



|                     |                                                                                                         |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title               | 心臓サルコイドーシスにおける免疫抑制療法の効果予測および判定指標を探索する研究〔論文内容及び審査の要旨〕                                                    |
| Author(s)           | 数井, 翔                                                                                                   |
| Description         | 配架番号 : 2864                                                                                             |
| Degree Grantor      | 北海道大学                                                                                                   |
| Degree Name         | 博士(医学)                                                                                                  |
| Dissertation Number | 甲第16055号                                                                                                |
| Issue Date          | 2024-06-28                                                                                              |
| Doc URL             | <a href="https://hdl.handle.net/2115/92764">https://hdl.handle.net/2115/92764</a>                       |
| Rights(URL)         | <a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a> |
| Type                | doctoral thesis                                                                                         |
| File Information    | KAZUI_Sho_abstract.pdf, 論文内容の要旨                                                                         |



## 学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称      博士（医 学）      氏 名      數井 翔

### 学 位 論 文 題 名

心臓サルコイドーシスにおける免疫抑制療法の効果予測および判定指標を探索する研究  
(Studies for identification of parameters on prediction and determination for efficacy of  
immunosuppressive therapy in patient with cardiac sarcoidosis)

#### 第一章

【背景と目的】心臓サルコイドーシス患者に対する主な治療は、PSLを用いた免疫抑制療法であるが、免疫抑制療法に対する治療効果を経時的にモニタリングする確立された画像検査やバイオマーカーは明らかにされていない。心筋トロポニンT (cardiac troponin T; cTnT) は、心筋細胞の収縮を制御するトロポニン複合体の一部であり、心筋傷害が起きるとcTnTが血中に放出され、高感度測定法を用いて測定することができる。心臓サルコイドーシス患者においてもcTnTが上昇し、免疫抑制療法の開始後に低下することから、疾患活動性や治療反応性を評価する指標として有用であると報告されている。しかしながら、心臓サルコイドーシスに対する免疫抑制療法開始後の持続的なcTnTの推移と有害事象の関連性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免疫抑制療法開始後の高感度cTnTの推移と有害事象発生に関連について検討することである。

【対象と方法】本研究では、2013年12月から2023年3月の間、北海道大学病院において心臓サルコイドーシスと確定診断された連続125症例を対象とした。対象症例のうち、PSL治療を受けなかった17例、急激なcTnTの上昇を呈し、急性冠症候群を完全に否定できなかった1例、PSL開始前後のcTnTのデータが欠損していた44例を除外し、最終的に63例を解析対象とした。主要評価項目はVT/VF、心不全による入院、および心臓突然死 (sudden cardiac death; SCD) の複合有害事象とした。観察期間の中央値は30.4ヶ月（四分位範囲[IQR] 15.6–34.2）であった。

【結果】患者背景に関しては、1ヵ月あたりの累積cTnT高値群（ $\geq 2.57$ ：中央値）は低値群（ $< 2.57$ ）と比較して、有意に高齢であり、血漿B型ナトリウム利尿ペプチド (B-type natriuretic peptide; BNP) が高値であった。観察期間内に12人（19%）の患者で複合有害事象が発生した。生存解析では、1ヵ月あたりの累積cTnT高値群は低値群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  $P = 0.027$ ）。一方で、PSL投与前と投与1ヵ月後のcTnT、およびその変化量は有害事象発生と有意な関連を示さなかった（ログランク検定 それぞれ  $P = 0.179, 0.096, 0.95$ ）。Cox比例ハザードモデルによる多変量解析では、累積cTnTと有害事象発生が有意かつ独立した関連を示した（ハザード比 4.3, 95%信頼区間 1.63–11.5）。対称的に、PSL投与前と投与1ヵ月後のcTnTは有害事象発生と有意な関連は認めなかった。さらに、これまでの研究で明らかとなっている臨床的に重要な交絡因子（VT/VFの既往、BNP、LVEF、診断後のVTアブレーション）のいずれも、有害事象発生のリスク推定に有意な影響を与えなかった。

【考察】心臓サルコイドーシス患者に対するステロイド治療の効果判定においては、 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CTの有用性に関する報告が散見されるが、同検査は高額である上に、電離放射線の被爆に曝されるため、頻繁に撮像することは困難である。一方、cTnTは、外来診療において長期間にわたって容易かつ連続的に測定する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、まず単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、本研究は観察研究であるため、得られた結果から因果関係を推論することはできなかった。第三に、慢性腎臓病などの心臓外疾患の多くが、cTnTの上昇と関連する可能性がある。しかしながら、本研究において両群間で推定糸球体濾過量に有意な差は認められなかった。最後に、心臓サルコイドーシスはPSL単剤のみでなく、他の免疫抑制剤やこれらの併用で治療される場合もあるが、本研究の結果は、PSLのみで治療された患者に限定されたものであり、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、ステロイド治療開始後の累積cTnT高値は不良な長期予後と関連していた。累積cTnTは、心臓サルコイドーシス患者のリスク層別において有用である可能性が示唆された。

## 第二章

【背景と目的】心臓核磁気共鳴画像 (cardiac magnetic resonance; CMR) は、心臓サルコイドーシスの診断と予後評価において有用な画像診断法とされている。CMRにおけるガドリニウム遅延造影像 (late gadolinium enhancement; LGE) は、心筋の線維化と炎症を反映し、PSL導入後の有害事象発生を予測するとされている。特に、LGEが広範囲に存在する患者では、PSL投与による左室機能改善効果が乏しく、予後不良であることも報告されているが、実臨床においては、LGEが広範囲に存在する患者の中にもPSLが著効する症例が存在することから、LGEの所見のみでPSLの有効性を予測することは困難と考えられる。<sup>18</sup>F-FDG PET/CTも、心臓サルコイドーシスの診断において欠かせない非侵襲的画像検査であり、心筋の線維化だけではなく、活動性炎症の定量的評価に用いられる。したがって、CMRにおけるLGE (LGE-CMR) と<sup>18</sup>F-FDG PETを併用することで、LGE領域における活動性炎症を正確に評価することが可能になり、より高精度なPSL効果の予測法を確立できる可能性がある。また、CMRと<sup>18</sup>F-FDG PETは心臓サルコイドーシスの診断時に実施されるが、これらの画像所見を同時に評価し、予後予測における有用性を検討した研究は極めて少ない。本研究の目的は、診断時にLGE-CMRと<sup>18</sup>F-FDG PET双方を施行された心臓サルコイドーシス患者において、LGE領域におけるFDG集積の重複率 (LGE-FDG重複率) と有害事象の関連を明らかにすることである。

【対象と方法】本研究は、2008年9月から2023年4月の間、北海道大学病院において心臓サルコイドーシスと診断された連続160症例を対象とした。対象症例のうち、ステロイド治療を施行されなかった27例、LGE-CMRあるいは<sup>18</sup>F-FDG PETを施行されなかった43例を除外し、最終的に90例を解析対象とした。主要評価項目はVT/VF、心不全による入院、およびSCDの複合有害事象とした。観察期間の中央値は3.2 (IQR 1.0–6.2) 年であった。

【結果】患者背景に関して、年齢は62 (IQR 52–69) 歳、女性70例 (77.8%) であった。中央値 (69.5%) で分類したLGE-FDG重複率高値群と低値群の比較において、低値群は高値群と比べ、FDG集積セグメント数やSUVmax、心筋代謝容積 (cardiac metabolic volume; CMV)、心筋代謝活性 (cardiac metabolic activity; CMA) が有意に低かった。性別や既往歴、LVEF、BNP、LGE範囲に関しては有意差を認めなかった。観察期間内に25症例 (8例: SCD、8例: VT/VF、9例: 心不全による入院) で有害事象が発生した。生存解析では、LGE-FDG重複率低値群は高値群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  $P = 0.002$ )。Cox比例ハザードモデルによる多変量解析では、LGE-FDG重複率の低値は有害事象発生と有意な関連が認められた (ハザード比 7.0, 95%信頼区間 2.09–23.48)。多変量解析では、心不全重症度の指標 (BNPとLVEF) (ハザード比 6.66, 95%信頼区間 1.92–23.1) やVT/VFの既往 (ハザード比 7.37, 95%信頼区間 2.19–24.8) で調整後も、LGE-FDG重複率は有害事象発生と有意な関連が認められた。また、LGE-FDG重複率が低値群と高値群では、治療開始前から1ヵ月後までにそれぞれLVEFが0 (IQR -2–3) %および2 (IQR 0–6) %改善した ( $P = 0.045$ )。さらに、治療開始前から12ヵ月後までには、それぞれ1.5 (IQR -5–7) %および5.8 (IQR 2–10) %改善した ( $P = 0.018$ )。

【考察】心臓サルコイドーシスにおける心筋傷害の過程は、肉芽腫を伴う可逆的な炎症と不可逆的な線維化からなり、LGE-CMRや<sup>18</sup>F-FDG PETは、これらの心筋傷害を検出することで本症の診断や活動性の評価に用いられてきた。また、心臓サルコイドーシス患者において、LGE-CMRの存在が不良な予後と関連することはすでに明らかとなっている。しかしながら、LGE-CMRの所見のみで心筋傷害が活動性炎症あるいは線維化のいずれを示しているのかを判断することは依然として困難である。一方、<sup>18</sup>F-FDG PETの予後評価に関しても、FDG集積の定性的・定量的評価に基づくリスク層別化に関して有用性を示唆する報告が存在するが、有用性を疑問視する報告も散見されるため、未だ結論づけられているとは言い難い。したがって、<sup>18</sup>F-FDG PET単独での評価ではなく、心筋の炎症と線維化の両方を反映しているLGE領域内のFDG集積の評価を行うことが有用と考えられる。本研究では、心臓サルコイドーシスの診断において日常的に用いられるLGE領域内のFDG集積の割合を算出し、このLGE-FDG重複率が低いほど、有害事象の発生率が高く、LVEFの改善率が低いことを明らかにした。さらに、LGE-FDG重複率が低いことは、既報で明らかにされている臨床的に重要な交絡因子で調整を行っても、有害事象の発生と独立して関連していた。

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LGE陰性の患者やデバイス移植後などの理由でCMRを撮像しなかった患者が除外されているため、選択バイアスが生じている可能性がある。また、LGEとFDGはスライス単位ではなくセグメント単位で評価されているため、重複率を正確に測定できていない可能性がある。

### 【結論】

心臓サルコイドーシス患者において、ステロイド治療開始前のLGE陽性領域におけるFDG集積領域の重複率低値は不良な長期予後と関連していた。LGE-FDG重複率は、心臓サルコイドーシス患者のステロイド治療の効果予測や予後リスク層別に有用である可能性が示唆された。