

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

安齊 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 臨床の有効性の大きさ、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始まる²²⁾。1990年代には、Eishi らが肉芽腫マクロファージ内封入体として知られる Hamazaki–Wesenberg 小体の染色性を手がかりとして、再び *P. acnes* に着目した。その結果、洋の東西を問わずサルコイドーシスリンパ節には *P. acnes* あるいは *P. granulosum* の DNA が高頻度かつ多量に存在することを見だし²³⁾、次いで *P. acnes* 菌体によりマウス肺に肉芽腫を形成できることを報告した²⁴⁾。また電子顕微鏡像から、*P. acnes* と密接な関連のある Hamazaki–Wesenberg 小体は細胞壁を失った L 型菌と考えられた²⁵⁾。これらの知見から *P. acnes* がサルコイドーシスの病変部に豊富に存在していることは間違いのない事実であるが (レベル4b)、真の起因体であるか否かについては未確定である。たとえば類上皮細胞肉芽腫はなんらかの理由で結果的に *P. acnes* を処理し難い特性を有している可能性がある²⁶⁾。また、*P. acnes* に活性のあるセファレキシンやクラリスロマイシンの投与試験が早い時期に実施されたが、

結果としてサルコイドーシスの経過になんらの影響も与えなかった²⁷⁾。

b. 抗酸菌説

もともと結核菌の関与を主張する報告は古くからあった。しかしサルコイドーシスに抗結核薬が無効であることも歴史的事実である。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、なんらかの外來抗原に対するIV型アレルギー反応である可能性が高い。そのためHLA (human leukocyte antigen; ヒト白血球抗原) クラスII抗原との関連が検討されており、これまでDRw52に関するものをはじめ多くの報告がある³⁵⁻³⁸⁾。Ishihara らによると、日本人のサルコイドーシス患者ではDRw52のアレルの1つであるDRB3*0101に加え、DRB1*1101, DRB1*1201, DRB1*1401, DRB1*0802の頻度が有意に増加していること、DRB1*0101の頻度が減少していることが認められた³⁸⁾。増加しているDRB1アレルと白人で増加が指摘されているDR3はHLA-DRB1でコードされており、それらの β 鎖10~12番目のアミノ酸配列は、いずれもTyr-Ser-Thrで共通である。

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

b. その他の疾患感受性遺伝子

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

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

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

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

2.1.3

病態

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

a. マクロファージと T 細胞の集積と活性化

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

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

b. 肉芽腫形成と線維化

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

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

c. リンパ球の集積と活性化

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

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

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

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

2.2 病因のトピックス (*P. acnes*)

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

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

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

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

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

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

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

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

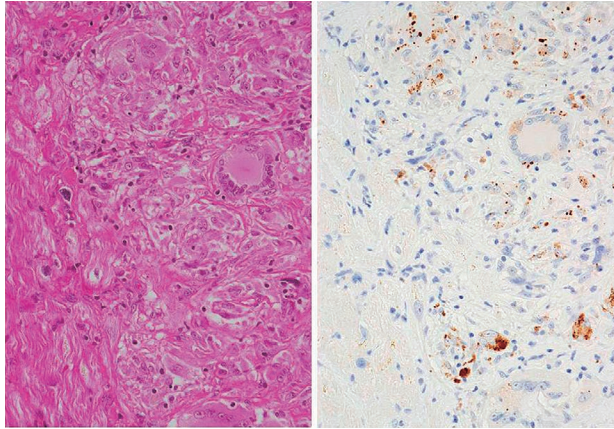


図1 心臓サルコイドーシス病変のPAB抗体陽性像
左：HE染色 右：PAB抗体染色

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

3.

サルコイドーシスの診断

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

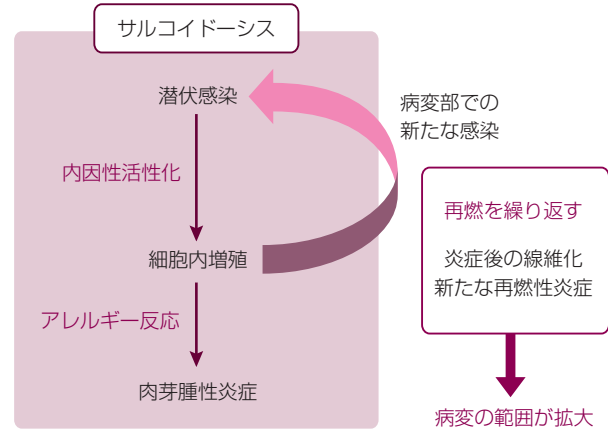


図2 心臓サルコイドーシス病変の進展機構

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

3.1

サルコイドーシスの診断基準

【組織診断群】

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

【臨床診断群】

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

表 1 特徴的な検査所見

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

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

付記

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

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

サルコイドーシスの診断手順

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

3.2

各種臓器におけるサルコイドーシスを示唆する臨床所見

呼吸器系, 眼, 皮膚およびそれ以外の臓器におけるサル

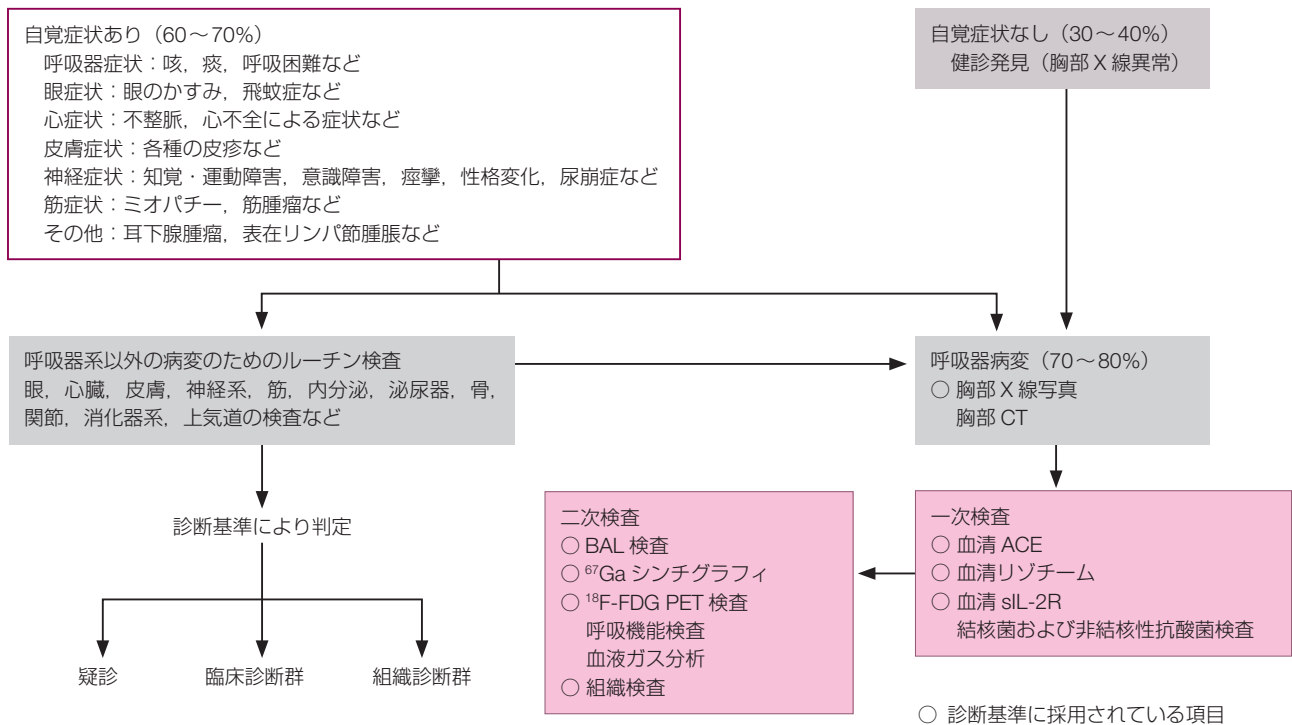


図 3 サルコイドーシス診断のアルゴリズム

(日本サルコイドーシス / 肉芽腫性疾患学会, 2015⁸²⁾ より)

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

a. 呼吸器系病変の臨床所見

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

（次頁へ続く）

(前頁より続き)

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

(日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会、2015⁸²⁾より)

付記

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

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

3.3 除外規定

以下の除外規定に従って、十分に鑑別診断を行う。

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

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

- ⑦ 他の肝肉芽腫を除外する：原発性胆汁性肝硬変など。

3.4 診断および経過観察における注意事項

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

4. サルコイドーシスの肺病変

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

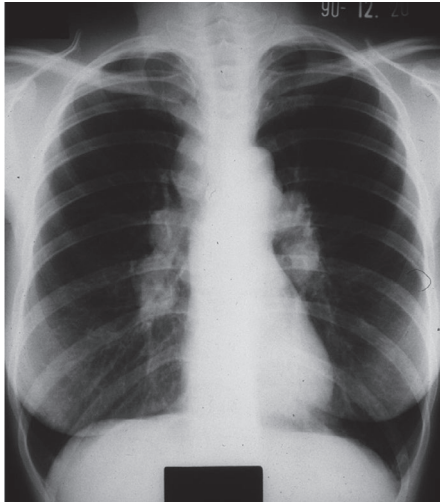


図4 サルコイドーシス患者の胸部X線写真

典型的なBHLを示す。肺野には明らかな小粒状陰影を認めない。

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

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

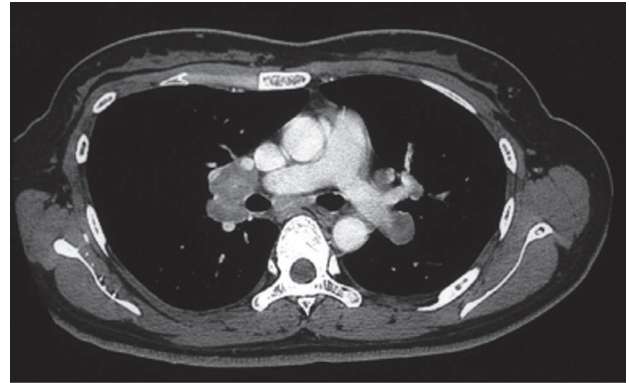


図5 サルコイドーシス患者の造影CT所見

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つの報告は前向きの検討であり，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。

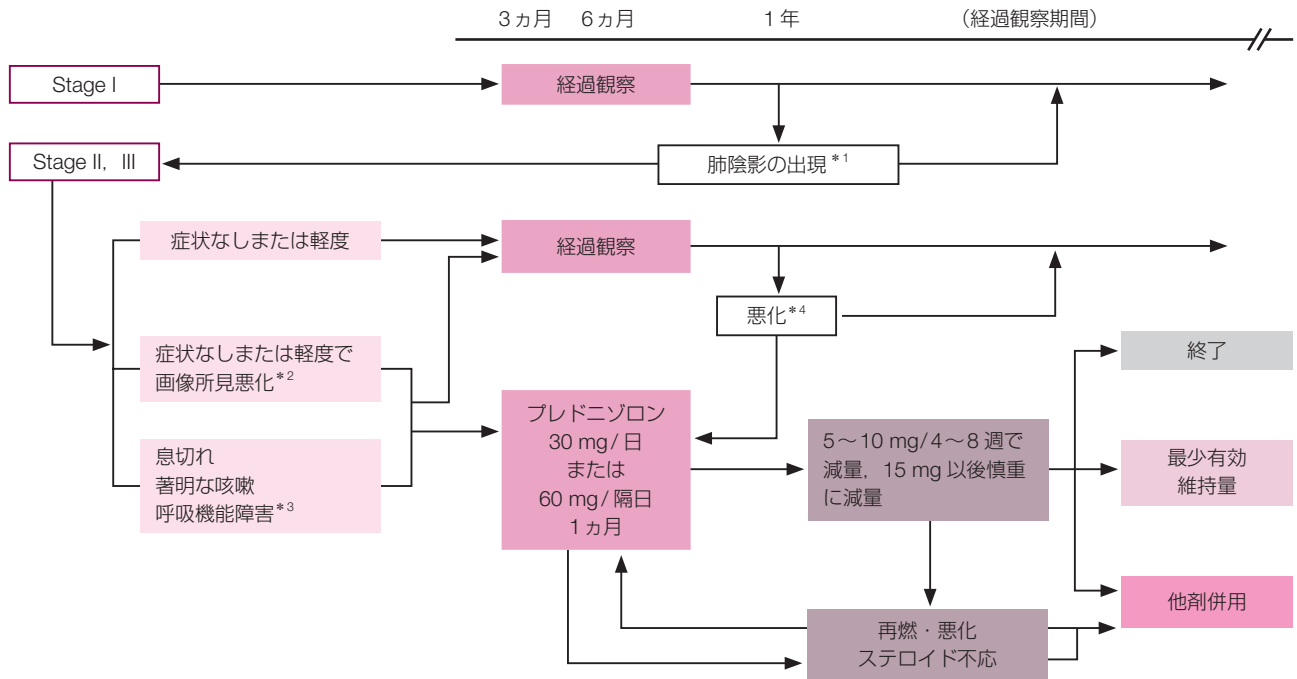
結論は、「広範な線維化をきたしそうな例を早めに捉えて適切に治療介入する」ということになろうが、どのような所見の場合に広汎線維化型と考えて治療を開始すべきかについて合意を形成するのはこれからである。また、その際のステロイド使用の量、期間、および他の代替治療薬の適応についてもわかっておらず、今後の知見の集積が必要である。

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

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

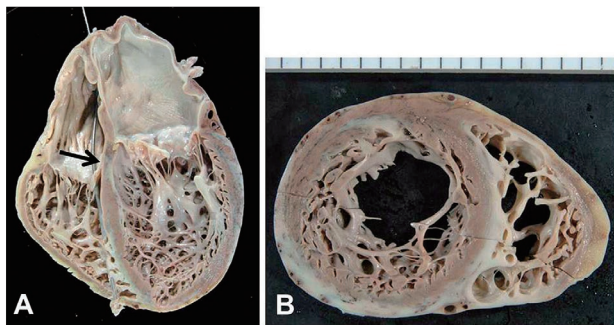


図 7 心臓サルコイドーシスの剖検所見
A. 心室中隔の菲薄化（矢印） B. 両心室の拡大

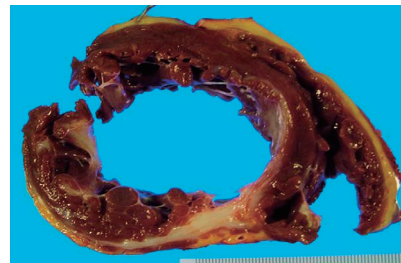


図 9 心臓サルコイドーシスの拡張型心筋症様心拡大例
心移植例摘出心：拡張型心筋症の病態、心室頻拍を認めていた。後壁中隔移行部に陳旧性の線維化を認める。

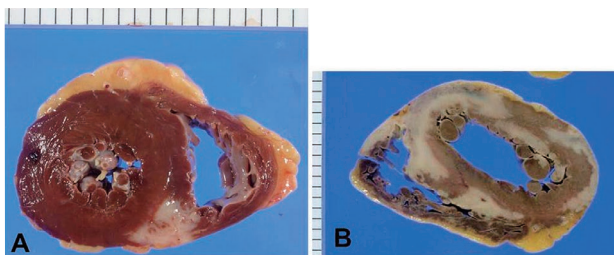


図 8 心臓サルコイドーシスの剖検所見
A. 後壁中隔移行部の線維化 B. 突然死症例：前壁、中隔に広範な線維化を認める。

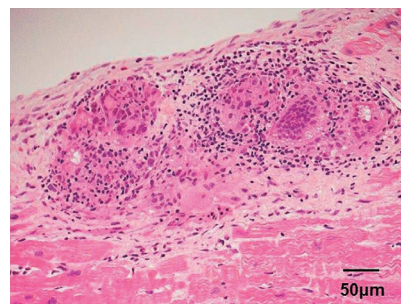


図 10 心臓サルコイドーシスの組織像：非乾酪性類上皮細胞肉芽腫（HE 染色）
多核巨細胞周囲にリンパ球と類上皮細胞の集まりがあり肉芽腫を形成している。

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、

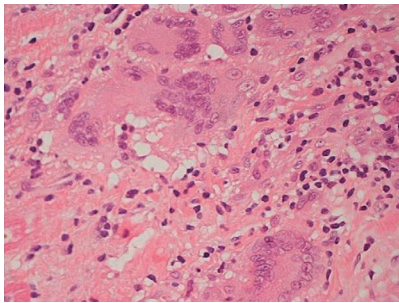


図11 心臓サルコイドーシスの組織像：Langhans型多核巨細胞
巨細胞の周辺に核が並んでいる。

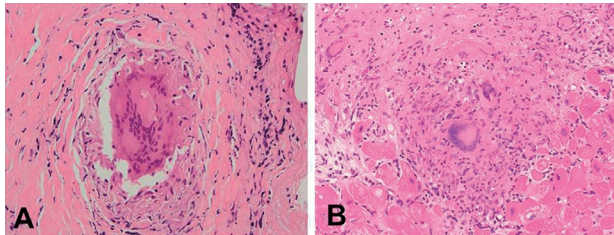


図12 心臓サルコイドーシスの組織像：多核巨細胞の多様な形態
A. 異物型巨細胞様。周囲は線維化で囲まれている。B. Touton型巨細胞（リング状に核が並んでいる）。肉芽腫と接する心筋細胞はほとんど正常である。

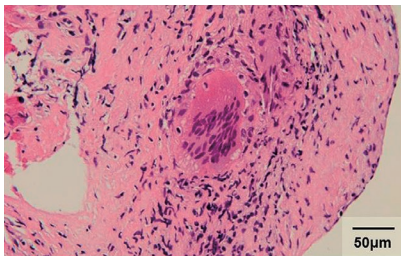


図13 心臓サルコイドーシスの組織像：異物型多核巨細胞
多数の核を有する巨細胞の胞体内に異物様封入物と空胞を認める。

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

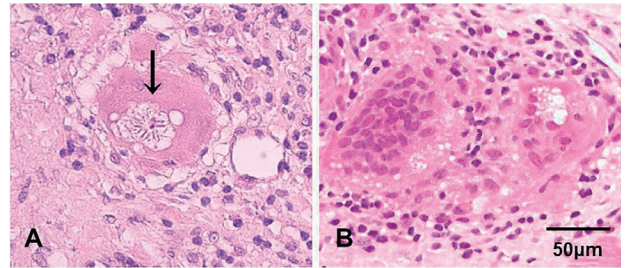


図14 心臓サルコイドーシスの組織像：巨細胞内の封入体
A. asteroid body (矢印) B. Schaumann body. 胞体内に空胞を認める。

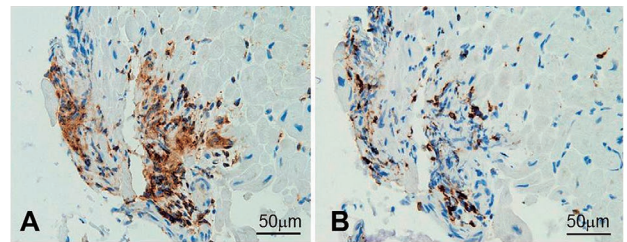


図15 心臓サルコイドーシスの心筋生検免疫染色像：肉芽腫内のリンパ球サブタイプ
A. CD4陽性 B. CD8陽性

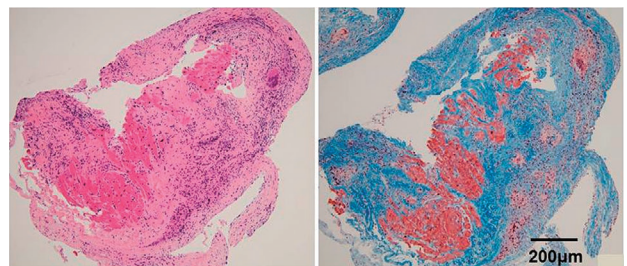


図16 心筋生検で診断されたサルコイドーシスの肉芽腫
線維化のなかに巨細胞とリンパ球が残存している。

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

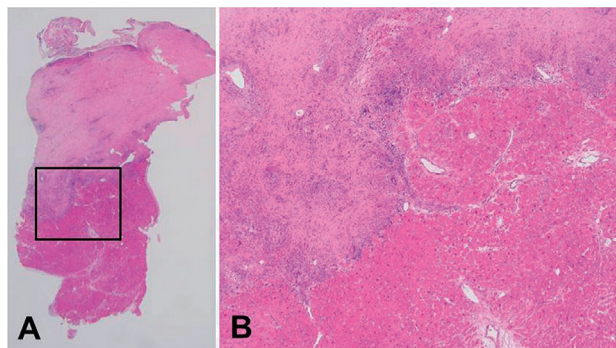


図17 心臓サルコイドーシスの心筋生検組織像
A. 心内膜の線維化周辺部に多核巨細胞が集簇している。非病変部と病変部の境界は明瞭である。B. A内四角部の拡大像

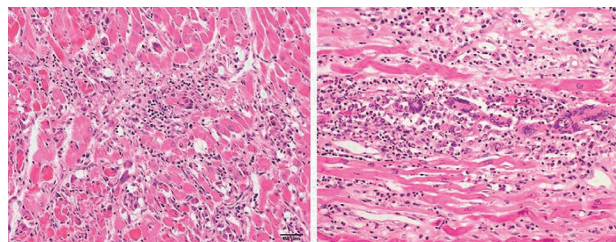


図18 巨細胞性心筋炎の組織像
Langhans型巨細胞が認められる。リンパ球による心筋細胞の破壊を認めること、類上皮細胞はなく肉芽腫を形成しないことが、心臓サルコイドーシスとの鑑別点となる。

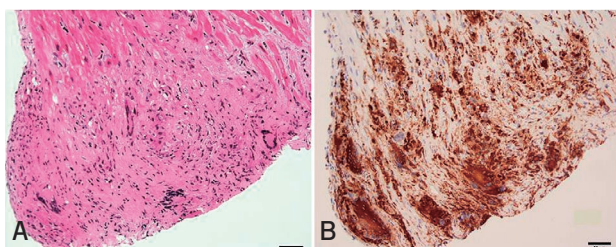


図19 心臓サルコイドーシスの心筋生検組織像
A. HE染色像 B. CD68免疫染色像。多核巨細胞と類上皮細胞はCD68陽性である。

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

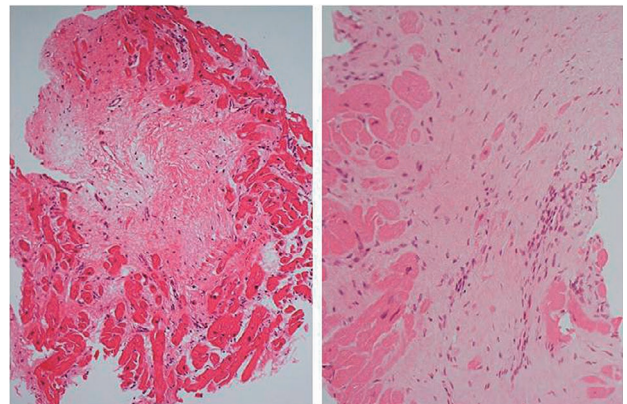


図20 心臓サルコイドーシスの心筋生検組織像
瘢痕化した肉芽腫。わずかにリンパ球が残存した置換性線維化病変。瘢痕化した肉芽腫を心筋生検でみた場合サルコイドーシスを疑う。

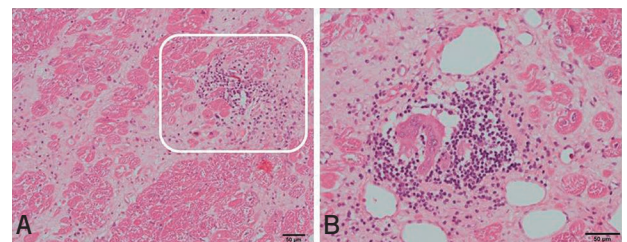


図21 心臓サルコイドーシスの心筋生検組織で局所的巣状のリンパ球浸潤をみた場合
当初、間質の線維化のなかにリンパ球の集簇のみが認められたが(A)、さらに連続切片を作成することで巨細胞が認められた(B)。

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、臨床的な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

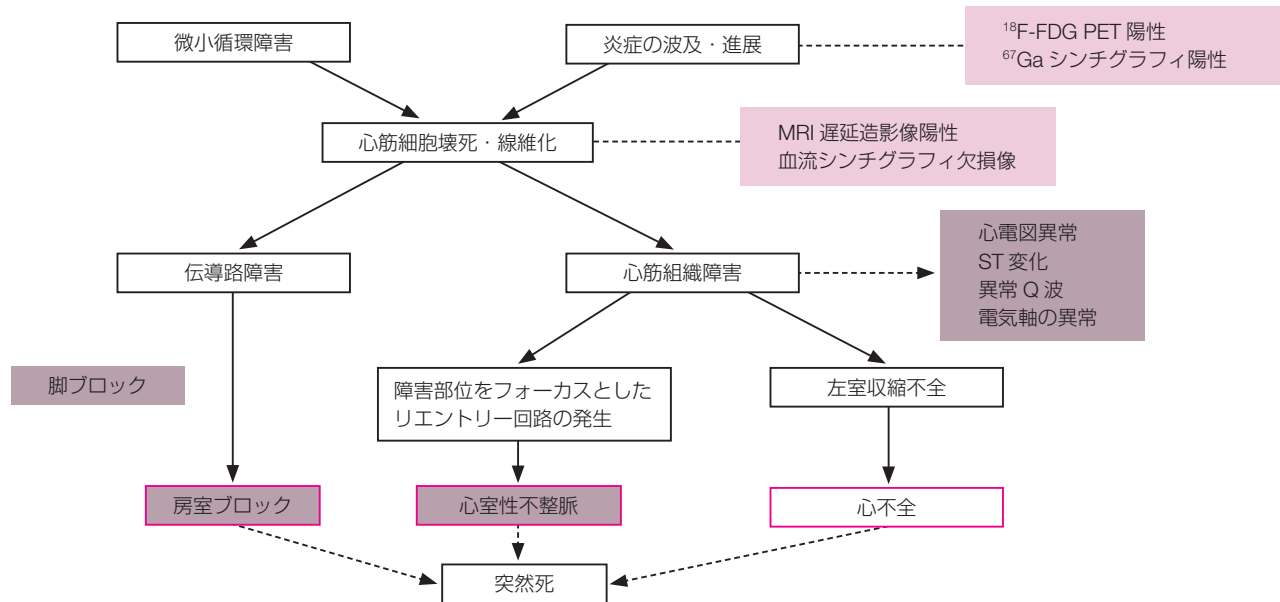


図22 心臓サルコイドーシスの病態と心電図所見

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、従来的心電図異常に加え新たな異常が進行する例もあり^{143, 153)}、長期観察のうえでも定期的検査として心電図は必須である (レベル4b)、グレードB)。

2.5

心エコー図

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

a. 壁の菲薄化および肥厚

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

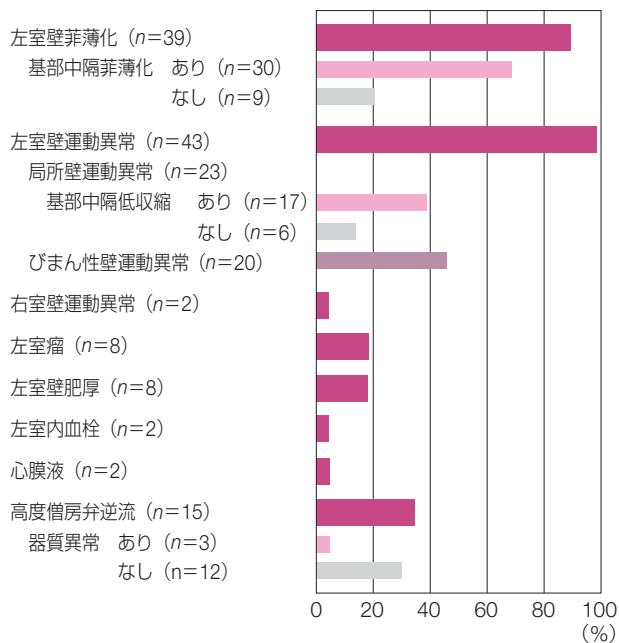


図23 心臓サルコイドーシス46例に認められた心エコー図異常所見

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

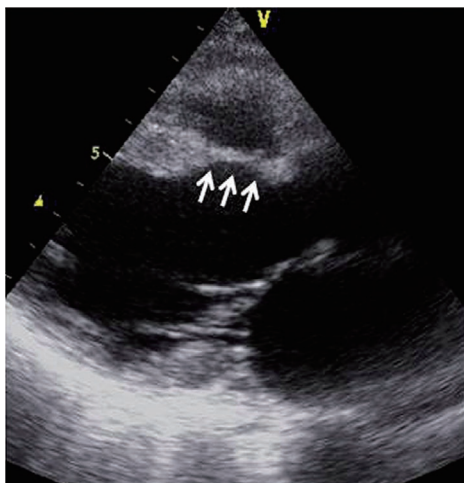


図24 心臓サルコイドーシスに認められた中隔基部の菲薄化(矢印)

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

b. 局所壁運動異常およびびまん性壁運動低下

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

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

びまん性の壁運動異常低下例では心腔拡大と左室駆出率

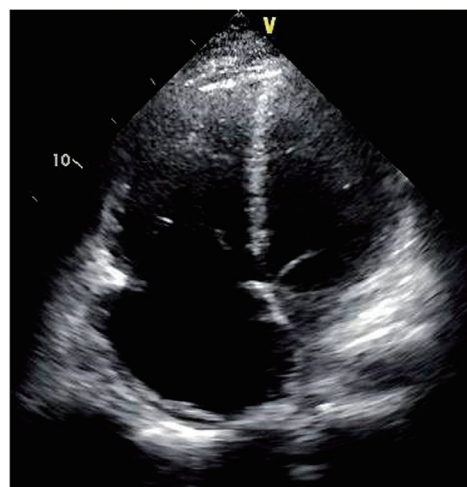


図25 心臓サルコイドーシスに認められた右室拡大と右室壁運動低下

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

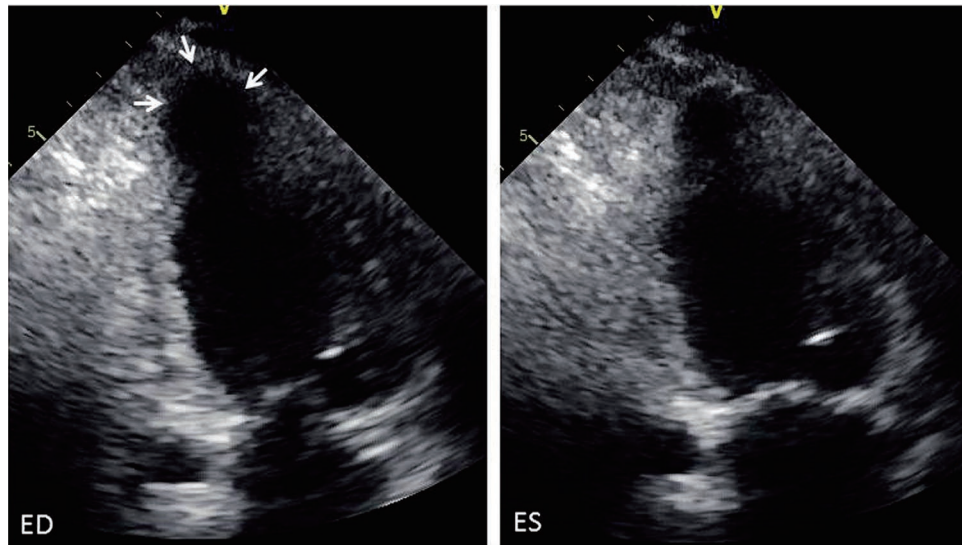


図 26 心臓サルコイドーシスに認められた心尖部の心室瘤（矢印）

ED：拡張末期 ES：収縮末期

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

c. 心室瘤

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

d. 心膜液貯留

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

e. 弁逆流

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

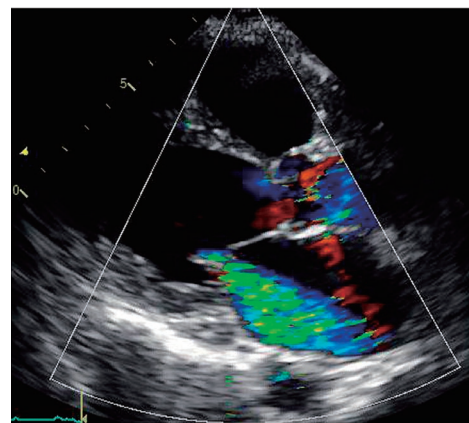


図 27 心臓サルコイドーシスに認められた機能的僧帽弁逆流

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

f. その他

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

g. 新技術を用いた心臓サルコイドーシスの評価

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

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

2.6

心臓 MRI

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

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

的情報を得られることがあげられる。

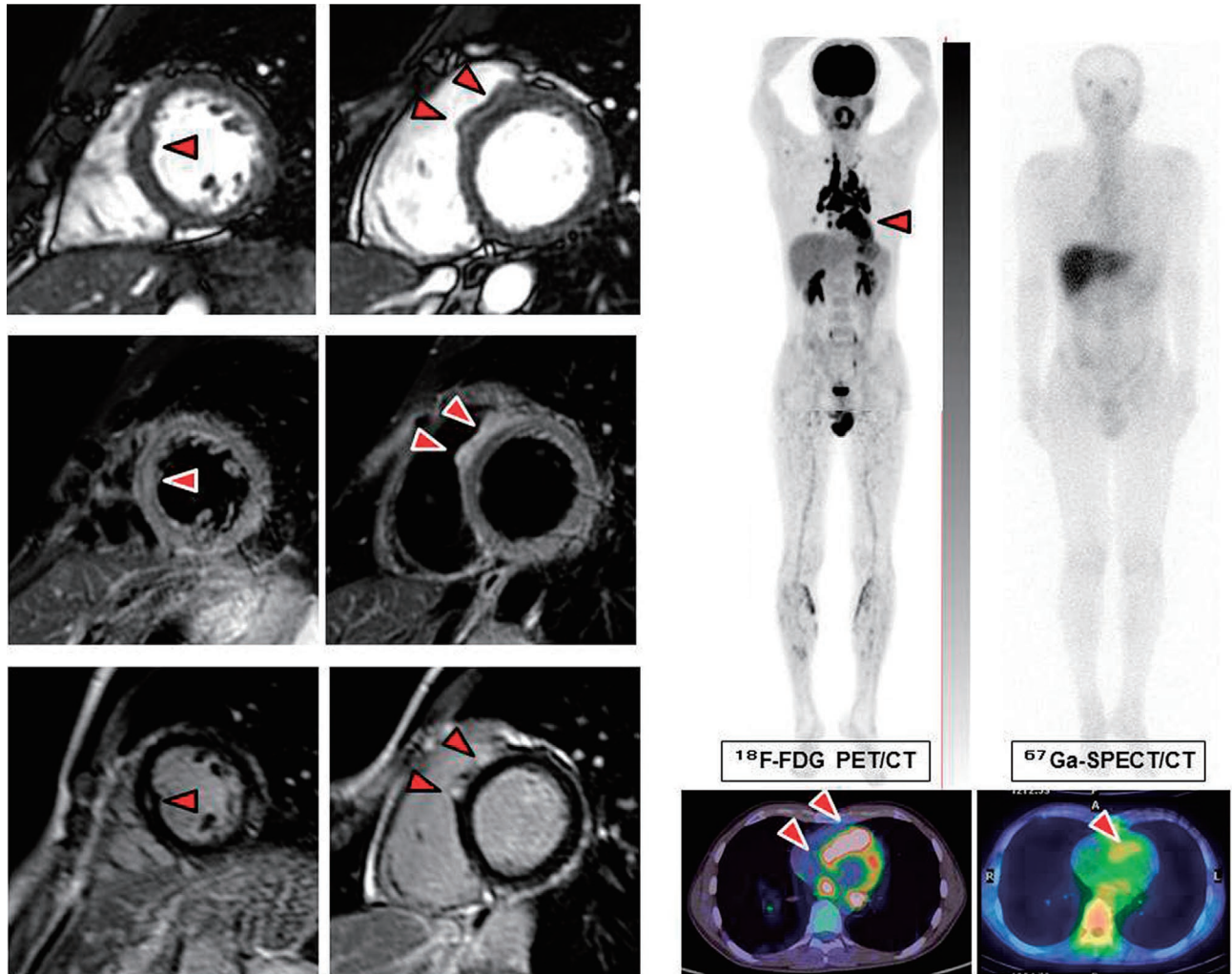
ただし心臓 MRI 検査の問題点として、①他部位の MRI 検査と比較して検査時間が長いこと、②従来の MRI 非対応の植込み型デバイスや電極リードに対しての検査が禁忌であること、③ Gd 造影剤の使用が禁忌 (たとえば腎機能障害患者 [維持透析患者を含む] や Gd 造影剤アレルギーの既往など) の場合に得られる情報が限られること、④不整脈患者の検査に適さないこと、などのほか、検査を実施できる施設が限られることや撮像プロトコルが統一されていないことなどがあげられる。

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

表 8 心臓サルコイドーシスの推奨撮像モジュール

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

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



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

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

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

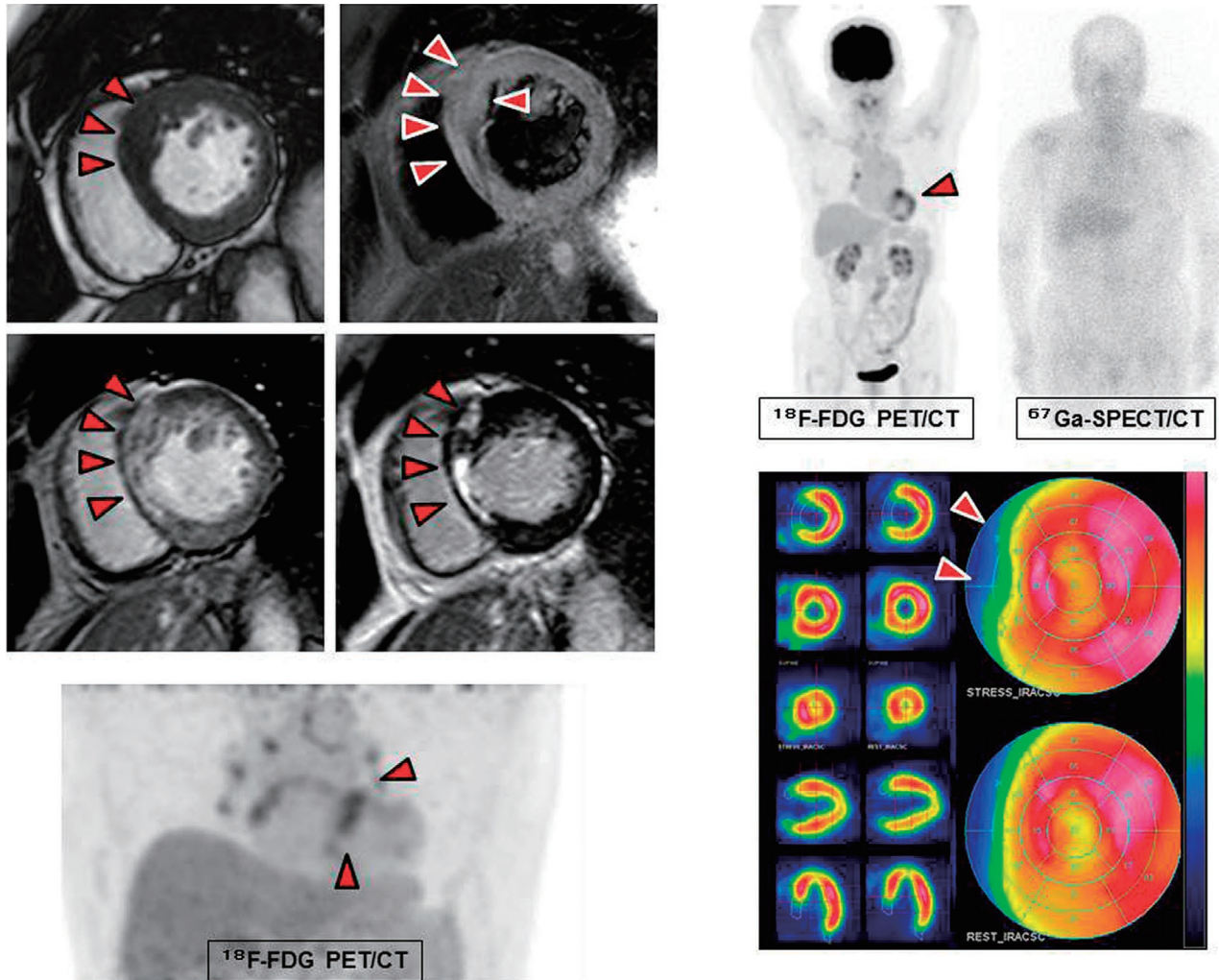
^{18}F -FDG PET 画像では両側肺門～縦隔リンパ節, 心臓に高集積を認め (③ d), CT との融合画像では中隔に高度, 側壁にも中等度の集積を認める (③ e). ^{67}Ga SPECT (planar 画像) では心臓への明らかな集積は指摘できないが (④ d), CT との癒合画像では中隔への ^{67}Ga 集積が観察可能である (④ e). ^{67}Ga SPECT のみでの活動性評価は困難で, CT との癒合画像で検討する必要があることを示唆する症例である.

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

枚程度の画像を撮像するため, 検査時間は 60 分程度必要である.

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

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



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

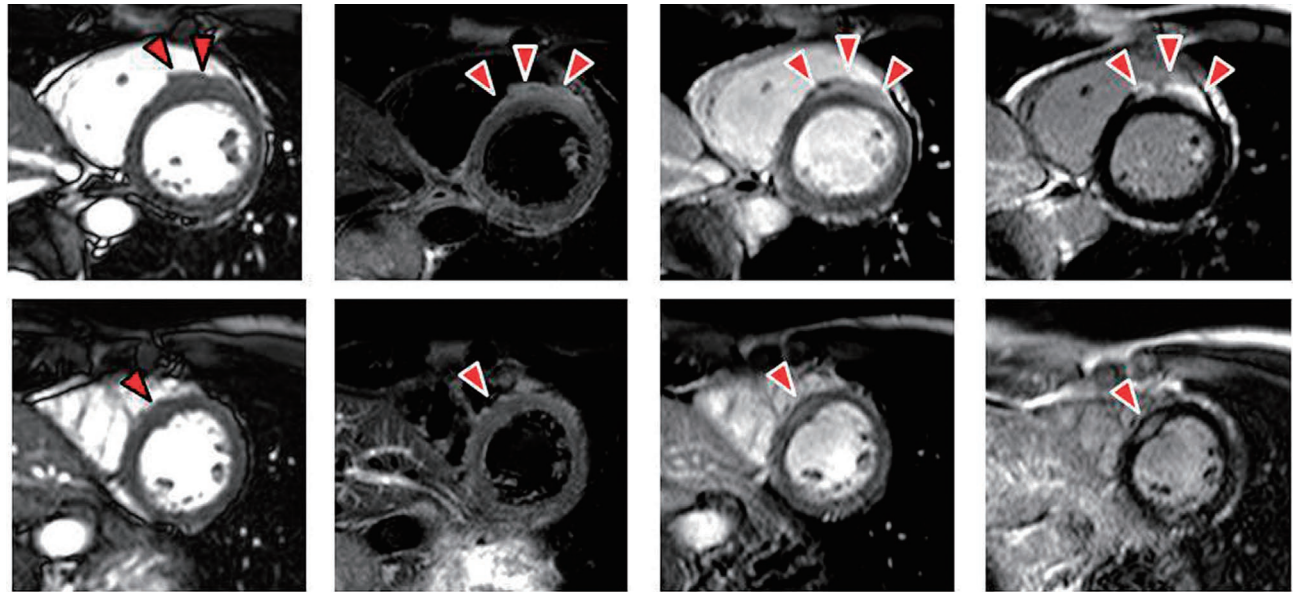
図 29 80 歳台女性，全身サルコイドーシス（臨床診断群：縦隔＋心臓）の MRI， ^{18}F -FDG PET および ^{67}Ga SPECT 画像

a. シネ MRI (Cine SSFP)：心臓の形態と機能の評価

(レベル 4b)，(グレード B)

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

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



① a	① b	① c	① d
② a	② b	② c	② d

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

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

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

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

b. T2 強調 STIR 画像：心筋浮腫の評価

（レベル 4b，グレード B）

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

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

c. Gd 造影剤による造影 MRI：心筋の病理組織学的評価

（レベル 4a，グレード A）

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

表9 心臓サルコイドーシスにおけるMRI検査で読影すべき内容

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

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

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

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

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

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

e. 治療効果判定における心臓MRI検査

(レベル4a, グレードC1)

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

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

f. 今後期待される最新技術

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

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

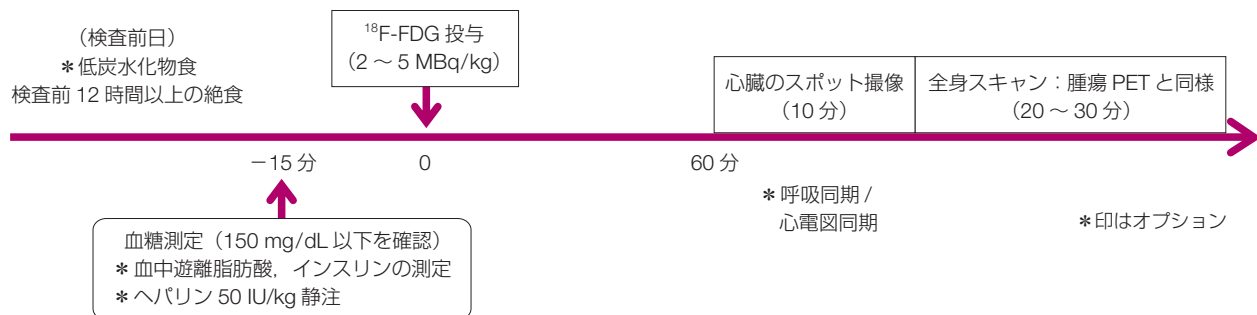


図 31 心臓サルコイドーシスにおける¹⁸F-FDG PET 検査プロトコール
(日本心臓核医学会、2013¹⁹²⁾より)

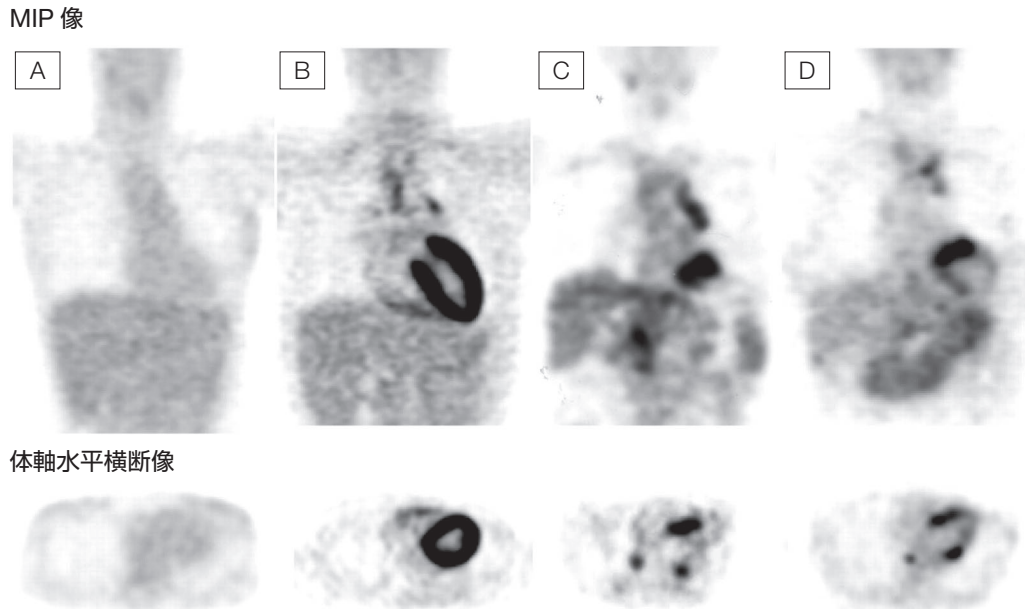


図 32 絶食条件下における ^{18}F -FDG の心臓集積パターン

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も由来する。最近では、撮像法の工夫によりその改善が期待されている。第1は、従来の planar 像に代えて SPECT 像を撮像する方法である²⁴⁵⁻²⁴⁷⁾。この方法には、空間分解能が高まり小病変の検出が容易になること、骨集積と分離して検出が可能になること、別に撮像された心筋血流 SPECT 像との対比から血流欠損部 (心筋傷害部) における ^{67}Ga 集積分布が観察できること、などの利点がある。現在ではこの方法が広く利用されるようになった。第2は、血流画像との対比をより精度よく行うために考案された、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (technetium-99m) 標識心筋血流製剤と ^{67}Ga の二核種同時収集 SPECT 撮像法である²⁴⁸⁾。さらに最近では、第3の方法として新規開発の SPECT/CT 装置の利用が注目されている^{249,250)}。X 線 CT との融合画像表示によって、心臓部への ^{67}Ga 集積を心臓外集積から分離評価できることが大きな利点となる。

診断能に関する報告は多々あるが、過去のものほど、心

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

c. 心筋血流シンチグラフィ

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

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

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

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

2.8

心臓カテーテル検査

2.8.1

左室造影、冠動脈造影

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

や冠動脈 CT などの非侵襲的検査で診断をすすめる²⁶¹⁻²⁶⁵。

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

2.8.2

心筋生検

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

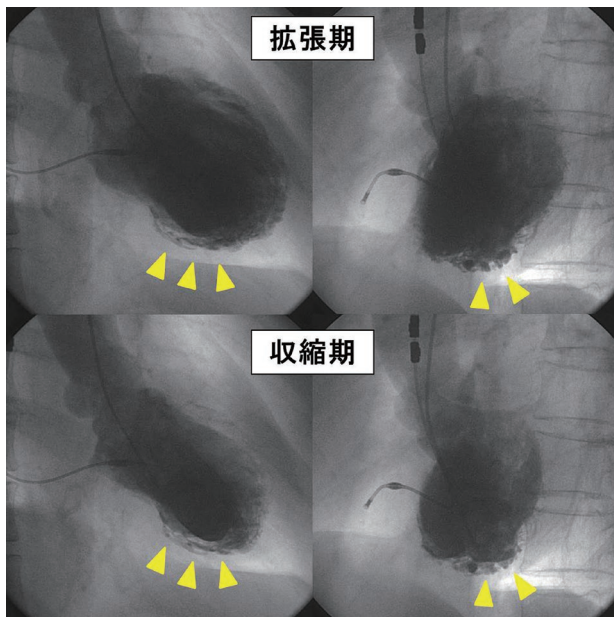


図 33 心臓サルコイドーシスに合併した左室瘤
Area 4 および Area 7 に左室瘤形成を認める (矢頭)

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

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

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

a. 心臓サルコイドーシスの肉眼的病理所見

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

b. 心臓サルコイドーシスの組織病理所見 (図 34)

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

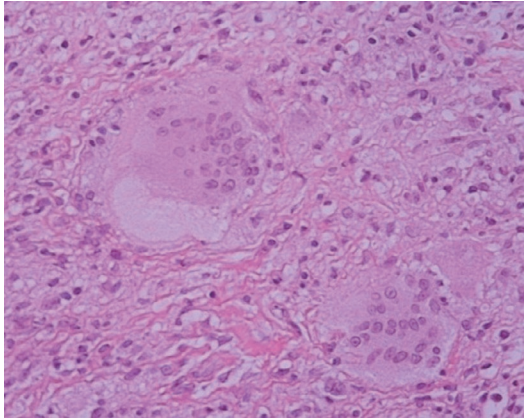


図 34 心臓サルコイドーシスの組織病理所見（開胸時生検組織，HE 染色，400 倍）

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

う²⁸³⁾（レベル 5，グレード C1）。

c. 免疫染色法を用いた心臓サルコイドーシスの診断（図 35, 36）

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

2.8.3

電気生理学的検査

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

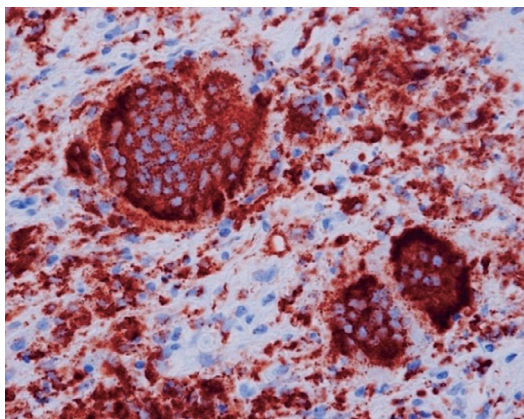


図 35 心臓サルコイドーシスの抗マクロファージ抗体を使用した免疫染色（開胸時生検組織，400 倍）

多核巨細胞と類上皮細胞，マクロファージが陽性である。

a. 電気生理学的検査の目的

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

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

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

b. 電気生理学的検査の結果による予後

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

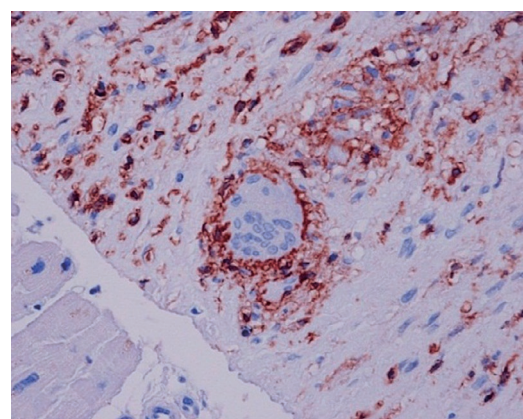


図 36 心臓サルコイドーシスの抗リンパ球抗体を使用した免疫染色（開胸時生検組織，400 倍）

多核巨細胞の周囲の間質には多数のリンパ球浸潤を認める。

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

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

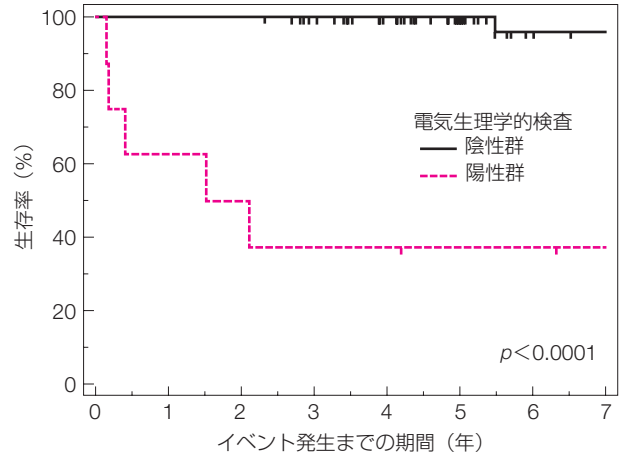


図 37 心臓サルコイドーシス患者における電気生理学的検査の結果と予後 (Mehta D, et al. 2011²⁹²⁾ © American Heart Association より)

2.9 将来展望：遺伝子学的検討

(II 章 2. サルコイドーシスの病因・病態 [p.5] も参照)
心臓サルコイドーシスは多因子疾患とされ、なんらかの免疫応答の異常 (あるいは抗原提示の強さ) がその発症に関わっており、複雑なサイトカイン、ケモカインが関与していることが示唆されている。ステロイドや免疫抑制薬によってサルコイドーシスの活動性を抑制できること、ツベルクリン反応の陰転化や他の自己免疫疾患の一部と病態が類似することなどから、免疫反応の異常であることは疑う余地は

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

a. HLA 遺伝子とサルコイドーシス発症

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

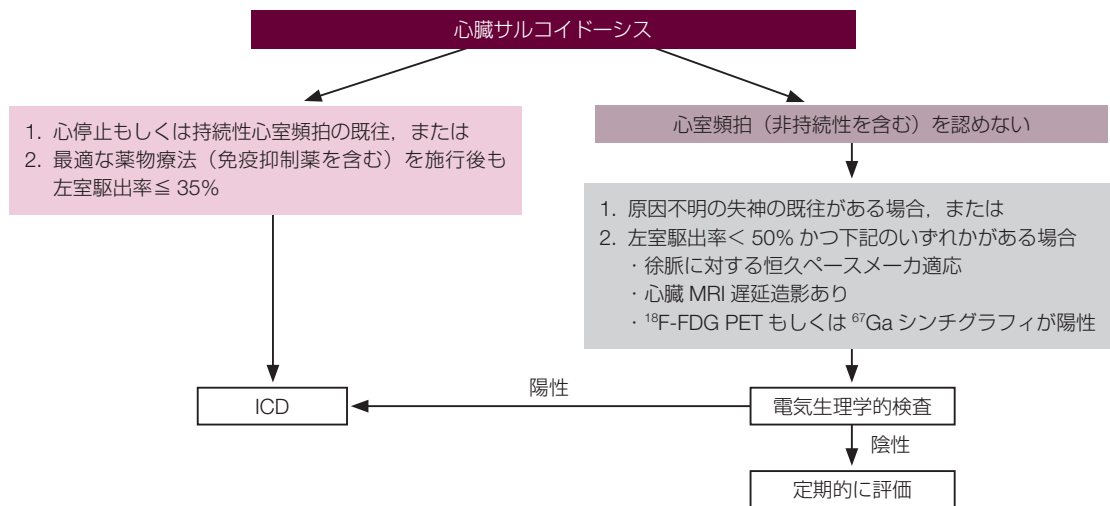


図 38 心臓サルコイドーシスにおける ICD 適応のアルゴリズム

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

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

b. 他の疾患感受性因子

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

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

c. Th17-IL-23 の免疫細胞異常の関与からの検討

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

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

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

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

3.

診断の指針

3.1

心臓サルコイドーシス

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

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

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

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

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

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

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

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

「心臓病変の臨床所見」について2006年からのお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 項目以上が陽性の場合。
- 2) 主徴候 (a)～(e) 5 項目中 1 項目が陽性で、副徴候 (f)～(h) 3 項目中 2 項目以上が陽性の場合。

心臓所見

1. 主徴候

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

2. 副徴候

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

心臓サルコイドーシスの診断指針

1) 組織診断 (心筋生検陽性)

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

2) 臨床診断 (心筋生検陰性または未施行)

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

付記

- ① 虚血性心疾患と鑑別が必要な場合は、冠動脈検査 (冠動脈造影, 冠動脈 CT あるいは心臓 MRI) を施行する。
- ② 心臓以外の臓器でサルコイドーシスと診断後、数年を経て心臓病変が明らかになる場合がある。そのため定期的に心電図, 心エコー検査を行い, 経過を観察する必要がある。
- ③ 心臓限局性サルコイドーシスが存在する。
- ④ ^{18}F -FDG PET は、非特異的 (生理的) に心筋に集積することがあるため撮像条件に注意が必要である。撮像方法は、日本心臓核医学会の「心臓サルコイドーシスに対する ^{18}F FDG PET 検査の手引き」^{192, 193)} に準拠する。
- ⑤ 乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫が心内膜心筋生検で観察される症例は必ずしも多くない。したがって複数のサンプルを採取することが望ましい。
- ⑥ 心内膜心筋生検あるいは手術などによって心筋内に乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫が認められ、かつ、既知の原因の肉芽腫および局所サルコイド反応を除外できている場合、サルコイドーシスの組織診断群として扱う (II 章 3.1 サルコイドーシスの診断基準 [p.9] 参照)。
- ⑦ ^{18}F -FDG PET の現在の保険適用の範囲は、「心臓サルコイドーシスにおける炎症部位の診断が必要とされる患者」と規定されていることに注意が必要である。

ンの各項目を参照されたい。

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

3.2

心臓限局性サルコイドーシス

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

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

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

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

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

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

表 11 心臓限局性サルコイドーシス診断の手引き

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

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

3.3

診断の手順 (フローチャート)

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

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

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

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

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

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

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

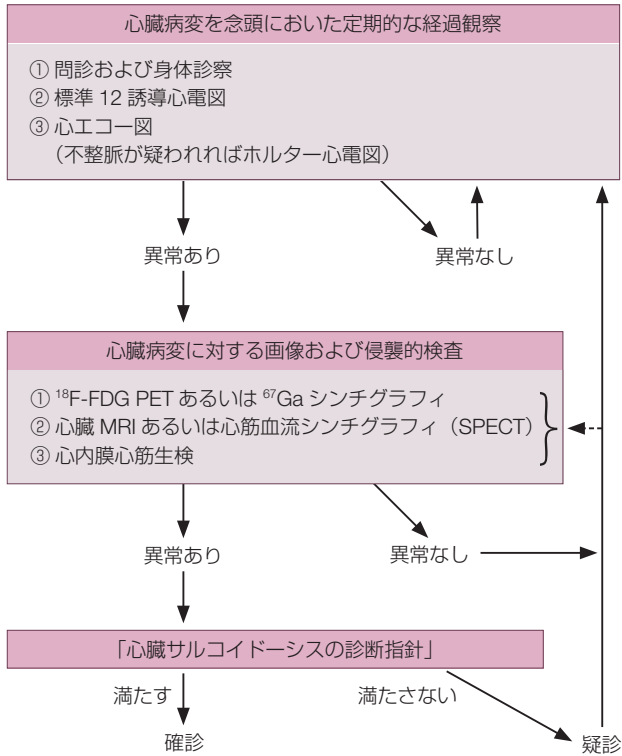
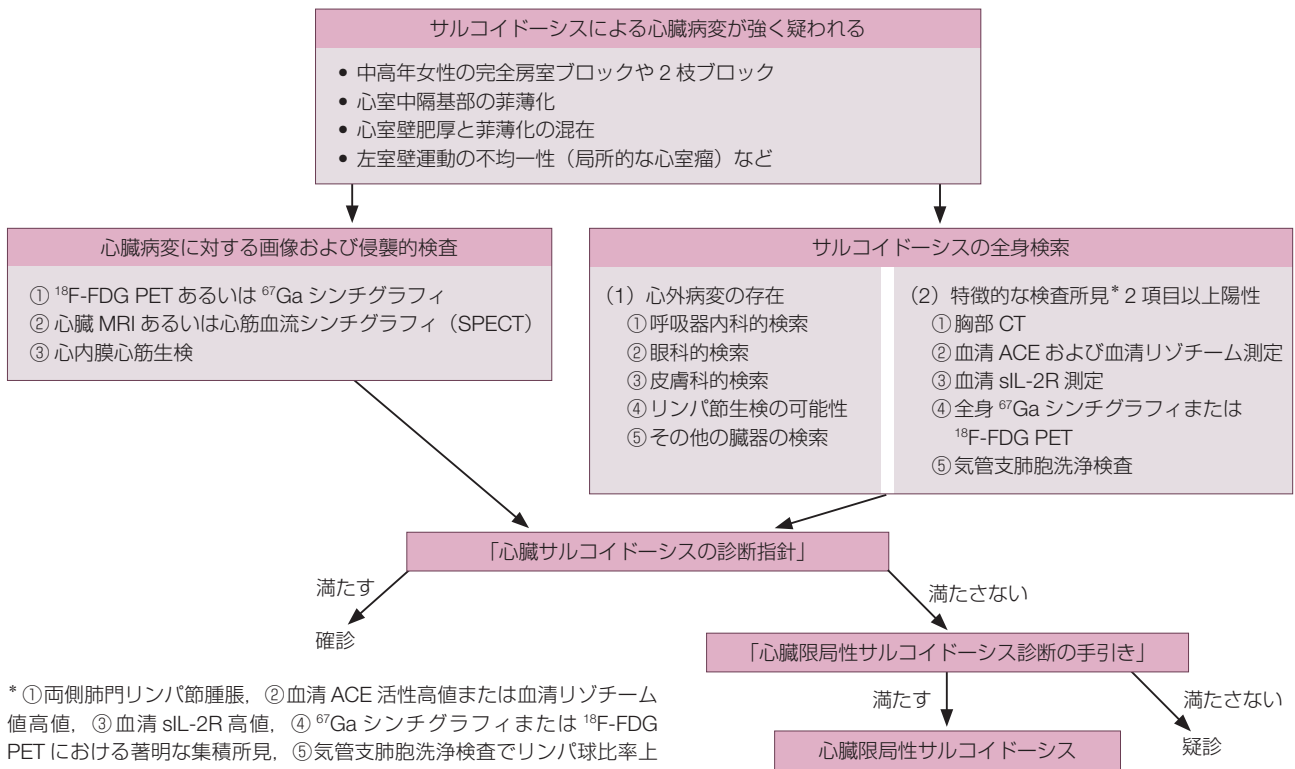


図 39 心外病変でサルコイドーシスと診断されている場合の心臓サルコイドーシスの診断手順

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

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



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

図 40 心臓病変で初発し心臓サルコイドーシスを疑う場合の診断手順

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

である。

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

IV. 心臓サルコイドーシスの治療

1. 薬物療法

1.1 免疫抑制療法

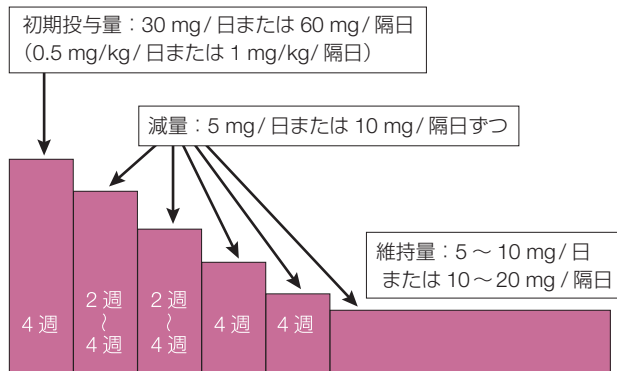
心臓サルコイドーシスに対する薬物治療の主体は、炎症の抑制を目的に、臨床所見の改善を期待して行われる免疫抑制療法である³²⁶。副腎皮質ステロイド（以下ステロイド）は本症における第一選択の免疫抑制薬として広く使用されている³²⁷。2003年に作成された「サルコイドーシス治療に関する見解-2003」では⁹、高度房室ブロック、心室性不整脈、心機能低下症例などにステロイドを考慮するとされている（**レベル6**、**グレードC1**）。プラセボとの比較で前向きにステロイドの予後改善効果を証明した報告は存在しないが、投与後に臨床所見が改善した症例の蓄積からその有用性が示されてきた^{102, 327}。一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

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

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

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

第二選択の免疫抑制薬として、難治性肺サルコイドーシ



投与法

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

図 41 心臓サルコイドーシスにおける副腎皮質ステロイドの一般的な全身投与

(サルコイドーシス治療ガイドライン策定委員会, 2003⁹⁾より作図)

付記 (4. 治療のアルゴリズム [p.58] も参照)

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

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

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

1.2

心不全に対する治療

a. 心不全管理における基本方針

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

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

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

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

b. ステージ分類と病型からみた心不全管理

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

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

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

1.3

不整脈に対する治療

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

クラスI

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

クラスIIa

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

<心臓サルコイドーシスにおける頻脈性不整脈に対する抗不整脈薬治療の適応>

クラスI

なし

クラスIIa

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

クラスIIb

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

クラスIII

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

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

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

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

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

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

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

2. 非薬物療法

2.1 恒久ペースメーカー

<房室ブロックにおける恒久ペースメーカーの適応>

クラスI

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

クラスIIa

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

クラスIIb

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

<心臓サルコイドーシスにおける恒久ペースメーカーの治療指針>

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

(次頁へ続く)

(前頁より続き)

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

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

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

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

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

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

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

ICD、CRT の適応の詳細については各該当項を参照されたい。

2.2

植込み型除細動器（ICD）

a. 突然死のリスク評価

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

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

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

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

b. ICD の適応

<心臓サルコイドーシスにおける ICD の適応>

クラス I

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

クラス IIa

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

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

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

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

2.3

心臓再同期療法 [CRT (D)]

<心臓サルコイドーシスにおける CRT の適応>

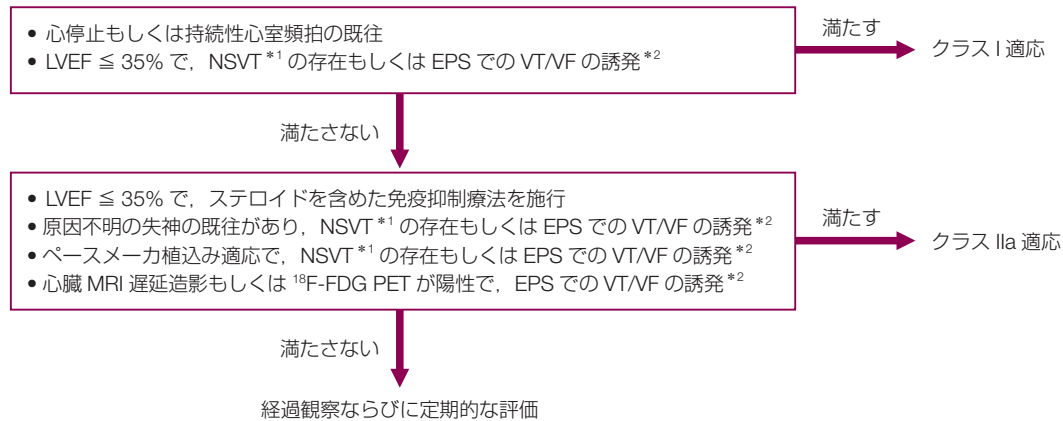
クラス I

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

クラス IIa

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

(次頁へ続く)



*1 3 連発以上を NSVT と定義

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

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

図 42 心臓サルコイドーシスにおける ICD の適応

(前頁より続き)

クラス IIb

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

クラス III

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

<心臓サルコイドーシスにおける CRT-D の留置適応>

クラス I

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

クラス IIa

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

- (3) 最適の薬物治療でも NYHA III 度または通院可能な程度の IV 度の慢性心不全を呈し、左室駆出率 35% 以下ですすでに 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。

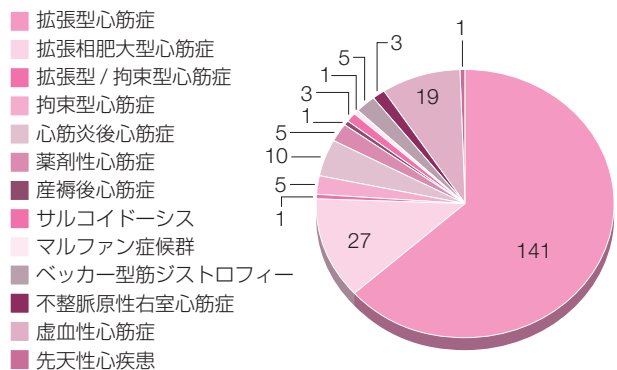
b. 心臓移植，補助人工心臓の適応

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 ($\text{peak } \dot{V}O_2 < 14 \text{ mL/kg/min}$) 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パンピング、体外設置型補助人工心臓などに依存
	年齢	65 歳以下が望ましい（身体能力によっては 65 歳以上も考慮する）
	体表面積	システムにより個別に規定
	血行動態	ステージ D、NYHA Ⅳ度の既往
	条件	他の治療では延命が望めず、また著しく QOL が障害された患者で、治療に参加することで高い QOL が得られ、長期在宅治療が行え、社会復帰が期待できる患者
	治療の理解	補助人工心臓の限界や併発症を理解し、家族の理解と支援が得られる
除外基準	感染症	重症感染症
	呼吸器疾患	重度の慢性閉塞性肺疾患
		高度の肺高血圧症
		30 日以内に発症した肺動脈塞栓症
	循環器疾患	開心術後早期（2 週間程度）
		治療不可能な腹部動脈瘤や重度の末梢血管疾患
		胸部大動脈瘤、心室瘤、心室中隔破裂
		中等度以上の大動脈弁閉鎖不全症
		胸部大動脈に重篤な石灰化
	神経障害	重度の中中枢神経障害
		薬物中毒またはアルコール依存の既往
		プロトコールに従えない、あるいは理解不能と判断されるほどの精神神経障害
	その他の臓器不全	重度の肝臓疾患
重度の出血傾向、高度慢性腎不全、慢性腎不全による透析症例、癌などの生命予後不良な悪性疾患、膠原病などの全身性疾患、インスリン依存性重症糖尿病		
妊娠	妊娠中	
その他	著しい肥満、輸血拒否など施設内適応委員会が不適当と判断した症例	

（日本臨床補助人工心臓研究会、2011³⁹⁹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。

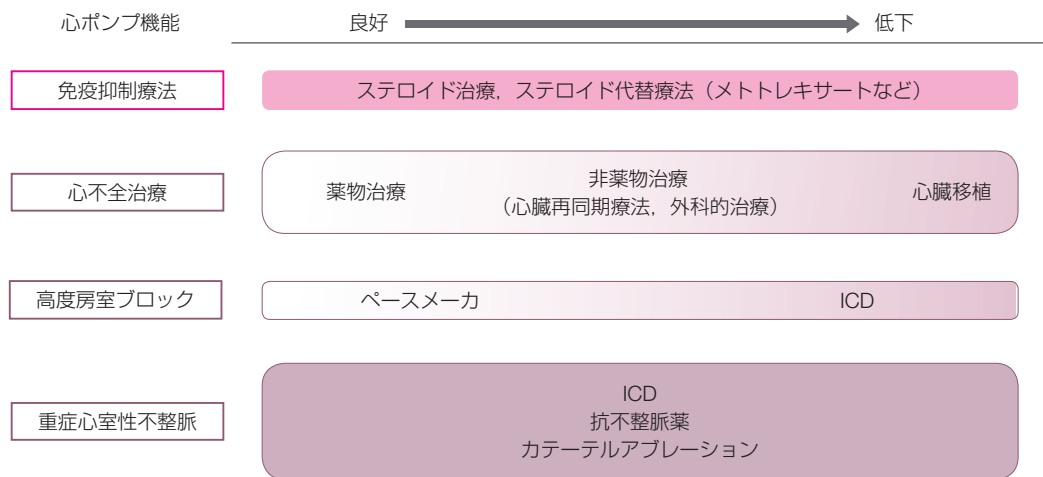


図44 心臓サルコイドーシスの治療アルゴリズム

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ことから、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

がっ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抗原があります。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istol・ 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istol・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, Tscopoulos A, Yasruel Z, et al. Cytokine mRNA gene expression in active and nonactive pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J* 1997; 10: 2034–2039. PMID: [9311498](#)
60. Shigehara K, Shijubo N, Ohmichi M, et al. Increased circulating interleukin-12 (IL-12) p40 in pulmonary sarcoidosis. *Clin Exp Immunol* 2003; 132: 152–157. PMID: [12653850](#)
61. Moller DR, Forman JD, Liu MC, et al. Enhanced expression of IL-12 associated with Th1 cytokine profiles in active pulmonary sarcoidosis. *J Immunol* 1996; 156: 4952–4960. PMID: [8648147](#)
62. Tanaka H, Miyazaki N, Oashi K, et al. IL-18 might reflect disease activity in mild and moderate asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 331–336. PMID: [11174201](#)
63. Prokop S, Heppner FL, Goebel HH, et al. M2 polarized macrophages and giant cells contribute to myofibrosis in neuromuscular sarcoidosis. *Am J Pathol* 2011; 178: 1279–1286. PMID: [21356378](#)
64. Helming L, Tomasello E, Kyriakides TR, et al. Essential role of DAP12 signaling in macrophage programming into a fusion-competent state. *Sci Signal* 2008; 1: ra11. PMID: [18957693](#)
65. Kao WJ, McNally AK, Hiltner A, et al. Role for interleukin-4 in foreign-body giant cell formation on a poly(etherurethane urea) in vivo. *J Biomed Mater Res* 1995; 29: 1267–1275. PMID: [8557729](#)
66. Homma S, Nagaoka I, Abe H, et al. Localization of platelet-derived growth factor and insulin-like growth factor I in the fibrotic lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 2084–2089. PMID: [8520779](#)
67. Ishioka S, Saito T, Hiyama K, et al. Increased expression of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, platelet-derived growth factor-B and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor mRNA in cells of bronchoalveolar lavage fluids from patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1996; 13: 139–145. PMID: [8893383](#)
68. Allen JT, Knight RA, Bloor CA, et al. Enhanced insulin-like growth factor binding protein-related protein 2 (Connective tissue growth factor) expression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 21: 693–700. PMID: [10572066](#)
69. Grunewald J, Olerup O, Persson U, et al. T-cell receptor variable region gene usage by CD4+ and CD8+ T cells in bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood of sarcoidosis patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 4965–4969. PMID: [7910965](#)
70. Lecossier D, Valeyre D, Loiseau A, et al. Antigen-induced proliferative response of lavage and blood T lymphocytes. Comparison of cells from normal subjects and patients with sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 861–868. PMID: [1928963](#)
71. Agostini C, Cassatella M, Zambello R, et al. Involvement of the IP-10 chemokine in sarcoid granulomatous reactions. *J Immunol* 1998; 161: 6413–6420. PMID: [9834133](#)
72. Ten Berge B, Paats MS, Bergen IM, et al. Increased IL-17A expression in granulomas and in circulating memory T cells in sarcoidosis. *Rheumatology* (Oxford) 2012; 51: 37–46. PMID: [22075064](#)
73. Furusawa H, Suzuki Y, Miyazaki Y, et al. Th1 and Th17 immune responses to viable *Propionibacterium acnes* in patients with sarcoidosis. *Respir Investig* 2012; 50: 104–109. PMID: [23021769](#)
74. Miyara M, Amoura Z, Parizot C, et al. The immune paradox of sarcoidosis and regulatory T cells. *J Exp Med* 2006; 203: 359–370. PMID: [16432251](#)
75. Saussine A, Tazi A, Feuillet S, et al. Active chronic sarcoidosis is characterized by increased transitional blood B cells, increased IL-10-producing regulatory B cells and high BAFF levels. *PLoS One* 2012; 7: e43588. PMID: [22927996](#)
76. Abe C, Iwai K, Mikami R, et al. Frequent isolation of *Propionibacterium acnes* from sarcoidosis lymph nodes. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A* 1984; 256: 541–547. PMID: [6377763](#)
77. Ishige I, Usui Y, Takemura T, et al. Quantitative PCR of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese patients with sarcoidosis. *Lancet* 1999; 354: 120–123. PMID: [10408488](#)
78. Yamada T, Eishi Y, Ikeda S, et al. *In situ* localization of *Propionibacterium acnes* DNA in lymph nodes from sarcoidosis patients by signal amplification with catalysed reporter deposition. *J Pathol* 2002; 198: 541–547. PMID: [12434425](#)
79. Eishi Y. Etiologic aspect of sarcoidosis as an allergic endogenous infection caused by *Propionibacterium acnes*. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 935289. PMID: [23844371](#)
80. 厚生省びまん性肺疾患調査研究班. サルコイドーシス. 難病の診断と治療指針 (厚生省保険医療局疾病対策課監修). 1997; 62–65.
81. 厚生労働省びまん性肺疾患調査研究班. サルコイドーシス. 難病指定医テキスト (厚生労働省健康局疾病対策課監修). 2015.
82. 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会. サルコイドーシスの診断基準と診断の手引き - 2015. <http://www.jssog.com/www/top/shindan/shindan2-1new.html>
83. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al. Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS) research group. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1885–1889. PMID: [11734441](#)
84. Baughman RP. Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2004; 25: 521–530, vi. PMID: [15331189](#)
85. King TE Jr. Clinical manifestations and diagnosis of pulmonary sarcoidosis. UpToDate 2016. <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-pulmonary-sarcoidosis>
86. 藤本公則. サルコイドーシスの胸部画像診断. 日サ会誌 2013; 33: 31–34.
87. Hours S, Nunes H, Kambouchner M, et al. Pulmonary cavity sarcoidosis: clinico-radiologic characteristics and natural history of a rare form of sarcoidosis. *Medicine* (Baltimore) 2008; 87: 142–151. PMID: [18520323](#)
88. Koyama T, Ueda H, Togashi K, et al. Radiologic manifestations of sarcoidosis in various organs. *Radiographics* 2004; 24: 87–104. PMID: [14730039](#)
89. Malaisamy S, Dalal B, Bimenyuy C, et al. The clinical and radiologic features of nodular pulmonary sarcoidosis. *Lung* 2009; 187: 9–15. PMID: [18843518](#)
90. Sileo C, Epaud R, Mahloul M, et al. Sarcoidosis in children: HRCT findings and correlation with pulmonary function tests. *Pediatr Pulmonol* 2014; 49: 1223–1233. PMID: [24339447](#)
91. Paramothayan NS, Lasserson TJ, Jones PW. Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD001114. PMID: [15846612](#)
92. Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF, et al. British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment. *Thorax* 1996; 51: 238–247. PMID: [8779124](#)
93. Pietinalho A, Tukiainen P, Haahtela T, et al. Finnish Pulmonary Sarcoidosis Study Group. Early treatment of stage II sarcoidosis improves 5-year pulmonary function. *Chest* 2002; 121: 24–31. PMID:

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

- 疾患学会編. 安藤正幸・四元秀毅, 監修. サルコイドーシスとその他の肉芽腫性疾患. 克誠堂出版 2006; 72-76.
146. 加藤靖周, 森本紳一郎. 心臓サルコイドーシスにおける房室伝導障害. 日サ会誌 2011; 31: 66-72.
 147. 森本紳一郎, 加藤靖周, 北風政史, 他. 心臓サルコイドーシス 134 例の臨床像について: 多施設共同研究. *J Cardiol* 2014; (Suppl): O-209.
 148. Kandolin R, Lehtonen J, Graner M, et al. Diagnosing isolated cardiac sarcoidosis. *J Intern Med* 2011; 270: 461-468. PMID: [21535250](#)
 149. 土田哲人, 西里仁男, 縣潤, 他. 完全房室ブロックを呈する心臓サルコイドーシス患者の臨床的特徴: 左室収縮能, サルコイドーシスの活動性, および予後との関係. *J Cardiol* 2005; 46(Suppl 1): 344.
 150. 土田哲人, 長谷川徹, 坂本淳, 他. ベースメーカー植込み数年後に完全房室ブロックの自然改善を認めた心臓サルコイドーシスの 2 症例. 日サ会誌 2010; 30: 15-20.
 151. 岩上直嗣, 松山高明, 大郷恵子, 他. 正常剖検心の房室結節周リンパ管構造分布から推測される心サルコイドーシス発生様式. 日サ会誌 2014; 34 (Suppl 1): 56-1.
 152. Swanton RH. Sarcoidosis of the heart. *Eur Heart J* 1988; 9 Suppl G: 169-174. PMID: [3042416](#)
 153. 土田哲人, 長谷川徹, 坂本淳, 他. サルコイドーシス診断後 10 年間の経過を経て心病変が出現した 1 例. 日サ会誌 2008; 28: 81-85.
 154. Furushima H, Chinushi M, Sugiura H, et al. Ventricular tachyarrhythmia associated with cardiac sarcoidosis: its mechanisms and outcome. *Clin Cardiol* 2004; 27: 217-222. PMID: [15119697](#)
 155. 草野研吾, 伴場圭一, 高谷陽一, 他. 心臓サルコイドーシスにおける不整脈の検討. 日サ会誌 2010; 30: 83-85.
 156. Uusimaa P, Ylitalo K, Anttonen O, et al. Ventricular tachyarrhythmia as a primary presentation of sarcoidosis. *Europace* 2008; 10: 760-766. PMID: [18456644](#)
 157. 杉江琢美, 橋本尚子, 岩井和郎. サルコイドーシスの経過, 予後と剖検例の検討. 日本臨床 1994; 52: 1567-1570.
 158. 草野研吾. 心臓サルコイドーシスの非薬物治療—心サルコイドーシスにおける不整脈への対応. 医学のあゆみ 2013; 247: 177-181.
 159. Winters SL, Cohen M, Greenberg S, et al. Sustained ventricular tachycardia associated with sarcoidosis: Assessment of the underlying cardiac anatomy and the prospective utility of programmed ventricular stimulation, drug therapy and an implantable antitachycardia device. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 937-943. PMID: [1894867](#)
 160. 加藤靖周, 森本紳一郎, 平光伸也, 他. 診断の手引きを満たさないものの, 心臓サルコイドーシスが強く疑われた 2 症例. 日サ会誌 1999; 19: 91-96.
 161. Perry A, Vuitch F. Causes of death in patients with sarcoidosis. A morphologic study of 38 autopsies with clinicopathologic correlations. *Arch Pathol Lab Med* 1995; 119: 167-172. PMID: [7848065](#)
 162. Patel MR, Cawley PJ, Heitner JF, et al. Detection of myocardial damage in patients with sarcoidosis. *Circulation* 2009; 120: 1969-1977. PMID: [19884472](#)
 163. Sharma S. Cardiac imaging in myocardial sarcoidosis and other cardiomyopathies. *Curr Opin Pulm Med* 2009; 15: 507-512. PMID: [19542892](#)
 164. Yamano T, Nakatani S. Cardiac Sarcoidosis: What can we know from echocardiography? *J Echocardiogr* 2007; 5: 1-10.
 165. 加藤靖周, 森本紳一郎. サルコイドーシス心病変の診断と治療. 日サ会誌 2008; 28: 15-24.
 166. Yazaki Y, Isobe M, Hayasaka M, et al. Cardiac sarcoidosis mimicking hypertrophic cardiomyopathy: clinical utility of radionuclide imaging for differential diagnosis. *Jpn Circ J* 1998; 62: 465-468. PMID: [9652326](#)
 167. Matsumori A, Hara M, Nagai S, et al. Hypertrophic cardiomyopathy as a manifestation of cardiac sarcoidosis. *Jpn Circ J* 2000; 64: 679-683. PMID: [10981852](#)
 168. Okamura H, Goto Y, Terashima M, et al. Images in cardiovascular medicine. Reversible right ventricular hypertrophy due to cardiac sarcoidosis. *Circulation* 2005; 111: e383-e384. PMID: [15956140](#)
 169. Lam CS, Tolep KA, Metke MP, et al. Coronary sarcoidosis presenting as acute coronary syndrome. *Clin Cardiol* 2009; 32: E68-E71. PMID: [19330817](#)
 170. Shiraiishi J, Tatsumi T, Shimoo K, et al. Cardiac sarcoidosis mimicking right ventricular dysplasia. *Circ J* 2003; 67: 169-171. PMID: [12548003](#)
 171. Rubinstein I, Baum GL, Hiss Y. Cardiac tamponade as the presenting symptom of sarcoidosis. *Am Heart J* 1985; 109: 1387-1388. PMID: [4003247](#)
 172. Abrishami B, O'Connell C, Sharma O. Cardiac sarcoidosis with presentation of large left atrial mass. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10: 397-400. PMID: [15316439](#)
 173. Uchida M, Shinohara T, Takahashi N, et al. Interventricular septal mass in a patient with cardiac sarcoidosis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012; 23: 433-435. PMID: [22082075](#)
 174. Burstow DJ, Tajik AJ, Bailey KR, et al. Two-dimensional echocardiographic findings in systemic sarcoidosis. *Am J Cardiol* 1989; 63: 478-482. PMID: [2916434](#)
 175. Joyce E, Ninaber MK, Katsanos S, et al. Subclinical left ventricular dysfunction by echocardiographic speckle-tracking strain analysis relates to outcome in sarcoidosis. *Eur J Heart Fail* 2015; 17: 51-62. PMID: [25431267](#)
 176. 日本循環器学会. 2013 年 (2014 年度実施・公表) 循環器疾患診療実態調査報告書 Web 版. http://www.j-circ.or.jp/jittai_chosa/jittai_chosa2013web.pdf
 177. Nureki S, Miyazaki E, Nishio S, et al. Interventricular septal thickening as an early manifestation of cardiac sarcoidosis. *Int Heart J* 2014; 55: 181-183. PMID: [24632961](#)
 178. Kramer CM, Barkhausen J, Flamm SD, et al. Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Board of Trustees Task Force on Standardized Protocols. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols, society for cardiovascular magnetic resonance: board of trustees task force on standardized protocols. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008; 10: 35. PMID: [18605997](#)
 179. Herzog B, Greenwood J, Plein S. Cardiovascular Magnetic Resonance Pocket Guide 2013. ESC working group, 2013.
 180. Kim RJ, Wu E, Rafael A, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 2000; 343: 1445-1453. PMID: [11078769](#)
 181. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation* 1999; 100: 1992-2002. PMID: [10556226](#)
 182. Smedema JP, Snoep G, van Kroonenburgh MP, et al. Evaluation of the accuracy of gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance in the diagnosis of cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1683-1690. PMID: [15893188](#)
 183. Tadamura E, Yamamuro M, Kubo S, et al. Effectiveness of delayed enhanced MRI for identification of cardiac sarcoidosis: comparison with radionuclide imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 185: 110-115. PMID: [15972409](#)
 184. Watanabe E, Kimura F, Nakajima T, et al. Late gadolinium enhancement in cardiac sarcoidosis: characteristic magnetic resonance findings and relationship with left ventricular function. *J Thorac Imaging* 2013; 28: 60-66. PMID: [23249970](#)
 185. Yang Y, Saffka K, Graham JJ, et al. Correlation of late gadolinium enhancement MRI and quantitative T2 measurement in cardiac sarcoidosis. *J Magn Reson Imaging* 2014; 39: 609-616. PMID: [23720077](#)
 186. Ichinose A, Otani H, Oikawa M, et al. MRI of cardiac sarcoidosis: basal and subepicardial localization of myocardial lesions and their effect on left ventricular function. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191: 862-869. PMID: [18716120](#)
 187. Donsky AS, Escobar J, Capehart J, et al. Heart transplantation for undiagnosed cardiac sarcoidosis. *Am J Cardiol* 2002; 89: 1447-1450. PMID: [12062749](#)
 188. Greulich S, Deluigi CC, Gloekler S, et al. CMR imaging predicts death and other adverse events in suspected cardiac sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 501-511. PMID: [23498675](#)
 189. Nagai T, Kohsaka S, Okuda S, et al. Incidence and prognostic significance of myocardial late gadolinium enhancement in patients with sarcoidosis without cardiac manifestation. *Chest* 2014; 146: 1064-1072. PMID: [24853830](#)
 190. Ise T, Hasegawa T, Morita Y, et al. Extensive late gadolinium enhancement on cardiovascular magnetic resonance predicts adverse outcomes and lack of improvement in LV function after steroid therapy in cardiac sarcoidosis. *Heart* 2014; 100: 1165-1172. PMID: [24829369](#)
 191. Shafee MA, Fukuda K, Wakayama Y, et al. Delayed enhancement on cardiac magnetic resonance imaging is a poor prognostic factor in patients with cardiac sarcoidosis. *J Cardiol* 2012; 60: 448-453. PMID: [22944174](#)
 192. 日本心臓核医学会. 心臓サルコイドーシスに対する ¹⁸F FDG PET 検査の手引き. 心臓核医学 2013; 15: 35-47.
 193. Ishida Y, Yoshinaga K, Miyagawa M, et al. Recommendations for (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for cardiac sarcoidosis: Japanese Society of Nuclear Cardiology recommendations. *Ann Nucl Med* 2014; 28: 393-403. PMID: [24464391](#)
 194. Isobe M, Tezuka D. Isolated cardiac sarcoidosis: clinical characteristics, diagnosis and treatment. *Int J Cardiol* 2015; 182: 132-140. PMID: [25577749](#)
 195. Schneider S, Batrice A, Rischpler C, et al. Utility of multimodal cardiac imaging with PET/MRI in cardiac sarcoidosis: implications for diagnosis, monitoring and treatment. *Eur Heart J* 2014; 35: 312. PMID: [23975480](#)

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

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