

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 4 日現在

機関番号：84404

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25860630

研究課題名(和文) 心臓外サルコイドーシスに対する最新画像診断を用いた心臓病変早期検出の多施設研究

研究課題名(英文) Early Detection of Myocardial Damage with Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients with Extracardiac Sarcoidosis

研究代表者

永井 利幸 (Nagai, Toshiyuki)

独立行政法人国立循環器病研究センター・病院・医師

研究者番号：00528218

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：心臓病変の乏しい、心臓外サルコイドーシス症例のうち、ガドリニウム遅延造影心臓MRIを追加すると、約13%に潜在的な心臓病変を認めること、その潜在病変が必ずしも不良な予後と関連していないことを明らかにした(Chest 2014; 146: 1064)。また、長期間のステロイド治療が心臓サルコイドーシスの予後を改善すること(Circ J 2015, in press)、ハイリスク例として心室中隔基部の薄化の存在が重要であること(Circ J 2015, in press)も明らかにした。今回の一連の研究で得られたデータは国内外のガイドライン策定において重要な役割を果たすものと期待される。

研究成果の概要(英文)：Approximately 13% of extracardiac sarcoidosis patients without cardiac manifestation had myocardial damage defined by late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance imaging (LGE-CMR), however, this small myocardial damage might not be associated with worse clinical outcomes (Chest 2014; 146: 1064). Furthermore, in additional retrospective analyses, the long-term effect of corticosteroid therapy (Circ J 2015, in press) and the prognostic significance of basal interventricular thinning (Circ J 2015, in press) have also been clarified. These findings will provide the key data for establishment of diagnostic and treatment guidelines in patients with sarcoidosis.

研究分野：循環器内科学

キーワード：心臓サルコイドーシス 早期診断

## 1. 研究開始当初の背景

原因不明の難病指定の全身性疾患であるサルコイドーシス症例において死因の約半数を心臓病変が占めている。心臓サルコイドーシスで死亡した患者の 67% は心臓突然死であり、その内訳は心室頻拍が 23%、完全房室ブロックが 30%、心不全が 25% と報告されている。現行の診断治療指針 (日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会) では、このような重篤な不整脈や心機能低下が認められて初めて心臓サルコイドーシスの診断が得られ、治療が開始されるが、すでに心機能が低下している症例では唯一の治療薬である免疫抑制薬の効果が期待できないことが多く、大きな問題となっている。

サルコイドーシス症例の心臓病変早期検出に関しては、通常検査である心電図や心臓超音波検査の他に、侵襲的方法として心筋生検が、非侵襲的方法としてタリウムやガリウムシンチなどの核医学検査があるが、無症状の段階では病変の範囲も限局されており、いずれの検査を持ってしても、感度は 18-58% と決して高いものではなく、サルコイドーシス症例における心臓病変早期検出のための積極的かつ安全な方法は未だ確立されていないのが現状である。

近年、心臓画像診断においてガドリニウム (Gd) 遅延造影 (LGE) を用いた心臓 MRI (LGE-CMR) の有用性と安全性が報告されている。心臓サルコイドーシスの診断において LGE-CMR の感度は、ほぼ 100%、特異度は 78% と報告されている (Smedema JP, et al. Chest 2005, Smedema JP, J Am Coll Cardiol 2005) が、これらはいずれも心サルコイドーシスの確定診断が他の検査で得られている症例を対象とした研究である。これらの結果から推察するに、心サルコイドーシスの早期検出にも LGE-CMR は有用であると考えられる。

## 2. 研究の目的

原因不明の難治性全身疾患であるサルコイドーシスの死因の約半数は心臓病変の合併であり、心臓病変の合併が予後を規定している。ところが、現行の診断治療指針では不可逆的な心臓病変が認められてから検査が行われており、心臓サルコイドーシスの診断が得られても、すでに治療介入の効果が期待できないことが多い。しかしながら、早期の無症状の段階では心臓病変の範囲も狭く、心電図や心臓超音波検査等、通常検査では発見が極めて困難で、心臓病変の早期診断の有効かつ安全な方法は未だ確立していない。通常検査では心臓病変の診断基準を満たさないサルコイドーシス症例において感度の高い最新の画像診断を用いた心臓病変の早期検出を行い、予後に与える影響を詳細に検証し、早期に治療介入を行うべき症例を検出し、新しい診断治療指針を示すことがこの研究の目的である。

## 3. 研究の方法

### (1) 症例の登録

当施設 (国立循環器病研究センター) では倫理委員会承認のもと、2 年間の研究期間内で近畿地方を中心とした様々な施設の呼吸器内科、眼科及び皮膚科で以下の基準を満たす症例の紹介を受け、登録する。共同研究施設である、慶應義塾大学病院では入院及び外来患者に関して、同様な基準で登録する。

サルコイドーシスの診断基準は世界的に採用されている、日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会 2006 年新基準を用いる。

#### <登録基準>

- 心臓以外の臓器で臨床的もしくは組織学的にサルコイドーシスと診断
- 虚血性を含めた心疾患を疑わせる胸部症状を認めない
- 心臓超音波検査で左室駆出率が 50% 以上と保たれている

d. LGE-CMR 以外の諸検査で心臓サルコイドーシスの診断基準を満たさない

<除外基準>

- a. 同意が得られない症例
- b. 血清クレアチニン値 > 1.5 mg/dL (ガドリニウム造影剤による副作用を配慮)
- c. MRI 施行禁忌例 (ペースメーカーや体内金属留置例など)
- d. ヘパリン使用禁忌例 (ヘパリン起因性血小板減少症など)

## (2) LGE-CMR 施行

登録された症例全例に LGE-CMR を施行し、陽性例と陰性例の 2 群に分ける。MRI 装置は 1.5 テスラシステムを用い、ガドリニウムの注射と撮影条件は熟練された放射線科医が行い、得られた結果を 2 人の放射線診断専門医が読影する。

## (3) FDG-PET 施行

LGE-CMR 陽性群ではその検出された病変が炎症を示唆するのか、あるいは線維化を示唆するのかが不明であり、活動性の指標である炎症の検出の為に施行する。PET 施行前には信頼性のある最高の画質を得るために正常心筋への糖の取り込みを最大限抑制しておく必要がある。したがって、以下の準備プロトコルを施行し、偽陽性例を可能な限り少なくする。

- a. PET 施行 18 時間前～炭水化物摂取禁止。専門の栄養士による蛋白食の調理法を指導
- b. PET 施行 15 分前にヘパリン注射

得られた結果は 2 人の放射線診断専門医が読影し、見解が一致したときのみ陽性と判断する。

## (4) LGE-CMR 陽性群の 6 か月後画像評価

LGE-CMR 陽性群では 6 か月後に再度 LGE-CMR と FDG-PET を施行し、その変化

(改善、不変、増悪)を評価する。画像上の評価に関しては、同様に 2 人の放射線診断専門医が読影し、見解が一致したときのみ陽性と判断する。

## (5) 免疫抑制薬の使用

LGE-CMR 陽性群では心臓病変を早期検出したと判断され、免疫抑制薬の意義と十分な副作用含む説明を行った上で、同意が得られれば治療を開始する。また、すでに他の臓器で使用されている場合も、十分な説明を行った上で、同意が得られれば、免疫抑制薬の増量を行う。免疫抑制薬を初回に開始する場合は、プレドニゾン 1 日 15 mg を 30 日間使用した上で、1 日 10 mg に減量し維持する。ただし、登録時の病状と病勢の進行状況に応じて主治医の判断で初回投与量は 1 日 30 mg まで増量可能であり、その際は副作用に最大限配慮し、入院の上で導入を行う。その後は画像所見の変化や臨床経過に応じて適宜増減して維持量にて慎重に経過を観察する。

## (6) その他検査と経過観察

経過中に行った血液検査、胸部レントゲン検査、呼吸機能検査、心臓超音波検査、核医学検査、眼底検査、臓器生検検査などの結果も登録する。患者の臨床的な特徴、さらにバイオマーカー (サルコイドーシスの全身性活動性を示すといわれている、血清 Angiotensin converting enzyme、血清リゾチーム、可溶性 IL-2 receptor、そして心筋障害マーカーである脳性ナトリウム利尿ペプチドや高感度トロポニン T など) 含めた血液検査や各種検査結果を記録し、継続的にフォローアップを行う。その後、同意が得られた症例に関しては一年毎に追跡調査と血液検査を通常の診療範囲で行う。得られた情報は個人情報管理者による連結可能匿名化を行い、集積する。

#### (7) 予後評価

基本的にはLGE-CMR陽性群、陰性群の2群で各種統計学的手法を用いて背景などを検証するが、今回の研究では、FDG-PETの結果や免疫抑制療法の介入なども重要項目であり、それらを盛り込んだ解析も追加する。予後検討に関しては、1次エンドポイントを心臓死、2次エンドポイントを全死亡、心不全、症候性不整脈とし、Kaplan-Meier法を用いて検証し、免疫抑制療法が開始された症例に関しては、その効果を評価する。研究期間内の中期予後に加え、サルコイドーシスの臨床経過が長いことを鑑み、研究期間内に登録された症例を以後10年間追跡する。

#### 4. 研究成果

心臓外病変でサルコイドーシスと確定診断され、心臓症状を認めず、左室駆出率も保たれ、心臓臨床診断基準を満たさない連続61例を登録し、全例にLGE-CMRを施行後に前向きに長期間観察した。結果、8例(13%)にLGE陽性を認め、早期の心臓病変の検出に成功し、陽性群の1例でステロイド治療後にLGE病変が消失したが、LGE陽性群は陰性群と比較して、観察期間内の検討で、複合エンドポイント(全死亡、症候性不整脈、心不全入院)に関して、有意な差を認めなかった。結論として、心臓所見が乏しいサルコイドーシスの心臓病変スクリーニングにおいて、LGE陽性の頻度は低く、このような潜在例ではLGE陽性が必ずしも不良な予後を予測しないと考えられた(Chest 2014; 146: 1064)。今回登録された症例の大半はLGE陽性であってもその異常所見の範囲は軽度にとどまり、そのことが予後不良につながらなかった理由と考えられた。LGEの範囲を示すLGE massが結果に影響を与えた可能性があり、今後はさらに多くの施設を含んだ多施設前向き研究でLGEによるサルコイドーシスの心臓リスク層別化に関する検討を行う必要が

あると考えられた。

また、今後の免疫抑制療法による治療介入研究につなげるため、国立循環器病研究センターの過去20年以上の心臓サルコイドーシス症例を後ろ向きに解析し、長期間のステロイド治療が心臓サルコイドーシスの予後を改善すること(Circ J 2015, in press)、ハイリスク例として心室中隔基部の菲薄化の存在が重要であること(Circ J 2015, in press)も明らかにした。今回の一連の研究で得られたデータは国内外のガイドライン策定において重要な役割を果たすものと期待される。

#### 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3件)

1. Nagai T, Kohsaka S, Okuda S, Anzai T, Asano K, Fukuda K. Incidence and Prognostic Significance of Myocardial Late Gadolinium Enhancement in Sarcoidosis Patients without Cardiac Manifestation. **Chest** 2014; 146: 1064-72. (査読有)
2. Nagano N, Nagai T (equal contribution to first author), Sugano Y, Asaumi Y, Aiba T, Kanzaki H, Kusano K, Noguchi T, Yasuda S, Ogawa H, Anzai T. Association between Basal Thinning of Interventricular Septum and Adverse Long-term Clinical Outcomes in Patients with Cardiac Sarcoidosis. **Circ J** 2015, in press. (査読有)
3. Nagai T, Nagano N, Sugano Y, Asaumi Y, Aiba T, Kanzaki H, Kusano K, Noguchi T, Yasuda S, Ogawa H, Anzai T. Effect of Corticosteroid Therapy on Long-term Prognosis in Patients with Cardiac Sarcoidosis. **Circ J** 2015, in press. (査読有)

〔学会発表〕(計7件)

1. Nagano N, Nagai T, Sugano Y, Asaumi Y, Yasuda S, Ogawa H, Anzai T. Long-term prognostic impact of basal thinning of the interventricular septum in patients with cardiac sarcoidosis. **European Society of Cardiology Congress 2014**. AUG. 2014. Barcelona, Spain
2. Nagai T, Nagano N, Sugano Y, Asaumi Y, Yasuda S, Ogawa H, Anzai T. Long-term effect of corticosteroid therapy in patients with cardiac sarcoidosis. **European Society of Cardiology Congress 2014**. AUG. 2014. Barcelona, Spain
3. Nagano N, Nagai T, Sugano Y, Asaumi Y, Yasuda S, Ogawa H, Anzai T. Impact of Basal Thinning of the Interventricular Septum on Long-term Prognosis in Patients with Cardiac Sarcoidosis. **American Heart Association Scientific Session 2013**. Nov. 2013. Dallas, TX, USA.
4. Nagai T, Nagano N, Sugano Y, Asaumi Y, Yasuda S, Ogawa H, Anzai T. Effect of Corticosteroid Therapy on Long-term Prognosis in Patients with Cardiac Sarcoidosis. **American Heart Association Scientific Session 2013**. Nov. 2013. Dallas, TX, USA.
5. Nagai T, Nagano N, Sugano Y, Asaumi Y, Yasuda S, Ogawa H, Anzai T. Prognostic Significance of Corticosteroid Therapy on Long-term Prognosis in Patients with Cardiac Sarcoidosis. (Featured Research Session) 第78回**日本循環器学会学術集会** 2014年3月 東京.
6. 永井利幸, 永野伸卓, 菅野康夫, 浅海泰栄, 相庭武司, 神崎秀明, 池田善彦, 植田初江, 草野研吾, 石原正治, 安田聡,

小川久雄, 安齊俊久. 心臓サルコイドーシス診断時のImaging modalityによる活動性の評価はステロイド治療開始の基準となりうるか. ビジュアルワークショップ(心筋疾患の鑑別診断). 第61回**日本心臓病学会学術集会** 2013年9月 熊本

7. 永井利幸, 香坂俊, 奥田茂男, 安齊俊久, 浅野浩一郎, 福田恵一. 心臓病変の乏しいサルコイドーシス症例における遅延造影心臓MRIの臨床的意義(症例追加と長期予後検討後の最終報告)(**Young Investigator's Award 最優秀賞**). 第34回**日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会** 2014年11月 新潟

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

○取得状況(計0件)

〔その他〕

なし

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

永井 利幸 (NAGAI Toshiyuki)

国立循環器病研究センター・病院・医師  
研究者番号: 00528218

### (2)研究分担者

なし

### (3)連携研究者

なし