

2019 年度活動

2020年版

心アミロイドーシス診療ガイドライン

JCS 2020 Guideline on Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis

合同研究班参加学会・研究班

日本循環器学会 日本アミロイドーシス学会 日本血液学会 日本心エコー図学会
日本心臓病学会 日本心不全学会 日本不整脈心電学会
厚生労働省 難治性疾患政策研究事業「アミロイドーシスに関する調査研究班」
厚生労働省 難治性疾患政策研究事業「特発性心筋症に関する調査研究」研究班

班長

北岡 裕章
高知大学医学部
老年病・循環器内科学

班員

泉 知里
国立循環器病研究センター
心臓血管内科部門心不全科

久保 亨
高知大学医学部
老年病・循環器内科学

田原 宣広
久留米大学医学部
内科学講座 心臓・血管内科部門

富田 威
北アルプス医療センター
あづみ病院

泉家 康宏
大阪市立大学大学院医学研究科
循環器内科学

小山 潤
丸子中央病院
内科

塚田 信弘
日本赤十字社医療センター
血液内科

猪又 孝元
北里大学北里研究所病院
循環器内科

佐野 元昭
慶應義塾大学医学部
循環器内科

辻田 賢一
熊本大学大学院生命科学研究部
循環器内科学

植田 光晴
熊本大学医学部
脳神経内科

関島 良樹
信州大学医学部 脳神経内科,
リウマチ・膠原病内科

筒井 裕之
九州大学大学院医学研究院
循環器内科学

協力員

天野 雅史
国立循環器病研究センター
心臓血管内科部門心不全科

高潮 征爾
熊本大学大学院生命科学研究部
循環器内科学

遠藤 仁
慶應義塾大学医学部
循環器内科

馬場 裕一
高知大学医学部
老年病・循環器内科学

岡田 厚
国立循環器病研究センター
心臓血管内科部門心不全科

三隅 洋平
熊本大学医学部
脳神経内科

尾田 清太郎
熊本大学大学院生命科学研究部
画像診断解析学講座

矢崎 正英
信州大学
バイオメディカル研究所

外部評価委員

安斉 俊久
北海道大学大学院医学研究院
循環病態内科学教室

福田 恵一
慶應義塾大学医学部
循環器内科

安東 由喜雄
長崎国際大学薬学部
アミロイドーシス病態解析学分野

磯部 光章
神原記念病院

木村 剛
京都大学大学院医学研究科
循環器内科学

(五十音順, 構成員の所属は 2020 年 1 月現在)

目次

作成にあたって

7

・ ガイドライン策定の背景と目的	7		
・ 本診療ガイドラインの策定方法: 推奨・エビデンスレベル	8	表 1 推奨クラス分類	8
		表 2 エビデンスレベル	8
		表 3 Minds 推奨グレード	8
		表 4 Minds エビデンス分類 (治療に関する論文のエビ デンスレベルの分類)	8

第 1 章

アミロイドーシス診療の総論

9

1. アミロイドーシスの概念, 分類	9		
1.1 アミロイドーシスの疾患概念と分類	9	表 5 アミロイドーシスの病型分類	10
1.2 心アミロイドーシスの概念	9	表 6 心アミロイドーシスの病型分類	11
2. AL アミロイドーシス	11	図 1 Mayo Clinic による AL アミロイドーシスの病期分 類 (Mayo AL stage 2012)	12
3. ATTRwt アミロイドーシス	12		
3.1 疾患概念	12		
3.2 原因および基本病態	13		
3.3 疫学	13		
3.4 診断	13		
3.5 予後	14		
4. ATTRv アミロイドーシス	14		
4.1 疾患概念と病態	14	表 7 わが国の ATTRv アミロイドーシスの臨床的な特徴	15
4.2 疫学	14	図 2 わが国の ATTRv アミロイドーシス分布と TTR 変 異型	16
4.3 症状	15		
4.4 予後	15		
4.5 診断	15		

5. 診断基準	16
5.1 各病型における診断基準の共通項目	17
5.2 全身性 AL アミロイドーシスの診断基準	17
5.3 全身性 ATTRwt アミロイドーシスの診断基準	18
5.4 全身性 ATTRv アミロイドーシスの診断基準	19

表 8 心アミロイドーシスを疑う臨床所見および検査所見	17
表 9 AL アミロイドーシスを疑う臨床症候および検査所見	18
表 10 ATTRwt を疑う臨床症候および検査所見	19
表 11 ATTRv を疑う臨床症候および検査所見	20

第 2 章 心アミロイドーシスの診断

21

1. 心アミロイドーシスを疑う病歴、症状、身体所見	21
1.1 AL アミロイドーシス	21
1.2 ATTR アミロイドーシス	22
2. 採血検査	24
2.1 AL アミロイドーシス	24
2.2 ATTR アミロイドーシス	24
3. 心電図	26
3.1 低電位, voltage/mass ratio 低値	27
3.2 異常 Q 波, R 波増高不良 (偽梗塞パターン)	27
3.3 伝導障害 (房室ブロック, 脚ブロック, 心室内伝導障害)	27
3.4 心房細動	27
3.5 その他 (心室性不整脈, QT 延長)	28
4. 心エコー法	28
4.1 M モード心エコー法	28
4.2 断層心エコー法	28
4.3 ドブラ心エコー法	29
4.4 組織ドブラ心エコー法	29
4.5 ストレインエコー法	30
4.6 スペックルトラッキングエコー	30
5. 心臓 MRI・CT 検査	31
5.1 心臓 MRI (CMR)	31

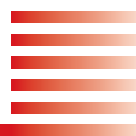
図 3 AL アミロイドーシスにおける巨舌例	22
図 4 ATTR アミロイドーシスにおける Phalen 徴候	22
図 5 ATTR アミロイドーシスにおける Tinel 徴候	22
図 6 ATTR アミロイドーシスにおける母指球筋の萎縮	23
図 7 ATTRv アミロイドーシスの多様な全身症状	23

図 8 形質細胞異常症における FLC 異常のパターン	25
推奨・EL 表 12 心アミロイドーシスを疑ったときの採血検査	26
表 13 心アミロイドーシスで認められる, おもな心電図所見とその陽性率	26

図 9 心アミロイドーシスの胸骨左縁長軸像, 胸骨左縁短軸像および心尖部 4 腔像	28
図 10 心アミロイドーシスの心窩部 4 腔像	29
図 11 心アミロイドーシスの僧帽弁血流速ドブラ波形, 肺静脈血流速波形, 弁輪部組織ドブラ波形	29
図 12 スペックルトラッキングによる左室長軸方向ストレインの Bull's eye 表示	30

推奨・EL 表 14 心アミロイドーシスにおける心エコー検査	31
表 15 心アミロイドーシスの心臓 MRI (CMR) 所見	32
推奨・EL 表 16 心アミロイドーシスにおける心臓 MRI (CMR)	32
図 13 心アミロイドーシスの Cine MRI: 対称性心肥大と非対称性心肥大	33

5.2 心臓 CT	35	図 14 心アミロイドーシスの遅延造影 MRI	33
		図 15 心アミロイドーシスの T1 mapping	34
		図 16 心アミロイドーシスの T2 mapping	34
		図 17 心アミロイドーシスの 心筋ストレイン MRI	35
		表 17 心アミロイドーシスの心臓 CT 所見	35
		推奨・EL 表 18 心アミロイドーシスにおける心臓 CT	35
		図 18 心アミロイドーシスの遅延造影 CT と CT-ECV	36
		表 19 心アミロイドーシスの核医学検査所見	36
6. 核医学検査	36	推奨・EL 表 20 心アミロイドーシスにおける核医学検査	36
6.1 ^{99m}Tc ピロリン酸シンチグラフィ (骨シンチグラフィ)	36	図 19 心アミロイドーシスの ^{99m}Tc ピロリン酸シンチグラフィ	37
		表 21 ^{99m}Tc ピロリン酸シンチグラフィによる ATTR 心アミロイドーシスの評価法	37
		図 20 ^{99m}Tc ピロリン酸シンチグラフィ (3 時間後撮影): 視覚的評価法と定量的評価法	37
		図 21 心アミロイドーシスの ^{123}I -MIBG シンチグラフィ	38
6.2 ^{123}I -MIBG シンチグラフィ	38		
6.3 アミロイド PET	38		
7. 心臓カテーテル検査	38	図 22 肺動脈楔入圧の測定	39
7.1 右心カテーテル検査	38		
7.2 左心カテーテル検査	39		
7.3 冠動脈造影	39		
7.4 左室造影	39		
7.5 心内膜心筋生検	40	推奨・EL 表 22 心アミロイドーシスにおける心筋生検	40
8. 生検	40		
8.1 生検 (腹壁, 消化管など)	40	図 23 ATTRv アミロイドーシスの腹壁脂肪のアミロイド沈着	41
		図 24 ATTRwt アミロイドーシスの十二指腸のアミロイド沈着	42
		表 23 心アミロイドーシスにおけるスクリーニング生検部位 (心臓以外) のアミロイド検出率	43
		推奨・EL 表 24 心アミロイドーシスにおける生検 (心臓以外)	43
		図 25 光顕所見によるアミロイド	45
		図 26 電顕所見によるアミロイド細線維 (AL 入症例)	46
8.2 心筋生検	44		
9. 病理・質量分析	44	図 27 Laser microdissection (LMD) による組織沈着アミロイドの抽出	47
9.1 心アミロイドーシスの組織病理学的病型診断	44	推奨・EL 表 25 心アミロイドーシスにおける組織病理学的病型診断および質量解析	47
9.2 質量解析を用いたアミロイドーシスの病型診断	46		
10. 遺伝学的検査・遺伝カウンセリング	48	推奨・EL 表 26 ATTR 型心アミロイドーシスの確定診断のための遺伝学的検査	48
10.1 心アミロイドーシス診断における遺伝学的検査の役割	48	表 27 有症状者に対する遺伝学的検査と発症前診断の違い	48
10.2 有症状者に対する遺伝学的検査	48		



10.3 遺伝カウンセリングと発症前診断	49	推奨・EL 表 28 ATTRv アミロイドーシス患者および家族に対する遺伝カウンセリング	49
11. その他（大動脈弁狭窄症）	49		
第 3 章	心アミロイドーシスの治療		50
1. 心不全に対する一般的な治療	50	図 28 心不全ステージ分類に基づく心アミロイドーシス治療の全体像	51
		推奨・EL 表 29 心アミロイドーシスにおける薬物治療	51
1.1 治療の基本方針	50		
1.2 病状の進行を防ぐ治療	50		
1.3 症状や徴候を軽減する治療	52		
1.4 終末期医療としてのとらえ方	52	推奨・EL 表 30 終末期心不全における緩和ケア	52
2. 不整脈に対する治療	52		
2.1 心房細動、心房粗動、心房頻拍	52		
2.2 抗凝固療法	53		
2.3 心拍数調節の適応と方法	53		
2.4 非薬物治療	53		
3. デバイス治療	54		
3.1 房室ブロック	54		
3.2 洞不全症候群・徐脈性心房細動	54		
3.3 心臓再同期療法（CRT）	54		
3.4 心室性不整脈に対する植込み型除細動器（ICD）の適応	54		
4. AL アミロイドーシスに対する治療	55	表 31 AL アミロイドーシスに対する自家移植の適格基準（Mayo Clinic）	55
5. ATTRv アミロイドーシスに対する治療	56	図 29 ATTR アミロイドの形成機序およびわが国で認可されている疾患修飾療法の作用機序	56
5.1 肝移植	56		
5.2 TTR 四量体安定化薬	56		
5.3 核酸医薬	57	推奨・EL 表 32 ATTRv アミロイドーシスのニューロパチーおよび心筋症に対する疾患修飾療法	58
5.4 ATTRv アミロイドーシスに対する治療選択	57	表 33 ATTRv アミロイドーシスに対する疾患修飾療法の特徴	58
6. ATTRwt アミロイドーシスに対する治療	59		
6.1 TTR 四量体安定化薬	59	図 30 ATTR-ACT 試験における全死亡	59
		図 31 ATTR-ACT 試験におけるサブグループ解析	60
		表 34 ATTR-ACT 試験において除外された、おもな患者群	60
6.2 核酸医薬	60	推奨・EL 表 35 ATTRwt アミロイドーシスに対するタファミジス	61
第 4 章	心アミロイドーシス診療アルゴリズム		61
		図 32 心アミロイドーシス診療アルゴリズム	62
CQ1 心アミロイドーシスの診療におけるピロリン酸シンチグラフィ（Tc 骨シンチグラフィ）の位置づけは？	61	表 36 ピロリン酸シンチグラフィの実施におけるクリニカルシナリオと推奨度	63

CQ2 心アミロイドーシスの生検はどの部位から

行うべきか？ 心筋生検の位置づけは？ …… 63

1. 心筋以外の部位からの生検 …… 63

1.1 AL アミロイドーシスにおける心筋以外の
部位からの生検 …… 631.2 ATTR アミロイドーシスにおける心筋以外
の部位からの生検 …… 63

2. 心内膜心筋生検 …… 64

CQ3 心アミロイドーシスにおけるタファミジスを

投与すべき患者は？ …… 64

1. 日本循環器学会のステートメント …… 64

2. タファミジスを積極的に投与すべき患者は？ 65

3. タファミジスを投与すべき心エコー所見は？ 66

CQ4 心アミロイドーシス診療における遺伝学的

検査の位置づけは？ …… 67

表 37 アミロイドーシスの生検に関する報告

64

表 38 トランスサイレチン型心アミロイドーシス症例に
対するビンダケル適正投与のための施設要件、医
師要件に関するステートメント

65

付表 心アミロイドーシス診療ガイドライン：班構成員の利益相反（COI）に関する開示 …… 68

文献 …… 71

（無断転載を禁ずる）

推奨・EL 推奨とエビデンスレベル

略語一覧

ACEI	angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor	アンジオテンシン変換酵素阻害薬
AL	amyloid light-chain	免疫グロブリン軽鎖
ANP	atrial natriuretic peptide	心房性ナトリウム利尿ペプチド
ARB	angiotensin II receptor blocker	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
ATTRm	hereditary ATTR amyloidosis	遺伝性 ATTR アミロイドーシス（旧名称）
ATTRv	hereditary ATTR amyloidosis	遺伝性 ATTR アミロイドーシス
ATTRwt	wild-type ATTR amyloidosis	野生型 ATTR アミロイドーシス
BNP	B-type (brain) natriuretic peptide	B 型（脳性）ナトリウム利尿ペプチド
CMR	cardiac magnetic resonance imaging	心臓 MRI
CRT	Cardiac Resynchronization Therapy	心臓再同期療法
ECV	extracellular volume fraction	細胞外容積分画
FAP	familial amyloid polyneuropathy	家族性アミロイドポリニューロパチー
FLC	free light chain	フリーライトチェーン / 遊離軽鎖

GLS	global longitudinal strain	長軸方向ストレイン
ICD	implantable cardioverter defibrillator	植込み型除細動器
LGE	late gadolinium enhancement	遅延造影像
MGUS	monoclonal gammopathy of undetermined significance	意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症
MRA	mineralocorticoid receptor antagonist	ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬
NAG	N-acetyl- β -D-glucosaminidase	
NT-proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide	B 型（脳性）ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
RBP	retinol-binding protein	レチノール結合蛋白
SAA	serum amyloid A protein	血清アミロイド A 蛋白
SSA	senile systemic amyloidosis	老人性全身性アミロイドーシス
TTR	transthyretin	トランスサイレチン

作成にあたって

・ガイドライン策定の背景と目的

診療ガイドラインは、診療行為における有益性と不利益性のバランスなどを考慮した患者および医療者の意思決定を支援する。それは、evidence-based medicine (EBM) をもとに作成される。疾患の性格上、ランダム化比較試験を含むEBMの十分ではない疾患では、非ランダム化比較試験をはじめとして積み重ねられてきた研究の蓄積のうえに、現状で最適と思われる診療方針を示すことが必要である。そのうえで、最終的な診療方針は、診療ガイドラインを参考に、患者の病状、意思、社会的背景などをもっともよく知る主治医を含む医療チームで決定されるべきである。

本ガイドラインで取り上げる心アミロイドーシスは、虚血性心疾患などに比べ、十分なエビデンスがある疾患とは言いがたい。一方、 ^{99m}Tc ピロリン酸シンチグラフィが、とくにトランスサイレチン (TTR) による心アミロイドーシスで高い感度で陽性になることが報告されている^{1,2)}。本法を用いた診断の広がりにより、稀少疾患と思われてきた本症、とくに野生型トランスサイレチンアミロイドーシスは従来想定されていたより頻度は高く、日常臨床において比較的遭遇することの多い疾患であることが明らかになってきた。

さらに治療に関しては、AL (amyloid light-chain) アミロイドーシスに対する治療の進歩に加え、トランスサイレチンアミロイドーシスに対する治療も急速に進歩してきた。トランスサイレチンの四量体を安定化させ、アミロイド線維の形成や組織への沈着を抑制する薬剤タファミジスが、日本では遺伝性ATTR (ATTRv) 患者の末梢神経障害の治療薬として、2013年11月に保険収載され使用されてきた。2018年に心アミロイドーシスに対するタファミジスの有効性を示すATTR-ACT試験の結果が報告されたことを受け³⁾、トランスサイレチンによる心アミロイドーシスへの適応追加が2019年3月に承認された。本製剤の効能・効果に関連する使用上の注意として「本剤の適用にあたっては、最新のガイドラインを参照し、トランスサイレチンアミロイドーシスの診断が確定していることを確認すること」とされており、トランスサイレチンアミロイドーシスの診断および治療に精通した医師のもとで、本剤の投与が適切と

判断される症例に使用することが勧告された。これらを受け、本ガイドラインは、心アミロイドーシスの適切な診断および治療を遂行するために策定されたものである。

いうまでもなく、アミロイドーシスは全身疾患であり、これまで厚生労働省 難治性疾患政策研究事業「アミロイドーシスに関する調査研究班」を中心に、多くの研究、診療がなされてきた歴史がある。本ガイドラインは、日本循環器学会および循環器関連学会のみならず、厚生労働省 難治性疾患政策研究事業「アミロイドーシスに関する調査研究班」、日本アミロイドーシス学会、日本血液学会に参画いただき、オールジャパンで心アミロイドーシスに対するガイドラインを策定することとした。

*本ガイドライン策定時点では、心アミロイドーシスに対して ^{99m}Tc ピロリン酸シンチグラフィは保険診療として認められていないが、世界的には ^{99m}Tc ピロリン酸シンチグラフィを含む骨シンチグラフィがトランスサイレチンアミロイドーシスの診療で重要視され、アミロイドーシスに関する調査研究班が策定した診断基準⁴⁾においても項目の1つにあげられており、本ガイドラインでも取り扱うこととした。

厚生労働省が指定難病として定める全身性アミロイドーシスは、下記の4つに分類される。

1. AL/AHアミロイドーシス (免疫グロブリン性アミロイドーシス)
2. ATTRwtアミロイドーシス: 野生型ATTRアミロイドーシス (wild-type ATTR amyloidosis) (旧病名 senile systemic amyloidosis: SSA)
3. ATTRvアミロイドーシス: 遺伝性ATTRアミロイドーシス (hereditary ATTR amyloidosis) (旧病名 familial amyloid polyneuropathy: FAP)
4. ATTRv以外の遺伝性全身性アミロイドーシス

本ガイドラインにおける表記は国際アミロイドーシス学会 (ISA: International Society of Amyloidosis) の最新の分類に準じ⁵⁾、対象は、心アミロイドーシスの主要な原因であるALアミロイドーシス、ATTRwtアミロイドーシス、ATTRvアミロイドーシスとした (ATTRwtのwt、ATTRvのvは、

それぞれwild-type (野生型), variant (変異型)を示す)。

心アミロイドーシスに対する急速な認識の変化と治療の進歩が、逆に現場に混乱を招いている面もある。とくに高額な治療が医療経済に与える影響への危惧は強い。本ガイドラインが心アミロイドーシス患者の適切な診療の道標になることを祈念する。

・本診療ガイドラインの策定方法: 推奨・エビデンスレベル

本ガイドラインにおける推奨・エビデンスレベルの決定および記載法は、急性・慢性心不全診療ガイドライン(2017年改訂版)⁶⁾および心筋症診療ガイドライン(2018年改訂版)⁷⁾に基本的に準拠した。推奨クラスとエビデンスレベルの記載は、従来のガイドラインの記載方法を踏襲した(表1, 2)。これは、これまで公表された論文に基づいて執筆者が判断し、最終的には班員および外部評価委員の査読により決定した。わが国の循環器領域では、従来の推奨クラス分類とエビデンスレベルが広く普及しており、海外

のエビデンスレベルとの整合性も取りやすい。一方で、日本医療機能評価機構が運営する医療情報サービス事業Minds (マインズ)では、『Minds診療ガイドライン作成の手引き 2007』において推奨グレードとエビデンス分類として異なる記載を行っている(表3, 4)⁸⁾。そこで、本ガイドラインでは、特定の診断や治療内容について、可能なかぎり両者を併記し、表としてわかりやすく表示した(推奨クラス・エビデンスレベルとMinds推奨グレード・Mindsエビデンス分類)。4つのクリニカルクエスチョン(CQ)を設定し、心アミロイドーシスの診療に重要な位置を占めるようになってきた^{99m}Tcピロリン酸シンチグラフィの位置づけ(CQ1心アミロイドーシスの診療におけるピロリン酸シンチグラフィの位置づけは?), 生検部位(CQ2心アミロイドーシスの生検はどの部位から行うべきか? 心筋生検の位置づけは?), タファミジスを積極的に投与する患者群(CQ3-2タファミジスを積極的に投与すべき患者は? CQ3-3タファミジスを投与すべき心エコー所見は?)に関しては、できるだけのシステマティックレビューを行い、

表1 推奨クラス分類

クラス I	手技・治療が有効・有用であるというエビデンスがあるか、あるいは見解が広く一致している。
クラス II	手技・治療の有効性・有用性に関するエビデンスあるいは見解が一致していない。
クラス IIa	エビデンス・見解から有用・有効である可能性が高い。
クラス IIb	エビデンス・見解から有用性・有効性がそれほど確立されていない。
クラス III	手技・治療が有効、有用でなく、ときに有害であるとのエビデンスがあるか、あるいは見解が広く一致している。

表3 Minds 推奨グレード

グレード A	強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる。
グレード B	科学的根拠があり、行うよう勧められる。
グレード C1	科学的根拠はないが、行うよう勧められる。
グレード C2	科学的根拠はなく、行わないよう勧められる。
グレード D	無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる。

(Minds診療ガイドライン選定部会監修, 福井次矢 他, 医学書院, p.16, 2007⁸⁾より) 推奨グレードは、エビデンスのレベル・数と結論のばらつき、臨床的有効性の大きさ、臨床上的適用性、害やコストに関するエビデンスなどから総合的に判断される。

表2 エビデンスレベル

レベル A	複数の無作為介入臨床試験、またはメタ解析で実証されたもの。
レベル B	単一の無作為介入臨床試験、または大規模な無作為介入でない臨床試験で実証されたもの。
レベル C	専門家、および/または小規模臨床試験(後ろ向き試験および登録を含む)で意見が一致したもの。

表4 Minds エビデンス分類
(治療に関する論文のエビデンスレベルの分類)

I	システマティック・レビュー/ランダム化比較試験のメタアナリシス
II	1つ以上のランダム化比較試験
III	非ランダム化比較試験
IVa	分析疫学的研究(コホート研究)
IVb	分析疫学的研究(症例対照研究, 横断研究)
V	記述研究(症例報告やケースシリーズ)
VI	患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

(Minds診療ガイドライン選定部会監修, 福井次矢 他, 医学書院, p.15, 2007⁸⁾より)

作成した。

従来のガイドラインのエビデンスレベルの表記では、ランダム化介入臨床試験の結果は登録研究よりエビデンスレベルが高いという考えを基本としているのに対し、Mindsエビデンス分類は、エビデンスレベルのもととなった試験

や研究の種類を示したものであり、これらの表記内容は同一ではない。したがって、本ガイドラインにおけるMinds推奨グレード・Mindsエビデンス分類はあくまで参考として記載したものである。

第1章 アミロイドーシス診療の総論

1.

アミロイドーシスの概念・分類

1.1

アミロイドーシスの疾患概念と分類

アミロイドーシスは、折りたたみ異常を起こした前駆蛋白質が、特有の β シート構造に富むアミロイド線維を形成し、全身のさまざまな臓器に沈着することで機能障害を起こす疾患の総称である。複数の臓器にアミロイドが沈着する全身性アミロイドーシスと、特定の臓器に局限してアミロイドが沈着する限局性アミロイドーシスに分類され、さらに前駆蛋白とそれに対応する臨床病型に分けられる(表5)⁵⁾。

アミロイド前駆蛋白は、現在30種類以上同定されている。このうち、免疫グロブリン軽鎖、トランスサイレチン(TTR)、Amyloid A蛋白(AA)などで形成されるアミロイドは心臓に蓄積し、心機能障害をきたす(表6)⁹⁾。ATTRアミロイドーシスはトランスサイレチン遺伝子に変異のある遺伝性トランスサイレチン(ATTRv)アミロイドーシス(旧病名:家族性アミロイドポリニューロパチー:FAP)と、変異のない全身性野生型(ATTRwt)アミロイドーシス(旧病名:老人性全身性アミロイドーシス)に分けられる⁹⁾。AAアミロイドーシスは、関節リウマチ、血管炎症候群、自己免疫疾患などの慢性炎症性疾患に合併するが、蛋白尿や腎不全などの腎障害が主体で、心病変が臨床的に問題になることは稀である¹⁰⁾。

1.2

心アミロイドーシスの概念

心臓の間質にアミロイド線維が沈着し、形態的かつ機能的な異常をきたす病態を心アミロイドーシスとよぶ。前述のとおり、心アミロイドーシスをきたす主要な病型は、ALアミロイドーシスとATTRアミロイドーシスに大別されるが、臨床症候や検査所見は病型間で共通する点も多い。一般的に、心肥大、拡張障害主体の病態を呈するとともに、収縮障害、房室伝導障害、心房細動、致死性不整脈なども引き起こす。生命予後は、病型や進行度によって異なる。近年、ALアミロイドーシスおよびATTRアミロイドーシスについて有効な治療手段・薬剤が開発されており、日本循環器学会/日本心不全学会の「心筋症診療ガイドライン(2018年改訂版)」でも、鑑別を要する二次性心筋症(原因または全身性疾患との関連が明らかな心筋疾患)の1つとして心アミロイドーシスを分類し、適切な診断の重要性を強調している⁷⁾。

1.2.1

全身性ALアミロイドーシス

ALアミロイドーシスは、モノクローナルな免疫グロブリン軽鎖由来のアミロイドが全身諸臓器に沈着して機能障害を生じる病態である。おもな沈着臓器は、腎臓、心臓、肝臓、消化管、神経であるが、全身のどの臓器も障害されうる。複数の臓器が障害されることもあれば、単一の臓器(心臓・腎臓・肝臓)のこともある。モノクローナルな免疫グロブリン軽鎖は主として骨髓内の形質細胞から産生される。多発性骨髄腫などのB細胞性腫瘍に続発しないものを原発性ALアミロイドーシス、多発性骨髄腫などのB細胞

表5 アミロイドーシスの病型分類

全身性アミロイドーシス			
	アミロイド蛋白	アミロイド前駆蛋白	アミロイドーシス臨床病型
遺伝性	ATTRv	トランスサイレチン (変異型)	遺伝性トランスサイレチンアミロイドーシス (旧病名: 家族性アミロイドポリニューロパチー)
	Agel	ゲルソリン (変異型)	遺伝性ゲルソリンアミロイドーシス
	AApoAI	アポリポ蛋白A-I (変異型)	遺伝性アポリポ蛋白A-Iアミロイドーシス
	AApoAII	アポリポ蛋白A-II (変異型)	遺伝性アポリポ蛋白A-IIアミロイドーシス
	AApoCII	アポリポ蛋白C-II (変異型)	遺伝性アポリポ蛋白C-IIアミロイドーシス
	AApoCIII	アポリポ蛋白C-III (変異型)	遺伝性アポリポ蛋白C-IIIアミロイドーシス
	ALys	リゾチーム (変異型)	遺伝性リゾチームアミロイドーシス
	AFib	フィブリノーゲン α 鎖 (変異型)	遺伝性フィブリノーゲンアミロイドーシス
	ACys	シスタチンC (変異型)	遺伝性シスタチンCアミロイドーシス
	A β_2 M	β_2 ミクログロブリン (変異型)	遺伝性 β_2 ミクログロブリンアミロイドーシス
	APrP	プリオン蛋白 (変異型)	遺伝性全身性PrPアミロイドーシス
非遺伝性	ATTRwt	トランスサイレチン (野生型)	野生型トランスサイレチンアミロイドーシス (旧病名: 老人性全身性アミロイドーシス)
	AL	免疫グロブリンL鎖	ALアミロイドーシス
	AH	免疫グロブリンH鎖	AHアミロイドーシス
	AA	血清アミロイドA	AAアミロイドーシス
	A β_2 M	β_2 ミクログロブリン	透析関連アミロイドーシス
限局性アミロイドーシス			
脳	A β	A β 前駆蛋白質 (野生型, 変異型)	Alzheimer病, 脳アミロイドアンギオパチー
	APrP	プリオン蛋白 (野生型, 変異型)	Creutzfeldt-Jakob病
	ACys	シスタチンC (変異型)	遺伝性脳アミロイドアンギオパチー
	ABri	ABri前駆蛋白質 (変異型)	家族性英国型認知症
	ADan	ADan前駆蛋白質 (変異型)	家族性デンマーク型認知症
内分泌	ACal	プロカルシトニン	甲状腺髄様癌に関連
	AIAPP	アミリン	II型糖尿病に関連
	AANP	ANP	限局性心房アミロイドーシス
	APro	プロラクチン	プロラクチン産生腫瘍
角膜	ALac	ラクトフェリン	角膜アミロイドーシス
	AKer	ケラトエピセリン	角膜アミロイドーシス
他	AMed	ラクトアドヘリン	大動脈中膜アミロイドーシス
	Alns	インスリン	インスリンアミロイドーシス (医源性)
	AL	免疫グロブリンL鎖	限局性結節性アミロイドーシス

(Benson MD, et al. 2018³⁾を参考に作表)

表6 心アミロイドーシスの病型分類

	前駆蛋白	基礎疾患	障害臓器				その他	治療
			心臓	腎臓	肝臓	末梢神経 (自律神経)		
AL	免疫グロブリン自由軽鎖	形質細胞異常	+++	+++	++	+(+)	軟部組織、 消化管	化学療法、自家幹細胞移植
ATTRwt (旧病名: 老人性全身性アミロイドーシス)	野生型TTR	加齢	+++	+	-	+	手根管症候群	トランスサイレチン安定化薬
ATTRv (旧病名: 家族性アミロイドポリニューロパチー)	変異型TTR	TTR遺伝子変異	++	+	-	+++ (+++)	消化管、 眼	肝移植 トランスサイレチン安定化薬 核酸医薬
AA	SAA	炎症性疾患 (関節リウマチなど)	-/+	+++	+	-	消化管	炎症抑制

SAA: 血清アミロイドA蛋白

(Wechalekar AD, et al. 2016⁹⁾を参考に作表)

性腫瘍に伴うものを続発性ALアミロイドーシスという。いずれも、モノクローナルな免疫グロブリンを産生する細胞を標的とする治療が行われる。

1.2.2

全身性ATTRwtアミロイドーシス (旧病名: 老人性全身性アミロイドーシス [SSA])

ATTRwtアミロイドーシスは、野生型トランスサイレチン (TTR) が原因となり、主として心臓、腱・靱帯組織 (手根管、黄色靱帯など)、腎、甲状腺、末梢神経、肺が障害される。60歳以上の男性に多い。加齢が発症に関与していると考えられているが、詳細な機序は不明である。国内には本症と適切に診断されていない症例が多く存在していると考えられる。TTR四量体安定化薬が本疾患の心症候の予後を改善すると報告されている³⁾。

1.2.3

遺伝性トランスサイレチン (ATTRv) アミロイドーシス (旧病名: 家族性アミロイドポリニューロパチー: FAP)

TTRの遺伝子変異が原因となり、TTRがアミロイドを形成し組織の間質に沈着することで、主として、神経、心臓、消化管、腎臓、眼に障害を生じる遺伝性疾患である。熊本県、長野県に大きな患者集積がある。常染色体顕性 (優性) の遺伝性疾患であるが、熊本県、長野県以外の非集積地から報告されている症例は約半数で家族歴が明確でない。発症年齢 (20代~70歳以上) や症候が多様である。各種治療法 (肝移植、TTR安定化薬、遺伝子治療) の効果は病初期に期待できるため早期診断が重要である。

2.

ALアミロイドーシス

アミロイドーシスは線維構造を持つアミロイド蛋白が全身諸臓器の細胞外に沈着し、臓器障害をきたす難治性疾患である。このうち、異常形質細胞により産生されたモノクローナルな免疫グロブリン (M蛋白) の軽鎖 (L鎖) に由来するものをAL (amyloid light-chain) アミロイドーシスと呼ぶ。多発性骨髄腫と診断される患者の約10~15%でALアミロイドーシスを合併するとされる¹¹⁾、なお、多発性骨髄腫は骨髄中の形質細胞比率が10%以上かつ血清M蛋白が3 g/dL以上または尿中M蛋白500 mg/24時間以上で定義され、myeloma defining event (MDE: 高カルシウム血症、腎障害、貧血および骨病変) のいずれか1つ以上を有する場合に症候性骨髄腫と診断される。この基準を満たさない場合にはMonoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS) と判断されるため、MGUSを背景としたALアミロイドーシス、すなわち原発性ALアミロイドーシスの診断となる。ここでは多発性骨髄腫に合併しない、いわゆる原発性ALアミロイドーシスについて解説する。

ALアミロイドーシスは従来から多発性骨髄腫に合併する疾患という認識が強かったが、近年になり、原発性ALアミロイドーシス症例の形質細胞は多発性骨髄腫症例の形質細胞と遺伝子変異のパターンが異なることが示されている^{12,13)}。また、多発性骨髄腫の約15%にみられるとされる

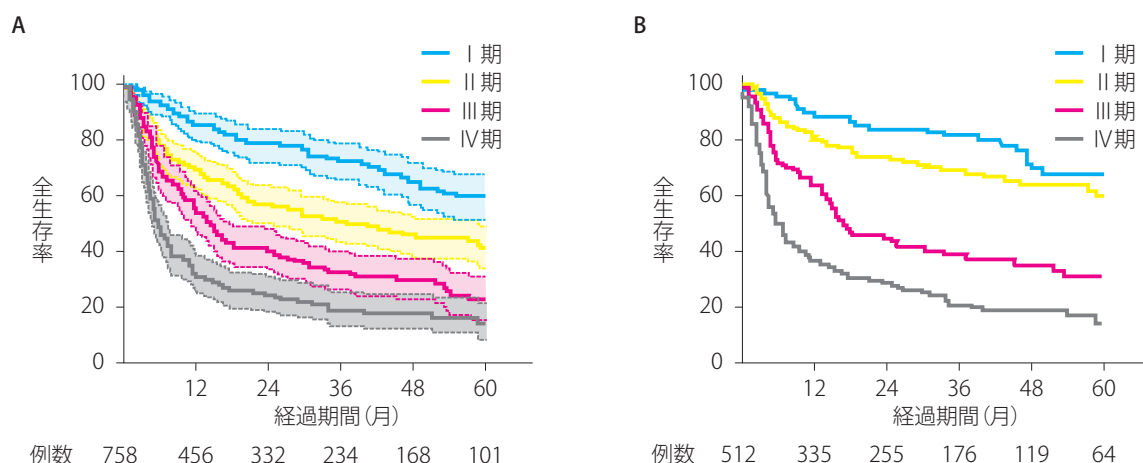


図1 Mayo ClinicによるALアミロイドーシスの病期分類 (Mayo AL stage 2012)

A: NT-proBNP, トロポニンT (cTnT) およびFLCを用いた場合の病期

B: NT-proBNPの代わりにBNPを用いた場合の病期

(Kumar S, et al. J Clin Oncol 30 (9); 2012: 989-995¹⁶⁾より)

Reprinted with permission. © 2012 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved.

t (11;14)の染色体異常が、原発性ALアミロイドーシスでは約半数の症例に認められることが示されている¹⁴⁾。以上のような背景から、原発性ALアミロイドーシスの治療は多発性骨髄腫とは一線を画して考える必要があることが示唆される。

原発性ALアミロイドーシスの発症頻度に関する統計学的な報告は限られている。米国における2007～2015年の調査では、発症頻度は人口100万人あたり9.7～14.0人/年で9年間での発症頻度の増加はなく、有病率は人口100万人あたり2007年が15.5人であったのに対し2015年では40.5人と年12.0%の割合で増加していた¹⁵⁾。治療の進歩により、診断後も長期生存が可能となってきたことが予想される。本報告では平均年齢は63歳で、男性が女性よりやや多かったが、これは既報と同じ傾向であった。一方、わが国の2004年の難病医療助成の臨床調査個人票に基づく調査では、ALアミロイドーシスとATTRアミロイドーシスを含めた有病率は人口100万人あたり6.1人と推定されているが、ALアミロイドーシスに限った発症頻度、有病率に関するデータは皆無である。人種差が大きいという前提で米国のデータから推測すると、人口10万人あたり1人前後の発症率であると考えられる。

原発性ALアミロイドーシスの予後は、症例ごとの障害臓器、障害臓器の数、障害の程度などによってきわめて異なる。予後予測に関して頻用されるのが、2012年のMayo Clinicからの病期分類である (Mayo AL stage 2012)¹⁶⁾。この報告では、difference FLC (上昇している病的なフリーライトチェーン (FLC) と上昇していない症例のFLCの差)

≥ 18 mg/dL (わが国では180 mg/Lの表記が使用される)、cTnT ≥ 0.025 ng/mL、NT-proBNP ≥ 1,800 pg/mLを各1点として、合計0点から3点をそれぞれI期からIV期に分類すると、各病期の生存期間はI期94.1ヵ月、II期40.3ヵ月、III期14ヵ月、IV期5.8ヵ月であった (図1)¹⁶⁾。

3.

ATTRwtアミロイドーシス [旧病名：老人性全身性アミロイドーシス (SSA)]

3.1

疾患概念

ATTRwtアミロイドーシスは、遺伝子変異がない野生型のトランスサイレチンがアミロイド前駆蛋白となり、四量体が解離・ミスフォールディング・重合しアミロイド線維が形成され、組織に沈着し機能障害をきたすことで発症する。ATTRwtアミロイドーシスは高齢者で診断されることが多かったため老人性全身性アミロイドーシス (SSA) と呼ばれてきたが、近年アミロイドーシスの分類は前駆蛋白に基づいて行われるようになってきたため、現在ではATTRwtアミロイドーシスという病名が推奨されている¹⁷⁾。

3.2

原因および基本病態

1990年にATTRwtアミロイドーシスの原因蛋白がトランスサイレチンであることが報告された¹⁸⁾。トランスサイレチンはおもに肝臓で産生される蛋白質であり、サイロキシンやレチノール結合蛋白を運搬する役割を担っている。トランスサイレチンは四量体を形成することで血中に安定して存在するが、加齢により四量体が不安定となり解離して単量体を形成し、アミロイド線維の基質となる。加齢に伴い四量体が解離しやすくなる機序はいまだ不明であるが、肝臓でのトランスサイレチンあるいはシャペロン蛋白の翻訳後の生化学的変化が原因ではないかと推察されている^{19,20)}。

トランスサイレチン由来のアミロイド線維のおもな沈着組織は、心臓、肺、腎臓、消化管、腹壁脂肪、関節・靱帯と全身に及ぶが、症状が顕在化するのはおもに関節・靱帯と心臓であり、それぞれ手根管症候群・脊柱管狭窄症、心肥大・不整脈・心不全という形で発症する²¹⁾。両側の手根管症候群はATTRwtアミロイドーシス患者において発症早期に出現する症状の1つであり、50～70代に心症状に先立って出現することが多い。心症状を有さない手根管解放手術を受けた98人の患者（平均年齢68歳）の滑膜を調べると、10.2%がコンゴレッド染色陽性であり、そのうち2人に心病変を認めた²²⁾。また、手根管症候群の手術を受けた56,032人と年齢・性別をマッチさせた健常コホートにおけるアミロイドーシス発症リスクを比較検討した研究では、手根管症候群の手術を受けた患者群でアミロイドーシス発症のリスクが有意に高かった²³⁾。手根管症候群はATTRwtアミロイドーシスの心症状の約7年前から出現しているとの報告があり²⁴⁾、ATTRwtアミロイドーシスの発症・進展はALアミロイドーシスと異なり比較的長期の経過を辿ることが示唆される。

3.3

疫学

ATTRwt由来のアミロイド線維の組織への沈着は加齢とともに進行する。海外の剖検症例での検討では80歳以上の約25%、90歳以上の約37%に心臓へのアミロイド沈着を認めたと報告されている^{25,26)}。わが国からの報告では、80歳以上の剖検症例のうち12%に野生型トランスサイレチンの沈着を認めた²⁷⁾。生前に左室駆出率の保たれた心不全（heart failure with preserved ejection fraction: HFpEF）と診断された患者に限定して解析した研究では、80歳以上の約40%で剖検時に心臓にアミロイドの沈着を認めてい

る²⁸⁾。しかしながら、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、これらの症例すべてが生前にATTRwtアミロイドーシスと診断されたわけではなく、正確な有病率を反映しているとはいいがたい。

近年、カルシウムに親和性をもつトレーサーを用いたシンチグラフィによるトランスサイレチン型心アミロイドーシス診断の陽性的中率の高さが病理組織との比較により明らかとなってきた¹⁾。左室壁厚が12 mm以上ある60歳以上のHFpEF患者では、13%で^{99m}Tc-DPDシンチグラフィが陽性であった²⁹⁾。また、経カテーテル的大動脈弁置換術を施行した患者（平均年齢84歳）の解析では、16%が^{99m}Tcピロリン酸シンチグラフィ陽性であった³⁰⁾。

ATTRwtアミロイドーシスの疫学に関する研究は白人が含まれるものが多いが、英国の地域住民をベースにした研究から人種間で発症の差はないと報告されている³¹⁾。一方ATTRwtの発症率には明らかな性差が存在する。心不全症状を呈し、組織生検あるいは^{99m}Tcピロリン酸シンチグラフィにてATTRwtアミロイドーシスと診断が確定した症例では男性が80～98%と圧倒的に多い³²⁻³⁴⁾。顕在性の症状を呈する患者にこのような明らかな性差が存在する理由は不明である。

3.4

診断

ATTRwtアミロイドーシスはALアミロイドーシスと比較して、心電図で左脚ブロックなどの伝導障害や心房細動を認める頻度が高く、心エコー図検査や心臓MRI（cardiac magnetic resonance imaging: CMR）での心肥大の程度も高度であることが特徴とされる^{32,35,36)}。高血圧性心疾患や肥大型心筋症の症例と比較して高感度心筋トロポニンTは高値を示すことが多いが、ALアミロイドーシスよりは低値である³⁷⁾。

確定診断には、組織生検でアミロイドの沈着とトランスサイレチンの前駆蛋白の存在を免疫染色で証明することがわが国では必須である。さらにATTRvアミロイドーシスとの鑑別には遺伝子検査が必要である。心筋生検サンプルでアミロイドの沈着を証明することが診断のゴールドスタンダードであり、高い感度でアミロイドの沈着を証明することが可能であるが³⁸⁾、心筋生検は比較的侵襲度の高い検査であるため、すべての症例に施行することは日常臨床では困難である。心エコー法やCMRにて心アミロイドーシスを示唆する所見があり、腹壁皮下組織や胃・十二指腸など他の組織においてアミロイドの沈着が証明されれば心アミロイドーシスと診断することは許容される（1章5. 診断基準を参照）。

3.5

予後

ATTRwtアミロイドーシスはALアミロイドーシスに伴う心障害より予後がよく、対症療法のみで数年の延命は可能と考えられていたが、他の基礎疾患に伴う心不全よりも予後は不良である。以前はATTRwtアミロイドーシスの予後は5年以上と報告されていたが^{39,40)}、近年の報告では確定診断からの生存期間の中央値は約3年半とされている^{32,34)}。2018年にトランスサイレチン四量体安定化薬であるタファミジスがATTR心アミロイドーシス(野生型および変異型)の予後を改善することが報告された³⁾。この試験結果を受け、わが国でも2019年3月よりATTR心アミロイドーシスに対してタファミジスが保険適用となった。ATTRwtアミロイドーシスに対する初めての原因治療薬であり、今後実臨床において予後に与える影響を検討する必要がある。

4.

ATTRvアミロイドーシス (旧病名：トランスサイレチン[TTR] 型家族性アミロイドポリニューロパ チー[TTR-FAP])

4.1

疾患概念と病態

ATTRvアミロイドーシスは、もっとも頻度の高い代表的な常染色体顕性(優性)の遺伝性全身性アミロイドーシスである^{5,41)}。ATTRvアミロイドーシスに対する治療法は、ATTRwtアミロイドーシスに対するものと異なるため、両者の鑑別はきわめて重要である。また、ATTRvアミロイドーシス1例を診断した場合は、家系内にTTR遺伝子変異保因者が複数存在し、早期診断、早期治療が行える可能性があるため、積極的な検索を検討すべきである。本症に対する遺伝学的検査、遺伝カウンセリングなどに関しては、「2章10. 遺伝学的検査・遺伝カウンセリング」に詳細が記載されている。

本疾患の原因分子であるTTRは、おもに肝臓から産生され血中に分泌される血漿蛋白質である。その他のTTR産生部位として、脳脈絡叢、眼の網膜色素上皮、脾臓ランゲルハンス島のα細胞が知られている。TTR遺伝子は147個のアミノ酸をコードするが、最初の20アミノ酸はシグナルペプチドであり、細胞外へ分泌される前に切断され、血

中のTTRは127個のアミノ酸から構成される。本症の原因であるTTR変異は、分泌型TTR(127アミノ酸残基)とTTRコーディング配列(147アミノ酸残基)の変異部位を併記すること(Val30Met (p.Val50Met) など)が推奨されている⁵⁾。TTRは血液中で四量体を形成し、甲状腺ホルモン(サイロキシン:T4)の運搬や、レチノール結合蛋白(RBP)の結合を介したビタミンA(レチノール)の運搬を担っている。

TTR遺伝子には150種類以上の変異型が報告されており、その大部分が1塩基置換によるアミノ酸変異である⁴²⁾。30番目(TTRコーディング配列では50番目)のアミノ酸であるバリンがメチオニンに変異するVal30Met (p.Val50Met)変異型が初めて報告され、もっとも高頻度に認められる⁴¹⁾。同じVal30Met (p.Val50Met)変異型を持つATTRvアミロイドーシスでも、日本の集積地(熊本、長野)ではearly onsetが多く、非集積(他の地域)ではlate onsetが多い。発症年齢に加えて、性差、家族歴の有無、症候などが異なる⁴³⁻⁴⁵⁾(表7)。本変異以外のTTR変異型(non-Val30Met (p.Val50Met)型)は多数報告されており、心症候が初発症状となる場合が比較的多い⁴⁵⁾(表7)。アフリカ系米国人の約3.4%はVal122Ile (p.Val142Ile)型のTTRバリエーションを有し、ATTR心アミロイドーシス(ATTR-CM)の発症リスクとなることが知られている⁴⁶⁾。

TTRに遺伝子変異が生じると、TTR四量体が不安定化し、単量体へと解離することが、アミロイド形成過程に重要である⁴⁷⁾。各種のTTR変異型を用いた基礎研究で、変異型によりTTRの不安定性が強い場合は、眼・中枢神経型や末梢神経型の症候となりやすく、比較的安定性がよい場合は、心臓型の症候となりやすい傾向があると報告されている⁴⁸⁾。本症の組織に沈着したアミロイド線維を生化学的に解析すると、全長TTR(127アミノ酸残基)とともに断片化を受けたC末端側のTTRフラグメントが検出される(タイプA)症例と、全長TTRのみ検出される(タイプB)症例がある⁴⁹⁾。本症の病態形成と、TTRの断片化やC末端側フラグメントとの関連性が議論されている。

4.2

疫学

以前はATTRvアミロイドーシス(Val30Met (p.Val50Met)型)の大きな家系が、ポルトガル、日本(熊本県と長野県)、スウェーデンに局限して存在すると考えられていたが、診断技術の向上や疾患が広く知られるようになり、近年では世界各国からATTRvアミロイドーシス症例が報告されている。本症は世界で約10,000人存在すると推定されている⁵⁰⁾。わが国では、Val30Met (p.Val50Met)変異型を有す

表7 わが国の ATTRv アミロイドーシスの臨床的な特徴

	Early onset Val30Met (p.Val50Met) 型 (集積地)	Late onset Val30Met (p.Val50Met) 型 (非集積地)	Non-Val30Met (p.Val50Met) 型 (非集積地)
発症年齢	比較的若年 (20～60歳)	比較的高齢 (35～90歳)	若年から高齢 (20～85歳)
家族歴の頻度	高い(80～100%)	低い(30%程度)	低い(30%程度)
性差	性差なし	男性が多い (男性が約80%)	やや男性が多い (男性が約60%)
生命予後	約10年	約7年	約10年
アミロイドのタイプ	タイプB	タイプA	タイプA
^{99m} Tcピロリン酸シンチグラフィ	陰性が多い	陽性が多い	陽性が多い
初発症状			
末梢神経症候	約60%	約80%	約30%
自律神経症候	30～60%	2～10%	約25%
心症候	0%	2～4%	約35%
手根管症候群	0～10%	約5%	0%
腎症候	0%	0～2%	0%
眼症候	0%	6～13%	約10%

る症例が多いが、それ以外の変異型 TTR による ATTRv アミロイドーシスの家系も多く報告されている(図2)⁴⁵⁾。厚生労働省「アミロイドーシスに関する調査研究班」による疫学調査の結果では、国内の推定患者数は約830人である⁵¹⁾。未診断の症例も多く存在する可能性があり、実際の患者数はさらに多いと考えられている。

4.3

症状

ATTRv アミロイドーシスは、末梢神経症候、自律神経症候、心症候、消化管症候、腎症候、眼症候、中枢神経症候など、多様な全身諸臓器の症候を呈する。進行期には、四肢麻痺に加えて、呼吸筋麻痺、重度の起立性低血圧、心不全、致死的な不整脈、ネフローゼ症候群、腎不全、蛋白漏出性胃腸症、重度の緑内障などを呈する。詳細は「2章1.2 ATTR アミロイドーシス」に記載されている。他の疾患や病態では説明困難な末梢神経障害や心不全で、本症を疑うことが重要である。

4.4

予後

病態が進行すると、重度の末梢神経障害、心障害、腎障害、呼吸障害などを生じ死に至る。未治療の場合は、発症

からの平均余命は集積地の ATTRv アミロイドーシス (early onset Val30Met (p.Val50Met) 型) は約10年⁵²⁾、非集積地の高齢発症 ATTRv アミロイドーシス (late onset Val30Met (p.Val50Met) 型) は約7年である⁴⁴⁾。Non-Val30Met (p.Val50Met) 変異型を有する ATTRv アミロイドーシスも、未治療ならば発症後の平均余命は約10年である⁵³⁾。

欧米からの報告でも ATTRv アミロイドーシスの平均余命は同等であるが⁵⁴⁾、心症候主体の症例が多く含まれているデータでは診断後の平均余命が2～3年程度ときわめて短期間である⁵⁵⁾。心症候主体の症例は、病初期に自覚症状に乏しいため発症から診断まで長い期間を要している可能性がある。

4.5

診断

本症の診断は、①本症に特徴的な臨床症候を認め、② TTR 由来のアミロイド沈着が検出され、③ TTR 遺伝子に本症の病原性変異を認めることにより行われる。非集積地(熊本、長野以外)では、高齢発症で家族歴がない症例が多いため、発症から診断までに数年以上の期間を有する場合が多い⁴⁵⁾。心アミロイドーシスの診断や病態評価に有用と考えられる画像やバイオマーカーに関しては2章の各項目に詳細が記載されている。神経障害の評価として、神経

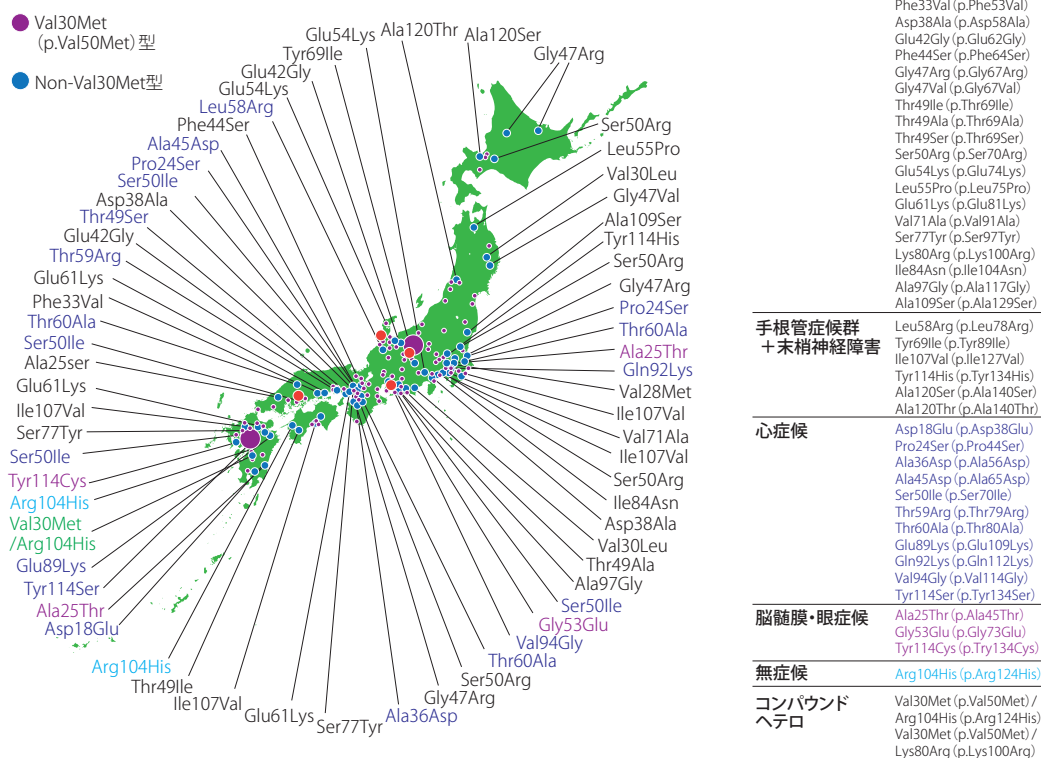


図2 わが国の ATTRv アミロイドーシス分布と TTR 変異型

(Yamashita T, et al. 2018⁴⁵⁾より作図)

伝導検査が行われる場合が多いが、神経小径線維の評価には不向きである。神経小径線維の評価法として、皮膚パッチ生検による表皮内神経密度の評価⁵⁶⁾や、簡便な発汗機能評価法⁵⁷⁾などが活用されている(1章5.診断基準を参照)。

5. 診断基準

アミロイドーシスの診断には、アミロイドの沈着を証明するのみならず、アミロイドの沈着による臓器障害により生じた臨床所見を確認することが重要である。よって診断のためには、まず臓器障害による臨床症状からアミロイドーシスを疑い、それを示唆する検査所見を考慮のうえ、他の疾患の鑑別を行い、最終的な診断を確定する作業が重要である。とくに心アミロイドーシスと診断する場合には、高齢者では心房細動など他の原因による非特異的な所見も多いことから、心臓へのアミロイドの沈着によると思

われる臨床所見や検査所見を総合的に判断することが重要である。アミロイドーシスの確定診断には、組織におけるアミロイド沈着を病理組織学的に証明する必要がある。アミロイドは、病理学的にコンゴレッド染色で橙赤色に染まり、偏光顕微鏡下にアップルグリーン色の複屈折を呈する物質として同定される。その後、個々の前駆蛋白(κ 鎖、 λ 鎖、TTR、Amyloid Aなど)に対する特異的な抗体を用いて免疫組織染色を行い、病型分類を行う。ALについては、血中・尿中M蛋白、異常なFLC比、骨髄形質細胞のクローナルな増殖を確認する。ATTRvでは、遺伝子検査によりTTR遺伝子変異を確認する。近年、ATTR診断における^{99m}Tcピロリン酸シンチグラフィの有用性を示すエビデンスが集積しており^{58,59)}、生検を行わずに低侵襲な画像検査を活用した診断基準も提案されている¹⁾。一方、アミロイドーシスの確定診断やタイピングがときに困難なことがあり、各病型にはDefiniteとProbableのカテゴリーが設定されている。

全身性アミロイドーシスの明確な診断基準を記した公式

表8 心アミロイドーシスを疑う臨床所見および検査所見

臨床症候	検査所見
心不全症状 (息切れ、浮腫)、 眩暈や失神	心房細動、刺激伝導系障害(房室ブロック、脚ブロック、心室内伝導障害)、心室性不整脈、肢誘導低電位、胸部誘導QSパターン(V1-3) 心室壁肥厚(右心室も含む)、心房中隔肥厚、著しい心室拡張能障害、心室のエコー輝度亢進(granular sparkling appearance)、心膜液貯留、弁肥厚、左室基部のlongitudinal strain低下(apical sparing) 血中BNP/NT-proBNP高値、血中心筋トロポニンT/I高値* 心臓MRI(CMR)における左室心内膜下のびまん性遅延造影、T1 mappingにおけるnative T1遅延、ECV上昇

*トロポニン検査は、心アミロイドーシスに対して、保険診療として認められていない。

な手引き・ガイドラインは、国内外ともに数少ない。ALアミロイドーシスは国際的な診断基準として国際骨髄腫作業部会(International Myeloma Working Group: IMWG)による診断基準が広く用いられている⁶⁰⁾。国内では、2010年に厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業アミロイドーシスに関する調査研究班(難病班)が「アミロイドーシス診療ガイドライン2010」を発行し、AL, ATTR, AA, A β ₂M, 脳アミロイドーシスの診断基準を示している⁶¹⁾。しかし、昨今の診断技術の進歩や疾患概念の変化、新規治療薬の上市を踏まえ、診断基準の改訂がアンメットメディカルニーズとなっている。このため、アミロイドーシスに関する調査研究班が各学会のコンセンサスのもと、AL, ATTRwt, ATTRvアミロイドーシスの診断基準を改訂した⁴⁾。本ガイドラインでは、この内容を反映させた最新の診断基準を記す。

5.1

各病型における診断基準の共通項目

A, B, Cは各病型に共通している。

A. 臨床症候および検査所見

各病型によると考えられる臨床症候または検査所見を認める。

B. 病理検査所見

組織生検でコンゴレッド染色陽性、偏光顕微鏡下にアップルグリーン色の複屈折を呈するアミロイド沈着を認める。

C. アミロイドタイプニング

アミロイド沈着は各病型の前駆蛋白陽性である。

Aの各項目は各病型で特徴的であるが、アミロイドーシスに特異的な所見ではなく、診断の入り口と考える。とくに心アミロイドーシスによるものは各病型で共通しており、表8に特記する。

各病型の診断基準は相互排他的であり、鑑別診断が不可欠となる。これをふまえた診断フローチャートを図32(4章 心アミロイドーシス診療アルゴリズム)に記す。

5.2

全身性ALアミロイドーシスの診断基準

A. 臨床症候および検査所見

ALアミロイドーシスによると考えられる臨床症候または検査所見を認める(表9)。

B. 病理検査所見

組織生検でコンゴレッド染色陽性、偏光顕微鏡下にアップルグリーン色の複屈折を呈するアミロイド沈着を認める(注1)。

C. アミロイドタイプニング

アミロイド沈着は免疫グロブリン軽鎖陽性である(注2)。

D. M蛋白

血液あるいは尿中にM蛋白が証明される(免疫電気泳動法、免疫固定法、フリーライトチェーン(FLC)のいずれかで検出される)(注3)。

E. 鑑別診断

Aの臨床症候や検査所見をきたす可能性のある他疾患を十分に除外する。とくに心アミロイドーシスの場合、monoclonal gammopathy of undetermined significance(MGUS)を伴うATTRwtアミロイドーシスを否定できないので、ATTRwtの診断基準・診断フローチャートによりATTRwtアミロイドーシスを確実に除外する。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの1項目以上+B+C+D+Eを満たす。もしくは、Aの2項目以上+B+C+Eを満たす。ただし、心臓、腎臓、肝臓にAの該当項目があり、さらにB+C+Eを満たす場合は、1臓器でも全身性として扱う。

Probable: Aの1項目以上+B+D+Eを満たす。

* κ , λ に対する特異的な抗体を用いての免疫組織染色は難しい。したがって、免疫組織染色で免疫グロブリン軽鎖が証明できなくても、ATTRを確実に否定したうえで、ALと診断して早急に治療を開始するケースを想定してProbableを設定している。

表9 AL アミロイドーシスを疑う臨床症候および検査所見

項目	臨床症候	検査所見
心アミロイドーシスによるもの	表8を参照	
腎アミロイドーシスによるもの	浮腫, 体重増加	蛋白尿 (>0.5 g/day, アルブミンが主) 血清クレアチニン増加, eGFR低下, 尿 NAG 増加, 尿 β_2 -ミクログロブリン増加
肝アミロイドーシスによるもの	肝腫大	最大肝縦径 > 15 cm (心不全を除外) アルカリフォスファターゼ増加 (>正常上限の1.5倍)
末梢神経アミロイドーシスによるもの	小径線維優位のポリニューロパチー症状 (四肢末梢の温痛覚を主体とした低下)	軸索型の神経伝導検査異常
自律神経アミロイドーシスによるもの	起立性低血圧, 下痢, 便秘, 排尿障害	
消化管アミロイドーシスによるもの	下血, 嘔気, 食欲不振, 腸閉塞, 吸収不良症候群	
腱・靱帯アミロイドーシスによるもの	手根管症候群症状 (手のしびれ, 疼痛)	神経伝導検査における手根管部の伝導遅延
関節アミロイドーシスによるもの	Shoulder pad sign, 関節腫大	
舌アミロイドーシスによるもの	巨舌	
皮膚アミロイドーシスによるもの	強皮症様肥厚や結節, 紫斑	
その他の臓器アミロイドーシスによるもの	甲状腺や唾液腺, リンパ節などの硬性腫大: 跛行 (血管アミロイドによる): 筋症 (仮性肥大)	CT 上びまん性間質性肺疾患パターン

※多発性骨髄腫などのB細胞性腫瘍を除外すること。

※表中下線は、国際コンセンサスオピニオンに記載された主要な臓器障害の指標を表す⁶²⁾。本コンセンサスオピニオンでは、心アミロイドーシスの指標として「心室中隔および左室後壁肥厚 (> 12 mm)」とされている。

※ALによる心アミロイドーシスは、ピロリン酸シンチグラフィ陰性のことが多い。

※ Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) の一部は腎アミロイドーシスによる。

(注1) 臓器生検は、腹壁脂肪、口唇唾液腺、消化管、骨髄などから採取したものを用いてよく、必ずしも障害臓器から採取する必要はない。消化管病変のみで無症状の場合は限局性消化管アミロイドーシスの可能性があり、下血、下痢、便秘などの症状の出現、増悪について定期的な観察が必要である。限局性アミロイドーシスは無症状のことも多く、M蛋白も検出されない場合が多いため、B + Cで診断確定となる。

(注2) MGUSとATTRwtアミロイドーシスの併発例があるため、コンゴレッド陽性部位にM蛋白と一致したタイプの免疫グロブリン軽鎖を証明する必要がある。免疫染色によりAL κ またはAL λ (+), ATTR (-), AA (-)を確認すること、もしくは、生検組織の質量分析法 (LMD-LC-MS/MS) でアミロイド原因蛋白質を確認する。自施設での実施が困難な場合は、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「アミロイドーシスに関する調査研究班

(<http://amyloidosis-research-committee.jp/>)」に解析依頼が可能である。

(注3) M蛋白の検出には、血清免疫固定法、血清フリーライトチェーン (FLC) および尿免疫固定法の実施が推奨される。免疫固定法は免疫電気泳動法より検出感度が高い。血清FLCでは絶対値や κ/λ 比で評価するよりは、上昇している病的なFLCと上昇していないFLCの差 (difference FLC: dFLC) を評価する。とくにdFLC ≥ 50 mg/Lの場合には、治療効果判定にも有用である。

5.3

全身性ATTRwtアミロイドーシスの診断基準

A. 臨床症候および検査所見

ATTRwtアミロイドーシスによると考えられる臨床症候・検査所見を認める (表10)。

B. 病理検査所見

心筋もしくは他の組織でコンゴーレッド染色陽性、偏光顕微鏡下にアップルグリーン色の複屈折を呈するアミロイド沈着を認める(注1)。

C. アミロイドタイピング

アミロイド沈着はトランスサイレチン (TTR) 陽性である(注2)。

D. シンチグラフィ

^{99m}Tc ピロリン酸シンチグラフィで心臓に陽性像が確認される(注3)。

E. 遺伝学的検査

TTR遺伝子にアミノ酸の変化を伴う変異を認めない。

F. M蛋白を認めない(注4)。

G. 鑑別診断

1. 腱・靱帯組織のみに限局する限局性ATTRwtは除外する。
2. Aの臨床症候や検査所見をきたす可能性のある他疾患を十分に除外する。ただし、心肥大をきたしうる諸疾患とATTRwtアミロイドーシスとの合併例が存在することにも注意が必要である。

<診断のカテゴリー>

Definite: A + B + C + E + G1を満たす。

Probable: A + D + E + F + G2を満たす。

* ^{99m}Tc ピロリン酸シンチグラフィを使用した生検なしでの非侵襲的な全身性ATTRwtアミロイドーシスの診断を想定してProbableを設定している。

*本ガイドライン策定時点では、心アミロイドーシスに対して ^{99m}Tc ピロリン酸シンチグラフィは保険診療として認められていない。

(注1) 本症では、腹壁脂肪吸引生検、皮膚生検、消化管生検、口唇生検などのアミロイド陽性率は低いため、これらの生検部位でアミロイドが検出されない場合は、心筋生検

を考慮する。また、臨床症候や他の検査所見から本症が強く疑われる場合は、各組織部位からの生検を繰り返し行うことで検出される場合がある。本症のアミロイド沈着はコンゴーレッドの染色性が弱く、偏光でアップルグリーン色の複屈折も弱い場合がある。自施設での判定が困難な場合は、研究班や専門施設へ相談することが望ましい。

(注2) 免疫染色によりATTR (+), AL κ (-), AL λ (-), AA (-)を確認すること、もしくは、生検組織の質量分析法(LMD-LC-MS/MS)でトランスサイレチン(TTR)を確認する。自施設での実施が困難な場合は、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「アミロイドーシスに関する調査研究班(<http://amyloidosis-research-committee.jp/>)」に解析依頼が可能である。

(注3) 3時間後撮影正面ブラナー画像を用いた視覚的評価法(Grade 0 心臓への集積なし, Grade 1 肋骨よりも弱い心臓への軽度集積, Grade 2 肋骨と同等の心臓への中等度集積, Grade 3 肋骨よりも強い心臓への高度集積: Grade 2以上を陽性とする)、あるいは1時間後撮影画像の定量的評価法(heart-to-contralateral [H/CL]比: 1.5以上を陽性とする)などにより評価する(心筋シンチグラフィの詳細は2章6. 核医学検査の項を参照)。

(注4) 免疫グロブリン遊離軽鎖(フリーライトチェーン) κ/λ 比に異常を認めない。加えて、血清免疫固定法、尿中M蛋白(免疫固定法)を解析し、M蛋白が検出されないことを確認する。

5.4

全身性ATTRvアミロイドーシスの診断基準

A. 臨床症候および検査所見

ATTRvアミロイドーシスによると考えられる臨床症候・検査所見を認める(表11)。

B. 病理検査所見

組織生検でコンゴーレッド染色陽性、偏光顕微鏡下にアップルグリーン色の複屈折を呈するアミロイド沈

表10 ATTRwtを疑う臨床症候および検査所見

項目	臨床症候	検査所見
心アミロイドーシスによるもの	表8を参照	
末梢神経アミロイドーシスによるもの	小径線維優位のポリニューロパチー症状(四肢末梢の温痛覚を主体とした低下)	軸索型の神経伝導検査異常、皮膚生検における表皮内神経線維密度の低下
腱・靱帯アミロイドーシスによるもの	手根管症候群症状(手のしびれ、疼痛)、脊柱管狭窄症状(腰痛、歩行障害)、腱断裂	神経伝導検査における手根管部の伝導遅延、脊椎MRI

※非典型例が疑われる場合は上記所見のかぎりでない。

着を認める (注1)。

C. アミロイドタイピング

アミロイド沈着はトランスサイレチン (TTR) 陽性である (注2)。

D. シンチグラフィ

^{99m}Tcピロリン酸シンチグラフィで心臓に陽性像が確認される (注3)。

E. 遺伝学的検査

TTR遺伝子にアミノ酸の変化を伴う変異を認める。

＜診断のカテゴリー＞

Definite: A + B + C + E を満たす。

Probable: A + B + E を満たす。もしくは、A + D + E を満たす。

※発病年齢: 集積地 (熊本, 長野) の症例は20～40代が多いが, その他の地域 (非集積地) では50歳以後の発症が多く, 約半数で家族歴が明確でない。

※遺伝様式: 常染色体顕性遺伝であるが, 問診のみでは家族歴が不明なことがある。

※TTR遺伝子変異型により多様な症候 (末梢神経型, 心臓型, 脳髄膜血管型・眼型など) を呈すことに注意が必要である。また, 同一家系内でも発症年齢が大きく異なる

場合がある。

*ATTRvアミロイドーシスの臨床像として, 集積地 (熊本, 長野) における若年発症の家族性アミロイドポリニューロパチーの患者を念頭に置いた場合, MGUSを合併することは少なくM蛋白を意識する必要性は低いものと考えられる。反対にATTRwtアミロイドーシスについては, MGUSとの合併例が非常に多いこと (10～18%) が知られており, ATTRwtアミロイドーシスの39%にフリーライトチェーンの異常値を認めるという報告もあることから診断のピットホールとして留意すべきである。そのため, ATTRwtアミロイドーシスの診断にはM蛋白の否定を必要条件としたが, ATTRvアミロイドーシスの診断基準からはM蛋白の項は除外した。

*本ガイドライン策定時点では, 心アミロイドーシスに対して^{99m}Tcピロリン酸シンチグラフィは保険診療として認められていない。

(注1) 腹壁脂肪吸引, 消化管生検, 皮膚生検, 口唇生検, 神経生検, 心筋生検などで認める。消化管粘膜下層の血管壁にアミロイド沈着を認める場合が多いため, 消化管生検は粘膜下層まで採取することが望ましい。複数臓器部位の複数箇所で生検を繰り返し行うことで, アミロイド沈着

表 11 ATTRvを疑う臨床症候および検査所見

項目	臨床症候	検査所見
末梢神経アミロイドーシスによるもの	小径線維優位の感覚・運動ポリニューロパチー症状 (四肢末梢の温痛覚を主体とした低下, 四肢末端の筋萎縮・筋力低下)	軸索型の神経伝導検査異常, 皮膚生検における表皮内神経線維密度の低下, MR neurography (MRN) における後根神経節や坐骨神経近位部の腫大
自律神経アミロイドーシスによるもの	起立性低血圧, 嘔吐, 下痢, 便秘, 排尿障害, 陰萎, 発汗異常など	MIBG心筋シンチグラフィにおける心取り込みの低下, レーザードブラ皮膚血流検査, 発汗機能検査, R-R間隔検査 (心拍数変動検査), シェロング試験, 胃電図など
腱・靱帯アミロイドーシスによるもの	手根管症候群症状 (手のしびれ, 疼痛)	神経伝導検査における手根管部の伝導遅延
心アミロイドーシスによるもの	表8を参照	
腎アミロイドーシスによるもの	浮腫, 体重増加	蛋白尿など
眼アミロイドーシスによるもの	ドライアイ, 硝子体混濁, 緑内障, 瞳孔の不整など	眼圧の上昇など
中枢神経アミロイドーシスによるもの	一過性中枢神経症状 (TFNE), 意識障害, 脳出血など	頭部, 脊椎造影MRIにおける髄膜造影, 微小出血を含めた脳出血など
その他の臓器アミロイドーシスによるもの	低血糖発作, 甲状腺機能低下症状など	

の検出率を高めることが期待できる。

(注2) 免疫染色によりATTR (+), AL κ (-), AL λ (-), AA (-)を確認すること, もしくは, 生検組織の質量分析法 (LMD-LC-MS/MS) でアミロイド原因蛋白質を確認する。自施設での実施が困難な場合は, 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「アミロイドーシスに関する調査研究班 (<http://amyloidosis-research-committee.jp/>)」に解析依頼が可能である。

(注3) 3時間後撮影正面プラナー画像を用いた視覚的評価法 (Grade 0 心臓への集積なし, Grade 1 肋骨よりも弱い心臓への軽度集積, Grade 2 肋骨と同等の心臓への中等度集積, Grade 3 肋骨よりも強い心臓への高度集積: Grade 2以上を陽性とする), あるいは1時間後撮影画像の定量的評価法 (heart-to-contralateral [H/CL]比: 1.5以上を陽性とする) などにより評価する。(心筋シンチグラフィの詳細は2章6. 核医学検査の項を参照)

第2章 心アミロイドーシスの診断

1.

心アミロイドーシスを疑う病歴, 症状, 身体所見

心アミロイドーシスと診断するには, まず患者の病歴や症状, 身体所見から「心アミロイドーシス」を疑うことが重要である。アミロイドーシスは全身性疾患であり, 心臓所見以外にもさまざまな所見があり, これを見逃さないことが重要である。

1.1

ALアミロイドーシス

ALアミロイド蛋白の沈着臓器は, 心臓, 腎臓, 消化管, 神経など多臓器にわたり, 臨床症状は多様であるため病歴や身体所見を有機的に組み合わせてALアミロイドーシスを疑うことが重要である。

AL心アミロイドーシスによる心不全症例は一般的に難治であり, 大量の利尿薬を使用しても下腿浮腫や胸腹水がコントロールできない症例がしばしば経験される。これは合併するネフローゼ症候群による低アルブミン血症のため血漿浸透圧低下やループ利尿薬の効果減弱, 胸膜アミロイドーシスにより, 心不全とは別の病態で胸水貯留をきたすことがあることによる⁶³⁾。心房筋へのアミロイド沈着により洞調律にもかかわらず左房内血栓をきたすこともあり,

心原性塞栓症を起こすこともある^{64, 65)}。細動脈へのアミロイド沈着は頸跛行や間欠性跛行, 狭心痛をきたすことが知られている⁶⁶⁾。また, ALアミロイドーシスではHVブロックをきたしやすく, 失神歴を有する重症なALアミロイドーシス症例では死亡する前に完全房室ブロックに至っている症例が少なくないと報告されていることから, 失神や完全房室ブロックの症例にもALアミロイドーシスが存在する可能性もある^{67, 68)}。

心臓以外の身体所見として10~20%に巨舌が見られるとされる(図3)。アミロイドの沈着によって舌はびまん性腫大または結節状を呈して, 舌側縁では歯圧痕を認める。血管壁にアミロイドが沈着して脆弱となるため出血傾向が強くなり紫斑をきたしやすい。眼窩周囲の紫斑は“raccoon eyes”や“panda eyes”といわれ特徴的な所見である。消化管への沈着は吸収不良症候群や下痢のため体重減少や全身衰弱をきたす。肝臓や脾臓へアミロイドが沈着し肝脾腫をきたすが, 一般的な右心不全による肝腫大と比較してALアミロイドーシスによる肝腫大は硬く感じられる。その他Shoulder pad sign, 皮膚の強皮症様肥厚や結節, 甲状腺や唾液腺, リンパ節の硬性腫大をきたす。末梢神経障害としては知覚障害, 無感覚, 筋力低下を認める。感覚障害は通常対称性で下肢に多い。自律神経障害として排尿障害や陰萎, 起立性低血圧がある^{61, 69)}。

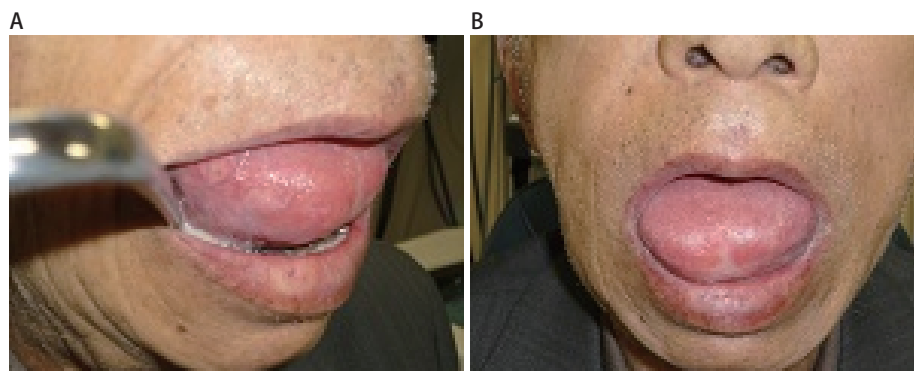


図3 AL アミロイドーシスにおける巨舌例
A, B: 舌側縁では歯圧痕を認める。

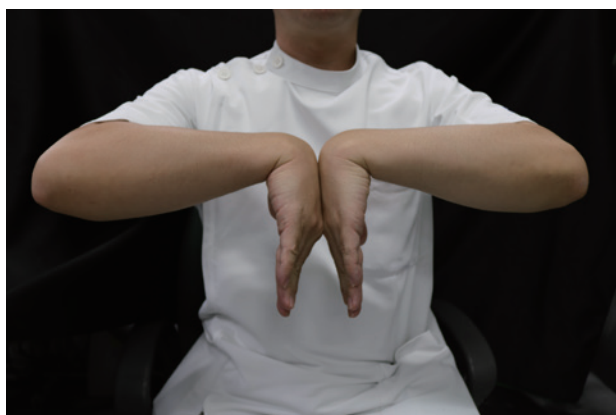


図4 ATTR アミロイドーシスにおける Phalen 徴候
手関節の屈曲位を1分間持続した場合の手根管内圧上昇による異常感覚の増悪があれば陽性。



図5 ATTR アミロイドーシスにおける Tinel 徴候
ハンマーで神経障害部をたたくとその支配領域に疼痛が放散する。

1.2

ATTRアミロイドーシス (ATTRwtアミロイドーシス [旧病名: 老人性全身性アミロイドーシス]およびATTRvアミロイドーシス [旧病名: 家族性アミロイドポリニューロパチー])

ATTRwtアミロイドーシスは疫学的に高齢男性に多く、下腿浮腫や胸水貯留などの右心不全を主体とする左室収縮力が保持された心不全や伝導障害などの不整脈を初発症状とすることが多い^{33,70)}。また、ATTRwtアミロイドーシスと診断された患者の35%で過去に肥大型心筋症や高血圧性心臓病など心アミロイドーシス以外の診断がついていたと報告されており³³⁾、症状の出現から診断まで1~2年^{32,71)}を要するなど、誤った診断のもと治療を受けていたり、ATTRアミロイドーシスを疑わず診断までに時間がかかることが少なくない。

ATTRwtアミロイドーシスでは手根管症候群の既往を有する症例が40~50%と高く^{32,33,70,71)}、両側手根管症候群の合併が特徴的である。手根管症候群の症状発症からATTRwtアミロイドーシスと診断されるまでの期間は平均6.9年と報告されている²⁴⁾。手根管症候群を示唆する病歴として正中神経領域(母指、示指、中指と環指の橈側)のしびれ感や疼痛が多く、夜間、とくに明け方に増強するのが特徴であり、しばしば痛みのために夜間覚醒することがある。手を振ったり、あるいは肢位を換えたりすることで軽快することも特徴的とされる。診察手技として、Phalen徴候(手関節の屈曲位を1分間維持した場合の手根管内圧上昇による異常感覚の増悪、図4)、逆Phalen徴候(手関節伸展位で同様の徴候)、Tinel徴候(ハンマーでの手根管部タップによる放散痛、図5)は、診断を支持する所見である。進行すると母指球筋が萎縮し、ボタンがとめにくいなどの細かい動作に支障が出たり、母指と示指できれいな

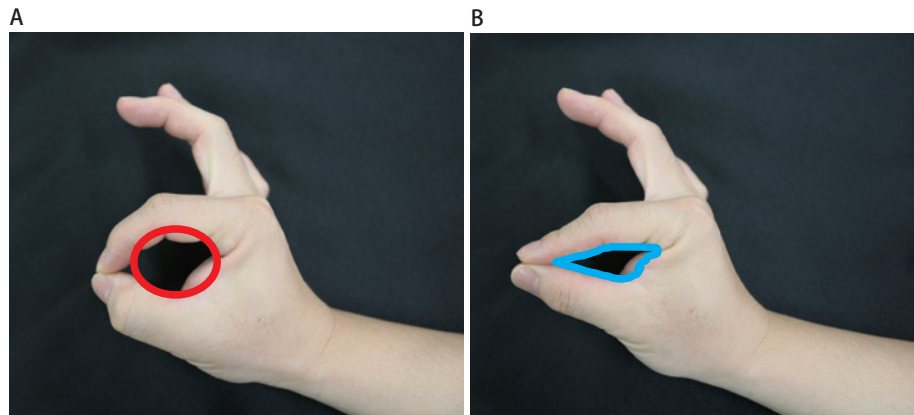


図6 ATTR アミロイドーシスにおける母指球筋の萎縮

A : perfect O sign 可能

B : tear drop sign

手根管症候群では母指と示指で正円が作れないtear drop signが見られる。

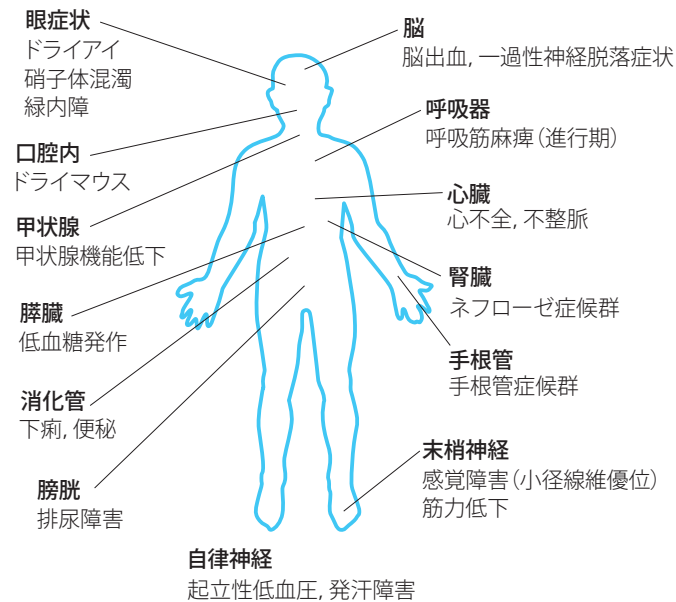


図7 ATTRv アミロイドーシスの多様な全身症状

原因不明の心不全や心肥大を認める患者では、ATTRvアミロイドーシスを疑わせる全身症状がないか、注意深く診察を行う必要がある。

丸 (perfect O sign) ができなくなり、涙痕の形 (tear drop sign) になることがある (図6)⁷²⁾。また、腰部脊柱管狭窄 (14～22%)、肘部管狭窄症、肩腱板断裂、二頭筋腱、四頭筋腱断裂の合併も報告され、これらの既往を確認することは重要である^{70, 73-75)}。

ATTRvアミロイドーシスは、末梢神経障害、自律神経障害、手根管症候群、心伝導障害、心不全、消化器症状、腎障害、眼症状など多様な全身諸臓器の症状を呈する (図7)^{61, 69, 76)}。

末梢神経障害は、軸索障害が主体で神経軸索が細胞体よりもっとも遠い両下肢遠位部の症状が初発症状となる場合が多い。また、神経症状は一般に自律神経障害、感覚障害 (温痛覚低下)、運動障害 (両側末梢優位) の順で症状が出現することが多い。これは、アミロイド沈着により小径無髄線維から大径有髄線維の順に障害が進行するためである。病初期には、足趾や足首以遠で、温痛覚が低下し触覚は正常である解離性感覚障害を認める場合が多い。温痛覚障害のため、足の火傷や怪我に患者本人が気づきに

くい。

自律神経障害として、起立性低血圧、勃起障害、排尿障害、嘔気・嘔吐、下痢、便秘、発汗障害、ドライアイ、ドライマウスなど多様な症候を呈する。集積地の若年発症 ATTRv アミロイドーシス (Val30Met (p.Val50Met) 変異型) の症例で、これらの自律神経障害は病初期より目立つが、非集積地症例の病初期には目立たない場合が少なくない。

筋萎縮、筋力低下など運動神経障害は、感覚障害より遅れて出現するが多いが、病初期に運動神経障害が主体で感覚障害が軽い症例もある。進行期には、高度の末梢神経障害による四肢の感覚障害と筋力低下や呼吸筋麻痺などを呈する。

アミロイド沈着による両側手根管症候群を呈する場合は、症例によっては、脳髄膜や脳血管のアミロイド沈着による意識障害や脳出血など中枢神経症候を呈する場合はある。

とくに家族歴が明らかでない症例では、病初期に慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIDP)、糖尿病性ニューロパシー、腰部脊柱管狭窄症などと誤診されることが多く、注意が必要である。

心血管系の症候として、早期より自律神経障害による起立性低血圧や、心臓へのアミロイド沈着による房室ブロック、洞不全症候群、心房細動などの不整脈が生じる^{77,78)}。心筋へのアミロイド沈着により心不全を生じ、心室の拡張障害が収縮障害に先行すると考えられている。TTR 変異型により心症候が主体で、末梢神経障害が目立たないタイプがある^{77,78)}。とくに、伝導障害による突然死が生じる可能性を十分に考慮し、慎重かつ頻回の評価が重要である。病状の進行とともに、自律神経障害による起立性低血圧が重度となる場合が多い⁷⁹⁾。

消化器症候として、自律神経障害による重度の交代性下痢便秘や嘔気などの消化管症状が出現する⁸⁰⁾。症例により程度は異なるが、消化管症候が強い場合は日常生活に大きな支障を生じる。とくに集積地の若年発症 ATTRv アミロイドーシスで末期には持続性の水溶性下痢となり、吸収障害や蛋白質の漏出も生じる。

眼症候として、変異型 TTR は肝臓のみならず網膜からも産生されており、アミロイド沈着による硝子体混濁は ATTRv 患者に多く認められる。硝子体混濁が本症の初発症状である症例もある。前眼部へのアミロイド沈着による緑内障をきたし、進行すると失明の原因となる。また、涙液分泌低下によるドライアイも生じる。

腎症候として、アミロイド沈着によるネフローゼ症候群や腎不全を呈するが、症例によりその程度は異なる。病初期には目立たない場合が多い。

その他の症候として、甲状腺機能低下症、低血糖発作、空咳などを生じる場合がある。

2.

採血検査

2.1

AL アミロイドーシス

AL アミロイドーシスの診断でもっとも重要なことは、臨床症状、理学的所見、心電図、胸部 X 線、心エコー法などから本症を疑うことである。このような症例に対し、血清免疫グロブリン、血清および尿免疫固定法 (または電気泳動)、血清遊離軽鎖 (フリーライトチェーン、FLC) の測定を行う。

AL アミロイドーシス患者 581 人を対象とした報告では、血清 FLC による検出感度は 88.3%、血清 FLC + 血清蛋白電気泳動で 96.2%、血清 FLC + 血清蛋白電気泳動 + 血清免疫固定法で 97.1%、血清 FLC + 血清蛋白電気泳動 + 血清免疫固定法 + 尿免疫固定法で 98.1% であり⁸¹⁾、別の報告でも血清 FLC + 血清免疫固定法 + 尿免疫固定法で 100% とされている⁸²⁾。血清 FLC のみで判断するのは不十分であり、少なくとも血清・尿免疫固定法が必要である。

心アミロイドーシスの評価としては血漿ナトリウム利尿ペプチド (BNP、NT-proBNP) や高感度心筋トロポニン T を測定する。腎アミロイドーシスを疑った場合には尿蛋白、微量アルブミンおよび尿中 Bence-Jones 蛋白定量の測定を行い、蛋白尿の種類および量を評価する。骨髓穿刺および生検によるクローナルな形質細胞の存在の確認および骨髓へのアミロイド沈着の有無を評価する。

血清 FLC の測定は AL アミロイドーシスの診断にきわめて有用である。図 8 に各疾患における血清 FLC 値を示す⁸³⁾。AL アミロイドーシスでは約 80% の症例が λ 型であり、その測定値は 50 ~ 1,000 mg/L の間に分布することが多い。血清 FLC は腎機能低下により κ 鎖、 λ 鎖ともベースラインが上昇するため、絶対値や κ/λ 比で評価するよりは、上昇している病的な FLC と上昇していないほうの FLC の差 (difference FLC: dFLC) を評価する。dFLC は Revised Mayo stage 2012 において予後不良因子の 1 つになっており、治療効果判定にも用いられる重要な指標である。

2.2

ATTR アミロイドーシス

AL アミロイドーシスにおける FLC のように ATTR アミ

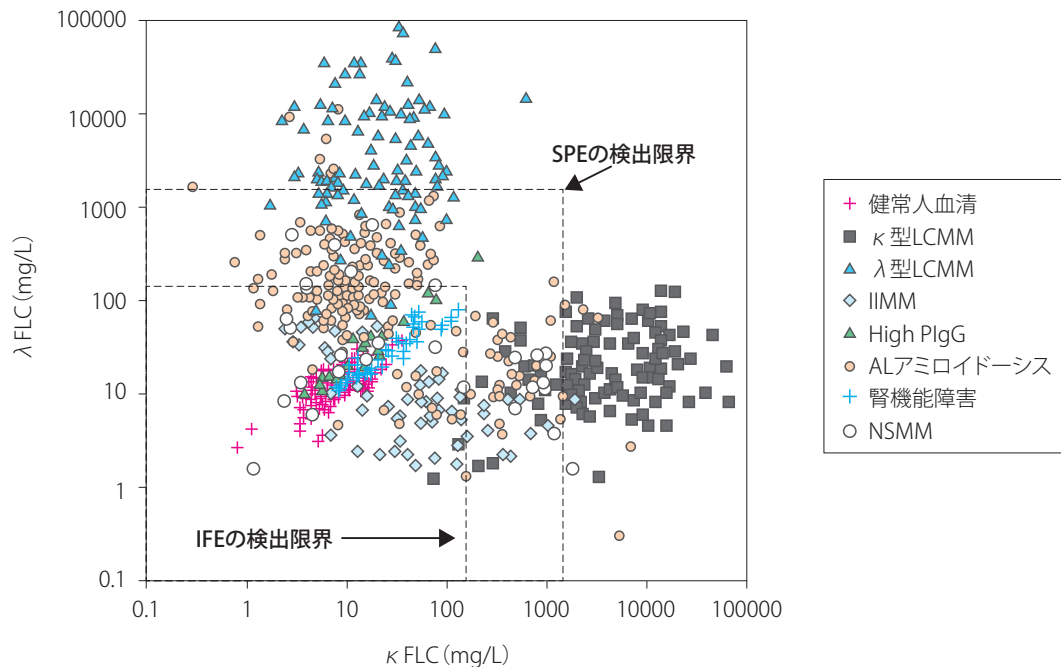


図8 形質細胞異常症における FLC 異常のパターン

SPE: serum protein electrophoresis (血清蛋白電気泳動), IFE: immunofixation electrophoresis (免疫固定法), LCMM: light chain multiple myeloma (軽鎖型骨髄腫), IIMM: intact immunoglobulin multiple myeloma (intact型免疫グロブリン骨髄腫), High PlgG: polyclonal hypergammaglobulinemia (ポリクローナル高ガンマグロブリン血症), NSMM: nonsecretory multiple myeloma (非分泌型骨髄腫) (Bradwell AR. 2010⁸³⁾ より)

ロイドーシスの診断や治療効果判定に直結するバイオマーカーは存在しないが、診断の一助となりうるバイオマーカーとして、心筋障害のマーカーである心筋トロポニンと心不全のバイオマーカーであるナトリウム利尿ペプチド (BNP/NT-proBNP)、ビタミンA (レチノール) の血漿輸送蛋白質であるレチノール結合蛋白質4 (retinol-binding protein 4: RBP4) の有用性が報告されている^{37, 84, 85)}。

2.2.1 心筋トロポニン

心筋トロポニンの上昇は急性心筋梗塞の診断に用いられているが、心アミロイドーシスでも心筋トロポニンが持続的に上昇していることが報告されており、Red flagの1つである。具体的には、心アミロイドーシス群 (ALおよびATTRを含む) は、心筋生検によって心アミロイドーシスが否定された左室肥大症例 (対照群) と比較して高感度心筋トロポニンT値が有意に上昇していることが報告されている (対照群 (中央値) 0.018 ng/mL, 心アミロイドーシス群 (中央値) 0.048 ng/mL)³⁷⁾。高感度心筋トロポニンT値のカットオフ値を0.031 ng/mLとした場合、左室肥大症例から心アミロイドーシスと診断する感度は74%、特異度は79% (area under the curve 0.787) であった。

また、高感度心筋トロポニンT上昇 (>0.05 ng/mL) はNT-proBNP上昇 (>3000 pg/mL) との組み合わせによりATTRwt心アミロイドーシスの予後評価に有用であり、Stage 1 (いずれのバイオマーカーとも上昇なし)、Stage 2 (いずれかのバイオマーカー上昇)、Stage 3 (いずれのバイオマーカーとも上昇) とした場合の生存期間中央値がそれぞれ66ヵ月、42ヵ月、20ヵ月と報告されている³⁴⁾。

心筋トロポニンの評価に際して、心筋トロポニン上昇に影響する心筋虚血や腎機能障害、肺塞栓や敗血症などを考慮する必要があり、持続的な上昇であることを確認するために複数回評価を行うことが推奨される。また、心筋トロポニンは急性心不全でも上昇するため、代償期に測定することが推奨される^{86, 87)}。

2.2.2 ナトリウム利尿ペプチド

BNPおよびNT-proBNPは心不全のスクリーニングや診断、予後予測に汎用されるバイオマーカーである。心アミロイドーシス (とくにALアミロイドーシス) では心不全の重症度や血行動態に比してNT-proBNPの上昇が顕著であるとされている⁸⁸⁾。

ATTRvアミロイドーシスで心症状が出現する前から

NT-proBNPが上昇しており、その上昇は心臓病変の検出に有用であったと報告されている⁸⁴⁾。

2.2.3

レチノール結合蛋白質 (RBP4)

RBP4はビタミンA (レチノール) の血漿輸送蛋白質であり、トランスサイレチンの安定化に寄与し、ミスフォールディングや凝集を抑制し、アミロイド線維形成を抑制するとされている。V122Iの遺伝子変異を有するATTRv心アミロイドーシス群において、アミロイドーシス以外の原因による心不全群と比較してRBP4が有意に低値であったと報告されており、RBP4には心アミロイドーシスのスクリーニング検査としての有用性が期待されている^{85, 89)}。

2.2.4

注意点

ATTR心アミロイドーシスの診断においてFLCは免疫グロブリンの異常がないことを確認し、ALアミロイドーシスを否定する目的で評価されるが、MGUSは70歳以上で5.3%に認められ⁹⁰⁾、ATTR心アミロイドーシスの40～50%

に単クローン性免疫グロブリン血症を認めたとも報告されている⁹¹⁾。免疫グロブリンの異常を認めた心アミロイドーシスを疑う患者では、ALアミロイドーシスとの鑑別のためには生検組織によるアミロイド前駆蛋白の同定が必要となる。

心アミロイドーシスを疑ったときの採血検査の推奨とエビデンスレベルを表12に示す。

3.

心電図

心電図検査は低侵襲で簡便な検査であり、心電図異常が心アミロイドーシスの診断への入り口となることも少なくない。心アミロイドーシスでは、アミロイド蛋白の沈着が間質や刺激伝導系に起きることによって、低電位、偽梗塞パターン、伝導障害、心房細動などの心電図所見が認められる(表13)。しかし、いずれも心アミロイドーシスに特

表 12 心アミロイドーシスを疑ったときの採血検査の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
アミロイドーシス診断補助のための高感度トロポニンの測定*	IIa	C	C1	IVb
アミロイドーシス診断補助のためのBNP/NT-proBNPの測定	IIa	C	C1	IVb
ATTRwtアミロイドーシス予後評価のための高感度トロポニンの測定*	IIa	C	C1	IVb
ATTRwtアミロイドーシス予後評価のためのBNP/NT-proBNPの測定	IIa	C	C1	IVb
ALアミロイドーシス診断のための血清免疫グロブリンの測定	I	A	A	IVb
ALアミロイドーシス診断のための血清および尿免疫固定法(または電気泳動)	I	A	A	IVb
ALアミロイドーシス診断のための血清遊離軽鎖(FLC)測定	I	A	A	IVb

*日本では心アミロイドーシス診断に対して保険適用はない。

表 13 心アミロイドーシスで認められる、おもな心電図所見とその陽性率

病型	低電位	偽梗塞パターン	房室ブロック	心房細動
AL	23～64%	15～69%	15～26%	6～32%
ATTRwt	13～40%	18～71%	11～33%	27～67%
ATTRv	23～38%	18～69%	25～45%	5～17%

異的ではない点や、それらの所見の陽性率は病期や重症度によって異なるため、早期には心電図異常を認めないこともある。また一部の所見は、アミロイドーシスの病型によって陽性率が大きく異なることも重要である。基本的には進行性の疾患であることから、心電図異常を認めない例でも定期的に心電図のフォローを行い、経時的変化を評価していくことが重要である。

3.1

低電位, voltage/mass ratio 低値

左室壁の肥厚(左室肥大)を認めるにもかかわらず心電図上は低電位を呈することは、古くから教科書的に知られている所見である。しかし低電位は、ALアミロイドーシスでは23~64%と比較的高頻度に認められるのに対し、ATTRwtアミロイドーシスで13~40%、ATTRvアミロイドーシスでも23~38%と、ATTRアミロイドーシスで低電位を認める割合は多くはない^{32, 33, 35, 55, 70, 71, 92-94}。そのため、低電位が存在しなくても、アミロイドーシスを除外することはできない(スクリーニング検査としては推奨されない)。多くの報告では、肢誘導にて ≤ 0.5 mVまたは胸部誘導にて ≤ 1.0 mVを低電位の基準として用いているが、Sokolow index (SV1 + RV5またはSV1 + RV6) ≤ 1.5 mVを用いた報告もある。ALアミロイドーシスとATTRアミロイドーシスを混合した検討では、低電位は予後不良因子であることが報告されている^{92, 95, 96}。また、Sokolow indexを壁厚で除したvoltage/mass ratio低値も、心アミロイドーシスの診断には有用な所見である^{55, 92, 97}。

3.2

異常Q波, R波増高不良(偽梗塞パターン)

冠動脈疾患がないにもかかわらず、心筋梗塞で認められる異常Q波やR波増高不良を認める所見は“偽梗塞パターン(pseudoinfarct patternやpseudonecrosis pattern)”と呼ばれる。偽梗塞パターンは、ALアミロイドーシスで15~69%、ATTRwtアミロイドーシスで18~71%、ATTRvアミロイドーシスでも18~69%と、いずれの病型でも比較的高頻度で認められる^{33, 35, 92, 93, 95}。偽梗塞パターンの陽性率は、CMR検査における遅延造影の進展度合に比例して高くなることが報告されており、アミロイド沈着の進展が偽梗塞パターンの出現と関連していると考えられる⁹⁸。

3.3

伝導障害(房室ブロック, 脚ブロック, 心室内伝導障害)

刺激伝導系にアミロイド沈着を伴うことにより、房室ブ

ロックや心室内伝導障害を認めることもある。房室ブロックの合併率は、ALアミロイドーシスで15~26%、ATTRwtアミロイドーシスで11~33%、ATTRvアミロイドーシスで25~45%と報告されている^{33, 35, 71, 92, 99}。また、右脚ブロックの陽性率はALアミロイドーシスでは3~19%、ATTRアミロイドーシスでは12~16%、左脚ブロックはALアミロイドーシスで4~6%、ATTRアミロイドーシスで7~40%と報告されている^{33, 35, 71, 94}。Marumeらは、QRS幅 ≥ 120 msecは^{99m}Tcピロリン酸シンチグラフィ陽性と有意に関連すると報告しており、伝導障害の存在はATTRアミロイドーシスの診断の一助となる可能性があると考えられる¹⁰⁰。また、伝導障害自体も病期の進行を反映している1つの所見とも考えられ、ALにおける心室内伝導障害や、ATTRvアミロイドーシスにおけるPQ時間延長は予後不良因子と報告されている^{101, 102}。

3.4

心房細動

心房細動はアミロイドーシスに特異的な所見ではないものの、とくにATTRwtアミロイドーシスで頻度の高い所見である。心房細動の合併は、ALアミロイドーシスでは6~32%、ATTRvアミロイドーシスでは5~17%であるのに対し、ATTRwtアミロイドーシスでは27~67%と比較的高頻度で認められると報告されている^{32-35, 55, 70, 71, 92-95, 103-105}。そのため、心肥大がありかつ心房細動を合併している症例では、他にアミロイドーシス(とくにATTRwtアミロイドーシス)を疑う所見がないか、注意して診察する必要があると考えられる。心アミロイドーシスにおける心房細動の合併は、生命予後とは関連しないとする報告が多いが^{103, 104, 106}、心不全発症とは関連するとの報告もある¹⁰⁴。

心房細動が引き起こされる機序は、心房にアミロイド沈着が生じた直接的な影響や、左室拡張障害や左室充満圧の上昇による左房負荷に伴って二次的に生じる場合などが考えられる。最近では、心房に限局してアミロイド沈着が起きる限局性心房性アミロイドーシス(isolated atrial amyloidosis)という病態も報告され、心房細動を生じる一因と考えられている¹⁰⁷⁻¹¹⁰。Röckenらは、開心術を受けた患者群の右心耳の16%にアミロイド沈着を認めたと報告しており、それらは心房性ナトリウム利尿ペプチド(natriuretic peptide: ANP)に由来するアミロイド線維であったと報告している¹¹⁰。心房の進展や心房細動自体に伴ってANP分泌が増加することがこの病態に関連していると考えられているが、なぜANPがアミロイドを形成するかは解明されていない¹⁰⁷。

3.5

その他（心室性不整脈，QT延長）

心アミロイドーシスにおける心室性不整脈の頻度に言及した報告は限られているが，持続性心室頻拍や心室細動などの心室性不整脈を初発症状とする例も経験される。また，病期が進行するにつれ，非持続性心室頻拍が認められるようになる例や突然死例も報告されているが，心アミロイドーシスにおける心室性不整脈の臨床的な意義や植込み型除細動器の適応・有用性については，一定の見解は得られていないのが現状である（CQ3-3も参照）。また，頻度は不明であるが，多くの例でQT時間が延長していることも報告されている^{33, 35, 92, 94}。

4.

心エコー法（CQ3-3も参照）

心エコーは心アミロイドーシス患者において，心臓の形態，機能を非侵襲的に繰り返し評価可能で，いくつかの心エコー指標は予後を推定しうることが知られている。

4.1

Mモード心エコー法

Mモード心エコーでは，拡張末期左室径，収縮時の左室壁振幅の減少，収縮末期径の増加，心嚢液貯留が特徴

的である¹¹¹。また，高血圧や弁膜症がない対称性左室肥大，心室中隔，左室後壁の低収縮および収縮期左室壁肥厚の減少，正常ないしは狭小化した左室腔，中隔/後壁比が<1.3，左房径の拡大，僧帽弁E-Fスロープの減少，保たれた左室駆出率(>60%)が典型的所見である¹¹²。右室前壁の肥厚は臨床的に特徴的所見で，病理所見にも一致する^{113, 114}。

4.2

断層心エコー法（図9，10）

Mモード所見に加えて，乳頭筋の肥厚，弁の肥厚，右室壁肥厚の明瞭化，心房中隔肥厚，肥厚心筋の“granular sparkling”などが検出可能である¹¹⁵。granular sparklingは，心筋に不均一に顆粒状の高輝度エコーを認める所見で，心アミロイドーシスに特徴的と考えられていたが，感度は30%と低く¹¹⁶，また心エコー検査にハーモニックイメージングが標準装備されるようになってから，心アミロイドーシス以外でもgranular sparkling様に見えてしまうことがあり，その有用性は従来より低いと考えられている。ALアミロイドーシスでは，左室側の弁の肥厚が予後規定因子となることが報告されている¹¹⁷。ALアミロイドーシス患者で僧帽弁ないしは大動脈弁の3 mm以上の肥厚所見は5年生存率低下と関連する。12誘導心電図の電位と心エコーでの心筋断面積は負の相関を示し，電位/心筋断面積比の低下は症状と死亡率に関連する⁹⁷。左室壁肥厚と低電位心電図の組み合わせは心アミロイドーシスに特異的所見

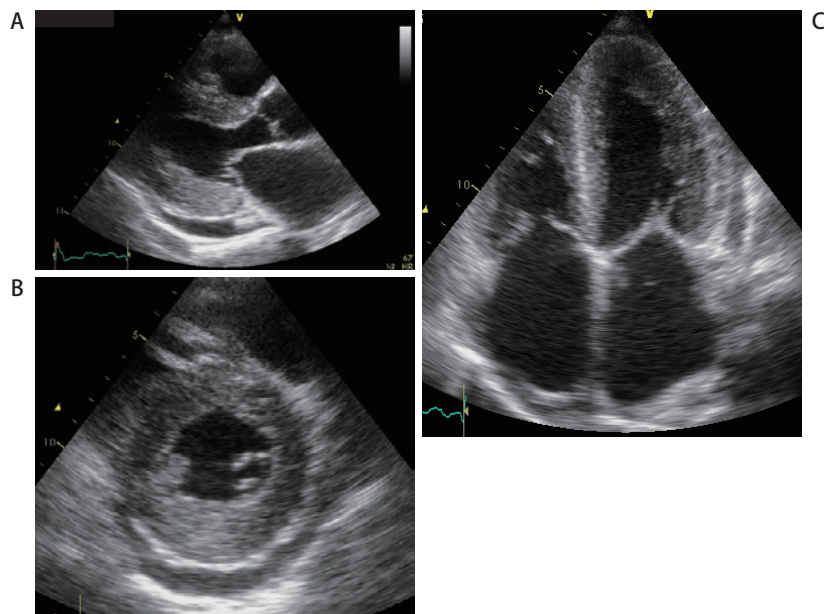
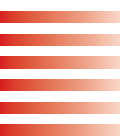


図9 心アミロイドーシスの胸骨左縁長軸像（A），胸骨左縁短軸像（B）および心尖部4腔像（C）



で、AAアミロイドーシスの10%、ALアミロイドーシスの54%に認められた¹¹⁸⁾。心筋生検と心エコー所見の対比では、心電図上の低電位と心室中隔肥厚(>1.98 cm)の組み合わせで、感度72%、特異度91%、陽性的中率79%、陰性的中率88%で心アミロイドーシスの診断が可能であった¹¹⁹⁾。心筋組織性状解析では、心筋の高輝度、高反射エコーが特徴的であるが、心アミロイドーシスに特異的な所見ではない¹²⁰⁾。

臨床的に心不全発症は左室壁厚の程度、他のエコー指標の異常と関連しており、生存率は壁厚増加、左室内径短縮率低下と反比例し、心エコー法は全身性アミロイドーシ

スの予後を判定できる^{95, 121)}。

洞調律下でも心病変が進行した心アミロイドーシスでは左房内血栓を生じうる¹²²⁾。重度の心房、心室のアミロイド浸潤は機能的な心房停止をきたし、血栓形成をきたすことがある¹²³⁾。心房細動、左室拡張障害、左心耳の血流速度低下が心内血栓の独立した危険因子である。抗凝固療法はこれらのリスクを減少させる。

4.3

ドプラ心エコー法 (図11A, B)

ALアミロイドーシス患者のドプラ心エコー法による左室拡張能の評価では、軽度心病変では正常と比し僧帽弁血流E/A比は減少し、等容拡張時間は延長したが、進行した心アミロイドーシスでは僧帽弁血流の拘束性障害パターンと拡張早期波減速時間の短縮、肺静脈血流のS/D比の減少を認める¹²⁴⁾。左室流入速波形が病状の進行とともに、正常ないしは異常拡張障害パターンから拘束性障害に変化する¹²⁵⁾。ドプラ法による左室拡張指標は心アミロイドーシスの予後予測因子であり、僧帽弁血流の早期拡張波減衰時間<150 ms (拘束性障害) は心予後不良を示唆する¹²⁶⁾。

4.4

組織ドプラ心エコー法 (図11C, D)

心アミロイドーシスは最初に早期左室弛緩が障害され、

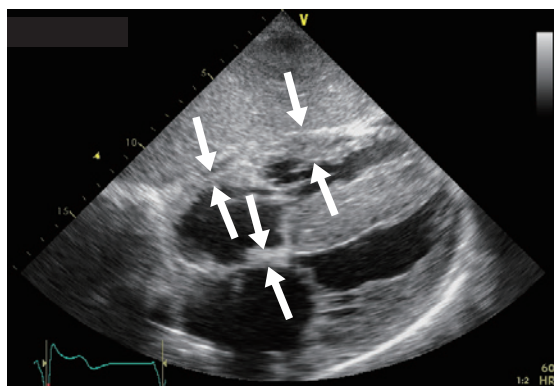


図10 心アミロイドーシスの心窩部4腔像
右室自由壁、右房、心房中隔の肥厚を認める(矢印)。

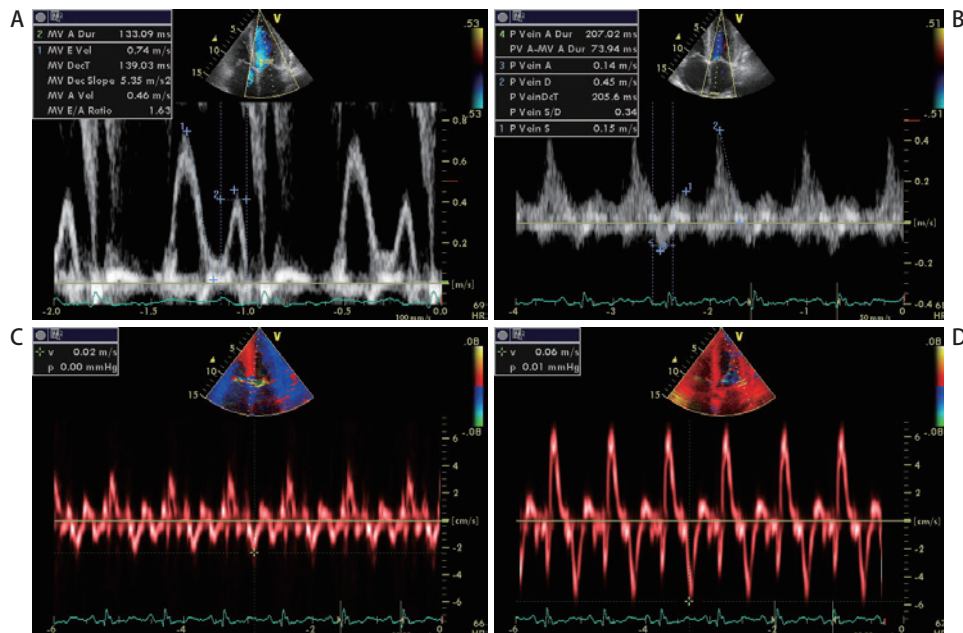


図11 心アミロイドーシスの僧帽弁血流速ドプラ波形 (A, B)、肺静脈血流速波形 (C)、弁輪部組織ドプラ波形 (D)

E/A比の上昇、S/D比の低下、心室中隔でe'の低下を認める。

心不全はとくに左室長軸方向の収縮期壁運動速度の低下と関連している¹²⁷⁾。さらに、側壁、中隔の僧帽弁輪ピーク速度と左室後壁のMモード組織カラードプラ（平均弁輪速度心筋速度勾配）は、心アミロイドーシスをコントロール群から鑑別することができる¹²⁸⁾。パルス組織ドプラ心エコー法による心基部、中部の心筋速度の差から得られた長軸方向心筋速度勾配は、心不全を有する患者では有していない患者と比べて低下している¹²⁹⁾。心アミロイドーシスと特発性拘束性心筋症を比較した研究では、心アミロイドーシスでは100%の患者で左室長軸方向の機能が低下していたのに対し、特発性拘束性心筋症では36%の患者でしか機能低下を認めなかった¹³⁰⁾。

4.5

ストレインエコー法

ストレイン、ストレインレート組織ドプラエコー法は、組織ドプライメージでは検出できないALアミロイドーシスの左室長軸方向の早期の収縮異常を検知することが可能である^{131, 132)}。この鋭敏な方法は、通常のエコーでは区別できないATTRvアミロイドーシスとALアミロイドーシスの心機能の違いを検出できる¹³³⁾。

また、断層エコー法やドプラエコー法で心病変がないと判定されたALアミロイドーシス患者の左室収縮機能低下を検出することもできる¹³⁴⁾。心基部長軸方向ストレインの平均値は臨床的に強力な予後予測因子で、断層エコー法、ドプラ血流、組織ドプラの指標より優れた指標である¹³⁵⁾。ストレインドプラで評価した右室の機能もALアミロイドーシス患者の早期機能異常を検出可能で、死亡リスクの予測が可能である¹³⁶⁾。

4.6

スペックルトラッキングエコー（図12）

スペックルトラッキングエコーによる心筋ストレイン、ストレインレートは心アミロイドーシスを他の原因による心肥大から区別することが可能で、心アミロイドーシスでは長軸方向、円周方向、壁厚方向のストレインすべてが低下を示す¹³⁷⁾。心内膜側と心外膜側の長軸方向、円周方向、壁厚方向のストレインはコントロール群と比べ、肥大型心筋症およびトランスサイレチン型アミロイドーシスで低下している¹³⁸⁾。さらに心外膜側の円周方向ストレインは肥大型心筋症と比べ、トランスサイレチン型アミロイドーシスで低下を示した。

収縮期の心室中隔の心基部から心尖部へのストレイン勾配（心尖部/心基部収縮期比>2.1）と僧帽弁E波減衰時間短縮（<200 ms）の組み合わせは、心アミロイドーシスを

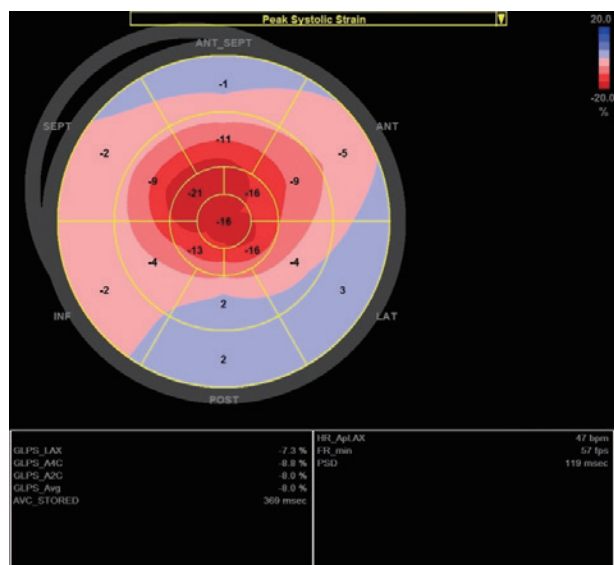


図12 スペックルトラッキングによる左室長軸方向ストレインのBull's eye表示

apical sparing patternを認める。

他の求心性左室肥大と鑑別するのに役立つ¹³⁹⁾。

アミロイドーシスでは、病期が進行すると左室長軸方向のストレイン値は心室基部から低下していく。ALアミロイドーシスでの検討では、心尖部と心基部の長軸方向のストレイン比が2.1を超えると、感度88%、特異度85%、陽性的中率67%、陰性的中率96%で他の左室肥大を呈する疾患との鑑別が可能である¹³⁹⁾。左室長軸方向ストレインのBull's Eye表示では視覚的にapical sparing（心基部の長軸方向ストレインが低下し、相対的に心尖部では保たれている所見）を可視化できる¹⁴⁰⁾。心アミロイドーシスでapical sparingを呈する理由は、現段階では明らかでない。

左室のglobal longitudinal strainは、ALアミロイドーシスの予後の独立規定因子である¹⁴¹⁾。2Dスペックルトラッキングエコーはとくに心アミロイドーシスのない患者で、現行の予後ステージングシステムに加え、さらなる有用な予後情報を与える¹⁴²⁾。左室駆出率の保たれたALアミロイドーシスでは、長軸方向のストレインは代償性、非代償性心不全ALアミロイドーシス患者で有意に低下しており、多変量解析ではNYHAクラス、心室中隔中部の長軸方向ストレインが予後の独立規定因子であった¹⁴³⁾。ALアミロイドーシス、ATTRvアミロイドーシス、ATTRwtアミロイドーシスを比較した報告では、ATTRwtアミロイドーシスは他の2群と比し、左室壁厚が厚く、左室駆出率が低下をきたし、左室長軸ストレインはATTRwtアミロイドーシス、ALアミロイドーシスで低下していた。ATTRアミロイドーシスは良好な予後を示し、長軸方向ストレイン低下と

NYHAクラスが大きいほど予後不良であった⁵⁵⁾。

左室壁厚、年齢、性別を一致させた ATTRwt アミロイドーシスと ATTRv アミロイドーシスの比較では、左室駆出率、左室基部円周方向/壁厚方向ストレイン、左室中部壁厚方向ストレインは、ATTRv アミロイドーシスと比し ATTRwt アミロイドーシスで有意に低値であった。ROC 解析では、左室駆出率、左室基部平均壁厚方向ストレインが2群を区別するパラメーターとしてもっともよい指標であった¹⁴⁴⁾。

左室肥大のある ATTR 心アミロイドーシスにおいて、心房のサイズに関係なく左房機能異常があることが報告されている¹⁴⁵⁾。心房サイズに依存しない心房収縮時の左房ストレインレートの低下、E/e'、左室変形指標は心房性不整脈の強い予測因子である。心アミロイドーシスでは左房機能は強く障害されており、これは左室変形と強い相関を持っている¹⁴⁶⁾。

3D スペックルトラッキングエコー (3DSTE) は心アミロイドーシスにおいて左室機能不全のメカニズムについて新しい知見をもたらした。3DSTE は局所的、全体的な両室不全を示し、右室機能不全は心肥大をきたす他の原因の心筋症との鑑別に役立つ¹⁴⁷⁾。左房の機能的指標は、AL アミロイドーシスのメイヨークリニックステージングシステムの悪化に伴い進行性に変化をきたす。心房の3D長軸方向ストレインの低下は左房サイズとは独立した予後規定因子である¹⁴⁸⁾。

心エコー法の推奨とエビデンスレベルを表14に示す。

表 14 心アミロイドーシスにおける心エコー検査の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
左室肥大、左房拡大、心嚢液貯留、左室駆出率、右室前壁の肥厚の評価のための M モード心エコー法	I	B	B	IVb
左室肥大、左房拡大、心嚢液貯留、左室駆出率、乳頭筋肥厚、右室心筋肥厚、心筋エコー輝度上昇、voltage/mass ratio の評価のための断層心エコー法	I	B	B	IVb
心内血栓の検出のための経食道心エコー法	I	B	B	IVa
僧帽弁血流、肺静脈血流、左室流出路血流評価および予後予測のためのドブラ心エコー法	I	B	B	IVa
左室機能評価のための組織ドブラ心エコー法	I	B	B	IVa
早期心機能障害の検出、予後予測のためのストレインドブラ心エコー法	I	B	B	IVa
肥大大心における心アミロイドーシスの鑑別や予後予測のためのスペックルトラッキング心エコー法	I	B	B	IVa

5.

心臓MRI・CT検査

5.1

心臓MRI (CMR)

CMR は心アミロイドーシスに対して高い診断能を有している。CMR で進行期の心アミロイドーシスを診断することは容易であるが、早期病変の診断や病型診断には限界がある。また、非典型的な所見を呈することも多いため、他の検査所見や臨床所見を加味して評価することが重要である。CMR は心アミロイドーシスと臨床像が類似する他疾患 (肥大型心筋症や Anderson-Fabry 病など) の鑑別にも有用である。Cine MRI と遅延造影 MRI (late gadolinium enhancement: LGE) を用いた診断が一般的であるが、近年、心筋 T1 mapping による定量的な心筋組織性状評価の有用性が示されており、心アミロイドーシスの診断に推奨される。その他、T2 mapping や心筋ストレイン MRI の有用性も示唆されている。CMR ではこれらの撮影法を総合的に評価することで、心アミロイドーシスの診断のみならず、他疾患の鑑別、重症度の評価、予後予測、病勢モニターに有用である。心アミロイドーシスの CMR 所見を表15、推奨とエビデンスレベルを表16に示す。

表 15 心アミロイドーシスの心臓 MRI (CMR) 所見

撮影	意義と所見	備考
Cine MRI	意義：心臓の形態および機能の評価 ・心基部優位の心肥大 ・対称性もしくは非対称性の心肥大 ・右室壁や心房中隔の肥厚 (≥ 6 mm) ・左室駆出率は保たれることが多い	・肥大型心筋症との鑑別に注意が必要 ・Cine MRI 単独での診断は困難
遅延造影 MRI	意義：アミロイド沈着と心筋線維化の評価 ・左室内膜下優位のびまん性 LGE ・進行すると貫壁性の LGE ・右室壁や左房壁、心房中隔にも LGE ・血液プールの低信号化 (dark blood pool)	・非典型的 LGE も少なくない ・LGE 所見は病期とともに変化 ・Inversion Time の設定を誤りやすい ・PSIR シークエンスが推奨 ・予後と相関
T1 mapping	意義：アミロイド沈着と心筋ダメージの評価 ・Native T1, ECV とともに異常高値 ・ECV ≥ 40%	・定量的な評価が可能 ・Native T1 は基準値の設定が必要 ・計測は基部もしくは中間部レベルの左室短軸像の心室中隔で実施 ・病型診断は困難 ・重症度や予後と相関 ・経過のモニター、治療効果判定への活用
T2 mapping	意義：心筋浮腫、炎症の評価 ・健常コントロールと比べ高値を示す ・とくに AL アミロイドーシスで高い値を示す	・病型診断に寄与する可能性 ・エビデンスが十分でない
心筋ストレイン	意義：心筋の伸縮を評価 ・longitudinal ストレイン, circumferential ストレインの異常 ・ストレインピーク値 (絶対値) の低下 ・ストレインピーク時間のばらつき	・疾患特異性は低い ・病勢モニターに活用 ・重症度や予後と相関

LGE: late gadolinium enhancement, PSIR: phase-sensitive inversion recovery, ECV: extracellular volume fraction

表 16 心アミロイドーシスにおける心臓 MRI (CMR) の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
Cine MRI による心形態および心機能の評価	I	C	A	IVb
遅延造影 MRI による他の心筋症との鑑別	I	C	A	IVb
T1 mapping による他の心筋症との鑑別	I	C	A	IVb
T2 mapping による他の心筋症との鑑別	IIa	C	B	IVb
心筋ストレイン MRI による他の心筋症との鑑別	IIa	C	B	IVb

5.1.1

Cine MRI

Cine MRI は心臓の形態と機能を評価する基本シーケンスの 1 つである。心アミロイドーシスは心基部優位の心肥大をきたすことが多い。従来、対称性・全周性肥大が典型とされてきたが、近年の報告では非対称性心肥大、とく

に非対称性中隔肥大を呈することも少なくないとされる¹⁴⁹⁾ (図 13)。心肥大の程度は AL アミロイドーシスより ATTR アミロイドーシスのほうが顕著となる傾向がある³⁶⁾。一方、心アミロイドーシスの 3～8% で心肥大を伴わないことも認識する必要がある。心アミロイドーシスでは右室壁や心房中隔の肥厚もしばしば観察され、6 mm 以上の心房中隔の

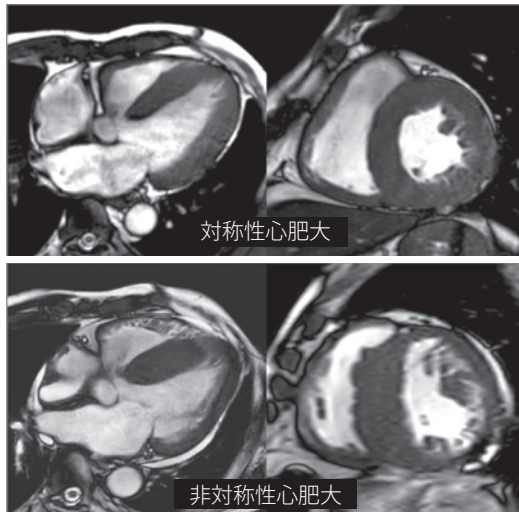


図13 心アミロイドーシスの Cine MRI：対称性心肥大と非対称性心肥大

肥厚は心アミロイドーシスに比較的特異的とされる¹⁵⁰⁾。Cine MRIでの心機能解析において、左室駆出率は保たれることが多いが、進行期には低下をきたしうる。進行期の心アミロイドーシスでは心嚢液や胸水の貯留を伴うことが多い³⁶⁾。Cine MRIでの形態的所見、機能的所見は非特異的であり、単独で心アミロイドーシスを診断するのは困難である。

5.1.2 遅延造影MRI

遅延造影MRIは心アミロイドーシスにおいてもっとも確立した診断法の1つである。遅延造影MRIは、ガドリニウム造影剤投与後10分以降に撮影し、心筋ダメージ（おもに線維化）を可視化する撮影法である。撮影にはinversion recovery (IR) 法が一般に用いられる。遅延造影MRIによる心アミロイドーシスの診断能は感度、特異度ともに85～90%と報告される^{149, 151)}。

心アミロイドーシスの典型的な遅延造影 (LGE) 所見は、①左室内膜下優位のびまん性LGE、②右室壁や左房壁、心房中隔のLGE、③血液プールの低信号化 (dark blood pool) があげられる⁹⁸⁾ (図14)。LGEは心筋間質へのアミロイド沈着および微小循環障害による内膜下優位の虚血性変化 (線維化) の双方を反映している⁹⁸⁾。dark blood poolは、ガドリニウムが血液プールから早期に洗い出させるといふ、アミロイドーシス特有の造影剤動態に起因しており、全身の間質へのアミロイド沈着部にガドリニウム造影剤が分布した結果、生じていると推察される。LGE所見はATTRアミロイドーシスのほうがALアミロイドーシスより顕著となりやすく、貫壁性LGEとなることもしばしばあ

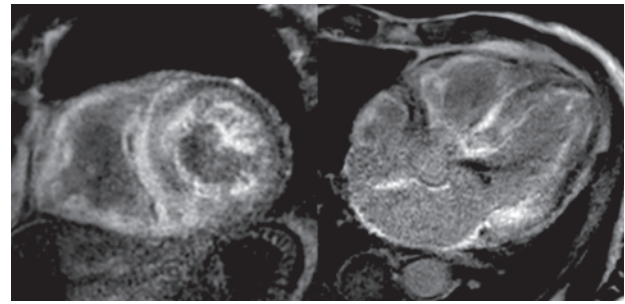


図14 心アミロイドーシスの遅延造影MRI

典型的所見として、①左室内膜下優位のびまん性LGE、②右室壁や左房壁、心房中隔のLGE、③血液プールの低信号化 (dark blood pool) がみられる。

る³⁶⁾。LGEは心基部優位に認めることが多い¹⁵²⁾。LGEの存在は心アミロイドーシスの強力な予後予測因子とされる¹⁵³⁾。近年の知見では、LGEは病期の進行とともに内膜下から貫壁性へと移行し、病期によってさまざまな非典型的LGE (斑状LGE、外膜下LGE、びまん性貫壁性LGE) を呈することが示唆されている¹⁵⁴⁾。典型的LGE (左室内膜下LGE) を呈する症例は全体の50%以下と報告されている¹⁵⁴⁾。

IR法による遅延造影MRIは、心筋梗塞のような局所的な心筋障害を検出する目的で開発されており、心アミロイドーシスなどのびまん性心筋障害を呈する疾患では撮影エラーによって不適切なコントラストとなりやすく、LGEを過小評価する恐れがある。撮影エラーの問題を回避するために、phase-sensitive inversion recovery (PSIR) シーケンスを使用することが近年では推奨されている¹⁵⁴⁾。

遅延造影MRIは心アミロイドーシスの診断に有用であるが、以下の限界とデメリットも認識すべきである。①遅延造影MRIでは早期病変を検出できない、②非典型LGEを呈することが多い、③びまん性心筋障害ではLGE所見を過小評価する、④撮影エラーを生じやすい、⑤定量的評価が難しい、⑥高度腎機能障害患者・透析患者ではガドリニウム造影剤を使用できない。次に述べるT1 mappingは遅延造影MRIのデメリットを補完できる重要な検査法である。

5.1.3 T1 mapping

T1 mappingは心筋のT1値 (T1緩和時間[ms]) を定量的に測定する撮影法である。T1 mappingは、心筋ダメージを定量的に評価できるため、早期病変の検出や重症度・予後の評価、治療効果判定などへの応用が期待されている。T1 mappingには、造影剤を使用しないNative T1と、造影剤を使用して評価する細胞外容積分画 (ECV) の2つの指

標がある。ECVは造影前後の心筋および血液のT1値とヘマトクリット値を用いて、次の計算式により算出される。ヘマトクリットは24時間以内の直近の結果を使用することが推奨される。

$$\text{ECV}(\%) = (1 - \text{Hct}) \times (1/\text{T1}_{\text{myo post}} - 1/\text{T1}_{\text{myo pre}}) / (1/\text{T1}_{\text{blood post}} - 1/\text{T1}_{\text{blood pre}}) \times 100$$

Native T1は細胞内・外の情報を包括しており、ECVは細胞外腔の広がりやを反映している。Native T1は装置磁場強度(1.5 Tや3.0 T)や撮影シーケンスなどの影響を受けやすいため、基準値は装置ごと、撮影シーケンスごとに設定する必要がある¹⁵⁵⁾。一方、ECVは造影剤が細胞外腔へ分布した割合(%)を示しており、静磁場強度や撮像シーケンスなどの影響は小さく、安定した心筋性状の評価が可能とされる。ECVの基準値は23～28%である。撮影および計測は心基部もしくは中間部レベルの左室短軸像の心室中隔で行うことが推奨される¹⁵⁵⁾。

心アミロイドーシスではNative T1、ECVとも極端な異常高値を示すことが多い¹⁵⁶⁾(図15)。形態的に類似する肥大型心筋症や大動脈弁狭窄症と比べ、心アミロイドーシスのNative T1、ECVは有意に高いとされる。Native T1単独の診断能は感度80～92%、特異度56～91%、ECV単独の診断能は感度93%、特異度82%と優れており、他のパラメータと総合評価することで、診断能はさらに向上すると考えられる¹⁵⁶⁻¹⁵⁸⁾。心アミロイドーシスのECVは44～61%と報告され^{154, 158-160)}、ECVが40%以上を呈する場合は

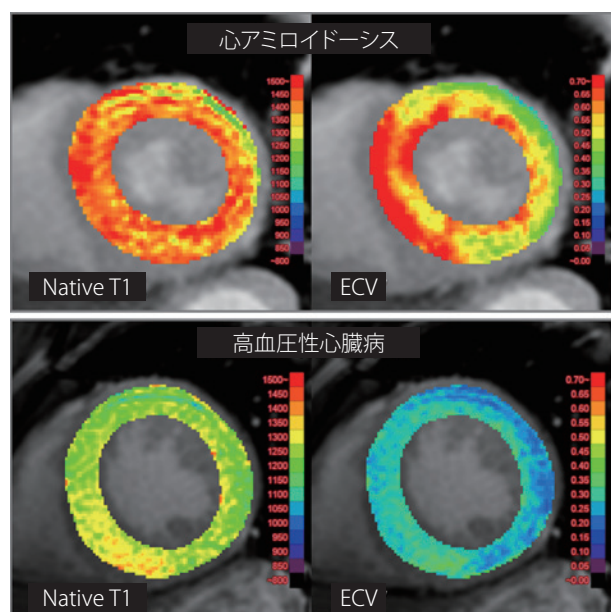


図15 心アミロイドーシスのT1 mapping

心アミロイドーシスは高血圧性心臓病と比べてNative T1、ECV(extracellular volume fraction)ともに異常な高値を示す。

心アミロイドーシスを強く疑う必要がある¹⁶¹⁾。心アミロイドーシスの病型(AL, ATTRwt, ATTRv)により、T1 mapping所見に若干の違いはあるが、オーバーラップも大きく、病型診断は難しい¹⁶⁰⁾。T1 mappingは遅延造影MRIよりも病変の検出感度が高く、心アミロイドーシスの早期診断に貢献する技術と考えられる^{162, 163)}。さらにNative T1とECVは心アミロイドーシスの重症度や予後とも相関を示すため、リスク評価や経過のモニター、治療効果判定など診療マネジメントへの活用が期待されている^{154, 159, 160, 163)}。

5.1.4

T2 mapping

T2 mappingは心筋のT2値(T2緩和時間[ms])を測定する撮影である。T2値は組織内の水の含有を反映し、心筋に浮腫や炎症を生じると延長する。正常心筋のT2値は40～50 ms程度と報告されているが、T1 mappingと同様、装置ごと、撮影シーケンスごとに設定する必要がある¹⁵⁵⁾。近年の報告では、心アミロイドーシスのT2値はALアミロイドーシスで56.6～63.2 ms、ATTRアミロイドーシスで54.2～56.2 msで、健常コントロール(48.9～51.1 ms)と比べて有意に高く、とくにALアミロイドーシスで高い値を示す(1.5 T MR装置を使用)^{164, 165)}。これらの報告から心アミロイドーシス、とくにALアミロイドーシスにおいて、何らかの心筋浮腫が生じていると推察される(図16)。さらに、ALアミロイドーシスではT2値は有意な予後予測因子であることが明らかとなっている¹⁶⁴⁾。

5.1.5

心筋ストレインMRI

心アミロイドーシスの診断において、2D スペックルトラッキング心エコーによる心筋ストレイン解析の有用性は確立している。CMRでも同様に心筋ストレイン解析が可能である。撮影法としてはタギング法やfeature tracking法が用いられる。心エコーと同様、CMRでもlongitudinalストレインの有用性が示されている。また、CMRにおい

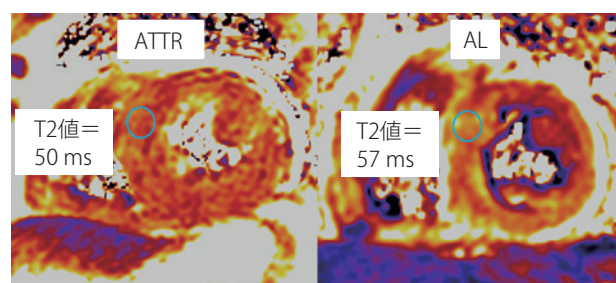


図16 心アミロイドーシスのT2 mapping

ATTRアミロイドーシスと比べてALアミロイドーシスは高いT2値を示す。

てはcircumferentialストレインの有用性も高いとされる。心アミロイドーシスではcircumferentialストレインのピーク値が有意に低下し、心筋セグメントにおけるピーク時間にもばらつきを生じる(図17)。これらの所見は重症度と相関し、予後とも関連していると報告されている^{152, 166, 167)}。心筋ストレインMRIは早期病変の検出や病勢モニターにも有効な可能性がある¹⁶⁶⁾。

5.2

心臓CT

CMRの代替手段として、心臓CTによる遅延造影やECVの評価が可能となっている。低管電圧撮影やデュアルエネルギーCTの仮想単色X線画像を用いることで、MRIと同等の遅延造影評価が可能となる¹⁶⁸⁾。また、心筋の造影効果やヨード密度からECVも算出できる^{168, 169)}。CTは、MRIの実施が困難な心不全症例やデバイス挿入後の症例、ガドリニウム造影剤が使用できない透析中の症例にも安全

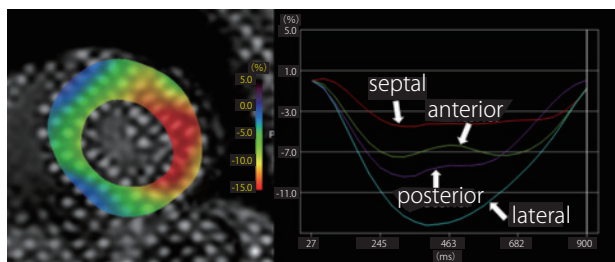


図17 心アミロイドーシスの心筋ストレインMRI
circumferentialストレインのピーク値が有意に低下し、心筋セグメントにおけるピーク時間にもばらつきを認める。

に実施でき、臨床的な実用性が高い技術である。心アミロイドーシスの心臓CT所見を表17、推奨とエビデンスレベルを表18に示す。

5.2.1

遅延造影CT

造影CTで用いるヨード造影剤はMRIでのガドリニウム造影剤と類似した薬物動態を示すため、造影CTでも遅延造影の評価が理論上、可能である。しかし、CTのコントラスト分解能はMRIに劣るため、臨床での使用は限定的であった。近年、低管電圧撮影やデュアルエネルギーCTの仮想単色X線画像が使用可能となり、遅延造影CTの画質が大きく向上している。心アミロイドーシスの診断において、遅延造影CTでMRIと同等の所見を得られる可能性はあるが¹⁷⁰⁾、現時点ではエビデンスは不十分である(図18)。

5.2.2

CT-ECV

遅延造影CTにおける心筋の造影効果やヨード密度値からECVを算出でき、CMRのT1 mappingによるECVと同等の評価が可能である¹⁶⁸⁾。CT-ECVの算出法には、通常のCT装置(シングルエネルギーCT)で実施可能な心筋造影効果に基づいた差分法(Subtraction法)とデュアルエネルギーCTでのヨード密度値に基づいたヨード法(Iodine法)があり、いずれも同等の値を示すとされる¹⁷¹⁾。MRIと同様、心アミロイドーシスのCT-ECVは有意な高値を示し、診断に有用である^{170, 172, 173)}(図18)。代表的な撮影プロトコルを以下に示す：心電図同期撮影、CTDI_{vol} 11～25 mGy、ヨード造影剤量 500～600 mgI/kg、撮影タイミング7～10分後、逐次近似画像再構成。

表17 心アミロイドーシスの心臓CT所見

撮影	意義と所見	備考
遅延造影CT	意義：心筋線維化の評価 ・左室内膜下優位のびまん性遅延造影 ・進行すると貫壁性の遅延造影	・3次元的な評価が可能 ・透析患者でもヨード造影剤は使用可能 ・MRIと比べてコントラストが劣る
CT-ECV	意義：アミロイド沈着と心筋ダメージの評価 ・ECVが異常高値	・シングルエネルギーCTでは差分法で算出 ・デュアルエネルギーCTではヨード法でも算出可能

ECV: extracellular volume fraction

表18 心アミロイドーシスにおける心臓CTの推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
心臓MRI (CMR) の代替手段として心臓CTによる遅延造影やECVの評価	IIa	C	B	IVb

ECV: extracellular volume fraction

6.

核医学検査

心アミロイドーシスの診断において核医学検査は重要な役割を担う。とくに骨シンチグラフィである ^{99m}Tc ピロリン酸シンチグラフィはATTR心アミロイドーシスに対する高い診断能を有しており、非侵襲的な病型診断に利用される。心筋交感神経イメージングである ^{123}I -meta-iodobenzylguanidine (^{123}I -MIBG) は、心アミロイドーシ

スにおける除神経の検出や心不全の病態評価に有用である。また、近年ではアミロイド特異性トレーサーを使用したアミロイド positron emission tomography (PET) も前臨床段階の研究が行われている。心アミロイドーシスの核医学検査所見を表19、推奨とエビデンスレベルを表20に示す。

6.1

 ^{99m}Tc ピロリン酸シンチグラフィ
(骨シンチグラフィ) (CQ1も参照)

ピロリン酸はカルシウムに親和性を有する物質であり、

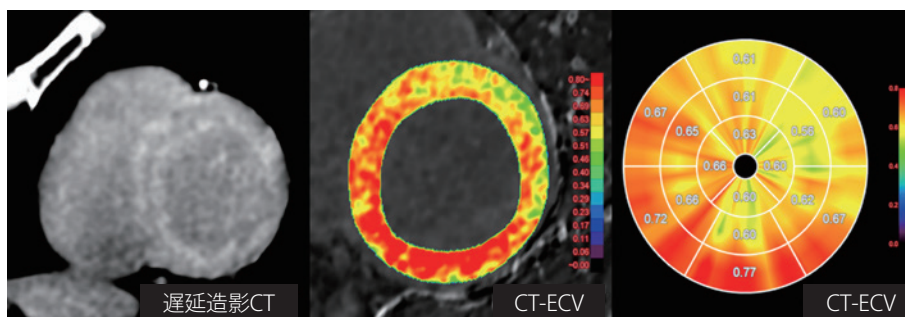


図 18 心アミロイドーシスの遅延造影 CT と CT-ECV

左室内膜下びまん性に遅延造影を認める。ECV (extracellular volume fraction) は異常な高値を示す。

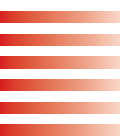
表 19 心アミロイドーシスの核医学検査所見

撮影	意義と所見	備考
ピロリン酸シンチグラフィ	意義：ATTR心アミロイドーシスの診断 ・視覚的評価法のGrade 2もしくはGrade 3 (3時間後撮影) ・H/CL比> 1.5 (1時間後撮影) ・H/CL比> 1.3 (3時間後撮影)	・AL心アミロイドーシスでもGrade 2となることがある ・血液プールへの生理的集積による偽陽性に注意 ・SPECT撮影の追加が有用 ・予後の評価に有用
^{123}I -MIBGシンチグラフィ	意義：心筋交感神経機能の評価 ・H/M比< 1.6 (後期像)は予後不良因子	・予後やリスクの評価に有用 ・疾患特異性は低い
アミロイドPET	意義：心筋アミロイド沈着の評価 ・心筋への有意な集積	・前臨床段階 ・アミロイド特異性トレーサーを使用 ・心臓外の部位へのアミロイド沈着も評価可能

表 20 心アミロイドーシスにおける核医学検査の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
ピロリン酸シンチグラフィによる ATTR 心アミロイドーシスの診断	I	C	A	IVb
^{123}I -MIBG シンチグラフィによる心筋交感神経機能の評価	IIa	C	B	IVb
アミロイド PET による心アミロイドーシスの診断	IIb	C	C1	V

*本ガイドライン策定時点では、心アミロイドーシスに対して ^{99m}Tc ピロリン酸シンチグラフィは保険診療として認められていない。



古くから骨疾患や急性心筋梗塞の評価に使用され、一般的には骨シンチグラフィのトレーサーとして知られている。近年、 ^{99m}Tc ピロリン酸を使用した骨シンチグラフィがATTR心アミロイドーシス (ATTRvとATTRwt) の検出にきわめて有効であることが見出され、注目を集めている^{1,2,174)} (図19)。

撮影は ^{99m}Tc ピロリン酸投与の1時間後もしくは3時間後にプラナー像の撮影を行う。1時間後の撮影では検出感度

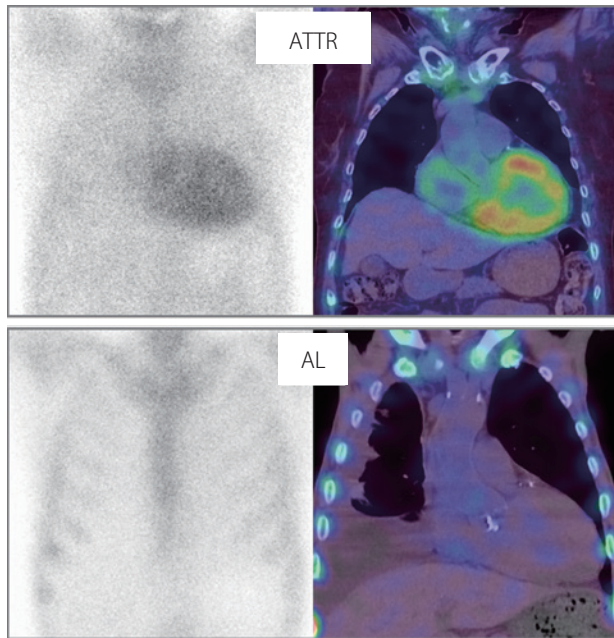


図19 心アミロイドーシスの ^{99m}Tc ピロリン酸シンチグラフィ
ATTRアミロイドーシスで心筋に有意な集積を認める。

表21 ^{99m}Tc ピロリン酸シンチグラフィによるATTR心アミロイドーシスの評価法

視覚的評価法
Grade 0 心臓への集積なし
Grade 1 肋骨よりも弱い心臓への軽度集積
Grade 2 肋骨と同等の心臓への中等度集積
Grade 3 肋骨よりも強い心臓への高度集積
Grade 2とGrade 3を陽性と判定する (視覚的評価は3時間後撮影画像で実施する)
定量評価法
H/CL比> 1.5 (1時間後撮影)
H/CL比> 1.3 (3時間後撮影)
H/CL: heart-to-contralateral 正面プラナー画像において心臓に相当する部位へ関心領域 (region of interest: ROI) を置き、対側の胸部 (下肺野領域) にも同じサイズのROIを置き、H/CL比を算出する

(Dorbala S, et al. 2019¹⁶¹⁾を参考に作表)

が向上し、3時間後の撮影では検出特異度が向上するとされる²⁾。 ^{99m}Tc ピロリン酸シンチグラフィを用いたATTR心アミロイドーシスの診断能は感度58~99%、特異度79~100%とされ^{1,2)}、偽陽性の多くはALアミロイドーシスである。ALアミロイドーシスを除外した場合、診断特異度と陽性的中率は100%と報告されている¹⁾。

^{99m}Tc ピロリン酸シンチグラフィの評価法には、正面プラナー画像を用いた視覚的評価法および定量的評価法がある (表21, 図20)¹⁶¹⁾。

視覚的評価法は3時間後撮影画像で立証された手法であり、1時間後撮影画像では血液プールによる高集積を生じうするため、同様の基準を適用すべきでない。視覚的評価がGrade 1やGrade 2の症例では、ALや血液プールへの生理的集積を鑑別する必要がある。プラナー撮影にsingle photon emission computed tomography (SPECT) 撮影を追加することで、心筋や血液プールへの集積をより正確に評価することができるため、実施可能な施設では推奨される¹⁶¹⁾。SPECT/CTフュージョン画像の作成も視覚的な診断補助に有用である。

^{99m}Tc ピロリン酸の心筋集積の程度と予後との関連も明らかとなっており、H/CL比>1.6は独立した予後不良因子とされる²⁾。ATTR心アミロイドーシスにおけるピロリン酸を含む骨トレーサーの集積機序は現時点では不明であるが、カルシウム介在性のメカニズムが推察される。別の骨シンチグラフィのトレーサーである ^{99m}Tc -hydroxymethylene diphosphonate (^{99m}Tc -HMDP)、 ^{99m}Tc -3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid (^{99m}Tc -DPD) でも ^{99m}Tc ピロリン酸と同等の診断能を有しているとされる^{1,175,176)}。

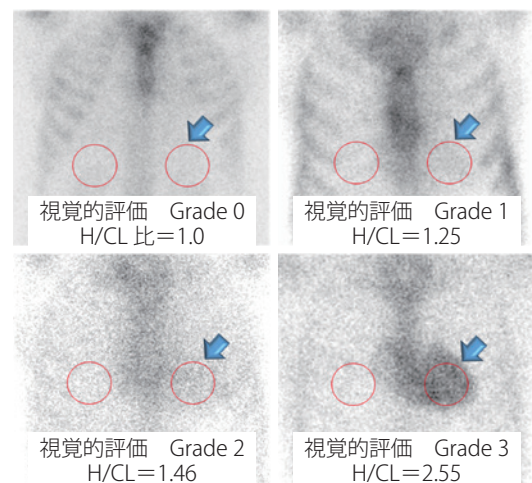


図20 ^{99m}Tc ピロリン酸シンチグラフィ (3時間後撮影) :
視覚的評価法と定量的評価法

6.2

¹²³I-MIBG シンチグラフィ

¹²³I-MIBGは心筋交感神経機能イメージング製剤であり、神経伝達物質であるノルエピネフリンに類似した構造を有する。心筋への¹²³I-MIBG集積は、心筋交感神経終末機能を反映しており、心筋の除神経などの交感神経機能異常を評価することが可能である。また、¹²³I-MIBGの心筋からのクリアランスは交感神経機能活性を反映するとされる。撮影は、¹²³I-MIBG投与15分後の早期像と3～4時間後の後期像をそれぞれ正面プラナー撮影とSPECT撮影するのが一般的である。評価は正面プラナー画像から心臓/縦隔(H/M)比や洗い出し率(washout ratio)を算出し行う(図21)。¹²³I-MIBGシンチグラフィを用いて、心アミロイドーシスの心筋除神経の状態を評価できる。ATTRvアミロイドーシスにおいてはH/M比の低下と予後との関連性が明らかとなっており、後期像でのH/M比<1.6は予後不良因子とされ、5年死亡率はH/M比<1.6で42%、H/M比≥1.6で7%と報告されている¹⁷⁷⁾。また、ATTRvアミロイドーシスにおいて、H/M比<1.6は全死亡、心不全による入院、心臓デバイスの植込み、心臓再同期療法の実施とも有意に関連していたと報告されている¹⁰²⁾。

6.3

アミロイドPET

アミロイド特異性トレーサーを使用したアミロイドPETの心アミロイドーシスへの応用に関して前臨床段階の研究報告がなされている。¹¹C-Pittsburgh compound B (PIB)¹⁷⁸⁾、¹⁸F-florbetapir¹⁷⁹⁾、¹⁸F-florbetaben¹⁸⁰⁾のALアミロイドーシスとATTRアミロイドーシスにおける心筋への

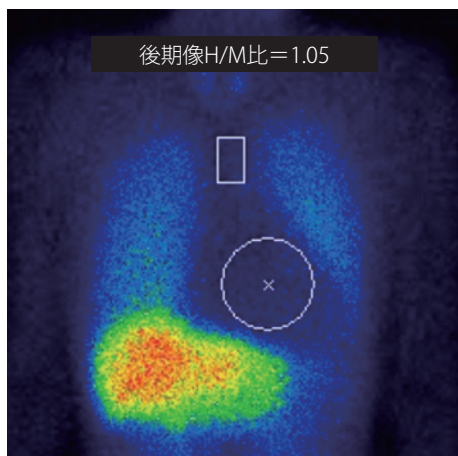


図21 心アミロイドーシスの¹²³I-MIBGシンチグラフィ
後期像心臓/縦隔(H/M)比の有意な低下を認める。

集積が確認され、コントロール症例と比べて有意に高い集積が示されている。¹⁸F-florbetapir、¹⁸F-florbetabenは、ATTRアミロイドーシスと比べてALアミロイドーシスのほうが集積の程度が高い傾向がある。他のモダリティと異なり、アミロイドPETは心臓だけでなく、全身のアミロイド沈着を評価できる特徴もあり、全身のアミロイド沈着量を定量化できる可能性がある。

7.

心臓カテーテル検査

心アミロイドーシスは、アミロイド蛋白が心筋間質のみならず心筋壁内の微小血管周囲にも沈着することによって心臓機能障害を引き起こす疾患である²⁸⁾。心室の拡張障害を主病態とするが、進行すると収縮障害も出現し、多くの症例で心不全、伝導障害、不整脈を呈する。確定診断には病理学的証明が必須であり、心アミロイドーシスが疑われて心臓カテーテル検査を行う場合、心内膜心筋生検を主目的とすることが多い。

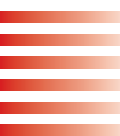
その他に冠動脈疾患が疑われる場合の冠動脈造影検査による冠動脈狭窄の評価、左心カテーテルによる左室内収縮期・拡張末期圧や左室内圧較差の測定、大動脈弁狭窄症が疑われる場合の大動脈弁口面積や左室-大動脈較差の評価、左室造影検査による壁運動、左室形態、左室容積・駆出率の評価、僧帽弁閉鎖不全がある場合の逆流程度の評価、右心カテーテル検査による肺血行動態や心拍出量の測定、徐脈性あるいは頻脈性不整脈合併が疑われる場合のペースメーカーやカテーテルアブレーション治療の検討を前提とした電気生理学的検査などがあげられる。

7.1

右心カテーテル検査

心アミロイドーシスにおける右心カテーテル検査の有用性は証明されていないが、心不全症例において心エコーでの血行動態の推定が困難な症例、肺高血圧症の存在が疑われる症例、治療に抵抗する症例では右心カテーテル検査が施行される。左心疾患に伴う肺高血圧症の症例数は肺高血圧症の臨床分類のなかでもっとも多く、日常診療でしばしば遭遇する病態である。左心疾患に伴う肺高血圧症は、心不全時に左室拡張末期圧や左房圧が上昇し、肺静脈圧が上昇することにより発症すると考えられている。

肺高血圧症ガイドラインにおいて肺高血圧症の臨床分類2群に分類され、その定義は肺動脈平均圧が25 mmHg以上かつ肺動脈楔入圧が15 mmHgを超えていることとされ



ている¹⁸¹⁾。肺動脈楔入圧は呼気終末での計測が推奨されており、2018年に開催された肺高血圧症ワールドシンポジウムでは、拡張末期肺動脈楔入圧を肺動脈楔入圧の指標として用い、拡張末期肺動脈楔入圧はa波の平均もしくはQRS gated-approach法により計測することが推奨されている¹⁸²⁾ (図22)。洞調律例において拡張末期肺動脈楔入圧はa波の平均 (B)、心房細動例ではQRS後130～160 msec以内でv波と重ならない時点 (C) を測定することが適切とされている (図22)。肺動脈楔入圧において大きなv波が出現する僧帽弁閉鎖不全症やstiff left atrial syndromeでは、心周期全体から算出される平均肺動脈楔入圧は肺動脈楔入圧を過大評価する可能性があり、注意を要する。

7.2

左心カテーテル検査

左室内にカテーテルを挿入することにより左室収縮期・拡張末期圧を直接測定し、左室拡張末期圧から左室拡張期コンプライアンスを推測することができる。また、心エコーにて左室内に機能的狭窄による圧較差の存在が疑われれば、左室内圧測定により機能的狭窄部位の判定や左室内圧較差の正確な測定が可能である。さらに、臨床的に大動脈弁狭窄症が疑われ、外科的弁置換術や経カテーテル大動脈弁留置術を検討しなければいけない場合は、心内圧を直接測定することにより左室-大動脈圧較差を評価することができる。

7.3

冠動脈造影

心アミロイドーシス症例における冠動脈造影の適応は、狭心症の症状があり、血行再建術によって心筋虚血の改善が期待できる場合、狭心症の症状はないが心筋虚血を疑う所見を有する場合である。自覚症状や心電図・心エコー所見などから明らかな心筋虚血を疑う所見を有さない例では、運動負荷試験、冠動脈CT、負荷心筋血流シンチグラフィなどにより評価する。冠動脈疾患の検査前確率が高くない症例では、冠動脈CTを用いて評価することもできる¹⁸³⁾。過去に経皮的冠動脈形成術や冠動脈バイパス術の既往がある有症候性例や検査前確率の高い有症候性例、心停止蘇生後や持続性心室頻拍を有する例などでは冠動脈造影検査が推奨される。肥大大心筋による微小血管の圧迫は心筋虚血の原因となりうるが、アミロイドーシスでは心筋壁内の微小冠動脈にアミロイド蛋白が沈着したことが報告されており、このような症例では冠動脈造影での冠動脈病変の評価には限界がある¹⁸⁴⁻¹⁸⁶⁾。

7.4

左室造影

心アミロイドーシス症例では、左室肥大の様式はさまざままで非対称性左室肥大を認める場合があり、肥大型心筋症との鑑別が困難なことがある¹⁴⁹⁾。肥大型心筋症や肥大

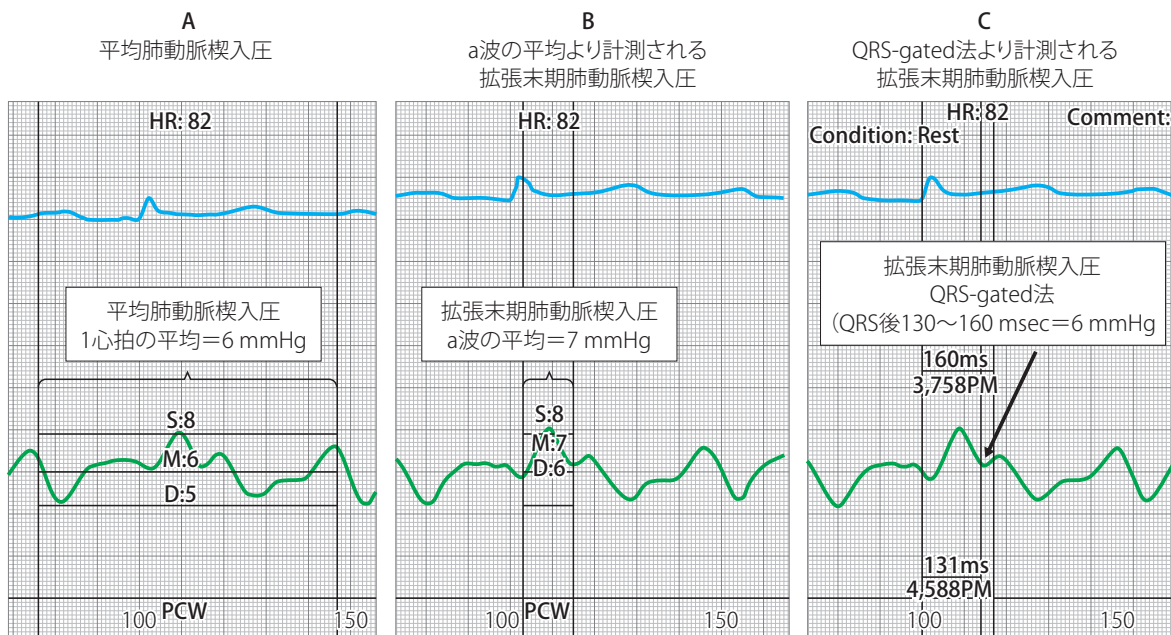


図22 肺動脈楔入圧の測定

型心筋症様病態が疑われる症例では、壁運動、左室形態、左室容積・駆出率の評価は心エコーやCMRなどで行われることが多い¹⁸⁷⁾。しかしながら、それらの検査方法では評価が困難な症例やMRI非対応のペースメーカ、植込み型除細動器、心臓再同期療法などのデバイスが植え込まれている症例では、左室造影の施行が考慮される。心アミロイドーシスでは、心収縮能が保たれた症例、低下した症例が存在する。冠動脈支配領域に一致しない局所壁運動異常を認めることがあり、左室心尖部の収縮は保たれているが左室基部の収縮は低下していることがある。僧帽弁閉鎖不全がある場合、左室造影により逆流の程度を評価することができる。

7.5

心内膜心筋生検 (CQ2も参照)

心内膜心筋生検は、外科的生検を除けば、心筋の組織学的情報を得ることができる唯一の検査方法である。心アミロイドーシスの診断では、肥大型心筋症に加えて肥大型心筋症様病態を呈する疾患の鑑別が必要であり^{7,188)}、心内膜心筋生検による鑑別が望ましい。心内膜心筋生検で重篤な合併症を生じる頻度は1%未満とされているが^{189,190)}、伝導障害例や高齢者など生検の実施が困難な場合がある。心内膜心筋生検は、施設によって左室から検体を採取されることもあるが、右室中隔から検体が採取されることが多い。組織情報の有用性や合併症の頻度について、採取部位の優劣は明らかにされていない¹⁹⁰⁾。心アミロイドーシスでは、病変が左右心室にびまん性に存在することから心内膜心筋生検のサンプリングエラーの頻度がきわめて低いと考えられる¹⁹¹⁾。

心内膜心筋生検の適応に関する国際的なガイドラインでは、拘束性心筋症や原因不明の拘束性心筋症様病態を示す心アミロイドーシス、ファブリー病などを基礎疾患とした心不全ではクラスIIaとされている^{192,193)}。しかしながら、疾患頻度が高い肥大型心筋症では、遺伝様式、心電図、心エコー法、CMRなどにより診断される例が多く、心内膜心筋生検による病理学的評価がなされていない例も存在する。当初、肥大型心筋症の診断が疑われたが、遺伝子

検査、蛋白電気泳動や遊離軽鎖などの血液・尿検査、骨シンチグラフィ検査などによりアミロイドーシスと診断される例が1～9%の割合で存在することが報告されている¹⁹⁴⁻¹⁹⁶⁾。また、閉塞性肥大型心筋症で外科的中隔心筋切除術標本からアミロイド蛋白が確認された報告があり¹⁹⁷⁾、肥大型の鑑別診断は心内膜心筋生検の情報を含めて慎重に行う必要がある。肥大型心筋症と比べて心アミロイドーシスの生命予後は明らかに不良であり、心内膜心筋生検は治療方針を決定するうえで非常に重要である。

心アミロイドーシスにおける心筋生検の推奨とエビデンスレベルを表22に示す。

8.

生検 (CQ2も参照)

8.1

生検 (腹壁、消化管など)

全身性アミロイドーシスの病理診断では、一般にアミロイド沈着が示唆される症候・検査所見を呈する臓器・組織において高率にアミロイドを検出できるが、心臓、神経、腎など生検の侵襲性が高い臓器の場合は、比較的低侵襲な生検部位 (腹壁脂肪、皮膚、消化管、口唇) からの生検で代用しアミロイド沈着の検証を行うことが多い。生検によりアミロイドが検出された場合、免疫組織化学染色、生検組織の質量分析などによりアミロイド前駆蛋白のタイピングを行うことにより確定診断が得られる。

心アミロイドーシスの病理診断で、心筋生検によるアミロイド沈着の検出率はほぼ100%と考えられており、本症診断のゴールドスタンダードとされてきた。しかし、とくに高齢者では、心筋生検の実施が困難な症例も少なくない。心アミロイドーシスは、全身性アミロイドーシスの一症状として生じるALアミロイドーシス、ATTRwtアミロイドーシス、ATTRvアミロイドーシスの代表的な3種のアミロイドーシスを早期に確実に鑑別し、それぞれの疾患に特異的な治療を早期に導入する必要がある。とくにALアミロイ

表 22 心アミロイドーシスにおける心筋生検の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
心筋肥大を認める患者で、二次性心筋症が疑われ、他の検査法で診断できない場合	IIa	C	B	II

ドーシスの確定診断には、いずれかの臓器で免疫グロブリン軽鎖由来のアミロイド沈着を確認することが必須である。ATTRwtアミロイドーシスの病初期では、心筋以外の部位からのスクリーニング生検でアミロイドが検出されにくいことが稀ではないため、ピロリン酸シンチグラフィなどの画像診断を活用した臨床診断法も欧米では提案されている^{1,161)}。

8.1.1

腹壁脂肪吸引生検

腹壁脂肪吸引生検は、安全かつ簡便であるため、外来でのスクリーニング検査や経過観察目的に経時的に繰り返し施行することも可能である。臍周囲の腹壁脂肪を局所麻酔し、18 Gの注射針で皮下組織を穿刺し、シリンジに陰圧をかけたまま針を数回、前後に往復させた後に抜去すると少量の脂肪組織がシリンジ内に吸引される。採取した組織は、2枚のスライドガラスに挟んで押しつぶすようにして塗抹標本作製、あるいはホルマリン固定後パラフィン切片を作成し、コンゴレッド染色による病理評価を行う¹⁹⁸⁾。アミロイドは脂肪細胞周囲、脂肪組織に含まれる小血管周囲を中心に沈着する(図23)。腹壁脂肪吸引生検では採取できるサンプル量が少量であることに起因して偽陰性となることがあるため、複数部位で実施する。1回の生検で検出されない場合は、経時的に繰り返し実施する場合もある。また、脂肪組織周囲の少量の組織から検出されたアミロイド沈着が微量な場合は、これを用いた免疫組織化学染色や質量分析法によるアミロイド前駆蛋白のタイピングが困難である。

腹壁脂肪吸引生検のアミロイド検出率は全身性ALアミロイドーシスで79～84%¹⁹⁹⁻²⁰¹⁾、ATTRvアミロイドーシスで45～67%^{191,201)}、ATTRwtアミロイドーシスで14～15%^{191,201)}と報告されている。ATTRwtアミロイドーシスでは、アミロイドは脂肪組織に斑状にまばらに沈着することが多い。本手法でアミロイド沈着が検出されない場合は、外科的切開によって深く大きく皮膚組織を採取する方法も

検討する(8.1.2 皮膚生検参照)²⁰²⁾。

8.1.2

皮膚生検

外科的切開による皮膚生検あるいは生検トレパンを用いた皮膚パンチ生検は、腹壁脂肪吸引生検と比較すると侵襲性はやや増し、縫合・抜糸を要し軽微な傷跡が残るが、組織形態を保存してより多くの組織を採取できることから、免疫組織化学によるアミロイド前駆蛋白の同定も可能となり、サンプリングエラーによる偽陰性の危険性は減る。皮膚生検ではアミロイドが沈着しやすい脂肪細胞周囲、皮下組織の小血管、腺組織が安全かつ比較的簡便に採取できる。局所麻酔後に、メスを用いて紡錘形に皮膚を切開し、表皮、真皮、皮下脂肪組織の断面病理像を得ることができる。一方、パンチ生検では生検トレパン(内径3～6 mm)を用いて、表皮、真皮、皮下脂肪組織を筒状に採取できる。サンプル量はトレパンのサイズによって制限されるものの、より簡便で傷跡も軽微である。

ATTRwtアミロイドーシスでは、アミロイドは脂肪組織に斑状にまばらに沈着することが多いため腹壁脂肪吸引生検の有用性は限定的であるが、外科的切開によって深く大きく皮膚組織を得ることで検出感度が向上したと報告されている^{202,203)}。ALアミロイドーシス、ATTRvアミロイドーシスでも、腹壁脂肪吸引生検と比較しアミロイド検出率が向上する^{56,203)}。

8.1.3

口唇唾液腺生検

口唇唾液腺生検は、内視鏡下消化管生検と比較すると鎮静が不要で、直視下で止血できるため合併症が少なく、確実に粘膜下組織を採取できる。一般的方法としては、下口唇の粘膜側を局所麻酔して切開し、小唾液腺組織を採取し、止血、縫合する。唾液腺周囲、唾液腺近傍の小血管にアミロイド沈着が好発し、免疫組織化学染色によるアミロイド前駆蛋白の同定に必要な量のアミロイド沈着を検出できる場合が多い²⁰⁴⁾。口唇唾液腺生検のアミロイド検出

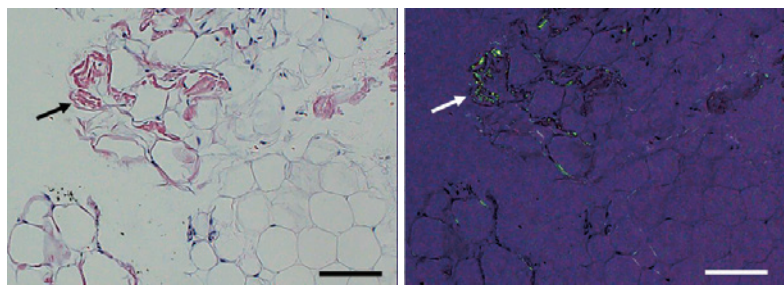


図23 ATTRvアミロイドーシスの腹壁脂肪のアミロイド沈着
コンゴレッド染色(左:明視野, 右:偏光下), Bars = 100 μ m

率は全身性 AL アミロイドーシスで 81～89%^{205,206)}, ATTRv アミロイドーシスで 91～100%^{207,208)}と報告されている。ATTRwt アミロイドーシスでの検討は報告されていない。

8.1.4 消化管生検

内視鏡を用いた胃・十二指腸生検が行われることが多い。消化管でアミロイドは粘膜筋板、粘膜下組織の血管壁を中心に沈着する。粘膜表面のみの採取では粘膜下層の血管壁を評価できず偽陰性となることがあるため、アミロイド沈着を適切に検出するためには、消化管穿孔や出血に注意しながら粘膜下層まで深めに採取する必要がある。とくに ATTRwt アミロイドーシスでは、粘膜下層の血管壁のみでアミロイド沈着を認める場合が多く(図24)、また、アミロイドの沈着の分布は一樣ではないため、複数箇所の生検が望ましい。上部消化管では、十二指腸(第二部、球部)、胃(前庭部)の順にアミロイド検出頻度が高いとされる^{209,210)}。消化管生検で検出されたアミロイド沈着は、免疫組織化学染色や質量分析法によるアミロイド前駆蛋白の同定に用いることができる場合が多い。消化管生検のアミロイド検出率は全身性 AL アミロイドーシスで 72～95%^{211,212)}, ATTRv アミロイドーシスで 86～100%^{213,214)}と報告されている。ATTRwt アミロイドーシスにおける少数例の検討では8例中3例(38%)に検出されている²⁷⁾。

8.1.5 骨髄生検

AL アミロイドーシスで、異常形質細胞を検索するために骨髄生検が施行されるが、本症の 57～60%に骨髄でアミロイド沈着が認められるため^{215,216)}、骨髄異常形質細胞の評価とともにコンゴレッド染色を行うことが推奨される。骨髄生検組織のアミロイド沈着は微量であることが多いため、免疫組織化学染色や質量分析法によるアミロイド前駆蛋白の同定は困難な場合が多い。ATTRv アミロイドーシスおよび ATTRwt アミロイドーシスでも、骨髄生検でそ

れぞれ41%、30%にアミロイド沈着が認められたと報告されている¹⁹¹⁾。

8.1.6 腎生検

AL アミロイドーシスや AA アミロイドーシスで、蛋白尿やネフローゼ症候群など腎障害が病初期より目立つ場合は、腎生検により本症の診断に至る症例も多い。アミロイド沈着は糸球体、間質、血管壁に認められる。腎生検は侵襲的であるため、生検前に全身性アミロイドーシスを強く疑う場合は、前述の比較的非侵襲的なスクリーニング生検部位(腹壁脂肪吸引、皮膚、口唇、消化管)でアミロイド沈着の検出を試みる。ATTRv アミロイドーシスでも末期には腎アミロイドーシスによる腎不全、ネフローゼ症候群を呈するが、すでに他部位からの生検で診断に至っていることが多いため腎生検が施行されることは稀である。ATTRwt アミロイドーシスでは、腎機能低下を示す症例が多いが、本症の剖検解析では腎臓でのアミロイド沈着は少量のみであり、アミロイド沈着と本症の腎機能低下の関連は不明な点が多い。

8.1.7 神経生検

原因不明の末梢神経障害を精査する手法として神経生検が実施される。生検神経としては、運動神経の成分を含まない腓腹神経が選択されることが一般的である。ATTRv アミロイドーシスは、末梢神経障害で発症する症例が多く、神経生検でアミロイド沈着が検出されたことを契機に本症の診断に至る場合は少なくない。病初期には後根神経節、自律神経節など近位部優位に沈着するため²¹⁷⁾、腓腹神経生検ではアミロイド沈着を認めないこともある²¹⁸⁾。AL アミロイドーシスでも多様な感覚・運動・自律神経障害を呈することが多いが²¹⁹⁾、本症がすでに疑われている場合は侵襲性から他の生検部位が選択されることが多い。

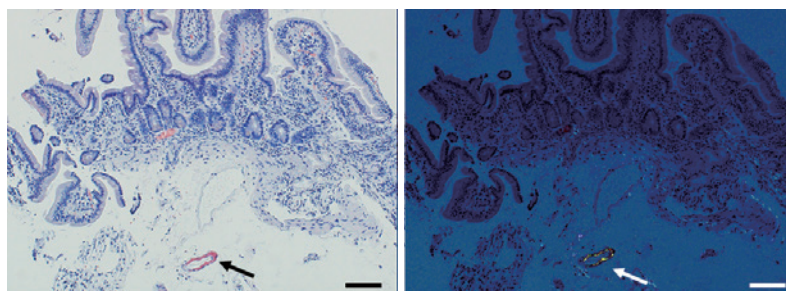


図24 ATTRwt アミロイドーシスの十二指腸のアミロイド沈着
コンゴレッド染色(左:明視野, 右:偏光下), Bars = 100 μ m

8.1.8

腱・靱帯組織

ATTRアミロイドーシスでは、横手根靱帯や脊椎黄色靱帯をはじめとしたさまざまな腱・靱帯組織に高率にアミロイドを認める^{21, 23, 220-222)}。とくに高齢者の両側手根管症候群で、横手根靱帯解放術などの際に生検を行うと、高率にTTRアミロイド沈着が検出される^{21, 220)}。腱・靱帯のTTRアミロイド沈着は、心病変に先行して生じると考えられているため、腱・靱帯組織でTTRアミロイド沈着を認めた場合は、心病変の出現を注意深く経過観察する必要がある。

一方、ATTRwtアミロイドーシスの病初期では、TTRアミロイド沈着が腱・靱帯組織に限局している場合もあるため、腱・靱帯のアミロイド沈着が必ずしも心アミロイドーシスの病理診断の代用とはならないことに注意が必要である。

8.1.9

その他の臓器

ALアミロイドーシスにおいて、アミロイド沈着によるALPの上昇や肝障害を認める場合があるが、本症の診断

を目的とした肝生検は出血のリスクが高いと考えられており一般に推奨されない。

表23に各部位における病型別のアミロイド検出率を、表24に心アミロイドーシスにおける生検（心臓以外）の推奨とエビデンスレベルを示す。

8.1.10

生検（心臓以外）の注意点

腹壁脂肪吸引生検が、もっとも簡便、低侵襲でアミロイド検出率が比較的高いためスクリーニング検査として有用である。症候、心エコー法、心臓MRIなどの画像所見から心アミロイドーシスが疑われる際には、M蛋白、尿中ベンズ・ジョーンズ蛋白 (BJP)、遊離軽鎖、ピロリン酸シンチグラフィとともに、腹壁脂肪吸引生検の有用性は高い。一方、腹壁脂肪吸引生検では採取できる組織が微量であるためアミロイド前駆蛋白のタイピングは困難である。

口唇唾液腺、胃・十二指腸、皮膚は、ALアミロイドーシスおよびATTRvアミロイドーシスで検出率が高く、アミロイド前駆蛋白のタイピング (免疫組織化学染色、組織質量分析) を要する際の生検部位として有用である。スクリーニング生検のアミロイド検出率はいずれの部位におい

表 23 心アミロイドーシスにおけるスクリーニング生検部位（心臓以外）のアミロイド検出率

	アミロイド検出率		
	AL	ATTRv	ATTRwt
腹壁脂肪吸引	79～84% ¹⁹⁹⁻²⁰¹⁾	45～67% ^{191, 201)}	14～15% ^{191, 201)}
皮膚	100% ²⁰³⁾	94% ⁵⁶⁾	63～73% ^{202*, 203)}
口唇唾液腺	81～89% ^{205, 206)}	91～100% ^{207, 208)}	データなし
胃・十二指腸	72～95% ^{211, 212)}	86～100% ^{213, 214)}	38% ^{27)**}

* 通常より深く広範な生検を行った場合の検出率

** 少数例での検討

表 24 心アミロイドーシスにおける生検（心臓以外）の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
心アミロイドーシスが疑われる場合、心筋生検以外のアミロイド検出の手段として行う腹壁脂肪吸引生検	I	C	B	IVa
心アミロイドーシスが疑われる場合、心筋生検以外のアミロイド検出とタイピングの手段として行う口唇唾液腺生検 [*] 、皮膚生検 ^{**} 、消化管生検（粘膜下層まで深く） ^{**}	I	C	B	IVa [*]
				IVb ^{**}
1回の生検でアミロイドが検出されない場合、他部位（腹壁脂肪、皮膚、消化管、口唇唾液腺）から、あるいは繰り返し行う生検	IIa	C	B	IVa
心アミロイドーシスの重症度評価、予後評価の手段として行う腹壁脂肪吸引生検、皮膚生検、消化管生検、口唇唾液腺生検	III	C	B	VI

でも必ずしも100%ではないことを念頭におく必要があり、1つの部位からの生検が陰性の場合には他部位からの生検、あるいは繰り返し生検を施行することを検討する。一方、ATTRwtアミロイドーシスでは、腹壁脂肪吸引生検をはじめ各生検部位でのアミロイド検出率は高くないため、組織学的アミロイドの検出には多部位からの生検を要することが多く、心筋生検以外での検出が困難な症例もある。

8.2

心筋生検

アミロイドーシスとは病理診断名である。したがって、心アミロイドーシスとの確定診断は、剖検心もしくは心筋生検における心筋組織中のアミロイド沈着を検出することによって行われる。病理学的にアミロイドとは、コンゴレッド染色で赤染され、かつ、偏光顕微鏡にて緑色複屈折を呈する (apple green sign) 物質と定義されている。心アミロイドーシスでは、心筋生検によりアミロイド沈着を検出する陽性率は100%に近く、いわゆるサンプリングエラーはほぼないとみなしてよい。

8.2.1

光学顕微鏡 (光顕) 所見

一般的に心筋生検標本には、まずヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色とマッソン・トリクローム (MT) 染色が選択されることが多いため、この2標本を用いた光顕での観察時点で本症を疑うことが重要である。アミロイドは、HE染色にて淡桃色を呈した無構造な硝子化物として認められる (図25a)。ただし、心筋症などの心不全例では心筋間質の線維化像との鑑別がときに困難である。しかし、MT染色では、線維化を構成する膠原線維は鮮やかな青色を呈するのに対し、アミロイドはやや青みがかった灰色に見えることから鑑別は比較的容易で、スクリーニングに有用である (図25b)。

アミロイドの検出にはDFS染色やダイロン染色を用いることもあるが、定義に即し、コンゴレッド染色 (図25c) で赤染し偏光下の緑色複屈折 (図25d) で確認することが原則である²²³⁾。いずれのアミロイド染色も弾性線維が共染しやすく、動脈の内弾性板に共染がないことで診断の偽陽性を避ける。

8.2.2

電子顕微鏡 (電顕) 所見

アミロイド細線維は、電顕により8~12 nm幅で入り乱れた走行の枝分かれがないフェルト様構造として観察される (図26, AL λ 症例)。稀ではあるが、コンゴレッドで染まらないなど光顕による観察では疑われなかったアミロイド沈着が、電顕による観察で初めて指摘されることがあ

る。電顕での評価には、生検標本を採取するときにグルタルアルデヒド液で固定する必要がある。したがって、臨床的に心アミロイドーシスを鑑別診断の1つとして考えている際には、生検時に生検標本の一部を電顕用に固定することが推奨される²²⁴⁾。

8.2.3

免疫組織化学染色

アミロイド沈着が検出された場合、特異的な免疫抗体での染色を用い、アミロイド前駆蛋白を同定する²²⁵⁾。心アミロイドーシスでは、トランスサイレチン (図25e)、 κ 鎖、 λ 鎖の一次抗体を用いた同定が重要となる。ただし、正確な染色像を得られる抗体が十分に普及しておらず、特異度の低い染色像にて病型診断に至らない場合も少なくない。

9.

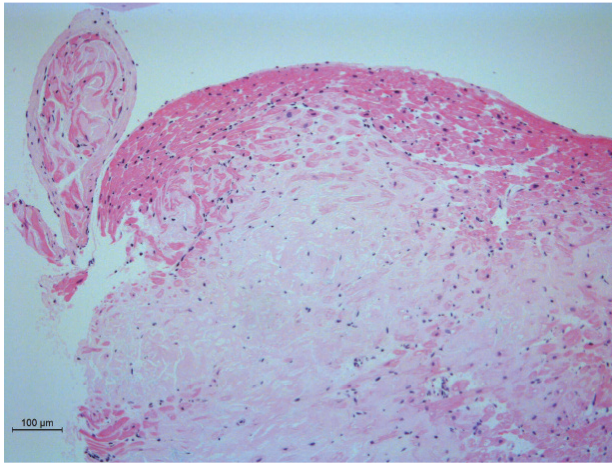
病理・質量分析

9.1

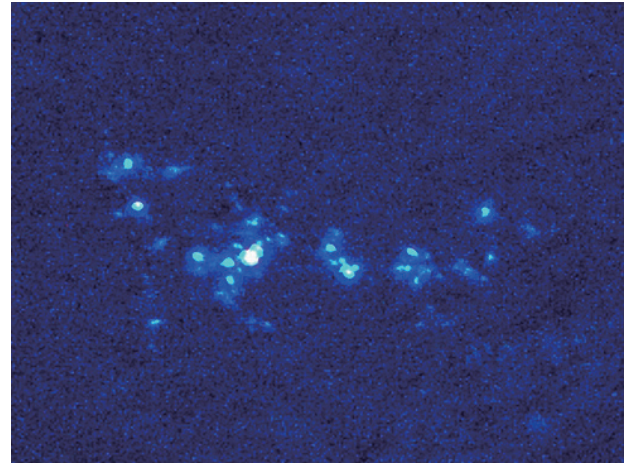
心アミロイドーシスの組織病理学的病型診断

心アミロイドーシス患者の治療方針を決めるうえで、アミロイドーシスの病型診断はきわめて重要である。病型診断に関しては、通常コンゴレッド染色でアミロイドの沈着が証明されれば、各種抗体を用いた免疫染色を行う。わが国でみられる全身性アミロイドーシスの大部分は、AL、AA、ATTR、A β 2-ミクログロブリンアミロイドーシスであるので、最初のスクリーニングとしては、これらを認識する一次抗体を用いてまず鑑別する²²⁵⁾。免疫染色で注意すべき点は、ALアミロイドーシスに関しては、軽鎖の全長がアミロイド線維になるわけではなく、N末端側の可変領域と定常領域の一部がアミロイド線維になりやすく、可変領域はアミノ酸配列に多様性がみられるので、市販の抗軽鎖抗体ではしばしば偽陰性が生じることがあるため²²⁶⁾、抗軽鎖抗体は、厚生労働省難病班のコンサルテーション事業に用いている抗体抗軽鎖抗体が有用である^{225, 226)}。なお現在、主要な病型であるAL λ 、AL κ 、ATTR、AA、A β 2Mアミロイドーシスに関しては、厚生労働省アミロイドーシスに関する班会議で、免疫染色の依頼を受け付けているので、依頼方法などの詳細は<http://amyloidosis-research-committee.jp/consultation/>を参照していただきたい。

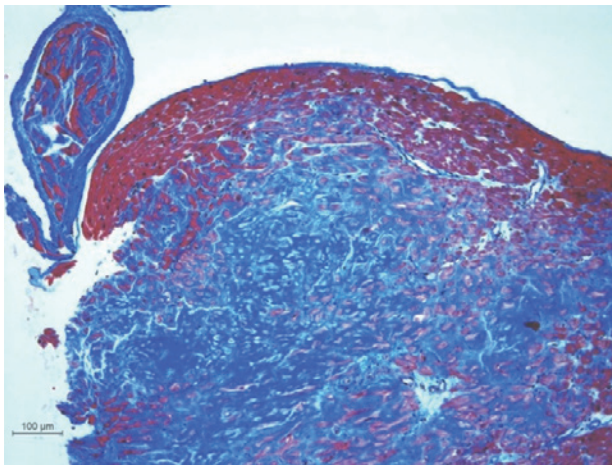
ATTRアミロイドーシスの場合、組織検査だけではATTRvアミロイドーシスかATTRwtアミロイドーシスかの判定はできないため、同意取得後にTTR遺伝子解析を



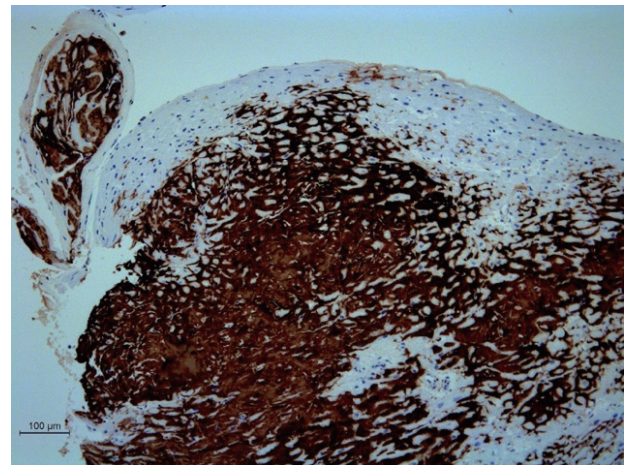
a: HE染色にて淡桃色を呈した無構造な硝子化物として認められる。



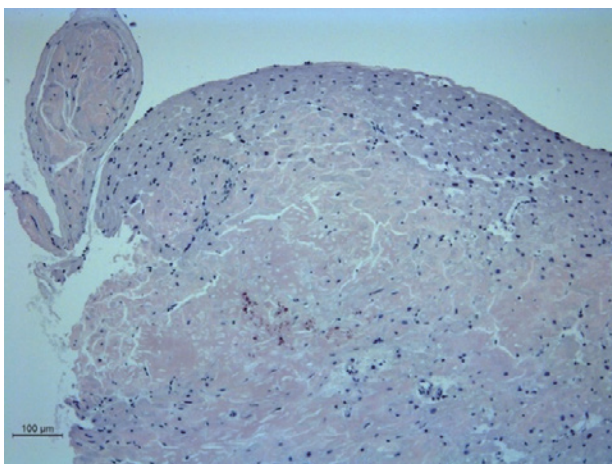
d: 偏光下の緑色複屈折で確認する。



b: MT染色では、線維化を構成する膠原線維は鮮やかな青色を呈するのに対し、アミロイドはやや青みがかった灰色に見える。



e: 免疫組織化学染色: トランスサイレチンの一次抗体を用いてアミロイド前駆蛋白を同定する。



c: コンゴレッド染色で赤染する。

図 25 光学顕微鏡所見によるアミロイド

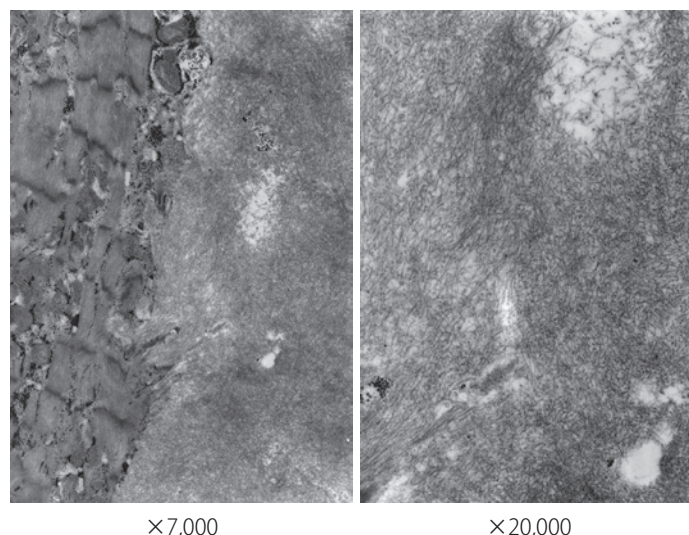


図 26 電顕所見によるアミロイド細線維 (AL 入症例)

行う必要がある (1章4. ATTRvアミロイドーシス, 2章10. 遺伝学的検査・遺伝カウンセリングも参照)。

9.2

質量解析を用いたアミロイドーシスの病型診断

9.2.1

血清変異トランスサイレチン (TTR) の同定

ATTRvアミロイドーシス患者における変異 TTRは、V30M変異のように、一アミノ酸置換によるものがほとんどであり、質量分析法を用いると、ValからMetへのようなアミノ酸置換で生じる TTRの分子量の変化を簡便かつ明瞭に識別できる²²⁷⁾。また、必要とする血漿も 20 μ L 程度ときわめて微量で解析が可能である。具体的には、健常者や ATTRwtアミロイドーシス患者では、血清中に野生型 TTRのピークしか認めないが、変異 TTRを有する ATTRvアミロイドーシス患者では、野生型 TTRのピークに加え、分子量の異なる変異 TTRのピークが検出される。しかしながら、E61K変異やE89Q変異などの分子量変化が小さな変異では、野生型 TTRと変異 TTRのピークが識別できないことがあり、結果の解釈は、臨床像、免疫組織化学検査、遺伝子解析などの結果もふまえて行う必要がある。

9.2.2

質量解析を用いたアミロイド蛋白解析

免疫染色などでアミロイドーシスの病型鑑別ができない場合は、沈着アミロイド蛋白の同定が必要になる。近年の質量分析器の精度向上 (液化クロマトグラフィー タンデム質量分析器, LC-MS/MS) により、きわめて微量なアミロ

イド蛋白の解析も可能になっており^{228, 229)}、心筋生検のような微小生検組織でもアミロイド蛋白の解析は可能である。凍結組織のほうがアミロイド抽出から解析しやすいが、ホルマリン固定標本しかない場合でも、laser micro-dissection法 (LMD) で沈着アミロイド蛋白を抽出し、LC-MS/MSで解析が可能である²³⁰⁾。海外の報告では、免疫染色では病型診断率が76%であったのに対して、LMDを用いた質量解析による診断法では、その診断率が94%に上昇したとされており、免疫染色では診断困難例に関しては、有用な診断ツールである²³¹⁾。LMDは、コンゴーレッド染色を施行した組織切片上から、レーザーカッターで沈着アミロイド部のみを抽出できるメリットがある (図27A-F)。ただし沈着アミロイドは、アミロイド蛋白本体と、血清アミロイドP成分 (SAP) などのような多くの付随する蛋白とともに構成されているので、LC-MS/MSで得られた結果については、どれがアミロイド蛋白の本体かを十分検討する必要がある。

LMDを含めたアミロイドーシス病型診断は、おもに熊本大学 (<http://www2.kuh.kumamoto-u.ac.jp/amyloidunit/>) と信州大学 (<http://www.shinshu-u.ac.jp/faculty/medicine/chair/i-3nai/amyloidosis.html>) で行っており、両大学へのアミロイドーシス病型診断依頼については、前述の厚生労働省アミロイドーシスに関する班会議のホームページか、日本アミロイドーシス学会のホームページ上 (<http://www.amyloidosis.jp/>) にもリンクされているので、参照していただきたい。

心アミロイドーシスにおける組織病理学的病型診断および質量解析の推奨とエビデンスレベルを表25に示す。

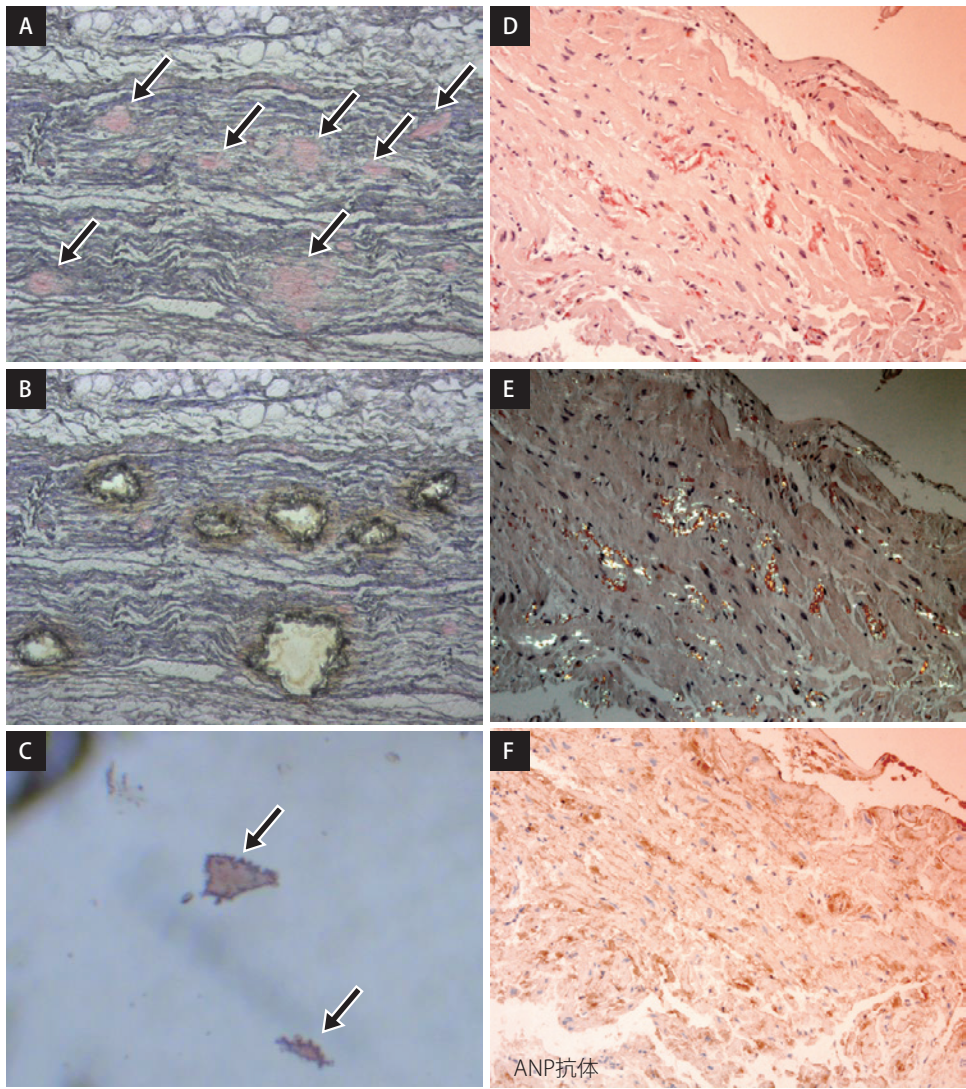


図 27 Laser microdissection (LMD) による組織沈着アミロイドの抽出
A, B, C：末梢神経沈着アミロイドのLMDによるアミロイド抽出例。神経内膜上のアミロイド(A, 矢印)を、LMDで切削(B)。Cは、切削されたアミロイド(矢印)コンゴールレッド染色。
D, E, F：LMDで診断した限局性心房アミロイドの病理像。心房組織内にアミロイド沈着を認め、LMDとLC-MS/MSを用いて解析し、沈着アミロイドはANP(心房ナトリウム利尿因子)由来と同定した。
D, E：コンゴールレッド染色。F：抗ANP抗体による免疫染色(山口大学医学部病理学 星井嘉信先生施行)。手術摘出検体。

表 25 心アミロイドーシスにおける組織病理学的病型診断および質量解析の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
コンゴールレッド染色でアミロイドの沈着が証明されたときに各種抗体を用いて行う免疫染色	I	B	A	IVb
免疫染色でアミロイドタイピングの鑑別ができないときの質量解析	I	B	A	IVb

10.

遺伝学的検査・遺伝カウンセリング

10.1

心アミロイドーシス診断における
遺伝学的検査の役割

心アミロイドーシス診療における遺伝学的検査は、ATTRvアミロイドーシスおよびATTRwtアミロイドーシスの確定診断において必須である（表26）。また、ATTRvアミロイドーシスの親族の発症前診断の目的で検査を実施する場合がある。検査の対象となる遺伝子はトランスサイレチン（TTR）である。

TTR遺伝子は4つのエクソンから構成され、147個のアミノ酸をコードしている。このうち、1～20番目のアミノ酸はシグナルペプチドであり、成熟TTRタンパクは127個のアミノ酸から構成されている。わが国でもっとも頻度の高いTTR遺伝子変異はc.148G>A（p.V50M）であるが、本変異は従来、シグナルペプチドを除いた成熟タンパクの表記法であるV30Mと記述されてきた。本ガイドラインでは、従来の表記法とHuman Genomes Variation Societyが推奨する標準的な表記法を併記する。

遺伝学的検査は、日本医学会の「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」²³²⁾に沿って実施すべきであり、「すでに発症している患者の診断を目的として行われる遺伝学的検査」と「発症前診断」を区別する必要がある（表27）。

ある（表27）。

10.2

有症状者に対する遺伝学的検査

心アミロイドーシス患者の診断を確定することは治療方針の決定に必須であり、ATTRアミロイドーシスが疑われる患者に対しては遺伝学的検査を積極的に行うべきである。しかし、TTR遺伝子に変異が認められた場合親族への影響が大きいため、検査にあたっては十分な配慮が必要である。具体的には、検査の意味、疾患の遺伝形式・経過・予後・治療法などに関する十分な情報を提供し、検査後の見通しを示す必要がある。また、必要に応じて専門家による遺伝カウンセリングや意思決定のための支援を受けられるように配慮する。

心アミロイドーシスが前景に立ちやすいTTR遺伝子変異としてはV122I（p.V142I）が広く知られており、アフリカ系米国人の3.9%がこの変異を有している²³³⁾。最近、わが国からも本変異を有するATTRvアミロイドーシス患者が報告されている²³⁴⁾。この他に、わが国ではT60A（p.T80A）、D38A（p.D58A）、S50I（p.S70I）などの変異が心アミロイドーシスを主徴とする臨床像を呈しやすい。また、V30M（p.V50M）変異でも高齢発症例では心症状が主徴となることが稀ではない。高齢発症のATTRvアミロイドーシスでは明らかな家族歴がない場合も多い⁴³⁾。このため高齢の孤発例であっても、ATTRwtアミロイドーシスとATTRvアミロイドーシスの鑑別のための遺伝学的検査が必須である。

現在わが国では、家族性アミロイドーシス（ATTRアミ

表 26 ATTR 型心アミロイドーシスの確定診断のための遺伝学的検査の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
TTR 遺伝子変異の検出	I	C	A	V

表 27 有症状者に対する遺伝学的検査と発症前診断の違い

	検査の目的	担当する医療従事者	保険適用の有無
有症状者に対する 遺伝学的検査	ATTRアミロイドーシス（遺伝性および野生型）の確定診断	担当診療科の主治医 （循環器内科医など）	保険収載あり 遺伝カウンセリング加算あり
発症前診断	遺伝性ATTRアミロイドーシスの将来発症予測	遺伝カウンセリングチーム 臨床遺伝専門医 認定遺伝カウンセラー 臨床心理士 など	保険収載なし （自由診療）

ロイドーシス)が疑われる患者に対する遺伝学的検査(*TTR* 遺伝子検査)が保険収載(3,880点)されている。その結果について患者またはその家族に対し遺伝カウンセリングを行った場合には、遺伝カウンセリング加算(1,000点)が算定される。

10.3

遺伝カウンセリングと発症前診断

遺伝性疾患では、患者本人が発症リスクがある親族への情報提供を行わないでほしいと希望するケースも多い。しかし、ATTRvアミロイドーシスは早期の診断により疾患修飾療法が可能な疾患であり、発症リスクがある親族への情報提供は親族の健康管理においてきわめて重要である²³⁵⁾。実際、ATTRvアミロイドーシスでは他の有効な疾患修飾療法が存在しない疾患に比べ、発症前診断の実施率が高いことが報告されている^{236,237)}。発症リスクがある親族への情報提供および発症前診断への対応は遺伝カウンセリング外来に紹介し実施することが望ましい。遺伝性疾患に対する発症前診断は日本医学会の「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」²³²⁾をふまえて、検査前後の十分なカウンセリング体制のもとに実施すべきである。ATTRvアミロイドーシスは成人発症の疾患であるため、発症前診断にあたっては、①クライアントが成人である、②クライアント本人の自発的な意志である、③疾患の遺伝形式・遺伝の確率・経過・予後・治療法、検査の意味、検査後の見通しについて十分理解していることを確認する必要がある。

ATTRvアミロイドーシスは常染色体顕性遺伝の疾患であり、患者は通常変異遺伝子のヘテロ接合体である。したがって、無症状の子どもが変異遺伝子を有する確率は50%である²³⁵⁾。集積地の若年発症のV30M変異家系における浸透率はほぼ100%であるが、非集積地の高齢発症のV30M変異家系の浸透率は必ずしも高くなく、とくに女性では遺伝子変異を有していても生涯発症しないことが稀ではない。非集積地における高齢発症のV30M変異家系患

者の男女比は約4:1であり⁴³⁾、とくに女性における浸透率が低いと考えられる。少数ではあるが、*TTR*遺伝子変異のホモ接合体患者の報告があり、この場合は子どもが変異遺伝子をヘテロで受け継ぐ確率は100%である²³⁵⁾。

発症前診断で*TTR*遺伝子変異が確認され未発症保因者であることが明らかになった場合は、遺伝カウンセリング外来や当該診療科(循環器内科、脳神経内科など)で、定期的な心理的支援および発症の有無のスクリーニングを含めた診療を行う必要がある²³⁸⁾。なお、わが国では発症前診断は保険診療の対象となっておらず、自由診療の扱いであることに注意が必要である。

ATTRvアミロイドーシス患者および家族に対する遺伝カウンセリングの推奨とエビデンスレベルを表28に示す。

11.

その他(大動脈弁狭窄症)

近年、大動脈弁狭窄症とATTR心アミロイドーシスの合併が注目されている^{239,240)}。大動脈弁置換術(AVR)を実施した65歳以上の高度大動脈弁狭窄症患者の6%にアミロイド沈着を心筋に認め²⁴¹⁾、経カテーテル大動脈弁置換術(TAVI)を実施した症例(平均年齢84±6歳、男性68%)における^{99m}Tcピロリン酸シンチグラフィ検査陽性例は16%と報告されている³⁰⁾。陽性例の平均年齢は86.3±5.7歳と高齢で、男性の検査陽性率は22%と女性の4%よりも高く、QRS幅延長、右脚ブロック、low-flow, low-gradient aortic stenosisの症例が多かったとしている。また、同様にTAVIを検討した高度大動脈弁狭窄症患者の13.9%に潜在的な心アミロイドーシス合併を認めたと報告されている^{241a)}。

ATTR心アミロイドーシスが合併する高度大動脈弁狭窄症への治療介入はリスクが高く、治療を行っても症状改善が乏しく予後不良とする報告もあるが^{241,242-244)}、高齢者に潜在的なアミロイド沈着を認めることは少なくとも²⁶⁾、心

表 28 ATTRvアミロイドーシス患者および家族に対する遺伝カウンセリングの推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
ATTRv 患者に対しての遺伝カウンセリング	I	C	C1	V
未発症の家族に対しての遺伝カウンセリング	I	C	C1	V

アミロイドーシスの重症度によって予後に与える影響は異なると考えられる。高齢大動脈弁狭窄症に対する治療介入を検討する際にはATTR心アミロイドーシスの合併を常に念頭に置く必要があり、ATTR心アミロイドーシスおよび大動脈弁狭窄症の重症度の正確な評価に基づいて、個々の症例で治療適応の判断が望まれる。

ATTR心アミロイドーシス、高度大動脈弁狭窄症の双方とも左室肥大をきたすためATTR心アミロイドーシスの合併を疑うことが難しいが、手根管症候群の合併などいわゆるRed Flagを有する症例や、TAVIを行う前に施行する造影CTでの造影遅延像やextracellular volume高値はATTR心アミロイドーシスの存在を疑うきっかけになる²⁴⁵⁾。

大動脈弁狭窄症とATTR心アミロイドーシスの関係でどちらが原因であり、結果なのかについてはよくわかっていない。外科手術の際に摘出した大動脈弁にアミロイド沈着を認める頻度は74%と高く、大動脈弁閉鎖不全や僧帽弁疾患よりも高頻度であると報告されている²⁴⁶⁾。大動脈弁狭窄に伴う弁の変成や炎症に伴う動脈硬化性変化、high shear-stressが大動脈弁へのアミロイド沈着を促進することで大動脈弁狭窄が進行する可能性が示唆される一方で、大動脈弁狭窄症に伴う心負荷から左室リモデリングをきたしTTRアミロイド沈着を促進する結果ATTR心アミロイドーシスが進行する可能性も示唆されている²⁴⁰⁾。

第3章 心アミロイドーシスの治療

一般的に心疾患は、ポンプの異常（心不全）とリズムの異常（不整脈）とに大別される。心不全ステージ分類に基づく心アミロイドーシス治療の全体像を図28に、心アミロイドーシスにおける薬物治療の推奨とエビデンスレベルを表29に示す。

1.

心不全に対する一般的治療

1.1

治療の基本方針

循環器医が心アミロイドーシスとして遭遇する表現型の多くは心不全である⁷⁰⁾。一般的に心不全に対する治療は、心ポンプ機能低下に伴う病状の進行を防ぐ治療と、血行動態を整えて症状や徴候を軽減する治療から構成される。さらに、前者の治療として、心不全全般に共通する慢性進行性病態への介入と、個別の原因疾患への介入の2つを考える。心アミロイドーシスによる心不全では、左室機能不全に対する一般的薬物治療とアミロイドーシスという原病に対する治療の2つの可能性を念頭におきながら、

心不全徴候への対処を必要に応じて展開することが基本方針となる。

1.2

病状の進行を防ぐ治療

対象を心アミロイドーシスに限局させ、心不全管理に関して臨床研究や大規模試験のサブ解析が行われた報告は見当たらない。一般的に左室収縮機能障害では、神経体液性因子と呼ばれる交感神経系とレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系を抑制し、心不全の予後を改善させる薬物治療が確立している⁶⁾。しかしながら、心アミロイドーシスによる心不全の多くでみられる左室拡張機能障害では、いまだに予後を改善させる治療が見出されていない⁶⁾。さらには、心アミロイドーシスでは拘束性障害に基づき1回拍出量や血圧の低下をきたしやすい。アンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシンII受容体拮抗薬、 β 遮断薬、抗アルドステロン薬といった神経体液性因子調整薬が、拡張機能障害例の予後改善に寄与するかが判然としないばかりでなく、低心拍出や腎機能障害といった副次作用を生みかねない²⁴⁷⁾。したがって、病状の進行を防ぐ手段としては、後述するアミロイドーシスそのものに対する原病治療が主軸とならざるをえない。神経体液性因子調整薬は、血

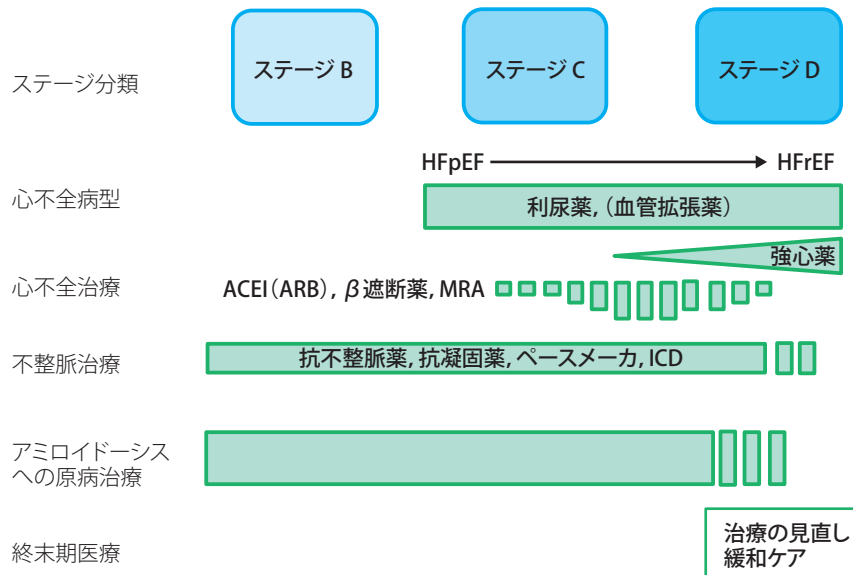


図 28 心不全ステージ分類に基づく心アミロイドーシス治療の全体像

表 29 心アミロイドーシスにおける薬物治療の推奨クラスとエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
体液貯留に対する利尿薬の投与	I	C	C1	V
急性増悪時の肺うっ血に対する硝酸薬, カルペリチドの静注	IIa	C	C1	V
心拍出量低下を伴うポンプ失調に対するカテコラミン, PDE 阻害薬の静注	IIa	C	C1	V
認容性のあるなかでの ACE 阻害薬, β 遮断薬, 抗アルドステロン薬の投与	IIb	C	C1	V
心房細動に対する抗凝固療法	I	C	B	V
心機能低下を伴う心房頻拍に対する抗凝固療法	IIa	C	C1	V
頻脈性心房細動に対する β 遮断薬の投与	II (個別に 判断)	C	C1	V
収縮能の保たれた ATTR アミロイドーシスに伴う頻脈性心房細動に対する非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬の投与	IIb (個別に 判断)	C	C2	V
収縮能の低下した ATTR アミロイドーシスに伴う頻脈性心房細動に対する非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬の投与	III	C	C2	V
AL アミロイドーシスに伴う頻脈性心房細動に対する非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬の投与	III	C	C2	V
頻脈性心房細動に対するジギタリスの投与	III	C	C2	V

管拡張や利尿という効果を通じて症状や徴候の軽減を期待しながら、合併症が出現しない範囲で慎重に導入する。

1.3

症状や徴候を軽減する治療

病状の進行を防ぐ治療法に十分な効果を期待できない場合、心不全による症状や徴候を軽減する治療が中心となる。心不全時の血行動態変化に基づく基本病態は、うっ血と低心拍出量の2つに大別される。うっ血を軽減する薬物療法としては、血管拡張薬と利尿薬があげられる。ただし、心アミロイドーシスでは低血圧例が多く、血管拡張薬が果たせる役割には限りがある²⁴⁷⁾。うっ血解除の主軸は利尿薬であり、ループ利尿薬が汎用されるが²⁴⁸⁾、拘束性障害では血管内脱水が容易に低心拍出を生み、利尿効果も不十分なことが少なくない。トルバプタンは、腎機能障害や低ナトリウム血症が併発する拡張機能障害例でも、血管内容量を保持させ血行動態の悪化が少ない²⁴⁹⁾。ループ利尿薬抵抗性の難治性心不全ではときに有効である。

低心拍出量を解除する薬物療法としては、カテコラミンやホスホジエステラーゼ阻害薬などの強心薬が用いられる。ただし、あくまで急性期における一時的な使用であり、慢性的な低心拍出例には経口強心薬の試行が必要となることも少なくない。乱用は慎むべきではあるが、ときに症状の軽減やイベント回避につながることも経験する。なお、拘束性障害では拡張時間が延長しても、左室流入血液量の増加が限られる。むしろ心拍数増加が1回拍出量の低下を代償する役割を果たしており、とくに洞調律の際には、安易に減心拍を図るべきではない²⁴⁷⁾。

1.4

終末期医療としてのとらえ方

いかに原因治療が発展したとしても、一定以上進行した心アミロイドーシスの予後は今後も不良であろう。心不全

はその終末期が癌を上回る予後不良疾患であり、突然死もふまえたアドバンス・ケア・プランニング、さらには、苦しみを和らげ静かな最期に寄り添うことも大切な医療として制度化され始めている⁶⁾。心アミロイドーシスは、その代表的疾患である。

終末期心不全における緩和ケアの推奨とエビデンスレベルを表30⁶⁾に示す。

2.

不整脈に対する治療

心アミロイドーシスでは、心房細動や心房粗動、心房頻拍や刺激伝導系障害(房室ブロック、脚ブロック、心室内伝導遅延)など多様な上室性不整脈および心室性不整脈を単独あるいは重複して発症する。

これまで心アミロイドーシスと不整脈に関する大規模な疫学調査や介入研究が施行されていない。そのため、心アミロイドーシスに至った原疾患や全身状態、病期の進行度あるいは原疾患に対する治療効果の有無や予後などから、個別に薬物治療を判断するべきである。したがって、本ガイドラインでは、これまでのガイドラインを心アミロイドーシスで使用する際に、通常とは異なる見解や提言を中心に記載することとする。

2.1

心房細動、心房粗動、心房頻拍

心アミロイドーシスでは心筋細胞間質にアミロイド線維の沈着をきたし、左室壁の肥厚に伴う拡張障害による左房圧の上昇や、心房へのアミロイド線維の沈着による伝導障害により心房細動やその他の上室性不整脈の合併が多いと報告されている。Sanchisらが238人の心アミロイドーシスを検証した心房細動の疫学研究において、診断時に44%

表 30 終末期心不全における緩和ケアの推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
意思決定能力が低下する前に、あらかじめ患者や家族と治療や療養について対話するプロセスである ACP の実施	I	B	B	II
心不全や合併症に対する治療の継続と、それらに伴う症状の緩和	I	C	B	II
多職種チームによる患者の身体的、心理的、精神的な要求に対する頻回の評価	II	C	C1	VI

(急性・慢性心不全診療ガイドライン(2017年改訂版). 2018⁶⁾より)

で心房細動の既往があり、すでに永続性となっている症例が60%、非永続性が40%で、タイプ別の心房細動合併率はAL (26%) よりもATTR (60%) で有意に高い。その後の観察期間中での新規発症を含めると約64%に心房細動が発症すると報告している¹⁰³⁾。Pinneyらの報告でも診断時にALで11%、ATTRで46%の心房細動あるいは心房粗動を認めている⁷¹⁾。また、心房細動併発例は非併発例と比較し、予後は不良である²⁵⁰⁾。しかし、永続性・非永続性による死亡率への影響はない¹⁰³⁾。

2.2

抗凝固療法

El-Amらは心房細動症例に経食道心エコー法を施行し、67%にSpontaneous echocardiogram contrast (もやもやエコー) を、28%に心房内血栓を認め、ALアミロイドーシスとその他のアミロイドーシスでは血栓検出に差はないと報告している²⁵¹⁾。また、Fengらは心房細動を認めていないALアミロイドーシスでも、35～50%に心腔内の壁に血栓を認めたこと、ALアミロイドーシス、心房細動、左室拡張障害、頻拍傾向、右室壁肥厚は独立した血栓塞栓症の危険因子であることを報告している^{64, 123)}。心アミロイドーシスに合併した心房細動に対しては、CHADS₂スコアにかかわらず、出血の危険を評価のうえ、禁忌がないかぎり抗凝固療法を行う。

同様に心房頻拍でも、頻脈性あるいは収縮能・拡張能が低下した症例では導入すべきである。抜歯や外科的治療時の対応や出血時の対応は、「2020年改訂版 不整脈の薬物治療ガイドライン」に従い対応する²⁵²⁾。

2.3

心拍数調節の適応と方法

心房細動中に130拍/分以上の心拍数が持続すると、器質的な心疾患がなくてもうっ血性心不全を惹起する危険がある。心アミロイドーシスでは左室肥大に伴う拡張障害が顕著であれば、さらに心不全を惹起しやすい。RACE II Trialでは、安静時心拍数が110拍/分未満を目指す穏やかなコントロールでも、自覚症状や有害事象の発現率、心不全の重症度は、厳密なコントロール群 (安静時心拍数80拍/分未満、中等度運動時心拍数110拍/分未満) と同程度であった²⁵³⁾。心アミロイドーシスに合併した心房細動でも同様のコントロールが望ましい。しかし、伝導障害を伴っている症例では房室ブロックを誘発する可能性もあり、慎重に薬剤の投与量を調整する必要がある。また、ALアミロイドーシスなどで貧血などを併存している場合もあり、全身状態からの反応性に頻脈となっている症例では、むやみに徐拍化

せず、頻脈をきたしている原疾患への対応を優先すべきである。一般に心拍数調整に用いられる薬剤は、心アミロイドーシスの心房細動に対しては十分な注意が必要である。

心房細動中の心拍数を調節するための房室結節伝導を抑制する薬剤として、ジギタリス、β遮断薬、非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬 (ベラパミル、ジルチアゼム)、アミオダロンがあるが、ジギタリス製剤はアミロイド蛋白と結合するため薬剤の感受性が亢進し、通常の使用量にて致死性不整脈をきたす可能性があるため使用は禁忌である。心拍数を減少させたいときの静脈内投与として、左室機能が低下した例 (左室駆出率25～50%) の頻脈性心房細動の心拍数調節に、ランジオロール点滴静注 (1～10μg/kg/分) がある。しかし、心アミロイドーシスに合併する心房細動に対する使用経験は少ない。ベラパミルやジルチアゼムの静脈内投与は、陰性変力作用が危惧されるため、収縮能が低下した症例では使用しない。β遮断薬ではビソプロロール、カルベジロールなどを使用できるが、カルベジロールはα遮断作用により起立性低血圧を惹起する可能性もあり、自律神経障害を有する症例では慎重に使用すべきである。ベラパミルとジルチアゼムは、変時作用が強く出現する可能性があり、原則として投与を避けるべきである。とくにALアミロイドーシスでは原則使用しない。

2.4

非薬物治療

心房細動に対する肺静脈隔離術の適応は、日本循環器学会の「不整脈非薬物治療ガイドライン (2018年改訂版)」²⁵⁴⁾を参考に、原疾患の病状や全身状態により個別に適応を検討する必要がある。

一般的に心房細動に対する肺静脈隔離術は、発作性心房細動では成功率が約80～90%と高く、治療法として確立している。しかし、心アミロイドーシスに合併した心房細動に対する肺静脈隔離術の有効性に関しては少人数での検討のみ報告されている。Tanらの報告によると、成功率は1年間の経過で75%、3年間では60%と一般的な発作性心房細動の有効性より低い傾向にある²⁵⁵⁾。個々の症例の心障害の進行程度 (左室壁肥厚や左房拡大) によって、有効性に違いがあることは容易に予想される。したがって、発作性心房細動で、全身状態が良好で左房・左室の器質的变化の少ない症例では肺静脈隔離術を検討する (推奨クラスIIb, エビデンスレベルC)。しかし、全身状態から総合的に判断されるべきである。AL心アミロイドーシス症例やその他の心アミロイドーシスでも左室壁肥厚や左房拡大が顕著な症例では推奨できない (推奨クラスIII, エビデンスレベルC)。

3.

デバイス治療

3.1

房室ブロック

心アミロイドーシスでは高率に何らかの心電図異常を合併する²⁵⁶⁾。そのうち、房室伝導異常の合併は、PinneyらがALアミロイドーシスで43%、ATTRアミロイドーシスで58%に認められると報告している⁷¹⁾。ペースメーカの適応となる房室ブロックは約20%で発症する。恒久ペースメーカの適応は、日本循環器学会の「不整脈非薬物治療ガイドライン(2018年改訂版)」に従って判断することでおおむね問題はない²⁵⁴⁾。ただし、進行性の疾患であることを考慮すると、高度房室ブロックあるいはIII度房室ブロックに至るまでの経過が個々に異なり、また心室性不整脈との合併もあることから、定期的な心電図記録やホルター心電図、ループ式植込み型心電計での異常所見の早期検出に努めるべきである。

Algalarrondoらによる心アミロイドーシス症例の房室ブロックの経過に関する検討では、I度房室ブロック、ウェンケバハレート<100 bpm、AH間隔 $\geq$ 70 ms、HV間隔>55 msかつ束ブロックは、45ヵ月の観察で25%がペースメーカ植込み術の適応となるイベントが確認できたと報告している²⁵⁷⁾。このような伝導障害を有する症例では予防的なペースメーカがリスク回避に有効である可能性を示唆している。そのため、このような伝導障害を有する症例では嚴重な経過観察が推奨されるが、現時点で予防的なペースメーカの有効性は確立していない(推奨クラスIIb, エビデンスレベルC)。

3.2

洞不全症候群・徐脈性心房細動

洞不全症候群・徐脈性心房細動に対する恒久ペースメーカの適応も、おおむね「不整脈非薬物治療ガイドライン(2018年改訂版)」に従って判断することで問題はない²⁵⁴⁾。広範囲に伝導障害を伴う心アミロイドーシスでは、心房細動と房室ブロックを合併することも、一般的な心房細動よりも多いと考えられる。症状のない徐脈性心房細動には、ペースメーカ植込みの適応はない。有症候性であっても神経障害や身体機能低下を伴うアミロイドーシスの症例では失神、痙攣、眼前暗黒感、めまい、息切れ、易疲労感などの症状が、徐脈ないし心室停止によるものであるかを定期

的な心電図記録やホルター心電図記録や植込み型ループ式心電計を用いて確認することが望ましい。また、心拡大など他の検査結果から心不全の発症に関係している場合はペースメーカ植込みを検討する。

3.3

心臓再同期療法(CRT)

心アミロイドーシスに左室内伝導障害を伴う低心機能に対するCRTの有効性の検討は少数の検討や症例報告のみであり、エビデンスレベルは低く、適応は慎重に決定すべきである。植込み候補となる症例は「不整脈非薬物治療ガイドライン(2018年改訂版)」²⁵⁴⁾のCRTの項を参考に検討されるが、対象となる症例はかなり限定される。予後1年以上が期待され、かつCRTの効果が比較的期待できる左脚ブロック型の伝導障害を呈している症例に限定すべきである(推奨クラスIIb, エビデンスレベルC)。予後が1年以内、QRS幅の拡大が150 ms未満、あるいは左脚ブロック以外の左室内伝導障害では有効性が確立されていない(推奨クラスIII, エビデンスレベルC)。

3.4

心室性不整脈に対する植込み型除細動器(ICD)の適応

心アミロイドーシスでは心臓突然死は10~30%にみられるとも報告されている^{258,259)}。とくにAL心アミロイドーシスでは診断後の予後はきわめて不良であるが、突然の無脈性電気活動(PEA)により突然死することが多いため、ICDの有効性について否定的な報告が多い^{260,261)}。わが国におけるICD植込み後の前向き観察試験であるNippon Stormでも心アミロイドーシスに対する心室性不整脈に植込みの実績ははばない²⁶²⁾。世界的にもICDの有効性を検討した報告は、少数での検討のみである。Kristenらも心アミロイドーシスは心室細動のほかにPEAで終末を迎える症例が多いため、ICD植込み症例と非植込み症例で予後に差は認められないと報告している²⁶⁰⁾。一方で、心機能の保たれた、また原疾患の治療が奏効している症例では有効であったとの報告もあり²⁶³⁾、ICDの適応症例を個別に判断する必要がある。

致死性心室頻拍・細動、PEAに至った終末期の心アミロイドーシス症例では、いかなる救命処置も無効なことが多く、その点においてICDの植込みはきわめて限定された症例で検討すべきである。そのため、「不整脈非薬物治療ガイドライン(2018年改訂版)」²⁵⁴⁾に提示されたICD植込みの適応の推奨は参考するにとどまる。これまでの報告からは、壁肥厚が軽度で収縮能・拡張能が保たれ、早期の

原疾患の早期治療による心筋障害の進展が抑制されている心アミロイドーシス症例に限られる(推奨クラスIIb, エビデンスレベルC)。このような現状から、心アミロイドーシス症例に対するICD植込みの適応は一次予防、二次予防のいずれにおいてもクラスIに相当する症例は存在しない。予後12ヵ月未満と予想される症例では適応はない(推奨クラスIII, エビデンスレベルC)。

しかし今後、原疾患であるアミロイドーシスが早期に診断され適切に治療が開始され、心臓への影響が少ない状況が得られれば、ICDの適応も拡大される可能性があり、今後の研究によってICD植込み適応の再検討が必要である。

4.

ALアミロイドーシスに対する治療

臓器に沈着したアミロイドの除去を促す治療はまだ臨床応用されておらず、ALアミロイドーシスに対する治療の基本はアミロイドの元となるフリーライトチェーン(FLC)を低下させることが主目的となる。米国のNational Comprehensive Cancer Network(NCCN)ガイドラインでは自家末梢血幹細胞移植併用大量メルファラン療法(high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation: HDM/ASCT)の適応症例と非適応症例のいずれに対しても推奨レジメンとしてシクロホスファミド(CPA)、ボルテゾミブ(BOR)、デキサメタゾン(DEX)の組み合わせが記載されており²⁶⁴⁾、英国のガイドラインでも推奨されている²⁶⁵⁾。しかし、BORは多発性骨髄腫に合併しない原発性ALアミロイドーシスに対しては保険適用となっていないことに注意が必要である。また、英国のALアミロイドーシスのガイドラインでは多発性骨髄腫に用いた場合よりも治療関連毒性が高くなることから減量を推奨している。残念ながらBORを含む治療の有効性および安全性を支持するランダム化比較試験は存在しない。

わが国の保険適用も鑑みると、現在もっとも一般的な治療はメルファラン(MEL)とデキサメタゾン(DEX)の併用療法(MEL/DEX)であり、適格基準を満たす症例ではHDM/ASCTを行うことにより高い奏効および長期生存が得られる可能性がある²⁶⁶⁻²⁷²⁾。ALアミロイドーシスの治療としてのHDM/ASCTが他の治療法と比較して有効性に優るというエビデンスは残念ながら存在しない。2007年にN Engl J Medに報告されたMEL/DEXとHDM/ASCTの比較試験ではHDM/ASCTの優位性は示されなかったが²⁷¹⁾、本試験に登録された症例では心病変のバイオマーカーによ

る重症度の評価がなされておらず、このことが24%というHDM/ASCT群の高いtreatment related mortality(TRM)につながった可能性がある。

HDM/ASCTの適応についてはMayo Clinicの基準²⁷³⁾およびUK amyloidosis treatment trialの基準²⁷⁴⁾が参考となる。Mayo Clinicからの最近のレビュー²⁷⁵⁾では、よりシンプルな適格基準が紹介されている(表31)。

MEL/DEXは治療強度が弱く有効性が乏しい印象を受けやすいが、治療関連毒性も低いことからHDM/ASCTの適応とならない症例に対しては推奨される。イタリアのPalladiniらのグループから血液学的奏効(M蛋白の減少)が得られる症例では良好な生存率が期待できることが報告されている²⁷⁶⁾。

欧米から有用性が報告されているBORやthalidomide(THAL)は、2020年3月現在で多発性骨髄腫合併のアミロイドーシスには保険で利用可能であるが、原発性ALアミロイドーシスに対しては保険適用はない。CPA、BOR、DEXの組み合わせがMayo ClinicのグループからCyBORdとして²⁷⁷⁾、ロンドンのNational Amyloidosis CenterからはCVD療法として²⁷⁸⁾、有効性と安全性が報告されていることから、適格性を慎重に判断すれば有力な治療選択肢となる可能性がある。CTD(CPA、THAL、DEX)療法は従来から英国において標準治療であったが、Vennerらはmatched pair analysisの結果を報告し、CVD療法によりCTD療法よりも高い奏効が得られる可能性を示している²⁷⁹⁾。わが国でもBORやTHALの原発性ALアミロイドーシスに対する早期の保険収載が待たれている。

表31 ALアミロイドーシスに対する自家移植の適格基準(Mayo Clinic)

必要条件
生理的な年齢<70歳
クレアチニンクリアランス>30 mL/min
心筋トロポニンT<0.06 ng/mL
収縮期血圧≥90 mmHg
NYHA Class I/II

NYHA: New York Heart Association

(Sher T, et al. 2016²⁷⁵⁾より)

Sher T, Dispenzieri A, Gertz MA. Biol Blood Marrow Transplant. 2016; 22 (5): 796-801. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.10.010.

© 2016 American Society for Blood and Marrow Transplantation. This article is available under the Creative Commons CC BY-NC-ND license and permits non-commercial use of the work as published, without adaptation or alteration provided the work is fully attributed. <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

5.

ATTRvアミロイドーシスに対する治療 (CQ3も参照)

遺伝性 ATTR (ATTRv) アミロイドーシスに対する疾患修飾療法としては、肝移植、トランスサイレチン (TTR) 四量体安定化薬、遺伝子治療薬の有効性が証明されている。図29にATTRアミロイドの形成機序および現在わが国で認可されている疾患修飾療法の作用機序を示す。

5.1

肝移植

血中の TTR はそのほとんどが肝臓で産生されることから、1990年に初めて ATTRv アミロイドーシスに対する肝移植が試みられ、移植により血中の変異 TTR 濃度が速やかに減少することが報告された^{280, 281)} (図29)。それ以降、世界の多くの施設で本症に対する肝移植が行われ、臨床的な有効性を示すデータが蓄積されている。Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry and Domino Liver Transplant Registry²⁸²⁾によれば、2017年末までに2236人の本症患者に肝移植が施行され、5年生存率は77%²⁸³⁾、20年生存率は55%²⁸⁴⁾である。ただし、肝移植後の予後は TTR 遺伝子型により異なり、V30M (p.V50M) 変異患者の5年生存率が82%であるのに対し、非V30M変異の患者では59%と報告されている²⁸⁵⁾。また、V30M変異を有する患者でも若年発症の患者の予後はとくに良好であり⁵²⁾、50歳を超える男性患者の予後は相対的に

不良であることが報告されている^{286, 287)}。移植後のおもな死因は心臓関連死である^{282, 283)}。

移植により腹壁脂肪に沈着したアミロイドが減少し²⁸⁸⁾、発症早期の若年発症 V30M 変異患者では末梢神経および自律神経機能の軽度の改善も認められる²⁸⁹⁾。しかし、ATTR アミロイドの代謝は臓器ごとに異なり、心臓では移植後に野生型 TTR の沈着によりアミロイドーシスが進行する場合が多い²⁹⁰⁻²⁹²⁾。また、網膜上皮細胞および脈絡叢は独自に TTR を産生するため、肝移植後も眼アミロイドーシスや髄膜・脳血管アミロイドーシスは進行することに注意が必要である²⁹³⁻²⁹⁵⁾。

肝移植には生体部分肝移植と脳死肝移植があり、世界的には脳死肝移植が主流である。しかし、わが国では脳死ドナーが相対的に不足しており、また ATTRv アミロイドーシスに対する肝移植の緊急性が他の疾患に比べて相対的に低いため、日本臓器移植ネットワークに登録しても実際の移植までにかなりの時間を必要とする状況が続いている。生体部分肝移植のドナーの条件としては、65歳以下の健康な成人、6親等以内の血族または3親等以内の姻族 (配偶者の親族)、輸血可能な血液型、ATTRv アミロイドーシスの原因となる TTR 遺伝子変異を有していないことがあげられる。

5.2

TTR 四量体安定化薬

TTR は通常四量体として生体内に存在しているが、TTR がアミロイド線維を形成するには、四量体から単量体への解離が必要である (図29)。また、ATTRv アミロイ

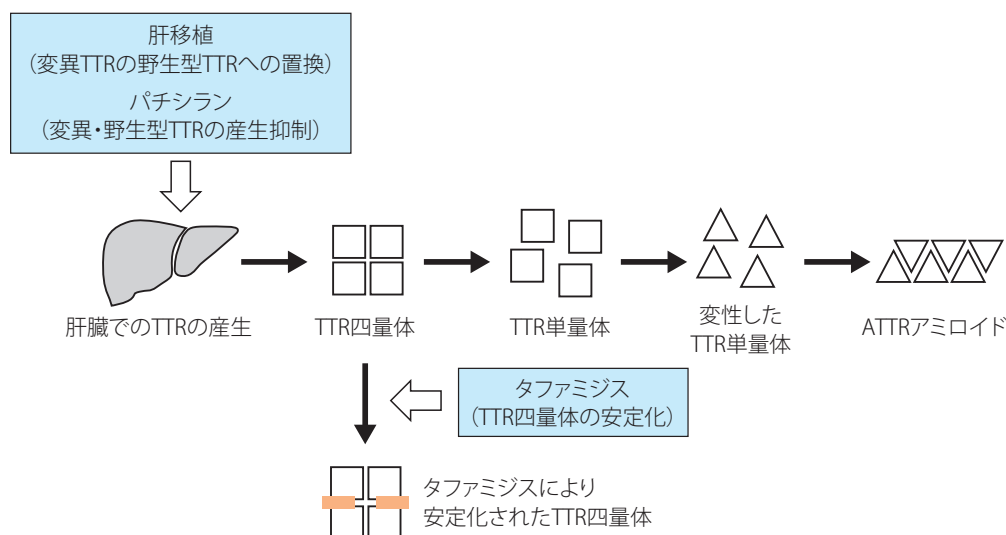


図29 ATTRアミロイドの形成機序およびわが国で認可されている疾患修飾療法の作用機序

ドーシス患者では *TTR* 遺伝子変異により四量体構造が不安定となっている⁴⁸⁾。そこで、*TTR* 四量体に結合し安定化する低分子化合物による治療の研究が進められ、タファミジスが開発された(図29)。これまでに、タファミジスによる末梢神経障害の進行抑制効果、全死亡率と心血管関連の入院頻度の抑制効果が証明されている。

タファミジスの最初のランダム化比較試験(Fx-005試験)²⁹⁶⁾は、V30M変異を有するATTRvアミロイドーシス患者125人を対象に18ヵ月間の試験期間で実施され、主要評価項目は、下肢末梢神経障害の指標であるmodified Neuropathy Impairment Score-lower limb (NIS-LL)のレスポnder(悪化が2ポイント未満)率と、生活の質の指標であるNorfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy total score (TQOL)のベースラインからの変化量に設定された。その結果、有効性評価可能解析対象集団においてタファミジス群(タファミジスメグルミン20 mg)でプラセボ群に比してNIS-LLのレスポnder率が有意に高いこと(タファミジス群60.8%、プラセボ群38.1%)、タファミジス群でTQOLの悪化が有意に抑制されること(タファミジス群0.1、プラセボ群8.9)が示された²⁹⁶⁾。これらの結果を受けて、タファミジスは2013年に「ATTRvアミロイドーシスの末梢神経障害の進行抑制」の適応でわが国で認可された。ATTR型心アミロイドーシス(ATTRvおよびATTRwt)に対しては、ATTR-ACT試験(ランダム化比較試験)³⁾が実施され、主要評価項目である全死亡率と心血管関連の入院頻度が、プラセボ群に比してタファミジス群で有意に低いことが証明された。この結果を受け、タファミジスは2019年3月にATTR型心アミロイドーシス(野生型および変異型)に対する適応が追加された(詳細は3章6. ATTRwtアミロイドーシスに対する治療を参照)。

古くから非ステロイド系消炎鎮痛薬として使用されているジフルニサルも*TTR*四量体安定化作用を有し、タファミジスと同様にランダム化比較試験でATTRvアミロイドーシスの末梢神経障害の進行抑制効果が証明されている²⁹⁷⁾。しかし、本剤は現在わが国では販売されておらず、本症に対する保険適用もない。

5.3

核酸医薬

ATTRvアミロイドーシスは典型的な毒性機能獲得型(gain of toxic function)の疾患であり、また動物モデルで*TTR*遺伝子をノックアウトしても明らかな表現型を呈さないことが知られている²⁹⁸⁾。また、上述したように*TTR*のほとんどが肝臓で産生されるため核酸医薬品のデリバリーが比較的容易であることから、本症は遺伝子サイレンシン

グの手法を用いた遺伝子治療のよい標的であると考えられていた。

このような背景のなかで、*TTR* mRNAを標的とした低分子干渉RNA (siRNA) 製剤であるパチシランが開発され、ATTRvアミロイドーシス患者を対象としたランダム化比較試験(APOLLO試験)の結果が2018年に報告された²⁹⁹⁾。本試験の主要評価項目は末梢神経障害の指標であるmodified Neuropathy Impairment Score+7 (mNIS+7)に設定され、225人の患者に18ヵ月間にわたり3週間ごとに試験薬(パチシラン0.3 mg/kgまたはプラセボ)が点滴静注された。その結果、パチシラン群でベースラインに比べ約80%の血中*TTR*濃度の低下を認め、プラセボ群に比べmNIS+7の有意な改善が認められた(パチシラン群: ベースラインから6.0改善、プラセボ群: ベースラインから28.0悪化)。

さらにAPOLLO試験では、アミロイド心筋症を有する(左心室壁厚 ≥ 13 mmで、大動脈弁疾患と高血圧の既往がない)患者のサブ解析が実施され、パチシランが有意に左室壁厚、左室longitudinal strain、心拍出量、左室拡張終期容積、NT-proBNPの悪化を抑制することが示された²⁹⁹⁻³⁰¹⁾。安全性に関しては、約20%の患者で投与関連反応が認められたが、忍容性は良好であった。APOLLO試験の結果を受け、パチシランは2019年6月にトランスサイレチン型家族性アミロイドニューロパシー(添付文書上の記載)の治療薬としてわが国で認可され、同年9月に使用可能となった。

TTR mRNAを標的としたアンチセンスオリゴヌクレオチド製剤であるイノテルセンも、ATTRvアミロイドーシスを対象としたランダム化比較試験で末梢神経障害の指標であるmNIS+7と生活の質の指標であるNorfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy (QOL-DN)をプラセボに比べ有意に改善させることが証明された³⁰²⁾。しかし、重篤な有害事象として糸球体腎炎と血小板減少が認められており、これらの事象に対する厳重なモニタリングが必要であると結論づけられている。イノテルセンは上述の有害事象の出現により日本での治験が中止になった経緯があり、わが国では認可されていない。

ATTRvアミロイドーシスのニューロパシーおよび心筋症に対する疾患修飾療法の推奨とエビデンスレベルを表32に示す。

5.4

ATTRvアミロイドーシスに対する治療選択

ATTRvアミロイドーシスは有効な疾患修飾療法が行わ

表 32 ATTRv アミロイドーシスのニューロパチーおよび心筋症に対する疾患修飾療法の推奨とエビデンスレベル*

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
肝移植	I	C	B	IVb
ニューロパチーに対するタファミジス	I	B	B	II
ニューロパチーに対するパチシラン	I	B	B	II
NYHA Class I/II で日本循環器学会ステートメントの患者要件に合致した ATTRv 心アミロイドーシスに対するタファミジス **	IIa	B	B	II
NYHA Class III で日本循環器学会ステートメントの患者要件に合致した ATTRv 心アミロイドーシスに対するタファミジス **	IIb	B	B	II

タファミジスは、ニューロパチーに対しては20 mg、心アミロイドーシスには80 mg（忍容性がない場合は減量できる）を投与する。

*個々の患者の治療選択に関しては表33参照

**ATTRv心アミロイドーシスに対するタファミジスの適応に関しては、ATTRwtアミロイドーシスの項も参照。

表 33 ATTRv アミロイドーシスに対する疾患修飾療法の特徴

疾患修飾療法	利点（有効性・安全性など）	留意点
肝移植	若年発症のV30M変異患者に対する長期間にわたる有効性のエビデンス（発症早期の患者では末梢神経障害は停止～軽度改善）	侵襲性 ドナー不足 移植後の免疫抑制剤投与の必要性 移植に関連する合併症（胆道閉塞・感染、拒絶反応など） 非 V30M (p.V50M) 変異患者への効果は限定的 移植後の野生型 TTR の沈着による心アミロイドーシスの進行 眼アミロイドーシスや髄膜・脳血管アミロイドーシスは移植後も進行
タファミジス	V30M変異患者の末梢神経障害の進行を抑制 ATTR型心アミロイドーシス患者の全死亡率と心血管関連の入院頻度を減少し、心不全症状の進行を抑制 優れた安全性 1日1回の経口薬であるため、投与が容易	末梢神経障害や心症状の進行を完全に停止することはできない 非 V30M変異患者の末梢神経障害に対する有効性は確立していない（保険適用は非 V30M変異患者にもあり） 眼アミロイドーシスや髄膜・脳血管アミロイドーシスに対する有効性は不明 高額な医療費
パチシラン	末梢神経障害の進行を停止～軽度改善 ATTRv型心アミロイドーシス患者の心エコーの評価項目、NT-proBNPの悪化を抑制	長期的なエビデンス（有効性、安全性）がない 3週間ごとの点滴治療（前投薬を含めると所要時間が3時間程度） 眼アミロイドーシスや髄膜・脳血管アミロイドーシスに対する有効性は不明 高額な医療費

れなければ致命的な疾患であり、本症患者に対しては、肝移植、タファミジス、パチシランのいずれかの治療を行うことが推奨される。どの治療を選択するかは、各疾患修飾療法の特徴(表33)をふまえ、個々の患者の遺伝子変異、重症度、全身状態、職業などの社会環境を考慮して決定する必要がある。

肝移植は長らく本症に対する唯一の疾患修飾療法であり、タファミジス認可後も若年発症のV30M変異を有する患者に対しては第1選択の治療であった⁷⁶⁾。しかし、APOLLO試験でパチシランが肝移植に匹敵する末梢神経障害の進行抑制効果を示したこと²⁹⁹⁾から、今後はすべてのATTRvアミロイドーシス患者に対して、まず薬物治療(パチシランまたはタファミジス)を検討することが妥当である(表33)。とくに、心アミロイドーシスは肝移植後も進行することから、心アミロイドーシス患者に対する肝移植の適応は非常に限定的である。パチシランとタファミジスの併用に関しては十分なエビデンスがないため、まずおのおの単剤治療を行い、十分な効果が得られない場合に考慮する。

6. ATTRwtアミロイドーシスに対する治療 (CQ3も参照)

6.1 TTR四量体安定化薬

トランスサイレチンの四量体構造は、遺伝子変異または

加齢により不安定化し単量体に解離することで、ミスフォールディングを起こし重合すると考えられている。トランスサイレチン安定化薬は、トランスサイレチンのサイロキシン結合部位に結合し四量体構造を安定化させることで、アミロイド線維形成を抑制する。

タファミジスは、2012年に第2/3相試験²⁹⁶⁾で、末梢神経障害を有するATTRvアミロイドーシス患者に18ヵ月間の投与で高い忍容性を示し、末梢神経症状の進行抑制が確認され、2013年にわが国でも認可されている。

多施設共同国際第3相試験のATTR-ACT試験(The Transthyretin Amyloidosis Cardiomyopathy Clinical Trial)³⁾では、ATTR心アミロイドーシス症例(ATTRwtおよびATTRvを含む)441人をタファミジス投与群(高用量80 mgおよび低用量20 mg)とプラセボ群に無作為に割り付け、30ヵ月間投与を行った。主要解析で、タファミジス投与群(264人)はプラセボ群(177人)と比較し、全死因死亡と心血管事象に関連する入院頻度を組み合わせた階層的評価においても統計学的に有意な減少を示した。また、タファミジス投与群ではプラセボ群と比較して、全死因死亡(タファミジス群29.5% [78/264人]、プラセボ群42.9% [76/177人])と心血管事象に関連する入院頻度(タファミジス群0.48/年、プラセボ群0.70/年)が有意に減少した(図30)³⁾。

また、副次評価項目では、タファミジス投与群はプラセボ群と比べ、30ヵ月時の6分間歩行距離で評価したADLの低下が緩和し、カンザスシティ心筋症質問票の全体サマリー(KCCQ-OS)スコアで評価したQOLの低下も軽減した。タファミジスは副作用が少なく、安全性はプラセボ群と同等であった。病型については、ATTRwtアミロイドー

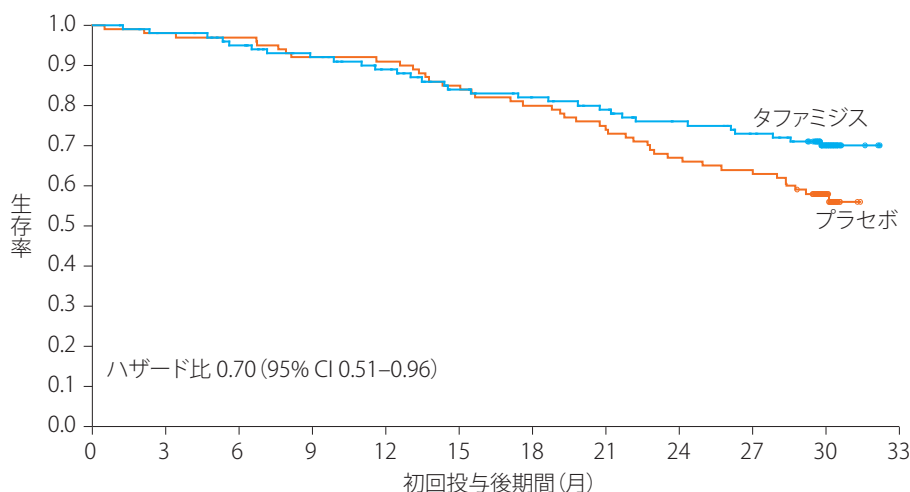


図30 ATTR-ACT試験における全死亡

(Maurer MS, et al. 2018³⁾より)

Copyright © 2018 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

シスと ATTRv アミロイドーシスの双方でタファミジス投与が有効であることが確認された。用量に関しては、主要評価項目について高用量 80 mg と低用量 20 mg の間に有意な差は認められなかったが、全死亡は高用量 80 mg 群のみにプラセボ群と比較して統計学的に有意な減少を認めた(図 31)³⁾。しかし、タファミジスによる死亡率の減少効果が観察されるのに治療開始後 1 年半以上を要すること、サブグループ解析で NYHA III の患者には心血管事象に関連による入院に有効性が確認できなかったことなどから、早期投与の必要性が示唆された。

ATTR-ACT 試験の結果を受け、わが国は世界に先駆けて、2019 年 3 月にタファミジス処方保険適用が野生型および変異型 ATTR 心アミロイドーシスについても拡大された。このように、ATTR-ACT 試験に組み入れられた患者群ではタファミジスの有効性は証明されているが、一方本試験で除外されている患者群(表 34)に対する有効性は不明である³⁾。とくに NYHA Class IV の患者は、本試験では対象から除外されており、タファミジスの有効性および安全性は確かめられていない。本剤の処方については、厚

生労働省では患者要件を、日本循環器学会では処方する施設と医師に対して認定条件を設けて、適正な使用を喚起している。

ATTRwt アミロイドーシスに対するタファミジスの推奨とエビデンスレベルを表 35 に示す。

6.2

核酸医薬

末梢神経障害を有する ATTRv アミロイドーシス患者の神経症状に、トランスサイレチンに対する siRNA 製剤パチシランおよびアンチセンスオリゴ製剤イノテルセンは、第 3 相試験^{299, 302)}でそれぞれ有効性が確認されており、パチシランについては 2019 年 6 月にわが国で認可を受けている(詳細は 3 章 5. ATTRv アミロイドーシスに対する治療を参照)。両製剤とも ATTR 心アミロイドーシスに対する有効性については十分な評価が行われていないため、パチシランは第 3 相試験 APOLLO-B、またイノテルセンは次世代製剤 AKCEA-TTR-LRX の臨床試験が、ATTRwt を含めた ATTR 心アミロイドーシスに対して進められている。

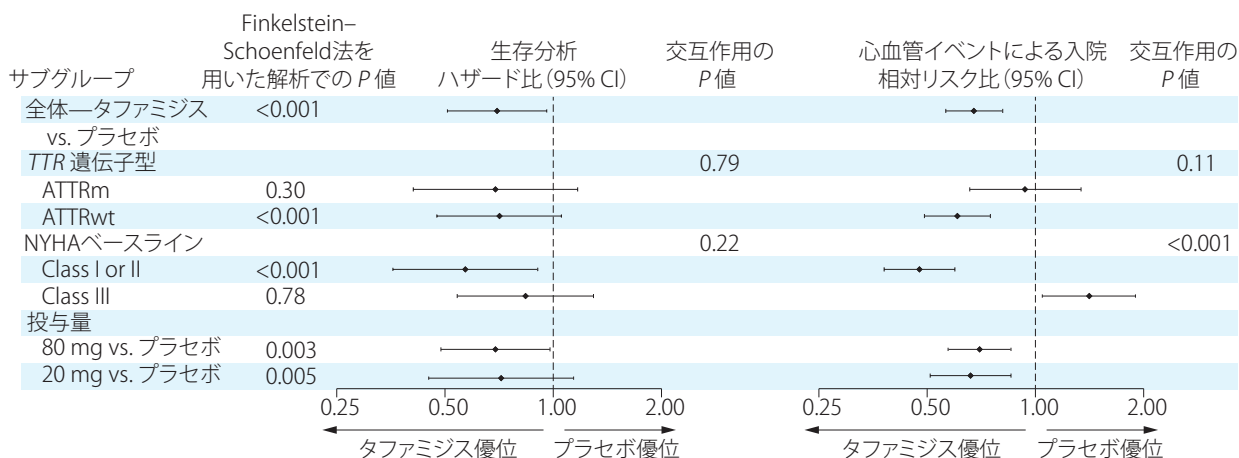


図 31 ATTR-ACT 試験におけるサブグループ解析

図中の ATTRm は、本ガイドラインで用いられている ATTRv の旧称であり、同義語である。

(Maurer MS, et al. 2018³⁾より)

Copyright © 2018 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

表 34 ATTR-ACT 試験において除外された、おもな患者群

- 心不全の原因が ATTR アミロイドーシスによらないもの
- NYHA Class IV の心不全患者
- AL アミロイドーシスの存在
- 心臓デバイスが植え込まれた患者
- 推算糸球体濾過量 (eGFR) 25 ml/min/1.73 m² 未満の患者
- 肝トランスアミナーゼが正常上限の 2 倍を超える患者
- 著しい低栄養患者 (修正 Body Mass Index (血清アルブミン (g/L) × BMI) が 600 未満)
- 非ステロイド性抗炎症薬、ドキシサイクリン、カルシウム拮抗薬、ジギタリスを内服中の患者

(Maurer MS, et al. 2018³⁾より作表)

表 35 ATTRwt アミロイドーシスに対するタファミジスの推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
NYHA Class I/II で日本循環器学会ステートメントの患者要件に合致した ATTRwt に対する タファミジス	IIa	B	B	II
NYHA Class III で日本循環器学会ステートメントの患者要件に合致した ATTRwt に対するタ ファミジス	IIb	B	B	II

※日本循環器学会ステートメントは、変更される可能性もあるので常に最新の情報を参照にすること（CQ3-1を参照）。

※ATTR心アミロイドーシスに対するランダム化比較試験は、ATTR-ACT試験のみが報告されており、本推奨とエビデンスレベルは、同試験の結果に大きく依存する。よって以下の点に注意が必要である。

- ・NYHA Class IVの患者は、本試験では対象から除外されており、タファミジスの有効性および安全性は確かめられていない。
- ・ATTR-ACT試験で除外されたその他の患者群（表34）におけるタファミジスの有効性および安全性は確かめられていない。
- ・ATTR-ACT試験では、タファミジスの効果は投与1年以上経過して認められる。よって、余命が1年以上期待できない例では、安易に投与すべきでない。

第4章 心アミロイドーシス診療アルゴリズム

心アミロイドーシス診療アルゴリズムを図32に示す^{1, 76, 303-308}。

心アミロイドーシスの診療で重要な臨床課題についてCQを作成した。CQ1では^{99m}Tcピロリン酸シンチグラフィの位置づけ、CQ2で生検部位、CQ3でタファミジスを投与すべき患者、CQ4で遺伝学的検査の位置づけについて示す。

CQ 1

心アミロイドーシスの診療におけるピロリン酸シンチグラフィ（Tc 骨シンチグラフィ）の位置づけは？

ピロリン酸シンチグラフィはATTR心アミロイドーシス（ATTRvとATTRwt）の検出にきわめて有効である^{1, 2, 174}（2章6. 核医学検査を参照）。ピロリン酸シンチグラフィが陽性の場合、ATTRvアミロイドーシスとATTRwtアミロイドーシスを遺伝子検査により鑑別する必要がある。

ALアミロイドーシスで視覚的評価Grade 2を呈する

ことがあるため、血液学的検査による単クローン性の免疫グロブリン（M蛋白）を除外する必要がある。ピロリン酸シンチグラフィで陽性を示し、かつALを除外した場合、ATTR心アミロイドーシスの診断特異度と陽性的中率は100%と報告されている¹。血液プールへの生理的集積により偽陽性をきたすことがあり、SPECTで心筋への集積を正確に評価することが推奨される。

ピロリン酸シンチグラフィを実施するにあたり、適切に症例を選択することが重要である（2章および4章「心アミロイドーシス診療アルゴリズム」を参照）。ピロリン酸シンチグラフィの実施における「Kumamoto Criteria」が報告されている¹⁰⁰。「高感度トロポニンT ≥ 0.03 ng/mL」, 「左室壁厚 ≥ 13.6 mm」, 「QRS幅 ≥ 120 ms」のうち2項目が該当すればピロリン酸シンチグラフィの陽性率は63%, 3項目すべてが該当すれば陽性率は96%と報告され、ピロリン酸シンチグラフィの患者選択の際の指標の1つとなりうる。

実際の臨床診療では患者ごとにピロリン酸シンチグラフィの適応を考慮する必要がある。これまでの学術的

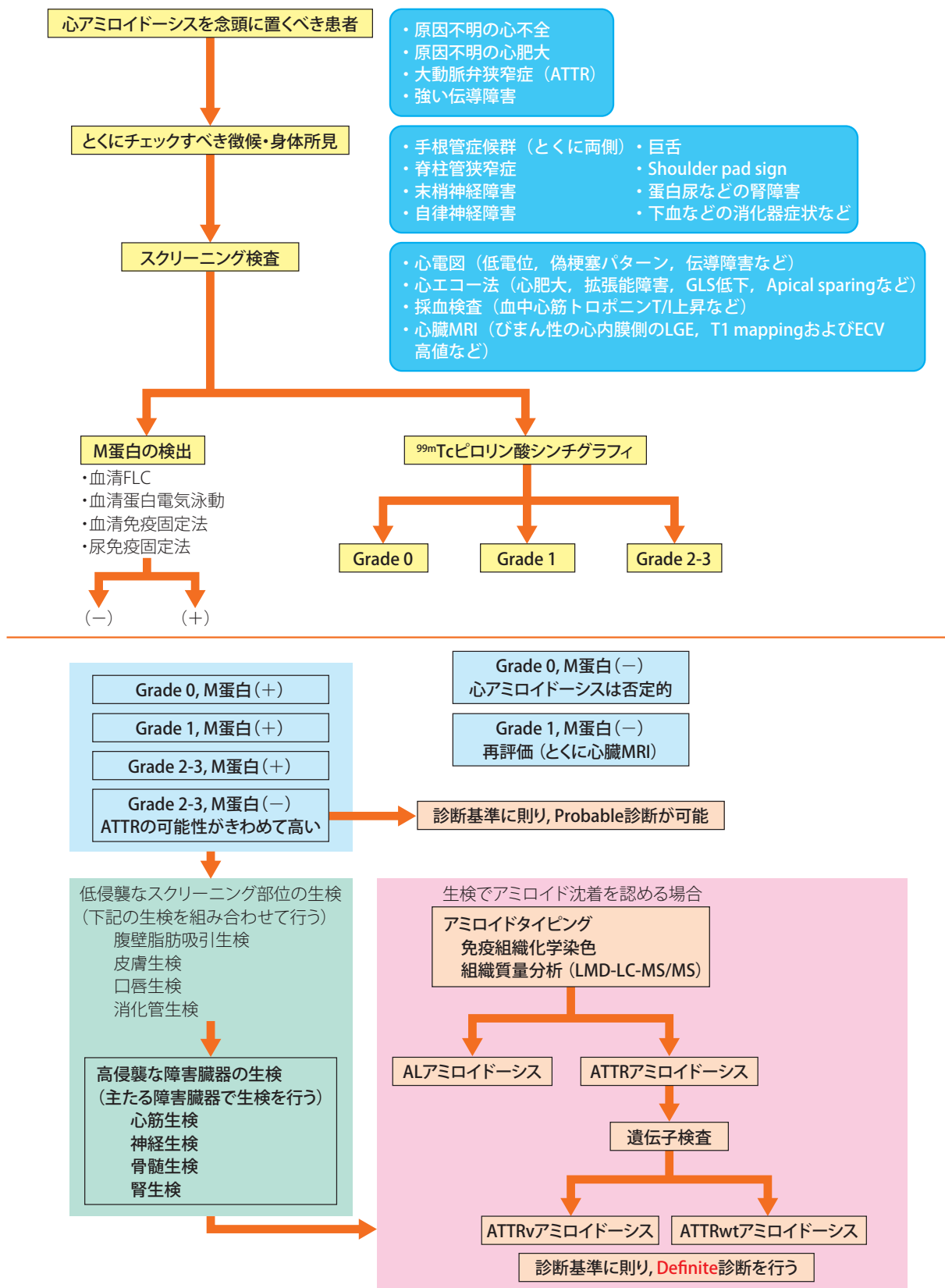


図 32 心アミロイドーシス診療アルゴリズム

表 36 ピロリン酸シンチグラフィの実施におけるクリニカルシナリオと推奨度

クリニカルシナリオ	推奨度
ATTR心アミロイドーシスが疑われる症例	推奨する
両側手根管症候群の既往と心肥大を有する症例	推奨する
心エコー、心臓MRI、心臓CTで心アミロイドーシスが疑われる症例	推奨する
60歳以上のlow-flow low-gradient大動脈弁狭窄症	推奨する
70歳以上で高感度トロポニンTの持続的軽度上昇	考慮する
60歳以上で左室肥大を伴い、原因が特定できない心不全	考慮する
60歳以上で心肥大を伴う房室ブロック、脚ブロック、心房細動	考慮する
多発ニューロパチーや自律神経障害の症状を有する症例	考慮する
ATTR心アミロイドーシスと診断された症例の経過モニター	推奨しない
ALアミロイドーシスが疑われる症例	推奨しない

*本ガイドライン策定時点では、心アミロイドーシスに対して^{99m}Tcピロリン酸シンチグラフィは保険診療として認められていない。

エビデンスをふまえて^{161, 307, 309)}、ピロリン酸シンチグラフィの実施におけるクリニカルシナリオと推奨度を表36に示す。

CQ 2

心アミロイドーシスの生検はどの部位から行うべきか？ 心筋生検の位置づけは？

1. 心筋以外の部位からの生検

一般的にアミロイドーシスにおける生検は傷害組織・臓器より行われるが、全身性アミロイドーシスでは侵襲性を考慮して、腹壁脂肪、皮膚、口唇唾液腺、消化管などが生検部位として選択される^{27, 191, 199, 200-202, 205, 206, 208-216)}。全身性アミロイドーシスにおける各組織・臓器のアミロイド蛋白検出の陽性率はアミロイドーシスの病型によって大きく異なる。

心アミロイドーシスの鑑別において、心アミロイドーシスを示唆する臨床・画像所見があり、心筋以外の組織においてアミロイド蛋白が証明されれば、心アミロイドーシスと診断することは許容される。

1.1 ALアミロイドーシスにおける心筋以外の部位からの生検

全身性ALアミロイドーシスでは、腹壁脂肪、口唇唾液腺、骨髄から生検が行われることが多い。各生検部位におけるアミロイド蛋白の検出陽性率の報告を表37に示す。M蛋白陽性などからALアミロイドーシスが疑

われる場合には、異常形質細胞を検索するために骨髄生検が施行されることが多い。ALアミロイドーシスに対する骨髄生検の陽性率はやや低く、スクリーニングとしては第1選択ではないが、異常形質細胞を検索する目的で骨髄生検を施行する場合は、コンゴレッド染色による評価が推奨される。また、肝臓や脾臓におけるアミロイド蛋白の陽性率は高いが、侵襲性が高く、出血性合併症の懸念から避けられる。

1.2 ATTRアミロイドーシスにおける心筋以外の部位からの生検

遺伝性ATTRアミロイドーシスでは、腹壁脂肪、口唇唾液腺、消化管から生検が行われることが多く、各生検部位における生検陽性率を表37に示す。一方、全身性ATTRwtアミロイドーシスでの生検陽性率は腹壁脂肪生検が14～15%^{201, 215)}、消化管が38%²⁷⁾と高くない。腹壁皮膚生検による検討では陽性率が73%と報告されており²⁰²⁾、皮膚生検により診断率の向上が望まれる。腱・靱帯組織のみに沈着する限局性ATTRwtアミロイドーシスが存在することから、腱・靱帯の病理所見のみで全身性ATTRwtアミロイドーシスの診断は避けるべきである。

*ATTRアミロイドーシスにおける骨シンチグラフィと心内膜心筋生検の位置づけ

ATTRアミロイドーシスに対する心内膜心筋生検の陽性率は100%と報告されており、サンプリングエラーの頻度はきわめて低い¹⁹¹⁾。とくに全身性ATTRwtアミロ

表 37 アミロイドーシスの生検に関する報告

著者（文献番号）	対象	生検部位	陽性率
Garcia Y ¹⁹⁹⁾	アミロイドーシス疑いで腹壁脂肪生検した 97 人	腹壁脂肪切除	AL 79%, ATTR 12%
van Gameren II ²⁰⁰⁾	全身性アミロイドーシス 120 人 (AA 38 人, AL 70 人, ATTR 12 人)	腹壁脂肪吸引	AA 92%, AL 94%, ATTR 83%
Quarta CC ²⁰¹⁾	心アミロイドーシス 600 人 (AL 216 人, ATTRv 113 人, ATTRwt 271 人)	腹壁脂肪吸引	AL 84%, ATTRv 45%, ATTRwt 15%
Suzuki T ²⁰⁵⁾	M蛋白陽性+アミロイドーシス関連症状 34 人	皮膚, 骨髄, 口唇唾液腺	皮膚 72%, 骨髄 77%, 口唇唾液腺 89%
Hachulla E ²⁰⁶⁾	口唇唾液腺生検を施行した 59 人 (AA または AL アミロイドーシス 30 人)	口唇唾液腺	口唇唾液腺 86%
Swan N ²¹⁵⁾	AL アミロイドーシス 100 人	骨髄	骨髄 60%
Kimmich C ²¹⁶⁾	AL アミロイドーシス 168 人	骨髄, 腹壁脂肪吸引	骨髄 57%, 腹壁脂肪吸引 96%
Fine NM ¹⁹¹⁾	心臓外生検で陽性 ATTR アミロイドーシス 286 人 (ATTRv 186 人, ATTRwt 100 人)	心内膜心筋, 腹壁脂肪吸引	心内膜心筋 100%, 腹壁脂肪吸引 (ATTRv 67%, ATTRwt 14%)
Lechapt-Zalcman E ²⁰⁸⁾	原因不明の多発神経炎 32 人	口唇唾液腺	ATTRv 100%
Ikeda S ²⁰²⁾	ATTRwt 11 人	腹壁皮膚	皮膚 73%

イドーシスの病初期では、心筋以外からの生検でアミロイド蛋白の検出率は高くなく、^{99m}Tc ピロリン酸シンチグラフィを参考に心内膜心筋生検の実施を検討することにより診断精度が向上すると考えられる^{1, 161)}。

2. 心内膜心筋生検

心エコーにて肥大心筋を認め、臨床的に高血圧性心疾患や肥大型心筋症が疑われた症例において、心内膜心筋生検によりアミロイドーシスであることが判明することがある。したがって、肥大型心筋症様病態を呈する疾患では病理学的検索による鑑別が重要である。伝導障害例や高齢者など心内膜心筋生検のリスクが高い症例では、腹壁脂肪、皮膚、口唇唾液腺、消化管などからの生検によりアミロイド蛋白の検索を行うが、簡便性や侵襲性を考慮して腹壁脂肪からの生検が施行されることが多い。しかしながら、全身性 ATTRwt アミロイドーシスでは腹壁脂肪からのアミロイド蛋白の検出率は高くはなく^{201, 215)}、他の部位からの生検、とくに骨シンチグラフィを参考にした心筋生検の施行が検討される。病理学的にアミロイド蛋白が確認されておらず、骨シンチグラフィで心臓集積像を認め、遊離軽鎖が検出されない症例を TTR アミロイドーシスとして確定診断することはできないが、Probable とする（1 章 5. 診断基準の項を参照）。

CQ 3

心アミロイドーシスにおけるタファミジスを投与すべき患者は？

1. 日本循環器学会のステートメント

2013 年 9 月より稀少難病の遺伝性トランスサイレチン（変異型）アミロイドーシスによる末梢神経障害の進行抑制に対して国内承認を得ていたタファミジス（商品名：ビンダケル[®]）が、2018 年に発表された ATTR-ACT 試験³⁾の結果を受けて、2019 年 3 月に本剤の効能・効果に ATTR アミロイドーシスによる心筋症が追加適応された。

厚生労働省保険局医療課から、本製剤の効能・効果に関連する使用上の注意として「本剤の適用にあたっては、最新のガイドラインを参照し、トランスサイレチンアミロイドーシスの診断が確定していることを確認すること」とされており、ATTR アミロイドーシスの診断および治療に精通した医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例に使用することが勧告された。

これに対応するため、日本循環器学会では心アミロイドーシスに関するガイドラインの策定を開始するとともに、ATTR 型心アミロイドーシス症例に対してタファミジスが適正に投与されるため、2019 年 3 月 30 日、厚生労働省が定める患者要件に加え、以下の施設要件、

表 38 トランスサイレチン型心アミロイドーシス症例に対するビンダケル適正投与のための施設要件, 医師要件に関するステートメント

(1) 患者要件
① ATTRwtの場合 ア 心不全による入院歴又は利尿薬の投与を含む治療を必要とする心不全症状を有すること イ 心エコーによる拡張末期の心室中隔厚が 12 mm を超えること ウ 組織生検によるアミロイド沈着が認められること エ 免疫組織染色により TTR 前駆タンパク質が同定されること ② ATTRvの場合 ア 心筋症症状及び心筋症と関連する TTR 遺伝子変異を有すること イ 心不全による入院歴又は利尿薬の投与を含む治療を必要とする心不全症状を有すること ウ 心エコーによる拡張末期の心室中隔厚が 12 mm を超えること エ 組織生検によるアミロイド沈着が認められること
(2) 施設要件
原則として^{注)}、以下の①～⑥のすべての条件を満たす施設に限り、ビンダケルの導入を認める。 ① 日本循環器学会認定専門医研修施設 ② 日本医学放射線学会認定放射線専門医総合修練機関 ③ 日本病理学会 病理専門医研修認定施設 ④ 日本血液学会 専門研修認定施設 ⑤ 日本神経学会認定教育施設 ⑥ 心筋生検を年間 15 例以上実施している施設 ※心臓超音波検査を専門とする循環器専門医が在籍する施設（日本超音波医学会認定超音波専門医を持つ循環器専門医が在籍することが好ましい） ^{注)}：これまでの診療実績を鑑みて適切な診断及び治療を実施することが可能な施設（国立循環器病研究センター）では、施設要件①～⑥のすべての条件をすべて満たさなくてもビンダケルの導入を認める。
(3) 医師要件（日本循環器学会制定）
① もしくは②の条件を満たし、かつ、③を確約する医師とする。 ① ビンダケルの適応拡大承認日以前に、変異型トランスサイレチン型アミロイドーシスに対して、ビンダケルの使用経験がある医師 ② 生検組織から、自施設もしくは他機関に依頼して、トランスサイレチン前駆タンパク質を免疫組織染色もしくは質量分析で同定し、トランスサイレチン型心アミロイドーシスと診断した経験が3例以上ある医師 ③ 投与症例の全例登録 一旦導入された患者への継続処方については、患者さんの利便性を考慮して、後方病院でも可とするが、導入した施設は、臨床経過の追跡調査が可能な状態を維持すること

(Endo J, et al. 2019³¹⁰⁾ より一部抜粋)

医師要件を定めることとし、これらのすべての要件が満たされることをタファミジス投与導入の条件とするステートメントを発表した（表 38）^{310, 311)}。

2. タファミジスを積極的に投与すべき患者は？

推奨

NYHA心機能分類I度あるいはII度のATTR患者で効果が大きい可能性が高い。また、併存症やフレイルなどの全身状態も考慮して治療適応を判断する必要がある。

推奨クラス：IIa, エビデンスレベル：B, Minds推奨グレード：B, Mindsエビデンス分類：II

解説

タファミジスの第3相試験（ATTR-ACT試験）の結果、

タファミジス内服群ではコントロール群と比較して予後の改善を認めた³⁾。とくにNYHA心機能分類I度あるいはII度の患者では、生存および心血管イベントに伴う入院のいずれにおいても有意な改善を認めており、本治療の積極的治療対象と考えられる。

ATTRタイプの予後は、ALタイプほどではないものの進行性疾患であり不良である^{312, 313)}。またATTRタイプでは、ATTRwtアミロイドーシスとATTRvアミロイドーシスの生命予後には差がないとの報告があるが^{78, 312)}、ATTRvアミロイドーシスでは神経障害などによる全身状態も考慮する必要がある。ATTRwtアミロイドーシスの死因では心臓関連死が多いことが報告されている^{32, 314)}。

ATTR患者の予後規定因子に関しては海外を中心にいくつかの報告があるが、対象患者数が100人程度のものが多く、正確な予後予測の方法はいまだ確立して

いないのが現状である。

これまでの報告から以下の因子があげられる。年齢、NYHAクラス、血液マーカー（BNP・NT-proBNP、トロポニン、腎機能、尿酸）、心エコー図指標（左室駆出率、相対的壁厚、ストレインなど）、CMR（遅延造影、細胞外容積分画）^{32, 34, 55, 71, 93, 94, 149, 154, 158, 313, 315-318}。ATTRvアミロイドーシスではMIBGシンチグラフィが有用との報告もある¹⁷⁷。心房細動は本症患者で高頻度にみられる心電図所見であり、心不全発症との関連は報告されているが、生命予後との関連は明確ではない^{103, 104, 106}。日本人ATTR患者に関する予後のデータは少なく^{102, 319}、今後のデータの蓄積が待たれる。

一般的に、心不全患者の予後推定には多数の危険因子があげられるが、単一因子での予測には限界があり、複数の臨床指標を用いたリスクモデルが数多く作成されている³²⁰⁻³²⁴。しかしながら、これらのモデルが心アミロイドーシス患者のイベント予測に有用かどうかは検討されていない。心不全患者全般で多く報告されている予後規定因子には、年齢、NYHAクラス、腎機能、血圧低値、BMI低値、低栄養状態、運動耐容能などがある^{325, 326}。とくに高齢心不全患者では、心不全そのものよりも併存症の存在が生命予後の一次的決定因子となることは少なくない。ATTR患者では心臓関連死が多いことが報告されているが、本症でも併存症（腎機能障害、脳血管障害、COPD（慢性閉塞性肺疾患）、貧血など）やフレイル・サルコペニアといった全身状態、栄養状態を考慮し、タファミジスの導入を検討する必要がある。

3. タファミジスを投与すべき心エコー所見は？

タファミジスを投与すべき心エコー所見に関しては、データがない。

タファミジスの効果が期待される早期病変をいかに心エコー図検査でスクリーニングできるかが重要である。

タファミジスが、ATTRアミロイドーシス患者の予後（全死亡・心臓血管イベント入院）を改善し、さらにフレイルやQOLの低下を抑制する効果があることが、プラセボとのランダム化比較試験にて示された³¹。一方、全死亡をエンドポイントとしたタファミジス投与群とプラセボ群との比較では、投与後1年半の時点で2群間の生存率はほぼ同等であり、その後徐々に差が出るという結果であった。このことから、タファミジスはATTR心アミロイドーシスの病態そのものを改善するよりも進

行を抑制する役割が大きいと言える。さらに、NYHA I度またはII度の患者群では、タファミジス投与にて全死亡・心血管入院リスクが軽減されたが、NYHA III度の患者群では、タファミジス投与による改善は認めなかった。これらの結果をふまえると、NYHA I度またはII度の段階でATTRアミロイドーシス患者に対してタファミジスを投与することで病態の進行を抑制することができ、NYHA III度以上の明らかな心不全症状を呈する前にATTRアミロイドーシスを診断し、治療を開始する必要があると言える。

タファミジス投与による予後改善効果を予測する心エコー所見を検討した研究は存在しない。したがって、「タファミジスを投与すべき心エコー所見」に関しては、データがないと言わざるをえない。しかし、上記のタファミジスの効果から考えて、「心エコー図検査にてATTR心アミロイドーシス患者をいかに早期に抽出するか」ということが重要になる。このことを考察するにあたり、ATTR心アミロイドーシスの心エコー指標による予後予測、および早期にみられる特徴的な心エコー指標についての過去の報告をレビューした。

ATTR心アミロイドーシス症例における心エコー指標による予後予測に関して、もっとも報告が多いのは左室駆出率（LVEF）である。Groganらは、ATTRwtアミロイドーシス症例においてLVEF<50%が独立した予後予測因子（ハザード比[HR] 1.85, 95%信頼区間[CI] 1.12-3.06）であったと報告している³⁴。さらに、同様にATTRwtアミロイドーシス症例において、Connors, Hansonらは、LVEF低下が予後予測因子であったとしている^{32, 318}。LVEFがこれまで予後予測因子としてもっともエビデンスがある心エコー図検査指標であることから、LVEFが低下する前にATTR心アミロイドーシスと診断しタファミジスを投与することが重要である。

一方で、左室心筋重量（LV mass）に対する左室1回心拍出量の比であるmyocardial contraction fraction（MCF）がATTR心アミロイドーシス患者の予後予測に有用であるという報告もある。Rubinらは、ATTR心アミロイドーシス患者の予後予測において、MCF<25%（HR 8.5, 95%CI 4.8-14.9, $P<0.001$ ）はLVEF<50%（HR 2.8, 95%CI 1.8-4.4, $P<0.001$ ）よりも有用であったと報告している³¹⁷。MCFの有用性に関しては、AL心アミロイドーシスでも報告されており³²⁷、LVEFとともにアミロイドーシス患者において注目されるべき指標かもしれない。

さらに、三尖弁輪収縮期移動距離（TAPSE）³²⁸や僧帽弁輪収縮期移動距離（MAPSE）⁹⁴がLVEF・MCF・

左室 global strain よりも予後予測因子として有用であったという報告もある。TAPSEは心臓MRI検査にて右室遅延造影 (LGE) を認める群では有意に低値であり (右室 LGE陽性群12 [9~15] mm, 右室 LGE陰性群20 [18~25] mm), 心アミロイドーシス患者の右室線維化を右室EFよりも反映しており, 予後に直結するとされている³²⁸⁾。

これらの心エコー図検査指標による予後予測因子がそれぞれ低下する前にタファミジスを投与することで, 予後延長により寄与するものと考えられる。

また, さらなる早期の発見のために, 心アミロイドーシスに特徴的な所見として, 心室基部に比べて心尖部の動きが保たれる Apical sparing (apical-to-basal strain ratio > 2 : 1) や相対的 LVEF 高値 (EF-to-strain ratio > 4) があげられる^{308, 329)}。さらに, 運動負荷心エコー図検査にて心尖部と基部のストレイン値の差は広がる傾向にあり, この値と心アミロイドーシスに伴う症状 (NYHA クラス・最大運動時の METs・最大 VO₂) の間に相関を認めるという報告もある³³⁰⁾。

Apical sparing は AL, ATTR の両群で認められるが, 2群間の違いは, ATTR 群で心尖部ストレイン値が AL 群に比して低い傾向にあることも報告されている³³¹⁾。これらの心エコー図検査所見から早期に ATTR 心アミロイドーシス診断を確定させることで, タファミジスの早期投与に繋げることができる可能性がある。

歴があるなど, ATTRv アミロイドーシスが強く疑われる場合, ATTRv アミロイドーシスの診断または除外の目的で実施する (この場合, 生検に先行して遺伝学的検査が実施される場合もある)。

3. ATTRv アミロイドーシスとすでに診断されている患者の家族が, アミロイドーシスに起因する可能性のある症状を呈した場合に, ATTRv アミロイドーシスの診断の目的で実施される (この場合, 生検に先行して遺伝学的検査が実施されることもある)。
4. ATTRv アミロイドーシスとすでに診断されている患者の無症状の家族に対して, 発症前診断として実施する (この場合, 専門家による事前の遺伝カウンセリングが必須である。また, 発症前診断は保険適用外である)。

CQ 4

心アミロイドーシス診療における遺伝学的検査の位置づけは？

心アミロイドーシス診療における遺伝学的検査は, 遺伝性 ATTR (ATTRv) アミロイドーシスおよび野生型 ATTR (ATTRwt) アミロイドーシスの確定診断において必須である。また, ATTRv アミロイドーシスの親族の発症前診断の目的で検査を実施する場合がある。検査の対象となる遺伝子は *TTR* である。*TTR* 遺伝子に変異を認めなければ, ATTRv アミロイドーシスを完全に否定できる。以下に *TTR* 遺伝子検査が必要となる具体的な状況を記載する。

1. 生検または^{99m}Tcピロリン酸心筋シンチグラフィなどの補助検査で ATTR アミロイドーシスであることが明らかになった場合に, ATTRv アミロイドーシスと ATTRwt アミロイドーシスの鑑別の目的で実施する。
2. 心症状に加え末梢神経障害を認めたり, 類似の家族

付表 心アミロイドーシス診療ガイドライン:班構成員の利益相反 (COI) に関する開示 (2017 年 1 月 1 日～ 2019 年 12 月 31 日)

氏名	参加者自身の申告事項										配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項（参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合）		
	顧問	株保有・利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金		
班長： 北岡 裕章				第一三共 武田薬品工業 田辺三菱製薬 バイエル薬品			小野薬品工業 バイエル薬品									
班員： 泉 知里				第一三共 大塚製薬		第一三共							第一三共			
班員： 泉家 康宏				サノフィ ファイザー 第一三共		第一三共										
班員： 猪又 孝元				バイエル薬品 ファイザー プリストル・マイヤーズ スクイブ 大塚製薬 第一三共 日本ベーリンガー インゲルハイム 日本メドトロニック	日本メドトロニック											
班員： 植田 光晴				アルナイラム		武田科学振興財団 Prothena										
班員： 久保 亨				大日本住友製薬 ファイザー												
班員： 小山 潤				ファイザー												
班員： 佐野 元昭				MSD アステラス製薬 アストラゼネカ ノバルティス ファーマ ベーリンガーインゲルハイム 興和 小野薬品工業 大正製薬 大陽日酸 第一三共 田辺三菱製薬		大陽日酸	大陽日酸							武田薬品工業		
班員： 関島 良樹				ファイザー アルナイラム			ファイザー									
班員： 田原 宣広				ファイザー アクテリオンファーマシューティカルズ ジャパン												
班員： 塚田 信弘				武田薬品工業												
班員： 辻田 賢一				MSD アステラス・アムジェン・バイオファーマ サノフィ バイエル薬品 ファイザー プリストル・マイヤーズ スクイブ 興和創薬 大塚製薬 第一三共 武田薬品工業		アストラゼネカ プリストル・マイヤーズ スクイブ リニカル 興和 杉養蜂園 帝人在宅医療 日本医療機器技研	MSD アイティーアイ アステラス製薬 アボットバスキュラー ジャパン アボットメディカル ジャパン エーザイ カーディナルヘルス ジャパン カネカメディックス グッドマン サノフィ ジーエムメディカル セント・ジュード・メディカル テルモ									

氏名	参加者自身の申告事項										配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項（参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合）	
	顧問	株保有・利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金	
班員： 辻田 賢一 （続き）							ニプロ ノバルティス ファーマ バイエル薬品 バイオロニック ジャパン ファイザー フィデスワン フクダ電子 プリストル・マイ ヤーズ スクイブ ボストン・サイエ ンティフィック ジャパン 塩野義製薬 大塚製薬 第一三共 中外製薬 田辺三菱製薬 日本ベーリンガー インゲルハイム 日本メドトロニック 日本ライフライン 日本光電 武田薬品工業								
班員： 筒井 裕之				MSD ノバルティス ファーマ バイエル薬品 ファイザー プリストルマイ ヤーズ スクイブ 大塚製薬 第一三共 帝人ファーマ 田辺三菱製薬 日本ベーリンガー インゲルハイム 武田薬品工業	日本臨 牀社	アクテリオン ファーマシュー ティカルズ IQVIA サービ シーズジャパ ン オムロンヘル スケア 第一三共 田辺三菱製薬 日本たばこ産 業 日本ベーリンガー インゲルハイム	MSD 第一三共 帝人ファーマ 田辺三菱製薬								
班員： 富田 威				MSD アステラス・アム ジェン・バイオ ファーマ アストラゼネカ ノバルティス ファーマ バイエル薬品 バイオロニック ジャパン ベーリンガーイン ゲルハイム マイラン EPD 興和創薬 小野薬品工業 大塚製薬 第一三共 田辺三菱製薬 日本ベーリンガー インゲルハイム 日本メドトロニック 武田薬品工業	グッド マン										
協力員： 遠藤 仁				ファイザー				興和創薬 大正富山医 薬品 第一三共							

氏名	参加者自身の申告事項										配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項（参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合）		
	顧問	株保有・利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金		
協力員： 尾田 済太郎				エーザイ ゲルベ・ジャパン バイエル薬品 フィリップス・ ジャパン 第一三共	ゲルベ・ ジャパン	ザイオ・ソフ ト		フィリップ ス・ジャパ ン					フィリップ ス・ジャパ ン キャノンメ ディカルシ ステムズ	フィリップス・ ジャパン ゲルベ・ジャ パン キャノンメディ カルシステムズ		
協力員： 高潮 征爾													帝人在宅医 療	アボットバス キュラージャ パン テルモ 日本メドトロ ニック 日本光電		
協力員： 矢崎 正英							MSD アステラス製薬 第一三共 日本血液製剤機構									
外部評価委員： 安斉 俊久				バイエル薬品 ブリストル・マイ ヤーズ スクイブ 小野薬品工業 大塚製薬 第一三共 田辺三菱製薬 日本ベーリンガー インゲルハイム 武田薬品工業			バイエル薬品 ベーリンガーイン ゲルハイム 第一三共	ウイン・イン ターナショナル バイオロニック クジャパン ほくやく・ 竹山ホール ディングス メディカル シ ス テ ム ネットワーク 日本メドト ロニック								
外部評価委員： 磯部 光章				第一三共 中外製薬 大塚製薬 ファイザー												
外部評価委員： 木村 剛				アステラス・アム ジェン・バイオ ファーマ アボットバスキュ ラージャパン サノフィ ブリストル・マイ ヤーズ スクイブ ボストン・サイエ ンティフィック ジャパン 興和創薬 第一三共 日本ベーリンガー インゲルハイム		ニプロ E Pクルーズ エドワーズラ イフサイエン ス 第一三共 ファイザー	アステラス製薬 大塚製薬 第一三共 田辺三菱製薬 日本ベーリンガー インゲルハイム 武田薬品工業									
外部評価委員： 福田 恵一	Heart seed	Heart seed				Heartseed	田辺三菱製薬 大塚製薬 大日本住友製薬 バイエル薬品 武田薬品工業	興和創薬 大正富山医 薬品 日本メドト ロニック バイオロニッ クジャパン 日本新薬 ブリジストン								

* 法人表記は省略

* 以下の構成員については特に申告事項なし

協力員：天野 雅史

協力員：岡田 厚

協力員：馬場 裕一

協力員：三隅 洋平

外部評価委員：安東 由喜雄

文献

1. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2016; 133: 2404-2412. PMID: [27143678](#)
2. Castano A, Haq M, Narotsky DL, et al. Multicenter study of planar technetium 99m pyrophosphate cardiac imaging: predicting survival for patients with ATTR cardiac amyloidosis. *JAMA Cardiol* 2016; 1: 880-889. PMID: [27557400](#)
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; 379: 1007-1016. PMID: [30145929](#)
4. アミロイドーシスに関する調査研究班 (2020年3月作成). <http://amyloidosis-research-committee.jp/>
5. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid* 2018; 25: 215-219. PMID: [30614283](#)
6. 日本循環器学会. 急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017年改訂版). 2018. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_tsutsui_h.pdf
7. 日本循環器学会, 日本心不全学会. 心筋症診療ガイドライン (2018年改訂版). 2019. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2018_tsutsui_kitaoka.pdf
8. Minds 診療ガイドライン選定部会監修. 福井次矢, 吉田雅博, 山口直人編. Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007. 医学書院 2007: 15-16.
9. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet* 2016; 387: 2641-2654. PMID: [26719234](#)
10. Dubrey SW, Cha K, Simms RW, et al. Electrocardiography and Doppler echocardiography in secondary (AA) amyloidosis. *Am J Cardiol* 1996; 77: 313-315. PMID: [8607418](#)
11. Bahlis NJ, Lazarus HM. Multiple myeloma-associated AL amyloidosis: Is a distinctive therapeutic approach warranted? *Bone Marrow Transplant* 2006; 38: 7-15. PMID: [16715110](#)
12. Rossi A, Voigtlander M, Janjetovic S, et al. Mutational landscape reflects the biological continuum of plasma cell dyscrasias. *Blood Cancer J* 2017; 7: e537. PMID: [28234344](#)
13. Boyle EM, Ashby C, Wardell CP, et al. The genomic landscape of plasma cells in systemic light chain amyloidosis. *Blood* 2018; 132: 2775-2777. PMID: [30446495](#)
14. Hayman SR, Bailey RJ, Jalal SM, et al. Translocations involving the immunoglobulin heavy-chain locus are possible early genetic events in patients with primary systemic amyloidosis. *Blood* 2001; 98: 2266-2268. PMID: [11568015](#)
15. Quock TP, Yan T, Chang E, et al. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. *Blood Adv* 2018; 2: 1046-1053. PMID: [29748430](#)
16. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol* 2012; 30: 989-995. PMID: [22331953](#)
17. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Nomenclature 2014: Amyloid fibril proteins and clinical classification of the amyloidosis. *Amyloid* 2014; 21: 221-224. PMID: [25263598](#)
18. Westermarck P, Sletten K, Johansson B, et al. Fibril in senile systemic amyloidosis is derived from normal transthyretin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87: 2843-2845. PMID: [2320592](#)
19. Buxbaum JN, Tagoe C, Gallo G, et al. Why are some amyloidoses systemic? Does hepatic "chaperoning at a distance" prevent cardiac deposition in a transgenic model of human senile systemic (transthyretin) amyloidosis? *FASEB J* 2012; 26: 2283-2293. PMID: [22362898](#)
20. Zhao L, Buxbaum JN, Reixach N. Age-related oxidative modifications of transthyretin modulate its amyloidogenicity. *Biochemistry* 2013; 52: 1913-1926. PMID: [23414091](#)
21. Sueyoshi T, Ueda M, Jono H, et al. Wild-type transthyretin-derived amyloidosis in various ligaments and tendons. *Hum Pathol* 2011; 42: 1259-1264. PMID: [21334722](#)
22. Sperry BW, Reyes BA, Ikram A, et al. Tenosynovial and cardiac amyloidosis in patients undergoing carpal tunnel release. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 2040-2050. PMID: [30336828](#)
23. Fosbøl EL, Rørth R, Leicht BP, et al. Association of carpal tunnel syndrome with amyloidosis, heart failure, and adverse cardiovascular outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 15-23. PMID: [31272537](#)
24. Nakagawa M, Sekijima Y, Yazaki M, et al. Carpal tunnel syndrome: a common initial symptom of systemic wild-type ATTR (ATTRwt) amyloidosis. *Amyloid* 2016; 23: 58-63. PMID: [26852880](#)
25. Cornwell GG, Murdoch WL, Kyle RA, et al. Frequency and distribution of senile cardiovascular amyloid: A clinicopathologic correlation. *Am J Med* 1983; 75: 618-623. PMID: [6624768](#)
26. Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, et al. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: a population-based autopsy study. *Ann Med* 2008; 40: 232-239. PMID: [18382889](#)
27. Ueda M, Horibata Y, Shono M, et al. Clinicopathological features of senile systemic amyloidosis: an ante- and post-mortem study. *Mod Pathol* 2011; 24: 1533-1544. PMID: [21822203](#)
28. Mohammed SF, Mirzoyev SA, Edwards WD, et al. Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2014; 2: 113-122. PMID: [24720917](#)
29. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2015; 36: 2585-2594. PMID: [26224076](#)
30. Castaño A, Narotsky DL, Hamid N, et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2017; 38: 2879-2887. PMID: [29019612](#)
31. Quarta CC, Buxbaum JN, Shah AM, et al. The amyloidogenic V122I transthyretin variant in elderly black Americans. *N Engl J Med* 2015; 372: 21-29. PMID: [25551524](#)
32. Connors LH, Sam F, Skinner M, et al. Heart failure resulting from age-related cardiac amyloid disease associated with wild-type transthyretin: A prospective, observational cohort study. *Circulation* 2016; 133: 282-290. PMID: [26660282](#)
33. González-López E, Gagliardi C, Dominguez F, et al. Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: disproving myths. *Eur Heart J* 2017; 38: 1895-1904. PMID: [28329248](#)
34. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, et al. Natural history of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis and risk stratification using a novel staging system. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 1014-1020. PMID: [27585505](#)
35. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, et al. Systemic cardiac amyloidosis: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation* 2009; 120: 1203-1212. PMID: [19752327](#)
36. Dzung JN, Valencia O, Pinney JH, et al. CMR-based differentiation of AL and ATTR cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 133-142. PMID: [24412186](#)
37. Takashio S, Yamamuro M, Izumiya Y, et al. Diagnostic utility of cardiac troponin T level in patients with cardiac amyloidosis. *ESC Heart Fail* 2018; 5: 27-35. PMID: [28869340](#)
38. Ardehali H, Qasim A, Cappola T, et al. Endomyocardial biopsy plays a role in diagnosing patients with unexplained cardiomyopathy. *Am Heart J* 2004; 147: 919-923. PMID: [15131552](#)
39. Kyle RA, Spittell PC, Gertz MA, et al. The premortem recognition of systemic senile amyloidosis with cardiac involvement. *Am J Med* 1996; 101: 395-400. PMID: [8873510](#)
40. Ng B, Connors LH, Davidoff R, et al. Senile systemic amyloidosis presenting with heart failure: a comparison with light chain-associated amyloidosis. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1425-1429. PMID: [15983293](#)
41. Ando Y, Coelho T, Berk JL, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 31. PMID: [23425518](#)
42. Rowczenio DM, Noor I, Gillmore JD, et al. Online registry for mutations in hereditary amyloidosis including nomenclature recommendations. *Hum Mutat* 2014; 35: E2403-E2412. PMID: [25044787](#)
43. Koike H, Misu K, Ikeda S, et al. Study Group for Hereditary Neuropathy in Japan. Type I (transthyretin Met30) familial amyloid polyneuropathy in Japan: early- vs late-onset form. *Arch Neurol* 2002; 59: 1771-1776. PMID: [12433265](#)
44. Koike H, Tanaka F, Hashimoto R, et al. Natural history of transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: analysis of late-onset cases from non-endemic areas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 152-158. PMID: [22228785](#)
45. Yamashita T, Ueda M, Misumi Y, et al. Genetic and clinical characteristics of hereditary transthyretin amyloidosis in endemic and non-endemic areas: experience from a single-referral center in Japan. *J Neurol* 2018; 265: 134-140. PMID: [29177547](#)

46. Jacobson DR, Alexander AA, Tagoe C, et al. Prevalence of the amyloidogenic transthyretin (TTR) V122I allele in 1433 African-Americans. *Amyloid* 2015; 22: 171-174. PMID: [26123279](#)
47. Colon W, Kelly JW. Partial denaturation of transthyretin is sufficient for amyloid fibril formation in vitro. *Biochemistry* 1992; 31: 8654-8660. PMID: [1390650](#)
48. Sekijima Y, Wiseman RL, Matteson J, et al. The biological and chemical basis for tissue-selective amyloid disease. *Cell* 2005; 121: 73-85. PMID: [15820680](#)
49. Suhr OB, Lundgren E, Westermark P. One mutation, two distinct disease variants: unravelling the impact of transthyretin amyloid fibril composition. *J Intern Med* 2017; 281: 337-347. PMID: [28093848](#)
50. Schmidt HH, Waddington-Cruz M, Botteman MF, et al. Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2018; 57: 829-837. PMID: [29211930](#)
51. 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））アミロイドーシスに関する調査研究. 平成27年度総括研究報告書. 2016: 31-43.
52. Yamashita T, Ando Y, Okamoto S, et al. Long-term survival after liver transplantation in patients with familial amyloid polyneuropathy. *Neurology* 2012; 78: 637-643. PMID: [22345221](#)
53. Yamashita T, Ueda M, Nomura T, et al. Natural history and long-term effects of variant protein reduction in non-V30M ATTR amyloidosis. *Neurology* 2019; 93: 714-716. PMID: [31562191](#)
54. Mariani LL, Lozeron P, Théaudin M, et al. French Familial Amyloid Polyneuropathies Network (CORNAMEYL) Study Group. Genotype-phenotype correlation and course of transthyretin familial amyloid polyneuropathies in France. *Ann Neurol* 2015; 78: 901-916. PMID: [26369527](#)
55. Quarta CC, Solomon SD, Uraizee I, et al. Left ventricular structure and function in transthyretin-related versus light-chain cardiac amyloidosis. *Circulation* 2014; 129: 1840-1849. PMID: [24563469](#)
56. Masuda T, Ueda M, Suenaga G, et al. Early skin denervation in hereditary and iatrogenic transthyretin amyloid neuropathy. *Neurology* 2017; 88: 2192-2197. PMID: [28490654](#)
57. Leflaucheur JP, Zouari HG, Gorram F, et al. The value of electrochemical skin conductance measurement using Sudoscan® in the assessment of patients with familial amyloid polyneuropathy. *Clin Neurophysiol* 2018; 129: 1565-1569. PMID: [29883834](#)
58. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using ^{99m}Tc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1076-1084. PMID: [16168294](#)
59. Hutt DF, Quigley AM, Page J, et al. Utility and limitations of 3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in systemic amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014; 15: 1289-1298. PMID: [24939945](#)
60. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014; 15: e538-e548. PMID: [25439696](#)
61. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 アミロイドーシスに関する調査研究班. アミロイドーシス診療ガイドライン 2010. 2010. <http://amyloidosis-research-committee.jp/wp-content/uploads/2018/02/guideline2010.pdf>
62. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis. *Am J Hematol* 2005; 79: 319-328. PMID: [16044444](#)
63. Berk JL, Keane J, Seldin DC, et al. Persistent pleural effusions in primary systemic amyloidosis: etiology and prognosis. *Chest* 2003; 124: 969-977. PMID: [12970025](#)
64. Feng D, Edwards WD, Oh JK, et al. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis. *Circulation* 2007; 116: 2420-2426. PMID: [17984380](#)
65. Cappelli F, Padeletti L, Acquafresca M, et al. Repeated systemic thromboembolism in a patient with severe cardiac AL amyloidosis without evidence of atrial fibrillation. *Intern Emerg Med* 2014; 9: 243-245. PMID: [23712555](#)
66. Ogawa H, Mizuno Y, Ohkawara S, et al. Cardiac amyloidosis presenting as microvascular angina: a case report. *Angiology* 2001; 52: 273-278. PMID: [11330510](#)
67. Sayed RH, Rogers D, Khan F, et al. A study of implanted cardiac rhythm recorders in advanced cardiac AL amyloidosis. *Eur Heart J* 2015; 36: 1098-1105. PMID: [25549725](#)
68. Reisinger J, Dubrey SW, Lavalley M, et al. Electrophysiologic abnormalities in AL (primary) amyloidosis with cardiac involvement. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1046-1051. PMID: [9316537](#)
69. 安東由喜雄 監修, 植田光晴 編. 最新 アミロイドーシスのすべて - 診療ガイドライン 2017 と Q&A. 医歯薬出版 2017.
70. Sekijima Y, Yazaki M, Ueda M, et al. First nationwide survey on systemic wild-type ATTR amyloidosis in Japan. *Amyloid* 2018; 25: 8-10. PMID: [29182024](#)
71. Pinney JH, Whelan CJ, Petrie A, et al. Senile systemic amyloidosis: clinical features at presentation and outcome. *J Am Heart Assoc* 2013; 2: e000098. PMID: [23608605](#)
72. 日本神経治療学会治療指針作成委員会. 標準の神経治療：手根管症候群. *神経治療学* 2008; 25: 63-84. <https://www.jsnt.gr.jp/guide-line/img/syukonkan.pdf>
73. Aus dem Siepen F, Hein S, Prestel S, et al. Carpal tunnel syndrome and spinal canal stenosis: harbingers of transthyretin amyloid cardiomyopathy? *Clin Res Cardiol* 2019; 108: 1324-1330. PMID: [30953182](#)
74. Geller HI, Singh A, Alexander KM, et al. Association between ruptured distal biceps tendon and wild-type transthyretin cardiac amyloidosis. *JAMA* 2017; 318: 962-963. PMID: [28898370](#)
75. Barge-Caballero G, López-Bargiela P, Pombo-Otero J, et al. Quadriceps tendon rupture in wild-type transthyretin amyloidosis (ATTRwt). *Eur Heart J* 2019; 40: 1307. PMID: [30863854](#)
76. Sekijima Y, Ueda M, Koike H, et al. Diagnosis and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy in Japan: red-flag symptom clusters and treatment algorithm. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13: 6. PMID: [29343286](#)
77. Rapezzi C, Quarta CC, Obici L, et al. Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective. *Eur Heart J* 2013; 34: 520-528. PMID: [22745357](#)
78. Maurer MS, Hanna M, Grogan M, et al. THAOS Investigators. Genotype and phenotype of transthyretin cardiac amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 161-172. PMID: [27386769](#)
79. Palma JA, Gonzalez-Duarte A, Kaufmann H. Orthostatic hypotension in hereditary transthyretin amyloidosis: epidemiology, diagnosis and management. *Clin Auton Res* 2019; 29 Suppl 1: 533-544. PMID: [31452021](#)
80. Obici L, Suhr OB. Diagnosis and treatment of gastrointestinal dysfunction in hereditary TTR amyloidosis. *Clin Auton Res* 2019; 29 Suppl 1: 555-563. PMID: [31452022](#)
81. Katzmman JA, Kyle RA, Benson J, et al. Screening panels for detection of monoclonal gammopathies. *Clin Chem* 2009; 55: 1517-1522. PMID: [19520758](#)
82. Palladini G, Russo P, Bosoni T, et al. Identification of amyloidogenic light chains requires the combination of serum-free light chain assay with immunofixation of serum and urine. *Clin Chem* 2009; 55: 499-504. PMID: [19131635](#)
83. Bradwell AR. Serum free light chain analysis (plus Hevylite), 6th edn. Binding Site Ltd., 2010.
84. Klaassen SHC, Tromp J, Nienhuis HLA, et al. Frequency of and prognostic significance of cardiac involvement at presentation in hereditary transthyretin-derived amyloidosis and the value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide. *Am J Cardiol* 2018; 121: 107-112. PMID: [29153245](#)
85. Arvanitis M, Koch CM, Chan GG, et al. Identification of transthyretin cardiac amyloidosis using serum retinol-binding protein 4 and a clinical prediction model. *JAMA Cardiol* 2017; 2: 305-313. PMID: [28196196](#)
86. Takashio S, Nagai T, Sugano Y, et al. NaDEF Investigators. Persistent increase in cardiac troponin T at hospital discharge predicts repeat hospitalization in patients with acute decompensated heart failure. *PLoS One* 2017; 12: e0173336. PMID: [28379962](#)
87. Januzzi JL, Mahler SA, Christenson RH, et al. Recommendations for Institutions Transitioning to High-Sensitivity Troponin Testing: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 1059-1077. PMID: [30798981](#)
88. Peretto F, Bergesio F, Grifoni E, et al. Different NT-proBNP circulating levels for different types of cardiac amyloidosis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2016; 17: 810-817. PMID: [26765991](#)
89. Arvanitis M, Simon S, Chan G, et al. Retinol binding protein 4 (RBP4) concentration identifies V122I transthyretin cardiac amyloidosis. *Amyloid* 2017; 24: 120-121. PMID: [28434357](#)
90. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2006; 354: 1362-1369. PMID: [16571879](#)
91. Phull P, Sanchurawala V, Connors LH, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance in systemic transthyretin amyloidosis (ATTR). *Amyloid* 2018; 25: 62-67. PMID: [29424556](#)
92. Cyrille NB, Goldsmith J, Alvarez J, et al. Prevalence and prognostic significance of low QRS voltage among the three main types of cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol* 2014; 114: 1089-1093. PMID: [25212550](#)
93. Senapati A, Sperry BW, Grodin JL, et al. Prognostic implication of

- relative regional strain ratio in cardiac amyloidosis. *Heart* 2016; 102: 748-754. PMID: [26830665](#)
94. Siepen FAD, Bauer R, Voss A, et al. Predictors of survival stratification in patients with wild-type cardiac amyloidosis. *Clin Res Cardiol* 2018; 107: 158-169. PMID: [28956153](#)
 95. Kristen AV, Perz JB, Schonland SO, et al. Non-invasive predictors of survival in cardiac amyloidosis. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 617-624. PMID: [17350331](#)
 96. Mussinelli R, Salinaro F, Alogna A, et al. Diagnostic and prognostic value of low QRS voltages in cardiac AL amyloidosis. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2013; 18: 271-280. PMID: [23714086](#)
 97. Carroll JD, Gaasch WH, McAdam KP. Amyloid cardiomyopathy: characterization by a distinctive voltage/mass relation. *Am J Cardiol* 1982; 49: 9-13. PMID: [6459025](#)
 98. Syed IS, Glockner JF, Feng D, et al. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 155-164. PMID: [20159642](#)
 99. Huang J, Zhao S, Chen Z, et al. Contribution of electrocardiogram in the differentiation of cardiac amyloidosis and nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Int Heart J* 2015; 56: 522-526. PMID: [26346516](#)
 100. Marume K, Takashio S, Nishi M, et al. Combination of commonly examined parameters is a useful predictor of positive 99 mTc-labeled pyrophosphate scintigraphy findings in elderly patients with suspected transthyretin cardiac amyloidosis. *Circ J* 2019; 83: 1698-1708. PMID: [31189791](#)
 101. Perlini S, Salinaro F, Cappelli F, et al. Prognostic value of fragmented QRS in cardiac AL amyloidosis. *Int J Cardiol* 2013; 167: 2156-2161. PMID: [22748496](#)
 102. Hirakawa K, Takashio S, Marume K, et al. Non-Val30Met mutation, septal hypertrophy, and cardiac denervation in patients with mutant transthyretin amyloidosis. *ESC Heart Fail* 2019; 6: 122-130. PMID: [30284755](#)
 103. Sanchis K, Cariou E, Colombat M, et al. Toulouse Amyloidosis Research Network collaborators. Atrial fibrillation and subtype of atrial fibrillation in cardiac amyloidosis: clinical and echocardiographic features, impact on mortality. *Amyloid* 2019; 26: 128-138. PMID: [31172799](#)
 104. Longhi S, Quarta CC, Milandri A, et al. Atrial fibrillation in amyloidotic cardiomyopathy: prevalence, incidence, risk factors and prognostic role. *Amyloid* 2015; 22: 147-155. PMID: [25997105](#)
 105. Binder C, Duca F, Stelzer PD, et al. Mechanisms of heart failure in transthyretin vs. light chain amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019; 20: 512-524. PMID: [30649240](#)
 106. Mints YY, Doros G, Berk JL, et al. Features of atrial fibrillation in wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: a systematic review and clinical experience. *ESC Heart Fail* 2018; 5: 772-779. PMID: [29916559](#)
 107. van den Berg MP, Mulder BA, Klaassen SHC, et al. Heart failure with preserved ejection fraction, atrial fibrillation, and the role of senile amyloidosis. *Eur Heart J* 2019; 40: 1287-1293. PMID: [30753432](#)
 108. Leone O, Boriani G, Chiappini B, et al. Amyloid deposition as a cause of atrial remodelling in persistent valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2004; 25: 1237-1241. PMID: [15246642](#)
 109. Kawamura S, Takahashi M, Ishihara T, et al. Incidence and distribution of isolated atrial amyloid: histologic and immunohistochemical studies of 100 aging hearts. *Pathol Int* 1995; 45: 335-342. PMID: [7647929](#)
 110. Röcken C, Peters B, Juenemann G, et al. Atrial amyloidosis: an arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2002; 106: 2091-2097. PMID: [12379579](#)
 111. Chew C, Ziady GM, Raphael MJ, et al. The functional defect in amyloid heart disease. The "stiff heart" syndrome. *Am J Cardiol* 1975; 36: 438-444. PMID: [1190048](#)
 112. Borer JS, Henry WL, Epstein SE. Echocardiographic observations in patients with systemic infiltrative disease involving the heart. *Am J Cardiol* 1977; 39: 184-188. PMID: [138357](#)
 113. Child JS, Krivokapich J, Abbasi AS. Increased right ventricular wall thickness on echocardiography in amyloid infiltrative cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1979; 44: 1391-1395. PMID: [506942](#)
 114. Child JS, Krivokapich J, Perloff JK. Effect of left ventricular size on mitral E point to ventricular septal separation in assessment of cardiac performance. *Am Heart J* 1981; 101: 797-805. PMID: [7234658](#)
 115. Siqueira-Filho AG, Cunha CL, Tajik AJ, et al. M-mode and two-dimensional echocardiographic features in cardiac amyloidosis. *Circulation* 1981; 63: 188-196. PMID: [7438392](#)
 116. Selvanayagam JB, Hawkins PN, Paul B, et al. Evaluation and management of the cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2101-2110. PMID: [18036445](#)
 117. Mohty D, Pradel S, Magne J, et al. Prevalence and prognostic impact of left-sided valve thickening in systemic light-chain amyloidosis. *Clin Res Cardiol* 2017; 106: 331-340. PMID: [27933393](#)
 118. Hamer JP, Janssen S, van Rijswijk MH, et al. Amyloid cardiomyopathy in systemic non-hereditary amyloidosis. Clinical, echocardiographic and electrocardiographic findings in 30 patients with AA and 24 patients with AL amyloidosis. *Eur Heart J* 1992; 13: 623-627. PMID: [1618203](#)
 119. Rahman JE, Helou EF, Gelzer-Bell R, et al. Noninvasive diagnosis of biopsy-proven cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 410-415. PMID: [15013123](#)
 120. Bhandari AK, Nanda NC. Myocardial texture characterization by two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* 1983; 51: 817-825. PMID: [6829442](#)
 121. Cueto-Garcia L, Reeder GS, Kyle RA, et al. Echocardiographic findings in systemic amyloidosis: spectrum of cardiac involvement and relation to survival. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 737-743. PMID: [4031287](#)
 122. Dubrey S, Pollak A, Skinner M, et al. Atrial thrombi occurring during sinus rhythm in cardiac amyloidosis: evidence for atrial electromechanical dissociation. *Br Heart J* 1995; 74: 541-544. PMID: [8562243](#)
 123. Feng D, Syed IS, Martinez M, et al. Intracardiac thrombosis and anticoagulation therapy in cardiac amyloidosis. *Circulation* 2009; 119: 2490-2497. PMID: [19414641](#)
 124. Klein AL, Hatle LK, Burstow DJ, et al. Doppler characterization of left ventricular diastolic function in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1017-1026. PMID: [2647814](#)
 125. Klein AL, Hatle LK, Taliercio CP, et al. Serial Doppler echocardiographic follow-up of left ventricular diastolic function in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 1135-1141. PMID: [2229760](#)
 126. Klein AL, Hatle LK, Taliercio CP, et al. Prognostic significance of Doppler measures of diastolic function in cardiac amyloidosis: A Doppler echocardiography study. *Circulation* 1991; 83: 808-816. PMID: [1999031](#)
 127. Koyama J, Ray-Sequin PA, Davidoff R, et al. Usefulness of pulsed tissue Doppler imaging for evaluating systolic and diastolic left ventricular function in patients with AL (primary) amyloidosis. *Am J Cardiol* 2002; 89: 1067-1071. PMID: [11988197](#)
 128. Palka P, Lange A, Donnelly JE, et al. Doppler tissue echocardiographic features of cardiac amyloidosis. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15: 1353-1360. PMID: [12415228](#)
 129. Koyama J, Davidoff R, Falk RH. Longitudinal myocardial velocity gradient derived from pulsed Doppler tissue imaging in AL amyloidosis: a sensitive indicator of systolic and diastolic dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 36-44. PMID: [14712185](#)
 130. Perugini E, Rapezzi C, Reggiani LB, et al. Comparison of ventricular long-axis function in patients with cardiac amyloidosis versus idiopathic restrictive cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2005; 95: 146-149. PMID: [15619416](#)
 131. Koyama J, Ray-Sequin PA, Falk RH. Longitudinal myocardial function assessed by tissue velocity, strain, and strain rate tissue Doppler echocardiography in patients with AL (primary) cardiac amyloidosis. *Circulation* 2003; 107: 2446-2452. PMID: [12743000](#)
 132. Bellavia D, Abraham TP, Pellikka PA, et al. Detection of left ventricular systolic dysfunction in cardiac amyloidosis with strain rate echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20: 1194-1202. PMID: [17596912](#)
 133. Ogiwara F, Koyama J, Ikeda S, et al. Comparison of the strain Doppler echocardiographic features of familial amyloid polyneuropathy (FAP) and light-chain amyloidosis. *Am J Cardiol* 2005; 95: 538-540. PMID: [15695150](#)
 134. Bellavia D, Pellikka PA, Abraham TP, et al. Evidence of impaired left ventricular systolic function by Doppler myocardial imaging in patients with systemic amyloidosis and no evidence of cardiac involvement by standard two-dimensional and Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1039-1045. PMID: [18359328](#)
 135. Koyama J, Falk RH. Prognostic significance of strain Doppler imaging in light-chain amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 333-342. PMID: [20394893](#)
 136. Bellavia D, Pellikka PA, Dispenzieri A, et al. Comparison of right ventricular longitudinal strain imaging, tricuspid annular plane systolic excursion, and cardiac biomarkers for early diagnosis of cardiac involvement and risk stratification in primary systemic (AL) amyloidosis: a 5-year cohort study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012; 13: 680-689. PMID: [22307866](#)
 137. Sun JP, Stewart WJ, Yang XS, et al. Differentiation of hypertrophic cardiomyopathy and cardiac amyloidosis from other causes of ventricular wall thickening by two-dimensional strain imaging echocardiography. *Am J Cardiol* 2009; 103: 411-415. PMID: [19166699](#)
 138. Di Bella G, Minutoli F, Pingitore A, et al. Endocardial and epicardial deformations in cardiac amyloidosis and hypertrophic cardiomyopa-

- thy: 2-D Feature Strain Echocardiography. *Circ J* 2011; 75: 1200-1208. PMID: [21427499](#)
139. Liu D, Hu K, Niemann M, et al. Effect of combined systolic and diastolic functional parameter assessment for differentiation of cardiac amyloidosis from other causes of concentric left ventricular hypertrophy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 1066-1072. PMID: [24100046](#)
 140. Phelan D, Thavandiranathan P, Popovic Z, 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. PMID: [24874973](#)
 141. Buss SJ, Emami M, Mereles D, et al. Longitudinal left ventricular function for prediction of survival in systemic light-chain amyloidosis: incremental value compared with clinical and biochemical markers. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1067-1076. PMID: [22883634](#)
 142. Barros-Gomes S, Williams B, Nkola LF, et al. Prognosis of light chain amyloidosis with preserved LVEF: Added value of 2D speckle-tracking echocardiography to the current prognostic staging system. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017; 10: 398-407. PMID: [27639764](#)
 143. Liu D, Hu K, Niemann M, et al. Impact of regional left ventricular function on outcome for patients with AL amyloidosis. *PLoS One* 2013; 8: e56923. PMID: [23520459](#)
 144. Minamisawa M, Koyama J, Sekijima Y, et al. Comparison of the standard and speckle tracking echocardiographic features of wild-type and mutated transthyretin cardiac amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016; 17: 402-410. PMID: [26873458](#)
 145. Henein MY, Suhr OB, Arvidsson S, et al. Reduced left atrial myocardial deformation irrespective of cavity size: a potential cause for atrial arrhythmia in hereditary transthyretin amyloidosis. *Amyloid* 2018; 25: 46-53. PMID: [29369708](#)
 146. Nochioka K, Quarta CC, Claggett B, et al. Left atrial structure and function in cardiac amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017; 18: 1128-1137. PMID: [28637305](#)
 147. Vitarelli A, Lai S, Petrucci MT, et al. Biventricular assessment of light-chain amyloidosis using 3D speckle tracking echocardiography: Differentiation from other forms of myocardial hypertrophy. *Int J Cardiol* 2018; 271: 371-377. PMID: [30049493](#)
 148. Mohty D, Petitalot V, Magne J, et al. Left atrial function in patients with light chain amyloidosis: A transthoracic 3D speckle tracking imaging study. *J Cardiol* 2018; 71: 419-427. PMID: [29153741](#)
 149. Martinez-Naharro A, Treibel TA, Abdel-Gadir A, et al. Magnetic resonance in transthyretin cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 466-477. PMID: [28728692](#)
 150. Fattori R, Rocchi G, Celletti F, et al. Contribution of magnetic resonance imaging in the differential diagnosis of cardiac amyloidosis and symmetric hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1998; 136: 824-830. PMID: [9812077](#)
 151. Maceira AM, Prasad SK, Hawkins PN, et al. Cardiovascular magnetic resonance and prognosis in cardiac amyloidosis. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008; 10: 54. PMID: [19032744](#)
 152. Wan K, Sun J, Yang D, et al. Left ventricular myocardial deformation on cine MR images: Relationship to severity of disease and prognosis in light-chain amyloidosis. *Radiology* 2018; 288: 73-80. PMID: [29664336](#)
 153. Austin BA, Tang WH, Rodriguez ER, et al. Delayed hyper-enhancement magnetic resonance imaging provides incremental diagnostic and prognostic utility in suspected cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2: 1369-1377. PMID: [20083070](#)
 154. Fontana M, Pica S, Reant P, et al. Prognostic value of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation* 2015; 132: 1570-1579. PMID: [26362631](#)
 155. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *J Cardiovasc Magn Reson* 2017; 19: 75. PMID: [28992817](#)
 156. Fontana M, Banyersad SM, Treibel TA, et al. Native T1 mapping in transthyretin amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 157-165. PMID: [24412190](#)
 157. Karamitsos TD, Piechnik SK, Banyersad SM, et al. Noncontrast T1 mapping for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 488-497. PMID: [23498672](#)
 158. Martinez-Naharro A, Kotecha T, Norrington K, et al. Native T1 and extracellular volume in transthyretin amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12: 810-819. PMID: [29550324](#)
 159. Banyersad SM, Fontana M, Maestrini V, et al. T1 mapping and survival in systemic light-chain amyloidosis. *Eur Heart J* 2015; 36: 244-251. PMID: [25411195](#)
 160. Fontana M, Banyersad SM, Treibel TA, et al. Differential myocyte responses in patients with cardiac transthyretin amyloidosis and light-chain amyloidosis: a cardiac MR imaging study. *Radiology* 2015; 277: 388-397. PMID: [25997029](#)
 161. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMIMI 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. PMID: [31468376](#)
 162. Banyersad SM, Sado DM, Flett AS, et al. Quantification of myocardial extracellular volume fraction in systemic AL amyloidosis: an equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 34-39. PMID: [23192846](#)
 163. Oda S, Utsunomiya D, Morita K, et al. Cardiovascular magnetic resonance myocardial T1 mapping to detect and quantify cardiac involvement in familial amyloid polyneuropathy. *Eur Radiol* 2017; 27: 4631-4638. PMID: [28477167](#)
 164. Kotecha T, Martinez-Naharro A, Treibel TA, et al. Myocardial Edema and Prognosis in Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 2919-2931. PMID: [29929616](#)
 165. Ridouani F, Damy T, Tacher V, et al. Myocardial native T2 measurement to differentiate light-chain and transthyretin cardiac amyloidosis and assess prognosis. *J Cardiovasc Magn Reson* 2018; 20: 58. PMID: [30115079](#)
 166. Oda S, Utsunomiya D, Nakaura T, et al. Identification and assessment of cardiac amyloidosis by myocardial strain analysis of cardiac magnetic resonance imaging. *Circ J* 2017; 81: 1014-1021. PMID: [28367859](#)
 167. Avituz N, Satriano A, Afzal M, et al. 3D myocardial deformation analysis from cine MRI as a marker of amyloid protein burden in cardiac amyloidosis: validation versus T1 mapping. *Int J Cardiovasc Imaging* 2018; 34: 1937-1946. PMID: [30014362](#)
 168. Oda S, Emoto T, Nakaura T, et al. Myocardial late iodine enhancement and extracellular volume quantification with dual-layer spectral detector dual-energy cardiac CT. *Radiol Cardiothorac Imaging* 2019; 1: rct.2019180003.
 169. Bandula S, White SK, Flett AS, et al. Measurement of myocardial extracellular volume fraction by using equilibrium contrast-enhanced CT: validation against histologic findings. *Radiology* 2013; 269: 396-403. PMID: [23878282](#)
 170. Oda S, Nakaura T, Utsunomiya D, et al. Late iodine enhancement and myocardial extracellular volume quantification in cardiac amyloidosis by using dual-energy cardiac computed tomography performed on a dual-layer spectral detector scanner. *Amyloid* 2018; 25: 137-138. PMID: [29308670](#)
 171. Ohta Y, Kitao S, Watanabe T, et al. Measurement of myocardial extracellular volume fraction from iodine density images using single-source, dual-energy computed tomography: a feasibility study. *J Comput Assist Tomogr* 2017; 41: 750-756. PMID: [28240638](#)
 172. Treibel TA, Bandula S, Fontana M, et al. Extracellular volume quantification by dynamic equilibrium cardiac computed tomography in cardiac amyloidosis. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2015; 9: 585-592. PMID: [26209459](#)
 173. Chevance V, Damy T, Tacher V, et al. Myocardial iodine concentration measurement using dual-energy computed tomography for the diagnosis of cardiac amyloidosis: a pilot study. *Eur Radiol* 2018; 28: 816-823. PMID: [28812126](#)
 174. Ruberg FL, Miller EJ. Nuclear tracers for transthyretin cardiac amyloidosis: time to bone up? *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 162-164. PMID: [23512778](#)
 175. Treglia G, Glaudemans AWJM, Bertagna F, et al. Diagnostic accuracy of bone scintigraphy in the assessment of cardiac transthyretin-related amyloidosis: a bivariate meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; 45: 1945-1955. PMID: [29687207](#)
 176. Cappelli F, Gallini C, Di Mario C, et al. Accuracy of ^{99m}Tc-Hydroxymethylene diphosphonate scintigraphy for diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis. *J Nucl Cardiol* 2019; 26: 497-504. PMID: [28537040](#)
 177. Coutinho MC, Cortez-Dias N, Cantinho G, et al. Reduced myocardial 123-iodine metaiodobenzylguanidine uptake: a prognostic marker in familial amyloid polyneuropathy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 627-636. PMID: [23833285](#)
 178. Lee SP, Lee ES, Choi H, et al. ¹¹C-Pittsburgh B PET imaging in cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015; 8: 50-59. PMID: [25499132](#)
 179. Park MA, Padera RF, Belanger A, et al. ¹⁸F-florbetapir binds specifically to myocardial light chain and transthyretin amyloid deposits: Autoradiography Study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015; 8: e002954. PMID: [26259579](#)
 180. Law WP, Wang WY, Moore PT, et al. Cardiac amyloid imaging with ¹⁸F-florbetaben PET: a pilot study. *J Nucl Med* 2016; 57: 1733-1739.

- PMID: [27307344](#)
181. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015; 46: 903-975. PMID: [26318161](#)
 182. Houston BA, Tedford RJ. What we talk about when we talk about the wedge pressure. *Circ Heart Fail* 2017; 10: e004450. PMID: [28912264](#)
 183. Ghostine S, Caussin C, Habis M, et al. Non-invasive diagnosis of ischaemic heart failure using 64-slice computed tomography. *Eur Heart J* 2008; 29: 2133-2140. PMID: [18385120](#)
 184. Mueller PS, Edwards WD, Gertz MA. Symptomatic ischemic heart disease resulting from obstructive intramural coronary amyloidosis. *Am J Med* 2000; 109: 181-188. PMID: [10974179](#)
 185. Neben-Wittich MA, Wittich CM, Mueller PS, et al. Obstructive intramural coronary amyloidosis and myocardial ischemia are common in primary amyloidosis. *Am J Med* 2005; 118: 1287. PMID: [16271914](#)
 186. Wittich CM, Neben-Wittich MA, Mueller PS, et al. Deposition of amyloid proteins in the epicardial coronary arteries of 58 patients with primary systemic amyloidosis. *Cardiovasc Pathol* 2007; 16: 75-78. PMID: [17317539](#)
 187. Budoff MJ, Cohen MC, Garcia MJ, et al. ACCF/AHA clinical competence statement on cardiac imaging with computed tomography and magnetic resonance. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/American College of Physicians Task Force on Clinical Competence and Training. *Circulation* 2005; 112: 598-617. PMID: [16046290](#)
 188. Ishibashi-Ueda H, Matsuyama TA, Ohta-Ogo K, et al. Significance and value of endomyocardial biopsy based on our own experience. *Circ J* 2017; 81: 417-426. PMID: [28331134](#)
 189. Hiramitsu S, Hiroe M, Uemura A, et al. National survey of the use of endomyocardial biopsy in Japan. *Jpn Circ J* 1998; 62: 909-912. PMID: [9890204](#)
 190. Yilmaz A, Kindermann I, Kindermann M, et al. Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy: differences in complication rate and diagnostic performance. *Circulation* 2010; 122: 900-909. PMID: [20713901](#)
 191. Fine NM, Arruda-Olson AM, Dispenzieri A, et al. Yield of noncardiac biopsy for the diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol* 2014; 113: 1723-1727. PMID: [24698461](#)
 192. Leone O, Veinot JP, Angelini A, et al. 2011 consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol* 2012; 21: 245-274. PMID: [22137237](#)
 193. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1914-1931. PMID: [17980265](#)
 194. Damy T, Costes B, Hagège AA, et al. Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. *Eur Heart J* 2016; 37: 1826-1834. PMID: [26537620](#)
 195. Vermeer AMC, Janssen A, Boersma PC, et al. Transthyretin amyloidosis: a phenocopy of hypertrophic cardiomyopathy. *Amyloid* 2017; 24: 87-91. PMID: [28475415](#)
 196. Maurizi N, Rella V, Fumagalli C, et al. Prevalence of cardiac amyloidosis among adult patients referred to tertiary centres with an initial diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2020; 300: 191-195. PMID: [31371117](#)
 197. Helder MR, Schaff HV, Nishimura RA, et al. Impact of incidental amyloidosis on the prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy undergoing septal myectomy for left ventricular outflow tract obstruction. *Am J Cardiol* 2014; 114: 1396-1399. PMID: [25217455](#)
 198. Westermark P, Benson L, Olofsson BO, et al. Fine needle aspiration biopsy of abdominal subcutaneous fat tissue for the diagnosis and typing of amyloidosis. In: Glenner GG, Osserman EF, Benditt EP, et al. *Amyloidosis*. Springer, 1986: 613-615.
 199. Garcia Y, Collins AB, Stone JR. Abdominal fat pad excisional biopsy for the diagnosis and typing of systemic amyloidosis. *Hum Pathol* 2018; 72: 71-79. PMID: [29133141](#)
 200. van Gameren II, Hazenberg BP, Bijzet J, et al. Diagnostic accuracy of subcutaneous abdominal fat tissue aspiration for detecting systemic amyloidosis and its utility in clinical practice. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2015-2021. PMID: [16732553](#)
 201. Quarta CC, Gonzalez-Lopez E, Gilbertson JA, et al. Diagnostic sensitivity of abdominal fat aspiration in cardiac amyloidosis. *Eur Heart J* 2017; 38: 1905-1908. PMID: [28605421](#)
 202. Ikeda S, Sekijima Y, Tojo K, et al. Diagnostic value of abdominal wall fat pad biopsy in senile systemic amyloidosis. *Amyloid* 2011; 18: 211-215. PMID: [22004460](#)
 203. Takashio S, Izumiya Y, Jinnin M, et al. Diagnostic and prognostic value of subcutaneous tissue biopsy in patients with cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol* 2012; 110: 1507-1511. PMID: [22863178](#)
 204. Jamet MP, Gnemmi V, Hachulla E, et al. Distinctive patterns of transthyretin amyloid in salivary tissue: a clinicopathologic study of 92 patients with amyloid-containing minor salivary gland biopsies. *Am J Surg Pathol* 2015; 39: 1035-1044. PMID: [25828388](#)
 205. Suzuki T, Kusumoto S, Yamashita T, et al. Labial salivary gland biopsy for diagnosing immunoglobulin light chain amyloidosis: a retrospective analysis. *Ann Hematol* 2016; 95: 279-285. PMID: [26555284](#)
 206. Hachulla E, Janin A, Flipo RM, et al. Labial salivary gland biopsy is a reliable test for the diagnosis of primary and secondary amyloidosis. A prospective clinical and immunohistologic study in 59 patients. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 691-697. PMID: [7683882](#)
 207. Do Amaral B, Coelho T, Sousa A, et al. Usefulness of labial salivary gland biopsy in familial amyloid polyneuropathy Portuguese type. *Amyloid* 2009; 16: 232-238. PMID: [19922336](#)
 208. Lechapt-Zalcman E, Authier FJ, Creange A, et al. Labial salivary gland biopsy for diagnosis of amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve* 1999; 22: 105-107. PMID: [9883863](#)
 209. Tada S, Iida M, Iwashita A, et al. Endoscopic and biopsy findings of the upper digestive tract in patients with amyloidosis. *Gastrointest Endosc* 1990; 36: 10-14. PMID: [2311879](#)
 210. Iida T, Yamano H, Nakase H. Systemic amyloidosis with gastrointestinal involvement: Diagnosis from endoscopic and histological views. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33: 583-590. PMID: [28940821](#)
 211. Li T, Huang X, Cheng S, et al. Utility of abdominal skin plus subcutaneous fat and rectal mucosal biopsy in the diagnosis of AL amyloidosis with renal involvement. *PLoS One* 2017; 12: e0185078. PMID: [28926601](#)
 212. Shimazaki C, Hata H, Iida S, et al. Nationwide survey of 741 patients with systemic amyloid light-chain amyloidosis in Japan. *Intern Med* 2018; 57: 181-187. PMID: [29093404](#)
 213. Ikeda SI, Makishita H, Oguchi K, et al. Gastrointestinal amyloid deposition in familial amyloid polyneuropathy. *Neurology* 1982; 32: 1364-1368. PMID: [6890642](#)
 214. Yoshimatsu S, Ando Y, Terazaki H, et al. Endoscopic and pathological manifestations of the gastrointestinal tract in familial amyloidotic polyneuropathy type I (Met30). *J Intern Med* 1998; 243: 65-72. PMID: [9487333](#)
 215. Swan N, Skinner M, O'Hara CJ. Bone marrow core biopsy specimens in AL (primary) amyloidosis: a morphologic and immunohistochemical study of 100 cases. *Am J Clin Pathol* 2003; 120: 610-616. PMID: [14560572](#)
 216. Kimmich C, Schönland S, Kräker S, et al. Amyloid in bone marrow smears in systemic light-chain amyloidosis. *Amyloid* 2017; 24: 52-59. PMID: [28434267](#)
 217. Sobue G, Nakao N, Murakami K, et al. Type I familial amyloid polyneuropathy: A pathological study of the peripheral nervous system. *Brain* 1990; 113: 903-919. PMID: [2168781](#)
 218. Said G. Familial amyloid polyneuropathy: mechanisms leading to nerve degeneration. *Amyloid* 2003; 10 Suppl 1: 7-12. PMID: [14640035](#)
 219. Kyle RA, Greipp PR, O'Fallon WM. Primary systemic amyloidosis: multivariate analysis for prognostic factors in 168 cases. *Blood* 1986; 68: 220-224. PMID: [3719098](#)
 220. Sekijima Y, Uchiyama S, Tojo K, et al. High prevalence of wild-type transthyretin deposition in patients with idiopathic carpal tunnel syndrome: a common cause of carpal tunnel syndrome in the elderly. *Hum Pathol* 2011; 42: 1785-1791. PMID: [21733562](#)
 221. Yanagisawa A, Ueda M, Sueyoshi T, et al. Amyloid deposits derived from transthyretin in the ligamentum flavum as related to lumbar spinal canal stenosis. *Mod Pathol* 2015; 28: 201-207. PMID: [25189643](#)
 222. Koike H, Morozumi S, Kawagashira Y, et al. The significance of carpal tunnel syndrome in transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy. *Amyloid* 2009; 16: 142-148. PMID: [19626479](#)
 223. 河村俊治. 心アミロイドーシス. 病理と臨床 2011; 29: 137-141.
 224. 病理組織標本の観察法 b) 電子顕微鏡的評価. 心筋生検研究会編. 診断モダリティとしての心筋病理. 南江堂 2017.
 225. 星井嘉信, 石原得博. 生検部位の選択とアミロイド蛋白の免疫組織化学的判定法. 池田修一編. アミロイドーシスの基礎と臨床. 金原出版 2005.
 226. Hoshii Y, Setoguchi M, Iwata T, et al. Useful polyclonal antibodies against synthetic peptides corresponding to immunoglobulin light

- chain constant region for immunohistochemical detection of immunoglobulin light chain amyloidosis. *Pathol Int* 2001; 51: 264-270. PMID: [11350608](#)
227. Tachibana N, Tokuda T, Yoshida K, et al. Usefulness of MALDUTOF mass spectrometry of immunoprecipitated serum variant transthyretin in the diagnosis of familial amyloid polyneuropathy. *Amyloid* 1999; 6: 282-288. PMID: [10611950](#)
 228. Yazaki M, Fushimi T, Tokuda T, et al. A patient with severe renal amyloidosis associated with an immunoglobulin γ -heavy chain fragment. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: e22.1-e22.6 PMID: [15112195](#)
 229. Yoshinaga T, Yazaki M, Sekijima Y, et al. The pathological and biochemical identification of possible seed-lesions of transmitted transthyretin amyloidosis after domino liver transplantation. *J Pathol Clin Res* 2016; 2: 72-79. PMID: [27499917](#)
 230. Sethi S, Theis JD, Vrana JA, et al. Laser microdissection and proteomic analysis of amyloidosis, cryoglobulinemic GN, fibrillary GN, and immunotactoid glomerulopathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 915-921. PMID: [23411427](#)
 231. Gilbertson JA, Theis JD, Vrana JA, et al. A comparison of immunohistochemistry and mass spectrometry for determining the amyloid fibril protein from formalin-fixed biopsy tissue. *J Clin Pathol* 2015; 68: 314-317. PMID: [25637636](#)
 232. 日本医学会. 医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン. 2011. <http://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.html>
 233. Jacobson DR, Pastore R, Pool S, et al. Revised transthyretin Ile 122 allele frequency in African-Americans. *Hum Genet* 1996; 98: 236-238. PMID: [8698351](#)
 234. Yoshinaga T, Yazaki M, Ohno M, et al. Cardiac amyloidosis associated with amyloidogenic transthyretin V122I variant in an elderly Japanese woman. *Circ J* 2017; 81: 893-894. PMID: [28090011](#)
 235. Sekijima Y. Hereditary Transthyretin Amyloidosis. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. editors. *GeneReviews*. University of Washington, Updated 2018 Dec 20.
 236. Tanaka K, Sekijima Y, Yoshida K, et al. Follow-up nationwide survey on predictive genetic testing for late-onset hereditary neurological diseases in Japan. *J Hum Genet* 2013; 58: 560-563. PMID: [23635952](#)
 237. 田中敬子, 関島良樹, 吉田邦広, 他. 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部における遺伝性神経筋疾患の発症前診断の現状. *臨床神経学* 2013; 53: 196-204.
 238. Conceição I, Damy T, Romero M, et al. Early diagnosis of ATTR amyloidosis through targeted follow-up of identified carriers of TTR gene mutations. *Amyloid* 2019; 26: 3-9. PMID: [30793974](#)
 239. Ternacle J, Krapf L, Mohty D, et al. Aortic stenosis and cardiac amyloidosis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 2638-2651. PMID: [31753206](#)
 240. Galat A, Guellich A, Bodez D, et al. Aortic stenosis and transthyretin cardiac amyloidosis: the chicken or the egg? *Eur Heart J* 2016; 37: 3525-3531. PMID: [26908951](#)
 241. Treibel TA, Fontana M, Gilbertson JA, et al. Occult transthyretin cardiac amyloid in severe calcific aortic stenosis: prevalence and prognosis in patients undergoing surgical aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016; 9: e005066. PMID: [27511979](#)
 - 241a. Scully PR, Treibel TA, Fontana M, et al. Prevalence of cardiac amyloidosis in patients referred for transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 463-464. PMID: [29389364](#)
 242. Fitzmaurice GJ, Wishart V, Graham AN. An unexpected mortality following cardiac surgery: a post-mortem diagnosis of cardiac amyloidosis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 61: 417-421. PMID: [23086612](#)
 243. Monticelli FC, Kunz SN, Keller T, et al. Cardiac amyloidosis as a potential risk factor for transapical transcatheter aortic valve implantation. *J Card Surg* 2014; 29: 623-624. PMID: [24641304](#)
 244. Cavalcante JL, Rijal S, Abdelkarim I, et al. Cardiac amyloidosis is prevalent in older patients with aortic stenosis and carries worse prognosis. *J Cardiovasc Magn Reson* 2017; 19: 98. PMID: [29212513](#)
 245. Oda S, Takashio S, Nagamatsu S, et al. Myocardial extracellular volume quantification using CT for the identification of occult cardiac amyloidosis in patients with severe aortic stenosis referred for transcatheter aortic valve replacement. *Amyloid* 2019; 26: 97-98. PMID: [31074297](#)
 246. Kristen AV, Schnabel PA, Winter B, et al. High prevalence of amyloid in 150 surgically removed heart valves: a comparison of histological and clinical data reveals a correlation to atheroinflammatory conditions. *Cardiovasc Pathol* 2010; 19: 228-235. PMID: [19502085](#)
 247. Grogan M, Dispenzieri A. Natural history and therapy of AL cardiac amyloidosis. *Heart Fail Rev* 2015; 20: 155-162. PMID: [25447844](#)
 248. Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, et al. Diagnosis, prognosis, and therapy of transthyretin amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 2451-2466. PMID: [26610878](#)
 249. Inomata T, Ikeda Y, Kida K, et al. Kanagawa Aquaresis Investigators. Effects of additive tolvaptan vs. increased furosemide on heart failure with diuretic resistance and renal impairment: results from the K-STAR Study. *Circ J* 2017; 82: 159-167. PMID: [28835586](#)
 250. Ditttrich T, Benner A, Kimmich C, et al. Performance analysis of AL amyloidosis cardiac biomarker staging systems with special focus on renal failure and atrial arrhythmia. *Haematologica* 2019; 104: 1451-1459. PMID: [30655373](#)
 251. El-Am EA, Dispenzieri A, Melduni RM, et al. Direct current cardioversion of atrial arrhythmias in adults with cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 589-597. PMID: [30732713](#)
 252. 日本循環器学会/日本不整脈心電学会. 2020年改訂版 不整脈の薬物治療ガイドライン. 2020. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2020_Ono.pdf
 253. Van Gelder IC, Groenewald HF, Crijns HJ, et al. RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010; 362: 1363-1373. PMID: [20231232](#)
 254. 日本循環器学会, 日本不整脈心電学会. 不整脈非薬物治療ガイドライン (2018年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2018_kurita_nogami.pdf
 255. Tan NY, Mohsin Y, Hodge DO, et al. Catheter ablation for atrial arrhythmias in patients with cardiac amyloidosis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016; 27: 1167-1173. PMID: [27422772](#)
 256. Cheng Z, Zhu K, Tian Z, et al. The findings of electrocardiography in patients with cardiac amyloidosis. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2013; 18: 157-162. PMID: [23530486](#)
 257. Algalarrondo V, Dinanian S, Juin C, et al. Prophylactic pacemaker implantation in familial amyloid polyneuropathy. *Heart Rhythm* 2012; 9: 1069-1075. PMID: [22387306](#)
 258. Falk RH, Rubinow A, Cohen AS. Cardiac arrhythmias in systemic amyloidosis: correlation with echocardiographic abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 107-113. PMID: [6317729](#)
 259. Wright JR, Calkins E. Clinical-pathologic differentiation of common amyloid syndromes. *Medicine (Baltimore)* 1981; 60: 429-448. PMID: [7031413](#)
 260. Kristen AV, Dengler TJ, Hegenbart U, et al. Prophylactic implantation of cardioverter-defibrillator in patients with severe cardiac amyloidosis and high risk for sudden cardiac death. *Heart Rhythm* 2008; 5: 235-240. PMID: [18242546](#)
 261. Kojima T, Fujii K, Suzuki T, et al. Anti-arrhythmic device therapy has limits in improving the prognosis of patients with cardiac amyloidosis. *J Arrhythmia* 2012; 28: 242-246.
 262. Shimizu A, Nitta T, Kurita T, et al. Actual conditions of implantable defibrillation therapy over 5 years in Japan. *J Arrhythmia* 2012; 28: 263-272.
 263. Varr BC, Zarafshar S, Coakley T, et al. Implantable cardioverter-defibrillator placement in patients with cardiac amyloidosis. *Heart Rhythm* 2014; 11: 158-162. PMID: [24121001](#)
 264. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): AL amyloidosis version 1. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/amyloidosis.pdf
 265. Wechalekar AD, Gillmore JD, Bird J, et al. BCSH Committee. Guidelines on the management of AL amyloidosis. *Br J Haematol* 2015; 168: 186-206. PMID: [25303672](#)
 266. Cibeira MT, Sanchowala V, Seldin DC, et al. Outcome of AL amyloidosis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation: long-term results in a series of 421 patients. *Blood* 2011; 118: 4346-4352. PMID: [21828140](#)
 267. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Trends in day 100 and 2-year survival after auto-SCT for AL amyloidosis: outcomes before and after 2006. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46: 970-975. PMID: [20935685](#)
 268. Sidiqi MH, Aljama MA, Buadi FK, et al. Stem cell transplantation for light chain amyloidosis: decreased early mortality over time. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1323-1329. PMID: [29558277](#)
 269. Cohen AD, Zhou P, Chou J, et al. Risk-adapted autologous stem cell transplantation with adjuvant dexamethasone ± thalidomide for systemic light-chain amyloidosis: results of a phase II trial. *Br J Haematol* 2007; 139: 224-233. PMID: [17897298](#)
 270. Cordes S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Ten-year survival after autologous stem cell transplantation for immunoglobulin light chain amyloidosis. *Cancer* 2012; 118: 6105-6109. PMID: [22707405](#)
 271. Jaccard A, Moreau P, Leblond V, et al. Myélome Autogreffe (MAG) and Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) Intergroup. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 1083-1093. PMID: [17855669](#)
 272. Tsukada N, Ikeda M, Shingaki S, et al. High-dose melphalan and autologous stem cell transplantation for systemic light-chain amyloidosis: a single institution retrospective analysis of 40 cases. *Int J Hematol* 2016; 103: 299-305. PMID: [26703787](#)

273. Dispenzieri A, Lacy MQ, Kyle RA, et al. Eligibility for hematopoietic stem-cell transplantation for primary systemic amyloidosis is a favorable prognostic factor for survival. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3350-3356. PMID: [11454882](#)
274. Wechalekar AD, Hawkins PN, Gillmore JD. Perspectives in treatment of AL amyloidosis. *Br J Haematol* 2008; 140: 365-377. PMID: [18162121](#)
275. Sher T, Dispenzieri A, Gertz MA. Evolution of hematopoietic cell transplantation for immunoglobulin light chain amyloidosis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22: 796-801. PMID: [26475727](#)
276. Palladini G, Perfetti V, Obici L, et al. Association of melphalan and high-dose dexamethasone is effective and well tolerated in patients with AL (primary) amyloidosis who are ineligible for stem cell transplantation. *Blood* 2004; 103: 2936-2938. PMID: [15070667](#)
277. Mikhael JR, Schuster SR, Jimenez-Zepeda VH, et al. Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBorD) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis. *Blood* 2012; 119: 4391-4394. PMID: [22331188](#)
278. Venner CP, Lane T, Foad D, et al. Cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone therapy in AL amyloidosis is associated with high clonal response rates and prolonged progression-free survival. *Blood* 2012; 119: 4387-4390. PMID: [22331187](#)
279. Venner CP, Gillmore JD, Sachchithanatham S, et al. A matched comparison of cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone (CVD) versus risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone (CTD) in AL amyloidosis. *Leukemia* 2014; 28: 2304-2310. PMID: [25027514](#)
280. Holmgren G, Ericzon BG, Groth CG, et al. Clinical improvement and amyloid regression after liver transplantation in hereditary transthyretin amyloidosis. *Lancet* 1993; 341: 1113-1116. PMID: [8097803](#)
281. Holmgren G, Steen L, Ekstedt J, et al. Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-met³⁰). *Clin Genet* 1991; 40: 242-246. PMID: [1685359](#)
282. Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry and Domino Liver Transplant Registry. <http://www.fapwtr.org/>
283. Herlenius G, Wilczek HE, Larsson M, et al. Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry. Ten years of international experience with liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: results from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry. *Transplantation* 2004; 77: 64-71. PMID: [14724437](#)
284. Ericzon BG, Wilczek HE, Larsson M, et al. Liver transplantation for hereditary transthyretin amyloidosis: after 20 years still the best therapeutic alternative? *Transplantation* 2015; 99: 1847-1854. PMID: [26308415](#)
285. Wilczek HE, Larsson M, Ericzon BG. Reporting members of the FAPWTR. Long-term data from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry (FAPWTR). *Amyloid* 2011; 18 Suppl 1: 193-195. PMID: [21838484](#)
286. Okamoto S, Wixner J, Obayashi K, et al. Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: impact on Swedish patients' survival. *Liver Transpl* 2009; 15: 1229-1235. PMID: [19790145](#)
287. Okamoto S, Zhao Y, Lindqvist P, et al. Development of cardiomyopathy after liver transplantation in Swedish hereditary transthyretin amyloidosis (ATTR) patients. *Amyloid* 2011; 18: 200-205. PMID: [22080763](#)
288. Tsuchiya A, Yazaki M, Kametani F, et al. Marked regression of abdominal fat amyloid in patients with familial amyloid polyneuropathy during long-term follow-up after liver transplantation. *Liver Transpl* 2008; 14: 563-570. PMID: [18383093](#)
289. Takei Y, Ikeda S, Hashikura Y, et al. Partial-liver transplantation to treat familial amyloid polyneuropathy: follow-up of 11 patients. *Ann Intern Med* 1999; 131: 592-595. PMID: [10523220](#)
290. Yazaki M, Tokuda T, Nakamura A, et al. Cardiac amyloid in patients with familial amyloid polyneuropathy consists of abundant wild-type transthyretin. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 274: 702-706. PMID: [10924339](#)
291. Sakashita N, Kagawa S, Date R, et al. Marked cardiomegaly in a patient with familial amyloidotic polyneuropathy after orthotopic liver transplantation: a case study. *Pathol Int* 2013; 63: 260-265. PMID: [23714253](#)
292. Liepnieks JJ, Benson MD. Progression of cardiac amyloid deposition in hereditary transthyretin amyloidosis patients after liver transplantation. *Amyloid* 2007; 14: 277-282. PMID: [17968687](#)
293. Maia LF, Magalhães R, Freitas J, et al. CNS involvement in V30M transthyretin amyloidosis: clinical, neuropathological and biochemical findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 159-167. PMID: [25091367](#)
294. Sekijima Y, Yazaki M, Oguchi K, et al. Cerebral amyloid angiopathy in posttransplant patients with hereditary ATTR amyloidosis. *Neurology* 2016; 87: 773-781. PMID: [27466465](#)
295. Buxbaum JN, Brannagan T, Buades-Reinés J, et al. Transthyretin deposition in the eye in the era of effective therapy for hereditary ATTRV30M amyloidosis. *Amyloid* 2019; 26: 10-14. PMID: [30675806](#)
296. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2012; 79: 785-792. PMID: [22843282](#)
297. Berk JL, Suhr OB, Obici L, et al. Diflunisal Trial Consortium. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 2658-2667. PMID: [24368466](#)
298. Episkopou V, Maeda S, Nishiguchi S, et al. Disruption of the transthyretin gene results in mice with depressed levels of plasma retinol and thyroid hormone. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 2375-2379. PMID: [8384721](#)
299. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 2018; 379: 11-21. PMID: [29972753](#)
300. Solomon SD, Adams D, Kristen A, et al. Effects of patisiran, an RNA interference therapeutic, on cardiac parameters in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis: Analysis of the APOLLO Study. *Circulation* 2019; 139: 431-443. PMID: [30586695](#)
301. Minamisawa M, Claggett B, Adams D, et al. Association of patisiran, an RNA interference therapeutic, with regional left ventricular myocardial strain in hereditary transthyretin amyloidosis: The APOLLO Study. *JAMA Cardiol* 2019; 4: 466-472. PMID: [30878017](#)
302. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 2018; 379: 22-31. PMID: [29972757](#)
303. Ochi Y, Kubo T, Nakashima Y, et al. Integrated diagnostic approach to wild-type transthyretin cardiac amyloidosis with the use of high-sensitivity cardiac troponin T measurement and ^{99m}Tc-pyrophosphate scintigraphy. *J Cardiol* 2020; 75: 12-19. PMID: [31324572](#)
304. Tsutsui Y, Kubota T, Kato S, et al. Utility of ^{99m}Tc-pyrophosphate scintigraphy in diagnosing transthyretin cardiac amyloidosis in real-world practice. *Circ Rep* 2019; 1: 277-285.
305. Emdin M, Aimo A, Rapezzi C, et al. Treatment of cardiac transthyretin amyloidosis: an update. *Eur Heart J* 2019; 40: 3699-3706. PMID: [31111153](#)
306. Falk RH, Alexander KM, Liao R, et al. AL (Light-Chain) cardiac amyloidosis: A review of diagnosis and therapy. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 1323-1341. PMID: [27634125](#)
307. Witteles RM, Bokhari S, Damy T, et al. Screening for transthyretin amyloid cardiomyopathy in everyday practice. *JACC Heart Fail* 2019; 7: 709-716. PMID: [31302046](#)
308. 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. PMID: [31171094](#)
309. 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 2 of 2-Diagnostic criteria and appropriate utilization. *J Nucl Cardiol* 2019 Aug 29. doi: 10.1007/s12350-019-01761-5. [Epub ahead of print] PMID: [31468377](#)
310. Endo J, Sano M, Izumiya Y, et al. A Statement on the appropriate administration of tafamidis in patients with transthyretin cardiac amyloidosis. *Circ J* 2019; 84: 15-17. PMID: [31735731](#)
311. 日本循環器学会. トランスサイレチン型心アミロイドーシス症例に対するビンダケル適性投与のための施設要件, 医師要件に関するステートメント (平成31年3月30日). http://www.j-circ.or.jp/topics/83thjcs_statement_dr_fukuda.pdf
312. Xin Y, Hu W, Chen X, et al. Prognostic impact of light-chain and transthyretin-related categories in cardiac amyloidosis: A systematic review and meta-analysis. *Hellenic J Cardiol* 2019 Feb 8. doi: 10.1016/j.hjc.2019.01.015. [Epub ahead of print] PMID: [30742933](#)
313. Sperry BW, Vranian MN, Hachamovitch R, et al. Subtype-specific interactions and prognosis in cardiac amyloidosis. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: e002877. PMID: [27013539](#)
314. Escher F, Senoner M, Doerler J, et al. When and how do patients with cardiac amyloidosis die? *Clin Res Cardiol* 2020; 109: 78-88. PMID: [31134330](#)
315. Damy T, Jaccard A, Guellich A, et al. Identification of prognostic markers in transthyretin and AL cardiac amyloidosis. *Amyloid* 2016; 23: 194-202. PMID: [27647161](#)
316. Bhuiyan T, Helmke S, Patel AR, et al. Pressure-volume relationships in patients with transthyretin (ATTR) cardiac amyloidosis secondary to V122I mutations and wild-type transthyretin: Transthyretin Cardiac Amyloid Study (TRACS). *Circ Heart Fail* 2011; 4: 121-128. PMID: [21191093](#)
317. Rubin J, Steidley DE, Carlsson M, et al. Myocardial contraction frac-

- tion by M-mode echocardiography is superior to ejection fraction in predicting mortality in transthyretin amyloidosis. *J Card Fail* 2018; 24: 504-511. PMID: [30010028](#)
318. Hanson JLS, Arvanitis M, Koch CM, et al. Use of serum transthyretin as a prognostic indicator and predictor of outcome in cardiac amyloid disease associated with wild-type transthyretin. *Circ Heart Fail* 2018; 11: e004000. PMID: [29449366](#)
 319. Nakahashi T, Arita T, Yamaji K, et al. Impact of clinical and echocardiographic characteristics on occurrence of cardiac events in cardiac amyloidosis as proven by endomyocardial biopsy. *Int J Cardiol* 2014; 176: 753-759. PMID: [25131905](#)
 320. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006; 113: 1424-1433. PMID: [16534009](#)
 321. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, et al. Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J* 2013; 34: 1404-1413. PMID: [23095984](#)
 322. Pylypchuk R, Wells S, Kerr A, et al. Cardiovascular disease risk prediction equations in 400 000 primary care patients in New Zealand: a derivation and validation study. *Lancet* 2018; 391: 1897-1907. PMID: [29735391](#)
 323. Sahle BW, Owen AJ, Chin KL, et al. Risk prediction models for incident heart failure: a systematic review of methodology and model performance. *J Card Fail* 2017; 23: 680-687. PMID: [28336380](#)
 324. Sartipy U, Dahlström U, Edner M, et al. Predicting survival in heart failure: validation of the MAGGIC heart failure risk score in 51,043 patients from the Swedish heart failure registry. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 173-179. PMID: [24464911](#)
 325. Hamaguchi S, Kinugawa S, Goto D, et al. JCARE-CARD Investigators. Predictors of long-term adverse outcomes in elderly patients over 80 years hospitalized with heart failure: a report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). *Circ J* 2011; 75: 2403-2410. PMID: [21778592](#)
 326. Rahimi K, Bennett D, Conrad N, et al. Risk prediction in patients with heart failure: a systematic review and analysis. *JACC Heart Fail* 2014; 2: 440-446. PMID: [25194291](#)
 327. Tendler A, Helmke S, Teruya S, et al. The myocardial contraction fraction is superior to ejection fraction in predicting survival in patients with AL cardiac amyloidosis. *Amyloid* 2015; 22: 61-66. PMID: [25510353](#)
 328. Knight DS, Zumbo G, Barcella W, et al. Cardiac structural and functional consequences of amyloid deposition by cardiac magnetic resonance and echocardiography and their prognostic roles. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12: 823-833. PMID: [29680336](#)
 329. Maurer MS, Bokhari S, Damy T, et al. Expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail* 2019; 12: e006075. PMID: [31480867](#)
 330. Clemmensen TS, Soerensen J, Hansson NH, et al. Myocardial oxygen consumption and efficiency in patients with cardiac amyloidosis. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e009974. PMID: [30571379](#)
 331. Tuzovic M, Yang EH, Baas AS, et al. Cardiac amyloidosis: diagnosis and treatment strategies. *Curr Oncol Rep* 2017; 19: 46. PMID: [28528458](#)