

この患者をどう診断するか

難治する頬部紅斑を主訴に来院し心電図で完全右脚ブロックと心房細動を認めた症例

日本医科大学武蔵小杉病院 内科 阿部純子
日本医科大学武蔵小杉病院 内科部長 宗像一雄

<症例> 70歳代前半
<主訴> 頬部紅斑、労作時の動悸・胸部不快感
<既往歴> 特記すべきことなし。アレルギー歴なし、飲酒・喫煙歴なし。
<家族歴> 特記すべきことなし。
<現病歴> 来院1年前より労作時に動悸、胸部不快感を自覚。この頃より顔面両頬部に紅斑が出現し、近医で外用薬の処方を受けていたが改善しないため当院皮膚科を受診。紅斑の皮膚生検を施行し皮膚サルコイドーシスと診断とされた。また、心電図記録で右脚ブロックと心房細動が認められたため、内科を紹介受診となった。
<現症> 身長140cm、体重50kg、血圧118/66mmHg、脈拍整、貧血・黄疸なし、顔面頬部中心に紅斑あり、表在リンパ節腫脹なし、心音整・心雑音聴取なし、呼吸音異常なし、腹部異常所見なし、末梢浮腫なし
<ツベルクリン反応> 強陽性(25mm×45mm、硬結あり)

<眼底検査> 特記すべき所見なし
<血液生化学検査> WBC 4420/μL (Neu 46%、Lym 40%、Mono 0.3%、Eos 0.2%) RBC 429万/μL、Hb 11.4g/dL、Ht 36.5%、plt 23.9万/μL、GOT 18IU/L、GPT 13IU/L、LDH 186IU/L、CK 157IU/L、γGTP 15IU/L、ALP 183IU/L、TBil 0.29mg/dL、TCho 205mg/dL、BUN 10.6mg/dL、Cre 0.35mg/dL、TP 7.3mg/dL、Alb 4.3mg/dL、Na 143mEq/L、K 3.6mEq/L、Cl 104mEq/L、Ca 9.5mg/dL、Glu 89mg/dL、CRP 0.7mg/dL、ESR 20mm/60分、蛋白分画(α₁ 3%、α₂ 9%、β 9%、γ 20%)可溶性IL 2R 947U/mL、リゾチーミン 8.2μg/mL、ACE 14.8IU/L、BNP 53.6pg/mL、TSH 1.3μU/mL、fT₃ 2.8pg/mL、fT₄ 1.0ng/dL
<胸部単純X線> 心胸郭比50%、肺野・縦隔異常なし(図)
<安静時心電図> 洞調律、完全右脚ブロック、正常軸(図)

<Holter 心電図> 心房細動(最大心拍156回/分)(図) 心室性期外収縮194発(単発・多源性)の記録あり

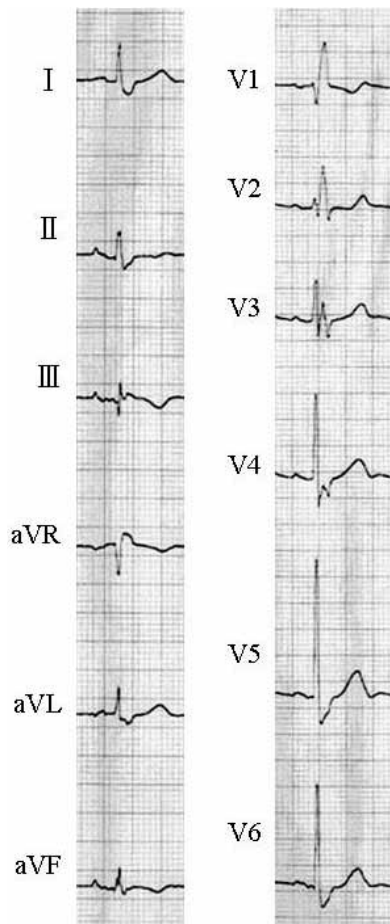
<心臓超音波検査> EF48%、びまん性に左室壁運動は低下しており左室心基部は肥厚し輝度が高い(図) 弁逆流・狭窄はなし

<問題> 考えられる疾患は何か。また、本症例に対する投薬の選択をどうするか。

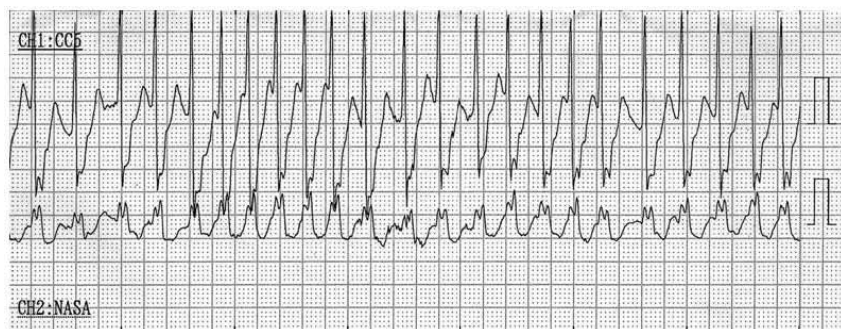
①胸部単純X線



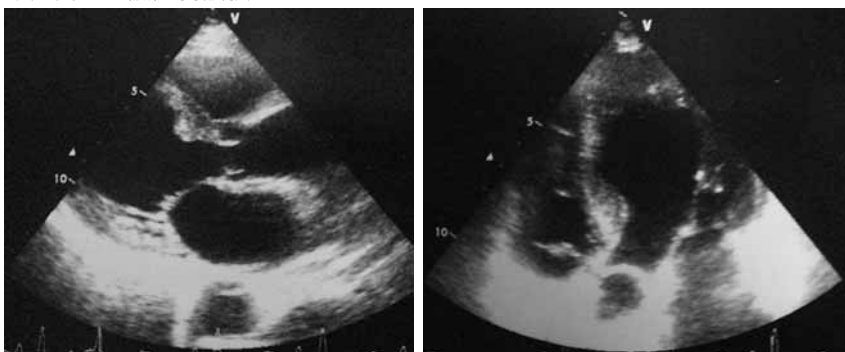
②安静時12誘導心電図



③ Holter 心電図



④ 経胸壁心臓超音波検査



心サルコイドーシス

日本医科大学武蔵小杉病院 内科 阿部純子
日本医科大学武蔵小杉病院 内科部長 宗像一雄

<解説> 本症例は心臓カテーテル検査、核医学検査を追加した。カテーテル検査で冠動脈に有意狭窄はなく、左室壁運動のびまん性低下と心駆出低下を認め、核医学検査（心筋シンチグラフィ）では局所に欠損を認めた（Gallium シンチグラフィで心臓・縦隔に有意な取り込みは認めず）。①皮膚サルコイドーシスの存在、②心内伝導障害（完全右脚ブロック）の存在、③心臓超音波検査で左室壁運動異常および局所的な肥厚（心基部）の指摘、④心筋シンチグラフィで局所欠損像、⑤カテーテル検査で左室の壁運動異常と心駆出率の低下、以上の所見が本症例での有意所見である。心臓サルコイドーシス診断基準（表①）に従い、心サルコイドーシスの診断となる。

サルコイドーシスは原因不明の多臓器性非乾酪性類上皮細胞性肉芽腫疾患である。サルコイドーシス自体の致死率は低いが、心病変を併発した場合その予後は著明に低下する。全サルコイ

ドーシス死亡症例の85%に心病変を合併する。高度房室ブロックなどの刺激伝導障害に伴う失神発作、心室頻拍などの不整脈に伴う動悸発作などを主訴に受診し、心サルコイドーシスの診断起点となることが多い。病理学的には、肉芽腫は左室自由壁、次いで中隔に多いとされる（図②）。病変の部位・広がりにより、完全房室ブロック・心室性不整脈などの伝導障害、弁膜疾患・心不全など心機能障害など、多彩な症状を呈する。

心サルコイドーシスの診断に血清ACE活性およびリゾチーム値の上昇が診断に有用であるとされるが、すでにACE阻害薬を服用している症例では判断は不十分であるため必須ではない（本症例もACE、リゾチームの有意上昇はなかった）。心病変合併サルコイドーシス症例では縦隔リンパ節の腫脹が認められることから（剖検報告80%）、胸部X線・CTで縦隔リンパ節腫脹の有無を確認することは有用

①心臓サルコイドーシスの診断の手引き

(1) 組織診断群

心内膜心筋生検あるいは手術によって心筋内に乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫が病理組織学的に認められる場合。

(2) 臨床診断群

心臓以外の臓器で病理組織学的にサルコイドーシスと診断しえた症例に項目(a)と項目(b)~(e)の1項以上を認める場合。

(a)心電図ないし、ホルター心電図で右脚ブロック、左軸偏位、房室ブロック、心室頻拍、心室性期外収縮(*Lown 2度以上)、異常Q波、ST-T変化のいずれかが認められる。

(b)心エコー図にて左室壁運動異常、局所的な壁菲薄化あるいは肥厚、左室腔拡大が認められる。

(c)²⁰¹Tl-Cl シンチグラムで灌流欠損、あるいは⁶⁷Ga-citrate シンチグラムや^{99m}Tc-PYP シンチグラムでの異常集積など心臓核医学検査に異常が認められる。

(d)心臓カテーテル検査における心内圧異常、心拍出量低下、左室造影における壁運動異常や駆出率低下が認められる。

(e)心内膜心筋生検で非特異的病変ではあるが、有意な中等度以上の間質線維化や細胞浸潤などの病理組織所見が認められる。

付記1. 完全房室ブロック、心室頻拍、経過観察中に出現してきた右脚ブロックや心室性期外収縮(*Lown 2度以上)は特に頻度の高い心電図変化であり、(b)~(e)を認めなくても心臓サルコイドーシスを考えて対処してよい。

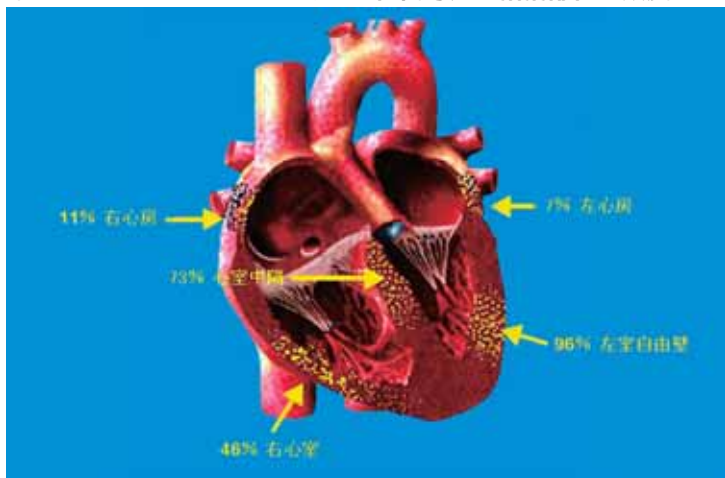
2. 虚血性心疾患と鑑別が必要な場合は、冠状動脈造影を施行する。

3. 副腎皮質ホルモン投与によって上記所見の改善をみた場合は心臓サルコイドーシスの可能性が高くなる。

であるとする。サルコイドーシスの50%以上の症例で心合併病変が報告されているため臨床症状の有無にかかわらず心電図チェックは必須である。また、Holter 心電図も不整脈検出のスクリーニングとして有用であろう（感度67%、特異度62%）。核医学検査としては²⁰¹Thallium シンチグラフィーや⁶⁷Gallium シンチグラフィーが有用であることは既知であるが、近年、MRI（T2強調、Ga 造影）が早期で心病変合併の有無を診断する有用な検査であると報告されている。本症例においても、MRI で左室前壁および下壁に造影効果を認め、Gallium シンチグラフィーでは指摘しえなかった肉芽腫性

病変の存在を指摘できた。また、肉芽腫は治療経過とともに造影効果がなくなることも報告されており、診断のみならず治療効果および経過を評価する上で非侵襲的な有用な検査であるといえよう。18F-FDG PET の有用性も報告されている。治療は、一般には、corticosteroid（Prednisolone）投与が主となる（表③）。日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会「サルコイドーシス治療に関する見解2003」によれば、①房室ブロック、②心室頻拍などの重症心室不整脈、③局所壁運動異常あるいは心ポンプ機能の低下、のいずれかが認められた場合はステロイド全身投与が適応である。これに関す

②心サルコイドーシスにおける心内肉芽腫の指摘部位と頻度



文献1)より引用改変

③心臓サルコイドーシスの治療ガイドライン

サルコイドーシスの死因の3分の2以上は、本症の心病変（心臓サルコイドーシス）による。特に早期の心病変にはステロイド剤が有効である。したがって、心臓サルコイドーシスの診断がなされ、以下のいずれかが認められ、活動性が高いと判断された場合には、ステロイド治療の適応となる。

I. 適応

- 1) 房室ブロック^{注1)}
- 2) 心室頻拍などの重症心室不整脈^{注2)}
- 3) 局所壁運動異常あるいは心ポンプ機能の低下^{注3)}

注1) 高度房室ブロックおよび完全房室ブロックでは、ステロイド剤を投与するとともに、体内式ペースメーカーの植え込みを考慮する。

注2) 心室期外収縮、心室頻拍がステロイド治療によって全て消失することは稀であり、抗不整脈薬の併用を試みる。これらの治療にもかかわらず、持続性の心室頻拍などが認められる場合は、カテーテルアブレーションや植え込み型除細動器の適応となる。

注3) β 遮断薬は、心不全や伝導障害を悪化させることがあるので注意を要する。

II. 投与方法

- 1) 初回投与量：1日量プレドニゾン換算で30mg 毎日投与または相当量の隔日投与。
- 2) 初回投与期間：4週間。
- 3) 減量：2～4週間毎に、1日量プレドニゾン換算で5mg/日 毎日あるいは相当量を隔日に減量。
- 4) 維持量：1日量プレドニゾン換算で5～10mg 毎日投与または相当量の隔日投与。
- 5) 維持量の投与期間：いずれ中止にすることが望ましいが、他臓器と異なり中止は難しい場合が多い^{注1)}。
- 6) 再燃：初回投与量を投与する。
注1) ステロイド剤の重大な副作用で継続投与が困難な場合には、メソトレキサート5～7.5mg/週の経口投与も試みられている。しかし心病変に対する本剤の使用経験は少なく、その有用性も十分には明らかにされていない。

III. 効能

- 1) 房室ブロックでは、伝導障害が改善し正常化する例もみられる。
- 2) 収縮能は改善するまでには至らないが、心収縮はそれ以上悪化しない例が多い。
(ステロイド治療を行わない場合は、一般的に収縮能は次第に悪化する。)

IV. 注意事項

- 1) ステロイド剤の一般的な副作用。
- 2) 投与後、心室頻拍が出現あるいは悪化する例が存在する。
- 3) 投与後、心室瘤を形成する例が存在する。
(付) 心臓サルコイドーシスのステロイド治療の有用性については、二重盲検比較試験で確認されているわけではなく、その意味ではevidenceはない。サルコイドーシスでは、心病変の存在は予後を左右する要因と考えられているが、他臓器と同じく自然寛解する例が存在する可能性も否定できない。

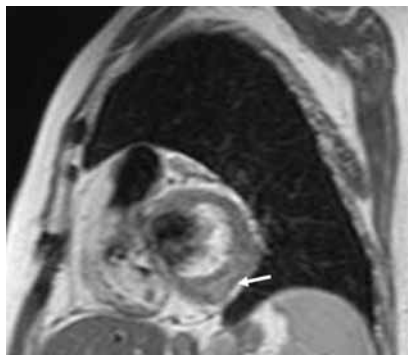
る二重盲検試験はなく、はっきりとした投与指針がないのが現状であるが、有用性が多数報告されている。また、病初期 (EF > 50%) からステロイド投与を開始することにより、心室のリモデリング抑制・逆リモデリング効果と予後改善が期待されるとされている。不整脈はステロイド治療では出現抑制は困難であるため、心室性不整脈などの諸不整脈に対しては抗不整脈薬の併用が必要である。症例によっては、除細動器埋め込みも検討される。本症例は、心機能低下が軽度であり心室性不整脈は認めていなかったが、MRIで心室に肉芽腫が明らかであったため、予後を考慮し Prednisolone 投与を開始した。心房細動に対しては amiodarone (Ancaron) を併用投与した。Prednisolone 投与8カ月後のフォロ

ー MRI では肉芽腫は消失 (図④) し、心臓超音波検査では EF56% と心機能の改善も認められており、Prednisolone の投与は有用であったと考える。また、心房細動・心室性不整脈の出現もなく、経過は良好である。

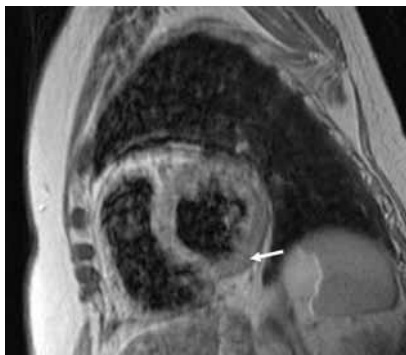
文献

- 1) Bargout, R., Kelly, RF. : Sarcoid heart disease : clinical course and treatment (Review article). International Journal of Cardiology, 97, 173 ~ 182(2004)
- 2) Doughan, AR., Williams, BR. : Cardiac sarcoidosis (Review). Heart, 92, 282 ~ 288(2006)
- 3) Chiu, CZ., et al. : Prevention of left ventricular remodeling by long-term corticosteroid therapy in patients with cardiac sarcoidosis. Am. J. Cardiol., 95, 143 ~ 146(2005)

④ (a) Prednisolone 投与前



④ (b) Prednisolone 投与後



MRI Ga 遅延造影画像を示す。(a) 左室に高信号の造影効果 (肉芽腫性病変) (矢印) を認めるが、(b) Prednisolone 投与8カ月後には消失している。

- 4) Shimada, T., et al. : Dagnosis of cardiac sarcoidosis and evaluation of the effects of steroid therapy by gadoloum-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging. *Am. J. Med.*, 110, 520 ~ 527(2001)
- 5) Fuse, K., et al. : Levels of serum interleukin-10 reflect disease activity in patients with cardiac sarcoidosis. *Jpn. Circ. J.*, 64, 755 ~ 759(2000)
- 6) 日本サルコイドーシス / 肉芽腫性疾患学会ら : サルコイドーシス治療に関する見解 - 2003、日サ会誌、23 (1) 105 ~ 115 (2003)
- 7) 心臓サルコイドーシス診断の手引き・1992年平成4年度研究報告書
- 8) Vignaux, O. : Cardiomyopathies. *J. Radiol.*, 85, 611 ~ 613(2004)
- 9) Vignaux, O. : Cardiac Sarcoidosis : Spectrum of MRI Features. *Am. J. Roentgenol.*, 184, 249 ~ 254(2005)
- 10) Edelman, RR MD. : Contrast-enhanced MR imaging of the heart'overview of the literature. *Radiology*, 232(3), 653 ~ 668 (2004)
- 11) Gottlieb, I., et al. : Magnetic resonance imaging in the evaluation of non-ischemic cardiomyopathies : Current applications and future perspectives. *Heart Fail. Rev.*, 11, 313 ~ 323(2006)
- 12) Vignaux, O., et al. : Detection of myocardial involvement in patients with sarcoidosis applying T2-weighted, contrast-enhanced, and cine magnetic resonance imaging : initial results of a prospective study. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 26(5), 762 ~ 767(2002)
- 13) Vignaux, O., et al. : Clinical significance of myocardial magnetic resonance abnormalities in patients with sarcoidosis : a 1-year follow-up study. *Chest*, 122, 1895 ~ 1901(2002)
- 14) Shimada, T MD., et al. : Diagnosis of cardiac sarcoidosis and evaluation of the effects of steroid therapy by gadolinium-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging. *The American Journal of Medicine*, 110(7), 520 ~ 527(2001)