

# 「難治性心不全—Breakthroughはあるか？」

伊藤 博之 吉川 勉\*

Hiroyuki ITO, MD, Tsutomu YOSHIKAWA, MD, PhD, FJCC\*

慶應義塾大学医学部循環器内科

症 例：19歳男性.

主 訴：労作時呼吸苦.

**現病歴**：高校時代まで運動も制限なく可能であり，日常生活に問題を認めなかった．2006年12月感冒症状あり，2007年1月より労作時呼吸困難が徐々に増悪，夜間発作性呼吸困難の出現も認めため，1月26日近医を初診．胸部レントゲンで心胸郭比拡大，肺鬱血あり，心エコーで左室径の著明な拡張とびまん性低収縮を認めため，心不全の診断で精査加療目的にて同日緊急入院となった．オルプリノンの点滴で心不全は改善傾向となったものの，カルベジロール導入にて心不全の悪化を認め，その後も心不全コントロールに難渋した．点滴中止にて容易に心不全増悪を繰り返す，薬物療法のみでは治療困難と考えられたため，さらなる精査加療目的にて3月20日当院に転院となった．

**現 症**：身長159 cm，体重59.0 kg，体温36.6℃，脈拍95回/分・整，血圧120/80 mmHg．頸静脈怒張あり．心音I音・II音正常，III音あり．IV音あり．心尖部にてLevine II/VIの収縮期雑音聴取．肺野清．下腿浮腫あり．

J Cardiol Jpn Ed 2009; 4: 67 – 71

## 検査所見

- 胸部X線写真 (図1)**: 胸部レントゲンは心胸郭比57.2%と拡大しており，上肺野の血管陰影の再分布所見，左第4弓と右第2弓の拡大，両側肺門部うっ血所見を認めた．
- 心電図 (図2)**: 心電図は心拍数90/分の洞調律で，左室肥大のvoltage criteriaを満たした．
- 血液生化学検査**: WBC 13,600/ $\mu$ l, Hb 15.7 g/dl. Plt  $290 \times 10^3$ / $\mu$ l, TP 5.4 g/dl, Alb 3.5 g/dl, UN 19 mg/dl, Cr 1.1 mg/dl, UA 10.2 mg/dl, Na 138 mEq/l, K 4.7 mEq/l, LDH 513 IU/l, AST 162 IU/l, ALT 146 IU/l,  $\gamma$ -GTP 29 IU/l, Glu 108 mg/dl, TC 152 mg/dl, CRP 0.76 mg/dl, BNP 1,010 pg/ml, 抗 $\beta$ 1アドレナリン受容体抗体50倍陽性．
- 心エコー図 (図3)**: 左室壁運動はび漫性に低下していた．左室径は拡張末期径7.3 cm，収縮末期径6.7 cmと著明に拡張しており，心室中隔壁厚0.7 cm，左室後壁厚0.7 cmと菲薄化していた．左房径4.3 cmと拡大を認めた．心尖部四腔像では左室壁運動はび漫性に低下しているものの

心尖部が基部に比べてわずかに壁運動が保たれていた．ドプラエコーでは軽度僧帽弁逆流を認めた．左室駆出率は23%であった．

- 心臓MRI (図4)**: 短軸像では左室壁運動は非常に低収縮であり，特に側壁に線維化が進んでいると考えられた．拡張末期容積380 ml，収縮末期容積319 ml，一回心拍出量61 ml，駆出率16.1%であった．また左室のみならず右室も著明な拡張と低収縮を来していた．
- アイソトープ検査 (QGSシンチ)**: 左室拡張末期容積305 ml，収縮末期容積256 ml，1回心拍出量49 ml，駆出率16%．
- 心臓カテーテル検査**: 冠動脈に狭窄病変はなかった．左室造影検査は拡張末期圧が著明に高値であったため施行しなかった．肺動脈楔入圧が28 mmHgと著明に上昇しており，右心系の圧の上昇も認めた．心係数は $1.48 \text{ l/min/m}^2$ と低値であった．心筋生検では非特異的な所見のみで，心筋炎を示唆する変化はなかった．

## その後の経過

当院転院後心不全に対してミリリノン，カルペリチドの点滴を併用，さらにピモペンダンの内服を導入したところ，一

\* 慶應義塾大学医学部循環器内科  
160-8582 東京都新宿区信濃町 35  
E-mail: tyoshi@sc.itc.keio.ac.jp

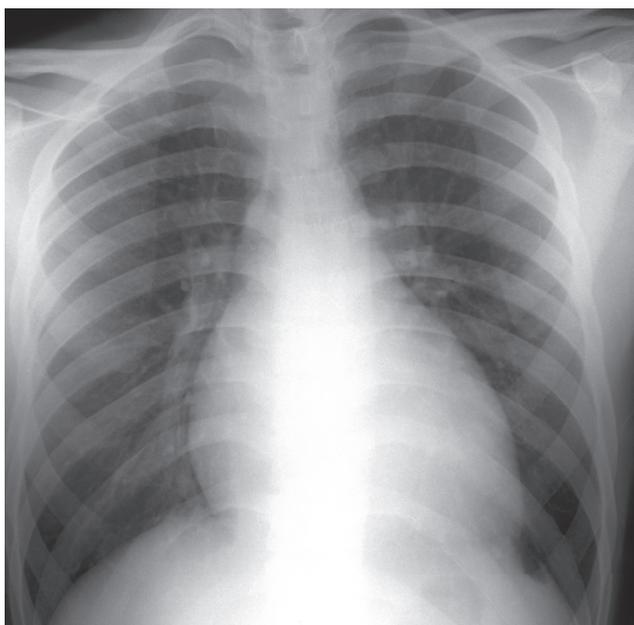


図1 胸部単純XP.

時1,500台まで上昇していたBNP濃度も1,000前後まで低下した。しかしながら薬物療法のみでは静注心不全治療薬からの離脱は困難であり、非薬物療法として両心室ペースングと免疫吸着療法の2者が考えられた。前者に関しては、心エコーの組織ドプラ解析にて有意な dyssynchrony はあると判断されたものの、心電図上 narrow QRS であることや壁厚の非薄化があることから現時点で積極的な適応はなく、なおかつ血行動態が不安定であったのでまず免疫吸着療法を試みる方針となった。

右内頸静脈よりブラッドアクセス留置用カテーテルを挿入し、5月1日から15日にかけて計5回免疫吸着療法を施行した。βアドレナリン受容体に対する抗体は3回目以降の吸着療法後に検出感度以下に低下した(図5)。施行直後のBNP濃度は500台まで低下し、カルペリチドも漸減可能となった。その後静注心不全治療薬からの離脱に成功したが、カルベジロール5 mg以上の増量は困難であった。免疫吸着療法後の心エコー、シンチ上では心機能の明らかな改善は認めなかったものの、BNP濃度は著明に低下し、NYHA心機能分類IV度からIII度に改善したため、6月23日軽快退院となった。

退院後他院でフォローアップされていたが、徐々に体重増加、夜間臥床時呼吸困難を認めるようになり、7月以降再び

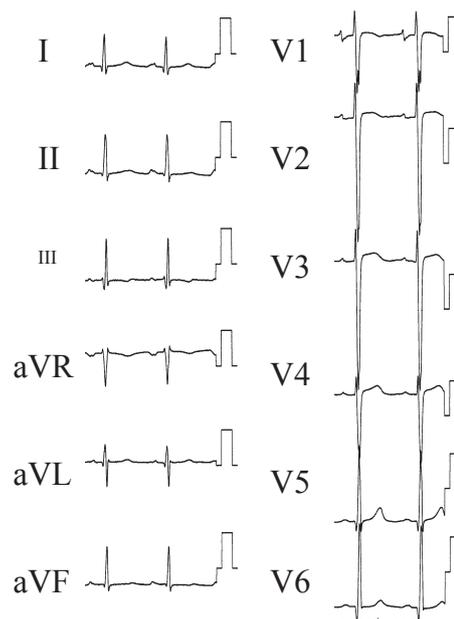
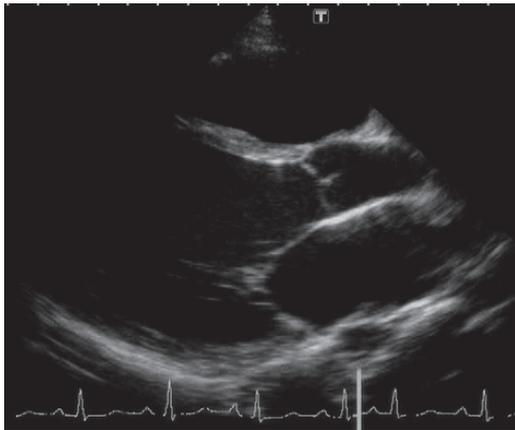


図2 心電図.

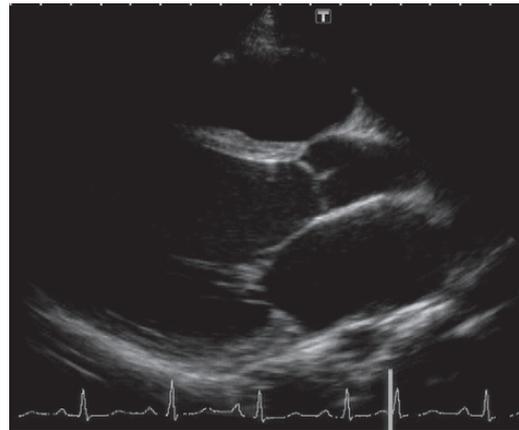
心不全増悪入院を繰り返すようになった。オルプリノン、ドブタミンの点滴、ピモベンダンの内服増量などにて加療したが、心不全コントロールは困難であり、10月24日当院に2度目の入院となった。

再入院後まず薬物療法にて心不全コントロールに努め、11月1日にはオルプリノン、ドブタミン離脱可能となった。BNP濃度 57.8 pg/ml、心胸郭比46.9%とどちらも前回入院と比較して改善を認めた。ただし左房径は2.9 cmと以前に比べて著明に縮小していた。さらに左室流入血流速度波型では拘束型パターンが消失しており、E波減衰時間(Dct)も改善していた(E/A 51/24→26/44 cm/s, Dct 59→189 ms)。自覚症状の改善は不十分であるにしても、少なくとも左室拡張能と左房機能の改善が示唆された。しかしながら心エコー検査上左室拡張末期径7.1 cm、収縮末期径6.7 cmで、駆出率は16%と以前と変化はなかった。

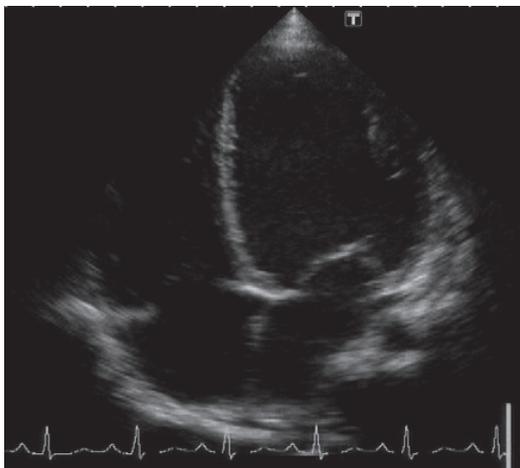
心臓MRI上は左室後側壁に遅延造影所見があり、あまり良いレスポンスとはなりえない可能性があるものの、心エコー上 dyssynchrony を認め、以前と異なり血行動態も安定していることから、両心室ペースングを導入した。11月9日右胸部より植え込み型除細動器付き両心室ペースメーカーを挿入し、特に合併症なく終了した。経過良好にてピモベンダンは中止可能となり、心不全増悪は認めなくなったため12月



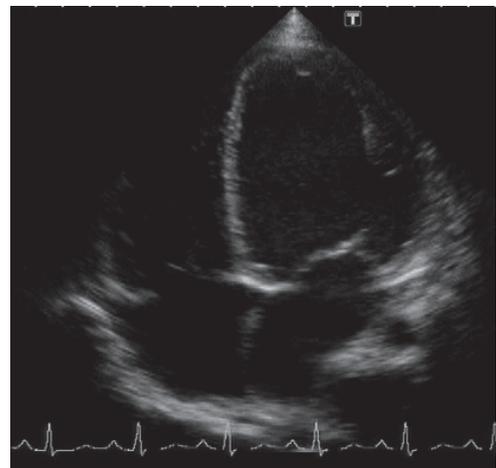
傍胸骨長軸像 (拡張末期)



傍胸骨長軸像 (収縮末期)

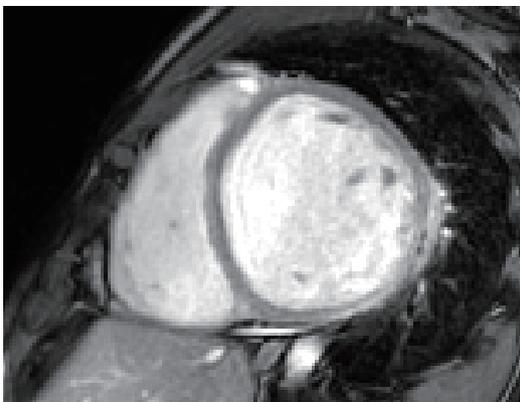


心尖部四腔像 (拡張末期)

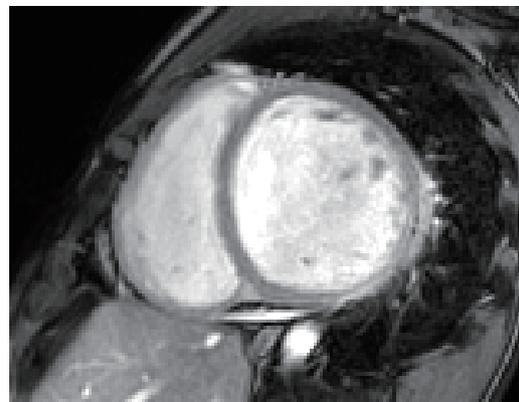


心尖部四腔像 (収縮末期)

図3 心エコー.



心臓MRI短軸像  
拡張末期



心臓MRI短軸像  
収縮末期

図4 心臓MRI.

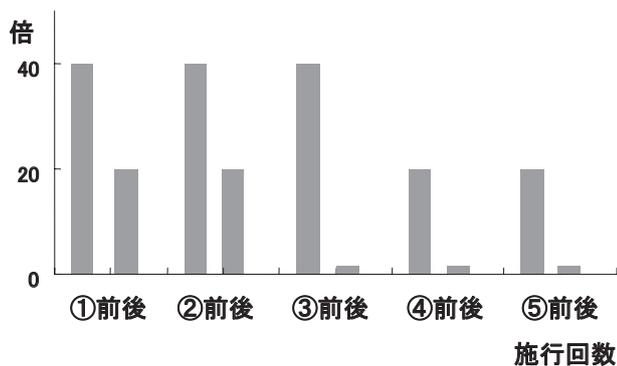


図5 抗β1アドレナリン受容体抗体価の推移.

7日軽快退院となった(図6).

その後心不全コントロールは良好となり、心不全増悪による入院はなくなった。2008年6月4日の心エコー検査では左室拡張末期径6.4 cm, 収縮末期径5.6 cm, 心筋シンチの左室駆出率は28%であった。現在は社会復帰を果たして元気に働いている。

## 考 察

本症例は高度心機能低下を来した特発性拡張型心筋症の1例で、免疫吸着療法と両心室ペースングの併用が著効した症例である。

拡張型心筋症の特徴の一つが自己免疫機序であることが古くから指摘されてきた。われわれの検討では、拡張型心筋症患者の85%以上の患者に何らかの抗心筋自己抗体が陽性であった<sup>1)</sup>。さらには抗心筋自己抗体の存在の有無が拡張型心筋症発症の予測因子になることも報告されている<sup>2)</sup>。このような抗心筋自己抗体を体内から除去するのが、免疫吸着療法である<sup>3)</sup>。プロトコルは確立されていないが、当院では重症筋無力症の免疫吸着療法を参考にトリプトファンカラムを使用している。当院では本症例を含めて10例の施行症例があり、効果の差はあれども全体としてBNP濃度は有意に減少し、中には左室駆出率が10%→24%と著明に改善した症例もあった<sup>4)</sup>。まだ研究段階ではあるものの、心臓移植例が極めて少ない我が国では重症心不全の新たな治療法として期待されるものである。本症例においては右内頸静脈に挿入したブラッドアクセス留置用カテーテルより脱血し、血漿分離器と選択的血漿成分吸着器を接続した回路を用いて吸着を行った後、同カテーテルより返血した。1回処

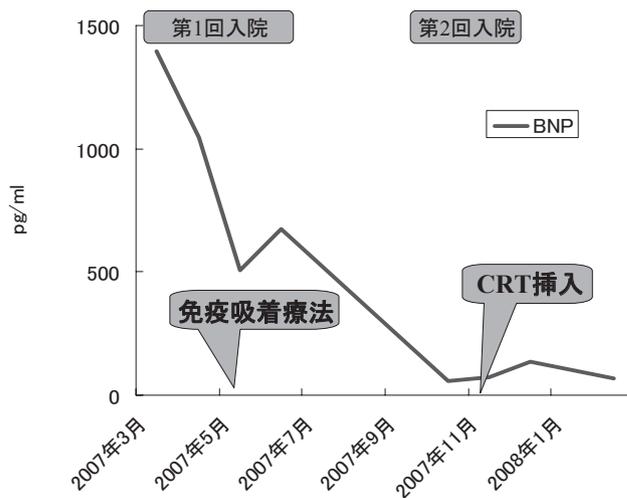


図6 治療経過とBNPの推移.

理量は2,000 mlとし、週3回計5回同療法を行った。また免疫吸着療法の前後で一過性にγグロブリンの低下、フィブリノーゲンの低下、血小板減少を認めたが、明らかな易感染性、易出血性はみられなかった。

抗心筋自己抗体の代表的なものとしてβ1アドレナリン受容体抗体が挙げられる。これはβ1受容体に対する部分的アゴニストとしての作用を有し、実験レベルではβアドレナリン受容体のダウン・レギュレーション、心筋細胞のアポトーシスを誘導し拡張型心筋症において心機能低下を引き起こす一因と考えられている。Jahnsらの報告では拡張型心筋症の26%に存在し、左室駆出率の低下と関連するとされる<sup>5)</sup>。免疫吸着前後のβ1アドレナリン受容体抗体の抗体価は、1回目の免疫吸着療法の前後では前で40倍陽性、後で20倍陽性であったのに対し、3回目以降は施行後に抗体が陰性化し、第4回以降は施行前に20倍陽性、施行後は抗体陰性となった。

重症心不全患者には心室内伝導障害を伴うことが多い。近年心室内伝導障害に伴う収縮の時間的ずれが血行動態に不利益をもたらすことが知られるようになった。心室内伝導障害は拡張型心筋症の予後規定因子であり、QRS幅拡大の程度は心不全の重症度あるいは予後と相関することが報告されている。両心室ペースングについては、近年様々なエビデンスが積み重ねられつつあり、両心室ペースング治療はすでに非薬物治療の一つとしての地位を確立したといえる。ただ、両心室ペースングの適応基準については議論の余地が

残っている。適応とされる dyssynchrony の指標として最も簡便なものはQRS幅であり、一般にその幅が広い例ほど両室ペーシングの有効性は高いとされる。ただしQRS幅と dyssynchrony の程度は必ずしも相関しない場合もあり、narrow QRSでも両室ペーシングが有効であるケースも報告されている<sup>6)</sup>。本症例はnarrow QRSであり、ガイドライン上は適応外であるが、前述したように心エコー上 dyssynchrony があること、重症心不全で他に適切な治療法がないことから本治療が選択されたが、結果的にはレスポonderであったといえる。

本症例を考える上で重要なのは免疫吸着療法と両室ペーシングの両者がどのように影響を及ぼしたかということである。確かに免疫吸着療法のみでは劇的な心不全の改善は得られなかったものの、BNP濃度の低下や拡張能の改善など一部の値においては改善の兆しはみられていた。免疫吸着療法の効果は施行後数カ月経過してから現れるという報告もあり、このまま両室ペーシングを導入せずにもうしばらく経過観察するものの一つの選択であっただろう。逆にエビデンスという面ではより確立されている両室ペーシングを第1選択とする方法もあった。しかしこの治療法もノン・レスポonderが3割程度あり、本症例のようにnarrow QRSではACC/AHAガイドライン上も積極的に推奨されていない。結果的には両室ペーシングのレスポonderであったと考えるのが妥当だが、免疫吸着療法の効果と一概に比較することは難しく、双方がある程度の効果を発揮したと考えるべきであろう。さらに両者の治療により、低心拍出状態から脱却し血圧が上昇傾向となったことから、薬物療法が強化できた点も心不全改善の一因として否定できない。心不全治療においてもっとも基本となるのは薬物療法であるから、どの治療を選択する際にも薬物療法との組み合わせ治療であるという意識を忘れてはならない。

## 結 論

心不全増悪を繰り返す特発性拡張型心筋症において免疫吸着療法と両室ペーシングを行った症例を経験した。両者は比較的新しい治療法であり、特に前者はいまだ研究段階にある。しかしながら心臓移植が容易ではない我が国において、これらの治療法は薬物治療ではコントロールしきれない重症心不全に対して移植に代わる画期的な治療法になりうるものとして、今後さらなる研究が期待される。

## 文 献

- 1) Baba A, Yoshikawa T, Chino M, Murayama A, Mitani K, Nakagawa S, Fujii I, Shimada M, Akaishi M, Iwanaga S, Asakura Y, Fukuda K, Mitamura H, Ogawa S; Keio Inter-hospital Cardiology Study (KICS) Group. Characterization of anti-myocardial autoantibodies in Japanese patients with dilated cardiomyopathy. *Jpn Circ J* 2001; 65: 867-873.
- 2) Caforio ALP, Mahon NG, Baig MK, Tona F, Murphy RT, Elliott PM, McKenna WJ. Prospective familial assessment in dilated cardiomyopathy: Cardiac autoantibodies predict disease development in asymptomatic relatives. *Circulation* 2007; 115: 76-83.
- 3) Wallukat G, Reinke P, Dörrffel WV, Luther HP, Bestvater K, Felix SB, Baumann G. Removal of autoantibodies in dilated cardiomyopathy by immunoadsorption. *Int J Cardiol* 1996; 54: 191-195.
- 4) Yoshikawa T, Baba A, Nagatomo Y. Autoimmune mechanisms underlying dilated cardiomyopathy. *Circ J* 2009; 73: 602-607.
- 5) Jahns R, Boivin V, Siegmund C, Inselmann G, Lohse MJ, Boege F. Autoantibodies activating human  $\beta_1$ -adrenergic receptors are associated with reduced cardiac function in chronic heart failure. *Circulation* 1999; 99: 649-654.
- 6) Holzmeister J, Hürlimann D, Steffel J, Ruschitzka F. Cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS. *Curr Heart Fail Rep* 2009; 6: 49-56.