

当院における心アミロイドーシスの臨床的特徴

徳本 秀哉*	盛重 邦雄	青木 良平
田渕 拓也	上甲 謙亮	大高 直也
古川 大祐	中城 総一	堀本 拡伸
松坂 英徳		

背 景

心アミロイドーシスは、心筋の間質にアミロイド線維が沈着し、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、モノクローナルな免疫グロブリン軽鎖由来のアミロイドタンパクが原因となるALアミロイドーシスと変異したトランスサイレチン (TTR) タンパクが原因となるATTRアミロイドーシスである。さらにATTRアミロイドーシスは、遺伝子変異が原因となる遺伝性ATTR (ATTRv) アミロイドーシスと遺伝子変異を伴わない野生型ATTR (ATTRwt) アミロイドーシスに分類される。TTRは、本来4量体として機能するが、不安定なTTRが4量体を形成出来ずにアミロイド線維として臓器に沈着することで臓器障害をきたすと考えられている。海外の剖検症例での検討では、80歳以上の約25%、90歳以上の約37%に心臓へのアミロイド沈着を認めたと報告されている^{2),3)}。同様に、わが国からは、80歳以上の剖検症例のうち12%に野生型トランスサイレチンの沈着を認めたとする報告がある⁴⁾。したがって、心アミロイドーシスの潜在的患者数は、現在報告されている患者数よりもはるかに多い可能性が示唆される。心アミロイドーシスは、アミロイドタン

パクの沈着による心筋肥大と拡張障害による心拍出量の低下をきたし、進行すると拡張障害のみならず、収縮障害もきたし、心房細動や刺激伝導障害など不整脈の出現も増加してくる。病状の進行を防ぐ手段としては、アミロイドーシスの原疾患に対する治療が主軸となるが、いずれの病型においても、診断からの平均余命が数年以内と極めて予後不良な疾患群である。原疾患に対する治療として、ALアミロイドーシスに対しては自家末梢血幹細胞移植併用大量メルファラン療法やシクロホスファミド、ボルテゾミブ、デキサメタゾン、グラツマブの組み合わせなどの化学療法が推奨されている^{5)~7)}。TTR4量体安定化薬であるタファミジスが近年ATTR型心アミロイドーシスに対する治療薬として、海外及び本邦において適応承認を取得した。タファミジスは、ATTR-ACT試験において、心アミロイドーシスの生命予後を改善し得ることを示した初めての治療薬であるが、同研究では死亡率の減少効果が観察されるのに投与開始後1年半以上を要すること、サブグループ解析でNYHA IIIの心不全状態にある患者において、心血管事象関連による入院の発生率に抑制効果が確認できなかったことなどから、発症早期での投与が必要と考えられている⁸⁾。早期の治療介入のためには、何より心アミロイドーシスの

*松山赤十字病院 循環器内科

早期診断が重要である。しかしながら、心アミロイドーシスを疑うきっかけとしての心不全症状自体が特異性に乏しいこともあり、早期診断は簡単ではない。今回我々は、心アミロイドーシス診断において、非侵襲的で簡便に施行可能な体表12誘導心電図と心臓超音波検査の組み合わせに着目した。当院での心アミロイドーシス症例における、心電図および心臓超音波検査の特徴・傾向とともに、早期診断における両検査の有用性に関して検討した。

方 法

2016年4月1日から2021年8月1日までに当院にて心アミロイドーシスと診断された11例（男性10例、女性1例、平均年齢 71 ± 6 歳）を対象とした。心電図、心エコー所見は当科初診時の所見を参照した。心電図での四肢誘導低電位は全肢誘導のQRS振幅が 0.5 mV 以下を基準とした。心エコー装置はPhilips社製HD15、探触子はセクター探触子を使用した。左室長軸像での、左室拡張末期径(LVDd)、左室収縮末期径(LVDs)、左室中隔壁厚(IVSD)、左室自由壁厚(PWTD)、左房径(LAD)を測定した。左室収縮率(LVEF)はTeich法及び断層法で計測した。12誘導心電図においてCornell Voltage, Sokolow-Lyon Voltage, Limb Voltageの各指標は下記の通り定義される。Mass-voltage ratioは下記の通り計算した。数値については平均値 \pm 標準偏差で表記した。

Voltage

Cornell Voltage (mV): V3のS波高とaVLのR波高の和

Sokolow-Lyon Voltage (mV): V1のS波高とV5またはV6(いずれか大きい方)のR波高の和

Limb Voltage (mV): I, II, III, aVL, aVF, aVRのQRS高の和

計算式

$$\text{BSA} (\text{m}^2) = \text{身長}^{0.725} \times \text{体重}^{0.425} \times 0.007184$$

$$\text{LVMI} (\text{gm}/\text{m}^2) = (0.8 * \{1.04 * \{(\text{IVSD} + \text{LVDd} + \text{PWTD})^3 - \text{LVDd}^3\} - 14\} + 0.6) / \text{BSA}$$

$$\text{mass-voltage ratio} (\text{gm}/\text{mV}/\text{m}^2) = \text{LVMI}/\text{Voltage}$$

LVMI: LV mass index, BSA: 体表面積, Voltage: Cornell Voltage または Sokolow-Lyon Voltage または Limb Voltage

結 果

対象11例のうち9例(81.8%)がATTR心アミロイドーシスと診断された。2例(18.2%)はAL心アミロイドーシスであった。9例のATTR心アミロイドーシスのうち、8例は心筋生検、1例は心筋シンチグラフィで確定診断された。6例(66.7%)でタファミジスが導入された。Table 1に対象の患者背景を示す。

併存疾患について

高血圧が最も多く7例(63.6%)に認めていた。次いで慢性腎臓病が6例(54.5%)だった。アミロイドーシスに特徴的とされている手根管症候群、脊柱管狭窄症、腱板断裂はそれぞれ3例(27.3%、うち1例が両側)、2例(18.2%)、1例(9.1%)に認めていた。

心電図所見について

Fig. 1, Fig. 2に典型的なATTR心アミロイドーシス症例の心電図、心エコー所見を示す。また各症例の心電図所見をTable 2に示す。

a) 低電位, mass-voltage ratio 高値

ALアミロイドーシスでは23~64%, ATTRwtアミロイドーシスで13~40%, ATTRvアミロイドーシスで23~38%に低電位を認めると報告されている¹⁾。今回の結果では、低電位の定義を満たす症例は3例(27.3%)だが、10例(90.9%)で四肢誘導のいずれかにおいて低電位(QRSの振幅が 0.5 mV 以下)を認めていた。当科初診時以前に当院にて12誘導心電図が記録されている6例のうち2例で四肢誘導の電位が減降していた。

全四肢誘導で低電位を認めたのは3例(27.3%)、3つ以上の誘導で低電位を認めたのは6例(54.5%)だった。低電位の指標としてCornell Voltage, Sokolow-Lyon Voltage, Limb Voltageの3つが提唱

Table 1

年齢 (歳)	71 ± 6
性別, 男性の割合 (%)	10 (91)
身長(cm)	161.7 ± 8.8
体重(kg)	62 ± 8.5
基礎疾患	
高血圧, n(%)	7 (63.6)
糖尿病, n (%)	4 (36.4)
冠動脈疾患, n(%)	2 (18.2)
慢性腎臓病, n(%)	6 (54.5)
手根管症候群, n(%)	3 (27.3)
脊柱管狭窄症, n(%)	2 (18.2)
腱板断裂, n(%)	1 (9.1)
甲状腺機能低下症, n(%)	2 (18.2)
下肢静脈瘤, n(%)	2 (18.2)
血液検査	
血清クレアチニン (mL/min)	1.8 ± 1.3
ヘモグロビン(g/dL)	13 ± 2.2
BNP (pg/L)	384.7 ± 293.8
心電図所見	
心房細動, n (%)	2 (18.2)
平均 PR 時間 (sec)	0.030 ± 0.020
平均 QRS 時間 (sec)	0.10 ± 0.01
脚ブロック, n (%)	0 (0)
四肢誘導低電位, n (%)	3 (27.3)
偽梗塞パターン, n (%)	6 (54.5)
心エコー所見	
LVEF (%) (Teich 法)	47.9 ± 13.6
LV end-diastolic diameter (mm)	46.1 ± 5.6
IVSD (mm)	15.3 ± 7.9
PWTD(mm)	12.5 ± 0.9
LAD(mm)	42.8 ± 4.9

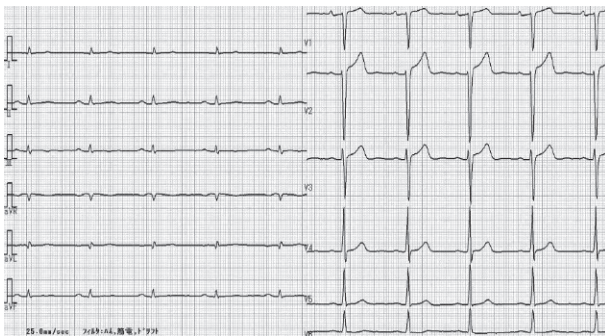


Fig. 1 ATTR心アミロイドーシスの心電図
四肢誘導の低電位, R 増高不良を認める.

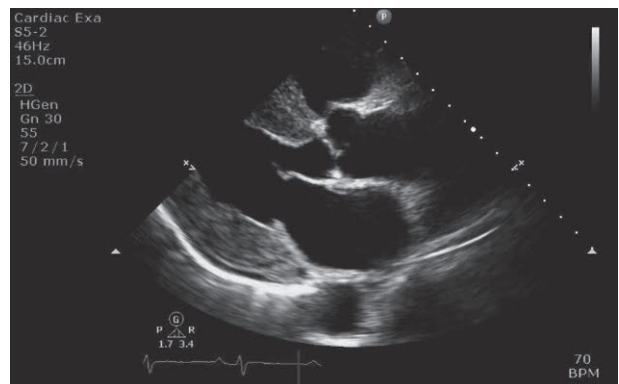


Fig. 2 ATTR心アミロイドーシスの心エコー
全周性の心肥大を認める.

Table 2

症例	低電位の誘導数(四肢誘導)	偽梗塞パターン	脚ブロック	PR(sec)	QRS(sec)	QTc (sec)
1	3	なし	なし	0.16	0.088	0.46
2	2	あり	なし	0.62	0.11	0.48
3	0	あり	なし	0.17	0.12	0.47
4	6	なし	なし	0.58	0.11	0.43
5	3	なし	なし	0.27	0.11	0.43
6	1	あり	なし	0.23	0.12	0.46
7	3	なし	なし	0.20	0.094	0.42
8	1	なし	なし	0.11	0.079	0.40
9	6	あり	なし	0.19	0.11	0.45
10	2	あり	なし	0.18	0.12	0.51
11	6	あり	なし	0.69	0.088	0.45
平均	2			0.20	0.11	0.45

Table 3

症例	Cornell Voltage(mV)	Sokolow-Lyon Voltage(mV)	Limb Voltage(mV)
	mass-voltage ratio (gm/mV/m ²)	mass-voltage ratio (gm/mV/m ²)	mass-voltage ratio (gm/mV/m ²)
1	2.0	3.7	5.0
	51.9	27.7	20.4
2	2.0	1.8	3.8
	58.4	64.3	30.3
3	1.6	3.4	5.4
	60.8	28.3	18.0
4	2.1	2.0	1.7
	59.5	61.0	71.9
5	1.9	1.6	3.1
	55.9	68.2	33.8
6	4.2	4.1	6.0
	40.4	41.0	28.6
7	2.8	2.6	4.2
	49.1	53.1	32.3
8	1.9	1.9	4.9
	169.1	170.8	66.9
9	2.3	3.2	2.3
	73.6	55.0	76.5
10	1.3	1.4	3.5
	130.3	116.3	46.9
11	2.9	2.3	3.2
	59.0	72.7	53.6
平均	2.3±0.8	2.5±0.9	3.9±1.3
	73.5±37.7	68.9±39.7	43.6±19.9

されている⁹⁾。Cornell Voltage は V3 の S 波と aVL の R 波の合計, Sokolow-Lyon Voltage は V1 の S 波と V5 または V6 のうち電位が大きい方の R 波の合計, Limb Voltage は I, II, III, aVL, aVF, aVR

の QRS 電位の合計で表される。また, 左室の容積を電位で除した mass-voltage ratio は心アミロイドーシスの予後と相関するとされている¹⁰⁾。各指標における電位及び, mass-voltage ratio を **Table 3** に

Table 4

症例	EF(Teich 法, %)	EF(断層法, %)	LVDd(mm)	LVDs(mm)	IVSD(mm)	PWTD(mm)	LAD(mm)	中等度以上の弁膜症
1	55.1	58.2	40.3	28.9	12.3	12.5	44.1	なし
2	62.0	57.4	40.1	26.9	14.3	12.6	36.5	なし
3	53.3	57.5	41.0	29.9	10.7	12.2	39.6	なし
4	28.1	21.6	48.8	42.2	12.7	12.1	46.8	僧帽弁閉鎖不全症
5	63.7	59.4	46.6	30.5	11.9	12.4	47.3	なし
6	34.0	31.0	51.0	43.0	14.0	14.0	48.0	なし
7	57.9	57.1	43.6	30.4	13.3	14.2	42.4	なし
8	62.0		40.0	26.0	11.0	11.0	32.0	なし
9	24.2	30.7	50.2	44.6	13.3	12.5	43.0	大動脈弁閉鎖不全症
10	44.7	41.6	47.1	36.7	13.4	12.8	42.0	大動脈弁閉鎖不全症
11	42.0	38.4	58.6	46.3	12.1	11.4	48.8	大動脈弁閉鎖不全症
平均	47.9±13.6	45.3±13.6	46.1±5.6	35.0±7.3	12.7±1.1	12.5±0.9	42.8±4.9	
中央値	53.3	49.35	46.6	30.5	13.3	12.5	43.0	

示す。いずれの指標においても mass-voltage ratio は高値であった。日本人 HFpEF 患者 284 人を対象とした、mass-voltage ratio (Sokolow-Lyon Voltage を用いて計算) と予後の関連についての報告では、mass-voltage ratio によって 5 つの群に分類しているが、最も mass-voltage ratio が高い群は 71.8 g/m²/mV で有意に予後不良とされている¹¹⁾。本集団では Sokolow-Lyon Voltage の mass-voltage ratio が平均で 68.9 g/m²/mV と全体的に高値を認めていた。

b) 異常 Q 波, R 波増高不良 (偽梗塞パターン)

冠動脈疾患がないにもかかわらず、心筋梗塞で認められる異常 Q 波や R 波増高不良を認める所見は“偽梗塞パターン”と呼ばれる。偽梗塞パターンは、AL アミロイドーシスで 15~69%、ATTRwt アミロイドーシスで 18~71%、ATTRv アミロイドーシスでも 18~69%と、高頻度で認められる¹⁾。

当院では偽梗塞パターンは 6 例 (54.5%) と高率に認めていた。

c) 伝導障害 (房室ブロック, 脚ブロック, 心室内伝導障害)

房室ブロックの合併率は、AL アミロイドーシスで 15~26%、ATTRwt アミロイドーシスで 11~33%、ATTRv アミロイドーシスで 25~45%と報告されている。また、右脚ブロックの陽性率は AL アミロイドーシスでは 3~19%、ATTR アミロイ

ドーシスでは 12~16%、左脚ブロックは AL アミロイドーシスで 4~6%、ATTR アミロイドーシスで 7~40%と報告されている¹⁾。

当院では脚ブロック、房室ブロックともに認めなかった。

d) 心房細動

心房細動はアミロイドーシスに特異的な所見ではないが、ATTRwt アミロイドーシスでは頻度の高い所見である。心房細動の合併は、AL アミロイドーシスでは 6~32%、ATTRv アミロイドーシスでは 5~17%、ATTRwt アミロイドーシスでは 27~67%で認められると報告されている¹⁾。

当院では初診時に心房細動を認めたのは 2 例 (18%) のみで、いずれも発作性心房細動であった。さらに 5 例 (45.5%) でその後心房細動の発症が確認されており、11 例中 7 例と極めて高率に心房細動の発症を認めた。

心エコー所見について

心アミロイドーシスでの心エコー所見で特徴的とされているのは、拡張末期左室径および収縮時左室壁振幅の減少、収縮末期径の増加、心嚢液貯留である¹²⁾。また、対称性左室肥大、左室腔の狭小化、左房径の拡大等も典型的所見である¹³⁾。左室壁肥厚と低電位心電図の組み合わせは心アミロイドーシスの特異的所見で、AA アミロイドーシスの 10%、AL アミロイドーシスの 54%に認めるとされている¹⁴⁾。

心電図上の低電位と心室中隔肥厚 (>1.98 cm) の組み合わせで、感度72%、特異度91%、陽性的中率79%、陰性的中率88%で心アミロイドーシスの診断が可能という報告もある¹⁵⁾。

当院では、EFは40~50%が1例(9.1%)、50%以上が6例(54.5%)、40%以下が4例(36.4%)とEFが保たれている症例が多かった。8例(72.7%)で左房径が40 mm以上と拡大を認めていた。IVSD、PWTDはそれぞれ平均12.7±1.1 mm、12.5±0.9 mmと正常範囲内だった。弁膜症は大動脈弁大動脈弁閉鎖不全症が3例(27.3%)と最も多かった。

考 察

心アミロイドーシスでは低電位や偽梗塞パターン、伝導障害、心房細動などの心電図変化がみられることが知られているが、いずれも非特異的な変化であり、単独で心アミロイドーシスの診断を強く示唆できるものではない。当院でもすべての症例でいずれかの所見を認めたが、心電図単独での診断は困難であった。

心エコーでは心肥大が特徴的であるが、IVSD、PWTDでは明瞭な指標とはならなかった。心電図所見との組み合わせによるmass-voltage ratioではほとんどの症例で高値となっており、両者を合わせた総合的な判断を行うことが肝要と考えられた。

心アミロイドーシスの診断において、心筋生検もしくはシンチグラフィを行う必要があることが大きな障壁となっている。実際、心アミロイドーシスの症例数は大規模施設に隣接した地域で多いという報告もあり¹⁶⁾、積極的に心アミロイドーシスの存在を疑って検査を行うことでより多くの症例を正診できる可能性がある。

心電図は健診に適した簡便な検査であるが、弁膜症や心アミロイドーシスをより正確に拾い上げるには心エコー検査が必要である。心エコー検査の拡充を行い、mass-voltage ratioを算出するなど心電図と組み合わせることで、より多くの疑い症例を拾い上げ、確定診断が可能な大規模施設に紹介することが可能になる。

心肥大や低電位などの所見から心アミロイドーシ

スの存在を疑うことによって、アミロイドーシス自体の早期介入、早期治療介入につながるのみならず、心房細動による合併症を減少させることも期待される。当院での心アミロイドーシス症例では、左房径の拡大が多くで見られており、7例(63.6%)で心房細動が確認されている。

心房細動は心原性塞栓症や心機能低下の原因となる不整脈だが、早期発見が困難な場合も多い。実際、当院での心アミロイドーシス11例のうち2例(18.2%)では心原性脳塞栓症の既往があったが、当科初診以前に心房細動は診断されていなかった。また当院通院中に、5例(45.5%)で新たに心房細動が認められた。

心房細動に対しては、カテーテルアブレーション(肺静脈隔離術)の有効性が確立されており、本研究の症例のうち4例で、当院でカテーテルアブレーションが施行されている。しかしながら、心アミロイドーシスに合併した心房細動に対するカテーテルアブレーションの有効性、長期成績に関しては不明な点が多く、今後の検証が待たれる。

当院はかかりつけ医療機関からの紹介が多く、当科外来患者も心不全や心臓機能障害を疑われて、院外医療機関や他科から紹介された症例が大半を占める。また今回参照した検査は当科初診時の心電図、心エコー検査所見のため、すでに心不全症状や不整脈などの心疾患徴候が出現した後の検査所見と考えられる。

従って、解析対象となった検査所見は心アミロイドーシス発症早期の所見とは考えにくく、むしろ病期がある程度進行した状態での検査所見である可能性が高い。実際、当科初診時以前の心電図が参照可能であった6例のうち、2例で四肢誘導の電位減降が確認できた。

結 語

当院での心アミロイドーシス患者の臨床的特徴に関して、主に心電図と心臓超音波検査所見をもとに解析・検討した。単独で心アミロイドーシスを強く示唆する所見はないものの、心電図での四肢誘導の低電位、胸部誘導でのR波増高不良、心房細動、心臓超音波検査での心肥大

などを認めた場合、積極的に心アミロイドーシスの存在を疑い、早期の確定診断および治療介入につなげ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. 2020. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2020_Kitaoka.pdf
- 2) Cornwell GG. *et al.*: Frequency and distribution of senile cardiovascular amyloid: A clinicopathologic correlation. *Am J Med.*, **75**: 618-623, 1983.
- 3) Tanskanen M. *et al.*: Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: a population-based autopsy study. *Ann Med.*, **40**: 232-239, 2008.
- 4) Ueda M. *et al.*: Clinicopathological features of senile systemic amyloidosis: an ante- and post-mortem study. *Mod Pathol.*, **24**: 1533-1544, 2011.
- 5) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): AL amyloidosis version 1. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/amyloidosis.pdf
- 6) Wechalekar AD. *et al.*: BCSH Committee. Guidelines on the management of AL amyloidosis. *Br J Haematol.*, **168**: 186-206, 2015.
- 7) Kastiris E. *et al.*: Daratumumab-based treatment for immunoglobulin light-chain amyloidosis. *N Engl J Med.*, **385**: 46-58, 2021.
- 8) Maurer MS. *et al.*: ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med.*, **379**: 1007-1016, 2018.
- 9) Jeremy A. *et al.*: Indexed left ventricular mass to QRS voltage ratio is associated with heart failure hospitalizations in patients with cardiac amyloidosis. *Int J Cardiovasc Imaging.*, **37**: 1043-1051, 2021.
- 10) Nicole B Cyrille. *et al.*: Prevalence and prognostic significance of low QRS voltage among the three main types of cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol.*, **114**: 1089-1093, 2014.
- 11) Yoshiharu Kinugasa. *et al.*: Left ventricular mass index-to-QRS-voltage ratio predicts outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.*, **9**: 1098-1106, 2022.
- 12) Chew C. *et al.*: The functional defect in amyloid heart disease. The "stiff heart" syndrome. *Am J Cardiol.*, **36**: 438-444, 1975.
- 13) Borer JS. *et al.*: Echocardiographic observations in patients with systemic infiltrative disease involving the heart. *Am J Cardiol.*, **39**: 184-188, 1977.
- 14) Hamer JP. *et al.*: Amyloid cardiomyopathy in systemic non-hereditary amyloidosis. Clinical, echocardiographic and electrocardiographic findings in 30 patients with AA and 24 patients with AL amyloidosis. *Eur Heart J.*, **13**: 623-627, 1992.
- 15) Rahman JE. *et al.*: Noninvasive diagnosis of biopsy-proven cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol.*, **43**: 410-415, 2004.
- 16) Lauren G. *et al.*: Heart Failure. Epidemiology of Cardiac Amyloidosis-Associated Heart Failure Hospitalizations Among Fee-for-Service Medicare Beneficiaries in the United States. *Circ Heart Fail.*, **12**: e005407, 2019.

Clinical characteristics of cardiac amyloidosis

Shuya TOKUMOTO*, Kunio MORISHIGE, Ryohei AOKI, Takuya TABUCHI, Kensuke JOKO,
Naoya OTAKA, Daisuke FURUKAWA, Souichi NAKASHIRO, Koshin HORIMOTO and Hidenori MATSUSAKA

*Department of Cardiology, Matsuyama Red Cross Hospital

Cardiac amyloidosis (CA), which is caused by extracellular deposition of aggregated amyloid fibrils, is a progressive disease with poor prognosis. To improve CA outcomes, early diagnosis and therapeutic intervention are essential. In this study, we investigated the clinical characteristics of patients with CA at our hospital, mainly based on electrocardiographic and echocardiographic findings. No single finding was specific to CA, but we found coexistence of multiple abnormal findings characteristic for CA in all cases, such as low voltage in limb leads, pseudo-infarct pattern, atrial fibrillation, and myocardial thickening on echocardiography. Suspecting CA based on comprehensive assessment of electrocardiogram and echocardiography may lead to early therapeutic interventions resulting in improved outcomes.