

令和 3 年 5 月 24 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08092

研究課題名(和文) 心臓サルコイドーシスに対する抗菌薬治療の炎症進展抑制効果を検討する探索的研究

研究課題名(英文) J-ACNES (Japanese Antibacterial Drug Management for Cardiac Sarcoidosis) trial:
A multicenter open-label randomized controlled study

研究代表者

草野 研吾 (Kusano, Kengo)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・部長

研究者番号：60314689

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本試験の目的は、心臓サルコイドーシス患者において、副腎皮質ステロイドによる標準治療にクラリスロマイシンとドキシサイクリン塩酸塩の2剤併用療法を追加することで、抗菌薬を投与しない標準治療群と比較して、心臓における炎症進展抑制に対する効果および安全性を、多施設、無作為化、比較試験にて評価することである。抗菌薬はクラリスロマイシン1回200mgを1日2回24週投与、ドキシサイクリン塩酸塩水和物を1回100mg、1日1回22週投与を行った。2016年12月12日に国立循環器病研究センターの倫理委員会を通過、直ちに試験を開始し、29例の症例が登録され、現在フォローアップを行っている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心臓サルコイドーシスは原因不明の肉芽腫性疾患であり、現在経験的なステロイド治療が終生行われているが、副作用の問題や再燃例が少なからず存在することが問題となっている。今回の研究で心臓サルコイドーシスに対する抗菌薬の有効性が確認されれば、原因としてのアクネ菌説を支持する結果となるだけでなく、現在ステロイドなどの免疫抑制治療に加わる新たな治療法を提供できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：This study was designed as a prospective, multi-center, randomized, open-label, controlled clinical trial of additional antibacterial therapy for cardiac sarcoidosis (CS). The CS patients was randomly assigned to standard corticosteroid therapy with an additional antibacterial drug therapy group (clarithromycin 200mg BID for 24 weeks and doxycycline hydrochloride 100mgQD) or standard corticosteroid therapy group to analyze the antiinflammatory effect of those antibacterial drugs. Ethical committee was passed at Dec 12, 2016, and 29 patients has been enrolled. Now follow-up data is collecting.

研究分野：循環器内科

キーワード：心臓サルコイドーシス

1. 研究開始当初の背景

サルコイドーシス(サ症)は原因不明の全身性炎症性肉芽腫疾患であり侵される臓器は肺・皮膚・眼・心臓・肝臓・腎臓など多岐に渡る。古くから心病変合併(高度房室ブロック、心室頻拍、局所壁運動異常、ポンプ失調など)(以下心サ症)の有無がサ症の生命予後を規定する最も重要な因子であるとされており、我が国では、諸外国に比べこの心病変の合併が多く、死因の3分の2を占めることも報告されている。サ症の原因として、何らかの抗原物質に暴露されて誘導されるTh1型の過敏性免疫反応が関連していることが提唱されており、予後不良の本疾患に対して副腎皮質ステロイドによる免疫抑制薬を終生内服することが必要とされているのが現状であるが、投与の維持量に向けた減量中にサ症の再燃が生じる症例が存在することが課題となっている。2015年に施行した心サ症の全国アンケート調査結果では、平均7.4mgと比較的高用量が使用されているにもかかわらず、炎症シンチグラムを用いてステロイドの増量が必要だった症例は、390名中55名(19.9%)であった(Kusano K, et al. ESC 2016)。またサ症の再燃を抑制するために、副腎皮質ステロイドの必要維持量を5~10mgと比較的高用量に設定する必要があることや、長期にわたる内服が必要であることから、副腎皮質ステロイドによる様々な副作用や合併症の発現(耐糖能異常、骨粗しょう症、易感染性など)が問題となっている。これらの課題を解決するために、サ症の根本的な原因解明と治療法の開発が切望されている現状がある。

厚生省難病研究班による研究から、サ症の肉芽腫やリンパ節組織から *Propionibacterium acnes* (アクネ菌) が分離された一方、結核菌を含む他の細菌やウイルスが検出されなかったことを江石らが報告した(Lancet 1999, J Clin Microbiol 2002)。アクネ菌を用いたサ症のモデルマウスにおいて抗菌薬投与で皮膚の肉芽腫が改善することも報告された(Am J Physiol 2004)。これらの研究結果より、サ症の過敏性免疫反応惹起に、アクネ菌の潜伏感染、細胞外へ逸脱したアクネ菌や細胞内増殖が関与していると考えられる(上図)。したがって、抗原物質と考えられるアクネ菌に対しての介入治療がサ症の進展抑制効果を期待することができると考えられる。本試験では、現在の標準治療である副腎皮質ステロイド単独療法に加えて、アクネ菌に有効であると考えられるクラリスロマイシンとドキシサイクリンの併用療法の追加治療を心サ症に対する新たな治療として検討する。

炎症性肉芽腫性疾患には、結核やらい病があるが、いずれも多剤併用の抗菌薬を6ヶ月から1年間の継続投与を行うことが必要であると考えられている。過去にサ症に対する抗菌薬の効果を診た報告では、テトラサイクリン(ミノサイクリンやドキシサイクリン)やクラリスロマイシンの単剤あるいは併用の報告がある(Arch Dermatol 2001)が、我が国からの報告では、有効性・安全性に関しては、ミノサイクリンよりもドキシサイクリンの方が有利である報告(日サ会誌 2003、2008)があることから、本試験では、心サ症患者に対して、6か月間のクラリスロマイシンとドキシサイクリンの2剤併用療法を標準治療である副腎皮質ステロイド治療に追加することで、心サ症の炎症進展抑制効果を検討することとした。炎症の定量評価として 18F-FDG (Fluoro-2-D-Glucose) を用いた PET (FDG-PET) を用い、他の臨床指標を併せて検討することとした。目標症例数については先行研究として利用できる十分なデータがないため、実施可能な最小症例数である100例を目標解析症例数とするが、約80%の症例について中間解析を実施し、有効性・安全性に関して必要な症例数の変更を検討する探索的研究とした。

2. 研究の目的

今回我々は、心臓サルコイドーシス患者において、副腎皮質ステロイドによる標準治療にクラリスロマイシンとドキシサイクリン塩酸塩の2剤併用療法を追加することで、抗菌薬を投与しない標準治療群と比較して、心臓における炎症進展抑制に対する効果および安全性を、多施設、無作為化、非盲検、標準治療対照、並行群間、探索的、比較試験にて評価することを目的として本研究を立案した。具体的には

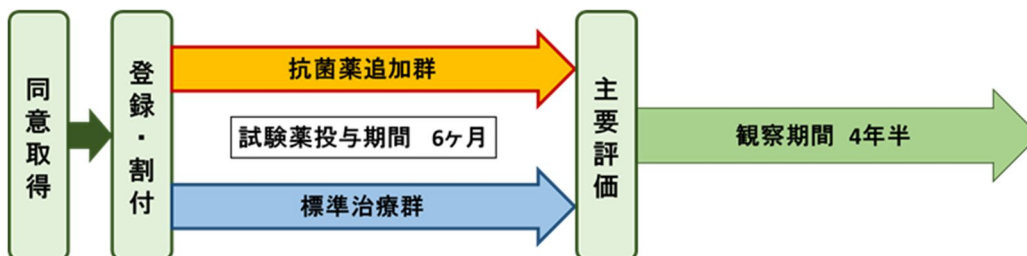
- FDG-PET/CT 検査での合計 SUV (standardized uptake value) 値の変化量
- 複合エンドポイント(心血管死または致命的な不整脈または心不全入院)の発生率
- ACE 値、リゾチーム値、可溶性 IL-2 受容体のベースラインからの変化量、
- 抗 ACNEX 抗体のベースラインからの消退率
- 抗菌薬投与間の安全性評価

上記 ~ の有効性に関する検討項目を開始後6か月、12か月、18か月、**最大5年間**検討する。解析は、は最大解析対象集団(FAS)を対象としてベースライン値を共変量とする共分散解析を適応する。 はKaplan-Meier法を用いたlogrank検定を行いCox比例ハザードを計算する。 は安全性解析対象集団(SAS)を用いて解析する。

3. 研究の方法

心臓サルコイドーシス患者において、副腎皮質ステロイドによる標準治療にクラリスロマイシンとドキシサイクリン塩酸塩の2剤併用療法を追加することで、抗菌薬を投与しない標準治療群と比較して、心臓における炎症進展抑制に対する効果および安全性を多施設、無作為化、非盲

検、標準治療対照、並行群間、探索的、比較試験にて最大5年にわたって評価する。評価項目はFDG-PET/CT検査による合計SUV (standardized uptake value)値のベースライン時からの変化量、複合エンドポイント(心血管死または致命的不整脈または心不全入院)の発生率、ACE値、リゾチーム値、可溶性IL-2受容体のベースラインからの変化量、抗ACNEX抗体のベースラインからの消退率、抗菌薬の安全性評価を検証する。



4. 研究成果

本試験の目的は、心臓サルコイドーシス患者において、副腎皮質ステロイドによる標準治療にクラリスロマイシンとドキシサイクリン塩酸塩の2剤併用療法を追加することで、抗菌薬を投与しない標準治療群と比較して、心臓における炎症進展抑制に対する効果および安全性を、多施設、無作為化、比較試験にて評価することである。抗菌薬はクラリスロマイシン1回200mgを1日2回24週投与、ドキシサイクリン塩酸塩水和物を1回100mg、1日1回22週投与を行った。2016年12月12日に国立循環器病研究センターの倫理委員会を通過、直ちに試験を開始し、29例の症例が登録され、現在フォローアップを行っている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Terasaki F., Kusano K, et al.	4. 巻 83
2. 論文標題 JCS 2016 Guideline on Diagnosis and Treatment of Cardiac Sarcoidosis- Digest Version.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circ. J	6. 最初と最後の頁 2329-2388
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1253/circj.CJ-19-0508.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Birnie D., Kusano K, et al	4. 巻 220
2. 論文標題 Cardiac Sarcoidosis multi-center randomized controlled trial (CHASM CS- RCT)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Am Heart J	6. 最初と最後の頁 246-252
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ahj.2019.10.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ishibashi Kohei, Eishi Yoshinobu, Tahara Nobuhiro, Asakura Masanori, Sakamoto Naka, Nakamura Kazufumi, Takaya Yoichi, Nakamura Tomohisa, Yazaki Yoshikazu, Yamaguchi Tetsuo, Asakura Koko, Anzai Toshihisa, Noguchi Teruo, Yasuda Satoshi, Terasaki Fumio, Hamasaki Toshimitsu, Kusano Kengo	4. 巻 34
2. 論文標題 Japanese Antibacterial Drug Management for Cardiac Sarcoidosis (J-ACNES): A multicenter, open-label, randomized, controlled study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Arrhythmia	6. 最初と最後の頁 520 ~ 526
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/joa3.12084	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Ishibashi Kohei, Eishi Yoshinobu, Tahara Nobuhiro, Asakura Masanori, Sakamoto Naka, Nakamura Kazufumi, Takaya Yoichi, Nakamura Tomohisa, Yazaki Yoshikazu, Yamaguchi Tetsuo, Asakura Koko, Anzai Toshihisa, Noguchi Teruo, Yasuda Satoshi, Terasaki Fumio, Hamasaki Toshimitsu, Kusano Kengo	4. 巻 34
2. 論文標題 Japanese Antibacterial Drug Management for Cardiac Sarcoidosis (J-ACNES): A multicenter, open-label, randomized, controlled study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Arrhythmia	6. 最初と最後の頁 520 ~ 526
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/joa3.12084	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Miyamoto Koji, Matsuyama Taka-aki, Noda Takashi, Ishibashi-Ueda Hatsue, Kusano Kengo	4. 巻 6
2. 論文標題 Pathology after a combination of sequential and simultaneous unipolar radiofrequency ablation of ventricular tachycardia in a postmortem heart with cardiac sarcoidosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Case Reports	6. 最初と最後の頁 1219 ~ 1224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ccr3.1577	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件(うち招待講演 0件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 佐藤泰貴、石橋耕平、中島健三郎、片岡直也、鎌倉令、和田暢、山形研一郎、井上優子、宮本康二、永瀬聡、野田崇、相庭武司、泉知里、野口暉夫、安田聡、草野研吾
2. 発表標題 房室ブロックを伴う心サルコイドーシス患者に対してペースメーカと植込み型除細動きのどちらを選択するべきか
3. 学会等名 第11回植込みデバイス関連冬季大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kenzaburo Nakajima, Satoshi Terasaki, Taiki Sato, Naoya Kataoka, Tsukasa Kamakura, Mitsuru Wada, Kohei Ishibashi, Kenichiro Yamagata, Yuko Inoue, Koji Miyamoto, Satoshi Nagase, Takashi Noda, Takeshi Aiba, Mitsuaki Isobe, Fumio Terasaki, Chisato Izumi, Teruo Noguchi, Satoshi Yasuda, Kengo Kusano
2. 発表標題 Long-term Follow up Ventricular Tachycardia Patients with Preserved Cardiac Function: From Japanese Cardiac Sarcoidosis Nationwide Questionnaire Survey.
3. 学会等名 第83回日本循環器学会総会・学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Satoshi Terasaki, Kohei Ishibashi, Kenzaburo Nakajima, Naoya Kataoka, Tsukasa Kamakura, Mitsuru Wada, Kenichiro Yamagata, Yuko Inoue, Koji Miyamoto, Satoshi Nagase 1, Takashi Noda, Takeshi Aiba, Mitsuaki Isobe, Fumio Terasaki, Chisato Izumi, Teruo Noguchi, Satoshi Yasuda, Kengo Kusano.
2. 発表標題 Prognosis of Isolated Cardiac Sarcoidosis: From a Nationwide Questionnaire Survey in Japan.
3. 学会等名 第83回日本循環器学会総会・学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名	Kohei Ishibashi, Satoshi Terasaki, Taiki Sato, Kenzaburo Nakajima, Naoya Kataoka, Tsukasa Kamakura, Mitsuru Wada, Kenichiro Yamagata, Yuko Inoue, Koji Miyamoto, Satoshi Nagase, Takashi Noda, Takeshi Aiba, Mitsuaki Isobe, Fumio Terasaki, Chisato Izumi, Teruo Noguchi, Satoshi Yasuda, Kengo Kusano
2. 発表標題	Prognosis of Histological and Clinical Cardiac Sarcoidosis: Japanese Nationwide Questionnaire Survey.
3. 学会等名	第83回日本循環器学会総会・学術大会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	Satoshi Terasaki, Kohei Ishibashi, Kenzaburo Nakajima, Naoya Kataoka, Tsukasa Kamakura, Mitsuru Wada, Kenichiro Yamagata, Yuko Inoue, Koji Miyamoto, Satoshi Nagase, Takashi Noda, Takeshi Aiba, Mitsuaki Isobe, Fumio Terasaki, Chisato Izumi, Teruo Noguchi, Satoshi Yasuda, Kengo Kusano
2. 発表標題	Prognosis of Isolated Cardiac Sarcoidosis-from a nationwide questionnaire survey in Japan
3. 学会等名	Heart Rhythm 2019 (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	Ishibashi K, Terasaki S, Sato T, Nakajima K, Kataoka N, Kamakura T, Wada M, Yamagata K, Inoue Y, Miyamoto K, Nagase S, Noda T, Aiba T, Isobe M, Terasaki F, Izumi C, Noguchi T, Yasuda S, Kusano K
2. 発表標題	Prognosis of Histological and Clinical Cardiac Sarcoidosis from Japanese Nationwide Questionnaire Survey
3. 学会等名	WASOG/JSSOG 2019 (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	Kusano K. Cardiac Sarcoidosis in Japan
2. 発表標題	Data from Nationwide Cohort Survey
3. 学会等名	WASOG/JSSOG 2019 (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名 中島健三郎、中島育太郎、石橋耕平、鎌倉令、和田暢、山形研一郎、井上優子、宮本康二、永瀬聡、野田崇、相庭武司、草野研吾
2. 発表標題 心サルコイドーシスにおける炎症の再燃がもたらす心室性不整脈への影響
3. 学会等名 第一回心臓サルコイドーシス研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石橋耕平、片岡直也、中島健三郎、鎌倉令、和田暢、山形研一郎、井上優子、宮本康二、永瀬聡、野田崇、相庭武司、草野研吾
2. 発表標題 心臓サルコイドーシスに対する植込み型除細動器選択：非持続性心室頻拍の意義
3. 学会等名 第66回日本心臓病学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 草野研吾
2. 発表標題 心不全における心臓再同期療法（CRT）治療の意義
3. 学会等名 第38回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 寺崎智志、石橋耕平、中島健三郎、片岡直也、鎌倉令、和田暢、山形研一郎、井上優子、宮本康二、永瀬聡、野田崇、相庭武司、野口暉夫、安田聡、磯部光章、寺崎文生、草野研吾
2. 発表標題 心臓限局性サルコイドーシスの臨床像 全国アンケート2015からの検討
3. 学会等名 第38回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会
4. 発表年 2018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
研究分担者	福田 哲也 (Fukuda Tetsuya) (90443506)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・部長 (84404)	
研究分担者	中村 一文 (Nakamura Kazufumi) (10335630)	岡山大学・医歯薬学総合研究科・准教授 (15301)	
研究分担者	田原 宣広 (Tahara Nobuhiro) (10320186)	久留米大学・医学部・准教授 (37104)	
研究分担者	江石 義信 (Eishi Yoshinobu) (70151959)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授 (12602)	
研究分担者	濱崎 俊光 (Hamazaki Toshimitsu) (40379243)	大阪大学・国際医工情報センター・招へい教授 (14401)	
研究分担者	坂本 央 (Sakamoto Hiroshi) (30536115)	旭川医科大学・大学病院・診療助教 (10107)	

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
---------	---------