



Title	日本人心臓サルコイドーシス患者におけるAHA/ACC/HRSガイドライン植込み型除細動器適応の外的妥当性
Author(s)	竹中, 秀
Description	配架番号 : 2771
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15453号
Issue Date	2023-03-23
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k15453
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/89991
Type	doctoral thesis
File Information	TAKENAKA_Sakae.pdf



学 位 論 文

日本人心臓サルコイドーシス患者における

AHA/ACC/HRS ガイドライン

植込み型除細動器適応の外的妥当性

(Applicability of the AHA/ACC/HRS Guideline for
Implantable Cardioverter Defibrillator Implantation in
Japanese Patients with Cardiac Sarcoidosis)

2023 年 3 月

北 海 道 大 学

竹 中 秀

学 位 論 文

日本人心臓サルコイドーシス患者における

AHA/ACC/HRS ガイドライン

植込み型除細動器適応の外的妥当性

(Applicability of the AHA/ACC/HRS Guideline for
Implantable Cardioverter Defibrillator Implantation in
Japanese Patients with Cardiac Sarcoidosis)

2023 年 3 月

北 海 道 大 学

竹 中 秀

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.....	6
1. 緒言.....	7
2. 研究方法.....	9
2.1. 研究デザイン.....	9
2.2. 対象患者.....	9
2.3. 心エコー検査.....	9
2.4. 臨床転帰.....	9
2.5. 統計学的分析方法.....	10
3. 研究結果.....	10
3.1. 患者背景.....	10
3.2. 臨床転帰.....	13
4. 考察.....	16
4.1. 本研究の特徴、新知見.....	16
4.2. ICD を装着した心臓サルコイドーシス患者の致死性不整脈の有病率.....	18
4.3. 高度房室ブロックにて PPM 植込みが必要な心臓サルコイドーシス患者.....	18
4.4. CMR において LGE を有する心臓サルコイドーシス患者.....	22
4.5. VT/VF および SCD の年間調整イベント発生率について.....	24
4.6. AHA/ACC/HRS ガイドラインのクラス I/IIa 推奨に該当しない患者.....	29
4.7. 本研究の限界.....	30
5. 総括及び結論.....	31
謝辞.....	32
COI (conflicts of interest) 開示.....	33
引用文献.....	34

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

Sakae Takenaka, Yuta Kobayashi, Toshiyuki Nagai, Yoshiya Kato, Hirokazu Komoriyama, Nobutaka Nagano, Kiwamu Kamiya, Takao Konishi, Takuma Sato, Kazunori Omote, Yoshifumi Mizuguchi, Atsushi Tada, Tomoya Sato, Hiroyuki Iwano, Kengo Kusano, Hatsue Ishibashi-Ueda, Toshihisa Anzai

Applicability of the AHA/ACC/HRS Guideline for Implantable Cardioverter Defibrillator Implantation in Japanese Patients with Cardiac Sarcoidosis

Journal of the American College of Cardiology Clinical Electrophysiology 7: 1410-1418, (2021)

本研究の一部は以下の学会に発表した

1. Sakae Takenaka, Yuta Kobayashi, Toshiyuki Nagai, Yoshiya Kato, Hirokazu Komoriyama, Nobutaka Nagano, Kiwamu Kamiya, Takao Konishi, Takuma Sato, Kazunori Omote, Atsushi Tada, Yoshifumi Mizuguchi, Tomoya Sato, Hiroyuki Iwano, Kengo Kusano, Hatsue Ishibashi-Ueda and Toshihisa Anzai,

Applicability of the AHA/ACC/HRS Guideline for Implantable Cardioverter Defibrillator Implantation in Japanese Patients with Cardiac Sarcoidosis

ESC congress 2021 The Digital Experience

2. 竹中 秀、小林 雄太、永井 利幸、加藤 喜哉、小森山 弘和、永野 伸卓、神谷 究、小西 崇夫、佐藤 琢真、表 和徳、多田 篤司、水口 賢史、佐藤 友哉、岩野 弘幸、草野 研吾、植田 初江、安斉 俊久

Applicability of the AHA/ACC/HRS Guideline for Implantable Cardioverter Defibrillator Implantation in Japanese Patients with Cardiac Sarcoidosis

第 69 回日本心臓病学会学術集会, 2021 年 9 月 17 日, Web 口演

3. 竹中 秀、小林 雄太、永井 利幸、加藤 喜哉、小森山 弘和、永野 伸卓、神谷 究、小西 崇夫、佐藤 琢真、表 和徳、多田 篤司、水口 賢史、佐藤 友哉、岩野 弘幸、草野 研吾、植田 初江、安斉 俊久

日本人心臓サルコイドーシス患者における AHA/ACC/HRS ガイドライン植込み型除細動器適応の外的妥当性

第 42 回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会 Young Investigator's Award 最優秀賞, 2022 年 10 月 7 日, 長野

要旨

【背景と目的】

サルコイドーシスは、肺、リンパ節、皮膚、眼、心臓など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、心室頻拍 (ventricular tachycardia; VT) や心室細動 (ventricular fibrillation; VF) など致死的不整脈による突然死をきたすことがあり、突然死リスクが高い患者は植込み型除細動器 (implantable cardioverter defibrillator; ICD) の適応となる。過去の報告では、致死性不整脈の既往がある患者は再発率が高いこと、また左室駆出率が低下している患者 (左室駆出率 $\leq 35\%$) に関しても、その後の致死性不整脈の発生率が高いことが明らかにされており、2017年の米国心臓協会 (American Heart Association; AHA) /米国心臓病学会 (American College of Cardiology; ACC) /米国不整脈学会 (Heart Rhythm Society; HRS) ガイドライン、2016年の日本循環器学会ガイドラインともに、これらの患者を ICD 植込みのクラス I 推奨としている。一方、左室駆出率 (left ventricular ejection fraction; LVEF) $>35\%$ かつ恒久的ペースメーカー (permanent pacemaker; PPM) 適応、LVEF $>35\%$ かつ心臓核磁気共鳴画像 (cardiac magnetic resonance imaging; CMR) でガドリニウム遅延造影 (late gadolinium enhancements; LGE) を有する心臓サルコイドーシス患者については、AHA/ACC/HRS ガイドラインでは ICD 植込みのクラスIIa 推奨としているが、日本での患者を対象とした検討は極めて少ないため、本邦ガイドラインでは同適応の推奨は明記されておらず、日本人における AHA/ACC/HRS ガイドラインの妥当性検証が求められてきた。

【対象と方法】

本研究では、1979年8月から2020年4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入院し、心臓サルコイドーシスと診断された合計188人の患者を対象とした。AHA/ACC/HRS ガイドラインに基づく ICD 植込みの推奨に関して、82人がクラス I に該当し、97人がクラスIIa に該当していた。主要評価項目は心臓突然死 (sudden cardiac death; SCD)、致死性心室性不整脈イベントの複合有害事象とした。心室性不整脈イベントについては、ICD の適切作動を含む、VF または持続性 VT に対する緊急治療と定義した。

【結果】

観察期間は中央値 5.68 年 (四分位範囲 [IQR] 4.87-6.70) であり、期間内に 44 人 (23%) の患者に主要有害事象が発生し、その内訳は SCD が 6 例、VT/VF が 38 例であった。

VT/VF および SCD を含む複合有害事象の年間調整イベント発生率は、クラス I 推奨に該当する、自然発生の VT または VF が出現した患者は 6.81%、LVEF $\leq 35\%$ の患者は 3.93% であった。クラス IIa 推奨に該当する患者については、LVEF $>35\%$ かつ PPM 適応患者では 2.53%、LVEF $>35\%$ かつ CMR で LGE を有する患者では 2.38%、LVEF

>35%かつ失神既往の患者では 1.01%、LVEF >35%かつ誘発性心室性不整脈を認める患者では 0%であった。

生存解析では、ICD 植込みのクラス I 推奨患者は、クラス IIa 推奨患者や ICD 植込み適応がない患者と比較し、主要有害事象の発生率が有意に高かった（ログランク検定 $P=0.03$ ）。しかしながら、LVEF >35%かつ PPM 適応患者と、クラス I 推奨患者（ログランク検定 $P=0.08$ ）または LVEF $\leq 35\%$ の患者（クラス I 推奨）（ログランク検定 $P=0.31$ ）との間では、主要有害事象の発生率に有意な差は認められなかった。さらに、LVEF >35%かつ CMR で LGE を有する患者と、クラス I 推奨患者（ログランク検定 $P=0.054$ ）または LVEF $\leq 35\%$ の患者（クラス I 推奨）（ログランク検定 $P=0.22$ ）の間でも、主要有害事象の発生率に有意な差は認められなかった。

【考察】

本研究では、日本人心臓サルコイドーシス患者において、2017 年の AHA/ACC/HRS ガイドライン推奨をもとに ICD 植込みを検討することは妥当であることを明らかにした。今回の結果から、特に LVEF >35%かつ PPM 適応患者、LVEF >35%かつ CMR で LGE を有する患者に対しては積極的に ICD 植込みを検討する必要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生率は 15%にも達しており、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、ICD 植込みは SCD を予防するための重要な治療となる。2016 年の日本循環会学会ガイドラインの ICD 植込み推奨は、2017 年 AHA/ACC/HRS ガイドラインと概ね同様であるが、米国ガイドラインでは、房室ブロック (atrioventricular block; AVB) のために PPM 植込みを要する患者、CMR で LGE を有する患者は、クラス IIa 推奨となっている。近年、これらの患者における致死性心室性不整脈、SCD の発生率は決して低くないことが複数の研究グループから報告されている。

肥大型心筋症では、SCD の 5 年推定発生率が 6%以上の場合に一次予防目的の ICD 植込みが 2014 年の欧州心臓病学会ガイドラインで推奨されている。また、LVEF 低下を伴う非虚血性心筋症患者の一次予防目的の ICD 植込みの有効性を検証した報告においては、SCD の年間調整イベント発生率は 1.5%であった。したがって、本研究における SCD と VT/VF を含む複合有害事象の年間調整イベント発生率は、LVEF >35%かつ PPM 適応患者では 2.53%、LVEF >35%かつ CMR で LGE を有する患者では 2.38%であったことから、これらの患者においては、より積極的に ICD 植込みを検討することが必要と考えられる。

本研究の限界として、第一に、2 施設かつ少数例の検討であることが挙げられる。第二に、電気生理学的検査を受けた患者の数が不十分であり、リスク層別が適切に行えていなかった可能性がある。最後に、すべての VT/VF イベントが死亡に直結するわ

けではなく、ICD はこれらの患者の死亡率低下に有用ではない可能性がある。ICD の適切作動はよりハードなアウトカムである SCD イベントの代用としては不完全であり、ICD で治療された心室性不整脈が自然に消失することもあるため、リスクを過大評価している可能性がある。今後は多数例の前向き研究により、詳細に検討する必要がある。

【結論】

日本人心臓サルコイドーシス患者においても AHA/ACC/HRS ガイドラインにおける ICD 推奨は妥当であ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

ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
BNP	B-type natriuretic peptide
CMR	cardiac magnetic resonance imaging
HRS	Heart Rhythm Society
ICD	implantable cardioverter defibrillator
IQR	interquartile range
LGE	late gadolinium enhancements
LVEF	left ventricular ejection fraction
PPM	permanent pacemaker
SCD	sudden cardiac death
VF	ventricular fibrillation
VT	ventricular tachycardia

1. 緒言

サルコイドーシスは、肺、リンパ節、皮膚、眼、心臓など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 (Iannuzzi et al., 2007)。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、心室頻拍 (ventricular tachycardia; VT) や心室細動 (ventricular fibrillation; VF) など致死性心室性不整脈による突然死をきたすことがあり、最大の予後規定因子とされている (Iannuzzi et al., 2007; Valeyre 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と比較し、致死性心室性不整脈の発生頻度が高いことが報告されている (Takaya et al., 2017) (図 1)。

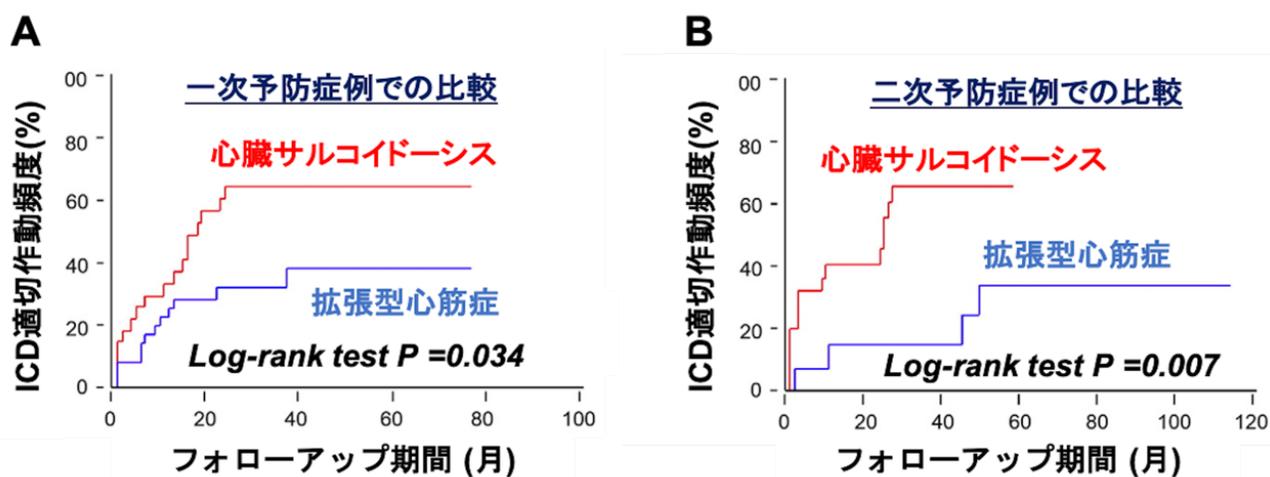


図 1 心臓サルコイドーシス患者と拡張型心筋症患者における植込み型除細動器 (implantable cardioverter defibrillator; ICD) 適切作動 (致死性心室性不整脈に対する作動) 頻度の比較 (A) 一次予防症例での比較 (B) 二次予防症例での比較 (Takaya et al., 2017 より引用、改変)

突然死リスクが高い患者は植込み型除細動器 (implantable cardioverter defibrillator; ICD) の適応となる。心臓サルコイドーシスに関するガイドラインとして、2017年の米国心臓協会 (American Heart Association; AHA) /米国心臓病学会 (American College of Cardiology; ACC) /米国不整脈学会 (Heart Rhythm Society; HRS) ガイドライン、2016年の日本循環器学会ガイドライン、2014年の世界サルコイドーシス学会 (World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders; WASOG) ガイドラインの

3つが主要なものとして知られている。過去の報告では、VT/VFなどの心室性致死性不整脈の既往がある患者は再発率が高いこと、また左室駆出率が低下している患者(左室駆出率 $\leq 35\%$) に関してもその後の心室性致死性不整脈の発生率が高いことが明らかにされており、AHA/ACC/HRS ガイドライン、日本循環器学会ガイドラインともに、これらの患者を ICD 植込みのクラス I 推奨としている (Al-Khatib et al., 2018; Terasaki et al., 2019)。一方、左室駆出率 (left ventricular ejection fraction; LVEF) $>35\%$ かつ房室ブロックにより恒久的ペースメーカー (permanent pacemaker; PPM) 適応となる患者、LVEF $>35\%$ かつ心臓核磁気共鳴画像 (cardiac magnetic resonance imaging; CMR) においてガドリニウム遅延造影 (late gadolinium enhancements; LGE) を有する心臓サルコイドーシス患者について、AHA/ACC/HRS ガイドラインでは ICD 植込みのクラスIIa 推奨としており、近年の複数の研究でも予後不良である可能性について報告されている (Nordenswan et al., 2018; Coleman et al., 2017) (表 1)。

表 1. 心臓サルコイドーシス患者における 2017 年 AHA/ACC/HRS ガイドライン ICD 推奨

クラス I	クラスIIa
持続性 VT または心停止	LVEF $>35\%$ かつ PPM 適応
LVEF $\leq 35\%$	LVEF $>35\%$ かつ失神
	LVEF $>35\%$ かつ誘発性心室性不整脈
	LVEF $>35\%$ かつ CMR における LGE 陽性

ACC, American College of Cardiology; AHA, American Heart Association; CMR, cardiac magnetic resonance imaging; HRS, Heart Rhythm Society; ICD, implantable cardioverter defibrillator; LGE, late gadolinium enhancements; LVEF, left ventricular ejection fraction; PPM, permanent pacemaker; VT, ventricular tachycardia.

しかしながら、日本ではこれらの患者を対象とした検討は極めて少ないため、日本循環器学会ガイドラインにおいては、電気生理学的検査で持続性心室性頻拍や心室細動が誘発されなければ ICD の適応とはなっていない。電気生理学的検査は、侵襲的検査であり、実施困難な施設が多く、検査中に不整脈が誘発されることもあるため合併症のリスクもある。電気生理学的検査を行わなくても、リスクを層別化できるようになることは重要と考えられる。このような背景から、日本人心臓サルコイドーシス患者における AHA/ACC/HRS ガイドラインの妥当性検証が求められてきた。さらに、米国の AHA/ACC/HRS ガイドラインは、他国の集団において、外的に検証されたことがないのが現状である。本研究の目的は、日本人心臓サルコイドーシス患者における AHA/ACC/HRS ガイドラインの ICD 推奨の妥当性を検討し、PPM 植込み適応のある

患者、CMRにおいてLGEを有する患者の臨床転帰を評価することである。

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、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に基づき研究内容の情報を公開した。

2.2. 対象患者

1979年8月から2020年4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188症例を対象とした (図2)。

2.3 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 (Schiller et al., 1979)。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。

2.4. 臨床転帰

主要転帰は、VT/VF および心臓突然死 (sudden cardiac death; SCD) 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。SCDは、「2017 Cardiovascular and Stroke Endpoint Definitions for Clinical Trials」に従って定義した (Hicks et al., 2017)。ICD治療が適切に行われていたかどうかは、不整脈専門医により判定された。失神については、「2017 AHA/ACC/HRS guidelines for the Evaluation and Management of Patients with Syncope」に従って定義された (Shen et al., 2017)。

2.5. 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 ± 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。複合有害事象の発生率は、 Kaplan-Meier法を用いて推定し、ICD植込みの2017年AHA/ACC/HRSガイドライン推奨に関連する臨床転帰を比較するためにログランク検定で解析を行った。すべての患者の年間調整イベント発生率は、イベント発生数を最初のイベント発生またはフォローアップ終了までの時間で割ってパーセンテージで算出した。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53 ± 12歳、女性136例 (72.4%)、LVEFは41 (IQR 31-60) %であった。生検で心臓外臓器のサルコイドーシスが証明された患者は98例、心筋生検で心臓サルコイドーシス病変が証明された患者は30例、心外病変の臨床診断基準を満たした患者は60例であった。冠動脈疾患の既往を有する患者は6例 (3.2%)、VT/VFの既往を有する患者は44例 (23.4%)であった。内服薬については、71例 (37.8%) が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、94例 (50%) がβ遮断薬、146例 (77.7%) がステロイド、28例 (14.9%) がアミオダロンを内服していた。CMRにおいてLGEを有する患者は93例 (90.3%) であった。

表1. 患者背景

変数	全体 (n=188)
年齢, (歳)	53 ± 12

女性, n (%)	136 (72.4%)
Body mass index, kg/m ²	22.2 (20.4-24.6)
心臓外サルコイドーシス	
肺, n (%)	137 (73.3%)
皮膚, n (%)	38 (20.3%)
肝臓, n (%)	10 (5.3%)
眼, n (%)	78 (41.7%)
神経, n (%)	3 (1.6%)
その他, n (%)	51 (27.1%)
症状	
動悸, n (%)	40 (21.3%)
胸痛, n (%)	3 (1.6%)
失神, n (%)	18 (9.6%)
呼吸困難, n (%)	65 (34.6%)
既往歴	
高血圧, n (%)	41 (21.8%)
脂質異常症, n (%)	50 (26.6%)
糖尿病, n (%)	16 (8.5%)
冠動脈疾患, n (%)	6 (3.2%)
VT/VF, n (%)	44 (23.4%)
心エコー検査	
LVEF, %	41 (31-60)
左室拡張末期径, mm	53 (47-60)
左室収縮末期径, mm	41 (30-51)
中隔基部菲薄化, n (%)	82 (44.3%)
血液生化学検査	
ヘモグロビン, g/dL	13.3 ± 1.5
BNP, pg/mL	115 (46-326)
アンジオテンシン変換酵素, U/L	15.3 (11.0-19.2)

リゾチーム, $\mu\text{g/mL}$	10.3 \pm 4.8
可溶性インターロイキン 2 受容体, U/mL	570 (402-767)
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 (%)	71 (37.8%)
β 遮断薬, n (%)	94 (50.0%)
ステロイド, n (%)	146 (77.7%)
アミオダロン, n (%)	28 (14.9%)
心臓核磁気共鳴画像	
ガドリニウム遅延造影, n (%)	93 (90.3%)

連続変数は正規分布する場合は平均 \pm 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; VF, ventricular fibrillation; VT, ventricular tachycardia.

米国の AHA/ACC/HRS ガイドラインに基づく ICD 推奨について検討したところ、82 例がクラス I、97 例がクラス IIa に該当していた (図 2)。

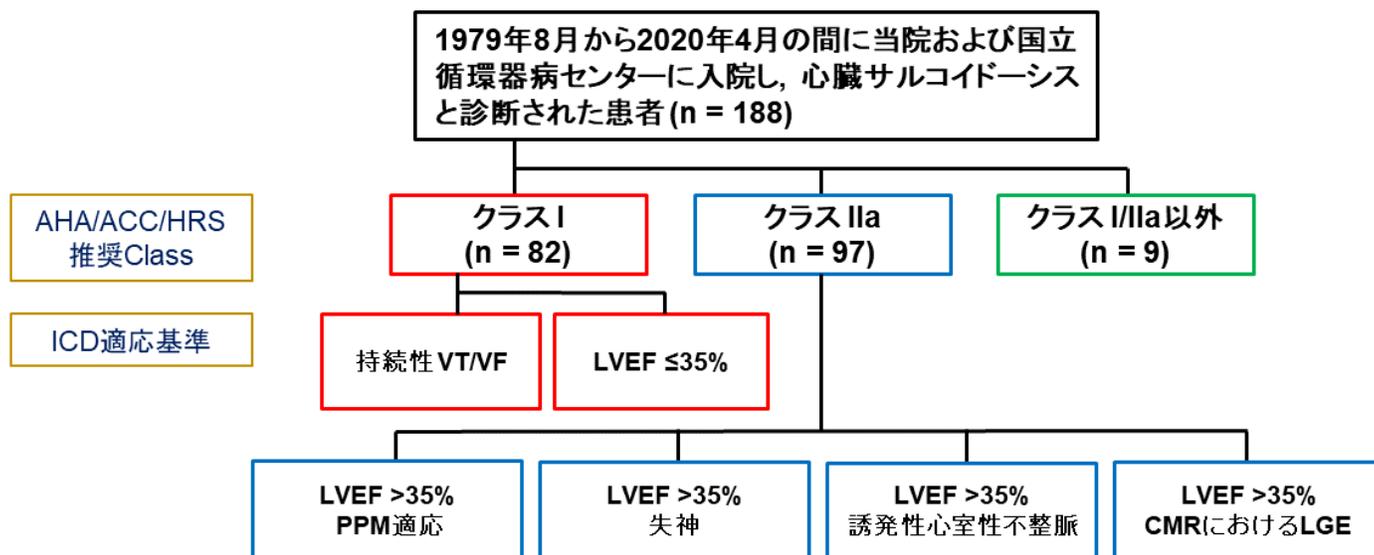


図 2 本研究のフローダイアグラム

3.2. 臨床転帰

観察期間中央値 5.68 年 (IQR 4.87-6.70) 内に 44 症例 (23%) で有害事象が発生した。有害事象の内訳は、VT/VF が 38 例で、SCD が 6 例であった。188 症例のうち、71 症例に ICD 植込み、47 症例に PPM 植込みが行われた。ICD 植込みのガイドライン推奨に関連する結果を表 2 にまとめた。

自然発生の VT または VF が出現した 36 例の患者は、AHA/ACC/HRS ガイドラインの ICD 適応のクラス I 推奨であり、年間調整イベント発生率は 6.81%であった。また、LVEF ≤35%の 62 例の患者も、ICD 植込みのクラス I 推奨であり、これらの患者の年間調整イベント発生率は 3.93%であった。さらに、この中で 16 例の患者は、両方のクラス I 推奨 (自然発生の VT または VF、LVEF ≤35%) に該当していた。どちらかのクラス I 推奨に該当している患者は 82 例で、その中の 28 例が主要有害事象を経験しており、これらの患者の年間調整イベント発生率は 4.93%であった。

クラス IIa 推奨の患者についても検討した。LVEF >35%かつ失神既往のある患者は 9 例観察され、そのうち 1 例が主要有害事象を経験しており、年間調整イベント発生率は 1.01%であった。LVEF >35%かつ PPM 適応のある患者は 53 例観察され、そのうち 7 例が主要有害事象を経験しており、年間調整イベント発生率は 2.53%であった。LVEF >35%かつ CMR において LGE を有する患者は 62 例観察され、そのうち 8 例が主要有害事象を経験しており、年間調整イベント発生率は 2.38%であった。LVEF >35%かつ誘発性心室性不整脈を認める患者は存在しなかった。全 188 症例のうち、電気生理学的検査が行われたのは 2 例のみであった。

表 2. ICD 植込みに関するガイドライン推奨

	対象患者	ICD 植込み	PPM 植込み	イベント 発生数	年間調整 イベント発生率 (/100 人年)
AHA/ACC/HRS クラス I 推奨					
自然発生の持続性 VT または VF	36	23	5	18	6.81
LVEF ≤35%	62	31	19	17	3.93
AHA/ACC/HRS クラス IIa 推奨					
LVEF >35% かつ 失神	9	1	8	1	1.01
LVEF >35% かつ PPM 適応	53	10	43	7	2.53
LVEF >35% かつ 誘発性心室性不整脈	0	0	0	0	0

LVEF >35% かつ CMR で LGE 陽性	62	16	11	8	2.38
クラス I 推奨患者	82	44	22	28	4.93
クラス IIa 推奨患者	97	25	44	13	2.06

ACC, American College of Cardiology; AHA, American Heart Association; CMR, cardiac magnetic resonance imaging; HRS, Heart Rhythm Society; ICD, implantable cardioverter-defibrillator; LGE, late gadolinium enhancements; LVEF, left ventricular ejection fraction; PPM, permanent pacemaker; VF, ventricular fibrillation; VT, ventricular tachycardia.

Kaplan-Meier法による生存解析に関して、ICD 植込みのクラス I 推奨患者は、クラス IIa 推奨患者やクラス I/IIa 推奨以外の ICD 植込み適応がない患者と比較し、主要有害事象の発生率が有意に高いことが明らかになった（ログランク検定 $P = 0.03$ ）（図 3）。

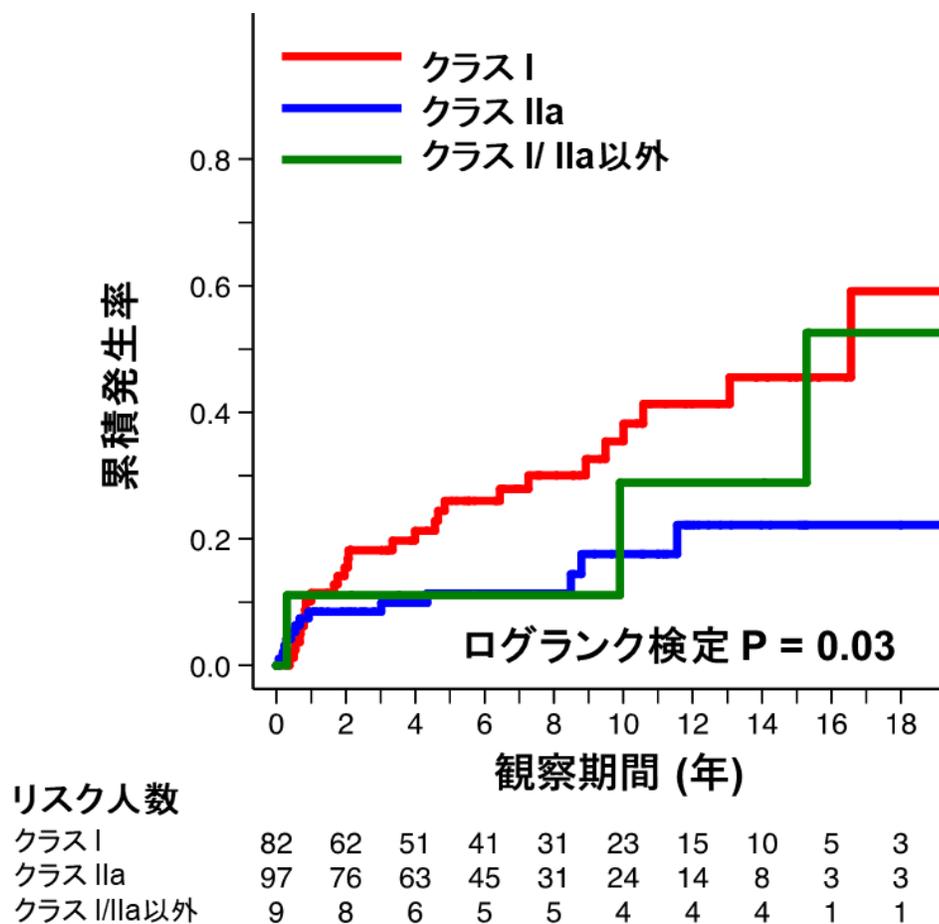


図 3 AHA/ACC/HRS ガイドラインにおける ICD 植込みの推奨クラスごとの累積有

害事象発生率

クラス IIa 推奨患者において、LVEF >35%かつ PPM 適応患者とクラス I 推奨患者について比較検討を行った。結果として、LVEF >35%かつ PPM 適応患者と、クラス I 推奨患者との間では主要有害事象の発生率に有意な差は認めなかった（ログランク検体 $P=0.08$ ）。また、LVEF >35%かつ PPM 適応患者と、LVEF $\leq 35\%$ の患者（クラス I 推奨）との間でも、主要有害事象の発生率に有意な差は認められなかった（ログランク検体 $P=0.31$ ）（図 4）。

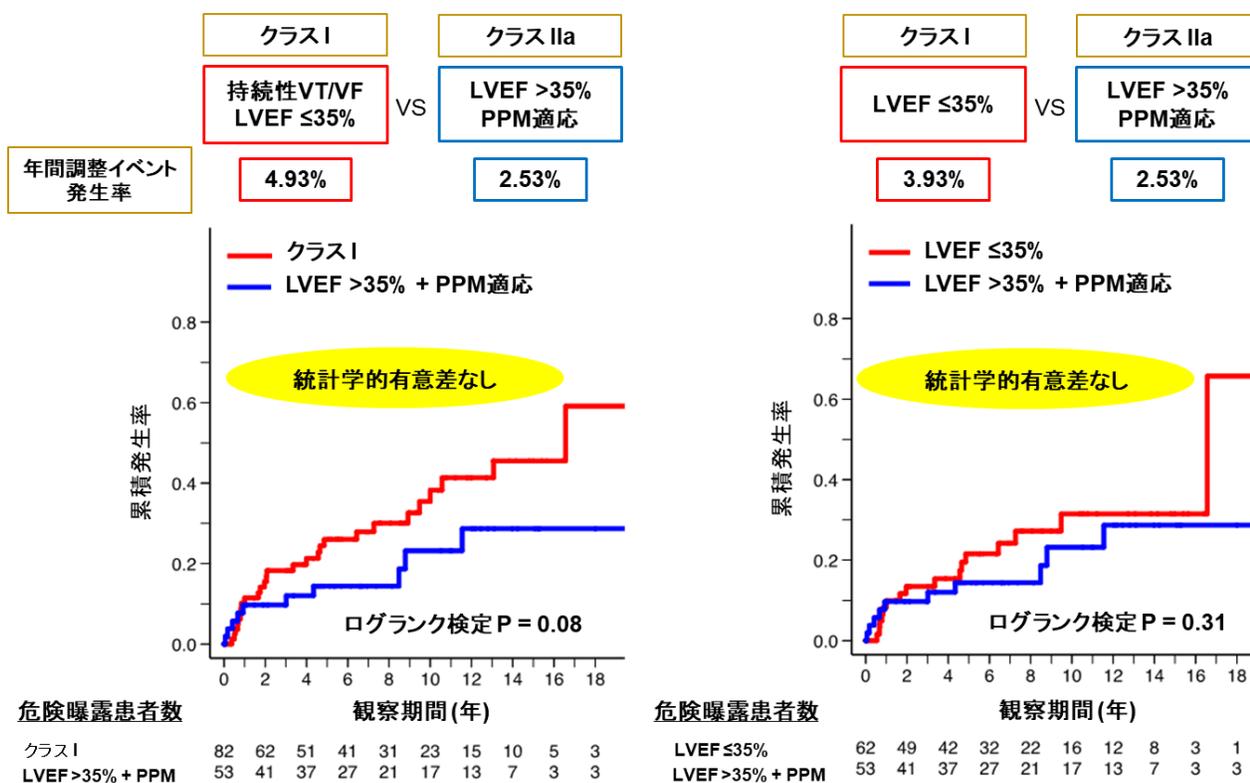


図 4 AHA/ACC/HRS ガイドラインにおける ICD 植込みのクラス I 推奨患者と LVEF >35%かつ PPM 植込み適応患者の累積有害事象発生率

さらに、LVEF >35%かつ CMR において LGE を有する患者とクラス I 推奨患者についても比較検討を行った。結果、LVEF >35%かつ CMR において LGE を有する患者と、クラス I 推奨患者と間では主要有害事象の発生率に有意な差は認めなかった（ログランク検体 $P=0.054$ ）。また、LVEF >35%かつ CMR において LGE を有する患者と、LVEF $\leq 35\%$ の患者（クラス I 推奨）との間でも、主要有害事象の発生率に有意な差は認められなかった。

意な差は認められなかった（ログランク検定 $P=0.22$ ）（図 5）。

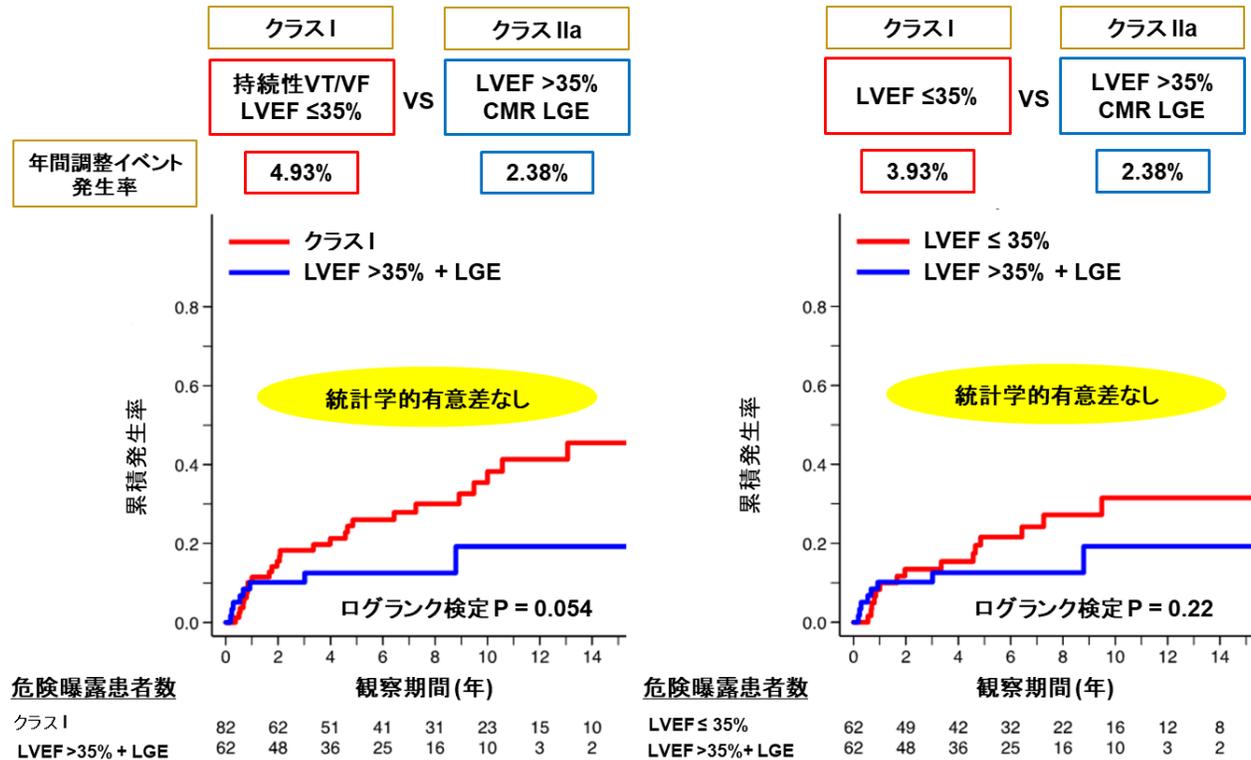


図 5 AHA/ACC/HRS ガイドラインにおける ICD 植込みのクラス I 推奨患者と LVEF > 35% かつ CMR で LGE を有する患者の累積有害事象発生率

4. 考察

4.1. 本研究の特徴、新発見

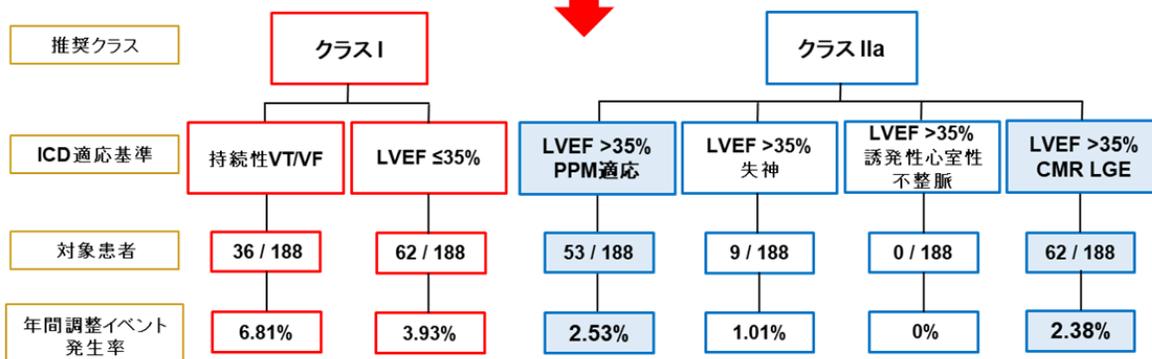
本研究は、日本人心臓サルコイドーシス患者において、2017 年 AHA/ACC/HRS ガイドラインにおける ICD 推奨は妥当である可能性を世界で初めて評価した報告である。その中でも、LVEF > 35% かつ PPM 植込み適応を満たす患者、LVEF > 35% かつ CMR において LGE を有する患者は、SCD や VT/VF などの致死性心室性不整脈の発生率が高く、ICD 植込みが適切である可能性が示唆された（図 6）。

AHA/ACC/HRSガイドライン

クラス I	クラス IIa
持続性VT/VF	LVEF >35%かつPPM適応
LVEF ≤35%	LVEF >35%かつ失神
	LVEF >35%かつ誘発性VT/VF
	LVEF >35%かつCMRでLGE



日本人心臓サルコイドーシス患者への適用



VT/VF or SCD

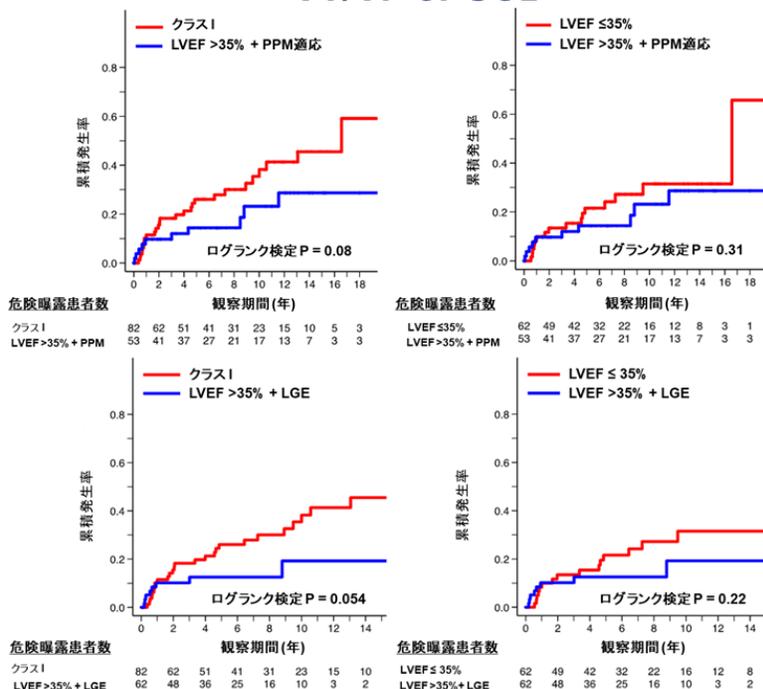


図6 日本人心臓サルコイドーシス患者における AHA/ACC/HRS ガイドライン

ICD 適応の妥当性検証

4.2. ICD を装着した心臓サルコイドーシス患者の致死性不整脈の有病率

ICD を装着した心臓サルコイドーシス患者の致死性心室性不整脈の有病率は年間15%に達することから、ICD 装着は心臓サルコイドーシス患者の心臓突然死予防のための重要な治療法であることが示唆される (Betensky et al., 2012)。2016 年日本循環器学会ガイドラインの ICD 植込み推奨は、2017 年 AHA/ACC/HRS ガイドラインの推奨と概ね同様であるが、進行した高度房室ブロックのため PPM 植込みを必要とする患者や、CMR において LGE を有する患者の ICD 植込み推奨については相違点がある。

4.3. 高度房室ブロックにて PPM 植込みが必要な心臓サルコイドーシス患者

高度房室ブロックは心臓サルコイドーシスの最も一般的な初期症状の一つであり、その病因は肉芽腫および線維化による伝導障害に関連していると考えられている (Roberts et al., 1977)。心臓サルコイドーシス患者における房室ブロックの治療法としては、ステロイドなどの免疫抑制薬による治療と PPM 植込みの併用が一般的である。ステロイドの早期開始は伝導障害に有効である可能性が報告されているが (Yodogawa et al., 2013)、房室ブロックの改善や再発を予測することは困難である。したがって、PPM 植込みの適応となる患者にはステロイドによる治療開始前に PPM 植込みを行うことが望ましいと考えられる (Terasaki et al., 2019; Birnie et al., 2014)。一方で、ステロイドによる治療開始直後に VT/VF が頻発することがあり、心臓サルコイドーシス患者の VT/VF にステロイドが有効かどうかについては依然として議論の余地がある (Banba et al., 2007; Nagai et al., 2015)。瀬川らは、ステロイド開始後、平均 5.5 年の追跡期間中に 68 例中 20 例 (29%) が VT/VF を経験し、そのうち大半の症例が最初の 12 ヶ月間に VT/VF を発症していたと報告している (14/20 例、70%) (Segawa et al., 2016) (図 7)。

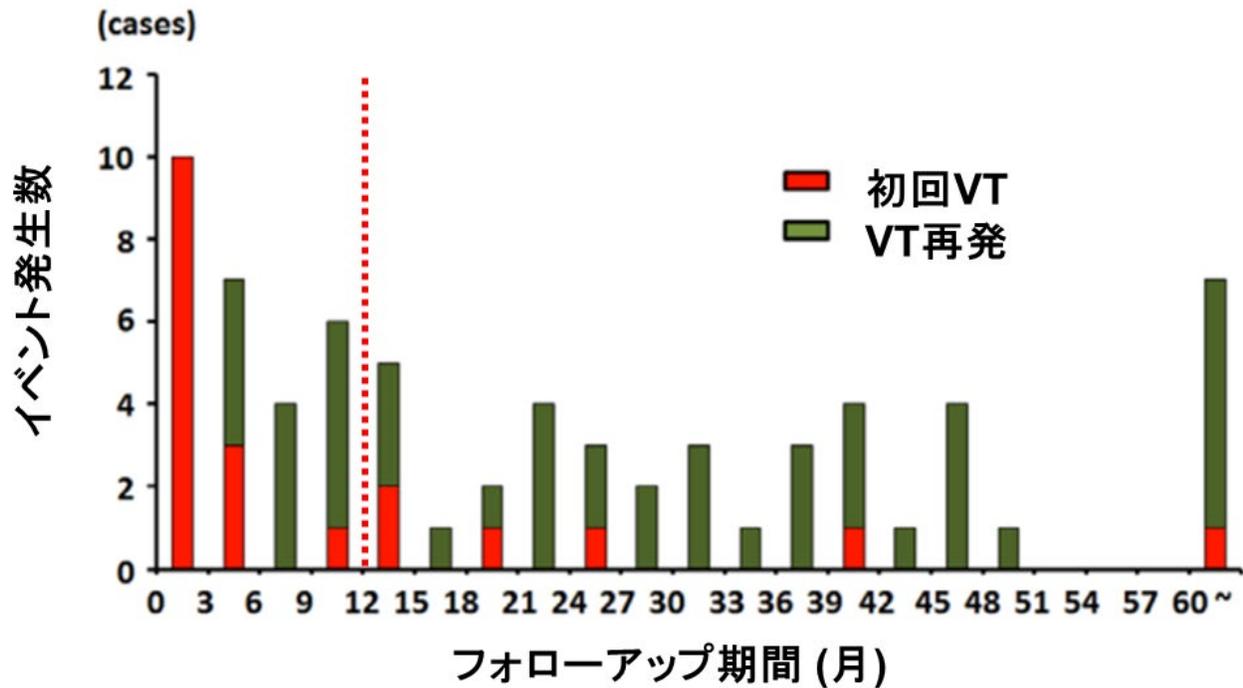


図7 心臓サルコイドーシス患者におけるステロイド導入後の時間経過とVT発生数 (Segawa et al., 2016 より引用、改変)

このような背景から、心臓サルコイドーシスの初期症状として高度房室ブロックのみを有する患者に対して、PPM と ICD のどちらを最初に植込むべきか慎重に検討する必要がある。過去のその他の研究においても、高度房室ブロックを有する心臓サルコイドーシス患者は遠隔期に VT/VF を発症しやすいことが明らかにされている。Takaya らは、追跡期間 34 ヶ月において、VT および心不全症状を呈する心臓サルコイドーシス患者 25 例中 13 例 (52%) に VT/VF が発症した ($P=0.39$) のに対し、高度房室ブロックを単独で認める心臓サルコイドーシス患者 17 例中 7 例にも同様に VT/VF が発症した (41%) と報告している (Takaya et al., 2015) (図 8)。

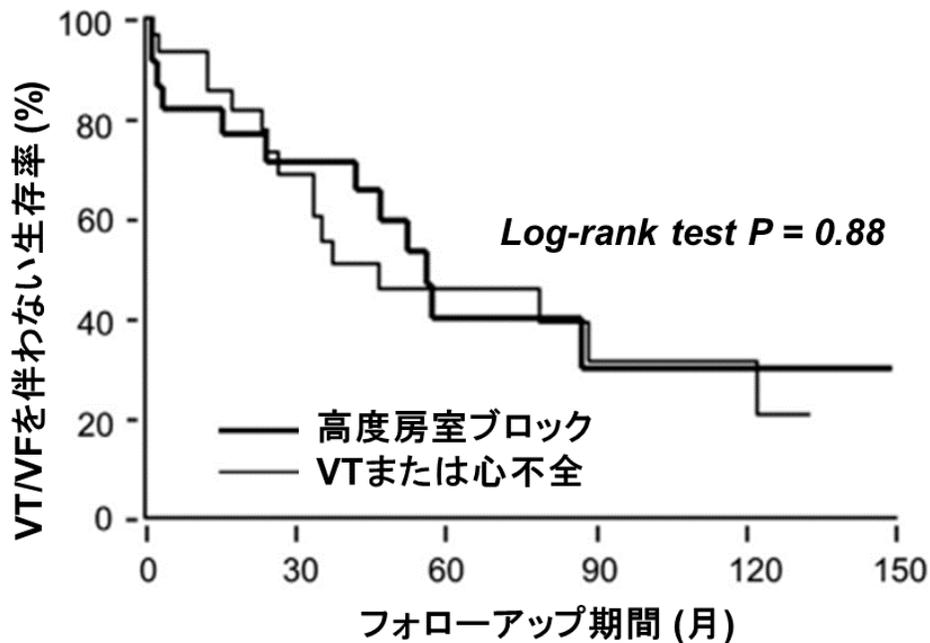


図8 高度房室ブロックを有する患者、VTまたは心不全症状を呈する患者において、VT/VFを伴わない生存率 (Takaya et al., 2015 より引用、改変)

さらに、心臓サルコイドーシス患者において高度房室ブロックを有する患者では、VT 既往や左室収縮障害の有無にかかわらず、SCD のリスクは依然として大きいと報告した研究もある。この研究において、5年間のSCDの発生率は、高度房室ブロックを有する患者とVTまたは重度の左室収縮障害(LVEF <35%)を有する患者では34%、高度房室ブロックを有し、かつLVEF 35-50%の患者では14%、高度房室ブロックのみを有する患者では9%だったが、その差は有意ではなかった (P=0.06) (Nordenswan et al., 2018) (図9)。

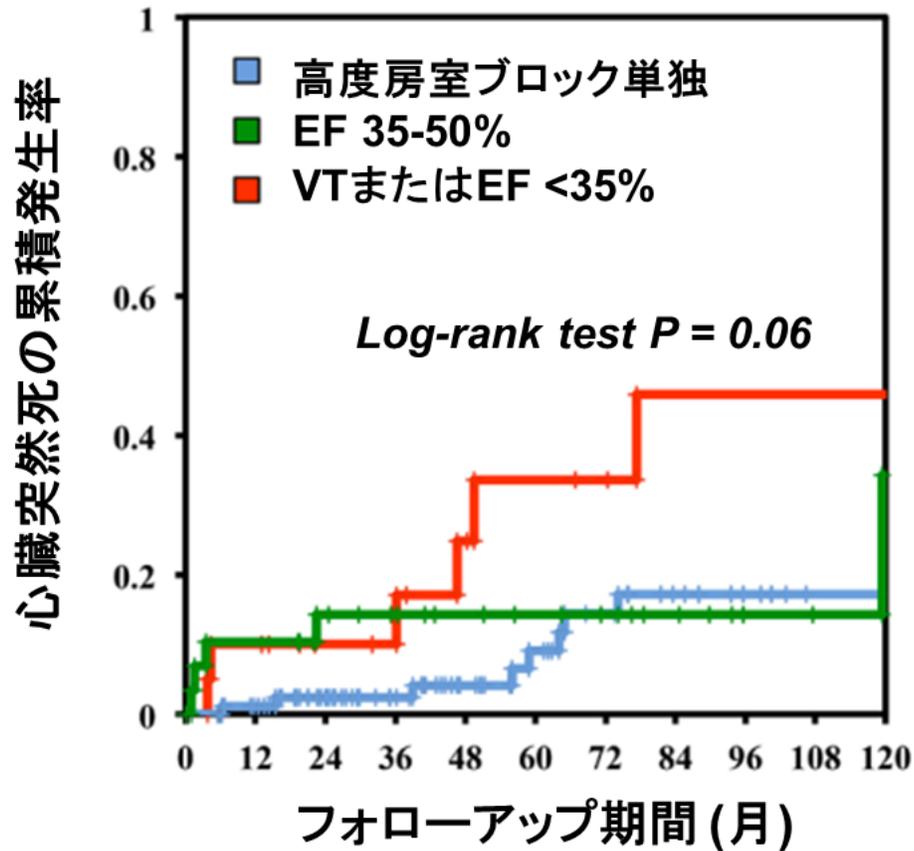


図9 他の心臓症状を伴わない高度房室ブロック、高度房室ブロックを有し LVEF 35-50%の症例、高度房室ブロックを有し LVEF ≤35%または VT を呈する心臓サルコイドーシス患者における心臓突然死の累積発生率 (Nordenswan et al., 2018 より引用、改変)

Kazmirczak らは、心臓サルコイドーシスの診断となった患者または疑われる患者の比較的大規模なコホートにおいて、ICD 植え込みに関する 2017 年 ACC/AHA/HRS ガイドラインの推奨事項を評価し、LVEF >35%かつ PPM 植込みが必要な患者では VT/VF または SCD の年間調整イベント発生率が 19.6%に達することを明らかにした (Kazmirczak et al., 2019) (表 3)。

表 3. 米国心臓サルコイドーシス患者の ICD 植込みに関するガイドライン推奨

	対象患者	ICD 植込み	PPM 植込み	イベント 発生数	年間調整 イベント発生率
AHA/ACC/HRS クラス I 推奨					
自然発生の持続性 VT または VF	8	6	0	6	81.7%
LVEF ≤35%	20	13	0	9	19.4%
AHA/ACC/HRS クラスIIa 推奨					
LVEF >35% かつ 失神	12	3	0	1	2.7%
LVEF >35% かつ PPM 適応	14	9	3	5	19.6%
LVEF >35% かつ 誘発性心室性不整脈	1	1	0	0	0%
LVEF >35% かつ CMR で LGE 陽性	70	16	1	5	2.1%

ACC, American College of Cardiology; AHA, American Heart Association; CMR, cardiac magnetic resonance imaging; HRS, Heart Rhythm Society; ICD, implantable cardioverter-defibrillator; LGE, late gadolinium enhancements; LVEF, left ventricular ejection fraction; PPM, permanent pacemaker; VF, ventricular fibrillation; VT, ventricular tachycardia.

一方、本研究では、LVEF >35%かつ PPM 植込みが必要な患者において、VT/VF または SCD を含む複合有害事象の年間調整イベント発生率は 2.53%であった。既報と比較し、日本人心臓サルコイドーシス患者では、虚血性心疾患患者が少ないことやアミオダロンを内服している患者が少なかったため、VT/VF または SCD を含む複合有害事象の発症率は低かったと予想された。しかしながら、LVEF >35%かつ PPM 植込みが必要な患者、クラス I 推奨患者、LVEF ≤35%の患者の間で主要有害事象の発生率に有意差は認めなかった。

4.4. CMR において LGE を有する心臓サルコイドーシス患者

CMR における LGE は、心臓サルコイドーシス患者の予後指標として重要かどうかについても過去に検討されている。あるメタアナリシスでは、LGE を認めない患者と比較して、LGE を認め、心臓サルコイドーシスの診断となった患者または疑われる患者では、全死亡（オッズ比：3.06、95%信頼区間：1.14-8.20、P=0.03）および全死亡と不整脈発生イベントを含む複合転帰（オッズ比：10.74、95%信頼区間：4.13-27.90、P<0.00001）のリスクが著しく高かった（Coleman et al., 2017）（図 10）。

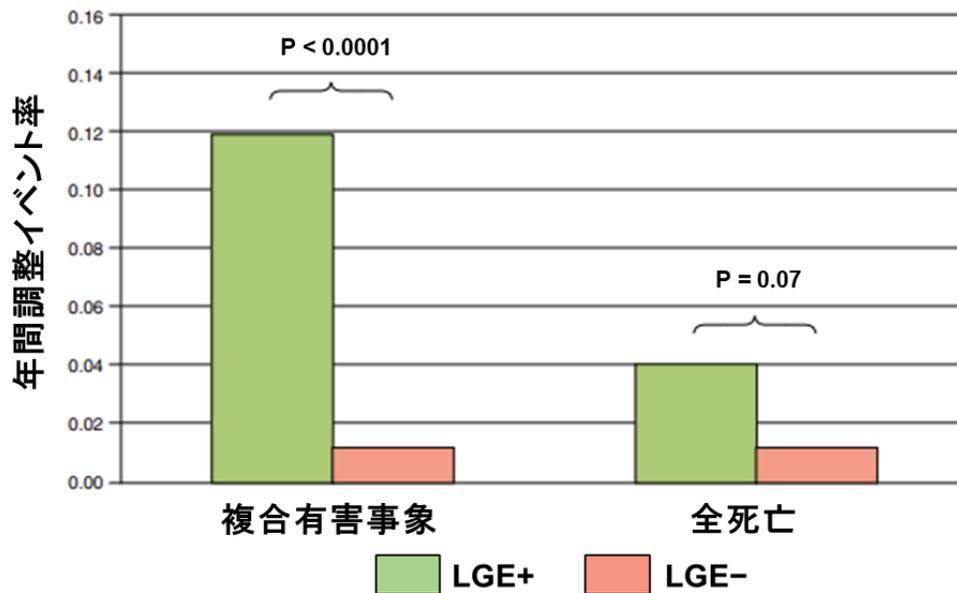


図 10 心臓サルコイドーシス患者において、CMR で LGE を有する症例と LGE を有しない症例で、全死亡、全死亡と不整脈イベントの複合有害事象の年間調整イベント発生率を比較した (Coleman et al., 2017 より引用、改変)

さらに、Murtagh らは CMR において LGE を認めた心臓サルコイドーシス患者は、LVEF が保たれていても、VT/VF または全死亡のリスクが有意に高いと報告している。また、CMR において LGE を認めた患者の VT/VF または全死亡の年間調整イベント発生率は 4.93%であったことも注目されている (Murtagh et al., 2016) (図 11)。

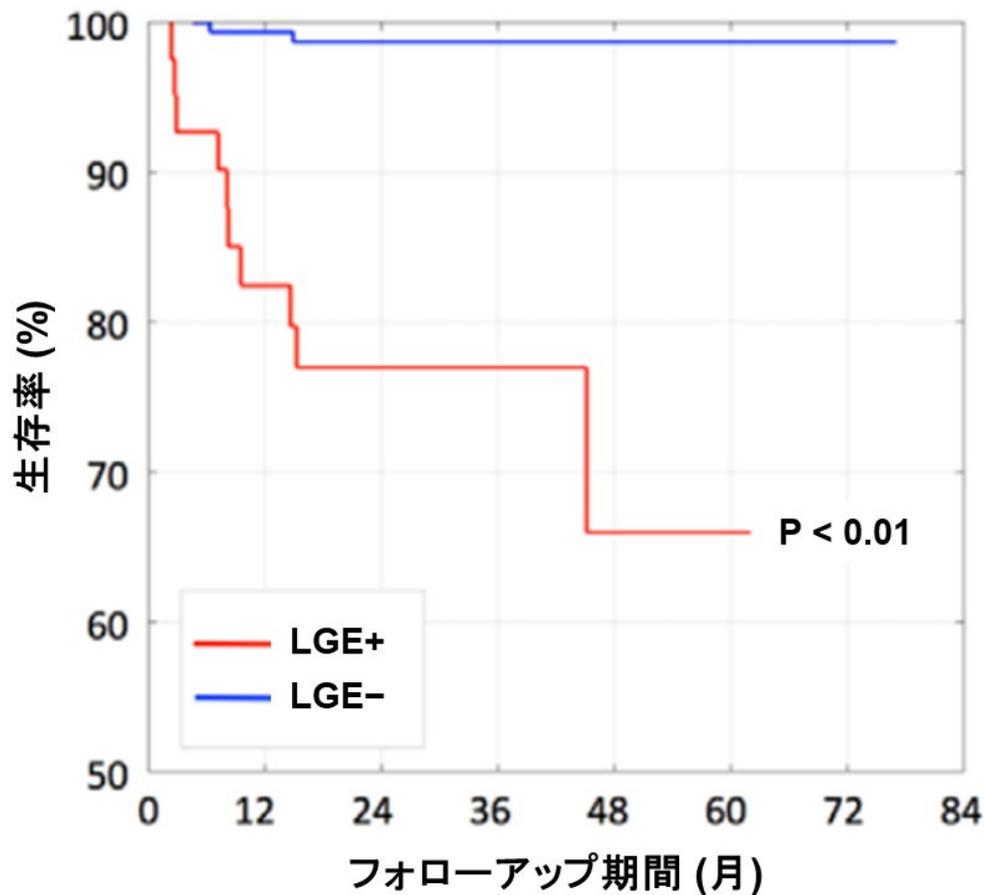


図 11 心臓サルコイドーシス患者で、CMR において LGE を認める患者と認めない患者の生存率 (Murtagh et al., 2016 より引用、改変)

本研究では、LVEF > 35%かつ CMR において LGE を有する患者では、年間調整イベント発生率 2.38%と高く、PPM 植込みが必要な患者と VT/VF の発生率の高さとほとんど一致していた。さらに重要な点は、LVEF ≥ 35%かつ PPM 適応患者や CMR において LGE を有する患者、クラス I 推奨患者、LVEF ≤ 35%の患者の間で主要有害事象の発生率に有意差を認めなかったことである。

4.5. VT/VF および SCD の年間調整イベント発生率について

肥大型心筋症では、SCD リスク因子 (年齢、突然死の家族歴、原因不明の失神、左室流出路圧較差、最大左室壁厚、左房径、非持続性心室頻拍) よりリスクスコアが計測され、SCD の 5 年推定発生率が 6%以上の場合に一次予防目的の ICD 植込みが 2014

年の欧州心臓病学会ガイドラインで推奨されている (Elliott et al., 2014; O'Mahony et al., 2014) (図 12)。

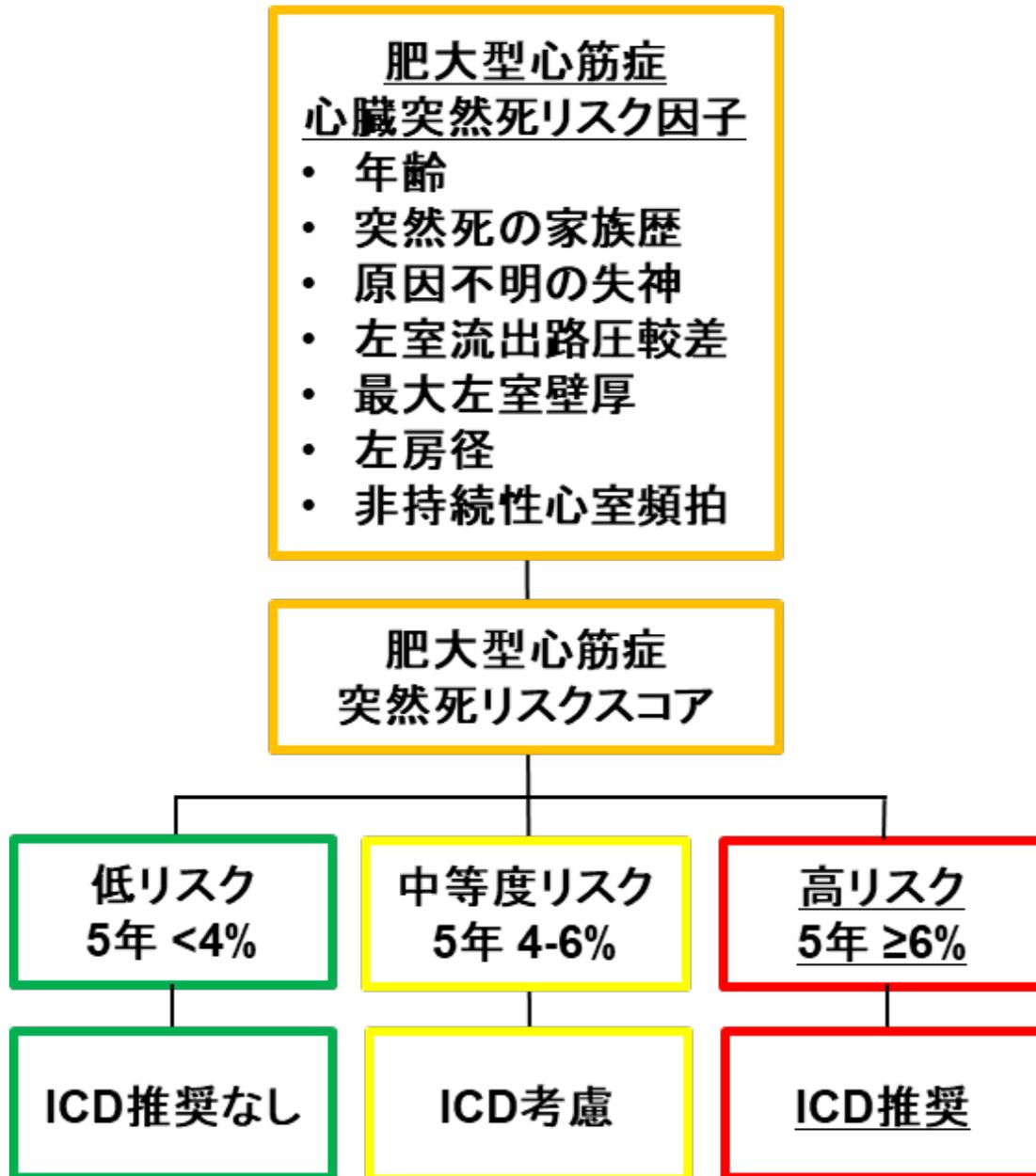


図 12 肥大型心筋症における一次予防目的の ICD 植込み推奨 (Elliot et al., 2014 より引用、改変)

さらに、デンマークの研究では、LVEF ≤35%、ニューヨーク心臓協会心機能分類 II-

III、脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメントの上昇を認める非虚血性心筋症患者における一次予防としてのICDの有効性が評価された。ICD群と対象群において、SCDのリスクについては、ICD群で有意に低かったが、主要評価項目である全死亡については両群間で有意な差を認めなかった（Kober et al., 2016）（図13）。

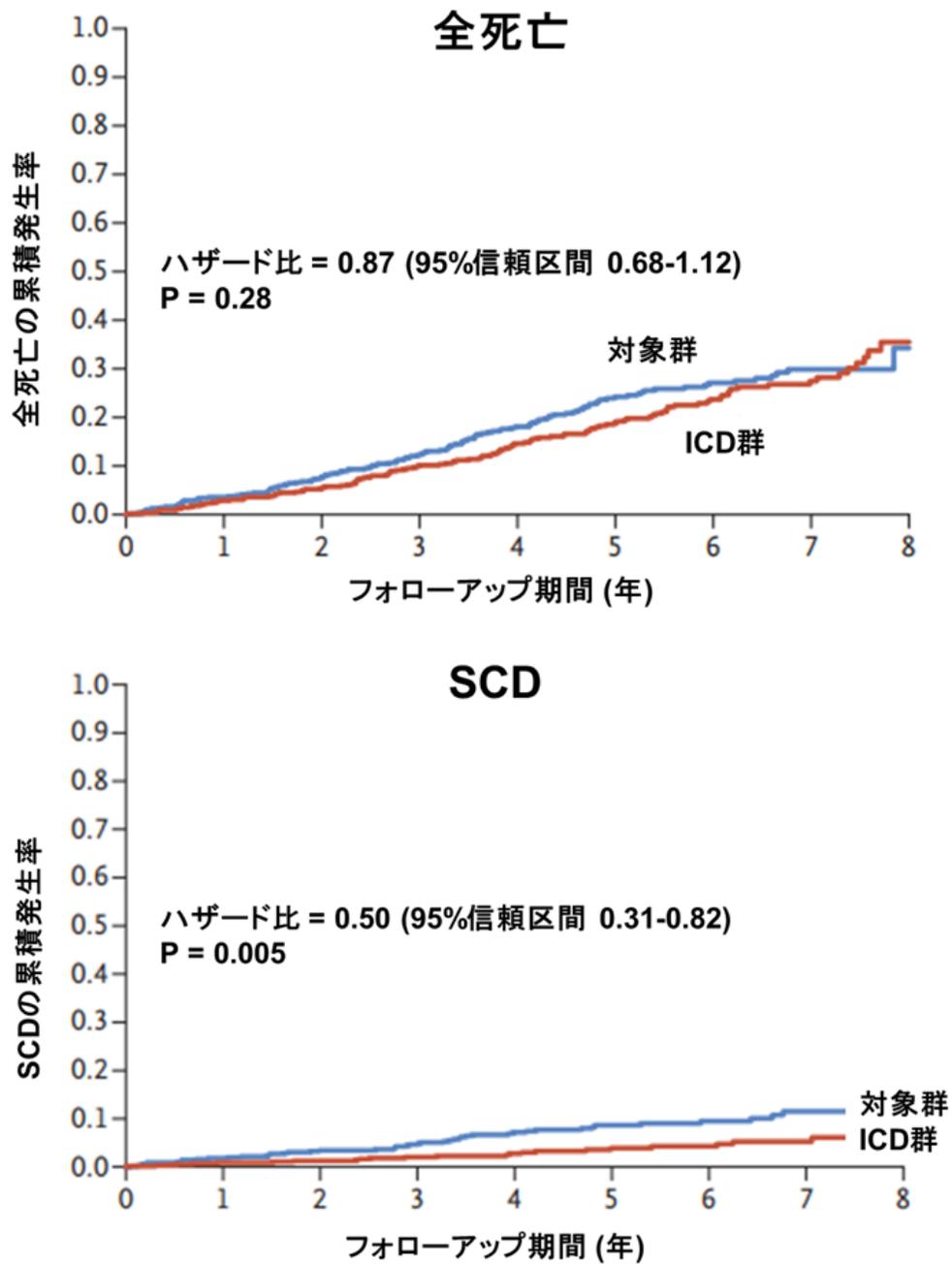


図 13 非虚血性心筋症患者における一次予防としての ICD の有効性 (Kober et al., 2016 より引用、改変)

この研究において、2017年AHA/ACC/HRSガイドラインと2015年欧州心臓病学会ガイドラインの両方に基づくICD植込み推奨クラスIの症例（対象群）においては、SCDの年間調整イベント発生率は1.5%であることが明らかになった（Priori et al., 2015; Kober et al., 2016; Al-Khatib et al., 2018; Disertori et al., 2020）（表4）。

表4. 非虚血性心筋症の患者背景と年間調整イベント発生率

変数	非虚血性心筋症患者
症例数（対象群）	560
年齢	63（56-70）
女性, n（%）	156（28%）
LVEF, %	25（20-30）
NYHA, n（%）	
I	0（0%）
II	300（54%）
III	253（45%）
IV	7（1%）
内服薬, n（%）	
β遮断薬	517（92%）
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	544（97%）
ミネラルコルチコイド拮抗薬	329（57%）
アミオダロン	32（6%）
SCDの年間調整イベント発生率, %	1.5

LVEF, left ventricular ejection fraction; NYHA, New York Heart Association; SCD, sudden cardiac death.

本研究では、VT/VFおよびSCDの年間調整イベント発生率は、LVEF>35%かつPPM植込みが必要な患者で2.53%、LVEF>35%かつCMRにおいてLGEを有する患者で2.38%であった。以上の結果から、房室ブロックを呈しPPM植込みが必要な患者、CMRにおいてLGEを有する患者については、左室収縮障害の有無に関わらず、より積極的にICD植込みを検討すべきと考えられる。

4.6. AHA/ACC/HRS ガイドラインのクラス I/IIa 推奨に該当しない患者

Nordenswan らは、フィンランドの心臓サルコイドーシス患者 398 例の ICD 適応について検討したが、339 例 (85%) が AHA/ACC/HRS ガイドラインにおけるクラス I または IIa 推奨に該当していた。残りの 59 例 (15%) はクラス I または IIa 推奨に該当しなかった。観察期間中央値 4.8 年の間に、41 例 (10.3%) に SCD が発生したが、両群間で SCD の発生率に有意差は認めなかった ($P = 0.176$)。また、心臓サルコイドーシス発症時にクラス I または IIa 推奨に該当せず ICD 適応がなかった 59 例の中でも、5 年間で 53% の患者が、SCD、持続性 VT、クラス I または IIa 推奨への該当、のいずれかを経験していた (Nordenswan et al, 2022) (図 14)。本研究においても、全 188 例のうち 179 例 (95%) がクラス I または IIa 推奨に該当していた。以上の結果から、心臓サルコイドーシスの診断となった時点で、ほとんどすべての症例において ICD 適応を考慮した方がよいと考えられる。

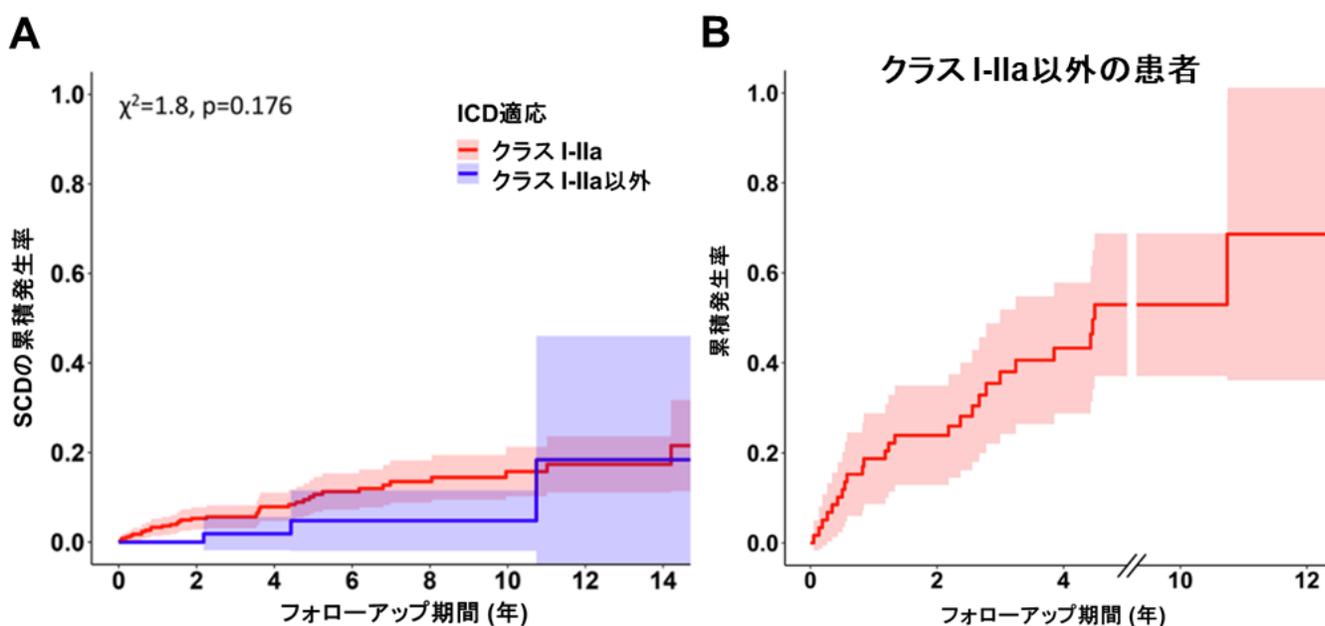


図 14 フィンランドの心臓サルコイドーシス患者における AHA/ACC/HRS ガイドラインに推奨クラスごとのイベント発生率 (A) クラス I または IIa 推奨、クラス I または IIa 推奨以外の患者における SCD の累積発生率 (B) クラス I または IIa 推奨以外の患者におけるイベント発生率 (Nordenswan et al., 2022 より引用、改変)

4.7. 本研究の限界

本研究の限界は以下の通りである。日本人の心臓サルコイドーシス患者を対象とした最大規模のコホートではあるが、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。特に、AHA/ACC/HRS ガイドラインにおけるクラス I 推奨にもクラス IIa 推奨にも該当しない患者の数が非常に限られていたため (n=9)、これらの患者において ICD 植込みが有効かどうか統計学的に検討することができなかった。第二に、本研究では電気生理学的検査を受けた心臓サルコイドーシス患者の数が十分でなかった。第三に、すべての VT/VF などの心室性致死性不整脈イベントが死亡につながる訳ではなく、ICD はこれらの患者の死亡率低下には有用ではない可能性がある。適切な ICD 治療は、SCD の代用としては不完全であり、ICD で治療された心室性不整脈が自然に消失することもあるため、リスクを過大評価している可能性がある。

5. 総括及び結論

本研究から得られた新知見

- 日本人心臓サルコイドーシス患者においても、米国 AHA/ACC/HRS ガイドラインにおける ICD 推奨は妥当である可能性について世界で初めて評価した。
- 心臓サルコイドーシス患者の中でも、房室ブロックのため PPM 植込みが必要である患者、CMR において LGE を有する患者は、ICD 植込みをより積極的に検討する必要があるかもしれない。

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く、ICD による致死性心室性不整脈の予防や治療が診療上極めて重要である。ICD 適応に関して、今後の日本の心臓サルコイドーシスガイドラインへ寄与できる可能性があり、さらにより多くの心臓サルコイドーシス患者が突然死から救われることが期待される。

今後の課題と研究展開

登録症例数やイベント発生率は少なかったため、統計学的検出力が不足していた。特に AHA/ACC/HRS ガイドラインにおけるクラス I 推奨にもクラスIIa 推奨にも該当しない患者の数が非常に限られており、これらの患者群におけるリスク評価を十分に検討することができなかった。今後、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、小林雄太 特任助教に感謝と共に厚く御礼を申し上げます。

また、症例登録に際しましてご尽力いただきました、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、札幌医科大学 循環器・腎臓・代謝内分泌内科学講座 永野伸卓 助教、手稲溪仁会病院 循環器内科 岩野弘幸 副部長、釧路市立病院 心臓血管内科 加藤喜哉 博士、小森山弘和 博士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

Al-Khatib, S.M., Stevenson, W.G., Ackerman, M.J., Bryant, W., Callans, D.J., Curtis, A.B., Deal, B.J., Dickfeld, T., Field, M.E., Fonarow, G.C., et al. (2018). 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* *138*, e272-e391.

Al-Khatib, S.M., Stevenson, W.G., Ackerman, M.J., Bryant, W., Callans, D.J., Curtis, A.B., Deal, B.J., Dickfeld, T., Field, M.E., Fonarow, G.C., et al. (2018). 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Executive summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm* *15*, e190-e252.

Banba, K., Kusano, K., Nakamura, K., Morita, H., Ogawa, A., Ohtsuka, F., Ohta-Ogo, K., Nishii, N., Watanabe, A., Nagase, S., et al. (2007). Relationship between arrhythmogenesis and disease activity in cardiac sarcoidosis. *Heart Rhythm* *4*, 1292-1299.

Betensky, B.P., Tschabrunn, C.M., Zado, E.S., Goldberg, L.R., Marchlinski, F.E., Garcia, F.C., and Cooper, J.M. (2012). Long-term follow-up of patients with cardiac sarcoidosis and implantable cardioverter-defibrillators. *Heart Rhythm* *9*, 884-891.

Birnie, D.H., Sauer, W.H., Bogun, F., Cooper, J.M., Culver, D.A., Duvernoy, C.S., Judson, M.A., Lron, J., Mehta, D., Cosedis, N.J., et al. (2014). HRS expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. *Heart Rhythm* *11*, 1305-1323.

Coleman, G.C., Shaw, P.W., Balfour, P.C., 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.

Disertori, M., Masè, M., Rigoni, M., Nollo, G., and Ravelli, F. (2020). Declining clinical benefit of ICD in heart failure patients: Temporal trend of mortality outcomes from randomized controlled trials. *Journal of Cardiology* *75*, 148-154.

Elliott, P.M., Anastasakis, A., Borger, M.A., Borggrefe, M., Cecchi, F., Charron, P., Hagege, A.A., Lafont, A., Limongelli, G., Mahrholdt, H., et al. (2014). 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 35, 2733-2779.

Hicks, K.A., Mahaffey, K.W., Mehran, R., Nissen, S.E., et al. (2018). 2017 Cardiovascular and Stroke Endpoint Definitions for Clinical Trials. *Circulation* 137, 961-972.

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.

Iannuzzi, M.C., Rybicki, B.A., and Teirstein, A.S. (2007). Sarcoidosis. *N Engl J Med* 357, 2153-2165.

Kober, L., Thune, J.J., Nielsen, J.C., Haarbo, J., Videbaek, L., Korup, E., Jensen, G., Hildebrandt, P., Steffensen, F.H., Bruun, N.E., et al. (2016). Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 375, 1221-1230.

Kandolin, R., Lehtonen, J., Airaksinen, J., Vihinen, T., Miettinen, H., Ylitalo, K., Tuohinen, S., Haataja, P., Kerola, T., Kokkonen, J., et al. (2015). Cardiac sarcoidosis: epidemiology, characteristics, and outcome over 25 years in a nationwide study. *Circulation* 131, 624-632.

Kazmirczak, F., Chen, K.A., Adabag, S., Von Wald, L., Roukoz, H., Benditt, D.G., Okasha, O., Farzaneh-Far, A., Markowitz, J., Nijjar, P.S. et al. (2019). Assessment of the 2017 AHA/ACC/HRS Guideline Recommendations for Implantable Cardioverter-Defibrillator Implantation in Cardiac Sarcoidosis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 12, e007488.

Murtagh, G., Laffin, L.J., Beshai, J.F., Maffessanti, F., Bonham, C.A., Patel, A.V., Yu, Z., Addetia, K., Mor-Avi, V., Moss, J.D., et al. (2016). Prognosis of Myocardial Damage in Sarcoidosis Patients With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction: Risk Stratification Using Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circ Cardiovasc Imaging* 9, e003738.

Nagai, T., Nagano, N., Sugano, Y., Asaumi, Y., Aiba, T., Kanzaki, H., Kusano, K., Noguchi, T., Yasuda, S., Ogawa, H., et al. (2015). Effect of Corticosteroid Therapy on Long-Term Clinical Outcome and Left Ventricular Function in Patients With Cardiac Sarcoidosis. *Circ J* 79, 1593-1600.

Nordenswan, H.K., Lehtonen, J., Ekstrom, K., Kandolin, R., Simonen, P., Mayranpaa, M., Vihinen, T., Miettinen, H., Kaikkonen, K., Haataja, P., et al. (2018). Outcome of Cardiac Sarcoidosis Presenting With High-Grade Atrioventricular Block. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 11, e006145.

Nordenswan, H.K., Pöyhönen, P., Lehtonen, J., Ekström, K., Uusitalo, V., Niemelä, M., Vihinen, T., Kaikkonen, K., Haataja, P., Kerola, T., et al. (2022). Incidence of Sudden Cardiac Death and Life-Threatening Arrhythmias in Clinically Manifest Cardiac Sarcoidosis With and Without Current Indications for an Implantable Cardioverter Defibrillator. *Circulation* 146, 964-975.

O'Mahony, C., Jichi, F., Pavlou, M., Monserrat, L., Anastasakis, A., Rapezzi, C., Biagini, E., Gimeno, J.R., Limongelli, G., McKenna, W.J., et al. (2014). A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-SCD). *European Heart Journal* 35, 2010-2020.

Priori, S.G., Blomstrom-Lundqvist, C., Mazzanti, A., Blom, N., Borggrefe, M., Camm, J., Elliott, P.M., Fitzsimons, D., Hatala, R., Hindricks, G., et al. (2015). ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 36, 2793-2867.

Roberts, W.C., McAllister, H.A., and Ferrans, V.J. (1977). Sarcoidosis of the heart. A clinicopathologic study of 35 necropsy patients (group 1) and review of 78 previously described necropsy patients (group 11). *Am J Med* 63, 86-108.

Schiller, N.B., Acquatella, H., Ports, T.A., Drew, D., Goerke, J., Ringertz, H., Silverman, N.H., Brundage, B., Botvinick, E.H., Boswell, R. et al. (1979). Left ventricular volume from paired biplane two-dimensional echocardiography. *Circulation* 60, 547-555.

Segawa, M., Fukuda, K., Nakano, M., Kondo, M., Satake, H., Hirano, M., and Shimokawa, H. (2016). Time Course and Factors Correlating With Ventricular Tachyarrhythmias After Introduction of Steroid Therapy in Cardiac Sarcoidosis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 9, e003353.

Shen, W.K., Sheldon, R.S., Benditt, D.G., Cohen, M.I., Forman, D.E., Goldberger, Z.D., Grubb, B.P., Hamdan, M.H., Krahn, A.D., Link, M.S., et al. (2017). 2017 ACC/AHA/HRS guideline for the evaluation and management of patients with syncope: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm* 14, e155-e217.

Takaya, Y., Kusano, K., Nakamura, K., and Ito, H. (2015). Outcomes in patients with high-degree atrioventricular block as the initial manifestation of cardiac sarcoidosis. *Am J Cardiol* 115, 505-509.

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.

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

Yodogawa, K., Seino, Y., Shiomura, R., Takahashi, K., Tsuboi, I., Uetake, S., Hayashi, H., Horie, T., Iwasaki, Y., Hayashi, M., et al. (2013). Recovery of atrioventricular block following steroid therapy in patients with cardiac sarcoidosis. *J Cardiol* 62, 320-325.