

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：標準治療抵抗性の抗心筋自己抗体を有する重症心不全患者に対する免疫吸着療法
2. 研究開発代表者：馬場 彰泰（北里大学北里研究所病院 循環器内科 副部長）
3. 研究開発の成果

【背景と目的】心不全アフェレシス治療は、安全性ならびに長期予後改善効果が報告された非薬物治療である。平成24年8月の報告では、重症心不全に対する免疫吸着療法の奏功例の5年生存率は70%と、非奏功例の5年生存率25%よりも有意に改善した。平成24年12月に先進医療Bとして承認された本臨床研究の当初の目的は、平成22年初～平成24年11月の本邦多施設企業治験（DCM rescue study）成績を補完することであった。すなわち以下3点、(1)当該療法の対象疾患、(2)一連で行う場合の実施回数、(3)一定期間内の実施限度回数、を明らかにすることであった。この企業治験結果は平成28年1月に雑誌J Clin Apherに公表されている。治験開始前からのPMDAとの相談で、主要観察項目は心プールシンチグラフィで測定した左室駆出率EF（ejection fraction）が推奨されたが、この値でのみ有意差がでなかった。このため平成26年1月16日のPMDA本相談において承認申請に対する否定的見解が出され、以後の企業による研究開発は無期延期となった。**【方法】**心筋自己抗体を有する慢性心不全患者に対して、本邦医療機器イムソーバTR（AMT-0902-1、旭化成メディカル株式会社）による免疫吸着療法の用量反応、プラセボ群対照による、奏効率の有効性を検討した。基本デザインは第2相無作為化治療中止試験とし、適応基準は、心抑制性抗心筋自己抗体が陽性、心不全の自覚症状がNYHA分類で2度以上、心筋核医学検査（QGS法）によるEFが40%以下の心不全症例（24例以上27例目標）とした。第1クール3回、3か月後に第2クール5回の免疫吸着療法を実施した。第1クールのみでEF値が5%以上改善した症例は1：1の無作為化を実施した。全症例においてEF値が治療前値にもどった時点で、rescue治療として5回の治療を追加できることにした。心筋抗体ごとのEF値の変化、ならびにソフトウェアHeart Function Viewによる心筋シンチグラフィEF測定を行った。主要評価項目はEF（QGS法）、副次的観察項目は心エコー図検査指標ならびに体重、心胸郭比、血漿ANP値およびBNP値、副作用の有無、等とした。**【結果】**平成25年度には9例、平成26度には19例、最終年度には合計25例の説明文書同意・第1クール治療が行われ、平成28年5月時点ではフォローアップ期間を4症例で残すのみとなった（平成28年末までに全研究終了）。合計25例中2例（拡張型心筋症1例、アドリマイシン心筋障害1例）は他臨床研究参加のため一度研究中止希望があったが、プロトコル抵触しないため本人希望にて再エントリーした。全症例のEF（QGS法）は、治療前 $19 \pm 8\%$ 、第1クール3ヶ月後 $22 \pm 11\%$ 、第2クール3ヶ月後 $23 \pm 14\%$ で、第1クール3回のみでEF値が5%以上改善したのは6/25例であった。1クール5回が標的抗体除去に必要である症例や、治療後に自己抗体価が上昇する例も観察された。初期17例の第2クール開始前までの解析では、心抑制性抗心筋自己抗体の完全除去で有意なEF改善を認めた（完全除去例：EF $22 \pm 27\% \rightarrow 27 \pm 14\%$ 、不完全除去例：EF $20 \pm 8\% \rightarrow 19 \pm 8\%$ 、 $p < 0.03$ ）。今後は全症例で各治療期における各種心筋抗体の測定、ならびにサブグループ解析を平成28年末までに予定している。**【総括】**本研究から心不全アフェレシス治療において以下が示唆された。『当該療法の対象となる慢性心不全（心筋自己抗体を有するもの）の実施回数は、一連につき月5回を限度とするが、最短3か月ごとに（心筋自己抗体が消失するまで）同回数を繰り返して算定する。』今後この先進医療B結果が企業治験を補完することに期待したい。