



Impact of Tafamidis on Echocardiographic Cardiac Function of Patients With Transthyretin Cardiac Amyloidosis

市川, 靖士

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2024-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8770号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100489995>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学 位 論 文 の 内 容 要 旨

Impact of Tafamidis on Echocardiographic Cardiac Function of Patients
With Transthyretin Cardiac Amyloidosis

トランスサイレチン型心アミロイドーシスに対する
タファミジスが心機能に及ぼす影響について

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
循環器内科学
(指導教員：平田 健一 教授)

市川 靖士

【背景と目的】

アミロイドーシスとは、アミロイド線維と呼ばれる異常タンパク質が臓器に沈着して機能障害を引き起こす疾患の総称であり、多臓器に沈着する全身性アミロイドーシスと特定の臓器に沈着する局所性アミロイドーシスに分類される。中でも心臓病変をきたしやすいのは免疫グロブリン軽鎖アミロイドーシス（AL アミロイドーシス）とトランスサイレチン型アミロイドーシス（ATTR アミロイドーシス）が挙げられる。

ATTR アミロイドーシスはさらに遺伝子変異を有する変異型と有さない野生型に分けられる。心病変を有する場合は特に予後が悪いと言われており、ATTR 型心アミロイドーシス（ATTR-CM）の生存期間の中央値は約 3～4 年と報告されているが、これまで ATTR-CM に対する有効な治療薬はなかった。しかし 2018 年に報告された ATTR-ACT 試験において、トランスサイレチン安定化薬であるタファミジスメグルミンによって全死亡率が改善することが示された。

その一方で、タファミジスの投与により ATTR-CM 患者にどのような影響を及ぼすのかを検討した報告は少ない。そこで、本研究ではタファミジス投与によって ATTR-CM 患者の心機能がどのように変化するか、心エコー図検査を用いて評価することとした。

【方法】

2019 年 7 月から 2022 年 1 月までの期間で神戸大学医学部附属病院において ATTR-CM と診断された連続 52 例のうち、1 回目のフォローアップまでの期間に死亡した 2 例、途中で本人要望のためタファミジスを投与中止した 1 例、診断はついたもののタファミジスを投与しなかった 5 例、タファミジス投与開始後にまだフォローアップしていない 3 例の計 11 例を除いた 41 例を解析対象とした。タファミジスは全例 80mg/日を投与された。タファミジスの投与開始後 6 ヶ月で 1 度目の心エコー図検査を行い、以後の検査頻度は外来担当医の判断とした。解析には 2022 年 7 月時点で症例ごとに最も直近に行った検査データを用いた。

心エコー図検査では、米国心エコー図学会（ASE）のガイドラインに準じて各種指標を評価した。本研究では、左室の収縮能評価として左室駆出率（LVEF）、拡張能の指標として E/e'（拡張早期左室流入血流と僧帽弁輪移動速度の比）および左房容積係数（LAVI）、左室肥大の指標として左室心筋重量係数（LVMI）を主な評価項目とした。加えて、スペックルトラッキング法を用いた左室 GLS（Global longitudinal strain）を評価した。また、ATTR-CM では長軸方向ストレイン（LS）値は左室基部～中部と比較して心尖部領域で保たれる apical sparing という特徴的な所見が見られる。今回の研究では、心尖部領域の平均 LS 値を基部と中部を合わせた平均 LS 値で除した値である Relative apical sparing（>1.0 で apical sparing ありと判断される）を用いて評価した。

【結果】

対象患者の平均フォローアップ期間は 16 ± 8 ヶ月であった。平均年齢は 75.6 ± 6.9 歳で男性が 90.2%と多く、野生型が 82.9%、変異型は 17.1%であった。NYHA（New York Heart Association）心機能分類はⅡが 65.9%で最多であった。ベースラインとなるタファミジス投与前の心エコー図検査所見では LVEF は平均 $52.9\% \pm 11.2\%$ 、E/e' は 18.3 ± 6.1 、LAVI は $53.0 \pm 17.7 \text{ mL/m}^2$ 、GLS は $11.6 \pm 3.9\%$ 、Relative apical sparing は 1.51

± 0.79 であり、LVEF は正常下限～軽度低下にとどまるが拡張能障害、左室肥大、LS 低下は顕著であった。

まず全 41 例でベースライン時とフォローアップ時の心エコー図指標を比較したところ、上述の主な評価項目とした LVEF は $51.7 \pm 12.3\%$ ($P=0.638$)、 E/e' は 19.0 ± 11.4 ($p=0.956$)、LAVI は 49.0 ± 17.1 ($p=0.734$)、LVMI は 154.7 ± 45.7 ($p=0.956$)、GLS は $10.7 \pm 3.9\%$ ($p=0.310$)、Relative apical sparing は 1.36 ± 0.74 ($p=0.380$) であり、いずれもわずかに悪化する傾向が見られたが統計学的有意差はなかった。

ここで、タファミジス投与開始前の ATTR-CM の病状の進行度によって治療反応性に変化が見られないかどうかを評価するため、ベースライン時点の心エコー図指標に応じて患者を「比較的病状早期と思われる群」と「すでに病状進行していると思われる群」の 2 群に分けてそれぞれの推移を検討した。まず LVEF $\geq 50\%$ と比較的保たれている群と LVEF $< 50\%$ とすでに左室収縮能が低下している群で比較した。また、LVMI $< 150\text{g/m}^2$ と左室肥大は見られるものの比較的軽度であった群と LVMI $\geq 150\text{g/m}^2$ と著明であった群で比較した。ほか、NYHA 心機能分類 I もしくは II であった群と III の群、治療開始時点での年齢が 80 歳未満の群と 80 歳以上であった群でもそれぞれ心エコー図指標を比較、評価した。結果はいずれの 2 群間でも有意な心機能の悪化傾向は見られず、比較的進行した ATTR-CM 症例であったとしても、タファミジスの投与によって心形態の増悪は回避された。

【考察】

本研究では、タファミジスを投与した ATTR-CM 症例において、16 ± 8 ヶ月の追跡期間中に心エコー図検査における代表的な心機能の指標となる所見の有意な増悪は見られなかった。特に注目すべきは、比較的病状が進行していると思われる患者群 (LVEF $< 50\%$ 、LVMI $\geq 150\text{g/m}^2$ 、NYHA 心機能分類クラス III) および高齢の患者 (年齢 80 歳以上) においても、心機能指標の増悪が見られなかったという点である。

ATTR-CM に対してタファミジスを投与し、心エコー図検査を用いてフォローアップした報告は未だ少ないが、タファミジスの投与群と非投与群を比較し、投与群の方が GLS の低下が抑制されたという報告や、LVEF や左室壁厚、GLS の有意な変化は見られなかったという報告があり、本研究で得られた結果とも合致する。また、前述の ATTR-RCT 試験では、より長期間にわたってタファミジスの投与を受けた患者群で有意に予後改善効果が増加したという追加報告もあり、早期にタファミジスを投与開始することの有用性が示唆されている。さらに、高齢者において比較的よく見られる大動脈弁狭窄症や HFpEF (左室駆出率の保持された心不全) の患者のうち、約 15%前後が ATTR-CM であったという報告もある。ATTR-CM に対して早期介入するためにはこれらの患者群への積極的なアプローチも重要であると思われる。

ATTR-CM の診断精度は向上しているものの、依然として診断が困難な疾患であり、すべての医師がその可能性に注意を払っているわけではない。本研究では、ATTR-CM 患者に対してタファミジスを投与した結果、心エコー検査の各種パラメータが全体的にそれ以上悪化することはなく、LVEF が 50%未満、LVMI が 150g/m^2 以上、NYHA クラス III のような比較的進行した病態の患者においても、タファミジスが同様の効果を示すことが示された。また上述の通り、タファミジスは早期投与開始される方が望ましいと考えられるが、80 歳以上の高齢患者においてもタファミジスの効果も同様に認

められた。比較的病状が進行した患者や高齢患者はタファミジスの投与を受けにくい可能性があるが、今回の知見はこれらの患者群においてもタファミジスの投与により心機能の悪化が抑制される可能性があることを示しており、診断時点ですでに疾患が比較的進行している患者においてもタファミジスの適応は十分に考慮される必要があると思われる。

【結論】

タファミジスの投与を受けることで、ATTR-CM 患者における心機能のさらなる増悪が予防でき、比較的進行した群においても心機能のさらなる増悪を予防できた。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 3341 号	氏 名	市川 靖士
論文題目 Title of Dissertation	<p>トランスサイレチン型心アミロイドーシスに対するタファミジスが心機能に及ぼす影響について</p> <p>Impact of Tafamidis on Echocardiographic Cardiac Function of Patients With Transthyretin Cardiac Amyloidosis</p>		
審査委員 Examiner	<p>主 査 見玉 裕三 Chief Examiner</p> <p>副 査 松本 理器 Vice-examiner</p> <p>副 査 坂口 一彦 Vice-examiner</p>		

(要旨は1, 000字～2, 000字程度)

【背景と目的】

アミロイドーシスの中で心臓病変をきたしやすいものとして、免疫グロブリン軽鎖アミロイドーシス (AL アミロイドーシス) とトランスサイレチン型アミロイドーシス (ATTR アミロイドーシス) が挙げられる。ATTR アミロイドーシスはさらに遺伝子変異を有する変異型と有さない野生型に分けられる。これまで ATTR 型心アミロイドーシス (ATTR-CM) に対する有効な治療薬はなかったが、2018 年に報告された ATTR-ACT 試験において、トランスサイレチン安定化薬であるタファミジスメグルミンによって全死亡率が改善することが示された。本研究ではタファミジス投与によって ATTR-CM 患者の心機能がどのように変化するか、心エコー図検査を用いて評価することとした。

【方法】

2019 年 7 月から 2022 年 1 月までの期間で神戸大学医学部附属病院において ATTR-CM と診断された連続 52 例のうち、1 回目のフォローアップまでの期間に死亡した 2 例、本人要望のためタファミジスを投与中止した 1 例、タファミジスを投与しなかった 5 例、タファミジス投与開始後にまだフォローアップしていない 3 例の計 11 例を除いた 41 例を解析対象とした。タファミジスは全例 80mg/日を投与された。タファミジスの投与開始後 6 ヶ月で 1 度目の心エコー図検査を行い、以後の検査頻度は外来担当医の判断とした。本研究では、左室駆出率 (LVEF)、E/e'、左房容積係数 (LAVI)、左室心筋重量係数 (LVMI)、左室 GLS (Global longitudinal strain) を主な評価項目とした。また、心尖部領域の平均長軸方向ストレイン (LS) 値を基部と中部を合わせた平均 LS 値で除した値である Relative apical sparing を用いて評価した。

【結果】

対象患者の平均フォローアップ期間は 16 ± 8 ヶ月であった。平均年齢は 75.6 ± 6.9 歳で男性が 90.2%と多く、野生型が 82.9%、変異型は 17.1%であった。NYHA (New York Heart Association) 心機能分類はⅡが 65.9%で最多であった。ベースラインとなるタファミジス投与前の心エコー図検査所見では LVEF は平均 $52.9\% \pm 11.2\%$ 、E/e' は 18.3 ± 6.1 、LAVI は $53.0 \pm 17.7\text{mL/m}^2$ 、GLS は $11.6 \pm 3.9\%$ 、Relative apical sparing は 1.51 ± 0.79 であった。

まず全 41 例でベースライン時とフォローアップ時の心エコー図指標を比較したところ、上述の主な評価項目とした LVEF は $51.7 \pm 12.3\%$ ($P=0.638$)、E/e' は 19.0 ± 11.4 ($p=0.956$)、LAVI は 49.0 ± 17.1 ($p=0.734$)、LVMI は 154.7 ± 45.7

($p=0.956$)、GLS は $10.7 \pm 3.9\%$ ($p=0.310$)、Relative apical sparing は 1.36 ± 0.74 ($p=0.380$) であり、いずれもわずかに悪化する傾向が見られたが統計学的有意差はなかった。

また、LVEF $\geq 50\%$ の群と LVEF $< 50\%$ の群、LVMI $< 150\text{g/m}^2$ の群と LVMI $\geq 150\text{g/m}^2$ の群、NYHA 心機能分類 I / II の群と III の群、年齢が 80 歳未満の群と 80 歳以上であった群の間において、それぞれ心エコー図指標を比較、評価した。その結果、いずれの 2 群間でも有意な心機能の悪化傾向は見られず、比較的進行した ATTR-CM 症例であったとしても、タファミジスの投与によって心形態の増悪は回避された。

【考察】

本研究では、タファミジスを投与した ATTR-CM 症例において、16 \pm 8 ヶ月の追跡期間中に心エコー図検査における代表的な心機能の指標となる所見の有意な増悪は見られなかった。特に注目すべきは、比較的病状が進行していると思われる患者群（LVEF $< 50\%$ 、LVMI $\geq 150\text{g/m}^2$ 、NYHA 心機能分類クラス III）および高齢の患者（年齢 80 歳以上）においても、心機能指標の増悪が見られなかったという点である。

また、前述の ATTR-RCT 試験では、より長期間にわたってタファミジスの投与を受けた患者群で有意に予後改善効果が増加したという追加報告もあり、早期にタファミジスを投与開始することの有用性が示唆されている。さらに、高齢者において比較的よく見られる大動脈弁狭窄症や HFpEF（左室駆出率の保持された心不全）の患者のうち、約 15%前後が ATTR-CM であったという報告もある。ATTR-CM に対して早期介入するためにはこれらの患者群への積極的なアプローチも重要であると思われる。

本研究では、ATTR-CM 患者に対してタファミジスを投与した結果、心エコー検査の各種パラメータが全体的にそれ以上悪化することはなく、LVEF が 50%未満、LVMI が 150g/m^2 以上、NYHA クラス III のような比較的進行した病態の患者においても、タファミジスが同様の効果を示すことが示された。比較的病状が進行した患者や高齢患者はタファミジスの投与を受けにくい可能性があるが、今回の知見はこれらの患者群においてもタファミジスの投与により心機能の悪化が抑制される可能性があることを示しており、診断時点ですでに疾患が比較的進行している患者においてもタファミジスの適応は十分に考慮される必要があると思われる。

【結論】

タファミジスの投与を受けることで、ATTR-CM 患者における心機能のさらなる増悪が予防でき、比較的進行した群においても心機能のさらなる増悪を予防できた。

本研究は、ATTR 型心アミロイドーシスへのタファミジスを投与例における心エコー図検査を用いた心機能評価により、心機能低下例や高齢患者においてもタファミジスによる心機能増悪の予防効果が得られる可能性を示した価値ある業績であると認める。よって本研究者は、博士(医学)の学位を得る資格があるものと認める。