

# Prevalence of transthyretin amyloidosis among heart failure patients with preserved ejection fraction in Japan

日本の HFpEF 患者におけるトランスサイレチン心アミロイドーシスの有病率の検討

— その HFpEF って、実はアミロイドーシス？ —

Naito T, Nakamura K, Abe Y, Watanabe H, Sakuragi S, et al. ESC Heart Fail 2023. DOI: 10.1002/ehf2.14364

**背景：**心不全の半数を占める心機能の維持された心不全 (HFpEF) の成因は様々であり、トランスサイレチン心アミロイドーシス (ATTRCM) はその一因であることが知られる。非侵襲的診断法が進展し ATTRCM は以前ほど稀な疾患ではないと判明しつつあるが、HFpEF における同疾患の割合や特徴的臨床所見は不明である。今回の研究では、日本の HFpEF 症例における ATTRCM の有病率、およびその臨床的特徴を検討した。

**方法：**本研究は日本における多施設共同前向き観察研究であり、2018年9月～2022年1月の期間に65歳以上で HFpEF と新規診断され、アミロイドーシス専門施設に紹介となった連続 373 症例を対象とした。NT-proBNP<125pg/mL・収縮性心膜炎・1群肺高血圧症・心移植後・冠動脈疾患・脳梗塞・重症感染・重症外傷・周術期症例・管理不良な高血圧および糖尿病・周産期女性などは除外された。ATTRCM 診断は心筋生検陽性または以下 3 条件を満たす場合とした：①ATTRCM に矛盾しない左室壁肥厚、②ピロリン酸シンチ (Tc-PYP) で Grade 2-3 の心集積、③血清・尿中モノクローナル蛋白および血清フリーライトチェーンの否定。

**結果：**対象となった 373 症例のうち、ATTRCM と非侵襲的に診断されたのは 53 症例 (14.2%) であった。心筋生検は合計 78 症例に施行されたが、非侵襲的診断陽性症例 32 症例全員が組織所見も陽性となり、非侵襲的診断陰性 46 症例は全員陰性であった。ATTRCM と診断された症例は有意に男性が多く (75%)、血圧低値であり、心筋症既往を有し、心房粗細動の合併が多く、利尿薬を高頻度に使用している一方で、重症大動脈弁狭窄症の合併や ARB 使用頻度は低値であった。また検査では有意にトロポニン T (0.074 vs 0.035 ng/mL) や NT-proBNP (2314 vs 900 pg/mL) が高値となり、心エコーで左室壁肥厚・A 波低下・中隔 e' 低下・E/e'

増大を、心臓 MRI で遅延造影を高頻度に認めた。しかしながら、NYHA 機能分類・ペースメーカー植込頻度・左房径・左室径・TRPG には ATTRCM の有無による差を認めなかった。

**結論：**日本の HFpEF における ATTRCM の有病率は 14.2%であった。ATTRCM 症例は非 ATTRCM 症例に比しより心筋障害や拡張障害が進行していたが、心不全の臨床的重症度には差を認めなかった。

**コメント：**HFpEF の理解と治療は長年の課題である。HFrEF 以上に雑多な背景因子・合併症を有していることから、phenogrouping による疾患理解の試みもなされている。ATTRCM はその中でも予後不良とされる群に含まれる病態であり、近年の疾患診断率向上と相まって無視できない存在となりつつある。実際に本研究では HFpEF のうち約 15%もの症例が ATTRCM であった。選択バイアスのため実際以上に高頻度となった可能性はあるが、既報では手法の違いはあるものの 5-14%と報告されており、大きな逸脱は無い。今後我々が HFpEF と向き合うにあたり、ATTRCM の有無は必須の検討事項になると予想される。

とはいえ全症例を無闇に検査するのは妥当とは言えず、やはり何らかの手懸かりが必要であろう。昨年までに国内外から提唱されている ATTRCM の Red Flags に加え、本研究で提示された臨床的特徴の差異も指標として有用と思われる。しかしながら本研究では検査上の心障害は目立つ一方で臨床上的重症度は目立たない。楽観性バイアスに陥るリスクは要注意である。

本研究では非侵襲的方法による診断が 40%を占める点も留意が必要である。欧米ガイドラインや熊本クライテリアなどでは AL アミロイドーシス否定と Tc-PYP の組合せが提示されているが、特に Tc-PYP は要注意である。Planar 像と SPECT の併用が望ましく、方法や読影に施設の習熟も求められる。定量カットオフを超えていても目視では微妙な症例すらある。加えて本邦では非侵襲的診断はタファミジス処方を正当化するものではなく、現状では組織診断が必要である。特定疾患取得も同様である。世界の潮流や臨床的 feasibility とは裏腹に、結局はまだ生検が診断や治療の鍵となっているのが本邦の現状なのである。

千葉大学医学部附属病院 循環器内科

岡田 将