



Impact of corticosteroid use on the clinical response and prognosis in patients with cardiac sarcoidosis who underwent an upgrade to cardiac resynchronization therapy

鈴木, 雄也

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

2024-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8867号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100490092>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学位論文の内容要旨

Impact of corticosteroid use on the clinical response and prognosis in patients with cardiac sarcoidosis who underwent an upgrade to cardiac resynchronization therapy

心臓再同期療法へのアップグレードを要した心臓サルコイドーシス患者に対するステロイド使用による臨床効果と予後の検討

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻

循環器内科学 不整脈先端治療学

(指導教員：平田 健一教授)

鈴木 雄也

【背景】

サルコイドーシスは、明らかな誘因は判明されておらず、非乾酪性の肉芽腫を特徴とする多臓器の肉芽腫性疾患である。心臓サルコイドーシス (Cardiac Sarcoidosis : CS) は非虚血性心筋症 (NICM) の一つで、頻度はサルコイドーシス全体の 20-58%に生じるといった報告がある。CS は、心室性不整脈、房室ブロック、左室収縮機能低下などを生じ、予後不良な疾患である。しかし、CS の診断は、病初期には非常に難しく、房室ブロックや心室性不整脈に対するペースメーカーや植え込み型除細動器 (ICD) の植え込み術が施行され、その後の経過中に左室収縮機能低下を合併し CS と診断されることが多い。一般的にペースメーカーや ICD 植え込み患者において心機能低下をきたした場合に、左室リードを追加する事で両室ペーシングを施行し、心臓再同期療法 (CRT) を行う事が多い (CRT アップグレード)。一方、CS は、特に心筋に活動性の炎症がある場合、ステロイドが第一選択薬として使用される。CS の病態生理は他の NICM とは大きく異なるため、CRT アップグレード、ステロイド投与開始のタイミングがその後の臨床経過や長期予後にどのような影響を及ぼすかは分かっていない。またステロイド投与は炎症を抑える一方、免疫抑制による植え込み電気ディバイス感染のリスク上昇につながる可能性もある。

本研究は、CRT アップグレードを施行した CS 患者ならびに CS 以外の NICM 患者の心エコー図検査の推移と長期予後を調査すること、また CS 患者においては、ステロイドの開始と CRT アップグレードのタイミングが臨床転帰に及ぼす影響を後ろ向きに検討した。

【方法】

2006~2019 年に神戸大学医学部附属病院および兵庫県立姫路循環器病センターにおいて、CRT アップグレードを施行した NICM 患者計 48 症例を後ろ向きに登録した。ペースメーカーまたは ICD から CRT アップグレードを施行した患者のうち、左室駆出率 (LVEF) $\leq 35\%$ かつ New York Heart Association (NYHA) 心機能分類 : II~IV の心不全患者を本研究の対象とした。CRT アップグレードは標準的な経静脈的手技により施行された。CRT アップグレードを施行した患者は以下の 3 群に分けられた。group 1 : CRT アップグレード前にステロイドを内服していた CS 患者、group 2 : CRT アップグレード前にステロイドを内服していないかった CS 患者、group 3 : CS 以外の NICM 患者である。CS の診断は、2016 年版心臓サルコイドーシスの診療ガイドラインに基づいて行われた。上記 3 群での以下の 2 項目を評価した：(1) CRT アップグレードによる心エコー図検査の推移 (CRT アップグレード前と CRT アップグレード 6 カ月後)、(2) 心血管死あるいは心不全悪化による入院の複合アウトカム。

(1) 心エコー図検査は、CRT アップグレード前と CRT アップグレード 6 カ月後の 2 点での左室収縮末期容積 (LVESV) および LVEF を計測し、 Δ LVESV (6 カ月間での LVESV の減少) と Δ LVEF (6 カ月間での LVEF の増加) を評価した。また、CRT アップグレード 6

カ月後の時点で CRT アップグレード前より、LVESV が 15%以上の減少が得られた患者をエコレスポンダー（心エコー図検査指標において左室のリバースリモデリングが得られたと判断する指標）と定義した。

【結果】

・患者背景

CRT アップグレードを施行した NICM 患者計 48 例（group 1：7 例、group 2：10 例、group 3：31 例）について検討した。女性患者は group 1 で有意に多く、左房径は group 3 で有意に大きかったが、年齢、Body mass index、併存疾患、ステロイド以外の内服薬、LVEF および LVESV などの患者背景は 3 群間で有意な差は認められなかった（表 1）。

表 1. 患者背景

	group1 (n=7)	group 2 (n=10)	group 3 (n=31)	p 値
疫学的背景				
年齢（歳）	65 ± 6	71 ± 9	67 ± 11	0.27
男性	1 (14)	6 (60)	21 (68)	0.041
Body mass index (kg/m ²)	22 ± 2	23 ± 3	22 ± 4	0.42
併存疾患				
高血圧	1 (14)	2 (20)	9 (29)	0.7
糖尿病	0 (0)	3 (30)	8 (26)	0.37
慢性腎臓病	2 (29)	2 (20)	9 (29)	0.9
高度房室ブロック	6 (86)	10 (100)	21 (68)	0.12
洞不全症候群	1 (14)	0 (0)	3 (10)	0.6
頻回な右室ペーシング	6 (86)	10 (100)	26 (84)	0.45
術前のデバイス				
ペースメーカー	5 (71)	10 (100)	23 (74)	0.19
植え込み型除細動器	2 (29)	0 (0)	8 (26)	0.19
心室性不整脈	4 (57)	5 (50)	10 (32)	0.43
心房細動	1 (14)	3 (30)	16 (52)	0.15
心不全入院	2 (29)	5 (50)	18 (58)	0.34
NYHA 心機能分類	2 (2-3)	3 (2-3)	3 (3-3.5)	0.06
内服薬				
β遮断薬	6 (86)	9 (90)	26 (84)	0.89

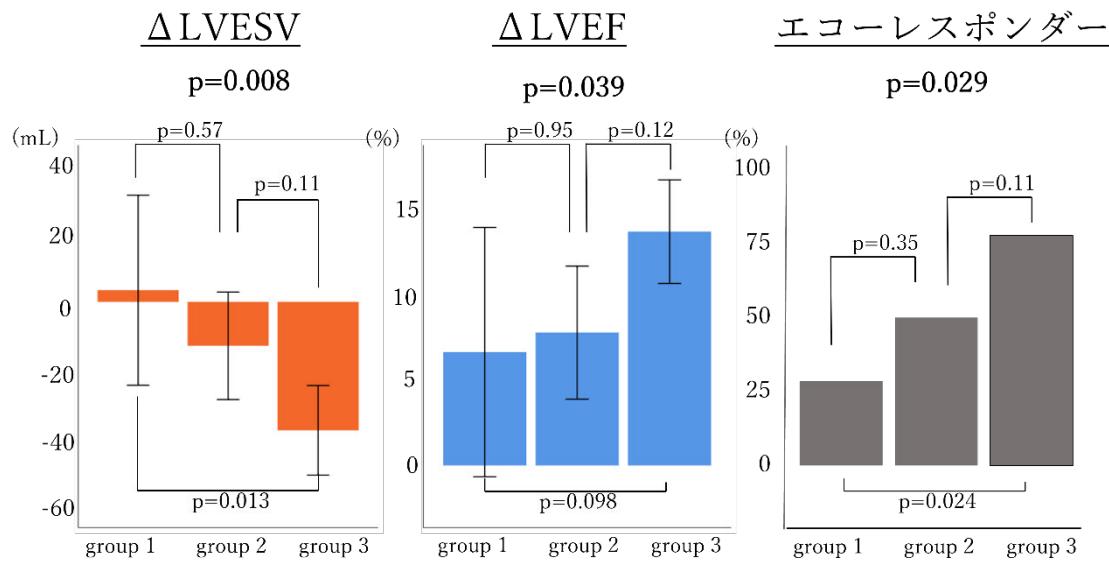
レニンアンギオテンシン系阻害薬	5 (71)	9 (90)	21 (68)	0.4
抗アルドステロン薬	4 (57)	6 (60)	19 (61)	0.98
利尿薬	4 (57)	8 (80)	23 (74)	0.64
アミオダロン	2 (29)	3 (30)	5 (16)	0.5
ステロイド	7 (100)	6 (60)	0 (0)	<0.0001
術前用量 (mg)	5.0 (2.5-10)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.001
維持用量 (mg)	2.5 (2.5-10)	4.1 (0-10)	0 (0-0)	0.037
検査所見				
QRS 幅 (msec)	173 ± 20	178 ± 21	185 ± 32	0.56
左房径 (mm)	40 ± 14	42 ± 4	49 ± 8	0.025
左室駆出率 (%)	27 ± 9	26 ± 7	26.0 ± 7.0	0.98
左室拡張末期容積 (mL)	168 ± 46	144 ± 46	175 ± 51	0.24
左室収縮末期容積 (mL)	127 ± 44	105 ± 33	127.2 ± 37.4	0.28
BNP (pg/mL)	321 (205-767)	271 (102-509)	188 (135-245)	0.7

ステロイド治療は、group 1 では、CRT アップグレードの 127 (12-176) カ月前に開始されており、group 2 では、CRT アップグレード 3.2 (2.5-4.1) カ月後に 6 例で導入された。group 2 のうち 4 例ではステロイドは導入されなかった。

・CRT アップグレード後の心エコー図検査の推移

Δ LVESV と Δ LVEF は、group 3 で最も大きかった。また、エコーレスポンダーは group 3 で最も多く、group 1 で最も少なかった (group 1 : 29%、group 2 : 50%、group3 : 78% ; p=0.029) (図 1)。

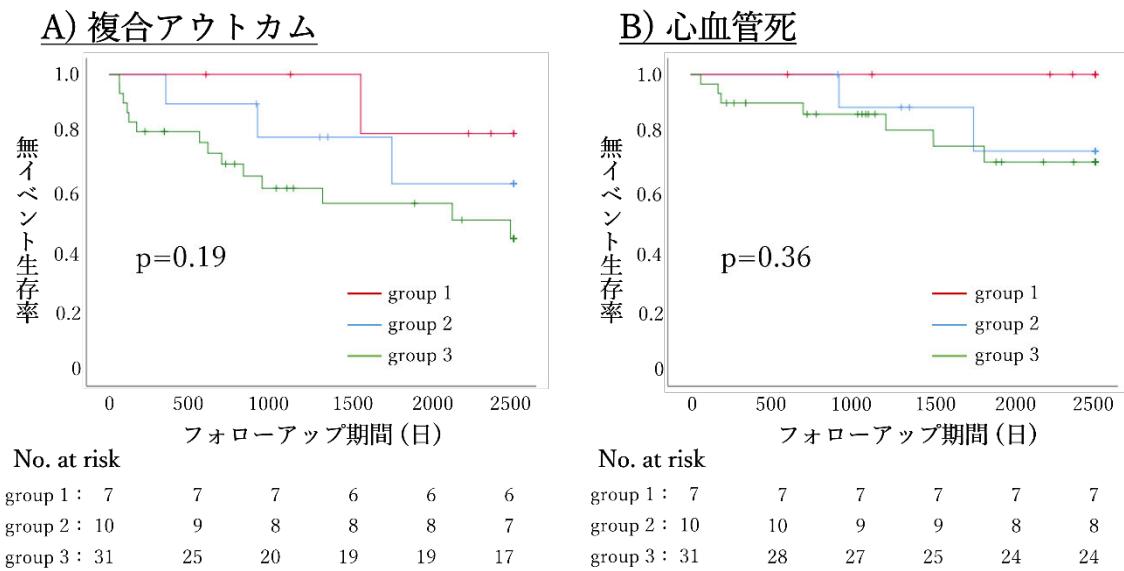
図 1. 術前および術 6 カ月後の心エコー図検査推移の 3 群間での比較



・CRT アップグレード後の予後

Kaplan-Meier 解析で評価された CRT アップグレード後の心血管死あるいは心不全入院の複合アウトカムは 3 群間で有意な差は認められなかった (p = 0.19)。心血管死単独のイベントに関してても 3 群間で有意な差は認められなかった (p = 0.36) (図 2)。しかし、group 1 では複合アウトカムの発生率は他の群よりも低い傾向にあり、さらには、心血管死は認められなかった。group 2 では 2 例の心血管死を認め、group 3 では 7 例の心血管死が認められた。複合アウトカムの平均無再発期間は、有意な差は認められなかったが、group 1 で長い傾向にあった。

図2. A) 複合アウトカムおよびB) 心血管死に関する Kaplan-Meier 解析



【考察】

本研究は、CS 患者における CRT アップグレードの有効性および、その有効性に対するステロイドの開始時期の影響を調査した最初の研究である。これまでの報告では、CRT のエコーレスポンダーは、良好な予後と関連しているとされている。本研究では、CRT アップグレードによる心エコー図検査指標の改善は、他の病因の NICM 患者と比べ、CS 患者でより得られにくいことが示された。また CS 患者のうち、CRT アップグレード前にステロイドを内服していた患者は最も心エコー図検査指標の改善が乏しかった。しかしながら、心エコー図検査指標から想定された結果とは異なり、心血管死あるいは心不全入院は、CS 患者と CS 以外の NICM 患者で有意な差は認められず、CS 患者で少ない傾向が認められた。さらには CRT アップグレード前にステロイドを内服していた CS 患者は心血管死および心不全入院が最も少なかった。

・ CS 患者における CRT アップグレード

CS は、複雑な病態であり、炎症および線維症の関与が報告されている。CS 患者への CRT の治療成績に関する報告は非常に少なく、なかでも CS 患者への CRT アップグレードの治療成績に関する報告はこれまでされていない。CS 患者 (group 1 および group 2) におけるエコーレスポンダーは、他の NICM 患者 (group 3) よりも少なかった。このメカニズムは、サルコイドーシスによる心筋の線維化の進展が、CRT アップグレードによる心機能の改善効果を上回ったことによると考慮された。また、CS 患者のうち、CRT アップグレード

前にステロイド内服している group 1 では、エコーレスponダーが最も少なかった。ステロイドは、CS による炎症を抑制するのに有効であるが、心筋の線維性変化を促進するとされている。長期にステロイドを内服している group 1 では高度な心筋の線維性変化により CRT でのエコーレスponダーが得られにくかったと考慮された。

また近年、「エコーレスponダー」という定義を再検討すべきであるといった報告が散見される。CS 患者では経時に左室のリモデリングが進行することが多いが、CRT アップグレード後、左室のリバースリモデリングは得られなくても、増悪を認めなければ、心病変を遅らせることができたと考慮される。つまり、CS 患者では、エコーレスponダーの指標を達成できなくても CRT 治療による十分な効果が得られた可能性がある。しかし、本研究では登録患者数が少ないため、今後大規模な研究での評価が必要とされている。

・ステロイド治療と長期予後

CS 患者に対するステロイドの有効性についての検討は十分でない。これまで、CS 患者において、ステロイドの早期開始が良好な予後と関係していると報告されている。全身性の炎症は、心不全に加えて冠動脈疾患、脳血管障害のリスクとなるが、ステロイド治療を早期に開始することで、全身性の炎症を抑えることができる。group 1 では非常に早期(平均 CRT アップグレード約 10 年前)にステロイド治療が開始されており、心血管死および心不全入院は 3 群間で最も少なかった。group 1 において、CRT アップグレードに対するエコーレスponダーが少ないにも関わらず、良好な転帰につながったメカニズムとして、ステロイドの早期開始により全身性炎症の抑制の効果が考慮された。

・臨床的意義

CS では、複雑な病態とステロイド治療による効果の影響もあり、CRT アップグレード後の心エコー検査での推移を注意深く評価すべきである。CRT アップグレードの手術前にステロイドの開始は、ディバイス感染のリスクの増加が懸念される。しかし、本研究の検討は、CRT アップグレード適応となる CS において、CRT アップグレードに先行してステロイドを開始することが有用である可能性を示唆している。

【結論】

CRT アップグレード前にステロイドを服用していた CS 患者は、エコーレスponダーが最も少なかった。しかし、CRT アップグレード前にステロイドを内服してした CS 患者と内服していなかった CS 患者との間で、臨床転帰に有意な差は認められなかった。他の NICM 患者とは異なり、CS 患者では複雑な病因と免疫抑制療法の影響のため、CRT アップグレードに対する心エコー応答を慎重に評価すべきである。

論文審査の結果の要旨												
受付番号	甲 第3362号	氏名	鈴木 雄也									
論文題目 Title of Dissertation	<p>Impact of corticosteroid use on the clinical response and prognosis in patients with cardiac sarcoidosis who underwent an upgrade to cardiac resynchronization therapy</p> <p>心臓再同期療法へのアップグレードを要した心臓サルコイドーシス患者に対するステロイド使用による臨床効果と予後の検討</p>											
審査委員 Examiner	<table> <tr> <td>主査 Chief Examiner</td> <td>坂口一彦</td> <td></td> </tr> <tr> <td>副査 Vice-examiner</td> <td>岡田 健次</td> <td></td> </tr> <tr> <td>副査 Vice-examiner</td> <td>見玉裕之</td> <td></td> </tr> </table>			主査 Chief Examiner	坂口一彦		副査 Vice-examiner	岡田 健次		副査 Vice-examiner	見玉裕之	
主査 Chief Examiner	坂口一彦											
副査 Vice-examiner	岡田 健次											
副査 Vice-examiner	見玉裕之											
	(要旨は1,000字～2,000字程度)											

【背景】 サルコイドーシスは、明らかな誘因は判明されておらず、非乾酪性の肉芽腫を特徴とする多臓器の肉芽腫性疾患である。心臓サルコイドーシス (Cardiac Sarcoidosis : CS) は非虚血性心筋症 (NICM) の一つで、頻度はサルコイドーシス全体の 20-58%に生じるといった報告がある。CS は、心室性不整脈、房室ブロック、左室収縮機能低下などを生じ、予後不良な疾患である。しかし、CS の診断は、病初期には非常に難しく、房室ブロックや心室性不整脈に対するペースメーカや植え込み型除細動器 (ICD) の植え込み術が施行され、その後の経過中に左室収縮機能低下を合併し CS と診断されることが多い。一般的にペースメーカや ICD 植え込み患者において心機能低下をきたした場合に、左室リードを追加することで両室ペーシングを施行し、心臓再同期療法 (CRT) を行う事が多い (CRT アップグレード)。一方、CS は、特に心筋に活動性の炎症がある場合、ステロイドが第一選択薬として使用される。CS の病態生理は他の NICM とは大きく異なるため、CRT アップグレード、ステロイド投与開始のタイミングがその後の臨床経過や長期予後にどのような影響を及ぼすかは分かっていない。またステロイド投与は炎症を抑える一方、免疫抑制による植え込み電気ディバイス感染のリスク上昇につながる可能性もある。

【目的】 本研究は、CRT アップグレードを施行した CS 患者ならびに CS 以外の NICM 患者の心エコー図検査の推移と長期予後を調査すること、また CS 患者においては、ステロイドの開始と CRT アップグレードのタイミングが臨床転帰に及ぼす影響を後ろ向きに検討した。

【方法】 2006 年から 2019 年にかけて CRT アップグレードを受けた 48 例の非虚血性心筋症患者を後ろ向きに分析した。CRT アップグレードを施行した患者は以下の 3 群に分けられた。group 1 : CRT アップグレード前にステロイドを内服していた CS 患者、group 2 : CRT アップグレード前にステロイドを内服していなかった CS 患者、group 3 : CS 以外の NICM 患者である。ステロイド治療の開始時期に基づいて患者を分類し、心エコー図検査の推移と長期予後を評価した。

【結果】 CRT アップグレードを施行した NICM 患者計 48 例 (group 1: 7 例、group 2: 10 例、group 3: 31 例) について検討した。女性患者は group 1 で有意に多く、左房径は group 3 で有意に大きかったが、年齢、Body mass index、併存疾患、ステロイド以外の内服薬、LVEF および LVESV などの患者背景は 3 群間で有意な差は認められなかった。

<CRT アップグレード後の心エコー図検査の推移>

Δ LVESV と Δ LVEF は、group 3 で最も大きかった。また、エコーレスポンダーは group 3 で最も多く、group 1 で最も少なかった (group 1: 29%、group 2: 50%、group 3: 78% ; p=0.029)。

<CRT アップグレード後の予後>

Kaplan-Meier 解析で評価された CRT アップグレード後の心血管死あるいは心不全入院の複合アウトカムは 3 群間で有意な差は認められなかった (p = 0.19)。心血管死単独のイベントに関しては 3 群間で有意な差は認められなかった (p = 0.36) (図 2)。しかし、group 1 では複合アウトカムの発生率は他の群よりも低い傾向にあり、さらには、心血管死は認められなかった。group 2 では 2 例の心血管死を認め、group 3 では 7 例的心血管死が認められた。複合アウトカムの平均無再発期間は、有意な差は認められなかつたが、group 1 で長い傾向にあった。

【考察】分析結果からは、ステロイド治療を CRT アップグレード前後に早期に開始した患者群では、治療を遅延させた群や全く行わなかった群と比較して、心血管死や心不全による入院のリスクが有意に低下する傾向が観察された。しかし、全患者を通じての臨床転帰においては 3 群間で統計学的に有意な差は認められなかった。このことから、ステロイド治療の適切な開始時期が心臓サルコイドーシス患者の長期予後に有利に作用する可能性が示唆されたが、より大規模な研究が必要である。

本研究は、心臓サルコイドーシス患者における CRT アップグレードとステロイド投与のタイミングについて検討したものであり、従来明らかでなかった CRT アップグレードとステロイド治療の組み合わせが、適切に管理された場合に心血管転帰を改善する可能性を示すものである。この知見は、心臓サルコイドーシスの管理における新たな治療指針の策定に貢献するものと考えられ、価値ある集積であると認める。

よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。