

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 5 日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K08078

研究課題名(和文) 新しい診断戦略を用いた老人性全身性アミロイドーシスの多施設登録研究

研究課題名(英文) New diagnostic strategy for senile systemic amyloidosis.

研究代表者

北岡 裕章 (Kitaoka, Hiroaki)

高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・教授

研究者番号：10274375

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,000,000円

研究成果の概要(和文)：老人性全身性アミロイドーシスの診断に、高感度トロポニンTおよびTc ピロリン酸シンチグラフィを組み合わせた診断戦略が有効かどうかを検討した。対象は、1)65歳以上、2)心エコーで左室壁12mm以上の心肥大、3)心肥大を説明する他の疾患を認めない患者とした。102件の同意を得て、アミロイドーシスの確定診断を行った。本研究の結果、老人性全身性アミロイドーシス診断のため、高感度トロポニンTが高い感度で有用なこと、一方、高感度トロポニンT高値のみでピロリン酸シンチを行った場合、特異度は高くなく、左室壁肥厚、心電図所見と組み合わせることで高い感度、特異度で診断が可能な事を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

老人性全身性アミロイドーシスは、心不全患者の数パーセントの原因であることは明らかになってきた重要な疾患である。従来の診断率の低さは、本症を強く疑う非侵襲的かつ簡便な検査方法が無かったことに起因していた。本研究で明らかになった高感度トロポニンTの本症の診断に対する感度の高さは、今後本症の早期診断の重要な役割を果たすと思われる。一方、高感度トロポニンTは、他の心疾患や腎機能の影響も受けるため、心エコー所見や心電図所見を組み合わせることで、日常臨床で有用なバイオマーカーであることが確認できた。現在本症の治療が進歩してきており、本研究結果は今後の心アミロイドーシス診療に重要な役割を果たすと考えられる。

研究成果の概要(英文)：We investigated whether a diagnostic strategy combining high-sensitivity troponin T and Tc pyrophosphate scintigraphy is effective for the diagnosis of senile systemic amyloidosis. Inclusion criteria were 1) over 65 years old, 2) cardiac hypertrophy with left ventricular wall or more 12 mm on echocardiography, and 3) no other disease that could explain cardiac hypertrophy. Informed consent from 102 patients were obtained. For the diagnosis of senile systemic amyloidosis, high-sensitivity troponin T was highly sensitive and useful. However, when pyrophosphate scintigraphy was performed only with high troponin T, the specificity was not high. We clarified that it is possible to make a diagnosis with high sensitivity and specificity by combining wall thickening and electrocardiogram findings.

研究分野：循環器内科学

キーワード：老人性全身性アミロイドーシス 高感度トロポニンT ピロリン酸シンチグラフィ 心肥大

1. 研究開始当初の背景

アミロイドーシスは、シート構造を豊富にもつ蛋白質が前駆蛋白となり、プロセッシングを受け、重合、凝集を来すことにより形成されたアミロイド線維が全身の臓器に沈着することで臓器障害を生じる疾患の総称である。心アミロイドーシスは、全身性アミロイドーシスの一部分症であり、トランスサイレチン (transthyretin: TTR) を前駆蛋白とする ATTR アミロイドーシスと免疫グロブリン軽鎖 (L 鎖) を前駆蛋白とする AL アミロイドーシスが主な病型である。前者は、TTR 遺伝子変異による遺伝性 ATTR アミロイドーシス (従来 of 家族性アミロイドポリニューロパシー) と加齢が原因の野生型 ATTR アミロイドーシス (ATTRwt アミロイドーシス ; 従来 of 老人性全身性アミロイドーシス) に分けられる (本課題が採択されたときは、老人性全身性アミロイドーシスが一般的であったが、その後 ATTRwt アミロイドーシスの名称に変更されたため、以後 ATTRwt アミロイドーシスと記載する)。アミロイドーシスの診断確定には組織診断が必要なこともあり、高齢者の多い ATTRwt アミロイドーシスは、十分な精査を行われぬまま、その頻度は少ない疾患であると考えられていた。2010 年代に入り、^{99m}Tc-ピロリン酸シンチグラフィを始めとする骨シンチグラフィが、高い感度、特異度で ATTRwt アミロイドーシスの診断に有用であることが報告されるようになってきた。さらに、我々は心筋障害のバイオマーカーである高感度心筋トロポニン T が、ATTRwt アミロイドーシスで上昇することを報告してきた。よって、両者を組み合わせて、新しい診断アルゴリズムを構築できないかとの発想に至った。

2. 研究の目的

原因不明の高齢心肥大患者において ATTRwt アミロイドーシスの診断における ^{99m}Tc-ピロリン酸シンチグラフィの有用性、^{99m}Tc-ピロリン酸シンチグラフィ陽性の予測における高感度心筋トロポニン T 測定の意義を検討すること。

3. 研究の方法

対象は、1) 65 歳以上、2) 心エコーで左室壁 12mm 以上の心肥大、3) 心肥大を説明しうる他の疾患を認めない患者とした。高感度心筋トロポニン T の測定と ^{99m}Tc-ピロリン酸シンチグラフィを追加し、その診断の有用性を検討した。高感度心筋トロポニン T 高値は 0.0308 ng/ml 以上、^{99m}Tc-ピロリン酸シンチグラフィの陽性は、Grade2 (心臓への集積が肋骨への集積と同じ) もしくは Grade3 (心臓への集積が肋骨への集積より強い) とした。^{99m}Tc-ピロリン酸シンチグラフィが陽性の場合、腹壁脂肪、心筋、皮膚、消化管粘膜などからの生検を行い、免疫染色を含む組織診断を加え、組織診断でトランスサイレチンが陽性であった場合、遺伝子検査を追加し、野生型トランスサイレチン沈着による ATTRwt アミロイドーシスと診断した。

4. 研究成果

(1) 診断ツールとして高感度心筋トロポニン T 測定と ^{99m}Tc-ピロリン酸シンチグラフィを採用したかにより、採用前に診断された A 群患者 (n=8) と採用後に診断された B 群患者 (n=31) 2 つの群に分けた。診断率は A 群よりも B 群の方が高かった (入院患者 1,000 人あたり 1.2 対 5.4、 $p < 0.01$)。B 群の患者は、心房細動の頻度が高く (12.5% 対 58.1%、 $p = 0.044$)、心室中隔および後壁の壁厚は、A 群も B 群で小さかった (心室中隔: 16.1 ± 2.4 mm vs. 13.6 ± 2.8 mm、 $p = 0.023$; 後壁: 0.71 ± 0.11 mm vs. 0.58 ± 0.13 mm、 $p = 0.014$)。左心室駆出率に有意差は認められなかった。

(2) 99mTc-ピロリン酸シンチグラフィ陽性を予測するため、Kumamoto criteria (Cir J2019; 83:1698-1708) に挙げられている3つの因子(高感度心筋トロポニン T 0.0308ng/ml 以上、左室後壁壁厚 13.6 mm 以上、心電図における QRS 幅 120ms 以上) の有用性を検討した。この因子が3つ有る場合、Tc ピロリン酸シンチの陽性率は17例中15例(89%)であった。この3つの因子が全て無い場合の陰性的中率は96%であった。

| Score of the Kumamoto criteria & positive factor | ^{99m} Tc-PYP positive n=70 | ^{99m} Tc-PYP negative n=80 |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 0 | 1 | 23 |
| 1 | 27 | 43 |
| Hs-cTnT ≥0.0308 ng/ml | 26 | 35 |
| LV posterior wall thickness ≥13.6 mm | 0 | 2 |
| Wide QRS (QRS ≥ 120 ms) | 1 | 6 |
| 2 | 27 | 12 |
| Hs-cTnT ≥0.0308 ng/ml and LV posterior wall thickness ≥13.6 mm | 13 | 5 |
| Hs-cTnT ≥0.0308 ng/ml and Wide QRS (QRS ≥ 120 ms) | 14 | 7 |
| LV posterior wall thickness ≥13.6 mm and Wide QRS (QRS ≥ 120 ms) | 0 | 0 |
| 3 | 15 | 2 |
| Hs-cTnT ≥0.0308 ng/ml and LV posterior wall thickness ≥13.6 mm and Wide QRS (QRS ≥ 120 ms) | 15 | 2 |

^{99m}Tc-PYP, technetium-99m pyrophosphate; Hs-cTnT, high-sensitivity cardiac troponin T; LV: left ventricular.

さらに、99mTc-PYP シンチグラフィ陽性に対する高感度心筋トロポニン T の有用性を検討した。3つの因子の中で、高感度心筋トロポニン T 0.0308ng/ml 以上が最も高い感度(97.1%)と最も高い陰性的中率(93.4%)を示した。

| | Sensitivity (%) | Specificity (%) | Positive predictive value (%) | Negative predictive value (%) |
|--------------------------------------|-----------------|-----------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Hs-cTnT ≥0.0308 ng/ml | 97.1 | 38.8 | 58.1 | 93.4 |
| LV posterior wall thickness ≥13.6 mm | 40.0 | 87.5 | 73.7 | 62.5 |
| Wide QRS (QRS ≥ 120 ms) | 42.9 | 78.8 | 63.8 | 61.2 |

^{99m}Tc-PYP, technetium-99m pyrophosphate; Hs-cTnT, high-sensitivity cardiac troponin T; LV, left ventricular.

(3) 手根管症候群は、ATTR アミロイドの30%程度に合併することが報告されている。さらに、手根管症候群は、ATTR 心アミロイドーシスの数年前に発症することが分かっており、ATTR による手根管症候群の診断は、ATTR 心アミロイドーシスの早期診断に有用である可能性がある。そこで ATTR 心アミロイドーシスと診断されておらず、整形外科で手根管症候群の手術を施行した患者における ATTR アミロイド沈着の頻度、ATTR 陽性例での高感度心筋トロポニン T 高値と 99mTc-PYP シンチグラフィ陽性の頻度を検討した。79人の手術例において、27例(34%)で ATTR が陽性であった。27例の患者の内16例で高感度心筋トロポニン T 測定と 99mTc-PYP シンチグラフィが施行され、3例(19%)で 99mTc-PYP シンチグラフィが陽性、3例中2例で高感度心筋トロポニン T が ≥0.0308 ng/mL 以上の高値を認めた。この3名の患者は、過去に ATTR 心アミロイドーシスと診断されておらず、心エコーでも12mmを越す左室壁肥厚も認めなかった。よって、手根管症候群の患者の原因として、ATTR アミロイドーシスが約3割を占めること、それらの患者に対し高感度心筋トロポニン T 測定と 99mTc-PYP シンチグラフィの施行は、心アミロイドーシスの早期診断に有用である可能性を示した。

以上より、高齢者における原因不明の左室肥大患者において、ATTRwt アミロイドーシスに高い感度を有する高感度心筋トロポニン T 測定を行い、高感度心筋トロポニン T 高値患者で 99mTc-PYP シンチグラフィを施行し、ATTR 心アミロイドーシスを診断する戦略は妥当と考えられた。一方この診断アルゴリズムは、特異度は高くないことが明らかになった。

引用文献

(J Cardiol 2022;75:12-19、Circulation Reports 2021;3:338-344)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 7件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 6件）

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Ochi Y, Kubo T, Baba Y, Sugiura K, Ueda M, Miyagawa K, Noguchi T, Hirota T, Hamada T, Yamasaki N, Kitaoka H | 4. 巻 3 |
| 2. 論文標題 Wild-Type Transthyretin Amyloidosis in Female Patients - Consideration of Sex Differences | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Circ Rep. | 6. 最初と最後の頁 465-471 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1253/circrep.CR-21-0067. | 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 - |
| 1. 著者名 北岡裕章 | 4. 巻 4 |
| 2. 論文標題 高齢者心不全と心アミロイドーシス | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 老年内科 | 6. 最初と最後の頁 57-65 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし | 査読の有無 無 |
| 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 Ochi Y, Kubo T, Baba Y, Nakashima Ochi Y, Ueda M, Takahashi A, Miyagawa K, Noguchi T, Hirota T, Yamasaki N, Kitaoka H. | 4. 巻 2 |
| 2. 論文標題 Prediction of Medium-Term Mortality in Japanese Patients With Wild-Type Transthyretin Amyloidosis | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Cir Rep | 6. 最初と最後の頁 314-321 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1253/circrep.CR-20-0031. | 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 - |
| 1. 著者名 Ochi Y, Kubo T, Baba Y, Ueda M, Miyagawa K, Noguchi T, Hirota T, Yamasaki N, Kitaoka H | 4. 巻 77 |
| 2. 論文標題 Validation of the Kumamoto criteria for prediction of 99m technetium pyrophosphate scintigraphy positivity as a strategy for diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis: A retrospective cohort study in Kochi | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 J Cardiol | 6. 最初と最後の頁 124-130 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jjcc.2020.06.019. | 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 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Kitaoka H, Izumi C, Izumiya Y, Inomata T, Ueda M, Kubo T, Koyama J, Sano M, Sekijima Y, Tahara N, Tsukada N, Tsujita K, Tsutsui H, Tomita T, Amano M, Endo J, Okada A, Oda S, Takashio S, Baba Y, Misumi Y, Yazaki M, Anzai T, Ando Y, Isobe M, Kimura T, Fukuda K; Japanese Circulation Society Joint Working Group. | 4. 巻 84 |
| 2. 論文標題 JCS 2020 Guideline on Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Cir J | 6. 最初と最後の頁 1610-1671 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-20-0110. | 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 - |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 越智友梨、北岡裕章 | 4. 巻 24 |
| 2. 論文標題 アミロイドーシスの概念・分類 | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Heart View | 6. 最初と最後の頁 1048-1053 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18885/HV.0000000335 | 査読の有無 無 |
| 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 北岡 裕章 | 4. 巻 275 |
| 2. 論文標題 トランスサイレチン型心アミロイドーシスに対する新規治療薬 | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 医学のあゆみ | 6. 最初と最後の頁 821-822 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 無 |
| 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 Ochi Y, Kubo T, Nakashima Y, Baba Y, Hirota T, Yamasaki N, Yamashita T, Ueda M, Ando Y, Kitaoka H. | 4. 巻 75 |
| 2. 論文標題 Integrated diagnostic approach to wild-type transthyretin cardiac amyloidosis with the use of high-sensitivity cardiac troponin T measurement and 99mTc-pyrophosphate scintigraphy. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 J Cardiol | 6. 最初と最後の頁 12-19 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2019.05.011. | 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 - |

| | |
|--|---------------------|
| 1. 著者名 Ochi Y, Kubo T, Nakashima Y, Takahashi A, Baba Y, Hirota T, Yamasaki N, Kitaoka H. | 4. 巻 21 |
| 2. 論文標題 A case report of an uncommon presentation of 99mtechnetium pyrophosphate scintigraphy in transthyretin cardiac amyloidosis: A potential diagnostic pitfall, pseudo-positive or pseudo-negative? | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 J Cardiol Cases | 6. 最初と最後の頁 50-53 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jccase.2019.09.013. | 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 - |

| | |
|---|---------------------|
| 1. 著者名 北岡裕章 | 4. 巻 38 |
| 2. 論文標題 野生型トランスサイレチン心アミロイドーシス早期診断へのアプローチ | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 BIO Clinica | 6. 最初と最後の頁 36-42 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 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 - |

〔学会発表〕 計2件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

| |
|---|
| 1. 発表者名 越智 友梨, 馬場 裕一, 上田 素子, 宮川 和也, 野口 達哉, 弘田 隆省, 久保 亨, 山崎 直仁, 北岡 裕章 |
| 2. 発表標題 超高齢社会における心エコー図学の役割 高齢者心不全における野生型ATTRアミロイドーシス |
| 3. 学会等名 日本心エコー図学会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 杉浦 健太, 久保 亨, 越智 友梨, 馬場 裕一, 山崎 直仁, 北岡 裕章 |
| 2. 発表標題 野生型トランスサイレチン心アミロイドーシスの早期診断の取り組み |
| 3. 学会等名 日本老年医学会 |
| 4. 発表年 2021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 | 久保 亨 (Toru Kubo) (80325422) | 高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・講師 (16401) | |
| 研究分担者 | 馬場 裕一 (Yuichi Baba) (90598509) | 高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・助教 (16401) | |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|