心病変以外のサルコイドーシス診断後に重症不整脈を発症した心臓サルコイドーシス4症例の検討

田中 葵¹⁾, 一門和哉¹⁾, 川村宏大¹⁾, 吉岡正一¹⁾, 本田俊弘²⁾, 中尾浩一²⁾, 菅 守隆^{1,3)}

【要旨】

心臓サルコイドーシス（以下、心病変）は、サルコイドーシスの予後不良因子であり、発症予測と早期診断が困難である。心外病変でのサルコイドーシスの確定診断後、当院循環器科が心病変を診断した4症例の臨床的特徴を検討した。全例副腎皮質ステロイドホルモン薬（ステロイド）での治療歴はなく、サルコイドーシス診断から心病変の発症までは、5年以上の経過であった（平均値7.5年）。発症時の心電図所見は、1例以外は、心室頻拍や完全房室ブロック、心室細動といった重症不整脈で、心肺停止症例もあった。また、サルコイドーシス診断時の胸郭内病変が確認できた2症例は、心病変の発症時も変化はなく、安定して残存していた。サルコイドーシスの心病変は、確定診断後のいかなる時期にも合併する可能性があり、たとえ胸郭内病変が5年以上安定していても、重症不整脈で発症する可能性があると考えられた。また、現在の診断の手引きでは、偽陰性が存在し、心病変を常に念頭においた経過観察が必要であると考えられた。

[日サ会誌 2014; 34: 75-8]

キーワード：心臓サルコイドーシス、重症不整脈、診断

Clinical Characteristics of Cardiac Sarcoidosis: 4 Case Series Developing for Severe Arrhythmia after a Definitive Diagnosis of Extracardiac Sarcoidosis.

Aoi Tanaka¹⁾, Kazuya Ichikado¹⁾, Kodai Kawamura¹⁾, Masakazu Yoshioka¹⁾, Toshihiro Honda²⁾, Koichi Nakao²⁾, Moritaka Suga^{1,3)}

Keywords: cardiac sarcoidosis, severe arrhythmia, diagnosis

はじめに

心臓サルコイドーシス（以下、心病変）はサルコイドーシスの予後不良因子であり、発症予測や早期診断は困難である¹⁻³⁾。心外病変でのサルコイドーシス診断後に重症心病変を発症した症例の臨床的特徴を検討した。

対象と方法

1997年9月から2007年9月までに当院循環器科でサルコイドーシスの心病変ありと診断された症例は18例あった（平均年齢74.8歳、男性1例、女性17例）。そのうち、心病変の診断以前に心外病変でサルコイドーシスの確定診断がある4例（22%）を対象とした。過去の臨床記録を参照し、症状、診断、治療について検討した。

結果

症例1から症例4の臨床所見を表に示す（Table 1）。

4症例すべて女性であり（平均年齢62.8歳）、心病変の発症以前にリンパ節や眼、肺、皮膚に心外病変を認めた。全例全身的副腎皮質ステロイドホルモン薬（以下ステロイド）での治療歴はなかった。サルコイドーシス診断から心病変の発症までは、全例が5年以上の経過であり、平均7.5年であった。ただし、症例2は、サルコイドーシス診断後、定期的な経過観察はなかった。症例1、2、4は動悸、呼吸困難で心病変を発症したが、症例3は心肺停止での発症であった。発症時の心電図所見は、症例1、2、3は、心室頻拍や完全房室ブロック、心室細動といった重症不整脈であった。経胸壁心エコーでは、心室中隔基部の菲薄化や局所的な左室壁運動異常を認めており、全例左室

1) 済生会熊本病院 呼吸器センター

2) 同 循環器科

3) 同 予防医療センター

著者連絡先：田中 葵（たなか あおい）

〒861-4193 熊本県熊本市南区近見5-3-1

済生会熊本病院 呼吸器センター

E-mail: aoi-tanaka@saiseikaikumamoto.jp

Saiseikai Kumamoto Hospital

1) Division of Respiratory Medicine

2) Division of Circulatory Medicine

3) Center for Preventive Medicine

駆出率の低下（50 %未満）を伴っていた。また、症例1, 2の心病変発症時の胸郭内病変はサルコイドーシス診断時から変化はないまま残存していた。心病変の診断後は、症例3の死亡例を除く全例で、プレドニゾロンが投与された。

症例2はサルコイドーシス診断時（心病変発症より5年前）、すでに心臓サルコイドーシスの診断の手引き⁴⁾中の副徴候2項目は満たしていたものの、確定診断には至らなかったが、その経過を簡潔に提示する。

症例2

●症例：52歳女性

●主訴：呼吸困難

●既往歴：子宮頸癌（43歳）

●経過（Table 2）：47歳時に、近医にて胸部異常陰影を指摘され、紹介受診した胸部CTにて、両側中肺野優位のリンパ路に沿った粒状影および肺門、縦隔リンパ節腫大

を認め、気管支肺泡洗浄液でのリンパ球優位の細胞数増加、CD4/CD8比高値を認めた。さらに左膝伸側丘疹の生検で非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認め、サルコイドーシスと診断された。この時、ホルター心電図では心室性期外収縮の散発と、タリウム心筋血流シンチグラムでの灌流異常を認め、心病変診断の手引きの副徴候2項目を満たしていたが、心病変の確定診断には至らず、以後、経過観察はされていなかった。52歳時、呼吸困難を主訴に来院した。心エコーでは、特に心基部と心尖部で著明なびまん性の壁運動低下を認め、左室駆出率（ejection fraction: EF）は35%と低下しており、ホルター心電図では、最大21連発の非持続性心室頻拍および心室期外収縮（3,925回/日）を認め、心病変の診断に至った。プレドニゾロン30 mg/日で治療を開始し、現在は2.5 mg/日まで漸減し経過観察中である。治療介入後、肺野病変および縦隔リンパ節腫大は改善したが、心エコー上、心室中壁の菲薄化が出現し、EFは依然として35%程度で経過して

Table 1. 心外病変でのサルコイドーシス確定診断後に心病変を発症した心臓サルコイドーシス4症例の臨床所見

症例	年齢/性別	サルコイドーシス診断	心外病変	心病変の発症まで(年)	発症	発症時心電図	経胸壁心エコー (EF)	胸郭内病変 (サルコイドーシス診断時)	胸郭内病変 (心病変診断時)	縦隔リンパ節腫大	発症後治療
1	58 / 女	他院/臨床診断群	リンパ節, 眼	8	動悸	VT, AF	心基部菲薄化 -42%	+	+(不変)	+	PSL, ICD, AMD
2	52 / 女	他院/組織診断群	リンパ節, 肺, 皮膚	5	呼吸困難	VT	diffuse hypokinesis (特に心基部, 心尖部) moderate MR -35%	+	+(不変)	+	PSL, AMD
3	68 / 女	他院/不詳	不詳	10	心肺停止	VT, VF, CAVB	diffuse hypokinesis moderate MR -25%	不詳	+	+	心肺蘇生後死亡
4	73 / 女	他院/不詳	リンパ節, 眼	7	呼吸困難	AF, RBBB, LBBB	post MVR + AVR anterior hypokinesis apical akinesis -34%	不詳	+	+	PSL, ペースメーカー

AF; atrial fibrillation, AMD; amiodarone, AVR; aortic valve replacement, CAVB; complete atrioventricular block, EF; ejection fraction, ICD; implantable cardioverter defibrillator, LBBB; left bundle branch block, MR; mitral regurgitation, MVR; mitral valve replacement, PSL; prednisolone, RBBB; right bundle branch block, VF; ventricular fibrillation, VT; ventricular tachycardia

Table 2. 症例2の経過

	サルコイドーシス診断時	心臓サルコイドーシス発症時 (サルコイドーシス診断から5年)
症状	なし	呼吸困難
心電図	不詳	VT
ホルター心電図	VPC散発	VPC (3925回/日)
心エコー	異常所見なし EF不詳	diffuse hypokinesis (特に心基部, 心尖部) moderate MR EF 35%
Gaシンチ	未施行	未施行
Tl心筋血流シンチグラム	中隔にhypoperfusion, redistribution様所見	虚血所見なし, 前壁中隔および後壁にmyocardial damages
冠動脈造影	未施行	狭窄なし

EF; ejection fraction, MR; mitral regurgitation, VPC; ventricular premature contraction, VT; ventricular tachycardia

いる。不整脈に関しては、頻度は減ったが、最大9連発の心室頻拍と心室性期外収縮（1,246回/日）と新たな左脚ブロックが出現した。

考察

この4症例は2つの重要な臨床的示唆を与える。

1つは、サルコイドーシスの心病変は、診断後のいかなる時期にも合併する可能性があり、たとえ胸郭内病変が安定していても、重症不整脈で発症する可能性がある。平賀らは、サルコイドーシス発症時に心病変を認めなかった585例の10年間の経過観察中、23例で新たに心病変が出現したと報告した⁵⁾。この23症例と、本報告の4症例について、診断時から心病変の発見までの期間をTable 3にまとめた。本報告の4症例も同報告と同様に、心病変はサルコイドーシス診断後のいかなる時期にも合併する可能性があると考えられた。また、同報告によれば、胸郭内病変が消失した（347例）にもかかわらず、新たに心病変が

出現した症例もあり（4例）、経過観察中に胸郭内病変が消失しても、心病変の嚴重な経過観察が必要とされている。本症例1, 2の胸郭内病変は、5年以上にわたり残存していたが、変化はなく安定していた。しかし、新たな心病変が重症不整脈の形で発症しており、胸郭内病変が安定している症例においても、心病変の嚴重な経過観察が必要であると考えられた。

もう1つは、症例2のように、現在の心病変診断の手引きでも偽陰性が存在することである。加藤らの報告によると³⁾、心病変患者61例中、新手引きを満たさなかったものは3例とされ、旧手引きより感度、特異度を向上させた新手引きでも、やはり偽陰性が存在するとされる^{6, 7)}。このような症例を早期に拾い上げるためのアルゴリズムを過去の文献も参考に提案する⁷⁻¹²⁾ (Figure 1)。心外病変でサルコイドーシスが確定診断された後、まず、スクリーニングとして、心不全徴候の有無等の病歴や身体所見を確認し、ホルター心電図も含めた心電図や経胸壁心

Table 3. サルコイドーシス発症時に心病変を認めなかった 585 例の経過観察中の胸郭内病変残存群と消失群における新たな心病変の出現数と期間

		診断時から心病変発見の期間（年）										総数
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
心病変出現症例数 Hiraga, 2003 ⁵⁾	胸郭内病変残存群	2	3	4	2	3	2	1	-	1	1	19
	消失群	-	-	2	1	-	1	-	-	-	-	4
本症例 ①								↓				
②						↓						
③											↓	
④								↓				

↓：発症

Figure 1. 「心臓サルコイドーシスの診断の手引」を基にした心病変早期発見のためのアルゴリズム（私見）

エコー、⁶⁷Gaシンチグラム等を行う。新手引きの基準を満たせば、活動性や重症度を評価した上で、ステロイドを開始する。主徴候や副徴候がひとつも該当しない場合は、6ヵ月毎の経過観察を行う。問題は、確定診断の基準は満たさないが何らかの異常所見を認めた場合、例えば、主徴候と副徴候が各々ひとつずつ該当する場合や複数の副徴候のみ該当する場合である。この場合は、Gadolinium造影MRIや¹⁸F-FDG PET等の画像検査まで行い、異常所見があれば「心病変疑い」として、3ヵ月毎に期間を狭め厳重に経過観察を行うか、心内膜心筋生検も検討する。ただ、生検は19%¹³⁾という陽性率の低さと検査のリスクを考えた上で、適応は慎重に判断する必要がある。一方で、¹⁸F-FDG PET（感度85-100%、特異度82-91%）やGadolinium造影MRI（感度75-100%、特異度58-83%）は、^{99m}Tc sestamibi心筋シンチグラム（感度40-80%、特異度93-100%）や²⁰¹Tl心筋シンチグラム（感度24-58%、特異度はinsufficient data）と比較し、心病変の診断における有効性が高いとされ^{9,14)}、特に¹⁸F-FDG PETの陽性所見は日本サルコイドーシス学会の主導により、主徴候の1つに加えることも検討されている¹⁴⁾。この動向を踏まえ、心電図、エコー、⁶⁷Gaシンチグラム等で心病変の診断には至らなかった症例には、¹⁸F-FDG PETを積極的に利用した「心病変疑い」のカテゴリーを作ること、偽陰性を早期に拾い上げることにつながると思われる。なお、今回の4症例すべてが中高年の女性であったことは、重症心病変に中高年の女性が多かったとされる報告¹⁵⁾と矛盾はなく、このような重症心病変のリスクが高い症例においては特に、前述したアルゴリズムが有用と考えられるが、今後、さらなる検討が必要である。

結論

サルコイドーシスの心病変は、サルコイドーシス診断後のいかなる時期にも合併する可能性があり、たとえ胸郭内病変が安定していても、重症不整脈で発症する可能性がある。また、現在の診断の手引きでも偽陰性が存在するため、心病変を常に念頭においた経過観察が必要であると考えられた。

なお、本論文の要旨は第32回日本サルコイドーシス／肉芽腫性疾患学会総会（2012年10月、福岡）にて報告した。

引用文献

- 1) Iwai K, Sekiguchi M, Hosoda Y, et al. Racial difference in cardiac sarcoidosis incidence observed at autopsy. *Sarcoidosis* 1994; 11:26-31.
- 2) 寺崎文生, 大塚 薫, 北浦 泰. 心臓サルコイドーシスの病理と診断法. *医学のあゆみ* 2010; 232: 335-42.
- 3) 加藤靖周, 森本紳一郎. 心臓サルコイドーシスの臨床像に関する検討. *日サ会誌* 2010; 30: 73-6.
- 4) 森本紳一郎, 植村晃久, 平光伸也. 心臓サルコイドーシスの診断の手引きの改訂. *呼吸と循環* 2006; 54: 955-61.
- 5) 平賀洋明. サルコイドーシスの臨床. *日サ会誌* 2003; 23: 33-41.
- 6) 加藤靖周, 森本紳一郎. サルコイドーシス心病変の診断と治療. *日サ会誌* 2008; 28: 15-24.
- 7) 加藤靖周, 森本紳一郎. 新しい心臓サルコイドーシス診断の手引きの検証. *日サ会誌* 2009; 29: 74-7.
- 8) Kim JS, Judson MA, Donnino R, et al. Cardiac sarcoidosis. *Am Heart J* 2009; 157: 9-21.
- 9) Mantini N, Williams B Jr, Stewart J, et al. Cardiac sarcoid: a clinician's review on how to approach the patient with cardiac sarcoid. *Clin Cardiol* 2012; 35: 410-5.
- 10) 関 年雅, 矢崎善一. 心サルコイドーシス. *総合臨床* 2010; 59: 1792-7.
- 11) Hamzeh NY, Wamboldt FS, Weinberger HD. Management of cardiac sarcoidosis in the United States. *Chest* 2012; 141: 154-62.
- 12) 土田哲人. 心病変検出のスクリーニング手段: サルコイドーシス確定診断例と未診断例. *日サ会誌* 2012; 32: 60-4.
- 13) 折津 愈. 診断基準と診断の進め方. 安藤正幸, 四元秀毅監修 日本サルコイドーシス／肉芽腫性疾患学会編 サルコイドーシスとその他の肉芽腫性疾患. 克誠堂出版, 東京, 2006; 136-41.
- 14) 石田良雄, 汲田伸一郎, 吉永恵一郎, 他. 心臓サルコイドーシスに対する¹⁸F-FDG PET検査の手引き. *日本心臓核医学会誌* 2012; 15-3: 35-47.
- 15) 吉田幸彦, 森本紳一郎, 平光伸也. 高度房室ブロック症例における心サルコイドーシスの頻度について. *心臓* 1995; 27: 874-80.