

山田 敏寛 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

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)

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注目を集めている。しかし 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ものの、現時点では日本での大規模な報告はないのが現状であった。

申請者は、国内における ATTRwt-CM の臨床的な特徴および予後を検討することを目的に研究を行った。本研究では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。本研究では129症例を登録し(診断時平均年齢 78.5 ± 6.4 歳)、そのうち110症例(85%)が男性であった。初発症状から ATTRwt-CM 診断までの期間の中央値は15.5(2-75)ヶ月であった。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ものの、病歴が確認できた106例中57例に手根管症候群を認め、手根管症候群の場合、初発症状から診断までの期間の中央値は96(四分位、48-120)ヶ月であった。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、そのうち66例(51%)は心内膜生検で、残りの28例(22%)は心臓以外の組織の生検でアミロイドの組織沈着が確認されていた。観察期間(診断後中央値15.0[四分位、5.4-33.2]ヶ月)中に34例(26%)が死亡し、そのうち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ヶ月で、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%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%CI 0.79-0.996, $p=0.04$)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%CI 0.77-0.96, $p=0.005$)に寄与していた。近年 ATTRwt-CM に対して使用されるようになったタファミジスは、導入後18ヶ月より全生存率の改善を認めることが知られており、高額なヤクザであるため18ヶ月以上の生存が見込まれる症例を抽出する必要がある。今回の研究では、18ヶ月後までの予後に関して、年齢(HR1.31; 95%CI 1.08-1.59, $p=0.01$)と左室駆出率(HR0.90; 95%CI 0.82-0.98, $p=0.02$)が有意に全死因死亡に寄与していた。以上の解析から、手根管症候群はATTRwt-CMの診断指標となり得ること、また血清ナトリウム濃度の低下が全生存期間の有意な予測因子であると結論された。

審査では、1) ATTRwt-CM の33%の患者が誤った診断を受けているのはなぜか、2) 最も若いATTRwt-CM 症例の年齢や特徴は何か、3) 心不全患者におけるATTRwt-CMの割合の今後の見通しはどうか、4) 血清ナトリウム濃度の低下はATTRwt-CMの結果なのか原因をみているのか、5) タファミジスが効く人と効かない人を層別化する研究やバイオマーカーはあるか、6) 健診でATTRwt-CMを早期に拾い上げる方法はあるか、7) タファミジスを使用するとATTRwt-CMの進行を止められるのか、8) 手根管と心臓へのアミロイド沈着のタイミングの違いはなぜか、9) TTRが心筋に沈着することによる病的な意義は、10) ATTRwt-CM以外の死不全と比較した場合の予後の違いは、11) ^{99m}Tcピロリン酸シンチグラフィーがアミロイドに集積する機序や診断的意義は、12) タファミジスがどのようにTTRの4量体を安定化させるのか、また他の標的に作用しての予後延長効果の可能性はないのか、などについて質疑応答がなされ、申請者より概ね適切な回答がなされた。

本研究により、ATTRwt-CMにおいて手根管症候群が診断指標となり得ることや18ヶ月後までの予後と関連する因子を同定したことは重要であり、学位の授与に値すると評価された。

審査委員長 整形外科学担当教授

宮本健史