サルコイドーシスの心臓病による不整脈や心不全に対する最新治療

諸井雅男

【要旨】

心臓サルコイドーシスには一般にステロイドが有効とされているが、使用に際しては患者個別に活動性炎症、生存心筋、線維化の程度および部位を評価する必要がある。

心不全症例で心筋の線維化が中等度以上ある場合には、ACE阻害薬、ARB、 β 遮断薬、アルドステロン拮抗薬に予後改善効果が期待できる。QOLの改善には利尿薬、血管拡張薬、カテコラミン、PDE阻害薬がある。デバイス治療として、両室ペーシング（CRT）およびヒス束ペーシングが注目されているが、その効果は均一ではなく、個別に判断が求められる。

徐脈性不整脈に対する治療はペースメーカーがある。頻脈性不整脈に用いる薬物には β 遮断薬、アミオダロンがある。薬物抵抗性の場合にはカテーテルによる心筋焼灼術を考慮する。心停止の既往もしくは持続性心室頻拍の既往がある患者、あるいは低左心機能で非持続性心室頻拍がある患者には植込み型除細動器（ICD）の適応がある。

65歳未満であれば心臓移植も治療の1つである。

[日サ会誌 2019; 39: 39-43]

キーワード：免疫抑制療法、炎症細胞、不全心筋細胞、心筋線維化

Up-to-date Therapeutic Strategies for Arrhythmia and Heart Failure in Patients with Cardiac Sarcoidosis

Masao Moroi

Keywords: immunosuppressive therapy, inflammatory cells, failing cardiomyocytes, myocardial fibrosis

はじめに

サルコイドーシスでは心臓病変の存在が予後を左右するとされている。しかし、心臓病変の診断は容易ではなく、治療介入が遅れてしまうことが少なくない。一方で、早期に診断された場合にはステロイド療法が有効であることも知られている^{1,2)}。心臓サルコイドーシスに対する現在の治療は、ステロイド療法を中心とする免疫抑制療法と、合併する心不全と不整脈に対する治療である。ステロイドの作用はグルココルチコイドが細胞内のグルココルチコイド受容体と結合し、核内に入りIL-1などのサイトカインの遺伝子転写を抑制することによる。したがってステロイドはサルコイドーシスの原因療法ではないが、心臓病変がある場合には原則使用する。一方、ステロイドには糖尿病や骨粗鬆症といった副作用があるために、有効性を評価した上で使用することが望ましい。すなわち、心臓に活動性炎症があることを確認してからステロイドを使用する。すでに炎症が沈静化していると判断される患者には投与を新たに開始すべきではない。そのために患者個別に心筋における炎症、生存心筋、線維化の程度と範囲を評価す

べきである。さらに、活動性炎症がサルコイドーシス病変であることをできるだけ確認すべきである。このためには現状では心内膜下心筋生検以外には確実な方法はないが、サルコイドーシス病変が心内膜下にびまん性に存在するとは限らないので検出率は当然低い。また、炎症といってもウイルスによる炎症などでは、ステロイドによってかえって増悪する場合があることも念頭に置かなければならない。心臓における炎症を評価する方法として以前からガリウムシンチグラフィがあるが、感度が低いことが指摘されている。近年は¹⁸F-FDG PETが比較的感度よく、炎症の程度と範囲を評価できるとされているが、FDGはグルコースのアナログで糖代謝を見ているに過ぎない。心臓の場合、炎症細胞以外の正常とされる心筋細胞もFDGを取り込むために、長時間絶食や検査前夜の低炭水化物食により生理的取り込みを抑制する必要があるが、虚血やサルコイドーシス以外の炎症による障害心筋でも糖利用能が亢進していることにも注意しなければならない^{3,4)}。

東邦大学医学部 内科学講座 循環器内科学分野（大橋）

Division of Cardiovascular Medicine (Ohashi), Department of Internal medicine, Faculty of Medicine, Toho University

著者連絡先：諸井雅男（もうい まさお）

〒143-8540 東京都大田区大森西5-21-16

東邦大学医学部 内科学講座 循環器内科学分野（大橋）

E-mail: moroi@med.toho-u.ac.jp

*掲載画像の原図がカラーの場合、HP上ではカラーで閲覧できます。

Figure 1.

心不全症例に対する治療

心筋の線維化が中等度以上ある場合には、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体遮断薬、 β 遮断薬、アルドステロン拮抗薬に予後改善効果が期待できる。QOLの改善には利尿薬、血管拡張薬、カテコラミン、PDE阻害薬がある。低左心機能例では姑息的ではあるがデバイス治療がある。両室ペーシング（CRT）や、より生理的なヒス束ペーシングが注目されているが、線維化の部位によってはその効果は不確定であり、個別に判断が求められる。

実例を示す。症例は64歳の女性で、5年前に完全房室ブロックでペースメーカーが留置されている。3ヵ月前から労作時の息切れ精査のため入院となった。入院時の心電図、胸部レントゲン写真、心エコー図をFigure 1に示す。心電図はペーシング調律であり（設定DDD Aセンス・Vペース）、胸部レントゲン写真では心胸郭比（CTR）59%と心拡大を認める。5年前はCTR 45%であったので5年間で病変の増悪があったことが推察される。心エコー図では心室中隔基部の菲薄化と左室の拡大を認め、左室駆出率は20%と低下していた。 ^{18}F -FDG PET/CTでは両側肺門リンパ節が腫脹し、そこにFDGの集積を認め、左室心筋では心室中隔、心尖部および左室側壁に集積を認めた（Figure 2左）。ガリウムシンチグラフィでも左室心筋への集積を

認めた。冠動脈造影では冠動脈は正常であった。心内膜下心筋生検は患者の承諾が得られず、左室心筋と肺門リンパ節以外には病変は認められなかったが、サルコイドーシスと臨床診断した。この症例の左室心筋の病変の状態を左室血流・脂肪酸代謝SPECT（Figure 2右）の所見を考慮して評価すると、心尖部、前壁はタリウムおよびBMIPP（ β -methyl-P-iodophenyl-pentadecanoic acid）ともに欠損でFDGの取り込みもない（線維化）。下後壁、側壁および中隔はタリウムおよびBMIPPともに取り込みがあり、生存心筋の可能性はある。中隔側壁にはFDGの取り込みがあり、ガリウムの集積もあるので、活動性炎症と障害心筋が混在していると考えられる。以上からプレドニゾロンを30 mg/日から開始し、1ヵ月で5 mg減量後は2週ごとに5 mg減量し現在、5 mg/日である。内服薬はカルベジロール1.25 mg、カンデサルタン2 mg、トラセミド4 mg、アレンドロネート5 mgを服用中である。本例のように閉経後の女性ではステロイド使用に際して骨粗鬆症には十分に注意する必要がある。その後現在まで3年間はDDDペースメーカーから心臓再同期療法（cardiac resynchronization therapy：CRT）にアップグレードしたが、心不全増悪や不整脈での再入院はない。本症例のように重症心機能障害を有する患者では、しばしば心室内伝道障害を合併する。この心室内伝道障害は、左心室の機械的同期性を失わせ

Figure 2.

る。つまり、左室の中隔壁と自由壁の収縮運動の時相がずれてしまい、効率的な収縮ができなくなっている状態である。CRTはそれぞれの壁をペースングすることによって、失われた同期性を回復させる治療法である (Figure 3左)。CRTは心機能の改善だけでなく、運動耐容能や長期予後の改善をきたし、有効であることが複数の臨床試験で報告されている。これまでに行われた試験の多くがNYHA (New York Heart Association) III～IV度を対象とした試験であり、日本循環器学会の慢性心不全治療ガイドライン (2010年改訂版) では、CRTの適応は最適の薬物治療でもNYHA III度または一時的にIV度の慢性心不全を呈し、LVEF 35%以下、QRS幅120 msec以上で、洞調律を有する場合である (Class I；ランダム化比較試験で優位性が示されている)。最適の薬物治療でもNYHA III度または一時的にIV度の慢性心不全を呈し、LVEF 35%以下で、ペースメーカーが植え込まれ、高頻度に心室ペースングに依存する場合はClass II a (ランダム割付を伴わない同時コントロールを伴うコホート研究により優位性が示されている) の適応となっている。QRS幅の延長で非同期収縮を評価するが、機械的同期不全の程度と一致しないこともある。non-responderを見分ける信頼性の高い評価方法はまだ見つかっていない。non-responderの他の要因としては、左室ペースングリードを至適部位に留置困難な場合や留置部位の心筋が癒着化している場合などがある。心臓サルコイドーシスでは、ペースング留置部位である心室中隔および左室側壁の心筋性状を画像で評価することは重要である。この点では本症例は、画像の評価から心室中隔および左室側壁は癒着線維化ではないので、ただちにnon-

responderとは判断されなかったためにCRTにアップグレードした。最近のCRTでは心房-心室の伝導を同期させる方法として心房刺激による正常刺激伝導路を介した心室への興奮と両心室ペースングによる心室への刺激を融合させる技術を搭載したCRTが使用される (Figure 3右)。

不整脈に対する治療

不整脈に対する治療には徐脈性不整脈に対するものと頻脈性不整脈に対するものがある。徐脈性不整脈に対する治療はペースメーカーが主体である。最近のペースメーカーは自己心拍温存型で、より生理的なヒス束ペースングが行われるようになっている (Figure 4)。心臓サルコイドーシスで高度房室ブロックをきたしていても、確定診断されて免疫抑制療法を併用した上で、ヒス束ペースング部位より下位に病変が及ばなければ可能な症例はあると思われる。心室性の頻脈性不整脈の薬物療法には β 遮断薬、アミオダロンがある。心室頻拍は心臓サルコイドーシスの初発症状として房室ブロックの次に多く、約23%に出現する。より広範囲な癒着のある患者、左心機能の低下している患者で心室頻拍の合併が多く、突然死の原因になりうる。心室頻拍の機序としてもっとも多いものは、心筋細胞間の線維化で生じる遅延伝導が原因となるリエントリーである。加えてtriggered activity (撃発活動)、異常自動能も報告されている。サルコイドーシスに合併する心室頻拍は、非乾酪性肉芽腫と周囲の線維組織に関連するため、術前に心臓MRI遅延造影を用いて基質を同定することは有用である。また、3Dマッピングシステムを用いて不整脈

Fusion(融合波形)によるCRTのAV delayの調節

Figure 3.

Figure 4. ヒス束ペーシング

基質を同定することも有用である。瘢痕は左室壁のあらゆる部位で認められ、進行した病態では心室瘤を形成する。右室の瘢痕は広範囲で、左室の瘢痕は斑状であることが多い⁵⁾。3割程度の患者では心外膜側に瘢痕があり、心外膜アブレーションを要する。心臓サルコイドシスにおいて、心室頻拍の発作がステロイド、抗不整脈薬によってもコントロールできない場合、薬剤を服用できない場合、あるいは発作が頻回に生じるストーム状態にある場合はアブレーションの適応となる。triggered activity, 異常自動能による心室頻拍はステロイド治療でコントロールされる

こともあるが、リエントリーではステロイドパルス療法でも無効なことがある。心停止の既往もしくは持続性心室頻拍の既往がある患者、あるいは低左心機能で非持続性心室頻拍がある患者には植込み型除細動器 (ICD) が勧められる (Class I)。

おわりに

心臓サルコイドシスではステロイド使用には可能な限り (特に臨床診断群)、活動性炎症の証明を試みるべきである。さらに心筋の状態 (瘢痕・線維化、障害心筋であ

Figure 5.

るがviableかどうか)をできる限り評価することが重要である。不整脈・心不全ではデバイス治療が登場してきているが、病勢を抑えるわけではないので、免疫抑制療法を基本として、病態の悪化とともに適応を考慮する (Figure 5)。進行した状態で循環器内科を受診することが多いが、線維化が進んだ状態では移植以外には治療効果は少ない。心移植は現在の日本では容易ではない。サルコイドーシスの病因・病態は現在はまだ明らかとなっていない。病因、病態が解明され、それに基づいた早期の治療介入が望まれる。

引用文献

- 1) Yazaki Y, Isobe M, Hiroe M, et al: Central Japan Heart Study Group. Prognostic determinants of long-term survival in Japanese patients with cardiac sarcoidosis treated with prednisone. *Am J Cardiol.* 2001; 88: 1006-10.
- 2) Chiu CZ, Nakatani S, Zhang G, et al. Prevention of left ventricular remodeling by long-term corticosteroid therapy in patients with cardiac sarcoidosis. *Am J Cardiol.* 2005; 95: 143-6.
- 3) Tung R, Bauer B, Schelbert H, et al. Incidence of abnormal positron emission tomography in patients with unexplained cardiomyopathy and ventricular arrhythmias: The potential role of occult inflammation in arrhythmogenesis. *Heart Rhythm.* 2015; 12: 2488-98.
- 4) Berry JJ, Baker JA, Pieper KS, et al. The effect of metabolic milieu on cardiac PET imaging using fluorine-18-deoxyglucose and nitrogen-13-ammonia in normal volunteers. *J Nucl Med.* 1991; 32: 1518-25.
- 5) Kumar S, Barbhaiya C, Nagashima K, et al. Ventricular tachycardia in cardiac sarcoidosis: characterization of ventricular substrate and outcomes of catheter ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015; 8: 87-93.