

心臓サルコイドーシス診療におけるFDG-PETによる活動性評価をガイドとした免疫抑制療法戦略の限界

永井利幸^{1,2)}, 相川忠夫¹⁾, 安斉俊久^{1,2)}

【要旨】

¹⁸F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) は、心臓サルコイドーシス（心サ症）の診断および病態評価に有用と考えられるが、FDG-PETにより評価された活動性炎症所見と臨床経過の乖離がしばしば経験される。今回我々はFDG-PET所見に増悪所見を認めた一方で臨床経過は改善を認めた症例、およびFDG-PET所見に改善所見を認めた一方で臨床経過は増悪を認めた症例を経験した。また、心サ症確診症例111例のうち、長期経過観察中にFDG-PET所見の増悪を認めた13例を検討した結果、同時に有害事象を伴う症例は6例であり、そのうち増悪時免疫抑制療法が中止されていた症例は3例であった。全例免疫抑制療法を強化したものの、その後2例に再度有害事象が発生した。一方、FDG-PET所見の増悪に有害事象を伴わない症例は7例であり、そのうち5例で免疫抑制療法を強化したものの、2例に再度有害事象が発生した。免疫抑制療法中のFDG-PET所見の変化が持つ臨床的意義には未だ不明な点が多く、今後の症例蓄積と前向き多施設研究が必要である。

[日サ会誌 2019; 39: 73-76]

キーワード：心臓サルコイドーシス, ¹⁸F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography, 免疫抑制療法

Limitation of FDG-PET Guided Immunosuppressive Therapy in Patients with Cardiac Sarcoidosis

Toshiyuki Nagai^{1,2)}, Tadao Aikawa²⁾, Toshihisa Anzai^{1,2)}

Keywords: cardiac sarcoidosis, ¹⁸F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography, immunosuppressive therapy

はじめに

心筋組織の炎症所見を比較的高い分解能で画像化可能な¹⁸F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) は、心臓サルコイドーシス（心サ症）の診断および病態評価に有用と考えられ¹⁾、2012年の保険適用以降、本邦においても広く使用されるようになった。一方で、心臓にFDGの集積を認めた場合、局所集積の有無が生理的集積と活動性炎症の鑑別に有用であると報告されている²⁾。しかしながら、十分な前処置をもってしても、特に心機能低下例やステロイド使用例では心筋代謝自体が脂肪酸代謝から糖代謝に変化することにより、生理的集積の抑制が不十分になる可能性があり³⁾、日常臨床においてはFDG-PETを用いた心サ症の診断あるいは治療方針の決定に難渋することも少なくない。2013年に発表された日本心臓核医学会「心サルコイドーシスに対するFDG-PET検査の手引き」で、FDGの異常集積パターンあるいは生理的

集積除外のためのプロトコールが詳細に示されたものの^{4,5)}、実臨床現場ではFDG-PETにより評価された活動性炎症と臨床経過の乖離がしばしば経験される。

今回我々はFDG-PET所見に増悪所見を認めた一方で臨床経過は改善を認めた症例、およびFDG-PET所見に改善所見を認めた一方で臨床経過は増悪を認めた症例を経験した。また、心サ症確診症例の長期経過観察中にFDG-PET所見の増悪を認めた症例における有害事象についても合わせて提示する。

症例 1

55歳女性。完全房室ブロックに伴う心不全で入院し、精査の結果、肺および眼病変を伴う心サ症と診断された。左室駆出率（LVEF）は34%であり、最大5連発の非持続性心室頻拍（NSVT）を認めた。18時間以上絶食後のFDG-PET所見は陽性であり（Figure 1A）、両心室ペーシング機

1) 北海道大学 大学院医学研究院 循環病態内科学
2) 国立循環器病研究センター 心臓血管内科部門

著者連絡先：永井利幸（ながい としゆき）
〒060-8638 北海道札幌市北区北15条西7丁目
北海道大学 大学院医学研究院 循環病態内科学
E-mail : tnagai@huhp.hokudai.ac.jp

1) Department of Cardiovascular Medicine, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Sapporo
2) Department of Cardiovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita

*掲載画像の原図がカラーの場合、HP上ではカラーで閲覧できます。

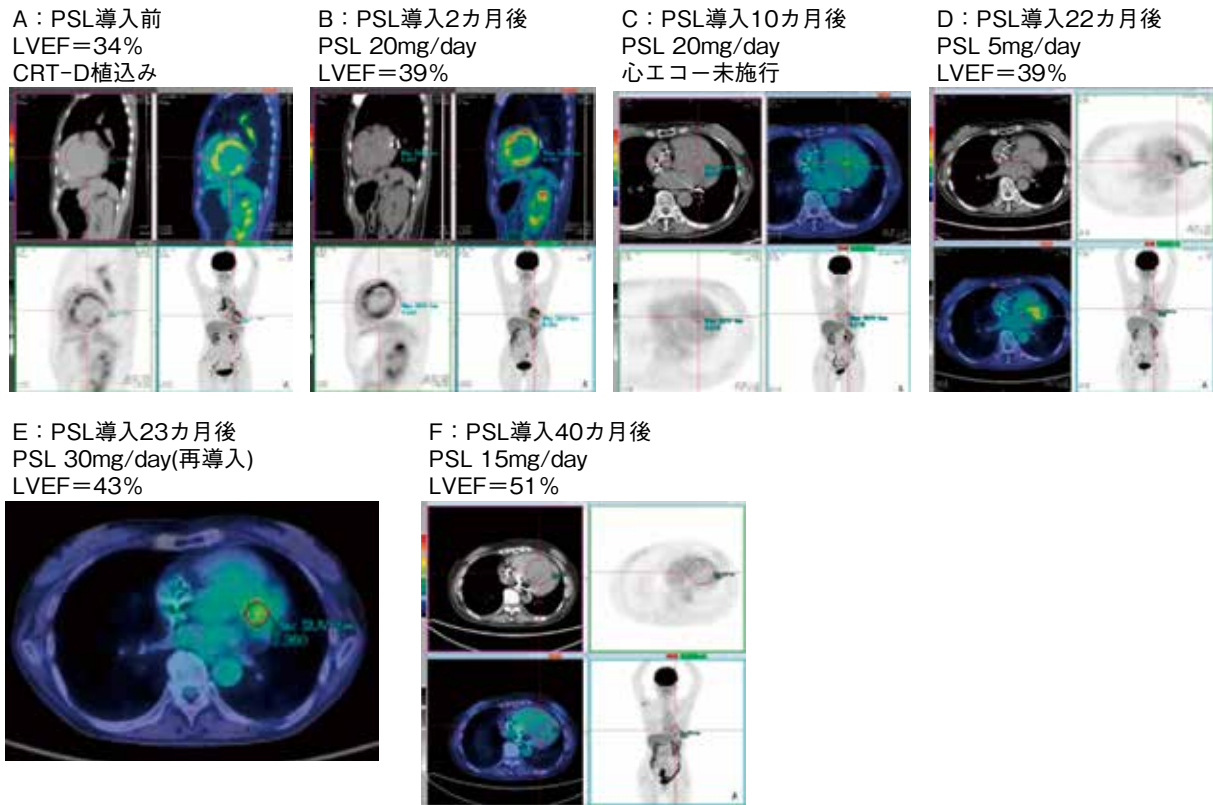


Figure 1. 症例1：PSL導入後PET所見の増悪と並行した左室機能増悪や有害事象を認めなかった症例
PSL=プレドニゾン，LVEF=左室駆出率，CRT-D=両心室ペースキング機能付き植込み型除細動器。

能付き植込み型除細動器 (CRT-D) 装着後にプレドニゾン (PSL) 30 mg/日を開始した。臨床経過は良好であったが、PSL 導入2ヵ月後のFDG-PET所見の増悪を認め (Figure 1B)、PSL 20 mg/日で維持したところ、所見の改善を認めた (Figure 1C)。その後も経過良好であったが、PSL 導入後22ヵ月目のフォローPETで所見の増悪を認め (Figure 1D)、PSL 30 mg/日で再導入を行い、所見の改善を認めた (Figure 1E, F)。いずれも18時間以上絶食後のPETを指標にしてPSLの増減を行ったが、5年以上の経過で所見と並行した左室収縮能の増悪や有害事象 (心不全増悪、致死性不整脈) は一切認めなかった。

症例2

36歳男性。心不全で入院し、精査の結果、肝脾病変を伴う心サ症と診断された。LVEFは41%であり、18時間以上絶食および低炭水化物食 (5g以下) 併用後のFDG-PET所見は陽性であり (Figure 2A)、PSL 30 mg/日を導入後PET所見の改善を認めた (Figure 2B)。その一方で、PSL 導入3週間後付近から多源性心室性期外収縮が目立つようになり、FDG-PETの集積がほぼ消失したにもかかわらず、NSVTを認めるようになった (Figure 2C)。アミオダロンの導入で心室性不整脈は改善し、現在もイベントなく経過している。同時期に行ったガドリニウム遅延造影心臓MRI (LGE-CMR) では広範囲にわたるLGEを認めた (Figure 2D, E)。

心サ症確診症例の経過中FDG-PET所見の増悪を認めた症例の検討

1979年9月～2011年9月までの間、国立循環器病研究センターに入院のうえ、心サ症と診断された111例のうち、FDG-PET所見の増悪を認めた13例を検討した結果、同時に心不全増悪や致死性不整脈などの有害事象を伴っていた症例は6例であり、うち増悪時免疫抑制療法が中止されていた症例は3例であった。全例免疫抑制療法を強化したものの、その後2例に再度有害事象が発生した。一方、FDG-PET所見の増悪に有害事象を伴わなかった症例は7例であり、そのうち5例で免疫抑制療法を強化したものの、その後2例に再度有害事象が発生していた (Table 1)。

結論と今後の展望

今回症例提示した2症例と経過中FDG-PET所見の増悪を認めた13症例の検討から、心サ症の免疫抑制療法中にFDG-PET所見と臨床所見に乖離が認められる症例が少なからず存在することが明らかとなった。免疫抑制療法中にいったん陰性化していたFDG-PET所見が陽転化したものの、臨床上心機能悪化、心不全あるいは不整脈イベントをまったく認めない場合は免疫抑制療法の強化にルーチンで踏み切ることの是非に関しては報告がきわめて少なく、かつ比較的多数例での後ろ向き検討でも担当医ごとにPET施行のタイミングや撮像条件を含めた診療プラクティスにも幅があることから、現状は症例ごとの判断にならざるをえない。一方、症例2のようにLGEの集積範囲の

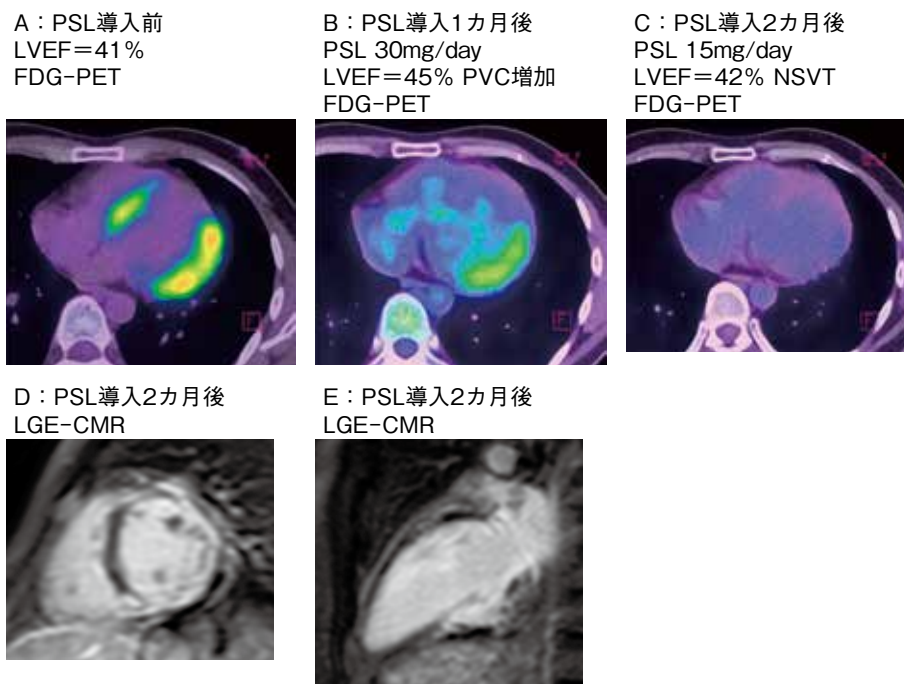


Figure 2. 症例2 : PSL導入後PET所見の改善に反して不整脈イベントが発生した症例
PSL=プレドニゾン, LVEF=左室駆出率, PVC=心室性期外収縮, NSVT=非持続性心室頻拍, LGE-CMR=ガドリニウム造影心臓磁気共鳴画像.

Table 1. FDG-PET所見再燃症例における再燃時有害事象の有無とその後の経過

症例番号	PET再燃時有害事象	初回LVEF (%)	初回退院後～再燃までの期間 (月)	再燃時 PSL用量 (mg)	再燃後 PSL増量	再燃後観察期間 (月)	再燃後有害事象
1	なし	45	81	7.5	あり	78	心不全増悪
2	なし	46	93	5	あり	55	なし
3	なし	50	2	15	あり	74	なし
4	なし	42	40	0	あり	3	心室細動
5	なし	38	38	15	なし	6	なし
6	なし	52	22	10	あり	20	なし
7	なし	33	36	12.5	なし	5	なし
8	心不全増悪	39	182	0	あり	12	死亡・心不全増悪
9	持続性心室頻拍	63	105	0	あり	90	なし
10	持続性心室頻拍	63	33	2.5	あり	41	なし
11	完全房室ブロック	48	33	10	あり	37	なし
12	持続性心室頻拍	15	5	17.5	あり	52	心不全増悪
13	心不全増悪	16	37	0	あり	24	なし

LVEF=左室駆出率, PSL=プレドニゾン

程度が有害事象の発生と関連していることが過去の複数の報告で明らかになっており⁶⁻⁸⁾, PETとCMRの予後的意義における役割分担も明確化する必要がある。また, PSL開始後早期に不整脈イベントが増加しやすいことも報告されているが⁹⁾, FDG-PET所見との関連性は明らかになっていない。2016年に日本循環器学会より診療ガイドライン (JCSガイドライン引用) が発刊されたこともあり¹⁰⁾, PET撮像に関して, 前処置を含めた診療プラクティスの統一を図ったうえで, 多施設前向き共同研究により, 免疫抑制療法中のFDG-PET所見の変化が持つ臨床的意義を解明してゆく必要がある。

引用文献

- 1) Miyagawa M, Yokoyama R, Nishiyama Y, et al. Positron emission tomography-computed tomography for imaging of inflammatory cardiovascular diseases. *Circ J* 2014; 78: 1302-10.
- 2) 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: 1538-43.
- 3) Kato T, Niizuma S, Inuzuka Y, et al. Analysis of metabolic remodeling in compensated left ventricular hypertrophy and heart failure. *Circ Heart Fail* 2010; 3: 420-30.
- 4) Manabe O, Yoshinaga K, Ohira H, et al. The effects of 18-h

- fasting with low-carbohydrate diet preparation on suppressed physiological myocardial ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG) uptake and possible minimal effects of unfractionated heparin use in patients with suspected cardiac involvement sarcoidosis. *J Nucl Cardiol* 2016; 23: 244-52.
- 5) 心臓サルコイドーシスに対する ^{18}F FDG PET検査の手引き. *日本心臓核医学会誌*2013; 15: 35-47.
- 6) 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: 1165-72.
- 7) Ekstrom K, Lehtonen J, Hanninen H, et al. Magnetic Resonance Imaging as a Predictor of Survival Free of Life-Threatening Arrhythmias and Transplantation in Cardiac Sarcoidosis. *J Am Heart Assoc* 2016; 5.
- 8) 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: 1064-72.
- 9) Segawa M, Fukuda K, Nakano M, et al. Time Course and Factors Correlating With Ventricular Tachyarrhythmias After Introduction of Steroid Therapy in Cardiac Sarcoidosis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016; 9.
- 10) Terasaki F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cardiac sarcoidosis (JCS 2016). Published on February 24, 2017 [in Japanese] (http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2016_terasaki_h.pdf).