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
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
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k14063
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/77904
Type	doctoral thesis
File Information	Kazuhiro_Koyanagawa.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文

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)

2020 年 3 月

北　海　道　大　学

小　梁　川　和　宏

学位論文

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)

2020 年 3 月

北　海　道　大　学

小　梁　川　和　宏

目次

発表論文目録及び学会発表目録……1

要旨……2

略語表……6

研究全体の緒言……7

第一章……9

　緒言……9

　研究方法…… 10

　研究結果…… 15

　考察…… 24

　第一章の小括…… 26

第二章…… 27

　緒言…… 27

　研究方法…… 28

　研究結果…… 31

　考察…… 39

　第二章の小括…… 41

総括および結論…… 42

謝辞…… 43

利益相反…… 44

引用文献…… 45

発表論文目録及び学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Kazuhiro Koyanagawa, Masanao Naya, Tadao Aikawa, Osamu Manabe, Masato Kuzume, Hiroshi Ohira, Ichizo Tsujino, Nagara Tamaki and Toshihisa Anzai. Prognostic value of phase analysis on gated single photon emission computed tomography in patients with cardiac sarcoidosis. *J. Nucl. Cardiol.* Epub ahead of print

2. Kazuhiro Koyanagawa, Masanao Naya, Tadao Aikawa, Osamu Manabe, Sho Furuya, Masato Kuzume, Noriko Oyama-Manabe, Hiroshi Ohira, Ichizo Tsujino and Toshihisa Anzai. The rate of myocardial perfusion recovery after steroid therapy and its implications for cardiac events in cardiac sarcoidosis and primarily preserved left ventricular ejection fraction. *J. Nucl. Cardiol.* Epub ahead of print

本研究の一部は以下の学会で発表した。

1. Kazuhiro Koyanagawa, Masanao Naya, Tadao Aikawa, Osamu Manabe, Hiroshi Ohira, Ichizo Tsujino, Tohru Shiga, and Toshihisa Anzai
   Phase SD and bandwidth on myocardial perfusion imaging were increased in patients with cardiac sarcoidosis
   European Society of Cardiology congress, 2018.8.26, Munich, Germany
2. 小梁川 和宏、納谷　昌直、葛目　将人、相川　忠夫、古家　翔、真鍋　治、大平　洋、辻野　一三、真鍋　徳子、安斉　俊久
   心臓サルコイドーシス患者において心筋血流イメージング位相解析は心事故を予測する
   第 38 回日本サルコイドーシス/肉芽種学会学術総会 YIA セッション、2018.11.2、東京
3. Kazuhiro Koyanagawa, Masanao Naya, Tadao Aikawa, Osamu Manabe, Sho Furuya, Masato Kuzume, Noriko Oyama-Manabe, Hiroshi Ohira, Ichizo Tsujino and Toshihisa Anzai
   Steroid therapy ameliorated left ventricular dyssynchrony in cardiac sarcoidosis assessed by phase analysis on gated single photon emission computed tomography.
   Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI) 2019 Annual Meeting, 2019.6.24, Anaheim, USA

要旨

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、全体で心電図同期心筋血流 SPECT に着目した心臓サルコイドーシスにおける心血管イベントとの関連を明らかにする事を目指した。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】

サルコイドーシスにおける心臓病変は空間的または時間的にばらつきを認めることが知られている。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（P= 0.04, P = 0.02, P= 0.004, P= 0.014)。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有意な予測因子であることが示された（P= 0.015, P= 0.008, P= 0.006)。

【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に存在し、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。

略語表

本文中および図中で使用した略語は以下のとおりである。

ACE	angiotensin-converting enzyme
BNP	brain natriuretic peptide
BW	bandwidth
CMA	cardiac metabolic activity
CMV	cardiac metabolic volume
FDG	^{18}F-fluorodeoxyglucose
NYHA	New York Heart Association
PET	positron emission tomography
Phase SD	phase standard deviation
ROC	receiver operating characteristic
sIL2R	soluble interleukin-2 receptor
SPECT	single photon emission computed tomography
SRS	summed rest score
SUVmax	maximal standard uptake value

研究全体の緒言

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(Iannuzzi et al., 2007, Silverman et al., 1978)。サルコイドーシスにおける心臓病変は臨床的には 5%程度と言われているが、剖検例の検討ではさらに頻度が高いことが報告されている(Iwai et al., 1993)。心臓病変の合併は心不全や心室性不整脈を発症し突然死を引き起こすリスクがあり、サルコイドーシスの予後規定因子である(Iannuzzi et al., 2007, Rybicki et al., 1997)。さらに、疫学的には日本人において心臓病変の発症率が多く、また北海道において有病率が高い(Iwai *et al.*, 1993)。そのため、本学において本研究を行なうことは非常に意義深いことである。

心臓サルコイドーシスにおける予後予測に関して、左室駆出率の低下や ^{18}F-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET)の集積と心筋血流とのミスマッチが有用であるとの報告がある(Blankstein et al., 2014, Manabe et al., 2014, Yazaki et al., 2001, Chiu et al., 2005)。一方で、1990 年代から心筋血流 single photon emission computed tomography (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心機能の同時解析も可能となった(Nakajima et al., 2017, Naya et al., 2017)。また、1995 年には quantitative gated SPECT (QGS)、2005 年には Emory Cardiac Toolbox などの自動解析ソフトウェアが開発され、機能画像が三次元立体画像で得られるようになり位相解析手法が確立した。位相解析は血流 SPECT のカウントの時間的変化を評価する手法であり、1 心拍を 360 度の角度周期に変換することにより収縮のずれを定量的に評価する(Nakajima et al., 2017)。位相解析指標は冠動脈疾患で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(Hess et al., 2017)。 しかしながら、心臓サルコイドーシス患者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。また、心臓サルコイドーシスでは一般的にステロイドを用いた免疫抑制療法にて治療され、治療前後に FDG-PET を施行する事により炎症活動性を評価し、その治療効果を判定する(Ahmadian et al., 2017)。しかし、ステロイド療法後の心電図同期心筋血流 SPECT で得られる心筋血流や位相解析の変化に関してはほとんど報告がなく、心筋血流改善と心血管イベントとの関連に関しても報告がない。

本研究は 2 部構成とし、全体で心電図同期心筋血流 SPECT に着目した心臓サルコイドーシスにおける心血管イベントとの関連を明らかにする事を目指した。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。心臓サルコイドーシスにおいて、心電図同期 SPECT で評価される位相解析の予後予測を検討した。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と心血管イベントとの関連を検討した。

第一章

心臓サルコイドーシスにおける心筋血流 SPECT より得られる位相解析指標と心血管イベントの関連

緒言

心臓病変の合併は心不全や心室性不整脈を発症し突然死を引き起こすリスクがあり、サルコイドーシスの予後規定因子である(Iannuzzi et al., 2007, Rybicki et al., 1997)。心臓サルコイドーシスにおける予後予測に関して、左室駆出率の低下や FDG PET の集積と心筋血流 SPECT の血流欠損とのミスマッチが有用であるとの報告がある(Blankstein et al., 2014, Chiu et al., 2005)。一方で、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(Nakajima et al., 2017)。位相解析指標は冠動脈疾患で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(Hess et al., 2017)。 しかしながら、心臓サルコイドーシス患者における位相解析と予後評価との関係の報告はない。

本研究の目的は心臓サルコイドーシスにおける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及び、位相解析指標の予後予測について検討した。

研究方法

研究対象者

本研究の対象者は 2010 年 1 月から 2017 年 12 月までに北海道大学病院で心臓サルコイドーシスと診断または疑われ心電図同期 SPECT 及び FDG-PET を施行された 133 例を対象とした。そこから心臓サルコイドーシスが否定された 67 例を除外し、解析ソフトウェアに非対応な核種である ^{99m}TC-tetrofosmin 使用例の 6 例、技術的側面による心電図同期不能例であった 3 例を除外し最終的に 57 例を検討した(図 1)。サルコイドーシスの心臓病変は日本循環器学会の心臓サルコイドーシスの診療ガイドラインに記載されている診断基準により定義された(Terasaki and Yoshinaga, 2017) (表 1)。本研究のプロトコールは北海道大学病院の倫理審査委員会の承認を受けた。 (承認番号 017-0446)

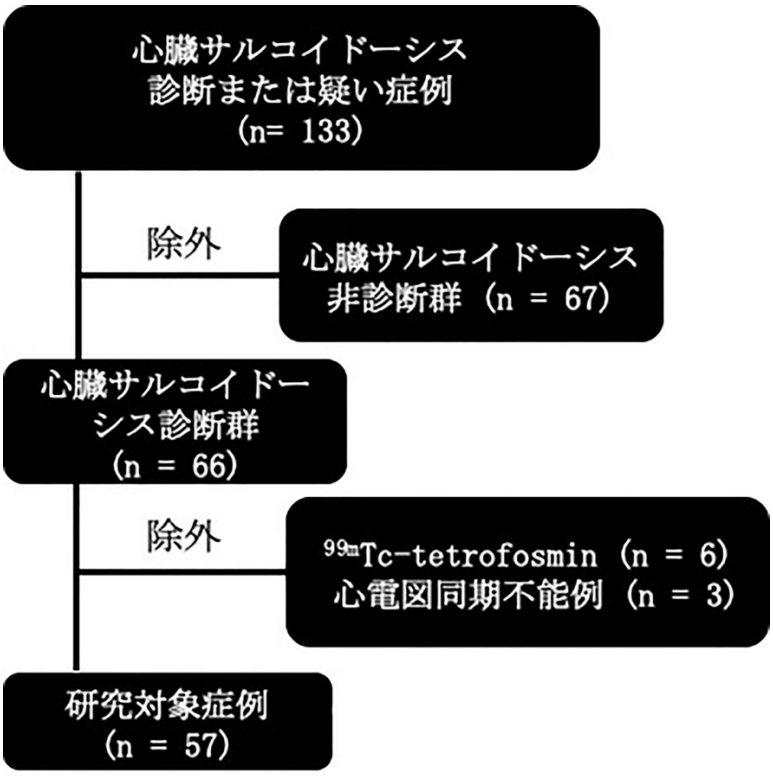


図 1. 調査対象母集団。

FDG PET / CT 及び心電図同期 SPECT を受けた心臓サルコイドーシス診断または疑い症例の合計 133 症例を登録した。 心臓サルコイドーシス非診断群、^{99m}TC-tetrofosmin、および心電図非同期の症例を除外した後、残りの 57 症例を検討した。

表 1. サルコイドーシスにおける心臓病変の診断基準(Terasaki and Yoshinaga, 2017)

1. 組織診断 (心筋生検陽性)

心内膜心筋生検あるいは手術などによって心筋内に乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫が認められる場合，心臓サルコイドーシス(組織診断)とする。

2. 臨床診断 (心筋生検陰性または未施行)

心臓以外の臓器で類上皮細胞肉芽腫が陽性であり、かつ上記の心臓病変を強く示唆する臨床所見を満たす場合、または呼吸器系あるいは眼でサルコイドーシスを強く示唆する臨床所見があり、下記の心臓病変を強く示唆する臨床所見を満たす場合に心臓サルコイドーシス(臨床診断)とする。

a) 主徴候 5 項目中 2 項目が陽性

または

b) 主徴候 5 項目中 1 項目が陽性で、副徴候 3 項目中 2 項目以上が陽性

・主徴候

1. 高度房室ブロック(完全房室ブロックを含む)または致死性心室性不整脈(持続性心室頻拍、心室細動など)
2. 心室中隔基部の菲薄化または心室壁の形態異常(心室瘤、心室中隔基部以外の菲薄化、心室壁の局所的肥厚)
3. 左室収縮不全 (左室駆出率 50%未満)または局所的心室壁運動異常
4. ^{67}Ga citrate シンチグラフィまたは ^{18}F-FDG PET での心臓への異常集積
5. ガドリニウム造影 MRI における心筋の遅延造影所見

・副徴候

1. 心電図で心室性不整脈(非持続性心室頻拍、多源性あるいは頻発する心室期外収縮)、脚ブロック、軸偏位、異常 Q 波のいずれかの所見
2. 心筋血流シンチグラフィ(SPECT)における局所欠損
3. 心内膜心筋生検:単核細胞浸潤および中等度以上の心筋間質の線維化

血液検査による評価

サルコイドーシスの病勢評価と心筋障害評価の目的で brain natriuretic peptide (BNP), angiotensin-converting enzyme (ACE), トロポニン T, soluble interleukin-2 receptor (sIL2R)の血中濃度をカルテベースより取得し評価した。

心エコーによる評価

左室拡張末期径、左室収縮末期径はそれぞれ M モードまたは B モードによって解析された。左室拡張機能評価として拡張早期左室流入血流速度と心房収縮期左室流入血流速度の比 (E/A)、拡張早期左室流入血流波形の減速時間 (DT)、拡張早期左室流入血流速度と拡張早期僧帽弁弁輪部運動速度との比 (E/e')を解析した。左室駆出率は修正 Simpson 法または Teicholz 法にて解析された。左室壁運動異常や左室壁の肥厚や菲薄化など形態的異常は日本循環器学会　心臓サルコイドーシスの診療ガイドラインに準じて評価した(Terasaki and Yoshinaga, 2017)。

心電図による評価

QRS 間隔は心電図計による自動解析結果を使用した。日本循環器学会　心臓サルコイドーシスの診療ガイドラインに準じた心電図異常項目として右脚ブロック、左脚ブロック、房室ブロック、心室頻拍、心室期外収縮 (Lown 分類　grade 2 以上)を評価した(Terasaki and Yoshinaga, 2017)。

FDG PET 画像の手順と解析

全ての患者が心筋の生理的集積予防のために 18 時間以上の絶食期間が設けられた(Manabe et al., 2016)。さらに生理的集積予防として FDG 投与前の未分画ヘパリン (50 IU/kg)使用 (n = 30)、低炭水化物ダイエット (n = 5)、または両方 (n = 22)が行われた。

炎症活動性指標の解析に METAVOL ソフトウェア (北海道大学大学院　核医学講座にて製作)(Hirata et al., 2014)を使用した。従来の指標である maximal standard uptake value (SUVmax)と FDG 集積の閾値 (血液プール SUV mean x 1.5)で規定される炎症活動体積である cardiac metabolic volume (CMV)、CMV にさらに炎症強度も加えた cardiac metabolic activity (CMA)を評価した (Ahmadian et al., 2014, Manabe et al., 2017) (図 2)。心筋への FDG 集積の基準は CMV 及び CMA が 0 より大きい値と定義した。

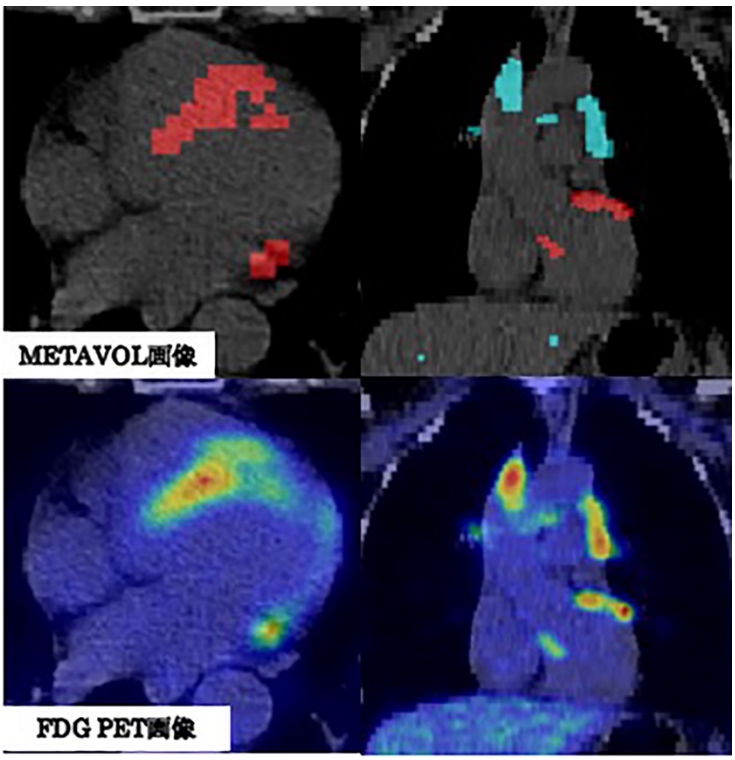


図 2. METAVOL による解析
下行大動脈内に 1cm 大の球形関心領域を起き集積度を測定し、その平均値の 1.5 倍を閾値に設定する。Metavol により、全身 PET 画像から閾値以上の集積部位を抽出した後、心臓病変を選択することで、病変の CMV 及びそれに集積度を掛け合わせた CMA が測定できる。

心電図同期心筋血流 SPECT の手順と解析

全ての患者が安静時に 600MBq の ^{99mc}Tc-sestamibi を静注し 1 時間後に撮像した。心電図同期心筋血流 SEPCT で得られる評価指標は全て CardioREPO (EXINI Diagnostics と Fujifilm RI phama 社との合同制作)にて自動解析した。左室心機能指標として左室拡張末期容積、左室収縮末期容積、左室駆出率を評価した。血流指標としては summed rest score (SRS)を評価した。位相解析は SPECT のカウントの時間的変化を評価する手法であり、1 心拍を 360 度の角度周期にフーリエ変換することにより収縮のずれを定量的に評価可能である (Nakajima et al., 2017)。位相解析指標は 3 つあり、1 つはヒストグラムの位相幅の標準偏差である phase standard deviation (SD)、2 つ目はヒストグラムの位相幅の 95%を含む bandwidth (BW)、3 つ目は entropy でヒストグラムの位相分布が不規則になると増加する (Okuda and Nakajima, 2019)(図 3)。

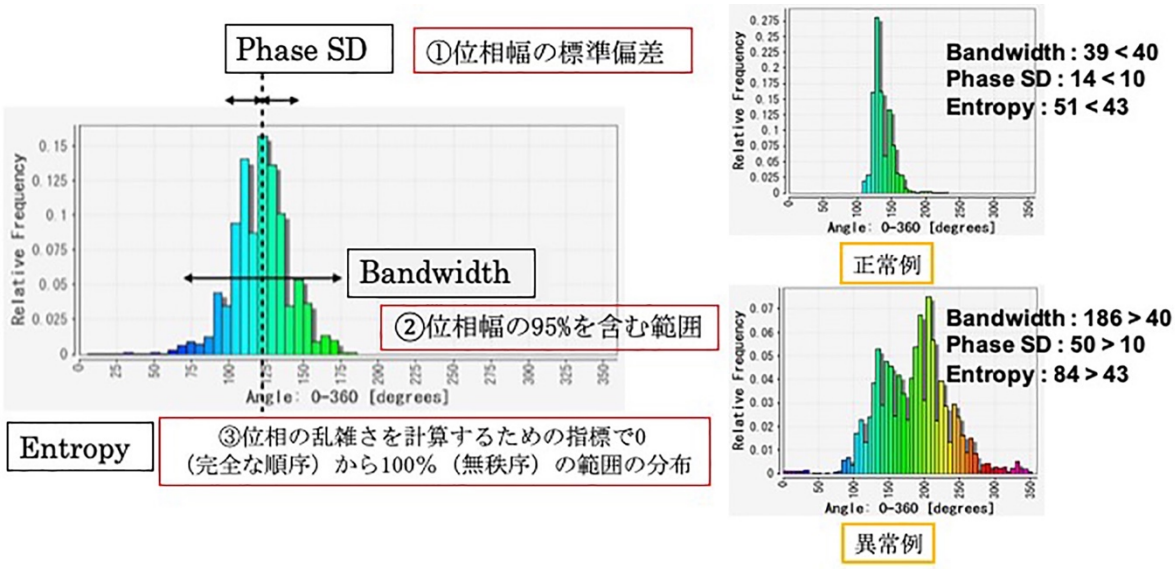


図 3. 心電図同期 SPECT で得られる位相解析指標
位相解析指標には phase standard deviation (SD)、bandwidth (BW)、entropy の 3 つの指標が存在し、位相のばらつきが大きければそれぞれ値は増大する。

心血管イベントの確認

心血管イベントは全て電子カルテベース、または電話インタビューにより確認された。主要評価項目として心血管イベントを全死亡、持続性心室頻拍、心室細動、高度房室ブロック、心不全増悪入院と定義した。

統計解析

全ての統計解析は JMP Pro (version 13.0; SAS Institute Inc.)で行った。正規分布した連続変数は平均±標準偏差で表記した。非正規分布した連続変数は中央値と四分位範囲で表記した。統計的有意性については、正規分布は Student t 検定、非正規分布は Wilcoxon 検定を使用した。カテゴリー変数は割合で表記し、Fisher の正確検定またはカイ二乗検定により比較した。2 つの連続変数間の相関は線形回帰分析で評価した。BW と CMV 及び CMA との相関は非正規分布しており、それぞれ log 変換値で評価した。対象者は中央値で BW 高値群（BW > 56)と BW 低値群（BW ≤ 56)に群間分けされた。生存時間の相違は Kaplan–Meier 法にて解析し、log-rank 検定を用いて生存曲線を比較した。単変量及び多変量解析は Cox 比例ハザードモデルを使用し、心血管イベントの予測因子を特定した。多変量 Cox 比例ハザードモデルでは年齢、性別、左室駆出率で調整した後に心血管イベントに対する phase SD、BW、entropy の影響を評価した。

研究結果

研究対象者の臨床背景

研究対象者の BW の分布を図 4 に、臨床背景を表 2、3 に示す。BW 高値群では BW 低値群と比較して New York Heart Association (NYHA)と BNP が有意に高い結果を示した。心電図項目であるペーシングの有無と左脚ブロック、右脚ブロックには両群間で有意差は認めなかった。持続性心室頻拍または心室細動の既往、左室拡張末期径、左室収縮末期径、左室心筋重量、左室拡張末期容積、左室収縮末期容積、SRS、CMA、CMA は BW 高値群で BW 低値群よりも高値を示した。

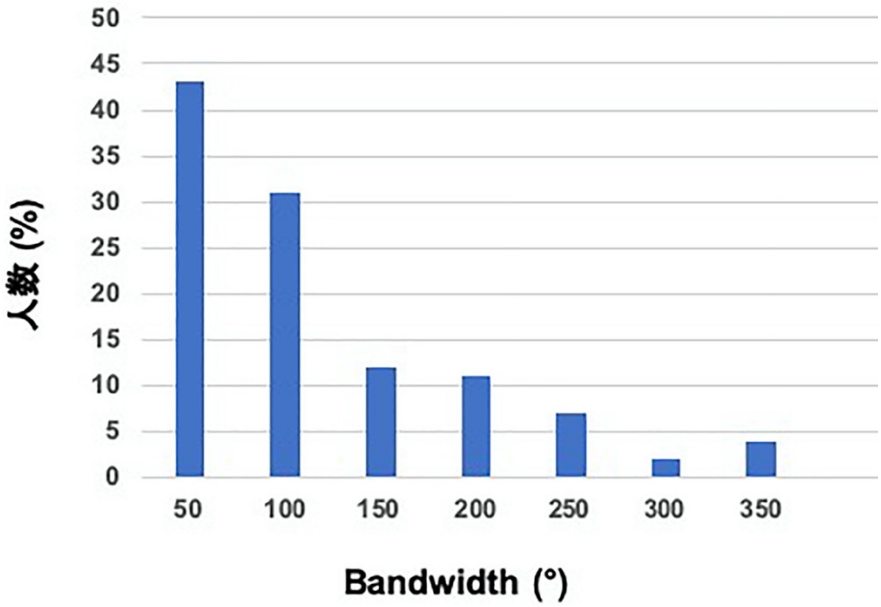


図 4. 研究対象者の Bandwidth 全体分布

Bandwidth は非正規分布しており中央値 56° 、四分位範囲 40-95° であった。

表 2. 研究対象者の臨床背景

	全患者 (n = 57)	**BW 高値群 (n = 27)**	**BW 低値群 (n = 30)**	***P* 値**
年齢 (歳)	64 (55-71)	61 (54-68)	67 (59-73)	0.05
性別 (男性)	14 (25)	5 (19)	9 (30)	0.37
NYHA(Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ/Ⅳ)	(26/12/16/3)	(7/6/11/3)	(19/6/5/0)	0.001
高血圧症	17 (30)	8 (30)	9 (30)	1.0
脂質異常症	21 (37)	11 (41)	10 (33)	0.59
糖尿病	6 (11)	3 (11)	3 (10)	1.0
冠動脈疾患	5 (9)	4 (15)	1 (3)	0.18
血液検査				
BNP (pg/ml) (n = 56)	65 (17-270)	169 (76-463)	29 (14-65)	0.0003
ACE (U/L)	14.2 ± 6.4	14.1 ± 7.2	14.3 ± 5.6	0.91
トロポニン T (ng/ml) (n = 17)	0.015 (0.011-0.024)	0.014 (0.008-0.022)	0.021 (0.015-0.031)	0.26
sIL2R (U/ml) (n = 43)	503 (334-716)	400 (259-641)	567 (426-719)	0.12
心電図検査				
QRS (msec)	137 (101-164)	152 (108-167)	107(94-160)	0.05
ペーシング	12 (21)	7 (26)	5 (17)	0.52
左脚ブロック	2 (4)	1 (4)	1 (3)	1.0
右脚ブロック	19 (33)	11 (41)	8 (27)	0.27
非持続性心室頻拍	9 (16)	5 (19)	4 (13)	0.72
持続性心室頻拍/心室細動	7 (12)	6 (22)	1 (3)	0.04
心エコー検査				
左室駆出率 (%) (n = 54)	57 (40-69)	40 (35-55)	65 (57-74)	<0.0001
左室拡張末期径 (mm)	50 ± 9	56 ± 8	45 ± 6	<0.0001
左室収縮末期径 (mm)	31 (27-45)	45 (33-53)	28 (25-31)	<0.0001
左室心筋重量 (体表面積補正後) (g/m^2) (n = 29)	112 ± 33	124 ± 35	95 ± 20	0.017
DT (ms) (n = 48)	209 ± 53	206 ± 62	212 ± 47	0.67
e/a (n = 49)	0.82 (0.65-1.2)	0.81 (0.61-1.28)	0.83 (0.68-1.0)	0.86
e/e' (n = 48)	10.0 (7.5-12.0)	11.0 (7.0-12.9)	9.0 (7.6-11.6)	0.18

データは平均±標準偏差、人数(%)、または中央値(四分位範囲)で表記した。

表 3. 研究対象者の SPECT 検査と FDG PET 検査データ

	全患者 (n = 57)	**BW 高値群 (n = 27)**	**BW 低値群 (n = 30)**	***P* 値**
SPECT 検査				
左室拡張末期容積 (ml)	90 (74-115)	102 (89-158)	77 (67-94)	0.0005
左室収縮末期容積 (ml)	27 (21-46)	42 (29-63)	22 (19-27)	<0.0001
左室駆出率 (%)	67 (58-74)	59 (50-68)	69 (66-77)	0.0003
SRS	7 (2-17)	15 (8-29)	3 (1-7)	<0.0001
Phase SD (°)	14 (10-25)	26 (18-38)	10 (9-12)	<0.0001
Entropy (%)	52 (45-60)	60 (57-76)	46 (41-49)	<0.0001
FDG PET 検査				
未分画ヘパリン	52 (91)	25 (93)	27 (90)	1.0
血糖値 (mg/dl) (n = 55)	90 ± 11	92 ± 11	88 ± 11	0.21
低炭水化物ダイエット	27 (47)	8 (30)	19 (63)	0.02
絶食時間 (時間)	20 (18-21)	20 (18-21)	20 (19-22)	0.15
FDG 投与量 (MBq)	245 (222-280)	250 (226-291)	238 (220-256)	0.14
SUV max	6.6 ± 4.1	6.7 ± 3.2	6.4 ± 4.8	0.78
CMV (ml)	21 (4-85)	75 (8-123)	12 (3-25)	0.007
CMA (ml)	72 (12-331)	278 (28-412)	42 (10-112)	0.009

データは平均±標準偏差または中央値(四分位範囲)で表記した。

研究対象者の薬物療法と植込み型ペーシング機器

研究対象者の薬物療法と植込み型ペーシング機器の状態を診断時と2ヶ月後の観察期間時に比較した (表4)。診断時に3症例 (5%)でステロイド療法が施行されていた。観察期間時のβ遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI)、アルドステロンⅡ受容体拮抗薬 (ARB)、アミオダロン、ステロイドはBW高値群でBW低値群と比較して有意に使用頻度が高かった。同様に、植込み型ペーシング機器では観察期間時の植込み型除細動器及び、除細動機能付き心臓再同期ペースメーカーの使用頻度がBW低値群と比較してBW高値群で有意に高かった。

表4. 研究対象者の薬物療法と植え込み型ペーシング機器

	全患者 (n = 57)		**BW高値群 (n = 27)**		**BW低値群 (n = 30)**		***P*値**	
	診断時	観察期間時	診断時	観察期間時	診断時	観察期間時	診断時	観察期間時
β遮断薬	7 (12)	26 (46)	4 (15)	18 (67)	3 (10)	7 (23)	0.69	0.0014
ACEI / ARB	9 (16)	33 (58)	6 (22)	22 (81)	3 (10)	10 (33)	0.28	0.0004
利尿薬	8 (14)	8 (14)	7 (26)	7 (26)	1 (3)	1 (3)	0.02	0.02
血糖降下薬	3 (5)	8 (14)	2 (7)	5 (19)	1 (3)	3 (10)	0.60	0.46
アミオダロン	2 (4)	10 (18)	2 (7)	9 (33)	0 (0)	1 (3)	0.22	0.004
ステロイド*	3 (5)	39 (68)	2 (7)	23 (85)	1 (3)	16 (53)	0.60	0.012
PPM	10 (18)	15 (26)	5 (9)	4 (15)	5 (17)	11 (37)	1.00	0.077
ICD	1 (2)	11 (19) †	1 (4)	9 (33)	0 (0)	2 (7)	0.47	0.017
CRT-P	0 (0)	1(2)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	NA	0.47
CRT-D	0 (0)	5 (9) ‡	0 (0)	5 (19)	0 (0)	0 (0)	NA	0.019

データは人数 (%)で表記した。

アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE)、アルドステロンⅡ受容体拮抗薬 (ARB)、植込み型ペーシング機器 (device)、恒久性ペースメーカー (PPM)、植込み型除細動器 (ICD)、心臓再同期ペースメーカー (CRT-P)、除細動機能付き心臓再同期ペースメーカー (CRT-D)

* 初期投与量は30 mg/日で2週間ごとに漸減するプロトコールで治療された。1症例のみ神経サルコイドーシスに対してステロイドパルス療法が施行された。

† 11 症例中 2 症例が PPM から ICD へアップグレードされた。
‡ 4 症例が ICD、1 症例が PPM から CRT-D へアップグレードされた。

BW と左室駆出率、SRS、CMV、CMA との相関

BW は左室駆出率と有意な逆相関を認め、SRS とは強い正相関を認めた。しかしながら、BW は CMV、CMA とは有意な相関関係は認めなかった (図 5)。

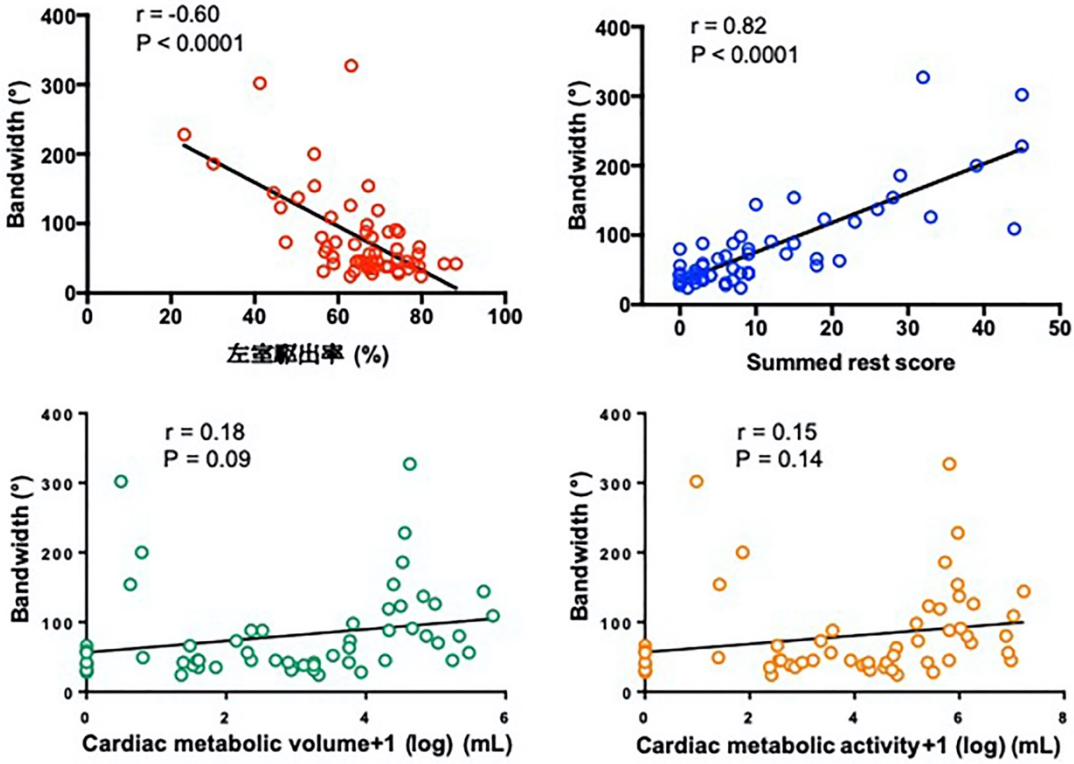


図 5. BW と左室駆出率、SRS、CMV、CMA との相関
BW は左室駆出率と有意な逆相関を認め、SRS とは強い正相関を認めたが、CMV、CMA とは有意な相関は認めなかった。

心血管イベントの予測

中央値 2.78 年 (四分位範囲 1.43－4.42 年)の観察期間中に 57 症例中 15 症例で心血管イベントが出現した (表 5)。特に心室性不整脈において BW 高値群が BW 低値群と比較して有意にイベント発生率が高かった (P = 0.02)。Kaplan–Meier 曲線にて BW 低値群よりも BW 高値群の心血管イベント発生率が有意に高いことが示された (15.1%/年 対 4.4%/年, P= 0.025) (図 6)。

表 5. 対象患者における心血管イベント

	全患者 (n = 57)	**BW 高値群 (n = 27)**	**BW 低値群 (n = 30)**	***P* 値**
全イベント	15 (26)	11 (41)	4 (13)	0.03
全死亡	3 (5.3)	2 (7.4)	1 (3)	0.6
持続性心室頻拍/心室細動	8 (14)	7 (26)	1 (3)	0.02
高度房室ブロック	2 (3.5)	2 (7.4)	0 (0)	0.22
心不全入院	4 (7)	2 (7.4)	2 (6.6)	1.0

データは人数 (%)で表記した。

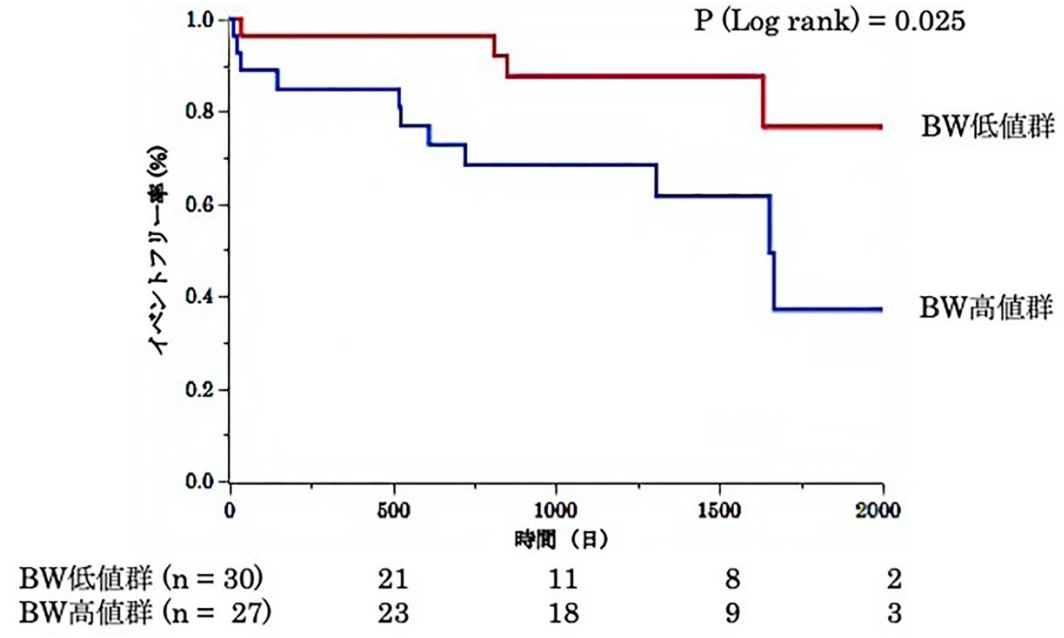


図 6. BW 高値群と BW 低値群の Kaplan–Meier 曲線

BW 高値群の心血管イベント発生率は BW 低値群よりも有意に高い (15.1%/年 対 4.4%/年, P= 0.025)。

単変量解析では年齢、BW、phase SD、entropy が心血管イベントと有意に関連しており、左室駆出率、SRS、CMV は関連性を認めなかった（表 6)。また、サブグループとして定義した左室駆出率が保たれている群（左室駆出率 ≥ 50%, n = 51)と軽度心筋障害群（SRS ≤ 10, n = 38)においても BW、phase SD、entropy は心血管イベントの有意な予測因子であった（表 7)。

表 6. 心血管イベント予測における単変量解析

		全患者 (n = 57)	
項目	カテゴリー	ハザード比 (95%信頼区間)	*P* 値
年齢 (歳)	≥ 65	3.02 (1.05-9.89)	0.04
性別	男性	1.41 (0.44-3.98)	0.54
左室駆出率 (%)	< 50	0.62 (0.03-3.12)	0.63
SRS	> 6	1.82 (0.65-5.85)	0.26
CMV (ml)	> 20	1.93 (0.69-6.21)	0.22
BW (°)	> 56	3.43 (1.17-12.41)	0.02
Phase SD (°)	> 14	5.15 (1.63-22.65)	0.004
Entropy (%)	> 53	4.23 (1.44-15.29)	0.014

表 7. 心血管イベント予測における単変量解析（サブグループ）

		サブグループ			
		左室駆出率 ≥ 50 (n = 51)		**SRS ≤ 10 (n = 38)**	
項目	カテゴリー	ハザード比 (95%信頼区間)	*P* 値	ハザード比 (95%信頼区間)	*P* 値
年齢 (歳)	≧ 65	3.14 (1.04-10.79)	0.04	2.66 (0.69-12.86)	0.16
性別	男性	1.51 (0.46-4.37)	0.47	1.53 (0.32-5.79)	0.56
左室駆出率 (%)	＜ 50	NA	NA	NA	NA
SRS	＞ 6	2.04 (0.70-6.66)	0.19	NA	NA
CMV (ml)	＞ 20	1.96 (0.68-6.40)	0.22	1.64 (0.43-6.63)	0.46
BW (°)	＞ 56	4.10 (1.37-15.00)	0.01	6.89 (1.67-33.87)	0.0083
Phase SD (°)	> 14	6.30 (1.96-27.93)	0.0015	15.28 (3.46-105.31)	0.0003
Entropy (%)	> 53	5.28 (1.76-19.31)	0.0027	33.54 (7.24-238.09)	<0.0001

年齢、性別、左室駆出率による修正後の心血管イベントに対する BW、phase SD、entropy の影響を評価するために多変量解析モデルを作成した (表 8)。これらの多変量解析モデルは BW、phase SD、entropy が、それぞれ心血管イベントの有意な予測因子であることを示した。

表 8. 心血管イベント予測における多変量解析モデル

	モデル 1		**モデル 2**		**モデル 3**	
	($\chi^2 = 5.96, p = 0.073$)		**($\chi^2 = 7.08, p = 0.046$)**		**($\chi^2 = 7.67, p = 0.036$)**	
項目	ハザード比 (95%信頼区間)	*P* 値	ハザード比 (95%信頼区間)	*P* 値	ハザード比 (95%信頼区間)	*P* 値
年齢 (歳)	1.04 (0.99-1.10)	0.08	1.04 (0.99-1.09)	0.12	1.04 (0.99-1.09)	0.12
男性	1.90 (0.28-5.67)	0.28	1.90 (0.56-5.47)	0.30	1.67 (0.50-4.93)	0.38
左室駆出率 (%)	1.01 (0.97-1.06)	0.64	1.01 (0.97-1.07)	0.50	1.02 (0.97-1.08)	0.42
BW (＞ 56°)	4.88 (1.36-20.16)	0.015	---	---	---	---
Phase SD (> 14°)	---	---	5.67 (1.57-23.84)	0.008	---	---
Entropy (> 53%)	---	---	---	---	6.21 (1.69-26.96)	0.006

考察

本研究で得られた新知見

第一章の研究では、BW が左室駆出率及び SRS と有意な相関を認めたが、CMV、CMA とは有意な相関は認めなかった。BW、phase SD、entropy は、それぞれ有意な心血管イベントの予測因子であった。

位相解析指標の心血管イベント予測

位相解析指標は研究対象者全体のみならずサブグループとして定義した左室駆出率が保たれている群と軽度心筋障害群においても心血管イベントの有意な予測因子であった。過去の報告では、右室病変の有無や血流/炎症のミスマッチ、低左心機能、ステロイド無治療などが予後増悪因子であることが報告されている(Blankstein et al., 2014, Yazaki et al., 2001, Chiu et al., 2005, Manabe et al., 2014)。しかしながら、右室への FDG 集積や血流/炎症のミスマッチはステロイド治療で十分に治療された症例では予後予測因子としての有用性は低い。この点において、位相解析指標は予後予測に有用である可能性がある。

位相解析指標と心室内伝導遅延

心電図同期 SPECT で得られる位相解析指標は心室内ペーシングや脚ブロックによる心室内伝導遅延により増大することが報告されている(Hung et al., 2014, Zhou et al., 2017)。本研究では BW 高値群と BW 低値群においてのペーシングや左脚ブロック、右脚ブロックを含め QRS 幅においても有意差を認めなかった。心臓サルコイドーシスにおいては心室内遅延伝導が存在しなくても左室収縮能の低下や心筋血流障害により位相解析指標は増大すると考えられる。

心臓サルコイドーシスの病態的特徴と位相解析指標との関係

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に存在し (図 7)、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(Tahara et al., 2010)。血流/炎症のミスマッチ、低左心機能はこれらの心臓サルコイドーシスの特徴を検出できないが、位相解析指標は可能である(Kadkhodayan et al., 2016)。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る(Winters et al., 1991)。心筋障害の範囲や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。

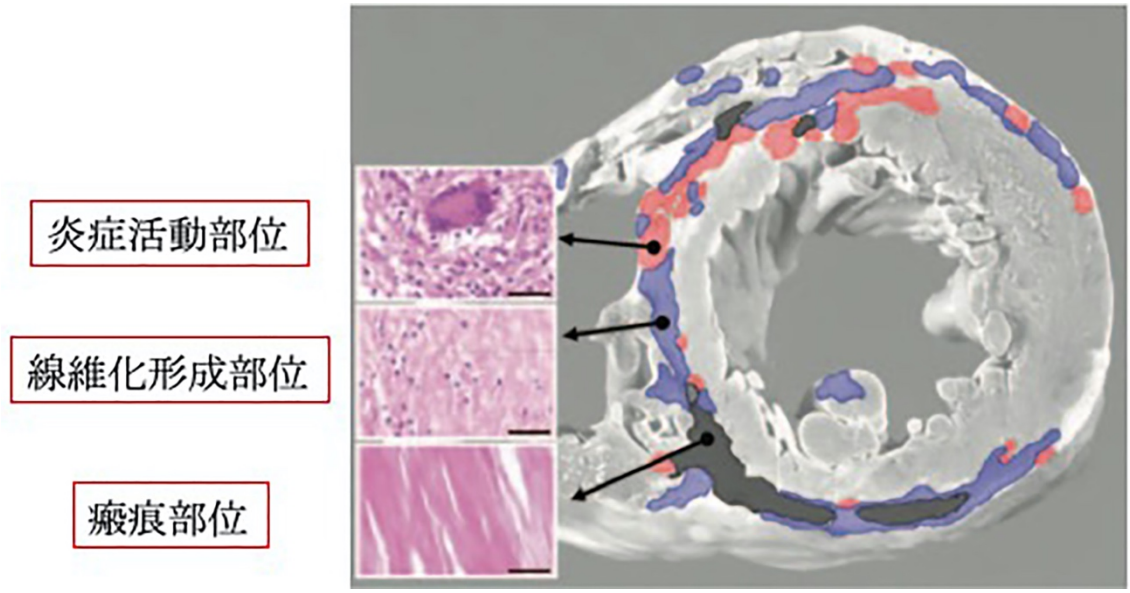


図 7. 心臓サルコイドーシスの左室心筋病理像（Koiwa et al., 2010 を引用改変）
サルコイドーシスの炎症活動部位、心筋障害部位が、左室心筋内において時間的及び空間的にも散在性に認める。

位相解析評価による心臓再同期療法の適応に対する可能性

本研究の対象者は左室収縮能が保たれた症例で主に構成されていたが、位相解析異常を認める。Hess らは冠動脈疾患において位相解析指標は予後予測に有用であることを報告しており、彼らの対象群においても左室駆出率が 35%より高値の症例を含んでいるが位相解析異常を認める (Hess et al., 2017)。心電図同期 SPECT による位相解析指標が心臓再同期療法の効果判定に有用であることが報告されている (Naya et al., 2017)。したがって、左室駆出率が高度低下を認めなくても位相解析異常を認める症例では、心臓再同期療法が有用である可能性がある。これは今後の研究において検討する必要がある。

本研究の問題点

本研究は単施設研究であり、症例数及びイベント数が少数であることが問題点として挙げられ、統計的手法の限界が存在する。また、本研究では後方視的研究であることから位相解析指標と病理学的初見の対比は行えてない。ステロイドやβ遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アルドステロンⅡ受容体拮抗薬が位相解析指標に与える影響を評価し得ていないため、今後の研究にて検討する必要がある。

第一章の小括

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。位相解析指標は心臓サルコイドーシスの心血管イベントに対して有意な予測因子であった。

第二章

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

緒言

心臓サルコイドーシスでは一般的にステロイドを用いた免疫抑制療法にて治療され、治療前後に FDG PET を施行する事により炎症活動性を評価し、その治療効果を判定する（Ahmadian et al., 2017)。ステロイド療法後の炎症活動性の低下は左室駆出率の改善と関連することが報告されている（Osborne et al., 2014)。しかし、ステロイド療法後の心電図同期心筋血流 SPECT で得られる心筋血流や位相解析の変化に関してはほとんど報告がなく、心筋血流改善と心血管イベントとの関連に関しても報告がない。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、その意義を心臓血管イベントとの観点から検討した。

研究方法

研究対象者

本研究の対象者は 2009 年 1 月から 2018 年 12 月までに北海道大学病院で心臓サルコイドーシスと診断され心電図同期 SPECT 及び FDG-PET を施行されたステロイド未治療の 60 例を対象とした。そこからステロイド治療後に心電図同期 SPECT 及び FDG-PET を施行されなかった 22 例を除外し、最終的に 38 例を検討した。サルコイドーシスの心臓病変は日本循環器学会の心臓サルコイドーシスの診療ガイドラインに記載されている診断基準により定義された(Terasaki and Yoshinaga, 2017) (表 1)。

心筋血流 SPECT 及び FDG PET 検査の期間の差は治療前後でそれぞれ 0 日(四分位範囲 -3 – 1 日)、0 日 (四分位範囲 -2 – 2 日)であった。心筋血流 SPECT とステロイド療法開始時期の期間の差は-19 日 (四分位範囲 -33– -9 日)であった。1 症例を除いた全ての症例でステロイド導入量は 30mg/日で、2–4 週ごとに 5mg/日ずつ漸減されるプロトコールで治療された。1 症例のみ神経サルコイドーシスを合併しておりステロイドパルス療法 (1000mg/日 × 3 日間)が施行された。全ての患者がステロイド療法のみで治療され、その他の免疫抑制剤の使用は認めなかった。ステロイド療法後の画像検査確認時期はステロイド療法後の初期反応の確認のため、平均 2.02 ヶ月後に施行された。

本研究のプロトコールは第一章と同様に北海道大学病院の倫理審査委員会の承認を受けた。 (承認番号 017-0446)

心エコーによる評価

左室駆出率は修正 Simpson 法または Teicholz 法にて評価された。

心電図による評価

心電図項目として右脚ブロック、左脚ブロック、QRS 間隔を評価した。QRS 間隔は心電図計による自動解析結果を使用した。

FDG PET 画像の手順と解析

全ての患者が心筋の生理的集積予防のために 18 時間以上の絶食期間が設けられた(Manabe et al., 2016)。FDG 投与前の未分画ヘパリン (50 IU/kg)の使用 (n = 12)、低炭水化物ダイエット (n = 15)、または両方 (n = 11)が行われた。1 例を除いた全ての症例でステロイド療法前後に同様のプロトコールで FDG PET 検査が施行された。1 例のみステロイド未治療の経過観察期間が長期化したため

治療後のプロトコールが変更された。

炎症活動性指標の解析は METAVOL ソフトウェア（北海道大学大学院　核医学講座にて製作)(Hirata et al., 2014)を使用し、第一章と同様に解析しSUVmax、CMV、CMA を評価した。視覚的評価として FDG 集積パターンを、なし、びまん性、局所性、びまん性+局所性の 4 パターンに分類し評価した(Ishimaru et al., 2005)。

心電図同期心筋血流 SPECT の手順と解析

全ての患者が安静時に 600MBq の ^{99mc}Tc-sestamibi を静注し 1 時間後に撮像した。心電図同期心筋血流 SEPCT で得られた評価指標は CardioREPO (EXINI Diagnostics と Fujifilm RI phama 社との合同制作)にて第一章と同様に解析した。左室心機能指標として左室拡張末期容積、左室収縮末期容積、左室駆出率を評価した。血流指標としては SRS を評価した。位相解析指標は phase SD、BW、entropy を評価した。全ての症例でステロイド療法前後に心筋血流 SPECT が施行された（図 8)。ΔSRS はステロイド療法後の SRS の変化として定義した(ΔSRS = $SRS_{治療後} - SRS_{治療前}$)。研究対象者は SRS、ΔSRS に基づいて血流改善群（$SRS_{治療前} > 0$、$\Delta SRS < 0$)、血流非改善群（$SRS_{治療前} > 0$、$\Delta SRS \geq 0$)、血流保持群（$SRS_{治療前} = 0$、$\Delta SRS = 0$)、血流増悪群（$SRS_{治療前} = 0$、$\Delta SRS > 0$)に分類された。

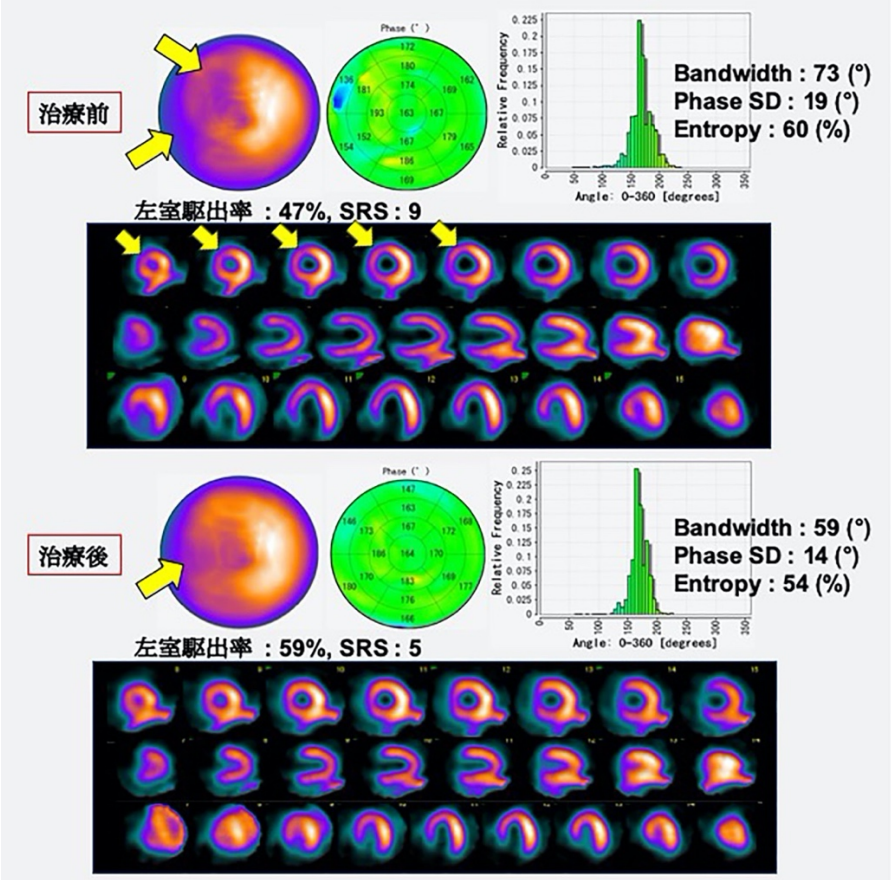


図 8. ステロイド療法前後における心電図同期心筋血流 SPECT 検査
ステロイド療法前に認める血流欠損範囲が治療後に縮小していることが確認できる。また、左室駆出率、位相解析指標の改善も認める。

心血管イベントの確認

心血管イベントは第一章と同様の手法にて確認し、全死亡、持続性心室頻拍、心室細動、高度房室ブロック、心不全増悪入院と定義した。

統計解析

全ての統計解析は JMP Pro (version 14.0; SAS Institute Inc.)及び Prism 7 (GraphPad Software)で行った。正規分布した連続変数は平均±標準偏差で表記した。非正規分布した連続変数は中央値と四分位範囲で表記した。統計的有意性については、正規分布は Student t 検定、非正規分布は Wilcoxon 検定を使用した。カテゴリー変数は割合で表記し、Fisher の正確検定またはカイ二乗検定により比較した。研究対象者は回復群と非回復群に分類し臨床背景を比較した。また、両群における生存時間の相違は Kaplan–Meier 法にて解析し、log-rank 検定を用いて生存曲線を比較した。

研究結果

臨床指標のステロイド療法前後での変化

NYHA 分類、心電図同期心筋血流 SPECT 及び FDG PET 検査で得られた臨床指標のステロイド療法前後の変化を表 9 に示す。臨床症状を反映する NYHA 分類はステロイド療法後に有意な改善を認めた。左室拡張末期容積、左室収縮末期容積、SUVmax、CMV、CMA はステロイド療法後に有意に低下したが、左室駆出率、SRS、BW、phase SD、entropy に有意な変化を認めなかった。また、FDG PET 集積パターンはステロイド治療前で 34 症例に局所集積を認め、4 症例にびまん性+局所集積を認めた。ステロイド治療後には 14 症例で集積が消失し、18 症例で集積低下を認めた。残りの 6 症例では FDG 集積が増強し、びまん性またはびまん性+局所パターンを認めた。

表 9. 臨床指標のステロイド療法前後の変化

	ステロイド療法前	ステロイド療法後	*P*値
NYHA (I/II/III/IV)	(11/13/12/2)	(19/18/1/0)	<0.0001
SPECT 検査			
左室拡張末期容積 (ml)	103.7 (77.3 – 130.7)	81.3 (67.5 – 101.4)	<0.0001
左室収縮末期容積 (ml)	28.9 (20.9 – 59.4)	26 (18.8 – 40.2)	0.007
左室駆出率 (%)	64.7 (58.4 – 72.1)	67.0 (58.2 – 71.1)	0.65
SRS	9 (2.3 – 21.8)	8 (3.0 – 17.0)	0.19
Phase SD (°)	18.6 (11.1 – 27.2)	16.0 (12.7 – 25.3)	0.62
Bandwidth (°)	71.5 (45.0 – 116.5)	64.5 (49.0 – 109.8)	0.90
Entropy (%)	55.8 (47.5 – 63.3)	53.9 (48.9 – 65.2)	0.32
FDG PET 検査			
FDG 集積パターン(なし, びまん性, 局所性, びまん性+局所性)	(0/0/34/4)	(14/3/18/3)	0.007
SUVmax	8.2 (5.7 – 10.6)	3.1 (0.0 – 4.2)	<0.0001
CMV (ml)	72.8 (19.1 – 136.2)	1.0 (0.0 – 10.4)	<0.0001
CMA (ml)	250.9 (71.2 – 521.6)	3.1 (0 – 27.7)	<0.0001

データは中央値(四分位範囲)または(人数)で表記した。

回復群及び非回復群の群間分け

SRS及びΔSRSに基づいて群間分けされた（図9)。ステロイド療法前のSPECT検査にて33例で血流欠損（SRS > 0)を認め、残りの6例は正常心筋血流（SRS = 0)であった。研究対象者は血流改善群（n = 23)、血流非改善群（n = 10)、血流保持群（n = 3)、血流増悪群（n = 2)に分類された。血流改善群と血流保持群は回復群（n = 26)、血流非改善群と血流増悪群は非回復群（n = 12)と定義した。

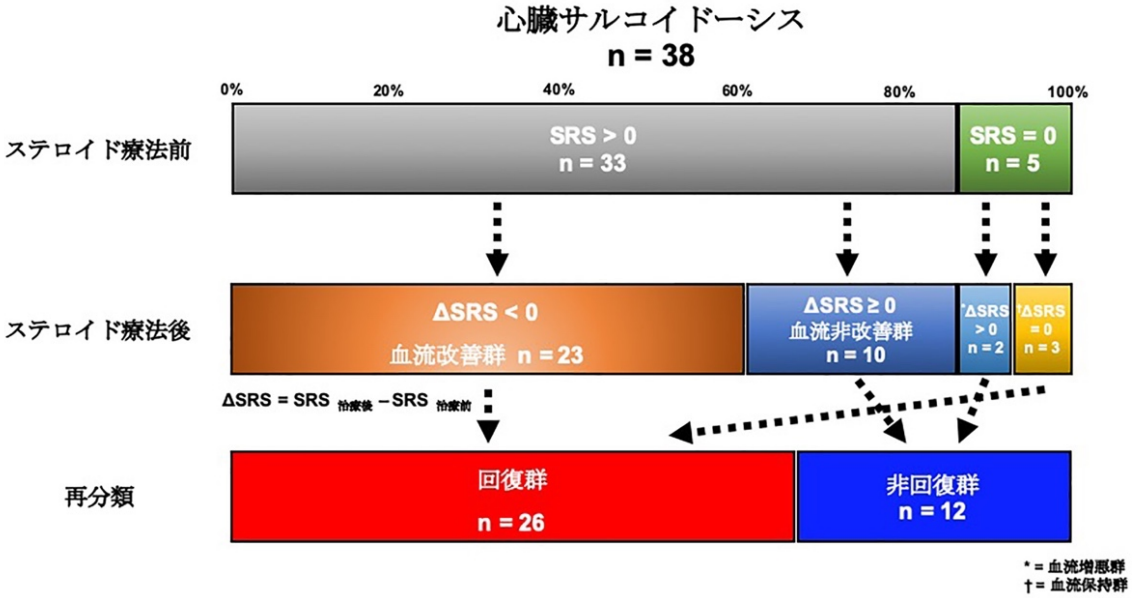


図 9. 回復群及び非回復群の群間分け

研究対象者は血流改善群（n = 23)、血流非改善群（n = 10)、血流保持群（n = 3)、血流増悪群（n = 2)に分類された。血流改善群と血流保持群は回復群（n = 26)、血流非改善群と血流増悪群は非回復群（n = 12)と定義した。

研究対象者の臨床背景

研究対象者の臨床背景の比較を表 10,11 に示す。ステロイド療法前の CMV 及び CMA は非回復群で回復群より有意に高値であった。entropy は非回復群と比較して回復群で有意に改善したが、BW 及び phase SD は有意差を認めなかった（図 10)。左室駆出率、CMV、CMA のステロイド治療後の変化は両群において有意差を認めなかった。

表 10. 研究対象者の臨床背景

	全患者 (n = 38)	**回復群 (n = 26)**	**非回復群 (n = 12)**	***P* 値**
年齢 (歳)	63.0 (50.8 – 68.0)	63.0 (50.3 – 68.0)	63.5 (50.5 – 71.0)	0.64
男性	10 (26)	9 (35)	1 (8)	0.12
NYHA (I/II/III/IV)	(11/13/12/2)	(9/8/8/1)	(2/5/4/1)	0.68
高血圧症	14 (37)	9 (35)	5 (42)	0.73
脂質異常症	15 (39)	12 (46)	3 (25)	0.29
糖尿病	4 (11)	3 (12)	1 (8)	1.00
冠動脈疾患	3 (8)	3 (13)	0 (0)	0.54
心電図検査				
QRS (msec)	138.5 ± 31.8	133.2 ± 33.2	136.3 ± 29.8	0.68
左脚ブロック	1 (3)	1 (4)	0 (0)	1.00
右脚ブロック	14 (37)	8 (37)	6 (50)	0.30
左室駆出率 (心エコー検査) (%)	56.9 (39.8 – 64.3)	58.0 (40.0 – 70.2)	47.5 (35.3 – 62.3)	0.35

データは平均±標準偏差または中央値(四分位範囲)または人数 (%)または(人数)で表記した。

表 11. 研究対象者の SPECT 検査及び FDG PET 検査

	全患者 (n = 38)	**回復群 (n = 26)**	**非回復群 (n = 12)**	***P* 値**
SPECT 検査				
左室拡張末期容積 (ml)	93.2 (71.0 – 128.6)	93.2 (68.2 – 128.8)	101.7 (71.3 – 126.4)	0.88
左室収縮末期容積 (ml)	27.7 (20.4 – 52.3)	25.3 (19.7 – 52.8)	38.4 (24.6 – 54.9)	0.33
左室駆出率 (%)	65.5 (59.4 – 73.7)	69.2 (59.9 – 75.4)	63.5 (59.1 – 66.0)	0.14
SRS (治療前)	7.5 (2.0 – 21.3)	9.0 (3.0 – 19.5)	6.5 (1.3 – 29.8)	0.71
SRS (治療後)	7.0 (2.0 – 17.0)	4.5 (1.0 – 16.0)	12.5 (5.3 – 32.0)	0.03
ΔSRS	-1.5 (-3 – 2.3)	-2.5 (-4 – -1)	3.5 (2.3 – 6.5)	<0.0001
Phase SD (°)	17.1 (10.8 – 26.3)	15.3 (10.8 – 25.7)	21.5 (10.9 – 28.7)	0.51
Bandwidth (°)	66.5 (42.0 – 111.5)	59.5 (42.0 – 103.3)	75.0 (42.8 – 121.8)	0.73
Entropy (%)	53.9 (46.9 – 64.0)	52.6 (46.4 – 61.9)	57.6 (47.7 – 65.0)	0.52
FDG PET 検査				
SUVmax (治療前)	8.1 (6.0 – 10.5)	7.6 (5.3 – 10.5)	9.3 (7.7 – 10.5)	0.20
SUVmax (治療後)	3.2 (0.0 – 4.3)	3.1 (0.0 – 4.5)	3.7 (2.5 – 4.2)	0.29
CMV (治療前) (ml)	70.8 (17.8 – 131.1)	44.5 (9.1 – 90.3)	114.3 (41.6 – 159.9)	0.04
CMV (治療後) (ml)	1.3 (0.0 – 20.2)	0.8 (0.0 – 21.0)	2.1 (0.4 – 18.3)	0.30
CMA (治療前) (ml)	221.6 (60.3 – 510.4)	172.1 (26.7 – 346.9)	419.1 (136.0 – 521.6)	0.04
CMA (治療後) (ml)	4.1 (0.0 – 60.1)	2.5 (0.0 – 74.5)	6.0 (1.5 – 49.9)	0.31
病期ステージ分類 (早期/進行期/終末期)	(33/5/0)	(23/3/0)	(10/2/0)	0.64

データは中央値(四分位範囲)または(人数)で表記した。

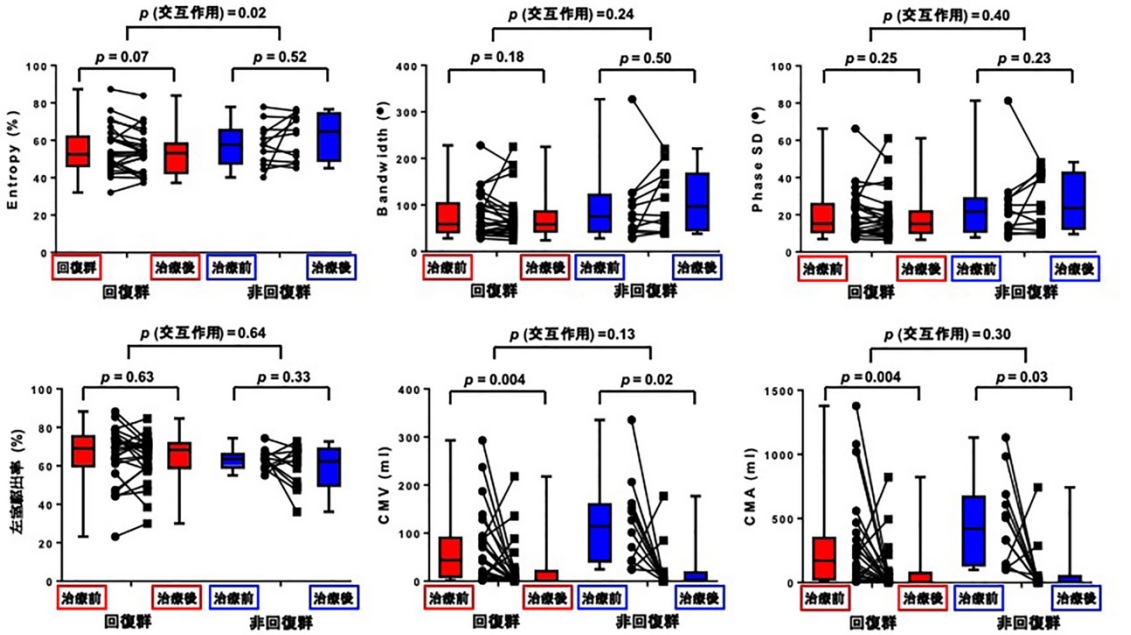


図 10. 回復群及び非回復群における臨床指標の変化

回復群及び非回復群における位相解析指標及び左室駆出率、CMV、CMA のステロイド治療前後の変化をそれぞれ比較した。

研究対象者の薬物療法と植込み型ペーシング機器

薬物療法と植込み型ペーシング機器のステロイド療法前後の状態を比較した(表 12)。ステロイド療法後のアミオダロン内服症例は、非回復群において回復群より有意に多かった。また、ステロイド療法後に BW、phase SD、entropy の改善を認めなかった回復群の症例は、BW、phase SD、entropy が改善した回復群の症例よりも恒久性ペースメーカー装着率が有意に高かった（55% 対 7%, P = 0.02; 63% 対 11%, P = 0.01; 63% 対 11%, P = 0.01)。

表 12. 研究対象者の薬物療法と植込み型ペーシング機器の使用頻度

	全患者 (n = 38)		**回復群 (n = 26)**		**非回復群 (n = 12)**		***P* 値**	
	治療前	治療後	治療前	治療後	治療前	治療後	治療前	治療後
β遮断薬	6 (16)	22 (58)	3 (12)	15 (58)	3 (25)	7 (58)	0.36	1.00
ACEI / ARB	8 (21)	22 (58)	5 (19)	13 (50)	3 (25)	9 (75)	0.69	0.18
利尿薬	6 (16)	6 (16)	3 (12)	2 (8)	3 (25)	4 (33)	0.36	0.07
血糖降下薬	2 (5)	11 (29)	2 (8)	9 (35)	0 (0)	2 (17)	1.0	0.44
アミオダロン	1 (3)	5 (13)	0 (0)	1 (4)	1 (8)	4 (33)	0.32	0.03
QRS (msec)	138.5 ± 31.8	137.5 ± 29.2	133.2 ± 33.2	125.9 ± 27.4	136.3 ± 29.8	142.9 ± 30.8	0.68	0.09
PPM	9 (24)	10 (26)	6 (23)	7 (27)	3 (25)	3 (25)	1.0	1.00
ICD	0 (0)	8 (21)	0 (0)	3 (12)	0 (0)	5 (42)	NA	0.08
CRT-P	0 (0)	1(3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8)	NA	0.32
CRT-D	1 (3)	4 (11)	0 (0)	2 (8)	1 (8)	2 (17)	0.33	0.56

データは人数 (%)で表記した。

アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE)、アルドステロンⅡ受容体拮抗薬 (ARB)、恒久性ペースメーカー (PPM)、植込み型除細動器 (ICD)、心臓再同期ペースメーカー (CRT-P)、除細動機能付き心臓再同期ペースメーカー (CRT-D)

心血管イベントの予測

中央値 2.88 年 (四分位範囲 0.42 − 4.32 年)の観察期間中に 38 症例中 8 症例で心血管イベントが出現した (表 13)。特に心室性不整脈において非回復群が回復群と比較して有意にイベント発生率が高かった。Kaplan–Meier 曲線にて回復群よりも非回復群の心血管イベント発生率が有意に高いことが示された (17.4%/年 対 2.9%/年, P = 0.007) (図 11)。また、ステロイド療法以前の中等度心筋血流欠損 (SRS > 7; n = 19)、または左室駆出率の低下 (左室駆出率 < 50%; n = 5)の有無における心臓血管イベントの発生率を評価したが、それぞれ有意差を認めなかった (7.3%/年 対 7.3%/年, P = 0.66, 8.4%/年 対 0%/年, P = 0.26)

表 13. 研究対象患者における心血管イベント

	全患者 (n = 38)	**回復群 (n = 26)**	**非回復群 (n = 12)**	***P* 値**
全イベント	8 (21)	2 (8)	6 (50)	0.007
全死亡	3 (8)	1 (4)	2 (17)	0.23
持続性心室頻拍/心室細動	4 (11)	0 (0)	4 (27)	0.007
高度房室ブロック	1 (3)	0 (0)	1 (8)	0.32
心不全入院	2 (5)	1 (4)	1 (8)	0.54

データは人数 (%)で表記した。

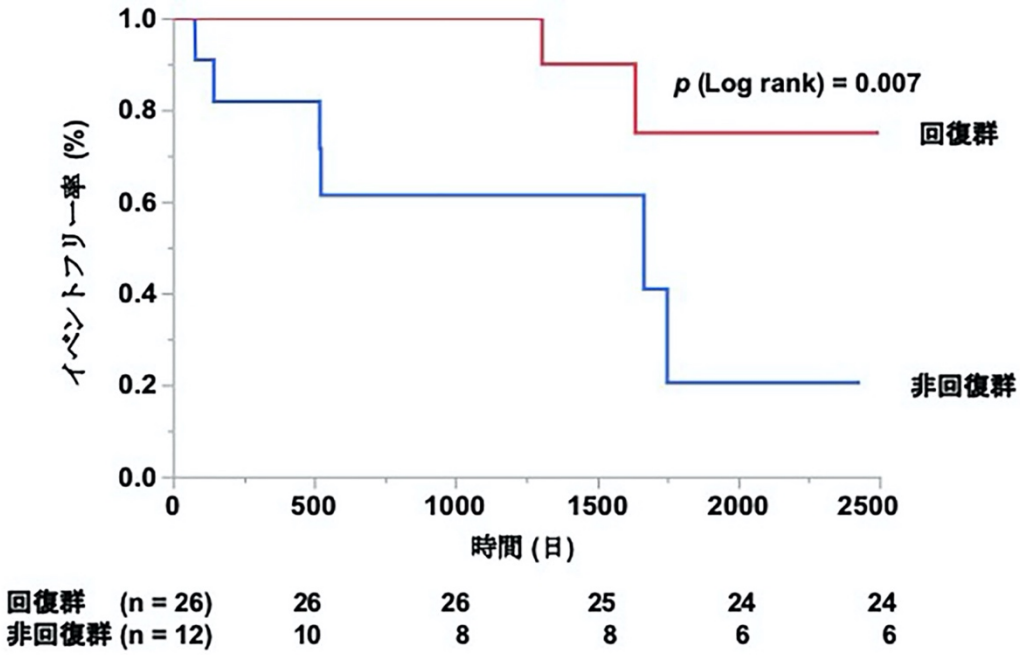


図 11. 回復群と非回復群の Kaplan–Meier 曲線
非回復群の心血管イベント発生率は回復群よりも有意に高い（15.1%/年 対 4.4%/年, $P = 0.025$）。

考察

本研究で得られた新知見

第二章では、心臓サルコイドーシスにおける心筋血流 SPECT で評価した心筋血流障害がステロイド治療により対象者の半数以上で改善した。また、心筋血流改善は心血管イベントの発症率低下と有意に関連していた。

心臓サルコイドーシスにおける病期分類と心筋血流

心臓サルコイドーシスは心筋血流 SPECT と FDG PET を併せて評価することにより病期分類が可能である (Okumura et al., 2004)。血流障害と FDG 集積陰性は終末期として考えられており、ステロイド療法後であっても心筋血流は改善し得ない。一方、早期病変 (血流正常と FDG 集積陽性) であれば炎症による血流障害は認めない。進行期 (血流障害と FDG 集積陽性) における血流障害は炎症または浮腫による微小循環障害によるものと考えられ (Le Guludec et al., 1994, Chareonthaitawee et al., 2017)、ステロイド療法により改善し得る。本研究の対象者は全て FDG 集積陽性であり、早期または進行期の症例で構成されていた。
また、左室駆出率の低下を伴う心臓サルコイドーシスはステロイド療法にて改善し得ないことが報告されている (Chiu et al., 2005)。本研究の対象者は主に左室駆出率が保たれた症例が含まれていた。これらの知見より左室駆出率が保たれた早期及び進行期の心臓サルコイドーシスはステロイド療法により心筋血流が改善し得ることが示唆された。

ステロイド療法前後での FDG PET の変化

FDG PET 評価項目である FDG 集積パターン、SUVmax、CMV、CMA はステロイド療法後に有意に改善した。CMV、CMA のステロイド療法後の変化は回復群及び非回復群において有意差はなく、それぞれ有意に低下した。ステロイド療法前の CMV と CMA は回復群と比較して非回復群で有意に高値であった。心筋障害は炎症の重症度や範囲に依存するとの報告がある (Bengel and Ross, 2019)。これらの結果から炎症の重症度や範囲が線維化に関連し得ることが示唆される。さらにこの結果はステロイド投与量の十分な検討の必要性を想起させる。至適なステロイド投与量や確認時期及び確認方法は未だ十分な検討が為されていない (Bussinguer et al., 2012, Yazaki et al., 2001)。本研究の結果から、非回復群に β 遮断薬やアミオダロン、植込み型除細動器などの治療選択肢が有用である可能性が示唆される。これらは今後の研究にて十分に検討される必要がある。

血流欠損と心室性不整脈との関連

Gradel らは、冠動脈疾患において心筋血流 SPECT による血流欠損 (瘢痕組織)の定量的評価が、持続性心室頻拍の発症に関連することを報告した (Gradel et al., 1997)。本研究では、ステロイド療法後の SRS は非回復群において回復群よりも有意に増大していた。非回復群のイベント発生率の高さは、心室性不整脈イベントによるものであり、治療後の瘢痕組織の拡大によるものであったと考えられる。心臓サルコイドーシスにおいて、血流欠損の範囲と心室性不整脈との関連の報告はなく、本研究が初めての報告である。瘢痕組織の評価としては心臓核磁気共鳴画像法 (CMR)において心筋血流 SPECT よりも空間分解能や定量性などの観点からも優れていると言える。しかし、腎機能障害による造影剤使用不可症例では瘢痕組織の評価は行えない。また、心臓サルコイドーシスにおいては伝導障害を主徴候としており、ペーシング機器植え込みによる CMR 撮像不能症例は少なくない。本研究におけるコホートでもステロイド療法前で 26%、ステロイド療法後で 61%にペーシング機器植え込み症例を認めた。そのため、ステロイド療法後の心筋障害評価において心筋血流 SPECT は重要な検査である。

位相解析指標と心筋血流におけるステロイド治療後の変化の関係

第一章で、心電図同期 SPECT を用いた位相解析指標が SRS と強い正相関関係にあることを示した。第二章では、ステロイド治療前後の BW、phase SD、entropy の変化を回復群と非回復群で比較した。Entropy のみ非回復群よりも回復群で改善を認めたが、BW、phase SD は有意差を認めなかった。Entropy は BW、phase SD と指数関数的な相関関係にあるが、entropy 低値の範囲において phase SD の外れ値を認める (Okuda and Nakajima, 2019)。また、entropy は BW と phase SD 高値の範囲における外れ値を修正する特性がある。第一章の多変量解析の結果においても、entropy は最も強い心血管イベントの予測因子であった。その他の要因としては植込み型ペーシング機器の使用率が結果に影響した可能性がある。

本研究の問題点

第一に、本研究は単施設研究であり、症例及びイベントが少数であった。そのため、多変量解析は行なっていない。また、第二種過誤の可能性が存在する。第二に、本研究対象者は主に左室収縮能が保たれた症例で構成されており、左室駆出率低下例はわずかにしか存在しなかった。第三に、FDG PET 検査のプロトコールは全ての症例で統一はされていなかったが、1 症例を除く全症例がステロイド療法前後の検査において、同一のプロトコールで検査された。第四に、ステロイド療法後の心筋血流 SPECT 検査の確認時期は、平均 2.02 ヶ月と比較的短期

間であった。そのため至適な確認時期決定していない。

第二章の小括

ステロイド療法により心臓サルコイドーシスの心筋血流は 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改善は心血管イベントの低発生率に有意に関連していた。

総括および結論

本研究全体から得られた新知見

・心臓サルコイドーシスにおける BW は SRS と正相関、LVEF と逆相関を認めたことから心筋血流と収縮能を反映する指標と考えられたが、CMV、CMA とは有意な相関を認めないことから、心筋炎症とは異なる指標と考えられた。
・心臓サルコイドーシスにおける BW、phase SD、entropy は、それぞれ心血管イベントの有意な予測因子であった。
・心臓サルコイドーシスにおける心筋血流は、ステロイド療法後に 61%で改善し、8%で維持を認めた。
・心臓サルコイドーシスにおけるステロイド療法後の心筋血流改善は、心血管イベントの低発症率と関連した。

新知見の意義と今後の研究展開、及び今後の課題

心臓サルコイドーシスにおいて心筋血流 SPECT で認める心筋血流低下は診断基準の一つとされているが、診断特異性が低いため主徴候には採用されず副徴候にとどまっている。本研究の新知見から、心電図同期心筋血流 SPECT による位相解析指標の心臓サルコイドーシスにおける予後の層別化の可能性が示唆された。心臓サルコイドーシスにおける病変は散在性であり、従来の心筋血流評価に位相解析指標を加えることにより診断特異性の向上にも役立つ可能性がある。

また、心臓サルコイドーシスにおける心筋血流は初期のステロイド療法により 61%で改善した。これらの症例群は比較的早期の病期であり、その後の予後も良好であることが本研究により明らかとなった。また、心筋血流や位相解析指標の改善は心筋炎症評価を含む治療前の評価では予測できないため、治療後の再評価が必要であることが示された。心臓サルコイドーシスにおける心電図同期心筋血流 SPECT は、ステロイド治療後の効果判定としても重要な意義を持つ。心筋血流の改善が得られない症例では心不全や心室性不整脈により予後不良のため、今後の最適な治療法の検証が必要である。今回の検証のエビデンスレベルを向上させるために多施設前向き観察研究が必要である。

謝辞

本稿を終えるにあたり，本研究と博士課程終了の機会を与えていただくとともに終始懇切なる御指導と御校閲を賜りました北海道大学大学院医学研究院　内科系部門内科学分野　循環病態内科学教室・安斉俊久教授に感謝を申し上げます。また、本研究を遂行するにあたり、終始温かく御指導頂き、本稿に関わる基礎論文 2 編の採択まで導いてくださった北海道大学病院　循環器内科・納谷昌直講師に深謝申し上げます。

本稿に関わる基礎論文 2 編の共著者である相川忠夫先生 (Icahn School of Medicine at Mount Sinai・Postdoctoral Fellow)、真鍋治先生 (北海道大学病院放射線診断科・特任助教)、真鍋徳子先生 (北海道大学病院　放射線診断科・診療准教授)、辻野一三先生 (北海道大学大学院医学研究院　呼吸器内科学講座・客員教授)、大平洋先生 (北海道大学病院　内科 I・助教)には基礎論文の採択にあたって多大なご支援・ご協力を頂き、心より感謝申し上げます。

最後に、本研究に参加協力してくださった全ての患者様に感謝申しあげます。

利益相反

本研究に関連した開示すべき利益相反関係にある助成対象はございません。

引用文献

Ahmadian, A., Brogan, A., Berman, J., Sverdlov, A.L., Mercier, G., Mazzini, M., Govender, P., Ruberg, F.L., and Miller, E.J. (2014). Quantitative interpretation of FDG PET/CT with myocardial perfusion imaging increases diagnostic information in the evaluation of cardiac sarcoidosis. J Nucl Cardiol. *21*, 925-939.

Ahmadian, A., Pawar, S., Govender, P., Berman, J., Ruberg, F.L., and Miller, E.J. (2017). The response of FDG uptake to immunosuppressive treatment on FDG PET/CT imaging for cardiac sarcoidosis. J Nucl Cardiol. *24*, 413-424.

Bengel, F.M., and Ross, T.L. (2019). Emerging imaging targets for infiltrative cardiomyopathy: Inflammation and fibrosis. J Nucl Cardiol. *26*, 208-216.

Blankstein, R., Osborne, M., Naya, M., Waller, A., Kim, C.K., Murthy, V.L., Kazemian, P., Kwong, R.Y., Tokuda, M., Skali, H.*, et al.* (2014). Cardiac positron emission tomography enhances prognostic assessments of patients with suspected cardiac sarcoidosis. Journal of the American College of Cardiology. *63*, 329-336.

Bussinguer, M., Danielian, A., and Sharma, O.P. (2012). Cardiac sarcoidosis: diagnosis and management. Current treatment options in cardiovascular medicine. *14*, 652-664.

Chareonthaitawee, P., Beanlands, R.S., Chen, W., Dorbala, S., Miller, E.J., Murthy, V.L., Birnie, D.H., Chen, E.S., Cooper, L.T., Tung, R.H.*, et al.* (2017). Joint SNMMI-ASNC expert consensus document on the role of (18)F-FDG PET/CT in cardiac sarcoid detection and therapy monitoring. Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology. *24*, 1741-1758.

Chiu, C.-Z., Nakatani, S., Zhang, G., Tachibana, T., Ohmori, F., Yamagishi, M., Kitakaze, M., Tomoike, H., and Miyatake, K. (2005). Prevention of left ventricular remodeling by long-term corticosteroid therapy in patients with cardiac sarcoidosis. The American journal of cardiology. *95*, 143-146.

Gradel, C., Jain, D., Batsford, W.P., Wackers, F.J., and Zaret, B.L. (1997). Relationship of scar and ischemia to the results of programmed electrophysiological stimulation in patients with coronary artery disease. Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology. *4*, 379-386.

Hess, P.L., Shaw, L.K., Fudim, M., Iskandrian, A.E., and Borges-Neto, S. (2017). The prognostic value of mechanical left ventricular dyssynchrony defined by phase analysis from gated single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging among patients with coronary heart disease. J Nucl Cardiol. *24*, 482-490.

Hirata, K., Kobayashi, K., Wong, K.-P., Manabe, O., Surmak, A., Tamaki, N., and Huang, S.-C. (2014). A semi-automated technique determining the liver standardized uptake value reference for tumor delineation in FDG PET-CT. PloS one. *9*, e105682-e105682.

Hung, G.-U., Huang, J.-L., Lin, W.-Y., Tsai, S.-C., Wang, K.-Y., Chen, S.-A., Lloyd, M.S., and Chen, J. (2014). Impact of right-ventricular apical pacing on the optimal left-ventricular lead positions measured by phase analysis of SPECT myocardial perfusion imaging. European journal of nuclear medicine and molecular imaging. *41*, 1224-1231.

Iannuzzi, M.C., Rybicki, B.A., and Teirstein, A.S. (2007). Sarcoidosis. The New England journal of medicine. *357*, 2153-2165.

Ishimaru, S., Tsujino, I., Takei, T., Tsukamoto, E., Sakaue, S., Kamigaki, M., Ito, N., Ohira, H., Ikeda, D., Tamaki, N.*, et al.* (2005). Focal uptake on 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography images indicates cardiac involvement of sarcoidosis. Eur Heart J. *26*, 1538-1543.

Iwai, K., Takemura, T., Kitaichi, M., Kawabata, Y., and Matsui, Y. (1993). Pathological studies on sarcoidosis autopsy. II. Early change, mode of progression and death pattern. Acta pathologica japonica. *43*, 377-385.

Kadkhodayan, A., Chareonthaitawee, P., Raman, S.V., and Cooper, L.T. (2016). Imaging of Inflammation in Unexplained Cardiomyopathy. JACC. Cardiovascular imaging. *9*, 603-617.

Koiwa, H., Tsujino, I., Ohira, H., Yoshinaga, K., Otsuka, N., and Nishimura, M. (2010). Images in cardiovascular medicine: Imaging of cardiac sarcoid lesions using fasting cardiac 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: an autopsy case. Circulation. *122*, 535-536.

Le Guludec, D., Menad, F., Faraggi, M., Weinmann, P., Battesti, J.P., and Valeyre, D. (1994). Myocardial sarcoidosis. Clinical value of technetium-99m sestamibi tomoscintigraphy. Chest. *106*, 1675-1682.

Manabe, O., Kroenke, M., Aikawa, T., Murayama, A., Naya, M., Masuda, A., Oyama-Manabe, N., Hirata, K., Watanabe, S., Shiga, T.*, et al.* (2019). Volume-based glucose metabolic analysis of FDG PET/CT: The optimum threshold and conditions to suppress physiological myocardial uptake. J Nucl Cardiol. *26*, 909-918.

Manabe, O., Yoshinaga, K., Ohira, H., Masuda, A., Sato, T., Tsujino, I., Yamada, A., Oyama-Manabe, N., Hirata, K., Nishimura, M.*, et al.* (2016). The effects of 18-h fasting with low-carbohydrate diet preparation on suppressed physiological myocardial (18)F-fluorodeoxyglucose (FDG) uptake and possible minimal effects of unfractionated heparin use in patients with suspected cardiac involvement sarcoidosis. J Nucl Cardiol. *23*, 244-252.

Manabe, O., Yoshinaga, K., Ohira, H., Sato, T., Tsujino, I., Yamada, A., Oyama-Manabe, N., Masuda, A., Magota, K., Nishimura, M.*, et al.* (2014). Right ventricular (18)F-FDG uptake is an important indicator for cardiac involvement in patients with suspected cardiac sarcoidosis. Annals of nuclear medicine. *28*, 656-663.

Nakajima, K., Okuda, K., Matsuo, S., Kiso, K., Kinuya, S., and Garcia, E.V. (2017). Comparison of phase dyssynchrony analysis using gated myocardial

perfusion imaging with four software programs: Based on the Japanese Society of Nuclear Medicine working group normal database. Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology. *24*, 611-621.

Naya, M., Manabe, O., Koyanagawa, K., and Tamaki, N. (2018). The role of nuclear medicine in assessments of cardiac dyssynchrony. J Nucl Cardiol. *25*, 1980-1987.

Okumura, W., Iwasaki, T., Toyama, T., Iso, T., Arai, M., Oriuchi, N., Endo, K., Yokoyama, T., Suzuki, T., and Kurabayashi, M. (2004). Usefulness of fasting 18F-FDG PET in identification of cardiac sarcoidosis. Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine. *45*, 1989-1998.

Osborne, M.T., Hulten, E.A., Singh, A., Waller, A.H., Bittencourt, M.S., Stewart, G.C., Hainer, J., Murthy, V.L., Skali, H., Dorbala, S.*, et al.* (2014). Reduction in ^{18}F-fluorodeoxyglucose uptake on serial cardiac positron emission tomography is associated with improved left ventricular ejection fraction in patients with cardiac sarcoidosis. Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology. *21*, 166-174.

Rybicki, B.A., Major, M., Popovich, J., Jr., Maliarik, M.J., and Iannuzzi, M.C. (1997). Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization. American journal of epidemiology. *145*, 234-241.

Silverman, K.J., Hutchins, G.M., and Bulkley, B.H. (1978). Cardiac sarcoid: a clinicopathologic study of 84 unselected patients with systemic sarcoidosis. Circulation. *58*, 1204-1211.

Tahara, N., Tahara, A., Nitta, Y., Kodama, N., Mizoguchi, M., Kaida, H., Baba, K., Ishibashi, M., Hayabuchi, N., Narula, J.*, et al.* (2010). Heterogeneous myocardial FDG uptake and the disease activity in cardiac sarcoidosis. JACC. Cardiovascular imaging. *3*, 1219-1228.

Terasaki, F., and Yoshinaga, K. (2017). New Guidelines for Diagnosis of Cardiac Sarcoidosis in Japan. Annals of Nuclear Cardiology. *advpub*.

Winters, S.L., Cohen, M., Greenberg, S., Stein, B., Curwin, J., Pe, E., and Gomes, J.A. (1991). Sustained ventricular tachycardia associated with sarcoidosis: assessment of the underlying cardiac anatomy and the prospective utility of programmed ventricular stimulation, drug therapy and an implantable antitachycardia device. Journal of the American College of Cardiology. *18*, 937-943.

Yazaki, Y., Isobe, M., Hiroe, M., Morimoto, S., Hiramitsu, S., Nakano, T., Izumi, T., Sekiguchi, M., and Central Japan Heart Study, G. (2001). Prognostic determinants of long-term survival in Japanese patients with cardiac sarcoidosis treated with prednisone. The American journal of cardiology. *88*, 1006-1010.

Zhou, W., Jiang, Z., Chen, J., Garcia, E.V., and Li, D. (2017). Development and validation of a phase analysis tool to measure interventricular mechanical dyssynchrony from gated SPECT MPI. Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology. *24*, 1680-1686.