

原 著 (第6回若手奨励賞受賞論文)

心サルコイドーシス診断の手引きにおける各種診断モダリティーの検討

原 知也¹⁾, 岩瀬 俊²⁾, 高島 啓²⁾, 山崎 宙²⁾, 小笠原 梢²⁾,
坂東 左知子²⁾, 伊勢 孝之²⁾, 仁木 敏之²⁾, 楠瀬 賢也²⁾, 上田 由佳^{1,2)},
富田 紀子²⁾, 山口 浩司²⁾, 竹谷 善雄²⁾, 山田 博胤²⁾, 添木 武²⁾,
若槻 哲三²⁾, 赤池 雅史³⁾, 能勢 隼人⁴⁾, 高尾 正一郎⁴⁾, 大塚 秀樹⁴⁾,
原田 雅史⁴⁾, 西岡 安彦⁵⁾, 佐田 政隆^{1,2)}

¹⁾徳島大学病院卒後臨床研修センター

²⁾同 循環器内科

³⁾徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部医療教育学講座医療教育学分野

⁴⁾徳島大学病院放射線科

⁵⁾同 呼吸器内科

(平成23年11月20日受付) (平成23年11月31日受理)

背 景

サルコイドーシスは全身諸臓器に非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を形成する原因不明の疾患である¹⁾。サルコイドーシスにおける心病変の頻度は、欧米では20~27%、日本では58%と報告されている。心サルコイドーシス症例の後方視的な解析では、無治療例の5年生存率は約10%程度と不良であり²⁾、心サルコイドーシス症例の予後改善には、早期の治療介入を行うことが必要と考えられている³⁾。しかし心サルコイドーシスの病像は多様性に富んでおりしばしば診断に難渋する。現在、心サルコイドーシスの診断は、日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会による2006年改訂の診断の手引き(表1)が汎用されている⁴⁾。本診断の手引きでは各種診断モダリティーを用いた検討が必要だが、的確に診断し、矛盾を改善するための各種モダリティーの組み合わせは未だに不明である⁵⁾。

目 的

心サルコイドーシスを的確に診断するための、各種モダリティーの組み合わせを明らかにすることを目的とした。

方 法

徳島大学病院循環器内科において2006年改訂の診断の手引きに基づいて心サルコイドーシスと診断した13症例(2006年12月~2010年11月)を対象として、①診断の手引きにおける主徴候、副徴候の陽性率、②各種主徴候、副徴候の関連性に関して解析した。

結 果

対象とした13症例の背景を表2に示す。平均年齢は65.5±5.4歳、13症例中、女性が12例を占めていた。心症状は13症例中10症例(76.9%)において認められ、主な心症状は動悸および呼吸苦であった。

診断の手引きの主徴候・副徴候の陽性率を図1に示す。主徴候においては心エコー図における心室中隔基部の菲薄化が69.2%と比較的高値を示す一方で、他の主徴候の陽性率は50%未満に留まっていた。副徴候に関しては、心電図異常や心エコー図異常が76.9%、84.6%と比較的高い陽性率を示し、ガドリニウム遅延造影心臓MRI(Gd-CMR)における遅延造影(LGE)陽性率は100%と特に高い陽性率を認めた。一方、心筋生検の陽性率は25.0%と低値であった。

表1. 心サルコイドーシスの診断の手引き (文献⁴⁾より引用)

下記に示す心臓所見を主徴候と副徴候に分け以下1), 2) のいずれかを満たしかつ表1の全身反応を示す検査所見のうちの1項目以上を満たす場合をいう。

心臓病変を強く示唆する臨床所見

- 1) 主徴候4項目中2項目以上が陽性的場合
- 2) 主徴候4項目中1項目が陽性で、副徴候2項目以上が陽性的場合

(1) 主徴候:

- (a) 高度房室ブロック
- (b) 心室中隔基部の非薄化
- (c) Gallium-67 citrate シンチグラフィ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 (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

- 3) 除外診断: 巨細胞性心筋炎を除外する。

付記:

- 1) 虚血性心疾患と鑑別が必要な場合は、冠動脈造影を施行する。
- 2) 心臓以外の臓器でサルコイドーシスと診断後、数年を経て心病変が明らかになる場合がある。そのため定期的に心電図, 心エコー検査を行い経過を観察する必要がある。
- 3) Fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET における心臓への異常集積は、診断上有用な所見である。
- 4) 完全房室ブロックのみで副徴候が認められない症例が存在する。
- 5) 心膜炎 (心電図における ST 上昇や心嚢液貯留) で発症する症例が存在する。
- 6) 乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫が、心筋生検で観察される症例は必ずしも多くない。

13症例において、診断の手引きの各項目うち、任意の2項目を評価した際、少なくともいずれか一方で陽性所

見を得る確率を図2に示す。また同様に、任意の2項目を評価した際、2項目ともに陽性所見を得る確率を図3に示す。今回対象とした13症例において、ガドリニウム遅延造影心臓 MRI を施行した9症例では、全例とも遅延造影 (LGE) を認め、陽性率は100%であった。13症例中4症例は、高度房室ブロック等による緊急ペースメーカー挿入症例など、致死的不整脈により心臓 MRI での評価が未施行であったが、その4例全例とも心エコー図異常を指摘できた。即ち、解析した13症例全例において、心エコー図検査での異常所見と遅延造影 (LGE) のいずれか、あるいは両方が陽性であった。

表2. 患者背景

男性/女性	1 / 12	
平均年齢 (歳)	65.5±5.4	(48~81)
心症状	10 (76.9%)	
BHL	7 (53.8%)	
肺野病変	9 (69.2%)	
眼病変	4 (30.8%)	
皮膚病変	2 (15.4%)	
筋病変	3 (23.1%)	
ACE (IU/L)	26.4±5.0	(12.5~40.5)
BNP (pg/ml)	349.4±423.7	(31.5~2851.4)
LVEF (%)	54.9±9.4	(22.7~87.7)

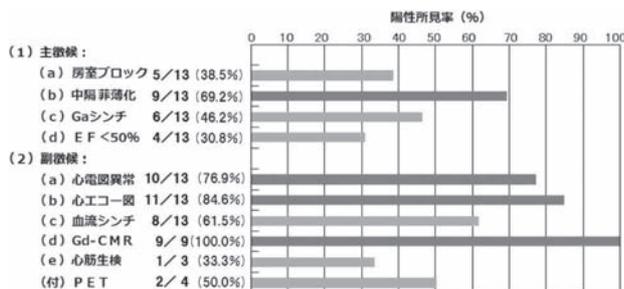


図1. 主徴候・副徴候の陽性率

主徴候	主徴候			副徴候			付記		AV block 中隔非薄化 Gaシンチ EF < 50 % ECG異常 心エコー	副徴候 心筋生検 PET	付記
	AV block	中隔非薄化	Gaシンチ	ECG異常	心エコー	血流シンチ	Gd-CMR	心筋生検			
	92.3	61.5	61.5	92.3	84.6	75.0	100.0	33.3	75.0		
		84.6	69.2	76.9	100.0	83.3	100.0	100.0	100.0		
			69.2	84.6	92.3	75.0	100.0	33.3	75.0		
				76.9	84.6	75.0	100.0	100.0	50.0		
					100.0	91.7	100.0	100.0	75.0		
						91.7	100.0	100.0	100.0		
							100.0	66.7	100.0		
								100.0	100.0		
								--	--		

診断の手引きのうち、任意の2項目を施行した際、少なくともいずれか一方で陽性所見を得る確率

いずれか陽性となる頻度 (either positive)

図2. 各2項目いずれかが陽性となる頻度

主徴候	AV block																			
	中隔非薄化	15.4																		
	⁶⁷ Ga シンチ	23.1	30.8																	
	EF<50%	7.7	30.8	7.7																
副徴候	ECG異常	23.1	69.2	38.5	30.8															
	心エコー	38.5	53.8	38.5	30.8	61.5														
	血流シンチ	25.0	50.0	41.7	25.0	50.0	58.3													
	Gd-CMR	22.2	67.0	44.4	22.2	77.8	77.8	66.7												
	心筋生検	0.0	33.3	0.0	33.3	33.3	33.3	33.3	50.0											
	PET	25.0	0.0	25.0	0.0	25.0	50.0	0.0	50.0	0.0										
付記	AV block	中隔非薄化	⁶⁷ Ga シンチ	EF<50%	ECG異常	心エコー	血流シンチ	Gd-CMR	心筋生検	PET										

診断の手引きのうち、任意の2項目を施行した際、2項目ともに陽性所見を得る確率

ともに陽性となる頻度 (double positive)

図3. 各2項目両方陽性となる頻度

考 察

今回対象とした13症例において、心サルコイドーシス診断の手引きの各診断モダリティの中で、比較的陽性率の高い検査は、ガドリニウム遅延造影心臓 MRI 検査、心エコー図、心電図検査であった。

心サルコイドーシスはサルコイドーシス症例の予後に大きな影響を及ぼすが、各種画像検査が発達した現在においても確定診断が難しい。診断が難しい理由の一つとして心サルコイドーシスの病理学的特異性が挙げられる。心サルコイドーシスの病理所見は他臓器と同様に類上皮細胞肉芽腫の形成にリンパ球浸潤が加わり、局所に炎症反応および強い線維化を呈する。一方、剖検例での検討では心筋内の肉芽腫の分布は斑状、不均一であり心室中隔、左室自由壁の心外膜側に好発するなど特異な分布を示すことが報告されている。今までの病理学的検討を踏まえると、局所で類上皮細胞肉芽腫の形成に伴う炎症反応が惹起され心筋傷害をきたし、その後炎症反応の消退に引き続き線維化をきたすプロセスが繰り返される中で心電図異常や心エコー図での局所壁運動異常、心室中隔基部の菲薄化が出現し、更に進行すると左室収縮不全が出現すると推察される。しかし心サルコイドーシスの進展過程は未だ不明であり、各種検査所見と心サルコイドーシスの進行度との関係は今後検討する必要がある。

Gd-CMRにおいて炎症などによる心筋細胞膜の透過性亢進および局所の線維化などによりLGEを認め、その空間分解能は核医学検査よりも高いと報告されている。従ってLGEは心サルコイドーシスにおける炎症や線維化などの病理学的変化を鋭敏に検出することにより、比較的早期から心機能が低下した進行例までの心サルコイ

ドーシスにおける心筋傷害を正確に評価しうる⁵⁾。実際、今までの報告において心サルコイドーシスの診断における心電図、心エコー図の感度・特異度は低いのに対して、Gd-CMRは高い感度・特異度が報告されている⁵⁾(表3)。しかしながら、サルコイドーシス症例全例に対してGd-CMRを実施することの妥当性は確立されておらず、現時点では容易に実施が可能であり生命予後の予測においても有効性が報告されている心エコー図とGd-CMRの組み合わせが診断能の向上に結びつく^{2,6)}と考える。

心サルコイドーシスの予後を改善させるためには、早期の診断および経年的な経過観察が重要である。2006年改訂の診断の手引きでは、特異度は高いが検出感度が低い⁶⁷Ga-citrate シンチグラムでの心臓への異常集積が主徴候の一つとして取り上げられている。しかし早期に薬物治療を開始するためには、診断能の向上が必須であり、心筋傷害を高い感度、特異度で検出できるGd-CMRを主徴候で採用することが望ましいと考える。

表3. 心サルコイドーシス診断モダリティの感度・特異度 (文献⁵⁾より引用)

診断モダリティ	感度	特異度
心電図	低	低
心エコー図	低～中	低
²⁰¹ Tl または ^{99m} Tc シンチ	中	中
⁶⁷ Ga シンチ	低	高
¹⁸ F-FDG PET	高	中～高
心臓 MRI	中～高	高

結 語

心サルコイドーシスの診断においては、経過観察における利便性に優れた心エコー図、および感度・特異度に優れた心臓 MRI の組み合わせが、診断能を向上しうると考えられた。

文 献

- 1) Kim, J. S., Judson, M. A., Donnino, R., Gold, M., *et al.* : Am. Heart J., 157 : 9, 2009
- 2) Yazaki, Y., Isobe, M., Hiroe, M., Morimoto, S., *et al.* : Am. J. Cardiol., 88 : 1006-1010, 2001
- 3) 矢崎善一：医学のあゆみ, 221 : 245, 2007
- 4) 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会誌, 27 : 89-102, 2007
- 5) Smedema, J. P., Snoep, G., van, Kroonenburgh, M. P.

G., van, Geuns, R. J., *et al.* : J. Am. Coll. Cardiol., 45 :
1683, 2005

6) Habersberger, J., Manins, V., Taylor, A. J. : Int. J. Med.,
38 : 270-277, 2008

Validation of diagnostic tests for diagnosing cardiac sarcoidosis

Tomoya Hara¹⁾, Takashi Iwase²⁾, Hirotsugu Yamada²⁾, Masashi Akaike³⁾, Akira Takashima²⁾, Hiromu Yamasaki²⁾, Kozue Ogasawara²⁾, Sachiko Bando²⁾, Takayuki Ise²⁾, Toshiyuki Niki²⁾, Hayato Nose⁴⁾, Yuka Sumitomo-Ueda^{1,2)}, Noriko Tomita²⁾, Koji Yamaguchi²⁾, Yoshio Taketani²⁾, Takeshi Soeki²⁾, Tetsuzo Wakatsuki²⁾, Shoichiro Takao⁵⁾, Hideki Otsuka⁶⁾, Masashi Harada⁴⁾, Yasuhiko Nishioka⁷⁾, Masataka Sata^{1,2)}

¹⁾Center for Post-graduate Medical Education Hospital, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

²⁾Department of Cardiovascular Medicine, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

³⁾Department of Medical Education, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

⁴⁾Department of Radiology, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

⁵⁾Department of Radiologic Science and Technology, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

⁶⁾Department of Medical Imaging, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

⁷⁾Department of Respiratory Medicine and Rheumatology, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

Background : Sarcoidosis is a multiple organ granulomatous disease of undefined cause. Although cardiac involvement often leads to adverse outcomes in patients with sarcoidosis, diagnosis of cardiac sarcoidosis (CS) remains difficult due to the lack of sensitive diagnostic tests.

Purpose : To determine an appropriate combination of diagnostic tests for detecting CS.

Method and Results : Thirteen patients were diagnosed with CS from December 2006 to November 2010 by the use of 2006 revised guidelines for diagnosing CS of the Japanese Society of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. Positive rate of each major or minor criterion in the guidelines was examined. We also evaluated positive rate of each diagnostic test. In the major criteria, basal thinning of the ventricular septum showed a high positive rate of 71.4%, although the others were less than 50%. In the minor criteria, positive rates of abnormal electrocardiogram findings and abnormal echocardiogram were 76.9% and 84.6%, respectively. Late gadolinium enhancement (LGE) of the myocardium on cardiac MRI scanning (CMR) showed a positive rate of 100%; however, CMR was not performed in four patients due to life-threatening arrhythmia. All 13 patients showed abnormal findings at least in either echocardiogram or LGE on CMR.

Conclusion : Echocardiography is a convenient diagnostic test for detecting CS. The combination of cardiac MRI and echocardiography may improve diagnostic sensitivity.

Key words : cardiac sarcoidosis, cardiac magnetic resonance imaging, late gadolinium enhancement