

機関番号：32607

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20590852

研究課題名（和文） 拡張型心筋症に対する免疫調整療法

研究課題名（英文） Immunomodulation therapy against dilated cardiomyopathy

研究代表者 馬場 彰泰 (BABA AKIYASU)  
北里大学・北里研究所病院・研究員  
研究者番号：60296572

## 研究成果の概要（和文）：

拡張型心筋症の患者さん体内には、心臓に対する自己抗体が存在する場合があります。この自己抗体を免疫吸着療法という治療法で取り除くことができます。今回、この治療法が良く効く患者さんの特徴が分かった。治療前にこの自己抗体を持っている方で、治療によって完全に体内から取り除いた場合には、心臓の働きが改善する。もし自己抗体が再び体内で増えてきて、心臓の働きが逆戻りしても、この治療法は何度も行って良い。

## 研究成果の概要（英文）：

Some DCM (dilated cardiomyopathy) patients have autoantibodies against their heart, which we can remove from the body by immunoadsorption therapy. This study discovered a characteristic of the patient whom this therapy worked for well. When we completely removed autoantibodies from the body by this treatment, the cardiac function get better. Even if autoantibodies increase again in the body, and the cardiac function reverses, we may perform the immunoadsorption many times.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
20年度	900,000	270,000	1,170,000
21年度	900,000	270,000	1,170,000
22年度	900,000	270,000	1,170,000
総計	2700,000	810,000	3,510,000

研究分野：循環器内科

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：拡張型心筋症、免疫吸着療法、心筋自己抗体

## 1. 研究開始当初の背景

再生医療の進歩した現在においても、治療思恵に預かれない心不全患者は多く存在する。特に、拡張型心筋症は心臓全体に異常を認める致死性疾患であり、根治療法とされる心臓移植も本邦では十分に行われていない。しかし近年、拡張型心筋症患者に対する免疫調整療法が、心臓移植にかわる有効な治療法として認知されつつある。拡張型心筋症に対する免疫吸着療法は1996年 Wallukat らによって

初めて提案され(Int J Cardiol)、すでにドイツでは心臓移植待機患者200例以上に施行され2年生存率(心臓移植なし)が80%という成果が報告(2007年欧州心臓病学会)されている。しかし、(1)全例で免疫グロブリンの補充が実施されている点、(2)有効とされる治療機器が日本では使用不可能である点、(3)事前に治療効果を判定する方法が確立していない点、の問題から全世界へ流布するには到っていなかった。特に免疫グロブリン補充には未知病原体混在の危険があり、医療コ

ストの面もあり、日本では受け入れにくいと考えられた。本邦における関連する臨床研究は現在まで、残念ながら十分には行われていない。しかし我々は、(1)免疫グロブリン補充を行わずに、(2)本邦保険治療で使用されている(安全に臨床応用されている)吸着カラムを使用して、(3)簡便な事前の治療効果判定法を確立した。すなわち、治療予測因子である『心抑制作用を有する抗心筋自己抗体』を本邦 120 例の患者で測定することで、約 70%の症例が陽性であることが判明し、かつ本邦の吸着カラムで *in vitro* assay (患者血清を試験管内で免疫吸着する実験)を行ったところ、この「心抑制作用」は全例で消失した(治療効果があることが判明)。そこで 2006 年 2 月より本邦でも免疫吸着療法の臨床応用を開始している。

## 2. 研究の目的

我々は拡張型心筋症患者に対する「免疫吸着療法」が本症の液性免疫異常に対する有効な治療手段となりうることを、厚生労働省科学研究難治性疾患克服研究事業「特発性心筋症に関する調査研究班」において、臨床的・基礎的に報告してきた。平成 12~13 年度の本科学研究費助成(奨励研究(A) 課題番号 12770376)、ならびに平成 14~16 年度の本科学研究費助成(若手研究(B) 課題番号 14770342)によって、『いかなる自己抗原であっても心抑制作用を有する抗心筋自己抗体は治療除去すべきだ』、という結論を導いた。さらに平成 17~18 年度の本科学研究費助成(若手研究(B) 課題番号 17790514)によって、『白血球除去療法が新たな心不全治療となりうる』ことを基礎的に証明した。以下に示すとおり、平成 18 年に当院において、応募者らは「重症心不全患者に対する免疫吸着療法ならびに白血球除去療法」を臨床応用した。これら免疫調整療法を駆使して心臓移植の代替医療を本邦で確立していくことを最終目標とした。

## 3. 研究の方法

拡張型心筋症患者において、現在の保険診療によっても予後不良と考えられる症例に対して、免疫調整療法を実施する。申請・交付金額差を考慮し、とくに免疫吸着療法に対する検討を継続することとした。なお「予後不良」とは具体的には、2 年生存率 60%以下と主治医に判断された場合とした(ニューヨーク心臓病協会心機能分類 3 度もしくは 4 度相当)。患者血液中に「原因物質(=心抑制性の抗心筋自己抗体)」が存在しないかを実験(申請者論文 *Ther Apher Dial.* 12: 109-116, 2008 年 4 月)により判定する。施行する免疫

吸着療法は、10~17 日間で計 3~5 回の予定とした。また実施例は最大 2 例/月(北里研究所病院)までとした。本治療法において、抗心筋自己抗体リバウンド現象、再治療の必要性も研究 2 年目から検討を追加する。また症例によっては第 3 クール以上も繰り返して施行して良いこととした。3 年間の研究において、少なくとも第 1 クールから 2 年間以上の予後調査を実施し、さらに少なくとも 10 例以上の解析結果を期待する。

## 4. 研究成果

本補助金によって他施設からの症例に対しても抗心筋自己抗体を無償で継続測定することができた(いずれも本治療の候補となりうるため)。具体的には「心抑制性抗心筋自己抗体」の測定は毎週 20 サンプルずつ継続し、ELISA 法によって抗 beta1 アドレナリン受容体抗体と抗 M2 ムスカリン受容体抗体の測定を行った。これら G 蛋白共役受容体抗体 IgG 抗体では、とくにサブクラス 3 抗体を ELISA 法でルチンに測定できるようになった。初年度に免疫吸着療法を施行した症例は計 17 例(うち 10 例は慶應義塾大学病院で施行)にのぼった。全例で抗 beta1 受容体抗体もしくは抗 M2 受容体抗体は陽性を示したが、とくに低力価であった 5 例(うち 4 例は慶應義塾大学病院の症例)は患者の強い希望のため治療を実施した。これらの受容体抗体が陰性である症例には本治療法は行わなかった。抗 beta1 受容体サブクラス 3 抗体は、これら 2 受容体抗体の力価とは必ずしも一致せず、17 例中 4 例で陽性を示した。「心抑制性抗心筋自己抗体」は治療 3 ヶ月後に、各患者情報(氏名、治療効果)はブラインドした状態で測定したが、陽性率は 17 例中 10 例(59%)と欧米の報告と同等だった。治療 3 ヶ月後の心機能は、心エコー図検査では全 17 例すべてで改善を示した。しかし心筋シンチグラフィによる左室駆出率の測定では、17 例中 5 例では逆に悪化を示した。心機能評価においては、測定者の主観が入りうる心エコー図よりも、自動解析が行われる心筋シンチの方が、適切だと考えられた。なお、この左室駆出率の上昇度(%)と、心抑制性抗心筋自己抗体価の減少度(%)は有意な相関を示した。全 17 例の治療回数は 3~5 回としたが、うち 3 例で治療後の「心抑制性抗心筋自己抗体」は陰性化していなかった。つまり同抗体の完全除去が行われなかったが、全例で抗 beta1 受容体、M2 受容体抗体は陰性化していた。次年度には治療症例は計 18 例(1 例増加)となり、上記 3 例中で同意が得られた 1 例において、第 2 クールの治療も実施した。18 例中 9 例において治療後 1 年にわたり抗心筋自己抗体を再測定(ストック血清による)したところ、治療

6ヶ月後には全9例において同自己抗体のリバウンド現象が確認された。ドイツの治療報告ではIVIGを併用し、本邦ではIVIG併用は不要であることから、その差異がリバウンド現象の一因と考えられた。また再治療を行った1例に加えて、次年度末までに定期的に計3回の免疫吸着療法を実施した1例も加わって以下の最終年度の解析が可能となった。

【最終年度の総括】2007年1月から2008年12月までの間に、計18例に対して免疫吸着療法の第1クールが施行された。しかし、この第1クールのみで心抑制性抗体が陰転化したのは7例のみ(治療完了群)で、他11例(治療途上群)では治療3ヶ月後に左室駆出率是不変であった。治療途上群11例中2例で再治療同意を得ることができ、うち1例(計2クール実施:3回+5回)は再上昇した心抑制性抗体が陰転化し治療完了群となった。2010年12月末まで(平均35ヶ月)までの心イベントは、治療完了群(n=8)で心不全入院1例、心臓突然死1例を、治療途上群(n=10)で心不全入院6例、心不全死亡3例、心臓突然死1例を認めた。治療完了群では少なくとも左室駆出率が全例で5%以上改善していることから治療奏功群と判断され、うち2例では治療開始2年後の左室駆出率は50%以上となり内服治療薬も減少(1例はβ遮断薬のみ)できた。さらに左室容積が減少するreverse remodelingも、免疫吸着療法実施中で体重不変の期間でも観察されたことから急性治療効果が確認できた。治療途上群でも全例で治療後3ヵ月間においては血漿BNP値が治療前より減少し、自覚症状は軽快した。再治療を実施した他1例(治療前の心抑制性抗体陰性)は、第1クールで計3回、10ヵ月後の第2クールで計3回を実施するも、ともに左室駆出率改善は3ヶ月後に5%未満と一過性効果にすぎなかった。しかしながら自覚症状と血漿BNP値は以後1年間安定した。症状がもとのレベルまで悪化した1年後に第3クールを計5回実施したところ、ふたたび自覚症状、BNP値は改善し現在に至っている。自己抗体リバウンド現象は本疾患でも存在することから、3ヶ月ごとに5回/クールずつの治療を、臨床指標(左室駆出率、BNP値など)が改善するまで実施する意義があると想定された。

#### 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9件)

Baba A et al. Complete elimination of cardiodepressant IgG3 autoantibodies by immunoadsorption in patients with severe heart failure. *Circ J* 74: 1372-1378, 2010

Nagatomo Y, Baba A, et al. Specific immunoadsorption therapy using a tryptophan column in patients with refractory heart failure due to dilated cardiomyopathy. *J Clin Apher* 26(1): 1-8, 2011

Yoshikawa T, Baba A, Nagatomo Y. Autoimmune mechanisms underlying dilated cardiomyopathy. *Circ J* 73: 602-607, 2009

Nagatomo Y, Yoshikawa T, Kohno T, Yoshizawa A, Baba A, et al. A pilot study on the role of autoantibody targeting the beta1-adrenergic receptor in the response to beta-blocker therapy for congestive heart failure. *J Card Fail* 15:224-232, 2009

Baba A, Fu M. Autoantibodies in atrial fibrillation: actor, biomarker or bystander? *Autoimmunity* 41: 470-472, 2008

吉川勉, 長友祐司, 馬場彰泰. 【心不全 研究と臨床の最前線】心不全の治療【非薬物治療】重症拡張型心筋症に対する免疫吸着療法. *医学のあゆみ* 232: 544-547, 2010

馬場彰泰ら. 免疫吸着療法とピモベンダン少量分割投与が有用であった拡張型心筋症の一例. *診療と新薬* 46: 795-798, 2009

森田弘之, 馬場彰泰ら. 拡張型心筋症に対して免疫吸着療法が著効を示した1例. *日本アフェレシス学会雑誌* 28: 167-179, 2009

馬場彰泰. 拡張型心筋症の免疫吸着療法. *呼吸と循環* 56: 371-375, 2008

(学会発表)(計13件)

Baba A Therapeutic apheresis in Japan at the front: Cardiodepressant IgG3 autoantibody elimination by immunoadsorption in patients with dilated cardiomyopathy. #12 World apheresis association Meeting. 2009. 3. 18

馬場彰泰. 井上学術奨励賞受賞記念講演「心不全アフェレシスに関する検討」第31回日本アフェレシス学会学術集会 2010. 11. 5

馬場彰泰ら. ワークショップ7 透析患者の心不全を考える「抗心筋抗体と透析患

者の心不全」第55回 日本透析医学会学術集会 2010.6.20

馬場彰泰. 心不全のアフェレシス(招待講演). 第47回山梨小児循環器懇話会 2010.3.18

Rokumar Y, Baba A, et al.  
Anti-myocardial autoantibodies in hemodialysis patients. 第74回日本循環器学会学術大会 2010.3.7

Yoshikawa T, Nagatomo Y, Baba A, et al.  
Specific immunoadsorption therapy using a new tryptophan column in patients with refractory heart failure due to dilated cardiomyopathy(パネルディスカッション). 第74回日本循環器学会学術大会 2010.3.6

門川俊明, 馬場彰泰ら. 拡張型心筋症に対する免疫吸着療法の安全性・有効性の検討(特別講演). 第28回日本アフェレシス学会関西地方会 2009.12.12

吉川勉, 長友祐司, 馬場彰泰ら. 慢性心不全の治療ガイドラインを検証する: 慢性心不全患者における $\beta$ 遮断薬有効性の個体差:  $\beta$ アドレナリン受容体抗体を指標とした解析. 第57回日本心臓病学会学術集会 2009.9.20

六丸友里, 馬場彰泰ら. 透析患者における液性免疫異常の検討. 第30回日本アフェレシス学会学術大会 2009.9.12

長友祐司, 馬場彰泰ら. 心臓血管病のアフェレシス治療: 重症拡張型心筋症に対するトリプトファンカラムを用いた免疫吸着療法. 第30回日本アフェレシス学会学術大会 2009.9.11

村山章, 馬場彰泰ら. 炎症性腸疾患を合併した拡張型心筋症に対して血漿交換療法を行った1例. 第30回日本アフェレシス学会学術大会 2009.9.11

六丸友理, 馬場彰泰. 透析患者における抗M2ムスカリン受容体抗体. 第18回日本アフェレシス学会関東甲信越地方会 2009.4.18

馬場彰泰. 拡張型心筋症に対する免疫吸着療法(招待講演). 第5回長野県重症心不全研究会 2009.4.4

[図書] (計2件)

馬場彰泰(分担). アフェレシスマニュアル改訂第3版(クリニカルエンジニアリング別冊)臨床編III-4-b. 拡張型心筋症. 秀潤社

馬場彰泰. 心筋症とアフェレシス(血液浄化のトピックス), 689-691頁, 血液浄化療法2009, 東京医学社2008年12月20日発行752頁

[産業財産権]

○出願状況 (計1件)

名称:

心不全アフェレシス治療の効果の予測方法  
(Methods for Predicting Effectiveness of Apheresis Therapy for Heart Failure)

発明者: 馬場 彰泰

権利者: 学校法人北里研究所

種類: 特許出願

番号: 2008-218033

出願年月日: 2008年8月27日

国内外の別: 日本および米国

IPC8 Class: AA61K4900FI

USPC Class: 424 92

Patent application number: 20100055038

[その他]

日本心臓移植研究 HP、2008年学術報告  
「拡張型心筋症による重症心不全に対する免疫吸着療法」

<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/surg1/JSHT/report/img/report0812.pdf>

読売新聞 [夕刊企画]

免疫吸着療法 拡張型心筋症に効果

<http://www.yomidr.yomiuri.co.jp/page.js?id=21606>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

馬場 彰泰 (BABA AKIYASU)

北里大学・北里研究所病院・研究員

研究者番号: 60296572