

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 14 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590774

研究課題名（和文）スペックルトラッキングエコー法による慢性心不全患者免疫吸着療法治療効果の評価

研究課題名（英文）Quantitative Analysis of Left Ventricular Deformation After Immunoabsorption Therapy for Patients with Dilated Cardiomyopathy and Severe Congestive Heart Failure

研究代表者

小山 潤 (KOYAMA JUN)

信州大学・医学部・准教授

研究者番号：10303463

研究成果の概要（和文）：治療抵抗性拡張型心筋症(NYHA 3-4 度、左室駆出率 35%未満)の患者計 6 名に免疫吸着療法が施行された。心機能の評価は心エコーを用いて、治療前、治療後 1 週間、1、3、6、12 ヶ月で評価を行った。12 ヶ月の経過中、左室駆出率、左室収縮期、拡張期容積、ストレイン値、ねじれに有意な変化は認められなかった。本研究における左室機能の定量的測定では、免疫吸着療法による左室心機能の改善を客観的に示すことはできなかった。

研究成果の概要（英文）：Various studies with a limited number of patients suffering from dilated cardiomyopathy (DCM). However little is known about the global and regional LV function after IA therapy using speckle tracking echocardiography (STE), which has been validated the accuracy compared with LVEF. Consecutive 6 patients with DCM (New York Heart Association III-IV, LVEF < 35%) underwent standard, Doppler flow, and STE. Basal, mid-, apical short axis views and apical 3 views were used to examine circumferential, radial, and longitudinal strains and LV torsion. Echocardiographic assesment was performed at baseline, 1 week, 1, 3, 6, and 12 months after IA therapy. During 12-month follow-up, there were no significant differences in LVEF (pre 30.67 ± 8.1 , 1 month 29.17 ± 7.1 , $p = \text{NS}$), LV end-diastolic volume (pre 164.0 ± 90.2 , 1 month 138.5 ± 57.9 , $p = \text{NS}$), LV end-systolic volume (pre 115.7 ± 73.4 , 1month 90.8 ± 56.4 , $p = \text{NS}$). As to the values of STE, there were also no significant differences in longitudinal, circumferential, and radial strain and LV torsion. In conclusion, IA therapy did not improve LVEF, LV volume, LV longitudinal, circumferential, and radial strain and LV torsion in DCM.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2011 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2012 年度	400,000	120,000	520,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

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：心不全、免疫吸着療法、超音波

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、本邦において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であることが明らかにされている。

近年、慢性心不全患者に対して免疫吸着療法の有効性が報告されている。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及び安全性が確立されれば、重症心不全患者の生命予後やQOLの大幅な改善が期待される。

現在までに報告されている本治療法の効果判定は主にMモード心エコー指標、スワングantz・カテーテル法による心内圧の測定や、心拍出量の測定によるものがほとんどであるが、実際の左室機能をMモード指標で評価することの問題点が指摘されている。我々は、心不全患者において、組織ドプラ法およびスペックルトラッキングエコー法を用いて心不全指標である血漿BNP濃度とエコー指標の関係を調べた結果、Mモード指標や左室駆出率とBNPの間に相関はなく、左室長軸方向の心機能と極めて良好な相関関係を持つことを報告してきた(Int J Cardiol 2008)。これらの心エコー指標は極めて微小な心機能改善効果を鋭敏に検出できる可能性があり、免疫吸着療法(通常複数回施行)後の、心機能改善の予測指標となる可能性がある。

本治療の有効性は、既にドイツを中心とする欧州諸国から報告されている。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、免疫吸着療法により肺動脈楔入圧の低下と心拍出量の増加が認められている(Dorfffel WV, 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ている(Felix SB, et al: J Am Coll Cardiol 2000;35:1590-8)。さらに、1年間の経過観察においても、左室拡張末期・収縮末期径の縮小、左室駆出率の増加、NYHA心機能分類の改善が示されている(Müller J, et al: Circulation 2000;101:385-91)。一方、免疫吸着療法は β 受容体に対する自己抗体の有無にかかわらず心抑制性因子が認められる心不全例にも効果がある(Staut A, et al: J Am Coll Cardiol 2004;44:829-36)との報告も見られ、その作用機序も含め、有効性、安全性に関してさらなる検討が必要である。

2. 研究の目的

スペックルトラッキングエコー法は、従来の心エコー法では検出できない心機能の変化を検出することができる鋭敏な検査法である。特に左室長軸方向の収縮性(Global longitudinal strain)、左室のねじれ(LV torsion)や左室収縮の非同期性(dyssynchrony)は拡張型心筋症の心機能評価法として重要な位置付けがされてきているが、この方法を用いて慢性心不全患者における免疫吸着療法の治療効果を経時的に定量評価をおこない、治療効果予測などへの応用の可能性を探る。また、改善予測因子を検討する。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った患者の心機能が実際どのような過程で改善するか、新技術を用いた心エコー法を用いて明らかにすることである。

3. 研究の方法

(1) 対象患者

本学附属病院先端心臓血管病センター入

院患者のうち重症の心筋症による慢性心不全患者で、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、特に非虚血性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
- ・原則として入院患者
- ・ β 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。

(2) 治療・検査方法

① 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、2-3時間かけてIgGを吸着した。

② 免疫吸着は、週2回、計5回(2週間)行った。

吸着前後で毎回心電図、心エコー検査(組織ドプラ、スペックルトラッキング法などを含む)、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った。吸着療法前に一度、心臓核医学検査(^{123}I -MIBGと $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI)にて、心機能および心臓交感神経機能の評価を行った。

③ 免疫吸着療法開始前と終了後に β アドレナリン受容体自己抗体を測定した。

④ 免疫吸着開始前の心筋生検組織標本で、免疫組織化学的に免疫グロブリンや補体、リンパ球のマーカ、接着分子などの検討を行った。

⑤ 退院後評価

本治療後に以下の項目を評価し、治療効果を判定した。

1) 重症度 NYHA 分類 (4, 12, 24 週後, 1 年後, 3 年後)

2) 心エコー (4, 8, 12, 24 週後, 1 年後, 2, 3 年後)

3) 血液検査 BNP (4, 8, 12, 24 週後, 1 年後, 2, 3 年後)

⑥ カラムに吸着した免疫グロブリンを精製し、自己抗体を後日解析した。

⑦ 心エコーによる心機能評価

計測は客観性を保つため、コンピュータ解析ソフト(Echo PAC PC, GE health care)を用いて解析を行った。左室駆出率は auto EF にて心内膜の自動追跡を行い算出した。左室ストレイン指標に関しては、Global longitudinal strain, global circumferential strain, mean radial strain, LV torsion をそれぞれ Echo Pac にて semiautomatic に解析を行った。

4. 研究成果

重症心不全を呈する患者で免疫吸着療法を行った患者7名のうち6名で心エコーによる経過観察が可能であった。1名は治療1ヶ月後に突然死をきたし、1名は6ヶ月後に心不全の急性増悪で入院を要した。12ヶ月までに4名の経過を心エコーにて追跡可能であった。左室駆出率は治療前 $30.7 \pm 8.1\%$ から1ヶ月後 $29.2 \pm 7\%$ ($P=NS$)、左室拡張末期容積は治療前 $164 \pm 90\text{ml}$ から1ヶ月後 $139 \pm 58\text{ml}$ ($P=NS$)、左室収縮末期容積は治療前 $116 \pm 73\text{ml}$ から1ヶ月後 $91 \pm 56\text{ml}$ ($P=NS$)

と統計学的には有意な変化は明らかではなかった。

スペクトルトラッキング法による左室機能評価では、global longitudinal strain は治療前 $-9.6 \pm 1.8\%$ から1ヶ月後 $-8.5 \pm 2.9\%$ 、3ヶ月後 $-8.7 \pm 3.0\%$ 、6ヶ月後 $-10.5 \pm 4.9\%$ (P=NS)と統計学的に有意な変化は認めなかった。

Global circumferential strain (心基部)は治療前 $-4.9 \pm 4.1\%$ から1ヶ月後 $-6.5 \pm 1.1\%$ 、3ヶ月後 $-5.2 \pm 1.0\%$ 、6ヶ月後 $-6.0 \pm 1.0\%$ (P=NS), Global circumferential strain (心室中部)は治療前 $-5.4 \pm 2.2\%$ から1ヶ月後 $-6.2 \pm 1.6\%$ 、3ヶ月後 $-6.8 \pm 2.0\%$ 、6ヶ月後 $-6.2 \pm 2.9\%$ (P=NS)と統計学的有意差を認めなかった。

Mean radial strain (心基部)は治療前 $18.9 \pm 10.9\%$ から1ヶ月後 $16.1 \pm 9.3\%$ 、3ヶ月後 $15.4 \pm 6.9\%$ 、6ヶ月後 $11.8 \pm 8.2\%$ (P=NS), Mean radial strain (心室中部)は治療前 $14.5 \pm 9.4\%$ から1ヶ月後 $-19.8 \pm 13.1\%$ 、3ヶ月後 $26.0 \pm 19.0\%$ 、6ヶ月後 $15.5 \pm 14.4\%$ (P=NS)と統計学的有意差を認めなかった。

LV torsionについては、治療前 $0.4 \pm 4.9\%$ から1ヶ月後 $-0.2 \pm 2.8\%$ 、3ヶ月後 $-1.9 \pm 2.4\%$ 、6ヶ月後 $-0.7 \pm 3.6\%$ (P=NS)と統計学的有意差を認めなかった。

再現性が高い客観的な心エコー指標を用いた今回の検討では、重症心不全患者に対する免疫吸着療法による心機能の改善は明らかではなかった。

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3件)

1. Kasai H, Kashima Y, Izawa A, Tomita T, Miyashita Y, Koyama J, Takahashi M,

Yoshio T, Yazaki Y, Higuchi M, Ikeda U. Immunoabsorption therapy reduces oxidative stress in patients with dilated cardiomyopathy. WJCD 2:305-312,2012 査読有 doi:10.4236/wjcd.2012.24048

2. Motoki H, Koyama J, Nakazawa H, Aizawa K, Kasai H, Izawa A, Tomita T, Miyashita Y, Kumazaki S, Takahashi M, Ikeda U. Torsion analysis in the early detection of anthracycline-mediated cardiomyopathy. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 13:95-103,2012 査読有 doi: 10.1093/ejehocard/jer172.
3. Motoki H, Koyama J, Tomita T, Aizawa K, Kasai H, Koshikawa M, Izawa A, Kumazaki S, Takahashi M, Ikeda U. Transient pseudorestrictive pattern of transmitral flow velocity curve in patients with paroxysmal atrial fibrillation. Echocardiography 28(3):289-297,2011 査読有 doi: 10.1111/j.1540-8175.2010.01312.x

[学会発表] (計8件)

1. Minamisawa M, Minamisawa A, Koyama J, Aizawa K, Kasai H, Izawa A, Tomita T, Miyashita Y, Ikeda U. Quantitative analysis of endocardial and epicardial left ventricular myocardial deformation in patients with cardiac amyloidosis. The 62th annual scientific session, ACC 2013 San Francisco.3.9-11,2013,サンフランシスコ, アメリカ
2. Koyama J, Minamisawa A, Aizawa K, Kasai H, Koshikawa M, Izawa A, Tomita T, Miyashita Y, Kumazaki S, Ikeda U. Global left ventricular longitudinal, circumferential strain, and torsion assessed

- by speckle tracking echocardiography in patients with transthyretin associated (ATTR) cardiac amyloidosis. AHA scientific sessions 2011 in Orlando.11.12-16,2011,オーランド,アメリカ
3. Koyama J, Minamisawa A, Aizawa K, Kasai H, Koshikawa M, Izawa A, Tomita T, Miyashita Y, Kumazaki S, Ikeda U. Global longitudinal left ventricular strain assessed by speckle tracking imaging is an independent strongest predictor of plasma BNP levels in patients with cardiac amyloidosis. AHA scientific sessions 2011 in Orlando.11.12-16,2011,オーランド,アメリカ
 4. Koyama J, Minamisawa A, Motoki H, Aizawa K, Koshikawa M, Kasai H, Izawa A, Tomita T, Miyashita Y, Kumazaki S, Ikeda U. Longitudinal left ventricular strain is more sensitive than mid-wall shortening for detecting myocardial systolic dysfunction in patients with light-chain amyloidosis. The 60th annual scientific session, ACC NewOrleans 2011.4.2-5,2011, ニューオーリンズ,アメリカ
 5. Motoki H, Koyama J, Aso S, Aizawa K, Koshikawa M, Kasai H, Izawa A, Tomita T, Miyashita Y, Kumazaki S, Ikeda U. Torsion Analysis in the Early Detection of Anthracycline Mediated Cardiomyopathy. AHA scientific sessions 2010.11.14-16, 2010,シカゴ,アメリカ
 6. Koyama J, Motoki H, Aizawa K, Kasai H, Izawa A, Tomita T, Miyashita Y, Kumazaki S, Ikeda U. Peak systolic velocity of pulmonary venous flow is closely associated with left ventricular

global longitudinal speckle strain in patients with cardiomyopathy. AHA scientific sessions 2010 in Chicago.11.14-16,2010, シカゴ,アメリカ

7. Koyama J, Ikeda U, Rodney H Falk. Peak systolic velocity of pulmonary venous flow is closely associated with left ventricular global longitudinal strain, which is a powerful predictor of clinical outcome, in patients with light-chain amyloidosis. AHA scientific sessions 2010 in Chicago. 11.14-16,2010,シカゴ,アメリカ
8. Minamisawa M, Koyama J, Motoki H, Takahashi A, Kasai H, Izawa A, Tomita T, Miyashita Y, Kumazaki S, Ikeda U. Severe left atrial dysfunction in patients with non-symptomatic cardiac amyloidosis. ESC congress 2010.8.28-29,2010, ストックホルム, スウェーデン

〔図書〕 (計3件)

1. 小山 潤 心アミロイドーシス どのような心エコー所見に注目すれば良いか心エコー Vol. 12. No. 14 PP. 392-399 文光堂 2012
2. 小山 潤 分担執筆、総編集 天野 純、編集 中山 淳、池田 宇一 心臓腫瘍学 過誤腫 PP. 173-178 南山堂 2011
3. 小山 潤、池田 宇一. 組織ドプラ法でどこまで左室拡張機能がわかるか? Circulation Up-to Date 2010 vol.5 PP. 34-41 メディカ出版 2010

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小山 潤 (KOYAMA JUN)
信州大学・医学部・准教授
研究者番号：10303463

(2)研究分担者

池田 宇一 (IKEDA UICHI)

信州大学・医学部・教授

研究者番号：30221063