を処方した。現在、タファミジス 80mgとバイオアベイラビリティが同等なタファミジス遊離酸 (ビンマック[®]) 61 mg/カプセル (61 mg x 1 カプセル) (https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/2190043M1025_1_02/) を処方している。処方導入医は、現在2名である。2019年4月ビンダケル[®] 20 mgの薬価は58,230.40円で年間8,500万円を超えた。2023年10月現在、ビンマック[®] 61 mgは36,021.60円であり、年間約1,300万

円要する。当院では、2022年11月30日までに計30名へタファミジス投与を開始した。

遺伝子サイレンシング療法 (siRNA製剤)：肝臓で産生されるTTR mRNAに結合し分解することで、変異型/野生型TTRmRNAの産生を抑制する。2022年9月、Alnylam Japan株式会社が発売開始したブトリシラン (アムヴトラ[®]) は第2世代siRNA製剤で、ヌクレオチドを修飾することで代謝安定性を向上させた。また、肝臓に豊富なアシアロ糖蛋白質受容体と結合する単糖類N-アセチルガラクトサミン (GalNAc) をコンジュゲートさせ、肝臓への取り込みを促進させた。ブトリシラン25mgを皮下投与すると、投与6週後に定常状態に達し、3か月に1回の皮下投与で、18か月時点で血中TTR濃度はベースラインから88%低下した⁶⁰⁾。観察期間中、変異型アミロイドニューロパチー患者の末梢神経障害の進行を停止～軽度改善した⁶⁰⁾。第1世代siRNA製剤パチシランを変異型/野生型ATTR心筋症患者へ3週毎に静注すると、プラセボ群に比し12か月後の6分間歩行距離や生活質 (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary ; KCCQ-OS) の低下を抑制した⁶¹⁾。また、NT-proBNP値やトロポニン-I値の経時的悪化を抑制した。しかし、死亡率は改善しなかった⁶¹⁾。ブトリシランは、TTR型変異アミロイドニューロパチー (重症度分類2度以上) に適応があり、1) 左右対称性に下肢末端又は上肢末端から始まる感覚障害、2) 感覚障害から2、3年遅れて出現する筋委縮、筋力低下等の運動障害、3) 自律神経系の障害 (インポテンシ、胃腸症状、起立性低血圧、膀胱障害、皮膚症状、心障害 (伝導障害、心不全) のうち2つ以上を認めれば良い。心不全による入院歴、又は利尿薬の使用、心エコー検査で左室壁厚は問わない。ブトリシランの薬価は、2023年10月31日現在、7,810,923円/シリンジで、年4回皮下投与するので3,200万円/年を要する。

なお、ALアミロイドーシス (多発性骨髄腫に続発するものは除く) と変異型/野生型心ATTRアミロイドーシスは、厚労省の特定疾患治療研究事業対象疾患 (現在は指定難病) として医療費助

成対象である。2023年10月1日から難病医療費助成制度が変わり、助成開始時期を「申請日」から「重症度分類を満たしていることを診断した日等」へ前倒しすることが可能となった (<https://www.nanbyou.or.jp>)。

(2) 心不全症状を軽減する治療

ループ系利尿薬 (フロセミド、アゾセミド) やミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 (スピロノラクトン) を中心に使う。心アミロイドーシスの血行動態は拘束型心筋症であり、左室内腔は狭小化し、心拍数を増やして心拍出量を保つ。よってβ遮断薬は推奨されないが⁶²⁾、頻脈性心房細動によりうっ血性心不全が増悪傾向の場合は、ピソプロロール (0.0625 mg～1.25mg/日) でレートコントロールすることがある。英国での後ろ向き研究では、ATTR心アミロイドーシスの心不全治療に、β遮断薬 (55.4%)、アンジオテンシン変換酵素阻害薬/アンジオテンシン受容体拮抗薬 (57.4%)、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 (39%) が投与された⁶³⁾。さらに、HFrfEF (LVEF ≤ 40%) では、少量のβ遮断薬投与は生存率を改善した。ARNI (アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬) やsodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) 阻害薬に関する情報はない。体血圧 (心拍出量) が低い場合、ARNIは導入しづらい。SGLT2阻害薬は体血圧に影響せずに体液量をコントロールし易く、我々の診療では頻用している。

これからの治療薬候補：上記以外に、TTR分解抑制 (modulator of proteolysis)、TTR凝集・アミロイド線維の形成阻害 (inhibitors of aggregation and fibril formation)、アミロイド線維の崩壊 (disruptors of TTR fibrils) が治療標的となる²⁴⁾。抗TTRアミロイド抗体 (NI006) は、心臓に沈着したアミロイドを抜き取り、病気を改善させる可能性がある⁶⁴⁾。遺伝子編集 (CRISPR/Cas9) によるTTR産生抑制⁶⁵⁾、plasmin inhibitorによるアミロイドの臓器沈着抑制⁶⁶⁾ など、治療薬の候補となる研究が進んでいる。

4. 心アミロイドーシス診療における他科連携

ATTR心アミロイドーシスと手根管症候群の関連性が周知されるようになり^{67, 68)}，整形外科医から紹介例が増えつつある。手根管組織からTTRアミロイドが検出される頻度は，7.1%（7/98）（質量分析で病型診断）⁶⁷⁾～33.3%（18/54）（rabbit polyclonal TTR IgG, DAKO）⁶⁹⁾である。（両側）手根管症候群の手術歴がある75歳以上男性（BMI<30kg/m²）の21%に，5～15年後，心症状が出現する⁶⁸⁾。これらの患者が労作時の息切れや動悸を訴える場合は，心エコー検査で心肥大やapical sparing sign patternを観察し，^{99m}Tc-PYPシンチでスクリーニングを推奨する。図8に，宮崎県内の心アミロイドーシス診断拠点病院と実施可能な検査を示す。

5. これからの課題

心アミロイドーシス診療は，他科連携の診療から正しい診断を導き，適切な治療を行うことが重要である。宮崎大学医学部附属病院では，院内のスムーズな連携でアミロイドーシス診療に取り組んでいる（図9）。ニューロパチーを疑う病歴・所見がある場合は脳神経内科へ，ALアミロイド沈着を検出し

た場合は，血液内科へコンサルトしている。また，かかりつけ医と緊密に連携するように努め，タフアミシス継続処方への依頼，および大学病院への定期受診（6～12か月毎）で患者情報を共有している。また，心アミロイドーシスの疾患の認知度は低く，疾患への理解度を高めていく必要がある。治療者の立場では，患者や家族が意思決定できるように，治療の選択肢の利点や限界，副作用，治療期間，受診頻度，費用などを丁寧に説明するようにしている。しかし，薬価は高く，国民医療費の負担増加を懸念する。また，患者数増加への対応は今後の課題である。

新しい知見を見出すことも重要である。当院で診断され，治療を開始した症例は，「オールジャパンで行う全身性アミロイドーシスコホート研究（Japan Cohort Study of Systemic Amyloidosis (J-COSSA)）」に登録している。本研究は，全身性アミロイドーシスにおける患者の臨床情報を集積し，持続的・長期的に評価項目の検討を行うことで，全身性アミロイドーシスの自然歴や予後因子を解明し，将来的に全身性アミロイドーシスの新しい治療法の開発や確立に貢献するものである。一方で，宮崎県内の心アミロイドーシス患者は当院へ集積するという利点を生かし，“All Miyazaki”で基

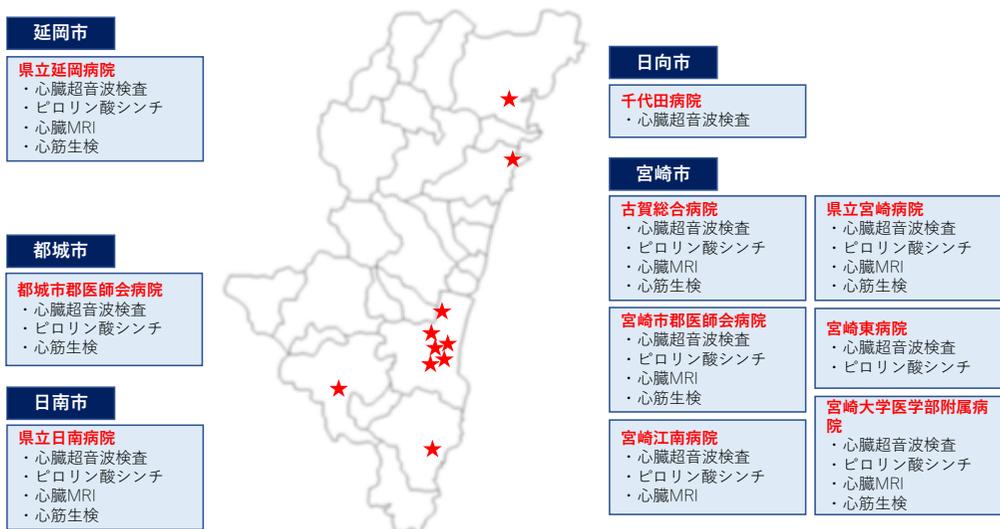


図8. 宮崎県における心アミロイドーシス診断拠点病院と実施可能検査.

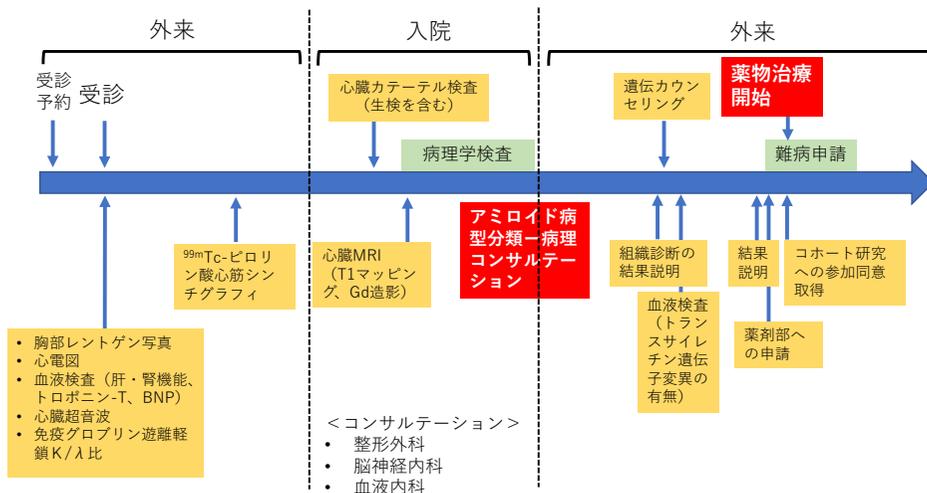


図9. 宮崎大学医学部附属病院での他科診療の流れ。

礎・臨床研究を行うことが出来ないかと考える。宮崎大学医学部整形外科や工学部と共同研究を模索中である。異分野の頭脳を集結し、ATTR心アミロイドーシスの病態の謎に迫りたい。

おわりに

私は、「心血管病における間質マトリックス」の役割について精力的に研究してきた⁷⁰⁾。心臓の間質マトリックスに親和性を示すアミロイド線維の生物学特性に大いに興味を抱く²⁶⁾。高齢化社会と高度医療社会が生み出したアミロイドーシスは、抗加齢 (anti-aging) や若返り (rejuvenation) の視点から、これから益々、医学研究の対象になるであろう。

COI申告開示：講演料：Pfizer株式会社, Alnylam Japan株式会社

参考文献

- 1) Pinney JH, Whelan CJ, Petrie A, et al. Senile systemic amyloidosis : clinical features at presentation and outcome. J Am Heart Assoc 2013 ; 2(2) : e000098.
- 2) 大越忠和, 内木宏延. アミロイドーシスの発症機構と病理. In : 安藤由喜雄, 植田光晴, eds.

最新 アミロイドーシスのすべて - 診療ガイドライン2017とQ & A. 医歯薬出版株式会社 ; 2017 : 9-16.

- 3) Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, et al. Amyloid nomenclature 2018 : recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. Amyloid 2018 ; 25(4) : 215-9.
- 4) 大橋健一. アミロイドーシスの病理診断, 病理分類. In : 内木宏延, 大橋健一, eds. 病理と臨床. 文光堂 ; 2016 ; 34(5) : 472-80.
- 5) 後藤祐児. アミロイド線維形成とタンパク質化学. 高分子. 2009 ; 58 : 92-6.
- 6) Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, et al. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol 2019 ; 73(22) : 2872-91.
- 7) Pinney JH, Smith CJ, Taube JB, et al. Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study. Br J Haematol 2013 ; 161(4) : 525-32.
- 8) Galat A, Rosso J, Guellich A, et al. Usefulness of (99m)Tc-HMDP scintigraphy for the etiologic diagnosis and prognosis of cardiac amyloidosis. Amyloid 2015 ; 22(4) : 210-20.

- 9) Isobe M. The Heart Failure “Pandemic” in Japan: Reconstruction of Health Care System in the Highly Aged Society. *JMA J* 2019 ; 2(2) : 103-12.
- 10) Griffin JM, Rosenblum H, Maurer MS. Pathophysiology and Therapeutic Approaches to Cardiac Amyloidosis. *Circ Res* 2021 ; 128(10) : 1554-75.
- 11) González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2015 ; 36(38) : 2585-94.
- 12) Hahn VS, Yanek LR, Vaishnav J, et al. Endomyocardial Biopsy Characterization of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Prevalence of Cardiac Amyloidosis. *JACC Heart Failure* 2020 ; 8(9) : 712-24.
- 13) Mohammed SF, Mirzoyev SA, Edwards WD, et al. Left Ventricular Amyloid Deposition in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Failure* 2014 ; 2(2) : 113-22.
- 14) See ASY, Ho JS, Chan MY, et al. Prevalence and Risk Factors of Cardiac Amyloidosis in Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart Lung Circ* 2022 ; 31(11) : 1450-62.
- 15) Dobson CM. Protein folding and misfolding. *Nature* 2003 ; 426(6968) : 884-90.
- 16) Leslie M. Aging. Searching for the secrets of the super old. *Science* 2008 ; 321(5897) : 1764-5. doi:10.1126/science.321.5897.1764.
- 17) 棚橋千里. インタビュー 病理解剖でわかった ぎんさんの若さの秘訣. *comcom* 2013 ; 545 : 8-11.
- 18) 田尾安志. 難病になって考えたこと, 予防に努め選手寿命延ばせ. *日本経済新聞*. (<https://www.nikkei.com/article/DGXZQODH232N60T20C22A6000000/>). Accessed 2023 November 15.
- 19) クローズアップ現代. 闘魂よ, いつまでも アントニオ猪木. *NHK*. (<https://www.nhk.jp/p/gendai/ts/R7Y6NGLJ6G/episode/te/4L5RX5MJLW/>). Accessed 2023 November 15.
- 20) Naiki H, Sekijima Y, Ueda M, et al. Human amyloidosis, still intractable but becoming curable: The essential role of pathological diagnosis in the selection of type-specific therapeutics. *Pathol Int* 2020 ; 70(4) : 191-8.
- 21) López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, et al. The hallmarks of aging. *Cell* 2013 ; 153(6) : 1194-217.
- 22) Ikura H, Endo J, Kitakata H, et al. Molecular Mechanism of Pathogenesis and Treatment Strategies for AL Amyloidosis. *Int J Mol Sci* 2022 ; 23(11) : 6366.
- 23) Hipp MS, Kasturi P, Hartl FU. The proteostasis network and its decline in ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2019 ; 20(7) : 421-35.
- 24) Bezerra F, Saraiva MJ, Almeida MR. Modulation of the Mechanisms Driving Transthyretin Amyloidosis. *Front Mol Neurosci* 2020 ; 13 : 592644.
- 25) Monaco HL, Rizzi M, Coda A. Structure of a complex of two plasma proteins: transthyretin and retinol-binding protein. *Science* 1995 ; 268(5213) : 1039-41.
- 26) Moretto E, Stuart S, Surana S, et al. The Role of Extracellular Matrix Components in the Spreading of Pathological Protein Aggregates. *Front Cell Neurosci* 2022 ; 16 : 844211.
- 27) Khalil M, Teunissen CE, Otto M, et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nat Rev Neurol* 2018 ; 14(10) : 577-89.
- 28) Roof L, Coker WJ, Lazarchick J, et al. Senile transthyretin cardiac amyloidosis in patients with plasma cell dyscrasias: importance of cardiac biopsy for making the correct diagnosis. *Aperito J Cell Mol Biol* 2014 ; 1(1) : 102.
- 29) Desikan KR, Dhodapkar MV, Hough A, et al. Incidence and impact of light chain associated

- (AL) amyloidosis on the prognosis of patients with multiple myeloma treated with autologous transplantation. *Leuk Lymphoma* 1997 ; 27(3-4) : 315-9.
- 30) Pasqualetti P, Festuccia V, Collacciani A, et al. The natural history of monoclonal gammopathy of undetermined significance. A 5- to 20-year follow-up of 263 cases. *Acta Haematol* 1997 ; 97(3) : 174-9.
- 31) Derman B, Castillo JJ, Sarosiek S, et al. When a Monoclonal Gammopathy Is Not Multiple Myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2022 ; 42 : 1-10.
- 32) Phull P, Sanchowala V, Connors LH, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance in systemic transthyretin amyloidosis (ATTR). *Amyloid* 2018 ; 25(1) : 62-7.
- 33) Sawada N, Daimon M, Abe H, et al. An Autopsy Case of Cardiac Amyloidosis with Heterogeneous Deposition of Amyloid Protein: A Possible Mechanism for Relative Apical Sparing of Longitudinal Strain. *CASE (Phila)* 2020 ; 4(2) : 54-6.
- 34) Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart* 2012 ; 98(19) : 1442-8.
- 35) Oda S, Kawano Y, Okuno Y, et al. Base-to-apex gradient pattern of cardiac impairment identified on myocardial T1 mapping in cardiac amyloidosis. *Radiol Case Rep* 2019 ; 14(1) : 72-4.
- 36) 井上勝次, Smiseth O. Global longitudinal strain (GLS) を測る - 正常値は？ 駆出率とどこが違うの？. In: 浅沼俊彦, 中谷 敏, eds. *心エコー*. 文光堂; 2019 : 268-74.
- 37) Tanaka H. Efficacy of echocardiography for differential diagnosis of left ventricular hypertrophy: special focus on speckle-tracking longitudinal strain. *J Echocardiogr* 2021 ; 19(2) : 71-9.
- 38) De Gaspari M, Sinigiani G, De Michieli L, et al. Relative apical sparing in cardiac amyloidosis is not always explained by an amyloid gradient. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2023 ; 24(9) : 1258-68.
- 39) Takigiku K, Takeuchi M, Izumi C, et al. Normal range of left ventricular 2-dimensional strain: Japanese Ultrasound Speckle Tracking of the Left Ventricle (JUSTICE) study. *Circ J* 2012 ; 76(11) : 2623-32.
- 40) Shen AC, Jennings RB. Myocardial calcium and magnesium in acute ischemic injury. *Am J Pathol* 1972 ; 67(3) : 417-40.
- 41) Kondo M, Takahashi M, Matsuda T, et al. Clinical significance of early myocardial ^{99m}Tc-pyrophosphate uptake in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1987 ; 113(2 Pt1) : 250-6.
- 42) Thelander U, Westermark GT, Antoni G, et al. Cardiac microcalcifications in transthyretin (ATTR) amyloidosis. *Int J Cardiol* 2022 ; 352 : 84-91.
- 43) 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(5) : 413-7.
- 44) Bokhari S, Castaño A, Pozniakoff T, et al. (^{99m}Tc-pyrophosphate scintigraphy for differentiating light-chain cardiac amyloidosis from the transthyretin-related familial and senile cardiac amyloidoses. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013 ; 6(2) : 195-201.
- 45) 尾田済太郎. *T1 mappingの撮像・解析*. In: 江原省一, 加地修一郎, 谷口泰代, eds. *循環器医・放射線科医のためのゼロからわかる心臓MRI*. 文光堂; 2021 : 117-9.
- 46) Haaf P, Garg P, Messroghli DR, et al. Cardiac T1 Mapping and Extracellular Volume (ECV) in clinical practice : a comprehensive review. *J Cardiovasc Magn Reson* 2016 ; 18(1) : 89.

- 47) Kitaoka H, Izumi C, Izumiya Y, et al. JCS 2020 Guideline on Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis. *Circ J* 2020 ; 84(9) : 1610-71.
- 48) Martinez-Naharro A, Kotecha T, Norrington K, et al. Native T1 and Extracellular Volume in Transthyretin Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019 ; 12(5) : 810-9.
- 49) 森田佳明. 遅延造影早期相の有用性. In : 江原省一, 加地修一郎, 谷口泰代, eds. 循環器医・放射線科医のためのゼロからわかる心臓MRI. 文光堂 ; 2021 : 38-9.
- 50) 星井嘉信. アミロイドーシスの免疫組織化学診断. In : 内木宏延, 大橋健一, eds. 病理と臨床. 文光堂. 2016 ; 34(5) : 481-5.
- 51) Gustavsson A, Engström U, Westermark P. Mechanisms of transthyretin amyloidogenesis. Antigenic mapping of transthyretin purified from plasma and amyloid fibrils and within in situ tissue localizations. *Am J Pathol* 1994 ; 144(6) : 1301-11.
- 52) Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation* 2016 ; 133(24) : 2404-12.
- 53) Rauf MU, Hawkins PN, Cappelli F, et al. Tc-99m labelled bone scintigraphy in suspected cardiac amyloidosis. *Eur Heart J* 2023 ; 44(24) : 2187-98.
- 54) Tahara N, Lairez O, Endo J, et al. Technetium-pyrophosphate scintigraphy: a practical guide for early diagnosis of transthyretin amyloid cardiomyopathy. *ESC Heart Fail* 2022 ; 9(1) : 251-62.
- 55) Imamura T, Nakazato M, Date Y, et al. Cardiac amyloidosis associated with a novel transthyretin aspartic acid-18 glutamic acid de novo mutation. *Circ J* 2003 ; 67(11) : 965-8.
- 56) Castaño A, Drachman BM, Judge D, et al. Natural history and therapy of TTR-cardiac amyloidosis : emerging disease-modifying therapies from organ transplantation to stabilizer and silencer drugs. *Heart Fail Rev* 2015 ; 20(2) : 163-78.
- 57) Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018 ; 379(11) : 1007-16.
- 58) Ishida M, Yamada Y, Mizutani T, et al. Cardiac Amyloidosis Mimicking Dilated Cardiomyopathy But Showing Relative Apical Sparing of Longitudinal Strain. *Circ J* 2018 ; 82(12) : 3102-3.
- 59) Rushakoff JA, Kransdorf EP, Kittleson MM, et al. Atypical cardiac amyloidosis phenotypes identified at transplant: a case series. *Eur Heart J Case Rep* 2023 ; 7(3) : ydad105.
- 60) Adams D, Tournev IL, Taylor MS, et al. Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy : a randomized clinical trial. *Amyloid* 2023 ; 30(1) : 1 - 9 .
- 61) Maurer MS, Kale P, Fontana M, et al. Patisiran Treatment in Patients with Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *N Engl J Med* 2023 ; 389(17) : 1553-65.
- 62) 山室 恵. 野生型トランスサイレチンアミロイドーシスの治療にβブロッカー投与は推奨されるか?. In : 安藤由喜雄, 植田光晴, ed. 最新 アミロイドーシスのすべて - 診療ガイドライン2017とQ&A. 医歯薬出版株式会社 ; 2017 : 100-1.
- 63) Ioannou A, Massa P, Patel RK, et al. Conventional heart failure therapy in cardiac ATTR amyloidosis. *Eur Heart J* 2023 ; 44(31) : 2893-907.
- 64) Garcia-Pavia P, Aus dem Siepen F, Donal E, et al. Phase 1 Trial of Antibody NI006 for Depletion of Cardiac Transthyretin Amyloid. *N Engl J Med* 2023 ; 389(3) : 239-50.
- 65) Gillmore JD, Gane E, Taubel J, et al. CRISPR-Cas9 In Vivo Gene Editing for Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 2021 ; 385(6) : 493-502.

- 66) Slamova I, Adib R, Ellmerich S, et al. Plasmin activity promotes amyloid deposition in a transgenic model of human transthyretin amyloidosis. *Nat Commun* 2021 ; 12(1) : 7112.
- 67) Sperry BW, Reyes BA, Ikram A, et al. Tenosynovial and Cardiac Amyloidosis in Patients Undergoing Carpal Tunnel Release. *J Am Coll Cardiol* 2018 ; 72(17) : 2040-50.
- 68) Westin O, Fosbøl EL, Maurer MS, et al. Screening for Cardiac Amyloidosis 5 to 15 Years After Surgery for Bilateral Carpal Tunnel Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2022 ; 80(10) : 967-77.
- 69) Sueyoshi T, Ueda M, Jono H, et al. Wild-type transthyretin-derived amyloidosis in various ligaments and tendons. *Hum Pathol* 2011 ; 42(9) : 1259-64.
- 70) Tsuruda T, Imamura T, Hatakeyama K, et al. Stromal cell biology-a way to understand the evolution of cardiovascular diseases. *Circ J* 2010 ; 74(6) : 1042-50.
-