

令和 6 年 6 月 6 日現在

機関番号：12102

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K16127

研究課題名（和文）心臓MRIとバイオマーカーの統合的評価による心臓サルコイドーシス診断指標の開発

研究課題名（英文）Multimodality assessment of cardiac sarcoidosis to improve diagnostic strategy

研究代表者

佐藤 希美（Kimi, Sato）

筑波大学・医学医療系・助教

研究者番号：30823679

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：心臓サルコイドーシスは、致死性不整脈や左室機能障害により重症心不全をきたす予後不良な疾患である。免疫抑制療法により病態の進行抑制が期待できるが、感度の高い疾患特異的な診断指標が存在しないため、従来の画像指標で診断困難な場合の治療介入の遅れが問題となっている。本研究では、心臓サルコイドーシスの病型と心臓MRI、PET検査などの画像指標との関連を検討し、予後が不良な症例の臨床的、画像診断的特徴を明らかにした。

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、致死性不整脈や左室機能障害により重症心不全をきたす予後不良な疾患である。感度の高い疾患特異的な診断指標が存在しないため、早期診断や積極的治療介入が必要なリスクの高い症例の診断が課題となっている。今回の研究により、心臓MRI、PET検査、心エコーなどの画像指標を統合的に評価することにより、不整脈リスクが高い予後が不良な症例の層別化が可能となることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：Sarcoidosis is a multi-system disorder and cardiac involvement is associated with development of fatal ventricular arrhythmia and left ventricular dysfunction, which lead to severe heart failure or death. Detection of cardiac sarcoidosis (CS) is challenging due to the limited sensitivity of endomyocardial biopsy and the lack of applicable guidelines, especially in patients without extracardiac involvement or isolated CS. We evaluated the characteristics of CS using multimodality imaging evaluation such as CMR, FDG-PET CT, and echocardiography. Patients who diagnosed with isolated CS showed worse outcome than those with other organ involvement and associated with worse left ventricular function and lower SUVmax on FDG-PET. Furthermore, patients who developed fatal ventricular arrhythmia were associated with late gadolinium enhancement on CMR and FDG accumulation on FDG-PET predominant to right ventricle.

研究分野：循環器内科

キーワード：心臓サルコイドーシス 心臓MRI FDG-PET

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

- 1) 心臓サルコイドーシス (CS) は原因不明の全身性の肉芽腫性疾患である。心臓病変は致死性不整脈や左室機能障害の進行により重症心不全をきたし、予後が非常に不良であることが知られている。治療には、ステロイドなどの免疫抑制療法が用いられ、早期治療により病状の進行を抑制することができるが、治療抵抗性の症例も経験される。
- 2) CS の診断は、現行のガイドラインでは、心筋生検を行い非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を同定する組織学的診断と、心病変に特徴的な所見から臨床診断する 2 通りの場合が示されている (日本循環器学会 2016 年版)。心病変の診断基準としては、心エコーあるいは心臓 MRI による、心室壁の菲薄化・瘤化・肥厚、壁運動異常の有無、心臓 MRI による遅延造影像、<sup>18</sup>F-FDG PET による心筋の活動性炎症の検出が挙げられるが、病初期には異常を認めない場合もあり、確定診断が困難な場合が少なくない。
- 3) CS 診療における問題点として、心筋生検による診断率が約 20% と低く、組織診断が困難であることが第一に挙げられる (Barnie DH et al. J Am Coll Cardiol. 2016)。組織診断が難しい場合は臨床的診断を行うが、病態が明らかでないため、臨床診断指標の多くは CS に特異的ではなく、複数の指標を組み合わせる必要があり、他の心筋症との鑑別が問題となる。

### 2. 研究の目的

本研究では、CS の病態を反映し、診断精度の向上や疾患活動性の評価に有用な新たな指標を確立することを目的に、心臓 MRI による CS 症例の心機能評価を行い、心エコー、FDG-PET などの指標との比較を行う。また、複数の心臓 MRI 評価が行われている症例では、治療前後、あるいは経時的な指標の推移を評価し、治療抵抗例や治療中に心血管イベントをきたす予後不良例の検出に有用であるかどうかを明らかにすることを目的とした。

### 3. 研究の方法

本研究では、CS が疑われ、心臓 MRI、PET、心筋生検などの集学的精査が行われた症例を対象に、対象症例をガイドラインに準じて CS、心限局性サルコイドーシス、他の心筋症に分類し、心臓 MRI、心エコー、FDG-PET 所見の比較を行った。また、CS の画像所見並びに臨床診断と予後との関連についても解析を行った。FDG-PET については経時的な評価が行われている症例を対象に、CS に対する免疫抑制療法の効果を評価した。

### 4. 研究成果

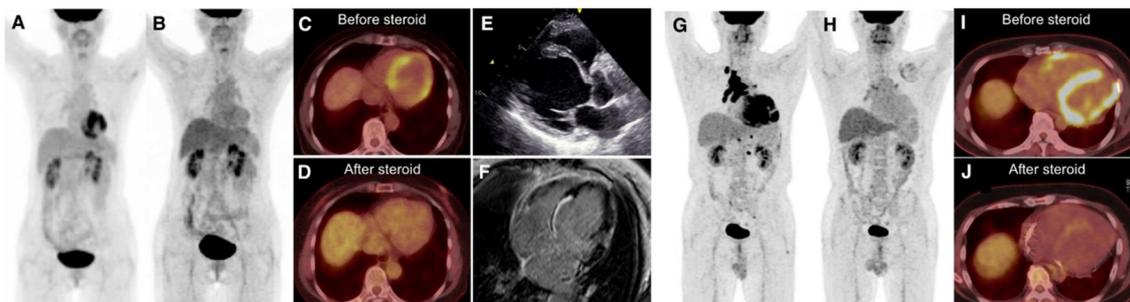
対象となった 161 例のうち、CS は 28 例 (17%)、心限局性サルコイドーシスは 21 例 (13%) 存在し、残りの 112 例 (70%) はその他の心筋症に分類された。心限局性サルコイドーシスの症例は、CS や他の心筋症と比較して、左室拡大や左室駆出率の低下が顕著であった (Figure 1)。FDG-PET は SUVmax 値が心限局性サルコイドーシスにおいて低値であるという特徴を認めた。また、対象症例で中央値 522 日間の観察期間中に 24 例の心血管イベントを認め、イベントの発生は心限局性サルコイドーシスと独立した関連を認めるという結果であった (hazard ratio 3.35; 95%CI 1.08-10.39, p=0.036, Figure 2)。この結果からは、心限局性サルコイドーシスは心臓以外の病変を認めないために診断に

遅れが生じ、病状が進行した末期のCSの病態である可能性が疑われた (Sato K et al. J Am Heart Assoc. 2022)。

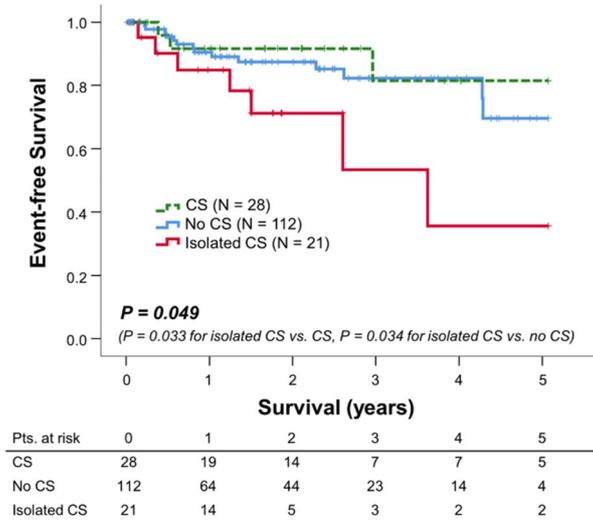
さらに、CSと心限局性サルコイドーシスの症例を、CSの典型的な臨床症状である、心室性不整脈、房室ブロック、その他の3群に分けて、画像診断指標、臨床所見、治療後の経過を比較すると、心室性不整脈が契機となって診断された症例は、予後が他の2群と比較して不良であり、心臓MRI、FDG-PETでは右心室優位の異常が認められたことから、病変の局在から臨床的にイベント発生リスクの高い症例を予測することが可能であることが示唆された (Figure 3)。

**Figure 1. FDG-PET、エコー、心臓MRI所見の心限局性サルコイドーシス (A-F) と他臓器病変を有する心臓サルコイドーシス症例 (G-J) 典型所見**

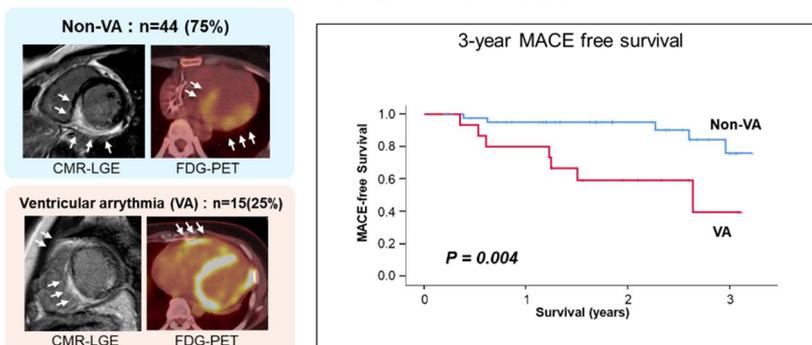
診断時のFDG-PETはfocal on diffuseなFDGの集積を心臓のみに認め (A,C)、心エコーでは中隔基部の菲薄化を伴う左室駆出率の低下を認め (E)、心臓MRIは心室中隔基部と側壁に遅延造影を認めた (F)。心臓サルコイドーシスの症例では、PETで心外病変と心臓のfocalな集積を認めた (G,I)。いずれの症例とも、ステロイド開始後は有意なFDG-PET所見の改善を認めた (B,D, H,J)。



**Figure 2. 心血管イベントと病型との関連**



**Figure 3. 診断時の臨床所見が心室性不整脈 (VA) であった症例の画像所見の特徴と心血管イベントとの関連**



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Sato Kimi, Kawamatsu Naoto, Yamamoto Masayoshi, Machino Ohtsuka Tomoko, Ishizu Tomoko, Ieda Masaki	4. 巻 11
2. 論文標題 Utility of Updated Japanese Circulation Society Guidelines to Diagnose Isolated Cardiac Sarcoidosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1161/JAHA.122.025565	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------	---------