

# 学位論文抄録

Clinical characteristics and natural history of wild-type  
transthyretin amyloid cardiomyopathy in Japan  
(日本における野生型トランスサイレチンアミロイド心筋症の臨床的特徴と自然歴)

山田 敏寛

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻循環器内科学

指導教員

辻田 賢一 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻循環器内科学

## Abstract of the Thesis

**Aims** The focus on wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTRwt-CM) is increasing because of novel treatment options. There is currently no report on a large number of Japanese patients with ATTRwt-CM. The study aimed to examine the characteristics and prognosis of ATTRwt-CM in Japan.

**Methods and results** Consecutive patients ( $78.5 \pm 6.4$  years old at diagnosis) with ATTRwt-CM diagnosed at Kumamoto University Hospital between December 2002 and December 2019 were retrospectively reviewed. Data, including demographic characteristics, co-morbidities, clinical manifestations at diagnosis, laboratory results, electrocardiographic and echocardiographic data, imaging and pathological findings, and treatment were obtained. Of 129 patients included in this study, 110 patients (85%) were male. The median period from initial symptom onset to diagnosis was 15.5 (2–75) months. Heart failure was the most common clinical manifestation leading to diagnosis (61%) and initial manifestations (49%). Of 106 patients, carpal tunnel syndrome was observed in 57 patients (54%), and the median period from initial symptom onset to diagnosis was 96 (48–120) months. Histopathological confirmation of transthyretin amyloid was achieved in 94 patients (73%), including 66 (51%) and 28 cases (22%) with endomyocardial and extracardiac biopsies. During the observation period (median 15.0 [interquartile range, 5.4–33.2] months after diagnosis), 34 patients (26%) died. Of these, 27 patients (79%) had cardiovascular deaths (heart failure, 25; sudden death, two). The median survival duration was 58.9 months and the 5 years' survival rate was 48%. According to a multivariate Cox hazard analysis, age [hazard ratio (HR), 1.14; 95% confidence interval (CI), 1.05–1.23,  $P = 0.002$ ] and low serum sodium levels (HR, 0.89; 95% CI, 0.79–0.996;  $P = 0.04$ ) contributed to all-cause mortality, and low serum sodium levels contributed to hospitalization for heart failure (HR, 0.86; 95% CI, 0.77–0.96;  $P = 0.005$ ).

**Conclusions** Clinical characteristics and prognosis of ATTRwt-CM patients in Japan were examined. Carpal tunnel syndrome can be considered an indication for diagnosis of ATTRwt-CM. Age and low serum sodium level were significant predictive factors of all survival outcomes. The clinical features of ATTRwt-CM should be recognized to provide appropriate treatment.

## 学位論文抄録

[ 背景・目的 ] 野生型トランスサイレチンアミロイド心筋症(ATTRwt-CM)は、近年の新規治療薬の開発と潜在的な高齢者の心不全の原因として提起されたことによってますます注目が集まっている。ATTRwt-CM の臨床的特徴や予後について欧米からは複数の報告があるが、現時点で日本での大規模な報告はない。本研究は、日本におけるATTRwt-CM の臨床的な特徴および予後を検討することを目的とした。

[ 方法 ] 2002年12月から2019年12月までに熊本大学病院で診断されたATTRwt-CMの連続症例を後ろ向きに観察した。疫学的な症例の特徴、併存疾患、診断時の臨床症状や確定診断方法、採血等の検査結果、心電図および心臓超音波データ、画像所見、病理所見、選択されていた治療などを解析した。

[ 結果 ] 本研究に含まれる129症例(診断時平均年齢 $78.5 \pm 6.4$ 歳)のうち、110症例(85%)が男性であった。初発症状から診断までの期間の中央値は15.5(2-75)カ月であった。診断のきっかけとなった臨床症状および初発症状は、心不全が最も多かった(きっかけとなった臨床症状61%、初発症状49%)。病歴が確認できた106例中、手根管症候群は57例(54%)に認められ、初発症状から診断までの期間の中央値は96(四分位、48-120)カ月であった。病理学的にトランスサイレチン型アミロイドの組織沈着が確認されたのは94例(73%)であった。そのうち66例(51%)は心内膜生検を含み、28例(22%)は心臓以外の生検のみであった。観察期間(診断後中央値15.0[四分位、5.4-33.2]カ月)中に、34例(26%)が死亡した。このうち27例(79%)が心血管死であった(心不全による死亡25例、突然死2例)。生存期間の中央値は58.9カ月で、5年生存率は48%であった。多変量Cox比例ハザード解析によると、年齢[ハザード比(HR)1.14;95%信頼区間(CI)1.05-1.23、 $p=0.002$ ]および血清ナトリウム濃度低下(HR0.89;95%CI0.79-0.996; $p=0.04$ )は全死因死亡に寄与し、血清ナトリウム濃度の低下は心不全による入院(HR0.86;95%CI0.77-0.96; $p=0.005$ )に寄与していた。近年ATTRwt-CMに対して使用されているタファミジスは、導入後約18カ月より全生存率の改善を認めることが知られている。18カ月後までの予後に関して、年齢(HR1.31;95%CI1.08-1.59; $p=0.01$ )と左室駆出率(HR0.90;95%CI0.82-0.98; $p=0.02$ )が有意に全死因死亡に寄与していた。

[ 結論 ] 日本におけるATTRwt-CM患者の臨床的特徴および予後を検討した。当院におけるATTRwt-CMの診断数は年々増加していた。日本におけるATTRwt-CMの臨床的特徴および予後は欧米諸国における既報とほぼ同様であった。手根管症候群はATTRwt-CM診断の指標となり得る。年齢と血清ナトリウム濃度の低さは、全生存期間の有意な予測因子であり、血清ナトリウム濃度の低さは無イベント期間の有意な予測因子であった。ATTRwt-CMの臨床的特徴を認識して早期より診断を行い、適切な治療を行うことが重要である。