

心臓サルコイドーシスを巡る最近の画像診断の進歩 —PET検査の標準化について—

宮川正男, 横山らみ, 西山香子, 望月輝一

【要旨】

昨年, 心臓サルコイドーシスによる不整脈の診断と治療についての合意声明が不整脈学会誌 (Heart Rhythm) に発表された. 画像診断基準として, 従来の“ガリウムシンチでの心臓への集積”に加えて高度の画像診断法とされる“心臓PETにおける斑状の取り込み”および“心臓MRIにおけるガドリニウム遅延造影”が採用された. FDG PETについては, これまで本症に対する診断特異度の低さが問題とされてきたが, 前処置として①少なくとも検査前12時間以上 (可能であれば18時間以上) の絶食, ②検査前日の5 g以下の低炭水化物食, ③ヘパリン50単位/kg静注, ④高脂肪食を組み合わせることにより特異度が上昇することが判明してきた.

[日サ会誌 2015; 35: 31-37]

キーワード: ^{18}F -FDG, PET/CT, 活動性炎症, グルコーストランスポーター, MRI

Recent Advancement in Diagnostic Imaging around Cardiac Sarcoidosis

Masao Miyagawa, Rami Yokoyama, Yoshiko Nishiyama, Teruhito Mochizuki

Keywords: ^{18}F -FDG, PET/CT, active inflammation, glucose transporter, MRI

心臓サルコイドーシスによる不整脈の診断と治療 についての専門家の合意声明 (不整脈学会)

昨年, 国際的な専門家による心臓サルコイドーシスによる不整脈の診断と治療についての合意声明が不整脈学会誌 (Heart Rhythm) に掲載された¹⁾. オタワ大学心臓研究所のDavid H. Birnieおよび, コロラド大学の William H. Sauerの二名を委員長として, 米国心臓病学会 (ACC), 米国胸部専門医学会 (ACCP), 米国心臓協会 (AHA), アジア太平洋不整脈学会 (APHRS), ヨーロッパ不整脈協会 (EHRA) および世界サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会 (WASOG) の各学会からの代表者と共同で, 不整脈学会 (HRS) により選出された日米欧の14名の委員が著者となっている. 昨年, 15年ぶりに改訂されたWASOGのサルコイドーシスOrgan Assessment Instrument²⁾の心臓グループの検討を受けての声明であり,

- ①専門家の意見と入手できる限られたデータに基づき心臓サルコイドーシスの実用的な診断基準を確立すること. 及び, 以下の②-⑤の項目についての指針と勧告を与えることが目的である.
- ②心臓外のサルコイドーシスを治療する医師に対して: 起こり得る心臓病変のスクリーニング法.

- ③心臓専門医と心臓電気生理学者に対して: 心臓サルコイドーシスに関連した不整脈の管理.
- ④心臓突然死のリスク層別化.
- ⑤心臓電気生理学者に対して: 植え込み型除細動器の適応.

①に関連して, 「心臓サルコイドーシスの診断基準に関する専門家の合意勧告 (Table 1) がなされ, ②に関しては, 実臨床でしばしば問題となる「生検により確定診断された心臓外サルコイドーシス患者の精査アルゴリズム」 (Figure 1) が提案された.

HRS診断基準は, 組織診断を必須として, 重要視している点においては我が国の平賀基準³⁾に倣ったものだが, 画像診断基準として, 従来の“ガリウムシンチでの心臓への集積”に加えて“心臓PETにおける斑状の取り込み”および“心臓MRIにおけるガドリニウム遅延造影”がともに採用されている. 一方, 心筋シンチによる血流欠損所見は, 特異性が低いとして今回の診断基準には含まれなかった.

精査方法でも, 心臓外のサルコイドーシス患者で, 動悸や失神などの症状あるいは心電図や心エコーで本症に

愛媛大学大学院医学研究科 放射線医学

Department of Radiology, Ehime University Graduate School of Medicine

著者連絡先: 宮川正男 (みやがわ まさお)
〒791-0295 愛媛県東温市志津川
愛媛大学大学院医学研究科 放射線医学
E-mail: miyagawa@m.ehime-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.

特徴的な所見を有する場合 (Figure 1), および, 原因不明のMobitz IIあるいは3度房室ブロックの精査 (Figure 2) には心臓MRIか, FDG-PETまたは両者が適応になるとしている. 加えて, いずれの検査も, 十分に経験のあるセンターで施行されるべきであること, 画像所見は本

症に特徴的なパターンをとることを必要としている. 高度の画像診断法とされる心臓MRIとFDG-PETの本症診断上の重要性が世界中で認知されつつあり, 今後, 我が国の診断基準にも反映されることが予想される.

Table 1. 心臓サルコイドーシス (CS) の診断基準の Expert Consensus Recommendations

CS診断の二つの方法 (pathways)
1. 心筋組織による組織学的診断
CSは, 心筋の組織学的検索において非乾酪性肉芽腫が存在し, 他の原因が特定されなければ診断される (可能であれば複数の細菌染色が陰性).
2. 侵襲的あるいは非侵襲的検査による臨床診断
下記の a), b), c) をすべて満たせばCSの臨床診断を確定して良い.
a) 心臓外サルコイドーシスの組織学的診断.
b) 下記の項目を一つ以上満たす.
<ul style="list-style-type: none"> ・ステロイドあるいは免疫抑制剤に反応する心筋症あるいは房室ブロック ・原因不明の左室駆出率低下 (40%未満) ・原因不明の持続性の心室頻拍 ・Morbitz II型の2度房室ブロックあるいは3度房室ブロック ・心臓PETにおける斑状の取り込み (心臓サルコイドーシスに一致するパターンをとる) ・心臓MRI におけるガドリニウム遅延造影 (心臓サルコイドーシスに一致するパターンをとる) ・ガリウム取り込み陽性 (心臓サルコイドーシスに一致するパターンをとる)
c) 心臓の症状を説明可能な他の原因が十分に除外されている.

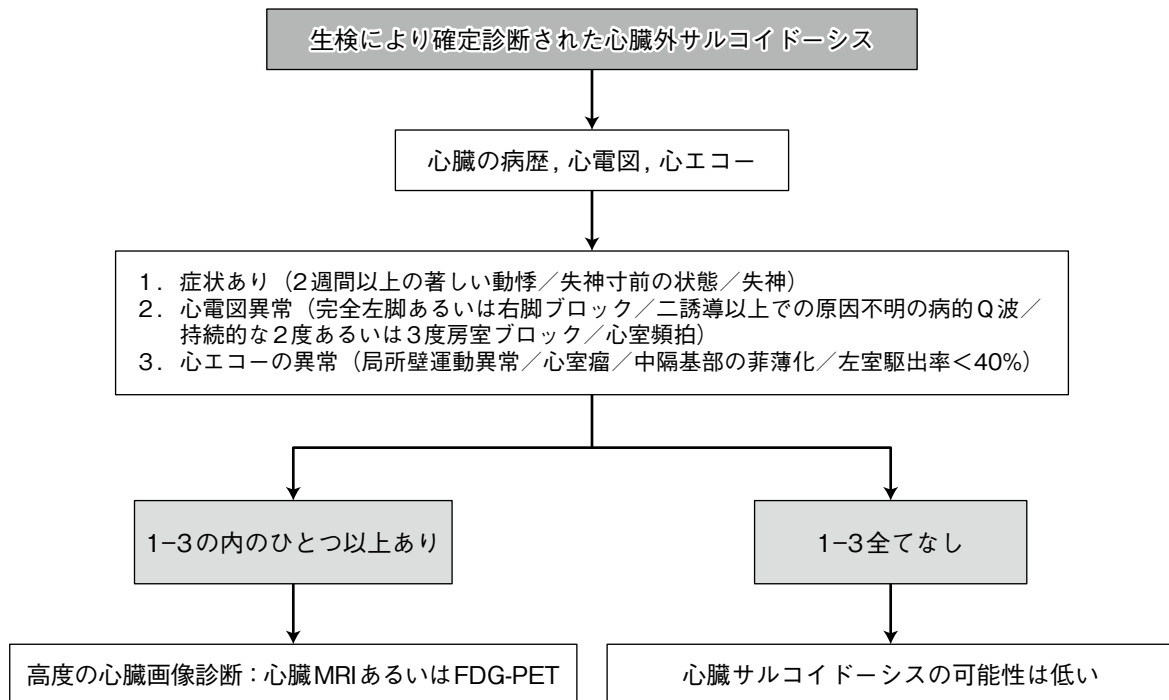


Figure 1. 生検により確定診断された心臓外サルコイドーシス患者の精査アルゴリズム (文献1より)

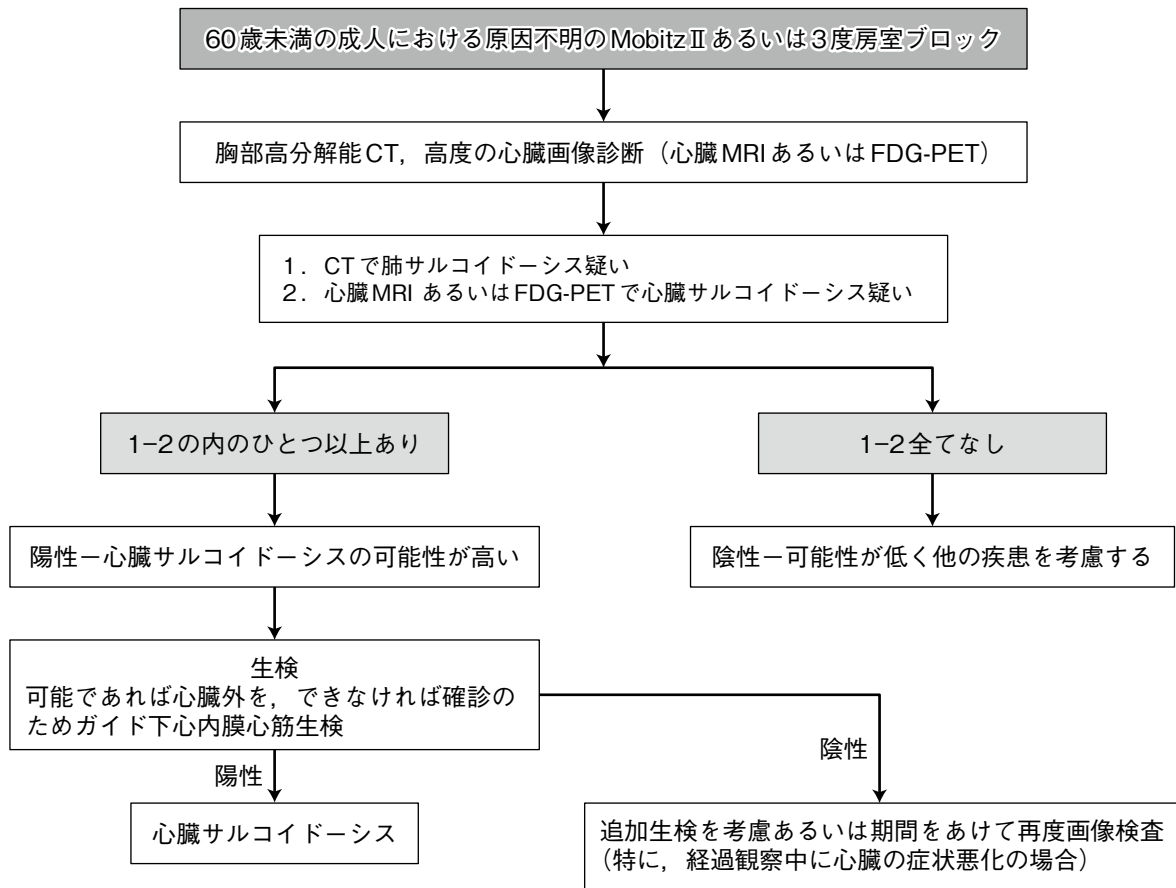


Figure 2. 60歳未満で原因不明のMobitzⅡあるいは3度房室ブロックを有する患者の精査アルゴリズム (文献1より)

心臓サルコイドーシスに対するFDG-PET保険適用拡大と国内の現況

PET検査では、癌細胞が正常細胞に比べ多くのブドウ糖を取り込むという性質を利用して、ブドウ糖に類似した放射性医薬品であるF-18 (フッ素-18) フルオロデオキシグルコース (FDG) を注射した後、全身画像を撮影して癌を診断する。一方、顆粒球・リンパ球・マクロファージ等の炎症細胞も、活動性炎症巣に高密度に集まり、大量のブドウ糖と酸素を消費する。このため活動性炎症部位にもFDGは高度に集積する。

FDG-PETは、まず悪性腫瘍、てんかんおよび虚血性心疾患に対して2002年、保険適用された。2005年に、製造会社がFDGの国内販売を開始した。翌年には、ポジトロン断層・コンピューター断層複合撮影 (PET/CT検査) の保険適用が認められた。PET/CTは、一台でPETとCTとを連続して撮影できる装置であり、人体の任意断面において機能画像 (PET) と形態画像 (CT) を融合し、確診度を高める。有効視野の拡大により、20-30分で全身検査が可能となり、検査数および施設数は飛躍的に増加した⁴⁾。2004年末には国内67施設だったものが、2014年8月

時点では358施設に増加し、現在年間50-60万件が施行されている。

F-18の半減期は約110分と短く、製造されたその日のうちに患者に投与して撮影する必要がある。サイクロトロンと自動合成装置を有し、自施設内でFDGを製造して検査しているPET施設が148施設、製造販売会社からFDGの供給を受けるいわゆるデリバリーPET施設が210施設である。国内装置の80%以上がPET/CTに置き換わっている。PET未設置県がなくなり、国内すべての地域でPET検査へのアクセスが可能となった。

心臓PETについては、2002年の「虚血性心疾患における¹⁸F-FDG心筋バイアビリティ診断」に加えて、2012年の診療報酬改訂において「心サルコイドーシスにおける炎症部位の診断」および、「¹³NH₃ (アンモニア) を用いた心筋血流診断」が、新たに保険収載された。悪性腫瘍のみでなく、炎症部位へのPETの保険適用が認められたのは世界初のことあり、画期的なことと考えられる。しかし、施行症例のほとんどが悪性腫瘍の検査であるPET施設において、心臓PETはいまだ特殊検査という位置づけであり、適切なガイドライン作成が必要となった。

心臓サルコイドーシスのPET診断のガイドラインとその後の検討

本症へのPET保険適用の背景として、サルコイドーシス患者の死因が日本では心病変が1位であること、剖検による心病変の合併頻度は、米国では21.2-27.3%だが本邦で特に多く67.8%と報告されていること、心臓サルコイドーシスの高度ブロック例では診断後、早期にステロイド治療を開始すれば予後は改善する¹³⁾が、心内膜心筋生検による診断率は20%以下と低いことなどが挙げられる⁵⁾。

ガリウムシンチの有用性は古くから知られており、現在でもなお有用だが、本症に対する心集積の感度は30-40%と低い⁶⁾。これは、ガンマカメラに中エネルギー用のコリメータを装着して収集するため、空間分解能が10 mm以上と低下することが原因で、仮にSPECT像を追加撮影したとしても、空間分解能が5-6 mm程度のPETには及ばない (Figure 3)。

保険償還を契機にFDG-PETによる心臓サルコイドーシス診断が広く普及することが予想されたため、日本心臓核医学会の石田良雄委員長を中心とする委員会より、2013年に『心臓サルコイドーシスに対するFDG-PET検査の手引き』が、2014年にその英語訳版が発表された^{7,8)}。心臓サルコイドーシスのPET診断に関する国内外の50文献以上が検討され、適切な前処置法、PET/CTの撮像方法、画像読影法等がまとめられた。対象患者数は、サルコイドーシスの本邦の有病率を高めに見積もって人口10万人に対して20人、そのうち2/3に心病変の可能性があるとすると、およそ1万7千人と見積もられる。

希少疾患であるため、利用できるデータの多くは数十例までのコホートでの一連の症例報告が主であった。ランダム化比較試験の施行が難しいため、エビデンスレベルが低く、したがってガイドラインの推奨項目のほとんどは、クラスC (専門家の意見に基づく等)にとどまらざるを得なかった。

心筋のエネルギー代謝はグルコース、脂肪酸、乳酸、ケトン体、などによりまかなわれているが、主にグルコースと脂肪酸による拮抗的な代謝調節が中心である。6時間以上の絶食後にFDGを注射する通常の悪性腫瘍を対象とするPET検査では、過半数の症例において正常心筋に生理的集積を認めるため、心臓サルコイドーシスによる炎症病変部位の同定は困難である⁹⁾。したがって、生理的心筋集積を最小限に抑制する目的での前処置が必須だが、その方法は以下の4点にまとめられた (Figure 4)。

①前日の夕食終了後、少なくとも検査前12時間以上の絶食

②検査前日の5 g以下の低炭水化物食

③FDG投与15分前に、未分画ヘパリンを50単位/kg静注

④高脂肪食

①、②は血中の糖やインスリンを低下させることにより、③、④は血中遊離脂肪酸を上昇させることにより、FDGの生理的心筋集積を抑制する。低炭水化物食の効果は、高脂肪食より優れるとする報告があり¹⁰⁾、現時点では、①、②、③の併用が最も効果が高いと考えられる (Figure 5)。

なお、最も重要となるFDG-PET検査前の絶食時間については、「少なくとも検査前12時間以上の絶食時間を要する。さらなる絶食時間の延長の是非については、今後の検討を待つ。」と記載された⁷⁾。これについて以前、Langah¹¹⁾らは12時間未満の絶食群と18時間以上の群を比較すると、後者でより良好な心筋へのFDG生理的集積の抑制が得られると報告した。また最近、Morookaら¹²⁾は12時間以上絶食+ヘパリン静注群と、18時間以上絶食のみの群を比較して、やはり後者でより良好な心筋へのFDG生理的集積の抑制が得られると報告している。われわれの施設において施行した糖尿病や抗がん剤、放射線治療歴のない腫瘍PET/CT連続215例において、FDG注射前の絶食時間と心臓へのFDG集積度の関係を検討した (Figure 6)。やはり、18時間以上の群のみで有意差を持ってFDGの生理的集積が低下していた。ただ、18時間以上絶食群においても完全に心臓集積が抑制可能とはいえず、重症心不全を伴う二割ほどの症例で軽度のびまん性集積残存が見られた。18時間以上の絶食群においてヘパリン負荷による上乗せ効果があるかどうかについては今後の検討課題と考える¹³⁾。

総括

過去の報告によると、FDG-PETによる心臓サルコイドーシス病変の検出感度は、71-100%、特異度は、38-100%で、報告症例総数でみると、感度89%、特異度78%であった^{8,9,14)}。前処置によって特異度にかんがりのばらつきが生じている。方法を統一することで特異度が上昇し、安定した結果が得られるものとする。MRIのガドリニウム遅延造影所見の存在も本症診断に有用だが、対象症例の多くでペースメーカーやICDが使用されており、本症の経過観察には限界がある。心筋内の活動性炎症の存在を同定できるFDG-PETは、ステロイド治療適応や効果判定、経過観察においても有用と考えられるが、FDG投与前の前処置、投与からPET撮影までの時間、撮像条件の統一など検査方法の標準化が重要と考える^{7,8)}。

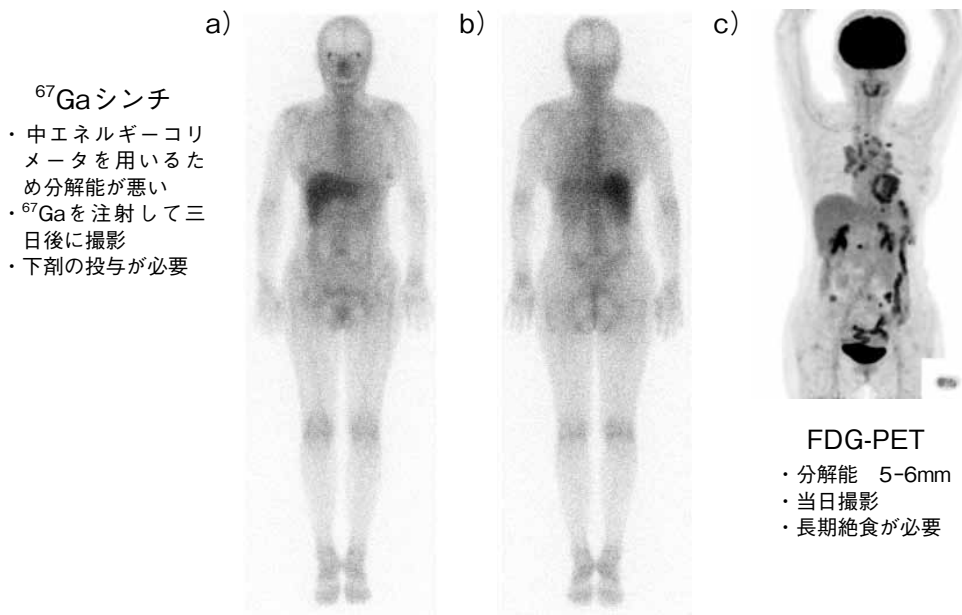


Figure 3. 50代, 女性. 心悸亢進, 房室ブロックあり. ガリウムシンチでは心臓部への有意の集積を指摘できない.
 a) 全身前面像, b) 全身後面像.
 c) 翌週施行した同一患者のFDG-PET像. 肺門, 縦隔リンパ節への集積亢進に加えて, 心筋への明らかな集積が認められた. 心内膜下生検により, 心室中隔基部より非乾酪性肉芽腫が証明された.

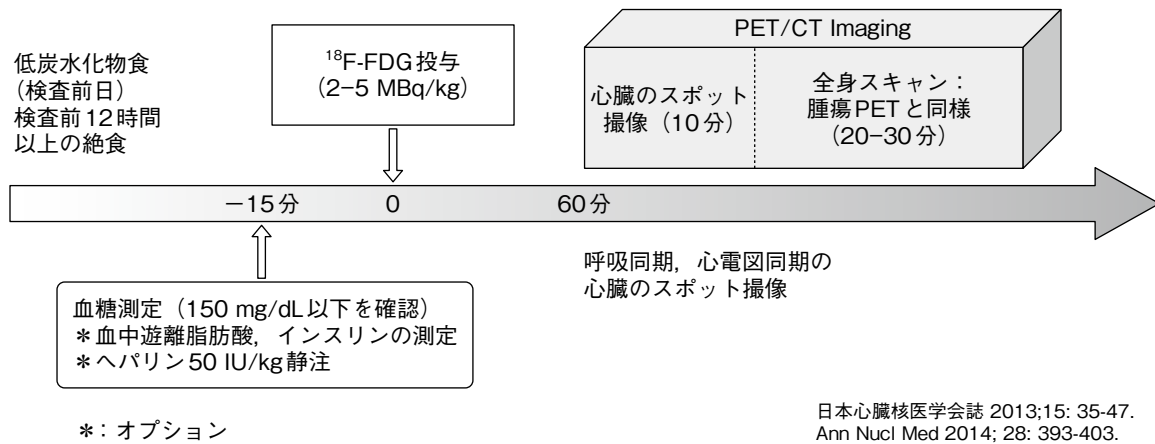


Figure 4. 心臓サルコイドーシスのPET/CT検査プロトコール

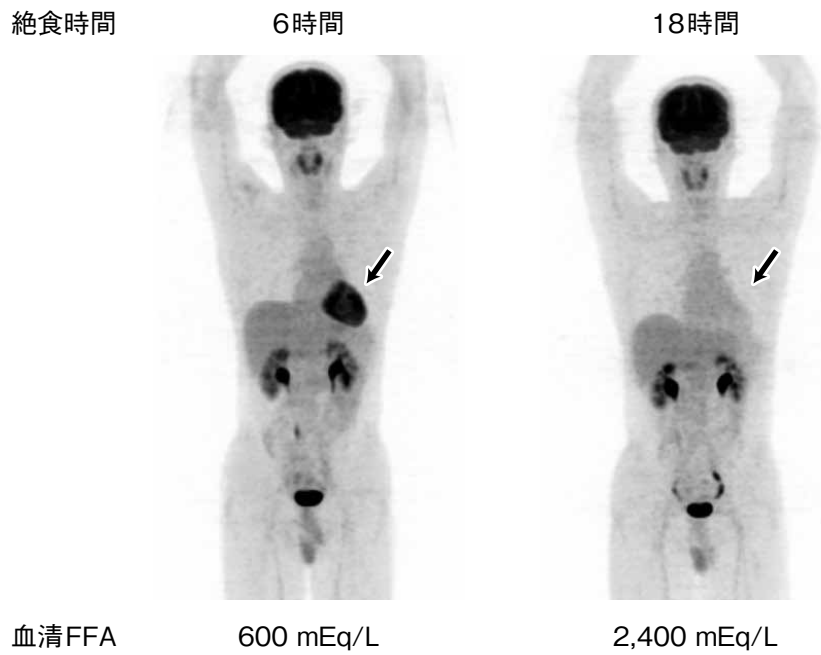


Figure 5. PETドックを受診した40代男性のFDG-PET. 昨年の食後6時間目にFDGを投与した画像では心臓にびまん性の集積が認められるが、18時間以上の絶食、前日の低炭水化物食、ヘパリン負荷を加えた今回のFDG-PETでは、心筋集積は完全に抑制された。ヘパリンは、組織リポ蛋白リパーゼ (LPL) を活性化させ、血中の中性脂肪をFFAとグリセロールに加水分解して、FFAを増加させる効果がある。

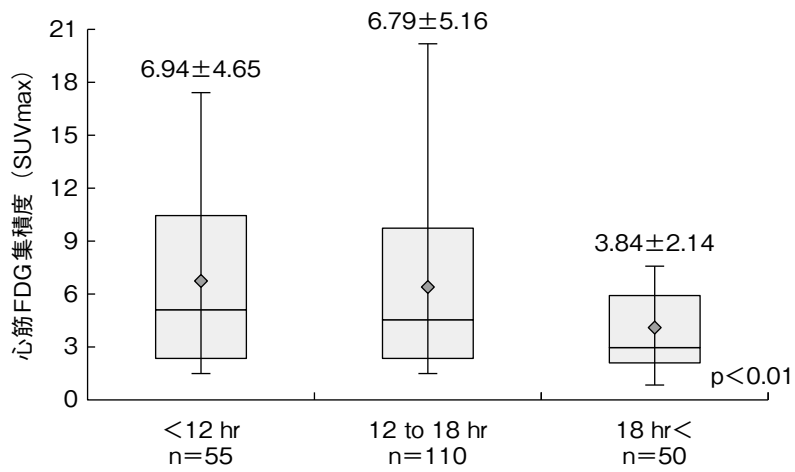


Figure 6. 絶食時間と心筋FDG集積の関係 (n=215)
 腫瘍PET/CT連続215例におけるFDG注射前の絶食時間と心臓FDG集積度の関係。18時間以上の群のみで有意差を持ってFDGの心筋への生理的集積は低下していた。
 SUVmax : maximum standardized uptake value

引用文献

- 1) Birnie DH, Sauer WH, Bogun F, et al. HRS Expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. *Heart Rhythm*. 2014; 11: 1304-23.
- 2) Judson MA, Costabel U, Drent M, et al. The WASOG Sarcoidosis Organ Assessment Instrument: An update of a previous clinical tool. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2014; 31: 19-27.
- 3) 平賀洋明, 岩井和郎, 廣江道昭, 他. 心臓サルコイドーシス診断の手引き - 1992 - 作製の経過について. 厚生省特定疾患, びまん性肺疾患調査研究班. 平成4年度研究報告書. 1983; 23-4.
- 4) 宮川正男. 保険適用拡大以降のPET/CTの動向. *日本医師会雑誌*. 2012; 141: 316-7.
- 5) 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.
- 6) Okumura W, Iwasaki T, Toyama T, et al. Usefulness of fasting ^{18}F -FDG PET in identification of cardiac sarcoidosis. *J Nucl Med*. 2004; 45: 1989-98.
- 7) 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 ^{18}F -FDG PET検査の手引き. *心臓核医学*. 2013; 15-3: 35-47.
- 8) Ishida Y, Yoshinaga K, Miyagawa M, et al. Recommendations for F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for cardiac sarcoidosis: Japanese Society of Nuclear Cardiology Recommendations. *Ann Nucl Med* 2014; 28: 393-403.
- 9) Miyagawa M, Yokoyama R, Nishiyama Y, et al. Positron emission tomography-computed tomography for imaging of inflammatory cardiovascular diseases: sarcoidosis, large-vessel arteritis, and atherosclerosis. *Circ J*. 2014; 78: 1302-10.
- 10) Cheng VY, Slomka PJ, Ahlen M, et al. Impact of carbohydrate restriction with and without fatty acid loading on myocardial F-18 FDG uptake during PET: A randomized controlled trial. *J Nucl Cardiol*. 2010; 17: 286-91.
- 11) Langah R, Spicer K, Gebregziabher M, et al. Effectiveness of prolonged fasting F-18 FDG PET-CT in the detection of cardiac sarcoidosis. *J Nucl Cardiol*. 2009; 16: 801-10.
- 12) Morooka M, Moroi M, Uno K, et al. Long fasting is effective in inhibiting physiological myocardial F-18 FDG uptake and for evaluating active lesions of cardiac sarcoidosis. *EJNMMI Research*. 2014; 4: 1.
- 13) Yokoyama Y, Miyagawa M, Okayama H, et al. Quantitative analysis of myocardial F-18 fluorodeoxyglucose uptake by PET/CT for detection of cardiac sarcoidosis. *Int J Cardiol* 2015; 195: 180-7.
- 14) Ohira H, Tsujino I, Yoshinaga K. F-18 Fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in cardiac sarcoidosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011; 38: 1773-83.

