

症例報告

心電図所見と心臓超音波検査所見の経年的変化から診断に至った 野生型トランスサイレチンアミロイドーシスの一例

岩井勝矢¹⁾ 金田朋也²⁾ 末松哲郎²⁾ 真弓卓也²⁾

¹⁾恵寿総合病院 2022 年度臨床研修医 ²⁾恵寿総合病院 循環器内科

【要旨】

症例は 90 歳男性。77 歳時に未治療の高血圧と左室の拡張および高度の収縮障害によるうっ血性心不全で入院した既往歴がある。高血圧性心不全と診断、薬物による治療により、心不全は管理されていた。しかし、88 歳時に呼吸困難と浮腫が出現し、慢性心不全の急性増悪と診断され入院した。

経年的な心電図変化と心臓超音波検査による左室肥大の進行が疑われたので、心筋生検をして野生型トランスサイレチン型心アミロイドーシスの確定診断に至った。

Key Words : 野生型トランスサイレチンアミロイドーシス, Sokolow index

【はじめに】

野生型トランスサイレチン心アミロイドーシス (ATTRwt 心アミロイドーシス) とは、遺伝子変異がない野生型のトランスサイレチンがアミロイド前駆蛋白となり、アミロイド線維を形成し、心筋細胞間質にアミロイド蛋白が沈着し、形態的、機能的異常をきたす疾患である¹⁾。診断からの生存期間は約 3 年半で、予後不良の疾患である。近年診断方法が進歩し、稀な疾患ではないことが明らかになり、また新規薬剤により治療が進歩したことから、早期発見の重要性が高まっている²⁾。一方で、心アミロイドーシスは心不全を発症する前に緩徐に進行するため、疾患に気づかずに診断が遅れやすいことが報告されている。今回、心電図と心臓超音波検査の経年的な特徴的变化所見から診断に至った ATTRwt アミロイドーシスの一例を経験したので報告する。

本症例報告に関しては患者の同意を得ており、倫理的原則に沿って記述し、匿名性を配慮した。

【症例】

患者：90 歳，男性

主訴：労作時呼吸困難，下腿浮腫

既往歴：腸閉塞 (52 歳)，高血圧 (77 歳)，両眼白内障 (78 歳)，小腸穿孔腹膜炎 (82 歳)，胆嚢結石症 (84 歳)，心不全 (88 歳)，手根管症候群 (88 歳)

家族歴：なし

内服薬：アスピリン錠 100 mg，ボノプラザンフマル酸塩錠 10 mg，アゾセミド錠 60 mg，カルベジロール錠 2.5 mg，トルバプタン錠 7.5 mg，トリクロルメチアジド錠 2.5 mg，エプレレノン錠 25 mg，イルベサルタン錠 50 mg

生活歴：飲酒 日本酒 1 合 / 日，喫煙 40 本 / 日 × 60 年

現病歴：77 歳時に呼吸困難にて救急外来を受診した。胸部 X 線写真において心拡大と軽度の肺うっ血を指摘され、心電図において左室高電位を認めた。心臓超音波検査で心室中隔壁厚 10 mm，左室後壁厚 11 mm，左室拡張末期径 66 mm，左室収縮末期径 55 mm，左室駆出分画 33%，弁膜症を認めず，うっ血性心不全の診断で入院した。冠動脈造影検査で冠動脈狭窄を認めず，未治療の高血圧があり，高血圧性心疾患と診断された。利尿薬，抗血小板薬，アンジ

オテンシンⅡ受容体拮抗薬などの薬物治療が開始され、以後、心不全は安定していた。しかし、88歳時に労作時呼吸困難と浮腫が出現し、心不全の増悪と診断され入院した。

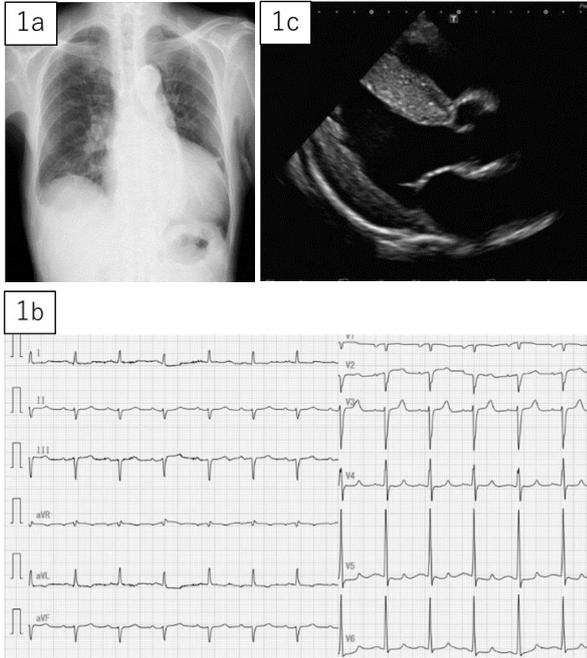


図1 入院時の検査所見

図 1a 胸部 X 線写真：心拡大（心胸郭比 62%）、肋骨横隔膜角は右側で鈍、軽度の肺うっ血を認めた。

図 1b 心電図：洞調律、心拍数 84 / 分、左軸偏位、V3 誘導の R 波の増高不良、V5、V6 誘導で ST 低下、Sokolow index (SV1 + RV5) は 3.02 mV であった。

図 1c 心臓超音波検査：心室中隔壁厚 16 mm、左室後壁厚 15 mm と全周性の著明な左室肥大を認めた。

入院時の身体所見：身長 154.0 cm、体重 60.9 kg、BMI 25.7 kg/m²、体温 36.2°C、血圧 109/61 mmHg、脈拍 89 回 / 分・整、SpO₂ 97%（室内気）、眼瞼結膜に貧血なし黄疸なし、巨舌なし、胸部にラ音を聴取せず、心雑音を聴取せず、腹部は平坦軟で圧痛なし、両下腿に圧痕性浮腫あり、右母指球筋の萎縮あり、手根管症候群による手のしびれが軽度あり。

血液検査所見：異常値には下線を引いた。

WBC 47.7x10² /μl, RBC 313 x10⁴ /μl, Hb 10.8 g / dl, Ht 30.7%, Plt 15.4 x10⁴ / μl, Na 141 mEq / l, Cl 107 mEq / l, K 4.4 mEq / l, 尿酸 7.6 mg / dl, TP 5.5 g / dl, T - Bil 2.14 mg / dl, AST 112 U / l, ALT 72 U / l, γ - GTP 485 U / l, BUN 21.6 mg / dl, Cr 0.90 mg / dl, eGFR 60, LDH 400 U / l, CK 243 U / l, BNP 1537 pg / ml, トロポニン T 0.05 ng / ml

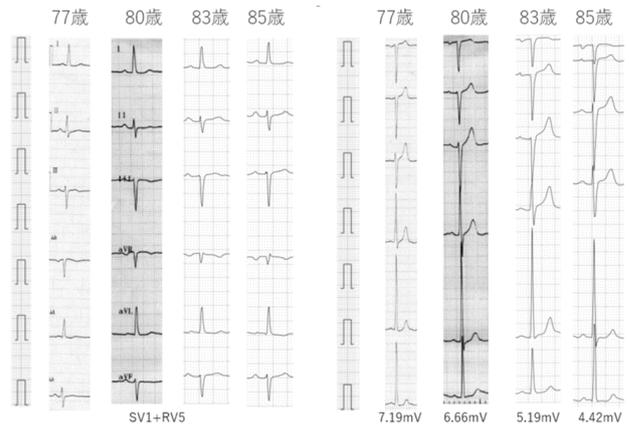


図 2 12 誘導心電図の経時的な推移：77 歳時は、洞調律、正常軸、左室高電位を認め、Sokolow index (SV1 + RV5) は 7.19 mV であった。80 歳時は、左軸偏位、V3 誘導の R 波の増高不良を認め、SV1 + RV5 = 6.66 mV であった。83 歳時は SV1 + RV5 = 5.19 mV、85 歳時は SV1 + RV5 = 4.42 mV と緩徐に電位の減高を認めた。

胸部 X 線写真（図 1a）：心拡大（心胸郭比 62%）、肋骨横隔膜角は右側で鈍、軽度の肺うっ血を認めた。

12 誘導心電図（図 1b）：洞調律、心拍数 84 / 分、左軸偏位、V3 誘導の R 波の増高不良、V5、V6 誘導で ST 低下、Sokolow index (SV1 + RV5) は 3.02 mV であった。

経胸壁心臓超音波検査（図 1c）：心室中隔壁厚 16 mm、左室後壁厚 15 mm と全周性の著明な左室肥大を認めた。左室拡張末期径 49 mm、左室駆出率 38.0%、左房径 43 mm、左室流入波形で拡張早期波（E 波）の減衰時間（DCT）155 ms、E / A 1.82、E / e' 16.2、中等度大動脈弁逆流症、中等度僧帽弁逆流症および中等度三尖弁逆流症（最大圧較差 36.0 mmHg）を認めた。

^{99m}Tc ピロリン酸シンチグラフィ：3 時間後撮影で H / CL 比 = 2.64 であり、grade 3 の高度集積を認めた。

12 誘導心電図の経時的な推移（図 2）：77 歳時は、洞調律、正常軸、左室高電位を認め、Sokolow index (SV1 + RV5) は 7.19 mV であった。80 歳時は、左軸偏位、V3 誘導の R 波の増高不良を認め、SV1 + RV5 = 6.66 mV であった。83 歳時は SV1 + RV5 = 5.19 mV、85 歳時は SV1 + RV5 = 4.42 mV と緩徐に電位の減高を認めた。

表 1 心臓超音波検査のパラメーターの経時的な推移

	77歳	80歳	83歳	85歳	88歳
LVDd/LVDs(mm)	59/45	50/37	52/40	52/39	49/40
LAD(mm)	32	36	37	40	43
IVST/PWT(mm)	10/11	13/13	14/13	14/13	16/15
LVEF(%)	44	48	47	48	38
E/A	<1	0.62	0.61	1.25	1.82

心臓超音波検査のパラメーターの経時的な推移 (表 1) の通りである。

臨床経過：心臓超音波検査で左室肥大の増大と、心電図で左室高電位所見の経年的な電位の減高、V3誘導の R 波の増高不良を認めため心アミロイドーシスを疑い、^{99m}Tc ピロリン酸シンチグラフィを行ったところ、心筋への強い集積を認めた。しかし血清の免疫電気泳動検査で M 蛋白を認めず、血清遊離軽鎖の測定では κ/λ 比 1.16 と正常であり、積極的に AL アミロイドーシスを疑うような所見はなかった。確定診断のため右室心内膜下心筋生検が施行され、心筋間質にアミロイドのびまん性の沈着を認めた。アミロイドは AA 陰性、ATTR 陽性、 β_2 -MG 陰性、AL - κ 陰性、AL - λ 陰性よりトランスサイレチン心アミロイドーシスと診断した。遺伝子検査でトランスサイレチン遺伝子に変異を認めず、野生型と診断した。トランスサイレチン四量体安定化薬であるタファミジスは、NYHA Class IV であり効果が期待できないと判断し投与を断念した。その後も心不全による入退院を繰り返し、90 歳時に心不全の増悪のため永眠した。

【考察】

全身性アミロイドーシスは全身の様々な臓器にアミロイド蛋白が沈着することで機能障害を起こす疾患の総称である。心アミロイドーシスは心臓の間質にアミロイドが沈着し、形態的かつ機能的な異常をきたす病態である。心アミロイドーシスをきたす主要な病型は遺伝性の ATTRv 型と非遺伝性の ATTRwt 型、AL 型に大別される¹⁾ (表 2)。

ATTRwt 心アミロイドーシスは、8 割以上が男性、発症年齢は平均 77 歳と高齢であり、発症から診断までに 1 年以上を要したと報告されている²⁾。また 34

表 2 アミロイドーシスの病型分類

全身性アミロイドーシス		
アミロイド蛋白	アミロイド前駆蛋白	アミロイドーシス臨床病型
ATTRv	トランスサイレチン (変異型)	遺伝性トランスサイレチンアミロイドーシス (旧病名: 家族性アミロイドポリニューロパチー)
A β 1	アポリポ蛋白 A-I (変異型)	遺伝性アポリポ蛋白 A-I アミロイドーシス
A β 2	アポリポ蛋白 A-II (変異型)	遺伝性アポリポ蛋白 A-II アミロイドーシス
A β 3	アポリポ蛋白 C-II (変異型)	遺伝性アポリポ蛋白 C-II アミロイドーシス
A β 4	アポリポ蛋白 C-III (変異型)	遺伝性アポリポ蛋白 C-III アミロイドーシス
ALys	リゾチーム (変異型)	遺伝性リゾチームアミロイドーシス
AFib	フィブリンogen α 鎖 (変異型)	遺伝性フィブリンogen アミロイドーシス
ACys	シスタチン C (変異型)	遺伝性シスタチン C アミロイドーシス
A β_2 M	β_2 ミクログロブリン (変異型)	遺伝性 β_2 ミクログロブリンアミロイドーシス
APrP	プリオン蛋白 (変異型)	遺伝性全身性 PrP アミロイドーシス
ATTRwt	トランスサイレチン (野生型)	野生型トランスサイレチンアミロイドーシス (旧病名: 老人性全身性アミロイドーシス)
AL	免疫グロブリン L 鎖	AL アミロイドーシス
AH	免疫グロブリン H 鎖	AH アミロイドーシス
AA	血清アミロイド A	AA アミロイドーシス
A β_2 M	β_2 ミクログロブリン	透析関連アミロイドーシス
限局性アミロイドーシス		
A β	A β 前駆蛋白質 (野生型, 変異型)	Alzheimer 病, 脳アミロイドアンギオパチー
APrP	プリオン蛋白 (野生型, 変異型)	Creutzfeldt-Jakob 病
ACys	シスタチン C (変異型)	遺伝性脳アミロイドアンギオパチー
ABri	ABri 前駆蛋白質 (変異型)	家族性英国型認知症
ADan	ADan 前駆蛋白質 (変異型)	家族性デンマーク型認知症
ACal	アロカルシトニン	甲状線癌病に関連
AAPP	アミリン	II 型糖尿病に関連
AANP	ANP	限局性心房アミロイドーシス
APro	プロラクチン	プロラクチン産生腫瘍
ALac	ラクトフェリン	角膜アミロイドーシス
AKer	ケラトエピセリン	角膜アミロイドーシス
AMed	ラクトアドヘリン	大動脈中膜アミロイドーシス
AIns	インスリン	インスリンアミロイドーシス (糖尿病)
AL	免疫グロブリン L 鎖	限局性結節性アミロイドーシス

(Benson MD, et al. 2018³⁾ を参考に作表)
 日本循環器学会. 2020 年版 心アミロイドーシス診療ガイドラインから引用。 https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2020_Kitaoka.pdf
 2024 年 4 月 1 日閲覧

%が過去に異なる診断がなされており、高血圧性心疾患の診断が最も多かったとされている²⁾。本例では未治療の高血圧の既往があり、左室拡大と左室収縮障害を認め、高血圧性心疾患と診断されていた。薬物治療により心不全が改善し、心機能の回復が認められたことから、高血圧性心疾患の診断は妥当であり、その後心アミロイドーシスを併発したと考えられた。心電図や心臓超音波検査は心アミロイドーシスを疑うためのスクリーニング検査として有用である。心アミロイドーシスでは、低電位所見、偽梗塞パターンが有名であるが、ATTRwt アミロイドーシスではそれぞれ 22%、62%に認めたとされ、必ずしも高頻度ではない²⁾。一方、低頻度ではあるが、心アミロイドーシスの約 10%に左室高電位の所見が認められたとの報告があり²⁾、左室高電位であっても、心アミロイドーシスの可能性があることを念頭に入れた診療を行う必要がある。本例では高血圧性心疾患と診断された 77 歳時の心電図では、Sokolow index は 7.19 mV と高電位を認め、これは高血圧性心疾患の影響と考えられた。その後 Sokolow index (SV1 + RV5) は、徐々に低下した。一方、心

臓超音波検査では心室中隔壁厚 10 mm, 左室後壁厚 11 mm であり, 左室肥大はごく軽度であったがその後の経年的変化において 4 mm の左室肥大の増大を認めた。心電図の電位が減高したにも拘わらず左室肥大の増大を認めた所見は心アミロイドーシスに特徴的だと考える。本例のようにもともと左室高電位がある場合には, 過去の心電図と比較しなければ経年的な電位の低下に気づかず, 発見が遅れる可能性があり注意が必要である。さらに, 本症例では評価できなかったが, Sokolow index を壁厚で除し voltage / mass ratio 低値が心アミロイドーシスの診断に有用とされている¹⁾。

最近では心筋壁厚 ≥ 12 mm の症例で, 全身性アミロイドーシスを疑う所見が一つ以上ある場合には, スクリーニング検査を行うことによって心アミロイドーシスの存在の有無を早期診断することが可能との報告もある⁴⁾。本例では心アミロイドーシスの診断時に手根管症候群の合併を認めた。手根管症候群と診断されたのは 88 歳だが, 以前より手のしびれを自覚しており 88 歳以前から手根管症候群を合併していた可能性は否定できない。ATTRwt アミロイドーシスの診断に先行して手根管にアミロイドが沈着し手根管症候群を発症する例が 40 ~ 50% と高く, また手根管症候群や脊柱管狭窄症などの軟部組織のアミロイド病変は ATTRwt アミロイドに関連する心筋症の臨床的発言に先行するとの報告がある⁵⁾。88 歳で手根管症候群と診断されており, それ以前からも症状を認めていたことからその原因がアミロイドーシスであったことは否定できない。手根管症候群と診断された時点で今回のような精査を行っていたなら, より早期診断につながった可能性が示唆される。

近年 ^{99m}Tc ピロリン酸シンチグラフィを利用したシンチグラフィは ATTR 心アミロイドーシスで高率に陽性となり, ATTR 心アミロイドーシスの検出に非常に有用であることが明らかとなった⁶⁾。 ^{99m}Tc ピロリン酸シンチグラフィが陽性の場合, AL アミロイドーシスが除外できれば ATTR 心アミロイドーシスの診断特異度と陽性的中率は 100% と報告されている¹⁾。本例でも心筋に強い集積を認め, 侵襲的な心

筋生検を実施するための根拠となった。

ATTR 心アミロイドーシスは予後不良な疾患であるが, 近年, トランスサイレチン四量体安定化剤であるタファミジスが ATTR アミロイドーシスの予後を改善することが報告され, わが国でも 2019 年に認可された^{1,7,8)}。2022 年のアメリカ心臓病学会のガイドラインでは, NYHA I ~ III の心不全症状でタファミジスが推奨されている⁶⁾。本症例は NYHA IV であったため, タファミジスを使用しなかったが, NYHA I ~ III の時点で使用すれば高齢であっても予後が改善する可能性がある。以上から高齢者の左室肥大を認めた場合には, 手根管症候群や脊柱管狭窄症などの軟部組織のアミロイド病変の有無を積極的に検索することが重要である。

【結語】

高血圧性心疾患に続発した ATTRwt アミロイドーシスの一例を経験した。心臓超音波検査で左室肥大の増大にも拘らず, 心電図で左室高電位が経年的に減高する特徴的な所見を認めた。高齢者の左室肥大を認めた場合には, 手根管症候群や脊柱管狭窄症などの軟部組織のアミロイド病変の有無を積極的に検索することが重要である。

【文献】

- 1) 日本循環器学会. 2020 年版 心アミロイドーシス診療ガイドライン. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2020_Kitaoka.pdf (2023 年 4 月 1 日閲覧)
- 2) González-López E, Gagliardi C, Dominguez F, et al.: Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: disproving myths. *Eur Heart J* 38: 1895-1904, 2017.
- 3) Siqueira-Filho AG, Cunha CL, Tajik AJ, et al.: M-mode and two dimensional echocardiographic features in cardiac amyloidosis. *Circulation* 63: 188-196, 1981. PMID: 7438392
- 4) Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al.: Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement

of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 42: 1554-1568, 2021.

5) Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al: Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 133(24): 2404-2412, 2016.

6) 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines

7) Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, et al.: Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 79: 785-792, 2012.

8) Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al: ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 379: 1007-1016, 2018.