

## 論文の内容の要旨

論文提出者氏名	中川道隆
論文審査担当者	主査 樋口京一 副査 池田宇一・加藤博之
論文題目  Carpal tunnel syndrome: a common initial symptom of systemic wild-type ATTR (ATTRwt) amyloidosis (手根管症候群は全身性野生型トランスサイレチンアミロイドーシスの初発症状として好発する)	
(論文の内容の要旨) <b>【背景・目的】</b> 全身性野生型トランスサイレチンアミロイドーシス (ATTRwt) は、野生型トランスサイレチン (TTR) 由来のアミロイドが心臓を中心とする全身組織に沈着し、種々の臓器障害を呈する予後不良の疾患である。剖検例では 80 歳台で 12~25%、90 歳台で 37%に心筋への ATTR アミロイド沈着が存在すると報告されており、本症は加齢に関連した common disease である。しかし ATTRwt に対する有効な治療法が存在しないため、本症が積極的に生前診断されることは稀である。一方で、近年 TTR 四量体安定薬や遺伝子治療などの遺伝性 ATTR アミロイドーシスに対する新規治療が開発され、これらの治療は ATTRwt に対しても有効性が期待されている。このような状況下で、今後 ATTRwt の早期診断が非常に重要になると考えられる。本研究では ATTRwt の早期診断を可能にする目的で、本症患者の臨床像・画像所見・組織学的所見の検討を行った。 <b>【対象と方法】</b> 2008 年 2 月から 2015 年 8 月の間に信州大学脳神経内科、リウマチ・膠原病内科で診断・診療した ATTRwt 患者 31 名 (男性 24 例, 女性 7 例)。診断は生検組織の免疫組織学的検討による ATTR アミロイド沈着陽性所見と DNA 解析で TTR 遺伝子に変異がないことに基づいて確定した。臨床症状および検査所見は診療録を後方視的に解析した。 <b>【結果】</b> 対象患者の平均発症年齢は 69.8±9.0 歳、平均診断年齢は 74.5±8.3 歳で、発症から診断までの期間は 5.4±4.4 年であった。初発症状としては、手根管症候群 (CTS) が最も高頻度 (17 例, 55%) であり、全経過では 21 例 (68%) に CTS を認めた。14 例 (45%) は心不全症状が初発であり、経過中に 28 例 (90%) に何らかの心症状を認めた。心原性塞栓症と腎機能障害も ATTRwt 患者で高頻度に認められた。CTS 初発群と心不全初発群と比較すると、発症時年齢は CTS 群が 66.5±8.6 歳で、心不全群の 73.9±7.9 歳に比べ有意に若年であった (p=0.01)。発症から診断に至るまでの期間は CTS 群で 6.9±7.9 年と心不全群の 1.9±2.7 年に比べ有意に長かった (p<0.0001)。CTS 群では、手根管症状が心症状に平均 6.9 年先行していた。ATTR アミロイド沈着の証明は、17 例 (55%) が心筋生検、16 例 (52%) が内視鏡的胃十二指腸生検、10 例 (32%) が皮下脂肪を含む皮膚生検、6 例 (19%) が手根管開放術の際に切除された手根管組織で行われていた。 <sup>99m</sup> Tc 心筋シンチグラフィが 24 例で実施され、心症状を全く認めない 2 例を含む 23 例で陽性であった。 <b>【考察・結論】</b> 従来、ATTRwt の臨床症状は心症状の報告が主体であったが、今回の研究で、本症患者に CTS が高頻度に認められ、初発症状として最多であることが明らかになった。これまで、本症の診断時には既に心不全が高度に進行していることが多かった。しかし、今回の研究から CTS 患者における ATTR アミロイド沈着の有無を検討することにより、ATTRwt を早期診断できる可能性が示唆された。更に、 <sup>99m</sup> Tc 心筋シンチグラフィが感度の高い非侵襲的な心 ATTR アミロイド沈着の評価方法であることが明らかになった。	