Japanese Society for Apheresis

日本アフェレシス学会雑誌 29(2)：203-208，2010

総　説

尿毒症性心筋症に対するアフェレシス治療の可能性

緒方浩顕[*1]・和田幸寛[*1]・溝渕正英[*2]
衣笠えり子[*1]・秋澤忠男[*2]

[*1] 昭和大学横浜市北部病院内科，[*2] 昭和大学医学部内科学講座腎臓内科学部門

Therapeutic Apheresis for Uremic Cardiomyopathy in Patients with Anti-Cardiomycytic Antibodies

Hiroaki Ogata[*1], Yukihiro Wada[*1], Masahide Mizobuchi[*2], Eriko Kinugasa[*1] and Tadao Akizawa[*2]

[*1] *Department of Internal Medicine, Showa University Northern Yokohama Hospital,*
[*2] *Department of Nephrology, Showa University School of Medicine*

Summary Recently, autoantibodies against β1 adrenergic receptor (β1-AR) have been shown to play an important role of the pathogenesis of idiopathic cardiomyopathy (DCM). In fact, immunoadsorption therapy has beneficial effects on cardiac function in patients with DCM. In dialysis patients, uremic cardiomyopathy (UCM), which is caused by uremia itself, and uremia-associated derangements, frequently develop. Some clinical features of UCM, including a dilated left ventricle, low left ventricular function, or cardiac fibrosis, are similar to those of DCM. In a total of 315 hemodialysis (HD) patients, 60 patients had anti-β1-AR antibodies, and low left ventricular ejection function (<50%) was significantly frequent among patients with anti-β1-AR antibodies. An *ex vivo* bioassay revealed that 28.0% of enrolled HD patients had circulating cardiodepressant factors, and anti-β1-AR antibodies and/or anti-muscarinic receptor antibodies were more frequently detectable in patients with circulating cardiodepressant factors.

Those facts suggest that humoral factors, including anti-myocardial antibodies, might contribute to the pathogenesis of UCM. A patient with severe hemodialysis-induced hypotension and low left ventricular function underwent DFPP to remove anti-β1-AR antibodies, and his hemodialysis-induced hypotension improved with increased LVEF after several DFPP sessions. The removal of aniti-myocardial antibodies may have beneficial effects in patients with UCM.

Key words: uremic cardiomyopathy, anti-cardiomyocytic antibodies, apheresis, dialysis

1. はじめに

慢性腎臓病（Chronic Kidney Disease；CKD）では心血管障害リスクが上昇し，腎機能低下やタンパク尿が心血管障害の発症リスクに明確に関連していることが，大規模観察研究から明らかになっている（心腎連関）．しかしながら，その原因については不明な点が多い．末期腎不全，特に透析患者では，心血管障害リスクが一般健常人に比較して非常に高く，透析患者の死因第1位は悪性腫瘍を抑えて心不全である．つまり，腎不全患者では心血管障害の発症原因の探索，その治療戦略の確立が急務なのである．

左心室肥大（LVH），収縮・拡張障害などの心筋障害は高血圧や糖尿病患者同様，CKD患者でも重要な生命予後悪化のリスクファクターであり，腎機能低下とともにその頻度が上昇することがしられている[1,2]．特に末期腎不全ではLVH高頻度であり，透析導入時には約75%の患者が合併していたことが報告されている[3,4]．腎不全に伴うLVHや心リモデリング異常，心収縮・拡張障害等の心筋異常には，Renin-Angiotensin-Aldosterone（RAS）系や交感神経系の亢進，慢性的な容量負荷，糖・脂質代謝異常，Nitric oxide（NO）異常，酸化ストレスやCKDに伴う骨・ミネラル代謝異常（CKD-MBD）など多くの要因が心血管障害の発症，進展に関与していると想定されているが（図1），尿毒素，透析療法や内シャントなどの医原性の要因も加わり，複雑な臨床像を呈すると考えられている．尿毒症を背景に生じる心筋障害は尿毒症性心筋症（Uremic Cardiomyopathy；UCM）と総称されている．本稿ではUCMにおける自己免疫

NII-Electronic Library Service

Japanese Society for Apheresis

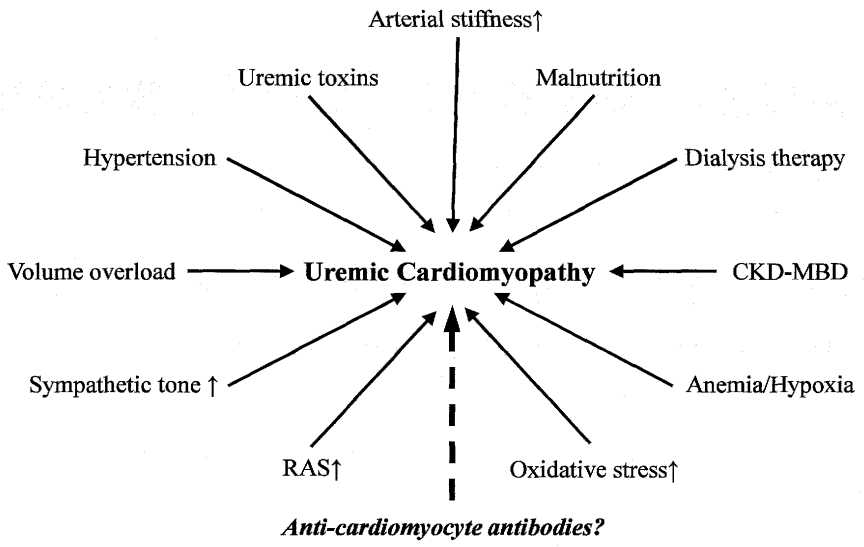


図1　尿毒症性心筋症の発症原因
様々な要因により末期腎不全における心筋障害は生じると想定されているが，その1つに自己免疫的機序が関与する可能性がある．

的機序の関与とアフェレシス治療の可能性について概説する．

2.　尿毒症性心筋症の病態と成因

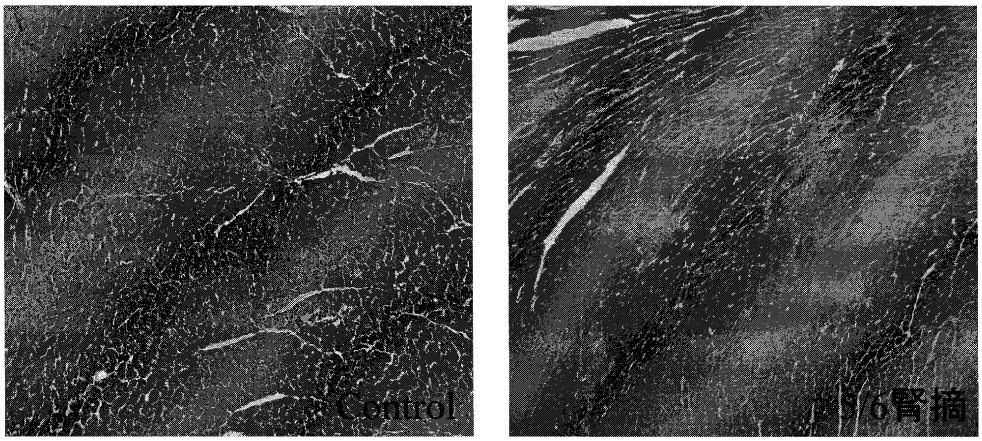
腎機能障害とLVH，心筋リモデリング異常の関連については以前から研究されている．腎不全モデル動物を用いた基礎的検討では，Amannらは5/6腎摘ラットで血圧上昇非依存性に心血管リモデリング異常がみられることを報告している[5~7]．病理学的には心筋細胞の肥大，心筋細胞配列の錯綜化，間質の炎症細胞の浸潤・線維化がみられ，これらの所見は心筋症のそれと類似している．また，Kennedyらはマウスで5/6腎摘後6週で既に心拡張障害がみられ，組織学的には心重量の増加と心筋間質の線維化の増加が認められることを示した[8]．臨床的研究では，剖検例や心筋生検の検討から，末期腎不全における肥大心では心筋細胞の腫大，間質線維成分の増加がみられることが報告されている[9~11]．多くの透析患者では高血圧，慢性的な容量負荷，高度な動脈硬化病変などを背景に求心性の左心室肥大が認められるが，長期透析患者の中には進行性の左心室腔の拡大，左心室壁の菲薄化を伴い収縮，拡張不全がみられ，透析困難症による透析，除水不足からさらなる心機能低下というvicious cycleを呈している症例も少なくない．腎不全モデル動物や透析患者でも経時的に正常→concentric hypertrophy→eccentric hypertrophy，正常心機能→拡張不全→収縮不全→収縮・拡張両不全，と変化することが観察される．これらの過程には様々な異常が複雑に関与していることが想定されているが，抗心筋抗体を介した自己免疫的機序が関与している可能性がある（図1）．

3.　抗心筋抗体と心疾患の関連

ウイルス性心筋炎や特発性拡張型心筋症（Idiopathic Dilated Cardiomyopathy；DCM）など様々な心疾患では心筋に対する自己抗体が検出されることは以前からしられていたが，抗心筋抗体は病因物質ではなく，急性心筋炎や心筋障害の結果から生じた副産物であるという考え方が主流であった．しかし，近年心筋に対する自己抗体が自己免疫機序を介して病態生理学的意義を有していることを示唆する報告がなされている[12]．DCMでは，ミオシン，β1アドレナリン受容体（β1-AR），ムスカリン受容体など様々な自己抗体が検出されるが，馬場らはIDCの約85%に何らかの抗心筋抗体が出現することを明らかにした[13]．中でも抗β1-AR抗体は心収縮・弛緩の制御に重要な役割を果たすβ1-ARの第2細胞外ループをエピトープとする自己抗体であり，抗β1-AR抗体を誘導した家兎では同抗体価の上昇とともに左心室肥大がみられ，病理学的には心筋細胞配列の錯綜化，心筋細胞の肥大，間質へのリンパ球浸潤が認められたことが報告されている．更に長期で観察すると心筋肥大は消失し，心筋細胞β受容体数の減少がみられ，拡張型心筋症様病態を呈したという[14]．比較的重症な心不全患者を対象とした検討では，DCM患者の26%，虚血性心不全患

NII-Electronic Library Service

Japanese Society for Apheresis



（Masson trichrome染色）

図 2A　腎摘 4 週後の心臓間質の線維化
5/6 腎摘ラットで Control（腎機能正常）に比較して心筋間質の線維化が増大している．

者の 10%で抗 β1-AR 抗体が陽性であり，同抗体の存在と左心室駆出率の減少が有意に関連していることが示されている[15]．欧米を中心に抗心筋抗体を有する重症 DCM 患者に対しては免疫吸着療法が行われているが，①循環動態の改善，②抗 β1-AR 抗体価の減少，③効果が 1 年間持続，などが報告されている[16~18]．また，それらの患者から除去された IgG 分画をラット新生仔心筋細胞に添加するとその収縮が低下することが明らかにされており，少なくとも何らかの心筋抑制性を有する液性因子が DCM の病態に関与していると考えられている[19]．

4.　透析患者における抗心筋抗体の臨床的意義

透析患者では高率に LVH，左心室拡大，収縮・拡張障害がみられ，病理学的には心筋細胞の肥大，間質の線維化が認められる．この原因には腎不全に基づく様々な異常が関与していると考えられている（図 1）．進行性に左心室の拡大，心収縮・拡張能が低下し，治療抵抗性の心不全徴候を示す透析患者も少なくなく，その病態は DCM に類似する点も多い．我々は，DCM 同様，UCM においても抗心筋抗体を介した自己免疫的機序が存在する可能性について検討した．まず，腎不全モデル動物（5/6 腎摘ラットモデル）を用いて心臓の病理学的所見と抗 β1-AR 抗体の関係を調べた．腎摘 4 週後には control 群に比較して左心室重量は増大し，心筋内線維化がみられた（図 2 A）．血清中抗 β1-AR 抗体価には正常群，腎摘群間で有意な差を認めなかったが，腎摘ラットでは高力価症例が散見され（図 2 B），抗 β1-AR 抗体が UCM の病態に関

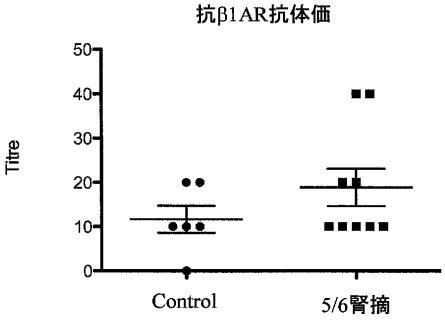


図 2B　腎摘 4 週後の抗 β1-AR 抗体価
5/6 腎摘後 4 週では，Control に比較して抗 β1-AR 抗体価は上昇傾向であったが，統計学的には有意ではなかった．

与している可能性も否定できなかった．Adenine 投与による腎不全モデルでは，control 群に比較して adenine ラットでは抗 β1-AR 抗体が有意に上昇していたことが報告されており，抗 β1-AR 抗体の出現，上昇には腎不全の程度，その期間が関与しているのかもしれない．

続いて，当院関連施設の長期血液透析（HD）患者 305 名（女性 115 名，62.6±12.4 歳，透析歴 122±97 ヶ月，糖尿病 26.9%）を対象に抗 β1-AR 抗体の有無を調べたところ，60 名（19.7%）が陽性であり，陽性群と陰性群では年齢，性，原疾患及び心血管合併症の罹患率には差がみられなかった．これまでの検討では，抗 β1-AR 抗体陽性率は健常人では 5%程度，陳旧性心筋梗塞患者では約 10%，DCM 患者では約 40%程度と報告されており，HD 患者では抗 β1-AR 抗体の陽性率がかなり高い可能性がある．また，抗 β1-AR 抗体価が高値の患者では低左心機能（Ejection Fraction；EF＜50%）の症例が有意に多くみら

NII-Electronic Library Service

Japanese Society for Apheresis

れており，抗 β1-AR 抗体と心筋障害の関連が示唆された（図 3）．

DCM 同様，単一の抗心筋抗体だけでなく，様々な自己抗体が UCM の発症に関与している可能性がある．それらの作用機序には直接的に心筋抑制因子と作用するものや心筋細胞の異常や心筋組織の炎症や線維化を誘導するものなどが想定されている．我々は，HD 患者血清中の心筋抑制因子の存在について検討した．有精鶏卵に患者血清を添加し心抑制性の有無を評価したところ，計 318 名の患者中 89 名（28.0%）に心筋抑制性が認められ，心筋抑制性の有無と年齢，性，透析歴及び糖尿病合併には有意な関連はみられなかった（表 1）．また，心臓超音波検査による EF では心筋抑制性の有無による差はみられなかったが，EF＜50%の低左心機能症例は心筋抑制性（＋）の患者群で有意に多かった（p=0.0009，Odds 6.222（2.059～18.810））．心筋抑制性の有無と抗 β1-AR 抗体及び抗ムスカリン受容体抗体との関連を検討したところ，両抗体の存在と心筋抑制性は有意な関連が認められたことから，HD 患者血清中に存在する心筋抑制物質に抗心筋抗体は関与している可能性がある（表 2）．

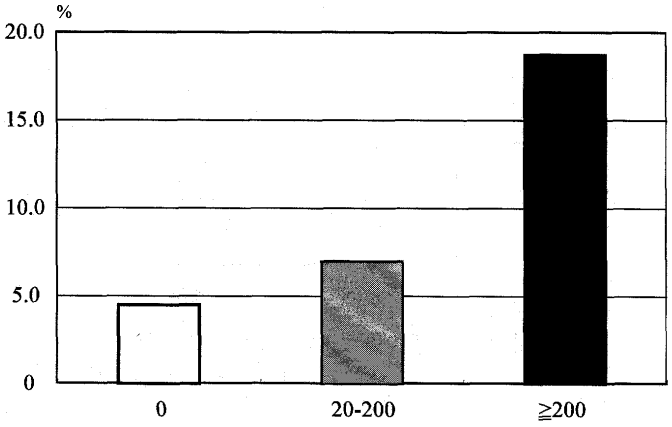


図 3　抗 β1-AR 抗体価と低左心室機能（EF＜50%）症例
血液透析患者計 305 名において，抗 β1 アドレナリン受容体（AR）抗体価と心臓超音波検査で左心室駆出率（EF）＜50%の低左心機能症例の関連を検討したところ，同抗体価と低左心室機能症例は有意な関連が認められた（p=0.0412，χ^2 test for trend）．

5. 尿毒症性心筋症に対するアフェレシス治療の可能性

ドイツを中心に抗心筋抗体陽性 DCM に対するアフェレシス治療，免疫吸着の効果に対する臨床研究は進んでおり[16,17,19]，日本においても重症心不全症例に対する優れた効果が報告されており[20~24]，臨床治験が検討されている．最近，抗心筋抗体，抗 β1-AR 抗体陽性の UCM を合併した透析患者に対する免疫吸着，二重濾過血漿交換療法（DFPP）の効果が相次いで報告されている[25,26]．我々も本学倫理委員会承認のもと，

表 2　心筋抑制性の有無による患者背景及び低左心機能症例との関連

	心筋抑制性(－)	心筋抑制性(＋)
n	229	89
年齢（歳）	62.0±13.0	64.0±11.0
女性（%）	35.5	45.1
透析歴（年）	10.5±8.2	9.1±8.2
糖尿病（%）	23.1	24.4
左心室駆出率（%）	64.7±11.0	62.2±13.0
－＜50%（%）	2.2	12.2
	心筋抑制性(－)	心筋抑制性(＋)
左心室駆出率＜50%	5	10
左心室駆出率≧50%	224	72

p=0.0009．Odds 6.222（2.059～18.81）．

表 1　抗β1-AR 抗体の有無による患者背景の違い

	陽性（n=60）	陰性（n=245）	p value
年齢（歳）	59.9±14.9	63.3±11.7	0.1619
女性	21（35.0%）	94（38.5%）	0.6587
透析歴（月）	109.2±85.7	124.7±97.0	0.4487
原疾患			
－慢性糸球体腎炎	31（51.7%）	115（46.9%）	
－糖尿病性腎症	13（21.7%）	69（28.2%）	
－腎硬化症	6（10.0%）	36（14.7%）	0.3609
－嚢胞腎	4（6.7%）	7（2.9%）	
－その他	0（0%）	3（1.2%）	
－不明	6（10.0%）	15（6.1%）	
合併症			
－脳血管障害	21（35.0%）	54（22.0%）	0.2982
－虚血性心疾患	19（31.7%）	49（20.0%）	0.4970
－末梢動脈疾患	23（38.3%）	57（23.2%）	0.5109

Mean±SD.

NII-Electronic Library Service

Japanese Society for Apheresis

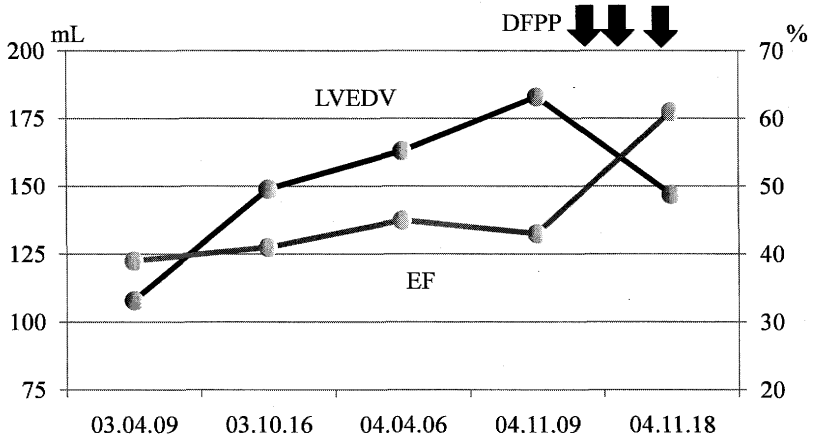


図4　抗 β1-AR 抗体陽性の透析患者への DFPP の効果
抗 β1-AR 抗体陽性の治療抵抗性心不全徴候を示す 75 歳，男性の透析患者に DFPP 治療を行ったところ，速やかに透析低血圧などの臨床症状の軽快をみた．心臓超音波検査所見も改善している．DFPP：二重濾過血漿交換療法，LVEDV：左心室拡張終期容量，EF：左心室駆出率．

薬物治療抵抗性の心不全症状を呈する抗 β1-AR 抗体陽性 HD 患者に対して DFPP を施行した．患者は 75 歳男性で，糖尿病を原疾患に加療中に腎細胞癌を併発，片腎摘出後に腎機能が増悪，HD を導入された．導入後，明らかな弁膜症，虚血性心疾患の合併がみられないのにかかわらず進行性心機能が低下し，著明な透析低血圧を呈し，外来通院に支障を来していた．抗 β1-AR 抗体陽性は 200 倍と強陽性で，血清は bioassay でも心筋抑制性を有していた．一次膜にプラズマキュアー® PE-05（クラレメディカル），二次膜に Evafulx® 4 A（同）を用いて，処理血漿は 50 mL/体重 kg として DFPP を計 3 回施行したところ，透析低血圧症状は急速に軽快し，HD 終了後も問題なく独歩で帰宅可能となり，短期の観察であるが UCG 上，左心室腔拡大，左心室駆出率の改善も認められた（図 4）．この臨床効果は，1 年後も持続している．

UCM におけるアフェレシス治療の検討は症例報告レベルであり，UCM に対するアフェレシス治療の作用機序，後療法の必要性など，依然未解明な問題も多く，今後更なる研究が必要である．

6. おわりに

本稿では UCM における抗心筋抗体を介した自己免疫的機序の関与，それに対するアフェレシス治療の可能性について概説した．CKD 患者での抗心筋抗体の臨床的意義，UCM での病態への関与等，不明な点も多く，今後の研究が待たれる．UCM に対するアフェレシス治療の有効性が確立されれば，vascular access があり容易に体外循環の施行が可能である HD 患者では大きな福音になるに違いない．

文　献

1) Harnett JD, Foley RN, Kent GM, et al: Congestive heart failure in dialysis patients: Prevalence, incidence, prognosis and risk factors. Kidney Int **47**: 884-890, 1995
2) Levin A, Thompson CR, Ethier J, et al: Left ventricular mass index increase in early renal disease: Impact of decline in hemoglobin. Am J Kidney Dis **34**: 125-134, 1999
3) Glassock RJ, Pecoits-Filho R, Barberato SH: Left ventricular mass in chronic kidney disease and ESRD. Clin J Am Soc Nephrol **4** (Suppl 1): S 79-91, 2009
4) Paoletti E, Bellino D, Cassottana P, et al: Left ventricular hypertrophy in nondiabetic predialysis CKD. Am J Kidney Dis **46**: 320-327, 2005
5) Amann K, Tornig J, Flechtenmacher C, et al: Blood-pressure-independent wall thickening of intramyocardial arterioles in experimental uraemia: Evidence for a permissive action of PTH. Nephrol Dial Transplant **10**: 2043-2048, 1995
6) Amann K, Kronenberg G, Gehlen F, et al: Cardiac remodelling in experimental renal failure—An immunohistochemical study. Nephrol Dial Transplant **13**: 1958-1966, 1998
7) Amann K, Ritz E: Cardiovascular abnormalities in ageing and in uraemia—Only analogy or shared pathomechanisms? Nephrol Dial Transplant **13** (Suppl 7): 6-11, 1998
8) Kennedy DJ, Elkareh J, Shidyak A, et al: Partial nephrectomy as a model for uremic cardiomyopathy in the mouse. Am J Physiol Renal Physiol **294**: F 450-454, 2008
9) Aoki J, Ikari Y, Nakajima H, et al: Clinical and pathologic characteristics of dilated cardiomyopathy in hemodialysis patients. Kidney Int **67**: 333-340, 2005
10) Bellenger NG, Burgess MI, Ray SG, et al: Comparison

NII-Electronic Library Service

Japanese Society for Apheresis

of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance; are they interchangeable? Eur Heart J **21**: 1387-1396, 2000
11) Mall G, Huther W, Schneider J, et al: Diffuse intermyocardiocytic fibrosis in uraemic patients. Nephrol Dial Transplant **5**: 39-44, 1990
12) Lauer B, Schannwell M, Kuhl U, et al: Antimyosin autoantibodies are associated with deterioration of systolic and diastolic left ventricular function in patients with chronic myocarditis. J Am Coll Cardiol **35**: 11-18, 2000
13) Baba A, Yoshikawa T, Chino M, et al: Characterization of anti-myocardial autoantibodies in Japanese patients with dilated cardiomyopathy. Jpn Circ J **65**: 867-873, 2001
14) 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
15) Jahns R, Boivin V, Siegmund C, et al: Autoantibodies activating human beta 1-adrenergic receptors are associated with reduced cardiac function in chronic heart failure. Circulation **99**: 649-654, 1999
16) Felix SB, Staudt A, Dorffel 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
17) Muller J, Wallukat G, Dandel M, et al: Immunoglobulin adsorption in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Circulation **101**: 385-391, 2000
18) Staudt A, Schaper F, Stangl V, et al: Immunohistological changes in dilated cardiomyopathy induced by immunoadsorption therapy and subsequent immunoglobulin substitution. Circulation **103**: 2681-2686, 2001
19) Felix SB, Staudt A, Landsberger M, et al: Removal of cardiodepressant antibodies in dilated cardiomyopathy by immunoadsorption. J Am Coll Cardiol **39**: 646-652, 2002
20) 吉川　勉, 馬場彰泰, 長友祐司, 他: 重症心不全の治療戦略 重症心不全患者に対する免疫吸着療法. J Cardiol **50**: 130, 2007
21) 村山　章, 岩元　潮, 伊藤　章, 他: 拡張型心筋症（Dcm）に対する免疫吸着療法の有効性と安全性の検討. 日アフェレシス会誌 **27**: 252, 2008
22) 福永朝子, 内藤広太郎, 長友祐司, 他: 心筋抑制性自己抗体に対する免疫吸着療法を施行した拡張型心筋症の一例. Circulation Journal **70**: 1193, 2006
23) 西岡　聡, 清元秀泰, 原　大雅, 他: 長期間の心不全症状の寛解に, 二重膜血漿交換療法（Dfpp）を用いた抗 β1 アドレナリン受容体抗体除去が有効であった維持血液透析の1症例. 日アフェレシス会誌 **28**: 180, 2009
24) 門川俊明, 水口　斉, 長友祐司, 他: 拡張型心筋症に対して免疫吸着療法が奏功した一例.　日本透析医学会雑誌　**41**: 493, 2008
25) 森田弘之, 馬場彰泰, 島田　恵, 他: 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.　日本透析医学会雑誌 **42**: 421, 2009
26) 清元秀泰, 馬場彰泰, 森脇久美子, 他: 心筋自己抗体陽性透析困難症に対する二重膜濾過法（Dfpp）の有効性の検討. 日本透析医学会雑誌 **40**: 494, 2007

NII-Electronic Library Service