

Urinary 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine as a
Myocardial Oxidative Stress Marker Is
Associated With Ventricular Tachycardia in
Patients With Active Cardiac Sarcoidosis

(心筋酸化ストレスマーカーである尿中 8OHdG
は活動性のある心サルコイドーシス患者におい
て心室頻拍と関連する)

氏名 石口 博智

所属 山口大学大学院医学系研究科
応用医工学系専攻

平成 29 年 12 月

目次

1.	要約 1
2.	序章 2
3.	方法 3
4.	結果 6
5.	考察 13
6.	まとめ 15
7.	謝辞 15
8.	参考文献 16
9.	表 21

1. 要約

【背景】これまで我々は酸化ストレスマーカーである尿中 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG)が心サルコイドーシス患者の活動性を反映していると報告してきた。

【目的】心サルコイドーシス患者において尿中 8-OHdG と心室頻拍の関連性について検討した。

【方法】本前向きコホート研究は 62 人の診断基準（2006 年度改訂版）に基づいた心サルコイドーシス症例を登録し、うち 36 人が ^{18}F -FDG PET/CT の集積から活動性のある心サルコイドーシスと診断した。この活動性のある心サルコイドーシスに 36 人のうち、持続性心室頻拍合併群、非合併群に二分した。特発性拡張型心筋症と診断された 27 人を心不全対照群とした。尿中 8-OHdG、脳性ナトリウム利尿ペプチド、心機能、心筋生検より得られた免疫染色データをグループ間において比較検討した。

【結果】炎症心筋組織への免疫染色において、心筋細胞の抗 8-OHdG 抗体陽性率は心サルコイドーシス心室頻拍合併群において、心サルコイドーシス心室頻拍非合併群、特発性拡張型心筋症群と比較し有意に高値であり、この値は尿中 8-OHdG 値と有意な正相関を示した ($R=0.61$, $P<0.00001$)。また、この尿中 8-OHdG 値は心サルコイドーシス心室頻拍合併群において非合併群より有意に高値であった（合併群 24.6 ± 7.1 ng/mg Cr vs 非合併群 15.2 ± 3.8 ng/mg Cr, $P<0.0001$)。その他の基礎所見はグループ間で差はなかった。多変量解析では、尿中 8-OHdG 値は心室頻拍の唯一の独立した決定因子であった。ROC 解析では、持続性心室頻拍を示す尿中 8-OHdG のカットオフ値は $17.5(\text{ng/mg Cr})$ （感度=0.89, 特異度=0.83, AUC=0.90）であった。

【結語】、尿中 8-OHdG 値は ^{18}F -FDG PET 陽性の活動性のある心サルコイドーシスにおいて持続性心室頻拍と関連があり、不整脈基質についてのさらなる情報を与えるものであることが示唆された。

2. 序章

サルコイドーシスは、原因不明の病態を有する複数臓器の炎症性疾患であり、^{1,2} 心病変の合併は心室頻拍や心室細動による心突然死を引き起こしうる。^{3,4}

心筋はミトコンドリアが豊富であり（心筋重量の 40%）、病的な状況心臓病を合併する際には、主要な活性酸素種（ROS）の産生源となる⁵。特発性拡張型心筋症や陳旧性心筋梗塞のような慢性心不全症例において、心筋組織の ROS 産生の亢進は生じ得、心サルコイドーシスの活動性が亢進している際に、心筋細胞内で活性酸素種(ROS)産生システムが亢進すると、DNA の 2'-Deoxyguanosine が酸化を受け、8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine へと変化する。酸化 DNA は修復酵素によって修復されるが、この際に 8-OHdG は DNA から切り離され、尿中へと排泄される。^{6,9} 我々は以前、尿中 8-OHdG が、（1）免疫染色において、心サルコイドーシス症例の心筋組織での 8-OHdG 陽性率が亢進している、（2）冠静脈洞と大動脈起始部からの血液サンプリングにより、心筋組織で 8-OHdG が産生されている、（3）、尿中 8-OHdG 値は ¹⁸F-FDG PET 陽性の活動性のある心サルコイドーシス症例では、活動背のない心サルコイドーシス症例より高値である、（4）尿中 8-OHdG はステロイド治療後の治療効果に有用である。¹⁰（5）尿中 8-OHdG は活動性のある心サルコイドーシス症例におけるステロイド治療後の心血管死の予測マーカーとなり得る。¹¹と報告した。McArdle らは、心サルコイドーシスにおいて、PET の心臓における ¹⁸F-FDG 集積は完全房室ブロック合併例や不整脈非合併例と比較し、心室頻拍合併例で亢進していること傾向にあることを報告した。¹²Blankstein らは心サルコイドーシス症例において、¹⁸F-FDG（PET/CT で計測）の心への異常集積や、心の還流欠損（ルビジウム 82 シンチグラフィーで計測）が心原性イベント（死亡もしくは心室頻拍）と関連すると報告した。¹³、これらの所見は、心の炎症が心室性不整脈と密接に関連していることを強く示唆している。本研究の目的は、心筋酸化ストレスマーカーである尿中 8-OHdG が心サルコイドーシス症例においてどのように心室頻拍と関連しているかを検討することである。

3. 方法

3.1 対象患者と研究デザイン

図 1 に本研究デザインを示す。本研究の対象は、2008 年 6 月から 2017 年 5 月までで、当施設で心サルコイドーシスと診断された連続 62 症例である。NYHA III, IV 度の非代償性心不全の合併、急性冠症候群の合併、悪性腫瘍の合併、感染症、膠原病といった全身炎症性疾患の合併、推定糸球体濾過量 (eGFR) 30 mL/min/1.73 m²未満の重症腎機能障害の合併が認められる症例は今回除外した。心サルコイドーシス症例は、¹⁸F-FDG PET/CT の心への異常集積に基づき、活動群 36 例、非活動群 26 例に分類した。心室頻拍は持続性心室頻拍 (100/分以上の心室頻拍が 30 秒以上持続) や、電氣的ストーム (24 時間以内に 3 回以上の心室頻拍の出現) を認めるものと定義した。心室頻拍群は、入院前に少なくとも 1 回は心室頻拍が記録された症例とした。さらに、炎症コントロール群として、組織学的所見もしくは ¹⁸F-FDG PET/CT 集積に基づき活動性肺サルコイドーシスと診断された症例も含めた。

本研究では、心サルコイドーシスは以下の 2006 年改訂版サルコイドーシス診断治療ガイドライン (補足資料表 1) に基づいて診断を行った。^{14, 15}

本研究は山口大学病院の施設内審査委員会より 2008 年 4 月 16 日に承認を受けた。そして、本研究に参加する前に全ての患者に対し、書面によるものも含めてインフォームド・コンセントを行った。

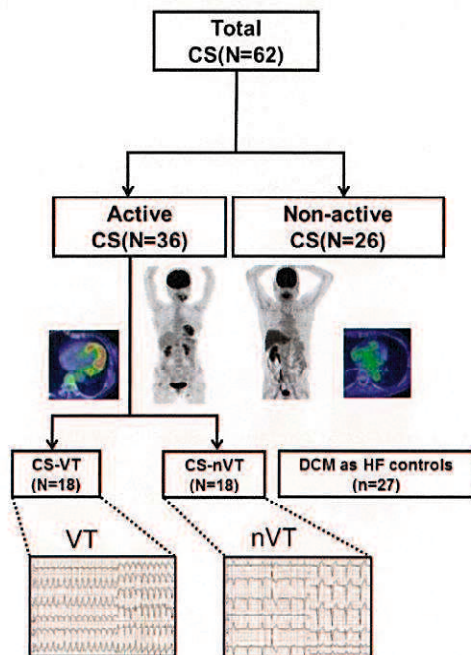


図.1 研究デザイン

心サルコイドーシス (CS) 62 例は心への ^{18}F -FDG 異常集積をもとに活動群 (Active CS, 36 例)、非活動群 (Non-active CS, 26 例) に分類された。活動群はさらに、VT 合併群 (CS-VT, 18 例)、VT 非合併群 (CS-nVT, 18 例) に分類された。特発性拡張型心筋症 (DCM) 27 例は心不全コントロールとして用いられた。

3. 2 標準臨床検査

全患者に 12 誘導心電図、心エコー、 ^{18}F -FDG PET/CT もしくは、 ^{23}Ga シンチグラフィを施行した。全ての患者にホルター心電図、モニター心電図、ペースメーカー、植え込み型除細動器、両室ペースメーカーの記録から不整脈の評価を行った。36 例中 24 例で心内膜心筋生検を施行した。

3. 3 心サルコイドーシスによる炎症の活動性の評価

全ての症例で ^{18}F -FDG PET/CT もしくは ^{23}Ga シンチグラフィを施行し、全身と心臓の描出を行った。^{10, 11}

病変における ^{18}F -FDG の取り込みの定量的分析は SUV max を用いて行った。また、集積の強さを見るための SUV max に加え、集積が起きている範囲の広がりも評価すべく、

SUV max の 50%以上の集積を認めた割合(SUV over 50%)および 70%以上の集積を認めた割合(SUV over 70%)の算出も行った¹¹⁾。

3. 4 心筋瘢痕領域の心エコー指標である、領域壁運動異常スコア (RWMA)

領域壁運動異常スコア (RWMA) は心室を 17 分画に分け、各分画ごとの壁運動を数値化 (1 点: 異常なし、2 点: 軽度低下、3 点: 重度低下、4 点: 壁運動なし、5 点: 瘢痕化) し平均したものであり、全症例において計測した。¹⁶⁾

3. 5 8-OHdG および他の神経体液性因子や炎症マーカーの測定方法

血清および尿中 8-OHdG 濃度は抗 8-OHdG 抗体を用いた ELISA 法キットを用いて測定した。⁸⁻¹¹⁾ 血清 IL-6 濃度はヒト IL-6ELISA キットおよびヒト IL-6 化学発光酵素免疫測定法を用いて測定した。⁸⁻¹¹⁾ 尿中 8-isoprostane 濃度は 8-isoprostane 酵素免疫測定キットを用いて測定した。⁸⁻¹¹⁾ 尿中濃度の実測値は Cr 値に基づいて補正を行った。BNP は BNP 測定キットを用いて測定した。⁸⁻¹¹⁾

3. 6 組織学的評価および免疫染色

58 例 (活動心サルコイドーシス 24 例、非活動 13 例、特発性拡張型心筋症 21 例) および 3 例のコントロールに対して心筋生検で得られた標本へ 8-OHdG の免疫染色を行った¹⁰⁾。これらの検体は 10%ホルマリン固定し、パラフィン包埋し、5 μ m 厚の切片を切り出し標本とし、8-OHdG 免疫染色および Azan 染色を行った。免疫染色は DAKO LSAB システムを用いた¹⁰⁾。各標本は 1.5%過酸化水素で脱パラフィン化し、牛血清アルブミンでブロッキングし、電磁波で 1 分処理した。一次抗体はマウス抗 8-OHdG モノクローナル抗体 (濃度 1:300) を用い、4 $^{\circ}$ C で一晩インキュベートした。これらの検体はビオチン化抗マウス免疫グロブリンに 20 分、引き続きホースラディッシュペルオキシダーゼ標識のストレプトビジン溶液に 30 秒インキュベートした。最終的にヘマトキシリン染色も行って染色を完成させた。また、肺サルコイドーシス 3 例において、炎症コントロールとして、経気管支鏡的に得られた肺組織に対して同様の条件で免疫染色を行った。これらの組織標本を顕微鏡にて観察し

た。得られた画像から、免疫染色では、陽性領域/全領域×100、Azan 染色では線維化領域/全領域×100 の計算を行い定量化した¹⁷。

3. 7 統計学的分析

全ての結果は平均値±標準偏差 (SD) で表記した。カテゴリー変数は頻度とパーセンテージで表し、群間比較は χ^2 検定で行った。尿中 8-OHdG、BNP 等の測定項目における2群間の差異は Mann-Whitney 検定で評価した。心血管イベントによる予後予測のため、多変量解析を Cox の比例ハザード分析を用いて、ステップワイズ法にて行った。カットオフ値は ROC 曲線において、感度、特異度の双方がバランスよく高値となる値として決定された。尿中 8-OHdG および BNP において、最適なカットオフ値に基づいて患者を2群に分け、それぞれ生存曲線を作成し、Kaplan–Meier 解析を行った。2群間の生存曲線の差異は Log-rank 検定で評価した。全ての解析は SPSS(第 19 版)を用いて行った。p<0.05 を有意とした。

4. 結果

4. 1 患者背景

表 1 に全対象患者の検査結果を示した。心サルコイドーシス 62 例のうち、¹⁸F-FDG の心筋への異常集積の有無を基準に活動群 36 例、非活動群 26 例に分けられた。さらに、全ての活動群では、VT 合併群 18 例、VT 非合併群 18 例に分けられた。表 2 にこの活動群 36 例の検査結果を示した。この活動群 36 例において、心臓のみに¹⁸F-FDG の異常集積を認めた 15 例と、他臓器にも異常集積を認めた 21 例では尿中 8-OHdG 値に差はなかった (19.7±7.2 vs 19.3±7.2 ng/mg·Cr)。表 1 では、心サルコイドーシス活動群 36 例と非活動群 26 例、心不全コントロールコントロールとしての特発性拡張型心筋症 27 例の患者背景が挙

げられている。性別、年齢、体表面積、NYHA 分類、左室拡張末期径(LVDd)、左室駆出率(LVEF)、収縮期血圧、心拍数、BNP、尿中 8-ISO、尿酸、CRP、TNF- α 、IL-6、総ビリルビン、尿素窒素、推定糸球体ろ過量 (eGFR)、トロポニン T では差がなかったが、尿中 8-OHdG 値は心サルコイドーシス活動群において、他の群と比較して有意に高値であった ($P<0.0001$)。表 2 では、心サルコイドーシス VT 合併群、非合併群の患者背景 (個々の症例は補足資料表 2 を参照) を示しており、LVDd、BNP、尿中 8-OHdG およびトロポニン T が VT 群で有意に高値であった。また、心室性期外収縮 (PVC) や非持続性心室頻拍(NSVT) は VT 合併群で有意に高頻度に見られた。他のバイオマーカーや症状、治療内容では差はなかった。

4. 2 活動性心サルコイドーシス VT 合併群、VT 非合併群、非活動性心サルコイドーシス群、特発性拡張型心筋症群、コントロール群における尿中 8-OHdG 値の比較

図 2 に活動性心サルコイドーシス VT 合併群、非合併群、非活動性心サルコイドーシス群、特発性拡張型心筋症群、コントロール群の尿中 8-OHdG 値の比較を示す。尿中 8-OHdG 値は活動性心サルコイドーシス群 (VT 合併、非合併群ともに) で他の群より有意に高値であった。さらに、尿中 8-OHdG 値は、心機能とは無関係に VT 合併群が非合併群より有意に高値であった (24.6 ± 7.1 vs. 15.2 ± 3.8 ng/mg·Cr, $P<0.0001$)。

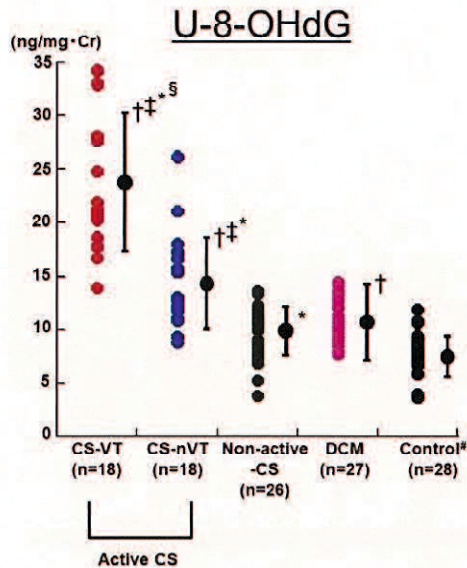


図.2 活動性心サルコイドーシス VT 合併群、VT 非合併群、非活動性心サルコイドーシス群、特発性拡張型心筋症、コントロール群の尿中 8-OHdG 値の比較

尿中 8-OHdG は活動性心サルコイドーシス(Active-CS)群 (VT 合併群 ; CS-VT、VT 非合併群 ; CS-nVT いずれも) で、非活動性心サルコイドーシス (Non-active CS)、特発性拡張型心筋症(DCM)、コントロール群(control)より有意に高値であった。さらに、尿中 8-OHdG 値は、CS-VT 群で CS-nVT 群よりさらに有意に高値であった。

4. 3 活動性心サルコイドーシス VT 合併群、VT 非合併群、非活動性心サルコイドーシス群、特発性拡張型心筋症群、コントロール群における心内膜生検で得られた心筋組織における炎症と線維化の組織学的検討

図 3 に心筋組織における炎症および線維化の評価の結果を示した。心筋組織に対する抗 8-OHdG 抗体を用いた免疫染色の評価では、活動性心サルコイドーシス VT 合併群で VT 非合併群、非活動性心サルコイドーシス群、特発性拡張型心筋症群と比較して有意に 8-OHdG

陽性領域が広がった。また、この 8-OHdG 陽性領域は、尿中 8-OHdG 値と有意に相関した ($n=58$, $R=0.61$, $P<0.0001$)。Azan 染色での線維化の評価では、心筋組織における線維化領域は活動性心サルコイドーシス VT 合併群で、非活動性心サルコイドーシス群、特発性拡張型心筋症群と比較して有意に広範囲であった。また、この線維化領域は、尿中 8-OHdG 値と有意に相関した ($n=58$, $R=0.46$, $P<0.0001$)。さらに、この免疫染色の正確性を確認するために、8-OHdG 陽性領域と、冠静脈洞での血清 8-OHdG 値と大動脈基部での血清 8-OHdG 値の差分 (A-V step-up) との相関を評価したところ、両者は有意な相関を示した ($N=31$, $P<0.01$, $r=0.49$)。また、この A-V step-up と尿中 8-OHdG 値も有意な相関を示した ($N=31$, $P<0.01$, $r=0.48$)。これらの所見は、尿中 8-OHdG は心筋酸化ストレスを反映するものであり、心筋組織に由来するものであることが示唆された。

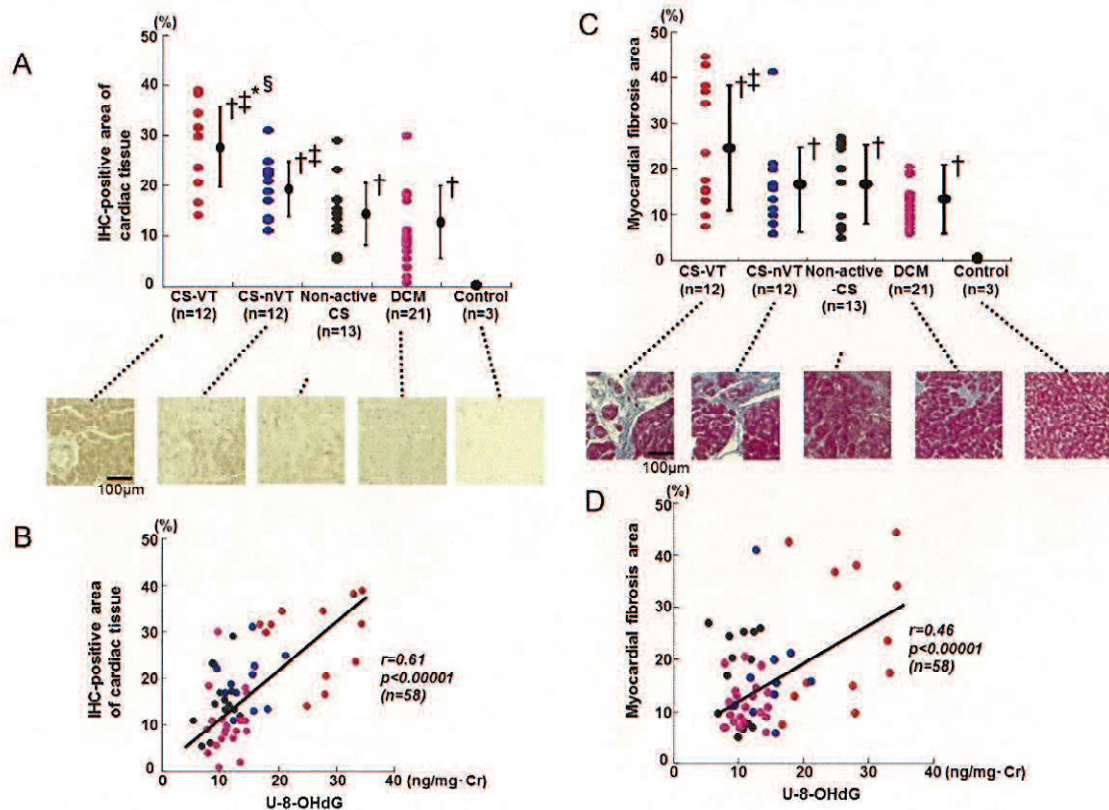


図.3 心内膜生検から得られた心筋組織に対する組織学的、免疫組織化学的評価

A 全てのグループでの心筋酸化ストレスの比較である。抗 8-OHdG 抗体を用いた心筋組織への免疫染色を施行しており、陽性領域は活動性心サルコイドーシス VT 合併群 (CS-VT) で有意に高値であった。

B 心筋組織中の抗 8-OHdG 陽性領域と尿中 8-OHdG 値との相関は有意であった。

C 全てのグループでの Azan 染色を用いた線維化の比較である。

D 心筋組織中の線維化領域と尿中 8-OHdG との相関は有意であった。

4. 4 単変量、多変量解析での活動性心サルコイドーシスにおける VT 合併の決定因子の評価

表 3 に、活動性心サルコイドーシス群における、VT 合併症例と関連する因子を評価するために行った単変量、多変量解析の結果を示す。単変量解析では、13 の因子（年齢、性別、体表面積、NYHA 分類、LVDD、LVEF、eGFR、尿中 8-OHdG、BNP、CRP、IL-6、SUVmax、SUV>50%、RWMA スコア）を含め、うち 9 因子（年齢、性別、NYHA 分類、LVEF、尿中 8-OHdG、BNP、SUVmax、SUV>50%、RWMA スコア）を多変量解析に含めた。VT 合併の決定因子を特定するために、ステップダウン法を用いた。最終的に尿中 8-OHdG が VT 合併の独立した決定因子であった (U-8-OHdG odds ratio [OR], 1.71; 95% confidence interval [CI], 1.056–2.7548, $P=0.02$)。

4. 5 活動性心サルコイドーシスにおける VT 合併の決定因子としての尿中 8-OHdG の至適値の評価

図 4 に、ROC 解析を用いた、尿中 8-OHdG 値の VT 合併の至適値を示す。カットオフ値は、17.5 ng/mg·Cr であり、感度は 89%、特異度は 83%、面積下領域は 0.9 であった。

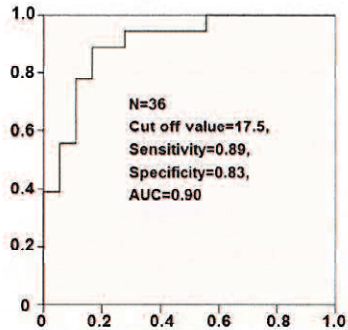


図.4 ROC 解析での尿中 8-OHdG 値と VT の関連の評価

ROC 解析では尿中 8-OHdG はカットオフ値 19.5 ng/mg·Cr とした際に、感度 89%、特異度 83%、AUC 0.9 と至適であった。

4. 6 肺サルコイドーシス症例での経気管支鏡肺生検検体への免疫組織科学染色での 8-OHdG 評価

世界サルコイドーシスおよび他の肉芽腫性疾患協会 (WASOG) ガイドライン¹⁸に基づいて肺サルコイドーシスと診断されたが、JMHW ガイドライン^{14,15}では心サルコイドーシス

の診断基準を満たさない症例 9 例をエントリーした（個々の症例は補足資料表 3 を参照）。そのうち 6 例では ^{18}F -FDG が肺にのみ沈着しており、3 例では肺と心療法に沈着していた。この 3 例の尿中 8-OHdG 値は残り 6 例より高値（それぞれ 14.7, 12.6, and 13.3 ng/mg·Cr）で、高い傾向にあった。また、この 3 例では、心室性期外収縮、完全右脚ブロック、左脚前枝ブロックといった心電図異常を認めた。HE 染色で非乾酪性肉芽腫が確認された検体（Case1,3）もあったが、免疫組織化学染色では抗 8-OHdG 抗体の沈着は見られなかった（図 5A）。これらの症例はいずれも PET/CT で縦隔、肺門部リンパ節組織に ^{18}F -FDG の沈着を認め、心には異常集積を認めなかった。尿中 8-OHdG 値は心サルコイドーシス症例と比較し肺サルコイドーシス症例では有意に低値であった（図 5B）。

Figure. 5 A

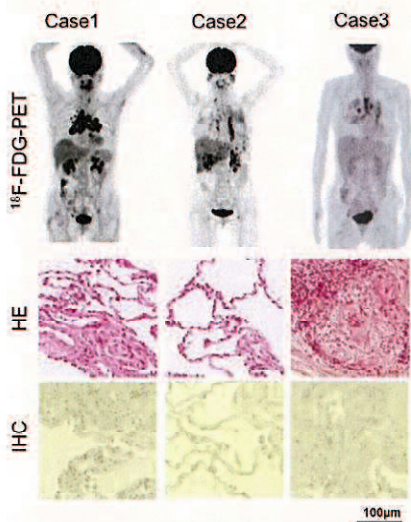


Figure 5B

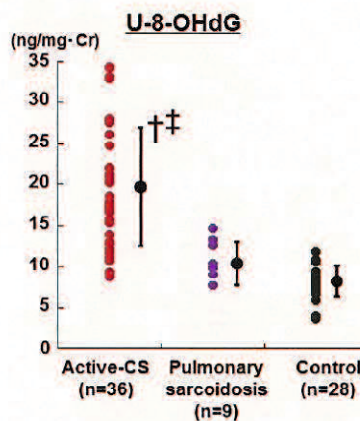


図 5 ^{18}F -FDG PET/CT および肺組織への免疫組織化学染色および尿中 8-OHdG 値
A. ^{18}F -FDG PET/CT で肺門部、縦隔リンパ節に ^{18}F -FDG 集積を認めた症例 (Case1,2,3) について、肺組織への HE および免疫組織化学染色を行った結果、HE 染色では Case1,3 では HE 染色で非乾酪性肉芽腫が存在した。一方、どの検体からも抗 8-OHdG 抗体の沈着は見られなかった。

B. 尿中 8-OHdG 値は心サルコイドーシスと比較して有意に肺サルコイドーシス症例で低かった。

† $P < 0.0001$ vs. コントロール. †† $P < 0.0001$ vs. サルコイドーシス.

5. 考察

5. 1 全体的な見解

本研究におけるもっとも重要な知見は、心筋酸化ストレスマーカーである尿中 8-OHdG は活動性心サルコイドーシスの VT 発生と強く関連しているということである。このことは、以下の所見から支持される。(1) 免疫組織化学染色検査において心筋組織への 8-OHdG 陽性領域は、心サルコイドーシス VT 非合併例、DCM 例と比較して心サルコイドーシス VT 合併例で有意に広範囲である。(2)同様に、心筋組織における 8-OHdG 陽性領域は尿中 8-OHdG と有意に相関し、この値は心サルコイドーシス VT 合併例で最も高く、VT 非合併例、DCM 例がそれに続く。(3) 多変量解析では、尿中 8-OHdG が唯一の独立した VT の決定因子である。(4) ROC 解析では、尿中 8-OHdG がカットオフ値は 17.5 ng/mg・Cr)以上で、VT を合併する (感度 89%、特異度 83%、AUC 0.9)。(5)ステロイド治療前後での VT 数および尿中 8-OHdG 値は並行して減少する。活動性心サルコイドーシスと DCM (心不全コントロール) の重要な違いは心筋酸化ストレス亢進の有無であると思われる (図 3)。この結果は、我々の過去の所見と一致する。^{10,11} さらに、この研究で行った抗 8-OHdG 抗体を用いた免疫組織化学染色の結果は、炎症に関連した心筋酸化ストレスが心サルコイドーシスの病態生理に強く関係するという仮説を支持する。

5. 2 心筋酸化ストレスと心室性不整脈

なぜ、心筋酸化ストレスが VT 発生と関連するかについて、いくつかの可能性がある。第一に、心筋の ROS は病的状態における以下に挙げる分子メカニズムを介した細胞内 Ca^{2+} ハンドリング障害と関連している。¹⁹⁻²² 過剰な心筋 ROS は心リアノジン受容体 (RyR2) の酸化を引き起こし、拡張期 Ca^{2+} リリースを増やし、細胞内 Ca^{2+} 過負荷を引き起こす。この細胞内 Ca^{2+} 過負荷はミトコンドリアを障害し、結果としてミトコンドリアの ROS 産生を

増加させる。^{19,20} さらに、ミトコンドリアの ROS と細胞内 Ca^{2+} 過負荷はミトコンドリアの ROS 産生と拡張期 Ca^{2+} 放出間の悪循環を引き起こす。第二に、細胞内 Ca^{2+} 過負荷は $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換経路を介した内向き Na^+ 移動を引き起こし、膜電位の変動から遅延後脱分極 (DAD) を引き起こす。^{23,24} この閾値を振り切れることで、完全な脱分極に誘発され心室性不整脈が生じる。時に、線維化などの組織の障害に起因する遅延電位が持続性 VT となり得る。第三に、心サルコイドーシスは組織学的に、心筋組織の線維化を特徴としている。^{11,25,26} 今回の研究では、心筋における線維化の程度は VT 合併心サルコイドーシス症例で最も広範囲であった。それゆえ、 RyR2 を介した ROS 誘発性の異常 Ca^{2+} 放出による撃鉄活動を機序とし発生した心室性不整脈は、線維化によって作られたリエントリー回路によって維持されうる。第四に、尿中 8-OHdG の増加が VT の原因か結果かの問題については、炎症によって惹起された心筋酸化ストレスが VT 発生に寄与すると思われる。その理由は、活動性心サルコイドーシス症例におけるステロイド治療前後の尿中 8-OHdG 値と VT 総数が並行して減少するからである。

5.3 酸化ストレスマーカーである尿中 8-OHdG は、心筋組織の酸化に非常に強力かつ、特異的に反映する

尿中 8-OHdG 値は全身臓器の炎症に影響を受け得る。しかし、活動性心サルコイドーシスにおける尿中 8-OHdG 値は肺サルコイドーシスと比較し高値で、多臓器の FDG 集積に影響を受けない。これらの所見は、尿中 8-OHdG は心サルコイドーシスの臨床的に有効なマーカーであることを示唆し、免疫組織化学染色での陽性領域は A-V ステップアップと正の相関を示す。この A-V ステップアップは尿中 8-OHdG 値と有意に相関する。なぜ尿中 8-OHdG 値が心筋組織から由来するかの説明として、心筋細胞にはミトコンドリアが最も豊富であることで、心筋組織にミトコンドリアの ROS 産生による障害が強く影響することが挙げられる。^{8,9,11,12,23} これらの結果が示すことは、心筋生検による組織化学検査は心サル

コイドーシスの診断に重要であるが、尿中 8-OHdG はその代替として、簡便に計測できる心筋酸化ストレスマーカーである点である。

5. 4 研究の限界

本研究にはいくつかのリミテーションがある。1 点目は、活動性があり、VT を有する症例数が少な（36 例）く、統計学的力が不足している可能性がある。VT には、心筋の線維化など酸化ストレス以外の因子も関与している傾向にあることから、今後、さらに大規模な研究が望まれる。2 点目は、尿中 8-OHdG の産生源は心臓だけではない点である。しかしながら、尿中 8-OHdG は本研究の血清学的、免疫組織学的検査にから心サルコイドーシスの診断、治療、病態の評価に有用と考える。第三に、今回の研究では、手技のリスクから、活動性心サルコイドーシス 36 例中 24 例にのみ心筋生検を施行した。それゆえ、選択バイアスが生じた可能性がある。第四に、どの症例も 3 切片しか評価してないことから、心臓全体を反映していない可能性がある。第五に、心サルコイドーシスの診断は JMHW に基づいてなされ、PET もしくは Ga シンチグラフィーで心への集積がなかった症例は非活動性とした点である（図 1）。これらの症例が実際は心サルコイドーシスでなかった可能性があったため、VT に関する多変量解析では非活動性心サルコイドーシスの症例は除外した。

6. まとめ

尿中 8-OHdG 値は心筋酸化ストレスを反映し、¹⁸F-FDG-PET 陽性の活動性のある心サルコイドーシスと診断された症例の持続性 VT と関連することを示唆した。それゆえ、尿中 8-OHdG は不整脈基質に関する重要な情報を提供すると考えられた。

7. 謝辞

本研究の遂行にあたり、ご指導、ご助言いただいた器官病態内科学 矢野雅文教授に感謝申し上げます。また、小林茂樹准教授には、指導教官として、終始ご指導いただき、深謝の意を表します。本研究では、器官病態内科学の多くの

先生方にデータ収集から解析まで、ご協力いただきました。ここに改めて感謝の意を表します。

8. 参考文献

1. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med*. 2007;357:2153-2165.
2. Baughman RP, Lower EE, du Bois RM. Sarcoidosis. *Lancet*. 2003;361:1111-1118.
3. Kandolin R, Lehtonen J, Airaksinen J, Vihinen T, Miettinen H, Ylitalo K, Kaikkonen K, Tuohinen S, Haataja P, Kerola T, Kokkonen J, Pelkonen M, Pietilä-Effati P, Utrianen S, Kupari M. Cardiac sarcoidosis: epidemiology, characteristics, and outcome over 25 years in a nationwide study. *Circulation*. 2015;131:624-632.
4. Furushima H, Chinushi M, Sugiura H, Kasai H, Washizuka T, Aizawa Y. Ventricular tachyarrhythmia associated with cardiac sarcoidosis: its mechanisms and outcome. *Clin Cardiol*. 2004;27:217-222.
5. Lemieux H, Hoppel CL. Mitochondria in the human heart. *J Bioenerg Biomembr*. 2009;41:99-106.
6. Ide T, Tsutsui H, Hayashidani S, Kang D, Suematsu N, Nakamura K, Utsumi H, Hamasaki N, Takeshita A. Mitochondrial DNA damage and dysfunction associated with oxidative stress in failing hearts after myocardial infarction. *Circ Res*. 2001;88:529-535.
7. Tsutsui H, Ide T, Shiomi T, Kang D, Hayashidani S, Suematsu N, Wen J, Utsumi H, Hamasaki N, Takeshita A. Oxidative stress mediates tumor necrosis factor-alpha-induced mitochondrial DNA damage and dysfunction in cardiac myocytes. *Circulation*. 2001;104:2883-2885.

8. Kobayashi S, Susa T, Tanaka T, Wada Y, Okuda S, Doi M, Nao T, Yoshiga Y, Yamada J, Okamura T, Ueyama T, Kawamura S, Yano M, Matsuzaki M. Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine reflects symptomatic status and severity of systolic dysfunction in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2011;13:29-36.
9. Susa T, Kobayashi S, Tanaka T, Murakami W, Akashi S, Kunitsugu I, Okuda S, Doi M, Wada Y, Nao T, Yamada J, Ueyama T, Okamura T, Yano M, Matsuzaki M. Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine as a novel biomarker for predicting cardiac events and evaluating the effectiveness of carvedilol treatment in patients with chronic systolic heart failure. *Circ J.* 2011;76:117-126.
10. Kobayashi S, Myoren T, Oda S, Inari M, Ishiguchi H, Murakami W, Fukuda M, Tanaka T, Okuda S, Nao T, Doi M, Yamada J, Okamura T, Hoshii Y, Suga K, Matsuzaki M, Yano M. Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine as a novel biomarker of inflammatory activity in patients with cardiac sarcoidosis. *Int J Cardiol.* 2015;190:319-328.
11. Myoren T, Kobayashi S, Oda S, Nanno T, Ishiguchi H, Murakami W, Okuda S, Okada M, Takemura G, Suga K, Matsuzaki M, Yano M. An oxidative stress biomarker, urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, predicts cardiovascular-related death after steroid therapy for patients with active cardiac sarcoidosis. *Int J Cardiol.* 2016;212:206-213.
12. Mc Ardle BA, Birnie DH, Klein R, de Kemp RA, Leung E, Renaud J, DaSilva J, Wells GA, Beanlands RS, Nery PB. Is there an association between clinical presentation and the location and extent of myocardial involvement of cardiac sarcoidosis as assessed by ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography? *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6:617-626.
13. Blankstein R, Osborne M, Naya M, Waller A, Kim CK, Murthy VL, Kazemian P,

- Kwong RY, Tokuda M, Skali H, Padera R, Hainer J, Stevenson WG, Dorbala S, Di Carli MF. Cardiac positron emission tomography enhances prognostic assessments of patients with suspected cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:329-336.
14. Soejima K, Yada HD. The work-up and management of patients with apparent or subclinical cardiac sarcoidosis: with emphasis on the associated heart rhythm abnormalities. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20:578-583.
15. Birnie DH, Sauer WH, Bogun F, Cooper JM, Culver DA, Duvernoy CS, Judson MA, Kron J, Mehta D, Cosedis Nielsen J, Patel AR, Ohe T, Raatikainen P, Soejima K. HRS expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. *Heart Rhythm*. 2014;11:1305-1323.
16. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS; American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for health care professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 2002;105:539-542.
17. Hadi AM, Mouchaers KT, SchaliJ I, Grunberg K, Meijer GA, Vonk-Noordegraaf A, van der Laarse WJ, Beliën JA. Rapid quantification of myocardial fibrosis: a new macro-based automated analysis. *Cell Oncol (Dordr)*. 2011;34:343-354.

18. American Thoracic Society; European Respiratory Society; World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. Statement on sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:736-755.
19. Murakami W, Kobayashi S, Susa T, Nanno T, Ishiguchi H, Myoren T, Nishimura S, Kato T, Hino A, Oda T, Okuda S, Yamamoto T, Yano M. Recombinant atrial natriuretic peptide prevents aberrant Ca²⁺ leakage through the ryanodine receptor by suppressing mitochondrial reactive oxygen species production induced by isoproterenol in failing cardiomyocytes. *PLoS One.* 2016;11:e0163250.
20. Bovo E, Lipsius SL, Zima AV. Reactive oxygen species contribute to the development of arrhythmogenic Ca²⁺ waves during β -adrenergic receptor stimulation in rabbit cardiomyocytes. *J Physiol.* 2012;590:3291-3304.
21. Willis BC, Salazar-Cantú A, Silva-Platas C, Fernández-Sada E, Villegas CA, Rios-Argaiz E, González-Serrano P, Sánchez LA, Guerrero-Beltrán CE, García N, Torre-Amione G, García-Rivas GJ, Altamirano J. Impaired oxidative metabolism and calcium mishandling underlie cardiac dysfunction in a rat model of post-acute isoproterenol-induced cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015;308:H467-H477.

22. Yano M, Okuda S, Oda T, Tokuhisa T, Tateishi H, Mochizuki M, Noma T, Doi M, Kobayashi S, Yamamoto T, Ikeda Y, Ohkusa T, Ikemoto N, Matsuzaki M. Correction of defective interdomain interaction within ryanodine receptor by antioxidant is a new therapeutic strategy against heart failure. *Circulation*. 2005;112:3633-3643.
23. Anderson ME, Hodgson-Zingman DM. Ventricular tachycardia in patients with heart failure. In: Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside. Fifth ed. Zipes DP, Jalife J (eds). WB Saunders, p. 707-716, 2009.
24. Curran J, Brown KH, Santiago DJ, Pogwizd S, Bers DM, Shannon TR. Spontaneous Ca waves in ventricular myocytes from failing hearts depend on Ca(2+)-calmodulin-dependent protein kinase II. *J Mol Cell Cardiol*. 2010;49:25-32.
25. Matsui Y, Iwai K, Tachibana T, Fruie T, Shigematsu N, Izumi T, Homma AH, Mikami R, Hongo O, Hiraga Y, Yamamoto M. Clinicopathological study of fatal myocardial sarcoidosis. *Ann NY Acad Sci*. 1976;278:455-469.
26. Sekiguchi M, Yazaki Y, Isobe M, Hiroe M. Cardiac sarcoidosis: diagnostic, prognostic, and therapeutic considerations. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1996;10:495-510.

9. 表

表 1. 心サルコイドーシス（活動群、非活動群）、特発性拡張型心筋症患者の臨床所見

	Non-active CS			P-value
	Active CS (n=36)	(n=26)	DCM (n=27)	
Sex (M/F)	12/24	12/14	13/14	0.42
Age (years)	65±10	64±13	61±12	0.54
BSA (m ²)	1.51±0.13	1.49±0.16	1.54±0.21	0.93
NYHA class	1.5±0.6	1.7±0.5	1.5±0.6	0.94
LVDd (mm)	57±9	58±11	59±5	0.15
LVEF (%)	39±12	38±16	39±10	0.92
SBP (mmHg)	112±21	113±18	110±19	0.93
Heart rate (/min)	71±10	73±16	70±12	0.94
BNP (pg/mL)	346.3±464.2	187.5±235.9	247.2±235.6	0.15
U-8-OHdG (ng/mg·Cr)	19.5±7.2	9.9±2.4	11.1±2.1	<0.0001
U-8-ISO (ng/mg·Cr)	259±130	185±80	231±121	0.11

UA (mg/dL)	5.7±1.7	5.7±2.6	6.5±2.2	0.22
CRP (mg/L)	0.4±0.8	0.2±0.3	0.2±0.3	0.31
TNF α (pg/mL)	1.6±0.8	2.1±1.9	1.3±0.9	0.22
IL-6 (pg/mL)	4.3±4.5	3.8±3.5	4.2±3.1	0.79
T-bil (mg/dl)	0.7±0.2	0.8±0.5	0.7±0.3	0.85
BUN (mg/dl)	19±9	19±6	17±5	0.65
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	63.1±17.7	59.9±19.0	65.2±19.9	0.85
TnT (ng/mL)	0.08±0.15	0.03±0.04	0.02±0.02	0.25

CS, cardiac sarcoidosis; BMI, body mass index; BSA, body surface area; NYHA, New York Heart Association; SBP, systolic blood pressure; LVDD, left ventricular end-diastolic diameter; LVEF, left ventricular ejection fraction; BNP, brain natriuretic peptide; U-8-OHdG, urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine; U-8-ISO, urinary 8-isoprostane; UA, uric acid; CRP, C-reactive protein; TNF- α , tumor necrosis factor- α ; IL-6, interleukin-6; T-bil, total bilirubin; BUN, blood urea nitrogen; eGFR, estimated glomerular filtration rate; TnT, troponin T.

過去の文献より、U-8-OHdG の正常範囲は 10 ng/mg·Cr 未満とする。⁸

表 2. 心サルコイドーシス患者の患者背景

	Total (n=36)	CS-VT (n=18)	CS-nVT (n=18)	P-value
Sex (M/F)	12/24	8/10	4/14	0.17
Age (years)	65±10	66±11	63±9	0.56
BSA (m ²)	1.51± 0.13	1.53±0.11	1.48±0.14	0.17

NYHA class	1.5±0.6	1.5±0.6	1.5±0.6	1
LVDd (mm)	57±9	60±9	52±7	0.02
LVEF (%)	39±12	33±8	44±14	0.1
RWMA score	1.9±0.5	2.1±0.5	1.8±0.4	0.23
SBP (mmHg)	112±21	105±13	115±23	0.26
Heart rate (/min)	71±10	71±10	70±8	0.85
BNP (pg/mL)	346.3±464.2	438.3±537.3	254.3±371.2	0.04
U-8-OHdG(ng/mg·Cr)	19.5±7.2	24.6±7.1	15.2±3.8	0.0001
U-8-ISO(ng/mg·Cr)	259±130	223±80	307±171	0.44
UA (mg/dL)	5.7±1.7	6.1±1.5	5.4±1.9	0.24
CRP (mg/L)	0.4±0.8	0.5±0.9	0.4±0.7	0.39
TNFα (pg/mL)	1.6±0.8	1.6±0.6	1.6±1.0	0.75
IL-6 (pg/mL)	4.3±4.5	4.6±3.0	4.0±5.7	0.1
T-bil (mg/dl)	0.7±0.2	0.8±0.2	0.7±0.2	0.18
BUN (mg/dl)	19±9	21±12	18±5	0.84
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	63.1±17.7	59.8±21.8	68.1±16.0	0.14
ACE (U/l)	13.9±7.9	13.3±6.7	14.3±9.0	0.92
TnT (ng/mL)	0.08±0.15	0.17±0.21	0.02±0.03	0.01
SUVmax	6.4±2.8	6.5±3.4	6.2±2.2	0.21
SUV>50%	65.9±22.1	68.9±23.4	63.1±21.2	0.81
Risk factor				
Hypertension	18/36	9/18	9/18	1
Diabetes mellitus	7/36	4/18	3/18	0.67
Dyslipidemia	11/36	8/18	3/18	0.07
Symptoms				
Advanced AVB	16/36	5/18	11/18	0.09
Only HF	2/36	0/18	2/18	0.24
PVC/NSVT	24/36	18/18	6/18	0.0001
Treatment				
β-blocker	33/36	18/18	15/18	0.11
ACE/ARB	26/36	15/18	11/18	0.26
Loop diuretics	20/36	12/18	8/18	0.17
Aldosterone antagonist	6/36	2/18	4/18	0.37
Statin	11/36	8/18	3/18	0.1
Steroid	27/36	14/18	13/18	0.7
CRT-D/ICD/DDD-PM	31/36	18/18	13/18	0.06

Endomyocardial biopsy (n)	24	12	12	
IHC-positive area (%)	24.2±8.3	28.8±8.2	19.5±5.6	0.009
Fibrosis area (%)	20.2±12.3	24.9±13.5	15.5±9.2	0.1

Data given as mean ± SD or % (n).

CS-VT, cardiac sarcoidosis with ventricular tachycardia; CS-nVT, cardiac sarcoidosis without ventricular tachycardia; BSA, body surface area; NYHA, New York Heart Association; LVDD, left ventricular end-diastolic diameter; LVEF, left ventricular ejection fraction; RWMA, regional wall motional abnormality score; BNP, brain natriuretic peptide; U-8-OHdG, urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine; U-8-ISO, urinary 8-isoprostane; UA, uric acid; CRP, C-reactive protein; TNF- α , tumor necrosis factor- α ; IL-6, interleukin-6; T-bil, total bilirubin; BUN, blood urea nitrogen; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ACE, angiotensin-converting enzyme; TnT, troponin T; SUVmax, maximum standardized uptake value; SUV>50%, the proportion of pixels with SUV above the cut-off of 50% of SUVmax of the whole pixels; AVB, atrioventricular block; HF, heart failure; PVC/NSVT, premature ventricular contraction/non-sustained ventricular tachycardia; ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blockers; CRT-D, cardiac resynchronization therapy defibrillator; ICD, implantable cardioverter-defibrillator; DDD PM, DDD pacemaker; IHC-positive area, area of positive myocardium on immunohistochemical assay; Fibrosis area, area of fibrosis on Azan staining.

表 3. 活動性心サルコイドーシスにおけるVT合併の決定因子

	Univariate			Multivariate		
	OR	(95%CI)	P value	OR	(95%CI)	P value
Age	1.004	(0.944-1.069)	0.88	0.98	(0.817-1.191)	0.88
Sex	2.8	(0.658-11.923)	0.16	0.06	(0.001-3.259)	0.17
NYHA	1	(0.25-3.998)	1			
LVDd(mm)	1.125	(1.017-1.244)	0.02	1.212	(0.925-1.591)	0.16
LVEF(%)	0.938	(0.875-1.006)	0.07	0.93	(0.774-1.127)	0.48
eGFR (mL/min/1.73m ²)	0.975	(0.999-1.003)	0.26			
U-8-OHdG(ng/mg·Cr)	1.413	(1.113-1.795)	0.005	1.71	(1.056-2.754)	0.02
BNP (pg/mL)	1.001	(0.999-1.003)	0.26	0.99	(0.993-1.009)	0.14
CRP (mg/dl)	1.109	(0.469-2.621)	0.81			
IL6 (pg/mL)	1.036	(0.875-1.226)	0.68			
SUVmax	1.041	(0.809-1.338)	0.75	0.82	(0.412-1.637)	0.57
SUV>50% (%)	1.012	(0.979-1.046)	0.46	0.97	(0.895-1.059)	0.54
RWMA	7.19	(1.269-40.8)	0.02	1.01	(0.029-34.8)	0.99

Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidence interval; NYHA, New York Heart Association class; LVDd, left ventricular end-diastolic diameter; LVEF, left ventricular ejection fraction; eGFR; estimated glomerular filtration rate; U-8-OHdG, urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine; BNP, brain natriuretic peptide; CRP, C-reactive protein; IL6, interleukin-6; SUVmax, maximal standardized uptake value; SUV>50%, standardized uptake value over 50% of the maximum; RWMA, regional wall motional abnormality score score.

補足資料

I. 表 1. 日本の心サルコイドーシス診断基準

1. 組織診断群

心筋生検組織標本に非乾酪性肉芽腫が認められ、心臓以外の臓器でも組織診断もしくは臨床診断にてサルコイドーシスと診断された場合、心サルコイドーシスと診断する。

2. 臨床診断群

心筋生検組織標本に非乾酪性肉芽腫は認められないが、心臓以外の臓器でも組織診断もしくは臨床診断にてサルコイドーシスと診断され、下記の主徴候 4 項目中 2 項目以上が陽性もしくは主徴候 4 項目中 1 項目が陽性で、副徴候 5 項目中 2 項目以上が陽性の場合、心サルコイドーシスと診断する。

1) 主徴候：

(a) 高度房室ブロック

(b) 心室中隔基部の菲薄化

(c) Gallium-67 citrate シンチグラフィーもしくは ^{18}F -FDG-PET/CT での心臓への異常集積

(d) 左室収縮不全（左室駆出率 50%未満）

2) 副徴候：

(a) 心電図異常：心室不整脈（心室頻拍，多源性あるいは頻発する心室期外収縮），右脚ブロック，軸偏位，異常 Q 波のいずれかの所見

(b) 心エコー図：局所的な左室壁運動異常あるいは形態異常（心室瘤，心室壁肥厚）

(c) 核医学検査：心筋血流シンチグラフィー（thallium-201 chloride あるいは technetium-99m methoxyisobutylisonitrile, technetium-99m tetrofosmin）での灌流異常

(d) Gadolinium 造影 MRI における心筋の遅延造影所見

(e) 心内膜心筋生検：中等度以上の心筋間質の線維化や単核細胞の浸潤

II. 表 2. 活動性のある心サルコイドーシスの臨床情報

No.	Age	Sex	NYHA Class	ECG	Echocardiography		¹⁸ F-FDG PET		CMR	
					LVEF	Basal wall thinning of IVS and PW	Positive lesion of heart	Positive lesion of other organs	LG E	Localized
1	76	M	II	SVT	35	+	Focal: Ant wall	-	(+)	IVS
2	62	F	II	AVB, SVT	30	+	Focal: A-S, Lat, Post, Inf wall, RV	Lung	Nd	Nd
3	74	F	II	SVT	35	-	Focal: Ant, Inf wall	-	Nd	Nd
4	73	F	II	SVT	30	+	Focal on diffuse: A-S, Lat, Inf wall	Lung	Nd	Nd
5	77	M	II	SVT	28	+	Focal: IVS, Lat wall	-	Nd	Nd
6	73	M	II	AVB, SVT	40	+	Focal on diffuse: IVS, Lat, Inf wall	-	Nd	Nd
7	73	M	I	AVB, SVT	48	+	Focal on diffuse: A-S, Lat, Inf wall	Lung	Nd	Nd
8	67	M	II	SVT	27	+	Focal on diffuse: A-S, Pos, Inf wall	Lymph node	Nd	Nd
9	59	F	II	SVT	35	+	Focal: Lat, Pos wall	eye	Nd	Nd
10	68	F	II	SVT	52	+, VA	Focal on diffuse: A-S, Lat, Pos wall	Lymph node	(+)	Ant, Lat
11	59	F	I	SVT	32	+	Focal on diffuse: Ant, Lat wall	Lung, Liver	Nd	Nd
12	56	F	I	SVT	37	+	Focal on diffuse: A-S, Pos, Inf wall	Lung, Liver, Skin	(+)	IVS, Inf, Lat

13	60	M	II	SVT	35	+	Focal: IVS, Lat wall	-	(+)	Inf, Lat , Ant
14	78	M	I	AVB, SVT	35	+	Focal: IVS, Ant wall	Lung	(-)	-
15	74	M	I	AVB, SVT	15	-	Focal: IVS, Ant wall	-	Nd	Nd
16	46	F	II	SVT	28	+	Focal on diffuse: A-S, Pos, wall	-	(+)	Lat, Inf
17	70	F	II	SVT	45	-	Focal on diffuse: A-S, Lat, Inf wall, RV	-	(+)	Ant, Pos, Inf
18	33	F	I	SVT	60	-	Focal: A-S, Lat, Post, Inf wall	Lymph node	(+)	Ant, RV
19	62	F	II	PVC/ NSV T	55	+	Focal on diffuse: A-S, Lat, Inf wall	-	(+)	Ant, IVS, Lat
20	70	F	II	AVB	26	+	Focal: IVS, Ant wall	Skin, ling, eye	(+)	Ant, IVS
21	82	M	II	-	41	-	Focal on diffuse: A-S, Lat, Inf wall	Lung, Liver, Skin	Nd	Nd
22	63	F	I	AVB	40	+	Focal on diffuse: A-S, Lat, Inf wall	-	(+)	IVS
23	57	F	II	PVC/ NSV T	46	+	Focal on diffuse: A-S, Lat, Pos wall	Lung	(+)	Ant, IVS
24	59	F	II	AVB	55	+	Focal on diffuse: A-S, Pos, Inf, RV wall	Lung	Nd	Nd
25	76	F	I	AFL, NSV T	43	+	Focal: Ant wall	Lung	Nd	Nd
26	56	M	II	AVB	25	+	Focal on diffuse: IVS,	-	Nd	Nd

							Lat, Pos, Inf wall			
27	67	F	II	PVC/ NSV T	30	-	Focal on diffuse: A-S, Pos, RV wall	Lung	(+)	IVS, Inf
28	69	M	I	PVC, abnor mal Q	30	+	Focal on diffuse: Ant, Lat wall	Lung	Nd	Nd
29	57	F	I	AVB	60	+	Focal: A-S, Inf wall	-	(+)	Ant, IVS
30	55	F	II	AVB	78	+	Focal: IVS, Lat, Inf wall	Lung, Liver, Spleen	Nd	Nd
31	48	F	I	PVC	40	+, VA	Focal: basalA-S, Lat wall	-	(+)	Ant, Apex
32	71	F	II	AVB	45	+	Focal on diffuse: Ant, Lat wall	-	Nd	Nd
33	72	F	II	AVB, NSV T	40	+	Focal: A-S, Lat, Post, Inf wall	Lymph node	Nd	Nd
34	75	M	II	AVB	35	+	Focal: A-S, Lat wall	Lymph node	(+)	Ant, IVS
35	52	F	I	AVB	70	+	Focal: IVS wall	Lymph node	(+)	Ant, IVS, Lat, Inf
36	78	F	II	AVB, PVC	50	-	Focal: IVS, Ant wall	-	Nd	Nd

NYHA, New York Heart Association; ECG, electrocardiogram; AVB, atrioventricular block; SVT, sustained ventricular tachycardia; PVC, premature ventricular contraction; LVEF, left ventricular ejection fraction; VA, ventricular aneurysm; IVS, interventricular septum; PW, posterior wall; PET, positron emission tomography; +, positive finding; -, negative findings; Ant, anterior; Lat, lateral; A-S, anteroseptal; Pos, posterior; RV, right ventricle; CMR, cardiac magnetic resonance imaging; LGE, late gadolinium enhancement; Nd, not done.

III. 表 3. 肺サルコイドーシス 9 症例の臨床情報

No.	Age	Sex	U8-OHdG	BHL	Lung HRC T	ECG findings	Echocardiography findings				Nuclear medicine findings			
							LVDd	LV EF	IVS	Asynergy	Modality	Lung	Heart	Other organ
1	69	F	9	+	M, G	WNL	44	68	-	-	Nd	Nd	Nd	Nd
2	76	F	9.8	+	N	WNL	43	73	-	-	PET	+	-	LN
3	25	M	9.8	+	N	WNL	51	62	-	-	Ga	+	-	LN Kidney
4	63	M	10.4	+	M	WNL	54	60	-	-	PET	+	-	LN
5	55	F	7.6	+	M	PVC	44	55	-	-	PET	+	-	LN
6	45	M	9	+	N	WNL	50	65	-	-	Ga	+	-	Lacrimal gland
7	44	F	14.7	+	M	PVC	53	60	-	-	PET	+	+	- Liver.
8	66	F	12.6	+	M, G	CRBBB	47	73	-	-	PET	+	+	Spleen, LN
9	62	F	13.3	+	M	CRBBB, LAFB	40	71	-	-	PET	+	+	LN

Abbreviations: U-8-OHdG, urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine; BHL, bilateral hilar lymphadenopathy; HRCT, high-resolution computed tomography; ECG, electrocardiogram; LVDd, left ventricular end-diastolic diameter; LVEF, left ventricular ejection fraction; IVS, thinning of the basal intraventricular septum; M, micronodule; G, ground-glass opacity; N, nodule; C, consolidation; WNL, within normal limit; PET, positron-emission tomography with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose; Ga, ⁶⁷Ga-scintigraphy; LN, lymph node; PVC, premature ventricular complex; CRBBB, complete right bundle branch block; LAFB, left anterior fascicular block; Nd, not done.

IV. 活動性のある心サルコイドーシスにおける、ステロイド治療後、ICD/CRTD

植え込み後フォロー期間の VT 合併について

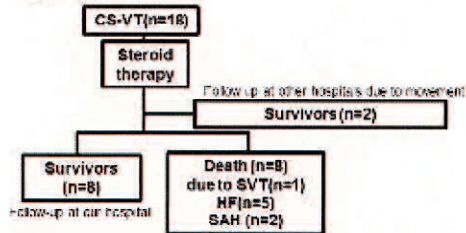
方法

VT を合併した活動性のある心サルコイドーシス 18 例は、前例 ICD もしくは CRTD を植え込まれた。これらの患者は 39 か月以上のフォローアップがなされた。この 18 例において、日本のプロトコール（30mg/日を 4 週間継続し、6 か月以上かけて最小効果用量の 5-10mg/日まで漸減）に準じてステロイド治療が開始された。18 例中 16 例は心エコー、尿中 8-OHdG、デバイスの不整脈モニタリングのフォローがなされた。VT エピソードの数（持続性 VT、非持続性 VT）は 3 ヶ月間のエピソードの 1 か月あたりの平均数から算出した。

結果 VT 合併した活動性のある心サルコイドーシスの ICD/CRTD モニタリング

VT を合併した活動性心サルコイドーシス 18 例中 8 例は、心不全 (N=5)、くも膜下出血 (N=2)、VT (N=1) で死亡した。10 例は電話にて生存を確認したが、尿中 8-OHdG 値は、うち 2 生存例について転居によりフォローアップがされなかった (図 1A)。残った 8 生存例において、持続性 VT、非持続性 VT エピソード数はステロイド治療前後で比較した。VT エピソードの総数（持続性 VT、非持続性 VT の合計）はステロイド治療 1 年後には有意に低下し、尿中 8-OHdG 値も並行して減少した (図 1B)。

S-Figure 1 A



S-Figure 1 B

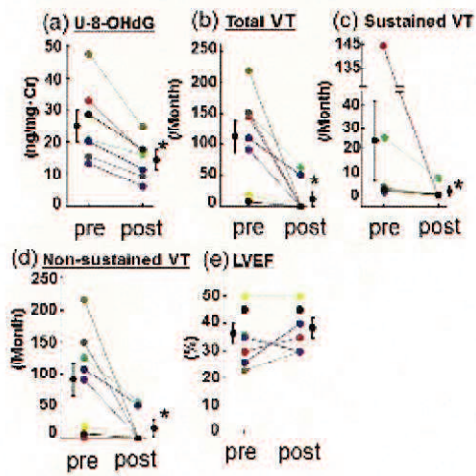


図 1 ステロイド治療前後での VT 総数と尿中 8-OHdG 値との関連

A. VT 合併心サルコイドーシス 18 例中、8 例についてステロイド治療前後での尿中 8-OHdG、VT 総数、持続性 VT、非持続性 VT、LVEF を比較した。

B. 治療前後での(a)尿中 8-OHdG、(b)VT 総数、(c)持続性 VT、(d)非持続性 VT、(e)LVEF。* $P < 0.05$