

心臓サルコイドーシスの姉弟発症例

岩崎智子, 河村哲治, 中原保治, 望月吉郎

【要旨】

心臓サルコイドーシスと診断した家族発症例を経験した。症例1(姉)73歳時にサルコイドーシス診断, その1年3ヵ月後に完全右脚ブロック出現, 心臓超音波検査(心エコー)にて心室中隔基部菲薄化及び左室壁運動低下, ホルター心電図にて非持続性心室頻拍を認め, 心臓サルコイドーシスと診断した。ステロイド治療に対する本人の同意が得られず未治療で経過観察中である。症例2(弟)61歳時にサルコイドーシスと診断, その2年5ヵ月後に完全右脚ブロック出現, 左室造影で壁運動低下を認めた。ステロイド治療を開始するも3ヵ月後に持続性心室頻拍が出現, 電氣的除細動を必要とした。この時の心エコーにて心室中隔基部菲薄化あり, 壁運動低下の進行(EF48%)を認め, 心臓サルコイドーシスと診断した。ステロイド増量及び埋め込み型除細動器(ICD)の植込みを行ったが, ステロイド漸減中に心室頻拍によるICD作動を認めた。心室頻拍に対し塩酸アミオダロン内服中である。

[日サ会誌 2007; 27: 49-53]

キーワード: 家族発生, 心臓サルコイドーシス, 心室性不整脈, 埋め込み型除細動器

A Familial Occurrence of Cardiac Sarcoidosis

Tomoko Iwasaki, Tetsuji Kawamura, Yasuharu Nakahara, Yoshiro Mochizuki

【ABSTRACT】

We report a familial occurrence of cardiac sarcoidosis. Case 1 (elder sister) was diagnosed as having sarcoidosis with mediastinoscopy at 73 years old. One year and 3 months later she was found to have CRBBB on an ECG, thinning of the basal portion of the ventricular septum and asynergy on an echocardiogram, and non-sustained VT on a Holter ECG. Although she was diagnosed as having cardiac sarcoidosis, we could not get her consent to do corticosteroid therapy and continue to follow her case. Case 2 (younger brother) was diagnosed as having sarcoidosis with mediastinoscopy at 61 years old. Two years and 5 months later he was found to have CRBBB on an ECG and asynergy on an LVG. We started to administer corticosteroids, but 3 months later he had sustained VT and needed electric defibrillation. At the same time, he had thinning of the basal portion of the ventricular septum and a dilated left ventricle, with a decrease of left ventricular ejection fraction. We diagnosed him as having cardiac sarcoidosis and we increased the dose of corticosteroids and implanted an ICD. But, while tapering off the dose of corticosteroids, the ICD activated due to a VT attack. To prevent VT attack the patient is being treated with Amiodaron.

[JJSOG 2007; 27: 49-53]

keywords ; Familial occurrence, Cardiac sarcoidosis, Ventricular arrhythmia, Implantable cardioverter defibrillator

国立病院機構姫路医療センター内科

Department of Internal Medicine, NHO Himeji Medical Center

著者連絡先: 岩崎智子

〒670-8520 兵庫県姫路市本町68

姫路医療センター内科

TEL : 079-225-3211

FAX : 079-223-8310

E-mail : toxmo@hmj-net.hosp.go.jp

はじめに

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り、多彩な臨床像を呈する。また有意な家族集積性があるとされ、本邦でこれまでに90家系、186症例による97組の家族関係が文献的に報告されている¹⁾。また日本のサ症に関連した死亡の多くが心病変によるもので²⁾、その早期診断、早期治療が重要である。今回著者らは、心臓サルコイドーシスの姉弟発症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症例提示

【症例1】74歳 姉

- 主訴：心電図異常
- 既往歴：63歳 高血圧、73歳 ぶどう膜炎
- 家族歴：弟 サルコイドーシス
- 生活歴：喫煙歴なし、粉塵吸入歴なし
- 現病歴：平成13年5月頃より咳嗽出現、5月13日当院呼吸器科受診。胸部X線写真で右中葉無気肺・右縦隔リンパ節腫大を認め、縦隔鏡下リンパ節生検にてサルコイドーシスと診断した。また、眼科受診にてぶどう膜炎を認め、心電図にて左軸偏位を認めていた。外来にて経過観察中、平成14年8月心電図で完全右脚ブロックの出現を認め、循環器科に紹介となった。
- 現症：身長146cm、体重44kg、体温36.7℃、血圧132/70mmHg、脈拍74/分整、表在リンパ節触知せず、心音・呼吸音異常なし。
- 検査所見：【サルコイドーシス診断時】血算、一般生化学検査は正常で、血清ACEは41.0mU/ml（正常値～21.4）と上昇していた。ツ反は未施行。胸部X線写真で右縦隔リンパ節腫大、右中葉の部分的無気肺および右横隔膜挙上を認め、胸部CTでは両側肺門及び右縦隔リンパ節の腫大を認めた（Figure 1）。縦隔鏡下リンパ節生検にて非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認めた（Figure 2）。心電図では左軸偏位を認めていたが、TI心筋シンチグラフィでは明らかなTI欠損像を認めな

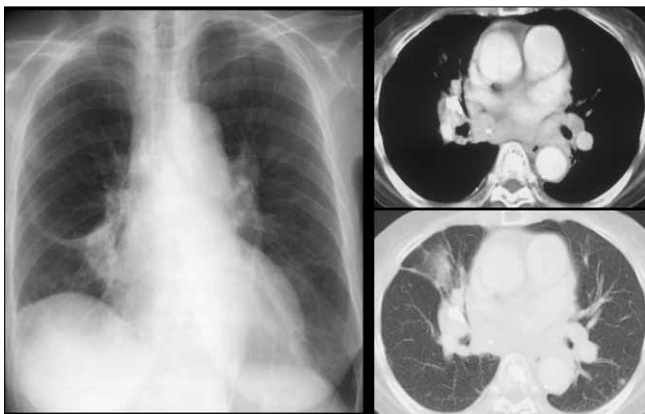


Figure 1. Chest X-ray and chest CT at first examination showing bilateral hilar, mediastinal lymphadenopathy and middle lobe atelectasis. (case 1)

かった。【心病変出現時】心電図上完全右脚ブロックの出現を認め（Figure 3）、24時間ホルター心電図上で心室性期外収縮の増加、非持続性心室頻拍（最大5連発）を認めた。血算、一般生化学検査は正常で、血清ACE値は41.8mU/mlと高値を持続していた。心エコー（Figure 4）では心室中隔基部の菲薄化および左室壁運動低下を認めた（LVEF56%）。以上より心臓サルコイドーシス診断の手引きのうち、主徴候：心室中隔基部の菲薄化の1項目、副徴候：心電図異常（心室頻拍、右脚ブロック、左軸偏位）および心エコー図異常（局所的な左室壁運動異常）の2項目を満たし、血清ACE高値を示し、心臓サルコイドーシス臨床診断群と診断した。

●経過：心臓サルコイドーシス診断時より、ステロイド治療の適応であると判断するも、ステロイド治療は本人拒否のため施行していない。血清ACE値は診断時より高値で経過している（40～70mU/ml）。経過中にうっ血性心不全で1回、高Ca血症で1回の入院歴があるも、平成19年2月現在もステロイド治療拒否のまま、経過観察中である。

【症例2】63歳 弟

- 主訴：心電図異常
- 既往歴：51歳 大腸ポリープ
- 家族歴：姉 サルコイドーシス
- 生活歴：喫煙歴21～58歳 20本/日、粉塵吸入歴なし
- 現病歴：平成15年5月、検診時、胸部X線写真にて縦隔陰影の異常を指摘され当院呼吸器科初診、縦隔鏡下リンパ節生検にてサルコイドーシスと診断された。この時の心電図、心エコー、TI心筋シンチグラフィではいずれも異常所見を認めなかった。無治療のまま経過観察し、胸部X線写真上は徐々に縦隔リンパ節の縮小傾向を認めていた。平成17年10月心電図にて完全右脚ブロック・左軸偏位が出現したため、循環器科紹介となった。

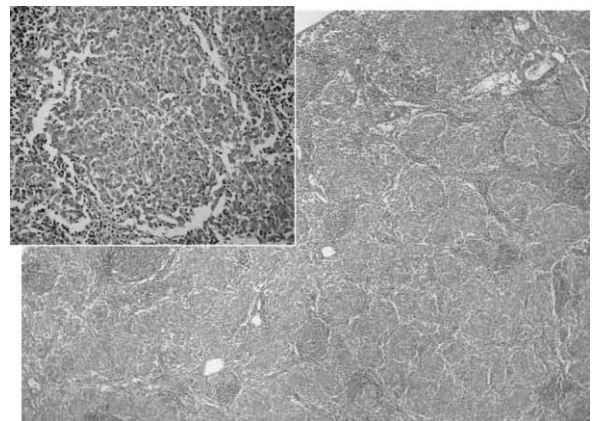


Figure 2. Histological finding of mediastinal lymph node showing epithelioid cell granuloma. (case 1)

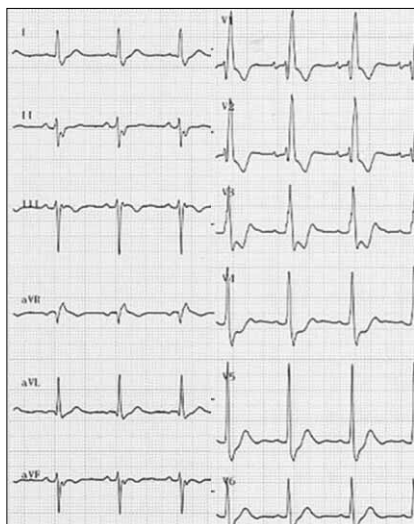


Figure 3. Electrocardiogram at diagnosis of cardiac sarcoidosis, showing CRBBB. (case 1)

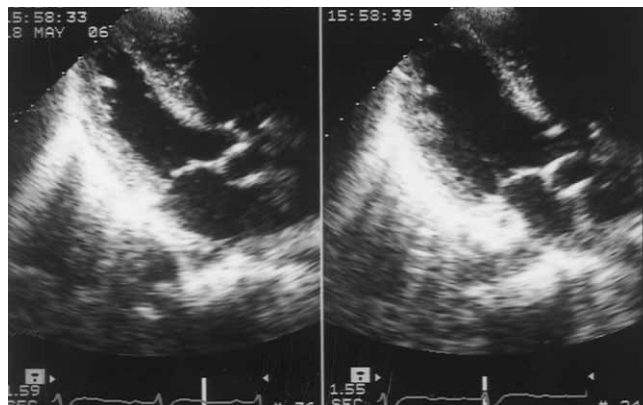


Figure 4. Echocardiogram at diagnosis of cardiac sarcoidosis, showing thinning of the basal portion of the ventricular septum. (case 1)

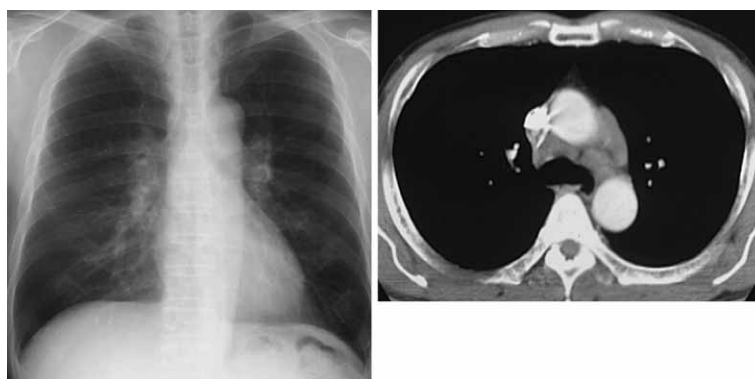


Figure 5. Chest X-ray and chest CT at first examination, showing bilateral hilar, mediastinal lymphadenopathy. (case 2)

●**現症**：身長161cm，体重58kg，体温36.7℃，血圧119/68mmHg，脈拍54/分整，表在リンパ節触知せず，心音・呼吸音異常なし。

●**検査所見**：【サルコイドーシス診断時】血算，一般生化学検査は正常で，ACEも15.7IU/L37℃と基準範囲内で，ツ反は陰性であった。胸部X線写真（Figure 5）でBHLを認め，胸部CT（Figure 5）で両側肺門・縦隔リンパ節腫大を認めた。縦隔鏡下リンパ節生検にて非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認めた（Figure 6）。心電図，心エコーとも異常所見を認めず，T1心筋シンチグラフィでも明らかなT1欠損像を認めなかった。【心病変出現時】心電図上完全右脚ブロックおよび左軸偏位の出現を認めた（Figure 7）。血算，一般生化学検査は正常であったが血清ACE値23.5IU/L37℃と上昇を認めた。心エコーおよびT1心筋シンチでは明らかな異常所見を認めなかった。心臓カテーテル検査での冠動脈造影では有意狭窄認めず，左室造影にてsegment1の壁運動低下を認めた（Figure 8A）。

●**経過**：サルコイドーシス診断後，経過観察中に出現

した心電図変化および左室壁運動異常があるためステロイド治療（Prednisolone，PSL15mg/日連日内服）を開始した。開始1ヵ月後から血清ACE値は基準値へと改善したが，ステロイド開始3ヵ月後に持続性心室頻拍が出現し（Figure 9），緊急入院となった。心室頻拍は電気的除細動にて停止したが，このときの心エコー検査で中隔基部の菲薄化（Figure 10），左室腔拡大（LVDd55mm）を認めた。また心臓カテーテル検査での左室造影で，壁運動低下の進行（EF48%）を認めた（Figure 8B）。以上より心臓サルコイドーシス診断の手引きのうち，主徴候：心室中隔基部の菲薄化および左室収縮不全（EF50%未満）の2項目，副徴候：心電図異常（心室頻拍，右脚ブロック，左軸偏位）の1項目を満たし，BHL，血清ACE高値を認め，心臓サルコイドーシス臨床診断群と診断した。

心室頻拍出現後，ステロイド増量（PSL30mg/日連日）にて対応した。心臓電気生理学的検査にて心室頻拍の評価を行い，植込み型除細動器（ICD）の適応であると考えられ，他院心臓血管外科にてICD植込み術を施行

された。ステロイド増量投与3ヵ月後ステロイド漸減、増量投与6ヵ月後PSL15mg/day連日まで減量したところで、心室頻拍によるICD作動を認めた。心室頻拍に

対する塩酸アミオダロン内服開始となった。その後は明らかな心室頻拍を認めず、PSL減量後6ヵ月後現在経過観察中である。

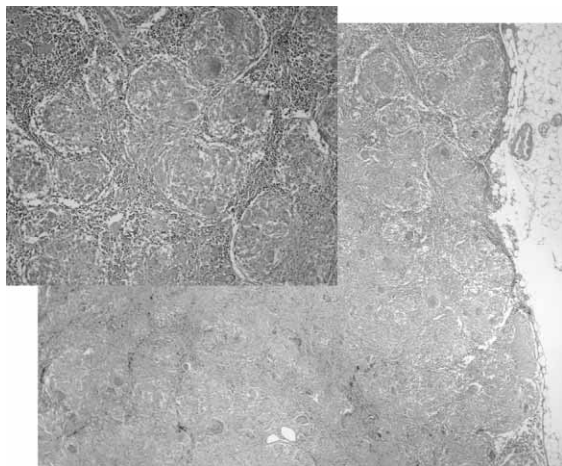


Figure 6. Histological finding of mediastinal lymph node, showing epithelioid cell granuloma. (case 2)

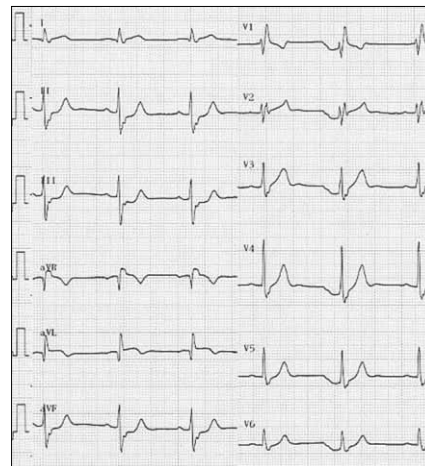


Figure 7. Electrocardiogram at diagnosis of cardiac sarcoidosis, showing CRBBB. (case 2)

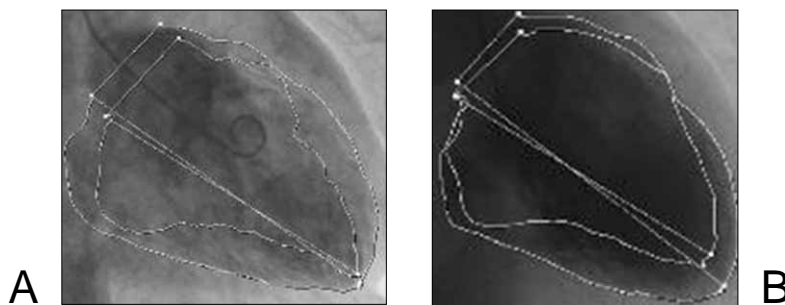


Figure 8. Left ventriculography. (case 2)
 (A) at diagnosis of cardiac sarcoidosis showing asynergy of segment 1.
 (B) 3 months after steroid therapy, showing dilated left ventricle and decrease of left ventricular ejection fraction.

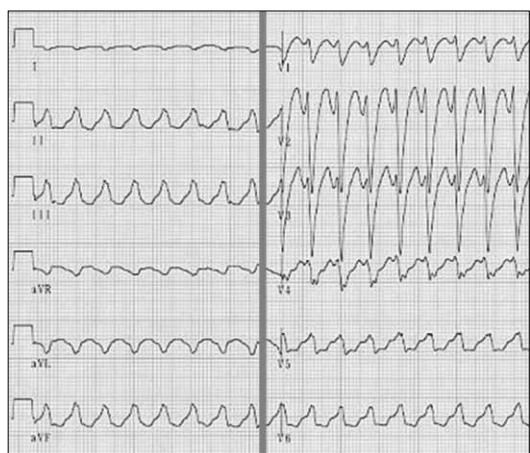


Figure 9. Electrocardiogram 3 months after steroid therapy, showing ventricular tachycardia. (case 2)

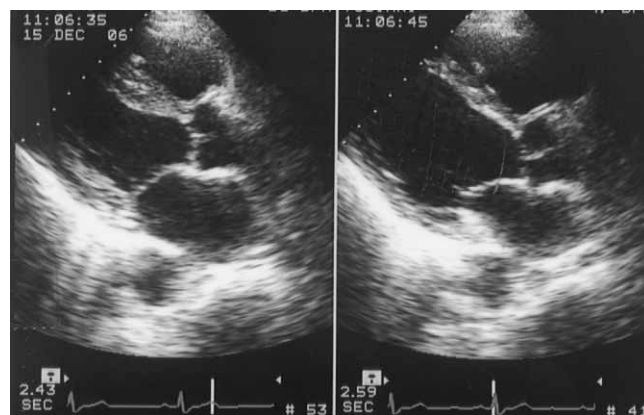


Figure 10. Echocardiogram at diagnosis of cardiac sarcoidosis, showing thinning of the basal portion of the ventricular septum. (case 2)

考察

2000年までの本症家族発症をまとめた報告で、サルコイドーシスは健康人対照と比較してオッズ比8.1での家族集積性が示されている¹⁾。また、この集計では家族発症97組中兄弟姉妹発症が60組と最多、その内姉妹発症24組に次ぎ姉弟10組、兄妹12組、計22組が多く¹⁾、今回報告の症例は姉弟発症であった。またこの集計では心臓サルコイドーシスの家族発症例はなかった。これまでの疫学的研究ではサルコイドーシスの発症と有意な相関を示す遺伝子は少なく多因子遺伝であると考えられ、環境要因と遺伝的要因からその発症は成り立つとされている³⁾。本症例では何れも60歳代での診断となったが、幼少期から発症まで姉・弟が同居しており、環境的要因の影響は通常よりも大きかったと考えられる。しかし最近、全ゲノム領域での連鎖解析実施で本症責任遺伝子BTNL2がドイツ⁴⁾、アメリカで報告され、最近日本でも東北大学加齢医学研究所で22歳男子、その父方叔父と次男、母方叔母の4人家族発症例でこの遺伝子が発見された。

心臓サルコイドーシスは日本のサルコイドーシスによる死因の多くを占める^{2,5,6)}。心病変による房室ブロックや心室頻拍、心不全など臨床像は多彩で、ステロイドが著効するとされる^{5,6)}。今回の症例では姉はステロイド治療を行わなかったものの、24時間心電図で数連発までの非持続的心室頻拍を認めるのみであった。これに反して、ステロイド治療により血清ACE値の正常化が見られた後の弟に、持続性心室頻拍の出現があり、ICD植え込みを必要とした。

今回の症例2ではステロイド投与後に血清ACE値の正常化を認めたとはいえ、PSL15mg/日と通常推奨される開始量より低用量であったことも、心室不整脈の出現に参与した可能性はあると考える。しかしながら、心臓サルコイドーシスによる心室不整脈を認め、ステロイド治療での臨床的な活動性指標の改善後に、臨床的にまたは誘発試験において心室不整脈の出現を見る例もこれまでに報告されている⁷⁾。これは心筋の肉芽腫瘍痕によるものと考えられ、抗不整脈薬やICDの適応とされる。また、心筋梗塞後の心室不整脈に比して、電気生理学的検査下の治療の有効性については慎重に判断する必要があるとされ、心室不整脈を有する心臓サルコイドーシスに対するICD植込みの有用性が今後注目される⁷⁾。

結論

心臓サルコイドーシスと診断した姉弟例を経験したので報告した。姉は無治療で経過観察中、弟はステロイド治療開始後の心室頻拍に対して、抗不整脈薬、ICD植え込みが必要であった。心臓サルコイドーシス症例において、ステロイド治療のみでは活動性消失後

の致死的不整脈のコントロールにつながらない事を念頭に置き、必要に応じて抗不整脈薬、ICDの植え込みを行うべきであると考えられた。

引用文献

- 1) 片岡幹夫, 中田安成, 平松順一, 他: サルコイドーシスの家族発症 - 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.
- 2) Iwai K, Tachibana T, Takemura T, et al: Pathological studies on sarcoidosis autopsy. I. Epidemiological features of 320 cases in Japan. Acta Pathol Jap 1993; 43: 372-376.
- 3) 山口悦郎: サルコイドーシス. THE LUNG perspective 2006; 14:409-414.
- 4) Valentonyte R, Hampe J, Huse K, et al: Sarcoidosis is associated with a truncating splice site mutation in BTNL2. Nature Genetics 2005; 37:357-364.
- 5) 矢崎善一, 関口守衛: 心病変. 日本サルコイドーシス学会編 最近のサルコイドーシス. 現代医療社, 東京, 1993; 48-51.
- 6) 矢崎善一, 熊崎節央, 山田博美, 他: 心サルコイドーシス. 日本臨牀 1994; 52:1582-1589.
- 7) 古嶋博司, 池主雅臣, 鷲塚 隆, 他: 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 2002; 18:490-495.

