

日本心臓病学会 × メディカルトリビューン 共同企画

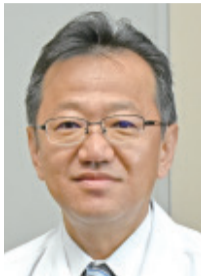


ガイドライン改訂のポイント

INTERVIEW 第5回

心アミロイドーシス診療ガイドラインについて聞く

日本心臓病学会は、医療関係者に対して心疾患診療の普及啓発を行っており、その一環として今回、循環器関連ガイドラインのインタビューシリーズをMedical Tribuneとの共同企画で始めた。本シリーズでは、日本心臓病学会会員でガイドライン作成委員会のメンバーに、ガイドラインの改訂ポイントなどについて解説してもらう。第5回は、今年(2020年)3月に刊行された『2020年版 心アミロイドーシス診療ガイドライン』(以下、GL)について、高知大学老年病・循環器内科学教授の北岡裕章氏に聞いた。



北岡 裕章氏

認知度の高まり、治療の進歩を受け策定へ

折り畳み異常を来した前駆蛋白質がアミロイド線維を形成し、心臓に沈着することでさまざまな機能障害を起こす心アミロイドーシスは、これまで循環器内科医をはじめ多くの医師がまれな疾患と考えてきた。

しかし4~5年前から、幾つかの報告により、トランスサイレチン型(ATTR)心アミロイドーシスの患者数は決して少なくなく、特に野生型ATTR(ATTRwt)アミロイドーシスは日常診療で比較的多く見られることが明らかになってきた。

心アミロイドーシスに対する治療も近年急速に進歩を遂げている。昨年には、それまで遺伝性ATTR(ATTRv)アミロイドーシス患者の末梢神経障害治療薬として保険収載されていたタファミジスについて、ATTR心アミロイドーシスに対する適応も追加された。

「こうした情勢から、心アミロイドーシスの診療指針となるガイドラインを策定する機運が高まった」と北岡氏は説明する。策定に当たっては「心アミロイドーシスが全身性アミロイドーシスの一部分症である点を踏まえ、全身性アミロイドーシスの診療を専門とする脳神経内科医や血液内科医、それに病理医などとも緊密に連携した」と振り返った。

未知の部分が多いATTRwt

心アミロイドーシスは①免疫グロブリン軽鎖(AL)アミロイドーシス②ATTRwtアミロイドーシス③ATTRvアミロイドーシス④Amyloid A蛋白(AA)アミロイドーシスに分類される(表)。

GLでは、これらのうち心アミロイドーシスの主因となる①~③について記述している。中でも②は近年、特に問題視されているという。

その理由について、北岡氏は「免疫グロブリン性および遺伝性アミロイドーシスは、脳神経内科や血液内科など

で多く診療されており、知見も蓄積されている。それに対し、ATTRwtアミロイドーシスは頻度も含め疾患に対する概念が急速に変化してきたためである」と説明。また、「治療の選択肢が限られている左室駆出率(LVEF)が保持された慢性心不全(HFpEF)の原因として、少なからずATTRwtアミロイドーシスが含まれていることも、この疾患への対策が急がれるゆえである」と続けた。

手根管症候群には要注意

GLではATTRwtアミロイドーシス患者の約4~5割が手根管症候群の既往を有する点に触れ、診断の参考になる身体所見として、Phalen徴候やTinel徴候を例示した。

これらの所見に加え、疫学的に高齢男性でATTRwtアミロイドーシスが多く見られるため、北岡氏は「高齢男性で、心不全の症状が現れる前に手根管症候群や脊柱管狭窄症などの整形外科疾患を有していた場合は、特に同疾患を発症している可能性が高く留意すべきである」と解説。「こうした特徴を有することから、整形外科医は日常診療でATTRwtアミロイドーシス患者と対面する頻度が比較的高く、循環器専門医との橋渡し役を担う必要がある」と付言した。

診断の要となるピロリン酸シンチグラフィ

心アミロイドーシス、とりわけATTR

心アミロイドーシスの診断において、アミロイドの組織沈着を強く疑うことのできるピロリン酸シンチグラフィの施行は非常に重要であるという。

この検査はGLでクラスI(エビデンスレベルC)として推奨し、心アミロイドーシスの診療アルゴリズムにも組み込んでいる。

北岡氏は「心アミロイドーシスの確定診断には組織生検が必要だが、侵襲性を伴う。組織生検の実施に確固とした根拠を与えられるようになったピロリン酸シンチグラフィの意義は大きい」と評価した。加えて、「心アミロイドーシスの有無を正確に鑑別できれば、その後の心不全に対する薬物/非薬物療法の方針も明確になる。そういう意味でも、ピロリン酸シンチグラフィの重要性は高い」と強調した。

なお同検査は今年7月時点で保険適用外であり、今後の適用が待たれるとした。

心アミロイドーシスに対して禁忌となるHFpEFの治療薬も

心アミロイドーシスの薬物療法においては、まず投与を避けるべき治療薬を把握する必要がある。

特にHFpEFを併発した心アミロイドーシスに対する薬物療法では、心房細動中の心拍数を調節する目的でジギタリス製剤を用いると、アミロイド蛋白と結合して薬剤の感受性が亢進。通常用量で致死性不整脈を誘発する恐れがあるため禁忌とされる。

さらに、非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬のベラパミルやジルチアゼムの静脈内投与は心筋の収縮力を低下させる懸念があり、収縮能が低下した患者には使用しないよう記載している。両薬には心拍数を低下させる作用が強く出るリスクもあり、ALアミロイドーシスへは原則使用しないよう推奨する記述もある。

一方、ペースメーカーなどを使用する非薬物療法に際しては、心アミロイドーシスの患者で不整脈が多く見られる点に鑑み、定期的に心電図やホルター心電図、ループ式植込み型心電計による異常所見の早期検出に努めるべきとしている。

機序や剤形の異なる疾患特異的治療薬が2剤

ATTR心アミロイドーシスの疾患修飾療法として、GLが推奨している

のはタファミジス(1日1回経口投与)とパチシラン(3週間に1回静脈注射)で、前者はトランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーの末梢神経障害の進行抑制およびATTR心アミロイドーシス(野生型および変異型)を対象に、後者はトランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーのみを対象に保険適用されている。

タファミジスはTTR4量体のサイロキシン結合部位に結合してアミロイド線維の形成を抑制し、パチシランは肝臓でのTTR蛋白質の産生を抑制する。

タファミジスについては、多施設共同国際第Ⅲ相試験ATTR-ACTにおいて、プラセボ投与群と比べ、ATTRvおよびATTRwtを含むATTR心アミロイドーシス症例の全死亡率を有意に低下させたことが報告されている(N Engl J Med 2018; 379: 1007-1016)。

この報告について、北岡氏は「心アミロイドーシス患者における生命予後の改善を初めて示した試験であり意義深い」と評しつつ、「ニューヨーク心臓協会(NYHA) Class IVの心不全患者、高度の腎機能障害や著しい低栄養の患者などは対象から除外されており、全ての心アミロイドーシス患者で有効性が認められたわけではない点に留意すべきである」と指摘した。

タファミジスとパチシランにはこのような相違点があり、将来的には併用療法やさまざまな使い分けも考えられるが、「両薬とも、沈着したアミロイドを溶解するわけではなく進行を抑えるものであり、極めて高額である。そのため、安易な投与は控えて至適患者を選ぶよう心がけるべきである」と同氏は注意を促した。

全ての基本は適切な診断にあり

GLの刊行が象徴するように、循環器内科医の間では心アミロイドーシスの認知度がかなり高まってきた。しかし、「一般内科医や実地医家にとっては、まだまだ耳慣れない疾患だと思われる」と北岡氏は推測し、「まずは心アミロイドーシスの正確な診断法を知ってほしい」と訴えている。

その上で、「的確に診断し、リスクの高い治療薬は使わないといったことを心がけるだけでも大きな意義がある。GLで心アミロイドーシスに関する理解を深め、活用してもらいたい」と呼びかけた。

表 心アミロイドーシスの病型分類

	前駆蛋白	基礎疾患	障害臓器				その他	治療
			心臓	腎臓	肝臓	末梢神経(自律神経)		
AL	免疫グロブリン自由軽鎖	形質細胞異常	+++	+++	++	+(+)	軟部組織、消化管	化学療法、自家幹細胞移植
ATTRwt (旧病名: 老人性全身性アミロイドーシス)	野生型TTR	加齢	+++	+	-	+	手根管症候群	トランスサイレチン安定化薬
ATTRv (旧病名: 家族性アミロイドポリニューロパチー)	変異型TTR	TTR遺伝子変異	++	+	-	+++ (+++)	消化管、眼	肝移植 トランスサイレチン安定化薬 核酸医薬
AA	SAA	炎症性疾患(関節リウマチなど)	-/+	+++	+	-	消化管	炎症抑制

SAA: 血清アミロイドA蛋白 (Wechalekar AD, et al. 2016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. https://www.j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2020_Kitaoka.pdf (2020年8月閲覧))