

## 11 野生型 ATTR アミロイドーシスに対し タファミジスメグルミンによる治療を受けた血液透析症例の剖検報告

<sup>1</sup>長野上田クリニック 透析科

<sup>2</sup>南長野医療センター 篠ノ井総合病院 腎臓内科

<sup>3</sup>南長野医療センター 篠ノ井総合病院 病理診断科

熊谷倫子<sup>1,2</sup>, 栗原重和<sup>2</sup>, 穴山万里子<sup>2</sup>, 竹前宏昭<sup>2</sup>, 田村克彦<sup>2</sup>, 長沢正樹<sup>2</sup>, 牧野靖<sup>2</sup>, 牧野睦月<sup>3</sup>, 川口研二<sup>3</sup>

【背景】アミロイドーシスはアミロイド線維が全身の臓器に沈着することで機能障害を来す疾患群の総称であり、遺伝子変異を伴わないトランスサイレチンを前駆蛋白質とするものを野生型トランスサイレチン(ATTRwt)アミロイドーシスと分類される<sup>1)</sup>。本疾患の多くは心臓へのアミロイドの沈着により拡張障害を主体とした心不全として進行し、死因は心不全増悪や不整脈が多い<sup>2)</sup>。タファミジスメグルミン(tafamidis meglumine, 以下タファミジス)はATTRwtアミロイドーシスの治療薬であり、アミロイドの臓器沈着を抑制し、全死亡率と心血管関連入院の頻度を低下させる効果が期待されるが<sup>1)3)</sup>、本剤における腎不全症例での使用報告はまだ少ない。今回、血液透析導入後の除水困難を契機にATTRwtアミロイドーシスと診断され、タファミジスの投与を受けたが透析困難を呈し死亡した症例を経験したため報告する。

【症例】患者：79歳男性 主訴：呼吸困難  
既往歴：2型糖尿病(X-28年)、高血圧症(X-10年) 家族歴：腎疾患なし、アレルギー：なし、  
生活歴：喫煙歴 20本/日 50年間、機会飲酒、  
ADL：全介助、海外渡航歴：なし  
常用薬：タファミジスメグルミン 20mg、ラン

ソプラゾール 15mg、クロピドグレル 75mg、  
アルファカルシドール 0.5μg、ビソプロロ  
ールフマル酸 2.5mg、ヒトインスリンアスパ  
ルト 4-2-2単位、食直前皮下注

現病歴：X-12年腎機能低下を指摘され当科外来を紹介された。初診時、血清Cre 2.4mg/dL、  
eGFR 23mL/min/1.73m<sup>2</sup>、尿蛋白 2.6g/gCre  
であった。腎生検は患者の承諾が得られず実  
施されなかった。既往歴より糖尿病性腎症を  
疑われ、血糖および血圧の管理を開始された。  
X-8年9月呼吸困難を主訴に入院し心不全と診  
断された。冠動脈造影検査(CAG)では明らかな  
狭窄所見は認めず、心臓超音波(心エコー)検  
査で左室駆出率(EF) 62%、E/e' 22と拡張障害  
を呈し、また右胸水を認めた。うっ血性心不  
全として利尿剤の調整を受け、症状改善につ  
き退院したが、以降年1回の頻度で心不全入院  
を繰り返した。X-5年神経因性膀胱に対し膀胱  
留置カテーテルによる排尿管理を開始され、  
同年に左手根管症候群(CTS)に対し手術を受け  
た。以降も腎不全は緩徐に進行し、X-2年12月  
腎代替療法として血液透析を選択し、X-1年2  
月血液透析が導入された。透析導入後も除水  
困難となり、労作時の呼吸困難がみられた。  
CAGと心エコー検査を再検したところ、CAGで

は冠動脈の有意狭窄はなく、心エコー検査で EF 35%と左室収縮能の低下と、心室中隔壁の肥厚と内部輝度上昇を認めた。X-1年9月他院神経内科へ入院し、ATTRwt アミロイドーシスと診断され、タファミジスメグルミン 20 mg の内服を開始された。

表 1. 血液検査(X-1年9月)

[血液検査/尿検査] 表 1 参照. [心臓超音波検査] LVDd 41.6 mm, LVDs 34.8 mm, EF

[血算]		[免疫]	
WBC	56 x10 <sup>3</sup> /μL	CRP	2.9 mg/dL
Hb	12 g/dL	SAA	24 μg/mL
Plt	21 x10 <sup>4</sup> /μL	FLC κ/λ	1.51
[生化学]		κ鎖	216 mg/dL
TP	7.4 g/dL	λ鎖	143 mg/dL
Alb	3.5 g/dL	[ホルモン検査]	
BUN	40 mg/dL	BNP	3340 pg/mL
Cre	5.2 mg/dL	NT-proBNP	20860 pg/mL
eGFR	16 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	[尿検査] (X-1年2月)	
Na	142 mEq/L	<尿定性>	
K	3.4 mEq/L	潜血	
Cl	99 mEq/L	尿蛋白	
補正Ca	9.8 mg/dL	<畜尿>	
P	3.6 mg/dL	尿蛋白	
血糖	201 mg/dL	C-Cr	
HbA1c	5.8 %	0.7 g/日	
		13 ml/分	

35%(Simpson 法), E/e' 23, 全周性の壁運動低下, 心室中隔壁肥厚あり, 心筋内に高輝度エコー点, [胃十二指腸生検検査] Congo red 染色: 十二指腸上皮に赤色の沈着所見あり, 偏光顕微鏡下でアップルグリーン色の複屈折あり, 免疫染色: Amyloid A, Beta-2-Micro-globulin とともに陰性 [99mTc シンチグラフィ] 心筋に有意集積あり, [免疫固定法] 血中, 尿中ともにモノクローナルバンド検出なし, [遺伝子検査] TTR 遺伝子変異検査: バリエントなし  
前医退院後は当院で血液透析とタファミジスの内服を継続したが, 同年12月頻脈性心房細動と心原性脳塞栓症を発症した。

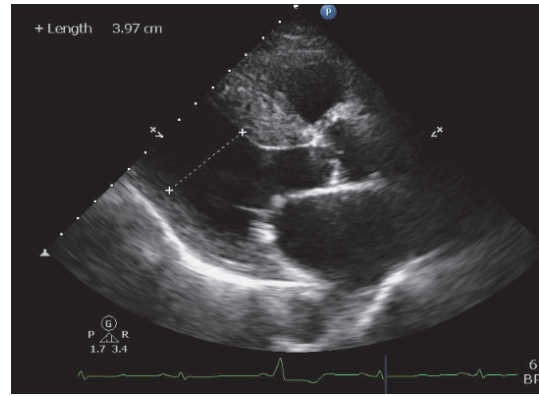


図 1. 心臓超音波(X-1年9月)全周性に壁運動は低下し, 心室中隔壁肥厚と小高輝度エコー一点在所見を認めた(矢印).

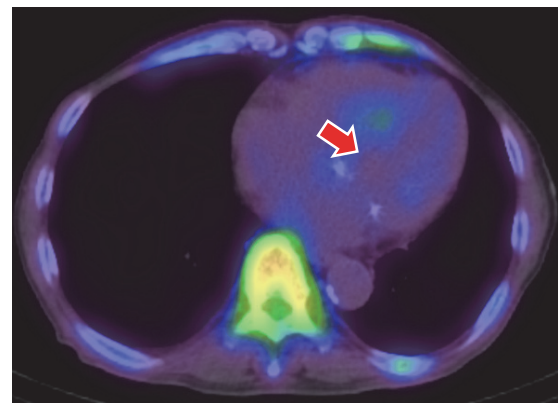


図 2. 99mTc シンチグラフィ(X-1年9月)心臓の左室に有意な集積を認めた(矢印).

X年4月洞不全症候群に対しペースメーカーを挿入された。食事量が低下し, 体液過剰傾向となりドライウェイト(DW)の減量を図るも透析中に血圧が低下し除水困難な状態が続いた。X年6月23日呼吸困難を呈し救急搬送され, 同日当科へ入院した。

【入院時現症】身長 157 cm, 体重 37.9 kg, 体温 36.2°C, 血圧 96/68 mmHg, 脈拍 65 回/分, 整, SpO<sub>2</sub> 79%(リザーバー付きマスク 10L), 呼吸数 22 回/分, Glasgow Coma Scale E4V4M6, 眼瞼結膜蒼白著明, 心雑音なし, 呼吸音正常, 副雑音なし, 右前腕シャント音減弱, スリル微弱, 右第1.4.5指と左1.2指末梢に黒色変化あり, 両側四肢末梢冷感あり

【入院時検査所見】[血液検査]WBC 9200/ $\mu$ L (Neut 55.9%, Eo 1.0%, Baso 0.2%, Mono 6.2%, Lym 36.7%), Hb 12 g/dL, Plt  $29 \times 10^4$ / $\mu$ L, TP 7.1 g/dL, Alb 2.8 g/dL, AST 137 U/L, ALT 146 U/L,  $\gamma$ -GT 44 U/L, CK 15 U/L, T-bil 0.6 mg/dL, Na 135 mEq/L, K 6.4 mEq/L, Cl 99 mEq/L, BUN 40 mg/dL, Cre 5.1 mg/dL, eGFR 9.0 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, Glu 357 mg/dL, CRP 2.9 mg/dL, BNP 3340 pg/mL, [胸部X線]心胸郭比 56%, 肋骨横隔膜角 鈍角, ペースメーカーあり, [12誘導心電図]心拍数 69 bpm, 低電位, [心エコー検査]びまん性壁運動低下, 目測 EF 10%

【入院後経過】低酸素血症, 末梢循環不全所見, 心臓超音波所見より, 重症心不全と判断した。透析困難症を呈した末期心不全状態であること, 透析中の苦痛が強く患者本人が透析の中止を希望していること, 家族も同意していることから透析の実施を見合わせることにした。入院2日目に心静止となり永眠した。死因の検討, 低心機能とアミロイドーシスの関連を評価するため, 同日病理解剖を実施した。症例の全経過を表2に示す。

【病理解剖所見】死亡後6時間, 胸腹部解剖。全身のるい瘦著明, 浮腫は認めない。左前腕にシャントと手術痕あり。心臓は500 g, 心嚢水 20 mL。肉眼的所見として心臓は顕著に肥大し, 左右心房拡張, 心室中隔優位の左心室壁肥厚があった。心室壁は軽度白色調, 壁は全体的に硬さを増していた。組織学的には両心房, 心室の心筋線維間, 心内膜組織にびまん性に不整形結節状のエオジン好性無構造物の

沈着を認めた。この物質はCongo-red染色陽性, 黄緑色調の偏光を認め, アミロイドに矛盾しない所見であった。洞結節, 房室結節内の沈着は明らかではなかった。肺では, 肺泡出血と肺泡隔壁へのアミロイド沈着を認めた。舌, 食道, 胃大腸, 膀胱壁の筋組織内にも同様の無構造物質が沈着していた。腎臓は右腎 80 g, 左腎 95 g, 肉眼的には軽度に萎縮し, 組織学的には全節性硬化を示す糸球体が多く, 残存糸球体はびまん性のメサングウム基質の増加や係蹄壁肥厚, 結節性病変を形成し, 糖尿病性糸球体硬化症と考えられた。動脈硬化性変化も顕著であり, 尿細管萎縮と間質の線維化は目立ったが, 腎実質にアミロイド沈着は認めなかった。他, 副所見として右胸水(300 mL, 黄色透明), うっ血肝(960 g), うっ血脾(45 g), 胆嚢結石を認めた。これらの病理所見は, 心アミロイドーシスにより心機能障害を来し, 心不全に伴う全身臓器うっ血を呈した病態を示す所見であった。臨床経過も踏まえると, 死因は心不全による循環障害であり, 低心機能の原因はATTRwtアミロイドーシスによる心アミロイドーシスであると考えた。



図3. 心臓 壁は全体に白色調で、左右心房の拡張と、心室中隔優位の左心室壁肥厚を認めた(矢印).

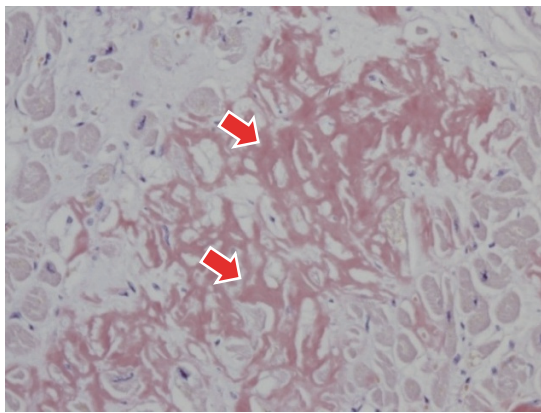


図4. 心筋(Congo-red 染色 ×200)不整形結節状のエオジン好性無構造物を認めた(矢印).

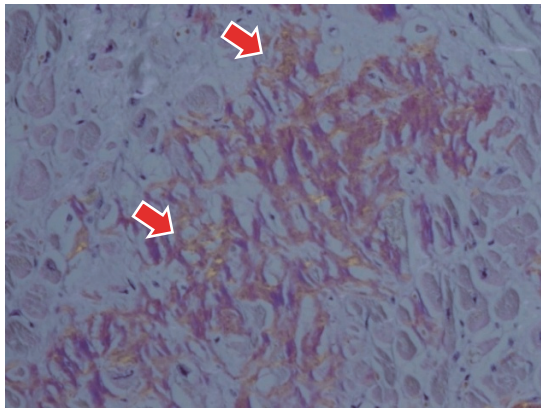


図5. 心筋(Congo-red 染色, 偏光 ×200)アップルグリーン色の複屈折を認めた(矢印).

【考察】ATTRwt アミロイドーシスは、血中トランスサイレチンの四量体構造が不安定化し単量体へ解離することでアミロイド線維を形成し、全身の臓器に沈着する疾患である<sup>1)3)</sup>。アミロイド線維は心臓、肺、腎臓、消化管、腹

壁脂肪、関節・靭帯の全身に沈着するが、トランスサイレチン由来のアミロイドーシスは特に関節や靭帯、心臓への沈着による症状が顕著と報告されている。近年、心エコー検査や<sup>99m</sup>Tc-DPD シンチグラフィなどの診断技術の進歩に伴い、診断機会は増加しているが、既報では心アミロイドーシス患者の約3分の1において、確定診断までの経過中に高血圧性心疾患、肥大型心筋症、虚血性心疾患などの他の心疾患と判断され、適切な治療開始が遅延する例も少なくないと報告されている<sup>4)</sup>。確定診断からの生存期間中央値は約3年半と、他の基礎疾患による心不全よりも予後は不良とされている<sup>1)2)</sup>。

タファミジスは、TTR 四量体に結合してその解離を抑制する選択的 TTR 四量体安定化薬であり、アミロイド形成を抑制することで疾患進行を遅らせる作用を有する。国際多施設共同無作為化比較試験である Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT)において、タファミジスは野生型および遺伝性 ATTR 心アミロイド心筋症患者の全死亡率および心血管関連入院を有意に減少させたと示された<sup>3)</sup>。本症例にも疾患進行抑制を目的にタファミジスの投与を選択した。

過去の文献報告では、腎不全が進行し腹膜透析を導入した ATTR 心アミロイドーシス患者に対してタファミジスを併用した症例報告が1件報告されている<sup>5)</sup>。この報告によれば、透析導入前の慢性腎臓病ステージ G4A3 時点で心アミロイドーシスと診断され、タファミジス

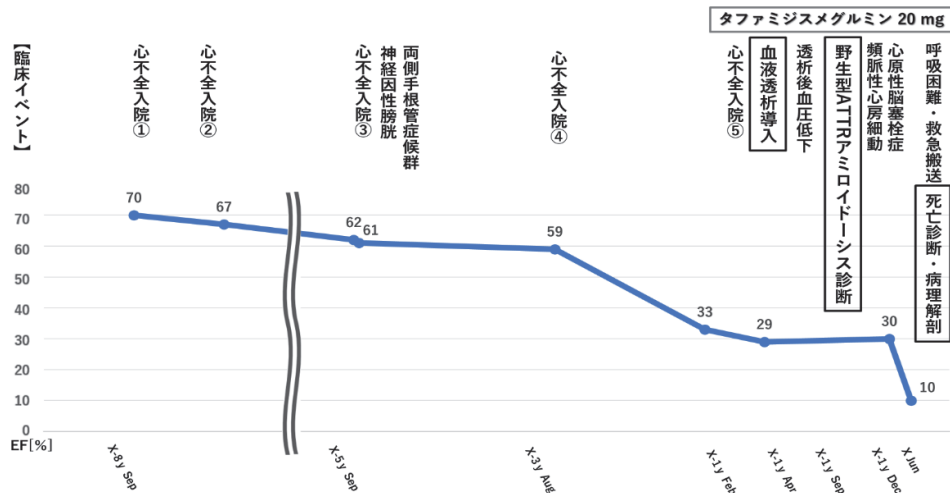


表 2. 経過表

20 mg の投与を開始された症例であり、腹膜透析導入後も同量で投与を継続したが新規有害事象は認められず、心不全増悪による再入院もなく経過した。本症例でも同量の 20 mg で治療を行ったものの、死亡までの経過で症状の改善や透析困難状態の是正は得られなかった。

この報告では治療開始時点での具体的な NYHA 分類について記載はない。しかし、初回の心不全精査時に心筋疾患の鑑別としてアミロイドーシスを念頭に置いて精査に進み、早期に治療を開始でき、約 2 年間の内服を継続できている。また ATTR-ACT の報告では、治療効果が臨床的に明確となるまでに 1 年以上を要することや、NYHA 心機能分類 class III 以上の進行例では有効性が限定的である可能性が報告されており<sup>3)</sup>、本症例の治療期間が 9 か月であること、治療開始時点で NYHA class III に至っていたことが、本治療薬の有効性を確認できなかった原因の可能性がある。

Nakagawa らは 31 人の全身 ATTRwt アミロイドーシス患者において、最も一般的な初期症状は CTS(17 人)で、次いで心不全症状(14 人)

であったと報告し、さらに心原性脳塞栓症と腎機能障害も経過中に頻りに認められると報告している<sup>6)</sup>。また Stögbauert らは、患者の 84%が CTS に罹患し、神経障害は 71%に存在したことを報告している<sup>7)</sup>。本症例は透析導入前、低心機能の原因は糖尿病性腎症の体液過剰と考えられていたが、保存期の経過中に心不全のほか左側の CTS、神経因性膀胱も出現していた。心不全の進行抑制や透析治療に至っていた場合の安定管理のためには、心不全の他に CTS が発症した時点でアミロイドーシスを疑い、心エコーの定期評価や、消化管粘膜生検、腹壁脂肪生検などの低侵襲の組織生検を積極的に検討することが望ましかったと考えられる。

タファミジスの常用量は 80 mg であるが、本治療薬の尿中平均総回収率が 22.4%であること、ATTR-ACT において腎不全症例が対象から除外されていること、本治療薬に透析性がないことを理由に、本症例におけるタファミジスの投与量は通常量より少ない 20 mg で開始し、同量で継続した。ATTR-ACT の結果では、80 mg 投与群および 20 mg 投与群はいずれもプラセボ

群と比較して、全死亡率および心不全関連入院を減少させたと報告されている<sup>3)</sup>。さらにタファミジス長期継続試験 (long-term extension:LTE) では、80 mg 投与群は20 mg 投与群と比較して、生存率に有意差を認めたとある。[ハザード比0.700 (95%信頼区間0.501-0.979), P=0.0374]<sup>8)</sup>。以上より、本症例では20 mg で治療を行ったが、80 mg 投与が可能であった場合には、より良好な転帰が得られていた可能性が考えられる。また同報告ではタファミジス群とプラセボ群で全体の有害事象発現率は概ね同等であり、タファミジスに特異的な重篤な副作用は認められなかった。既報で報告されていた下痢、悪心、尿路感染症はプラセボ群よりもタファミジス群で低頻度であり、安全性および忍容性は良好と考えられた。本症例でも投与開始後にこれらの症候の出現は認めなかった。本症例はタファミジス投与開始後に発作性心房細動および心原性脳塞栓症を発症したが、本治療薬の有害事象報告として心房細動はタファミジス群で19.3%、プラセボ群で18.6%に認められ、両群で同程度であった<sup>8)</sup>。本症例においてタファミジス投与と脳塞栓症との時間的関連性から副作用を完全に否定することは困難であったが、原疾患および背景因子による発症の可能性を考慮し、慎重な経過観察のもと治療を継続した。ただし、透析患者におけるタファミジス治療は現時点ではまだ使用報告が少なく、腎不全進行例や透析症例についてはATTR-ACT や LTE での評価対象から除外されており、個別症例ごとの慎重な判断を要する。今後、

症例の更なる集積や有効性・安全性の検証が必要である。

【結語】手根管症候群や、初期に拡張障害を呈する心不全の症例では、アミロイドーシスを鑑別し、積極的な精査を行うことが本疾患の早期発見に肝要である。タファミジスメグルミンの透析症例の使用については有効性や安全性の更なる検討が必要と考える。

【利益相反】本論文に関し筆者らが開示すべき利益相反はない。

#### 【参考文献】

- 1). 日本循環器学会, 他:2020年版 心アミロイドーシス診療ガイドライン. 2020.
- 2). Miller A, Januzzi J, O'Neill B, et al. Causes of Cardiovascular Hospitalization and Death in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2021 Jun 1;148
- 3). Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018 Sep 13;379(11)
- 4). González-López E, Gagliardi C, et al. Clinical characteristics of wild-type trans-thyretin cardiac amyloidosis: *Eur Heart J.* 2017 Jun 21;38(24)
- 5). López Fazlic D, et al. Experience with tafamid-is in peritoneal dialysis for a patient diagnosed with transthyretin cardiac amyloid-osis. *Clin Kidney J.* 2024;17(8)
- 6). Nakagawa M, Sekijima Y, Yazaki M, et al. Carpal tunnel syndrome: a common initial symptom of systemic wild-type ATTR amyloidosis. *Amyloid.* 2016;23(1):58-63.
- 7). Stögbauer J, Kämpfer N, Kindermann I, et al. Neurological Examinations of Patients Initially Diagnosed With Wild-Type Transthyretin Amyloid-osis. *Eur J Neurol.* 2025 Sep;32(9)
- 8). Perry Elliott 1, Brian M Drachman 2, Stephen S Gottlieb et al. Long-Term Survival With Tafamidis in Patients With Transthyretin Amyloid Cardio-myopathy *Circ Heart Fail.* 2022 2021 Dec 20.