

症例報告

突然死の原因が心サルコイドーシスによる 伝導障害と考えられた中年女性の1剖検例

昭和大学医学部第二病理学教室

乳井 美樹 瀧本 雅文

松原 英司 太田 秀一

昭和大学医学部内科学教室 (循環器内科学部門)

桜井 将之 酒井 哲郎 小林 洋一

要約：病理解剖により突然死の原因が心サルコイドーシスによる伝導障害とされた症例を経験した。症例は45歳女性。原因不明の完全房室ブロックにて恒久型人工ペースメーカー留置をされていた。肺炎で即日入院予定であったが、入院準備の為一時帰宅した後に心肺停止となり救命処置に反応なく死亡した。病理解剖の結果、心筋と肺門リンパ節に多数の斑状結節と線維化を認めた。組織所見では、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が心臓の左室壁および心室中隔と両側肺門リンパ節を主体にみられ、心サルコイドーシスと診断した。肉芽腫性病変による刺激伝導系の障害が完全房室ブロックの原因であり、心室内の不規則かつ広範囲な線維化による伝導障害が致死的不整脈を惹起したと推測された。サルコイドーシスは20～50代の若年から中高年の女性に多い疾患であり、冠動脈リスクのない若年から中年者の原因不明の完全房室ブロックおよび突然死の原因として、心サルコイドーシスを考慮する必要があると考えられた。

キーワード：サルコイドーシス、心原性死、不整脈

サルコイドーシスは、リンパ節、肺、眼、皮膚、心臓など多臓器に非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が形成され組織障害をもたらす原因不明の全身性疾患である。本邦におけるサルコイドーシスの有病率は対人口10万人に対し3～5人と稀な疾患である¹⁾。病変部位により症状は様々であり、無症状のまま健康診断で発見されることも多いが、心臓病変では刺激伝導系の障害により不整脈を呈して突然死を来したり、また特発性心筋症に類似した進行性難治性の心不全を呈するなど重症となることが多い。今回われわれは、完全房室ブロックにて外来管理されていた患者の突然死の原因を明らかにするため剖検を行い、心サルコイドーシスによる刺激伝導系の障害および心室内の不規則かつ広範囲な線維化による伝導障害が致死的不整脈を惹起したと推測された症例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：45歳、女性。

主訴：呼吸苦。

既往歴：原因不明の完全房室ブロックで、42歳時に当院循環器内科にて恒久型人工ペースメーカーを留置（心筋生検は未施行）。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：6月中旬、呼吸苦を主訴に外来受診。血液生化学的検査（Table 1）で白血球増加と炎症反応があり、胸部CT写真にて肺炎像が認められた為即日入院加療の予定であったが、入院準備のため本人の希望にて一時帰宅した。その3～4時間後図書館で倒れているところを発見され救急要請となった。しかし、すでに心肺停止の状態にて心肺蘇生処置に反応なく、12時間後に死亡確認され、原因究明のため病理解剖を行った。後日ペースメーカーの解析により、救急要請30分前から約20分間心室細動を起こしていたことが示された。

剖 検 所 見

剖検は死後6時間でおこなった。45歳女性（身長158 cm、体重130 kg）で、軽度の四肢の死後硬直と背部の死斑、下肢に浮腫を認めた。瞳孔径は両

側とも正円3 mmで、黄疸・貧血は認めず、その他外表所見に異常はなかった。

心臓は完全房室ブロックによる恒久型人工ペースメーカー留置後状態で、重量705 gと増加していた

Table 1 Laboratory data on admission
Underline is abnormal value

<u>WBC</u>	16410 / μ l	Total protein	6.9 g/dl
<u>Neu</u>	75.6%	Albmin	3.8 g/dl
Ly	10.5%	Total bilirubin	0.7 mg/dl
Mo	8.9%	GOT	15 IU/l
RBC	481×10^4 / μ l	GPT	8 IU/l
Hb	14.6 g/dl	γ GTP	23 IU/l
Ht	42.1%	LDH	270 IU/l
Plt	31.3×10^4 / μ l	CK	48 IU/l
		BUN	29.1 mg/dl
Na	140 mEq/ μ l	Creatinin	1.2 mg/dl
K	4.0 mEq/ μ l	T-chol	180 mg/dl
Cl	102.3 mEq/ μ l	TG	57 mg/dl
<u>CRP</u>	3.7 mg/dl	BS	120 mg/dl

(Fig. 1a). 断面の肉眼像では、両心室の拡張と心筋内および心室中隔頂上部 (His 束相当部) の広範な白色の斑状結節および線維化を認めた (Fig. 1b, c). 病理組織所見では、HE 染色 (ヘマトキシリン・エオジン染色: Fig. 2a~c) で、広範な白色斑状結節に相当する部位には、類上皮細胞を伴う非乾酪性肉芽腫と多核巨細胞を多数認めた。線維化部では心筋は消失し、EM 染色 (エラスティカ・マッソン染色)、アザン染色 (Fig. 2d) において広範な線維化が確認された。以上の病変は冠動脈の支配領域とは一致せず、また冠動脈には動脈硬化性病変は認められず、虚血性病変は否定的であった。

肺重量は左 360 g, 右 610 g で、肉眼的に両肺とも循環不全に起因するうっ血を認めた。また両側の肺門リンパ節の腫脹がみられ、断面では白色の斑状結節を形成していた (Fig. 3a)。病理組織所見では肺門リンパ節には心臓の斑状結節同様の類上皮細胞を伴う非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が認められ、肺実質内にも同様の小さな肉芽腫が認められた (Fig. 3b)。

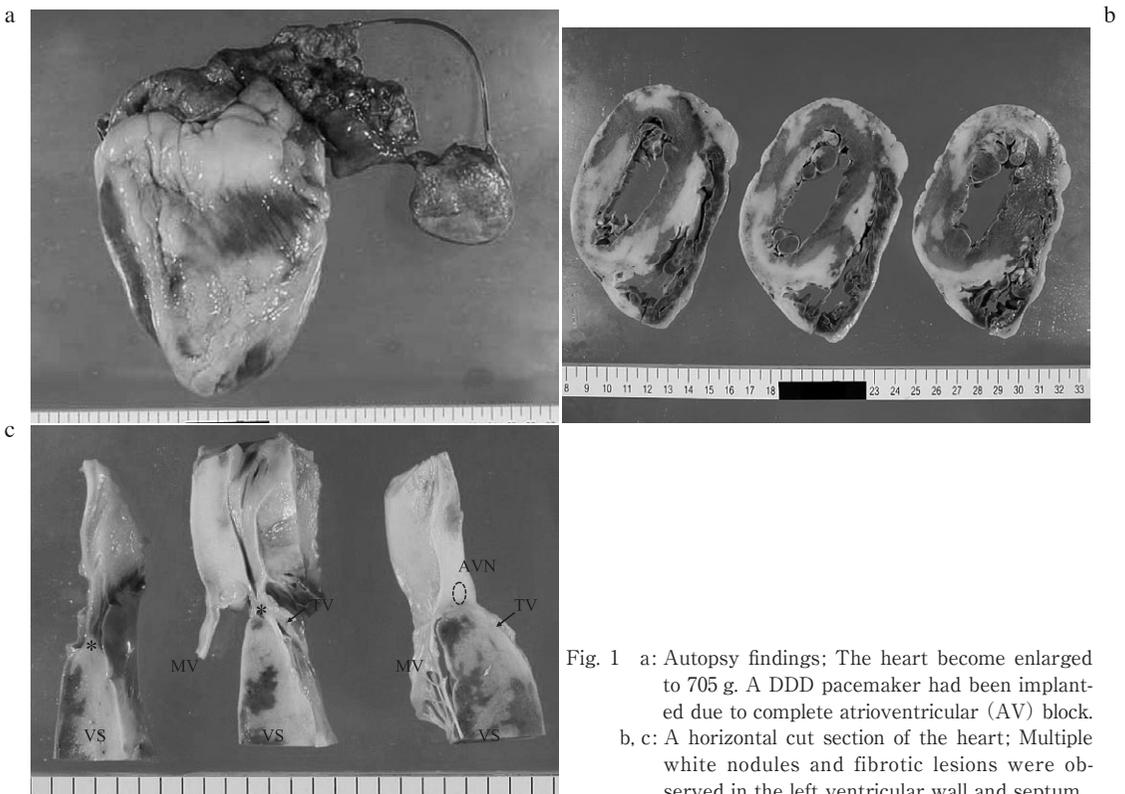


Fig. 1 a: Autopsy findings; The heart became enlarged to 705 g. A DDD pacemaker had been implanted due to complete atrioventricular (AV) block. b, c: A horizontal cut section of the heart; Multiple white nodules and fibrotic lesions were observed in the left ventricular wall and septum.

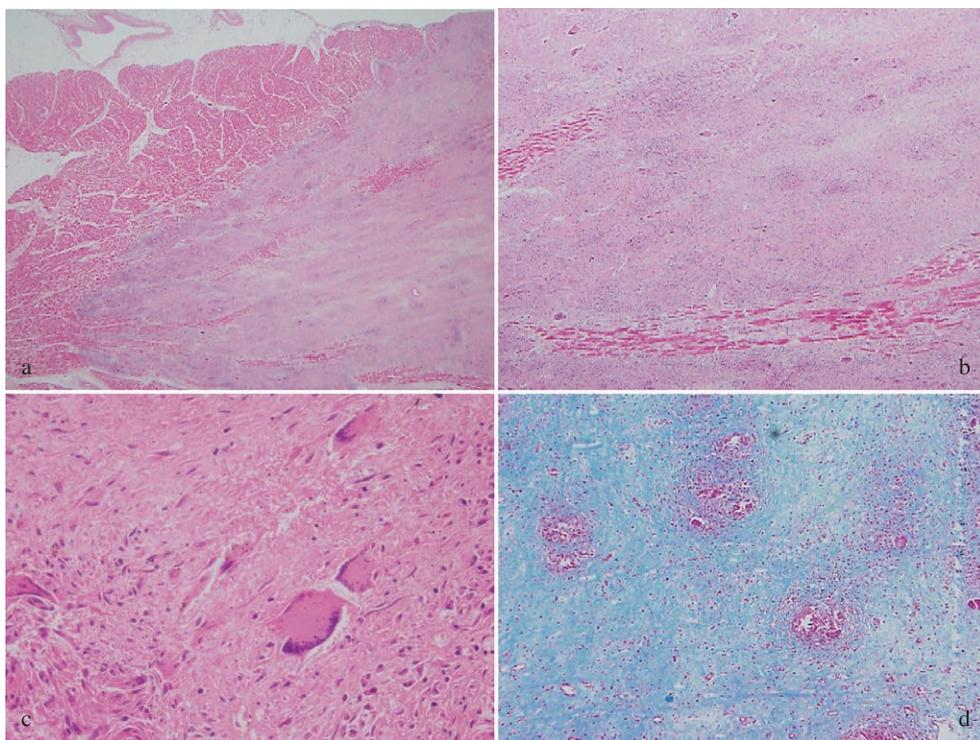


Fig. 2 Histological findings (a: Hematoxylin Eosin stain $\times 40$), (b: H.E. stain $\times 100$), (c: H.E. stain $\times 400$): Multiple non-caseous epithelioid granulomas were shown with fibrosis, on the same white nodules and fibrotic lesions.

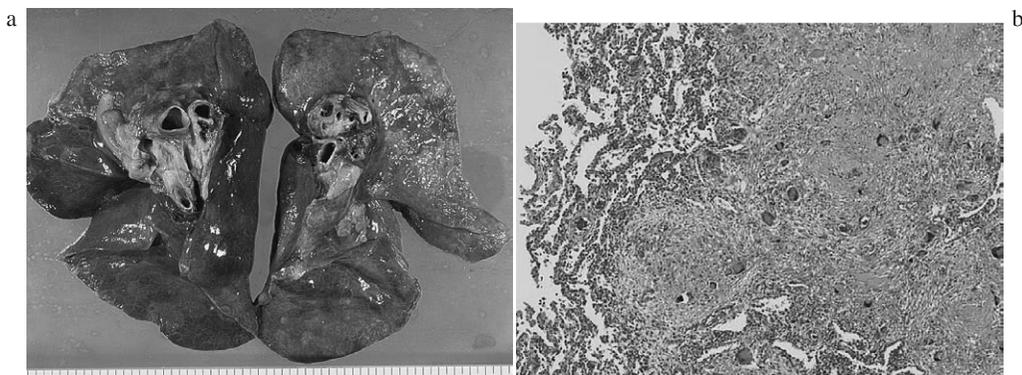


Fig. 3 a: Autopsy findings of the lungs; Bilateral lymph nodes of pulmonary hilum enlarged and located white nodules.
b: Histological findings of the lung (H.E. stain $\times 200$); The same epithelioid granulomas were seen not only in the lymph nodes but also in the alveolar wall.

肝重量は肝 1850 g、脾重量は 250 g で、いずれも肉眼的に実質内に白色斑状結節が認められた (Fig. 4: 矢印)。病理組織所見では斑状結節部は同様の類上皮細胞を伴う非乾酪性肉芽腫の像を呈していた。

その他の臓器・リンパ節にはサルコイドーシス病変は認めなかった。

以上より本症例の剖検診断は、1) 心サルコイドーシス (心室中隔頂上部・心筋内の斑状結節と線維

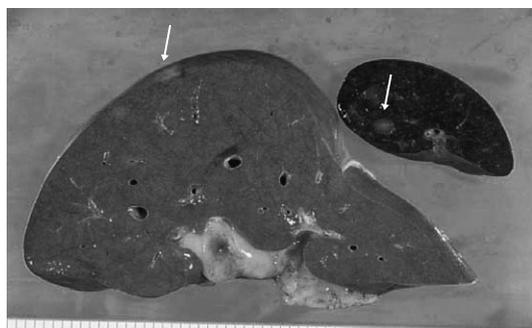


Fig. 4 Autopsy findings of the liver and spleen: Some white nodules were shown (arrows). The same epithelioid granulomas were also seen (not shown in this figure).

化) および完全房室ブロックによる恒久型人工ペースメーカー留置状態, 2) サルコイド結節を認めたその他の臓器 (両肺, 両側肺門リンパ節, 肝, 脾), 3) 肺うっ血・両側肺炎, 4) 諸臓器うっ血 (肝, 脾, 腎), 4) 子宮筋腫とした。死因は1) による刺激伝導系の障害および心室内の不規則かつ広範囲な線維化による伝導障害が致死的不整脈を惹起したと考えた。

考 察

サルコイドーシスは、リンパ節、肺、眼、皮膚、心臓など多臓器に非乾酪性類上皮細胞肉芽腫がみられる原因不明の全身性疾患である。病変部位により症状は様々で、眼病変では、霧視、羞明、飛蚊症、視力低下などの自覚症状があり、また皮疹などの皮膚症状、咳、呼吸苦などの呼吸器症状が認められる。全身倦怠感、発熱といった全身症状も知られるが不定愁訴とされることも少なくなく、無症状のまま健康診断の胸部 X 線で両側肺門リンパ節腫脹を指摘されることにより発見される症例も多い²⁾。さらに自然寛解例もあるといわれており、本邦での発生率は10万対1～3人程度に対し、有病率は全国平均で人口10万対3～5人とされる¹⁾が、実際にはもう少し多い可能性がある。

サルコイドーシスの有病率には、地域差や人種差があり、世界的にみると寒い地域に有病率が多いといわれている¹⁾。臨床症状にも人種差があり、欧米では死因として肺病変が多いのに対し本邦では心病変が多く、サルコイドーシス症例の75%前後が心病変で死亡していると報告されている³⁻⁵⁾。逆に心

臓に起因する突然死の症例からみると、東京都監察医務院の統計では心サルコイドーシスは急性心臓死1000例中1～2例に発生するとされる⁶⁾。また本邦の剖検輯報によると、心サルコイドーシスは10万人の死亡例に対し約15名で、そのうち41%の症例が突然死であった⁷⁾。

心サルコイドーシスの臨床症状は、肉芽腫の形成および細胞障害がどの部位で起こるかによって違いがあり、刺激伝導系の障害が主体であれば不整脈を発症し、左室の心筋細胞が広汎に脱落し線維化が進むと、拡張型心筋症に類似した難治性進行性の心不全をきたす。心症状の内訳は報告により違いがあるが、東京都監察医務院の統計では、心サルコイドーシス40例中生前の心電図で房室ブロックを認めた症例は26例、その他心室性期外収縮を認めた症例が11例、心室細動が5例あった⁷⁾。

サルコイドーシスの剖検例の年齢分布は20～50代で若年から中高年に多く30歳代と50歳代にピークがあり⁶⁾、男性より女性の方が約2倍の症例数があり、心サルコイドーシスも同様の年齢分布を示すと考えられている⁸⁾。

心サルコイドーシスの診断は、厚生省研究班による診断の手引き⁹⁾に沿って行われ、病理組織学的検査が重要な位置を占める。心内膜心筋生検で非乾酪壊死性類上皮性肉芽腫が確認できれば心サルコイドーシスと確定診断されるが、心内膜心筋生検は侵襲的であるうえ、肉芽腫部位からの組織採取が困難なことから診断率は20%以下で¹⁰⁾、生前診断が可能であった症例は少ないのが実情である。また発症頻度が高くなく必ずしも認知度が高い疾患とは言えないこと、また前述のように心筋生検による診断率が低いことや心筋生検が特殊で侵襲的な検査であるために、積極的に精密検査が実施されていないことが予想される。本症例も45歳とややピークからはずれるが好発年代に相当する女性であり、完全房室ブロックの症状があったものの心サルコイドーシスの生前診断には至らなかった。

サルコイドーシスの病因は未だ解明されていないが、ステロイド治療で一定の効果がみられること¹¹⁾、またサルコイドーシス患者はTリンパ球が活性化し細胞性免疫が亢進すること等から、発症には何らかの免疫学的要因があると予想され、病因として *Propionibacterium acnes* (アクネ菌) の反復

感染と免疫応答の異常が有力視されている¹²⁾。また肉芽腫病変内で酸化ストレス応答タンパクであるチオレドキシシンが誘導され増加し、Tリンパ球の活性化に重要な役割を果たしていることが示され¹³⁾、その病因・病態が少しずつ明らかになってきた。しかし前述の様に症例数が少ないことや確定診断が難しいこともあり、その詳細は未だ不明な点が多く必ずしも認知度が高い疾患とは言えない。

その一方で早期のステロイド治療導入により予後を改善する可能性が報告されており¹¹⁾、早期にサルコイドーシスの可能性を考慮する必要がある。心サルコイドーシスを疑う指標としては、1) 若・中年者、ことに女性の原因不明の完全房室ブロック、2) 心エコーで局所的な左室壁運動異常あるいは形態異常(心機能の低下はみられないこともあるので注意が必要)、3) 難治性不整脈例や原因不明の重症心不全例などがあげられる^{8,11)}。また心サルコイドーシス剖検例の80%に胸部CT検査で縦隔リンパ節の腫脹を認めるという報告があり¹⁴⁾、サルコイドーシスに比較的特徴的とされる両側肺門リンパ節腫脹が消失したのちも、縦隔リンパ節腫脹は残存すると考えられている。一方で心臓電気生理検査(EPS: electrophysiological study)で心室頻拍などの心室性不整脈を誘発するという報告があるので¹⁵⁾、心電図、心エコー、胸部CT検査の組み合わせが比較的簡便で非侵襲的かつ心サルコイドーシスの有力なスクリーニングになると考えられる。

今回われわれは、不整脈で外来管理されながら生前診断に至らず突然死された中年女性の心サルコイドーシス症例の剖検を経験した。本症例の様に冠動脈リスクのない若年～中年者とくに女性の不整脈の原因として、心サルコイドーシスの可能性を考慮する必要があると考えられた。

謝辞 今回の診断にあたり、心刺激伝導系の検索に御協力頂きました。松山高明先生(現・国立循環器病センター臨床検査部病理)に深謝申し上げます。

文 献

- 1) 山口哲生：サルコイドーシスの疫学と人種差。呼吸器科 3：1-8, 2003。

- 2) 大瀧 恵, 伊関 憲, 池谷龍一, ほか：剖検により判明した心サルコイドーシスの1例。日救急医学会誌 19：229-234, 2008。
- 3) Iwai K, Tachibana T, Hosoda Y, *et al*: Sarcoidosis autopsies in Japan. Frequency and trend in the last 28 years. *Sarcoidosis* 5：60-65, 1988。
- 4) Iwai K, Sekiguchi M, Hosoda Y, *et al*: Racial difference in cardiac sarcoidosis incidence observed at autopsy. *Sarcoidosis* 11：26-31, 1994。
- 5) 吾妻安良太：びまん性肺疾患, 特にサルコイドーシスの病因・病態ならびに疫学研究。サルコイドーシス 28：3-7, 2008。
- 6) 斎藤一之, 高田 綾, 村井達哉, ほか：サルコイドーシスの治療と予後：突然死にみられる心サルコイドーシス。分子呼吸器病 7：327-334, 2003。
- 7) Matsui Y, Iwai K, Tachibana T, *et al*: Clinicopathological study of fatal myocardial sarcoidosis. *Ann N Y Acad Sci* 278：455-469, 1976。
- 8) 土田哲人：心臓サルコイドーシスの臨床。交通医 69：147-156, 2006。
- 9) 平賀洋明, 廣江道昭, 岩井和郎, ほか：心臓サルコイドーシス診断の手引き。厚生省特定疾患「びまん性肺疾患」調査研究班 平成4年度研究報告書：23-24, 1993。
- 10) Uemura A, Morimoto S, Hiramitsu S, *et al*: Histologic diagnosis rate of cardiac sarcoidosis: evaluation of endomyocardial biopsies. *Am Heart J* 138：299-302, 1999。
- 11) 森本紳一郎, 植村晃久, 加藤靖周, ほか：心臓サルコイドーシスの治療。日胸臨 62：588-597, 2003。
- 12) Ebe Y, Ikushima S, Yamaguchi T, *et al*: Proliferative response of peripheral blood mononuclear cells and levels of antibody to recombinant protein from *Propionibacterium acnes* DNA expression library in Japanese patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 17：256-265, 2000。
- 13) Koura T, Gon Y, Hashimoto S, *et al*: Expression of thioredoxin in granulomas of sarcoidosis: possible role in the development of lymphocyte activation. *Thorax* 55：755-761, 2000。
- 14) Iwai K, Sekiguchi M, Hosoda Y *et al*: Pathological studies on sarcoidosis autopsy. Epidemiological features of 320 cases in Japan. *Acta Pathol Jpn* 43：372-376, 1993。
- 15) 古嶋博司, 池主雅臣, 鷺塚 隆, ほか：心サルコイドーシスに合併する心室性不整脈についての検討。不整脈 18：490-495, 2002。

AN AUTOPSY CASE OF SUDDEN DEATH DUE TO
CARDIAC SARCOIDOSIS IN A 45-YEAR-OLD FEMALE

Miki NYUI, Masafumi TAKIMOTO, Eiji MATSUBARA
and Hidekazu OTA

Second Department of Pathology, Showa University School of Medicine

Masayuki SAKURAI, Tetsuo SAKAI and Youichi KOBAYASHI

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Showa University School of Medicine

Abstract — We report an autopsy revealing the cause of sudden death to be cardiac sarcoidosis. A 45-year-old woman with a permanent pacemaker, which had been implanted for complete atrioventricular (AV) block, visited the clinic for pneumonia. After determining that she should be admitted, she collapsed. Although she was immediately treated with emergency resuscitation, she died 12 hours later. On autopsy her heart weighed 705 g and severe fibrotic lesions were observed in the left ventricular wall and septum. Microscopic analysis revealed nodules of a sarcoid granuloma in the heart, particularly in the ventricular septum. Moreover, sarcoid granulomas were found in the bilateral lymph nodes of the pulmonary hilum, lung, liver and spleen. Therefore, we determined that cardiac sarcoidosis caused sudden death due to arrhythmia from conduction disorder. This case suggests that sudden cardiac death in a young to middle-aged patient, especially in a woman, might be caused by cardiac sarcoidosis.

Key words: sarcoidosis, cardiac death, arrhythmia

[受付：1月14日，受理：1月27日，2010]