

令和 2 年 9 月 14 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09492

研究課題名(和文) 全身性アミロイドーシスの治療後の長期にわたる心機能変化と予後に与える影響の評価

研究課題名(英文) Long term follow-up of cardiac function and prognosis after optimal therapy in patients with systemic amyloidosis

研究代表者

小山 潤 (Koyama, Jun)

信州大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：10303463

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：全身性アミロイドーシス患者の心エコーによる経過観察を行い、治療後に心病変がどのように変化するかを検討した。原発性(AL)アミロイドーシスでは、30%の患者で心病変の退縮を認め、37%で不変、33%で心病変の進行を認めた。予後予測因子としては、diastolic wall strain, e' , BNP, 検査中の心拍数が独立規定因子であった。BNPに加えて、h-ANPの上昇は、心機能を評価する上で重要であった。変異型トランスサイレチンアミロイドーシスでは、治療後10%の症例で心病変の退縮を認め、49%で不変、41%で心病変の進行を認めた。ALでは、心病変進行の停止が、良好な予後と関連した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心アミロイドーシスは従来、治療によって病変の進行を抑えることができると考えられていたが、本研究においては、心病変の退縮を示す症例が存在することが明らかとなった。全身性アミロイドーシスにおいて、心病変はもっとも重要な予後規定因子であることが知られている。治療により患者の生命予後を改善することができることが明らかとなった。積極的な治療が望まれることが示唆される。特にALアミロイドーシスでは、治療後の心病変の進行は、予後不良を示唆する重要な所見であり、心病変の進行が認められる場合は、他の治療法に切り替えて経過を見た方がよいことが示唆された。今後の心アミロイドーシスの治療に影響を与える成果である。

研究成果の概要(英文)：Serial echocardiographic observation showed following findings. 1) in patients with AL amyloidosis, 30% patients showed regression of cardiac involvement, 27% showed no change, and 37% showed progression of cardiac amyloidosis. As to prognosticator of AL amyloidosis, diastolic wall strain, e' , plasma BNP, and heart rate during echocardiography were proven to be independent predictors. Elevation of h-ANP add to BNP was important role to predict cardiac function. In patients with transthyretin cardiac amyloidosis, 10% patients showed regression of cardiac involvement, 49% showed arrest of cardiac amyloid progression, and 41% showed progression of cardiac amyloidosis after optimal therapy. In patients with AL amyloidosis, regression and arrest of development of cardiac amyloidosis were associated with good prognosis.

研究分野：循環器内科 心筋症

キーワード：アミロイドーシス 心機能 心臓超音波検査 免疫グロブリン軽鎖 トランスサイレチン

1. 研究開始当初の背景

アミロイドーシス、遺伝性トランスサイレチン関連アミロイドーシス (mutated transthyretin amyloidosis: ATTRm)、野生型トランスサイレチンアミロイドーシス (wild type transthyretin amyloidosis: ATTRwt) 患者の診断、治療、及び長期的な経過観察をおこなっている。AL アミロイドーシスは、自己末梢血幹細胞移植を併用した大量メルファラン療法やプロテアゾーム阻害薬による治療が根治的療法となり、ATTRm は若年者で臓器障害に乏しい患者では、肝移植 (生体肝移植、脳死体肝移植) が根治療法となり、肝移植の適応とならない患者では末梢神経障害を有する患者に限り Tafamidis の投与が認められている。ATTRwt は現時点では特異的な治療法は無く、徐脈性不整脈に対するペースメーカー植え込みなどの対症療法が治療の主体となっている。全身性アミロイドーシスでは、全身臓器にアミロイド線維が沈着を来とし、様々な障害を来すことが知られているが、心臓にアミロイド線維が沈着することにより生ずる心アミロイドーシスは、全身性アミロイドーシス患者の予後規定因子であることが知られている。特に、原発性、ATTRm 心アミロイドーシスにおいては、診断時の心機能及びアミロイドの沈着の程度が患者の独立予後規定因子となることが知られている。AL アミロイドーシスでは、無治療での平均生命予後が 6 ヶ月とされており、治療後の心機能の変化に関する報告は知る限りでは 1 論文に留まる (Dubrey S, et al. Ann Intern Med. 1996;125:481-484) が本論文では 2.1% の患者で、治療後に心機能の改善が認められている。全身性アミロイドーシスに対する治療介入に関しては、近年、AL アミロイドーシスに対するプロテアゾーム阻害薬投与は、高い寛解率を示し、心アミロイドーシスの退縮の症例報告も散見される。また、ATTRm アミロイドーシスに対する治療に関しては、生体部分肝移植が開始されてから 20 年以上が経過しており、信州大学における 10 年生存率は 78% となり長期予後の改善を認めている。このように、全身性アミロイドーシスに対する治療により治療後の予後は改善していることが示されているが、一方で予後規定因子である心病変、心機能の変化、改善の程度に関しては、まとまった報告は無い。

2. 研究の目的

全身性アミロイドーシスにおいて心アミロイドーシスは、生命予後規定因子であるため、長期生存例では心機能の改善が認められる可能性は高い。また、心機能改善が長期予後の改善につながる可能性も考えられる。そこで、本研究では、全身性アミロイドーシスの心機能を超音波を用いて長期経過を観察することで、各種治療介入による心機能変化を観察し、予後との関連を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

【対象患者】

2005 年 7 月から現在までに信州大学医学部附属病院に入院する全身性アミロイドーシス患者を対象とする。基本的に治療後の患者は年 1 回の心エコーフォローとする。AL アミロイドーシスに対するプロテアゾーム阻害薬投与時は、急性期心毒性を示すことがあるため、治療 1 クール (約 3 週間) 毎に、心エコーを行い心機能の低下が無いことを確認しながら、次の治療クールへ移行することとなっている。現在までに、年間延べ人数約 140 か

ら 160 名の患者の心エコーを施行しそのデータを蓄積している。

【治療・検査方法】

現在までに新規患者に関しては、以下のような検査、治療プロトコルを用いてきた。まずは、全身性アミロイドーシスのタイプを診断決定する。すなわち、標的臓器の生検あるいは皮下脂肪の検体をコンゴレッド染色し、アミロイドーシスの有無を確認する。AL アミロイドーシスにおいては血液の λ / κ 比の診断精度が高く、98%の診断率であることが報告されている。心アミロイドーシスが疑われる症例では 99mTc ピロリン酸シンチを行い、心臓への集積の有無を調べる。心筋への集積が認められれば、トランスサイレチン関連アミロイドーシス(ATTRm か ATTRwt どちらか)と診断される。更に、マススペクトロスコーピーによる質量分析を行い、ATTRm か ATTRwt の診断を行う。血液検査に関しては、一般的採血に加え、心筋のダメージや、心負荷の程度を推測するために、トロポニン T, BNP, NT-pro BNP, free light chain などの測定を行う。

治療は、AL に関しては心機能が許す限りはプロテアゾーム阻害薬投与を行い、1クール毎に心機能の評価(採血、心電図、心エコー)を行う。ATTRm に関しては、末梢神経障害を有する患者に対しては Tafamidis 投与が適応となるため、内服を行う。ATTRwt に対しては、現在特異的治療は認められていないため、経過観察を行う。徐脈性不整脈、房室ブロックに対しては、ペースメーカー植え込みなどの対症療法が適応となるため、デバイス植え込みを行う。

心エコー指標に関しては、通常の M モード、2D エコー(胸骨左縁長軸像、同短軸像、心尖部長軸像、2 腔像、4 腔像)の記録を行う。これらは、後のスペックルトラッキングエコー解析(Global longitudinal strain など)ができるモードの画像記録を行う。ドプラ血流に関しては、僧帽弁流入血流、左室流出路駆出血流、肺静脈血流の記録を行う。これらの指標は、拡張障害の程度を知る上で有用な情報となる。また、弁輪部組織ドプラ記録を行い E/e' の測定も行う。

4. 研究成果

アメリカ心臓協会年次集会 2017 年アナハイム

1) 「免疫グリブリン軽鎖(AL)アミロイドーシス患者の心エコーによる長期経過観察」

AL アミロイドーシスに於いて心病変の存在は予後不良を意味する。近年新しい治療が開発されているが、長期予後に関してはデータが存在しない。AL アミロイドーシスの長期予後を明らかにするために研究を行った。連続126症例のうち、経過観察可能であった94患者を対象とした。平均観察期間は1500日出会った。治療前左室壁厚が正常出会った50患者のうち、9患者で左室病変が進行した。一方、治療前心病変があった44患者のうち7患者で心病変の退縮を認めた。30%の患者が心病変の退縮を示し、37%は不変、33%で心病変の悪化を認めた。心病変の退縮が相当の頻度で認められることが明らかとなった。

2) 「AL アミロイドーシスにおける拡張期左室ストレイン、心拍数と長期予後の関連」

左室拡張指標である拡張期左室ストレインの予後予測における意義を検討した。126例のALアミロイドーシスの連続症例を検討した。心エコー指標、バイオマーカー等を調べ、予後規定因子としての意義を検討した。34%の患者が経過観察中死亡した。多変量解析では、拡張期左室ストレイン、拡張早期組織ドプラ、BNP、心拍数が独立予後規定因子であった。これは従来左室長軸方向ストレインが予後規定因子であったとした従来の報告とは異なる結果であった。

3) 「AL アミロイドーシスにおける h-ANP, BNP の組み合わせは心機能指標を予測し得る」

BNP は AL アミロイドーシスに於いて心機能予測指標である。h-ANP と BNP の組み合わせが、心機能予測因子であるかどうかは知られていない。

AL アミロイドーシス 104 例で h-ANP, BNP 値で 4 区分に分類し、心機能を検討した。H-ANP, BNP 両者で高値を示すグループでは、他の 3 グループと比し、左室拡張期指標 (僧帽弁血流速、肺静脈血流、E/e'、左室長軸方向ストレインが異常値を示した。h-ANP, BNP の組み合わせは心機能を推定し得ることが明らかとなった。

アメリカ心臓協会年次集会 2018 年シカゴ

1) 「変異型トランスサイレチンアミロイドーシス (ATTRv) の心エコーによる長期経過観察」

ATTRv に対しては肝移植または tafamidis が治療法であるが、治療後の心機能変化に関するデータは明らかではない。ATTRv 患者 157 例のうち、96 例で長期観察が可能であった。治療前左室壁厚が正常であった患者 49 例のうち、20 例で心病変の進行を認めた。47 例は治療前左室肥大所見を呈したが、19 例で心病変の進行を認めた。96 例中 10 例が心病変の退縮を示し、47 例は不変、39 例で心病変の進行を認めた。治療後も心病変の進行を示す例が相当数存在することが明らかとなった。

ヨーロッパ心臓協会アジア 2019 年シンガポール

1) 「AL アミロイドーシスに於いて、治療後の心病変進行の停止は良好な予後を示す」

AL アミロイドーシスに於いて、心病変の存在は予後不良因子であるが、治療後の心病変進行停止が予後に与える影響は明らかではない。94 例の AL アミロイドーシス患者を経過観察した。28 患者で心病変の退縮を認め、35 患者で不変、31 患者で心病変の進行を認めた。心病変進行が停止したグループは、心病変が進行したグループと比べ、有意に予後良好であった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Jun Koyama et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 Role of echocardiography in assessing cardiac amyloidoses: a systematic review	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Echocardiography	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12574-019-00420-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Minamisawa M, Koyama J, et al.	4. 巻 5
2. 論文標題 Duration of myocardial early systolic lengthening for diagnosis of coronary artery disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 openheart	6. 最初と最後の頁 e000896
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/openhrt-2018-000896	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 Jun Koyama et al.
2. 発表標題 Long-term Serial Echocardiographic Observation in Patients with Familial Amyloid Polyneuropathy after Optimal Therapy
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Session 2018 in Chicago（国際学会）
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Jun Koyama, Kolchiro Kuwahara.
2. 発表標題 Long-term serial echocardiographic observation in patients with systemic light-chain amyloidosis.
3. 学会等名 AHA scientific sessions 2017（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Jun Koyama, Koichiro Kuwahara.
2. 発表標題 Human atrial natriuretic peptide levels in combination with plasma brain natriuretic peptide levels predict cardiac function in patients with light-chain amyloidosis.
3. 学会等名 AHA scientific sessions 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Jun Koyama, Koichiro Kuwahara.
2. 発表標題 Long-term prognostic significance of diastolic wall strain,, and heart rate in patients with light-chain amyloidosis.
3. 学会等名 AHA scientific sessions 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Jun Koyama, Masatoshi Minamisawa, Koichiro Kuwahara
2. 発表標題 Arrest of Progression of Cardiac Amyloidosis after Chemotherapy Predicts Favorable Outcome in Patients with Light-chain Amyloidosis
3. 学会等名 ESC Asia 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	桑原 宏一郎 (Kuwahara Koichirou) (30402887)	信州大学・学術研究院医学系・教授 (13601)	