

非定型抗酸菌症後に発症し、急激な経過を辿ったサルコイドーシスの1例

Fulminant Course of Cardiac Sarcoidosis: a Case Report

荒井 志津葉^{1,*} 松井 幹之¹ 福井 昭男¹ 菊地 彰洋¹ 大本 英次郎¹ 田村 元² 武田 博明³ 後藤 敏和¹
 Shizuha ARAI, MD^{1,*}, Motoyuki MATSUI, MD¹, Akio FUKUI, MD¹, Akihiro KIKUCHI, MD¹, Eijiro OMOTO, MD¹,
 Gen TAMURA, MD², Hiroaki TAKEDA, MD³, Toshikazu GOTO, MD¹

¹山形県立中央病院内科, ²山形県立中央病院病理科, ³済生会山形済生病院内科

要約

症例は75歳女性。2008年10月に他院で胸部異常陰影を指摘され非結核性抗酸菌症と診断された。2009年6月のCTで多発性リンパ節腫大, sIL-2R高値, PETで肝, 脾に異常集積を認め, 悪性リンパ腫を疑われ, 当院紹介となり, 播種性非結核性抗酸菌症と診断され通院加療中であった。12月, 呼吸苦, 体動困難が出現し, 当院を受診し, 胸部X線で心拡大, 心エコー上全周性の左室壁運動低下, 軽度肥厚を認め, 原因不明の心不全として入院した。入院3日目より心室頻拍が出現, 次第に治療抵抗性となり, 8日目に死亡した。剖検病理所見では両心室筋層は全周性, 全層性に線維化し, 肝, 肺組織からは*M. avium*は検出されず, 非乾酪性類上皮細胞肉芽腫形成を認め, 肺, 肝, 心にサルコイドーシスを発症したと考えた。非結核性抗酸菌症とサルコイドーシスの関連性が報告されており, 本症例も非結核性抗酸菌症の既往がサルコイドーシス発症のトリガーとなった可能性が示唆された。

<Keywords> サルコイドーシス 心不全
非定型抗酸菌症

J Cardiol Jpn Ed 2011; 6: 175 – 181

はじめに

サルコイドーシスは未だ原因不明の疾患であり, その病態生理に関しては仮説段階である。近年, サルコイドーシスの発症に*Propionibacterium acnes*の関与が報告されている^{1,2)}。一方でサルコイドーシスと非結核性抗酸菌症との関連を指摘する報告も多い⁵⁻¹⁰⁾。われわれは非結核性抗酸菌症の治療経過中にサルコイドーシスを併発し, 急激な経過を辿った症例を経験したので報告する。

症例

症例 75歳, 女性。身長141 cm, 体重49.4 kg。

既往歴: 73歳, 高脂血症。2008年10月, 胸部X線写真で異常陰影(右S2腫瘤)を指摘され, 山形済生病院を受診した。開胸肺生検を施行し, 病理組織で乾酪性類上皮細胞肉芽腫像を認め, かつ組織より*Mycobacterium avium*

が培養され, 肺非結核性抗酸菌症の診断基準を満たし³⁾, 非結核性抗酸菌症の診断で同病院外来で経過観察されていた(図1)。2009年6月の経過観察CTで縦隔, 両側肺門部, 胃周囲, 脾門部, 肝動脈周囲, 門脈周囲, 大動脈周囲の多発性リンパ節腫大, 血液検査でsIL-2R 2,390 U/mlと高値を認め, ¹⁸F-fluorodeoxy glucose positron emission tomography (FDG-PET)を施行した(図2)。肺門部, 脾臓, 肝臓にFDG集積を認め, 悪性リンパ腫の疑いで2009年7月当院血液内科紹介となった。骨髓生検を施行したが, 明らかなリンパ腫細胞の浸潤は認めず, 骨髓細胞減少の診断であった。腹部エコーで肝臓S4に7×6 mmの低～等エコー域を認め, 同月エコー下肝生検を施行した。肝生検組織は非乾酪性類上皮細胞肉芽腫であり培養結果は陰性であったが, 臨床経過を考慮すると非結核性抗酸菌症も否定できず, 非結核性抗酸菌症として8月よりクラリスロマイシン, エタンブトール, リファンピシンの内服治療を開始していた。

現病歴: 2009年12月, 近医ヘインフルエンザ予防注射を受けに行き, 帰宅時息切れを自覚した。感冒様症状はな

*山形県立中央病院内科

990-2292 山形市大字青柳 1800

2010年7月29日受付, 2010年10月9日改訂, 2010年10月28日受理

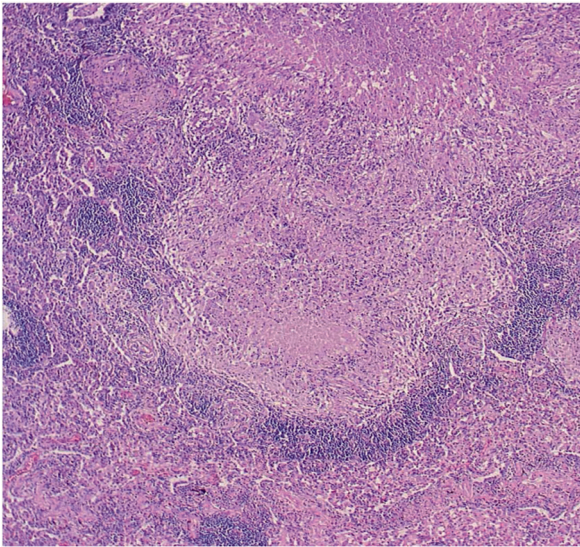


図1 2008年11月肺生検所見 HE 染色40倍.
乾酪壊死を伴う類上皮細胞肉芽腫を認めた.

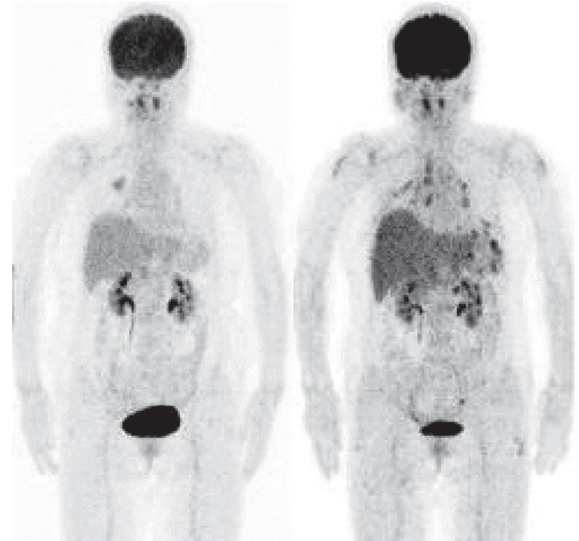


図2 2008年11月(左)と2009年7月(右)のPET-CT.
2009年7月には、2008年11月に認める右肺野のFDG集積は消失し、新たに肺門部、脾臓、肝臓に集積を認めた.



平成21年7月 12月(来院時) 入院3日目 入院5日目 平成21年7月 12月(来院時) 入院3日目 入院5日目
図3 2009年7月(左1列)と2009年12月来院時の心電図(右3列).
来院時心電図では、洞調律、低電位、I III aVfでP波の先鋭化、I II III aVf V1-6で軽度ST上昇を認めた.

かった。徐々に呼吸困難感が増悪し、症状出現から7日目に呼吸苦から体動困難となった。同日夜に往診を受け、翌日当院救急外来を受診した。

来院時現症：意識レベルJCS-0、身長141 cm、体重49.4

kg、体温35.6℃、血圧100/65 mmHg、SpO₂ 99% (O₂ 7Lマスク)、体温35.6℃、眼球結膜の黄疸・貧血、頸静脈怒張、頸部リンパ節腫大、心雑音、肺野ラ音、腹部圧痛、肝脾腫、下肢浮腫はいずれも認めなかった。

表1 来院時血液生化学検査所見.

WBC	9,500/ μ l	ALT	34 IU/ ℓ	CRP	1.12 mg/dl
RBC	485 \times 10 ⁴ / μ l	LDH	270 IU/ ℓ	糖	110 mg/dl
Hb	15.4 g/dl	CK	57 IU/ ℓ	Tn-T	0.26 ng/dl
Hct	46.4%	CK-MB	11 IU/ ℓ	BNP	1,660 pg/ml
Plt	9.3 \times 10 ⁴ / μ l	T-bil	1.3 mg/dl	TSH	1.75 μ IU/ml
TP	6.3 g/dl	Na	135 mEq/ ℓ	T3	1.45 pg/ml
Alb	3.5 g/dl	K	4.5 mEq/ ℓ	T4	0.84 ng/dl
AST	41 IU/ ℓ	Cl	109 mEq/ ℓ		

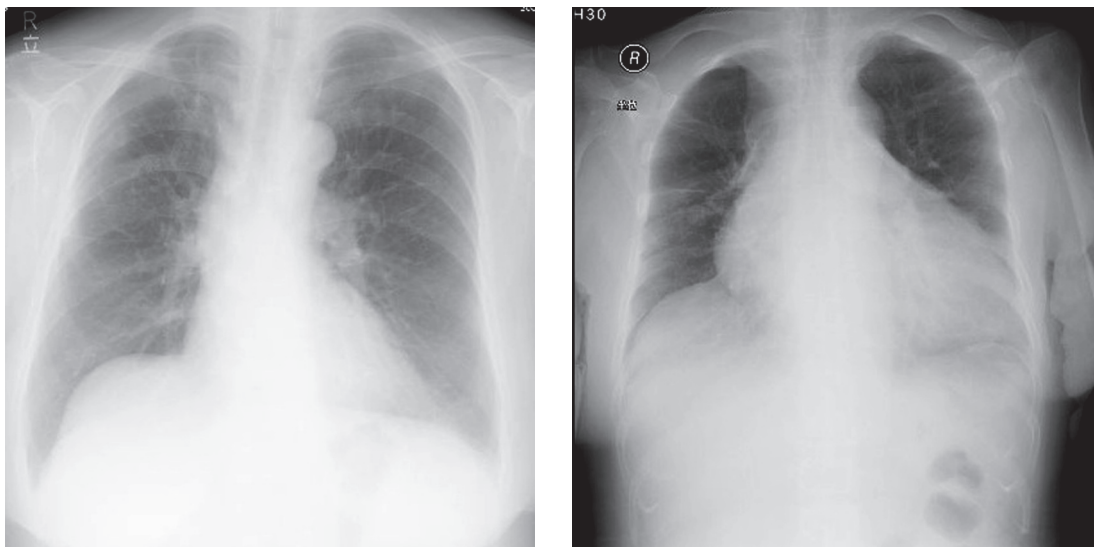


図4 2009年7月(左)と2009年12月入院時(右)の胸部X線写真。
2009年7月はCTR 50%, 2009年12月入院時はCTR 74%と拡大。

心電図(図3): 2009年7月の心電図では特記すべき所見は認めなかったが, 来院時心電図では洞調律, 低電位, I III aVfでP波の先鋭化, I II III aVf V1-6で軽度ST上昇を認めた。

血液ガス分析: pH 7.464, Pco₂ 21.0 mmHg, Po₂ 171.0 mmHg, Hco₃ 14.9 mmol/ ℓ , Actual Base Excess -6.3 mmol/ ℓ , Anion gap 7.6 mmol/ ℓ (O₂ 7Lマスク)。

血液生化学検査(表1): WBC 9,500/ μ l, RBC 485 \times 10⁴/ μ l, Hb 15.4 g/dl, Plt 9.3 \times 10⁴/ μ l, AST/ALT 41/34 IU/ ℓ , LDH 270 IU/ ℓ , CPK 57 IU/ ℓ , CPK-MB 11 IU/ ℓ , T-bil 1.3 mg/dl, Na 135 mEq/ ℓ , K 4.5 mEq/ ℓ ,

Cl 109 mEq/ ℓ , TP 6.3 g/dl, Alb 3.5 g/dl, BUN 20.7 mg/dl, Cr 0.9 mg/dl, CRP 1.12 mg/dl, 現在血糖 110 mg/dl, トロポニン-T (Tn-T) 0.26 ng/dl, BNP 1,660 pg/ml, TSH 1.75 μ IU/ml, T3 1.45 pg/ml, T4 0.84 ng/dlと軽度炎症反応とBNP高値を認めた。高Ca血症, 高Ca尿症を認めず, 蛋白分画は正常範囲内であった。Angiotensin converting enzyme (ACE)は後日退院直前に結果が到着し, 22.3 IU/ ℓ /37°Cと軽度上昇のみであった。

胸部X線写真(図4): 2009年7月は心胸郭比50%であったが, 2009年12月入院時は心胸郭比74%と拡大していた。胸水, 肺血管陰影増強は認めなかった。

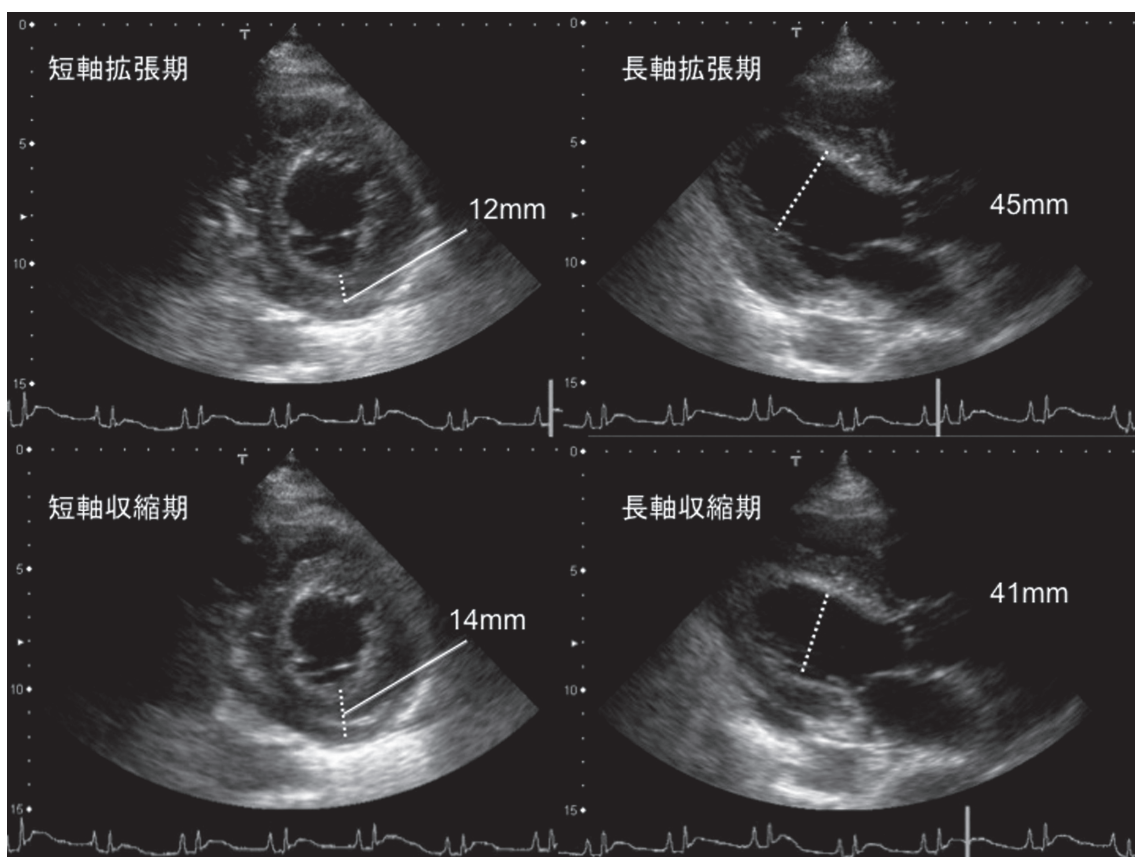


図5 2009年12月来院時の経胸壁心エコー所見。
左室は壁運動低下と軽度の壁肥厚をみとめた。

経胸壁心エコー (図5) : 左室は壁運動低下と軽度の壁肥厚を認めた。僧帽弁逆流1度、大動脈弁逆流2度、三尖弁逆流1度で有意弁膜症所見はなかった。心のう液貯留も軽度であった。三尖弁逆流圧較差は10 mmHg台で右心系の拡大はなかった。左室駆出率は19%であった。心基部での左室壁の菲薄化は認めなかった。

入院後経過 (図6) : 心不全の治療としてカルペリチドとフロセミドの持続静注を開始した。呼吸困難感などの自覚症状は改善傾向であったが、尿量は400 ml/日前後と乏尿の状態であった。入院後、血圧は100/70 mmHg前後、心拍数90 bpm前後であった。心エコーにて左室壁厚の経過を追ったが、12 mm程度の肥厚で増強は認めず、左室壁運動の低下も更なる悪化は認めなかった。心電図上のQRS波形-ST-T部も入院後は変化なく、劇症型心筋炎等是否定的と考えられた。心電図で低電位所見、心エコーで左室壁肥厚と

壁運動低下からは心アミロイドーシスも考えられたが、血漿たんぱく分画で異常蛋白は認められず、免疫グロブリン性アミロイドーシスによる心アミロイドーシス是否定的と考えた。第2病日深夜に胸痛が出現し、心電図上は有意な変化を認めず、血液ガス分析上、pH 7.304, Pco₂ 12 mmHg, Po₂ 162 mmHg, Hco₃ 5.8 mmHg, ABE -19.0 mmHg, Lactate 109 mg/dlと代謝性(乳酸)アシドーシスを認めた。炭酸水素ナトリウム 100 ml静注などで補正を行い、翌第3病日の血液ガス分析上、pH 7.403, ABE -9.4と代謝性アシドーシスは軽減していた。心エコー上、左室収縮は低下したままであったが、三尖弁逆流圧格差は16 mmHgと上昇はなく、胸部X線写真上も肺野うっ血は認めず、補液を調節した。第3病日夜に心室頻拍が出現し、マグネシウム静注、ニフェカランなどで対処した。第4病日に心室頻拍が再発し、血行動態破たん状態となり、気管内挿管後人工呼吸器管理と

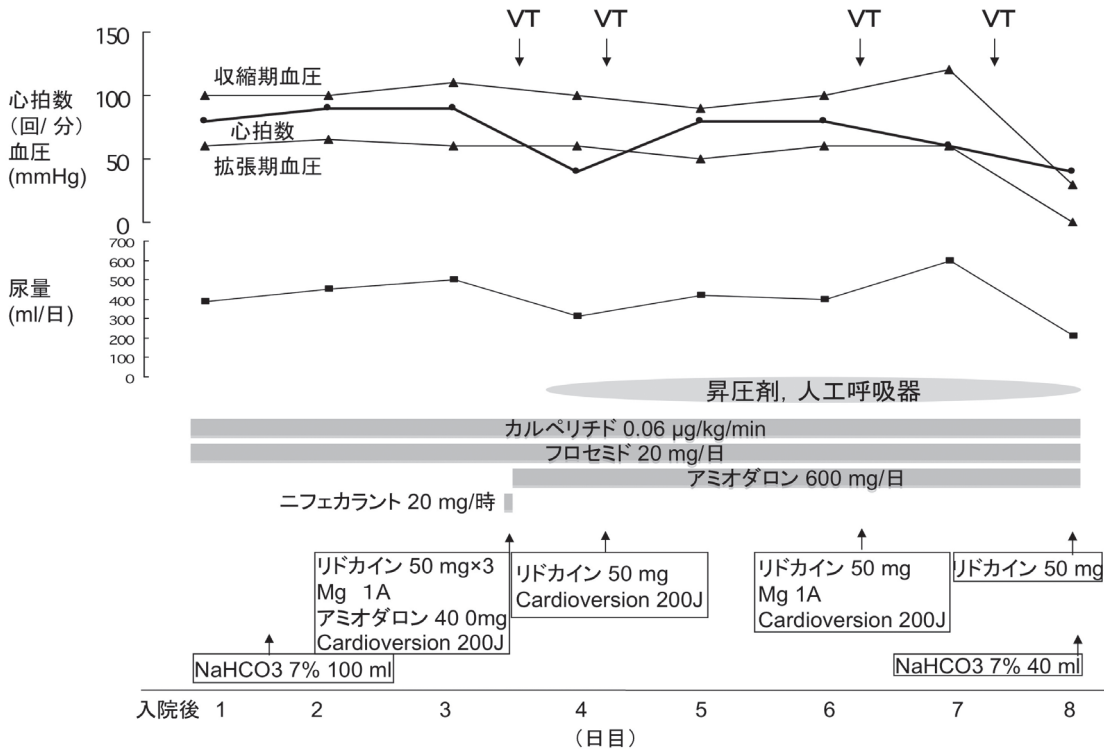


図6 経過表.

した。アミオダロンを使用し、心室頻拍は消失した。カテコラミンを調節し、血行動態維持に努めた。アミオダロン使用開始後心室頻拍発作はほぼコントロールされたが、血圧が徐々に低下し、ポンプ失調状態が進行し、第8病日に死亡した。

剖検所見：心臓は420gと重量は増加しており、両心室は全周性かつ全層性（外膜側に強い）に線維化の著明な病巣が拡大しており、心不全の原因（直接死因）と考えられた。心筋組織像は高度の炎症細胞浸潤と巨細胞を認めたが、凝固壊死像は僅かであった（図7）。肺、肺門部リンパ節、肝臓、脾臓に凝固壊死を伴わない非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認め（図8）、病理学的に全身性サルコイドーシスの診断であった。

播種性非結核性抗酸菌症の可能性に関しては、凍結保存してあった肝生検時の組織からは*M. avium*がPCR法で検出されず、また剖検時の組織像が山形済生病院で行った肺生検の組織像（壊死を伴う乾酪性類上皮細胞肉芽腫）とは異なり否定的であった。肺には乾酪性類上皮細胞肉芽腫は認めなかった。本症例は心臓、肝臓、脾臓、肺、肺門部リンパ節に新たにサルコイドーシスが発症したものと考えられた。

考 察

本症例は2009年6月のFollow up CTで多発性リンパ節腫大、血液検査でsIL-2R 2,390 U/mlと高値を認めたこと、2009年6月のFDG-PETで肺門部、肝臓、脾臓に集積を認め、2008年11月のFDG-PET所見と明らかに異なったことから、2008年11月から2009年6月までの約7カ月間にサルコイドーシスを発症していた可能性が高い。2009年7月には心電図、胸部X線写真上も異常所見を認めず、その後約5カ月無症状で経過した。心不全症状出現から死亡までは2週間であった。剖検時の心筋の病理所見を考慮すると、長くても2008年11月から2009年の12月までの約14カ月の期間に徐々に心筋の線維化が進行し、心不全症状出現に至ったと考えられる。これは慢性の経過をとることが多いサルコイドーシスの経過としては非典型的である。サルコイドーシスで心症状を合併した場合は、症状出現から診断までの期間は平均 29.7 ± 53.3 カ月⁴⁾との報告があり、本症例はサルコイドーシスとしても、サルコイドーシスの心症状としても急激な経過を辿った希有な症例であったといえる。

入院時、急性心筋炎、アミロイドーシス、肥大型心筋症

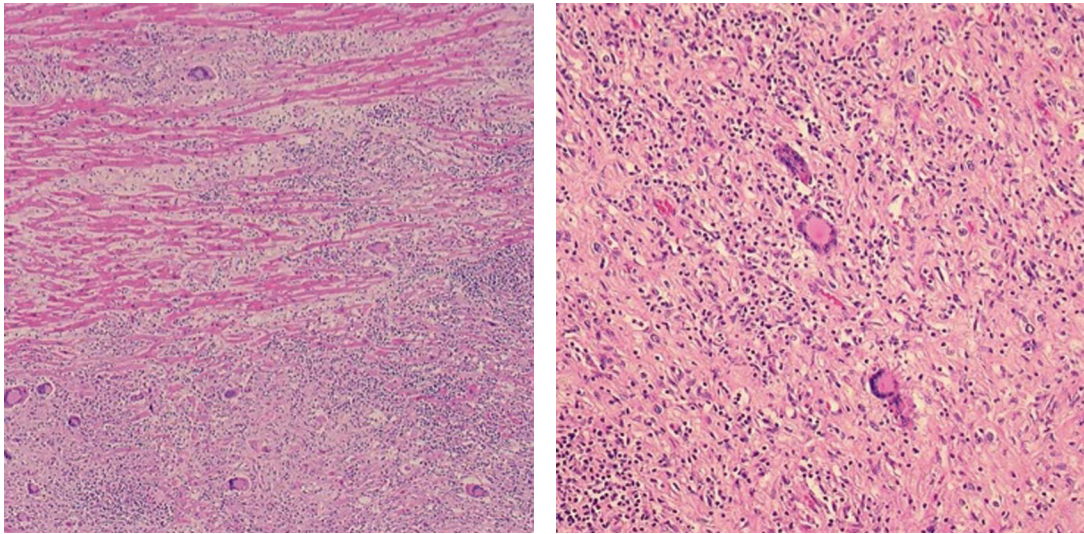


図7 剖検所見(心臓) HE 染色(左) 40倍(右) 100倍.
心筋には炎症細胞が浸潤しており巨細胞を認めるが、凝固壊死像は僅かであった。

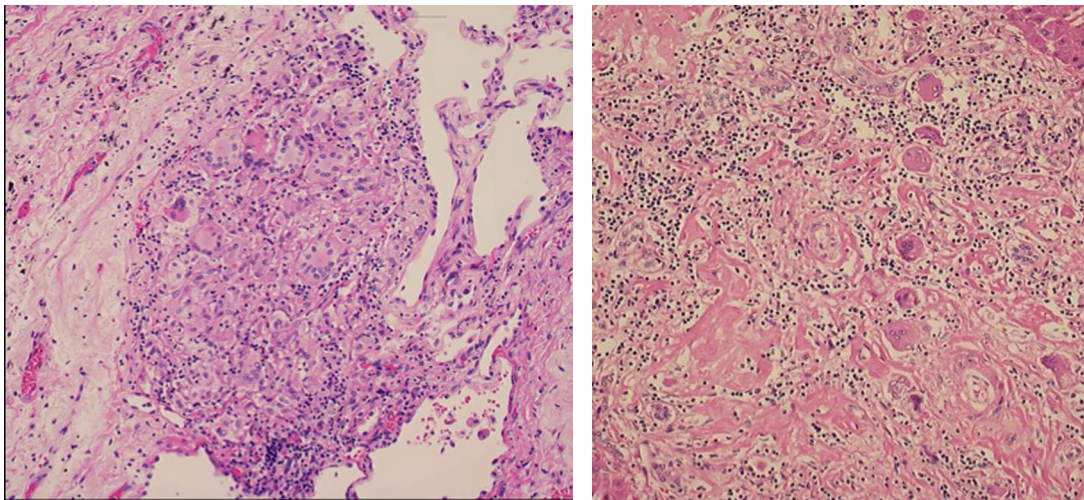


図8 剖検所見 HE 染色 100倍(左) 肺(右) 肝臓.
凝固壊死を伴わない非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認めた。

の拡張型心筋症への移行期など心筋疾患などの心筋疾患を考慮に入れて治療を開始した。当初は急性心筋炎を疑ったが、心電図・エコー変化、心筋逸脱酵素の上昇に乏しく、特に急速に心不全が進行する劇症型心筋炎は否定的と判断した。失神や房室ブロック、心室内ブロックなどは認めず、経胸壁心エコーでも心サルコイドーシスに特徴的な所見はなく、ACE上昇の結果は年が明けてから死亡直前に届いたの

で、積極的にサルコイドーシスを疑うのは困難であった。また、過去の報告はないが、心筋への播種性非結核性抗酸菌症の可能性も考慮した。しかし心臓、肺、肝臓、脾臓、リンパ節の病理像では非結核性抗酸菌症は否定的で、菌自体も検出されなかった。

近年、サルコイドーシスの発症には*P. acnes*が関与するという説がある^{1,2)}。Eishiらはサルコイドーシス患者のリンパ節

から *P. acnes* が有意に多く検出されることを示し¹⁾, Nishiwakiらは動物実験で肺由来の *P. acnes* が肉芽腫形成に関与することを報告している²⁾。一方で非結核性抗酸菌症とサルコイドーシスの関連性についての報告も少なくない。例えば、抗酸菌由来蛋白 [結核菌 *M. tuberculosis* カタラーゼ-ペルオキシダーゼ (mKatG) など] が一部のサルコイドーシス患者の肉芽腫に存在し、この蛋白は分解されにくく、Th1細胞を刺激することで抗原性が持続すると報告されている⁵⁻⁷⁾。また、非結核性抗酸菌症の感染により Serum amyloid A (SAA) が多く産生されることが報告されており^{8,9)}、Chenらは、mKatGやSAAが引き金となり、免疫学的機序によりサルコイドーシスの肉芽腫形成や炎症の慢性化、線維化を引き起こすモデルを提示している¹⁰⁾。われわれは、本症例患者に非結核性抗酸菌症の既往があることから、分解されなかった抗酸菌由来蛋白が全身のサルコイドーシスの発症、または潜在的に発症していたサルコイドーシスの増悪、症状出現に関与したのではないかと推測している。しかし、mKatGやSAAがサルコイドーシスの発症や持続的炎症への関与する可能性については報告があるものの、臨床症状への影響に関しては言及した報告はない。また、本症例がX線、心電図上で明らかな違いを呈するほど心病変が進行するのに約5カ月間という急激な経過を辿った機序はこれまでの報告では説明できず、*P. acnes*との関連性も不明である。今後非結核性抗酸菌症、その由来蛋白、*P. acnes*、サルコイドーシスの関連を検討しサルコイドーシスの病態生理を明らかにすることで、有効な治療法を見出す糸口になる可能性があると考えられる。

文 献

- 1) Eishi Y, Suga M, Ishige I, Kobayashi D, Yamada T, Takemura T, Takizawa T, Koike M, Kudoh S, Costabel U, Guzman J, Rizzato G, Gambacorta M, du Bois R, Nicholson AG, Sharma OP, Ando M. Quantitative analysis of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese and European patients with sarcoidosis. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 198-204.
- 2) Nishiwaki T, Yoneyama H, Eishi Y, Matsuo N, Tatsumi K, Kimura H, Kuriyama T, Matsushima K. Indigenous pulmonary *Propionibacterium acnes* primes the host in the development of sarcoid-like pulmonary granulomatosis in mice. *Am J Pathol* 2004; 165: 631-639.
- 3) 日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会. 肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針 -2008年. *結核* 2008; 83: 7: 525-526.
- 4) Okura Y, Dec GW, Hare JM, Kodama M, Berry GJ, Tazelaar HD, Bailey KR, Cooper LT. A clinical and histopathologic comparison of cardiac sarcoidosis and idiopathic giant cell myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2003; 15: 41: 322-329.
- 5) Song Z, Marzilli L, Greenlee BM, Chen ES, Silver RF, Askin FB, Teirstein AS, Zhang Y, Cotter RJ, Moller DR. Mycobacterial catalase-peroxidase is a tissue antigen and target of the adaptive immune response in systemic sarcoidosis. *J Exp Med* 2005; 201: 755-767.
- 6) Chen ES, Wahlström J, Song Z, Willett MH, Wikén M, Yung RC, West EE, McDyer JF, Zhang Y, Eklund A, Grunewald J, Moller DR. T cell responses to mycobacterial catalase-peroxidase profile a pathogenic antigen in systemic sarcoidosis. *J Immunol* 2008; 181: 8784-8796.
- 7) Drake WP, Dhason MS, Nadaf M, Shepherd BE, Vadivelu S, Hajizadeh R, Newman LS, Kalams SA. Cellular recognition of mycobacterium tuberculosis ESAT-6 and KatG peptides in systemic sarcoidosis. *Infect Immun* 2007; 75: 527-530.
- 8) Ehrh S, Schnappinger D, Bekiranov S, Drenkow J, Shi S, Gingeras TR, Gaasterland T, Schoolnik G, Nathan C. Reprogramming of the macrophage transcriptome in response to interferon-gamma and *Mycobacterium tuberculosis*: signaling roles of nitric oxide synthase-2 and phagocyte oxidase. *J Exp Med* 2001; 194: 1123-1140.
- 9) de Beer FC, Nel AE, Gie RP, Donald PR, Strachan AF. Serum amyloid A protein and C-reactive protein levels in pulmonary tuberculosis: relationship to amyloidosis. *Thorax* 1984; 39: 196-200.
- 10) Chen ES, Song Z, Willett MH, Heine S, Yung RC, Liu MC, Groshong SD, Zhang Y, Tuder RM, Moller DR. Serum amyloid A regulates granulomatous inflammation in sarcoidosis through Toll-like receptor-2. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 15: 181: 360-373.