（様式　甲 5）

氏　　名	寺　本　邦　洋
（ふりがな）	（てらもと　くにひろ）
学位の種類	博士（医学）
学位授与番号	甲　第　　号
学位審査年月日	平成 25 年 1 月 30 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題名	Temporal changes in echocardiographic findings in cardiac and non-cardiac sarcoidosis patients （サルコイドーシスの心臓病変を認める患者と認めない患者における心臓超音波検査所見の経時的推移の比較）
論文審査委員	（主）　教授　勝間田　敬弘 教授　浮村　聡 教授　出口　寛文

学位論文内容の要旨

《背景と目的》

サルコイドーシスは一般には自然寛解する傾向がある。しかし 5%未満の患者で死亡例が報告されており、病理学的には本症の 25%から 60%に心臓病変を認める。心臓病変はサルコイドーシスの死因の大きな原因であり、5 年以内に 10%から 40%が死亡すると報告されている。

このため心臓病変の早期診断と治療が重要であるが、未だ早期診断の方法は確立されておらず、研究が続けられている。心内膜心筋生検の他に、心臓磁気共鳴（CMR）や fluorodeoxyglucose（FDG）を用いたポジトロン断層法（PET）などの核医学検査も有用な診断手段である。しかしそれらの検査は費用、検査時間、被曝などの理由により制限がある。心臓病変の検索には心電図検査と心臓超音波検査を繰り返し施行し、異常所見を認めた場

合に上記の追加検査を考慮するべきと言われている。

一方で、心臓病変を認めないサルコイドーシス患者の心臓超音波所見の経時的変化に関する報告はない。我々の施設では、心臓病変を認めないサルコイドーシス患者も定期的な心臓超音波検査で経過観察をしている。今回の研究では初回診断時に心臓病変を認めたサルコイドーシス患者と心臓病変を認めなかったサルコイドーシス患者において経時的な心臓超音波検査所見を後ろ向きに検討した。

《対象と方法》

2002 年から 2011 年の間に当科を受診した 83 例のサルコイドーシス患者の中で、複数回心臓超音波検査を施行された 54 例の心機能を後ろ向きに検討した。サルコイドーシスの診断は日本サルコイドーシス／肉芽腫性疾患学会の提唱する「サルコイドーシスの診断基準と診断の手引き-2006」に沿って行われ、初回心臓超音波検査時に心臓病変を認めた例は 13 例、心臓病変を認めていない例は 41 例であった。

心臓病変を認める群と心臓病変を認めない群で、それぞれ心臓超音波検査の平均観察期間は 42 ヶ月（最小 5 ヶ月、最大 94 ヶ月）と 39 ヶ月（最小 5 ヶ月、最大 117 ヶ月）で、平均施行回数は 5 回（最小 2 回、最大 9 回）と 4 回（最小 2 回、最大 11 回）であった。左室駆出率と左室拡張末期径の年間変化率（%/年）は｛(最終測定値-初回測定値）/初回測定値｝×100/（初回測定と最終測定の期間）として算出した。

対応のある 2 群間では paired t-test、対応のない 2 群間では unpaired t-test で解析を行い、P 値は<0.05 を統計学的有意とした。

《結　果》

<u>初回心臓超音波検査時の臨床背景</u>：

年齢と性差は両群間に有意差を認めなかった。副腎皮質ステロイドの使用は心臓病変を認める群で 10 例（77%）、心臓病変を認めない群で 7 例（17%）であり、前者に多かった（P<0.01）。心臓病変を認める群は認めない群に比べて、左室駆出率は低値であり、左室

拡張末期径と左室収縮末期径は高値であった。左室駆出率が 50%以上の症例は、心臓病変を認める群では 7 例(54%)であり、心臓病変を認めない群では 41 例（100%）であった。心室中隔基部の菲薄化は、心臓病変を認める群では 8 例（62%）に認め、心臓病変を認めない群では 0 例（0%）であった。

心臓超音波検査の経時的推移：

心臓病変を認めない群において、左室駆出率の値は初回測定値（67.5±6.1%）と最終測定値（65.7±10.1%）の間で有意差を認めなかった。心臓病変を認める群では最終測定値は初回測定値と比べて低下傾向にあったが有意差を認めなかった（P=0.088)。心臓病変を認めない群のうち 2 例が経過中に心臓病変を発症した。

左室駆出率の年間変化率は、心臓病変を認める群と心臓病変を認めない群間で有意差を認めなかった。左室駆出率が 10%/年以上低下した症例を、心臓病変を認める群で 2 例(15%)、心臓病変を認めない群で 3 例（7.3%）認めた。心臓病変を認めない群の 3 例のうち 1 例が観察期間中に心臓病変を発症した。左室拡張末期径が 10%/年以上増加した症例を、心臓病変を認める群で 1 例（7.7%)、心臓病変を認めない群で 2 例（5%）認めた。

心室中隔径の値は、心臓病変を認める群において初回測定値（8.8±2.1mm）と最終測定値（8.2±1.7mm）の間で有意差を認めず（P=0.22)、心臓病変を認めない群において初回測定値 (8.8±1.2mm) と最終測定値 (9.0±1.4mm) の間で有意差を認めなかった (P=0.41)。心室中隔径/左室後壁径は、心臓病変を認めない群において初回測定値（1.03±0.09）と最終測定値（1.00±0.12）の間で有意差を認めなかったが（P=0.30)、心臓病変を認める群において最終測定値（0.86±0.21）が初回測定値（0.99±0.26）より低値であった（P=0.048)。新たに心臓病変と診断された 2 例では、心室中隔の菲薄化は認めなかった。

観察期間中に心臓病変を発症した 2 症例：

症例 1 は 69 歳男性で、リンパ節生検により組織学的にサルコイドーシスと診断された。12 誘導心電図は右脚ブロックであったが、初回心臓超音波検査では左室駆出率は 62%で左室拡張末期径は 48mm と正常であった。初回心臓超音波検査から 30 ヶ月後に急速な左室駆出率の低下と左室拡張末期径の拡大を認めた。12 誘導心電図では完全右脚ブロックと左

軸偏位を呈した。PET では心臓で FDG の取り込みが亢進しており、CMR では心臓に遅延造影像を認めた。心内膜心筋生検ではマクロファージの浸潤を伴う間質の線維化を認め、心臓病変の発症と診断された。

症例 2 は 40 歳の男性で、肝生検により組織学的にサルコイドーシスと診断され、臨床的に眼病変と肺病変も認めた。サルコイドーシスの診断から 13 年後にホルター心電図で非持続性心室頻拍を指摘され当科紹介となった。その際の初回心臓超音波検査では異常所見は認めなかった。初回心臓超音波検査から 41 ヶ月後に心臓超音波検査で全体的な収縮能は保たれていたが左室駆出率の軽度低下を認めた。12 誘導心電図ではⅢ誘導に異常 Q 波を認め、CMR では心筋に遅延造影像を認め、単一光子放射断層撮影（SPECT）では心筋にテクネシウム-99m の集積低下を認め、心臓病変の発症と診断された。

《考　察》

今回の研究で、心臓病変を認めない群において左室駆出率が 10%/年以上低下したが心臓病変と診断されなかった症例を 2 例認めた。剖検での診断率と比べて臨床での心臓病変の診断率は低値であり、左室駆出率が 10%/年以上低下した症例は、潜在的に心臓病変を有する可能性がある。心臓病変を認めないサルコイドーシス患者において左室駆出率の年間変化率が心臓病変合併の予測因子となるか否かについては更なる研究が必要である。

心臓病変を認めない群において、2 例が観察期間中に新たに心臓病変と診断された。うち 1 例は短期間に急速な左室駆出率の低下を認め、他の 1 例は左室駆出率の軽度低下を認めたが全体的な収縮能は保たれていた。これより、心臓病変を認めないサルコイドーシス患者において、急速な左室駆出率の低下は心臓病変の発症を疑う指標となる可能性がある。

この研究にはいくつかの制限がある。第一に、感度の高い CMR や FDG-PET が全てのサルコイドーシス患者に施行されておらず、真の心臓病変の症例数は今回診断された数より多い可能性がある。第二に、新たに心臓病変の発症を指摘された 2 例はサルコイドーシス診断時から 2 年以上経過していた。そのため、観察期間をより長くすると心臓病変の発症と診断される症例が増えるかもしれない。第三に、心臓超音波検査は複数の内科医と臨

床検査技師により施行され、機種も多様なため、測定精度が一定でない。また、今回の研究では、心室中隔の菲薄化や局所的な壁運動の異常、さらに左室の拡張障害などの他の指標について、詳細な検討を行っていない。

《結　論》

　サルコイドーシス患者において、心臓病変を認める群と認めない群の中で左室駆出率と左室拡張末期径の初回測定値と最終測定値の間に有意差はなかった。また、両群間において、左室駆出率と左室拡張末期径の年間変化率に有意差はなかった。

（様式　甲 6）

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

サルコイドーシスは原因不明の全身性多臓器疾患で非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を特徴とする。一般には自然寛解する傾向があるが、5%未満の患者が本症で死亡する。また、心臓病変は本症の死因の 46.9%を占めるとする報告もある。

本症心臓病変における心臓超音波検査所見は心室瘤や心室中隔の菲薄化などの形態的な特徴、局所壁運動の低下や左室駆出率の低下が報告されており診断の手引きに使用されている。また、心臓病変を認める患者の収縮能の経時的な変化は報告されているが、心臓病変を認めない患者における変化は報告されていない。申請者らは、本症患者の心臓超音波検査所見の経時的推移を解析し、心臓病変を認める群および心臓病変を認めない群間での比較を行った。

その結果、心臓病変を認める群と認めない群において、左室駆出率および左室拡張末期径の変化量と変化率は初回測定値と最終測定値の間に有意差を認めなかった。また心臓病変を認めない群において研究期間中に 2 例が新たに心臓病変を発症し、うち 1 例で 10%/年以上の左室駆出率の低下を認めた。

心臓病変を認めないサルコイドーシス症例で心臓超音波検査の経時的変化を検討し、心臓病変の新規発症を示した論文は少なく、貴重な報告であると考えられる。

以上により、本論文は本学学位規則第 11 条の定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

（主論文公表誌）

Internal Medicine　51(21):　3001-3007, 2012

http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.51.8396