

2016 年版

心臓サルコイドーシスの診療ガイドライン

Guidelines for Diagnosis and Treatment of Cardiac Sarcoidosis (JCS 2016)

合同研究班参加学会

日本循環器学会 日本心臓病学会 日本心不全学会 日本サルコイドーシス / 肉芽腫性疾患学会
日本心臓核医学会 日本不整脈心電学会
厚生労働省難治性疾患政策研究事業「特発性心筋症に関する調査研究」班

班長

寺崎 文生

大阪医科大学医学教育センター・循環器内科

班員

吾妻 安良太

日本医科大学
呼吸器内科

磯部 光章

東京医科歯科大学大学院
医歯学総合研究科循環制御内科学

北風 政史

国立循環器病研究センター
臨床研究部

土田 哲人

JR 札幌病院循環器内科

堀井 泰浩

香川大学心臓血管外科

安斉 俊久

国立循環器病研究センター
心臓血管内科

猪又 孝元

北里大学北里研究所病院
循環器内科

草野 研吾

国立循環器病研究センター
心臓血管内科

筒井 裕之

九州大学大学院医学研究院
循環器内科学

矢崎 善一

佐久総合病院循環器内科

石坂 信和

大阪医科大学
循環器内科

植田 初江

国立循環器病研究センター
臨床検査部病理

坂田 泰史

大阪大学大学院医学系研究科
循環器内科学

中島 崇智

埼玉県立循環器・呼吸器病センター
循環器内科

山口 悦郎

愛知医科大学
呼吸器・アレルギー内科

石田 良雄

市立貝塚病院内科

江石 義信

東京医科歯科大学大学院
医歯学総合研究科人体病理学

四十坊 典晴

JR 札幌病院呼吸器内科

中谷 敏

大阪大学大学院医学系研究科
保健学専攻機能診断科学

山口 哲生

新宿海上ビル診療所

協力員

井手 友美

九州大学大学院医学研究院
循環器内科学

榊原 守

北海道大学大学院医学研究科
循環病態内科学

野田 崇

国立循環器病研究センター
心臓血管内科

岡村 英夫

国立循環器病研究センター
心臓血管内科

副島 京子

杏林大学
循環器内科

長谷川 拓也

国立循環器病研究センター
心臓血管内科

加藤 靖周

藤田保健衛生大学
循環器内科

永井 利幸

国立循環器病研究センター
心臓血管内科

森田 英晃

大阪医科大学
循環器内科

合屋 雅彦

東京医科歯科大学
循環器内科

中村 浩士

広島西医療センター
総合診療科

外部評価委員

大江 透
心臓病センター榊原病院

木原 康樹
広島大学大学院
循環器内科学

斎藤 能彦
奈良県立医科大学
循環器・腎臓・代謝内科学

杉山 幸比古
自治医科大学
呼吸器内科

森本 紳一郎
藤田保健衛生大学
循環器内科

山科 章
東京医科大学
循環器内科

(五十音順, 構成員の所属は 2016 年 11 月 1 日現在)

目次

I. はじめに	3	IV. 心臓サルコイドーシスの治療	46
1. ガイドライン作成の背景	3	1. 薬物療法	46
2. ガイドライン作成の基本方針	4	2. 非薬物療法	49
II. サルコイドーシス総論	5	3. 外科的治療	54
1. サルコイドーシスの疫学	5	4. 治療のアルゴリズム	58
2. サルコイドーシスの病因・病態	5	V. おわりに	59
3. サルコイドーシスの診断	9	1. 今後の課題	59
4. サルコイドーシスの肺病変	12	2. まとめ	60
5. サルコイドーシスの治療	13	VI. Q&A	61
III. 心臓サルコイドーシスの診断	17	付表	65
1. 病理	17	文献	67
2. 臨床所見・検査	20		
3. 診断の指針	40		

(無断転載を禁ずる)

おもな略語一覧

ACE	angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
BAL	bronchoalveolar lavage	気管支肺胞洗浄
CRT	cardiac resynchronization therapy	心臓再同期療法
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
¹⁸ F-FDG	fluorine-18 fluorodeoxyglucose	
⁶⁷ Ga	gallium-67	

HRCT	high resolution computed tomography	高分解能 CT
ICD	implantable cardioverter defibrillator	植込み型除細動器
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴像
PET	positron emission tomography	陽電子放出型断層撮影
sIL-2R	soluble interleukin 2 receptor	可溶性インターロイキン 2 受容体
SPECT	single photon emission computed tomography	単光子放出型コンピュータ断層撮影

I. はじめに

1.

ガイドライン作成の背景

サルコイドーシスは原因不明の全身性肉芽腫性疾患である。心臓病変の存在（心臓サルコイドーシス）は、致死性不整脈や重症心不全をきたし、突然死の原因ともなり、サルコイドーシス患者の予後を大きく左右する。心臓サルコイドーシスの頻度は欧米にくらべわが国で高く、副腎皮質ステロイドなどの免疫抑制療法により心臓病変の進展抑制効果が期待されるため、早期の適切な診断が要求される。

臨床の現場において、心臓サルコイドーシスと診断される過程には2つの場合がある。1つは、他の臓器でサルコイドーシスと診断された症例の経過観察中になんらかの心症状が出現する場合、もう1つは、原因不明の心筋疾患や不整脈を検索する過程で心臓サルコイドーシスと診断される場合である。実際、心臓サルコイドーシスの診断は必ずしも容易ではなく、拡張型心筋症¹⁻³⁾、慢性心筋炎、巨細胞性心筋炎⁴⁾などの鑑別が問題となり、剖検、心臓移植、左室形成術などで得られた心筋を組織学的に検索した結果、はじめて本症と診断される症例も存在する。

わが国においては、1992年に「心臓サルコイドーシス診断の手引き」が作成された⁵⁾。しかし同手引きによる診断では、いずれかの臓器で病理組織学的に類上皮細胞肉芽腫が証明されることが必須であったため、臨床的に本症が強く示唆されても診断に至らない場合があった。また、サルコイドーシスが疑われる心電図所見にST-T変化や左室肥大など非特異的な所見があげられており、高血圧性心疾患などが誤って心臓サルコイドーシスと診断される可能性があった。2006年に日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会と日本心臓病学会ほかとの合同委員会により改訂が行われ、「サルコイドーシスの診断基準と診断の手引き-2006」が作成された⁶⁾。そのなかの「心臓病変の診断の手引き」、および日本循環器学会による「急性および慢性心筋炎の診断・治療に関するガイドライン(2009年改訂版)」^{7,8)}のなかの「心臓サルコイドーシスの心病変診断の手引き」の特

徴は、①病理組織学的な基準を見直したことと、②心臓サルコイドーシスに特徴的または高頻度に認められる臨床所見を主徴候として重みづけを行ったことである。この改訂による医師の意識啓発、心臓サルコイドーシスに対する認識の高まりにより、以前は見過ごされていた症例が診断されるようになったと考えられる。また、心臓サルコイドーシスの治療に関しては、現在まで、日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会、日本心臓病学会ほかにより作成された「サルコイドーシス治療に関する見解-2003」⁹⁾のなかの「心臓サルコイドーシスの治療」を参考にして行われてきた。

近年、¹⁸F-FDG PET、心臓MRI、心臓CT、心エコー図などの画像診断技術の著しい進歩や、医師の経験や症例の集積などにより、心臓サルコイドーシスが多くの患者でより早期に疑われる機会が増え、適切な診断の必要性に迫られるようになった。また、それに伴い他臓器に明らかな病変がみられない心臓限局性サルコイドーシスの存在が明らかになってきた。治療に関しても、ステロイド治療以外の免疫抑制療法や病因論からみた新たな薬物治療が報告されている。非薬物療法においては、重症心室性不整脈に対するカテーテルアブレーションや、重症心不全に対するCRTなど、さまざまな進歩がみられる。したがって、現状に即して、これまでの心臓サルコイドーシスの診断および治療の手引きを見直すことが重要課題となった。

サルコイドーシスは厚生労働省が実施する難治性疾患克服研究事業の対象（特定疾患）に指定されている。さらに、そのなかで特定疾患治療研究事業対象疾患の1つに取り上げられ、指定難病として、①調査研究の推進、②医療施設等の整備、③地域の医療・保健福祉の充実・連携、④QOLの向上をめざした福祉政策の充実、⑤医療費の自己負担の軽減、といった対策がとられている。すなわち、サルコイドーシスの診療は、国が行う難治性疾患対策の観点からも重要な位置を占めている（難病情報センター <http://www.nanbyou.or.jp>）。

以上のことから、サルコイドーシス、とくに心臓サルコイドーシスについて、診断と治療のエビデンスを再調査して、より包括的に取り扱う新たな診療ガイドラインが求められるようになった。

2.

ガイドライン作成の基本方針

本ガイドラインの形式は、基本的に従来の日本循環器学会ガイドラインに準拠している。エビデンスについては、以下の分類を用いて文中ならびに表に記載した。

【エビデンスレベルと推奨グレード】

(1) エビデンスレベル

レベル1: システマティック・レビュー/無作為化比較試験のメタアナリシスによるもの

レベル2: 1つ以上の無作為化比較試験によるもの

レベル3: 非無作為化比較試験によるもの

レベル4a: 分析疫学研究（コホート研究）によるもの

レベル4b: 分析疫学研究（症例対照研究、横断研究）によるもの

レベル5: 記述研究（症例報告やケース・シリーズ）によるもの

レベル6: 専門委員会の報告や専門家の意見によるもの

このエビデンスレベルは研究デザインによる分類である。複数の文献がある場合にはもっとも高いレベルを採用する。

(2) 推奨グレード

グレードA: 強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる。

グレードB: 科学的根拠があり、行うよう勧められる。

グレードC1: 科学的根拠はないが、行うよう勧められる。

グレードC2: 科学的根拠はなく、行わないよう勧められる。

グレードD: 無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる。

推奨グレードは次の要素を勘案して総合的に判断する。

- ①エビデンスのレベル、②エビデンスの数と数のばらつき、③臨床的有効性の大きさ、④臨床上的適用性（医師の能力、地域性、医療資源、保険制度など）、⑤害やコストに関するエビデンス

また、一部の項目については、他の関連学会のガイドラインとの整合性を保つために右記のクラス分類を併記した。

(3) クラス分類

クラスI: 有用であるというエビデンスがあるか、あるいは見解が広く一致している。

クラスII: 有用性に関するデータまたは見解が一致していない場合がある。

クラスIIa: データ、見解から有用、有効である可能性が高い。

クラスIIb: データ、見解から有用性、有効性がそれほど確立されていない。

クラスIII: 有用でなく、ときに有害であるという可能性が証明されている。あるいは有害との見解が広く一致している。

本ガイドラインは、原則的に現時点で可能な、あるいは医療保険で行える範疇の内容を記載した。現時点で医療保険の適用になっていない事項については適時付記した。また、現在研究中あるいは近い将来応用可能な診断法や治療法についても、トピックスや将来展望として記載した。目次の構成として、まず、サルコイドーシスの総論について記載し、次に、心臓サルコイドーシスの診断と治療について記載した。また、ガイドラインの末尾に「クエスチョン&アンサー：Q&A」の項目を設けて、本文を参照できるようにした。

なお、本ガイドラインの作成は、日本循環器学会を主体として、日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会、日本心臓病学会、日本心不全学会、日本心臓核医学会、日本不整脈心電学会、厚生労働省難治性疾患政策研究事業「特発性心筋症に関する調査研究」班の協力により行われた。また、現在日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会により作成が進行中の、「サルコイドーシス診療の手引き」作成に関して本ガイドライン作成班が参加・協力しており、本ガイドラインの内容の一部は同手引きにも反映される。

II. サルコイドーシス総論

1.

サルコイドーシスの疫学

一般に、サルコイドーシスはやや女性に多く、好発年齢は40歳以下の成人で20歳台にピークがあるといわれているが¹⁰⁾、日本やスカンジナビア半島諸国では50歳台にもピークがあり、二相性を呈する^{11,12)}。最近のわが国からの報告によれば、高齢発症が増加し、女性は二相性から中高年の一相性へ、男性は若年者の一相性から二相性へと変化している傾向がある¹³⁾。米国の population-based study では、罹患率は年間人口10万人あたり男性が5.9人、女性が6.3人と報告されている¹⁴⁾。さらに、米国では一生のあいだにサルコイドーシスを発症するリスク（累積罹患率）が白人で0.85%、黒人で2.4%¹⁴⁾、有病率は人口10万人あたり白人で10.9人、黒人で35.5人と、いずれも黒人に多い¹⁵⁾。スウェーデンやデンマークなどのスカンジナビア半島諸国もサルコイドーシスの頻度が高い¹¹⁾。このようにサルコイドーシスの発症には人種差や地域差があり、一般に北に多く南に少ない。わが国の推定有病率は人口10万人あたり7.5～9.3人で、罹患率は年間人口10万人あたり平均1人前後である¹⁶⁾。重症度や罹患臓器などにも人種差がある。一般に黒人は白人にくらべ重症例が多いといわれており、日本人には心臓病変や眼病変が多いといわれている¹⁷⁾ (レベル4a)。

サルコイドーシスにおける心臓病変の正確な頻度は不明である。臨床的には5%程度といわれているが、剖検例の検討ではさらに頻度は高くなる^{18,19)}。欧米では性差はなく、若年者の突然死のリスクとして心臓サルコイドーシスもあげられているが²⁰⁾、わが国では中高年の女性に多く、明らかに人種差がみられる²¹⁾。しかし、わが国の男性に関しては好発年齢がなく、若年者にもみられることに注意が必要である²¹⁾ (レベル4a)。

2.

サルコイドーシスの病因・病態

2.1

病因・病態

サルコイドーシスの発症機序を、外因としての病因、素因、肉芽腫形成の病態の視点から、以下に記述する。

2.1.1

病因

サルコイドーシスの病因については、歴史的に種々提唱され検証されてきたが、現在以下の2つが残っている。

a. プロピオニバクテリウム説

詳しくは別稿(2.2 病因のトピックス [p.8])に譲るが、重要な知見を以下にいくつかあげる。古くは Homma らが、1970年頃からサルコイドーシスのリンパ節を試料として原因微生物の分離を試み、1978年に、サルコイドーシスの78%で *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) の培養が陽性となること、その菌量は対照より多いことを報告したことには始まる²²⁾。1990年代には、Eishi らが肉芽腫マクロファージ内封入体として知られる Hamazaki–Wesenberg 小体の染色性を手がかりとして、再び *P. acnes* に着目した。その結果、洋の東西を問わずサルコイドーシスリンパ節には *P. acnes* あるいは *P. granulosum* の DNA が高頻度かつ多量に存在することを見だし²³⁾、次いで *P. acnes* 菌体によりマウス肺に肉芽腫を形成できることを報告した²⁴⁾。また電子顕微鏡像から、*P. acnes* と密接な関連のある Hamazaki–Wesenberg 小体は細胞壁を失った L 型菌と考えられた²⁵⁾。これらの知見から *P. acnes* がサルコイドーシスの病変部に豊富に存在していることは間違いのない事実であるが (レベル4b)、真の起因体であるか否かについては未確定である。たとえば類上皮細胞肉芽腫はなんらかの理由で結果的に *P. acnes* を処理し難い特性を有している可能性がある²⁶⁾。また、*P. acnes* に活性のあるセファレキシンやクラリスロマイシンの投与試験が早い時期に実施されたが、

結果としてサルコイドーシスの経過になんらの影響も与えなかった²⁷⁾。

b. 抗酸菌説

もともと結核菌の関与を主張する報告は古くからあった。しかしサルコイドーシスに抗結核薬が無効であることも歴史的な事実である。1990年代に入って、結核菌 DNA を PCR で検出しようとする報告があいついだ。しかし有意な増加を確認したのは1~2報であり、結論としてはほぼ否定的な観測がなされた²⁸⁾。ところがジョンズ・ホプキンス大学の Moller らは、サルコイドーシス患者の一部で血清中に *Mycobacterium tuberculosis* catalase-peroxidase (mKatG) に対する抗体を認め、病変部に39%の頻度で mKatG DNA を検出した²⁹⁾。その大部分で結核菌 rRNA をコードする DNA も検出された。それらの結果から Moller らは、一部の患者のサルコイドーシス病変部には抗酸菌由来 mKatG が存在し、それが宿主免疫応答の標的となっている可能性を主張している (レベル5)。しかしサルコイドーシス病変リンパ節において、結核菌 DNA は PCR によって低頻度かつ低コピー数しか検出されず²³⁾、また、結核菌群に特異性の高い抗原である ESAT-6 や CFP-10 に対する IFN- γ (interferon gamma; インターフェロン γ) 産生応答の陽性率はわずか3.3%であった³⁰⁾。以上のように、mKatG 説もしくは抗酸菌説は総じていまひとつ説得力に欠けるといえる。

Moller らは近年新たな説として、血清アミロイド A 蛋白がサルコイドーシス肉芽腫のマクロファージや類上皮細胞に沈着していることから、同蛋白による免疫応答増幅説を唱えている³¹⁾。すなわち、抗酸菌が Th1 (T helper type 1; 1型ヘルパーT) 応答の引き金を引くことにより血清アミロイド A 蛋白が産生され、それが TLR-2 (Toll-like receptor 2; Toll 様受容体2) を介して IFN- γ や TNF- α (tumor necrosis factor alpha; 腫瘍壊死因子 α)、IL-18 (interleukin 18; インターロイキン18) 産生を誘導し、肉芽腫形成を促すというものである。

2.1.2.

素因

サルコイドーシスにはまれに家族発生があり、片岡らによる分析では、サルコイドーシス患者の家族が本症に罹患するオッズ比は8.1と試算された³²⁾。また2004年の特定疾患新規登録患者の集計では、家族発生は全体の1.8%と報告されている³³⁾。米国の A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS) 研究では、患者家族がサルコイドーシスに罹患するオッズ比は4.7であり、この傾向はとくに白人で高かった (オッズ比18.0)³⁴⁾。以上より、サルコイドーシスの発症には素因が存在するといえる (レベル4b)。

a. HLA との関連

サルコイドーシスの原因と基本病態は不明であるが、なんらかの外来抗原に対する IV 型アレルギー反応である可能性が高い。そのため HLA (human leukocyte antigen; ヒト白血球抗原) クラス II 抗原との関連が検討されており、これまで DRw52 に関するものをはじめ多くの報告がある³⁵⁻³⁸⁾。Ishihara らによると、日本人のサルコイドーシス患者では DRw52 のアレルの1つである DRB3*0101 に加え、DRB1*1101, DRB1*1201, DRB1*1401, DRB1*0802 の頻度が有意に増加していること、DRB1*0101 の頻度が減少していることが認められた³⁸⁾。増加している DRB1 アレルと白人で増加が指摘されている DR3 は HLA-DRB1 でコードされており、それらの β 鎖10~12番目のアミノ酸配列は、いずれも Tyr-Ser-Thr で共通である。

DRB1*1201, DRB1*1401 とサルコイドーシスの関連は白人でも確認されており^{36,37)}、本症と HLA-DRB1 との関連は確かな事実といえる (レベル4b)。また北欧のサルコイドーシス患者には HLA-DR1*0301 陽性者が多く、その場合は緩解しやすい³⁹⁾ (レベル4b)。

b. その他の疾患感受性遺伝子

CCR2 (C-C motif chemokine receptor 2) は CC ケモカインの受容体の1つである。サルコイドーシス患者では膜貫通部の V64I の変異頻度が対照にくらべて有意に低く (オッズ比0.37)、同変異が発症に関して阻力的に関与することが報告されている⁴⁰⁾。また、NOD1 (nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 1/CARD4) は感染細胞内での菌体の認識と NF- κ B (nuclear factor kappa B; 核内因子 κ B) を介した細胞の活性化に関与する分子である。その SNP (single nucleotide polymorphism; 単塩基多型) である 796G/A は、有意にサルコイドーシスの発症と相関すること、796A アレルは細胞内での発現や、リガンドおよび *P. acnes* 菌刺激による NF- κ B 活性化能が弱いことが報告されている⁴¹⁾。

全ゲノムについて連鎖解析を行うゲノムスキャンにより、BTNL2 (butyrophilin-like 2) 遺伝子がサルコイドーシスと関連していることが報告された⁴²⁾。そのエクソン5の SNP である rs2076530 のアレルが A である場合、発現されるスプライスバリエントで T 細胞へ抑制性シグナルを伝達する機能が低下し、本症の発症が促進されることが推定されている^{42,43)}。しかし追認研究では、白人での相関は再現されたが黒人については確認されなかった⁴⁴⁾。また別の検討では、白人に多い Löfgren 症候群患者を除いて多変量解析を行った結果、HLA-DRB1*14, DRB1*12 はサルコイドーシスの発症因子として残ったが、BTNL2 rs2076530 A の相関は有意ではなくなった³⁷⁾。以上より、サルコイドーシス

と *BTNL2* との相関は、近傍の *HLA-DRB1* との連鎖不平衡による可能性が高い。

近年は全ゲノムについて症例と対照間の SNP 頻度を比べるゲノム関連解析が盛んに行われており、サルコイドーシスに関して *ANXA11* (annexin A11 遺伝子) の報告がある⁴⁵⁾。annexin A11 蛋白は肺を含む広範な組織で発現しているが、対照とサルコイドーシス患者とのあいだで BAL 細胞の *ANXA11* mRNA 発現に差異はみられず、本症における役割は不明である。このほか、白人に関して *RAB23* の報告⁴⁶⁾ や、*CCDC88B*⁴⁷⁾、*OS9*⁴⁸⁾、黒人に関して *XAF-1*⁴⁹⁾ の報告がある。

2.1.3

病態

サルコイドーシスの病理像は非乾酪性類上皮細胞肉芽腫である。単球は炎症に際してマクロファージや巨細胞、類上皮細胞へと分化し、肉芽腫を形成する。以下マクロファージやリンパ球の集積や活性化の視点から、サルコイドーシスの肉芽腫形成機序を概説する。

a. マクロファージと T 細胞の集積と活性化

肉芽腫はおもに単球/マクロファージ系細胞と T 細胞から構成される。サルコイドーシス患者から BAL によって得られる細胞にはそれらが含まれ、詳細に検討されている。サルコイドーシス患者の BAL 細胞では、リンパ球や単球、好酸球に対する遊走活性をもつ *CCL5* (C-C motif chemokine ligand 5/RANTES) mRNA の発現が亢進し⁵⁰⁾、また肺胞マクロファージの抗原提示能や T 細胞に対する補助細胞機能 (accessory cell function) が増強している⁵¹⁾。その背景には *LFA-1* (leukocyte function associated antigen 1)、*ICAM-1* (intercellular adhesion molecule 1) などの接着分子や、*CD86*、*CD40*、*CD30L* などの補助刺激分子の発現亢進がある^{52,53)}。また肺胞マクロファージは *IL-1β* や *IL-15*、*TNF-α*、*GM-CSF* (granulocyte macrophage colony stimulating factor; 顆粒球マクロファージコロニー刺激因子) などのサイトカインを産生し、T 細胞の増殖や肉芽腫形成を促進する⁵⁴⁻⁵⁶⁾。

こうしたマクロファージ系の細胞の活性化にきわめて重要な役割を果たすのが *IFN-γ* である。サルコイドーシスでは肺胞マクロファージや T 細胞、類上皮細胞肉芽腫を構成する細胞で *IFN-γ* の発現が認められる^{57,58)} (レベル 4b)。さらに活動性サルコイドーシス患者の BAL 細胞では、*IFN-γ* mRNA を発現する細胞の比率が上昇している⁵⁹⁾。*IFN-γ* は Th1 の定義となっているサイトカインであり、*IL-12* や *IL-18* によりその産生が誘導される。実際に、本症患者の血清や BAL 液では、*IL-12 p40* 濃度や血清の *IL-18* 濃度が対照より高い⁶⁰⁻⁶²⁾ (レベル 4b)。

b. 肉芽腫形成と線維化

サルコイドーシス肉芽腫はほぼ大きさの揃った類上皮細胞肉芽腫の集合からなる。壊死は一般に認められないとされるが、サルコイドーシス患者の 10~15% 程度に、肉芽腫間の線維組織にフィブリノイド壊死が認められる。マクロファージは LPS (lipopolysaccharide; リポ多糖類) や *IFN-γ*、*TNF-α* による古典的活性化を受ける M1 マクロファージと、*IL-4* や *IL-13* による選択的活性化を受ける M2 マクロファージに分類されるとする考え方がある。筋サルコイドーシスの肉芽腫を構成している単球/マクロファージや巨細胞、類上皮細胞は、M2 マクロファージのマーカーである *SOCS-1* (suppressor of cytokine signaling 1) が陽性であることやサイトカイン mRNA の発現から、典型的な M1 マクロファージとは異なることが報告されている⁶³⁾。マクロファージはしばしば融合して巨細胞となるが、その過程には *DAPI2* (DNAX-activating protein of 12 kDa) や *IL-4* が関与している^{64,65)}。

肉芽腫の存在が慢性化すると病巣は線維化をきたし、その誘導因子として *PDGF-B* (platelet-derived growth factor B; 血小板由来成長因子 B) や *IGF1* (insulin-like growth factor 1; インスリン様成長因子 1)、*IGFBP-rP2* (insulin-like growth factor binding protein-related protein 2) などの役割が指摘されている⁶⁶⁻⁶⁸⁾。

c. リンパ球の集積と活性化

サルコイドーシス肺には多くの炎症細胞、とりわけ CD4 陽性 T 細胞が集積する。T 細胞の集積機序として、病巣での増殖と血流からの遊走の 2 つが考えられる。実際に特定の T 細胞抗原受容体タイプをもつ T 細胞が BAL 細胞中で認められ、とくに特定の *HLA-DR* 抗原と関連しているとの報告がある⁶⁹⁾。しかし一方で、サルコイドーシス患者の肺胞 T 細胞では *PHA* (phytohemagglutinin; フィトヘマグルチニン) 刺激による *IL-2* 産生能や種々の抗原刺激に対する増殖反応性が低下しており^{54,70)}、真に増殖によって増加しているか否かは未解決である。遊走による集積については *CXCL10* (C-X-C motif chemokine ligand 10/IP-10) の BAL 液中濃度の上昇が報告されており、メモリー CD4 陽性細胞数と正の相関を示す⁷¹⁾。

近年新たな T 細胞サブセットとして Th17 が同定され、各種炎症病態における役割が検討されている。サルコイドーシス患者の末梢血では、*IFN-γ* と *IL-17* の双方を産生する細胞が増えているとの報告がある一方で⁷²⁾、推定抗原に対する産生応答はむしろ低下しているとの報告もあり⁷³⁾、本症における *IL-17* の意義は未確定である。

サルコイドーシスではツベルクリン皮内反応が陰転化するなど特異な免疫応答が知られており、その機序として制

御性 T 細胞の増加が指摘されている。Miyara らによると、サルコイドーシスでは肉芽腫、末梢血、BAL 細胞で制御性 T 細胞の増加が認められ、それらは自己あるいは同種 T 細胞の増殖を抑制する能力はあるが、本症で発現が増強している IFN- γ や TNF- α の産生を抑制するには至らない⁷⁴⁾。また、高 γ グロブリン血症はサルコイドーシスでしばしばみられる B 細胞の活性化所見であり、その原因として血清の BAFF (B cell activating factor from the TNF family) 濃度の上昇が指摘されている⁷⁵⁾。実際に BAFF 濃度は血清 γ グロブリン濃度や ACE 活性と有意な相関を示す。

2.2 病因のトピックス (*P. acnes*)

近年、サルコイドーシスの原因細菌として *P. acnes* が注目されている。*P. acnes* はサルコイドーシス病変部から分離培養される唯一の微生物であり^{22, 76)}、病変部からは本菌由来の DNA が多量に検出され^{23, 77)}、肉芽腫内には本菌 DNA が集積して観察される⁷⁸⁾。また、*P. acnes* に対する特異抗体である PAB 抗体 (*Propionibacterium acnes* 抗体) を用いた免疫染色により本症肉芽腫内の *P. acnes* を容易かつ特異的に検出することが可能で²⁵⁾、PAB 抗体による免疫染色は最近では本症の診断にも利用されつつある。

PAB 抗体は菌体細胞膜から細胞壁を貫いて分布するリポタイコ酸とよばれる糖脂質抗原を認識する。サルコイドーシス肉芽腫ではその 8 割以上の症例に PAB 抗体で陽性となる円形小体が観察される。電子顕微鏡観察で、これらの病変部の *P. acnes* は通常型細菌が有する細胞壁構造を欠失しており、L 型細菌に特徴的な出芽様分裂像を呈する。L 型 *P. acnes* は細胞壁の主要成分であるペプチドグリカンに欠如するが、細胞膜から細胞壁を貫通して存在するリポタイコ酸は保持 (エピトープ構造はむしろ露出) されることから、リポタイコ酸を認識する PAB 抗体は細胞内の L 型 *P. acnes* を検出するのに適した抗体である。

通常サルコイドーシス診断用の解析では、PAB 抗体による免疫染色を行い *P. acnes* の存在を確認するとともに、Ziehl-Neelsen 染色 (抗酸菌染色)、grocott 染色 (真菌染色)、PAS (Periodic Acid-Schiff) 染色、alcian blue 染色などにより他の感染性肉芽腫の除外診断も行う必要がある。肉芽腫の成熟に伴いリゾチーム活性や細胞内消化能が亢進することから、成熟肉芽腫よりもリンパ球浸潤が目立つ未熟な肉芽腫に PAB 抗体陽性所見を認めることが多く、多くは類上皮細胞内や巨細胞内にサイズの異なる小型円形小体として同定される。

心臓サルコイドーシス研究班 (平成 20 年度循環器病研究委託費事業、班長：森本紳一郎) の協力を得て、解剖症

例、心筋切除生検材料、心内膜心筋生検材料を用いて免疫染色法による解析が行われた。解剖症例では肉芽腫性炎症部に約 75% (16 例中 12 例) の頻度で明瞭な陽性所見が得られた。心筋切除生検材料ではバチスタ手術によって切除されたサルコイドーシス 6 例と拡張型心筋症 10 例が解析され、炎症部または線維化巣内にいずれも感度 83%、特異度 100% で PAB 抗体陽性像が得られた。*P. acnes* の細胞内増殖所見は、肉芽腫内はもとよりその周囲に浸潤するマクロファージにも認められた (図 1)。心内膜心筋生検では解析が可能だった症例は 99 例であり、内訳はサルコイドーシスが 42 例、他疾患が 57 例であった。炎症巣に PAB 抗体陽性像を認めた場合の診断精度は感度 77%、特異度 100% であり、心臓サルコイドーシスを疑う心内膜心筋生検で明らかな肉芽腫を確認できないときでも、なんらかの炎症病変が含まれている場合には PAB 抗体免疫染色法で本症診断を確定できる可能性がある。

サルコイドーシスの *P. acnes* 病因説⁷⁹⁾ によれば、*P. acnes* は外部環境から経気道的に侵入して不顕性感染することから、サルコイドーシスにおける初発病変は症状の有無にかかわらず肺や肺門部リンパ節であると考えられる。これらの臓器に細胞内潜伏感染する *P. acnes* は、なんらかの環境要因を契機に内因性に活性化し細胞内増殖する。患者では、本菌に対するアレルギー素因を背景に肺や肺門リンパ節に肉芽腫が形成される。細胞内増殖の折に肉芽腫による封じ込めを逃れたいわゆる感染型 *P. acnes* は、リンパ行性あるいは血行性に広がり、心臓を含む肺外全身諸臓器に新たな潜伏感染を起こす可能性がある。全身に拡散した潜伏感染を背景に、同様な環境要因を契機に再び内因性活性化が起こりうる。その場合、新たな潜伏感染局所でも同時多発的に *P. acnes* の細胞内増殖が起こり、結果として全身性肉芽腫形成を特徴とするサルコイドーシスの病態が形成される。

心臓サルコイドーシスにおいて、*P. acnes* の細胞内増殖は肉芽腫形成の原因となるばかりでなく、これを契機に病変部局所において新たな潜伏感染を引き起こす可能性もある。この潜伏感染が完全に除去されないかぎり炎症の再燃は起こりうる。再燃を繰り返すたびに心筋組織は肉芽腫性炎症により破壊されていく。炎症後の線維化に加えて新たな再燃性の炎症が加わり、病変の範囲は徐々に広がっていくことになる (図 2)。

心臓における感染型 *P. acnes* の潜伏感染部位は現時点でリンパ管や血管内皮細胞が想定されているが、筋サルコイドーシス病変では横紋筋細胞内にも感染が観察されることから、心臓でも心筋細胞への細胞内感染がありうる。内因性活性化を契機に肉芽腫性炎症が惹起されるにあたり、炎

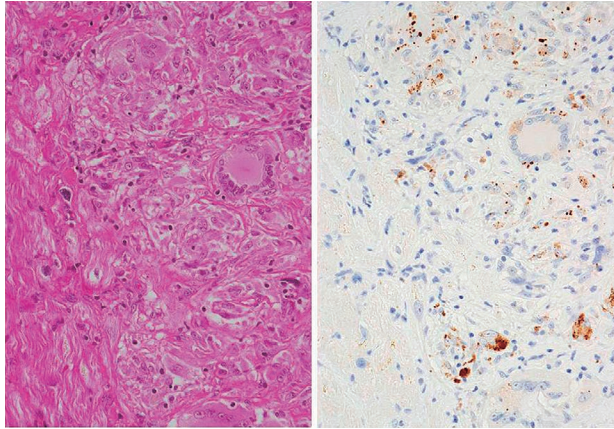


図1 心臓サルコイドーシス病変のPAB抗体陽性像
左：HE染色 右：PAB抗体染色

症治癒後の線維芽細胞などに潜伏感染が遺残する場合には、瘢痕組織であっても再度の内因性再燃の下地となりうる。抗菌薬は潜伏感染する *P. acnes* の除去には効果を期待しえないが、再燃の契機となる細胞内菌増殖は防止しうる。したがって、心臓サルコイドーシスにおいてステロイドなど免疫抑制薬の使用に加え、適切な抗菌薬を予防的に投与することで、炎症の再燃、ひいては病変の進行を防げる可能性がある。今後の臨床研究の展開が期待される。

3.

サルコイドーシスの診断

サルコイドーシスは組織学的に類上皮細胞肉芽腫が証明され、かつ他疾患の除外ができてはじめて「組織診断群」として確定診断されることになる。本症は医療費の助成対象となる特定疾患であり、助成の基準を明確にするためにも明確な「臨床診断群」の規定をつくる必要がある。そのため厚生省の診断基準が1976年に作成され、組織生検を得ることができない場合のために「臨床診断群」を規定してきた⁸⁰⁾。学会の診断基準は2006年に改訂されたが⁶⁾、厚生労働省（特定疾患）の認定のための診断基準は改訂されないままとなっていた。日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会と厚生労働省のびまん性肺疾患に関する調査研究班とが合同で診断基準の再度の改訂を企画したのが2013年であり、重症度分類とあわせて、2015年1月に新しい診断基準を確定することができた^{81, 82)}（**レベル6**、**グレードC1**）。2015年1月から新たに難病法が施行され、指定難病であるサルコイドーシスの診断基準も後述のように刷新された。組織診断群に関しては、類上皮細胞肉芽腫が証明され、かつ他の肉芽腫性疾患の除外ができること、

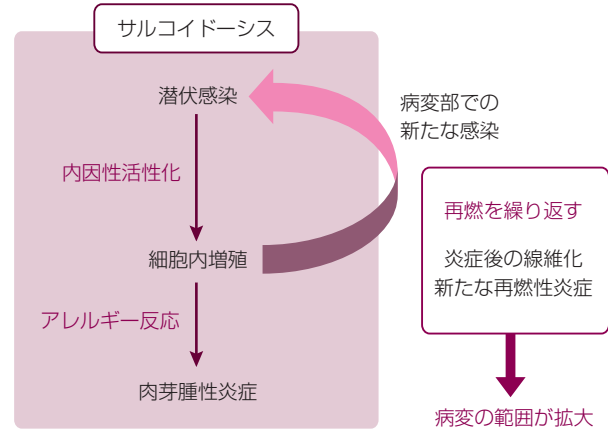


図2 心臓サルコイドーシス病変の進展機構

さらに全身性疾患であることから、特徴的な検査所見および全身の臓器病変が十分検討されていることが付け加えられた。また、日常診療において、眼病変、心臓病変、呼吸器病変は非常に疾患特異的な臨床像を呈しても組織生検診断が得られない場合があるために、「これら3臓器のうち2臓器でサルコイドーシスを強く示唆する臨床所見があり、かつ特徴的検査所見5項目中2項目が陽性の場合」に臨床診断群として認めることとした。この臨床診断群の診断基準が本症をどの程度正しく診断しているかについては、現在のところエビデンスはない。従来の診断基準にくらべて厳しい臨床診断基準であるが、ほかの臓器病変が前面にでている場合には積極的に生検を行って組織診断とすべきであるという意図もある。また、他の臓器病変は、組織学的な証明がないかぎり診断基準には含まれないが、診断の契機として重要な所見であるので解説に加えた。

3.1

サルコイドーシスの診断基準

【組織診断群】

全身のいずれかの臓器で壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫が陽性であり、かつ、既知の原因の肉芽腫および局所サルコイド反応を除外できているもの。ただし、特徴的な検査所見および全身の臓器病変を十分検討することが必要である。

【臨床診断群】

類上皮細胞肉芽腫病変は証明されていないが、呼吸器、眼、心臓の3臓器中の2臓器以上において本症を強く示唆する臨床所見を認め、かつ、特徴的な検査所見（表1）の5項目中2項目以上が陽性のもの。

表 1 特徴的な検査所見

- ① 両側肺門リンパ節腫脹
- ② 血清 ACE 活性高値または血清リゾチーム値高値
- ③ sIL-2R 高値
- ④ ⁶⁷Ga citrate シンチグラフィまたは ¹⁸F-FDG PET における著明な集積所見
- ⑤ BAL 検査でリンパ球比率上昇, CD4/CD8 比が 3.5 を超える上昇

特徴的な検査所見 5 項目中 2 項目以上陽性の場合に陽性とする。
(日本サルコイドーシス / 肉芽腫性疾患学会, 2015⁸²⁾ より)

付記

- ① 皮膚は生検を施行しやすい臓器であり, 皮膚に病変が認められる場合には, 診断のために積極的に生検を行うことが望まれる。微小な皮膚病変は皮膚科専門医でないと発見しづらいことがある。
- ② 神経系をはじめとする他の臓器において, 本症を疑う病変はあるが生検が得難い場合がある。このような場合にも, 診断確定のためには全身の診察, 諸検査を行って組織診断を実施するように努めることが望まれる。
- ③ 臨床診断群においては類似の臨床所見を呈する他疾患を十分に鑑別することが重要である。
- ④ 血清リゾチーム検査は保険適用外, sIL-2R 検査はサルコイドーシスに対しては保険適用がない。また, ¹⁸F-FDG

PET はサルコイドーシスに対しては保険適用がなく, 心臓サルコイドーシスのみに保険適用がある。

サルコイドーシスの診断手順

サルコイドーシスは図 3⁸²⁾ に従って診断されることを想定している。サルコイドーシスは, 自覚症状がなく健康診断で発見される病態から多彩な各臓器症状や全身症状を呈する病態まで, 幅広い臨床症状を呈することが知られている。しかし, わが国では呼吸器科, 眼科, 循環器科領域の症状の訴えが多いため, 当該領域のいずれかの臓器病変を強く示唆する臨床所見を確認することにより, サルコイドーシスに特徴的な検査を実施し, 診断する場合がある。また, 上記以外の臓器病変の異常を認め, 生検等で組織学的に乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫が証明されたことにより, サルコイドーシスを考え, 全身検索と特徴的な検査の実施によりサルコイドーシスを診断する場合がある。どちらの場合もできるかぎり組織診断を加え, 十分に除外診断を行うことが重要である。

3.2

各種臓器におけるサルコイドーシスを示唆する臨床所見

呼吸器系, 眼, 皮膚およびそれ以外の臓器におけるサル

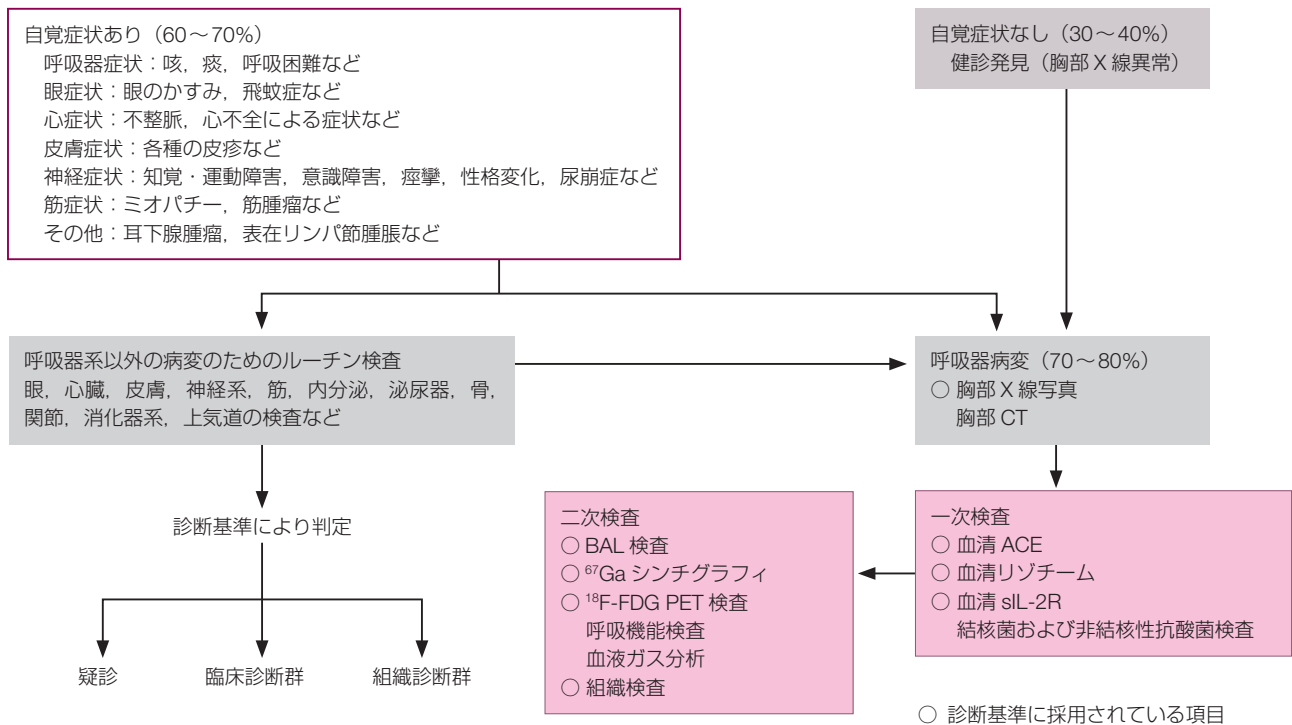


図 3 サルコイドーシス診断のアルゴリズム

(日本サルコイドーシス / 肉芽腫性疾患学会, 2015⁸²⁾ より)

コイドーシスに特徴的な臨床所見およびサルコイドーシスの関連病態に伴う臓器病変を「サルコイドーシスの診断基準と診断の手引き－2015」⁸²⁾に基づき以降に示す(心臓に関しては本ガイドライン p.40 を参照)。サルコイドーシスの診断には基本的に組織学的診断が必要であるが、呼吸器系病変、眼病変および心臓病変に関しては組織学的証明がない場合でも、サルコイドーシスを強く示唆する臓器別の臨床所見の基準を満たせば、「臓器病変あり」とみなす。

a. 呼吸器系病変の臨床所見

呼吸器系病変は肺野領域の病変(胞隔炎)および気管支血管周囲の病変、肺門および縦隔リンパ節病変、気管・気管支内の病変、胸膜病変を含む。

表2の①または②がある場合、呼吸器系病変を強く示唆する臨床所見とする(詳細は4. サルコイドーシスの肺病変 [p.12] 参照)。

表2 呼吸器所見

- ① 両側肺門リンパ節腫脹
- ② CT/HRCT 画像で、気管支血管周囲間質の肥厚やリンパ路に沿った多発粒状影。リンパ路に沿った分布を反映した多発粒状影とは、小葉中心性にも小葉辺縁性(リンパ路のある胸膜、小葉間隔壁、気管支動脈に接して)にも分布する多発粒状影である

(日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会、2015⁸²⁾より)

b. 眼病変の臨床所見

表3の6項目中2項目以上を有する場合、眼病変を強く示唆する臨床所見とする。

表3 眼所見

- ① 肉芽腫性前部ぶどう膜炎(豚脂様角膜後面沈着物、虹彩結節)
- ② 隅角結節またはテント状周辺虹彩前癒着
- ③ 塊状硝子体混濁(雪玉状、数珠状)
- ④ 網膜血管周囲炎(おもに静脈)および血管周囲結節
- ⑤ 多発するろう様網脈絡膜滲出斑または光凝固斑様の網脈絡膜萎縮病巣
- ⑥ 視神経乳頭肉芽腫または脈絡膜肉芽腫

参考となる眼病変:角膜乾燥症、上強膜炎・強膜炎、涙腺腫脹、眼瞼腫脹、顔面神経麻痺

(日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会、2015⁸²⁾より)

c. 心臓病変の臨床所見

心臓病変の臨床所見に関しては、III章3. 診断の指針(p.40)を参照。

d. 皮膚病変の臨床所見

表4に皮膚の臨床所見を示す。

表4 皮膚所見

- ① 皮膚サルコイド(特異的病変)
 - i. 結節型, ii. 局面型, iii. びまん浸潤型, iv. 皮下型, v. その他(苔癬様型, 結節性紅斑様, 魚鱗癬型, その他のまれな病変)
- ② 癬痕浸潤
(皮膚病変を強く示唆する臨床所見として肉芽腫の組織学的証明が必要)

(日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会、2015⁸²⁾より)

付記

肉芽腫のみられない非特異的病変として結節性紅斑を伴うことがあるが、わが国ではまれである。

e. 呼吸器系, 眼, 心臓, 皮膚以外の臓器におけるサルコイドーシスを強く示唆する臨床所見

呼吸器系, 眼, 心臓, 皮膚以外の臓器におけるサルコイドーシスを強く示唆する臨床所見には, CT, MRI, 超音波, 各種内視鏡, ⁶⁷Ga シンチグラフィや ¹⁸F-FDG PET などの画像所見が含まれる。呼吸器系, 眼, 心臓, 皮膚以外の臓器においてサルコイドーシスを強く示唆する臨床所見を確定する際は, 全身のいずれかの臓器において類上皮細胞肉芽腫の証明を必要とする(表5)。

表5 その他の臓器所見

- ① 神経病変
 - i. 中枢神経
 - a. 実質内肉芽腫性病変
 - a-1. 限局性腫瘍病変, a-2. びまん性散在性肉芽腫性病変, a-3. 脊髄病変
 - b. 髄膜病変
 - b-1. 髄膜炎・髄膜脳炎, b-2. 肥厚性肉芽腫性硬膜炎
 - c. 水頭症
 - d. 血管病変
 - d-1. 血管炎, d-2. 脳室周囲白質病変, d-3. 静脈洞血栓症
 - e. 脳炎
 - ii. 末梢神経
 - a. 脳神経麻痺
 - a-1. 顔面神経麻痺, a-2. 舌咽・迷走神経障害, a-3. 聴神経障害, a-4. 視神経障害, a-5. 三叉神経障害, a-6. 嗅神経障害, a-7. その他の脳神経の障害
 - b. 脊髄神経麻痺
 - b-1. 多発性単神経炎, b-2. 多発神経炎 (small fiber neuropathy を含む), b-3. 単神経麻痺, b-4. その他の障害: 神経根障害, 馬尾症候群など
- ② 肝病変: 肝腫, 多発性結節
- ③ 脾病変: 脾腫, 脾機能亢進症, 多発性結節
- ④ 消化管病変: 潰瘍, 粘膜肥厚, 隆起性病変

(次頁へ続く)

(前頁より続き)

- ⑤ 腎病変：腎腫瘍、カルシウム代謝異常に伴う腎病変、尿細管間質性腎炎、肉芽腫性腎炎、糸球体腎炎、腎血管炎
- ⑥ 胸郭外リンパ節病変：表在性リンパ節腫大、腹腔内リンパ節腫大など
- ⑦ 外分泌腺病変：耳下腺腫大、顎下腺腫大、涙腺腫大
- ⑧ 上気道病変：鼻腔病変、上気道腫瘍
- ⑨ 骨病変：レース状の骨梁像、溶骨性病変、円形のう胞状骨透亮像
- ⑩ 筋病変
 - i. 急性～亜急性筋炎型
 - ii. 慢性ミオパチー
 - iii. 腫瘍型ミオパチー
- ⑪ 関節病変：関節の腫脹、変形
- ⑫ 生殖器病変：子宮、精巣、精巣上体、精索などの腫瘍
- ⑬ その他病変：骨髄病変、脾病変、胆道・胆嚢病変、腹膜病変、乳腺病変、甲状腺病変など

(日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会, 2015⁸²⁾より)

付記

サルコイドーシスでは、以下のような関連病態（およびそれに伴う臓器病変）を呈しうる。これらの関連病態は“臓器病変を強く示唆する臨床所見”とはならないが、サルコイドーシスに伴う所見として重要であるため、ここに記載する。

- ① カルシウム代謝異常（高カルシウム血症、高カルシウム尿症、腎結石、尿路結石）
- ② 下線を引いた**神経病変**
- ③ 下線を引いた**腎臓病変**

3.3 除外規定

以下の除外規定に従って、十分に鑑別診断を行う。

- ① 原因既知あるいは別の病態の全身性疾患を除外する：悪性リンパ腫、他のリンパ増殖性疾患、がん（がん性リンパ管症）、結核、結核以外の肉芽腫を伴う感染症（非結核性抗酸菌症、真菌症など）、ベーチェット病、アミロイドーシス、多発血管炎性肉芽腫症（granulomatosis with polyangiitis）/ ウェゲナー肉芽腫症、IgG4 関連疾患など。
- ② 異物、がんなどによるサルコイド反応。
- ③ 他の肺肉芽腫を除外する：ベリリウム肺、じん肺、過敏性肺炎など。
- ④ 巨細胞性心筋炎を除外する。
- ⑤ 原因既知のぶどう膜炎を除外する：ヘルペス性ぶどう膜炎、HTLV-1 関連ぶどう膜炎、ポスナー・シュロスマン症候群など。
- ⑥ 他の皮膚肉芽腫を除外する：環状肉芽腫、Annular elastolytic giant cell granuloma、リポイド類壊死、

Melkersson-Rosenthal 症候群、顔面播種状粟粒性狼瘡、酒さなど。

- ⑦ 他の肝肉芽腫を除外する：原発性胆汁性肝硬変など。

3.4 診断および経過観察における注意事項

サルコイドーシスは同時性および異時性に多臓器に病変を有する全身性疾患であるので、既往歴の確認を十分に行い、各種臓器病変の有無を経時的に検討する必要がある。また、各臓器の診断の手引きからサルコイドーシスとして典型的な症例では、組織学的な検討が困難な場合でも臨床診断群として申請し、治療ができる。この場合も十分に鑑別診断を行うことが前提である。また、サルコイドーシスを疑うが、前述の基準を満たさない症例において治療の必要がない場合には、疑診として経過観察を行うこととする。一方、疑診でも心臓サルコイドーシスや中枢神経サルコイドーシスを強く疑い、生命の危険が想定される場合は、治療的診断として診断に先行して治療を行う場合がある。

4. サルコイドーシスの肺病変

肺病変は 90% 以上のサルコイドーシス患者で認められることが報告されており^{83, 84)}、胸部画像所見はサルコイドーシスの診断過程において重要な役割を担っている（レベル 4b、グレード A）。胸部単純 X 線所見では BHL (bilateral hilar lymphadenopathy; 両側肺門リンパ節腫脹) が特徴的で（図 4、図 5）、胸郭内リンパ節の腫大がもっとも多い画像所見である。BHL 以外にも、右気管傍リンパ節、気管分岐下リンパ節、動脈管索リンパ節の腫脹などが胸部単純 X 線で確認できるが、一側性の肺門リンパ節腫脹は 5% 以下である。肺野所見では、小粒状陰影、斑状のすりガラス陰影や淡い浸潤影、嚢胞形成がみられ、それらが気管支血管束周囲、小葉間隔壁周囲、胸膜面のリンパ管などのリンパ路に沿った分布を示すが、正常の場合もある。また、病変は下肺野にくらべて上肺野、とくに上肺野外側に優位の分布を示しやすい。進行すると線維化により網状影や肺容積減少なども認め多彩な像を呈するようになる。胸部単純 X 線所見により病期が区分され、一般的に 5 病期に分けられる。病期は通常 I 期から IV 期へと進行し予後と相関すると考えられているが、疾患活動性や機能障害の程度は反映しない^{10, 85)}（表 6）⁸⁶⁾。Stage 0 は明らかな胸郭内病変を認めないことを意味する。Stage I は BHL を示すもので、傍気管リンパ節腫脹を伴うこともある。肺野には

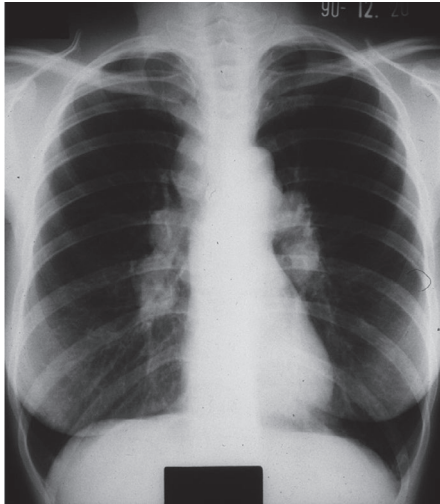


図4 サルコイドーシス患者の胸部X線写真

典型的なBHLを示す。肺野には明らかな小粒状陰影を認めない。

浸潤影は認めないが、肺生検ではしばしば肺実質に肉芽腫を認める。Stage IIはBHLに肺野陰影を伴う。Stage IIIは肺門リンパ節腫脹を伴わない肺野陰影である。Stage IVは進行性線維化からなり、蜂巣肺、肺門部の牽引像、ブラ、嚢胞、および気腫を伴う。

サルコイドーシスの肺病変は、リンパ路沿いに分布する0.2 mm程度の小粒状影が基本であるため、胸部単純X線で認められない肺野・縦隔の異常影を検出できるHRCTによる評価が必要である⁸⁷⁻⁹⁰⁾ (レベル5, グレードA)。HRCTでは、肺門縦隔リンパ節腫脹、気管支血管周囲、小葉間隔壁、胸膜面に分布する微小粒状～小結節影、気管壁肥厚、すりガラス影、空洞や嚢胞形成を伴う腫瘤性病変、進行例では線維化、牽引性気管支拡張などが認められる。1 cm以上の結節影や腫瘤状影を呈することもあり、また、周辺の微小散布影 (sarcoid galaxy sign) もみられることがある。肉芽腫などにより気道壁が肥厚し、空気捉え込み現象 (エアートラッピング) が起こることで生じる肺野低吸収域がモザイク状に介在する mosaic attenuation などがみられる場合や、嚢胞陰影の形成をみることもある。HRCT所見も胸部単純X線所見と同様に上中葉優位の傾向を示す。「サ

表6 サルコイドーシス肺病変の病期分類

病期	胸部X線所見	頻度 (%)	自然治癒率 (%)
0	正常な胸部X線像	5~15	—
I	両側肺門リンパ節腫脹	45~65	50~90
II	両側肺門リンパ節腫脹+肺野陰影	30~40	30~70
III	肺野陰影のみ (両側肺門リンパ節腫大なし)	10~15	10~20
IV	肺線維化	5	0

(藤本公則, 2013⁸⁶⁾ より改変)

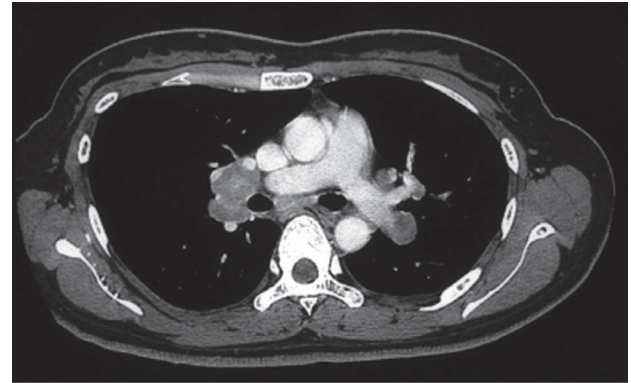


図5 サルコイドーシス患者の造影CT所見

BHLが鮮明となる。

ルコイドーシスの診断基準と診断の手引き-2006」では、呼吸器病変が強く示唆される画像所見として、①BHLを認める場合、または②BHLを認めないが表7⁶⁾のいずれかの所見を認める場合があげられている。

5.

サルコイドーシスの治療

5.1

はじめに

サルコイドーシスは全身の慢性肉芽腫性炎症性疾患であり、自覚症状は少なく自然改善もありうる反面、心臓病変、肺病変などは生命を脅かす重篤な結果をもたらしうる。また、眼、神経、皮膚、腎臓などいくつかの臓器病変では、病変の持続は患者の生命予後には影響しない場合もあるが、QOLは著しく損なわれるため、適切な治療介入が必要である。

副腎皮質ステロイドホルモン薬 (以下ステロイド) は、少なくとも短期的には本症の肉芽腫性炎症の制圧にきわめて有効であることは周知の事実であり、すべての臓器病変

表7 サルコイドーシス肺病変の胸部画像・気管支鏡所見

1. 胸部X線所見
① 上肺野優位でびまん性の分布をとる肺野陰影，粒状影，斑状影が主体。 ② 気管支血管束周囲の不規則陰影と肥厚。 ③ 進行すると上肺野を中心に肺野の収縮を伴う線維化病変をきたす。
2. CT/HRCT 所見
① 肺野陰影は小粒状影，気管支血管周囲間質の肥厚像が多くみられ，局所的な収縮も伴う粒状影はリンパ路に沿って分布することを反映し，小葉中心部にも小葉辺縁部（胸膜，小葉間隔壁，気管支肺動脈に接して）にもみられる。 ② 結節影，塊状影，均等影も頻度は少ないがみられる。胸水はまれである。進行し線維化した病変が定型的な蜂窩肺を示すことは少なく，牽引性気管支拡張を伴う収縮した均等影となることが多い。
3. 気管支鏡所見
① 網目状毛細血管怒張（network formation） ② 小結節 ③ 気管支狭窄

（サルコイドーシス診断基準改訂委員会，2006⁶⁾より）

において，急激に悪化する例ではためらわずにステロイドによる十分な治療を開始すべきであることは論をまたない。サルコイドーシスの治療上の問題点は，自覚症状が乏しく自然改善の可能性もある本症のさまざまな病態に対して，治療の適応，薬剤の種類や量，持続期間をどのように考えるかということであり，治療はさまざまな害を超えた利益を患者にもたらすものでなければならない。しかし，本症の臨床経過は多様で長期にわたるため治療の有効性を適切に評価することは難しく，大規模な前向き臨床試験はこれまで肺病変に限られており，その数も少ないのが現状である。

また，ステロイドは肉芽腫性炎症を速やかに消退させる力がある反面，原因物質を排除しようとするリンパ球の働きを抑制するため，「両刃の剣」として作用する。さらに，個々の例での副作用はときに著しいQOLの低下をきたし，患者はステロイド忌避となる。本症における臨床経過の多様性，ステロイド作用の二面性，そしてステロイドの副作用と患者の忌避という問題が，本症に対するステロイド治療の標準化を難しくしている。

5.2

肺病変におけるステロイド治療の適応

サルコイドーシスの治療に関して，全身ステロイド投与の有効性について前向き大規模無作為化比較試験が行われているのは肺病変においてのみであり，Cochrane review⁹¹⁾では全身ステロイド投与に関して6つの論文がとりあげられている。総括として，「観察期間中に限れば，胸部陰影の改善度はステロイド治療群のほうが無治療群よりもややすぐれていた。サブグループ解析においてこの有効性はI期ではみられなかったが，II期，III期で認められた」とされている。

以下に2つの論文を紹介する。

① 1996年にGibsonら⁹²⁾は，肺陰影を呈するサルコイドーシス149例のうち，6ヵ月の経過観察中に改善傾向にあった58例とステロイド治療を開始せざるをえなかった33例とを除いた残り58例について，長期間ステロイド治療（プレドニゾロン30mg/日1ヵ月から漸減し，10mg/日を維持量として最低1年間使用）を行った群と，必要に応じて治療介入した群に分けて観察した。その結果，5年後の%肺活量は治療群のほうが9%すぐれていたことを報告し，結論として，このような症状の少ないII期，III期症例にもステロイド治療を行ったほうがよいと述べている（レベル3）。

② 2002年にPietinalhoら⁹³⁾は，診断後3ヵ月以内のサルコイドーシス病期I期，II期をおもな対象として二重盲検比較試験を行い，プレドニゾロン（20mg/日から漸減して12週間）+ブデソニド吸入（800μg/日を15ヵ月）治療群は対照群にくらべ，病期II期（一部III期）の5年後の肺野陰影消失率，FVC（forced vital capacity; 努力性肺活量），DLCO（diffusing capacity of the lung carbon monoxide; 一酸化炭素肺拡散能）がすぐれていた（ただしI期では差はなかった）ことを報告した。病期II期（一部III期）の治療群の平均FVCは4.48Lから18ヵ月後に4.83Lと有意に上昇し，5年後も平均4.70Lと有意な上昇が継続してみられたとしている。また，平均DLCOも，9.17mmol/min/kPaから18ヵ月後に10.05mmol/min/kPaと有意に上昇し，5年後も平均9.73mmol/min/kPaと有意な上昇が継続されたとしている（レベル2）。

この2つの報告は前向き検討であり，とくに後者はプラセボを用いた二重盲検比較試験である。自覚症状についてはあまり説明されていないが，症状の乏しい時期の症例が検討対象になったものと思われる。その結果，積極的に治療介入を行った群のほうが5年後の予後が良好であった

ことが述べられている。後者の発表に関する Editorial⁹⁴⁾でもこの2つの論文をとりあげて、自覚症状の乏しい早期から治療することを是としている。Gibsonはこの治療介入の結果を「a small but definite long term advantage (小さいが確固たる長期にわたる優越性)」と表現している。Pietinalhoらは、「症例数が少なくても有意差は出なかったものの、初期の肺機能の悪い例のほうが治療効果は大きかった」「経過観察中の再発はプラセボ群で有意に多かった」ことを述べ、また、経口ステロイドに続いて吸入ステロイド(ブデソニド)を使用する方法の長所として、経口投与よりも副作用が減じられることをあげている。

しかし、5年後の肺野病変の消失率と肺機能改善度がステロイド治療群においてわずかでもすぐれていたことを根拠として、「症状の乏しい肺サルコイドーシスにはステロイド治療を行ったほうがよい」といえるかというところではない。ステロイド治療によるさまざまな害と、結果としての益の比較(harm-benefit relationship)を行い、総合的に益が害を上回ると評価されてはじめてステロイド治療を勧めることができる。この2つの論文で示されているのは、ステロイド治療群における5年後の肺野陰影消失率と肺機能上のわずかな優位性であって、これが患者の5年後およびそれ以降のQOLの改善、生命予後の改善につながっているという保証はない。肺野病変消失率と肺機能改善度がわずかに治療群ですぐれていた程度の益では、ステロイド治療によるさまざまな害を払拭できるとはいいいきれない。Izumiは、健診で発見された若年のI期肺サルコイドーシスに限れば、ステロイド治療は肺野陰影の残存率が高くなりむしろ有害であると述べている⁹⁵⁾。諸刃の剣であるステロイドの早期使用は害のほうが大きいとする指摘である^{96,97)}。

これらの考え方を反映してか、最近の欧米の総説論文では、「自覚症状が乏しく肺機能障害のない肺病変例は治療の適応にならない」という趣旨の記載が目立つ^{98,99)}(レベル6)。Judsonは最近の論文で、「自覚症状が乏しくFVCが70%以上の場合にはステロイド治療の適応にならない」とした¹⁰⁰⁾。しかし、その結論に至った論文やデータは示されておらず、個人的経験による意見と解釈される。また、「肺の線維化・収縮がゆっくりと進む例でも、FVC70%以上ならば治療をしなくてよいのか。進行するまで待つてよいのか」という疑問が生じる。そこで、次に線維化の観点からサルコイドーシス肺病変の治療適応について記載する。

5.3

肉芽腫の線維化を考慮した治療適応

2003年に日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会から

報告された「サルコイドーシス治療に関する見解-2003」では、「II期、III期の肺病変例で症状がないか乏しいものは経過観察とし、これに画像所見悪化を伴うものでは個々の状態に応じてステロイド治療を考慮する」という意図で「肺サルコイドーシスの治療手順」(図6)⁹⁾が作成された。

肺病変例で生命予後を悪化させているものは、肉芽腫性病変に由来する線維化であるといえる。呼吸不全、肺高血圧症、肺感染症などが併発して予後不良となるのはほぼ肺の線維化が進展した例である。慢性のサルコイドーシス肺病変の特徴として上葉収縮がかなりの高頻度で見られるが、その原因として、上葉に肉芽腫が多く分布すること、肉芽腫による中枢気管支の狭窄、気管支・血管束に分布する肉芽腫の線維化、周囲肺胞の虚脱などの関与があげられる。線維化の限局例では症状の乏しい例もあるが、広範例では往々にして予後不良である。このような「肉芽腫性病変が広汎に線維化していく例(広汎線維化型)」では、ステロイド等の抗炎症薬による早期の治療介入が必要と考えられる。

一方、「肉芽腫性病変が慢性化するものの線維化をきたさないか乏しい例(肉芽腫型)」では、呼吸機能障害は少なく、ある程度は自然改善が期待され、ステロイド治療への反応も良好で、再発はするものの最終的には病勢が落ち着いてくることが多い。よって、肉芽腫型と判断されれば、できるだけ自然改善をめざし、ステロイドの量や期間が小さくなるような治療内容にしてよいと考えられる。

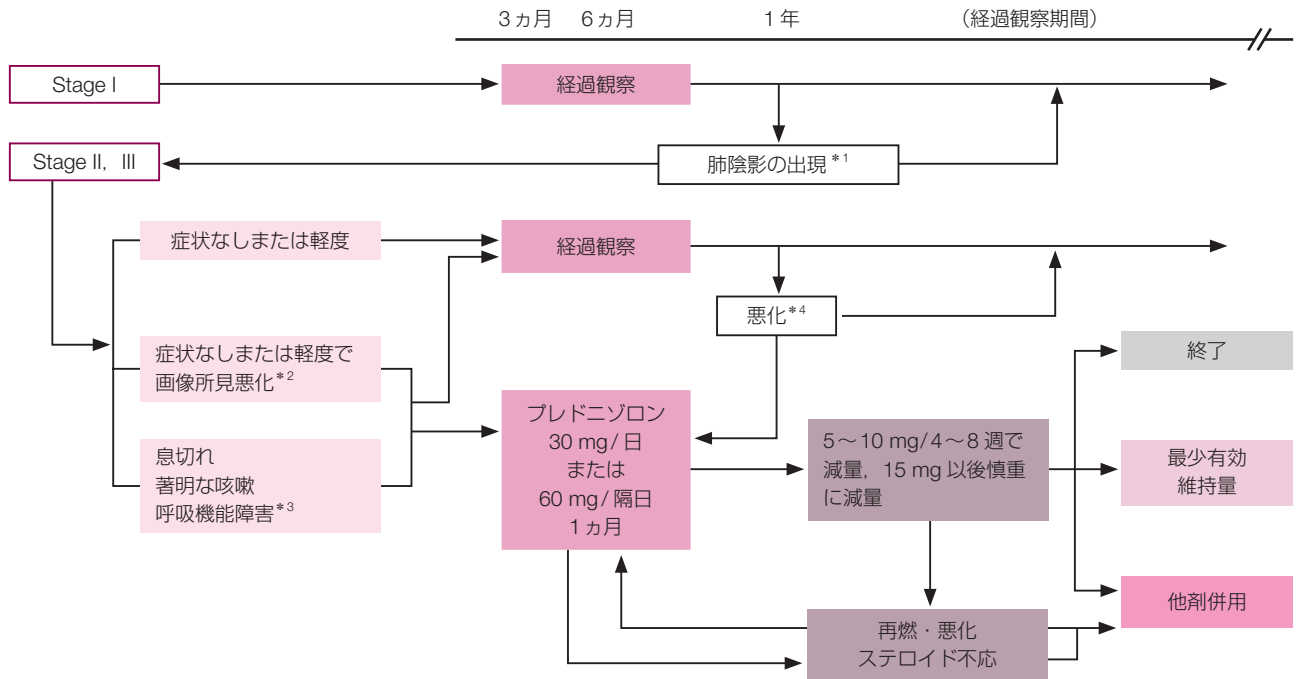
結論は、「広範な線維化をきたしそうな例を早めに捉えて適切に治療介入する」ということになろうが、どのような所見の場合に広汎線維化型と考えて治療を開始すべきかについて合意を形成するのはこれからである。また、その際のステロイド使用の量、期間、および他の代替治療薬の適応についてもわかっておらず、今後の知見の集積が必要である。

5.4

ステロイドの量と使用期間

これまで本症のステロイド治療においては、初期量をプレドニゾンで0.5 mg/kg/日(20~40 mg/日)程度の十分量で開始し、その後漸減することが世界のコンセンサスとなっていた^{9,10)}(レベル6, グレードC1)。しかし、そのステロイド量が至適であるかはわかっていない。糖尿病や感染症の合併がある場合に5~10 mg/日の少量でも有効であったとする報告もあり¹⁰¹⁾、肉芽腫型の場合にはステロイドの量や期間を抑えられることも考えられるが、その臨床研究報告も乏しい。

ステロイド治療の継続期間については、「宿主内に原因



*1 肺陰影の出現：新たな肺野の陰影が出現した場合

*2 画像所見の悪化：胸部CTでの太い気管支・血管周囲の肥厚、無気肺の悪化であり、胸部X線での肺野の粒状影や綿花陰影の増悪ではステロイドは使用せずに経過をみる

*3 呼吸機能障害：%VC 80% 以下、一秒率 70% 以下、PaO₂ 59 torr 以下を参考にする

*4 悪化：臨床所見、自覚症状の増悪、肺野病変の増悪

VC：肺活量，PaO₂：動脈血酸素分圧

図6 肺サルコイドーシスのステロイド治療手順

(サルコイドーシス治療ガイドライン策定委員会, 2003⁹⁾ より)

抗原が残存していればステロイドの中止後に再発する」という考え¹⁰⁰⁾から、治療期間が数十年にわたる長さになることがある。米国では肺病変の重症例が多く、プレドニゾン 15 mg/日で維持できれば成功とみなされるが、わが国では 5 mg/日以下の維持量をめざすことが一般的である。

本症の治療でステロイド漸減中に肉芽腫性病変が再発することは往々にして経験され、再度のステロイド治療をどのように行うか臨床的に迷うことが多い。しかし、再発時は初発時よりも病変の程度は軽かつ治療に反応しやすいことが多いので、少量のステロイドかあるいは無治療でも改善する機会が多いと考えられる。細部の方法論については今後の知見の積み重ねが必要である。なお、再投与が必要な際にもっとも妨げになるのは患者のステロイド忌避である。

5.5

肺外病変での治療の適応

肺外病変に対するステロイドの適応についての報告は少ない。肺病変と心臓病変を除く多くの場合、生命維持というよりも QOL の改善をめざして治療されるからであり、多

くが自覚症状発現後に治療が開始され、症状に応じてステロイド治療が行われる。

ただし心臓病変の存在はそれだけで life threatening であり、自覚症状の有無によらず病変の存在が認められればステロイド治療が勧められる^{21, 102)} (レベル4b, グレードC1)。すなわち心臓病変においては、それが幼若な肉芽腫性病変で自然改善が期待できるものであっても、予後悪化の原因となるので十分に治療すべきであるといえる。しかし、その際のステロイドの量と期間についてのエビデンスはなく、主治医の判断に任されている。

その他の臓器病変に対する治療の目的はおもに QOL の改善であるため、自然改善を待つ余裕がある場合には無治療とし、肉芽腫性病変で QOL の低下が認められる例ではステロイド等の治療を行う。たとえば、腫瘍型筋肉病変は原則無治療とされるが、座れない、痛みがあるなどの場合には治療を行う。胃、大腸、肝臓、脾臓等の病変でも症状が乏しければ無治療観察とするが、腹部膨満感などがあれば治療を行う。

眼病変はほぼ自覚症状による受診であるが、サルコイドーシスの経過中に眼炎症が認められれば自覚的に無症状

でも点眼治療の適応とされる。また、自覚的に無症状のうちに緑内障や視野狭窄が進行している場合もあるため、定期的な経過観察が必要とされる。

カルシウム代謝異常や腎病変による腎機能障害は無症状で進行しうる。長期のサルコイドーシス患者では慢性に進行して腎不全に陥る例があるため、適切に経過観察を行い治療介入することが求められる。

本症の経過観察および治療に関しては、自覚症状発現後に対応すればよいものと、自覚症状が発現する前に適切な検査によって対応すべきものに分けて整理しておくとい

5.6

ステロイド以外の薬剤による治療

免疫抑制薬としてのメトトレキサートとアザチオプリンの有効性については、すでに国内外で多くの知見が集積されている¹⁰³⁻¹⁰⁶ (レベル5, グレードC1)。ステロイド治療が長引く例では、これらの薬剤の steroid sparing 効果を期待してステロイドと併用すべきものと考えられる。メトトレキサートの少量投与は関節リウマチでも広く用いられており、サルコイドーシスに対する少量ステロイドと少量メトトレキサートの併用療法には期待がもたれる¹⁰⁵ (レベル3)。また、メトトレキサートは単独でもある程度の有効性があることが知られており¹⁰⁶、ステロイド忌避あるいは禁忌例に

は単独での使用も考慮しうる。(注：現在のメトトレキサートの保険適用にはサルコイドーシスは含まれていない。)

抗菌薬も以前からサルコイドーシスの治療に用いられてきた。塩酸クロロキン(抗マラリア薬)は、有効性はほぼ不明のまま米国では広く用いられている。また、とくに皮膚病変でテトラサイクリンによく反応する例があることは間違いなく^{107,108}、患者からの理解が十分に得られれば症例を選んで使用してもよい(レベル5)。

5.7

全身症状に対する治療

サルコイドーシスでは痛み、疲れ、息切れなどの臓器非特異的全身症状を呈する例が多いことが知られており、しばしば全身症状が患者にとっての最大の主訴となる^{109,110}。これに対する十分な治療法は確立されていないが、漢方薬¹¹¹や大量ステロイド¹¹²が有効な例が日常臨床で遭遇される。

5.8

おわりに

サルコイドーシスの治療全般について記載した。ガイドラインとして示すべき治療の適応、種類、期間、量、中止の時期などについては十分なエビデンスがないのが現状であり、今後の知見の集積が期待される。

III. 心臓サルコイドーシスの診断

1.

病理

心臓におけるサルコイドーシスの典型的な組織学的特徴は、乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫に多核巨細胞が存在することであり、心臓以外のサルコイドーシスと同様である。鑑別診断として巨細胞性心筋炎が重要である(レベル4a, グレードA)。

心臓サルコイドーシスの診断は困難なことが多く、突然死の剖検例、心筋症として治療されていた症例の剖検や心臓移植後にはじめて明らかとなることもある。診断困難な原因として、その病態が多彩であること、心内膜心筋生検以外に特異的な検査法に乏しいことなどが考えられる。心臓サルコイドーシスの病理所見の特異度は非常に高いものの、心内膜心筋生検による心臓サルコイドーシスの組織診断率は約20%と低い。臨床的には心臓サルコイドーシスが疑われるが、心内膜心筋生検では線維化やリンパ球浸潤が認められるのみで類上皮細胞肉芽腫や巨細胞がなく、確

定診断に至らない場合がよくみられる。したがって、感度を上げるために可能であれば心筋生検試料を複数個採取することを推奨する。以下、心臓サルコイドーシスの病理学的特徴を記載する。病因に関しては今のところ不明であるが、近年、生検によって採取された胸腔内リンパ節の病変において、表皮常在弱毒菌である *P. acnes* の DNA が結核など他の疾患にくらべ明らかに高率かつ多量に存在することが PCR 法によって検出され、有力な病因として注目を集めている^{23,77)}。

1.1 心内膜心筋生検

サルコイドーシス肉芽腫は心筋内に散在性に分布するため、心内膜心筋生検による組織診断率はサンプリングエラーにより約 20% ときわめて低い^{113,114)}。したがって、心内膜心筋生検で陰性であっても、心臓サルコイドーシスが否定されることにはならない¹¹⁵⁾。

1.2 心臓サルコイドーシスのマクロ病理所見

これまでに心臓サルコイドーシス症例の検討から、Valantine らは心臓病変が心室中隔基部（心房に近い心室中隔）に好発することを指摘した¹¹⁶⁾。それ以後、心エコー図

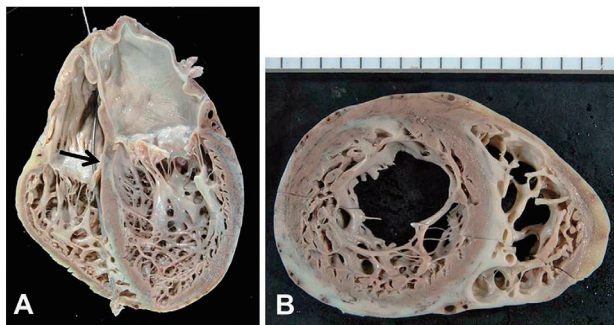


図7 心臓サルコイドーシスの剖検所見
A. 心室中隔の菲薄化（矢印） B. 両心室の拡大

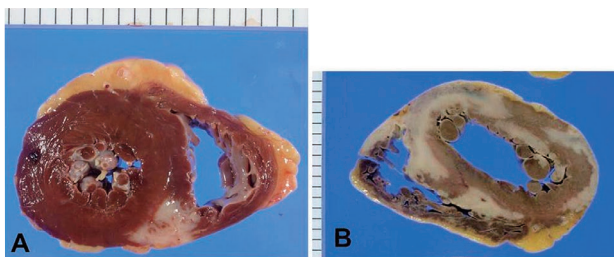


図8 心臓サルコイドーシスの剖検所見
A. 後壁中隔移行部の線維化 B. 突然死症例：前壁、中隔に広範な線維化を認める。

においても心室中隔基部に限局した菲薄化が認められることが、心臓サルコイドーシスに特徴的な所見として注目されている。剖検例においても中隔の菲薄化はしばしば観察されるが（図7A）、菲薄化がみられる症例は心室拡大を伴うことが多い（図7B）。

心臓サルコイドーシスの病変の分布はマイクロレベルの局所であったり、斑状だったりさまざまであるが、乳頭筋を含む心筋壁のどこにでも出現する可能性がある。一般には、心室中隔基部、心房壁、刺激伝導系などに多いといわれている。また心外膜優位である場合もある¹¹⁷⁾（図7B、図8）。心臓病変として発症する段階では、肉芽腫はすでに線維化が始まっていることが多く、肉眼的には黄色から白色調の線維化が主体となる。非病変部と病変部の境界は明瞭であり、線維化は斑状、線状として認められることが多い（図8、9）。また、線維化した病変が進行すると心室瘤や拡張型心筋症様¹¹⁸⁾の心室の拡大を呈するようになる（図7、9）。

1.3 心臓サルコイドーシスの組織所見

心臓におけるサルコイドーシスの典型的な組織学的特徴は、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫（図10）に多核巨細胞が存在することであり、心臓以外のサルコイドーシスと同様

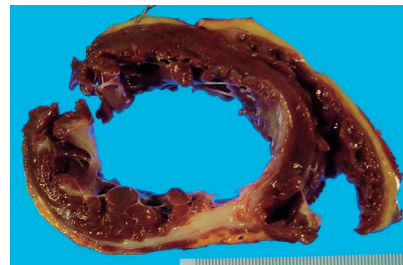


図9 心臓サルコイドーシスの拡張型心筋症様心拡大例
心移植例摘出心：拡張型心筋症の病態、心室頻拍を認めていた。後壁中隔移行部に陳旧性の線維化を認める。

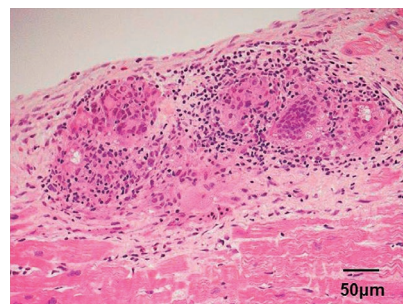


図10 心臓サルコイドーシスの組織像：非乾酪性類上皮細胞肉芽腫（HE染色）
多核巨細胞周囲にリンパ球と類上皮細胞の集合があり肉芽腫を形成している。

である¹⁷⁾。肉芽腫は類上皮細胞、多核巨細胞、マクロファージ、リンパ球、形質細胞などから構成される。前述のように心筋生検で典型的な肉芽腫が採取される確率は約20%といわれ^{113,114)}、巨細胞のみや類上皮細胞のみの肉芽腫様組織のこともある。こういった場合は連続切片を作成し、巨細胞があるかを確認することも必要となる。非乾酪性であるように、結核性でみられる乾酪壊死は認められない。巨細胞は多くの場合、核が周辺に整列するLanghans型多核巨細胞(図11)であるが、ときに異物型巨細胞またはTouton型巨細胞も認められる(図12, 13)。多核巨細胞の細胞質内に星形を示す封入体であるasteroid body(図14A)またはSchaumann body(図14B)を認めることもある¹¹⁹⁾。これらの封入体はまれに他の肉芽腫にも出現し、

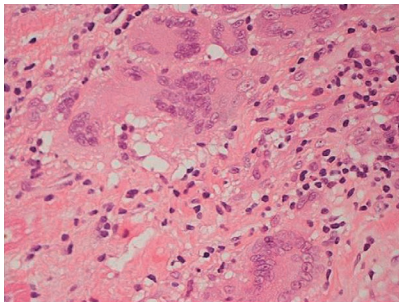


図11 心臓サルコイドーシスの組織像：Langhans型多核巨細胞
巨細胞の周辺に核が並んでいる。

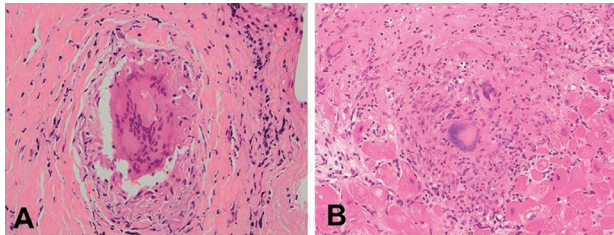


図12 心臓サルコイドーシスの組織像：多核巨細胞の多様な形態
A. 異物型巨細胞様。周囲は線維化で囲まれている。B. Touton型巨細胞（リング状に核が並んでいる）。肉芽腫と接する心筋細胞はほとんど正常である。

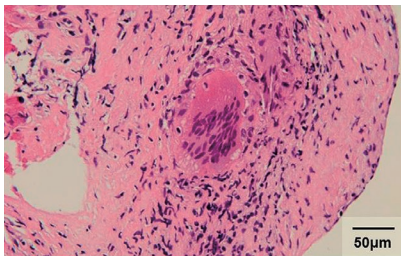


図13 心臓サルコイドーシスの組織像：異物型多核巨細胞
多数の核を有する巨細胞の胞体内に異物様封入物と空胞を認める。

サルコイドーシスに特異的ではないが、サルコイドーシスの診断には有用である。類上皮細胞肉芽腫に隣接してリンパ球浸潤がみられることが多い。リンパ球浸潤は病期（活動性）によって変動する。リンパ球のうちCD4陽性細胞は肉芽腫に優位に集簇し、CD8陽性細胞は肉芽腫周辺部に散在性に認められることが多い(図15)。癒痕期には線維化が主体となり、リンパ球浸潤はわずかで肉芽腫も消退傾向になり、巨細胞が単独で存在することもある(図16)。とくに心筋生検で巨細胞がみつければ、心臓サルコイドーシスをかなり強く疑う。非病変部と病変部の境界は明瞭であることが多く、心筋生検で非病変部の心筋細胞にはほとんど異常を認めないことも多い(図17)。

鑑別診断として巨細胞性心筋炎(図18)が重要であるが、心臓サルコイドーシスでは巨細胞性心筋炎と異なり、通常は心筋細胞の壊死は認められず¹²⁰⁾、好酸球浸潤もま

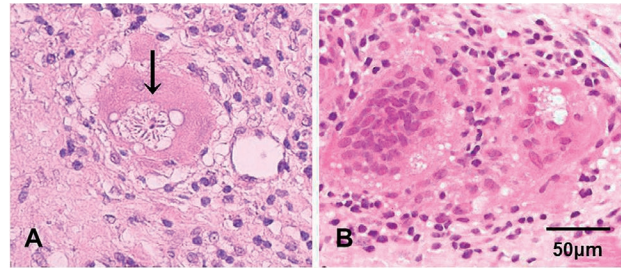


図14 心臓サルコイドーシスの組織像：巨細胞内の封入体
A. asteroid body (矢印) B. Schaumann body. 胞体内に空胞を認める。

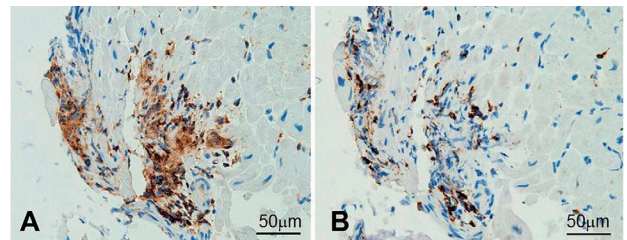


図15 心臓サルコイドーシスの心筋生検免疫染色像：肉芽腫内のリンパ球サブタイプ
A. CD4陽性 B. CD8陽性

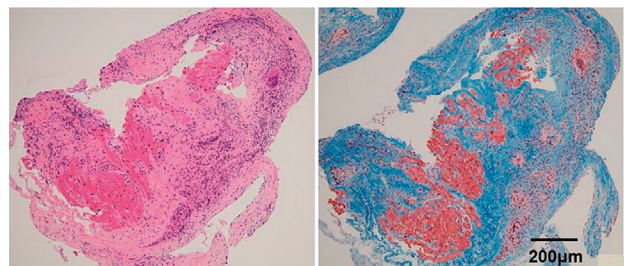


図16 心筋生検で診断されたサルコイドーシスの肉芽腫
線維化のなかに巨細胞とリンパ球が残存している。

れである。巨細胞性心筋炎の巨細胞にはマクロファージ由来と心筋細胞由来の2系統があるとされるが、心臓サルコイドーシスでは類上皮細胞も巨細胞もマクロファージ由来である(図19)。心臓サルコイドーシスでは、活性化されたTリンパ球がTh1細胞へと分化し、それにより単球/マクロファージの遊走・活性化・分化に働くIL-2やIFN- γ に代表されるTh1サイトカインが産生され、単球/マクロファージやリンパ球が集積することにより肉芽腫が形成される。マクロファージから類上皮細胞や巨細胞が形成される機序には、遅延型過敏反応の成立やTリンパ球からのサイトカインの関与があるといわれている。類上皮細胞肉芽

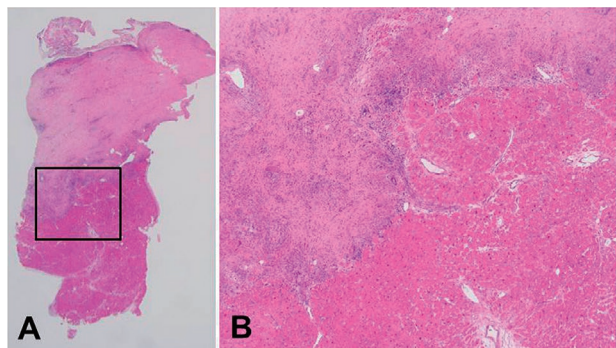


図17 心臓サルコイドーシスの心筋生検組織像
A. 心内膜の線維化周辺部に多核巨細胞が集簇している。非病変部と病変部の境界は明瞭である。B. A内四角部の拡大像

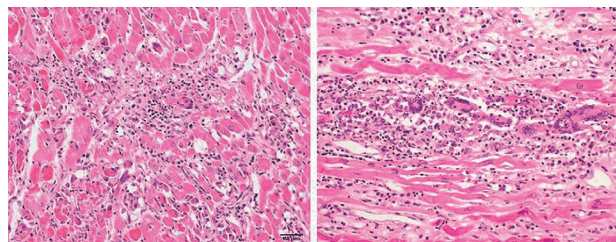


図18 巨細胞性心筋炎の組織像
Langhans型巨細胞が認められる。リンパ球による心筋細胞の破壊を認めること、類上皮細胞はなく肉芽腫を形成しないことが、心臓サルコイドーシスとの鑑別点となる。

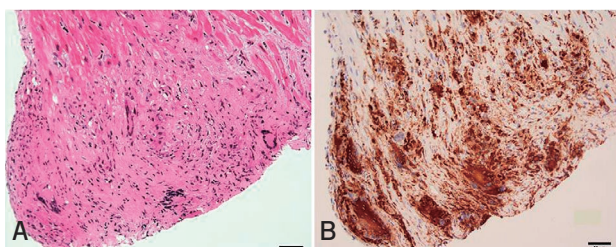


図19 心臓サルコイドーシスの心筋生検組織像
A. HE染色像 B. CD68免疫染色像。多核巨細胞と類上皮細胞はCD68陽性である。

腫を形成する他の疾患や、真菌症、結核などを鑑別するために、grocott染色(真菌染色)、Ziehl-Neelsen染色(抗酸菌染色)も必要な場合がある。また、瘢痕期の心臓サルコイドーシスでは線維化が主体(図20)でリンパ球浸潤は軽度のことがあり、生検組織の連続切片を作成することが推奨される(図21)。また、リンパ節生検が必要となることもある。

2. 臨床所見・検査

2.1 臨床症状

サルコイドーシスは主として肺およびリンパ系を侵す全身性肉芽腫性疾患である。サルコイドーシス全体で60~70%に自覚症状があるとされるが、疾患特異的な症状はほとんどなく、また強い自覚症状を伴うことも少なく、健康

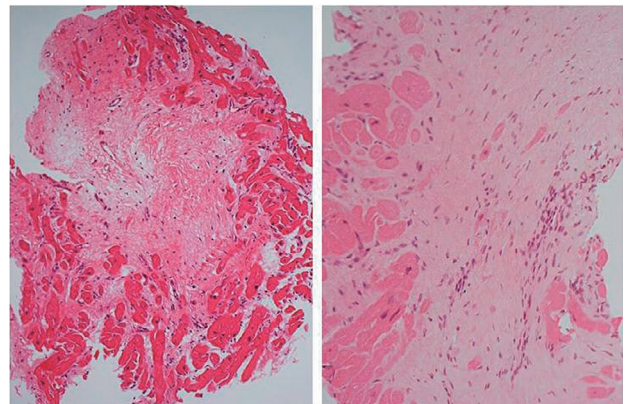


図20 心臓サルコイドーシスの心筋生検組織像
瘢痕化した肉芽腫。わずかにリンパ球が残存した置換性線維化病変。瘢痕化した肉芽腫を心筋生検でみた場合サルコイドーシスを疑う。

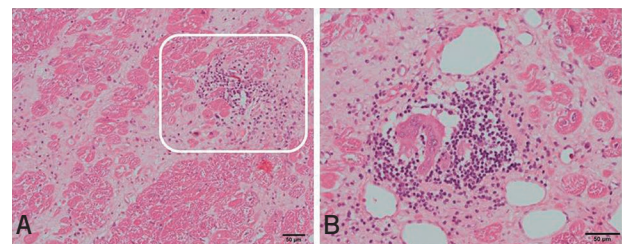


図21 心臓サルコイドーシスの心筋生検組織で局所的巣状のリンパ球浸潤をみた場合
当初、間質の線維化のなかにリンパ球の集簇のみが認められたが(A)、さらに連続切片を作成することで巨細胞が認められた(B)。

診断や非特異的な症状などに対するスクリーニング検査として行われた胸部 X 線写真、心電図の異常所見がきっかけとなり診断に至ることが少なくない⁶⁾。心臓サルコイドーシスは全身性サルコイドーシスに合併した心臓病変とされることが多いが、心臓にのみ病変をもつこともあると考えられている。軽度の心臓病変では自覚症状を伴うことはないが、病変の広がりに伴い、刺激伝導系の障害や心臓ポンプ機能が障害されると自覚症状が現れる。しかしそれらの症状は心臓サルコイドーシスに特異的なものではない。

a. 全身性サルコイドーシスとしての症状

全身性の炎症疾患として、発熱（多くは微熱）、全身倦怠感、寝汗、体重減少などの非特異的な症状がサルコイドーシス患者の3分の1でみられる¹⁰⁾。不明熱の鑑別診断の1つとして重要であるが、日本ではこのような非特異的な症状はそれほど多くないといわれている¹²¹⁾。サルコイドーシスが浸潤する臓器として、肺、肺門リンパ節以外に皮膚、眼、筋骨格系、心臓、中枢神経系などがある。肺外病変の発現は人種間で差があることが報告されており、わが国では他の民族にくらべて心臓と眼に浸潤を認める割合が大きいとされている¹²¹⁾。しかし無症状である場合も多く、健康診断や非特異的な症状などに対するスクリーニング検査で発見されることも少なくない。各臓器に特異的な症状としては下記のものあげられる。

肺病変：サルコイドーシスの90%以上の患者で肺が侵される。欧米ではそのうち3分の1から2分の1で呼吸困難、乾性咳嗽、胸痛がみられることが報告されているが¹⁰⁾、わが国では症状がみられる頻度はより低いとされている¹²¹⁾。

眼病変：サルコイドーシスの11～83%に出現するといわれており、ぶどう膜炎が代表的である。眼のかすみ、飛蚊症などをきたす。

皮膚：サルコイドーシスの全患者の25%に出現するとされている。結節性紅斑は急性サルコイドーシスの所見として重要であり、赤く痛みを伴う隆起ないし小結節であるが、日本人ではまれとされている¹²¹⁾。びまん浸潤型皮疹は慢性のサルコイドーシスの病変として重要である。

筋肉骨格系：関節病変はサルコイドーシス患者の25～39%でみられ、膝、足首、肘、手首、手足の小関節が多い。

中枢神経系：臨床的に明らかな神経系病変がみられるのはサルコイドーシス患者の10%以下とされている。病変は脳底部に好発する傾向があり、顔面神経麻痺、視床下部、脳下垂体病変が多いとされている。

b. 心臓サルコイドーシスの症状

全身サルコイドーシスにおける心臓浸潤の頻度は、心臓サルコイドーシスの診断基準によって異なる。全身サルコイドーシスの剖検では約25%に心臓病変が認められるとき

れるが、生前の診断例での心臓浸潤の頻度は3.7～54.9%と画像診断の方法により異なる¹²²⁾。心臓サルコイドーシスに伴う症状としては、肉芽腫性炎症の存在部位や程度により、刺激伝導系の障害に伴うもの、心筋障害に伴うものが考えられる。軽度の心臓病変では自覚症状を伴うことはないが、病変の広がりに伴い、刺激伝導系や心臓ポンプ機能が障害されると自覚症状が現れる。いずれも心臓サルコイドーシスの診断に直結する特異的な症状ではないが、診断に際してつねに念頭におくべきである。Mehtaらは、心臓以外の臓器で病理学的にサルコイドーシス（おもに肺サルコイドーシス）と診断を受けた患者62例について、自覚症状の有無、および心臓MRI、¹⁸F-FDG PET検査を行った結果を報告している¹²³⁾。それによれば、画像検査で心臓へのサルコイドーシスの浸潤が疑われた症例は24例（39%）で、そのうち11例（46%）に動悸、3例（12%）に前失神がみられた。これらの症状の出現頻度は心臓への浸潤がみられなかった群よりも有意に多く（46%対5%）、他臓器でサルコイドーシスと診断されている患者において心臓への浸潤を疑う指標の1つであることが示されている（**レベル4a**、**グレードB**）。

刺激伝導路が障害されると、脚ブロック、房室ブロックが起りうる。脚ブロックだけでは心拍数に影響はないが、房室ブロックが起ると徐脈傾向から動悸、めまいが起り、高度な徐脈になると失神、ときには突然死も起りうる。また、心筋の炎症や線維化により心室性不整脈（心室期外収縮、心室頻拍、心室細動など）が惹起される。心室期外収縮により動悸、息切れを自覚することがあり、持続性心室頻拍や心室細動から突然死をきたしうる（2.4 心電図 [p.24] 参照）。

また、心筋障害により心機能低下（収縮機能障害、拡張機能障害）が起りうる。病初期には無症候であることが少なくないが、心筋障害の進行により心不全症状が出現する。心不全症状には体液貯留増加に伴う症状と低心拍出量による症状がある。体液貯留増加による症状としては浮腫、咳嗽、呼吸困難がある。浮腫は圧痕性であり、下腿に目立ちやすい。心不全による咳嗽のほとんどは空咳であるが、重症左心不全による咳嗽ではピンク色の泡沫痰を伴う。呼吸困難は病初期には労作時に起り、病状の進行とともに軽い労作で呼吸困難が起るようになる。さらに肺うっ血が増悪すると安静時に呼吸困難が起るようになり、発作性夜間呼吸困難（就寝中に呼吸困難で覚醒し、起坐位で症状が改善する）、起坐呼吸が出現する。呼吸困難、咳嗽は呼吸器疾患でもみられる症状であり、肺病変を主体とするサルコイドーシスの診療においてこれらの症状の出現、増悪をみたときには、肺病変の増悪によるものか、心臓病

変の増悪によるものか鑑別が重要である。心拍出量低下による症状としては乏尿、全身倦怠感、不眠、抑鬱、ふらつきがあり、高度な心拍出量低下では失神、錯乱、意識レベル低下が起こりうる。

2.2

血液・尿検査（バイオマーカー）

心臓サルコイドーシスのバイオマーカーを考える際に、本症をどのような状況で診断しようと考えているかによって、その有用性（陽性・陰性的中率）は異なると考えられる。また、①心臓を含まない全身性のサルコイドーシスにおいて、心臓病変の進展を認めるかどうかを判定する場合、②心機能低下を認める症例で、それが（心臓限局性の）サルコイドーシスによるものであるかを判定する場合、のいずれを想定しているかでも、意味合いが若干異なると思われる。

2.2.1

全身性サルコイドーシスと診断されている症例において、心臓病変の合併を検討する場合

a. ACE 活性

加藤、森本らは、心臓サルコイドーシスと診断された日本人のデータで血清 ACE 活性の上昇を 21.8% に認めたことを報告している¹²⁴⁾。このデータベースの症例は他臓器病変を合併しており、心臓限局性サルコイドーシスは存在していない。

四十坊らの検討では、組織学的に類上皮細胞肉芽腫が証明されたサルコイドーシス 516 例を対象にした研究で、血清の ACE 活性上昇およびリゾチーム活性上昇の陽性率はそれぞれ 49.8% および 51.7% であったとされている¹²⁵⁾。また、ACE 活性の高値は、ぶどう膜炎をともなったサルコイドーシス 106 例の 62.3%、同症疑い例 100 例の 18% に認められたことが報告されている¹²⁶⁾。Handa らの検討では、サルコイドーシス患者のなかで心臓サルコイドーシスと診断された群においては、ACE 活性は有意に低値であったが、心臓サルコイドーシスと診断された群ではステロイドや免疫抑制薬などの全身治療がすでに 90% に導入されていた¹²⁷⁾。ACE 活性は対象年齢や病変の広がり、治療導入の有無などで影響を受けると考えられるため、単純な比較はできないが、心臓サルコイドーシスで ACE 活性高値がより高い頻度で認められるかどうか、あるいは心臓病変合併に伴って上昇するかどうかは、さらなる検討を要する（**レベル 4b**、**グレード C1**）。

b. ANP, BNP

Yasutake らは、平均年齢 53 歳の、心臓病変があるサルコイドーシス 27 例と心臓病変がないサルコイドーシス 35

例の比較を行い、心臓病変が存在する群で ANP (atrial natriuretic peptide; 心房性ナトリウム利尿ペプチド) が 15.5 pg/mL, BNP (brain natriuretic peptide; 脳性ナトリウム利尿ペプチド) が 28.6 pg/mL といずれも心臓病変を認めない群 (ANP: 12.0 pg/mL, BNP: 10.1 pg/mL) より高値であったとしている。BNP が 100 pg/mL を超えた症例はすべて心臓合併症を有していた。しかし、心肥大、心機能低下、心房細動、加齢や腎機能低下で BNP が 100 pg/mL 程度に上昇することはまれでなく、それらの病態が全身性のサルコイドーシスに合併している場合には、BNP による鑑別は難しいと考えられる。実際、心臓合併症がある群を、房室ブロックや心室頻拍、心不全などの合併症を有する 12 例と、有さない 13 例で分けると、それらの合併症を有さない群で BNP が 100 pg/mL を超えている症例はなかった¹²⁸⁾。

Handa らは、サルコイドーシス患者において、心臓病変の合併例では非合併例にくらべ、NT-proBNP (N-terminal pro brain natriuretic peptide) が高値であったとしている¹²⁷⁾。ただし、心臓サルコイドーシスと診断された群では左室駆出率が有意に低いいため、他の心筋障害からの心機能低下による NT-proBNP 上昇との鑑別が困難である可能性もあり、また、NT-proBNP 高値が心臓病変の合併を意味するかどうかは、診断基準にも依存する（**レベル 4b**、**グレード C1**）。

c. hs-cTnT, hs-cTnI

Baba らは、2006 年のガイドラインにそって診断された心臓サルコイドーシス患者 12 例について、hs-cTnT (high-sensitive cardiac troponin T; 高感度心臓トロポニン T)、BNP、ACE、リゾチーム、心臓 MRI、⁶⁷Ga シンチグラフィと、¹⁸F-FDG PET による心臓病変の活動性との関連について検討した¹²⁹⁾。その結果、hs-cTnT の感度は 87.5% で BNP と同レベル、特異度は 75% で BNP の 50% を上まわっていた。一方、特異度が高いものとして ACE、心臓 MRI 所見があがった。ステロイド治療後に hs-cTnT の血中濃度が低下したことから、hs-cTnT は心臓サルコイドーシスの活動性を判定するすぐれた指標であると結論している（**レベル 4b**、**グレード C1**）。hs-cTnT は腎機能障害でも上昇するケースがあるが、同研究では腎機能障害例は除かれている。

Tanada らは 65 歳の心臓サルコイドーシス患者について、hs-cTnI (high-sensitive cardiac troponin I; 高感度心臓トロポニン I) をステロイド治療前後で継時的に測定し、心機能の回復とともに hs-cTnI が低下したことを報告している¹³⁰⁾。hs-cTnI もさまざまな疾患による心筋障害で上昇することから、臨床的有用性については今後の検討が必要である（**レベル 5**、**グレード C1**）。

Kandolin らは心臓サルコイドーシス患者 62 例について、

ステロイド治療前に hs-cTnT または hs-cTnI を測定し、それらの高値を認めた群 (33 例) は正常値群 (29 例) にくらべ左室駆出率が有意に低かったことを報告している¹³¹⁾。また、38 例でステロイド治療前後 4 週間の hs-cTnT または hs-cTnI を比較した結果、治療前に高値であった 24 例中 16 例 (67%) で正常化した。さらに、平均 17 ヶ月のフォローアップ期間で、hs-cTnT または hs-cTnI 高値群 (33 例) は正常値群 (29 例) にくらべ心事故の発生が高い傾向がみられた。以上より Kandolin らは、hs-cTnT または hs-cTnI は心臓サルコイドーシスの活動性と治療反応性の指標になると結論している (レベル 4b, グレード C1)。 (注: 現在の心臓トロポニンの保険適用には、サルコイドーシスは含まれていない。)

d. 尿中 8-OHdG

Kobayashi らは心臓サルコイドーシス患者 31 例について、尿中 8-OHdG (8-hydroxy-2'-deoxyguanosine) と¹⁸F-FDG PET による心臓病変の活動性との関連について検討した¹³²⁾。その結果、尿中 8-OHdG の感度は 88.2%、特異度は 92.9% であった。また、ステロイド治療が奏効した群では¹⁸F-FDG PET の改善に伴って尿中 8-OHdG が減少した (レベル 4b)。

e. sIL-2R

サルコイドーシスにおいて sIL-2R の測定は T リンパ球の活動性をみるのに有用であるとされる^{133, 134)}。オランダの大規模研究 (144 例) では、サルコイドーシスの治療群と非治療群において、CRP (C-reactive protein; C 反応性蛋白)、ACE、血清アミロイド、sIL-2R を測定したところ、とくに非治療群において sIL-2R が肺病変の重症度の識別にもっとも有用であったことが報告されている¹³⁵⁾。心臓病変合併に伴って sIL-2R がより高い頻度で認められるか否か、あるいは上昇するか否かについてはエビデンスがない。(注: 現在の sIL-2R の保険適用には、サルコイドーシスは含まれていない。)

2.2.2

心臓限局性サルコイドーシスを診断する場合

a. ACE, リゾチーム

吉田、森本らは、心臓サルコイドーシスで房室ブロックの頻度が高いことに注目し、ペースメーカー植込みを受けており、かつ他臓器病変でサルコイドーシスの診断を受けていない 89 例について、ACE、リゾチームの測定を含めたバイオマーカーによるスクリーニングを行った¹³⁶⁾。その結果、追跡可能であった 10 例を心臓サルコイドーシスと診断している。ACE およびリゾチームは、心臓サルコイドーシスと診断され、かつそれらの測定が行われた 9 例全例で高値をとっていた。一方、心臓サルコイドーシスと診断さ

れなかった症例では、ACE 上昇は 15.8%、リゾチーム上昇は 33.3% に認められた。以上より、心臓サルコイドーシスの診断には ACE およびリゾチームが有用であること、また、心臓サルコイドーシスと診断された症例では ACE およびリゾチームが 100% 高値であることが示されている。

この検討で注目すべきは、心臓サルコイドーシスと診断された 10 例中 7 例で心筋生検が施行されたこと、陽性率は低いながら 2 例でその陽性所見を認めたことである。つまり、組織学的レベルまで証明されているものが、89 例の房室ブロック患者のうち 2 例 (2.2%) 存在していたことになる。心臓病変の場合は、心筋生検そのもののハードルがリンパ節生検などにくらべて高く、また、サンプリングのボリュームや部位の問題から陽性率も高くないという特徴がある。そのため、心臓限局性病変の場合は真の心臓サルコイドーシスであるかどうかの証明が難しい。この検討において、ACE およびリゾチーム高値による診断の陰性的中率は 100% であるが、一方、心臓サルコイドーシスと診断されなかった症例のなかに同症が存在しなかったという確証はないことを考慮すると、陽性・陰性的中率については、継続的な検討が必要と考えられる (レベル 4b, グレード C1)。

b. Th1 細胞関連サイトカイン

サルコイドーシスの病態形成において、さまざまな炎症性サイトカインの関与が報告されている。Terasaki らは、左室形成術などの心臓手術によって得られたサンプルから、組織学的に心臓サルコイドーシスの診断がなされた患者について、心筋におけるサイトカインの発現を検討した¹³⁷⁾。この研究では特発性拡張型心筋症が対照とされた。心臓サルコイドーシス群と拡張型心筋症群を比較すると、前者で房室ブロックの頻度が高く、また左室拡張末期径が小さかった。IL-1 α 、IL-2、IL-12 p40、IFN- γ の発現は心臓サルコイドーシス群で有意に高値であった。一方、この研究では手術前に心臓サルコイドーシスが疑われていなかったケースを対象としているため、他臓器のサルコイドーシス病変の有無が十分に検討されている確証はない。したがって、血中のサイトカイン濃度や ACE などのマーカーとの関連については明らかでなく、診断にどの程度役立てられるかは今後の検討課題である (レベル 4b)。

c. MRP8/14 (S100A8/A9)

S100A8、S100A9 は活性化した顆粒球やマクロファージから産生され、結合して MRP8/14 (myeloid-related protein 8/14 complex) というヘテロダイマーを形成する。Terasaki らは、健常人 (30 例)、特発性拡張型心筋症 (23 例)、組織学的にサルコイドーシスと診断されたが心臓病変を認めない非心臓病変群 (25 例)、組織学的に心臓病変が証明された心臓サルコイドーシス (10 例) で、MRP8/14 の血中

濃度を比較した¹³⁸⁾。その結果、心臓サルコイドーシス群で他群にくらべて有意に血中のMRP8/14が高かった。MRP8/14は血清で測定できることがメリットである一方、心臓サルコイドーシス10例のうち、7例のMRP8/14値は非心臓病変群で得られた測定範囲内であったことを考慮すると、心臓サルコイドーシス診断のための陰性的中率（感度）は高くないと考えられる（**レベル4b**）。

現時点ではバイオマーカーの異常を認めても、心臓サルコイドーシスへの進展や心臓限局性病変の診断に対する特異度は高くないと推定される。しかし、MRI、心エコー図、¹⁸F-FDG PETなどの画像モダリティを用いずに心筋障害を早期に検知できる可能性があるため、スクリーニング的な意味において一定の有用性を有しているというのが現状の理解であると考えられる。今後は総合的な判断から、心臓サルコイドーシス（あるいは心臓限局性サルコイドーシス）と診断されたケースにおいて、治療反応性や予後の推定にどのようなバイオマーカーが有用かという観点からも解析が進むことが期待される。

2.3 胸部 X 線・胸部 CT

サルコイドーシスの呼吸器病変（II章4.サルコイドーシスの肺病変 [p.12] 参照）がみられた場合には、心臓病変の合併の有無について検索を進める必要がある。

サルコイドーシスの呼吸器病変が明らかでない場合、心陰影に関しては心臓サルコイドーシスに特異的な所見はな

いといえる。心陰影は正常な場合も少なくない。心機能低下により心室拡大や心不全が出現すれば、心陰影の拡大や肺うっ血の所見が認められる。心膜液の貯留や心室瘤がある場合にも心陰影の拡大が認められる。

心臓サルコイドーシス患者で剖検を行い丁寧に検索すると、心臓以外の臓器や肺門・縦隔リンパ節に類上皮細胞肉芽腫が認められる場合も多い¹³⁹⁾。胸部 X 線や胸部 CTにおける肺門リンパ節や縦隔リンパ節の腫脹は心臓サルコイドーシスにおいても比較的頻度の高い重要な所見であり、約50～60%に認められたとする報告がある¹²⁴⁾。Otsukaらは、特発性拡張型心筋症20例と、拡張型心筋症の病態を呈し胸部 X 線で肺門リンパ節の腫脹を認めなかった心臓サルコイドーシス8例を後ろ向きに比較検討した結果、心臓サルコイドーシス群において、胸部 CTにおける縦隔リンパ節の腫脹が特異的であったと報告している²⁾。心臓サルコイドーシスの診断に際して、肺門リンパ節の腫脹だけでなく、縦隔リンパ節の腫脹の有無についても検討することには意義があると思われる（**レベル4b**、**グレードB**）。

2.4 心電図

サルコイドーシスによる心臓病変は他臓器と同様、炎症細胞浸潤と、非乾酪性肉芽腫形成による心筋細胞の障害と線維化が主体である¹⁴⁰⁾（**図22**）。これを反映した心電図所見として、刺激伝導系の特殊心筋障害による右脚ブロックおよび房室ブロック、左室固有心筋障害を反映した軸変位、異常Q波およびST変化、さらに心室性不整脈が高率に認

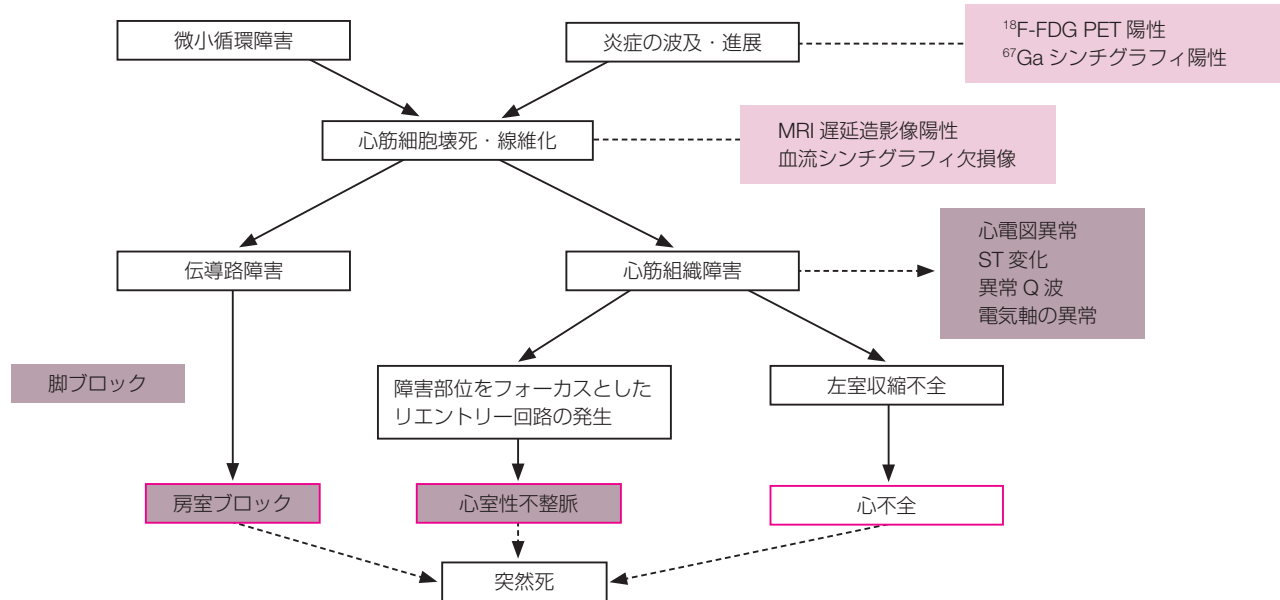


図 22 心臓サルコイドーシスの病態と心電図所見

められ、診断の端緒となる^{5, 140-142)}。心室頻拍・心室細動、完全房室ブロックを初発として突然に発症することもまれではない。

a. 右脚ブロック

右脚ブロックは、心臓サルコイドーシスの12～66%に認められる、刺激伝導系の特殊固有心筋障害の特徴的な所見である^{141, 143-145)}。比較的左室機能が保たれている軽症例において初期から高率に認められる¹⁴⁴⁾。右脚ブロック自体は正常者にもたびたび認められる所見であり特異性は高くないが、サルコイドーシスにて経過観察中に新たな出現を認める例、拡張型心筋症に合併する例では、心臓サルコイドーシスを疑う必要がある⁵⁾。

b. 完全房室ブロックおよび高度房室ブロック

完全房室ブロックおよび高度房室ブロックは、中隔部の刺激伝導系の障害により引き起こされる。報告によりばらつきがあるが、心臓サルコイドーシスの初発症状の23～77.4%と、高頻度に認められる所見とされる^{124, 140, 141, 143-147)}。特発性完全房室ブロックによりペースメーカー植込みを受けた症例の11.2～20%が心筋生検にて心臓サルコイドーシスと診断されたとの報告もあり^{113, 148)} (レベル4b)、実際には本症と診断されず経過する例も多いと推測される。診断時に左室機能低下を示す例は約50%であり、左室収縮障害の進行程度とは必ずしも並行しない^{143, 144, 149)}。恒久ペースメーカー治療後数年を経て完全房室ブロックが自然改善した報告もある¹⁵⁰⁾。また、前述の右脚ブロックが先行し房室ブロックに進展する例を多く経験する。この理由として心室中隔部のリンパ管構造分布が解剖学的に右室側の房室結節・右脚近傍に集中していること、つまり心臓サルコイドーシスによる房室伝導路障害はリンパ行性に進展する可能性が推測されている¹⁵¹⁾。

c. 軸変位、異常Q波およびST変化

左室固有心筋障害を反映し、軸変位、異常Q波およびST変化を認める^{5, 141, 143, 152)} (レベル4b)。これらの変化は他の心筋疾患・虚血性疾患でも多く認められる変化であり、鑑別を要し特異性は高くはない。心臓サルコイドーシスの病理所見は、病変部位が冠血流に一致しない断続性病変を特徴とする。病変は左室中隔が多いが、その他のいずれの部位にも起こり、また心外膜に局限するものから全層性病変に至るものまで多彩である¹⁵²⁾。このため、軸変位(右軸か左軸か)、異常Q波およびST変化の出現する誘導部位およびその程度も多彩である。心臓サルコイドーシスの発症初期にはこれらの所見だけが端緒として認められる症例もある¹⁵³⁾。

d. 心室性不整脈

心室頻拍・心室細動等の重症心室性不整脈も比較的頻

度の高い所見であり、これらは心臓サルコイドーシスの初発症状の23～36%に認められることが報告されている^{124, 141, 144, 145, 154-156)} (レベル4b)。心室性不整脈が顕在化する心臓サルコイドーシスのほとんどの例では、左室中隔部あるいは全周性の壁菲薄化とそれに伴う左室収縮不全がみられる¹⁴⁴⁾。しかし、サルコイドーシスにおける死亡例の約50%を占める心臓死のうち、生前に心臓病変が診断された例は約25%に過ぎない¹⁵⁷⁾。多くは心臓突然死と推測され、心室性不整脈がその主因と考えられている。この事実は、心機能と関係なく突然不整脈により発症する例があることを示唆する。心室性不整脈の成因として、心筋障害部位をフォーカスとした電氣的マイクロリントリー回路の形成が想定されている^{141, 158)}。とくに心室瘤あるいはその周辺がフォーカスとして高頻度であるとの報告がある¹⁵⁸⁾。心室期外収縮自体は特異性の高い所見ではないが、サルコイドーシスで経過観察中に多源性、あるいはショートランを伴う心室期外収縮が出現するようになった場合は、心臓病変発症を疑う必要がある⁵⁾。心室頻拍のフォーカスが複数存在し、治療抵抗性のいわゆる不整脈ストームの状態になる場合もあり^{156, 159)}、この場合は緊急な対応が必要となる。

心臓サルコイドーシスと診断された症例の90%以上に上述の心電図異常を認め、心電図所見上重複を伴う例も多い。しかし、発症時、基準を満たす明らかな異常を認めない例も数%ある^{143, 160)}。一方、他臓器のサルコイドーシス発症後数年を経て、はじめて心電図変化により心臓病変発症が診断される例、従来の心電図異常に加え新たな異常が進行する例もあり^{143, 153)}、長期観察のうえでも定期的検査として心電図は必須である (レベル4b)、グレードB)。

2.5 心エコー図

心臓サルコイドーシスはサルコイドーシスの予後に関わる重要な病変であるが、その診断は必ずしも容易ではなく、種々の画像診断を的確に用いて集学的に行う必要がある¹⁶¹⁻¹⁶³⁾。心エコー図は、心臓サルコイドーシスにより生じている形態的、機能的異常を非侵襲的に検出するのにもっとも簡便かつ有用であり、原因不明の心電図異常や不整脈など臨床的に心臓サルコイドーシスが疑われる症例や、すでに診断のついている症例のフォローアップのために行うべき検査である^{7, 8)} (レベル4a)、グレードB)。早期の心臓サルコイドーシスでは異常を認めないが、病変が進展するにつれ次に述べるようなさまざまなエコー図所見を呈するようになる。図23¹⁶⁴⁾に心臓サルコイドーシス46例に認められた異常所見を示す。

a. 壁の菲薄化および肥厚

心室中隔基部の壁菲薄化は、心臓サルコイドーシスの診断において特異度が高い(図24)。左室長軸像において、大動脈弁輪から心尖部寄り10 mmの位置にある中隔の壁厚が4 mm以下であれば特異度100%、感度12.6%、同部の壁厚と健常中隔厚との比が0.6以下であれば特異度99%、感度35.4%と報告されている¹⁶⁵⁾(レベル4b)。心室中

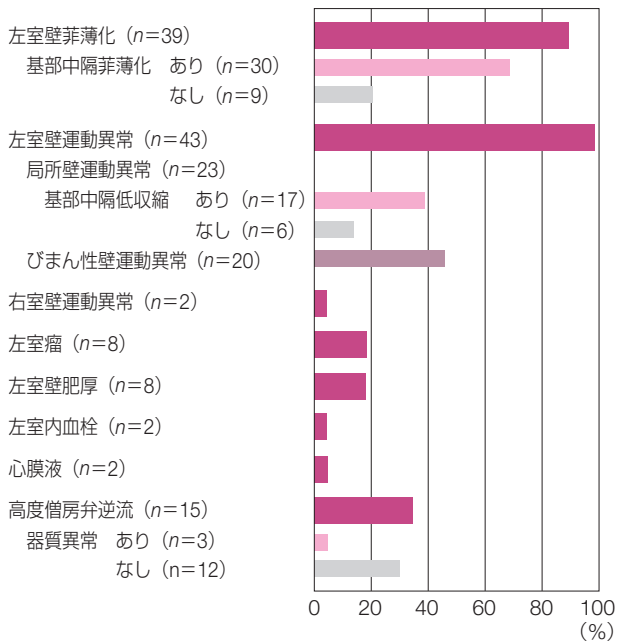


図23 心臓サルコイドーシス46例に認められた心エコー図異常所見

左室壁の菲薄化、左室壁運動異常の認められる頻度がきわめて高く、高度僧帽弁逆流がそれに続く。グラフ横軸は各病変例が全体に占める割合。(Yamano T, et al. 2007¹⁶⁴⁾より)



図24 心臓サルコイドーシスに認められた中隔基部の菲薄化(矢印)

隔基部への病変の浸潤は、刺激伝導系の障害により心臓サルコイドーシスに特徴的な臨床症状である房室ブロックの原因となる。心臓サルコイドーシスのなかには壁肥厚を呈し、肥大型心筋症と酷似する形態を示す例がある^{166,167)}(レベル5)。また右室自由壁の一過性の壁肥厚をきたした例も報告されている¹⁶⁸⁾。

b. 局所壁運動異常およびびまん性壁運動低下

冠動脈疾患で説明できない局所壁運動異常は心臓サルコイドーシスを考える重要な手がかりとなる。前述の心室中隔基部の菲薄化や後述の心室瘤もこの範疇に入る。しかし、まれに冠動脈への浸潤に伴う冠動脈攣縮や血管炎のために、冠灌流障害に伴う壁運動異常をみることがある¹⁶⁹⁾。右室に限局した心臓サルコイドーシスも報告されているため、左室のみならず右室壁運動の観察も行う¹⁷⁰⁾。なおサルコイドーシスに比較的侵されやすい部位は、心室中隔、とくに上部中隔、左室後側壁、乳頭筋を含む左室自由壁、右室自由壁であり、心房壁はまれである¹¹⁷⁾(レベル4b)。

左室心筋へのびまん性の病変浸潤により拡張型心筋症に類似の形態、すなわち高度の左室拡大とびまん性の壁運動異常を呈する症例がある。心拡大は予後規定因子として重要である²¹⁾(レベル4b)。拡張型心筋症との鑑別がしばしば問題となるが、壁肥厚部や正常壁運動を呈する部分が混在している例は心臓サルコイドーシスの可能性が高い¹⁾。心臓サルコイドーシスで壁運動異常の分布が不均一である原因は、類上皮細胞肉芽腫および線維性瘢痕の分布が不均一なことにありと考えられる。右室拡大をきたす例もある(図25)。

びまん性の壁運動異常低下例では心腔拡大と左室駆出率

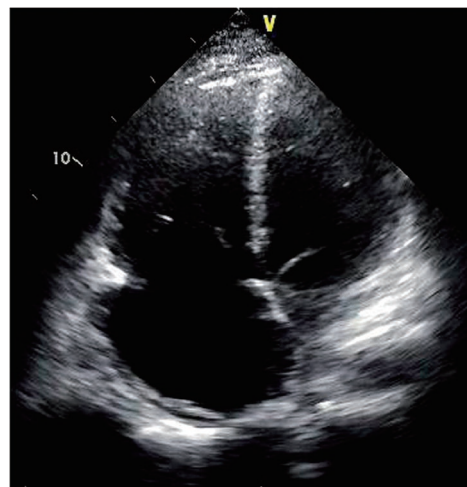


図25 心臓サルコイドーシスに認められた右室拡大と右室壁運動低下

当初、不整脈原性右室心筋症が疑われたが、諸検査の結果心臓サルコイドーシスと診断された。

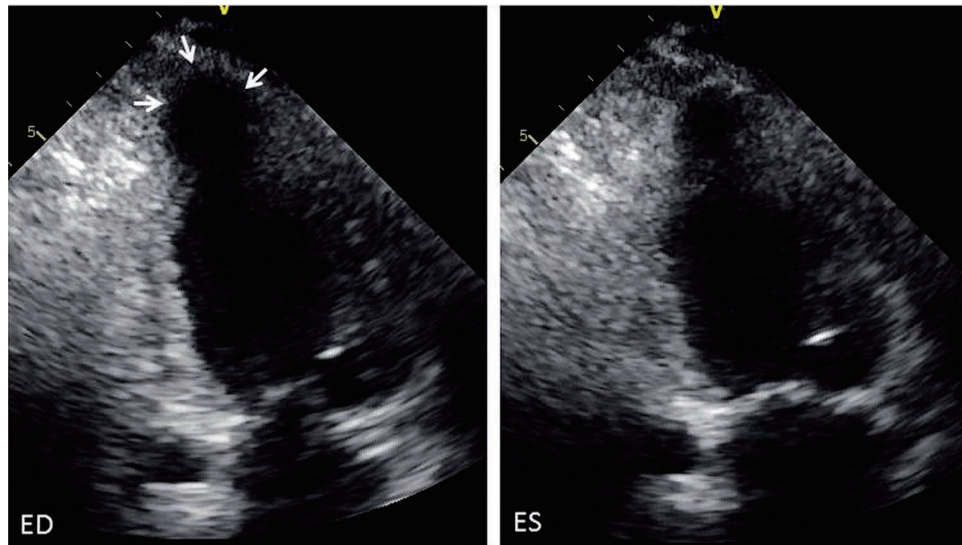


図 26 心臓サルコイドーシスに認められた心尖部の心室瘤（矢印）
ED：拡張末期 ES：収縮末期

の低下が認められ、ときに心腔内に血栓を形成する。左室流入血流速波形は、拡張障害の重症度に応じて、弛緩障害型、偽正常化型、拘束障害型を呈する。

c. 心室瘤

ときに心室瘤を認め、治療抵抗性の心室性不整脈の原因となることがある（図 26）。剖検例の検討では、心室瘤は心臓サルコイドーシスの 8～10% に認められたこと、心室瘤を構成する壁の成分はおもに線維化組織であり、類上皮細胞肉芽腫は存在してもわずかであったことが報告されている¹¹⁷⁾。サルコイドーシスの治療に使用される副腎皮質ステロイドは心筋の線維化を促進する可能性が示唆されており、心室瘤形成において病態を修飾する可能性がある。

d. 心膜液貯留

心膜への病変浸潤により心膜液貯留を認める。剖検による検討では心臓サルコイドーシスの 2～8% に有意な心膜液貯留が認められた¹¹⁷⁾。これらの症例では心膜に加えて心外膜側心筋にも類上皮細胞肉芽腫を認め、漿液性の心膜液もみられた。また貯留した心膜液のために心タンポナーデをきたすこともある¹⁷¹⁾。

e. 弁逆流

心臓サルコイドーシスでよく認められる僧帽弁逆流は、収縮機能の低下や心拡大のために腱索が僧帽弁弁尖を牽引 (tethering) することによる機能的僧帽弁逆流である（図 27）。乳頭筋や弁そのものへの病変の浸潤も関与している可能性はあるが主要因ではない¹¹⁷⁾。乳頭筋機能不全のため僧帽弁逸脱を呈することもある。心房細動を合併すれば弁輪拡大に伴って僧帽弁逆流や三尖弁逆流が増悪する。サルコイドーシスでは高カルシウム血症を呈することが知ら

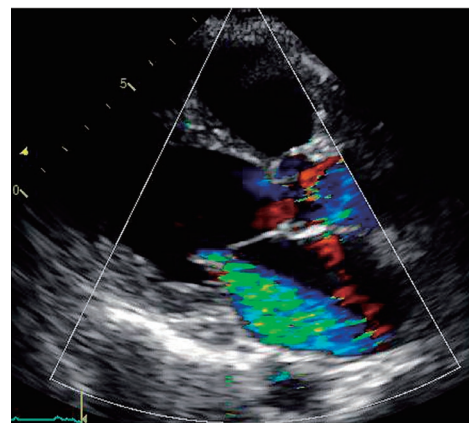


図 27 心臓サルコイドーシスに認められた機能的僧帽弁逆流

れており、この結果、ときに僧帽弁輪の高度の石灰化を示す症例があることが報告されている¹¹⁷⁾。

f. その他

心臓サルコイドーシスの特異的所見ではないが、重症肺サルコイドーシス例では長期に続く肺高血圧のために、右室の拡大、肥大、機能低下といった肺性心の所見を呈する。サルコイド結節が左房内腫瘍¹⁷²⁾ や心室中隔内腫瘍¹⁷³⁾ との鑑別を要したという報告もある。

g. 新技術を用いた心臓サルコイドーシスの評価

心臓サルコイドーシスの典型的な断層エコー図所見を呈する例はサルコイドーシス全体の 14% とされており、心エコー図の診断感度は低いといわざるをえない¹⁷⁴⁾。そのため、より早期の心臓サルコイドーシスを心エコー図で診断するための方法がもたれている。

最近、スペクトラックエコー法により得られる心筋ストレイン値が心筋機能異常を鋭敏に反映することが明らかとなり、種々の心疾患の早期診断や予後推定に有用と考えられている。心臓サルコイドーシスにおいても、駆出率などの従来指標が低下する前からすでに長軸方向のグローバルストレイン値が低下していること、また同値が心事故発生や病態進行の独立した予測因子であることが報告されている¹⁷⁵⁾。

2.6

心臓 MRI

心臓 MRI 検査による心臓サルコイドーシスの評価は、従来の心エコー図や心臓核医学検査とくらべて歴史が浅く、いまだエビデンスが十分に蓄積されているとはいえないのが現状であるが、近年その有用性が注目されている。心臓 MRI 検査は、他の放射線画像診断検査と異なって放射線被曝を与えることなく、空間分解能や時間分解能、組織分解能の高い画像が得られることが特徴で、わが国でも検査件数が増加しつつある¹⁷⁶⁾。

心臓サルコイドーシスの診断に果たす心臓 MRI 検査の役割として、①心機能や局所心室瘤・心室中隔の肥厚¹⁷⁷⁾、菲薄化などの機能的情報と解剖学的情報を同時に評価できること、② T2 強調 STIR (T2W black blood with STIR [short TI inversion recovery 法]) 画像や Gd (Gadolinium; ガドリニウム) 造影剤を投与して得られる早期造影および遅延造影画像により、心筋浮腫や線維化などの病理組織学

的情報を得られることがあげられる。

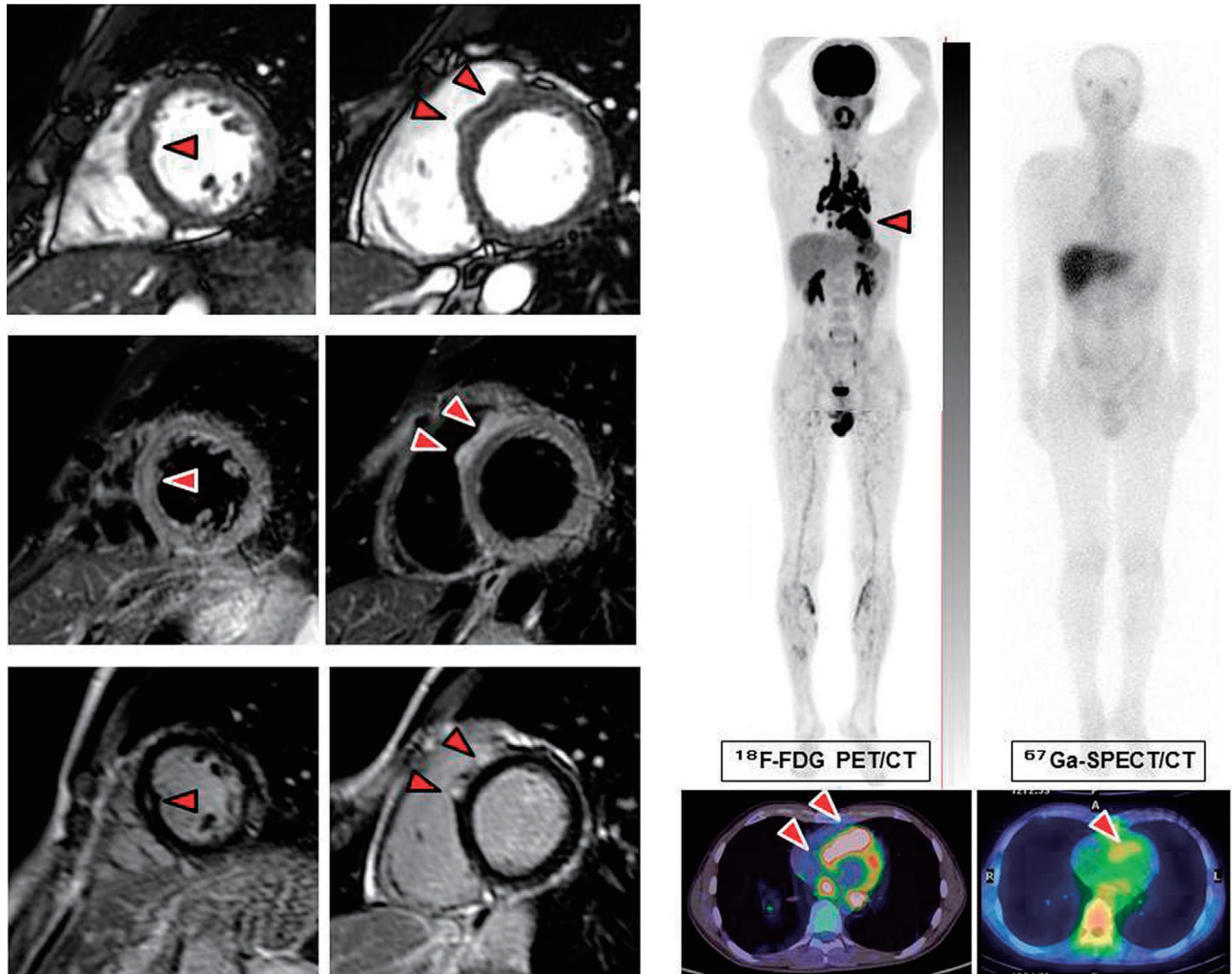
ただし心臓 MRI 検査の問題点として、①他部位の MRI 検査と比較して検査時間が長いこと、②従来の MRI 非対応の植込み型デバイスや電極リードに対しての検査が禁忌であること、③ Gd 造影剤の使用が禁忌 (たとえば腎機能障害患者 [維持透析患者を含む] や Gd 造影剤アレルギーの既往など) の場合に得られる情報が限られること、④不整脈患者の検査に適さないこと、などのほか、検査を実施できる施設が限られることや撮像プロトコルが統一されていないことなどがあげられる。

心臓 MRI 学会 (Society for Cardiovascular Magnetic Resonance) および欧州心臓病学会 (European Society of Cardiology) のワーキンググループが推奨している撮像プロトコルをまとめたものを表 8^{178, 179)} に示す (レベル 6, グレード A)。一般的にはシネ MRI (Cine SSFP [steady-state free precession 法]) による形態 (図 28 ① a および ② a, 図 29 ① a, 図 30 ① a および ② a) や壁運動異常・心機能 (収縮および拡張機能) の評価を行い、次に心筋浮腫を評価する T2 強調 STIR 画像 (図 28 ① b および ② b, 図 29 ① b, 図 30 ① b および ② b) を撮像し、その後 Gd 造影剤を静注したのちに EGE (early Gadolinium enhancement; 早期造影像) (造影剤投与後 1~3 分) (図 29 ① c, 図 30 ① c および ② c) および LGE (late Gadolinium enhancement; 遅延造影像) (造影剤投与後 10 分以降) (図 28 ① c および ② c, 図 29 ① d, 図 30 ① d および ② d) を撮像する。必要に応じて撮像断面を追加することになるが、通常は 1,000

表 8 心臓サルコイドーシスの推奨撮像モジュール

モジュール	撮像シーケンス	撮像断面	スライス厚 / Gap	備考
解剖・形態学的情報	T1W BB (TSE / FSE)	Axial	8~10 mm	大動脈弓部~横隔膜下を撮像
左室機能・壁運動情報	Cine SSFP	SA, VLA, HLA, 3-ch.view	6~10 mm/4~0 mm (スライス間隔 = 10 mm)	時間分解能 ≥ 45 msec
右室機能・壁運動情報	Cine SSFP	SA, VLA, HLA, 3-ch.view	6~8 mm/0 mm (gap less)	時間分解能 ≥ 45 msec
心筋浮腫	T2W BB (TSE / FSE with STIR)	SA, VLA, HLA	≥ 10 mm	Gd 造影剤投与前に撮像
病理・組織学的情報	EGE 3D-segmental IR GRE	3D: SA	Same as Cine	0.1 mmol/kg 投与後 1~3 分 (TI > 400 msec)
	LGE 2D-/3D-segmental IR GRE	2D: SA 3D: SA, VLA, HLA	Same as Cine	0.1 mmol/kg 投与後 10 分 (TI Scout または LLS で TI 決定)

Axial: 体軸横断面像, BB: black blood, EGE: 早期造影像, GRE: グラディエントエコー法, HLA: 左室水平長軸像 (左室四腔像), IR: inversion recovery (反転回復) 法, LGE: 遅延造影像, LLS: look-locker sequence, SSFP: steady-state free precession 法, SA: 左室短軸像, STIR: short TI inversion recovery 法, TI: インバージョン時間, TSE / FSE: turbo spin echo / fast spin echo (高速スピンエコー法), T1W: T1 強調画像, T2W: T2 強調画像, VLA: 左室垂直長軸像 (左室二腔像), 3-ch.view: 左室三腔像 (Kramer CM, et al. 2008¹⁷⁸⁾, Herzog B, et al. 2013¹⁷⁹⁾ より作表)



① a	② a		
① b	② b	③ d	④ d
① c	② c	③ e	④ e

①心臓 MRI 検査画像（心室中部レベル）
 ②心臓 MRI 検査画像（心基部レベル）
 ③前処置（18 時間以上の絶食＋ヘパリン負荷）を施した ^{18}F -FDG PET/CT 画像
 ④ ^{18}F -FDG PET/CT 検査の 1 か月前に施行した ^{67}Ga citrate による SPECT/CT 画像

a：シネ MRI 画像。中隔（①）および中隔～前壁（②）の肥厚を認める。
 b：T2 強調 STIR 画像。中隔の心筋中間層（①）に淡い高信号および中隔～前壁の心外膜側（②）に明瞭な高信号領域を認める。
 c：遅延造影画像。T2 強調 STIR 画像に一致して中隔の心筋中間層（①）に淡い LGE および中隔～前壁の心外膜側（②）に明瞭な斑状の LGE を認める。
 d：正面像
 e：CT との融合画像

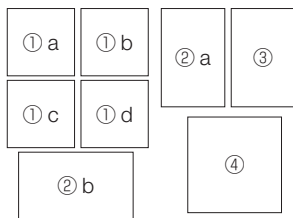
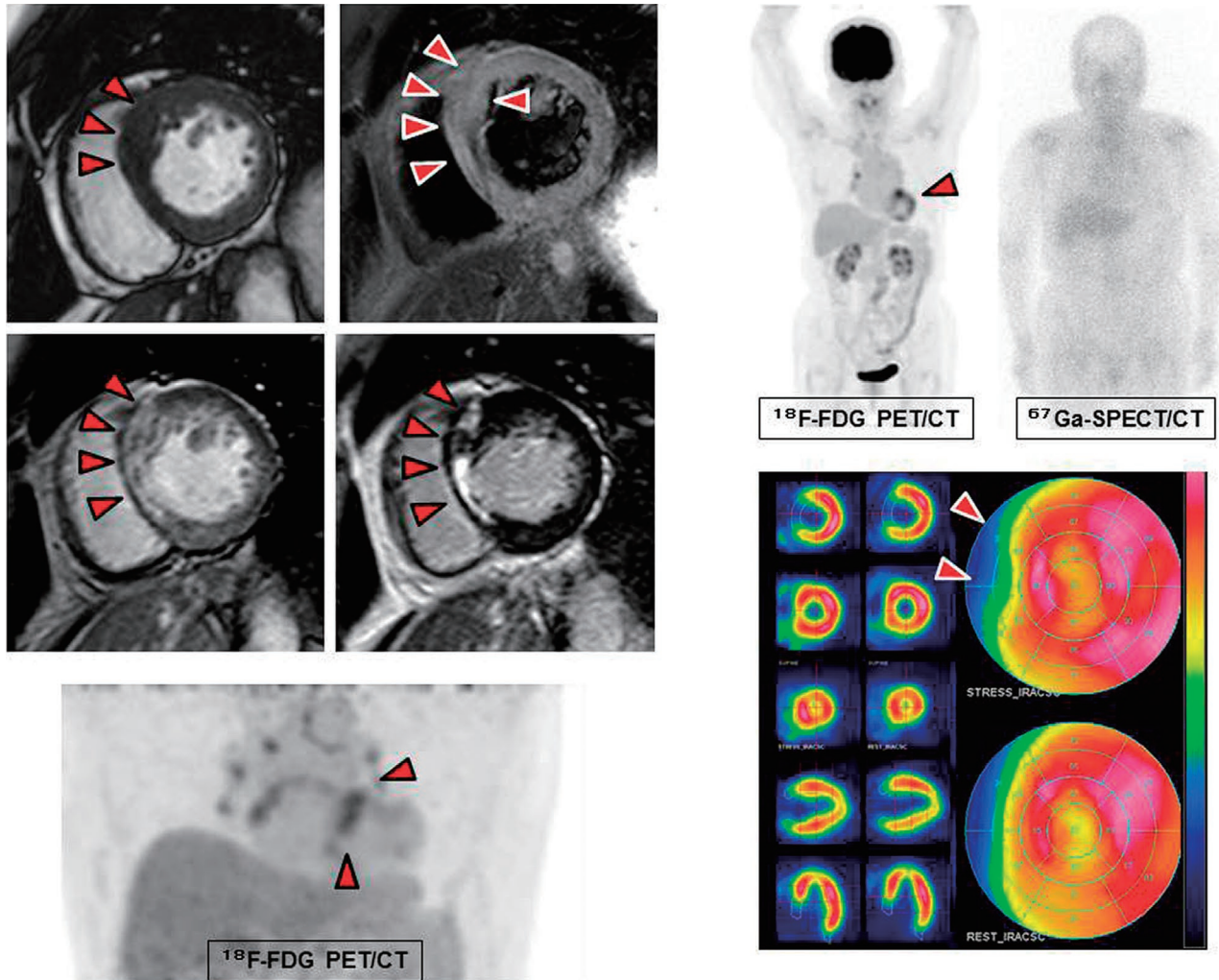
^{18}F -FDG PET 画像では両側肺門～縦隔リンパ節、心臓に高集積を認め（③ d）、CT との融合画像では中隔に高度、側壁にも中等度の集積を認める（③ e）。 ^{67}Ga SPECT（planar 画像）では心臓への明らかな集積は指摘できないが（④ d）、CT との癒合画像では中隔への ^{67}Ga 集積が観察可能である（④ e）。 ^{67}Ga SPECT のみでの活動性評価は困難で、CT との癒合画像で検討する必要があることを示唆する症例である。

図 28 30 歳台男性、全身サルコイドーシス（臨床診断群：縦隔＋眼＋心臓）の MRI, ^{18}F -FDG PET および ^{67}Ga SPECT 画像

枚程度の画像を撮像するため、検査時間は 60 分程度必要である。

心臓 MRI 検査で読影すべき内容を表 9^{178, 179)} に示す。撮像した画像を俯瞰したうえで、心機能・形態に関する情

報、病理組織学的情報、心外病変について読影するよう心がける。とくに心臓 MRI 検査では複数の撮像プロトコルで同じ断面の画像を撮像することが多く、相互の画像を確認しながら読影する必要がある。



- ① 心臓 MRI 検査画像（心基部レベル）
 - a：シネ MRI 画像。中隔～前壁の肥厚を認める。
 - b：T2 強調 STIR 画像。肥厚部位に淡い高信号領域を認める。
 - c：早期造影画像（造影後 3 分，TI = 440 msec）。中隔～前壁に淡い造影効果を認める。
 - d：遅延造影画像（造影後 10 分，TI = 280 msec）。T2 強調 STIR 画像に一致して中隔の心筋中間層～全層性に明瞭な LGE および前壁の心筋中間層にやや淡い斑状の LGE を認める。
- ② 前処置（18 時間以上の絶食＋ヘパリン負荷）を施した ^{18}F -FDG PET/CT 画像
 - a（全身像）および b（胸部の拡大）で心筋および両側肺門リンパ節に異常集積を認める
- ③ ^{67}Ga SPECT/CT 画像。両側肺門への軽度の集積を疑うが、心筋への集積は指摘できない。 ^{18}F -FDG PET 画像でなければ活動性評価ができなかった症例である。
- ④ $^{201}\text{Thallium}$ による心筋血流シンチ画像。心基部中隔の恒久性集積低下（欠損）と SPECT 画像で心基部前壁の短縮（下壁よりも前壁が短縮）を認め、心臓サルコイドーシスの線維化と一致した症例。

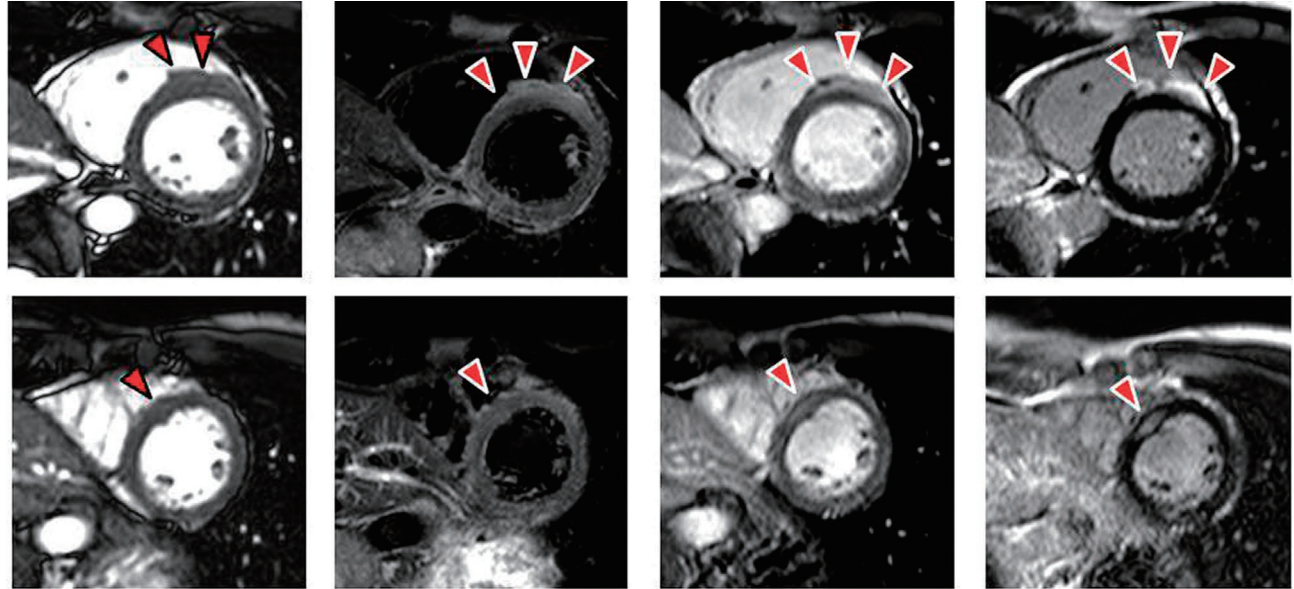
図 29 80 歳台女性，全身サルコイドーシス（臨床診断群：縦隔＋心臓）の MRI， ^{18}F -FDG PET および ^{67}Ga SPECT 画像

a. シネ MRI (Cine SSFP)：心臓の形態と機能の評価

(レベル 4b)，(グレード B)

シネ MRI は任意の撮像断面を設定することが可能であり，時間分解能が 45 msec 以下となるように設定（心拍数 60 bpm であれば，R-R を 24 分割程度）して撮像する。一般的には左室長軸二腔像，左室短軸像，左室四腔像を撮像することが多いが，必要に応じて左室長軸三腔像や体軸

横断面，右室長軸像での撮像を追加する必要がある。シネ MRI による心機能・形態および局所壁運動評価は，現在もっとも正確な診断法である。解析用のワークステーションの輪郭抽出の精度向上により，以前よりも簡便に左室の時間容量曲線が得られるようになり，左室拡張能の評価も可能である。ただし右室機能解析を行う場合は体軸横断面での撮像が必須となる。これは右室の形態が複雑であるこ



① a	① b	① c	① d
② a	② b	② c	② d

- ① 心臓 MRI 検査画像 (心基部レベル)
- ② 心臓 MRI 検査画像 (心室中部レベル)
- a: シネ MRI 画像. 中隔～前壁 (①) および中隔 (②) の肥厚を認める.
- b: T2 強調 STIR 画像. 中隔～前壁の心外膜側 (①) および後側壁の心筋中間層 (②) に淡い高信号領域を認める.
- c: 早期造影画像 (造影後 3 分, TI = 440 msec). 中隔～前壁 (①) の心外膜側および中隔や後側壁の心筋中間層 (②) に淡い造影効果を認める.
- d: 遅延造影画像 (造影後 10 分, TI = 280 msec). T2 強調 STIR 画像に一致して肥厚した中隔～前壁の心外膜側に明瞭な LGE (①) および中隔や後側壁の心筋中間層～一部全層性にやや淡い LGE (②) を認める.

図 30 50 歳台男性, 全身サルコイドーシス (臨床診断群: 肺+心臓) の MRI 画像

と (左室に付着する湾曲した三角錐に右室流出路が煙突のように付着する形) が原因であり, 三尖弁と肺動脈弁が同時に評価できる断面での撮像が必要となるためである. やや正確性に劣るが, 左室短軸像で右室内腔をトレースして代用することも行われている.

心臓サルコイドーシスの形態変化として, 局所の心筋肥厚 (図 28 ① a および ② a, 図 29 ① a, 図 30 ① a および ② a) や心室瘤, びまん性の心筋菲薄化と左室内腔拡大 (いわゆる拡張型心筋症化) があげられるが, いずれもシネ MRI で観察可能である.

b. T2 強調 STIR 画像: 心筋浮腫の評価

(レベル 4b), (グレード B)

Triple IR といわれることもある撮像方法であり, T2 強調画像に, 血流信号のみを抑制する black blood pulse と非選択的脂肪信号抑制法である STIR 法を併用することで, 速い血流や脂肪の信号を抑制して, 心筋内の浮腫 (動かない水分) を高信号で描出する方法である. 基本的には Cine SSFP で撮像した左室短軸像で評価するが, 心尖部を評価するには左室二腔像や左室四腔像を追加する. 心筋内の

高信号の読影は 1 枚ごとの心筋と比較する (前後の画像での比較ではない) ことから, びまん性に高信号を呈している場合に高信号の同定が困難となることがある. 現時点では視覚による評価, あるいは後述する遅延造影画像との相互比較により読影しているが, 今後には, T2 値の計測結果を極座標表示で観察する T2 マッピングなどの定量評価が検討されている. また, 読影に際しては, 動きの遅い血液も高信号を呈することから, 低左心機能症例や肉柱内の血液の高信号を心筋浮腫と判断しないように注意する必要がある. T2 強調 STIR 画像と心臓サルコイドーシスの活動性の関連については, 今後の検討が必要である (図 28 ① b, ② b, ③, ④, 図 29 ① b, ②, ③).

c. Gd 造影剤による造影 MRI: 心筋の病理組織学的評価

(レベル 4a), (グレード A)

現時点では, 早期造影像 (造影剤投与後 1~3 分) (図 29 ① c, 図 30 ① c および ② c) および遅延造影像 (造影剤投与後 10 分以降) (図 28 ① c および ② c, 図 29 ① d, 図 30 ① d および ② d) の 2 つの撮像に大別されるが, 遅延造影に関する報告がほとんどである. 遅延造影された領

表9 心臓サルコイドーシスにおけるMRI検査で読影すべき内容

1. 心機能・形態に関する情報：おもに Cine SSFP 画像で評価
<ul style="list-style-type: none"> • Cine 画像より左室機能 (EDV/ESV/EF) および必要に応じて右室機能 • 左室局所壁運動の異常の有無および必要に応じて右室壁運動 • 心室中隔基部の菲薄化、局所心室瘤、冠動脈支配領域に一致しない心筋の菲薄化の有無 • 心筋肥大の有無
2. 病理学的情報：T2 強調 STIR 画像、早期および遅延造影画像で評価
<ul style="list-style-type: none"> • 心筋浮腫性変化の有無：T2 強調 STIR 画像および早期造影画像で評価 • 左室心筋の遅延造影の有無：浮腫（淡い）および線維化（明瞭） • 造影のパターン：心外膜優位、全層性、心筋中間層、びまん性など • 右室心筋の遅延造影の有無：3.0T 装置での評価が望ましい
3. 心外所見
<ul style="list-style-type: none"> • 肺門リンパ節の腫脹 • 肺野病変 • 肝臓病変 など

EDV：左室拡張末期容積，EF：左室駆出率，ESV：左室収縮末期容積 (Kramer CM, et al. 2008¹⁷⁸⁾，Herzog B, et al. 2013¹⁷⁹⁾ より作表)

域と TTC (triphenyltetrazolium chloride) 染色による病理学的梗塞領域がよく一致することから、心筋梗塞病変の評価に用いられており^{180, 181)}、さらに、肥大型心筋症や拡張型心筋症、その他の二次性心筋症における心筋の病理組織学的評価や予後評価などの方法として多くの報告がある。心臓サルコイドーシスの遅延造影の特徴として、①心基部よりの中隔、次いで側壁に比較的多く存在するが、いずれの部位にも存在しうること、②心外膜側あるいは全層性に局在することが報告されており¹⁸²⁻¹⁸⁵⁾ (レベル4b)、これは病理学的な心臓サルコイドーシスの分布パターンとも一致する¹⁸⁾ (レベル4b)。心臓サルコイドーシスにおける遅延造影の出現頻度はこれまでにまとまった報告はなされていないが、おおむね80%程度¹⁸⁴⁾と考えられている。また、③遅延造影の程度として明瞭な高信号を呈することが多いことも特徴であり、これは検査を施行した時期による影響が考えられる。最近では心筋中層で淡い遅延造影を呈した症例も報告されており、病初期の心臓サルコイドーシスでは、炎症部位によりさまざまなパターンを呈する可能性がある。心機能との関係では、④遅延造影領域の増加とともに左室拡大と左室機能低下（いわゆる拡張型心筋症）を呈することが報告されている¹⁸⁶⁾ (レベル4b)。これは術前に拡張型心筋症と診断されて心移植された摘出心から、病理学的に心臓サルコイドーシスと最終診断された症例の報告¹⁸⁷⁾があることから妥当と考えられる。遅延造影の有無による予後評価については、心事故予測に有用である可能性が報告されているが^{162, 188-191)} (レベル4b)、単一施設からの報告が主であり、今後の多施設共同研究が望まれる。早期造影 (図29①c, 図30①cおよび②c) については、造影剤投与後1～3分以内に TI (inversion time; インバー

ジョン時間) を400 msec前後に固定して撮像するが、現時点では定見は得られておらず、今後の症例の蓄積や検討が必要である。

d. 心臓限局性サルコイドーシス (臨床診断群) 診断における心臓 MRI 検査 (レベル4b, グレードB)

2006年に策定された「サルコイドーシスの診断基準と診断の手引き-2006」⁶⁾では、「心臓を含む多臓器にサルコイドーシスを強く示唆する臨床所見」があり、かつ「全身反応を示す所見の6項目中2項目以上が陽性」でないと臨床診断群として診断できなかった。また、たとえ心臓に類上皮細胞肉芽腫が証明されても、他臓器に病変を認めない場合や全身反応を示す所見を満たさない場合も、同様に診断困難となっていた。本ガイドラインでは新たに心臓限局性サルコイドーシスの診断の手引き (組織診断群・臨床診断群) (3.2 心臓限局性サルコイドーシス [p.43] 参照) を設定し、その臨床診断群の診断項目の1つに心臓 MRI 検査における遅延造影所見をあげた。遅延造影所見の特徴は上述のとおりであるが、冠動脈疾患ならびに拡張型心筋症など他の心筋疾患との鑑別が重要である。また、活動性の評価は、十分な前処置を施した^{18F}-FDG PET 検査^{192, 193)} (レベル6, グレードA) と組み合わせて行う必要がある¹⁹⁴⁻¹⁹⁷⁾ (レベル4b) (図28③dおよび③e, 図29②aおよび②b)。

e. 治療効果判定における心臓 MRI 検査

(レベル4a, グレードC1)

遅延造影は心筋の浮腫性変化と線維化を描出することが可能であり、また T2 強調 STIR 画像とあわせて評価することで、心筋の浮腫性変化を同定し、活動性を評価できる可能性がある。副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬による治療前後での心臓 MRI 所見の変化 (心筋肥大部位

の正常化、遅延造影範囲の縮小や信号強度の変化、T2 強調 STIR 画像の高信号の消退）が報告されているが^{198, 199)} (レベル 4b)、現時点では心臓 MRI 検査単独で治療の適否や効果判定ができるという定見は得られていない。今後の症例の蓄積や多施設共同研究による検討、従来の活動性評価の指標（血液バイオマーカーや⁶⁷Ga SPECT など）や十分な前処置を施した¹⁸F-FDG PET 検査との比較が必要である。

f. 今後期待される最新技術

2015 年春の時点では一部の MRI メーカーの装置でのみ可能であるが、MOLLI (modified look-locker inversion recovery) 法により心筋の T1 値の絶対値を測定する T1 マッピング (非造影および造影) や細胞外容積の計測²⁰⁰⁾、心筋の歪みを測定する心筋ストレイン評価²⁰¹⁾ が臨床応用されつつあり、今後の報告や有用性の検討、T2 マッピング²⁰²⁾ による活動性評価に対する有用性の検討がまたれる。

心臓 MRI 検査による心臓サルコイドーシスの存在診断は、生体内の病理組織学的変化を捉えることが可能であり、他臓器のサルコイドーシス患者における心臓病変のスクリーニングに有用と考えられる。一方、治療効果判定や活動性の評価については、現時点では⁶⁷Ga SPECT/CT と同程度～やや有用であると考えられるが引き続き症例の蓄積が必要であり、また¹⁸F-FDG PET 検査には及ばない印象である。心臓病変の合併の有無は、サルコイドーシス患者における生命予後に直接関わることから、各科からのコンサルトに応じて循環器内科医が精査したうえで治療や経過観察の必要性を判断する必要がある。また心臓サルコイドーシスは、増悪と緩解を繰り返しながら緩徐に進行する場合から劇症型心筋炎を呈する場合まで、その臨床経過が多岐にわたる疾患であるため、経過観察の継続が重要である。放射線被曝をすることなく非侵襲的に検査可能な心臓 MRI 検査は強力な診断ツールとなりうると考えられる。今後のさらなる症例の蓄積と検討が望まれる。

2.7

核医学検査

サルコイドーシスの心臓病変 (活動性炎症病変) の描出に、従来から⁶⁷Ga citrate による炎症イメージングが利用されてきたが、特異度にすぐれる一方で感度が低いという診断能の限界があった。近年、本分野に¹⁸F-FDG PET の導入が図られ、診断感度の向上に寄与することが明らかになり、臨床応用が進んでいる。一方、心筋組織障害を欠損像として描出する心筋血流イメージングも、従来から診断ならびに重症度評価に広く用いられてきた。

a. ¹⁸F-FDG PET (レベル 4a, グレード A)

¹⁸F-FDG は、グルコースのアナログであるデオキシグルコース (deoxyglucose) の 2 位の水素原子をフッ素 -18 で置換した PET 検査用のグルコーストレーサである。グルコースと同様に細胞膜のグルコーストランスポーターを介して細胞内に摂取され、ヘキソキナーゼによってリン酸化されるが、グルコースと異なりその後の代謝を受けることなく細胞内に滞留する (metabolic trapping)。グルコース代謝が活発な細胞 (脳細胞、心筋細胞、癌細胞、炎症細胞ほか) に多く取り込まれるため、PET 撮影によってその存在が陽性集積像として描出される。¹⁸F-FDG PET は、癌診断ならびに心筋生存能 (viability) の診断にその臨床的価値が広く認識され、早くから保険診療が承認されてきた。心臓サルコイドーシスの活動性評価への承認は、ごく最近のことである (2012 年 4 月)。

サルコイドーシスで観察される FDG 集積像は、病変部における活性化マクロファージなどの炎症細胞浸潤を反映したものと考えられている^{203, 204)}。炎症細胞への FDG 集積機序は癌細胞とほぼ共通しており、細胞膜のグルコーストランスポーターのうち GLUT1 と GLUT3 の増加、ヘキソキナーゼの活性化による²⁰⁵⁾。心臓以外の病変部 (肺、リンパ節、脾臓、肝臓、筋肉、眼、皮膚など) では、FDG 集積は比較的鮮明に描出される²⁰⁶⁻²⁰⁹⁾。しかし、心臓病変 (心臓サルコイドーシス) の場合は、心筋自身への生理的集積によってコントラストが低下する場合やマスクされる場合があり、撮像に際してはこの影響を除去することが重要なポイントとなる。病理所見では、病変は心筋全体にびまん性に広がることはまれであり、心室中隔や心外膜側心筋に散在性に好発する特徴を示す¹⁸⁾。したがって、心筋集積が抑制されれば、病変は心筋壁の局所的な高集積像 (hot spot) として観察可能である。

グルコースは心筋の主要なエネルギー源である。食後 (炭水化物摂取後) には血糖・血中インスリンの増加と血中脂肪酸の低下によってグルコース利用が亢進するが、逆に絶食状態では血中脂肪酸の増加とともに利用に抑制がかかる (glucose-fatty acid cycle)。これはグルコーストランスポーターの GLUT4 を介しているため、この調節機構を利用して絶食条件を強化することにより GLUT4 を介する心筋への FDG 集積が抑えられ²¹⁰⁾、GLUT1 と GLUT3 を介する病変部の FDG 集積が分離描出できる。この原理に基づき、本検査では心筋への FDG 集積を抑制するために、① 検査前 12 時間は絶食とする、② 検査前夜の食事は低炭水化物食 (炭水化物 5g 未満) とする²¹¹⁾、③ 検査直前のヘパリン投与によって血中遊離脂肪酸の上昇を図る²¹²⁾、などを組み合わせた方法が推奨されている。最近では絶食時

間のさらなる延長（18時間）が有効との報告もある²¹³⁾。

上記の検査前処置に加えて、標準的な撮像法ならびに画像判定法が、日本心臓核医学会の「心臓サルコイドーシスに対する¹⁸F FDG PET 検査の手引き」^{192, 193)}にまとめられている（**図 31**）¹⁹²⁾（**レベル 4a**，**グレード A**）。撮像では、FDG 投与量（3D データ収集では 111～259 MBq）、全身スキャン（FDG 投与後 60 分からの PET/CT 装置による撮影）、心臓スポット撮影（両手を挙上しての心臓単独撮影、可能であれば呼吸同期・心電図同期の併用）などの要件が示されている。画像判定では、まず全身スキャン像（MIP [maximum intensity projection; 最大値投影法] 像や体軸断層像）から全身リンパ節ならびに他臓器の異常集積を観察する（全身サルコイドーシスの診断）。続いて、胸部断層像から心臓における異常集積を観察する（心臓サルコイドーシスの診断）。この際には CT 像による吸収補正が適正に行われている必要があり、また可能であれば左室中心軸に基づく斜断層像（左室短軸像，同垂直長軸像，同水平長軸像）とブルズアイ表示による観察を行うことが推奨される。視覚判定により、心臓集積像の各種パターンのうち左室壁に観察される局所的な高度集積像を異常（陽性）と判定する（**図 32** の **C** と **D**）。この際、疾患の好発部位（心室中隔ほか）に留意する。C と D の差は心筋にびまん性集積がないかあるかであり、絶食条件が不十分な場合は D のパターンをとることが多い。視覚判定に加えて、集積度の定量化（standardized uptake value）による判定も有効と考えられるが²¹⁴⁻²¹⁶⁾、施設間で標準化できるかが今後の課題である。また、心筋血流 SPECT、あるいは PET イメージングを併用し、心筋組織障害（血流欠損）との関係から判定するのはきわめて有用である²¹⁷⁻²²⁰⁾（**レベル 4b**，**グレード A**）。血流欠損部やその辺縁部の FDG 集積亢進像は、陽性所見の可能性が高い。

実際の診断に際して、以下の注意点が指摘されている。
① 全身スキャン像で心臓以外の臓器には異常集積が観察されないケースがある。この原因として、病期によって心

臓病変のみが観察される、心臓限局性（心臓以外に病変のない）サルコイドーシスが存在すること^{148, 221)}などが推定されている。② 心筋局所の集積亢進像は、虚血性心疾患²²²⁾、肥大型心筋症、サルコイドーシス以外の炎症性心筋症²²³⁾ほかでも観察される場合があり、これらの疾患の除外が必要である。③ 健常人でもまれに側壁部ほかに局所集積像が観察されることがあり²²⁴⁻²²⁶⁾、偽陽性の原因となる。④ 絶食条件を厳重にしても心筋集積が抑制されない例が存在する。とくに、高度な心不全合併例では**図 32** の **B** のようなパターンが観察されることがあり^{227, 228)}、診断が困難となる。

診断能については、疾患自体がまれであることから単施設での少数例での検討にとどまる。しかし 2012 年に、ほぼ同一の検査法（前記「心臓サルコイドーシスに対する¹⁸F FDG PET 検査の手引き」）のもとで行われた 7 つの研究^{123, 212, 220, 229-232)}が選択され、診断能に関するメタアナリシスが実施された²³³⁾。この成績が現在のところもっとも有力な情報である。7 研究をあわせると 164 例のサルコイドーシス患者（心臓サルコイドーシスの合併は 50%）が対象となり、心臓サルコイドーシスの診断能は、感度が 89%（7 研究における範囲は 79～100%）、特異度が 78%（同 38～100%）であることが示された。従来の方方法にくらべると明らかにすぐれた診断能である。ただし、感度にすぐれることは施設間で共通しているが、特異度にはばらつきが認められた。特異度の問題はさらに検討を要するが、感度がきわめてすぐれることは、心臓サルコイドーシスの除外診断における本法の有用性を示唆している（**レベル 4a**，**グレード A**）。

さらなる臨床応用として、¹⁸F-FDG PET は活動性の炎症病変を描出することから種々の展開が期待される。第 1 は、疾患の重症度ならびに予後の評価^{234, 235)}への応用である。心筋血流イメージングでの心筋障害所見とあわせて病期診断への活用も期待される。第 2 は、副腎皮質ステロイドなど免疫抑制療法の適応決定・効果判定^{236, 237)}への応用である。同治療によって陽性像が消滅し、これに伴い心機能が

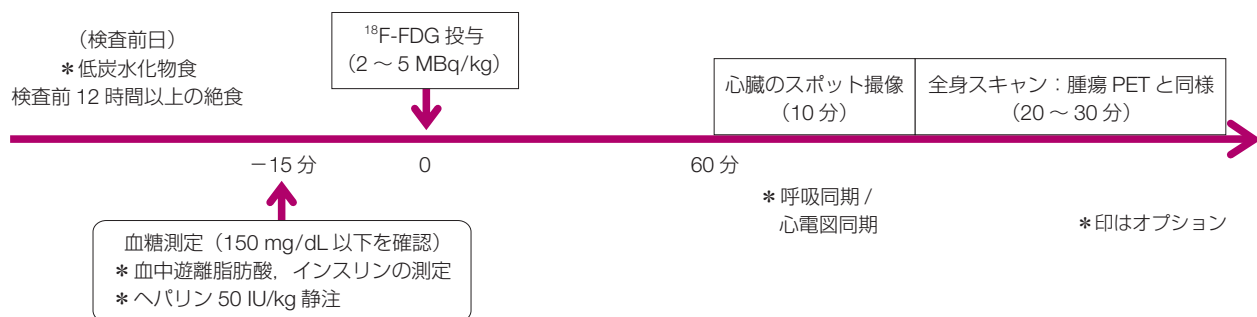


図 31 心臓サルコイドーシスにおける¹⁸F-FDG PET 検査プロトコール
(日本心臓核医学会、2013¹⁹²⁾より)

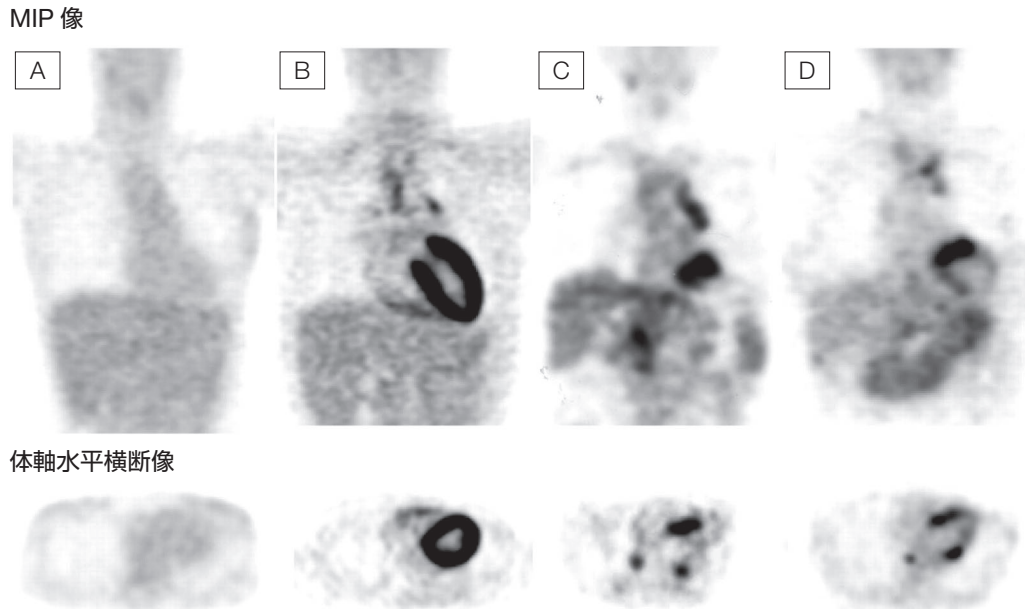


図 32 絶食条件下における ^{18}F -FDG の心臓集積パターン

A: 'None' パターン B: 'Diffuse' パターン C: 'Focal' パターン D: 'Focal on diffuse' パターン

MIP: 最大値投影法

(Ishimaru S, et al. 2005²³²) © European Society of Cardiology より)

改善するとの報告がある²³⁷⁾。第3は、フォローアップにおける疾患再燃の診断への応用である。今後、さらに体系的な研究がまたれる。

b. ^{67}Ga citrate シンチグラフィ (レベル4a, グレードB)

^{67}Ga (gallium-67) citrate (3 価の ^{67}Ga のクエン酸塩) をトレーサとする ^{67}Ga シンチグラフィは、悪性腫瘍だけでなく炎症病巣の陽性描出にも有力であり、とくにサルコイドーシスでは活動性病変の全身分布を知る方法、ステロイド治療の効果を判定する方法として、1970年代から診断応用されてきた²³⁸⁾。炎症病巣に ^{67}Ga が集積する機序は完全には解明されていないが、ラクトフェリン、トランスフェリンと結合して炎症細胞に取り込まれると考えられている。したがってサルコイドーシスでは活性化マクロファージや類上皮細胞肉芽腫の存在を示すとされているが²³⁹⁻²⁴¹⁾、組織が線維化・瘢痕化すると集積は減少する。

^{67}Ga 74~111 MBq を静注し、48~72 時間後に頭部から足部までの全身前面・後面像 (planar 像) をガンマカメラで撮像するのが一般的である。サルコイドーシスの好発部位は、肺、リンパ節、皮膚、眼、筋肉、心臓、肝臓、脾臓であり、慎重に観察する。骨・骨髄、肝臓、脾臓、肺門リンパ節には生理的にも集積するのでそのパターンを理解して鑑別することが重要である。右上縦隔と両側肺門リンパ節への集積による λ (ラムダ) サイン、両側涙腺と耳下腺への高度な集積によるパンダサインは、サルコイドーシスに特徴的な所見である^{242,243)}。

心臓は生理的集積部位ではないため、集積が認められた場合には活動性の心臓病変がある (心臓サルコイドーシス) と診断されるが、この際には心筋炎、感染性心膜炎、心臓腫瘍を除外する必要がある。心臓への ^{67}Ga 集積像は、その診断特異度の高さから心臓サルコイドーシスの診断基準の主徴候の1つに採用されてきた。一方で診断感度が低いことが従来から指摘され、本症が見逃されるケースが多いことの一因とみなされてきた²⁴⁴⁾。診断感度の低さは、 ^{67}Ga が高エネルギーで長半減期であるために信号強度が弱いことにおもに由来する。最近では、撮像法の工夫によりその改善が期待されている。第1は、従来の planar 像に代えて SPECT 像を撮像する方法である²⁴⁵⁻²⁴⁷⁾。この方法には、空間分解能が高まり小病変の検出が容易になること、骨集積と分離して検出が可能になること、別に撮像された心筋血流 SPECT 像との対比から血流欠損部 (心筋傷害部) における ^{67}Ga 集積分布が観察できること、などの利点がある。現在ではこの方法が広く利用されるようになった。第2は、血流画像との対比をより精度よく行うために考案された、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (technetium-99m) 標識心筋血流製剤と ^{67}Ga の二核種同時収集 SPECT 撮像法である²⁴⁸⁾。さらに最近では、第3の方法として新規開発の SPECT/CT 装置の利用が注目されている^{249,250)}。X 線 CT との融合画像表示によって、心臓部への ^{67}Ga 集積を心臓外集積から分離評価できることが大きな利点となる。

診断能に関する報告は多々あるが、過去のものほど、心

臓サルコイドーシスの診断基準が不明確あるいは不適當である、対象がきわめて少数である、などの理由で評価が難しい。そこで、今や国際基準にもなっているわが国の診断基準を採用した研究について検討した。その結果、planar像が利用された場合の成績は、特異度は80～100%、感度は0～36%の範囲であった²⁴⁴⁾。森本、加藤らの最近の多施設研究の成績(66例)でも感度は48.5%と報告されており¹²⁴⁾、planar像は感度が低く、満足できるものではなかった。一方、SPECT像が利用された場合の成績は、特異度は54～100%、感度は64～77%の範囲と報告され^{217, 232, 249, 250)}、明らかに感度の改善が認められた(レベル4b)。ただし特異度についてはむしろ低下するとの報告もあり、これは心臓外の生理集積を誤認する機会が増えることによるようである。そこで最近では、血流画像との二核種同時収集SPECTや²⁴⁸⁾ SPECT/CTによる融合画像表示からの判定が推奨されている。SPECT/CTを利用したMomoseらの報告²⁴⁹⁾では、特異度は69%、感度は79%、精度は76%で、planar像、SPECT像単独よりも明らかにすぐれた診断能が得られている。このように、⁶⁷Gaシンチグラフィによる心臓サルコイドーシスの診断では、撮像法の進化によって診断能をある程度向上させることが可能となった。しかし、¹⁸F-FDG PETとの比較では、多くの報告で感度が劣る欠点が指摘されている^{124, 217, 220, 232)}。⁶⁷Gaシンチグラフィは、検査可能な施設が多く利便性にすぐれるため広く適用されているが、やはりこの診断限界には注意が必要である(レベル4a, グレードB)。

c. 心筋血流シンチグラフィ

心筋血流シンチグラフィは、生存心筋に血流依存性に集積する核医学トレーサを利用して、①局所的な心筋組織傷害(安静イメージング)、②局所的な心筋血流予備能低下(負荷・安静イメージング)を診断する方法である。心臓サルコイドーシスへの診断応用は主として前者である。トレーサには、TI (thallium-201 chloride)、^{99m}Tc (technetium-99m) MIBI (methoxy isobutyl-isonitrate) および^{99m}Tc TF (tetrofosmin)がある。心臓サルコイドーシスに関する血流シンチグラフィの論文は1970～1990年代のTIを用いたものが多いが^{245-247, 251-253)}、最近では^{99m}Tc標識製剤のMIBIあるいはTFが普及していることから、これらの製剤による再検討が進んでいる²⁵⁴⁻²⁵⁶⁾。

サルコイドーシスに侵された心筋組織は、炎症細胞浸潤・肉芽腫形成を経て線維化・癍痕化に至ることが知られている。心筋組織の傷害は局所的に発生することから、血流シンチグラフィ(安静像)で健常部位との相対的な集積欠損部位として検出が可能である²⁵¹⁾。血流シンチグラフィでの集積欠損は心筋梗塞や狭心症などの虚血性心疾患や、

種々の非虚血性心筋症でも観察され、診断特異性は高くない。そのため心臓サルコイドーシス診断基準でも主徴候には採用されず、副徴候の1つにとどまっている。しかし、冠動脈支配と一致しない欠損領域、障害の好発部位である心室中隔や前壁基部の欠損像などは心臓サルコイドーシスに特徴的であり、本症を疑うきっかけとなる。また、血流シンチグラフィは一般には単独ではなく、前述の炎症イメージング(⁶⁷Gaシンチグラフィあるいは¹⁸F-FDG PET)と組み合わせて使用され、診断能の向上に寄与している^{217, 219, 245, 247, 254)}(レベル4a, グレードB)。本症と診断確定されている症例では、欠損の強度や範囲は予後評価に役立つと考えられるが、一方、それに否定的な報告もある²⁵²⁾。TIと^{99m}Tc標識製剤の優劣については、欠損の検出感度は後者のほうがすぐれることが報告されている(46%対65%)²⁵⁵⁾。

心臓サルコイドーシスではさらなる特徴所見として、負荷(運動負荷ならびにジピリダモール負荷)時と安静時の両画像の比較から逆再分布現象(安静像での欠損が負荷像では改善・縮小する現象)が高頻度に認められることが報告されている^{245, 253, 255-258)}。TIでも^{99m}Tc標識製剤でも同様に観察されるが、後者のほうが描出能にすぐれるようである^{255, 256)}。逆再分布現象の機序として、肉芽腫周囲の冠動脈(細動脈レベル)の可逆的な微小血管収縮が示唆されている²⁵³⁾。本現象の診断能については十分な検討が行われていないが、Le Guludecらの検討では24例中21例に観察され、そのうち13例でステロイド治療後3ヵ月めに再検査を行った結果、安静時欠損の消失(8例)・改善(4例)が認められたことが報告されている²⁵⁵⁾。本現象の有用性を示す興味深い成績であるが、特異度については不明である。今後さらに検討が必要である。

2.8

心臓カテーテル検査

2.8.1

左室造影、冠動脈造影

心臓サルコイドーシスにおける冠動脈病変合併例の報告はきわめてまれであるが^{259, 260)}、他の非虚血性心筋疾患と同様、冠動脈病変の除外が必要である。しかし、冠動脈造影の適応は拡張型心筋症ならびに関連する二次性心筋症と同様、狭心症症状を有し、心筋虚血に対する介入によって改善が期待できる場合(レベル2, グレードA)、および、心筋虚血を疑う所見を有するものの狭心症症状がない場合(レベル3, グレードB)とされている。したがって、臨床症状や心電図所見などから明らかな心筋虚血を疑う所見を有さない場合は、まず運動負荷心電図、負荷シンチグラフィ

や冠動脈 CT などの非侵襲的検査で診断をすすめる²⁶¹⁻²⁶⁵⁾。

また、病期が進行した薬剤抵抗性心不全に対しては心臓再同期療法が考慮されるため、左室ペーシングリードの至適部位を評価する目的で、冠動脈造影の際には動脈相のみでなく、静脈相まで長めに撮影する²⁶¹⁾。左室造影では、まず拡張型心筋症ならびに関連する二次性心筋症と同様に、左室容積と局所壁運動の評価を行う²⁶¹⁾。心臓サルコイドーシスでは、冠動脈の分布では説明できない局所壁運動異常を認めることがある²⁰⁾ (レベル 4b)。また心臓サルコイドーシスの 8~10% に左室瘤が合併することが報告されており²⁶⁶⁾、心エコー図、心臓 CT、心臓 MRI のほか、左室造影による診断も可能である^{221, 267-271)} (図 33)。冠動脈病変を伴わない左室瘤を認めた場合は、肥大型心筋症、シャーガス病、不整脈原性右室心筋症、慢性心筋炎、糖尿病、特発性左室瘤との鑑別が必要である²⁷²⁾。また、左室瘤を合併した心臓サルコイドーシスは非合併例とくらべて予後不良であると報告されているため、注意が必要である²⁷³⁾。

2.8.2

心筋生検

心内膜心筋生検は、1962 年に今野・榊原によってカテテル法が開発され²⁷⁴⁾、以後世界各国に広まった。心筋炎やアミロイド沈着といったびまん性心筋疾患の確定診断には組織診断が必須であるが、心臓サルコイドーシスの場合、類上皮細胞肉芽腫は心筋内に散在性に分布するため、心内膜心筋生検による組織診断率はサンプリングエラーから約 20% と報告されている¹¹⁴⁾。とくに心機能正常例ではさらに

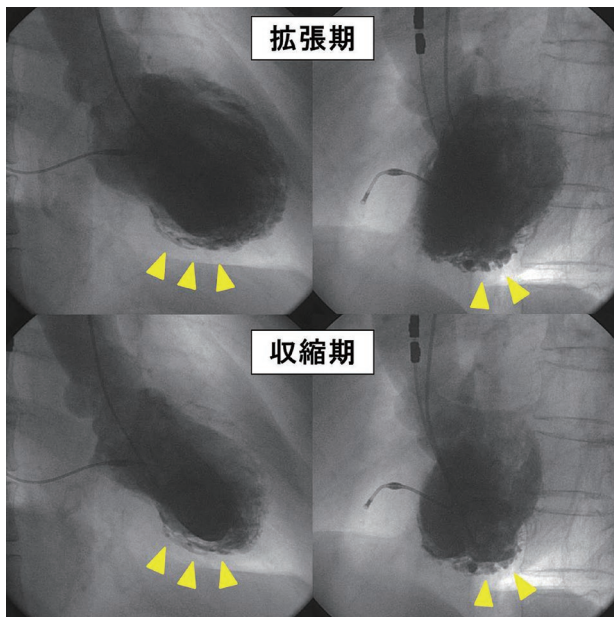


図 33 心臓サルコイドーシスに合併した左室瘤
Area 4 および Area 7 に左室瘤形成を認める (矢頭)

生検陽性率が低く、病早期における心筋生検による組織診断は難しい^{275, 276)}。日本循環器学会の「拡張型心筋症ならびに関連する二次性心筋症の診療に関するガイドライン」などによれば、心拡大がみられず心収縮能が正常であったにもかかわらず新規心不全が発症した症例では、発症から 2 週間以内に心筋生検を施行すべきとされている^{261, 277)} (レベル 2, グレード A)。また、原因不明の心室瘤を伴った拡張型心筋症類似の病態にも、心筋生検を考慮すべきである²⁷⁸⁾ (レベル 2, グレード B)。

右室からであれ左室からであれ、心内膜心筋生検は侵襲的手技であるため一定の合併症リスクを有する。合併症としては心室穿孔、脚ブロック、脳塞栓、血管損傷、腱索断裂による弁逆流悪化などがあげられる。このうちもっとも重篤な合併症は、心室壁穿孔による心タンポナーデである。わが国では、19,964 例の心臓カテテル手技において穿孔が 0.7%、死亡は 0.05% であったことが 1998 年に報告されている²⁷⁹⁾。心エコー図によって心膜液の貯留が観察され、血圧低下、頻脈を伴う際には、すみやかにエコーガイド下ドレナージ、あるいは直視下心膜切開ドレナージを行う必要がある²⁸⁰⁾。左室壁穿孔での死亡率は 12.9%、右室壁穿孔では 5.2% である。

しかし、組織学的診断が大切であることも事実である。最近、electroanatomic voltage mapping を利用した心筋生検での診断率の向上も報告されている²⁸¹⁾。可能な限り心筋生検による組織診断を行うことによって、疾患概念の認識や治療戦略がより確実になるものと考えられる (レベル 4b, グレード B)。

a. 心臓サルコイドーシスの肉眼的病理所見

心臓サルコイドーシスでは、外観は他の拡張型心筋症との判別が困難である場合も少なくない。しかし黄白色ないし灰白色斑状を示す肉芽腫性病変が心筋内に認められる場合があり、また瘢痕化により中隔前半部に顕著な壁の菲薄化を生じる²⁸²⁾ (1. 病理 [p.17] 参照)。

b. 心臓サルコイドーシスの組織病理所見 (図 34)

心臓サルコイドーシスでは、間質に種々の程度のリンパ球浸潤が観察されるが、細胞浸潤が高度な場合には慢性心筋炎が鑑別にあがる^{7, 8)}。多核巨細胞の出現についてはサルコイドーシスをはじめとする肉芽腫性炎症、巨細胞性心筋炎や非特異的な異物反応などを鑑別する。また、典型的な肉芽腫性病変をみない例でも、瘢痕状線維化が炎症性の瘢痕である場合があるため注意が必要である²⁸²⁾。典型的なサルコイドーシスの病理診断は比較的容易であるが、多様な組織像を呈しうするため、まれに診断困難な例が存在する。そのような場合、総合的な CPR (clinical-radiological-pathological) 診断が必要であることに留意すべきである

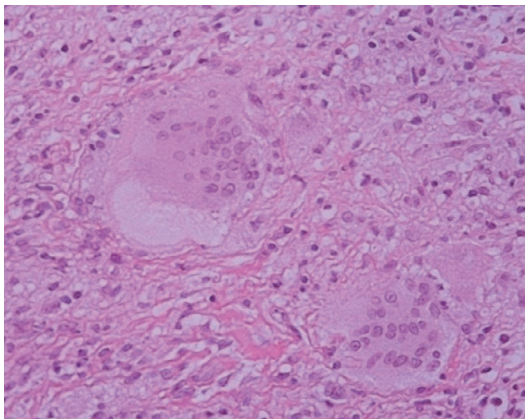


図 34 心臓サルコイドーシスの組織病理所見（開胸時生検組織，HE 染色，400 倍）

多核巨細胞と，類上皮細胞も多く認められる（非乾酪性肉芽腫）ことから心臓サルコイドーシスと診断される。

う²⁸³⁾（レベル 5，グレード C1）。

c. 免疫染色法を用いた心臓サルコイドーシスの診断（図 35, 36）

HE（Hematoxylin Eosin）染色等の一般染色に加えて，マクロファージなどの炎症性細胞や，*P. acnes*，細胞外マトリックス蛋白の 1 つであるテネascin C（tenascin C）等に対する抗体等を用いた免疫染色法が，肺サルコイドーシスの診断や鑑別疾患に用いられている^{25, 284)}（レベル 4b，グレード C1）。

2.8.3

電気生理学的検査

心室頻拍は心臓サルコイドーシスの症状として房室ブロックの次に多く，約 23% に出現する²⁸⁵⁾。心室頻拍は患者の予後に密接に関係するため，合併の有無を判断することは治療方針にも影響する。一方，心房性不整脈の頻度は 19% 程度である。

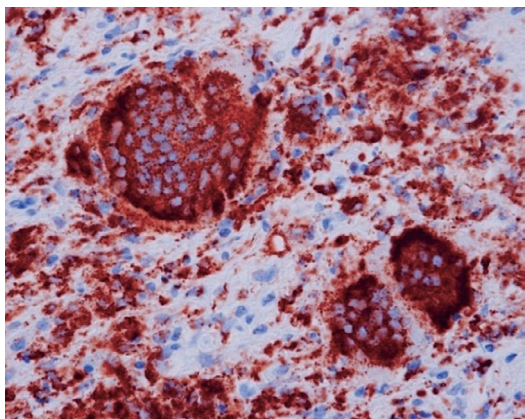


図 35 心臓サルコイドーシスの抗マクロファージ抗体を使用した免疫染色（開胸時生検組織，400 倍）

多核巨細胞と類上皮細胞，マクロファージが陽性である。

a. 電気生理学的検査の目的

電気生理学的検査の目的は，心室性不整脈の誘発性にて予後を判定することである。無症候性の心臓サルコイドーシスや房室ブロックで発症した心臓サルコイドーシス患者の突然死のリスクを評価するため，また，心室頻拍で発症した患者ではその機序を診断するために行われ（レベル 4a，グレード B），心室頻拍のアブレーション中に行われることが多い。心臓サルコイドーシスに合併する心室頻拍のほとんどはリエントリー性であるが²⁸⁶⁾，刺激伝導系に障害のある患者ではプルキンエ線維起源の非リエントリー性心室頻拍も報告されている²⁸⁷⁾。

心室頻拍の誘発性と⁶⁷Ga シンチグラフィで検出されるサルコイドーシスの活動性には必ずしも関連がないこと，心室頻拍を合併した患者では房室ブロックを合併した患者よりも左室機能が低いことが報告されている^{285, 288)}。一方，心臓 MRI の遅延造影がある患者では，心室頻拍，突然死などを生じるリスクが高いこと¹⁸⁸⁾，ICD 植込みにより突然死リスクが軽減されることが示されている²⁸⁹⁾。

電気生理学的検査は薬剤有効性の判断に用いることが可能で，内服薬継続とステロイド治療後に再度誘発を行い，心室頻拍が誘発されなかった場合に無事に薬剤を中止できたという症例報告がある²⁹⁰⁾。しかし，薬剤負荷下に誘発陰性であっても臨床的に再発することもあり，薬剤治療効果判定の判断は難しい¹⁵⁹⁾。

b. 電気生理学的検査の結果による予後

心臓サルコイドーシスの疑いがある患者で電気生理学的検査にて持続性心室頻拍が誘発された場合，突然死，ICD 作動のリスクが高いこと（相対ハザード 4.47）が報告されている²⁹¹⁾。臨床的に心室頻拍が認められていなくても電気生理学的検査で誘発された患者では，その後の ICD 作動ま

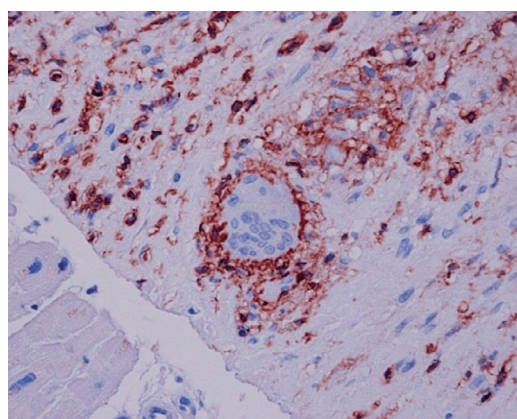


図 36 心臓サルコイドーシスの抗リンパ球抗体を使用した免疫染色（開胸時生検組織，400 倍）

多核巨細胞の周囲の間質には多数のリンパ球浸潤を認める。

たは突然死のリスクが 6.97 倍であった。臨床的に心室頻拍を認めていた患者、または電気生理学的検査で心室頻拍が誘発された患者では、その 50% で 1 年以内に ICD 治療が必要であったことが報告されている。

サルコイドーシスの患者で、心電図異常や自覚症状がなくても、心臓 MRI あるいは ¹⁸F-FDG PET による画像診断で心臓サルコイドーシスと診断される例をしばしば認める。これらの患者に対する予後評価はきわめて重要であることが報告されている²⁹²⁾。同報告では、電気生理学的検査の陽性率は 10% 程度であり、陽性群に ICD 植込みが行われた。その後の約 5 年半における心室頻拍あるいは死亡の発生率は、陽性群で 75%、陰性群では 1.5% であった (図 37)²⁹²⁾。また、陽性群の左室駆出率は 36.4%、陰性群では 55.8% であった。したがって、電気生理学的検査は、左室駆出率が 35% を超える患者において突然死のリスクを評価する目的で行われることもある (図 38) (レベル 4a, グレード C1)。

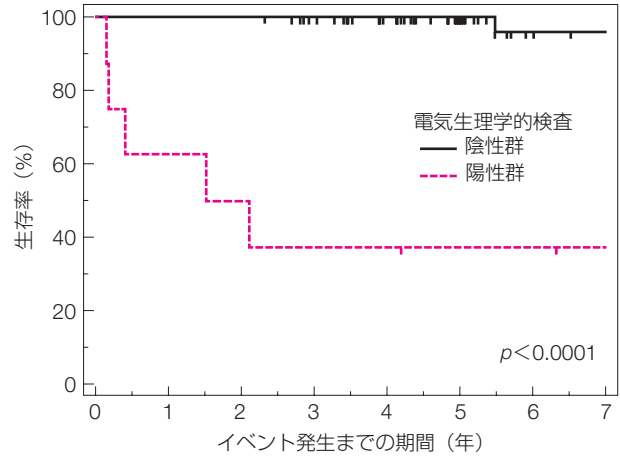


図 37 心臓サルコイドーシス患者における電気生理学的検査の結果と予後 (Mehta D, et al. 2011²⁹²⁾ © American Heart Association より)

2.9

将来展望：遺伝子学的検討

(II 章 2. サルコイドーシスの病因・病態 [p.5] も参照)

心臓サルコイドーシスは多因子疾患とされ、なんらかの免疫応答の異常 (あるいは抗原提示の強さ) がその発症に関わっており、複雑なサイトカイン、ケモカインが関与していることが示唆されている。ステロイドや免疫抑制薬によってサルコイドーシスの活動性を抑制できること、ツベルクリン反応の陰転化や他の自己免疫疾患の一部と病態が類似することなどから、免疫反応の異常であることは疑う余地は

ないと考えられる。これまで遺伝子関連の研究も数多く行われてきたが、さらなる遺伝学的検討から今後の診断と治療への可能性が考えられる。

a. HLA 遺伝子とサルコイドーシス発症

HLA はヒトゲノムのなかでもっとも多型に富む。非自己を識別するために必要な HLA 領域の遺伝子のうち、クラス II 抗原領域に存在する *HLA-DRB1* の特定の対立遺伝子が、サルコイドーシスと顕著な相関を有することが知られている²⁹³⁻²⁹⁵⁾。ただし人種差をみると、*HLA-DQB1*0501* は日本人心臓サルコイドーシス患者で高頻度である一方、欧米人では低頻度であることが知られている。HLA 遺伝子

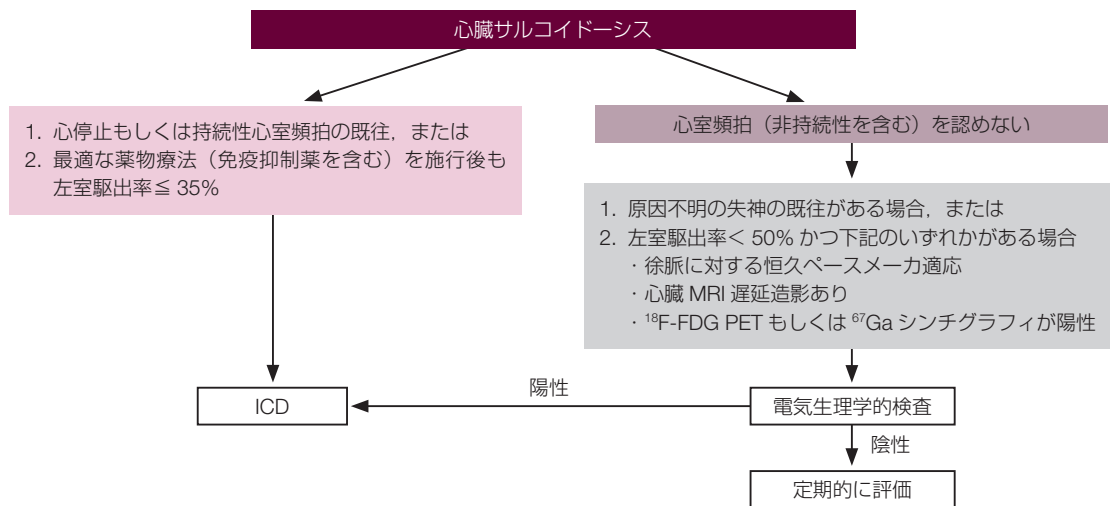


図 38 心臓サルコイドーシスにおける ICD 適応のアルゴリズム

注：わが国の ICD 保険適用 (1996 年 4 月 1 日発行) は、自然発生もしくは誘発された血行動態が破綻する心室頻拍または心室細動の確認に基づいて行われるため、本ガイドラインのクラス分類 (図 42 [p.52]) とは異なることに注意が必要である。

のアレルは人種による差異が著しく、たとえば DRB1*401-DQB1*301 は、英国人ではサルコイドーシスに対して有意に抑制的（オッズ比 0.54, $p = 0.008$ ）である一方、日本人では逆にリスクとなる（オッズ比 7.49, $p = 0.03$ ）²⁹³。とくに日本人の特殊性は顕著であり、白人と日本人で逆の結果が得られるアレルも存在する。また、日本人では DRB1*0803 の存在がサルコイドーシス全般のリスクである（オッズ比 2.0, $p = 0.01$ ）一方、同アレルは白人では認められないなど、人種、臓器、病型によって異なる HLA が関与するとされる（**レベル 4b**）。

b. 他の疾患感受性因子

ドイツにおけるサルコイドーシスの GWAS（genome wide association study; ゲノムワイド関連解析）から、T 細胞の活性化の抑制因子として同定された BTNL2（butyrophilin-like 2）をコードする遺伝子のスプライスバリエントが、サルコイドーシスの発症に関連していることが報告された⁴²。また日本人における GWAS プロジェクトにおいても、サルコイドーシス患者 700 例、健常者 886 例を解析した結果、第 6 染色体上の HLA クラス II 領域が $p = 1.1 \times 10^{-16}$ ときわめて強い相関を示し、さらに BTNL2 が関連していることが示されている²⁹⁶。BTNL2 変異とサルコイドーシス発症の関連は、アフリカ系米国人、ギリシャ人など他の人種でも示されており、サルコイドーシスでは HLA クラス II 領域を疾患感受性領域として、HLA-DRB1 と BTNL2 が人類共通の疾患感受性遺伝子であるといえよう^{42, 297}。また、その他の疾患感受性遺伝子として、同じくドイツで行われた GWAS によって ANXA11（annexin A11 遺伝子）が同定された^{45, 298}。アポトーシス関連因子である ANXA11 や XAF1 も、BTNL2 と並んで免疫細胞の活性化調節に寄与すると考えられる。

TNF- α は、マクロファージの活性化に関与するサイトカインとして知られており、サルコイドーシスによるぶどう膜炎などで抗 TNF- α 抗体による治療の有効性も示唆されている。TNF- α の 308G/A 変異の A アレルは、アジア人、白人でサルコイドーシスのリスクを高め、とくに心臓サルコイドーシスの発症と関わることを示唆されている。TNF 阻害薬の治療に対する反応は、このアレルの遺伝子型（GG, GA, AA）で大きく異なることが報告されており²⁹⁹、今後抗 TNF- α 抗体による治療が心臓サルコイドーシスへも検討される場合には、これらの遺伝子多型による治療反応性の違いも考慮しなければならないと考えられる（**レベル 5**）。

c. Th17-IL-23 の免疫細胞異常の関与からの検討

Th17 細胞は、従来知られていた Th1, Th2 とは異なる T 細胞サブセットとして存在していることが新たに示された³⁰⁰。以降、この Th17 細胞が T 細胞依存性の免疫応答

において重要な役割を果たしていることが知られるようになった。Th17 への分化促進には IL-23 が必要であり、Th17 への分化と Th1/Th2 への分化はそれぞれに対して抑制的である。最近、Th17 細胞はサルコイドーシスにも強く関与していることが指摘されており³⁰¹、これは関節リウマチや多発性硬化症、クローン病や潰瘍性大腸炎など、サルコイドーシスに類似した疾患とも共通している。

Th17 細胞は、組織においても末梢血においてもその存在が活動性サルコイドーシスの指標になることが示唆され、新たなマーカーおよび治療ターゲットとして注目されている^{301, 302}。ドイツ人サルコイドーシス患者を対象に、immuno-chip を用いて単塩基多型をスクリーニングした研究結果では、BTNL2 プロモーター領域と HLA-B, HLA-DPBI が疾患リスクとして関連していることが示されると同時に、これらの遺伝子とは独立して、IL-23 受容体が関与するシグナルに関連した変異があることが報告された³⁰³。今後、Th17, IL-23 の心臓サルコイドーシスにおける発現や遺伝子多型からそれらの役割が明らかになることで、新たな遺伝的背景の解明とともに新たな診断マーカー、さらには治療法選択への可能性が広がることも期待される（**レベル 6**）。

サルコイドーシスについて、GWAS や蛋白複合体の検討など近年のさらなる高精度な遺伝子解析により、複雑でありながらもその臓器分布の特徴、人種による違いなどが明らかにされ、将来的には診断およびそれぞれの遺伝子型が考慮された、より適切な治療介入が得られることが期待される。

3. 診断の指針

3.1 心臓サルコイドーシス

現在まで、国際的に報告されている心臓サルコイドーシスの診断的ガイドラインには以下の 3 つがある。第 1 は、日本において 1992 年に作成され 2006 年に改訂されたもの⁶⁻⁸（**レベル 6**）である。第 2 は、WASOG（World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders; 国際サルコイドーシス・肉芽腫性疾患学会）により 1999 年に ACCESS（A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis; サルコイドーシスの病因に関する症例対照研究）として報告され³⁰⁴（**レベル 4b**）、2014 年に更新されたもので³⁰⁵、確定診断は肉芽腫性炎症病変が組織学的に当該臓器に証明

されていることを前提とする。また、①すでに他臓器でサルコイドーシスが組織学的に証明され、②臨床症状をきたす他の原因が適切に除外できていれば当該臓器のサルコイドーシスの可能性について検討し、示唆される程度により highly probable (> 90%), probable (50~90%), possible (< 50%) に分類する。第3は、2014年にHRS (Heart Rhythm Society; 米国不整脈学会) から報告されたもので¹²²⁾ (レベル6)、基本的には上記ACCESSの考え方に賛同して作成されている。臨床診断群においても心臓以外の臓器でサルコイドーシスが組織学的に証明されていることが前提となっている。

心臓サルコイドーシスの診断は必ずしも容易ではなく、拡張型心筋症^{1-3, 261)}、慢性心筋炎、巨細胞性心筋炎⁴⁾、全身性疾患に伴う心筋炎などとの鑑別が問題となり、剖検、心臓移植、左室形成術などから得られた心筋の組織学的検索により、初めて本症と診断される症例も存在する。1992年に平賀らによって作成された「心臓サルコイドーシス診断の手引き」は、心筋生検あるいは剖検で心臓から肉芽腫の得られた症例をもとにしたものであった⁵⁾。しかし同手引きによる診断では、いずれかの臓器で病理組織学的に類上皮細胞肉芽腫が証明されることが必須であったため、臨床的に本症が強く示唆されても診断に至らない場合があった。また、サルコイドーシスが疑われる心電図所見にST-T変化や左室肥大など非特異的な所見があげられており、高血圧性心疾患などが誤って心臓サルコイドーシスと診断される可能性があった。

以上の点を考慮し、2006年に日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会と日本心臓病学会ほかとの合同委員会により改訂が行われ、「サルコイドーシスの診断基準と診断の手引き-2006」が作成された⁶⁾。そのなかの「心臓病変の診断の手引き」、および日本循環器学会による「急性および慢性心筋炎の診断・治療に関するガイドライン(2009年改訂版)」^{7, 8)}のなかの「心臓サルコイドーシスの心臓病変診断の手引き」の特徴は、心臓サルコイドーシスに特徴的または高頻度に認められる臨床所見を主徴候として重みづけを行ったことである。この診断の手引きによる医師の意識啓発、心臓サルコイドーシスに対する認識の高まりにより、以前は見過ごされていた症例がより適切に診断されるようになった。

II章3.サルコイドーシスの診断(p.9)に記載されているように、サルコイドーシスは全身の諸臓器(多臓器性)に乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫を認める原因不明の疾患であり、その病変局所ではTh1反応の亢進が存在する。診断に際しての基本として、①乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫を確認する、②各臓器に特徴的な臨床所

見を認める、③サルコイドーシスに特徴的な検査所見を認める、の3条件を中心に検討することが重要である。したがって、心臓サルコイドーシスの診断に際しても、基本的には他の臓器でサルコイドーシス(組織診断群または臨床診断群)と診断されている場合に、心臓病変の存在(心臓サルコイドーシス)をいかに適切に診断するかが重要である。あるいは、逆に心臓サルコイドーシスを強く疑う所見がある場合には、他臓器のサルコイドーシスの有無について十分に検索する必要がある³⁰⁵⁾。また、2014年に日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会と厚生労働省のびまん性肺疾患に関する調査研究班との合同でサルコイドーシス診断基準の見直しが行われた際に^{82, 306)}、心内膜心筋生検、手術などによって心筋内に乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫が認められ、除外診断を十分行った場合には、その1条件のみでサルコイドーシスの組織診断群(心臓サルコイドーシス)とされることになった。これは、心臓サルコイドーシスは疾病としての重症度が高い場合がまれでなく、サルコイドーシス患者の生命予後を規定するために早期に適切な治療が必要であることに対応するためである。また、サルコイドーシス診断基準の見直しが行われた際に、サルコイドーシスの臨床診断群についても改訂が行われ、呼吸器系、眼、心臓の3臓器病変が重視されることとなった(II章3.1サルコイドーシスの診断基準[p.9]参照)。

近年、¹⁸F-FDG PETや心臓MRI、心エコー図などの画像診断技術の進歩や、医師の経験による症例の積み重ねなどにより、心臓サルコイドーシスがより適切に診断されるようになった。国際的にも、前述のようにWASOGおよびHRSから診断基準が提示されている。また、他臓器に明らかな病変がみられない「心臓限局性サルコイドーシス」の存在が報告され、その臨床的重要性が認識されてきた。それらの状況を鑑み、このたび本ガイドライン作成班では2014年から2015年にかけて、「サルコイドーシスの診断基準と診断の手引き-2006」のなかの「心臓病変の診断の手引き」の見直しを行い、ここに「心臓サルコイドーシスの診断指針」として提唱する(表10)(レベル6)。

同診断指針では、「心臓病変の臨床所見」について2006年の手引きを見直し、それに基づいて「組織診断(心筋生検陽性)」と「臨床診断(心筋生検陰性または未施行)」を設けた。また、心臓限局性サルコイドーシスについて新たに「心臓限局性サルコイドーシス診断の手引き」を作成し(表11)、さらに心臓サルコイドーシス診断のためのフローチャートを作成した(図39, 40)。

「心臓病変の臨床所見」について2006年からのおこなった変更点は次のとおりであるが、詳細については本ガイドライ

表 10 心臓サルコイドーシスの診断指針

心臓病変の臨床所見

心臓所見は主徴候と副徴候に分けられる。次の 1) または 2) のいずれかを満たす場合、心臓病変を強く示唆する臨床所見とする。(II 章 3.2 各種臓器におけるサルコイドーシスを示唆する臨床所見 c. 心臓病変の臨床所見の項目に該当)

- 1) 主徴候 (a)～(e) 5 項目中 2 項目以上が陽性の場合。
- 2) 主徴候 (a)～(e) 5 項目中 1 項目が陽性で、副徴候 (f)～(h) 3 項目中 2 項目以上が陽性の場合。

心臓所見**1. 主徴候**

- (a) 高度房室ブロック (完全房室ブロックを含む) または致死性心室性不整脈 (持続性心室頻拍, 心室細動など)
- (b) 心室中隔基部の菲薄化または心室壁の形態異常 (心室瘤, 心室中隔基部以外の菲薄化, 心室壁の局所的肥厚)
- (c) 左室収縮不全 (左室駆出率 50% 未満) または局所的心室壁運動異常
- (d) ^{67}Ga citrate シンチグラフィまたは ^{18}F -FDG PET での心臓への異常集積
- (e) ガドリニウム造影 MRI における心筋の遅延造影所見

2. 副徴候

- (f) 心電図で心室性不整脈 (非持続性心室頻拍, 多源性あるいは頻発する心室期外収縮), 脚ブロック, 軸偏位, 異常 Q 波のいずれかの所見
- (g) 心筋血流シンチグラフィ (SPECT) における局所欠損
- (h) 心内膜心筋生検: 単核細胞浸潤および中等度以上の心筋間質の線維化

心臓サルコイドーシスの診断指針**1) 組織診断 (心筋生検陽性)**

心内膜心筋生検あるいは手術などによって心筋内に乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫が認められる場合、心臓サルコイドーシス (組織診断) とする (付記⑥も参照)。

2) 臨床診断 (心筋生検陰性または未施行)

(1) 心臓以外の臓器で類上皮細胞肉芽腫が陽性であり、かつ上記の心臓病変を強く示唆する臨床所見を満たす場合、または、(2) 呼吸器系あるいは眼でサルコイドーシスを強く示唆する臨床所見があり、かつ特徴的な検査所見 (表 1) の 5 項目中 2 項目以上が陽性であって (II 章 3.1 サルコイドーシスの診断基準 [p.9] 参照)、上記の心臓病変を強く示唆する臨床所見を満たす場合に、心臓サルコイドーシス (臨床診断) とする。

付記

- ① 虚血性心疾患と鑑別が必要な場合は、冠動脈検査 (冠動脈造影, 冠動脈 CT あるいは心臓 MRI) 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、数年を経て心臓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 心臓限局性サルコイドーシスが存在する。
- ④ ^{18}F -FDG PET は、非特異的 (生理的) に心筋に集積することがあるため撮像条件に注意が必要である。撮像方法は、日本心臓核医学会の「心臓サルコイドーシスに対する ^{18}F FDG PET 検査の手引き」^{192, 193)} に準拠する。
- ⑤ 乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫が心内膜心筋生検で観察される症例は必ずしも多くない。したがって複数のサンプルを採取することが望ましい。
- ⑥ 心内膜心筋生検あるいは手術などによって心筋内に乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫が認められ、かつ、既知の原因の肉芽腫および局所サルコイド反応を除外できている場合、サルコイドーシスの組織診断群として扱う (II 章 3.1 サルコイドーシスの診断基準 [p.9] 参照)。
- ⑦ ^{18}F -FDG PET の現在の保険適用の範囲は、「心臓サルコイドーシスにおける炎症部位の診断が必要とされる患者」と規定されていることに注意が必要である。

ンの各項目を参照されたい。

- ①致死性心室性不整脈（持続性心室頻拍、心室細動など）はその重要性^{156, 307, 308}を鑑み、高度房室ブロックと同格の主徴候に記載した。
- ②心室壁の形態異常（心室瘤、心室中隔基部以外の菲薄化、心室壁の局所的肥厚）は臨床上診断的意義が高いと考えられるため、副徴候から、心室中隔基部の菲薄化と同格の主徴候に格上げした。
- ③¹⁸F-FDG PETでの異常集積は、心臓サルコイドーシスの炎症の活動性を反映する重要な所見と考えられるため^{229, 231, 232}、付記から主徴候に格上げした。
- ④ガドリニウム造影MRIにおける心筋の遅延造影所見は、心臓サルコイドーシスの組織障害や線維化の指標として重要と考えられるため^{162, 186, 309, 310}、副徴候から主徴候に格上げした。
- ⑤とくに重要な事項や補足すべき点を付記として記載し充実させた。

3.2

心臓限局性サルコイドーシス

サルコイドーシスは全身疾患であり、2006年のわが国の診断基準⁶において、確定診断にはリンパ節を含む2臓器以上の病変の存在が必須とされてきた。しかし、心臓以外の臓器に明らかな病変を認めないが、心筋生検上非乾酪性類上皮細胞肉芽腫や単核球浸潤が認められる、あるいは臨床所見上心臓サルコイドーシスと矛盾しない症例の報告が数多くなされている^{147, 148, 194, 221, 311-321}。欧米の論文では、「isolated cardiac sarcoidosis」という表現が用いられており、従来邦訳として「孤発性心臓サルコイドーシス」が多く使用されてきたが、本ガイドラインでは「心臓限局性サルコイドーシス」という語に統一する。このような病態が存在しうる原因として、Isobeらは①病変が心臓に初発し、まだ他臓器に波及していない状態、②心臓単独に発症する病型が存在する可能性、および③心臓以外の他臓器に病変があっても、炎症の程度が軽微であるか、あるいは他の理由により臨床的に検出できない場合、の可能性をあげている¹⁹⁴。

心臓限局性サルコイドーシスの頻度について、わが国では疑い例を含む心臓サルコイドーシス症例の5～15%に存在しているとの報告がある^{147, 321}。ただし、診断上の問題点として次の3点があげられる。①前述のように、2006年のサルコイドーシス診断基準においては、心臓限局性サルコイドーシスはサルコイドーシスの確定診断の基準を満たさないため、診断医の認識として統計上加えられていない可能性がある。②心筋生検により非乾酪性類上皮細胞肉

芽腫を証明できる例は必ずしも多くない。従来の診断基準を満たす心臓サルコイドーシスの比較的重症例を対象とした調査では、組織診断陽性率は10～17%程度¹¹⁴、心臓限局性サルコイドーシス疑い症例においても10%程度と同等であり、高くない^{311, 312}。③初発として心臓にサルコイドーシス病変を認めるが、他臓器の病変の有無が十分検討されていない症例が含まれている可能性がある。心臓限局性サルコイドーシスの頻度について、①と②は統計上過小評価のバイアスとなり、③は過大評価のバイアスとなっていると考えられる。

わが国におけるサルコイドーシス死亡例の約3分の2は心臓病変によるものと報告されている^{17, 157}。また、わが国の多施設における後ろ向きの検討では、心臓サルコイドーシスでは左室収縮能が良好に保たれているほど長期予後に対するステロイド治療の有効性が高い可能性が報告されている²¹。これらの報告から、心臓病変の診断後、より早期から治療介入することがサルコイドーシス全体の予後改善に寄与する可能性が示唆される。心臓限局性サルコイドーシスにおいても、他臓器に病変を認める心臓サルコイドーシスと比較してその病態・予後に差異はないと推測されており¹⁹⁴、遅滞なく適切な治療を開始する必要がある。このため、本ガイドラインにおいて新たに「心臓限局性サルコイドーシス診断の手引き」を提唱する（表11）。

診断の前提条件として、臨床的に他臓器においてサルコイドーシス病変がないことを確認することが必須である。さらに、治療を考慮するうえで心筋生検の重要性は高く、心筋組織所見上非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が証明されれば、現在までほかに同様の組織所見を呈する心疾患は知られておらず、心臓限局性サルコイドーシスと確定診断される（レベル5、グレードB）。臨床的に心臓限局性サルコイドーシスが疑われるが心筋生検が施行されない、もしくは心筋組織で肉芽腫が証明できない症例では、「心臓限局性サルコイドーシス診断の手引き」を参考に診断を進める（レベル6、グレードC1）。すなわち、「心臓サルコイドーシスの診断指針」（表10）に用いる「心臓所見」の主徴候（a）～（e）の5項目のうち、（d）を含む4項目以上が陽性の場合に心臓限局性サルコイドーシス（臨床診断群）と診断する。各検査所見の詳細については他項を参照されたい。また、付記に記したように、疑診でも心臓限局性サルコイドーシスを強く疑い、生命の危険が想定される場合は治療的診断として、診断に先行してステロイドなどの免疫抑制療法を行う場合がある。

心臓限局性サルコイドーシスに関しては、いまだ症例の集積とエビデンスに乏しい。本ガイドラインの診断の手引きによっても他の炎症性心筋疾患や心筋症と完全には鑑別

表 11 心臓限局性サルコイドーシス診断の手引き

<p>前提条件</p> <p>(1) 他臓器でサルコイドーシスに特徴的な臨床所見を認めない。(呼吸器系病変, 眼病変, 皮膚病変に対して十分検査を行う. 症状がある場合は当該臓器病変の除外を行う.)</p> <p>(2) ^{67}Ga シンチグラフィまたは ^{18}F-FDG PET で心臓以外への異常集積を認めない.</p> <p>(3) 胸部 CT 検査で肺野にリンパ路に沿った陰影を認めず, 肺門縦隔リンパ節腫大 (短径 > 10 mm) を認めない.</p> <p>1) 組織診断群</p> <p>心内膜心筋生検あるいは手術などによって心筋内に乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫が認められる場合, 心臓限局性サルコイドーシス (組織診断群) と診断する.</p> <p>2) 臨床診断群</p> <p>表 10 の「心臓所見」の主徴候 (a)~(e) の 5 項目のうち, (d) を含む 4 項目以上が陽性の場合に心臓限局性サルコイドーシス (臨床診断群) と診断する.</p> <p>付記</p> <p>① 「心臓所見」のうち (d) を含まない 4 項目以上陽性, または (b), (d) を含めて 3 項目陽性の場合に心臓限局性サルコイドーシスの疑診として扱う.</p> <p>② 疑診でも心臓限局性サルコイドーシスを強く疑い, 生命の危険が想定される場合は治療的診断として, 診断に先行してステロイドなどの免疫抑制療法を行う場合がある.</p> <p>③ 冠動脈疾患ならびに他の炎症性心筋疾患 (慢性心筋炎, 巨細胞性心筋炎, 全身性疾患に伴う心筋炎) を除外する.</p> <p>④ ^{18}F-FDG PET は, 非特異的 (生理的) に心筋に集積することがあるので撮像条件に注意が必要である. 撮像方法は, 日本心臓核医学会の「心臓サルコイドーシスに対する ^{18}F FDG PET 検査の手引き」^{192, 193)} に準拠する.</p> <p>⑤ 心筋生検の陽性率は必ずしも高くないが, 可能な限り組織診断をすることで治療戦略がより確実となる.</p> <p>⑥ ^{18}F-FDG PET の現在の保険適用の範囲は, 「心臓サルコイドーシスにおける炎症部位の診断が必要とされる患者」と規定されていることに注意が必要である.</p> <p>⑦ 心臓限局性サルコイドーシスの臨床診断群は, サルコイドーシスの診断基準 (II 章 3.1 サルコイドーシスの診断基準 [p.9]) においては「サルコイドーシスの疑診」となる.</p>
--

できない可能性があり, 経時的变化と他の臨床所見を組み合わせ慎重に判断する必要がある.

3.3

診断の手順 (フローチャート)

臨床の現場で実際に心臓サルコイドーシスと診断される過程には次の 2 つの場合がある. したがってフローチャートは 2 つに分けて作成した. いずれの場合も問診と身体診察を詳細に行う必要がある.

a. 他臓器 (肺, 皮膚, 眼など) でサルコイドーシスと診断されている場合の経過観察^{122, 322, 323)} (図 39)

経過観察の基本は, もっとも安価, 簡便かつ繰り返し施行できる標準 12 誘導心電図を定期的に行うことである. 標準 12 誘導心電図が正常であっても心エコー図やホルター心電図で異常がみられることがあるので, あわせて行うと有用な場合がある. 標準 12 誘導心電図で房室ブロック, 脚ブロック, 軸偏位, 心室期外収縮などの不整脈が

みられた場合, 循環器内科医に相談し, 心エコー図やホルター心電図はもちろん, ^{18}F -FDG PET あるいは ^{67}Ga シンチグラフィ, 心臓 MRI などを行う. ^{18}F -FDG PET や ^{67}Ga シンチグラフィは心筋血流 SPECT と比較することが望ましい^{192, 193)}. これらの画像診断に異常所見がみられた場合は, 冠動脈疾患の除外, 病態評価, 心内膜心筋生検などの目的で心臓カテーテル検査を考慮する. これらの画像診断や侵襲的検査に明らかな異常がなく軽微な心電図異常のみの症例は, 心エコー図やホルター心電図などで定期的に注意深く経過観察する.

心臓サルコイドーシスで, ときに心機能障害が数ヶ月から 1 年程度で急速に進行する場合もあり, 注意が必要である^{324, 325)}.

b. 原因不明の心筋疾患や不整脈を検索する過程で心臓サルコイドーシスと診断される場合^{122, 323)} (図 40)

中高年女性の完全房室ブロックや 2 枝ブロック (右脚ブロック + 左軸偏位など), 心室中隔基部の菲薄化, 壁肥厚

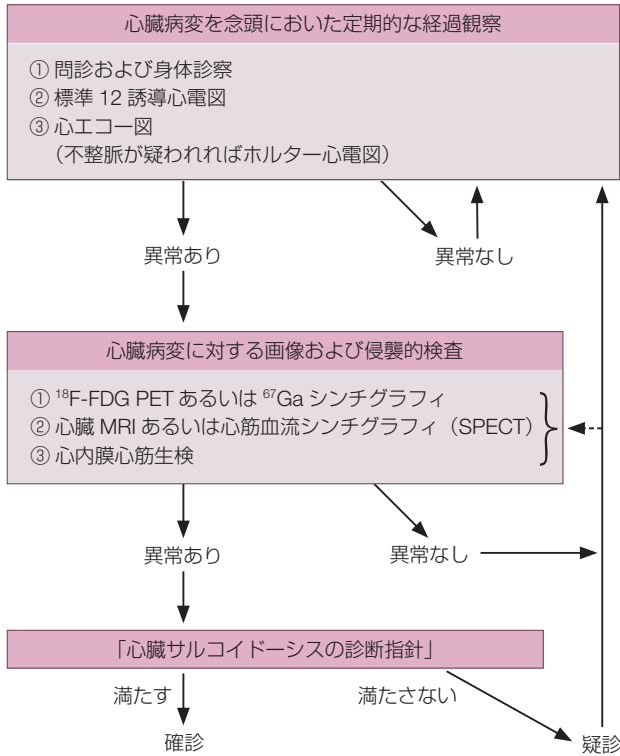
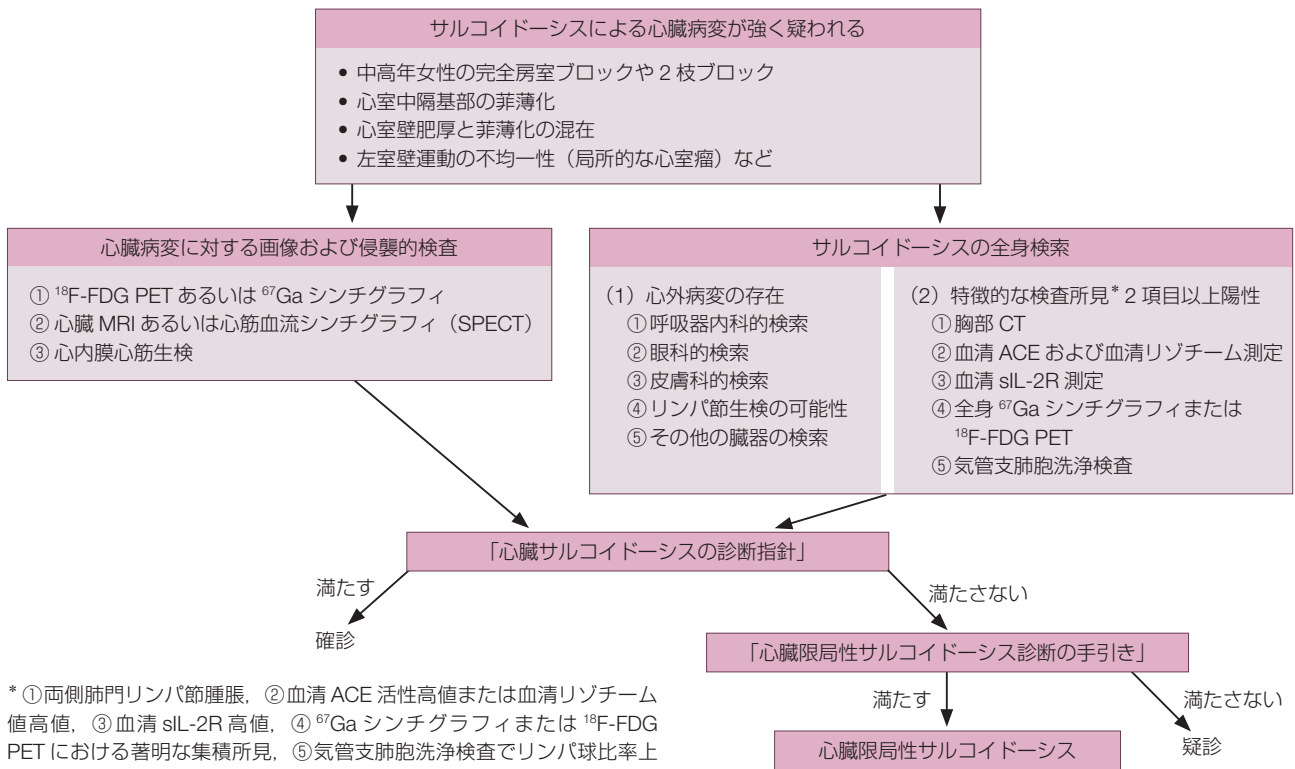


図 39 心外病変でサルコイドーシスと診断されている場合の心臓サルコイドーシスの診断手順

と菲薄化の混在, 壁運動の不均一性 (局所的な心室瘤など)などをいくつか認めた場合は, 心臓サルコイドーシスを疑って検索を進める^{1, 113)}. この場合, ¹⁸F-FDG PET, ⁶⁷Ga シンチグラフィ, 心臓 MRI, 心筋血流 SPECT などの画像検査や心内膜心筋生検を考慮するが, 全身の検索を行いサルコイドーシスの診断をつけることがもっとも重要である.

サルコイドーシスを診断するポイントは, ①心外病変を呼吸器内科, 眼科, 皮膚科などに相談しながら検索すること, ②サルコイドーシスに特徴的な検査所見 (表 1) 5 項目中 2 項目以上を満たすかをチェックすることである (図 40) (II 章 3.1 サルコイドーシスの診断基準 [p.9] も参照). 具体的には, 胸部 CT で肺門・縦隔リンパ節腫脹の有無を検索し, ACE, リゾチーム, sIL-2R の測定を行う.¹⁸F-FDG PET あるいは ⁶⁷Ga シンチグラフィは, 心臓への異常集積が認められなくても肺門・縦隔, 皮膚や皮下結節, 骨格筋, リンパ節などへの集積が認められることがあるため, 胸部だけでなく全身を撮像する必要がある. 生検しやすい場所に集積があれば組織診断は容易となる. また, 呼吸器内科医に相談し, 気管支肺胞洗浄検査や経気管支的肺生検などを考慮する. 以上からサルコイドーシスの診断が得られた場合は「心外病変でサルコイドーシスと診断さ



* ①両側肺門リンパ節腫脹, ②血清 ACE 活性高値または血清リゾチーム値高値, ③血清 sIL-2R 高値, ④⁶⁷Ga シンチグラフィまたは¹⁸F-FDG PET における著明な集積所見, ⑤気管支肺胞洗浄検査でリンパ球比率上昇, CD4/CD8 が 3.5 を超える上昇

図 40 心臓病変で初発し心臓サルコイドーシスを疑う場合の診断手順

れている場合」のフローチャート（**図 39**）を適用し、「心臓サルコイドーシスの診断指針」を満たせば確定診断となる。サルコイドーシスの診断が得られなかった場合は、「心臓限局性サルコイドーシス診断の手引き」に基づき検討を行う。注意しなければならないのは、「心臓限局性サルコイドーシス診断の手引き」における前提条件を満たさないが「心臓サルコイドーシスの診断指針」の一部を満たす、心臓サルコイドーシス「疑診」症例も存在することである。たとえば、眼病変はあるが特徴的な検査所見がない場合、あるいは心外病変はないが縦隔への⁶⁷Gaや¹⁸F-FDGの集積を含めた特徴的な検査所見を満たす場合などである。これらの疑診例でも心臓サルコイドーシスは完全には否定できないため、病態に応じた対応や注意深い経過観察が必要

である。

最後に、欧米とわが国では心臓サルコイドーシスの診断や心臓限局性サルコイドーシスの定義について考え方が異なることを付け加える。欧米では組織学的診断が前提条件とされているが、わが国では臨床的にも診断を可能としている^{148, 194)}。Kandolinらは、心臓限局性サルコイドーシスの前提条件として縦隔リンパ節病変の有無は含めず、縦隔リンパ節生検で組織学的に陽性の場合でも心臓限局性サルコイドーシスとして扱っている。また、欧米からは、¹⁸F-FDG PETや心臓MRIなどの画像や¹⁴⁸⁾、心内電位¹²²⁾をガイドにして心内膜心筋生検を行うことにより、生検の陽性率が向上することが報告されている。

IV. 心臓サルコイドーシスの治療

1. 薬物療法

1.1 免疫抑制療法

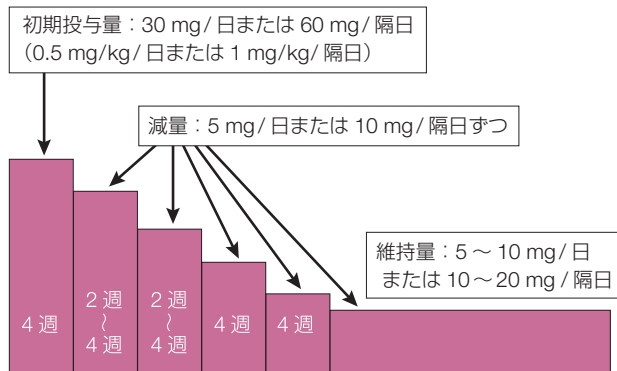
心臓サルコイドーシスに対する薬物治療の主体は、炎症の抑制を目的に、臨床所見の改善を期待して行われる免疫抑制療法である³²⁶⁾。副腎皮質ステロイド（以下ステロイド）は本症における第一選択の免疫抑制薬として広く使用されている³²⁷⁾。2003年に作成された「サルコイドーシス治療に関する見解-2003」では⁹⁾、高度房室ブロック、心室性不整脈、心機能低下症例などにステロイドを考慮するとされている（**レベル 6**、**グレード C1**）。プラセボとの比較で前向きにステロイドの予後改善効果を証明した報告は存在しないが、投与後に臨床所見が改善した症例の蓄積からその有用性が示されてきた^{102, 327)}。一般に心機能が保たれた状態でステロイドが開始された症例は、心機能が低下してから開始された症例にくらべ予後は良好である^{21, 328)}

（**レベル 4b**、**グレード C1**）。しかし心電図異常のみの場合や、心臓MRIでの限局した遅延造影のみの場合など非常に軽微な症例にステロイドを開始すべきかどうかは今後の検討が必要である¹⁸⁹⁾。一方で、高度に心機能の低下した症例で⁶⁷Gaや¹⁸F-FDGの心筋への異常集積がない場合はステロイドの効果が乏しいと考えられているが、⁶⁷Gaや¹⁸F-FDGの心筋への集積とは無関係にステロイドを開始したほうがよいとする報告もある³²⁹⁾。

プレドニゾロンの初期投与量、減量の方法、維持量などについても確立されたプロトコールは存在しない³²⁷⁾。「サルコイドーシス治療に関する見解-2003」によれば、一般的に初期投与量はプレドニゾン換算で30 mg/日（0.5 mg/kg/日）、または、隔日で60 mg/日（1.0 mg/kg/隔日）で4週間内服とする。その後2～4週ごとに、プレドニゾン換算で5 mg/日または隔日に10 mg/日ずつ減量し、維持量は同じく連日5～10 mg/日または隔日に10～20 mg/日とする（**レベル 6**、**グレード C1**）（**図 41**）⁹⁾。後ろ向き研究で初期投与量30 mg/日と40 mg/日以上の高用量で予後に差はないとする報告があるものの²¹⁾、心臓病変の活動性が高く進行が速い症例には初期量を高く設定したりパルス療法が試みられることもある^{330, 331)}。現時点で、心臓

病変活動性の評価に関する確実なバイオマーカーや画像診断は確立されていないため³³²⁾、ステロイド治療開始後の減量は機械的に行われているのが実際である。心臓病変の進展や再燃の判断は必ずしも容易ではないが、⁶⁷Ga シンチグラフィや¹⁸F-FDG PETなどの画像診断をはじめ臨床所見を総合的に判断してステロイドの増量や減量を決定する。ステロイドの中止が可能な症例も存在する可能性はあるものの、現時点では維持量を長期にわたって継続することが多い(レベル6, グレードC1)。

第二選択の免疫抑制薬として、難治性肺サルコイドーシ



投与法

- ① 初期投与量：プレドニゾロン換算で連日 30 mg/日または隔日 60 mg/日で内服投与。ただし、病態によりパルス療法を併用したり初期投与量を増量することがある。
- ② 初期投与期間：4 週間
- ③ 減量：2～4 週間ごとに、プレドニゾロン換算で連日 5 mg/日または隔日 10 mg/日ずつ減量
- ④ 維持量：プレドニゾロン換算で連日 5～10 mg/日または隔日 10～20 mg/日投与
- ⑤ 維持量の投与期間：ステロイドを中止可能な症例も存在する可能性はあるが、現時点では維持量を長期にわたって継続することが多い。
- ⑥ 再燃：プレドニゾロンの初期投与量を考慮するが、副作用で増量が困難な場合は他の免疫抑制薬の併用を考慮する。

図 41 心臓サルコイドーシスにおける副腎皮質ステロイドの一般的な全身投与

(サルコイドーシス治療ガイドライン策定委員会, 2003⁹⁾より作図)

付記 (4. 治療のアルゴリズム [p.58] も参照)

- ① 高度房室ブロック (完全房室ブロックを含む) では恒久ペースメーカーや植込み型除細動器を考慮する。
- ② 重症心室性不整脈に対しては植込み型除細動器が適応となるが、抗不整脈薬が併用される場合が多く、症例によってカテーテルアブレーションも考慮される。
- ③ 副作用のため副腎皮質ステロイドの投与が困難な場合にはメトトレキサートなどの代替療法を考慮する。
- ④ 副腎皮質ステロイドの一般的な副作用に対する予防・治療を行う。

スなどの心外病変を中心に、シクロホスファミド³³³⁾、シクロスポリン³³⁴⁾、アザチオプリン³³⁵⁾、メトトレキサート³³⁶⁾、サリドマイド³³⁷⁾、ヒドロキシクロロキン³³⁸⁾、Pentoxifylline³³⁹⁾、ミコフェノール酸³⁴⁰⁾などが試みられてきた(レベル5)。これらはステロイドの効果が不十分な症例や、副作用でステロイドが使用できない、または増量できない症例に、単独あるいはステロイドとの併用で用いられることがあるが^{327, 341)}、心臓サルコイドーシスに対しては症例報告が散見される程度である。これらのうち、わが国では少量のメトトレキサートを用いることが多く(レベル5, グレードC1)、ステロイドの減量 (steroid sparing effect) や副作用軽減に有用な可能性がある¹⁰⁶⁾。ただし白血球減少、肝機能障害、間質性肺炎などの副作用に注意が必要である。投与量は欧米では週1回 10～20 mg とされているが³²⁷⁾、わが国では週1回 5～8 mg 投与されることが多い^{106, 342)}。心臓サルコイドーシスに対して、はじめからプレドニゾロンとメトトレキサートを併用したほうがプレドニゾロン単独より心機能が保持されたことも報告されており、今後の検討が必要である³⁴²⁾。

最近では第三選択の治療薬として、血流中の TNF- α 、受容体レベル抑制作用、また TNF- α 産生細胞破壊作用などにより抗炎症作用を呈する抗 TNF- α 抗体インフリキシマブが、海外で肺サルコイドーシスに対し試みられている³⁴³⁾(レベル5)。ステロイドと少なくとも1つの第二選択の治療薬が投与されているにもかかわらず効果が不十分な症例に用いられることがあり³²⁷⁾、心臓サルコイドーシスに対しても効果が認められたとする症例報告がある^{344, 345)}。

1.2

心不全に対する治療

a. 心不全管理における基本方針

心臓サルコイドーシスに併発する心不全では、ステージ分類にかかわらず、原病に対する免疫抑制治療とともに基本的な心不全管理の原則を踏襲する(レベル6, グレードC1)。一般的に心不全に対する治療は、心ポンプ機能低下に伴う病状の進行を防ぐ治療と、血行動態を整えて症状や徴候を軽減する治療とに大別される。さらに、前者の治療として、心不全全般に共通する慢性進行性病態への介入と、個別の原因疾患への介入の2つを考える。心臓サルコイドーシスにおいてもこの原則に変わりはなく、左室収縮機能不全に対する一般的薬物治療と、サルコイドーシスという原病に対する免疫抑制治療が心不全治療の根幹であり、必要に応じて心不全徴候への対処を加えるという基本方針となる。

対象を心臓サルコイドーシスに限局させ、心不全管理に関する臨床研究や大規模試験をサブ解析した報告は見当た

らない。したがって、一般的な心不全管理の基本方針を踏襲するしかない。左室収縮機能障害では、交感神経系とレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系が賦活され、進行性の左室拡大と収縮性の低下、すなわち左室リモデリングが生じる。この形態的变化が基盤となり、心臓死、心不全悪化などの心イベントへとつながる。したがって、これら神経体液性因子を抑制し、心不全の予後を改善することが、慢性心不全治療の中心である。多くの大規模臨床試験の結果に基づき、ACE阻害薬、アンジオテンシンII受容体遮断薬、β遮断薬、アルドステロン拮抗薬がエビデンスに基づいた治療として推奨される³⁴⁶⁾。

一方、心不全時の血行動態変化に基づく基本病態は、うっ血と低心拍出量の2つに大別される。うっ血を軽減する薬物療法としては血管拡張薬と利尿薬があげられるが、腎機能障害などにより除水が図られにくい場合、機械的血液濾過が用いられることがある。低心拍出量を解除する薬物療法としてはカテコラミンやホスホジエステラーゼ阻害薬などの強心薬があげられる。薬物療法のみで効果が不十分であれば、大動脈内バルーンパンピングなどの機械的循環補助が必要となる場合もある。不整脈による心調律の乱れや心拍数の多少はときに血行動態を悪化させるため、抗不整脈薬やペースメーカー治療で対応する。肺うっ血による低酸素血症には、うっ血を解除する治療とともに酸素投与や人工呼吸管理を行う³⁴⁷⁾。

b. ステージ分類と病型からみた心不全管理

2005年、米国ガイドラインはステージ分類という新たな概念を打ち出した³⁴⁸⁾。心血管病を、危険因子から始まり心疾患、心不全、そして死に至る連続的、かつ多くは一方性の現象として捉え³⁴⁹⁾、より先んじて手を打つ予防医療の重要性を強調した。これは心臓サルコイドーシスにもあてはまる。心機能低下が進行した症例ではステロイド治療の有効性は限られるため²¹⁾、心不全徴候が露見する前のステージBでいかに診断し、原因治療へと結びつけるかが重要である。それと同時に、心不全に対する一般的なガイドライン³⁴⁶⁻³⁴⁸⁾に基づいた心不全治療を行う。いったん心筋が障害を受けると、たとえサルコイドーシスによる炎症機転が収まっても、左室リモデリングは進行し続けるからである。

心臓サルコイドーシスにおける心ポンプ機能低下の病型の多くは、拡張型心筋症に代表される左室収縮障害であるが²⁶¹⁾、まれに特筆すべき病型にも遭遇する。心筋での炎症が活動期にあると浮腫による壁肥厚が生じ、ときに肥大型心筋症と類似する¹⁷⁷⁾。しかしこの場合、多くで拡張障害による心不全徴候は露呈せず、また左室駆出率が保たれた心不全患者の予後を改善させる治療法は見いだされていない

ため³⁴⁶⁾、原病に対する治療が管理の主軸となる。また、病変が右室に合併あるいは限局した心臓サルコイドーシスが報告され、ときに不整脈原性右室心筋症との鑑別が問題となる^{350, 351)}。右室機能は左心不全患者の独立した予後規定要因として重視されており³⁵²⁾、左室機能障害に併発した場合には、体液量の微調整や両心への循環補助など、より複雑な管理が必要となる³⁴⁷⁾。

1.3

不整脈に対する治療

<心臓サルコイドーシスにおける頻脈性・徐脈性不整脈に対するステロイド治療の適応>

クラスI

⁶⁷Gaシンチグラフィあるいは¹⁸F-FDG PETにて心臓に陽性所見が認められる場合 (レベル4a, グレードA)

クラスIIa

⁶⁷Gaシンチグラフィ、¹⁸F-FDG PETにて心臓に陽性所見が認められない場合 (レベル4b, グレードC1)

<心臓サルコイドーシスにおける頻脈性不整脈に対する抗不整脈薬治療の適応>

クラスI

なし

クラスIIa

- β遮断薬 (レベル6, グレードC1)
- コントロールできない心室頻拍に対するアミオダロン、ソタロール、クラスIb薬 (レベル6, グレードC1)

クラスIIb

- コントロールできる心室頻拍に対するアミオダロン、ソタロール、ベラパミル (レベル6, グレードC2)
- コントロールできない心室頻拍に対するクラスIa, Ic薬 (レベル6, グレードC2)

クラスIII

コントロールできる心室頻拍に対するクラスIa, Ic薬 (レベル6, グレードD)

サルコイドーシスは難治性肉芽腫性疾患であり侵される臓器は多岐にわたるが、諸外国にくらべわが国では心臓病変の合併率が高く¹²⁾、死因の約3分の2を占めるとされている。Th1型の免疫反応が発症に関連していること、その後の肉芽腫の消退の過程で瘢痕化や線維化が起こることは前述のとおりである(II章2.サルコイドーシスの病因・病態 [p.5], III章1.病理 [p.17]を参照)。このサルコイドーシス病変は心臓内のどこにでも発生しうるため¹⁵²⁾、炎症に基づく非リエントリー性、あるいは瘢痕組織を介するリエ

ントリー性の機序をもつ、さまざまな上室・心室頻脈性不整脈が発生しうる。なかでも心室中隔基部の病変は心臓サルコイドーシスにもっとも特徴的な所見として知られており、初発の不整脈として房室ブロックの頻度をもっとも高い⁶⁾。心臓サルコイドーシスでは致死性の重症不整脈が多く発生することから、不整脈管理はきわめて重要である。また、進行例では心筋細胞脱落による心機能低下が認められ、二次的な頻脈性不整脈も生じうる。したがって、不整脈に対する薬物治療の選択に際しては、残存心機能の程度と疾患の活動性の有無が重要である。

房室ブロックなどの徐脈性不整脈に対してはペースメーカーをはじめとする非薬物治療が中心となるが、一部の症例ではステロイド治療による房室伝導の回復が知られているため^{102, 285, 353)}、活動性の有無を積極的に診断する必要がある。また、頻脈性不整脈は低心機能例に多く発生することが報告されており、心機能を保持するという点からもステロイド治療は重要である³²⁹⁾。したがって心臓サルコイドーシス診断確定後に⁶⁷Ga シンチグラフィや¹⁸F-FDG PETによる炎症所見が認められない症例に対しても、ステロイド治療を考慮すべきである。

心室性不整脈に対する抗不整脈薬を用いた薬物治療やカテーテルアブレーションは、ICDなどを植込んだうえで考慮されるべきである。しかし、ICDは不整脈そのものを抑制する治療ではなく、また心臓サルコイドーシスではアブレーション成功例でも再発が多いことが報告されているため^{308, 354)}、しばしば抗不整脈薬の投与が必要となる^{286, 287, 355)}。心臓サルコイドーシスに対する抗不整脈薬の効果に関してはデータがほとんど存在しないため不明であるが、心臓サルコイドーシスの不整脈の多くが瘢痕組織を介したリエントリーであると考えられるため^{154, 356)}、β遮断薬 (レベル6, グレードC1)、再分極延長薬 (アミオダロン, ソタロール) (レベル6, グレードC1) が候補としてあげられる。なかでも心不全治療の点からβ遮断薬の積極的な使用が望まれる (レベル6, グレードC1)。一方、Caチャネル拮抗薬 (ベラパミル) は推奨されず (レベル6, グレードC2)、Naチャネル遮断薬、なかでもVaughan Williams分類のIa, Ic群薬は、催不整脈作用の問題からとくに低心機能例では推奨されない³⁵⁷⁾。

疾患の活動性の有無も重要である。活動性があるとき (つまり炎症時) は、Ca過負荷から心室期外収縮が増大され、リエントリー回路の伝導遅延が引き起こされる可能性があり³⁵⁸⁾、催不整脈的な作用が働くと考えられる³⁵⁹⁾。したがって活動性の有無を積極的に診断する必要があるが、心機能が高度に低下した進行例ではステロイドによる抗不整脈作用は限定的である³⁶⁰⁾。

心臓サルコイドーシスに合併する不整脈管理は、予後にきわめて密接に結びつくため非常に重要である。薬物治療は、ペースメーカーや植込み型除細動器などの非薬物治療の適否をまず考慮したうえで検討する必要がある (レベル6, グレードC1)。

2. 非薬物療法

2.1 恒久ペースメーカー

<房室ブロックにおける恒久ペースメーカーの適応>

クラスI

- (1) 徐脈による明らかな臨床症状を有する第2度、高度または第3度房室ブロック (レベル6, グレードB)
- (2) 高度または第3度房室ブロックで覚醒時に著明な徐脈や長時間の心室停止を示すもの (レベル6, グレードB)

クラスIIa

- (1) 症状のない持続性の第3度房室ブロック (レベル6, グレードC1)
- (2) 症状のない第2度または高度房室ブロックで、以下のいずれかを伴う場合 (レベル6, グレードB)
 - ① ブロック部位がヒス束内またはヒス束下のもの
 - ② 徐脈による進行性の心拡大を伴うもの
 - ③ 運動または硫酸アトロピン負荷で伝導が不変もしくは悪化するもの
- (3) 徐脈によると思われる症状があり、他に原因のない第1度房室ブロックで、ブロック部位がヒス束内またはヒス束下のもの (レベル6, グレードB)

クラスIIb

至適房室間隔設定により血行動態の改善が期待できる心不全を伴う第1度房室ブロック (レベル6, グレードC2)

<心臓サルコイドーシスにおける恒久ペースメーカーの治療指針>

- (1) 心臓サルコイドーシス患者に対する恒久ペースメーカーの適応については、日本循環器学会による「不整脈の非薬物療法ガイドライン (2011年改定版)」^{361, 362)}に従い決定することが望まれる (レベル6, グレードA)

(次頁へ続く)

(前頁より続き)

- (2) 心機能の低下した症例（左室駆出率 35% 以下）に対しては右室単独ペーシングよりも両室ペーシングが望ましい（**レベル 6**、**グレード B**）
- (3) 免疫抑制薬による伝導障害の改善は期待できるが予測は困難であり、恒久ペースメーカーの適応があれば先に植込み手術を行ったのちに免疫抑制薬の投与を開始することが望ましい（**レベル 6**、**グレード B**）
- (4) ペースメーカーの適応がある患者に対し、突然死の予防のために ICD の植込みも検討する（**レベル 6**、**グレード C2**）

エビデンスレベルと推奨グレードは文献 361、362 のクラス分類を参照している。

房室ブロックは心臓サルコイドーシスの心臓病変のなかでも頻度が高いものであり、心室中隔基部の菲薄化や肉芽腫形成、房室結節動脈が巻き込まれることで生じる虚血などにより¹¹⁷⁾ 26～67% に認めるとされる³²²⁾。心臓サルコイドーシスに合併した房室ブロックに対しても、日本循環器学会による「不整脈の非薬物治療ガイドライン（2011 年改訂版）」^{361, 362)} に従って恒久ペースメーカーの適応を判断することが原則である。

基本的な適応に加え、心臓サルコイドーシスの特徴から注意すべき点がいくつか考えられる。心臓サルコイドーシス患者では、房室ブロック発症時にすでに左室機能の低下を伴っている症例も少なくないため、必ず心機能を確認することが重要である。「不整脈の非薬物治療ガイドライン」でも、「左室駆出率 35% 以下で、徐脈に対してペースメーカーの植込みが予定され、高頻度に心室ペーシングに依存することが予想される場合」には CRT のクラス IIa または IIb の適応がある。心機能が低下した房室ブロック患者を通常の右室ペーシングと CRT に無作為化した BLOCK HF 試験では、CRT が死亡や心不全イベントを有意に減少させており³⁶³⁾、心機能が低下した房室ブロック症例に対してはより積極的に CRT を考慮する必要がある。

房室ブロックがステロイド治療により改善する可能性があることは数多く報告されている。Okamura らは壁肥厚を伴う高度房室ブロック症例にステロイドが著効し、房室ブロックが改善、壁肥厚も消失した症例を報告している¹⁶⁸⁾。Yodogawa らは 15 例の高度または完全房室ブロックの心臓サルコイドーシスに対するステロイド治療後の反応を報告しており、7 例に房室伝導の回復がみられ、少量のステロイド継続投与により平均 7 年のフォローアップで房室ブロックの再発がなかったとしている³⁵³⁾。房室ブロックが改善した症例は高度房室ブロックが多く、ステロイドが早期

に開始されることが房室伝導の回復に重要であることが示唆される。心臓サルコイドーシスの房室ブロックに対する免疫抑制薬の効果に関する無作為化比較試験は行われていないが、種々の報告をまとめた Sadek らのレビューによれば、ステロイドを投与した 57 例のうち 27 例（47.4%）に房室伝導の回復がみられたのに対し、ステロイドが投与されなかった 16 例ではいずれも房室伝導は回復しなかった³⁶⁴⁾。このように、ステロイドによる房室伝導の回復はある程度期待できるが、房室ブロックの改善は予測できないこと、再発がありうること、ステロイド内服下のデバイス治療では感染のリスクが懸念されること、などを考慮すると、原則としてペースメーカー植込み後にステロイドを開始することが望ましいと考えられる。

心臓サルコイドーシス患者は心室頻拍や心室細動により突然死することがまれでなく、心室性不整脈を有する症例では ICD が適応される（2.2 植込み型除細動器（ICD）参照）。Takaya らは、房室ブロックで発症した心臓サルコイドーシス患者の予後は心室頻拍例や心不全例より良好であるが、経過中に致死性不整脈が発生する可能性があることを報告しており³⁶⁵⁾、ペースメーカー植込み後も、心室性不整脈に対する慎重な経過観察が必要であると考えられる。心臓サルコイドーシス患者における ICD の一次予防目的の植込みに関しては無作為化比較試験が行われておらず、今後の研究が期待される。

ICD、CRT の適応の詳細については各該当項を参照されたい。

2.2

植込み型除細動器（ICD）

a. 突然死のリスク評価

心臓サルコイドーシス患者では、心室性不整脈による突然死の危険性について注意を払わなければならない^{158, 366)}。突然死リスクが高い患者は ICD の適応となる。過去の報告では³⁶⁷⁻³⁶⁹⁾、致死性不整脈の既往がある症例では再発率が高いこと、また致死性不整脈の既往がない症例でも低心機能、とくに左室駆出率が低下している場合はその後の致死性不整脈の発生率が高いことがわかっている。とくに、適切な薬物治療を行っても左室駆出率が 35% 以下である場合はリスクが高く、ICD 植込みが強く勧められる^{370, 371)}。一方、左室機能の低下が軽度（36% ≤ 左室駆出率 ≤ 49%）であっても、右室機能が低下（右室駆出率 < 40%）しており免疫抑制療法を行う際には、致死性不整脈の発生に注意が必要である。

突然死リスクの評価に、致死性不整脈の誘発目的での電気生理学的検査の有用性が報告されている^{291, 292)}。とくに

左室駆出率が低下しており、電気生理学的検査にて致死性不整脈が誘発された場合は、その後の致死性不整脈の発生率が高いため ICD の適応となる。一方、評価時に心機能が保たれている症例でも、免疫抑制療法が必要な患者ではその後の病態の進行が考慮されるため、電気生理学的検査にて致死性不整脈が誘発された場合は致死性不整脈の発生リスクが高いと考えられる。

近年、画像所見と致死性不整脈の発生の関連についても報告されている。心臓 MRI は、心臓サルコイドーシスの診断だけでなく予後リスクの評価にも役立つとされ、とくに遅延造影所見がある症例では、死亡、突然死、もしくは ICD の適切作動のリスクが高くなることが報告されている^{162, 372)}。ただし、心臓 MRI は致死性不整脈のリスク評価に有用ではないとの報告もあり¹²³⁾、さらなるデータの蓄積が必要である。また¹⁸F-FDG PET での陽性所見は、死亡もしくは持続性心室頻拍の発生と関連することが報告されているが²³⁵⁾、心臓 MRI と同じく、現段階では十分な症例数での検討がなされていない。

b. ICD の適応

<心臓サルコイドーシスにおける ICD の適応>

クラス I

- (1) 心停止の既往もしくは持続性心室頻拍の既往のある患者 (レベル 4a, グレード B)
- (2) 左室駆出率 35% 以下で、非持続性心室頻拍があるか (保険適用外)、*電気生理学的検査にて持続性心室頻拍もしくは心室細動が誘発された患者 (レベル 4a, グレード C1)

クラス IIa

- (1) 最適な薬物療法 (免疫抑制療法を含む) を行っても左室駆出率 35% 以下の患者 (保険適用外) (レベル 4a, グレード C1)
- (2) 原因不明の失神があり、非持続性心室頻拍があるか (保険適用外)、*電気生理学的検査にて持続性心室頻拍もしくは心室細動が誘発された患者 (レベル 4a, グレード C1)
- (3) 左室駆出率 50% 未満で、ペースメーカーの適応があり、非持続性心室頻拍があるか (保険適用外)、*電気生理学的検査にて持続性心室頻拍もしくは心室細動が誘発された患者 (レベル 4a, グレード C1)
- (4) 左室駆出率 50% 未満で、心臓 MRI の遅延造影、¹⁸F-FDG PET もしくは ⁶⁷Ga シンチグラフィが陽性で

あり、*電気生理学的検査にて持続性心室頻拍もしくは心室細動が誘発された患者 (レベル 4a, グレード C1)

*持続性とは 30 秒以上の継続を示す。また連結期 < 220 msec の 3 連刺激での誘発は非特異的反応として扱う
保険適用：わが国の ICD 保険適用 (1996 年 4 月 1 日発行) は、自然発生もしくは誘発された、血行動態が破綻する心室頻拍または心室細動の確認に基づいて行われるため、本ガイドラインのクラス分類とは異なることに注意が必要である

ICD の適応については、致死性不整脈の既往があるか、致死性不整脈の既往がない場合には①左室機能、②非持続性心室頻拍、③電気生理学的検査での誘発性に基づき決定する (図 42)。米国不整脈学会から報告された心臓サルコイドーシスに関する診断と治療に関するステートメント¹²²⁾と類似しているが、わが国での ICD 適応を鑑みた結果、低心機能例のクラス分類やペースメーカー適応症例での扱いが異なっている。ただし、ペースメーカーが必要となる房室ブロック症例で致死性不整脈の発生が多いことも報告されており^{365, 367)}、十分考慮されなければならない。また経過中に病態が変化することもあり、定期的な評価が必要である。

2.3

心臓再同期療法 [CRT (D)]

<心臓サルコイドーシスにおける CRT の適応>

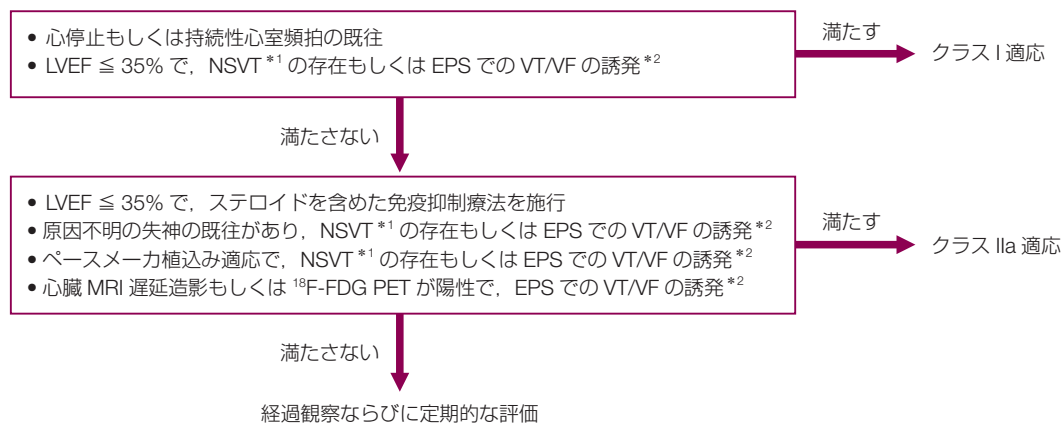
クラス I

最適の薬物治療でも NYHA (New York Heart Association; ニューヨーク心臓協会) の心機能分類 III 度または通院可能な程度の IV 度の慢性心不全を呈し、左室駆出率 35% 以下、QRS 幅 120 msec 以上で、洞調律の場合 (レベル 6, グレード B)

クラス IIa

- (1) 最適の薬物治療でも NYHA III 度または通院可能な程度の IV 度の慢性心不全を呈し、左室駆出率 35% 以下、QRS 幅 120 msec 以上で、心房細動を有する場合 (レベル 6, グレード B)
- (2) 最適の薬物治療でも NYHA III 度または通院可能な程度の IV 度の慢性心不全を呈し、左室駆出率 35% 以下で、徐脈に対してペースメーカーが植込まれ、または予定され、高頻度に心室ペーシングに依存するかまたはそれが予想される場合 (レベル 6, グレード B)

(次頁へ続く)



*1 3 連発以上を NSVT と定義

*2 30 秒以上の継続を誘発陽性とする。また連結期 < 220 msec の 3 連刺激での誘発は非特異的反応として扱う。

EPS：電気生理学的検査，LVEF：左室駆出率，NSVT：非持続性心室頻拍，VT：心室頻拍，VF：心室細動

図 42 心臓サルコイドーシスにおける ICD の適応

(前頁より続き)

クラス IIb

最適の薬物治療でも NYHA II 度の慢性心不全を呈し、左室駆出率 35% 以下で、徐脈に対してペースメーカーの植込みが予定され、高頻度に心室ペースングに依存することが予想される場合 (レベル 6, グレード C2)

クラス III

- (1) 左室駆出率は低下しているが無症状で、徐脈に対するペースメーカーの適応がない場合 (レベル 6, グレード C2)
- (2) 心不全以外の慢性疾患により身体機能が制限されたり、余命が 12 ヶ月以上期待できない場合 (レベル 6, グレード C2)

<心臓サルコイドーシスにおける CRT-D の留置適応>

クラス I

最適の薬物治療でも NYHA III 度または通院可能な程度の IV 度の慢性心不全を呈し、左室駆出率 35% 以下、QRS 幅 120 msec 以上、洞調律で、ICD の適応となる場合 (レベル 6, グレード A)

クラス IIa

- (1) 最適の薬物治療でも NYHA III 度または通院可能な程度の IV 度の慢性心不全を呈し、左室駆出率 35% 以下、QRS 幅 120 msec 以上、心房細動を有し、ICD の適応となる場合 (レベル 6, グレード B)
- (2) 最適の薬物治療でも NYHA II 度の慢性心不全を呈し、左室駆出率 30% 以下、QRS 幅 150 msec 以上、洞調律で、ICD の適応となる場合 (レベル 6, グレード B)

- (3) 最適の薬物治療でも NYHA III 度または通院可能な程度の IV 度の慢性心不全を呈し、左室駆出率 35% 以下ですでに ICD が植込まれ、または予定され、高頻度に心室ペースングに依存するかまたはそれが予想される場合 (レベル 6, グレード B)

クラス IIb

最適の薬物治療でも NYHA II 度の慢性心不全を呈し、左室駆出率 35% 以下で、徐脈に対してペースメーカーの植込みが予定され、高頻度に心室ペースングに依存することが予想される場合 (レベル 6, グレード C2)

クラス III

- (1) 左室駆出率は低下しているが無症状で、ICD の適応がない場合 (レベル 6, グレード C2)
- (2) 心不全以外の慢性疾患により身体機能が制限されたり、余命が 12 ヶ月以上期待できない場合 (レベル 6, グレード C2)

心不全では心室内伝導障害とともに心房-心室間、左心室-右心室間、および心室内に同期不全が生じやすい。これらを改善するのが CRT である。MIRACLE 試験³⁷³⁾、COMPANION 試験³⁷⁴⁾、CARE-HF 試験³⁷⁵⁾ などの大規模試験により、心収縮能が低下し心臓の同期不全を伴う中等症以上の慢性心不全患者において、CRT が心不全悪化を防止するだけでなくその予後を改善することが明らかとなった。一方、CRT はすべての症例で有効とは限らない。CRT の有効性の予測指標として、左室駆出率と体表心電図 QRS 幅が重要である。わが国では、「不整脈の非薬物治療ガイドライン (2011 年改訂版)」^{361, 362)} において、両室ペースングの適応となる幅広い QRS 波の基準として 120

msec 以上を選択している。

心臓サルコイドーシスにおける CRT の有用性に関するまとまった報告はなされていない。そのため本項では、CRT および CRT-D (CRT plus defibrillator; 両室ペースング機能付き植込み型除細動器) 留置の適応を「不整脈の非薬物治療ガイドライン」に準じて記載した。2014 年に米国不整脈学会から報告された心臓サルコイドーシスに関する診断と治療に関するステートメント¹²²⁾でも同様に、デバイス留置に関するガイドラインを心臓サルコイドーシスにおいても用いることを推奨している。

2.4

カテーテルアブレーション

a. 心室頻拍の機序

心室頻拍は心臓サルコイドーシスの初発症状として房室ブロックの次に多く、約 23% に出現する²⁸⁵⁾。より広範囲な瘢痕のある患者、左心機能の低下している患者で心室頻拍の合併が多く、突然死の原因になる。心室頻拍の機序としてもっとも多いものは、心筋細胞間の線維化で生じる遅延伝導が原因となるリエントリーである。加えて triggered activity (撃発活動)、異常自動能も報告されている^{154, 359, 360)}。プルキンエ線維が関係する心室頻拍の機序は triggered activity で、房室結節ブロック、三枝ブロックなどの刺激伝導障害のある患者で多い²⁸⁷⁾。なお、心室頻拍で発症し⁶⁷Ga シンチグラフィが陽性であった患者において、ステロイド治療後に⁶⁷Ga シンチグラフィが陰性化しても心室頻拍の誘発性には変化がないことが報告されており、心室頻拍の誘発性と⁶⁷Ga シンチグラフィで検出される心臓サルコイドーシスの活動性には関連がないと考えられている²⁸⁵⁾。

b. 基質の特徴

サルコイドーシスに合併する心室頻拍は、非乾酪性肉芽腫と周辺の線維組織に関連するため、術前に心臓 MRI 遅延造影を用いて基質を同定することは非常に有用である。また、心筋梗塞や心筋症などの器質的心疾患と同様に 3D マッピングシステムを用いて不整脈基質を同定することも有用である。瘢痕は心室中隔、三尖弁輪部、僧帽弁輪部、左室自由壁などに多く認められ、進行した病態では心室瘤を形成することもある。右室の瘢痕は広範囲で、左室の瘢痕は斑状であることが多い²⁸⁶⁾。3 割程度の患者では心外膜側に瘢痕があり、心外膜アブレーションを要する²⁸⁶⁾。心内膜、心外膜ともに瘢痕が認められない場合は心筋内深くに瘢痕があると考えられる。

c. アブレーションの適応

<心臓サルコイドーシスにおけるカテーテルアブレーションの適応> (レベル 5, グレード B)

クラス I

- (1) 心室頻拍がステロイド、抗不整脈薬によってもコントロールできない場合
- (2) 心室頻拍の発作があり、薬剤を服用できない場合
- (3) ICD の有無にかかわらず、心室頻拍の発作が頻回に生じるストーム状態

心臓サルコイドーシスにおいて、心室頻拍の発作がステロイド、抗不整脈薬によってもコントロールできない場合、薬剤を服用できない場合、あるいは発作が頻回に生じるストーム状態にある場合はアブレーションの適応となる。Triggered activity、異常自動能による心室頻拍はステロイド治療でコントロールされることもある^{359, 360)}。

d. 急性期成績

アブレーション時には臨床的に認められる心室頻拍以外のものも誘発されることが多く、誘発された心室頻拍すべてを焼灼の対象とする施設が多い。約半数の患者で複数回のアブレーションを要する。アブレーションが不成功となる原因として、心室頻拍起源が心室中隔にあること、右室の瘢痕が広範囲で多数のリエントリー回路が存在すること、起源が冠動脈に近接していること、ヒス束近傍にあることなどがあげられる。Kumar らの報告によれば、1 回のアブレーションですべての心室頻拍が焼灼できたのは 4 割程度にとどまり、複数回のアブレーションを要した例も 3 割程度あった。薬物療法が無効だったストームがコントロールされた割合は 71% であった²⁸⁶⁾。アブレーション、ステロイド、抗不整脈薬が無効の心室頻拍を合併した患者では死亡のリスクが高く、心移植が必要となることも多い。心臓サルコイドーシスに合併する心室頻拍に対するアブレーション治療について、これまでに報告された成績を表 12^{286, 287, 308, 376, 377)} に示す。

e. 長期成績

多くの患者は複数の起源からの心室頻拍を有し、再発は誘発された心室頻拍の起源数に関連する。また、アブレーション後の刺激でまったく心室頻拍が誘発されなくても経過中に再発する可能性があること、心臓サルコイドーシスの進行は予測不能で心筋の線維化が継続することから、たとえアブレーションに成功しても ICD の植込みは必要であると考えられる (レベル 5, グレード B)。

表 12 心臓サルコイドーシスに合併する心室頻拍に対するアブレーション治療の成績

報告	患者数	平均 LVEF (%)	VTs 発生数	誘発不能 (例)	部分成功 (例)	再発 (例)	観察期間
Koplan BA, et al. ³⁰⁸⁾	8	34	32	2/8	4/8	6/8	6~84 月
Jefic D, et al. ³⁷⁶⁾	9	42	44	5/9	3/9	4/9	19.8 月
Dechering DG, et al. ³⁷⁷⁾	8	36		5/8			6 月
Kumar S, et al. ²⁸⁶⁾	21	36	99	9/21	10/21	18/21	1~9.5 年
Naruse Y, et al. ²⁸⁷⁾	14	40	37	8/14		6/14	24~46 月

LVEF：左室駆出率，VTs：心室頻拍

3. 外科的治療

3.1 左室形成術，僧帽弁形成術

a. 外科治療の可能性について

心臓サルコイドーシスでは、肉芽腫形成から心筋が変性し、やがて線維化する。心筋障害は心臓全領域にわたり発生する可能性があり、一部に限局することもあれば、しばしば多発することもある¹¹⁷⁾。その局在病変の進展範囲も多様で、中隔高位で房室ブロックを引き起こす病変は概して小範囲に限局される一方、自由壁側、すなわち前壁中隔、後側壁、下壁では広範囲に進展することがある。梗塞心筋のように冠動脈支配領域に一致して線維化変性が進展するわけではないが、ある程度限局する病変は左室瘤を形成し、広範囲にわたる心筋傷害は虚血性心筋症と同様に拡張型心筋症様の形態を呈することもある。実際に特発性拡張型心筋症との診断で心臓移植を受けた摘出心の病理解剖¹⁸⁷⁾や、人工心臓植込み時の心尖部くり抜き心筋の組織診断³⁷⁸⁾から、はじめて心臓サルコイドーシスと診断されることがある。

さまざまな部位に発生する局所病変が左室形態に大きく影響することから³⁷⁸⁾、一部に限局している病変であればその局在病変を切除形成することで、左室形態を改善し左室機能を回復させることが期待できる。前壁中隔の陳旧性心筋梗塞で著しい左室拡張をきたした虚血性心筋症でも、線維化心筋は前壁中隔に限局することから左室心筋切除形成により治療可能であり (Dor 手術)、移植適応となる例においても移植回避可能である³⁷⁹⁾。また、病変が前壁中隔以外でも後側壁や下壁に限局していれば、非虚血性拡張型心筋症においてもその病変部位に適した手術方法で良好な成績が得られることが報告されている³⁸⁰⁾。さらに、左室拡張から tethering により機能的僧帽弁閉鎖不全症を引き起こす

こともあり、僧帽弁手術も治療法として考慮されるべきである。

虚血性心疾患と心臓サルコイドーシスでは病変の進展形式は異なるが、ガドリニウム遅延造影 MRI や¹⁸F-FDG PET などの最新診断技術により、病変の局在性や多発性も正確に把握することが可能となった。心臓サルコイドーシスにおける局在病変部位に合わせた適切な左室形成術を選択し、必要があれば僧帽弁や三尖弁手術を組み合わせることで、左室機能の改善が可能である (レベル 5, グレード C1)。

b. 外科治療の成績

左室瘤を形成していた心臓サルコイドーシス²⁶⁹⁾や、房室ブロックの既往からサルコイドーシスが疑われた症例^{381, 382)}に対し、左室形成術を行った報告がある。また、内科治療抵抗性重症心不全に対し左室形成術を行った 110 例のうち、切除左室心筋や僧帽弁手術時の生検標本の組織診断から、8 例 (7%) に心臓サルコイドーシスが判明したことが報告されている²⁾。一方、非虚血性拡張型心筋症に対し左室形成術を行った報告では、NYHA (New York Heart Association; ニューヨーク心臓協会) の心機能分類 III 度もしくは IV 度の重症心不全に対する待機手術 61 例のうち、手術死亡は 5 例 (8.2%)、耐術者 56 例の術後 1 年および 4 年生存率はそれぞれ 75.5% および 69.3% とされ、心臓サルコイドーシスへの言及はされていない³⁸³⁾。最近の続報では、非虚血性拡張型心筋症 384 例に対する外科治療のうち、術前に診断されていた 4 例を含む 14 例 (3.6%) が心臓サルコイドーシスであり、いずれも NYHA IV 度の内科治療抵抗性重症心不全であったこと、12 例で病変の局在部位に合わせた待機的な各種左室形成術が選択されたこと、全例に僧帽弁手術 (置換 5 例、形成 7 例)、7 例に三尖弁縫縮、1 例に心臓再同期療法が導入されたこと、12 例中手術死亡は 2 例 (17%) であり、耐術者 10 例には全例ステロイド治療が導入され、6 例は術後に NYHA II 度まで改善したことが報告されている³⁸⁴⁾。遠隔期成績は術後 3 年および 5 年生存率がそれぞれ 65% および 52% で、従来の内科治療による 3 年および 5 年生存率の報告 (それ

ぞれ 50% および 37%)¹⁾ よりも良好であったとされている。

c. 外科治療の限界・適応

心臓サルコイドーシスの心筋傷害部位には局在性があるが、心筋傷害が広範囲にわたって心臓全体にまで及び、viable な残存心筋が少ないと、通常の外科治療では左室機能の改善は望めない。虚血性心筋症においても、多領域にわたって心筋梗塞が繰り返され温存すべき左室側壁まで心筋傷害が及んでいれば左室形成術の成績は不良であることから³⁸⁵⁾、心臓サルコイドーシスでも同様と類推される。

最新の診断技術で心筋性状の詳細な検討を加えることにより外科治療が可能になるとはいえ、viable な残存心筋が少ない場合、自己心修復は困難で危険性も高くなり、心臓移植の適応となる。米国からは、心臓サルコイドーシスでの心臓移植の成績はそれ以外の基礎疾患にくらべて悪くなく³⁸⁶⁾、むしろ良好である³⁸⁷⁾との報告がある一方、コロンビア大学の Akashi らは、825 例の心臓移植のうち 14 例 (1.7%) が心臓サルコイドーシスで、2 例 (14%) が手術死亡、1 年および 5 年生存率はそれぞれ 78.5% および 52.4% と不良であったことを報告しており³⁸⁸⁾、前述した外科治療の成績と大差がない。Akashi らの検討において術前から診断がついていた心臓サルコイドーシスでの成績はきわめて不良であったことから、心臓移植の成績の悪さは、術前診断例がより炎症性変化の強い傾向にあったことが原因であろうと考察している。また同時に、2 例 (14%) に心臓サルコイドーシスの再発があったことを指摘し、注意を喚起している。

わが国においても、移植法案が改正されてから順調に移植数が増加しているが、ドナーはいまだ必要数には遠く、人工心臓補助下に長期間の待機を余儀なくされているのが現状である。重症心不全症例でも心筋性状を精査し、心筋傷害の進展範囲が局在していることが判明すれば、それに合わせた外科治療を選択することで比較的良好な遠隔期成績が期待でき、人工心臓や心臓移植を回避もしくはその適応を延期できる可能性がある。症例に応じて、左室形成術や僧帽弁形成術についても適応を検討する意義があると考えられる。

d. 外科治療後の留意点

陳旧性心筋梗塞などによる線維化心筋の場合と異なり、心臓サルコイドーシスでは残存病変の増悪や新規病変の出現の可能性がたねにある。ステロイド治療が大半の症例で奏効するとはいえ、感染症併発の危険性や、安定した状態でもステロイド減量により再発することもあることから、術後の長期的かつ綿密な治療継続が必須である。心臓移植手術後に心臓サルコイドーシスが再発する例も散見されることから³⁸⁹⁾、外科治療後の増悪や再発に十分に注意するこ

とが肝要である。

3.2

人工心臓，心臓移植

a. 心臓移植における心臓サルコイドーシス

世界的にみても、またわが国においても心臓サルコイドーシスは心臓移植の適応になりうる疾患である^{387, 390)} (レベル 5, グレード C1)。2013 年の米国の報告では、1,069 例の心臓移植症例のうち、心臓サルコイドーシスは 19 例であった³⁸⁶⁾。わが国では 2014 年 12 月の時点で、全 222 例の心臓移植例のうち心臓サルコイドーシスは 3 例であり (図 43)³⁹¹⁾、上記の米国の報告と頻度においてそれほど差はない。したがって、心臓サルコイドーシスと診断された場合にも、心臓移植およびその待機中の補助人工心臓の適応を考慮すべきである。

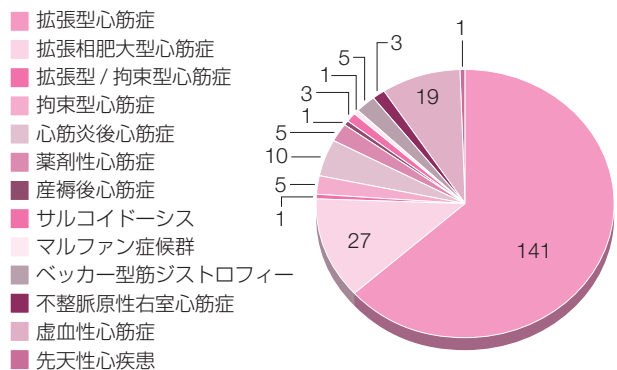
b. 心臓移植，補助人工心臓の適応

心臓サルコイドーシスにおける心臓移植，補助人工心臓の適応は一般的な心疾患の適応と相違ないが、病態の性質上適応決定において注意点も存在する。

i. 一般的な心臓移植の適応 (表 13)³⁹²⁾

① 運動耐容能の低下した非可逆性の心機能障害を有すること

心臓移植の適応には、最大限の従来治療を行っても重度の心不全症状を呈し、心臓移植以外の治療法が残されていないという条件が必要である。すなわち、ACE 阻害薬やβ遮断薬などの薬物療法、心臓再同期療法、中等度以上の僧帽弁逆流がある症例における弁形成もしくは弁置換術、虚血性心筋症における血行再建術などについて、最大限の治療が試みられたのか十分に検討されている必要がある。心不全の重症度については、NYHA III 度以上であり、かつ IV 度の既往があることが条件となっている。また、運動耐



拡張型+虚血性心筋症の1例を拡張型心筋症に分類

図 43 心臓移植の適応疾患 (2014 年 12 月時点)
(日本循環器学会心臓移植委員会資料。³⁹¹⁾より)

容能の評価法である心肺負荷試験 (peak $\dot{V}O_2 < 14$ mL/kg/min) が客観的なデータとして重要である³⁹³⁾。さらに、可逆的または移植適応がない疾患の除外が必須であり、そのために心筋生検が行われていなければならない。

②心臓移植に耐えられる身体的環境にあること

まず、本人がドナー心を有効に生かしていくために必要なルールを十分理解できる能力を有していることを確認する。少なくとも自分で服薬管理が可能であり、生ものを食べない、禁酒・禁煙を継続するなどのルールを守れることを確認する。また、肝臓・腎臓の不可逆的機能障害や活動性感染症、薬物依存や悪性腫瘍などの絶対的除外条件、および活動性消化性潰瘍や合併症を伴うインスリン依存性糖尿病、精神疾患などの相対的除外条件が除外されている必要がある。さらに高度肥満を有さないことが望まれる³⁹⁴⁾。これらはすべて移植後の成績を良好にするために必要である。肺血管抵抗が6 woodを超えるものは心肺同時移植の適応となる。重症心不全は経過中に肺血管抵抗の上昇を伴うものが多く、6 woodを下回っていたとしても高値の場合は酸素負荷試験などで可逆性を確認する³⁹⁵⁾。

③心臓移植に耐えられる社会的環境にあるか

わが国では移植までの待機期間中、カテコラミン依存の長期入院や補助人工心臓装着による長期間の待機を余儀なくされるため、患者本人の理解とともに、家族からの十分なサポートを受けられることも非常に重要となる。このため、家族による長期間のサポートが可能かどうかについて、事前に十分な検討が必要となる。経済的には、医療費はすべて医療保険給付にて賄われるが、ネットワークへの登録料、ドナー心の搬送費など医療費以外の出費があり、事前に十分説明し理解してもらうことが必要である。

ii. 一般的な補助人工心臓の適応

心原性循環不全のため長期間の循環補助が必要な場合や、大動脈内バルーンポンピング、経皮的心肺補助で循環維持が困難な場合で、かつ除外条件に該当しないときに用いられる。海外におけるVAD (ventricular assist device; 心室補助人工心臓) の適応は国際的レジストリーである

表 13 心臓移植レシピエント判定基準

I.	移植以外に患者の命を助ける有効な治療手段はないのか？
II.	移植治療を行わない場合、どのくらい余命があると思われるか？
III.	移植手術後の定期的 (ときには緊急的) 検査とそれに基づく免疫抑制療法に心理的・身体的に十分耐えるか？
IV.	患者本人が移植の必要性を認識し、これを積極的に希望するとともに家族の協力が期待できるか？

(日本循環器学会心臓移植委員会, 2013³⁹²⁾ より)

INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) の profile 1~7 で表現され、わが国では INTERMACS をモデルに作成された国内レジストリーである、J-MACS (Japanese registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) のレベル 1~3 の状態がおもな適応である (表 14)^{396, 397)}。心原性ショックであるレベル 1 の症例には体外設置型 VAD、静注強心薬で増悪もしくは安定しているレベル 2 または 3 の症例には植込型 VAD もしくは体外設置型 VAD が用いられる。レベル 4 より軽症はわが国での VAD の適応ではないが、1 週間に 2 回以上植込み型除細動器が適正作動する症例 (modifier A) は適応と考えられている。植込型 VAD の保険償還の対象は、「重症心不全患者で、薬物療法や体外式補助人工心臓等による他の循環補助法では治療が困難であって、心臓移植を行わなければ救命が困難な症例に対して心臓移植までの待機期間の循環改善のみを目的として実施されるもの」であり、移植までのつなぎ (bridge to transplantation) としての使用のみとされている。詳細な適応基準は補助人工心臓治療関連学会協議会から提言されており、日本循環器学会/日本心臓血管外科学会合同による「重症心不全に対する植込型補助人工心臓治療ガイドライン」³⁹⁸⁾ にも記載されている (表 15)³⁹⁹⁾。

c. 心臓サルコイドーシスに特有の注意点

心臓サルコイドーシスには特異的治療としてステロイド投与があり、NYHA III 度より改善しないような重症心不全であってもステロイドにより運動耐容能が改善することが報告されている¹⁹⁴⁾。したがって、適応評価時にステロイドが投与されていない症例ではまず投与を試みる。ステロイドに反応する残存心筋量が少ないと考えられる症例では、なぜそのような判断を行ったのかについて、画像診断を中心に申請書に詳細に記載する必要がある。さらに、サルコイドーシスは全身疾患であるため、申請時に全身性サ

表 14 INTERMACS profile と J-MACS レベル

	INTERMACS	J-MACS
1	Critical cardiogenic shock	重度の心原性ショック
2	Progressive decline	進行性の衰弱
3	Stable but inotrope dependent	安定した強心薬依存
4	Resting symptoms	安静時症状
5	Exertion intolerant	運動不耐容
6	Exertion limited	軽労作可能状態
7	Advanced NYHA III	安定状態

(INTERMACS.³⁹⁶⁾ 独立行政法人医薬品医療機器総合機構.³⁹⁷⁾ より作表)

表 15 「植込型補助人工心臓」実施基準（2010.11.16 案）

対象	疾患・病態	心臓移植適応基準に準じた末期的重症心不全で、対象となる基礎疾患は、拡張型および拡張相肥大型心筋症、虚血性心筋疾患、弁膜症、先天性心疾患、心筋炎後心筋症などが含まれる。
選択基準	心機能	NYHA：Ⅲ～Ⅳ度（Ⅳ度の既往あり）
	ステージ	D（重症の構造的疾患があり、最大限の内科治療にもかかわらず、安静でも明らかな心不全症状がある患者）
	薬物治療	ジギタリス・利尿薬・ACE 阻害薬・アンジオテンシンⅡ受容体遮断薬・硝酸塩・β遮断薬などの最大限の治療が試みられている
	強心薬・補助循環	ドブタミン・ドパミン・エピネフリン・ノルエピネフリン・ホスホジエステラーゼⅢ阻害薬などに依存、または大動脈内バルーンパンピング、体外設置型補助人工心臓などに依存
	年齢	65 歳以下が望ましい（身体能力によっては 65 歳以上も考慮する）
	体表面積	システムにより個別に規定
	血行動態	ステージ D、NYHA Ⅳ度の既往
	条件	他の治療では延命が望めず、また著しく QOL が障害された患者で、治療に参加することで高い QOL が得られ、長期在宅治療が行え、社会復帰が期待できる患者
	治療の理解	補助人工心臓の限界や併発症を理解し、家族の理解と支援が得られる
除外基準	感染症	重症感染症
	呼吸器疾患	重度の慢性閉塞性肺疾患
		高度の肺高血圧症
		30 日以内に発症した肺動脈塞栓症
	循環器疾患	開心術後早期（2 週間程度）
		治療不可能な腹部動脈瘤や重度の末梢血管疾患
		胸部大動脈瘤、心室瘤、心室中隔破裂
		中等度以上の大動脈弁閉鎖不全症
		胸部大動脈に重篤な石灰化
	神経障害	重度の中中枢神経障害
		薬物中毒またはアルコール依存の既往
		プロトコールに従えない、あるいは理解不能と判断されるほどの精神神経障害
	その他の臓器不全	重度の肝臓疾患
重度の出血傾向、高度慢性腎不全、慢性腎不全による透析症例、癌などの生命予後不良な悪性疾患、膠原病などの全身性疾患、インスリン依存性重症糖尿病		
妊娠	妊娠中	
その他	著しい肥満、輸血拒否など施設内適応委員会が不適当と判断した症例	

（日本臨床補助人工心臓研究会、2011^{399）}より）

ルコイドーシスの所見がある場合は、他のサルコイドーシスが少なくとも 5 年間の予後を規定しないことについて、専門医が認めることが必須である。

また、心臓サルコイドーシスは診断が難しいことから、左室補助人工心臓装着時に取得された心筋組織標本から心臓サルコイドーシスが診断されることもある³⁷⁸⁾。移植登録が必要かどうかを判断するために体外設置型 VAD を装着した場合は積極的にステロイドの投与を行うが、植込型 VAD を装着した場合は感染リスクが心機能改善への期待

を上回り、ステロイドの投与を見合わせることも多い。したがって、やはり心臓サルコイドーシスの診断はできるだけ植込型 VAD の装着より前に行うことが望ましい。ただし、わが国では VAD 装着後の移植待機期間が長い。待機中にとくに右室の病態進行による状態の悪化が懸念されるが、その間にステロイド投与を行うべきかについては明らかではない。

d. 心臓移植後

少なくとも海外の報告によれば、心臓サルコイドーシス

の移植後成績はそれ以外の基礎疾患にくらべて決して悪くはない⁴⁰⁰⁾。2013年の米国の報告では、心臓サルコイドーシス群とそれ以外の疾患群で、1年間の拒絶反応回避率、5年間の生存率、慢性冠動脈疾患罹患率、非致死性心血管イベント回避率は同等であった³⁸⁶⁾。ただし、わが国の長い移植待機期間において同等の成績を取ることができるかについては、今後の検討が必要である。

移植心に対して心臓サルコイドーシスが再発する例も報告されており³⁸⁹⁾、注意が必要である。ただし、この症例は全身性サルコイドーシスにおける心臓サルコイドーシスの再発であり、心臓限局性サルコイドーシスでは再発がないとの報告がある⁴⁰¹⁾。今後の知見の集積が期待される。

4. 治療のアルゴリズム

サルコイドーシスの死因の3分の2以上は心臓病変（心臓サルコイドーシス）によるとされ、心臓病変の存在はサルコイドーシスの予後を左右すると考えられる。一般に心臓病変には免疫抑制療法（副腎皮質ステロイド）が有効であり、心臓サルコイドーシスの診断がなされた場合には副腎皮質ステロイド治療を行うことが基本である。また、高度房室ブロック、重症心室性不整脈、心不全などの各種病態に対して適切な治療を行う。心臓サルコイドーシスの治療アルゴリズムを図44に示す（レベル6、グレードB）。外科的治療には、心臓リモデリングに起因する僧帽弁逆流に対する形成手術や補助人工心臓が含まれる。心ポンプ機能低下の重症度にかかわらず原則的に必要と考えられる治療と、心ポンプ機能低下の重症度を考慮して行う治療があるが、詳細については各該当項目を参照されたい。

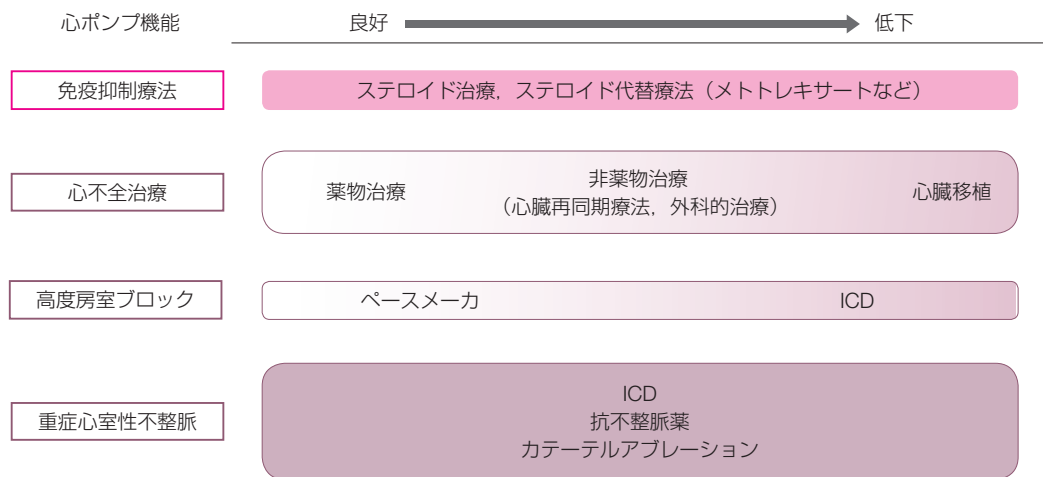


図44 心臓サルコイドーシスの治療アルゴリズム

V. おわりに

1.

今後の課題

心臓サルコイドーシスは、現在のところその原因や発症機転の完全な解明はなされていない。しかし、わが国における発生頻度は欧米にくらべて高く、予後を規定する重要な合併症である。そのため、早期の診断と治療介入が必要となるが、他臓器での組織学的診断の確証が得られなかった場合、特異的な血清学的マーカーがないこと、ならびに心内膜心筋生検による組織学的診断の感度が低いことより、確定診断に苦慮する例も少なくない。

近年、心臓MRIや¹⁸F-FDG PETの画像診断が発達し、実臨床においても早期に心臓サルコイドーシスが疑診される症例が増加した。しかし、比較的早期に疑診できるようになったものの、依然としてより早期の確定診断や治療介入までたどりついていないのが現状である。

現在、心臓サルコイドーシスに対するアプローチを考えるうえで、①原因（病因）が不確定であること、②心臓における組織学的評価が難しいこと、③介入時期を含めた治療方針と予後が不明であること、の3つの問題点があり、それらに関する早期の解明と展望が期待されることである。

1.1

原因（病因）に関して

さまざまな病因論があるが、II章2.2病因のトピックス(p.8)で述べられている*P. acnes*と心臓サルコイドーシスとの発症機転に関しては、わが国で長年研究され続けている注目すべきものである^{25, 77, 402}。最新の画像診断の発達とともに、*P. acnes*病因論と、診断および治療・予後との関連を裏づけるさらなる研究の発展が期待される。

1.2

組織学的診断に関して

近年の目覚ましい画像診断の発達により、全身のサルコ

イドーシスの診断・活動性の早期診断が可能となった。一方、それらの発達により、心臓以外の臓器にサルコイドーシス所見を認めない、心臓に限局したいわゆる心臓限局性サルコイドーシスが疑診される症例も増加している¹⁹⁴。しかし、心臓サルコイドーシスの炎症部位は、斑状かつ心筋内において全層性ではなく不均一に生じることが多いこと、さらに心内膜心筋生検におけるサンプリングエラーも多いため、心臓における組織学的評価は困難であり、心臓限局性サルコイドーシスの確定診断に苦慮する症例も少なくない。今後、病理学的診断を重要視しつつも、臨床的な観点から早期診断・治療介入を行うために、次の2つの観点から心臓サルコイドーシスの診断のアプローチを考えていく必要がある。

1) 心内膜心筋生検による組織学的診断の精度を向上させるためのアプローチ

心臓MRIやPET/CT検査、電気生理学的マッピング³¹⁵などの画像診断モダリティと、心内膜心筋生検とを併用したハイブリッド診断法を行うことで、組織採取部位の的確な同定を可能にし、組織学的診断の正診率の向上を図ることが期待される。

2) 心内膜心筋生検による組織学的診断以外の補助的な診断法

病因論とも関係するが、*P. acnes*感染およびそれに伴う遅延型アレルギー反応が心臓サルコイドーシス発症に深く関与しているならば⁴⁰³、活動期に心内膜心筋生検で得られた心臓サルコイドーシスの組織標本の心筋細胞では、その他の左室機能障害を伴う心疾患（拡張型心筋症、炎症性心疾患など）にくらべ、*P. acnes*に対する抗体（免疫染色）の陽性率がより高いはずである。それが証明できれば、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認めず組織学的診断が困難であった場合でも、免疫学的証明が心臓サルコイドーシスの補助的診断・評価につながる可能性が期待される。

1.3

治療介入や効果判定に関して

前述のように、心臓サルコイドーシスは確定診断に組織学的評価が必要となるため、治療介入が遅れてしまうこと

が少なくない。また、現在確立した治療法は、ステロイド療法を中心とする免疫抑制療法と、合併する心不全と不整脈に対する標準的治療であるが、依然として心血管イベントが多いのが現状である。これも前述の病因論に關係するが、細菌感染やそれに伴うアレルギー反応が本疾患の発症に深く関与しているならば、ステロイド療法に加えて一部の抗菌薬の併用効果が期待されるであろう。しかし、その投与時期を含めた治療介入・効果に関する検討はなされておらず、今後の重要な検討課題であろう。またデバイス治療に関し、本ガイドラインを含めて、心機能低下や心室細動・心室頻拍などの致死性不整脈を伴わない、高度房室ブロックのみを有する心臓サルコイドーシス例にも ICD 植込み術が推奨されている^{122, 365}。今後早期診断が可能となった場合、そのような患者が増加することが予想され、本ガイドラインに準じて診断・治療を行った予後に関する前向き研究も必要である。さらなる知見の集積がまたれる。

2. まとめ

サルコイドーシスの病態理解と治療法が急速に進展していることを反映して今回の診療ガイドラインが作成された。診療においては、まず的確に患者の病態を把握することが必要である。臨床症状、身体所見がとくに重要であることは本ガイドラインの各項においても強調されているとおりである。とくに心臓サルコイドーシス是非特異的な心症状から始まることが多く、他臓器のサルコイドーシスの診断

がついていない場合もあるため、心疾患の診療に際してはつねに本症の可能性を念頭に置いて患者の全身診療をすることが求められる。次に重要なことは、個々の病態に応じた最新的確な治療法を用いること、また逐次その効果について適切な判断を加えて柔軟な対応をとることである。

この領域での病態理解、診療技術の進歩は著しく、ガイドラインの内容も大きく書き換えられることになった。病態把握の面では、とくに心臓限局性サルコイドーシスの病態解明が進んだ。希少な疾患であることから十分なエビデンスが重ねられたものではないが、日本心不全学会の全国調査から、わが国においてもかかる病態を呈する患者が少なからず存在することが明らかになった。新しい病態といつてよい。また治療の観点からは、薬物や非薬物による心不全、不整脈治療の進歩に伴って、心臓サルコイドーシスに対する新たな治療指針が示された。今後の臨床研究から、より病態に適した治療法が選ばれ患者に応用されることが期待される。なにより大事なことは心臓サルコイドーシスを早期診断することであり、また単に心疾患の管理だけでなく、患者総体に対する集学的なアプローチを行うことである。チーム医療は本症にあっても診療の重要な鍵である。

最後に、ガイドラインはあくまで標準的な診療情報の提供であり、個々の症例における臨床的診断・治療法の決定・責任は医師、または医師と患者の双方にある。個々の患者の病態を個別に評価して、標準治療の応用を考えることが重要である。読者にはこのことを改めて認識していただき、本ガイドラインを実地診療に活用して、患者に益する診療の向上に資することを期待したい。

VI. Q&A

Q1：サルコイドーシスの頻度について教えてください。

(II章 1. サルコイドーシスの疫学)

A：わが国のサルコイドーシス推定有病率は人口10万人あたり7.5～9.3人です。サルコイドーシスにおける心臓病変の正確な頻度は不明です。臨床的には5%程度といわれていますが、剖検例の検討ではさらに頻度は高くなります。人種差があり、日本人には心臓病変や眼病変が多いと報告されています。

Q2：サルコイドーシスの病因は確定していますか。

(II章 2. サルコイドーシスの病因・病態)

A：確定していません。*P. acnes* 菌説と結核菌説がありますが、前者に関して多くの知見の蓄積があり、より有力です。しかし抗菌療法の有効性は必ずしも明確ではなく、また肉芽腫という特殊な病変の結果、*P. acnes* が増加している可能性も否定されておらず、因果関係が証明されているとはいえません。

Q3：サルコイドーシスに発症要因はありますか。

(II章 2. サルコイドーシスの病因・病態)

A：疫学的に家族集積性があり、弱いながら遺伝性があります。相関に再現性のあるものとしてHLA抗原があり、日本人についてはDRB1*1101, DRB1*1201, DRB1*1401, DRB1*0802, DRB3*0101などが知られています。

Q4：サルコイドーシスの診断はどのようにするのですか。

(II章 3. サルコイドーシスの診断)

A：2015年1月から新たに難病法が施行され、指定難病であるサルコイドーシスの診断基準が改訂されました。組織診断群と臨床診断群があります。組織診断群に関しては、類上皮細胞肉芽腫が証明され、かつ、他の肉芽腫性疾患の除外ができることが必須です。また、臨床診断群に関しては、特徴的な検査所見および全身の臓器病変が十分検討されていることが必要です。

Q5：胸部CTでは肺病変の病期分類はしないのでしょうか。(II章 4. サルコイドーシスの肺病変)

A：現在用いられている病期分類は胸部X線の所見に基づくものですが、ときにHRCTでは胸部X線像上の病期分類と異なる病期を示唆する情報(肺野病変や縦隔リンパ節腫脹など)が得られるため、今後HRCTによる病期分類の樹立も含め比較・検討が必要と考えられます。

Q6：サルコイドーシス肺病変例(II期, III期)で自覚症状がない場合の治療適応はありますか。(II章 5. サルコイドーシスの治療)

A：自覚症状がなければ原則3～6ヵ月間経過を観察します。この間に呼吸機能の悪化や肺の線維化の進行がみられるか予想される場合には、ステロイド治療による介入を考慮します。粒状陰影増加などから線維化しないと考えられる場合には、必ずしもステロイド治療を必要としません。

Q7：どのようにステロイドにメトトレキサートを併用するのでしょうか。(II章 5. サルコイドーシスの治療)

A：ステロイド単剤を順調に漸減中止できそうな場合にはメトトレキサートは必要ないでしょう。プレドニゾロンを1日10～15mg以上でおよそ6ヵ月以上投与することが予想される場合には、その時点で少量メトトレキサートを併用することを考慮します。

Q8：心筋生検で巨細胞を伴わない肉芽腫を認めた場合、心臓サルコイドーシスと診断できますか。(III章 1. 病理)

A：かなり可能性が高いですが、念のため深切りまたは連続切片を作成して確認してください。病的には“心臓サルコイドーシスの疑い”になります。

Q9：心筋生検は何個採取すればいいですか。(III章 1. 病理)

A：陽性の確率が上がるように、可能なかぎり複数個の採取が望まれます。

Q10：心臓サルコイドーシスのおもな症状は何ですか。(III章 2.1 臨床症状)

A：刺激伝導系の障害、心筋障害、ポンプ機能の障害に伴

うものがあり、不整脈、突然死、心不全症状などが重要な病状といえます。

Q11：サルコイドーシスと診断されている症例で、心臓病変の合併を示唆するバイオマーカーはありますか。

(III章 2.2 血液・尿検査 (バイオマーカー))

A：高感度心臓トロポニン T や I、また BNP が心臓病変の合併の診断や治療効果の判定に有用である可能性があります。ただし、これらはサルコイドーシスに特異的なバイオマーカーではないので注意が必要です。

Q12：心臓サルコイドーシスの心電図検査では、どのような点に注意すればよいでしょうか。(III章 2.4 心電図)

A：心臓サルコイドーシスでは多彩な心電図異常や不整脈がみられ、高度房室ブロックや脚ブロックなどの刺激伝導異常や致死性心室性不整脈はとくに重要です。また、他臓器のサルコイドーシスの経過観察中に新たな心電図異常が出現することを見逃さないことが大切で、定期的検査として心電図は必須です。

Q13：心エコー図で観察される心室中隔基部の壁菲薄化を認めれば心臓サルコイドーシスと考えていいでしょうか。また中隔のどの部分で計測するのが一般的でしょうか。(III章 2.5 心エコー図)

A：心室中隔基部の壁菲薄化は、感度は低いものの特異度が高い所見ですので、典型的な壁菲薄化を認めれば心臓サルコイドーシスの可能性を考えなければなりません。しかし心エコー図だけで診断できるものではありませんので、他の検査所見も参考にしつつ確定診断を行ってください。なお壁の計測部位に関して、検出能についての論文では、弁輪から心尖部寄り 10 mm の位置の壁厚が 4 mm 以下であれば感度 12.6%、特異度 100% と報告されています。しかし大動脈弁輪直下から菲薄化が始まっている例も多く認めます。

Q14：慢性腎臓病の患者に Gd 造影剤を用いた検査をすることは可能ですか。(III章 2.6 心臓 MRI)

A：維持透析患者を含む eGFR 30 mL/min/1.73 m² 未満の患者への Gd 造影剤の投与は腎性全身性線維症 (nephrogenic systemic fibrosis) の発症リスクを高めることから原則禁忌とされています。また eGFR 45 mL/min/1.73 m² 未満の場合には、①検査前の補液および検査後の wash-out を図る、②急性期 (手術や検査などの侵襲の直後、感染時や腎機能の増悪時など) を避ける、③ Gd との構造安定性が高い造影剤を使用する、④必要量以上の Gd 造影剤の投

与 (過剰投与) を避ける、などの注意点を守って検査に臨む必要があります。

Q15：従来型 (MRI 検査非対応) の電極の植込み機器を用いている患者が、電池交換のため MRI 対応型に変更となりました。心臓 MRI 検査をしてもかまいませんか。

(III章 2.6 心臓 MRI)

A：2015 年現在は、植込み機器本体および電極がともに MRI 対応型であることが必須条件となります。従来型の植込み機器や電極 (MRI 非対応) を使用している場合には、心臓 MRI 検査を行うことはできません。また MRI 対応の機種および電極を用いている場合の注意点として、① MRI 装置の対応が機種により異なること、②検査実施施設の要件を満たしていること、などがありますので、詳細はメーカー等に問い合わせることをお勧めします。

Q16：¹⁸F-FDG PET 撮像時の注意点を教えてください。

(III章 2.7 核医学検査 a. ¹⁸F-FDG PET)

A：心臓では ¹⁸F-FDG の生理的集積が認められるため、偽陽性所見を排除するために撮像条件に特段の配慮が必要です。現在、①検査前 12 時間以上の絶食とする、②検査前夜の食事は低炭水化物食とする、③検査直前のヘパリン投与によって血中遊離脂肪酸の上昇を図る、などを組み合わせた方法が推奨されています。

Q17：心臓サルコイドーシス以外に心臓で ¹⁸F-FDG PET が陽性となる疾患 (病態) はありますか。(III章 2.7 核医学検査 a. ¹⁸F-FDG PET)

A：虚血性心疾患、肥大型心筋症、心筋炎、(転移性) 腫瘍、心不全などでも異常集積が観察される可能性があり、診断にはこれらの疾患の鑑別が必要です。

Q18：⁶⁷Ga シンチグラフィの有用性を教えてください。

(III章 2.7 核医学検査 b. ⁶⁷Ga citrate シンチグラフィ)

A：⁶⁷Ga シンチグラフィは、心臓サルコイドーシスの診断において感度は低いものの特異度が高いとされています。また、SPECT 像など撮像法の進歩によって診断能が向上しています。

Q19：心筋血流シンチグラフィの有用性は何でしょうか。

(III章 2.7 核医学検査 c. 心筋血流シンチグラフィ)

A：心筋血流シンチグラフィは、心臓サルコイドーシスの診断において特異性は高くありません。しかし冠動脈支配と一致しない欠損像、病変の好発部位である心室中隔や前壁基部の欠損像などが本症を疑うきっかけとなります。ま

た、心筋血流シンチグラフィ単独ではなく⁶⁷Ga シンチグラフィや¹⁸F-FDG PET と組み合わせて使用され、診断率の向上に寄与しています。

Q20：左室造影の意義は何ですか。（III 章 2.8.1 左室造影，冠動脈造影）

A：心臓サルコイドーシスでは、冠動脈の分布では説明できない局所壁運動異常や心室瘤を認めることがあり、本症診断に際して有用です。

Q21：心臓サルコイドーシスの診断に心筋生検は必ず必要でしょうか。（III 章 2.8.2 心筋生検）

A：心臓サルコイドーシスでは、肉芽腫が心筋内に散在性に分布するため、心内膜心筋生検による組織診断率は低いのが現状です。しかし、組織学的確定診断が得られることで治療戦略がより確実になりますので、合併症を起こさないように十分配慮したうえで、心筋生検を行うことが望ましいと考えられます。

Q22：どのような場合に電気生理学的検査が必要ですか。（III 章 2.8.3 電気生理学的検査）

A：左室駆出率が低下している場合、心臓 MRI で遅延造影が陽性の場合、¹⁸F-FDG PET や⁶⁷Ga シンチグラフィが陽性である場合に、心室性不整脈による突然死のリスク評価として行います。持続性心室頻拍や心室細動が誘発された場合は ICD の植込みを行います。また、原因不明の失神がある場合、その原因が刺激伝導系の障害（徐拍）によるものか心室頻拍（頻拍）によるものかを調べるために行います。さらに、房室ブロックなどによる徐脈性不整脈に対してペースメーカ植込みが適応となる例において、上記の左室駆出率の低下、心臓 MRI の陽性所見、炎症の存在が確認された場合に、心室頻拍のリスクを検査するために行います。誘発された場合はペースメーカではなく ICD が必要となるからです。

Q23：HLA のタイピングをすれば、サルコイドーシスの罹患しやすさ、治療反応性などが予測できるのでしょうか。（III 章 2.9 将来展望：遺伝子学的検討）

A：実際には、ハイリスクと考えられている HLA 型を有する患者は全体のごく一部であり、HLA のタイピングをすることでその予測ができるには至っていません。また近年、HLA とはまったく独立した免疫応答に働く因子が関与することも示されています。今後、これらを複合しての遺伝子診断と治療の進歩の実現が期待されます。

Q24：「心臓病変を強く示唆する臨床所見」がある場合、ただちに心臓サルコイドーシスと診断してよいのですか。（III 章 3. 診断の指針）

A：ただちに診断することはできません。あくまでも、III 章 3.1 の「心臓サルコイドーシスの診断指針」を満たすことが診断の条件です。この項目だけが一人歩きしないように十分な注意が必要です。他の臓器でサルコイドーシスの所見がみられない場合には、III 章 3.3 の「心臓病変で初発し心臓サルコイドーシスを疑う場合の診断手順」（図 40）に従って検索を進め、III 章 3.2 の「心臓限局性サルコイドーシス診断の手引き」を用いてその可能性を検討してください。

Q25：心臓サルコイドーシスと診断された場合には、無症状であってもステロイドなどの治療の適応になるのでしょうか。

A：心臓サルコイドーシスと診断された場合には、臨床症状が乏しくてもステロイド治療の適応があると考えられています。しかし、心機能の程度や副作用など、個々の患者の背景を考慮して検討します。

Q26：内服しているステロイドは中止できないのでしょうか。（IV 章 1.1 免疫抑制療法）

A：心臓サルコイドーシスの病勢評価は難しく、適切な指標や画像診断は確立されていません。したがって、臨床所見、検査データ、画像所見などを総合的に判断して病勢を判断するしかありません。ステロイドを減量する段階で再燃や進行がみられることもあり、5～10 mg/日程度の維持量を長期にわたって継続しているのが実際です。

Q27：心臓サルコイドーシスのステロイド内服維持療法中に再燃が認められた場合はどうすればよいですか。（IV 章 1.1 免疫抑制療法）

A：基本的にはプレドニゾロンの初期投与量に増量しますが、副作用等で増量が困難な場合は他の免疫抑制薬の併用を考慮します。

Q28：左室収縮機能が低下を続ける場合、ただちに免疫抑制薬を強化するべきでしょうか。（IV 章 1.2 心不全に対する治療）

A：心臓での炎症が治まっても、他の心不全病態と同様に左室リモデリングは進行し続ける可能性があります。まず、心不全に対する一般的なガイドラインで推奨されている心不全治療を確実に励行します。そのうえで心臓サルコイドーシスの活動性を評価する必要があります。免疫抑

制薬を調整するべきかどうかはその結果しだいです。

Q29：心臓サルコイドーシスの頻脈性不整脈に対して、どのような抗不整脈薬が用いられますか。(IV章 1.3 不整脈に対する治療)

A： β 遮断薬やアミオダロンが候補にあげられます。ただし、本症に合併する不整脈の管理は予後にきわめて密接に結びつくため大変重要です。薬物治療は、ペースメーカーや植込み型除細動器などの非薬物治療の適応をまず考慮したうえで検討することが大切です。

Q30：高度房室ブロック症例に対するステロイド治療とペースメーカー適応の優劣と治療の順番について教えてください。(IV章 2.1 恒久ペースメーカー)

A：ステロイド治療により房室伝導の回復はある程度期待できますが、房室ブロックの改善をステロイド開始前に予測することはできないこと、サルコイドーシスは進行性の疾患であるため再発が起こりうることを考慮すると、恒久ペースメーカー治療が望ましいと考えられます。また、ステロイド内服下のデバイス治療では感染リスクの上昇が懸念されることを考慮すると、原則としてペースメーカーなどのデバイス植込み後にステロイド治療を開始することが望ましいと考えられます。

Q31：左室駆出率 50% 以上の非持続性心室頻拍例への対応はどのようにすればいいですか。(IV章 2.2 植込み型除細動器 (ICD))

A：心機能が保たれている患者では、非持続性心室頻拍があることだけですぐに ICD の適応とはなりません。ただし、病態の進行、疾患の活動性の上昇などに伴い致死性不整脈のリスクが増加する可能性は十分にあります。とくにステロイド治療を必要とする患者では綿密なフォローアップを行い、心機能の評価に加えて、症例によっては電気生理学的検査などにより不整脈基質を評価することが必要です。

Q32：心臓サルコイドーシスにおけるカテーテルアブレーションの適応は何ですか。(IV章 2.4 カテーテルアブレーション)

A：心室頻拍の発作がステロイド、抗不整脈薬によってもコントロールできない場合、薬剤を服用できない場合、あるいは発作が頻回に生じるストーム状態はカテーテルアブレーションの適応となります。

Q33：心臓サルコイドーシスの患者に心臓移植はできますか。(IV章 3.2 人工心臓、心臓移植)

A：心臓サルコイドーシスの末期心不全では心臓移植および補助人工心臓も考慮されますが、全身性炎症性疾患である病態の性質上、その適応については十分に検討、評価される必要があります。

付表 心臓サルコイドーシスの診療ガイドライン：班構成員の利益相反（COI）に関する開示

著者	雇用または指導的地位 (民間企業)	株主	特許権 使用料	謝金	原稿料	研究資金提供	奨学(奨励) 寄附金/ 寄附講座	その他の報酬	配偶者・一親等内の親族、または収入・財産を共有する者についての申告
班員： 吾妻 安良太				日本ベーリンガーインゲル ハイム					
班員： 安斉 俊久				大塚製薬 帝人ファーマ		ブリストル・ マイヤーズ スクイブ			
班員： 石坂 信和						三和化学研究 所			
班員： 磯部 光章				第一三共 田辺三菱製薬 大塚製薬			第一三共 田辺三菱製薬 大塚製薬 小野薬品工業 帝人ファーマ		
班員： 猪又 孝元				第一三共 大塚製薬 トーアエイヨー 日本メドトロニック	小野薬品 工業				
班員： 北風 政史				武田薬品工業 第一三共 田辺三菱製薬		武田薬品工業			
班員： 草野 研吾						日本メドトロ ニック			
班員： 坂田 泰史				大塚製薬 小野薬品工業 第一三共 田辺三菱製薬 日本ベーリンガーインゲル ハイム		一般社団法人 日本循環器学 会 公益信託金沢 記念心臓病研 究振興基金	三和化学研究所 医療法人河内友誼会 社会医療法人中央会尼崎中央 病院 エドワーズライフサイエンス 富士フィルム RI ファーマ アボットバスキュラー ジャ パン 日本メドトロニック 大塚製薬 バイオトロニックジャパン ポストン・サイエンティフィッ ク ジャパン 社会医療法人蒼生会蒼生病院 日本新薬 日本ベーリンガーインゲルハ イム 大日本住友製薬		
班員： 筒井 裕之				MSD 大塚製薬 小野薬品工業 第一三共 武田薬品工業 田辺三菱製薬 帝人ファーマ 日本ベーリンガーインゲル ハイム バイエル薬品 ファイザー ブリストル・マイヤーズ スクイブ	医学書院 メディカル レビュー社		ノバルティスファーマ 第一三共 アステラス製薬 武田薬品工業		
班員： 中谷 敏				エドワーズライフサイエン ス					

著者	雇用または指導的地位 (民間企業)	株主	特許権 使用料	謝金	原稿料	研究資金提供	奨学(奨励)寄附金/ 寄附講座	その他の報酬	配偶者・一親等内の親族、または収入・財産を共有する者についての申告
協力員: 井手 友美									医療法人ひがしだクリニック
協力員: 岡村 英夫							一般社団法人日本不整脈心電学会 日本メドトロニック		
協力員: 合屋 雅彦				日本メドトロニック					
協力員: 副島 京子				セント・ジュード・メディカル 日本メドトロニック 日本ベーリンガーインゲルハイム			第一三共 日本ベーリンガーインゲルハイム		
協力員: 野田 崇				日本メドトロニック		日本メドトロニック			

法人表記は省略。上記以外の班員・協力員については特になし。

班長：寺崎 文生 なし
 班員：石田 良雄 なし
 班員：植田 初江 なし
 班員：江石 義信 なし
 班員：四十坊 典晴 なし
 班員：土田 哲人 なし
 班員：中島 崇智 なし
 班員：堀井 泰浩 なし
 班員：矢崎 善一 なし
 班員：山口 悦郎 なし
 班員：山口 哲生 なし
 協力員：加藤 靖周 なし
 協力員：榊原 守 なし
 協力員：永井 利幸 なし
 協力員：中村 浩士 なし
 協力員：長谷川 拓也 なし
 協力員：森田 英晃 なし

文献

1. 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: 537–540. PMID: [9723651](#)
2. Otsuka K, Terasaki F, Eishi Y, et al. Cardiac sarcoidosis underlies idiopathic dilated cardiomyopathy: importance of mediastinal lymphadenopathy in differential diagnosis. *Circ J* 2007; 71: 1937–1941. PMID: [18037750](#)
3. 寺崎文生, 北浦泰. 拡張型心筋症を呈する心臓サルコイドーシス—左室縮小形成術 (パチスタ手術) 症例を中心に—. 日サ会誌 2004; 24: 21–30.
4. Okura Y, Dec GW, Hare JM, et al. A clinical and histopathologic comparison of cardiac sarcoidosis and idiopathic giant cell myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 322–329. PMID: [12535829](#)
5. 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—作成の過程について. 厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班平成4年度研究報告集 1993; 23–24.
6. 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会, 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業びまん性肺疾患調査研究班, 他. サルコイドーシス診断基準改訂委員会. サルコイドーシスの診断基準と診断の手引き—2006. 日サ会誌 2007; 27: 89–102.
7. 日本循環器学会. 急性および慢性心筋炎の診断・治療に関するガイドライン (2009年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_izumi_h.pdf
8. JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of myocarditis (JCS 2009): digest version. *Circ J* 2011; 75: 734–743.
9. 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会, 日本呼吸器学会, 日本心臓病学会, 他. サルコイドーシス治療ガイドライン策定委員会. サルコイドーシス治療に関する見解—2003. 日サ会誌 2003; 23: 105–114.
10. American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS), the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG). Statement on sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 736–755. PMID: [10430755](#)
11. Milman N, Selroos O. Pulmonary sarcoidosis in the Nordic countries 1950–1982. Epidemiology and clinical picture. *Sarcoidosis* 1990; 7: 50–57. PMID: [2345819](#)
12. Iwai K, Sekiguti M, Hosoda Y, et al. Racial difference in cardiac sarcoidosis incidence observed at autopsy. *Sarcoidosis* 1994; 11: 26–31. PMID: [8036339](#)
13. Sawahata M, Sugiyama Y, Nakamura Y, et al. Age-related and historical changes in the clinical characteristics of sarcoidosis in Japan. *Respir Med* 2015; 109: 272–278. PMID: [25613109](#)
14. Henke CE, Henke G, Elveback LR, et al. The epidemiology of sarcoidosis in Rochester, Minnesota: a population-based study of incidence and survival. *Am J Epidemiol* 1986; 123: 840–845. PMID: [3962966](#)
15. Rybicki BA, Major M, Popovich J Jr, et al. Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 234–241. PMID: [9012596](#)
16. 森本泰介, 吾妻安良太, 阿部信二, 他. 2004年サルコイドーシス疫学調査. 日サ会誌 2007; 27: 103–108.
17. Iwai K, Tachibana T, Takemura T, et al. Pathological studies on sarcoidosis autopsy. I. Epidemiological features of 320 cases in Japan. *Acta Pathol Jpn* 1993; 43: 372–376. PMID: [8372682](#)
18. Matsui Y, Iwai K, Tachibana T, et al. Clinicopathological study of fatal myocardial sarcoidosis. *Ann N Y Acad Sci* 1976; 278: 455–469. PMID: [1067031](#)
19. Iwai K, Takemura T, Kitaichi M, et al. Pathological studies on sarcoidosis autopsy. II. Early change, mode of progression and death pattern. *Acta Pathol Jpn* 1993; 43: 377–385. PMID: [8372683](#)
20. Silverman KJ, Hutchins GM, Bulkley BH. Cardiac sarcoid: a clinicopathologic study of 84 unselected patients with systemic sarcoidosis. *Circulation* 1978; 58: 1204–1211. PMID: [709777](#)
21. Yazaki Y, Isobe M, Hiroe M, et al. Central Japan Heart Study Group. Prognostic determinants of long-term survival in Japanese patients with cardiac sarcoidosis treated with prednisone. *Am J Cardiol* 2001; 88: 1006–1010. PMID: [11703997](#)
22. Homma JY, Abe C, Chosa H, et al. Bacteriological investigation on biopsy specimens from patients with sarcoidosis. *Jpn J Exp Med* 1978; 48: 251–255. PMID: [713130](#)
23. Eishi Y, Suga M, Ishige I, et al. Quantitative analysis of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese and European patients with sarcoidosis. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 198–204. PMID: [11773116](#)
24. Minami J, Eishi Y, Ishige Y, et al. Pulmonary granulomas caused experimentally in mice by a recombinant trigger-factor protein of *Propionibacterium acnes*. *J Med Dent Sci* 2003; 50: 265–274. PMID: [15074354](#)
25. Negi M, Takemura T, Guzman J, et al. Localization of *Propionibacterium acnes* in granulomas supports a possible etiologic link between sarcoidosis and the bacterium. *Mod Pathol* 2012; 25: 1284–1297. PMID: [22596102](#)
26. Harada K, Tsuneyama K, Sudo Y, et al. Molecular identification of bacterial 16S ribosomal RNA gene in liver tissue of primary biliary cirrhosis: Is *Propionibacterium acnes* involved in granuloma formation? *Hepatology* 2001; 33: 530–536. PMID: [11230731](#)
27. 平賀洋明, 橋本勉, 齊藤宣照, 他. サルコイドーシスに対する抗生物質 (L-Keflex) の二重盲検比較検討. 日サ会誌 1987; 7: 103–105.
28. Mangiapan G, Hance AJ. Mycobacteria and sarcoidosis: an overview and summary of recent molecular biological data. *Sarcoidosis* 1995; 12: 20–37. PMID: [7617973](#)
29. Song Z, Marzilli L, Greenlee BM, et al. Mycobacterial catalase-peroxidase is a tissue antigen and target of the adaptive immune response in systemic sarcoidosis. *J Exp Med* 2005; 201: 755–767. PMID: [15753209](#)
30. Inui N, Suda T, Chida K. Use of the QuantiFERON-TB Gold test in Japanese patients with sarcoidosis. *Respir Med* 2008; 102: 313–315. PMID: [17980570](#)
31. Chen ES, Moller DR. Etiologies of Sarcoidosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015; 49: 6–18. PMID: [25771769](#)
32. 片岡幹男, 中田安成, 平松順一, 他. サルコイドーシスの家族発生—本邦家族発症例の文献的考察と遺伝的素因の検討—. 日サ会誌 2000; 20: 21–26.
33. Morimoto T, Azuma A, Abe S, et al. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur Respir J* 2008; 31: 372–379. PMID: [17959635](#)
34. Rybicki BA, Iannuzzi MC, Frederick MM, et al. ACCESS Research Group. Familial aggregation of sarcoidosis. A case-control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS). *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2085–2091. PMID: [11739139](#)
35. Kunikane H, Abe S, Tsuneta Y, et al. Role of HLA-DR antigens in Japanese patients with sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 688–691. PMID: [3826893](#)
36. Foley PJ, McGrath DS, Puscinska E, et al. Human leukocyte antigen-DRB1 position 11 residues are a common protective marker for sarcoidosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 25: 272–277. PMID: [11588003](#)
37. Spagnolo P, Sato H, Grutters JC, et al. Analysis of *BTNL2* genetic polymorphisms in British and Dutch patients with sarcoidosis. *Tissue Antigens* 2007; 70: 219–227. PMID: [17661910](#)
38. Ishihara M, Ohno S, Ishida T, et al. Molecular genetic studies of HLA class II alleles in sarcoidosis. *Tissue Antigens* 1994; 43: 238–241. PMID: [8085259](#)
39. Berlin M, Fogdell-Hahn A, Olerup O, et al. HLA-DR predicts the prognosis in Scandinavian patients with pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1601–1605. PMID: [9372682](#)
40. Hizawa N, Yamaguchi E, Furuya K, et al. The role of the C-C chemokine receptor 2 gene polymorphism V64I (CCR2-64I) in sarcoidosis in a Japanese population. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 2021–2023. PMID: [10351956](#)
41. Tanabe T, Ishige I, Suzuki Y, et al. Sarcoidosis and NOD1 variation with impaired recognition of intracellular *Propionibacterium acnes*. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1762: 794–801. PMID: [16935475](#)
42. Valentonyte R, Hampe J, Huse K, et al. Sarcoidosis is associated with a truncating splice site mutation in *BTNL2*. *Nat Genet* 2005; 37: 357–364. PMID: [15735647](#)
43. Nguyen T, Liu XK, Zhang Y, et al. *BTNL2*, a butyrophilin-like molecule that functions to inhibit T cell activation. *J Immunol* 2006; 176: 7354–7360. PMID: [16751379](#)
44. Rybicki BA, Maliarik MJ, Poisson LM, et al. Sarcoidosis and granuloma genes: a family-based study in African-Americans. *Eur Respir J* 2004; 24: 251–257. PMID: [15332393](#)
45. Hofmann S, Franke A, Fischer A, et al. Genome-wide association study identifies *ANX11* as a new susceptibility locus for sarcoidosis. *Nat Genet* 2008; 40: 1103–1106. PMID: [19165924](#)
46. Hofmann S, Fischer A, Till A, et al. GenPhenReSa Consortium. A genome-wide association study reveals evidence of associa-

- tion with sarcoidosis at 6p12.1. *Eur Respir J* 2011; 38: 1127–1135. PMID: [21540310](#)
47. Fischer A, Schmid B, Ellinghaus D, et al. A novel sarcoidosis risk locus for Europeans on chromosome 11q13.1. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 877–885. PMID: [22837380](#)
 48. Hofmann S, Fischer A, Nothnagel M, et al. Genome-wide association analysis reveals 12q13.3–q14.1 as new risk locus for sarcoidosis. *Eur Respir J* 2013; 41: 888–900. PMID: [22936702](#)
 49. Levin AM, Iannuzzi MC, Montgomery CG, et al. Admixture fine-mapping in African Americans implicates *XAF1* as a possible sarcoidosis risk gene. *PLoS One* 2014; 9: e92646. PMID: [24663488](#)
 50. Kodama N, Yamaguchi E, Hizawa N, et al. Expression of RANTES by bronchoalveolar lavage cells in nonsmoking patients with interstitial lung diseases. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998; 18: 526–531. PMID: [9533940](#)
 51. Gant VA, Shakoor Z, Barbosa IL, et al. Normal and sarcoid alveolar macrophages differ in their ability to present antigen and to cluster with autologous lymphocytes. *Clin Exp Immunol* 1991; 86: 494–499. PMID: [1747957](#)
 52. Melis M, Gjomarkaj M, Pace E, et al. Increased expression of leukocyte function-associated antigen-1 (LFA-1) and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) by alveolar macrophages of patients with pulmonary sarcoidosis. *Chest* 1991; 100: 910–916. PMID: [1680610](#)
 53. Nicod LP, Isler P. Alveolar macrophages in sarcoidosis coexpress high levels of CD86 (B7.2), CD40, and CD30L. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 17: 91–96. PMID: [9224214](#)
 54. Yamaguchi E, Okazaki N, Tsuneta Y, et al. Interleukins in pulmonary sarcoidosis. Dissociative correlations of lung interleukins 1 and 2 with the intensity of alveolitis. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 645–651. PMID: [3264477](#)
 55. Yamaguchi E, Itoh A, Furuya K, et al. Release of tumor necrosis factor-alpha from human alveolar macrophages is decreased in smokers. *Chest* 1993; 103: 479–483. PMID: [8432140](#)
 56. Itoh A, Yamaguchi E, Kuzumaki N, et al. Expression of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor mRNA by inflammatory cells in the sarcoid lung. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990; 3: 245–249. PMID: [2202340](#)
 57. Robinson BW, McLemore TL, Crystal RG. Gamma interferon is spontaneously released by alveolar macrophages and lung T lymphocytes in patients with pulmonary sarcoidosis. *J Clin Invest* 1985; 75: 1488–1495. PMID: [3923038](#)
 58. Hancock WW, Kobzik L, Colby AJ, et al. Detection of lymphokines and lymphokine receptors in pulmonary sarcoidosis. Immunohistologic evidence that inflammatory macrophages express IL-2 receptors. *Am J Pathol* 1986; 123: 1–8. PMID: [3083688](#)
 59. Minshall EM, Tscicopoulos A, Yasruel Z, et al. Cytokine mRNA gene expression in active and nonactive pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J* 1997; 10: 2034–2039. PMID: [9311498](#)
 60. Shigehara K, Shijubo N, Ohmichi M, et al. Increased circulating interleukin-12 (IL-12) p40 in pulmonary sarcoidosis. *Clin Exp Immunol* 2003; 132: 152–157. PMID: [12653850](#)
 61. Moller DR, Forman JD, Liu MC, et al. Enhanced expression of IL-12 associated with Th1 cytokine profiles in active pulmonary sarcoidosis. *J Immunol* 1996; 156: 4952–4960. PMID: [8648147](#)
 62. Tanaka H, Miyazaki N, Oashi K, et al. IL-18 might reflect disease activity in mild and moderate asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 331–336. PMID: [11174201](#)
 63. Prokop S, Heppner FL, Goebel HH, et al. M2 polarized macrophages and giant cells contribute to myofibrosis in neuromuscular sarcoidosis. *Am J Pathol* 2011; 178: 1279–1286. PMID: [21356378](#)
 64. Helming L, Tomasello E, Kyriakides TR, et al. Essential role of DAP12 signaling in macrophage programming into a fusion-competent state. *Sci Signal* 2008; 1: ra11. PMID: [18957693](#)
 65. Kao WJ, McNally AK, Hiltner A, et al. Role for interleukin-4 in foreign-body giant cell formation on a poly(etherurethane urea) in vivo. *J Biomed Mater Res* 1995; 29: 1267–1275. PMID: [8557729](#)
 66. Homma S, Nagaoka I, Abe H, et al. Localization of platelet-derived growth factor and insulin-like growth factor I in the fibrotic lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 2084–2089. PMID: [8520779](#)
 67. Ishioka S, Saito T, Hiyama K, et al. Increased expression of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, platelet-derived growth factor-B and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor mRNA in cells of bronchoalveolar lavage fluids from patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1996; 13: 139–145. PMID: [8893383](#)
 68. Allen JT, Knight RA, Bloor CA, et al. Enhanced insulin-like growth factor binding protein-related protein 2 (Connective tissue growth factor) expression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 21: 693–700. PMID: [10572066](#)
 69. Grunewald J, Olerup O, Persson U, et al. T-cell receptor variable region gene usage by CD4+ and CD8+ T cells in bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood of sarcoidosis patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 4965–4969. PMID: [7910965](#)
 70. Lecossier D, Valeyre D, Loiseau A, et al. Antigen-induced proliferative response of lavage and blood T lymphocytes. Comparison of cells from normal subjects and patients with sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 861–868. PMID: [1928963](#)
 71. Agostini C, Cassatella M, Zambello R, et al. Involvement of the IP-10 chemokine in sarcoid granulomatous reactions. *J Immunol* 1998; 161: 6413–6420. PMID: [9834133](#)
 72. Ten Berge B, Paats MS, Bergen IM, et al. Increased IL-17A expression in granulomas and in circulating memory T cells in sarcoidosis. *Rheumatology* (Oxford) 2012; 51: 37–46. PMID: [22075064](#)
 73. Furusawa H, Suzuki Y, Miyazaki Y, et al. Th1 and Th17 immune responses to viable *Propionibacterium acnes* in patients with sarcoidosis. *Respir Investig* 2012; 50: 104–109. PMID: [23021769](#)
 74. Miyara M, Amoura Z, Parizot C, et al. The immune paradox of sarcoidosis and regulatory T cells. *J Exp Med* 2006; 203: 359–370. PMID: [16432251](#)
 75. Saussine A, Tazi A, Feuillet S, et al. Active chronic sarcoidosis is characterized by increased transitional blood B cells, increased IL-10-producing regulatory B cells and high BAFF levels. *PLoS One* 2012; 7: e43588. PMID: [22927996](#)
 76. Abe C, Iwai K, Mikami R, et al. Frequent isolation of *Propionibacterium acnes* from sarcoidosis lymph nodes. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A* 1984; 256: 541–547. PMID: [6377763](#)
 77. 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: 120–123. PMID: [10408488](#)
 78. Yamada T, Eishi Y, Ikeda S, et al. *In situ* localization of *Propionibacterium acnes* DNA in lymph nodes from sarcoidosis patients by signal amplification with catalysed reporter deposition. *J Pathol* 2002; 198: 541–547. PMID: [12434425](#)
 79. Eishi Y. Etiologic aspect of sarcoidosis as an allergic endogenous infection caused by *Propionibacterium acnes*. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 935289. PMID: [23844371](#)
 80. 厚生省びまん性肺疾患調査研究班. サルコイドーシス、難病の診断と治療指針 (厚生省保険医療局疾病対策課監修). 1997; 62–65.
 81. 厚生労働省びまん性肺疾患調査研究班. サルコイドーシス、難病指定医テキスト (厚生労働省健康局疾病対策課監修). 2015.
 82. 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会. サルコイドーシスの診断基準と診断の手引き - 2015. <http://www.jssog.com/www/top/shindan/shindan2-1new.html>
 83. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al. Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS) research group. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1885–1889. PMID: [11734441](#)
 84. Baughman RP. Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2004; 25: 521–530, vi. PMID: [15331189](#)
 85. King TE Jr. Clinical manifestations and diagnosis of pulmonary sarcoidosis. UpToDate 2016. <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-pulmonary-sarcoidosis>
 86. 藤本公則. サルコイドーシスの胸部画像診断. 日サ会誌 2013; 33: 31–34.
 87. Hours S, Nunes H, Kambouchner M, et al. Pulmonary cavity sarcoidosis: clinico-radiologic characteristics and natural history of a rare form of sarcoidosis. *Medicine* (Baltimore) 2008; 87: 142–151. PMID: [18520323](#)
 88. Koyama T, Ueda H, Togashi K, et al. Radiologic manifestations of sarcoidosis in various organs. *Radiographics* 2004; 24: 87–104. PMID: [14730039](#)
 89. Malaisamy S, Dalal B, Bimenyuy C, et al. The clinical and radiologic features of nodular pulmonary sarcoidosis. *Lung* 2009; 187: 9–15. PMID: [18843518](#)
 90. Sileo C, Epaud R, Mahloul M, et al. Sarcoidosis in children: HRCT findings and correlation with pulmonary function tests. *Pediatr Pulmonol* 2014; 49: 1223–1233. PMID: [24339447](#)
 91. Paramothayan NS, Lasserson TJ, Jones PW. Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD001114. PMID: [15846612](#)
 92. Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF, et al. British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment. *Thorax* 1996; 51: 238–247. PMID: [8779124](#)
 93. Pietinalho A, Tukiainen P, Haahtela T, et al. Finnish Pulmonary Sarcoidosis Study Group. Early treatment of stage II sarcoidosis improves 5-year pulmonary function. *Chest* 2002; 121: 24–31. PMID:

- 11796428
94. Miller A. Of time and experience: sarcoidosis revisited. *Chest* 2002; 121: 3-5. PMID: [11796421](#)
95. Izumi T. Are corticosteroids harmful to sarcoidosis- A conclusion drawn from a retrospective study on the chest radiographic prognosis of 185 asymptomatic patients with pulmonary sarcoidosis followed up for more than 10 years. *Sarcoidosis* 1994; 11(Suppl 1): 119-122.
96. Gottlieb JE, Israel HL, Steiner RM, et al. Outcome in sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy. *Chest* 1997; 111: 623-631. PMID: [9118698](#)
97. Rizzato G, Montemurro L, Colombo P. The late follow-up of chronic sarcoid patients previously treated with corticosteroids. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1998; 15: 52-58. PMID: [9572002](#)
98. Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A concise review of pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 573-581. PMID: [21037016](#)
99. Johns CJ, Michele TM. The clinical management of sarcoidosis. A 50-year experience at the Johns Hopkins Hospital. *Medicine* (Baltimore) 1999; 78: 65-111. PMID: [10195091](#)
100. Judson MA. The treatment of pulmonary sarcoidosis. *Respir Med* 2012; 106: 1351-1361. PMID: [22495110](#)
101. 四十坊典晴, 伊藤峰幸, 市村志保, 他. 気管支血管束病変, 空洞を伴い, ステロイド少量治療で改善した肺サルコイドーシスの1例. *日サ会誌* 2013; 33: 123-126.
102. Kato Y, Morimoto S, Uemura A, et al. Efficacy of corticosteroids in sarcoidosis presenting with atrioventricular block. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003; 20: 133-137. PMID: [12870723](#)
103. Cremers JP, Drent M, Bast A, et al. Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide. *Curr Opin Pulm Med* 2013; 19: 545-561. PMID: [23880702](#)
104. Vorselelaars AD, Wuyts WA, Vorselelaars VM, et al. Methotrexate vs azathioprine in second-line therapy of sarcoidosis. *Chest* 2013; 144: 805-812. PMID: [23538719](#)
105. Nagai S, Yokomatsu T, Tanizawa K, et al. Treatment with methotrexate and low-dose corticosteroids in sarcoidosis patients with cardiac lesions. *Intern Med* 2014; 53: 427-433. PMID: [24583430](#)
106. Isshiki T, Yamaguchi T, Yamada Y, et al. Usefulness of low-dose methotrexate monotherapy for treating sarcoidosis. *Intern Med* 2013; 52: 2727-2732. PMID: [24334575](#)
107. Bachelez H, Senet P, Cadranel J, et al. The use of tetracyclines for the treatment of sarcoidosis. *Arch Dermatol* 2001; 137: 69-73. PMID: [11176663](#)
108. 山口哲生, 山口陽子, 鈴木未佳, 他. ドキシサイクリンによるサルコイドーシスの治療. *日サ会誌* 2014; 34: 31-33.
109. Michielsen HJ, Drent M, Peros-Golubicic T, et al. Fatigue is associated with quality of life in sarcoidosis patients. *Chest* 2006; 130: 989-994. PMID: [17035429](#)
110. Hoitsma E, De Vries J, van Santen-Hoeufft M, et al. Impact of pain in a Dutch sarcoidosis patient population. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003; 20: 33-39. PMID: [12737278](#)
111. 村井政史, 山口哲生, 三瀨忠道, 他. 漢方治療が奏効した全身症状を伴うサルコイドーシスの1例. *日呼吸誌* 2012; 1: 9-13.
112. Saito H, Yamaguchi T, Adachi Y, et al. Neurological symptoms of Sarcoidosis-induced small fiber neuropathy effectively relieved with high-dose steroid pulse therapy. *Intern Med* 2015; 54: 1281-1286. PMID: [25986271](#)
113. 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: 382-386. PMID: [9327691](#)
114. Uemura A, Morimoto S, Hiramitsu S, et al. Histologic diagnostic rate of cardiac sarcoidosis: evaluation of endomyocardial biopsies. *Am Heart J* 1999; 138: 299-302. PMID: [10426842](#)
115. From AM, Maleszewski JJ, Rihal CS. Current status of endomyocardial biopsy. *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 1095-1102. PMID: [22033254](#)
116. Valantine H, McKenna WJ, Nihoyannopoulos P, et al. Sarcoidosis: a pattern of clinical and morphological presentation. *Br Heart J* 1987; 57: 256-263. PMID: [3566984](#)
117. Roberts WC, McAllister HA Jr, Ferrans VJ. Sarcoidosis of the heart. A clinicopathologic study of 35 necropsy patients (group I) and review of 78 previously described necropsy patients (group II). *Am J Med* 1977; 63: 86-108. PMID: [327806](#)
118. Seward JB, Casaclang-Verzosa G. Infiltrative cardiovascular diseases: cardiomyopathies that look alike. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1769-1779. PMID: [20413025](#)
119. Lagana SM, Parwani AV, Nichols LC. Cardiac sarcoidosis: a pathology-focused review. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 1039-1046. PMID: [20586635](#)
120. Blauwet LA, Cooper LT. Idiopathic giant cell myocarditis and cardiac sarcoidosis. *Heart Fail Rev* 2013; 18: 733-746. PMID: [23111533](#)
121. 安藤正幸, 折津愈, 北市正則, 他. ATS/ERS/WASOGによるサルコイドーシスに関するステートメント. 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会編, 安藤正幸・四元秀毅, 監修. サルコイドーシスとその他の肉芽腫性疾患. 克誠堂出版 2006: 295-329.
122. 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: 1305-1323. PMID: [24819193](#)
123. Mehta D, Lubitz SA, Frankel Z, et al. Cardiac involvement in patients with sarcoidosis: diagnostic and prognostic value of outpatient testing. *Chest* 2008; 133: 1426-1435. PMID: [18339784](#)
124. 加藤靖周, 森本紳一郎. 心臓サルコイドーシスの臨床像に関する検討～データシートを用いた多施設共同研究: 中間報告. *日サ会誌* 2010; 30: 73-76.
125. 四十坊典晴, 市村志保, 伊藤峰幸, 他. 類上皮細胞肉芽腫を証明したサルコイドーシス 516 例における各種検査所見の解析. *日サ会誌* 2007; 27: 29-35.
126. 清武良子, 沖波聡, 相馬実穂, 他. サルコイドーシスの診断—新診断基準の検討. *日眼会誌* 2010; 114: 678-682.
127. Handa T, Nagai S, Ueda S, et al. Significance of plasma NT-proBNP levels as a biomarker in the assessment of cardiac involvement and pulmonary hypertension in patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2010; 27: 27-35. PMID: [21086902](#)
128. Yasutake H, Seino Y, Kashiwagi M, et al. Detection of cardiac sarcoidosis using cardiac markers and myocardial integrated backscatter. *Int J Cardiol* 2005; 102: 259-268. PMID: [15982494](#)
129. Baba Y, Kubo T, Kitaoka H, et al. Usefulness of high-sensitive cardiac troponin T for evaluating the activity of cardiac sarcoidosis. *Int Heart J* 2012; 53: 287-292. PMID: [23038089](#)
130. Tanada Y, Sato Y, Sawa T, et al. Serial measurement of high-sensitivity cardiac troponin I and N-terminal proB-type natriuretic peptide in a patient presenting with cardiac sarcoidosis. *Intern Med* 2012; 51: 3379-3381. PMID: [23257523](#)
131. Kandolin R, Lehtonen J, Airaksinen J, et al. Usefulness of cardiac troponins as markers of early treatment response in Cardiac Sarcoidosis. *Am J Cardiol* 2015; 116: 960-964. PMID: [26209113](#)
132. Kobayashi S, Myoren T, Oda S, et al. Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine as a novel biomarker of inflammatory activity in patients with cardiac sarcoidosis. *Int J Cardiol* 2015; 190: 319-328. PMID: [25935620](#)
133. Semenzato G, Cipriani A, Trentin L, et al. High serum levels of soluble interleukin-2 receptors in sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1987; 4: 25-27. PMID: [3108983](#)
134. Grutters JC, Fellrath JM, Mulder L, et al. Serum soluble interleukin-2 receptor measurement in patients with sarcoidosis: a clinical evaluation. *Chest* 2003; 124: 186-195. PMID: [12853522](#)
135. Rothkrantz-Kos S, van Dieijen-Visser MP, Mulder PG, et al. Potential usefulness of inflammatory markers to monitor respiratory functional impairment in sarcoidosis. *Clin Chem* 2003; 49: 1510-1517. PMID: [12928233](#)
136. 吉田幸彦, 森本紳一郎, 平光伸也, 他. 高度房室ブロック症例における心サルコイドーシスの頻度について. *心臓* 1995; 10: 874-879.
137. Terasaki F, Ukimura A, Tsukada B, et al. Enhanced expression of type 1 helper T-cell cytokines in the myocardium of active cardiac sarcoidosis. *Circ J* 2008; 72: 1303-1307. PMID: [18654018](#)
138. Terasaki F, Fujita M, Shimomura H, et al. Enhanced expression of myeloid-related protein complex (MRP8/14) in macrophages and multinucleated giant cells in granulomas of patients with active cardiac sarcoidosis. *Circ J* 2007; 71: 1545-1550. PMID: [17895549](#)
139. Padilla ML. Cardiac sarcoidosis. In: Baughman RP, editor. Sarcoidosis (Lung Biology in Health and Disease vol.210). Taylor & Francis 2006.
140. 土田哲人. 心臓サルコイドーシスの臨床像. *呼吸と循環* 2006; 54: 925-931.
141. Sekhri V, Sanal S, Delorenzo LJ, et al. Cardiac sarcoidosis: a comprehensive review. *Arch Med Sci* 2011; 7: 546-554. PMID: [22291785](#)
142. 折津愈. 診断基準と診断の進め方. 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会編, 安藤正幸・四元秀毅, 監修. サルコイドーシスとその他の肉芽腫性疾患. 克誠堂出版 2006: 136-143.
143. Tsuchida A, Nanba M, Endo T, et al. Incidence of cardiac complications in sarcoidosis patients with no abnormalities on electrocardiograms. *Circ J* 2004; 68(Suppl 1): 626.
144. Yazaki Y, Sekiguchi M, Nunoda S, et al. Recent clinical profile of cardiac sarcoidosis cases in Japan. *Sarcoidosis* 1992; 9(Suppl): 399-400.
145. 植村晃久, 森本紳一郎. 心臓. 日本サルコイドーシス/肉芽腫性

- 疾患学会編. 安藤正幸・四元秀毅, 監修. サルコイドーシスとその他の肉芽腫性疾患. 克誠堂出版 2006: 72-76.
146. 加藤靖周, 森本紳一郎. 心臓サルコイドーシスにおける房室伝導障害. 日サ会誌 2011; 31: 66-72.
 147. 森本紳一郎, 加藤靖周, 北風政史, 他. 心臓サルコイドーシス 134 例の臨床像について: 多施設共同研究. *J Cardiol* 2014; (Suppl): O-209.
 148. Kandolin R, Lehtonen J, Graner M, et al. Diagnosing isolated cardiac sarcoidosis. *J Intern Med* 2011; 270: 461-468. PMID: [21535250](#)
 149. 土田哲人, 西里仁男, 縣潤, 他. 完全房室ブロックを呈する心臓サルコイドーシス患者の臨床的特徴: 左室収縮能, サルコイドーシスの活動性, および予後との関係. *J Cardiol* 2005; 46(Suppl 1): 344.
 150. 土田哲人, 長谷川徹, 坂本淳, 他. ベースメーカー植込み数年後に完全房室ブロックの自然改善を認めた心臓サルコイドーシスの 2 症例. 日サ会誌 2010; 30: 15-20.
 151. 岩上直嗣, 松山高明, 大郷恵子, 他. 正常剖検心の房室結節周リンパ管構造分布から推測される心サルコイドーシス発生様式. 日サ会誌 2014; 34 (Suppl 1): 56-1.
 152. Swanton RH. Sarcoidosis of the heart. *Eur Heart J* 1988; 9 Suppl G: 169-174. PMID: [3042416](#)
 153. 土田哲人, 長谷川徹, 坂本淳, 他. サルコイドーシス診断後 10 年間の経過を経て心病変が出現した 1 例. 日サ会誌 2008; 28: 81-85.
 154. Furushima H, Chinushi M, Sugiura H, et al. Ventricular tachyarrhythmia associated with cardiac sarcoidosis: its mechanisms and outcome. *Clin Cardiol* 2004; 27: 217-222. PMID: [15119697](#)
 155. 草野研吾, 伴場圭一, 高谷陽一, 他. 心臓サルコイドーシスにおける不整脈の検討. 日サ会誌 2010; 30: 83-85.
 156. Uusimaa P, Ylitalo K, Anttonen O, et al. Ventricular tachyarrhythmia as a primary presentation of sarcoidosis. *Europace* 2008; 10: 760-766. PMID: [18456644](#)
 157. 杉江琢美, 橋本尚子, 岩井和郎. サルコイドーシスの経過, 予後と剖検例の検討. 日本臨床 1994; 52: 1567-1570.
 158. 草野研吾. 心臓サルコイドーシスの非薬物治療—心サルコイドーシスにおける不整脈への対応. 医学のあゆみ 2013; 247: 177-181.
 159. Winters SL, Cohen M, Greenberg S, et al. Sustained ventricular tachycardia associated with sarcoidosis: Assessment of the underlying cardiac anatomy and the prospective utility of programmed ventricular stimulation, drug therapy and an implantable antitachycardia device. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 937-943. PMID: [1894867](#)
 160. 加藤靖周, 森本紳一郎, 平光伸也, 他. 診断の手引きを満たさないものの, 心臓サルコイドーシスが強く疑われた 2 症例. 日サ会誌 1999; 19: 91-96.
 161. Perry A, Vuitch F. Causes of death in patients with sarcoidosis. A morphologic study of 38 autopsies with clinicopathologic correlations. *Arch Pathol Lab Med* 1995; 119: 167-172. PMID: [7848065](#)
 162. Patel MR, Cawley PJ, Heitner JF, et al. Detection of myocardial damage in patients with sarcoidosis. *Circulation* 2009; 120: 1969-1977. PMID: [19884472](#)
 163. Sharma S. Cardiac imaging in myocardial sarcoidosis and other cardiomyopathies. *Curr Opin Pulm Med* 2009; 15: 507-512. PMID: [19542892](#)
 164. Yamano T, Nakatani S. Cardiac Sarcoidosis: What can we know from echocardiography? *J Echocardiogr* 2007; 5: 1-10.
 165. 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.
 166. Yazaki Y, Isobe M, Hayasaka M, et al. Cardiac sarcoidosis mimicking hypertrophic cardiomyopathy: clinical utility of radionuclide imaging for differential diagnosis. *Jpn Circ J* 1998; 62: 465-468. PMID: [9652326](#)
 167. Matsumori A, Hara M, Nagai S, et al. Hypertrophic cardiomyopathy as a manifestation of cardiac sarcoidosis. *Jpn Circ J* 2000; 64: 679-683. PMID: [10981852](#)
 168. Okamura H, Goto Y, Terashima M, et al. Images in cardiovascular medicine. Reversible right ventricular hypertrophy due to cardiac sarcoidosis. *Circulation* 2005; 111: e383-e384. PMID: [15956140](#)
 169. Lam CS, Tolep KA, Metke MP, et al. Coronary sarcoidosis presenting as acute coronary syndrome. *Clin Cardiol* 2009; 32: E68-E71. PMID: [19330817](#)
 170. Shiraiishi J, Tatsumi T, Shimoo K, et al. Cardiac sarcoidosis mimicking right ventricular dysplasia. *Circ J* 2003; 67: 169-171. PMID: [12548003](#)
 171. Rubinstein I, Baum GL, Hiss Y. Cardiac tamponade as the presenting symptom of sarcoidosis. *Am Heart J* 1985; 109: 1387-1388. PMID: [4003247](#)
 172. Abrishami B, O'Connell C, Sharma O. Cardiac sarcoidosis with presentation of large left atrial mass. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10: 397-400. PMID: [15316439](#)
 173. Uchida M, Shinohara T, Takahashi N, et al. Interventricular septal mass in a patient with cardiac sarcoidosis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012; 23: 433-435. PMID: [22082075](#)
 174. Burstow DJ, Tajik AJ, Bailey KR, et al. Two-dimensional echocardiographic findings in systemic sarcoidosis. *Am J Cardiol* 1989; 63: 478-482. PMID: [2916434](#)
 175. Joyce E, Ninaber MK, Katsanos S, et al. Subclinical left ventricular dysfunction by echocardiographic speckle-tracking strain analysis relates to outcome in sarcoidosis. *Eur J Heart Fail* 2015; 17: 51-62. PMID: [25431267](#)
 176. 日本循環器学会. 2013 年 (2014 年度実施・公表) 循環器疾患診療実態調査報告書 Web 版. http://www.j-circ.or.jp/jittai_chosa/jittai_chosa2013web.pdf
 177. Nureki S, Miyazaki E, Nishio S, et al. Interventricular septal thickening as an early manifestation of cardiac sarcoidosis. *Int Heart J* 2014; 55: 181-183. PMID: [24632961](#)
 178. Kramer CM, Barkhausen J, Flamm SD, et al. Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Board of Trustees Task Force on Standardized Protocols. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols, society for cardiovascular magnetic resonance: board of trustees task force on standardized protocols. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008; 10: 35. PMID: [18605997](#)
 179. Herzog B, Greenwood J, Plein S. Cardiovascular Magnetic Resonance Pocket Guide 2013. ESC working group, 2013.
 180. Kim RJ, Wu E, Rafael A, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 2000; 343: 1445-1453. PMID: [11078769](#)
 181. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation* 1999; 100: 1992-2002. PMID: [10556226](#)
 182. Smedema JP, Snoep G, van Kroonenburgh MP, et al. Evaluation of the accuracy of gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance in the diagnosis of cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1683-1690. PMID: [15893188](#)
 183. Tadamura E, Yamamuro M, Kubo S, et al. Effectiveness of delayed enhanced MRI for identification of cardiac sarcoidosis: comparison with radionuclide imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 185: 110-115. PMID: [15972409](#)
 184. Watanabe E, Kimura F, Nakajima T, et al. Late gadolinium enhancement in cardiac sarcoidosis: characteristic magnetic resonance findings and relationship with left ventricular function. *J Thorac Imaging* 2013; 28: 60-66. PMID: [23249970](#)
 185. Yang Y, Saffka K, Graham JJ, et al. Correlation of late gadolinium enhancement MRI and quantitative T2 measurement in cardiac sarcoidosis. *J Magn Reson Imaging* 2014; 39: 609-616. PMID: [23720077](#)
 186. Ichinose A, Otani H, Oikawa M, et al. MRI of cardiac sarcoidosis: basal and subepicardial localization of myocardial lesions and their effect on left ventricular function. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191: 862-869. PMID: [18716120](#)
 187. Donsky AS, Escobar J, Capehart J, et al. Heart transplantation for undiagnosed cardiac sarcoidosis. *Am J Cardiol* 2002; 89: 1447-1450. PMID: [12062749](#)
 188. Greulich S, Deluigi CC, Gloekler S, et al. CMR imaging predicts death and other adverse events in suspected cardiac sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 501-511. PMID: [23498675](#)
 189. Nagai T, Kohsaka S, Okuda S, et al. Incidence and prognostic significance of myocardial late gadolinium enhancement in patients with sarcoidosis without cardiac manifestation. *Chest* 2014; 146: 1064-1072. PMID: [24853830](#)
 190. Ise T, Hasegawa T, Morita Y, et al. Extensive late gadolinium enhancement on cardiovascular magnetic resonance predicts adverse outcomes and lack of improvement in LV function after steroid therapy in cardiac sarcoidosis. *Heart* 2014; 100: 1165-1172. PMID: [24829369](#)
 191. Shafee MA, Fukuda K, Wakayama Y, et al. Delayed enhancement on cardiac magnetic resonance imaging is a poor prognostic factor in patients with cardiac sarcoidosis. *J Cardiol* 2012; 60: 448-453. PMID: [22944174](#)
 192. 日本心臓核医学会. 心臓サルコイドーシスに対する ¹⁸F FDG PET 検査の手引き. 心臓核医学 2013; 15: 35-47.
 193. Ishida Y, Yoshinaga K, Miyagawa M, et al. Recommendations for (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for cardiac sarcoidosis: Japanese Society of Nuclear Cardiology recommendations. *Ann Nucl Med* 2014; 28: 393-403. PMID: [24464391](#)
 194. Isobe M, Tezuka D. Isolated cardiac sarcoidosis: clinical characteristics, diagnosis and treatment. *Int J Cardiol* 2015; 182: 132-140. PMID: [25577749](#)
 195. Schneider S, Batrice A, Rischpler C, et al. Utility of multimodal cardiac imaging with PET/MRI in cardiac sarcoidosis: implications for diagnosis, monitoring and treatment. *Eur Heart J* 2014; 35: 312. PMID: [23975480](#)

196. White JA, Rajchl M, Butler J, et al. Active cardiac sarcoidosis: first clinical experience of simultaneous positron emission tomography-magnetic resonance imaging for the diagnosis of cardiac disease. *Circulation* 2013; 127: e639-e641. PMID: [23733970](#)
197. Yazaki Y. The diagnostic dilemma of isolated cardiac sarcoidosis. *Intern Med* 2013; 52: 1-2. PMID: [23291666](#)
198. Miyazaki S, Funabashi N, Nagai T, et al. Cardiac sarcoidosis complicated with atrioventricular block and wall thinning, edema and fibrosis in left ventricle: confirmed recovery to normal sinus rhythm and visualization of edema improvement by administration of prednisolone. *Int J Cardiol* 2011; 150: e4-e10. PMID: [19540005](#)
199. Shimada T, Shimada K, Sakane T, et al. Diagnosis of cardiac sarcoidosis and evaluation of the effects of steroid therapy by gadolinium-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging. *Am J Med* 2001; 110: 520-527. PMID: [11343665](#)
200. Moon JC, Messroghli DR, Kellman P, et al; Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging; Cardiovascular Magnetic Resonance Working Group of the European Society of Cardiology. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013; 15: 92. PMID: [24124732](#)
201. Nakano S, Kimura F, Osman N, et al. Improved myocardial strain measured by strain-encoded magnetic resonance imaging in a patient with cardiac sarcoidosis. *Can J Cardiol* 2013; 29: 1531.e9-e11. PMID: [23642331](#)
202. Hamlin SA, Henry TS, Little BP, et al. Mapping the future of cardiac MR imaging: case-based review of T1 and T2 mapping techniques. *Radiographics* 2014; 34: 1594-1611. PMID: [25310419](#)
203. Pellegrino D, Bonab AA, Dragotakes SC, et al. Inflammation and infection: imaging properties of ¹⁸F-FDG-labeled white blood cells versus ¹⁸F-FDG. *J Nucl Med* 2005; 46: 1522-1530. PMID: [16157536](#)
204. Koiwa H, Tsujino I, Ohira H, et al. Images in cardiovascular medicine: Imaging of cardiac sarcoid lesions using fasting cardiac ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: an autopsy case. *Circulation* 2010; 122: 535-536. PMID: [20679583](#)
205. Mochizuki T, Tsukamoto E, Kuge Y, et al. FDG uptake and glucose transporter subtype expressions in experimental tumor and inflammation models. *J Nucl Med* 2001; 42: 1551-1555. PMID: [11585872](#)
206. Lewis PJ, Salama A. Uptake of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in sarcoidosis. *J Nucl Med* 1994; 35: 1647-1649. PMID: [7931664](#)
207. Yasuda S, Shohtsu A, Ide M, et al. High fluorine-18 labeled deoxyglucose uptake in sarcoidosis. *Clin Nucl Med* 1996; 21: 983-984. PMID: [8957624](#)
208. Sobic-Saranovic D, Grozdic I, Videnovic-Ivanov J, et al. The utility of ¹⁸F-FDG PET/CT for diagnosis and adjustment of therapy in patients with active chronic sarcoidosis. *J Nucl Med* 2012; 53: 1543-1549. PMID: [22879080](#)
209. Ambrosini V, Fasano L, Zompatori M, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT detects systemic involvement in sarcoidosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 2102. PMID: [21547600](#)
210. Nuutila P, Koivisto VA, Knuuti J, et al. Glucose-free fatty acid cycle operates in human heart and skeletal muscle in vivo. *J Clin Invest* 1992; 89: 1767-1774. PMID: [1601987](#)
211. Ohira H, Tsujino I, Yoshinaga K. ¹⁸F-Fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in cardiac sarcoidosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 1773-1783. PMID: [21559980](#)
212. Nishiyama Y, Yamamoto Y, Fukunaga K, et al. Comparative evaluation of ¹⁸F-FDG PET and ⁶⁷Ga scintigraphy in patients with sarcoidosis. *J Nucl Med* 2006; 47: 1571-1576. PMID: [17015889](#)
213. Morooka M, Moroi M, Uno K, et al. Long fasting is effective in inhibiting physiological myocardial ¹⁸F-FDG uptake and for evaluating active lesions of cardiac sarcoidosis. *EJNMMI Res* 2014; 4: 1. PMID: [24382020](#)
214. Tahara N, Tahara A, Nitta Y, et al. Heterogeneous myocardial FDG uptake and the disease activity in cardiac sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 1219-1228. PMID: [21163450](#)
215. Ahmadian A, Brogan A, Berman J, et al. Quantitative interpretation of FDG PET/CT with myocardial perfusion imaging increases diagnostic information in the evaluation of cardiac sarcoidosis. *J Nucl Cardiol* 2014; 21: 925-939. PMID: [24879453](#)
216. Yokoyama R, Miyagawa M, Okayama H, et al. Quantitative analysis of myocardial ¹⁸F-fluorodeoxyglucose uptake by PET/CT for detection of cardiac sarcoidosis. *Int J Cardiol* 2015; 195: 180-187. PMID: [26043154](#)
217. 石田良雄, 木曾啓祐, 植田初江. F-18 FDG PET による心臓サルコイドーシスの診断-有効性と限界-. *日サ会誌* 2010; 30: 77-80.
218. Chen S, Bokhari S. Diagnosis of cardiac sarcoidosis through mismatched defects seen on N-13 NH₃/F-18 FDG cardiac PET. *Clin Nucl Med* 2011; 36: 1156-1157. PMID: [22064101](#)
219. Brancato SC, Arrighi JA. Fasting FDG PET compared to MPI SPECT in cardiac sarcoidosis. *J Nucl Cardiol* 2011; 18: 371-374. PMID: [21318450](#)
220. Yamagishi H, Shirai N, Takagi M, et al. Identification of cardiac sarcoidosis with ¹³N-NH₃/¹⁸F-FDG PET. *J Nucl Med* 2003; 44: 1030-1036. PMID: [12843216](#)
221. Kosuge H, Noda M, Kakuta T, et al. Left ventricular apical aneurysm in cardiac sarcoidosis. *Jpn Heart J* 2001; 42: 265-269. PMID: [11384087](#)
222. Egashira T, Makino S, Kunitomi A, et al. Necessity for rule out coronary artery disease with the positive findings of ¹⁸F-FDG-PET in case of systemic sarcoidosis. *Int J Cardiol* 2014; 172: e401-e402. PMID: [24461987](#)
223. Tung R, Bauer B, Schelbert H, et al. Incidence of abnormal positron emission tomography in patients with unexplained cardiomyopathy and ventricular arrhythmias: The potential role of occult inflammation in arrhythmogenesis. *Heart Rhythm* 2015; 12: 2488-2498. PMID: [26272522](#)
224. Berry JJ, Baker JA, Pieper KS, et al. The effect of metabolic milieu on cardiac PET imaging using fluorine-18-deoxyglucose and nitrogen-13-ammonia in normal volunteers. *J Nucl Med* 1991; 32: 1518-1525. PMID: [1869972](#)
225. Bartlett ML, Bacharach SL, Voipio-Pulkki LM, et al. Artfactual inhomogeneities in myocardial PET and SPECT scans in normal subjects. *J Nucl Med* 1995; 36: 188-195. PMID: [7830111](#)
226. Gropler RJ, Siegel BA, Lee KJ, et al. Nonuniformity in myocardial accumulation of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in normal fasted humans. *J Nucl Med* 1990; 31: 1749-1756. PMID: [2230987](#)
227. Ishida Y, Yasumura Y, Fukuchi K, et al. Increased myocardial glucose utilization in the fasting state as a metabolic indicator of severity of heart failure: a study by F-18 FDG PET. In: Nagara T, Tsukamoto E, Kuge Y, et al. editors. *Positron emission tomography in the millennium*. Elsevier Science 2000. 121-126.
228. Dávila-Román VG, Vedala G, Herrero P, et al. Altered myocardial fatty acid and glucose metabolism in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 271-277. PMID: [12106931](#)
229. Langah R, Spicer K, Gebregziabher M, et al. Effectiveness of prolonged fasting ¹⁸F-FDG PET-CT in the detection of cardiac sarcoidosis. *J Nucl Cardiol* 2009; 16: 801-810. PMID: [19548047](#)
230. Ohira H, Tsujino I, Ishimaru S, et al. Myocardial imaging with ¹⁸F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging in sarcoidosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 933-941. PMID: [18084757](#)
231. Okumura W, Iwasaki T, Toyama T, et al. Usefulness of fasting ¹⁸F-FDG PET in identification of cardiac sarcoidosis. *J Nucl Med* 2004; 45: 1989-1998. PMID: [15585472](#)
232. Ishimaru S, Tsujino I, Takei T, et al. Focal uptake on ¹⁸F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography images indicates cardiac involvement of sarcoidosis. *Eur Heart J* 2005; 26: 1538-1543. PMID: [15809286](#)
233. Youssef G, Leung E, Mylonas I, et al. The use of ¹⁸F-FDG PET in the diagnosis of cardiac sarcoidosis: a systematic review and metaanalysis including the Ontario experience. *J Nucl Med* 2012; 53: 241-248. PMID: [22228794](#)
234. Mc Ardle BA, Birnie DH, Klein R, et al. Is there an association between clinical presentation and the location and extent of myocardial involvement of cardiac sarcoidosis as assessed by ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography? *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 617-626. PMID: [23884290](#)
235. Blankstein R, Osborne M, Naya M, et al. Cardiac positron emission tomography enhances prognostic assessments of patients with suspected cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 329-336. PMID: [24140661](#)
236. 石田良雄. サルコイドーシスの治療と心臓核医学検査. *心臓核医学の実践的応用-症例と解説-*. メディカルレビュー社 2010: 111-113.
237. Osborne MT, Hulten EA, Singh A, et al. Reduction in ¹⁸F-fluorodeoxyglucose uptake on serial cardiac positron emission tomography is associated with improved left ventricular ejection fraction in patients with cardiac sarcoidosis. *J Nucl Cardiol* 2014; 21: 166-174. PMID: [24307261](#)
238. Lynch JP 3rd, Hwang J, Bradford J, et al. Cardiac involvement in sarcoidosis: evolving concepts in diagnosis and treatment. *Semin Respir Crit Care Med* 2014; 35: 372-390. PMID: [25007089](#)
239. Niden AH, Mishkin FS, Khurana MM. ⁶⁷Gallium citrate lung scans in interstitial lung disease. *Chest* 1976; 69: 266-268. PMID: [1248302](#)
240. Line BR, Hunninghake GW, Keogh BA, et al. Gallium-67 scanning to stage the alveolitis of sarcoidosis: correlation with clinical studies, pulmonary function studies, and bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 440-446. PMID: [7224356](#)
241. Weiner R, Hoffer PB, Thakur ML. Lactoferrin: its role as a Ga-67-

- binding protein in polymorphonuclear leukocytes. *J Nucl Med* 1981; 22: 32–37. PMID: [7452353](#)
242. Sulavik SB, Spencer RP, Weed DA, et al. Recognition of distinctive patterns of gallium-67 distribution in sarcoidosis. *J Nucl Med* 1990; 31: 1909–1914. PMID: [2266386](#)
243. Keijsers RG, van den Heuvel DA, Grutters JC. Imaging the inflammatory activity of sarcoidosis. *Eur Respir J* 2013; 41: 743–751. PMID: [23018903](#)
244. Schatka I, Bengel FM. Advanced imaging of cardiac sarcoidosis. *J Nucl Med* 2014; 55: 99–106. PMID: [24232870](#)
245. Okayama K, Kurata C, Tawarahara K, et al. Diagnostic and prognostic value of myocardial scintigraphy with thallium-201 and gallium-67 in cardiac sarcoidosis. *Chest* 1995; 107: 330–334. PMID: [7842756](#)
246. Taki J, Nakajima K, Bunko H, et al. Cardiac sarcoidosis demonstrated by Tl-201 and Ga-67 SPECT imaging. *Clin Nucl Med* 1990; 15: 636–639. PMID: [2208885](#)
247. Tawarahara K, Kurata C, Okayama K, et al. Thallium-201 and gallium 67 single photon emission computed tomographic imaging in cardiac sarcoidosis. *Am Heart J* 1992; 124: 1383–1384. PMID: [1442515](#)
248. Nakazawa A, Ikeda K, Ito Y, et al. Usefulness of dual ⁶⁷Ga and ^{99m}Tc-sestamibi single-photon-emission CT scanning in the diagnosis of cardiac sarcoidosis. *Chest* 2004; 126: 1372–1376. PMID: [15486407](#)
249. Momose M, Kadoya M, Koshikawa M, et al. Usefulness of ⁶⁷Ga SPECT and integrated low-dose CT scanning (SPECT/CT) in the diagnosis of cardiac sarcoidosis. *Ann Nucl Med* 2007; 21: 545–551. PMID: [18092130](#)
250. Kiso K, Hashimura K, Ishida Y, et al. Clinical utility of hybrid SPECT/CT system for the diagnosis of cardiac sarcoidosis. *Circ J* 2010; 74(Suppl 1): 293–294.
251. Bulkley BH, Rouleau JR, Whitaker JQ, et al. The use of ²⁰¹thallium for myocardial perfusion imaging in sarcoid heart disease. *Chest* 1977; 72: 27–32. PMID: [872650](#)
252. Kinney EL, Jackson GL, Reeves WC, et al. Thallium-scan myocardial defects and echocardiographic abnormalities in patients with sarcoidosis without clinical cardiac dysfunction. An analysis of 44 patients. *Am J Med* 1980; 68: 497–503. PMID: [7369231](#)
253. Hirose Y, Ishida Y, Hayashida K, et al. Myocardial involvement in patients with sarcoidosis. An analysis of 75 patients. *Clin Nucl Med* 1994; 19: 522–526. PMID: [8062473](#)
254. Forman MB, Sandler MP, Sacks GA, et al. Radionuclide imaging in myocardial sarcoidosis. Demonstration of myocardial uptake of technetium pyrophosphate ^{99m}Tc and gallium. *Chest* 1983; 83: 578–580. PMID: [6297857](#)
255. Le Guludec D, Menad F, Faraggi M, et al. Myocardial sarcoidosis. Clinical value of technetium-99m sestamibi tomoscintigraphy. *Chest* 1994; 106: 1675–1682. PMID: [7988183](#)
256. Eguchi M, Tsuchihashi K, Hotta D, et al. Technetium-99m sestamibi/tetrofosmin myocardial perfusion scanning in cardiac and noncardiac sarcoidosis. *Cardiology* 2000; 94: 193–199. PMID: [11279326](#)
257. Tellier P, Paycha F, Antony I, et al. Reversibility by dipyridamole of thallium-201 myocardial scan defects in patients with sarcoidosis. *Am J Med* 1988; 85: 189–193. PMID: [3400694](#)
258. Tellier P, Valeyre D, Nitenberg A, et al. Cardiac sarcoidosis: reversion of myocardial perfusion abnormalities by dipyridamole. *Eur J Nucl Med* 1985; 11: 201–204. PMID: [4076228](#)
259. Butany J, Bahl NE, Morales K, et al. The intricacies of cardiac sarcoidosis: a case report involving the coronary arteries and a review of the literature. *Cardiovasc Pathol* 2006; 15: 222–227. PMID: [16844554](#)
260. Barton JH, Tavora F, Farb A, et al. Unusual cardiovascular manifestations of sarcoidosis, a report of three cases: coronary artery aneurysm with myocardial infarction, symptomatic mitral valvular disease, and sudden death from ruptured splenic artery. *Cardiovasc Pathol* 2010; 19: e119–e123. PMID: [19502084](#)
261. 日本循環器学会. 拡張型心筋症ならびに関連する二次性心筋症の診療に関するガイドライン. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2011_tomoike_h.pdf
262. Fox KF, Cowie MR, Wood DA, et al. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J* 2001; 22: 228–236. PMID: [11161934](#)
263. Arques S, Ambrosi P, Gelisse R, et al. Prevalence of angiographic coronary artery disease in patients hospitalized for acute diastolic heart failure without clinical and electrocardiographic evidence of myocardial ischemia on admission. *Am J Cardiol* 2004; 94: 133–135. PMID: [15219526](#)
264. Kurtz CE, Gerber Y, Weston SA, et al. Use of ejection fraction tests and coronary angiography in patients with heart failure. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 906–913. PMID: [16835970](#)
265. Bluemke DA, Achenbach S, Budoff M, et al. Noninvasive coronary artery imaging: magnetic resonance angiography and multidetector computed tomography angiography: a scientific statement from the American heart association committee on cardiovascular imaging and intervention of the council on cardiovascular radiology and intervention, and the councils on clinical cardiology and cardiovascular disease in the young. *Circulation* 2008; 118: 586–606. PMID: [18586979](#)
266. Lynch JP 3rd, Sharma OP, Baughman RP. Extrapulmonary sarcoidosis. *Semin Respir Infect* 1998; 13: 229–254. PMID: [9764954](#)
267. Sato T, Kanzaki H, Ishida Y, et al. Second left ventricular aneurysm newly developed in a patient with untreated cardiac sarcoidosis. *Circ J* 2010; 74: 2477–2478. PMID: [20890051](#)
268. Candell Riera J, Bardaji Ruiz A, Sangristá Sauleda J, et al. [Left ventricular aneurysm in sarcoidosis. Its detection by isotopic ventriculography]. *Rev Esp Cardiol* 1986; 39: 151–153. PMID: [3726242](#)
269. Miyahara S, Mukohara N, Morimoto N, et al. Left ventricular restoration for cardiac sarcoidosis: report of two cases. *Surg Today* 2014; 44: 568–571. PMID: [23271666](#)
270. Altay H, Altin C, Coner A, et al. Normal coronary artery patient presenting with left ventricular aneurysm. *Case Rep Med* 2011; 2011: 183050. PMID: [21845194](#)
271. Marks A, Anderson MH, Harrison NK. Ventricular aneurysm secondary to sarcoid disease. *Heart* 2004; 90: 694. PMID: [15145887](#)
272. Toda G, Iliev II, Kawahara F, et al. Left ventricular aneurysm without coronary artery disease, incidence and clinical features: clinical analysis of 11 cases. *Intern Med* 2000; 39: 531–536. PMID: [10888207](#)
273. Miyazawa K, Yoshikawa T, Takamisawa I, et al. Presence of ventricular aneurysm predicts poor clinical outcomes in patients with cardiac sarcoidosis. *Int J Cardiol* 2014; 177: 720–722. PMID: [25456577](#)
274. Sakakibara S, Konno S. Endomyocardial biopsy. *Jpn Heart J* 1962; 3: 537–543. PMID: [13990927](#)
275. Ardehali H, Howard DL, Hariri A, et al. A positive endomyocardial biopsy result for sarcoid is associated with poor prognosis in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *Am Heart J* 2005; 150: 459–463. PMID: [16169324](#)
276. Morimoto S, Kato S, Hiramitsu S, et al. Narrowing of the left ventricular cavity associated with transient ventricular wall thickening reduces stroke volume in patients with acute myocarditis. *Circ J* 2003; 67: 490–494. PMID: [12808264](#)
277. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1914–1931. PMID: [17980265](#)
278. Falk HR, Hershberger ER. The dilated, restrictive, and infiltrative cardiomyopathies. In: Mann LD, Zipes PD, Libby P, et al, editors. Braunwald's Heart Disease 10th edn. Elsevier Saunders 2015. 1551–1573.
279. Hiramitsu S, Hiroe M, Morimoto S, et al. National survey of the use of endomyocardial biopsy in Japan. *Jpn Circ J* 1998; 62: 909–912. PMID: [9890204](#)
280. Tsang TS, Freeman WK, Barnes ME, et al. Rescue echocardiographically guided pericardiocentesis for cardiac perforation complicating catheter-based procedures. The Mayo Clinic experience. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1345–1350. PMID: [9809946](#)
281. Casella M, Pizzamiglio F, Dello Russo A, et al. Feasibility of combined unipolar and bipolar voltage maps to improve sensitivity of endomyocardial biopsy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015; 8: 625–632. PMID: [25829163](#)
282. 森本紳一郎, 植村晃久, 平光伸也. 心臓サルコイドーシス診断の手引きの改訂. 呼吸と循環 2006; 54: 955–961.
283. 田中伴典. サルコイドーシス/肉芽腫性肺疾患の病理. 日サ会誌 2013; 33: 23–26.
284. Kul S, Ozcelik HK, Uyarel H, et al. Diagnostic value of strain echocardiography, galectin-3, and tenascin-C levels for the identification of patients with pulmonary and cardiac sarcoidosis. *Lung* 2014; 192: 533–542. PMID: [24777587](#)
285. Banba K, Kusano KF, Nakamura K, et al. Relationship between arrhythmogenesis and disease activity in cardiac sarcoidosis. *Heart Rhythm* 2007; 4: 1292–1299. PMID: [17905334](#)
286. Kumar S, Barbhuiya C, Nagashima K, et al. Ventricular tachycardia in cardiac sarcoidosis: characterization of ventricular substrate and outcomes of catheter ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015; 8: 87–93. PMID: [25527825](#)
287. Naruse Y, Sekiguchi Y, Nogami A, et al. Systematic treatment approach to ventricular tachycardia in cardiac sarcoidosis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014; 7: 407–413. PMID: [24837644](#)
288. Mezaki T, Chinushi M, Washizuka T, et al. Discrepancy between in-

- ducibility of ventricular tachycardia and activity of cardiac sarcoidosis. Requirement of defibrillator implantation for the inactive stage of cardiac sarcoidosis. *Intern Med* 2001; 40: 731–735. PMID: [11518112](#)
289. Nadel J, Lancefield T, Voskoboinik A, et al. Late gadolinium enhancement identified with cardiac magnetic resonance imaging in sarcoidosis patients is associated with long-term ventricular arrhythmia and sudden cardiac death. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16: 634–641. PMID: [25617029](#)
290. Huang PL, Brooks R, Carpenter C, et al. Antiarrhythmic therapy guided by programmed electrical stimulation in cardiac sarcoidosis with ventricular tachycardia. *Am Heart J* 1991; 121: 599–601. PMID: [1990769](#)
291. Aizer A, Stern EH, Gomes JA, et al. Usefulness of programmed ventricular stimulation in predicting future arrhythmic events in patients with cardiac sarcoidosis. *Am J Cardiol* 2005; 96: 276–282. PMID: [16018857](#)
292. Mehta D, Mori N, Goldberg SH, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in silent cardiac sarcoidosis: role of programmed ventricular stimulation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011; 4: 43–48. PMID: [21193539](#)
293. Sato H, Woodhead FA, Ahmad T, et al. Sarcoidosis HLA class II genotyping distinguishes differences of clinical phenotype across ethnic groups. *Hum Mol Genet* 2010; 19: 4100–4111. PMID: [20685690](#)
294. Pastorelli L, Martinetti M, Cuccia M, et al. HLA class I, II, and III polymorphism in Italian patients with sarcoidosis. The Pavia-Padova Sarcoidosis Study Group. *Chest* 1993; 104: 1170–1175. PMID: [8404186](#)
295. Gardner J, Kennedy HG, Hamblin A, et al. HLA associations in sarcoidosis: a study of two ethnic groups. *Thorax* 1984; 39: 19–22. PMID: [6582657](#)
296. 石原麻美. サルコイドーシスの疾患感受性遺伝子に関する研究. *日サ会誌* 2013; 33: 11–17.
297. Rybicki BA, Walewski JL, Malariak MJ, et al. ACCESS Research Group. The *BTNL2* gene and sarcoidosis susceptibility in African Americans and Whites. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 491–499. PMID: [16080124](#)
298. Levin AM, Iannuzzi MC, Montgomery CG, et al. Association of ANXA11 genetic variation with sarcoidosis in African Americans and European Americans. *Genes Immun* 2013; 14: 13–18. PMID: [23151485](#)
299. Wijnen PA, Cremers JP, Nelmans PJ, et al. Association of the TNF- α G-308A polymorphism with TNF-inhibitor response in sarcoidosis. *Eur Respir J* 2014; 43: 1730–1739. PMID: [24558177](#)
300. Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2005; 201: 233–240. PMID: [15657292](#)
301. Facco M, Cabrelle A, Teramo A, et al. Sarcoidosis is a Th1/Th17 multisystem disorder. *Thorax* 2011; 66: 144–150. PMID: [21139119](#)
302. Huang H, Lu Z, Jiang C, et al. Imbalance between Th17 and regulatory T-Cells in sarcoidosis. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 21463–21473. PMID: [24177566](#)
303. Fischer A, Ellinghaus D, Nutsua M, et al. GenPhenReSa Consortium. Identification of Immune-Relevant Factors Conferring Sarcoidosis Genetic Risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 727–736. PMID: [26051272](#)
304. Judson MA, Baughman RP, Teirstein AS, et al. Defining organ involvement in sarcoidosis: the ACCESS proposed instrument. ACCESS Research Group. A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999; 16: 75–86. PMID: [10207945](#)
305. 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. PMID: [24751450](#)
306. 厚生労働省. 平成 27 年 1 月 1 日施行の指定難病 (新規). <http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000062437.html>
307. Nery PB, Mc Ardle BA, Redpath CJ, et al. Prevalence of cardiac sarcoidosis in patients presenting with monomorphic ventricular tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol* 2014; 37: 364–374. PMID: [24102263](#)
308. Koplan BA, Soejima K, Baughman K, et al. Refractory ventricular tachycardia secondary to cardiac sarcoid: electrophysiologic characteristics, mapping, and ablation. *Heart Rhythm* 2006; 3: 924–929. PMID: [16876741](#)
309. Patel AR, Klein MR, Chandra S, et al. Myocardial damage in patients with sarcoidosis and preserved left ventricular systolic function: an observational study. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 1231–1237. PMID: [21810833](#)
310. Cummings KW, Bhalla S, Javidan-Nejad C, et al. A pattern-based approach to assessment of delayed enhancement in nonischemic cardiomyopathy at MR imaging. *Radiographics* 2009; 29: 89–103. PMID: [19168838](#)
311. 加藤靖周. 心臓サルコイドーシスをいかに診断するか～孤発性の心臓サルコイドーシスについて. *日サ会誌* 2012; 32: 51–54.
312. Tezuka D, Terashima M, Kato Y, et al. Clinical characteristics of definite or suspected isolated cardiac sarcoidosis: application of cardiac magnetic resonance imaging and ^{18}F -Fluoro-2-deoxyglucose positron-emission tomography/computerized tomography. *J Card Fail* 2015; 21: 313–322. PMID: [25512195](#)
313. Brown ML, Reeder G, Unni KK, et al. Intraoperative diagnosis of isolated cardiac sarcoid. *Heart Lung Circ* 2007; 16: 315–317. PMID: [17254847](#)
314. Sugizaki Y, Tanaka H, Imanishi J, et al. Isolated primary cardiac sarcoidosis presenting as acute heart failure. *Intern Med* 2013; 52: 71–74. PMID: [23291676](#)
315. Nery PB, Keren A, Healey J, et al. Isolated cardiac sarcoidosis: establishing the diagnosis with electroanatomic mapping-guided endomyocardial biopsy. *Can J Cardiol* 2013; 29: 1015.e1–e3. PMID: [23246240](#)
316. Meyer T, Lauschke J, Ruppert V, et al. Isolated cardiac sarcoidosis associated with the expression of a splice variant coding for a truncated *BTNL2* protein. *Cardiology* 2008; 109: 117–121. PMID: [17703092](#)
317. Galati G, Leone O, Rapezzi C. The difficult diagnosis of isolated cardiac sarcoidosis: usefulness of an integrated MRI and PET approach. *Heart* 2014; 100: 89–90. PMID: [23838000](#)
318. Tsai JH, Chou NK, Wang SS, et al. Isolated cardiac sarcoidosis: case experience in heart transplantation. *J Formos Med Assoc* 2013; 112: 499–500. PMID: [24016616](#)
319. Kandolin R, Lehtonen J, Kupari M. Cardiac sarcoidosis and giant cell myocarditis as causes of atrioventricular block in young and middle-aged adults. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011; 4: 303–309. PMID: [21427276](#)
320. Kandolin R, Lehtonen J, Airaksinen J, et al. Cardiac sarcoidosis: epidemiology, characteristics, and outcome over 25 years in a nationwide study. *Circulation* 2015; 131: 624–632. PMID: [25527698](#)
321. 土田哲人, 飛澤利之, 大沼義人, 他. 心臓サルコイドーシス新規発症患者の臨床的特徴—当院最近 5 年間に於ける検討. 第 62 回日本心臓病学会学術集会抄録集 2014: P-075.
322. Kim JS, Judson MA, Donnino R, et al. Cardiac sarcoidosis. *Am Heart J* 2009; 157: 9–21. PMID: [19081391](#)
323. 矢崎善一. マルチモダリティ時代の心サルコイドーシス診断. *心臓* 2015; 47: 1046–1049.
324. Terasaki F, Ishizaka N. Deterioration of cardiac function during the progression of cardiac sarcoidosis: diagnosis and treatment. *Intern Med* 2014; 53: 1595–1605. PMID: [25088870](#)
325. Terasaki F, Ishizaka N. Reversal of cardiac remodeling after treatment of IgG4 related cholangitis - Possibility of IgG4-related heart disease? *Int J Cardiol* 2016; 223: 477–478. PMID: [27544609](#)
326. Grutters JC, van den Bosch JM. Corticosteroid treatment in sarcoidosis. *Eur Respir J* 2006; 28: 627–636. PMID: [16946094](#)
327. Bussinguer M, Danielian A, Sharma OP. Cardiac sarcoidosis: diagnosis and management. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2012; 14: 652–664. PMID: [22983661](#)
328. Chiu CZ, Nakatani S, Zhang G, et al. Prevention of left ventricular remodeling by long-term corticosteroid therapy in patients with cardiac sarcoidosis. *Am J Cardiol* 2005; 95: 143–146. PMID: [15619415](#)
329. Nagai T, Nagano N, Sugano Y, et al. Effect of Corticosteroid Therapy on Long-Term Clinical Outcome and Left Ventricular Function in Patients With Cardiac Sarcoidosis. *Circ J* 2015; 79: 1593–1600. PMID: [25877828](#)
330. Chapelon-Abric C, de Zuttere D, Duhaut P, et al. Cardiac sarcoidosis: a retrospective study of 41 cases. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 315–334. PMID: [15525844](#)
331. Hiramitsu S, Morimoto S, Uemura A, et al. National survey on status of steroid therapy for cardiac sarcoidosis in Japan. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2005; 22: 210–213. PMID: [16315784](#)
332. Yazaki Y. How should we evaluate the activity of myocardial inflammation and guide corticosteroid treatment in patients with cardiac sarcoidosis? *Circ J* 2015; 79: 1450–1452. PMID: [26063083](#)
333. Demeter SL. Myocardial sarcoidosis unresponsive to steroids. Treatment with cyclophosphamide. *Chest* 1988; 94: 202–203. PMID: [3383636](#)
334. Wyser CP, van Schalkwyk EM, Alheit B, et al. Treatment of progressive pulmonary sarcoidosis with cyclosporin A. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1371–1376. PMID: [9372647](#)
335. Müller-Quernheim J, Kienast K, Held M, et al. Treatment of chronic sarcoidosis with an azathioprine/prednisolone regimen. *Eur Respir J*

- 1999; 14: 1117–1122. PMID: [10596700](#)
336. Baughman RP, Lower EE. A clinical approach to the use of methotrexate for sarcoidosis. *Thorax* 1999; 54: 742–746. PMID: [10413729](#)
337. Carlesimo M, Giustini S, Rossi A, et al. Treatment of cutaneous and pulmonary sarcoidosis with thalidomide. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 866–869. PMID: [7722046](#)
338. Baltzan M, Mehta S, Kirkham TH, et al. Randomized trial of prolonged chloroquine therapy in advanced pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 192–197. PMID: [10390399](#)
339. Zabel P, Entzian P, Dalhoff K, et al. Pentoxifylline in treatment of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1665–1669. PMID: [9154873](#)
340. Kikuchi N, Nunoda S, Serizawa N, et al. Combination therapy with corticosteroid and mycophenolate mofetil in a case of refractory cardiac sarcoidosis. *J Cardiol Cases* 2016; 13: 125–128.
341. Vorselaars AD, Cremers JP, Grutters JC, et al. Cytotoxic agents in sarcoidosis: which one should we choose? *Curr Opin Pulm Med* 2014; 20: 479–487. PMID: [25046427](#)
342. Nagai S, Yokomatsu T, Tanizawa K, et al. Treatment with methotrexate and low-dose corticosteroids in sarcoidosis patients with cardiac lesions. *Intern Med* 2014; 53: 2761. PMID: [25447669](#)
343. Rossman MD, Newman LS, Baughman RP, et al. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of infliximab in subjects with active pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2006; 23: 201–208. PMID: [18038919](#)
344. Uthman I, Touma Z, Khoury M. Cardiac sarcoidosis responding to monotherapy with infliximab. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 2001–2003. PMID: [17394036](#)
345. Barnabe C, McMeekin J, Howarth A, et al. Successful treatment of cardiac sarcoidosis with infliximab. *J Rheumatol* 2008; 35: 1686–1687. PMID: [18671332](#)
346. 日本循環器学会. 慢性心不全治療ガイドライン (2010年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010_matsuzaki_h.pdf
347. 日本循環器学会. 急性心不全治療ガイドライン (2011年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2011_izumi_h.pdf
348. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013; 128: 1810–1852. PMID: [23741057](#)
349. Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J* 1991; 121: 1244–1263. PMID: [2008853](#)
350. Vakil K, Minami E, Fishbein DP. Right ventricular sarcoidosis: Is it time for updated diagnostic criteria? *Tex Heart Inst J* 2014; 41: 203–207. PMID: [24808785](#)
351. Terasaki F, Ishizaka N. Cardiac sarcoidosis and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy –potential differential diagnoses for arrhythmogenic ventricular cardiomyopathy. *Intern Med* 2016; 55: 1041–1042. PMID: [27150851](#)
352. Meyer P, Filippatos GS, Ahmed MI, et al. Effects of right ventricular ejection fraction on outcomes in chronic systolic heart failure. *Circulation* 2010; 121: 252–258. PMID: [20048206](#)
353. Yodogawa K, Seino Y, Shimomura R, et al. Recovery of atrioventricular block following steroid therapy in patients with cardiac sarcoidosis. *J Cardiol* 2013; 62: 320–325. PMID: [24016620](#)
354. Tokuda M, Tedrow UB, Kojodjojo P, et al. Catheter ablation of ventricular tachycardia in nonischemic heart disease. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5: 992–1000. PMID: [22942218](#)
355. Kusano KF, Satomi K. Diagnosis and treatment of cardiac sarcoidosis. *Heart* 2016; 102: 184–190. PMID: [26643814](#)
356. 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: 561–562. PMID: [15078419](#)
357. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991; 324: 781–788. PMID: [1900101](#)
358. Tselentakis EV, Woodford E, Chandy J, et al. Inflammation effects on the electrical properties of atrial tissue and inducibility of postoperative atrial fibrillation. *J Surg Res* 2006; 135: 68–75. PMID: [16650868](#)
359. Stees CS, Khoo MS, Lowery CM, et al. Ventricular tachycardia storm successfully treated with immunosuppression and catheter ablation in a patient with cardiac sarcoidosis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22: 210–213. PMID: [20561106](#)
360. Yodogawa K, Seino Y, Ohara T, et al. Effect of corticosteroid therapy on ventricular arrhythmias in patients with cardiac sarcoidosis. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2011; 16: 140–147. PMID: [21496164](#)
361. 日本循環器学会. 不整脈の非薬物治療ガイドライン (2011年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2011_okumura_h.pdf
362. JCS Joint Working Group. Guidelines for Non-Pharmacotherapy of Cardiac Arrhythmias (JCS 2011). *Circ J* 2013; 77: 249–274. PMID: [23165786](#)
363. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, et al. Biventricular versus Right Ventricular Pacing in Heart Failure Patients with Atrioventricular Block (BLOCK HF) Trial Investigators. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med* 2013; 368: 1585–1593. PMID: [23614585](#)
364. Sadek MM, Yung D, Birnie DH, et al. Corticosteroid therapy for cardiac sarcoidosis: a systematic review. *Can J Cardiol* 2013; 29: 1034–1041. PMID: [23623644](#)
365. Takaya Y, Kusano KF, Nakamura K, et al. Outcomes in patients with high-degree atrioventricular block as the initial manifestation of cardiac sarcoidosis. *Am J Cardiol* 2015; 115: 505–509. PMID: [25529542](#)
366. Sekiguchi M, Hiroe M, Take M, et al. Clinical and histopathological profile of sarcoidosis of the heart and acute idiopathic myocarditis. Concepts through a study employing endomyocardial biopsy. II. Myocarditis. *Jpn Circ J* 1980; 44: 264–273. PMID: [6154812](#)
367. Betensky BP, Tschabrunn CM, Zado ES, et al. Long-term follow-up of patients with cardiac sarcoidosis and implantable cardioverter-defibrillators. *Heart Rhythm* 2012; 9: 884–891. PMID: [22338670](#)
368. Kron J, Sauer W, Schuller J, et al. Efficacy and safety of implantable cardiac defibrillators for treatment of ventricular arrhythmias in patients with cardiac sarcoidosis. *Europace* 2013; 15: 347–354. PMID: [23002195](#)
369. Schuller JL, Zipse M, Crawford T, et al. Implantable cardioverter defibrillator therapy in patients with cardiac sarcoidosis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012; 23: 925–929. PMID: [22812589](#)
370. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. American College of Cardiology Foundation, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, Heart Rhythm Society. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2013; 127: e283–e352. PMID: [23255456](#)
371. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice, American Association for Thoracic Surgery, Society of Thoracic Surgeons. ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: executive summary. *Heart Rhythm* 2008; 5: 934–955. PMID: [18534377](#)
372. Crawford T, Mueller G, Sarsam S, et al. Magnetic resonance imaging for identifying patients with cardiac sarcoidosis and preserved or mildly reduced left ventricular function at risk of ventricular arrhythmias. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014; 7: 1109–1115. PMID: [25266311](#)
373. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. MIRACLE Study Group. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 1845–1853. PMID: [12063368](#)
374. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140–2150. PMID: [15152059](#)
375. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 1539–1549. PMID: [15753115](#)
376. Jelic D, Joel B, Good E, et al. Role of radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in cardiac sarcoidosis: report from a multicenter registry. *Heart Rhythm* 2009; 6: 189–195. PMID: [19187909](#)
377. Decherer DG, Kochhäuser S, Wasmer K, et al. Electrophysiological characteristics of ventricular tachyarrhythmias in cardiac sarcoidosis versus arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2013; 10: 158–164. PMID: [23070261](#)
378. Roberts WC, Vowels TJ, Ko JM, et al. Cardiac transplantation for cardiac sarcoidosis with initial diagnosis by examination of the left ventricular apical “core” excised for insertion of a left ventricular assist device for severe chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2009; 103: 110–114. PMID: [19101239](#)
379. Dor V, Sabatier M, Di Donato M, et al. Efficacy of endoventricular patch plasty in large postinfarction akinetic scar and severe left ventricular dysfunction: comparison with a series of large dyskinetic scars. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116: 50–59. PMID: [9671897](#)
380. Suma H, Tanabe H, Uejima T, et al. Selected ventriculoplasty for idiopathic dilated cardiomyopathy with advanced congestive heart fail-

- ure: midterm results and risk analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32: 912–916. PMID: [17964180](#)
381. Daimon M, Sasaki T, Woo E, et al. Successful surgical treatment for dilated cardiomyopathy with cardiac sarcoidosis. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: e12–e13. PMID: [17643597](#)
382. Shimamoto T, Nishina T, Marui A, et al. Dual left ventricular restorations in a patient with cardiac sarcoidosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137: 1286–1288. PMID: [19380011](#)
383. Horii T, Isomura T, Komeda M, et al. Left ventriculoplasty for non-ischemic dilated cardiomyopathy. *J Card Surg* 2003; 18: 121–124. PMID: [12757338](#)
384. Hirota M, Yoshida M, Hoshino J, et al. Sublocalization of cardiac involvement in sarcoidosis and surgical exclusion in patients with congestive heart failure. *Ann Thorac Surg* 2015; 100: 81–87. PMID: [25986102](#)
385. Patel ND, Williams JA, Nwakanma LU, et al. Impact of lateral wall myocardial infarction on outcomes after surgical ventricular restoration. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 2017–2027; discussion 2027–2028. PMID: [17532390](#)
386. Perkel D, Czer LS, Morrissey RP, et al. Heart transplantation for end-stage heart failure due to cardiac sarcoidosis. *Transplant Proc* 2013; 45: 2384–2386. PMID: [23953552](#)
387. Zaidi AR, Zaidi A, Vaitkus PT. Outcome of heart transplantation in patients with sarcoid cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 714–717. PMID: [17613402](#)
388. Akashi H, Kato TS, Takayama H, et al. Outcome of patients with cardiac sarcoidosis undergoing cardiac transplantation--single-center retrospective analysis. *J Cardiol* 2012; 60: 407–410. PMID: [22890069](#)
389. Yager JE, Hernandez AF, Steenbergen C, et al. Recurrence of cardiac sarcoidosis in a heart transplant recipient. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1988–1990. PMID: [16297811](#)
390. Milman N, Andersen CB, Mortensen SA, et al. Cardiac sarcoidosis and heart transplantation: a report of four consecutive patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2008; 25: 51–59. PMID: [19070261](#)
391. 日本循環器学会心臓移植委員会資料.
392. 日本循環器学会心臓移植委員会. 心臓移植レシピエントの適応. <http://www.j-circ.or.jp/hearttp/HTRecCriteria.html>
393. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, et al. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991; 83: 778–786. PMID: [1999029](#)
394. O'Connell JB, Bourge RC, Costanzo-Nordin MR, et al. Cardiac transplantation: recipient selection, donor procurement, and medical follow-up. A statement for health professionals from the Committee on Cardiac Transplantation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 1992; 86: 1061–1079. PMID: [1516181](#)
395. Mudge GH, Goldstein S, Addonizio LJ, et al. 24th Bethesda conference: Cardiac transplantation. Task Force 3: Recipient guidelines/prioritization. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 21–31. PMID: [8509544](#)
396. INTERMACS ウェブサイト. <http://www.uab.edu/medicine/intermacs/>
397. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. トラッキング医療機器のデータ収集評価システム構築に関する検討について. <http://www.pmda.go.jp/safety/surveillance-analysis/0009.html>
398. 日本循環器学会, 日本心臓血管外科学会. 重症心不全に対する植込型補助人工心臓治療ガイドライン. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_kyo_h.pdf
399. 日本臨床補助人工心臓研究会. 「植込型補助人工心臓」実施基準(2010.11.16案). <http://www.jacvas.com/application/2/standard/>
400. DePasquale EC, Nasir K, Jacoby DL. Outcomes of adults with restrictive cardiomyopathy after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 1269–1275. PMID: [23079066](#)
401. Chang TI, Chi NH, Chou NK, et al. Isolated cardiac sarcoidosis in heart transplantation. *Transplant Proc* 2012; 44: 903–906. PMID: [22564580](#)
402. 江石義信. サルコイドーシスの病因論—感染症との関連—*P.acnes* について. *日サ会誌* 2011; 31: 81–83.
403. 江石義信. 心臓サルコイドーシスの発症機構—アクネ菌病因説を基盤とした考察—. *日サ会誌* 2010; 30: 86–88.

高齢心不全患者の 治療に関する ステートメント

編集

日本心不全学会ガイドライン委員会

厚生労働省 難治性疾患政策研究事業「特発性心筋症に関する調査研究」

日本医療研究開発機構 循環器疾患・糖尿病等生活習慣対策実用化研究事業
「慢性心不全患者に対する多職種介入を伴う外来・在宅心臓リハビリテー
ションの臨床的効果と医療経済的効果を調べる研究」

執筆者一覧

日本心不全学会高齢心不全患者の治療に関するステートメント策定委員

安達 仁	群馬県立心臓血管センター心臓リハビリテーション部
安斉俊久	国立循環器病研究センター心臓血管内科部門
猪又孝元	北里大学北里研究所病院循環器内科
木原康樹	広島大学大学院医歯薬保健学研究院循環器内科学 (委員長)
佐藤幸人	兵庫県立尼崎総合医療センター循環器内科
清野精彦	日本医科大学千葉北総病院循環器内科
筒井裕之	九州大学大学院医科学研究院循環器内科学
原田和昌	東京都健康長寿医療センター循環器内科
福本義弘	久留米大学医学部心臓・血管内科
増山 理	兵庫医科大学循環器内科・冠疾患内科
百村伸一	自治医科大学附属さいたま医療センター循環器科
弓野 大	ゆみのハートクリニック
横山広行	横山内科循環器科医院
吉川 勉	榊原記念病院循環器内科

(五十音順)

同協力員

植田晋一郎	久留米大学医学部心臓・血管内科
大江征嗣	久留米大学医学部心臓・血管内科
大場豊治	久留米大学医学部心臓・血管内科
廣谷信一	兵庫医科大学循環器内科・冠疾患内科
福井大介	久留米大学医学部心臓・血管内科

(五十音順)

外部評価委員

倉林正彦	群馬大学大学院医学系研究科臓器病態内科学
下門顕太郎	東京医科歯科大学老年病内科
野々木宏	静岡県立総合病院循環器内科
宮脇郁子	神戸大学大学院保健学研究科看護学領域

(五十音順)

序 文

わが国や欧米諸国をはじめとして、世界中で心不全の罹患者、死亡者が増加の一途をたどっている。特に本邦においては高齢化が最も早く、高齢者、超高齢者を中心に心不全の増加傾向が顕著である。このように心不全診療の重要性が増す中で、ことに重要なのが高齢者の心不全対策である。これまで多くの疫学データ、臨床データは比較的若年者の心不全を対象として収集されており、もはや治療が困難と思われる高齢者の心不全管理についてはエビデンスと言えるデータは限られており、また存在したとしても、高齢者は個別の対応を余儀なくされることが通例であることから、その診療については現場の医師の判断によって行われるところが大きいのが現状と考えられる。また限りある医療資源を有効に活用するという視点からも、高齢者の心不全診療は社会的に重要なテーマである。

このような背景の中で日本心不全学会が企画したのが、高齢者の心不全診療に関する提言の作成である。もともとガイドラインの作成を目指したところではあるが、領域の性質上ガイドラインとはなじまない点に鑑み、専門家集団による提言としてまとめられたものである。提言をまとめられた木原康樹委員長はじめ、作成に関わられた執筆者の先生方、また審査にあられた外部評価委員の先生方には心からの感謝を申し上げる次第である。

本提言は、日本心不全学会として発刊する初めての診療に関する本格的な提言であり、第一線で診療されている医師、医療従事者をはじめ多くの皆様によって、質の高い高齢者心不全診療の実践のために活用されることを切に願うものである。

2016年10月

日本心不全学会 理事長

磯部光章

高齢心不全患者の治療に関する ステートメントの目的

ステートメント策定の経緯

慢性心不全は主として高齢者の疾患である。ロッテルダム研究においては、55歳で健康である人の3人に1人がその余生で心不全に罹患すると報告されている。前例のないスピードで高齢化を迎えた本邦では、心不全の爆発的な増加が現実のものとなりつつある。高齢化する社会において、しかも限られた医療資源のなかで、医療人はこれら高齢者心不全をどのように理解し、いかに対処すべきなのであろうか。1980年代後半から慢性心不全薬物治療にはアンジオテンシン変換酵素阻害薬やβ遮断薬を中心に革新的な進歩が生じた。更に今世紀初頭からの心臓再同期療法などの非薬物療法の進展が相俟って、心不全患者への積極的かつ多重的な治療が確立し、実際に患者の予後は飛躍的に改善した。一方、慢性心不全が基本的には根治不能な難治性疾患であることを考えれば、治療の進歩とは終末像の先送りに過ぎないことにも思い当たる。そして高齢者においては、その先送りについての意味が見いだせない場合が少なくない。

日本心不全学会理事長の磯部光章は、これら高齢心不全患者の増加がこれからの社会に与える影響を憂慮するとともに、その対応についての記載が現在のガイドライン等には不十分であることを認識した。問題に指針を与えるために学会として「高齢者心不全治療ガイドライン」を作成することを、平成25年に諮問した。指名を受けた同学会理事の木原康樹はその後約1年をかけて策定委員を招集し、2年間の策定委員間の真摯な議論を経て、このたび答申した。エビデンスへの準拠度が必ずしも高いとは言えない意見も盛り込み、問題の把握と対応の方向性を示すことに力点を置いたため、ガイドラインと称することを控え、ステートメントとして世に問うこととした。

本邦の高齢心不全患者の特徴とあるべき医療体制

策定委員会はステートメントで扱う「高齢者」を後期高齢者（75歳以上）と定義し、それに相応するエビデンスを検索・収集・解析した。生命寿命のみならず健康寿命についても残余の乏しい集団であるとともに、今後、本邦人口構成の30%を占める無視できない重要部分である。

この集団における慢性心不全の特徴は、

- 1) コモン・ディーズであり、その絶対数が更に増加してゆく
 - 2) 根治が望めない進行性かつ致死性の悪性疾患である
 - 3) その大半が心疾患以外の併存症を有することである
- の、3点に要約された。

高齢者の慢性心不全は、ありふれた疾患であると同時に、癌と同様に（その過程は様々ではあるが）死に至る悪性病態であることを本ステートメントは宣言し、その事実への認識を促している。非代償期の顕性心不全のみを扱うのではなく、その裾野を形成するマジョリティとしての非顕性心不全患者の存在を想起することなしに、高齢心不全患者の管理は成り立たない。そうすると、高齢心不全患者の管理においては、基幹病院の循環器専門医よりはむしろ、かかりつけ実地医家等が地域で形成する診療体制こそがその診療において主体的な役割を果たすことになる。患者が抱える併存症（comorbidity）や生活環境の問題も、実地医家の総合的診療と支援が中心にあるべきである。それを基幹病院は的確な診断と非代償期の入院治療あるいはリハビリテーション等において連携・支援する。これにより初めて、患者の生活の質と生活の場に軸を置いた慢性管理が実現すると考えられる。実地医家は在宅・終末期医療や緩和医療の実践においても主体となるべきである。そのような新たな認識のもとに体制を整備することが、本邦が抱える問題に対処するために必要であることを確認して提言する。

高齢者心不全ステートメントの目指すもの

本ステートメントは従来のガイドラインとは異なり、来るべき高齢化社会のなかで爆発的に増加する慢性かつ悪性疾患としての心不全を、発想の転換とシステムの再構築で対応するように促している。作業過程における度重なる議論のなかで、本邦医療の置かれている厳しい立ち位置への認識が構成員をそのように促した。このような転換を誘う智慧とそれを実行する勇気が、今日求められていると確信する。

2016年10月

日本心不全学会 理事
同「高齢心不全患者の治療に関するステートメント」策定委員長

木原康樹

ステートメント作成関係者の利益相反に関して

日本心不全学会高齢心不全患者の治療に関するステートメント策定委員会では、作成委員と心不全および関連疾患に関与する企業とのあいだの経済的関係につき、以下の基準で各委員・執筆者より過去1年間の利益相反状況の申告を得た。

1. 企業・組織や団体の役員、顧問職などの有無と報酬額（一つの企業・組織や団体から年間100万円以上のものを記載）
2. 株式の保有と、その株式から得られる利益（一つの企業について、1年間の株式による利益が100万円以上、あるいは当該全株式の5%以上を所有する場合を記載）
3. 企業・組織や団体から支払われた特許使用料（一つの特許使用料が年間100万円以上のものを記載）
4. 企業・組織や団体から、会議の出席（発表）に対し、研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当（講演料など）（一つの企業・組織や団体からの年間の日当〔講演料など〕が合計50万円以上のものを記載）
5. 企業・組織や団体から、パンフレットなどの執筆に対して支払われた原稿料（一つの企業・団体からもらった年間の原稿料が合計50万円以上のものを記載）
6. 企業・組織や団体が提供する研究費（一つの企業・団体から医学研究〔受託研究費、共同研究費など〕に対して支払われた総額が年間100万円以上のものを記載）
7. 企業・組織や団体が提供する奨学（奨励）寄付金（一つの企業や団体から、申告者個人または申告者が所属する部局〔講座・分野〕あるいは研究室の代表者に支払われた総額が年間100万円以上の場合を記載）
8. 企業・組織や団体が提供する寄付講座に申告者が所属している場合
9. 研究とは無関係な旅行、贈答品などの提供（一つの企業や団体から受けた総額が年間5万円以上のものを記載）

記

- 1: なし
- 2: なし
- 3: なし
- 4: MSD 株式会社, 大塚製薬株式会社, 株式会社三和化学研究所, 第一三共株式会社, 武田薬品工業株式会社, 田辺三菱製薬株式会社, 帝人ファーマ株式会社, 日本

ベーリンガーインゲルハイム株式会社, 日本メドトロニック株式会社, バイエル薬品株式会社, ファイザー株式会社, ブリストル・マイヤーズ株式会社

- 5: なし
- 6: 第一三共株式会社, 日本ライフライン株式会社, ファイザー株式会社, ブリストル・マイヤーズ株式会社, 株式会社ベル・メディカルソリューションズ, バイエル薬品株式会社
- 7: アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社, アステラス製薬株式会社, アストラゼネカ株式会社, MSD 株式会社, 大塚製薬株式会社, 小野薬品工業株式会社, サノフィ株式会社, 株式会社三和化学研究所, 塩野義製薬株式会社, セント・ジュード・メディカル株式会社, 第一三共株式会社, 大日本住友製薬株式会社, 武田薬品工業株式会社, 田辺三菱製薬株式会社, 帝人ファーマ株式会社, 日本新薬株式会社, 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社, 日本メドトロニック株式会社, バイエル薬品株式会社, バイオトロニックジャパン株式会社, ファイザー株式会社, フクダ電子株式会社, 富士フィルム RI ファーマ株式会社, 持田製薬株式会社, ロシュ・ダイアグノスティック株式会社
- 8: Cook Japan 株式会社, ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社, ゼオンメディカル株式会社, セント・ジュード・メディカル株式会社, テルモ株式会社, 日本メドトロニック株式会社, ボストン・サイエンティフィックジャパン株式会社, 株式会社メディコン
- 9: なし

以上

委員・執筆者はすべて「高齢心不全患者の治療に関するステートメント」の内容に関して、心不全および関連疾患の医療・医学の専門家あるいは専門医として、科学のおよび医学的公正さと妥当性を担保し、対象となる疾患の診療レベルの向上、対象患者の健康寿命の延伸・QOLの向上を旨として編集作業を行った。利益相反の扱いに関しては、日本心不全学会の「利益相反（COI）に関する共通指針」に従った。

申告された企業名は上記のとおりである（対象期間は2015年4月1日～2016年3月31日まで）。企業名は2016年3月現在の名称とした（五十音順）。なお、中立の立場にある出版社や団体は含まない。

略語一覧

ACP :	Advance Care Planning	アドバンスケアプランニング, 事前医療・ケア計画
ACS :	Acute Coronary Syndrome	急性冠症候群
ADL :	Activities of Daily Living	日常生活動作
ALS :	Advanced Life Support	二次救命処置
AS :	Aortic Stenosis	大動脈弁狭窄症
AT :	Anaerobic Threshold	嫌気性代謝閾値
ATP :	Adenosine Triphosphate	アデノシン三リン酸
BAV :	Balloon Aortic Valvuloplasty	バルーン大動脈弁形成術
BMI :	Body Mass Index (kg/m ²)	肥満指数
BTT :	Bridge To Transplantation	心臓移植へのブリッジ
CABG :	Coronary Artery Bypass Grafting	冠動脈バイパス術
CGA :	Comprehensive Geriatric Assessment	高齢者総合的機能評価
CKD :	Chronic Kidney Disease	慢性腎臓病
DNR/DNAR :	Do Not Resuscitate/ Do Not Attempt Resuscitation	
COLD :	Chronic Obstructive Lung Disease	慢性閉塞性肺疾患
COPD :	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	慢性閉塞性肺疾患
CPX :	Cardio Pulmonary Exercise test	心肺運動負荷試験
CRT :	Cardiac Resynchronization Therapy	心臓再同期療法
CRT-D :	Cardiac Resynchronization Therapy Defibrillator	心臓再同期機能付き植え込み型除細動器
CRT-P :	Cardiac Resynchronization Therapy Pacemaker	両心室へのペースング機能による心臓再同期療法
DES :	Drug-Eluting Stent	薬剤溶出性ステント
DT :	Destination Therapy	デスティネーション治療
EBM :	Evidence-Based Medicine	根拠に基づく医療
eGFR :	estimated Glomerular Filtration Rate	推算糸球体濾過値
HFpEF :	Heart Failure with preserved Ejection Fraction	収縮能の保たれた心不全
HFrEF :	Heart Failure with reduced Ejection Fraction	収縮能が低下した心不全
IABP :	Intra Aortic Balloon Pumping	大動脈内バルーンパンピング
ICD :	Implantable Cardioverter Defibrillator	植え込み型除細動器
ICD :	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems	疾病および関連保健問題の国際統計分類
ICF :	International Classification of Functioning, Disability and Health	国際生活機能分類
ISDN :	Isosorbide Dinitrate	硝酸イソソルビド
LMT :	Left Main Trunk	左冠動脈主幹部
LVAD :	Left Ventricular Assist Device	左室補助人工心臓
LVEF :	Left Ventricular Ejection Fraction	左室駆出率
NPPV :	Noninvasive Positive Pressure Ventilation	非侵襲的陽圧呼吸
PCI :	Percutaneous Coronary Intervention	経皮的冠動脈インターベンション
PCPS :	Percutaneous Cardiopulmonary Support	経皮的な心肺補助装置
POLST :	Physician Orders for Life Sustaining Treatment	生命維持治療に関する医師指示書
QALY :	Quality Adjusted Life Years	質調整生存年数
RDW :	Red cell Distribution Width	赤血球容積粒度分布幅
SAVR :	Surgical Aortic Valve Replacement	外科的大動脈弁置換術
SGA :	Subjective Global Assessment	主観的包括的栄養評価法
TAVR :	Transcatheter Aortic Valve Replacement	経カテーテル大動脈弁置換術
WRF :	Worsening Renal Function	腎機能増悪

目次

執筆者一覧	2
序文	3
高齢心不全患者の治療に関する ステートメントの目的	4
ステートメント作成関係者の利益相反に関して	6
略語一覧	7

第 I 章

本邦高齢者心不全の疫学と特徴

第 1 節 高齢者心不全の特徴	10
A. 高齢者の急性心不全と急性増悪	10
B. 高齢者心不全の病態としての 併存症 (comorbidity)	10
C. 加齢そのものもつ意味	11
第 2 節 高齢者心不全に関する本邦の疫学	11
A. JCARE-CARD 研究	11
B. 養育院研究と東京都 CCU ネットワーク	12
C. CHART 研究	12
参考文献	14

第 II 章

高齢者心不全の診断と臨床的・社会的評価

第 1 節 高齢心不全患者の心臓検査	16
A. 一般検査	16
胸部 X 線	16
12 誘導心電図	16
血液・尿・生化学	16
B. 心エコー図検査	17
C. 心臓カテーテル検査	17
第 2 節 高齢心不全患者の特徴と それを総合的に把握・評価するための指標	17
A. 高齢心不全患者における 栄養状態の指標と評価方法	19
B. 高齢心不全患者における 主観的包括的栄養評価法 (SGA) と	

高齢者総合的機能評価 (CGA)	20
C. 微量栄養素の評価と補充	21
D. 総合評価指標としての国際生活機能分類 (International Classification of Functioning, Disability and Health ; ICF)	23
参考文献	24

第 III 章

高齢心不全患者に対する急性期・救急対応

第 1 節 急性心不全の検査と診断	27
A. 急性期での検査	27
12 誘導心電図と心電図モニタリング	27
動脈血液ガス分析および血液生化学検査	27
胸部 X 線	28
心エコー図検査	28
観血的モニタリング (動脈圧モニター, 中心静脈カテーテル, スワンガンツカテーテル)	28
第 2 節 急性期の治療指針	28
A. 呼吸管理	28
B. 薬物療法	29
鎮静薬	29
利尿薬	29
血管拡張薬	29
強心薬	29
β遮断薬	29
抗血栓薬	30
C. 機械的補助循環	30
第 3 節 高齢者急性心不全の併存症	30
A. 心房細動	30
B. 慢性腎臓病 (CKD)	30
C. 貧血	31
D. 悪性腫瘍	31
E. 慢性閉塞性肺疾患 (COPD)	31
F. 抑うつ	31
G. せん妄	31
第 4 節 急変・回復見込みのない場合における対応	31
参考文献	32

第IV章

高齢心不全患者の薬物治療と服薬管理

第1節 慢性薬物治療における高齢者の問題点	36
第2節 ガイドラインにおける薬物療法と 高齢心不全患者	36
参考文献	37

第V章

高齢心不全患者に対する外科治療・デバイス治療

第1節 手術療法（開胸手術，カテーテル治療）	39
A. 冠動脈疾患に対する 経皮的冠動脈インターベンション（PCI）	39
B. 冠動脈バイパス術（CABG）	40
C. 重症弁膜症	40
外科的大動脈弁置換術（SAVR）	40
経カテーテル大動脈弁置換術（TAVR）	40
第2節 植え込み型除細動器（ICD）および 心臓再同期療法（CRT）	41
A. 植え込み型除細動器（ICD）治療	41
B. 心臓再同期療法（CRT）	42

第3節 左室補助人工心臓（LVAD）と デスティネーション治療（DT）	42
参考文献	44

第VI章

高齢者心不全の心大血管リハビリテーション

第1節 心大血管リハビリテーションにおける 高齢者の特徴	47
第2節 高齢者への心大血管リハビリテーション 実施の要点	49
参考文献	49

第VII章

高齢心不全患者に対する終末期医療の指針

第1節 高齢者心不全の終末期医療	51
第2節 終末期と緩和	51
第3節 終末期とアドバンスケア プランニング（ACP）	54
参考文献	55



第1章

本邦高齢者心不全の疫学と特徴

- 心不全は、根治が望めない進行性かつ致死性の疾患である。
- 正確な疫学データを欠いているが、心不全は明らかにコモン・ディゼイズであり、社会の高齢化に伴って顕著に増加しつつある。
- 高齢者心不全の特徴は、年齢因子以外にその大半が併存症を有することである。

慢性心不全は老年期に急増する。米国 Framingham 研究によると、50歳代での慢性心不全の発症率はおおよそ1%であるのに比して、80歳以上になると10%にも達する¹⁾。わが国は1980年以降、先進国の先陣を切って高齢化社会を迎えた。2008年10月に65歳以上の高齢者人口は総人口の22.1%となり、うち75歳以上の後期高齢者が10.4%を占めている。2055年には高齢化率は40.5%に達し、国民の2.5人に1人が65歳以上の高齢者となる未曾有の高齢化社会が到来する²⁾。高齢者の慢性心不全は医学的な問題のみならず、家族や社会への医療負担を含め、わが国における社会問題となっている。

第1節

高齢者心不全の特徴

A. 高齢者の急性心不全と急性増悪

急性心不全は、心ポンプ機能の代償機転が破綻し、うっ血や組織低灌流による症状や徴候が出現した病態であり、新規発症や慢性心不全の急性増悪により生じる。高齢者の特徴として、左室拡張能の低下に伴い、左室流入が左房収縮に依存する³⁾。また、動脈硬化と心室拡張障害に伴う心室動脈連関異常により、わずかな容量負荷によっても顕著な血圧上昇を生じる⁴⁾。結果として、交感神経活性、内因性カテコラミン過剰や心房細動などを

誘因として、電撃的肺水腫などの心不全急性増悪をきたす。また、大動脈弁狭窄症など加齢に伴う基礎心疾患が放置され、急性心不全として露見する場合もある。一方、高齢者の大多数は心臓そのものの病態に加え、心不全を増悪させる多種多様な要因（併存症）を有している。

B. 高齢者心不全の病態としての併存症 (comorbidity)

高齢者心不全では併存症が多く、しばしば心不全そのものよりも生命予後の一次的決定因子となる。医療内容よりも介護、ケアが本質的問題となる症例が多いことも特徴である。それらには、①感染症、貧血、腎不全、脳梗塞、認知症、骨折や関節症などによるロコモティブ症候群、甲状腺疾患、閉塞性肺疾患、悪性疾患などの全身要因、②心筋虚血、不整脈などの心臓要因、③β遮断薬、抗不整脈薬、非ステロイド系解熱鎮痛薬などの薬物要因、④過剰輸液や輸血などの医療要因、⑤減塩や水分制限の不徹底、肥満、服薬コンプライアンス不良、運動過多・不動、ストレス、うつ状態などの生活要因があげられる^{5,6)}。これらの多くは心不全患者において独立した予後規定因子であると考えられ、個々の精査を実施することは病態把握、予後予測としての意味がある。一方で、これら併存症の個別治療が高齢心不全患者の生命予後をどれほど改善するかは証明されていない。複数の併存症について個別にそれぞれのガイドラインに沿った検査と治療を並行して行くと、かえって合併症、副作

用などを多くし、QOLを損なうことも想像される。したがって、進行した認知症を合併したり著しく身体機能が低下したりした心不全患者などで、どの程度まで併存症を精査し、治療するかは個々の症例に応じて全体像から臨床判断をするべきである。医療以外に、介護、ケアなどの社会的背景が本質的な問題となっていないかについても多職種で検討し、介入点を探ることも有用である。

C. 加齢そのものがもつ意味

慢性心不全の予後は、欧米のそれと比較して良好とするもの⁷⁾から大差ないとするもの⁸⁾まで、その報告にやや幅がある。しかしながら、罹患年齢との絡みで一貫しているのは加齢とともに予後が悪化する点である⁹⁾。高齢者の心不全は若年者のそれに比し、収縮能の保たれた心不全（Heart Failure with preserved Ejection Fraction; HFpEF）が多く、必ずしも収縮不全が心不全の主体をなしているわけではない。この原因は、高齢者では腎不全や肺疾患など多彩な合併症が存在するため、軽度の収縮低下でも心不全をきたしやすいということ以外に、冠動脈硬化症や高血圧症が軽症であっても、加齢に伴い心肥大や心筋の線維化が進行し、心室コンプライアンスが低下していることが関与していると考えられている¹⁰⁾。拡張不全が高齢者や女性により多くみられる疾患分布は、わが国の心不全コホート研究とこれまでの欧米での報告と同等であり^{8, 11-13)}、さらに高齢者心不全を左室駆出率（LVEF）45%未満と以上とで分け、その生命予後を比較しても両者に差がなかった¹⁴⁾。

高齢者の心不全は、高血圧や心房細動の合併例が多く、近年基礎疾患に弁膜症の占める相対的割合が減少し、冠動脈硬化症が増加してきている。弁膜症ではリウマチ性が減少し、大動脈弁狭窄症を代表とする動脈硬化性変化によるものが増加してきている¹⁵⁾。一方で、多くの多臓器合併症を有しているがために、症状の原因を特定するのに難渋する場合も多い。具体的には難聴や認知症、失語症などのために病歴聴取が困難であったり、症状は呼吸困難よりもむしろ非典型的で、元気がなかったり食欲がなかったりすることなどである。

治療においても、高齢者では腎障害や脳血管障害などに起因した制約が多い。心不全の標準的内服治療も、高齢者ではナトリウム保持能が低下していることや、容易に血圧低下、脱水、徐脈に陥りやすいことに注意が必要である。近年の大規模臨床試験によって、心不全に対する多くの薬剤の有効性が確立されてきたが、75～80歳

以上の高齢者はこれら臨床試験では除外されていることにも留意する必要がある。高齢者への心不全治療において、過度の安静による長期臥床は容易に筋力低下や廃用症候群をきたす。

第2節

高齢者心不全に関する本邦の疫学

A. JCARE-CARD 研究

JCARE-CARD 研究は、2004年1月～2005年6月に慢性心不全の増悪により日本循環器学会認定研修施設に入院した患者2,675例を対象に、臨床像と予後に関するデータを収集した多施設共同前向き研究である¹⁶⁾。本研究の登録患者の平均年齢は71歳であり、65歳以上が73%を占めていた。基礎疾患の分布をみると、虚血性心疾患が全体の1/3を占めており、欧米での観察研究の結果と同様であった。次いで、弁膜症28%、高血圧性心疾患25%であった。弁膜症の割合は、欧州の慢性心不全の病院コホートであるEuro Heart Failure Survey II¹⁷⁾における弁手術あるいは弁膜症（中等度から重症）の割合34%とほぼ同等であった。また、心不全の急性増悪による入院患者1,677人を対象としたJCARE-CARD研究サブ解析¹⁸⁾でも虚血性心疾患が34%、弁膜症28%、高血圧性心疾患26%で、欧米あるいは国内における観察研究（ATTEND, ADHERE, OPTIMIZE-HF）¹⁹⁻²¹⁾と比較しても大きな違いはなかった。

JCARE-CARD 研究における慢性心不全患者の予後の規定因子は、高齢、低体重、高尿酸血症、貧血、慢性腎臓病（CKD）などであった²²⁾。とくに80歳以上は予後不良であり、高齢患者ではeGFR、BMI（Body Mass Index）、男性、心室性不整脈、利尿薬投与が予後を規定した。また、欧米あるいは国内における観察研究において、左室駆出率が50%以上に保持された心不全（HFpEF）が全心不全患者に占める割合は40～70%と報告されているが、JCARE-CARD 研究における弁膜症を除いた左室駆出率50%以上の患者の割合は26%であった。HFpEF患者は左室駆出率が40%未満のHFrEF（Heart Failure with reduced Ejection Fraction）患者と比較してより高齢（74歳 vs. 67歳）で女性が多く、高血圧と心房細動が多く、原因疾患として虚血性心疾患の割合が少なかった。

B. 養育院研究と東京都 CCU ネットワーク

養育院研究は、東京都西北部の高齢者専門の中規模地域病院における、入院患者の臨床病態と剖検所見をあわせた登録研究である。1986年の全死亡例における剖検率は65%であり、一般高齢者における疾病の有病率を推計できると考えられる。1985年の報告では、すべての疾患による死亡約4,000例の剖検時における有意な弁膜症の有病率(80歳代が中心)は11.5%であり、大動脈弁逆流症5.2%、僧帽弁逆流症4.3%、大動脈弁狭窄症1.1%であった¹⁵⁾。1994年の報告では、心不全入院患者の基礎疾患として虚血性心疾患が39%、弁膜症性心疾患が27%、高血圧性心疾患が10%程度であった²³⁾。とくに80歳以上で弁膜症性心疾患の占める割合が急増した。

欧米では虚血性心疾患が3~5割を占めており²⁴⁻²⁶⁾、他の原因(高血圧性、弁膜症性、心筋症など)を大きく凌駕しているのに対して、これまでわが国では虚血性、弁膜症性、心筋症がほぼ3割程度で拮抗していた(CHART-1研究)⁸⁾。しかし、高齢化の進行に伴い本邦でも慢性心不全の基礎疾患として虚血性心不全の増加が報告されている(CHART-2研究)²⁷⁾。2011年の東京都CCUネットワークの登録症例3,136例(平均年齢75歳)においても、急性心不全の原因疾患としては虚血が25%を占め、最も多くなった。同時に、弁膜症も2割と多く、高血圧、心筋症を抑えて第2位の原因となった²⁸⁾。心不全入院での弁膜症の内訳をみると、80歳未満では大動脈弁狭窄症と僧帽弁逆流症が3割程度で拮抗していたが、80歳以上の高齢者では大動脈弁狭窄症が52%を占めていた²⁹⁾。欧州30ヵ国(3,836人)の登録研究であるEuro Heart Failure Survey IIは¹⁷⁾、80歳以上と80歳未満の心不全入院患者の臨床的特徴を比較し、80歳以上の心不全で大動脈弁狭窄症が増加すること(16% vs. 7%)を報告している。加齢に伴い急激に増加する大動脈弁狭窄症は、若年者とは異なりリウマチ性や先天性ではなく変性型であることが明らかにされている³⁰⁾。大動脈弁の弁口面積は平均すると0.1cm²/年ずつ狭小化するとされているが、腎機能障害があると狭窄の進行が加速するなど個体差が大きい。Cardiovascular Health Study など^{31,32)}は大動脈弁狭窄症の有無と年齢、高血圧、LDL コレステロール、喫煙、クレアチニン値などが関係することを報告しており、変性型大動脈弁狭窄症は生活習慣病のひとつと考えられる。これらの本邦疫学は、今後社会の高齢化とともに大動脈弁狭窄症の顕著な増加

を予測している。

C. CHART 研究

CHART 研究は、国土の18%を占める東北地方の基幹病院群において実施された登録観察研究である。2000~2005年に登録が行われたCHART-1研究と、2006~2010年に登録が行われたCHART-2研究がある^{8,27)}。登録適格基準は、CHART-1では、①左室駆出率50%未満、②左室拡張末期径が55mm以上、③少なくとも1回はうっ血性心不全の症状を呈していることの3つのうち1つ以上を満たす場合とされた。さらに、CHART-2ではより幅広い症例が対象とされ、20歳以上の成人であり、米国心臓病学会(ACC)慢性心不全診断治療ガイドラインにおけるStage B, C, Dの慢性心不全患者、具体的には①明らかな心不全症状のある患者、②構造的な心疾患をもつが心不全症状のない患者、③すべての冠動脈疾患患者となっており、いずれも①~③の少なくとも1つ以上を満たす患者を登録対象としている。登録症例はCHART-1研究では1,278症例、CHART-2研究では10,219症例であった。平均年齢は、CHART-1が69歳、CHART-2のStage C/D症例が69歳であり、CHART-1研究では65歳以上の高齢者が66.1%を占め、75歳以上の後期高齢者が全体の3割を占めていた。またCHART-2研究でも65歳以上の高齢者が67.9%を占め、75歳以上の後期高齢者が全体の34.2%を占めていた。これらの事実は、急速に高齢化が進む日本社会において、今後、高齢慢性心不全患者が爆発的に増加することを示している。

CHART 研究での基礎心疾患は、CHART-1あるいはCHART-2いずれの登録観察研究においても虚血性心疾患が最も多くを占め、次いで弁膜症、高血圧性心疾患が占めている。CHART-1研究では左室駆出率が50%以上に保持された心不全(HFpEF)が登録症例全体に占める割合は50.6%であったが、CHART-2研究では、登録症例数全体の68.7%を占めている。これは欧米の研究結果^{33,34)}と比較しても高く、HFpEFは収縮不全による心不全患者と比較して高齢者に多いという特徴があり、日本人の高齢化や高血圧合併例の増加と関連があるものと推測される。

心拍数と血圧は心不全の予後と密接な関係があるが、CHART-2研究に登録された症例のうちStage C/Dの心不全患者で、心房細動やペースメーカーおよび植え込み型除細動器植え込み術後の症例、心臓再同期療法施行後

の症例を除外した 3,029 例を解析した研究では、収縮期血圧 < 89 mmHg または収縮期血圧 90 ~ 115 mmHg かつ心拍数 > 76/分の群では生命予後が不良であり、70 歳以上の高齢心不全患者ではとくにその傾向が強かった³⁵⁾。また CHART-2 の登録症例を対象にした別の研究では、心拍数の上昇は HFpEF 患者における心血管死と関連があることも明らかにされた³⁶⁾。

CHART-1, 2 両研究において、合併症の有病率は、高血圧、糖尿病、CKD、心房細動が高率に認められた。登録された多くの患者は、高齢化社会を反映して、複数の合併症を有する多疾患有病者であり、心不全患者の治療、管理においては、基礎心疾患の治療とともに、合併症の管理が重要であることが示唆された。

心不全における多臓器合併症のなかでも、とくに腎機能は重要な因子である。CHART-1 研究では、血清クレアチニン値 > 1.3 mg/dL の腎機能低下例は、全体の 14.4% にのぼり重要な予後予測因子であった。また、Cockcroft-Gault 式を用いた eGFR (mL/分/1.73 m²) 30 未満、30 ~ 59、60 以上の 3 群で検証を行うと、eGFR 60 以上では平均年齢が 62 歳であったのに対して、30 ~ 59 では 76.2 歳、30 未満では 80.4 歳であり、加齢と腎機能低下の関連が確認された。さらに、eGFR の低下は全死亡と心不全入院と関連が認められた³⁷⁾。CHART-2 研究登録症例を対象に行われた研究で、尿中アルブミン値/尿中クレアチニン値 (mg/g) が高い症例は明らかに高齢者に多く、10.2 mg/g 以上の症例では心血管イベントが高くなることが報告された³⁸⁾。

さらに、BMI が低いほど心不全の予後は不良であり、血清アルブミン値や総リンパ球数などの栄養指標の低下は有意な予後予測因子であった³⁹⁾。Stage B の慢性心不全患者では血清アルブミン、総コレステロールおよび総リンパ球を用いて算出される栄養指標 Controlling Nutritional status (CONUT) スコアは心不全の予後予測因子であり、70 歳以上の高齢心不全患者では心不全による入院率と相関がみられた。また、CONUT スコア 3 以上の低栄養の Stage B の慢性心不全患者は平均年齢が 69.2 歳と明らかに高齢であった⁴⁰⁾。CHART-2 研究登録時に悪性腫瘍の合併を認めた症例は全体の 12% であり、高齢者に多くみられた。心不全は全身性の消耗性疾患であり、栄養状態の低下は重要なリスク要因となり、悪性腫瘍に代表される多くの多臓器合併症を有している高齢者においては、この傾向はさらに顕著である。

登録心不全患者の 1 年死亡率 (全死亡) は、CHART-1 研究で 7.3% であった。CHART-1 研究において、LVEF > 50% と定義した拡張不全と収縮不全の予後を比較す

ると、LVEF > 50% の拡張不全と LVEF が 30 ~ 50% の収縮不全では 6 年間の生存率には有意差を認めなかったが、LVEF < 30% の低心機能症例は有意に予後不良であった^{41,42)}。

慢性心不全の標準薬物治療は Stage C/D の慢性心不全症例において、CHART-1 研究では、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬もしくはアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) を服薬している症例は全体の 70.5%、 β 遮断薬服薬症例は 27.9% と欧米の研究結果^{20, 43-46)} と比較して決して十分な結果とはいえなかった。さらに、この傾向は高齢者において顕著であった。しかしながら、CHART-1 研究に引き続き行われた CHART-2 研究では、ACE 阻害薬もしくは ARB を服薬している症例は全体の 76.4%、 β 遮断薬服薬症例は 49% と標準薬物治療の服薬率向上が確認された。これら薬剤の予後に対する効果を検討すると、レニン・アンジオテンシン系阻害薬は左心室機能を問わず慢性心不全症例の予後を改善する効果を有することが明らかになったが、 β 遮断薬は HFpEF 症例では有意な効果を示さなかった⁴⁷⁾。この結果は、前述した 70 歳以上の高齢者心不全において、心拍数の上昇が生命予後と関連することおよび心拍数の上昇は、高齢者心不全の多数を占める HFpEF 患者における心血管死と関連があることと一見矛盾する。高齢者心不全において、 β 遮断薬の投与が予後改善をもたらすか否かは議論が分かれるところであり、今後の解明がまたれる。一方、CHART-2 研究の知見からすると、スタチンは高齢者心不全に多い HFpEF の予後改善効果が期待できる薬剤である。CHART-2 研究の登録を用いて行われた研究では、スタチン投与は HFpEF 症例において突然死と感染症といった非心血管死を減少させることで全死亡を低下させることが明らかになった。70 歳以上の高齢者でみると、80 歳以上の症例でその効果は顕著であった⁴⁸⁾。

CHART 研究では、登録時期が異なる CHART-1 と CHART-2 を比較することにより、日本における近年の心不全の臨床像の変化を明らかにしている。CHART 研究の結果における臨床像の特徴的变化としては、以下の 4 つがあげられる。①虚血性心疾患を基礎とする患者の増加。具体的には、CHART-1 研究では虚血性心不全の関与が 25% の頻度であったのに対し、CHART-2 研究では虚血性心不全の割合が 50% 近くに激増していることが明らかとなり、生活習慣の変化による動脈硬化性疾患の進行を認めている。②高血圧、糖尿病を合併する患者の増加、③左室駆出率が保たれた心不全 (HFpEF) の増加、④入院歴のある患者の増加である。虚血性心

疾患を基礎とする患者の増加の理由について、80歳以上の超高齢者における虚血性心疾患の発症率が増加していることに加えて⁸⁾、虚血性心疾患に対する治療の進歩により、治療後の院内死亡率が低下していることが推察される。HFpEFの増加は、加齢による心臓の形態学的

変化を呈する高齢患者の増加や、高血圧や糖尿病の合併症例の増加が理由としてあげられる。入院歴のある患者の増加は、標準的薬物治療の普及やデバイス治療の進歩により、心不全患者の救命率が向上している一方で、入院を繰り返す患者が増加していることが示唆される。

参考文献

- 1) Kannel WB, Belanger AJ. Epidemiology of heart failure. *Am Heart J* 1991; 121: 951-957. PMID: 2000773
- 2) 内閣府. 平成20年度高齢化の状況及び高齢社会対策の実施状況. 平成21年版高齢社会白書. http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2009/gaiyou/21pdf_indexg.html
- 3) Geokas MC, Lakatta EG, Makinodan T, et al. The aging process. *Ann Intern Med* 1990; 113: 455-466. PMID: 2201234
- 4) Borlaug BA, Kass DA. Ventricular-vascular interaction in heart failure. *Heart Fail Clin* 2008; 4: 23-36. PMID: 18313622
- 5) WRITING COMMITTEE MEMBERS, Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al.; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013; 128: e240-e327. PMID: 23741058
- 6) McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al.; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology, ESC Committee for Practice Guidelines. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 803-869. PMID: 22828712
- 7) Tsutsui H, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, et al.; JCARE-GENERAL Investigators. Characteristics and outcomes of patients with heart failure in general practices and hospitals. *Circ J* 2007; 71: 449-454. PMID: 17384441
- 8) Shiba N, Watanabe J, Shinozaki T, et al.; CHART Investigators. Analysis of chronic heart failure registry in the Tohoku district: third year follow-up. *Circ J* 2004; 68: 427-434. PMID: 15118283
- 9) Kawashiro N, Kasanuki H, Ogawa H, et al.; Heart Institute of Japan--Department of Cardiology (HIJC) Investigators. Clinical characteristics and outcome of hospitalized patients with congestive heart failure: results of the HIJC-HF registry. *Circ J* 2008; 72: 2015-2020. PMID: 18931450
- 10) Tresch DD, McGough MF. Heart failure with normal systolic function: a common disorder in older people. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43: 1035-1042. PMID: 7657921
- 11) Ogawa M, Tanaka F, Onoda T, et al.; Northern Iwate Heart Disease Registry Consortium. A community based epidemiological and clinical study of hospitalization of patients with congestive heart failure in Northern Iwate, Japan. *Circ J* 2007; 71: 455-459. PMID: 17384442
- 12) Okura Y, Ohno Y, Ramadan MM, et al. Characterization of outpatients with isolated diastolic dysfunction and evaluation of the burden in a Japanese community: Sado Heart Failure Study. *Circ J* 2007; 71: 1013-1021. PMID: 17587704
- 13) Tsuchihashi-Makaya M, Hamaguchi S, Kinugawa S, et al.; JCARE-CARD Investigators. Characteristics and outcomes of hospitalized patients with heart failure and reduced vs preserved ejection fraction. Report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). *Circ J* 2009; 73: 1893-1900. PMID: 19644216
- 14) Taffet GE, Teasdale TA, Bleyer AJ, et al. Survival of elderly men with congestive heart failure. *Age Ageing* 1992; 21: 49-55. PMID: 1553860
- 15) 大川真一郎, 上田慶二, 杉浦昌也. 弁膜症. *日老医誌* 1985; 22: 317-324.
- 16) Tsutsui H, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, et al.; JCARE-CARD Investigators. Clinical characteristics and outcome of hospitalized patients with heart failure in Japan. *Circ J* 2006; 70: 1617-1623. PMID: 17127810
- 17) Komajda M, Hanon O, Hochadel M, et al. Contemporary management of octogenarians hospitalized for heart failure in Europe: Euro Heart Failure Survey II. *Eur Heart J* 2009; 30: 478-486. PMID: 19106198
- 18) Hamaguchi S, Kinugawa S, Tsuchihashi-Makaya M, et al. Characteristics, management, and outcomes for patients during hospitalization due to worsening heart failure-A report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). *J Cardiol* 2013; 62: 95-101. PMID: 23672787
- 19) Sato N, Kajimoto K, Asai K, et al.; ATTEND Investigators. Acute decompensated heart failure syndromes (ATTEND) registry. A prospective observational multicenter cohort study: rationale, design, and preliminary data. *Am Heart J* 2010; 159: 949-955.e1. PMID: 20569705
- 20) Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, et al.; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005; 149: 209-216. PMID: 15846257
- 21) Gheorghide M, Abraham WT, Albert NM, et al.; OPTIMIZE-HF Investigators and Coordinators. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *JAMA* 2006; 296: 2217-2226. PMID: 17090768
- 22) Hamaguchi S, Kinugawa S, Goto D, et al.; JCARE-CARD Investigators. Predictors of long-term adverse outcomes in

- elderly patients over 80 years hospitalized with heart failure. - A report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD)-. *Circ J* 2011; 75: 2403-2410. PMID: 21778592
- 23) 坂井誠. 高齢者循環器疾患の特性と対策 高齢者うつ血性心不全の成因と対策. *日老医誌* 1994; 31: 187-191.
 - 24) SEOSI Investigators. Survey on heart failure in Italian hospital cardiology units. Results of the SEOSI study. *Eur Heart J* 1997; 18: 1457-1464. PMID: 9458452
 - 25) Zannad F, Briancon S, Juilliere Y, et al. Incidence, clinical and etiologic features, and outcomes of advanced chronic heart failure: the EPICAL Study. *Epidemiologie de l'Insuffisance Cardiaque Avancee en Lorraine. J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 734-742. PMID: 10080475
 - 26) Lee DS, Gona P, Vasani RS, et al. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute. *Circulation* 2009; 119: 3070-3077. PMID: 19506115
 - 27) Shiba N, Nochioka K, Miura M, et al.; CHART-2 Investigators. Trend of westernization of etiology and clinical characteristics of heart failure patients in Japan--first report from the CHART-2 study. *Circ J* 2011; 75: 823-833. PMID: 21436596
 - 28) 東京CCUネットワーク学術委員会. 東京都CCUネットワークCCU入室患者調査票集計 東京における急性心血管疾患の動向: 疾患別基本統計量. 心不全 2011年. ICUとCCU 2014; 38 (別冊): S158-S161.
 - 29) 原田和昌, 香坂俊, 酒井哲郎, 他; 東京都CCUネットワーク学術委員会. 超高齢者の大動脈弁狭窄症による急性心不全では院内死亡率が極端に高い: 東京都CCUネットワークデータベース. ICUとCCU 2013; 37 (別冊): S54-S58.
 - 30) Iung B, Baron G, Tornos P, et al. Valvular heart disease in the community: a European experience. *Curr Probl Cardiol* 2007; 32: 609-661. PMID: 17976510
 - 31) Masuda C, Dohi K, Sakurai Y, et al. Impact of chronic kidney disease on the presence and severity of aortic stenosis in patients at high risk for coronary artery disease. *Cardiovasc Ultrasound* 2011; 9: 31. PMID: 22087774
 - 32) Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *Cardiovascular Health Study. J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 630-634. PMID: 9060903
 - 33) Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, et al. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation* 1998; 98: 2282-2289. PMID: 9826315
 - 34) Cleland JG, Swedberg K, Follath F, et al.; Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The EuroHeart Failure survey programme-- a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003; 24: 442-463. PMID: 12633546
 - 35) Miura M, Sakata Y, Miyata S, et al.; CHART-2 Investigators. Usefulness of combined risk stratification with heart rate and systolic blood pressure in the management of chronic heart failure. A report from the CHART-2 study. *Circ J* 2013; 77: 2954-2962. PMID: 24088306
 - 36) Takada T, Sakata Y, Miyata S, et al.; CHART-2 Investigators. Impact of elevated heart rate on clinical outcomes in patients with heart failure with reduced and preserved ejection fraction: a report from the CHART-2 Study. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 309-316. PMID: 24464774
 - 37) Shiba N, Matsuki M, Takahashi J, et al. Prognostic importance of chronic kidney disease in Japanese patients with chronic heart failure. *Circ J* 2008; 72: 173-178. PMID: 18219149
 - 38) Miura M, Sakata Y, Miyata S, et al.; CHART-2 Investigators. Prognostic impact of subclinical microalbuminuria in patients with chronic heart failure. *Circ J* 2014; 78: 2890-2898. PMID: 25421233
 - 39) Shiba N, Tada T, Matsuki M, et al. Poor nutritional status predicts the prognosis of patients with chronic heart failure. Presented in World Congress of Cardiology 2006, Barcelona, Spain.
 - 40) Nochioka K, Sakata Y, Takahashi J, et al.; CHART-2 Investigators. Prognostic impact of nutritional status in asymptomatic patients with cardiac diseases: a report from the CHART-2 Study. *Circ J* 2013; 77: 2318-2326. PMID: 23811683
 - 41) 白土邦男, 柴信行, 下川宏明. 日本におけるコホート研究の動向—CHART研究. *日本臨床* 2007; 65 (増刊): 74-78.
 - 42) Shiba N, Watanabe J, Shinozaki T, et al. Poor prognosis of Japanese patients with chronic heart failure following myocardial infarction--comparison with nonischemic cardiomyopathy. *Circ J* 2005; 69: 143-149. PMID: 15671603
 - 43) Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, et al.; EuroHeart Survey Investigators, Heart Failure Association, European Society of Cardiology. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J* 2006; 27: 2725-2736. PMID: 17000631
 - 44) Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006; 355: 251-259. PMID: 16855265
 - 45) Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006; 355: 260-269. PMID: 16855266
 - 46) Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, et al. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1993; 88: 107-115. PMID: 8319323
 - 47) Shiba N, Tada F, Watanabe J, et al. Accumulated Risks and Non-Optimum Medical Treatment in Japanese Older Patients with Chronic Heart Failure: Results from the CHART Study. *Circ J* 2006; 70(Suppl I): 40.
 - 48) Nochioka K, Sakata Y, Miyata S, et al.; CHART-2 Investigators. Prognostic impact of statin use in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ J* 2015; 79: 574-582. PMID: 25746542



第II章

高齢者心不全の診断と臨床的・社会的評価

- 高齢者心不全の半数は左室駆出率の保たれた心不全（HFpEF）である。
- 諸主要臓器や代謝・栄養などを総合的に評価し併存症を含めて全身を把握する必要がある。
- 患者の生活環境や社会的支援に関する情報が必須である。
- 疾病および関連保健問題の国際統計分類（ICD）を補完する国際生活機能分類（ICF）を用いて患者の家庭・社会環境・社会サービスなどの環境を含めた評価手法の開発と活用が望まれる。

第1節

高齢心不全患者の心臓検査

A. 一般検査

胸部X線

肺うっ血・胸水・心拡大を評価し、呼吸器疾患を鑑別する。高齢者では骨粗鬆症からくる椎体の圧迫骨折による側弯症がII型の呼吸不全の誘因になることがある。また、肺気腫やブラの破綻による自然気胸もまれでない。被包化された胸水も多く、加齢性の4弁逆流では両房拡大による顕著な心拡大が認められる。

12 誘導心電図

高齢者では虚血性心不全の頻度が高く、増加傾向にある。一方、症状が非特異的であり代償期にすでにST-T変化や脚ブロックなどを有することが多いため、心筋虚血の診断は容易ではない。心電図においては経時的変化を検出することが重要であり、トロポニン値、心エコー所見などを含め総合的に判断する。高齢者では心房細動が増加し、心房細動の合併した心不全の予後は不良である。とくに発作性心房細動¹⁾や発症1年以内の心房細動²⁾が心不全の急性増悪の誘因となる。うっ血が

ない洞調律患者でのNT-proBNP値の上昇では、発作性心房細動や徐脈など間欠的に発生する不整脈を考慮する。高齢者では洞機能不全による徐脈も多く、運動時の相対的徐脈は高齢者に多いHFpEF（Heart Failure with preserved Ejection Fraction）の運動耐容能低下に関係する。

血液・尿・生化学

高齢者の多くは併存症（comorbidity）を有するため、血液・尿の一般検査が重要である。併存症は臓器の加齢性変化とも考えられる。欧州心臓病学会（ESC）の急性・慢性心不全の診断と治療ガイドライン2012年版³⁾にcomorbidityがはじめて項目立てされたが、“心不全の状態や予後と関係するため、それ自体が治療の対象となりうる”と記載されている。リンパ球数減少、貧血、RDW（赤血球容積粒度分布幅）高値、フェリチン低値、電解質（Na, K, Ca, Mg）異常、腎機能（クレアチニンとBUN）異常、肝機能異常、感染や炎症、低体重、アルブミン低値や、これらから求めた栄養指標であるCONUT（Controlling Nutritional status）スコア⁴⁾などは、高齢者心不全の短期予後および中長期予後に関係する。高齢者では慢性腎臓病（CKD）を有することが多く、心不全入院中のクレアチニン値上昇（WRF：Worsening Renal Function）を容易に起こすが、WRFは院内予後を7.5倍悪化し、入院期間を延長する⁵⁾。ALP値やAST/ALT値は肝うっ血や低拍出量症候群で上昇し、肝

うっ血は予後と関係するが⁶⁾、高齢者では胆砂による閉塞性黄疸がしばしばみられるため鑑別が必要である。動脈血液ガス分析では代謝性アシドーシスが重要であるが、高齢者では合併するCOPD（慢性閉塞性肺疾患）などによる重炭酸イオンの蓄積がこれをマスクすることがある。BNP値やNT-proBNP値上昇のあるときには左室拡張末期圧の上昇を疑う。しかし、これらは間欠的に発生する不整脈でも上昇する。BNPガイドの慢性心不全治療はTIME-CHFにより、60～74歳の収縮不全患者では生命予後も心不全入院も標準治療群よりすぐれていたが、75歳以上では有用性が限られると報告された⁷⁾。最近のBNPガイド治療に関する臨床試験のメタ解析でも75歳以下での有用性は確立したものと考えられるが⁸⁾、高齢者では注意深い解釈は必要である。高齢者ではCKDや感染の合併などがBNP値の評価を修飾する。

B. 心エコー図検査

高齢者の心不全には、若年者の心不全に比べて、収縮能の保たれた心不全（HFpEF）、大動脈弁狭窄症が多い。欧州心臓病学会は、HFpEFの定義として左室駆出率 $>50\%$ かつ左室拡張末期容積係数 $<97\text{ mL/m}^2$ としており⁹⁾、これに心不全症状、徴候を合併すれば、HFpEFと診断される。収縮能が低下した心不全（Heart Failure with reduced Ejection Fraction；HFrEF）患者において、左室拡張末期圧の上昇はE波速度の増高、E/A増大、僧帽弁流入血流の減速時間の短縮を伴う。一方、HFpEFでは、これらのいずれの指標も左室拡張末期圧の上昇と相関しない¹⁰⁾。そのため、左室拡張末期圧の推定にはE/e'や左房容積を用いる¹¹⁾。左房拡大は慢性的な左室拡張機能障害の存在を示唆する¹²⁾。左室拡張末期圧が上昇すると二次性肺高血圧（ニース分類第2群）¹³⁾をきたす。高齢者では呼吸器疾患を背景とした肺高血圧（同第3群）もしばしば認められ、推定肺動脈圧からの左室拡張末期圧推定には限界がある。左房容積の増大、縮小は診断の参考になる。大動脈弁狭窄症に合併する心不全は、若年患者に比べ、左室収縮能の低下を合併するものが多い。左室収縮能の低下した大動脈弁狭窄症では血流速度の増大が軽微であり注意が必要である。

C. 心臓カテーテル検査

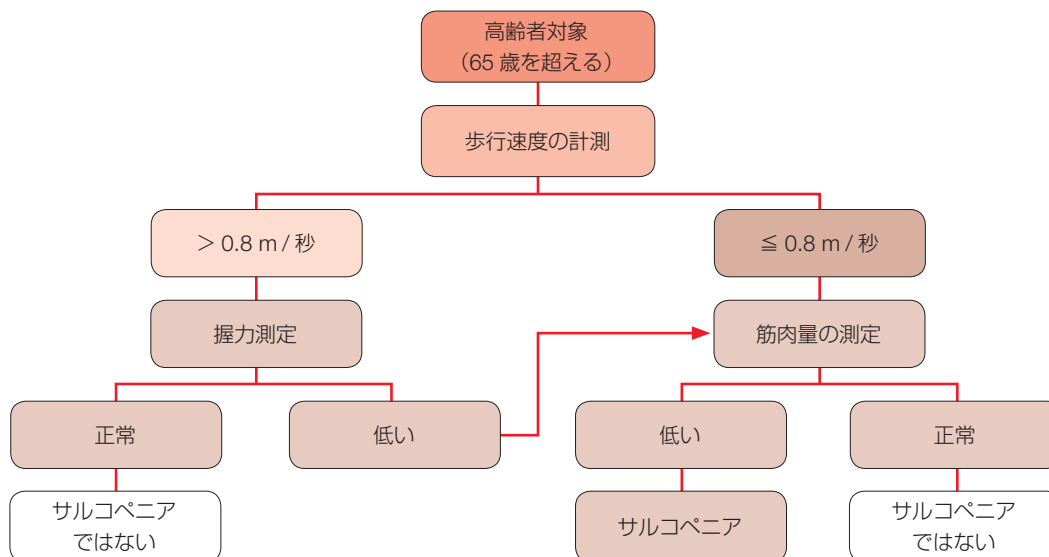
HFpEFの基礎病態となる左室拡張能障害は、左室拡張

期ステイフネスと左室弛緩指標から定義される。左室拡張期ステイフネスと左室弛緩指標は、それぞれdP/dVと左室弛緩時定数Tauである¹⁴⁾。しかし、容積測定用コンダクタンスカテーテルを用いたこれら指標測定はほとんどの実臨床では適切ではない。Tauが延長した症例では、安静時の血行動態には有意な所見を認めなくても、運動時や血圧上昇時に血行動態の悪化を認める¹⁵⁾。また、合併する肺高血圧に関して、心原性（ニース分類第2群）あるいは肺動脈性（同第1群）¹⁶⁾の鑑別にはスワンガンツカテーテル検査が有用である。

第2節

高齢心不全患者の特徴とそれを総合的に把握・評価するための指標

高齢心不全患者の病態と予後を把握するには、栄養状態、筋肉量低下に伴う機能的障害であるサルコペニア、環境因子に対する脆弱性を表すフレイルについて臨床的かつ社会的特徴を理解し、それらを総合的に把握・評価するための指標を提示することが重要である。低栄養状態は慢性心不全患者の予後を規定する因子であり¹⁷⁾、血液生化学指標などの客観的指標を用いて栄養状態を評価する従来の方法に対して、最近では高齢心不全患者の栄養状態を全人的に評価する主観的包括的栄養評価法（Subjective Global Assessment；SGA）¹⁸⁾が提唱されている。高齢者総合的機能評価（Comprehensive Geriatric Assessment；CGA）では血液生化学検査や身長、体重以外に、日常運動機能、認知機能、褥瘡危険性、併存疾患、内服薬、ソーシャルサポートの程度など多面的かつ総合的に評価することを勧めている。高齢心不全患者の臨床的かつ社会的特徴としてサルコペニア、フレイルは予後を規定する重要な表象であり、介入方法の確立が必要である。しかし、これらは心不全患者に限定されたものではなく高齢患者に共通した課題であろう。日本老年医学会では「サルコペニア：定義と診断に関する欧州関連学会のコンセンサスの監訳とQ&A」により、European Working Group on Sarcopenia in Older People（EWGSOP）が開発した加齢によるサルコペニアについての実臨床的な臨床定義と診断基準の統一の見解（図II-1）^{19,20)}を紹介するとともに、アジアのサルコペニアワーキンググループを設立し、アジア人のための診断基準を提唱している（図II-2）^{21,22)}。また2015年5月には、「フレイルに関する日本老年医学会からのステートメント」を公表した。



* 個々の調査結果を説明する併存疾患や状況などが考慮されるものとする。
 * このアルゴリズムはサルコペニアのリスクを有する若年対象者にも適応できる。

図 II-1 EWGSOP による、高齢者におけるサルコペニアの症例発見のためのアルゴリズム

Age Ageing 2010; 39: 412-423. © 2010 Alfonso J. Cruz-Jentoft, et al. Published by Oxford University Press on behalf of the British Geriatrics Society.
 「サルコペニア：定義と診断に関する欧州関連学会のコンセンサスの監訳と Q&A」日老医誌 2012; 49: 788-805.

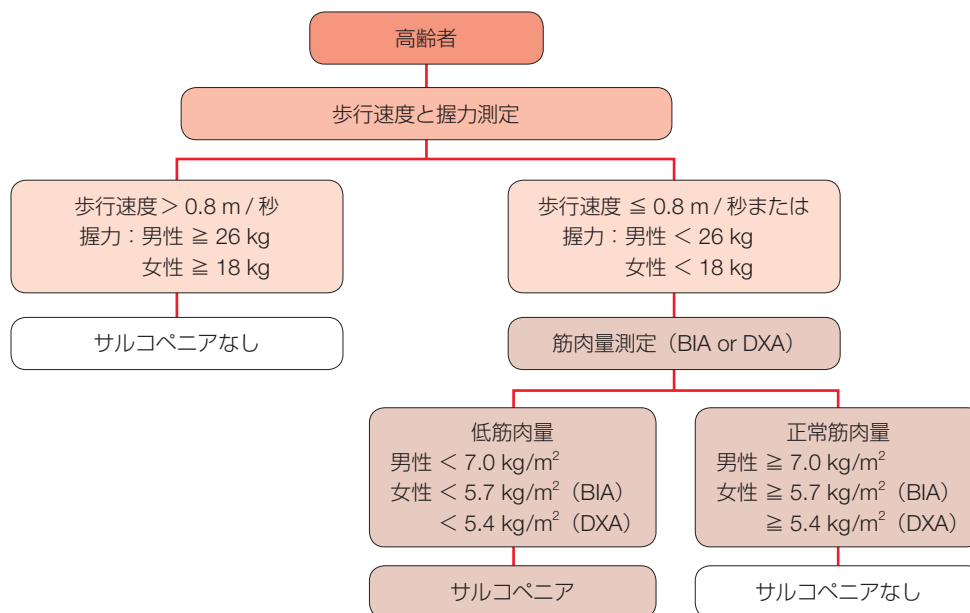


図 II-2 アジアワーキンググループによるサルコペニアの診断基準アルゴリズム

J Am Med Dir Assoc 2014; 15: 95-101. 改変 © 2014 American Medical Directors Association, Inc., with permission from Elsevier.
 日老医誌 2014; 51: 497-501.

フレイルには、再び健常な状態に戻るといふ可逆性が包含されているため、フレイルに陥った高齢者を早期に発見し、適切な介入をすることにより、生活機能の維持・向上を図ることが期待されることを示し、フレイルの定義として従来 Fried²³⁾ が示した身体的側面のみを評

価(表 II-1) に対して、精神心理的、社会的側面に対する評価も含む定義を提唱している(表 II-2)²⁴⁾。本ステートメントではサルコペニア、フレイルについては概要を提示するに留め、本章では高齢心不全患者を対象とした研究論文に基づいた指標についてまとめた。

表II-1 Friedらのフレイル診断基準

1. 体重減少
2. 歩行速度低下
3. 筋力低下
4. 易疲労
5. 身体活動レベル低下

上記5項目中3項目以上該当した場合をフレイル、1～2項目に該当した場合をプレ・フレイルと定義した。Friedらの定義は身体的側面を主とした評価であることが指摘されている。

J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001; 56: M146-M156. より引用

表II-2 Yamadaらの日本における簡易版フレイル・インデックスの診断基準

1. 6ヵ月で2～3kg以上の体重減少がありましたか？
2. 以前に比べて歩く速度が遅くなって来たと思いますか？
3. ウォーキングなどの運動を週に1回以上していますか？
4. 5分前のことが思い出せますか？
5. (ここ2週間) 訳もなく疲れたような感じがしますか？

上記3項目以上満たす場合は要介護、転倒、死亡リスクが有意に高くなる。精神心理的、社会的側面に対する評価も含む基準である。

J Am Med Dir Assoc 2015; 16: 1002.e7-11. より引用

A. 高齢心不全患者における 栄養状態の指標と評価方法

心不全患者において低栄養状態は予後を規定する因子である^{25, 26)}。心不全患者では腸管浮腫に伴う吸収障害や透過性の亢進や、右心不全に伴う食欲不振により低栄養状態となることが多いが、加えて高齢心不全患者ではエネルギー摂取量の不足、エネルギー消費の増加、同化作用の障害により複合的に低栄養状態を形成するため、水分貯留や感染を生じやすい。Friedらが高齢者のフレイルサイクルとして提示したように²⁷⁾、高齢心不全患者では低栄養状態による骨格筋量低下、骨格筋のポンプ機能衰弱、食事量低下による心不全の増悪と体液貯留増悪、慢性的低栄養がさらなる栄養状態の悪化を招き、心臓悪液質に陥る悪循環を生じる²⁸⁾。

高齢心不全患者の栄養状態を検討する場合、どのような栄養評価方法を用いるかが重要である。心不全患者における栄養評価方法が十分に確立していない理由として、心不全では水分貯留を生じるために正常体重の評価が困難であり、肥満指数(BMI)が水分貯留状態により変動するため必ずしも栄養状態を反映していないことなどがあげられる。従来、栄養状況を評価する指標として体重やBMI以外に、血清アルブミン²⁹⁾やトランスサイレチン(プレアルブミン)³⁰⁾が利用されてきた。欧米において平均年齢78歳の高齢心不全入院患者514例を対象にした前向き観察研究では、退院時プレアルブミン値により6ヵ月間の心不全死と心不全増悪を検討した結果、プレアルブミン値 ≤ 15 mg/dLでは予後不良であった³¹⁾。しかし、心不全患者における血清アルブミン値は水分貯留、肝うつ血、腎機能障害、感染など栄養状態以外の諸因子に影響を受けるとともに急性期変化も大きいため、単独で予後を評価する指標とすることには疑問

がもたれている。

高齢心不全患者を対象とした研究において有用性が報告されている客観的指標を用いた評価方法(表II-3)の1つとして、血清アルブミン値と総リンパ球数により栄養状態を評価する方法のPrognostic Nutritional Index(PNI)があげられる。 $PNI = (10 \times \text{血清アルブミン値} [\text{g/dL}] + 0.005 \times \text{総リンパ球数} [\text{mm}^3])$ により算出したPNIスコアにより、栄養状態を正常(> 38)、中等度低栄養($35 \sim 38$)、高度低栄養(< 35)の3群に層別する³²⁾評価方法である。

2つめとして、血清アルブミン値と総リンパ球数に総コレステロール値を加えた栄養評価方法がCONUT(表II-4)であり、心不全患者の栄養状態を評価する指標として有効性が報告されている³³⁾。血清アルブミン値、総リンパ球数、総コレステロール値の3項目をそれぞれスコア化した合計点によりCONUTスコアを算出し、栄養状態を正常、軽度異常、中等度異常、高度異常の4段階に層別する評価方法である。

3つめに、血清アルブミン値に体重を組み合わせた栄養評価方法が、AIDSやがん患者の栄養評価に活用されているNutritional Risk Index(NRI)である(表II-3)。NRIは血清アルブミン値と体重から $NRI = (1.519 \times \text{血清アルブミン値} [\text{g/dL}] + (41.7 \times \text{現在の体重} [\text{kg}] / \text{理想体重} [\text{kg}]))$ をスコアとして算出し、栄養状態を4群に層別する評価方法である³⁴⁾。左室収縮障害を伴う平均年齢 71 ± 10 歳の外来心不全患者538例を対象とした研究で、NRIスコアは独立した予後規定因子であった³⁵⁾。Geriatric Nutritional Risk Index(GNRI)³⁶⁾は、高齢者を評価するためにNRIを改訂した評価方法であり、NRIで用いる実測体重に代わり、身長と年齢からLorentzの式で求めた理想体重を用いてBMIを算出し、 $GNRI \text{スコア} = (14.89 \times \text{血清アルブミン値} [\text{g/dL}] + 41.7 \times \text{BMI}/22)$ を評価する方法である。GNRIスコア

表 II-3 代表的な栄養因子を含む全身状態把握のための指標

<p>Prognostic Nutritional Index (PNI)³²⁾ PNI スコア = $10 \times$ 血清アルブミン値 (g/dL) + $0.005 \times$ 総リンパ球数 (mm^3) 栄養状態: 正常 (> 38), 中等度低栄養 (35 ~ 38), 高度低栄養 (< 35)</p>
<p>Nutritional Risk Index (NRI)³⁴⁾ NRI スコア = $(1.519 \times$ 血清アルブミン値 [g/dL]) + $(41.7 \times$ 現在の体重 [kg] / 理想体重 [kg]) 栄養障害による危険性: 高度 (≤ 83.5), 中等度 ($83.5 < \leq 97.5$), 低い ($97.5 < \leq 100$), ない ($100 <$)</p>
<p>Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI)³⁶⁾ GNRI スコア = $14.89 \times$ 血清アルブミン値 (g/dL) + $41.7 \times$ (BMI / 22) 栄養障害による危険性: 高度 (< 82), 中等度 ($82 \leq < 92$), 低い ($92 \leq < 98$), ない ($98 \leq$)</p>

表 II-4 CONUT スコアと評価

血清アルブミン値; ALB (g/dL) スコア①	≥ 3.5 0	3.49 ~ 3 2	2.99 ~ 2.5 4	< 2.5 6
総リンパ球数; TLC (μL) スコア②	≥ 1600 0	1200 ~ 1599 1	800 ~ 1199 2	< 800 3
総コレステロール値; T-cho (mg/dL) スコア③	≥ 180 0	140 ~ 179 1	100 ~ 139 2	< 100 3
栄養レベル CONUT スコア (① + ② + ③)	正常 0 ~ 1	軽度異常 2 ~ 4	中等度異常 5 ~ 8	高度異常 9 ~ 12

Nutr Hosp 2005; 20: 38-45. より改変

が 92 未満では栄養障害による危険性が中等度から高度, 92 以上では危険性が低いか, ないと評価する。急性心不全患者 1,740 例において, GNRI スコアは入院期間を規定する強力な予後予測因子であると報告された³⁷⁾。本邦では HFpEF を対象とした前向き観察研究で, 平均年齢 77 歳の高齢心不全患者 152 例において, 退院時 GNRI が 92 未満で栄養障害の危険性が中等度・高度の患者は, 心臓死の独立した予後規定因子であり予後不良であった³⁸⁾。また, 本邦の平均年齢 69.6 歳の心不全患者 388 例を対象とした研究においては, 60 ~ 69% の症例で低栄養状態を認め, 心臓死と心不全再入院に関して, CONUT, PNI, GNRI のいずれの評価方法も予後規定因子であった³⁹⁾。以上のように, 高齢心不全患者の栄養状態評価に NRI, PNI, CONUT, GNRI などいくつかの評価方法が利用されているが, 各評価方法間の有効性の差異に関する評価は定まっていない。

高齢心不全患者の栄養評価指標として PNI, CONUT を紹介したが, 単独で T リンパ球は低栄養の指標となるが, 総リンパ球数は栄養評価の指標には適していないとの指摘もある⁴⁰⁾。血液生化学指標のみでの高齢心不全患者の栄養を評価するには限界があり, さらなる研究成果がもたれる。

B. 高齢心不全患者における主観的包括的栄養評価法 (SGA) と高齢者総合的機能評価 (CGA)

高齢者の臨床的かつ社会的特徴とそれらを総合的に把握・評価するための指標として, 全人的な主観的包括的栄養評価法 (SGA)⁴¹⁾ である簡易栄養状態評価表 MNA (Mini Nutritional Assessment)[®] と高齢者総合的機能評価 (CGA) が注目されている。高齢者の栄養状態を複合的に評価する方法として用いられる MNA[®] は 1994 年に Guigoz らによって欧州で開発⁴²⁾ された, 65 歳以上を対象とした問診表を用いたスクリーニング法である (表 II-5, 表 II-6)。身体計測, 一般状態, 食事状況, 栄養自己評価の 4 つのカテゴリー, スクリーニング 6 項目 (14 ポイント) と問診 12 項目 (16 ポイント) により構成され, スクリーニングで 11 ポイント以下の場合には栄養障害の疑いがあるため, さらに詳細な問診として 12 項目を行う。評価判定は合計 30 ポイント中 24 ポイント以上あれば現時点で栄養状態良好, 17 から 23.5 ポイントは低栄養のおそれあり, 17 ポイント未満は低栄養と判断する。MNA[®] の問診表は日本語にも翻訳され, その妥当性が報告されている。スクリーニング 6 項目には BMI とともに, 過去 3 ヶ月の体重減少, 食欲不振や

表 II-5 簡易栄養状態評価表 (MNA[®]) の概要
MNA-Short Form (MNA-SF)

スクリーニング項目	MNA-SF スコア
過去3カ月の食事量減少	0～2ポイント
過去3カ月の体重減少	0～3ポイント
自力歩行	0～2ポイント
過去3カ月の急性疾患・精神的ストレス	0, 2ポイント
神経・精神的問題の有無	0～2ポイント
BMI	0～3ポイント
栄養状態良好	12～14ポイント
低栄養のおそれあり	8～11ポイント
低栄養	0～7ポイント

MNA

スクリーニング6項目 (MNA-SF) + アセスメント12項目	MNA スコア
栄養状態良好	24～30ポイント
低栄養のおそれあり	17～23.5ポイント
低栄養	～16ポイント

アセスメント項目は、ADL (日常生活動作)、服用薬、食事 (食事回数、タンパク質、果物・野菜、水分)、上腕・ふくらはぎの周囲など12項目、0～16ポイントで評価

消化器系の問題、精神的ストレスなど栄養状態の推移を評価する項目と、食事状況としてタンパク質、果物・野菜、水分摂取に関する項目が含まれる。BMIが測定できない高齢者では、下腿周囲径をスクリーニング項目として用いるMNA-SFが提唱されている⁴³⁾。平均年齢74.3±6.2歳のNYHA II～III度の心不全患者50例を対象とした研究では、90%の症例でMNA-SFとMNA-fullの栄養評価は一致し、12カ月の観察期間中の生存・心不全再入院を規定する因子であった⁴⁴⁾。しかし、老年科に入院した平均年齢85.2歳の基礎疾患が心不全ではない高齢患者123例を対象とした研究では、GNRIとMNAは6ヵ月後の予後規定因子であったが、MNA-SFは予後を規定しなかった⁴⁵⁾。本邦の報告では、平均年齢71.1±14.7歳の急性心不全患者52例を対象として、MNAとプレアルブミン値の両者が低値を示す低栄養群は予後不良であった⁴⁶⁾。

高齢心不全患者の予後を推定するためにMNAによる栄養状態評価に加え、日常運動機能、認知機能、褥瘡の危険性、併存疾患、内服薬、ソーシャルサポートの程度など多面的項目を用いた評価方法の有効性が報告されている。高齢者総合的機能評価 (CGA) は1930年代に提唱され、1984年にRubensteinらが無作為化臨床試験によりCGAユニットを利用した場合に機能予後を改善することを報告し⁴⁷⁾、1993年にStuckらがメタ解析によりCGAの有効性を発表したことにより^{48, 49)}、現在では

高齢者の生活機能障害を総合的に評価する方法として広く用いられている。CGAにおいて日常生活の活動性評価はBarthel Index, Katz Index, Lawton Indexなど、移動性はQualitative Mobility Scaleなど、認知機能はMini-Mental State Examinationなどを用い、併存疾患はCharlson Comorbidity Indexなどで評価し、服用薬剤数の評価を加えスコア化する方法が報告されている⁵⁰⁾。欧米において75歳以上の高齢心不全入院患者487例を対象として、退院時CGAスコアと2年間の死亡率を検討し、CGAスコアが1点増加するごとに死亡率が19%上昇することが報告されている⁵¹⁾。またCGAに基づいた多面的項目により予後を評価するMultidimensional Prognostic Index (MPI) が報告され (表II-7)⁵²⁾、65歳以上の心不全376例を対象とした研究において、MPIは1ヵ月以内の死亡率予測に有効であった⁵³⁾。なお、日本では日本老年医学会が中心になり、高齢者総合的機能評価としてより簡便なCGA7の有効性を報告している (表II-8)⁵⁴⁾。

C. 微量栄養素の評価と補充


高齢心不全患者では主要栄養素 (macronutrients) とともに微量栄養素 (micronutrients) の評価が重要である^{55, 56)}。筋タンパク質合成を最大限にするには、若年者に比べてより多くのタンパク質・アミノ酸の摂取が必要であり、高齢者では低栄養状態による筋タンパク質合成反応の減弱を生じるため、骨格筋タンパク質合成を促進するために必須アミノ酸、とくに分岐鎖アミノ酸であるロイシンの有効性が報告されている⁵⁷⁾。タウリンなどのアミノ酸、コエンザイムQ10 (CoQ10)、L-カルニチン、チアミン、ビタミンなどの微量栄養素も心筋収縮に利用されることから、心不全では微量栄養素の低下により収縮弛緩動態が悪化すると考えられる。これまでさまざまな基礎・臨床研究において、低栄養・高齢心不全患者に対する微量栄養素の補充治療が検討され、その予後改善効果に期待が寄せられているが、現時点ではオメガ-3脂肪酸を除くとそれ以外の微量栄養素に関する研究成果は一貫しておらず、最新のACCF (米国心臓病学会財団) /AHA (米国心臓協会) の心不全治療に関するガイドライン⁵⁸⁾においても微量栄養素補充療法を積極的に勧める根拠は乏しいと結論されている。唯一、オメガ-3多価不飽和脂肪酸に関しては、平均年齢74±5歳の高齢心不全2,692例を対象とした研究において、血中オメガ-3多価不飽和脂肪酸の値が高いほど、死亡率、虚血性心疾

表 II-6 簡易栄養状態評価表 (MNA®)

簡易栄養状態評価表

Mini Nutritional Assessment

MNA®



氏名:

性別:

年齢:

体重: kg

身長: cm

調査日:

スクリーニング欄の□に適切な数値を記入し、それらを加算する。11ポイント以下の場合、次のアセスメントに進み、総合評価値を算出する。

スクリーニング	
A 過去3ヶ月間で食欲不振、消化器系の問題、そしゃく・嚥下困難などで食事が減少しましたか? 0 = 著しい食事量の減少 1 = 中等度の食事量の減少 2 = 食事量の減少なし	J 1日に何回食事を摂っていますか? 0 = 1回 1 = 2回 2 = 3回
B 過去3ヶ月間で体重の減少がありましたか? 0 = 3kg以上の減少 1 = わからない 2 = 1~3kgの減少 3 = 体重減少なし	K どんなたんぱく質を、どのくらい摂っていますか? ・乳製品(牛乳、チーズ、ヨーグルト)を毎日1品以上摂取 ・豆類または卵を毎週2品以上摂取 ・肉類または魚を毎日摂取 0.0 = はい、0~1つ 0.5 = はい、2つ 1.0 = はい、3つ
C 自力で歩けますか? 0 = 寝たきりまたは車椅子を常時使用 1 = ベッドや車椅子を離れられるが、歩いて外出はできない 2 = 自由に歩いて外出できる	L 果物または野菜を毎日2品以上摂っていますか? 0 = いいえ 1 = はい
D 過去3ヶ月間で精神的ストレスや急性疾患を経験しましたか? 0 = はい 2 = いいえ	M 水分(水、ジュース、コーヒー、茶、牛乳など)を1日どのくらい摂っていますか? 0.0 = コップ3杯未満 0.5 = 3杯以上 5杯未満 1.0 = 5杯以上
E 神経・精神的問題の有無 0 = 強度認知症またはうつ状態 1 = 程度の認知症 2 = 精神的問題なし	N 食事の状況 0 = 介護なしでは食事不可能 1 = 多少困難ではあるが自力で食事可能 2 = 問題なく自力で食事可能
F BMI 体重(kg) ÷ [身長(m)]² 0 = BMIが19未満 1 = BMIが19以上、21未満 2 = BMIが21以上、23未満 3 = BMIが23以上	O 栄養状態の自己評価 0 = 自分は低栄養だと思う 1 = わからない 2 = 問題ないと思う
スクリーニング値: 小計(最大: 14ポイント) □ □ 12-14ポイント: 栄養状態良好 8-11ポイント: 低栄養のおそれあり (At risk) 0-7ポイント: 低栄養 「より詳細なアセスメントをご希望の方は、引き続き質問G~Rにおすす みください。」	
アセスメント	
G 生活は自立していますか(施設入所や入院をしていない) 1 = はい 0 = いいえ	Q 上腕(利き腕ではない方)の中央の周囲長(cm): MAC 0.0 = 21cm未満 0.5 = 21cm以上、22cm未満 1.0 = 22cm以上
H 1日に4種類以上の処方薬を飲んでいる 0 = はい 1 = いいえ	R ふくらはぎの周囲長(cm): CC 0 = 31cm未満 1 = 31cm以上
I 身体のどこかに押して痛いところ、または皮膚潰瘍がある 0 = はい 1 = いいえ	評価値: 小計(最大: 16ポイント) □ □ □ □ スクリーニング値: 小計(最大: 14ポイント) □ □ □ □ 総合評価値(最大: 30ポイント) □ □ □ □

低栄養状態指標スコア

24~30ポイント	□	栄養状態良好
17~23.5ポイント	□	低栄養のおそれあり (At risk)
17ポイント未満	□	低栄養

Ref. Vellas B, Villars H, Abellan G, et al. Overview of MNA® - Its History and Challenges. J Nutr Health Aging 2006; 10: 456-465.
 Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). J Gerontol 2001; 56A: M366-377.
 Guigoz Y. The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature - What does it tell us? J Nutr Health Aging 2006; 10: 466-487.
 © Société des Produits Nestlé, S.A., Vevey, Switzerland, Trademark Owners
 © Nestlé, 1994, Revision 2006. N67200 12/99 10M
 さらに詳しい情報をお知りになりたい方は、
www.mna-elderly.com にアクセスしてください。

© Société des Produits Nestlé, S.A., Vevey, Switzerland, Trademark Owners
 © Nestlé, 1994, Revision 2006. N67200 12/99 10M

表 II-7 多面的項目により予後を評価する Multidimensional Prognostic Index (MPI)

評価	問題		
	なし (Value = 0)	少ない (Value = 0.5)	多い (Value = 1)
日常生活動作 *	6 ~ 5	4 ~ 3	2 ~ 0
手段的日常生活動作 *	8 ~ 6	5 ~ 4	3 ~ 0
Short portable mental status questionnaire †	0 ~ 3	4 ~ 7	8 ~ 10
併存疾患指数 (cumulative illness rating scale-CI) ‡	0	1 ~ 2	≥ 3
MNA §	≥ 24	17 ~ 23.5	< 17
Exton-Smith Scale ¶	16 ~ 20	10 ~ 15	5 ~ 9
内服薬の数	0 ~ 3	4 ~ 6	≥ 7
ソーシャル・サポート・ネットワーク	家族と同居	施設入居	独居

* 活動可能動作数

† 誤答数

‡ 疾患数

§ MNA スコア : ≥ 24, 栄養状態良好 ; 17 ~ 23.5, 低栄養のおそれあり ; < 17, 低栄養

¶ Exton-Smith Scale スコア : 16 ~ 20, 低リスク ; 10 ~ 15, 中リスク ; 5 ~ 9, 高リスク

Rejuvenation Res 2008; 11: 151-161. © 2008 Mary Ann Liebert, Inc., with permission from Mary Ann Liebert, Inc.

表 II-8 簡易版 CGA7

1	意欲	外来または診察時や訪問時に、被験者の挨拶を待つ。	自分からすすんで挨拶をする=○ 返事はするまたは反応なし=×
2	認知機能 復唱	これから言う言葉を繰り返してください。 あとでまた聞きますから覚えておいてくださいね；桜、猫、電車	全部可能=○ 不完全=×
3	手段的 ADL 交通機関の利用	外来の場合：ここへどうやって来ましたか？ それ以外の場合：普段一駅離れた町へどうやって行くかを尋ねる。	自分でバス、電車、タクシー、自家用車を使って旅行=○ 付添が必要=×
4	認知機能 遅延再生	先程覚えていただいた言葉を言ってください。 (桜、猫、電車)	ヒントなしで全部可能=○ 上記以外=×
5	基本的 ADL 入浴	お風呂は自分 1 人で入って、洗うのも手助けは要りませんか？	自立=○ 部分介助または全介助=×
6	基本的 ADL 排泄	漏らすことはありませんか？ トイレに行けないときは、尿瓶は自分で使えますか？	失禁なし、集尿器自立=○ 上記以外=×
7	情緒：GDS (1)	自分が無力だと思いますか？	いいえ=○ はい=×

日老医誌 2005; 42: 177-180.

患発症が低いことが報告され⁵⁹⁾、さらに約 7,000 例の NYHA II ~ IV 度の心不全患者を対象とした無作為化比較対照試験である GISSI-HF 試験において、オメガ-3 多価不飽和脂肪酸を補充することによる心事故抑制効果が示され、その有用性が推奨されている。この研究で平均年齢は 67 ± 11 歳であるが、70 歳以上の症例が約 40% 含まれていた⁶⁰⁾。一方でオメガ-3 多価不飽和脂肪酸が有効である機序としては抗炎症作用が示唆されているが⁶¹⁾、まだ十分には解明されていない。

D. 総合評価指標としての国際生活機能分類 (International Classification of Functioning, Disability and Health ; ICF)

世界保健機関 (WHO) は国際疾病分類 (ICD) を補完するものとして WHO 国際障害分類 (ICIDH) を使用していたが、2001 年にそれを改訂した ICF を公表し、今後はそれに基づいた記載をすることを総会で決議した。ICF は疾病罹患者のみならずすべての人の生活機能と障害を、「心身機能・身体構造」・「活動」・「参加」・「環境因子」の 4 つの視点から 1,500 項目に分類して記載するもので、

罹患者や障害者のみならず健常者、あるいは社会の保健医療福祉サービスや支援技術のあり方などについても方向性を示すことのできる世界共通指標である^{62,63)}。平成14年に厚生労働省によって邦訳され、同ウェブサイトの一部に掲載されている⁶⁴⁾。心不全はICD-10においてもその詳細分類がなされていない疾患群であるため、ICFによって機能面や社会・生活・環境面からその評価がなされれば補完的に理解されやすい病態になると想像される。とりわけ高齢者における心不全は、疾患そのものの病態や程度と同様に、あるいはそれ以上に、患者の併存症や生活、環境、社会サービスへのアクセシビリティなどによって規定される複雑な機能不全状態である。前節にあるごとく、心不全そのものの程度や全身栄養状態

のみならず、併存症、服薬、移動能力、認知機能、生活スタイルなどの総合評価こそが高齢心不全患者の予後を正しく把握するために必要な情報なのであれば、国際共通基準であるICFに準拠した記述方法の開発が強く望まれる。一方、ICFの複雑さと汎用性はICFの実臨床への展開を妨げている。ICFの実用化のために特定対象の評価必須コードを抽出してコアセットを作成する試みや、ICF包括的構成要素をもとにWHOが独自に開発したWHODAS 2.0⁶⁵⁾を活用する試験が行われているが、限定的である。従来の予後に関する知見が山積している心不全領域を対象とした、臨床で使えるICF準拠の総合機能評価が示されることを期待するとともに、その使命が関係学会関係者にもあることに言及しておきたい。

参考文献

- 1) Koitabashi T, Inomata T, Niwano S, et al. Paroxysmal atrial fibrillation coincident with cardiac decompensation is a predictor of poor prognosis in chronic heart failure. *Circ J* 2005; 69: 823-830. PMID: 15988108
- 2) Aleong RG, Sauer WH, Davis G, et al. New-onset atrial fibrillation predicts heart failure progression. *Am J Med* 2014; 127: 963-971. PMID: 24931393
- 3) McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al.; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology, ESC Committee for Practice Guidelines. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 803-869. PMID: 22828712
- 4) Nochioka K, Sakata Y, Takahashi J, et al. CHART-2 Investigators. Prognostic impact of nutritional status in asymptomatic patients with cardiac diseases: a report from the CHART-2 Study. *Circ J* 2013; 77: 2318-2326. PMID: 23811683
- 5) Forman DE, Butler J, Wang Y, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 61-67. PMID: 14715185
- 6) Nikolaou M, Parissis J, Yilmaz MB, et al. Liver function abnormalities, clinical profile, and outcome in acute decompensated heart failure. *Eur Heart J* 2013; 34: 742-749. PMID: 23091203
- 7) Pfisterer M, Buser P, Rickli H, et al.; TIME-CHF Investigators. BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy: the Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) randomized trial. *JAMA* 2009; 301: 383-392. PMID: 19176440
- 8) Troughton RW, Frampton CM, Brunner-La Rocca HP, et al. Effect of B-type natriuretic peptide-guided treatment of chronic heart failure on total mortality and hospitalization: an individual patient meta-analysis. *Eur Heart J* 2014; 35: 1559-1567. PMID: 24603309
- 9) Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 2539-2550. PMID: 17428822
- 10) Aurigemma GP, Zile MR, Gaasch WH. Lack of relationship between Doppler indices of diastolic function and left ventricular pressure transients in patients with definite diastolic heart failure. *Am Heart J* 2004; 148: E12. PMID: 15389248
- 11) Talreja DR, Nishimura RA, Oh JK. Estimation of left ventricular filling pressure with exercise by Doppler echocardiography in patients with normal systolic function: a simultaneous echocardiographic-cardiac catheterization study. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20: 477-479. PMID: 17484986
- 12) Melenovsky V, Borlaug BA, Rosen B, et al. Cardiovascular features of heart failure with preserved ejection fraction versus nonfailing hypertensive left ventricular hypertrophy in the urban Baltimore community: the role of atrial remodeling/dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 198-207. PMID: 17222731
- 13) Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D34-D41. PMID: 24355639
- 14) Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure--abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med* 2004; 350: 1953-1959. PMID: 15128895
- 15) Gillebert TC, Leite-Moreira AF, De Hert SG. Load dependent diastolic dysfunction in heart failure. *Heart Fail Rev* 2000; 5: 345-355. PMID: 11498648
- 16) 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2011年度合同研究班報告). 肺高血圧症治療ガイドライン (2012年改訂版). <http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/>

- JCS2012_nakanishi_h.pdf
- 17) Anker SD, Laviano A, Filippatos G, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: on cardiology and pneumology. *Clin Nutr* 2009; 28: 455-460. PMID: 19515464
 - 18) Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987; 11: 8-13. PMID: 3820522
 - 19) Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al.; European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010; 39: 412-423. PMID: 20392703
 - 20) 厚生労働科学研究補助金(長寿科学総合研究事業) 高齢者における加齢性筋肉減弱現象(サルコペニア)に関する予防対策確立のための包括的研究研究班. サルコペニア: 定義と診断に関する欧州関連学会のコンセンサス—高齢者のサルコペニアに関する欧州ワーキンググループの報告—の監訳, *日老医誌* 2012; 49: 788-805.
 - 21) Chen LK, Liu LK, Woo J, et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 2014; 15: 95-101. PMID: 24461239
 - 22) 荒井秀典. フレイルの意義. *日老医誌* 2014; 51: 497-501.
 - 23) Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al.; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: M146-M156. PMID: 11253156
 - 24) Yamada M, Arai H. Predictive Value of Frailty Scores for Healthy Life Expectancy in Community-Dwelling Older Japanese Adults. *J Am Med Dir Assoc* 2015; 16: 1002.e7-e11. PMID: 26385303
 - 25) Anker SD, Ponikowski P, Varney S, et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet* 1997; 349: 1050-1053. PMID: 9107242
 - 26) Bonilla-Palomas JL, Gámez-López AL, Anguita-Sánchez MP, et al. [Impact of malnutrition on long-term mortality in hospitalized patients with heart failure]. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64: 752-758. PMID: 21652135
 - 27) Xue QL, Bandeen-Roche K, Varadhan R, et al. Initial manifestations of frailty criteria and the development of frailty phenotype in the Women's Health and Aging Study II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008; 63: 984-990. PMID: 18840805
 - 28) Akashi YJ, Springer J, Anker SD. Cachexia in chronic heart failure: prognostic implications and novel therapeutic approaches. *Curr Heart Fail Rep* 2005; 2: 198-203. PMID: 16332313
 - 29) Fuhrman MP, Charney P, Mueller CM. Hepatic proteins and nutrition assessment. *J Am Diet Assoc* 2004; 104: 1258-1264. PMID: 15281044
 - 30) Beck FK, Rosenthal TC. Prealbumin: a marker for nutritional evaluation. *Am Fam Physician* 2002; 65: 1575-1578. PMID: 11989633
 - 31) Lourenço P, Silva S, Friões F, et al. Low prealbumin is strongly associated with adverse outcome in heart failure. *Heart* 2014; 100: 1780-1785. PMID: 24986895
 - 32) Alvares-da-Silva MR, Reverbel da Silveira T. Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, and prognostic nutritional index in assessing malnutrition and predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients. *Nutrition* 2005; 21: 113-117. PMID: 15723736
 - 33) Ignacio de Ulbarri J, González-Madroño A, de Villar NG, et al. CONUT: a tool for controlling nutritional status. First validation in a hospital population. *Nutr Hosp* 2005; 20: 38-45. PMID: 15762418
 - 34) Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. The Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1991; 325: 525-532. PMID: 1906987
 - 35) Al-Najjar Y, Clark AL. Predicting outcome in patients with left ventricular systolic chronic heart failure using a nutritional risk index. *Am J Cardiol* 2012; 109: 1315-1320. PMID: 22335857
 - 36) Bouillanne O, Morineau G, Dupont C, et al. Geriatric Nutritional Risk Index: a new index for evaluating at-risk elderly medical patients. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 777-783. PMID: 16210706
 - 37) Aziz EF, Javed F, Pratap B, et al. Malnutrition as assessed by nutritional risk index is associated with worse outcome in patients admitted with acute decompensated heart failure: an ACAP-HF data analysis. *Heart Int* 2011; 6: e2. PMID: 21977302
 - 38) Kinugasa Y, Kato M, Sugihara S, et al. Geriatric nutritional risk index predicts functional dependency and mortality in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circ J* 2013; 77: 705-711. PMID: 23182759
 - 39) Narumi T, Arimoto T, Funayama A, et al. Prognostic importance of objective nutritional indexes in patients with chronic heart failure. *J Cardiol* 2013; 62: 307-313. PMID: 23806549
 - 40) Lukito W, Wattanapenpaiboon N, Savige GS, et al. Nutritional indicators, peripheral blood lymphocyte subsets and survival in an institutionalised elderly population. *Asia Pac J Clin Nutr* 2004; 13: 107-112. PMID: 15003923
 - 41) Detsky AS, Baker JP, Mendelson RA, et al. Evaluating the accuracy of nutritional assessment techniques applied to hospitalized patients: methodology and comparisons. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1984; 8: 153-159. PMID: 6538911
 - 42) Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. Assessing the nutritional status of the elderly: The Mini Nutritional Assessment as part of the geriatric evaluation. *Nutr Rev* 1996; 54: S59-S65. PMID: 8919685
 - 43) Rubenstein LZ, Harker JO, Salvà A, et al. Screening for undernutrition in geriatric practice: developing the short-form mini-nutritional assessment (MNA-SF). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: M366-M372. PMID: 11382797
 - 44) Sargento L, Satendra M, Almeida I, et al. Nutritional status of geriatric outpatients with systolic heart failure and its prognostic value regarding death or hospitalization, biomarkers and quality of life. *J Nutr Health Aging* 2013; 17: 300-304. PMID: 23538649
 - 45) Dent E, Chapman IM, Piantadosi C, et al. Performance of nutritional screening tools in predicting poor six-month outcome in hospitalised older patients. *Asia Pac J Clin Nutr* 2014; 23: 394-399. PMID: 25164449
 - 46) Suzuki N, Kida K, Suzuki K, et al. Assessment of transthyretin combined with mini nutritional assessment on admission provides useful prognostic information in patients with acute decompensated heart failure. *Int Heart J* 2015; 56: 226-233. PMID: 25740580
 - 47) Rubenstein LZ, Josephson KR, Wieland GD, et al. Effectiveness of a geriatric evaluation unit. A randomized clinical trial. *N*

- Engl J Med 1984; 311: 1664-1670. PMID: 6390207
- 48) Stuck AE, Siu AL, Wieland GD, et al. Comprehensive geriatric assessment: a meta-analysis of controlled trials. *Lancet* 1993; 342: 1032-1036. PMID: 8105269
 - 49) Rubenstein LZ, Stuck AE, Siu AL, et al. Impacts of geriatric evaluation and management programs on defined outcomes: overview of the evidence. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39: 8S-16S; discussion 17S-18S. PMID: 1832179
 - 50) Rodríguez-Pascual C, Vilches-Moraga A, Paredes-Galán E, et al. Comprehensive geriatric assessment and hospital mortality among older adults with decompensated heart failure. *Am Heart J* 2012; 164: 756-762. PMID: 23137507
 - 51) Rodríguez-Pascual C, Paredes-Galan E, Vilches-Moraga A, et al. Comprehensive geriatric assessment and 2-year mortality in elderly patients hospitalized for heart failure. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014; 7: 251-258. PMID: 24594551
 - 52) Pilotto A, Ferrucci L, Franceschi M, et al. Development and validation of a multidimensional prognostic index for one-year mortality from comprehensive geriatric assessment in hospitalized older patients. *Rejuvenation Res* 2008; 11: 151-161. PMID: 18173367
 - 53) Pilotto A, Addante F, Franceschi M, et al. Multidimensional Prognostic Index based on a comprehensive geriatric assessment predicts short-term mortality in older patients with heart failure. *Circ Heart Fail* 2010; 3: 14-20. PMID: 19850698
 - 54) 鳥羽研二. 高齢者総合的機能評価ガイドライン. *日老医誌* 2005; 42: 177-180.
 - 55) Lee JH, Jarreau T, Prasad A, et al. Nutritional assessment in heart failure patients. *Congest Heart Fail* 2011; 17: 199-203. PMID: 21790970
 - 56) Gupta C, Prakash D. Nutraceuticals for geriatrics. *J Tradit Complement Med* 2015; 5: 5-14. PMID: 26151003
 - 57) Tieland M, van de Rest O, Dirks ML, et al. Protein supplementation improves physical performance in frail elderly people: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Med Dir Assoc* 2012; 13: 720-726. PMID: 22889730
 - 58) Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al.; WRITING COMMITTEE MEMBERS, American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013; 128: e240-e327. PMID: 23741058
 - 59) Mozaffarian D, Lemaitre RN, King IB, et al. Plasma phospholipid long-chain ω -3 fatty acids and total and cause-specific mortality in older adults: a cohort study. *Ann Intern Med* 2013; 158: 515-525. PMID: 23546563
 - 60) Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al.; GISSI-HF Investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1223-1230. PMID: 18757090
 - 61) Duda MK, O'Shea KM, Stanley WC. omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for the treatment of heart failure: mechanisms and clinical potential. *Cardiovasc Res* 2009; 84: 33-41. PMID: 19474179
 - 62) Raghavendra P, Bornman J, Granlund M, et al. The World Health Organization's International Classification of Functioning, Disability and Health: implications for clinical and research practice in the field of augmentative and alternative communication. *Augment Altern Commun* 2007; 23: 349-361. PMID: 19925317
 - 63) Fayed N, Cieza A, Bickenbach JE. Linking health and health-related information to the ICF: a systematic review of the literature from 2001 to 2008. *Disabil Rehabil* 2011; 33: 1941-1951. PMID: 21303198
 - 64) 厚生労働省 社会・援護局障害保健福祉部企画課. 「国際生活機能分類－国際障害分類改訂版－」(日本語版)の厚生労働省ホームページ掲載について. <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2002/08/h0805-1.html>
 - 65) Chi WC, Chang KH, Escorpizo R, et al. Measuring disability and its predicting factors in a large database in Taiwan using the World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0. *Int J Environ Res Public Health* 2014; 11: 12148-12161. PMID: 25429682



第III章

高齢心不全患者に対する 急性期・救急対応

- 多くの併存症をもつ高齢心不全患者は検査においても侵襲的治療においてもさまざまな制約を有しているため、それらを完遂できない場合が多い。併存症を把握し、負担が最小限のプロセスを手際よく実施する必要がある。
- 無益な延命治療とならないよう、より良く生きる緩和的アプローチを念頭に置いて、初期治療にあたる。
- 本人や家族らと予後の見込みを共有する。入院初期から本人の生き方、終末期のことも含めて意思決定支援を行い、救急内科・外科・多職種チーム（緩和ケアチーム、ハートチーム）による検討が重要である。

高齢者の急性心不全の初期検査・治療は、非高齢者と同様の方針を遂行するのが原則であり、高齢者に限定したエビデンスは少ない。加齢に伴うさまざまな合併疾患の存在、各臓器予備能の低下、薬物動態の変化、認知機能・身体機能・社会機能の低下、患者の生活・家庭環境などに配慮し、さまざまな要因との共存を図る対応が求められる。心不全の原因となる基礎心疾患の診断、増悪因子の検索が重要であるが、増悪因子も多彩かつ複合している場合が多い。ATTEND レジストリにおいては、入院を要する非代償性心不全患者の半数以上は75歳以上の高齢者であり、とりわけ85歳以上は約20%と超高齢者が多くを占めており、死亡率は年齢とともに上昇し、65歳未満(2.2%)と85歳以上の症例(8.9%)では約4倍に上昇し、初回発症よりも再入院症例に死亡が集積することが示された。また高齢者では左室機能が保たれた症例が多いことも再確認された¹⁾。

第1節

急性心不全の検査と診断

A. 急性期での検査

12 誘導心電図と心電図モニタリング

12誘導心電図検査は虚血性心疾患、心筋症、弁膜症などの基礎心疾患の診断や徐脈性・頻脈性不整脈の診断に必須である。一方、高齢者においては心電図モニタリングに伴う拘束が誘因となり、容易にせん妄を併発することに留意し、すみやかに持続モニタリングを中止することが望ましい。

動脈血液ガス分析および血液生化学検査

動脈血液ガス分析はうっ血から生じる呼吸不全（低酸素血症）や駆出障害から生じる代謝性アシドーシスの診断が可能である。高齢者での注意点は、換気量やガス交換能の低下から低酸素血症や高二酸化炭素血症などの呼吸不全を呈しやすく、その代償機能は低下していることである²⁾。血液生化学検査においては心筋逸脱酵素、BNPやNT-pro BNP、肝機能障害、腎機能障害、貧血の有無、感染の有無なども基礎心疾患や増悪因子の検索、

治療効果の判定に有用である。したがって、高齢者においては併存症や臓器予備能の評価が重要となる。

胸部 X 線

胸部 X 線は心不全の診断や治療の効果判定、増悪因子の検索に簡便かつ重要な検査法で高齢者においても有用である。

心エコー図検査

急性心不全の診断と治療方針の決定、基礎心疾患の検索、治療の効果判定において心エコー図検査は情報量が多く、低侵襲、繰り返し行える点から高齢者においてもきわめて有用である。とりわけ、左室流入血流速波形記録法や組織ドプラー法を用いて、左室充満圧の上昇を検出することが可能であり³⁾、高齢者に多い左室収縮能が保たれた心不全 (HFpEF) の診断の一助となる。

観血的モニタリング (動脈圧モニター、中心静脈カテーテル、スワングアンツカテーテル)

いずれの観血的モニタリングに関しても、高齢者においてはせん妄を誘発したり、カテーテル感染を生じたりするため、可能な限り限定的な使用とすることが望ましい。スワングアンツカテーテルもすべての症例に行うべきモニタリングではない⁴⁾。一方、胸部 X 線や心エコー図検査に代表される非侵襲的検査で病態や鑑別が明らかでない場合には、それを使用することで循環動態を定量的に把握することができるため、病態や重症度の判断、治療方針の決定に必要と判断される場合には実施を躊躇するべきではない。

第 2 節

急性期の治療指針

急性心不全の急性期治療の目的は症状の緩和、社会的な活動能力も含めた生命予後の改善にある。そのためには的確で素早い基礎心疾患や増悪因子の診断と介入、重症度の判断を行い、薬物療法や非薬物療法による呼吸や末梢循環動態の改善を図る。状態が安定すれば、長期予後の改善をめざした薬物療法の継続、患者教育が必要となる。高齢者における心不全治療、とくに急性期治療のエビデンスは乏しく、非高齢者の治療指針に準拠することになるが、高齢者特有の背景を考慮する必要がある。慢性心不全に対する標準的な加療がすでになされている

症例の急性増悪が多いことや、併存症が多くかつ多彩であり、治療抵抗性となる可能性を常時念頭に置いて対応する。薬物治療の際には、肝機能や腎機能の低下に伴う薬物動態の異常が生じる⁵⁾ ことにも注意が必要である。その結果、腎機能障害⁶⁾ や徐脈、起立性低血圧⁷⁾ などといった薬物療法の副作用が頻繁に発生する。鎮痛薬など、併存症に対し使用されている薬剤に起因する心不全増悪や、抗うつ薬、抗不整脈薬、抗生剤、抗凝固薬などの薬剤間相互作用の危険性も上昇する⁵⁾。また、心不全に伴う低酸素血症、入院による環境の変化や持続静注薬の使用などにより、せん妄などの精神神経異常が生じやすい。そのような背景から、個別の反応が極端に異なる。したがって、ガイドラインに準拠した標準的な治療が有害となることもある⁸⁾。

A. 呼吸管理

急性心不全における呼吸管理は、肺うっ血による肺胞換気障害と臓器低灌流による組織低酸素を改善するための基本治療である。95%以上の血中酸素飽和度、80 mmHg以上の血中酸素分圧を目標とする。酸素投与によっても呼吸状態が改善されない場合は非侵襲的陽圧呼吸 (Noninvasive Positive Pressure Ventilation ; NPPV) を開始する。NPPVによる呼吸管理によって、気管内挿管率の低下、集中治療室滞在日数の減少、院内死亡率の低下が示されている⁹⁻¹¹⁾。しかし、NPPVでは密着型マスクが用いられるため、高齢者においては喀痰排泄障害、誤嚥、せん妄などの誘因となることから忍容性には限界がある。NPPVほどの精緻な呼吸管理はできないが、Nasal high flowによる呼吸管理も注目されている。加湿された酸素を高流量で経鼻的に供給することで、高濃度酸素の投与、解剖学的死腔の減少、気道陽圧負荷を実現することができるため¹²⁾、急性左心不全の症例においてもその有用性が報告されている¹³⁾。NPPVなどの呼吸管理で目標を到達できず、また意識障害、多量喀痰、気道閉塞などが合併する患者では気管内挿管下に人工呼吸管理を行う。高齢者においては人工呼吸器関連の合併症も多く、離脱に難渋し、長期にわたる気管切開下の呼吸補助が必要となることもある。人工呼吸器を要する入院を経て生存した高齢者では、その後のADL (日常生活動作) 低下は遷延すると報告されている¹⁴⁾。

B. 薬物療法

鎮静薬

モルヒネは中枢性に鎮静作用を発現し、不穏や呼吸困難を軽減する。交感神経緊張を抑制することで細動脈や体静脈を拡張するが、その作用は静脈系でより強い。細動脈の拡張により後負荷は軽減し、同時に静脈系の拡張により静脈還流量（前負荷）を減少することで肺うっ血は軽減し、心筋酸素需要を減少させる。一方、高齢者においては過鎮静が生じやすく、容易に血圧低下や呼吸抑制を合併するため少量から使用する。

利尿薬

高齢者は利尿薬の使用に伴う電解質異常や低血圧、あるいは腎機能障害が生じやすく、バイタルサイン、体重、電解質、腎機能の経過観察が肝要である。腎機能障害、血清アルブミンの低下や低ナトリウム血症が併存すると利尿薬の薬効は減弱する。カリウム保持性利尿薬の使用によっても高齢者は高カリウム血症が発現しやすい。

血管拡張作用、ナトリウム利尿作用、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン（RAA）系抑制作用など多彩な薬理作用をもつカルペリチドは、急性左心不全における死亡率や再入院率を低下させると報告されている¹⁵⁾。平均年齢 73 歳の急性心不全患者群においても心不全の改善効果がみられたが、65 歳以上のサブグループでは低血圧が多く出現した¹⁶⁾。血管拡張作用に伴う過剰降圧や腎機能障害が生じるため、とくに高齢者においては少量より開始し、過剰降圧に留意する必要がある。

バソプレシン V2 受容体拮抗薬（トルバプタン）は急性心不全患者のなかでもナトリウム利尿抵抗性患者の水利尿に有効であり、とくに低ナトリウム血症を合併する心不全患者がよい適応である。トルバプタンは、80 歳以上の高齢者においてもその効果は若年者と比べ遜色ないと報告されている。しかし、口渴感の欠如、水分の自発的摂取不足に基づく高ナトリウム血症の出現が危惧される。そのため、低用量（7.5 mg）からの使用が推奨される¹⁷⁾。

血管拡張薬

高血圧合併、収縮期血圧が 110 mmHg 以上に保たれている場合、あるいは僧帽弁逆流症がある急性心不全患者では血管拡張薬による治療が望ましい。収縮期血圧 90 mmHg 未満のショック患者に対しては、血管拡張薬の使用は控えるべきである。ニトログリセリンや硝酸イ

ソソルビド（ISDN）などの硝酸薬は血管拡張作用によって前負荷と後負荷を軽減し、肺うっ血の軽減に有用であり¹⁸⁾、広く用いられている。ミルリノン、オルプリノンといった PDE III 阻害薬は β 受容体を介さずに cAMP の分解を阻害し、心筋収縮力増大と血管拡張作用をもたらす。強心薬としての作用も有する。アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬¹⁹⁾ あるいはアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）は、急性心不全においても可能な限り早期に導入することが望ましい。すでに ACE 阻害薬や ARB の投薬を受けている慢性心不全の急性増悪時には、循環動態の不安定性や腎機能の増悪がある場合は一時的な中止や減量を考慮するが、循環動態や腎機能の改善が得られればすみやかに再開する²⁰⁾。

強心薬

強心薬の長期使用による生命予後の改善効果は示されておらず、むしろその使用が有害であるというエビデンスは多数存在する²¹⁻²⁴⁾。短期的には血行動態や臨床所見の改善に有効であるが、その際、心筋酸素需要を増加させ、重篤な不整脈や心筋虚血を生じやすい。そのため、強心薬の使用はショック、低心拍量、末梢循環不全による臓器障害を改善、防止する目的において一時的かつ低用量での使用が推奨される。ドブタミンは β 遮断薬内服中の患者に対して用いる場合には、血行動態改善効果が十分に発揮されないこともありうるので注意が必要である²⁵⁾。急性心不全における低用量ドパミンの利尿効果については、症状の改善、利尿効果、予後の改善ともに認められないとする報告もあり^{26,27)}、その有効性に関しては議論の余地がある。ノルアドレナリンは心原性ショックに際してドパミンよりも短期間の死亡率が少なかったとする報告がある²⁸⁾。ジギタリスは急性期の血行動態や自覚症状、運動耐容能について改善効果があることが知られている^{29,30)}。高齢者は体格が小さく、腎機能障害も多く、不整脈や胃腸障害も認められやすいため、必要な場合にのみ少量の使用が勧められる。PDE III 阻害薬は、 β 受容体を介さずに効果を発現することから β 遮断薬内服中に発症した心不全増悪において、すぐれた心拍量増加作用と肺毛細管圧低下作用を発揮し³¹⁾、ドブタミンと比較し院内予後が良好であった³²⁾。その一方、慢性心不全の急性増悪においては、ミルリノンは血圧低下や心房性不整脈を増加させ、予後の改善効果はみられなかったとの報告もある³³⁾。

β 遮断薬

β 遮断薬は慢性心不全においては確立された生命予後

改善治療薬である。急性心不全においても早期からの開始に努める³⁴⁾。急性増悪を契機にβ遮断薬が中止された心不全例の生命予後は不良である³⁵⁾。そのほかの場合には可能な限り継続する³⁶⁾。

抗血栓薬

高齢者は静脈弁機能、下肢筋力低下、不動などによる静脈血栓症の高リスク群である³⁷⁾。入院中の心不全患者は、心房・心室内血流うっ滞、利尿薬使用による血液濃縮、炎症機転などによる凝固亢進、カテーテル留置やベッド上安静などが相加的に作用しており、血栓症を生じる危険がさらに高い³⁸⁾。早期の離床や積極的な運動、弾性ストッキング着用などと抗凝固薬による血栓予防が行われる。未分化ヘパリン、低分子ヘパリンの使用で予防効果が得られる報告があるものの³⁹⁻⁴¹⁾、良好な大規模臨床試験は少なく確立したエビデンスとはいえない。高齢者においては、出血の危険性も高まっていることから、出血リスクを評価した上での使用が求められる。

C. 機械的補助循環

機械的補助循環の導入に際しては、心機能が改善し離脱が見込めるのか、さらには心機能が改善しない場合に心臓移植・人工心臓の使用が可能であるのかを当初から認識しておくことが何よりも肝要である。心臓移植の適応年齢を外れた高齢者における機械的補助循環装置の導入では、期待される長期予後や患者背景を十分に考慮し、離脱の見込みを熟慮することが望まれる。実臨床においては時間的猶予に乏しい場合が少なくないが、それでも家族を含む医療チームで議論しその結果を記録することが求められる。不可逆的な全脳機能不全（脳死診断後や脳血流停止の確認後などを含む）であると時間をかけて診断された場合、生命が人工的な装置に依存し生命維持に必須な複数の臓器が不可逆的機能不全となり移植などの代替手段もない場合、その時点で行われている治療に加えてさらに行うべき治療方法がなく現状の治療を継続しても近いうちに死亡することが予測される場合、回復不可能な疾病の末期、たとえば悪性腫瘍の末期であることが積極的治療の開始後に判明した場合においては、「終末期」と判断し、患者および患者の意思をよく理解している家族や関係者に十分な説明を行い、終末期医療に移行する。

機械的補助循環は薬物治療抵抗性の難治性心不全患者に用いられ⁴²⁾、大動脈内バルーンポンピング（IABP）、

経皮的心肺補助装置（PCPS）、補助人工心臓がある。IABPは内科的治療に抵抗する急性心不全、心原性ショックでまず試みられ、また薬物療法で安定した循環動態が得られない急性心筋梗塞の心原性ショック、急性心筋梗塞による心室中隔穿孔や僧房弁閉鎖不全の合併で外科手術までの循環維持に有用であるとされている⁴³⁻⁴⁵⁾。PCPSは高齢者においても、血行動態が破綻した急性心筋炎（劇症型心筋炎）や急性肺動脈血栓症など循環の改善が期待でき、離脱の見込みがある病態での短期循環維持により適応と考えられる。いずれも高侵襲な手技を伴う装置であり、疼痛や安静がせん妄の誘因となりうる。また、抗凝固療法の継続が必須であるため、頻回に出血性合併症を生じる。加えて高齢者においては、大動脈の高度動脈硬化から、血管蛇行による各種カテーテルの位置の変位や血管損傷、挿入部位の出血・阻血などの出現に監視が必要である。

第3節

高齢者急性心不全の併存症

A. 心房細動

高齢者における心房細動の有病率は高い。心房細動は心不全の進行の独立した予後規定因子である⁴⁶⁾と同時に、心不全も心房細動の大きな危険因子である⁴⁷⁾。心房細動は心不全を増悪させ、心不全増悪に伴う交感神経緊張は心房細動の心拍数を上昇させ悪循環をもたらす。心房細動の治療は洞調律維持と心拍数制御のいずれかが選択され、頻脈性心房細動の際にはβ遮断薬やジギタリスを使用し、心拍数を管理することは心不全の改善をする上での要点となる。心機能が低下した心房細動症例において、洞調律維持は心拍数管理と比較して優位性は示されていない⁴⁸⁾。

B. 慢性腎臓病（CKD）

CKDは心不全患者において強力な予後規定因子である。同時にCKDは加齢とともに増加する⁴⁹⁾。高齢者は腎機能のリザーブが乏しく、心不全急性期において利尿薬による血管内脱水傾向、軽微な降圧機転などによっても腎機能障害が顕在化する。消炎鎮痛薬や抗菌薬などの

薬剤も腎毒性を誘導するため、血行動態が不安定であったり治療薬剤が変更されたりする時期においては、常時腎機能のモニタリングを継続する。

C. 貧血

貧血は高齢者の常態であり、加齢とともにその頻度が増加する⁵⁰⁾。貧血の存在は心不全の死亡率を2倍にすることが報告されている⁵¹⁾。心不全患者においては鉄欠乏性貧血が多いとされ、慢性心不全においては鉄剤の静脈内投与が心不全を改善させた報告がある⁵²⁾。一方で、急性冠症候群や慢性心不全の急性増悪例への輸血による貧血の改善は、予後を悪化させることが示唆される報告もあり^{53,54)}、心不全急性期での輸血による貧血の改善には慎重を要する。

D. 悪性腫瘍

加齢に従い担癌患者は増加する。悪性腫瘍そのものまたは悪性腫瘍に伴う炎症性サイトカインの産生が心筋障害を生じる可能性も報告されている⁵⁵⁾。がんそのものや化学療法による慢性消耗で低アルブミン血症を有することもあり、心不全治療に抵抗する。予後不良の担癌患者が心不全を発症した場合に、侵襲的かつ積極的な治療を行うかは本人、家族、主治医の裁量による部分が大きいが、胸痛や呼吸苦などの抗しがたい症状緩和が最も優先されるべきである。また、がん治療薬の心毒性にも留意が必要である。抗がん剤ではアントラサイクリン系（ドキシソルビシンなど）、分子標的薬であるトラスツズマブなどの心毒性が有名であり、使用前から使用後の左室収縮能の評価が必要である^{56,57)}。心筋障害が確認された場合には、心不全が顕在化する前に使用を中止する。

E. 慢性閉塞性肺疾患（COPD）

COPDの有病率は加齢とともに増加し、心不全の予後規定因子である^{58,59)}。また、COLD（Chronic Obstructive Lung Disease）を有する場合には、COPDの急性増悪と心不全との鑑別が困難であることも経験する。喘息患者においては β 遮断薬を使用できないが、COPDはその限りではない。65歳以上のCOPD合併例慢性心不全症例においては β_1 選択性の高い β 遮断薬が有用で忍

容性が高いとされる⁶⁰⁾。

F. 抑うつ

抑うつは高齢者に多くみられる精神症状である⁶¹⁾。入院中の心不全患者に多いことが指摘されていたが、退院後も少なからず継続する。抑うつ症状は心不全患者の予後規定因子であり、その軽減は予後を改善することが知られている⁶²⁾。選択的セロトニン再取り込み阻害薬は安全であると考えられるが、3環系抗うつ薬は心不全と不整脈を増悪させることが報告されている⁶³⁾。

G. せん妄

せん妄は入院中に突然発症する一過性の意識障害または意識変容であり、過活動型、活動低下型、混合型に分類される。過活動型のみではないことに注意が必要である。加齢はせん妄の準備因子で、心不全に伴う呼吸不全や循環不全による臓器障害が直接因子であり、疼痛、安静臥床、身体拘束、感覚遮断などの環境の変化が増悪因子となる。とくに集中治療（安静、酸素投与やNPPVなどの呼吸補助、持続静脈内注射、循環補助装置の使用）による拘束や疼痛などが誘因となって発症し治療継続が困難となる。せん妄の発生は挿管を必要としないICU患者の48%にみられるとされ⁶⁴⁾、その発生は入院の長期化や死亡率の増悪因子となる⁶⁵⁾。薬物療法に関してはリスパリドン（リスパダール）、クエチアピン（セロクエル）、オランザピン（ジプレキサ）などの非定型向精神薬がせん妄の期間を短縮すると考えられているが確立されたものはない⁶⁶⁾。

第4節

急変・回復見込みのない場合における対応

高齢者の心不全による死亡率は年齢とともに増加し、再入院率も高い¹⁾。高齢者の心肺蘇生に関する十分なエビデンスは存在しないが、65歳以上の高齢者、目撃のない院外心肺停止で蘇生開始までの時間が長い場合には、生命予後に加えて神経学的予後も不良であると報告されている^{67,68)}。一方、体外循環などの侵襲的心肺蘇生

法などにより従来は救命困難であった症例が救命されている現況において、その基準は一定ではない。高齡心不全患者の急変時の対応は、これまでの治療内容から推測される予後、急変時のADL、あるいは併存症の予後などを総合的に勘案する必要がある。侵襲的な治療を投入した場合に予測される予後、それに伴う家族的・社会的な医療費負担、担当医療機関の医療資源の投入なども考慮した慎重な判断が求められる。とりわけ医療担当者としての意見は主治医らが単独で決定するものではなく、関係する多職種チームが判断し、文書として記載する必要がある。急変に際して本人・家族らは動揺しており意思決定は容易ではない。したがって、高齡慢性心不全患者においては、平素から本人のみならずADLや生活状況をよく知る家族らと繰り返し対話し、医療チーム内で形成されたコンセンサスをもとに中長期的な合意を形成しておくことが求められる。個々の症例において患者・家族と医療者が一体となって判断を行うことができる場の形成と準備こそが必要である。すなわち、症例によっては急性期から緩和的アプローチ、集中治療を行わないオプションを提示することも考慮されるべきである。日本臨床倫理学会からの勧告でも、医療処置の具体的指示書である、Physician Orders for Life Sustaining Treatment (POLST) (<http://www.j-ethics.jp/workinggroup.htm>) が推奨されており、その普及は今後の課題である。

患者が受ける終末期の医療行為を事前に決定する目的で、患者・家族・医療従事者を含めた「事前医療・ケア計画 (Advance Care Planning ; ACP)」の導入が始まりつつある。エビデンスが十分にあり、最善の治療法がある場合には大きな問題はないと思われるが、どの治療が最善なのかわからなかったり治療の確実性が乏しかったりする場合には、医療者と患者が利用可能な治療手段根拠について理解しあい、患者が可能な選択を熟慮するための支援を受けたうえでの共同意思決定 (Shared Decision Making) が必要となる。近年の終末期医療をめぐる状況において、日本循環器学会、日本救急医学会、日本集中治療医学会合同班により「救急・集中治療にお

ける終末期医療に関するガイドライン～3学会からの提言～」が平成26年に発表された。本ガイドラインはあくまで集中治療室内において生命維持装置などを使用した高度治療が行われたにもかかわらず、救命の見込みがない場合を想定したものである。しかし、その内容には高齡心不全患者の治療判断に通ずるものがある。以下にその解釈を要約する。

高齡者急性期心不全患者において、治療を継続しても回復の見込みがなく死が予測される場合には、急変が訪れる前に本人・家族に平易な言葉で説明を行い、その際の対応について合意を得る努力を行う。すなわち、①本人に意思決定能力があるまたは事前指示がある場合で蘇生処置・延命治療の希望がない場合、あるいは②推定意思より蘇生処置・延命治療の希望がないことが確認できる場合においては、その急変時に心肺蘇生術を行わないまたは中止することを選択でき、できるだけ本人の意思を尊重するように配慮する。病状の進行により本人の意思決定に変化が生じている場合や判断できない状況に陥っている場合もあるので慎重に評価する。一方で、推定意思が確認できない場合は、家族らと十分に話し合い、最善と考えられる対応を模索する。医療チームは家族らが意思決定できるように現在の病状を繰り返し説明し支援する。家族らの意思が延命治療に積極的である場合には、救命が困難であること、治療の継続でむしろ患者の尊厳が損なわれる可能性があること、治療の継続が具体的にどのような状況をもたらすかなどを平易な言葉で説明する。引き続き積極的な対応を希望するときには、間欠的に説明を繰り返すことで状況の理解が得られるよう努力を継続する。意思決定の過程において、家族があくまでも心肺蘇生術や延命治療を希望する場合、あるいは家族との連絡が取れない場合には心肺蘇生術を継続せざるをえない。心肺蘇生術の継続時間に関しては一定した見解はないが、低体温症や中毒疾患を除く院外心停止であれば、20分のAdvanced Life Support (ALS: 二次救命処置)で反応がなければ中止を検討する^{69,70)}。一方、JCS-ReSS Groupでは40分までを推奨している⁷¹⁾。

参考文献

- 1) Mizuno M, Kajimoto K, Sato N, et al.; ATTEND Investigators. Clinical profile, management, and mortality in very-elderly patients hospitalized with acute decompensated heart failure: An analysis from the ATTEND registry. *Eur J Intern Med* 2016; 27: 80-85. PMID: 26391767
- 2) Sharma G, Goodwin J. Effect of aging on respiratory system physiology and immunology. *Clin Interv Aging* 2006; 1: 253-260. PMID: 18046878
- 3) Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000;

- 102: 1788-1794. PMID: 11023933
- 4) Nohria A, Lewis E, Stevenson LW. Medical management of advanced heart failure. *JAMA* 2002; 287: 628-640. PMID: 11829703
 - 5) Mangoni AA, Jackson SH. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57: 6-14. PMID: 14678335
 - 6) Barsheshet A, Shotan A, Cohen E, et al.; HFSIS Steering Committee and Investigators. Predictors of long-term (4-year mortality) in elderly and young patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 833-840. PMID: 20494926
 - 7) Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part II: the aging heart in health: links to heart disease. *Circulation* 2003; 107: 346-354. PMID: 12538439
 - 8) Boyd CM, Darer J, Boult C, et al. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA* 2005; 294: 716-724. PMID: 16091574
 - 9) Masip J, Betbesé AJ, Páez J, et al. Non-invasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary oedema: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 2126-2132. PMID: 11191538
 - 10) Bersten AD, Holt AW, Vedig AE, et al. Treatment of severe cardiogenic pulmonary edema with continuous positive airway pressure delivered by face mask. *N Engl J Med* 1991; 325: 1825-1830. PMID: 1961221
 - 11) Vital FM, Saconato H, Ladeira MT, et al. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary edema. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD005351. PMID: 18646124
 - 12) Groves N, Tobin A. High flow nasal oxygen generates positive airway pressure in adult volunteers. *Aust Crit Care* 2007; 20: 126-131. PMID: 17931878
 - 13) Carratalá Perales JM, Llorens P, Brouzet B, et al. High-Flow therapy via nasal cannula in acute heart failure. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64: 723-725. PMID: 21497974
 - 14) Barnato AE, Albert SM, Angus DC, et al. Disability among elderly survivors of mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1037-1042. PMID: 21057004
 - 15) Hata N, Seino Y, Tsutamoto T, et al. Effects of carperitide on the long-term prognosis of patients with acute decompensated chronic heart failure: the PROTECT multicenter randomized controlled study. *Circ J* 2008; 72: 1787-1793. PMID: 18812677
 - 16) Suwa M, Seino Y, Nomachi Y, et al. Multicenter prospective investigation on efficacy and safety of carperitide for acute heart failure in the 'real world' of therapy. *Circ J* 2005; 69: 283-290. PMID: 15731532
 - 17) Kinugawa K, Inomata T, Sato N, et al. Effectiveness and adverse events of tolvaptan in octogenarians with heart failure. Interim analyses of Samsca Post-Marketing Surveillance In Heart Failure (SMILE) study. *Int Heart J* 2015; 56: 137-143. PMID: 25740389
 - 18) Cotter G, Metzker E, Kaluski E, et al. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. *Lancet* 1998; 351: 389-393. PMID: 9482291
 - 19) Hamilton RJ, Carter WA, Gallagher EJ. Rapid improvement of acute pulmonary edema with sublingual captopril. *Acad Emerg Med* 1996; 3: 205-212. PMID: 8673775
 - 20) WRITING COMMITTEE MEMBERS, Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al.; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013; 128: e240-e327. PMID: 23741058
 - 21) O'Connor CM, Gattis WA, Uretsky BF, et al. Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of death in patients with advanced heart failure: insights from the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1999; 138: 78-86. PMID: 10385768
 - 22) Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med* 1991; 325: 1468-1475. PMID: 1944425
 - 23) Hampton JR, van Veldhuisen DJ, Kleber FX, et al. Randomised study of effect of ibopamine on survival in patients with advanced severe heart failure. Second Prospective Randomised Study of Ibopamine on Mortality and Efficacy (PRIME II) Investigators. *Lancet* 1997; 349: 971-977. PMID: 9100622
 - 24) Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC, et al.; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators, ADHERE Study Group. In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications: an analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 57-64. PMID: 15992636
 - 25) Metra M, Nodari S, D'Aloia A, et al. Beta-blocker therapy influences the hemodynamic response to inotropic agents in patients with heart failure: a randomized comparison of dobutamine and enoximone before and after chronic treatment with metoprolol or carvedilol. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1248-1258. PMID: 12383572
 - 26) Giamouzis G, Butler J, Starling RC, et al. Impact of dopamine infusion on renal function in hospitalized heart failure patients: results of the Dopamine in Acute Decompensated Heart Failure (DAD-HF) Trial. *J Card Fail* 2010; 16: 922-930. PMID: 21111980
 - 27) Triposkiadis FK, Butler J, Karayannis G, et al. Efficacy and safety of high dose versus low dose furosemide with or without dopamine infusion: the Dopamine in Acute Decompensated Heart Failure II (DAD-HF II) trial. *Int J Cardiol* 2014; 172: 115-121. PMID: 24485633
 - 28) De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al.; SOAP II Investigators. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010; 362: 779-789. PMID: 20200382
 - 29) Ribner HS, Plucinski DA, Hsieh AM, et al. Acute effects of digoxin on total systemic vascular resistance in congestive heart failure due to dilated cardiomyopathy: a hemodynamic-hormonal study. *Am J Cardiol* 1985; 56: 896-904. PMID: 3904388
 - 30) Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, et al. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the

- PROVED trial. PROVED Investigative Group. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 955-962. PMID: 8409069
- 31) Lowes BD, Tsvetkova T, Eichhorn EJ, et al. Milrinone versus dobutamine in heart failure subjects treated chronically with carvedilol. *Int J Cardiol* 2001; 81: 141-149. PMID: 11744130
 - 32) Costanzo MR, Johannes RS, Pine M, et al. The safety of intravenous diuretics alone versus diuretics plus parenteral vasoactive therapies in hospitalized patients with acutely decompensated heart failure: a propensity score and instrumental variable analysis using the Acutely Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) database. *Am Heart J* 2007; 154: 267-277. PMID: 17643575
 - 33) Cuffe MS, Califf RM, Adams KF Jr, et al.; Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) Investigators. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 1541-1547. PMID: 11911756
 - 34) Heart Failure Society of America. Executive Summary: HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail* 2010; 16: 475-539.
 - 35) Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al.; OPTIMIZE-HF Investigators and Coordinators. Influence of beta-blocker continuation or withdrawal on outcomes in patients hospitalized with heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF program. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 190-199. PMID: 18617067
 - 36) Metra M, Torp-Pedersen C, Cleland JG, et al.; COMET investigators. Should beta-blocker therapy be reduced or withdrawn after an episode of decompensated heart failure? Results from COMET. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 901-909. PMID: 17581778
 - 37) Coleridge Smith PD, Hasty JH, Scurr JH. Deep vein thrombosis: effect of graduated compression stockings on distension of the deep veins of the calf. *Br J Surg* 1991; 78: 724-726. PMID: 2070243
 - 38) Alikhan R, Cohen AT, Combe S, et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study. *Arch Intern Med* 2004; 164: 963-968. PMID: 15136304
 - 39) Tebbe U, Schellong SM, Haas S, et al. Certoparin versus unfractionated heparin to prevent venous thromboembolic events in patients hospitalized because of heart failure: a subgroup analysis of the randomized, controlled CERTIFY study. *Am Heart J* 2011; 161: 322-328. PMID: 21315215
 - 40) Alikhan R, Cohen AT, Combe S, et al. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDENOX study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14: 341-346. PMID: 12945875
 - 41) Kleber FX, Witt C, Vogel G, et al.; THE-PRINCE Study Group. Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease. *Am Heart J* 2003; 145: 614-621. PMID: 12679756
 - 42) Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: e1-e90. PMID: 19358937
 - 43) Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 210-247. PMID: 18191746
 - 44) O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013; 127: e362-e425. PMID: 23247304
 - 45) Sjaauw KD, Engström AE, Vis MM, et al. A systematic review and meta-analysis of intra-aortic balloon pump therapy in ST-elevation myocardial infarction: should we change the guidelines? *Eur Heart J* 2009; 30: 459-468. PMID: 19168529
 - 46) Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003; 107: 2920-2925. PMID: 12771006
 - 47) Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP, et al. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1636-1644. PMID: 12427417
 - 48) Roy D, Talajic M, Nattel S, et al.; Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2667-2677. PMID: 18565859
 - 49) Fehrman-Ekholm I, Skeppholm L. Renal function in the elderly (>70 years old) measured by means of iohexol clearance, serum creatinine, serum urea and estimated clearance. *Scand J Urol Nephrol* 2004; 38: 73-77. PMID: 15204431
 - 50) Salive ME, Cornoni-Huntley J, Guralnik JM, et al. Anemia and hemoglobin levels in older persons: relationship with age, gender, and health status. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 489-496. PMID: 1634703
 - 51) Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, et al. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 818-827. PMID: 18755344
 - 52) Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al.; FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009; 361: 2436-2448. PMID: 19920054
 - 53) Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2004; 292: 1555-1562. PMID: 15467057
 - 54) Garty M, Cohen E, Zuchenko A, et al.; Heart Failure Survey in ISrael (HFSIS) Investigators. Blood transfusion for acute decompensated heart failure--friend or foe? *Am Heart J* 2009; 158: 653-658. PMID: 19781427
 - 55) Lyon AR. Disparate worlds drawing closer together: cardiovascular biomarkers predict cancer outcomes in treatment-naïve patients. *Heart* 2015; 101: 1853-1854. PMID: 26416835
 - 56) Eschenhagen T, Force T, Ewer MS, et al. Cardiovascular side

- effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 1-10. PMID: 21169385
- 57) Jones AL, Barlow M, Barrett-Lee PJ, et al. Management of cardiac health in trastuzumab-treated patients with breast cancer: updated United Kingdom National Cancer Research Institute recommendations for monitoring. *Br J Cancer* 2009; 100: 684-692. PMID: 19259090
- 58) Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, et al. COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. *Respirology* 2004; 9: 458-465. PMID: 15612956
- 59) Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP Jr, et al. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest* 2005; 128: 2068-2075. PMID: 16236856
- 60) Düngen HD, Apostolovic S, Inkrot S, et al.; CIBIS-ELD investigators and Project Multicentre Trials in the Competence Network Heart Failure. Titration to target dose of bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: the CIBIS-ELD trial. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 670-680. PMID: 21429992
- 61) Beekman AT, Copeland JR, Prince MJ. Review of community prevalence of depression in later life. *Br J Psychiatry* 1999; 174: 307-311. PMID: 10533549
- 62) Jiang W, Krishnan R, Kuchibhatla M, et al.; SADHART-CHF Investigators. Characteristics of depression remission and its relation with cardiovascular outcome among patients with chronic heart failure (from the SADHART-CHF Study). *Am J Cardiol* 2011; 107: 545-551. PMID: 21295172
- 63) O'Connor CM, Jiang W, Kuchibhatla M, et al.; SADHART-CHF Investigators. Safety and efficacy of sertraline for depression in patients with heart failure: results of the SADHART-CHF (Sertraline Against Depression and Heart Disease in Chronic Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 692-699. PMID: 20723799
- 64) Thomason JW, Shintani A, Peterson JF, et al. Intensive care unit delirium is an independent predictor of longer hospital stay: a prospective analysis of 261 non-ventilated patients. *Crit Care* 2005; 9: R375-R381. PMID: 16137350
- 65) Pisani MA, Kong SY, Kasl SV, et al. Days of delirium are associated with 1-year mortality in an older intensive care unit population. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 1092-1097. PMID: 19745202
- 66) Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al.; American College of Critical Care Medicine. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2013; 41: 263-306. PMID: 23269131
- 67) Kitamura T, Iwami T, Kawamura T, et al.; Japanese Circulation Society Resuscitation Science Study Group. Nationwide improvements in survival from out-of-hospital cardiac arrest in Japan. *Circulation* 2012; 126: 2834-2843. PMID: 23035209
- 68) Grimaldi D, Dumas F, Perier MC, et al. Short- and long-term outcome in elderly patients after out-of-hospital cardiac arrest: a cohort study. *Crit Care Med* 2014; 42: 2350-2357. PMID: 25054671
- 69) Eckstein M, Stratton SJ, Chan LS. Termination of resuscitative efforts for out-of-hospital cardiac arrests. *Acad Emerg Med* 2005; 12: 65-70. PMID: 15635140
- 70) Bossaert LL, Perkins GD, Askitopoulou H, et al.; ethics of resuscitation and end-of-life decisions section Collaborators. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 11. The ethics of resuscitation and end-of-life decisions. *Resuscitation* 2015; 95: 302-311. PMID: 26477419
- 71) Nagao K, Nonogi H, Yonemoto N, et al.; Japanese Circulation Society With Resuscitation Science Study (JCS-ReSS) Group. Duration of Prehospital Resuscitation Efforts After Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Circulation* 2016; 133: 1386-1396. PMID: 26920493



第IV章

高齢心不全患者の薬物治療と服薬管理

- 高齢心不全患者はさまざまな併存症により薬物動態が不安定であり安全域に個体差が大きい。
- ポリファーマシーが蔓延しており、患者の生活基盤の不安定性や認知機能低下なども相まって長期的な薬物療法の遂行がしばしば困難である。
- 患者の半数を占める左室駆出率の保持された心不全（HFpEF）に対する確立された薬物療法はない。
- 生命予後延長を目的とした薬物治療より QOL の改善を優先するべき場合が少なくない。

第1節

慢性薬物治療における高齢者の問題点

高齢心不全患者は、腎機能障害・閉塞性肺疾患・肝機能障害・脳血管疾患・悪性腫瘍・感染症・糖尿病・栄養不良・睡眠障害などさまざまな併存症を有する。それらの病態が薬物の吸収、血中動態、安全域などに複雑に影響し、その修飾程度は個別的である。骨格筋量の減少した高齢者では、クレアチニン値は必ずしも正確に腎機能を反映しない点に留意を要する。厳密にはシスタチンCによるeGFRの評価に基づく調節が必要である¹⁾。また、体表面積で標準化された値では、低体重の高齢者のeGFRを過大評価することにも注意を要する。肝機能も低下していることが多いため、肝代謝を受ける薬物については投与量に十分な注意が必要である。

併存症に対する薬物治療が並行して行われていることが常態であるため、患者は多種大量の薬剤の服用を日課としている。処方を行う医師間の情報共有は良好ではなく、相互作用のある投薬に対するチェック体制は整備されていない現実がある。加えて慢性心不全そのものが多剤併用療法を推奨しており、薬効や作用時間の異なる多様で複数の薬剤を規則正しく服用することを治療の前提としている。

さらには高齢者には生活環境や自己管理の点でさまざまな限界がある。独居老人の増加は心不全患者においても重大な脅威であり、認知症や脳血管障害などの合併が服薬遵守を困難にしている。それらの複合としての高齢心不全患者に、従来の心不全ガイドラインをそのまま適応することにはしばしば無理がある²⁾。高齢心不全患者に対して慢性多剤薬物療法を維持するためには、患者自身の管理能力に限界があることを前提として、多職種からなるチームによる介入が重要となる。かかりつけ医のみならず地域かかりつけ薬局の薬剤師のポテンシャルを動員し、心不全専門医・看護師・理学療法士・栄養士・ケースワーカーなどの綿密な連携の構築が今後必要である。

第2節

ガイドラインにおける薬物療法と高齢心不全患者

日本循環器学会などの合同研究班から2010年に慢性心不全治療ガイドライン³⁾が、2011年には急性心不全治療ガイドライン⁴⁾が公表された。収縮不全に対する薬物治療についてはEBMがほぼ確立された経緯もあり、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬⁵⁻⁸⁾やアンジオテンシンII受容体拮抗薬（ARB）⁹⁾、β遮断薬¹⁰⁻¹³⁾、抗アルドステロン薬^{14, 15)}に代表される標準的治療薬の

適応と選択については異議を唱えることは難しい。一方、それら EBM の一次エンドポイントは心血管死であり必ずしも QOL の維持・改善ではないことには留意が必要である。代表的にはジギタリス¹⁶⁾ やピモベンダン¹⁷⁾ などの経口強心薬があげられよう。延命を目的とした慢性治療が必ずしも適切ではない超高齢者においては、これらの薬物も慎重に使用することで患者の期待に応える手段になりえる。「目に見えない治療」を優先させるべきではないが「目に見える治療」に焦点をあてるべき場合もあるということであり、患者に対する十分な説明と同意のもとで実施が可能となる。ACE 阻害薬の副作用である慢性咳が高齢者では誤嚥性肺炎の予防に役立つとの報告もある¹⁸⁾。

急性増悪期心不全患者の 3～5 割が収縮機能の保たれた心不全 (HFpEF) である¹⁹⁻²²⁾。HFpEF には左心室の拡張性のみならずさまざまな要因が関与していると考えられており、同時に高血圧や動脈硬化などの病態を伴っている。高齢者ではこのような心不全例が半数に達している。一方、従来の EBM の基本は収縮不全を伴う左心不全例から抽出されたものであることには十分留意する必要がある。収縮機能の保たれた心不全例を対象としたいくつかの臨床試験においては、従来の EBM と一致した結果が得られておらず、確立した薬物治療法はない^{23, 24)}。β遮断薬²⁵⁾ や抗アルドステロン薬²⁶⁾ の有用性が報告されてはいるが、再現性を保証するレベルではない。

参考文献

- Raman M, Green D, Middleton RJ, et al. Older people with chronic kidney disease: definition, and influence of biomarkers and medications upon cardiovascular and renal outcomes. *J Ren Care* 2016; 42: 150-161. PMID: 27364740
- 日本老年医学会, 日本医療研究開発機構研究費・高齢者の薬物治療の安全性に関する研究研究班. 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015. メジカルビュー社 2015.
- 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2009 年度合同研究班報告). 慢性心不全治療ガイドライン (2010 年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010_matsuzaki_h.pdf
- 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2010 年度合同研究班報告). 急性心不全治療ガイドライン (2011 年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2011_izumi_h.pdf
- The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-1435. PMID: 2883575
- Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303-310. PMID: 2057035
- The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302. PMID: 2057034
- The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-691. PMID: 1463530
- Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al.; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759-766. PMID: 13678868
- Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-1355. PMID: 8614419
- CIBIS-II Investigators. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13. PMID: 10023943
- MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) *Lancet* 1999; 353: 2001-2007. PMID: 10376614
- Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al.; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651-1658. PMID: 11386263
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717. PMID: 10471456
- Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al.; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364: 11-21. PMID: 21073363
- Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525-533. PMID: 9036306
- Effects of Pimobendan on Chronic Heart Failure Study (EPOCH Study). Effects of pimobendan on adverse cardiac events and physical activities in patients with mild to moderate chronic heart failure: the effects of pimobendan on chronic heart failure study (EPOCH study). *Circ J* 2002; 66: 149-157. PMID: 11999639
- Shinohara Y, Origasa H. Post-stroke pneumonia prevention by angiotensin-converting enzyme inhibitors: results of a meta-analysis of five studies in Asians. *Adv Ther* 2012; 29: 900-912.

- PMID: 22983755
- 19) Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* 2012; 33: 1750-1757. PMID: 21821849
- 20) Mentz RJ, Kelly JP, von Lueder TG, et al. Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 2281-2293. PMID: 25456761
- 21) Butler J, Fonarow GC, Zile MR, et al. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. *JACC Heart Fail* 2014; 2: 97-112. PMID: 24720916
- 22) Komajda M, Lam CS. Heart failure with preserved ejection fraction: a clinical dilemma. *Eur Heart J* 2014; 35: 1022-1032. PMID: 24618346
- 23) Cleland JG, Tendera M, Adamus J, et al.; PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006; 27: 2338-2345. PMID: 16963472
- 24) Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al.; I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008; 359: 2456-2467. PMID: 19001508
- 25) Yamamoto K, Origasa H, Hori M. J-DHF Investigators. Effects of carvedilol on heart failure with preserved ejection fraction: the Japanese Diastolic Heart Failure Study (J-DHF). *Eur J Heart Fail* 2013; 15: 110-118. PMID: 22983988
- 26) Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al.; TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014; 370: 1383-1392. PMID: 24716680



第 V 章

高齢心不全患者に対する 外科治療・デバイス治療

- 急性冠症候群に対する経皮的冠動脈インターベンション（PCI：Percutaneous Coronary Intervention）、重症三枝病変に対する冠動脈バイパス術（CABG：Coronary Artery Bypass Grafting）は高齢者においても予後を改善する。併存症や自立の程度の評価は重要であり、高齢であることをもってそれらの適応を外れることはない。
- 開胸手術のリスクが高い場合に経カテーテル大動脈弁置換術（TAVR：Transcatheter Aortic Valve Replacement）は QOL を改善する有効な治療法である。併存症を多角的に評価して適応を決定する。
- 植え込み型除細動器（ICD）や心臓再同期療法（CRT）の効果は基本的に高齢心不全患者でも認められる。患者の QOL への影響や医療コストを考慮して使用を判断する必要がある。
- 高齢者においても左室補助人工心臓（LVAD）は有効な治療であるが、併存症やフレイル（虚弱）に関する評価が必要である。デスティネーション治療（DT）に向けた治療指針や施設整備を進める必要がある。
- 侵襲的治療の選択においては、心不全早期から本人の生き方、終末期のことも含めて意思決定支援が必要であり、内科・外科・多職種チーム（緩和ケアチームやハートチーム）による検討が重要である。

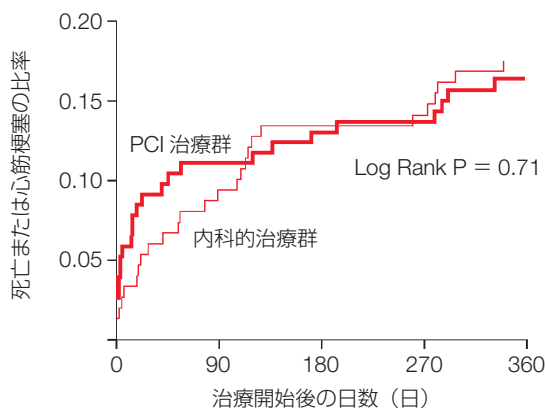
第 1 節

手術療法 （開胸手術、カテーテル治療）

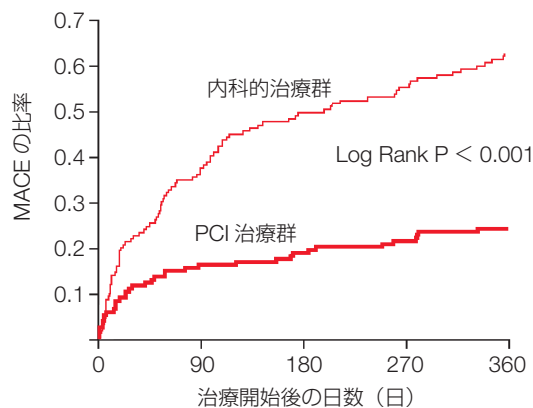
A. 冠動脈疾患に対する 経皮的冠動脈インターベンション（PCI）

75 歳以上の高齢者においては、冠動脈硬化がより高度であり、びまん性病変、多枝病変や左冠動脈主幹部（LMT）病変の頻度が高く、しばしば高度石灰化を認める¹⁾。TIME（Trial of Invasive versus Medical therapy in Older Patients）試験では、75 歳以上の高齢者に対して、内科的治療と PCI 治療の効果に関する比較が行われた。QOL はどちらの群でも改善し、死亡と心筋梗塞の発症

率に両群間で差を認めなかったが、1 年間の主要心血管イベントは、PCI 群で有意に少なかった（図 V-1）²⁾。PCI に用いるステントに関しては、800 例におよぶ 80 歳以上の安定狭心症（32%）と急性冠症候群（ACS）（68%）の患者を対象にベアメタルステントと薬剤溶出性ステント（DES）の効果と比較されたが、高齢者においても DES の優位性が証明され、同時に心筋梗塞、再血行再建術の頻度や大出血、脳血管疾患発症は少なく差がないことが示された³⁾。これらの臨床試験より、高齢者は重症冠動脈病変やさまざまな併存症を有する頻度は高いが、DES を用いた PCI の恩恵そのものは大きく、高齢であることを理由に PCI を控えるべきではないと考えられる。ACS に関しては、米国とスウェーデンにおける 75 歳以上の急性心筋梗塞患者の治療内容と予後の比較研究が参考になる⁴⁾。米国においてはスウェーデンの 4 倍の頻度で高齢者への PCI が施行されているが、院内死亡率（8.3% vs. 14.6%）、平均 7.5 年の遠隔期死



患者数	0	90	180	270	360
内科的治療群	148	135	128	127	122
PCI治療群	153	136	133	132	99



患者数	0	90	180	270	360
内科的治療群	148	92	74	66	55
PCI治療群	153	128	124	120	90

図 V-1 高齢者における内科的治療と PCI 治療との比較 (TIME 試験)

75 歳以上の高齢者では、内科的治療群と PCI 治療群 1 年間の死亡または心筋梗塞発症に差はないながらも、1 年間の主要心血管イベント (MACE: 死亡, 非致死性心筋梗塞, 症状の増悪あるいは急性冠症候群による入院) は PCI 治療群で有意に少なかった。

JAMA 2003; 289: 1117-1123. © 2003 American Medical Association, with permission from American Medical Association.

亡率 (17.2% vs. 27.8%) はともに米国において低率であることが示されている⁴⁾。

B. 冠動脈バイパス術 (CABG)

CABG に伴う脳卒中は年齢とともに増加し、70 歳以上の高齢者での CABG 術後 1 年以内の脳卒中発症率は 7% といわれる⁵⁾。SYNTAX 試験では、平均 65 歳の三枝または LMT 病変症例に対する CABG と PCI の効果が比較されたが、1 年以内の脳卒中は CABG 群で有意に多かった。一方、65 歳以上の患者を含む重症の症例 (SYNTAX スコア > 22) においては、CABG 群でより完全な血行再建がなされ、術後 5 年間の死亡や心血管イベントは PCI 群より少なかった⁶⁾。保護されていない LMT 病変に対する PCI と CABG の効果を比較したメタ解析では、全死亡、非致死性心筋梗塞、主要心血管イベントに差を認めなかったが、PCI 群では入院期間が短く脳卒中合併が少ない一方で、再 PCI の頻度は高かった⁵⁾。75 歳以上の患者におけるサブ解析でも同様の結論であり、高齢者においても PCI の適応は拡大している⁷⁾。

C. 重症弁膜症

外科的大動脈弁置換術 (SAVR)

高齢化社会を迎え、大動脈弁狭窄症 (AS) の患者数

は増加している。2008 年 ACC (米国心臓病学会) ガイドラインでは、有症状の重症 AS、他疾患により開胸手術予定の中等度～重症 AS、左室駆出率 50% 未満の重症 AS のいずれかであれば、Class I の SAVR 適応とされているが、2005 年の報告では、75 歳以上の高齢者において、本来手術適応とされる重症 AS の約 1/3 が手術対象から除外されていた⁸⁾。これには、SAVR 周術期死亡が 70 歳以下では 1.3% であるのに対して、80～85 歳では約 5%、90 歳以上では 10% と年齢とともに増加するという事実が関与している^{9,10)}。手術にあたっては、STS (the Society of Thoracic Surgeons) スコア¹¹⁾ あるいは EuroSCORE¹²⁾ によるリスク評価が行われ、STS スコアが 5% 未満の場合にはだいたい SAVR が選択されている¹³⁾。一般的には STS スコアが 8～15% を超えないことが SAVR を選択する条件とされるが、SAVR の手術死亡率は、過去 10 年間で 1% ほど低下している。緊急性が高い超ハイリスクの症例においては、SAVR や TAVR (経カテーテル大動脈弁置換術) へのブリッジあるいは短期的な症状緩和のためにバルーン大動脈弁形成術 (BAV) も考慮される¹⁴⁾。

経カテーテル大動脈弁置換術 (TAVR)

高リスクの AS を対象とする TAVR は、欧州において 2007 年に認可されてから急速に普及した。対象となる症例の大多数を高齢者が占め、米国におけるこれまでの TAVR 施行患者の平均年齢は 84 歳である¹⁵⁾。PARTNER 試験においては、手術困難な高リスク重症 AS における TAVR の効果が保存的治療群と比較され、TAVR による

2年死亡率は68%から34%へと劇的に改善したと報告された¹⁶⁾。同試験の長期予後では、STSスコアが15%以上ではTAVR群も生命予後は不良であり保存的治療群と差を認めない¹⁷⁾。BMI低値、脳卒中、COPD（慢性閉塞性肺疾患）、血清クレアチニン、血管手術の既往、TAVR後の残存平均左室大動脈間圧較差>10mmHgなどが死亡リスクと関連していた^{17,18)}。SURTAVI(SURgical Replacement and Transcatheter Aortic Valve Implantation)試験では、255例の平均80歳の高齢者で中等度手術リスク(STSスコア3~8%)を有する重症AS患者を無作為にTAVR群とSAVR群に割り付けて比較検討された。その結果、術後早期および1年間の全死亡に2群間で差を認めなかった¹⁹⁾。OBSERVANT(OBServational Study of Effectiveness of AVR-TAVI procedures for severe Aortic stenosis Treatment)試験でも平均82歳の中等度手術リスクを有する重症AS患者を対象にして、TAVR群とSAVR群が比較された。2群間で30日間死亡率には差を認めず、輸血の頻度はSAVR群で高く、血管損傷、房室ブロック、大動脈弁逆流残存の頻度はTAVR群で高かった²⁰⁾。TAVRが施行された1,386例を年齢ごとにグループ化して比較した研究では、平均89歳の最も高齢者の群においても、他の年齢群と同様に血行動態、NYHA心機能分類、QOLの改善が認められ、30日間の全死亡率では、他の年齢群との間に有意差を認めなかった^{21,22)}。また、63~98歳までの計293例のTAVR施行症例について、85歳以上と85歳未満で比較した研究でも、入院日数、再入院率、30日間死亡率に有意差を認めなかった²³⁾。TAVRに伴う合併症(脳血管障害、房室ブロック、急性腎障害、弁周囲漏出)についても高齢であることが必ずしもリスクを増大させないといわれている²¹⁻²³⁾。

高齢者においては、生命予後改善だけでなく、QOLの改善なども治療効果を判定するうえで考慮する必要がある。PARTNER試験においては、保存的内科治療群に比較して、TAVR施行群でNYHA心機能分類の有意な改善を認め、再入院を抑制することで病院外での生存期間を有意に延長させた¹⁸⁾。健康に関連したQOLをSF-36(MOS 36-Item Short-Form Health Survey)によって評価した研究では、TAVRによる有意なQOL改善効果が示されている²⁴⁾。高齢者におけるフレイル合併の頻度は高く、スウェーデンにおける調査ではTAVR施行患者の約50%がFrailty Index scoreによりフレイルと判定され、スコアが高値の場合、TAVR術後の心・脳血管イベントが高率に発生すると報告されている²⁵⁾。日常生活動作(ADL)、血清アルブミン、歩行速度、握力によ

てフレイルをスコア化した研究では、TAVR施行患者の79%がフレイルと判断され、術後の生存率との関連が示されている²⁶⁾。これらの研究により、高齢者における重症ASに対するTAVRの効果は、年齢そのものよりも患者の併存症や活動性に依存していることが示唆される。TAVRの適応決定にあたっては、内科・外科・多職種チームによるアプローチが重要である。期待される効果の是非や程度にかかわらず、治療を受けないオプションについても説明を行い、患者・家族の選択を広く許容する必要がある。

第2節

植え込み型除細動器(ICD)および心臓再同期療法(CRT)

ICDが新たな非薬物治療デバイスとして使用できるようになって20年、CRTと心臓再同期機能付き植え込み型除細動器(CRT-D)が登場して10年が経過した。デバイスの植え込み選択基準は、本邦では「不整脈の非薬物治療ガイドライン(2011年改訂版)」で明示されているが²⁷⁾、高齢者の区分は設けられていないのが現状である²⁸⁾。超高齢化社会を迎え、新規デバイス植え込み患者の平均年齢も上昇しており、時代に即したガイドラインが求められる。

A. 植え込み型除細動器(ICD)治療

高齢者を区分したICD治療効果の報告が多数ある。一次予防効果については、5つの臨床試験(MADIT-I²⁹⁾/MADIT-II³⁰⁾/MUSTT³¹⁾/SCD-HeFT³²⁾/DEFINITE³³⁾)を年齢別に4群(54歳以下、55~64歳、65~74歳、75歳以上)に分類して予後を解析した結果、年齢とともに改善効果は減じるものの、すべての年代でICD治療後の生存率に改善が得られた。また、ICD治療後の再入院率も年齢に影響されなかった³⁴⁾。米国メディケア統計は、ICD治療後の3年生存率を84歳群まで解析しており、生命予後は各年代で変わらない結果であり³⁵⁾、MADIT-II試験の高齢者サブ解析の結果と同様であった³⁶⁾。一方で、心機能が高度に低下した高齢者では一次予防効果が得られないとの報告もある³⁷⁾。また、メタ解析³⁸⁾や欧州ICD治療登録データ³⁹⁾においては、高齢になるほど死亡リスクが増加することが示され、これ

は一次予防と二次予防によらず認められた。死亡の予測因子としては、一次予防と二次予防ともにNYHA心機能分類、末梢血管疾患、ループ利尿薬使用があげられており、さらに一次予防に限定すると失神、糸球体濾過率低下、左心房径が加わった⁴⁰⁾。これらの結果から、ICDの適切な治療効果は若年と高齢で区別なく得られるが、ICD治療を行うかどうかの判断には、全身状態や付随病態から推定する死亡リスクを考慮に入れた検討が必要といえる。また、対象年齢を66歳以上に限定して行われたICDの一次予防効果の調査では、医療費増加という新たな問題点が指摘されている⁴¹⁾。

B. 心臓再同期療法 (CRT)

CRTの適応があり突然死のリスクを有する場合には、高齢者といえども生命予後とQOLに加えて突然死予防を両立した治療として、除細動機能付き心臓再同期療法(CRT-D)が理想的な治療法なのかもしれない。一方で、突然死予防よりQOL改善が治療の主体となる高齢者では両心室へのペーシング機能による心臓再同期療法(CRT-P)が選択されるべきかもしれない。従来CRT関連大規模試験の対象患者平均年齢は60歳代であり、70歳代以降の高齢者に対してのCRT治療効果は検討されていないため、高齢者への治療適応に関する明確な結論は出されていない⁴²⁾。一方、最近になり高齢者を区分したいいくつかの治療成績が報告され始めている。CRT-Pの初期治療成績を70歳で区分した結果、1年後の生命予後に有意差は認められなかったとの報告がある⁴³⁾。CRT-DはMADIT-CRT試験のサブ解析で各年代別に有意差はつかなかったと報告され⁴⁴⁾、その後の軽症心不全を対象とした解析でも、MADIT-CRT試験と同様にCRT-Dの年齢による効果の差は認められなかった⁴⁵⁾。さらに年齢区分を65歳未満、65～74歳、75歳以上の3群に分類した比較では、3群間でCRTとCRT-Dの治療効果に差はなく⁴⁶⁾、80歳以上を検討したサブ解析でも、薬物治療とCRT-Dの長期成績は他の年代と変わらない結果が示された⁴⁷⁾。その一方で、CRT治療後に心不全が進行していく症例における死亡率は、70歳未満、70～79歳、80歳以上で比較すると、年齢が高いほど増加するとの報告がある⁴⁸⁾。死因を心原性と非心原性に分類すると、CRT治療後の長期予後比較試験における高齢者の全死亡増加の原因には非心原性死亡の寄与が大きかった。死亡リスク因子をみた多変量解析では、糖尿病、6分間歩行距離の減少、腎機能障害が、75歳以上

高齢者の全死亡に関係するリスク因子であった⁴⁹⁾。

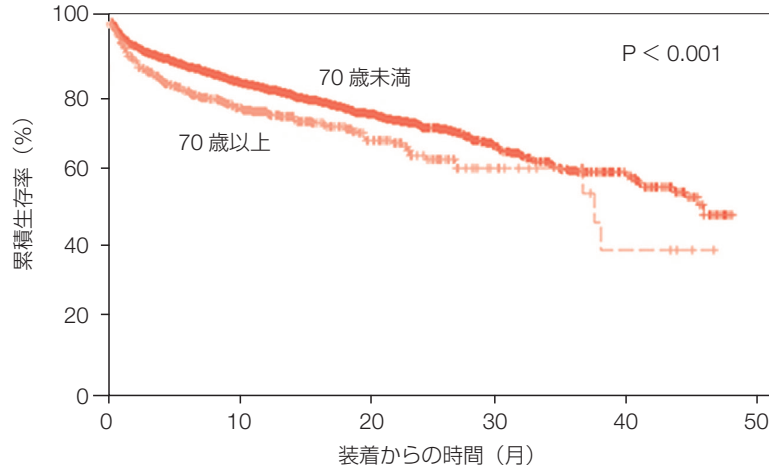
ICD治療とCRT治療は心機能低下例において、致死性不整脈に伴った死亡率抑制に寄与し、虚血性心疾患を基礎疾患に有する場合には効果はより顕著になる。これまでの報告において、ICD治療とCRT治療の効果が年齢によって左右されないことが示され、米国のガイドラインでもICD治療は高齢者でも若年者同様に有効であるとされている。しかし、心筋梗塞後などの二次予防と異なり、高齢者における一次予防でのICD効果は生存利益が小さいため、すべての年齢に一律な治療の選択はできない。CRT治療に関してもペースメーカー機能のみか除細動機能付きかの議論が今でも多くなされているが、十分な生命予後が予測される症例においては若年者と同様の選択基準を用いるのが望ましい。その一方、死亡リスク因子を有する高齢者では心原性要素を考慮するのみではなく、非心原性の併発病態を考慮に入れた総合的判断が必要である。デバイス治療の選択においては、多職種からなる医療チーム(緩和ケアチームを含む)により適応検討ならびに患者の意志決定支援を行うことが望ましく、医療経済的な視点も含めた検討が重要である。

第3節

左室補助人工心臓 (LVAD) と デスティネーション治療 (DT)

国内では移植適応は65歳未満とされており、目下75歳以上の高齢者に対して植え込み型LVADが装着されることはない。しかし、今後欧米と同様に高齢者を対象としたDTへと適応拡大される可能性がある。本邦では心臓移植ドナーの絶対数が不足しており、移植適応年齢が65歳未満に引き上げられた現在では、LVAD植え込みが実質的にはDTとなる症例も増加している。適切なリスク・ベネフィット評価と医療資源の効率的な活用をめざすためにも、DTに向けた適応基準と施設整備を早急に進める必要がある。

移植待機患者に対するLVADは、拍動式の体外設置型から連続流式の植え込み型へと進歩し、合併症の軽減とともに予後は改善された。そのなかで年齢は、植え込み型LVADの予後を規定する主要因子であり、腎機能障害や各種併存疾患とは独立したものである⁵⁰⁾。米国INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) レジストリの解析によると、70歳以上の症例ではそれ未満に比べ、植え込み型



それぞれの時点における患者数

年齢	装着時	10ヵ月	20ヵ月	30ヵ月	40ヵ月	50ヵ月
70歳未満	4,439	1,928	807	234	68	0
70歳以上	590	277	102	16	5	0

図 V-2 植え込み型 LVAD 装着後の予後と年齢の影響

米国 INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) レジストリの後ろ向き解析によれば、70歳以上の症例では、70歳未満の症例に比べ、2年間生存率は有意に低かった (63% vs. 71%, $P < 0.001$)。

Ann Thorac Surg 2013; 96: 141-147. © 2013 The Society of Thoracic Surgeons, with permission from Elsevier.

LVAD 装着術に要する時間や入院日数に差はないが、2年生存率は有意に低いと報告されている (63% vs. 71%, $P < 0.001$, 図 V-2)⁵¹⁾。このレジストリの症例は重症度が高く、保存的に経過観察された場合の2年生存率は8~10%と推測されることから⁵²⁾、LVADは高齢者においても有効な治療であることは動かざる事実である。多変量解析で70歳以上の高齢であることは、心臓手術の既往、腎機能障害、強心薬依存状態、低アルブミン血症とともに独立した予後規定因子であった⁵¹⁾。LVAD 植え込み術の周術期リスクは、Lietz-Miller Score⁵³⁾ や Destination Therapy Risk Score (DTRS)⁵⁴⁾ によって推測することが提唱されている。さらに最近では、LVAD 植え込み後90日間死亡に関して、年齢、血清アルブミン、血清クレアチニン、PT-INR、施設におけるLVAD 植え込み件数が有意な規定因子であることが示され (表 V-1)⁵⁵⁾、HeartMate II Risk Score (HMRS) をはじめとしたさまざまなリスク層別化のためのスコアが提唱されている⁵⁶⁾。したがって、これらのリスクを勘案しつつ対象症例を選択すれば、高齢者であっても十分な生命予後改善効果を期待できると考えられる。米国では、DTとしての植え込み型LVAD (HeartMate II) の使用をFDAが認可した2010年以降、その件数は10倍以上に増加し、2012年においてはLVAD 植え込み術全体の40%がDT

表 V-1 LVAD 植え込み後 90 日間死亡に関する規定因子

項目	オッズ比 (95%信頼区間)	P 値
年齢 (per 10 yrs)	1.32 (1.05-1.65)	0.018
血清アルブミン (per g/dL)	0.49 (0.31-0.76)	0.002
血清クレアチニン (per mg/dL)	2.10 (1.37-3.21)	< 0.001
PT-INR (per unit)	3.11 (1.66-5.84)	< 0.001
施設内植え込み件数 < 15	2.24 (1.15-4.37)	0.018

J Am Coll Cardiol 2013; 61: 313-321. より改変 © 2013 The American College of Cardiology Foundation, with permission from Elsevier.

であったと報告されている⁵⁷⁾。BTT(心臓移植へのブリッジ)とDTの患者を比較すると、BTTでは移植によりLVADの長期合併症を回避できるため当然DTよりも生命予後は良好となるが、その差は比較的少なくDTに対する期待は年々高まっている。しかしながら、DT対象者は移植適応にならないと判断された時点でハイリスクであり、医療経済的にも大きな負荷をかける存在となる。そのため、今後はどのような患者に対してどのタイミン

で装着するかについて議論が必要である。TAVRでも問題となったフレイルはDTの対象患者でも高率に認められ、悪液質、食思不振、サイトカイン活性化、多剤投

与、廃用性萎縮などさまざまな因子が関係している。これらの因子は周術期死亡のリスクに関わるため、とくに高齢者では十分な検討を要する⁵⁸⁾。

参考文献

- 1) Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2012; 126: e354-e471. PMID: 23166211
- 2) Pfisterer M, Buser P, Osswald S, et al. Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients (TIME) Investigators. Outcome of elderly patients with chronic symptomatic coronary artery disease with an invasive vs optimized medical treatment strategy: one-year results of the randomized TIME trial. *JAMA* 2003; 289: 1117-1123. PMID: 12622581
- 3) de Belder A, de la Torre Hernandez JM, Lopez-Palop R, et al.; XIMA Investigators. A prospective randomized trial of everolimus-eluting stents versus bare-metal stents in octogenarians: the XIMA Trial (Xience or Vision Stents for the Management of Angina in the Elderly). *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1371-1375. PMID: 24216285
- 4) Smith LG, Herlitz J, Karlsson T, et al. International comparison of treatment and long-term outcomes for acute myocardial infarction in the elderly: Minneapolis/St. Paul, MN, USA and Goteborg, Sweden. *Eur Heart J* 2013; 34: 3191-3197. PMID: 23801823
- 5) Alam M, Virani SS, Shahzad SA, et al. Comparison by meta-analysis of percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with a mean age of ≥ 70 years. *Am J Cardiol* 2013; 112: 615-622. PMID: 23726179
- 6) Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013; 381: 629-638. PMID: 23439102
- 7) Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. American College of Cardiology Foundation, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: e44-122. PMID: 22070834
- 8) Jung B, Cachier A, Baron G, et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J* 2005; 26: 2714-2720. PMID: 16141261
- 9) Sawaya F, Stewart J, Babaliaros V. Aortic stenosis: Who should undergo surgery, transcatheter valve replacement? *Cleve Clin J Med* 2012; 79: 487-497. PMID: 22751633
- 10) Assmann A, Minol JP, Mehdiani A, et al. Cardiac surgery in nonagenarians: not only feasible, but also reasonable? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013; 17: 340-343. PMID: 23628651
- 11) O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, et al. Society of Thoracic Surgeons Quality Measurement Task Force. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2--isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: S23-S42. PMID: 19559823
- 12) Nashef SA, Roques F, Michel P, et al. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16: 9-13. PMID: 10456395
- 13) Holmes DR Jr, Mack MJ, Kaul S, et al. American Heart Association American Society of Echocardiography, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Heart Failure Society of America Mended Hearts, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement: developed in collaboration with the American Heart Association, American Society of Echocardiography, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Heart Failure Society of America, Mended Hearts, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 144: e29-e84. PMID: 22898522
- 14) Finn M, Green P. Transcatheter aortic valve implantation in the elderly: who to refer? *Prog Cardiovasc Dis* 2014; 57: 215-225. PMID: 25216621
- 15) Mack MJ, Brennan JM, Brindis R, et al. STS/ACC TVT Registry. Outcomes following transcatheter aortic valve replacement in the United States. *JAMA* 2013; 310: 2069-2077. PMID: 24240934
- 16) Leon MB, Smith CR, Mack M, et al.; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010; 363: 1597-1607. PMID: 20961243
- 17) Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, et al.; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1696-1704. PMID: 22443478
- 18) Kodali SK, Williams MR, Smith CR, et al. PARTNER Trial Investigators. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med* 2012; 366: 1686-1695. PMID: 22443479
- 19) Piazza N, Kalesan B, van Mieghem N, et al. A 3-center comparison of 1-year mortality outcomes between transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement

- on the basis of propensity score matching among intermediate-risk surgical patients. *JACC Cardiovasc Interv* 2013; 6: 443-451. PMID: 23702009
- 20) D'Errigo P, Barbanti M, Ranucci M, et al.; OBSERVANT Research Group. Transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis: results from an intermediate risk propensity-matched population of the Italian OBSERVANT study. *Int J Cardiol* 2013; 167: 1945-1952. PMID: 22633667
 - 21) Alsara O, AlSarah A, Laird-Fick H. Advanced age and the clinical outcomes of transcatheter aortic valve implantation. *J Geriatr Cardiol* 2014; 11: 163-170. PMID: 25009568
 - 22) Buellesfeld L, Gerckens U, Erbel R, et al.; German TAVI Registry Investigators. Age-stratified baseline and outcome characteristics of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: results from the German multicenter registry. *J Invasive Cardiol* 2012; 24: 531-536. PMID: 23043037
 - 23) Havakuk O, Finkelstein A, Steinvil A, et al. Comparison of outcomes in patients ≤ 85 versus >85 years of age undergoing transcatheter aortic-valve implantation. *Am J Cardiol* 2014; 113: 138-141. PMID: 24210675
 - 24) Krane M, Deutsch MA, Bleiziffer S, et al. Quality of life among patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Am Heart J* 2010; 160: 451-457. PMID: 20826252
 - 25) Stordecky S, Schoenenberger AW, Moser A, et al. Evaluation of multidimensional geriatric assessment as a predictor of mortality and cardiovascular events after transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5: 489-496. PMID: 22625186
 - 26) Green P, Woglom AE, Genereux P, et al. The impact of frailty status on survival after transcatheter aortic valve replacement in older adults with severe aortic stenosis: a single-center experience. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5: 974-981. PMID: 22995885
 - 27) 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2010年度合同研究班報告). 不整脈の非薬物治療ガイドライン (2011年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2011_okumura_h.pdf
 - 28) Russo AM, Stainback RF, Bailey SR, et al. ACCF/HRS/AHA/ASE/HFSA/SCAI/SCCT/SCMR 2013 appropriate use criteria for implantable cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy: a report of the American College of Cardiology Foundation appropriate use criteria task force, Heart Rhythm Society, American Heart Association, American Society of Echocardiography, Heart Failure Society of America, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1318-1368. PMID: 23453819
 - 29) Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1933-1940. PMID: 8960472
 - 30) Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al.; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877-883. PMID: 11907286
 - 31) Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 1882-1890. PMID: 10601507
 - 32) Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 225-237. PMID: 15659722
 - 33) Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al.; Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004; 350: 2151-2158. PMID: 15152060
 - 34) Hess PL, Al-Khatib SM, Han JY, et al. Survival benefit of the primary prevention implantable cardioverter-defibrillator among older patients: does age matter? An analysis of pooled data from 5 clinical trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015; 8: 179-186. PMID: 25669833
 - 35) Hernandez AF, Fonarow GC, Hammill BG, et al. Clinical effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators among medicare beneficiaries with heart failure. *Circ Heart Fail* 2010; 3: 7-13. PMID: 20009044
 - 36) Huang DT, Sesselberg HW, McNitt S, et al.; MADIT-II Research Group. Improved survival associated with prophylactic implantable defibrillators in elderly patients with prior myocardial infarction and depressed ventricular function: a MADIT-II substudy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18: 833-838. PMID: 17537209
 - 37) Santangeli P, Di Biase L, Dello Russo A, et al. Meta-analysis: age and effectiveness of prophylactic implantable cardioverter-defibrillators. *Ann Intern Med* 2010; 153: 592-599. PMID: 21041579
 - 38) Kong MH, Al-Khatib SM, Sanders GD, et al. Use of implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention in older patients: a systematic literature review and meta-analysis. *Cardiol J* 2011; 18: 503-514. PMID: 21947985
 - 39) Brüllmann S, Dichtl W, Paoli U, et al. Comparison of benefit and mortality of implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients aged ≥ 75 years versus those <75 years. *Am J Cardiol* 2012; 109: 712-717. PMID: 22154315
 - 40) Yung D, Birnie D, Dorian P, et al. Survival after implantable cardioverter-defibrillator implantation in the elderly. *Circulation* 2013; 127: 2383-2392. PMID: 23775193
 - 41) Groeneveld PW, Farmer SA, Suh JJ, et al. Outcomes and costs of implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death among the elderly. *Heart Rhythm* 2008; 5: 646-653. PMID: 18452864
 - 42) Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. American College of Cardiology Foundation, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: e147-e239. PMID: 23747642
 - 43) Bleeker GB, Schalij MJ, Molhoek SG, et al. Comparison of effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients <70 versus ≥ 70 years of age. *Am J Cardiol* 2005; 96: 420-422. PMID: 16054473

- 44) Penn J, Goldenberg I, Moss AJ, et al.; MADIT-CRT Trial investigators. Improved outcome with preventive cardiac resynchronization therapy in the elderly: a MADIT-CRT substudy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22: 892-897. PMID: 21831163
- 45) Goldenberg I, Kutiyifa V, Klein HU, et al. Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. *N Engl J Med* 2014; 370: 1694-1701. PMID: 24678999
- 46) Fumagalli S, Valsecchi S, Boriani G, et al. Comparison of the usefulness of cardiac resynchronization therapy in three age-groups (<65, 65-74 and \geq 75 Years) (from the InSync/InSync ICD Italian Registry). *Am J Cardiol* 2011; 107: 1510-1516. PMID: 21420060
- 47) Khazanie P, Hammill BG, Qualls LG, et al. Clinical effectiveness of cardiac resynchronization therapy versus medical therapy alone among patients with heart failure: analysis of the ICD Registry and ADHERE. *Circ Heart Fail* 2014; 7: 926-934. PMID: 25227768
- 48) Verbrugge FH, Dupont M, De Vusser P, et al. Response to cardiac resynchronization therapy in elderly patients (\geq 70 years) and octogenarians. *Eur J Heart Fail* 2013; 15: 203-210. PMID: 23002114
- 49) Höke U, Putter H, Van Der Velde ET, et al. Left ventricular reverse remodeling, device-related adverse events, and long-term outcome after cardiac resynchronization therapy in the elderly. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014; 7: 437-444. PMID: 24823954
- 50) Sandner SE, Zimpfer D, Zrunek P, et al. Age and outcome after continuous-flow left ventricular assist device implantation as bridge to transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28: 367-372. PMID: 19332264
- 51) Atluri P, Goldstone AB, Kobrin DM, et al. Ventricular assist device implant in the elderly is associated with increased, but respectable risk: a multi-institutional study. *Ann Thorac Surg* 2013; 96: 141-147. PMID: 23731606
- 52) Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, et al. Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J* 2013; 34: 1404-1413. PMID: 23095984
- 53) Lietz K, Long JW, Kfoury AG, et al. Outcomes of left ventricular assist device implantation as destination therapy in the post-REMATCH era: implications for patient selection. *Circulation* 2007; 116: 497-505. PMID: 17638928
- 54) Teuteberg JJ, Ewald GA, Adamson RM, et al. Risk assessment for continuous flow left ventricular assist devices: does the destination therapy risk score work? An analysis of over 1,000 patients. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 44-51. PMID: 22541834
- 55) Cowger J, Sundareswaran K, Rogers JG, et al. Predicting survival in patients receiving continuous flow left ventricular assist devices: the HeartMate II risk score. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 313-321. PMID: 23265328
- 56) Levy WC. Potential clinical applications of the HeartMate II risk score. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 322-324. PMID: 23265343
- 57) Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, et al. Fifth INTERMACS annual report: risk factor analysis from more than 6,000 mechanical circulatory support patients. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32: 141-156. PMID: 23352390
- 58) Flint KM, Matlock DD, Lindenfeld J, et al. Frailty and the selection of patients for destination therapy left ventricular assist device. *Circ Heart Fail* 2012; 5: 286-293. PMID: 22438521



第VI章

高齢者心不全の 心大血管リハビリテーション

- 心大血管リハビリテーションは薬物療法や侵襲的治療と並行して実施されるべき多職種による治療介入手段である。
- 心大血管リハビリテーションの治療効果は高齢者においても非高齢者と同等である。
- 高齢者は個体の反応性が均一でなく実施中の事故が多いため、個別のリハビリテーション処方や慎重な監視が必要である。

社会の高齢化ならびに循環器基礎疾患への一次治療が進展するなかで、高齢者の心不全患者が増加している。心臓リハビリテーションは運動療法・食事療法・生活習慣の改善などによって心疾患に介入するものであるが、さまざまな内科的・外科的治療を経てきた患者にとっては最後に残された治療領域となる場合も少なくない。質調整生存年数（QALY：Quality Adjusted Life Years）を向上させるためには、活動性を維持・回復させる治療法が必須であり、心臓リハビリテーションは高齢者心不全に対する基本的な治療法である。

第1節

心大血管リハビリテーション における高齢者の特徴

高齢心不全患者の特徴を表VI-1と図VI-1¹⁾に示す。表VI-1は日本循環器学会のガイドライン²⁾を改変したものである。

特徴の第一は併存症が多いことである。そのため高齢者に運動療法を円滑に実施するためには併存症に対するきめ細かな注意が必要になる。すなわち、脳血管障害や貧血があれば、めまいやふらつきに注意する。肝・腎障害の場合にはそれら主要臓器への血流が維持されるような配慮が必要である。前立腺疾患の場合には自転車エルゴメータは避けるべきであり、骨関節疾患の場合には症

状や状態に応じて負担を回避する運動か、あるいは逆に関節周囲の筋力を増強させる運動かを選択する。高齢者は認知症を有していたりうつ状態を合併していたりする率も高い³⁾。甲状腺機能低下症などの内分泌疾患や難聴・視覚障害・味覚障害も少なくない。

第二の特徴は、運動機能障害を有する患者が多いことである。若年者と同様にトレッドミルや自転車エルゴメータなどのガイダンスを行って足りる場合は少なく、使用する運動器具や初期運動強度を工夫しなければならないこともある。

第三の特徴はフレイル（虚弱）の存在である。フレイルは筋肉量低下を示すサルコペニアとは異なり、栄養不

表VI-1 高齢心不全患者の特徴

合併症が多い
認知症を有することがある
うつ状態のことが多い
心房細動が多い
拡張機能障害が多い
女性が多い
動作が緩慢
低体力・虚弱（フレイル）
バランス機能が低下している
他人の意見を聞き入れるのに時間を要する
味覚障害がある
個体差が大きい

日本循環器学会. 心血管疾患におけるリハビリテーションに関するガイドライン (2012年改訂版).
http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_nohara_h.pdf (2016年9月閲覧) より改変

良や精神機能低下も含めた概念である (図 VI-2)¹⁾。患者がフレイルである場合、心臓リハビリテーションにおいてはレジスタンストレーニングだけではなく、栄養面や精神面にも踏み込んだ介入が必要となる。高齢者ではこれらの要素が絡み合い個体差が大きい。年齢、基礎疾患、さらには酸素摂取量などに準じてグループ分けを行い、一律に運動療法を実施することはしばしば困難である。筋力低下・空間把握能力低下・バランス機能低下などが重複するため転倒のリスクが高く、個別の監視と対応が必要となる。加えて、長年の人生から得た固定観念に執着し、新たな指導になじめない高齢者も少なくない。そのような対象に対して、心臓リハビリテーションに関わる医師や理学療法士、看護師などは、患者の価値観や認識、患者の望む生活を把握しながら、心臓リハビリテーションを行うことが求められる。

第四の特徴として、老化そのものが一種の「致死性疾患」に相当するということがある。患者は、将来どういう生き方をしたいかということと同様、あるいはそれ以上に、どういう死が待ち受けているのかということも多く考え不安を抱くようになる。減塩、栄養管理、運動療

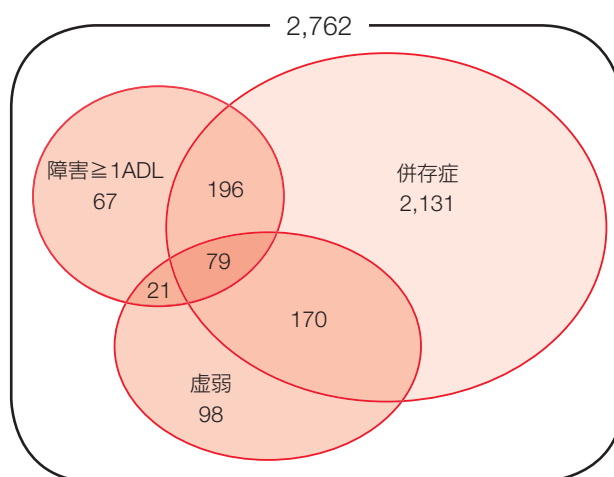


図 VI-1 虚弱(フレイル), 障害, 併存症の関係図
高齢者 2,762 人の調査では、虚弱は 368 人 (13.3%) に存在、併存症保有者は 2,576 人 (93.3%)、障害保有者は 363 人 (13.1%) に存在した。すべて保有している人も 2.9% いた。心筋梗塞、狭心症、心不全、間欠性跛行、関節炎、がん、糖尿病、高血圧、閉塞性肺疾患の 9 疾患のうち 2 つ以上保有する者を障害保有者とした。数値は人数。

J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001; 56: M146-M156.
© 2001 The Gerontological Society of America, by permission of Oxford University Press.

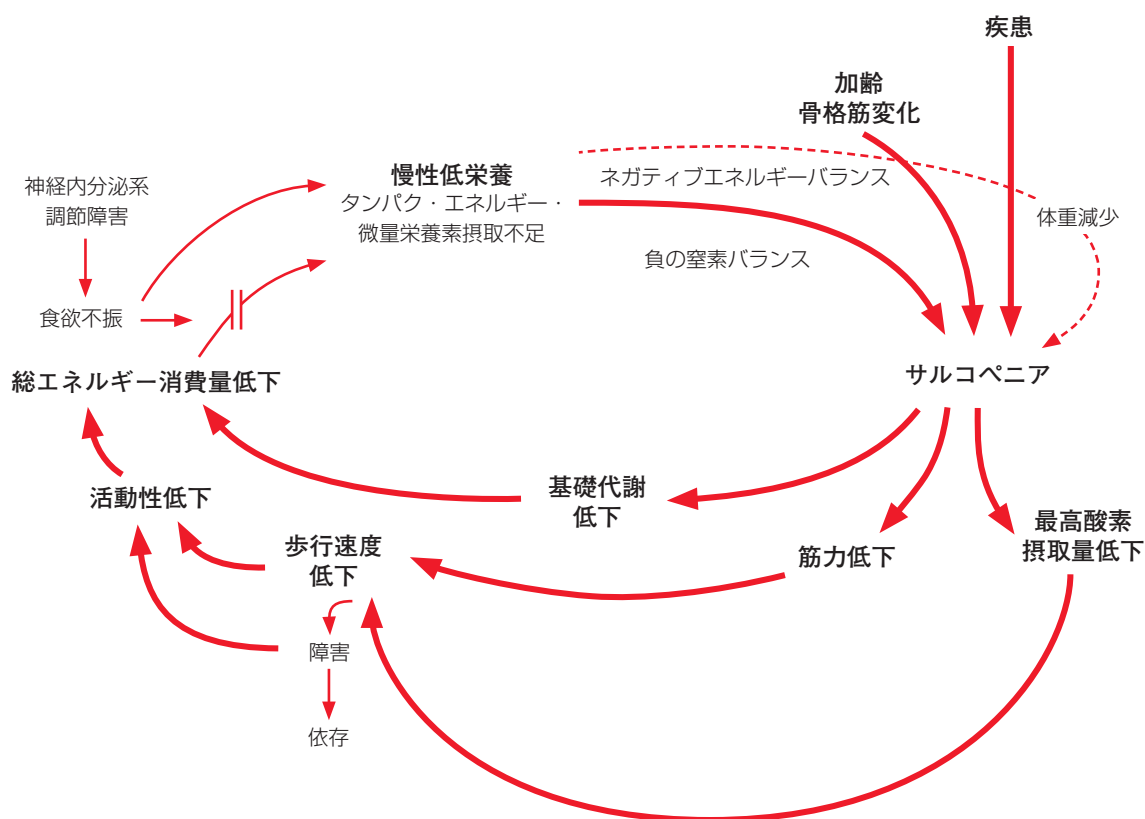


図 VI-2 虚弱循環 (フレイルサイクル)
虚弱はサルコペニアや低栄養が悪循環を形成した結果として陥る。

J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001; 56: M146-M156. © 2001 The Gerontological Society of America, by permission of Oxford University Press.

法などが抑制的効果をおよぼすため、本人に身体的苦痛や精神的・経済的負担を与え、かえってQOLを損なっていないかどうかを見極める必要がある。リビング・ウィルを尊重しながら、安定早期から緩和療法を実施し、残された人生に求めるものを医療従事者が共有しつつ患者・家族と対話するプロセス（アドバンスケアプランニング：ACP）を繰り返すことが重要である。心臓リハビリテーションは患者との対話の場として貴重であり、そこで患者に接する医療従事者は、単なる身体活動の指導者ではないことの自覚が求められる。

運動療法によって得られる効果は非高齢者と同様である⁴⁻¹³⁾。加えて高齢者に特徴的な効果には、認知機能の改善¹¹⁾とバランス機能の改善¹²⁾が示されている（表VI-2）。歩行速度は予後に影響する¹⁴⁾ため、歩行の改善は高齢心不全患者の予後改善に寄与している。

第2節

高齢者への心大血管リハビリテーション実施の要点

急性心不全症候群から回復した患者では、血行動態と酸素化が安定すればすみやかに運動療法を開始する¹⁵⁾。カテコラミンなどの持続点滴があるか否かは問わない。完全な臥床状態が継続すると、運動耐容性は非高齢者であっても1日に約0.2 METs ずつ低下する¹⁶⁾。高齢者は総じて基礎運動耐容性が低いいため、数日の臥床継続で起立困難となることは珍しくない。1日でも早く運動療法を開始することが基本になる。

当初行うべき運動療法は本格的トレーニングに先立つプレトレーニングである。ベッド上あるいは端座位にてセラバンドを用いたり自重を利用したりして、小筋群のレジスタンストレーニングを行う。下肢を高く挙上すると静脈還流が増加してうっ血が再燃する可能性があるため留意する。トレーニング中はSpO₂（経皮的動脈血酸素飽和度）を監視し、90%未満に低下する場合には運動を中断する。

表VI-2 運動療法の効果

骨格筋力増加⁴⁾
 酸素摂取量改善 (peak $\dot{V}O_2$, anaerobic threshold)⁵⁾
 換気応答改善 ($\dot{V}E$ vs. $\dot{V}CO_2$ slope, 浅く速い呼吸)⁵⁾
 心拍応答⁶⁾
 自律神経活性改善⁷⁾
 血糖プロファイル⁸⁾
 血管内皮細胞機能⁹⁾
 うつ状態の改善¹⁰⁾
 認知機能改善¹¹⁾
 バランス機能改善¹²⁾
 歩行速度改善¹³⁾

下腿筋の筋力が回復し、連続して200 m 歩行できる、1分間で60 m 以上歩行できる、あるいは片足立ちが可能となれば、次の段階として自転車エルゴメータを用いた運動療法を開始する。低レベル負荷より始めるが、自転車エルゴメータでは10Watts 以下の設定では負荷量が不安定になる場合があることに注意する。連続した運動療法が困難な場合には低強度インターバルトレーニングを用いる¹⁷⁾。順調に運動能力が改善すれば、心肺運動負荷試験(CPX)を実施し、嫌気性代謝閾値(AT)処方に基づいた有酸素運動を実施してゆく。

高齢者心不全に対するレジスタンストレーニングは、非高齢者に比して1回負荷を軽くし運動回数を増加して実施することが原則である。1セットで数種目の筋群を少しずつトレーニングしてゆく点は非高齢者と同様である。どの時期の運動療法中であっても、高齢者は平衡機能が低下していたり、視聴覚機能が低下していたりするために運動中の転倒などの事故には十二分な注意と対策を要する。

心臓リハビリテーションは、運動療法のみならず、食事療法、患者教育、心理的介入などを含んだ包括的な治療手技であり、疾病管理プログラム(disease management program)の一環として行われることによって最大限のベネフィットを得ることができる。高齢心不全患者では、運動療法を実践する以前に、あるいは実践しつつ、患者の目標や人生観を把握し、早期から緩和ケアチームや在宅介護チームなどと連携を取る必要がある。運動療法実践指導者以外の多職種間での連携が肝要である。

参考文献

1) Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al.; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001;

56: M146-M156. PMID: 11253156

2) 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2011年度合同研究班報告). 心血管疾患におけるリハビ

- リテーションに関するガイドライン (2012年改訂版).
http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_nohara_h.pdf
- 3) Beekman AT, Copeland JR, Prince MJ. Review of community prevalence of depression in later life. *Br J Psychiatry* 1999; 174: 307-311. PMID: 10533549
 - 4) Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND, et al. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Engl J Med* 1994; 330: 1769-1775. PMID: 8190152
 - 5) Tsuji I, Tamagawa A, Nagatomi R, et al. Randomized controlled trial of exercise training for older people (Sendai Silver Center Trial; SSCT): study design and primary outcome. *J Epidemiol* 2000; 10: 55-64. PMID: 10695262
 - 6) Williams MA, Maresh CM, Esterbrooks DJ, et al. Early exercise training in patients older than age 65 years compared with that in younger patients after acute myocardial infarction or coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1985; 55: 263-266. PMID: 2857521
 - 7) Schuit AJ, Dekker JM, de Vegt F, et al. Effect of physical training on QTc interval in elderly people. *J Electrocardiol* 1998; 31: 111-116. PMID: 9588656
 - 8) Kirwan JP, Kohrt WM, Wojta DM, et al. Endurance exercise training reduces glucose-stimulated insulin levels in 60- to 70-year-old men and women. *J Gerontol* 1993; 48: M84-M90. PMID: 8482816
 - 9) Sandri M, Viehmann M, Adams V, et al. Chronic heart failure and aging - effects of exercise training on endothelial function and mechanisms of endothelial regeneration: Results from the Leipzig Exercise Intervention in Chronic heart failure and Aging (LEICA) study. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23: 349-358. PMID: 26015451
 - 10) Lavie CJ, Milani RV. Adverse psychological and coronary risk profiles in young patients with coronary artery disease and benefits of formal cardiac rehabilitation. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1878-1883. PMID: 17000945
 - 11) Telenius EW, Engedal K, Bergland A. Effect of a high-intensity exercise program on physical function and mental health in nursing home residents with dementia: an assessor blinded randomized controlled trial. *PLoS One* 2015; 10: e0126102. PMID: 25974049
 - 12) Ades PA, Savage P, Cress ME, et al. Resistance training on physical performance in disabled older female cardiac patients. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35: 1265-1270. PMID: 12900677
 - 13) Chen MS, Lin TC, Jiang BC. Aerobic and resistance exercise training program intervention for enhancing gait function in elderly and chronically ill Taiwanese patients. *Public Health* 2015; 129: 1114-1124. PMID: 26027450
 - 14) Lo AX, Donnelly JP, McGwin G Jr, et al. Impact of gait speed and instrumental activities of daily living on all-cause mortality in adults \geq 65 years with heart failure. *Am J Cardiol* 2015; 115: 797-801. PMID: 25655868
 - 15) Piepoli MF, Conraads V, Corrà U, et al. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 347-357. PMID: 21436360
 - 16) Saltin B, Blomqvist G, Mitchell JH, et al. A Longitudinal Study of Adaptive Changes in Oxygen Transport and Body Composition. *Circulation* 1968; 38: VII-1-VII-78.
 - 17) Meyer K, Samek L, Schwaibold M, et al. Interval training in patients with severe chronic heart failure: analysis and recommendations for exercise procedures. *Med Sci Sports Exerc* 1997; 29: 306-312. PMID: 9139168



第 VII 章

高齢心不全患者に対する 終末期医療の指針

- 高齢者心不全の予後は予測しにくい。
- アドバンスケアプランニング（ACP）は、本人・家族を含めて終末期を迎える以前の段階から開始することが望ましい。
- 個人の人生観や希望を取り入れた緩和医療を循環器領域でも推進しなくてはならない。
- 終末期の意思決定は医療チームで共有しチームで支えることを原則とする。

第 1 節

高齢者心不全の終末期医療

高齢者心不全の終末期医療（図 VII-1）は、社会的に重要な課題であるにもかかわらず、終末期であることの判断がしばしば困難であることやエビデンスに乏しいことなどから、具体的な記述が困難な領域である。これは高齢者への医療全般にいえることでもあり、単に医学的知識に基づく医療ではなく、生命倫理を重視した全人的な医療が行われる必要がある。また個々のこれまでの人生を考慮した価値観や人生観、死生観などを十分に尊重しなければならない。厚生労働省の「終末期医療の決定プロセスに関するガイドライン」によると、終末期医療およびケアの決定方針は担当医だけでなく医療、ケアチームのなかで慎重な判断を行うこととし、チームでの合意を求めている¹⁾。症状の緩和をめざす緩和ケアは医療側と患者側双方の選択肢のひとつであり、末期心不全においては通常治療も中止することなく並行して考えることが可能である²⁻⁵⁾。注意点として、終末期医療の内容はそれぞれの社会背景、人生観などによって異なるため、欧米とは異なった日本独自の検討が必要である。すべての高齢者は「最善の医療およびケア」を受ける権利をもっていることを忘れてはならない。また高齢者の終末期医療は、苦痛を与える医療処置を行うのではなく、苦痛を緩和する医療処置を行うことも、念頭に置く必要

がある。

第 2 節

終末期と緩和

終末期心不全患者で苦痛の原因となる症状は、肺うっ血による呼吸困難だけでなく、食欲低下や全身倦怠感など低心拍出症候群に伴う症状もある。一般に強心薬の使用は心不全患者の予後を悪化させる懸念があることより、ガイドラインでも積極的使用は推奨されていない。しかし、臓器うっ血と臓器低灌流を伴うような末期心不全においては、諸症状の改善のために緩和ケアの一環として、または入院回避を目的として、点滴強心薬の間欠・持続投与を病院内や在宅で行うことは容認される^{6,7)}。なお、終末期では食事摂取量が低下するが、不必要な輸液はうっ血症状をかえって悪化させることがあるため、慎重に検討すべきである。

終末期心不全に認められる呼吸困難感の改善のためモルヒネやミダゾラムなどの鎮痛、鎮静の薬剤投与を考慮してもよい。導入に画一的なものではなく、個々の症例に応じて、患者、家族と多職種を含む医療関係者が慎重に検討すべき事項であり、倫理的配慮も必要である。適切な心不全治療が同時に行われていることが大前提であり、常に心不全に対して有効な治療法がないか再検討も必要である。また耐えがたい治療抵抗性の苦痛を取り除

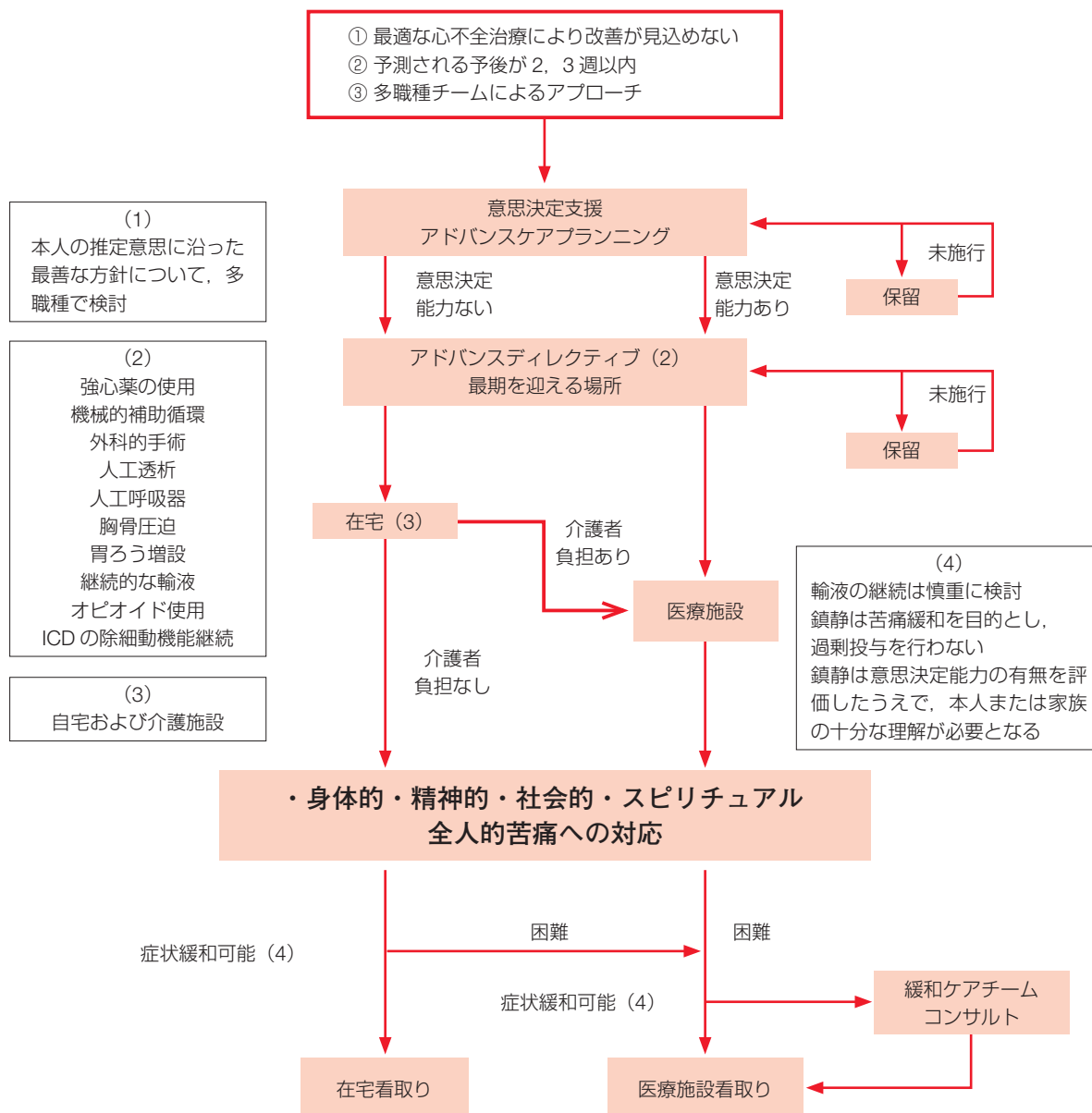


図 VII-1 高齢者心不全の終末期医療

くことが主眼であり、薬剤の大量または急速投与による積極的安楽死を目的としてはならない。具体的には生命予後が数日または数週間であり、生命予後を改善する治療法がない状態であると判断され、患者には耐えがたい呼吸困難などの苦痛があり、その苦痛が従来の治療では改善しない状態にあると判断された場合、薬剤による症状緩和を検討してもよい。また鎮静による症状緩和は患者の苦痛緩和を目的とするものであって、これが生命予後の短縮に結びつくものではないことを丁寧に事前に説明しておくことが肝要である。このため呼吸抑制のない少量投与を行うことを明記した承諾書を多職種チームの合意のもとに作成しておくことが望ましい。転移性肺が

ん患者では適切な緩和ケアは、むしろ症状を改善し延命作用があることが報告されている⁸⁾。

欧米では終末期心不全患者の呼吸困難緩和のために、低用量のモルヒネ、オキシコドンの効果が検討されている。NYHA III または IV 度の外来患者を対象に 5mg のモルヒネを 1 日 4 回投与した患者において、血圧、脈拍、呼吸回数、BNP 値を悪化させることなく呼吸困難スコアを改善することが、少数例の検討で報告されている⁹⁾。しかし、モルヒネには鎮静作用はないので単独薬剤では呼吸困難を完全に取り去ることが困難な症例もあり、モルヒネを増量すると、かえって錯乱、せん妄などが出現する症例もある。このため鎮静を目的として、プロポ

表 VII-1 「リビング・ウィル」調査票

「リビング・ウィル」調査票			
* 希望の項目をチェックしてください *			
1. 基本的な希望について			
① 痛みや苦痛の対応はどうしてほしいですか？			
<input type="checkbox"/> できるだけ抑えてほしい	<input type="checkbox"/> 自然のままでいたい		
② 急変時はどのように対応してほしいですか？			
<input type="checkbox"/> なるべく自宅で対応してもらいたい	<input type="checkbox"/> 救急車を利用して、病院で対応してもらいたい		
<input type="checkbox"/> その他 ()			
③ 最期を迎える時はどの場所で迎えたいと思いますか？			
<input type="checkbox"/> 自宅	<input type="checkbox"/> 医療施設	<input type="checkbox"/> 介護施設	
<input type="checkbox"/> その他 ()			
④ その他の希望がありましたら記載してください			
()			
2. 人生の最終段階において受たい医療や受けたくない医療について			
① 心臓マッサージなどの心肺蘇生	<input type="checkbox"/> 希望する	<input type="checkbox"/> 希望しない	<input type="checkbox"/> 今はわからない
② 延命のための人工呼吸器	<input type="checkbox"/> 希望する	<input type="checkbox"/> 希望しない	<input type="checkbox"/> 今はわからない
③ 人工的な透析	<input type="checkbox"/> 希望する	<input type="checkbox"/> 希望しない	<input type="checkbox"/> 今はわからない
④ 植え込み型除細動器の停止	<input type="checkbox"/> 希望する	<input type="checkbox"/> 希望しない	<input type="checkbox"/> 今はわからない
⑤ 昇圧剤による血圧維持	<input type="checkbox"/> 希望する	<input type="checkbox"/> 希望しない	<input type="checkbox"/> 今はわからない
⑥ 胃ろうによる栄養補給	<input type="checkbox"/> 希望する	<input type="checkbox"/> 希望しない	<input type="checkbox"/> 今はわからない
⑦ 鼻チューブによる栄養補給	<input type="checkbox"/> 希望する	<input type="checkbox"/> 希望しない	<input type="checkbox"/> 今はわからない
⑧ 点滴による水分の補給	<input type="checkbox"/> 希望する	<input type="checkbox"/> 希望しない	<input type="checkbox"/> 今はわからない
⑨ その他の希望がありましたら記載してください			
()			
3. ご自分で希望する医療が判断出来なくなった時、主治医が相談すべき人はどなたですか？			
お名前 ()	ご関係 ()		
ご住所 ()			
ご連絡先 ()			
.....			
平成	年	月	日
患者様のお名前	_____		
代筆者のお名前	_____ ご関係 ()		
この内容は現時点での意思の確認であり、状況に合わせていつでも変更することができます。			
その都度、話し合う機会を持たせていただきますので、遠慮なくご相談ください。			

表 VII-2 「リビング・ウィル」調査票の説明書

「リビング・ウィル」調査票は、ご自身が人生の最終段階を迎えたときに、どのような医療を希望されるかを記載し、書面として意思表示を行うものです。

これまで、そのような意思を伝えられずに最期を迎えていく方が多くいました。そのため、回復の見込みがなくなったときの治療方針について、ご家族や医療従事者が判断に迷う場合があります。

ご自身で治療方針を判断できなくなった場合に、この調査票をご家族や担当医師が確認し、治療・ケア方針を話し合うこととなります。なお、この調査票には、法的な意味はありません。また、この調査票にお答えいただかない場合も、不利益を被ることはなく、お答えいただいた内容はいつでも修正できます。

調査票は、提出期限は設けておりません。調査票の項目、内容に関してご質問がありましたらいつでもお問い合わせください。

フォール、デクスメドミジン、ミダゾラムなどが必要に応じて使われることも多い。舌根沈下や過鎮静にならないように監視が必要である¹⁰⁾。

なお、緩和ケアを行う場合は、医師・看護師・薬剤師などを中心とした心不全多職種緩和ケアチームとして行い、適応症例については随時多職種カンファレンスを行って問題点を討議し解決を図るようにする。死後には死後カンファレンスを行って反省点を今後に生かすようにする。

第3節

終末期とアドバンスケアプランニング (ACP)

終末期患者では、治療法の上乗せによる生命予後改善効果は頭打ちになり、それ以上の治療法はかえって副作用を起し QOL を低下させてしまう可能性をもつ。終末期には、内服を含め従来のガイドライン推奨治療が副作用で QOL を損なうと思われた場合、中止してもよい。終末期における積極的な治療は生命予後を改善させないばかりでなく、患者自身に苦痛を与え尊厳を奪うこともある。また予測される心肺停止時に DNR/DNAR (Do Not Resuscitate/Do Not Attempt Resuscitation) を宣言し心肺蘇生を行わないか、植え込み型除細動器が植え込まれている場合はその機能を停止させるかなども、可能な限り前もって検討をする。いずれも患者または家族と多職種の意見の一致が必要である。患者とその家族から発

表 VII-3 医学用語の解説

患者さんもしくは代理となるご家族からの心肺蘇生法を行ってほしくないという事前の指示がなければ、救急搬送要請をした場合、一般的には心肺蘇生が行われます。終末期になったときの希望を事前に書面で行っていただくことで、ご本人の意思を尊重した医療の提供ができるよう努めたいと考えています。

終末期の定義

適切な医療の継続にもかかわらず、死が間近に迫っている状況を指します。

延命治療の定義

回復の見込みがないと診断、かつ死期が近づいている状況で行う生命の延長を図る処置・治療のことを言います。

心肺蘇生とは

呼吸が止まり、心臓も動いていないとみられる状態のときに、救命のために行う呼吸および循環の補助方法です。心臓マッサージと人工呼吸器の装着がそれに当たります。

心臓マッサージ

胸部を手で押して心臓を刺激し、血液を強制的に循環させます。効果は一時的です。

人工呼吸器

自分の力で呼吸ができないとき、管を口から気管まで挿入(挿管)し、患者さんの肺に空気または酸素を送って呼吸を助けるための装置です。話すことは、できない状況になります。呼吸状態がよくなれば取り外せますが、それ以外では原則的に取り外すことはできません。

人工的な透析

腎臓には身体の毒素を尿とともに出す働きがあります。回復が不可能な腎不全の状態になったとき、腎代替療法として血液透析療法を行うことがあります。原疾患の回復が望めない状態となると、血液透析が延命処置となる場合があります。

植え込み型除細動器の停止 (挿入している場合)

死期が迫っているときに、致死性不整脈発作を繰り返し、そのたびに植え込み型除細動器が作動し苦痛を伴う場合があります。そのような状態になったときに、事前に植え込み型除細動器を停止することを検討します。

昇圧剤による血圧維持

心臓への負担が強く、全身に血液を送り出すことができないうきに昇圧剤(血圧をあげる作用がある)の点滴を使うことがあります。

鼻チューブ・胃ろうによる栄養補給

口から食べることが出来なくなったとき、管を用いて体外から直接、胃に水分・栄養を入れる栄養補給の方法です。鼻から胃まで管をいれる「鼻チューブ」と皮膚と胃に通した穴(ろう孔)を用いる「胃ろう」があります。「鼻チューブ」は肺炎のリスクなどがあり、長期間は使用することが難しいため、「胃ろう」の造設が必要となります。「胃ろう」によって長期間にわたり十分な水分・栄養補給が可能となります。

点滴による水分の補給

手足の血管(静脈)や皮膚の下に針を刺して行います。定期的に針の刺し変えが必要です(死期が近い場合、水分は体内でうまく利用できず、延命効果は限られています)。

信される要求は最後まで理解し、向き合うことが必要である。

患者自身が最期までどのように生きたいか、医療者や家族と共有しないまま最期を迎えることが多い。将来の意思決定能力の低下に備え、望む治療と生き方を事前に患者、家族と対話するプロセス（アドバンスケアプランニング：ACP）をもつことが重要である。アドバンス・ディレクティブとなる尊厳死の宣言書（リビング・ウィル）（表 VII-1、表 VII-2、表 VII-3）がある場合は、それに応じた自然死を容認する。2025 年に後期高齢者人口は 2,000 万人に達する見通しで、本邦は「多死時代」に突入する。どこで人生の最期を迎えるか、いわば「死に場所」の確保は深刻な問題である。このような社会背景を考慮し、高齢者心不全医療においても病院完結型から地域全体で支える地域完結型への移行を行い、在宅で最期を迎えることを選択肢に加える必要がある。

在宅医療では、患者の生活の場が医療の現場になるため、医療者本位の医療ではなく、患者や家族の意向に寄り沿いながらの医療介入が必要となる。在宅にて心不全

を最期まで診ていくためには、専門性をもたない多施設、多職種での協働が必要となるため、情報共有・コミュニケーションが重要となる。また患者の症状緩和を行うだけでなく、介護者の負担軽減も念頭に置いた診療が必要となる。そのほか、早い段階でのアドバンス・ディレクティブを導入すること、多種多様な症状に対して迅速に対応すること、介護者が使用可能となるさまざまな薬剤とその投与経路（舌下剤、貼付剤、坐剤など）の選択や非侵襲的呼吸治療機器（在宅酸素、在宅呼吸療法など）が選択できるようにすることが必要となる。

なお、終末期が近くなった患者に対して、急変時の DNR/DNAR だけでなく心肺停止の状態ではない場合の処置や、人工的水分栄養補給、抗生物質および血液製剤、人工透析についても指示する Physician Orders for Life Sustaining Treatment (POLST) が提唱されている¹¹⁾。POLST は院外でも効力をもつとされており、今後わが国での在宅医療の普及にもこのような概念を啓発していく必要がある。

参考文献

- 1) 厚生労働省. 終末期医療の決定プロセスに関するガイドライン (平成 19 年 5 月). <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/05/dl/s0521-11a.pdf>
- 2) 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2008-2009 年度合同研究班報告). 循環器疾患における末期医療に関する提言. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン 2011: 7-9.
- 3) Adler ED, Goldfinger JZ, Kalman J, et al. Palliative care in the treatment of advanced heart failure. *Circulation* 2009; 120: 2597-2606. PMID: 20026792
- 4) Goodlin SJ. Palliative care in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 386-396. PMID: 19628112
- 5) Jaarsma T, Beattie JM, Ryder M, et al.; Advanced Heart Failure Study Group of the HFA of the ESC. Palliative care in heart failure: a position statement from the palliative care workshop of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 433-443. PMID: 19386813
- 6) WRITING COMMITTEE MEMBERS, Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013; 128: e240-e327. PMID: 23741058
- 7) Nishi K, Sato Y, Miyamoto T, et al. Intermittent infusions of carvedilol or inotropes in out-patients with advanced heart failure. *J Cardiol* 2012; 59: 366-373. PMID: 22365946
- 8) Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 733-742. PMID: 20818875
- 9) Johnson MJ, McDonagh TA, Harkness A, et al. Morphine for the relief of breathlessness in patients with chronic heart failure—a pilot study. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 753-756. PMID: 12453546
- 10) 特定非営利活動法人日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン作成委員会. 苦痛緩和のための鎮静に関するガイドライン. 金原出版, 2010.
- 11) 日本臨床倫理学会. 日本版の POLST (DNAR 指示を含む) 作成指針. <http://www.j-ethics.jp/workinggroup.htm>

高齢心不全患者の治療に関するステートメント

2016年10月7日発行

編集 日本心不全学会ガイドライン委員会
厚生労働省 難治性疾患政策研究事業「特発性心筋症に関する調査研究」
日本医療研究開発機構 循環器疾患・糖尿病等生活習慣対策実用化研究事業
「慢性心不全患者に対する多職種介入を伴う外来・在宅心臓リハビリテーションの
臨床的効果と医療経済的効果を調べる研究」

発行 一般社団法人 日本心不全学会

制作 ライフサイエンス出版株式会社
東京都中央区日本橋小舟町 8-1 〒103-0024
電話 03-3664-7900 FAX 03-3664-7734

© 一般社団法人 日本心不全学会

ISBN 978-4-89775-351-5