

メトトレキサート療法をこころみた心臓サルコイドーシスの4症例

加藤靖周 森本紳一郎 植村晃久 久保奈津子 大槻真嗣 加藤 茂
杉浦厚司 宮城島賢二 平光伸也 菱田 仁

【要旨】

副腎皮質ステロイド剤による重大な副作用のために、メトトレキサート療法への変更を行った心臓サルコイドーシスの4例について、本剤の有用性を検討した。メトトレキサートによる副作用で再生不良性貧血が1例、肝機能障害が2例で生じた。再生不良性貧血については、本剤を中止し顆粒球コロニー形成刺激因子 (G-CSF; granulocyte-colony stimulating factor) filgrastim を用いたところ、速やかに改善した。肝障害の2例については本剤を減量せざるを得なかった。残り1例については、明らかな副作用は生じなかったものの、本剤への変更によりサルコイドーシスの活動性が再燃し、再び副腎皮質ステロイド剤に変更せざるを得なかった。心臓サルコイドーシスにおけるメトトレキサート療法の経験の蓄積が待たれるところであるが、少なくとも、今回経験した4例のうち3例に関して、本治療は有用とは言えなかった。

[日サ会誌 2003;23:83-86]

キーワード：心臓サルコイドーシス、メトトレキサート

Four Cases of Cardiac Sarcoidosis Treated with Methotrexate

Yasuchika Kato, Shin-ichiro Morimoto, Akihisa Uemura, Natsuko Kubo, Masatsugu Ohtsuki, Shigeru Kato, Atsushi Sugiura, Kenji Miyagishima, Shinya Hiramitsu, Hitoshi Hishida

【ABSTRACT】

Because of the marked side effects associated with corticosteroid use, a switch was made to methotrexate therapy in 4 patients with cardiac sarcoidosis and the utility of this agent was investigated. As side effects induced by methotrexate, aplastic anemia developed in one case and liver dysfunction in two. In the former case, when this agent was discontinued and G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor) filgrastim was administered, swift improvement was attained. In the two cases with liver dysfunction, dosage reduction was required. In the remaining case, despite the absence of obvious side effects, the switch to this agent was associated with a resurgence of sarcoidosis activity, necessitating a switch back to corticosteroid administration. Accumulation of further experience with methotrexate therapy for cardiac sarcoidosis is awaited. Our present experience was not promising in that methotrexate therapy could not be considered effective in 3 of the 4 cases.

[JJSOG 2003;23:83-86]

keywords ; Cardiac sarcoidosis, Methotrexate

藤田保健衛生大学 循環器内科
著者連絡先：森本紳一郎
〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽が窪1-98
藤田保健衛生大学循環器内科
TEL: 0562-93-2312
FAX: 0562-93-2315
E-mail: morimoto@fujita-hu.ac.jp

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Fujita Health University School of Medicine

はじめに

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。一般に副腎皮質ステロイド剤がその治療として有効であるとされているが、しばしば自然緩解がみられることもあり、必ずしもその投与を必要としない例が多い。しかし、心病変を有する場合、すなわち心臓サルコイドーシスにおいては、完全房室ブロックや心室頻拍などの致死的不整脈および重症心不全を合併して予後不良となる症例が多いため、心病変の発症早期から副腎皮質ステロイド剤を投与することが必要となる¹⁾。その反面、副腎皮質ステロイド剤の投与が長期間に及ぶと、肥満 高脂血症 耐糖能異常 骨粗鬆症など本剤による副作用の発現が問題となる²⁾。近年、免疫抑制作用を有するメトトレキサートがサルコイドーシスに対して有効であると報告され³⁻¹¹⁾、副腎皮質ステロイド剤に代わる治療法の一つとして注目されている。今回、副腎皮質ステロイド剤による副作用発現のために、副腎皮質ステロイド剤からメトトレキサート療法へ治療転換を図った心臓サルコイドーシス4例を経験したので、その結果 転帰について報告する。

症例呈示

症例1. 69歳, 女性

●主 訴：全身倦怠感および下腿浮腫

●既往歴：1985年より高血圧。

●家族歴：父、胃癌にて死亡。

●病 歴：1993年6月頃より、全身倦怠感 食思不振および下腿浮腫が出現し、徐々に増強傾向がみられたため、同年8月に近医を受診したところ、頸部リンパ節腫大と腹部腫瘤が認められ、当院へ紹介された。腹部超音波およびCT検査にて縦隔および腹腔内のリンパ節腫大と脾外腫瘤が認められ、悪性リンパ腫を疑われた。表在リンパ節の生検が行われたが確診が得られなかったため、開腹にて腫瘤摘除およびリンパ節生検が施行されたところ、リンパ節組織に著明な非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が認められた。血清ACE活性49.4IU/L、血中リゾチーム値74.0 μ g/mlと異常高値を示し、ツ反陰性、眼底検査にてサルコイド結節、気管支鏡下肺生検でも非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が認められ、全身性サルコイドーシスと診断された。その後、心電図にてI度房室ブロックと心室性期外収縮が認められたため、心病変検索のため当科へ紹介された。

●身体所見：意識清明、血圧124/72mmHg、脈拍66/分、整、結膜黄染 貧血なし、頸静脈怒張なし、肺野ラ音聴取せず、有意な心雑音聴取せず、III音 IV音聴取せず、腹部平坦、軟、肝1横指触知、下腿浮腫なし、神経学的異常所見なし。

●検査所見：白血球数 6600/ μ L、赤血球数 345万/ μ L、血色素量 12.2g/dl、ヘマトクリット 36.7%、血小板数 12.9万/ μ L、総蛋白 7.4g/dl、アルブミン 3.2g/dl、尿素窒素 22mg/dl、クレアチニン 1.4mg/dl、Na 137mEq/L、K 3.8mEq/L、Cl 102mEq/L、Ca 8.6mg/dl、GOT 31IU/L、GPT 12IU/L、LDH 211IU/L (正常値；50~107)、 γ GTP 42IU/L、総コレステロール 159mg/dl、中性脂肪 125mg/dl、血糖 80mg/dl、CRP 0.7mg/dl、血清ACE活性 49.4IU/L (正常値；8.3~21.4)、リゾチーム 74.0 μ g/ml (正常値；5.0~10.2)

●経過 (Table 1)：心臓超音波検査では軽度の左室肥大のみで明らかな壁運動異常や壁菲薄化などの所見は認められなかったが、Thallium - BMIPP心筋シンチグラフィでは前壁および下壁領域の著しい集積低下が認められた。心カテーテル検査にて冠動脈および左室造影は正常所見であった。心筋生検では、肉芽腫は認められなかったが、心筋組織に軽度のリンパ球浸潤と間質の線維化などの非特異的変化が認められた。組織診断は得られなかったものの、臨床診断群の心臓サルコイドーシスと診断し、1994年3月より副腎皮質ステロイド剤の投与を開始した。Prednisolone 30mg/日を4週間投与し、その後2週間に5mgずつ漸減し、5mg/日を維持量とした。副腎皮質ステロイド剤の投与開始後、CT検査にて腫大リンパ節の縮小と心電図上PQ時間の正常化が認められた。その後外来にて経過観察中であったが、副腎皮質ステロイド剤の長期服用に伴い中心性肥満 満月様顔貌 高脂血症 骨粗鬆症などの副作用の発現が認められた。2000年8月、軽い転倒から左大腿骨頸部外側骨折を受傷し、骨粗鬆症による病的骨折と考えられたため、副腎皮質ステロイド剤からメトトレキサート療法へ変更することとした。2000年10月13日よりメトトレキサート 7.5mg/日を週1日投与にて開始し、同時にprednisoloneは1週に1mgずつ漸減、中止とした。特にサルコイドーシスの増悪は明らかでなかったが、同年12月初めより急速に汎血球減少 (白血球数 500/ μ L、赤血球数 219万/ μ L、血小板数 1.6万/ μ L) が出現し、肺炎を併発、播種性血管内凝固症候群および多臓器不全の状態に陥った。骨髄所見では骨髄低形成を示しており、メトトレキサートによる薬剤性再生不良性貧血と考えられた。メトトレキサートを中止、顆粒球コロニー形成刺激因子 (G-CSF; granulocyte-colony stimulating factor) filgrastim の投与を行ったところ、汎血球減少は、およそ2週間後に白血球数 7900/ μ L、赤血球数 276万/ μ L、血小板数 38.9万/ μ Lにまで改善が認められ、肺炎および播種性血管内凝固症候群も治癒するに至った。メトトレキサート中止後は副腎皮質ステロイド剤 prednisolone 5mg/日の投与を再開し、現在も外来通院中である。

上記以外の3症例についてTable 1に示す。

Table 1. Clinical features of 4 cases with cardiac sarcoidosis

Case	1	2	3	4
Age, sex	69y.o woman	53y.o woman	66y.o woman	63y.o woman
Cardiac lesions	I AVB, ventricular arrhythmia	NSVT, left ventricular wall dyskinesia (anterior wall septum)	III AVB, left ventricular wall dyskinesia (septal base)	I AVB, left ventricular wall dyskinesia (diffuse)
Extracardiac lesions	mediastinal / abdominal lymph nodes liver, lung, eye	skeletal muscle	hilar/mediastinal lymph nodes muscle	mediastinal lymph nodes
Histological diagnosis	abdominal lymph nodes, liver, lung	none	femoral muscle	myocardium
Period of steroid administration	78 months	30 months	81 months	80 months
Reason for switch (steroid-induced side effects)	left femoral head fracture osteoporosis, obesity hyperlipidemia, cataract	obesity, hyperlipidemia	vertebral compression fracture rib fracture, osteoporosis obesity, hyperlipidemia	right ankle fracture, osteoporosis diabetes mellitus, obesity hyperlipidemia, cataract
Dose and period of MTX administration	7.5mg/once weekly 2 months	7.5mg/once weekly 8 months	5mg/once weekly 30 months	5mg/once weekly 29 months
Outcome	MTX stopped because of drug-induced anaplastic anemia. This and G-CSF, etc administration led to swift improvement.	Because of limb muscle pain (muscle sarcoidosis) and elevated ACE activity, steroid therapy was reinstated. The muscle pain and ACE activity elevation then both improved.	When MTX 7.5mg/once weekly was started, nausea and liver dysfunction developed, and so the dose was reduced. Subsequently steroids were also used. Patient experienced sudden death in February 2001.	When MTX 7.5mg/once weekly was started, liver dysfunction developed, and so the dose was reduced to 5mg/once weekly. Subsequently the liver function normalized.

ACE : angiotensin converting enzyme, AVB : atrioventricular block, G-CSF : granulocyte-colony stimulating factor, MTX : methotrexate, NSVT : non-sustained ventricular tachycardia

症例2. は、動悸と労作時息切れを主訴に当科外来を受診した53歳の女性で、ホルター心電図にて心室性期外収縮の頻発と非持続性心室頻拍、心臓超音波検査にて左室前壁中隔の壁運動低下が認められた。血清ACE活性 25.7IU/L、リゾチーム値 10.7 μ g/ml とともに高値を示し、精査の結果、心臓サルコイドーシスと診断された。副腎皮質ステロイド剤開始後に血清ACE活性 リゾチーム値の正常化、心室性期外収縮の減少が認められた。しかしながら、中心性肥満、満月様顔貌および高脂血症が出現したため、副腎皮質ステロイド剤開始30ヵ月後にメトトレキサート療法へ変更することとした。しかし、治療変更後より心室性期外収縮の増加が認められ、また副腎皮質ステロイド剤投与中には軽快していた骨格筋サルコイドーシスによる筋痛が再び出現、血清ACE活性 37.0IU/Lと著しい上昇が認められた。サルコイドーシスの再燃が疑われたため、再びステロイド治療へ変更したところ、血清ACE活性は13.5IU/Lへ正常化し、その他の所見も改善が認められた。現在はメトトレキサートは中止とし、副腎皮質ステロイド剤のみで経過観察中である。

症例3. は完全房室ブロックにて発症した66歳の女性で、肺門および縦隔リンパ節の腫大、大腿四頭筋生検によりサルコイドーシスと診断され、副腎皮質ステロイド剤の開始後に完全房室ブロックの洞調律化が認められた。しかし、副腎皮質ステロイド剤の長期服用により骨粗鬆症による病

的骨折（腰椎圧迫骨折 肋骨骨折）、中心性肥満、重度の高脂血症が認められたため、副腎皮質ステロイド剤からメトトレキサート療法へ変更することとした。メトトレキサート15mg/日を週1回投与にて開始したが、嘔気と食思不振、また肝機能障害（GOT78IU/L, GPT98IU/L）が出現したため、週1回5mg/日に減量し、少量の副腎皮質ステロイド剤（prednisolone 2mg/日）を併用しながら経過観察中であった。その後は特にサルコイドーシスの悪化は認められずに経過していたが、治療変更から30ヵ月後に突然死をきたした。

症例4. は心不全により発症した63歳の女性で、I度房室ブロックと左室の全周性壁運動低下（左室駆出率25%）が認められ、心筋生検により心臓サルコイドーシスと組織診断された。本例においても、副腎皮質ステロイド剤の長期投与により、骨粗鬆症による病的骨折（足関節骨折）、高脂血症、肥満、白内障および糖尿病の出現が認められたため、メトトレキサート療法へ変更した。メトトレキサート投与開始後に肝機能障害（GOT76IU/L, GPT89IU/L）が出現したが、メトトレキサートを7.5mg/1日/週より5mg/1日/週へ減量したところ正常化し、その後は特にサルコイドーシスの悪化やメトトレキサートによるその他の重大な合併症もみられず、現在もメトトレキサート療法により経過観察中である。

考察

サルコイドーシスに対しては一般にステロイド剤が広く用いられているが、心臓サルコイドーシスにおいてはその投与が長期に及ぶため、しばしば肥満、高脂血症、糖尿病や骨粗鬆症による病的骨折などの重大な副作用が発現し、時にステロイド剤の投与継続が困難となることもある。筆者らの施設においてステロイド剤による治療を行った心臓サルコイドーシスの症例19例のうち、投与開始後、78.9%に高脂血症、73.7%に満月様顔貌、68.4%に肥満、31.6%に耐糖能異常、31.6%に骨粗鬆症によると思われる病的骨折、15.8%に精神症状、10.5%に易感染性、5.3%に消化性潰瘍が認められている²⁾。

今回報告した4例においては副腎皮質ステロイド剤の副作用、特に病的骨折、高脂血症、糖尿病などの出現が認められたため、メトトレキサート療法への変更を行った。しかしながら、メトトレキサートの投与開始後に、4例中2例(症例3, 4)において肝機能障害、1例(症例3)において嘔気 食思不振が認められた。また1例(症例1)においてはメトトレキサートによって重篤な再生不良性貧血が生じたため、本剤を中止した。また、他の1例(症例2)においては血清ACE活性の上昇などサルコイドーシスの悪化が示唆された。今回、我々がメトトレキサート療法への変更を試みた4例においては、副腎皮質ステロイド剤と比して著明な効果は認められず、むしろ本剤による副作用が目立つ結果となったが、今回のわずか4例の経験のみでその有用性について論ずることはできない。心臓サルコイドーシスは長期に及ぶ治療が必要となる疾患であり、副作用が少なく有効性の高い治療薬が望まれるため、メトトレキサートに対する期待は大きい。しかしながら、心臓サルコイドーシスにおけるメトトレキサートの有用性について多数例で検討された報告は国内外においてまだみられない。今後、心臓サルコイドーシスにおけるメトトレキサートの使用経験が蓄積されることにより、その有用性が明らかとなることが待たれるところである。

結論

副腎皮質ステロイド剤による重大な副作用のためメトトレキサート療法への変更を行った心臓サルコイドーシスの4例を経験した。1例においてメトトレキサート開始後に再生不良性貧血が生じたためその投与を中止、2例においてメトトレキサートによる肝機能障害が出現したため本剤を減量せざるを得なかった。残りの1例においては明らかな副作用は認められなかったが、本剤への変更後にサルコイドーシスの活動性が再燃したと考えられたため、再び副腎皮質

ステロイド剤に変更した。今回の4例中少なくとも3例に関しては、本療法は有用とは言えなかった。

引用文献

- 1) 大森文夫, 立花暉夫: 心サルコイドーシス - サルコイドーシスのステロイド治療の適応病態と治療法の実際(使用量, 使用期間など). 日本臨牀 1994; 52: 1648-1653.
- 2) Kato Y, Morimoto S, Hiramitsu S, et al: Side effects of steroids in the treatment of cardiac sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 1999; 16(Suppl N.1): 42 (abstract).
- 3) Lacher MJ: Spontaneous remission or response to methotrexate in sarcoidosis. Ann Intern Med 1968; 69: 1247-1248.
- 4) Lower EE, Baughman RP: The use of low dose methotrexate in refractory sarcoidosis. Am J Med Sci 1990; 299: 153-157.
- 5) Webster GF, Razsi LK, Sanchez M, et al: Weekly low-dose methotrexate therapy for cutaneous sarcoidosis. J Am Acad Dermatol. 1991; 24: 451-454.
- 6) Suda T, Sato A, Toyoshima M, et al: Weekly low-dose methotrexate therapy for sarcoidosis. Intern Med 1994; 33: 437-440.
- 7) Lower EE, Baughman RP: Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis. Arch Intern Med 1995; 155: 846-851.
- 8) 塚本幸資, 平岡久豊, 丸山貴生他: 経口プレドニゾロンと少量メソトレキサートの併用療法が有効であった心サルコイドーシスの1例. 心臓 1997; 29: 213-218.
- 9) Lynch III JP, Sharma OmP and Baughman RP: Extrapulmonary sarcoidosis. Sem Respir Infec 1998; 13: 229-254.
- 10) 立花暉夫: ステロイド抵抗性サルコイドーシスに対するステロイド代替療法. サルコイドーシス/肉芽腫性疾患 1999; 19: 11-15.
- 11) 加藤晴通, 森下宗彦, 沖 良生他: ステロイドに反応せずメソトレキサート追加投与により改善した心サルコイドーシスの一例. サルコイドーシス/肉芽腫性疾患. 1999; 19: 45-49.