

心臓サルコイドーシスに合併した不整脈の臨床的特徴

草野研吾

【要旨】

心臓サルコイドーシスでは、心室の収縮不全だけでなく、様々な機序を持つ徐脈性・頻脈性不整脈が発生するが病期によって発現パターンが異なる。心機能保持を目的としたステロイド治療は抗不整脈の点でも重要であるが、既に心機能が低下した進行例では1次予防としての植込み型除細動器を考慮する必要があること、また難治性の心室性不整脈に対しては薬物・非薬物治療を組み合わせ、多角的な治療が重要である。

[日サ会誌 2016; 36: 7-11]

キーワード：心臓サルコイドーシス，ペースメーカ，植込み型除細動器，カテーテルアブレーション，全国調査

Clinical Features of Japanese Patients with Cardiac Sarcoidosis

Kengo Kusano

Keywords: cardiac sarcoidosis, pacemaker, implantable cardioverter defibrillator, catheter ablation, national survey

はじめに

サルコイドーシスは原因不明の全身性難治性肉芽腫性疾患である。古くから心病変合併（高度房室ブロック，心室頻拍，局所壁運動異常，ポンプ失調など）の有無が生命予後を規定する最も重要な因子であるとされており，早期のステロイド治療が勧められている。諸外国に比べ，我が国では，この心病変の合併が多く，死因の3分の2を占めることが報告されており，決してまれではない。ここでは，心臓サルコイドーシスに合併した不整脈の特徴について自験例，多施設アンケート調査の結果を紹介し，現在の治療効果と現状の問題点について考察する。

心臓サルコイドーシスの病態

サルコイドーシスは，乾酪壊死を認めない類上皮細胞肉芽腫が形成される全身性の肉芽腫性疾患であり，侵される臓器は多岐に渡る。本症の原因として，アクネ菌¹⁾などの何らかの抗原物質に暴露されて誘導されるTh1型の過敏性免疫反応が関連していることが提唱されている^{2,3)}。この免疫反応により，活性化したマクロファージとT細胞が局所に集簇し，結果として肉芽腫が形成される。その後消退の過程で類上皮細胞が消失し巨細胞が癥痕化や線維化された組織の中に残存するとされている。サルコイドーシスにおける各臓器の肉芽腫形成の進展には多様性があることが知られており，自然経過や予後は多彩である。一般には30%程度の症例で慢性ないし進行性の経過をたどる

とされているが，皮膚・肺・眼サルコイドーシスでは経過観察中に自然消退例があることが報告されている。

予後を決する重要な合併症として，高度房室ブロック，心室頻拍，局所壁運動異常，ポンプ失調などの心病変の有無（心臓サルコイドーシス）がある。この場合も上記の他臓器例のように自然消退例がある可能性があると考えられるが，これらの心合併症は，突然死の危険がある極めて重要な合併症であり，特に，予後予測に心室頻拍が独立した因子であったことが報告されている^{4,5)}。またサルコイドーシス剖検例の約40%が心臓死であり，そのうち生前に心病変が診断された例は約25%に過ぎなかったことも報告されている，したがって心臓サルコイドーシスに合併した不整脈は予後と深く関連するため極めて重要であり早期診断と積極的な治療戦略が必要であると考えられる。

今回，心臓サルコイドーシスに合併した不整脈に関して，房室ブロック，心室頻拍に対する後ろ向き研究と2008-2009年に施行した全国実態調査に関して報告する。

房室ブロック (AV block)

2006年に改訂された「サルコイドーシスの診断基準と診断の手引き」⁶⁾においては，サルコイドーシスによる心病変を強く示唆する所見として，高度房室ブロック，心室中隔基部の菲薄化，Gaシンチグラムでの心臓への異常集積，左室収縮不全（左室駆出率<50%）の4項目が挙げら

国立循環器病研究センター 心臓血管内科

Department of Cardiovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center

著者連絡先：草野研吾（くさの けんご）
〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1
国立循環器病センター 心臓血管内科
E-mail : kusanokenggo@hotmail.com

*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。

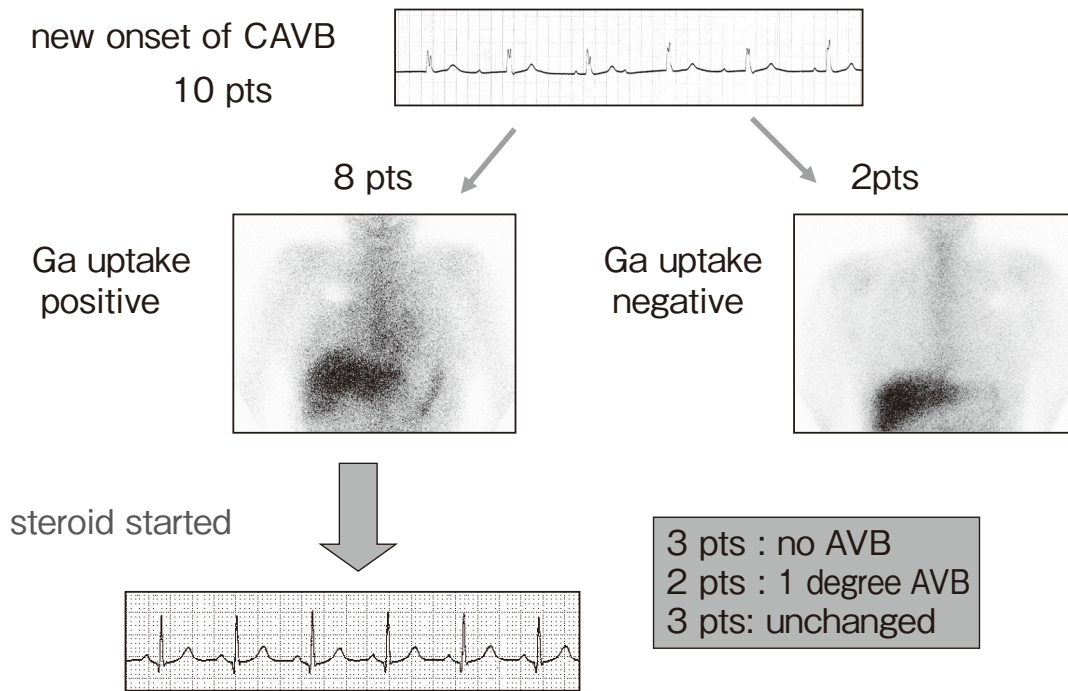


Figure 1. 新規発症の完全房室ブロック (CAVB) とガリウムシンチ (Ga) 取り込みとの関連
多くの症例でGa陽性の急性期にCAVBが発生していること、ステロイド治療によってrecoverが認められることがわかる。(文献8) より引用改変)

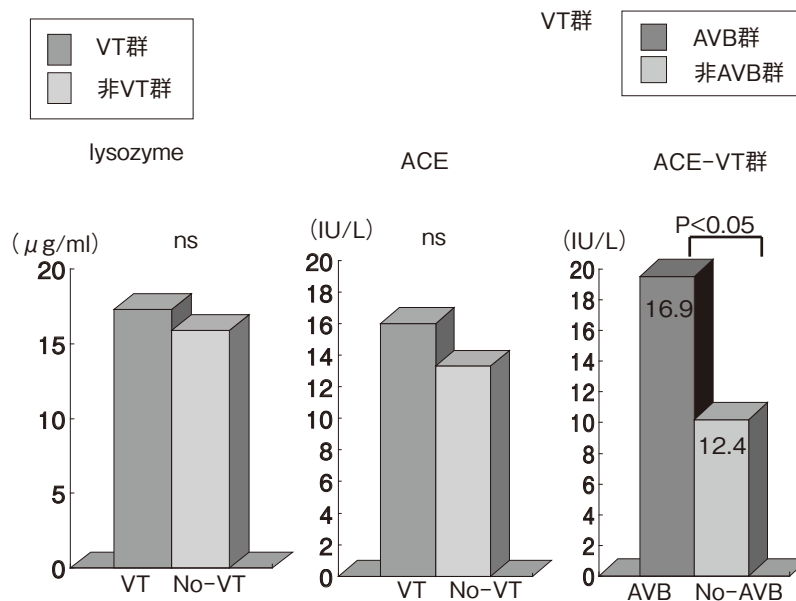


Figure 2. 血清学的マーカーと不整脈の関係
心室頻拍 (VT) の有無では、リゾチーム、アンギオテンシン変換酵素 (ACE) 値に差は認められないが、房室ブロック (AVB) の有無では、ACE 値に大きな差が認められ、疾患の急性期にAVBが発生し易いことがうかがえる。自験例。

れているが、中でも房室伝導障害は心臓サルコイドーシスの診断のきっかけとなることが多く、早期より出現するとされている。実際、過去の報告でも、心臓サルコイドーシスの初発症状として房室ブロックが認められる頻度が最も高いことが報告されている^{3,7)}。我々は、この房室ブロックは、Gaシンチ陽性例によく認められることを報告した

(Figure 1)⁸⁾。また少数例の検討では、血清学的マーカーとしてアンギオテンシン変換酵素 (ACE) 値が、房室ブロック例で有意に高いことを報告し、炎症の急性期に認められやすいことを報告した (Figure 2)⁹⁾。またステロイド治療によって、しばしば程度が軽くなり、可逆的であることが報告されている^{8,10,11)}。こうした事実は、恒久型ペース

Table 1. 自験例の心室頻拍例における、異常電位 (fragmentation: ○), 心室瘤 (aneurysm: ●) と心室頻拍の起源 (focus: ◎) の関係

	前壁	後壁	中隔	His	右室	心尖部
症例1	○●◎		○●	○		
症例2		○●◎		○		
症例3			●	○	○◎	●◎
症例4	○●		○		○	
症例5	○		○	○◎	○◎	
症例6	○●◎			○◎	○◎	○●

○: 異常電位

●: 心室瘤

◎: 心室心拍の起源

起源は、瘤あるいは異常電位の場所に極めて一致しており、障害心筋を介したリエントリー性であることが伺える。Focusや異常電位は、左室だけでなく右室やHis部位にも広範囲に存在している。

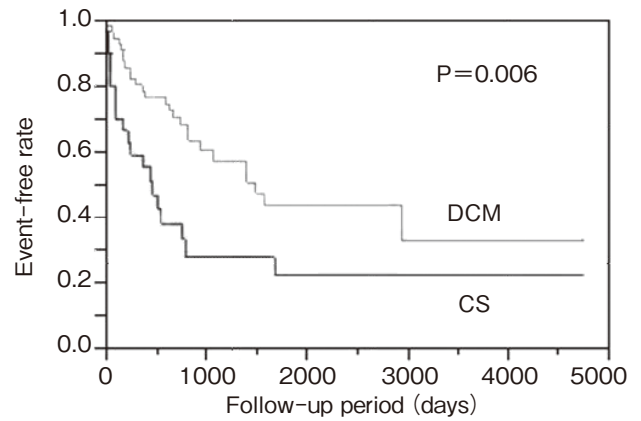


Figure 3. 植込み型除細動器の植込み後の作動状況
 拡張型心筋症 (DCM) と心サルコイドーシス (CS) の比較では、CSで圧倒的に再発の頻度が高いことがわかる。自験例。

Table 2. 心臓サルコイドーシスに合併した心室頻拍に対するカテーテルアブレーションの成績 (文献15より引用)

	N	success	partial success	Recurrence	Follow-up months
Koplan et al	8	2 (25%)	4 (44%)	6 (75%)	6-84
Jefic et al	9	5 (56%)	3 (33%)	4 (44%)	19.8
Deschering et al	8	5 (63%)			6
Naruse et al	37	23 (62%)		14 (38%)	39
Our data	22	12 (55%)	1 (5%)	5 (23%)	30

メーカ植込み治療の前にステロイド治療の反応性をみるというストラテジーも考えられるが、房室ブロックは、それ単独でも心臓突然死を来す疾患であるため、実際にはペースメーカを植え込んだ上でステロイド治療を加えることが一般的である。逆に高度房室ブロックからサルコイドーシスの頻度を検討した報告では、11.2%の症例で心臓サルコイドーシスが見つかり、うち40-69歳の中年女性が32%を占めていたことが報告されており、心臓サルコイドーシスの早期発見の点からも興味深い¹²⁾。

心室性不整脈

心室性不整脈、特に房室ブロックと並んで突然死をきたす心室頻拍も重要な合併症である。報告により合併頻度は様々であるが、比較的頻度は高く、心臓サルコイドーシスの23%に認められたとする報告もある¹³⁾。我々は心機能低下例、左室拡大例などの病期が進んだ症例に多いことを報告した⁸⁾。原因として肉芽腫が不整脈の責任病巣となっている可能性 (異常自動能)、急性期の炎症や、治療過程の線維化が関与している可能性 (リエントリー) など様々な要因が考えられているが頻度や詳細な機序は不明である³⁾。我々の心内電位を用いた電気生理学的検討では、心室頻拍の起源は、異常電位を伴う瘤内あるいは瘤周辺に認められることが多く機序はリエントリーであったこと、異常電位は心室頻拍の起源以外にも左室・右室広範に認められることを報告した (Table 1)。こうした結果は、重症

心室性不整脈は急性期よりも治療過程に生じる障害心筋がリエントリー回路を形成していると考えられた。

この心室頻拍に対しては、選択される内科的治療として、植込み型除細動器 (ICD)、抗不整脈薬、カテーテルアブレーション、心機能低下例では除細動機能付きペースメーカ (CRTD) の4つが選択される。除細動器 (ICD/CRTD) を植え込んだ拡張型心筋症との比較を行った我々の検討では、拡張型心筋症に比べ、心臓サルコイドーシスでは再発が多く (Figure 3)、また除細動作動回数も圧倒的に多いことがわかり、突然死予防としての除細動器埋込み術は重要であるが、作動回数の減少やQOL上昇を図るためには除細動器の植え込みのみでは不十分であることが伺えた。従って、除細動器を植え込んだ上で抗不整脈薬やカテーテルアブレーション¹⁴⁾などの追加治療が重要であると考えられる。しかしアブレーションの問題点として、心臓サルコイドーシスに合併した心室頻拍に対するアブレーションの長期成績をみた報告では、やはり他の疾患に比べ圧倒的に再発が多い (Table 2)¹⁵⁾。原因として、進行性の病気であること、アプローチしにくい外膜側に心室頻拍のリエントリー回路があることが多いこと、中隔の深部でアブレーションが不成功に終わる症例も存在すること、多発性で左室だけでなく右室にも病変があることが多いことなどがあげられる。今後、サルコイドーシスに合併した心室頻拍に対する集学的な治療戦略が望まれる。

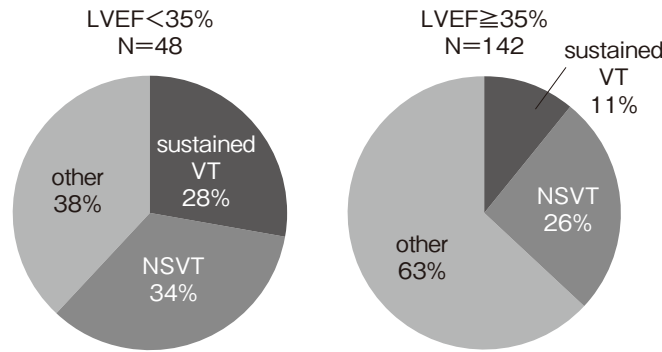


Figure 4. 左室駆出率 (LVEF) と合併する心室性不整脈
 持続性 (sustained) 心室頻拍, 非持続性心室頻拍 (NSVT)
 共に, 心機能の低下例で多く認められる。

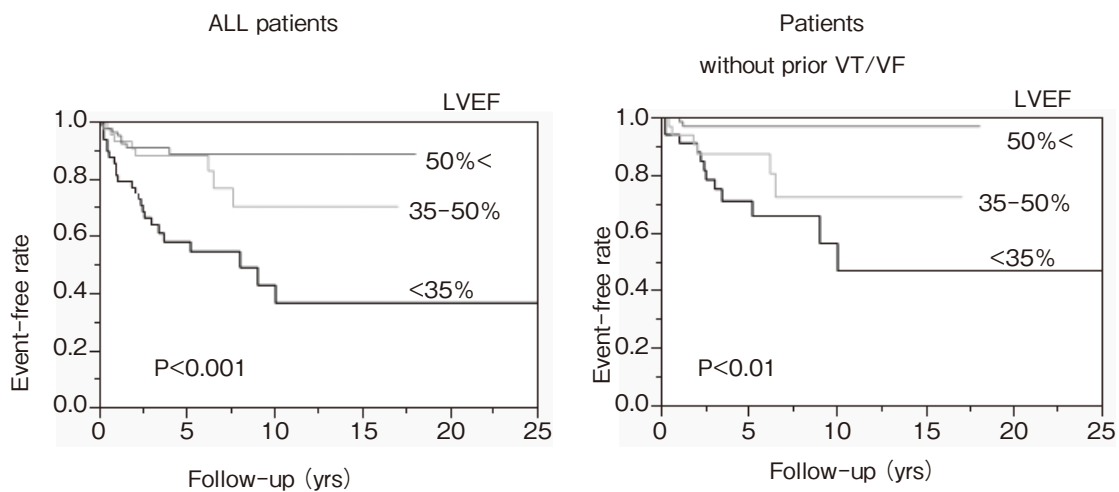


Figure 5. 心機能別 (左室駆出率: LVEF) の突然死あるいは植込み型除細動器の非作動状況
 LVEF低下に応じて心イベントの発生が生じていること, 心室性不整脈を認めない症例でもEF<35%では心
 イベントが明らかに多く発生していることがわかる。

全国アンケート調査

近年, 循環器領域は治療の進歩が目覚ましく, とくに非薬物治療 (カテーテルアブレーション, 植込み型除細動器, 心臓再同期療法など) の登場により現場の治療に大きな変化が生じてきている. そこで2008-2009年にかけて, 心臓サルコイドーシスの診断・治療に関する実態調査を行った. 植込み型除細動器の認定施設359施設に初期アンケートを行い, 116施設から回答を得た結果, 932名の心臓サルコイドーシス患者の非薬物治療の内訳が明らかとなった. ペースメーカ296例, 植込み型除細動器150例, 心臓再同期療法27例, 除細動機能付き心臓再同期療法62例, カテーテルアブレーション40例であり, 全体の57.4%にペースメーカもしくは植込み型除細動器が植え込まれている実態が明らかとなった. さらに同意が得られた43施設312例の詳細アンケートから診断・治療に関する実態と問題点を調査した.

診断は2006年の診断基準を用いて行ったが, 組織診断群108例, 臨床診断群82例, 疑い142例で多くが疑い例として治療を受けている実態がわかった. 診断確定した190

例の内訳は, 平均年齢62.4±12.1歳, 女性132例, 左室駆出率42.0±17.4%, ステロイド使用140例 (74%), 持続性心室頻拍/心室細動46例 (25%) であった. 診断時の心病変は房室ブロックが最も多く, 心室頻拍と房室ブロックの両者を認める例が12%に存在した.

治療として, ステロイド治療は, 急性期に36.9±13.3 mg, 維持量として7.3±4.3 mg使用されていた. ステロイド非使用例では平均5.1年の観察期間で9.4%の左室駆出率低下が生じたが, ステロイド使用例では変化が少ない (平均-0.6%) ことがわかり, 長期間のステロイド使用が心機能保持の点から重要であることがわかった. 心室性不整脈と心機能の関係 (Figure 4) は, 低心機能ほど重症心室性不整脈を合併していることがわかった. さらにKaplan-Meier法で突然死あるいは除細動機能作動の状況を調べると, 低心機能でこれらのイベントが早期に生じていることがわかった (Figure 5). また, 心室頻拍・心室細動がない症例でも同様に低心機能では, 心イベントが多く発生しており, 予防的な植込み型除細動器の重要性が示唆される所見であった. カテーテルアブレーションの詳細が判明し

た20例での検討では、約半数の症例で心室頻拍に対するカテーテルアブレーションが著効したが、再発例も多く認められることがわかった。抗不整脈薬の検討では、アミオダロンの有効性が最も高く73%、ついでソタロール57%とⅢ群薬の有効性が示された。

終わりに

心臓サルコイドーシスは、心機能低下、徐脈性不整脈、頻脈性不整脈の3つを合併しうる大変重症な心疾患である。近年、様々な非薬物治療（カテーテルアブレーション、デバイス治療）が登場し急速に進歩しているが、非薬物治療だけでは解決できない問題もあるため、薬物治療との併用など症例に応じたきめ細かい治療戦略が重要である。また、多くの症例が疑い例であることも診断上の大きな問題点として挙がることがわかった。今後、アンケート調査をさらに進め、診断・治療の問題点を明らかにしていきたいと思っている。

引用文献

- 1) Ishige I, Usui Y, Takemura T, et al. Quantitative PCR of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese patients with sarcoidosis. *Lancet*. 1999; 354: 120-3.
- 2) 山本正彦, 細田 裕. サルコイドーシスの概念 (1991) について. 厚労省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班平成3年度研究報告書. 1992: 38-40.
- 3) Sekhri V, Sanal S, Delorenzo LJ, et al. Cardiac sarcoidosis: a comprehensive review. *Arch Med Sci*. 2011; 7: 546-54.
- 4) Yazaki Y, Isobe M, Hiramitsu S, et al. Comparison of clinical features and prognosis of cardiac sarcoidosis and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1998; 82: 537-40.
- 5) Yazaki Y, Isobe M, Hiroe M, et al. Prognostic determinants of long-term survival in Japanese patients with cardiac sarcoidosis treated with prednisone. *Am J Cardiol*. 2001; 88: 1006-10.
- 6) 津田富康, 石麻, 岡本祐之, 他. サルコイドーシスの診断基準と診断の手引き (2006). サルコイドーシス/肉芽腫性疾患. 2007; 27: 89-102.
- 7) Matsui Y, Iwai K, Tachibana T, et al. Clinicopathological study of fatal myocardial sarcoidosis. *Ann N Y Acad Sci*. 1976; 278: 455-69.
- 8) Banba K, Kusano KF, Nakamura K, et al. Relationship between arrhythmogenesis and disease activity in cardiac sarcoidosis. *Heart Rhythm*. 2007; 4: 1292-9.
- 9) 草野研吾. 伝導障害におけるサルコイドーシスの位置づけ. 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会雑誌. 2011; 31: 63-65.
- 10) Kim JS, Judson MA, Donnino R, et al. Cardiac sarcoidosis. *Am Heart J*. 2009; 157: 9-21.
- 11) Kato Y, Morimoto S, Uemura A, et al. Efficacy of corticosteroids in sarcoidosis presenting with atrioventricular block. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2003; 20: 133-7.
- 12) Yoshida Y, Morimoto S, Hiramitsu S, et al. Incidence of cardiac sarcoidosis in Japanese patients with high-degree atrioventricular block. *Am Heart J*. 1997; 134: 382-6.
- 13) Furushima H, Chinushi M, Sugiura H, et al. Ventricular tachyarrhythmia associated with cardiac sarcoidosis: its mechanisms and outcome. *Clin Cardiol*. 2004; 27: 217-22.
- 14) Noda T, Suyama K, Shimizu W, et al. Ventricular tachycardia with figure eight pattern originating from the right ventricle in a patient with cardiac sarcoidosis. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2004; 27: 561-2.
- 15) Kusano KF and Satomi K. Diagnosis and treatment of cardiac sarcoidosis. *Heart*. 2016; 102: 184-90.