心アミロイドーシス症例におけるアミロイド蛋白の沈着様式および定量評価による病態把握に関する研究

熊本大学医学部附属病院循環器内科　助教　**高潮　征爾**

【はじめに】

高齢社会を突き進む本邦における爆発的な心不全患者の増加は「心不全パンデミック」と称されます。近年その原因疾患として心アミロイドーシスという心筋へ繊維状の異常な蛋白（アミロイド蛋白）が沈着することにより心肥大、心不全や不整脈を来たす心筋症が注目されています。心臓に影響を与えるアミロイドーシスとして免疫グロブリンの異常に起因するALアミロイドーシスとトランスサイレチンという前駆蛋白の異常によっておこるトランスサイレチン型アミロイドーシスの２つがあります。我々は特に後者の疾患の早期診断や病態把握のための研究を行ってきました。

今回の研究はトランスサイレチン型心アミロイドーシスの患者様を対象として、心臓や皮下組織、上部消化管組織へのアミロイド蛋白の沈着の有無や沈着の程度と検査所見と関連がないかを検討しました。

【方法と結果】

１）ピロリン酸心筋シンチグラフィ検査陽性患者におけるアミロイド沈着率の検討

ピロリン酸心筋シンチグラフィはトランスサイレチン型心アミロイドーシスの評価に有用であり、ピロリン酸の集積が心臓に認められればトランスサイレチン型心アミロイドーシスが疑われることがわかってきました。しかし実際に集積が認められる患者さんにおいてどの部位の組織にどれくらいの頻度でアミロイド沈着が認められるのかは明らかではありません。今回組織学的評価を実施した114名のピロリン酸心筋シンチグラフィ検査陽性患者においてアミロイド陽性率は皮下組織44％（43/97例）、消化管67％（52/78例）であり、心筋では99％（78/79例）とほぼ全例でアミロイド沈着を認めました。心筋生検によって心臓にアミロイド沈着が沈着していることを証明することが最も診断に寄与するところですが、心筋生検もリスクを伴います。しかしアミロイドーシスの診断においてどのような種類のアミロイド蛋白が沈着しているかを明らかにすることが重要です。そこで皮下組織と消化管の両者の生検を行った70症例で、いずれかの組織からアミロイド蛋白が認められる割合を検討した結果、81％（57例）でした。このことからピロリン酸心筋シンチグラフィ検査陽性患者において心筋生検の代替として、多くの患者様において安全な皮下組織と消化管の組織学的評価を行えば、高い確率でアミロイド沈着を確認できることがわかりました。本研究結果は2018年に開催されたアメリカ心臓協会（American heart association）の学術集会で報告しています。

2）心筋へのアミロイド沈着度と臨床所見の関係について

アミロイドーシスの進行に伴って臓器へのアミロイド沈着は増え、臓器障害も進むことが知られています。今回心筋生検を実施し、アミロイド沈着を認めたトランスサイレチン型心アミロイドーシス患者様（38例）の病理標本を調べ、アミロイド蛋白の沈着度（アミロイドが沈着している面積／心筋の面積）を定量評価し、画像所見や採血データなどとの関係を調べました。アミロイド蛋白の沈着度の平均値は24％で、沈着度と心エコー検査の結果や心不全の重症度を示す脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）や心筋障害の指標である心筋トロポニンTに相関関係はなく、沈着度が高い症例が心不全入院や死亡例が多いという結果には至りませんでした。前述のピロリン酸心筋シンチグラフィでは心臓への集積が陽性・陰性という判断だけではなく集積の程度を定量評価することが可能であり、心臓へピロリン酸の集積が高いほど予後が悪いことが明らかになっています。その集積度（heart to contralateral ratio：H/CL比）と沈着度の相関を見たところ有意な正相関がみられました（r＝0.461, p=0.01）。このことからピロリン酸心筋シンチグラフィにおける心臓へのピロリン酸の集積が病理学的な心筋へのアミロイド沈着度と相関があることが示唆されました。

【結論と今後の展望】

1）の研究結果による知見から画像所見と合わせて皮下組織や消化管組織から心アミロイドーシスの病理学的診断が容易になり、高齢者でも安全に検査が行えることを示唆しています。トランスサイレチン型心アミロイドーシスに対しては新しい治療薬も上市され、注目されている疾患ですので、さらに早期かつ確実な診断のための研究を前進させていきます。

2）に関しては、まだ症例数が少なく、心筋生検におけるサンプリングエラーという2−3mm程度の心筋組織で心臓全体の組織学的な評価を行う難しさはありますが、心臓造影MRIという画像検査と病理学的所見の相関などを検討すべく引き続き研究を進めていきたいと思います。

【謝　辞】

最後になりましたが本研究をご支援いただきました公益財団法人難病医学研究財団と本研究に協力してくださいました 患者様とそのご家族の方々に心より御礼申し上げます。