

性差に着目したトランスサイレチン型心アミロイドーシスの至適診断フローとリスク評価法の確立

Establishment of optimal diagnostic procedures and risk assessment for ATTR-CM focusing on sex differences

順天堂大学医学部附属順天堂医院 循環器内科 助教 相川 忠夫

要約

トランスサイレチン型心アミロイドーシス (ATTR-CM) は高齢者心不全、とくに左室駆出率が保持された心不全 (HFpEF) の重要な原因として注目されている。また従来 ATTR-CMは男性優位の疾患とされてきたが、女性では心肥大が軽度で臨床像が非典型的となることから、診断が遅れる可能性が指摘されている。このため、性差を考慮した診断戦略の確立が重要である。^{99m}Tcピロリン酸 (PYP) シンチグラフィは、ATTR-CMの非侵襲的診断において高い診断能を有する検査法であり、国際的な診断アルゴリズムにも組み込まれているが、高額な検査のために適切な適応患者の選別が重要である。本研究ではまず、PYPシンチグラフィ所見の予後的意義を検討するとともに、男女間での転帰の差について探索的に評価した。2015年7月から2023年2月までにPYPシンチグラフィを受けた301例を対象とし、心筋PYP集積の有無および定量指標 (心臓/対側肺野比) と臨床転帰との関連を検討した。その結果、SPECT像で心筋PYP集積陽性であった症例は全体の30%を占め、SPECT陽性群は陰性群と比較して主要心血管イベント (心臓死または致死性心室性不整脈) の発生率が有意に高かった ($P=0.018$)。一方、両群で全死亡率に有意差はみられなかった。多変量Cox比例ハザード回帰分析では、PYP SPECT陽性は主要エンドポイントの独立した予測因子であったが (調整ハザード比: 2.86 [95%信頼区間: 1.10-7.41]; $P=0.031$)、性別は有意な予測因子ではなかった ($P=0.88$)。これらの結果から、PYPシンチグラフィはATTR-CMの診断のみならず、疑い症例における心血管リスク層別化にも有用である可能性が示唆された。本事前検討の成果を基盤として、現在、多施設後向きレジストリ研究を進行中であり、性差に着目した至適診断フローおよびリスク評価法の確立を目指している。

緒言

トランスサイレチン型心アミロイドーシス (ATTR-CM) は、トランスサイレチンを前駆蛋白とするアミロイド線維が心筋に沈着し、心肥大や進行性心不全を引き起こす難治性疾患である¹。従来は稀な疾患と考えられてきたが、近年の剖検研究では、HFpEF患者の高齢集団において高頻度にATTR-CMが認められることが報告されている。さらに従来、ATTR-CMは男性優位の疾患とされてきたが、女性のATTR-CMでは心肥大が軽度で臨床像が非典型的となることから、診断が遅れる可能性が指摘されている²。このため、ATTR-CMでは性差を考慮した診断戦略の確立が重要である。^{99m}Tcピロリン酸 (PYP) シンチグラフィは、ATTR-CMの非侵襲的診断にお

いて高い診断能を有する検査法であり、国際的な診断アルゴリズムにも組み込まれている³。一方で、本検査は高額であるため、適切な適応患者の選別が重要である。

本研究では、まず本邦での多施設研究に先立つ事前検討として、単施設におけるPYPシンチグラフィ施行症例を解析し、心筋PYP集積と予後との関連について、性差を考慮して検討した⁴。

方法

研究プロトコールは研究開始前に当該研究機関に設置された倫理審査委員会の承認を受けた (院内承認番号2023-1)。全ての研究参加者から文書によるインフォームドコンセントを取得した。2015年7月から

2023年2月に、国内の単一施設でATTR-CMが疑われてPYPシンチグラフィを受けた患者を後方視的に全例登録した。対象患者の大半は、経胸壁心エコー検査で、左室駆出率（LVEF）が保たれた、もしくは左室心筋重量増加がみられた心不全を有していた。PYPシンチグラフィは、骨トレーサーであるPYPを静脈内に370~740MBq投与した後、トレーサー投与1時間後（任意）および投与3時間後（必須）に正面プラナー像を撮像し、投与3時間後のSPECT像（必須）も撮像した⁵。PYPシンチグラフィのプラナー像およびSPECT像における心筋PYP取り込みは、Perugini分類（グレード0~3）を用いて視覚的に評価され、SPECT像での心筋PYP集積の程度が肋骨集積と同等以上であるグレード2以上をSPECT陽性群とした³。さらに心臓/対側肺野比（H/CL比）での半定量評価も行った。

研究のエンドポイントに関して、主要アウトカムは心臓死（突然死、心不全、急性冠症候群、不整脈による死亡）と記録された致死性心室性不整脈（心室細動と30秒以上持続する心室頻拍）の複合である主要心血管イベントとした。副次アウトカムは、心臓死と全死亡とした。死因や各イベントは、PYPシンチグラフィ結果を盲検化された2名の評価者によって独立して判定され、標準化された定義に従ってコード化され、判定結果の不一致は、2名の評価者間の協議により解決された。データ収集は、電子カルテの包括的レビューにより実施された。

統計解析に関して、連続変数は中央値と四分範囲（IQR）で表し、ウィルコクソン順位和検定を用いて比較した。カテゴリー変数は頻度と割合で表し、フィッシャーの直接確率検定を用いて比較した。PYPシンチグラフィの所見と予後との関連を評価す

るために、ログランク検定を用いたカプラン・マイヤー法とCox比例ハザード回帰分析を行った。多変量回帰分析の調整因子には、臨床的関連性に基づいて年齢、性別、冠動脈疾患の既往歴、左室駆出率（LVEF）を用い、P値<0.05を有意とみなした。すべての統計解析は、JMP Pro 18.0.2（SAS Institute Inc., Cary, NC, USA）を用いた。

結 果

連続302例を後ろ向きに調査した。このうち、3時間後SPECT撮像が行われなかった1例を除外し、301例を解析対象とした。解析対象301例の患者背景を表1に示す。SPECT像で心筋PYP集積陽性と診断された症例は90例（30%）であった。SPECT陽性例のうち17例が心内膜心筋生検を受け、12例が遺伝子検査の後に野生型ATTR-CMと確定診断された。追跡期間の中央値は668日であり、全死亡は36例、心臓死は13例にみられた。主要心血管イベントはSPECT陰性群211例中8例（4%）、陽性群90例中10例（11%）に発生し、カプラン・マイヤー解析でSPECT陽性群は陰性群と比較して主要心血管イベントの発生率が有意に高かった（P=0.018）。一方、両群で全死亡率に有意差はみられなかった（P=0.36）。さらにSPECT陽性群の90例において、3時間後H/CL比が高い症例（中央値である1.43以上）ではさらに主要心血管イベントの発生率が高かった（P=0.006）。

多変量Cox比例ハザード回帰分析では、PYP SPECT陽性は主要エンドポイントの独立した予測因子であったが（調整ハザード比：2.86 [95%信頼区間：1.10-7.41]；P=0.031）、性別は有意な予測因子ではなかった（男性に対する女性の調整ハザード比：1.08 [95%信頼区間：0.40-2.92]；P=0.88）。

表1. 患者背景

	SPECT陽性 (n=211)	SPECT陰性 (n=90)	P値
年齢	77 (69-85)	83 (74-88)	0.002
女性	72 (34%)	39 (43%)	0.15
Body mass index, kg/m ²	22.8 (20.3-25.2)	24.2 (21.6-25.6)	0.031
高血圧症	136 (64%)	57 (63%)	0.90
脂質異常症	67 (32%)	33 (37%)	0.42
糖尿病	60 (28%)	21 (23%)	0.40
冠動脈疾患	52 (25%)	23 (26%)	0.88
陳旧性心筋梗塞	13 (6%)	8 (9%)	0.46

	SPECT陽性 (n=211)	SPECT陰性 (n=90)	P値
外科的大動脈弁置換術もしくは経カテーテル大動脈弁留置術の既往	9 (4%)	0 (0%)	0.062
ペースメーカー植え込み後	13 (8%)	5 (7%)	1.00
心房細動 (既往を含む)	87 (41%)	45 (50%)	0.17
心電図の低電位	25 (16%)	20 (28%)	0.031
血液検査			
NT-proBNP, pg/mL (n=265)	1563 (389-5485)	1273 (405-3068)	0.25
Creatinine, mg/dL (n=297)	0.98 (0.76-1.44)	1.00 (0.80-1.34)	0.98
eGFR, mL/min/1.73 m ² (n=297)	51.6 (36.1-67.3)	46.4 (36.8-64.7)	0.40
心エコー			
左室駆出率, %	54.8 (42.2-62.8)	57.0 (47.4-63.2)	0.31
左室駆出率のカテゴリー			0.32
<40%	44 (21%)	12 (13%)	
40-50%	35 (17%)	16 (18%)	
>50%	132 (63%)	62 (69%)	
左室心筋重量係数, g/m ² (n=292)	111 (100-124)	112 (97-131)	0.47
心室中隔壁厚, mm (n=300)	10.2 (9.0-11.5)	10.6 (9.5-12.7)	0.015
左室後壁厚, mm (n=300)	10.0 (9.0-11.1)	10.5 (9.4-11.9)	0.012
中等度～高度の大動脈弁狭窄症	15 (7%)	2 (2%)	0.11
PYPシンチグラフィ			
1時間後プラナー像の視覚的評価 (n=132)			<0.001
Grade 0	6 (7%)	0 (0%)	
Grade 1	41 (46%)	2 (5%)	
Grade 2	40 (44%)	25 (60%)	
Grade 3	3 (3%)	15 (36%)	
1時間後H/CL比 (n=132)	1.32 (1.22-1.43)	1.51 (1.32-1.64)	<0.001
1時間後H/CL比>1.5 (n=132)	15 (17%)	21 (50%)	<0.001
3時間後プラナー像の視覚的評価			<0.001
Grade 0	65 (31%)	1 (1%)	
Grade 1	130 (62%)	22 (24%)	
Grade 2	16 (8%)	43 (48%)	
Grade 3	0 (0%)	24 (27%)	
3時間後H/CL比	1.22 (1.13-1.31)	1.43 (1.27-1.62)	<0.001
3時間後H/CL比>1.3	56 (27%)	62 (69%)	<0.001
3時間後SPECT像の視覚的評価			<0.001
Grade 0	92 (44%)	0 (0%)	
Grade 1	119 (56%)	0 (0%)	
Grade 2	0 (0%)	66 (73%)	
Grade 3	0 (0%)	24 (27%)	
アウトカム			
主要アウトカム (心臓死と致死性 心室性不整脈の複合)	8 (4%)	10 (11%)	0.030
心臓死	5 (2%)	8 (9%)	0.025
全死亡	23 (11%)	13 (14%)	0.44
持続性心室頻拍	1 (0.5%)	1 (1%)	0.51
心室細動	3 (1%)	1 (1%)	1.00

*表記は、中央値 (四分位範囲) もしくは人数と比率 (%) で示した

考 察

本事前検討により、ATTR-CMが疑われる患者において、PYPシンチグラフィによる心筋集積陽性が心血管イベントのリスク増加と関連することが明らかになった。一方、性差は心血管イベントのリスク増加とは有意な関連がみられなかった。さらに、全死亡率と有意な関連はみられず、予後には心外合併症の影響も大きいことが示唆された。

現在、本研究成果を基盤として、多施設後向きレジストリ研究を進行中であり（UMIN臨床試験登録番号UMIN000056610）、本邦におけるPYPシンチグラフィの至適適応、性差を考慮した診断フロー、ならびにリスク層別化指標の確立を目指している。

謝 辞

本研究は公益財団法人神澤医学研究振興財団の2024年度（第28回）研究助成金を受けて実施した。本研究の実施にあたり多大なるご支援を賜り、厚く

感謝申し上げます。

引用文献

1. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, et al. Transthyretin amyloid cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2872-2891.
2. Vogel J, Jura S, Settelmeier S et al. Sex-specific differences in cardiac transthyretin amyloidosis: addressing the diagnostic gap in women. *Eur Heart J Open* 2026;6:oeaf175.
3. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 1 of 2-evidence base and standardized methods of imaging. *J Nucl Cardiol* 2019;26:2065-2123.
4. Ajima T, Aikawa T, Saitou T et al. Prognostic value of ^{99m}Tc-pyrophosphate uptake in patients with suspected transthyretin cardiac amyloidosis. *J Nucl Cardiol* 2025;51:102452.
5. Saitou T, Aikawa T, Manabe O, et al. Comparison of 1-h with 3-h planar ^{99m}Tc-pyrophosphate scintigraphy in patients with suspected transthyretin cardiac amyloidosis using SPECT as a reference standard. *Ann Nucl Med* 2023;37:99-107.

Abstract

Transthyretin cardiac amyloidosis (ATTR-CM) is an increasingly recognized cause of heart failure with preserved ejection fraction in older adults. Although ATTR-CM was historically considered a male-predominant disease, women often present with milder hypertrophy and atypical phenotypes, which can delay diagnosis. Therefore, sex-specific diagnostic strategies are clinically relevant. First, we retrospectively analyzed 301 consecutive patients with suspected ATTR-CM who underwent ^{99m}Tc-pyrophosphate (PYP) scintigraphy to explore the prognostic significance of myocardial uptake on PYP scintigraphy and sex-related differences in outcomes. Myocardial uptake on PYP scintigraphy was visually graded using planar and SPECT imaging and semi-quantified using the heart-to-contralateral lung (H/CL) ratio. The primary endpoint was a composite of cardiac death and life-threatening ventricular arrhythmias. Positive myocardial uptake on SPECT imaging was observed in 30% of patients. During a median follow-up period of 668 days, the incidence of the primary endpoint was significantly higher in patients with positive uptake than in those without (log-rank $P=0.018$). Among patients with positive scans, higher H/CL ratios were associated with higher event rates. Multivariable Cox regression analysis after adjusting for age, sex, coronary artery disease, and left ventricular ejection fraction showed that SPECT positivity was independently associated with the primary endpoint (adjusted hazard ratio, 2.86; 95% confidence interval, 1.10–7.41). Sex was not significantly associated with outcomes ($P=0.88$). Myocardial PYP uptake may provide incremental value for cardiovascular risk stratification in patients with suspected ATTR-CM. Ongoing multicenter registry analyses will further clarify optimal diagnostic pathways and sex-specific risk assessment.