

心臓内に FDG 異常集積を認める 心臓サルコイドーシスに対する前向き介入研究: PRESTIGE Study

【ポイント】

- ・本研究は、免疫抑制療法に対して抵抗性のある心臓サルコイドーシス^{*1} への初めての前向き介入研究^{*2} である。
- ・活動性のある心臓サルコイドーシスに対し 6 か月間のプレドニゾロン^{*3} による標準的な治療介入を行うと、80%の患者において FDG(フルオロデオキシグルコース)異常集積に関わる CMA (cardiac metabolic activity)^{*4} の 70%以上の低下を認め、この患者群はその後、心イベント^{*5} が有意に少ない。
- ・プレドニゾロンによる標準治療介入後も心臓内に FDG 異常集積が残存する患者群において、代替治療薬としてのメトトレキサート介入はプレドニゾロンの再投与療法と比較して、優位性を認めない。

【要旨】

原因不明の肉芽腫性疾患であるサルコイドーシスのうち、心臓サルコイドーシス(CS)の国内における推定有病率は人口 10 万人あたり 7~9 人で、罹患率は年間人口 10 万人あたり 1 人前後です。これまでの CS に関連する報告は後ろ向きでの解析がほとんどであるため、治療介入方法や治療効果判定などに関するエビデンスが不足していました。名古屋大学大学院医学系研究科循環器内科学の森本竜太 助教、室原豊明 教授、日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院循環器内科の海野一雅 医師(研究当時)らの研究グループは、CS 疑いを含めた 500 人以上の紹介患者のうち、活動性のあるサルコイドーシス患者のみをターゲットにすべく、¹⁸F-FDG-PET^{*6} 撮像を行った上で心臓内に FDG 異常集積を認める患者のみ(n=59)を登録し、副腎皮質ステロイド(PSL)での治療介入を行い、また PSL 治療抵抗群に対しては代替薬としてのメトトレキサート(MTX)の有効性に関する検討を行いました。活動性炎症部位(CMA)範囲は解析ソフト(GI-PET)を用いて算出し、CMA が 70%以上低下した患者群をレスポンス群:R-群、70%未満を非レスポンス群:P-R群と定義したところ、6 ヶ月間の標準的な PSL 治療介入により 80%が R-群、16%が P-R 群、4%は再発群に分類されました。治療介入後 3.3 年の観察期間中に 7 人に心イベント(突然死:n=1、持続性心室頻拍:n=3、心不全入院:n=3)を認め、R-群と比較して P-R 群に不整脈以外の心イベントを有意に多く認めましたが(log-rank, p=0.048)、心室頻拍を認めた患者のすべてが R-群であり、不整脈と FDG 集積とは関連がないことが示唆されました。代替薬としての MTX の有用性を評価するために P-R 群:(n=9)と再発群:(n=2)の計 11 人を MTX 群(n=5)または PSL 再投与群(n=6)にランダムに割り付けを行い、6 ヶ月間の追加での治療介入を行ったところ、両群ともに CMA 値は低下傾向であったものの、2 群間において CMA 値、血液検査、心エコー指標に関して有意な差を認めず、以上より本研究においては P-R

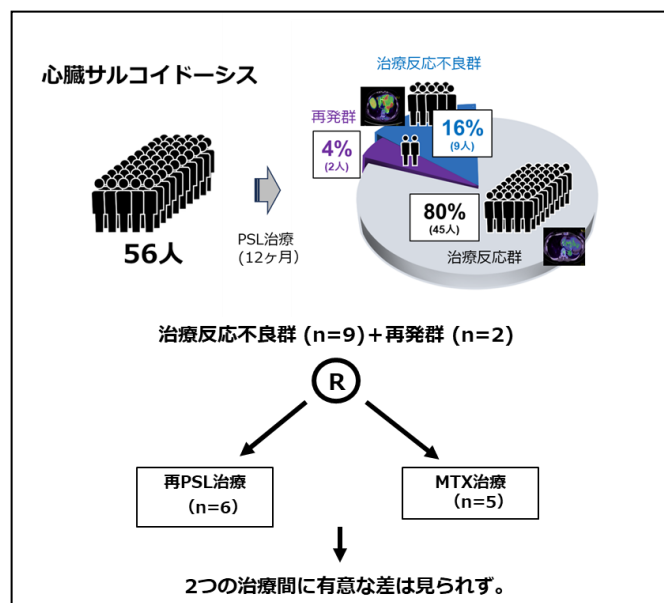
群、再発群に対する MTX の効果は限定的でした。本研究成果は、2023 年 7 月 12 日付で米国科学誌「JACC: Cardiovascular Imaging」にオンライン掲載されました。

1. 背景

サルコイドーシスは多臓器に障害を及ぼすとされますが、その中でも心疾患の合併は生命予後に大きく関与するとされています。完全房室ブロックなどの心筋内伝導障害や心室収縮力が進行性に低下する CS に対しては、PSL による薬物治療が推奨されていますが、その反面、長期間に投薬が及ぶことによる耐糖能異常、高脂血症、肥満、骨粗しょう症などの副作用がしばしば問題となります。また PSL 使用後に十分な効果が見られない場合にその対処法として確立された治療指針がないのが現状です。免疫抑制剤であるメトトレキサート(MTX)の代替療法としての使用の有効性に関しては、以前より症例報告や限られた症例数での後ろ向きの観察研究での報告はあるものの、治療介入方法やその効果に関して希少疾患であるがゆえ、これらに焦点をおいた前向きでの介入研究はなく、確立されたエビデンスは十分とはいえませんでした。サルコイドーシスの活動性を評価する方法として、日本では 2012 年 4 月より ^{18}F -FDG-PET が保険適用となり、2014 年度ガイドライン内にもその有効性は明記されています。今回、本研究グループはサルコイドーシスの中でも活動性炎症を有する CS に主眼を置き、画像検査モダリティである ^{18}F -FDG-PET/CT 撮像を治療前と治療介入 6 ヶ月、12 カ月(18 ヶ月)後に行い、心臓内における FDG 異常集積部位の総量である CMA を正確に算出するとともに、これらに対し治療介入をすることにより、PSL の有効性、治療効果判定デバイスとしての ^{18}F -FDG-PET/CT の有効性とステロイド治療抵抗例に対するメトトレキサートの有効性の検討を行いました。

2. 研究成果

本研究の対象となった 59 人の CS 患者の平均年齢は 63 歳、44 人(75%)が女性でした。登録後、6 ヶ月間の初期 PSL 治療介入にて CMA は著明に減少(203.3 \Rightarrow 1.0, $p < 0.001$)、ACE 値と sIL-2R 値も有意な低下を認めたものの(ACE: 13.7 \Rightarrow 10.4 U/L, $p = 0.001$, sIL-2R: 513 \Rightarrow 312.5 U/mL, $p < 0.001$)、心臓関連のバイオマーカーである BNP 値や TnT 値に関しては有意な変化を認めませんでした(BNP: 58.4 \Rightarrow 58.1 pg/mL,



p=0.688, TnT 0.012 ⇒ 0.010 ng/mL, p=0.365)。CMA が 70%以上低下した患者群をレスポンス群: R-群、70%未満を非レスポンス群: P-R 群と定義、6 か月間の初期治療介入により 56 人のうち 47 人 (84%) が R-群に、9 人(16%) が P-R 群に分類され、R-群の 47 人のうち、その後の 6 ヶ月間の PSL 維持量(5mg/day) の治療後に 2 人に CMA 範囲の増大を認めました(再発群: 2 人)。P-R 群 9 人と再発群 2 名の計 11 人を MTX 群(n=5)または PSL 再投与群(n=6)にランダムに割り付けを行い、6 か月間の追加での治療介入を行ったところ、両群ともに CMA 値は低下傾向であったものの、2 群間において CMA 値、血液検査、心エコー指標に関して有意な差を認めませんでした。

3. 今後の展開

本研究はステロイドへ抵抗性のある CS への初めての前向き介入研究です。心臓内に活動性炎症を有する CS において、CMA 評価にて PSL 治療の高い有効性を示したものの、PSL 治療に抵抗性の患者において MTX の優越性を示すことはできませんでした。本研究は単一施設で、日本人(アジア人)患者のみが登録された条件下で行いましたが、MTX の有効性をさらに評価するためには、より多くの症例を対象とした多施設・多国籍での共同研究が必要であると考えています。

4. 用語説明

※1 サルコイドーシス:

原因不明な肉芽腫形成を伴う多臓器関連疾患であり、日本では厚生労働省が認定する特定疾患の 1 つとされている。

※2 前向き介入研究:

前向き研究は将来生じる現象を調査する研究を指し、中でも前向き介入研究では患者を登録後に、まだ確立をしていない検査や治療法を検討し、新たな医療の道を開拓する研究を指します。一方、過去に生じた現象を調査する研究を後ろ向き研究と呼ぶ。

※3 プレドニゾロン:

抗炎症作用、免疫抑制作用などを有し、心臓サルコイドーシスに対しては第一選択薬として広く使用がされている。

※4 CMA (cardiac metabolic activity):

心臓内における FDG 異常集積範囲の総量。今回は肝臓に基準を設け、解析ソフトを用いて閾値以上のすべての断面を積分化し、異常集積範囲を算出した。

※5 心イベント:

心血管研究で使用される有害事象のことであり、本研究では心臓突然死、心室性不整脈、

心不全入院を複合心イベントとして定義をしている。

※6 ¹⁸F-FDG-PET :

¹⁸F-FDG は PET 検査用のグルコーストレーサーであり、FDG の集積像は病変部における活発化マクロファージなど、炎症細胞浸潤を反映したものと考えられている。心臓サルコイドーシス診断の主徴候の1つに、¹⁸F-FDG-PET での心臓への異常集積という項目が挙げられており、重要な撮像モダリティの1つと考えられている。

【論文情報】

雑誌名: JACC: Cardiovascular Imaging

論文タイトル:

Prospective Analysis of Immunosuppressive Therapy in Cardiac Sarcoidosis With Fluorodeoxyglucose Myocardial Accumulation: PRESTIGE Study

著者名・所属名:

Ryota Morimoto, MD, PhD,¹ Kazumasa Unno, MD, PhD^{1,2},

Naotoshi Fujita, RT, PhD,³ Yasuhiro Sakuragi, RT,³

Takuya Nishimoto, RT,³ Masato Yamashita, RT,³

Tasuku Kuwayama, MD,¹ Hiroaki Hiraiwa, MD, PhD,¹

Toru Kondo MD, PhD,^{1,9} Yachiyo Kuwatsuka MD, PhD,⁴

Takahiro Okumura, MD, PhD,¹ Satoru Ohshima, MD, PhD,⁵

Hiroshi Takahashi, BSc,⁶ Masahiko Ando, MD, PhD,⁴

Hideki Ishii, MD, PhD,⁷ Katsuhiko Kato, MD, PhD,⁸

Toyoaki Murohara MD, PhD,¹

¹ Department of Cardiology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan;

² Department of Cardiology, Japanese Red Cross Nagoya Daini Hospital, Nagoya, Japan;

³ Department of Radiological Technology, Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan;

⁴ Department of Advanced Medicine and Clinical Research, Nagoya University Hospital; Nagoya, Japan.

⁵ Department of Cardiology, Nagoya Kyoritsu Hospital, Nagoya, Japan;

⁶ Department of Cardiology, Fujita Health University School of Medicine, Toyoake, Japan;

⁷ Department of Cardiovascular Medicine, Gunma University Graduate School of Medicine, Maebashi, Japan;

⁸ Department of Functional Medical Imaging, Biomedical Imaging

Sciences, Division of Advanced Information Health Sciences,
Department of Integrated Health Sciences, Nagoya University
Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan;

⁹ British Heart Foundation Cardiovascular Research Centre, University
of Glasgow, Glasgow, UK;

DOI: [10.1016/j.jcmg.2023.05.017](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2023.05.017)

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/JAC_230914en.pdf

【関連情報】

[インタビュー記事「心臓サルコイドーシスという病気を知っていますか？」\(名大研究フロントライン\)](#)