

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2007-2008

課題番号：19790522

研究課題名（和文） 重症心不全に対する免疫吸着療法の開発

研究課題名（英文） development of immunoadsorption therapy for advanced heart failure

研究代表者

笠井 宏樹（KASAI HIROKI）

信州大学・医学部附属病院・助教（診療）

研究者番号：60419356

研究成果の概要：

拡張型心筋症の終末像は薬物治療抵抗性の心不全である。心機能低下に関与する抗心筋自己抗体を除去するという免疫吸着療法を、薬物抵抗性心不全患者に実施し、その有効性・安全性について検討した。7例に本治療を行い、高度の低血圧・低心拍出・肺うっ血患者においても有害事象なく治療することができた。本治療により抗β1受容体抗体価や、抗心筋自己抗体を多く含むIgG3分画の有意な減少効果が示され、3例に心不全症状の改善効果が認められた。諸検査指標の解析において左室駆出率、心拍出量、酸化ストレスレベルの早期改善効果が認められた。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,000,000	0	2,000,000
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	390,000	3,690,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：心臓病態学・心不全

## 1. 研究開始当初の背景

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

しか方法がない症例も存在するが、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。

近年の心不全診療における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。当科でも、慢性心不全患者においてβ1アドレナリン受容体抗体が陽性であることをすでに報告している。このような心不全の増悪因子として関与する自己抗体を除去するという免疫吸着療法の有効性について、国外ではドイツを中心に既に報告されている。スワングantz・カテーテル留置によって循環動態の変化を観察したデータでは、肺動脈楔入圧の低下と心拍出量の増加を認めた(Dörfel W, et al: Circulation 1997;95:1994-7)。3ヶ月間にわたる無作為割付比較試験においても、本治療法の有効性が確認された(Felix SB, et al: J Am Coll Cardiol 2000;35:1590-8)。1年間の経過観察においても、左室拡張末期・収縮末期径は縮小し、左室駆出率は69.9%増加した。ニューヨーク心臓病協会心機能分類も本治療法によって改善した(Müller J, et al: Circulation 2000;101:385-91、文献添付)。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(Mobi R, et al: J Autoimmunity 2003;20:345-50)、心抑制性因子が認められる症例に効果がある(Staut A, et al: J Am Coll Cardiol 2004;44:829-36)などの報告が見られる。さらに100例以上の症例について2年間の経過観察を行い、有効率は約80%であったとの報告がある(Lehmkuhl H, et al: ESC Congress 2005)。しかしながら本邦におけるこの治療法の安全性・有効性に関してはいまだ明らかになっていない。

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の有効性および安全性が本邦において確立されれば、心臓移植適

応患者を減らすことが可能となり、特にドナー不足の本邦では多大な恩恵が得られるものと予想される。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は重症の心筋症による心不全患者を対象として、心不全増悪に関連する自己抗体が含まれるIgG分画を除去すべく免疫吸着を行い、その有効性・安全性を確立することである。本治療の効果について、欧米では有効との報告が多く出されているが、本邦においてはいまだ明らかではない。本期間内に日本人患者における本治療の有効性を明らかにし、日本人の体格に見合った免疫吸着療法のプロトコルの最適化を図る。

## 3. 研究の方法

### 【対象患者】

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：ニューヨーク心臓病協会心機能分類(NYHA) III～IVかつ左室駆出率が35%以下。

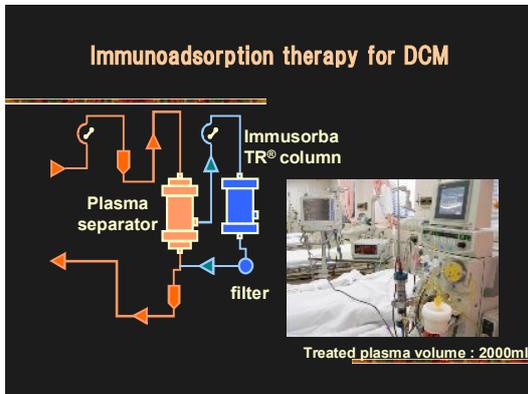
年齢：観察期開始時の年齢が16歳以上80歳未満の患者

### 【治療、検査方法】

- (1) 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(可能であれば両側末梢静脈を用いてもよい)。
- (2) 血漿(血液中に抗体などが含まれる成分)分離器と選択的血漿成分吸着器を接続した回路を用いて、2-3時間かけてIgGを吸着する。(図1)
- (3) 免疫吸着は、週1-2回、計3-5回(2-3週間)行う。
- (4) 吸着前後で毎回心電図、心エコー検査、血算、生化学、血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)、免疫グロブリン、フィブリノーゲン濃度測定などを行う。吸着療法前に一度、心臓核医学検査にて、心機能および心臓交感神経機能の評価を行う。
- (5) 免疫吸着療法開始前と終了後にβ1アド

レナリン受容体自己抗体を測定、スワン・ガンツカテーテルによる血行動態評価を行う。

- (6) 退院後評価：本治療後に以下の項目を評価し、治療効果を判定する。  
重症度・心エコー・胸部X線・血液検査  
BNP・心臓核医学検査等

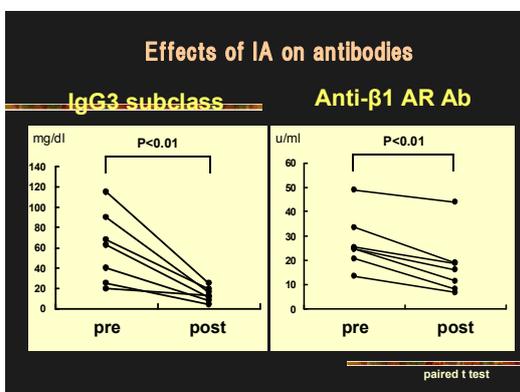


(図 1)

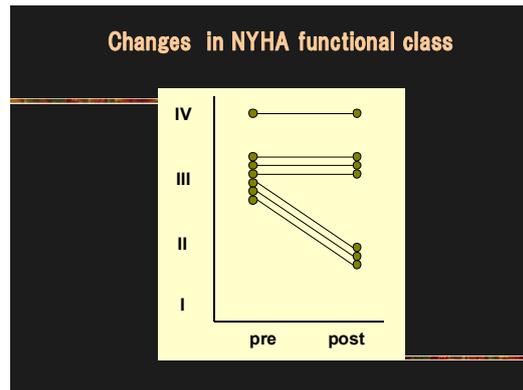
#### 4. 研究成果

現在まで 7 例に本治療を行い、高度の低血圧・低心拍出・肺うっ血（及びペースメーカーや ICD 植え込み術後状態）患者においても有害事象なく治療することが確認できた。本治療により抗  $\beta 1$  受容体抗体価（前  $27.3 \pm 11.3$ ，後  $17.7 \pm 12.3$ ， $p < 0.01$ ）や抗  $\beta 1$  受容体抗体などの抗心筋自己抗体を多く含むとされる IgG3 分画の（前  $74.5 \pm 38.2$ ，後  $16.0 \pm 8.8$ ， $p < 0.01$ ）有意な減少効果が示され、3 例に心不全症状の改善効果が認められた。

(図 2、図 3)

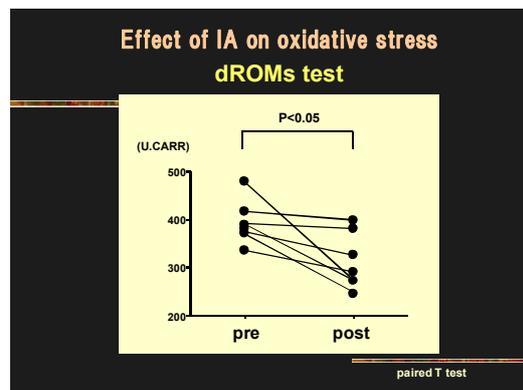


(図 2)



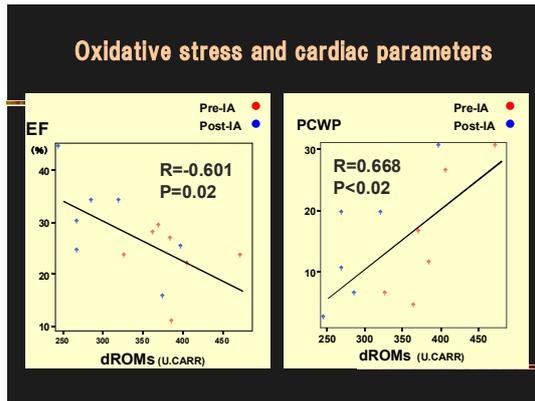
(図 3)

7 例の諸検査指標の解析において左室駆出率（前  $22.8 \pm 6.2$ ，後  $29.1 \pm 9.1$ ， $p < 0.05$ ）、心拍出量（前  $1.71 \pm 0.40$ ，後  $1.97 \pm 0.41$ ， $p < 0.05$ ）の早期改善効果が認められた。さらに、免疫吸着前後で dROM test にて酸化ストレスレベルを測定したところ、有意な酸化ストレスレベルの改善を示し（治療前  $393 \pm 45$ U. CARR，治療後  $314 \pm 58$ U. CARR， $p < 0.05$ ，図 4）この酸化ストレスレベルは左室駆出率（ $R = -0.601$ ， $P = 0.02$ ）および肺動脈楔入圧（ $R = 0.668$ ， $P < 0.02$ ）と良好な相関を示した（図 5）。



(図 4)

これまでの我々の研究から、本治療が安全かつ有効であるとのデータが得られ、加えて、免疫吸着療法による酸化ストレス改善効果が観察された。この酸化ストレスレベルの変化は免疫吸着療法自体の効果なのか、あるいは心機能改善に伴う二次的な効果なのかは明らかではない。



(図 5)

更に症例を重ねるとともに、この酸化ストレスマーカーと各種サイトカインとの関連についても検討をしていきたい。そしてどのような患者にこの治療がより有効であるのか、この治療が新たな心不全治療法として確立できるよう、治療効果を予測できる指標を探っていく予定である。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

① Shin-ichi Aso, Yoshikazu Yazaki, Hiroki Kasai, Uichi Ikeda.

Anti-beta1-adrenoreceptor autoantibodies and myocardial sympathetic nerve activity in chronic heart failure. *International Journal of Cardiology*. 131, 240-245 (2009). 査読有

[学会発表] (計 4 件)

- ① 笠井宏樹、池田宇一 Haemodynamic Effect and the Potential Role in Oxidative Stress of Immunoabsorption Therapy for Cardiomyopathy 日本循環器学会学術集会 平成 21 年 3 月 20 日 大阪
- ② 笠井宏樹、池田宇一 重症慢性心不全に対する免疫吸着療法-より安全で効果的な治療への試み 日本アフェレシス学会 平成 20 年 11 月 22 日 広島
- ③ 笠井宏樹、池田宇一 Immunoabsorption Therapy in Cardiomyopathy 日本心不全

学会 平成 20 年 10 月 16 日 東京  
 ④ 笠井宏樹、池田宇一 慢性心不全患者における  $\beta 1$  受容体抗体と心臓交感神経機能 日本アフェレシス学会学術大会 平成 19 年 11 月 17 日 久留米市

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

笠井 宏樹 (KASAI HIROKI)

信州大学・医学部附属病院・助教 (診療)

研究者番号 : 60419356