

令和7年度 浜松市医療奨励賞申請研究論文（実績明細）

トランスサイレチン型心アミロイドーシス（ATTR-CM）の早期診断に対する
他科連携の臨床的重要性

団体名	(1) 浜松赤十字病院 循環器内科
又は所属	(2) 同院 整形外科
代表者名	神田 貴弘 ¹
又は氏名	
共同研究者	俵原 敬 ¹
	牧野 絵巳 ²
	荻原 弘晃 ²

内容の要約

1. 研究目的

近年、高齢化の進行に伴い心不全患者が急増しており、「心不全パンデミック」とも呼ばれる社会的問題となっている。特に左室駆出率が保たれた心不全（HFpEF）の増加が顕著であり、その原因の一つとしてトランスサイレチン型心アミロイドーシス（ATTR-CM）が注目されている。さらに、^{99m}Tc-ピロリン酸（PYP）シンチグラフィを用いた非侵襲的画像診断法の進歩により ATTR-CM の診断が容易となり、疾患修飾療法の導入により予後改善が報告されている。このような背景から ATTR-CM を早期に発見し治療へつなげることが臨床的課題である。本研究では ATTR-CM の早期診断における整形外科手術標本を活用した病理評価と循環器内科との連携体制の有用性を検証した。

2. 研究方法

2021年9月から2025年3月までに当院で手根管症候群（CTS）またはばね指（TF）の手術を受けた444例を対象に手術時の腱鞘組織を Congo-Red 染色および免疫染色で評価した。ATTR 陽性例を循環器内科で PYP シンチグラフィにより心臓病変を精査した。

3. 結果

444例中78例（17.6%）で腱鞘組織に ATTR アミロイド沈着を認めた。そのうち60例が循環器的評価を受け、PYP シンチグラフィの結果、Grade 0:33例（55%）、Grade 1:16例（27%）、Grade 2:6例（10%）、Grade 3:5例（8%）であった。心プール像を除外し、10例（17%）で心筋へのピロリン酸集積を確認、臨床的に ATTR-CM と診断された。全例とも無症候性で心不全既往を認めなかった。10例中3例で疾患修飾療法が新規導入され、残る7例は定期的に外来フォローアップを継続している。変異型 ATTR が同定された1例は専門施設へ紹介となった。

4. 考察

本研究では整形外科手術時の腱鞘組織を利用したアミロイド評価と循環器内科との連携により、心筋症発症前の極めて早期段階の ATTR アミロイド沈着例を同定できた。ATTR-CM と診断された10例は全例無症候性であり、他科連携による早期診断の有用性を示唆する。心病変を認めなかった症例のフォローアップ方法や発症時期に関する知見は乏しく、今後の長期的観察が必要である。

5. 結論

本研究は他科連携による ATTR-CM 早期診断の臨床的效果を明らかにした。CTS や TF 患者の手術標本を用いたアミロイド病理評価を起点としたスクリーニングにより、極めて早期の ATTR-CM 症例を診断し疾患修飾薬の適応を評価することは将来の心不全発症を予防し患者予後の改善につながると考えられた。

研究論文

1 研究目的

日本を含む先進諸国では高齢化の進行に伴い心不全患者が急増しており、「心不全パンデミック」とも呼ばれる社会的問題となっている。¹ 高齢者心不全は再入院率・医療費の増大を引き起こすだけでなく、要介護化や生活の質（QOL）の低下をもたらすため、その病態の理解と早期の治療介入が重要な課題である。特に左室駆出率が保たれた心不全（Heart failure with preserved ejection fraction : HFpEF）の割合が増加しており、その背景に多様な病態が関与することが知られている。近年、HFpEF 症例の一部においてトランスサイレチン型心アミロイドーシス（transthyretin amyloid cardiomyopathy : ATTR-CM）が重要な原因疾患として注目されている。² ATTR-CM は加齢に伴い発症する野生型 ATTR（wild-type ATTR）を中心これまで「原因不明の心筋肥大」や「高齢者 HFpEF」として見過ごされてきた症例に潜在していることが明らかになりつつある。さらに、^{99m}Tc-ピロリン酸（PYP）シンチグラフィを用いた非侵襲的画像検査の進歩により ATTR-CM の診断が容易となり、治療においては疾患修飾療法の登場により予後の改善が示されたことでより早期に診断し治療を開始することが重要となった。^{3,4}

手根管症候群（carpal tunnel syndrome : CTS）などの整形外科的疾患の一部はトランスサイレチン型全身性アミロイドーシスの心外病変の一つであり、心病変の発症より先行して臨床症状が出現することから ATTR-CM の早期発見において重要な臨床的レッドフラッグである。^{5,6}

近年では循環器内科と整形外科の連携の重要性が注目されており、整形外科手術時に採取される腱鞘組織を用いた病理学的評価は、ATTR 型アミロイド沈着の早期発見に有用な機会を提供する可能性がある。しかし、このような他科連携や手術標本を用いた病理評価が実臨床において ATTR-CM の早期診断にどの程度寄与しているかについてはまだ明らかにされていない。

当院でも 2021 年より ATTR-CM の早期診断、治療導入を目的に循環器内科と整形外科が連携して診療を行っている。今回、我々は ATTR-CM 早期発見のための他科連携の臨床的效果（ATTR-CM の診断率、疾患修飾薬導入率）を後ろ向きに評価した。

2. 研究方法

1) 研究デザイン

浜松赤十字病院単施設による後ろ向き研究である。カルテ情報、各種検査データ（血液検査、核医学検査、MRI 検査等）を後方視的に解析した。

2) 対象

2021 年 9 月～2025 年 3 月、当院で CTS またはばね指（trigger finger : TF）の手術を受けた 444 例を対象とした。全例において手術時に病変部より腱鞘組織を採取し、

Congo-Red 染色によりアミロイド沈着の有無を評価し、陽性例に対しては追加で免疫組織化学染色を実施した（浜松医科大学附属病院病理診断科へ依頼）。

3) トランスサイレチン型心アミロイドーシスの診断

日本循環器学会の心アミロイドーシス診療ガイドラインに準じて PYP シンチグラフィ所見により診断した（資料 1）。⁷

4) ^{99m}Tc ピロリン酸シンチグラフィの撮像・評価方法⁷

標準化された施設プロトコールに基づいて実施、740 MBq の PYP を静脈内投与し 3 時間後に前面および後面の全身像を二検出器型ガンマカメラ（Shimadzu 510R, 島津製作所）を用いて撮像した。

心臓への集積は前面プラナー像における視覚的評価により以下の 0~3 の 4 段階で評価した；Grade 0=集積なし、Grade 1=肋骨よりも軽度の集積、Grade 2=肋骨と同等の中等度集積、Grade 3=肋骨を上回る高度集積。

心臓／対側比 (H/CL) は前面プラナー像上で関心領域 (ROI) を設定して算出した。

心筋内への集積およびアーチファクト（心プール像）は単一光子放出コンピュータ断層撮影 (SPECT) 画像にて確認した。

PYP シンチグラフィにおける心筋集積の陽性判定は以下のいずれかの基準を満たす場合とした；(1) プラナー像で Grade 2 以上的心筋集積を示し、SPECT 画像で心筋内集積が確認された場合、または (2) プラナー像で Grade 1 の心筋集積を示し、 $H/CL > 1.3$ かつ SPECT 画像で心筋集積が確認された場合。

手術から検査実施までの期間の中央値は 153 日 [四分位範囲：97–207] であった。

5) 統計解析

統計解析は EZR (Version 1.61 ; Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan) を用いて行った。連続変数は正規分布を示す場合は平均 ± 標準偏差 (SD)，非正規分布の場合は中央値 [四分位範囲] で示した。カテゴリ変数は件数 (%) で表示した。

6) 倫理的配慮、説明と同意

本研究は当院倫理委員会の承認を得て実施され、患者には手術前に文書で説明、同意を得た。

3 結果

1) 患者選択のフローチャート（図 1）

対象 444 例のうち Congo-Red 染色でアミロイド沈着を認め免疫染色によりトランスサイレチン型と同定された症例は 78 例 (17.6%) であった。そのうち他科連携により循環器内科を紹介受診し PYP シンチグラフィにより心筋へのアミロイド沈着の有無を評価された症例は 60 例 (13.5%) であった。

2) 患者背景

平均年齢は 79 ± 6 歳， 男性は 27 例 (45%) であった。手術対象疾患として手根管症候群 (CTS) が 39 例， ばね指 (TF) が 21 例， 遺伝型分類では野生型 ATTR (wild-type ATTR) が 42 例 (72%)， 変異型 ATTR が 1 例 (1.7%) であった (表 1)。

3) PYP シンチグラフィにおける心筋集積

PYP シンチグラフィにおける心筋集積は Grade 0 が 33 例 (55%)， Grade 1 が 16 例 (27%)， Grade 2 が 6 例 (10%)， Grade 3 が 5 例 (8%) であった。SPECT 画像にて心プール像を除外した結果， 10 例 (17%) で心筋内にピロリン酸集積が確認された (表 1)。

4) ATTR-CM の診断率， 疾患修飾薬導入率， 診療経過

PYP シンチグラフィの所見から臨床的に 10 名(17%)が ATTR-CM と診断された。診断時は全例心不全の既往や症状はなくきわめて早期の症例であった。3 名 (5%) はその後疾患修飾療法の新規導入が開始された。残りの 7 名は疾患修飾薬導入のタイミングを評価すべく 6 – 12か月ごとに外来フォローアップされている。

変異型 ATTR が同定された 1 例に関しては診断時に心病変はなく， ポリニューロパチーの評価， 疾患修飾薬の適応評価のため専門機関へ紹介となった。

4 考察

本研究では整形外科手術時の腱鞘組織を用いたアミロイド評価と循環器内科との連携により， 心筋症発症前の早期段階におけるトランスサイレチン型アミロイド沈着例を同定できる可能性を示した。CTS や TF などの整形外科的疾患は全身性 ATTR アミロイドーシスの初期症状として知られているが， 実臨床においてこれらを契機とした心アミロイドーシスの早期診断体制が十分に整備されているとは言い難い。本研究では 444 例中 78 例 (17.6%) で手術標本中に ATTR アミロイド沈着を認め， そのうち 60 例が循環器的評価を受けた。これらのうち 10 例 (17%) で心筋へのアミロイド集積が確認され， 全例が無症候で極めて早期の段階であったことは ATTR-CM の早期診断において他科連携の有用性を示唆する結果であった。これは， 心筋障害が進行する前に疾患修飾薬導入の適応を検討できる点で臨床的意義は大きいと考えられ， 本研究でも ATTR-CM と診断された 10 例のうち 3 例で新規に疾患修飾薬の導入が行われた。

一方で心臓病変が確認されなかつた 50 例が今後どのタイミングで心症状を発症するか， どのような頻度・手段で心臓フォローアップをするべきかに関する知見は乏しい。現状では症状が顕在化するまでは年単位で非侵襲的検査によるフォローアップしていくことが現実的と思われるが， 今後心不全を発症した際には， トランスサイレチン型アミロイドが心外病変から検出された既往情報は ATTR-CM の診断につながりやすくなると推測される。

5 結論

本研究は循環器内科と整形外科の連携による ATTR-CM 早期診断の臨床的效果を初めて系統的に評価した報告である。CTS や TF 患者の手術標本を用いたアミロイド病理評価を起点としたスクリーニングにより、極めて早期の ATTR-CM 症例を診断し疾患修飾薬の適応を評価することは将来の心不全発症を予防し患者予後の改善につながると考えられた。

【利益相反】

本研究に際し開示すべき利益相反はない

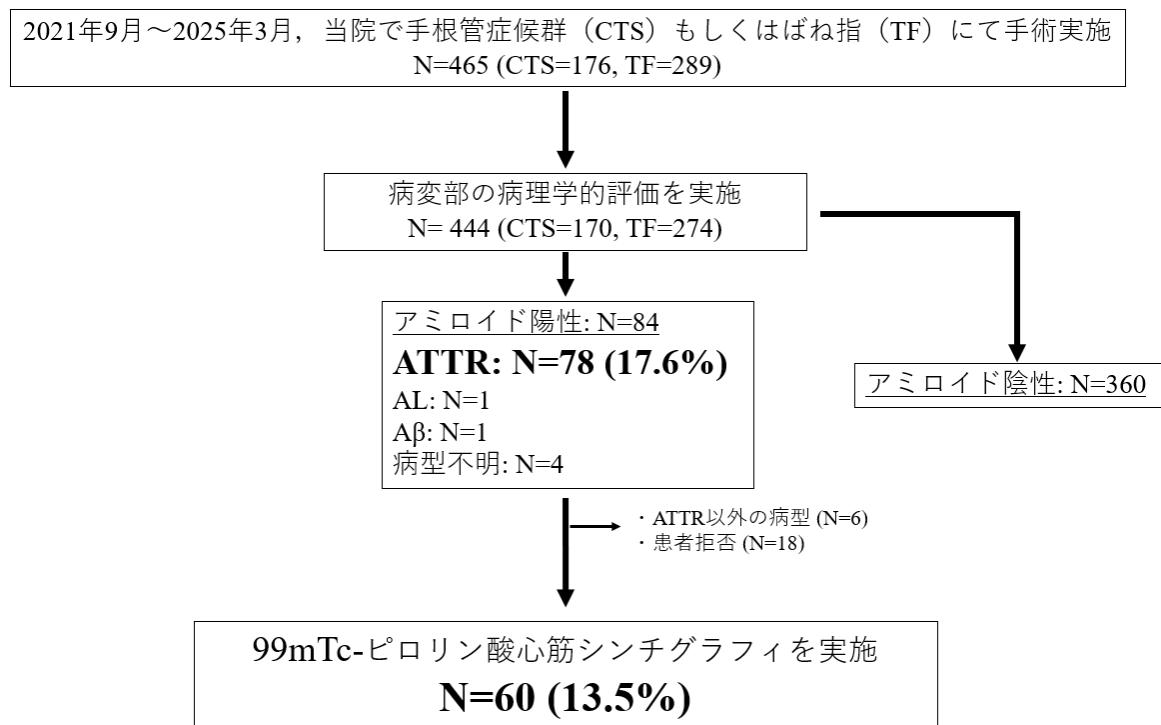
【参考文献】

1. Savarese G, Lund LH. Global public health burden of heart failure. *Card Fail Rev.* 2017;3(1):7–11.
2. 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: an underdiagnosed disease. *Eur Heart J.* 2015;36(38):2585–2594.
3. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation.* 2016; 133(24): 2404–2412.
4. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018;379:1007–1016.
5. Milandri A, Farioli A, Gagliardi C, et al. Carpal tunnel syndrome in cardiac amyloidosis: implications for early diagnosis and prognostic role across the spectrum of aetiologies. *Eur J Heart Fail* 2020;22:507–515. doi:10.1002/ejhf.1742.
6. 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;80:967–977.
7. Kitaoka H, Izumi C, Izumiya Y, et al. JCS 2020 Guideline on Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis. *Circ J* 2020; 84: 1610-1671.

【表 1】患者背景

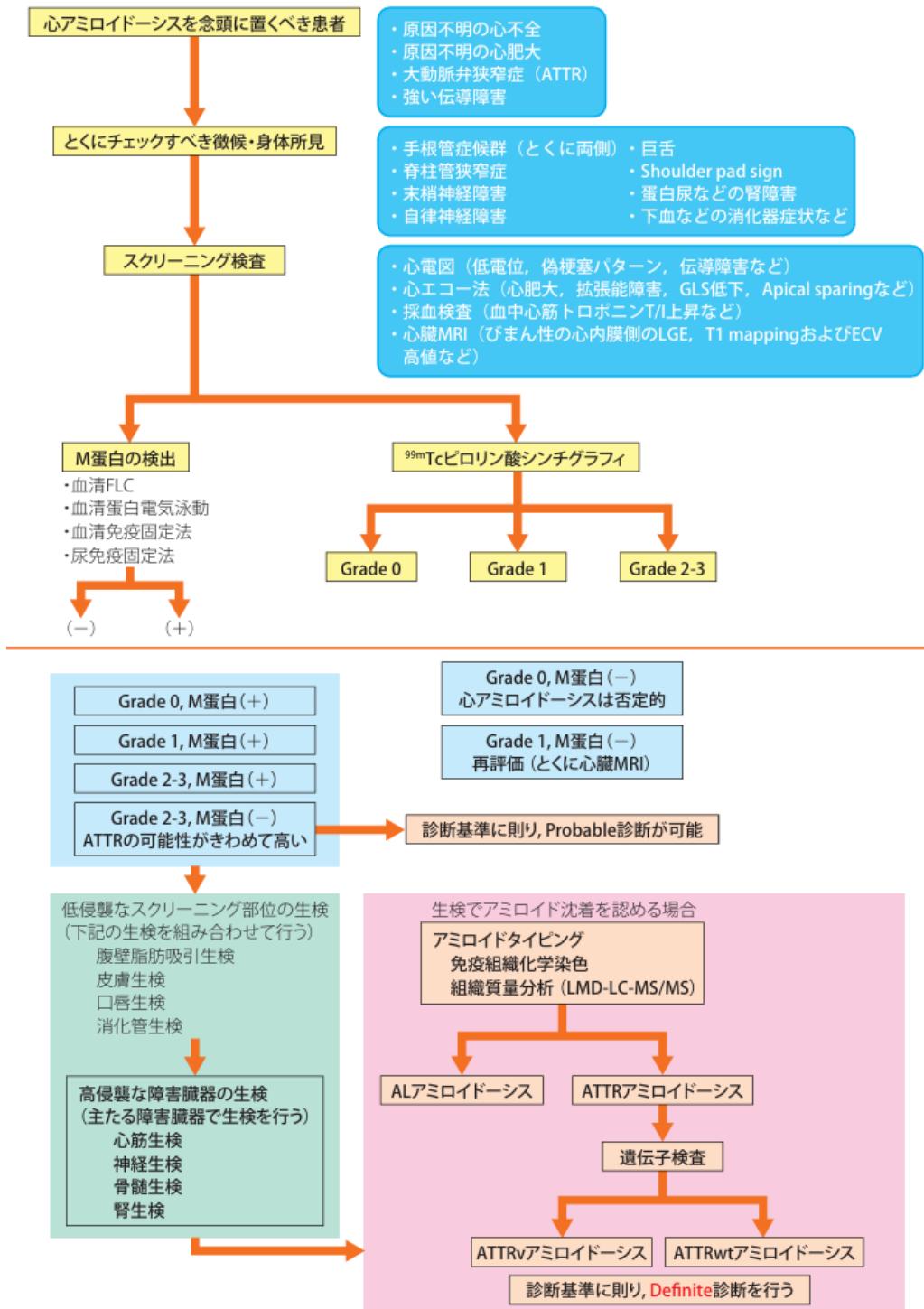
	All cohort
年齢 (years)	79 ± 6
性別 (男性), n (%)	27 (45)
Body mass index, kg/m ²	24.0 ± 6.0
併存疾患	
手根管症候群/ばね指, n	39 / 21
高血圧, n (%)	36 (60)
糖尿病, n (%)	12 (20)
心房細動, n (%)	5 (8.3)
TTR 遺伝子変異	
wild type / variant / non-investigated, n	42 / 1 / 17
血液検査	
BNP, pg/mL	25.7 [15.4 - 58.5]
99mTc-ピロリン酸心筋シンチ	
Grade 0, n	33
Grade 1, n	16
Grade 2, n	6
Grade 3, n	5
H/CL	1.30 ± 0.24
PYP 心筋集積, n (%)	10 (17)

【図1】患者選択のフローチャート



資料

1. 心アミロイドーシス診療アルゴリズム



北岡裕章, 和泉徹, 和泉靖之, 他. JCS 2020 心アミロイドーシスの診断と治療に関するガイドライン. 日本循環器学会, 2020

本研究においては、心外組織（腱鞘組織）より全例トランスサイレチン型アミロイドが検出されている。また、循環器受診時の血液検査にてM蛋白陰性を確認していることから、^{99m}Tc-ピロリン酸シンチグラフィでGrade 2以上の心臓集積を認めた10例はトランスサイレチン型心アミロイドーシスのProbable診断に該当する。