

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患等政策研究事業）

特発性心筋症に関する調査研究

平成26～28年度 総合研究報告書

研究代表者 筒井 裕之
(国立大学法人 九州大学)

平成29（2017）年 5月

目 次

I. 総合研究報告	
特発性心筋症に関する研究	----- 1
筒井 裕之	
(資料) 資料名	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 5
III 附録	
①公開講座	----- 31
②班会議報告会	----- 36
③ガイドライン (新移植に関する提言)	----- 97
④ガイドライン (心臓サルコイドーシスの診療ガイドライン)	----- 184

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患等政策研究事業））
総合研究報告書

研究代表者 筒井 裕之（九州大学大学院医学研究院循環器内科 教授）

特発性心筋症に関する調査研究

研究要旨

本研究班は、1974年に旧厚生省特定疾患調査研究班として、特発性心筋症の疫学・病因・診断・治療を明らかにすべく設立され、その後約40年間継続して本領域での進歩・発展に大きく貢献してきた。本研究は、心筋症の実態を把握し、日本循環器学会、日本心不全学会と連携し診断基準や診療ガイドラインの確立をめざし、研究成果を広く診療へ普及し、医療水準の向上を図ることを目的とした。研究班による全国規模での心筋症のレジストリー、特定疾患登録システムの確立を推進準備し、心筋症をターゲットとした登録観察研究であるサブグループ研究を開始し、登録をすすめた。また、研究成果の社会への還元として、ホームページ公開や市民公開講座を行った。

研究分担者

平成26～28年度

絹川 真太郎（北海道大学大学院医学研究科）
久保田 功（山形大学医学部）
下川 宏明（東北大学大学院医学研究科）
永井 良三（自治医科大学）
小室 一成（東京大学大学院医学研究科）
福田 恵一（慶応義塾大学医学部）
磯部 光章（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科）
後藤 雄一（国立精神・神経医療研究センター）
室原 豊明（名古屋大学大学院医学系研究科）
山岸 正和（金沢大学医薬保健研究域医学系）
木村 剛（京都大学大学院医学研究科）
北風 政史（国立循環器病研究センター）
矢野 雅文（山口大学医学部附属病院）

平成26年度

砂川 賢二（九州大学大学院医学研究院）

平成26～27年度

中谷 武嗣（国立循環器病研究センター）

平成27～28年度

赤澤 宏（東京大学大学院医学研究科）

井手 友美（九州大学大学院医学研究院）

平成28年度

安斉 俊久（国立循環器病研究センター）

松島 将士（九州大学大学院医学研究院）

研究協力者

平成26～28年度

豊岡 照彦（北里大学医学部）
竹石 恭知（福島県立医科大学医学部）
志賀 剛（東京女子医科大学）
木村 彰方（東京医科歯科大学）
吉村 道博（東京慈恵会医科大学）
今中 恭子（三重大学大学院医学研究科）
石坂 信和（大阪医科大学）
平山 篤志（日本大学医学部内科学講座）
植田 初江（国立循環器病研究センター）

A.研究目的

本研究班は、1974年に旧厚生省特定疾患調査研究班として、特発性心筋症の疫学・病因・診断・治療を明らかにすべく設立され、その後約40年間継続して本領域での進歩・発展に大きく貢献してきた。1980年にWHO/ISFC合同委員会が特発性心筋症の分類定義をし、1995年に改訂され、現在広く用いられている。分子生物学や遺伝子解析の進歩による特発性心筋症の病因・病態が明らかにされるにつれ、2000年にESCやAHAで新たな分類定義が提唱された。しかしながら、我が

国独自の新たなエビデンスを収集、分析、評価し、診療に応用することが必要である。

現在までに、我々は心不全患者を対象とした全国規模のレジストリー研究（JCARE-CARD）を行い、心筋症患者の特徴、予後規定因子を明らかにした（Circ J 2012, 2011 など多数）。特に、拡張相肥大型心筋症の特徴や予後を明らかにした（J Cardiol 2013）。このような状況で、本研究は心筋症の実態を把握し、日本循環器学会、日本心不全学会と連携し、診断基準や診療ガイドラインの確立を目指し、研究成果を広く診療へ普及し、医療水準の向上を図ることを目的とする。さらに、研究成果の社会への還元を行うことも本研究の重要な目的の一つである。

B. 研究方法

これまで研究班で行ってきた研究の継続と新たなエビデンスを創出する 2 つの研究を大きな柱とし、全体研究、サブグループ研究、個別研究の 3 層で研究を進め、最終的に日本循環器学会や日本心不全学会と連携し、エビデンスに基づいた診療ガイドラインの確立・改訂を目指す。3 年間にわたり、本研究班では以下の研究に取り組んだ。

I. 全体研究

心筋症症例登録研究の継続、特定疾患治療研究事業における臨床個人調査表を用いた心筋症の調査研究システムの構築、日本循環器学会診療実態調査 JROAD データ解析に取り組んだ。

心筋症および心不全に関連したガイドラインおよび提言を策定した。

II. サブグループ研究

①わが国における拡張相肥大型心筋症を対象とした登録観察研究（27 年度途中より AMED 難治性疾患実用化研究としても継続）、②心筋症を基礎とする心不全患者の予後を推定する予測式の構築、③心筋症患者を対象とした栄養状態・運動能力調査および栄

養・運動の包括的な介入プログラムの開発の 3 テーマに取り組んだ。

III. 個別研究

各分担研究者が特発性心筋症の発症関連要因・予防要因や重症化の危険因子、予後関連因子を多面的に解明する研究に取り組んだ。

IV. 診療への普及と患者・社会への還元

特発性心筋症の診断、治療の現状および研究開発の状況を、患者およびその家族に広く伝えるため疾患概要等の詳細な情報を「難病情報センターのホームページ」などにおいて印刷可能な電子媒体として無料公開した。さらに、双方向での情報提供のためセミナー・市民公開講座を開催した。

（倫理面への配慮）

臨床研究に関しては、ヘルシンキ宣言、臨床研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針に準拠して行った。すべての被験者に研究の意義、必要性および危険性につき説明し、書面で同意を得た。研究計画は九州大学病院の臨床研究倫理審査委員会の審査を受け、承認を得た。分担の参加施設においても、各研究計画はそれぞれが所属している施設での倫理委員会での承認を得た上で実施した。

C. 研究結果

I. 全体研究

①本年度はそれぞれの研究を継続、推進した。拡張型心筋症、肥大型心筋症、拘束型心筋症の臨床個人調査票のデータベースを用いた解析作業を行った。日本循環器学会診療実態調査 JROAD データについても解析をすすめた。

②研究成果の診療への普及および医療水準向上のため、心筋症関連のガイドラインの策定を行った。特に本年度は特発性心筋症との鑑別が重要とされる

『心臓サルコイドーシスガイドライン』を策定し、日本循環器学会・日本心不全学会・日本心臓病学会での承認を得た。

さらに、『拡張型心筋症ガイドライン』、『肥大型心筋症ガイドライン』、『急性・慢性心不全ガイドライン』改訂作業を開始した。

また、心筋症による心不全患者が高齢化していることをふまえ、日本心不全学会と連携し、『高齢心不全患者の治療に関するステートメント』を発表した。

また、日本循環器学会と連携し、『心臓移植に関する提言』をまとめた。

③わが国における拡張相肥大型心筋症を対象とした登録観察研究（27年度途中よりAMED難治性疾患実用化研究へ移行）

各施設における自主臨床試験倫理審査委員会での承認後、登録をすすめ、45症例登録された。

II. サブグループ研究

①心筋症を基礎とする心不全患者の予後を推定する予測式の構築

先行研究のデータベースを統合し、解析作業をすすめた。また、新たな心筋症データベース構築にむけての準備を行った。

②心筋症患者を対象とした栄養状態・運動能力調査および栄養・運動の包括的な介入プログラムの開発
登録症例は156例に上り、1年後の予後調査が行われた。その結果、Prudent pattern (Pp)とされる魚類、卵、大豆製品、芋、野菜、きのこ、海藻、果物の摂取頻度が高い患者において、食塩摂取量が少なく、高尿酸血症や低カリウム血症を補正する可能性がある望ましい食事であることが明らかとなった。

III. 個別研究

各分担研究者が特発性心筋症の発症関連要因・予防要因や重症化の危険因子、予後関連因子を多面的に解明する研究を行い、進捗状況は毎年の班会議で報告された。

IV. 診療への普及と患者・社会への還元

日本循環器学会および日本心不全学会と協力し、本研究班が中心となり、平成27年に特発性心筋症の重症度分類を作成した。現在、特発性心筋症の認定基準として用いられている。さらに、難病情報センターのホームページを適宜改訂し、特発性心筋症の詳細な情報公開を行った。日本心不全学会、日本リハビリテーション学会と連携し、市民公開講座を行うことで、本研究班の研究結果を幅広く情報発信した。

D. 考察

研究班全体で全体研究、サブグループ研究、個別研究の3層の研究に取り組んできた。全体研究では症例登録数の増加や解析、ガイドラインおよび治療の指針を作成した。サブグループ研究は計画通り順調に進んでいる。これらの研究を通して、引き続きさらに多くのエビデンスの構築およびガイドラインの改訂を目指す。

平成27年度に、難病指定制度が変更され、それに併せて特発性心筋症の重症度を新たに作成した。重症度分類は、現在難病認定に用いられており、診療への普及という点で一定の役割を果たしていると考えられるが、今後は作成した重症度分類の評価が必要である。また、心筋症を基礎とする心不全患者の予後を推定するためのデータベース解析事業は、引き続き本研究班で継続する予定である。

本研究班によって2004年1月から2005年6月に心筋症を含む心不全患者を対象とした全国規模のレジストリー研究（JCARE-CARD）からすでに10年以上が経過した。時代とともにわが国の心不全治療や患者背景の変遷もあることから、新たな予後予測マーカーを含めてさらなる大規模レジストリーの登録事業を準備中である。

また、本研究班の重要な役割の一つとして、定期的な難病情報センターのホームページ改訂や市民公開講座を行うが挙げられる。今後も研究結果を幅広く

国民に情報発信していくことが重要である。

E. 結論

全体研究、サブグループ研究、個別研究をそれぞれ推進した。また、研究結果を診療や社会へ普及させる取り組みを行った。

研究成果の刊行に関する一覧表

平成 26 年度

1) 書籍

班員	著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版年	ページ
筒井裕之	筒井裕之	慢性心不全	堀正二	循環器疾患最新の治療	南江堂	2014	242-247
	筒井裕之	循環器疾患 最近の動向	福井次矢 高木誠 小室一成	今日の治療指針	医学書院	2015	350
	筒井裕之	心筋症	泉孝英	今日の診療のために ガイドライン外来診療 2015	日経メディカ ル開発	2015	460-462
下川宏明	坂田泰彦 下川宏明	わが国における 心不全の疫学。一 どのような患者 がどのくらい外 来を訪れるか	絹川弘一郎	Medical Practice 31	文光堂	2014	377-382
	坂田泰彦 下川宏明	臨床医学の展望 2014. 循環器病 学	猿田享男	日本医事新報 4686	日本医事新報 社	2014	28-34
	坂田泰彦 下川宏明	心不全の実態と 未来予想図	猪又孝元	臨床雑誌内科 113	南江堂	2014	419-424
永井良三	永井良三	循環器研究にお ける要素研究と システム研究	-	臨床病理	日本臨床検査 医学会	2015	-
	今井靖 ほか	心不全のすべて	今井靖	診断と治療	診断と治療社	2015	3
磯部光章	手塚大介 磯部光章	心臓サルコイド ーシスの現状	西岡安彦	呼吸と循環	医学書院	2013	681-686
	手塚大介 磯部光章	孤発性心サルコ イドーシス	寺崎文生	医学のあゆみ	医歯薬出版	2013	183-188
	手塚大介 磯部光章	心筋症について	北風政史	心不全診療 Q&A	中外医学社	2012	375-377, 391-396,

後藤雄一	後藤雄一	ミトコンドリア病	一瀬泊帝 鈴木宏治	図説分子病態学	中外医学社	2014	267-271
室原豊明	坂東泰子 室原豊明	ACE 阻害剤と DPP-4 阻害剤の 相互作用について 教えてください	伊藤浩	実はすごい！ACE 阻害 剤-エキスパートからの 50 のアドバイス	南江堂	2015	-
山岸正和	林 研至 山岸正和	WPW 症候群に おける遺伝子変 異の関与	池田隆徳 清水渉 高橋尚彦	不整脈症候群	南江堂	2015	178
北風政史	北風政史	拘束型心筋症、不 整脈原性（催不整 脈性）右室心筋症	福井次矢 高木誠 小室一成	今日の治療指針ー私は こう治療しているー TODAY'S THERAPY 2014	医学書院	2014	402-403
	浅沼博司 北風政史	心筋梗塞後の心 不全と利尿薬	北風政史	ここが知りたい利尿薬 の選び方、使い方	中外医学社	2014	199-207
	浅沼博司 北風政史	肥大型心筋症(拡 張相含む)におけ る利尿薬の使い 方	北風政史	ここが知りたい利尿薬 の選び方、使い方	中外医学社	2014	219-228
斎藤能彦	西田卓	拘束型心筋症、不 整脈原性（催不整 脈性）右室心筋症	福井次矢 高木誠 小室一成	今日の治療指針	医学書院	2015	422-423
	川上利香 斎藤能彦	最新の急性心不 全治療 体液性 因子～RAS, AVP, NP など～	安村良男	臨床循環器 CIRCULATION	医学出版	2014	3: 20-6
	川田啓之 斎藤能彦	慢性心不全にお ける利尿薬の使 い方 心臓が悪 いとなぜ腎臓が 悪くなるのか？	北風政史	ここが知りたい利尿薬 の選び方、使い方	中外医学社	2014	263-268
矢野雅文	小林茂樹 矢野雅文	心拍数と心機能	福本義弘	循環器科 Vol77	科学評論社	2015	103-109

	小林茂樹 矢野雅文	β遮断薬のなぜ? どうして?	宮本伸二	ハートナーシング 28	メディカ出版	2015	88-93
	奥田真一 矢野雅文	特集 内科疾患 最新の治療 大動脈弁狭窄症	南江堂編集部	内科 113	南江堂	2014	1236-1237
竹石恭知	Takeishi Y	Role of resistin in heart failure in the elderly.	Jugdutt B	AGING AND HEART FAILURE. MECHANISMS AND MANAGEMENT	Springer, Inc.	2014	243-247
	Suzuki S, Takeishi Y	SMP-30 and aging related cardiac remodeling and heart failure.	Jugdutt B	AGING AND HEART FAILURE. MECHANISMS AND MANAGEMENT	Springer, Inc.	2014	457-463
志賀剛	志賀剛	心不全における 不整脈の治療.	堀 正二 永井良三	循環器疾患 最新の治 療 2014-2015	南江堂	2014	255-257
	志賀剛	第4章 循環器.	今井博久 福島紀子	これだけは気をつけたい 高齢者への薬剤処方	医学書院	2014	80-147
木村彰方	木村彰方	循環器疾患	一瀬白帝 鈴木宏治	図説 分子病態学	中外医学社	2014	227-235
	木村彰方	肥大型心筋症	松原洋一 呉繁夫 佐合治彦	こどもの病気 遺伝に ついて聞かれたら	診断と治療社	2015	28-29
	木村彰方	心筋症のゲノミ クス	山本一博	医学のあゆみ 心筋症 Update	医歯薬出版	2015	1005-1014
吉村道博	吉野拓哉 名越智古 吉村道博	減塩-温故知新 食塩と心不全	綾織誠人	臨床栄養	医歯薬出版 (株)	2014	423-427
	小武海公明 吉村道博	最新肥満症学-基 礎・臨床研究の最 前線- 心不全患 者における obesity paradox	中尾一和	日本臨床	(株)日本臨床 社	2014	688-691

2) 雑誌

班 員	著者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版 年
筒 井 裕 之	Hamaguchi S, Kinugawa S, Tsuchihashi-Makaya M, Goto D, Tsutsui H	Weekend versus weekday hospital admission and outcomes during hospitalization for patients due to worsening heart failure: a report from Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD).	Heart Vessels	29(3)	328-35	2014
	Hamaguchi S, Kinugawa S, Tsuchihashi-Makaya M, Matsushima S, Sakakibara M, Ishimori N, Goto D, Tsutsui H	Hyponatremia is an independent predictor of adverse clinical outcomes in hospitalized patients due to worsening heart failure.	J Cardiol	63(3)	182-8	2014
	Hamaguchi S, Kinugawa S, Matsushima S, Fukushima A, Yokota T, Sakakibara M, Yokoshiki H, Tsuchihashi-Makaya M, Tsutsui H	Clinical characteristics and CHADS2 score in patients with heart failure and atrial fibrillation.	Int J Cardiol	176(1)	239-42	2014
	Hirabayashi K, Kinugawa S, Yokota T, Takada S, Fukushima A, Suga T, Takahashi M, Ono T, Morita N, Omokawa M, Harada K, Oyama-Manabe N, Shirato H, Matsushima S, Okita K, Tsutsui H	Intramyocellular lipid is increased in the skeletal muscle of patients with dilated cardiomyopathy with lowered exercise capacity.	Int J Cardiol	176(3)	1110-2	2014
久 保 田 功	Narumi T, Shishido T, Kubota I et al.	High-mobility group box 1-mediated heat shock protein beta 1 expression attenuates mitochondrial dysfunction and apoptosis.	J Mol Cell Cardiol	82	1-12	2015
	Yashiro Y, Kubota I et al.	Predictors of left atrial coagulation activity among paroxysmal atrial fibrillation patients.	Circ J	79(1)	22525	2015
	Otaki Y, Kubota I et al.	Association of renal tubular damage with cardio-renal anemia syndrome in patients with heart failure.	Int J Cardiol	173(2)	222-8	2014
下 川 宏 明	Ushigome R, Sakata Y, Nochioka K, Miyata S, Miura M, Tadaki S, Yamauchi T, Sato K, Onose T, Tsuji K, Abe R, Takahashi J, Shimokawa H; CHART-2 Investigators.	Improved Long-Term Prognosis of Dilated Cardiomyopathy With Implementation of Evidenced-Based Medication - Report From the CHART Studies.	Circ J	79(6)	1332-41	2015
	Onose T, Nochioka K, Sakata Y, Miura M, Tadaki S, Ushigome R, Yamauchi T, Sato K, Tsuji K, Abe R, Miyata S, Takahashi J, Shimokawa H; CHART-2 Investigators.	Predictors and prognostic impact of post-traumatic stress disorder after the great East Japan earthquake in patients with cardiovascular disease.	Circ J	79(3)	664-7	2015

	Nochioka K, Sakata Y, Miyata S, Miura M, Takada T, Tadaki S, Ushigome R, Yamauchi T, Takahashi J, Shimokawa H; CHART-2 Investigators'.	Prognostic impact of statin use in patients with heart failure and preserved ejection fraction.	Circ J	79(3)	574-82	2015
永井良三	永井良三	循環器研究における要素研究とシステム研究	臨床病理	-	-	2015
	Nishimura S et al.	ENPP2 contributes to adipose tissue expansion and insulin resistance in diet-induced obesity	Diabetes	63(12)	4154-64	2014
	Ozeki E et al.	Effect of add-on aliskiren to type 1 angiotensin receptor blocker therapy on endothelial function and autonomic nervous system in hypertensive patients with ischemic heart disease.	J Clin Hypertens	16(8)	591-8	2014
	Kuga K et al.	Prognosis of myocardial infarction with left ventricular dysfunction in the coronary revascularization era. Subanalysis of the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study.	Circ J	78(10)	2483-91	2014
	Fujiu K et al.	Fibroblast-mediated pathways in cardiac hypertrophy.	J Moll Cell Cardiol	70	64-73	2014
福田恵一	Sano M, et al.	Genome-wide association study of electrocardiographic parameters identifies a new association for PR interval and confirms previously reported associations.	Human Molecular Genetics	23(24)	6668-76	2014
磯部光章	Isobe M, Tezuka D	Isolated cardiac sarcoidosis: Clinical characteristics, diagnosis and treatment	Int J Cardiol	182	132-40	2015
	Daisuke Tezuka, Mitsuaki Isobe, et al.	Clinical characteristics of definite or suspected isolated cardiac sarcoidosis: application of cardiac MRI and FDG-PET/CT	J Card Fail	21(4)	313-22	2015
	磯部光章	心臓限局性サルコイドーシスの臨床像	日本内科学会雑誌		120-7	2015
室原豊明	Bando YK, Murohara T	Diabetes-related heart failure - Does diabetic cardiomyopathy exist? -	Circ J	78(3)	576-83	2014
	Yamada T, Hirashiki A, Okumura T, Adachi S, Shimazu S, Shimizu S, Morimoto R, Takeshita K, Naganawa S, Kondo T, Murohara T	Prognostic impact of combined late gadolinium enhancement on cardiovascular magnetic resonance and peak oxygen consumption in ambulatory patients with nonischemic dilated cardiomyopathy	J Card Fail	20(11)	825-32	2014
	坂東泰子 室原豊明	心不全患者に対する糖尿病治療法基礎及び臨床データから考察する	Cardiovascular Contemporary	3(1)	32-7	2014
	Konno T, Hayashi K, Fujino N, Nagata Y, Hodatsu A, Masuta E, Sakata K, Nakamura H, Kawashiri MA, Yamagishi M.	High sensitivity of late gadolinium enhancement for predicting microscopic myocardial scarring in biopsied specimens in hypertrophic cardiomyopathy.	PLoS One	9	e101465	2014
山岸正和						

	Nomura A, Konno T, Fujita T, Tanaka Y, Nagata Y, Tsuda T, Hodatsu A, Sakata K, Nakamura H, Kawashiri MA, Fujino N, Yamagishi M, Hayashi K.	Fragmented QRS predicts heart failure progression in patients with hypertrophic cardiomyopathy	Circ J	79	136-43	2014
	Hodatsu A, Konno T, Hayashi K, Funada A, Fujita T, Nagata Y, Fujino N, Kawashiri MA, Yamagishi M.	Compound heterozygosity deteriorates phenotypes of hypertrophic cardiomyopathy with founder MYBPC3 mutation: evidence from patients and zebrafish models	Am J Physiol Heart Circ Physiol	307(11)	H1594-604	2014
北風政史	Imazu M, Takahama H, Asanuma H, Funada A, Sugano Y, Ohara T, Hasegawa T, Asakura M, Kanzaki H, Anzai T, Kitakaze M	Pathophysiological impact of serum fibroblast growth factor 23 in patients with nonischemic cardiac disease and early chronic kidney disease.	Am J Physiol Heart Circ Physiol	307(10)	H1504-11	2014
	Sasaki H, Nagayama T, Blanton RM, Seo K, Zhang M, Zhu G, Lee DI, Bedja D, Hsu S, Tsukamoto O, Takashima S, Kitakaze M, Mendelsohn ME, Karas RH, Kass DA, Takimoto E	PDE5 inhibitor efficacy is estrogen dependent in female heart disease.	J Clin Invest	124(6)	2464-2471	2014
	Zeng Z, Shen L, Li XX, Luo T, Wei X, Zhang JW, Cao SP, Huang XB, Fukushima Y, Bin JP, Kitakaze M, Xu DL, Liao YL	Disruption of histamine H-2 receptor slows heart failure progression through reducing myocardial apoptosis and fibrosis	Clin Sci	127(7)	435-48	2014
	中谷武嗣	補助人工心臓治療と心臓移植 —現状と展望—	Medical Practice	31(3)	415-21	2014
中谷武嗣	Saito S, Yamazaki K, Nishinaka T, Ichihara Y, Ono M, Kyo S, Nishimura T, Nakatani T, Toda K, Sawa Y, Tominaga R, Tanoue T, Saiki Y, Matsui Y, Takemura T, Niinami H, Matsumiya G and the J-MACS Research Group.	Post-approval study of a highly pulsed, low-shear-rate, continuous-flow, left ventricular assist device, EVAHEART: a Japanese multicenter study using J-MACS.	J Heart Lung Transplant	33(6)	599-608	2014
	Nakatani T, Fukushima N, Ono M, Saiki Y, Matsuda H, Yozu R, Isobe M	The registry report of heart transplantation in Japan.	Circ J	78(11)	Sep-04	2014
	Ishibashi-Ueda H, Ikeda Y, Matsuyama T, Ohta-Ogo K, Sato T, Seguchi O, Yanase M, Fujita T, Kobayashi J and Nakatani T	The pathological implications of heart transplantation: Experience with 50 cases in a single center.	Pathol Int	64(9)	423-31	2014
	Hata H, Fujita T, Ishibashi-Ueda H, Nakatani T and Kobayashi J	Pathological analysis of the aortic valve after long-term left ventricular assist device support.	Eur J Cardio Surg	46	193-7	2014
	Nakajima S, Seguchi O, Murata Y, Fujita T, Hata H, Yamane T, Hieda M, Watanabe T, Sato T, Sunami H, Yanase M, Kobayashi J, Nakatani T.	Left coronary artery occlusion caused by a large thrombus on the left coronary cusp in a patient with a continuous-flow ventricular assist device.	J Artif Organs	17	197-201	2014

	Fujita T, Kobayashi J, Hata H, Murata Y, Seguchi O, Yanase M, Shimahara Y, Sato S, Nakatani T.	Off-pump coronary artery bypass grafting for a left main lesion due to cardiac allograft vasculopathy in Japan: first report of a case.	Surg Today	44	1949-52	2014
	Watanabe T, Kotani J, Murata Y, Seguchi O, Yanase M and Nakatani T	Tissue characterization of progressive cardiac allograft vasculopathy in patients with everolimus therapy compared with donor-transmitted atherosclerosis assessed using serial intravascular imaging: a case report.	Transplant Proceedings	46	2456-61	2014
	中谷武嗣、佐藤琢真、小口泰尚、松本学、水木満佐央、植田初江	心臓移植後に移植後リンパ増殖性疾患を発症した1剖検例。	循環器病研究の進歩	15(1)	81-93	2014
	Nohara R, Adachi H, Goto Y, Hasegawa E, Ishihara S, Itoh H, Kimura Y, Mahara K, Makita S, Matsuo H, Momomura S, Musha H, Nagayama M, Nakatani T, Takura T, Ueshima K, Watanabe K, Yamada S, Yamashina A, Ikegami T, Kohzuki M, Nakane E, Origuchi H, Sato S, Takahashi T, Tanaka K, Tanaka N, Yoshida T, Doba N, Izumi T, Kambara H, Saito M, Tei C.	Guidelines for rehabilitation in patients with cardiovascular disease (JCS 2012)	Circ J	78(8)	2022-93	2014
	Suwa H, Seguchi O, Fujita T, Murata Y, Hieda M, Watanabe T, Sato T, Sunami H, Yanase M, Hata H, Nakatani T.	Paracorporeal ventricular assist device as a bridge to transplant candidacy in the era of implantable continuous-flow ventricular assist device.	J Artif Organs	17(1)	16-22	2014
齋藤能彦	尾上健児、中野知哉、齋藤能彦	「心筋症；診断と治療の進歩」治療法の選択に結び付く診断法；バイオマーカー	日本内科学会雑誌	103(2)	345-52	2014
	Mizuno R, Fujimoto S, Saito Y, Okamoto Y.	Detection of latent anthracycline-induced cardiotoxicity using left ventricular end-systolic wall stress-velocity of circumferential fiber-shortening relationship.	Heart Vessels	29(3)	384-9	2014
	Nakagawa H, Okayama S, Kamon D, Nakano T, Onoue K, Kawakami R, Horii M, Sakaguchi Y, Uemura S, Takemura G, Saito Y.	Refractory high output heart failure in a patient with primary mitochondrial respiratory chain disease.	Intern Med	53(4)	315-9	2014
矢野雅文	Yano M, Okuda S	Does a Ripple of Ca ²⁺ Leak Develop Into a Rogue Wave That Can Trigger Pathological Hypertrophy?	J Am Coll Cardiol	63(15)	1580-2	2014
	Kobayashi S, Susa T, Ishiguchi H, Myoren T, Murakami W, Kato T, Fukuda M, Hino A, Suetomi T, Ono M, Uchinoumi H, Tateishi H, Mochizuki M, Oda T, Okuda S, Doi M, Yamamoto T, Yano M	A low-dose β 1-blocker in combination with milrinone improves intracellular Ca ²⁺ handling in failing cardiomyocytes by inhibition of milrinone-induced diastolic Ca ²⁺ leakage from the sarcoplasmic reticulum	PLos One	10	e0114314	2015

	Masakazu Fukuda, Takeshi Yamamoto, Shigehiko Nishimura, Takayoshi Katoh, Wakako Murakami, Akihiro Hino, Makoto Ono, Hiroki Tateishi, Tetsuro Oda, Shinichi Okuda, Shigeki Kobayashi, Noritaka Koseki, Hiroyuki Kyushiki, Masafumi Yano	Enhanced binding of calmodulin to RyR2 corrects arrhythmogenic channel disorder in CPVT-associated myocytes	Biochem Biophys Res Commun	448(1)	1-7	2014
竹石恭知	Nakamura Y, Takeishi Y, et al.	High-sensitivity cardiac troponin T predicts non-cardiac mortality in heart failure.	Circ J	78(4)	890-5	2014
	Abe S, Takeishi Y, et al.	Liver dysfunction assessed by model for end-stage liver disease excluding INR (MELD-XI) scoring system predicts adverse prognosis in heart failure.	PLoS One	9	e100618	2014
	Takiguchi M, Takeishi Y, et al.	Impact of body mass index on mortality in heart failure patients.	Eur J Clin Invest	44(12)	1197-205	2014
志賀剛	Suzuki T, Shiga T, Kuwahara K, Kobayashi S, Suzuki S, Nishimura K, Suzuki A, Minami Y, Ishigooka J, Kasanuki H, Hagiwara N	Impact of clustered depression and anxiety on mortality and rehospitalization in patients with heart failure.	J Cardiol	64(6)	456-62	2014
	Maruyama K, Shiga T, Iijima M, Moriya S, Mizuno S, Toi S, Arai K, Ashihara K, Abe K, Uchiyama S	Brain natriuretic peptide in acute ischemic stroke.	J Stroke and Cerebrovasc Dis	23(5)	967-72	2014
	Ogiso M, Suzuki A Shiga T, Nakai K, Shoda M, Hagiwara N	Effect of intravenous amiodarone on QT and T paeak-T end dispersions in patients with nonischemic heart failure treated cardiac resynchronization-defibrillator therapy and electrical storm.	J Arrhythm	31	1-5	2015
	南雄一郎、志賀剛.	肥大型心筋症.	Medicina	52(1)	84-7	2015
木村彰方	Pinós T, Fuku N, Cámara Y, Arai Y, Abe Y, Rodríguez-Romo G, Garatachea N, Santos-Lozano A, Miro-Casas E, Ruiz-Meana M, Otaegui I, Murakami H, Miyachi M, Garcia-Dorado D, Hinohara K, Andreu AL, Kimura A, Hirose N, Lucia A	The rs1333049 polymorphism on locus 9p21.3 and extreme longevity in Spanish and Japanese cohorts	Age	36(2)	933-43	2014
	Okada S, Suzuki Y, Arimura T, Kimura A, Narumi H, Hasegawa S	A novel de novo mutation of beta-cardiac myosin heavy chain gene found in a 12-year-old boy with hypertrophic cardiomyopathy	J Genet	93(2)	557-60	2014
	Makita N, Yagihara N, Crotti L, Johnson CN, Beckmann BM, Roh MS, Shigemizu D, Lichtner P, Ishikawa T, Aiba T, Homfray T, Behr ER, Klug D, Denjoy I, Mastantuono E, Theisen D, Tsunoda T, Satake W, Toda T, Nakagawa H, Tsuji Y,	Novel calmodulin (CALM2) mutations associated with congenital arrhythmia susceptibility.	Circ Cardiovasc Genet	7(4)	466-74	2014

	Tsuchiya T, Yamamoto H, Miyamoto Y, Endo N, Kimura A, Ozaki K, Motomura H, Suda K, Tanaka T, Schwartz PJ, Meitinger T, Kääb S, Guichney P, Bhuiyan ZA, Shimizu W, Watanabe H, Chazin WJ, George AL					
吉村道博	福本梨沙, 吉村道博	IX うっ血性心不全 1.急性心不全	循環器疾患最新の治療 2014-2015	-	235-41	2014
今中恭子	Imanaka-Yoshida K, Aoki H.	Tenascin-C and mechanotransduction in the development and diseases of cardiovascular system	Front Physiol	5	283	2014
	Machino-Ohtsuka T, Tajiri K, Kimura T, Sakai S, Sato A, Yoshida T, Hiroe M, Yasutomi Y, Aonuma K, Imanaka-Yoshida K	Tenascin-C aggravates autoimmune myocarditis via dendritic cell activation and Th17 cell differentiation	J Am Heart Assoc	3(6)	e001052	2014
	Yamanaka K, Nakanishi T, Saito H, Maruyama J, Isoda K, Yokochi A, Imanaka-Yoshida K, Tsuda K, Kakeda M, Okamoto R, Fujita S, Iwakura Y, Suzuki N, Ito M, Maruyama K, Gabazza EC, Yoshida T, Shimaoka M, Mizutani H	Persistent Release of IL-1s from Skin Is Associated with Systemic Cardio-Vascular Disease, Emaciation and Systemic Amyloidosis: The Potential of Anti-IL-1 Therapy for Systemic Inflammatory Diseases.	PLoS One	9	e104479	2014
石坂信和	Okamoto Y, Fujita SI, Morita H, Kizawa S, Ito T, Sakane K, Sohmiya K, Hoshiga M, Ishizaka N	Association between circulating FGF23, α -Klotho, and left ventricular diastolic dysfunction among patients with preserved ejection fraction.	Heart Vessels	31(1)	66-73	2015
	Ozeki M, Fujita S, Kizawa S, Morita H, Sohmiya K, Hoshiga M, Ishizaka N	Association of serum levels of FGF23 and α -Klotho with glomerular filtration rate and proteinuria among cardiac patients.	BMC Nephrol	15	147	2014
植田初江	Ishibashi-Ueda H, Ikeda Y, Matsuyama TA, Ohta-Ogo K, Sato T, Seguchi O, Yanase M, Fujita T, Kobayashi J, Nakatani T	The pathological implications of heart transplantation: experience with 50 cases in a single center.	Pathol Int	64(9)	423-431	2014

平成27年度

1) 書籍

班員	著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版年	ページ
筒井裕之	絹川真太郎 筒井裕之	心不全治療薬(強心薬)	小松康弘 渡邊裕司	Pocket Drugs 2015	医学書院	2015	143-145
	筒井裕之	心筋症	泉孝英	今日の診療のために ガイドライン外来診療 2015 循環器疾患	日経メディカル開発	2015	460-462
	眞茅みゆき 筒井裕之	慢性心不全の疫学	北風政史	心不全診療Q&A-エキスパート105人からの回答	中外医学社	2015	2-6
久保田功	有本貴 久保田功	交感神経活性はどのようなマーカーでみるのがよいですか?	北風政史	心不全診療Q&A-エキスパート105人からの回答	中外医学社	2015	30111-114
	有本貴範 久保田功	RAA 計活性化はどのようなマーカーでみるのがよいですか?	北風政史	心不全診療Q&A-エキスパート105人からの回答	中外医学社	2015	30111-114
下川宏明	坂田泰彦	女性の精査を考える:心不全患者の治療と予後に違いはあるか?	瀧原圭子	Heart View.	メジカルビュー社	2015	19:178-184
	坂田泰彦	特集 心不全の最近の話題:慢性心不全コホート	福本義弘	循環器内科	科学評論社	2015	77:4-8
	坂田泰彦	我が国における心不全患者の動向 — 海外との比較—	坂田泰史	最新医学別冊 診断と治療の ABC 106 心不全	最新医学社	2015	19-25
小室一成	加藤愛巳 波多野将	心筋症	小室一成	循環器内科ポケットバイブル	中山書店	2015	
	八木宏樹 赤澤宏 小室一成	心不全における病態 生理	今井靖	心不全のすべて	診断と治療社	2015	7-12
後藤雄一	後藤雄一	MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes)	埜中征哉	骨格筋症候群第2版 下)	日本臨床社	2015	190-194
	後藤雄一	MERRF (myoclonic epilepsy associated with ragged-red fibers)	埜中征哉	骨格筋症候群第2版 下)	日本臨床社	2015	195-197

	後藤雄一	慢性進行性外眼筋麻痺症候群, Kearns- Sayre 症候群	埜中征哉	骨格筋症候群第2版(下)	日本臨床社	2015	198-201
	後藤雄一	ミトコンドリア脳筋症の治療	佐々木征行 須貝研司 稲垣真澄	小児神経科診断・治療マニュアル改訂第3版	診断と治療社	2015	230-231
	後藤雄一	ミトコンドリア病	五十嵐隆	小児科診療ガイドライン — 最新の診療指針 — (第3版)	総合医学社	2016	313-316
室原豊明	坂東泰子 室原豊明	心血管イベント抑制効果のある糖尿病治療薬はあるのか?	小室一成	EBM 循環器疾患の治療 2015-2016	中外医学社	2015	93-99
	奥村貴裕	特発性拡張型心筋症	今井靖	心不全のすべて	診断と治療社	2015	259-265
	坂東泰子	糖尿病患者に拡張不全が多いですが, 糖尿病治療薬の選択はどのようにしたらよいでしょうか?	伊藤浩	拡張不全の日常診療 Q&A	中外医学社	2015	214-216
山岸正和	藤野陽 今野哲雄 林研至 寺本了太 山岸正和	心筋症遺伝子のコホート研究	磯部光章	Heart View	メジカルビュー社	2016	76-81
	寺本了太 今野哲雄 宝達明彦 藤野陽 林研至 山岸正和	家族性肥大型心筋症の診断と管理～次世代シーケンス時代における展望～	磯部光章	循環器内科	科学評論社	2015	294-302
北風政史	北風政史	肥大型心筋症	福井次矢 高木誠 小室一成	今日の診療指針—私はこう治療してしる— TODAY'S THERAPY 2015	医学書院	2015	419-420
坂田泰史	世良英子 坂田泰史	心不全	門脇孝 小室一成 宮地良樹	診療ガイドライン up-to-date	メディカルレビュー社	2016	147-155
	大谷朋仁 坂田泰史	うっ血性心不全 HFpEF(拡張不全)	永井良三 伊藤浩	循環器疾患 最新の治療 2016-2017	南江堂	2016	295-298
	中本敬 坂田泰史	経口強心薬	北風政史	強心薬のさじ加減	中外医学社	2016	43-52
中谷武嗣	中谷武嗣	慢性心不全の非薬物療法 . 補助人工心臓と心臓移植。	北風政史	心不全診療 Q&A — エキスパート 105人からの回答 改訂 2 版	中外医学社	2015	367-372

齋藤能彦	川上利香 齋藤能彦	Angiotensin II receptor-NEP inhibitor (ARNi) の心不全薬物治療におけるインパクト	小室一成 佐地勉 坂田隆造	Annual Review 循環器 2016	中外医学社	2016	
	中川仁 大倉宏之	甲状腺機能異常に伴う心疾患	永井良三	循環器研修医ノート	診断と治療社	2016	
	堀井学 齋藤能彦	血中 BNP レベルは健常人における心疾患・心不全有無のスクリーニングとして有用でしょうか？	北風政史	心不全診療 Q&A—エキスパート 105 人からの回答	中外医学社	2015	148-50
矢野雅文	小林茂樹 矢野雅文	β 受容体制御による心不全治療	矢野雅文	循環器内科	科学論評社	2015	112-118
	小林茂樹 矢野雅文	心拍数と心機能	福本義弘	循環器内科	科学論評社	2015	103-109
	石口博智 小林茂樹 矢野雅文	左室拡張能を評価する最も正確な指標は何でしょうか？	伊藤浩	拡張不全の日常診療 Q&A	中外医学社	2015	31-32
竹石恭知	鈴木聡 義久精臣 竹石恭知	診療ツールとしてのバイオマーカーを識る e. 慢性心不全.		Heart View	メジカルビュー	2015	44-48
	義久精臣 竹石恭知	睡眠呼吸障害と心不全		医学のあゆみ	医歯薬出版	2015	490-494
木村彰方	木村彰方	肥大型心筋症	松原洋一 呉繁夫 左合治彦	子どもの疾患 遺伝について聞かれたら	診断と治療社	2015	29
	木村彰方	心筋症のゲノミクス	山本一博	医学のあゆみ	医歯薬出版 株式会社	2015	1005-1014
吉村道博	吉村道博	特別講演ナトリウム利尿ペプチド：その新たな展開		Therapeutic Research 36(7)	ライフサイエンス社	2015	657-62
植田初江	植田初江	基本編 循環器疾患 合併例の病理所見	関沢明彦 長 谷川潤一	日本の妊産婦の生命を救うために 2015	東京医学社	2015	67-73
	池田善彦	基礎疾患鑑別に必要な病理知識	坂田泰史	最新医学別冊 診断と治療の ABC 106：心不全	最新医学社	2015	26-34

2) 雑誌

班員	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
筒井裕之	Fukushima A, Kinugawa S, Homma T, Masaki Y, Furihata T, Yokota T, Matsushima S, Takada S, Kadoguchi T, Oba K, Okita K, Tsutsui H	Serum brain-derived neurotrophic factor level predicts adverse clinical outcomes in patients with heart failure.	J Card Fail.	21(4)	300-306	2015
	Tenma T, Yokoshiki H, Mizukami K, Mitsuyama H, Watanabe M, Sasaki R, Maeno M, Matsui Y, Tsutsui H	Predictors and proarrhythmic consequences of inappropriate implantable cardioverter- defibrillator therapy.	Circ J.	79(9)	1920-1927	2015
	Asakawa N, Sakakibara M, Noguchi K, Kamiya K, Yamada S, Yoshitani T, Ono K, Oba K, Tsutsui H	Adaptive servo-ventilation has more favorable acute effects on hemodynamics than continuous positive airway pressure in patients with heart failure.	Int Heart J.	56(5)	527-532	2015
	Tsutsui H, Momomura S, Yamashina A, Ogawa H, Shimokawa H, Kihara Y, Saito Y, Hagiwara N, Ito H, Ako J, Inomata T, Tanaka T, Kawasaki Y; study investigators..	Heart Rate Control With If Inhibitor, Ivabradine, in Japanese Patients With Chronic Heart Failure - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study.	Circ J.	80(3)	668-76.	2016
	Okada K, Yamada S, Iwano H, Nishino H, Nakabachi M, Yokoyama S, Abe A, Ichikawa A, Kaga S, Nishida M, Hayashi T, Murai D, Mikami T, Tsutsui H.	Myocardial shortening in 3 orthogonal directions and its transmural variation in patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy.	Circ J.	79(11)	2471-9	2015
	Kinugawa S, Takada S, Matsushima S, Okita K, Tsutsui H.	Skeletal Muscle Abnormalities in Heart Failure.	Int Heart J.	56(5)	475-84	2015
	Takahashi M, Kinugawa S, Takada S, Hirabayashi K, Yokota T, Matsushima S, Saito A, Okita K, Tsutsui H.	Low-intensity exercise under ischemic conditions enhances metabolic stress in patients with heart failure.	Int J Cardiol.	201	142-4.	2015
久保田功	Yashiro Y, Arimoto T, Hashimoto N, Tamura H, Iwayama T, Ishigaki D, Kumagai Y, Nishiyama S, Takahashi H, Shishido T, Miyamoto T, Watanabe T, Kubota I.	Predictors of left atrial coagulation activity among paroxysmal atrial fibrillation patients.	Circulation Journal	79(1)	61-69	2015
	Narumi T, Watanabe T, Kadowaki S, Takahashi T, Yokoyama M, Kinoshita D, Honda Y, Funayama A, Nishiyama S, Takahashi H, Arimoto T, Shishido T, Miyamoto	Sarcopenia evaluated by fat- free mass index is an important prognostic factor in patients with chronic heart failure.	European Journal of Internal Medicine	26(2)	118-122	2015

	T, Kubota I.					
	Ishigaki D, Arimoto T, Iwayama T, Hashimoto N, Kutsuzawa D, Kumagai Y, Nishiyama S, Takahashi H, Shishido T, Miyamoto T, Watanabe T, Kubota I.	Prevention of immediate recurrence of atrial fibrillation with low-dose landiolol after radiofrequency catheter ablation.	Journal of Arrhythmia	31(5)	279-285	2015
下川宏明	Ushigome R, Sakata Y, Nochioka K, Miyata S, Miura M, Tadaki S, Yamauchi T, Sato K, Onose T, Tsuji K, Abe R, Takahashi J, Shimokawa H; the CHART-2 Investigators,	Improved long-term prognosis of patients with dilated cardiomyopathy with implementation of evidenced- based medications. -A report from the CHART Studies-	Circulation Journal	79(6)	1332-1341	2015
下川宏明	Ushigome R, Sakata Y, Nochioka K, Miyata S, Miura M, Tadaki S, Yamauchi T, Sato K, Onose T, Tsuji K, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Takahashi J, Shimokawa H, the CHART-2 Investigators.	Temporal trends in clinical characteristics, management and prognosis of patients with symptomatic heart failure in Japan -A report from the CHART Studies-	Circulation Journal	79(11)	2396-2407	2015
	Yamauchi T, Sakata Y, Takada T, Nochioka K, Miura M, Tadaki S, Ushigome R, Sato K, Onose T, Tsuji K, Abe R, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H.	Prognostic Impact of New-Onset Atrial Fibrillation in Patients With Chronic Heart Failure – A Report From the CHART-2 Study –	Circulation Journal	79(9)	157-167	2015
小室一成	Fujino T, Kinugawa K, Hatano M, Imamura T, Muraoka H, Minatsuki S, Inaba T	Low blood pressure, low serum cholesterol and anemia predict early necessity of ventricular assist device implantation in patients with advanced heart failure at the time of referral from non-ventricular assist device institutes	Circulation journal	78(12)	2882-2889	2014
	Fujino T, Kinugawa K, itta D, Imamura T, Maki H, Amiya E, Hatano M, imura M, Kinoshita O, Nawata K, Komuro I, Ono M.	Donor age is a predictor of early low output after heart transplantation.	J Cardiol	67(5)	477-482	2016
	伊藤正道、内藤篤彦、小室一成	iPS 細胞を用いた難治性心臓疾患の治療戦略	炎症と免疫	24(2)	156-162	2016
永井良三	Sawaki D, Hou L, Tomida S, Sun J, Zhan H, izawa K, Son B, Kariya T, Takimoto E, Otsu K, Conway SJ, Manabe I, Komuro I, Friedman SL, Ryozo Nagai R, Suzuki T	Modulation of cardiac fibrosis by Krüppel-like factor 6 through transcriptional control of thrombospondin 4 in cardiomyocytes	Cardiovasc Res	107(4)	420-30	2015

福田恵一	Banno A, Kohsaka S, Inohara T, Koide K, hiraishi Y, Kohno T, Sano M, Yoshikawa T, Fukuda K	Early vs. Late Reverse Ventricular Remodeling in Patients with Cardiomyopathy	Journal of Cardiology	68(1)	57-63	2015
	Takei M, Kohsaka S, Shiraishi Y, Goda A, Izumi Y, Yagawa M, Mizuno A, Sawano M, Inohara T, Kohno T, Fukuda K, Yoshikawa T	Effect of estimated plasma volume reduction on renal function for acute heart failure differs between patients with preserved and reduced ejection fraction	Circulation Heart Failure	8(3)	527-532	2015
	Sadahiro T, Kohsaka S, Okuda S, Inohara T, Shiraishi Y, Kohno T, Yoshikawa T, Fukuda K.	MRI and serum high-sensitivity C reactive protein predict long-term mortality in non-ischaemic cardiomyopathy	Open Heart	2(1)	e000298	
磯部光章	Tezuka D, Terashima M, Kato Y, Toriihara A, Hirasawa K, Sasaoka T, Yoshikawa S, Maejima Y, Ashikaga T, Suzuki J, Hirao K, Isobe M	Clinical characteristics of definite or suspected isolated cardiac sarcoidosis: application of cardiac magnetic resonance imaging and 18F-Fluoro-2-deoxyglucose positron-emission tomography/computerized tomography.	J Card Fail	21(4)	313-322	2015
	Isobe M, Tezuka D	Isolated cardiac sarcoidosis: clinical characteristics, diagnosis and treatment.	Int J Cardiol	182	132-140	2015
	Yamazoe M, Mizuno A, Niwa K, Isobe M	Edema index measured by bioelectrical impedance analysis as a predictor of fluid reduction needed to remove clinical congestion in acute heart failure	Int J Cardiol	201	190-192	2015
後藤雄一	長田治、岩崎章、西野一三、埜中征哉、後藤雄一	高度のミトコンドリア DNAA3243G 変異率と臨床経過との関連が示唆された MELAS の一例	神経内科	83(6)	520-524	2015
	後藤雄一	ミトコンドリア病	Equilibrium Research	75(1)	-	2016
	後藤雄一	ミトコンドリア脳筋症：遺伝子型と表現型	Heart View	20(2)	42-47	2016
室原豊明	Hirashiki A, Kondo T, Okumura T, Kamimura Y, Nakano Y, Fukaya K, Sawamura A, Morimoto R, Adachi S, Takeshita K, Murohara T.	Cardiopulmonary Exercise Testing as a Tool for Diagnosing Pulmonary Hypertension in Patients with Dilated Cardiomyopathy.	Annals of Noninvasive ctrocardiology	21(3)	263-271	2016
	Bando YK, Murohara T.	Heart Failure as a Comorbidity of Diabetes: Role of Dipeptidyl Peptidase 4.	Journal of therosclerosis and Thrombosis	23(2)	147-54	2016

	Yoshinaga M, Yoshikawa D, Ishii H, Hirashiki A, Okumura T, Kubota A, Sakai S, Harada K, Somura F, Mizuno T, Fujiwara W, Yokoi H, Hayashi M, Ishii J, Ozaki Y, Murohara T, Yoshida Y, Amano T, Izawa H.	Clinical Characteristics and Long-Term Outcomes of Hypertrophic Cardiomyopathy.	International Heart Journal	56(4)	415-20.	2015
山岸正和	Konno T, Nagata Y, Teramoto R, Fujino N, Nomura A, Tada H, Sakata K, Furusho H, Takamura M, Nakamura H, Kawashiri MA, Yamagishi M, Hayashi K.	Usefulness of electrocardiographic voltage to determine myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy	Am J Cardiol	117(3)	443-449	2016
	Konno T, Hayashi K, Fujino N, Oka R, Nomura A, Nagata Y, Hodatsu A, Sakata H, Takamura M, Furusho H, Nakamura H, Kawashiri MA, Yamagishi M.	Electrocardiographic QRS fragmentation as a marker for myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy	J Cardiovasc electrophysiol.	26(10)	1081-1087	2015
	Nagata Y, Konno T, Fujino N, Hodatsu A, Nomura A, Hayashi K, Nakamura H, Kawashiri MA, Yamagishi M.	Right ventricular hypertrophy is associated with cardiovascular events in hypertrophic cardiomyopathy: evidence from study with magnetic resonance.	Can J Cardiol.	31(6)	702-708	2015
北風政史	Masafumi Kitakaze, Masanori Asakura, Atsushi Nakano, Seiji Takashima, Takashi Washio	Data mining as a powerful tool for creating novel drugs in cardiovascular medicine: The importance of a “Back-and-Forth Loop” between clinical data and basic research	Cardiovascular Drug and Therapy	29(3)	309-315	2015
	中野敦 北風政史	心不全の予後を予測することはできるのか？ - 心不全数式化への挑戦	医学のあゆみ	252(7)	822-823	2015
	中野敦 北風政史	循環器疾患とビッグデータ	Mebio	32(7)	4-11	2015
坂田泰史	中村憲史 坂田泰史	重症心筋症の治療の現状	Heart View	20(2)	82-87	2016
	山口修	病態進行にオートファジーは関与しているのか	Heart View	19(8)	60-65	2015
	塚本泰正 坂田泰史	HFpEF への既存の治療はなぜ十分な効果が得られないのか？	内科臨床誌 medicina	52(7)	1122-1125	2015
中谷武嗣	中谷武嗣	難治性心不全に対するチーム医療 - 末期状態 終末期まで - 難治性心不全に対する補助循環 - 急性期から destination まで -	医学のあゆみ	254 巻 11 号	1039-1043	2015
	中谷武嗣	わが国における補助人工心臓治療の歴史	今日の移植	239 巻 3 号	299-306	2015

	Sato T, Seguchi O, Iwashima Y, Yanase M, Nakajima S, Hieda M, Watanabe T, Sunami H, Murata Y, Hata H, Fujita T, Kobayashi J, Nakatani T	Serum brain natriuretic peptide concentration 60 days after surgery as a predictor of long-term prognosis in patients implanted with a left ventricular assist device.	ASAIO Journal	Volume 61 - Issue 4	372-378	2015
齋藤能彦	尾上健児 齋藤能彦	BNP と NT-proBNP	日本医事新報	4753	52	2015
	川上利香 齋藤能彦	心臓血液マーカーによる心不全モニタリング	循環器内科	77(5)	492-497	2015
	Nakada Y, Okayama S, Nakano T, Ueda T, Takeda Y, Kawakami R, Horii M, Uemura S, Fujimoto+B6:D9o S, Saito Y.	Echocardiographic characteristics of patients with acute heart failure requiring tolvaptan: a retrospective study.	Cardiovascular Ultrasound.	13	27	2015
	Okayama S, Soeda T, Kawakami R, Takami Y, Somekawa S, Ueda T, Sugawara Y, Matsumoto T, Sung JH, Nishida T, Uemura S, Saito Y.	Evaluation of coronary artery disease and cardiac morphology and function in patients with hypertrophic cardiomyopathy, using cardiac computed tomography.	Heart Vessels.	308(1)	28-35	2015
	Ueda T, Kawakami R, Nishida T, Onoue K, Soeda T, Okayama S, Takeda Y, Watanabe M, Kawata H, Uemura S, Saito Y.	Left Ventricular Ejection Fraction (EF) of 55% as Cutoff for Late Transition From Heart Failure (HF) With Preserved EF to HF With Mildly Reduced EF.	Circ J.	79(10)	2209-2215	2015
	Ueda T, Kawakami R, Nishida T, Onoue K, Soeda T, Okayama S, Takeda Y, Watanabe M, Kawata H, Uemura S, Saito Y.	Plasma Renin Activity Is a Strong and Independent Prognostic Indicator in Patients With Acute Decompensated Heart Failure Treated With Renin-Angiotensin System Inhibitors.	Circ J.	79(6)	1307-1314	2015
矢野雅文	Myoren T, Kobayashi S, Oda S, Nanno T, Ishiguchi H, Murakami W, Okuda S, Okada M, Takemura G, Suga K, Matsuzaki M, Yano M	An oxidative stress biomarker, urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, predicts cardiovascular-related death after steroid therapy for patients with active cardiac sarcoidosis"	Int J Cardiol.	212	206-213	2016
	Kobayashi S, Myoren T, Oda S, Inari M, Ishiguchi H, Murakami W, Fukuda M, Tanaka T, Okuda S, Nao T, Doi M, Yamada J, Okamura T, Hoshii Y, Suga K, Matsuzaki M, Yano M.	Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine as a novel biomarker of inflammatory activity in patients with cardiac sarcoidosis	Int J Cardiol.	190	319-328	2015
	Seiko Oda, Shigeki Kobayashi, Takuma Nanno, Hironori Ishiguchi, Takeki Myoren, Wakako	Relationship between the myocardial oxidative stress and cardiac sympathetic hyperactivity in patients with takotsubo	Bulltin of the Yamaguchi Medical School	63	5-16	2016

	Murakami, Mamoru Mochizuki, Tetsuro Oda, Shinichi Okuda, Jutaro Yamada, Takayuki Okamura, Masunori Matsuzaki, Masafumi Yano.	cardiomyopathy.				
竹石恭知	Miura S, Yoshihisa A, Suzuki S, Oikawa M, Takeishi Y	Association of hypocalcemia with mortality in hospitalized patients with heart failure and chronic kidney disease.	J Card Fail	21(8)	621-627	2015
	Yoshihisa A, Suzuki S, Oikawa M, Kobayashi A, Takeishi Y	Beneficial effects of positive airway pressure therapy for sleep-disordered breathing in heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction.	Clin Cardiol	38(7)	413-421	2015
	Shimizu T, Yoshihisa A, Kanno Y, Oikawa M, Takeishi Y	Relationship of hyperuricemia with mortality in heart failure patients with preserved ejection fraction.	Am J Physiol Heart Circ Physiol	309(7)	H1123-H 1129	2015
志賀剛	Kikuchi N, Yumino D, Shiga T, Suzuki A, Hagiwara N.	Long-Term Prognostic Role of the Diagnostic Criteria for Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/ Dysplasia.	J Am Coll Cardiol EP	7(2)	107-115	2015
	Kataoka S, Serizawa N, Kitamura K, Suzuki A, Suzuki T, Shiga T, Shoda M, Hagiwara N	An overlap of Brugada syndrome and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia.	J Arrhythmia	32(1)	70-73	2016
	Kikuchi N, Nunoda S, Serizawa N, Suzuki A, Suzuki T, Fukushima K, Uto K, Shiga T, Shoda M, Hagiwara N.	Combination therapy with corticosteroid and mycophenolate mofetil in a case of refractory cardiac sarcoidosis.	J Cardiol Cases	13	125-128	2016
木村彰方	Kadota C, Arimura T, Hayashi T, Naruse TK, Kawai S, Kimura A.	Screening of sarcomere gene mutations in young athletes with abnormal findings in electrocardiogram: identification of a MYH7 mutation and MYBPC3 mutations.	J Hum Genet	60(10)	641-645	2015
吉村道博	Inoue Y, Kawai M, Minai K, Ogawa K, Nagoshi T, Ogawa T, Yoshimura M.	The impact of an inverse correlation between plasma B-type natriuretic peptide levels and insulin resistance on the diabetic condition in patients with heart failure.	Metabolism	65(3)	38-47	2016

今中恭子	Taki J, Inaki A, Wakabayashi H, Matsunari I, Imanaka-Yoshida K, Ogawa K, Hiroe M, Shiba K, Yoshida T, Kinuya S.	Effect of postconditioning on dynamic expression of tenascin-C and left ventricular remodeling after myocardial ischemia and reperfusion.	EJNMMI Res	5	21	2015
	Shimojo N, Hashizume R, Kanayama K, Hara M, Suzuki Y, Nishioka T, Hiroe M, Yoshida T, Imanaka-Yoshida K.	Tenascin-C May Accelerate Cardiac Fibrosis by Activating Macrophages via the Integrin α V β 3/Nuclear Factor- κ B/Interleukin-6 Axis.	Hypertension	66(4)	757-766	2015
石坂信和	Kanzaki Y, Yamauchi Y, Morita H, Hayashi M, Komori T, Ukimura A, Ishizaka N.	Presence of Postsystolic Shortening Increases the Likelihood of Coronary Artery Disease: A Rest Electrocardiography- Gated Myocardial Perfusion SPECT Study.	J Nucl Med.	56(12)	1889-1894	2015
	Nogi S, Fujita S, Okamoto Y, Kizawa S, Morita H, Ito T, Sakane K, Sohmiya K, Hoshiga M, Ishizaka N.	Serum uric acid is associated with cardiac diastolic dysfunction among women with preserved ejection fraction.	Am J Physiol Heart Circ Physiol.	309(5)	H986-994	2015
	Nogi S, Ito T, Kizawa S, Shimamoto S, Sohmiya K, Hoshiga M, Ishizaka N.	Association between Left Ventricular Postsystolic Shortening and Diastolic Relaxation in Asymptomatic Patients with Systemic Hypertension.	Echocardiography.	33(2)	216-222	2016
	Okamoto Y, Fujita S, Morita H, Kizawa S, Ito T, Sakane K, Sohmiya K, Hoshiga M, Ishizaka N	Association between circulating FGF23, α -Klotho, and left ventricular diastolic dysfunction among patients with preserved ejection fraction.	Heart Vessels.	31(1)	66-73	2016
植田初江	Wada Y, Aiba T, Matsuyama TA, Nakajima I, Ishibashi K, Miyamoto K, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Satomi K, Morita Y, Kanzaki H, Kusano K, Anzai T, Kamakura S, Ishibashi-Ueda H, Shimizu W, Horie M, Yasuda S, Ogawa H.	Clinical and Pathological Impact of Tissue Fibrosis on Lethal Arrhythmic Events in Hypertrophic Cardiomyopathy Patients With Impaired Systolic Function.	Circ J	79(8)	1733-1741	2015
	Sato T, Matsuyama T, Seguchi O, Murata Y, Sunami H, Yanase M, Fujita T, Ishibashi-Ueda H, Nakatani T.	Restrictive myocardium with an unusual pattern of apical hypertrophic cardiomyopathy.	Cardiovasc Pathol	24(4)	254-257	2015
	松山高明	連載 22 臨床心臓血管解剖学疾患別各論 二次性心筋症 (二次性心筋疾患)	Heart View	18(11)	1176-1187	2015

平成28年度

1) 書籍

	著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
絹川真太郎	絹川真太郎 福島新	体重が減っています。筋肉は減少していませんか？	佐藤幸人	エキスパートが現場で明かす 心不全診療の極意	南山堂	東京	2016	151-156
	絹川真太郎	慢性心不全の病態と治療	北風政史	強心薬のさじ加減	中外医学社	東京	2016	121-127
	絹川真太郎	慢性心不全ーいかに強心薬をweaningするの か？	北風政史	強心薬のさじ加減	中外医学社	東京	2016	128-133
久保田功	成味太郎、渡邊哲、 久保田功	サルコペニア評価と心不全	原田和昌	臨床医のための循環器診療 25	学樹書院	東京	2016	33-35
下川宏明	坂田泰彦、下川宏明	世界の潮流から見た日本の心不全診療の実態	筒井裕之	循環器専門医	社団法人日本循環器学会	東京	2016	24:49-55
	坂田泰彦、下川宏明	CHART研究からの知見	掃本誠治	日本臨床	日本臨床社	大阪	2016	74:691-696
磯部光章	寺崎文生、磯部光章、 他.	心臓サルコイドーシスの診療ガイドライン	寺崎文生	心臓サルコイドーシスの診療ガイドライン	日本循環器学会	東京	2017	1-137
後藤雄一	日本ミトコンドリア学会編		村山圭 小坂仁 米田誠	ミトコンドリア病診療マニュアル2017	診断と治療社	東京	2016	1-147
安斉俊久	安斉俊久	心筋炎	矢崎義雄	内科学	朝倉書店	東京	2017	In press
斎藤能彦	尾上健児・斎藤能彦	心筋症	門脇孝 小室一成 宮地良樹	診療ガイドライン UP-TO-DAT E	メディカルレビュー社	大阪	2016	166-173
	尾上健児	総論トピック： 質量顕微鏡	心筋生検研究会	診断モダリティとしての心筋病理	南江堂	東京	2017	67-69

斎藤能彦	尾上健児	拡張型心筋症	福井次矢 高木誠 小室一成	今日の治療指 針	医学書院	東京	2017	403-405
------	------	--------	---------------------	-------------	------	----	------	---------

2) 雑誌

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
筒井裕之	Furihata T, Kinugawa S, Fukushima A, Takada S, Homma T, Masaki Y, Abe T, Oba K, Okita K, Tsutsui H	Serum myostatin levels are independently associated with skeletal muscle wasting in patients with heart failure.	Int J Cardiol	111	338-347	2016
	Yokota T, Kinugawa S, Hirabayashi K, Suga T, Takada S, Omokawa M, Kadoguchi T, Takahashi M, Fukushima A, Matsuchima S, Yamato M, Okita K, Tsutsui H	Pioglitazone improves whole-body aerobic capacity and skeletal muscle energy metabolism in patients with metabolic syndrome	J Diabetes Investig	In press (Online)		2016
	Tsutsui H, Momomura S, Saito Y, Ito H, Yamamoto K, Ohishi T, Okino N, Guo W.	Efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in Japanese patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: Rationale for and design of the randomized, double-blind PARALLEL-HF study.	J Cardiol.	In press		2017
	Yasuda S, Nakao K, Nishimura K, Miyamoto Y, Sumita Y, Shishido T, Anzai T, Tsutsui H, Ito H, Komuro I, Saito Y, Ogawa H; on the behalf of JROAD Investigators..	The Current Status of Cardiovascular Medicine in Japan - Analysis of a Large Number of Health Records From a Nationwide Claim-Based Database, JROAD-DPC.	Circ J.	80(11)	2327-2335	2016
	Yoshitani T, Asakawa N, Sakakibara M, Noguchi K, Tokuda Y, Kamiya K, Iwano H, Yamada S, Kudou Y, Nishida M, Shimizu C, Amano T, Tsutsui H.	Value of Virtual Touch Quantification Elastography for Assessing Liver Congestion in Patients With Heart Failure.	Circ J.	80(5)	1187-95	2016
	Hayashi T, Yamada S, Iwano H, Nakabachi M, Sakakibara M, Okada K, Murai D, Nishino H, Kusunose K, Watanabe K, Ishizu T, Wakami K, Yamada H, Dohi K, Seo Y, Ohte N, Mikami T, Tsutsui H.	Left Ventricular Global Strain for Estimating Relaxation and Filling Pressure- A Multicenter Study.	Circ J.	80(5)	1163-70.	2016
久保田功	Kadowaki S, Shishido T, Honda Y, Narumi T, Otaki Y, Kinoshita D, Nishiyama S, Takahashi H, Arimoto T, Miyamoto T, Watanabe T, Kubota I	Additive clinical value of serum brain-derived neurotrophic factor for prediction of chronic heart failure outcome.	Heart Vessels.	31	535-544	2016
下川宏明	Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Yamauchi T, Onose T, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H; CHART-2 Investigators.	Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction-a report from the CHART-2 Study.	Eur J Heart Fail.	10.1002/ejhf.807		2017

	Miyata S, Sakata Y, Miura M, Yamauchi T, Onose T, Tsuji K, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Nochioka K, Shiroto T, Takahashi J, Shimokawa H; CHART-2 Investigators.	Long-term prognostic impact of the Great East Japan Earthquake in patients with cardiovascular disease - Report from the CHART-2 Study.	J Cardiol.	S0914-50 87(16)	30293-3	2017
	Yamauchi T, Sakata Y, Miura M, Onose T, Tsuji K, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Nochioka K, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H; CHART-2 Investigators.	Prognostic Impact of Atrial Fibrillation and New Risk Score of Its Onset in Patients at High Risk of Heart Failure - A Report From the CHART-2 Study.	Circ J.	81(2)	185-94	2017
永井良二	Fujiu K, Shibata M, Nagai R et al.	A heart-brain-kidney network controls adaptation to cardiac stress through tissue macrophage activation.	Nature Medicine	23	611-622	2017
	Kai H, Kohro T,, Nagai R et al.	Impact of systolic blood pressure on hemorrhagic stroke in patients with coronary artery disease during anti-platelet therapy: The Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) study.	Int J Cardiol.	224	112-113.	2016
	Nishizaki Y, Shimada K,,Nagai R et al.	Association between the docosahexaenoic acid to arachidonic acid ratio and acute coronary syndrome: a multicenter observational study.	BMC Cardiovasc Disord.	7:16(1)	143.	2016
	Zhan H, Aizawa K, Nagai R, et al.	Ataxia telangiectasia mutated in cardiac fibroblasts regulates doxorubicin-induced cardiotoxicity.	Cardiovasc Res.	110(1)	85-95	2016
小室一成	Nitta D, Kinugawa K, Imamura T, Kato NP, Komuro I	High Dose β -Blocker Therapy Triggers Additional Reverse Remodeling in Patients With Idiopathic Non-Ischemic Cardiomyopathy.	Int Heart J.	57(6)	717-724	2016
福田恵一	Shiraishi Y, Kohsaka S, Abe T, Mizuno A, Goda A, Izumi Y, Yagawa M, Akita K, Sawano M, Inohara T, Takei M, Kohno T, Higuchi S, Yamazoe M, Mahara K, Fukuda K, Yoshikawa T	West Tokyo Heart Failure Registry Investigators: Validation of the Get With The Guideline-Heart Failure risk score in Japanese patients and the potential improvement of its discrimination ability by the inclusion of B-type natriuretic peptide level.	Am Heart J	171(1)	33-39	2016

	Shiraishi Y, Sawano M, Kohno T, Nishiyama T, Maekawa Y, Sano M, Fukuda K, Kohsaka S.	Validation of the Seattle Heart Failure Model in Japanese heart failure patients.	Int J Cardiol.	203	87-9.	2016
	Kondo M, Kohno T, Kohsaka S, Fukuoka R, Shiraishi Y, Sawano M, Inohara T, Sano M, Yoshikawa T, Fukuda K.	Enhanced oxidative stress is associated with sleep-disordered breathing and obesity in patients with heart failure.	Int J Cardiol.	209	133-5	2016
	Akita K, Kohno T, Kohsaka S, Shiraishi Y, Nagatomo Y, Izumi Y, Goda A, Mizuno A, Sawano M, Inohara T, Fukuda K, Yoshikawa T	West Tokyo Heart Failure Registry Investigators. Current use of guideline-based medical therapy in elderly patients admitted with acute heart failure with reduced ejection fraction and its impact on event-free survival.	Int J Cardiol.	235	162-168.	2017
磯部光章	Ito M, Maejima Y, Okazaki S, Isobe M, Saeki H.	Generalized pustular psoriasis associated with Turner syndrome and dilated cardiomyopathy.	J Dermatol	43(7)	829-30	2016
	Fukushima N, Ono M, Saiki Y, Sawa Y, Nunoda S, Isobe M.	Registry Report on Heart Transplantation in Japan (June 2016)	Circ J	81(3)	298-303	2017
	Inaba O, Satoh Y, Isobe M, Yamamoto T, Nagao K, Takayama M.	Factors and values at admission that predict a fulminant course of acute myocarditis: data from Tokyo CCU network database.	Heart Vessels.		[In press]	2017
	手塚大介、磯部光章.	心臓サルコイドーシス診療最前線-あらたな診療ガイドライン作成後の新展開; 心臓限局性サルコイドーシス 診断と治療の問題点.	医学のあゆみ	260(4)	294-300	2017
	小西正則、磯部光章.	循環器疾患の最新薬物療法 心筋症(二次性心筋症を含む).	医学のあゆみ	259(14)	1276-1282	2016
	平澤憲祐、磯部光章.	心臓サルコイドーシスの診断と治療:診る-心臓限局性サルコイドーシス.	Heart View	20(13)	1181-1187	2016
	渡邊亮、田中敏博 磯部光章.	病態バイオマーカーの"いま" 循環器疾患・血液疾患 心疾患のバイオマーカー 臨床的意義と今後の展望.	生体の科学	67(5)	376-377	2016
後藤雄一	後藤雄一	ミトコンドリア病の病因研究の現状	医学のあゆみ	260 (1)	63-66	2017
	後藤雄一	ミトコンドリア病に対する医療体制の現状と課題	医学のあゆみ	260 (1)	123-127	2017

室原豊明	Kano N, Okumura T, Isobe S, Sawamura A, Watanabe N, Fukaya K, Mori H, Morimoto R, Kato K, Bando YK, Murohara T.	Left ventricular phase entropy: Novel prognostic predictor in patients with dilated cardiomyopathy and narrow QRS.	Journal of Nuclear Cardiology.		doi:10.1007/s12350-017-0807-1.	2017
	Morimoto R, Okumura T, Hirashiki A, Ishii H, Ichii T, Aoki S, Furusawa K, Hiraiwa H, Kondo T, Watanabe N, Kano N, Fukaya K, Sawamura A, Takeshita K, Bando YK, Murohara T.	Myocardial contractile reserve predicts left ventricular reverse remodeling and cardiac events in dilated cardiomyopathy.	Journal of Cardiology		doi:10.1016/j.jcc.2017.02.005.	2017
	Morimoto R, Okumura T, Bando YK, Fukaya K, Sawamura A, Kawase H, Shimizu S, Shimazu S, Hirashiki A, Takeshita K, Murohara T.	Biphasic Force-Frequency Relation Predicts Primary Cardiac Events in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy.	Circulation Journal	81(3)	368-375	2017
山岸正和	Nagata Y, Konno T, Hayashi K, Kawashiri MA.	Myocardial tissue characterization of left ventricular reverse remodeling in ischemic cardiomyopathy.	Circ J.	80	2427-2428.	2016
坂田泰史	中本敬、坂田泰史	慢性心不全の薬物療法	医学のあゆみ	259(14)	1270-1275	2016
	坂田泰史	重症心不全治療の現状と課題	大阪府内科医学会誌	25(1)	2-6	2016
	坂田泰史	重症心不全治療のパラダイム・シフト	Therapeutic Research	37(7)	625	2016
北風政史	Miki Imazu, Hiroyuki Takahama, Makoto Amaki, Yasuo Sugano, Takahiro Ohara, Takuya Hasegawa, Hideaki Kanzaki, Toshihisa Anzai, Naoki Mochizuki, Hiroshi Asanuma, Masanori Asakura, Masafumi Kitakaze	Use of serum fibroblast growth factor 23 vs. plasma brain natriuretic peptide levels in assessing the pathophysiology of patients with heart failure	Hypertension Res	40(2)	181-188	2016
	Hiroki Fukuda, Hideaki Suwa, Atsushi Nakano, Mari Sakamoto, Miki Imazu, Takuya Hasegawa, Hiroyuki Takahama, Makoto Amaki, Hideaki Kanzaki, Toshihisa Anzai, Naoki Mochizuki, Akira Ishii, Hiroshi Asanuma, Masanori Asakura, Takashi Washio, Masafumi Kitakaze	Non-linear equation using plasma brain natriuretic peptide levels to predict cardiovascular outcomes in patients with heart failure	Scientific Reports	6	37073	2016
	金智隆、北風政史	慢性心不全に立ち向かうために知っておくべき手法ー情報工学が教えてくれることー	Heart View	20(8)	52-56	2016

安齊俊久	Nakayama T, Sugano Y, Yokokawa T, Nagai T, Matsuyama TA, Ohta-Ogo K, Ikeda Y, Ishibashi-Ueda H, Nakatani T, Ohte N, Yasuda S, Anzai T.	Clinical impact of macrophage presence in endomyocardial biopsies of patients with dilated cardiomyopathy.	Eur J Heart Fail	19(4)	490-498	2017
	Yokokawa T, Sugano Y, Nakayama T, Nagai T, Matsuyama TA, Ohta-Ogo K, Ikeda Y, Ishibashi-Ueda H, Nakatani T, Yasuda S, Takeishi Y, Ogawa H, Anzai T.	Significance of myocardial tenascin-C expression in left ventricular remodeling and long-term outcome in patients with dilated cardiomyopathy.	Eur J Heart Fail	18	375-385	2016
斎藤能彦	妹尾絢子・斎藤能彦	多臓器連関の観点からとらえた心血管疾患	医学のあゆみ	259(6)	605-612	2016
	Takemura G, Onoue K, Kashimura T, Kanamori H, Okada H, Tsujimoto A, Miyazaki N, Nakano T, Sakaguchi Y, Saito Y.	Electron Microscopic Findings Are an Important Aid for Diagnosing Mitochondrial Cardiomyopathy With Mitochondrial DNA Mutation 3243A>G.	<i>Circ Heart Fail.</i>	9(7)	e003283	2016
	Sugie K, Yoshizawa H, Onoue K, Nakanishi Y, Eura N, Ogawa M, Nakano T, Sakaguchi Y, Hayashi YK, Kishimoto T, Shima M, Saito Y, Nishino I, Ueno S.	Early onset of cardiomyopathy and intellectual disability in a girl with Danon disease associated with a de novo novel mutation of the LAMP2 gene.	Neuropathology	36(6)	561-565	2016
矢野雅文	Myoren T, Kobayashi S, Oda S, Nanno T, Ishiguchi H, Murakami W, Okuda S, Okada M, Takemura G, Suga K, Matsuzaki M, Yano M.	An oxidative stress biomarker, urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, predicts cardiovascular-related death after steroid therapy for patients with active cardiac sarcoidosis.	Int J Cardiol.	212	206-213	2016

大切な人のために、今知っておきたい最新医療

補助人工心臓と心臓移植



日時 2015年7月25日[土] 14:00~16:30
会場 はまぎんホール

〒220-0012
神奈川県横浜市西区みなとみらい3丁目1-1
【最寄り駅】JR・横浜市営地下鉄線 桜木町駅
みなとみらい線 みなとみらい駅下車

■プログラム

第一部 基調講演・対談

心臓移植を受けた
私の第2の誕生日
磯部 光章 (東京医科歯科大学)
布田 伸一 (東京女子医科大学)
心臓移植を受けた方

第二部 基調講演・対談

心臓移植を待機すること
～補助人工心臓と家族に支えられて～
小野 稔 (東京大学)
補助人工心臓をつけて心臓移植
を待機されている患者さん

第三部 対談

今、私たちにできること
佐藤 秀峰氏 (映画「新ブラックジャック」によるしく」著者)
武藤 寛氏 (舞台俳優)
[来場者参加]
意思表示に役立つおさらいクイズ

併設展示

臓器移植に関するパネルや移植を受けた子供たちの絵を展示します。
期間:2015年7月21日(火)~27日(月)
会場:みなとみらいギャラリー



〒220-0012
神奈川県横浜市西区みなとみらい2丁目3-5 クイーンズスクエア横浜
【最寄り駅】みなとみらい線 みなとみらい駅下車「クイーンズスクエア内」

ご来場の皆様に、
佐藤秀峰氏
デザインの
オリジナルグッズを
プレゼント
いたします。

■主催／

一般社団法人日本循環器学会・一般社団法人日本心不全学会

■共催／

一般社団法人日本移植学会・特定非営利活動法人日本胸部外科学会

日本循環器看護学会・特定非営利活動法人日本小児循環器学会

特定非営利活動法人日本心臓血管外科学会・日本心臓病学会

日本心臓移植研究会

■後援／

厚生労働省・公益社団法人日本医師会・公益社団法人日本薬剤師会・公益社団法人神奈川県医師会

公益財団法人日本心臓財団・公益社団法人日本臓器移植ネットワーク

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

■企画制作／

[このページのトップへ](#)

参加者へのご案内

事前参加登録はこちら
参加費無料
2015年6月29日(月)
7月13日(月) 締切

facebook

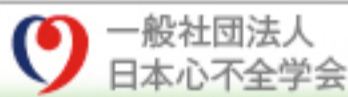
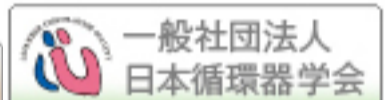
公開講座のご案内

ご挨拶

趣意書

会場・交通のご案内

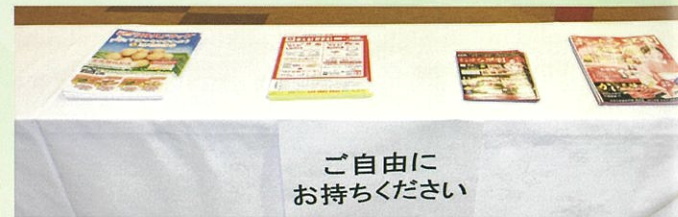
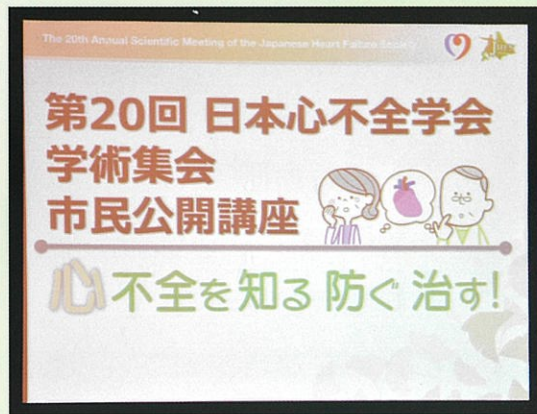
併設展示



Go to Home

■ 市民公開講座 -心不全を知る 防ぐ 治す! - 10/9日

司会：今泉 勉 (国際医療福祉大学 大学院)
 絹川真太郎 (北海道大学 循環病態内科学)
 演者：筒井 裕之 (九州大学 循環器内科学)
 肥後 太基 (九州大学 循環器内科学)
 石川 幸司 (北海道科学大学 保健医療学部 看護学科)
 福島 新 (北海道大学 循環病態内科学)
 近藤 和夫 (カレスサッポロ北光記念病院 心臓リハビリテーション室)
 横田 卓 (北海道大学 循環病態内科学)



共催：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難治性疾患実用化研究事業
 拡張相肥大型心筋症を対象とした多施設登録観察研究/
 北海道大学COI『食と健康の達人』拠点
 (文部科学省/科学技術振興機構 センター・オブ・イノベーションプログラム)
 株式会社ツルハ
 後援：札幌市

参加費

無料

事前予約は
ご不要です

市民公開講座

心不全って
どんな病気?

心不全を 知る、防ぐ、治す!

日時 2014年 10月5日(日) 13:30~16:30

会場 秋田県総合保健センター
〒010-0874 秋田市千秋久保田町6番6号

コーディネーター 伊藤 宏 (秋田大学循環器内科教授)



JR秋田駅より徒歩5分

講演内容

見つけて直そう隠れ心不全
—健康寿命をたもつ秘訣とは

心不全の外科治療と人工心臓

心不全の内科治療

心不全、どんな病気?

心不全のリハビリテーション
~再発予防をめざして

講師

磯部 光章 先生
(日本心不全学会理事長、東京医科歯科大学循環器内科教授)

山本 浩史 先生
(秋田大学心臓血管外科教授)

鬼平 聡 先生
(きびら内科クリニック院長)

渡邊 博之 先生
(秋田大学循環器内科准教授)

佐藤 奈菜子 先生
(秋田厚生医療センター理学療法士)

主催

日本心不全学会

共催

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

後援

秋田大学、秋田県、秋田市、秋田県医師会

お問い合わせ

秋田大学循環器内科
〒010-8543 秋田市本道 1-1-1
TEL.018-884-6110 FAX.018-836-2612



救急救命に関わる医師の講義・指導の下、
実際にAEDを体験できます!

AED体験は12名限定

お電話でお申込ください(講義の聴講のみの場合は申込不要です)
TEL.018-884-6110 秋田大学循環器内科まで

講師

五十嵐 季子 先生 (秋田大学救急部) 飯野 健二 先生 (秋田大学循環器内科講師)

広告

市民のための公開講座 大切な人のために、今知っておきたい最新治療 ~補助人工心臓と心臓移植~

日本循環器学会と日本心不全学会は7月30日、重い心臓病のために、補助人工心臓を付けたら、心臓移植を必死の思いで待つ患者さんや、残念ながら心臓移植が間に合わなくなった患者さんの家族、さらには心臓移植を受けて、社会で元気に活躍する人々の声を聞き、人の命と善意を結ぶ臓器提供について考える市民公開講座を、大阪府大阪市の大阪市中央公会堂で開催した。

◆おもな登壇者とプログラム

大阪大学大学院医学系研究科教授
澤 芳樹氏

人工心臓の永久的使用がより多くの命を救う
重い心臓病が悪化すると、最終的には、人工心臓や心臓移植が必要になります。かつて人工心臓は移植を待つ間の一時的な使用が主流でしたが、米国立心臓病センターの研究から、人工心臓の永久的使用が進み、移植医療の中心的存在として、多くの患者さんの命を救っています。



大阪大学大学院医学系研究科教授
澤 芳樹氏

補助人工心臓について説明する教授
「2017年に心不全と診断されたら、人工心臓をためらう。その後、心臓病が悪化するまで、最終的には、人工心臓や心臓移植が必要になります。かつて人工心臓は移植を待つ間の一時的な使用が主流でしたが、米国立心臓病センターの研究から、人工心臓の永久的使用が進み、移植医療の中心的存在として、多くの患者さんの命を救っています。」

大阪大学大学院医学系研究科教授
福 満 教博氏

臓器提供の必要性を考えるきっかけに
心臓移植を希望していた小児が、臓器提供を断られたこと、その両親は、我が子の体の一部を、病気で苦しむ他の子どもたちの命を救うために役立てたいと希望され、臓器提供に同意されました。医師は、大切な命が助かるとはなりつつある状態であることを説明し、臓器提供の準備をし、命を助けることを進めます。辛いことですが、命の終わりを待つ状態を回避して、患者さんや家族の希望を聞くことも私たちの使命です。

大阪大学大学院医学系研究科教授
福 満 教博氏

臓器提供の必要性を考えるきっかけに
心臓移植を希望していた小児が、臓器提供を断られたこと、その両親は、我が子の体の一部を、病気で苦しむ他の子どもたちの命を救うために役立てたいと希望され、臓器提供に同意されました。医師は、大切な命が助かるとはなりつつある状態であることを説明し、臓器提供の準備をし、命を助けることを進めます。辛いことですが、命の終わりを待つ状態を回避して、患者さんや家族の希望を聞くことも私たちの使命です。

大阪大学大学院医学系研究科循環器内科講師
山 口 修 氏

心臓移植手術後、90%が元気に生活
重症の心臓病の患者さんが、心臓移植を待つ約3年間、人工心臓が患者さんの命と生活を守りますが、それだけでは不十分。家族、学校、社会などで患者さんを支える体制づくりが必要です。

大阪大学大学院医学系研究科循環器内科教授
坂 田 泰 史 氏

患者さんに最速最善の医療を提供するのが使命
大阪大学医学部附属病院は移植医療施設として、日本全国から重症心不全、重症肺動脈高血圧の患者さんを受け入れて、「日本の循環器医療の最前線」という使命のこも、診療科や病棟の垣根を越えて緊密に連携し、患者さんに最速最善の医療を提供します。

大阪大学大学院医学系研究科循環器内科教授
坂 田 泰 史 氏

臓器提供の意思表示方法は？
大切な人の命を救う移植医療のため、私たちができることのひとつとして、臓器提供の意思表示があります。臓器提供の意思表示の方法は3つ。

1. インターネット
日本臓器移植ネットワークの臓器提供意思登録サイトで、国内での死後の臓器提供に関する意思が登録できる。詳しくは <http://www.jotn.or.jp/>
2. 健康保険証・運転免許証の意図表示欄
運転免許証や健康保険証の裏面に臓器提供の意思表示欄が設けられている。
3. 臓器提供意思登録カード
臓器提供の意思表示を記入できるリーフレットが、全国各地で配布されている。

大阪大学大学院医学系研究科循環器内科教授
大 崎 幸 一 氏

永久使用をめざす補助人工心臓

私は心臓移植を希望していた小児が、臓器提供を断られたこと、その両親は、我が子の体の一部を、病気で苦しむ他の子どもたちの命を救うために役立てたいと希望され、臓器提供に同意されました。医師は、大切な命が助かるとはなりつつある状態であることを説明し、臓器提供の準備をし、命を助けることを進めます。辛いことですが、命の終わりを待つ状態を回避して、患者さんや家族の希望を聞くことも私たちの使命です。

主催：一般社団法人日本臓器移植学会、一般社団法人日本心不全学会
後援：一般社団法人日本移植学会、特定非営利活動法人日本移植協会、特定非営利活動法人日本心臓移植学会、特定非営利活動法人日本心臓病研究センター、特定非営利活動法人日本心臓病研究センター、特定非営利活動法人日本心臓病研究センター、特定非営利活動法人日本心臓病研究センター

大阪大学大学院医学系研究科循環器内科教授
大 崎 幸 一 氏

心臓移植を受けた大學生
14歳で突然発症した拡張型心臓病と診断され、国内ではトナー待ちの期間が長く、間に合わないため、海外で移植手術を受けました。高校時代に、チャリティーイベントで日本第3位になり、今は大分で工学を学んでいます。支えてくれた皆さんに感謝しています。

心臓移植を受けた大學生
大崎 幸一氏

心臓移植を受けなければならぬ
引連も人生の選択も自分で決めて責任を持つ
8歳で突然、重症の心臓病になった息子は、病気が生き延びる自由を奪うこと。勝つために自ら決めた食事制限、水分制限を乗り越えなければならない。病気のせいで制限されるのは辛すぎる。救える命があり、待つ人がいることを知り、自分ができることを考え、実行しよう。

心臓移植を受けなければならぬ
引連も人生の選択も自分で決めて責任を持つ

心臓移植を受けなければならぬ
引連も人生の選択も自分で決めて責任を持つ

心臓移植を受けなければならぬ
引連も人生の選択も自分で決めて責任を持つ

平成26年度 特発性心筋症に関する調査研究 総会・研究報告会

日時：2014年10月30日（月）10:30～15:15予定

場所：東京大学病院

発表：5分 質疑応答：3分

10:30 開会のご挨拶 筒井 裕之							
セッション	座長	時間	班員名	ご所属	タイトル（最新情報）	セッション	順番
1	国立循環器病研究センター 北風 政史	10:35	小室 一成	東京大学大学院医学系研究科 循環器内科学	非補助人工心臓実施施設から紹介後、早期に補助人工心臓装着を必要とする症例を予測する因子の解析	1	1
		10:43	山岸 正和	金沢大学医薬保健研究域医学系 循環器科学専攻・臓器機能制御学	12誘導心電図におけるFragmented QRSは肥大型心筋症における心不全発症を予測する	1	2
		10:51	後藤 雄一	国立精神・神経医療研究センター 疾病研究第二部小児神経学	ミトコンドリア病の診断基準改定の考え方	1	3
		10:59	福田 恵一	慶應義塾大学医学部 循環器内科	日本人の心電図形質を規定する遺伝的要因の探索	1	4
		11:07	磯部 光章	東京医科歯科大学大学院 歯学総合研究科 循環制御内科学	FDG-PET/CT、心臓MRIで診断された心臓限局性心サルコイドーシスの臨床的特徴について	1	5
		11:15	竹石 恭和	福島県立医科大学医学部 循環器・血液内科学講座	高感度トロポニンTは心不全症例の非心臓死の予測因子となる	1	6
11:23～11:33 休憩							
2	大阪大学 坂田 泰史	11:33	北風 政史	国立循環器病研究センター 臨床研究部	心不全症例における血中BNPレベルと心不全による再入院までの日数の関連について	2	7
		11:41	室原 豊明	名古屋大学大学院医学系研究科 循環器内科学	拡張型心筋症における心筋血流SPECT位相解析エントロピーの有用性	2	8
		11:49	砂川 賢二	九州大学大学院医学研究院 循環器内科学	九州大学病院における抗癌剤心筋症の後ろ向き調査	2	9
		11:57	植田 初江	国立循環器病研究センター 病理部・バイオバンク	心サルコイドーシスの好発部位である房室接合部・刺激伝導系周囲のリンパ管分布の特徴	2	10
		12:05	豊岡 照彦	北里大学医学部 循環器内科	心不全関連遺伝子の網羅的解析 (IV) 非翻訳性RNA (ncRNA) 変異の重要性と polymorphismの問題点	2	11
		12:13	平山 篤志	日本大学医学部内科学系統 循環器内科学分野	慢性心不全における左室駆出率ごとの原因疾患調査	2	12
12:21-13:10 総会・昼食							
3	名古屋大学 室原 豊明	13:10	斎藤 能彦	奈良県立医科大学 第一内科	当院での拡張型心筋症の臨床的特徴	3	13
		13:18	坂田 泰史	大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学	特発性拡張型心筋症における予後評価要因に関する研究	3	14
		13:26	久保田 功	山形大学医学部 内科学第一講座	脳由来神経栄養因子 (BDNF) は慢性心不全患者の予後予測因子となる	3	15
		13:34	志賀 剛	東京女子医科大学 循環器内科	非虚血性心筋症患者における心臓再同期治療と突然死リスク	3	16
		13:42	中谷 武嗣	国立循環器病研究センター 臓器移植部	重症心不全における重症度分類について	3	17
		13:50	下川 宏明	東北大学大学院医学研究科 循環器内科学分野	我が国における重症心不全の臨床背景と予後の時代的変遷: CHART研究からの知見	3	18
		13:58	筒井 裕之	北海道大学大学院医学研究科 循環器内科学	心サルコイドーシスにおけるPropionibacterium Acnes特異的モノクローナル抗体を用いた免疫組織学的診断の有用性に関する検討	3	19
14:06-14:25 休憩							
4	北海道大学 筒井 裕之	14:25	木村 彰方	東京医科歯科大学大学院 難治疾患研究所 分子病態分野	小児心筋症における原因遺伝子変異の探索	4	20
		14:33	永井 良三	自治医科大学	自治医科大学病院入院心不全症例の趨勢・傾向と肥大型・拡張型心筋症の実態把握	4	21
		14:41	矢野 雅文	山口大学医学部付属病院 循環器内科学	FDG-PET陽性の心サルコイドーシス患者における尿中8-hydroxy-2'-deoxyguanosineの予後予測因子としての有効性に関する検討	4	22
		14:49	木村 剛	京都大学大学院医学研究科 循環器内科学	ラミンA/C遺伝子関連心筋症における遺伝子型と心臓	4	23
		14:57	今中 恭子	三重大学大学院医学系研究科 修復再生病理学	拡張型心筋症の間質病変- T1マッピングによるびまん性心筋線維化の定量評価	4	24
		15:05	石坂 信和	大阪医科大学 内科学III	FGF23/Klotho系と心臓拡張能の関連についての検討	4	25
15:15 閉会のご挨拶 筒井 裕之							

(お名前敬称略)

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（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
2014年度 総会・研究報告会 抄録

タイトル：非補助人工心臓実施施設から紹介後、早期に補助人工心臓装着を必要とする症例を予測する因子の解析

お名前・ご施設名：波多野将¹⁾、絹川弘一郎²⁾、藤野剛雄¹⁾、新田大介¹⁾、
今村輝彦²⁾、牧尚孝¹⁾、網谷英介¹⁾、小室一成¹⁾

1.東京大学医学部附属病院循環器内科

2.同重症心不全治療開発講座

背景：非補助人工心臓（VAD）実施施設から紹介となった重症心不全症例に対し、VAD 装着の適切なタイミングを決定することはしばしば困難である。そこで、VAD 実施施設である当院に紹介となった症例の入院時の客観的かつ非侵襲的データから、その後早期に VAD が必要である事を予測する因子を解析した。

方法：2011 年 1 月以降、当院に紹介となった心不全症例のうち、年齢 65 歳以下かつ当院に入院する前 1 ヶ月以内に心不全治療のため前医に入院していた症例を対象とした。機械的循環補助下に転院となった症例は除外した。

結果：拡張型心筋症 32 症例、拡張相肥大型心筋症 4 症例など 46 症例（男性 40 症例、39±13 歳）が対象となり、うち 26 症例が入院後 120 日以内に VAD 装着術を施行もしくは死亡していた。入院時の各種データを用いて多変量解析を行ったところ、収縮期血圧 93mmHg 未満（ $P=0.013$ 、オッズ比 13.335）、ヘモグロビン値 12.7g/dl 未満（ $P=0.013$ 、オッズ比 12.175）、血清総コレステロール値 144mg/dl 未満（ $P=0.031$ 、オッズ比 8.096）が、早期の VAD 装着を予測する有意な因子であった。これらの 3 因子のオッズ比を元に新たなスコアリングを作成したところ、ROC 解析にて AUC は 0.913 であった。

結論：低血圧、血清総コレステロール低値、および貧血の存在は、非 VAD 実施施設から紹介となった心不全症例の早期 VAD 必要性を予測する因子であった。これらに当てはまる症例は、早期に VAD 実施施設への紹介が望ましいと考えられる。

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（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
2014年度 総会・研究報告会 抄録

タイトル：12誘導心電図における Fragmented QRS は肥大型心筋症における心不全発症を予測する

お名前・ご施設名：今野哲雄、野村章洋、山岸正和
金沢大学循環器内科

【背景】 Fragmented QRS (frag-QRS) は心室内伝導遅延を反映し、虚血性および非虚血性心疾患において心イベント発生と関連することが示されている。しかしながら、frag-QRSが肥大型心筋症（HCM）において予後予測因子となりうるか否かについては十分に明らかにされていない。

【目的】 HCM患者において、frag-QRSと心イベント発生との関連を明らかにすること。

【方法と結果】 94名のHCM患者（男性56名、平均年齢 58±17歳）を後ろ向きに調査した。Dasらの報告にしたがい、連続する2誘導以上で認められるRsR' パターンをfrag-QRSと定義した。Frag-QRSと、(1) Major arrhythmic events; MAE（心臓突然死・持続性心室頻拍・心室細動）、(2)新規心房細動の出現、(3)入院を要する心不全、との関連についてCox比例ハザードモデルを用いて解析した。Frag-QRSは31名（33%）において認められた。4年間のイベント発生率は、それぞれMAE 5.4%・新規心房細動 12.5%・心不全入院10.7%であった。多変量解析において、frag-QRSとMAEおよび新規心房細動との間に関連は認められなかったが、frag-QRSと心不全入院との間に相関が認められた（adjusted HR [95%CI]: 5.4 [1.2-36], P=0.03）。Kaplan-Meier生存解析では、frag-QRS (+) 群はfrag-QRS (-) 群と比較して有意に心不全発生が高率であった（79.0% vs. 95.1%, Logrank test; P=0.03）。

【結論】 frag-QRSはHCMにおける心不全発症リスクの層別化に有用であるかもしれない。今後、HCMにおいて frag-QRS が心イベントの予測因子となりうるか否かについて、前向き試験での検討が望まれる。

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（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
2014年度 総会・研究報告会 抄録

タイトル： ミトコンドリア病の新診断基準改定の考え方

名前・施設名： 後藤雄一

国立精神・神経医療研究センター

平成 21 年 10 月に「ミトコンドリア病」が特定疾患に認定され、医療費補助事業の対象となった。ミトコンドリア機能異常に起因する糖尿病（ミトコンドリア糖尿病）の患者が全糖尿病患者の 10%であるという疫学的根拠に基づいて、当初の認定基準では、5 万人以下の患者数という難病の定義に鑑み、ミトコンドリア糖尿病の患者が認定されないような基準を採用していた。これにより、認定基準と診断基準が異なるというわかりにくい基準となっていた。平成 26 年 5 月 23 日に成立した「難病の患者に対する医療等の法律」によっておおよそ人口の 0.1%以下という患者数が示されたために、ミトコンドリア糖尿病患者の認定を行っても難病の基準を超えないことが予想できるため、認定基準と診断基準を統一した「新診断基準」を作成し、同時に重症度スケールを策定した。さらに、ミトコンドリア病の一病型であるレーベル遺伝性視神経症について、神経眼科学会から新たな認定基準案が示されたことで、その趣旨を踏まえ、「新診断基準」のさらなる改訂作業を試みている。平成 27 年 1 月に予定されている難病医療法の施行を前に、ミトコンドリア病の診断基準の考え方とその動きをまとめて報告する。

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（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
2014年度 総会・研究報告会 抄録

タイトル： 日本人の心電図形質を規定する遺伝的要因の探索

お名前・ご施設名： 福田 恵一

慶應義塾大学医学部・循環器内科

心電図形質は、遺伝と環境の両方の影響を受ける多因子形質であることが知られている。GWAS は、多因子形質に関連する遺伝子を探索するのに威力を発揮する。我々は、日本人健常者 3000 人のデータベースを用いて QT, PR, QRS に関連する遺伝子を探索し、欧米人で見つかっている遺伝子と比較検討した。現在、心電図形質を用いて、日本人の左室肥大に影響を与えている遺伝子について検討中である。

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（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
2014年度 総会・研究報告会 抄録

タイトル：FDG-PET/CT、心臓 MRI で診断された心臓限局性心サルコイドーシスの臨床的特徴について

お名前・ご施設名：磯部 光章・手塚 大介
東京医科歯科大学医学部附属病院循環器内科

背景：心臓限局性心サルコイドーシス症(心サ症)の存在が報告されているが臨床的特徴が明らかではなく心筋生検による組織診断が得られないと拡張型心筋症との鑑別に苦慮する。

目的：ガイドラインと心臓 MRI、FDG-PET/CT 診断による心臓限局性心サ症と全身性心サ症の臨床的特徴を比較する。

方法：心サ症が疑われた全 83 例に対して後ろ向き解析を行い、現行ガイドラインにより①全身性心サ症②心臓限局性心サ症(組織診断を含む)③全身性サルコイドーシス(心サ症診断は満たさず)の 3 群に分類した。②群で組織学的証明のない例は心サ症臨床徴候を満たし、虚血性心疾患の除外、他臓器にサルコイドがない事、心臓 MRI もしくは FDG-PET/CT が施行され、心サ症に特徴的なパターンをもつ事を inclusion criteria とし、①、②群の臨床的特徴の比較を行った。

結果：①30 例、②11 例(組織診 2 例)、③26 例に分類され 16 例が除外された。心臓 MRI は②群の 4 例中全例が遅延造影陽性で、2 例に心室瘤を認めた。FDG-PET/CT は②群の全 7 例でいずれも focal(3 例)または focal on diffuse(4 例)のパターンを認めた。臨床徴候では心臓限局性心サ症例では収縮不全心例が多く、心室瘤の頻度が多かった。

結語：心臓限局性心サ症例では心室機能が低下している一方で心室瘤例を多く含み FDG-PET と心臓 MRI による診断が有用である。

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（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
2014年度 総会・研究報告会 抄録

タイトル：高感度トロポニンTは心不全症例の非心臓死の予測因子となる

お名前・ご施設名：竹石 恭知
福島県立医科大学医学部 循環器・血液内科学講座

【目的】血中トロポニン値は心不全症例において心臓死の独立した危険因子である。しかし、感染症、脳血管疾患といった非心疾患でもトロポニンが上昇することが報告されている。そこで、心不全症例において高感度トロポニンT (hs-TnT) と非心臓死、全死亡との関連を検討した。【方法】非代償性心不全の治療のために入院した連続444例を対象とした。入院時のhs-TnTの中央値により、group L (< 0.028 ng/mL, N = 220) と group H (≥ 0.028 ng/mL, N = 224) の2群に分類した。心エコー所見、心臓死、非心臓死、総死亡について2群間で比較した。【結果】Group H では group L に比し、左室壁厚が高値、左室駆出率が低値であった。観察期間中に計77例の死亡（心臓死49、非心臓死28）を認めた。Group H では心臓死、非心臓死、総死亡のいずれも group L よりも多かった。多変量解析では他の危険因子で調整後、hs-TnT は心臓死、非心臓死、総死亡の独立した危険因子であった。【結論】高感度トロポニンTは心不全症例の心臓死のみならず非心臓死の予測因子となる。

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（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
2014年度 総会・研究報告会 抄録

タイトル：心不全症例における血中 BNP レベルと心不全による再入院までの日数の関連について

お名前・ご施設名：中野敦、諏訪秀明、朝倉正紀、北風政史

国立循環器病研究センター 臨床研究部

血中 BNP レベルは、心不全の診断や重症度の判定に非常に有用なバイオマーカーであるが、慢性心不全患者の予後予測に対する有用性に関しては十分に検討されていない。そこで我々は、2007年から2008年までの2年間に当センターにおいて心不全の診断のもと入院加療を行い、退院後に死亡または心不全の増悪にて再入院に至った連続113例を対象として、退院時の血中BNP値と死亡または心不全再入院までの日数との関係を後ろ向きに解析した。興味深いことに、退院時の血中BNP値が低いにも関わらず死亡または再入院までの日数が少ない一群（26例）が存在した。この群は、他の患者と比較して、心臓手術歴を持ち、心房細動を合併している患者が多く、心エコー図による左室拡張末期径が小さく、左室短縮率が大きかった。多変量解析の結果、心臓手術歴を有し、左室短縮率が20.3%より大きい場合に、この一群を他の群と識別することが可能であった。この一群の17例（65%）がこの条件に一致し、他の群ではこの条件に一致する患者はなかった。以上から、心臓手術歴を有し、左室収縮能が比較的保たれた心不全入院歴がある心不全患者においては、退院時の血中BNPレベルが低くても、死亡または心不全再入院の危険性が高いことを念頭に置き経過観察を行う必要があると考えられる。

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（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
2014年度 総会・研究報告会 抄録

タイトル：拡張型心筋症における心筋 SPECT 位相解析エントロピーの有用性

お名前・ご施設名：奥村貴裕、坂東泰子、室原豊明
名古屋大学大学院 医学系研究科 循環器内科学

【背景・目的】不全心筋では、心筋収縮機構における同期性のばらつきが報告されている。しかしながら、非虚血性心筋症患者において、左室収縮におけるばらつきの指標である entropy と長期予後の関連を検討した報告はない。今回、われわれは、拡張型心筋症患者において、^{99m}Tc-sestamibi を用いて評価した entropy と長期予後との関連について検討した。

【方法】対象は、拡張型心筋症患者 45 例。全例に ^{99m}Tc-sestamibi 心筋血流 SPECT と心臓カテーテル検査を行った。心筋血流 SPECT 位相解析により、左室収縮のばらつきの指標である entropy を自動算出し、中央値にて entropy 高値群(HE 群：entropy \geq 0.61)と entropy 低値群(LE 群：entropy $<$ 0.61)に分類した。【結果】平均年齢は 55 歳、BNP は 104pg/mL であった。QRS 幅と左室駆出率の平均は、それぞれ 114msec, 29.5%であり、いずれも両群間に有意な差を認めなかった。Kaplan-Maier 生存分析では、心イベント発症率は、HE 群で有意に高値であり(p=0.007)、Cox 比例ハザード解析では、entropy \geq 0.61 は独立した予後規定因子であった(HR=6.81, p=0.027)。【結語】左室収縮のばらつきの指標である entropy は、拡張型心筋症患者における予後予測に有用であることが示唆された。

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（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
2014年度 総会・研究報告会 抄録

タイトル： 九州大学病院における抗癌剤心筋症の後ろ向き調査

お名前・ご施設名： 大谷規彰、井手友美、砂川賢二

背景) 癌薬物療法は、治癒率、生存率の向上に寄与しているが、抗癌剤による心筋障害は予後を悪化させる。新たに登場した癌分子標的薬は、従来の抗癌剤とは異なる機序による心筋障害を引き起こす。2000年に報告された抗癌剤心筋障害の予後は極めて悪いものであったが、現在は心不全治療も進歩している。今回、当院における抗癌剤使用症例における心筋障害の発症について検討した。

対象および方法) 2007年4月より2014年3月までに当院で癌薬物療法を施行し、前後で心エコー検査を施行された436症例を対象とした。平均年齢は 54 ± 15 歳で、女性が65%であった。対象腫瘍は45腫瘍で、全症例が抗癌剤治療(アントラサイクリン系68%、アルキル化剤68%、分子標的薬44%など)を受けていた。癌薬物療法後に左室駆出率が60%以下となった症例、もしくは治療前と比較し10%以上低下した症例を抗癌剤心筋症と定義し、評価した。

結果) 抗癌剤心筋症を発症したのは78名(18%、平均年齢 50 ± 16 歳)で、女性が51%であった。左室駆出率の変化率は24.8%(64.6%→48.4%)であった。多変量解析では男性、心疾患の既往、アントラサイクリン系の使用が心筋症発症に寄与していた($P<0.05$)。入院を要した心不全を発症したのは12症例であり、不整脈は6例に認められ、そのうち3例が電氣的焼灼術を施行された。観察期間中に抗癌剤心筋症患者の17例が死亡したが、心臓死は2症例であり、突然死は認められなかった。患者の生活の質と最善の予後のために、循環器内科医と腫瘍専門医の連携は必須と考えられるが、循環器科に相談があったのは48症例(62%)にとどまった。予後を予測する血清マーカーとしてトロポニンが知られているが、測定されている症例はなかった。心筋症発症後に心機能改善群と非改善群で比較すると、ACE阻害剤の投与のみが心機能改善に寄与していた($P<0.05$)。

結論) 心筋障害を引き起こす危険性のある抗癌剤使用歴のある患者のうち18%が抗癌剤心筋症を発症していた。危険因子として男性、心疾患の既往、アントラサイクリン系の使用が示された。抗癌剤心筋症例のうち15%が心不全による入院を必要としていたが、心臓死は腫瘍死と比較し少なかった。医師間の連携の強化およびACE阻害剤を中心とする心不全治療により、心機能および予後が改善される可能性が示唆された。

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（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
2014年度 総会・研究報告会 抄録

タイトル：心サルコイドーシスの好発部位である房室接合部・刺激伝導系周囲のリンパ管分布の特徴

お名前・ご施設名：松山高明¹，岩上直嗣²，大郷恵子¹，池田善彦¹，

鎌倉史郎²，草野研吾²，植田初江¹

1.国立循環器病研究センター 臨床検査部 臨床病理科

2.国立循環器病研究センター 心臓血管内科部門 不整脈科

サルコイドーシスの肉芽腫病変は肺ではリンパ管の走行に沿って分布することが示唆されており、心サルコイドーシスにおいても同様の機序が推察できる。心サルコイドーシスの好発部位である心室中隔上部の房室結節周囲のリンパ管の分布を組織学的に検討した。13例の心疾患のない成人剖検心(男性8例，平均年齢53歳，平均心重量319g)を用いた。ホルマリン固定後に房室結節とHis束を含む房室接合部を心房・心室を含み一塊に切り出してパラフィン包埋。房室弁輪に水平の方向の割面で連続切片標本(7 μ m厚，20枚毎)を作製。リンパ管内皮のマーカーである抗podoplanin抗体(D2-40，マウスモノクローナル，DAKO)による免疫染色を施行。房室接合部を心房(三尖弁輪，僧帽弁輪，心房中隔)、房室結節、His束、心室中隔頂上部、心室中隔の7部位に分けそれぞれの部位の最大割面でのリンパ管の数を測定した(個/mm²)。リンパ管の分布はHis束で最も多く(6.8個 \pm 4.0個， $p < 0.0001$)、心室中隔の頂上部の心臓線維輪移行部でも多く分布していた(3.7個 \pm 3.3個， $p < 0.0001$)が房室結節ではやや数を減じていた(2.4 \pm 1.9個)。その他の部分ではいずれも平均1個未満でリンパ管の分布は目立たなかった。リンパ管の分布はHis束以下の房室接合部心室側に多く、このリンパ管の分布の特徴がサルコイドーシスの肉芽腫の好発部位に関連があると推察された。

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（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
2014年度 総会・研究報告会 抄録

タイトル：心不全関連遺伝子の網羅的解析(IV);非翻訳性 RNA(ncRNA)変異の重要性と polymorphism の問題点

名前・施設名：豊岡照彦 1,阿古俊哉 1,中島敏明 2,小野 稔 3,許 俊鋭 4, M.Richter5, S. Kostin5, J. Schaper5, 豊岡理人 6, 徳永勝士 6
北里大・循環器内科、2 東大・虚血病態生理、3 東大・心臓外科、4 東京都健康長寿医療センター、5Dept.Exp.Cardiol,Max-Planck Inst, 6 東大、人類遺伝学

[序] 最近 DCM の頻度は予想以上に遺伝的負荷が強く (Hershberger *et al.*, *Nature Review Cardiol*, 2013), DCM に代表される重症心不全(HF)は他の common disease と同様、複数遺伝子の組合せが病態を修飾すると考えられる。HF 関連遺伝子として歴史的に核遺伝子内の、比較的解析が容易で病態を議論しやすい領域をコードする exon 部分(ORF)の変異が報告されてきた。近年、microarray と高速大容量演算機の進歩によりゲノムの全貌が明らかになりつつある。

[方法] AHA/ACC と日循の診断基準を満たす心不全患者の血液、心移植または LVAD 装着時の心筋由来の genomic DNA(n=175)から whole genomic DNA を単離・精製した。また、白人は DCM 発症頻度が我国の約 10% で極端に少ないことから、民族差を反映する mt-haplogroup を検討した (Shin *et al.*, *Am J Hum Genet*, 2000)。核遺伝子解析には Affymetrix SNP microarray v6.0 と mt の全配列を Sanger 法で決定した (Toyo-oka *et al.*, in “Genes and cardiovascular function”, eds, Stadal *et al.*, Springer, 2011)。今回は intron, miR, ncRNA、等の非翻訳部分と antisense 部分の変異に特化して議論する。

[結果、および考察]

microRNA(miR)は転写の際に silencer 機能を有し、コードするタンパク全体の転写を直接制御する点から注目されている。この点で、miR の機能は ORF 内の点変異、欠失や挿入(in/del)による部分的な変異より生理的意義が大きいと予想される。

特に心室筋の myosin 重鎖(MYH7)の発現量は合成と分解のバランスで規定される点で今回の変異の生理的意義が大きく(右図)、網羅的研究でも特に注目された。

また、ナトリウム利尿 peptide(ANP)は体液量を調節する最も重要なであり、今回一部の心不全患者で認められた ANP 受容体(ANPR)の antisense DNA 内

を制御する予想され、ANP による体液量調節も今後注目されると考える。更に、我々が心不全ゲノムスクリーンで報告した β -sarcoglycan 遺伝子(SGCD)に関して intron 内の splicing 部分の変異が報告され、正常配列の mRNA の発現量が激減した小児の DCM 症例は、研究の新たな方向を示唆している。特に変異解析の結果と病原性について従来、遺伝子多型とされた部位の評価は問題が大きい。今回は未だ、解析不十分な部分(上図?)が山積しており、現在進行中のデータで議論頂ければ幸甚である。

Chr.#	gene #	approx length (Mbp)	sequenced length	HF-related allele #	HF/length (Mbp)	miR	AS	Splicing acceptor	Splicing donor	misc	total ONY
1	>3000	240	>90%	45865	191	136	801(miR 1)	2	6		18213
2	>2500	240	>95%	56452	232	33	441(miR 0)	3	0		15989
3	1900	200	>95%	12579	64	5	369(miR 0)	0	1		3209
4	1600	190	>95%	26712	141	8	124(miR 0)	0	2		14375
5	1700	180	>95%	56291	313	36	446(miR 0)	0	0	SGGD	4013
6	1900	170	>95%	48149	198	42	312(miR 0)	1	1		18213
7	1800	150	>95%	20389	136	32	1(miR 0)	0	0		11673
8	1400	140	>95%	48527	247						13431
9	>1400	130	>85%	41451	319						10553
10	>1400	130	>95%	25083	193						8999
11	2000	130	>95%	1480	11.0						379
12	1600	130	>95%	42750	329						10170
13	800	110	>80%	34063	310						9042
14	1200	100	>80%	23849	276						8341
15	1200	100	>80%	26121	261	35	217(miR 1)	2	1	MYH7-AS	6396
16	1300	90	>85%	23237	258	15	110(miR 1)	1	1	ANP?	6396
17	1600	80	>95%	9513	119	15	146(miR 0)	1	0		7259
18	600	70	>95%	11191	160	15	43(miR 0)	0	0		2293
19	>1700	60	>85%	7824	127	45	72(miR 0)	0	1	LDLR?	2636
20	900	60	>90%	22907	360	53	417(miR 2)	1	1		3391
21	400	40	>70%	12537	313	16	81	0	0		6041
22	800	40	>70%	11411	285	34	103(miR 1)	1	0		3277
X	>1400	150	>85%	42223	282	53	430(miR 0)	0	1	ZNF	2923
Y	>368	50	>50%	966	7	0	0	1	81	1	9301
mt	37	0.01656	complete	119	16569	0	0	0	0	Haplogroup	5
Unambiguous assembly	116										
assembly	44										

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（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
2014年度 総会・研究報告会 抄録

タイトル：慢性心不全における左室駆出率ごとの原因疾患調査

お名前・ご施設名：加藤真帆人、大矢俊之、飯田圭、奥村恭男、
國本聡、廣高史、平山篤志

日本大学医学部内科学系循環器内科学分野

研究目的

左室収縮能低下を伴う慢性心不全；Heart failure with reduced ejection fraction (HF-REF)の予後は、RAAS阻害薬、β遮断薬などによる神経体液性因子を抑制する薬物治療によって改善されることが示されてきた。しかしながら左室収縮能が維持された慢性心不全；Heart failure with preserved ejection fraction (HF-PEF)に対しては、それらの治療は必ずしも良い成績を示すことが出来ず、現在、新しい薬物について様々な相の治験が進行している。しかし、HF-PEFの診断において、左室駆出率；Ejection fraction (EF)をどこで区切るかについては議論のあるところである。今回、我々は慢性心不全患者についてEFごとに原因疾患の割合を調査した。

研究方法

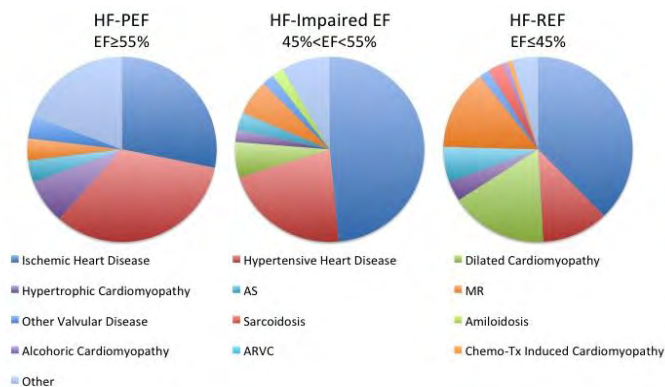
日本大学医学部附属病院および関連病院において2010年9月1日から行っている「SAKURA AHFS Registry」のデータベースを用いて、慢性心不全患者の退院時のEFと原因疾患の割合についての調査を行った。慢性心不全をEF \geq 55% (HF-PEF)、45% $<$ EF $<$ 55% (HF-Impaired EF)、EF \leq 45% (HF-REF)の3群に分類し、その原因疾患の割合について調査した。

研究結果

2010年9月1日から2014年8月31日の間に急性心不全の診断にて入院した1987名のうち、急性心筋梗塞および急性肺血栓塞栓症を除いた、慢性心不全の急性増悪患者1561名について検討した。平均年齢は73 \pm 13歳、女性の比率は36%であった。HF-PEF、HF-Impaired EF、HF-REFはそれぞれ579人(37%)、281人(18%)、701人(45%)で、平均年齢は77 \pm 11歳、74 \pm 13歳、70 \pm 13歳、女性の割合は49%、32%、26%であった。原因疾患については下図のようになった。

考察および結論

HF-Impaired EF (45% $<$ EF $<$ 55%)群においては虚血性心筋症の割合が多く、この疾患群をHF-PEFもしくはHF-REFのどちらに含めるかによって、HF-PEFの病態および治療の臨床的効果に違いが生じる可能性が考えられる。



厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（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
2014年度 総会・研究報告会 抄録

タイトル： 当院での拡張型心筋症の臨床的特徴

お名前・ご施設名： 齋藤 能彦

奈良県立医科大学第1内科

背景：

拡張型心筋症は、心筋収縮不全と左室内腔の拡張を特徴とする疾患群である。多くの場合進行性で、慢性心不全症状を特徴とし急性増悪を繰り返し予後不良である。ただしこれまで、その他の心不全の原因疾患との比較した、予後や併存疾患についての報告はほとんどない。このため今回我々は、急性心不全のために入院した心不全患者を対象とした拡張型心筋症の特徴についてまとめた。

方法：

The NARA-HF Study 2に登録された（急性非代償性心不全のため2007年1月1日から2012年12月31日までに当院に入院した患者）611例を対象とし、心不全の原因疾患が拡張型心筋症の群（DCM群）と、それ以外の群（Non DCM群）の2群に分け、baseline characteristicsおよび予後について比較検討した。

結果：

平均年齢は72.8歳、41.4%が女性で、DCM group 89例、Non DCM group 522例であった。平均追跡期間は29.1ヶ月であり、全死亡は258例で、DCM群 33例(37.1%)、Non DCM群 225例(43.1%)であった。

DCM群のほうが、若年（平均66.1歳）であり、高血圧・糖尿病および脂質異常症などの併存疾患の割合は低い傾向にあった。DCM群において、入院時の収縮期血圧は低く、心拍数は高く、また心エコー検査でのLVEFは低く、LVEDDは大きかった。入院時の血液検査では、DCM群のほうがHbおよびeGFRは高く、BNPも高い傾向にあった。

Kaplan-Meierによる生存曲線では、全死亡において、DCM群のほうが予後は良い傾向にあったが、心血管死亡については、両群間で差を認めなかった。

結語・考察：

DCM群のほうが、併存疾患は少ないものの、入院時にはすでに心機能が低下している傾向があった。しかし予後はDCMの方が良好である傾向があった。なおDCMでも高血圧や糖尿病の依存症が6割、4割に達しており、これらの管理にも注意を払うべきであろう。

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（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
2014年度 総会・研究報告会 抄録

タイトル：脳由来神経栄養因子（brain-derived neurotrophic factor：BDNF）は慢性心不全患者の予後予測因子となる

お名前・ご施設名： 宍戸 哲郎、門脇 心平、久保田 功
 山形大学医学部内科学第一講座

心不全の発症とその進展には、レニンアンジオテンシンシステム、交感神経活性などさまざまな因子が関与していることが知られています。また、以前から、精神的ストレスと心血管病の発症が着目されています。近年、うつ状態の評価に関して brain-derived neurotrophic factor (BDNF) が着目されているものの、心不全の進展との関連に関しては十分に明らかとなっていませんでした。BDNF は神経栄養因子の一つであり、末梢、中枢神経の成長、分化、生存に関与していることが知られています。そこで、我々は、血中 BDNF と心不全患者の重症度や予後との関連を検討しました。当院に入院した慢性心不全患者のうち、III 度以上の弁膜症、3 か月以内の ACS の既往、血清クレアチニン値 2.0 mg/dl 以上の患者、うつ病の治療を受けている患者を除外した 134 例を検討しました。エンドポイントは、心血管死もしくは心不全悪化による再入院とし、観察期間の中央値は 353 日でした。血清 BDNF は市販の ELISA キットを用いて測定しました。心不全患者の BDNF 濃度は、同年齢で心不全を持たない循環器患者と比べて優位に低値を呈しました。また、心不全患者の NYHA クラスが重症化するにつれて BDNF 濃度が低下していました。ROC 曲線を作成しカットオフ値を 12.4 ng/ml とし、BDNF 濃度の値で患者を 2 群に分け Kaplan-Meier 解析を行うと BDNF 濃度低値群では、心血管イベントの発症率が高いことがわかりました。多変量解析において、BDNF 濃度低値は独立した危険因子 (hazard ratio 2.932, 95% confidence interval 1.622-5.301, p=0.0004) でした。今回の検討では、心不全患者の精神状態の評価を行いませんでしたが、BDNF が低値を示すような何らかの要因が、心不全の予後に関与することを意味しており、その解明が新たな心不全治療の開発につながる可能性が示唆されました。

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（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
2014年度 総会・研究報告会 抄録

タイトル：非虚血性心筋症患者における心臓再同期治療と突然死
リスク

お名前・ご施設名：鈴木 敦、志賀 剛、庄田 守男、萩原 誠久
東京女子医科大学 循環器内科

【目的】心不全患者の死因の40～50%は突然死といわれている。また、突然死の90%は心室頻拍(VT)・心室細動(VF)であることから心不全治療を行う上で致死性不整脈に対する予知と対策が必要である。心不全患者に対して心臓再同期治療(Cardiac resynchronization therapy; CRT)が突然死を減らすか否かはまだ議論があるが、そのリスクに関する検討は少ない。今回、CRTを行っている非虚血性心不全患者を対象に、植え込み後の突然死を来すリスクについて検討した。

【対象および方法】2000年から2013年までに、東京女子医科大学病院でCRTを施行した非虚血性拡張型心筋症患者連続211例を対象とし、後ろ向きに検討を行った。評価項目は、VT/VFを含めた突然死の有無とした。

【結果】平均観察期間33±27か月間で、死亡に至った症例39例(18%)のうち、突然死と判断された症例は9例(4%)であった。突然死を来した症例では、non-Responderの割合が高い傾向があり(83% vs. 46%, $p<0.10$)、CRT植え込み後のfiltered QRS幅が有意に長かった(218±50ms vs. 188±30ms, $p<0.05$)。多変量解析において、filtered QRS幅(HR1.02, 95% CI 1.01-2.04, $p<0.05$)およびResponderの有無(HR28.63, 95% CI 1.52-538.07, $p<0.05$)は植え込み後の突然死に対する有意な独立因子であった。

【結論】CRTを施行した非虚血性心不全患者において、filtered QRS幅およびResponderの有無は突然死の危険因子として重要であることが示唆された。

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（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
2014年度 総会・研究報告会 抄録

タイトル：我が国における重症心不全の臨床背景と予後の時代的変遷
: CHART 研究からの知見

お名前・ご施設名：坂田泰彦¹、牛込亮一¹、後岡広太郎¹、三浦正暢¹、
但木壮一郎¹、山内 毅¹、宮田敏²、高橋潤¹、下川宏明^{1,2}

¹東北大学大学院循環器内科、

²東北大学大学院循環器 EBM 開発学

【背景】我が国における重症心不全の特徴やその予後の時代的変遷についての知見は十分でない。

【方法】東北不大学が 2000-2005 年に行った多施設前向き心不全観察研究 CHART (Chronic Heart failure Analysis and Registry in the Tohoku distinct)-1 研究と現在進行中の CHART-2 研究に登録された EF 35%未満、または NYHAⅢ度以上の重症心不全 1,278 例(CHART-1, N=356 vs. CHART-2, N=922)の臨床的特徴とその予後を比較した。

【結果】CHART-1、CHART-2 両群間において年齢(69 歳 vs. 70 歳, P=0.08)、男性(61% vs. 65%, P=0.15)、BNP 値(239pg/ml vs. 219mg/ml, P=0.22)に差はなかった。CHART-1 群に比較して CHART-2 群では虚血性心不全の割合が有意に増加し(19.9% vs. 23.3%, P<0.01)、RAS 阻害薬 (69% vs.84%,)、β 遮断薬 (30% vs. 58%)、抗アルドステロン薬(23% vs. 39%)の使用頻度は上昇を認めたが (各処方とも P<0.01)、ジギタリス(45% vs. 28%)とループ利尿薬 (76% vs. 67%) の使用頻度は低下した (共に P<0.01)。ICD 植込み症例の頻度は (1% vs. 5%, P=0.09) と CHART-2 群で高かった。CHART-1 研究から CHART-2 研究にかけて虚血性心不全症例では 3 年全死亡率(35% vs. 20%)と心不全入院率(41% vs. 23%)は共に有意な低下を認めた(全て P<0.01)。非虚血性心不全症例では 3 年全死亡率(28% vs. 22%, P=0.10)には有意差は認めないものの、心不全入院率(41% vs. 25%, P<0.01)は有意な低下を認めた。

【結論】我が国において 2000 年以降、EBM の浸透に伴い、重症心不全、特に虚血性心不全の予後が改善していることが示唆された。

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（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
2014年度 総会・研究報告会 抄録

タイトル：心サルコイドーシスにおける Propionibacterium Acnes 特異的モノクローナル抗体を用いた免疫組織学的診断の有用性に関する検討

お名前・ご施設名：浅川直也、野口圭士、神谷究、吉谷敬、榊原守、
松島将士、絹川真太郎、筒井裕之
北海道大学 循環器内科

【背景】心サルコイドーシスは、サルコイドーシスの死因として最も頻度の高い重要な病変であり、ステロイド治療を含めた治療方針を決定するため、他の心筋疾患との鑑別を迅速に行うことが重要である。しかし、心サルコイドーシスは心筋内において、病変が散在性に存在するため、心内膜心筋生検(EMB)での組織学的診断率は低いのが現状である。近年、Propionibacterium acnes (P. acnes)への感染、免疫反応がサルコイドーシスの原因として提唱されている。本研究では EMB を用いて、心サルコイドーシスとその他の心疾患における P. acnes 特異的モノクローナル(PAB)抗体の陽性率を比較した。

【方法と結果】対象は2001年1月1日以降に当院に入院し、臨床的かつ他臓器を含めた組織学的に心サルコイドーシスと診断された9名(59.2 ± 14.7歳, 男性4人)、その他の心疾患のため EMB を必要とした対照群9名(51.2 ± 15.3歳, 男性8人)とした。心サルコイドーシスの診断は、サルコイドーシスの診断基準と診断の手引き(2006 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会)を参考にした。心サルコイドーシス群では H-E 染色にて非乾酪性肉芽腫は2例で検出され、両症例で肉芽腫内に PAB 抗体陽性所見を認めた。さらに、心筋細胞内の PAB 抗体陽性所見は対照群と比較して心サルコイドーシス群で有意に高値であった(89% vs. 22%, p=0.015)。

【結論】PAB 抗体は心サルコイドーシスの補助的な組織学的診断に有用となる可能性がある。

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（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
2014年度 総会・研究報告会 抄録

タイトル： 小児心筋症における原因遺伝子変異の探索

お名前・ご施設名： 木村彰方、林丈晴

東京医科歯科大学難治疾患研究所分子病態分野

我々は肥大型心筋症（HCM）、拘束型心筋症（RCM）、拡張型心筋症（DCM）の原因遺伝子探索を行い、これまでに多くの原因遺伝子変異を同定して来た。ことに HCM については、成人症例を中心に実施した変異検索により、明らかな家族歴を有する家族性 HCM（n=282）の46.8%、家族歴がないもしくは明らかでない孤発性 HCM（n=100）の14.0%に、ミオシン重鎖（MYH7）、ミオシン結合蛋白 C（MYBPC3）、トロポニン T（TNNT2）などのサルコメア収縮要素遺伝子に変異があること、2つ以上の変異を有する重複変異例が家族性 HCM の 2.7%であることを報告しているが、小児症例についての遺伝子変異パターンは不明であった。そこで、15歳以下で発症した小児心筋症発端患者として、HCM 患者（n=30、うち孤発性 18 例）、RCM 患者（n=5、うち孤発性 4 例）、DCM 患者（n=5、うち孤発性 2 例）で変異検索を実施したところ、家族性 HCM の 83.3%、孤発性 HCM の 72.2%、孤発性 RCM の 100%、家族性 DCM の 66.7%、孤発性 DCM の 50% に、主にサルコメア収縮要素遺伝子に病因変異が見出された。また、家系解析を行ったところ、孤発性 HCM の 16.7%が重複変異、33.3%が患者に初めて生じた新生変異、孤発性 RCM の 66.7%が新生変異と考えられた。また、両親のいずれかに変異があるものの発症していない見かけ上の孤発例は、孤発性 HCM の 22.2%、孤発性 RCM の 33.3%、孤発性 DCM の 50%であった。以上より、小児心筋症では家族性、孤発性に関わらず変異陽性率が高く、重複変異や新生変異が多いことから、遺伝子変異検索の有用性が示された。

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（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
2014年度 総会・研究報告会 抄録

タイトル： 自治医科大学病院入院心不全症例の趨勢・傾向と
肥大型・拡張型心筋症の実態把握

お名前・ご施設名： 今井靖、荻尾七臣、永井良三
自治医科大学

自治医科大学附属病院は主に栃木県南部、茨城県西部を医療圏とし地域医療の要として機能する基幹病院である。循環器内科入院が 50-60 床程度であるが在院日数は平均 7 日で全国的にみても回転が速く、しかもその半数が急性心筋梗塞、急性心不全といった急性疾患の緊急入院が占めており、地域における中核機関医療機関の要としての任を果たしている。

これらの急性心不全、およびその慢性化した心不全について現在集計を行っており、その臨床的重症度について評価するとともに、利尿ペプチド・強心薬・ジギタリス、心保護薬、利尿剤など薬剤毎に急性期管理の転帰・慢性期予後がどのように影響を受けるか現在調査中である。またこれらの入院症例の中には、肥大型心筋症、拡張型心筋症に代表される心筋症が多く含まれる。あわせてその心筋症の評価には最近、心臓 MRI による心筋評価を積極的に実施しており、特に拡張型心筋症の心サルコイドーシス、心筋炎などとの鑑別を行いつつデータを蓄積しつつある。

心筋症および心不全を来す種々の心疾患においては心室頻拍、心室細動といったハイリスク心室不整脈を伴うことも稀ではなく、適応があれば植え込み型除細動器 ICD, 心臓再同期療法 CRT などが植え込まれており、当院は栃木県下では 2 つある大学病院のみがそれらの植え込みを実施している状況にあり、その植え込み・管理についても自治医大ではデータが集積しやすい環境にある。すでに本邦で植え込みの認可を受けて 10 年近く経過しており、心筋症・心不全における ICD, CRT 治療のイベント発生率、また CRT 治療の有効性について検討を加えたい。

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（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
2014年度 総会・研究報告会 抄録

タイトル：FDG-PET 陽性の心サルコイドーシス患者における尿中
8-hydroxy-2'-deoxyguanosine の予後予測因子としての有効性に
する検討

お名前・ご施設名：小林 茂樹・矢野 雅文

山口大学大学院医学系研究科 器管病態内科学

【背景】心サルコイドーシスは、心不全、房室ブロック、心室頻拍・心室細動の合併により、予後不良と考えられている。最近、我々は、心サルコイドーシスの患者において、酸化ストレスマーカーである尿中 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG)は、心サルコイドーシスの患者の活動性を良く反映することを報告した。【目的】尿中 8-OHdG が、心サルコイドーシス患者の予後予測因子となりうるかどうかについて検討した。【方法】心サルコイドーシス診断基準(2006年改訂版)により心サルコイドーシスと診断され入院となった30症例を対象に、尿中 8-OHdG をはじめ心機能・腎機能・炎症マーカーを入院時に計測し、心血管死の有無を平均4年前向きに観察した。【結果】FDG-PET 陰性群(n=10)に対し、陽性群(n=20)は有意に予後不良であった。後者のうち、死亡群(n=7)では、生存群(n=13)と比較して、尿中 8-OHdG は有意に高値であった。ROC 解析では、尿中 8-OHdG のカットオフ値は 19.1(ng/mg Cr)であり、尿中 8-OHdG > 19.1 群は尿中 8-OHdG < 19.1 群に対し、有意に心血管死のリスクが高値であった。【結論】FDG-PET 陽性の心サルコイドーシスの患者において、尿中 8-OHdG は予後予測因子として有用であることが示唆された。

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（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
2014年度 総会・研究報告会 抄録

タイトル：ラミン A/C 遺伝子関連心筋症における遺伝子型と心臓
表現型の関連

お名前・ご施設名：張田 健志、西内 英、牧山 武、木村 剛
京都大学大学院医学研究科 循環器内科学

背景: ラミン A/C 遺伝子(LMNA)は、核膜の裏打ちタンパクであるラミン A、C をコードし、本遺伝子異常により心臓伝導障害(CCD)を合併した拡張型心筋症(DCM)が引き起こされる。しかし、左室機能の低下等の表現型に関しては家系により異なる。

目的: LMNA 変異キャリアにおける遺伝子型と心臓表現型の関連性について明らかにすること。

方法、結果: 遺伝子解析にて診断した LMNA 関連心筋症 29 家系の発端者について検討した。心症状としては 18 例に DCM、25 例に CCD、16 例に VT/VF、13 名に AF を認めた。non-missense 変異を 18 例(62%)に認め(4 nonsense, 12 deletion, 1 insertion, 1 splicing error)、missense 変異を 11 例(38%)に認めた。DCM 発症者は、non-missense 変異群にて 78%(14/18) と missense 変異群(36%(4/11))に比べて有意に多かった。心臓突然死の家族歴や他の心臓表現型については 2 群間では差を認めなかった。29 例の発端者に加え、LMNA 変異を持つ血縁者 27 例も加えた 56 例にて心臓表現型の発症時期を解析した。CCD の発症年齢は 2 群間で差を認めなかったが、DCM は non-missense 変異群で有意に若年で発症していた。(logrank test $p=0.014$; HR=3.59; 95%CI 1.27 to 12.8)

結論: LMNA 関連心筋症において、non-missense 変異は DCM 早期発症のリスクファクターであると考えられた。

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（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
2014年度 総会・研究報告会 抄録

タイトル：拡張型心筋症の間質病変-T1マッピングによるびまん性心筋線維化の定量評価

お名前・ご施設名：中森史朗¹⁾ 土肥 薫¹⁾ 伊藤正明¹⁾、石田正樹²⁾ 後藤義崇²⁾、佐久間 肇^{2、4)} 今中恭子^{3)、4)}

三重大学大学院医学系研究科 1)循環器腎臓内科学、2)放射線医学、3)修復再生病理学、4)三重大学マトリックスバイオロジー研究センター

【目的】

拡張型心筋症患者において、Modified look-locker Inversion Recovery (MOLL)法によるT1マッピングで計測した造影前後のT1緩和時間と右室中隔心筋生検より得られた病理組織標本によるびまん性心筋線維化を比較すること。

【方法】

3テスラMRI装置を用いて、シネMRI、遅延造影MRI、造影前後T1マッピングを撮影した拡張型心筋症患者20名を対象に、短軸スライス(中央部)心室中隔での造影前T1値、造影前後T1値より算出された細胞外分画と心筋シリウスレッド染色像での心筋線維化率を比較した。

【結果】

非虚血性遅延造影を認める症例では、認めない症例と比較して有意に心筋線維化率が高値(26±18vs.13±8%, p<0.05)であったが、両群間での心筋線維化率には大幅な重なり合いを認めた。造影前後T1値より算出された細胞外分画、造影前T1値ともに心筋線維化率と中等度以上の良好な相関を認めた(r²=0.51, 0.46, p<0.05)。

【結論】

造影前T1緩和時間は、病理組織学的心筋線維化率と良好な相関を認めた。拡張型心筋症において、造影前T1マッピングによりガドリニウム造影剤を使用することなくびまん性心筋線維化の定量評価できる可能性が示唆された。

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（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
2014年度 総会・研究報告会 抄録

タイトル： FGF23/Klotho 系と心臓拡張能の関連についての検討

名前・施設名： 寺崎 文生、石坂 信和

大阪医科大学

FGF23 は骨から産生されるホルモンであり、尿細管からのリンの再吸収を抑制することで血清のリンを低下させる働きを有している。また、この FGF23 の腎における作用発現には、FGFR-1c への結合とともに、共受容体として Klotho が必要であると考えられている。われわれは、循環器症例において、FGF23 値の高値が、心筋重量高値や左室駆出率の低値と関連していることを報告した。今回われわれは、左室駆出率の保たれた症例を対象として、左室拡張能と血中 FGF23/ α -Klotho 濃度の関連を検討した。

洞調律で左室駆出率が 50%以上、かつ検討に必要なデータを完備している非透析症例、269 例を対象とした。拡張能は、血漿 BNP、左室重量係数に加え、血流波形および組織ドプラから得られた、E/e', E/A、DcT などのデータをもとに総合的に判断した。拡張能障害を有する症例の α -Klotho 値は 252pg/mL と、拡張能が保たれている症例の 390pg/mL より有意に低値であった。また、多変量線形回帰分析において、Log(α -Klotho)は log(BNP)および log(E/e')との間に年齢、性別、血圧とは独立した負の関連を有していた。「拡張能障害」を従属変数とした、多変量ロジスティック回帰分析においても、Log(α -Klotho)は、オッズ比 0.50 (95%CI 0.31-0.81、P<0.01 per 1 SD)と拡張能障害に対する有意な独立した負のプレディクタであった。一方、FGF23 は、拡張能との間に独立した関連を有していなかった。血中 α -Klotho 低値は、心収縮能の保たれた症例において、拡張機能障害と関連している可能性が示唆された。

平成27年度

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（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」 演題一覧

（2015年7月4日 第一回日本心筋症研究会 東京）

- S-1-3** 心サルコイドーシスの新たな酸化ストレスマーカー（尿中 8OHdG）の臨床的有効性に関する検討
小林 茂樹（山口大学大学院 医学系研究科 器官病態内科学）
- Y-4** Impaired Respiratory Function in MELAS-Induced Pluripotent Stem Cells with High Heteroplasmy Level
小平 真幸（慶應義塾大学医学部 循環器内科）
- O-1-2** 遺伝子組み換え BCG システムを用いた新たな慢性心筋炎マウスモデルの確立
田尻 和子（筑波大学 医学医療系 循環器内科）
- O-2-1** 心筋症における心筋生検有用性の相違に関する検討
義久 精臣（福島県立医科大学 循環器・血液内科学講座）
- O-2-5** 心サルコイドーシス患者における P.acnes 特異的モノクローナル抗体の陽性率に関する検討
浅川 直也（北海道大学 循環器内科）
- P-1-2** 心臓 MRI 用いた心サルコイドーシス早期診断における有用性
國本 聡（日本大学 医学部内科学系 循環器内科学分野）
- P-3-1** 血清 FGF19 と心臓リモデリングの関連
森田 英晃（大阪医科大学 循環器内科）
- P-3-4** 心筋症患者での High Mobility Group Box 1 (HMGB1) 発現とその意義に関する検討
木下 大資（山形大学医学部 内科学第一講座）
- P-3-5** 心サルコイドーシスの肉芽腫病変とリンパ管分布の特徴
松山 高明（国立循環器病研究センター 臨床検査部 臨床病理科）
- P-4-3** 心不全症例のインスリン抵抗性に対するナトリウム利尿ペプチドの潜在的な作用
井上 康憲（東京慈恵会医科大学付属病院 循環器内科）
- P-6-1** 慢性腎臓病を合併した慢性心不全患者への経口吸着薬 AST-120 投与の効果の検討
北風 政史（国立循環器病研究センター 心臓血管内科）
- P-13-2** 左室流出路狭窄を伴う心肥大を呈した E66Q 変異による心ファブリー病の姉妹例
及川 雅啓（福島県立医科大学 循環器・血液内科学講座）

平成27年度

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（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」 演題一覧

（2015年7月4日 第一回日本心筋症研究会 東京）

- S-1-3** 心サルコイドーシスの新たな酸化ストレスマーカー（尿中 8OHdG）の臨床的有効性に関する検討
小林 茂樹（山口大学大学院 医学系研究科 器官病態内科学）
- Y-4** Impaired Respiratory Function in MELAS-Induced Pluripotent Stem Cells with High Heteroplasmy Level
小平 真幸（慶應義塾大学医学部 循環器内科）
- O-1-2** 遺伝子組み換え BCG システムを用いた新たな慢性心筋炎マウスモデルの確立
田尻 和子（筑波大学 医学医療系 循環器内科）
- O-2-1** 心筋症における心筋生検有用性の相違に関する検討
義久 精臣（福島県立医科大学 循環器・血液内科学講座）
- O-2-5** 心サルコイドーシス患者における P.acnes 特異的モノクローナル抗体の陽性率に関する検討
浅川 直也（北海道大学 循環器内科）
- P-1-2** 心臓 MRI 用いた心サルコイドーシス早期診断における有用性
國本 聡（日本大学 医学部内科学系 循環器内科学分野）
- P-3-1** 血清 FGF19 と心臓リモデリングの関連
森田 英晃（大阪医科大学 循環器内科）
- P-3-4** 心筋症患者での High Mobility Group Box 1 (HMGB1) 発現とその意義に関する検討
木下 大資（山形大学医学部 内科学第一講座）
- P-3-5** 心サルコイドーシスの肉芽腫病変とリンパ管分布の特徴
松山 高明（国立循環器病研究センター 臨床検査部 臨床病理科）
- P-4-3** 心不全症例のインスリン抵抗性に対するナトリウム利尿ペプチドの潜在的な作用
井上 康憲（東京慈恵会医科大学付属病院 循環器内科）
- P-6-1** 慢性腎臓病を合併した慢性心不全患者への経口吸着薬 AST-120 投与の効果の検討
北風 政史（国立循環器病研究センター 心臓血管内科）
- P-13-2** 左室流出路狭窄を伴う心肥大を呈した E66Q 変異による心ファブリー病の姉妹例
及川 雅啓（福島県立医科大学 循環器・血液内科学講座）

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（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」 演題一覧

- S-1-3** 心サルコイドーシスの新たな酸化ストレスマーカー（尿中 8OHdG）の臨床的有効性に関する検討
小林 茂樹（山口大学大学院 医学系研究科 器官病態内科学）
- Y-4** Impaired Respiratory Function in MELAS-Induced Pluripotent Stem Cells with High Heteroplasmy Level
小平 真幸（慶應義塾大学医学部 循環器内科）
- O-1-2** 遺伝子組み換え BCG システムを用いた新たな慢性心筋炎マウスモデルの確立
田尻 和子（筑波大学 医学医療系 循環器内科）
- O-2-1** 心筋症における心筋生検有用性の相違に関する検討
義久 精臣（福島県立医科大学 循環器・血液内科学講座）
- O-2-5** 心サルコイドーシス患者における P.acnes 特異的モノクローナル抗体の陽性率に関する検討
浅川 直也（北海道大学 循環器内科）
- P-1-2** 心臓 MRI 用いた心サルコイドーシス早期診断における有用性
國本 聡（日本大学 医学部内科学系 循環器内科学分野）
- P-3-1** 血清 FGF19 と心臓リモデリングの関連
森田 英晃（大阪医科大学 循環器内科）
- P-3-4** 心筋症患者での High Mobility Group Box 1 (HMGB1) 発現とその意義に関する検討
木下 大資（山形大学医学部 内科学第一講座）
- P-3-5** 心サルコイドーシスの肉芽腫病変とリンパ管分布の特徴
松山 高明（国立循環器病研究センター 臨床検査部 臨床病理科）
- P-4-3** 心不全症例のインスリン抵抗性に対するナトリウム利尿ペプチドの潜在的作用
井上 康憲（東京慈恵会医科大学付属病院 循環器内科）
- P-6-1** 慢性腎臓病を合併した慢性心不全患者への経口吸着薬 AST-120 投与の効果の検討
北風 政史（国立循環器病研究センター 心臓血管内科）
- P-13-2** 左室流出路狭窄を伴う心肥大を呈した E66Q 変異による心ファブリー病の姉妹例
及川 雅啓（福島県立医科大学 循環器・血液内科学講座）

1. 心サルコイドーシスの新たな酸化ストレスマーカー(尿中 8OHdG)の臨床的有効性に関する検討

小林茂樹、矢野雅文

山口大学大学院医学系研究科 器官病態内科学

【目的】心サルコイドーシス(CS)の活動性・ステロイド治療の効果判定・予後予測に尿8-hydroxy-2'-deoxyguanosine(8OHdG)が有用かどうかについて検討した。【方法】CSと診断した31症例を対象に、以下について検討した。1)冠静脈洞、大動脈の血中8OHdG濃度と尿中8OHdG濃度を測定し、PETで活動性のあるCS患者と活動性のいないCS患者で比較検討した 2)活動性のあるCS患者にステロイド治療を行い、治療前後の尿中8OHdG濃度および¹⁸F-FDG PETの変化が相関するかどうか 3)CS患者の心血管イベントを前向きに平均4年フォローアップした。【結果】1)活動性のあるCS患者は、活動性のないCS患者に比較して、血清の8OHdG濃度は大動脈よりも冠静脈洞で有意に高値であり、尿中8OHdGの濃度も有意に高値であった。2)ステロイド治療前後で、尿中8OHdGの変化と¹⁸F-FDG PETの変化は有意に相関した。3)尿中8OHdGは、多変量解析で独立した予後規定因子であった。【総括】尿中8OHdG濃度は、CSの活動性の評価・ステロイド治療の効果判定・予後評価に有用と思われた。

「本研究は厚生労働省「特発性心筋症に関する調査研究」における個別研究として実施したものである」

2. Impaired respiratory function in MELAS-induced pluripotent stem cells with high heteroplasmy level

小平真幸^{1,2}、湯浅慎介¹、畠山英之³、後藤雄一³、福田恵一¹

¹慶應義塾大学医学部循環器内科、²足利赤十字病院、³国立精神神経センター

Mitochondrial diseases are heterogeneous disorders, caused by mitochondrial dysfunction. Mitochondria are not regulated solely by nuclear genomic DNA but by mitochondrial DNA. It is difficult to develop effective therapy for mitochondrial disease because of lack of mitochondrial disease models. Mitochondrial myopathy, encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) is one of the major mitochondrial diseases. The aim of this study is to generate MELAS-specific induced pluripotent stem cells (iPSCs) and demonstrate that MELAS-iPSCs can be mitochondrial disease models. We successfully established iPSCs from the primary MELAS-fibroblasts carrying 77.7% of m.3243A>G heteroplasmy. MELAS-iPSC lines ranged from 3.6% to 99.4% of m.3243A>G heteroplasmy levels. The enzymatic activities of mitochondrial respiratory complexes indicated that MELAS-iPSC-derived fibroblasts with high heteroplasmy level showed the deficiency of complex I activity but MELAS-iPSC-derived fibroblasts with low heteroplasmy level showed normal complex I activity. Our data indicate that MELAS-iPSCs can be model for MELAS but we should carefully select MELAS-iPSCs in heteroplasmy levels and respiratory functions for mitochondrial disease modeling.

本研究は厚生労働省「特発性心筋症に関する調査研究」における個別研究として実施したものである

3. 遺伝子組み換え BCG システムを用いた新たな慢性心筋炎マウスモデルの確立

田尻 和子¹、松尾 和浩²、保富 康宏³、青沼 和隆¹、今中 恭子⁴

¹筑波大学医学医療系循環器内科、²日本 BCG 研究所、

³医薬基盤研究所霊長類医科学研究センター、⁴三重大学大学院医学系研究科修復再生病理学

【目的】拡張型心筋症の心筋生検標本から炎症細胞浸潤がしばしば観察され、慢性心筋炎を基盤とする病態が示唆されている。既存の心筋炎モデルは拡張型心筋症への慢性炎症の関与を調べるには不向きであり、新たな慢性心筋炎モデル動物が必要とされている。BCG は生体内でマクロファージや樹状細胞に持続感染する細胞内寄生細菌であり、終生に渡り免疫反応が持続する。また BCG 自身が免疫反応を高めるアジュバント活性を持つ。そこで我々は、BCG に自己心筋ミオシン遺伝子を組み込んだ組換え BCG を用いて慢性自己免疫性心筋炎/拡張型心筋症モデルマウスの作成を試みた。

【方法と結果】心筋ミオシンエピトープ遺伝子を組み込んだ組換え BCG (rBCG-MyHC α) を作成し、マウスへ接種し、25 週目まで観察したところ、心筋組織中に持続性の炎症細胞浸潤と線維化の進行を認め、左室の拡大、壁運動の低下を認めた。心臓に浸潤する CD4⁺T 細胞を flow cytometry を用いて観察すると、長期間に渡って CD44^{high}CD62L^{low} エフェクター T 細胞が多数を占め、またそれらは IFN- γ や IL-17 を多く産生していた。

【考察】 rBCG-MyHC α 投与による心筋炎/心不全モデルマウスは心筋炎惹起性エフェクター T 細胞を長期間に渡って持続的に生み出し、慢性心筋炎を引き起こしている事が示唆された。

本研究は厚生労働省「特発性心筋症に関する調査研究」における個別研究として実施したものである。

第1回心筋症研究会 演題

4. 心筋症における心筋生検有用性の相違に関する検討

義久精臣¹、鈴木聡¹、及川雅啓¹、小林淳¹、竹石恭知¹

¹福島県立医科大学 循環器・血液内科学講座

【目的】各種心筋症の診断における心筋生検の有用性の相違については明らかでない。【方法】心筋生検前後の診断の相違について検討した。【結果】拡張型心筋症疑い (D 群 143 例)、肥大型心筋症疑い (H 群 75 例)、その他心筋症疑い (C 群 160 例) の合計 378 例 (平均 56 歳、男性 234 例) を対象とした。各群における生検後の診断は以下の通りであった。D 群：拡張型心筋症に矛盾せず (113 例、79.0%)、サルコイドーシス (1 例、0.7%)、非特異的所見 (29 例、20.3%)、H 群：肥大型心筋症 (29 例、38.7%)、アミロイドーシス (3 例、4.0%)、Fabry 病 (2 例、2.7%)、非特異的所見 (41 例、54.7%)、C 群：アミロイドーシス (3 例、1.9%)、肥大型心筋症 (2 例、1.3%)、サルコイドーシス (2 例、1.3%)、Fabry 病 (2 例、1.3%)、非特異的所見 (151 例、94.4%)。生検前後の臨床診断一致率は D 群 (79.0%)、H 群 (29.0%)、C 群 (0%) であった。【考察】拡張型心筋症の診断における心筋生検の有用性は相対的に低い。一方、肥大型心筋症を疑う症例では心筋生検が特に有用である可能性が示唆された。

本研究は厚生労働省「特発性心筋症に関する調査研究」における個別研究として実施したものである。

5. 心臓 MRI 用いた心サルコイドーシス早期診断における有用性

國本聡、山本顕介、中井俊子、奥村恭男、加藤真帆人、高山忠輝、廣高史、渡辺一郎、平山篤志

日本大学医学部内科学系循環器内科学分野

【目的】心臓サルコイドーシス(心サ症)は進行性の二次性心筋症のひとつであり、現在の診断基準に照らし確定診断が得られた段階では、すでに重症化していることがほとんどであり、その場合の予後は大変不良である。我々は伝導障害を呈する心サ症について、その早期診断における CMR の臨床的有用性を検討した。

【方法】高度房室ブロックの原因検索のため CMR を施行した症例を対象とし、CMR による心サ症の早期診断と、その診断に基づく早期治療の臨床的効果を前向きに調査した。

【結果】観察期間である 2009 年から 2013 年の総撮像数は 1487 症例であった。このうち高度房室ブロックの原因検索を目的に施行した対象症例は 66 例であり、遅延造影陽性症例は 13 例(20%)、CMR により心サ症と診断した症例は 9 例(14%)であった。うち 5 例に早期治療を行い 3 例(60%)でブロックの改善を認め、1 例においてはペースメーカー植込みを回避できた。

【考察】CMR は、伝導障害によって心サ症が疑われる症例に対する早期診断において有用であり、早期治療が可能となることで予後悪化を抑制できる可能性がある。

(本研究は厚生労働省「特発性心筋症に関する調査研究」における個別研究として実施したものである)

6. 血清 FGF19 と心臓リモデリングの関連

森田英晃、藤田修一、坂根和志、武田義弘、石坂信和

大阪医科大学 循環器内科

【目的】

FGF19 サブファミリーのなかで、FGF21 および FGF23 は心臓リモデリングと関連している可能性が示唆されている。今回われわれは、血清 FGF19 と心機能・心肥大の関連を検討した。

【方法】

循環器内科に入院となった男性 78 症例(平均年齢は 70.4 ± 9.4 歳)を対象とした。心エコーから左室駆出率(LVEF)、左室重量係数(LVMI)を求めた。FGF19、FGF23 は ELISA 法にて測定した。

【結果】

LVMI は、 $\log(\text{FGF23})$ ($R=0.30$)、 $\log(\text{FGF19})$ ($R=-0.29$)と、また、LVEF は $\log(\text{FGF23})$ ($R=-0.30$)と有意な相関を認めた。年齢、高血圧、 $\log(\text{eGFR})$ 、HOMA-IR、 $\log(\text{FGF19})$ 、 $\log(\text{FGF23})$ を独立変数、LVMI を従属変数とした多変量回帰分析では、 $\log(\text{FGF19})$ は、標準化 $\beta=-0.28$ ($p=0.10$)で LVMI と有意な関連を認めた。

【考察】

FGF19 はインスリン抵抗性、FGF23 と独立して心肥大と負の関連を有している。
本研究は厚生労働省「特発性心筋症に関する調査研究」における個別研究として実施したものである。

7. 心筋症患者での High Mobility Group Box 1 (HMGB1) 発現とその意義に関する検討

木下 大資¹、宍戸 哲郎¹、高橋 徹也¹、渡邊 哲¹、久保田 功¹

¹山形大学医学部 内科学第一講座

- ◆ 【目的】 HMGB1 は非ヒストン核蛋白であり、転写因子活性の調節や損傷 DNA の修復に関与する。我々は、神経体液性因子などの刺激により心筋細胞の HMGB1 の局在や発現が変化することを報告している。そこで、本研究では、心筋症の組織的進展度と HMGB1 の発現の変化を明らかにすることを目的とした。
- ◆ 【方法】 心筋症を疑い心筋生検を行った 32 例の心不全患者のうち、心筋症と診断した症例 27 例を心筋症群、心筋症ではないと診断した 5 例を Control として用いて HMGB1 の発現を検討した。また、組織的に中等度以上の変化を abnormal 群として軽度の群と比較を行った。
- ◆ 【結果】 心筋症群は Control に比較して BNP 高値、左室駆出率低値を呈していたが、年齢は有意差を認めなかった。免疫染色での HMGB1 陽性細胞数は Control に比較して心筋症群で有意に減少していた。組織的異常を認める群では、軽微な群に比べ、有意に HMGB1 陽性細胞の比率が低値であった。
- ◆ 【考察】 心筋症患者では、HMGB1 核内陽性細胞が優位に少なく、組織的傷害の程度と関連を認めた。核内 HMGB1 発現を維持することが、心筋症予防や治療のターゲットとなる可能性が示唆された。「本研究は厚生労働省「特発性心筋症に関する調査研究」における個別研究として実施したものである」

8. 心サルコイドーシスの肉芽腫病変とリンパ管分布の特徴

松山高明¹、岩上直嗣²、植田初江¹、草野研吾²

¹国立循環器病研究センター 臨床検査部 臨床病理科、

²国立循環器病研究センター 心臓血管内科部門 不整脈科

【目的】サルコイドーシスの肉芽腫性病変は肺門部リンパ節が好発部位であるように、リンパ管の分布に沿って形成される傾向が指摘されている。心サルコイドーシスの肉芽腫病変の局在も同様にリンパ管分布の関与が考えられる。これまで我々は、正常剖検心のリンパ管分布の組織学的解析を行い、心サルコイドーシスの主要な好発部位である心室中隔頂上部の His 束およびその周囲の線維輪部分にリンパ管が比較的豊富に分布していることを示した。今回、心サルコイドーシス症例で検討した。

【方法】心サルコイドーシスの剖検症例 3 例（女性 2 例）を用いて、肉芽腫性病変周囲のリンパ管分布を免疫染色（D2-40; podoplanin, DAKO, Japan）により観察した。

【結果】いずれの症例も多核巨細胞を含む肉芽腫の形成がみられた。多くの肉芽腫性病変の周囲には D2-40 が陽性の小管腔がみられ、肉芽腫とその周囲にはリンパ管が豊富であると思われた。また、肉芽腫が線維瘢痕化した部分でもリンパ管が残存したところがみられた。

【考察】リンパ管分布の特徴を把握することは、心サルコイドーシスの肉芽腫性病変の形成の機序を解明する一助になる可能性がある。

「本研究は厚生労働省「特発性心筋症に関する調査研究」における個別研究として実施したものである」

9. 心不全症例のインスリン抵抗性に対するナトリウム利尿ペプチドの潜在的 作用

井上 康憲¹、川井 真¹、吉村 道博¹

¹東京慈恵会医科大学付属病院循環器内科

- ◆ 背景：心不全と糖尿病は、その進展過程でお互いが悪影響を及ぼしている。しかし、両者の同時期の関係についての報告は少ない。本研究では、ナトリウム利尿ペプチド (NP) とインスリン抵抗性(IR) の関連性を加味して心不全と糖尿病の関係を調べた。
- ◆ 方法：心臓カテーテル検査を行った 840 症例を用いて解析した。
- ◆ 結果：単回帰分析で HbA1c は心係数と負の相関関係にあったが、左心拡張末期圧 (LVEDP) とは有意な関係を認めなかった。寧ろ BNP と負の相関を示した。多変量解析では、HbA1c は LVEDP および BNP と有意な相関は示さなかった。HbA1c の上昇は、NP と IR の潜在的な負の関係で抑えられていると想定して次の多変量解析を行った。BNP は年齢、クレアチニン、LVEDP と正の相関を示し、男性、BMI そして HOMA-IR ($P<0.001$) と負の相関を示した。一方、HbA1c とは有意な関係は認めなかった。
- ◆ 考察：糖尿病と心不全は相互に悪化すると思われるが、NP の IR 改善作用は強く、その関係性は薄められている。(本研究は厚生労働省「特発性心筋症に関する調査研究」における個別研究として実施したものである。)

10. 慢性腎臓病を合併した慢性心不全患者への 経口吸着薬 AST-120 投与の効果の検討

今津美樹¹、朝倉正紀¹、高濱博幸¹、浅沼博司²、舟田晃³、天木誠¹、菅野康夫¹、
大原貴裕¹、長谷川拓也¹、神崎秀明¹、盛田俊介⁴、安斉俊久¹、北風政史¹

(発表者：北風政史)

¹ 国立循環器病研究センター、² 京都府立医科大学付属病院、

³ 金沢大学付属病院、⁴ 東邦大学医療センター 大森病院

【目的】尿毒症物質の一つであるインドキシル硫酸 (IS) は、腎疾患だけでなく心血管疾患の予後との関連も報告されているが、心血管疾患における尿毒症物質の影響については不明な点が多い。今回我々は、慢性心不全患者における IS の意義について検討した。

【方法】当院の CKD stage 3 以下の慢性心不全入院患者群 49 名と、有田町コホート研究から性別と eGFR のマッチングにより選出したコントロール群を比較した。次に外来通院中の CKD stage 3-5 の慢性心不全患者より、1 年間の経口吸着薬投与群、非投与群 (各々 8 名) を選出し投与前後を比較した。

【結果】心不全群では、コントロール群と比べ血漿 IS 値、拡張能の指標の一つである E/e' が高値であり、左室内径短縮率 (FS) は低値だった。次に、経口吸着薬の投与群では、投与後に血漿 IS 値、クレアチニン値、BNP 値が低下し、FS と E/e' は改善した。一方で非投与群では、これらの値は変化しなかった。

【考察】慢性心不全患者における経口吸着薬の投与では、腎機能だけでなく心臓の収縮能と拡張能が改善を認めた。経口吸着薬は拡張機能障害のある心不全の新たな治療薬となる可能性がある。

本研究は厚生労働省「特発性心筋症に関する調査研究」における個別研究として実施したものである。

11. 左室流出路狭窄を伴う心肥大を呈した E66Q 変異による心ファブリー病の姉妹例

及川雅啓¹、坂本信雄¹、小林淳¹、鈴木聡¹、義久精臣¹、八巻尚洋¹、中里和彦¹、鈴木均¹、齋藤修一¹、中野創²、竹石恭知¹

¹福島県立医科大学循環器・血液内科学講座、²弘前大学大学院医学研究科皮膚科学講座

症例は 66 歳女性。胸部不快感を主訴に近医受診し閉塞性肥大型心筋症疑いにて当院紹介となった。心エコーでは両室肥大と 60 mmHg の圧較差を伴う左室流出路狭窄を認め、心筋生検にて心筋細胞の空胞化と PAS 染色陽性の沈着物、電子顕微鏡検査にて Zebra body が確認された。α GLA 活性は正常範囲であり、遺伝子解析において E66Q 変異が同定された。皮疹、腎機能障害など他臓器の所見は認められないため、心ファブリー病と診断した。本症例の妹も 50 歳時より左室肥大と約 100mmHg の圧較差を伴う左室流出路狭窄を認め、閉塞性肥大型心筋症とされていたが、姉の診断をきっかけに遺伝子解析を行ったところ E66Q 変異を認め、心ファブリー病と診断した。現在 E66Q 変異の病因性については議論があり、治療を必要としない症例も多いとされるが、本例のように E66Q 変異を持ち、α GLA 活性低下が認められないにも関わらず、心ファブリー病を発症する場合もあり、E66Q 変異が心臓にもたらす影響を考察する上で興味深い症例と考えられた。尚、本研究は厚生労働省「特発性心筋症に関する調査研究」における個別研究として実施した。

**平成28年度 厚生労働省科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業【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」演題一覧
2016年5月14日 第二回日本心筋症研究会 長野県松本市**

苗字	名前	所属	演題タイトル	プログラム番号	発表日	セッション時間	発表形式	セッション名	会場
石原	里美	大阪大学大学院 医学研究科 循環器内科/ 奈良県立医科大学 循環器・腎臓・代謝内科	心筋症が疑われた症例の最終診断名とそお臨床的特徴	Y-6	5月14日(土)	9:10-10:40	口演発表	YIA	オープンスタジオ
松島	将士	北海道大学 大学院医学研究科 循環病態内科学	わが国の拡張相肥大型心筋症を対象として多施設登録観察研究	O-1-1	5月14日(土)	10:50-12:20	口演発表	会長推薦演題①	オープンスタジオ
中嶋	安曜	国立循環器病センター 心臓血管内科	拡張相肥大型心筋症の病理組織における予後予測因子の検討	O-1-2	5月14日(土)	10:50-12:20	口演発表	会長推薦演題①	オープンスタジオ
林	丈晴	東京医科歯科大学 難治疾患研究所 分子病態	若年、小児発症の肥大型及び拘束型心筋症の原因遺伝子解析	O-1-3	5月14日(土)	10:50-12:20	口演発表	会長推薦演題①	オープンスタジオ
寺本	了太	金沢大学大学院 臓器機能制御学 循環器内科	次世代シーケンスによる候補遺伝子パネルを用いた肥大型心筋症	O-1-4	5月14日(土)	10:50-12:20	口演発表	会長推薦演題①	オープンスタジオ
渡邊	綾	東京大学医学部附属病院 循環器内科	定常流植込型左室補助装置患者における血管内皮機能の評価-機	O-2-5	5月14日(土)	14:40-16:10	口演発表	会長推薦演題②	オープンスタジオ
大森	拓	三重大学病院 循環器・腎臓内科学	肺高血圧症剖検例に見られた特殊な炎症性心筋間質病変	P-8-6	5月14日(土)	13:40-14:30	ポスター発表	心不全・その他	ポスター会場
小林	茂樹	山口大学大学院医学研究科 器官病態内科学	タコブト型心筋症の一過性の心筋障害には心筋内酸化ストレスが関	P-10-4	5月14日(土)	13:40-14:30	ポスター発表	たこつぼ型心筋症	ポスター会場
木村	泰三	筑波大学 循環器内科	心不全の進行を修飾する炎症の制御因子	P-11-3	5月14日(土)	13:40-14:30	ポスター発表	バイオマーカー	ポスター会場
東口	浩弘	東京大学医学部附属病院 循環器内科	低炭水化物高脂肪食は拡張型心筋症の心機能低下を抑制する	O-2-1	5月14日(土)	14:40-16:10	口演発表	会長推薦演題②	オープンスタジオ
澤村	昭典	名古屋大学大学院 医学系研究科 循環器内科	非虚血性拡張型心筋症における腹部臓器障害早期診断指標としてのコレステロール代謝マーカーの意義	O-2-3	5月14日(土)	14:40-16:10	口演発表	会長推薦演題②	オープンスタジオ
小西	正則	東京医科歯科大学大学院 医歯薬総合研究科 循環制御内科学	急性心筋炎における細胞性免疫を標的とした新規非侵襲的診断法	O-2-4	5月14日(土)	14:40-16:10	口演発表	会長推薦演題②	オープンスタジオ
馬詰	武	北海道大学大学院 産科生殖医学	バイオマーカーによる周産期心筋症早期発見の新しいスクリーニング法の可能性	P-1-5	5月14日(土)	13:4-14:30	ポスター発表	二次性心筋症	ポスター会場
及川	雅啓	福島県立大学 循環器・血液内科学講座	左室E/E'とE/Aの積は非虚血性心筋症の予後予測因子となる	P-3-3	5月14日(土)	13:4-14:30	ポスター発表	画像評価	ポスター会場
高橋	徹也	山形大学医学部 循環・呼吸・腎臓内科学分野	DCMIにおける肝線維化スコアリングシステムを用いた心肝連関の検討	P-11-4	5月14日(土)	13:4-14:30	ポスター発表	バイオマーカー	ポスター会場
木下	浩司	東京慈恵会医科大学 内科学講座 循環器内科	急性心不全の血漿BNP濃度に対する肥満の抑制効果について: 分散構造分析を用いた検討	P-11-5	5月14日(土)	13:4-14:30	ポスター発表	バイオマーカー	ポスター会場

心筋症が疑われた症例の最終診断名とその臨床的特徴

石原里美^{1,2}、大谷朋仁¹、木岡秀隆¹、塚本泰正¹、中本敬¹、中村憲史¹、千村美里¹、山口修¹、齋藤能彦²、坂田泰史¹

¹大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学

²奈良県立医科大学 循環器・腎臓・代謝内科

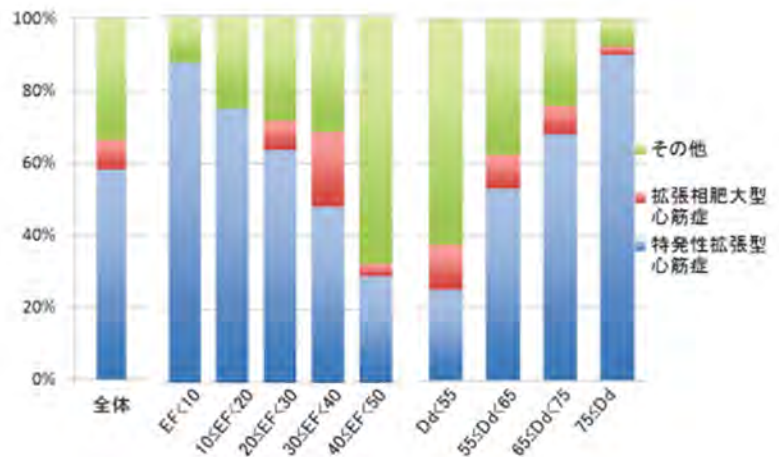
【目的】形態的に心筋症が疑われた症例の精査後診断名と臨床的特徴を検討。

【方法】対象は2011年1月から5年間に当院で入院精査し、弁膜症と冠動脈疾患が否定された左室駆出率(EF) < 50%の連続215例。

【結果】心筋生検などの精査後診断は、特発性拡張型心筋症(DCM)が58%、拡張相肥大大型心筋症が8%、心サルコイドーシス、心筋炎、薬剤性心筋症などのその他疾患が34%であった。診断名ごとで、BNP値に差はなかったが、DCMではEFが低く、左室径(Dd)が大きく、EF40%台やDd55mm未満でDCMの割合が特に少なかった(図)。

【考察】EF低下やDd拡大が高度でない例では特に二次性心筋症の十分な精査が重要と考えられた。

本研究は厚生労働省「特発性心筋症に関する調査研究」の個別研究として実施した。



本研究は厚生労働省「特発性心筋症に関する調査研究」における個別研究として実施したものである。

わが国の拡張相肥大型心筋症を対象とした多施設登録観察研究

松島将士¹、絹川真太郎¹、北風政史²、福田恵一³、竹石恭知⁴、下川宏明⁵、斎藤能彦⁶、
筒井裕之¹

¹北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学、²国立循環器病研究センター臨床研究部循環器内科学、³慶應義塾大学医学部循環器内科、⁴福島県立医科大学医学部循環器血液内科学講座、⁵東北大学大学院医学研究科循環器内科学分野、⁶奈良県立医科大第一内科循環器内科学

【目的】多施設登録観察研究によりわが国における拡張相肥大型心筋症（dHCM）の実態を解明することを目的とする。

【方法】2015年4月から2015年12月に厚生労働省「特発性心筋症に関する調査研究」班の6施設において登録されたdHCMの初診時および経時的データおよび登録時のデータを解析した。

【結果】32例が登録され、登録時の年齢は 57.3 ± 18.5 歳、男性は18例（56%）であった。肥大型心筋症（HCM）診断時の年齢は 42.8 ± 17.6 歳で、発症から 6.6 ± 8.8 年経過し、dHCM移行時の年齢は 54.9 ± 15.2 歳で、発症から 18.0 ± 12.5 年、HCM診断から 11.3 ± 7.9 年経過していた。HCM診断時、dHCM移行時、登録時の左室拡張末期径は 46.4 ± 10.1 mm、 54.5 ± 7.1 mm、 56.9 ± 6.9 mm、左室駆出率は $66.1 \pm 14.5\%$ 、 $45.5 \pm 8.3\%$ 、 $36.2 \pm 10.0\%$ 、心室中隔壁厚は 20.0 ± 6.5 mm、 15.8 ± 4.6 mm、 12.7 ± 3.7 mmであった。登録時NYHA分類Ⅲ/Ⅳが31%をしめ、BNP 632 ± 493 pg/mlであった。内服薬がレニンアンジオテンシン系阻害薬76.1%、 β 遮断薬93.8%、ループ利尿薬71.0%、アミオダロン44.8%であった。また、植え込み型除細動器植え込み34.4%、両室ペーシング機能付き植え込み型除細動器植え込み28.1%であった。登録時に心不全入院歴を62.5%に認めた。

【考察】dHCMはHCMから約10年で緩徐進行し、心不全を含む心血管イベントによる入院の頻度が高かった。

本研究は厚生労働省「特発性心筋症に関する調査研究」およびAMED「拡張相肥大型心筋症を対象とした多施設登録観察研究」によって行われた研究である。

拡張相肥大型心筋症の病理組織像における予後予測因子の検討

中嶋安曜¹、菅野康夫¹、中嶋絢子²、大郷恵子²、神崎秀明¹、池田善彦²、植田初江²、安斉俊久¹

¹国立循環器病研究センター 心臓血管内科、²国立循環器病研究センター 病理部

【目的】

拡張相肥大型心筋症 (d-HCM) は肥大型心筋症の 3-6% に生じる予後不良な亜型であるが、病理組織像と予後との関連は明らかではない。今回、d-HCM 症例の心筋生検標本を用いて、病理組織像と予後との関連を検討した。

【方法】

当施設で診断した d-HCM で、2000-2014 年に心筋生検を施行した 31 例の臨床データおよび心筋生検標本を解析した。線維化は Masson trichrome 染色標本を画像処理し、Collagen area 面積を評価した。

【結果】

診断時の平均年齢は 56 ± 15 歳、女性 7 例だった。病理組織像では 24 症例で線維化を認め、26 例で配列異常を呈していた。4±4 年の経過中に 13 例 (42%) に死亡・心移植・致死的不整脈のイベントを認め、高度な線維化 (Collagen area > 20%) を伴う症例では、有意にイベントが多かった ($p=0.02$)。

【考察】

高度な線維化を有する群で d-HCM の予後は不良であり、病理組織において線維化を定量的に評価することで、予後予測が可能であることが示唆された。

なお本研究は厚生労働省「特発性心筋症に関する調査研究」における個別研究として実施したものである。

本研究は厚生労働省「特発性心筋症に関する調査研究」における個別研究として実施したものである。

若年、小児発症の肥大型及び拘束型心筋症の原因遺伝子解析

林 丈晴¹ 谷本幸介² 木村彰方¹

東京医科歯科大学難治疾患研究所 ¹分子病態、²ゲノム解析室

【目的】肥大型心筋症(HCM)と拘束型心筋症(RCM)はともに心室の拡張障害を主徴とし、とくにHCMは若年の心臓突然死の主たる原因疾患である。これまで、若年、小児発症の日本人のHCMやRCMについて体系的な遺伝子解析研究はほとんど報告されていない。

【方法】全国多施設より収集された16歳未満発症のHCM発端者48例(家族性:FHCM 18例、孤発性:SHCM 30例)またRCM 7例(家族性:FRCM 3例、孤発性:SRCM 4例)の末梢血ゲノムDNAを用いて、これまで心筋症の原因として報告されている67種の遺伝子についてIon-torrent systemによる変異解析を行った。健常者データベースを用いた変異の抽出、サンガー法による確認を行い、*in-silico*変異機能変化予測、同一家系内での変異解析を行い、病因変異を確定した。

【結果】FHCMの14例(78%)、SHCMの23例(77%)に、FRCMでは1例(33%)、SRCMの3例(75%)にサルコメアをコードする遺伝子を中心に病因変異を同定した。FHCM、SHCMに*LAMP2*変異が1例ずつ、SHCMに新たに*DES*の変異を認めた。サルコメア変異陽性例では、FHCMに比べSHCMで発症年齢が低い傾向にあった。

【考察】若年、小児HCM及びRCMでは家族例、孤発例共にサルコメア構成遺伝子を中心に高率に変異が同定され、原因遺伝子解析の有用性が示された。

本研究は厚生労働省「特発性心筋症に関する調査研究」における個別研究として実施したものである。

次世代シーケンスによる候補遺伝子パネルを用いた肥大型心筋症の原因遺伝子解析

寺本了太¹、藤野陽¹、多田隼人¹、今野哲雄¹、林研至¹、川尻剛照¹、山岸正和¹

¹金沢大学大学院 臓器機能制御学 循環器内科

【目的】特定のサルコメア蛋白遺伝子変異を有する肥大型心筋症(HCM)は原因遺伝子変異を認めないHCMと比較して予後が不良である可能性が示唆されている。さらに、複合ヘテロ接合体変異は小型魚類モデルにおいてより重篤な表現型を示すことが明らかにされている。本研究では次世代シーケンス(NGS)による網羅的原因遺伝子解析の有効性について検討した。

【方法】HCM22例に対して関連21遺伝子を搭載したカスタムパネルを用いてNGSによる遺伝子解析を行った。独自のフィルタリング法を用いて、有意な候補遺伝子の絞り込み解析を行った。

【結果】症例(n=22、家族性12例、孤発性10例)から得られた変異(n=2096)に対して良性既報変異及び出現頻度が1%以上の変異を除外し、変異悪性度スコアを統合したCombined Annotation Dependent Depletion scoreを用い、低悪性度と判断される変異を除外した。12例(54%) (家族性10例、孤発性2例)において原因遺伝子変異を特定し、内5つは新規変異であった。2例(9%)で重複遺伝子変異を認めた。

【考察】NGSによるHCM原因遺伝子パネル解析は、特に家族性症例において高い診断率を認めた。今後は大規模コホートでの解析を行い、遺伝子変異情報の臨床への付加価値を検証する必要がある。

本研究は厚生労働省「特発性心筋症に関する調査研究」における個別研究として実施したものである。

定常流植込型左室補助装置装着患者における血管内皮機能の評価 - 機種による比較 -

渡邊 綾¹、網谷 英介¹、今村 輝彦¹、波多野 将¹、大関 敦子¹、遠藤 美代子²、
加賀美 幸江²、根本 真理子²、赤澤 宏¹、渡辺 昌文¹、
木下 修³、縄田 寛³、小野 稔³、絹川 弘一郎⁴、小室 一成¹

¹ 東京大学医学部附属病院循環器内科、² 東京大学医学部附属病院臓器移植医療部、
³ 東京大学医学部附属病院心臓外科、⁴ 富山大学医学部第二内科

【目的】 心筋症をはじめとする重症心不全患者の治療法として、心移植件数は以前に比べ増加しているものの依然として深刻なドナー不足の状態であり、Bridge to Transplant のみならず Destination Therapy としての左室補助装置 (LVAD) の需要は高まり装着期間も長期化している。合併症の少なさや患者 QOL の改善の観点から定常流植込型 LVAD (CF-LVAD) が主流となっている。同じ定常流であっても遠心ポンプと軸流ポンプとでは装置の大きさ、ポンプ回転数、血圧の変化に対する流量の変化など異なる点が多いが、それらが全身に与える影響について詳細な評価はなされていない。我々は血管内皮機能のひとつである血流依存性血管拡張反応 (FMD) を測定することで、CF-LVAD が血管内皮に与える影響を比較検討した。

【方法】 2011 年 4 月から 2015 年 5 月までに東京大学医学部附属病院で LVAD を装着した 53 名 (男性 43 名、平均年齢 37.1 歳) の患者について、術後 5 週の時点での FMD を測定した。装着した LVAD は EVAHEART® (EVA) 19 名、DuraHeart® (Dura) 14 名および HeartMateII® (HMII) 20 名の 3 機種であった。FMD の測定は上腕で行い、解放後 60 秒前後での最大血管径を用いて算出した。また各検査値は FMD 測定時と同じ回転数での値で FMD 測定から至近の値を使用した。

【結果】 他 2 機種と比較して HMII では有意に FMD が高かった (EVA 5.65±2.79%、Dura 6.09±3.96%、HMII 9.28±2.85%、EVA/HMII:p<0.01、Dura/HMII:p<0.05)。年齢や喫煙歴は FMD との相関が高かったが、年齢、性別、喫煙歴等、FMD に影響を与える可能性のある因子の影響を除いても、LVAD 機種が最も強い独立した因子であることがわかった。

【考察】 HMII は軸流ポンプであるため、他 2 機種と比較して小型であり低侵襲である。これを反映して HMII 装着患者では CRP や BNP が有意に低かったことから、患者への侵襲の違いが FMD に影響した可能性が示唆された。

本研究は厚生労働省「特発性心筋症に関する調査研究」における個別研究として実施したものである

肺高血圧症剖検例に見られた特殊な炎症性心筋間質病変

大森拓¹、土肥薫¹、松田明正¹、萩原義人¹、栗田泰郎¹、藤本直紀¹、
藤井英太郎¹、山田典一¹、伊藤正明¹、今中 恭子²

¹三重大学 循環器・腎臓内科学、²修復再生病理学

生来健康であった43歳女性。特発性肺動脈性肺高血圧症の診断でシルデナフィルを導入後も息切れ症状の改善が得られず当院へ紹介された。高度の肺高血圧の状態に対しアンプリセンタンを導入、その4か月後にエポプロステノール持続静注も開始した。当院入院時の胸部CTで肺静脈閉塞性疾患もしくは肺毛細血管腫症(PCH)も否定できない所見を認めていたが、肺水腫を起こすことなく推移した。その後エポプロステノールを漸増させたがWHO機能分類Ⅲ-Ⅳで推移し血行動態の改善も乏しく、肺移植適応評価のため他院へ紹介した矢先、急性肺炎による呼吸不全増悪のため当院へ緊急入院した。加療により一時的に炎症反応の低下が得られたが、入院13日目の朝、診断から4年後に突然呼吸不全が増悪し、心肺停止となった。剖検では、肺組織にはPCHを示唆する毛細血管の増生が確認され、心筋組織には間質に強い浮腫と多彩な炎症細胞浸潤、微小血管の破壊像が見られたが、心筋細胞の融解・壊死はほとんど見られなかった。

本症例は臨床的にはPCHの自然経過と診断していたが、剖検で予想していなかった非定型心筋炎の組織像が認められ、その病態について論議したい。

本症例発表は厚生労働省「特発性心筋症に関する調査研究」における個別研究の一部として実地するものである。

タコツボ型心筋症の一過性の心筋障害には心筋内酸化ストレスが関与している

小林茂樹¹、矢野雅文¹

¹ 山口大学大学院医学系研究科 器官病態内科学

【背景】カテコラミン心筋障害がたこつぼ心筋症 (TC) の一過性の心機能障害の原因と考えられているが、その詳細な機序は明ではない。【目的】情動的ストレスが原因で TC を発症した患者において、心臓での交感神経過緊張が心筋内の酸化ストレスを増加させ、それが一過性心機能障害に関与してルカを明らかにする。【方法】TC の患者 (n=10)、急性前壁中隔心筋梗塞 (AMI) の患者 (n=10)、拡張型心筋症 (DCM) の急性増悪患者 (n=10) において、発症から一週間、心機能指標、カテコラミン濃度、酸化ストレスのマーカとして尿中 8OHdG、CK の測定を行った。【結果】TC 患者の尿中 8OHdG 濃度のプロファイルは、AMI や DCM の患者のプロファイルに比較して有意に高値であった。TC 患者の来院時の冠静脈洞のノルエピネフリン (NE) 濃度と 8OHdG の濃度は大動脈や末梢静脈の濃度よりも有意に高値であった。また、TC の患者では冠静脈洞と大動脈の血清 8OHdG 濃度差と尿中 8OHdG の濃度は来院時の心左室機能低下の程度と有意に相関していた。一方、冠静脈洞と大動脈の NE 濃度差は相関を持っていなかった。【考察】情動的ストレスによる心臓局所のカテコラミンの急激な上昇は、心筋内酸化ストレスを上昇させ、その結果、一過性の左室機能障害を引き起こすことが示唆された。

「本研究は厚生労働省「特発性心筋症に関する調査研究」における個別研究として実施したものである」

心不全の進行を修飾する炎症の制御因子

木村泰三¹、佐藤明¹、田尻和子¹、酒井俊¹、廣江道昭²、青沼和隆¹、今中恭子³

¹筑波大学循環器内科、²国立国際医療センター、³三重大学修復病理学

【目的】細胞外マトリクス分子テネイシンC (TNC)は心不全増悪因子として働くことが知られている。心筋梗塞後の左室リモデリングをモデルとして心不全進行を修飾する炎症の制御機構におけるTNCの分子機能を解明する。

【方法】TNC ノックアウト(KO)と野生型マウスで心筋梗塞モデルを作成し、梗塞後12週間における生存率、左室径、駆出率を両群で比較した。さらに心筋梗塞後1週間の急性期における心筋組織に浸潤した炎症細胞をFACS解析で比較した。さらに培養系でマウス単離マクロファージに対するTNCの作用、受容体、シグナルを検討した。

【結果】心筋梗塞後慢性期に両群の生存率に有意差は認めなかったが、心エコーではTNC-KO群で有意に左室径が小さく、駆出率は良かった。梗塞後急性期で、TNC-KO群で有意に炎症抑制性のCD206陽性M2マクロファージが多かった。培養系でTNCはToll-Like receptor 4を介してマクロファージのM1polarizationを促進した。

【考察】TNCは急性期にマクロファージM1/M2制御を介して炎症を持続、促進し、慢性期心室リモデリングを促進する可能性が示唆された。

本研究は厚生労働省「特発性心筋症に関する調査研究」における個別研究として実施したものである。

低炭水化物高脂肪食は拡張型心筋症の心機能低下を抑制する

東口治弘^{1,2}、候 聡志¹、原田睦生^{1,2}、瀧本英樹^{1,2}、小室一成¹

¹東京大学医学部附属病院循環器内科、²東京大学医学部肺高血圧先進医療研究学講座

【目的】拡張型心筋症（DCM）の予後は薬物療法の開発により改善したが、未だ充分とは言えず新たな治療法の開発が望まれる。虚血心疾患の治療には薬物療法に加え食事療法が有効性であるが、DCM における食事療法に関しては殆ど検討されていない。そこで我々は DCM モデルマウスを用いて、食事内容による DCM への影響を検討した。

【方法】DCM マウスとして変異型アクチンを過剰発現させた遺伝子改変マウスを用いた（文献）。DCM マウスと野生型マウス（WT マウス）に普通食もしくは低炭水化物高脂肪食を3ヶ月間与え、心機能および血中脂質パラメーターを評価した。

【結果】両マウスともに低炭水化物高脂肪食により血中コレステロール、3-ヒドロキシ酪酸の増加を認めたが、血中中性脂肪値に変化は認めなかった。普通食下の心機能はWT マウスと比較しDCM マウスでは左室内腔の拡大と心収縮力の低下を認めた。WT マウスでは低炭水化物高脂肪食による心機能への影響はなかったが、DCM マウスでは普通食で認めた左室内腔拡大が軽減し心収縮力は改善した。

【考察】本実験の結果は、低炭水化物高脂肪食療法が拡張型心筋症の新たな治療となりうることを示唆している。

【文献】Toko H et al, Circulation 2010; 122: 891

本研究は厚生労働省「特発性心筋症に関する調査研究」における個別研究として実施したものである。

非虚血性拡張型心筋症における腹部臓器障害早期診断指標としての コレステロール代謝マーカの意義

澤村昭典¹、奥村貴裕¹、平岩宏章¹、青木聡一郎¹、一居武夫¹、近藤徹¹、渡邊直樹¹、
加納直明¹、古澤健司¹、森寛暁¹、深谷兼次¹、森本竜太¹、坂東泰子¹、室原豊明¹

¹名古屋大学大学院医学系研究科 循環器内科学

【目的】軽症の非虚血性拡張型心筋症（NIDCM）における、コレステロール吸収マーカー（カンペステロール）と、合成マーカー（ラソステロール）の臨床的意義検討すること。

【方法】対象は当院にてNIDCMと診断された連続103例の内、NYHA心機能分類ⅠもしくはⅡ度であり、脂質降下療法が施行されていない64例（平均53歳、女性31%）とした。中央値によって、カンペステロール $<3.6\mu\text{g/mL}$ とラソステロール $<1.4\mu\text{g/mL}$ をそれぞれ吸収障害、合成障害と定義し、全64例を非障害群、吸収障害群、合成障害群、二重障害群の4群に分類した。

【結果】二重障害群では他群と比較し、有意にBNP値と肺動脈楔入圧が高く、総コレステロール値と心係数は低かった。生存解析においては、平均2.5年の追跡期間中、二重障害群では有意に多くの心イベントが発生していた。

【考察】本研究結果から、コレステロールの吸収・合成の低下は比較的早期のNIDCMにおいても予後指標となることが示された。コレステロール代謝マーカーであるカンペステロールとラソステロールは、心不全に伴う腹部臓器障害の、早期診断マーカーとなる可能性が示された。

本研究は厚生労働省「特発性心筋症に関する調査研究」における個別研究として実施したものである。

急性心筋炎における細胞性免疫を標的とした新規非侵襲的診断法の検討

小西正則^{1,2}、前嶋康浩¹、足利貴志¹、磯部光章¹

¹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

²Department of Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School

【目的】本研究では、急性心筋炎の診断および病態の解析に細胞性免疫関連分子を標的とした Fluorescence reflectance imaging (FRI)を用いた新規の非侵襲的画像診断法が有用であるかどうかについて検討した。

【方法】細胞障害性 CD8 陽性 T 細胞(CTL)から分泌されるグランザイム B の活性を標的とした新規蛍光プローブを合成し、CTL のマウス心筋細胞に対する反応を *in vitro* 実験で検討した。また *in vivo* 実験では、本プローブによりマウス急性心筋炎を適正に評価できるかどうか FRI を用いて評価した。

【結果】CTL と共培養したマウス心筋細胞内ではグランザイム B 発現量が有意に上昇しており、本プローブとの反応も有意に増加していた。また、CTL 誘導性自己免疫心筋炎マウスモデルの心筋組織において、グランザイム B 活性の上昇と心筋細胞のアポトーシスには強い関連があることが FRI で検出された本プローブの局在の観察によって明らかとなった。

【考察】CTL 由来のグランザイム B 活性を標的とした FRI による画像診断によって急性心筋炎における心筋障害の局在を評価することができた。今後、本法が他の免疫異常を基盤とした心筋疾患の病態解明・診断・治療効果判定にも有用な非侵襲的な画像診断法であるかどうか評価を行っていく。

本研究は厚生労働省「特発性心筋症に関する調査研究」における個別研究として実施したものである。

バイオマーカーによる周産期心筋症早期発見の 新しいスクリーニング法の可能性

馬詰 武¹、山田 聡²、山田崇弘¹、村井大輔²、林 大知²、岩野弘幸²、
西野久雄³、横山しのぶ³、筒井裕之²、水上尚典¹

¹北海道大学大学院 産科生殖医学、²北海道大学大学院 循環病態内科学、³北海道大学病院 検査・輸血部

【目的】 妊娠中の心エコー計測の基準値を策定するとともに、早期発見が困難な周産期心筋症（PPCM）につながる異常所見をバイオマーカーでスクリーニングする方法の作成を目的とした。

【方法】 正常妊娠の60名で、妊娠中と産後の6時点で心エコーと血液検査を行い、基準値を策定した。各種合併症をもつ症例を含む146名で左室拡大、左房拡大、左室肥大、左室収縮障害、拡張障害の出現と、6種類のバイオマーカーの関係を検討した。

【結果】 心形態・機能異常の5所見のいずれかが陽性となる頻度は後期と産後早期で高く、これを検出する精度はNT-proBNPと高感度トロポニンI（hs-TnI）で同程度であった。両者の組み合わせで後期と産後早期にスクリーニングした場合、心形態・機能異常を感度78%、陽性的中率15%で検出でき、またNT-proBNPは左室拡大と左房拡大を、hs-TnIは左室肥大と左室収縮機能障害を反映した。

【考察】 心不全様の愁訴をもつ妊婦のNT-proBNPとhs-TnIを測定することで、心エコー検査の必要性を適切にスクリーニングできる可能性が示唆され、将来のPPCM早期診断の端緒となるものと期待される。

本研究は厚生労働省「特発性心筋症に関する調査研究」における個別研究として実施したものである。

左室 E/E' と E/A の積は非虚血性心筋症の予後予測因子となる

及川雅啓、小林淳、義久精臣、鈴木聡、坂本信雄、八巻尚洋、國井浩行、中里和彦、鈴木均、
斎藤修一、竹石恭知

福島県立医科大学 循環器血液内科学講座

【目的】 拡張早期左室流入波/僧帽弁輪早期拡張速比 (E/E')、僧帽弁血流速パターン (E/A) は左室拡張末期圧、左房圧変化と関連する。そのため、E/E' と E/A の総合評価が心不全患者の予後予測に有用か検討した。【方法】 対象は、当院に入院となった非虚血性心筋症患者連続 56 例。全例に心臓カテーテル検査、心エコー検査、予後追跡調査を行った。【結果】 E/E' と E/A の積 (EExEA) を算出し、中央値により、高 EExEA 群 (≥ 12.6) と低 EExEA 群 (< 12.6) に分けたところ、高 EExEA 群では、B 型ナトリウム利尿ペプチド値 ($\log \text{BNP } 2.39 \pm 0.57$ vs. 1.97 ± 0.55 , $P < 0.01$)、平均肺動脈圧 ($24[16-27]$ vs. $14[12-19]$ mmHg, $P < 0.01$)、平均肺動脈楔入圧 ($16[10-19]$ vs. $8[6-10]$ mmHg, $P < 0.01$) が高値を示した。平均 963 日の観察期間に、高 EExEA 群は低 EExEA 群と比べ、高い心イベント発生率を示した (13% vs. 2% , $P < 0.05$)。【考察】 EExEA は非虚血性心筋症の血行動態を反映し、新たな予後予測因子となりうる。

本研究は厚生労働省「特発性心筋症に関する調査研究」における個別研究として実施したものである。

DCMにおける肝線維化スコアリングシステムを用いた心肝連関の検討

高橋徹也、宍戸哲郎、渡邊哲、須貝孝幸、豊島拓、木下大資、横山美雪、西山悟史、高橋大、有本貴範、宮本卓也、久保田功

山形大学医学部循環・呼吸・腎臓内科学分野

【目的】近年心肝連関という概念が提唱されており、心不全患者において肝機能異常は独立した予後規定因子として知られている。非脂肪性肝疾患線維化スコア(NaflD fibrosis score、NFS)は非脂肪性肝疾患患者において肝線維化と強く相関することが知られている。しかし、心筋症患者におけるNFSと予後との関係については知られていない。

【方法】当院へ入院した拡張型心筋症(DCM)患者計104人においてNFSと予後との関係について検討を行った。

【結果】2474日の観察期間中に38人の心血管イベントを認めた。イベント有群は無群と比較し、NFSは有意に高値だった(-0.09 vs -0.71、 $p < 0.05$)。多変量Cox比例ハザード解析においてNFSの上昇は心血管イベントの独立した危険因子だった(ハザード比 1.37、 $p < 0.05$)。NFSの平均値により患者を2群に分け生存分析を行うと、NFS高値群で有意に心血管イベント発生率が高かった($p < 0.05$)

【考察】DCM患者においてNFSは心血管イベントの独立した危険因子だった。

本研究は厚生労働省「特発性心筋症に関する調査研究」における個別研究として実施したものである。

急性心不全の血漿 BNP 濃度に対する肥満の抑制効果について： 共分散構造分析を用いた検討

木下浩司、川井真、南井孝介、小川和男、井上康憲、吉村道博

東京慈恵会医科大学 内科学講座 循環器内科

【目的】肥満は BNP 値を低下させる因子と考えられているが、十分な検討はなされていない。本研究では、入院時と治療後を経時的に見ることで肥満の BNP 値に与える影響を検討した。

【方法】急性心不全 (N=372) の治療前後において、治療前の体格指数 (BMI) を肥満と体液貯留の総合的指標として、治療後を真の肥満の指標として捉え、解析した。

【結果】重回帰分析では、治療前後でそれぞれ BMI と BNP は負の相関を示した。しかし、肥満 (治療後 BMI) による急性期 BNP 値への影響は不明であり、理論的パスモデルを構築して共分散構造分析を行った。最適モデルでの治療前 Log BNP に対する直接的影響力は、治療後 Log BNP (β : 0.484)、治療後 BMI (β : -0.506)、入院時 BMI (β : 0.374) であり、入院時 Log BNP に対し入院時 BMI は正の相関を、治療後 BMI は負の相関を認めた。

【考察】高度の統計手法を用いて、入院時 BMI は体液貯留の要素を多く含んでいること、肥満が入院時 BNP 値を強く抑制していることが明らかとなった。心不全の指標として BNP を用いる際は、肥満の影響を十分に考慮する必要がある。

本研究は厚生労働省「特発性心筋症に関する調査研究」における個別研究として実施したものである。

特発性心筋症調査研究班・拡張相肥大型心筋症 登録観察研究班合同成果報告 ～心筋症研究の最前線～

特発性心筋症調査研究班/拡張相肥大型心筋症登録観察研究班/第20回日本心不全学会学術集会

日時 10月7日(金) 14:15～16:00

会場 第20回日本心不全学会学術集会 第4会場 リージェントホール(ロイトン札幌2F)

座長 磯部 光章(東京医科歯科大学大学院循環制御内科学)
絹川真太郎(北海道大学大学院 医学研究科 循環病態内科学)

SP1-1 Trends in Clinical Characteristics, Treatments and Prognosis in Patients with Dilated Cardiomyopathy in Japan -Epidemiologic Insights from the CHART Studies-

下川 宏明(東北大学大学院 医学系研究科循環器内科学分野/東北大学大学院医学系研究科 循環器EBM開発学寄附講座)

SP1-2 A Multi-center Observational Study of Dilated Phase of Hypertrophic Cardiomyopathy

松島 将士(九州大学大学院医学研究院 循環器内科学)

SP1-3 Clinical Diagnosis and Prognosis of Isolated Cardiac Sarcoidosis, an Inflammation-mediated Cardiomyopathy

前嶋 康浩(東京医科歯科大学 医学部附属病院 循環器内科)

SP1-4 肥大型心筋症の心エコー法による評価：心筋線維化や合併症との関連を含めて

山田 聡(北海道大学大学院医学研究科 循環病態内科学)

SP1-5 Distinct Roles of Myocardial Biopsy in Patients with Suspected Cardiomyopathy

竹石 恭知(福島県立医科大学 医学部 循環器内科学講座)

SP1-6 拡張型心筋症患者の間質病変の評価

今中 恭子(三重大学大学院医学系研究科 修復再生病理学講座)

SP1-7 Genetic Approaches to Hypertrophic Cardiomyopathy

山岸 正和(金沢大学医薬保健研究域医学系 循環器病態内科学)

お問合せ

第20回日本心不全学会学術集会 運営事務局

〒060-0005 札幌市中央区北5条西5丁目2-12 住友生命札幌ビル 株式会社コングレ北海道支社 内
TEL : 011-233-0005 / FAX : 011-233-0035 / EMAIL : jhfs2016@congre.co.jp

特発性心筋症調査研究班・拡張相肥大型心筋症 登録観察研究班合同成果報告 ～心筋症研究の最前線～

特発性心筋症調査研究班/拡張相肥大型心筋症登録観察研究班/第20回日本心不全学会学術集会

日時 10月7日(金) 14:15～16:00

会場 第20回日本心不全学会学術集会 第4会場 リージェントホール(ロイトン札幌2F)

座長 磯部 光章(東京医科歯科大学大学院循環制御内科学)
絹川真太郎(北海道大学大学院 医学研究科 循環病態内科学)

SP1-1 Trends in Clinical Characteristics, Treatments and Prognosis in Patients with Dilated Cardiomyopathy in Japan -Epidemiologic Insights from the CHART Studies-

下川 宏明(東北大学大学院 医学系研究科循環器内科学分野/東北大学大学院医学系研究科 循環器EBM開発学寄附講座)

SP1-2 A Multi-center Observational Study of Dilated Phase of Hypertrophic Cardiomyopathy

松島 将士(九州大学大学院医学研究院 循環器内科学)

SP1-3 Clinical Diagnosis and Prognosis of Isolated Cardiac Sarcoidosis, an Inflammation-mediated Cardiomyopathy

前嶋 康浩(東京医科歯科大学 医学部附属病院 循環器内科)

SP1-4 肥大型心筋症の心エコー法による評価：心筋線維化や合併症との関連を含めて

山田 聡(北海道大学大学院医学研究科 循環病態内科学)

SP1-5 Distinct Roles of Myocardial Biopsy in Patients with Suspected Cardiomyopathy

竹石 恭知(福島県立医科大学 医学部 循環器内科学講座)

SP1-6 拡張型心筋症患者の間質病変の評価

今中 恭子(三重大学大学院医学系研究科 修復再生病理学講座)

SP1-7 Genetic Approaches to Hypertrophic Cardiomyopathy

山岸 正和(金沢大学医薬保健研究域医学系 循環器病態内科学)

お問合せ

第20回日本心不全学会学術集会 運営事務局
〒060-0005 札幌市中央区北5条西5丁目2-12 住友生命札幌ビル 株式会社コングレ北海道支社 内
TEL : 011-233-0005 / FAX : 011-233-0035 / EMAIL : jhfs2016@congre.co.jp

SP2-1 Trends in Clinical Characteristics, Treatments and Prognosis in Patients with Dilated Cardiomyopathy in Japan -Epidemiologic Insights from the CHART Studies-

Hiroaki SHIMOKAWA^{1,2}

¹Department of Cardiovascular Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine,

²Department of Evidence-based Cardiovascular Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine

Dilated cardiomyopathy (DCM) is one of the major etiologies for heart failure (HF) in Japan. Along with the changes in life-styles and implementation of evidence based medications, however, clinical features of DCM patients may have been changed in the recent years in Japan. Thus we compared clinical background, treatments and prognosis between 306 (mean age 61.7 years, male 72.5%) and 710 (mean age 62.9 years, male 72.8%) DCM patients in our CHART (Chronic Heart Failure Analysis and Registry in the Tohoku District)-1 (2000-2005, N= 1,278) and the CHART-2 (2006-present, N= 10,219) Studies, respectively. As a result, we found that 1) the prevalence of hypertension, dyslipidemia and diabetes mellitus was all significantly increased, 2) the use of beta-blockers and aldosterone antagonists was significantly increased, while that of loop diuretics and digitalis was significantly decreased, and 3) the 3-year mortality rate was significantly improved (14% vs. 9%, adjusted hazard ratio (HR) 0.60, 95% confidence interval (CI) 0.49-0.81; P= 0.0011) from the CHART-1 to the CHART-2 Study. Interestingly, the prognostic improvement was particularly evident in subgroups with BNP levels of <220pg/ml, LVEF of >40%, beta-blocker use and aldosterone antagonist use. In conclusion, our CHART Studies indicate that long-term prognosis of DCM patients has been improved, along with the implementation of evidence-based medications in the recent decades in Japan.

SP2-2 A Multi-center Observational Study of Dilated Phase of Hypertrophic Cardiomyopathy

Shouji MATSUSHIMA¹, Shintaro KINUGAWA², Hiroyuki TSUTSUI¹,
dHCM Investigators AMED³

¹Department of Cardiovascular Medicine, Kyushu University Graduate School of Medical Science, Fukuoka, Japan,

²Department of Cardiovascular Medicine, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo, Japan,

³AMED dHCM investigators

Introduction Clinical characteristics of dilated phase of hypertrophic cardiomyopathy (dHCM) have not been fully elucidated.

Purpose The purpose of this study was to reveal clinical features, treatment, and prognosis in Japanese patients with dHCM.

Methods and Results Thirty eight dHCM patients (57.9±17.4 years old, male 58%) were registered at multiple centers in Japan from April 2015 to June 2016. The interval from the onset of symptoms to the first diagnosis of HCM was 6.4±8.9 years, and from HCM to the transition to dHCM was 11.7±7.5 years thereafter. At the time of detection of HCM, the transition to dHCM, and the registration, left ventricular (LV) diastolic diameter, was 45.8±10.2, 54.3±6.8, and 56.2±7.7mm, respectively. LV ejection fraction was 67.4±13.5, 44.9±8.6, and 35.9±9.9%, and the thickness of intraventricular septum was 20.0±6.3, 15.2±4.6, and 12.3±3.6mm. At registration, New York Heart Association functional class III or IV was 34% and plasma B-type natriuretic peptide was 690.7±561.4pg/ml. dHCM patients were treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors in 47.4%, angiotensin receptor blockers in 32.4%, β-blocker in 94.7%, loop diuretics in 67.6%, and amiodarone in 40.0% and had implantable cardioverter-defibrillator in 39.5% and cardiac resynchronization therapy with defibrillator in 23.7%. Twenty five patients (65.8%) had prior heart failure hospitalization.

Conclusions HCM slowly develops into dHCM over about 10 years. dHCM patients have a high rate of heart failure hospitalization.

SP2-3 Clinical Diagnosis and Prognosis of Isolated Cardiac Sarcoidosis, an Inflammation-mediated Cardiomyopathy

Yasuhiro MAEJIMA, Daisuke TEZUKA, Kensuke HIRASAWA, Mitsuaki ISOBE
Department of Cardiovascular Medicine, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan

Increasing lines of evidence suggest that the existence of isolated cardiac sarcoidosis (iCS), a variant of sarcoidosis that does not have extra-cardiac lesions. Although it is very difficult to make a diagnosis as iCS, recent progress of cardiac imaging modalities enabled us to diagnose as iCS easier than before. Here, we demonstrate that the clinical characteristics of iCS by comparison with those of systemic CS (sCS). Consecutive 83 patients who referred for CS were enrolled. sCS ($N=30$) and iCS ($N=11$) were diagnosed according to clinical guidelines. ^{18}F -fluoro-deoxyglucose (FDG) positron emission tomography showed that 6 of iCS had focal or focal-on-diffuse uptake of FDG. Likewise, cardiac magnetic resonance imaging revealed that 4 iCS had late gadolinium enhancement. Left ventricular ejection fraction of iCS was significantly lower compared to those of sCS. Similarly, the incidence of both ventricular aneurysm and ventricular tachycardia in iCS was significantly higher than those in sCS. Thus, these results suggest that the clinical manifestations of iCS would be worse as compared to those of sCS.

SP2-4 肥大型心筋症の心エコー法による評価：心筋線維化や合併症との関連を含めて

山田 聡¹, 岡田 一範², 筒井 裕之¹

¹北海道大学大学院医学研究科 循環病態内科学、²北海道大学大学院 保健科学研究所

肥大型心筋症(HCM)では、左室駆出率(LVEF)は左室収縮機能を過大評価し、LVEFが保たれていても心筋短縮能を反映する心筋ストレイン(St)は低下していることが明らかになっている。しかし、StとLVEFとの関係は不明であり、Stを評価することの意義は明確にされていない。心筋各層のStを評価した我々の検討では、HCMでは長軸方向のStは全層で低下していたが、円周方向のStは外層で低下し、内層では正常に保たれていた。このように、心筋短縮能の低下にも関わらず内層の円周方向Stが保たれる機序には相対的壁厚の増大が関与しており、これが正常に保たれたLVEFと関連していた。また、近年、HCMで低下したStとCMRの遅延造影や、心血管合併症あるいは不整脈との関連が報告されている。そこで、HCMにおける心血管合併症と心エコー指標との関係を検討したところ、合併症を有する例ではCMRで遅延造影が好発するといわれている部位で心筋Stが低下しており、長軸方向Stと左室後壁厚が合併症の独立規定因子であった。HCMにおいて心筋短縮能を評価することは、正確な病態把握や予後予測に有用である可能性がある。

SP2-5 Distinct Roles of Myocardial Biopsy in Patients with Suspected Cardiomyopathy

Yasuchika TAKEISHI, Akiomi YOSHIHISA

Department of Cardiovascular Medicine, Fukushima Medical University

Background: Although myocardial biopsy provides important information for the diagnosis of cardiomyopathy, the indication should be considered carefully because of its invasiveness. We examined whether diagnostic significance of myocardial biopsy is different among types of cardiomyopathy.

Methods and Results: We retrospectively analyzed 378 patients with suspected cardiomyopathy who underwent myocardial biopsy (initially suspected dilated cardiomyopathy: group D, n=143; suspected hypertrophic cardiomyopathy: group H, n=75; and suspected other types cardiomyopathy: group C, n=160). Left ventricular ejection fraction was lower (38.2 vs. 56.2 and 50.9%, $P<0.05$) and B-type natriuretic peptide was higher (602.7 vs. 390.0 and 174.3 pg/ml, $P<0.05$) in group D than in groups H and C. Cardiac index was lower in groups D and H than in group C (2.5 and 2.6 vs. 2.9 l/min/m², $P<0.05$). The pathological findings in each group were as follows: group D (dilated cardiomyopathy compatible 79.0%, sarcoidosis 0.7%, unspecific findings 20.3%), group H (hypertrophic cardiomyopathy 38.7%, amyloidosis 4.0%, Fabry disease 2.7%, unspecific findings 54.7%) and group C (amyloidosis 1.9%, hypertrophic cardiomyopathy 1.3%, sarcoidosis 1.3%, Fabry disease 1.3%, unspecific findings 94.4%). The concordance of diagnosis before and after myocardial biopsy was 79.0% in group D and 29.0% in group H.

Conclusion: Diagnostic impact of myocardial biopsy may be relatively high in patients with suspected hypertrophic cardiomyopathy compared to those with suspected dilated cardiomyopathy.

SP2-6 拡張型心筋症患者の間質病変の評価

今中 恭子¹, 中森 史朗², 石田 正樹³, 土肥 薫², 伊藤 正明²

¹ 三重大学大学院医学系研究科 修復再生病理学講座、

² 三重大学 医学系研究科 循環器腎臓内科学、³ 三重大学 医学系研究科 放射線医学

拡張型心筋症患者の心筋組織には、実質細胞のみならず、しばしば間質にも変化が見られる。そのうち、間質に線維性コラーゲン(膠原線維)が増加する線維化は、代表的な所見で、拡張型心筋症では様々な程度、タイプの線維化が見られることが多い。線維化は心機能に影響する重要な因子として関心をもたれ、特にMRIによってその程度を評価する方法の確立が精力的にすすめられている。一般に線維化は、膠原線維が突然形成されるのではなく、多数の細胞外マトリックス分子が次々におきかわる多段階反応である。それぞれの構成分子は病態進行のステージにより変化し、また、生物学的、物理学的に異なる役割をもって心機能に影響を及ぼす。現在のモダリティでは、心筋以外の面積増加をまとめて線維化とみなすことが多いが、間質病変を構成要素にわけて評価することが正確な病態把握に重要と思われる。今回は、Native T1マッピングを用いた拡張型心筋症患者の心臓線維化の評価を例に、拡張型心筋症の間質病変に関する現在の病理学的な考え方を紹介する。

SP2-7 Genetic Approaches to Hypertrophic Cardiomyopathy

Masakazu YAMAGISHI, Tetsuo KONNO, Noboru FUJINO, Masa-Aki KAWASHIRI

Department of Cardiovascular and Internal Medicine, Kanazawa University Graduate School of Medicine, Kanazawa, Japan

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a heritable myocardial disorder characterized by increased ventricular wall thickness. Approximately half of the cases have a family history of HCM (1). The majority of mutations are specific to a patient and the patient's family members, and different mutations are usually identified in unrelated HCM families. For example, clinical manifestations of HCM caused by *TNNT2* gene mutations often begin near adolescence, while *MYBPC3* gene mutations typically trigger HCM in middle age. HCM patients who carry more than one independent mutation may be at a higher risk for adverse clinical courses which include development of advanced heart failure with left ventricular systolic dysfunction (2). As for the clinical application of gene examination of HCM, we demonstrated that HCM with sarcomere gene mutations can be associated with increased cardiovascular events compared with hypertensive heart disease or HCM without sarcomere gene mutations (3). Further study with whole exome sequencing may be useful in HCM in whom gene mutation cannot be identified by conventional methods (4).

[References]

Kawashiri MA et al. Heart Vessels. 2014;29(2):129-41.

Hodatsu A et al. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2014;307(11):H1594-604.

Fujita T et al. JACC Heart Fail. 2013;1(6):459-66.

Nomura A et al. J Cardiol. 2016;67(2):133-9.

2016 年版 心臓移植に関する提言

Statement for heart transplantation (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 日本心臓血管外科学会 日本心不全学会
日本小児循環器学会 日本移植学会 日本救急医学会 日本胸部外科学会
厚生労働省心筋症研究班

班長

磯部 光章
東京医科歯科大学大学院
循環制御内科学

班員

市川 肇
国立循環器病研究センター
小児心臓外科

小林 順二郎
国立循環器病研究センター
心臓外科

中谷 武嗣
特定医療法人清翠会牧病院

町野 朔
上智大学名誉教授

横田 裕行
日本医科大学付属病院
高度救命救急医療センター

植田 初江
国立循環器病研究センター
病理部

坂田 泰史
大阪大学
循環器内科

布田 伸一
東京女子医科大学大学院
重症心不全制御学分野

丸山 英二
神戸大学
法学研究科

小野 稔
東京大学
心臓外科

佐野 俊二
岡山大学
心臓血管外科

福嶋 教偉
国立循環器病研究センター
移植医療部

安河内 聰
長野県立こども病院
循環器小児科

北風 政史
国立循環器病研究センター
臨床研究部

澤 芳樹
大阪大学
心臓血管外科

福田 恵一
慶應義塾大学
循環器内科

山崎 健二
東京女子医科大学
心臓血管外科

協力員

芦刈 淳太郎
日本臓器移植ネットワーク
あっせん事業部

絹川 真太郎
北海道大学
循環器内科

篠岡 太郎
東京医科歯科大学
循環器内科

平田 康隆
東京大学
心臓外科

遠藤 美代子
東京大学医学部附属病院
看護部

久保田 香
大阪大学医学部附属病院
移植医療部

西垣 和彦
岐阜大学
第二内科

前嶋 康浩
東京医科歯科大学大学院
循環制御内科学

加藤 文代
東京女子医科大学
東医療センター輸血部 / 小児科

小垣 滋豊
大阪大学
小児科

西村 勝治
東京女子医科大学
神経精神科

築瀬 正伸
国立循環器病研究センター
移植医療部

絹川 弘一郎
富山大学
第二内科

齋木 佳克
東北大学
心臓血管外科

肥後 太基
九州大学
循環器内科

外部評価委員

今泉 勉
国際医療福祉大学 / 福岡山王病院

小柳 仁
東京女子医科大学名誉教授

中西 敏雄
東京女子医科大学
成人先天性心疾患病態学寄附研究部門

松居 喜郎
北海道大学
循環器・呼吸器外科学

百村 伸一
自治医科大学附属
さいたま医療センター

山本 一博
鳥取大学
病態情報内科

(五十音順, 構成員の所属は 2016 年 12 月現在)

目次

I. はじめに	5	3. 心臓移植後の管理	42
1. 「心臓移植に関する提言」作成の背景	5	3.1 免疫抑制療法	42
2. 提言作成の基本方針	5	3.2 感染症の予防	46
II. 総論	6	3.3 遠隔期の合併症	49
1. 心臓移植の歴史と現状	6	3.4 運動療法 (リハビリテーション)	58
2. 心臓移植の倫理	8	3.5 生活面・精神面の管理	59
3. 心臓移植に関わる法律	10	3.6 心臓移植における終末期医療	61
4. レシピエント登録までの手順	11	4. 小児の心臓移植	62
5. 日本臓器移植ネットワーク	12	4.1 小児心臓移植の特殊性	62
6. メディカルスタッフとコーディネーター	13	4.2 小児心臓移植の適応	64
III. 各論	16	4.3 小児の機械的補助循環	66
1. 成人心臓移植の適応と術前管理	16	4.4 小児の心臓移植手術	67
1.1 心臓移植の適応	16	4.5 小児固有の周術期管理	68
一適応疾患・除外疾患・禁忌	16	4.6 小児固有の慢性期管理	69
1.2 適応判定に必要な臨床検査	18	5. 心肺同時移植	70
1.3 レシピエントの選択	24	6. 心臓移植と社会	73
1.4 待機中の薬物治療	25	6.1 移植医療の普及啓発	73
1.5 待機中の非薬物療法	28	6.2 患者の社会への受入れ	73
2. 心臓移植手術の実際	33	IV. おわりに	76
2.1 脳死からの臓器提供 —法的脳死判定—	33	1. 今後の課題	76
2.2 脳死ドナーから移植心の摘出・保存	36	2. まとめ	76
2.3 術式	37	付表	77
2.4 周術期管理	40	文献	79

(無断転載を禁ずる)

略語一覧

ABI	ankle brachial index	足関節上腕血圧比
ACC	American College of Cardiology	米国心臓病学会
ACE	angiotensin-converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ACR	acute cellular rejection	急性細胞性拒絶反応
ADCC	antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用
ADL	activities of daily living	日常生活動作
AFP	alpha-fetoprotein	
AHA	American Heart Association	米国心臓協会
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMR	antibody mediated rejection	抗体関連型拒絶反応
ARB	angiotensin II receptor blocker	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ASV	adaptive servo-ventilation	二相式気道陽圧呼吸療法
ATG	antihuman thymocyte globulin	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン
AZP	azathioprine	アザチオプリン
BMI	body mass index	肥満指数
BO	bronchiolitis obliterans	閉塞性細気管支炎
BTT	bridge to transplantation	心臓移植までのつなぎ
CAV	cardiac allograft vasculopathy	移植心冠動脈病変
CCU	coronary care unit	冠動脈疾患集中治療室
CDC	complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害作用
CE	Clinical Engineer	臨床工学技士
CI	cardiac index	心係数
CLS	child life specialist	チャイルド・ライフ・スペシャリスト
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
CNI	calcineurin inhibitor	カルシニューリン阻害薬
CPAP	continuous positive airway pressure	持続的気道陽圧法
CPK	creatine [phospho] kinase	クレアチン [フォスフォ] キナーゼ
CPX	cardiopulmonary exercise test	心肺運動負荷試験
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
CRT	cardiac resynchronization therapy	心臓再同期療法
CRT-D	Cardiac Resynchronization Therapy-Defibrillator	両室ペーシング機能付き除細動器
CT	computerized tomography	コンピュータ断層撮影
CVP	central venous pressure	中心静脈圧
CyA	cyclosporine A	シクロスポリン A

CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DLCO	diffusing capacity for carbon monoxide	一酸化炭素拡散能
DT	destination therapy	長期在宅治療
EB	Epstein-Barr	エプスタイン・バー
ECI	electrocerebral inactivity	平坦脳波
ECMO	extracorporeal membrane oxygenation	膜型人工肺による酸素化
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	
ECUM	extracorporeal ultrafiltration method	体外限外濾過法
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EVL	everolimus	エベロリムス
FDG-PET	fluorodeoxyglucose positron emission tomography	フルオロデオキシグルコース PET (ポジトロン [陽電子] 放出型断層撮影)
FKBP	FK506-binding protein	FK506 結合蛋白質
GCS	Glasgow coma scale	
γ-GTP	γ-guanosine triphosphate	グアノシン三リン酸
H/M	heart-to-mediastinum ratio	心縦隔比
HAM	HTLV-1 associated myelopathy	HTLV-1 関連脊髄症
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HFrEF	heart failure with reduced ejection fraction	収縮不全型心不全
HFSS	Heart Failure Survival Score	
HIV	Human Immunodeficiency Virus	ヒト免疫不全ウイルス
HLA	human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
HLHS	hypoplastic left heart syndrome	左室低形成症候群
HSV	herpes simplex virus	単純ヘルペスウイルス
HTLV	human T-cell leukemia virus	ヒト T 細胞白血病ウイルス
IABP	intra-aortic balloon pumping	大動脈内バルーンパンピング
ICD	implantable cardioverter defibrillator	植込み型除細動器
IL	interleukin	インターロイキン
INTERMACS	Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support	
ISHLT	International Society for Heart & Lung Transplantation	国際心肺移植学会
ISHT	International Society for Heart Transplantation	国際心臓移植学会
IVUS	intravascular ultrasound	血管内超音波法
JCS	Japan coma scale	
J-MACS	Japanese registry for Mechanically Assisted Circulatory Support	

(次ページに続く)

JOT	Japan Organ Transplant Network	日本臓器移植ネットワーク
LDH	lactic dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LVAD	left ventricular assist device	左心補助装置
LVEDP	left ventricular end diastolic pressure	左室拡張末期圧
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
LVFS	left ventricular fractional shortening	左室内径短縮率
MC	medical consultant	メディカルコンサルタント
MCH	major histocompatibility complex	主要組織適合複合体
MIBI	methoxy-isobutyl isonitrile	メトキシ・インブチルイソニトリル
MIBG	meta-iodobenzylguanidine	メタヨードベンジルグアニジン
MIT	maximal intimal thickening	最大内膜厚
MMF	mycophenolate mofetil	ミコフェノール酸モフェチル
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴像
MRSA	Methicillin-resistant Staphylococcus aureus	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
MSW	medical social worker	医療ソーシャルワーカー
mTOR	mammalian target of rapamycin	哺乳類ラパマイシン標的蛋白質
NA	non-adherence	ノン・アドヒアランス
NHBD	non-heart-beating donor	心停止ドナー
NO	Nitric Oxide	一酸化窒素
NTPR	The National Transplantation Pregnancy Registry	米国移植妊娠登録
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PaCO ₂	arterial partial pressure of carbon dioxide	動脈血二酸化炭素分圧
PAH	pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧
PCPS	percutaneous cardiopulmonary support	経皮的人工心肺補助
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PCWP	pulmonary capillary wedge pressure	肺毛細管楔入圧
PDE	phosphodiesterase	ホスホジエステラーゼ
PEEP	positive end-expiratory pressure	呼気終末陽圧
PH	pulmonary hypertension	肺高血圧
PHQ	Patient Health Questionnaire	
PLE	protein-losing enteropathy	蛋白漏出性腸症
PPD	purified protein derivative	
PRA	panel reactive antibody	抗HLA抗体(パネル試験)
PRES	posterior reversible encephalopathy syndrome	可逆性白質脳症
PSA	prostate specific antigen	前立腺特異抗原

PSI	proliferation signal inhibitor	増殖シグナル阻害剤
PTLD	posttransplant lymphoproliferative disease	移植後リンパ増殖性疾患
PTSD	posttraumatic stress disorder	外傷後ストレス障害
PVR	pulmonary vascular resistance	肺血管抵抗
PVRI	pulmonary vascular resistance index	肺血管抵抗係数
QOL	quality of life	生活の質
RA	renin-angiotensin	レニン-アンジオテンシン
RCM	restrictive cardiomyopathy	拘束型心筋症
RPR	rapid plasma reagin	
RQ	respiratory quotient	呼吸商
RS	respiratory syncytial	
RT-PCR	reverse transcription - polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
RTC	Recipient Transplant Coordinator	レシピエント移植コーディネーター
RVAD	right ventricular assist device	右心補助装置
RVEF	right ventricular ejection fraction	右室駆出率
SHFM	Seattle Heart Failure Model	
SPECT	single photon emission computed tomography	単光子放出型コンピュータ断層撮影
SRL	sirolimus	シロリムス
SSRI	selective serotonin reuptake inhibitor	選択的セロトニン再取り込み阻害薬
SVEF	systemic ventricular ejection fraction	体心室駆出率
Tac	tacrolimus	タクロリムス
TCPC	total cavopulmonary connection	上下大静脈肺動脈吻合
TDM	therapeutic drug monitoring	治療薬物血中濃度モニタリング
TEE	transesophageal echocardiography	経食道心エコー法
TPG	transpulmonary pressure gradient	肺内外圧差(平均肺動脈圧-平均肺動脈楔入圧)
TPHA	treponema pallidum haemagglutination	
TTE	transthoracic echocardiography	経胸壁心エコー法
TWA	T wave alternans	T波交互脈
VAB	veno-arterial bypass	動静脈バイパス
VAD	ventricular assist device	補助人工心臓
VA-ECMO	veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation	静脈脱血 → 動脈送血型膜型人工肺による酸素化
VC	vital capacity	肺活量
VZV	varicella zoster virus	水痘・帯状疱疹ウイルス
WHO	World Health Organization	世界保健機関
WR	washout rate	洗い出し率

I. はじめに

1.

「心臓移植に関する提言」 作成の背景

心臓移植は末期心不全の最終的な治療手段である。通常行われる薬物、非薬物治療と大きく異なるのは、善意に基づく脳死体からの提供を前提とした医療である点である。臓器は社会に対して提供される。したがって、公平かつ公正に臓器提供が行われる社会システムが構築されている必要がある点で特異な治療である。脳死段階での心臓提供と迅速な臓器搬送が必要とされるため、その実現には多大なる人的、社会的資源が必要となる。欧米では50年に及ぶ歴史をもつ確立された治療法であるが、わが国では特異な経緯をたどったこともあり、残念ながら提供されるドナーの心臓は、移植適応患者数に比してきわめて少なく、移植適応とされる末期心臓病患者は長期間の待機が求められているのが現状である。上記の背景をもつ医療であることから、心臓移植の適応患者の選定は、公的機関（日本循環器学会）が医学的、社会的観点から公正を期して厳格な基準の下で行っている。さらに行われた移植に対しては事後検証が行われている。

関係各位の深甚なる尽力の成果として、1997年に臓器移植法が制定され、また2010年には改正臓器移植法が全面施行され、わが国の心臓移植はようやく軌道に乗ってきた状況である。社会基盤の整備は法制定とともに国および日本循環器学会、日本臓器移植ネットワークをはじめとする諸団体の協議の下に進められている。国内の心臓移植実施施設は9施設と限られていることもあり、また、これまでの経緯と事情からガイドラインの作成は見送られてきた。しかし、法改正とともに移植症例数も徐々に増加し、一般的な治療法として普及しつつある現状を鑑み、このたび日本循環器学会を中心として新しく「心臓移植に関する提言」がまとめられた次第である。

執筆項目からわかるように、本提言は歴史と現状から始まり、社会基盤とそれを支える職種・職掌、移植のレシピエントに関わる医学的側面、脳死ドナーに関わる医学・社

会的側面、さらに移植後の患者の管理や社会との関わりに至るまで、心臓移植に関わる現状を余すところなく伝えるべく企画された。残念ながらわが国の移植数は2016年現在300例ほどにとどまっており、エビデンスを構築するにはほど遠い現状であるため、ガイドラインではなく「提言」としてまとめた。実際に移植医療の現場で活躍されている諸氏が執筆にあたっており、本提言は現状でのわが国における心臓移植の最新情報を包含する提言といつてよい内容となっている。

本提言により、多くの一般の医師、あるいは患者の心臓移植に対する理解が深まり、心臓移植の発展と末期心不全患者の診療の質向上に資するところがあれば幸甚である。

2.

提言作成の基本方針

虚血性心疾患や不整脈に対するカテーテルインターベンションの進歩により、心臓疾患の急性期救命率が飛躍的に向上している一方、心臓疾患の終末像としての心不全患者数は、補助循環を必要とするような重症心不全患者も含め、増加の一途を辿っている。

植込み型補助人工心臓が使用可能になった現在においても、重症心不全治療においてもっとも確立された治療法は心臓移植である。しかし、ドナーがきわめて限られているわが国では心臓移植の総施行数がようやく300例程度という段階であり、心臓移植実施施設も9施設に限られていることから、心臓移植の適応をきちんと理解している医療従事者は限られている。

心臓移植は、心臓移植を取り巻く社会環境やシステム、ドナー・レシピエントの適切な選択、長期にわたる待機期間の治療、移植後の免疫抑制療法ならびに合併症治療など、多くの循環器領域を専門とする医療従事者からの多彩な知識が求められ、必ずしも取組みやすいものではない。しかし、2010年に改正臓器移植法が施行されて以降、着実に実施数が増えている。もはや、循環器領域を専門とする医療従事者にとって、心不全に対する最終療法としての心臓

移植の正しい知識を習得することは必要不可欠である。

日本循環器学会が発行する他のガイドラインや、米国心臓協会（AHA）/米国心臓病学会（ACC）や欧州心臓病学会（ESC）などの諸外国のガイドラインは基本的には前向き大規模無作為化多施設臨床試験の結果に基づいており、診断手技や治療手段の妥当性を示す指針として用いられている。ガイドライン発行時点でのエビデンスをクラス I からクラス III に分類し、日常臨床医の手助けとなるべく作成されている。

しかし、わが国における心臓移植の検証に値するエビデンスは皆無といってよい。 *Circulation Journal* に Annual report として 2014 年から日本での移植成績が定期的に報告されるようになったばかりである。そのため、本提言ではエビデンスレベルの表記可能な項目はきわめて限られており、現時点での専門家の意見やアドバイスが多く含まれ

ていることは否定し得ない。一部の項目においてクラス分類、エビデンスレベルの記述があるが、国内外の他のガイドラインにおいて検討され記載されたものを引用したものである。本提言は、心臓移植を専門にする医療従事者への指針としてよりも、心臓移植を専門としていない医療従事者の手引ともなるべく編集を行った。とくに、倫理的背景や、現行の心臓移植医療のシステムなどの非医学的事項に加え、適切なレシピエント患者選択など、より臨床・実地に即した内容を重視した。

本提言は、今後わが国からのエビデンスの積み上げや、世界的なエビデンスの変化に伴い、継続的に改訂されるものである。重症心不全患者の一つの治療選択肢として、必ずしも臓器移植や心不全を専門としているわけではない医療従事者がこの提言を活用し、一人でも多くの患者が心臓移植医療の恩恵に預かることができるよう願っている。

II. 総論

1.

心臓移植の歴史と現状

1.1

世界の心臓移植の歴史と現状

心臓移植の端緒は、20 世紀初頭フランスの Carrel による血管吻合実験である¹⁾。1905 年に犬の頸部に仔犬心臓を移植し、1912 年ノーベル生理学・医学賞を受賞した²⁾。1940 年代中頃からソビエト連邦の Demikhov は拍動下心臓片肺同時移植や、異所性心臓移植による最長 32 日間拍動例を得て、1951 年に左房壁吻合法を考案していた³⁾。

同所性心臓移植は、1953 年に Neptune が低体温法を用いて生存例を得た⁴⁾。その後、体外循環による研究が進められ、1958 年に上下大静脈で接続する bicaval 法が用いられた⁵⁾。1960 年にスタンフォード大学で考案された左右両心房後壁を温存（圧受容体も温存）する biatrial 法（Lower-

Shumway 法）で 3 週間生存が得られ、自己心臓移植実験で 2 年間生存した^{6,7)}。この結果、同法が同所性心臓移植手術の標準となった。1964 年にミシシッピ大学の Hardy が 68 歳の患者にチンパンジーの心臓による同所性心臓移植を行ったが、用いた心臓が成人の 1/3 と小さく、全身循環維持ができず 1 時間後に死亡した⁸⁾。

ヒト間での同種心臓移植は、1967 年 12 月 3 日、南アフリカのケープタウンで Barnard により 54 歳男性に行われた⁹⁾。この患者は 18 日目に肺炎で死亡したが、翌年 1 月 2 日の施行例は 18 ヶ月生存し、日常生活に復帰した。1968 年 1 月 6 日にはスタンフォード大学の Shumway が 4 例目を実施し、1968 年の 1 年間で、世界 17 ヶ国 52 施設で 102 例が実施された。しかし、患者の多くは拒絶反応診断法や免疫抑制療法、感染症対応の困難さから数ヶ月以内に死亡した。1969 年は 50 例以下、1970 年は 20 例以下と激減し、多くの施設が心臓移植から撤退したが、スタンフォード大、バージニア医科大学、パリ La Pitie 病院およびケープタウン Groote Schuur 病院は心臓移植を続け、年間 40 例前後施行された。

免疫抑制療法では、アザチオプリン、ステロイドに抗リンパ球グロブリンが用いられた。1973年に心臓カテーテル法による心筋生検法が拒絶反応診断に導入され¹⁰⁾、拒絶反応の程度に応じた免疫抑制調節が行えるようになり、1970年代後半から心臓移植実施施設が増える傾向となった。

1980年に新しい免疫抑制薬シクロスポリンが心臓移植に導入され、さらに安定した成績が得られ、心臓移植施行数が増加した¹¹⁾。1981年に国際心臓移植学会 (International Society for Heart Transplantation; ISHT, 現 国際心肺移植学会 [International Society for Heart & Lung Transplantation; ISHLT]) が創設され、1982年から国際レジストリーが開始された。このレジストリーによると、心臓移植の実施数は増え続け、1993年には年間報告4,900例を超えた。

心臓移植の成績は1982～2013年6月までの116,104例で^{11a)} (図1)^{11b)}、1年生存率82%、5年生存率69%である。死亡原因として、早期はグラフト不全、感染、多臓器不全、拒絶反応が、その後はグラフト不全、悪性腫瘍、移植心冠動脈病変、感染症、腎不全がある。なお、手術法として、1990年代から上下大静脈で接続するbicaval法が多く用いられている¹²⁾。

1.2

わが国の心臓移植の歴史と現状

わが国の臨床第1例目は1968年8月、世界の30例目として札幌医科大学の和田寿郎により施行され、患者は術後83日目に死亡した¹³⁾。この心臓移植で、レシピエントの適応妥当性とドナーの死の判定に疑義が呈された。同年12月に告発されたが、専門家による鑑定が行われた上で不起訴処分となった。しかし、脳死下臓器提供に基づく移植医療への不信感をもたらすこととなった。

1981年のISHT設立を受け、1982年に日本心臓移植研究会が設立された。その後、心臓移植が世界的に多く行われるようになり、わが国における脳死臓器移植が積極的に議論されるようになった。日本移植学会は、わが国の脳死臓器移植実施者が守るべき基本的条項として、指針「臓器移植を行うにあたって」を1986年12月に発表した。1987年10月には日本学術会議の医療技術と人間の生命特別委員会が、「脳死に関する見解」を発表した。また、1988年1月に日本医師会の生命倫理懇談会の最終報告がなされ、理事会でも承認されたが、一部医師からの反論があり、医療界として意見の一致をみるに至らなかった。日本胸部外科学会は、1989年に臓器移植問題特別委員会を発足させ、「心臓移植・肺移植—技術評価と生命倫理に関する総括レポート—」第1版(1991年)、第2版(1992年)を発表した。

1990年、政府は臨時脳死及び臓器移植調査会を設置した。1992年1月に答申書「脳死及び臓器移植に関する重要事項について」が提出された。これを受け、移植関連学会合同委員会が設置され、移植実施施設の認定作業が行われた。また、公衆衛生審議会臓器移植専門委員会において臓器移植法が検討され、1994年に法律案が国会に提出された。1997年6月には臓器移植法が可決され、当初の心臓移植実施施設として大阪大学・国立循環器病研究センター合同チームと東京女子医科大学が認定された。同年10月16日から施行され、登録機関として日本臓器移植ネットワークが発足し、移植希望者登録が開始された。この臓器移植法では、臓器提供には本人の書面による提供意思表示が必須とされた。臓器移植法に基づく心臓移植1例目は1999年2月に大阪大学で、2例目は5月に国立循環器病研究センターで行われた^{14, 15)}。その後、徐々に増え年間数例

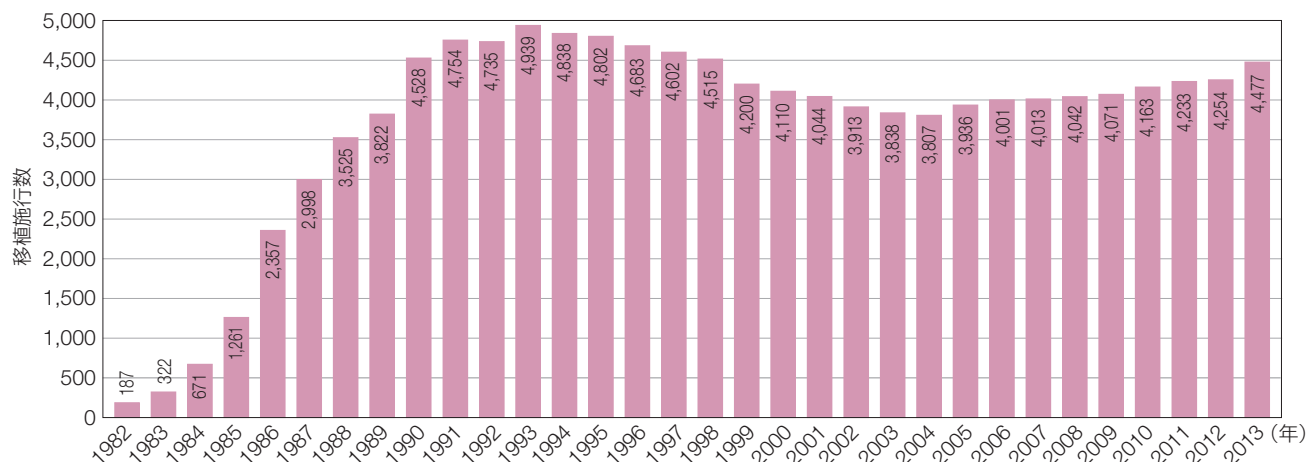


図1 心臓移植施行数(成人および小児)の年次推移(国際心肺移植学会 [ISHLT])

注: ISHLT レジストリーに報告された心臓移植施行例であり、世界の心臓移植施行件数を正確に反映していない可能性がある。(ISHLT, ^{11b)} より)

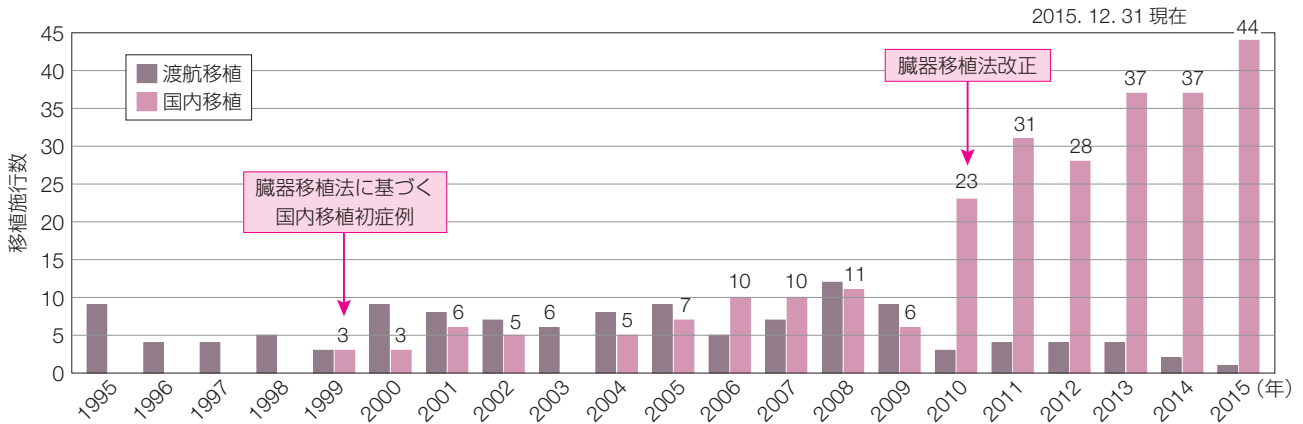


図2 わが国における心臓移植施行（総数）の年次推移
(日本心臓移植研究会^{16a)}より

から10例を超えるようになった。また、実施施設も9施設となった¹⁶⁾(図2)^{16a)}。

しかし、移植希望者は増加し、待機期間が長くなり、わが国で心臓移植が受けられない年少の小児だけでなく、成人も続々と、1980年代から行われていた渡航移植を希望し、米国やドイツなどで心臓移植を受けるようになった。国際移植学会は2008年5月に「移植が必要な患者の命は自国で救えるよう努力をすること」というイスタンブール宣言を出し、世界保健機関も2010年5月に臓器移植に関する新たな指針を設けた。わが国でも、2009年7月に改正臓器移植法が成立、2010年7月に施行された。この改正で、本人の意思が不明な場合は家族承諾により臓器提供できるようになり、脳死と判定された15歳未満の子どもからも臓器提供ができるようになった。この結果、改正前12年間の心臓移植は69例であったが、改正後2014年12月までの5年間で153例と着実に増えた。また、法改正に合わせて10歳未満の小児心臓移植を行う3施設(2016年12月現在4施設)が認定された。18歳未満からの提供も8例あり、いずれも心臓移植が行われた¹⁷⁾。また、2014年2月から、心臓移植の望ましい適応年齢が60歳未満から65歳未満に引き上げられた。

2014年12月までの222例では、16例が死亡し、5年生存率は91.4%、10年生存率が89.3%と、ISHLTによる平均10年生存率の53%をはるかに上回っている。また、主婦やパート勤務のかたも含め122例が社会復帰し、心臓移植後の生活の質は良好である¹⁸⁾(図3)¹⁹⁾。

心臓移植の待機期間は2014年の段階で約3年前後と著しく長くなっている(図4)¹⁹⁾。2014年12月までに心臓移植を受けた人は、小児例以外はStatus 1の重症例で、91%は補助人工心臓による移植へのブリッジ例であった。2011年4月に連続流植込み型補助人工心臓が心臓移植へのブ

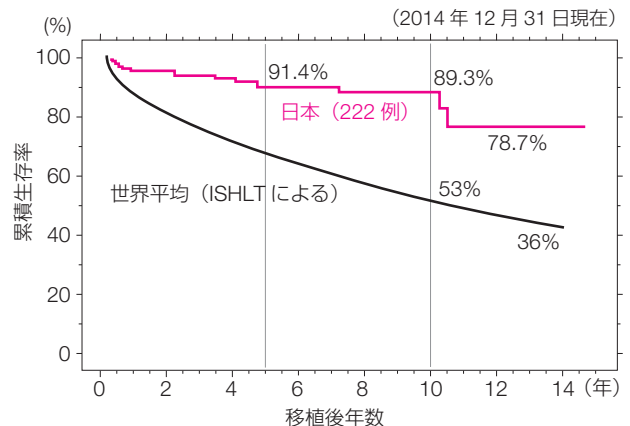


図3 わが国および世界における心臓移植レシピエントの累積生存率

(Nakatani T, et al. 2016¹⁹⁾より)

リッジとして保険償還され、植込み型補助人工心臓を装着して心臓移植待機する患者が急激に増えたが、臓器提供は依然として少ないため、心臓移植待機期間は長期化する傾向にある。

2. 心臓移植の倫理

2.1 脳死と死体

2.1.1 生体移植と死体移植

移植に用いられる臓器の提供元が生体か死体であるかは、臓器摘出のために傷つけるのが生身の人間か死体かという相違であり、倫理的にも法的にも、決定的な相違があ

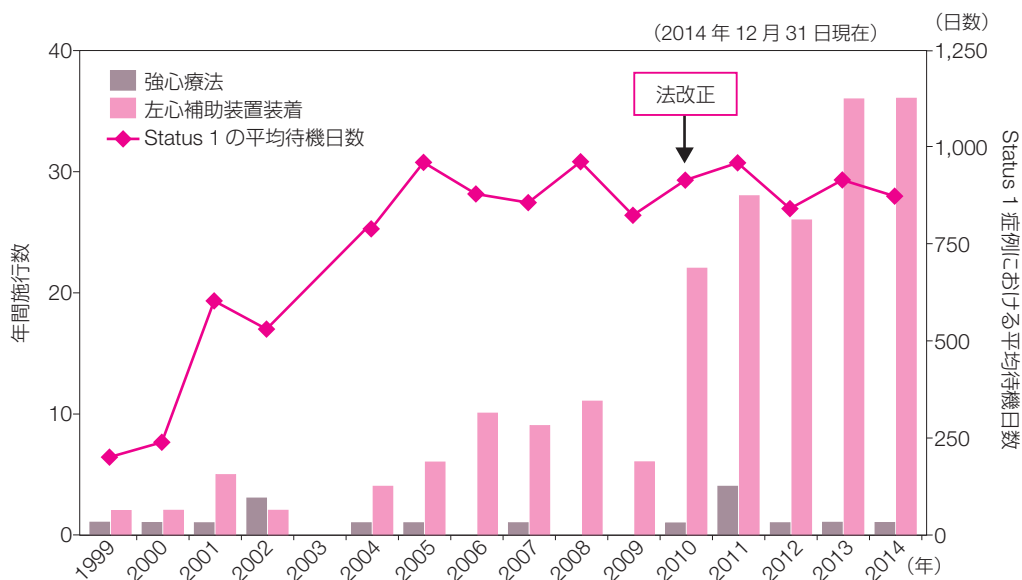


図4 わが国における心臓移植年間施行数と医学的緊急度の高い Status 1 症例における平均待機日数の推移 (Nakatani T, et al. 2016¹⁹⁾ より)

る。法的には、生体からの提供の場合、提供者が死亡したときには殺人・傷害致死・過失致死（刑法 199 条・205 条・210 条・211 条）、死亡しなかったときには傷害・過失傷害（刑法 204 条・209 条 1 項・211 条）の問題となる。死体からの提供の場合には死体損壊（刑法 190 条）の問題となる。

生体臓器移植は、提供者に大きな犠牲を伴うものであり、死体臓器移植よりも倫理的に問題が多い。世界保健機関（WHO）は、貧しい人から腎臓などを買う「移植ツーリズム」（transplant tourism）、臓器摘出を目的とした人身売買を激しく非難してきた²⁰⁾。死体臓器の不足が恒常的になっている現在でも、WHO²¹⁾、日本移植学会²²⁾、さらには日本の厚生労働省²³⁾も強調しているように、移植医療の本道は死体臓器移植である。

2.1.2

臓器移植法と死

臓器移植法は死体について「脳死した者の身体を含む」（臓器移植法第六条第一項柱書括弧内）と規定している。臓器移植法は「脳死」以外の死については何も規定していないが、脳死以前からの死の概念である「心肺死」であると理解されている。つまり、日本の臓器移植法は、死の定義について、伝統的な死の概念である心肺死（cardiopulmonary death）に脳死（brain death）をつけ加えた米国の「死の決定に関する統一法」（以下、統一法）²⁴⁾と同じ構造をもつものと理解すべきだということになる。

臓器移植法は、「統一法」と同じく、「脳死」を「脳幹を含む全脳の機能が不可逆的に停止するに至った」と定

義している（第六条第二項）。臓器移植法には「心肺死」についての定義はないが、「統一法」の「循環・呼吸機能の不可逆的停止」と同じものが考えられていると思われる。

2.1.3

心臓移植と脳死・心臓死、不可逆性の概念

1967 年、Barnard は心臓死のドナーから移植用心臓を摘出したと発表した⁹⁾。和田寿郎も、1968 年に行った心臓移植について、後に、心臓死体から心臓を摘出したと記している²⁵⁾。しかし、移植された心臓がレシピエントの体内で循環機能を果たしているということは、ドナーの体内にあったその心臓の機能は「不可逆的に」停止していなかったということである。これは、心臓死（cardiac death）は到来しておらず、伝統的な死である「心肺死」でもなかった、ドナーは生きていたということの意味する。このようなことから、心臓移植がまちがいに死体から行われるようにするために、ハーバード大学の特別委員会は 1968 年に脳死判定基準²⁶⁾を公表し、その後、心臓移植は脳死体から行われるようになってきた。日本でも、心臓移植を法的に可能とするために、上記のような、死体に脳死体を含める臓器移植法が 1997 年に成立した。

しかし近時にも、心停止ドナー（いわゆる non-heart-beating donor; NHBD）から、脳死を確認することなく「死体心臓移植」が行われたことが報告されている²⁷⁾。これは、これまでの死の概念の要素であった「不可逆性」の概念を放棄するか²⁸⁾、従来の「医学技術的可能性」を基準とする不可逆性の理解を変更することにつながるものである²⁹⁾。

心肺死の定義における不可逆性の概念をこのように変更することは、心肺死の定義が脳死のそれと齟齬することを意味する。さらに、臓器提供の必要性から、心停止患者の蘇生措置が差し控えられるようなことがあってはならない。この問題は、NHBD 問題一般のなかで検討されなければならない。

2.2

心臓提供についての本人と遺族の提供意思表示

2.2.1

臓器の提供権者と提供意思表示

生体臓器提供では、提供者が臓器の処分権をもち、その承諾がなければ臓器を摘出することはできない。その承諾は摘出に積極的に同意すること、Opt-In であり、摘出に反対していないこと、Opt-Out が無いことだけではたりない。以上の倫理原則、法原則については、まったく争いが無い。

問題は、心臓移植が可能な死体（脳死体）臓器提供の場合である。死体の処分権を、①死者（その生前の意思）、遺族、いずれに認めるか、双方か、また、②その承諾は Opt-In/Opt-Out いずれの方式をとるべきかについて、国によって立法例はわかれている。古典的な欧州評議会決議³⁰⁾は本人あるいは遺族の Opt-Out が無い以上死体から臓器を摘出しようとし、米国統一州法委員会の改正死体提供法³¹⁾は、逆に、本人あるいは遺族の Opt-In を必要としている。

2.2.2

臓器移植法と心臓提供の意思表示

改正前の日本の臓器移植法は、脳死体の場合には本人の書面による Opt-In を必須とし、さらに遺族の Opt-Out の不存在を要求するという、世界に類をみない立法例であった。これは、心臓死者と違い、脳死者は生きているという前提に立っていたものかもしれない。これによって、脳死心臓移植はきわめて困難になり、有効な意思表示ができない小児からの心臓移植は不可能となっていた。

改正臓器移植法は、脳死と心肺死とのあいだで取扱いを区別せず、本人の Opt-In も Opt-Out もないときには遺族の Opt-In だけで臓器の提供を可能とした。しかし、本人の Opt-In があっても、遺族が Opt-Out すれば臓器の提供を行うことはできない。実際の運用では、さらに進んで、遺族の Opt-In まで要求し、遺族が存在しないときには本人の Opt-In があっても臓器の提供を行っていないという。日本の臓器移植法、その運用は、かつての角膜及び腎臓の移植に関する法律（廃止）ほどではないが、死体臓器についての遺族の権利をかなり重視したものといえる。

3.

心臓移植に関わる法律

心臓移植を想定して、臓器の移植に関する法律（以下、臓器移植法）が定める移植用臓器の摘出のために充足されるべき要件を概説する。

3.1

死体からの臓器の摘出

2009年7月に改正された臓器移植法（以下、現行法、または法）は、第六条第一項において、心臓死体、脳死体（法文では、「脳死した者の身体」）に共通の移植用臓器の摘出要件として、1) ①生前の本人が自らの死体から移植用臓器を提供する意思を書面により表示していたことと、②そのような意思表示があったことを知らされた遺族が臓器の摘出を拒まないこと、または、2)（生前の本人が提供意思を書面で表示していた場合—このときには1）による—、または、提供意思がないことを表示していた場合、を除いて）遺族が死体からの臓器の摘出を書面により承諾していること、のいずれかが満たされることを定めている。

改正前の同法（以下、旧法）では、（心臓死体からの眼球・腎臓の摘出を除いて）生前の本人が、提供意思を書面で表示していることが不可欠であったが、現行法では、そのような生前の本人の書面が残されていない場合であっても、本人が自分の死体からの臓器の摘出を拒否していなければ、遺族の承諾に基づいて死体から移植用臓器を摘出することが可能になった。

3.2

脳死判定

脳死体からの臓器摘出の前提になる脳死判定について、法第六条第三項は、1) 生前の本人が臓器提供書面を残していた場合には、その本人が脳死判定に従うこと（脳死判定による死の認定）を拒否する意思を表示していなければ、そのことを知らされた家族が脳死判定を拒否しない限り、脳死判定を実施することができると定め、2) 生前の本人が提供書面を残していない場合（実際上は、遺族が死体からの臓器の摘出を承諾し、それにもとづいて摘出がなされる場合）には、本人が脳死判定に従うことを拒否する意思を表示していない限り、家族が脳死判定の実施を承諾すれば、それを実施することができると定めている。

旧法では、脳死判定についても、生前の本人のそれに従う意思、すなわち脳死判定の実施と、その結果に基づいて

自分の死が認定されることを認める意思が書面によって表示されること（加えて、そのことを知らされた家族が脳死判定を拒否しないこと）が不可欠であったが、現行法では、生前の本人が脳死判定に従うことを拒否する意思表示をしていない限り、家族の承諾にもとづいて脳死判定を実施することが可能になった。

3.3

提供可能年齢、拒否の意思表示

『臓器の移植に関する法律』の運用に関する指針（ガイドライン）³²⁾（以下、指針）の第1では、臓器提供の意思表示書面の作成を15歳以上の者に限って認めている。半面、臓器の摘出や脳死判定に従うことを拒否する意思表示に関しては、書面によらないものも有効とし、また、これらの意思が表示されていた場合には、年齢にかかわらず、臓器摘出や法に基づく脳死判定を行わないこと、としている。あわせて、同指針は、本人が「知的障害者等の臓器提供に関する有効な意思表示が困難となる障害を有する者であることが判明した場合においては、年齢にかかわらず、当面、その者からの臓器摘出は見合わせること」と定めている。

3.4

遺族・家族

遺族および家族の範囲に関して、指針の第3は、「原則として、配偶者、子、父母、孫、祖父母及び同居の親族の承諾を得るもの」とし、「これらの者の代表となるべきもの」がその総意を取りまとめるものと定めている。もっとも、「前記の範囲以外の親族から臓器提供に対する異論が出された場合には、その状況等を把握し、慎重に判断すること」が求められている。

3.5

親族への優先提供

法第六条の二は「移植術に使用されるための臓器を死亡した後に提供する意思を書面により表示している者又は表示しようとする者は、その意思の表示に併せて、親族に対し当該臓器を優先的に提供する意思を書面により表示することができる」と規定し、ドナー本人が生前に提供意思を表示する場合に限って、親族へ優先提供することを認めている。もっとも、指針第2において、親族の範囲は、配偶者、子および父母に絞られたほか、親族のうち特定の個人に優先提供することは認められず、加えて、親族に限定して提供する意思表示がなされた場合には脳死判定・臓器摘出は見合わせることとされた。

3.6

被虐待児からの摘出禁止

法附則5項では、「政府は、虐待を受けた児童が死亡した場合に当該児童から臓器（中略）が提供されることのないよう、（中略）必要な措置を講ずるものとする」と定められた。これを受けて、指針第5は、「脳死・心臓死の区別にかかわらず、児童（18歳未満の者をいう。以下同じ。）からの臓器提供については、（中略）虐待が行われた疑いがある児童が死亡した場合には、臓器の摘出は行わないこと」と規定し、児童からの臓器提供を行う施設には、「1）虐待防止委員会等の虐待を受けた児童への対応のために必要な院内体制が整備されていること。2）児童虐待の対応に関するマニュアル等が整備されていること」が求められた。

4.

レシピエント登録までの手順

わが国ではさまざまな理由により移植ドナー数はきわめて少ない状況が続いているため、とりわけわが国においては限られたドナーを適切・公正かつドナー・遺族の附託に十分応えられるレシピエントに分配することが求められている。そのため、レシピエントの選定は日本循環器学会や日本臓器移植ネットワークなどの組織により、きわめて厳しく管理されている。適応基準については関連の諸学会の代表で構成する心臓移植関連学会協議会で審議、決定されている。また同協議会では、適応基準のほか、レシピエントの選択基準、実施施設の審査基準の作成、審査など心臓移植のシステムに関する諸事を協議し、必要に応じて移植関係学会合同委員会、厚生労働省厚生科学審議会疾病対策部会臓器移植委員会への上申を行っている。

現行システムにおいては、レシピエント候補者は基本的には2段階にわたる評価ステップにてその適切性を評価される。すなわち図5に示すとおり、①移植実施施設での適応評価判定、②日本循環器学会心臓移植適応検討小委員会での適応評価を受けた上で、日本臓器移植ネットワークへ登録されるシステムになっている。

非移植実施施設においては、自施設で移植適応検討委員会を組織して検討を行ったとしても、日本循環器学会心臓移植適応検討小委員会に移植適応検討申請をする前に、実施予定施設に相談の上、当該患者の実施設として同意を得る必要がある。

しかし、これらの手続きはきわめて煩雑であり、かつ日

本臓器移植ネットワークに登録されるまでに多大な時間を要する。心臓移植の経験も順調に増加していることもあり、2015年5月からは、心臓移植実施数50例以上で、適切にレシピエント候補患者の評価を行っている施設については、自施設内適応検討のみにて日本臓器移植ネットワークに登録することが可能になった(図6)。しかし、このシステムで日本臓器移植ネットワークに登録した症例であっても、登録後の日本循環器学会心臓移植委員会への報告ならびに移植実施後の事後検証が必要となっている。

2016年12月現在、わが国においては、北海道大学、東北大学、東京大学、東京女子医科大学、埼玉医科大学、名古屋大学、大阪大学、国立循環器病研究センター、岡山大学、九州大学の計10施設が心臓移植実施施設として認定

されている(図7)。うち、東京大学、大阪大学、国立循環器病研究センターの3施設が上記自施設内判定施設となっている。

5. 日本臓器移植ネットワーク

5.1 臓器移植ネットワークの役割

わが国では、臓器移植法に則り、厚生労働大臣の認可を受けて公益社団法人日本臓器移植ネットワーク(JOT)が

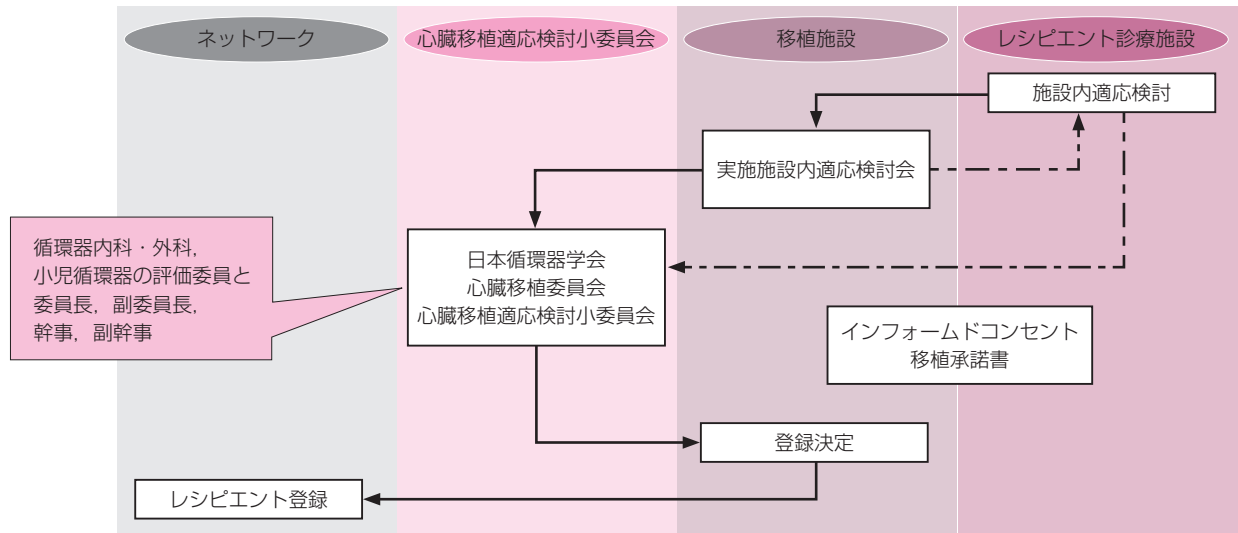


図5 現行のレシピエントの評価判定システム

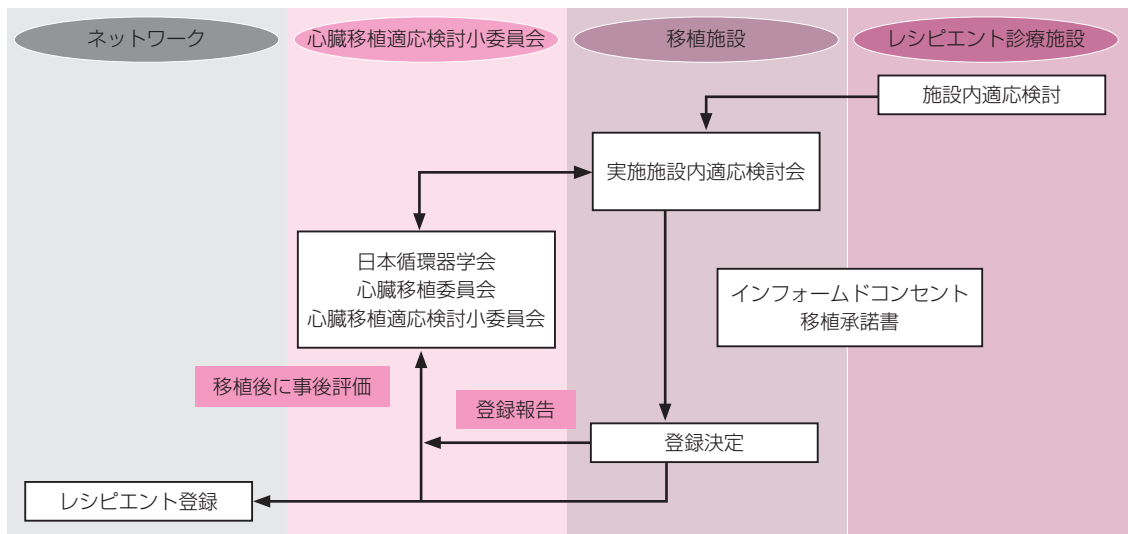


図6 自施設内適応判定施設でのレシピエントの選択手順



図7 わが国の心臓移植実施施設（2016年12月現在）

臓器あっせん機関の役割を担っている。

臓器提供施設からのドナー情報への対応は、JOTの30名余りのドナーコーディネーターおよび各都道府県1～数名の都道府県臓器移植コーディネーターが行っている。他の業務として、移植希望者の登録更新業務、レシピエント検索業務、移植者のフォローアップ業務、臓器提供施設における院内体制整備業務、一般市民への普及啓発業務などもJOTが担っている。

5.2

移植希望者の登録および更新

心臓移植希望者は、日本循環器学会心臓移植委員会（4. レシピエント登録までの手順 [p.11] 参照）の適応検討を経て、移植実施施設よりJOTへ移植希望登録が申請される。移植希望者登録用紙の受理および移植希望登録料払込の時点で登録となり、登録後は1年に1回の更新手続きが必要となる。生活保護世帯、または住民税非課税世帯は、所定の書類を提出することにより、登録料、更新料が免除される制度がある。

5.3

脳死下臓器提供の流れ（図8）³³⁾

脳死下臓器提供が可能な施設（大学附属病院、日本救急医学会の指導医指定施設、日本脳神経外科学会の基幹施設または研修施設、救命救急センターとして認定された施設、日本小児総合医療施設協議会の会員施設のいずれかの施設であり、臓器摘出を行うことについて合意が得ら

れており、適切な脳死判定を行う体制がある施設）から、脳死とされる状態（器質的脳障害により深昏睡および自発呼吸を消失した状態と認められ、法的脳死判定から無呼吸テストを除く検査を満たした状態）の患者がおり、家族が臓器提供について説明を聞く希望があるとの連絡がJOTに入ると、ドナーコーディネーターが派遣される^{34,35)}。派遣されたドナーコーディネーターはドナー適応基準³⁶⁾に照らし合わせて適応判断を行った後、患者家族へ臓器提供について説明する。家族の総意で脳死下臓器提供を希望した場合は、脳死判定承諾書・臓器摘出承諾書に署名を得る。その後、患者から採血し移植検査センターで移植検査（血液型、感染症、組織適合性検査、リンパ球交差試験）を実施する。

臓器提供施設において、6時間以上の間隔（6歳未満においては24時間以上）をあけて2回の法的脳死判定を行い、2回目の脳死判定終了時刻が死亡時刻となる³⁷⁾。1回目と2回目の判定のあいだに臓器提供施設へメディカルコンサルタント医師を派遣し、ドナーの医学的適応評価（超音波検査や気管支鏡など）を行い、循環動態を安定させるための助言を主治医に行う。

一方で、JOT あっせん対応本部においては、レシピエント選択基準³⁸⁾に基づいてプログラムされた移植登録者検索システムで移植待機者の検索を行い、法的脳死判定終了後に、移植施設経由でレシピエント候補者の意思確認を行う。

移植を受諾した移植施設は、摘出チームを派遣し、第三次評価（心臓においては超音波検査など）、摘出チームミーティングの後、臓器摘出術を行う。摘出された臓器は順次、提供施設から移植施設まで搬送されるが、心臓は虚血許容時間4時間以内が望ましいとされ、搬送時間は2～3時間しか許されない。したがって、緊急車両、救急車、消防防災・警察ヘリコプター、チャーター機などを使用して最速の手段で搬送することになるが、その手配をJOTが担う。

臓器提供後、コーディネーターは、提供者家族に対して定期的に移植を受けたレシピエントの経過を報告し、厚生労働大臣からの感謝状やレシピエントからのサンクスレターの授受を行う。さらに提供施設にも経過を報告する。

6.

メディカルスタッフとコーディネーター

心臓移植を受ける患者の治療にはさまざまなメディカルスタッフ関わっている。心臓移植希望登録前、待機中、心臓移植当日、心臓移植後のそれぞれのプロセスにおいて、

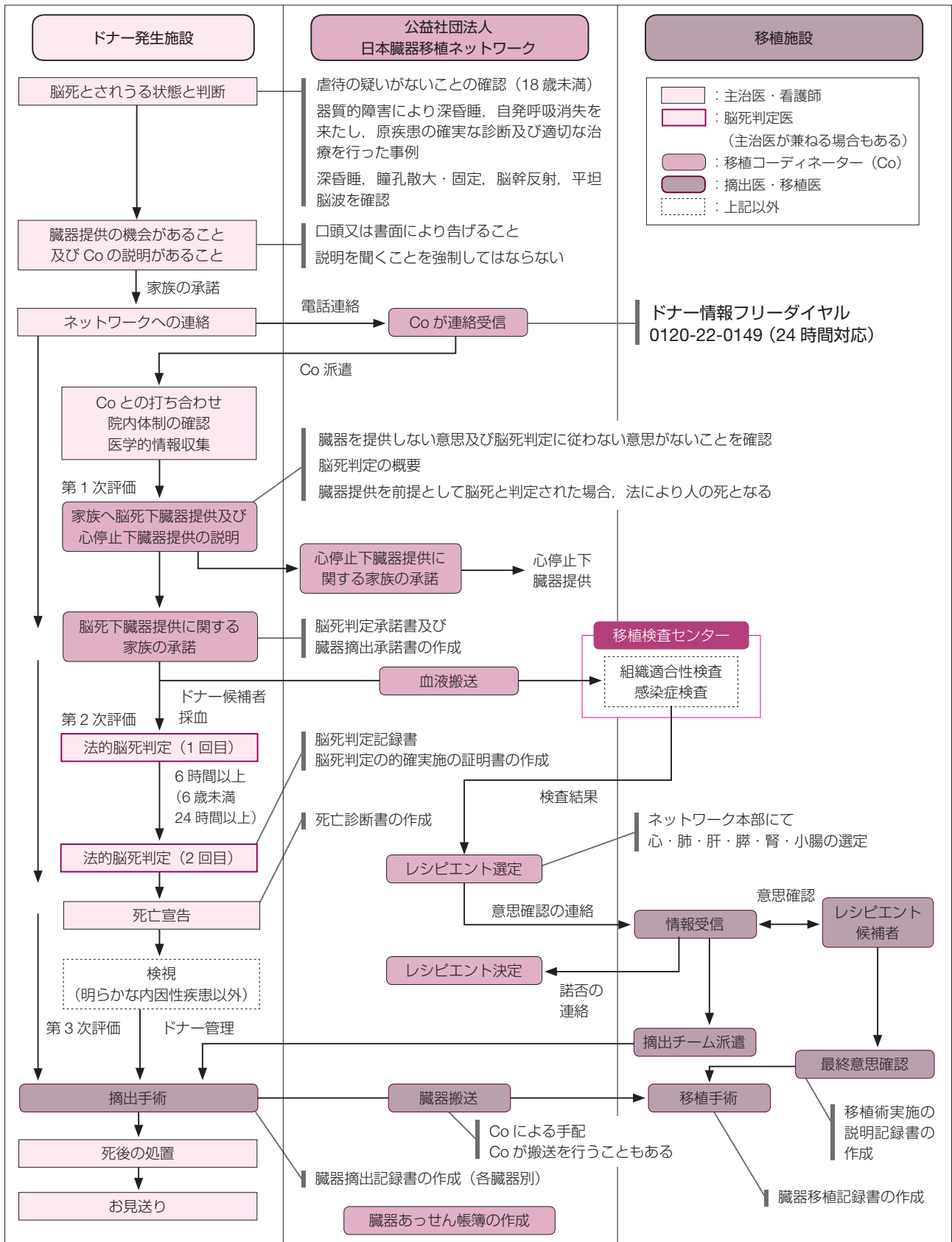


図 8 脳死下臓器提供の流れ (日本臓器移植ネットワーク・2014³³⁾ より)

各専門家が適切な支援を提供している。心臓移植に関わる職種としては、レシピエント移植コーディネーター（RTC）を含む看護師、臨床工学技士、薬剤師、栄養士、理学療法士、作業療法士、ソーシャルワーカー（MSW）、臨床心理士などがあげられる^{39,40)}（表1）。RTCは、患者や家族が移植医療を受容できるように支援し、移植医療の全過程を円滑に遂行する調整役としての役割を担っている。以下に、心臓移植のプロセスにおけるメディカルスタッフ、コーディネーターの役割を示す。

心臓移植希望登録前においては、患者や家族が心臓移植を理解するために、情報提供を医師とRTCが協働して行う。現在の患者の状態、心臓移植の適応、心臓移植希望登録までのプロセス、待機日数、レシピエント選択基準、心臓移植件数、心臓移植手術や術後合併症、生存率、心臓移植後の特徴、心臓移植後の生活や免疫抑制薬の内服、心筋生検などの検査、医療費や搬送費に関する福祉・医療制度などが説明内容である。患者や家族には考える時間を設けて治療を選択できるようにする。

心臓移植待機中は、継続した生活全般の指導と管理、精神的支援が行われる。心臓移植の希望登録をした多くの患者は、医学的緊急度 Status 1 である補助人工心臓を装着した状態で待機する⁴¹⁾。ほとんどが植込み型補助人工心臓を装着し自宅療養をする。待機日数は血液型によって違うが1,000日を超える長期になっている⁴²⁾。待機中に感染症、血栓塞栓症、出血の合併症を予防・早期発見することが重要となる。看護師は合併症の予防、日常生活の指導および創部管理を担い、臨床工学技士は補助人工心臓の機器管理を行い、安全な機器管理について指導する。栄養士は移植後の生活を見据えて、体重コントロールや塩分制限の食

事管理を指導する。理学療法士・作業療法士は状態に合わせたリハビリテーションを実施する。早期離床、日常生活動作（ADL）拡大を目指し、補助人工心臓を装着しながら身体を動かせるような指導を行う。患者の精神状態は全身状態に左右されやすく、合併症に対する恐怖、死への恐怖、いつになるかわからない心臓移植への不安、人の死を待つ罪悪感などから不安定になることがある。また、介護者の負担も大きい。適宜、臨床心理士やリエゾン専門看護師が介入する。社会福祉的支援が必要な場合はMSWが患者の状態に応じた社会的資源の活用を指導する。RTCは術前オリエンテーションの時期を見極め、移植手術当日の流れや移植後の生活がイメージできるように支援する。

ドナー発生時は、患者や家族に移植を実施する意思があるか第三者も含め最終確認する。次に、RTCは心臓外科医とともに役割分担しながら、臓器提供病院でドナー心摘出を行うチームの準備、レシピエントの手術前準備、手術部の受入れ準備、集中治療室での受入れ準備が同時に行われ、レシピエントの移植手術が円滑に進むようにタイムスケジュールを調整する。

移植後は生活指導を看護師が行い、免疫抑制薬による禁忌食品や塩分制限などの栄養指導を栄養士が行い、免疫抑制薬について薬剤師が服薬指導をし、理学療法士によるリハビリテーションが行われ、自己管理を支援する。RTCはさまざまな指導について把握するとともに、退院後の生活指導を継続する^{43,44)}。患者に関する適切な情報を医師に提供し、橋渡的存在としても機能する。また、移植後は2～3種類の免疫抑制薬を定期的に内服するため、内服量や内服時間、血中濃度、感染症の有無を確認する。早期に社会復帰するよう社会生活状況を確認する。また、患者や家族

表1 心臓移植に関わるおもなメディカルスタッフとその役割

職種	役割
看護師（レシピエント移植コーディネーター）	意思決定支援、全過程におけるトータルコーディネート、心臓移植前の準備、移植後のケア、看護師へのサポート
看護師（病棟、手術部など）	患者の各段階に応じた生活全般に関する支援・指導
看護師（リエゾン専門看護師）	患者および家族、看護師などへの精神面でのサポート・評価
看護師（皮膚・排泄認定看護師）	術前マーキング、創傷処置に関するサポート
看護師（慢性心不全認定看護師など）	患者・家族や看護師などへのサポート、専門的知識の提供
臨床工学技士	補助人工心臓機器に関する安全管理
栄養士	栄養管理
理学療法士・作業療法士	運動能力の向上、日常生活行動の向上
薬剤師	薬物療法の理解、内服に関する自己管理
臨床心理士	患者および家族の精神面でのサポート・評価
ソーシャルワーカー	福祉全般に関するサポート

にサンクスレターを書くことを促す。これはドナーやその家族に感謝の意を表し、心臓移植を受容する一助となる。

III. 各論

1.

成人心臓移植の適応と術前管理

1.1

心臓移植の適応 — 適応疾患、除外疾患、禁忌

1.1.1

心臓移植の適応判定

心臓移植に関する適応患者判定・評価は、移植関係学会合同委員会にて承認された適応基準をもとに、各施設内検討委員会および日本循環器学会心臓移植適応検討小委員会の2段階審査を経て公式に決定する。なお、関係学会が一定の基準に基づき承認する施設であれば、関係学会での適応検討を経ずに施設内適応評価の結果に基づき登録される(II章4.レシピエント登録までの手順 [p.11] 参照)。

1.1.2

心臓移植の適応疾患と適応評価の実際

心臓移植の適応は、表2^{44a)}に記載されている事項を考慮して決定する。これらを基に、実際の適応疾患、適応条

表2 心臓移植の適応決定に際し考慮すべき事項

I. 移植以外に患者の命を助ける有効な治療手段がないのか？
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・身体的に十分耐え得るか？
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^{44a)}より)

件、除外条件が決定されている。

a. 適応疾患

適応となる疾患は、表3^{44a)}のとおりである。

i. 拡張型心筋症、および拡張相肥大型心筋症

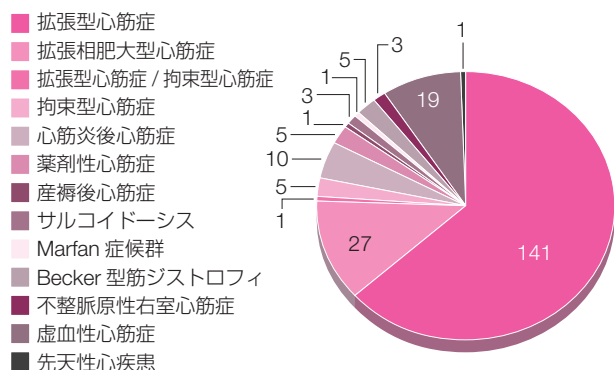
拡張型心筋症は、「左室のびまん性収縮障害と左室拡大を特徴とする症候群であり類似した疾患を除外したものと定義され⁴⁵⁾、2014年現在、日本の成人心臓移植レシピエントにおいてもっとも多い基礎疾患である(図9)¹⁹⁾。拡張型心筋症に類似した疾患は、図10⁴⁵⁾に記載されているものがあげられるが、次の順に鑑別する。第一に、心臓サルコイドーシス、脚気心、Fabry病、そして虚血性心筋症のなかでも残存虚血を有しているもののように、積極的な治療法が存在する疾患を鑑別する。これらの疾患であることが判明した場合は、原則的には積極的治療法を行った後、または積極的治療法が無効であると推測される病態でなければ移植登録をすべきではない。第二に、アミロイドーシス、筋ジストロフィに伴う心筋疾患、ミトコンドリア心筋症のように、全身性疾患を鑑別する。これらの疾患は一部を除き、移植適応とはならない。第三に心筋炎、産褥心筋症、飲酒中止後のアルコール性心筋症、服薬中止後の薬剤誘発性心筋症のように、自然回復にある程度の時間が必要な疾患は、その回復の判断に十分時間をかけることが移植適応決定に必要となる。それ以外の疾患は表3^{44a)}の「III.

表3 心臓移植の適応疾患

心臓移植の適応となる疾患は従来の治療法では救命ないし延命の期待がもてない以下の重症心疾患とする。

- I. 拡張型心筋症、および拡張相の肥大型心筋症
- II. 虚血性心筋疾患
- III. その他（日本循環器学会および日本小児循環器学会の心臓移植適応検討会で承認する心臓疾患）

(日本循環器学会心臓移植委員会^{44a)}より)



拡張型心筋症+虚血性心筋症の1例は拡張型心筋症に含めた

図9 日本における心臓移植レシピエントの原疾患
(2014年12月31日現在)
(Nakatani T, et al. 2016¹⁹⁾ より)

その他」に含まれるものと考え、適応を検討することとなる。拡張相肥大型心筋症は、以前に心肥大の存在が確認され、現在心拡大、左室収縮能低下を示している症例にて疑うこととなるが、特異的な治療法が存在しない点は拡張型心筋症と同様である。ただし、一般に予後不良と考えられており⁴⁶⁾、早めの心臓移植登録が望ましい。

ii. 虚血性心筋症

冠動脈狭窄が存在しないこと、または存在しても生存心筋が失われていること、その虚血心筋量が小さく、心筋虚血が改善しても予後の改善に至らないことを示す必要がある。

iii. その他

上記以外の疾患として、図9¹⁹⁾のとおり拘束型心筋症、心筋炎後心筋症、サルコイドーシスなどが比較的多く登録されている。筋ジストロフィではBecker型などは移植登録可能であるが、これは、Becker型は心筋障害が先行し、全身の筋障害が移植の妨げにならないと判断されるという理由によるもので、海外でも移植事例が報告されている⁴⁷⁾。すべての疾患において、心臓以外の病態が今後予後を決定しないことを示す必要がある。そのために、必要に応じて専門医のコメントを準備する。

b. 適応評価の実際

適応疾患と考えられた場合、次の3点に留意し適応を決めていく(表4, 表5)^{44a)}。

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

心臓移植適応には、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や、心臓再同期療法、僧帽弁逆流が中等度以上ある症例における

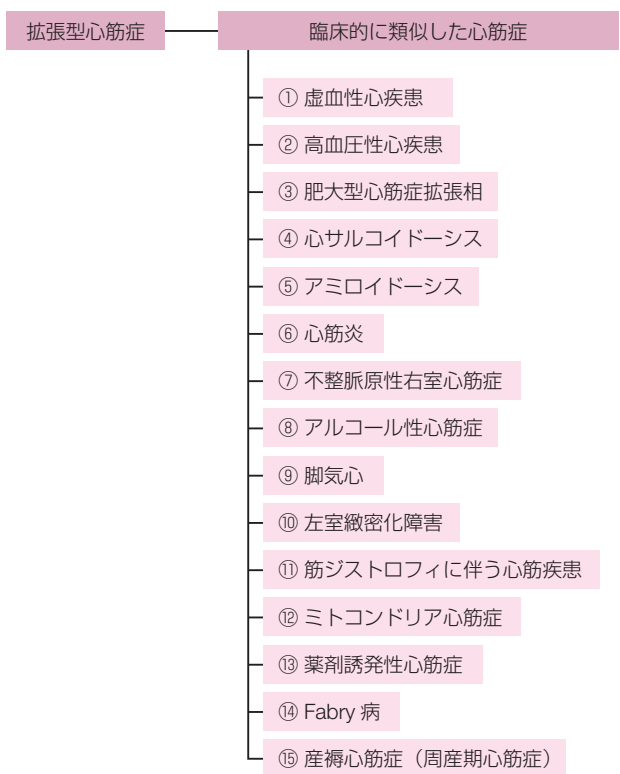


図10 拡張型心筋症の鑑別疾患

(日本循環器学会⁴⁵⁾より)

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、十分検討されている必要がある。心不全の重症度についてはニューヨーク心臓協会(New York Heart Association; NYHA)の心機能分類Ⅲ度以上であることが条件となっている。また、運動耐容能の評価法である心肺負荷試験(peak VO₂ < 14 mL/kg/分)が客観的なデータとして重要である⁴⁸⁾。また、可逆性、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は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

身体的環境については、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、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・腎臓の非可逆性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⁴⁹⁾が望まれる。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。酸素負荷や薬物療法を駆使しても肺血管

表 4 心臓移植の適応条件

1. 不治の末期的状態にあり、以下のいずれかの条件を満たす場合
 - a. 長期間または繰り返し入院治療を必要とする心不全
 - b. β 遮断薬および ACE 阻害薬を含む従来の治療法では NYHA III 度ないし IV 度から改善しない心不全
 - c. 現存するいかなる治療法でも無効な致死的重症不整脈を有する症例
2. 年齢は 65 歳未満が望ましい
3. 本人および家族の心臓移植に対する十分な理解と協力が得られること

(日本循環器学会心臓移植委員会, ^{44a)} より)

表 5 心臓移植の除外条件

- I. 絶対的除外条件
 - a. 肝臓、腎臓の不可逆的機能障害
 - b. 活動性感染症（サイトメガロウイルス感染症を含む）
 - c. 肺高血圧症（肺血管抵抗が血管拡張薬を使用しても 6 Wood 単位以上）
 - d. 薬物依存症（アルコール性心筋疾患を含む）
 - e. 悪性腫瘍
 - f. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体陽性
- II. 相対的除外条件
 - a. 腎機能障害、肝機能障害
 - b. 活動性消化性潰瘍
 - c. インスリン依存性糖尿病
 - d. 精神神経症（自分の病気、病態に対する不安を取り除く努力をしても、何ら改善がみられない場合に除外条件となることがある）
 - e. 肺梗塞症の既往、肺血管閉塞病変
 - f. 膠原病などの全身性疾患

(日本循環器学会心臓移植委員会, ^{44a)} より)

抵抗が 6 Wood 単位を超えるものは、心肺同時移植の適応となる。重症心不全は経過中肺血管抵抗の上昇を伴うものが多く、6 Wood 単位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⁵⁰⁾。

また、移植後は免疫抑制下におかれるため、悪性腫瘍患者は絶対的除外になる。悪性腫瘍の既往患者については、完全寛解後 5 年が経過し、安全性が確認されれば除外されない。

③ 心臓移植に耐えられる社会的環境にあるか

わが国において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（VAD）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。

以上をチェックリストにまとめて表 6 に記載した。移植適応を考慮したときに、現在どのくらい適応条件を満たしているかを簡便に評価できる。

1.2

適応判定に必要な臨床検査

心臓移植の適応判定に必要な臨床検査は、1) 適応基準を満たすかどうか、2) 除外基準に該当しないか、3) 心臓移植手術、あるいは術後の予後や生活の質（Quality of life; QOL）に支障をきたすような併存疾患や問題点はないか、という点を考えて行われる。

1.2.1

適応判定のために必要な臨床検査（表 7）

心臓移植の適応を考える上でもっとも重要なことは、心不全の原因疾患の正確な診断とその重症度の判定、さらに心臓移植以外の治療により心機能や予後の改善が期待できるかどうかということである。

a. 心不全の原因疾患の正確な診断

現在のところ、日本循環器学会の定める心臓移植の適応疾患は拡張型心筋症および拡張相肥大型心筋症、虚血性心筋疾患、その他（日本循環器学会および日本小児循環器学会の心臓移植適応検討会で承認する心臓疾患）とされている（表 3）^{44a)}。前者に関しては、虚血性心筋疾患、高血圧性心筋症や弁膜症性心疾患、炎症性心筋疾患、代謝性心筋疾患、全身性心筋疾患、神経筋疾患、あるいは過敏性・中毒性心筋疾患や周産期心筋症などのいわゆる特定（二次性）心筋症との鑑別が必要になる^{45, 51)}。具体的には、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において、拡張型心筋症と臨床的に類似した心筋症候群としてあげられている疾患との鑑別を行う必要がある（図 10）⁴⁵⁾。

i. 病歴あるいは身体診察所見からのアプローチ

病歴あるいは身体所見から、虚血性心筋疾患や高血圧性心筋疾患、弁膜症性心筋疾患、内分泌疾患の既往や、薬剤、アルコールなどの化学物質への暴露あるいは投与や摂取歴、神経筋疾患や膠原病、産褥心筋症などの可能性を考慮する。

ii. 一般的検査

標準 12 誘導心電図や胸部 X 線像、心臓超音波検査などは心不全の診療においては必須の検査である。

ホルター心電図は頻脈誘発性心筋症の検索には有用であるが、むしろ合併不整脈の評価と植込み型除細動器（ICD）や両室ペーシング機能付き除細動器（CRT-D）の適応検討

表 6 心臓移植適応判定のためのチェックリスト

基本項目

- 年齢は 65 歳未満である

① 心臓移植が必要な心機能、心不全状態か

1. 下記のいずれかに該当している

- 長期間入院または繰り返し入院が必要
 現時点で十分な治療を行っても、NYHA III 度より改善しない
 現時点で十分な治療を行っても無効な、致死的重症不整脈を呈する

2. 十分な診断と治療が行われているか

1) 薬物治療

- 心筋保護薬は現在投与可能な最大量が使用されている
 β 遮断薬
 ACE 阻害薬（使用できない場合は ARB）
 ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬
 症状を取り除くための最大限の努力がなされている
 利尿薬
 血管拡張薬
 強心薬、ジギタリス
 現在の薬物治療介入手段（経口、静脈内投与）は正しく選択されている
 上記治療にて（ ）ヵ月以上経過を観察しているが十分な改善が認められない

2) 非薬物治療

- 安静、塩分制限、体重コントロールなど生活習慣への介入は十分なされている
 ペースメーカ治療（CRT、ICD など）の適応が考慮されているか、または施行されている
 アブレーション治療の適応が考慮されている、または施行されている
 弁膜・心膜疾患への介入適応が考慮されている、または施行されている
 虚血治療の適応が考慮されている、または施行されている
 他の非薬物治療（酸素療法、持続的気道陽圧法 [CPAP]、リハビリテーション、体外限外濾過法 [ECUM] など）の適応が考慮、または施行されている

3) 基礎疾患への検索

- 治療により可逆的な心疾患は、十分に除外されている
 非虚血性症例には、心筋生検が行われ、正しく評価されている
 移植適応がない心疾患（アミロイドーシス、ある種の筋ジストロフィ症、他臓器に不可逆の障害をきたしている膠原病など）が除外されている

② 心臓移植に耐えられる身体的環境にあるか

- 本人に移植のルールについて十分理解できる能力がある
 薬剤を決められたとおり飲むことができる
 検査を決められたとおり受けることができる
 以前に服薬などのコンプライアンスについて問題を起こしたことがない
 本人が一人で薬剤を管理・服用できる
 精神神経疾患が認められない
 肝機能障害は心不全が原因で、かつ可逆的である
 腎機能障害は心不全が原因で、かつ可逆的である

(次ページに続く)

- 肺血管抵抗は 6 Wood 単位未満
- 活動性の感染症がない（感染による炎症の場合 C 反応性蛋白 [CRP] の目安はおおよそ 2.0 mg/dL 以下）
- 肝炎ウイルス陰性（過去の感染既往は除く）
- ヒト免疫不全ウイルス（HIV）陰性
- アルコールを含む薬物依存症がない
- 悪性腫瘍の存在が除外されている
 - 全身単純 CT にて腫瘍を疑わせる所見がない（可能であれば造影）
 - 腹部超音波検査にて腫瘍を疑わせる所見がない
 - 便潜血陰性（陽性の場合には基本的には内視鏡検査に異常がない）
 - 尿潜血陰性（陽性の場合には基本的には膀胱鏡など画像検査に異常がない）
 - 婦人科的検査陰性
- 糖尿病がコントロールされている
 - おおよそ HbA1c（NGSP）7% 前後にコントロールされている
 - 進行した網膜症，腎症，神経症が存在しない
- 呼吸機能はスパイロメトリー，CT にて評価され，大きな問題がない
- 他の全身疾患（膠原病，ミトコンドリア脳筋症，全身性サルコイドーシスなど）が併発していない
- 禁酒，禁煙を維持できる（必要に応じて宣言書を用意）
- 肥満（BMI \geq 25）がない

③ 心臓移植に耐えられる社会的環境にあるか

- 最低 1 名（できれば 2 名以上）の，成人の肉親・配偶者がサポートする意思がある
- 家族は移植について理解している
- 経済的にサポートできる環境にある
 - 本人は現在仕事に就いている，または，以前は就いていた
 - 本人は移植後，就労の意欲がある
 - 家族は経済的に十分サポートできる

に有用である。

加算平均心電図での遅延電位（late potential）の陽性所見，T 波交互脈（T-wave alternans; TWA）などは，非虚血性心筋症の場合には予後や不整脈による心臓突然死の予測因子としては必ずしも有用ではないが，参考所見にはなりえる^{52,53)}。

血液生化学検査や免疫学的検査では，心臓サルコイドーシスにおけるリゾチームや ACE 活性，可溶性 IL-2 受容体⁵⁴⁾，心アミロイドーシスにおける血清 M 蛋白や尿中 Bence-Jones 蛋白⁵⁵⁾，Fabry 病における α ガラクトシダーゼ活性などは診断の有力な手がかりとなる。

iii. 冠動脈病変の評価

冠動脈造影や冠動脈 CT などによる冠動脈の評価は，虚血性を疑う場合，あるいはその除外のために必要である。ただし，冠動脈 CT による評価は，陰性的中率はきわめて高いものの陽性的中率はやや劣ることから，評価にあたっては注意が必要である。さらに心筋生存能や残存虚血の

有無，その範囲の評価のためには，心筋シンチグラフィや¹⁸F-FDG PET，心臓 MRI 遅延造影像などでの評価が有用であり，血行再建術の適応や有用性⁵⁶⁾ について検討を行う。また，冠危険因子が少ない患者や心血管系イベントを繰り返すような患者においては，血栓性素因や血管炎などの動脈硬化以外の原因疾患の検索が必要である。

iv. 心臓 MRI

心臓 MRI は，先天性心疾患などの解剖学的異常の検索や評価にとどまらず，その高い時間分解能と空間分解能から，シネ MRI による左室・右室の壁運動や容積・心機能の評価，T2 強調画像や遅延造影像の分布のパターンやその範囲による心不全の原因の推定，不整脈による突然死の危険性，予後の推定に有用である。とくに遅延造影像は虚血性心筋症と非虚血性心筋症の鑑別にとどまらず，心臓サルコイドーシス，心アミロイドーシス，さらには不整脈原性右室心筋症などでは比較的特徴的な所見が得られる⁵⁷⁻⁵⁹⁾。

表7 心臓移植の適応判定に必要な臨床検査

	移植適応申請時	適応取得後の定期フォローの必要性	解釈 / 移植申請にあたって考慮すべき事項
免疫学的適合性			
血液型	○		
ヒト白血球抗原 (HLA)	○		
抗 HLA 抗体 (パネル試験) (PRA)	○	△	10% 以上の場合や輸血施行後は定期的な評価が必要
心機能・身体機能評価 / 心不全の原因検索			
12 誘導心電図検査	○	○	ペースメーカー植込み術後の症例では、移植申請時にペーシング off 時もしくはペーシング前の 12 誘導心電図記録も必要
ホルター心電図検査	○	○	
心臓超音波検査	○	○	移植申請時には経時的な所見の変化の記載が必要
心肺運動負荷試験 (CPX)	○	△	peak $\dot{V}O_2 < 14$ mL/kg/分, %peak $\dot{V}O_2 < 50\%$, $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope > 35 などが予後不良の所見 CPX 施行困難時は 6 分間歩行距離 < 300 m も参考にする
右心カテーテル検査	○	△	PVR ≥ 6 Wood 単位で非可逆性の場合には心臓移植適応禁忌
冠動脈造影検査・左室造影検査	○		冠動脈造影は冠動脈 CT で代用できることもある
心筋生検	○		明らかな虚血性心筋症を除いて必須
心臓 MRI 検査 (遅延造影による評価を含む)	△		虚血性心筋症と非虚血性心筋症の鑑別, 虚血性心筋症における心筋生存能評価に有用
核医学検査 (^{201}Tl , ^{99m}Tc -MIBI, ^{99m}Tc -tetrofosmin, ^{99m}Tc -RBC 心プールなど)	○		移植申請時に未実施の場合には理由の記載が必要
^{18}F -FDG PET 検査	△		虚血性心筋症における心筋生存能評価, 心筋炎や心臓サルコイドーシスの診断に有用
一部の二次性心筋症の診断に有用な血液マーカー	○		リゾチーム, ACE 活性, 可溶性 IL-2 受容体, 血清 M 蛋白, α -ガラクトシダーゼ活性など
他臓器評価			
一般血液・生化学検査	○	○	血算, 白血球分画, 総蛋白, アルブミン, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, AST, ALT, 乳酸脱水素酵素, アルカリホスファターゼ, γ -GTP, CPK, 総コレステロール, HDL-C, LDL-C, トリグリセリド, CRP, クレアチニン, クレアチニン・クリアランス, 空腹時血糖値, HbA1c, BNP または NT-proBNP, ノルアドレナリン, ACE
PT-INR (ワルファリン内服中の場合)	○	○	
尿検査	○	○	尿蛋白, 糖, ケトン体, 潜血, 微量アルブミン量
eGFR	○	○	< 40 mL / 分 / 1.73 m ² で不可逆の場合には心臓移植の除外基準に該当
呼吸機能・血液ガス	○	○	VC, %VC, 1 秒量, 1 秒率, アミオダロン投与中の場合には %DLCO も必要
胸部 X 線・胸部 CT (必要に応じて)	○	○	
腹部超音波	○		
頸動脈超音波 (50 歳以上もしくは必要に応じて)	○		
頭部 CT もしくは MRI	○	△	
ABI (50 歳以上もしくは必要に応じて)	○		
便潜血	○	○	
上部・下部消化管内視鏡 (50 歳以上もしくは必要に応じて)	○		血行動態不安定で施行困難の場合には腫瘍マーカーの測定と腹部 CTなどを考慮する
マンモグラフィ (女性で 40 歳以上もしくは必要に応じて)	○	○	

(次ページに続く)

前立腺評価・PSA (男性で50歳以上もしくは必要に応じて)	○	○	
婦人科評価・細胞診(女性)	○	○	
歯科口腔外科的評価	○	○	
眼科評価(糖尿病患者の場合)	○	○	
骨密度(50歳以上もしくは必要に応じて)	○		
精神心理学的評価	○	△	
神経学的評価	○	△	
感染症			
HBs 抗原 / HBs 抗体 / HBc 抗体	○		いずれかが陽性の場合には HBV-DNA 定量が必要
HCV 抗体	○		陽性の場合には RNA 定量が必要
HIV 抗体	○		陽性の場合には禁忌
HTLV-1 抗体	○		
梅毒検査(RPR法/TPHA法)	○		
ツベルクリン反応(PPD)	○		
単純ヘルペスウイルス IgG / IgM	○		
水痘・帯状疱疹ウイルス IgG / IgM	○		
サイトメガロウイルス IgG / IgM	○		
EBウイルス IgG / IgM	○		
トキソプラズマ IgG / IgM	○		

peak $\dot{V}O_2$: 最高酸素摂取量, $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$: 二酸化炭素排出量に対する換気当量の傾き

v. 核医学検査

$^{201}\text{Thallium}$ (^{201}Tl) や $^{99m}\text{Technetium}$ (^{99m}Tc) などの核種を用いた心筋血流イメージングは、心筋虚血や心筋生存能の評価にとくに有用であり、その集積パターンは二次性心筋症の補助的診断にも有用である。

また、心電図同期心筋 SPECT では、左室造影や MRI と同様に、心室の壁運動や容積、駆出率といった心機能の評価が可能である。 $^{99m}\text{Tc-RBC}$ (赤血球) を用いる心プールシンチグラフィでは左室のみならず右室の駆出率の評価が可能である。障害心筋の評価には $^{99m}\text{Tc-pyrophosphate}$ (ピロリン酸) が比較的良好に用いられ、心筋炎や心臓サルコイドーシス、心アミロイドーシスなどの診断において有用である。交感神経機能の評価に有用とされている $^{123}\text{I-MIBG}$ シンチグラフィは心縦隔比 (H/M) や洗い出し率 (WR) が予後予測に有用であるとされている⁶⁰⁾。

FDG-PET は虚血性心筋症における心筋生存能の評価に有用である。また、心筋炎や心臓サルコイドーシスにおける活動性の炎症を高感度に検出することが可能であると同時に、治療効果判定における有用性も期待されている⁶¹⁾。

vi. 心筋生検

明らかな虚血性心筋症症例を除けば、心臓移植の適応を検討するような重症心不全では心筋生検を行うべきである。心筋炎やアミロイドーシスの確定診断には組織診断が必須であり、検出率は低いものの非乾酪性肉芽腫は心臓サルコイドーシスに特徴的な所見である。

b. 心不全の重症度診断

心臓移植の目的は、重症心不全患者の生命予後の改善および QOL の改善であるため、もっとも重要なことは、移植手術を受けることでもっとも利益を得られる患者を選別することであり、心不全患者で推定される予後と心臓移植手術後に推定される予後との比較が重要になる。心不全患者の予後に相関する因子は数多く報告されているが、そのなかでもっとも重要な項目の一つが患者の運動耐容能である。

i. 心肺運動負荷試験

心不全患者における心肺運動負荷試験 (cardiopulmonary exercise test; CPX) の目的は、運動耐容能測定、心機能の重症度ならびに予後推定、治療効果判定、運動処方や生活指導の指標とすることである。CPX から得られる各指標のなかで、最高酸素摂取量 (peak $\dot{V}O_2$) は心不全患者の重症度と生命予後のもっとも鋭敏な予測因子である。peak $\dot{V}O_2 < 14 \text{ mL/kg/分}$ の症例では生命予後が不良であり⁴⁸⁾、とくに予後が不良である peak $\dot{V}O_2 < 10 \text{ mL/kg/分}$ の患者や、peak $\dot{V}O_2$ が $10 \sim 14 \text{ mL/kg/分}$ で日常生活動作が強く制限される患者は心臓移植の適応と考えられる。患者の努力不足などによる不十分な負荷による peak $\dot{V}O_2$ の信頼性の問題については、負荷時の peak RQ (呼吸商) > 1.10 を達成できている場合には比較的信頼度が高く、わが国での検討でも 1.20 以上を目指して負荷を行った場合に、予後予測においてより高い信頼性が得られたとする報告があ

る⁶²⁾。また、年齢や性別の影響を除外するために、peak $\dot{V}O_2$ の年齢別標準値に対する実測値の割合（予測率、 $\%peak \dot{V}O_2 < 50\%$)⁶³⁾ や、最大負荷まで行わなくとも得られる指標として、二酸化炭素排出量に対する換気当量の傾き ($\dot{V}E/\dot{V}CO_2 \text{ slope}$) > 35 を閾値として提唱する報告もあり⁶⁴⁾、CPX から得られた指標は総合的に解釈することが重要である。運動耐容能は治療内容や疾患自体の進行によって経時的に変化する可能性があり、登録前や待機期間中も繰り返し行うことが勧められる⁶⁵⁾。

CPX が施行できない症例における身体能力の指標として6分間歩行テストの有用性が報告されており、6分間歩行距離が300 m 未満の症例においては予後不良であることが報告されている^{66,67)}。しかしながら、この値も年齢や性別、あるいは体格などによって大きく左右されることを念頭におく必要がある。

また、小児心疾患患者におけるCPXを含めた運動負荷試験については、成人とは実施方法が異なる点や、得られる心肺指標の解釈に注意が必要である⁶⁸⁾。

ii. 右心カテーテル検査

原則として、右心カテーテル検査は心臓移植適応を検討する全症例で施行しなければならない⁶⁹⁾。その目的は、血行動態の正確な評価と重症度の判定、内科的治療のさらなる介入の余地の検討、肺動脈圧ならびに肺血管抵抗ならびにその可逆性の評価である。肺血管抵抗が非可逆的に6 Wood 単位以上である場合や肺内外圧差（平均肺動脈圧－平均肺動脈楔入圧、transpulmonary pressure gradient; TPG）が15 mmHg 以上の場合には心臓移植術後の右心不全と早期死亡のリスクが高く、心臓移植ではなく心肺同時移植を考慮しなければならない。

iii. 心不全予後スコア

前述のとおり、運動耐容能は心臓移植適応判定の重要な判断材料であるが、実際にはそれ以外の複数の要因を考慮する必要がある。そのため、心不全の予後を予測する心不全予後スコアが複数提唱されており、運動耐容能とあわせて心臓移植適応判断の参考とすることが推奨されている⁷⁰⁾。

Heart Failure Survival Score (HFSS) は peak $\dot{V}O_2$ 、左室駆出率、血清ナトリウム値、平均血圧、安静時心拍数、虚血の有無、QRS 幅、の7項目を用いて、リスクの層別化とそれぞれのリスク群の予後を報告している⁷¹⁾。HFSS は β 遮断薬やアルドステロン拮抗薬、あるいは心臓再同期療法が普及する前に提唱されたものであるが、これらの治療が普及した後も予後予測に有用であることが報告されている^{72,73)}。

Seattle Heart Failure Model (SHFM) は、HFSS の評価項

目のうち安静時心拍数と peak $\dot{V}O_2$ を除いた5項目に加えて、ヘモグロビン値や尿酸値、コレステロール値などの検査データ、さらには β 遮断薬や ACE 阻害薬、植込み型除細動器や心臓再同期療法の有無、利尿薬の投与量なども考慮した上で1年後、2年後、5年後の予後を推定するモデルである⁷⁴⁾。ただし、このモデルでは β 遮断薬、ACE 阻害薬あるいは心臓再同期療法を選択した場合にはすべてこれらの治療のレスポンスとなるとみなした上で予後を推測しており、HFSS との比較では推定される予後がやや良好となる傾向がある。

さらに、最近、30件のコホート研究をもとに、1年後および3年後の予後を予測する Heart Failure Risk Calculator も提唱されている⁷⁵⁾。

これらの心不全予後スコアは peak $\dot{V}O_2$ が 10～14 mL/kg/分の境界域の患者の心臓移植適応検討に有用であるとされているが、わが国での有用性は不明である。

1.2.2

除外基準の検討のために必要な諸検査

a. 他臓器機能

他臓器機能評価のために、一般血液検査（血算、血液像、生化学、凝固、BNP もしくは NT-pro BNP）、尿検査、便潜血、胸部 X 線撮影などは必須である。

i. 腎機能

腎機能障害がある場合にはその可逆性が重要である。心臓移植後は免疫抑制薬であるカルシニューリン阻害薬による腎機能障害の可能性もあることから、術前に十分な評価が必要である。血清クレアチニン値やクレアチニン・クリアランスに加えて eGFR を評価する。腎機能障害を認めた場合には、腹部エコーでの腎サイズの評価や腎動脈の血流評価などを行う。

ii. 肺機能

閉塞性呼吸障害や拘束性呼吸障害を有する患者では心臓移植術後の呼吸器合併症の頻度が高い。1秒量 $< 1.0 L$ あるいは肺活量予測率 $< 50\%$ では予後が不良である。また抗不整脈薬のアミオダロン内服中の症例では肺拡散能の評価も必要である。これらの検査で異常を認める場合には胸部 CT での評価を追加する。また、肺塞栓症の合併が疑われる症例では肺換気－血流シンチグラフィを行う。

iii. 肝機能

肝機能障害を認める場合には腹部エコーや腹部 CT での評価を追加する。肝硬変は心臓移植の除外基準に該当する。胆石症の有無についてもスクリーニングを行う。

b. 併存疾患

i. 悪性腫瘍

すべての症例において便潜血と腹部超音波検査のスク

リーニングを行う。若年者で便潜血が陰性の場合を除いて、可能な限り上部消化管および下部消化管内視鏡検査を実施する。血行動態が不安定で検査が困難な場合には腫瘍マーカーや腹部 CT を参考にする。また、男性では前立腺癌、女性では乳癌や婦人科領域の悪性疾患のスクリーニングが推奨される。以前に悪性腫瘍の病歴がある症例では、専門医の診察のもと、再発や遠隔転移について十分に検索する。

ii. 糖尿病

糖尿病のコントロール状態、インスリン分泌能や抵抗性についての評価を行う。大血管障害のほか、糖尿病性網膜症、腎症、神経症の評価を行う。

iii. 末梢血管疾患

動脈硬化の危険因子を有する症例では足関節上腕血圧比 (ABI) の測定や頸部血管エコーなどを行う。

iv. 骨粗鬆症

ステロイドの投与歴がある場合や閉経後の女性では骨塩定量などによる骨粗鬆症のスクリーニングを行う。

v. 精神神経学的疾患

移植後の長期にわたる薬剤管理の必要性や、ドナーの付託に応えられるレシピエントであるべきとの考えから、精神神経学的に問題の有無を評価する必要がある。海外でも、認知行動障害のある患者に対する移植適応には慎重であるべきとの提言もあり、わが国でも相対的除外項目に該当する。しかし、心不全に伴い抑うつ傾向をきたすことも多く、適否の評価は精神神経科医師の専門的な意見が必要と考えられ、現在の心臓移植適応検討においては、原則として精神科医の評価ならびにその意見書を添付することが求められている。

vi. 歯科口腔外科的疾患

移植周術期ならびに移植後の免疫抑制薬投与の管理の観点から、歯科口腔外科的な評価を行い、処置の必要な齲歯などについては術前に処置を行う。

c. 感染症

i. ヒト免疫不全ウイルス

ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus; HIV) 抗体陽性者は、現時点では心臓移植の絶対禁忌であり、HIV 抗体のスクリーニングが必要である。

ii. 日和見感染

心臓移植後の免疫抑制療法下ではウイルスや原虫、あるいは真菌などの日和見感染症は大きな問題になりやすい。あらかじめ単純ヘルペスウイルス (HSV) やサイトメガロウイルス (CMV)、エプスタイン・バー (EB) ウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV)、トキソプラズマの IgG、IgM 抗体を測定しておく。

iii. 結核

結核のスクリーニングのために、ツベルクリン皮内反応検査や、必要に応じてクオンティフェロンの測定を行う。

iv. 肝炎ウイルス

近年、B 型肝炎ウイルス (HBV) や C 型肝炎ウイルス (HCV) の、移植後の免疫抑制状態における再活性化が注目されている^{76,77)}。

HBV については、HBs 抗原陰性症例の一部に、免疫抑制状態下での HBV の再活性化による肝炎の発症と劇症化の報告があることから注意が必要である。HBs 抗原、HBs 抗体に加えて HBc 抗体の測定も行うべきであり、これらのいずれかが陽性の HBV のキャリアや既感染者では HBV-DNA 定量を行い、専門医に相談のうえ核酸アナログの投与の適応やモニタリングについて検討する必要がある。

HCV 抗体陽性の場合には、HCV 感染が持続しているか、キャリアか、感染既往者かを区別するために HCV-RNA の測定を行う必要がある。HCV-RNA 定性・定量検査法としては、現在はリアルタイム RT-PCR 法である TaqMan[®] PCR 法とアキュジーン[®] m-HCV 法がほかの方法にくらべて高感度かつ広域の測定が可能であり、推奨される。

d. 心臓移植後のリスク評価に関する検査

心臓移植適応を検討する上では、心臓移植後のリスクをあらかじめ評価しておくことも大切である。下記の 2 項目が移植適応検討申請に必要な項目としてリストアップされているが、いずれも、心臓移植術前については健康保険適用外となっているため、実施時期・方法については心臓移植実施施設と相談することが好ましい。

i. ヒト白血球抗原 (HLA)

心臓移植後の拒絶反応はヒト白血球抗原 (HLA) の相性がよければ起こりにくく、移植後の免疫抑制薬の投与量も少なくすむとされているが、HLA 型の一致は心臓移植では選択基準にはされていない⁷⁸⁾。しかし、上記のリスク評価の観点から、あらかじめ測定することが求められる。臓器移植で重要なのは、HLA-A、HLA-B、HLA-DR の 3 種類であり、最低限この 3 種は測定する。

ii. Panel-reactive antibody (PRA: 抗 HLA 抗体)

輸血、妊娠などより、さまざまな HLA 抗原に感作され抗体を保持している可能性があり、PRA 高値の患者は移植後の死亡率、拒絶反応、移植心冠動脈病変のみならず、移植前の死亡率が高まるのが危惧される⁷⁹⁾。

1.3

レシピエントの選択

レシピエントの選択は、厚生労働省で定められた各臓器のレシピエント選択基準に則って行われる。心臓移植レシ

ピエント選択基準は1997年10月に臓器の移植に関する法律が施行されたときに定められ、数回の改正を経て、2015年12月15日に最終改正された(表8)^{79a)}。

まずは、適合条件として、ABO式血液型の一致(identical)と適合(compatible)が対象となり、適合よりも一致が優先されることになっている。

また、体重差(ドナー/レシピエント)は-20%~+30%が望ましいとされているが、実際の選択ではその範囲外は除外されず、事例ごとの判断となる。成人においては、20%体格の小さな女性から大きな男性への移植は早期のグラフト不全の危険因子とされている⁸⁰⁾。一方で小児の場合は、体重差が大きくても個別事例での判断となり、ドナー心が大きいと閉胸までの日数やICU滞在日数が長くなる傾向はあるものの生存率には影響がないとされている⁸¹⁾。

さらに、あらかじめ採血し凍結保存した移植希望者の血清とドナーのT細胞リンパ球を用いて、移植検査センターでリンパ球直接交差試験(ダイレクト・クロスマッチテスト)を実施し、陽性の場合、移植候補の対象から除外する。なお、直近4週間以内の輸血などがある場合は、改めて新鮮血によるリンパ球直接交差試験を実施する必要がある。抗HLA抗体パネル試験(PRA)陰性である場合は、リンパ球直接交差試験を省略できることとなっているが、現実的には全例において省略せずリンパ球直接交差試験を実施している。

虚血許容時間は4時間以内が望ましいとされているため、提供施設から移植施設までの搬送に許される時間は2~3時間を目標として搬送手段が手配される(II章5.3脳死下臓器提供の流れ[p.13]参照)。

レシピエントの医学的緊急度は三つにわけられ、Status 1は、VADを装着した状態、もしくは大動脈内バルーンポンピング(IABP)、経皮的人工心肺補助(PCPS)、動静脈バイパス(VAB)を装着した状態、もしくは人工呼吸管理下の状態、もしくはICU、冠動脈疾患集中治療室(CCU)などの重症室でかつ強心薬の持続投与を受けている状態であり、それ以外の状態であるStatus 2より優先される。18歳未満の登録者においては、強心薬の持続投与を受けているものの、重症室に収容されていない場合でもStatus 1として登録される(ただし、この状態で18歳を迎えるとStatus 2となる)。なお、Status 3は、Status 1や2の登録者が感染症などの除外条件によって一時的にリストから外れた状態であり、除外条件が解消されれば元のStatusに戻る。

年齢については、18歳未満のドナーからの心臓は登録時18歳未満の希望者に優先提供される。これまでのわが国における18歳未満のドナー15例中、心臓移植は11例において行われ、全例が登録時18歳未満のレシピエントであっ

た(2016年4月末現在)。また、18歳以上のドナーからの心臓提供は、登録時60歳未満の希望者が優先される。

医学的緊急度、年齢条件、血液型条件が同一の場合は、Status 1の登録者はStatus 1の待機期間、Status 2の登録者は登録日からの延べ日数が長い順となる。

1.4

待機中の薬物治療

1.4.1

移植登録後の薬物治療^{82, 83)}

レシピエント登録には原則としてACE阻害薬(忍容性が低い場合に限りARBでも可)、β遮断薬、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬の投与実績が必須であるので、これらの薬剤が引き続き投与される。ループ利尿薬もほぼ全例で投与される。わが国においては経口強心薬(ピモベンダン)が併用されることもある⁸²⁾。これらの治療はきわめて血行動態が悪化している場合以外は中止しない(米国心臓病学会財団[ACCF]/米国心臓協会[AHA]ガイドライン・クラスI⁸³⁾、エビデンスレベルB^{84, 85)}。心不全増悪や腎機能低下に伴い、レニン-アンジオテンシン(RA)系阻害薬やβ遮断薬を減量したり、経口強心薬や利尿薬を増量したりすることもある。Status 2で登録された場合にはこのような薬物治療を継続するが、非代償性心不全に陥った際には、入院のうえ静注強心薬を投与することが多い。

さらに静注強心薬から離脱困難な場合、Status 1となる。静注強心薬にはドブタミン、ドパミン、ノルアドレナリン、ホスホジエステラーゼ(PDE)3阻害薬(ミルリノン、オルプリノン)などがあるが、ドブタミンまたはPDE3阻害薬を単独使用または併用することが多い。なお、ドブタミンを使用する際にも通常はβ遮断薬は中止しない。用量としてはドブタミンならおおむね3μg/kg/分程度、PDE3阻害薬ならおおむね0.2μg/kg/分程度までが安定的に管理可能な上限(Intagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support [INTERMACS] profile 3⁸⁶⁾)と考えられ、それ以上の増量が必要な場合、またはその他の静注強心薬が必要となった場合は安定的でない状態(INTERMACS profile 2)⁸⁶⁾へ移行しつつあると考えてよい。

2013 ACCF/AHAガイドライン⁸³⁾において、ステージD(AHA/ACC Stage分類)患者の治療オプションとして静注強心薬の持続点滴があげられており、収縮不全型心不全(heart failure with reduced ejection fraction; HFrEF)においてVADまたは移植へのブリッジとしての使用はクラスIIa⁸³⁾(エビデンスレベルB^{87, 88)})とされている。しかし、bridge to transplant患者におけるStatus 1(INTERMACS profile 2または3)の1年間のVAD非植込み生存率は

表 8 心臓移植希望者（レシピエント）選択基準

心臓移植希望者（レシピエント）選択基準	
1. 適合条件	<p>(1) ABO 式血液型 ABO 式血液型の一致 (identical) 及び適合 (compatible) の待機者を候補者とする。</p> <p>(2) 体重 (サイズ) 体重差は - 20% ~ 30% であることが望ましい。 ただし、移植希望者 (レシピエント) が小児である場合は、この限りではない。</p> <p>(3) 前感作抗体 リンパ球直接交差試験 (ダイレクト・クロスマッチテスト) を実施し、抗 T 細胞抗体が陰性であることを確認する。 パネルテストが陰性の場合、リンパ球直接交差試験 (ダイレクト・クロスマッチテスト) は省略することができる。</p> <p>(4) CMV 抗体 CMV 抗体陰性の移植希望者 (レシピエント) に対しては、CMV 抗体陰性の臓器提供者 (ドナー) が望ましい。</p> <p>(5) HLA 型 当面、選択基準にしないが、必ず検査し、登録する。</p> <p>(6) 虚血許容時間 臓器提供者 (ドナー) の心臓を摘出してから 4 時間以内に血流再開することが望ましい。</p>
2. 優先順位	<p>適合条件に合致する移植希望者 (レシピエント) が複数存在する場合には、第一に (1) が優先され、それ以降の優先順位は、(2) から (5) までを勘案して決定する (3. の具体的選択方法を参照)。</p> <p>(1) 親族 臓器の移植に関する法律第 6 条の 2 の規定に基づき、親族に対し臓器を優先的に提供する意思が表示されていた場合には、当該親族を優先する。</p> <p>(2) 治療等の状況による優先度 定義：Status 1：次の (ア) から (エ) までのいずれか 1 つ以上に該当する状態 (ア) 補助人工心臓を装着中の状態 (イ) 大動脈内バルーンポンピング (IABP)、経皮的心肺補助装置 (PCPS) 又は動静脈バイパス (VAB) を装着中の状態 (ウ) 人工呼吸管理を受けている状態 (エ) ICU, CCU 等の重症室に収容され、かつ、カテコラミン等の強心薬の持続的な点滴投与を受けている状態 * カテコラミン等の強心薬にはフォスフォディエステラーゼ阻害薬なども含まれる * ただし、18 歳未満に限り、重症室に収容されていない場合であって、カテコラミン等の強心薬の持続的な点滴投与を受けている状態も含まれる (この状態で待機中に 18 歳以上となったときには、(ア) から (ウ) までのいずれかに該当しない限り、Status 2 とする) Status 2：待機中の患者で、上記以外の状態 Status 3：Status 1, Status 2 で待機中、除外条件 (感染症等) を有する状態のため一時的に待機リストから削除された状態 Status 1, Status 2 の順に優先する。 また、Status 3 への変更が登録された時点で、選択対象から外れる。除外条件がなくなり、Status 1 又は Status 2 へ再登録された時点から、移植希望者 (レシピエント) として選択対象となる。</p>
(3) 年齢	<p>臓器提供者 (ドナー) の年齢及び移植希望者 (レシピエント) の (公社) 日本臓器移植ネットワークに移植希望者 (レシピエント) の登録を行った時点における年齢に応じ、3. の具体的選択方法に示す区分に従い優先順位を定める。</p>

(次ページに続く)

(4) ABO 式血液型

ABO 式血液型の一致 (identical) する者を適合 (compatible) する者より優先する。

(5) 待機期間

以上の条件が全て同一の移植希望者 (レシピエント) が複数存在する場合は、待機期間の長い者を優先する。

○ Status 1 の移植希望者 (レシピエント) 間では、待機期間は Status 1 の延べ日数とする。

(注) 移植希望者 (レシピエント) の登録時に 18 歳未満で、Status 1 の (工) に該当していた患者が、その後 18 歳以上となり、重症室に収容されていないため Status 2 とされたが、再度、Status 1 の状態となったときは、18 歳未満で Status 1 に該当していた期間も Status 1 の延べ日数に含まれる。

○ Status 2 の移植希望者 (レシピエント) 間では、待機期間は登録日からの延べ日数とする。

3. 具体的選択方法

(1) 臓器提供者 (ドナー) が 18 歳以上の場合

順位*	治療等の状況による優先度	年齢	ABO 式血液型
1	Status 1	60 歳未満	一致
2			適合
3		60 歳以上	一致
4			適合
5	Status 2	60 歳未満	一致
6			適合
7		60 歳以上	一致
8			適合

* 同順位内に複数名の移植希望者 (レシピエント) が存在する場合には待機期間の長い者を優先する。

(2) 臓器提供者 (ドナー) が 18 歳未満の場合

順位*	治療等の状況による優先度	年齢	ABO 式血液型
1	Status 1	18 歳未満	一致
2			適合
3	Status 2		一致
4			適合
5	Status 1	18 歳以上 60 歳未満	一致
6			適合
7		60 歳以上	一致
8			適合
9	Status 2	18 歳以上 60 歳未満	一致
10			適合
11		60 歳以上	一致
12			適合

* 同順位内に複数名の移植希望者 (レシピエント) が存在する場合には待機期間の長い者を優先する。

4. その他

将来、Status 1 の移植希望者 (レシピエント) が増加すると、O 型の臓器提供者 (ドナー) からの臓器が順位 2 の移植希望者 (レシピエント) に配分され、Status 2 の移植希望者 (レシピエント) に配分されない事態が生じることが予想される。このことを含め、今後、新たな医学的知見などを踏まえ、優先順位の評価やブロック制の導入などについて、適宜選択基準の見直しをすることとする。

また、Status 2 の 18 歳未満の移植希望者 (レシピエント) に対する心臓移植の優先順位については、改正選択基準の施行後の移植実績の評価等を踏まえて適宜見直しを行うこととする。

(厚生労働省、^{79a)} より)

15%というデータがある⁸⁹⁾。REMATCH 試験において静注強心薬依存のサブグループ⁹⁰⁾の1年生存率が24%であったことから、静注強心薬のみでの長期生存は期待したい。有効性は確立されていないが、拘束型心筋症の待機における肺高血圧に対し、PDE3 阻害薬と nesiritide の持続静注を施行して移植へのブリッジに成功した例も報告されている⁹¹⁾。

重症心不全患者における心室不整脈の治療においてはICDが第一選択であるが、作動回数の減少を目的にアミオダロンを使用することがある(日本循環器学会、慢性心不全治療ガイドライン[2010年版]・クラスIIa, エビデンスレベルB)⁸²⁾。

低心拍出量はバソプレシンの分泌刺激となり、重症心不全症例においては低ナトリウム血症をしばしば合併する⁹²⁾。左心補助装置(LVAD)植込み術後、心拍出量の改善により血漿バソプレシン濃度は低下するため、血清ナトリウム濃度が急激に上昇することがあり、浸透圧性脱髄症候群も危惧される。バソプレシン受容体拮抗薬であるトルバプタンを術前に使用することにより、うっ血をコントロールしながら低ナトリウム血症も改善できる可能性がある⁹³⁾(EVEREST 試験⁹⁴⁾)。また、トルバプタンはEVEREST 試験で血清ナトリウム濃度<130 mEq/Lのサブグループにおいて心血管イベントを低下させたことが報告されており⁹⁵⁾、2013 ACCF/AHA ガイドラインでは、低ナトリウム血症を合併したうっ血性心不全に対する推奨度はクラスIIb, エビデンスレベルBとされている⁸³⁾。

左心不全による out of proportion 肺高血圧症に対する治療として、これまで長期使用の観点で確立されたものはないが、移植までのブリッジ期間にPDE5 阻害薬(シルデナフィル)が使用されることもある⁹⁷⁾。

1.4.2

補助人工心臓(VAD)術後の薬物治療^{98,99)}

VAD 周術期については開心術後の管理に準ずる。LVAD 術後はワルファリン(国際心臓移植学会[ISHLT]ガイドライン[以下同]・クラスI, エビデンスレベルB^{98,100)})と低用量アスピリン(クラスI, エビデンスレベルC)を中心に抗凝固療法と抗血小板療法を施行する。INRのターゲットはデバイスによって設定が異なる。体外設置型拍動流VADのように血栓形成傾向の強いデバイスでは、さらにジピリダモールを併用することも多い⁹⁹⁾。

術直後から右心不全を伴う症例があるが、LVADの血液充満が不良であることが特徴である。右心不全の治療は静注強心薬(ドブタミン, PDE3 阻害薬)と一酸化窒素(NO)吸入¹⁰¹⁾を中心とするが(クラスI, エビデンスレベルC)⁹⁸⁾、ときにPDE5 阻害薬¹⁰¹⁾(シルデナフィル)が使用されるこ

ともある(クラスIIb, エビデンスレベルC)⁹⁸⁾。

LVADの後負荷増大(すなわち体血圧上昇)は循環効率の低下を招くため、連続流LVADでは平均体血圧を80 mmHg以下に保つべく、ACE 阻害薬, ARB, β 遮断薬, アルドステロン拮抗薬の組合わせで適切に対処する(クラスI, エビデンスレベルC)⁹⁸⁾。

LVAD 術後に血行動態が改善しても心室不整脈が生じることがある。時としてLVADの脱血管による物理的刺激が原因の場合もあるが、内因性の場合もある。持続性心室頻拍や心室細動により血行動態が破綻している場合、原則として電気的除細動が第一選択であるが(クラスI, エビデンスレベルC)⁹⁸⁾、 β 遮断薬やアミオダロンにより予防効果を狙うこともある(クラスIIa, エビデンスレベルC)⁹⁸⁾。

LVAD 術後に心機能が回復する症例があり、bridge to recovery とよばれている¹⁰²⁾。この間、薬物療法としては β 遮断薬を高用量投与することや¹⁰³⁾、 β_1 選択的遮断薬と β_2 作用薬を併用することの有用性が報告されている¹⁰²⁾。しかし、recovery に向け確立されたプロトコールはいまだ存在しない。

LVAD 術前に out of proportion の肺高血圧症を合併していた症例の多くは、LVAD 装着により肺血管抵抗が低下する¹⁰⁴⁾。しかし、LVAD による血行動態改善のみでは肺血管抵抗の低下が十分に得られない症例もあり、それに対してはエンドセリン受容体拮抗薬の追加投与が有効である可能性が報告されている¹⁰⁵⁾。

1.5

待機中の非薬物療法

1.5.1

補助人工心臓(VAD)

さまざまな内科的治療に抵抗性の重症心不全に対し、心臓移植までの期間、機械的に循環を補助する目的でVADを用いる。

a. 人工心臓の種類

i. 体外設置型VAD

左室または左心房より脱血し、上行大動脈へ送血する送脱血管が皮膚を貫通し体外のポンプに接続される左心補助装置(LVAD)で、空気駆動型のニプロVADが代表的な装置である。右室または右心房より脱血し、肺動脈へ送血する右心補助人工心臓(RVAD)として用いることもできる。ほかに同様の空気駆動型装置としてAB5000™とEXCOR® Pediatric(小児用)がある。欧米ではCentriMag®などの遠心ポンプも短中期型のVADとして用いられている。

ii. 植込み型 LVAD

ポンプ本体を体内に埋設するもので、現在わが国で保険償還されているものは連続流型で、遠心ポンプである EVAHEART[®] 106), DuraHeart[®] 107), 軸流ポンプである HeartMate II[®] 108), Jarvik2000[®] 109) の4機種がある。遠心ポンプの HVAD[®] 110) は2016年12月現在治験中である。

b. 適応基準（施設基準，実施医基準を含む）

VADの装着適応は国際的に INTERMACS Profile 1～7で規定されている^{86, 111, 112)}。わが国でもそれに準じて Japanese registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (J-MACS) レベル1～7が定められており、レベル1は体外設置型VADの適応、レベル2～3が主として植込み型LVADの適応とされている（表9）^{111, 112a)}。わが国では現在、植込み型VADは心臓移植までのブリッジ使用としてのみ認められているが、欧米では心臓移植を前提としない長期在宅治療（destination therapy; DT）としても広く用いられており¹¹³⁾、わが国でもDTへの適応拡大が検討されている。植込み型VADの実施基準、施設基準、実施医基準についての詳細は、重症心不全に対する植込み型補助人工心臓治療ガイドライン⁹⁹⁾を参照されたい。心臓移植待機中にINTERMACS Profile 2となった症例について、緊急避難的に植込みを行うための例外規定（事後検証）が定められている（図11）。

c. 植込み手術

植込み型VADの手術は胸骨正中切開にてアプローチし、左室心尖部より脱血管を挿入し、送血用の人工血管は上行大動脈に吻合するのが一般的である（Jarvik 2000[®]では左開胸で下行大動脈に送血する場合もある）。植込み型LVADではデバイスの大きさに応じたポンプポケットを左季肋部に作成する。駆動ケーブルは腹壁を貫通させて外部の駆動装置に接続する。脱血管の吸入口が僧帽弁口へ向くよう固定し、送血管の屈曲がないことを確認する。デバイス内の空気を充分脱気した後、体外循環を離脱しLVADを駆動する。離脱にあたっては右室補助のためカテコラミ

ン、血管拡張薬、PDE3阻害薬を適宜投与し、必要に応じて肺血管抵抗を下げるためNO吸入を併用する。経食道心エコーによって左室内腔サイズを確認し、循環血液量とポンプ回転数の調整を行う。十分な左室補助を行い、カテコラミン、NOなどを併用してもなお右心不全が強くと、中心静脈圧（CVP）> 18 mmHgの場合には右心補助装置（RVAD）を考慮する。

d. 主要な有害事象とその対策

i. 装置の不具合

脱血管の位置不良による脱血障害、血液ポンプ停止（ポンプ本体の異常、駆動装置の故障、ドライブラインの断裂など）、送血管の屈曲などがある。送脱血管の修正や装置不具合部分の交換にて対処する。重度のポンプ血栓症はポンプ交換を要する¹¹⁵⁾。

ii. 主要な感染

ドライブライン感染、ポンプポケット感染、敗血症、縦隔洞炎などがある。とくにドライブライン感染は頻度が高

基本原則は、従来どおり、日本循環器学会心臓移植適応検討小委員会に対して申請を行い、心臓移植の適応判定を受け、「適応」となったものに対して、VAD植込みを行う。

ただし、INTERMACS Profile 2の状態になった場合は、救命のために日本循環器学会の適応承認を待たずに、VAD植込みを優先し、事後1ヵ月以内に日本循環器学会の事後検証小委員会に書面（事後検証用レシピエントデータシート）で報告する。

※なお、心臓移植適応評価申請書は、VAD植込み実施以前に提出されなければならない

植込み型 VAD 事後検証申請 WEB システム

2014年4月1日 運用開始

（移植適応申請に類似したWEBシステムで報告する）

図11 植込み型左心補助装置（LVAD）植込みの際の注意事項

表9 INTERMACS/J-MACSにおける心不全重症度のプロフィール分類

レベル	INTERMACS	J-MACS	VAD 適応決定までの猶予
1	critical cardiogenic shock	重度の心原性ショック	数時間
2	progressive decline	進行性の衰弱	数日
3	stable but inotrope dependent	安定した強心薬依存	数週
4	resting symptoms	安静時症状	数ヵ月
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. ¹¹¹⁾，医薬品医療機器総合機構. ^{112a)} より）

く¹¹⁶⁾、皮膚貫通部のケーブルの固定や消毒処置などの清潔管理が重要である。ポケット感染、縦隔洞炎、敗血症は予後不良なので早期の適切な対処・治療が重要である。

iii. 神経機能障害 (脳梗塞, 脳出血)¹¹⁶⁾

予後を左右する合併症であり、予防と早期治療が重要である。脱血管周囲の血栓形成を防ぐため左室容積の過度な縮小に注意し、ワルファリン、抗血小板薬などを用いた適切な抗凝固療法に努める。推奨される PT-INR はデバイスによって若干異なる。何らかの神経学的な異常が認められた場合には頭部 CT を行い、出血性病変の場合には抗凝固療法の中絶や凝固因子の補充を検討する。

iv. 大量出血

周術期には、術前からの抗凝固療法、血小板や凝固因子の消費、肝機能障害などにより出血傾向にある場合が多く、外科的止血とともに、適宜、凝固因子、血液製剤の補充を行う。術後急性期には心臓超音波や CT を用いて心タンポナーデを見逃さないようにする。連続流ポンプ特有の von Willebrand 因子の障害や¹¹⁷⁾、消化管粘膜における動静脈瘻の形成などによる消化管出血も報告されている¹¹⁸⁾。

v. 心不全

LVAD 機能不全による左心不全と、自己右心不全によるものとがある。左心不全の場合には LVAD 機能低下の原因を特定して対処し、右心不全の場合には心タンポナーデがないかを確認する。タンポナーデがあればただちに開胸ドレナージを行う。そうでなければ、強心薬や PDE3 阻害薬の投与、NO 吸入を行う。それでも効果が認められない場合には RVAD 導入を考慮する。

vi. 溶血

溶血は乳酸脱水素酵素 (LDH) や遊離ヘモグロビンの上昇、貧血の進行によって診断される。デバイス血栓症や血栓弁、送脱血管の屈曲などが原因となる¹¹⁹⁾。重度な溶血の場合にはポンプ交換や送脱血管の屈曲解除などを要する。

vii. 大動脈弁逆流

拍動流ポンプと比較すると連続流ポンプにおいて遠隔期発生頻度が高く¹²⁰⁾、とくに自己大動脈弁の開放がなく閉鎖位に固定されている症例で多いことが報告されている。残存自己心機能によるが、大動脈弁をときどき開放するように補助流量を低めに設定する方法や、送血の血流が直接大動脈弁側ではなく大動脈弓へ向くように人工血管を吻合する方法などが予防法として提唱されている。中等度以上の逆流を呈した場合には外科的介入を検討する。

viii. その他

心筋梗塞、不整脈、血栓塞栓症、腎機能障害、肝機能障害、呼吸不全、精神障害、創傷離開、消化管穿孔、栄養

障害などが合併症として報告されている。

e. 在宅管理

植込み型 VAD の最大の利点は、退院・在宅治療へ移行できることである。植込み型 VAD は高リスクの生命維持装置であり、これを用いた在宅治療には周到な準備が必要となる。術前に長期安静による筋萎縮・廃用性障害や心臓悪液質が合併しているため、術後は効率のよい心臓リハビリ・トレーニングを行い、自宅復帰に必要な運動耐容能獲得を目指す。また、装置の機器管理、ドライブライン貫通部の自己管理や緊急時の対応などを指導する。介護者についても同様のトレーニングを行う。また、機種に応じた電源コンセント、たとえば 3P 電源コンセント (接地 [アース] 極付きコンセント) や非常用電源などの在宅環境の整備を行う。患者と VAD 管理チームとの連絡体制を構築し、適切なモニタリングを行う。職場復帰・就学復帰を実現するためには、職場や教育機関での緊急時の態勢を整備する。植込み型 VAD 患者については自動車や自転車の運転は禁止とする。

f. 終末期管理

重度な脳障害を含む諸臓器不全などで、治療の継続が困難な終末期に陥った場合は、本人・家族・介護者に対する十分なインフォームドコンセントを行い、多職種チームによる合議の上、VAD の駆動中止を含めた治療方針を決定する^{99, 121)}。

1.5.2 その他

非薬物療法として、急性心不全に対しては大動脈内バルーンポンピング (IABP)、心原性ショックに対しては経皮的な心肺補助 (PCPS) が使用されるが、短期的補助であり、心臓移植待機で使用されることはない。慢性心不全において明確なエビデンスが確立されているものは、植込み型除細動器 (implantable cardioverter defibrillator; ICD) と心臓再同期療法 (cardiac resynchronization therapy; CRT) である。重症心不全患者では、この両者は CRT-D として同時に施行されることが多い。

a. 植込み型除細動器 (ICD)

心臓移植適応となる重症心不全患者では、致死性心室不整脈による心臓突然死が主要な死因であり、ICD は原因疾患や適応 (一次予防 / 二次予防) に関わらず、不整脈死予防により生命予後を改善するもっとも有効な治療である^{122, 123)}。ICD 植込みの根拠となる臨床試験の多くは海外で行われているが、わが国での ICD 植込みは不整脈の非薬物治療ガイドライン¹²⁴⁾ に準じて行っている。一次予防効果を確認した前向き大規模臨床試験では、器質的心疾患を有する患者の心臓突然死の最大のリスク要因は心機能低

下と心不全重症度であることが明らかにされている。一次予防としての ICD の適応は、左室駆出率 35% 以下の低心機能で十分な薬物治療を行っても NYHA 心機能分類 II 度または III 度の心不全症状を有する場合、または NYHA I 度で非持続性心室頻拍を有し、電気生理検査によって持続性心室頻拍または心室細動が誘発される場合とされている。

VAD を装着された患者では、遠隔期に致死性不整脈を合併することもまれではなく、覚醒下での作動が頻発する場合には、致死性不整脈が生じてもショックデリバリーは起きないように設定することも多い。VAD が正常作動している状態で心室細動が生じても即座に致命的となることはないが、右心機能低下による心拍出低下をきたすことがある。その際には鎮静下で除細動を行い、薬物治療を強化する必要がある。

b. 心臓再同期療法 (CRT)

重症心不全患者では、しばしば心室内伝導障害により心室内・心室間同期不全を合併する。とくに、左脚ブロックは左室全体の同期的収縮障害に伴う左室ポンプ機能低下をきたし、生命予後を悪化させる¹²⁵⁾。CRT により収縮機能改善が期待されることから、心臓移植を考慮する際には、薬物療法に加えて、CRT を含めたデバイス治療を最大限に行っていることが前提となる。CRT 有効性の予知指標として左室駆出率低下と幅広い QRS 波が報告され¹²⁶⁾、多くの臨床試験は、左室駆出率 30～35% 以下で QRS 幅 120～150 ミリ秒以上を対象として実施されている^{125, 127)}。わが国においては、NYHA III 度または IV 度の慢性心不全を呈し、左室駆出率 35% 以下、QRS 幅 120 ミリ秒以上を class I の適応としている¹²⁴⁾。一方で、海外のガイドラインでは QRS 幅が 150 ミリ秒以上ある完全左脚ブロックの症例において有効性が高いことが強調されており¹²⁸⁾、QRS 幅が 120～150 ミリ秒かつ右脚ブロック症例で治療効果が低いことや、echoCRT 試験において QRS 幅 130 ミリ秒未満の患者で CRT-D 群で全死亡がむしろ増加したことも報告されている¹²⁹⁾。Stage D 心不全例における CRT 治療の限界も指摘されており^{130, 131)}、心臓移植を考慮される状況では、CRT の適応については個々の症例で十分に検討する必要がある。

c. 呼吸補助 (CPAP, ASV)

重症心不全患者では、閉塞性睡眠時無呼吸に加えて、チェーン・ストークス呼吸を伴う中枢性無呼吸などの睡眠呼吸障害を高率に認める。心不全患者における持続的気道陽圧法 (continuous positive air pressure; CPAP) は閉塞性無呼吸と心機能を改善することが大規模無作為化試験で確認され¹³²⁾、心血管イベント抑制効果も前向き試験で明ら

かにされていることから、心不全の進展を阻止する効果が期待される¹³³⁾。一方で、CPAP の中枢性無呼吸に対する治療は限定的であり、また過度の陽圧が必ずしも血行動態改善をもたらすとは限らない¹³⁴⁾。二相式気道陽圧呼吸療法 (adaptive servo-ventilator; ASV) は、心不全症例における閉塞性・中枢性無呼吸の改善効果に加えて、心機能を改善、交感神経活性を軽減することが明らかにされている¹³⁵⁾。

d. 補助循環 (IABP, PCPS, 体外設置型 VAD)

わが国における心臓移植適応基準の一つとして、IABP、PCPS、体外設置型 VAD などの補助循環に依存していることがあげられている。VAD を植込まずに心臓移植の待機をする症例の急性増悪の際に、補助循環は有効である。補助循環からの離脱が困難であるが補助中は循環が安定する場合は、長期使用による感染の問題を考慮して、植込み型 VAD による長期補助を早期から検討する必要がある。

e. 心臓リハビリテーション

慢性心不全に対する運動療法が QOL や生命予後を改善することが明らかにされてきたが、VAD が適応とされる重症心不全患者の多くは、治療に伴う長期安静で筋萎縮などの脱調節 (deconditioning) が進行しており、VAD 植込み術後早期からのリハビリテーション導入が望ましい。また自宅復帰後も運動耐容能の維持、改善は重要であり、在宅移行後のリハビリ継続も考慮される¹³⁶⁾。

1.5.3

メディカルスタッフによる待機中の管理

a. 心臓移植待機患者の管理

VAD 装着待機患者が大半を占めるわが国では、VAD 装着患者に対する支援に加えて、待機中の介護者、経済状態、VAD 合併症などの多岐にわたるケアが必要であり、多職種チームの構築が重要である。植込み型 VAD 装着患者では、本人、介護者による VAD 管理が必須であり、綿密な自宅復帰プログラムを実施する必要がある¹⁰⁰⁾。

i. 病棟看護師の役割

病棟看護師は、入院待機中および移植直後の入院中に、患者の自己管理能力を評価し、アドヒアランス向上に努める。とくに、VAD の誤操作、皮膚貫通部の管理不十分、服薬ノン・アドヒアランスが再入院回数を増加させるので、繰り返し指導を行い技術習得に努める。また入院中の自己管理状況について、外来看護師やレシピエント移植コーディネーター (RTC) と情報を共有する。

ii. 臨床工学技士の役割

臨床工学技士 (CE) は、VAD の機器管理、トラブルシューティングについて、患者および介護者に教育を行う。患者および家族の理解度に合わせた教材の提供や教育内

容の検討を行うことが退院後の安全管理において重要である。また、外来においては機器の点検や継続教育により、在宅療養環境の安全を保障する。

iii. 理学療法士の役割

VAD 装着待機患者においては、可及的早期より離床を促し廃用症候群を改善、予防することが重要である。とくに装着前には長期の臥床や心不全に伴う身体機能の低下が著しい患者も多く、運動耐容能の改善が求められる。理学療法士は循環動態を確認しながら段階的に低下した運動耐容能の改善や日常生活（ADL）の向上を図る。その際、多職種のコアチームのなかで情報を共有することが大切である。

iv. レシピエント移植コーディネーター（RTC）の役割

RTC は、VAD 装着前には、VAD 装着での日常生活をイメージできるよう術前オリエンテーションを行い、不安の軽減をはかる。植込み後は自宅復帰プログラムの進行状況を把握し、病棟看護師、CE と連携しながら円滑なプログラム遂行を調整する。

待機患者は、長期待機中の病状悪化、将来に対する不安、移植手術への期待や不安、ドナーへの罪悪感など、さまざまな不安や葛藤を抱えている。RTC はそれぞれの得た情報をチームで共有し協働してサポートできるよう体制を整える¹³⁷⁾。さらに在宅 VAD 患者の場合、生命への不安が大きく、家族への申し訳なさを抱えている。一方、介護者も機器トラブルへの不安、24 時間介護への負担感は強く、ときに患者-介護者関係が破綻する場合もある。RTC は、患者家族の訴えを積極的に傾聴するとともに、臨床心理士や精神科へ相談し精神的サポートを行う。

長期待機患者は休職、失職する 경우가多く、経済的に困窮している場合が多い。VAD 装着患者は介護者が必要で、通院などの移動にも倍の費用がかかる。さらに移植時には心臓搬送のために、数百万円の支払いが生じる場合がある。そのため、RTC は医療ソーシャルワーカー（MSW）へ相談し社会資源を活用できるよう対応する。

v. 精神管理：臨床心理士・CLS

臨床心理士は患者・家族が積極的に治療に参加できるようサポートする。退院前は、病状回復や退院への喜びで治療に積極的に参加するが、退院後は徐々に疲労困憊し、人間関係に問題を生じる場合があり、双方への介入が重要となる。

小児における VAD 治療も拡大しつつある。児の場合は成長発達の各段階における精神的ケアが重要となる。チャイルド・ライフ・スペシャリスト（CLS）は子どもが受け身になりがちな医療のなかでも、子ども自身が主体的な存在であり続け、医療体験を上手く乗り越えていけるように、

遊びや自己表現、感情表出を促したり、医療体験への心の準備をサポートしたりする¹³⁸⁾。

vi. 経済的支援：MSW

移植適応となる末期重症心不全患者では、身体障害者手帳や特定疾患（虚血性心疾患は除く）医療受給者証、障害年金を取得することができる。在宅 VAD 装着は、介護者が必須であり、家族が介護者になれない場合、訪問看護などの社会資源を活用する支援を MSW が行う。移植後は高額診療（免疫抑制療法など）や移植施設への定期受診が必要のため、MSW は使用可能な社会資源を選択し提供する。

b. 補助人工心臓（VAD）患者の管理

VAD 在宅治療安全管理は医師、看護師、CE、理学療法士、MSW などの多職種によるチーム医療によって成り立つ。その中心を担う人的資源として、2009 年より人工心臓管理技術認定士の認定が開始された。

i. 装着後早期の管理

（ア）病棟看護師・CE の役割

周術期はさまざまな合併症の危険性があり¹⁰⁰⁾、ICU 入室中は消費電力の数値変化など、看護師、CE による毎日の機器パラメータチェック、機器トラブルを回避するためのベッド周囲の環境整備、鎮静下にある患者の神経学的評価が重要である。

ii. 退院までのプロトコル・退院時指導

一般病棟移動後は、在宅療養に向けた指導を行う。まず院内トレーニング（①機器の取扱い、②皮膚貫通部のケア、③シャワー浴、④患者日誌の記入トレーニング）を並行して行い、その後、⑤外出、⑥外泊トレーニングを行い在宅療養に必要な知識や技術の修得を行う。

（ア）人工心臓管理技術認定士の役割

プログラムの進捗状況を把握し、円滑に進行するようマネジメントする。その他、施設内の体制整備やマニュアル、パンフレット作成、チームとの情報共有、スタッフ教育など VAD 管理の中心的役割を担う。

（イ）CE の役割

VAD に対する恐怖心を取り除き、在宅生活で安心して自信をもって機器管理が行えるようにトレーニングする。患者・介護者の理解度に合わせたトレーニングを行う。退院後の生活や在宅管理について患者と相談する。認定資格をもつ CE は、上記のシステム構築ならびに J-MACS へのデータ入力も行う。

（ウ）病棟看護師の役割

消毒手技、ドライブラインの固定、シャワー浴については繰り返し指導を行う。認定資格をもつものは、スタッフ教育やパンフレット作成なども行う。

(エ) 薬剤師の役割

VAD ポンプ内血栓と出血（脳・消化管）は、VAD 装着患者にとって重大な合併症であり、在宅管理できるように抗凝固についての自己管理を指導する。移植待機中の薬剤管理は、移植後に免疫抑制薬を管理するための訓練になる。内服指導だけでなく、薬剤に影響のある食品や、下痢や嘔吐、食事量の影響なども含めた説明を行う。

(オ) 栄養士の役割

VAD 装着により慢性左心不全からは脱却するが、移植後の免疫抑制療法に耐えうる状態を維持するため、体重増加や腎機能悪化をきたす食生活にならないよう指導する。患者の食事スタイルに合わせた指導を行うことで、継続した栄養管理が可能となる。

iii. 退院後の管理

植込み型 VAD においては、抗凝固管理、皮膚貫通部の状態確認、日常生活管理指導、機器トラブルの有無の確認とメンテナンスのために、定期的な外来通院を行う。また、在宅で機器トラブルや全身状態に変化があった場合に備えて、緊急対応ができる体制を構築しておく必要がある。在宅管理の詳細に関しては文献¹⁰⁰⁾を参照のこと。

iv. 職場復帰・復学の支援

職場復帰や復学に際しては、職場や教育機関の環境が整っているか情報収集することが重要である。電源コンセントの整備や、充電器の設置が安全な場所で行えるか、患者の ADL にあった就労・就学環境が整えられるかなど、管理者や教職員と相談する。またトラブルに備えた VAD 講習会や緊急連絡体制の整備も重要である。

2.

心臓移植手術の実際

2.1

脳死からの臓器提供 —法的脳死判定—

脳死からの臓器提供は、法律¹³⁹⁾に基づいた脳死判定がなされた臓器提供者から行われる。また、脳死判定自体や臓器提供への手順、手続きは法律施行規則やガイドライン¹⁴⁰⁾に則って行われるが、2010年7月から「臓器の移植に関する法律の一部を改正する法律（いわゆる、改正臓器移植法）」¹³⁹⁾が施行され、本人の臓器提供に関する生前意思が存在しなくても、家族の承諾があれば脳死下臓器提供が可能となった。それに伴い、15歳未満の小児からの脳死下臓器提供も可能となった。

2.1.1

法律に基づいた脳死判定（法的脳死判定）

脳死下臓器提供を前提とした法的脳死判定は、日常的に行われている患者の絶対予後不良を判断するための脳死判定と基本的には相違はないが、それに伴うさまざまな手順や手続きは法律施行規則やガイドライン^{37, 140)}に準拠して、以下に記載するような方法で施行しなければならない。

a. 判定医の資格要件

法的脳死判定は脳神経外科医、神経内科医、救急医、麻酔・蘇生科・集中治療医、または小児科医であって、それぞれの学会専門医、または学会認定医の資格をもち、かつ脳死判定に関して豊富な経験を有し、しかも移植にかかわらない医師が2名以上で行う。その際、脳死下臓器提供施設で脳死判定を行う医師について、あらかじめ当該医療施設の倫理委員会などで選定を行うとともに、選定された医師の氏名、診療科目、専門医などの資格、経験年数などについて情報の開示を求められた場合には、提示できるようにしておくことが求められている。なお、事前に当該施設と契約をしていれば、法的脳死判定医2名のうち1名は外部の医師でもよいことになっている。

b. 脳死下臓器提供の施設条件

脳死下臓器提供施設は、下記のいずれの条件をも満たす施設に限定されている。

- ① 臓器摘出の場を提供するなどのために必要な体制が確保されており、当該施設全体において、脳死した者の身体からの臓器摘出を行うことに関して合意が得られていること。その際、施設内の倫理委員会などの委員会で臓器提供に関して承認が行われていること
- ② 適切な脳死判定を行う体制があること
- ③ 救急医療などの関連分野において、高度の医療を行ういわゆる5類型といわれる施設（下記）であること
 - ・大学附属病院
 - ・日本救急医学会の指導医指定施設
 - ・日本脳神経外科学会の基幹施設または研修施設
 - ・救命救急センターとして認定された施設
 - ・日本小児総合医療施設協議会の会員施設

c. 法的脳死判定前の確認事項

i. 脳死判定前に必要な確認事項

- ① 意思表示カードなど、脳死の判定に従い、かつ臓器を提供する意思を示している本人の書面（存在する場合）
- ② 法的脳死判定対象者が18歳未満である場合には虐待の疑いがないこと
- ③ 知的障害者など、臓器提供に関する有効な意思表示が困難となる障害を有する者でないこと
- ④ 臓器を提供しない意思、および脳死判定に従わない意思

がないこと

- ⑤脳死判定承諾書および臓器摘出承諾書（家族がいない場合を除く）
- ⑥小児では年齢が生後 12 週以上（在胎週数が 40 週未満の場合は、出産予定日から起算して 12 週以上）

ii. 前提条件の確認

器質的脳障害での深昏睡（Japan coma scale [JCS] 300, Glasgow coma scale [GCS] 3），および自発呼吸は消失しているので人工呼吸器で呼吸が維持されていること，そして，病歴，経過，検査（CT, MRI などの画像診断は必須），治療などから原疾患が確実に診断され，現在行いうるすべての適切な治療をもってしても回復の可能性がまったくないと判断される症例が，法的脳死判定の前提となる。

iii. 除外項目の確認

以下の①～⑥に該当する場合は法的脳死判定から除外される。

- ①脳死と類似した状態になりうる症例
 - ・急性薬物中毒
薬物中毒により深昏睡，および無呼吸を生じたと疑われる場合は脳死判定から除外する。
 - ・代謝・内分泌障害
肝性昏睡，糖尿病性昏睡，尿毒症性脳症，その他の代謝・内分泌障害で昏睡を呈している場合は判定から除外する。
- ②知的障害者など，臓器提供に関する有効な意思表示が困難となる障害を有する者
- ③被虐待児，または虐待が疑われる 18 歳未満の児童
- ④年齢不相応の血圧（収縮期血圧）
 - ・1 歳未満：< 65 mmHg
 - ・1 歳以上 13 歳未満：< (年齢× 2) + 65 mmHg
 - ・13 歳以上：< 90 mmHg
- ⑤低体温（直腸温，食道温などの深部温）
 - ・6 歳未満：< 35°C
 - ・6 歳以上：< 32°C
- ⑥重篤な不整脈

iv. 生命徴候の確認

- ①体温：直腸温，食道温等の深部温
 - ・6 歳未満：≥ 35°C
 - ・6 歳以上：≥ 32°C
- ②血圧（収縮期血圧）の確認
 - ・1 歳未満：≥ 65 mmHg
 - ・1 歳以上 13 歳未満：≥ (年齢× 2) + 65 mmHg
 - ・13 歳以上：≥ 90 mmHg
- ③心拍，心電図などの確認をして重篤な不整脈がないこと

以上のように，法律やガイドラインなどに則り，年齢による異なった対応や各種バイタルサインの確認が必要となる（図 12）³³⁾。

d. 法的脳死判定の実際

法的脳死判定の際には以下のような物品が必要となる。

- ・滅菌針，または滅菌した安全ピンなど：意識レベルの評価，毛様脊髄反射の確認時に使用
- ・ペンライト：対光反射の確認時に使用
- ・瞳孔径スケール：瞳孔径の評価に使用
- ・綿棒，あるいは綿球：角膜反射の確認時に使用
- ・耳鏡，または耳鏡ユニット付き眼底鏡：鼓膜損傷などについて診断する際に使用
- ・外耳道に挿入可能なネラトン，吸引用カテーテル：前庭反射の確認時に使用
- ・氷水（滅菌生理食塩水など）100 mL 以上：前庭反射の確認時に使用
- ・50 mL 注射筒：前庭反射の確認時に使用（6 歳未満では 25 mL 注入でよい）
- ・膿盆：前庭反射の確認時に使用
- ・喉頭鏡：咽頭反射の確認時に使用
- ・気管内吸引用カテーテル：咳反射の確認時に使用
- ・パルスオキシメータ：無呼吸テスト時の低酸素血症を検出

i. 深昏睡の確認

呼名刺激，および疼痛刺激（四肢，体感，顔面に与える）に対する無反応により JCS 300，GCS 3 の確認をする。

ii. 瞳孔散大，固定の確認

瞳孔径は室内の通常の明るさの下で測定する。左右の瞳孔径が 4 mm 以上で（正円でない場合は最小径），刺激に対して反応が欠如していることを確認する。

iii. 脳幹反射消失の確認

- ・対光反射の消失
一側の瞳孔に光を当てると同側，および対側の瞳孔が縮瞳する。同側の瞳孔が縮瞳することを直接対光反射といい，対側の瞳孔が縮瞳することを間接対光反射という。脳死では両側で直接反射，および間接反射が消失する。
- ・角膜反射の消失
「こより」で一側眼球の角膜を刺激した際の瞬目の有無を確認する。脳死では両側性に角膜反射が消失する。瞬目がなくても上下眼瞼など眼周囲に動きが認められた場合は角膜反射ありと判断する。コンタクトレンズなどで角膜が損傷されている場合は，脳死でなくても消失するので注意する。
- ・毛様脊髄反射の消失
顔面の疼痛刺激に対して両側の瞳孔が散大するのが正

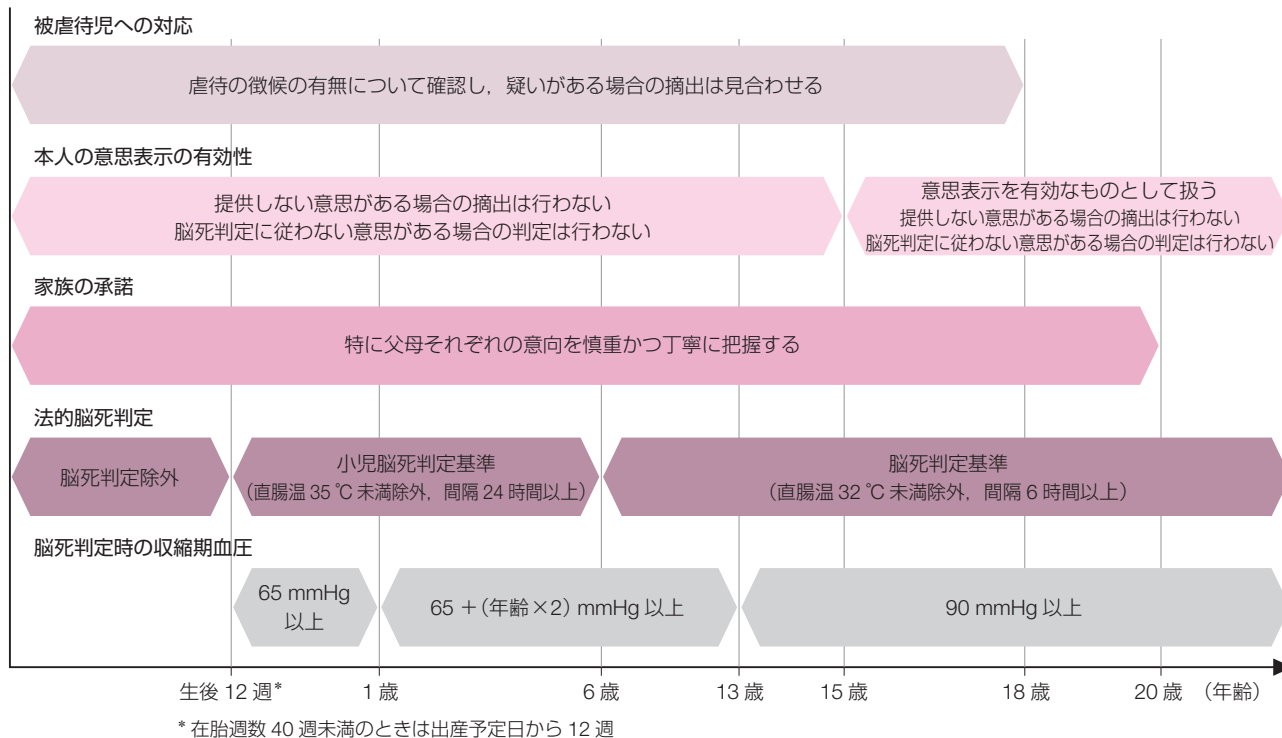


図 12 臓器提供者の年齢による対応の相違点

(日本臓器移植ネットワーク, 2014³³⁾ より)

常であるが、脳死では両側とも疼痛刺激による瞳孔散大が認められない。明らかな瞳孔散大でなくても、瞳孔の動きが認められる場合や、一側に瞳孔径の変化が認められるときには毛様脊髄反射ありと判定する。

・眼球頭反射の消失

頭部を 30° 挙上し両側の眼瞼を挙上しつつ、頭部を正中位から急速に一側に回転させる。脳幹機能が維持されていれば、眼球は頭部と反対側に偏位する。左右どちらの方向に頭部を回転しても眼球が固定しているとき、いわゆる「人形の目現象」がみられないときには反射がないと判定する。

・前庭反射の消失

耳鏡により、両側の外耳道に異物がいないことを確認する。頭部を 30° 挙上し、外耳道に氷水を 50 mL 以上（6 歳未満では 25 mL）、20～30 秒かけて注入する。本反射の前に耳鏡により両側の鼓膜の損傷がないことを確認しておく必要がある。脳幹機能が保たれていれば体側への眼振や刺激側への眼球偏位が認められるが、脳死症例ではこれらの所見は認められない。なお、鼓膜損傷があっても検査は可能である。

・咽頭反射の消失

喉頭鏡を使用しつつ、咽頭後壁を吸引用カテーテルなどで刺激すると、咽頭筋が収縮し、嘔吐反射が出現するが、

脳死ではそのような反応はない。

・咳反射の消失

気管チューブより十分に長い吸引用カテーテルにて気管支粘膜を機械的に刺激すると咳を生じる反射をいう。脳死では気管挿管、あるいは気管カニューレが挿入されているが、吸引用カテーテルで気管内を刺激しても咳反射は出現しない。

なお、眼球、角膜の高度損傷や欠損がある症例では、瞳孔反応や眼球偏位の観察、および角膜への刺激の有効性の問題などがあり、法的脳死判定はできない。

iv. いわゆる平坦脳波の確認

いわゆる平坦脳波 (electrocerebral inactivity; ECI) の確認をするが、少なくとも 4 誘導の同時記録を単極導出 (基準電極導出) および双極導出で行う。電極間は 7 cm 以上離すことが望ましい (乳児では 5 cm 以上)。全体で 30 分以上の連続記録を行い、感度を 5 倍に上げた $2.5 \mu\text{V}/\text{mm}$ 以上の感度でも記録する。途中、呼名刺激や疼痛刺激も加えて、記録する。また、ペーパーレスタイプの脳波計を用いた場合は、①別プリンターにより従来のペン書き記録と同等の精度で記録時の設定条件や記録時刻がわかるように脳波波形を出力し、②プリントアウトした脳波記録は脳波測定の実績がわかるようにするなどの取り決めがなされ

ている。

v. 自発呼吸消失の確認（無呼吸テスト）

血圧計、心電図モニターおよびパルスオキシメータが適切に装着されていることを確認する。1歳未満であれば65 mmHg以上、1歳以上13歳未満であれば「(年齢×2) + 65 mmHg」以上、13歳以上であれば90 mmHg以上の血圧を確認する。次に、100%酸素で10分間人工呼吸を行い、動脈血二酸化炭素分圧 (PaCO₂) レベルがおおよそ35～45 mmHgであることを確認した後、人工呼吸を中止し、気管内吸引用カテーテルを用いて6L/分の100%酸素を投与する。その際、気管内吸引用カテーテルは気管内チューブの先端部分から気管分岐部直前のあいだに挿入する。吸引用カテーテルは余剰の酸素が容易に外気中に流出するように、気管内チューブ内径に適した太さのものを選ぶ。なお、6歳未満の小児の無呼吸テストを実施する際には、T-ピースを用いて6L/分の100%酸素を流すなどの方法がある。

動脈血ガス分析は2～3分ごとに行い（6歳未満では、採血をテスト開始後3～5分ごろに行い、以後の採血時間を予測する）、PaCO₂が60 mmHg以上になった時点で無呼吸を確認する。自発呼吸の有無は胸部、または腹部に手掌をあてるなどして慎重に判断する。なお、6歳未満の小児においては目視による観察と胸部聴診を行う。無呼吸を確認し得た時点でテストを終了する。

無呼吸テスト時に、低酸素、低血圧、著しい不整脈によりテストの続行が危険であると判断された場合は中止する。中止する際には直前の動脈血液ガス分析を行い、その結果としてPaCO₂が60 mmHgを超えていた場合は、無呼吸テストの評価は可能である。

vi. 判定間隔

第1回目の脳死判定が終了した時点から6歳以上では6時間以上、6歳未満では24時間以上を経過した時点で第2回目の脳死判定を開始する。

e. 法的脳死の判定

脳死判定は2.1.1 a 判定医の資格要件 (p.33)、に記載したとおり2人以上の判定医で実施し、そのうちの少なくとも1人は第1回目と2回目の判定を継続して行う。第1回目、ならびに第2回目の脳死判定項目で、すべて満たされた場合、法的脳死と判定する。死亡時刻は第2回目の判定終了時とする。

なお、法的脳死の判定にあたっては脳波検査にあわせて聴性脳幹反応 (ABR) を行い、II波以降の消失を確認しておくことが望ましいとされている。

f. 法的脳死判定後の対応

法的脳死判定を行った医師は、脳死判定記録書と脳死判

定的確実施の証明書を作成してその原本を保管し、写しをコーディネーターに渡す³³⁾。法的脳死判定が終了した後、どの臓器を摘出するかは臓器摘出承諾書の内容とメディカルコンサルタント (MC) の判断によって決定される。

2.1.2

まとめ

改正臓器移植法が成立し、15歳未満からの臓器提供や、家族の承諾がある場合の脳死下臓器提供が可能となり、脳死下臓器提供数は増加している。臓器提供者の患者家族にはさまざまな心理的影響があると指摘され、とくに小児からの臓器提供家族に対する心理的な支援は今後さらに考慮しなければならない。また、脳死下臓器提供の選択肢を提示された家族のなかで、臓器提供を承諾しなかった家族にも同様の配慮が必要である。

2.2

脳死ドナーから移植心の摘出・保存

臓器提供は、ドナーならびにドナー家族の尊いご意思によるものであり、摘出にかかる医療者は、常にドナーとそのご家族に対する礼意を忘れてはいけない。自分がドナーご家族の立場であれば、どのように感じるだろうかということに常に意識しながら行動することが望まれる。

脳死ドナーからは、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、小腸などの多くの臓器が摘出されるため、他の臓器の摘出チームとの協力が非常に重要である。わが国では、事前の摘出ミーティングで、摘出臓器の種類、ドナーの状況、術中管理の確認、臓器の摘出手順、切離線などを確認している。心臓は虚血に弱いので、心停止後、他臓器に先行して摘出する。

心臓は可能な限り虚血時間を短縮しなければならないので、手術開始、最終評価、ヘパリン投与直前、大動脈遮断時などに連絡を行い、摘出側と移植側が連携することが重要である。

2.2.1

ドナー評価と管理

(メディカルコンサルタント [MC] 制度)

わが国でも1999年2月に脳死臓器移植が再開されたが¹⁴⁾、いまだに脳死下臓器提供はきわめて少ない。また、ドナーならびにそのご家族の意思を反映するためにも、より多くのドナーから臓器提供が可能となるような、独自のドナー評価・管理ならびに摘出システムを、脳死臓器移植再開当初から行ってきた。具体的には、移植実施施設から評価チームを提供病院に派遣してドナーを評価し、必要に応じてドナー管理を行うことにより、可能な限り多くのドナー臓器が提供できるように努力している。とくに平成14

年11月以降は、MC制度が導入され¹⁴¹⁾、MCは第1回目脳死判定以降に提供病院に派遣され、ドナーの評価を行い、第2回目脳死判定以降からドナー管理を行うようになっている。その結果、心臓の提供率は高く(図13)^{41), 141a)}、1人のドナーから移植される臓器数は飛躍的に増加した。わが国では心・肺移植施設から、それぞれ2、3名のMCが推薦され、業務を担当している。

a. ドナー評価

MCはドナーの脳死発生時の病態、血行動態の推移、各種検査(血液検査、感染症検査、画像検査、心電図)結果を確認し、心臓超音波検査を自身で行い、収縮機能、形態の異常の有無、弁逆流を精査し、ドナー心として適当かどうか、いかにドナー管理するかを評価する。

b. ドナー管理

MCは提供可能な臓器数を増加させるとともに、移植後機能を良好にするための管理を行う。基本的には、呼吸循環管理を行い、循環動態を安定させることが重要である。

心機能の保全是、前・後負荷の調節によって行い、バソプレシンを投与して、カテコラミンの投与量を最低維持量(可能な限りドパミン換算10 μ g/Kg/分以下)にとどめる。状況に応じて輸血も行う(ヘマトクリットは30%以上に保つ)。心筋のアドレナリン受容体密度が減少するので、なるべくアドレナリンは投与しない¹⁴²⁾。脳死状態では咳嗽反射が消失するため、評価のみならず、管理のためにも、気管支鏡は重要である。

2.2.2

連絡体制とドナー管理

摘出チームは、摘出医2名、器具出し1名、記録および心筋保護液担当1名で構成される。

脳死者は除神経の状態にあるため、循環動態に注意しな

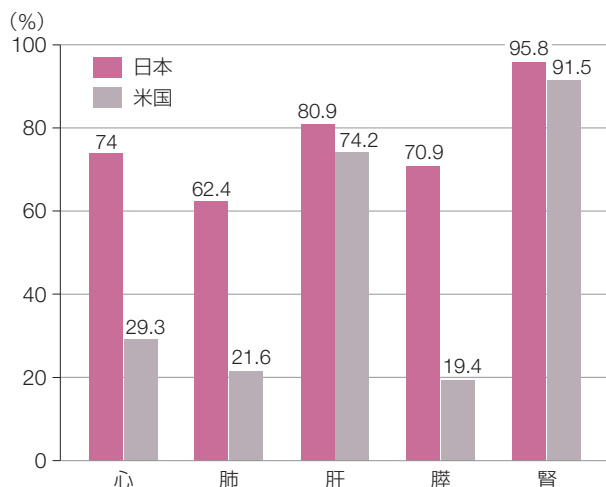


図13 臓器提供率(日本と米国の比較)

(日本臓器移植ネットワーク⁴¹⁾、UNOS^{141a)}より作図)

から手術室に移動する。ドナーの術中管理は、術直前に筋弛緩剤・ステロイド(Solu-Medrol 1g)を投与する。血管収縮薬は臓器血流を低下させ、保存液の灌流を不良にするので、可能な限り使用せず、血圧下降に対しては輸血、アルブミン製剤で対応する。すべての臓器の剥離終了後、ヘパリンを投与し、バソプレシンを中止する。肺摘出がある場合には気管の遮断まで換気する。心臓摘出医は、摘出手術の統括を行い、呼吸循環管理医を支援する。

2.2.3

心臓摘出手技の実際

胸骨正中切開を行い、心臓を視診・触診し、ドナー心に適しているか最終判断する。以下の操作は他の摘出チーム(とくに肺)と連携することが重要である。

上大静脈・奇静脈、下大静脈、大動脈、肺動脈幹を十分剥離し、上行大動脈に5-0または4-0プロリン糸でU字縫合をかける(図14a)。他の臓器の剥離が終了した時点で、ヘパリン(4~5 mg/kg)を投与し、3分後、上行大動脈に心停止液注入用のカニューレを挿入する。

中心静脈圧(CVP)カテーテルの先端を上大静脈上部まで抜去し、奇静脈を結紮・離断し、それより末梢で上大静脈を結紮・切離する。下大静脈を遮断後、心臓側で離断する(図14b)。十分に心臓が虚脱してから、できるだけ末梢側の大動脈を鉗子で遮断し、心筋保護液注入用カニューレから4 $^{\circ}$ C心保存液を注入する(図14b)。心臓が停止したのを確認後、ただちに左房または左心耳を切開し、肺の灌流を開始する。左室が過伸展しないよう注意する。心臓が完全に停止し、冷却されていることを確認後、心臓を摘出する。左心房切開時に肺静脈カフを損傷しないように注意する(図14c)。冠血管床を4 $^{\circ}$ Cの心保存液で灌流したまま、3重のイレウスバックに入った心保存液中に完全に漬け、大動脈が完全に浸かった時点で、遮断鉗子を外し、冠動脈に空気が入らないように注意しながら、心停止液注入用のカニューレを抜去する(図14d)。イレウスバック内の空気を完全に抜き、氷が心臓にあたらないように注意する。3重のイレウスバックを十分に氷の入ったアイスボックスに入れる。

2.3

術式

a. 心臓移植へのレシピエント側の準備

心臓移植においてはドナー心の虚血時間が予後に影響するので、できるだけ短縮することが望ましい¹⁴³⁻¹⁴⁷⁾。虚血時間は4時間未満が望ましいが、虚血時間が4時間以上になっても受け入れるためには、それ以外のマージナルドナーの要件がないことが必要である¹⁴³⁻¹⁴⁸⁾(国際心肺移

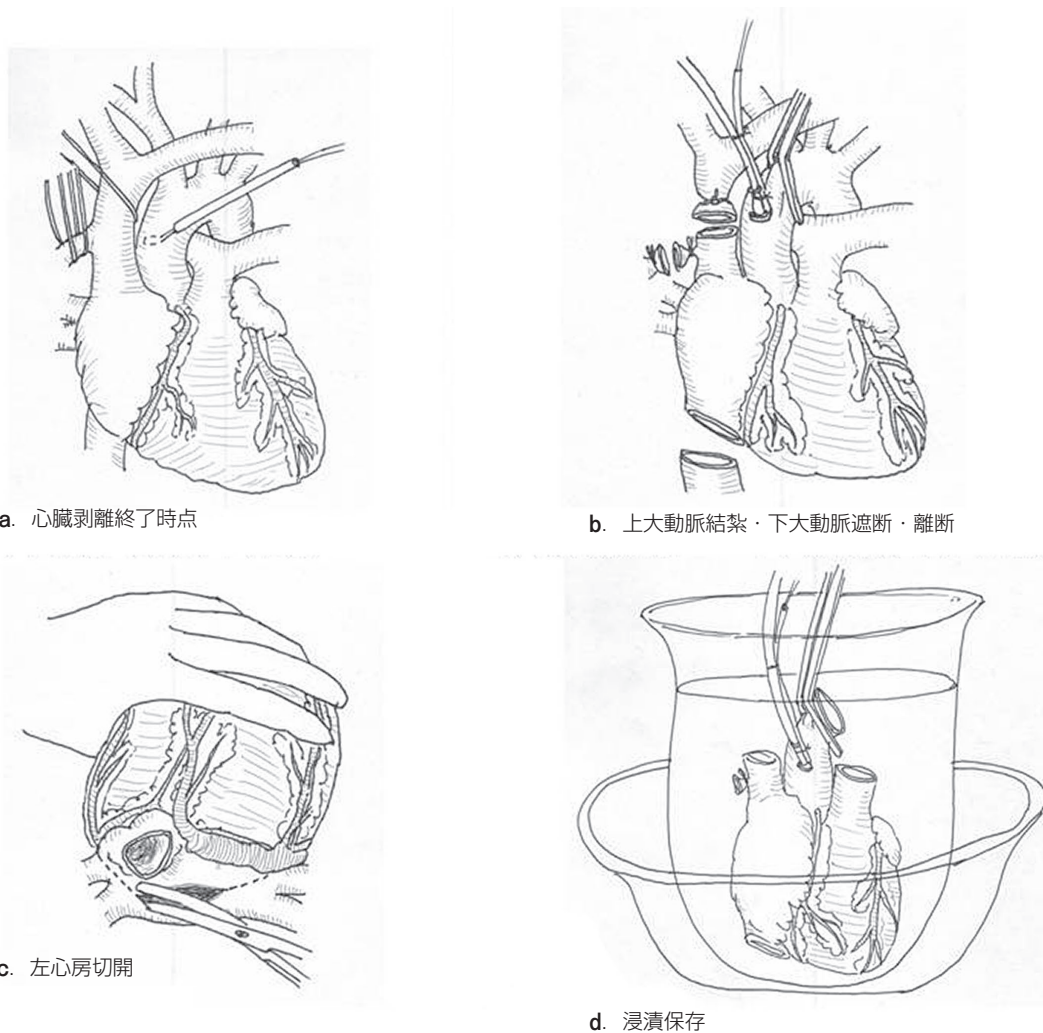


図 14 心臓摘出手技

植学会 [ISHLT] ガイドライン・クラス I, エビデンスレベル C)⁸⁰⁾。現在は、ほとんどの症例に左心補助装置 (LVAD) が装着されているので、ドナー心が到着したと同時に移植を開始できるように前もって剥離を行っておかなければならない。ドナー心到着予定時間の少なくとも 2 時間 30 分前までにレシピエントの執刀を開始するべきである。通常、人工心肺時間の短縮を目的に、ドナー心到着まで人工心肺装置を開始せずに剥離を行うが、LVAD が装着されていて高度癒着があるために人工心肺下の剥離が必要なこともある。

b. ドナー心の準備

ドナー心が手術室に到着したら、ドナー心を保存袋からただちに取り出し、アイス・スラッシュの入った冷却された乳酸リンゲル液のなかに移す。乳酸リンゲル液のなかで心臓に異常がないかを確認しておく。とくに、冠静脈洞を確認し、左上大静脈遺残がないかを確認しておく必要がある。また、大動脈二尖弁がないかどうか、卵円孔が開存していないかも確認しておく^{80, 149, 150)}。ドナーからの心摘出を

行う際、肺灌流液のドレナージの目的で左心耳が切開されている場合がある。その場合、左心耳の切開部を閉鎖しておく。そして、移植開始まで乳酸リンゲル液中に保存しておく。心臓移植が始まってから灌流が再開されるまで、移植中にアイス・スラッシュで局所冷却を行うことは心保護のために重要である。

c. 心臓移植

心臓移植の方法は、以前は Lower および Shumway らが提唱した biatrial technique (両心房法; Lower-Shumway 法ともいう) が中心であったが、近年は Dreyfus らが提唱した bicaval technique (上下大静脈法) が中心となっている^{151, 152)} (図 15a, b)^{152a)}。前者はドナーの右房をレシピエントの右房に吻合する方法であったが、後者は、上大動脈と下大静脈 (に近い右房) をそれぞれ吻合する方法である。後者の利点は洞結節が温存されるため術後の徐脈が回避され、ペースメーカーが必要となる確率が有意に低いことである¹⁵³⁾。また、右房の構造と収縮力が保たれるため、右房不

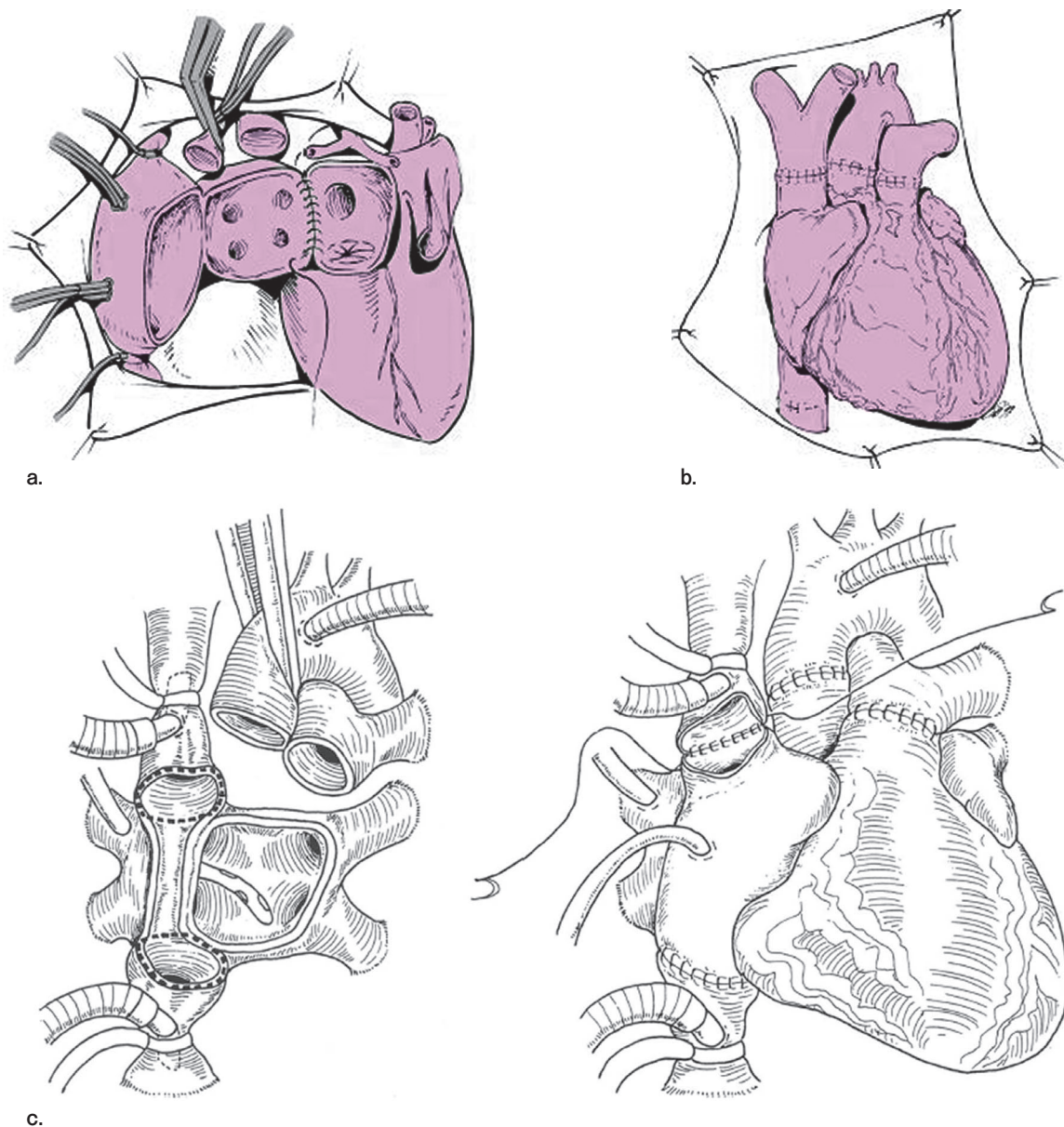


図 10 心臓移植法

a. biatrial technique, b. bicaval technique (Focosi D.¹⁰⁵⁾ より
 c. modified bicaval technique (Kitamura S, et al. 2001¹¹³⁾ より改変)

全が回避され三尖弁閉鎖不全症が起こりにくいといわれている¹⁵⁴⁻¹⁵⁸⁾。bicaval technique の問題点はドナーとレシピエントの心臓の大きさに違いがあるときに吻合部の大きさや長さを合わせる必要があること、上大静脈および下大静脈吻合部のねじれや吻合部狭窄の可能性にあることである。現在、日本では北村らが開発した modified bicaval technique がおよそ 70% の症例に用いられている^{159, 160)}。この方法はレシピエントの右房後壁をストリップ状に残し、上行大動脈と下大静脈（に近い右房）をそれぞれ吻合する方法である¹⁶¹⁾ (図 15c)¹⁶⁰⁾。そのため、レシピエントとド

ナー間のサイズミスマッチがあったとしても調整しやすく、またレシピエント右房後壁を大きくとることで吻合部狭窄のリスクが軽減する。

吻合は通常は左房より始め、肺動脈、大動脈、右房（または上・下大静脈）を吻合する。肺動脈は長すぎると折れてしまうことがあるので長さの調節が重要である¹⁶²⁾。

d. 心筋保護と primary graft dysfunction

通常は吻合中に心筋保護液の追加は行わない。長時間の虚血時間の後では再灌流障害が起こり、移植心不全 (primary graft dysfunction) を呈することがある。虚血を短

縮するために、大動脈吻合後に再灌流することは有用であり、terminal warm blood cardioplegia もまた有用である。順行性または逆行性に terminal warm blood cardioplegia を投与することにより、心収縮力が回復しやすい¹⁶³⁾。心収縮力が十分に回復してから人工心肺を離脱すべきで、回復がみられないときは躊躇なく大動脈バルーンパンピング (IABP) や静脈脱血→動脈送血型膜型人工肺による酸素化 (VA-ECMO) の使用を検討すべきであり、有効であることも多い^{148, 164)}。

e. 周術期合併症

長時間手術、複数回の開胸手術、抗凝固療法、長期 LVAD 治療の結果、レシピエントの組織は脆弱で出血傾向が強い。止血に時間を要したり再開胸を要したりすることも少なくない。弁の異常、心収縮力の異常を早期に発見するには術中の経食道エコーは有用である。また、徐脈であることもあるので心外膜ペースングは必須であるが、収縮力が保たれていても拡張能異常を呈することも多いので、比較的早い (100 拍/分程度) 心房ペースングが有効である。

2.4

周術期管理

a. 血行動態モニタリング^{80, 165)}

移植後にモニタリングが必要となる血行動態パラメータは、通常の開心術と同様である。24 時間連続モニタリングが必要なものには、心電図、動脈圧、経皮酸素飽和度、CVP がある。スワン・ガンツカテーテル留置による肺動脈圧、肺動脈楔入圧や心拍出量の連続あるいは間欠的モニタリングも実施することが好ましい。(ISHLT ガイドライン [以下同]・クラス I, エビデンスレベル C)

b. 強心薬と昇圧薬の適正使用^{80, 165-167)}

強心薬と血管収縮薬について、投与薬と用量の決定は通常の開心術に準じるが、次のような心臓移植特有の状況がある場合は注意が必要である。人工心肺離脱時に高度な末梢血管抵抗低下のために血圧が上昇しない場合には、ノルアドレナリンを使用する (クラス I, エビデンスレベル C)。それでも十分な昇圧が得られない場合には、バソプレシンを追加する (クラス I, エビデンスレベル B)。通常は 12 時間以内に体血管抵抗が正常化してくる。徐脈 (< 80 拍/分) の場合に心房ペースングを行うが、イソプロテレノールやテオフィリン製剤を使用することもある。(クラス I, エビデンスレベル B)

c. 心臓超音波⁸⁰⁾

ICU 滞在中は、観血的モニタリングに加え、経胸壁エコー法 (TTE) を連日行うことが好ましい。左室径、左室

駆出率、弁逆流 (僧帽弁、三尖弁)、左室壁厚増大の有無に加え、心嚢液貯留や心タンポナーデの有無についても観察する。詳細な観察のために経食道エコー法 (TEE) を行うこともある (クラス I, エビデンスレベル C)。

d. 機械的循環補助^{80, 165, 168)}

人工心肺離脱時に左室収縮が不良な場合や十分な心拍出量が得られない場合、①人工心肺を継続して心機能の改善がみられないかをしばらく観察、②輸血や輸液による適切な前負荷の維持 (上限 20 mmHg)、③一酸化窒素 (NO) 吸入 (10~20 ppm, とくに移植前に肺血管抵抗が高い症例)、④徐脈の場合の適正な心拍数維持 (100 拍/分前後) を適宜組み合わせを試みる。いずれによっても左室収縮の改善がなく、高用量の強心薬や血管収縮薬が必要な場合には大動脈内バルーンパンピング (IABP) を使用する。IABP 補助によっても心拍出量が十分でない場合や右心不全が高度な場合には、膜型人工肺による酸素化 (ECMO) または経皮的人工心肺補助 (PCPS) による補助を行う (クラス I, エビデンスレベル B)。

e. 右心不全^{165, 166, 169, 170, 171)} (図 16)⁸⁰⁾

右心不全は人工心肺離脱時に遭遇することが多いが、移植後 ICU 滞在中にみられることもある。右心不全は後負荷の増大 (高肺血管抵抗、肺動脈吻合部狭窄)、右室機能低下 (心筋保護不良、右冠状動脈への空気塞栓) や心タンポナーデなどによって起こる。TTE でタンポナーデの有無や肺動脈狭窄の有無の観察を行い外科的に解除できるものかを観察する。心タンポナーデの場合にはただちに開胸ドレナージを実施する。肺動脈圧較差が 10 mmHg を超える場合には、狭窄解除手術を考慮する。外科的に解決できない場合、ドブタミンとミルリノンの投与を増量する、20 mmHg を上限に前負荷を上昇させる、NO 吸入を行う (10~20 ppm)、プロスタグランジン類 (アルプロスタジル、エポプロステノール、プロスタサイクリンなど) を投与する。以上の方法によっても治療効果がない場合には機械的循環補助を行う。両心不全の場合には、ECMO や PCPS を選択する。右心不全単独の場合には、右房脱血-肺動脈送血による右心補助人工心臓を選択するが、IABP が有効であるとの報告もある。

f. 心タンポナーデ

わが国では補助人工心臓による bridge to transplantation (BTT) の症例が大多数を占め、移植後止血が重要である。ICU 帰室後に、CVP の上昇、血圧低下、心拍出量の低下が起こる場合には心タンポナーデを疑って、TTE を行う。必要に応じて、TEE や CT など行って診断する。心タンポナーデの場合には、ただちに開胸ドレナージを行う。

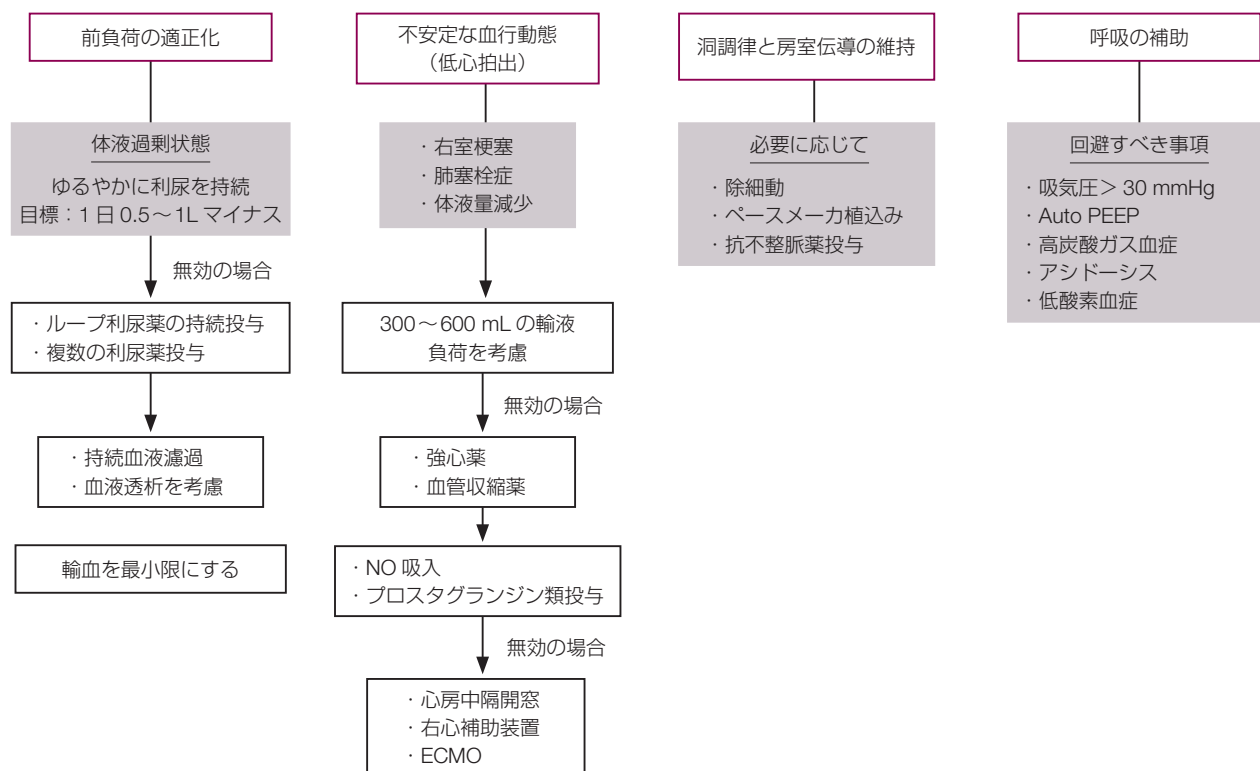


図 16 移植後周術期右心不全の管理のフローチャート

(Costanzo MR, et al. 2010⁸⁰⁾ より改変)

g. 不整脈^{172, 173)}

移植直後の心臓は拡張障害を呈するために 90~100 拍/分の心拍数が必要である。80 拍/分未満の場合や心拍出量上昇のために心拍数を上げる必要がある場合には、100 拍/分で心房ペーシングを行う。ペーシングが効かない場合には、イソプロテレノールやテオフィリン製剤を持続投与する。biatrial 法 (Lower-Shumway 法) よりも (modified) bicaval 法のほうが洞不全の発生は少ないといわれている。

周術期一過性の心房不整脈は移植後患者の 25% にみられる。心房細動や心房粗動、頻発する上室不整脈は拒絶反応を反映していることがあるので慎重に対応する。拒絶反応で心房不整脈が発生している場合には、ステロイドパルス治療によって自然に回復することがある。心室不整脈は移植後早期には 65% の患者にみられる。心室頻拍は拒絶反応を反映している可能性が高く、心筋生検が必要である。

h. 腎機能

心臓移植後の患者は長期の低心拍出や高用量の利尿薬の投与、BITT におけるドライブライン感染などに対する長期抗生物質投与などのために、すでに腎機能が低下していることが少なくない。移植後に必須となるカルシニューリン阻害薬の腎障害を軽減する目的で、バシリキシマブの使用や抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン (ATG) の使用

を考慮することがある (3.1 免疫抑制療法 [p.42] 参照)。

周術期は CVP を 5~12 mmHg に維持して、時間尿量を 1 mL/kg 超に維持する。人工心肺時にプラスバランスになった水分も、利尿によって解消しなければならない。尿量維持のためには心拍出量や血圧を適正化することが重要である。移植後は、血行動態が安定していても、合併する腎機能障害のために十分な尿量が得られないことが少なくない。ループ利尿薬の間欠的静注 (フロセミド 10~20 mg) から開始し、十分な反応が得られない場合には持続静注 (フロセミド 1~5 mg/時) に切り替える。利尿薬の持続静注でも十分な反応が得られない場合には、持続血液濾過を開始する。CVP が 20 mmHg を超える高値で十分な尿量が得られない場合にも、持続血液濾過によって CVP を下げることが考慮する。

i. 血糖管理

移植前の耐糖能障害に加え、移植後は人工心肺やステロイド治療の影響で高血糖になりやすい。移植後高血糖の持続は創部感染のリスクを高めるため、周術期にはインスリンの持続投与を行って血糖値を 200 mg/dL 以下にコントロールする。

j. 感染症予防

移植後創部感染の予防に使用される抗生物質の選択や

投与のタイミングは開心術に準じ、広域ペニシリン系または第1世代セフェム系抗生物質を選択する。移植前にVADカニューレ出口部感染がある場合には、感受性のある抗生物質を上乗せする。ドナーが感染症を有していた場合には、感受性のある抗生物質を上乗せすることを考慮してもよい。免疫抑制に伴う日和見感染症については3.2 感染症の予防 (p.46) を参照のこと。

3.

心臓移植後の管理

3.1

免疫抑制療法

3.1.1

免疫抑制薬

a. 3薬併用療法

心臓移植後における現在の免疫抑制療法は、カルシニューリン阻害薬 (calcineurin inhibitor; CNI) であるシクロスポリン A (cyclosporine A; CyA) とタクロリムス (tacrolimus; Tac) を基本に、核酸合成阻害薬 (ミコフェノール酸モフェチル [mycophenolate mofetil; MMF] が中心) およびステロイド製剤を加えた3薬併用療法である。図17^{173a)}に、本稿で解説する免疫抑制薬の作用箇所を示す。

b. カルシニューリン阻害薬 (CNI)

1980年代のCyA開発と臨床使用により、心臓移植の基

盤ができた。当初使用されていたサンディミュン[®]の血中濃度不安定の問題を解消するため開発されたCyA micro-emulsion 製剤 (ネオーラル[®]) は最高血中濃度到達が1.5~2時間とばらつきが少ない¹⁷⁴⁾。基本的免疫抑制薬であるCNIは、移植後は半永久的に内服しなければならず、1日2回の内服でも長期になるとアドヒアランス低下が危惧される。Tacでは、2008年に1日1回内服の経口徐放性製剤 (グラセプター[®]) が開発され、内服アドヒアランス低下例に効果を発揮している¹⁷⁵⁾。

i. CNIの作用機序

CyAとTacは、Tリンパ球の細胞質内シクロフィリン (cyclophilin) およびFK506結合蛋白質 (FK506-binding protein; FKBP) と複合体を形成してカルシニューリンに結合し、その活性化を阻害することで、T細胞特異的転写因子 (nuclear factor of activated T cell) やNF- κ Bの核内移行を阻害し、インターロイキン (interleukin; IL)-2を含むサイトカインの転写を抑制して免疫抑制を發揮する。

これら免疫抑制薬は免疫機能全般を非選択的に抑制するため、免疫抑制薬の暴露が少ないと臓器は拒絶され、多過ぎれば宿主の免疫機能は低下し重篤な感染症や悪性腫瘍が発生する。したがって血中薬物モニタリング (therapeutic drug monitoring; TDM) が必要となる。また、CNIはチトクローム P450 (CYP) 3A4で代謝されるため、血中濃度は他の薬剤 (表10)^{173b)} やグレープフルーツジュースに影響を受ける。血中濃度に影響する薬剤をどうしても使用しなければならない場合は、開始後2~3日目に血中濃度を測定すべきである¹⁷⁶⁾。また、Tacの代謝は、CYP3A4以外

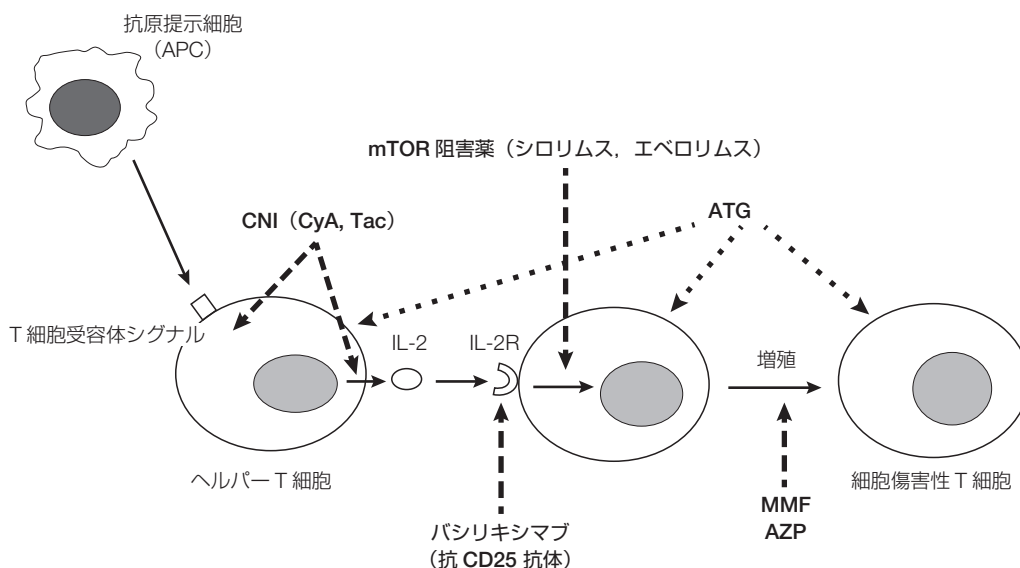


図17 おもな免疫抑制薬の作用機序 (松田暉ほか, 2012^{173a)} より改変)

表 10 カルシニューリン阻害薬（シクロスポリン A, タクロリムス）との薬物相互作用

●シクロスポリン A, タクロリムスの血中レベルを上げる薬剤

カルシウムチャネル遮断薬：とくにジルチアム，その他ニカルジピン，ベラパミルなど
 アゾール系抗真菌薬：イトラコナゾール
 マクロライド系抗生物質：クラリスロマイシン，エリスロマイシン
 免疫抑制薬：エベロリムス，メチルプレドニゾロン
 その他：プロモクリプチン，クロラムフェニコール，シメチジン，ミダゾラム，メトクロプラミド*
 *チトクローム P450 (CYP) 3A4 への影響でなく，腸管からの吸収促進のため

●シクロスポリン A, タクロリムスの血中レベルを下げる薬剤

抗てんかん薬：カルバマゼピン，フェノバルビタール，フェニトイン
 抗結核薬：リファンピシン，イソニアジド

●シクロスポリン A, タクロリムスとの併用で腎毒性が増強する薬剤

抗生物質：アミノグリコシド系抗生物質（ゲンタマイシンなど），抗真菌薬（アンホテリシン），
 バンコマイシン，スルファメトキサゾール・トリメトプリム（ST）合剤
 非ステロイド系抗炎症薬
 抗悪性腫瘍，免疫抑制薬：メルファラン，エベロリムス

●シクロスポリン A, タクロリムスとの併用で代謝が遅延する薬剤

スタチン（HMG-CoA 還元酵素阻害薬）
 ステロイド：プレドニゾロン
 ジギタリス：ジゴキシン

（松田暉ほか，2012^{173b}）より改変）

に，小腸における P 糖蛋白の影響も受ける。

ii. シクロスポリン A (CyA), タクロリムス (Tac) の投与方法と TDM

CyA 投与方法は，各移植施設のプロトコールにより多少異なるが，一般的には，移植前に 3 mg/kg 経口投与（または 1 mg/kg を 4～6 時間かけて点滴静注）し，その後は 6 mg/kg/日を 2 回に分けて投与し，目標血中濃度を目指して増減する。点滴静注の場合には，経口投与量の 1/4～1/3 量を持続的に点滴静注するか，2 回に分注する場合は 4 時間以上かけて投与する。

Tac 投与方法は，経口投与の場合，0.05～0.1 mg/kg/日を 2 回に分けて投与し，目標血中濃度を維持するように増減する。点滴静注の場合，経口投与量の 1/5～1/4 量を持続的に点滴静注するか，2 回に分注する場合は 4 時間以上かけて投与する。

CyA および Tac の TDM は全血を用いる。採血法，測定方法については免疫抑制薬 TDM 標準化ガイドライン 2014 [臓器移植編] を参照されたい¹⁷⁷⁾。

投与量調整は，CNI 投与後 12 時間値（次回投与直前の最低血中濃度）である血中トラフ値 (C0) で調整することが多いが，CyA の薬剤効果は投与後 12 時間までの血中濃度・時間曲線下面積（area under the curve; AUC）0-12 にもっとも反映され，この AUC 0-12 は AUC 0-4 と相関が高く，ワンポイント採血ではトラフ値 (C0) より内服後 2 時間値 (C2) が AUC をもっともよく反映する^{178, 179)}。Tac では，

トラフ値 (C0) でモニタリングするのが主流である。表 11 にわが国の心臓移植実施施設における目標トラフ値を記載するが¹⁸⁰⁾，近年は目標トラフ値をやや低めにする施設が多い。

iii. CNI 使用時の注意すべき副作用

表 12^{173c)} に CyA と Tac の代表的副作用をあげる。感染症，悪性腫瘍，腎障害，糖尿病については他項に委ね，本項では，それ以外について述べる。

1) 脂質異常症

心臓移植後における脂質異常症のコントロールは，移植心冠動脈病変 (CAV, 3.3.2 移植心冠動脈病変 [p.50] 参照) の進展予防のためにも重要である。

治療には HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）のプラバスタチン，フルバスタチン，アトルバスタチンがおもに用いられ，他のスタチン製剤では CNI との薬剤相互作用に注意を要する。また，移植後の腎機能低下により，スタチンの副作用である横紋筋融解症が出やすいことも念頭におくべきである。

2) 神経系障害

重篤なものに可逆性白質脳症がある。疑われた場合には，CT, MRI による画像診断を行うとともに，CNI を減量し，血圧コントロール，抗痙攣薬の投与など，適切な処置を行う。その他の神経学的副作用として手指振戦がある。学童児やデスクワークの人には QOL 低下に繋がるため，放置しないよう心掛ける。

表 11 心臓移植後におけるカルシニューリン阻害薬の目標血中濃度（トラフ値）目安

各移植センターで目標血中濃度が異なる。

シクロスポリン A

術後早期	250～400 ng / mL
1～3 ヶ月	250～350 ng / mL
4～6 ヶ月	275～325 ng / mL
7～12 ヶ月	225～300 ng / mL
1 年～	150～250 ng / mL

タクロリムス

術後早期	9～15 ng / mL
1～3 ヶ月	8～12 ng / mL
4～6 ヶ月	6～12 ng / mL
7～12 ヶ月	6～10 ng / mL
1 年～	4～8 ng / mL

(布田伸一ほか, 2012¹⁸⁰) より作表)

3) その他

CyA 特有のものに、多毛、歯肉肥厚がある。多毛による美容的問題が、とくに女性や思春期の小児にとって、内服アドヒアランスを低下させることがある。また、歯肉肥厚は、とくに乳幼児の場合、その後の歯牙の発育に支障が生じ、症例によっては何度も歯肉切除術を余儀なくされる場合もある。このような場合には、CyA から Tac へ変更することで問題は解決される。

c. 核酸合成阻害薬ミコフェノール酸モフェチル (MMF)

核酸合成阻害薬は、核酸の基になっているプリン、ピリミジンの合成を抑制することにより、DNA や RNA の合成を抑制し、リンパ球増殖を抑制する。MMF は、リンパ球に特有の *de novo* 経路を抑制しリンパ球増殖をおもに抑制するため、以前に使われていたアザチオプリン (azathioprine; AZP) に比して好中球抑制や脱毛などの副作用が少ない。

i. 作用機序

MMF は生体内で速やかにミコフェノール酸 (MPA) に加水分解される。MPA は *de novo* 系、*salvage* 系のプリン生合成経路のうち、*de novo* 経路の律速酵素であるイノシンーリン酸脱水素酵素を阻害し、GTP、デオキシ GTP を枯渇させ、DNA 合成を抑制する。T、B リンパ球細胞は核酸合成を主として *de novo* 系に依存するのに対し、免疫系以外の細胞は *de novo*、*salvage* 両系に依存しているため、*salvage* 系酵素に影響しない MPA は、結果的にリンパ球細胞の増殖を選択的に抑制する。

ii. 用法・用量

CNI と併用の場合には、1 回 500～1,500 mg を 1 日 2 回 12 時間ごとに経口摂取する。

表 12 シクロスポリン A とタクロリムスのおもな副作用

シクロスポリン A	タクロリムス
腎毒性	腎毒性
高血圧	耐糖能障害
脂質異常症 肝機能障害	神経障害 消化器症状 (下痢)
高カリウム血症	高カリウム血症
神経障害	
多毛	
歯肉肥厚	
低マグネシウム血症	
高尿酸血症	

(松田暉ほか, 2012^{173c}) より改変)

iii. 用法・用量に関連する使用上の注意

白血球減少 (3,000/mm³ 未満) の際には減量、休薬、顆粒球増殖因子投与などを行う。また、AZP に比して拒絶反応抑制は強いが、ウイルス感染症が増加する¹⁸¹。催奇性が報告されており^{182, 183}、拳児希望の場合は AZP に変更する。

iv. 副作用

とくに消化器症状 (悪心、嘔吐、下痢など) が多い。

d. mTOR 阻害薬エベロリムス (EVL)

エベロリムス (everolimus; EVL) は、放線菌 *Streptomyces hygroscopicus* が産生するマクロライド系抗生物質で、当初ラパマイシンと命名された免疫抑制薬シロリムス (SRL)¹⁸⁴ の 40 位が 2-hydroxyethyl 基に置換されたものである。

i. 作用機序

EVL は、細胞質内のイムノフィリンである FKBP12 と複合体を形成し、その複合体が哺乳類ラパマイシン標的蛋白質 (mTOR) に結合することにより、造血細胞 (T 細胞、B 細胞)、血管平滑筋細胞、酵母などで細胞周期を G1 で停止させる。

ii. 代謝

EVL は肝臓や小腸壁の CYP で代謝され、CyA、Tac も CYP で代謝されるため、TDM が必要である。マクロライド系抗生物質、抗真菌薬のイトラコナゾールなど CYP を阻害する薬剤を併用する場合も同様である。

iii. 薬理効果と副作用

1) 急性拒絶反応への効果

EVL の 1.5 mg 投与、3.0 mg 投与はともに、AZP 投与に比して、急性拒絶反応の頻度が減少する¹⁸⁵。

2) 感染症への効果

感染症においては、EVL は、AZP、MMF に比較して細菌性感染症は増加するが、サイトメガロウイルス (cytomegalovirus;

CMV) 感染症を含むヘルペスウイルス感染症の発症頻度は減少する^{185, 186)}。他のウイルス (RS ウイルスなど) は遷延する可能性があるので注意を要する。真菌感染症には差がない。

3) 腎機能低下が懸念される症例での使用

腎毒性のある CNI を減量し EVL を併用することで、心臓移植後の腎機能低下を防止する報告¹⁸⁴⁾があるが、EVL 併用開始は移植後 5 年以内にすべきという報告や¹⁸⁷⁾、蛋白尿を 150 mg/日以上認める例では有効性を認めないとの報告があり¹⁸⁸⁾、今後の検討がまたれる。

4) 移植心冠動脈病変 (cardiac allograft vasculopathy; CAV) の抑制効果

Keogh らは、SRL 使用にて急性拒絶反応が減少し、結果的に CAV が減少することを報告した¹⁸⁹⁾。その後 EVL 投与群で最大内膜厚 (maximal intimal thickening; MIT)、内膜面積、容積ならびに CAV 発症率 (MIT 増加が 0.5 mm 以上) が AZP¹⁸⁵⁾、MMF¹⁸⁶⁾ に対して有意に減少することが報告され、今日では mTOR 阻害薬が CAV の予防および治療薬として多くの施設で使われている。

5) 腫瘍抑制効果

mTOR 阻害薬は抗腫瘍効果をもつため、移植後遠隔期の重大合併症である悪性腫瘍への効果が期待されている。とくに移植後リンパ増殖性疾患 (posttransplant lymphoproliferative disease; PTL) は、小児や胸部臓器移植後に多い。PTLD の大部分はエプスタイン・バー (EB) ウイルスに関連し B リンパ球の増殖をきたすが、EB ウイルス感染細胞の増殖を SRL¹⁹⁰⁾、EVL¹⁹¹⁾ はともに抑制することが報告されている。

6) その他の副作用

創傷治癒遅延、心嚢液貯留、胸水貯留、間質性肺炎がある。EVL を新規で開始する場合は、心臓移植術後の創傷が十分に治癒していることが大切であり、EVL 内服中の患者が手術を受ける際は、非吸収糸による縫合を考えなければならない¹⁹²⁾。心嚢液貯留、胸水貯留、間質性肺炎は自然消失することもあるが、必要に応じて胸部 CT 検査、KL6 などの測定を行う¹⁹³⁾。その他に、脂質異常症 (とくにトリグリセライド)¹⁸⁵⁾、創部感染、ざ瘡、白血球・血小板減少、テストステロンの減少などがあげられるが¹⁹⁴⁾、多くの場合、投与量減少で軽減できる場合が多い。

iv. 心臓移植におけるエベロリムス (EVL) の使用法

成人には EVL 1.5 mg を 1 日 2 回に分けて経口投与し、1 日量 3 mg まで増量できる。推奨される血中トラフ濃度 (C0) は 3.0~8.0 ng/mL である。

維持期に導入する要因として、① CAV 進行、② 腎障害の進行、③ 悪性腫瘍合併などがあげられる。MMF から完

全に変更する場合と追加する場合がある。

CNI と併用する場合は、CNI 血中濃度が併用前の 3/4~2/3、ときには 1/2 になるよう CNI 量を減ずる。

催奇性があり、男性では精子運動能、精子数および血漿中テストステロン濃度の減少などが報告されており¹⁹⁴⁾、拳児希望の場合、産科と相談し精子運動能・精子数などを検査し、AZP に変更するなど検討する。

e. ステロイド製剤

i. 作用機序

IL-1, IL-6 放出を直接的に、IL-2 放出を間接的に抑制するとともに、非特異的免疫抑制および抗炎症、単球遊走阻害、抗体産生抑制の作用をもつ。

ii. 用法

1) プレドニゾロン

成人には、初回量として、1 日 20~60 mg (0.4~1.2 mg/kg) を 1~4 回に分けて経口投与する。年齢、症状により適宜増減する。小児では成長障害の原因となるため可能な限り 3~6 ヶ月以内に中止できるようにする。乳幼児期は使用しない施設もある。

2) メチルプレドニゾロン

ドナーに執刀直前に 20 mg/kg 静脈内投与する。レシピエント側には大動脈遮断解除直前に 10 mg/kg 静脈内投与し、術後には 2.5 mg/kg を 8 時間ごとに計 3 回、静脈内投与する。

iii. 副作用

感染症 (ウイルス、細菌、真菌、原虫、寄生虫などによる感染症) に注意し、抗生物質などによる適切な処置を行う。

移植後早期の比較的多量のステロイド使用により耐糖能障害が悪化した場合にはインスリンを一時的に使用する。

消化性潰瘍および穿孔、高用量使用での精神変調やうつ状態、骨粗鬆症、大腿骨および上腕骨などの無菌性骨頭壊死、満月様顔貌、皮膚症状 (ざ瘡、多毛、脱毛など) などに注意する。

f. その他の免疫抑制薬 (生物製剤)

心臓移植待機中や移植後腎機能障害例に対する抗 CD25 モノクローナル抗体のバシリキシマブ、メチルプレドニゾロンパルス無効例への抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン (ATG)、抗体関連型拒絶反応 (antibody mediated rejection; AMR) の治療薬として抗ヒト CD20 ヒト・マウスキメラ抗体であるリツキシマブが臨床現場では使われるが、現在、心臓移植に関して保険適用になっていない。詳細は文献^{195, 196)}や成書を参照されたい。

3.1.2

服薬管理

服薬管理は心臓移植治療を長期にわたり成功に導くためのきわめて重要な要素である。患者は一生免疫抑制薬を服用することをはじめとして、内服治療に関する多くのことを理解する必要がある。そのためには、移植後の入院中から、退院後外来通院時においても、各領域の専門家からなる多職種チームによる患者管理へのアプローチが求められる¹⁹⁷⁾。

移植後の服薬管理に関しては、拒絶と感染の予防を主眼とし、そのために必要なさまざまな薬剤による副作用への対処の観点から、薬剤部、感染管理部、そして、栄養管理部の専門家からの情報供与が重要である。

服薬指導に含まれるべき内容は、1) 薬の必要性、ならびに効果と副作用の理解、2) 服用する薬の種類、量、回数、投与方法に加え、正確な服用時刻についての理解、3) 前節(3.1.1 免疫抑制薬)に記載された薬剤について血中濃度モニタリングが必要な薬剤とそうでない薬剤の違いの理解、4) 血中濃度測定が必要な薬剤に関する採血時間の理解、5) それぞれの薬剤について予定されている服用期間の理解、6) 服用量の自己調整や自己判断で中断してはならないことの理解、7) 嘔吐、下痢、発熱などの体調変化によって薬剤の吸収と代謝に変化が生じることの理解、8) 飲食物、追加薬剤が免疫抑制薬の効果に影響を与えること、などである。とくに追加薬剤が移植施設以外で処方された場合に、薬剤の相互作用により免疫抑制薬の血中濃度が変動し、腎機能が悪化することもあるため、地域の医療者は移植施設と密に連携を図ることが必要である¹⁹⁸⁾。

とくに、解熱消炎鎮痛薬は肝腎機能障害を惹起すること、抗生物質、抗真菌薬、抗ウイルス薬は白血球数や血小板数を減少させたり、免疫抑制薬の血中濃度を増減させたりすることがあるため注意を要する(前項参照)。ほかにも、地域の医療者により薬剤の変更がなされた場合には移植施設に通知することが必要である。

服薬アドヒアランス(内服遵守)が心臓移植後の長期予後左右するが、その評価法について確固たる方法があるわけではない。評価の精度を高めるためには、患者本人、あるいは、家族からの報告と血中濃度測定や臨床上的判断を組み合わせることが推奨される¹⁹⁹⁾。

とくに小児期に心臓移植治療が行われた場合、成人への移行期における服薬アドヒアランスの低下が問題になることが多い¹⁷⁵⁾。その場合には、心臓移植を必要とした原疾患のことからその後の臨床状態に関することまで、患者本人への教育を繰り返し実施し、長期的な免疫抑制薬の影響

と留意すべきライフスタイルなどについて理解を深めてもらうとともに、自己管理に対する自己の責任感を高められるよう指導することが求められる²⁰⁰⁾。

3.2

感染症の予防

心臓移植後の感染症は、移植後の主要な死亡原因のひとつであり、とりわけ移植後30日以降1年以内の死亡原因のなかでは1/3程度と、死亡原因のなかで最多である^{11a)}。心臓移植後の感染症の特徴として、各時期によって原因となる病原体や発症機序が異なる点あげられる。移植術後30日以内の急性期は、一般の開心術後の合併症としての感染症が主であり、細菌や真菌による手術創部の感染、肺炎、尿路感染が多い。一方で30日以降は免疫抑制療法に伴う感染症が多いのが特徴であり、内因性の病原体の活性化やドナー由来の病原体による感染症への注意が必要である。とくに、CMV、EBウイルス、肝炎ウイルスなどが問題になりやすい。免疫抑制下でのこれらの感染症は、初期症状が非特異的で診断が遅れがちであるうえにそれ自身が重篤になりやすいことから、早期診断と治療がきわめて重要である。

a. ワクチン接種

心臓移植後は生ワクチンの接種は原則禁忌となることから、移植までのあいだに麻疹、水痘、ムンプス、風疹については未接種であれば積極的に接種を勧めるべきである²⁰²⁾。一方でインフルエンザワクチンや肺炎球菌ワクチン、B型肝炎ウイルスなどは不活化ワクチンである。とくにインフルエンザワクチンについては心臓移植後も接種を見合わせる特別な理由がない限り接種が推奨される²⁰³⁾。

b. 心臓移植前の感染スクリーニングと対策

心臓移植レシピエントは移植手術までに長期の入院を要していたり補助人工心臓(VAD)を長期間装着していることが多く、鼻腔、咽頭、喀痰、VADの脱送血カニューレやドライライン挿入部の細菌培養と感受性検査を定期的に行っておくとともに、移植手術直前にも同様の評価を行う。また口腔内衛生にも留意し、齲歯や歯周炎についても定期的に評価と治療を行っておく。

c. 周術期の感染症予防と管理

心臓移植周術期の感染症の病原体としては細菌と真菌が重要である。通常的心臓手術と同様にグラム陽性球菌および陰性桿菌をターゲットとして予防的な抗生物質の投与を行う。ただし、術前の各種培養の結果を確認し、とくに慢性のVAD関連細菌感染を合併している場合には、術前の細菌培養と薬剤感受性を参考にした上で適切な抗生物質の選択を心がけ、必要であれば抗MRSA薬の投与も考える。

VAD 装着に関連して真菌感染を合併している場合には、アゾール系抗真菌薬の投与を行うことは妥当と考えられるが、薬物相互作用による CNI の血中濃度の変動には注意が必要である。近年公表された深在性真菌症の診断と治療のガイドライン 2014 では、VAD 後心臓移植症例はカンジダ症の高リスクと考え、抗真菌薬の予防投与を推奨している (表 13)²⁰⁴⁾。さらに術後早期は無菌室もしくは集中治療室に患者を隔離して管理し、医療従事者はマスク (必要と判断される場合には、キャップ、ガウンなども) を着用して手指消毒を行うなど感染の伝播に留意すると同時に、早期の人工呼吸離脱とドレーンや留置カテーテルの抜去を心がけるべきである。

d. 術後の感染症予防と管理

i. 感染症予防の指導

免疫抑制療法下のレシピエントは、自然の防御機構が抑えられ感染を起こしやすい。毎日体温を測定し、38.0°C 以上の発熱、咳嗽、喀痰、呼吸困難などを伴う呼吸器症状、嘔吐、下痢などの消化器症状が現れた場合はすぐに報告するよう指導する。

感染者との接触を避けるため、人混みのなかに行く場合や病院受診の際はマスクを使用し、うがい、手洗いを励行する。

ペットについてはトキソプラズマ感染の危険もあるため、前もっての相談が必要であり、湿潤、建物解体などの場所には真菌感染予防のため長時間留まらないように注意する。

観血的歯科処置を受ける場合は、感染性心内膜炎を予防する目的であらかじめ抗生物質投与が必要である。

ii. サイトメガロウイルス (CMV)

CMV 感染は心臓移植後にもっとも問題となりやすい日和見感染のひとつである。ドナー心や輸血製剤由来であることもあれば、内因性のウイルスの再活性化によることもある。したがって CMV 抗体陰性患者 (R-) はもちろん、抗体陽性患者 (R+) でも臨床的に問題になる可能性がある。CMV 感染は潜在的な感染のみで症状や臓器障害をきたさないこともあれば、発熱や白血球減少、血小板減少などの症状を伴う場合、さらには間質性肺炎、消化管の潰瘍や炎症、網膜炎や脳炎などの臓器障害を伴い致命的となる場合

もある。また間接的な影響として、急性拒絶反応や他の日和見感染、さらには慢性期の CAV との関係も示唆されている²⁰⁵⁾。

CMV 感染への対処法としては、予防的治療 (prophylactic therapy) と、定期的に CMV 抗原血症 (アンチゲネミア法) や real-time PCR 法による CMV-DNA 血症を評価 (保険非適用) し、感染が生じた場合に速やかに抗ウイルス薬の投与を開始する先制治療 (preemptive therapy) の二つの考え方があり、移植施設によって異なっている。海外では、CMV 抗体陽性のドナー心 (D+) が抗体陰性のレシピエント (R-) に移植された CMV 抗体ミスマッチ症例 (D+ R-) の場合には CMV 感染症の高リスク群と考え、3~6 ヶ月の予防的治療が推奨されている²⁰⁶⁾。

予防的治療にあたっては表 14²⁰⁷⁾ に示すようにガンシクロビル 5 mg/kg/日の静脈内投与を 1~3 ヶ月間、あるいはバルガンシクロビル 900 mg/日の投与を CMV 抗体陽性患者 (R+) に対しては 3 ヶ月、抗体陰性患者 (R-) に対しては 3~6 ヶ月間行う (ただし、わが国ではバルガンシクロビルの予防的投与については保険適用が認められていない)。施設によっては早期に抗 CMV γ グロブリンを併用することもある。その後は 1~2 週ごとに CMV 抗原もしくは DNA の定量を行い、一定の量を超えた場合にはガンシクロビルもしくはバルガンシクロビルの治療用量 (表 14)²⁰⁷⁾ の投与を最低 2 週間行い、抗原の陰性化を 2 回連続で確認するまで継続する。どちらの薬剤も、投与量については腎機能によって調整が必要である点と顆粒球減少症などの副作用の出現に注意する必要がある。予防的治療の問題点として、治療を終了した後に約 3 割の患者で遅発性 CMV 感染が生じることが報告されており²⁰⁸⁾、抗ウイルス薬を終了した後も 8~12 週間は CMV 抗原血症や CMV-DNA 血症の監視を継続する必要がある。一方で、先制治療の場合には移植後 3 ヶ月は CMV アンチゲネミアもしくは CMV-DNA を毎週評価し、施設ごとの陽性基準を超えた場合には臨床症状や徴候がなくとも治療を開始する。

CMV に対する抗ウイルス薬の長期投与の弊害として、前述の副作用に加えて薬剤耐性ウイルス出現の問題があげられる。ガンシクロビルやバルガンシクロビルが顆粒球減

表 13 カンジタ症の予防的治療法

・フルコナゾール (FLCZ)	100~200 mg /kg / 回 1 日 1 回経口または静脈内投与 (小児: 6~12 mg / kg / 回 1 日 1 回 静脈内投与または経口投与)
・ミカファンギン (MCFG)	50 mg / 回 1 日 1 回点滴静注
・カスポファンギン (CPFG)	50 mg / 回 1 日 1 回点滴静注
・リボソームアムホテリシン B (L-AMB)	1~2.5 mg / kg / 回 1 日 1 回点滴静注

(深在性真菌症のガイドライン作成委員会, 2014²⁰⁴⁾ より改変)

表 14 心臓移植後患者におけるサイトメガロウイルス (CMV) 感染症の予防および治療

推奨予防法	先制治療
バルガンシクロビル 経口 900 mg / 回, 1 日 1 回 ガンシクロビル 静注 5 mg / kg / 回, 12 時間ごと CMV 用 γ グロブリンを追加してもよい	CMV の PCR もしくはアンチゲネミア測定 1 回 / 週, 移植後 3 ヶ月間モニタリング CMV のウイルス量もしくは抗原量が施設の基準を超えた場合 バルガンシクロビル 経口 900 mg / 回, 1 日 2 回 ガンシクロビル 静注 5 mg / kg / 回, 12 時間ごとを最低 2 週間, 2 回陰性が確認できるまで
推奨投与期間 D+ / R- : 3 ヶ月, ただし 6 ヶ月まで延長もありうる R+ : 3 ヶ月 D- / R- : CMV 予防は不要だがアシクロビルによる単純ヘルペスウイルス (HSV) 予防を行う	

D: ドナー心, R: レシピエント
(Beam E, et al. 2012²⁰⁷) より改変)

少の副作用のために投与困難な場合や、投与を継続していてもウイルス量が増加して薬剤耐性が疑われるような場合には、ホスカルネットや cidofovir (国内未承認) の投与を考慮する。

iii. エプスタイン・バー (EB) ウイルス

EB ウイルスはおもにリンパ球 B 細胞内に感染し、B 細胞の無制限な増殖を誘導する。通常はこのような増殖はホストの細胞性免疫により制御されているが、心臓移植後の細胞性免疫抑制状態下においてはその制御機構が破綻して B 細胞の無制限な増殖による PTLD を発症することがある。日本では多くの成人レシピエントは既感染で抗体を有しているが、持続的な潜伏感染の状態にあり、免疫抑制状態下でウイルスが再活性化することによって発症する。一方、若年者や小児では抗体を有していないレシピエントも比較的多く、EB ウイルス抗体ミスマッチ症例では初感染により PTLD を発症する危険性がありとくに注意が必要である。また抗 CD3 (OKT3) モノクローナル抗体を使用した場合や CMV 感染も PTLD の高リスク群となることが報告されている²⁰⁹⁾

PTLD は伝染性単核症に類似した多クローン性リンパ増殖症から、単クローン性のリンパ増殖をきたし悪性化することもあるなど多彩な病態をとり、障害される臓器によって、症状や徴候も発熱やリンパ節腫大から下痢、嘔吐、腹痛、消化管出血や呼吸困難、肝障害、腎障害、さらには血球貪食症候群と多彩である。EB ウイルスの活動性のモニタリングには EB ウイルス DNA 定量を定期的に行うことが推奨されているが、その頻度や治療を開始するウイルス量については確固としたエビデンスは認めない。アシクロビルやガンシクロビルなどの抗ウイルス薬の予防的投与が行われることもあるが、現時点ではその有効性を示唆するエビデンスは確立されていない²¹⁰⁾。PTLD が疑われた場合には、超音波検査、CT、MRI などにより胸腹部、骨盤

内の腫瘍やリンパ節の腫脹などの検索を行い、確定診断のために生検を行う。ガリウムシンチグラフィや FDG-PET なども臓器検索には有用である。治療については、まず免疫抑制薬の減量や中止の検討が優先される。抗ウイルス薬としてはガンシクロビルの単独投与もしくは γ グロブリン製剤との併用投与が行われることが多い。治療抵抗性あるいはモノクローナルな PTLD に対しては、悪性リンパ腫に準じた CHOP 療法 (シクロホスファミド + ドキソルビシン + ビンクリスチン + プレドニゾロン) や抗 CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブの投与を検討する。

iv. その他のヒトヘルペスウイルス

単純ヘルペスウイルス (HSV)、水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV) などはいずれも初感染に引き続いて潜伏感染の状態にあり、免疫抑制療法下での再活性化により有症候性となる。これらのウイルスに関してはルーチンでの定期的なモニタリングは推奨されていない²¹¹⁾。これらのウイルス感染症では CMV 感染症に対する抗ウイルス薬の予防投与が同様に有効であることが証明されているが、CMV 感染症の予防が行われていない場合にはアシクロビルやバラシクロビルの予防投与が推奨されている (表 15)²¹²⁾。

v. ニューモシスチス・イロベチイ, トキソプラズマ

ニューモシスチス・イロベチイは、従来免疫力の低下した患者に発症するカリニ肺炎 (Pneumocystis carinii pneumonia) とよばれていた肺疾患の病原体である。この病原体は以前は原虫と考えられていたが、その後の解析で真菌の一種と分類されることとなり、それに伴ってかつてのカリニ肺炎はニューモシスチス肺炎とよばれるようになった。いったん発症すると重症化する危険性も高いことから、術後早期より予防的治療が推奨されている。一般的にはスルファメトキサゾール・トリメトプリム (ST) 合剤の予防投与が推奨されている。ST 合剤はトキソプラズマ感染症の予防にも有効とされている²¹³⁾。サルファ剤アレル

表 15 単純ヘルペスウイルス (HSV) 予防法

予防治療	コメント
・ サイトメガロウイルス (CMV) 予防 ・ アシクロビル 400～800 mg / 回 経口 1 日 2 回 ・ バラシクロビル 500 mg / 回 経口 1 日 2 回	最低 1 ヶ月は継続 拒絶反応に対する治療を行った場合 再発を繰り返す場合 口唇：低用量 陰部もしくは眼球：高用量

(Wilck MB, et al. 2013²¹²) より抜粋)

ギーやグルコース -6- リン酸脱水素酵素欠乏症の患者では、予防法としてペンタミジンの吸入などを考慮する⁸⁰。予防期間としては 6～12 ヶ月が推奨されている。

vi. 肝炎ウイルス

B 型肝炎ウイルス (HBV) や C 型肝炎ウイルス (HCV) については、近年移植後の再活性化が報告されている⁷⁷。移植後のこれらの肝炎ウイルスの再活性化は劇症化する危険性が高いことから、定期的なモニタリングが必要である。HBV に関しては HBs 抗原、HBs 抗体に加えて HBe 抗体の測定も行うべきであり、レシピエントがこれらのいずれかが陽性の HBV のキャリアや既感染者の場合には定期的に HBV-DNA 定量を行い、専門医に相談のうえ核酸アナログの投与の適応について検討する必要がある⁷⁸。HCV 抗体陽性の場合には HCV-RNA の測定を行う必要がある。

vii. HTLV-1

近年、生体腎移植や肝移植において、ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) 感染ドナーからの移植あるいは HTLV-1 陽性のレシピエントにおいて、移植後早期に HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) や成人 T 細胞白血病 (ATL) の危険性が高くなる可能性が報告されている^{214,215}。ドナーおよびレシピエントが HTLV-1 抗体陽性の場合には、厳重な経過観察が必要である。

3.3

遠隔期の合併症

3.3.1

急性拒絶反応

a. 拒絶反応の臨床所見

i. 急性拒絶反応 (急性細胞性拒絶反応 [ACR])

心臓移植では定期的な心内膜心筋生検による拒絶反応の診断が行われている。心内膜心筋生検における軽度の急性拒絶反応は臨床的には無症状であり、身体所見や血液生化学検査に特異的所見はない。心不全症状は通常、中等度以上の拒絶反応で認められる。拒絶反応においては免疫系が活性化されるので、種々の免疫系のマーカーが拒絶反応の指標として測定されている。

心電図所見については単電極プローベを使用したピーク

電圧の推移の検討や、心筋電極を用いた拡張期刺激閾値、不応期の変動、伝導速度の測定など、さまざまな検討が行われているが、信頼性のある方法はまだみられない。しかし、慢性期の拒絶反応の診断については、冠動脈硬化性病変を伴う頻度が多くなるため、心電図所見の重要性が増すものと考えられる。

心臓超音波では、拒絶反応に合併した心筋間質の浮腫の結果として左室壁の肥厚や心筋重量の有意な増加、左室拡張期コンプライアンスの減少に関連した早期の拡張機能の変化が急性拒絶反応で認められる。組織ドプラ法を用いた解析も報告されている。

心内膜心筋生検が困難な小児の心臓移植例では、心臓超音波は比較的有用である。左室の収縮および拡張の動的機能、壁厚、拡張期の静的特性、僧帽弁閉鎖不全の程度、心嚢液の貯留の有無などの変化を指標化して拒絶反応の程度を推定する。

MRI は、急性拒絶反応に伴う組織水分の増加の結果としてプロトン緩和時間の遷延 (とくに T2 の遷延) や左室壁厚の増加を示し、中等度以上の急性拒絶反応を検出するのに有用であるが、軽度の拒絶反応を検出したり、移植後 1 ヶ月以内の拒絶反応を検出したりするには不十分で信頼度も低い。

ii. 抗体関連型拒絶反応 (AMR)

AMR は一般的には心臓移植手術後、虚血による心機能への影響がなくなった後に出現し、心筋生検で後述の組織学的所見が認められると AMR と診断される。患者血清にドナー特異的抗体が存在しているか否かを検索する。ドナー特異的リンパ球がない場合には、移植後に抗 HLA 抗体 (panel reactive antibody; PRA) 検査を行い、PRA 値を測定する。PRA 検査で AMR を確定診断することはできないが、AMR のスクリーニングとしては有用である。

iii. 移植心冠動脈病変 (CAV, 慢性拒絶反応)

CAV は臨床的には急激に症状が出現することもあり、致死性不整脈や心筋梗塞、突然死などきわめて重篤な結果をもたらす。心臓移植患者では、心臓への交感神経支配が切断されているため、通常、狭心症様の症状は認められない。臨床症状が出現するのは、大部分の患者では CAV がかな

り進行した段階である。CAV を早期に発見するには、定期的な冠動脈造影や冠動脈血管内超音波法 (IVUS) などによる冠動脈の評価が必要である。

b. 心内膜心筋生検による移植心の拒絶反応判定

心筋生検は心臓超音波、MRI などと比較して侵襲的検査ではあるが、移植患者の術後のモニタリングとしてもっとも情報量の多い確立された診断法である²¹⁶⁾。

心臓移植における拒絶反応は、術直後に出現する超急性拒絶反応、移植後数週間から2年以内出現しやすい急性細胞性拒絶反応 (acute cellular rejection; ACR)、さらに遠隔期に認められる CAV (以前は慢性拒絶反応とよばれていた) に分類されることが多い²¹⁷⁾。超急性拒絶反応は移植後1週間以内出現するものを指すことがあるが、そのほとんどは患者のもつ液性抗体による AMR である^{218, 219)}。日本では移植待機中の輸血 (とくに血小板輸血)、VAD の装着などにより、移植前に各種抗原に感作を受けている患者が心臓移植を受けることが多いため起こりやすいともいわれている。国際心肺移植学会 (International Society for Heart & Lung Transplantation; ISHLT) でも AMR を念頭に置いた分類を提案するようになった²¹⁷⁾。

i. 超急性拒絶反応 (hyperacute rejection)

超急性拒絶反応は非常にまれであるが、血液型不適合例、リンパ球交差試験陽性例、あるいは血管内皮細胞の特異抗原に対する抗体を有する患者などで起こる。移植心は血流再開後急速に暗紫色に変色し、心室の拡張や心室不整脈を呈して無収縮になることもある。組織学的には著しい間質への出血を示し、好中球浸潤を伴っている。小血管には赤血球が充満し、ときにフィブリン血栓を含んでいる。

ii. 急性細胞性拒絶反応 (ACR) (図 18)

ISHLT から、心内膜心筋生検による移植心の急性細胞性拒絶反応について診断基準が提唱されている (表 16)²¹⁷⁾。この診断基準に従うことにより世界中で同じ診断が可能となり、治療に反映されている。2004 年度に ISHLT は、1990 年のもの²²⁰⁾ より一層単純化された新たな grading を発表した²¹⁷⁾。これはレシピエントからの心筋生検は右室中隔壁から 2, 3 mm 大の組織を 4~6 個採取して標本とする。採取する個数は、拒絶反応の診断の偽陰性率が 3 個の場合で 5%、4 個で 2% にみられたという報告に基づいている²²¹⁾。移植後 8 週間以内では、採取した生検組織の 1 個を OCT コンパウンドで凍結し、抗体関連拒絶反応を判定するために、免疫グロブリン、補体 (C4d, C3d) について凍結標本にて免疫蛍光抗体法を行う。蛍光染色が不可能な場合は、パラフィン包埋による免疫組織化学でも可能である。残りの 3 個以上の生検組織は 10% 緩衝ホルマリンにて加温固定し、パラフィンに包埋する。パラフィン

切片は、組織の深さを最低 3 段階変え、各レベルで 3 枚ずつ作製する²²²⁾。ACR の診断は一般的にヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色標本で行うが、マッソントリクローム (Masson's trichrome) 染色も併用する。この染色は、線維化や心筋細胞傷害の識別に非常に役立つ。心内膜心筋生検は、通常、手術後 7 日目~3 週間は毎週施行、以降は 2 週間ごと、4 週間ごと、8 週間ごとと延ばしていき、6 ヶ月以降は 90 日ごとに、1 年後からは 6~12 ヶ月ごとに施行する。拒絶反応が認められた場合は治療 1~2 週間後に治療効果判定のため、追加の心筋生検を行う。

iii. 抗体関連型拒絶反応 (AMR) (表 17)²¹⁹⁾

急性拒絶反応といえば細胞性拒絶反応を示すことが多いが、液性抗体が移植心を傷害する AMR も約 3~15% に出現する²¹⁸⁾。一般的には移植時の虚血の影響が消失して以降、血行動態が破綻するような心不全となった場合に、心筋生検で ISHLT の示すような組織学的所見²¹⁷⁾ が出現したとき AMR と診断される (図 19)。AMR は移植後 4 週間以内出現する可能性が高いが、まれにそれ以降でも起こることがある。光学顕微鏡的には内皮細胞の腫大や血管内のマクロファージの集簇、血管炎および出血を示し、リンパ球浸潤はほとんど認められない。AMR は液性抗体保有が男性よりも多いとされる女性のレシピエントに出現する頻度が高いといわれている²²³⁾。AMR は CAV と関連するともいわれ、遠隔期まで注意深い観察が必要である²¹⁸⁾。2015 年の、臓器移植成績を評価する国際基準を決めるパンフ会議でも、現行の分類からの変更はなかった。

iv. 生検標本の個数, Quilty 効果

1) 生検標本の個数

サンプリングエラーの可能性を少なくするために、心筋組織が 50% 以上を占める生検標本が少なくとも 4 個は採取されている必要がある。心内膜心筋生検は頻回に施行され、標本採取部位が比較的一定しているため、採取標本の大部分が以前の生検部位の線維化巣であったり修復過程の肉芽組織であることがある。

2) Quilty 効果

局所的で心内膜に局限したリンパ球の密な隆起性の集簇像を指すが、心内膜を超えて心筋層への浸潤所見を示すこともある。急性拒絶反応に合併している場合も合併していない場合もある。浸潤細胞は主として T 細胞であるが、マクロファージや B 細胞も含まれ多彩である。新生血管も含まれる。拒絶反応とは関連がないといわれており、自然消退することもある (図 20)。

3.3.2

移植心冠動脈病変 (CAV)

ISHLT の統計^{11a)}によると、心臓移植後の 1 年生存率は

表 16 ISHLT による急性細胞性拒絶反応 (ACR) の分類

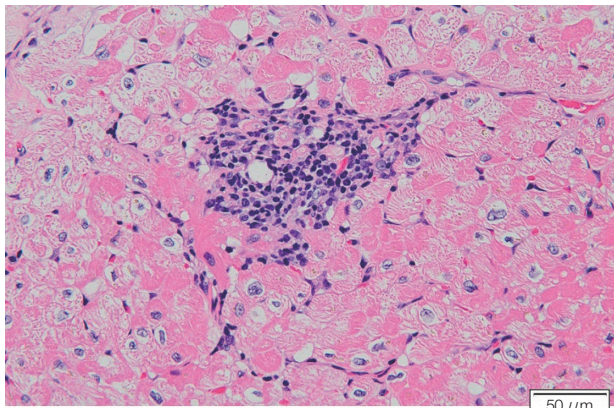
ISHLT 2004		ISHLT 1990		写真
Grade 0R	炎症や心筋細胞傷害を示す所見なし	Grade 0	所見なし	
Grade 1R, mild	間質または血管周囲性炎症細胞浸潤を認めるが、心筋傷害像が1カ所までのもの	Grade 1, mild A—Focal	局所的な血管周囲への大型リンパ球浸潤が1カ所以上で認められるが、心筋細胞傷害は認められない	図 18a
		B—Diffuse	びまん性に炎症細胞浸潤が広がるが、心筋傷害像を伴わない	図 18b
		Grade 2, moderate (focal)	心筋傷害像を伴う炎症細胞浸潤が1カ所まで	
Grade 2R, moderate	心筋傷害像を伴う炎症細胞浸潤を2カ所以上認めるもの	Grade 3, moderate A—Focal	心筋傷害像を伴う多発性炎症細胞浸潤を認めるもの	図 18c
Grade 3R, severe	びまん性に炎症細胞浸潤を認め、心筋傷害像も多数伴うもの(浮腫、出血、血管炎を伴うこともある)	B—Diffuse	多発性、融合性に心筋傷害像を伴う炎症細胞浸潤を認めるもの	図 18d
		Grade 4, severe	びまん性に多型の炎症細胞、広範囲な心筋傷害像がみられ、浮腫、出血、血管炎を伴うこともある	

(Stewart S, et al. 2005²¹⁷⁾ より)

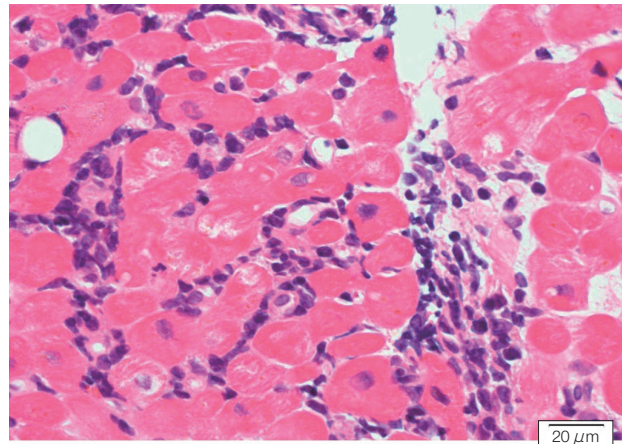
表 17 ISHLT による抗体関連型拒絶反応 (AMR) の病理学的診断

Grade	定義	所見	写真
pAMR 0	Negative	組織学的、免疫病理学的所見のないもの	
pAMR 1 (H+)	Histopathologic AMR	HE 染色でのみ AMR を示す組織像(内皮細胞の腫大を伴う毛細血管内にマクローファージの充満)を認めるが、免疫染色では陽性像がない	図 19a
pAMR 1 (I+)	Immunopathologic AMR	組織変化に乏しく、免疫染色でのみ陽性像を認める。C4d, CD68 (パラフィン標本を推奨), C3d (凍結標本を推奨)	図 19b
pAMR 2	Pathologic AMR	HE 染色、免疫抗体法の両方で AMR 陽性所見を認めるもの	
pAMR 3	Severe pathologic AMR	まれである。間質への出血、毛細血管の破綻、多彩な炎症細胞浸潤、内皮細胞傷害、著明な浮腫を認め、かつ免疫病理学的所見を認める。血行動態は破綻し、臓器予後は不良を示唆する。	

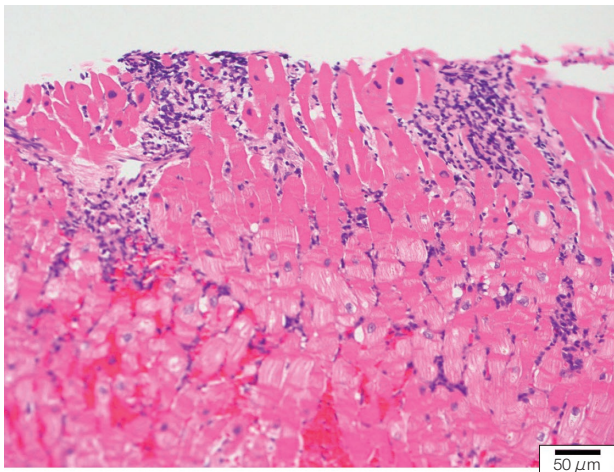
(Berry GJ, et al. 2013²¹⁹⁾ より改変)



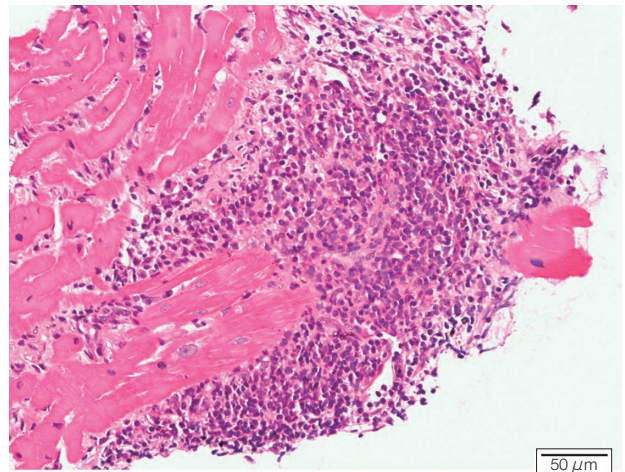
a: G1R (G1A, 1990): リンパ球による心筋破壊はない



b: G1R (G1B, 1990): リンパ球は心筋細胞周囲に広がるが破壊はない



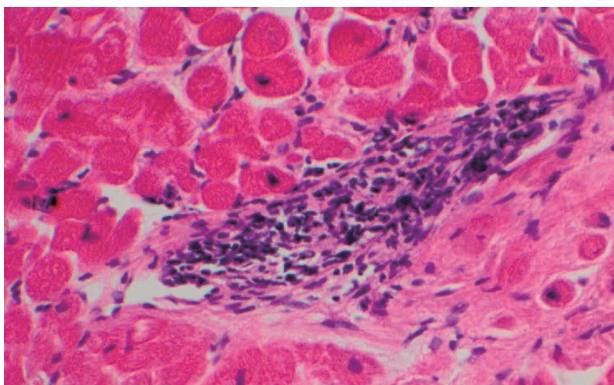
c: G2R (G3A, 1990): 2カ所以上の心筋細胞破壊



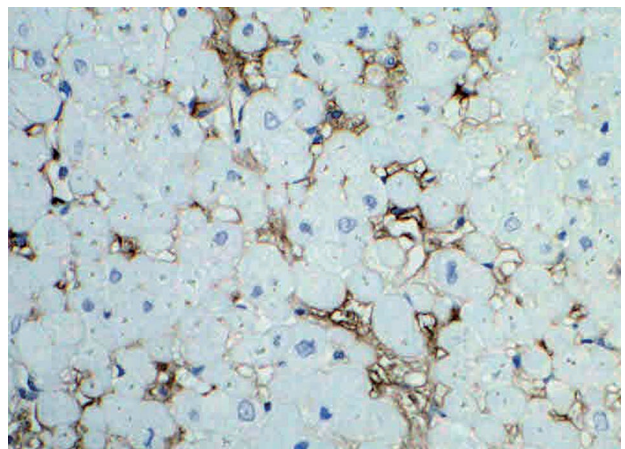
d: G3R (G3B, 1990): 広範な心筋細胞破壊を伴う炎症

図 18 心内膜心筋生検による移植心の急性細胞性拒絶反応の判定

グレードは ISHLT による 2004 年度の改訂グレード (括弧内は 1990 年のグレード), 表 16 参照.



a: pAMR 1 (H+): 小血管内での内皮の増殖



b: pAMR 1 (I+): 内皮細胞に C4d が陽性 (パラフィン免疫染色)

図 19 病理学的診断による移植心の抗体関連型拒絶反応の判定

グレードは ISHLT による 2013 年度のグレード.

約80%、5年生存率は約70%と良好な成績であるが、その後の生存曲線を見ると直線的な右下がり（毎年3~4%の低下）を形成している。この主たる原因がCAVである。

a. 名称と病理学的特徴

この病変の呼称は多くある²²⁴⁾が、CAVという名称が一番多く使われている。本症は、後述するように冠動脈内膜への炎症、移植後に増強する動脈硬化危険因子により発症、増悪すること以外に、ドナー心由来の動脈硬化性変化も包括される。そのことを考えると、CAVという呼び名が妥当と考えられる。また、急性拒絶反応や感染症が一番問題となる急性期から一段落した慢性期に問題となることから「いわゆる慢性拒絶反応」といわれることもある。

CAVは、その病理学的所見、つまり移植心の心外膜冠動脈から心筋内動脈に至るびまん性で進行性の冠動脈内膜肥厚が特徴的である。粥状冠動脈硬化症と類似点もあるが、CAVでは、びまん性で末梢の冠動脈まで侵されるのに対し、粥状冠動脈硬化症では、冠動脈の所々が限局的に侵される(表18)²²⁵⁾。そのため内腔を映す通常の冠動脈造影では病変を確定できず、内膜肥厚を確認するためにはIVUSが有用である(図21)²²⁶⁾。CAVでは、ほとんどの血管がびまん性に侵されるため、ある血管の支配領域に虚血を生じても、他の部位から側副血行路は発達しにくい。粥状冠動脈硬化症より石灰化は少ないが、進行したCAVではある程度認められる。内弾性板は粥状冠動脈硬化症ではしばしば断裂しているが、CAVでは保たれている(図22)²²⁶⁾。CAVでは発症原因である内膜の炎症として細胞浸潤/血管炎が認められるが、粥状冠動脈硬化症ではまれである。またCAVでは静脈にも病変が存在するのに対し、粥状冠動脈硬化症では認められない。進展速度は、粥状冠動脈硬化症が年単位で進行するのに対し、CAVでは月単位に進展することもまれではない。

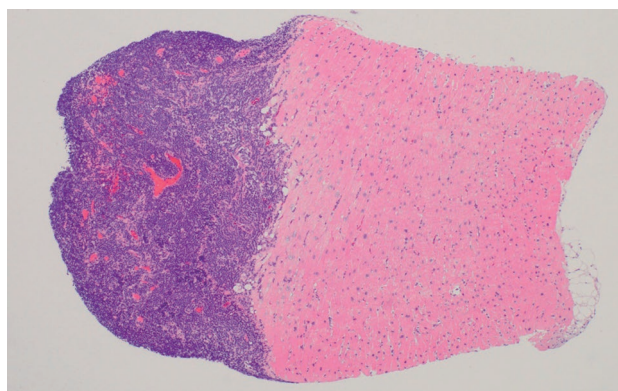


図20 Quilty 効果 限局隆起性のポリクロールな炎症細胞浸潤

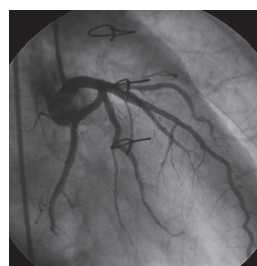
b. 発症・進展メカニズム

CAVの発症・進展には炎症が関与する²²⁷⁾。冠動脈内膜に傷害をきたす原因は、免疫学的と非免疫学的に分けて考えられる。免疫学的要因には、細胞性および抗体関連型(液性)拒絶反応、CMV感染などがあげられ、非免疫学的要因としては、脳死時(とくにクモ膜下出血)の大量カテコラミン放出、移植手術時のドナー心虚血と再灌流障害、移植後高血圧、移植後耐糖能異常、移植後脂質異常症、また高齢ドナーなどがあり、それらが総合的に本病変を形成する²²⁸⁾。

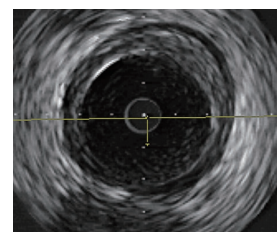
表18 移植心冠動脈病変と粥状冠動脈硬化症の相違点

	移植心冠動脈病変	粥状冠動脈硬化症
部位	びまん性, 末梢性	限局性, 中枢性
血管内膜増殖	求心性 (concentric)	偏心性 (eccentric)
側副血行路	最低限あり	よく発達
石灰化	まれ	しばしば認める
初期変化	平滑筋細胞増殖	脂肪線条
内弾性板	保たれる	しばしば断裂
内膜のリンパ球	しばしば	認めない
Tリンパ球の局在	内膜下	粥腫の端
内膜のMHCクラスII	発現あり	発現なし
細胞浸潤/血管炎	ときどき	なし

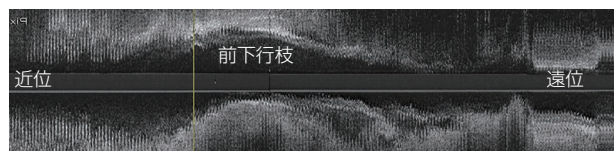
(Hosenpud JD, et al. 1992²²⁵⁾ より改変)



左冠動脈造影 (第一斜位)



下図の矢印部 (AHA#6) での断面像



前下行枝のIVUS像

図21 血管内超音波法 (IVUS) でとらえられた血管内膜肥厚 心臓移植2年後の46歳例の左冠動脈造影第一斜位(図左上)と血管内超音波法 (IVUS) 所見(図右上と下)。冠動脈造影では壁の不整をわずかに認めるのみであるが、IVUSでは冠動脈近位部から遠位部にわたり全周性の内膜肥厚が生じていることがわかる。(松田暉ほか, 2012²²⁶⁾ より)

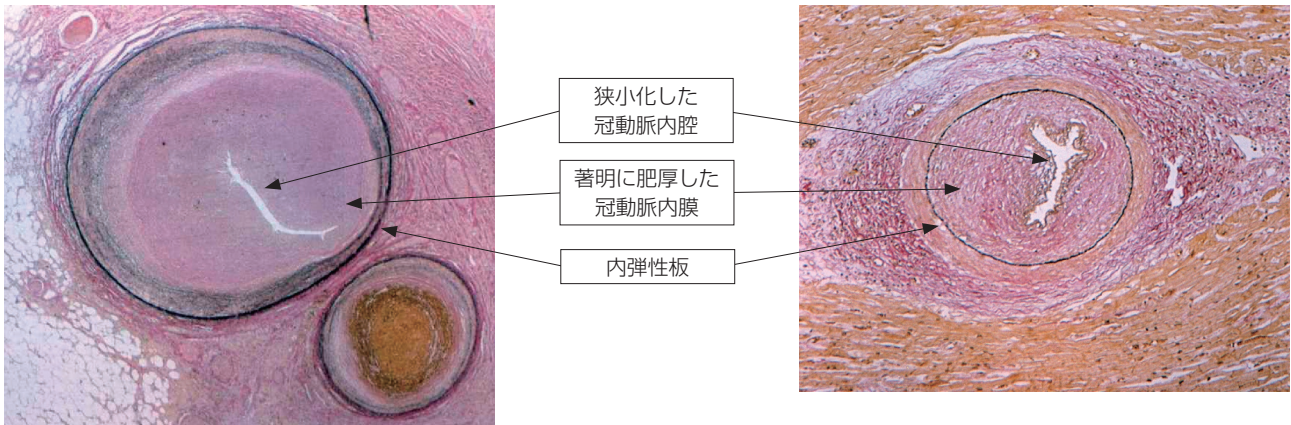


図 22 移植心冠動脈病変（いわゆる慢性拒絶反応）の病理組織像（剖検心，エラスチカ・ワンギーソン染色）

冠動脈近位部（左図）のみならず，心筋内の冠動脈にも著明な内膜肥厚が認められる．両者とも内弾性板は保たれている．血管内腔はごくわずかに残っているだけである．
（松田暉ほか，2012²²⁶）より

c. 診断

CAV は，移植後経過とともに冠血管内膜が肥厚してくるびまん性狭窄で，移植心の慢性的虚血をきたす．虚血が生じた場合，通常は狭心痛などを認めるが，移植心では除神経のため狭心症の症状を呈さない．

i. 冠動脈造影

CAV の病変はびまん性のため，おもに心外膜冠動脈の内腔を描出する通常の冠動脈造影では本病変をとらえにくい場合があるが，ある程度年数が経過した例では，びまん性狭窄に限局性狭窄が付加されてくることも多い．ISHLT は CAV を冠動脈造影所見により 4 タイプに分けており（表 19）^{228a}，予後と多少関係がある²²⁹．冠動脈造影は，移植後のベースライン検査時に行い，その後は経年的に行う．

ii. 血管内超音波法（IVUS）

冠動脈造影は冠動脈内腔のシルエットをみるのに対し，IVUS は，血管内膜肥厚の状態を把握できる．ただし，冠動脈末梢までの検査は困難であり，IVUS から得られる情報と冠動脈造影像を合わせて CAV の程度を理解する必要がある．図 21²²⁶ に示すように，冠動脈造影では壁不整と

診断される冠動脈でも，IVUS で観察すると内膜肥厚が描画され，しかも横断面ばかりでなく縦断面に描画されることでびまん性であることがわかる．

CAV の IVUS による grading には，Stanford 分類²³⁰ がある．また IVUS を用いた多施設研究によると，心臓移植後 1 年間に 0.5 mm の冠動脈内膜肥厚を認める群は，5 年後の予後が肥厚を認めなかった群に比して悪い^{231, 232}）．

iii. 冠血流予備能

CAV は心筋内の細小動脈までびまん性に侵される病変であるため，冠血流予備能（coronary flow reserve; CFR）の検査は有用である．心臓移植患者の場合は，早いと移植後 2 年，慎重に治療していても 5 年を経過すると冠動脈内皮機能の低下が生じ，CFR 低下が認められる症例が出てくる²²⁸）．

iv. その他の非侵襲的検査

1) ドブタミン負荷心臓超音波

CAV の非侵襲的検査としてのドブタミン負荷心臓超音波は，冠動脈造影と IVUS との比較検討で，感度は 72～86%²³³，特異度は 91%²³⁴ と報告されている．

表 19 移植心冠動脈病変（CAV）の冠動脈造影による ISHLT 分類

ISHLT CAV ₀ （病変なし）：	造影上，病変なし
ISHLT CAV ₁ （軽症）：	造影上，左冠動脈主幹部狭窄 < 50%， あるいは冠動脈近位部または側枝の狭窄 < 70%，かつ心機能低下なし
ISHLT CAV ₂ （中等症）：	造影上，左冠動脈主幹部狭窄 < 50%， あるいは冠動脈近位部 1 枝または 2 系統の側枝の狭窄 ≥ 70%，かつ心機能低下なし
ISHLT CAV ₃ （重症）：	造影上，左冠動脈主幹部狭窄 ≥ 50%， あるいは冠動脈近位部 2 枝以上または全 3 系統の側枝狭窄 ≥ 70%， 心機能低下あり （左室駆出率 ≤ 45% [壁運動異常を伴う]），または拘束性血行動態あり

（Mehra MR, et al. 2010^{228a}）より改変）

2) 心臓 CT

64 列心臓 CT による CAV の評価については、感度 70～90%、特異度 92～99%、陽性的中率 71～89%、陰性的中率 70～99%^{235, 236)} と報告されている²³⁷⁾。

d. 治療

2000 年当初までは、CAV に対しては、その発生機序（免疫学的機序および非免疫学的機序）から、なるべく急性拒絶反応を発症させないように管理し、また粥状冠動脈硬化症の危険因子である高血圧、脂質異常症、耐糖能障害などをコントロールし、CMV 感染予防を行うことしか術がなかった。つまり危険（促進因子）をできるだけ少なくするしか方法がなかった。スタチンや抗血小板薬（アスピリン）は今でも多くの移植施設で使用されている²³⁸⁾。

経皮的冠動脈インターベンション（PCI）や冠動脈バイパス術（CABG）の血行再建術は、びまん性で末梢の冠動脈まで冒される CAV に対しては標準的治療になっていないが、PCI を施行する場合は、再狭窄回避を目的に後述する mTOR 阻害薬を内服した状態で、mTOR 阻害薬溶出ステントを使用することが推奨される²³⁹⁾。

現在、CAV に対して有用性が示されているものが mTOR 阻害薬である。2007 年の 3 月にわが国で承認されたエベロリムス（EVL）は、同じ mTOR 阻害薬であるシロリムスの誘導体であり、細胞質内の FKBP12 と複合体を形成し、その複合体が mTOR に結合しキナーゼ活性が抑制されることにより、造血細胞（T 細胞、B 細胞）、血管平滑筋細胞、酵母などで細胞周期を G1 期で停止させ S 期に進むのを妨げる。このような機序から増殖シグナル阻害剤（proliferation signal inhibitor; PSI）ともいわれている。大規模臨床試験では、アザチオプリンに比して冠動脈内膜肥厚を抑制するばかりでなく、移植後問題となる CMV 感染症も減らすことが報告されている¹⁸⁵⁾。

3.3.3

悪性腫瘍、移植後リンパ増殖性疾患（PTLD）

a. 疫学

移植遠隔期における悪性新生物の発生率が高まることが

問題となっている。2015 年の ISHLT の統計によると、移植 5 年以後の死因としては悪性腫瘍がもっとも多く、20% 以上を占める。小児心臓移植後 10 年における悪性腫瘍の発生率は 10%、その大部分はリンパ腫であり、小児は成人にくらべ PTLD の発症率が高い。

b. 危険因子

悪性腫瘍発生の危険因子として、免疫抑制薬、男性、移植時年齢が高齢（とくに 60 歳以上）、再移植などがあげられる。また、ウイルス感染を合併すると腫瘍の発症リスクは高まるため、ヒトパピローマウイルス（子宮頸癌や陰癌）、ヒトヘルペスウイルス 8（カポジ肉腫）、肝炎ウイルス（肝癌）、そして EB ウイルスや CMV への注意が必要となる。

c. がん対策、検診

慢性期の免疫抑制薬は、悪性腫瘍リスクのある患者では最小限の投与量にするよう努める。皮膚癌の予防策として日焼け防止対策が有用である。悪性腫瘍の早期発見、早期治療にはがん検診が重要である（表 20）^{239a)}。移植後に固形腫瘍を発生した場合には CNI 減量を余儀なくされ、抗腫瘍効果を期待した mTOR 阻害薬の併用や変更の有用性が期待される。

d. PTLD の定義と危険因子

PTLD は、移植後の免疫抑制状態を背景にみられるリンパ組織や形質細胞の増殖と定義され、伝染性単核球症様の反応から悪性リンパ腫まで幅広い臨床症状や組織像を呈する。80% 以上の症例が EB ウイルス感染に関連し、ほとんどが B 細胞起源である。心臓移植症例では、腎臓、肝臓とくらべ PTLD の発症率が高く、また小児は成人にくらべ高率である。

e. PTLD の臨床症状

多彩な臨床症状を呈するため、まず PTLD を疑うことが診断の第一歩である。典型的なリンパ節腫脹を初発時に認める症例は 20% 以下と少なく、腹部症状が 39%、気道症状が 25% と節外病変で発症することが多い。

表 20 心臓移植後の患者へのがん検診ガイドライン

癌のタイプ	対象患者	検診内容
乳癌	50 歳～69 歳	1 年ごとにマンモグラフィ
前立腺癌	50 歳～	1 年ごとに直腸診と PSA 検査
子宮頸癌	21 歳～	1 年ごとに内診と子宮頸部細胞診
大腸癌	50 歳～	1 年ごとの便潜血検査 5 年ごとの下部内視鏡検査
肝臓癌	肝炎ウイルス陽性の慢性肝炎、肝硬変	半年ごとの超音波検査と AFP 検査

(Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group, 2009^{239a)} より作成)

f. PTLD の診断

臨床症状、血液検査、画像検査、病理学的検索から総合的に診断する。

移植前 EB ウイルス未感染症例と移植時年齢が 1 歳未満の症例に対しては、移植後 1 年間は定期的（1～3 ヶ月ごと）に EB ウイルス DNA 定量を行うことが推奨されている。血液検査では、原因不明の貧血 / 血球減少、AST / ALT 上昇、血清 LDH、可溶性 IL-2 受容体の測定が診断の参考となる。

画像検査の目的は、病巣部位の検索、生検部位の同定に加え病期の確定にある。一般的には頸部、胸部、腹部、骨盤の造影 CT 検査を行うが、FDG-PET の有用性が報告されている。さらに、下痢、血便などの腹部症状を認める症例では消化管内視鏡検査の適応となり、中枢神経症状のある症例では頭部 MRI や腰椎穿刺、骨髄浸潤が疑われる症例では骨髄穿刺の適応となる。

PTLD を確定させるには病理学的診断が必須であり、白血病・リンパ系腫瘍の 2008 年 WHO 分類を用いる。

g. PTLD の治療

PTLD の治療アルゴリズムを図 23^{239b, 239c)} に示す。免疫抑制薬の減量が最初の治療である。免疫抑制軽減の効果は 2～4 週間でみられる。腎臓や肝臓移植では免疫抑制薬を

中止する症例もあるが、心臓移植後は減量しただけでも急性拒絶反応や CAV のリスクが高まることから、完全に中止することは困難である。mTOR 阻害薬である EVL が、*in vitro* で EB ウイルス感染細胞の増殖を抑制するとの報告があり、CNI を減量し EVL を併用する治療も選択されている。

悪性リンパ腫の治療薬として使用される抗 CD20 抗体製剤であるリツキシマブは PTLD でも有用である。免疫抑制薬減量不応例に対するリツキシマブ単独使用では、1 年全生存率は 67% と高いが、再燃しやすいため、単個性 (monomorphic) PTLD に対しては化学療法との併用を選択する。悪性リンパ腫では、CHOP 療法 (シクロホスファミド + ドキソルピシン + ビンクリスチン + プレドニゾン) にくらべリツキシマブを併用した R-CHOP 療法の有効性が報告され、PTLD でも同様に良好な成績が期待される。

3.3.4

腎機能障害、糖尿病、その他

心臓移植の遠隔期においても急性拒絶反応の予防のために免疫抑制療法を続ける必要があるが、そのなかで CNI、核酸合成阻害薬、mTOR 阻害薬、ステロイドなど種々の免疫抑制薬の副反応として、腎機能障害、耐糖能障害 (糖尿病)、高血圧症、脂質代謝異常 (高コレステロール血症)、

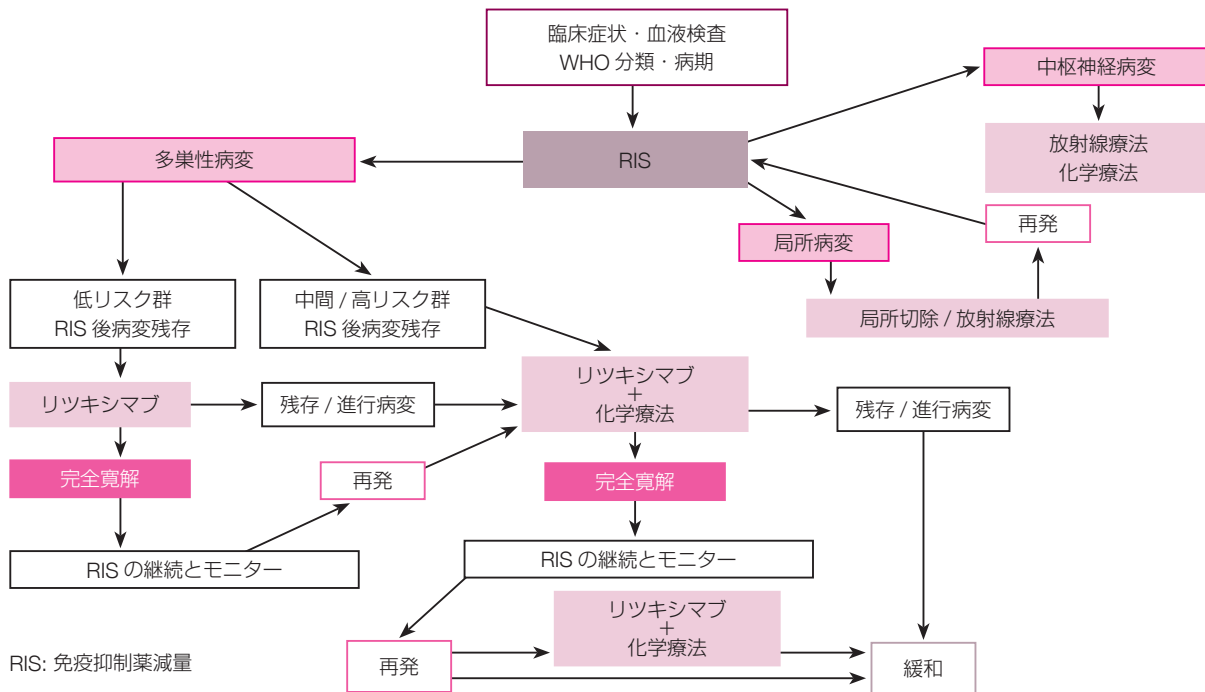


図 23 PTLD の治療アルゴリズム

リスク分類は年齢 (60 歳以上: 1 点), LDH 値 (増加: 1 点), ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) パフォーマンスステータス (2～4: 1 点) により決定され、低リスク群は 0 点、中間リスク群は 1 点、高リスク群は 2 点以上とする^{239c)}。(Haemato-oncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology and British Transplantation Society, 2010^{239b)}より改変)

骨密度の低下などがあげられる。

a. 腎機能障害

ISHLTの年次報告によると、心臓移植3年後から15年後までに死亡した心臓移植患者の約5%が腎不全による死亡で、移植後15年以上経過すると10%を超える。

一般に心臓移植適応患者の罹病期間は長く、Stage D (AHA/ACC Stage 分類)の心不全に至るまでに腎機能障害が進んでしまう患者も少なくない。待機期間中の右心不全による腎うっ血、感染、抗生物質使用、非ステロイド性抗炎症薬などにより、腎機能障害が進行する。また、心臓移植後は生涯にわたる免疫抑制療法が必要となる。CNIには腎毒性があり、不可逆性の腎機能障害をきたす。

心臓移植前の腎機能障害や心臓移植後のCNIによる影響に加えて、高血圧、糖尿病、高コレステロール血症、長期に内服する抗真菌薬や抗ウイルス薬、先述のCAV (3.3.2 移植心冠動脈病変 [p.50] 参照)の診断のために行う冠動脈造影やIVUSのために定期的に用いられる造影剤などの影響のため心臓移植遠隔期に腎機能障害が進行する。

心腎連関によって、腎機能障害が心血管合併症を引き起こすこともあり、心臓移植後の腎機能障害への対策は心臓移植患者の予後の改善に重要である。

i. 移植前腎機能が心臓移植に与える影響

米国からの報告によると、心臓、肺、心肺、肝臓、小腸移植患者において、移植前のeGFRが90 mL/分/1.73 m²以上の患者が腎不全に陥るリスクを1とすると、腎機能が低下するほどその相対リスクは増加し、移植前のeGFRが30~59 mL/分/1.73 m²の患者で2倍、29 mL/分/1.73 m²以下の患者ではほぼ3倍とされている²⁴⁰⁾。また、心臓移植患者において、クレアチニン・クリアランス (CCr) が50 mL/分以下の症例は、50 mL/分超の症例にくらべ術後30日以内の死亡率が有意に高いことも報告されている²⁴¹⁾。心臓移植時に腎機能に障害がある例では、免疫抑制療法においてCNIの使用に注意が必要である。

ii. CNIによる腎機能障害と対策

CNIによる腎機能障害は、尿細管細胞の空胞変性、尿細管間質の線維化、輸入細動脈の硝子化などを特徴とし、その障害はCNIの減量や中止で回復し得るといわれている。CNIによる腎機能障害の進行は移植後1年以内に起こることが多い。これは、移植早期にはCNIの高いトラフ値が求められることに加えて、手術時の抗生物質やCMVに対する抗ウイルス薬などの各種薬剤の影響による。

腎機能障害例ではCNIの減量が必要となり、現在はMMFをmTOR阻害薬のEVLへ切り替えるか併用することにより、CNIのトラフ値を低下させている。

CNIなどの免疫抑制療法患者では良好な腎血流の維持

が必要で、1,500~2,000 mL/日程度の飲水を行うようにするとともに、腎血流の維持によいとされるカルシウム拮抗薬の投与、血圧非依存性に腎保護作用が期待されるACE阻害薬やARBを積極的に導入する。

b. 糖代謝異常 (糖尿病)、高血圧症、脂質代謝異常 (高コレステロール血症)

これらの合併症のコントロールは、CAVの進行を予防する点においても重要である。CAVの発症に関連するレシピエント側の因子 (移植後の高血圧や脂質・糖代謝異常など)には介入が可能である。CAVの有無にかかわらず、危険因子の排除または低減は心臓移植患者の基本治療と考えられるため、高血圧や脂質・糖代謝異常の是正を、生活指導に薬物治療を交えて行っていく必要がある。内服治療薬として、ACE阻害薬やARB、カルシウム拮抗薬、スタチン製剤などがあり、重篤な副反応や禁忌がなければ積極的な導入を検討すべきである。また糖尿病と診断された心臓移植患者には、積極的に糖尿病専門医にアドバイスを求め、治療を行っていく必要がある。

c. 骨密度の低下

年単位での移植待機によるデコンディショニングのため、骨密度の低下をきたしている心臓移植患者は多い。また、免疫抑制療法として、心臓移植後には比較的大量かつ長期のステロイド使用を余儀なくされることもある。ステロイド2.5 mg/日以上を1年間内服すると、椎体骨折の相対リスクは4から5倍となるという報告もあり²⁴²⁾、ステロイドを長期に使用している心臓移植患者の骨密度の低下には注意を要する。

心臓移植患者は移植後5年目までは年2回程度、以後10年目まで年1回程度骨密度を測定し、必要に合わせて生活の指導を行う。%Young-Adult Mean (%YAM)で80%未満の心臓移植患者や、同値が80%以上でもステロイドをプレドニゾン換算で5 mg/日以上使用している患者では、運動中の骨折に留意して、強い衝撃のかかる運動 (ジョギングやランニングなど)は避けるように指導する。また、骨粗鬆症と診断された場合や、プレドニゾン換算5 mg/日を3ヵ月以上使用した場合には、骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年版²⁴³⁾に沿って、ビスホスホネートの使用を積極的に検討する。

3.3.5

メディカルスタッフによる移植後の管理

a. 移植後急性期の管理

急性期は、移植心の機能不全や、拒絶反応、感染症のリスクが高い。移植心の機能不全が起きた場合、数日から1週間程度で回復してくる場合がほとんどであるが、膜型人工肺による酸素化 (ECMO) などが必要になった場合の家

族の動揺は大きい。そのためレシピエント移植コーディネーター（RTC）は面会時に付き添い、医師の説明に補足するなど家族をサポートする。

拒絶反応を示す特有の症状や臨床所見はないので、一般的な症状の変化や、心電図変化に注意を払う。急性期は、頻回な心筋生検に対し患者が不安を抱きやすい。また、免疫抑制薬投与量が多く、感染予防のために子供との面会はできないなど制限もあり、これらについては移植前より十分説明を行っておく。

b. 退院時指導（RTC、病棟看護師、移植薬剤師）

移植後は一生涯にわたって自己管理が必要となる。内服の指導だけでなく、自分自身で異常を早期発見し、報告することも指導する。病棟看護師・移植に携わる薬剤師・栄養士・RTCによって、自己管理の確立をめざした退院指導が行われる。病棟看護師はパンフレットをもとに、移植後に必要な日常生活管理（感染予防・薬剤管理方法・食生活・バイタルサインのチェック）についての指導を行い、知識の確認を行う。移植に携わる薬剤師は、移植後必要な薬剤の作用・副作用、内服方法についてのみならず、とくに免疫抑制薬の相互作用（薬剤・食品など）について、パンフレットを作成し指導を行う。退院後は、患者それぞれ、かかりつけ薬局をもつようになるため、薬剤師同士の積極的な情報共有を行う。RTCは提供された知識の理解度を確認・把握し、より具体的に説明を行うことで退院後のトラブルを回避する²⁴⁴。多職種連携が必須であり、RTCがその調整を行う。

c. 外来管理—RTCの役割：異常の発見・自己管理指導—

移植後外来では、頻回に心筋生検がある。心臓移植後は拒絶反応を示す特有の症状や臨床所見がないので、バイタルサインや体調の微妙な変化に注意を払う。自己管理表にバイタルサイン、免疫抑制薬の内服量、体調の変化を毎日記載するように指導し、自己管理表を外来に持参してもらい、日々の変化から異常の早期発見に努める。

移植後は心不全から脱却するうえ、ステロイド内服の影響で食欲が増進するため、肥満や糖尿病になる患者も少なくない。生活習慣病は移植後の冠動脈病変の進行にも関与するため、適正な食事摂取量・食事内容、継続した運動の機会が重要である。RTCは外来診察に同席し、患者の自己管理表や問診から自己管理状況を把握し、直接指導や必要に応じて栄養指導を依頼する。RTCは、外来診察時のみならずレシピエントとの綿密な連絡によってさまざまな問題を解決する。細かな変化に気づき、異常を早期発見できる能力を身につけることが重要である。また、移植後患者の精神的状態としては、生活の変化に対する戸惑いや、拒絶反応や感染症などで多くのストレスを感じている。ま

た提供者とその家族に対して感謝の気持ちをもつ反面、善意の提供に対するプレッシャーも感じている。ステロイドの内服により気分がむらぎ出現することもあり、不安を表現する場を設けるとともに、必要に応じ、臨床心理士や精神科の介入を検討する。

d. 職場復帰・復学の支援

職場復帰や復学は、拒絶反応や感染症のリスクが低下する6ヵ月以降が目安である。感染症を回避できる環境（粉塵飛散がない、動物の世話をしない、周囲の感染者が把握できる、感染者と隔離できる、マスク着用を許可など）や、急な体調変化に対する体制（急な休みや早退が可能、親との迅速な連絡が可能など）が重要となる。できる限り、職場や学校の環境を直接確認し、管理者（学校であれば、校長・学年主任・担任・養護教諭）と直接話をして移植後の患者・患児への理解を促す。

3.4

運動療法（リハビリテーション）

3.4.1

心臓移植後の特徴

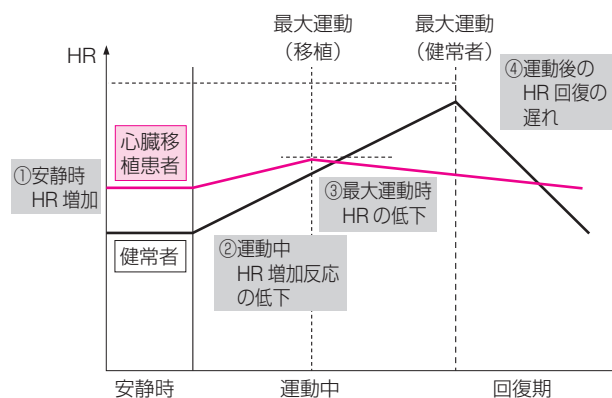
心臓移植後患者における運動耐容能に影響する因子はいくつか知られている。

i. 除神経

求心性インパルス反応の低下により血管の調節反応が変化している。副交感神経の無支配は安静時心拍数を増加させ、交感神経の無支配は運動時心拍応答の低下をきたす²⁴⁵（図24）。運動時の心拍応答の変化は循環血中カテコラミンに影響を受ける²⁴⁶。一方、移植心にも自律神経再分布が起こる²⁴⁷。一般的に、交感神経の再分布は部分的に起こり、1年以上の時間が必要である²⁴⁸。また、迷走神経の再分布は交感神経に比較すると起こりにくく2年以上の時間が必要と考えられているが²⁴⁹、最近の報告では症例によっては6ヵ月以内に再分布しうる²⁵⁰。これらの神経再分布が運動耐容能に与える影響は必ずしも明らかにされていない。

ii. 心機能

移植後の収縮能はFrank-Starling機序が主体となり、心拍出量は前負荷依存性である²⁵¹。この機序によって20%程度の1回拍出量の増加が起こるが、強い運動を行うためには循環血中カテコラミンによる心拍出量の増加が必要である。しかしながら、運動中を通して心係数の増加は少ない²⁵¹。心房機能にも影響されるが、batrial法よりbicaval法のほうが心房機能は良好であり、運動耐容能も良好とされている²⁵²。術後早期より、拡張機能はしばしば障害され拘束性の血行動態を呈する²⁵³。初期にはドナー心の虚



HR: 心拍数

図 24 心臓移植後患者の除神経の影響

血再灌流障害の影響，心サイズ不適合が，長期的には拒絶反応，免疫抑制薬による高血圧，CAV が関わっていると考えられる。

iii. 骨格筋異常

重症心不全患者ではさまざまな骨格筋の異常が知られており，骨格筋線維型変移，骨格筋エネルギー代謝および萎縮などが心不全患者の運動耐容能低下に大きく関わっているが²⁵⁴，心臓移植後にこれらの異常は速やかに改善するわけではなく，移植後の運動耐容能にも大きく関わっている^{255, 256}。免疫抑制薬は骨格筋萎縮をきたすことも知られている²⁵⁶。

このような複数の因子によって，心臓移植後も運動耐容能は正常レベルまでは改善しないことが報告されている²⁵⁷。また，12ヵ月後までは徐々に運動耐容能が改善するが，その後は明らかな改善は認められていない²⁵⁷。

3.4.2

運動療法の効果

心臓移植後患者を対象とした運動療法の効果を検討する大規模な無作為化比較試験は行われていないが，小規模の臨床試験の報告がいくつかある。36例の男性患者において，平均16.3ヵ月間の歩行とジョギングによる運動プログラム（平均で週に24kmの歩行距離）が行われた試験では，除脂肪体重は増加し，安静時心拍数や血圧は減少し，最大酸素摂取量は 21.7 ± 4.5 から 25.8 ± 6.4 mL/kg/分まで増加した²⁵⁸。27例の移植後患者を無作為に運動療法（有酸素運動）とコントロールの2群に分け，6ヵ月後に評価した試験では，最大酸素摂取量はコントロール群に比して運動療法群で増加の程度が大きかった（1.9対4.4 mL/kg/分）²⁵⁹。同様に，運動療法群で仕事量の増加および換気当量の低下も有意に大きく，一定時間に行える起立負荷回数

も有意に増加した²⁵⁹。

運動療法（有酸素運動およびレジスタンス運動の一方もしくは両者）と通常治療群の2群に無作為化された6試験のメタ解析では，運動療法によって最大酸素摂取量は2.34 mL/kg/分（95%信頼区間0.63～4.05）増加し，チェストプレスおよびレッグプレスの最大筋力は有意に改善した²⁶⁰。したがって，運動療法は心臓移植後患者に有効であると考えられる。米国心臓協会（AHA）のガイドラインでは心臓移植後患者に対して運動療法が推奨されている²⁶¹。

3.4.3

運動療法プログラム

日本循環器学会の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年改定版において，以下の国立循環器病研究センターでのプログラムが紹介されている²⁶²。

i. 急性期

開心術後に準じて，可能な限り早期からベッド上リハビリテーションを行い，安静臥床による合併症予防，精神的ストレスの軽減を図り，早期離床を目指す。

ii. 回復期

心不全患者の心臓リハビリテーションプログラムに準じて，早期の社会復帰を目指す。歩行および自転車エルゴメータによる有酸素運動を基本とし，週3～5回，1回20～60分とする。初期はBorg指数11～13を目安に運動強度・時間を決定する。その後，心肺運動負荷試験を行い，運動耐容能を評価し，最大酸素摂取量の40～60%または嫌気性代謝閾値レベルの運動強度に設定する。除神経されているため，心拍数を指標とした運動強度設定は行わない。低強度のレジスタンス運動は併用してもよく，導入期は最大筋力の30%未満，Borg指数12未満を目安に行う。退院時には，再度運動耐容能を評価し，可能な限り外来通院型心臓リハビリテーションに参加させ，在宅運動療法も併用する。心臓リハビリテーションプログラムを利用した患者教育・カウンセリングを含む疾病管理も有用と考えられる。

iii. 維持期

良好な身体的・精神的機能を社会復帰後生涯にわたって維持し，快適で質の高い生活を送ることを目的として，非監視下に在宅運動療法を継続する。

3.5

生活面・精神面の管理

心臓移植の目的は生命予後の改善にとどまらず，患者の心理社会的な機能の回復にある。その回復が不十分である

表 21 ノン・アドヒアランスの危険因子

患者関連因子
<ul style="list-style-type: none"> ・精神疾患 ・パーソナリティ障害 ・アルコール・薬物乱用 ・認知障害 ・ノン・アドヒアランスの既往 ・思春期 ・短い教育歴 ・長い罹病（移植後）期間
環境関連因子
<ul style="list-style-type: none"> ・社会的サポートの不足 ・経済的問題
治療関連因子*
<ul style="list-style-type: none"> ・薬の副作用 ・複雑な処方 ・薬のコスト ・飲み忘れ予防対策（ピルボックス使用など）の不足
医師 - 患者因子
<ul style="list-style-type: none"> ・医師とのコミュニケーション不足 ・医師 - 患者関係の悪さ ・不適切なアフターケアや退院計画 ・不十分な情報提供（移植前教育）

* 服薬に対するノン・アドヒアランスの場合
(Fine RN, et al. 2009²⁶⁴)より改変)

と生活の質 (quality of life; QOL) の低下をもたらすばかりでなく、長期予後 (罹病率, 死亡率) にも悪影響を及ぼす。このため、患者の生活面、精神面には十分に配慮し、問題があれば適宜介入する必要がある。

a. 治療に対するアドヒアランス

心臓移植後、最善の予後をもたらすためには患者自身が医療者の推奨する治療方針に同意し、主体的に適切な受療行動をとること (アドヒアランス) が欠かせない。なかでも免疫抑制薬の服薬に関するアドヒアランスが重視されるが (3.1.2 服薬管理 [p.46] 参照)、それ以外にも、定期的な受診する、自ら健康状態をモニタリングする (毎日バイタル測定を行い、異常があればすみやかに医療者に報告するなど)、感染症予防のための留意点を守る (3.2 感染症の予防 [p.46] 参照)、適切な食事をとる (ダイエット)、運動する (3.4 運動療法 [p.58] 参照)、禁煙する、過度の飲酒をしないなども、広くアドヒアランスに含まれる^{263, 264}。

これらの行動を長期にわたって続けることは容易ではなく、アドヒアランスを維持できない状態、いわゆるノン・アドヒアランス (non-adherence; NA) が生じることはまれではない。心臓移植患者における NA は服薬 (0~40%)、定期的な受診 (2~27%)、バイタル測定・健康状態のモニタリング (22~59%)、食事 (16~41%)、運動 (13~

72%)、禁煙 (6~35%) で生じ、アルコール・薬物乱用も 6~27% に生じる^{263, 265}。

喫煙は心臓移植患者において冠動脈疾患、癌の発生率を高め、死亡率を 1.8 倍上昇させる。禁煙指導を徹底し、適宜専門医療機関と連携する必要がある²⁶⁶。また、アルコール乱用 (過度の飲酒習慣) および薬物乱用は NA と直結し、移植心臓絶滅のリスクを高める。アルコール・薬物乱用は心臓移植適応基準において絶対的除外条件だが、移植前には気づかれず、移植後に発覚する場合もある。対応は難しく、専門医療機関との連携が必要である²⁶⁷。

いずれの NA も移植後、時間経過とともに増加する。このため、医療者は移植早期のみならず、遠隔期においても NA のモニタリングを行うべきである^{263, 265}。問題は、多くの NA が見逃されていることである。通常、患者が医師に対して自発的に NA を申告することはない。このため、免疫抑制薬のトラフ値のコントロールが難しくなったり、頻繁に追加検査、薬剤の用量調整や変更を要する場合には積極的に服薬の NA を疑う必要がある。また、喫煙、飲酒などについては家族からも情報を得るようにする^{263, 265}。NA の危険因子¹⁹⁹ を表 21²⁶⁴ に示す。

NA が発覚した場合、ただ厳重注意しても解決にはつながらない。具体的に、いつ、どのような状況で NA が生じているのか、アドヒアランス維持の障壁となっているのはなにか、オープンかつ共感的に患者と話し合い、ともに対策を考えていく姿勢が大切である^{199, 263, 264}。精神障害、アルコール・薬物依存などの合併のために NA が生じている場合には、精神科医との連携が欠かせない^{263, 264}。

服薬の NA に対して有効性が実証された単一の介入方法はなく^{199, 263}、個別の事情に応じた戦略が必要となる。教育 (正しい情報や知識を患者の理解力に応じてわかりやすく提供する)、行動のフィードバック (たとえば、服薬日誌の利用)、複雑な処方を整理するなどが有効とされているため、これらの方法を組み合わせて活用する^{199, 263}。家族の協力も欠かせない。

b. 精神的側面

心臓移植後にはうつ、不安を主症状とした精神症状が生じることがあり、とくに移植後早期における出現頻度が高い。大うつ病 (major depression) は術後 1 年間に 14~20% の患者に生じ、以後 1 年ごとに 5% 程度の患者に新たに生じる。不安障害 (パニック障害、全般性不安障害、外傷後ストレス症候群 [posttraumatic stress disorder; PTSD] を含む) は術後 1 年間に 17~18% の患者に生じ、以後 1 年ごとに新たに 1~2% の患者に生じる²⁶⁸。さらに、5 年以上経過した遠隔期にもうつ状態が生じることがある²⁶⁹。

これらの精神症状の危険因子として、移植後の合併症、

移植時や周術期における重篤な身体状態、移植前の精神障害の既往、社会的サポートの不足、自己効力感（セルフケアに対する自信）の低さ、回避・受動的なコーピング方略、悲観的思考などが指摘されている^{265, 268}。

うつや不安は患者のQOLを低下させるが、加えて、虚血性心疾患などの慢性疾患の予後を悪化させる独立した危険因子であることが知られており²⁷⁰、このことは心臓移植患者においても示唆されている²⁷¹⁻²⁷³。また、頻度は低いものの統合失調症などの重篤な精神障害、パーソナリティ障害が心臓移植患者に合併することがあり、NAとも関係して予後を悪化させる²⁶⁸。

精神症状の評価、とくにうつ、不安の有無の評価は定期的に行われる必要がある。スクリーニング方法としては、たとえば、虚血性心疾患においてAHAが推奨しているPatient Health Questionnaire (PHQ)-2やPHQ-9などを用いるとよい²⁷⁰。その際、適宜臨床心理士や精神科医にコンサルトできる体制を整備しておくべきである²⁶⁸。

精神症状に対して向精神薬を使用する場合には、心血管系への安全性、免疫抑制薬との薬物相互作用の2点に十分な配慮を要する²⁷⁴。ISHLTによる心臓移植患者のケアに関するガイドライン（2010）⁸⁰では、心臓移植患者のうつ病・うつ状態に対して選択的セロトニン再取り込み阻害薬（selective serotonin reuptake inhibitor; SSRI、とくにcitalopram）および新規抗うつ薬のミルタザピンが推奨されたが（ISHLTガイドライン・クラスI、エビデンスレベルB）、その後、citalopramはQT延長のリスクが指摘された（米国食品医薬品局 [FDA] 警告、2011）。したがって、わが国で使用できるSSRI（フルボキサミン、パロキセチン、セルトラリン、エスシタロプラム [2016年12月時点]）のうち、エスシタロプラム（citalopramの光学異性体であり、同様のリスクが指摘されている）は避けるべきだろう。また、フルボキサミンはCNI（Tac, CyA）が代謝を受けるチトクロームP450（CYP）3A4に対する阻害作用を有するため、避けるべきである（ISHLTがガイドライン・クラスI、エビデンスレベルB）⁸⁰。一方、セルトラリンは心筋梗塞後²⁷⁵、心不全²⁷⁶のいずれの患者においても大規模試験で心血管系への安全性が実証されており、さらにCYP3A4を介した薬物相互作用はないか、あっても軽微であるため、有用と思われる²⁷⁷。三環系抗うつ薬は心毒性（心伝導障害、低血圧、抗コリン作用）を有するため、その使用は重症の治療抵抗性うつ病に限定すべきである（ISHLTガイドライン・クラスI、エビデンスレベルB）^{80, 274}。ベンゾジアゼピン系抗不安薬は心血管系へのリスクはほとんどないが、依存性（とくに常用量依存）が問題となるため、漫然とした長期投与を避ける^{274, 277}。

c. 社会的側面

心臓移植後、多くのレシピエントの対人関係、社会的な役割、娯楽活動は移植前にくらべて改善し、時間経過とともにさらに改善していく傾向にある²⁷⁸。多くの患者が移植後、就労を開始、あるいは再開している。欧米では心臓移植後1～12年における就労率（雇用からボランティアまで含む）は22～86%である²⁷⁸。

しかし、移植後にたとえ患者が就労可能な状態になっても、さまざまな障壁のために実際の就労につながりにくいのも事実である²⁷⁹。就労を阻害する要因としては移植前の不安定な就労歴や長期離職、身体的に就労不能と本人が感じていること、移植前の心身機能の低下を感じていることがあげられている^{265, 278}。

医療者、家族は心臓移植後には就労も可能となることを移植前から認識し、術後リハビリテーションの目標として位置づけ、支援すべきである。そのためにも移植前から可能な限り就労を継続する（退職しない）ように指導する。ソーシャルワーカーは移植チームと協力して、機能的、身体的な制約を含めた就労能力の評価、復職に向けたリハビリテーションのコーディネート、雇用主への情報提供などを行う^{278, 280}。

3.6

心臓移植における終末期医療

心臓移植治療においては、1) 心臓移植が提供された心臓により成り立つ医療であることを認識した上で、拒絶反応を制御するために心筋生検や免疫抑制療法を一生涯続ける必要があること、2) 生存のみならず人生の質が重要であること、3) 費用/負担についても患者および家族が理解していること、について多職種が参加して十分な考慮・検討を行い、多くの同意を得ることが求められる。

心臓移植治療のわが国における成績は良好であるとはいえ、ISHLTレジストリーでの生存率は、10年において50%強で、主たる死亡原因として、急性拒絶反応、感染症、CAV、リンパ腫を含む悪性腫瘍、腎不全、多臓器不全、脳血管障害などが報告されている。わが国においても、同様な経過をとる症例が経験される。これらの病態に対しては、免疫抑制療法を行いながら対応する必要がある、とくに免疫抑制療法の継続が病態を悪化させる感染症、リンパ腫を含む悪性腫瘍、腎不全などに対しては、治療に難渋する。

免疫抑制療法継続により対応困難となった感染症・リンパ腫を含む悪性腫瘍、移植心以外の脳を含む諸臓器機能不全が高度で回復が期待できないと考えられる場合、種々の免疫抑制療法によってもコントロールできない急性拒絶反応、血行再建が困難で末期心不全となったCAV、といっ

た心臓移植治療の目的が果たせない状態（終末期）になったと判断される場合には、免疫抑制療法を含めた治療の継続に対して検討が必要となる。

治療の継続・中断については他の末期心不全の治療における終末期医療²⁸¹⁾と基本的に大きく変わることはない。本人および家族の意思を確認することが重要である。なお、本人の意思を確認できない場合には、家族の意思を確認する。治療継続による治療効果の見込みについて説明し、治療効果を得る見込みが得がたい末期的状況であることを十分説明し、理解され受容されれば、治療の中止や、治療の高度化や新たな治療を行わないことを検討する。末期状態に及ぶ以前に、末期における対応について本人・家族と相談し、対応方法を決定しておくことが望ましい。心臓移植を受けた患者については、貴重な善意の移植心をドナーから提供されたという特殊な事情もあり、とくに慎重な配慮が求められるであろう。多職種による重症例検討チームでの判断を求めることも必要とされる。

また、ホスピスを含めた苦痛や心理的負担を軽減するケアプランへの変更を熟慮する。心不全における緩和ケアについては、学会内や社会においても十分な議論が進んでいるとはいえない。治療継続、中断、苦痛の軽減処置についても、今後の議論を基に検討が必要となる。

4.

小児の心臓移植

4.1

小児心臓移植の特殊性

小児の心臓移植は、単に体が小さいというだけでなく、移植適応から移植後管理に至るまで、さまざまな小児固有の特殊性があり、それを熟知することが重要である。なかにはわが国独自の特殊性もある。

a. 心臓移植適応と待機中管理

適応疾患は、大きく心筋症と先天性心疾患に二分され、心筋症では成人に比して拘束型心筋症が多い。適応判定において、体格が小さいため心筋生検ができないことがあり、小児特有の心不全症状（発育不全、易感染性、哺乳力低下など）に注目したり、家族のコンプライアンスを綿密に調査したりすることが重要である。

体格が大きい場合は多くの植込み型補助人工心臓（VAD）が装着できる。20～30 kg前後でも装着可能なHVAD[®]は未認可である。体外式についてはEXCOR[®] Pediatricが2015年8月に保険収載され、2016年6月まで

に17例の小児に装着され死亡例はない。しかし、EXCOR[®]は植込み型VADに比較して予後が不良であり、強心薬に依存したらずぐに心臓移植への治療方針を立てる必要がある。

また、院内学級の充実、VAD装着患児の通学などの体制整備が必要である。移植後は生ワクチンの接種ができないため、計画的に必要な生ワクチンを接種しておく。

待機中の患児・家族の精神的・経済的支援の点で、チャイルド・ライフ・スペシャリスト（CLS）、臨床心理士、医療社会福祉士の意義は大きい。

b. わが国の小児の脳死臓器提供²⁸²⁾

小児の法的脳死判定は、平成11年度厚生省小児脳死判定基準が基本となるが（表22）、この基準により判定医に小児科医が加わった。各々の学会専門医または学会認定医の資格をもち、かつ脳死判定に関して豊富な経験を有し、しかも臓器移植にかかわらない医師が2名以上で行うことになった。知的障害のある場合、被虐待児、深昏睡の原因が代謝・内分泌障害、低体温状態、急性薬物中毒の場合、年齢不相応の低血圧、低体温などは、法的脳死判定の対象から除外される。

被虐待児・知的障害児の除外などの手順が複雑なため、2010年7月に改正法が施行してから5年あまりのあいだに、児童からの脳死臓器提供は11件（6歳未満4件）に留まっている。うち9件を表23に示す。

c. ドナー・レシピエントミスマッチ

体重差は3倍まで許容されるが、術式²⁸³⁾、術後管理に工夫が必要である。大きなドナー心もレシピエントの体格に合わせて小さくなることが知られている²⁸⁴⁾。移植後管理の点で、エプスタイン・バー（EB）ウイルス、サイトメガロウイルス（CMV）などの既感染のミスマッチを調べておくことは重要である。

d. ドナー心摘出・心臓移植手技

心筋症では、ドナー心摘出方法は成人と同じであるが、先天性心疾患では、レシピエントの心臓、大血管、静脈の形状に応じて欠損している部分（missing parts）を心臓と同時に摘出し、移植時にその部位の再建を行う²⁸³⁾。サイズミスマッチが大きくbicaval法で困難な場合は、Bailey変法も有用である²⁸³⁾。

e. 免疫抑制療法

小児は腎機能が未熟であるので、抗インターロイキン2受容体（IL-2R）抗体（バシリキシマブ）を使用して、早期にカルシニューリン阻害薬（CNI）の投与量を減量することが望ましい。成長を考慮して、6ヵ月以内にステロイドを中止する²⁸⁵⁾。

成人では心筋生検が標準的検査法であるが、小児例では

表 22 年齢による法的脳死判定

年齢	15歳以上	6歳～15歳未満	生後12週*～6歳未満
判定基準	昭和60年度厚生省脳死判定基準	昭和60年度厚生省脳死判定基準	平成11年度厚生省小児脳死判定基準
判定医	6学会専門医2名以上	6学会専門医2名以上	6学会専門医2名以上
判定施設	5類型	5類型	5類型
2回の判定間隔	6時間以上	6時間以上	24時間以上
その他	18歳未満については被虐待児への院内対応	被虐待児への院内対応	被虐待児への院内対応

* 在胎週数が40週未満であった者にあつては、出産予定日から起算して12週

表 23 わが国の小児脳死下臓器提供事例（2015年1月末時点）

提供施設	(関東甲信越)	(関東甲信越)	富山大学 附属病院	国立病院機 構 呉医療 センター	長崎大学病 院	国立病院機 構 長崎医療 センター	北海道大学 病院	順天堂大学 医学部附属 順天堂病院	大阪大学 医学部附属 病院	
年齢・性別	10歳以上 15歳未満 男児	15歳以上 18歳未満 男性	6歳未満 男児	15歳以上 18歳未満 男性	10歳以上 15歳未満 女児	10歳以上 15歳未満 男児	10歳以上 15歳未満 女児	6歳未満 女児	6歳未満 女児	
原疾患	交通事故による重症頭部外傷	頭部外傷	低酸素脳症	脳血管障害	低酸素脳症	心肺停止による低酸素脳症	脳血管障害	低酸素脳症	心原性脳梗塞	
法的脳死判定の間隔	6時間以上	6時間以上	24時間以上	6時間以上	6時間以上	6時間以上	6時間以上	24時間以上	24時間以上	
臓器提供日	2011年 4月13日	2011年 9月4日	2012年 6月15日	2013年 5月11日	2013年 8月10日	2013年 12月7日	2014年 7月25日	2014年 11月24日	2015年 1月14日	
提供臓器・移植施設	心臓	大阪大学	国立循環器病研究センター	大阪大学	東京大学	東京大学	岡山大学	大阪大学	大阪大学	承諾なし
	肺	東北大学	大阪大学(片肺)			東北大学		承諾なし	京都大学	岡山大学
	肝臓	北海道大学	京都大学・国立成育医療研究センター(分割)	国立成育医療研究センター	広島大学	慶応義塾大学	名古屋大学	承諾なし	京都大学	岡山大学
	脾臓	藤田保健衛生大学(脾臓)	新潟大学(脾臓)		藤田保健衛生大学	名古屋第二赤十字(脾臓)	大阪大学(脾臓)	承諾なし		
	腎臓	東京女子医科大学	千葉東	富山県立中央	広島大学	長崎医療センター	長崎大学	承諾なし	東京女子医科大学・東京医科大学八王子医療センター	大阪医科大学・兵庫医科大学
	小腸		東北大学					承諾なし		

赤字：18歳未満レシピエント

心筋生検の合併症を避けるために、非侵襲的な診断法を重要視している施設が多い。非侵襲的な検査法として、心臓超音波検査がもっとも重要視され²⁸⁶⁾、左室壁厚、拡張期時間、左室駆出率、僧帽弁逆流、心嚢液貯留などをスコア化し、移植後経日的に測定してスコアに変化があれば拒絶反応と診断する。

f. 感染症

術後早期は成人と差はないが、退院後は伝染性疾患（インフルエンザ、麻疹、風疹、ムンプス、水痘、アデノウイルス、EBウイルス、CMVなど）に罹患しやすいので、感染予防が大切である。マスク着用、うがい・手洗い励行、生ものの摂取の禁止に加えて、動物（とくに猫・鳥）・植物・泥との接触の禁止、雑魚寝の禁止などを徹底する。

g. 合併症

使用する免疫抑制薬は成人より少ないが、移植後リンパ増殖性疾患 (PTLD) の発症頻度は高く、EB ウイルス、可溶性 IL-2R などのモニタリング、血液内科との連携が重要である。移植後の腎機能障害も成人より重度になりやすいので、他科と連携し、可能な限り免疫抑制薬を減量する。

h. 精神的・身体的成長の問題

ステロイドから離脱できれば、ほぼ正常の体重・身長が増加が見込まれるが、移植前の状況が影響する。心臓は患児の体格に合わせて成長する²⁸⁴⁾。

自分で心臓移植を受けるかどうか決めていないこと、ニキビ・肥満・多毛などの免疫抑制薬の副作用があること、思春期で葛藤の時期を経過することなどから、服薬アドヒアランスの低下をきたしやすいので、注意深い観察とともに、綿密な精神支援・指導が必要である。CLS、臨床心理士などの、患児を支援する体制整備、成人診療科への移行のための体制整備が必要である。

i. その他

院内の循環器小児科・心臓血管以外の専門医、看護師、CLS、臨床心理士、院内学級スタッフはもとより、地元の小児科医、教育機関との連携も重要である。また、移植患者との交流を深め、服薬アドヒアランスの低下を減らす意味で、移植者スポーツ大会やサマーキャンプの参加も重要である。

4.2

小児心臓移植の適応

日本循環器学会では、おもに成人を中心とした心臓移植の適応基準が定められているが、小児では成人より病期の進行が速い場合があることと、成人で必須とされている検査（たとえば、心筋生検、運動耐容能検査など）が実施しにくいこと、β遮断薬・ACE 阻害薬の効果についてもいまだ議論があること、小児特有の疾患があること（先天性心疾患など）などから、成人とは違った観点から心臓移植の

適応を判定する必要がある。

4.2.1

乳児および小児の心不全ステージング

小児心不全の重症度スコアリングシステムにはいくつか提唱がある。ここでは米国心臓協会 (AHA)/日本循環器学会の提案に従い、以下 Stage A～D に分類する (表 24)²⁸⁷⁻²⁸⁹⁾。

乳幼児では、哺乳力低下、体重増加不良、発育障害、易感染性（とくに繰り返す呼吸器感染）、多呼吸・努力性呼吸なども心不全のステージングとして考慮する。

4.2.2

心臓移植適応となる疾患

従来の治療法では救命ないし延命の期待がもてない小児重症心疾患が適応となる。小児の場合さらに、心不全のため日常生活がきわめて障害され、長期的に著しい成長障害を含む心臓外合併症出現の可能性が高い状態も適応として考慮する²⁸⁸⁻²⁹¹⁾。以下に適応となる疾患をまとめる。

1. 心筋症
拡張型心筋症、拡張相肥大型心筋症、拘束型心筋症、不整脈原性右室心筋症
2. 二次性心筋症
心筋炎後、薬剤性心筋症、筋ジストロフィ、代謝性心筋症ほか
3. 先天性心疾患
心機能低下を認める成人先天性心疾患を含む先天性心疾患（未手術、姑息術後、心内修復術後、Fontan 手術後）
4. 致死的難治性不整脈
5. 心臓腫瘍、心室憩室
6. 川崎病後虚血性心筋症
7. その他、日本循環器学会が適応と認める疾患

4.2.3

再移植の適応²⁸⁸⁻²⁹⁰⁾

以下の患者は再移植の適応となる。

1. 心室機能異常および中等度以上の移植心冠動脈病変

表 24 乳児・小児心不全の重症度ステージ

stage	リスクと症状	例
A	心不全に進展するリスクを有するが、心機能は正常で容量負荷を認めない状態	心毒性を有する薬剤使用歴、遺伝性心筋症の家族歴
B	構造的ないし機能的な心疾患で、心不全の既往または症状がない状態	無症状の心筋症、単心室、修正大血管転換左室拡大を伴う大動脈閉鎖不全
C	構造的ないし機能的な心疾患で、心不全の既往または症状を有する状態	有症状の心筋症 先天性心疾患術後または未手術例
D	強心薬の持続投与、機械的補助循環、心臓移植、あるいは緩和ケアを要する終末期心不全の状態	有症状の心筋症 先天性心疾患術後または未手術例

(移植関係学会合同委員会²⁸⁸⁾ を参考に、日本循環器学会²⁸⁷⁾、Canter CE, et al. 2007²⁸⁹⁾ より改変)

(CAV) を伴う患者

2. 心室機能は正常だが中等度以上の CAV を伴う患者

- * 中等度以上の CAV があっても、活動性の急性拒絶反応があるあいだは、再移植はすべきでない。
- * 初回移植から 6 ヶ月間は、移植心不全などの特別な場合を除き、再移植は適切でない。

4.2.4

疾患ごとの心臓移植基準

a. 拡張型心筋症・拡張相肥大型心筋症

利尿薬や強心薬に加えβ遮断薬、ACE 阻害薬などの薬物治療や、同期不全がある場合は心臓再同期療法などの非薬物治療を含む十分な内科的治療を行った上で、以下の所見を認める拡張型心筋症である²⁸⁸⁻²⁹⁵。ただし、小児においてはβ遮断薬、ACE 阻害薬の有効性はまだ確立しておらず、必ずしもこれらの薬剤の使用効果を必須の条件としなくともよい²⁸⁸。

- 1) 左室拡張末期圧 (LVEDP) > 25 mmHg
- 2) 左室駆出率 (LVEF) < 30%
- 3) 治療抵抗性の致死性心室不整脈
- 4) Near-death experience
- 5) 2 歳以降 (とくに 6 歳以降) の発症 (治療しても改善傾向のない 2 歳未満の症例も適応と考える)
- 6) カテコラミンの使用
- 7) 診断時のうっ血性心不全
- 8) 低身長 (-2 標準偏差未満)

なお、薬剤性心筋症などの二次性心筋症も、この基準に準ずる。

b. 拘束型心筋症

小児期の本疾患は予後不良なことが多く、とくに低年齢 (2 歳以下) で発症した症例や、心室収縮力が保たれていても小さな心室にくらべて心房の大きな症例では予後が悪く、突然死のリスクが高い。十分な内科的治療を行った上で、以下の所見を認める拘束型心筋症が適応となる^{288, 296-299}。

- 1) 肺うっ血の所見 (胸部レントゲン所見 [カーリー-B 線など]、肺動脈楔入圧 > 18 mmHg)
- 2) NYHA 心機能分類 III 度以上または乳児・小児心不全重症度ステージ C 以上
- 3) 心房拡大 (左房 [LA] / 大動脈 [Ao] > 1.5)、心胸比 > 55%
- 4) 肝うっ血の所見 (肝腫大、腹水、肝静脈の怒脹、ときに蛋白漏出性腸症 [PLE])
- 5) 低年齢発症 (とくに 2 歳以前)
- 6) 心房細動や心房頻拍など不整脈合併
- 7) 診断時の収縮能低下 (左室内径短縮率 [LVFS] 低

下)

※原疾患の進行により、心房圧が上昇し肺うっ血のために肺高血圧や高肺血管抵抗を合併したり、肝うっ血のために肝硬変を合併する場合がありますので、心臓移植適応判定時にはこれらの評価を行うことが重要である。高肺血管抵抗の場合には心肺移植の適応となる^{290, 299}。

c. 左室低形成症候群 (HLHS)

Norwood 手術前後で以下のような条件にあてはまる場合が適応となる^{300, 301}。

- 1) 高度三尖弁閉鎖不全
- 2) 低右室駆出率 (RVEF < 30%)
- 3) 冠不全 (高度上行大動脈低形成など)
- 4) 総肺静脈還流異常合併 (ただし肺内肺静脈そのものの狭窄や異常がないもの)

d. 先天性心疾患術後または成人先天性心疾患術後患者

先天性心疾患術後の小児または成人で、以下の項目のいずれかを満たすもの²⁸⁸⁻²⁹⁰が適応となる。

- 1) 高度の体心室機能不全があり、適切な内科的治療にもかかわらず持続または反復する Stage D* の心不全
- 2) あらゆる治療に抵抗性を示し、繰り返し症状を呈する心室不整脈
- 3) 心臓移植を要するが肺血管抵抗が高い場合、強心薬や肺血管拡張薬により肺血管抵抗係数 (PVRI) が 6 Wood 単位・m² 未満または肺内外圧差 (平均肺動脈圧 - 平均肺動脈楔入圧; TPG) が 15 mmHg 未満に低下する患者
- 4) 日常生活がきわめて制限される Stage C* の患者 (参考値: 最高酸素摂取量 < 15 mL/kg/分または < 健常者の 50%)
- 5) 予後不良が予想される以下の構造的・機能的異常を伴う患者
 - (1) 将来的に進行し肺血管抵抗により心臓移植適応外となる可能性がある肺高血圧
 - (2) 外科的修復術が困難な高度の大動脈弁閉鎖不全または体心室房室弁閉鎖不全
 - (3) 高度のチアノーゼがあり外科的修復術困難
 - (4) 内科的・外科的治療抵抗性の PLE

* AHA/ACC Stage 分類

e. 単心室型先天性心疾患

単心室型先天性心疾患は、二心室修復術が不可能な複雑先天性心疾患の総称で、通常は Fontan 手術の対象となる疾患群である。以下の理由で Fontan 手術以前に心臓移植の適応となるものと、Fontan 手術後に心臓移植の適応となるものに分けられる^{290, 302-306}。

i. Fontan 手術前

Fontan 手術の耐術ができない以下の条件をもった単心室症例は心臓移植適応となる。

- 1) 肺血管抵抗が $PVRI < 9$ Wood 単位 $\cdot m^2$
- 2) 低体心室駆出率 (SVEF $< 30\%$)
- 3) 高度房室弁逆流 (外科的修復が困難なもの)
- 4) カテコラミンの持続投与が必要な場合
- 5) 治療抵抗性の致死性不整脈

※ただし、高肺血管抵抗 ($PVRI \geq 9$ Wood 単位 $\cdot m^2$)、肺動脈・肺静脈低形成などを伴っている場合は、心臓移植の適応ではなく、心肺移植の適応である。

ii. Fontan 手術後

Fontan 手術後、急性期から遠隔期にかけて、薬物、アブレーション、外科的治療で治療できないなど、以下のような条件にあてはまる場合には心臓移植の適応がある³⁰²⁻³⁰⁶。

- 1) 内科的治療抵抗性の心不全 (とくにカテコラミン持続点滴を要する場合)
- 2) 高度房室弁逆流
- 3) 難治性 PLE
- 4) チアノーゼが著明な肺動静脈瘻合併例
- 5) 高度左室流出路狭窄 (外科的修復のできないもの)
- 6) 薬剤、アブレーション、外科治療 (上下大動脈肺動脈吻合、Maze 手術など) に抵抗性の悪性不整脈

※病期が進行しすぎて肝硬変などの不可逆性の心外合併症をきたした場合は適応とならない

f. 心臓腫瘍

横紋筋腫、線維腫などが心臓に広範囲または多発性にあり、かつ心機能の低下または血流障害を生じて心臓を摘出しないう限り根治性がないと考えられる場合で、心臓以外に腫瘍がない場合が適応となる^{288, 289}。

g. 川崎病

虚血性心筋症に陥り、薬物治療、冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈形成術を行っても改善が見込めない重症心不全、または治療抵抗性の致死性不整脈を認める場合が適応となる³⁰⁷。

4.2.5

適応除外条件

下記の条件を満たす場合には心臓移植の適応とならない。

- 1) 高度の肝腎機能障害
- 2) 高度精神神経障害 (精神発達遅延が強く、家族の協力があっても服薬管理が困難な場合を含む)
- 3) 全身性感染症
- 4) 高肺血管抵抗 ($PVRI > 9$ Wood 単位 $\cdot m^2$)
高肺血管抵抗例は心臓移植手術に耐術しないため、

心肺移植の適応となる。

※小児例では成長に伴い循環血流量が大きく変化するため、成人のように肺血管抵抗 (PVR) ではなく、体格を考慮して体表面積で補正した PVRI で肺血管抵抗を検討する。

※酸素吸入 (100%)、一酸化窒素吸入 (最大 40~80 ppm) などを行い、PVRI が 9 Wood 単位 $\cdot m^2$ 未満または TPG が 15 mmHg 未満となった場合には、肺血管抵抗は可逆的であると判断できるので、心臓移植の適応である³⁰⁸。

※長期の強心薬治療、長期の肺血管拡張薬使用、左心補助人工心臓装着により、PVRI が上記基準より低下した場合には、心臓移植の適応となる。

5) 高度肺動脈低形成・肺静脈狭窄

心臓移植時に修復可能な肺動脈狭窄、総肺静脈還流異常・部分肺静脈還流異常は心臓移植の適応となるが、外科的修復が不可能な肺血管の異常例は心肺移植の適応となる。

※これまでの海外の報告から、無脾症、多脾症は、移植後の予後に差がないため、適応とされている^{309, 310}。

4.2.6

心臓移植の適応を判断する上で慎重を要する条件

以下のような症例では、心臓移植後改善が見込めるかどうか慎重に判定し適応を判断する。

- 1) 高度な大動脈-肺動脈および大静脈-心房側副血路を認めるもの
- 2) 肺静脈狭窄・肺動脈狭窄を認めるもの
- 3) 複数の手術歴のあるもの
- 4) 高度の肺動静脈瘻や難治性 PLE を伴うもの

4.3

小児の機械的補助循環

小児の重症な心筋症では症状の発現が急激で、成人のように慢性に経過せず悪化し出すと急速に不良の転機をたどるケースが多い。内科的治療が奏効しない場合、救命そして安全な移植待機のためには機械的補助循環の、心臓移植へのブリッジとしての導入が不可欠である。

4.3.1

小児用機械的補助循環の概要

現在わが国において保険診療で使用できる機器には大動脈内バルーンパンピング (IABP)、膜型人工肺による酸素化 (ECMO) がある。体外式の VAD として、体格によっては以前よりニプロ VAD が用いられていたが、小さい体格の小児に対し、わが国でも Berlin Heart 社製の EXCOR®

Pediatric が使用可能となった。成人の体格であれば植込み型左心補助装置 (LVAD) (HeartMate II[®], DuraHeart[®], EVAHEART[®], Jarvic2000[®]) が使用可能である (1.5.1 補助人工心臓 (VAD) [p.28] 参照)。

4.3.2

各種機械的補助循環装置の特徴

a. IABP

IABP は世界で初めて新生児の心臓移植を行った (患者は数時間後に死亡) Kantrowitz により開発された。成人の心不全、とくに虚血性心疾患ではある一定の効果がある IABP ではあるが、小児では成人ほど効果がない³¹¹⁾。それは体血管のコンプライアンスが良好すぎるためと考えられる。

b. ECMO

ECMO はミシガン大学の Bartlett らにより小児の呼吸不全に対する呼吸補助として確立された³¹²⁾。心肺補助としては強力な補助手段であり、両心、呼吸の補助として完璧に循環をサポートできるが、補助循環としては静脈動脈バイパスであるため左室の後負荷を取ることができず、左心機能が廃絶して肺うっ血が高度である場合には左房圧を十分に下げることができない。そのため肺うっ血が十分に改善しないことがあり、低機能の左室内に血栓が生じることもある。人工肺を用いるので通常は最大でも1ヵ月の補助が限界である。また、ECMO の使用は心臓移植後の死亡の危険因子となりうるとされており³¹³⁾、有効な救命手段ではあるものの問題は多い。

c. 体外設置型 LVAD

臨床で現実的に用いることができる小児用 (体表面積 1.0 m² 未満) LVAD の製品は、Berlin Heart 社製の EXCOR[®] Pediatric のみである。2004 年にこの EXCOR[®] Pediatric により 5 歳男児が 77 日間のサポートの後に心臓移植に到達した最初の症例報告がある³¹⁴⁾。小児においても、LVAD による補助を行った症例は、ECMO から移植に至った症例よりも移植後の生存率が高い³¹⁵⁾。

米国での 47 施設 204 例を含む多施設コホート研究³¹⁶⁾ においては、移植へのブリッジの成績をそれ以前の治療と比較して劇的に向上させ、EXCOR[®] Pediatric を装着せざるを得なかった重症心不全の小児の約 4 分の 3 が心臓移植に到達または回復が得られたと報告された。しかしながら、本研究によると成人の LVAD と同様に、脳血管合併症は今後も克服されるべき重要な問題点としてあげられている。また、死亡の危険因子は体格が小さいこと、腎不全、肝不全、両心室不全であり、装着前の ECMO 導入や先天性心疾患は EXCOR[®] Pediatric 装着手術の有意な死亡の危険因子ではなかったと報告されている。しかし、体重 10 kg 以下での検討では生存率は 56.7% で、死亡に有意に関連

する因子は先天性心疾患と術前の血清ビリルビン値であった³¹⁷⁾。

EXCOR[®] Pediatric はわが国でも 2015 年 8 月に保険償還され、2016 年 6 月末時点で 17 例に装着され死亡例はない。国内で 3 例、海外で 6 例が心臓移植に至っており、乳幼児期の重症心不全の治療には有効である。

d. 植込み型 LVAD

現時点では小児患者に臨床使用できる植込み型 LVAD は存在しないが、欧州では Infant Jarvic 2000[®] という超小型軸流型植込み LVAD の臨床使用が数例行われたとの報告がある。しかしながらその結果は好ましいものではなく、わが国での治療に導入されるには年月がかかると考えられる。体格の大きな小児では、HeartWare 社の HVAD[®]、Jarvic2000[®] などの植込み型 VAD が装着できる場合は、積極的に使用することにより、予後・QOL を改善 (脳血管合併症の低下、在宅管理、復学など) することができる。なお、HVAD[®] はわが国では 2016 年 12 月現在治験中であり、現時点では承認は未定である。

4.4

小児の心臓移植手術

小児心臓移植の手術手技は成人の心臓移植手技と同じであり³¹⁸⁾、bilateral 法 (Lower-Shumway 法)⁶⁾ と bicaval 法³¹⁹⁾ が基本となる。しかし、小児心臓移植には成人心臓移植といくつかの点で異なる特徴があり、それに対応した移植手技が必要になることがあり、以下の点に注意を要する。

- 1) 小児心臓移植の対象疾患は心筋症以外に先天性心疾患、とくに複雑心奇形症例が多く、その解剖、病態が成人に比べはるかに複雑であり、各症例の解剖学的特徴に応じた手術手技が求められる¹⁵²⁾。
- 2) 小児心臓移植のドナー不足は成人以上に深刻であり、より長い総虚血時間やサイズミスマッチなどを許容せざるを得ない。3対1程度までの体重サイズミスマッチはしばしば許容される。
- 3) 小児心臓移植の長期生存率が報告されるにつれ再移植が必要な症例が増加しており、再移植を念頭におく必要がある。
- 4) 小児では肺血管抵抗の高い症例、肺動静脈の異常、体肺動脈短絡などが多く、心肺移植、肺移植や心内修復なども念頭において術式を決定する必要がある。

a. 小児心臓移植手術手技

小児では以上の特徴を十分理解した上で、綿密な手術計画を立てる必要がある。

ドナー心摘出においては、小児ドナーでは卵円孔や動脈

管開存例が多いため、必ず確認しなければならない。疾患によっては、大動脈、肺動脈、大静脈などの再建を要するので、レシピエントの欠損部分を的確にドナーから採取する必要があり、肺摘出チームとの連携が重要である。

移植手術においては、心筋症では成人とあまり差はないが、小児では肺血管抵抗の高い症例が多いので、bilateral法よりも移植後の三尖弁逆流が少ない bicaval 法が多く用いられる。サイズミスマッチのある症例ではドナー心の上大静脈をつなげるように右心房を切開して縫合する Bailey 法も有用である。

先天性心疾患症例では複数回の姑息術や根治術 (Norwood 手術, Fontan 手術, Mustard/Senning 手術など) を受けた後の心不全症例が多く、解剖学的特徴に加えて、移植前に受けた手術術式に応じた対応が必要である。

4.5

小児固有の周術期管理

小児に対する心臓移植の周術期管理の特徴として、おもに巨大心を移植した場合の管理、先天性心疾患に対する移植後の管理、小児特有の免疫抑制薬の使用法と拒絶の診断法の3点が重要である。以下にこれらの要点を述べる。

4.5.1

巨大心を移植した場合の管理

小児の心臓移植においては、レシピエントの体重に対してドナーの体重が3倍程度のみスマッチは許容される³²²⁾。また、レシピエントに肺高血圧が存在する場合はむしろドナー心臓が大きいことが望ましいといわれている³²³⁾。一般的に、レシピエントは体重に比して心臓が大きく、心嚢内のスペースが大きいので、サイズミスマッチがあっても比較的余裕がある場合が多い。しかし、再手術症例などで人工心肺時間が長く、浮腫をきたした場合は、心臓が心嚢内におさまらない場合もあり、このような場合は一期的に胸骨を閉鎖せず、浮腫がとれるまで胸骨開放のまま浮腫の改善を待ち、積極的に二次的な胸骨閉鎖を行う。

術後管理上は、心拍出量増大に伴う高血圧が問題となる。術後の高用量ステロイドの副作用とあわせ、結果的に術後の高血圧が顕著となる場合があるので積極的な降圧が必要になる。周術期はニトログリセリン、ニトロプルシドなどを用いて降圧を行い、内服治療に移行したあとは、エナラプリルなども通常より多い用量が必要となることもしばしばである。術後数ヶ月頭痛を訴える症例もあり、頭痛については、免疫抑制薬の副作用との鑑別も必要になるので、積極的な降圧が望ましい。

4.5.2

先天性心疾患に対する移植後の管理

a. 術前状態ならびに複雑な手術などに伴う出血傾向

先天性心疾患に対する移植後はさまざまな要因で出血のコントロールに難渋することがある。これらの原因として、Fontan 手術後の慢性の抗凝固薬内服や肝機能障害、高度の癒着、複数回の手術、側副血行路などがあげられる。また、これらに関連して手術時間、人工心肺時間も延長することが多く、肺動脈形成術が必要な場合などは、吻合線も長くなり、さらに出血傾向を助長する³²⁴⁾。このため、術中は剥離時からなるべく出血を起こさないように丁寧に止血し、術後は新鮮凍結血漿、濃厚血小板の投与を適切に行い、凝固機能を正常化させる。出血のために血液製剤を大量に使用すると、肺浮腫にもなって呼吸不全、右心不全となることがあり、また、出血に伴うタンポナーデも心機能を顕著に障害するので、出血のコントロールが困難な場合は、再度開胸して止血を行うことを、躊躇しないことが必要である。

b. 脳卒中

国際心肺移植学会 (ISHLT) のデータでは、小児の心臓移植の術後、3%の頻度で脳卒中があり、そのうち44%が先天性心疾患に対する移植後であるという報告がある³²⁵⁾。とくに、単心室、補助循環装着状態にあった患者はリスクが高く、注意が必要である。術後カルシニューリン阻害薬 (CNI) を使用している場合は、可逆性白質脳症 (PRES) との鑑別が重要であり、疑った場合は MRI による診断が有用である³²⁶⁾。

4.5.3

小児特有の免疫抑制薬の使用法と拒絶の診断法

移植後早期には、Tリンパ球やIL-2Rに対する抗体製剤を使用したり、大量のステロイドを使用したりすることが多い。CNI、細胞増殖阻害薬とステロイドのうち、2~3の薬を併用するが、移植後3~6ヶ月に向けて減量する。また、Tリンパ球を標的とするポリクロナール抗体製剤 (ウサギまたはウマ抗ヒト胸腺細胞抗体など) や抗サイトカイン受容体モノクローナル抗体 (バシリキシマブ) を使用して、早期のCNIの投与量を減量する治療が世界的に行われている³²⁷⁾。

また、最近ではステロイド維持療法はグラフト拒絶を抑制せず、維持療法ではステロイドを使用しないほうが長期成績がよいという報告もあり³²⁸⁾、ステロイドによる副作用や成長を考慮して、6ヶ月以内にステロイドを中止する。

拒絶の診断法としては、小児、とくに乳児では頻回の心筋生検による合併症を避けるために、非侵襲的な診断法も重要である。心臓超音波検査がもっとも重要視され²⁸⁶⁾、

心筋の浮腫に伴う左室壁厚の増加，等容弛緩時間の延長，左室駆出率の低下，僧帽弁逆流の出現または悪化，心嚢液貯留などをスコア化し，移植後経日的に測定してスコアに変化があれば拒絶を疑う。また，心室の拡張障害などに伴うIII音，IV音の出現といった聴診所見も重要である。

4.6

小児固有の慢性期管理

4.6.1

身体的発育の管理

Pediatric Heart Transplant Study (PHTS) の調査によると，身長は移植後1年で少し遅れを取り戻すが，その後は同年代の小児の平均より低く（zスコア $-0.5 \sim -1.0$ ），移植登録時と移植施行時の身長zスコアのあいだで推移する³²⁹⁾。一方，先天性心疾患に対する移植後を除くと，正常な身長発育であるとの報告もある。最近，ステロイド使用と移植後の成長不良には関係はないと報告されているが³³⁰⁾，他の臓器と同様，ステロイド使用と低身長との関連については留意すべきであり，とくに幼少期の長期間高用量のステロイド使用には注意する。

骨の成長に関して，移植後の骨年齢はおおむね正常であるが，BMIが小さくシクロスポリン血中濃度のトラフ値が高いことが骨年齢の遅れに関与するとの報告がある³³¹⁾。成人に比較し骨折は少ないが，側彎はよくみられる³³²⁾。

二次性徴に関して，腎移植や肝移植では遅れが指摘されているが，心臓移植後は男女ともにゴナドトロピン上昇と二次性徴の発来はおおむね正常である³³³⁾。

小児心臓移植後の管理には，定期的な成長評価（身長，体重，骨年齢，二次性徴）が必須であり，年齢に応じた成長評価項目をルーチン検査に加えておく。

4.6.2

精神運動発達の管理

a. 知的発達

乳幼児期に移植を受けた場合，精神運動発達は健常児より若干遅いもののおおむね正常であるという報告³³⁴⁾と，言語発達や聴覚の問題を指摘する報告³³⁵⁾がある。小児期に移植を受けた場合，精神運動発達，認知機能，学習能力についてはおおむね正常であるが，約3分の1に行動の問題（うつ傾向など）があることが指摘されている。とくに先天性心疾患に対する移植後は，身体的発育を含め発達遅滞のリスクが高い³³⁶⁾。

b. 心理社会的発達

移植後は，多くの子どもが正常活動に戻りよく適応できているが，行動の問題をかかえる頻度が高いことが指摘されている³³⁷⁾。たとえば，集中力低下，不安，うつなどや，

ノン・アドヒアランスの問題である³³⁸⁾。移植後25%以上で感情の適応障害がみられ，思春期の移植者では約3分の1に何らかの心的外傷後ストレス障害（PTSD）がみられるという³³⁹⁾。

c. ノン・アドヒアランス

ノン・アドヒアランスは，小児の移植後における最大の課題であり，移植後遠隔期死亡の重要な原因となっている。思春期にリスクが高く，ノン・アドヒアランスに関連する因子として，免疫抑制薬により起こる身体的外観やボディイメージの変化があげられている³⁴⁰⁾。肝腎移植では，移植前の感情の問題，精神疾患，PTSDの症状，親子関係の障害，移植後経過期間，成人への移行の問題などが関連する。心臓移植では服薬に関するアドヒアランスは一般的に良好であるが，約3分の1にノン・アドヒアランスがみられ，家族構造や免疫抑制薬の副作用が関連していた。他の研究でも，約3分の1に服薬に関するノン・アドヒアランスがみられ，意図的ノン・アドヒアランスには，うつとPTSDの既往が関連し，意図的でないノン・アドヒアランス（薬の飲み忘れ）には，患者の認識（自分は健康で普通であるとの認識）が関与していた³⁴¹⁾。アドヒアランスの問題は，服薬以外の治療に対するアドヒアランスも含め，今後前向き研究を行い，どのような介入が必要で，ノン・アドヒアランスの予防に何が必要かを明らかにする必要がある³⁴²⁾。これらの問題には，社会文化的背景も影響するため，日本人小児の心臓移植後患者についての取り組みが望まれる。

d. 学校への適応

移植後は，ほとんどの子どもが学校教育の場に復帰する。しかし，個別の対応も必要であり，移植後経年的に学校に適応しにくくなる例があること，先天性心疾患に対する移植後ではより行動や適応の問題が明らかであること，学校現場から「集中力低下，社会的孤立，健康不安，動機の欠落」などの適応障害が指摘されていることを認識しておく必要がある³⁴³⁾。医療者と教育関係者と家族の連携が必須であり，学校を訪問し現場で相談することが重要である。

e. 移行期医療

小児期から成人期への移行は，保護者主体から自己管理への移行であり，保護者と本人の共通の目標である。移行の過程は段階的で，移植後合併症が起ころうな場合には保護者は責任の移行を一旦戻すことも必要である³⁴⁴⁾。海外の主要な移植施設では移行のためのプログラムを実践しているが，施設ごとに取組みは多様である。思春期を迎えた心臓移植患者の自己管理への移行について，日本の社会環境に応じたプログラムを構築することが急務である。

f. チャイルド・ライフ・スペシャリスト (CLS) の役割

上述のような移植後のさまざまな問題に取り組むためにはチーム医療が欠かせない。なかでも治療の経過に沿って心理社会的ケアを行う専門家である CLS の存在と役割は非常に重要である。“医療行為を行わない医療スタッフ”として海外では移植専属の CLS が配置されているが、日本には CLS の資格制度はまだない。移植を受けた子どもとそのきょうだい、家族を包括的にケアするためには、CLS が医療チームの一員に含まれることが望ましい。

4.6.3

移植後合併症の管理

心臓移植後の医学的管理について、成人の移植後と共通する部分は 3. 心臓移植後の管理 (p.42) を参照されたい。ここでは、小児心臓移植後の感染症、腎機能障害、突然死について補足する。移植後リンパ増殖性疾患 (PTLD)^{240, 345, 346)} については他項 (3.3.3 悪性腫瘍、移植後リンパ増殖性疾患 [p.55]) を参照されたい。

a. 感染症

小児では、一般的な感染症対策に加え、集団生活（保育所、幼稚園、学校）における感染症対策が必要である。ワクチンで予防可能な感染症は、可能な限り移植前にワクチン接種を済ませる。生ワクチン（麻疹、風疹、水痘、ムンプス、ロタ、BCG）は移植後に接種できない。インフルエンザなどの不活化ワクチンは移植後 6 ヶ月を過ぎて安定していれば接種が推奨される。手洗い、うがい、マスク着用を励行し、感染症流行期は自宅待機も考慮する。集団生活のなかで感染のリスクが高い場面（砂場遊び、泥いじり、水泳、動物飼育、鳩、雑魚寝など）を個々の例で確認し、教育関係者と連携して適切に指導することが重要である。ISHLT の報告では、感染症は移植後 1 年の死因の約 1 割を占め、移植後 1 年以降は死因の 5% 前後を占める³⁴⁷⁾。

b. 腎機能障害

免疫抑制薬による腎機能悪化は不可避であり、移植後 12 年で学童期移植者の 15%、幼少期移植者の 6~7% に高度の腎機能障害を認め、移植後 13 年までに 5~13% で透析または腎移植が必要になっている³⁴⁷⁾。移植後 10 年以内に高度の腎機能障害に陥る危険因子は、移植術後透析治療の既往と心臓再移植である。長期的腎保護を視野に入れた適切な免疫抑制薬管理と生活指導の確立が望まれる。

c. 突然死

PHTS のデータによると、1993~2007 年に 18 歳未満で移植登録した 2,491 例のうち、死亡した 604 例中 94 例 (16%) が突然死であった³⁴⁸⁾。突然死の危険因子として、移植時年齢が高く、移植後 1 年以内の拒絶回数が多く、移植時の United Network for Organ Sharing (UNOS) status

が 2 であることが関連していた。日本でも、小児移植後患者の増加とともに突然死が問題とならないか注意が必要である。

4.6.4

再移植の問題

PHTS のデータによると、1993 年~2004 年に 18 歳未満で移植登録した 1,854 例中 62 例 (3.3%) が同期間に再移植を受けている³⁴⁹⁾。ISHLT の報告では、移植全体に占める再移植は、移植時年齢 11~17 歳で 9%、1 歳未満で 0.3% である³⁴⁷⁾。再移植の適応は、移植心冠動脈病変 (CAV)、拒絶、グラフト不全であり、再移植後の生存率は初回移植後より悪い (1, 3, 5 年生存率は 80%, 69%, 60%)。再移植後の死亡に関連する因子は、早期のグラフト不全と初回移植後の拒絶の既往であった。初回移植時の年齢により再移植適応の主要因は異なり、初回移植が 1 歳未満の例では CAV が主因 (73%)、1 歳以上の例では繰り返す細胞性拒絶が主因 (91%) である³⁵⁰⁾。社会経済的地位とグラフト不全との関連も指摘されている³⁵¹⁾。包括的な移植後管理の推進により、再移植を防ぐ最大限の努力が必要である。

5.

心肺同時移植

心肺移植は、1981 年にスタンフォード大学のグループで初の臨床成功例³⁵²⁾ が報告されて以来、2013 年 6 月末までの国際心肺移植学会 (ISHLT) の集計で 4,481 件が施行されている。当初心肺移植は、肺動脈性肺高血圧 (PAH)、Eisenmenger 症候群を伴った心奇形などに限られていたが、肺線維症、肺気腫、嚢胞線維症などの肺疾患にも適応が広がった³⁵³⁾。しかし、肺移植の成績が向上してくるにつれ、肺気腫、PAH、さらには Eisenmenger 症候群を伴った単純心奇形にも肺移植が応用されるようになり³⁵⁴⁾、心肺移植症例数は 1989 年の 287 例をピークに漸減し、最近の 6 年間は 70~90 例である (図 25)^{11b, 353)}。わが国では、先天性心疾患が大半を占めるものと予想される。

5.1.1

適応基準

日本循環器学会心肺移植適応検討会で定められた適応疾患は、1) 心機能低下を伴う原発性肺高血圧症を含む肺移植適応肺疾患、2) 肺高血圧を伴う先天性心疾患 (Eisenmenger 症候群) で外科的修復が困難か、心機能低下を伴うもの、3) 肺低形成を伴う先天性心疾患で外科的修復が困難か、心機能低下を伴うもの、4) その他、同適応検討会が認めたもの、である。

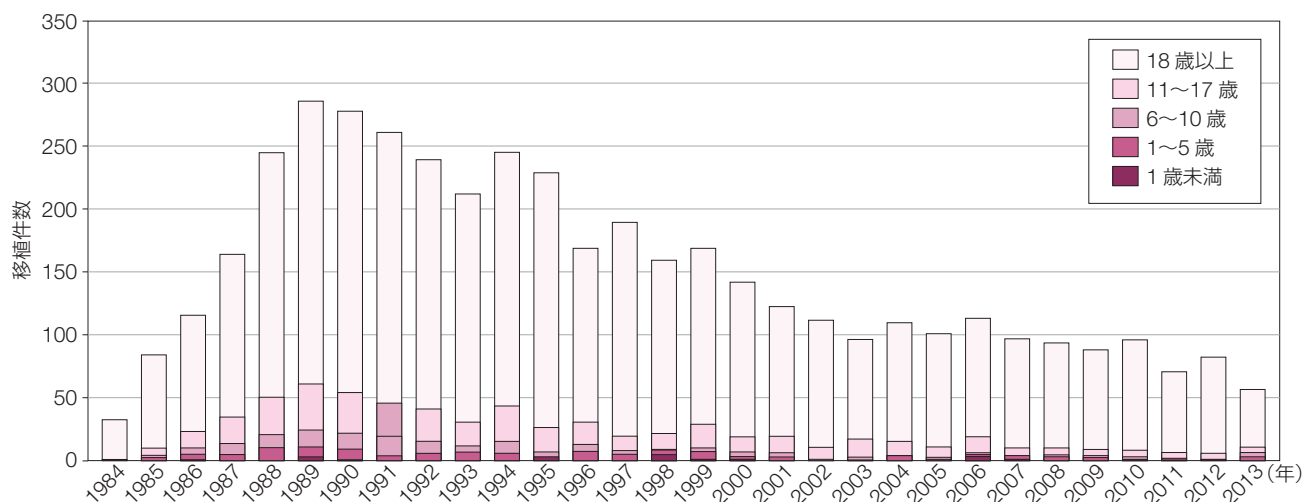


図 25 心肺同時移植件数の年次推移 (年齢別)

(ISHLT.^{11b)}, Yusen RD, et al. 2015³⁵³⁾ より作図)

適応条件としては、①進行した肺疾患により、肺移植の適応が考えられる症例において、外科的修復の難しい先天性心疾患や高度心機能低下を伴い、最大限の内科的治療によっても NYHA 心機能分類 III 度から IV 度に相当する臨床症状から脱しない場合、②高度心不全を呈し心臓移植の適応が考えられる症例において、薬剤抵抗性の不可逆的肺高血圧 (一酸化窒素の吸入またはプロスタサイクリンの静脈内投与で肺内外圧差 [平均肺動脈圧 - 平均肺動脈楔入圧, transpulmonary pressure gradient; TPG] が 15 mmHg 以上、または肺血管抵抗が 8 Wood 単位以上) を伴う場合、③年齢は 55 歳以下、および④本人および家族の心肺移植に対する十分な理解と協力が得られていることがあげられる。Eisenmenger 症候群では、頻回の多量の咯血、薬剤に抵抗性の心室不整脈、心機能不全が認められるようになれば移植を考慮する³⁵⁵⁾。

わが国では、左室の発育異常または特発性の拘束型心筋症 (RCM) に高度肺高血圧 (PH) を伴う例が、乳幼児期や 10 歳代で散見され、心肺同時移植の適応と判定される例がある。

なお、絶対的除外条件として、肝臓、腎臓の不可逆的機能障害、活動性、全身性感染症、薬物依存症、悪性腫瘍、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 抗体陽性などがあり、相対的除外条件として、肝臓、腎臓の可逆的機能障害、活動性消化性潰瘍、合併症を伴ったインスリン依存性糖尿病、高度胸郭変形や胸膜の広範な癒着や癒痕、高度筋・神経疾患、極端な低栄養または肥満、リハビリテーションが行えない、またはその能力が期待できない症例、本人および家族の理解と協力が得られない、精神社会生活上の重要な障害などがある。

5.1.2

ドナー・レシピエント適合とレシピエントの選定

ドナーが脳死に至るまで、また摘出までに肺が障害されていることが多く、心肺移植に適したドナーは心臓ドナーの約 1/4 程度である。心肺の保存安全許容時間は単純浸漬保存で心臓同様 4 時間以内であるとされている。適合条件としては、心と肺のドナー適応条件の両方を満たさなければならない。

心肺移植希望症例は、心臓移植・肺移植の両方のリストに登録され、それぞれの臓器の選定基準に従い、どちらかの 1 位に選定された場合にレシピエントとして選定される。

5.1.3

心肺移植の手術手技

ドナー手術は胸骨正中切開で心肺に達し、ヘパリンとプロスタグランジン投与後に、上下大静脈を遮断・切開して、心虚脱後に上行大動脈と肺動脈に挿入したカニューレから灌流液を投与する。心停止後、心肺ブロックとして摘出し、冠血管床を保存液で置換後、4°C の保存水に浸す。

移植手術は、胸骨正中切開下に上行大動脈送血、上下大静脈脱血で体外循環を確立し、心摘出後、左右別々に肺を摘出し、グラフトを気管、右房、大動脈の順に吻合する。

先天性心疾患の、大血管転位、大静脈系の走行異常、大動脈縮窄症・離断などの大動脈低形成例では、それに見合ったドナーの血管をドナー心肺ブロックとともに摘出する必要がある。また、移植前に体肺動脈シャントやグレン手術などの姑息手術を受けていたり、肺に側副血行路があったりする症例では、術中・術後出血のリスクが高いため注意を要する³⁵²⁾。

5.1.4

移植後管理のポイント

免疫抑制薬は心臓移植と同様3薬併用療法が基本である³⁵⁴⁾。ただし、気管縫合不全を防ぐために術後早期にはステロイドを使用せず、抗胸腺細胞グロブリンを使用する施設が多い。拒絶反応は心と肺で別々に起こるため、適宜、心臓は心筋生検を、肺は各種画像検査と気管支鏡下（またはCTカイド下）肺生検を行い病理学的に判定する。気管支肺胞洗浄液の細胞分画も参考にし、肺の拒絶反応は心臓よりも発生しやすく、全体の33%の患者に発生すると報告され、多くは術後4週以内に起こる。慢性期には各臓器の移植と同様、移植心冠動脈病変や閉塞性細気管支炎（bronchiolitis obliterans; BO）が問題となる。これらは遠隔期のおもな死因となり、有効な治療法はともに再移植しかない。日常の呼吸機能測定（とくに1秒率検査）や定期的な冠動脈血管内超音波法（IVUS）が発見に有用である。

近年ではステロイド中心の時代に比較して、感染症が軽減し、創傷治癒が改善したが、心臓移植後よりも高頻度かつ重症の感染症、とくに肺感染症に罹患しやすいので注意をする。移植肺は解剖学的に神経もリンパ系も遮断されているので、心臓のみの移植よりも肺感染症に罹患しやすい。遠隔期にBOをきたすと、肺感染症の危険性がさらに増加する。

5.1.5

世界の臨床成績

現在では、約80施設において年間100例弱の心肺移植手術が行われている³⁵³⁾。移植後の生存率はシクロスポリンAの導入、3薬併用療法の採用に伴い向上したが、1年、5年、10年生存率は、成人でそれぞれ62.8%、44.4%、31.9%、小児でそれぞれ65.8%、42.0%、29.8%であり、心臓移植、肺移植に比して不良である（図26）^{11b)}。

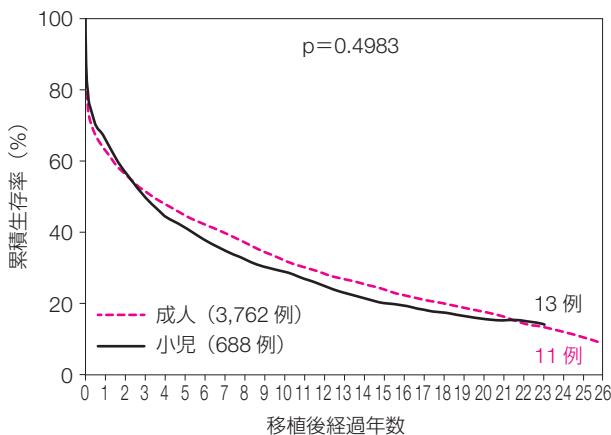


図26 心肺同時移植後の累積生存率（小児・成人別）（ISHLT^{11b)}より）

術後死亡の多くは術後早期（30日以内）に発生し、その原因として臓器機能不全（primary graft failure）、感染症、気管の吻合不全などがあげられる。種々の改良により徐々に改善してきているが、依然として30日以内死亡は15%近い。

一方、慢性期の死因としては、BO発生（5年で42%、7年で52%）が生存率の低下に大きく影響しており、これに対する予防、治療方法の開発が行われているが、いまだ有効な手段はみつかっていない。

なお、移植後の生存率は、心臓移植、肺移植に比較してやや不良であるが、生存例の運動機能は、90%以上の症例で介助が要らない状態にまで回復する。

5.1.6

わが国の心肺移植

2003年4月から日本循環器学会による心肺移植適応評価申請が開始され、適応と判定されたのは Eisenmenger 症候群を伴った先天性心疾患3例、肺動静脈低形成を伴った複雑心奇形1例、高肺血管抵抗を伴ったRCMが2例、拡張型心筋症が1例の計7例である。拡張型心筋症・PHの1例は、その後肺血管抵抗が低下し、ドイツで心臓移植のみが実施され、生存中であり、心不全に起因するPHの可逆性の診断は必ずしも容易でないと考えられる。単心室・Eisenmenger 症候群の1例と、左室発達異常によるRCM・PHの1例が待機中に死亡している。

心肺移植は2006年4月に、心臓移植、肺移植などと同時に保険収載された。2009年1月に Eisenmenger 症候群・両大血管右室起始の30台男性³⁵⁶⁾が、2013年12月にRCM・高度PHの20台女性が心肺移植を受け、生存中である。

1999年にわが国でも心臓移植が再開され、徐々に定着しつつあるが、心肺移植はようやく2例実施されたにすぎない。しかし、これまでなすすべもなく経過を追うしかなかった肺病変を伴う先天性心疾患症例を救命またはQOLを改善する治療法として、わが国でも今後確立されていくことが期待される。

6.

心臓移植と社会

6.1

移植医療の普及啓発

6.1.1

移植医療の特殊性

移植医療は、移植医療を受ける患者とその医療行為を提供する二者間でのみ成り立つのではなく、臓器提供者（ドナー）の存在により成立する医療である。ここで医療チームは、ドナーと移植患者（レシピエント）をつなぐ役目である。レシピエント側は、レシピエント側の一つの医療チームに対する信頼だけで十分に成り立つと思われるが、ドナーは医療全体に対する信頼があってこそ生まれてくる³⁵⁷⁾。

心臓移植などの脳死下臓器移植の場合、ドナーの多くは、脳死発生の数日前までは元気に生活していた人である。不意に訪れた不幸の死に対し、残された家族の、亡くなったかたの人生を少しでも意義あるものにしたいたいの考えの一つが臓器提供である。したがって臓器提供や移植医療について、健康な人も常々考えておく必要がある。

6.1.2

改正臓器移植法施行後の普及啓発

平成 22 年 7 月 17 日より施行された改正臓器移植法は、移植医療に関する啓発について第十七条の二で「国及び地方公共団体は、国民があらゆる機会を通じて移植医療に対する理解を深めることができるよう、移植術に使用されるための臓器を死亡した後に提供する意思の有無を運転免許証及び医療保険の被保険者証等に記載することができることとする等、移植医療に関する啓発及び知識の普及に必要な施策を講ずるものとする。」としている。

法改正前は、脳死での提供には本人の書面による意思表示が必要だったため、意思表示カード・シールなどへの意思表示の促進に力が入れられていたが、法改正後は、家族が臓器提供について判断するときに迷いや不安のないように、意思表示欄が設置される保険証や運転免許証などへの本人意思の表示促進やインターネットによる意思登録の促進に加え、家族間の話し合いの重要性を啓発することを重要視している。現在の臓器提供の意思表示方法としては、①インターネットから、②健康保険証、運転免許証の意思表示欄への記入、③意思表示カードやシールへの記入、の 3 通りがあり、日本臓器移植ネットワーク (Japan Organ Transplant Network; JOT) を中心に、新しい意思表示カー

ド、各種リーフレット、解説書、ポスターの作成、インターネットテレビや交通広告、市民向け講演会などを通じ広く国民への周知が図られている。また、法改正後は、15 歳未満で、臓器を提供したくない意思の登録も可能となっており、本人の意思表示の重要性は今も変わらない。一方、医療提供側としては、移植関係の 40 学会、無提供側・倫理・看護系の 14 学会の合計 54 の学会、研究会、団体からなる「日本臓器移植関連学会協議会 (JAPAN COUNCIL for TRANS PLANTATION Related ACADEMIC)」が活動をしている。臓器提供と移植医療の発展を目指して、諸問題の解決と行政や社会への発信を通じて臓器提供増加への努力がなされている。

普及啓発の内容としては、①死後の臓器提供と脳死や移植に関する正しい知識について、さまざまな年齢や知識層が混在し移植についての知識に差のある市民に対し普及啓発することが不可欠である。つまり、移植医療や臓器提供について知識のないかたが不利益にならないような環境作りが重要である。また、②臓器提供に関する意思表示について、書面による意思表示と家族承諾の環境整備、さらに③互いの意思を尊重できる家族と社会の成立を目指して、小学校からの学生教育が必要である。心停止（心拍動の停止、自発呼吸の停止、対光反射の消失・瞳孔散大の三徴候の認識）を死としてとらえてきた日本では、脳死や臓器提供について考えることは容易ではない。移植医療について正しく理解するためには、小さいときからの教育が重要である。臓器移植法施行以来、学生は保健体育や倫理社会などで脳死と臓器移植を学び始めているが、法改正後は、15 歳未満における脳死臓器提供や臓器を提供しない意思表示が可能になったことから、体系的な教育が構築されなければならない。

結果的に、臓器移植について「提供する」「提供しない」「移植を受ける」「移植を受けない」それぞれの意思が自由に選択でき、その意思が尊重され、提供される臓器が移植で救える命に適正に結びつく社会を構築するための普及啓発が必要である。移植が行われなために失われていく命が臓器提供によって救われれば、さらに臓器提供者も増える。移植先進国といわれる米国においても普及啓発は積極的に行われている。

6.2

患者の社会への受入れ

心臓移植を受ける目的は、単に生命予後を改善するだけでなく、社会人として復帰し、社会に移植の恩恵を還元できるようにすることにもある。しかし、心不全で長期に休職または離職している患者が多く、復職できないことも多

い。移植にかかわる医療者は、社会保障制度を熟知し、待機中の経済的負担、移植後の医療費負担を軽減することも大切である。

6.2.1

社会保障制度

心臓移植を受ける患者は、心不全のために長期にわたって活動が制限されていることが多く、全盛的に職業に従事できていない場合がほとんどである。また、心不全の治療や移植を受けるためには表 25⁴²⁾ のような費用が必要である。

また、移植実施施設は限定されているため、患者の地元で移植を受けられない場合が多く、長期にわたって遠方の移植実施施設で入院加療を受けたり、移植後も外来通院したりしなければならないことが多いため、医療費のほかに、通院費、家族の来院費・宿泊費・通信費などがかかる。また、移植を受けても長期の罹病期間のために就職することが難しいため、患者がどのような社会保障を受けられるかを把握することは重要である。また、移植を受けるかどうかのインフォームドコンセントを得る際には、その患者の場合にどれだけ費用がかかるかをきっちりと説明しなければならない。

心臓移植後に関係する社会保障制度の法律は、障害者自立支援法、児童福祉法、身体障害者福祉法であり、財源は市町村・都道府県の占める割合が多く、住所により保障が異なる要因となっている。

心臓移植後に関係する医療費補助には育成医療、更生医療、特定疾患治療研究事業、小児慢性特定疾患治療研究事業などがあり、公的負担助成のある特定疾患には特発性拡張型（うっ血型）心筋症、サルコイドーシス、ライソゾーム病、肥大型心筋症、拘束型心筋症などがある。臓器不全により高度医療を受けている場合、更生医療か、育成医療の対象になり、医療費の自己負担分は公費により賄われる。

心臓、肝臓では、移植後の免疫抑制療法のみ、身体障害

表 25 わが国の待機・移植患者の経費負担

登録費	3万円	患者負担
待機中治療	300万～1億円	保険給付
移植手術	200～300万円	保険給付
臓器搬送	0～800万円	患者または施設負担
臓器幹旋費	10万円	患者負担
入院治療	600～800万円	保険給付
外来治療		保険給付
滞在・通院費		患者負担

未認可の移植手術では手術料、搬送費は患者または施設負担（日本移植学会⁴²⁾より改変）

者（重度かつ継続）手帳の交付対象として認められている。

6.2.2

社会復帰

a. 復職

国際心肺移植学会（ISHLT）の報告によると、心臓移植後1年後、5年後の心機能は、活動制限のない症例が90.5%、90.8%、完全介護が必要な症例が0.8%、0.6%であった。また、移植後の就職状況については、常勤21.8%、26.7%、パートタイム職種8.4%、7.5%で、希望退職者を含め50%以上の症例が無職である。これは、さまざまな社会的因子（移植前に無職であった期間、高齢、移植前の職種、患者を支える家族関係など）のためであると報告されている。

2013年5月に公表された脳死下の臓器提供事例に係る検証会議の検証のまとめによると、脳死臓器提供150例から移植された心臓移植患者の復職率（常勤・パート）は50%以下であり、他の臓器に比較してもっとも低い率であった（図27）³⁵⁸⁾。これは、法改正により脳死臓器提供は飛躍的に増加したが、心臓移植登録患者も増加し、移植までの平均待機期間が約900日で減少しないため、移植後2年程度では復職できないことを示している。大阪大学のデータによると、2007年以前の待機期間が現在より短かった時代では9割が移植後2年で復職していたが、2008年以降待機期間が900日に至るようになり6割に低下している（図4¹⁹⁾、図28）。

心臓移植までの休職または離職期間が長いことが復職率を低下させていると考えられるので、近年多くの施設で植込み型補助人工心臓（VAD）装着後に、復職（多くは事

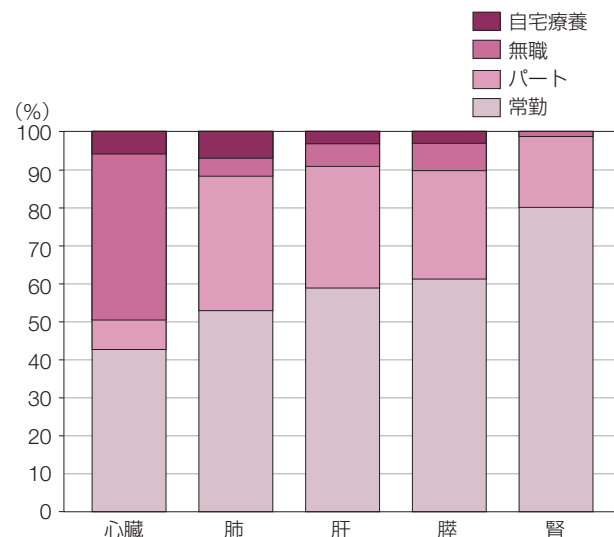


図 27 わが国の脳死臓器移植後の移植臓器ごとの復職状況（厚生労働省³⁵⁸⁾より作図）

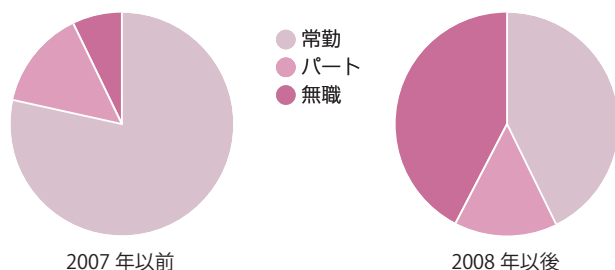


図 28 大阪大学での施行例における社会復帰の現状

務職) させる試みがなされている。VAD の合併症 (脳梗塞・出血など) で復職が困難な例も少なくないため、重症化する前に植込み型 VAD を装着できるようにする体制整備が必要である。

b. 復学

小児心臓移植患者の復学率は高い (ほぼ 100%) が、待機中・移植周術期の脳合併症、先天的な知的障害、自閉症などで養護教育が必要な患児も 10～20% みられる。10 歳台に移植適応となった場合には、待機期間が長いと十分な教育が受けられないので、院内学級での支援、植込み型 VAD を装着して移植施設近郊の教育機関に通学するなどの配慮が必要である。移植患者は感染症に罹患しやすいので、伝染性疾患の予防処置が重要であるが、伝染性疾患が学校で流行した場合に、長期休学を余儀なくされるので、学校との連携が大切である。適宜、教育機関のスタッフ (養護教員、看護師などを含む) と面談して、患児がクラスで疎外されないように配慮する。

6.2.3

心臓移植患者の妊娠・分娩・出産

心臓移植を受けて妊娠をした日本人患者はまだいないので、欧米のデータを紹介する。Cowan ら³⁵⁹⁾によると、1988 年に心臓移植後の最初の妊娠例が報告されている。彼らの報告では、1991 年に米国移植妊娠登録 (NTPR) が発足後、2004 年の統計^{359a)}では、33 例、54 回の妊娠、54 例の出産が登録されている。妊娠は、移植心冠動脈病変には影響しないが、21% の患者に拒絶反応を認め、高血圧を 46%、妊娠高血圧腎症を 10% 発症したと報告している。自然流産 17%、人工流産 9%、子宮外妊娠 2%、死産 2% であり、早産 (37 週未満) 32～36%、帝王切開 30% であった。平均出生体重は 2,717g で、低体重出生児 (2,500g 未満) 32%、新生児の合併症 22% と多いが、出生 30 日以内の死亡はなかった。以上のように、やや早産、低体重出生児は多いが、心臓移植後も比較的安全に妊娠・分娩が可能である。ミコフェノール酸モフェチルは、催奇性が高いので使用しない。

心臓移植を受けた男性の場合、日本でもすでに 10 例以

上の挙児の例がある。

心筋症などでは、遺伝性の場合もあるので、十分な説明が必要である。

6.2.4

患者側の受け入れ

a. ドナー、ドナー家族への感謝の気持ち

心臓移植は脳死臓器提供が原則であり、戴いた心臓を大切にすることが移植を受ける者の必要条件である。移植後の経過にもよるが、感謝の気持ちをサンクスレターなどで、ドナー家族に伝えることを忘れてはならない。

b. 自己管理

戴いた心臓を大切にするには、複雑な内服加療、さまざまな定期検査 (心筋生検を含む)、細やかな自己管理 (食事・感染症への配慮)、禁煙が必須である。ドナー、ドナー家族に感謝の意をもつことで、自己管理が徹底できる。

c. 小児の問題

小児では、移植を受けることを自分で決めていないことが多く、精神発達に合わせて支援することが重要である。

IV. おわりに

1.

今後の課題

わが国における心臓移植医療は、医学的には重症心不全治療の一環として確立している。とくに心臓移植候補症例の選定、心臓移植提供者の出現から摘出までの手順、摘出心臓の運搬、心臓移植施設での移植手技、移植後の治療・社会復帰とそのプロトコルは確立されており、肅々と移植医療が行われているのが現状である。しかしながら、この心臓移植医療をさらに進めていくためには、社会の理解・協力と医学研究からの貢献という二つの側面が必要である。

まず、現在の心臓移植医療の大きな妨げとなるものとして、心臓移植ドナー不足があげられる。心臓移植ドナーの出現率が少ないために、どうしても重症心不全の患者の待機期間が長くなるため、心臓移植ドナー数を増やすことは必須となる。そのために、社会に心臓移植医療を十分理解し、協力していただく必要がある。市民参加型座談会、市民公開講座、新聞などのマスメディアを用いて心臓移植医療への理解とその社会的コンセンサスを高め、国民が国民を助けるという相互支援を推進する努力をしていくべきであると考えます。

一方、医学的貢献としては、まず心臓移植後の診断と拒絶抑制があげられる。今日に至るまで拒絶反応の診断は予防的な頻回の心筋生検に頼っており、非侵襲的な画像診断の開発が望まれる^{360, 361)}。新しい免疫抑制薬の開発が進み、その拒絶反応はかなり抑制されてきているが、まだ十分ではなく、移植後症例のQOLを低下させているのが実情である。そのためには、まず必要なのは免疫抑制治療のテーラーメイド化であろう。つまり、個人個人の免疫機能の抑

制程度を評価して、投与薬剤およびその投与量を決定する方法が試みられつつあり、その確立が急がれる³⁶²⁾。さらに、免疫抑制薬は免疫抑制と裏腹に発癌の問題もあり、移植後の心臓での拒絶反応のみを適切に抑える手法の開発がまたれる。また、移植症例の遺伝子・単塩基多型 (SNP) 解析などによる免疫抑制薬の個別化・最適化が課題となる。実際、AlloMap^{® 363)} といった、遺伝子発現パターンから拒絶反応を評価する手法が欧米では取り入れられつつあり、その検証と発展が必要である。

さらに、ドナー心に何らかの処置を行うことによる拒絶反応抑制あるいは免疫寛容を誘導する方法を考える必要がある。動物実験では移植した臓器に特異的な免疫寛容を導入する方法が知られている³⁶⁴⁾。人への応用も夢ではないだろう。また冠動脈狭窄をきたす慢性拒絶反応の病態解明と予防法の開発も望まれるところである^{365, 366)}。

2.

まとめ

特異ともいえる経緯をたどったわが国の心臓移植であるが、関係した先輩諸兄の多大な努力によって再開し、今日ようやく医療として軌道に乗ったとあってよい状況である。なおさまざまな制約を抱え、経験が少ないこともあり、わが国にはこれまで独自の心臓移植の提言が作られなかった事情がある。ようやく医療として定着しつつある現状で、より広く、一般の医療関係者にも移植の現況を理解していただくことが必要な段階となったことから、提言の作成に至ったものである。この提言が心臓移植の理解と普及に貢献することがあれば幸甚であり、さらに次のステップとしてわが国独自のエビデンスに基づいた提言が作成される日が来ることを祈念している。

付表 心臓移植に関する提言：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
班長： 磯部 光章				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			帝人ファーマ 第一三共		
班員： 小野 稔							アステラス製薬 エドワーズライフサイエ ンス セント・ジュード・メ ディカル テルモ サンメディカル技術研究 所 ニプロ		
班員： 北風 政史				アストラゼネカ 田辺三菱製薬		田辺三菱製薬・クレハ 田辺三菱製薬 武田薬品工業 アストラゼネカ	武田薬品工業		
班員： 小林 順二郎				日本メドトロニック エドワーズライフサイ エンス					
班員： 坂田 泰史				大塚製薬 小野薬品工業 興和創薬 第一三共 武田薬品工業 田辺三菱製薬 プリストル・マイヤー ズスクイブ 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	アステラス製薬 アボットバスキュラー ジャパン イーザイ エドワーズライフサイエ ンス 大塚製薬 尼崎中央病院 医療法人河内友誼会 ジョンソン・エンド・ ジョンソン 第一三共 大日本住友製薬 バイオロニックジャパ ン 富士フィルム RI ファー マ ポストン・サイエンティ フィックジャパン 三和化学研究所 日本ベーリンガーインゲ ルハイム 日本メドトロニック		
班員： 佐野 俊二							フリーダムグループ イーシーエス システム One		
班員： 澤 芳樹						テルモ ニプロ 日本メドトロニック サンメディカル技術研究 所 小野薬品工業 大日本印刷 ロート製薬 アスピオファーマ ダイキン工業 澁谷工業	上野製薬 カーポートマルゼン エドワーズライフサイエ ンス フィリップス・レスピロ ニクス		

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
班員： 福田 恵一	アイロム					バイエル薬品 アンジェス MG	第一三共 ブリヂストン アクテリオン ファーマ シューティカルズ ジャ パン セント・ジュード・メディ カル バイオトロンニックジャパ ン MSD		
班員： 安河内 聡				アクテリオン ファー マシューティカルズ ジャパン					
班員： 山崎 健二	サンメディ カル技術研 究所						エドワーズライフサイエ ンス センチュリーメディカル セント・ジュード・メディ カル		
協力員： 絹川 弘一郎				大塚製薬					
協力員： 絹川 真太郎							バイエル薬品 ファイザー アステラス製薬 第一三共 MSD		
協力員： 小垣 滋豊				アクテリオン ファー マシューティカルズ ジャパン					
協力員： 西村 勝治						ノバルティスファーマ			

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。

班員：市川 肇 なし
 班員：植田 初江 なし
 班員：中谷 武嗣 なし
 班員：布田 伸一 なし
 班員：福嶋 教偉 なし
 班員：町野 朔 なし
 班員：丸山 英二 なし
 班員：横田 裕行 なし
 協力員：芦刈 淳太郎 なし
 協力員：遠藤 美代子 なし
 協力員：加藤 文代 なし
 協力員：久保田 香 なし
 協力員：齋木 佳克 なし
 協力員：篠岡 太郎 なし
 協力員：西垣 和彦 なし
 協力員：肥後 太基 なし
 協力員：平田 康隆 なし
 協力員：前嶋 康浩 なし
 協力員：築瀬 正伸 なし

文献

1. Carrel A, Guthrie CC. The transplantation of veins and organs. *Am Med* 1905; 10: 1101–1102.
2. Carrel A. The surgery of blood vessels, etc. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1907; 18: 18–28.
3. Demikhov VP. Experimental transplantation of vital organs. Consultants Bureau 1962.
4. Neptune WB, Cookson BA, Bailey CP, et al. Complete homologous heart transplantation. *AMA Arch Surg* 1953; 66: 174–178. PMID: [13016050](#)
5. Goldberg M, Berman EF, Akman LC. Homologous transplantation of the canine heart. *J Int Coll Surg* 1958; 30: 575–586.
6. Lower RR, Shumway NE. Studies on orthotopic homotransplantation of the canine heart. *Surg Forum* 1960; 11: 18–19. PMID: [13763847](#)
7. Dong E, Hurley EJ, Lower RR, et al. Performance of the heart two years after autotransplantation. *Surgery* 1964; 56: 270–274. PMID: [14174746](#)
8. Hardy JD, Chavez CM, Kurrus FD, et al. Heart transplantation in man: developmental studies and report of a case. *JAMA* 1964; 188: 1132–1140.
9. Barnard CN. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J* 1967; 41: 1271–1274. PMID: [4170370](#)
10. Caves PK, Stinson EB, Billingham ME, et al. Serial transvenous biopsy of the transplanted human heart. Improved management of acute rejection episodes. *Lancet* 1974; 1: 821–826. PMID: [4132786](#)
11. Oyer PE, Stinson EB, Jamieson SW, et al. One year experience with cyclosporine A in clinical heart transplantation. *Heart Transplant* 1982; 1: 285–290.
- 11a. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. International Society of Heart and Lung Transplantation. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first official adult heart transplant report--2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33: 996–1008. PMID: [25242124](#)
- 11b. International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Heart/Lung Registries 2015 slides. <http://www.isHLT.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry&year=2015>
12. Milano CA, Shah AS, Van Trigt P, et al. Evaluation of early postoperative results after bicaval versus standard cardiac transplantation and review of the literature. *Am Heart J* 2000; 140: 717–721. PMID: [11054615](#)
13. 和田寿郎, 富田房芳, 池田晃治, 他. 心臓移植手術の臨床. 日本医事新報 1968; 2325: 3–6.
14. Matsuda H, Fukushima N, Sawa Y, et al. First brain dead donor heart transplantation under new legislation in Japan. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 47: 499–505. PMID: [10554420](#)
15. Kitamura S, Nakatani T, Yagihara T, et al. Cardiac transplantation under new legislation for organ transplantation in Japan: report of two cases. *Jpn Circ J* 2000; 64: 333–339. PMID: [10834447](#)
16. Nakatani T. Heart transplantation. *Circ J* 2009; 73 Suppl A: A55–A60. PMID: [19498245](#)
- 16a. 日本心臓移植研究会. 心臓移植の現状 20151231 現在. <http://www.jsht.jp/uploads/HTX%2020151231%20%E7%A0%94%E7%A9B6%E4%BC%9AHP.pdf>
17. Ueno T, Fukushima N, Sakaguchi T, et al. First pediatric heart transplantation from a pediatric donor heart in Japan. *Circ J* 2012; 76: 752–754. PMID: [22277316](#)
18. Nakatani T, Fukushima N, Ono M, et al. The registry report of heart transplantation in Japan (1999–2013). *Circ J* 2014; 78: 2604–2609. PMID: [25319166](#)
19. Nakatani T, Fukushima N, Ono M, et al. The Registry Report of Heart Transplantation in Japan (1999–2014). *Circ J* 2016; 80: 44–50. PMID: [26638870](#)
20. 町野朔. 国際社会における日本の臓器移植: イスタンブール宣言の意味. 移植 2011; 46: 142–146.
21. World Health Organization. WHO Guiding Principles on Human Cell, Tissue and Organ Transplantation. (resolution WHA63.22, 2010). <http://www.who.int/transplantation/en/>
22. 日本移植学会. 日本移植学会倫理指針 (平成 24 年 8 月, 平成 27 年 10 月改訂). http://www.asas.or.jp/jst/news/doc/info_20151030_1.pdf
23. 厚生労働省. 「臓器の移植に関する法律」の運用に関する指針 (ガイドライン) (平成 9 年 10 月, 平成 24 年 5 月一部改正).
24. National Conference of Commissioners on Uniform State Laws. Uniform Determination of Death Act (1981). <http://www.uniformlaws.org/shared/docs/determination%20of%20death/udda80.pdf>
25. 和田寿郎. 「脳死」と「心臓移植」—あれから 25 年. かんき出版 1992.
26. A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death. *JAMA* 1968; 205: 337–340. PMID: [5694976](#)
27. Boucek MM, Mashburn C, Dunn SM, et al. Denver Children's Pediatric Heart Transplant Team. Pediatric heart transplantation after declaration of cardiocirculatory death. *N Engl J Med* 2008; 359: 709–714. PMID: [18703473](#)
28. Cole DJ. The reversibility of death. *J Med Ethics* 1992; 18: 26–30. PMID: [1573646](#)
29. Fortunato J. "Irreversibility" and the Modern Understanding of Death. Discussions 2013; 9. <http://www.studentpulse.com/articles/795/irreversibility-and-the-modern-understanding-of-death>
30. Council of Europe, Committee of Ministers. Resolution (78) 29, On Harmonization of Legislations of Member States Relating to Removal, Grafting and Transplantation of Human Substances. (Adopted by the Committee of Ministers on 11 May 1978 at the 287th meeting of the Ministers' Deputies)
31. National Conference of Commissioners on Uniform State Laws. Revised Uniform Anatomical Gift Act (2006). (Last Revised or Amended in 2009). http://www.uniformlaws.org/shared/docs/anatomical_gift/uaga_final_aug09.pdf
32. 厚生労働省. 「臓器の移植に関する法律」の運用に関する指針 (ガイドライン) http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/zouki_ishoku/dl/hourei_01.pdf.
33. 公益社団法人日本臓器移植ネットワーク. 臓器提供施設の手順書 (第 2 版) (平成 26 年 7 月). http://www.jotnw.or.jp/jotnw/law_manual/pdf/plant.pdf (2015 年 3 月閲覧)
34. 厚生労働省健康局疾病対策課臓器移植対策室 (監修). 逐条解説臓器移植法. 中央法規出版 2012: 16–126.
35. 「臓器提供施設における院内体制整備に関する研究」臓器提供施設のマニュアル化に関する研究班. 臓器提供施設マニュアル (平成 22 年度). http://www.jotnw.or.jp/jotnw/law_manual/index.html (2015 年 3 月閲覧)
36. 公益社団法人日本臓器移植ネットワーク. ドナー適応基準. http://www.jotnw.or.jp/jotnw/law_manual/index.html (2015 年 3 月閲覧)
37. 「臓器提供施設における院内体制整備に関する研究」「脳死判定基準のマニュアル化に関する研究班」. 法的脳死判定マニュアル (平成 22 年度). http://www.jotnw.or.jp/jotnw/law_manual/index.html (2015 年 3 月閲覧)
38. 公益社団法人日本臓器移植ネットワーク. レシビエント選択基準. http://www.jotnw.or.jp/jotnw/law_manual/index.html (2015 年 3 月閲覧)
39. 遠藤美代子. 補助人工心臓治療の社会基盤 ⑥補助人工心臓治療チーム. 許俊鏡ほか編. 実践! 補助人工心臓治療チームマスターガイド. メジカルビュー社 2014: 47–48.
40. 遠藤美代子. 心臓移植・補助人工心臓手術の術前・術後ケア. *Heart* 2012; 7: 693–700.
41. 日本臓器移植ネットワークウェブサイト. <http://www.jotnw.or.jp/>
42. 日本移植学会. 臓器移植ファクトブック 2015. 17. <http://www.asas.or.jp/jst/pro/pro8.html>
43. 遠藤美代子. 心臓移植を受ける患者の術後管理. *Heart* 2013; 7: 63–71.
44. 遠藤美代子. 心臓移植患者に対するチーム医療の実際. 日循看会誌 2014; 1: 59–60.
- 44a. 日本循環器学会心臓移植委員会. 心臓移植レシビエントの適応. <http://j-circ.or.jp/heart/HTRecCriteria.html>
45. 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
46. Harris KM, Spirito P, Maron MS, et al. Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2006; 114: 216–225. PMID: [16831987](#)
47. Casazza F, Brambilla G, Salvato A, et al. Cardiac transplantation in Becker muscular dystrophy. *J Neurol* 1988; 235: 496–498. PMID: [3062135](#)
48. Mancini DM, Eisen H, Kusmaul 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](#)
49. 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](#)
 50. 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](#)
 51. Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93: 841–842. PMID: [8598070](#)
 52. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA 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. *Circulation* 2009; 119: 1977–2016. PMID: [19324967](#)
 53. Salerno-Urriarte JA, De Ferrari GM, Klersy C, et al. ALPHA Study Group Investigators. Prognostic value of T-wave alternans in patients with heart failure due to nonischemic cardiomyopathy: results of the ALPHA Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1896–1904. PMID: [17980258](#)
 54. 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>
 55. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 アミロイドーシスに関する調査研究班. アミロイドーシス診療ガイドライン 2010. <http://amyloid1.umin.ne.jp/guideline2010.pdf>
 56. 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](#)
 57. Patel MR, Cawley PJ, Heitner JF, et al. Detection of myocardial damage in patients with sarcoidosis. *Circulation* 2009; 120: 1969–1977. PMID: [19884472](#)
 58. Austin BA, Tang WH, Rodriguez ER, et al. Delayed hyper-enhancement magnetic resonance imaging provides incremental diagnostic and prognostic utility in suspected cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2: 1369–1377. PMID: [20083070](#)
 59. Tandri H, Saranathan M, Rodriguez ER, et al. Noninvasive detection of myocardial fibrosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using delayed-enhancement magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 98–103. PMID: [15629382](#)
 60. Carrió I, Cowie MR, Yamazaki J, et al. Cardiac sympathetic imaging with mIBG in heart failure. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 92–100. PMID: [20129538](#)
 61. 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](#)
 62. Nakanishi M, Takaki H, Kumasaka R, et al. Targeting of high peak respiratory exchange ratio is safe and enhances the prognostic power of peak oxygen uptake for heart failure patients. *Circ J* 2014; 78: 2268–2275. PMID: [25056425](#)
 63. Stelken AM, Younis LT, Jennison SH, et al. Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing using percent achieved of predicted peak oxygen uptake for patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 345–352. PMID: [8557904](#)
 64. Arena R, Myers J, Aslam SS, et al. Peak VO₂ and VE/VCO₂ slope in patients with heart failure: a prognostic comparison. *Am Heart J* 2004; 147: 354–360. PMID: [14760336](#)
 65. Butler J, Khadim G, Paul KM, et al. Selection of patients for heart transplantation in the current era of heart failure therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 787–793. PMID: [14998618](#)
 66. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *JAMA* 1993; 270: 1702–1707. PMID: [8411500](#)
 67. Metra M, Ponikowski P, Dickstein K, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Advanced chronic heart failure: A position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 684–694. PMID: [17481947](#)
 68. 大内秀雄. 運動負荷試験. 日小循誌 2014; 30: 635–645.
 69. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates—2006. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 1024–1042. PMID: [16962464](#)
 70. Mancini D, Lietz K. Selection of cardiac transplantation candidates in 2010. *Circulation* 2010; 122: 173–183. PMID: [20625142](#)
 71. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, et al. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997; 95: 2660–2667. PMID: [9193435](#)
 72. Goda A, Lund LH, Mancini D. The Heart Failure Survival Score outperforms the peak oxygen consumption for heart transplantation selection in the era of device therapy. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30: 315–325. PMID: [21093299](#)
 73. Koelling TM, Joseph S, Aaronson KD. Heart failure survival score continues to predict clinical outcomes in patients with heart failure receiving beta-blockers. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 1414–1422. PMID: [15607672](#)
 74. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006; 113: 1424–1433. PMID: [16534009](#)
 75. 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](#)
 76. Sekar B, Newton PJ, Williams SG, et al. Should we consider patients with coexistent hepatitis B or C infection for orthotopic heart transplantation? *J Transplant* 2013; 2013: 748578. PMID: [24307939](#)
 77. 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編. B型肝炎治療ガイドライン (第2.1版). https://www.jsh.or.jp/files/uploads/HBV_GL_ver2.1_May11.pdf
 78. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, et al. International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Infectious Diseases Council. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35: 1–23. PMID: [26776864](#)
 79. Kobashigawa J, Mehra M, West L, et al. Consensus Conference Participants. Report from a consensus conference on the sensitized patient awaiting heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28: 213–225. PMID: [19285611](#)
 - 79a. 厚生労働省. 心臓移植希望者 (レシピエント) 選択基準 (平成 27 年 12 月 15 日 施行). http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/kenkou/zouki_ishoku/hourei.html
 80. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29: 914–956. PMID: [20643330](#)
 81. Bayoumi AS, Liu H, Fynn-Thompson F. Donor-Recipient Size Matching in Pediatric Heart Transplantation: Is Weight the Most Appropriate Parameter To Predict Outcomes in All Age Groups? *J Heart Lung Transplant* 2013; 32: S128–S129.
 82. 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
 83. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. WRITING COMMITTEE MEMBERS. 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](#)
 84. 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](#)
 85. 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](#)
 86. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, et al. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28: 535–541. PMID: [19481012](#)
 87. Aranda JM, Schofield RS, Pauly DF, et al. Comparison of dobutamine versus milrinone therapy in hospitalized patients awaiting cardiac transplantation: a prospective, randomized trial. *Am Heart J* 2003; 145: 324–329. PMID: [12595851](#)
 88. Brozena SC, Twomey C, Goldberg LR, et al. A prospective study of continuous intravenous milrinone therapy for status IB patients awaiting heart transplant at home. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 1082–1086. PMID: [15454175](#)
 89. Imamura T, Kinugawa K, Hatano M, et al. Status 2 patients had poor

- prognosis without mechanical circulatory support. *Circ J* 2014; 78: 1396–1404. PMID: [24694771](#)
90. Stevenson LW, Miller LW, Desvigne-Nickens P, et al. REMATCH Investigators. Left ventricular assist device as destination for patients undergoing intravenous inotropic therapy: a subset analysis from REMATCH (Randomized Evaluation of Mechanical Assistance in Treatment of Chronic Heart Failure). *Circulation* 2004; 110: 975–981. PMID: [15313942](#)
 91. Morris CD, Smith RD, Kar B, et al. Successful cardiac transplantation in a patient with elevated pulmonary vascular resistance: a relative contraindication to transplantation. *Heart Surg Forum* 2009; 12: E59–E60. PMID: [19233769](#)
 92. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 577–585. PMID: [10451464](#)
 93. Imamura T, Kinugawa K, Shiga T, et al. Correction of hyponatremia by tolvaptan before left ventricular assist device implantation. *Int Heart J* 2012; 53: 391–393. PMID: [23258142](#)
 94. Konstam MA, Gheorghide M, Burnett JC, et al. Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST) Investigators. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007; 297: 1319–1331. PMID: [17384437](#)
 95. Hauptman PJ, Burnett J, Gheorghide M, et al. Everest Investigators. Clinical course of patients with hyponatremia and decompensated systolic heart failure and the effect of vasopressin receptor antagonism with tolvaptan. *J Card Fail* 2013; 19: 390–397. PMID: [23743487](#)
 96. Deleted in proof.
 97. Reichenbach A, Al-Hiti H, Malek I, et al. The effects of phosphodiesterase 5 inhibition on hemodynamics, functional status and survival in advanced heart failure and pulmonary hypertension: a case-control study. *Int J Cardiol* 2013; 168: 60–65. PMID: [23058346](#)
 98. Feldman D, Pamboukian SV, Teuteberg JJ, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for mechanical circulatory support: executive summary. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32: 157–187. PMID: [23352391](#)
 99. 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
 100. Miller LW, Pagani FD, Russell SD, et al. HeartMate II Clinical Investigators. Use of a continuous-flow device in patients awaiting heart transplantation. *N Engl J Med* 2007; 357: 885–896. PMID: [17761592](#)
 101. Klodell CT, Morey TE, Lobato EB, et al. Effect of sildenafil on pulmonary artery pressure, systemic pressure, and nitric oxide utilization in patients with left ventricular assist devices. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 68–71; discussion 71. PMID: [17184632](#)
 102. Yacoub MH. A novel strategy to maximize the efficacy of left ventricular assist devices as a bridge to recovery. *Eur Heart J* 2001; 22: 534–540. PMID: [11259141](#)
 103. Nishimura T, Kyo S. High-dose carvedilol therapy for mechanical circulatory assisted patients. *J Artif Organs* 2010; 13: 88–91. PMID: [20364287](#)
 104. Torre-Amione G, Southard RE, Loebe MM, et al. Reversal of secondary pulmonary hypertension by axial and pulsatile mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29: 195–200. PMID: [19782604](#)
 105. Imamura T, Kinugawa K, Hatano M, et al. Bosentan improved persistent pulmonary hypertension in a case after implantation of a left ventricular assist device. *J Artif Organs* 2013; 16: 101–104. PMID: [23015200](#)
 106. Saito S, Yamazaki K, Nishinaka T, et al. J-MACS Research Group. Post-approval study of a highly pulsed, low-shear-rate, continuous-flow, left ventricular assist device, EVAHEART: a Japanese multicenter study using J-MACS. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33: 599–608. PMID: [24746637](#)
 107. Nishinaka T, Schima H, Roethy W, et al. The DuraHeart VAD, a magnetically levitated centrifugal pump: the University of Vienna bridge-to-transplant experience. *Circ J* 2006; 70: 1421–1425. PMID: [17062964](#)
 108. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, et al. HeartMate II Investigators. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med* 2009; 361: 2241–2251. PMID: [19920051](#)
 109. Haj-Yahia S, Birks EJ, Rogers P, et al. Midterm experience with the Jarvik 2000 axial flow left ventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134: 199–203. PMID: [17599509](#)
 110. Strueber M, O'Driscoll G, Jansz P, et al. HeartWare Investigators. Multicenter evaluation of an intrapericardial left ventricular assist system. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1375–1382. PMID: [21414534](#)
 111. InterMACS ウェブサイト. <http://www.uab.edu/intermacs/>
 112. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, et al. The Fourth INTERMACS Annual Report: 4,000 implants and counting. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 117–126. PMID: [22305376](#)
 - 112a. 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>
 113. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, et al. Long-term mechanical circulatory support (destination therapy): on track to compete with heart transplantation? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 144: 584–603. PMID: [22795459](#)
 114. Deleted in proof.
 115. Starling RC, Moazami N, Silvestry SC, et al. Unexpected abrupt increase in left ventricular assist device thrombosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 33–40. PMID: [24283197](#)
 116. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 安全第一部調査分析課. J-MACS Statistical Report. <http://www.pmda.go.jp/files/000147613.pdf>
 117. Crow S, Chen D, Milano C, et al. Acquired von Willebrand syndrome in continuous-flow ventricular assist device recipients. *Ann Thorac Surg* 2010; 90: 1263–1269. PMID: [20868825](#)
 118. Demirozu ZT, Radovancevic R, Hochman LF, et al. Arteriovenous malformation and gastrointestinal bleeding in patients with the HeartMate II left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30: 849–853. PMID: [21530318](#)
 119. Cowger JA, Romano MA, Shah P, et al. Hemolysis: a harbinger of adverse outcome after left ventricular assist device implant. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33: 35–43. PMID: [24418732](#)
 120. Pak SW, Uriel N, Takayama H, et al. Prevalence of de novo aortic insufficiency during long-term support with left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29: 1172–1176. PMID: [20619680](#)
 121. Brush S, Budge D, Alharethi R, et al. End-of-life decision making and implementation in recipients of a destination left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29: 1337–1341. PMID: [20817564](#)
 122. 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](#)
 123. 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](#)
 124. 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
 125. Sipahi I, Carrigan TP, Rowland DY, et al. Impact of QRS duration on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2011; 171: 1454–1462. PMID: [21670335](#)
 126. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 1845–1853. PMID: [12063368](#)
 127. Bilchick KC, Kamath S, DiMarco JP, et al. Bundle-branch block morphology and other predictors of outcome after cardiac resynchronization therapy in Medicare patients. *Circulation* 2010; 122: 2022–2030. PMID: [21041691](#)
 128. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. American College of Cardiology Foundation. 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](#)
 129. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, et al. EchoCRT Study Group. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med* 2013; 369: 1395–1405. PMID: [23998714](#)
 130. Lindenfeld J, Feldman AM, Saxon L, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy with or without a defibrillator on survival and hospitalizations in patients with New York Heart Association class IV heart failure. *Circulation* 2007; 115: 204–212. PMID: [17190867](#)
 131. Adelstein E, Bhattacharya S, Simon MA, et al. Comparison of outcomes for patients with nonischemic cardiomyopathy taking intravenous inotropes versus those weaned from or never taking inotropes at cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2012; 110: 857–861. PMID: [22681865](#)

132. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2003; 348: 1233–1241. PMID: [12660387](#)
133. Kasai T, Narui K, Dohi T, et al. Prognosis of patients with heart failure and obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Chest* 2008; 133: 690–696. PMID: [18198253](#)
134. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, et al. CANPAP Investigators. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 2005; 353: 2025–2033. PMID: [16282177](#)
135. Momomura S, Seino Y, Kihara Y, et al. SAVIOR-C investigators. Adaptive servo-ventilation therapy for patients with chronic heart failure in a confirmatory, multicenter, randomized, controlled study. *Circ J* 2015; 79: 981–990. PMID: [25912560](#)
136. Wilson SR, Givertz MM, Stewart GC, et al. Ventricular assist devices: the challenges of outpatient management. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1647–1659. PMID: [19850205](#)
137. 松田暉, 福駕教偉. レシビエント移植コーディネーターマニュアル. 日本医学館 2005.
138. チャイルド・ライフ・スペシャリスト協会. CLS とは? http://childlifespecialist.jp/?page_id=10 (2015年4月閲覧)
139. 臓器の移植に関する法律の一部を改正する法律. 法律第八三号(最終改正:平成二十二年七月一七日)
140. 厚生労働省. 「臓器の移植に関する法律」の運用に関する指針(ガイドライン)(平成22年7月17日一部改正).
141. Fukushima N, Ono M, Nakatani T, et al. Strategies for maximizing heart and lung transplantation opportunities in Japan. *Transplant Proc* 2009; 41: 273–276. PMID: [19249533](#)
- 141a. United Network for Organ Sharing (UNOS) ウェブサイト. <https://www.unos.org/data/>
142. Fukushima N, Sakagoshi N, Ohtake S, et al. Effects of exogenous adrenaline on the number of the beta-adrenergic receptors after brain death in humans. *Transplant Proc* 2002; 34: 2571–2574. PMID: [12431528](#)
143. Lima B, Rajagopal K, Petersen RP, et al. Marginal cardiac allografts do not have increased primary graft dysfunction in alternate list transplantation. *Circulation* 2006; 114 Suppl: I27–I32. PMID: [16820584](#)
144. Forni A, Luciani GB, Chiominto B, et al. Impact of donor quality on outcome of heart transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 38: 788–794. PMID: [20462766](#)
145. Laks H, Marelli D, Fonarow GC, et al. UCLA Heart Transplant Group. Use of two recipient lists for adults requiring heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 49–59. PMID: [12538985](#)
146. Wittwer T, Wahlers T. Marginal donor grafts in heart transplantation: lessons learned from 25 years of experience. *Transpl Int* 2008; 21: 113–125. PMID: [18062790](#)
147. Young JB, Naftel DC, Bourge RC, et al. Matching the heart donor and heart transplant recipient. Clues for successful expansion of the donor pool: a multivariable, multiinstitutional report. The Cardiac Transplant Research Database Group. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 353–364. PMID: [8061010](#)
148. Fujita T, Toda K, Yanase M, et al. Risk factors for post-transplant low output syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 42: 551–556. PMID: [22328624](#)
149. Jha NK, Gogna A, Tan TH, et al. Atresia of coronary sinus ostium with retrograde drainage via persistent left superior vena cava. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 2091–2092. PMID: [14667655](#)
150. Saito S, Matsumiya G, Ueno T, et al. Bench replacement of donor aortic valve before orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28: 981–983. PMID: [19716055](#)
151. Shumway NE, Lower RR, Stofor RC. Transplantation of the heart. *Adv Surg* 1966; 2: 265–284. PMID: [5333297](#)
152. Dreyfus G, Jebara V, Mihaileanu S, et al. Total orthotopic heart transplantation: an alternative to the standard technique. *Ann Thorac Surg* 1991; 52: 1181–1184. PMID: [1953150](#)
- 152a. Focosi D. Molecular Medicine. <http://www.mm.interhealth.info>
153. Meyer SR, Modry DL, Baaney K, et al. Declining need for permanent pacemaker insertion with the bicaval technique of orthotopic heart transplantation. *Can J Cardiol* 2005; 21: 159–163. PMID: [15729415](#)
154. el Gamel A, Yonan NA, Grant S, et al. Orthotopic cardiac transplantation: a comparison of standard and bicaval Wythenshawe techniques. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 721–729. PMID: [7715220](#)
155. Aziz T, Burgess M, Khafagy R, et al. Bicaval and standard techniques in orthotopic heart transplantation: medium-term experience in cardiac performance and survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118: 115–122. PMID: [10384194](#)
156. Traversi E, Pozzoli M, Grande A, et al. The bicaval anastomosis technique for orthotopic heart transplantation yields better atrial function than the standard technique: an echocardiographic automatic boundary detection study. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 1065–1074. PMID: [9855445](#)
157. Sun JP, Niu J, Banbury MK, et al. Influence of different implantation techniques on long-term survival after orthotopic heart transplantation: an echocardiographic study. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 1243–1248. PMID: [18096474](#)
158. Bainbridge AD, Cave M, Roberts M, et al. A prospective randomized trial of complete atrioventricular transplantation versus ventricular transplantation with atrioplasty. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18: 407–413. PMID: [10363683](#)
159. 日本心臓移植研究会. 本邦心臓移植登録報告(2008年). 移植 2008; 43: 470–473.
160. Kitamura S, Nakatani T, Bando K, et al. Modification of bicaval anastomosis technique for orthotopic heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1405–1406. PMID: [11603485](#)
161. Kitamura S, Yagihara T, Kobayashi J, et al. Mid- to long-term outcomes of cardiovascular tissue replacements utilizing homografts harvested and stored at Japanese institutional tissue banks. *Surg Today* 2011; 41: 500–509. PMID: [21431482](#)
162. Dreyfus G, Jebara VA, Couetil JP, et al. Kinking of the pulmonary artery: a treatable cause of acute right ventricular failure after heart transplantation. *J Heart Transplant* 1990; 9: 575–576. PMID: [2231097](#)
163. Kirklin JK, Neves J, Naftel DC, et al. Controlled initial hyperkalemic reperfusion after cardiac transplantation: coronary vascular resistance and blood flow. *Ann Thorac Surg* 1990; 49: 625–631. PMID: [2322059](#)
164. Marasco SF, Vale M, Pellegrino V, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in primary graft failure after heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 2010; 90: 1541–1546. PMID: [20971259](#)
165. Kirklin JK, Young JB, McGiffin DC. Chapter 12. Management of the recipient during the transplant hospitalization. In: Heart Transplantation. Churchill Livingstone 2002: 375–389.
166. 松田暉監修, 布田伸一, 福駕教偉編. 心臓移植. 丸善出版 2012: 185–191.
167. Argenziano M, Choudhri AF, Oz MC, et al. A prospective randomized trial of arginine vasopressin in the treatment of vasodilatory shock after left ventricular assist device placement. *Circulation* 1997; 96 Suppl: II-286-II-290 PMID: [9386112](#)
168. Tenderich G, Koerner MM, Stuetgen B, et al. Mechanical circulatory support after orthotopic heart transplantation. *Int J Artif Organs* 1998; 21: 414–416. PMID: [9745997](#)
169. Ardehali A, Hughes K, Sadeghi A, et al. Inhaled nitric oxide for pulmonary hypertension after heart transplantation. *Transplantation* 2001; 72: 638–641. PMID: [11544423](#)
170. Chen JM, Levin HR, Rose EA, et al. Experience with right ventricular assist devices for perioperative right-sided circulatory failure. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 305–310. PMID: [8561595](#)
171. Arafat OE, Geiran OR, Andersen K, et al. Intraaortic balloon pumping for predominantly right ventricular failure after heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1587–1593. PMID: [11093492](#)
172. Davies RR, Russo MJ, Morgan JA, et al. Standard versus bicaval techniques for orthotopic heart transplantation: an analysis of the United Network for Organ Sharing database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140: 700–708. PMID: [20584533](#)
173. Little RE, Kay GN, Epstein AE, et al. Arrhythmias after orthotopic cardiac transplantation. Prevalence and determinants during initial hospitalization and late follow-up. *Circulation* 1989; 80: III140–III146. PMID: [2805295](#)
- 173a. 松田暉監修, 布田伸一, 福駕教偉編. 心臓移植. 丸善出版 2012: 211.
- 173b. 松田暉監修, 布田伸一, 福駕教偉編. 心臓移植. 丸善出版 2012: 203.
- 173c. 松田暉監修, 布田伸一, 福駕教偉編. 心臓移植. 丸善出版 2012: 205.
174. Eisen HJ, Hobbs RE, Davis SF, et al. Safety, tolerability, and efficacy of cyclosporine microemulsion in heart transplant recipients: a randomized, multicenter, double-blind comparison with the oil-based formulation of cyclosporine—results at 24 months after transplantation. *Transplantation* 2001; 71: 70–78. PMID: [11211198](#)
175. Nunoda S, Suwa K, Shitakura K, et al. Switching to tacrolimus extended-release improved the effectiveness of immunosuppressive therapy in a heart transplant patient: A case report. *J Cardiol Cases* 2012; 6: e26–e29.
176. Homma S, Takahashi K, Nihei S, et al. The successful management of respiratory complications with long-term, low-dose macrolide administration in pediatric heart transplant recipients. *Int Heart J* 2014; 55: 560–563. PMID: [25297501](#)
177. 日本 TDM 学会 / 日本移植学会. 免疫抑制薬 TDM 標準化ガイド

- ライン [臓器移植編]. 金原出版 2014: 24–56.
178. Cantarovich M, Ross H, Arizón JM, et al. Motown Study Group. Benefit of Neoral C2 monitoring in de novo cardiac transplant recipients receiving basiliximab induction. *Transplantation* 2008; 85: 992–999. PMID: [18408580](#)
 179. Cantarovich M, Elstein E, de Varennes B, et al. Clinical benefit of neoral dose monitoring with cyclosporine 2-hr post-dose levels compared with trough levels in stable heart transplant patients. *Transplantation* 1999; 68: 1839–1842. PMID: [10628760](#)
 180. 布田伸一, 福嶋教偉, 中谷武嗣. 我が国における心臓移植免疫抑制療法: 移植実施施設におけるプロトコル. 松田暉監修, 布田伸一, 福嶋教偉編. 心臓移植. 丸善出版 2012: 233–237.
 181. Eisen HJ, Kobashigawa J, Keogh A, et al. Mycophenolate Mofetil Cardiac Study Investigators. Three-year results of a randomized, double-blind, controlled trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 517–525. PMID: [15896747](#)
 182. Pisoni CN, D'Cruz DP. The safety of mycophenolate mofetil in pregnancy. *Expert Opin Drug Saf* 2008; 7: 219–222. PMID: [18462179](#)
 183. Sifontis NM, Coscia LA, Constantinescu S, et al. Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolate mofetil or sirolimus. *Transplantation* 2006; 82: 1698–1702. PMID: [17198262](#)
 184. Snell GI, Levvey BJ, Chin W, et al. Rescue therapy: a role for sirolimus in lung and heart transplant recipients. *Transplant Proc* 2001; 33: 1084–1085. PMID: [11267201](#)
 185. Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, et al. RAD B253 Study Group. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med* 2003; 349: 847–858. PMID: [12944570](#)
 186. Eisen HJ, Kobashigawa J, Starling RC, et al. Everolimus versus mycophenolate mofetil in heart transplantation: a randomized, multicenter trial. *Am J Transplant* 2013; 13: 1203–1216. PMID: [23433101](#)
 187. Arora S, Gude E, Sigurdardottir V, et al. Improvement in renal function after everolimus introduction and calcineurin inhibitor reduction in maintenance thoracic transplant recipients: the significance of baseline glomerular filtration rate. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 259–265. PMID: [22333403](#)
 188. Potena L, Prestinenzi P, Bianchi IG, et al. Cyclosporine lowering with everolimus versus mycophenolate mofetil in heart transplant recipients: long-term follow-up of the SHIRAKISS randomized, prospective study. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 565–570. PMID: [22341702](#)
 189. Keogh A, Richardson M, Ruygrok P, et al. Sirolimus in de novo heart transplant recipients reduces acute rejection and prevents coronary artery disease at 2 years: a randomized clinical trial. *Circulation* 2004; 110: 2694–2700. PMID: [15262845](#)
 190. Nepomuceno RR, Balatoni CE, Natkunam Y, et al. Rapamycin inhibits the interleukin 10 signal transduction pathway and the growth of Epstein Barr virus B-cell lymphomas. *Cancer Res* 2003; 63: 4472–4480. PMID: [12907620](#)
 191. Majewski M, Korecka M, Joergensen J, et al. Immunosuppressive TOR kinase inhibitor everolimus (RAD) suppresses growth of cells derived from posttransplant lymphoproliferative disorder at allograft-protecting doses. *Transplantation* 2003; 75: 1710–1717. PMID: [12777861](#)
 192. Zuckermann A, Manito N, Epailly E, et al. Multidisciplinary insights on clinical guidance for the use of proliferation signal inhibitors in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27: 141–149. PMID: [18267219](#)
 193. Otton J, Hayward CS, Keogh AM, et al. Everolimus-associated pneumonitis in 3 heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28: 104–106. PMID: [19134540](#)
 194. Krämer BK, Neumayer HH, Stahl R, et al. RADA2307 Study Group. Graft function, cardiovascular risk factors, and sex hormones in renal transplant recipients on an immunosuppressive regimen of everolimus, reduced dose of cyclosporine, and basiliximab. *Transplant Proc* 2005; 37: 1601–1604. PMID: [15866684](#)
 195. Carrier M, Leblanc MH, Perrault LP, et al. Basiliximab and rabbit anti-thymocyte globulin for prophylaxis of acute rejection after heart transplantation: a non-inferiority trial. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 258–263. PMID: [17346628](#)
 196. Rosenberg PB, Vriesendorp AE, Drazner MH, et al. Induction therapy with basiliximab allows delayed initiation of cyclosporine and preserves renal function after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1327–1331. PMID: [16143252](#)
 197. Martin JE, Zavala EY. The expanding role of the transplant pharmacist in the multidisciplinary practice of transplantation. *Clin Transplant* 2004; 18 Suppl: 50–54. PMID: [15217408](#)
 198. American Society of Transplantation. When to Contact the Transplant Center: AST Guidelines for Non-transplant Physicians Caring for Heart and/or Lung Transplant Recipients. <https://www.myst.org/non-transplant-physicians>
 199. De Bleser L, Matteson M, Dobbels F, et al. Interventions to improve medication-adherence after transplantation: a systematic review. *Transpl Int* 2009; 22: 780–797. PMID: [19386076](#)
 200. Rosen DS, Blum RW, Britto M, et al. Society for Adolescent Medicine. Transition to adult health care for adolescents and young adults with chronic conditions: position paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health* 2003; 33: 309–311. PMID: [14519573](#)
 201. Deleted in proof.
 202. Danziger-Isakov L, Kumar D. AST Infectious Diseases Community of Practice. Vaccination in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013; 13 Suppl: 311–317. PMID: [23465023](#)
 203. 日本移植学会. 移植後患者における新型インフルエンザ対策ガイドライン. http://www.asas.or.jp/jst/pdf/guideline20090928_1.pdf
 204. 深在性真菌症のガイドライン作成委員会. 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン. 協和企画 2014.
 205. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. International Society of Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th official adult heart transplant report--2012. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 1052–1064. PMID: [22975095](#)
 206. Razonable RR, Humar A. AST Infectious Diseases Community of Practice. Cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013; 13 Suppl 4: 93–106. PMID: [23465003](#)
 207. Beam E, Razonable RR. Cytomegalovirus in solid organ transplantation: epidemiology, prevention, and treatment. *Curr Infect Dis Rep* 2012; 14: 633–641. PMID: [22992839](#)
 208. Paya C, Humar A, Dominguez E, et al. Valganciclovir Solid Organ Transplant Study Group. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2004; 4: 611–620. PMID: [15023154](#)
 209. Walker RC, Marshall WF, Strickler JG, et al. Pretransplantation assessment of the risk of lymphoproliferative disorder. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1346–1353. PMID: [7620022](#)
 210. Allen UD, Preiksaitis JK. AST Infectious Diseases Community of Practice. Epstein-Barr virus and posttransplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013; 13 Suppl: 107–120. PMID: [23465004](#)
 211. Humar A, Michaels M. AST ID Working Group on Infectious Disease Monitoring. American Society of Transplantation recommendations for screening, monitoring and reporting of infectious complications in immunosuppression trials in recipients of organ transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6: 262–274. PMID: [16426310](#)
 212. Wilck MB, Zuckerman RA. AST Infectious Diseases Community of Practice. Herpes simplex virus in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013; 13 Suppl: 121–127. PMID: [23465005](#)
 213. Baden LR, Katz JT, Franck L, et al. Successful toxoplasmosis prophylaxis after orthotopic cardiac transplantation with trimethoprim-sulfamethoxazole. *Transplantation* 2003; 75: 339–343. PMID: [12589155](#)
 214. 日本移植学会, 日本臨床腎移植学会. 腎移植における HTLV-1 感染に関する注意喚起. http://www.asas.or.jp/jst/pdf/info_20121212.pdf
 215. Yoshizumi T, Shirabe K, Ikegami T, et al. Impact of human T cell leukemia virus type 1 in living donor liver transplantation. *Am J Transplant* 2012; 12: 1479–1485. PMID: [22486853](#)
 216. Leone O, Veinot JP, Angelini A, et al. 2011 consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol* 2012; 21: 245–274. PMID: [22137237](#)
 217. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1710–1720. PMID: [16297770](#)
 218. Uber WE, Self SE, Van Bakel AB, et al. Acute antibody-mediated rejection following heart transplantation. *Am J Transplant* 2007; 7: 2064–2074. PMID: [17614978](#)
 219. Berry GJ, Burke MM, Andersen C, et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Working Formulation for the standardization of nomenclature in the pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32: 1147–1162. PMID: [24263017](#)
 220. Billingham ME, Cary NR, Hammond ME, et al. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: Heart Rejection Study Group. The

- International Society for Heart Transplantation. *J Heart Transplant* 1990; 9: 587–593. PMID: [2277293](#)
221. Spiegelhalter DJ, Stovin PG. An analysis of repeated biopsies following cardiac transplantation. *Stat Med* 1983; 2: 33–40. PMID: [6359316](#)
222. Atkinson JB. Endomyocardial biopsy of cardiac allografts and transplant atherosclerosis. In: Virmani R, Burke A, Farb A, editors. *Atlas of Cardiovascular Pathology*. Saunders Company 1996: 24.
223. Michaels PJ, Espejo ML, Kobashigawa J, et al. Humoral rejection in cardiac transplantation: risk factors, hemodynamic consequences and relationship to transplant coronary artery disease. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: 58–69. PMID: [12531414](#)
224. Benza RL, Tallaj J. Cardiac Allograft Vasculopathy (Chronic Rejection). In: Kirklín JK, Young JB, McGiffin DC, editors. *Heart Transplantation*. Churchill Livingstone 2002: 616.
225. Hosenpud JD, Shipley GD, Wagner CR. Cardiac allograft vasculopathy: current concepts, recent developments, and future directions. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 9–23. PMID: [1540617](#)
226. 松田暉監修, 布田伸一, 福島教偉編. 心臓移植. 丸善出版 2012: 295–300.
227. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115–126. PMID: [9887164](#)
228. 布田伸一, 藤井千恵子, 堀田典寛, 他. 心移植遠隔期における移植心冠動脈病変の検討. *脈管学* 2001; 41: 887–893.
- 228a. Mehra MR, Crespo-Leiro MG, Dipchand A, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy-2010. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29: 717–27. PMID: [20620917](#)
229. Costanzo MR, Naftel DC, Pritzker MR, et al. Heart transplant coronary artery disease detected by coronary angiography: a multiinstitutional study of preoperative donor and recipient risk factors. Cardiac Transplant Research Database. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 744–753. PMID: [9730422](#)
230. St Goar FG, Pinto FJ, Alderman EL, et al. Intracoronary ultrasound in cardiac transplant recipients. In vivo evidence of “angiographically silent” intimal thickening. *Circulation* 1992; 85: 979–987. PMID: [1537134](#)
231. Tuzcu EM, Kapadia SR, Sachar R, et al. Intravascular ultrasound evidence of angiographically silent progression in coronary atherosclerosis predicts long-term morbidity and mortality after cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1538–1542. PMID: [15862431](#)
232. Kobashigawa JA, Tobis JM, Starling RC, et al. Multicenter intravascular ultrasound validation study among heart transplant recipients: outcomes after five years. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1532–1537. PMID: [15862430](#)
233. Spes CH, Klauss V, Mudra H, et al. Diagnostic and prognostic value of serial dobutamine stress echocardiography for noninvasive assessment of cardiac allograft vasculopathy: a comparison with coronary angiography and intravascular ultrasound. *Circulation* 1999; 100: 509–515. PMID: [10430765](#)
234. Derumeaux G, Redonnet M, Mouton-Schleifer D, et al. Dobutamine stress echocardiography in orthotopic heart transplant recipients. VACOMED Research Group. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1665–1672. PMID: [7759721](#)
235. Sigurdsson G, Carrascosa P, Yamani MH, et al. Detection of transplant coronary artery disease using multidetector computed tomography with adaptive multisegment reconstruction. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 772–778. PMID: [16904548](#)
236. Romeo G, Houyel L, Angel CY, et al. Coronary stenosis detection by 16-slice computed tomography in heart transplant patients: comparison with conventional angiography and impact on clinical management. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1826–1831. PMID: [15936614](#)
237. Nunoda S, Machida H, Sekikawa A, et al. Evaluation of cardiac allograft vasculopathy by multidetector computed tomography and whole-heart magnetic resonance coronary angiography. *Circ J* 2010; 74: 946–953. PMID: [20215697](#)
238. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1995; 333: 621–627. PMID: [7637722](#)
239. Kobashigawa JA. Cardiac allograft vasculopathy in heart transplant patients: pathologic and clinical aspects for angioplasty/stenting. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 462–463. PMID: [16875969](#)
- 239a. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9: S1–155. PMID: [19845597](#)
- 239b. Parker A, Bowles K, Bradley JA, et al. Haemato-oncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology and British Transplantation Society. Management of post-transplant lymphoproliferative disorder in adult solid organ transplant recipients - BCSH and BTS Guidelines. *Br J Haematol* 2010; 149: 693–705. PMID: [20408848](#)
- 239c. Choquet S, Oertel S, LeBlond V, et al. Rituximab in the management of post-transplantation lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation: proceed with caution. *Ann Hematol* 2007; 86: 599–607. PMID: [17522862](#)
240. Ojo AO, Held PJ, Port FK, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003; 349: 931–40. PMID: [12954741](#)
241. Ostermann ME, Rogers CA, Saeed I, et al. steering group of the UK Cardiothoracic Transplant Audit. Pre-existing renal failure doubles 30-day mortality after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 1231–7. PMID: [15539120](#)
242. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002; 13: 777–787. PMID: [12378366](#)
243. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン (2015年版). 日本骨粗鬆症学会, 日本骨代謝学会, 骨粗鬆症財団, ライフサイエンス出版 2015: 162–163.
244. 松田暉, 福島教偉. 心臓移植におけるレシピエント移植コーディネーターの実践. 松田暉 監修, 福島教偉 編集. レシピエント移植コーディネーターマニュアル. 日本医学館 2005: 373–377.
245. Pope SE, Stinson EB, Daughters GT, et al. Exercise response of the denervated heart in long-term cardiac transplant recipients. *Am J Cardiol* 1980; 46: 213–218. PMID: [6773405](#)
246. Quigg RJ, Rocco MB, Gauthier DF, et al. Mechanism of the attenuated peak heart rate response to exercise after orthotopic cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 338–344. PMID: [2666478](#)
247. Bengel FM, Ueberfuhr P, Schiepel N, et al. Effect of sympathetic reinnervation on cardiac performance after heart transplantation. *N Engl J Med* 2001; 345: 731–738. PMID: [11547742](#)
248. Wilson RF, Johnson TH, Haidet GC, et al. Sympathetic reinnervation of the sinus node and exercise hemodynamics after cardiac transplantation. *Circulation* 2000; 101: 2727–2733. PMID: [10851211](#)
249. Ueberfuhr P, Frey AW, Reichart B. Vagal reinnervation in the long term after orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 946–950. PMID: [11044688](#)
250. Imamura T, Kinugawa K, Fujino T, et al. Recipients with shorter cardiopulmonary bypass time achieve improvement of parasympathetic reinnervation within 6 months after heart transplantation. *Int Heart J* 2014; 55: 440–444. PMID: [25109945](#)
251. Pflugfelder PW, Purves PD, McKenzie FN, et al. Cardiac dynamics during supine exercise in cyclosporine-treated orthotopic heart transplant recipients: assessment by radionuclide angiography. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 336–341. PMID: [3298362](#)
252. Leyh RG, Jahnke AW, Kraatz EG, et al. Cardiovascular dynamics and dimensions after bicaval and standard cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 1495–1500. PMID: [7771830](#)
253. Young JB, Leon CA, Short HD, et al. Evolution of hemodynamics after orthotopic heart and heart-lung transplantation: early restrictive patterns persisting in occult fashion. *J Heart Transplant* 1987; 6: 34–43. PMID: [3112344](#)
254. Okita K, Kinugawa S, Tsutsui H. Exercise intolerance in chronic heart failure--skeletal muscle dysfunction and potential therapies. *Circ J* 2013; 77: 293–300. PMID: [23337207](#)
255. Stratton JR, Kemp GJ, Daly RC, et al. Effects of cardiac transplantation on bioenergetic abnormalities of skeletal muscle in congestive heart failure. *Circulation* 1994; 89: 1624–1631. PMID: [8149530](#)
256. Lampert E, Mettauer B, Hoppeler H, et al. Structure of skeletal muscle in heart transplant recipients. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 980–984. PMID: [8837577](#)
257. Williams TJ, McKenna MJ. Exercise limitation following transplantation. *Compr Physiol* 2012; 2: 1937–1979. PMID: [23723030](#)
258. Kavanagh T, Yacoub MH, Mertens DJ, et al. Cardiorespiratory responses to exercise training after orthotopic cardiac transplantation. *Circulation* 1988; 77: 162–171. PMID: [3275506](#)
259. Kobashigawa JA, Leaf DA, Lee N, et al. A controlled trial of exercise rehabilitation after heart transplantation. *N Engl J Med* 1999; 340: 272–277. PMID: [9920951](#)
260. Hsieh PL, Wu YT, Chao WJ. Effects of exercise training in heart transplant recipients: a meta-analysis. *Cardiology* 2011; 120: 27–35. PMID: [22094922](#)
261. Piña IL, Apstein CS, Balady GJ, et al. American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. Exercise and heart failure: A statement from the American Heart Association

- Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. *Circulation* 2003; 107: 1210–1225. PMID: [12615804](#)
262. 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
263. De Geest S, Dobbels F, Fluri C, et al. Adherence to the therapeutic regimen in heart, lung, and heart-lung transplant recipients. *J Cardiovasc Nurs* 2005; 20 Suppl: S88–S98. PMID: [16160588](#)
264. Fine RN, Becker Y, De Geest S, et al. Nonadherence consensus conference summary report. *Am J Transplant* 2009; 9: 35–41. PMID: [19133930](#)
265. Cupples S, Dew MA, Grady KL, et al. Report of the Psychosocial Outcomes Workgroup of the Nursing and Social Sciences Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation: present status of research on psychosocial outcomes in cardiothoracic transplantation: review and recommendations for the field. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 716–725. PMID: [16730578](#)
266. Corbett C, Armstrong MJ, Neuberger J. Tobacco smoking and solid organ transplantation. *Transplantation* 2012; 94: 979–987. PMID: [23169222](#)
267. Parker R, Armstrong MJ, Corbett C, et al. Alcohol and substance abuse in solid-organ transplant recipients. *Transplantation* 2013; 96: 1015–1024. PMID: [24025323](#)
268. Dew MA, DiMartini AF. Psychological disorders and distress after adult cardiothoracic transplantation. *J Cardiovasc Nurs* 2005; 20 suppl: S51–S66. PMID: [16160585](#)
269. Dobbels F, De Geest S, Martin S, et al. Prevalence and correlates of depression symptoms at 10 years after heart transplantation: continuous attention required. *Transpl Int* 2004; 17: 424–431. PMID: [15338116](#)
270. Lichtman JH, Bigger JT, Blumenthal JA, et al. Depression and coronary heart disease: recommendations for screening, referral, and treatment: a science advisory from the American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Psychiatric Association. *Circulation* 2008; 118: 1768–1775. PMID: [18824640](#)
271. Dew MA, Kormos RL, Roth LH, et al. Early post-transplant medical compliance and mental health predict physical morbidity and mortality one to three years after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18: 549–562. PMID: [10395353](#)
272. Havik OE, Sivertsen B, Relbo A, et al. Depressive symptoms and all-cause mortality after heart transplantation. *Transplantation* 2007; 84: 97–103. PMID: [17627244](#)
273. Sirri L, Potena L, Masetti M, et al. Psychological predictors of mortality in heart transplanted patients: a prospective, 6-year follow-up study. *Transplantation* 2010; 89: 879–886. PMID: [20068507](#)
274. Fusar-Poli P, Picchioni M, Martinelli V, et al. Anti-depressive therapies after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 785–793. PMID: [16818121](#)
275. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, et al. Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHEART) Group. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA* 2002; 288: 701–709. PMID: [12169073](#)
276. 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](#)
277. Taylor D, Paton C, Kapur S, editors. Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry. 11th edn. Wiley 2012.
278. Paris W, White-Williams C. Social adaptation after cardiothoracic transplantation: a review of the literature. *J Cardiovasc Nurs* 2005; 20 suppl: S67–S73. PMID: [16160586](#)
279. Kristen AV, Ammon K, Koch A, et al. Return to work after heart transplantation: discrepancy with subjective work ability. *Transplantation* 2009; 87: 1001–1005. PMID: [19352118](#)
280. De Baere C, Delva D, Kloeck A, et al. Return to work and social participation: does type of organ transplantation matter? *Transplantation* 2010; 89: 1009–1015. PMID: [20147883](#)
281. 日本循環器学会. 循環器疾患における末期医療に関する提言. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010_nonogi_h.pdf
282. 平成21年度厚生労働科学研究費補助金 厚生労働科学特別研究事業 (研究代表者 貫井英明). 小児の脳死判定及び臓器提供等に関する調査研究.
283. Bailey LL. Heart transplantation techniques in complex congenital heart disease. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: S168–S175. PMID: [8312331](#)
284. Fukushima N, Gundry SR, Razzouk AJ, et al. Growth of oversized grafts in neonatal heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 1659–1663; discussion 1663–1664. PMID: [8787459](#)
285. Bailey L, Kahan B, Nehlsen-Cannarella S, et al. Session V: The neonatal immune system: window of opportunity? *J Heart Lung Transplant* 1991; 10: 828–840. PMID: [1742295](#)
286. Boucek MM, Mathis CM, Boucek RJ, et al. Prospective evaluation of echocardiography for primary rejection surveillance after infant heart transplantation: comparison with endomyocardial biopsy. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 66–73. PMID: [8167130](#)
287. 日本循環器学会. 小児期心疾患における薬物療法ガイドライン. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_sachi_h.pdf
288. 移植関係学会合同委員会. 心臓移植レシピエント適応基準と登録のガイドライン (1997年7月). http://www.medi-net.or.jp/tcnet/DATA/rcp_h2.html
289. Canter CE, Shaddy RE, Bernstein D, et al. Indications for heart transplantation in pediatric heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young; the Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007; 115: 658–676. PMID: [17261651](#)
290. Dipchand AI, Kirk R, Edwards LB, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Sixteenth Official Pediatric Heart Transplantation Report--2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32: 979–988. PMID: [24054806](#)
291. Fricker FJ, Addonizio L, Bernstein D, et al. Heart transplantation in children: indications. Report of the Ad Hoc Subcommittee of the Pediatric Committee of the American Society of Transplantation (AST). *Pediatr Transplant* 1999; 3: 333–342. PMID: [10562980](#)
292. Alvarez JA, Orav EJ, Wilkinson JD, et al. Pediatric Cardiomyopathy Registry Investigators. Competing risks for death and cardiac transplantation in children with dilated cardiomyopathy: results from the pediatric cardiomyopathy registry. *Circulation* 2011; 124: 814–823. PMID: [21788591](#)
293. Alsoufi B, Kanter K, McCracken C, et al. Outcomes and risk factors for heart transplantation in children with end-stage cardiomyopathy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 49: 85–92. PMID: [25724907](#)
294. Friedman RA, Moak JP, Garson A. Clinical course of idiopathic dilated cardiomyopathy in children. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 152–156. PMID: [2050918](#)
295. Griffin ML, Hernandez A, Martin TC, et al. Dilated cardiomyopathy in infants and children. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 139–144. PMID: [3275703](#)
296. Ammash NM, Seward JB, Bailey KR, et al. Clinical profile and outcome of idiopathic restrictive cardiomyopathy. *Circulation* 2000; 101: 2490–2496. PMID: [10831523](#)
297. Chen SC, Balfour IC, Jureidini S. Clinical spectrum of restrictive cardiomyopathy in children. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 90–92. PMID: [11166616](#)
298. Kimberling MT, Balzer DT, Hirsch R, et al. Cardiac transplantation for pediatric restrictive cardiomyopathy: presentation, evaluation, and short-term outcome. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 455–459. PMID: [11927222](#)
299. Webber SA, Lipshultz SE, Sleeper LA, et al. Pediatric Cardiomyopathy Registry Investigators. Outcomes of restrictive cardiomyopathy in childhood and the influence of phenotype: a report from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Circulation* 2012; 126: 1237–1244. PMID: [22843787](#)
300. Alsoufi B, Deshpande S, McCracken C, et al. Results of heart transplantation following failed staged palliation of hypoplastic left heart syndrome and related single ventricle anomalies. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; 48: 792–798. PMID: [25602055](#)
301. Jenkins PC, Flanagan MF, Jenkins KJ, et al. Survival analysis and risk factors for mortality in transplantation and staged surgery for hypoplastic left heart syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1178–1185. PMID: [11028468](#)
302. Lamour JM, Kanter KR, Naftel DC, et al. Cardiac Transplant Registry Database. The effect of age, diagnosis, and previous surgery in children and adults undergoing heart transplantation for congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 160–165. PMID: [19573734](#)
303. Bernstein D, Naftel D, Chin C, et al. Pediatric Heart Transplant Study. Outcome of listing for cardiac transplantation for failed Fontan: a multi-institutional study. *Circulation* 2006; 114: 273–280. PMID: [16847155](#)
304. Kovach JR, Naftel DC, Pearce FB, et al. Comparison of risk factors and outcomes for pediatric patients listed for heart transplantation after bidirectional Glenn and after Fontan: an analysis from the Pediatric Heart Transplant Study. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 133–139. PMID: [22168962](#)

305. Holmgren D, Berggren H, Wåhländer H, et al. Reversal of protein-losing enteropathy in a child with Fontan circulation is correlated with central venous pressure after heart transplantation. *Pediatr Transplant* 2001; 5: 135–137. PMID: [11328553](#)
306. Lamour JM, Hsu DT, Kichuk MR, et al. Regression of pulmonary arteriovenous malformations following heart transplantation. *Pediatr Transplant* 2000; 4: 280–284. PMID: [11079267](#)
307. Checchia PA, Pahl E, Shaddy RE, et al. Cardiac transplantation for Kawasaki disease. *Pediatrics* 1997; 100: 695–699. PMID: [9310527](#)
308. Kieler-Jensen N, Ricksten SE, Stenqvist O, et al. Inhaled nitric oxide in the evaluation of heart transplant candidates with elevated pulmonary vascular resistance. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 366–375. PMID: [8061011](#)
309. Larsen RL, Eguchi JH, Mulla NF, et al. Usefulness of cardiac transplantation in children with visceral heterotaxy (asplenic and polysplenic syndromes and single right-sided spleen with levocardia) and comparison of results with cardiac transplantation in children with dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2002; 89: 1275–1279. PMID: [12031727](#)
310. Razzouk AJ, Gundry SR, Chinnock RE, et al. Orthotopic transplantation for total anomalous pulmonary venous connection associated with complex congenital heart disease. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: 713–717. PMID: [7578180](#)
311. Bartoli CR, Rogers BD, Ionan CE, et al. End-diastolic flow reversal limits the efficacy of pediatric intra-aortic balloon pump counterpulsation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 147: 1660–1667. PMID: [24139614](#)
312. Stolar CJ, Snedecor SM, Bartlett RH. Extracorporeal membrane oxygenation and neonatal respiratory failure: experience from the extracorporeal life support organization. *J Pediatr Surg* 1991; 26: 563–571. PMID: [2061812](#)
313. Dipchand AI, Naftel DC, Feingold B, et al. Pediatric Heart Transplant Study Investigators. Outcomes of children with cardiomyopathy listed for transplant: a multi-institutional study. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28: 1312–1321. PMID: [19782592](#)
314. Etz C, Welp H, Tjan TD, et al. Successful long-term bridge to transplant in a 5-year-old boy with the EXCOR left ventricular assist device. *Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 52: 232–234. PMID: [15293161](#)
315. Eghtesady P, Almond CS, Tjossem C, et al. Berlin Heart Investigators. Post-transplant outcomes of children bridged to transplant with the Berlin Heart EXCOR Pediatric ventricular assist device. *Circulation* 2013; 128: S24–S31. PMID: [24030413](#)
316. Almond CS, Morales DL, Blackstone EH, et al. Berlin Heart EXCOR pediatric ventricular assist device for bridge to heart transplantation in US children. *Circulation* 2013; 127: 1702–1711. PMID: [23538380](#)
317. Conway J, St Louis J, Morales DL, et al. Delineating survival outcomes in children <10 kg bridged to transplant or recovery with the Berlin Heart EXCOR Ventricular Assist Device. *JACC Heart Fail* 2015; 3: 70–77. PMID: [25454394](#)
318. Schmid C, Tjan TD, Scheld HH. Techniques of pediatric heart transplantation. *Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 53 Suppl: S141–S145. PMID: [15704037](#)
319. Sievers HH, Weyand M, Kraatz EG, et al. An alternative technique for orthotopic cardiac transplantation, with preservation of the normal anatomy of the right atrium. *Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 39: 70–72. PMID: [1877054](#)
320. Deleted in proof.
321. Deleted in proof.
322. Kanani M, Hoskote A, Carter C, et al. Increasing donor-recipient weight mismatch in pediatric orthotopic heart transplantation does not adversely affect outcome. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41: 427–434. PMID: [21903406](#)
323. Tamisier D, Vouhé P, Le Bidois J, et al. Donor-recipient size matching in pediatric heart transplantation: a word of caution about small grafts. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 190–195. PMID: [8672523](#)
324. Razzouk AJ, Bailey LL. Heart transplantation in children for end-stage congenital heart disease. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2014; 17: 69–76. PMID: [24725720](#)
325. Morgan CT, Manlhiot C, McCrindle BW, et al. Outcome, incidence and risk factors for stroke after pediatric heart transplantation: An analysis of the International Society for Heart and Lung Transplantation Registry. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35: 597–602. PMID: [26996929](#)
326. Agarwal A, Kapur G, Altinok D. Childhood posterior reversible encephalopathy syndrome: Magnetic resonance imaging findings with emphasis on increased leptomeningeal FLAIR signal. *Neuroradiol J* 2015; 28: 638–643. PMID: [26515749](#)
327. Uber PA, Mehra MR. Induction therapy in heart transplantation: is there a role? *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 205–209. PMID: [17346621](#)
328. Auerbach SR, Gralla J, Campbell DN, et al. Steroid avoidance in pediatric heart transplantation results in excellent graft survival. *Transplantation* 2014; 97: 474–480. PMID: [24389908](#)
329. Radley-Smith R, Wray J, Chinnock RE, et al. Child development posttransplant: Growth, intellectual/developmental functioning, and psychosocial functioning. In: Canter CE, Kirklin JK. ISHLT Monograph Volume 2: Pediatric Heart Transplantation 2007: 203–214.
330. Cohen A, Addonizio LJ, Softness B, et al. Growth and skeletal maturation after pediatric cardiac transplantation. *Pediatr Transplant* 2004; 8: 126–135. PMID: [15049792](#)
331. Baum D, Bernstein D, Starnes VA, et al. Pediatric heart transplantation at Stanford: results of a 15-year experience. *Pediatrics* 1991; 88: 203–214. PMID: [1861916](#)
332. Helenius I, Jalanko H, Remes V, et al. Scoliosis after solid organ transplantation in children and adolescents. *Am J Transplant* 2006; 6: 324–330. PMID: [16426316](#)
333. de Broux E, Huot CH, Chartrand S, et al. Growth and pubertal development following pediatric heart transplantation: a 15-year experience at Ste-Justine Hospital. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 825–833. PMID: [11008070](#)
334. Baum M, Freier MC, Freeman KR, et al. Developmental outcomes and cognitive functioning in infant and child heart transplant recipients. *Prog Pediatr Cardiol* 2000; 11: 159–163. PMID: [10856697](#)
335. Fleisher BE, Baum D, Brudos G, et al. Infant heart transplantation at Stanford: growth and neurodevelopmental outcome. *Pediatrics* 2002; 109: 1–7. PMID: [11773534](#)
336. Wray J, Radley-Smith R. Longitudinal assessment of psychological functioning in children after heart or heart-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 345–352. PMID: [16507430](#)
337. Wray J, Long T, Radley-Smith R, et al. Returning to school after heart or heart-lung transplantation: how well do children adjust? *Transplantation* 2001; 72: 100–106. PMID: [11468542](#)
338. DeMaso DR, Douglas Kelley S, Bastardi H, et al. The longitudinal impact of psychological functioning, medical severity, and family functioning in pediatric heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 473–480. PMID: [15063408](#)
339. Mintzer LL, Stuber ML, Seacord D, et al. Traumatic stress symptoms in adolescent organ transplant recipients. *Pediatrics* 2005; 115: 1640–1644. PMID: [15930227](#)
340. Serrano-Ikkos E, Lask B, Whitehead B, et al. Incomplete adherence after pediatric heart and heart-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 1177–1183. PMID: [9883758](#)
341. Wray J, Waters S, Radley-Smith R, et al. Adherence in adolescents and young adults following heart or heart-lung transplantation. *Pediatr Transplant* 2006; 10: 694–700. PMID: [16911493](#)
342. Shellmer DA, Dabbs AD, Dew MA. Medical adherence in pediatric organ transplantation: what are the next steps? *Curr Opin Organ Transplant* 2011; 16: 509–514. PMID: [21836517](#)
343. Serrano-Ikkos E, Lask B, Whitehead B, et al. Heart or heart-lung transplantation: psychosocial outcome. *Pediatr Transplant* 1999; 3: 301–308. PMID: [10562975](#)
344. Meaux JB, Green A, Nelson MK, et al. Transition to self-management after pediatric heart transplant. *Prog Transplant* 2014; 24: 226–233. PMID: [25193722](#)
345. Chinnock R, Webber SA, Dipchand AI, et al. Pediatric Heart Transplant Study. A 16-year multi-institutional study of the role of age and EBV status on PTLD incidence among pediatric heart transplant recipients. *Am J Transplant* 2012; 12: 3061–3068. PMID: [23072522](#)
346. Karbasi-Afshar R, Taheri S. Rituximab is Indispensable for Pediatric Heart Transplant Recipients Developing Post Transplant Lymphoproliferative Disorders. *Iran J Ped Hematol Oncol* 2013; 3: 125–134. PMID: [24575284](#)
347. Dipchand AI, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: seventeenth official pediatric heart transplantation report—2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33: 985–995. PMID: [25242123](#)
348. Daly KP, Chakravarti SB, Tresler M, et al. Sudden death after pediatric heart transplantation: analysis of data from the Pediatric Heart Transplant Study Group. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30: 1395–1402. PMID: [21996348](#)
349. Chin C, Naftel D, Pahl E, et al. Pediatric Heart Transplant Study. Cardiac re-transplantation in pediatrics: a multi-institutional study. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 1420–1424. PMID: [17178335](#)
350. Karamichalis JM, Miyamoto SD, Campbell DN, et al. Pediatric cardiac retransplant: differing patterns of primary graft failure by age

- at first transplant. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 223–230. PMID: [21047651](#)
351. Singh TP, Naftel DC, Addonizio L, et al. Association of race and socioeconomic position with outcomes in pediatric heart transplant recipients. *Am J Transplant* 2010; 10: 2116–2123. PMID: [20883546](#)
352. Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, et al. Heart-lung transplantation: successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med* 1982; 306: 557–564. PMID: [6799824](#)
353. Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report--2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34: 1264–1277. PMID: [26454740](#)
354. Spray TL, Mallory GB, Canter CE, et al. Pediatric lung transplantation for pulmonary hypertension and congenital heart disease. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 216–23; discussion 224–5. PMID: [1637208](#)
355. Daliento L, Somerville J, Presbitero P, et al. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J* 1998; 19: 1845–1855. PMID: [9886728](#)
356. Sawa Y, Matsumiya G, Shigemura S, et al. First successful heart-lung transplantation in Japan: report of a case. *Surg Today* 2013; 43: 1461–1466. PMID: [23423216](#)
357. 布田伸一. 心移植サポートについて. *循環器専門医* 1998; 6: 253–258.
358. 厚生労働省. 脳死下での臓器提供事例に係る検証会議 検証のまとめ (平成 25 年 5 月 24 日). <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000037260.pdf>
359. Cowan SW, Davison JM, Doria C, et al. Pregnancy after cardiac transplantation. *Cardiol Clin* 2012; 30: 441–52. PMID: [22813369](#)
- 359a. Armenti VT, Radomski JS, Moritz MJ, et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl* 2004; 103–114. PMID: [16704142](#)
360. Isobe M, Narula J, Southern JF, et al. Imaging the rejecting heart. In vivo detection of major histocompatibility complex class II antigen induction. *Circulation* 1992; 85: 738–746. PMID: [1735166](#)
361. Ohtani H, Strauss HW, Southern JF, et al. Imaging of intercellular adhesion molecule-1 induction in rejecting heart: a new scintigraphic approach to detect early allograft rejection. *Transplant Proc* 1993; 25: 867–869. PMID: [8095110](#)
362. University of California, Department of Surgery, Immunogenetics and Transplantation Laboratory. Cylex® ImmuKnow®. <http://www.itl.surgery.ucsf.edu/diagnostic-services/cylex-immuknow.aspx>
363. CareDx, Inc. AlloMap. <http://allomap.com/>
364. Isobe M, Yagita H, Okumura K, et al. Specific acceptance of cardiac allograft after treatment with antibodies to ICAM-1 and LFA-1. *Science* 1992; 255: 1125–1127. PMID: [1347662](#)
365. Suzuki J, Isobe M, Morishita R, et al. Prevention of graft coronary arteriosclerosis by antisense cdk2 kinase oligonucleotide. *Nat Med* 1997; 3: 900–903. PMID: [9256282](#)
366. Isobe M, Kosuge H, Suzuki J. T cell costimulation in the development of cardiac allograft vasculopathy: potential targets for therapeutic interventions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 1447–1456. PMID: [16627812](#)

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: システムティック・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ム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

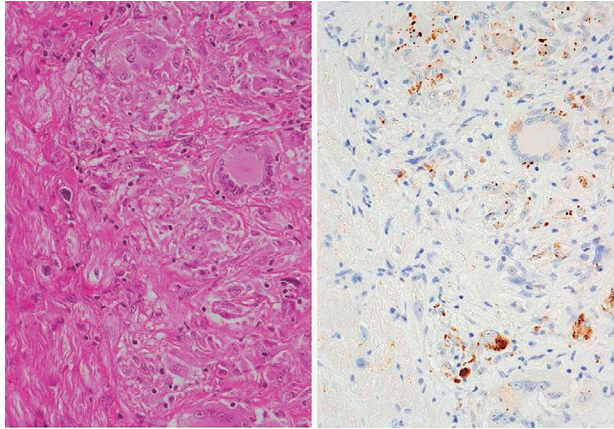


図1 心臓サルコイドーシス病変のPAB抗体陽性像
左：HE染色 右：PAB抗体染色

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であった。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、

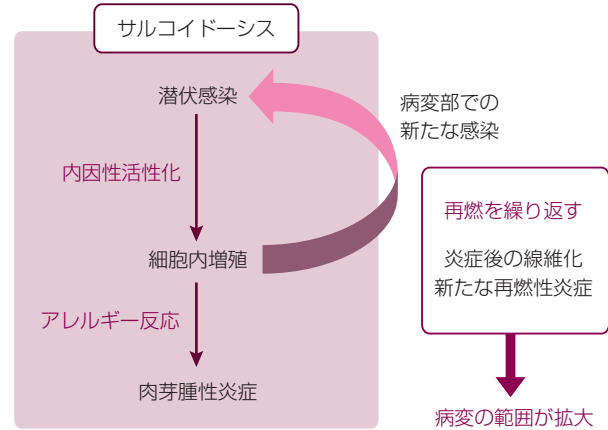


図2 心臓サルコイドーシス病変の進展機構

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 ⁶⁷ Ga citrate シンチグラフィまたは ¹⁸ F-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

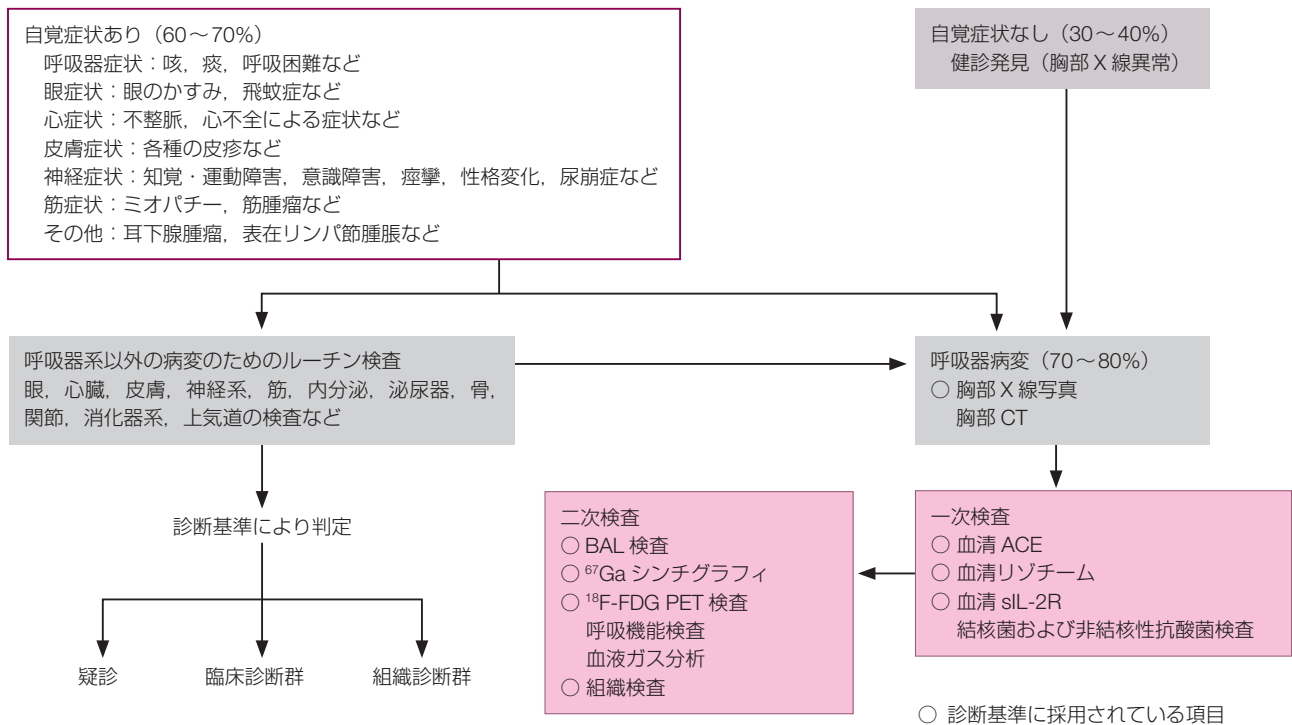


図 3 サルコイドーシス診断のアルゴリズム

(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

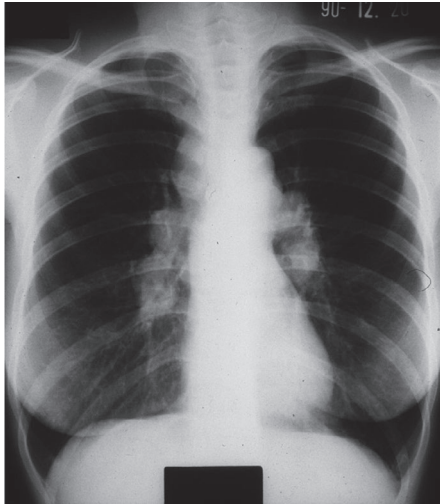


図4 サルコイドーシス患者の胸部X線写真

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瘍性病変、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

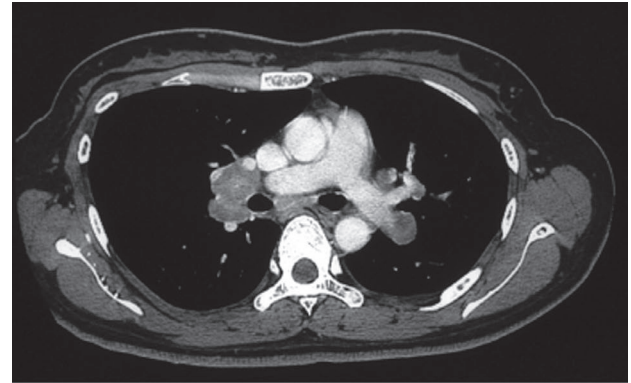


図5 サルコイドーシス患者の造影CT所見

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)

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、FVC 70%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。

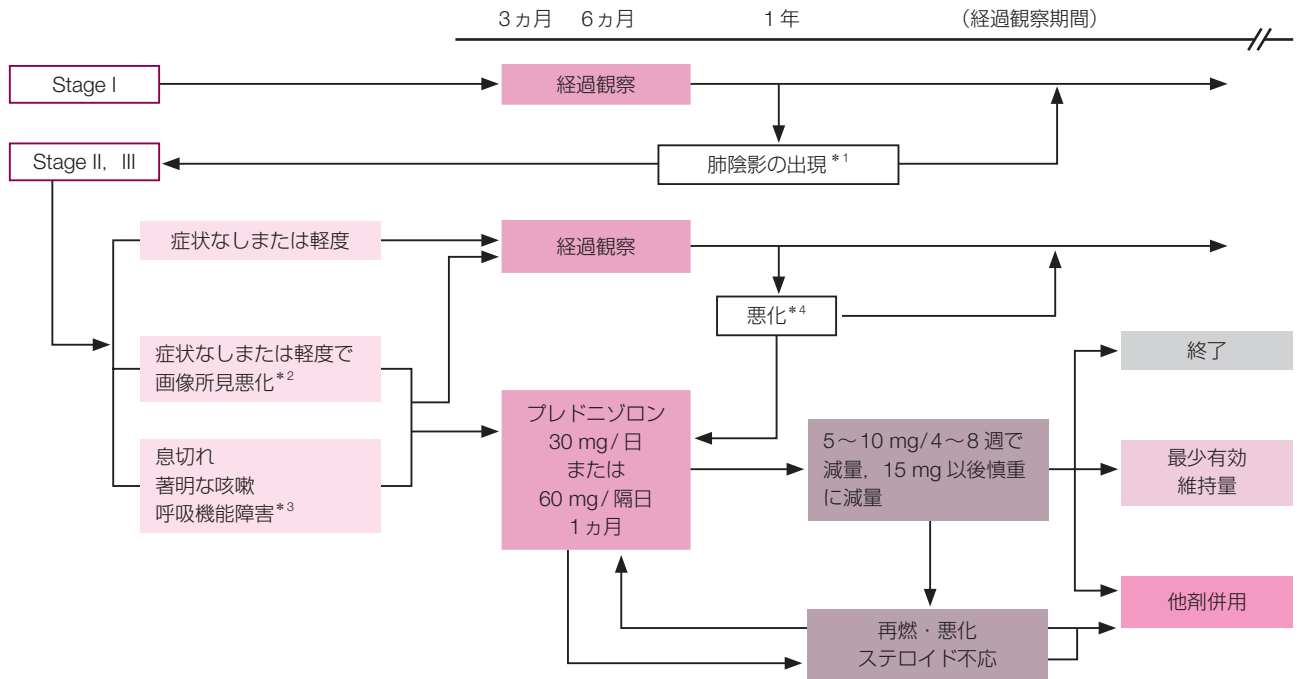
結論は、「広範な線維化をきたしそうな例を早めに捉えて適切に治療介入する」ということになろうが、どのような所見の場合に広汎線維化型と考えて治療を開始すべきかについて合意を形成するのはこれからである。また、その際のステロイド使用の量、期間、および他の代替治療薬の適応についてもわかっておらず、今後の知見の集積が必要である。

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

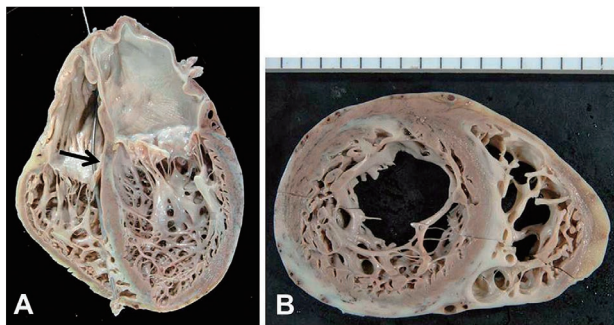


図7 心臓サルコイドーシスの剖検所見
A. 心室中隔の菲薄化（矢印） B. 両心室の拡大

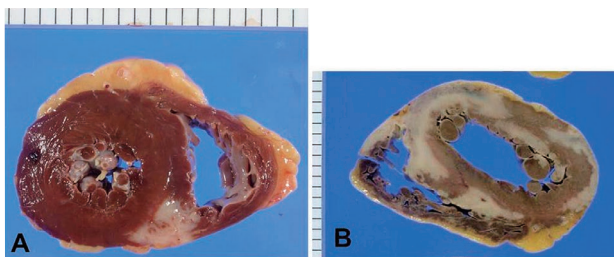


図8 心臓サルコイドーシスの剖検所見
A. 後壁中隔移行部の線維化 B. 突然死症例：前壁、中隔に広範な線維化を認める。

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

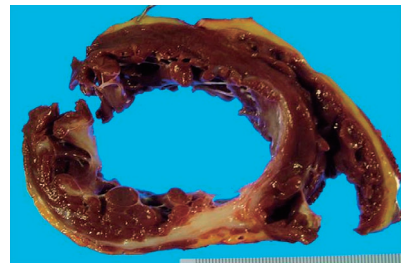


図9 心臓サルコイドーシスの拡張型心筋症様心拡大例
心移植例摘出心：拡張型心筋症の病態、心室頻拍を認めていた。後壁中隔移行部に陳旧性の線維化を認める。

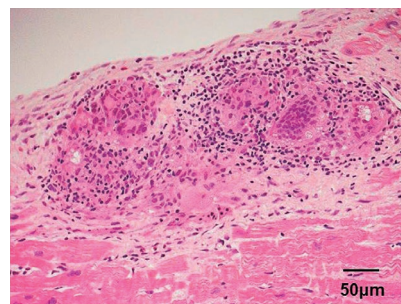


図10 心臓サルコイドーシスの組織像：非乾酪性類上皮細胞肉芽腫（HE染色）
多核巨細胞周囲にリンパ球と類上皮細胞の集合があり肉芽腫を形成している。

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、

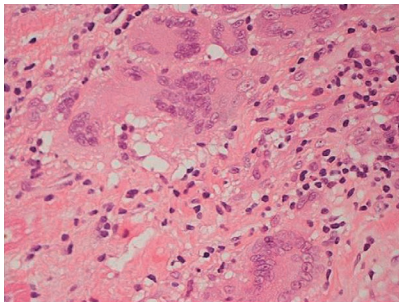


図11 心臓サルコイドーシスの組織像：Langhans型多核巨細胞
巨細胞の周辺に核が並んでいる。

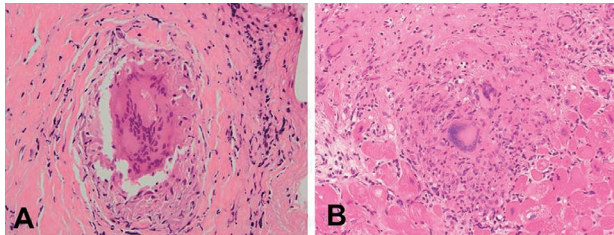


図12 心臓サルコイドーシスの組織像：多核巨細胞の多様な形態
A. 異物型巨細胞様。周囲は線維化で囲まれている。B. Touton型巨細胞（リング状に核が並んでいる）。肉芽腫と接する心筋細胞はほとんど正常である。

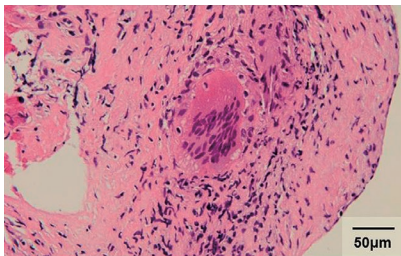


図13 心臓サルコイドーシスの組織像：異物型多核巨細胞
多数の核を有する巨細胞の胞体内に異物様封入物と空胞を認める。

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

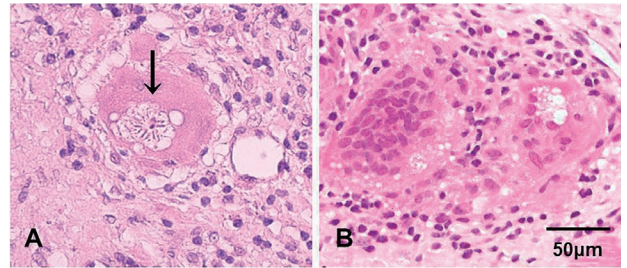


図14 心臓サルコイドーシスの組織像：巨細胞内の封入体
A. asteroid body (矢印) B. Schaumann body. 胞体内に空胞を認める。

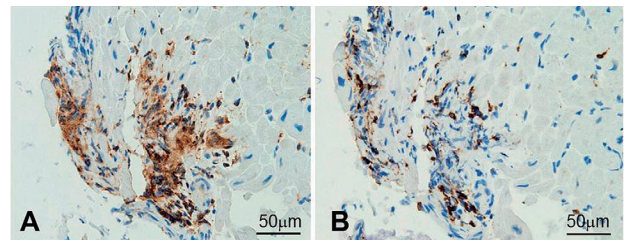


図15 心臓サルコイドーシスの心筋生検免疫染色像：肉芽腫内のリンパ球サブタイプ
A. CD4陽性 B. CD8陽性

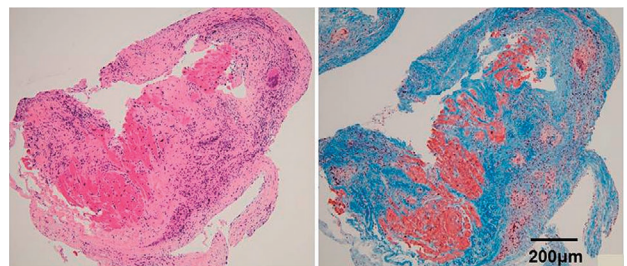


図16 心筋生検で診断されたサルコイドーシスの肉芽腫
線維化のなかに巨細胞とリンパ球が残存している。

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

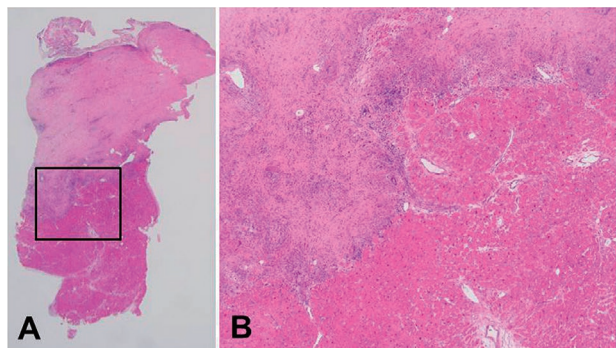


図17 心臓サルコイドーシスの心筋生検組織像
A. 心内膜の線維化周辺部に多核巨細胞が集簇している。非病変部と病変部の境界は明瞭である。B. A内四角部の拡大像

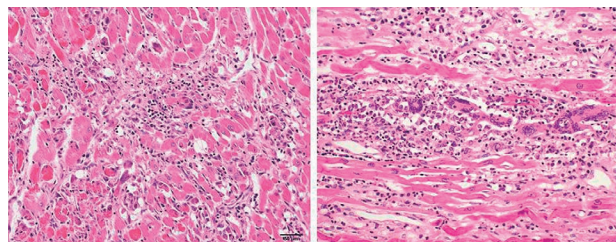


図18 巨細胞性心筋炎の組織像
Langhans型巨細胞が認められる。リンパ球による心筋細胞の破壊を認めること、類上皮細胞はなく肉芽腫を形成しないことが、心臓サルコイドーシスとの鑑別点となる。

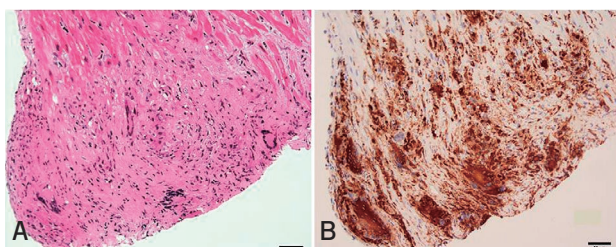


図19 心臓サルコイドーシスの心筋生検組織像
A. HE染色像 B. CD68免疫染色像。多核巨細胞と類上皮細胞はCD68陽性である。

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

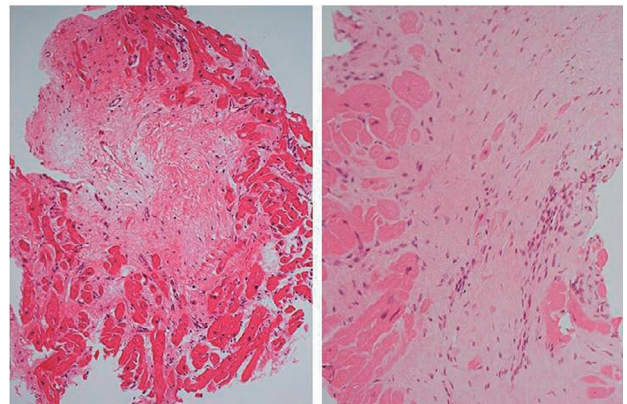


図20 心臓サルコイドーシスの心筋生検組織像
瘢痕化した肉芽腫。わずかにリンパ球が残存した置換性線維化病変。瘢痕化した肉芽腫を心筋生検でみた場合サルコイドーシスを疑う。

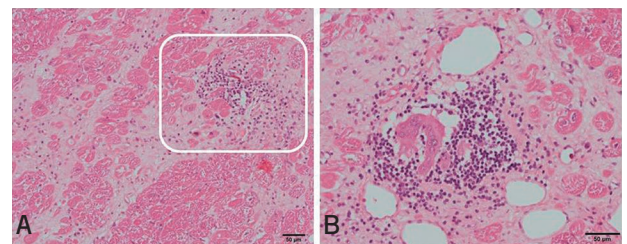


図21 心臓サルコイドーシスの心筋生検組織で局所的巣状のリンパ球浸潤をみた場合
当初、間質の線維化のなかにリンパ球の集簇のみが認められたが(A)、さらに連続切片を作成することで巨細胞が認められた(B)。

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、房室ブロックが起こ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比べて高く、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

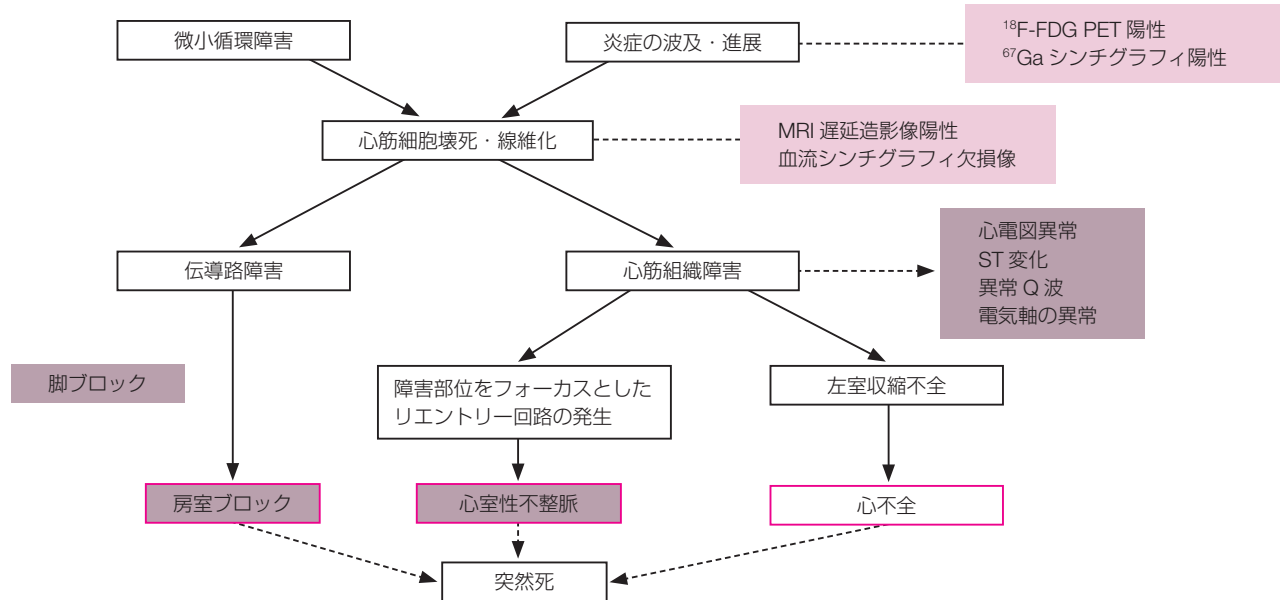


図 22 心臓サルコイドーシスの病態と心電図所見

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エンタ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

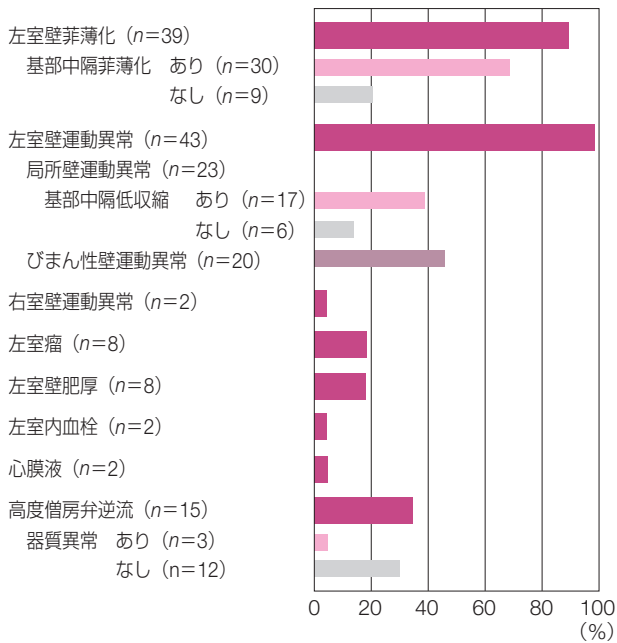


図23 心臓サルコイドーシス46例に認められた心エコー図異常所見

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)

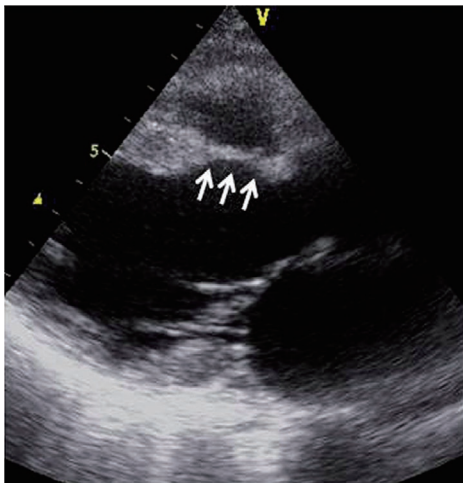


図24 心臓サルコイドーシスに認められた中隔基部の菲薄化(矢印)

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

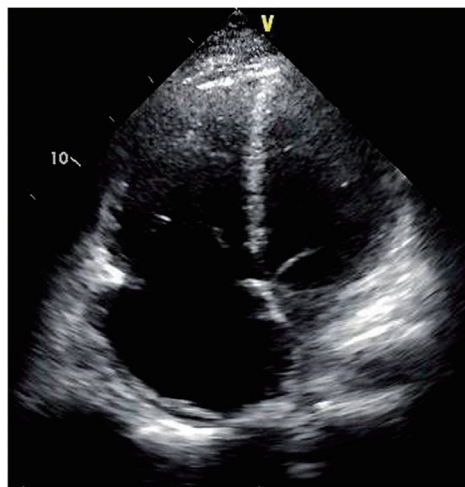


図25 心臓サルコイドーシスに認められた右室拡大と右室壁運動低下

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。

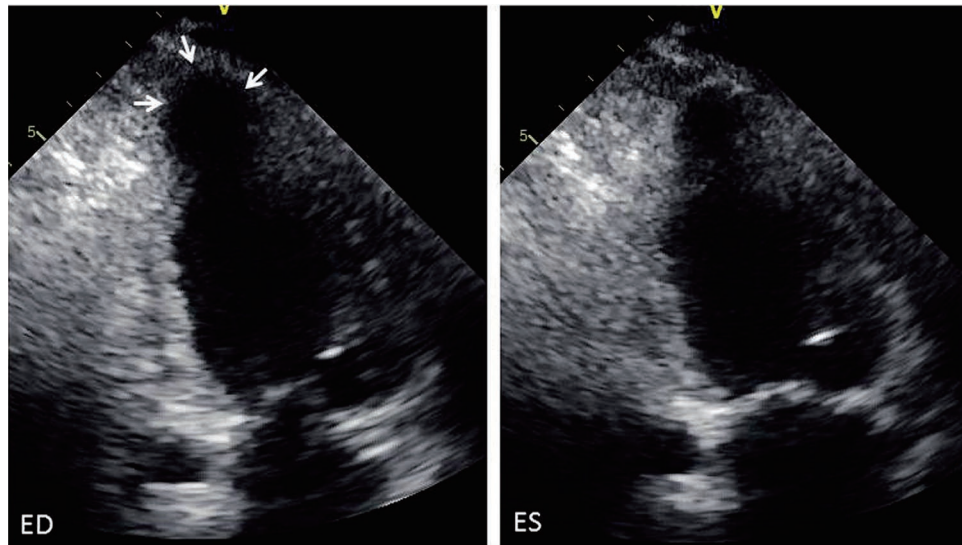


図 26 心臓サルコイドーシスに認められた心尖部の心室瘤 (矢印)

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

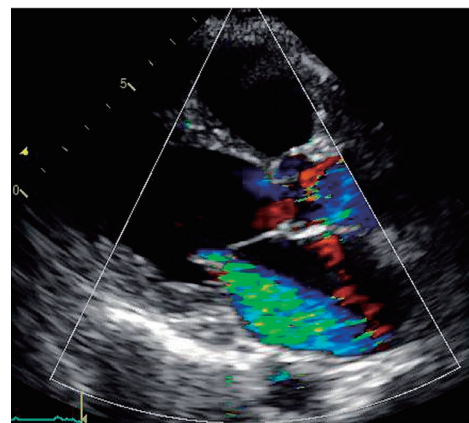


図 27 心臓サルコイドーシスに認められた機能的僧帽弁逆流

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、スペクトララッキング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。

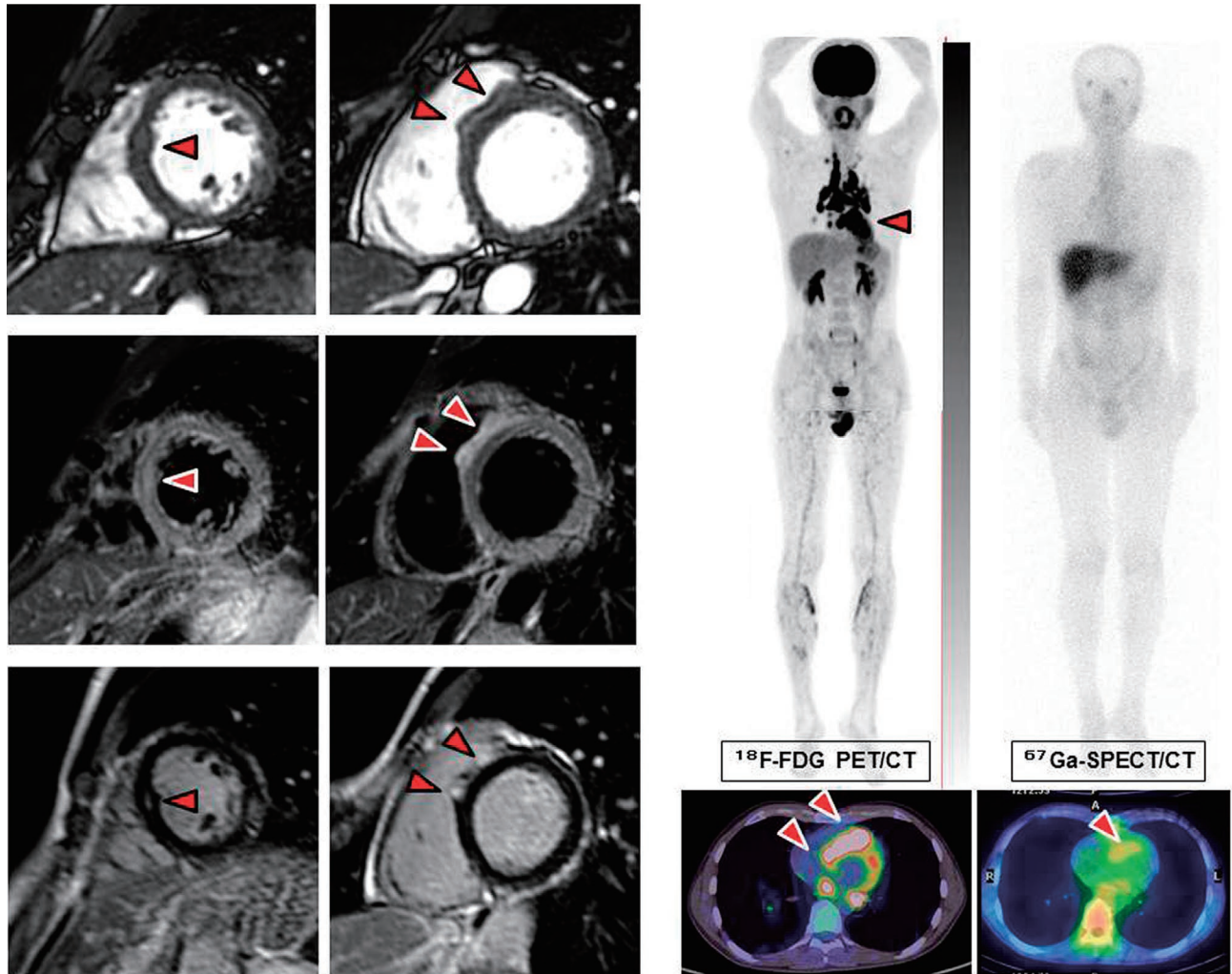
ただし心臓 MRI 検査の問題点として、①他部位の MRI 検査と比較して検査時間が長いこと、②従来の MRI 非対応の植込み型デバイスや電極リードに対しての検査が禁忌であること、③ Gd 造影剤の使用が禁忌 (たとえば腎機能障害患者 [維持透析患者を含む] や Gd 造影剤アレルギーの既往など) の場合に得られる情報が限られること、④不整脈患者の検査に適さないこと、などのほか、検査を実施できる施設が限られることや撮像プロトコルが統一されていないことなどがあげられる。

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

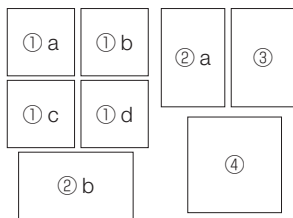
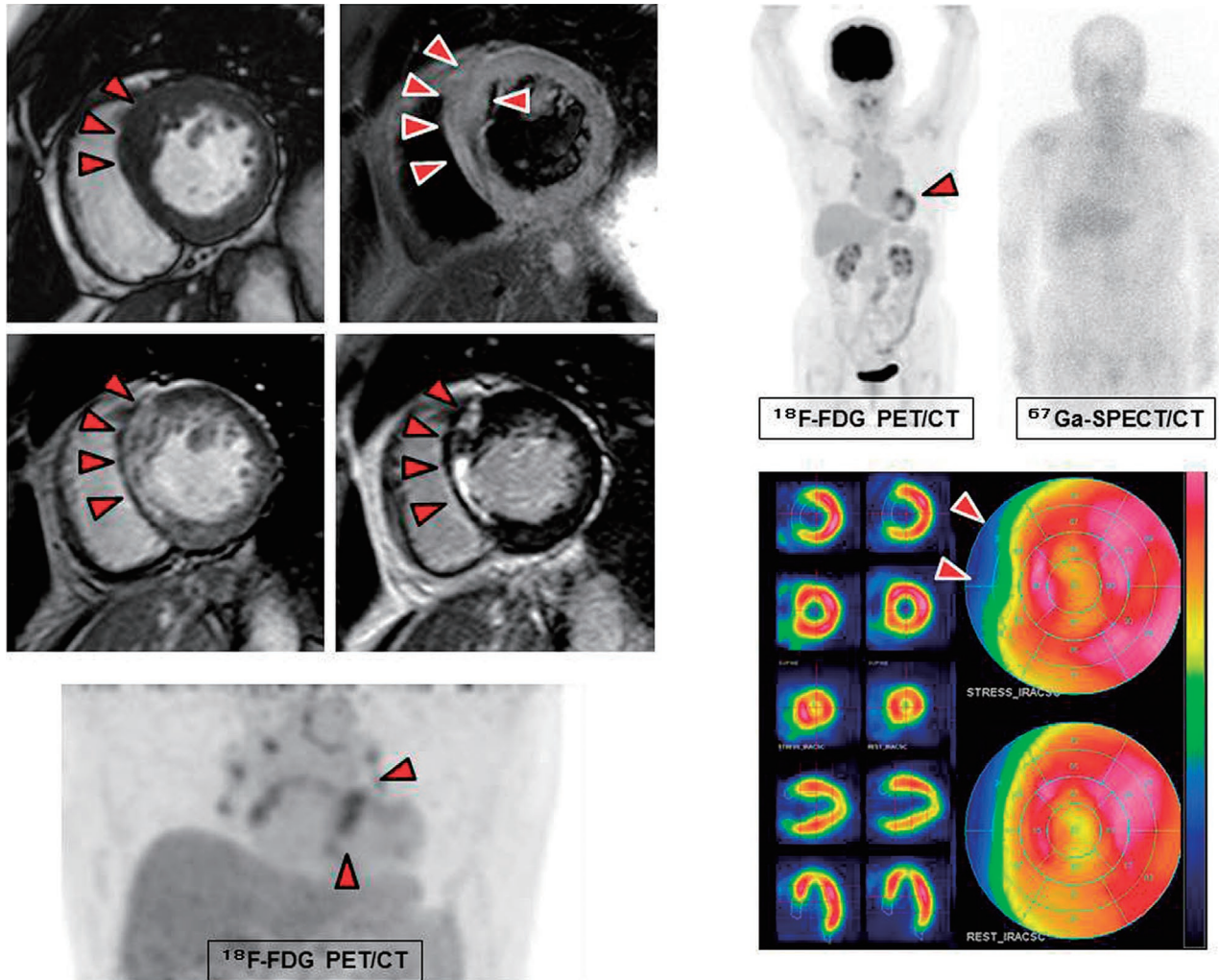
^{18}F -FDG PET 画像では両側肺門～縦隔リンパ節、心臓に高集積を認め（③ d）、CT との融合画像では中隔に高度、側壁にも中等度の集積を認める（③ e）。 ^{67}Ga SPECT（planar 画像）では心臓への明らかな集積は指摘できないが（④ d）、CT との癒合画像では中隔への ^{67}Ga 集積が観察可能である（④ e）。 ^{67}Ga SPECT のみでの活動性評価は困難で、CT との癒合画像で検討する必要があることを示唆する症例である。

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。

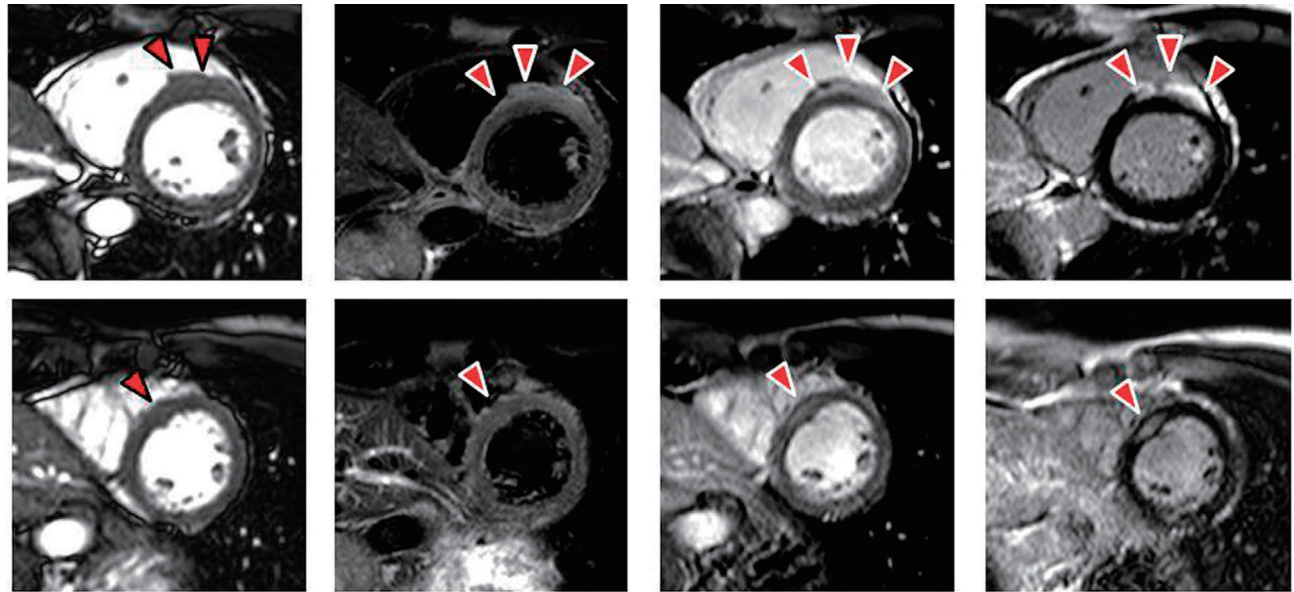
図 29 80 歳台女性，全身サルコイドーシス（臨床診断群：縦隔＋心臓）の MRI， ^{18}F -FDG PET および ^{67}Ga SPECT 画像

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，今後にはむけ，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

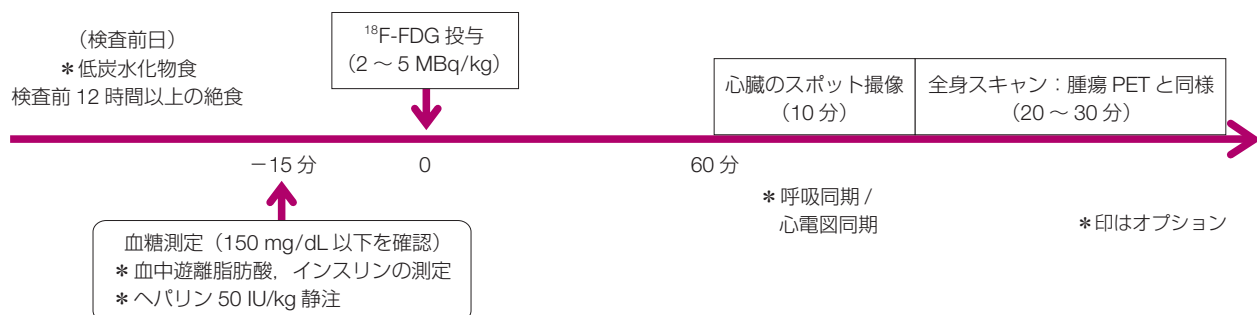


図 31 心臓サルコイドーシスにおける¹⁸F-FDG PET 検査プロトコール
(日本心臓核医学会、2013¹⁹²⁾より)

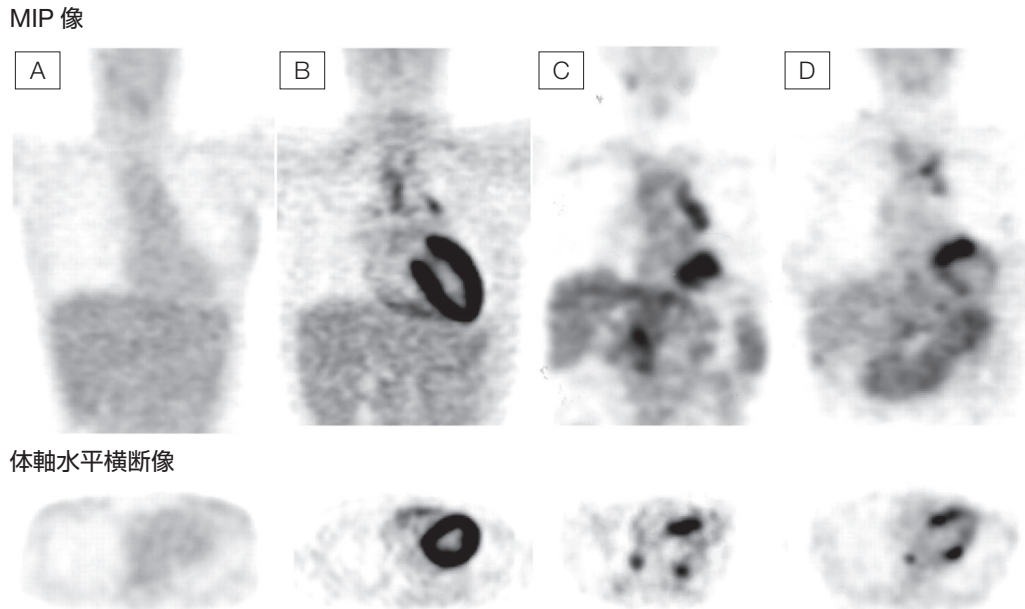


図 32 絶食条件下における ^{18}F -FDG の心臓集積パターン

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

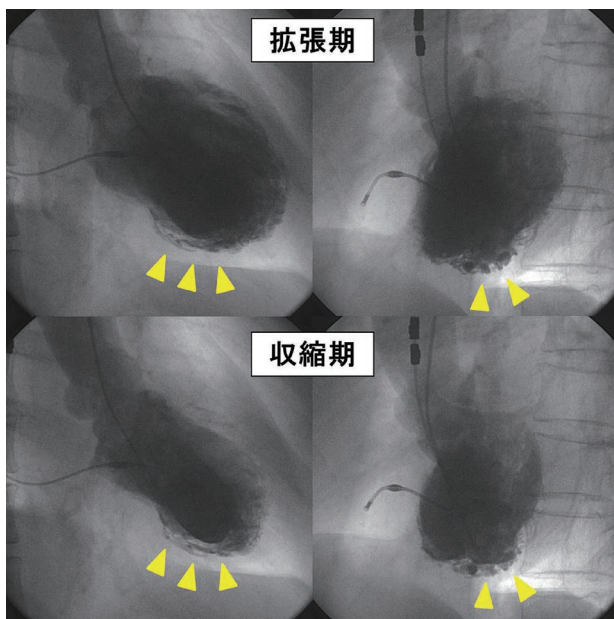


図 33 心臓サルコイドーシスに合併した左室瘤
Area 4 および Area 7 に左室瘤形成を認める (矢頭)

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

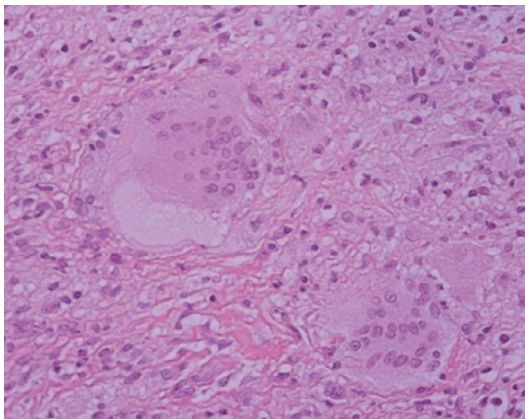


図 34 心臓サルコイドーシスの組織病理所見（開胸時生検組織，HE 染色，400 倍）

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。

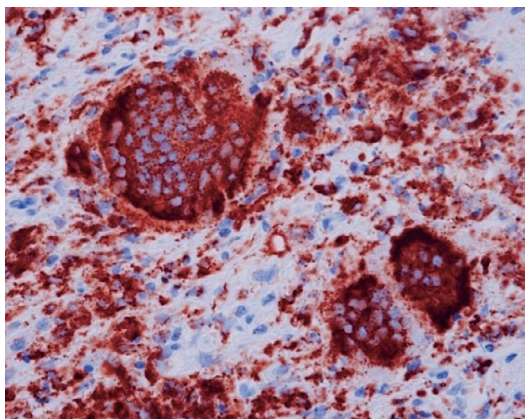


図 35 心臓サルコイドーシスの抗マクロファージ抗体を使用した免疫染色（開胸時生検組織，400 倍）

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

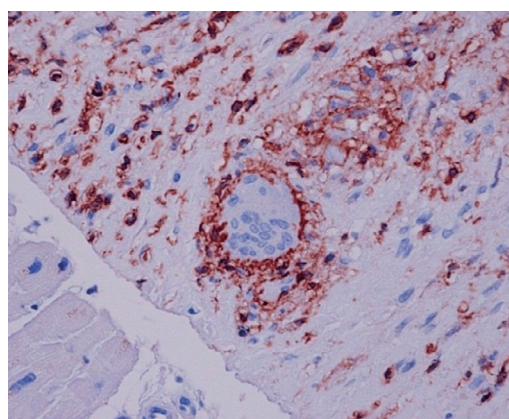


図 36 心臓サルコイドーシスの抗リンパ球抗体を使用した免疫染色（開胸時生検組織，400 倍）

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)。

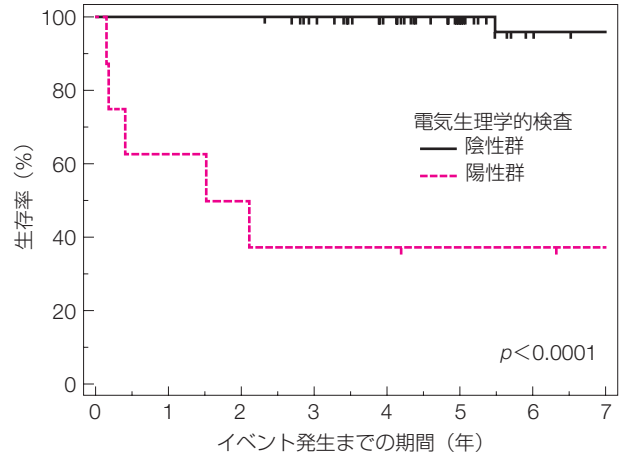


図 37 心臓サルコイドーシス患者における電気生理学的検査の結果と予後

(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

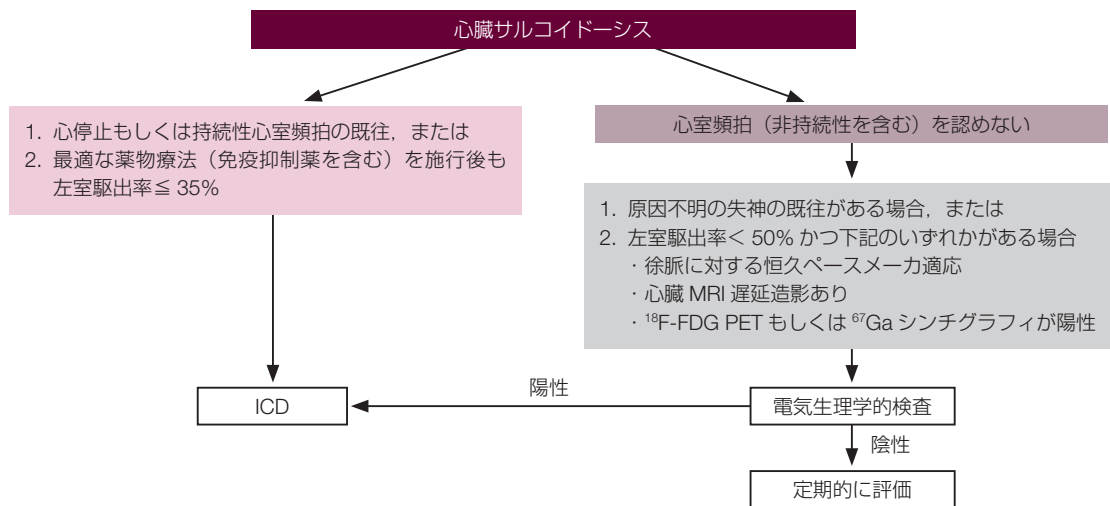


図 38 心臓サルコイドーシスにおける ICD 適応のアルゴリズム

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年からのおもな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 項目以上が陽性的場合。
- 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 項目以上が陽性的場合。

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

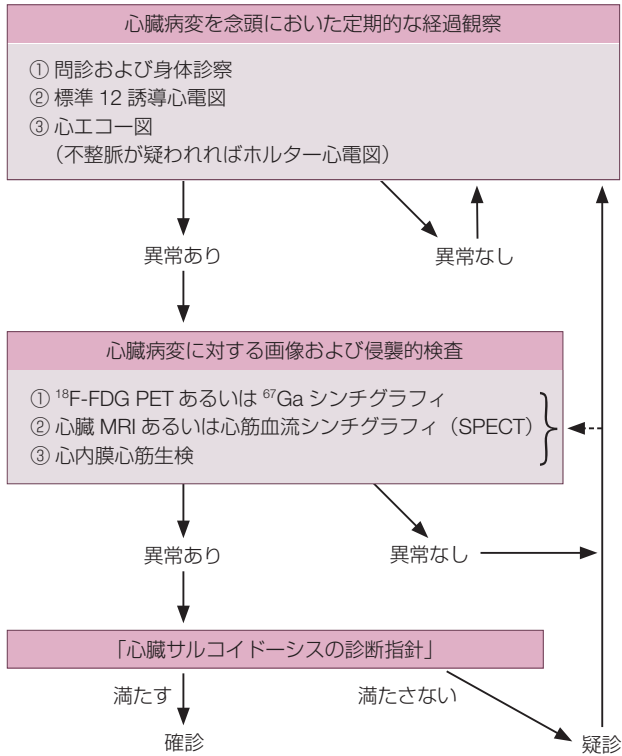
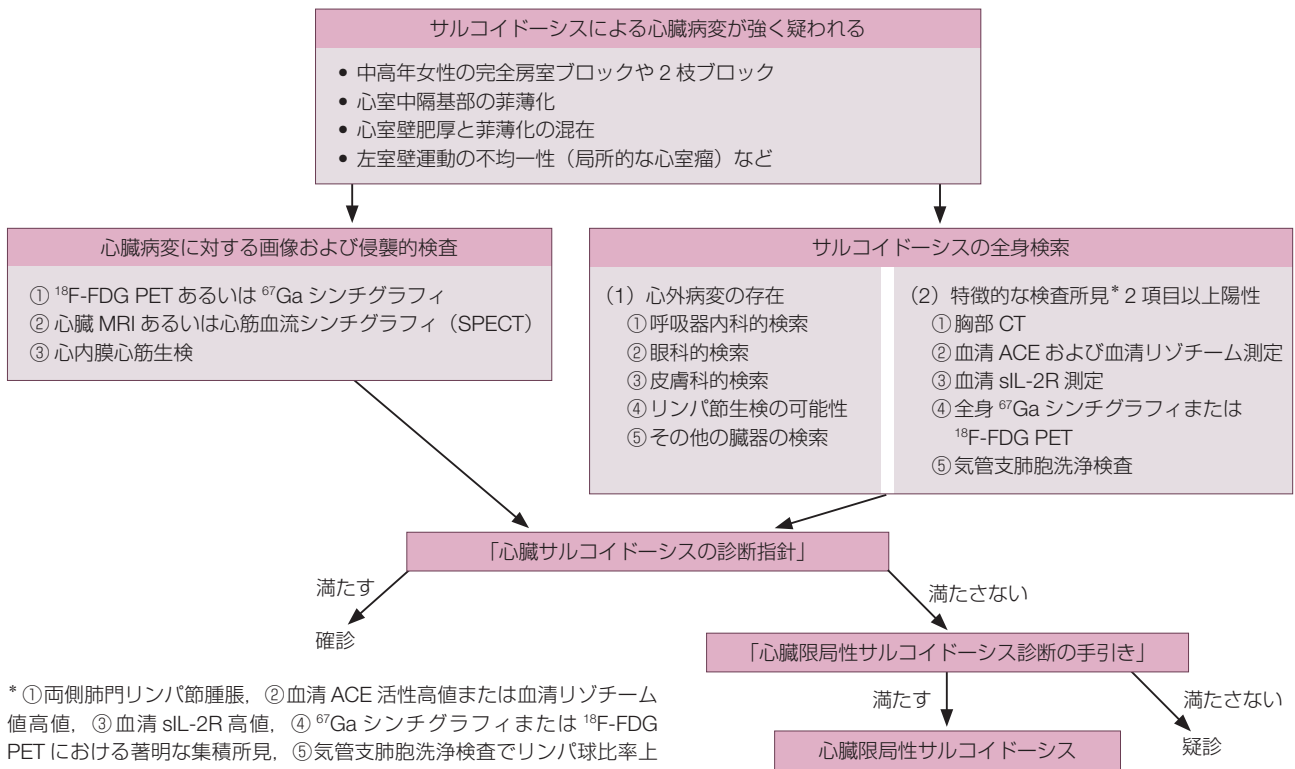


図 39 心外病変でサルコイドーシスと診断されている場合の心臓サルコイドーシスの診断手順

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

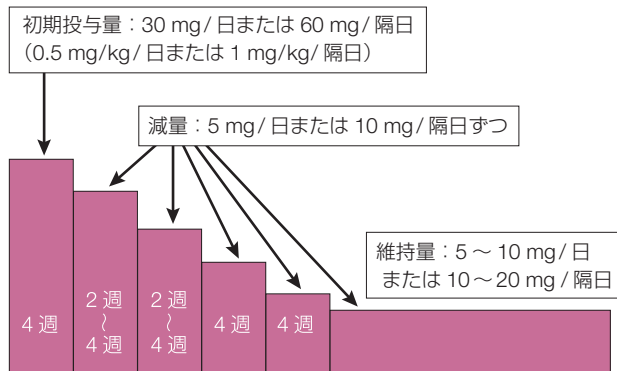
心臓サルコイドーシスに対する薬物治療の主体は、炎症の抑制を目的に、臨床所見の改善を期待して行われる免疫抑制療法である³²⁶。副腎皮質ステロイド（以下ステロイド）は本症における第一選択の免疫抑制薬として広く使用されている³²⁷。2003年に作成された「サルコイドーシス治療に関する見解-2003」では⁹、高度房室ブロック、心室性不整脈、心機能低下症例などにステロイドを考慮するとされている（**レベル6**、**グレードC1**）。プラセボとの比較で前向きにステロイドの予後改善効果を証明した報告は存在しないが、投与後に臨床所見が改善した症例の蓄積からその有用性が示されてきた^{102, 327}。一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



投与方法

- 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、大動脈内バルーンポ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スングよりも両室ペースングが望ましい（**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は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、高頻度に心室ペース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スングと 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>

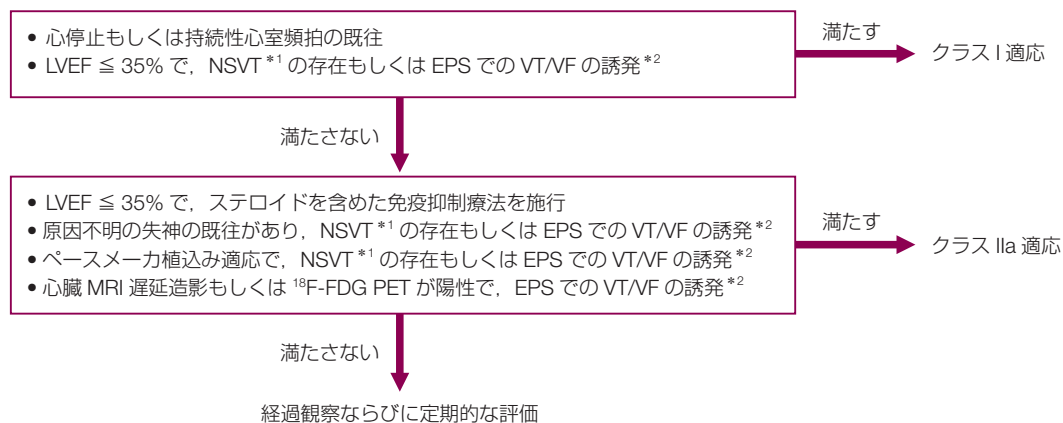
クラス I

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。

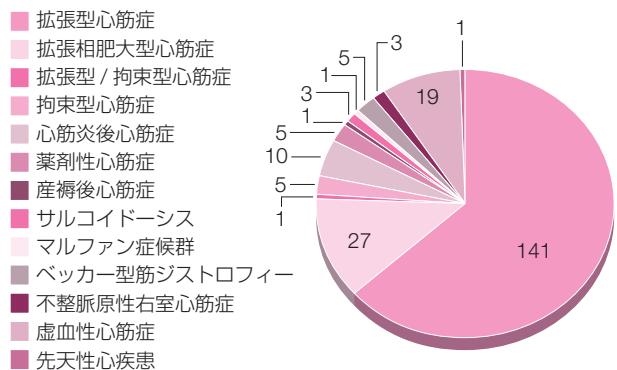
b. 心臓移植，補助人工心臓の適応

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、経皮的な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・身体的に十分耐えられるか？
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ポンピング、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、NYHAⅣ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。

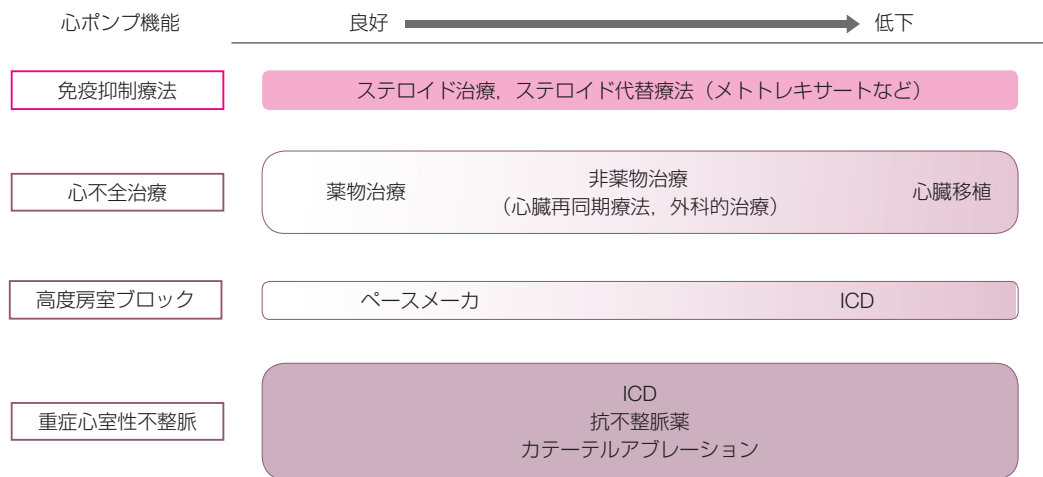


図 44 心臓サルコイドーシスの治療アルゴリズム

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 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. Vorselaars AD, Wuys WA, Vorselaars 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-Hoeff 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. Artifactual 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・ディゼーズであり、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。HFrEF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) Jung 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

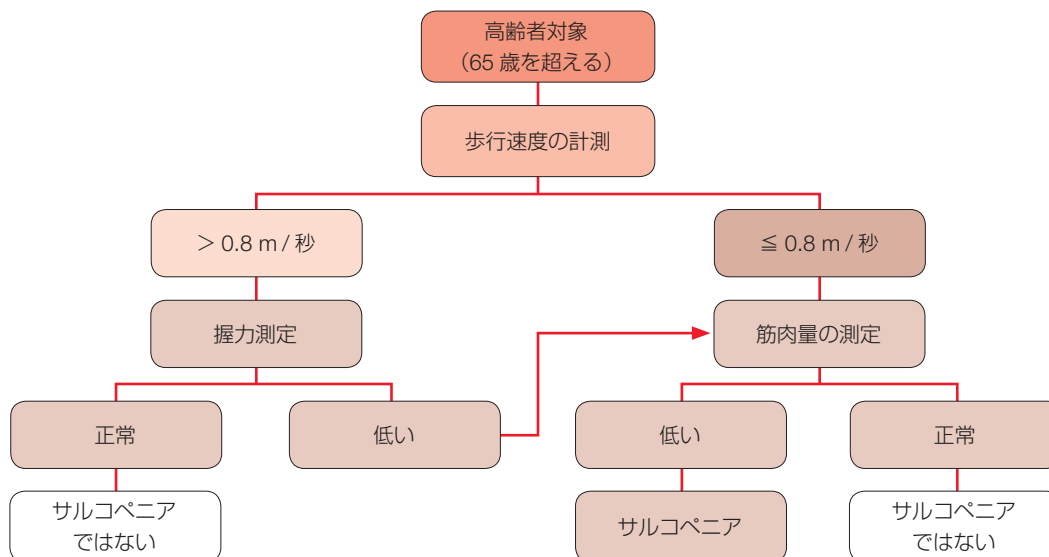
HFpEFの基礎病態となる左室拡張能障害は、左室拡張

期スティフネスと左室弛緩指標から定義される。左室拡張期スティ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⁾の鑑別にはスワングア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.

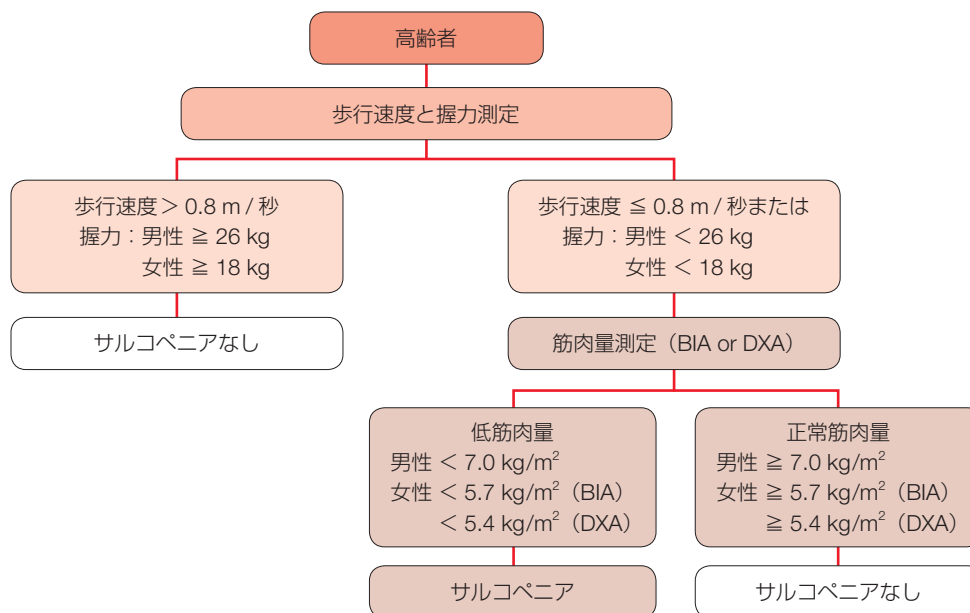


図 II-2 アジアワーキンググループによるサルコペニアの診断基準アルゴリズム

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またれる。

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ヵ月の体重減少, 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カ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カ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: _____

年齢: _____

性別: _____

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	J 1日に何回食事を摂っていますか?
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	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 = 3 kg 以上の減少 1 = わからない 2 = 1~3 kg 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)	P 同年齢の人と比べて、自分の健康状態をどう思いますか? 0.0 = 良くない 0.5 = わからない 1.0 = 同じ 2.0 = 良い
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	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
「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。」	R ふくらはぎの周囲長(cm): CC 0 = 31cm 未満 1 = 31cm 以上
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	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)
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	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
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	

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。

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病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。

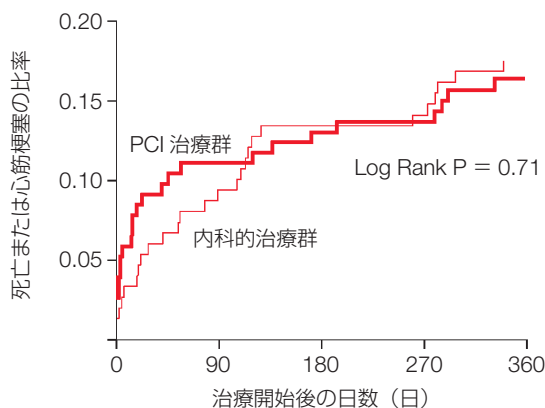
第 1 節

手術療法 （開胸手術、カテーテル治療）

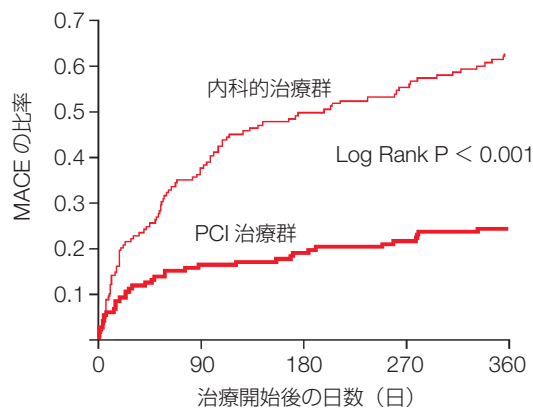
A. 冠動脈疾患に対する 経皮的冠動脈インターベンション（PCI）

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ス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⁾。

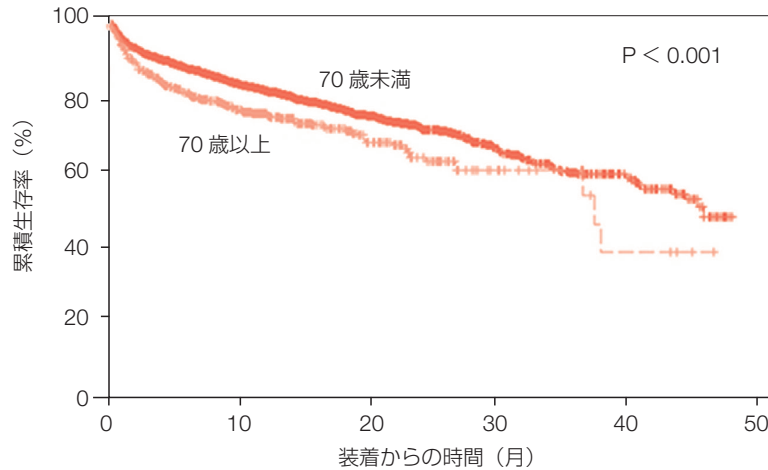
ICD治療とCRT治療は心機能低下例において、致死性不整脈に伴った死亡率抑制に寄与し、虚血性心疾患を基礎疾患に有する場合には効果はより顕著になる。これまでの報告において、ICD治療とCRT治療の効果が年齢によって左右されないことが示され、米国のガイドラインでもICD治療は高齢者でも若年者同様に有効であるとされている。しかし、心筋梗塞後などの二次予防と異なり、高齢者における一次予防でのICD効果は生存利益が小さいため、すべての年齢に一律な治療の選択はできない。CRT治療に関してもペースメーカー機能のみか除細動機能付きかの議論が今でも多くなされているが、十分な生命予後が予測される症例においては若年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

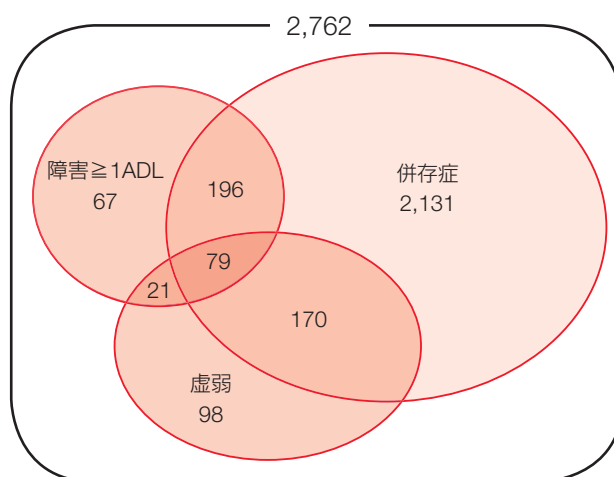


図 VI-1 虚弱(フレイル), 障害, 併存症の関係図
高齢者 2,762 人の調査では、虚弱は 368 人 (13.3%) に存在、併存症保有者は 2,576 人 (93.3%), 障害保有者は 363 人 (13.1%) に存在した。すべて保有している人も 2.9% いた。心筋梗塞, 狭心症, 心不全, 間欠性跛行, 関節炎, がん, 糖尿病, 高血圧, 閉塞性肺疾患の 9 疾患のうち 2 つ以上保有する者を障害保有者とした。数値は人数。

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

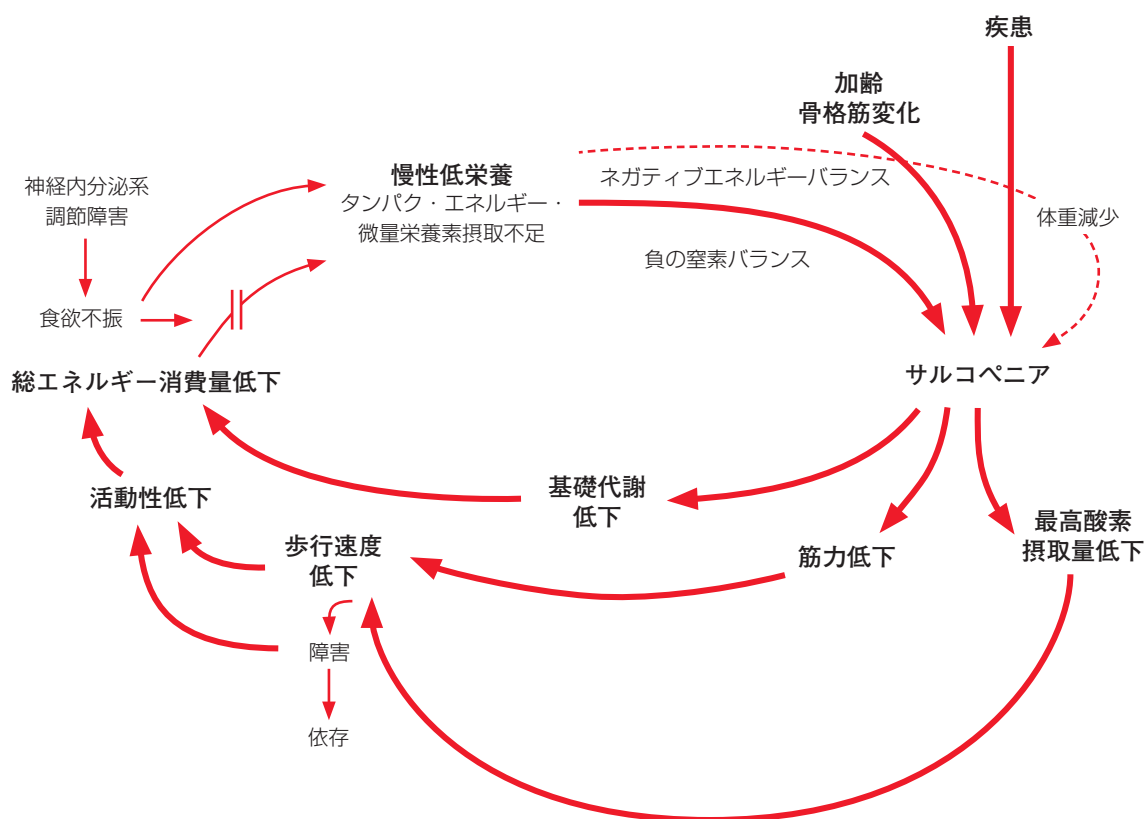


図 VI-2 虚弱循環 (フレイルサイクル)
虚弱はサルコペニアや低栄養が悪循環を形成した結果として陥る。

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

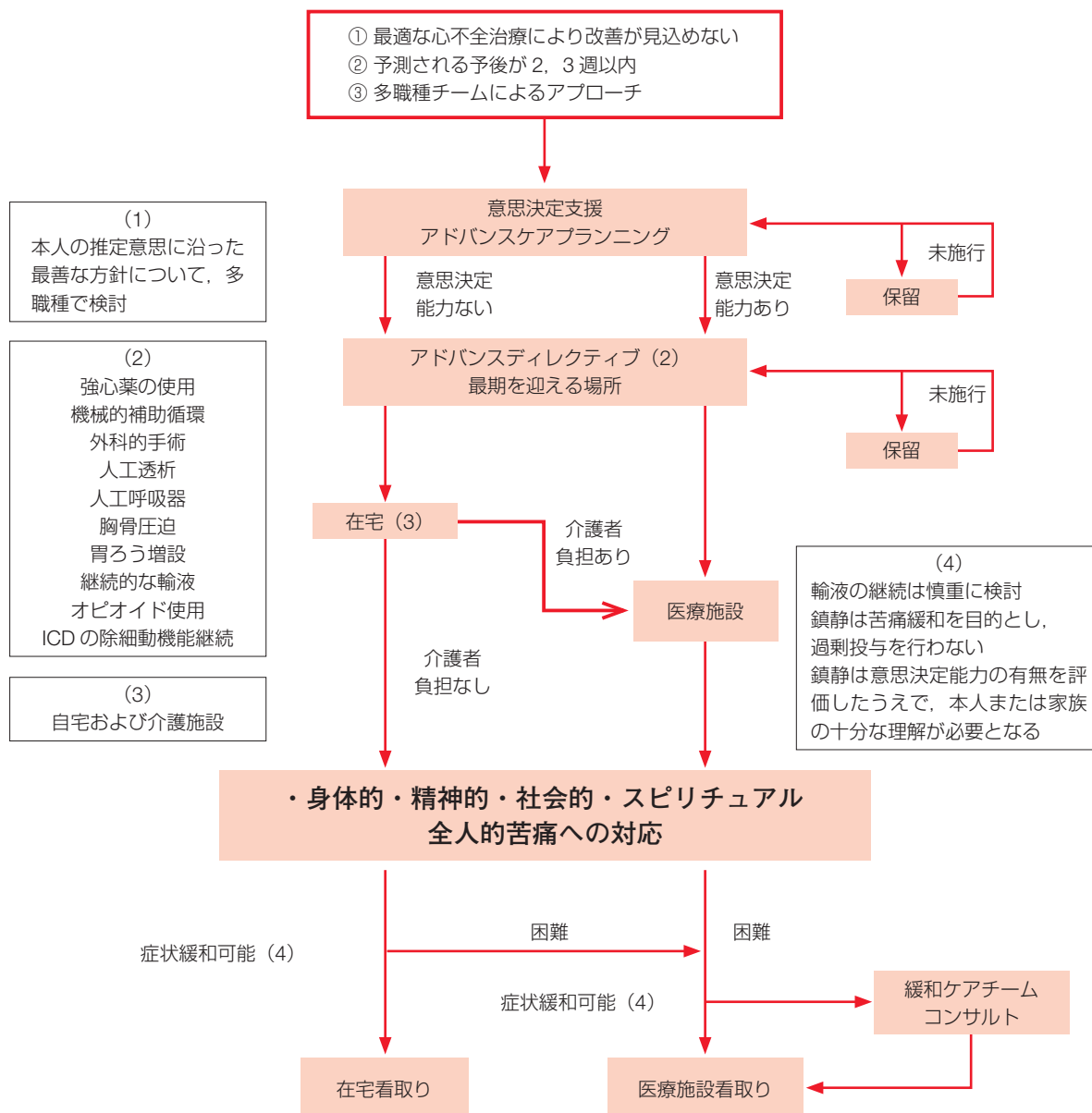


図 VII-1 高齢者心不全の終末期医療

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-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合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