

心室頻拍にメチルプレドニゾロン・パルス療法が 奏功した心サルコイドーシスの1例

奈良県立医科大学第1内科学教室

木田 順富, 中嶋 民夫, 山本 広光, 坂口 泰弘
椎木 英夫, 橋本 俊雄, 土肥 和紘

奈良県立医科大学総合医療・病態検査学教室

藤本 眞一

A CASE OF CARDIAC SARCOIDOSIS WITH SUSTAINED VENTRICULAR TACHYCARDIA SUCCESSFULLY TREATED BY METHYLPREDONISOLONE PULSE THERAPY

YOSHITOMI KIDA, TAMIO NAKAJIMA, HIROMITSU YAMAMOTO, YASUHIRO SAKAGUCHI,
HIDEO SHIIKI, TOSHIO HASHIMOTO and KAZUHIRO DOHI

First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

SHINICHI FUJIMOTO

Department of General Medicine Clinico-Laboratory Diagnostics, Nara Medical University

Received April 17, 2000

Abstract: A 63-year old woman was admitted because of ventricular tachycardia and congestive heart failure. A chest radiograph showed cardiomegaly and bilateral hilar lymphadenopathy. Echocardiogram showed diffuse left ventricular hypokinesis, dilated left ventricle and thinning of the interventricular septum. On gallium scintigram gallium was accumulated in the heart, especially in the left ventricle. Although endomyocardial biopsy revealed non-specific fibrosis, cardiac sarcoidosis was clinically suspected. On the 10th day of the admission, multiple episodes of sustained ventricular tachycardia appeared. As it was refractory to lidocaine infusion, methylpredonisolone pulse therapy was initiated, which abated ventricular tachycardia. Corticosteroid was gradually tapered off and ventricular tachycardia never recurred. Methylpredonisolone pulse therapy could be a therapeutic option for cardiac sarcoidosis with fatal arrhythmia even if histological evidence of cardiac sarcoidosis is absent. (奈医誌. J. Nara Med. Ass. 51, 191~198, 2000)

Key words: cardiac sarcoidosis, methylpredonisolone pulse therapy,
sustained ventricular tachycardia

はじめに

サルコイドーシスの死因は心サルコイドーシスが最も

重要な位置を占めており¹⁾, うっ血性心不全と不整脈による突然死が予後を規定している。心サルコイドーシスによる不整脈の治療は、いまだに確立されたものがない

が、副腎皮質ステロイドと抗不整脈薬の投与が中心になっている^{2,3,4)}。今回著者らは、抗不整脈薬抵抗性心室頻拍に対してメチルプレドニゾロン・パルス療法が奏功した心サルコイドーシスの1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者：63歳，女性。

主 訴：労作時呼吸困難。

既往歴：62歳，左網膜剝離。

家族歴：特記事項はない。

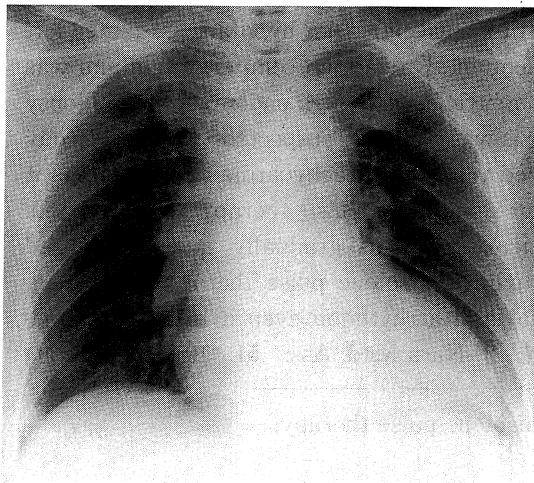
現病歴：平成7年頃から検診で不整脈を指摘されていたが、精査を受けていない。平成10年6月24日、当院眼科での左網膜剝離の手術中に多源性心室性期外収縮が頻発した。術後は近医でメキシレチンが投与され、経過が観察されていた。平成10年12月から労作時に呼吸困難を自覚するようになり、平成11年2月に同医の心エコー所見でび慢性の壁運動低下が認められたので、心筋症が疑われて当科に紹介された。

入院時身体所見：身長156cm。体重58kg。脈拍72/分，整。血圧110/80mmHg。結膜に貧血と黄染はない。表在リンパ節を触知しない。心音は純で，心雑音を聴取しない。呼吸音は正常肺音で，副雑音を聴取しない。腹部は平坦，軟で，肝・脾・腎を触知しない。下腿に浮腫を認めない。神経学的所見に異常はない。

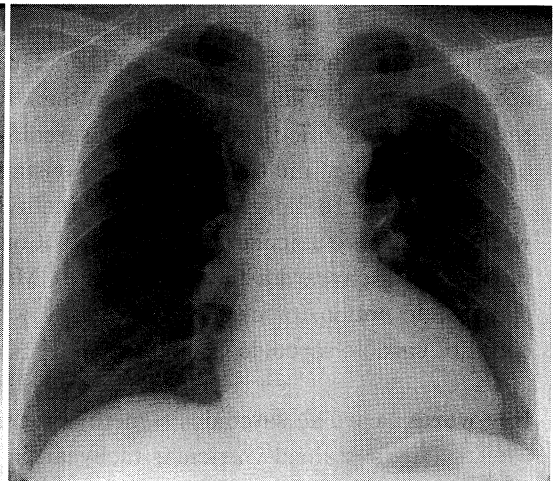
入院時検査所見：検尿には異常がなかった。赤沈は、1時間値が32mmであり、軽度に促進していた。血液学検査所見に異常がなかった。血液生化学検査では、血清アマラーゼ値が636IU/l高値を示しており、その分画は唾液腺由来が88.8%を占めていた。血清リゾチーム値は、13.3μg/mlであり、軽度に上昇していた。免疫血清学検査では、蛋白分画でγ-グロブリンが29.4%を占め

Table 1. Laboratory data on admission

Urinalysis		Blood biochemistry	
Protein	(-)	T-Bil	0.4 mg/dl
Occult blood	(-)	GOT	26 IU/l
Hematology		GPT	25 IU/l
RBC	$510 \times 10^4 / \mu\text{l}$	LDH	311 IU/l
Hb	13.4 g/dl	γ-GTP	43 IU/l
Ht	41.1 %	ALP	290 IU/l
WBC	$6,300 / \mu\text{l}$	CK	13 IU/l
Plt	$21.4 \times 10^4 / \mu\text{l}$	TC	138 g/dl
ESR	32 mm/1 hr	AMY	636 IU/l
Serology		BUN	19 mg/dl
Alb	48.4 %	Scr	0.7 mg/dl
Glb α ₁	2.5 %	UA	5.3 mg/dl
Glb α ₂	9.1 %	Na	137 mEq/l
Glb β	9.4 %	K	4.3 mEq/l
Glb γ	30.6 %	Cl	97 mEq/l
IgA	421 mg/dl	Ca	9.0 mg/dl
IgG	2,310 mg/dl	lysozyme	13.3 μg/ml
IgM	179 mg/dl	Endocrinology	
CRP	0.4 mg/dl	hANP	74.1 pg/ml
		ACE	15.3 IU/l



a



b

Fig. 1-a) Chest X-ray film on admission. Bilateral hilar lymphadenopathy and cardiomegaly.

1-b) Chest X-ray film on 60th admission. Bilateral hilar lymphadenopathy was disappeared after corticosteroid therapy.

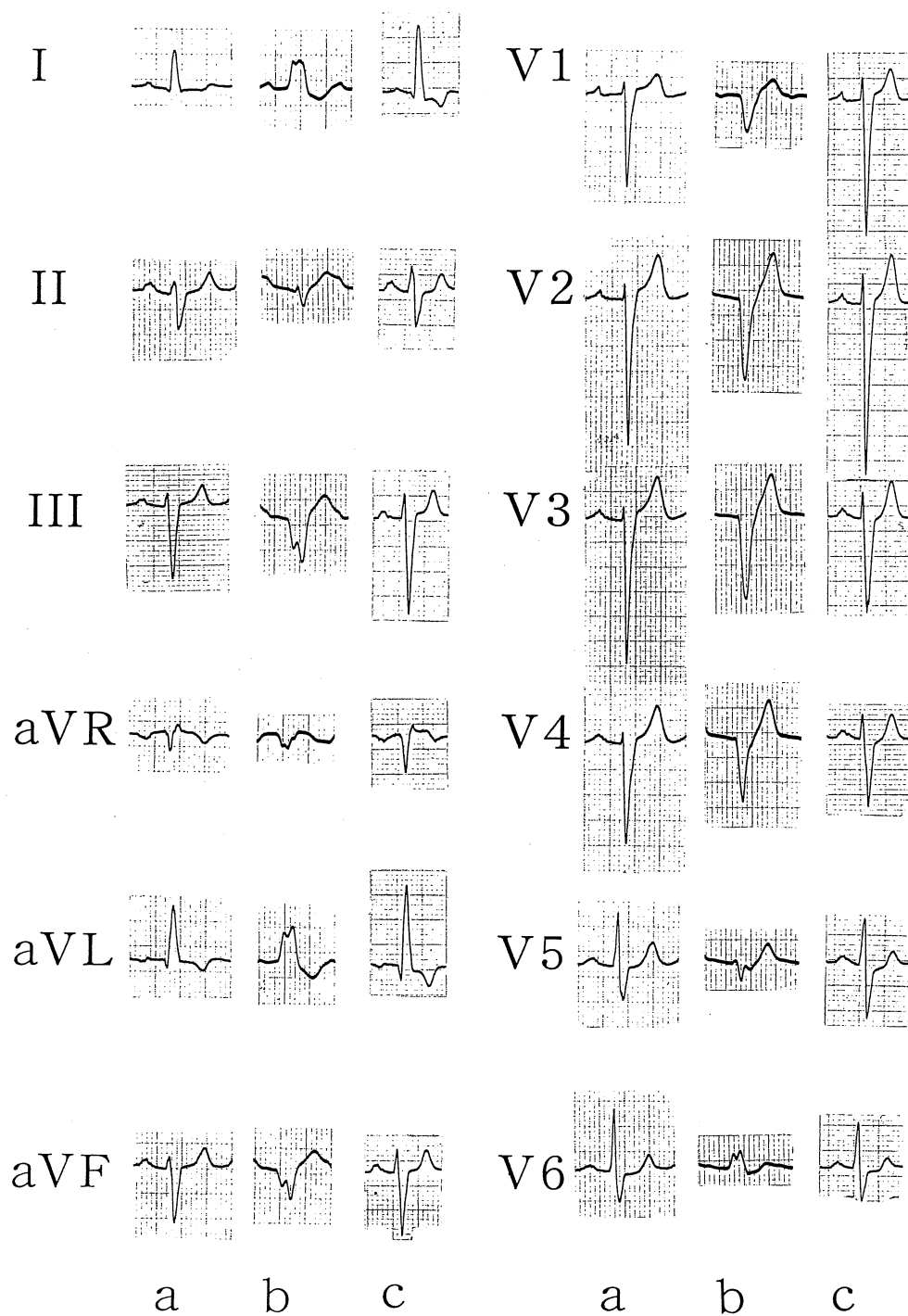


Fig. 2. Electrocardiogram.
 a) On admission.
 b) Just before corticosteroid therapy.
 c) After corticosteroid therapy.

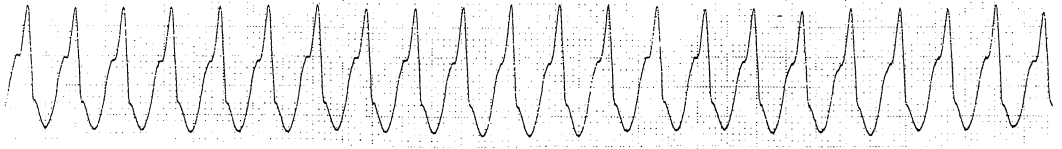


Fig. 3. Electrocardiogram on tenth admission.
Sustained ventricular tachycardia.

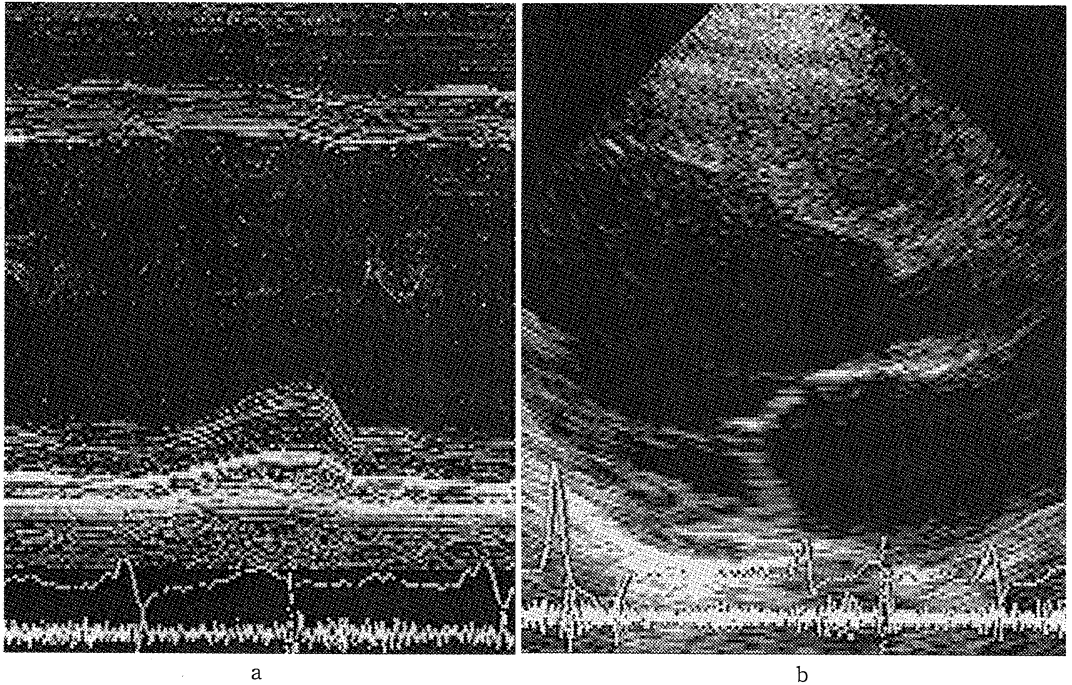


Fig. 4. Echocardiograph.
Left ventricular dilatation, diffuse hypokinesia (left panel) and thinning of the basal portion of the interventricular septum (right panel).

ており、IgA と IgG 値が上昇していた。内分泌学検査では、ACE 値は正常範囲内の 15.3 IU/l であったが、hANP は軽度上昇 (74.1 pg/ml) していた (Table 1)。

胸部レントゲン所見：両側肺門部リンパ節の腫大、肺うっ血像、および心胸郭比の拡大 (CTR 60%) が認められた (Fig. 1-a)。

心電図所見：入院時の 12 誘導心電図では、I 度房室ブロック、左軸偏位、および心室内伝導障害が認められた (Fig. 2-a)。第 10 病日のモニター心電図記録 (Fig. 3) では、持続性心室頻拍が認められた。

胸部造影 CT 所見：両側肺門部リンパ節の腫大が認め

られた。一方、肺野には異常が認められなかった。

心エコー図所見：左室短軸像 M モードでは、高度の全周性左室壁運動低下が認められた。左室拡張終期径が 66 mm、左室駆出率が 34% であり、拡張型心筋症様の像を呈していた (Fig. 4-a)。B モードでは、心室中隔基部に菲薄化が認められた (Fig. 4-b)。

ガリウムシンチ所見：全身ガリウムシンチ所見では、ガリウムの集積が両側耳下腺、両側肺門部、および心に一致して認められた (Fig. 5-a)。心筋ガリウムスペクト所見では、左室に一致してガリウムの不均一な集積が認められた (Fig. 5-b)。

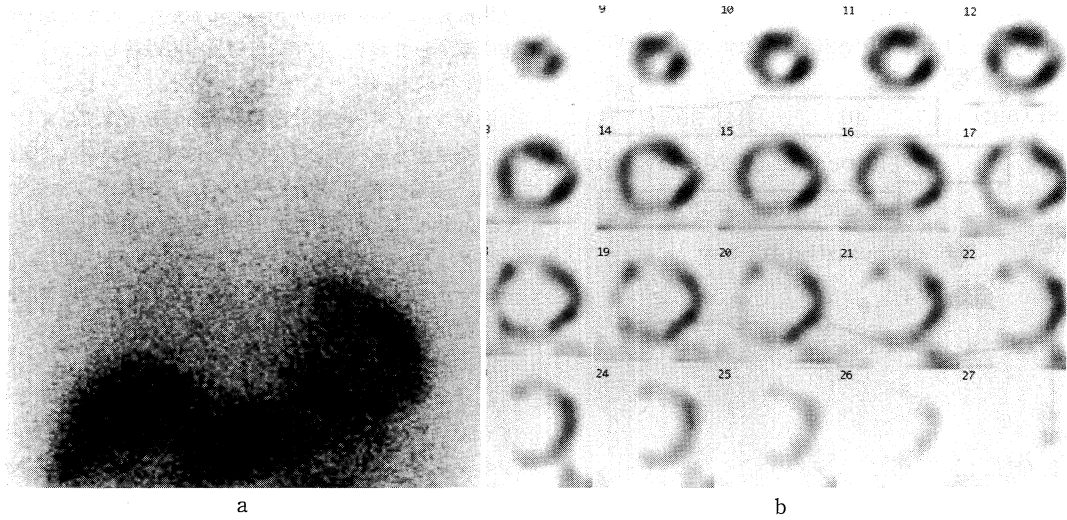


Fig. 5. ⁶⁷Gallium scintigram and cardiac SPECT scintigram.
Abnormal concentrations of ⁶⁷Ga are shown at bilateral parotid body, bilateral hilar lymphnode, and left ventricle.

右室心内膜心筋生検所見：心筋間質の線維化が顕著であるが、肉芽腫は認められない。

入院後経過：両側肺門部のリンパ節腫脹，心エコー図所見での心室中隔基部の菲薄化，およびガリウムシンチ像で心に一致したガリウムの集積が認められたことから，心サルコイドーシスと診断した。入院第10病日からうっ血性心不全の増悪に加えて持続性心室頻拍が出現したので，リドカインの持続点滴を開始した。しかし，心室頻拍が多発したので，第16病日からメチルプレドニゾロン・パルス療法，（メチルプレドニゾロン1 g/日×3日間）を開始し，引き続いてプレドニゾロン40 mg/日を投与した。メチルプレドニゾロン・パルス療法1日目から心室頻拍が消失し，以後には心室頻拍が出現しなかった。プレドニゾロンは40 mg/日を6週投与してから1週毎に5 mgずつ減量し，15 mgを維持量とした。心不全症状もNYHAのII度に改善したので，第92病日に退院した。なお，胸部レントゲン所見で認められていた両側肺門部リンパ節腫脹は，退院時には消失していた（Fig. 1-b）。心室性期外収縮は，治療前のホルター心電図で7,008回/日であったが，治療後に3,952回/日に減少していた。心室内伝導障害も，メチルプレドニゾロン・パルス療法直前に比して改善が認められた。血清ACE値は，正常範囲内での変動ではあるが，副腎皮質ステロイド投与前の15.3 IU/lから副腎皮質ステロイド投与74日後に4.1 IU/lに減少した。血清リゾチーム値も，同様に13.3 μg/mlか

ら5.1 μg/mlに改善した（Fig. 6）。

考 察

本邦では，サルコイドーシス剖検例の46.9～78.0%^{1,5,6)}が心サルコイドーシスで死亡している。その死因としては，各種抗不整脈薬の開発とペースメーカーの普及で突然死の頻度が減少しているが，うっ血性心不全死が増加してきている⁷⁾。

1. 心サルコイドーシスの診断

心サルコイドーシスと診断される契機は，2つに大別される。1つはサルコイドーシスの経過中に心病変が発見される場合であり，もう1つは心不全症状や不整脈で発症し，原因検索を進めるうちに心サルコイドーシスが発見される場合である⁷⁾。本例は，うっ血性心不全と心室性不整脈で発症し，原因検索中に両側肺門部リンパ節腫脹が認められて診断された1例である。心病変のみで発症したサルコイドーシスは看過されることが多く，原因不明の心不全症例は心サルコイドーシスの存在を念頭に入れて諸検査を実施する必要がある。本邦での心サルコイドーシスの診断基準は，厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班の心サルコイドーシス診断の手引きに準ずる⁸⁾。

(1) 心電図

心サルコイドーシスで特に頻度の高い心電図異常は，右脚ブロック，房室ブロック，心室性不整脈，および左

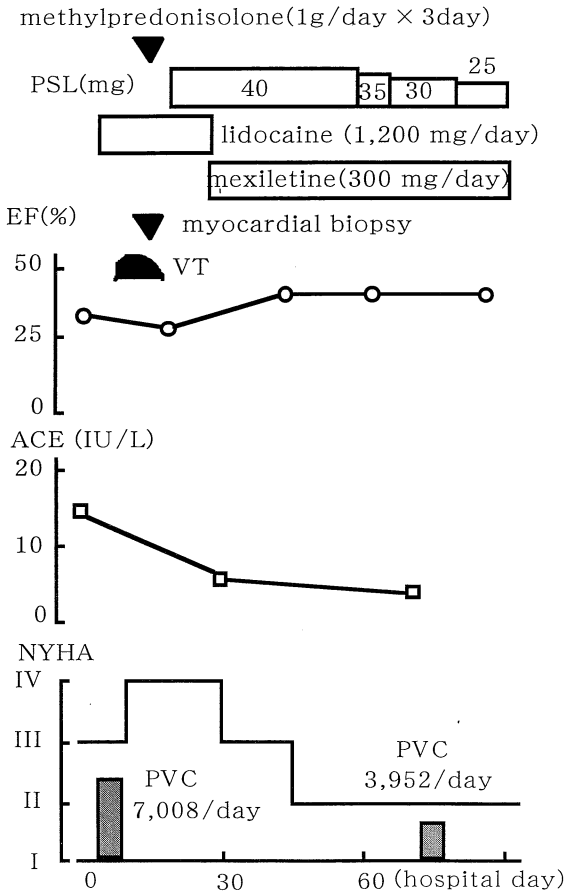


Fig. 6. The clinical course.

PSL: predonisolone, VT: ventricular tachycardia, ACE: angiotensin converting enzyme, NYHA: New York Heart Association class, PVC: paroxysmal ventricular contraction.

軸偏位である^{1,3,4)}. サルコイドーシスの経過中に上記の心電図所見が認められれば、心サルコイドーシスが強く示唆される。一方、サルコイドーシスと診断されていない例でも、上記の心電図異常を重複した場合や、右脚ブロックや房室ブロックの悪化、心室性不整脈の増悪など経時的変化として呈した場合は、心サルコイドーシスを考慮する必要がある⁹⁾. 本例の入院時の心電図所見では、I度房室ブロック、心室内伝導障害、左軸偏位、および心室性期外収縮の頻発が認められ、メチルプレドニゾン・パルス療法直前には心室内伝導障害の悪化に加えて心室性頻拍が認められた。メチルプレドニゾン・パル

ス療法後は、心室頻拍が出現しておらず、心室性期外収縮も減少しており、心室内伝導障害も改善した。

(2) 心エコー図

心サルコイドーシスに認められる一般的な所見としては、全周性あるいは心室中隔基部の壁運動異常、左室の拡大、僧帽弁異常、心嚢液貯留などが挙げられる⁴⁾. Valentine, et al. は¹⁰⁾, 心室中隔基部の非薄化が心サルコイドーシスに特異的であると報告している。また、心サルコイドーシスの早期には、心室中隔基部に非乾酪性肉芽腫が形成され、肥厚するという報告もある¹¹⁾.

(3) 核医学検査

心サルコイドーシスの補助診断として、タリウム、ガリウム、テクネシウムピロリン酸などの核種を用いたシンチグラム実施される¹²⁾. Kimne, et al.¹³⁾ は、心病変のないサルコイドーシス 44 例に心筋タリウムシンチを実施し、13 例に灌流異常が認められたと報告している。ガリウムシンチは、活動性のある非乾酪性肉芽腫にガリウムが集積するため、サルコイドーシスの診断および治療効果の判定に有用である¹²⁾. ガリウム心スペクト像は、ガリウムの心への集積がより明瞭に描出される。

(4) 心内膜心筋生検

肉芽腫が心内膜心筋生検で確認される頻度は、心サルコイドーシス症例の約 30 % にすぎない。肉芽腫が認められなかった症例では、心筋配列の乱れ、心筋細胞索の断列、心筋間質の線維化、心筋間質での単核細胞の増生、間質の浮腫、小円型細胞の浸潤、心内膜の肥厚などが認められたと報告されている¹⁴⁾. 本例の右室内膜心筋生検も、非特異的な所見に限られた。本例は、ガリウム心筋スペクト像で左室に一致してガリウムの集積が認められていたので、左室の心内膜心筋生検を実施しておれば、肉芽腫が確認できた可能性がある。

2. 心サルコイドーシスの治療

心サルコイドーシスの治療は、うっ血性心不全に対する治療と致死的不整脈による突然死の予防とに大きく分けられる。心サルコイドーシスに合併するうっ血性心不全に対する副腎皮質ステロイドの有効性については種々の報告がある。副腎皮質ステロイドが心筋内に存在する肉芽腫を消退させるとは、核医学検査から示唆されており、肉芽腫による心筋細胞の破壊を抑制してうっ血性心不全の進展を防止するものと考えられている。関口ら⁷⁾ は、副腎皮質ステロイド療法が心筋生検所見に及ぼす影響を検討しており、副腎皮質ステロイド投与群では 1 例も肉芽腫が認められなかったのに対し、非投与群では 58 % に肉芽腫が認められたと報告している。しかし、副腎皮質ステロイドが心機能を改善するかについては疑問視

されている。副腎皮質ステロイドで心機能が改善したという報告も¹⁵⁾あるが、立花ら¹⁶⁾や平光ら¹⁷⁾の検討では副腎皮質ステロイドの投与によっても心機能が改善していない。さらに、立花ら¹⁶⁾によると、高度に心機能が低下している例は副腎皮質ステロイドを投与によっても予後不良のことが多いので、心筋が破壊されていない早期の段階での副腎皮質ステロイドの投与が推奨されるという。

心サルコイドーシスに合併する致死的不整脈の治療は、突然死の予防のために重要である。致死的不整脈の1つである高度房室ブロック例に対する治療は、一般的にペースメーカーの植え込みが実施されているが、副腎皮質ステロイドで改善したという報告も多い^{3,18)}。最近の10年間に心室頻拍を合併した心サルコイドーシスに対する本邦での治療をTable 2に示すが、副腎皮質ステロイドと抗不整脈薬の併用が治療の中心になっている。副腎皮質ステロイドが不整脈の抑制に有効であった症例は約半数であり、抗不整脈薬単独投与で良好な経過をたどった症例も存在した¹⁹⁾。抗不整脈薬の選択は各施設で異なっているが、とりわけ有効であった抗不整脈薬は見当たらなかった。森らの報告では²⁰⁾、アンジオテンシン変換酵素阻害薬の併用が心室性不整脈に著効を示したという。また、塚本らは²¹⁾、難治性心室性不整脈に対する副腎皮質ステロイドと抗不整脈薬併用無効例では、シクロフォスファミドが心機能の改善と不整脈の減少に有用であったと報告している。

本例では、高度の心機能低下と難治性心室性頻拍に対してメチル・プレドニゾロン・パルス療法を施行し、心室性頻拍が改善した1例である。心機能には著効が認められなかったが、NYHAはIVからII、左室駆出率は34%から41%に改善した。副腎皮質ステロイドの長期投与

が突然死を予防すると報告されているので²²⁾、今後もプレドニゾロン5~10mgを継続して投与する予定にしている。メチルプレドニゾロン・パルス療法が心室頻拍に対して著効した機序については不明であるが、肉芽腫に伴う心筋間質の浮腫を軽減して左室収縮能および左室拡張能を改善させるとともに、肉芽腫を消退させて不整脈の基質を減少させたためと考えられた。今後は、強力な免疫抑制が長期予後に及ぼす影響についても検討していく必要がある。

結 語

心サルコイドーシスの心室性不整脈に対する治療方法は、確立されたものがないが、副腎皮質ステロイドと抗不整脈薬が中心になる。しかし、本例のように難治性の心室性不整脈を合併した心サルコイドーシス例には、強力な免疫抑制療法も治療手段の1つとして考えられる。

本論文の要旨は、日本循環器学会第88回近畿地方会(1999年12月18日、神戸)で発表した。

文 献

- 1) 関口守衛, 広江道明, 永田まこと: 心臓サルコイドーシスの臨床: 最新医学, 43: 1489-1494, 1988.
- 2) 大森文夫, 立花暉夫: 心サルコイドーシスー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): 日本臨床. 52: 1648-1653, 1994.
- 3) 矢崎善一, 熊崎節央, 山田博美, 関口守衛: 心サルコイドーシス: 日本臨床. 52: 1582-1589, 1994.
- 4) 矢崎善一, 磯部光章, 関口守衛: 二次性心筋疾患, 心サルコイドーシス. 循環器科. 39: 521-528, 1996.
- 5) Iwai, K.: Pathological studies on sarcoidosis on sarcoidosis autopsy. 1. Epidemiological features of 320 cases in Japan: Acta Pathol. Jap. 43: 372-376, 1993.
- 6) Matsui, Y., Iwai, K., Tachibana, T., Furuie, T., Shigematsu, N., Izumi, T., Honma, A. H., Mikami, R., Hongo, O., Hiraga, Y. and Yamamoto, N.: Clinicopathological study on fatal myocardial sarcoidosis: Ann. N. Y. Acad. Sci. 278: 455-469, 1976.
- 7) 関口守衛, 矢崎善一, 布田伸一, 細川康雄, 堀江史郎, 望月一郎: わが国における最近の心サルコイドーシス報告例の実態調査: 1990年度びまん性肺疾患調査研究. 247-250, 1990.

Table 2. Therapy for sustained VT complicated with cardiac sarcoidosis

therapy	cases	FMS
effective cases of corticosteroid		
only corticosteroid	3	0
antiarrhythmic drugs	7	2
permanent pacing	4	2
ACE inhibitor	1	0
	15	4
ineffective cases of corticosteroid		
antiarrhythmic drugs	10	2
cyclophosphamide	1	0
	11	2
only antiarrhythmic drugs	5	3

FMS: fatal myocardial sarcoidosis

- 8) 平賀洋明, 岩井和郎, 広江道昭, 大森文夫, 関口守衛, 立花暉夫, 高田勝利, 山本正彦, 矢崎善一: 心臓サルコイドーシス診断の手引き. 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. p24, 1993.
- 9) 葛本雅之, 上田一也, 森田博文, 千頭敏史, 勝山慶之, 中嶋民夫, 坂口泰弘, 西田育功, 橋本俊雄, 籠島 忠, 土肥和紘: 興味ある心電図変化を示したサルコイドーシスの1例: 奈医誌. 45: 110-118, 1994.
- 10) Valentine, H. A., Mckenna, W. J. and Nihoyannopoulos, P.: Sarcoidosis, A pattern of clinical and morphological presentation: Br. Heart J. 57: 256, 1987.
- 11) 矢崎善一, 鳥袋高志, 早坂宗治, 渡辺 徳, 武田正, 田中正雄, 木下 修, 本郷 実, 山田晴美, 大久保信一, 関口守衛: 心室中隔基部肥厚を示す心サ症例の臨床病理学的検討: 日本サルコイドーシス学会雑誌 12: 105-106, 1993.
- 12) 広江道昭, 永田まこと, 関口守衛, 太田淑子, 日下部きよ子, 重田帝子, 堀江俊伸, 藤田直也, 荷見源成, 豊崎哲也, 細田瑛一: 心臓サルコイドーシスにおける核医学検査の意義: 日胸疾会誌. 28: 56, 1990.
- 13) Kinney, E. L., Jackson, G. L. and Reeves, W. C.: Thallium - scan myocardial defects and echocardiographic abnormalities in patients with sarcoidosis without cardiac dysfunction: Am. J. Med. 68: 497, 1980.
- 14) 関口守衛, 矢崎善一, 布田伸一, 望月一郎, 広江道昭, 堀江俊伸, 細田瑛一: 心サルコイドーシスにおける心内膜心筋生検所見: 1990年度びまん性肺疾患調査研究. 251-256, 1990.
- 15) Lorell, B. and Alderman, E. L.: Cardiac sarcoidosis, diagnosis with endomyocardial biopsy and treatment with corticosteroids: Am. J. Cardiol. 42: 143, 1978.
- 16) 立花暉夫, 中谷 敏, 大森文夫, 坂谷光則, 上田英之助, 林 清二: 死亡例を含む心サルコイドーシス症例の臨床検討: 日本サルコイドーシス学会雑誌 16: 95-96, 1997.
- 17) 平光伸也, 森本紳一郎, 植村晃久, 木村勝智, 久保奈津子, 清水恵輔, 加藤靖周, 吉田幸彦, 山田健二, 伊藤昭男: 心サルコイドーシスのステロイド治療に関する検討: 日本サルコイドーシス学会雑誌 14: 80-81, 1995.
- 18) 江原省一, 土師一夫: 心サルコイドーシスに合併した高度房室ブロックにステロイド治療が著効した一例. Heart View. 2: 1281-1288, 1998.
- 19) Fukuhara, T., Morino, M., Sakoda, S., Bito, K., Kinoshita, M. and Kawakita, S.: Myocarditis with multinucleated giants cells detected in biopsy specimens: Clin. Cardiol. 11: 341, 1988.
- 20) 森 博愛, 仁木敏晴: 心電図一例一話一房室ブロック, 心室性期外収縮多発を示し, 副腎皮質ホルモン, アンジオテンシン変換酵素阻害薬が有効であった心サルコイドーシスの52歳女性一: 臨床と研究 73: 2801-2807, 1996.
- 21) 塚本克紀, 佐藤篤彦, 佐藤 潤, 戸館亮人, 森田純仁, 豊島幹生, 姉川史郎, 早川啓史, 千田金吾: Cyclophosphamide が奏功した, 難治性心室性期外収縮を呈した心サルコイドーシスの一例: 日本サルコイドーシス学会雑誌 16: 135-136, 1997.
- 22) 須田民夫, 小林重雄, 関口守衛, 沼尾嘉時, 古家堯, 松井泰夫, 山本正彦, 細田 裕, 三上理一郎: 長期ベージングを行った心サルコイドーシス症例の予後と治療: 日本医事新報 3012: 26-31, 1982.