HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	心臓サルコイドーシスにおける心電図同期SPECTで評価した位相解析指標と心筋血流に関する研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	小梁川, 和宏
Description	配架番号：2528
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14063号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/77902
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Kazuhiro_Koyanagawa_abstract.pdf, 論文内容の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称　博士（医　学）　氏 名　小梁川　和宏

学 位 論 文 題 名

心臓サルコイドーシスにおける心電図同期 SPECT で評価した位相解析指標と心筋血流に関する研究

(Studies on phase analysis parameters and myocardial perfusion assessed by electrocardiogram gated SPECT in patients with cardiac sarcoidosis)

サルコイドーシスは全身のあらゆる臓器に非乾酪性肉芽種を形成する原因不明の炎症性疾患である。心臓病変の合併は心不全や心室性不整脈を発症し、しばしば突然死を引き起こすため、サルコイドーシスの重要な予後規定因子である。心臓サルコイドーシスの診断には、その炎症活動性評価に ^{18}F- fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET)、心筋血流評価に single photon emission computed tomography (SPECT)が有用であり、それぞれ診断基準の一つとされている。近年、心筋血流 SPECT に心電図同期を行なう手法が確立してから心筋血流評価のみならず位相解析指標の評価が可能となった。

本研究は 2 部構成とし、第 1 部では位相解析の意義を収縮能、血流評価、炎症活動性との関係から明らかにすることと、位相解析の予後予測能を検討した。第 2 部ではステロイド療法前後の心電図同期 SPECT を比較することにより、心臓サルコイドーシスにおける心筋血流改善の評価の意義を、心血管イベントの観点から検討した。

1. 心臓サルコイドーシスにおける心電図同期心筋血流 SPECT で評価した位相解析指標と心血管イベントについて

【背景と目的】 心電図同期心筋血流 SPECT より得られる位相解析指標は、心筋血流欠損の程度や不均一性ならびに左室壁運動の不同性を反映したばらつきを評価し得る新たな指標である。また、位相解析指標は冠動脈疾患において心血管イベントの予測因子となることが報告されている。しかしながら、心臓サルコイドーシスにおける位相解析と心血管イベントとの関連の報告はない。そのため、位相解析の臨床的意義を明らかにするため収縮能、血流評価、炎症活動性との関連を提示し、さらに心血管イベントとの関連からその有用性を検討した。

【対象と方法】 2010 年から 2017 年に当院で心電図同期心筋血流 SPECT と FDG PET を施行され、心臓サルコイドーシスと診断された連続 57 例を検討した。SPECT データは全て Cardio REPO®を用いて自動解析した。心機能評価として左室駆出率、血流評価の指標として summed rest score (SRS)を評価した。位相解析指標は Bandwidth (BW)、Phase standard deviation (SD)、及び entropy を評価した。FDG PET データの解析には Metavol®を用いて、炎症病変の集積体積である Cardiac metabolic volume (CMV)、集積強度も加味した指標である Cardiac metabolic activity (CMA)を測定した。心血管イベントは全死亡、心室性不整脈（心室頻拍/心室細動/植え込み型除細動器作動)、高度房室ブロック、及び心不全増悪入院と定義した。主要評価項目を①BW と左室駆出率, SRS, CMV,CMA との相関、②BW を中央値 56°で 2 群に分類し、心血管イベントをアウトカムとする予後評価とした。

【結果】 BW は左室駆出率 (r = -0.60, P< 0.0001)と逆相関を示し、SRS との強い相関 (r = 0.82, P< 0.0001)を示したが、CMV および CMA では有意な相関を認めなかった。追跡調査の中央値 2.78 年 (1.43-4.42 年（四分位範囲）)の間、57 例のうち 15 例に心血管イベントが発生した。Kaplan-Meier 曲線では、BW 高値群で BW 低値群よりも有意に心血管イベント発生率 (15.1%/年 対 4.4%/年、P= 0.025)が高い結果を示した。単変量解析の結果では、年齢、BW、Phase SD、entropy のいずれも心血管イベントと関連していることを示

された。年齢、性別、左室駆出率で調整した多変量モデルでは、BW、Phase SD、entropy は心血管イベントの独立した予測因子であることが示された。
【考察】 心臓サルコイドーシスにおける心筋の肉芽種病変は散在性であり、特に心筋線維化や炎症は心筋の深さや範囲、ばらつきなどは患者ごとによって異なる。位相解析指標は心筋障害の広がり、ばらつきや深達度を反映した指標であり、これらの心臓サルコイドーシスの特徴の検出を可能にした。心臓サルコイドーシスにおける心室性不整脈の発生機序は心筋障害に関連したリエントリー回路によるものと推定されている。心筋障害のばらつきにより増大した位相解析指標が心血管イベント、特に心室性不整脈に関連したと考えられる。
【結論】 心電図同期 SPECT を用いた位相解析は心臓サルコイドーシスの炎症活動性とは異なる、心筋障害の広がり、ばらつきや深達度を反映する包括的な指標である。位相解析指標は心血管イベントの有意な独立した予測因子であった。

2. 心臓サルコイドーシスにおけるステロイド療法後の心電図同期心筋血流 SPECT で評価した心筋血流改善と心血管イベントとの関連について

【背景と目的】 心臓サルコイドーシスにおいてステロイド療法の治療効果判定のために FDG PET を治療前後で施行される。しかし、ステロイド療法前後における心筋血流の変化に関する報告はほとんどない。また、心筋血流改善と心血管イベントとの関連についての報告はない。そのため、ステロイド療法前後の心電図同期心筋血流 SPECT を比較することにより心筋血流改善の程度を明らかにし、その意義を心血管イベントとの観点から検討した。
【対象と方法】 2010 年から 2018 年に当院でステロイド治療前後に心電図同期心筋血流 SPECT と FDG PET を施行され、心臓サルコイドーシスと診断された連続 38 例を対象とした。SPECT データは第一章と同様に全て Cardio REPO®を用いて自動解析された。FDG PET データも第一章と同様に Metavol®を用いて CMV、CMA を測定した。心血管イベントは第一章と同様の項目を評価した。主要評価項目を①SRS、ΔSRS (SRS $_{治療後}$ − SRS $_{治療前}$)を用いたステロイド治療後の心筋血流改善度評価、②回復群と非回復群との 2 群間における心血管イベントを比較した予後評価とした。
【結果】 33 症例にステロイド治療前の SPECT にて血流欠損を認め (SRS >0)、残りの 5 例は正常血流であった (SRS = 0)。さらにΔSRS を用いて対象者を 4 群に分類した。対象者は血流改善群が 23 例、血流非改善群が 10 例、血流保持群が 3 例、血流増悪群が 2 例に分類された。さらに血流改善群と血流保持群を回復群 (n = 26)、血流非改善群と血流増悪群を非回復群 (n = 12)と再分類した。追跡調査の中央値 2.88 (0.42-4.32 年 (四分位範囲)) の間、38 例のうち 8 例に心血管イベントが発生した。Kaplan-Meier 曲線では、非回復群が回復群よりも有意に高い心血管イベント発生率 (17.4%/ y vs 2.9%/ y、p = 0.007) を示した。
【考察】 心筋血流 SPECT と FDG PET を併せて評価することにより心臓サルコイドーシスの病期診断が可能である。1. 早期病変 (心筋血流正常かつ炎症病変あり)、2. 進行期病変 (心筋血流低下かつ炎症病変あり)、3. 終末期病変 (心筋血流低下かつ炎症病変なし)。進行期病変における心筋血流低下は炎症における微小循環障害や組織浮腫によると考えられている。本研究においては全ての症例で FDG 集積を認めており早期または進行期病変の対象者で構成されており、半数以上でステロイド療法による血流改善を認めた。また、冠動脈疾患において心筋血流 SPECT で得られる血流欠損の範囲が心室性不整脈の発生率と相関することが報告されている。心臓サルコイドーシスにおいてはステロイド療法後の血流欠損と心血管イベントとの関連についての報告はなく、本研究が初めての報告である。
【結論】 ステロイド療法により心筋血流は心臓サルコイドーシス患者の 61%で改善し 8%で維持された。ステロイド療法による心筋血流の回復は心血管イベントの低発生率に有意に関連していた。