

総説

重症心不全に対する免疫吸着療法
—酸化ストレスとの関連を含めた検討—笠井 宏樹^{*1}・嘉島 勇一郎^{*1}・伊澤 淳^{*1}・小山 潤^{*1}
矢崎 善一^{*1}・上條 祐司^{*2}・樋口 誠^{*2}・池田 宇一^{*1}^{*1} 信州大学医学部附属病院循環器内科, ^{*2} 同腎臓内科

Immunoadsorption Therapy for Dilated Cardiomyopathy and Oxidative Stress

Hiroki Kasai^{*1}, Yuichiro Kashima^{*1}, Atsushi Izawa^{*1}, Jun Koyama^{*1}, Yoshikazu Yazaki^{*1},
Yuji Kamijou^{*2}, Makoto Higuchi^{*2} and Uichi Ikeda^{*1}Departments of ^{*1} Cardiovascular Medicine and ^{*2} Nephrology, Shinshu University

Summary Several groups have reported that the elimination of autoantibodies by immunoadsorption (IA) therapy can lead to short- and long-term improvements in cardiac function of the patients with dilated cardiomyopathy (DCM). We studied 7 patients with DCM. Autoantibodies were removed with IA by passing patients' plasma over tryptophan columns. The level of diacron-reactive oxygen metabolite (d-ROM) was determined as a marker of oxidative stress. Titers of anti- β 1-AR autoantibody were decreased significantly from 27.8 ± 5.0 to 18.7 ± 5.5 U/ml by this treatment. IA increased cardiac index from 1.71 ± 0.40 to 1.97 ± 0.41 L/min/m² and increased LVEF from 22.8 ± 6.1 to $29.1 \pm 9.1\%$ ($p < 0.05$). The d-ROM level decreased significantly from 392.7 ± 17.0 to 314.1 ± 22.0 Carratelli units, and was negatively associated with LVEF before and after IA therapy ($r = -0.601$, $p < 0.05$). The serum TNF- α level also significantly decreased from 1.41 ± 0.81 to 0.17 ± 0.45 pg/ml ($p < 0.01$) after IA therapy, and was correlated to the reduction in d-ROM ($p < 0.05$). In conclusion, oxidative stress reduction due to TNF- α may be responsible for the beneficial effect of IA therapy in patients with DCM.

Key words: immunoadsorption, oxidative stress, dilated cardiomyopathy

1. はじめに

拡張型心筋症 (DCM) 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 DCM 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 DCM 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。心不全の進行に関与する抗体として心筋収縮蛋白, 細胞内シグナル伝達に関与する蛋白, 交感神経受容体, ミトコンドリア蛋白等数多く報告されているが, なかでも抗 β 1 アドレナリン受容体抗体 (抗 β 1-AR 抗体) に関してはより解明が進んでいる。 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 受容体である。DCM では β 1 受容体の第2細胞外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^{1,2)}。事実, Jahns ら³⁾ はラットに β 1 受容体を免疫すると15カ月で DCM 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 DCM 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⁴⁾。臨床的にも, 我々は, DCM 患者では抗 β 1-AR 抗体が高頻度で陽性となり, DCM の予後指標として臨床で用いられている ¹²³I-MIBG 心筋シンチグラムと有意な相関があること, また, 自己抗体高値の心不全患者は生命予後が不良であることを観察した⁵⁾。

このような基礎的, 臨床的研究の進歩と平行して, 心筋の収縮や心不全の進行に関与しうる自己抗体を除

去する免疫吸着療法を導入し、その病態の進行を抑制する試みが欧州を中心に行われている。Dorffel ら⁶⁾は1997年にDCM患者に対し免疫吸着療法を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。Müller ら⁷⁾の報告ではIgGを平均1,164 mg/dl から84 mg/dl に低下させたところ、コントロールに比し抗 β 1-AR抗体は有意に低下し、左室駆出率は3カ月後には有意に上昇し、12カ月後のNYHA心機能分類はすべてI, IIに改善した。Felix ら⁸⁾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カ月後の左室駆出率の改善を報告している。しかしながら本邦において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おらず、その機序についても十分には解明されていない。

2. 目 的

本研究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、また、自己抗体・サイトカイン・酸化ストレスマーカー等の変化と本治療効果との関連を評価することを目的とする。

3. 対 象・方 法

3.1 対象患者

基礎疾患：心筋症、特にDCM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。

3.2 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) 血漿分離器(プラズマフローOP[®])と選択的血漿成分吸着器(イムソーバTR[®])を接続した回路を用いて、2~3時間かけてIgGを吸着する。
- (3) 免疫吸着は、週1~2回、計3~5回(2~3週間)行う。

- (4) 吸着前後で胸部X線、心電図、心エコー検査、スワン・ガンツカテーテルによる血行動態評価、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(および抗 β 1-AR抗体)、フィブリノーゲン濃度測定、各種サイトカインおよび酸化ストレスマーカー測定などを行う。

4. 結 果

現在まで7例(表1)に本治療を行い、高度の低血圧・低心拍出・肺うっ血(およ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できた。本治療により抗 β 1-AR抗体価(前 27.8 ± 5.0 , 後 18.7 ± 5.5 U/ml, $p < 0.01$)や、抗 β 1-AR抗体などの抗心筋自己抗体を多く含むとされるIgG3分画(前 74.5 ± 38.2 , 後 16.0 ± 8.8 mg/dl, $p < 0.01$)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(図1~3)。

7例の諸検査指標の解析において左室駆出率(前 22.8 ± 6.1 , 後 $29.1 \pm 9.1\%$, $p < 0.05$)、心拍出係数(前 1.71 ± 0.40 , 後 1.97 ± 0.41 L/min/m², $p < 0.05$)の早期改善効果が認められた(表2)。さらに、免疫吸着前後でd-ROM testにて酸化ストレスレベルを測

表1 患者背景

Age (years)	62.4 $\pm$ 13.6
Gender (male/female)	5/2
NYHA classification III/IV	6/1
Medications (%)	
ARB	7 (100)
β -blocker	6 (86)
Digoxin	3 (43)
Diuretics	5 (71)

NYHA, New York Heart Association; ARB, angiotensin II receptor blocker.

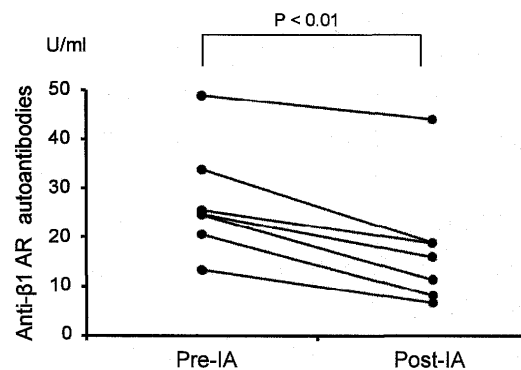


図1 免疫吸着療法による抗 β 1アドレナリン受容体抗体の変化

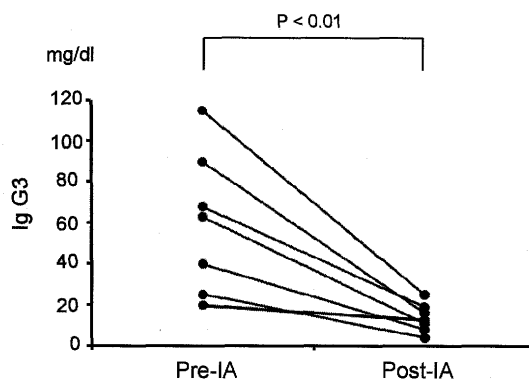


図2 免疫吸着療法によるIgG3の変化

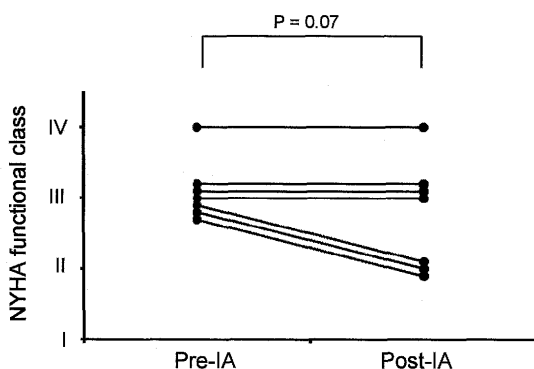


図3 免疫吸着前後の心不全重症度

表2 免疫吸着療法の心機能諸指標への効果

	Pre-IA	Post-IA	p value
PCWP (mmHg)	15.5±10.6	14.3±10.3	ns
Cardiac index (L/min/m ²)	1.71±0.40	1.97±0.41	<0.05
BNP (pg/ml)	1,183±1,063	1,045±967	ns
LVEF (%)	22.8±6.1	29.1±9.1	<0.05
LVDd (mm)	64.1±9.3	64.1±9.6	ns

IA, Immunoadsorption; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure; BNP, brain natriuretic peptide; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVDd, left ventricular internal diameter in diastole.

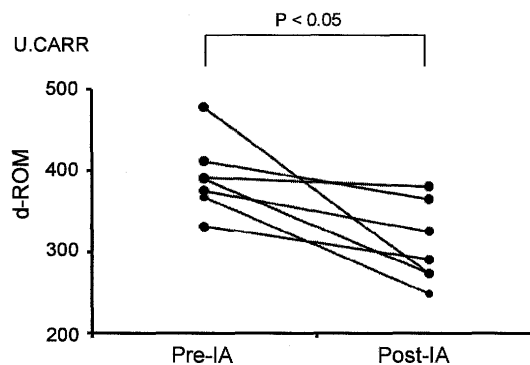


図4 免疫吸着前後の酸化ストレスレベルの変化 (d-ROM test)

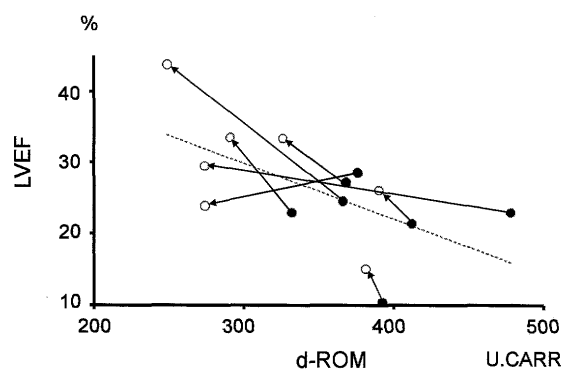


図5 左室駆出率 (LVEF) と酸化ストレスレベル (d-ROM test) の関連

●免疫吸着療法前, ○吸着療法後.

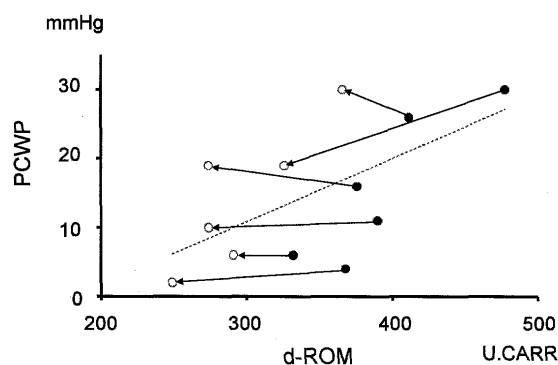


図6 肺動脈楔入圧 (PCWP) と酸化ストレスレベル (d-ROM test) の関連

●免疫吸着療法前, ○吸着療法後.

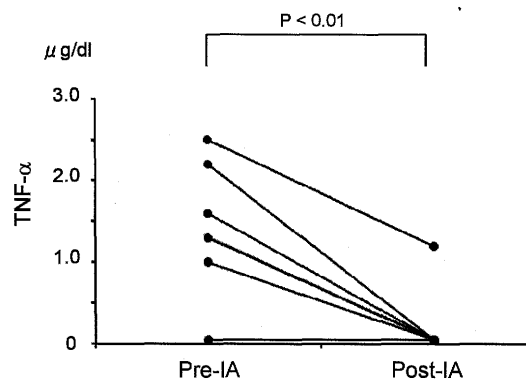


図7 免疫吸着前後のTNF-αの変化

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 ± 45 U.CARR, 治療後 314 ± 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, 6).

また, 血中 TNF- α も治療にて有意に低下し (前 1.41 ± 0.81 , 後 0.17 ± 0.45 pg/dl, $p < 0.01$), この減少度は d-ROM test による酸化ストレスレベルの減

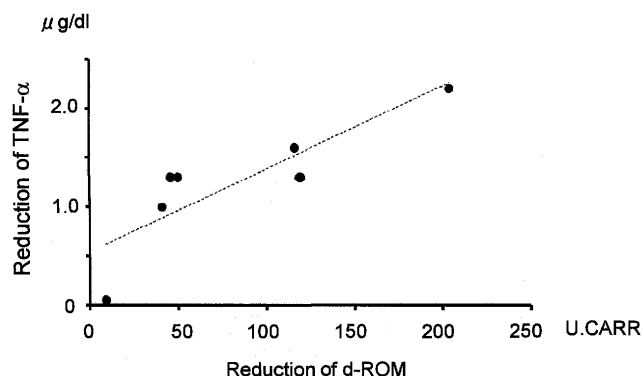


図8 免疫吸着療法前後のTNF- α の変化度と酸化ストレスレベル (d-ROM) の変化度との関連

少度と良好な相関を認めた ($p < 0.05$) (図7, 8)。

5. 考 察

これまでの7例の自験例において、高度の低血圧・低心拍出・肺うっ血（およ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できたことから、その安全性は高いことが示された。急性期治療効果に関して、症例数は少ないものの本治療にて、抗 $\beta 1$ 受容体抗体およびIgG 3分画の有意な減少効果を認め、左室駆出率や肺動脈楔入圧の早期改善効果と心不全症状の改善効果が観察された。しかしこれら心機能指標の早期改善効果と抗 $\beta 1$ 受容体抗体価の間に直接的な相関関係はみられず、これら心機能指標の変化はd-ROM testによる酸化ストレスレベルの変化と良好な相関を示した。また、治療による酸化ストレスレベルの変化度とTNF- α の変化度には有意な相関関係が示された。

今回我々は、急性期治療効果判定に関して、治療前と治療1カ月以内で比較検討しているが、治療により抗 $\beta 1$ -AR 抗体は明らかに減少するものの心機能指標や心不全重症度の変化との相関関係が示されなかったことは抗 $\beta 1$ -AR 抗体の除去効果が少なくとも急性期における心機能、心不全改善効果の主要な機序ではない可能性を示唆するものである。抗 $\beta 1$ -AR 抗体の除去がこの治療の主要な作用機序であるとするならば、この心刺激性の自己抗体を除去することは、慢性期の心機能改善に係わる機序としての説明は可能だが、少なくとも急性期の心機能改善効果としての説明は困難である。抗 $\beta 1$ -AR 抗体はDCMの発症、進展に関与していることは数多くの報告により明らかであるが、臨床的に実際のDCM患者において、それが数多くある抗心筋自己抗体の中での主因として関与しているの

か、あるいは複雑な自己免疫機序のうちの副次的な修飾因子としての役割であるのかはまだ明らかではない。実際、Mobini ら⁹⁾は2003年に抗 $\beta 1$ -AR 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みられないことを示し、本療法の効果はこの抗 $\beta 1$ -AR 抗体を除去していることが主因ではないと報告している。Staudt ら¹⁰⁾はIgG 3を吸着できるカラムとプロテイン A カラムを用いて免疫吸着療法の効果を比較したところIgG 3を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IgG 3分画に存在すると考えている。さらに彼らは、DCM患者の中で1) Ca^{2+} 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⁷⁾。Warraich ら¹¹⁾はIgG 3がDCMにおける血行動態や心機能障害と関連し、IgG 3分画に存在する抗心筋ミオシン抗体を想定している。現在のところ本治療がどの抗体をどの程度吸着しどの抗体が最も心機能改善に関与しているかについて不明のままである。治療介入の有効性を考える上で免疫吸着療法の主因を担うさらなる機序の解明が重要である。

続いて我々は、心不全に対する免疫吸着療法の急性期効果として、自己抗体の除去効果以外の機序にも着目し、検討を行った。使用する吸着カラム（イムソバTR[®]）にはTNF- α の吸着効率が良いこと¹²⁾、一方、TNF- α は酸化ストレスレベルを増悪させることが報告されている¹³⁾。本研究では、d-ROM testによる酸化ストレスレベルと心機能指標の間に、また、治療による酸化ストレスレベルの変化度とTNF- α の変化度には有意な相関関係が示された。このことより、心機能改善に伴う二次的な効果を反映して酸化ストレスレベルが改善していることの他に、免疫吸着療法の直接的効果として、TNF- α の吸着による減少を介して酸化ストレスレベルを改善させる機序が推定される。酸化ストレスレベルの改善はこの急性期心機能改善効果を説明する上での一つの機序と考えられる。

6. お わ り に

DCMの終末像は薬物治療抵抗性の心不全であり、高度の日常活動を余儀なくされている患者は決して少なくない。これまで効果的治療法の確立を目指した大規模臨床試験が数多く行われており、ACE阻害薬や β 遮断薬など、薬物による治療法の進歩は患者の予後

向上に寄与してきたが、まだ十分とはいえない。本治療法の特徴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、免疫学的な観点から、心不全増悪に関与す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行う点にある。本治療にて、これら患者の心機能および心不全症状の改善が期待され、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が、いまだこの治療法の効果予測と機序については不明な点が多い。Responder, non-responder 間での違いが証明されれば、免疫吸着療法的作用機序解明、候補となる患者の選択、さらには本治療の普及へと国内・国外の施設に大きく貢献できるものと考ええる。

文 献

- 1) Matsui S, Fu ML, Katsuda S, et al: Peptides derived from cardiovascular G-protein-coupled receptors induce morphological cardiomyopathic changes in immunized rabbits. *J Mol Cell Cardiol* **29**: 641-655, 1997
- 2) Jahns R, Boivin V, Siegmund C, et al: Autoantibodies activating human β 1-adrenergic receptors are associated with reduced cardiac function in chronic heart failure. *Circulation* **99**: 649-654, 1999
- 3) 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
- 4) Iwata M, Yoshikawa T, Baba A, et al: Autoimmunity against the second extracellular loop of beta 1-adrenergic receptors induces beta-adrenergic receptor desensitization and myocardial hypertrophy *in vivo*. *Circ Res* **88**: 578-586, 2001
- 5) Aso S, Yazaki Y, Kasai H, et al: Anti-beta 1-adrenoreceptor autoantibodies and myocardial sympathetic nerve activity in chronic heart failure. *Int J Cardiol* **131**: 240-245, 2009
- 6) Dorffle WV, Felix SB, Wallukat G, et al: Short-term hemodynamic effects of immunoadsorption in dilated cardiomyopathy. *Circulation* **95**: 1994-1997, 1997
- 7) Müller J, Wallukat G, Dandel M, et al: Immunoglobulin adsorption in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* **101**: 385-391, 2000
- 8) Felix SB, Staudt A, Dorffle WV, et al: Hemodynamic effects of immunoadsorption and subsequent immunoglobulin substitution in dilated cardiomyopathy: Three-month results from a randomized study. *J Am Coll Cardiol* **35**: 1590-1598, 2000
- 9) Mobini R, Staudt A, Felix SB, et al: Hemodynamic improvement and removal of autoantibodies against beta 1-adrenergic receptor by immunoadsorption therapy in dilated cardiomyopathy. *J Autoimmun* **20**: 345-350, 2003
- 10) Staudt A, Bohm M, Knebel F, et al: Potential role of autoantibodies belonging to the immunoglobulin G-3 subclass in cardiac dysfunction among patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation* **106**: 2448-2453, 2002
- 11) Warraich RS, Noutsias M, Kasac I, et al: Immunoglobulin G 3 cardiac myosin autoantibodies correlate with left ventricular dysfunction in patients with dilated cardiomyopathy: Immunoglobulin G 3 and clinical correlate. *Am Heart J* **143**: 176-184, 2002
- 12) Oda S, Hirasawa H, Shiga H, et al: Cytokine adsorptive property of various adsorbents in immunoadsorption columns and a newly developed adsorbent: An *in vitro* study. *Blood Purif* **22**: 530-536, 2004
- 13) Tsutamoto T, Wada A, Matsumoto T, et al: Relationship between tumor necrosis factor-alpha production and oxidative stress in the failing hearts of patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* **37**: 2086-2092, 2001