



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	全身疾患に伴う心筋症における新規診断および予後指標に関する研究
Author(s)	小林, 雄太
Description	配架番号 : 2646
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14700号
Issue Date	2021-09-24
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k14700
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/83018
Type	doctoral thesis
File Information	Yuta_Kobayashi.pdf



学 位 論 文

全身疾患に伴う心筋症における 新規診断および予後指標に関する研究

(Studies for novel diagnostic and prognostic indicators in
patients with cardiomyopathy caused by systemic disease)

2021 年 9 月

北 海 道 大 学

小 林 雄 太

学 位 論 文

全身疾患に伴う心筋症における 新規診断および予後指標に関する研究

(Studies for novel diagnostic and prognostic indicators in
patients with cardiomyopathy caused by systemic disease)

2021 年 9 月

北 海 道 大 学

小 林 雄 太

目次

	Page No.
発表論文目録及び学会発表目録	1
要旨	3
略語表	8
研究全体の緒言	9
第一章	11
1. 緒言	11
2. 研究方法	14
3. 結果	18
4. 考察	25
5. 総括及び結論	28
第二章	29
1. 緒言	29
2. 研究方法	33
3. 結果	37
4. 考察	41
5. 総括及び結論	43
本研究全体の総括及び結論	44
謝辞	45
COI (conflicts of interest) 開示	46
引用文献	47

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した

Yuta Kobayashi, Toshiyuki Nagai, Sakae Takenaka, Yoshiya Kato, Hirokazu Komoriyama, Nobutaka Nagano, Kiwamu Kamiya, Takao Konishi, Takuma Sato, Kazunori Omote, Shingo Tsujinaga, Hiroyuki Iwano, Kengo Kusano, Satoshi Yasuda, Hisao Ogawa, Hatsue Ishibashi-Ueda, and Toshihisa Anzai,

Long-term Prognostic Significance of Ventricular Repolarization Dispersion in Patients with Cardiac Sarcoidosis

American Journal of Cardiology 2021 Jun 11; Online ahead of print

Kazuhiro Koyanagawa, Yuta Kobayashi (co-1st author) , Tadao Aikawa, Atsuhito Takeda, Hideaki Shiraishi, Satonori Tsuneta, Noriko Oyama-Manabe, Hiroyuki Iwano, Toshiyuki Nagai, and Toshihisa Anzai

Myocardial T1-mapping and Extracellular Volume Quantification in Patients and Putative Carriers of Muscular Dystrophy: Early Experience

Magnetic Resonance in Medical Sciences 2020 Sep 7; Online ahead of print

本研究の一部は以下の学会に発表した

1. Yuta Kobayashi, Toshiyuki Nagai, Sakae Takenaka, Yoshiya Kato, Hirokazu Komoriyama, Nobutaka Nagano, Kiwamu Kamiya, Takao Konishi, Takuma Sato, Kazunori Omote, Shingo Tsujinaga, Hiroyuki Iwano, Kengo Kusano, Satoshi Yasuda, Hisao Ogawa, Hatsue Ishibashi-Ueda, and Toshihisa Anzai,

Long-term Prognostic Significance of Ventricular Repolarization Dispersion in Patients with Cardiac Sarcoidosis

ESC congress 2020 The Digital Experience

2. 小林 雄太、永井 利幸、加藤 喜哉、小森山 弘和、神谷 究、小西 崇夫、佐藤 琢真、表 和徳、辻永 真吾、岩野 弘幸、草野 研吾、安田 聡、小川 久雄、植田 初江、安齊 俊久

Long-term Prognostic Significance of Ventricular Repolarization Dispersion in Patients with

Cardiac Sarcoidosis

第 68 回日本心臓病学会学術集会 Young Investigator's Award 優秀賞, 2020 年 9 月 19 日

3. 小林 雄太, 永井 利幸, 神谷 究, 小西 崇夫, 佐藤 琢真, 表 和徳, 加藤 喜哉, 小森 山 弘和, 岩野 弘幸, 辻永 真吾, 草野 研吾, 植田 初江, 安斉 俊久

心臓サルコイドーシス患者におけるステロイド開始前心室再分極過程のばらつきは長期心事故発生と関連する

第 40 回 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会, 2020 年 10 月 30 日

要旨

【緒言】

心筋症は心機能障害を伴う心筋疾患と定義されており、特発性心筋症と主として全身疾患に伴う二次性心筋症に分類されている。心疾患による死亡は悪性新生物について二番目に多いとされており、心筋症は心不全や致死的不整脈などを引き起こす予後不良な疾患群であることから、早期の診断および治療が必要である。しかしながら、二次性心筋症には希少疾患が多く、多数例の検討による病態解明が困難であるため、不明な点が多い。本研究では全身疾患に伴う二次性心筋症における新規の診断指標および予後指標に着目して研究を行った。

第一章

【背景と目的】

サルコイドーシスは、全身の多臓器に発症しうる原因不明の全身性肉芽腫性疾患である。心臓病変の合併は心臓サルコイドーシスと呼ばれ、心室細動（ventricular fibrillation; VF）など致死的不整脈による突然死や重症心不全を引き起こすことから最大の予後規定因子とされているが、心臓サルコイドーシスにおける予後不良因子は未だ不明な点が多い。体表面 12 誘導心電図検査での T 波の頂点から終点までの時間（T peak T end; TpTe）は心室筋の貫壁性再分極時間のばらつきを表しているとされており、これまでに肥大型心筋症や、先天性 QT 延長症候群などにおいて心室性不整脈との関連が報告されている。また、TpTe と QT 時間の比率（T peak T end to QT ratio; TpTe/QT）は徐脈や QT 延長の影響を受けず、さらにリエントリ性不整脈との関連が強いとの報告がある。しかしながら、心臓サルコイドーシスにおける TpTe/QT の予後的意義に関しては明らかにされていない。

本研究の目的は心臓サルコイドーシス患者の TpTe/QT と長期予後の関係について検討することである。

【対象と方法】

本研究では、1986 年 8 月から 2019 年 3 月の間に北海道大学病院および国立循環器病研究センターにおいて心臓サルコイドーシスと診断された合計 180 人の患者を対象とした。うち、診断時の心電図データが確認できなかった症例（n=61）、診断時にすでにステロイド治療を受けていた症例（n=3）、恒久的ペースメーカーや植込み型除細動器を植え込まれていた症例（n=15）、心臓再同期療法を受けていた患者（n=3）を除外し、最終的に合計 90 人の連続患者を検討した。主要評価項目は完全房室ブロック（complete atrioventricular block; cAVB）、心室頻拍（ventricular tachycardia; VT）・VF、心不全入院、全死亡の複合有害事象とした。観察期間は中央値 4.7 年（四分位範囲[IQR]2.1-

7.3) であった。

【結果】

患者背景に関しては、TpTe/QT 高値群 (≥ 0.242 : 中央値) は低値群 (< 0.242) に比較して、有意に若年で血漿 B 型ナトリウム利尿ペプチド (B-type natriuretic peptide ; BNP) が低値であった。心臓サルコイドーシスにおける予後規定因子と報告されている左室駆出率 (left ventricular ejection fraction; LVEF) は両群間で差を認めなかった。

観察期間内に 21 人 (23%) の患者で複合有害事象が発生した。有害事象群では非有害事象群に比して有意に TpTe/QT が高値であった (0.231 [IQR $0.193-0.261$] vs 0.282 [IQR $0.263-0.304$] $P < 0.001$)。生存解析では TpTe/QT 高値群は TpTe/QT 低値群と比較して高率に有害事象の発生を認め (ログランクテスト $P < 0.001$)、特に VT/VF や心臓突然死 (sudden cardiac death; SCD) が高率に発生していたことが確認された (ログランクテスト $P = 0.002$)。多変量解析では、年齢、性別、LVEF で調整後も TpTe/QT が有害事象と有意かつ独立した関連を示した (ハザード比 1.09 、95%信頼区間 $1.02-1.17$)。Receiver-operating characteristic 解析の結果、TpTe/QT の有害事象予測における C 統計量は、 0.78 (95%信頼区間 $0.65-0.92$) であり、LVEF (C 統計量 0.68 、95%信頼区間 $0.67-0.81$) および BNP (C 統計量 0.60 、95%信頼区間 $0.46-0.73$) よりも優れていた。

【考察】

本研究では、心臓サルコイドーシス患者において TpTe/QT 高値がその後の cAVB、VT/VF、心不全入院、全死亡の複合有害事象、特に VT/VF や SCD と関連していることを明らかにした。その上、TpTe/QT が従来の予後予測因子よりも高精度で有害事象を予測し得ることを示した。この結果から、心臓サルコイドーシス患者における TpTe/QT の測定は正確なリスク層別を可能にし、高リスク患者群に対する注意深い経過観察や突然死予防を目的とした植込み型除細動器など早期の治療介入を行うことで、有害事象発生の抑制につながる可能性があると考えられた。

心臓サルコイドーシス患者における致死性心室性不整脈の年間発症率は他の心筋症と比較しても高いと報告されている。そのため、本症では特に致死性不整脈である VT/VF、SCD のリスク層別が管理上きわめて重要である。これまでに、我々を含む複数の研究グループから心臓サルコイドーシスのリスク層別を試みた研究が報告されている。中でも心臓核磁気共鳴画像 (cardiac magnetic resonance imaging; CMR) におけるガドリニウム遅延造影 (late gadolinium enhancements; LGE) は高い予後層別能を有するが、LGE の測定方法が施設間で統一されていない点、検者間誤差が大きい点が問題点とされている。陽電子放出断層撮影 (positron emission tomography; PET) においては、右心室の ^{18}F -フルオロデオキシグルコースの取り込みが VT/VF や全死亡と関連すると報告されている一方、PET の検査費用は高額であり、検査前に長時間の絶食などを要する複雑な検査である。本研究で着目した TpTe/QT は体表 12 誘導心電図で得られる

情報のみでリスク層別を可能とし、非侵襲的、安価かつ簡便に検査を行うことができる点で臨床的意義が高いと考えられる。

本研究の限界として、まず2施設かつ少数例での検討であることが挙げられる。第二に、除外例が82例(46%)と多く、選択バイアスがかかっている可能性がある。第三に、50例(56%)の患者がLGEの解析を行っておらず、TpTe/QTとLGEの関連を評価出来なかったことである。最後に、植込み型心臓電子機器が装着されていない患者では、常時心電図がモニターされていないことから、不整脈イベントが過小評価されている可能性がある。今後は多施設研究かつより詳細な検討が必要である。

【結論】

心臓サルコイドーシス患者において、免疫抑制療法開始前の心電図検査で得られたTpTe/QT高値は不良な長期予後と関連していた。TpTe/QTは心臓サルコイドーシス患者のリスク層別に有用である可能性が示唆された。

第二章

【背景と目的】

デュシェンヌ型筋ジストロフィー (Duchenne muscular dystrophy; DMD) およびベッカー型筋ジストロフィー (Becker muscular dystrophy; BMD) はジストロフィン遺伝子の変異によって引き起こされるX連鎖劣性遺伝疾患であり、骨格筋の壊死と再生を主病態とする全身疾患である。DMD患者では20歳までに70%以上の患者に、BMD患者では40歳までに70%の患者に左室収縮障害を引き起こすことから重要な予後規定因子とされている。筋強直性ジストロフィー (Myotonic dystrophy; DM) はミオトニンプロテインキナーゼ遺伝子の変異によって引き起こされる常染色体優性遺伝形式の疾患である。DMにおける心臓病変は心房粗動やcAVB、VTといった不整脈の頻度が高いが、左室収縮障害を引き起こすこともある。また、DMDやBMDは患者だけでなく保因者にも同様の心筋病害を認めることが明らかとなっており、保因者の40%程度にCMRで何らかの異常所見を認めることが報告されている。DMD、BMDそしてDMによる心臓病変の検出にはCMRにおけるLGEが早期発見に有用とされているが、びまん性心筋障害の検出感度が劣ることが問題視されている。

CMRのT1 mappingによる心筋細胞外容積分画 (extracellular volume; ECV) は心筋障害の定量的評価が可能な指標であり、びまん性心筋障害の検出感度に優れている。しかしながら、筋ジストロフィー患者およびDMD、BMD保因者においてECVを用いた心筋障害の検出が可能か否かは明らかにされていない。

本研究の目的は筋ジストロフィー患者およびDMD、BMD推定保因者においてCMRのT1 mappingによるECVを用いた心筋障害スクリーニングの有用性を検討することである。

【対象と方法】

本研究は、2019年8月から2020年3月の間に北海道大学病院において筋ジストロフィーにともなう心臓病変の精査目的にCMR検査を施行された患者6名とDMDもしくはBMDの推定保因者5名を対象とした。全症例でCMRを施行し、左室心筋に占めるLGEの割合(%LGE)を定量し、造影前後のnative T1値とヘマトクリット値からECV(%)を算出した。

【結果】

患者背景に関して、患者群は全て男性で年齢中央値は16.0歳(IQR 8.6-34.4歳)、DMDが1例、BMDが3例、DMが1例であった。患者群全6症例のうち、4例でLVEFの低下(<55%)を認めた。LVEF低下症例のうち、LGE陽性症例は3例であった。ECVは5名の患者で上昇を認め、LGEを認めないもののECVが上昇している症例は2例、LVEF低下はないもののECV上昇を認める症例は2例であった。推定保因者群は全て女性で年齢の中央値は46.0歳(IQR 43.0-51.7歳)、3例がDMDの推定保因者、2例がBMDの推定保因者であった。推定保因者群全5例中1例でLVEFの低下(<55%)を認め、同症例はLGE陽性所見を認めた。また、すべての推定保因者でECVの上昇を認め、LVEF低下はないもののECVが上昇している症例も1例認められた。

【考察】

本研究では、筋ジストロフィー患者と推定保因者の両者においてCMRを用いたECV定量評価によるびまん性心筋障害の検出が可能であることを示した。さらに、ECVの上昇はLVEFの低下やLGEの出現に先行して出現することが示唆され、より感度の高い指標である可能性が示された。これらの結果から、ECVの評価は筋ジストロフィー患者そして推定保因者において早期からのリスク層別を可能とし、高リスク患者に対する注意深い経過観察や治療介入を行い、心筋障害進行の抑制に寄与する可能性があると考えられた。

筋ジストロフィー患者では、診断時の心臓病変評価、そして加齢とともに心臓病変の頻度が増えることから定期的なフォローアップを行うことが推奨されている。また、DMD/BMD保因者においても左室収縮障害や左室の線維化が生じることから、息切れや胸痛など心臓に起因する臨床症状が出現した時点で心精査が推奨されている。

治療介入としてはアンジオテンシン変換酵素阻害薬(angiotensin-converting enzyme inhibitor; ACE-I)の有用性が報告されている。ところが、LVEF低下例やLGE陽性例ではACE-Iの治療を開始しても、左室収縮障害の進行は抑制できない可能性も示唆されており、早期診断および治療介入が管理上極めて重要である。

本研究では、患者群6例中5例にECV上昇を認め、推定保因者においては全例でECVの上昇を認めた。特に、LGEが陰性である症例やLVEFの低下を認めない症例においてもECVの上昇を認めることが明らかとなった。したがって、ECVの上昇はLVEF

の低下や LGE の出現に先行した極めて早期の心臓病変を検出している可能性があり、早期診断および治療介入の指標となる可能性が示唆された。

本研究の限界として、単施設かつ少数例での検討であること、そして同一症例における ECV の経時的データがないため ECV と LGE 所見および LVEF の経時的な関連を評価出来なかった点が挙げられる。そのため、筋ジストロフィー患者及び推定保因者の予後に対する ECV の長期的影響を評価するには大規模多施設かつ長期追跡研究が必要である。

【結論】

筋ジストロフィー患者および推定保因者において、ECV は心臓病変の評価に有用であり、より早期の病変を検出できる可能性が示唆された。

略語表

本文および図中で使用した略語は以下の通りである

ACE-I	angiotensin-converting enzyme inhibitor
BMD	Becker muscular dystrophy
BNP	B-type natriuretic peptide
cAVB	complete atrioventricular block
CK	creatinine kinase
CMR	cardiac magnetic resonance imaging
DCM	dilated cardiomyopathy
DM	myotonic dystrophy
DMD	Duchenne muscular dystrophy;
ECV	extracellular volume
ICD	implantable cardioverter defibrillator
IQR	interquartile range
LGE	late gadolinium enhancements
LVEF	left ventricular ejection fraction
MRI	magnetic resonance imaging
NT-pro BNP	N-terminal pro-B-type natriuretic peptide
PET	positron emission tomography
SCD	sudden cardiac death
TpTe	T peak T end
TpTe/QT	T peak T end to QT ratio
VF	ventricular fibrillation
VT	ventricular tachycardia

研究全体の緒言

心筋症は心機能障害を伴う心筋疾患と定義されており、特発性心筋症と主として全身疾患に伴う二次性心筋症に分類されている（図 1）。

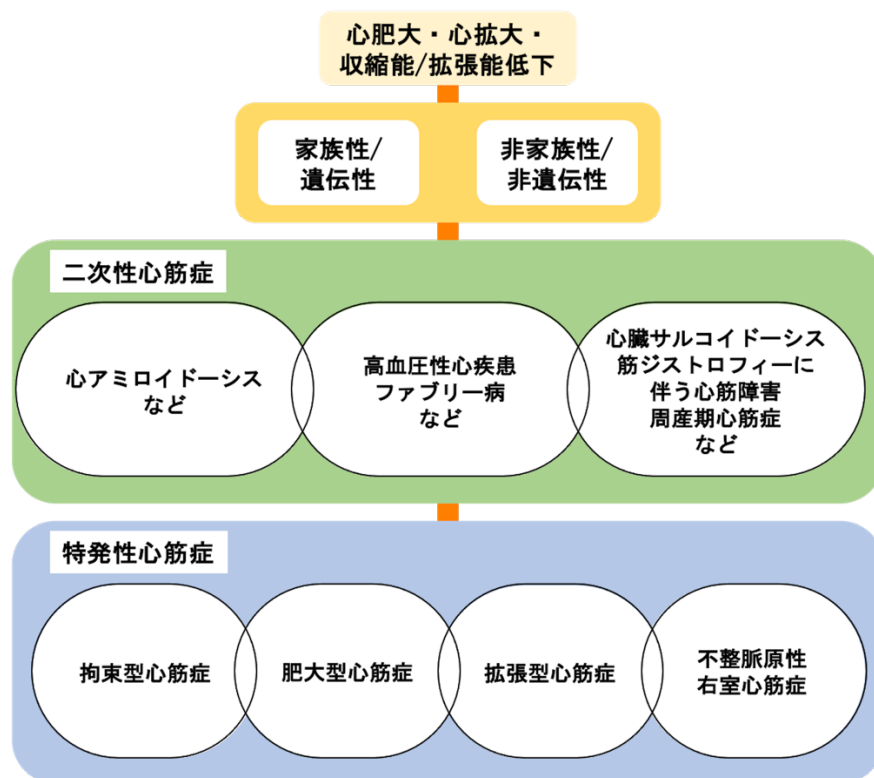


図 1 本邦における心筋症の定義と分類（日本循環器学会 心筋症診療ガイドラインより引用、改変）

心疾患による死亡は悪性新生物について二番目に多いとされており、心筋症は心不全や致死的不整脈などを引き起こす予後不良な疾患群であることから、早期の診断および治療が必要である。しかしながら、二次性心筋症には希少疾患が多く、多数例の検討による病態解明が困難であるため、不明な点が多い。

本研究は二部構成とし、全身疾患に合併する二次性心筋症の中でも希少疾患とされ、また、心臓移植の原因疾患ともなりうる予後不良の二次性心筋症である心臓サルコイドーシスと筋ジストロフィーによる心臓病変に着目して検討を行った。心臓サルコイドーシスは致死的不整脈を高率に合併する二次性心筋症であり、予後改善には致死性不整脈のリスク層別化が非常に重要である。そこで、第一章では致死性不整脈の予後層別化において近年注目を浴びている心電図から得られる新規指標と心臓サルコイドーシスにおける心室性不整脈を含む心血管イベントの関連を検討した。また、筋ジス

トロフィーにおける心臓病変においては、早期に治療介入をすることで予後改善へとつながるため、早期診断が望ましいものの診断に難渋することが課題となっている。診断においては心臓核磁気共鳴画像検査（cardiac magnetic resonance imaging; CMR）の有用性が報告されており、第二部では筋ジストロフィー発症者および保因者において心臓病変を検出する指標として、CMR における新規指標を探索することを目的とした。

第一章

1. 緒言

サルコイドーシスは、主に眼、肺、心臓、皮膚など多臓器病変を伴う原因不明の全身性肉芽腫性疾患である (Iannuzzi et al., 2007; Silverman et al., 1978)。サルコイドーシスの心臓病変の頻度は臨床的には 5%程度の頻度とされているが、剖検例の検討では更に高頻度であることも報告されている (Iwai et al., 1993)。心臓病変の合併は心臓サルコイドーシスと呼ばれ、完全房室ブロック (complete atrioventricular block; cAVB)、心室頻拍 (ventricular tachycardia; VT)、心室細動 (ventricular fibrillation; VF) など、致死性不整脈から突然死を引き起こす可能性があるため、最大の予後規定因子とされている (Iannuzzi et al., 2007, Valeyre D et al., 2014)。また、心臓サルコイドーシスは特発性心筋症や二次性心筋症の中でも致死性心室性不整脈の発症頻度が高いことが報告されている (Takaya et al., 2017) (図 2)。

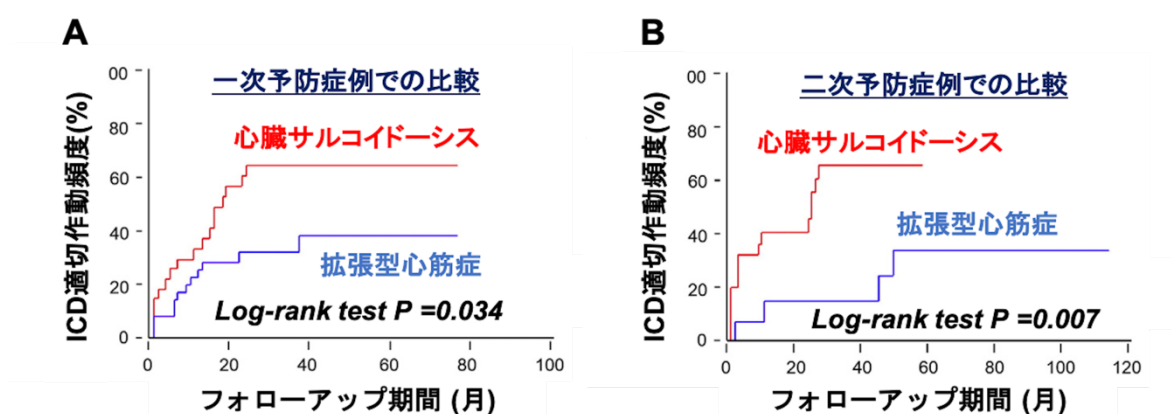


図 2 心臓サルコイドーシス患者と拡張型心筋症患者における植込み型除細動器 (implantable cardioverter defibrillator; ICD) 適切作動 (致死性心室性不整脈に対する作動) 頻度の比較 (A) 一次予防症例での比較 (B) 二次予防症例での比較 (Takaya et al., 2017 より引用、改変)

したがって、心臓サルコイドーシス患者における致死性不整脈発症の正確なリスク層別はその後の適切な治療及び早期介入による予後改善につながるが、明らかにされている予後規定因子は極めて少ない。

体表面心電図検査における T 波の頂点から終点までの時間 (T peak T end; TpTe) は心室筋の貫壁性再分極時間のばらつきを反映していると報告されている。先行研究

では、拡張型心筋症や急性心筋梗塞、肥大型心筋症や、先天性 QT 延長症候群など様々な心疾患において TpTe 延長と心室性不整脈発症の関連が報告されている (図 3)。

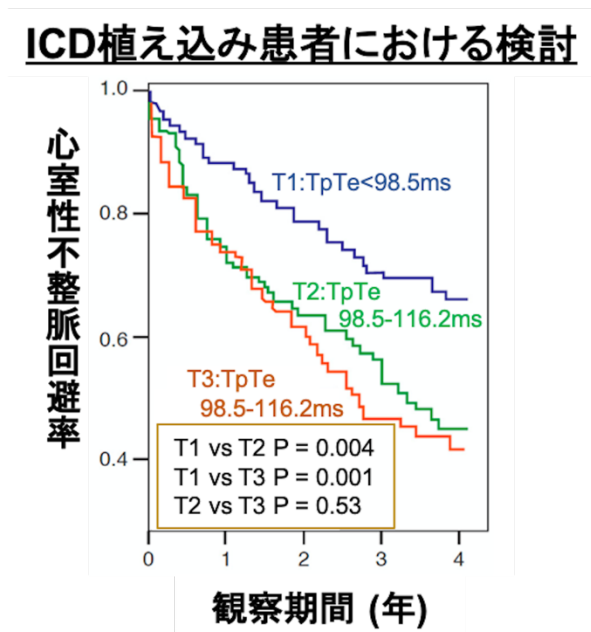


図 3 ICD 植え込み患者における TpTe と心室性不整脈の Kaplan-Meier 解析。TpTe が高値であるほど心室性不整脈の発症頻度が有意に高い (Rosenthal et al., 2015 より引用、改変)

また、TpTe を QT 時間で除した比 (TpTe to QT ratio; TpTe/QT) は徐脈や QT 延長の影響を受けず、脈拍の変動による影響を排除することができるため、リエントリ性不整脈の発症を高精度で予測するマーカーとなる可能性が示唆されている (図 4)。

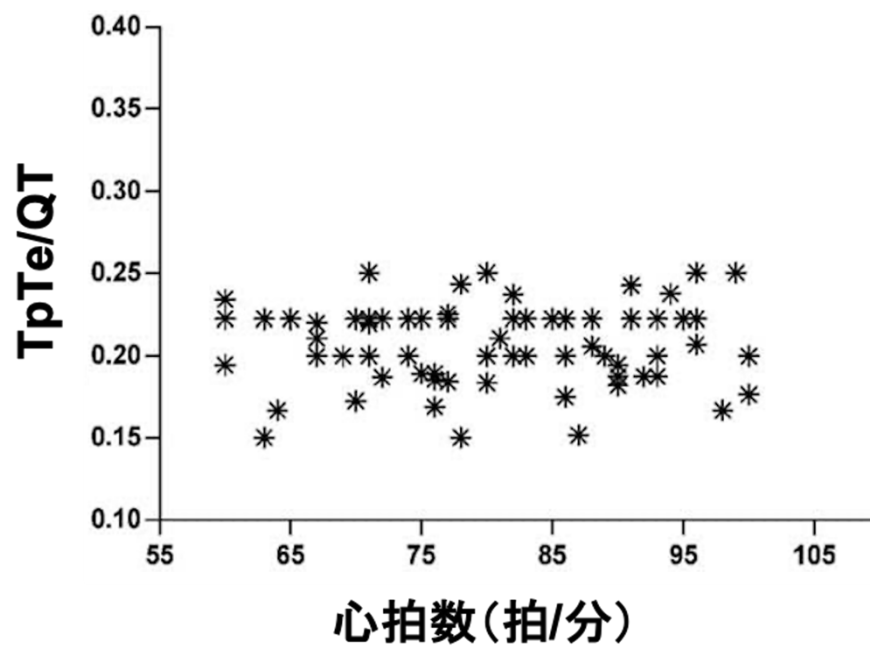


図4 TpTe/QT と心拍数の関連。TpTe/QT は心拍数変動による影響が少ない
(Gupta et al., 2008 より引用、改変)

しかしながら、心臓サルコイドーシスにおける TpTe/QT の予後的意義に関しては明らかにされていない。本研究の目的は、心臓サルコイドーシス患者における TpTe/QT と長期予後の関連について検討することである。

2. 研究方法

2.1. 研究デザイン

本研究は2施設の後ろ向き観察研究であり、北海道大学病院および国立循環器病研究センターに入院のうえ、心臓サルコイドーシスと診断された患者を対象とした。心臓サルコイドーシスの定義は、日本循環器学会「JCS 2016 Guideline on Diagnosis and Treatment of Cardiac Sarcoidosis- Digest Version」の診断基準に合致するものとした (Terasaki et al., 2019.)。本研究計画は北海道大学病院自主臨床研究審査委員会に承認され (自主臨床試験課題名：心臓サルコイドーシスの臨床的および病理的特徴と予後に関する研究—多施設共同後ろ向き研究—[臨床研究番号：自 018-0255])、UMIN 臨床試験登録システムに登録した (UNMIN000036810、UMIN000038139)。本研究はヘルシンキ宣言を遵守した。また、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」より、本研究は人体から採取した資料を用いないことから必ずしもインフォームドコンセントの取得を必要としないため、研究内容の情報を公開した。

2.2. 対象患者

1995年11月から2019年3月の間、北海道大学病院及び国立循環器病研究センターにおいて心臓サルコイドーシスと診断された連続172症例を対象とした (図5)。対象症例のうち、診断時の心電図データが確認できなかった61例、診断時にすでにステロイド治療を受けていた3例、恒久的ペースメーカーやICDを植え込まれていた15例、心臓再同期療法を受けていた3例を除外し、最終的に90例を解析対象とした。

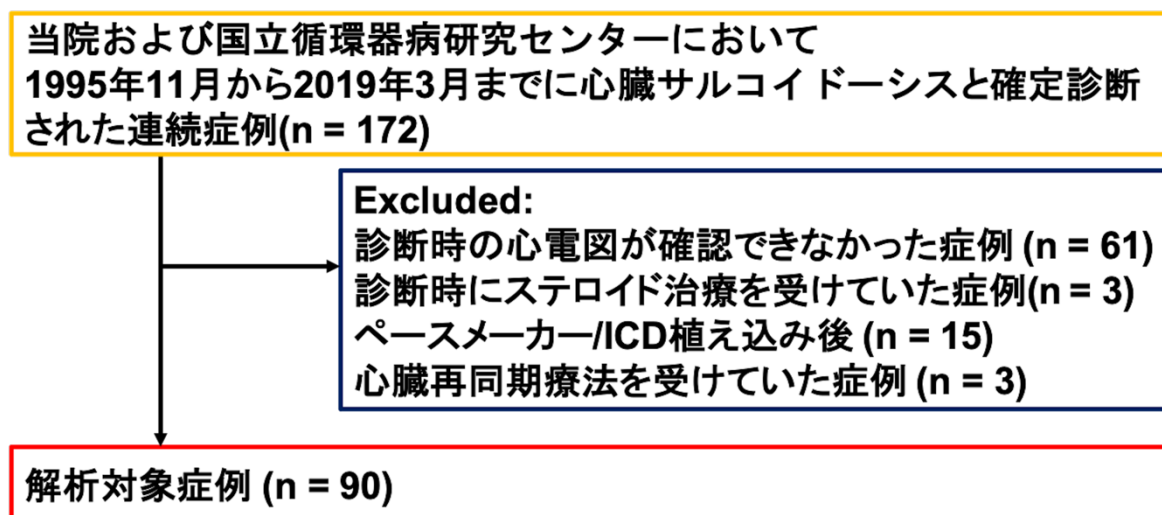


図5 本研究のフローダイアグラム

2.3. 心電図検査

解析対象症例全例で、ステロイド治療前に体表 12 誘導心電図検査が施行された。心電図検査は背臥位かつ安静時に施行し、記録速度は 25 mm/秒、感度は 10 mm/mV で設定した。心電図の各項目の測定に関して、フクダ電子製の心電計で記録された場合は、デジタルソフト (EFS-8800 viewer version 16, フクダ電子) を用いて測定し、日本光電製の心電計で記録された場合はノギスを用いて手動測定した。T 波の終点は T 波の後半成分の最も勾配が急峻な部分の接線と基線の交点を終点とする接線法に基づいて測定した (図 6) (Lepeschkin et al., 1952)。U 波が存在する場合は T 波と U 波の谷の部分を終点とした。誘導は既報に基づいて V5 誘導を使用し、V5 誘導の T 波の振幅が 1.5mm 未満の場合は V4 誘導を使用した (Porthan et al., 2013)。すべての測定は 3 回行い、その平均値を TpTe/QT として解析した。

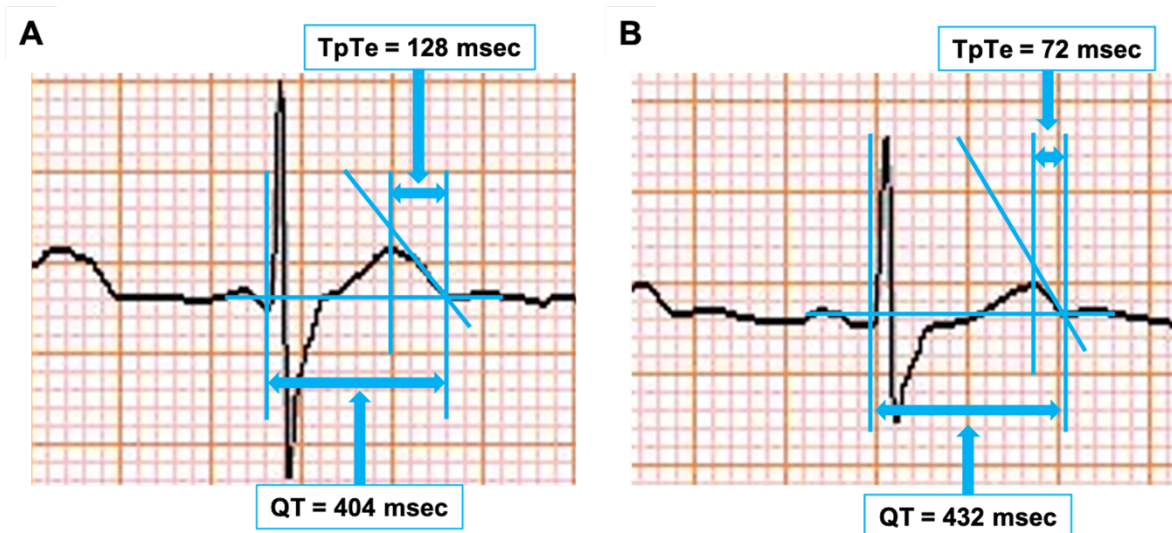


図 6 代表的な心電図所見 (A) TpTe/QT 高値の症例 (B) TpTe/QT 低値の症例

TpTe/QT の検者内および検者間の再現性に関しては、解析対象者から乱数法により無作為に選択された 7 名の症例で評価した。検者内の再現性は、検者 1 (Y. Kobayashi) により、同一症例から 2 回の解析を行うことにより評価した。2 回目の解析は 1 回目に行った解析と同一の心電図を用いて、2 週以上の間隔を空けて実施した。検者間の再現性は、検者 1 と検者 2 (S. Takenaka) の 2 名で評価した。検者 2 は、検者 1 の 1 回目の TpTe/QT 評価結果を伏せられた条件で、同一の心電図データを用いて解析した。検者間および検者内の再現性は、以下の式に示すように、各々 2 組の TpTe/QT 測定値間の絶対差を、2 組の TpTe/QT 測定値の平均で除して算出され、平均パーセント誤差として評価した。

検者内誤差 = $|(\text{検者 1 の 1 回目の測定結果}) - (\text{検者 1 の 2 回目の測定結果})| \div ((\text{検者 1 の 1 回目の測定結果}) + (\text{検者 1 の 2 回目の測定結果})) \times 0.5 \times 100 (\%)$

検者間誤差 = $|(\text{検者 1 の 1 回目の測定結果}) - (\text{検者 2 の測定結果})| \div ((\text{検者 1 の 1 回目の測定結果}) + (\text{検者 2 の測定結果})) \times 0.5 \times 100 (\%)$

2.4 心エコー検査

全例で Vivid E9TM (GE Healthcare, Horton, Norway)、iE33TM (Philips Medical Systems, Andover, USA)、Acuson SC2000 primeTM (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany)、あるいは Aplio ArtidaTM (Canon Medical Systems, Otawara, Japan) を用いて施行し、心尖部長軸二腔像・四腔像から 2 断面ディスク法を用いて左室駆出率 (Left ventricular ejection fraction; LVEF) を算出した。中隔基部菲薄化の有無は、JCS 2016 Guideline on Diagnosis and Treatment of Cardiac Sarcoidosis- Digest Version の基準に合致するものとした (Terasaki et al., 2019)。

心エコー図は十分な経験のある 2 名の観測者 (H. Iwano, S. Tsujinaga) で評価した。

2.5 臨床転帰

主要アウトカムは、cAVB、VT/VF、心不全による入院、および全死亡の複合有害事象とした。VT/VF は、VF、30 秒以上持続した VT、またそれらに対する ICD の適切作動 (電気ショックまたは抗頻拍ペーシング) と定義した。cAVB は恒久的ペースメーカーの植込みを必要とする房室ブロックと定義した。心臓突然死 (sudden cardiac death; SCD) は、「2017 Cardiovascular and Stroke Endpoint Definitions for Clinical Trials」に従って定義した (Hicks et al., 2017)。

2.6 統計学的分析方法

連続変数は正規分布している場合は平均 $\pm$ 標準偏差で表記し、非正規分布の場合は中央値 (四分位範囲, interquartile; IQR) で表記した。TpTe/QT 高値群と低値群との比較は、連続変数については Mann-Whitney U-検定を、二分変数についてはカイ二乗検定を行った。

2 群間での複合有害事象の発生率について、 Kaplan-Meier 法を用いて推定し、ログランク検定で解析を行った。TpTe と TpTe/QT が有害事象に与える影響を評価するために、Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析を行った。多変量解析はステップワイズ法で P 値 0.05 未満を水準とした増加変数法で選択した変数で作成したモデルと、年齢、性別、そして既存の予後予測因子である LVEF で作成したモデルで検討

を行った。TpTe と TpTe/QT は一次従属関係にあるため 4 つのモデルを作成した。多変量解析のそれぞれのモデルの妥当性を検証するために Harrell の C 統計量を算出して評価した。

さらに、TpTe/QT、TpTe、LVEF、血漿 B 型ナトリウム利尿ペプチド (B-type natriuretic peptide ; BNP) に関し、有害事象解析の予測能 (弁別能) を receiver-operating characteristic (ROC) 解析により比較検討した。

すべての検定において、P 値 0.05 未満を統計学的に有意と判断した。全ての統計解析は Stata[®] MP64 version 15 (StataCorp, College Station, TX, USA) を用いて実施した。

3. 研究結果

3.1. 患者背景

表 1 に患者背景を示す。年齢は 63.0 (IQR 52-69) 歳、女性 68 例 (76%)、LVEF は 51 (IQR 38-63) %であった。TpTe/QT の平均値は 0.243 ± 0.056 であった。中央値で分類した TpTe/QT 高値群と低値群の比較においては、高値群は低値群と比べ有意に若年で血漿 BNP 値が低く血清ヘモグロビン値が高かった。LVEF やアンジオテンシン変換酵素 (angiotensin-converting enzyme; ACE)、免疫抑制療法の有無やアミオダロンの内服に関しては有意差を認めなかった。

表 1. 患者背景

変数	全体 (n=90)	TpTe/QT 低値群 < 0.242 (n=45)	TpTe/QT 高値群 ≥ 0.242 (n=45)	P 値
年齢, (歳)	63 (52-69)	66 (60-71)	57 (48-66)	<0.001
女性, n (%)	68 (75.6%)	38 (84.4%)	30 (66.7%)	0.05
Body mass index, kg/m ²	22.7 (20.9-24.8)	22.8 (21.1-25.2)	22.4 (20.8-24.2)	0.35
既往歴				
高血圧, n (%)	24 (26.7%)	13 (28.9%)	11 (24.4%)	0.63
脂質異常症, n (%)	24 (26.7%)	15 (33.3%)	9 (20.0%)	0.15
糖尿病, n (%)	8 (8.9%)	5 (11.1%)	3 (6.7%)	0.46
冠動脈疾患, n (%)	4 (4.4%)	3 (6.7%)	1 (2.2%)	0.31
心室頻拍, n (%)	9 (10.0%)	4 (8.9%)	5 (11.1%)	0.73
心電図検査				
脈拍数, /分	67 ± 14	67 ± 13	67 ± 14	0.58
完全右脚ブロック, n (%)	43 (47.8%)	20 (44.4%)	23 (51.1%)	0.67
左脚前枝ブロック, n (%)	23 (25.6%)	11 (24.4%)	12 (26.7%)	0.91
TpTe, msec	105 (88-120)	92 (76-96)	118 (108-136)	<0.001
QT, msec	438 (404-472)	440 (408-472)	432 (400-468)	0.35

TpTe/QT	0.243 ± 0.056	0.198 ± 0.028	0.288 ± 0.038	<0.001
心エコー検査				
LVEF, %	51 (38-63)	56 (40-66)	49 (37-60)	0.22
左室拡張末期径, mm	49 (44-57)	48 (43-54)	50 (45-58)	0.25
左室収縮末期径, mm	33 (28-45)	31 (26-44)	34 (29-46)	0.20
中隔基部菲薄化, n (%)	34 (38.6%)	15 (34.9%)	19 (42.2%)	0.48
血液生化学検査				
ヘモグロビン, g/dL	13.3 ± 1.5	13.0 ± 1.5	13.6 ± 1.3	0.03
BNP, pg/mL	75 (38-174)	102 (44-323)	55 (16-146)	0.02
アンジオテンシン変換酵素, U/L	15.7 (12.5-20.6)	15.7 (12.5-18.1)	16.2 (12.5-23.5)	0.513
リゾチーム, µg/mL	8.5 ± 3.6	9.0 ± 3.9	8.1 ± 3.5	0.29
可溶性インターロイキン 2 受容体, U/mL	568 (407-736)	488 (359-599)	568 (407-736)	0.081
退院前内服薬				
アンジオテンシン変換酵素 阻害薬もしくはアンジオテ ンシン II 受容体拮抗薬, n (%)	43 (47.8%)	23 (51.1%)	20 (44.4%)	0.53
β 遮断薬, n (%)	40 (44.4%)	24 (53.3%)	16 (35.6%)	0.09
免疫抑制療法, n (%)	71 (78.9%)	32 (71.1%)	39 (86.7%)	0.07
アミオダロン, n (%)	11 (12.2%)	5 (11.1%)	6 (13.3%)	0.75

連続変数は正規分布する場合は平均 ± 標準偏差で、正規分布しない場合は中央値 (IQR) で表記した。カテゴリー変数は患者数 (%) で表記した

BNP, B-type natriuretic peptide; LVEF, left ventricular ejection fraction; TpTe, T peak T end; TpTe/QT, TpTe to QT ratio.

3.2. TpTe と臨床転帰の関連

観察期間内に 21 症例 (2 例 : cAVB、12 例 : VT/VF、4 例 : 心不全による入院、3 例 : 全死亡) で有害事象が発生した。有害事象は TpTe/QT 高値群で有意に高頻度に認め (24% vs. 2%, $P = 0.002$)、有害事象群は非有害事象群と比較して有意に TpTe/QT が高値であった (0.281 ± 0.053 vs 0.231 ± 0.052 , $P < 0.001$) (図 7)。

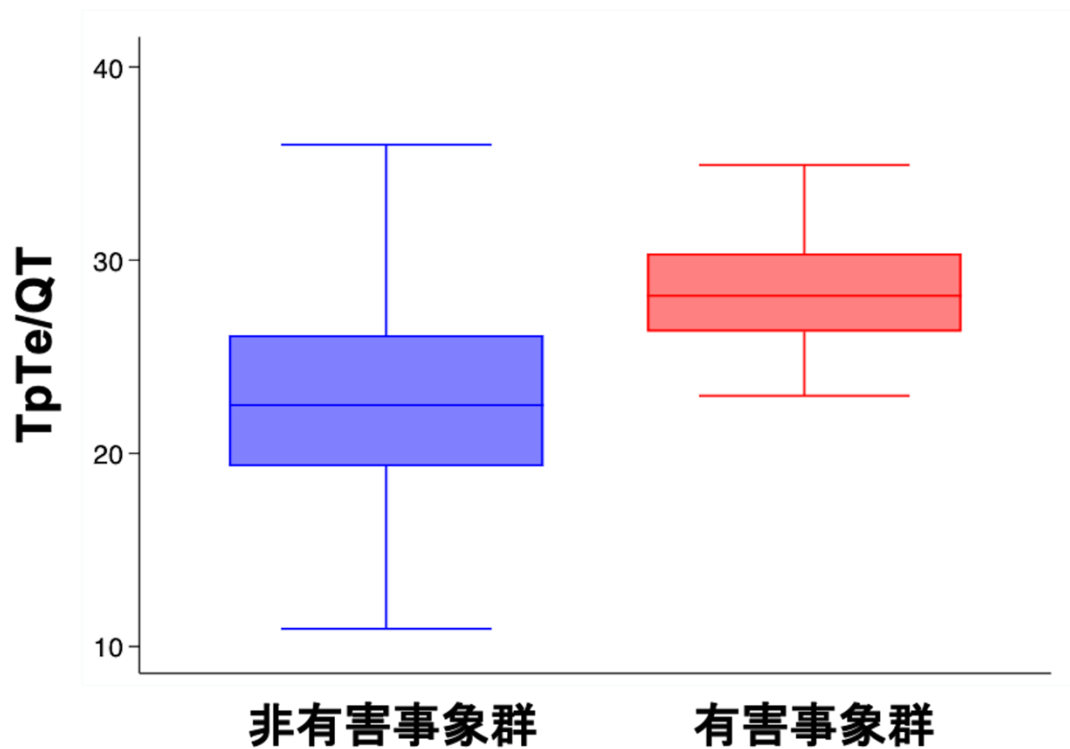


図7 有害事象群と非有害事象群における TpTe/QT 値

生存解析では、TpTe/QT 高値群 (≥ 0.242) は低値群 (< 0.242) と比較して有害事象の発生が有意に高かった (ログランク検定 $P < 0.001$) (図8)。また有害事象の中でも、TpTe/QT 高値群 (≥ 0.242) は低値群 (< 0.242) と比較して VT/VF および SCD の発生が有意に高かった (ログランク検定 $P = 0.002$) (図9)。

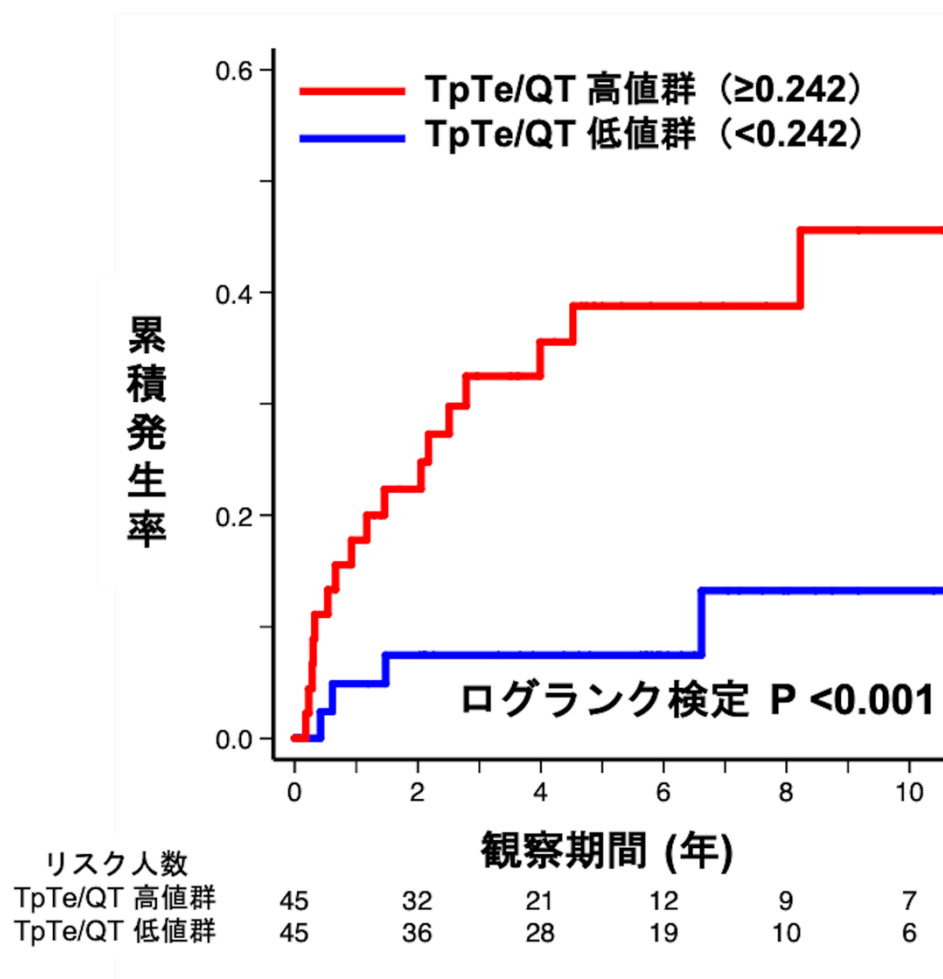


図 8 TpTe/QT と累積有害事象発生率

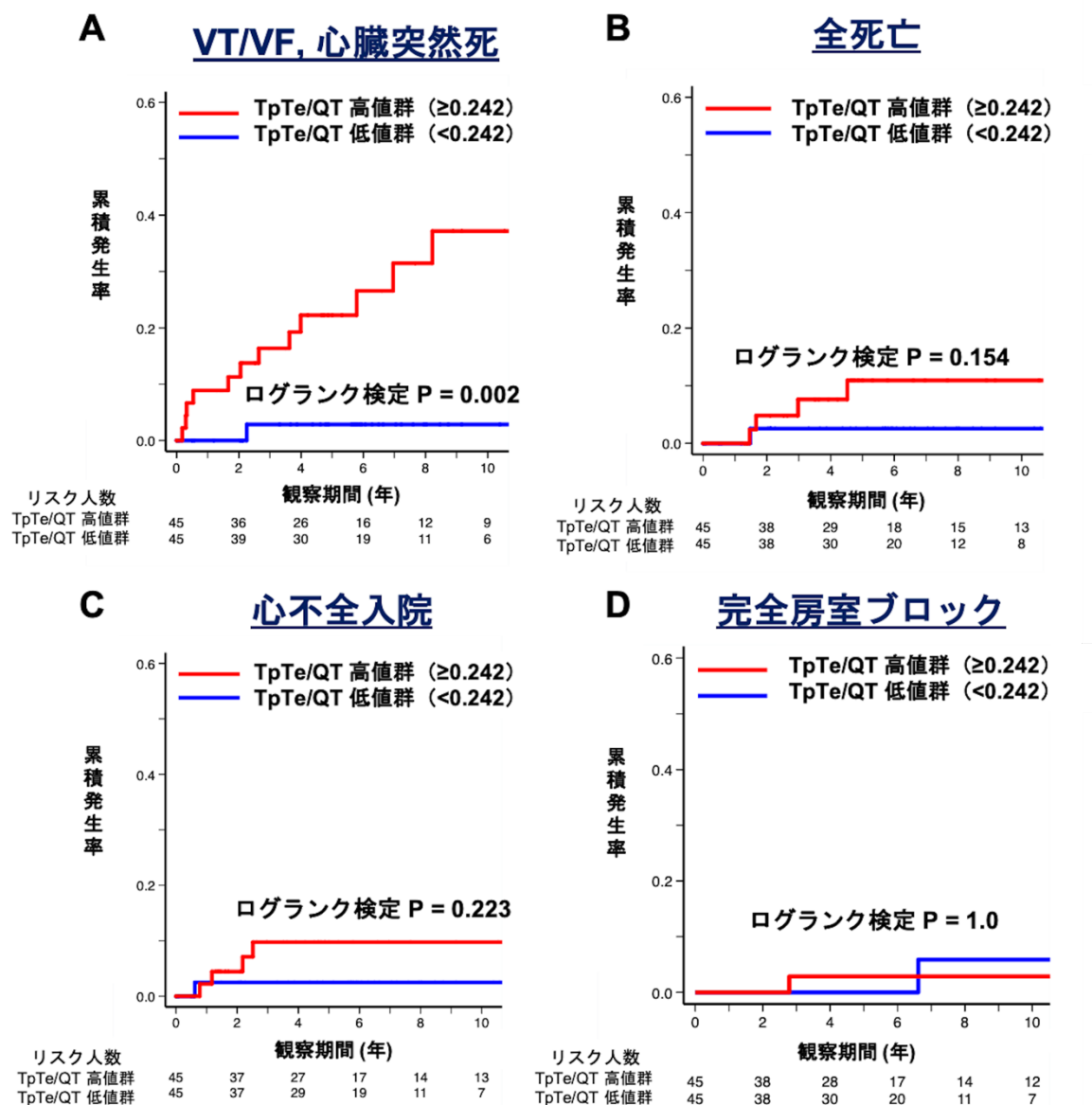


図9 TpTe/QT と有害事象別の累積発生率 (A) VT/VF, SCD (B) 全死亡 (C) 心不全入院 (D) cAVB

Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析では、LVEF、左脚前枝ブロック、ACE で補正後も、TpTe/QT 高値は有害事象発生と有意かつ独立した関連を示した (表 2)。Model 1、Model 2、Model 3、Model 4 の Harrel C 統計量はそれぞれ 0.75、0.76、0.75、0.78 であった。

表 2. Cox 比例ハザードモデル

共変量	単変量解析			多変量解析											
				モデル 1: TpTe/QT			モデル 2: TpTe			モデル 3: TpTe/QT			モデル 4: TpTe		
	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	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	0.99	0.96-1.02	0.63		Not selected			Not selected		1.00	0.97-1.04	0.92	0.98	0.94-1.02	0.43
女性	1.04	0.38-2.87	0.93		Not selected			Not selected		0.85	0.30-2.46	0.76	1.32	0.43-4.09	0.62
LVEF	0.97	0.94-0.996	0.024	0.97	0.94-1.00	0.09		Not selected		0.98	0.95-1.01	0.21	0.99	0.96-1.02	0.41
ヘモグロビン	0.98	0.73-1.31	0.90		Not selected			Not selected							
BNP	1.00	0.998-1.002	0.97		Not selected			Not selected							
アンジオテンシン変換酵素	1.01	0.96-1.08	0.68	1.05	0.99-1.10	0.09	1.05	1.00-1.10	0.04						
左脚前枝ブロック	2.17	0.89-5.25	0.09	2.71	1.02-7.23	0.045		Not selected							
TpTe	1.02	1.01-1.03	<0.001		-		1.02	1.01-1.03	<0.001				1.02	1.00-1.03	0.03
QT	1.01	1.00-1.01	0.02		-			Not selected					1.00	0.99-1.01	1.00
TpTe/QT	1.12	1.04-1.20	0.001	1.11	1.03-1.20	0.008		-		1.09	1.02-1.17	0.01			

モデル 1; TpTe/QT, Stepwise selection, モデル 2; TpTe, Stepwise selection, モデル 3; TpTe/QT, adjusted for clinically important prognostic factors, モデル 4; TpTe adjusted for clinically important prognostic factors

B BNP, B-type natriuretic peptide; LVEF, left ventricular ejection fraction; TpTe, T peak T end; TpTe/QT, TpTe to QT ratio.

3.3.ROC 解析による有害事象予測能（弁別能）の比較

ROC 解析の結果、TpTe/QT、TpTe、LVEF、血漿 BNP の有害事象予測における C 統

計量は、それぞれ 0.78 (95%信頼区間 0.65-0.92)、0.79 (95%信頼区間 0.67-0.92)、0.68 (95%信頼区間 0.56-0.81)、0.60 (95%信頼区間 0.46-0.73) であった (図 10)。TpTe/QT の有害事象予測における最適カットオフ値は、0.268 (感度 71.4 %、特異度 82.6 %) であった。

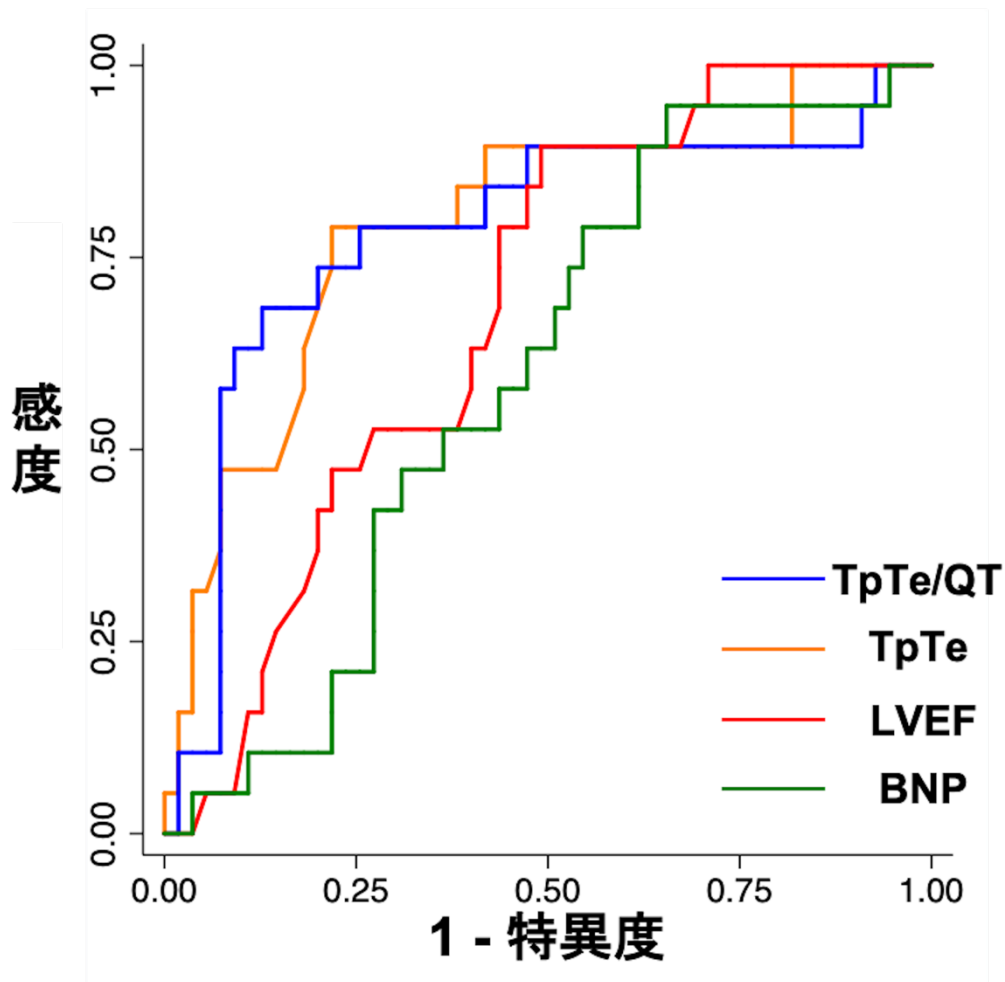


図 10 ROC 解析による TpTe/QT (青線)、TpTe (黄線)、LVEF (赤線)、BNP (緑線) の有害事象予測能。TpTe/QT の有害事象予測における C 統計量は、0.78 (95%信頼区間 0.65-0.92)、TpTe の有害事象予測における C 統計量は、0.79 (95%信頼区間 0.67-0.92) であり、LVEF や BNP より高値を示した。

3.4. 心電図解析の検者内および検者間誤差

TpTe/QT の検者内および検者間の誤差は、それぞれ 4.6 ± 1.2 % および 5.0 ± 1.5 % であった。

4. 考察

4.1. 本研究の特徴、新知見

本研究は、心臓サルコイドーシス患者における TpTe/QT と有害事象の関連を世界で初めて評価した報告である。心臓サルコイドーシス患者において TpTe/QT 高値がその後の cAVB、VT/VF、心不全入院、全死亡の複合有害事象、特に VT/VF や SCD と関連することを明らかにした。その上、TpTe/QT が従来の予後予測因子よりも高精度で有害事象を予測し得ることを示した。これらの知見から、TpTe/QT は心臓サルコイドーシス患者のリスク層別に有用である可能性が示唆された。

4.2. TpTe/QT 上昇の機序と心室性不整脈の関連

TpTe/QT は心室筋の貫壁性再分極時間のばらつきを反映していると報告されている。一般的に、心筋細胞は電氣的に異なる心外膜細胞および心内膜細胞から成り立っていると考えられている (Antzelevitch et al., 2007)。プルキンエ繊維より伝えられた電気刺激は心内膜細胞、心外膜細胞の順に伝導し、脱分極が生ずる。さらに、活動電位持続時間は心内膜細胞と比べ心外膜細胞でより短いことから、心外膜細胞に引き続き心内膜細胞が再分極する (図 11)。この再分極の経壁分散が T 波の後半成分を形成しており、TpTe を形成する。したがって、TpTe の延長は心室筋が電氣的に長時間脆弱かつ不安定であることを意味しており、催不整脈性が増加すると考えられる。これまでに、QT 延長症候群、ブルガダ症候群や急性心筋梗塞、拡張型心筋症など様々な疾患において TpTe と心室性不整脈発症の関連が指摘されている (Tse et al., 2017; Panikkath et al., 2011)。

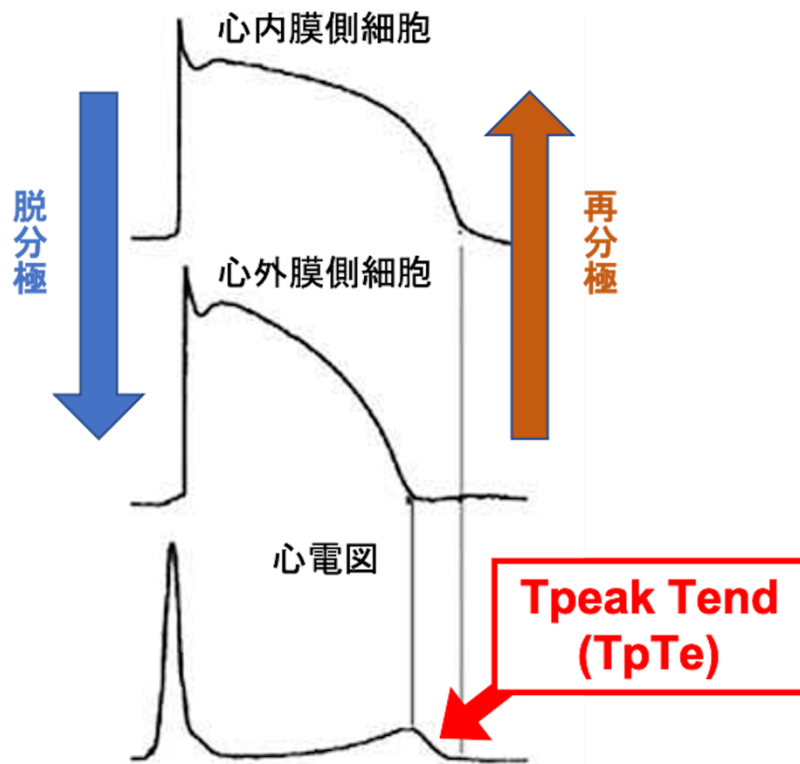


図 11 心電図と心室筋細胞膜電位の関連 (Antzelevitch et al., 2007 より引用、改変)

4.3. 心臓サルコイドーシスにおける不整脈の原因

心臓サルコイドーシスの病因は未解明であるが、何らかの抗原により活性化された T 細胞が炎症を惹起して類上皮細胞肉芽腫を形成すると考えられている (Asakawa et al., 2017)。類上皮細胞肉芽腫による活動性炎症が持続した結果、心筋組織の線維化が引き起こされ、不整脈基質が形成される可能性が示唆されている。Muser らは CMR、PET、電気生理学的検査を施行された心臓サルコイドーシス患者において、不整脈基質となる部位は PET における活動性炎症所見に乏しい一方、CMR における LGE がより顕著であったと報告している (Muser et al., 2018)。したがって、心臓サルコイドーシスにおける不整脈には活動性炎症よりもむしろ心筋線維化による不整脈基質の形成が重要な役割を果たしている可能性が高いと考えられる。また、肥大型心筋症においては、TpTe の延長と心臓の線維化が関連しているという報告もあり (Scott et al., 2013)、TpTe の延長は心筋線維化を反映し、致死性心室性不整脈イベントと関連している可能性が考えられる。

4.4. 心臓サルコイドーシス患者における TpTe/QT の有用性

これまでに心臓サルコイドーシスの予後リスク層別に関する研究が多数報告されている。Coleman らは、760 例の心臓サルコイドーシス患者において、CMR における LGE と予後に関するメタ解析を報告した (Coleman et al., 2017)。結果、LGE を有する患者に関して、LVEF が保たれている場合 ($\geq 50\%$)、LGE 陽性所見は VT/VF や全死亡との有意な関連を認めたが (オッズ比 19.4、95%信頼区間 7.6-49.6)、LVEF が低下している場合 ($< 50\%$)、LGE 陽性所見は VT/VF や全死亡と有意に関連しなかった (オッズ比 2.2、95%信頼区間 0.5-8.8)。したがって、CMR における LGE は、LVEF が保たれている心臓サルコイドーシス患者の予後リスク層別に有用である可能性が示唆された。一方で、LGE はその測定方法が統一されていない点や、検者間誤差が大きいことが弱点として挙げられている。PET に関しては、右心室における活動性炎症が有意に VT/VF や全死亡との関連を認めることが報告されている (Blankstein et al., 2014)。しかしながら PET は高額検査であり、偽陽性を避けるための長時間絶食が必要になるなど、いくつか難点が指摘されている。

本研究で着目した TpTe/QT は非侵襲的に評価可能な指標であり、測定や解析に特別なトレーニングを必要としない。また、CMR や PET のように造影剤や検査前処置も要さず、安価かつ簡便に評価が可能な指標という点で臨床的意義は高いと考えられる。

4.5. 本研究の限界

本研究の限界として、まず 2 施設かつ少数例での検討であることが挙げられる。そのため、得られた知見の一般化・陰性所見の検出力に限界が生じうると考えられる。第二に、除外例が 82 例 (46%) と多く、選択バイアスがかかっている可能性がある。第三に、50 例 (56%) の患者が LGE の解析を行っておらず、TpTe/QT と LGE の関連を評価することができなかったことである。第 4 に本研究は後ろ向き観察研究で追跡期間も長いため、追跡期間中の年代の変化に伴う治療の変化や、追跡期間中の薬物介入の変化が結果に影響を及ぼした可能性がある。最後に、植込み型心臓電子機器が入っていない患者においては、常時心電図モニターがされていないため、不整脈イベントが過小評価された可能性がある。今後は多施設研究かつより詳細な検討が必要である。

5. 総括及び結論

本研究から得られた新知見

- 心臓サルコイドーシス患者における体表面12誘導心電図から測定されたTpTe/QTと長期予後の関連を世界で初めて評価した。
- 心臓サルコイドーシス患者において、TpTe/QTは有意かつ独立して有害事象と関連しており、特に致死性不整脈と心臓突然死との強い関連を認めた。
- TpTe/QTは心臓サルコイドーシス患者において予後リスク層別に有用である可能性が示唆された。

新知見の意義

心臓サルコイドーシスは特発性心筋症や他の二次性心筋症と比べ、致死性心室性不整脈の発生頻度が高いことから、突然死の予測とICDによる予防が診療上極めて重要である。

本研究では、TpTe/QTが複合有害事象、特にVT/VFとSCDの予測に有用であることが示唆され、非侵襲的かつ簡便に心臓サルコイドーシス患者におけるリスク推定に寄与できる可能性がある。

今後の課題と研究展開

本研究ではCMRやPETに関するデータ欠損が多かったことから、TpTe/QTと心筋組織線維化や活動性炎症との関連に関して十分な検討を行うことが出来なかった。また、登録症例数やイベント発生数も少なかったため、統計学的検出力が不足していた。加えて、免疫抑制療法開始後の心電図データの欠損が多く、免疫抑制療法開始前後のTpTe/QT指標の変化に関しても十分な検討を行うことが出来なかった。今後これらの検討を行うべく、現在前向きに症例登録を継続している。

第二章

1. 緒言

デュシェンヌ型筋ジストロフィー（Duchenne muscular dystrophy; DMD）およびベッカー型筋ジストロフィー（Becker muscular dystrophy; BMD）はジストロフィン遺伝子の変異によって引き起こされる X 連鎖劣性遺伝疾患であり、骨格筋の壊死と再生を主な病態とする全身疾患である。DMD 患者はおよそ 10 歳までに 60% が体表 12 誘導心電図検査の PQ 時間、QT 時間の延長など心臓前病変の出現を認め、18 歳までに 90% 以上が前病変を含めた cAVB や LVEF 低下といった心臓病変の出現を認めると報告されており、心臓病変の合併は重要な予後規定因子とされている（Nigro et al., 1990）（表 3）。

表 3. DMD における心臓病変の頻度

年齢	患者数	心臓病変の種類					心臓病変を発症した患者総数
		なし	前病変	DCM	HCM	伝導障害	
6 歳未満	27	20 (74%)	7 (26%)	0	0	0	7 (26%)
6 – 10 歳	78	30 (38.5%)	48 (61.5%)	0	0	0	48 (61.5%)
10 – 14 歳	101	19 (18.8%)	42 (41.6%)	26 (25.7%)	5 (4.9%)	9 (8.9%)	82 (81.1%)
14 – 18 歳	75	4 (5.3%)	22 (28.9%)	34 (44.7%)	6 (7.9%)	10 (13.1%)	72 (94.7%)
18 歳以上	46	0	1 (2.2%)	33 (71.7%)	12 (26.1%)	0	46 (100%)
総数	328	73 (22.2%)	120 (36.6%)	93 (28.3%)	23 (7.0%)	19 (5.8%)	255 (77.7%)

DCM, dilated cardiomyopathy; DMD, Duchenne muscular dystrophy; HCM, hypertrophic cardiomyopathy

（Nigro et al., 1990 より引用、改変）

一方、BMD は DMD に比して筋力低下が軽度で表現型も多彩とされている疾患である。また、心臓病変の進行は緩徐であり、16 歳未満で心臓病変を認めることは少ない

が (Connuck et al., 2008)、40 歳までに 70%以上の患者に心臓病変を認めるとされている (Nigro et al., 1995) (表 4)。

表 4. BMD における心臓病変の頻度

年齢	患者数	心臓病変の種類						心臓病変を発症した患者総数
		なし	前病変	DCM	HCM	不整脈	分類不能	
20 歳未満	18	2 (11.1%)	8 (44.4%)	3 (16.6%)	1 (5.5%)	1 (5.5%)	3 (16.6%)	8 (44.4%)
20–30 歳	19	2 (10.5%)	4 (21.0%)	10 (52.6%)	0	2 (10.5%)	1 (5.2%)	13 (68.4%)
30–40 歳	20	0	5 (25.0%)	8 (40.0%)	0	1 (5.0%)	6 (30.0%)	15 (75.0%)
40 歳以上	11	0	2 (18.2%)	6 (54.5%)	2 (18.2%)	1 (9.1%)	0	9 (81.8%)
総数	68	4 (5.8%)	19 (27.9%)	27 (39.7%)	3 (4.4%)	5 (7.3%)	10 (14.7%)	45 (66.2%)

BMD, Becker muscular dystrophy; DCM, dilated cardiomyopathy; HCM, hypertrophic cardiomyopathy

(Nigro et al., 1995 より引用、改変)

また、DMD や BMD は X 連鎖劣性保因者にも同様の心臓病変を認めることが報告されている。実際、DMD 保因者の 65%に CMR における LGE 陽性所見を、20%に左室収縮能の低下 (LVEF<55%) を認めた。一方、BMD 保因者の 19%に LGE 陽性所見、6%に左室収縮能の低下を認めたと報告されている (Florian et al., 2016) (表 5)。

表 5. DMD/BMD 保因者における心臓病変の頻度

	全患者 (n = 36)	DMD 保因者 (n = 20)	BMD 保因者 (n = 16)
年齢, 歳	44 ± 14	40 ± 14	50 ± 16
筋症状, n (%)	4 (11)	2 (10)	2 (13)
心症状, n (%)	7 (19)	3 (15)	4 (25)
CK 上昇, n (%)	18 (50)	13 (65)	5 (31)
トロポニン上昇, n (%)	1 (3)	1 (5)	0 (0)
LVEF, %	64 ± 9	62 ± 8	68 ± 9
LVEF <55%, n (%)	5 (14)	4 (20)	1 (6)
RVEF, %	56 ± 9	53 ± 8	59 ± 10
RVEF <45%, n (%)	3 (8)	3 (15)	0 (0)
LGE 陽性, n (%)	16 (44)	13 (65)	3 (19)
CMR での異常所見, n (%)	16 (44)	13 (65)	3 (19)

BMD, Becker muscular dystrophy; CK, serum creatinine kinase level; CMR, cardiac magnetic resonance imaging; DMD, Duchenne muscular dystrophy; LVEF, left ventricular ejection fraction; RVEF, right ventricular ejection fraction.

(Florian et al., 2016 より引用、改変)

筋強直性ジストロフィー (myotonic dystrophy; DM) はミオトニプロテインキナーゼ遺伝子の変異によって引き起こされる常染色体優性遺伝形式の疾患である。DM 患者における心臓病変は cAVB や上室性頻拍、VT など不整脈の頻度が高いが、左室収縮障害を引き起こすこともあるとされ、DM 患者の心臓病変の標準化罹患比は 6.9 と報告されている (Lund et al., 2014) (図 12)。

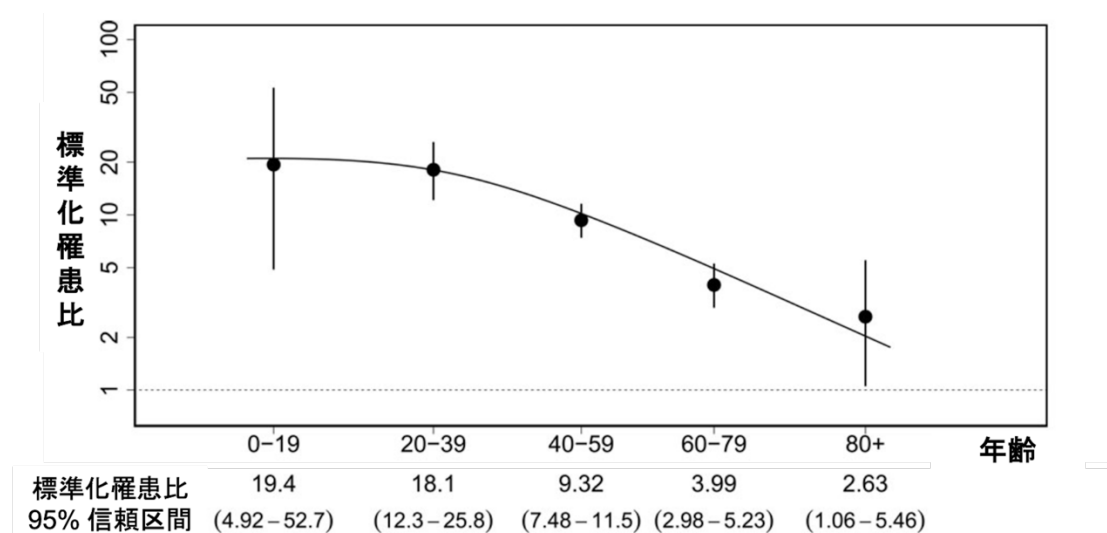


図 12 MD における心臓病変の標準化罹患比（Lund et al., 2014 より引用、改変）

DMD、BMD、DM 患者や DMD、BMD 保因者における心臓病変のスクリーニングには CMR における LGE の有用性が報告されている（Feingold et al., 2017; Florian et al., 2016）。CMR の LGE 所見は、左室下側壁の心外膜および中層から進展する造影パターンが特徴的とされているが、LGE は心筋の正常部位を対照として病変部位を検出する相対的指標であるため、びまん性心筋障害の検出感度に劣るという問題がある。そのため、びまん性心筋障害を有する症例においては、CMR の T1 mapping による心筋細胞外容積分画（extracellular volume; ECV）の評価が有用である。ECV は細胞外マトリックスを定量評価した指標であり、心筋線維化を反映した定量的指標であるため、びまん性心筋線維化の非侵襲的評価指標として最も高精度であると考えられている（Florian et al., 2014）。しかしながら、筋ジストロフィー患者および DMD、BMD 推定保因者において ECV を用いた心筋障害の検出が可能か否かは明らかにされていない。

本研究の目的は筋ジストロフィー患者および DMD、BMD 推定保因者において CMR の T1 mapping による ECV を用いた心筋障害スクリーニングの有用性を検討することである。

2. 研究方法

2.1. 研究デザイン

本研究は単施設の前向き観察研究であり、2019年8月から2020年3月の間に北海道大学病院において、筋ジストロフィーの診断で受診した患者および、DMD、BMDの推定保因者である者を対象とした。本研究計画は北海道大学病院自主臨床研究審査委員会に承認され（自主臨床試験課題名：筋ジストロフィーにおける心筋障害の心臓MRIを用いた包括的評価法の確立 [臨床研究番号：自 018-0287]）、UMIN 臨床試験登録システムに登録した（UMIN000037608）。本研究はヘルシンキ宣言を遵守し、18歳以上の参加者は全員十分な説明の後に参加者本人の自由意思に伴う文書による承諾を得た。18歳未満の参加者においては各参加者の親または後見人に十分な説明の後に自由意思に伴う文書による承諾を得た。

2.2. 対象患者

表6の組入基準に示すように、患者群は2019年8月から2020年3月の間、北海道大学病院において筋ジストロフィーと確定診断され、CMRを施行した患者6例を対象とした。推定保因者群は2019年8月から2020年3月の間、20歳以上の女性でDMDおよびBMDと確定診断された第一親等の男性の親族が居る者5例を対象とした。

表 6. 本研究における組入基準

患者群	
	1. 身体所見、ジストロフィン遺伝子解析、筋生検、家族歴から筋ジストロフィーの確定診断
	2. 6歳以上
	3. 臨床的にCMR検査を必要とし、施行された
推定保因者群	
	1. 20歳以上の女性
	2. DMD、BMDと確定診断された第一親等の男性の親族が居る
除外基準	
	1. 推算糸球体濾過量 < 30 mL/min/1.73m ²
	2. CMRが施行不可能

BMD, Becker muscular dystrophy; CMR, cardiac magnetic resonance imaging; DMD, Duchenne muscular dystrophy.

2.3. CMR 撮像

すべての CMR は 3.0 テスラ MRI 装置である Acieva TX (Philips Medical, Systems, Best, the Netherlands) を用いて、32 チャンネル SENSE トルソカーディアックコイルを使用し撮像した。心電図同期化、複数回の息止め下に cine 画像を balanced steady-state free precession pulse 法で撮像した。撮像パラメーターは以下の通りである。

- **Field of view, 380 mm**
- **Repetition time, 2.8 msec**
- **Echo time, 1.38 msec**
- **Flip angle, 60°**
- **Slice thickness, 10 mm**
- **Acquisition matrix, 192 × 164 pixels**
- **Sensitivity encoding parallel imaging factor, 2.5**

LGE 画像は 0.1mmol/kg のガドブトロール (Gadovist; Bayer Yakuhin, Osaka, Japan) を経静脈的に投与し、10-15 分後に inversion-recovery 法を付加した fast-field echo 法により撮像を行った。撮像パラメーターは以下の通りである。

- **Spectral presaturation with inversion recovery for fat suppression**
- **Field of view, 400 mm**
- **Repetition time, 3.4 msec**
- **Echo time, 1.04 msec**
- **Flip angle, 15°**
- **Slice thickness, 5 mm with no gap;**
- **Inversion time, 250–290 msec**
Inversion time は Look-Locker sequence を用いて正常心筋が無信号となるタイミングとして設定された
- **Acquisition matrix, 224 × 96 pixels;**
- **Sensitivity encoding parallel imaging factor, 2**

CMR の代表的所見を図 13 に示す。

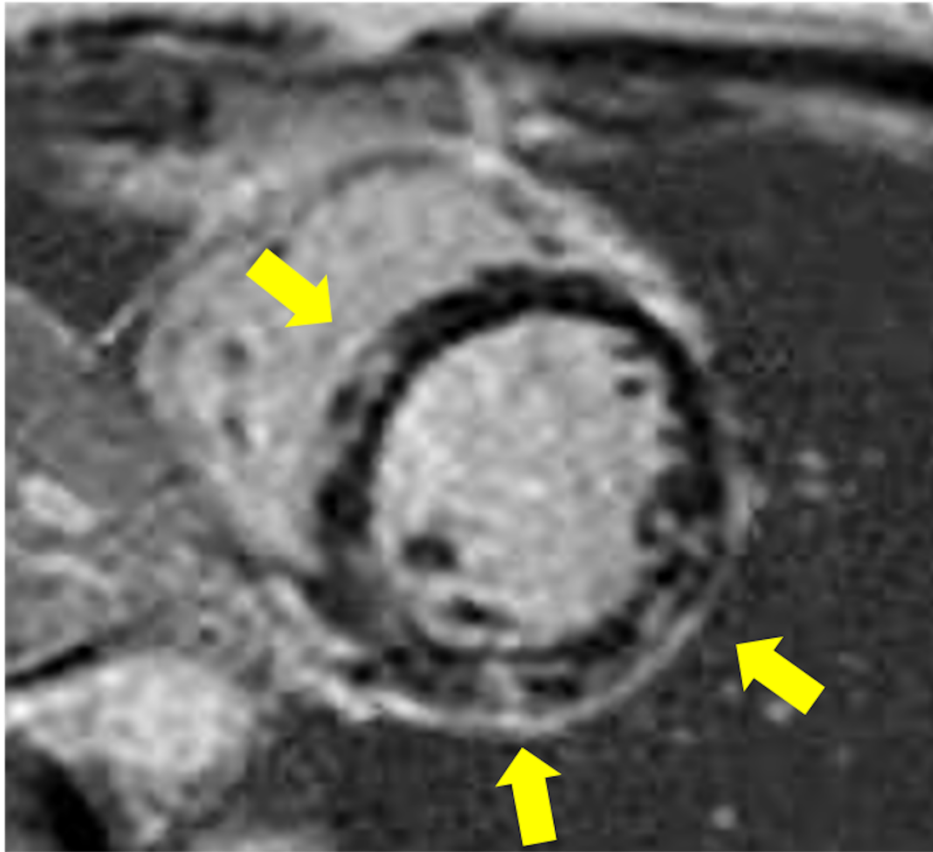


図 13 代表的な CMR 所見。心外膜から中層にかけて LGE を認める（黄矢印）。

2.4. CMR 解析

CMR 画像の解析には専用のソフトウェア Ziostation (Ziosoft, Tokyo, Japan) を用いた。短軸 cine 画像より左室心筋重量、容積、左室駆出率を測定した。LGE 画像は独立した 2 名の検者、検者 1 (N. Oyama-Manabe) と検者 2 (K. Koyanagawa) によって評価を行った。評価の異なる場合の決定は合議により行った。左室における LGE の範囲 (%LGE) は左室の質量のうち、正常心筋の平均値から 5 標準偏差の閾値を超える質量の割合で定量化した。ECV の解析は、下記の計算式を用いた。

$$ECV = (1 - \text{ヘマトクリット値}) \times \left| \left(\frac{1}{\text{造影後の心筋 T1 値}} - \frac{1}{\text{造影前の心筋 T1 値}} \right) \right| \div \left(\frac{1}{\text{造影後の血液 T1 値}} - \frac{1}{\text{造影前の血液 T1 値}} \right) \times 100$$

ECV の基準値は既報に基づき設定した。具体的には健常対象者の ECV 値の平均値 + 2SD である、男性で ECV > 29.5%、女性で ECV > 35.2% を ECV の上昇と定義した (Roy et al., 2017) (図 14)。

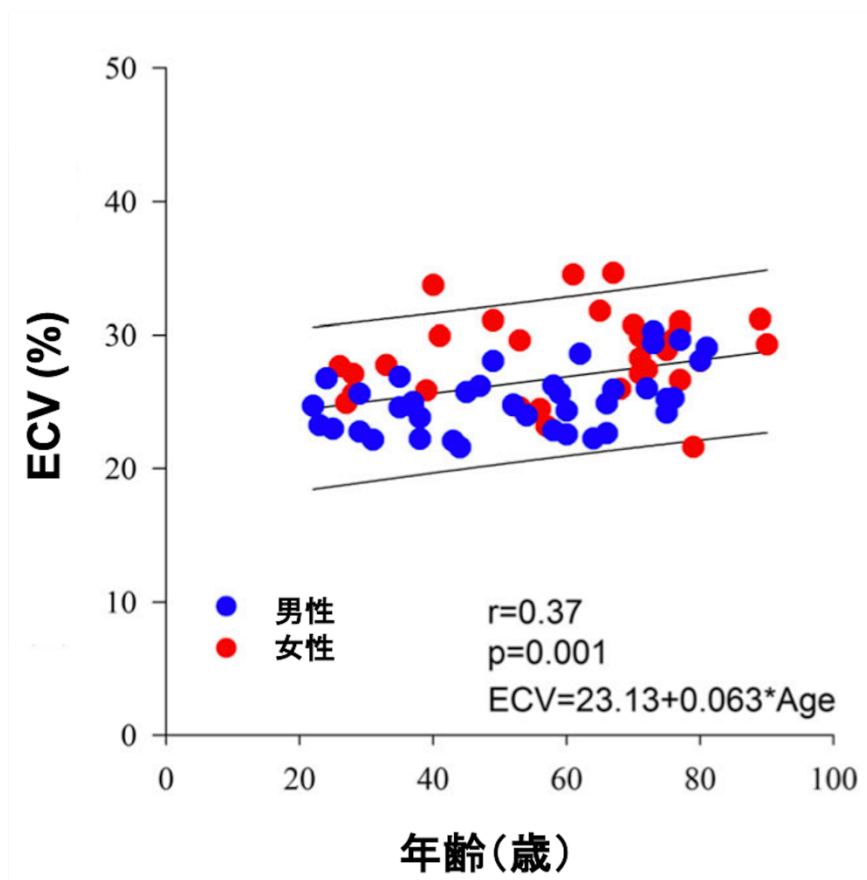


図 14 健常者（平均年齢 55 歳）における ECV 値（Roy et al., 2017 より引用、改変）

3. 研究結果

3.1. 患者群の背景と CMR 結果

表 7 に患者群の背景および図 15 に CMR 所見を示す。

患者群は全て男性で、年齢の中央値は 16.0 歳 (IQR 8.6-34.4 歳)、DMD が 1 例、BMD が 3 例、DM が 1 例であった。患者群全 6 症例のうち、4 例で LVEF の低下 (<55%) を認め、LVEF 低下症例のうち、LGE 陽性は 3 例、LGE 陰性は 1 例であった。ECV は 5 名の患者で上昇を認め、うち 1 例は LGE 陰性かつ LVEF 低下を認めず、1 例は LGE 陽性かつ LVEF の低下を認めなかった。残りの 3 例は LVEF 低下を認めたが、うち 1 例は LGE 陰性、2 例は LGE 陽性であった。

血液検査所見に関しては、6 例中 5 例で筋逸脱酵素 (creatinine kinase; CK) の上昇を認め、6 例中 5 例でトロポニン T の上昇を認めた。

表 7. 患者群の背景

変数	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	症例 5	症例 6
年齢 歳	8.6	13.3	13.7	18.3	20.1	34.4
性別	男性	男性	男性	男性	男性	男性
筋ジストロフィーの種類	デュシェンヌ	デュシェンヌ	ベッカー	ベッカー	筋緊張性	ベッカー
BMI	15.5	16.3	17.8	23.8	17.9	21.7
内服薬	なし	エナラプリル 10 mg/日 ステロイド	エナラプリル 10 mg/日	エナラプリル 10 mg/日 ビソプロロール 1.25 mg/日	エナラプリル 10 mg/日 カルベジロール 5 mg/日	なし
血液検査						
CK, IU/L	6509	2739	1430	2158	240	328
NT-proBNP, pg/mL	189	80	NA ※2	302	26	7
トロポニン T, ng/mL	0.059	0.115	0.024	0.073	0.046	0.005
ヘマトクリット, %	40.8	40.8	38.0	40.8	47.9	47.5
CMR						
LVEF, %	57.6	54.0	56.5	31.8	46.4	53.7
LVEDVI, mL/m ²	53.5	50.5	49.4	115.0	68.9	53.9
LVESVI, mL/m ²	22.7	23.2	21.5	78.4	37.0	25.0
LV mass, g	23.7	36.8	30.9	79.3	33.4	44.8
LVMI, g/m ²	26.7	32.6	23.7	46.7	21.2	27.2
%LGE, % of LV mass	NA ※1	6.8	6.2	14.6	0	5.3
Native T1 値, ms						
基部 (mean)	1292	1326	1325	1316	1279	1195
中部 (mean)	1276	1377	1300	1264	1240	1207
心尖部 (mean)	1354	1480	1315	1452	1357	1297
ECV, %	32.3	39.7	37.0	43.8	32.6	27.6

CMR, cardiovascular magnetic resonance; ECV, extracellular volume fraction; LGE, late gadolinium enhancement; LV, left ventricular; LVEDVI, left ventricular end-diastolic volume index; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVESVI, left ventricular end-

systolic volume index; LVMI, left ventricular mass index; NA, not available, NT-proBNP, N-terminal pro-B natriuretic peptide.

※1 画質不良のため LGE の定量解析が不可能であった。

※2 血漿 B-type natriuretic peptide は 7.3 pg/mL であった。

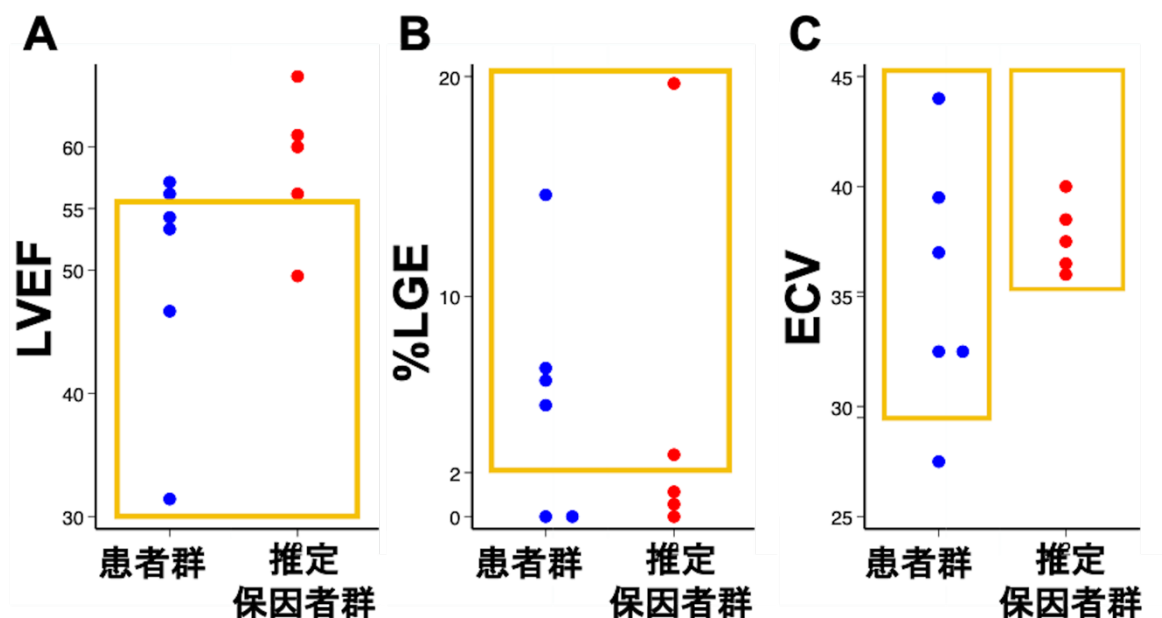


図 15 患者群および推定保因者群における CMR 所見 (A) LVEF (B) %LGE (C) ECV

3.2. 推定保因者群の背景と CMR 結果

表 8 に推定保因者群の背景および図 15 に CMR 所見を示す。

推定保因者群は全て女性で、年齢の中央値は 46.0 歳 (IQR 43.0-51.7 歳)、3 例が DMD の推定保因者、2 例が BMD の推定保因者であった。推定保因者群全 5 例中 1 例に LVEF の低下 (<55%) と LGE 陽性所見を認めた。また、LVEF 低下がないものの LGE 陽性である症例も 1 例認めた。また、推定保因者群の全例で ECV の上昇を認めた。血液検査所見に関して、CK 上昇、トロポニン T の上昇を伴う症例は認めなかった。

表 8. 推定保因者群の背景

変数	症例 7	症例 8	症例 9	症例 10	症例 11
年齢 歳	43.0	44.4	46.0	46.5	51.7
性別	女性	女性	女性	女性	女性
筋ジストロフィーの 種類	ベッカー	デュシェンヌ	デュシェンヌ	ベッカー	デュシェンヌ
BMI	20.8	19.5	21.8	19.9	21.3
内服薬	なし	なし	なし	なし	なし
血液検査					
CK, IU/L	66	76	192	71	93
NT-proBNP, pg/mL	99	47	67	39	51
トロポニン T, ng/mL	≤0.014	≤0.014	≤0.014	≤0.014	≤0.014
ヘマトクリット, %	37.5	40.2	40.6	42.6	38.8
CMR					
LVEF, %	56.2	61.0	49.6	60.3	65.3
LVEDVI, mL/m ²	51.1	65.7	62.5	58.6	54.0
LVESVI, mL/m ²	22.3	25.6	31.5	23.3	18.7
LV mass, g	37.6	28.7	39.9	29.8	53.0
LVMI, g/m ²	26.5	19.4	26.4	18.3	33.3
%LGE, % of LV mass	0	2.6	19.8	0.5	1.2
Native T1 値, ms					
基部 (mean)	1269	1306	1293	1267	1259
中部 (mean)	1336	1341	1334	1330	1269
心尖部 (mean)	1312	1408	1341	1407	1287
ECV, %	38.7	39.8	36.1	37.4	36.7

CMR, cardiovascular magnetic resonance; ECV, extracellular volume fraction; LGE, late gadolinium enhancement; LV, left ventricular; LVEDVI, left ventricular end-diastolic volume index; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVESVI, left ventricular end-systolic volume index; LVMI, left ventricular mass index; NT-proBNP, N-terminal pro-B natriuretic peptide.

4. 考察

4.1. 本研究の特徴、意義、新知見

本研究は、筋ジストロフィー患者および筋ジストロフィー推定保因者における CMR を用いた ECV 定量評価による心臓病変スクリーニングの有用性を世界で初めて評価した報告である。また、ECV の上昇は LVEF の低下や LGE の出現に先行して出現することが示唆され、より感度の高い指標であると考えられた。これらの知見から、ECV 定量評価は筋ジストロフィー患者そして推定保因者において心臓病変のスクリーニングに加え、早期からの予後リスク層別に有用である可能性が示唆された。

4.2. 筋ジストロフィー患者および保因者における心臓病変

DMD、BMD そして DM における心臓病変は左室収縮障害を引き起こすため、診断時の心臓病変評価、そして、加齢とともに心臓病変の頻度が増えることから定期的なフォローアップを行うことが推奨されている (Feingold et al., 2017)。また、DMD、BMD の保因者においても左室収縮障害や左室の線維化が生じることから、息切れや胸痛など心臓に起因する臨床症状が出現した時点で心精査が推奨されている (Feingold et al., 2017)。

筋ジストロフィー患者における心臓病変の治療介入としてはアンジオテンシン変換酵素阻害薬 (angiotensin-converting enzyme inhibitor; ACE-I) が心筋の線維化を抑制することにより、死亡率を低下させる可能性が報告されている (Duboc et al., 2007; Silva et al., 2017) (図 16)。

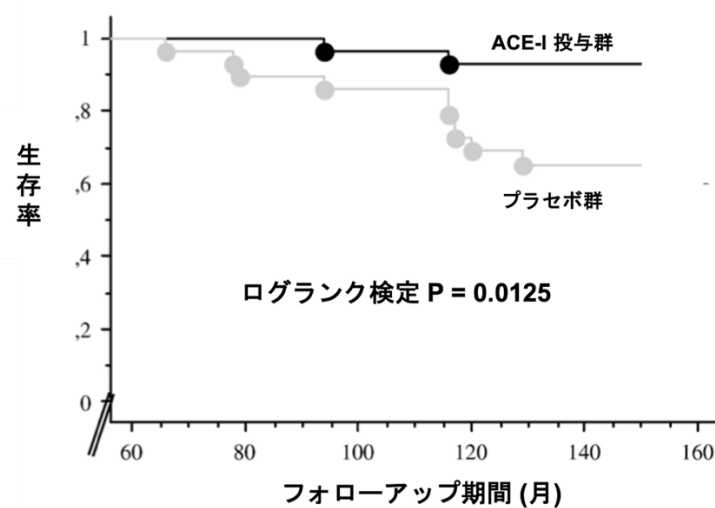


図 16 DMD 患者における ACE-I 投与と全死亡の関連の検討 (Duboc et al., 2007 より引用、改変)

一方で、筋ジストロフィー患者における治療介入の至適開始時期は明らかとはなっていない。Silva らは LVEF 50%以上の DMD、BMD 患者において ACE-I による早期介入を行うことで、左室の線維化を抑制させることを報告した。ところが、この試験では治療開始時点で多くの患者が左室に線維化所見を認めており（全患者の平均 %LGE 21.2%）、ACE-I 内服群と非内服群で LVEF の変化に有意差を認めず、左室収縮機能障害の進行抑制に至らなかったことも報告している（ $-6.2\% \pm 6.0\%$ vs $-4.9\% \pm 6.4\%$ 、 $P = 0.94$ ）（Silva et al., 2017）。したがって、すでに LGE を認める症例に ACE-I による介入を開始しても左室収縮障害の進行は抑制できず、早期診断および治療介入が管理上極めて重要である。

4.3. 筋ジストロフィー患者および保因者における ECV 評価の意義

本研究では、筋ジストロフィー患者の 6 例中 5 例に ECV の上昇を認め、推定保因者においては全例で ECV の上昇を認めた。特に、LGE や LVEF の低下を認めない症例においても ECV の上昇を認めることが明らかとなった。したがって、ECV の上昇は LGE の出現や LVEF の低下に先行した極めて早期の心臓病変を検出している可能性があり、筋ジストロフィー患者、保因者において、ECV 上昇は早期診断及び治療介入の指標となる可能性がある。

4.4. 本研究の限界

本研究には以下の限界がある。第一に、本研究は単施設の少数例での検討であることが挙げられる。そのため、得られた知見の一般化・陰性所見の検出力に限界が生じうる。第二に、筋ジストロフィー患者および保因者の心臓病変には同一家系の影響が指摘されている（Florian et al., 2016）。実際に、患者症例 3 と患者症例 4 は兄弟関係にあり、患者症例 2 と保因者症例 9 は親子関係にある。したがって、親子関係を含む遺伝的背景が結果に影響した可能性がある。第三に、健常症例における ECV の測定を行っていないため、既報による正常値を用いたことが挙げられる。特に患者群においては若年であるために既報の正常値と比較したことは ECV 上昇を過小評価している可能性がある。最後に、本研究では同一症例における ECV の経時的データがないため、ECV と LGE 所見および LVEF の経時的な関連を評価出来なかった。したがって、筋ジストロフィー患者及び推定保因者の予後に対する ECV の長期的影響を評価するためには大規模かつ長期的な追跡研究が必要となる。

5. 総括及び結論

本研究から得られた新知見

- CMR における ECV を用いて筋ジストロフィー患者および DMD、BMD 推定保因者のびまん性線維化を世界で初めて評価した。
- 筋ジストロフィー患者および DMD、BMD 推定保因者において、ECV 上昇は LVEF の低下や LGE の出現に先行して出現することが示唆され、より感度の高い指標である可能性が示唆された。

新知見の意義

筋ジストロフィー患者、DMD 保因者、BMD 保因者における心臓病変の検出には CMR における LGE が頻用されている。一方で、LGE は心筋の正常部位を対照として病変部位を検出する相対的指標であるため、びまん性心筋障害の検出感度に劣るという問題がある。さらに、LGE が陽性例では左室線維化が進行しており、ACE-I による治療を開始しても左室収縮障害の進行抑制は限定的である可能性も指摘されている。

本研究の結果から、ECV により評価されたびまん性心筋障害は、LVEF 低下や LGE 出現に先行して生じる初期の心臓病変であり、早期治療介入の指標となる可能性が示唆された。

今後の課題と研究展開

本研究は少数例の検討であり、経時的な変化を評価できていないことから、ECV の長期的な影響を評価するためには大規模かつ長期的な追跡調査が必要となる。筋ジストロフィーは希少疾患であるため、多施設縦断研究が望まれる。

本研究全体の総括および結論

本研究から得られた新知見の意義と研究展開

本研究では全身疾患に伴う二次性心筋症のなかでも、心臓サルコイドーシスと筋ジストロフィーの心臓病変に着目して検討を行った。これらの疾患は希少疾患であることから多数例の検討による病態解明が困難であり、不明な点が多い。しかしながら、これらの疾患はその希少性から診断にも難渋する事が多く、診断後も、病状の進行とともに致死性不整脈や高度左室収縮障害を引き起こし、心臓移植の原因疾患ともなりうる予後不良な疾患群である。したがって、これらの疾患を管理するにあたっては早期診断および予後リスク層別に基づいた適切な管理が求められている。

本研究を通じて得られた結果から、TpTe/QT が複合有害事象、特に VT/VF と SCD の予測に有用であることが示唆され、本指標が非侵襲的かつ簡便に心臓サルコイドーシス患者におけるリスク推定に寄与できる可能性、また ECV により評価されたびまん性心筋障害が、筋ジストロフィー関連の心臓病変の早期治療介入の指標となる可能性を示した。これらの指標を用いることで、両疾患の早期かつ適切な治療介入が可能となり、生命予後の改善に寄与できる可能性がある。

今回の検証の意義をより深めるためには、十分な症例数をより長期間追跡する必要があり、症例登録と追跡調査を継続する予定である。

謝辞

本稿を終えるにあたり、本研究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 教授に深く感謝を申し上げます。併せて、本研究を遂行するにあたり、終始懇切なる御指導と御鞭撻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 永井利幸 准教授に感謝と共に厚く御礼を申し上げます。

また、CMR の撮像から解析までご指導をいただきました自治医科大学附属さいたま医療センター 放射線科 真鍋徳子 教授、北海道大学 大学院医学研究院 内科系部門 放射線科学分野 画像診断学教室 工藤與亮 教授、常田慧徳 先生、北海道循環器病院 循環器内科 相川忠夫 博士、小樽協会病院 循環器科 小梁川和宏 博士、症例登録に際しましてご尽力いただきました、北海道大学 大学院医学研究院 生殖・発達医学分野 小児科学教室 白石秀明 診療准教授、武田充人 講師、熊本大学 小川久雄 学長、東北大学 医学系研究科 循環器内科学分野 安田聡 教授、国立循環器病研究センター 心臓血管内科部門 不整脈科 草野研吾 部長、北摂総合病院 病理診断科 植田初江 部長に厚く御礼を申し上げます。

また、本臨床研究に参加して下さった全ての患者様、当大学病院の関係者の皆様に深く感謝の意を表します。

COI (conflicts of interest) 開示

本論文発表内容に関連し，開示すべき COI 関係にある企業などは無い。

引用文献

Antzelevitch, C. (2007) . Role of spatial dispersion of repolarization in inherited and acquired sudden cardiac death syndromes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 293, H2024-2038.

Asakawa, N., Uchida, K., Sakakibara, M., Omote, K., Noguchi, K., Tokuda, Y., Kamiya, K., Hatanaka, K.C., Matsuno, Y., Yamada, S., et al. (2017) . Immunohistochemical identification of *Propionibacterium acnes* in granuloma and inflammatory cells of myocardial tissues obtained from cardiac sarcoidosis patients. *PLoS One* 12, e0179980.

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. *J Am Coll Cardiol* 63, 329-336.

Coleman, G.C., Shaw, P.W., Balfour, P.C., Jr., Gonzalez, J.A., Kramer, C.M., Patel, A.R., and Salerno, M. (2017) . Prognostic Value of Myocardial Scarring on CMR in Patients With Cardiac Sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 10, 411-420.

Feingold, B., Mahle, W.T., Auerbach, S., Clemens, P., Domenighetti, A.A., Jefferies, J.L., Judge, D.P., Lal, A.K., Markham, L.W., Parks, W.J., et al. (2017) . Management of Cardiac Involvement Associated With Neuromuscular Diseases: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 136, e200-e231.

Florian, A., Ludwig, A., Rosch, S., Yildiz, H., Sechtem, U., and Yilmaz, A. (2014). Myocardial fibrosis imaging based on T1-mapping and extracellular volume fraction (ECV) measurement in muscular dystrophy patients: diagnostic value compared with conventional late gadolinium enhancement (LGE) imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 15, 1004-1012.

Florian, A., Rosch, S., Bietenbeck, M., Engelen, M., Stypmann, J., Waltenberger, J., Sechtem, U., and Yilmaz, A. (2016) . Cardiac involvement in female Duchenne and Becker muscular dystrophy carriers in comparison to their first-degree male relatives: a comparative cardiovascular magnetic resonance study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 17, 326-333.

Gupta, P., Patel, C., Patel, H., Narayanaswamy, S., Malhotra, B., Green, J.T., and Yan, G.X.

- (2008) . T (p-e) /QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *J Electrocardiol* 41, 567-574.
- Hicks, K.A., Mahaffey, K.W., Mehran, R., Nissen, S.E., Wiviott, S.D., Dunn, B., Solomon, S.D., Marler, J.R., Teerlink, J.R., Farb, A., et al. (2018) . 2017 Cardiovascular and Stroke Endpoint Definitions for Clinical Trials. *Circulation* 137, 961-972.
- Iannuzzi, M.C., Rybicki, B.A., and Teirstein, A.S. (2007) . Sarcoidosis. *N Engl J Med* 357, 2153-2165.
- Iwai, K., Tachibana, T., Takemura, T., Matsui, Y., Kitaichi, M., and Kawabata, Y. (1993) . Pathological studies on sarcoidosis autopsy. I. Epidemiological features of 320 cases in Japan. *Acta Pathol Jpn* 43, 372-376.
- Lepeschkin, E., and Surawicz, B. (1952) . The measurement of the Q-T interval of the electrocardiogram. *Circulation* 6, 378-388.
- Lund, M., Diaz, L.J., Ranthe, M.F., Petri, H., Duno, M., Juncker, I., Eiberg, H., Vissing, J., Bundgaard, H., Wohlfahrt, J., *et al.* (2014). Cardiac involvement in myotonic dystrophy: a nationwide cohort study. *Eur Heart J* 35, 2158-2164.
- Muser, D., Santangeli, P., Liang, J.J., Castro, S.A., Magnani, S., Hayashi, T., Garcia, F.C., Frankel, D.S., Dixit, S., Zado, E.S., et al. (2018) . Characterization of the Electroanatomic Substrate in Cardiac Sarcoidosis: Correlation With Imaging Findings of Scar and Inflammation. *JACC Clin Electrophysiol* 4, 291-303.
- Nigro, G., Comi, L.I., Politano, L., and Bain, R.J. (1990) . The incidence and evolution of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Int J Cardiol* 26, 271-277.
- Nigro, G., Comi, L.I., Politano, L., Limongelli, F.M., Nigro, V., De Rimini, M.L., Giugliano, M.A., Petretta, V.R., Passamano, L., Restucci, B., et al. (1995) . Evaluation of the cardiomyopathy in Becker muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 18, 283-291.
- Panikkath, R., Reinier, K., Uy-Evanado, A., Teodorescu, C., Hattenhauer, J., Mariani, R., Gunson, K., Jui, J., and Chugh, S.S. (2011) . Prolonged Tpeak-to-tend interval on the resting ECG is associated with increased risk of sudden cardiac death. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 4, 441-447.

Rosenthal, T.M., Stahls, P.F., 3rd, Abi Samra, F.M., Bernard, M.L., Khatib, S., Polin, G.M., Xue, J.Q., and Morin, D.P. (2015) . T-peak to T-end interval for prediction of ventricular tachyarrhythmia and mortality in a primary prevention population with systolic cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 12, 1789-1797.

Roy, C., Slimani, A., de Meester, C., Amzulescu, M., Pasquet, A., Vancraeynest, D., Vanoverschelde, J.L., Pouleur, A.C., and Gerber, B.L. (2017) . Age and sex corrected normal reference values of T1, T2 T2* and ECV in healthy subjects at 3T CMR. *J Cardiovasc Magn Reson* 19, 72.

Scott, P.A., Rosengarten, J.A., Shahed, A., Yue, A.M., Murday, D.C., Roberts, P.R., Peebles, C.R., Harden, S.P., Curzen, N.P., and Morgan, J.M. (2013). The relationship between left ventricular scar and ventricular repolarization in patients with coronary artery disease: insights from late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging. *Europace* 15, 899-906.

Takaya, Y., Kusano, K., Nishii, N., Nakamura, K., and Ito, H. (2017) . Early and frequent defibrillator discharge in patients with cardiac sarcoidosis compared with patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 240, 302-306.

Terasaki, F., Azuma, A., Anzai, T., Ishizaka, N., Ishida, Y., Isobe, M., Inomata, T., Ishibashi-Ueda, H., Eishi, Y., Kitakaze, M., et al. (2019) . JCS 2016 Guideline on Diagnosis and Treatment of Cardiac Sarcoidosis- Digest Version. *Circ J* 83, 2329-2388.

Tse, G., Gong, M., Wong, W.T., Georgopoulos, S., Letsas, K.P., Vassiliou, V.S., Chan, Y.S., Yan, B.P., Wong, S.H., Wu, W.K.K., et al. (2017) . The Tpeak - Tend interval as an electrocardiographic risk marker of arrhythmic and mortality outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm* 14, 1131-1137.

Valeyre, D., Prasse, A., Nunes, H., Uzunhan, Y., Brillet, P.Y., and Muller-Quernheim, J. (2014) . Sarcoidosis. *Lancet* 383, 1155-1167.