

20081802/A

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業（臨床研究・予防・治療技術開発研究事業）

難治性心不全に対する免疫吸着療法の開発

平成20年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 池田 宇一

平成21（2009）年3月

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業（臨床研究・予防・治療技術開発研究事業）

難治性心不全に対する免疫吸着療法の開発

平成20年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 池田 宇一

平成21（2009）年3月

目 次

総括研究報告	池田 宇一	… 1
分担研究者報告	山本 啓二	… 5
分担研究者報告	矢崎 善一	… 8
研究成果の刊行に関する一覧表		17
研究成果の刊行物・別冊		19

総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金

(医療技術実用化総合研究事業 (臨床研究・予防・治療技術開発研究事業))

難治性心不全に対する免疫吸着療法の開発

総括研究報告書

主任研究者 池田 宇一
信州大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨：

拡張型心筋症は進行した心不全に陥ると薬物療法には限界があり、最終的には心臓移植しか治療法はない。近年、拡張型心筋症の病態には心筋自己抗体が関与していることが明らかにされ、欧米では心筋自己抗体を除去する免疫吸着療法が開始されている。本治療法を我が国に導入することを目的に、3施設共同パイロット試験を実施し、日本人の体格に見合った免疫吸着療法のプロトコールを作成し、免疫吸着療法の安全性・有効性について確認した。今後、作成したプロトコールに基づく多施設共同臨床試験へと発展させ、薬物治療抵抗性の拡張型心筋症患者における新たな治療法となりうるかを検証していく予定である。

分担研究者

山本 啓二 自治医科大学循環器内科 講師
矢崎 善一 まつもと医療センター内科 医長

【研究目的】

近年の心不全の病態解明の進歩により、拡張型心筋症患者の85%に何らかの抗心筋自己抗体が検出され、これら抗体の少なくとも一部は心不全の病態の増悪因子であることが明らかにされてきている。最近我々は $\beta 1$ アドレナリン受

容体に対する自己抗体を測定するELISAキットを開発し、拡張型心筋症患者では $\beta 1$ アドレナリン受容体抗体が高頻度で陽性となり、さらに抗体陽性患者の生命予後は不良であることを明らかにしている (Aso et al. Int J Cardiol, 2008; 図1, 図2)。

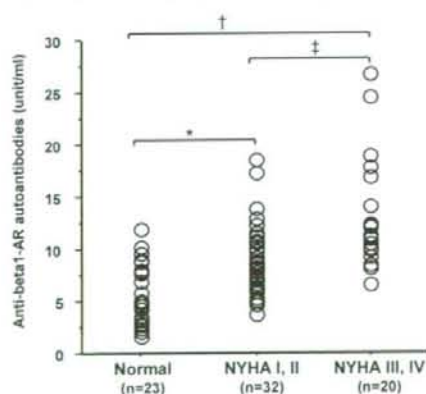


図1. 拡張型心筋症患者の $\beta 1$ 受容体自己抗体価

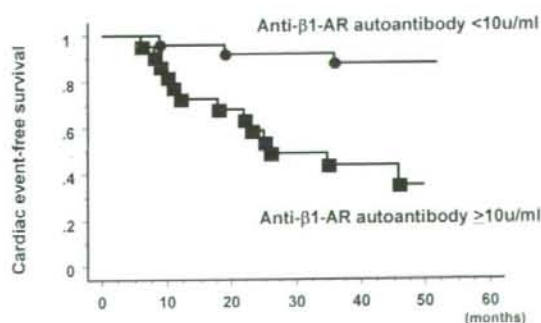


図2. $\beta 1$ 受容体自己抗体価と心イベント

欧米では10年程前より拡張型心筋症患者に対する抗心筋自己抗体の免疫吸着療法が開始され、難治性心不全に対する新たな治療法となりつつある。我々は、最も多くの症例を経験しているドイツGriefswald大学Felix教授の指導を受け、本治療に着手した。さらに、平成20年度厚生労働科学研究費補助金の助成を受け、3施設共同試験（信州大学、自治医科大学、国立病院機構まつもと医療センター）を実施し、本治療法安全性・有効性を検証するとともに、Griefswald大学のプロトコルを参考に、日本人の体格に見合ったカラムの選択や吸着回数などの吸着療法のプロトコルの作成を行った。

【方法】

対象

拡張型心筋症による重症心不全患者で、以下のすべてを満たし、添付説明文書にて十分に免疫吸着療法で発生する効能・合併症・利益・不利益を患者および家族に説明し、インフォームド・コンセントの得られたものを対象とした。

- ・基礎疾患：心筋症、特に拡張型心筋症による慢性心不全患者
- ・重症度：NYHA III～IV度かつ左室駆出率が35%以下
- ・年齢：観察期開始時の年齢が16歳以上80歳未満の患者
- ・入院・外来：原則として入院患者
- ・ β 1受容体に対する自己抗体陽性あるいは抗体が陰性であっても、末期心不全患者で心臓移

植以外に治療方法がなく、心臓移植を受けることができない、あるいは可能性が低い患者
方法

頸静脈あるいは大腿静脈に免疫吸着回路用のダブルルーメン・カテーテルを留置した。

- ・血漿分離器（プラズマフローOP、旭化成メディカル株式会社）と選択的血漿成分吸着器（イムソーバTR、旭化成メディカル株式会社）を接続した回路を用いて、2～3時間かけてIgGを吸着した。
- ・免疫吸着は、週2回、計5回（3週間）行った。

【研究結果】

共同研究参加3施設において計9名の拡張型心筋症患者に免疫吸着療法を実施するとともに、併せて日本人の体格に見合った免疫吸着療法のプロトコルを作成した（図3）。

血漿分離にはプラズマフローOP（旭化成メディカル）、選択的血漿成分吸着にはイムソーバTR（旭化成メディカル）を使用し、2～3時間かけてIgGを吸着した(Ikeda et al. Current Cardiology Reviews, 2008)。1回の吸着によりIgGは約30%、抗心筋抗体が多く含まれるIgG3分画は約50%減少した。5回の吸着療法終了後は、抗心筋抗体が含まれるIgG3分画は70%以上の減少を認め、抗 β 1受容体抗体も有意に減少した（図4）。

一方、血行動態の指標である左室駆出率、心拍出係数は有意に増加した（図5）。血行動態の増悪などの副作用は認めなかった。



図3. 難治性心不全に対する免疫吸着療法のプロトコル

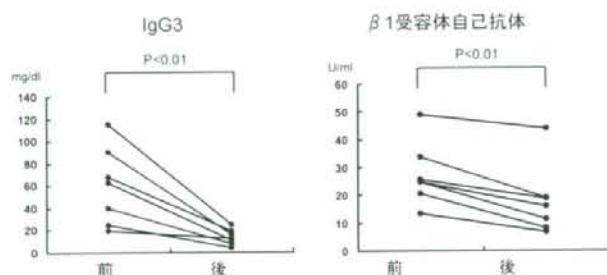


図4. 免疫吸着療法によるIgG3および β 1抗体の低下

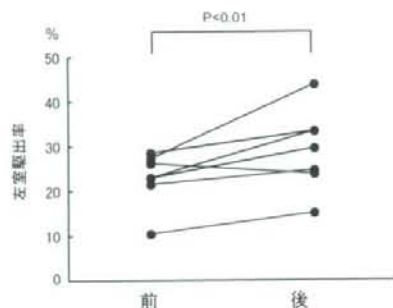


図5. 免疫吸着療法による左室駆出率の増加

【考 察】

拡張型心筋症は進行した心不全に陥ると薬物療法には限界があり、最終的には心臓移植しか治療法はないが、心臓移植はドナー不足のためほとんど行われていないのが現状である。特に本邦では、拡張型心筋症をはじめとする心筋症による心不全患者が相対的に多く、このような患者に対する新たな治療法の開発が急務とされる。

近年の心不全の病態解明の進歩により、拡張型心筋症患者の85%に何らかの抗心筋自己抗体が検出され、心不全の病態に関与することが明らかになってきた。欧米では10年程前より抗心筋自己抗体が含まれるIgG分画を除去する免疫吸着療法が開始され、循環動態の変化を観察では、免疫吸着療法により肺動脈楔入圧の低下、心拍出量の増加、NYHA心機能分類の改善が認められ、拡張型心筋症の治療に有効との報告が多く発表されている(Felix et al.JACC,2000, Müller et al.Circulation,2000)。しかし、我が国では本治療法は実施されておらず、その導入が待たれていた。

我々は、本治療法の第1人者であるドイツGriefswald 大学 Felix 教授と情報を交換し、日本人の体格に見合った免疫吸着療法のプロトコルを作成し、3施設で計9名の拡張型心筋症患者に免疫吸着療法を実施し、その有効性・安全性を確認した。今後は、本治療法を開始または計画している国内の全施設が参加する多施設共同臨床試験へと発展させ、日本人患者における免疫吸着療法の有効性と安全性について検証

し、先進医療の適用を申請していく。

本研究の特色は、薬物治療抵抗性の難治性心不全患者に対し、新規薬物による心不全治療法を確立することを目的とするのではなく、心不全増悪に関与しうる自己抗体を除去するという非薬物的なアプローチによる心不全治療法を確立しようとする点にある。拡張型心筋症の終末像は薬物治療抵抗性の心不全であり、高度の日常生活の制限を余儀なくされている患者は決して少なくない。本治療にて、これら患者の心機能及び心不全症状の改善が期待され、さらには心臓移植適応患者の減少にも寄与できることが期待される。

【結 論】

今回作成した日本人の体格に合わせた免疫吸着療法のプロトコルを用いることにより、拡張型心筋症患者に対して安全に免疫吸着が行え、心機能および心不全症状の改善を期待できること、そして心臓移植適応患者の減少にも寄与できる可能性が示された。

分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金

(医療技術実用化総合研究事業 (臨床研究・予防・治療技術開発研究事業))

難治性心不全に対する免疫吸着療法の開発 分担研究報告書

分担研究者 山本 啓二
自治医科大学循環器内科 講師

研究要旨

拡張型心筋症をはじめ心筋症の病態には免疫機序の関与が示唆され、自己抗体の少なくとも一部は慢性心不全の病態の増悪因子になっていることが明らかにされている。自己抗体を除去する免疫吸着療法は、心筋症による重症慢性心不全に有用である可能性がある。当該研究では、我々が作製したELISAキットを用いて拡張型心筋症患者の $\beta 1$ アドレナリン受容体自己抗体を測定、また拡張型心筋症様患者に対し免疫吸着療法を施行し、その効果を検討した。拡張型心筋症患者の $\beta 1$ アドレナリン受容体自己抗体陽性は11例中8例(72.9%)であった。免疫吸着療法を施行した高血圧性心疾患患者は、拡張型心筋症様のNYHAⅢの心不全例で、免疫吸着療法により免疫グロブリンの低下がみられた。当該研究により、拡張型心筋症患者の血中には $\beta 1$ アドレナリン受容体自己抗体が高頻度に存在すること、免疫吸着療法は拡張型心筋症を含めた心筋症による重症心不全に対する有用な治療となる可能性が示唆された。

A. 緒言

拡張型心筋症患者の85%に何らかの抗心筋自己抗体が検出され、拡張型心筋症をはじめ心筋症の病態には免疫機序の関与が示唆される。さらに、これらの自己抗体の少なくとも一部は慢性心不全の病態の増悪因子になっていることが明らかにされている。

心疾患の終末象と考えられている進行した心不全に陥ると、薬物療法には限界がある。しかしながら、本邦では心臓移植はドナー不足のためほとんど行われていないのが現状である。また、本邦では拡張型心筋症をはじめとする心筋症が相対的に多く、このような患者に対する治療方法の開発が急務とされる。このような状況下で、ドイツでは心移植前の心不全患者に $\beta 1$ アドレナリン受容体自己抗体に対する免疫吸着

療法が開始され、その有効性が示されている。ギランバレー症候群や重症筋無力症など、ある種の自己免疫疾患に対して、免疫吸着療法の有効性と安全性は確立され、保険適応となっている。薬物抵抗性心不全患者に対し、免疫吸着療法によってこれら抗心筋自己抗体を除去するという新たな治療法が確立されれば、当該患者において多大な恩恵が得られるものと予想される。

当該研究では、我々が作製したELISAキットを用いて拡張型心筋症患者の $\beta 1$ アドレナリン受容体自己抗体を測定、また拡張型心筋症様患者に対し免疫吸着療法を施行し、その効果を検討した。

B. 研究方法

対象者は研究に同意を得た $\beta 1$ アドレナリン

受容体自己抗体を測定した拡張型心筋症患者11例(男7例・女4例、平均年齢57歳)と免疫吸着療法を施行した高血圧性心疾患患者1例(男、72歳)であった。対象者からは採血を行いbrain natriuretic peptide (BNP)を測定し、経胸壁心エコー法を実施した。

β 1アドレナリン受容体自己抗体は固相法を用いて作製した β 1アドレナリン受容体細胞外第2ループのアミノ酸残基197-222に一致する合成ペプチドを抗原としたELISA法で測定した。免疫吸着療法は、血漿(血液中に抗体などが含まれる成分)分離器(プラズマフローOP、旭化成メディカル株式会社)と選択的血漿成分吸着器(イムソーバTR、旭化成メディカル株式会社)を接続した回路を用いて、1回につき総血液処理量は2000 mlとした。免疫吸着は、週1回、計3回(3週間)行った。

C. 研究結果

拡張型心筋症患者の左室短縮率は平均12.9%、BNP平均496.9 pg/ml、 β 1アドレナリン受容体自己抗体陽性は11例中8例(72.9%)であった。

免疫吸着療法を施行した高血圧性心疾患患者は1981年から高血圧を指摘、2001年に心不全を発症し、その後入退院を繰り返す、2006年に両心室ペースメーカーおよび植え込み型除細動器にて加療された患者で計12回の入院歴があった。免疫吸着療法前、NYHAⅢの心不全があり、左室拡張末期径87 mm、左室収縮末期径78 mm、左室短縮率10.3%と拡張型心筋症様であった。計3回の免疫吸着療法により、IgGは1387から1095 mg/dlに低下した。また、患者は高度の心機能低下例にもかかわらず、免疫吸着療法施行中も血圧低下などの血行動態の異常や症状はみられなかった。

D. 考察

拡張型心筋症や心筋炎などでは、様々な抗心筋自己抗体が検出されることがこれまでに報告されていた^{1,2)}。抗心筋自己抗体のなかでも、 β 1アドレナリン受容体自己抗体は1987年に拡張

型心筋症患者の血中にその存在が示唆され³⁾、また実験的に拡張型心筋症を引き起こすことが証明され⁴⁾、その存在は拡張型心筋症の病態に深く関与する可能性が示されている。これまでの報告では^{5,6)}、拡張型心筋症患者における β 1アドレナリン受容体自己抗体の陽性率は30~40%とされていたが、本研究の検討では72.9%と高率であった。この相違は、測定方法や病期の違いによる可能性がある。本研究の結果から、拡張型心筋症患者の血中に β 1アドレナリン受容体自己抗体が高率に存在し、免疫機序がその病因・病態に一定の関与をしていることが示唆された。

本研究では、入退院を繰り返す重症の心不全患者に免疫吸着療法を施行し、血行動態に影響せず、免疫グロブリンの低下がみられた。拡張型心筋症に対する免疫吸着療法の有効性は、ドイツを中心に既に報告されている。Dörffelら⁷⁾は、9例の拡張型心筋症患者に対し、スワンガンツ・カテーテル留置によって循環動態の変化を観察し、肺動脈楔入圧の低下と心拍出量の増加を報告、Felixら⁸⁾は18例の拡張型心筋症患者を対象に3ヶ月間のランダム化比較試験を行い、免疫吸着療法群において心係数や1回心拍出係数の増加がみられることを示し、本治療の有効性が確認された。さらに、免疫吸着療法3年後も拡張型心筋症9例中5例の生存が確認され、免疫吸着療法は長期的にも有用である可能性がある⁹⁾。また、 β 受容体に対する自己抗体の有無にかかわらず効果が認められることから¹⁰⁾、多くの心筋症による心不全に本治療は有効である可能性が示唆される。

E. 結語

当該研究により、拡張型心筋症患者の血中には β 1アドレナリン受容体自己抗体が高頻度に存在すること、免疫吸着療法は拡張型心筋症を含めた心筋症による重症心不全に対する有用な治療となることが示唆された。

F. 研究発表

1) Ellis CR, Di Salvo T. Myocarditis: basic and

- clinical aspects. *Cardiol Rev* 15: 170-177, 2007.
- 2) Jahns R, Boivin V, Hein L, Triebel S, Angermann CE, Ertl G, Lohse MJ. Direct evidence for a beta 1-adrenergic receptor-directed autoimmune attack as a cause of idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* 113: 1419-1429, 2004.
 - 3) Dörffel WV, Wallukat G, Dörffel Y, Felix SB, Baumann G. Immunoabsorption in idiopathic dilated cardiomyopathy, a 3-year follow-up. *Int J Cardiol* 97:529-534, 2004.
 - 4) Mobini R, Staudt A, Felix SB, Baumann G, Wallukat G, Deinum J, Svensson H, Hjalmarson A, Fu M. Hemodynamic improvement and removal of autoantibodies against beta1-adrenergic receptor by immunoabsorption therapy in dilated cardiomyopathy. *J Autoimmun* 20: 345-350, 2003.
 - 5) Iwata M, Yoshikawa T, Baba A, Anzai T, Mitamura H, Ogawa S. Autoantibodies against the second extracellular loop of beta1-adrenergic receptors predict ventricular tachycardia and sudden death in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 37: 418-424, 2001.
 - 6) Wallukat G, Nissen E, Morwinski R, Müller J. Autoantibodies against the beta- and muscarinic receptors in cardiomyopathy. *Herz* 25: 261-266, 2000.
 - 7) Felix SB, Staudt A, Dörffel WV, Stangl V, Merkel K, Pohl M, Döcke WD, Morgera S, Neumayer HH, Wernecke KD, Wallukat G, Stangl K, Baumann G. Hemodynamic effects of immunoabsorption and subsequent immunoglobulin substitution in dilated cardiomyopathy: three-month results from a randomized study. *J Am Coll Cardiol* 35: 1590-1598, 2000.
 - 8) Dörffel WV, Felix SB, Wallukat G, Brehme S, Bestvater K, Hofmann T, Kleber FX, Baumann G, Reinke P. Short-term hemodynamic effects of immunoabsorption in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 95: 1994-1997.
 - 9) Matsui S, Fu ML, Shimizu M, Fukuoka T, Teraoka K, Takekoshi N, Murakami E, Hjalmarson A. Dilated cardiomyopathy defines serum autoantibodies against G-protein-coupled cardiovascular receptors. *Autoimmunity* 21:85-88, 1995.
 - 10) Wallukat G, Wollenberger A. Effects of the serum gamma globulin fraction of patients with allergic asthma and dilated cardiomyopathy on chronotropic beta adrenoceptor function in cultured neonatal rat heart myocytes. *Biomed Biochim Acta* 46: S634-S639, 1987.

厚生労働科学研究費補助金

(医療技術実用化総合研究事業 (臨床研究・予防・治療技術開発研究事業))

難治性心不全に対する免疫吸着療法の開発 分担研究報告書

免疫吸着療法を施行した拡張型心筋症の2例

分担研究者 矢崎 善一

国立病院機構まつもと医療センター循環器内科 医長

協力研究者 高橋文子¹、堀込充章¹、小林信彦²

国立病院機構まつもと医療センター循環器内科¹、同腎臓内科²

緒言

拡張型心筋症 (Dilated cardiomyopathy: 以下 DCM) はその病因の1つに抗心筋自己抗体による心筋障害の関与が想定されている¹⁾。抗 β 1アドレナリン受容体抗体、抗ムスカリン2受容体抗体、抗Na-K-ATPase抗体、抗トロポニンI抗体などの自己抗体が報告されてきたが、とりわけ抗 β 1アドレナリン受容体抗体については多くの研究報告がなされており²⁾⁹⁾、病態との関連も明らかになってきた。一方、ニューヨーク心臓病協会心機能分類 (NYHA) III~IV度のDCMに対して免疫吸着療法 (Immunoadsorption: IA) を施行すると、心不全症状や血行動態、心機能が改善することが報告されている¹⁰⁾¹⁷⁾。信州大学循環器内科、自治医科大学循環器内科および当院では共同して非虚血性心筋症に対する免疫吸着療法の効果を検討しているが、今回当院では重症心不全を呈する拡張型心筋症2症例に対してIAを施行したので文献の考察も加え報告する。

対象

以下の1)~5)を満たす心不全患者を対象と

する。

- 1) 基礎疾患: 心筋症、特に拡張型心筋症による慢性心不全患者。
- 2) 重症度: NYHA III~IVかつ左室駆出率が35%以下。
- 3) 年齢: 16歳以上80歳未満の患者。
- 4) 原則として入院患者。
- 5) β 1アドレナリン受容体に対する自己抗体陽性、あるいは心抑制性因子陽性の患者、あるいはこれらの因子が陰性であっても、末期心不全患者で心臓移植以外に治療方法がなく、心臓移植を受けることができない、あるいは可能性が低い患者。

方法

Blood Accessについては頸静脈あるいは大腿静脈にダブルルーメン・カテーテルを留置するが、透析をおこなっている場合はシャントを利用した。血漿(血液中に抗体などが含まれる成分)分離器(プラズマフローOP、旭化成メディカル株式会社)と選択的血漿成分吸着器(イムソーバTR、旭化成メディカル株式会社)を接続した回路(図1)を用いて、2~3時間かけてIAを行

った。血漿処理量は2000mlとした。まず、安全性を重視して吸着回数は、週1回、計3回（3週間）行うこととした。アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACE-I）は中止、あるいはアンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）に変更した。

IAの施行にあたっては各施設の倫理委員会承認後に、上記対象を満たす患者様より書面で承諾書を得たうえで行った。

Plasmaflo OP-02 Immusorba™ TR-350

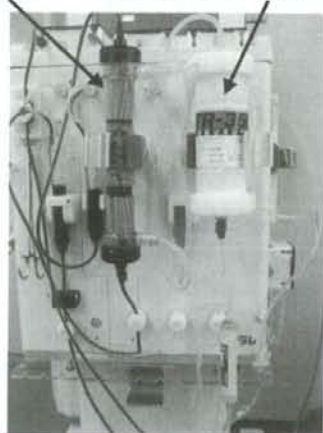


図1：免疫吸着療法の回路

症例提示

症例1：60歳、男性。

主訴：労作時息切れ（NYHA III～IV）。既往歴：1984年に糖尿病（以後インスリン治療）。家族歴：特記すべき所見なし。

病歴：1999年にうっ血性心不全を発症し心臓カテーテル検査を施行、冠動脈造影に異常はなく、DCMと診断された（左室造影で左室駆出率は30%）。2004年頃から心不全の増悪を認め、2004年7月～2005年4月までに4回の入院をくりかえした。BUN:39mg/dL、Cre:3.2mg/dL、Hb:9.6g/dLと腎機能障害と貧血を認めたことからエポエチンβ6000単位を週1回皮下注射し、以後2ヵ月後にはHB:13g/dLとなり、心不全増悪による入院は見られなくなった（内服薬：フロセド: 80 mg/day、エナラプリル: 5 mg/days、スピ

ロノラクトン:12.5mg/day、カルベジロール:10mg/day、アミオダロン:100mg/day）。2006年になり徐々に糖尿病性腎症による腎機能が悪化し、11月には慢性透析に移行した。透析移行後に水分コントロールは比較的容易になり、エリスロポイエチン投与により貧血もコントロールされていたが、労作時息切れや全身倦怠感が強く、心エコー検査では常に拘束型パターンで肺高血圧も見られた。2007年10月入院中に心肺停止をきたしたが蘇生された。左室駆出率は20%前後と高度に低下した状態であったため、2008年1月11日から御本人と御家族の同意を得て免疫吸着療法を開始した。

身体所見：身長164cm、体重52.8kg、血圧108/56mmHg、脈拍56/分、整。胸部：1音、2音正常。3音（+）。心雑音なし。呼吸音は正常。右下背部に軽いラ音を聴取する。腹部：平坦、軟。肝臓を右鎖骨中線上に2横指触知する。両側に下腿浮腫を軽度認める。神経学的所見に異常なし。

検査所見：

① 血算：WBC：4590、RBC：4.25、Hb：12.0g/dl、Hct：38.1%、MCV：89.6fl、MCH：28.2pg、MCHC：31.5g/dL、Plt：176000。② 生化学：TP:7.1mg/dL、Alb:3.2 mg/dL、T.Bil:0.7mg/dL、AST:9U/L、ALT:12U/L、ALP:563U/L、γ-GTP:192U/L、BUN:23mg/dL、Cre:5.4mg/dL、Na:136mEq/L、K:4.0mEq/L、Cl:99mEq/L、CRP:0.72mg/dL、BNP:3170pg/mL、③ 凝固：PT:17.1秒、APTT:37.5秒、フィブリノーゲン:310.4mg/dL、④ 免疫：IgG:1564mg/dL、IgA:556mg/dL、IgM:114mg/dL。胸部X線：心胸郭比59%、右肋骨横隔膜には慢性的に癒着あり。心電図：正常洞調律、左室肥大、RV5:18mV。心エコー所見：LVDd/Ds:61/56mm、%FS:9.3%、LVEF:21%、E/A:4.63、Dct:122.9msec、E/e' :31.0。IgGおよびIgG分画とフィブリノーゲンの変化（表1）：3回終了時IgGは30%程度低下し、フィブリノーゲンは50%程度低下した。IgG分画ではIgG4の吸着効率が良好であった。

表1:免疫吸着療法による免疫グロブリンとフィブリノーゲンの変化

【症例1】	第1回		第2回		第3回	
	前	後	前	後	前	後
IgG (mg/dL)	1564	1288	1449	1286	1372	1148
IgG1 (mg/dL)	986	801	770	680	773	675
IgG2 (mg/dL)	453	400	442	387	382	345
IgG3 (mg/dL)	19.8	16.5	19.3	16.7	19.2	12.6
IgG4 (mg/dL)	13.6	6.8	14.8	7.1	5.8	4.7
fibrinogen (mg/dL)	310	178	285	166	285	140
【症例2】	前	後	前	後	前	後
IgG (mg/dL)	1150	817	1047	677	976	641
IgG1 (mg/dL)	799	579	691	480	684	466
IgG2 (mg/dL)	195	144	166	131	161	122
IgG3 (mg/dL)	29.1	17.6	19.1	15.6	22.0	16.0
IgG4 (mg/dL)	25.2	17.4	19.4	13.7	20.8	13.9
fibrinogen (mg/dL)	257	151	250	94	226	105

経過：血行動態の変化を表2に、胸部X線の変化を図2に、心エコーによる左室拡張能の変化（左室流入血パターン）を図3に示した。急性期の血行動態や心胸郭比、心エコー指標の変化は全く認められなかった。しかしながら、3ヶ月後には心拡大が軽減し、左室拡張能の明らかな改善とBNPの低下が認められた。また、透析時のdry weightは変わらないにもかかわらず（51kg前半）肺動脈楔入圧の低下と心拍出係数の上昇が認められた。免疫吸着前では歩行などの運動負荷後に血圧は低下していたが、3ヶ月ごろから血圧はむしろ上昇するようになった。6ヶ月後にはBNPはさらに低下し、左室駆出率は約10%増加した。1年後、透析時のdry weightは若干以前より高めに設定しているにもかかわらず（52kg）血行動態はほぼ正常化し、BNPも200 pg/mL台へと低下した。

表2:免疫吸着療法による血行動態の変化(症例1)

	Before	2 weeks	4mo.	12mo.
BP (mmHg)	118/40	133/80	122/66	118/62
RAP (mmHg)	17	9	6	2
mPAP (mmHg)	40	36	40	22
PCWP (mmHg)	26	22	23	10
CI (l/min/m ²)	1.98	2.27	2.69	2.81
PVR (wood u.)	4.29	3.72	3.92	2.55
Dry weight (kg)	51.4	51.2	51.2	51.2



図2：胸部X線の変化：免疫吸着終了後約6週間後に心胸比は縮小している。

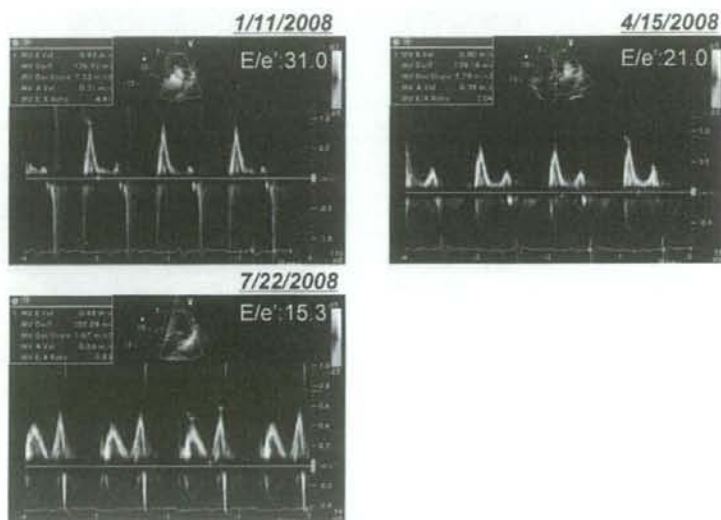


図3：左室流入血パターン：免疫吸着前は拘束型流入血パターンを呈していたが、約半年後には年齢相応のパターンとなった。

症例2：76歳、男性

主訴：呼吸困難

家族歴：長男が2005年にDCMと診断。

既往歴：アルコール2~3合/日、糖尿病

現病歴：1997年7月に呼吸困難が出現、当院に入院し心臓カテーテル検査を施行、DCMと診断された（この時、肺動脈楔入圧：11 mmHg、心拍出係数：1.69l/min/m²、左室駆出率：22%）。フロセミド40 mg、エナラプリル2.5 mgなどが投与され、以後は当院外来で経過観察されていた。2000年に冠動脈造影施行し、#4PDが99%

のみであった。2001年6月20日の心エコーでは左室拡張終期径73 mm、収縮終期径61 mm、左室駆出率33%であった。2002年9月7日~10月1日まで心不全増悪で入院（アミオダロン100 mgが追加）。2003年7月から近医にて経過観察されていた。2008年12月に入り、少しずつ呼吸困難が強くなっていたが、12月15日太鼓をたたいていた時に肺水腫となり信州大学救命救急センターに入院した。ドブタミンとドパミンの点滴などにより心不全は改善、12月22日に当院に転院した。心エコーで推定肺動脈圧が60~70 mmHg

と肺高血圧が認められたため、酸素吸入を継続した。病棟内を自由に歩行しても息切れの自覚は無く、胸部X線肺うっ血は見られなくなったが、心エコー上左室駆出率は20%前後であり、右心カテーテル検査でも肺動脈圧72/30(46) mmHg、肺動脈楔入圧 30mmHg、心拍出係数1.58l/min/m²と心機能的にも血行動態的にも重症であるため、2009年2月6日から患者御本人と御家族の同意を得て免疫吸着療法を開始した。身体所見：身長162cm、体重57kg、血圧102mmHg、脈拍54/分、整。頸静脈怒張なし。胸部：1音現弱、2音正常。3音(+)。心尖部でLevine2/6の収縮期逆流性雑音聴取。呼吸音は正常。右下背部に軽いラ音を聴取する。腹部：平坦、軟。肝臓を右鎖骨中線上に2横指触知する。下腿浮腫なし。神経学的所見に異常なし。

検査所見：①血算：WBC：5300、RBC：347×10⁶、Hb：11.9 g/dl、Hct：35.6%、MCV：102.6fl、MCH：34.3pg、MCHC：33.4g/dL、Plt：137000。②生化学：TP:7.2mg/dL、Alb:4.0 mg/dL、T.Bil:0.6 mg/dL、AST:20U/L、ALT:14 U/L、ALP:212 U/L、 γ -GTP:54 U/L、BUN：16 mg/dL、Cre：1.1 mg/dL、Na：140 mEq/L、K：4.7 mEq/L、Cl：102 mEq/L、CRP:0.14mg/dL、BNP:426.8pg/mL、③凝固：PT:11.4秒、APTT:35.6秒、フィブリノーゲン:256.9mg/dL、④免疫：IgG:1150mg/dL、IgM:830mg/dL、IgA:42mg/dL。胸部X線：心胸郭比60%、右肋骨横隔膜角に癒着。心電図：正常洞調律、心室内伝導遅延、RV5:7mV。心エコー所見：LVDd/Ds:74/68mm、%FS:8.8%、LVEF:18%、E/A:3.3、Det:135msec、E/e' :35.3。

経過：Blood accessは肘静脈が比較的太かったため初回の吸着は末梢より施行した。しかしながら、徐々に脱血が不良となったため、2回目と3回目は右内頸静脈からダブルルーメンカテーテルを挿入しIAを行った。表1に免疫グロブリンとフィブリノーゲンの吸着前後での変化を示す。3回終了時IgGは45%程度低下し、フィブリノーゲンは70%程度低下した。IgG分画毎に検討してもそれぞれ、40~50%程度の吸着効率

であった。3ケル終了後の血行動態の変化は肺動脈圧73/38(53) mmHg、肺動脈楔入圧 35 mmHg、心拍出係数1.52l/min/m²と急性効果は認められなかった。現在、外来で経過観察している。

考 察

心不全患者における抗心筋 β 受容体抗体の役割と臨床像： β アドレナリン受容体は7回膜貫通型構造を有しており、70~80%は β 1受容体であり、拡張型心筋症(DCM)では β 1受容体の第2ループに対する自己抗体が心筋刺激作用を有し、心毒性作用を発揮するとされている^{4,5)}。事実、Jahnsら⁸⁾はラットに β 1受容体を免疫すると15ヶ月で拡張型心筋症様病態が惹起され、この血清を正常ラットにトランスファーし拡張型心筋症様病態を再現できたと報告している。家兔に免疫すると、拡張障害を主体とした心肥大モデルが惹起され、 β 1受容体数の減少が認められている⁷⁾。臨床的には抗 β 1受容体抗体は心不全の重症度と関連するという報告が多い。Mullerら³⁾は補助循環の必要なすべての拡張型心筋症患者が抗 β 1受容体抗体陽性で、一部(20%)のウィーニング可能症例で心機能の改善とともに陰性化したと報告した。本抗体陽性の拡張型心筋症患者では、心不全は重症で、心拍数は高く、左室駆出率と心係数は低いとされ⁵⁾、心室性不整脈や突然死と関連も報告されている⁶⁾。我々も⁹⁾、慢性心不全患者43例に抗 β 1受容体抗体を測定したところ、図4に示したように正常者23例に比べ心不全患者は有意に高く、NYHA I, IIに比べIII, IVは有意に高かった。また、平均35ヶ月の経過観察において抗心筋 β 1受容体抗体価が10u/mL以上の症例は10u/mL未満の症例に比し有意に心事故が多かった(図5)。さらに、心臓交感神経機能を評価可能な¹²³I-MIBG (metaiodobenzylguanidine)¹⁸⁾の心筋への集積は抗心筋 β 1受容体抗体価と負の相関を、洗い出し率は正の相関を示した。これらは、この自己抗体と心不全の重症度や予後、あるいは心臓交感神経終末のノルエピネフリンの動態との関連を示唆したものと考えられる。

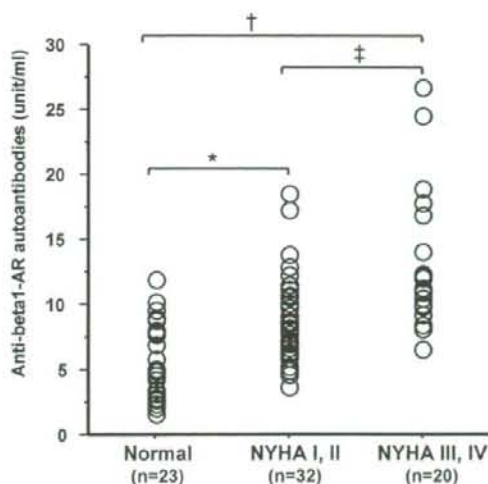


図 4：抗 β 1アドレナリン受容体抗体価と心不全重症度との関連（文献8より改変引用）

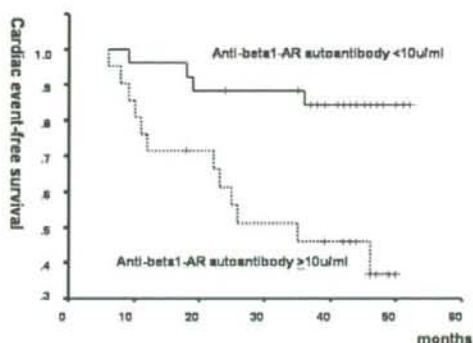


図 5：抗 β 1アドレナリン受容体抗体価と心事故の関連（文献8より改変引用）

免疫吸着療法：Dorffelら¹⁰⁾は1997年に免疫吸着療法を5日間続けて行い、心拍出係数の増加や肺血管抵抗の低下など血行動態に対する急性効果を報告した。Mullerら¹¹⁾の報告ではIgGを平均1164mg/dLから84mg/dLに低下させたところ、コントロールに比し抗心筋 β 1受容体抗体は有意に低下し、左室駆出率は3ヵ月後には有意に上昇し、12ヶ月後のNYHA心機能分類はすべてI、IIに改善した。Felixら¹²⁾のグループもNYHA III、IVで左室駆出率<30%のDCMに対して、第1クールは3回、後の3クールはそれぞれ2回ずつの吸着を行い、早期の血行動態の改善と3ヵ月後の左室駆出率の改善を報告している。彼らは、免疫吸着前後で心筋生検組織を免疫組織学的に検索し、CD3、CD4、CD8陽性細胞数の減少やHLA classII抗原の減少を観察している¹³⁾。

免疫吸着療法の効果予測と機序：Mobiniら¹⁴⁾は2003年に抗 β 1受容体抗体が陽性の症例と陰性の症例で、免疫吸着療法の効果に差が見られないことを報告しており、本療法の効果はこの β 1受容体抗体を除去しているためではないこ

とが判明した。Staudtら¹⁵⁾はIgG3を効果的に吸着できるカラムとそうでないカラムを用いて免疫吸着療法の効果を比較したところIgG3を効果的に吸着できるカラムで治療を行った群で有意に心機能や血行動態の改善効果が認められ、最も重要な自己抗体はIgG3分画に存在すると考えられた。さらに彼らは、DCM患者の中で¹⁾Ca²⁺transientと²⁾心筋細胞の収縮を減少させる心抑制因子(myocardial depressant factor)が陽性の症例に血行動態や心機能の改善効果があると報告している¹⁶⁾。Warraichら¹⁹⁾はIgG3がDCMにおける血行動態や心機能障害と関連し、IgG3分画に存在する抗心筋ミオシン抗体を想定している。

今回の我々の行った免疫吸着療法はpreliminaryなもので、主として安全性に重点がおかれているため、諸家の報告に比べて免疫グロブリン、とりわけIgGの低下は軽度である(吸着効率は30~40%)。ドイツを中心としたヨーロッパで用いられているカラムは免疫グロブリンを選択的に吸着するとされているが、本邦で使用されるカラムは静電結合や疎水結合など

の複合的結合が吸着機序とされている。したがって、免疫グロブリン以外にも除去される物質がいくつかあると考えられる。今回用いた旭化成メディカル株式会社製イムソバTRではフィブリノーゲンの減少が認められるとされるが、事実、我々の症例2では1回の吸着で100 mg/dL未満となったことから、施行にあたっては注意が必要である。症例1ではIgGとりわけIgG3の吸着効率も低くにもかかわらず、血行動態や心機能は改善しており、他の物質がDCMの心筋障害に関与している可能性もある。今後、これら物質の同定とともに、効率的な吸着療法のプロトコルを確立していく必要がある²⁰⁾。

結 語

重症心不全を呈する拡張型心筋症2例に対して免疫吸着療法を施行した。2症例とも週1回、計3回吸着を行った。血圧低下や出血などの合併症はなく安全に行い得たが、フィブリノーゲンの低下には注意が必要であった。1例は1年間経過観察しているが、3ヶ月後には明らかに拡張能や血行動態は改善し、6ヶ月後には収縮能も改善した。他の1例は1ヶ月後の評価で特に変化は認められなかった。

謝 辞

IAの施行において透析室のスタッフ、とりわけ臨床工学士の牛越広治殿のご協力に感謝いたします。

文 献

- 1) Limas CJ. Cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy. A pathogenetic role?. *Circulation* 95:1979-1980, 1997.
- 2) Limas CJ, Goldberg IF, Limas C. Autoantibodies against β -adrenoreceptors in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circ Res* 64:97-103, 1989.
- 3) Muller J, Wallukat G, Weng YG, Dandel M, Spiegelsberger S, Semrau S, Brandes K, Theodoridis V, Loebe M, Meyer R, Hetzer R. Weaning from mechanical cardiac support in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 96:393-5, 1997.
- 4) Matsui S, Fu ML, Katsuda S, Hayase M, Yamaguchi N, Teraoka K, Kurihara T, Takekoshi N, Murakami E, Hoebeke J, Hjalmanson A. Peptides derived from cardiovascular G-protein-coupled receptors induce morphological cardiomyopathic changes in immunized rabbits. *J Mol Cell Cardiol*. 29:641-55, 1997.
- 5) Jahns R, Boivin V, Siegmund C, Inselmann G, Lohse MJ, Boege F. Autoantibodies activating human β 1-adrenergic receptors are associated with reduced cardiac function in chronic heart failure. *Circulation*. 99:649-654, 1999.
- 6) Iwata M, Yoshikawa T, Baba A, Anzai T, Mitamura H, Ogawa S. Autoimmunity against the second extracellular loop of beta1-adrenergic receptors predict ventricular tachycardia and sudden death in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* :418-24, 2001.
- 7) Iwata M, Yoshikawa T, Baba A, Anzai T, Nakamura I, Wainai Y, Takahashi T, Ogawa S. Autoimmunity against the second extracellular loop of beta1-adrenergic receptors induces beta-adrenergic receptor desensitization and myocardial hypertrophy in vivo. *Circ Res* 88:578-86, 2001.
- 8) Jahns R, Boivin V, Hein L, Triebel S, Angermann CE, Ertl G, Lohse MJ. Direct evidence for a beta 1-adrenergic receptor-directed autoimmune attack as a cause of idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* 113:1419-29, 2004.
- 9) Aso S, Yazaki Y, Kasai H, Takahashi M, Yoshio T, Yamamoto K, Ikeda U. Anti- beta1-adrenoreceptor Autoantibodies and Myocardial Sympathetic Nerve Activity in Chronic Heart Failure. *Int J Cardiol* 131:240-245, 2009.
- 10) Dorffel WV, Felix SB, Wallukat G, Brehme S, Bestvater K, Hofmann T, Kleber FX, Baumann G, Reinke P. Short-term hemodynamic effects of immunoadsorption in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 95:1994-7, 1997.
- 11) Muller J, Wallukat G, Dandel M, Bieda H, Brandes K, Spiegelsberger S, Nissen E, Kunze R,

- Hetzer R. Immunoglobulin adsorption in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 101:385-91, 2000.
- 12) Felix SB, Staudt A, Dorffel WV, Stangl V, Merkel K, Pohl M, Docke WD, Morgera S, Neumayer HH, Wernecke KD, Wallukat G, Stangl K, Baumann G. Hemodynamic effects of immunoadsorption and subsequent immunoglobulin substitution in dilated cardiomyopathy: three-month results from a randomized study. *J Am Coll Cardiol*. 35:1590-8, 2000.
- 13) Staudt A, Schaper F, Stangl V, Plagemann A, Bohm M, Merkel K, Wallukat G, Wernecke KD, Stangl K, Baumann G, Felix SB. Immunohistological changes in dilated cardiomyopathy induced by immunoadsorption therapy and subsequent immunoglobulin substitution. *Circulation*. 103:2681-6, 2001.
- 14) Mobini R, Staudt A, Felix SB, Baumann G, Wallukat G, Deinum J, Svensson H, Hjalmarson A, Fu M. Hemodynamic improvement and removal of autoantibodies against beta1-adrenergic receptor by immunoadsorption therapy in dilated cardiomyopathy. *J Autoimmun*. 20:345-50, 2003.
- 15) Staudt A, Bohm M, Knebel F, Grosse Y, Bischoff C, Hummel A, Dahm JB, Borges A, Jochmann N, Wernecke KD, Wallukat G, Baumann G, Felix SB. Potential role of autoantibodies belonging to the immunoglobulin G-3 subclass in cardiac dysfunction among patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 106:2448-53, 2002.
- 16) Felix SB, Staudt A, Landsberger M, Grosse Y, Stangl V, Spielhagen T, Wallukat G, Wernecke KD, Baumann G, Stangl K. Removal of cardiodepressant antibodies in dilated cardiomyopathy by immunoadsorption. *J Am Coll Cardiol*. 39:646-52, 2002.
- 17) Staudt A, Dorr M, Staudt Y, Bohm M, Empen K, Plotz S, Maschke HE, Hummel A, Knebel F, Grosse Y, Bischoff C, Hummel A, Baumann G, Felix SB. Role of immunoglobulin G3 subclass in dilated cardiomyopathy- results from protein A immunoadsorption. *Am Heart J* 149:1-8, 2005.
- 18) Kamiyoshi Y, Yazaki Y, Urushibata K, Koizumu T, Kasai H, Izawa A, Kinoshita O, Hongo M, Ikeda U. Risk Stratification Assessed by Combined Lung and Heart Iodine-123 Metaiodobenzylguanidine Uptake in Patients with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 101:1482-6, 2008.
- 19) Warraich RS, Noutsias M, Kasac I, Seeberg B, Dunn MJ, Shultheiss HP, Yacooub MH, Kuhl U. Immunoglobulin G3 cardiac myosin autoantibodies correlate with left ventricular dysfunction in patients with dilated cardiomyopathy: immunoglobulin G3 and clinical correlate. *Am Heart J* 143:176-84, 2002.
- 20) Ikeda U, Kasai H, Izawa A, Koyama J, Yazaki Y, Takahashi M, Higuchi M, Koh CS, Yamamoto K. Immunoadsorption therapy for patients with dilated cardiomyopathy and heart failure. *Current Cardiology Reviews* 4:219-222, 2008.

研究成果の刊行に関する一覧表