

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 15 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461064

研究課題名(和文)ミノサイクリンによる心サルコイドーシスの肉芽腫性炎症抑制効果についての研究

研究課題名(英文)Effect of minocycline about the inhibition of granulomatous inflammation in cardiac sarcoidosis

研究代表者

折居 誠 (Orii, Makoto)

和歌山県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：70508986

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：心サルコイドーシス(心サ症)患者をステロイド導入例、未導入例に分けて炎症活動性について比較検討した。新規にステロイドを導入した症例については、導入前と開始12週間後に比較検討した。炎症評価は、単球サブセットおよび 18F-FDG PETで行った。導入例における炎症性単球は、未導入例より有意に抑制されていた。ステロイド導入前と比較して、導入後FDG集積と炎症性単球は有意に低下した。炎症性単球の低下とFDG集積の改善は有意に正相関していたが、血清 ACE と FDG集積との間に有意な正相関は認められなかった。炎症性単球は、炎症活動性指標となり得る可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We aimed to evaluate whether specific monocyte subsets could serve as surrogate markers of disease activity in cardiac sarcoidosis (CS) evaluated by 18F-FDG PET. We divided the CS patients into 2 groups: known CS receiving corticosteroid therapy (Rx(+)) and new-onset CS (Rx(-)), and analyzed 3 distinct monocyte subsets (CD14+CD16-, CD14+CD16+, and CD14-CD16+). Monocyte subsets were also analyzed in Rx(-) patients before and 12 weeks after starting corticosteroid therapy. Inflammatory activity was quantified by FDG uptake. The proportion of CD14+CD16+ monocytes in Rx(+) patients was significantly lower than in Rx(-) patients. After corticosteroid therapy, FDG uptake was significantly improved. The proportion of CD14+16+ monocytes showed a significant decrease. The decrease in the proportion of CD14+16+ monocytes significantly correlated with the decrease in FDG uptake. CD14+16+ monocytes are a possible surrogate marker of the therapeutic effect of corticosteroid therapy in CS.

研究分野：非侵襲的画像イメージング

キーワード：心サルコイドーシス 炎症性単球 ミノサイクリン 肉芽腫 FDG-PET 心臓MRI

1. 研究開始当初の背景

サルコイドーシスは非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を形成する原因不明の疾患である。一般には比較的予後良好な疾患と考えられているが、心サルコイドーシス(心サ症)においては致死的不整脈、あるいは治療抵抗性の重症心不全を生じ、他臓器のサルコイドーシスに比して予後不良である(Yazaki Y, et al: Am J cardiol 1998)。本邦では、剖検による心病変の合併頻度が欧米に比して明らかに高い。(Iwai K et al: Acta Pathol Jpn 1993)。我々の検討では、ステロイド治療中の心臓サルコイドーシス症例において¹⁸F-Fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG)ポジトロン断層撮影法/コンピューター断層撮影像法(PET/CT)を施行すると、¹⁸F-FDG 取り込み増加が半数の症例でみられた。従って、ステロイド療法抵抗性に炎症反応を遷延化させる微生物等の環境因子の存在が推察された。注目すべきことにこれらの症例では、従来サルコイドーシスの活動性マーカーとして用いられてきたACEやリゾチーム、カルシウムの上昇は認められず、新たな活動性マーカーを確立する必要性も示唆された。本研究の連携研究者である江石らは、*Propionibacterium acnes* (*P. acnes*)菌体成分に対する抗体を用いて、*P. acnes*がサルコイドーシス病変肉芽腫内に局在していることを病理組織学的に証明し、*P. acnes*による病変の遷延化作用の可能性を報告した(Negi M, et al: Modern Pathology 2012)。このことから*P. acnes*をターゲットとした抗生剤治療は、菌の細胞内増殖が防止可能であれば、新たな肉芽腫形成を予防できる可能性がある。現時点で心サ症治療の第一選択薬は副腎皮質ステロイドであるが、アレルギー反応抑制には有効ではあるものの、減量中の再発、また肉芽腫性炎症を抑制することで新たな潜伏感染を引き起こす結果となり、再燃を誘導する可能性も考えられる。またステロイド導入例でも左室駆出率50%以下の症例では、5年生存率が59%との報告もあり(Yazaki Y, et al: Am J cardiol 2001)。特に心機能低下例の治療は解決すべき問題点である。ミノサイクリン(MINO)は、抗菌作用と共に免疫調整作用(肉芽腫形成抑制)が報告されている(Eichenfield AH, et al: Curr Opin Pediatr 1999)。皮膚科領域(Bachelez H, et al: Arch Dermatol 2001)あるいは、厚生労働省の班研究(折津愈 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服事業びまん性肺疾患調査研究班 平成16年度研究報告書.2005)ではMINOの有効性が報告されている。米国ではMINOを中心とした除菌プロトコルが存在する(Marshall Protocol: <http://www.marshallprotocol.com/>)。心サ症に対する有効性は検証されていない。さらに前述のように、従来の活動性マーカーでは心病変の活動性を評価することは困難であり、病勢評価に難渋するのが現状である。

サルコイドーシスにおける炎症反応は活性化されたT細胞とマクロファージにより成り立っている(Hunnnnghake GW, et al. N Engl J Med 1981)ため、循環血中単球の量的・質的变化はサルコイドーシスの有用なバイオマーカーになり得る可能性がある。実際、皮膚サルコイドーシス症例においてCD14+CD16+単球サブセットは病変の活動性と良好に相関すると報告されている(Okamoto H, et al. J Dermatol. 2003)。

2. 研究の目的

心サ症における炎症活動性と臨床徴候との関連性を画像診断で明らかにする。

心サ症における新たな炎症活動性マーカーを単球サブセットで確立する。

MINO投与による心サ症再燃の契機となる*P. acnes*細胞内増殖の防止効果を明らかにする。

3. 研究の方法

心機能異常を認めない心臓外サルコイドーシス患者45名(男性:17名、平均年齢:63±10歳)に遅延造影心臓MRIを施行し、心臓病変の有病率を算出した。さらに、高度房室ブロックに対する房室伝導路の炎症の関与を明らかにするために、32名の心サ症患者(男性:8名、平均年齢:64±9歳)を高度房室ブロック群15名、非高度房室ブロック群17名に分けて心臓MRI、¹⁸F-FDG PETを施行し、比較検討した。

28名(男性:8名、平均年齢:61±9歳)の心サ症患者を副腎皮質ステロイド導入例(Rx(+))群:n=13、新規発症例(Rx(-))群:n=15の2群に分けて検討した。Rx(-)群のうち、10例で新規にステロイドが導入され、導入前と導入12週間後とで単球サブセットおよび¹⁸F-FDG PETを比較検討した。心筋の炎症活動性評価は、¹⁸F-FDG PETのthe coefficient of variation (COV) of the standardized uptake value (SUV)で行った。

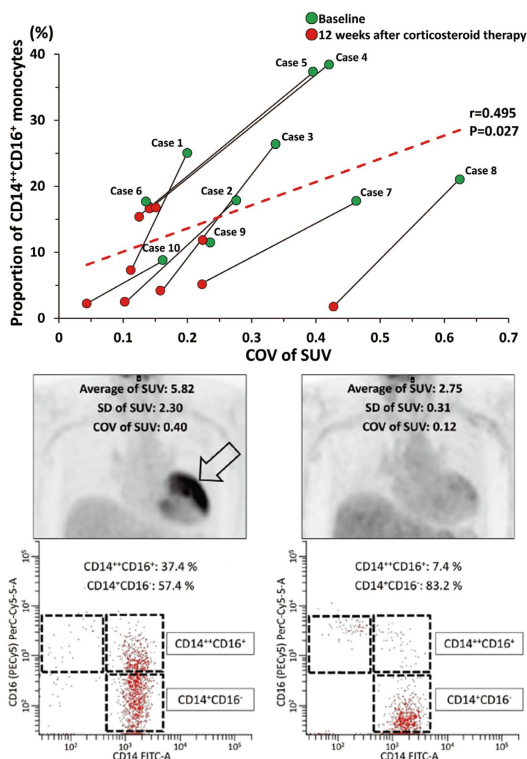
副腎皮質ステロイド内服中の心サルコイドーシス患者10人を対象にMINOを投与した。投与前と投与6ヶ月後で単球サブセットの測定、¹⁸F-FDG PETで炎症活動性の評価を行い、心臓超音波検査で心機能の改善についても併せて評価を行った。

4. 研究成果

心機能異常を認めない心臓外サルコイドーシス患者45名中、13名(29%)に遅延造影MRIで心筋の線維化を認め、潜在的心病変の存在が明らかになった(Orii M, et al. J Am Soc Echocardiogr. 2015;28:683-91.)。さらに心サ症における完全房室ブロック群では、非完全房室ブロック群に比して心筋浮腫を示唆する心臓MRIでのT2強調画像、¹⁸F-FDG PETにおけるFDG集積が心室中隔に有意に存在し、心室中隔における炎症の関与が明らかになった(Orii M, et al. Heart rhythm.2015;12:2477-85.)。さらに、同部位における炎症の存在が副腎皮質ステロイド治療後の房室伝導能回復に関与しており、治

療効果予測にも有用である可能性が示唆された、

Rx(+)群における CD14++CD16+単球 (10.8 [0.2 - 23.5]%) は、Rx(-)群 (23.0 [11.5 - 38.4] %) より有意に抑制されていた (p=0.001)。ステロイド導入前(0.32 [0.14-0.62])と比較して、導入後(0.17 [0.04 - 0.43])COV of the SUV は有意に改善した (p=0.017)。ステロイド導入前の CD14++CD16+単球(22.2 [8.8-38.4]%)は、導入後(8.4[1.8 - 16.8] %) 有意に低下した (p=0.001)。CD14++CD16+単球サブセットの低下と COV of the SUV の改善は有意に正相関していた (r=0.495, P=0.027) (下図)。



一方で、ステロイド導入前後での血清 ACE と COV of the SUV との間には、有意な正相関は認められなかった。(r=0.368, p=0.110)。CD14++CD16+単球サブセットは、心サ症の活動性指標となり得る可能性が示唆された (Orii M, et al. Circ J. 2015;79:1585-92)。

10人中6名で炎症性単球サブセットである CD14++CD16+が投与前より低下し、併せて ¹⁸F FDG PET でも集積が低下した。しかし、心室性不整脈や房室伝導能のといった臨床兆候の改善や心機能の改善に至る症例はなかった。原因としては、今回の臨床研究では対象症例が既に副腎皮質ステロイドが投与されてから長期間経過しており、炎症活動性の極期よりはより晩期の症例が対象となっていたこと。また低心機能症例が多く、活動性炎症の抑制が臨床兆候に直結させることは困難であったことが挙げられる。今後は、診断直後の炎症活動性が高い時期、もしくはステロイドの減量時期での MINO 投与を、コントロール群を設定したランダム化試験で検討する必要があり、現在計画立案中である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計7件)

1. Orii M, Hirata K, Tanimoto T, Ota S, Shiono Y, Yamano T, Ino Y, Yamaguchi T, Kubo T, Tanaka A, Akasaka T. The comparison of cardiac magnetic resonance imaging and 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography manifestations, and regional response to corticosteroid therapy in newly diagnosed cardiac sarcoidosis with complete heart block. Heart rhythm.2015;12:2477-85. 査読有

2. Orii M, Hirata K, Tanimoto T, Shiono Y, Shimamura K, Yamano T, Ino Y, Yamaguchi T, Kubo T, Tanaka A, Imanishi T, Akasaka T. Myocardial Damage Detected by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Patients with Extracardiac Sarcoidosis: Comparison with Magnetic Resonance Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2015;28:683-91. 査読有

3. Orii M, Imanishi T, Teraguchi I, Nishiguchi T, Shiono Y, Yamano T, Ino Y, Hirata K, Kubo T, Tanaka A, Akasaka T. Circulating CD14⁺⁺CD16⁺ Monocyte Subsets as a Surrogate Marker of the Therapeutic Effect of Corticosteroid Therapy in Patients With Cardiac Sarcoidosis. Circ J. 2015;79:1585-92. 査読有

4. Orii M, Hirata K, Tanimoto T, Shiono Y, Shimamura K, Ishibashi K, Yamano T, Ino Y, Kitabata H, Yamaguchi T, Kubo T, Imanishi T, Akasaka T. Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography for the Prediction of Reversible Myocardial Dysfunction after Acute Myocardial Infarction: Comparison with Magnetic Resonance Imaging. Echocardiography. 2015;32:768-78. 査読有

5. Orii M, Imanishi T, Akasaka T. Assessment of Cardiac Sarcoidosis with Advanced Imaging Modalities. Biomed Res Int. 2014;897956. Epub 2014 Aug 28. Review. 査読有

6. Ozaki Y, Imanishi T, Teraguchi I, Nishiguchi T, Orii M, Shiono Y, Shimamura K, Ishibashi K, Tanimoto T, Yamano T, Ino Y, Yamaguchi T, Kubo T, Akasaka T. Association between P-selectin glycoprotein ligand-1 and pathogenesis in acute coronary syndrome assessed by optical coherence tomography. Atherosclerosis. 2014;233:697-703 査読有

7. Teraguchi I, Imanishi T, Ozaki Y, Tanimoto T, Ueyama M, Orii M, Shiono Y,

Shimamura K, Ishibashi K, Yamano T, Ino Y, Yamaguchi T, Hirata K, Kubo T, Sanke T, Akasaka T. Circ J. 2014;78:170-9. 査読有

〔学会発表〕(計7件)

1. Yamamoto Y, Orii M, Tanimoto T, Ota S, Kuroi A, Kameyama T, Yamano T, Matsuo Y, Ino Y, Yamaguchi T, Kubo T, Tanaka A, Hozumi T, Akasaka T. Diagnostic and Therapeutic Utility of Magnetic Resonance-Conditional Pacemaker in Cardiac Sarcoidosis with Complete Heart Block: A Multicenter Clinical Trial. The 80th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2016.3, Sendai, Japan

2. Orii M, Hirata K, Tanimoto T, Ota S, Shiono Y, Yamano T, Matsuo Y, Ino Y, Yamaguchi T, Kubo T, Tanaka A, Hozumi T, Akasaka T. Focal inflammation in the interventricular septum could predict responders to corticosteroid therapy in cardiac sarcoidosis with A-V nodal block. The 79th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2015.4, Osaka, Japan.

3. Orii M, Tanimoto T, Oota Shingo, Shiono Y, Yamano T, Matsuo Y, Ino Y, Yamaguchi T, Hirata K, Kubo T, Tanaka A, Akasaka T. Clinical utility of the magnetic resonance-conditional pacemaker in patients with A-V nodal block caused by cardiac sarcoidosis. EUROECHO & other Imaging Modalities 2014.12, Vienna, Austria.

4. Orii M, Imanishi T, Teraguchi I, Nisiguchi T, Ozaki Y, Shimamura K, Shiono Y, Yamano T, Tanimoto T, Matsuo Y, Ino Y, Yamaguchi T, Hirata K, Kubo T, Tanaka A, Akasaka T. Circulating CD14⁺CD16⁺ monocyte subsets as a surrogate marker of inflammatory activity in patients with cardiac sarcoidosis. AHA congress 2014. 11, Chicago, USA.

5. Orii M, Imanishi T, Teraguchi I, Nisiguchi T, Ozaki Y, Shimamura K, Shiono Y, Yamano T, Tanimoto T, Matsuo Y, Ino Y, Yamaguchi T, Hirata K, Kubo T, Tanaka A, Akasaka T. Circulating CD14⁺CD16⁺ monocyte subsets as a surrogate marker of inflammatory activity in patients with cardiac sarcoidosis. ESC congress 2014.9, Barcelona, Spain.

6. Orii M, Hirata K, Teraguchi I, Nisiguchi T, Shimokado A, Ozaki Y, Imamura S, Ota S, Shimamura K, Shiono Y, Yamano T, Tanimoto T, Matsuo Y, Ino Y, Yamaguchi T, Kubo T, Tanaka A, Imanishi T, Akasaka T. Inflammatory Change of A-V Nodal Pathway Detected by PET in Cardiac Sarcoidosis

Patients with Advanced A-V Nodal Block. The 78th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2014.3, Tokyo, Japan.

7. 折居 誠:心サルコイドーシスにおける房室伝導障害の発症要因 心臓 MRI と FDG-PET による検討 .第62回日本心臓病学会学術集会, シンポジウム, 2014.9, 宮城県仙台市.

〔図書〕(計2件)

1. Orii M, Akasaka T: Sarcoidosis: Clinical Manifestations, Diagnostic Methods and Management Strategies, Nova Science Publishers, pp.21-56, NY, 2015 査読有

2. Orii M, Imanishi T, Akasaka T: Essential Roles of Monocytes/Macrophages in Acute Myocardial Infarction. Myocardial Infarctions: Risk Factors, Emergency Management and Long-Term Health Outcomes, Nova Science Publishers, pp.139-156, NY, 2014 査読有

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

折居誠(Orii Makoto)

和歌山県立医科大学・医学部・助教

研究者番号: 70508986

(2)研究分担者

赤阪隆史(Akasaka Takashi)

和歌山県立医科大学・医学部・教授

研究者番号: 70322584

(3)研究分担者

今西敏雄 (Imanishi Toshio)
和歌山県立医科大学・医学部・研究員
研究者番号：00285389

(3)研究分担者

平田久美子 (Hirata Kumiko)
和歌山県立医科大学・医学部・講師
研究者番号：10382152

(4)連携研究者

江石義信 (Eishi Yoshinobu)
東京医科歯科大学・医歯(薬)学総合研究
科・教授
研究者番号：70151959