

令和 3 年 6 月 8 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K15387

研究課題名(和文) 心臓サルコイドーシスにおける18FDG-PETガイド下バイオマーカー解明研究

研究課題名(英文) Prospectively Analysis of Cardiac Sarcoidosis with Immunosuppressive Therapy

研究代表者

森本 竜太 (Morimoto, Ryota)

名古屋大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：00755499

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：2016年10月より心臓内にFDG異常集積を認めるCS患者(n=56)を前向きに登録し、治療前後でFDG集積部位の総量(total lesion glycolysis:TLG)を算出し、治療への反応性を評価した。TLG減少率が70%以上をresponder群(R群)、70%未満の患者をpoor-responder群(P-R群)と定義し、P-R群に対しては強化療法としてさらにPSL再増量群とMTX介入群に無作為に分類。半年間のPSL治療で約85%の患者に70%以上TLG低下を認めた。しかし治療抵抗群に対する再PSL投与やMTX投与はともに有意なTLG低下に効果を認めなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心サルコイドーシスに関する心臓内における活動性評価や薬剤に対する反応性評価にはFDG-PETはとても有効なモダリティではあるが、FDG-PETが使用できる施設は限られている上、心サルコイドーシスは希少疾患と考えられていたため、これまで前向きな研究での報告はなかった。我々は4年以上の期間にわたり30以上の関連病院から300人以上の患者紹介を受け、本研究に登録基準を満たした56人の患者に対し治療介入と効果判定を行った。本研究の内容は今後の心サルコイドーシス治療に大きな影響を与えるものと思われ、今後論文文化を通して世界に発信する予定である。

研究成果の概要(英文)：We prospectively enrolled CS patients with abnormal FDG accumulation in the heart (n=56) from October 2016, and calculated total lesion glycolysis (TLG) before and after treatment to evaluate the response to treatment. Patients in the Poor Responder group were randomly divided into two groups: PSL re-increase group and MTX intervention group as intensification therapy. After six months of PSL treatment, about 85% of patients showed a reduction in TLG of 70% or more. However, in the treatment-resistant group, neither re-PSL nor MTX had a significant effect on TLG reduction.

研究分野：心サルコイドーシス

キーワード：PET プレドニゾロン メソトレキセート 前向き研究

## 1. 研究開始当初の背景

### (1) 心臓サルコイドーシスとは。

サルコイドーシスは原因不明の肉芽腫性疾患で、心臓・肺・目・皮膚・肝臓・腎臓・脳・リンパ節などの多臓器に障害を及ぼすとされているが原因は明らかにされていない。中でも心臓に異常を認める心臓サルコイドーシスは 1995 年 WHO/ISFC 特定心筋疾患の中の全身性心筋疾患の一つとされ、刺激伝導系障害や収縮・拡張障害やそれに伴う弁膜症など多彩な臨床症状を呈し、サルコイド患者の長期予後を規定するとされている。

### (2) 心臓サルコイドーシスにおける治療の問題点。

治療法に関してはステロイドホルモン剤が第一選択と考えられており、短期的な治療効果はあるとされるが、長期ステロイド薬内服に伴う耐糖能異常、高脂血症、肥満、骨粗しょう症などの副作用の合併のため治療を中止せざるをえない症例がある。また炎症の再発例に対する治療方針に関して、確立した治療指針が示されていないのが現状である。今後は代替治療法の検索を含め、どのような症例にどの治療法を選択し、どれだけ治療を継続するかなど、個別に検討する必要性があると思われるが、これまでにこのような観点から検討された報告はない。

### (3) 代替治療の中でもメトトレキサートの有効性は多く報告されている。

ステロイド治療不能例や無効例に対する治療薬の1つとされる免疫抑制剤；メトトレキサート (MTX) 使用の有効性に関しての報告は海外を中心に以前より散在している。2000 年 Baughman らは MTX 内服群においてプラセボ内服群と比較して副作用の増加を認めることなくステロイドの使用量を減量することができたと報告している。また 2013 年に報告された 200 人のサルコイドーシス患者を対象とした後ろ向き研究では MTX とアザチオプリンを使用した患者の 2 群比較において両者ともに肺機能の改善効果やステロイド使用量の減量に有効であり、アザチオプリン群と比較して MTX 群は感染の副作用が少なかったとの報告されている。2013 年 World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) からの論評においてもサルコイドーシスに対する MTX の有効性の報告は多くあるとされ、また 80% の内科医がサルコイドーシスのセカンドライン治療薬として MTX を挙げている。日本国内からの報告では、長井らにより 237 例のサルコイドーシスに対しメトトレキサートが導入されており、その中の 17 例の心病変サルコイドーシスに対して検討ではステロイド単独治療群 (7 例) と比較してステロイド併用治療群 (10 例) は慢性心不全の重症度を反映する NT-proBNP が治療介入後低く管理することができたと報告している。サルコイドーシスに対する MTX の有効性は多くの研究で検討されているが、依然として治療介入方法やその効果に関してのエビデンス構築が十分とは言えない。

## 2. 研究の目的

本研究では、心臓サルコイドーシスにおけるステロイド治療不能例や無効例に対する治療薬の中でも、有効性の報告を多く認める免疫抑制剤：MTX に主眼を置き、使用方法に関して確固たるエビデンスを構築することを目標とする。また病態の評価法に関して、近年、保険償還され、画像検査モダリティーの中でも空間分解能の高い  $^{18}\text{F}$ FDG-PET/CT を使用して炎症範囲を定量化する方法を採用し、この結果をもとに治療介入することにより治療効果判定デバイスとしての  $^{18}\text{F}$ FDG-PET/CT の有用性も検証する。

## 3. 研究の方法

(1) 文書にて同意を得た後、FDG - PET 撮影プロトコールに沿って SUV と TLG を測定。

(2) 通常の血液検査に加え、BNP, troponin-T, ACE, Lysozyme, Ca, P, PTH, sIL2 の発現量を測定する。

(3) サルコイドーシス治療ガイドラインによって定められているステロイド薬 30mg/日で治療開始。半年以上の期間をかけてプレドニゾロン維持量である 5mg にまで減量。

(4) プレドニゾロンを維持量である 5mg/日まで減量した時点で、治療プロトコールに沿って 2 回目の撮影を行う

(5) (4)において活動性のある炎症部位 (TLG) が 1 回目の撮影結果と比較して 70%以上改善していない群=治療抵抗群 (P-R 群) に対して、強化療法としてプレドニゾロン増量群とメトトレキサート介入群に無作為に分類する。プレドニゾロン増量群に関しては再度 30mg から 4 週毎に 5mg/日減量し、メトトレキサート群に関してはプレドニゾロン 5mg に加えて一律 メトトレキサート投与量は 6mg/週とし、1 週間単位の投与量は 1 回または 2-3 回に分割して経口投与する。またメトトレキサート群は副作用予防として葉酸 5mg/週を経口投与する。ランダム化の方法としては年齢と性別と登録時の TLG 値で層別化したブロック無作為化法を採用し、患者・医師はともに治療法は選択できないものとする。(4) において活動性のある炎症が 70%以上改善している群=治療反応群に対してはプレドニゾロン 5mg を継続する。

(6) 治療プロトコールに沿って 3 回目の撮影。治療反応群においても 3 回目の TLG が登録時 TLG と比べて 70%以上の抑制が出来ていない場合は強化療法としてプレドニゾロン増量群とメト

レキサート介入群に無作為に分類し、さらに6ヶ月後に<sup>18</sup>F-FDG-PET/CT撮像にて再評価を行う

#### 4. 研究成果

実施予定症例数 85 人、同意取得症例数 83 人、実施症例数 81 人、完了症例数、56 人、中止症例数 3 人（中止例は心臓サルコイドーシスによる心不全死亡 1 人、大動脈解離による死亡 1 人、転院による離脱 1 人の 3 人。介入研究登録後、半年間の治療で 47 人（83.9%）が Responder（R 群）、9 人（16.1%）が P-R 群に分類され、P-R 群（n=9）に対してはさらに PSL 再投与群（N=4）と MTX 投与群（N=5）にランダム化し治療を行った。R 群の 47 人のうちさらに 6 か月間の治療を行ったところ 2 人が P-R 群の基準を満たした。この 2 人はランダム化の後、PSL 再投与群に分類され、さらに半年間の治療を行った。6 人の PSL 再投与群と 5 人の MTX 投与群の両群間で TLG の低下率などに関して、論文文化に向けてデータを解析中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Ryota Morimoto, Kazumasa Unno, Naoki Shibata, Shingo Kazama, Yuki Kimura, Hideo Oishi, Yoshihito Arao, Hioro Kato, Shogo Yamaguchi, Tasuku Kuwayama, Hiroaki Hiraiwa, Toru Kondo, Takahiro Okumura, Toyoaki Murohara
2. 発表標題 The increased serum level of troponin T after immunosuppression therapy reflects sustained myocardial FDG accumulation in cardiac sarcoidosis
3. 学会等名 ESC Congress Paris 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryota Morimoto, Hideo Oishi, Yoshihito oishi, Hioro Kato, Tsuyoshi Yokoi, Syougo Yamaguchi, Tomoaki Haga, Tasuku Kuwayama, Hiroaki Hiraiwa, Toru Kondo, Akinori Sawamura, Takahiro Okumura, Kazumasa Unno, Toyoaki Murohara
2. 発表標題 The Predictor of Response to Immunosuppression Therapy in Cardiac Sarcoidosis
3. 学会等名 第83回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryota Morimoto, Tasuku Kuwayama, Hideo Oishi, Shingo Kazama, Yuki Kimura, Naoki Shibata, Hiroaki Hiraiwa, Toru Kondo, Takahiro Okumura, Kazumasa Unno, Toyoaki Murohara
2. 発表標題 The efficacy of methotrexate for intolerance to prednisolone therapy in cardiac sarcoidosis
3. 学会等名 ESC Congress 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森本 竜太
2. 発表標題 心臓サルコイドーシス治療介入研究-プレドニン不応性に対するメソトレキサートの有効性についての検討
3. 学会等名 第40回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会 シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森本 竜太
2. 発表標題 コメディカル向け 治療ができる心筋症 Cardiac Sarcoidosis
3. 学会等名 第24回日本心不全学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------