

症例報告

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

森田 弘之^{*1}・馬場 彰泰^{*2}・村山 章^{*3}・島田 恵^{*2}・高橋 路子^{*2}
若林 靖久^{*4}・赤石 誠^{*2}

^{*1} 森田シャントアミロイド治療クリニック, ^{*2} 北里研究所病院循環器内科, ^{*3} 同透析センター,
^{*4} 同腎臓内科

A Case of Dilated Cardiomyopathy Showing Improvement of Heart Function after Immunoabsorption Therapy

Hiroyuki Morita^{*1}, Akiyasu Baba^{*2}, Akira Murayama^{*3}, Megumi Shimada^{*2},
Michiko Takahashi^{*2}, Yasuhisa Wakabayashi^{*4} and Makoto Akaishi^{*2}

^{*1} Morita Clinic, ^{*2} Department of Cardiology, ^{*3} Hemodialysis Center, ^{*4} Department of Nephrology,
Kitasato Institute Hospital

Summary A 26-year-old man suffered from severe dilated cardiomyopathy. He showed a high titer of anti-beta 1 adrenergic receptor antibody (BAR antibody) and cardiodepressant autoantibody (CD autoantibody). From January 2008, immunoabsorption therapies (adsorption column: Immusorba TRTM) were carried out three times. Immediately after the immunoabsorption therapies, the titer of BAR antibody became negative; however, the titer of CD autoantibody was positive. Three months after first immunoabsorption, BAR antibody became positive and the value of the left ventricular ejection fraction (LVEF) was 22%. Since this value was the same before treatment, five more immunoabsorption therapies were performed. The value of LVEF was 29% and BAR antibody and CD autoantibody became negative. These were negative six months later. Finally the value of LVEF became 37%. The diastolic volume of the left ventricle was 370 ml before treatment and fell to 247 ml.

Key words: dilated cardiomyopathy, immunoabsorption therapy, cardiodepressant autoantibody, anti-beta 1 adrenergic receptor antibody

要旨 複数回の免疫吸着療法が著効を示した拡張型心筋症 (dilated cardiomyopathy: DCM) の1例を経験したので報告する。

症例は26歳男性、抗ベータ1アドレナリン受容体抗体 (抗β1受容体抗体)、心抑制性の抗心筋自己抗体陽性のため、平成20年1月よりイムソーバTRによる免疫吸着療法 (血漿処理量1.5L) を3回実施した。治療直後、同自己抗体が陰性化した、「心抑制性の抗心筋自己抗体」は陰性化しなかった。第1クールの免疫吸着3ヶ月後の左室駆出率 (心筋シンチ QGS 法) も22%と吸着前と全く変化なく、抗β1受容体抗体も再び陽性化した。5回の免疫吸着療法を2クール目として実施した。第2クール終了直後の心筋シンチ左室駆出率は29%と増加し、抗β1受容体抗体と「心抑制性の抗心筋自己抗体」は陰性化し、第2クール終了6ヶ月経過しても陽性化しておらず、心筋シンチ左室駆出率は37%へ改善した。左室拡張末期容積も、1クール前の370 ml から247 ml へと減少した。

1. 緒言

重症の拡張型心筋症 (dilated cardiomyopathy: DCM) は予後不良で進行すると左室縫縮術や心臓移植の適応となる。一方、DCMの中には自己免疫異常

により発症するものがある可能性が指摘され¹⁻⁴⁾、抗心筋抗体陽性のDCMに対するアフェリシス治療の有効性が報告されている^{5,6)}。

今回、2クールの免疫吸着療法が著効を示したDCMの1例を経験したので報告する。

2008年12月26日受付, 2009年2月9日受理.

2. 症 例

症例：26歳男性。

主訴：労作時呼吸困難。

現病歴：生来健康，過去の検診では異常なし。2007年9月，感冒を契機にうっ血性心不全と診断され，精査にてDCMと診断される。薬物治療にても心機能改善せず，NYHA 2～3度の自覚症状を有するDCMのため2008年1月免疫吸着療法目的で入院。

既往歴：特記すべき所見なし。

生活歴：喫煙歴：なし。飲酒歴：機会飲酒のみ。

内服薬：カルベジロール5mg分2，フロセミド40mg分1，スピロラクトン50mg分1，ワーファリン4mg分1。初診時の紹介病院から現在まで処方の変更はない。

入院時現症：身長184cm，体重110kg，体温

36.8°C，血圧111/74mmHg，脈拍数68/分整，SpO₂ 98%。貧血と黄疸は認めず，頸静脈の怒張はなく，呼吸音は清明。心音はIII音が聴取されたが，IV音は聴取せず。腹部は膨満かつ軟で肝，脾は触知せず，下腿の浮腫も認めず。

入院時検査所見：生化学検査でBNP 73 pg/mlと上昇を認め，CRPも0.32 mg/dlと軽度上昇以外異常なく，HCVは陰性。

入院時心機能検査：心電図は洞調律で左房負荷，左軸偏位の所見であった（表1）。心筋シンチ（QGS法）で左室駆出率は22.1%，左室拡張末期容積は369.7 mlであった。

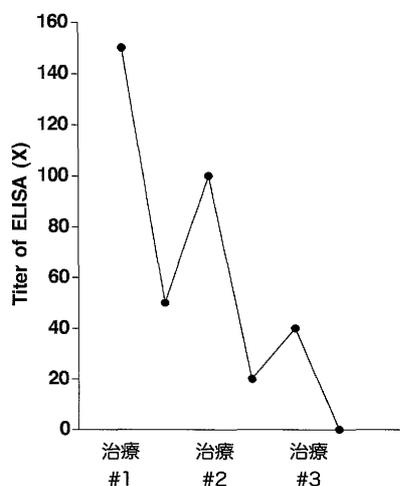
入院時心筋抗体検査：抗β1アドレナリン受容体抗体（抗β1受容体抗体⁴⁾は150倍（ELISA法），心抑制性抗心筋自己抗体^{6,7)}も陽性であった。心抑制性抗心筋自己抗体はBabaらの開発した*ex vivo*実験系の，ニワトリ有精卵に患者血清を添加して心エコー図検査でニワトリ左室駆出率の抑制を測定する方法⁷⁾で測定した。

治療経過：心筋抗体除去目的で免疫吸着療法を2008年1月30日より2月4日まで第1クールとして3回施行した（北里研究所病院，臨床試験）。免疫吸着の内容は，血漿分離器はプラズマフローOP-05W，血漿吸着器はイムソーバTR（旭化成クラレメディカル（株））を使用し，抗凝固剤はメシル酸ナファモスタット（20 mg/h）かヘパリン（2,000単位/h）を使用した。QBを100 ml/min，QP 20 ml/minとし，血漿処理量は1,500 mlとした^{6,8)}。

表1 入院時所見

【入院時現症】
身長184 cm，体重110 kg，体温36.8°C 血圧111/74 mmHg，脈拍数68/min，SpO ₂ 98% 貧血なし，黄疸なし，頸静脈怒張なし，肺野清 心音：III音(+)，IV音(-)，腹部膨満かつ軟 肝脾触知せず，下腿浮腫なし
【入院時検査所見】
<末血> WBC 8,490/μl，Hb 16.1 g/dl，Plt 31.8 万/μl <生化> BUN 12.2 mg/dl，CRTNN 1.00 mg/dl Na 141 mEq/L，K 4.3 mEq/L，LDH 138 IU/L AST 19 IU/L，ALT 28 IU/L，ALP 239 IU/L CRP 0.32 mg/dl，BNP 73 pg/ml，HCV 陰性 <心電図> 洞調律，左房負荷，左軸偏位

抗β1アドレナリン受容体抗体



心抑制性抗心筋自己抗体

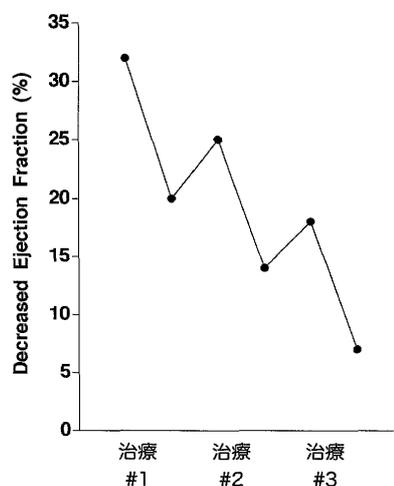


図1 第1クール（計3回治療）後の抗体推移

免疫吸着施行中、血圧低下等の処置を要する副作用はなく、免疫吸着を施行できた。

抗心筋抗体のうち抗 $\beta 1$ 受容体抗体は3回の免疫吸着で陰転化した。また心抑制性抗心筋自己抗体の左室駆出率の抑制率は低下したが、陰転化にはいたらなかった(図1)。第1クール of 心機能に対する効果を表2に示す。6分間歩行は286 mより320 mまで増加し、最大酸素摂取量、 $\Delta VE/\Delta VCO_2$ も改善した。心胸郭比も49%より45%になり、心エコー検査でも左室の拡張期、収縮期末期径とも縮小した。血漿 ANP、

表2 第1クール(計3回治療)の急性効果

	治療直前	治療直後
体重 (kg)	110	110
6分間歩行 (m)	286	320
最大酸素摂取量 (ml/kg/min)	6.4	7.8
$\Delta VE/\Delta VCO_2$ Slope	18.4	17.8
心胸郭比 (%)	49	45
<心エコー検査>		
左室拡張末期径 (mm)	81	76
左室収縮末期径 (mm)	71	65
左房径 (mm)	48	47
下大動脈径 (mm)	12	11
E波 (cm/s)	35	39
A波 (cm/s)	58	36
DcT (ms)	155	155
E/E プライム	4.3	5.9
左室駆出率 (QGS) (%)	22.1	21.2
血漿 ANP 値 (pg/ml)	26	17
血漿 BNP 値 (pg/ml)	73	66

BNPとも治療前後で減少した。しかし、左室駆出率は22.1%より21.2%と減少した。

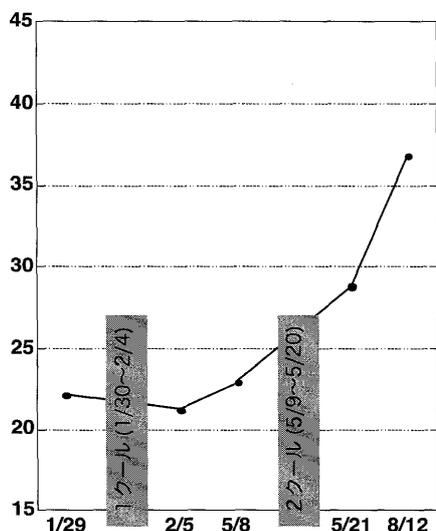
2008年5月の左室駆出率は22.9%と同年1月と全く変化なく、抗 $\beta 1$ 受容体抗体も再び陽性化した。この時点で自覚症状はNYHA 2度に安定していた(同上の臨床試験の適応外)が、5回の免疫吸着療法を2クール目として実施した(北里研究所病院、個別医療)。治療直後の心筋シンチ左室駆出率は29%と増加した。以後の自覚症状はNYHA 2~1度へ改善し、同年8月には心筋シンチ左室駆出率は37%へ改善した。シンチにおける左室拡張末期容積も、1クール前の370 mlから247 mlへと減少した(図2)。後日測定では、2クール終了後には「心抑制性の抗心筋自己抗体」は陰性化し、少なくとも同年11月まで陽性化していない。

3. 考 察

DCMの発症に心筋に対する抗体が関与しているとの報告は多数なされている¹⁻⁴⁾。今回の症例では抗 $\beta 1$ 受容体抗体と心抑制性抗心筋自己抗体が陽性であった。第1クールでは抗 $\beta 1$ 受容体抗体の陰転化まで3回の免疫吸着を施行したが心抑制性抗心筋自己抗体は陰転化しなかった。そのためか、第1クールの治療効果は自覚症状の改善と左室の縮小はみられたが、左室駆出率の改善はみられなかった。

1クール終了後3ヶ月で両抗体が上昇したため、第

心筋シンチ (QGS法) の
左室駆出率 (%)



心筋シンチ (QGS法) の
左室拡張末期容積 (ml)

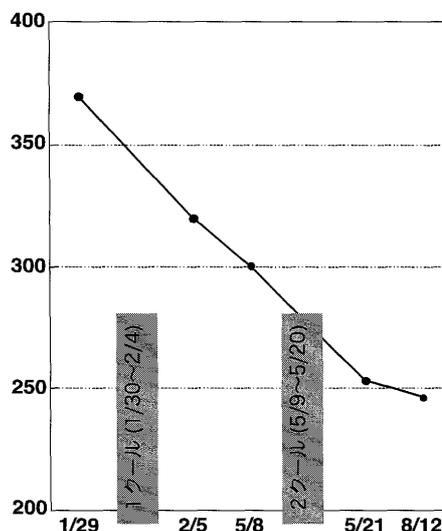


図2 2クール後の心機能

2クールとして計5回の免疫吸着を施行した。第2クール終了後、両抗体は陰転化したためか左室容積の縮小だけでなく、左室駆出率の改善がみられ、さらに治療終了3ヶ月後でも左室容積の縮小化と左室駆出率の改善傾向は継続している。

本症例はカルベジロール等の薬物治療を4ヶ月間しても心機能の改善は全くみられなかったが、第1クールの免疫吸着前後で左室の縮小があり、第2クールではそれに加え、左室駆出率の改善が治療前後の短期間で得られたことより、この心機能の改善は免疫吸着の効果といえよう。

本症例の経過より左室駆出率を改善するためには心抑制性抗心筋自己抗体を除去することが必要であり、DCMの免疫吸着療法の標的抗体は抗 β 1受容体抗体ではなく、心抑制性抗心筋自己抗体の可能性が高い。対象はNYHA3度以上の重症心不全例に限らず、NYHA2度の症例でも治療効果がみられ、左室駆出率の改善のみならず、左室容積の縮小効果も期待できる。

本症例は発症後4ヶ月で第1クールの免疫吸着を施行し、第2クールは発症後8ヶ月であったが、早期の免疫吸着が大幅な心機能の改善をもたらした可能性がある。今後、適応症例の施行時期による治療効果の違いも検討する必要がある。

血液浄化療法の方法は免疫吸着だけでなく、二重膜濾過血漿交換療法 (double filtration plasma pheresis: DFPP) でも有効例が報告されている⁹⁾ので、血液浄化療法の方法や処理量の再検討をする必要がある。

イムソーバTRによる免疫吸着療法はアンギオテンシン転換酵素阻害薬内服中の患者はショックを起こす可能性があるため使用できない。そうでなければ、体外循環により循環血液量が一時的に減少することによる血圧低下に注意さえすれば、心機能の低下している患者に対しても安全にできる治療である。

そして、本症例のように薬物治療の効果のみられなかった例にも短期間で心機能の大幅な改善を得られる可能性がある。DCMに対する免疫吸着療法は適応さえ選べば、low risk, high returnの理想的な治療といえる。

今後、DCMに対する血液浄化の有用性を循環器領域だけでなく、血液浄化に携わるものに周知させることが重要である。

文 献

- 1) 馬場彰泰: 心筋抗体と拡張型心筋症. 呼と循 **51**: 939-942, 2003
- 2) Hare JM: The dilated, restrictive, and infiltrative cardiomyopathies. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, eds, Braunwald's Heart Disease, 8th ed, W. B. Saunders, Philadelphia, p 1746, 2008
- 3) Okazaki T, Tanaka Y, Nishio R, et al: Autoantibodies against cardiac troponin I are responsible for dilated cardiomyopathy in PD-1-deficient mice. Nat Med **9**: 1477-1483, 2003
- 4) Jahns R, Boivin V, Hein L, et al: 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
- 5) Wallukat G, Reinke P, Dorffel WV, et al: Removal of autoantibodies in dilated cardiomyopathy by immunoadsorption. Int J Cardiol **54**: 191-195, 1996
- 6) 馬場彰泰: 拡張型心筋症の免疫吸着療法. 呼と循 **56**: 371-375, 2008
- 7) Baba A, Akaishi M, Shimada M, et al: Autoantigen estimation and simple screening assay against cardiodepressant autoantibodies in patients with dilated cardiomyopathy. Ther Apher Dial **12**: 109-116, 2008
- 8) 馬場彰泰, 村山 章, 若林靖久: 拡張型心筋症患者の免疫吸着療法に有効な吸着カラムの同定. 日アフェレシス会誌 **23**: 101-102, 2004
- 9) 清元秀泰: 維持血液透析患者における拡張型心筋症様の慢性心不全に対する二重濾過血漿交換療法 (DFPP) の有効性. 日アフェレシス会誌 **27** (Suppl): 71, 2008

連絡先: 〒460-0022 名古屋市中区金山2-16-22 守階ビル8
F 森田シャントアミロイド治療クリニック 森田弘
之 E-mail: hmorita@m2.gyao.ne.jp