

〔会員投稿論文〕



野生型トランスサイレチン 心アミロイドーシス診療の現在と未来

宮崎大学医学部 血液・血管先端医療学講座

鶴田 敏博

なぜ、今、心アミロイドーシスが注目されるのでしょうか？ それは心不全診療の中で、高齢心不全患者の10%程度に野生型トランスサイレチン心アミロイドーシス(ATTRwt-CM)が潜んでいる可能性があるからです^{1,4)}。私は毎年、指定難病認定の新規・継続のための臨床個人調査票を作成します。最新の臨床症状や検査データを調査票へ記入しながら、ふと思います。ATTRwt-CMは果たして希少疾患なのだろうか？ 興味深い報告があります。世の中には一生涯、がんや心臓病、脳卒中、アルツハイマー病を患うことなく100歳以上の長寿を達成する人々がいます。これらの人々を病理解剖すると死因はATTRwt-CMだったということです⁵⁾。

図1は、老化と関連する分子生物学的特徴を示したものです⁶⁾。ATTRwt-CMは「蛋白質恒常性の喪失」を反映した末の疾患だと考えられます。分子シャペロンに機能不全が生じると蛋白質は本来の三次元構造を保持できなくなります。これをフォールディング異常(misfolding)と呼びます。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」により除去されますが⁷⁾、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、アミロイド線維(mature fibril)が形成されます。トランスサイレチンは通常、四量体構造で血中を循環し、甲状腺ホルモン



図1. 老化の分子生物学的特徴.

López-Otín C, et al. Cell 2023 ; 186 : 243-78より引用改変した.

(thyroxine) やレチノール結合蛋白を末梢組織へ運搬します。四量体の構造が不安定化し単量体になることがアミロイド形成の第一段階です⁸⁾。トランスサイレチン四量体構造の不安定化には、「加齢による酸化修飾 (age-related oxidative modification)」が関与するようです⁹⁾。一方で、全身性アミロイドーシスと言われるものの、不思議なことに手根管や心筋組織に蓄積し症状を生じやすいのが特徴です。アミロイド線維は心筋細胞の基底膜に親和性が高く¹⁰⁾、心臓の老化がアミロイド線維の沈着を加速している可能性があります。

以上が、ATTRwt-CMを高年齢長寿社会・高度医療化社会がもたらした疾患として捉えるのが適切ではないかと考える理由です。

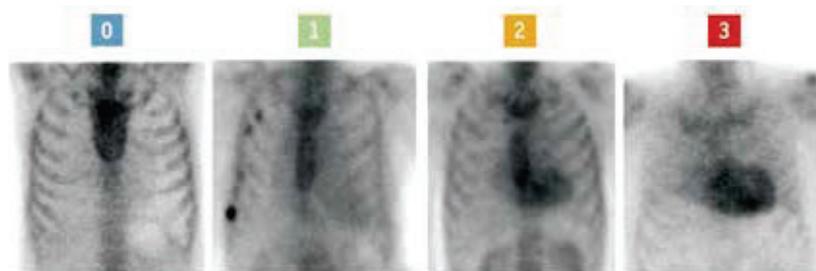
心アミロイドーシスを疑う検査所見

心エコー検査では心肥大とapical sparing patternに着目します。Apical sparing patternとは心基部の伸縮(ストレイン)が低下し、それに比べて心尖部の動きがよく見える現象です。次に^{99m}Tc-ピロリン酸シンチを行います。Grade 0-3で評価しますが(図2)、

Grade 2-3の心臓集積ではATTRwt-CMの診断力が高いとされます¹¹⁾。ATTRwt-CMを疑うのに^{99m}Tc-ピロリン酸シンチが陰性だった場合はALアミロイドーシスの鑑別が早急に必要です。心不全症状を訴える高齢者に対して心エコー検査を行い、心肥大を認める場合は、^{99m}Tc-ピロリン酸シンチとM蛋白をセットで調べることが推奨されます¹²⁾。

現状の治療, これからの治療

ATTR-ACT試験ではタファミジス投与により生命予後が改善しました¹³⁾。これよりタファミジスは現在、有症候性心不全患者に対して適応があります。トランスサイレチン四量体を安定化し単量体への解離を抑制する、という薬理学的機序からは無症候性の状態から治療を開始するのが合理的ですが、有効性は確認されていません¹⁴⁾。また、タファミジスを投与する個々の患者に効果があるか日常診療では実感できません。これは、タファミジスの効果を確認できる有用なバイオマーカーのないことが一因と思われます。“トランスサイレチン凝集体”の血中濃度を測定でき



視覚的評価法:

- 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

図2. ^{99m}Tc-ピロリン酸シンチの心筋集積 (Peruginiのスコア評価).

Tsutsui Y, et al. *Circulation Reports* 2019; 1: 277-85より引用転載した。

るようになれば^{15, 16)}, タファミジス投与後にトランスサイレチン凝集体濃度が減少し, 全トランスサイレチンの血中濃度が上昇したら効果を確認できるでしょう。また, タファミジスに対するレスポンドー群とノン・レスポンドー群を区別することができるようになるかも知れません。さらには, ATTRwt-CM発症リスクのバイオマーカーになりそうな気がしますが皆様はどう思われますか?

心アミロイドーシス診療の未来

冒頭にATTRwt-CMは加齢に関連する疾病であろうと申し上げました。しかし, どのような人が発症しやすいのでしょうか? 人工知能 (Artificial Intelligence, AI) はこの問いに適切に答えてくれるのでしょうか? 臨床情報, 血液データ, 画像情報, 薬剤代謝など多くの情報からATTRwt-CM発症や治療効果を予測できるAIの登場に期待したいです¹⁷⁾。次世代のトランスサイレチン安定化薬の開発のみならず¹⁸⁾, すでに沈着したアミロイド線維を標的とする薬剤の研究が進んでいます (図3)。これらの薬剤をどのように使っていくかは今後の課題となりましょう (ビンマック[®]61mg 35,983.70円, 約1,300万円/年;

2024年4月1日現在)。我が国は超高齢化社会, 少子化社会へ突入する中, 健康寿命の延伸を掲げます。一方で, 社会保障給付費の増大に悩まされています。ATTRwt-CMの治療に関して社会保障給付費の観点から議論しなければならない日が来るでしょう。

ま と め

本寄稿では, ATTRwt-CMが加齢に関連した疾病であろうという私の考えを示しました。さらなる臨床・基礎研究の必要性, 限りある社会財源を考慮した診療を実践する未来が, もうすぐそこにあるというお話でした。

本寄稿は, 2024年6月29日, 鹿児島市で開催された第136回日本循環器学会九州地方会のシンポジウム「心筋症を極める」にて, “健康寿命延伸と心アミロイドーシス”の演題名で発表したものをまとめたものです。2024年5月11日, 令和6年度宮崎県内科医会学術講演会にて, “心アミロイドーシス診療の実践”の演題名で皆様にお話しした内容は宮崎医会誌2024; 48: 6-20に掲載されておりますので併せて御覧頂けますと幸甚です。

Type	Drug	ClinicalTrials.gov number	Phase	Estimated Primary Completion Date
Transthyretin stabilization	Acoramidis (AG10)	NCT03860935	3	May 11, 2023 (Completed)
Transthyretin Depleter	NI006	NCT04360434	1	July 26, 2023 (Completed)
Amyloid Depleter	ALXN2220	NCT06183931	3	July 31, 2028
Transthyretin degrader	NNC6019-0001	NCT05442047	2	ACTIVE, NOT RECRUITING

図3. ATTRwt-CMの治療薬候補.

参考文献

- 1) González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2015 ; 36 : 2585-94.
- 2) Hahn Virginia S, Yanek Lisa R, Vaishnav J, Ying W, Vaidya D, Lee Yi Zhen J et al. Endomyocardial Biopsy Characterization of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Prevalence of Cardiac Amyloidosis. *JACC : Heart Failure* 2020 ; 8 : 712-24.
- 3) Mohammed Selma F, Mirzoyev Sultan A, Edwards William D, Dogan A, Grogan Donna R, Dunlay Shannon M et al. Left Ventricular Amyloid Deposition in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *JACC : Heart Failure* 2014 ; 2 : 113-22.
- 4) See ASY, Ho JS-Y, Chan MY, Lim YC, Yeo T-C, Chai P et al. Prevalence and Risk Factors of Cardiac Amyloidosis in Heart Failure : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart, Lung and Circulation* 2022 ; 31 : 1450-62.
- 5) Leslie M. Aging. Searching for the secrets of the super old. *Science* 2008 ; 321 : 1764-5.
- 6) López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. Hallmarks of aging : An expanding universe. *Cell* 2023 ; 186 : 243-78.
- 7) López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell* 2013 ; 153 : 1194-217.
- 8) Falk RH. Tafamidis for transthyretin amyloid cardiomyopathy : the solution or just the beginning of the end? *European Heart Journal* 2019 ; 40 : 1009-12.
- 9) Zhao L, Buxbaum JN, Reixach N. Age-related oxidative modifications of transthyretin modulate its amyloidogenicity. *Biochemistry* 2013 ; 52 : 1913-26.
- 10) Misumi Y, Ando Y, Ueda M, Obayashi K, Jono H, Su Y et al. Chain reaction of amyloid fibril formation with induction of basement membrane in familial amyloidotic polyneuropathy. *The Journal of Pathology* 2009 ; 219 : 481-90.
- 11) Tsutsui Y, Kubota T, Kato S, Nozoe M, Suematsu N, Okabe M et al. Utility of ^{99m}Tc-Pyrophosphate Scintigraphy in Diagnosing Transthyretin Cardiac Amyloidosis in Real-World Practice. *Circulation Reports* 2019 ; 1 : 277-85.
- 12) Grogan M, Wright RS. Decreasing Door-to-Diagnosis Time in Cardiac Amyloidosis : A Simple "One-Stop Shop" Approach. *Mayo Clin Proc* 2023 ; 98 : 7-10.
- 13) Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018 ; 379 : 1007-16.
- 14) Gonzalez-Lopez E, Escobar-Lopez L, Obici L, Satri G, Bezard M, Saith SE et al. Prognosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis Without Heart Failure Symptoms. *JACC : CardioOncology* 2022 ; 4 : 442-54.

-
- 15) Jiang X, Labaudinière R, Buxbaum JN, Monteiro C, Novais M, Coelho T et al. A circulating, disease-specific, mechanism-linked biomarker for ATTR polyneuropathy diagnosis and response to therapy prediction. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2021 ; 118 : e2016072118.
- 16) Pedretti R, Wang L, Hanna M, Benson MD, Grodin JL, Tang WHW et al. Detection of Circulating Transthyretin Amyloid Aggregates in Plasma : A Novel Biomarker for Transthyretin Amyloidosis. *Circulation* 2024 ; 149 : 1696-9.
- 17) Alwan L, Benz DC, Cuddy SAM, Dobner S, Shiri I, Caobelli F et al. Current and Evolving Multimodality Cardiac Imaging in Managing Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2024 ; 17 : 195-211.
- 18) Gillmore JD, Judge DP, Cappelli F, Fontana M, Garcia-Pavia P, Gibbs S et al. Efficacy and Safety of Acoramidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2024 ; 390 : 132-42.
-