

CQ 2

野生型 ATTR (ATTRwt) アミロイドーシス

【疫学・病態・診断】

- CQ 2-1** ATTRwt アミロイドーシスの病因・病態はどのように考えられているか？ 078
- CQ 2-2** ATTRwt アミロイドーシスの患者数・有病率はどの程度か？ 080
- CQ 2-3** TTR 遺伝子のサイレント変異をどう扱うか？ 082
- CQ 2-4** どのような症例で ATTRwt アミロイドーシスを疑うか？ 083
- CQ 2-5** ATTRwt アミロイドーシスをどのように診断するか？ 085
- CQ 2-6** ATTRwt アミロイドーシスの診断にアミロイドイメージング（シンチグラフィ）は有用か？ 087
- CQ 2-7** ATTRwt アミロイドーシスで推奨される生検部位は？ 090
- CQ 2-8** ATTRwt アミロイドーシスの診断に心筋生検は推奨されるか？ 091
- CQ 2-9** ATTRwt の予後予測の因子は何か？ 092

【治療】

- CQ 2-10** ATTRwt アミロイドーシスに TTR 四量体安定化薬は推奨されるか？ 094
- CQ 2-11** ATTRwt アミロイドーシスに核酸医薬は推奨されるか？ 095
- CQ 2-12** ATTRwt アミロイドーシスによる心不全に対してどのような治療が推奨されるか？ 097
- CQ 2-13** ATTRwt アミロイドーシスによる不整脈に対してどのような治療が推奨されるか？ 098
- CQ 2-14** ATTRwt アミロイドーシスに対するペースメーカー植え込み術はどのタイミングで行うべきか？ 100
- CQ 2-15** ATTRwt アミロイドーシスに対する植込み型除細動器（ICD）/ 心臓再同期治療除細動器（CRT-D）の適応は？ その際、どのタイミングで行うか？ 101
- CQ 2-16** 手根管症候群や脊柱管狭窄などで診断され、心アミロイドーシスを合併していない ATTRwt アミロイドーシス患者はどのように経過観察するべきか？ 103
- CQ 2-17** 画像・病理診断で ATTRwt と診断されたが、心不全症状のない患者はどのようにするか？ 104
- CQ 2-18** ATTRwt アミロイドーシスに合併した重症大動脈弁狭窄症についてはどのような治療が推奨されるか？ 105
- CQ 2-19** ATTRwt アミロイドーシスの Stage D / 難治性心不全の緩和治療はどうするか？ 106
- CQ 2-20** ATTRwt アミロイドーシスの患者、家族にどのようなアドバイス（精神的・社会的配慮）が必要か？ 107

CQ2-1

【疫学・病態・診断】

ATTRwt アミロイドーシスの病因・病態は
どのように考えられているか？

ステートメント

◎ATTRwt アミロイドーシスは、病的遺伝子変異のないトランスサイレチン (TTR) 蛋白が前駆蛋白としてアミロイド線維を形成し、全身の組織に沈着することで機能障害をきたす。本症は、疫学的に加齢の関与だけが指摘されているが、具体的な病態分子メカニズムについては不明である。

【推奨の強さ：なし，エビデンスの強さ：C】

●解説

TTR は、血清や脳脊髄液中で甲状腺ホルモン サイロキシン (T4) やレチノール結合蛋白 (retinol-binding protein: RBP) を輸送する 55 kDa の蛋白質で、肝臓、網膜、脈絡叢で産生され、ホモ四量体で機能する。ATTRv の場合、TTR 遺伝子の変異によりアミノ酸配列が変化することで、TTR 蛋白の立体構造の不安定性が増し、ミスフォールディングをきたしやすくなる。しかし、ATTRwt アミロイドーシスに関しては、遺伝子変異によるアミノ酸配列変化がないため、なぜアミロイド線維を形成するのか、病態メカニズムは依然不明な点が多い。

1. ATTR モデル動物のジレンマ

In vitro の研究でヒト TTR 蛋白が高いアミロイド形成性を示すことが知られており、一般的にアミロイド線維形成は前駆蛋白の供給量に依存することから、これまでヒト TTR 蛋白の過剰発現動物モデルが数多く作出されてきた。これらのトランスジェニック動物は、個体の TTR 蛋白発現量は十分なもの、変異型であっても ATTR アミロイド線維の形成・蓄積は限定的であった^{1,2}。ヒト野生型 TTR 蛋白のトランスジェニックマウスにおいては、作出されたマウスの 20% に心臓組織中の TTR アミロイド線維沈着が確認されたが、心機能異常を示すデータまでは示されていない³。十分なアミロイド沈着を得るために、各モデルマウスを高齢で解析することにもよくなされるが、加齢による自然発生的な apoAII や AA 由来のアミロイド沈着を観察している可能性も指摘されている。

2. ATTR アミロイド形成におけるフラグメント化の意義

ATTR アミロイド線維には 2 タイプ存在することが知られており、1 つは C 末端 ATTR フラグメントと完全長 TTR で構成されるタイプ A、もう 1 つは完全長 TTR のみで構成されるタイプ B である。全長型のタイプ B は、V30M (p.V50M) と Y114C (p.Y134C) のごく限られた変異型にだけ報告があり、野生型を含めたほとんどの ATTR がタイプ A で TTR 蛋白フラグメントの混在を認めることから、フラグメント化がアミロイド線維形成に関与する可能性が指摘されている⁴。事実、全長型 TTR 蛋白質は *in vitro* において極端な低 pH 環境でのみ解離・凝集を認めるが、部分的に切断された TTR フラグメントは、中性の生理的環境下で、天然線維と非常に類似したアミロイド線維を容易に形成する^{5,6}。TTR 蛋白質のフラグメント化には、プラスミンなどの酵素的な切断が必要で、剪断応力のような機械的ストレスがそれを促進すると報告されている^{7,8}。一方、クライオ電子顕微鏡による観察では、心臓から抽出した TTR アミロイド線維の構造は、ATTRwt と ATTRv V30M を比較した限り、どちらもア

ミノ酸 48-58 間で切断された同一の N 末端フラグメントと C 末端フラグメントによって構成されており、両病型とも類似した槍先のような断面形状を呈していることから、線維形成前に酵素的切断を受けている可能性は乏しく、線維形成に TTR 蛋白切断が必要ではない可能性も指摘されている⁹。

3. ATTRwt ゲノム研究の推進

現在、本邦では厚労省調査研究班が主導する登録研究 (J-COSSA) に連動して、ATTRwt のゲノム研究が遂行されており、全国の ATTRwt 患者の DNA 検体から遺伝子情報を解析し、病態解明および個別化医療の基盤構築を進めている。

●文献

1. Kohno K, Palha JA, et al. Analysis of amyloid deposition in a transgenic mouse model of homozygous familial amyloidotic polyneuropathy. *Am J Pathol* 1997 ; 150 : 1497-1508.
2. Ueda M, Ando Y, et al. A transgenic rat with the human ATTR V30M : a novel tool for analyses of ATTR metabolisms. *Biochem Biophys Res Commun* 2007 ; 352 : 299-304.
3. Teng MH, Yin JY, et al. Amyloid and nonfibrillar deposits in mice transgenic for wild-type human transthyretin : a possible model for senile systemic amyloidosis. *Lab Invest* 2001 ; 81 : 385-396.
4. Suhr OB, Lundgren E, et al. One mutation, two distinct disease variants : unravelling the impact of transthyretin amyloid fibril composition. *J Intern Med* 2017 ; 281 : 337-347.
5. Mangione PP, Porcari R, et al. Proteolytic cleavage of Ser52Pro variant transthyretin triggers its amyloid fibrillogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014 ; 111 : 1539-1544.
6. Ueda M, Okada M, et al. A cell-based high-throughput screening method to directly examine transthyretin amyloid fibril formation at neutral pH. *J Biol Chem* 2019 ; 294 : 11259-11275.
7. Marcoux J, Mangione PP, et al. A novel mechano-enzymatic cleavage mechanism underlies transthyretin amyloidogenesis. *EMBO Mol Med* 2015 ; 7 : 1337-1349.
8. Slamova I, Adib R, et al. Plasmin activity promotes amyloid deposition in a transgenic model of human transthyretin amyloidosis. *Nat Commun* 2021 ; 12 : 7112.
9. Steinebrei M, Gottwald J, et al. Cryo-EM structure of an ATTRwt amyloid fibril from systemic non-hereditary transthyretin amyloidosis. *Nat Commun* 2022 ; 13 : 6398.

ATTRwt アミロイドーシスの患者数・有病率はどの程度か？

ステートメント

◎本邦における正確な全国調査は行われていない。厚生省調査研究班が実施している全国規模のコホート研究（2023年12月時点）では、ATTRwt アミロイドーシスの診断患者数は約3,000人であった。海外の臨床試験結果から推定された総患者数と比較すると、依然、数多くの未診断例が潜在すると考えられる。

【推奨の強さ：なし，エビデンスの強さ：C】

●解説

病理学的には、高齢者の多くに、組織のアミロイド沈着が観察されることが知られている。剖検標本を用いた病理組織学的解析の統計では、80歳以上の高齢者では12-25%、90歳以上では37%に心臓のアミロイド沈着が確認されている¹⁻³。近年、^{99m}Tc-PYPシンチグラフィが臨床診断に活用されるようになり、ATTR心アミロイドーシスの診断症例数は飛躍的に増加している⁴。左室肥大を伴うHFpEF患者の約13%が^{99m}Tc-PYPシンチグラフィで心臓に強い集積像を示すことが報告されている⁵（左室肥大を伴わないHFpEF患者では5%が陽性⁶）。心不全患者の約半数をHFpEFが占めている⁷ことから数万に及ぶ患者数が本邦でも推定されており、米国では推定120,000人とされ実診断数が近づきつつある⁸。しかし、本邦では、厚生省調査研究班の全国規模コホート研究を参考にしても2023年12月時点でATTRwtアミロイドーシス患者の診断数は約3,000人であり、依然、多くの未診断症例が潜在している可能性が指摘されている。これまで未診断が多かった理由としては、HFpEF患者の原因診断が積極的になされてこなかったことが背景にあると考えられ、事実、連続的にHFpEFに対して心筋生検を実施した報告では14%にアミロイド沈着が確認されている⁹。

また、大動脈弁狭窄症患者のうち、外科的治療を受けた症例では5.6%¹⁰、高齢でTAVI治療を受けた症例では約8.3-16%¹¹⁻¹⁵にATTRが合併しているとも報告されている。さらに、壮年以降に診断された肥大型心筋症を^{99m}Tcシンチグラフィで調べたところ、そのうち9%が実はATTRであったという報告もある¹⁶。

●文献

1. Cornwell GG, Murdoch WL, et al. Frequency and distribution of senile cardiovascular amyloid : A clinicopathologic correlation. Am J Med 1983 ; 75 : 618-623.
2. Tanskanen M, Peuralinna T, et al. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macro globulin and tau : a population-based autopsy study. Ann Med 2008 ; 40 : 232-239.
3. Ueda M, Horibata Y, et al. Clinicopathological features of senile systemic amyloidosis : an ante- and post-mortem study. Mod Pathol 2011 ; 24 : 1533-1544.
4. Lane T, Fontana M, et al. Natural history, quality of life, and outcome in cardiac transthyretin amyloidosis. Circulation 2019 ; 140 : 16-26.
5. González-López E, Gallego-Delgado M, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J 2015 ; 36 : 2585-2594.

6. Devesa A, Cambor Blasco A, et al. Prevalence of transthyretin amyloidosis in patients with heart failure and no left ventricular hypertrophy. *ESC Heart Fail* 2021 ; 8 : 2856-2865.
7. 厚生労働省. 令和2年(2020)人口動態統計(確定数)の概況.
8. Kazi DS, Bellows BK, et al. Cost-effectiveness of tafamidis therapy for transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Circulation* 2020 ; 141 : 1214-1224.
9. Hahn VS, Yanek LR, et al. Endomyocardial biopsy characterization of heart failure with preserved ejection fraction and prevalence of cardiac amyloidosis. *JACC Heart Fail* 2020 ; 8 : 712-724.
10. Treibel TA, Fontana M, et al. Occult transthyretin cardiac amyloid in severe calcific aortic stenosis : prevalence and prognosis in patients undergoing surgical aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016 ; 9 : e005066.
11. Castaño A, Narotsky DL, et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2017 ; 38 : 2879-2887.
12. Scully PR, Patel KP, et al. Prevalence and outcome of dual aortic stenosis and cardiac amyloid pathology in patients referred for transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J* 2020 ; 41 : 2759-2767.
13. Nitsche C, Aschauer S, et al. Light-chain and transthyretin cardiac amyloidosis in severe aortic stenosis : prevalence, screening possibilities, and outcome. *Eur J Heart Fail* 2020 ; 22 : 1852-1862.
14. Rosenblum H, Masri A, et al. Unveiling outcomes in coexisting severe aortic stenosis and transthyretin cardiac amyloidosis. *Eur J Heart Fail* 2021 ; 23 : 250-258.
15. Nitsche C, Scully PR, et al. Prevalence and outcomes of concomitant aortic stenosis and cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2021 ; 77 : 128-139.
16. Maurizi N, Rella V, et al. Prevalence of cardiac amyloidosis among adult patients referred to tertiary centres with an initial diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2020 ; 300 : 191-195.

TTR 遺伝子のサイレント変異をどう扱うか？

ステートメント

◎TTR 遺伝子のサイレント変異は、アミノ酸配列の変化を伴わないため、病的変異に含まれない。TTR 蛋白は野生型であるため、ATTR アミロイド沈着陽性の場合は ATTRwt アミロイドーシスとして扱う。

[推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：A]

●解説

ATTRv アミロイドーシスを発症する TTR 遺伝子変異は現在までに 140 種類以上が報告されているが、そのほとんどがアミノ酸をコードしているエクソンに生じた点変異によるミスセンス変異である¹。ミスセンス変異以外には、in-frame deletion が一つ、frameshifting insertion が一つ確認されている¹。TTR 遺伝子は 4 つのエクソンから構成されるが、エクソン 1 には病理性変異は報告されていない²。ATTRv アミロイドーシスにおいては、遺伝子変異により TTR 蛋白の構造が変化し、四量体が不安定化することによりアミロイド原性が惹起されるが、サイレント変異はアミノ酸配列の変化を伴わないため、TTR 四量体は不安定化しない。サイレント変異から生成される TTR 蛋白は野生型であるため、ATTR アミロイド沈着陽性の場合は ATTRwt アミロイドーシスとして扱う。本邦において頻度の高いサイレント変異には、p.S120 = (S100 =)/c.360 C>T, p.T139 = (T119 =)/c.417 G>A, p.Y89 = (Y69 =)/c.267 C>T がある。

非翻訳領域の変異も TTR アミノ酸配列には影響せず、TTR 蛋白は野生型であるため、ATTR アミロイド沈着陽性の場合の診断は、ATTRwt アミロイドーシスとして扱う。本邦において頻度の高い非翻訳領域の変異に c.*3_*11del がある。

●文献/Web

1. Rowczenio D, Wechalekar A. Mutations in hereditary amyloidosis. 2022. <http://amyloidosismutations.com/mut-attr.php>.
2. Sekijima Y. Hereditary Transthyretin Amyloidosis. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA) : University of Washington, Seattle ; 1993. 2001 Nov 5 [updated 2021 Jun 17].

どのような症例で ATTRwt アミロイドーシスを疑うか？

ステートメント

◎ATTRwt アミロイドーシスは高齢男性に多い。主要な臨床症候は心臓と腱で認め、心不全による息切れや浮腫、不整脈による動悸や失神、手根管症候群や脊柱管狭窄による手足のしびれを有する高齢者では本症を疑う。心電図での低電位、偽心筋梗塞パターン、心室内伝導障害、心エコーでの左室肥大、apical sparing、大動脈弁狭窄症、心臓 MRI での左室内膜下優位のびまん性 LGE や native T1 および ECV の高値は本症を疑う検査異常である。

【推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：A】

●解説

ATTRwt アミロイドーシスは性差を認め、高齢男性に多いことが特徴である（男性が80-90%程度）。

臨床症候は、心臓と腱で認める。本症を疑う臨床症候（red flag symptoms）と検査所見（red flag signs）を図1に示す。心臓の臨床症候として、心不全と不整脈によるものに大別される。本症が疑われたときは、心電図検査、心エコー、採血検査を施行する。可能であれば心臓 MR も追加する¹。

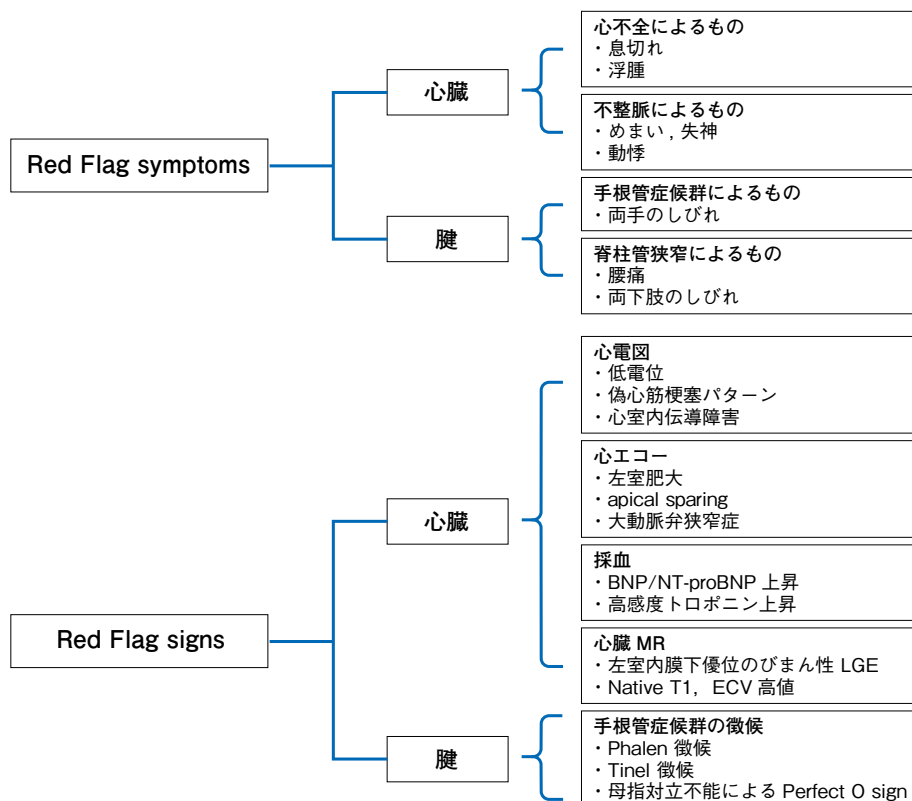


図1 本症を疑う臨床症候（red flag symptoms）と検査所見（red flag signs）

心不全の病型は、左室駆出率の低下した心不全 (HFrEF) と左室駆出率の保たれた心不全 (HFpEF) に大別される。ATTRwt では、初期-中期は HFpEF の病型をとり、病期の進行とともに左室駆出率は低下していく。高齢者 HFpEF 患者の 10% 程度の原因が本症であると報告されている²。

左室肥大は、全周性の左室肥大が多いとされたが、非対称性の肥大を認めることもある。心エコー検査で apical sparing を呈することが比較的特徴的である。その他、高齢者の大動脈弁狭窄症の 10% 程度に本症が合併する²。

不整脈としては、心房細動が最も多いが、房室ブロックなどの徐脈性不整脈の合併も多い。心電図上の特徴とされる低電位を認める頻度は 13-40% で高くはない¹。

採血検査における高感度トロポニンやナトリウム利尿ペプチドの測定は、補助診断や病期の決定に有用である。

心臓 MR 検査検査では、左室内膜下優位のびまん性遅延造影や T1mapping における nativeT1/心筋細胞外容積分画 (ECV) 高値が本症を疑う所見である。

本症の手根管症候群は両側に認めることが多い。正中神経領域 (母指、示指、中指と環指の橈側) のしびれ感や疼痛が多く、夜間、特に明け方に増強するのが特徴である。腱症状は、心症状に数年先行して出現することが多い。また、腰部脊柱管狭窄による腰痛、足のしびれなどを認めることもある。

Red flag は、本症を念頭に置き、診断への入り口を提示するものである。また、個々の red flag は本症に特異的なものではないため、他の疾患との鑑別診断は常に必要である。

Red flags の組み合わせは、診断への根拠をさらに高めてくれる。Kumamoto criteria (①高感度心筋トロポニン T ≥ 0.0308 ng/mL、②左室後壁厚 ≥ 13.6 mm ③QRS 幅 ≥ 120 ms)³、Inomata らの red flag⁴、T-Amylo (Prediction model and score for transthyretin cardiac amyloidosis diagnosis)⁵などが報告されている。

●文献/Web

1. 日本循環器学会, 他. 2020 年版 心アミロイドーシス診療ガイドライン.
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2020_Kitaoka.pdf (2024 年 1 月閲覧)
2. Aimo A, Merlo M, et al. Redefining the epidemiology of cardiac amyloidosis. A systematic review and meta-analysis of screening studies. *Eur J Heart Fail* 2022 ; 24 : 2342-2351.
3. Marume K, Takashio S, 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. *Cir J* 2019 ; 83 : 1698-1708.
4. Inomata T, Tahara N, et al. Diagnosis of wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy in Japan : red-flag symptom clusters and diagnostic algorithm. *ESC heart failure* 2021 ; 8 : 2647-2659.
5. Arana-Achaga X, Goena-Vives C, et al. Development and validation of a prediction model and score for transthyretin cardiac amyloidosis diagnosis : T-Amylo. *J Am Coll Cardiol* 2023 ; 16 : 1567-1580.

ATTRwt アミロイドーシスをどのように診断するか？

ステートメント

◎ATTRwt アミロイドーシスが疑われたときには、骨シンチグラフィと M 蛋白の確認を行う。骨シンチグラフィ陽性で M 蛋白陰性の場合、*TTR* 遺伝子検査に異常がなければ、本症の probable 診断となる。現時点では、definite 診断のためには心筋あるいは他の組織でのアミロイド沈着と、タイピングで沈着したアミロイドが *TTR* であることの確認が必要である。

【推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：A】

●解説

ATTRwt アミロイドーシスが疑われた場合、骨シンチグラフィ (^{99m}Tc -PYP シンチグラフィ/ ^{99m}Tc -HMDP シンチグラフィ) と M 蛋白 (血清フリーライトチェーン・血清免疫固定法・尿免疫固定法) の確認を行う¹⁻⁴。

骨シンチは、grade 0-3 に分類され、grade 2 あるいは 3 を陽性と判断する。Grade 1 は早期の ATTR あるいは AL アミロイドーシスの可能性がある。骨シンチが陽性で M 蛋白が陰性の場合 ATTR アミロイドーシスが強く疑われ、*TTR* 遺伝子検査でアミノ酸の変化を伴う変異を認めない場合、本症の probable 診断が可能である。現時点では ATTRwt アミロイドーシスの definite 診断のためには、心筋あるいは他の組織でアミロイド沈着を証明し、アミロイドタイピングで、沈着したアミロイドが *TTR* であることを証明する必要がある^{1,4}。欧米では、骨シンチグラフィの ATTR アミロイドーシスに対する高い診断精度より、本邦の probable 診断をもって確定診断としており、組織でのアミロイド沈着の証明を必須としていない^{2,3}。本邦でも確定診断のため、生検が必要かの議論が続いている。骨シンチが grade 1 で M 蛋白陰性の場合、心臓 MR を含む再評価や症例によっては生検でアミロイド沈着の確認を確認する。

ATTRwt アミロイドーシスについては、monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) との合併例が多い (10-18%) ことに留意する。骨シンチ grade 1-3 かつ M 蛋白陽性の場合、生検でのアミロイドの沈着の確認とタイピングが必要である。

表 1 に ATTRwt アミロイドーシスの診断基準を示す⁴。

表1 ATTRwt アミロイドーシスの診断基準
(厚生労働省アミロイドーシスに関する調査研究班)

A. 臨床症候および検査所見
ATTRwt アミロイドーシスによると考えられる臨床症候（心不全症状、めまい・失神、手根管症候群症状、脊柱管狭窄症状など）または検査所見（本ガイドラインⅡ-2. 遠藤の項中、【診断】「2. 画像検査」「3. 生理検査・血液検査」を参照）を認める。
B. 病理検査所見
心筋もしくは他の組織でコンゴレッド染色陽性、偏光顕微鏡下にアップルグリーン色の複屈折を呈するアミロイド沈着を認める（注1）。
C. アミロイドタイピング
アミロイド沈着はトランスサイレチン（TTR）陽性である（注2）。
D. シンチグラフィ
^{99m} Tc ピロリン酸あるいは ^{99m} Tc ヒドロキシメチレンジホスホン酸シンチグラフィで心臓に陽性像が確認される（注3）。
E. 遺伝学的検査
TTR 遺伝子にアミノ酸の変化を伴う変異を認めない。
F. M 蛋白を認めない（注4）。
G. 鑑別診断
1. 腱・靱帯組織のみに限局する限局性 ATTRwt は除外する。
2. A の臨床症候や検査所見を来す可能性のある他疾患を十分に除外する。ただし心肥大を来しうる諸疾患と ATTRwt アミロイドーシスとの合併例が存在することにも注意が必要である。

<診断のカテゴリー>

Definite：A+B+C+E+G1 を満たす。

Probable：A+D+E+F+G2 を満たす。

(注1) 本症では、腹壁脂肪吸引生検、皮膚生検、消化管生検、口唇生検等のアミロイド陽性率は低いため、これらの生検部位でアミロイドが検出されない場合は、心筋生検を考慮する。また臨床症候や他の検査所見から本症が強く疑われる場合は、各組織部位からの生検を繰り返し行うことで検出される場合がある。本症のアミロイド沈着はコンゴレッドの染色性が弱く、偏光でアップルグリーン色の複屈折も弱い場合がある。

(注2) 免疫染色により ATTR(+), ALκ(-), ALλ(-), AA(-)を確認すること、もしくは、質量分析法（LMD-LC-MS/MS）でアミロイド原因蛋白を確認する。自施設での実施が困難な場合は、「アミロイドーシスに関する調査研究班（<http://amyloidosis-research-committee.jp/>）」に解析依頼が可能である。

(注3) 3 時間後撮影正面ブラナー画像を用いた視覚的評価法（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：Grade 2 以上を陽性とする）、あるいは 1 時間後撮影画像の定量的評価法（heart-to-contralateral [H/CL] 比：1.5 以上を陽性とする）等により評価する。

(注4) 免疫グロブリン遊離軽鎖（フリーライトチェーン）κ/λ 比に異常を認めない。加えて、血清免疫固定法、尿中 M 蛋白（免疫固定法）を解析し、M 蛋白が検出されないことを確認する。

●文献/Web

1. 日本循環器学会，他．2020 年版 心アミロイドーシス診療ガイドライン．
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2020_Kitaoka.pdf（2024 年 1 月閲覧）
2. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis : a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J 2021 ; 42 : 1554-1568.
3. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure : A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation 2022 ; 145 : e895-e1032.
4. 難病情報センター．全身性アミロイドーシス．<https://www.nanbyou.or.jp/entry/207>

ATTRwt アミロイドーシスの診断にアミロイドイメージング（シンチグラフィ）は有用か？

ステートメント

◎ATTRwt アミロイドーシスの診断に骨シンチグラフィは有用である。

【推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：A】

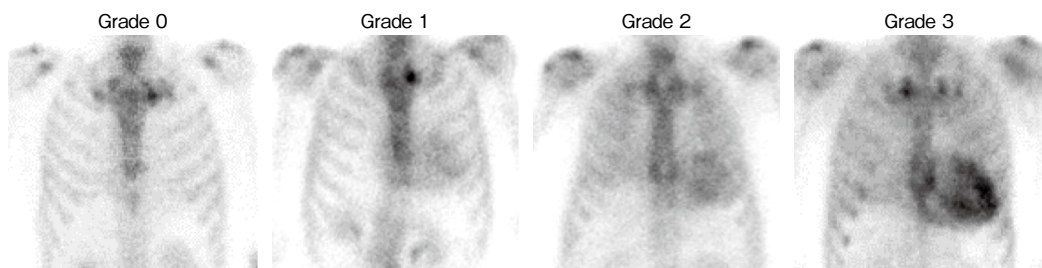
●解説

^{99m}Tc -PYP を用いた骨シンチグラフィは、高い精度で ATTR アミロイドーシス心筋症を検出することができる^{1,2}。また、 ^{99m}Tc -PYP 以外の骨トレーサーである ^{99m}Tc -DPD や ^{99m}Tc -HMDP でも ATTR アミロイドーシス心筋症に対して高い診断能を有している^{3,4}。本邦では、 ^{99m}Tc -PYP および ^{99m}Tc -HMDP を用いたシンチグラフィは、「保険診療における医薬品の取扱いについて」（昭和 55 年 9 月 3 日付保発第 51 号厚生省保険局長通知）の通知に基づき、適応外使用であっても保険給付の対象とすることが認められている^{5,6}。

骨シンチグラフィの心臓集積の評価には、プラナー画像を用いて肋骨と心臓の集積を比較した視覚評価法（図 1）、心臓と対側肺野の集積比による半定量評価法（図 2）がある^{2,3,7-11}。骨シンチグラフィの心臓集積評価について、米国心臓核医学会から practice points が示されている^{8,9}。Grade 0 または心臓・対側肺集積比が 1 未満は陰性、Grade 2 以上または心臓・対側肺集積比が 1.5 より高いものは陽性とされるが、Grade 1 または心臓・対側肺集積比 1-1.5 は不明確と記載することが推奨されている（表 1）⁸。また、Grade 1 と Grade 2 の判断に迷う場合は、心臓・対側肺集積比が視覚評価法を補完する情報として利用される¹⁰。Grade 1 と判断された場合、本邦のガイドラインでは心臓 MRI による評価を追加することが推奨されている¹¹。また、生検を実施して病理学的に ATTR アミロイドーシスの確認を得ることも推奨されている³。視覚的評価では心腔内プールが偽陽性を招くことがあり¹²、単一光子放射断層撮影（single photon emission computed tomography：SPECT）画像から心筋と心腔内プールの集積を鑑別する必要がある^{3,8-11}。また、海外では ^{99m}Tc -PYP、 ^{99m}Tc -HMDP とともに静注 2-3 時間後の撮影が推奨される¹⁰。

AL アミロイドーシス、肥大型心筋症、急性心筋梗塞、鉄剤静注、クロロキン使用例では、骨トレーサーの心臓集積を認めることがある³。骨シンチグラフィでは、ATTR アミロイドーシスだけでなく、AL アミロイドーシスも陽性となることがあり、血清フリーライトチェーンの測定、血清・尿免疫固定法などによりモノクローナル蛋白を確認して AL アミロイドーシスを除外する必要がある¹¹。AL アミロイドーシスが否定された場合、 ^{99m}Tc -PYP シンチグラフィによる ATTR アミロイドーシス心筋症の診断特異度と陽性的中率は 100%と報告されている¹。

本邦において、骨シンチグラフィ陽性であった症例に対して施行された心内膜心筋生検では、ATTR アミロイドの沈着が 99-100%の症例に確認されている^{13,14}。2024 年 3 月現在、本邦の診断基準では ATTR アミロイドーシスの確定診断（definite）には病理学的確証が必要であるが、海外と同様に本邦でも病理学的確証なしに ATTR アミロイドーシスと確定診断される方向に進んでいく可能性がある。本邦の診断基準では、骨シンチグラフィと M 蛋白を用いた ATTRwt 診断は probable の診断となり、指定難病の要件を満たす。



Grade	心臓集積
0	集積なし，かつ肋骨集積は正常範囲
1	肋骨よりも集積が低い
2	肋骨と同程度の集積
3	肋骨よりも集積が高い，かつ肋骨集積は軽度/なし

図1 骨シンチグラフィの視覚評価法

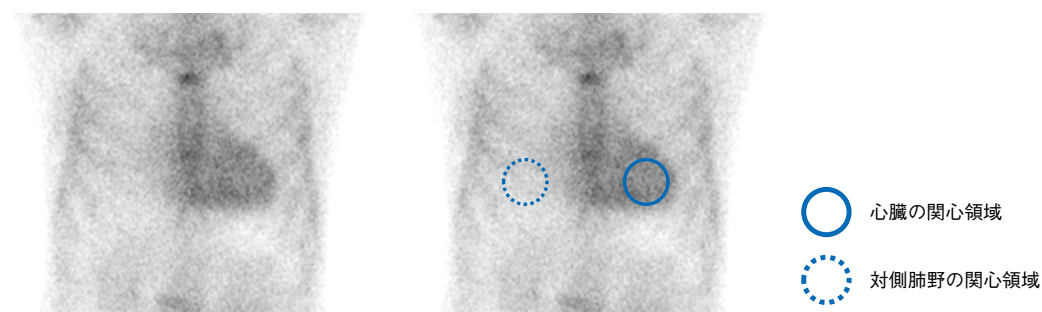


図2 心臓・対側肺集積比による半定量評価

表1 骨シンチグラフィの心臓集積評価についての practice points (米国心臓核医学会)

	Grade	視覚評価法				半定量評価法 (1 時間後)			半定量評価法 (3 時間後)		
		0	1	2	3	<1	1-1.5	≥1.5	<1	1-1.3	≥1.3
^{99m} Tc-PYP	判定	陰性	陰性	陽性	陽性	陰性	陰性	陽性	—	—	陽性
	レポート	示唆しない	不明確	強く示唆	強く示唆	示唆しない	不明確	強く示唆	—	—	—
^{99m} Tc-HMDP	判定	陰性	陰性	陽性	陽性	—	—	—	—	—	—
	レポート	示唆しない	不明確	強く示唆	強く示唆	—	—	—	—	—	—

●文献/Web

- Gillmore JD, Maurer MS, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. Circulation 2016 ; 133 : 2404-2412.
- Castano A, Haq M, et al. Multicenter study of planar technetium 99m pyrophosphate cardiac imaging : predicting survival for patients with ATTR cardiac amyloidosis. JAMA cardiology 2016 ; 1 : 880-889.
- Tahara N, Lairez O, et al. ^{99m}Technetium-pyrophosphate scintigraphy : a practical guide for early diagnosis of transthyretin amyloid cardiomyopathy. ESC Heart Fail 2022 ; 9 : 251-262.

4. Cappelli F, Gallini C, et al. Accuracy of ^{99m}Tc -Hydroxymethylene diphosphonate scintigraphy for diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis. *J Nucl Cardiol* 2019 ; 26 : 497-504
5. 保医発 1026 第 1 号 令和 2 年 10 月 26 日. 第 23 次審査情報提供事例, 審査情報提供事例 No. 345, 放射性医薬品基準ピロリン酸テクネチウム (^{99m}Tc) 注射液 調製用. 01_【通知】医薬品の適応外資料に係る保険診療上の取扱いについて.
https://kouseikyoku.mhlw.go.jp/tohoku/shido_kansa/000164823.pdf
6. 保医発 0228 第 1 号, 令和 4 年 2 月 28 日. 第 26 次審査情報提供事例, 審査情報提供事例 No. 355, 放射性医薬品基準ヒドロキシメチレンジホスホン酸テクネチウム (^{99m}Tc). 01_【通知】医薬品の適応外資料に係る保険診療上の取扱いについて.
https://kouseikyoku.mhlw.go.jp/tohoku/shido_kansa/000213548.pdf
7. Bokhari S, Castaño A, et al. (^{99m}Tc) 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.
8. Dorbala S, Bokhari S, et al. ASNC PRACTICE POINTS : ^{99m}Tc technetium-pyrophosphate imaging for transthyretin cardiac amyloidosis.
[https://www.asnc.org/files/19110%20ASNC%20Amyloid%20Practice%20Points%20WEB \(2\).pdf](https://www.asnc.org/files/19110%20ASNC%20Amyloid%20Practice%20Points%20WEB%20(2).pdf)
9. Dorbala S, Bokhari S, et al. ASNC AND EANM PRACTICE POINTS : ^{99m}Tc Technetium-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid (DPD) and ^{99m}Tc Technetium-hydroxymethylene diphosphonate (HMDP) Imaging for Transthyretin Cardiac Amyloidosis.
[https://www.asnc.org/files/19110%20ASNC%20AND%20EANM%20Amyloidosis%20Practice%20Points%20WEB \(2\).pdf](https://www.asnc.org/files/19110%20ASNC%20AND%20EANM%20Amyloidosis%20Practice%20Points%20WEB%20(2).pdf)
10. Dorbala S, Ando Y, 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* 2019 ; 26 : 2065-2123.
11. Kitaoka H, Izumi C, et al. Japanese Circulation Society Joint Working Group. JCS 2020 Guideline on Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis. *Circ J* 2020 ; 84 : 1610-1671.
12. Staron A, Mendelson LM, et al. Factors affecting the accuracy of amyloidosis identification and referral to a specialty centre. *Amyloid* 2023 ; 30 : 297-302.
13. Nishi M, Takashio S, et al. Extracardiac biopsy sensitivity in transthyretin amyloidosis cardiomyopathy patients with positive ^{99m}Tc -labeled pyrophosphate scintigraphy findings. *Circ J* 2022 ; 86 : 1113-1120.
14. Naito T, Nakamura K, et al. Prevalence of transthyretin amyloidosis among heart failure patients with preserved ejection fraction in Japan. *ESC Heart Fail* 2023 ; 10 : 1896-1906.

ATTRwt アミロイドーシスで推奨される生検部位は？

ステートメント

◎ATTRwt アミロイドーシスの主罹患臓器である心臓での生検が、臨床的に有意義であり、アミロイド検出率も高い。ただし、患者背景や術者の習熟度から高侵襲とみなされる際は、代用部位として腹壁脂肪、皮膚、消化管での生検を推奨する。

【推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：C】

●解説

本邦での全身性 ATTRwt アミロイドーシスの診断基準において、definite 診断には病理検査所見が求められる¹。一般的に、アミロイド沈着による障害を疑う臓器・組織での生検が臨床的に有意義であり、かつ、アミロイドの検出率も高い。しかし、生検の侵襲性が高い臓器では、低侵襲な生検部位で病理学的検索を開始あるいは代用することが多い。ATTRwt アミロイドーシスでの症状が顕在化する臓器の代表は心臓であるが、年齢や心病状などの患者背景や術者側の習熟度次第で心筋生検が高侵襲とみなされる場合も少なくない。生検の代用部位として、腹壁脂肪、皮膚、消化管が汎用される。心アミロイドーシスを示唆する臨床・画像所見を有し、心筋以外の組織においてアミロイドが証明されれば、心アミロイドーシスと診断することは許容される。

腹壁脂肪吸引生検はきわめて安全かつ簡便であり、スクリーニング検査として有用である。ただし、サンプル量が少ないことに加え、AL に比し ATTRwt でのアミロイド検出率が低い（79-84% vs. 14-15%）²。これに対し皮膚生検は、外科的切開により皮下組織の小血管など組織形態を保存でき、検出率を向上させる（63-73%）³。一方、内視鏡を用いた消化管生検は、十二指腸（第二部、球部）、胃（前庭部）の順にアミロイド検出頻度が高い。粘膜下層の血管壁でアミロイド沈着を認める場合が多いため、深めに生検組織を採取する。なお、ATTRwt アミロイドーシスの病初期では、ATTR アミロイド沈着が腱・靱帯組織に限局している場合があり、腱・靱帯の病理所見のみで全身性あるいは心アミロイドーシスの診断は避ける。

●文献/Web

1. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 アミロイドーシスに関する調査研究班. アミロイドーシス診療ガイドライン 2010. 2010.
<http://amyloidosis-research-committee.jp/wp-content/uploads/2018/02/guideline2010.pdf>
2. Quarta CC, Gonzalez-Lopez E, et al. Diagnostic sensitivity of abdominal fat aspiration in cardiac amyloidosis. Eur Heart J 2017 ; 38 : 1905-1908.
3. Takashio S, Izumiya Y, et al. Diagnostic and prognostic value of subcutaneous tissue biopsy in patients with cardiac amyloidosis. Am J Cardiol 2012 ; 110 : 1507-1511.

ATTRwt アミロイドーシスの診断に心筋生検は推奨されるか？

ステートメント

◎ATTRwt アミロイドーシスの主罹患臓器である心臓での生検は、アミロイド検出率がほぼ 100%であり、病態解釈にも有用である。

【推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：C】

（重大合併症は少なく、現在の本邦では十分習熟した術者と施設が行う心筋生検はかならずしも危険とは見なされないが、患者の心病状や全身状態、予後などを鑑み、その必要性を判断する）

●解説

ATTRwt アミロイドーシスの主罹患臓器は心臓であり、障害を疑う臓器での生検が病理診断の第一選択と考えるならば、心筋生検は ATTRwt アミロイドーシスの望ましい病理診断法と言える。ちなみに、ATTR 心アミロイドーシス症例に対して現在唯一の適応を有するタファミジス処方患者要件として、「組織生検によるアミロイド沈着が認められること」が含まれる¹。皮膚や消化管など代用部位での生検によるアミロイド検出率は 100%ではなく、なかでも ATTRwt アミロイドーシスで高くないため、病理学的なアミロイド沈着を求める際には最終的に心筋生検へ行きつく場合が少なくない。心筋生検によりアミロイド沈着を検出する陽性率は 100%に近く²、いわゆるサンプリングエラーはほぼない。問題点は、侵襲性と合併症リスクである。ただし、主要な合併症としての心室穿孔は 1%未満で、死亡例の報告も最近ではほぼ見受けられない³。心臓カテーテル検査に十分習熟した術者が行い、さらに心タンポナーデへの緊急手術が可能な施設にて行う限り、本邦では心筋生検法はリスクの高い検査と見なされない傾向にある。一方で、高齢者が大部分を占める ATTRwt アミロイドーシスでは、心病状のみならず低 ADL など全身状態や予後を鑑み、タファミジス投与の適応とシンチグラフィ診断の有用性を絡めながら、心筋生検の必要性を判断する必要がある。

アミロイド沈着の判定はコンゴレッド染色で行うが、アミロイドがやや青みがかった灰色に見えるマッソン・トリクローム染色は、心筋間質の線維化との鑑別を容易にし、スクリーニングに有用である。また、電顕により初めてアミロイド沈着が指摘されることがまれに存在し、生検採取の一部を電顕用にグルタルアルデヒド液で固定することが勧められる。

●文献/Web

1. 日本循環器学会. トランスサイレチン型心アミロイドーシス症例に対するビンダケル適性投与のための施設要件, 医師要件に関するステートメント（平成 31 年 3 月 30 日）.
http://www.j-circ.or.jp/topics/83thjcs_statement_dr_fukuda.pdf
2. Fine NM, Arruda-Olson AM, et al. Yield of noncardiac biopsy for the diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis. Am J Cardiol 2014 ; 113 : 1723-1727.
3. Yilmaz A, Kindermann I, et al. Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy : differences in complication rate and diagnostic performance. Circulation 2010 ; 122 : 900-909.

ATTRwt アミロイドーシスの予後予測の因子は何か？

ステートメント

◎ATTRwt アミロイドーシスの予後を予測する因子として心筋トロポニン T, NT-pro-BNP/BNP, 推算糸球体濾過量, 血清アルブミン, 左室駆出率, 年齢, 血清ナトリウムが有用である。

【推奨の強さ：1, エビデンスの強さ：B】

●解説

タファミジスの登場により ATTR アミロイドーシスによる心筋症の生命予後は改善している^{1,2}。タファミジスが登場する以前に ATTRwt の生命予後を追跡した前向き観察研究では診断からの生存期間中央値が 46.7 カ月, 5 年生存率が 35.7%, 78% が心臓死であり, ATTRwt アミロイドーシスにおける心筋症の存在は生命予後に大きな影響を与えている³。

ATTRwt の生命予後を後ろ向きに観察した報告では, Mayo score と National Amyloidosis Centre (NAC) score が予後予測に有用であることが示されている^{4,5}。Mayo score は心筋トロポニン T > 0.05 ng/mL と N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド (N-terminal pro-brain natriuretic peptide : NT-pro-BNP) > 3,000 pg/mL, NAC score は NT-pro-BNP > 3,000 pg/mL と推算糸球体濾過量 < 45 mL/min/1.73 m² を予後不良因子とし, 予後不良因子を認めない stage I, 予後不良因子 1 つを認める stage II, 予後不良因子 2 つを認める stage III では, stage III, II, I の順で生命予後が不良であったことが報告されている (表 1)^{4,5}。Mayo score では, ATTRwt の症例において stage I, II, III それぞれの生存期間中央値が 66 カ月, 40 カ月, 20 カ月であったことが示されている⁴。NAC score では, ATTRwt の生存期間中央値が stage I で評価不能, stage II で 49.2 カ月, stage III で 32.7 カ月であった⁵。また, ATTRwt の生命予後を後ろ向きに解析した本邦の研究では, NT-pro-BNP > 3,000 pg/mL ではなく, BNP > 250 pg/mL を用い, 心筋トロポニン T > 0.05 ng/mL と推算糸球体濾過量 < 45 mL/min/1.73 m² の 3 つを予後不良因子として同様の検討が行われ, 予後不良因子を 0-1 つ有する低リスク群と比べて, 予後不良因子 2 つ以上を有する高リスク群の全死亡のハザード比は 6.96, 心不全再入院のハザード比は 4.27 であり, 高リスク群の生存期間中央値が 32.0 カ月であったことが報告されている (表 1)⁶。さら

表 1 ATTRwt の生命予後についての後ろ向き観察研究

	Mayo score ⁴	NAC score ⁵	国内研究 ⁶
予後不良因子	心筋トロポニン T > 0.05 ng/mL NT-pro-BNP > 3,000 pg/mL	NT-pro-BNP > 3,000 pg/mL 推算糸球体濾過量 < 45 mL/min	BNP > 250 pg/mL 心筋トロポニン T > 0.05 ng/mL 推算糸球体濾過量 < 45 mL/min
生存期間中央値	Stage I : 66 カ月 Stage II : 40 カ月 Stage III : 20 カ月	Stage I : 評価不能 Stage II : 49.2 カ月 Stage III : 32.7 カ月	高リスク群 : 32.0 カ月

Stage I : 予後不良因子なし, Stage II : 予後不良因子 1 つ, Stage III : 予後不良因子 2 つ

高リスク群 : 予後不良因子 ≥ 2 つ

に、別の検討では、診断からの生存期間中央値が45.6カ月、1年生存率が79%、2年生存率が68%、5年生存率が34%であり、血清アルブミン値 ≤ 3.75 g/dL、高感度心筋トロポニンT >0.086 ng/mL、左室駆出率 $<50\%$ では生命予後が不良であった報告⁷や診断からの生存期間中央値が58.9カ月、3年生存率が68.7%、5年生存率が48%であり、年齢と血清ナトリウムが生命予後を予測する因子であったことが示されている⁸。

AL、ATTRwt、ATTRvの3つの型のアミロイドーシスにおいて、心電図低電位所見⁹、スペックルトラッキングエコーによる左室長軸方向のストレイン絶対値が10%以下¹⁰、ATTRwtとATTRvにおいてガドリニウムを用いた心臓MRIの貫壁性遅延造影所見¹¹、細胞外容積分画が58%以上¹²、^{99m}Tcピロリン酸シンチグラフィにおける心臓・対側肺集積比 >1.6 ¹³、Mayo score または NAC score、利尿薬量、NYHA 心機能分類をスコア化し、そのスコアが高値を示す例¹⁴は生命予後が不良であったことが示されている。これらの因子はタファミジス治療の影響を考慮しておらず、大規模なATTRwt集団を対象にタファミジス治療を加味した予後予測因子の解析が望まれる。

●文献

1. Maurer MS, Schwartz JH, et al : ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018 ; 379 : 1007-1016.
2. Takashio S, Morioka M, et al. Clinical characteristics, outcome, and therapeutic effect of tafamidis in wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy. *ESC Heart Fail* 2023 ; 10 : 2319-2329.
3. Connors LH, Sam F, et al. Heart failure resulting from age-related cardiac amyloid disease associated with wild-type transthyretin : A prospective, observational cohort study. *Circulation* 2016 ; 133 : 282-290.
4. Grogan M, Scott CG, et al. Natural history of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis and risk stratification using a novel staging system. *J Am Coll Cardiol* 2016 ; 68 : 1014-1420.
5. Gillmore JD, Damy T, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J* 2018 ; 39 : 2799-2806.
6. Nakashima N, Takashio S, et al. A simple staging system using biomarkers for wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy in Japan. *ESC Heart Fail* 2022 ; 9 : 1731-1739.
7. Ochi Y, Kubo T, et al. Prediction of medium-term mortality in japanese patients with wild-type transthyretin amyloidosis. *Circ Rep* 2020 ; 2 : 314-321.
8. Yamada T, Takashio S, et al. Clinical characteristics and natural history of wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy in Japan. *ESC Heart Fail* 2020 ; 7 : 2829-2837.
9. Cipriani A, Michieli LD, et al. Low QRS voltages in cardiac amyloidosis : Clinical correlates and prognostic value. *JACC Cardio Oncol* 2022 ; 4 : 458-470.
10. Chacko L, Martone L, et al. Echocardiographic phenotype and prognosis in transthyretin cardiac amyloidosis. *Eur Heart J* 2020 ; 41 : 1439-1447.
11. Fontana M, Pica S, et al. Prognostic value of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation* 2015 ; 132 : 1570-1579.
12. Martinez-Naharro A, et al. Magnetic resonance in transthyretin cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2017 ; 70 : 466-477.
13. Castano A, Haq M, et al. Multicenter study of planar technetium 99m pyrophosphate cardiac imaging : Predicting survival for patients with ATTR cardiac amyloidosis. *JAMA Cardiol* 2016 ; 1 : 880-889.
14. Cheng RK, Levy WC, et al. Diuretic dose and NYHA functional class are independent predictors of mortality in patients with transthyretin cardiac amyloidosis. *JACC Cardio Oncol* 2020 ; 2 : 414-424.

ATTRwt アミロイドーシスに TTR 四量体安定化薬は推奨されるか？

ステートメント

◎ATTRwt アミロイドーシスに TTR 四量体安定化薬の投与を推奨する。ただし、NYHA class IV の患者や生命予後が 1 年未満と考えられる患者はこの限りではない。

【推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：A】

●解説

ATTRwt アミロイドーシスでは、加齢により TTR の四量体構造が不安定になり、単量体が misfolding し、重合・凝集することでアミロイドが形成される。よって、TTR を安定化させ、単量体になることを防ぐことで、ATTRwt アミロイドーシスの進行が抑制されることが期待される。現在使用可能なタファミジスは、TTR のサイロキシン結合部位に結合し、四量体を安定化させる。タファミジスは、2013 年に ATTRv アミロイドーシスの末梢神経障害の進行抑制に対して認可された。その後 2018 年に報告された ATTR-ACT 試験において、ATTRwt および ATTRv による心アミロイドーシス患者に対して、全死因死亡と心血管事象に関連する入院頻度を改善し、トランスサイレチン型心アミロイドーシス（野生型及び変異型）に対して適応拡大が行われた¹。本薬剤の心アミロイドーシスに対する使用にあたっては、適正投与のための患者要件、施設要件、医師要件に関するステートメントを遵守する必要がある²。ATTR-ACT 試験の報告時には、NYHA class III の患者に対する効果は乏しいとされたが、その後の長期の経過観察では、NYHA class III の患者においてもプラセボよりも効果があることが報告され³、本ガイドラインでは NYHA class I-III の ATTRwt 患者にタファミジスを投与することを推奨する。NYHA class IV の患者は、ATTR-ACT 試験で除外されており、効果は明らかではない。また、タファミジスは、ATTRwt アミロイドーシスの進行を抑制する薬剤であり、本剤の効果を認めるためには 1 年半から 2 年程度の投与期間が必要であるため、生命予後が 1 年未満と想定される患者には投与すべきではない。

新しい TTR 四量体安定化薬である acoramidis を使用した ATTRIBUTE-CM 試験の結果が報告された。Acoramidis の投与は、primary endpoint（全死亡、心不全入院、NT-proBNP の変化、6 分間歩行の変化）をプラセボより有意に改善した⁴。よって、NYHA class I-III の ATTRwt アミロイドーシスに TTR 四量体安定化薬の投与を強く推奨する。

●文献

1. Maurer MS, Schwartz JH, et al. ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018 ; 379 : 1007-1016.
2. 日本循環器学会, 他. 2020 年版 心アミロイドーシス診療ガイドライン.
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2020_Kitaoka.pdf (2024 年 1 月閲覧)
3. Elliott P, Gundapaneni B, et al. Improved long-term survival with tafamidis treatment in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy and severe heart failure symptoms. *Eur J Heart Fail* 2023 ; 25 : 2060-2064.
4. Gillmore JD, Cappelli JF, et al. Efficacy and safety of acoramidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2024 ; 390 : 132-142.

ATTRwt アミロイドーシスに核酸医薬は推奨されるか？

ステートメント

◎ATTR アミロイドーシスに対する核酸医薬の有効性が臨床試験において示されているが、現時点では ATTRwt アミロイドーシスに対する臨床使用は認可されておらず、推奨しない。

【推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：C】

●解説

トランスサイレチン（TTR）のほとんどが肝臓で産生され、核酸医薬の肝臓へのデリバリーが比較的容易であることから ATTR アミロイドーシスに対する開発が進められてきた。ATTR アミロイドーシスに対して small interfering RNA（siRNA）製剤やアンチセンスオリゴヌクレオチド（antisense oligonucleotide：ASO）製剤などの核酸医薬が開発されている。

ATTR アミロイドーシスに対する siRNA 製剤としてパチシランとブトリシランが開発され、ともに肝臓における TTR mRNA を選択的に分解することにより変異型および野生型 TTR の合成を抑制する。パチシランは脂質ナノ粒子に siRNA が包含された薬剤であり、3 週間に 1 回静脈内投与される。ブトリシランは、GalNAc 結合を応用したドラッグデリバリーシステムを利用しており、3 カ月に 1 回皮下投与される。ブトリシランは、パチシランと異なる核酸修飾を用いて siRNA の安定性を高めており、パチシランに比べ低用量で、投与頻度を大幅に削減することが可能になった。両薬剤とも ATTRv アミロイドーシスに対して臨床試験が行われ、ベースラインと比べて約 80% の血中 TTR 濃度の低下作用を示し、偽薬と比べて有意に神経症状と生活の質の改善が認められた¹⁻⁴。さらに、パチシランの臨床試験では心筋症を有する症例のサブ解析が実施され、左室壁厚、左室長軸ストレイン、NT-pro-BNP の悪化を有意に抑制することが示されている⁵。また、ブトリシランは偽薬と比べて歩行速度、栄養状態、NT-pro-BNP を有意に改善させたことも示されている^{3,4}。これらの臨床試験の結果により、本邦において 2019 年 9 月にパチシランが、2022 年 11 月にブトリシランが遺伝性 ATTR アミロイドーシスに対して臨床使用が可能になった。

ASO 製剤である Inotersen は ATTRv アミロイドーシスに対して臨床試験が行われ、偽薬に比べて有意に神経症状と生活の質の改善が認められた⁶。しかしながら、糸球体腎炎と血小板減少の有害事象が発生し、本邦での臨床試験は中止となり、臨床使用は認可されていない。その後、改良型 ASO 製剤である Eplontersen の臨床試験が ATTRv アミロイドーシスに対して行われ、ヒストリカルデータと比べて有意に神経症状を軽減し、良好な生活の質をもたらすことが示されている⁷。しかしながら、本邦では臨床試験が実施されておらず、臨床使用は認可されていない。

これらの核酸医薬品は、肝臓での変異型 TTR と野生型 TTR の両者の産生を抑制することから野生型 ATTR アミロイドーシスに対しても効果が期待される。遺伝性および野生型 ATTR アミロイドーシス心筋症を対象としたパチシランの臨床試験において、死亡や入院、心不全増悪による複合エンドポイントは偽薬と比べて有意な差を認めなかったが、6 分間歩行距離の短縮は有意に小さいことが示された⁸。また、生活の質、NT-pro-BNP やトロポニン I などの心臓バイオマーカー、左室重量や左室長軸ストレインなどの探索的心エコーパラメータの悪化抑制に有効である結果が得られている^{8,9}。しかしなが

ら、パチシランは ATTR アミロイドーシス心筋症に対して臨床使用が認可されるまでには至っていない。現在、ATTR アミロイドーシス心筋症に対するブトリシランや Eplontersen の臨床試験が進行中である。

●文献

1. Adams D, Gonzalez-Duarte A, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 2018 ; 379 : 11-21.
2. Obici L, Berk JL, et al. Quality of life outcomes in APOLLO, the phase 3 trial of the RNAi therapeutic patisiran in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Amyloid* 2020 ; 27 : 153-162.
3. Adams D, Tournev IL, et al. ; HELIOS-A Collaborators. Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy : a randomized clinical trial. *Amyloid* 2023 ; 30 : 1-9.
4. Obici L, Ajroud-Driss S, et al. ; HELIOS-A Collaborators Study Group. Impact of vutrisiran on quality of life and physical function in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy. *Neurol Ther* 2023 ; 12 : 1759-1775.
5. Solomon SD, Adams D, et al. Effects of patisiran, an RNA interference therapeutic, on cardiac parameters in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Circulation* 2019 ; 139 : 431-443.
6. Benson MD, Waddington-Cruz M, et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 2018 ; 379 : 22-31.
7. Coelho T, Marques W Jr, et al. ; NEURO-TTRansform Investigators. Eplontersen for hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy. *JAMA* 2023 ; 330 : 1448-1458.
8. Maurer MS, Kale P, et al. ; APOLLO-B Trial Investigators. Patisiran treatment in patients with transthyretin cardiac amyloidosis. *N Engl J Med* 2023 ; 389 : 1553-1565.
9. Karam C, Mauermann ML, et al. Diagnosis and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy in the United States : Recommendations from a panel of experts. *Muscle Nerve* 2024 ; 69 : 273-287.

ATTRwt アミロイドーシスによる心不全に対して どのような治療が推奨されるか？

ステートメント

◎ATTRwt アミロイドーシスによる心不全では、ACE 阻害薬や β 遮断薬など一般的な心不全予後改善薬は有効性が判然とせず、副次作用も生みかねないため使用を推奨しない。したがって、タファミジスなどの原病治療で予後改善を図り、利尿薬によるうっ血解除を中心に症状や徴候を軽減させる体系を心不全治療の軸に据える。

【推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：C】

●解説

一般的に心不全に対する治療は、心ポンプ機能低下に伴う病状の進行を防ぐ治療と、血行動態を整えて症状や徴候を軽減する治療から構成される。さらに、前者の治療として、心不全全般に共通する慢性進行性病態への介入と、個別の原因疾患への介入の2つを考える。心アミロイドーシスによる心不全では、左室機能不全に対する一般的薬物治療とアミロイドーシスという原病に対する治療の2つの可能性を念頭におきながら、心不全徴候への対処を必要に応じて展開させる。

ACE 阻害薬や β 遮断薬など、これまで多くの心不全予後改善薬が創出されてきたが、対象を心アミロイドーシスに限局させた臨床試験は見当たらない。主病態をなす拡張機能障害（HFpEF）に対し唯一予後改善効果が実証された SGLT2 阻害薬ですら、根拠となった臨床試験の多くで心アミロイドーシスは除外された。しかも、予後改善に寄与するかが判然としないばかりでなく、低心拍出や腎機能障害といった副次作用を生みかねない。心不全予後改善薬の有効性が報告により大きくばらつく^{1,2}のもその一端であろう。したがって、心不全の進行を防ぐ手段としては、タファミジスなど ATTRwt アミロイドーシスに対する原病治療が主軸とならざるをえない。

一方で、心不全による症状や徴候を軽減する治療は、うっ血と低心拍出の2病態への対応に大別される。うっ血を軽減する薬物療法として、低血圧例が多い本症では利尿薬が中心となり、ループ利尿薬に加え、血管内容量を保持させ血行動態の悪化が少ないトルバプタンがときに有効である。低心拍出の解除には強心薬が用いられ、慢性的な低心拍出例には経口強心薬が必要となることも少なくない。なお、心アミロイドーシスでは、心拍数増加が1回拍出量の低下を代償する役割を果たしている場合が多く、特に洞調律の際には安易に減心拍を図るべきではない。

●文献

1. Cheng RK, Vasbinder A, et al. Lack of association between neurohormonal blockade and survival in transthyretin cardiac amyloidosis. J Am Heart Assoc 2021 ; 10 : e022859.
2. Ioannou A, Massa P, et al. Conventional heart failure therapy in cardiac ATTR amyloidosis. Eur Heart J 2023 ; 44 : 2893-2907.

CQ2-13

【治療】

ATTRwt アミロイドーシスによる不整脈に対して どのような治療が推奨されるか？

ステートメント

◎ATTRwt アミロイドーシスの不整脈治療に関する大規模な疫学調査や介入研究が施行されておらず、エビデンスは不足している。心房細動に対しては以下を推奨する。

- ・抗凝固療法 [推奨の強さ：1, エビデンスの強さ：C]
- ・rate control/rhythm control [推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：C]

●解説

CQ2-14 で刺激伝導系障害、CQ2-15 で心室性不整脈に言及するため、本 CQ では、心房細動を主とする上室性不整脈について述べる。

心アミロイドーシスは、心臓組織にアミロイド線維が沈着することで、顕著な左室拡張障害から左室拡張末期圧上昇・左房圧上昇をきたすとともに、心房組織自体へのアミロイド沈着によっても僅不整脈性の組織リモデリングが誘導されるため、心房細動の合併率が高い。特に ATTRwt における有病率は高く、受診時に 71%、18 カ月の追跡期間でさらに 12% 増加したと報告されている¹。同研究では、心房細動の有無や永続性か否かで生存期間に差がないとしている¹が、AL を対象にした研究では心房細動合併例は非合併例に比べ有意に予後不良としている²。

1. 血栓症と抗凝固療法

ATTR アミロイドーシスでは、左房圧が高く、心房細動を高率に合併することから、血栓症のリスクも高い。心アミロイドーシスでは、経食道心エコー検査で左心耳内血流速度の低下を認め、もやもやエコーが 67%、心内血栓が 28% に確認され、AL と ATTR で血栓形成の頻度に差はないと報告されている³。また、特に AL 心アミロイドーシスでは洞調律でも心腔内血栓を認めうるとの報告もある⁴。

このような高い血栓形成リスクから積極的な抗凝固療法が推奨されており、海外のコンセンサステートメントやガイドラインでは、CHA₂DS₂-VASc リスクスコアに関係なく、心房細動が存在する場合には抗凝固療法を行うよう勧めている⁵。抗凝固療法としてワルファリン、DOAC のどちらを使用すべきかについてはエビデンスがほとんどないが、抗凝固療法を行っているかぎり ATTRwt 心アミロイドーシスにおいて心房細動合併の有無は予後に影響しないという報告もあり⁶、どちらの薬剤も十分な予防効果が期待できると考えられている。しかし一方で、本症は抗凝固療法を受けていても血栓形成を完全に阻止できないことも報告されているため、カルディオオーバージョンの前には、経食道心エコー検査で左心耳血栓を評価することが望ましい³。抗凝固療法に禁忌がある患者には経皮的左心耳閉鎖デバイスも検討されうるが、本症に対するエビデンスは不足している。

2. 心房細動の rate control, rhythm control

心アミロイドーシスでは、陰性変力作用・変時作用を有する薬剤は、著しい徐脈や房室ブロック、低心拍出、低血圧をきたす可能性があるため、慎重投与あるいは使用を避けるべきとされる。本症に心房

細動が合併した際に頻脈を呈する症例も経験するが、前述の理由で薬剤による心拍数の調節に難渋する。低用量の β 遮断薬は、後ろ向き研究で、HFrEFを呈したATTRについて予後の改善が示されており⁷、血圧・脈拍の忍容性次第で心房細動のrate controlに有用であるという報告もある⁸。ジゴキシンは、過去に*in vitro*の研究でアミロイド線維と結合し過度な徐脈をきたすリスクが提唱され、今日まで本症に禁忌とされてきたが⁹、最近の一部の研究では、慎重にモニタリングを行えば心房細動の心拍数調節に使用できる可能性も示されている¹⁰。Ca拮抗薬ベラパミル、ジルチアゼムは、原則として投与を避ける。薬剤による心房細動の心拍数管理が困難な症例や進行した心アミロイドーシスでは、恒久的ペースメーカ留置の上、房室結節アブレーションを行う選択肢も検討する¹¹。

心アミロイドーシスに合併した心房細動に関しては、まずrate controlを検討するべきだが、心不全の増悪や症状の緩和が図れない場合、アミオダロンによるrhythm controlも検討する¹²。心アミロイドーシスにおけるカテーテルアブレーションは、一部の報告で再発率の高さが指摘されているが¹³、心房細動・心不全による入院の減少や生存率の改善に関連しており、NAC stage 早期にアブレーションを実施した患者では、心房細動の再発も軽減（36%）でき、よりよい効果が得られたとも報告されている¹⁴。

●文献

1. Sanchis KE, Cariou M, et al. Atrial fibrillation and subtype of atrial fibrillation in cardiac amyloidosis : clinical and echocardiographic features, impact on mortality. *Amyloid* 2019 ; 26 : 128-138.
2. Dittrich T, Benner A, et al. Performance analysis of AL amyloidosis cardiac biomarker staging systems with special focus on renal failure and atrial arrhythmia. *Haematologica* 2019 ; 104 : 1451-1459.
3. El-Am EA, Dispenzieri A, et al. Direct current cardioversion of atrial arrhythmias in adults with cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2019 ; 73 : 589-597.
4. Feng D, Syed IS, et al. Intracardiac thrombosis and anticoagulation therapy in cardiac amyloidosis. *Circulation* 2009 ; 119 : 2490-2497.
5. Heidenreich PA, Bozkurt B, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2022 ; 79 : e263-e421.
6. Mints YY, Doros G, et al. Features of atrial fibrillation in wild-type transthyretin cardiac amyloidosis : a systematic review and clinical experience. *ESC Heart Fail* 2018 ; 5 : 772-779.
7. Ioannou A, Massa P, et al. Conventional heart failure therapy in cardiac ATTR amyloidosis. *Eur Heart J* 2023 ; 44 : 2893-2907.
8. Tini G, Cappelli F, et al. Current patterns of beta-blocker prescription in cardiac amyloidosis : an Italian nationwide survey. *ESC Heart Fail* 2021 ; 8 : 3369-3374.
9. Rubinow A, Skinner M, et al. Digoxin sensitivity in amyloid cardiomyopathy. *Circulation* 1981 ; 63 : 1285-1288.
10. Donnelly JP, Sperry BW, et al. Digoxin use in cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol* 2020 ; 133 : 134-138.
11. Black-Maier E, Rehorn M, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in cardiac amyloidosis. *Pacing Clin Electrophysiol* 2020 ; 43 : 913-921.
12. Giancaterino S, Urey MA, et al. Management of arrhythmias in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol EP* 2020 ; 6 : 351-361.
13. Barbhaiya CR, Kumar S, et al. Electrophysiologic assessment of conduction abnormalities and atrial arrhythmias associated with amyloid cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2016 ; 13 : 383-390.
14. Donnellan E, Wazni O, et al. Atrial fibrillation ablation in patients with transthyretin cardiac amyloidosis. *Europace* 2020 ; 22 : 259-264.

ATTRwt アミロイドーシスに対するペースメーカー植込み術はどのタイミングで行うべきか？

ステートメント

◎ATTRwt アミロイドーシスに対するペースメーカーの植込み術は、心臓の刺激伝導系障害に伴う徐脈症状が発現した場合に適応とされる。

【推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：B】

●解説

心アミロイドーシスでは、多様な心臓の刺激伝導系障害、上室性不整脈や心室性不整脈が単独あるいは重複して発症する。房室ブロック、2枝ブロックおよび3枝ブロック、洞不全症候群、徐脈性心房細動など刺激伝導系障害に伴う徐脈症状が発生した場合、ペースメーカー植込みの検討が必要である。現時点で、無症状例に対する予防的なペースメーカーの有効性は確立していない。アミロイドーシスでは失神、痙攣、眼前暗黒感、めまい、息切れ、易疲労感などの症状があっても、それらの症候が疾患特異性によることがあり、徐脈による症状であるかを心電図、携帯型心電図、ホルター心電図、植込み型ループ式心電計などを用いて確認することが望ましい。また、心拡大や胸水など他の検査から心不全の発症・増悪に関与している場合は、ペースメーカー植込み術を検討する。詳細な適応に関しては、日本循環器学会、日本不整脈心電学会の『不整脈非薬物治療ガイドライン（2018年改訂版）』を参考に原疾患の病状や全身状態により個別に適応を検討する必要がある¹。

アミロイドーシスにおいて、洞結節機能障害と房室結節伝導障害の出現頻度はALアミロイドーシスに比べてATTRwtアミロイドーシスとATTRvアミロイドーシスが多く、ペースメーカー植込み頻度が高い²。ペースメーカー植込み適応を特定する因子には、心房細動の既往、PR間隔の延長、QRS時間の拡大、電気生理学的検査におけるHV時間の延長、高度房室ブロックの存在などがあげられる²。多施設共同後ろ向き観察研究において、ALアミロイドーシスとATTRアミロイドーシス心筋症におけるペースメーカー植込みの予測因子は心房細動の既往（ハザード比3.80）、PR間隔>200 ms（ハザード比1.013）、およびQRS時間>120 ms（ハザード比4.70）であった³。アミロイドーシスに対するペースメーカー植込み比率は、ATTRvアミロイドーシスが23.5%、ALアミロイドーシスが22.2%であるのに対してATTRwtアミロイドーシスは52.9%と最も高いことが報告されている⁴。ペースメーカー植込みの予測因子に関しては、心室中隔の肥厚（ハザード比1.10）も重要であることが報告されている⁴。

ペースメーカー植込み術が行われた時期に関しては、アミロイドーシスの型によって違いがある。ATTRwtアミロイドーシスの30%、ATTRvアミロイドーシスの15%がアミロイドーシスの診断を受けた段階ですでにペースメーカーが植込まれていたのに対して、ALアミロイドーシスでは1%にすぎなかった⁵。これは、ALアミロイドーシスとATTRアミロイドーシスの疾患進行性の違いによるものと考えられる。ATTRアミロイドーシスでは伝導障害が早期から進行性であり、診断される前の時点でペースメーカー植込みが行われていたと考えられる。実臨床において、ATTRアミロイドーシスの診断を受けた段階で、すでにペースメーカーに依存しなければならない症例も少なくない。

また、右室ペーシングが心筋リモデリングに悪影響を及ぼし、心不全の悪化と関連している⁶。右室ペーシングの割合が40%以上の場合には左室駆出率の低下、NYHA心機能分類の進展、僧帽弁逆流の

悪化が報告されており、両室ペーシング療法が推奨される⁶。

●文献/Web

1. 日本循環器学会, 日本不整脈心電学会. 不整脈非薬物治療ガイドライン (2018年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2018_kurita_nogami.pdf
2. Laptseva N, Rossi VA, et al. Arrhythmic manifestations of cardiac amyloidosis: Challenges in risk stratification and clinical management. J Clin Med 2023; 12: 2581-2592.
3. Porcari A, Rossi M, et al. Incidence and risk factors for pacemaker implantation in light-chain and transthyretin cardiac amyloidosis. Eur J Heart Fail 2022; 24: 1227-1236.
4. Satri G, De Frutos F, et al. Predictors and outcomes of pacemaker implantation in patients with cardiac amyloidosis. Heart 2023; 110: 40-48.
5. Cappelli F, Vignini E, et al. Baseline ECG Features and arrhythmic profile in transthyretin versus light chain cardiac amyloidosis. Circ Heart Fail 2020; 13: e006619.
6. Giancaterino S, Urey MA, et al. Management of arrhythmias in cardiac amyloidosis. JACC Clin Electrophysiol 2020; 6: 351-361.

CQ2-15

【治療】

ATTRwt アミロイドーシスに対する植込み型除細動器(ICD)/心臓再同期治療除細動器 (CRT-D) の適応は？ その際、どのタイミングで行うか？

ステートメント

◎有症候性の心室頻拍/心室細動を有する ATTRwt アミロイドーシスに対して早期の ICD/CRT-D 治療を推奨する。

【推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：C】

●解説

ATTRwt アミロイドーシスは心房細動合併例が多いほか、心室頻拍、心室細動を呈する症例が10%程度に認められる¹。心室頻拍や心室細動が認められた ATTRwt 例は ICD 植込みの二次予防としての適応があると考えられる²。『不整脈非薬物療法ガイドライン (2018年改訂版)』によると、心アミロイドーシスにおいては可逆的な要因によらない心室細動または院外心停止、または器質的心疾患に伴う持続性心室頻拍を有し、血行動態の破綻する諸症状を伴うものであれば ICD 植込み術の適応である³。しかし、ATTRwt に対する ICD の突然死に対する一次予防効果に関しては、エビデンスがほとんどない。『不整脈非薬物療法ガイドライン (2018年改訂版)』によると非虚血性心筋症に対する一次予防の適応として十分な心不全薬物療法下で New York Heart Association (NYHA) 心機能分類Ⅱ度以上の心不全症状を有し、左室駆出率が35%以下で非持続性心室頻拍が捕捉された症例においては ICD 植込みの適応が class I とされており、左室駆出率が35%以下で NYHA 心機能分類Ⅱ度以上の ATTRwt 例においてはホルター心電図などで非持続性心室頻拍の捕捉を試み、ICD 植込みの適応を検討する方法もあると考えられる³。

このように、致死的心室性不整脈が同定された心アミロイドーシスに対して突然死予防目的で ICD 植込み術を考慮すべきであるが、心アミロイドーシスに合併した心室頻拍/心室細動に対する ICD 植込み術の長期的な予後改善効果は限定的である。Kristen らは、心アミロイドーシスは心室細動のほかに

無脈性電気活動で終末を迎える症例が多く、ICD 植込みを行っても生命予後に差は認められず、植込みによる恩恵を受けることができないと報告している⁴。近年、すべての種類の心アミロイドーシスに対する ICD 植込み術の有用性を検討した報告では、診断後早期に ICD 植込み術を行った症例であっても長期生存を改善しなかったと報告されている⁵。

ATTRwt において、左室駆出率が 35% 以下に低下、NYHA 心機能分類Ⅲ/Ⅳ度の心不全症状を有し、QRS 幅が 120 ms を超える完全左脚ブロックを呈する例を経験する⁶。ガイドラインに照らし合わせると、このような症例では CRT-D の Class I の適応があると考えられる。一方、Fischer らは、拡張型心筋症と比べて心アミロイドーシスに対する CRT-D の有益性は低く、限定された症例にしか有用ではないと報告している⁷。ATTRwt の自験例において CRT-D により強心剤から離脱できた経験があり、CRT-D が有用である ATTRwt 例も存在する。

現在までに、上記のように ICD/CRTD による長期予後改善効果は限定的である一方で、アミロイドーシスに対する疾患修飾薬による治療介入後の ICD/CRT-D 治療の有益性はエビデンスの蓄積が待たれる^{5,7}。現状では有症状の心室頻拍/心室細動が捕捉されていれば診断後早期の ICD/CRT-D 治療が推奨される。

●文献/Web

1. Nakagawa M, Sekijima Y, et al. Carpal tunnel syndrome : a common initial symptom of systemic wild-type ATTR (ATTRwt) amyloidosis. *Amyloid* 2016 ; 23 : 58-63.
2. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation* 2012 ; 126 : 1286-1300.
3. 日本循環器学会, 日本不整脈心電学会. 不整脈非薬物療法ガイドライン (2018 年改訂版). https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2018/07/JCS2018_kurita_nogami.pdf.
4. Kristen AV, Dengler TJ, et al. Prophylactic implantation of cardioverter defibrillator in patients with severe cardiac amyloidosis and high risk for sudden cardiac death. *Heart Rhythm* 2008 ; 5 : 235-240.
5. Kim EJ, John RY, et al. Outcomes in patients with cardiac amyloidosis and implantable cardioverter-defibrillator. *Europace* 2020 ; 22 : 1216-1223.
6. Minamisawa M, Koyama J, et al. Comparison of the standard and speckle tracking echocardiographic features of wildtype and mutated transthyretin cardiac amyloidoses. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016 ; 17 : 402-410.
7. Fischer K, Lellouche N, et al. Cardiovascular outcomes after cardiac resynchronization therapy in cardiac amyloidosis. *ESC Heart Fail* 2022 ; 9 : 740-750.

CQ2-16

【治療】

手根管症候群や脊柱管狭窄などで診断され、心アミロイドーシスを合併していないATTRwt アミロイドーシスはどのように経過観察すべきか？

ステートメント

◎一般に ATTRwt アミロイドーシスによる手根管症候群や脊柱管狭窄の患者が、心アミロイドーシスを発症するまでに5-9年程度の期間があるとされるために1-2年に1度の定期的な経過観察が必要である。

【推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：C】

●解説

ATTRwt アミロイドーシスでは、手根管や黄色靱帯は、心臓とともにアミロイドが沈着しやすい組織である。高齢者において手根管症候群のために開放術を行った際の組織にアミロイドの沈着を多く認めると報告されている¹。しかし、心臓よりも手根管や黄色靱帯へのアミロイドの沈着が早期に生じるため、手根管症候群や脊柱管狭窄発症時には心アミロイドーシスを認める頻度は高くない²。一般に手根管症候群や脊柱管狭窄発症から心アミロイドーシスの発症まで5-9年程度と報告されている^{3,4}。よって手根管症候群や脊柱管狭窄発症時に心アミロイドーシスの合併を認めていなくても、心アミロイドーシスの早期診断のために、患者を定期的に観察することは、心アミロイドーシスの早期診断には有用であると考えられる。しかし、この間の定期的な観察方法や期間に焦点をあてた報告は認めない。急速に進行するATTRwt アミロイドーシス患者は少ないことより、手根管症候群や脊柱管狭窄発症に心アミロイドーシスを認めない患者においては1-2年に1度の評価（心電図検査、心エコー検査および採血検査（ナトリウム利尿ペプチドおよび高感度トロポニン）を弱く推奨する。定期的に骨シンチを行うことの有用性を支持するデータはなく、前記の検査で異常を認めた際に施行を考慮する。

●文献

1. Nakagawa M, Sekijima Y, et al. Carpal tunnel syndrome : a common initial symptom of systemic wild-type ATTR (ATTRwt) amyloidosis. *Amyloid* 2016 ; 23 : 58-63
2. Sperry BW, Reyes BA, et al. Tenosynovial and cardiac amyloidosis in patients undergoing carpal tunnel release. *J Am Coll Cardiol* 2018 ; 72 : 2040-2050.
3. Fosbøl EL, Rørth R, et al. Association of carpal tunnel syndrome with amyloidosis, heart failure, and adverse cardiovascular outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2019 ; 74 : 15-23.
4. Westin O, Fosbøl EL, 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.

画像・病理診断で ATTRwt アミロイドーシスと診断されたが、心不全症状のない患者はどのようにするか？

ステートメント

◎患者要件として求められている心不全歴あるいは心不全症状を有さない ATTRwt アミロイドーシスでは保険適用上タファミジスは投与できず、現時点では経過観察が基本とならざるを得ない。経過観察期間としては半年から 1 年が妥当と考えられる。

【推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：C】

●解説

ATTRwt アミロイドーシスでの沈着部位は全身に及びうるが、症状が顕在化するのには主に関節・靱帯と心臓であり、症状を軽減させるためにそれぞれ臓器特異的な治療が選択される。一方で、症状を伴わない場合には疾患修飾薬の予防的投与が検討に値するが、ATTRwt 心アミロイドーシスに対し承認を有するタファミジスは、保険適用が有症候性患者に限局されている¹。すなわち、厚生労働省が定めた患者要件として、「心不全による入院歴または利尿薬の投与を含む治療を必要とする心不全症状を有すること」が求められている。したがって、現時点での保険診療のもとでは、心不全症状のない ATTRwt アミロイドーシスではタファミジスは投与できず経過観察が基本とならざるを得ない。

無症候性 ATTRwt 心アミロイドーシスにおけるタファミジスの臨床効果に関し、エビデンスがきわめて限られていることもまた事実である。ATTR-ACT 試験²では、対象患者群に含まれる NYHA I 度の患者は 8.4% にすぎず NYHA 1 or 2 として一括され、タファミジスの無症状心不全患者への効果は解析されていない。また、メタ解析なども含め心不全症状のない患者への予防的効果を実証した報告もこれまでみられない。ただし、ATTR-ACT 試験が終了した 30 カ月後より両群にタファミジス投与を追加した long-term extension 試験³では、当初の実薬群が当初のプラセボ群より一貫して予後が良好に推移していたことから、より早期の治療開始の有効性が示唆された。疾患啓発を経て心アミロイドーシスの早期発見例が増えてくるに従い、無症状心不全例における望ましい管理法の提案がなされることを期待したい。

●文献

1. Endo J, Sano M, et al. A Statement on the appropriate administration of tafamidis in patients with transthyretin cardiac amyloidosis. *Circ J* 2019 ; 84 : 15-17.
2. Maurer MS, Schwartz JH, et al. ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018 ; 379 : 1007-1016.
3. Elliott P, Drachman BM, et al. Long-term survival with tafamidis in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2022 ; 15, Article e008193.

ATTRwt アミロイドーシスに合併した重症大動脈弁狭窄症についてはどのような治療が推奨されるか？

ステートメント

◎ATTRwt アミロイドーシスは大動脈弁狭窄症を合併することが多い。重症大動脈弁狭窄症に対する TAVI 治療については当初 ATTRwt の合併が治療・手技自体の危険性を増悪しうるとの指摘があった。しかし、近年、複数の報告から ATTR-AS 症例に対する TAVI 治療を推奨する。

【推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：B】

●解説

ATTRwt アミロイドーシスには、大動脈弁狭窄症が合併することが多い¹⁻⁶。弁へのアミロイド沈着により大動脈弁狭窄をきたすのか、あるいは大動脈弁狭窄による後負荷の増大から心アミロイドーシスをきたすのか、両病態が併発する成因は不明なままである。特に重症大動脈弁狭窄症に行う経カテーテル的大動脈弁植込み術（transcatheter aortic valve implantation：TAVI）の患者は、対象者が高齢者であることから ATTRwt が共存する頻度が高く、8-16%と報告されている。

ATTR 心アミロイドーシスを合併する重症大動脈弁狭窄症（ATTR-AS）は単独の AS と比較して予後不良とされる。当初、ATTR-AS の大動脈弁への治療介入は手術リスクが高く、治療効果を得にくいため⁶⁻⁹、術前のリスク評価・治療方針決定の時点で ATTR の存在を見逃さないよう注意喚起がなされてきた。しかし、近年、ATTR-AS に対する TAVI 治療に関する研究が複数行われ、安全性・有効性が見直されている。Scully らは、ATTR-AS 症例および AS 単独症例について TAVI 治療と薬物治療で比較したところ、ATTR の有無で TAVI 治療における周術期合併症（38% vs. 35%、 $p=0.82$ ）と死亡率（観察期間中央値 19 カ月）に差はなく（ $p=0.71$ ）、ATTR-AS に対する TAVI 治療は、薬物的治療のみの場合と比較して、有意に予後の改善をもたらす（ $p=0.03$ ）ことを報告している²。また、Nitsche らも同様に、AS 単独症例よりも ATTR-AS 患者で 1 年死亡率は悪かったが（24.5%対 13.9%、 $p=0.05$ ）、TAVI 治療は医学的管理と比較して生存率を改善し、TAVI 治療後の生存率は ATTR-AS 症例と AS 単独例の間で差はなかった（ $p=0.36$ ）と報告しており⁵、心アミロイドーシスが併存していることで TAVI 治療を躊躇すべきではないとしている。

●文献

1. Castaño A, Narotsky DL, et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2017 ; 38 : 2879-2887.
2. Scully PR, Patel KP, et al. Prevalence and outcome of dual aortic stenosis and cardiac amyloid pathology in patients referred for transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J* 2020 ; 41 : 2759-2767.
3. Nitsche C, Aschauer S, et al. Light-chain and transthyretin cardiac amyloidosis in severe aortic stenosis : prevalence, screening possibilities, and outcome. *Eur J Heart Fail* 2020 ; 22 : 1852-1862.
4. Rosenblum H, Masri A, et al. Unveiling outcomes in coexisting severe aortic stenosis and transthyretin cardiac amyloidosis. *Eur J Heart Fail* 2021 ; 23 : 250-258.
5. Nitsche C, Scully PR, et al. Prevalence and outcomes of concomitant aortic stenosis and cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2021 ; 77 : 128-139.

6. Treibel TA, Fontana M, et al. Occult transthyretin cardiac amyloid in severe calcific aortic stenosis : prevalence and prognosis in patients undergoing surgical aortic valve replacement. Circ Cardiovasc Imaging 2016 ; 9 : e005066.
7. Fitzmaurice GJ, Wishart V, et al. An unexpected mortality following cardiac surgery : a post-mortem diagnosis of cardiac amyloidosis. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2013 ; 61 : 417-421.
8. Monticelli FC, Kunz SN, et al. Cardiac amyloidosis as a potential risk factor for transapical transcatheter aortic valve implantation. J Card Surg 2014 ; 29 : 623-624.
9. Cavalcante JL, Rijal S, et al. Cardiac amyloidosis is prevalent in older patients with aortic stenosis and carries worse prognosis. J Cardiovasc Magn Reson 2017 ; 19 : 98.

CQ2-19

【治療】

ATTRwt アミロイドーシスの Stage D/難治性心不全の緩和治療はどうか？

ステートメント

◎補助人工心臓や心臓移植の適応がないATTRwtアミロイドーシスによるStage D/難治性心不全は、高齢者が主体で、緩和治療が必要とされる場面も多い。病の軌跡を理解し、ACPにて意思決定を共有する。全人的苦痛に対し多面的・包括的にアプローチするため、多様な医療専門職から構成される多職種チームにより介入する。

【推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：C】

●解説

ATTR心アミロイドーシスに対するタファミジスの有効性を実証したATTR-ACT試験ではNYHAⅣ度の患者が除外されており、重症心不全例でのタファミジスの有効性および安全性は確かめられていない¹。一方、補助人工心臓の適応は左室拡大と左室収縮障害を有する重症心不全が対象であり、左室腔の縮小と拡張障害および両心室への沈着疾患を基盤とする心アミロイドーシスは除外される²。全身性疾患である本症は、心臓移植の適応からも除かれている³。薬物治療の効果にも限界があり、高齢者の多いATTRwtアミロイドーシスによるStage D/難治性心不全は、緩和治療を必要とされる代表的疾患である。

心不全における緩和ケアは、Stage CからStage Dへと進行する病の軌跡を患者や家族に十分に理解してもらうことが、心不全に対する積極的治療と緩和ケアを適切に両立させていくうえでの前提となる。そのなかで、意思決定の過程を共有するプロセスであるアドバンス・ケア・プランニング（ACP）を行う。そして、身体症状や精神症状に加えて社会的苦痛、スピリチュアルな苦痛を全人的苦痛としてとらえ、医療の視点以外も含めて多面的・包括的にアプローチする。そのため、多様な医療専門職による多職種チームにより介入するとともに、ケアマネジャーやソーシャルワーカーとも連携して介護や福祉の視点も含めた体制作りが望まれる⁴。

なお、Stage Dとは「おおむね年間2回以上の心不全入院を繰り返し、有効性が確立しているすべての薬物治療・非薬物治療について治療ないしは治療が考慮されたにもかかわらず、NYHA分類Ⅲ度より改善しない患者」と定義されている⁵。

●文献/Web

1. Maurer MS, Schwartz JH, et al.; ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018; 379: 1007-1016.
2. 日本循環器学会, 他. 2021 年改訂版 重症心不全に対する植込型補助人工心臓治療ガイドライン (班長: 小野稔/山口修).
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2021/03/JCS2021_Ono_Yamaguchi.pdf
3. 日本循環器学会, 他. 2016 年版 心臓移植に関する提言 (班長: 磯部光章).
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2016_isobe_h.pdf
4. 日本循環器学会, 他. 2021 年改訂版 循環器疾患における緩和ケアについての提言 (班長: 安斉俊久).
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2021/03/JCS2021_Anzai.pdf
5. 日本循環器学会, 他. 急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017 年改訂版) (班長: 筒井裕之).
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/06/JCS2017_tsutsui_h.pdf

CQ2-20

【治療】

ATTRwt アミロイドーシスの患者、家族に
どのようなアドバイス (精神的・社会的配慮) が必要か？

ステートメント

◎ATTRwt アミロイドーシスにおける緩和医療に関する具体的なエビデンスはない。心不全をきたす他の心疾患と同様の患者・家族への全人的なアプローチを早期から実践することを推奨する。高齢者に多くみられる疾患であるため、老年病としての側面も十分配慮する必要がある。

【推奨の強さ: 1, エビデンスの強さ: C】

●解説

ATTRwt アミロイドーシスは、心不全や不整脈、刺激伝導系障害、低血圧の症状から QOL の低下をきたしやすい。診断するタイミングで病状も軽微～重篤なものまで多岐にわたるが、進行性に心不全は増悪し、疾患修飾療法を用いても完全に制止することは難しく、緩徐に悪化することが多い。本症では、適切な時期にアドバンス・ケア・プランニング (advance care planning: ACP) を実践し、本人や家族と医療従事者の間で、本人の意向や人生の価値観、今後の治療に対する希望などについて共有する機会を設けることが重要である¹⁾。その内容には終末期の緩和医療を含めることも考慮し、症状が QOL の顕著な低下につながっている場合、疾患のどの段階でも専門チームと相談する機会を提供する。

一方で、本症は主に高齢者に発症し、加齢性変化の要素を包含するため、フレイル、認知障害、社会的孤立、複数の合併疾患、ポリファーマシーなどの多様な高齢者が抱える障害についても家族の認識・理解を仰ぎ、老年病専門医を含む医療者を交えた調整・管理体制の構築が必要になる。また、心不全が軽症な早期に診断された症例 (NAC ATTR stage Ia: フロセミド相当の利尿薬必要量が <0.75 mg/kg かつ NT-proBNP ≤ 500 ng/L (心房細動がある場合, ≤ 1,000 ng/L)) では、疾患修飾療法を行わなくても健常者と予後に差がないとの報告もあるため²⁾、一元的に本症の予後を考えるのではなく、発症年齢や病期を鑑みて、患者・家族と病状や今後の見通しを冷静に共有することが望ましい。

原疾患に対する治療薬であるトランスサイレチン四量体安定化薬タファミジスの処方には、複雑な患者要件や処方施設の制限³⁾、煩雑な指定難病医療費助成の申請手続きがあるため、家族の支援を必要とすることも多い。現在トランスサイレチン安定化薬は使用症例数に応じて薬価改定が行われている

が、依然、他の難病に用いられる薬剤と同様に高薬価である。保険や助成で経済的負担は軽減されるが、高齢患者の場合、これらの新規治療薬の利用を患者側から遠慮・忌避する可能性もあるため、専門医師の診断の下、治療が必要で適切であること、また誰もが公平に治療を受ける権利があることを、本人・家族に説明し理解を得ることも重要である。

●文献

1. McDonagh TA, Metra M, et al. ; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2021 ; 42 : 3599–3726.
2. Law S, Bezard M, et al. Characteristics and natural history of early-stage cardiac transthyretin amyloidosis. Eur Heart J 2022 ; 43 : 2622–2632.
3. Endo J, Sano M, et al. A statement on the appropriate administration of tafamidis in patients with transthyretin cardiac amyloidosis. Circ J 2019 ; 84 : 15–17.