



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
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
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16055
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/92765
Type	doctoral thesis
File Information	KAZUI_Sho.pdf, この論文の全文



学 位 論 文

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)

2024 年 6 月

北 海 道 大 学

數 井 翔

学 位 論 文

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)

2024 年 6 月

北 海 道 大 学

數 井 翔

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
研究全体の緒言	7
第一章	9
1. 緒言	9
2. 研究方法	11
3. 結果	14
4. 考察	22
5. 総括及び結論	25
第二章	26
1. 緒言	26
2. 研究方法	27
3. 結果	32
4. 考察	37
5. 総括及び結論	40
本研究全体の総括及び結論	41
謝辞	42
COI (conflicts of interest) 開示	43
引用文献	44

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

Sho Kazui, Sakae Takenaka, Toshiyuki Nagai, Yoshiya Kato, Hirokazu Komoriyama, Yuta Kobayashi, Akinori Takahashi, Kiwamu Kamiya, Takuma Sato, Atsushi Tada, Yutaro Yasui, Michikazu Nakai, Takahiro Sato, Ichizo Tsujino, Satoshi Konno, Toshihisa Anzai
 Association of Longitudinal Cardiac Troponin Trajectory with Adverse Events in Patients with Cardiac Sarcoidosis
 International Journal of Cardiology 2023; 389: 131268.
 (5 year impact factor = 3.5)

Sho Kazui, Sakae Takenaka, Toshiyuki Nagai, Satonori Tsuneta, Kenji Hirata, Yoshiya Kato, Hirokazu Komoriyama, Yuta Kobayashi, Akinori Takahashi, Kiwamu Kamiya, Taro Temma, Takuma Sato, Atsushi Tada, Yutaro Yasui, Michikazu Nakai, Takahiro Sato, Ichizo Tsujino, Kohsuke Kudo, Satoshi Konno, Toshihisa Anzai
 Prognostic Value of Combined Assessments of Late Gadolinium Enhancement and Fluorodeoxyglucose Uptake in Cardiac Sarcoidosis
 Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging 2024, in press.
 (5 year impact factor = 14.6)

本研究の一部は以下の学会に発表した

1. Sho Kazui, Sakae Takenaka, Toshiyuki Nagai, Yoshiya Kato, Hirokazu Komoriyama, Yuta Kobayashi, Akinori Takahashi, Kiwamu Kamiya, Takuma Sato, Kazunori Omote, Atsushi Tada, Yoshifumi Mizuguchi, Seiichiro Naito, Yuki Takahashi, Kohei Saiin, Yutaro Yasui, Toshihisa Anzai
 Association of Cardiac Troponin Trajectory Following Immunosuppressive Therapy with Adverse Events in Patients with Cardiac Sarcoidosis
 The 72th annual scientific session of American College of Cardiology 2023

2. 数井 翔、竹中 秀、永井 利幸、加藤 喜哉、小森山 弘和、小林 雄太、高橋 昌寛、神谷 究、佐藤 琢真、表 和徳、多田 篤司、水口 賢史、内藤 正一郎、高橋 勇樹、齊院 康平、安井 悠太郎、安斉 俊久

Association of Cardiac Troponin Trajectory Following Immunosuppressive Therapy With
Adverse Events in Patients with Cardiac Sarcoidosis

第 87 回日本循環器学会学術集会, 2023 年 3 月 12 日, 一般口演

3. 數井 翔、竹中 秀、永井 利幸、加藤 喜哉、小森山 弘和、小林 雄太、高橋 昌
寛、神谷 究、佐藤 琢真、多田 篤司、安井 悠太郎、中井 陸運、佐藤 隆博、辻野
一三、今野 哲、安斉 俊久

心臓サルコイドーシス患者の免疫抑制療法開始後における心筋トロポニン値経時的評
価の予後的意義

第 43 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, 2023 年 10 月 6 日, 静岡

4. 數井 翔、竹中 秀、永井 利幸、常田 慧徳、加藤 喜哉、小森山 弘和、小林 雄
太、高橋 昌寛、神谷 究、天満 太郎、佐藤 琢真、多田 篤司、安井 悠太郎、中井
陸運、佐藤 隆博、辻野 一三、工藤 與亮、今野 哲、安斉 俊久

心臓サルコイドーシス患者におけるガドリニウム遅延造影心臓 MRI と FDG-PET を
用いた複合的画像評価の予後的意義

第 43 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, 2023 年 10 月 6 日, 静岡

5. Sho Kazui, Sakae Takenaka, Toshiyuki Nagai, Satonori Tsuneta, Yoshiya Kato, Hirokazu
Komoriyama, Yuta Kobayashi, Akinori Takahashi, Kiwamu Kamiya, Taro Temma, Takuma
Sato, Atsushi Tada, Yutaro Yasui, Michikazu Nakai, Takahiro Sato, Ichizo Tsujino, Kousuke
Kudo, Satoshi Konno, Toshihisa Anzai

Prognostic Value of Combined Assessment of Cardiac Magnetic Resonance and
Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Patients with Cardiac Sarcoidosis

The 96th annual scientific meeting of American Heart Association 2023

要旨

【緒言】

心臓サルコイドーシス (cardiac sarcoidosis; CS) は、心筋における肉芽腫形成に関連する炎症反応を惹起し、うっ血性心不全や心室頻拍 (ventricular tachycardia; VT)、心室細動 (ventricular fibrillation; VF) などの致死性不整脈をきたすため、サルコイドーシス患者における最大の予後規定因子とされている。CS に対する治療には、プレドニゾロン (prednisolone; PSL) を用いた免疫抑制療法が有効とされているが、その治療効果予測および判定因子に関して、確立したバイオマーカーや画像モダリティは明らかになっていない。本研究では、CS がきたす急性心筋炎症を反映するバイオマーカーおよび画像モダリティとして、心筋トロポニン T (cardiac troponin T; cTnT) と心臓核磁気共鳴画像 (cardiac magnetic resonance; CMR) におけるガドリニウム遅延造影 (late gadolinium enhancement; LGE) およびフルオロデオキシグルコース陽電子放出断層撮影 (^{18}F -fluorodeoxyglucose in positron emission tomography/computed tomography; ^{18}F -FDG PET/CT) に着目し、CS 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を行った。

第一章

【背景と目的】

cTnT は、心筋傷害が起きると血中に放出され、高感度測定法を用いて測定することができる。CS においても cTnT が上昇し、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が、既報においては治療開始 1 ヶ月時点までの評価しか行われておらず、CS に対する免疫抑制療法開始後の経時的な 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、CS 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の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 CS 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。

【結果】

患者背景に関しては、1 ヶ月あたりの累積 cTnT 高値群 (≥ 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。

生存解析では、1 ヶ月あたりの累積 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 $P = 0.027$)。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)。

【考察】

本研究では、CS において 1 ヶ月あたりの累積 cTnT 高値がその後の VT/VF、心不全入院、SCD の複合有害事象と関連していることが明らかとなった。さらに、1 ヶ月あたりの累積 cTnT 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も示された。この結果から、CS に対するステロイド治療開始から経時的に cTnT を測定することで、CS のリスク層別化に有用である可能性が示唆された。

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。最後に、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。

第二章

【背景と目的】

CMR における 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。しかしながら、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。これは、LGE が急性変化である心筋炎症と慢性変化である線維化の両方を反映しているため、LGE 単独での評価に限界があることを示している。また、 ^{18}F -FDG PET/CT も、CS の診断において欠かせない非侵襲的画像検査であり、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 ^{18}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。

本研究の目的は、診断時に LGE-CMR と ^{18}F -FDG PET 双方を施行された CS 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 CS 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 ^{18}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。

【結果】

患者背景に関して、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。

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。

【考察】

CS 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。本研究では、CS 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。

【結論】

CS 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。

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

ACS	acute coronary syndrome
AUC	area under the curve
BNP	B-type natriuretic peptide
cAVB	complete atrioventricular block
CMA	cardiac metabolic activity
CMR	cardiac magnetic resonance imaging
CMV	cardiac metabolic volume
CT	computed tomography
cTnI	cardiac troponin I
cTnT	cardiac troponin T
FDG	fluorodeoxyglucose
ICD	implantable cardioverter defibrillator
IQR	interquartile range
LGE	late gadolinium enhancements
LVEF	left ventricular ejection fraction
PET	positron emission tomography
PSL	prednisolone
SCD	sudden cardiac death
SGLT	sodium/glucose cotransporter
SUVmax	maximal standardized uptake value
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）。

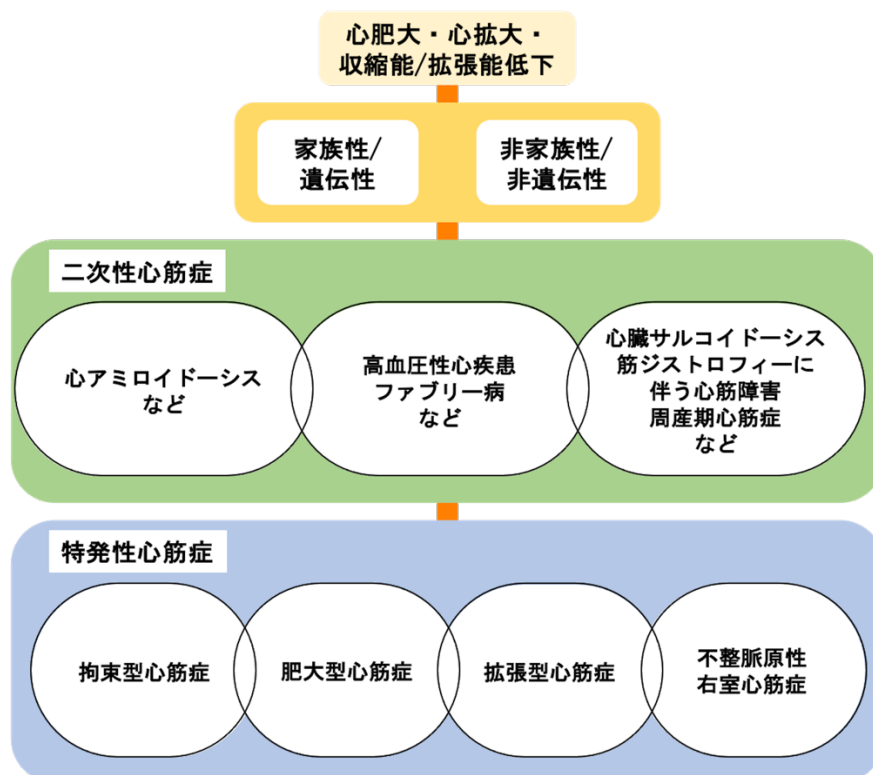


図 1 本邦における心筋症の定義と分類（日本循環器学会 心筋症診療ガイドラインより引用、改変）

心疾患による死亡は、悪性新生物について二番目に多く、心筋症は心不全や致死性不整脈などをきた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。

本研究では、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、心臓移植の原因疾患ともなりうる、比較的予後不良の心臓サルコイドーシスに着目して検討を行った。心臓サルコイドーシスは、致死性不整脈を高率に合併するため、予後改善には致死性不整脈をはじめとする心血管イベントのリスク層別化が重要である。一方で、心臓サルコイドーシス患者に対する治療には、プレドニゾロン（prednisolone; PSL）を用いた免疫抑制療法が有効とされているが、PSL の治療効果予測および判定因子に関しては不明な点が多い。

したがって、本研究は二部構成とし、第一章ではバイオマーカーに着目した研究と

して、心臓サルコイドーシス患者における心筋トロポニン T (cardiac troponin T; cTnT) の PSL 治療開始前後における経時的変化と心室性不整脈を含む心血管イベントの関連を検討した。第二章では、画像所見に着目した研究として、心臓サルコイドーシス患者に対する PSL 治療開始前において、同時期に撮像された心臓核磁気共鳴画像 (cardiac magnetic resonance; CMR) とフルオロデオキシグルコース陽電子放出断層撮影 (^{18}F -fluorodeoxyglucose in positron emission tomography/computed tomography; ^{18}F -FDG PET/CT) の併用評価と心血管イベントの関連を検討した。

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)。心臓病変の合併は、心臓サルコイドーシスと呼ばれ、うっ血性心不全や完全房室ブロック (complete atrioventricular block; cAVB)、心室頻拍 (ventricular tachycardia; VT)、心室細動 (ventricular fibrillation; VF) などの致死性不整脈から突然死をきたす可能性があるため、サルコイドーシス患者における最大の予後規定因子とされている (Kandolin et al, 2015)。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明らかになっている (Takaya et al, 2017) (図 2)。

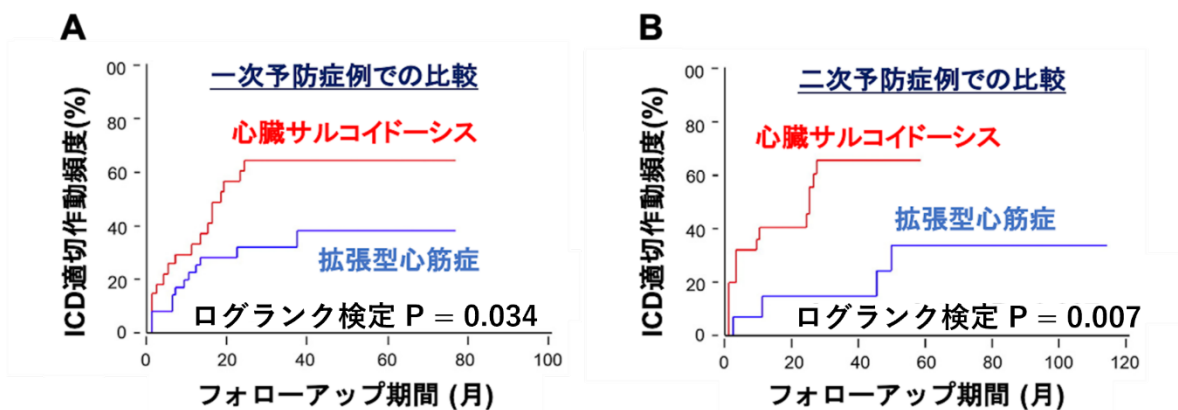


図 2 心臓サルコイドーシス患者と拡張型心筋症患者における植込み型除細動器 (implantable cardioverter defibrillator; ICD) 適切作動 (致死性心室性不整脈に対する作動) 頻度の比較 (A) 一次予防症例での比較 (B) 二次予防症例での比較 (Takaya et al, 2017 より引用、改変)

また、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り、肉芽腫形成に関連する炎症反応を抑制し、臨床転帰を改善することが報告されている (Nagai et al, 2015, 2016; Radulescu et al, 2010)。実臨床において、一般的に施行される CMR や ^{18}F -FDG PET/CT は、心臓サルコイドーシスの診断や免疫抑制療法の治療効果判定に有用であるが (Nagai et al, 2014; Ohira et al, 2008; Youssef et al, 2011; Kandolin et al, 2011)、免疫抑制療法の治療効果を経時的にモニタリング可能な、確立されたバイオマーカーや画像所見は明らかにされていない。したがって、現状はガイド

ラインのプロトコールに沿って PSL 投与量が調整されている。

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、心筋傷害が生じると血中に放出され、高感度測定法を用いて測定することが可能である (Katrukha et al, 2013)。心臓サルコイドーシス患者でも、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 (Kandolin et al, 2015)。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経時的な 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、単施設の後向き観察研究であり、北海道大学病院に入院のうえ、心臓サルコイドーシスと確定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, 019-0067])、UMIN 臨床試験登録システムに登録した (UNMIN000036810, UMIN000038139)。研究参加への同意取得には、オプトアウト方式を用いた。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

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、研究参加の同意を得られた連続 125 症例を対象とした (図 3)。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 (acute coronary syndrome; ACS) 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 (図 3)。

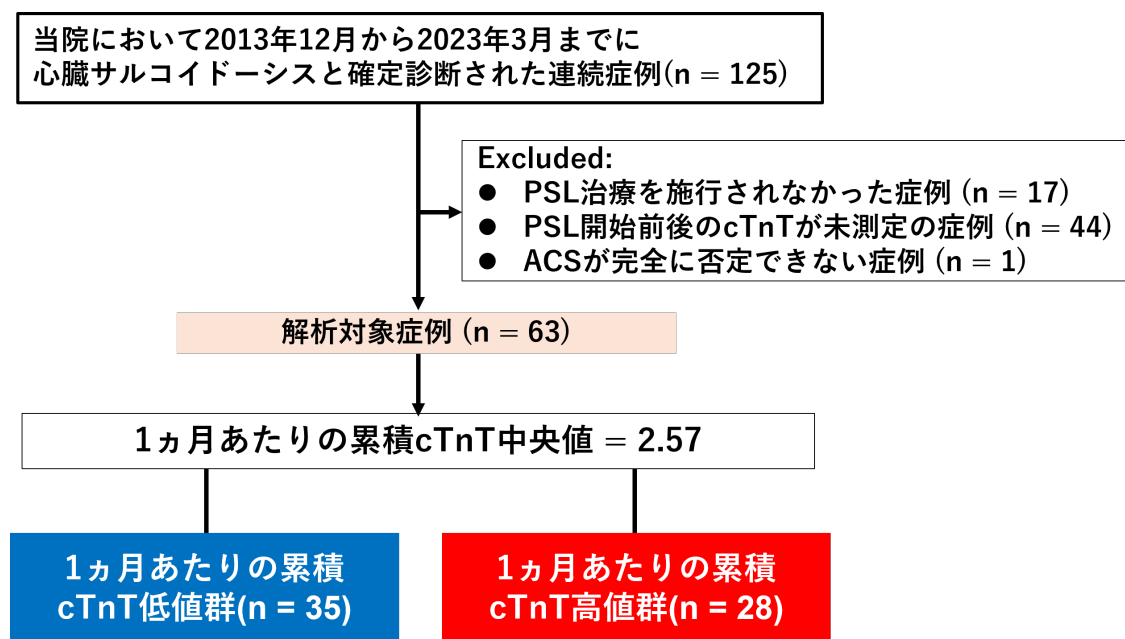


図3 本研究のフローダイアグラム

2.3. 心筋トロポニン測定

cTnT 測定は、入院中の PSL 投与前と投与 1 ヶ月後に行い、退院後 6 ヶ月間は 4～6 週おき、その後は 8～12 週おきに行った。血清 cTnT は、2020 年 2 月まで Roche Diagnostics 製の測定機器 (Cobas e601, Roche Diagnostics, Basel, Switzerland) で測定し、2020 年 2 月以降は Sysmex 製の測定機器 (HISCL-5000, Sysmex, Kobe, Japan) で測定した。検出限界は前者で 13 ng/L、後方で 5 ng/L だったが、尺度の一貫性を保つため、本研究の統計解析においては 5～12 ng/L は 13 ng/L とした。

2.4. 心エコー検査

全例で Vivid E9™ (GE Healthcare, Horton, Norway)、iE33™ (Philips Medical Systems, Andover, USA)、Acuson SC2000 prime™ (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany)、あるいは Aplio Artida™ (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)。心室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 名の観測者で評価した。

2.5. PET 画像撮像と解析

¹⁸F-FDG PET/CT は Gemini TF® (Philips Healthcare, Cleveland, OH, USA)、あるいは Biograph 64 TruePoint with a True V®を用いて撮像した。画像データを解析した全 61 例は、心筋への生理的な ¹⁸F-FDG 集積を抑制するために、最終食事摂取から 18 時間以上経過後に撮像を行った (Manabe et al, 2016)。また、このうち 7 例は、撮像の際に未分画へパリン (50 IU/kg, Mochida, Tokyo, Japan) の静脈内注射を行い、54 例は低炭水化物食を摂取し、2 例は未分画へパリン投与と低炭水化物食摂取の両方を行った。

2.6. 臨床転帰

主要アウトカムは、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。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)。

2.7. 統計学的分析方法

連続変数に関して、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。1 ヶ月あたりの累積 cTnT 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。

cTnT の経時的変化は、線形混合効果モデルを用いてモデル化した。本研究では、経時的に測定された cTnT と有害事象発生に関連性を評価するために、累積 cTnT と有害事象発生までの期間を結合モデルに適用した (Rizopoulos et al, 2011, 2017; Brankovic et al, 2018)。結合モデルを用いることで、経時的に測定した cTnT からなる混合効果モデルと生存モデルを結合させ、累積 cTnT と有害事象の関連を示した (Henderson et al, 2000)。累積 cTnT の指標として、経時的に測定した cTnT からなる軌跡 (trajectory) の曲線下面積 (Area under the curve; AUC) を用い、解析には AUC を観察期間または有害事象発生までの期間で除した 1 ヶ月あたりの累積 cTnT を用いた (Chesnaye, et al, 2020)。

2 群間での複合有害事象の発生率は、 Kaplan-Meier 法を用いて推定し、有意性評価には、1 ヶ月あたりの累積 cTnT、PSL 開始前と開始 1 ヶ月後の cTnT とその変化量、PSL 開始前と開始 1 ヶ月後の ^{18}F -FDG PET/CT における最大標準取り込み値 (maximal standard uptake value; SUVmax) とその変化量に応じてログランク検定を用いて解析を行った。患者を 1 ヶ月あたりの累積 cTnT、PSL 開始前と開始 1 ヶ月後の cTnT およびその変化量の中央値に応じて 2 群に分け、これらの指標と有害事象の関連性を評価するために、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、既報において日本人心臓サルコイドーシス患者の主要な予後交絡因子として挙げられている、年齢、性別、VT/VF の既往、血漿 B 型ナトリウム利尿ペプチド (B-type natriuretic peptide ; BNP)、LVEF、診断後の VT アブレーションに関して検討を行った (Nabeta et al, 2022)。全ての検定において、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

観察期間の中央値は 30.4 ヶ月 (IQR 15.6–34.2) であり、全症例で 463 回の cTnT 測定が行われた。表 1 に患者背景を示す。年齢は 61 (IQR 55–70) 歳、女性 50 例 (79.4%) であった。患者は、1 ヶ月あたりの累積 cTnT 中央値 (2.57) で 2 群に分類した (図 3)。1 ヶ月あたりの累積 cTnT 高値群 (≥ 2.57 : 中央値) と低値群 (< 2.57) の比較においては、高値群は低値群と比較して、有意に高齢であり、血漿 BNP が高値であった。性別や既往歴、LVEF や画像所見に関しては有意差を認めなかった。本研究では、全症例が PSL による免疫抑制療法を受けていた。

表 1. 患者背景

変数	全体 (n = 63)	累積 cTnT 低値群 (n = 35)	累積 cTnT 高値群 (n = 28)	P 値
年齢, (歳)	61 (55–0)	59 (54–69)	64 (59–71)	0.035
女性, n (%)	50 (79.4)	29 (82.9)	21 (75.0)	0.44
Body mass index, kg/m ²	23.0 (20.2–26.1)	22.4 (20.2–25.5)	24.4 (20.5–26.7)	0.23
心外サルコイドーシス病変				
肺, n (%)	40 (63.5)	26 (74.3)	14 (50.0)	0.047
皮膚, n (%)	13 (20.6)	5 (14.3)	8 (28.6)	0.164
肝臓, n (%)	7 (11.1)	4 (11.4)	3 (10.7)	0.93
眼, n (%)	15 (23.8)	7 (20.0)	8 (28.6)	0.43
既往歴				
高血圧, n (%)	25 (39.7)	12 (34.3)	13 (46.4)	0.33
脂質異常症, n (%)	29 (46.0)	15 (42.9)	14 (50.0)	0.57
糖尿病, n (%)	8 (12.7)	4 (11.4)	4 (14.3)	0.74
冠動脈疾患, n (%)	5 (7.9)	4 (11.4)	1 (3.6)	0.25
心室頻拍, n (%)	14 (22.2)	9 (25.7)	5 (17.9)	0.46
VT アブレーション, n (%)	1 (1.6)	1 (2.9)	0 (0)	0.37
心エコー検査				

左室駆出率, %	43 (33–51)	44 (33–51)	42 (34–52)	0.78
左室拡張末期径, mm	56 (51–62)	55 (33–51)	42 (34–52)	0.78
左室収縮末期径, mm	46 (51–62)	55 (51–62)	57 (51–62)	0.52
中隔基部菲薄化, n (%)	30 (47.6)	16 (45.7)	14 (50.0)	0.74
血液生化学検査				
PSL 投与前の cTnT, ng/L	13 (13–21)	13 (13–13)	26 (15–39)	< 0.001
PSL 投与開始から 1 ヶ月後の cTnT, ng/L	13 (13–13)	13 (13–13)	14 (13–23)	< 0.001
ヘモグロビン, g/dL	13.5 (12.2–14.5)	13.3 (12.2–14.4)	13.6 (12.1–14.6)	0.85
C 反応性蛋白, mg/dL	0.06 (0.03–0.14)	0.05 (0.03–0.10)	0.06 (0.03–0.19)	0.54
推定糸球体濾過量, mL/min	61.2 (47.4–69.3)	62.1 (48.1–69.3)	60.5 (41.3–69.9)	0.39
BNP, pg/mL	74 (38–158)	46 (29–91)	126 (69–416)	0.020
アンジオテンシン変換酵素, U/L	12.3 (3.4–15.9)	12.3 (4.9–15.9)	12.3 (2.3–15.8)	0.47
可溶性インターロイキン 2 受容体, U/mL	447 (312–704)	403 (283–676)	550 (353–710)	0.37
内服薬				
PSL 開始量, mg	30 (30–30)	30 (30–30)	30 (30–30)	0.131
PSL 開始 1 ヶ月後の量, mg	25 (25–25)	25 (20–25)	25 (25–25)	0.077
PSL 維持量, mg	5 (5–5)	5 (5–5)	5 (5–5)	0.95
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 (%)	51 (81.0)	27 (77.1)	24 (85.7)	0.40
β 遮断薬, n (%)	45 (71.4)	25 (71.4)	20 (71.4)	> 0.99
ミネラルコルチコイド受容 体拮抗薬, n (%)	20 (31.8)	10 (28.6)	10 (35.7)	0.55
SGLT-2 阻害薬, n (%)	14 (22.2)	10 (28.6)	4 (14.3)	0.175
スタチン, n (%)	28 (44.4)	14 (40.0)	14 (50.0)	0.43
アミオダロン, n (%)	12 (19.1)	9 (25.7)	3 (10.7)	0.132

CMR

遅延造影陽性, 陽性/n (%)	52/52 (100)	28/28 (100)	24/24 (100)	> 0.99
------------------	-------------	-------------	-------------	--------

¹⁸F-FDG PET/CT

FDG-PET 陽性, 陽性/n(%)	58/61 (95.1)	31/34 (91.2)	27/27 (100)	0.113
---------------------	--------------	--------------	-------------	-------

SUVmax	6.6(4.7–9.9)	6.2(4.5–9.1)	6.8(5.0–10)	0.35
--------	--------------	--------------	-------------	------

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。カテゴリ変数は患者数 (%) で表記した

BNP, B-type natriuretic peptide; CMR, cardiac magnetic resonance; CT, computed tomography; cTnT, cardiac troponin T; FDG, fluorodeoxyglucose; PET, positron emission tomography; PSL, prednisolone; SGLT-2, sodium-glucose cotransporter 2; SUVmax, maximal standardized uptake value; VT, ventricular tachycardia.

3.2. 累積 cTnT と臨床転帰の関連

各症例の cTnT 測定値の経時推移 (trajectory) を図 4 に示す。観察期間内に 12 症例 (2 例 : SCD、8 例 : VT/VF、2 例 : 心不全による入院、3 例 : 全死亡) で有害事象が発生した。

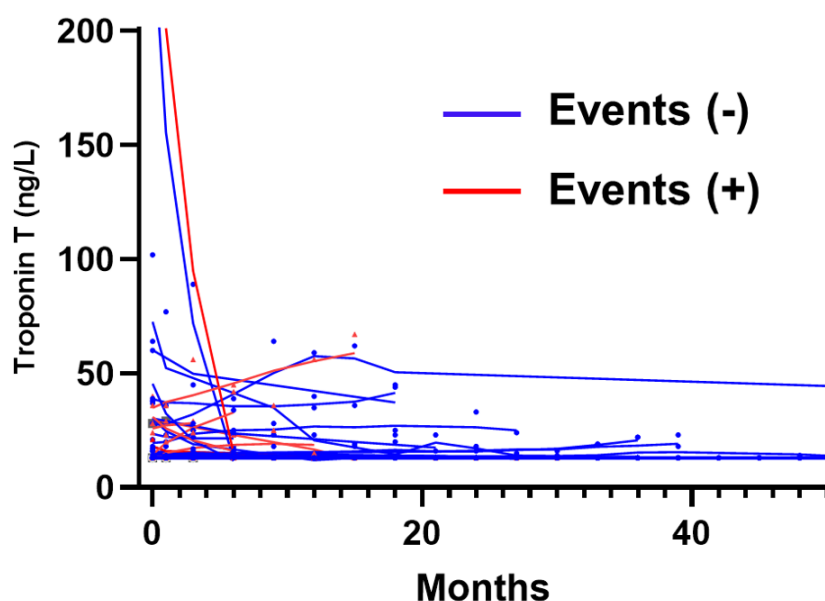


図 4 各症例の cTnT trajectory (横軸の 0 は PSL 開始時点とする)

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頻度が有意に高かった（ログランク検定 $P = 0.027$ ）（図 5）。

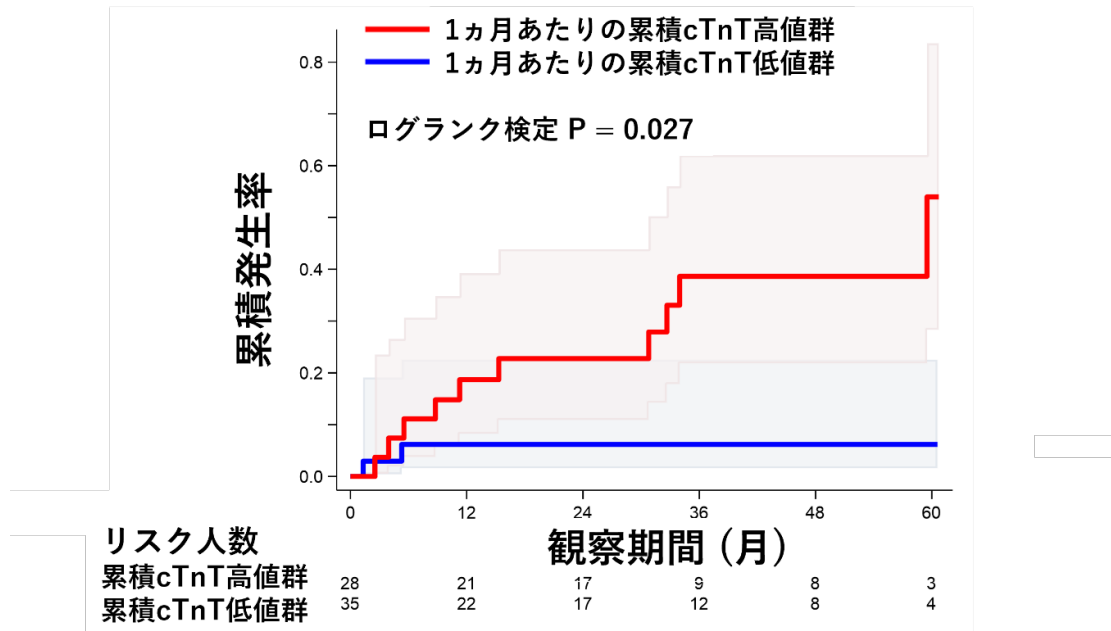
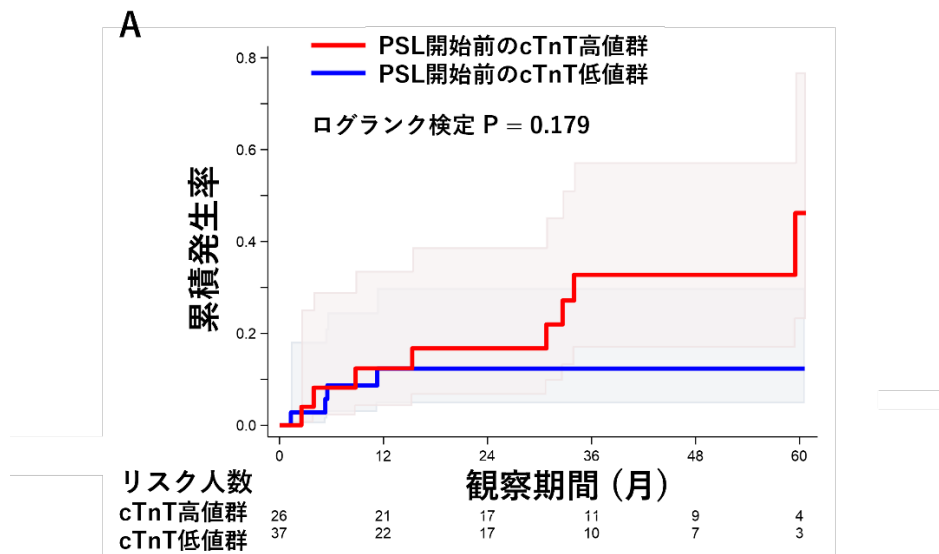


図 5 1ヵ月あたりの累積 cTnT 高値および低値群における累積事象発生率

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 $P = 0.179, 0.096, 0.95$ ）（図 6）。



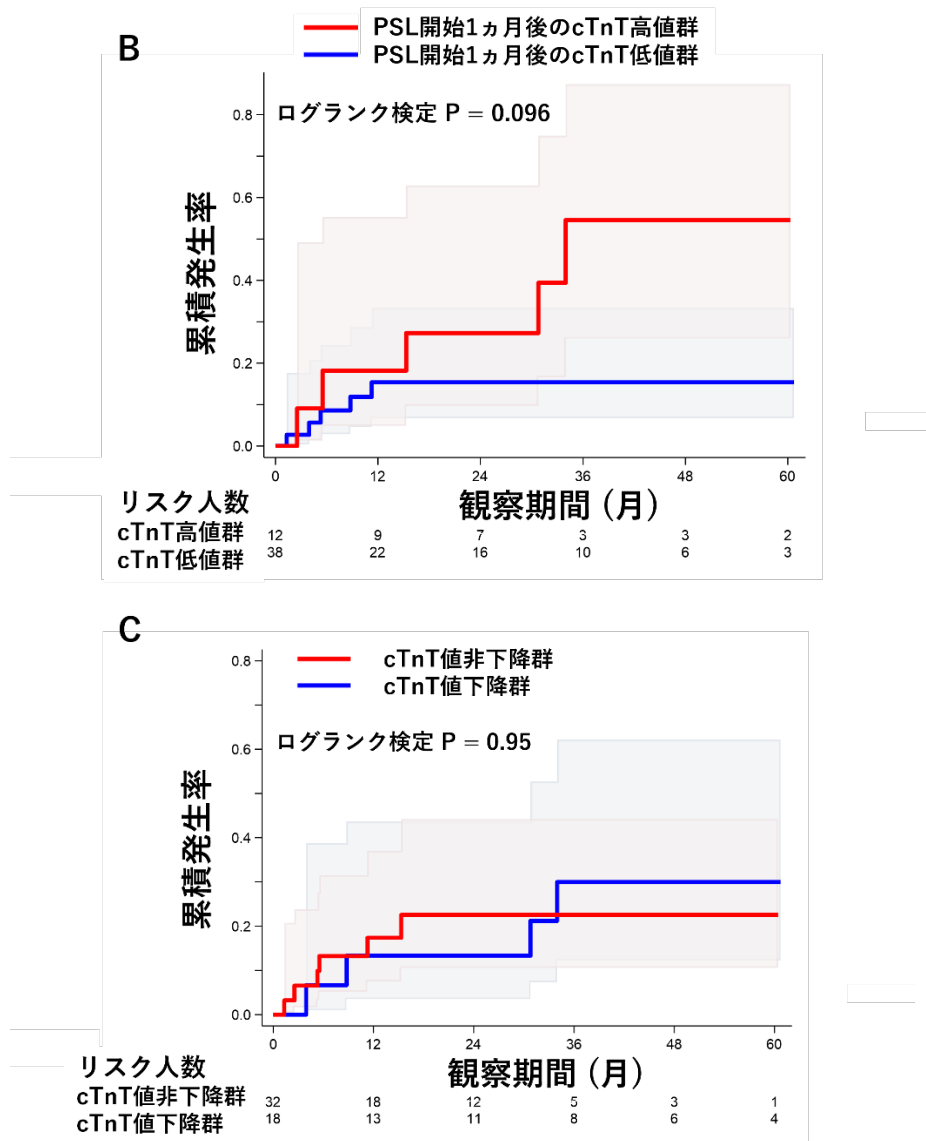
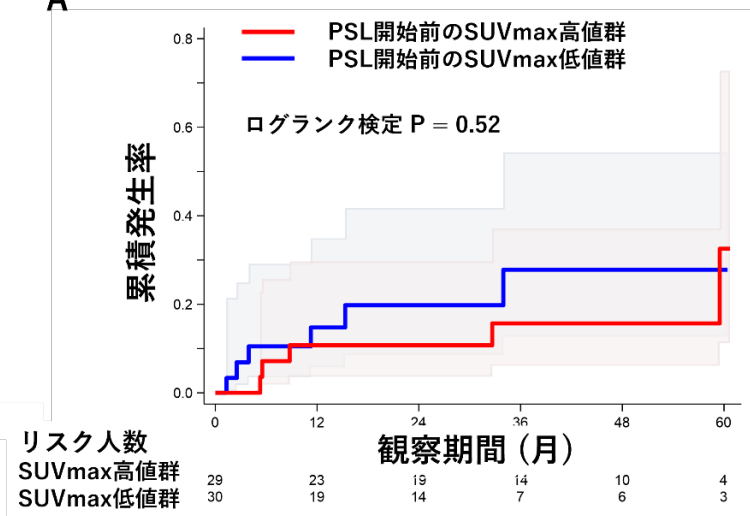


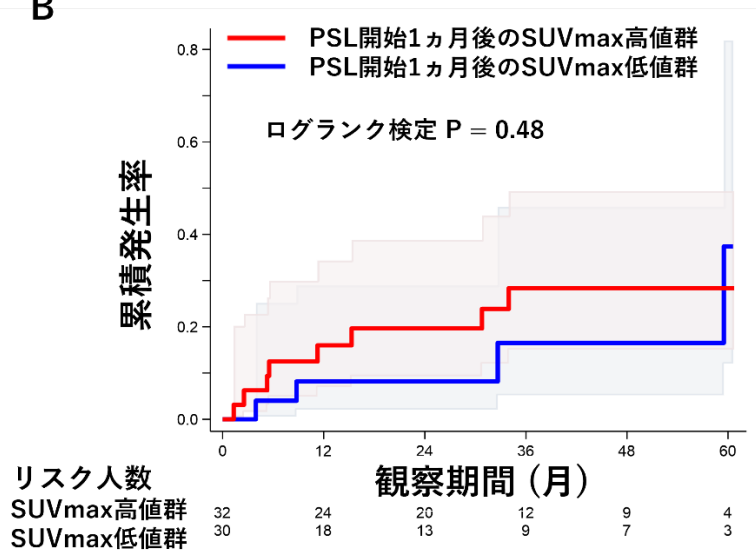
図6 cTnT値と有害事象の累積発生率 (A) PSL投与前 (B) PSL投与1ヵ月後 (C) PSL投与前と投与1ヵ月後の変化量

さらに、PSL投与前と投与1ヵ月後の ^{18}F -FDG PET/CTにおけるSUVmax、ならびにその変化量も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 $P = 0.52, 0.48, 0.55$ ）（図7）。

A



B



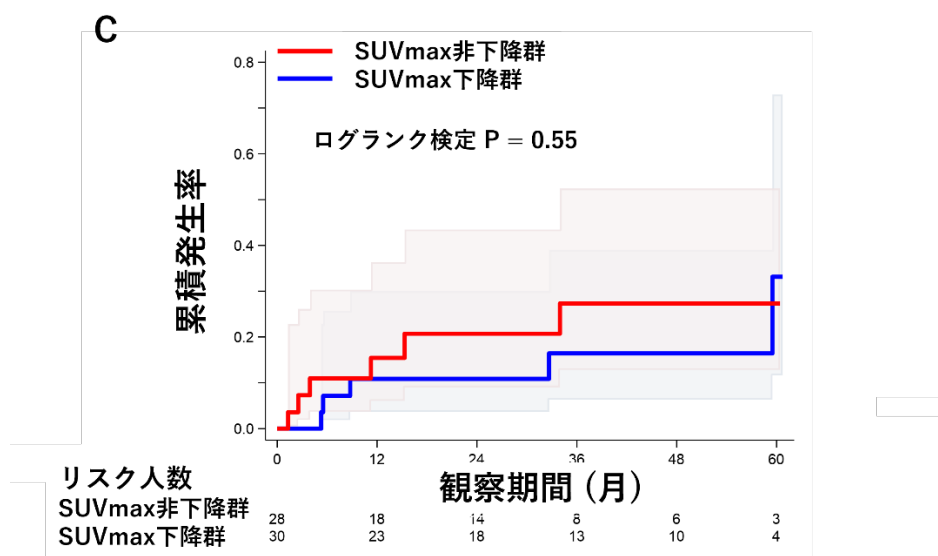


図7 SUVmax と有害事象の累積発生率 (A) PSL 投与前 (B) PSL 投与1ヵ月後 (C) PSL 投与前と投与1ヵ月後の変化量

Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析では、累積 cTnT と有害事象発生リスク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)。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。(表 2)

表 2. cTnT と有害事象の関連

モデル	cTnT (PSL 導入前)	P 値	cTnT (PSL 1 ヶ月後)	P 値	cTnT 変化量	P 値	累積 cTnT	P 値
未調整	1.00 (1.00–1.01)	0.37	1.03 (1.00–1.06)	0.029	1.00 (0.99–1.00)	0.61	4.33 (1.63–11.5)	0.003
年齢	1.00 (1.00–1.01)	0.41	1.03 (1.00–1.06)	0.029	1.00 (0.99–1.00)	0.69	4.68 (1.64–13.3)	0.004
女性	1.00 (1.00–1.01)	0.27	1.03 (1.01–1.07)	0.018	1.00 (0.99–1.00)	0.52	5.76 (1.94–17.1)	0.002
VT/VF の既往	1.00 (1.00–1.01)	0.62	1.04 (1.01–1.07)	0.016	1.00 (0.99–1.01)	0.82	6.13 (2.04–18.4)	0.001

Log BNP	1.00 (0.99–1.01)	0.81	1.03 (0.99–1.07)	0.146	1.00 (0.99–1.01)	0.93	3.74 (1.29–10.9)	0.015
左室駆出率	1.00 (1.00–1.01)	0.35	1.03 (1.00–1.07)	0.037	1.00 (0.99–1.00)	0.63	4.33 (1.62–11.6)	0.004
VT アブレーション	1.00 (1.00–1.01)	0.32	1.03 (1.01–1.06)	0.019	1.00 (0.99–1.00)	0.54	4.92 (1.83–13.3)	0.002

記載数値はハザード比（95%信頼区間）で表記した。BNP, B-type natriuretic peptide; cTnT, cardiac troponin T; PSL, prednisolone; VF, ventricular fibrillation; VT, ventricular tachycardia.

3.3. 累積 cTnT と LVEF

累積 cTnT と PSL 開始後の LVEF の変化にも関連が認められた（図 8）。1 ヶ月あたりの累積 cTnT 高値群と低値群では、PSL 投与前から投与 6 か月後の間に、LVEF がそれぞれ 42（IQR 33–51）%から 44（IQR 38–52）%へ（ $P=0.003$ ）、44（IQR 33–52）%から 48（IQR 43–54）%へ（ $P=0.053$ ）改善した。LVEF の変化量に関しては、両群間に有意差は認めなかった（ $P=0.45$ ）。

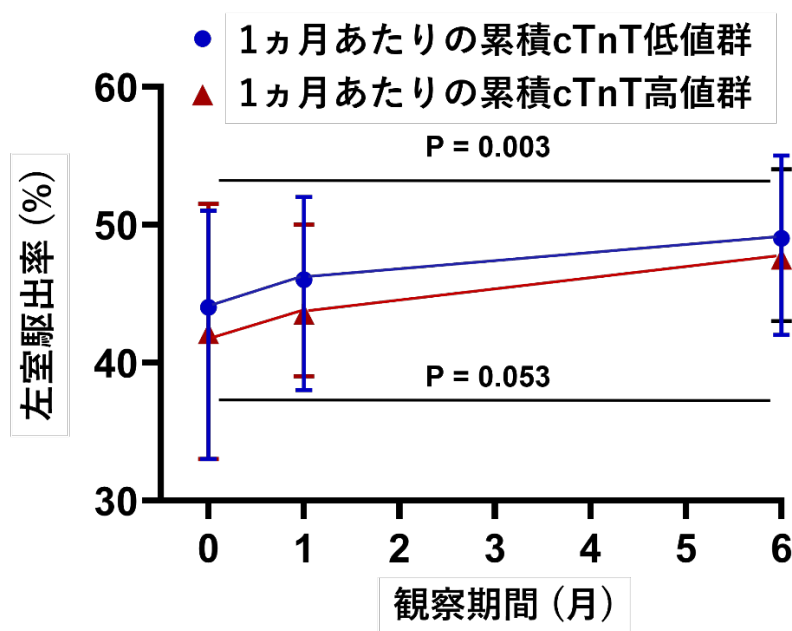


図 8 1 ヶ月あたりの累積 cTnT と左室駆出率の変化量

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累積 cTnT と有害事象の関連を世界で初めて評価した報告である。主な知見として、ステロイド治療が開始された心臓サルコイドーシス患者において、1 ヶ月あたりの累積 cTnT が大きいほど、有害事象発生頻度が増大し、臨床的に重要な交絡因子で調整後も有害事象発生リスク増大と有意に関連していたことが挙げられる。この知見から、心臓サルコイドーシス患者におけるステロイド治療開始前後のリスク層別化に cTnT の経時的測定が有用である可能性が示唆された。

4.2. 心臓サルコイドーシスにおける心筋傷害と cTnT

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)。この炎症は、マクロファージを活性化させサイトカインを放出し、心筋細胞を傷害する (Honda et al, 2016; Authier et al, 1997)。心筋細胞が傷害されると、心筋トロポニンが血液中に放出され、高感度アッセイを用いて測定することが可能となる (Twerenbold et al, 2012)。このことから、高感度 cTnT は、ACS や心不全などの心疾患の診断および予後マーカーとして確立されている。同様に、心臓サルコイドーシス患者でも、cTnT を測定することで心筋傷害を検出し、炎症性心筋傷害の活動性と程度を評価することが可能となると考えられる。

4.3. 心臓サルコイドーシスにおける心筋トロポニン測定の有用性

これまでに、心筋トロポニンと心臓サルコイドーシスの活動性に関する研究がいくつか報告されている。Tanada らは、65 例の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後の高感度心筋トロポニン I (cardiac troponin I; cTnI) を測定し、治療開始後の左室機能の改善に伴い、cTnI が低下することを報告した (Tanada et al, 2012)。また Tashiro らも、49 例の心臓限局性サルコイドーシス症例において、cTnI 値が ^{18}F -FDG PET/CT とともに疾患活動性のモニタリングに有用であったと報告しており、心筋トロポニンは免疫抑制剤漸減後における疾患再発の早期発見に有用であると結論付けた (Tashiro et al, 2022)。

Baba らは、12 例の心臓サルコイドーシス患者における、 ^{18}F -FDG PET/CT 陽性例に対する cTnT の診断能を検証した。この研究では、cTnT の感度が 87.5%、特異度が 75.0%であり、cTnT が活動性を有する心臓サルコイドーシスを診断する上で有用であ

る可能性が示された (Baba et al, 2012)。別の研究では、62 例の心臓サルコイドーシス患者の治療開始前後の cTnT および cTnI を測定し、新規に心臓サルコイドーシスと診断された患者においてこれらの値がしばしば上昇しており、免疫抑制療法に反応して急速に低下することが示された。さらに、この研究では、cTnT および cTnI の上昇が左室機能障害とも関連していた (Kandolin et al, 2015)。これにより、心筋トロポニン値が、心臓サルコイドーシス患者の疾患活動性および左室収縮機能と関連している可能性が示された。本研究では、PSL 開始前から経時的に cTnT を測定し、累積 cTnT 高値の心臓サルコイドーシス患者は累積 cTnT 低値の患者と比較して、有意に多くの有害事象を示すことを明らかにした。さらに、PSL 投与前の cTnT および PSL 投与前から投与 1 ヶ月後までの cTnT の変化量は有害事象発生と有意な関連を示さなかった。また、PSL 投与 1 ヶ月後の cTnT は有害事象発生と有意な関連を示したものの、累積 cTnTの方が有害事象発生とより強固に関連していることが示された。これらは、PSL 開始前後の継続的な cTnT の評価が、心臓サルコイドーシス患者の早期リスク層別化に有用である可能性を示唆している。

4.4. 本研究の臨床的意義

第一に、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。既報において、 ^{18}F -FDG PET/CT は心臓サルコイドーシスの診断および免疫抑制療法への治療効果判定に有用であると報告されている (Shelke et al, 2017)。しかしながら、 ^{18}F -FDG PET/CT の施行は高額である上に、電離放射線の被曝に曝されるため、頻繁に撮像することは困難である。加えて、正確な画像を得るためには、厳格な食事制限 (18 時間以上の絶食および低炭水化物食) の準備も必要である (Manabe et al, 2016)。さらに、適切な前処置を行っても、心機能低下などによる心筋代謝の変化により、 ^{18}F -FDG PET/CT で偽陽性を呈する患者も存在する (Osborne et al, 2017; Chareonthaitawee et al, 2017)。そのため、我々の検討でも PSL 投与前と投与 1 ヶ月後の ^{18}F -FDG PET/CT における SUV_{max} とその変化量は、有害事象発生と有意な関連を示さなかった。第二に、有害事象発生リスクが高い患者を早期に同定することで、PSL の投与量調整など、治療方針の決定に役立つ可能性がある。本研究においては、累積トロポニン T 低値群の患者の多くが、PSL 投与開始 3 ヶ月～6 ヶ月後の時点でトロポニン T 値が正常化しており、その後も正常値のまま維持される傾向にあった。実臨床において、全ての症例で累積トロポニン T 値を算出することは煩雑ではあるが、PSL 投与量が維持量まで減量されるまでにトロポニン T 値が正常化しない症例に対しては、その後の経過を慎重に追う必要があると考える。また、本研究では、累積 cTnT 高値群と低値群の PSL 投与量に有意差は認められなかった。これは、同様のプロトコルで PSL を投与しても、一部の CS 患者においては心筋炎症

が十分に抑制されないことを示している。したがって、従来のプロトコールで炎症が抑制されないCS患者に対しては、PSLを増量および他の免疫抑制薬を追加するなど、免疫抑制療法を強化する対応が必要となる可能性がある。しかしながら、心臓サルコイドーシス患者における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治療戦略は明らかになっていない。実臨床においては、PSL投与開始後、機械的にPSLが漸減されるため(Terasaki et al, 2019)、疾患の再燃や不十分な炎症抑制につながる懸念がある。cTnTを経時的に測定することにより、疾患活動性と治療反応を遅延なく正確に同定し、PSL投与量の適切な調整を可能にすることが期待される。

4.5. 本研究の限界

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。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。さらに、本研究は後方視的であるため、cTnTのtrajectoryは均質ではなく、妥当性検証のためには、大規模な多施設前向き研究が必要である。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困難であった。第三に、慢性腎臓病などの心臓外疾患の多くが、cTnTの上昇を引き起こす可能性がある(Twerenbold et al, 2012)。しかしながら、本研究においては、推定糸球体濾過量に関しては両群間において有意な差は認められなかった。第四に、心臓サルコイドーシスはPSL単剤のみではなく、他の免疫抑制剤やこれらの併用で治療される症例が存在することが知られているが、本研究の結果は、PSL単剤により治療された患者に限定されていた。最後に、必ずしも全ての患者において外来診療のたびにcTnT測定を行うことはできなかったことも限界として挙げられる。

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、累積 cTnT と有害事象の関連を世界で初めて報告した。
- ステロイド治療が開始された心臓サルコイドーシス患者において、1 ヶ月あたりの累積 cTnT が大きいほど、有害事象の発生頻度が増大し、臨床的に重要な交絡因子で調整後も有害事象発生リスク増大と有意に関連していた。
- PSL 投与開始前および PSL 投与開始前から開始 1 ヶ月後の cTnT の変化量と臨床転帰には有意な関連は認められなかった。PSL 投与 1 ヶ月後の cTnT は有害事象発生と有意な関連が認められたが、累積 cTnTの方がより強固な関連を示した。

新知見の意義

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、免疫抑制療法の治療効果を経時的にモニタリング可能な、確立されたバイオマーカーや画像所見は明らかにされていなかった。

本研究の結果から、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 cTnT を経時的に追跡することにより、疾患活動性と治療効果を遅延なく正確に評価し、PSL 投与量の適切な調整を可能にすることが期待される。

今後の課題と研究展開

本研究は後方視的であるため、cTnT は全ての外来診療の際に測定することができず、trajectory は均質ではなかった。また、登録症例数およびイベント発生数が少なく、統計学的検出力が不足していた。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

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)。心臓病変の合併は、心臓サルコイドーシスと呼ばれ、うっ血性心不全や cAVB、VT/VF などの致死性不整脈から突然死をきたす可能性があるため、サルコイドーシス患者における最大の予後規定因子とされている (Kandolin et al, 2015)。心臓サルコイドーシス患者に対する治療には、PSL を用いた免疫抑制療法が有効とされている (Stievenart et al, 2022)。本邦においては、日本循環器学会ガイドラインに沿って PSL を投与することが多いが (Terasaki et al, 2019)、心臓サルコイドーシス患者の中には、PSL が奏功しない症例も存在する。

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非侵襲的画像診断法とされている (Coleman et al, 2017)。一般的に、心臓サルコイドーシス患者において、ガドリニウム遅延造影像 (late gadolinium enhancement; LGE) は左室壁の基部と側壁に局在し、特定の冠動脈支配領域に一致しないことが多い (Serra et al, 2003)。LGE は心筋の線維化と炎症を反映し、その存在は PSL 導入後の有害事象発生を予測するとされている (Nagai et al, 2014; Ise et al, 2014)。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 (Ise et al, 2014)。しかしながら、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 が奏功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ている (Ise et al, 2014)。

^{18}F -FDG PET/CT も、CMR と同様に、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、活動性炎症の定量評価にも用いられる (Ishimaru et al, 2005; Osborne et al, 2014)。したがって、CMR における LGE (LGE-CMR) と ^{18}F -FDG PET の局在診断を併用することで、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、治療効果のより高精度な予測に寄与することが考えられる。また、CMR と ^{18}F -FDG PET は心臓サルコイドーシスの診断目的に広く実施されている検査であるが、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 (Dweck et al, 2018)。したがって、本研究では、本症の診断時に LGE-CMR と ^{18}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を目的とした。

2. 研究方法

2.1. 研究デザイン

本研究は単施設の後向き観察研究であり、北海道大学病院に入院のうえ、心臓サルコイドーシスと確定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」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, 019-0067])、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

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、PSL 治療を受けなかった 27 例、LGE-CMR または ^{18}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。既報において、心臓サルコイドーシス患者の予後予測に関する LGE-FDG 重複率の最適なカットオフ値は明らかにされていないことから、本研究では、中央値 (69.5%) に応じて 2 群に分けた (図 9)。

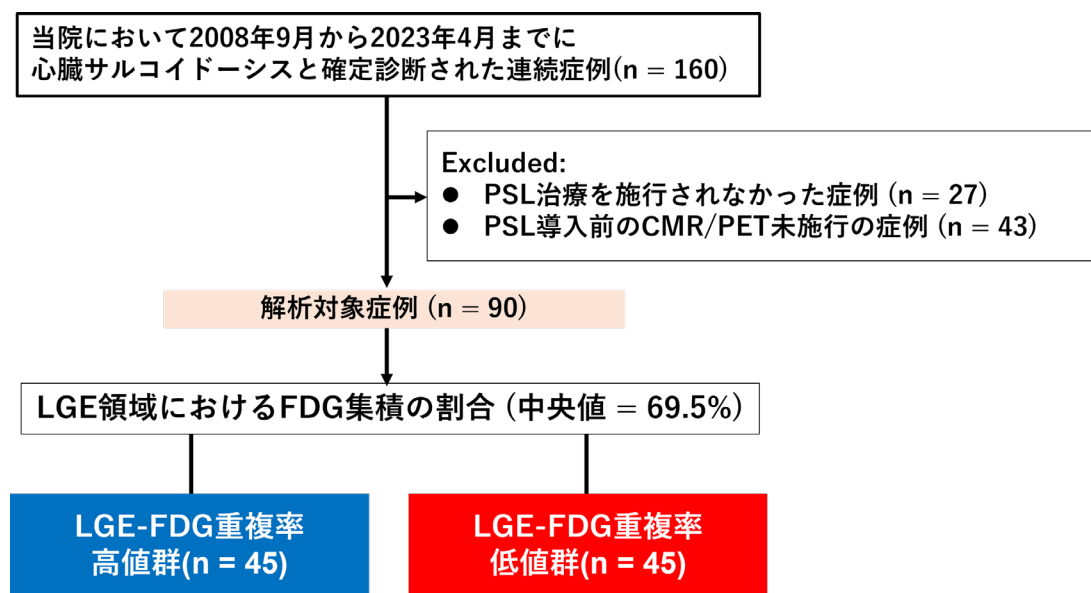


図9 本研究のフローダイアグラム

2.3. 心エコー検査

全例で Vivid E9™ (GE Healthcare, Horton, Norway)、iE33™ (Philips Medical Systems, Andover, USA)、Acuson SC2000 prime™ (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany)、あるいは Aplio Artida™ (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 LVEF を算出した (Schiller et al, 1979)。左室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 名の観測者で評価した。

2.4. CMR 撮像と解析

CMR は、3.0 テスラ MRI 装置である Acieva TX (Philips Medical, Systems, Best, the Netherlands) を用いて撮像した (Kramer et al, 2013)。LGE 画像は 0.1 mmol/kg のジエチレントリアミン五酢酸ガドリニウム (Magnevist; Bayer Yakuhin, Osaka, Japan) またはガドブトロール (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 法により撮像した。

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、左室容積、左室駆出率を測定した。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 (Murtagh et al, 2016)。

2.5. PET 撮像と解析

¹⁸F-FDG PET/CT は、Gemini TF® (Philips Healthcare, Cleveland, OH, USA)、あるいは Biograph 64 TruePoint with a True V®を用いて撮像した。心筋への生理的な ¹⁸F-FDG 集積を抑制するために、全ての症例において最終食事摂取から 18 時間以上経過後に撮像を行った (Manabe et al, 2016)。うち 26 例は撮像時に未分画ヘパリン (50 IU/kg, Mochida, Tokyo, Japan) の静脈内注射を施行され、53 例は低炭水化物食を摂取し、11 例は未分画ヘパリン投与と低炭水化物食摂取の双方を施行された。

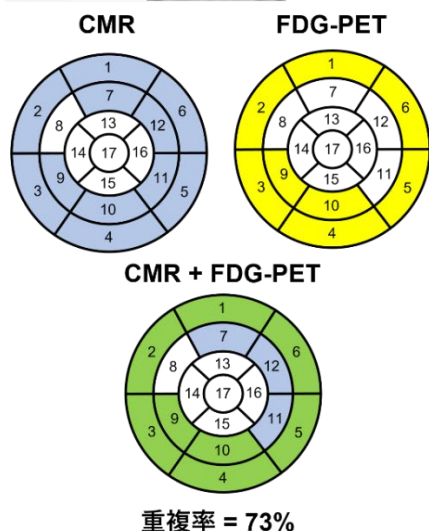
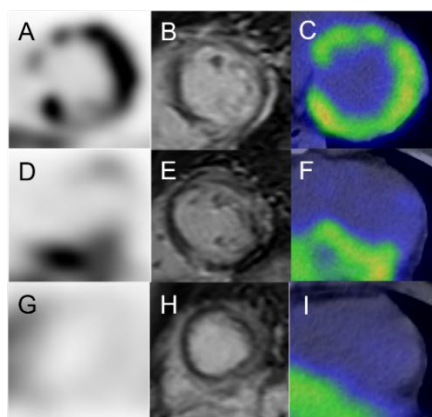
PET 画像の解析には専用のソフトウェア METAVOL (Department of Diagnostic Imaging, Hokkaido University, Sapporo, Japan) を用い、SUVmax、心筋代謝容積 (cardiac metabolic volume; CMV)、心筋代謝活性 (cardiac metabolic activity; CMA) を測定した (Manabe et al, 2019; Hirata et al, 2014)。心筋における FDG 取り込み閾値は、血液プールの SUV 平均値×1.5で規定した。血液プールの活性は、1 cm の球状の volume-of-interest を用いて下行大動脈内で測定した。CMV は FDG 取り込み閾値で規定される領域内の心筋容積と定義し、CMA は心筋における平均 SUV 値と CMV の積と定義した。また、心筋集積係数 (myocardial uptake index) は、心筋の SUVmax と FDG 集積を認める左室セグ

メント数の積と定義した。

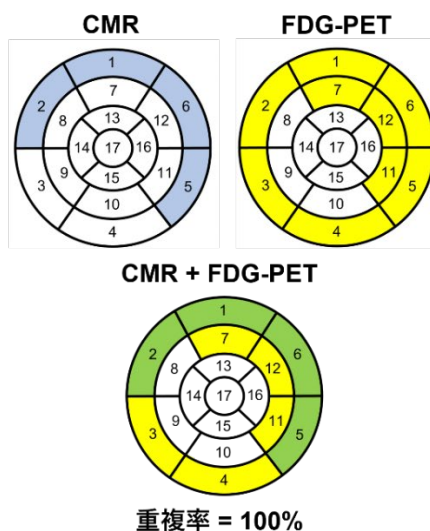
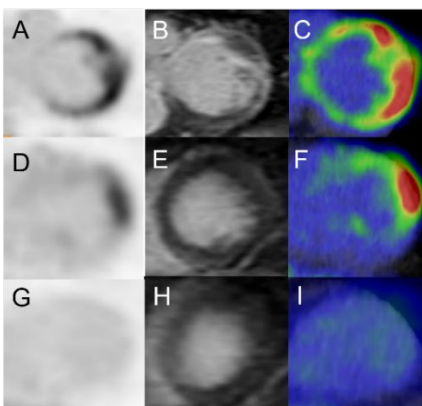
LGE 領域と FDG 集積のセグメント解析

LGE-CMR と ^{18}F -FDG PET の分布を米国心臓協会 (American Heart Association; AHA) 17 セグメントモデルを用いて評価し、心筋への LGE 増強や FDG 集積を半定量化した (Fukushima et al, 2019) (図 10, 図 11)。LGE-FDG 重複率は、LGE と FDG 集積が共に認められるセグメント数を LGE セグメント数で除した値とした。LGE-CMR と ^{18}F -FDG PET 画像は、臨床経過や画像所見を盲検化した、十分な経験のある 2 名の観測者 (S.Kazui, S. Takenaka) で評価した。観測者の検者内および検者間信頼性は良好であった (κ 統計量 0.81, 0.76)。

症例1



症例2



■ LGE陽性セグメント ■ FDG陽性セグメント ■ LGE/FDG重複セグメント

図 10 LGE-FDG 重複率高値群の代表 2 例 上図 (A, D, G) MIP 画像 (B, E, H) LGE

画像 (C, F, I) FDG 集積画像、下図 AHA-17 セグメント (青) LGE 陽性セグメント (黄色) FDG 陽性セグメント (黄緑) LGE/FDG 重複セグメント

症例1

症例2

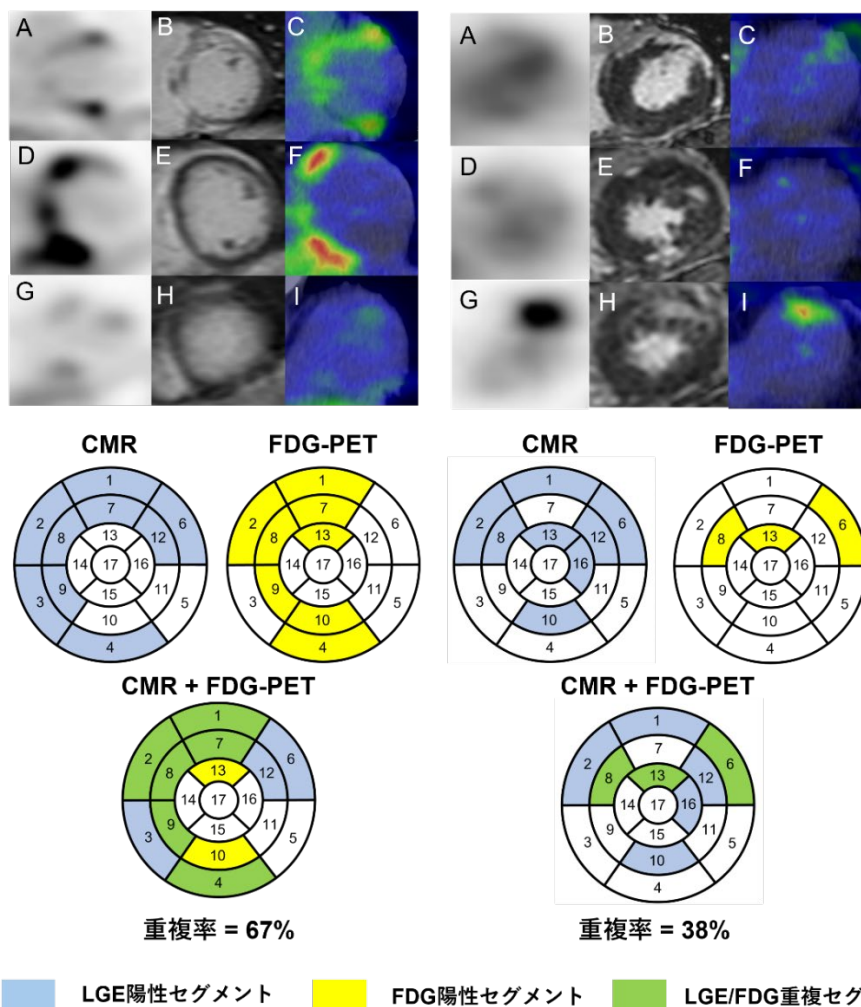


図 11 LGE-FDG 重複率低値群の代表 2 例 上図 (A, D, G) MIP 画像 (B, E, H) LGE 画像 (C, F, I) FDG 集積画像、下図 AHA-17 セグメント (青) LGE 陽性セグメント (黄色) FDG 陽性セグメント (黄緑) LGE/FDG 重複セグメント

2.7. 臨床転帰

主要アウトカムは、VT/VF、心不全による入院、および SCD の複合有害事象とした。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）。

2.8. 統計学的分析方法

連続変数に関して、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（IQR）で表記した。LGE-FDG 重複率の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は、 Kaplan-Meier 法を用いて推定し、有意性の評価には、LGE-FDG 重複率に応じてログランク検定を用いて解析を行った。患者を LGE-FDG 重複率の中央値に応じて 2 群に分類し、LGE-FDG 重複率と有害事象の関連を評価するために、Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析を行った。多変量解析では、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（BNP、LVEF、VT/VF の既往）を用いて解析を行った（Nabeta et al, 2022）。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。全ての検定において、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 3 に患者背景を示す。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。患者は、LGE-FDG 重複率中央値 (69.5%) で 2 群に分類した (図 9)。LGE-FDG 重複率低値群 (< 69.5% : 中央値) と高値群 ($\geq$ 69.5%) の比較においては、LGE-FDG 重複率低値群は高値群と比べ、FDG 集積セグメント数や SUV_{max}、CMV、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。

表 3. 患者背景

変数	全体 (n = 90)	LGE-FDG 重複率 高値群 (n = 45)	LGE-FDG 重複率 低値群 (n = 45)	P 値
年齢, (歳)	62 (52–69)	61 (54–67)	63 (52–71)	0.43
女性, n (%)	70 (77.8)	38 (84.4)	32 (71.1)	0.128
Body mass index, kg/m ²	22.4 (20.2–25.0)	21.7 (20.2–24.5)	23.0 (20.3–25.3)	0.23
心外サルコイドーシス病変				
肺, n (%)	68 (75.6)	34 (75.6)	34 (75.6)	> 0.99
皮膚, n (%)	21 (23.3)	7 (15.6)	14 (31.1)	0.081
肝臓, n (%)	11 (12.2)	8 (17.8)	3 (6.7)	0.108
眼, n (%)	34 (37.8)	13 (28.9)	21 (46.7)	0.082
既往歴				
高血圧, n (%)	27 (30.0)	11 (24.4)	16 (35.6)	0.25
脂質異常症, n (%)	37 (41.1)	19 (42.2)	18 (40.0)	0.83
糖尿病, n (%)	9 (10.0)	5 (11.1)	4 (8.9)	0.73
冠動脈疾患, n (%)	6 (6.7)	1 (2.2)	5 (11.1)	0.091
心室頻拍, n (%)	16 (17.8)	9 (20.0)	7 (15.6)	0.58
VT アブレーション, n (%)	1 (1.1)	0 (0)	1 (2.2)	0.32
心エコー検査				

左室駆出率, %	46 (36–57)	45 (35–55)	47 (38–60)	0.45
左室拡張末期径, mm	54 (48–59)	55 (49–59)	54 (45–58)	0.26
左室収縮末期径, mm	42 (31–50)	42 (34–52)	42 (29–48)	0.126
中隔基部菲薄化, n (%)	40 (45.5)	23 (51.1)	17 (39.5)	0.28
血液生化学検査				
ヘモグロビン, g/dL	13.1 (12.2–14.5)	13.2 (12.2–14.6)	13.0 (12.1–14.5)	0.48
C 反応性蛋白, mg/dL	0.06(0.03–0.14)	0.07(0.03–0.14)	0.05(0.03–0.15)	0.77
推定糸球体濾過量, mL/min	65.7(53.4–76.4)	64.9(50.3–72.3)	67.3(56.8–76.4)	0.29
BNP, pg/mL	76(32–176)	60.4(27.2–128.1)	90.6(35.8–235)	0.151
アンジオテンシン変換酵素, U/L	13.0(9.4–17.7)	12.5(6.5–16.7)	13.8(11–19.4)	0.096
可溶性インターロイキン 2 受容体, U/mL	453 (329–715)	412 (329–612)	583.5 (288–871)	0.067
心筋トロポニン T, mg/μL	13(13–14)	13(13–14)	13(13–18.5)	0.66
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 (%)	55 (61.1)	30 (66.7)	25 (55.6)	0.28
β 遮断薬, n (%)	49 (54.4)	27 (60.0)	22 (48.9)	0.29
スタチン, n (%)	33 (36.7)	17 (37.8)	16 (35.6)	0.83
アミオダロン, n (%)	18 (20.0)	12 (26.7)	6 (13.3)	0.114
CMR				
遅延造影陽性, 陽性/n (%)	90/90 (100)	45/45 (100)	45/45 (100)	> 0.99
LGE 陽性セグメント数, n	6(4–8)	6(3–8)	6(4–7.5)	0.62
%LGE, %	16.5(8.9–33.7)	16.0(12.2–28.2)	18.7(6.2–35.0)	0.70
¹⁸ F-FDG PET/CT				
FDG-PET 陽性, 陽性/n(%)	87/90 (96.7)	45/45 (100)	42/45 (93.3)	0.078
SUVmax	6.8(4.7–9.7)	8.1(5.7–10.5)	5.5(4.0–8.4)	0.003
FDG 陽性セグメント数, n	7(3–9)	8(6–10)	4.5(2–7)	< 0.001
心筋集積係数	45.4(19.3–67.0)	58.3(38.0–90.0)	25.5(6.8–53.1)	< 0.001

心筋代謝容積	56.7(13.2–84.7)	66.5(16.8–117.9)	35.8(5.4–73.2)	0.036
心筋代謝活性	200.3 (45.9–385.5)	253.7 (61.0–530.1)	115.6 (15.5–319.1)	0.030

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; CMR, cardiac magnetic resonance; CT, computed tomography; FDG, fluorodeoxyglucose; LGE, late gadolinium enhancement; PET, positron emission tomography; SUVmax, maximal standardized uptake value; VT, ventricular tachycardia.

3.2. LGE-FDG 重複率と臨床転帰の関連

観察期間の中央値は 3.2（IQR 1.0–6.2）年であり、LGE-CMR と ^{18}F -FDG PET の撮像日間隔の中央値は 6.5（IQR 3.0–24.0）日であった。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率が有意に高かった（ログランク検定 $P = 0.002$ ）（図 12）。

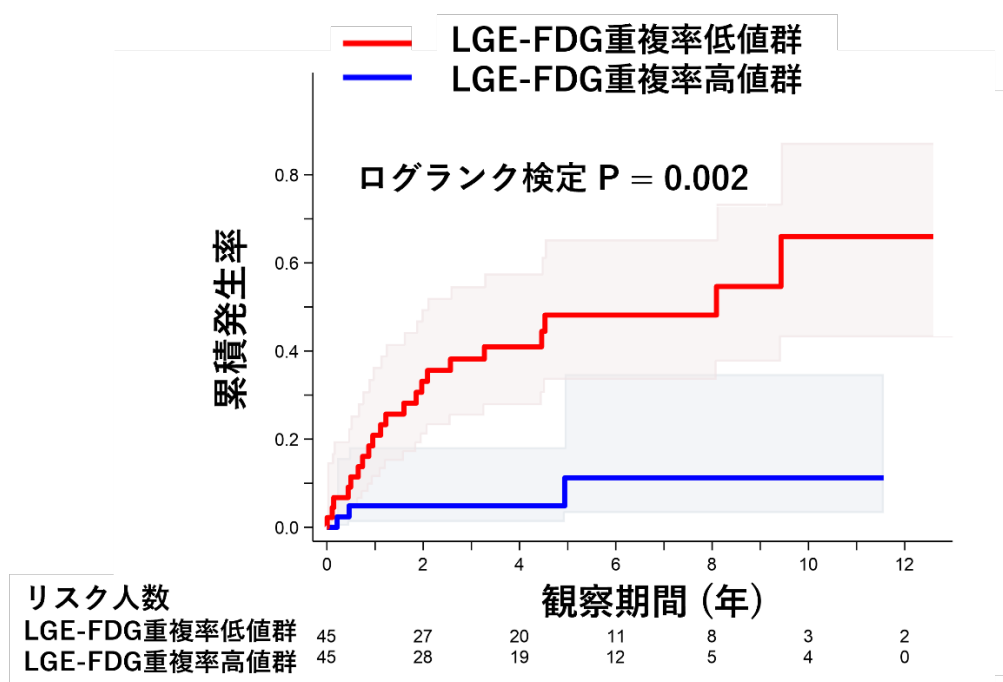


図 12 LGE-FDG 重複率低値および高値群における累積事象発生率

Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析では、LGE-FDG 重複率と有害事象発生リスクが有意かつ独立した関連を示した（ハザード比 7.0, 95%信頼区間 2.09–23.48）。さらに、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）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。（表 4）

表 4. Cox 比例ハザードモデル

モデル	C 統計量	LGE-FDG 重複率低値	
		95%信頼区間	P 値
未調整		7.00 (2.09–23.48)	0.002
モデル 1 (severity of heart failure)	0.77	6.66 (1.92–23.1)	0.003
モデル 2 (VT/VF の既往)	0.72	7.37 (2.19–24.80)	0.001

モデル1 = adjusted for log brain natriuretic peptide and left ventricular ejection fraction.
 モデル2 = adjusted for history of VT and VF.

FDG = fluorodeoxyglucose; LGE = late gadolinium enhancement; VF = ventricular fibrillation;
 VT = ventricular tachycardia.

3.3. LGE-FDG 重複率と LVEF

LGE-FDG 重複率と PSL 開始後の LVEF の変化にも関連が認められた（図 13）。LGE-FDG 重複率が低値群と高値群では、治療開始前から 1 ヶ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 ヶ月後までには、それぞれ 1.5（IQR -5–7）%および 5.8（IQR 2–10）%改善した（ $P=0.018$ ）。

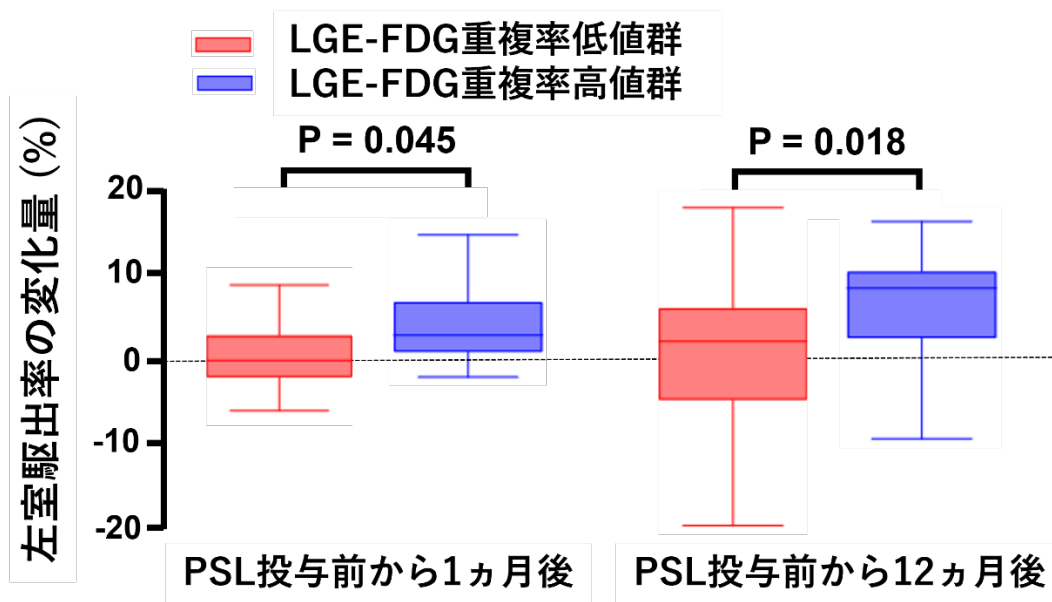


図 13 LGE-FDG 重複率低値および高値群における PSL 投与前後の左室駆出率の変化

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ステロイド治療開始前の LGE 陽性領域内の FDG 集積領域の重複率と有害事象の関連を世界で初めて評価した報告である。主な知見として、1) ステロイド治療が開始された心臓サルコイドーシス患者において、治療開始前の LGE-FDG 重複率が小さいほど、有害事象発生頻度が増大していたこと; 2) 臨床的に重要な交絡因子で調整後も、LGE-FDG 重複率低値は有害事象発生リスク増大と有意に関連していたこと; 3) LGE-FDG 重複率低値群では、ステロイド治療開始後の LVEF 改善が有意に乏しかったことが挙げられる。これらの知見から、心臓サルコイドーシス患者におけるステロイド治療開始前のリスク層別化に LGE-FDG 重複率の算出が有用である可能性が示唆された。

4.2. 心臓サルコイドーシスにおける心筋傷害と CMR/ ^{18}F -FDG PET

心臓サルコイドーシスの病因は未解明であるが、遺伝的素因のある患者が何らかの抗原に暴露されることにより発症すると考えられている (Grunewald et al, 2019)。別の研究では、活性化された T 細胞が炎症を惹起し、類上皮細胞肉芽腫を形成すると報告されている (Dubaniewicz et al, 2019)。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 ^{18}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。CMR は左室の壁厚、機能、心筋の特徴を正確に評価することが可能であり、特に LGE は心臓サルコイドーシスによる心筋傷害部位の同定に有用である (Serra et al, 2003)。しかしながら、LGE 所見のみで心筋の活動性炎症と線維化を区別することは困難であり (Greulich et al, 2013)、LGE 領域内の活動性炎症を正確に同定するために、 ^{18}F -FDG PET の併用が有用であると考えられる (Ishimaru et al, 2005)。

4.3. 心臓サルコイドーシス患者における LGE-CMR/ ^{18}F -FDG PET の予後的意義

これまでに、心臓サルコイドーシスにおける LGE-CMR と ^{18}F -FDG PET の予後的意義や、ステロイド治療の効果予測に関する研究がいくつか報告されている。Crawford らは、CMR を撮像された 51 例の心臓サルコイドーシス患者を検討し、LGE 陽性の患者において VT/VF や全死亡が有意に多いことを示した (Crawford et al, 2014)。Murtagh らは、左室収縮能が正常な心臓サルコイドーシス患者 205 例を検討し、LGE 陽性の患者において、LGE 陰性の患者と比較し、VT や全死亡などの有害事象発生リスクが高いことを示した (Murtagh et al, 2016)。また、%LGE が 20%以上の心臓サルコイドーシス患者は %LGE が 20%未満の患者と比較して有害事象発生リスクが有意に高く、PSL 治療開始後の LVEF 改善率が低いことも報告されている (Ise et al, 2014)。一方、心臓

病変のないサルコイドーシス患者を対象とした研究においては、LGE 陽性と有害事象発生に有意な関連は認められなかった (Nagai et al, 2014)。しかしながら、この研究では心臓症状がなく、かつ LVEF が保たれていた患者のみを対象としており、LGE の範囲も軽微なものであった。したがって、LGE の存在が認められたとしても、無症候かつ左室駆出率が保たれ、LGE の範囲が狭い症例の予後は良好であると考えられる。

^{18}F -FDG PET を用いた心臓サルコイドーシス患者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の有用性を示唆する報告が存在するが、その有用性を疑問視する報告も散見されるため、未だ結論付けられているとは言い難い。心臓サルコイドーシスが疑われ、 ^{18}F -FDG PET によるスクリーニングを実施された患者群において、心筋への FDG 集積が認められた症例は、有害事象発生リスクが高いことを示した報告がある一方で、FDG 集積と有害事象の関連が認められなかった報告も存在する (Blankstein et al, 2014; Tuominen et al, 2021; Patel et al, 2022)。最近の研究では、ステロイド治療開始前の心筋への FDG 集積が多い症例は、FDG 集積が少ない症例と比較して治療反応性が良好であったという報告もある (Subramanian et al, 2021)。

したがって、LGE-CMR および ^{18}F -FDG PET 単独での評価にはそれぞれ限界がある。これは、LGE-CMR が心筋の急性炎症と線維化という異なる病態の両方を反映しており、LGE 単独ではその両者と区別することが困難であること、 ^{18}F -FDG PET 単独での評価に関しては、その有用性に関する確固たる結論が出ていないことが理由として挙げられる。これらの問題を解決する手段として、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目的に日常的に用いられる LGE-CMR と ^{18}F -FDG PET /CT 所見から LGE 領域内の FDG 集積の割合を算出し、この LGE-FDG 重複率が低値であるほど、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、心臓サルコイドーシス患者における臨床的に重要な交絡因子で調整後も、LGE-FDG 重複率低値は有害事象発生リスク増大と有意かつ独立して関連していた (Nabeta et al, 2022)。これらの結果から、LGE 領域における FDG 集積の重複率を算出することにより、LGE 領域内の活動性炎症の検出、それを用いたリスク層別化が可能であることが示唆された。

4.4. Hybrid CMR/ ^{18}F -FDG PET

最近の研究では、心臓サルコイドーシスの診断における hybrid CMR/ ^{18}F -FDG PET の有用性が報告されている (Dweck et al, 2018; Wicks et al, 2018; Greulich et al, 2022)。この撮像方法は、CMR と ^{18}F -FDG PET を CMR を基準として同時に撮像し、心臓サルコイドーシスにおける疾患活動性の評価や予後予測に有用であると報告されている (Dweck et al, 2018; Wicks et al, 2018)。しかしながら、これらの研究では、本研究の

ように LGE 増強および FDG 集積の空間的評価と PSL 治療反応性の関連に関しては示されていない。また、hybrid CMR/ ^{18}F -FDG PET はごく限られた施設のみ実施可能な撮像方法であることから、ほとんどの施設において、hybrid CMR/ ^{18}F -FDG PET を用いて心臓サルコイドーシス患者を評価することは困難である。

4.5. 本研究の臨床的意義

第一に、CMR と ^{18}F -FDG PET/CT は hybrid CMR/ ^{18}F -FDG PET とは対照的に、日常的に CS 患者の診療を行っている多くの施設で実施可能である。したがって、本研究の結果は多くの施設において臨床応用可能である。第二に、LGE-FDG 重複率を算出することで、ステロイド治療開始前に治療効果の予測や予後リスク層別化が可能となる。ステロイド治療開始前の LGE-FDG 重複率が低い患者は、免疫抑制療法が有効な心筋の活動性炎症の割合が低く、治療へ抵抗性を示す線維化の割合が高いことが考えられ、このような患者に対しては、早期から重症心不全診療チームへのコンサルトや SCD の予防的介入が必要と考えられる。

4.6. 本研究の限界

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。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、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困難であった。第三に、本研究では LGE 陰性の患者やデバイス移植後などの理由で CMR の撮像が不可能であ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、CMR と ^{18}F -FDG PET を経時的に撮像した症例は 90 例中 9 例のみであり、経時的な LGE-FDG 重複率の評価が不可能であった。さらに、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。一方で、セグメント単位での評価により、重複率の計算がより単純化され、臨床応用が容易になると考えられる。

5. 総括及び結論

本研究から得られた新知見

- ステロイド治療が開始された心臓サルコイドーシス患者において、治療開始前の LGE-FDG 重複率が小さいほど、有害事象発生頻度が増大していた。
- 臨床的に重要な交絡因子で調整後も、LGE-FDG 重複率低値は有害事象発生リスク増大と有意に関連していた。
- LGE-FDG 重複率低値群では、ステロイド治療開始後の LVEF 改善が有意に乏しかった。

新知見の意義

心臓サルコイドーシス患者において、LGE と不良な臨床転帰の関連が既に明らかとなっているが、実臨床においては、LGE が広範囲に認められる患者の中にステロイド治療が著効する症例が存在する。

本研究の結果から、心臓サルコイドーシス診療において日常的に撮像されている LGE-CMR と ^{18}F -FDG PET/CT 所見から LGE-FDG 重複率を算出することで、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化に寄与す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、LGE-FDG 重複率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。

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、全身疾患に合併する二次性心筋症の中でも、稀少疾患とされ、心臓移植の原因疾患ともなりうる、比較的予後不良の CS に着目して検討を行った。CS 患者に対する治療には、PSL を用いた免疫抑制療法が有効とされているが、稀少疾患であることから、多数例の検討が困難であり、PSL の治療効果予測および判定因子に関しては不明な点が多い。

本研究では、CS がきたす急性心筋炎症という視点から、2 つの予後指標の検討を行った。第一章においては、心筋傷害を検出するバイオマーカーとして cTnT に着目し、累積 cTnT 高値が有害事象発生リスク増大に関連していることを明らかにした。既報においては、cTnT が CS の疾患活動性や治療効果判定に有用である可能性が示唆されていたが、治療開始直後までの評価に留まっていた。この検討から得られた知見により、CS の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可能である cTnT を経時的に追跡することにより、疾患活動性とステロイド治療の効果を遅滞なく正確に評価することが可能であることが示唆された。また、第二章では、急性心筋炎症を検出する画像モダリティとして LGE-CMR と ^{18}F -FDG PET/CT に着目した。これまでも、これらの画像モダリティを用いた CS 患者における治療効果判定および予後推定の検討は行われてきたが、それぞれのモダリティ単独での評価では限界があることが示唆されてきた。そこで、ステロイド治療開始前に撮像した LGE-CMR と ^{18}F -FDG PET/CT の所見から LGE-FDG 重複率を算出することで、ステロイド治療の効果予測や予後リスク層別化が可能となることを示した。

これらの指標を用いることで、治療開始前に撮像した LGE-CMR および ^{18}F -FDG PET/CT の所見からステロイド治療の効果予測を行い、治療開始後は経時的に cTnT を測定することで、遅延なく疾患活動性の評価を行うことの有用性が示唆された。

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、竹中秀 助教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、平田健司 准教授、常田慧徳 医員、統計解析に際しましてご助言をいただきました、宮崎大学 医学部付属病院 臨床研究支援センター データマネジメント部門 中井陸運 准教授、症例登録に際しましてご尽力いただきました、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 神谷究 助教、天満太郎 助教、佐藤琢真 助教、安井悠太郎 先生、高橋昌寛 先生、北海道大学 大学院医学研究院 内科系部門 内科学分野 呼吸器内科学教室 今野哲 教授、辻野一三 特任教授、佐藤隆博 講師、米国 Mayo Clinic 心臓血管部門 多田篤司 博士、仙台厚生病院 循環器内科 小林雄太 博士、市立釧路総合病院 循環器内科 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

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.

Authier, F.J., Mhiri, C., Chazaud, B., Christov, C., Cherin, P., Barlovatz-Meimon, G., and Gherardi, R.K. (1997). Interleukin-1 expression in inflammatory myopathies: evidence of marked immunoreactivity in sarcoid granulomas and muscle fibres showing ischaemic and regenerative changes. *Neuropathol Appl Neurobiol* 23, 132-140.

Baba, Y., Kubo, T., Kitaoka, H., Okawa, M., Yamanaka, S., Kawada, Y., Yamasaki, N., Matsumura, Y., Furuno, T., Sugiura, T., et al. (2012). Usefulness of high-sensitive cardiac troponin T for evaluating the activity of cardiac sarcoidosis. *Int Heart J* 53, 287-292.

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

Brankovic, M., Kardys, I., Hoorn, E.J., Baart, S., Boersma, E., and Rizopoulos, D. (2018). Personalized dynamic risk assessment in nephrology is a next step in prognostic research. *Kidney Int* 94, 214-217.

Bültel, H., Schumm, J., Grün, S., et al. (2013). CMR imaging predicts death and other adverse events in suspected cardiac sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 6, 501-511.

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. *J Nucl Med* 58, 1341-1353.

Chesnaye, N.C., Tripepi, G., Dekker, F.W., Zoccali, C., Zwinderman, A.H., and Jager, K.J. (2020). An introduction to joint models—applications in nephrology. *Clin Kidney J* 13, 143-149.

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.

Crawford, T., Mueller, G., Sarsam, S., Prasitdumrong, H., Chaiyen, N., Gu, X., Schuller, J., Kron, J., Nour, K.A., Cheng, A., et al. (2014) . Magnetic resonance imaging for identifying patients with cardiac sarcoidosis and preserved or mildly reduced left ventricular function at risk of ventricular arrhythmias. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 7, 1109-1115.

Dubaniewicz A. (2010). Mycobacterium tuberculosis heat shock proteins and autoimmunity in sarcoidosis. *Autoimmun Rev* 9, 419-424.

Dweck, M.R., Abgral, R., Trivieri, M.G., Robson, P.M., Karakatsanis, N., Mani, V., Palmisano, A., Miller, M.A., Lala, A., Chang, H.L., et al. (2018). Hybrid magnetic resonance imaging and positron emission tomography with fluorodeoxyglucose to diagnose active cardiac sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 11, 94-107.

Ekstrom, K., Lehtonen, J., Hanninen, H., Kandolin, R., Kivistö, S., and Kupari, M. (2016). Magnetic resonance imaging as a predictor of survival free of life-threatening arrhythmias and transplantation in cardiac sarcoidosis. *J Am Heart Assoc* 5, e003040.

Fukushima, K., Nagao, M., Yamamoto, A., Serizawa, N., Ishizaki, U., Suzuki, A., Sakai, A., Watanabe, E., Momose, M., Kuji I., et al. (2019). Discrepancy between significant fibrosis and active inflammation in patients with cardiac sarcoidosis: combined and image fusion analysis of cardiac magnetic resonance and 18F fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Eur J Hybrid Imaging* 3, 9.

Greulich, S., Deluigi, C.C., Gloekler, S., Wahl, A., Zürn, C., Kramer, U., Nothnagel, D., Tuominen, H., Haarala, A., Tikkakoski, A., Kähönen, M., Nikus, K., and Sipilä, K. (2021). FDG-PET in possible cardiac sarcoidosis: Right ventricular uptake and high total cardiac metabolic activity predict cardiovascular events. *J Nucl Cardiol* 28, 199-205.

Greulich, S., Gatidis, S., Gräni, C., Blankstein, R., Glatthaar, A., Mezger, K., Müller, K.A., Castor, T., Mahrholdt, H., Häntschel, M, et al. (2022). Hybrid cardiac magnetic resonance/fluorodeoxyglucose positron emission tomography to differentiate active from

chronic cardiac sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 15, 445-456.

Grunewald, J., Grutters, J.C., Arkema, E.V., Saketkoo, L.A., Moller, D.R., and Müller-Quernheim, J. et al. (2019). Sarcoidosis. *Nat Rev Dis Primers* 5, 45.

Henderson, R., Diggle, P., and Dobson, A. (2000). Joint modelling of longitudinal measurements and event time data. *Biostatistics* 1, 465-480.

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.

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

Honda, Y., Nagai, T., Ikeda, Y., Sakakibara, M., Asakawa, N., Nagano, N., Nakai, M., Nishimura, K., Sugano, Y., Ohta-Ogo, K., et al. (2016). Myocardial immunocompetent cells and macrophage phenotypes as histopathological surrogates for diagnosis of cardiac sarcoidosis in Japanese. *J Am Heart Assoc* 5, e004019.

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

Ise, T., Hasegawa, T., Morita, Y., Yamada, N., Funada, A., Takahara, H., Amaki, M., Kanzaki, H., Okamura, H., Kamakura, S., et al. (2014). Extensive late gadolinium enhancement on cardiovascular magnetic resonance predicts adverse outcomes and lack of improvement in LV function after steroid therapy in cardiac sarcoidosis. *Heart* 100, 1165-1172.

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.

Kandolin, R., Lehtonen, J., Graner, M., Schildt, J., Salmenkivi, K., Kivistö, S.M., and Kupari,

M. (2011). Diagnosing isolated cardiac sarcoidosis. *J Intern Med* 270, 461-468.

Kandolin, R., Lehtonen, J., Airaksinen, J., Vihinen, T., Miettinen, H., Ylitalo, K., Kaikkonen, K., Tuohinen, S., Haataja, P., Kerola, T., et al. (2015). Cardiac Sarcoidosis. *Circulation* 131, 624-632.

Kandolin, R., Lehtonen, J., Airaksinen, J., Vihinen, T., Miettinen, H., Kaikkonen, K., Haataja, P., Kerola, T., and Kupari, M. (2015). Usefulness of cardiac troponins as markers of early treatment response in cardiac sarcoidosis. *Am J Cardiol* 116, 960-964.

Katrakha, I.A. (2013). Human cardiac troponin complex. Structure and functions. *Biochemistry* 78, 1447-1465.

Kramer, C.M., Barkhausen, J., Flamm, S.D., Kim, R.J., and Nagel, E. (2013). Standardized cardiovascular magnetic resonance (CMR) protocols 2013 update. *J Cardiovasc Magn Reson* 15, 91.

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 ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG) uptake and possible minimal effects of unfractionated heparin use in patients with suspected cardiac involvement sarcoid. *J Nucl Cardiol* 23, 244-252.

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., Kohsaka, S., Okuda, S., Anzai, T., Asano, K., and Fukuda, K. (2014). Incidence and prognostic significance of myocardial late gadolinium enhancement in patients with sarcoidosis without cardiac manifestation. *Chest* 146, 1064-1072.

Nagai, T., Nagano, N., Sugano, Y., Asaumi, Y., Aiba, T., Kanzaki, H., Kusano, K., Noguchi, S., 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. *Circulation Journal* 79, 1593-1600.

Nagai, T., Nagano, N., Sugano, Y., Asaumi, Y., Aiba, T., Kanzaki, H., Kusano, K., Noguchi, T., Yasuda, S., Ogawa, H., et al. (2016). Effect of discontinuation of prednisolone therapy on risk of cardiac mortality associated with worsening left ventricular dysfunction in cardiac sarcoidosis. *Am J Cardiol* 117, 966-971.

Ohira, H., Tsujino, I., Ishimaru, S., Oyama, N., Takei, T., Tsukamoto, E., Miura, M., Sakaue, S., Tamaki, N., and Nishimura, M. (2008). Myocardial imaging with 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging in sarcoidosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35, 933-941.

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 18F-fluorodeoxyglucose uptake on serial cardiac positron emission tomography is associated with improved left ventricular ejection fraction in patients with cardiac sarcoidosis. *J Nucl Cardiol* 21, 166-174.

Osborne, M.T., Hulten, E.A., Murthy, V.L., Skali, H., Taqueti, V.R., Dorbala, S., DiCarli, M.F., and Blankstein, R. (2017). Patient preparation for cardiac fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging of inflammation. *J Nucl Cardiol* 24, 86-99.

Patel, V.N., Pieper, J.A., Poitrasson-Riviere, A., Kopin, D., Cascino, T., Aaronson, K., Murthy, V.L., and Koelling, T. (2022). The prognostic value of positron emission tomography in the evaluation of suspected cardiac sarcoidosis. *J Nucl Cardiol* 29, 2460-2470.

Radulescu B, Imperiale A, Germain P, and Ohlmann P. (2010). Severe ventricular arrhythmias in a patient with cardiac sarcoidosis: insights from MRI and PET imaging and importance of early corticosteroid therapy. *Eur Heart J* 31, 400.

Rizopoulos, D. (2011). Dynamic predictions and prospective accuracy in joint models for longitudinal and time-to-event data. *Biometrics* 67, 819-829.

Rizopoulos, D., Molenberghs, G., and Lesaffre, E.M.E.H. (2017). Dynamic predictions with time-dependent covariates in survival analysis using joint modelling and landmarking. *Biom J* 59, 1261-1276.

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.

Serra, J.J., Monte, G.U., Mello, E.S., Coral, G.P., Avila, L.F.R., Parga, J.R., Pamires, J.A.F., and Rochitte, C.E. (2003). Images in cardiovascular medicine. Cardiac sarcoidosis evaluated by delayed-enhanced magnetic resonance imaging. *Circulation* 107, e188-189.

Shelke, A.B., Aurangabadkar, H.U., Bradfield, J.S., Ali, Z., Kumar, K.S., and Narasimhan, C. (2017). Serial FDG-PET scans help to identify steroid resistance in cardiac sarcoidosis. *Int J Cardiol* 228, 717-722.

Stievenart, J., Le Guenno, G., Ruivard, M., Rieu, V., Andre, M., and Grobost, V. (2022). Cardiac sarcoidosis: systematic review of the literature on corticosteroid and immunosuppressive therapies. *Eur Respir J* 59, 2100449.

Subramanian, M., Swapna, N., Ali, A.Z., Saggi, D.K., Yalagudri, S., Kishore, J., Swamy, L.T.N., and Narasimhan, C. (2021). Pre-treatment myocardial 18FDG uptake predicts response to immunosuppression in patients with cardiac sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 14, 2008-2016.

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.

Tashiro, A., Tanaka, Y., Hikita, H., and Takahashi, A. (2022). High-sensitivity cardiac troponin serving as a useful marker for the early recognition of relapse of isolated cardiac sarcoidosis: a case report. *Eur Heart J – Case Reports* 6.

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.

Twerenbold, R., Jaffe, A., Reichlin, T., Reiter, M., and Mueller, C. (2012). High-sensitive troponin T measurements: what do we gain and what are the challenges? *Eur Heart J* 33, 579-586.

Wicks, E.C., Menezes, L.J., Barnes, A., Mohiddin, S.A., Sekhri, N., Porter, J.C., Booth, H.L., Garrett, E., Patel, R.S., Pavlou, M., et al. (2018). Diagnostic accuracy and prognostic value of simultaneous hybrid 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/magnetic resonance imaging in cardiac sarcoidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 19, 757-767.

Youssef, G., Beanlands, R.S., Birnie, D.H., and Nery, P.B. (2011). Cardiac sarcoidosis: applications of imaging in diagnosis and directing treatment. *Heart* 97, 2078-2087.