5　透析経過中にATTR心アミロイドーシスを発症した1例

社会医療法人財団慈泉会 相澤病院腎臓内科
立花 翔介 岩渕 良平 山田 洋輔　戸田 滋　小口 智雅

【背景】

日常診療において、透析患者の溢水は比較的頻度が高く、基本的にはDry Weight(DW)を下げることで改善が得られる。しかし、中にはDWを下げても改善が得られない難治性の溢水もあり、鑑別疾患としては心不全、肺炎、無気肺、悪性腫瘍、膠原病、薬剤性などが挙げられる[1)]。今回我々は、透析経過中に難治性の溢水を認め精査を行い、ATTR心アミロイドーシスの診断に至った1例を経験したので報告する。

【症例】

76歳、男性。
主訴：下腿浮腫。
既往歴：膜性腎症、末期腎不全、高血圧症。
家族歴：心アミロイドーシスの家族例なし。
アレルギー歴：特記事項なし。
内服：オルメサルタン 10 mg、ファモチジン 10 mg、アルファカルシドール 0.25 μg、エボカルセト 1 mg、沈降炭酸カルシウム 1500 mg。
社会生活歴：喫煙：20-30 本/日を40年間。飲酒：機会飲酒。
現病歴：末期腎不全(膜性腎症)にてX-4年に血液透析を導入された。透析経過は安定しており胸部X線で心胸郭比(CTR) 52%程度であったが、X-1年9月から下腿浮腫が出現し、胸部X線でCTR 60%と増大し両側胸水貯留が出現した。DWを64.2 kgから62.1 kgまで下げられたが、胸部X線での溢水所見の改善に乏しく精査の方針となった。

問合せ先：立花　翔介　〒390-0814
松本市本庄2-5-1　相澤病院腎臓内科　(TEL 0263-33-8600)

身体所見：身長 168 cm。体重 62.1 kg。BMI 22.0 kg/m²。意識清明。体温 36.2℃。血圧 144/66 mmHg。脈拍 78 bpm、整。呼吸数 16 回/分。SpO 96%(安静時 room air)。眼瞼結膜に貧血なし、眼球結膜に黄染なし。心音はⅠ音Ⅱ音整で、心雑音聴取しない。呼吸音左右差なく、副雑音聴取しない。腹部は平坦、軟。腸蠕動音は正常で圧痛なし。両側下腿に圧痕性浮腫あり。
検査所見(表 1)：血液検査所見では透析患者でありBUNとCreが高値であり、NTproBNP 45431 pg/mLと著明高値であった。各種抗体などは陰性であり、MMP-3と可溶性IL-2Rが上昇していた。胸部X線所見では心拡大(CTR 60%)と両側胸水貯留を認めた(図 1)。十二誘導心電図では以前よりⅡ、Ⅲ、aVfで陰性T波があり、以前と比較しV2とV3のR波増高不良が出現した(図 2)。心臓超音波検査では左室駆出率(EF) 44.9%と以前より低下し、左室全周性に壁肥厚がありapical sparing patternを認めた(図3)。
経過：DWを下げても改善に乏しい難治性の溢水の精査目的にX年2月に心臓超音波検査を行い、全周性の壁肥厚やapical sparing patternを認め心アミロイドーシスを疑った[2)3)]。その他、サルコイドーシスや膠原病などの肥大型心筋症の形態を呈する疾患も疑い各種抗体などを検査したが、有意な所見を認めなかった。X年3月に循環器内科に紹介し、心臓超音波検査所見からはやはり心アミロイドーシスが疑われ、心臓カテーテル検査と心筋生検の方針となった。心臓カテーテル検査では左冠動脈#11に50%の狭窄が認められたが心筋

<血液検査>

（血算）		（生化学）							
WBC	4,900 / μl	TP	6.4 g/dl	Mg	2.1 mg/dl	IgG	1287	mg/dl
NUT	65.1 %	Alb	3.8 g/dl	HDL-C	52 mg/dl	IgA	113	mg/dl
MON	7.1 %	AST	16 U/l	LDL-C	51 mg/dl	IgM	47	mg/dl
EOS	3.3 %	ALT	12 U/l	TG	63 mg/dl	C3	61	mg/dl
BAS	0.6 %	ALP	67 U/l	Glu	94 mg/dl	C4	16	mg/dl
LYM	23.9 %	T-Bil	0.6 mg/dl	HbA1c	5.5 %	CH50	33.8	U/ml
RBC	375万 / μl	LDH	184 U/l	CRP	0.04 mg/dl	RF	1.6	U/ml
Hgb	11.6 g/dl	CK	100 U/l	Fe	44 μg/dl	MMP-3	365	ng/ml
HCT	35.7 %	BUN	48.9 mg/dl	TIBC	257 μg/dl	抗核抗体	<40	倍
MCV	95.2 fl	UA	5.3 mg/dl	Ferritin	27.8 ng/ml	PR3-ANCA	<1.0	U/ml
PLT	13.0万 / μl	Cre	10.3 mg/dl	TSH	4.48 μIU/ml	MPO-ANCA	<1.0	U/ml
		Na	140 mmol/l	F-T3	1.98 pg/ml	抗ミトコンドリア抗体	(-)	
		K	4.7 mmol/l	F-T4	0.91 ng/dl	sIL-2R	1240	U/ml
		Cl	107 mmol/l	トロポニンT	0.221 ng/ml	ACE	11.6	U/l
		Ca	8.5 mg/dl	NTproBNP	45431 pg/ml	血清アミロイドA	<2.0	mg/l
		iP	4.6 mg/dl			遊離L鎖κ/λ	1.17	

表 1　血液検査所見

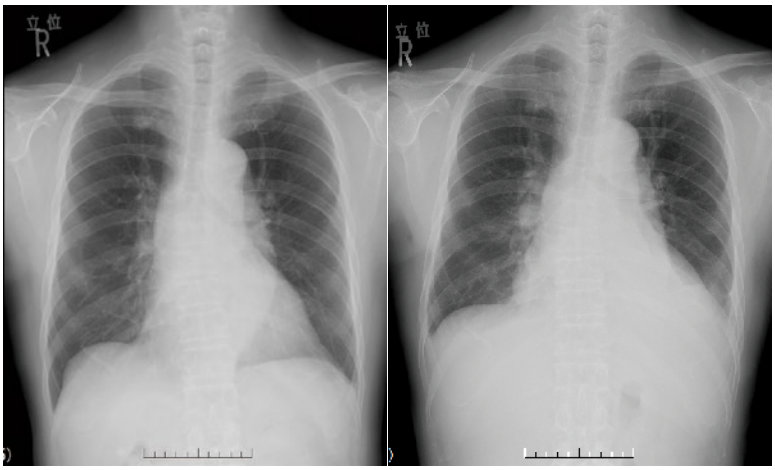


図 1　胸部X線所見(X-1年8月(左図)、X-1年9月(右図))

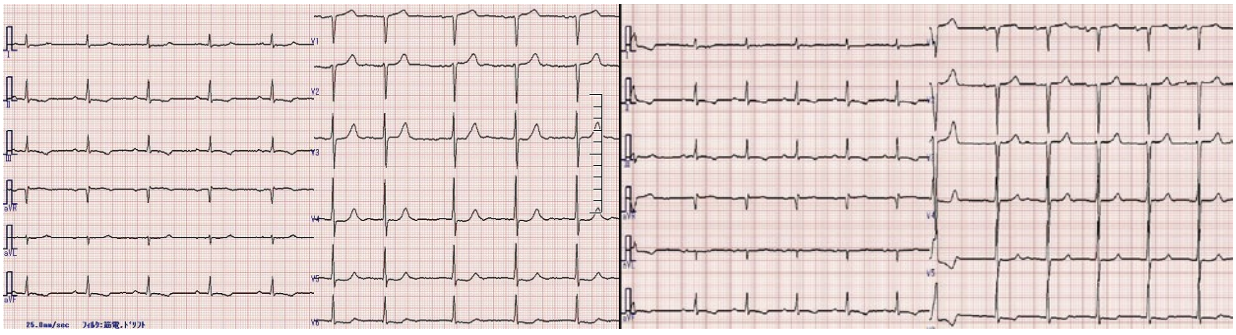


図 2　十二誘導心電図所見(X-2年6月(左図)、X-1年8月(右図))

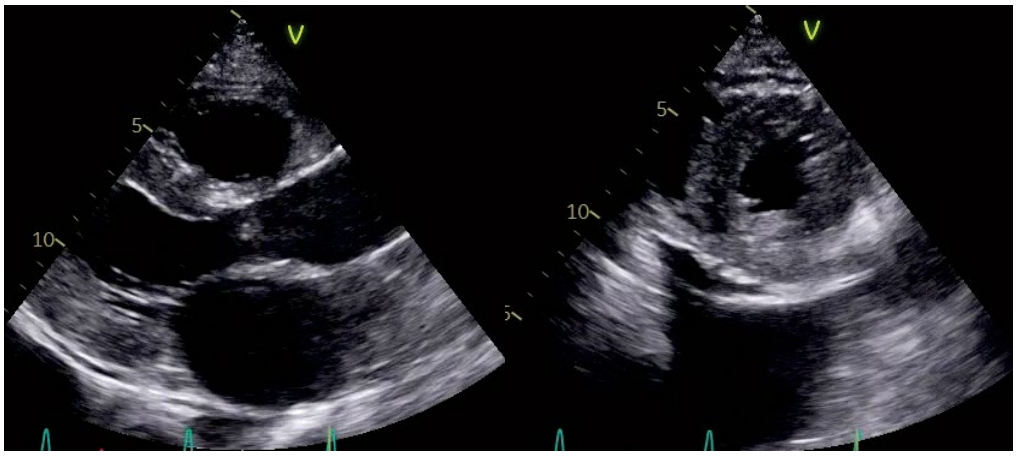


図 3　心臓超音波検査所見

梗塞を疑う所見はなく、右室中隔より心筋生検が行われ終了した。心筋病理結果では心筋や心内膜に Congo red 陽性で、偏光観察で緑色を呈するアミロイドの沈着が認められた(図 4)。免疫染色でアミロイドは TTR 陽性であり、ATTR 心アミロイドーシスの診断となった。TTR 遺伝子変異が認められず野生型 ATTR アミロイドーシスと診断し、X 年 5 月から TTR 四量体安定化薬であるタファミジスの内服を開始し、今後も適宜 DW を下げるなど対応をしながら経過をみていく方針である。

【考察】

野生型 ATTR アミロイドーシスは主に高齢者に認められる全身性アミロイドーシスで、変性した野生型 TTR が心臓や結合組織を中心とした全身臓器に沈着する予後不良な疾患である[4]。有効な疾患修飾療法が存在しなかったが、近年になり疾患修飾療法が次々と開発され、TTR 四量体安定化薬や核酸医薬の有効性が証明されている。野生型 ATTR アミロイドーシスにおけるアミロイド線維の組織への沈着は加齢とともに進行し、わが国からの報告では 80 歳以上の剖検症例のうち 12%に野生型 TTR の沈着を認められ、日本国内に数万人単位の患者が存在すると推測されている[5]。高齢者における common disease ともいえる疾患であるが、透析経過中に ATTR 心アミロイドーシスを発症した報告例を調べたところ 1 例も認められず、本症例は非常に稀少な症例であった。

ATTR アミロイドーシスは組織への沈着が軽度である場合は症状が出現しないことがあるため[3]、透析患者が ATTR アミロイドーシスを発症した報告がみられない理由として、TTR が血液透析で除去され沈着が軽度となり、症状が軽いため診断されていないと考えられる。TTR アミロイド形成の機序としては、TTR 四量体が単量体に乖離し、乖離した単量体が変性することにより線維が形成される[6]。TTR は分子量 56 kDa のホモ四量体タンパク質であり、四量体が乖離し単量体になると分子量 14 kDa となり、血液透析で除去される中分子量尿毒症性物質であるβ2MG(11.8 kDa)と同程度の分子量となる[7]。そのため血液透析で TTR が除去されることで TTR アミロイドの沈着が軽度となり診断に繋がらず、透析患者での報告がないと推測する。また、近年は中分子量以上の尿毒症性物質を除去するために Online-HDF が主流になっているため、以前はさらに患者数がいたが生検などの検査までは行われず、診断されていなかったと推測する。しかし、本症例はβ2MG 23.2mg/l、Kt/Vsp 1.52 と透析効率は悪くなく、他の透析患者と比較し TTR アミロイドが沈着しやすい状態ではなかった点は矛盾している。他の要素も関係していると考えられ、透析患者の ATTR

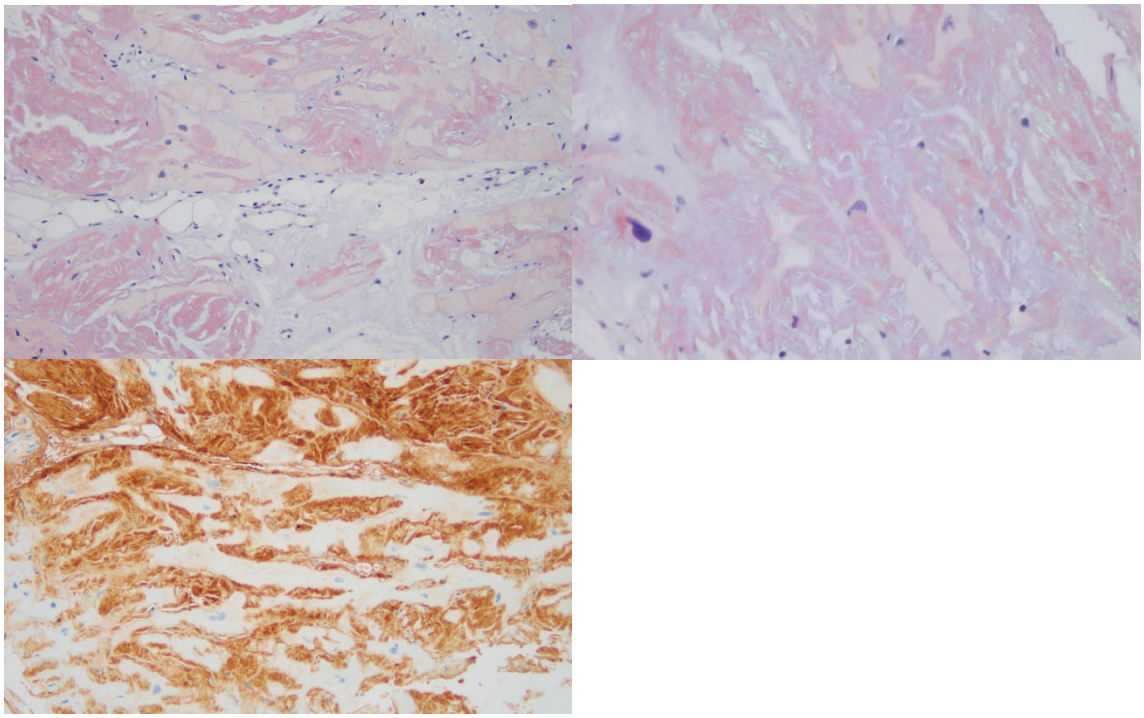


図 4　心筋病理所見 （左上：Congo red 染色、右上：偏光観察、左下：TTR 染色）

アミロイドーシスは今後さらなる症例報告が求められる。

【結語】

血液透析で TTR が除去されるため、透析患者での ATTR アミロイドーシスの報告がないと推測する。難治性の溢水所見がみられた際は心エコーを行い、全周性の肥厚などを認めた場合は心アミロイドーシスを疑い循環器内科に紹介することが重要である。

著者の利益相反(COI)開示:本論文に関連して特に申告なし。

【参考文献】

1）Mikell J, Steven A: Pleural effusions in hospitalized patients receiving long-term hemodialysis. CHEST 108: 470-474, 1995.

2）Dermot Phelan, Paaladinesh Thavendiranathan, Zoran Popovic et al. Application of a parametric display of two-dimensional speckle-tracking longitudinal strain to improve the etiologic diagnosis of mild to moderate left ventricular hypertrophy. J Am Soc Echocardiogr. 2014; 27: 888-895.

3）日本循環器学会. 心アミロイドーシス診療ガイドライン(2022 年版). 2022.

4）関島　良樹. アミロイドーシスの診断と治療 update. 神経治療. 2020; 37(3): 256-259.

5）Mitsuharu Ueda, Yoko Horibana, Makoto Shono et al. Clinicopathological features of senile systemic amyloidosis: an ante- and post-mortem study. Mod Pathol. 2011; 24: 1533-1544.

6）高曽根　健, 関島　良樹. ATTR アミロイドーシス治療の最前線. 心臓, 2019: 51(9): 902-906.

7）五十嵐　順悦. トランスサイレチン四量体の低分子安定化薬. MEDCHEM NEWS, 2021; 31(1): 20-24.