

令和元年6月17日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09204

研究課題名(和文) 老人性全身性アミロイドーシスと突然死の関連性に関する研究

研究課題名(英文) Study on the relationship between senile systemic amyloidosis and sudden death

研究代表者

塩崎 哲也 (Shiozaki, Tetsuya)

信州大学・医学部・助教(特定雇用)

研究者番号：00722018

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：野生型ATTRアミロイドーシス(ATTR-wt)は、心臓におけるアミロイドの蓄積を特徴とし、致命的な心不全および不整脈を引き起こす。本研究では、60歳以上の法医解剖例556人の心臓へのアミロイド沈着を調査した。罹患率は5.6%(556人中32人)で、年齢に比例して増加した。80歳以上の罹患率は12.3%で、90歳以上は34.9%と特異的であった。陽性例32例のうち29例は、焼死、溺死、低体温、自殺、および交通事故といった関連しない死因であった。一方、32例中3例がATTR-wtに起因する心不全が死亡の原因であった。ATTR-wtは、高齢者における予期せぬ死亡の危険因子である可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

野生型ATTRアミロイドーシス(ATTR-wt)は、加齢を原因として心臓や肺臓を中心とした諸臓器にアミロイドが沈着することで心不全や不整脈を引き起こすとされる。本研究では、60歳以上の日本人5.6%がATTR-wtに罹患し、さらに高齢者突然死の危険因子となることを報告した。高齢化社会を迎える日本にとって、本疾病の罹患頻度と高齢者突然死の関連性を明らかにすることは、今後の臨床診断や死因究明に貢献され、本研究の与える社会的意義は大きいものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Wild-type ATTR amyloidosis (ATTR-wt) is characterized by the accumulation of amyloid in the heart, leading to fatal heart failure and arrhythmia. In this study, we investigated the amyloid deposits in the heart from 556 forensic autopsy cases over 60 years of age. The prevalence of ATTR-wt was 5.6% (32 of the 556), with the prevalence increasing as a function of age. We identified an ATTR-wt-specific morbidity rate of 12.3% for patients over 80 years of age, while the prevalence among individuals over 90 years of age was 34.9%. In 29 of the 32 cases found to be ATTR-wt positive, an obvious extraneous cause of death was identified and included burning, drowning, hypothermia, suicide, and traffic accident. On the other hand, heart failure due to ATTR-wt was confirmed as the cause of death in 3 of the 32 cases. It is suggested that ATTR-wt may be a risk factor for unexpected death among elderly individuals.

研究分野：法医学

キーワード：アミロイドーシス 野生型トランスサイレチン 突然死

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、日本の人口における高齢者の割合が増加している。これに比例し、高齢者の孤独死や急死例も増加傾向にあり、当教室で施行される法医解剖の約半数が高齢者といった状況である。特に、高齢者の孤独死などでは、病歴や既往症が判然としないことが少なくない。したがって、このような高齢者の急死例について法医解剖により死因を究明することは、死者の尊厳を守るとともに、犯罪死の見逃しやより正確な死因統計の把握といった法医学の大きな目的の一つになろう。近年、高齢者に発症する野生型トランスサイレチンアミロイドーシス (Wild-type ATTR Amyloidosis: ATTR-wt) が注目されつつある。以前は老人性全身性アミロイドーシスと呼ばれ、トランスサイレチン (Transthyretin: TTR) という蛋白質を原因としたアミロイドが、加齢により心臓を中心とした胸腹部諸臓器に沈着することで心不全や不整脈を発症し、突然死の原因になるとされる。また、加齢を原因とすることから、高齢者であれば誰でも発症する可能性がある。当初は難治性の疾病であるとされたが、近年、有用な治療薬が報告され、より注目されつつある疾病である。しかしながら、確定診断には生検による組織検査が必要であるなど、臨床での診断は難しい疾患であるとされる。欧米やヨーロッパでは、高齢者の 22-25% が罹患しているとの報告がある。日本では、80 歳以上の 12-25% に野生型 ATTR アミロイドの沈着を認めたと報告されている。しかしながら、患者数は少なく、日本における罹患率の調査は未だ十分であるとは言えない。また、心不全や不整脈を発症することから罹患した際には突然死の原因となる可能性があり、法医学分野でも注目されるべき疾患であると考慮される。我々は、高齢者の法医解剖における組織検査において、剖検の結果、低体温症で死亡したと判断された高齢女性の心筋に広汎な野生型トランスサイレチンアミロイドの沈着を認め、ATTR-wt による心不全が低体温症に至った原因であると診断した。この症例から、アミロイドーシスが直接死因となる内因死のほかに、低体温症や入浴中の溺死など外因死に至る原因としても少なからずアミロイドーシスが関与する可能性が示唆された。したがって、増加傾向にある高齢者の法医解剖例について罹患率を調査し、日本における ATTR-wt の罹患率の把握と、死因との関係性を明らかにすることで、死因究明の精度向上と高齢者突然死の予防に貢献できるものと期待される。

2. 研究の目的

本研究分野の最終目的は、日本における ATTR-wt の罹患頻度の解明と高齢者突然死への関与を明らかにすることである。アミロイドーシスへの罹患の有無は組織学的検査及び遺伝子検査により診断する。臨床診断では難しいとされる確定診断も、法医解剖例による組織検査であれば死因究明の一環として頭腔、胸腔、腹腔のほぼ全ての臓器の組織パラフィンブロックによりアミロイドーシスの診断をおこなうことが可能である。また、当初、心不全や不整脈と診断された剖検例についても、その原因がアミロイドーシスである可能性や、入浴中の溺死や低体温症などの外因死の原因にもなり得ること考慮され、死因と ATTR-wt との関係性も明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 対象

2008 年から 2018 年までに当教室で施行された法医解剖例のうち、60 歳以上の高度死後変化のない 556 人 (男性 325 人、女性 231 人) を研究対象とした。

(2) ATTR-wt の診断方法

剖検時に採取した組織を用いて作成したパラフィンブロックから心筋のスライド標本を作成し、direct fast scarlet (DFS) 染色によりアミロイド沈着の有無を確認した。陽性例についてはコンゴー赤染色後の偏光観察によりアミロイドーシスと同定した。さらにトランスサイレチン免疫染色と遺伝子検査を施行し、免疫染色に陽性で、トランスサイレチン領域に変異がなく野生型であることを確認し ATTR-wt の確定診断をした。また、心臓以外の臓器へのアミロイド沈着を確認するため、肺臓、肝臓、腎臓についてもアミロイドの沈着の有無を確認した。

(3) 死因との関連性

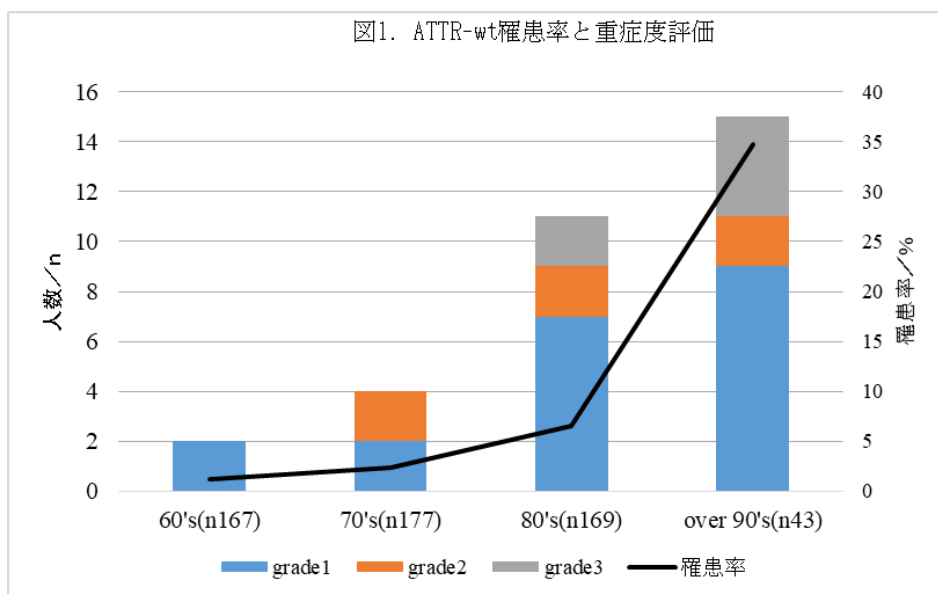
組織検査で ATTR-wt 陽性と診断された症例について、血液検査の結果等を踏まえて剖検時に診断された死因と ATTR-wt との関連性を検討し、死因への関与の有無を判断した。

4. 研究成果

(1) 罹患率

60 歳以上の高齢者 556 人について診断した結果、32 人 (5.8%) の罹患が判明した。年代別では、60 歳代が 1.2% (2/167)、70 歳代が 2.3% (4/177)、80 歳代が 6.5% (11/169)、90 歳以上で 34.9% (14/43) と、高齢になるほど罹患率が増加傾向を示した。性別では、男性が 60 歳代で 1.6% (2/125)、70 歳代で 1.9% (2/105)、80 歳代では 3.6% (3/86)、90 歳以上で 58.3% (7/12) であり、これに対して女性では 60 歳代の罹患者はなく、70 歳代で 2.8% (2/72)、80 歳代で 9.3% (8/86)、90 歳代で 25.8% (8/31) であった。これまで、ATTR-wt の罹患率は、国内外の報告でも男性に特有の疾患であると報告されている。しかしながら本研究では、男性全体が 4.3% (14/325) に対して女性全体が 7.8% (18/231) と女性の罹患率が高く、年代別

でも 80 歳代にあっては女性の罹患率が高い結果となった。陽性 32 例を比較すると、18 例と半数以上で女性の罹患患者を認めた。従って、ATTR-wt は女性にも十分発症し得る疾患であることが示唆された。



(2) 病理学的所見

心臓は重量が増し、弁の硬化や心室中隔の肥厚といった ATTR-wt に矛盾しない所見を認めた。また、アミロイドの沈着は、心臓のほか、肺臓で全例認め、肝臓と腎臓ではそれぞれ 6 症例で沈着を認めた。組織染色では、一般に ATTR-wt は Congo red 染色との親和性が不良であり、染色性が悪いとされる。今回も DFS 染色に比べ Congo red 染色は染色性が良くない結果であった。一方、DFS 染色はアミロイドが明瞭に染色され、顕微鏡観察も容易であり、染色結果も Congo red 染色と矛盾しない結果であった。したがって剖検例において ATTR-wt 診断のスクリーニング手段として DFS 染色は有効であると考慮される。また、心筋へのアミロイド沈着の沈着程度から重症度を評価するため、アミロイドの沈着程度によって、心筋に僅かに沈着するものを grade1、明らかに心筋への沈着が確認できるものを grade2、広汎に沈着するものを grade3 と分類し、その程度を評価した。その結果、80 歳以上の 6 例で grade3 の心筋への広汎なアミロイドの沈着を認めた。

(3) 死因と ATTR-wt の関連

今回判明した罹患患者 32 例中 29 例では ATTR-wt が死因に関与していなかったが、3 例で死因に関与していることが判明した。ATTR-wt が死因に関与していた 3 症例の概要を以下に示す。

症例 1: 褥瘡形成により入院した 90 歳代女性が、病院内でインフルエンザに罹患後に死亡し、医療過誤事案として法医解剖が施行された。外表所見では、全身が高度に浮腫状を呈し、剖検では、インフルエンザ A 型への罹患を確認したが、インフルエンザ脳症がインフルエンザ肺炎の所見を認めず、肺臓がうっ血水腫状であった。組織検査では心筋及び肺臓への広汎なアミロイドの沈着を認め、重篤な ATTR-wt への罹患が判明し、これを原因とした心不全が死因であると診断した。

症例 2: 自宅内で発見された 80 歳代女性が病院搬送後死亡確認となり、死因が判然としないことから法医解剖が施行された。剖検では、胸腔内に異液を容れ、人重量の増加や弁の硬化といった所見が見られた。胃では、粘膜の全域に蚤刺大から 5mm 大までの出血斑が確認され、いわゆる wishnewski 斑と認められた。組織検査では、心筋に広汎なアミロイドの沈着が認められ、重篤な ATTR-wt への罹患が判明した。さらに救急搬送直後の病院での生化学検査の結果、BNP の値が 791.6pg/ml と死戦期には重篤な心不全状態であったことが示唆された。したがって、直接死因は低体温症であり、低体温環境下から逃避できない理由として ATTR-wt に起因する心不全の増悪が原因であると判断された。

症例 3: 自宅が家屋火災となり、家人である 90 歳代男性が焼け跡から発見され、法医解剖が施行された。全身には体表面積の約 80% に熱傷を受傷していたが、血液中の一酸化炭素ヘモグロビン濃度は 10% 以下と低値であった。剖検では、左右胸腔内にそれぞれ 1L の胸水を容れ、心臓は高度に腫大し、弁の一部が硬化すると言った所見を認め

た。最終的に死因は焼死と判断されたが、死戦期には重篤な心不全状態であったことが示唆された。剖検後の組織検査では、心臓に広汎なアミロイドの沈着を認め、ATTR-wt への罹患が判明した。この結果から、ATTR-wt を原因とした心不全の重篤化により胸腔内に多量の胸水が貯留し、これにより呼吸不全状態であったことが示唆された。通常、家屋火災での焼死では、血中一酸化炭素ヘモグロビン濃度が低値であることは少なく、この理由が ATTR-wt への罹患に起因する心不全であると判断された。

32 例の死因の内訳は、心不全のほか、溺死、焼死、窒息死、低体温症、自殺及び交通事故などである。32 例のうち、もっとも多い死因は焼死(9/32)であった。焼死は、当教室で施行される焼死体の解剖の約 8 割が高齢者であり、法医解剖では焼死例に ATTR-wt 有病者が多いことは矛盾がない結果であると考慮される。また、32 例全例で ATTR-wt と臨床診断された症例はなく、心不全と診断され通院中でも臨床診断されていない症例もあった。本研究結果から、ATTR-wt が臨床診断の難しい疾病であることが再認識された。

以上の結果から、ATTR-wt は高齢者の急死または突然死に関与することが判明した。高齢者の法医分野においても、内因死のみならず、外因死の死亡原因の一つとして考慮すべき疾患であることが示唆される。

5 . 主な発表論文等

[学会発表](3 件)

塩崎哲也, 佐藤紀子, 梶原 貴, 小林寛也, 林徳多郎, 浅村英樹. 法医解剖により野生型 ATTR アミロイドーシスへの罹患が判明した 2 症例. 第 6 回日本アミロイドーシス研究会学術集会 .

Tetsuya Shiozaki, Noriko Sato, Tokutaro hayashi, Hideki Asamura. Wild-type amyloidosis may be associated with unexpected death in elderly people. 24th Congress of the International Academy of Legal Medicine (IALM).

塩崎哲也, 佐藤紀子, 林 徳多郎, 浅村英樹. 高齢者突然死と老人性アミロイドーシスの関連性(第 2 報). 第 101 次日本法医学会学術全国集会 .

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：浅村 英樹

ローマ字氏名：ASAMURA Hideki

所属研究機関名：信州大学

部局名：学術研究院医学系

職名：教授

研究者番号：8 0 3 2 4 2 5 0

研究者氏名：佐藤 紀子

ローマ字氏名：SATO Noriko

所属研究機関名：信州大学

部局名：学術研究院医学系

職名：助手

研究者番号：0 0 6 4 9 2 5 4

研究者氏名：布谷 美弥

ローマ字氏名：NUNOTANI Miya

所属機関：信州大学

部局名：医学部

職名：特任助教

研究者番号：10759921

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。