

ATTR心アミロイドーシスが疑われる高齢患者の至適診断法の確立と リスク層別化を目指した多施設レジストリ研究

順天堂大学医学部附属順天堂医院

助教 相川 忠夫

(共同研究者)

順天堂大学医学部附属順天堂医院

准教授 末永 祐哉

はじめに

トランスサイレチン型心アミロイドーシス (ATTR-CM) は、トランスサイレチンがアミロイド前駆蛋白となって形成されたアミロイド線維が、心臓を含めた全身の臓器に沈着する難病である⁽¹⁾。心臓にアミロイド沈着が生じると、心肥大や心不全を引き起こす。ATTR-CMは、これまで比較的まれな疾患と考えられてきたが、決してまれな疾患でない。左室駆出率が保持された心不全 (heart failure with preserved ejection fraction; HFpEF) の剖検例において、80歳以上の高齢者の40%にATTR-CMが認められたという報告もある⁽²⁾。骨シンチグラフィの一種である^{99m}Tcピロリン酸 (PYP) シンチグラフィは、ATTR-CMの診断において高い診断能を持つ非侵襲的な画像診断検査である⁽³⁾。ATTR-CMの診断意義は、近年タファミジスなど死亡リスクを減少させる有効な薬剤が次々と臨床使用できるようになったことで高まっている⁽¹⁾。一方、PYPシンチグラフィは一回あたり約7万円と高額であるため、本邦の心不全患者の中でATTR-CMを疑うべき患者の特徴を把握し、正確に診断することは、患者の予後改善だけでなく、限られた医療資源を適切に配分するためにも重要である。本研究の目的は、本邦におけるPYPシンチグラフィを用いたATTR-CMの診療実態を把握し、PYPシンチグラフィを行うべき患者群を特定し、さらにリスクを層別化することである。

結 果

本研究ではまず、2015年7月から2023年2月にかけて国内の単一施設でATTR-CMが疑われてPYPシンチグラフィを受けた連続症例を後ろ向きに調査した⁽⁴⁾。研究期間中にPYPシンチグラフィを受けた患者は合計302名であったが、うち1名はトレーサー注入から3時間後にSPECT撮像を受けていなかったため、除外した。対象患者の大半は、経胸壁心エコー検査において左室駆出率 (LVEF) が保たれた心不全を有するか、もしくは左室心筋重量が増加していた。PYPシンチグラフィは、ATTR-CMが疑われる患者の評価に関する診断アルゴリズムに基づき、個々の患者を診療した循環器専門医の判断で実施された⁽⁵⁻⁷⁾。臨床情報は、PYPシンチグラフィの評価者に盲検化され、評価者は平面画像およびSPECT画像上の心筋

PYP集積、を米国心臓核医学会が推奨するPerugini分類(グレード0~3)を用いて視覚的に評価した。さらに、心臓/対側肺野比(H/CL比)で定量化した⁽³⁾。

ATTR-CMが疑われた301例のうち90例(30%)が、SPECT像で心筋PYP集積陽性(SPECT陽性群)と診断された。このうち17例が心内膜心筋生検を受け、12例(全員SPECT像でグレード3の心筋集積あり)は、組織学的・遺伝子学的検査により野生型ATTR-CMと確定診断され、さらに8例でタファミジス80 mg/日を投与開始された。野生型ATTR-CMの確定診断を受けた患者のうち4例は、高齢のためタファミジスの投与が開始されなかった。SPECT像で心筋PYP集積が陰性だった211例(SPECT陰性群)のうち、2例は最終的にAL型心アミロイドーシスと診断された。

追跡期間の中央値は668日(四分位範囲:186~868日)で、PYPシンチグラフィ実施後の301例中36例(12.0%)が死亡し、うち13例(4.3%)が心臓死であった。残りの23例の非心臓死は、肺炎(3例)、悪性腫瘍(3例)、腎不全の悪化(2例)、腸管壊死(1例)、老衰(1例)、原因不明(13例)によるものであった。また、致死性心室性不整脈は、心室細動2例と持続性心室頻拍4例の計6例で確認された。主要アウトカムを、心臓死(すなわち、突然死、心不全、急性冠症候群、または心不整脈による死亡)と、記録された心室細動(VF)または30秒以上持続する持続性心室頻拍(VT)の複合としたところ、SPECT陰性群211例中8例(4%)、陽性群では90例中10例(11%)で主要アウトカムがみられた。 Kaplan-Meier解析では、SPECT陽性群の主要アウトカム発生率が陰性群よりも有意に高値であった($P=0.018$)。同様に、SPECT陽性患者では心臓死の発生率も有意に高かった($P=0.013$)。一方、全死亡率については、両群間で有意差は認められなかった($P=0.36$)。SPECT陽性群の90例において、3時間後のH/CL比が高いほど(中央値 ≥ 1.43)、主要アウトカムの発生率が高かった($P=0.006$)。

多変量Cox比例ハザード回帰分析により、PYP SPECT陽性群は、ATTR-CM疑い患者における主要アウトカムの独立した予測因子であることが示された(調整ハザード比:2.86、95%信頼区間:1.10-7.41、 $P=0.031$)。これは、タファミジス治療を受けた8例を除外して再度解析しても同様に有意な結果であった($P=0.049$)。

考 察

我々は、ATTR-CMが疑われる患者において、SPECTによる心筋PYP集積陽性が心血管有害事象のリスク増加と関連することを確認した⁽⁴⁾。一方、心筋PYP集積は全死亡率とは関連しなかった。これは、ATTR-CMが疑われる患者群の予後が、心筋PYP集積の有無(すなわち、ATTR-CM合併の有無)と心外合併症の両方に影響され得ることを示唆している。このことは、主に非心臓病変を有する集団を対象にした^{99m}Tc-DPD骨シンチグラフィで見られる心筋集積と予後に関連する先行報告とも一致している⁽⁸⁾。心筋へのPYP集積のメカニズムは明らかではないが、ATTR-CMによる心筋アミロイド沈着における微細石灰化濃度

の増加が、心筋における顕著なPYP集積の一因と考えられている⁽⁹⁾。心室性不整脈および突然死は心アミロイドーシスで頻発し、そのリスクはATTR-CM患者よりも軽鎖型心アミロイドーシスの患者が高い⁽¹⁰⁾。PYP取り込み陽性でかつH/CL比が高い患者では、慎重なモニタリングと追加の診断検査が必要である。現在、同様の患者群を対象にした多施設後ろ向きレジストリへの登録を進めており、本邦におけるPYPシンチグラフィを用いたATTR-CMの診療実態把握、PYPシンチグラフィを行うべき患者群の特定、より精度の高いリスク層別化を目指している。

要 約

本研究の目的は、トランスサイレチン型心アミロイドーシス (ATTR-CM) の診断において高い診断能を持つ、非侵襲的な画像診断である^{99m}Tcピロリン酸シンチグラフィ (PYPシンチグラフィ) に着目し、ATTR-CMを疑うべき患者群の特定や精度の高いリスク層別化を行うことである。まず、ATTR-CMが疑われてPYPシンチを受けた患者301例を後ろ向きに調査した。心筋PYP集積については、Perugini分類 (グレード0~3) による視覚的評価と、心臓/対側肺比 (H/CL比) による定量評価を行った。主要アウトカムは、心臓死、心室細動および30秒以上持続する持続性心室頻拍 (VT) の複合アウトカムとした。301例のうち90例が、SPECTによる心筋PYP集積陽性であった。追跡期間の中央値は668日 (四分位範囲: 186-868日) で、この期間中に36例が死亡し (うち心臓死13例)、6例で致死性心室性不整脈が確認された (心室細動: 2例、持続性VT: 4例)。主要アウトカムは、PYP SPECT陰性群の211例中8例 (4%)、陽性群の90例中10例 (11%) で発生した。 Kaplan-Meier解析では、PYP SPECT陽性群の主要アウトカム発生率が陰性群よりも有意に高かった ($P=0.018$)。一方、両群間で全死亡率に有意差は認められなかった ($P=0.36$)。多変量Cox比例ハザード回帰分析により、PYP SPECT陽性は、ATTR-CMが疑われる患者における主要アウトカムの独立した予測因子であることが示された (調整ハザード比: 2.86 [95%信頼区間: 1.10~7.41]; $P=0.031$)。現在、同様の患者群を対象にした多施設後ろ向きレジストリの登録を進めており、本邦におけるPYPシンチグラフィを用いたATTR-CMの診療実態把握やPYPシンチグラフィを行うべき患者群の特定、より精度の高いリスク層別化を目指している。

文 献

1. Ruberg FL, Maurer MS. Cardiac amyloidosis due to transthyretin protein: a review. JAMA 331:778-791. 2024
2. Mohammed SF, Mirzoyev SA, Edwards WD et al. Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. JACC Heart Fail 2:113-122. 2014

3. 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. *J Nucl Cardiol* 26:2065-2123. 2019
4. Ajima T, Aikawa T, Saitou T et al. Prognostic value of ^{99m}Tc-pyrophosphate uptake in patients with suspected transthyretin cardiac amyloidosis. *J Nucl Cardiol* 51:102452. 2025
5. Rapezzi C, Aimo A, Serenelli M et al. Critical comparison of documents from scientific societies on cardiac amyloidosis: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 79:1288-1303. 2022
6. Marume K, Takashio S, Nishi M et al. Combination of commonly examined parameters is a useful predictor of positive ^{99m}Tc-labeled pyrophosphate scintigraphy findings in elderly patients with suspected transthyretin cardiac amyloidosis. *Circ J* 83:1698-1708. 2019
7. 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* 37:99-107. 2023
8. Nitsche C, Mascherbauer K, Calabretta R et al. Prevalence and outcomes of cardiac amyloidosis in all-comer referrals for bone scintigraphy. *J Nucl Med* 63:1906-1911. 2022
9. Mori A, Saito Y, Nakamura K et al. Microcalcification and ^{99m}Tc-pyrophosphate uptake without increased bone metabolism in cardiac tissue from patients with transthyretin cardiac amyloidosis. *Int J Mol Sci* 24:1921. 2023
10. Bukhari S, Khan B. Prevalence of ventricular arrhythmias and role of implantable cardioverter-defibrillator in cardiac amyloidosis. *J Cardiol* 81:429-433. 2023