

## 病理性的側面からみた心サルコイドーシス

<sup>1</sup>東京女子医科大学医学部病理学（第二）<sup>2</sup>東京女子医科大学病理診断科宇都 健太<sup>1</sup>・小田 秀明<sup>1</sup>・西川 俊郎<sup>2</sup>

（受理 平成26年2月18日）

## Pathological Features of Cardiac Sarcoidosis

Kenta UTO<sup>1</sup>, Hideaki ODA<sup>1</sup> and Toshio NISHIKAWA<sup>2</sup><sup>1</sup>Department of Pathology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine<sup>2</sup>Department of Surgical Pathology, Tokyo Women's Medical University

According to pathophysiological evidence, sarcoidosis is a disease involving a disordered cell-mediated immune response that is induced by unknown causative agents. The presence of granulomas and tissue fibrosis with long-term inflammation results in varied clinical features in patients with sarcoidosis. In Japan, the common cause of death among such patients is cardiac lesions, unlike that noted in Europe and America. The pathological diagnosis of the cardiac lesions of sarcoidosis requires myocardial samples obtained via endomyocardial biopsy. Therefore, several cases remain undiagnosed due to the difficulty involved in obtaining these samples.

**Key Words:** cardiac sarcoidosis, non-caseating epithelioid cell granuloma, Langhans giant cells, macrophages, pathological feature

## はじめに

サルコイドーシスは、多彩な臨床像を呈する原因不明の全身性肉芽腫性疾患である。病理性的には、肺、リンパ節をはじめ、ほぼすべての臓器や組織に非乾酪性類上皮細胞肉芽腫の形成を認めることが特徴である。1869年に英国で皮膚病変が初めて報告されて以後多臓器の病変が報告され、心病変は1929年に初めて報告されている<sup>1)</sup>。サルコイドーシスの心病変は、難治性の臨床経過をたどる症例があるが、心筋生検での病理性的診断率は決して高くはなく、現在でも早期診断に苦慮することが多い。しかし、サルコイドーシスの心病変に対してステロイド治療が効果的であると報告されているため<sup>2)~4)</sup>、早期の正確な診断が望まれている。最近ではMRI, FDG-PET等、さまざまな画像診断を併用した総合的な心サルコイドーシス診断が試みられているようになってきた<sup>5)</sup>。しかし、正確な診断には病理性的組織の評価、かつ病態生理学的な理解が重要であることに変わり

はない。本稿では、サルコイドーシス心病変の病理・病態を中心に述べる。

## サルコイドーシスの疫学・心病変の頻度

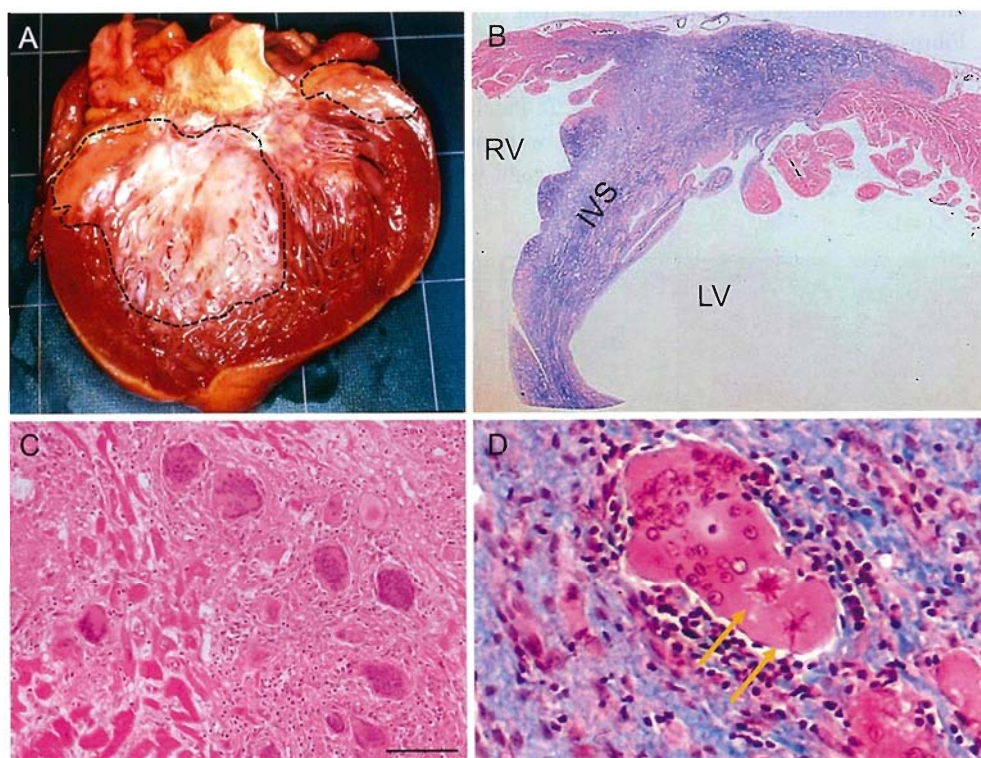
サルコイドーシスの有病率に関しては人種差があり、人口10万人あたり、北欧50~60人、米国白人10.9人、米国黒人35.5人、日本10~20人等と報告されている<sup>6)7)</sup>。Morimotoらは、我が国のサルコイドーシスの罹患率は、人口10万人あたり1.01人(男0.73人、女1.28人)とやや女性に多く、発症年齢については男性のピークが20~34歳、女性は第一ピークが25~39歳、第二ピークが60~64歳、と報告している<sup>8)</sup>。また、立花らによると、1939年から1999年までの国内のサルコイドーシス剖検例469例のうち肉芽腫病変を確認し得た臓器は、リンパ節87.4%、肺78.3%、心71.0%、肝42.4%、脾41.6%であった<sup>9)</sup>。一方Silvermanらによる米国のサルコイドーシス剖検例の検討では、心病変の頻度が27%であったと報告されており<sup>10)</sup>、Iwaiらの報告でも、日本人の心病

変は69.1%で、白人(18%)や黒人(14.3%)に比べて高い<sup>7)</sup>。このような罹患部位の人種差のため、欧米での死因が肺線維症による呼吸不全が多いことと比べ、我が国では心病変が多い<sup>11)</sup>。一方、サルコイドーシスに関連する遺伝子について種々の検索が進んでいる<sup>12)~16)</sup>。そのうち心サルコイドーシスに関連するものとしては、18q22<sup>14)</sup>、HLA-DQB1\*0601<sup>16)</sup>等が報告されている。しかし、罹患率、人種差あるいは我が国のサルコイドーシス心病変が高頻度である理由等については、未だ確定していない。

#### 心サルコイドーシスの病理学的特徴

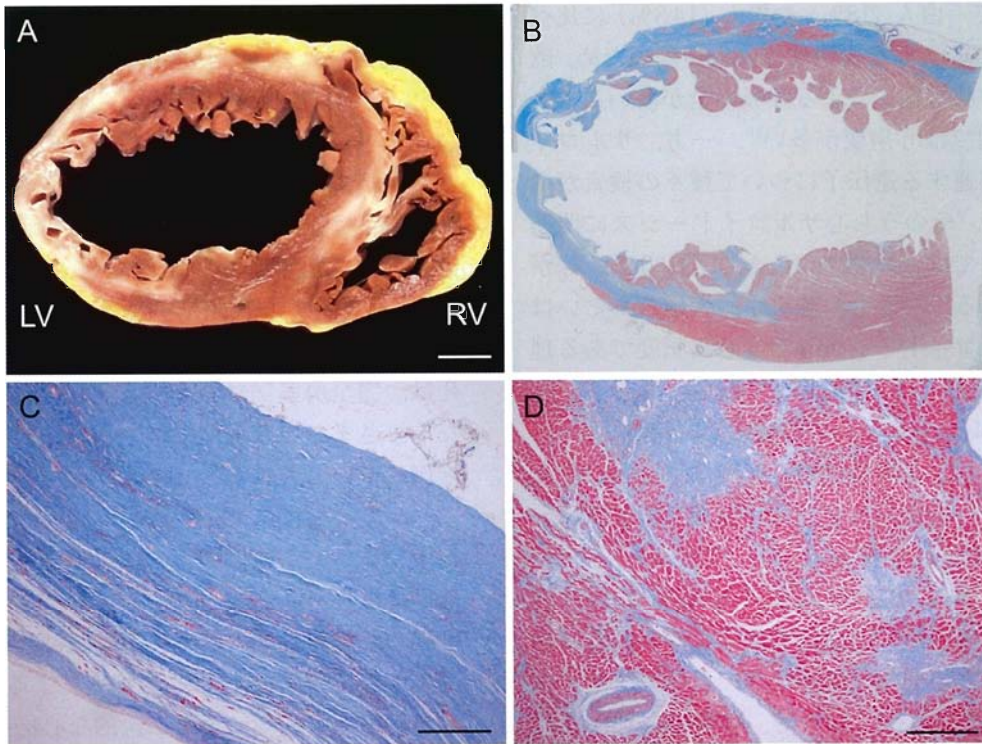
サルコイドーシス剖検例の心病変は、正常心筋と明瞭に分かれ、肉眼的所見ではFig. 1Aの破線部分(心室中隔および左室壁)のように、白色調を呈する。固定後標本であるFig. 2Aでは左室前壁から自由壁、および心室中隔に、白色調部分がみられる(心外膜側の黄色調の部分は脂肪組織)。炎症の広がりや線維化の状態(Fig. 1B, 2B)等、病変の局在や病期

によってその外観は異なる。サルコイドーシス心病変の分布についてRobertsらは、①左室自由壁(96%)、②心室中隔(73%)、③右室壁(46%)、④右心房(11%)、⑤左心房(7%)の順と報告しており<sup>17)</sup>、臨床兆候は、概ねこれらの心病変の部位によって特徴付けられる。房室ブロックや脚ブロック等の伝導障害は心室中隔の伝導系付近の病変により生じ<sup>17)</sup>、非持続性心室頻拍は心室自由壁の活動性病変あるいは治癒・瘢痕過程の病変から生じる<sup>18)</sup>。突然死は、完全房室ブロックや心室性不整脈の際だけでなく、さまざまな病期で起きるが、広範な心筋病変症例に多いとされる<sup>10)</sup>。うっ血性心不全は、サルコイドーシス心病変による死因のうち最多で、心室壁の病変によって、収縮障害や拡張障害を伴う拘束型あるいは拡張型心筋症、心室瘤の状態で生じる<sup>19)</sup>。心房細動や心房粗動等の上室性不整脈は、心室性期外収縮より頻度が少なく<sup>10)</sup>、心房病変による場合と、左室機能不全や肺病変による二次的な心房拡大によると



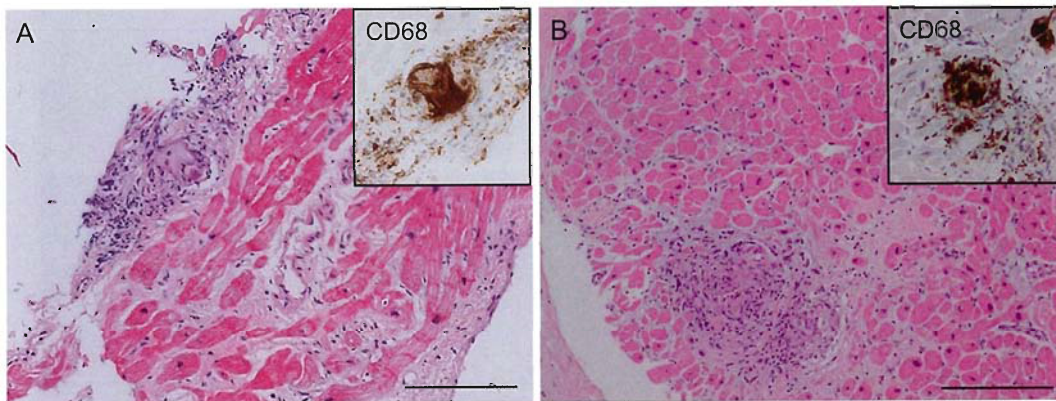
**Fig. 1** Autopsy findings in cases of cardiac sarcoidosis: A 37-year-old woman (A-C) and a 31-year-old woman (D).

A: Macroscopic image of cardiac lesions in the IVS and left ventricular free wall (dotted line). B: Histological image of the IVS (Masson's trichrome staining). Dense fibrosis (blue) is observed at the IVS and the anterior wall. C: Non-caseating granuloma including epithelioid cells and Langhans giant cells (Hematoxylin-eosin staining). Scale bar: 100  $\mu$ m. D: Asteroid bodies (arrow) detected in the Langhans giant cell (Masson's trichrome staining). IVS: interventricular septum, LV: left ventricle; RV: right ventricle.



**Fig. 2** Autopsy findings in a case of cardiac sarcoidosis: A 35-year-old man.

A: Macroscopic image: Fibrotic change is observed in the left ventricular free wall and interventricular septum. Scale bar: 10 mm. B: Loupe image (Masson-Trichrome staining): Fibrosis (blue) is detected on the images. C: Dense fibrosis of the left ventricular free wall (Masson's trichrome staining). In this cardiac lesion, only few myocardial and inflammatory cells were detected. Scale bar: 500  $\mu$ m. D: Patchy fibrosis in the myocardium (Masson's trichrome staining). Epithelioid granulomas were not detected in the field. Scale bar: 500  $\mu$ m. LV: left ventricle; RV: right ventricle.



**Fig. 3** Active non-caseating granulomas.

A and B: Histological images of a 54-year-old man (A) and 53-year-old man (B) with cardiac sarcoidosis (Hematoxylin-eosin staining). Granulomatous inflammation with interstitial edema (A) and fibrosis (A and B) can be observed. Positive staining for CD68, representing monocyte and macrophage lineage cells, can be observed for the giant cells and peripheral epithelioid cells (square). Scale bar: 200  $\mu$ m.

考えられる<sup>18)</sup>。

組織学的にサルコイドーシスは、類上皮細胞の集簇、多核巨細胞の存在 (Fig. 1C, 1D)、中心部壊死のない (非乾酪性) 類上皮細胞肉芽腫の存在および肉芽腫周囲のリンパ球浸潤 (Fig. 3A, 3B) 等を特徴とする肉芽腫性炎症である<sup>20)</sup>。肉芽腫内には、Langhans 型巨細胞 (Fig. 1C, 3A, 3B) や異物型巨細胞が散在し、その中には Schaumann 小体、Asteroid 小体 (星状小体, Fig. 1D) 等の封入体がみられることがある。しかし、これらはいずれもサルコイドーシスに特異的ではなく、結核やライ菌感染等、他の肉芽腫性疾患でも観察される所見である。通常肉芽腫は自然退縮するが、硝子化結節となる過程で巨細胞が残存して散見されることがある。Matsui らは致死性心サルコイドーシスの病理像を、①滲出型 (心筋内の浮腫とリンパ球浸潤)、②肉芽腫型、③混合型 (肉芽腫と線維化の混在)、④線維化型 (広範な線維化の中に少数の巨細胞が散在) に分類した<sup>21)</sup>。これらの所見は、浮腫期、肉芽腫性炎症期、線維化 (癥痕) 形成期等の炎症病期にほぼ一致している。浮腫期は、病理学的には炎症細胞浸潤の初期で、この時期に生検が施行されればリンパ球浸潤の目立つウイルス性心筋炎との鑑別が必要となる。肉芽腫形成期は、類上皮細胞の集簇、Langhans 型巨細胞の出現および非乾酪性類上皮細胞肉芽腫の出現期にあたり、炎症からの修復過程と考えられ、心内膜心筋生検による組織学的な肉芽腫性炎症の診断が可能となる時期である。Fig. 3A では、肉芽腫性炎症に伴い周囲に軽度の浮腫を認めている。Fig. 3B では浮腫は目立たないが、Fig. 3A, 3B とも、心筋間質の線維化が認められる。線維化形成期は、炎症からの修復過程の最終段階で、炎症巣がコラーゲン等を中心とした粗大な細胞外基質成分に置換され、いわゆる線維癥痕状態となる。Fig. 2B に示すように、かかる症例では左室自由壁側がほぼ線維化し、菲薄化している。この線維化部位や心筋が残存する部分では、類上皮細胞、リンパ球等の炎症細胞浸潤は消失している (Fig. 2C, 2D)。心内膜心筋生検や剖検の所見から見ると、通常は肉芽腫性炎症に浮腫が併存したり、線維化と肉芽腫が併存することが多い。

#### 心内膜心筋生検によるサルコイドーシス

##### 心病変の診断

サルコイドーシス心病変の存在が強く疑われる症例に対して施行した心内膜心筋生検での診断率は、Uemura らの報告では 19.2% であった<sup>22)</sup>。心筋生検

では、肉芽腫以外の所見として心筋間質の線維化や細胞浸潤等も認められるが (Fig. 3A, 3B)、これらは炎症による非特異的所見でもあり、サルコイドーシスの診断根拠とはならない。前述のように、サルコイドーシスの心病変が左室側に多いことや<sup>18)</sup> 病変が必ずしも心内膜側に露出していないことも<sup>21)</sup>、通常右室の心内膜側より採取される心筋生検での診断率が低い理由と考えられる。また、病理学的診断根拠である類上皮細胞肉芽腫の乏しい臨床病期 (Fig. 2B-D) に生検を施行すれば、診断の確定がさらに困難となろう。一方心筋炎の一形態である巨細胞性心筋炎が慢性不顕性に発症したような場合、心サルコイドーシスとの鑑別が組織学的に問題となるが<sup>23)</sup>、その鑑別点として、①心内膜心筋生検 (あるいは剖検) で単核球浸潤・心筋壊死とともに多核巨細胞を認めるときには巨細胞性心筋炎、②非乾酪性類上皮細胞肉芽腫性病変があり、単核球浸潤が少ない場合、あるいは他の臓器にサルコイドーシスの所見が明らかでない場合は、心サルコイドーシスと診断している<sup>24)</sup>。その他の鑑別診断としては、ライム病、リウマチに伴う心病変、皮膚筋炎に伴う心病変等が挙げられるが<sup>25)</sup>、心内膜心筋生検だけでなく、臨床兆候や、他の画像所見等からの鑑別が必要である。

##### 類上皮細胞肉芽腫形成の病態

類上皮細胞は特殊な分化をした組織マクロファージと考えられているが、「類上皮」の名称のように、上皮細胞様に細胞同士が結合している。類上皮細胞は光顕上マクロファージよりも大きく楕円形の核をもち、マクロファージが消化しきれない物質を大量に貪食したときに生じる<sup>26)</sup>。一方で類上皮細胞は分泌細胞の性質を示し、サルコイドーシス患者では血清 lysozyme やアンジオテンシン変換酵素 (ACE) が高値を示す<sup>27)28)</sup>。ACE は他の肉芽腫性疾患等でも上昇するが、マクロファージから類上皮細胞分化への細胞分化の特異性の高いマーカーとされており<sup>29)</sup>、また血清 ACE 値自体は肉芽腫総量を反映するとされるため<sup>28)</sup>、サルコイドーシスの疾患活動性の指標となりうる<sup>30)</sup>。

類上皮細胞が融合すると、さらに生物学的活性の高い多核巨細胞である Langhans 型巨細胞となる (Fig. 1C, 1D)。肉芽腫とその周囲には、Langhans 型巨細胞、異物型巨細胞の他にリンパ球 (主に T リンパ球) 等が認められる<sup>26)</sup>。リンパ球のうち、CD4 陽性 T リンパ球は肉芽腫の中に分布し、CD8 陽性 T リンパ球は肉芽腫周囲に分布する<sup>31)</sup>。通常 B 細胞成

分は少ない。

サルコイドーシスを、初期の組織障害が生じる時期と、後の組織修復過程の肉芽腫形成時期に大きく分けると、初期に存在するマクロファージは炎症における活性化マクロファージで、修復過程に存在し肉芽腫を形成するマクロファージとは機能的に異なると考えられる<sup>32)</sup>。サルコイドーシス病変における浸潤および組織マクロファージの活性状態によって、疾患の活動性の評価ができる可能性があるが、サルコイドーシスの肉芽腫におけるマクロファージのプロファイルに関する報告は少ない。

サルコイドーシスの直接的な原因は未だ不明であるが、遺伝的素因を背景に「何らかの抗原」により惹起されたTh1型免疫応答を主体とした肉芽腫性炎症であることは疑いがない<sup>33)</sup>。免疫応答のプロセスとしては、サルコイドーシス発症早期には外来抗原を貪食したマクロファージなどにより活性化されたCD4陽性Tリンパ球がTh1細胞に分化し、IL-2や、IFN- $\gamma$ 等が産生され、種々の免疫細胞の集簇が生じ、肉芽腫が形成される<sup>31)34)</sup>。さらに炎症が持続すると、Th2細胞による免疫反応に変化し、IL-10やTGF- $\beta$ 等の産生により、炎症抑制や線維化に進む<sup>34)</sup>。このような肉芽腫性炎症は通常自然退縮するはずであるが、退縮できない場合には、長期間の肉芽腫性炎症の持続によって線維化が進行していくと考えられる (Fig. 1B, 2B-D)。

サルコイドーシスの病態を特徴付けている「何らかの抗原」については未だ決着がついていない。しかし、その発症メカニズムとしては、疾患感受性を持つ患者が、環境要因を契機に、原因物質に暴露されて発症する仮説が考えられている<sup>35)</sup>。その原因物質が何か長年にわたり検証されてきたが、現在ではプロピオニバクテリウム説と抗酸菌説が残っている。前者では、Eishiらがサルコイドーシス類上皮細胞肉芽腫内に、*Propionibacterium acnes* (アクネ菌)のDNAを高頻度に検出している<sup>36)~38)</sup>。後者では、MollerらがKveim反応液中に*Mycobacterium tuberculosis* catalase-peroxidase (mKatG)を見出し、サルコイドーシス病変部にmKatG DNAを確認し、抗酸菌由来mKatGが免疫応答の標的となっている可能性を報告している<sup>39)</sup>。現在サルコイドーシスに対して行われているステロイド投与より効果的な治療が確立される可能性もあり、原因物質に対するさらなる検討が必要である。

## おわりに

サルコイドーシスには、その原因や病変形成機序等、未だに解明すべき多くの問題がある。中でも我が国で多い心サルコイドーシスは、致命的となると同時に、治療による予後改善の可能性が残されているため、早期かつ正確な診断が重要と考えられる。今一度病態生理に立ち返ってサルコイドーシスの病因にアプローチすることで、疾患の理解がさらに進み、治療への寄与が可能となると思われる。

開示すべき利益相反はない。

## 文 献

- 1) Bernstein M, Konzelman FW, Sidlick DM: Boeck's sarcoid: report of a case with visceral involvement. Arch Intl Med 4: 721-734, 1929
- 2) Yazaki Y, Isobe M, Hiroe M et al: Prognostic determinants of long-term survival in Japanese patients with cardiac sarcoidosis treated with prednisone. Am J Cardiol 88: 1006-1010, 2001
- 3) Chiu CZ, Nakatani S, Zhang G et al: Prevention of left ventricular remodeling by long-term corticosteroid therapy in patients with cardiac sarcoidosis. Am J Cardiol 95: 143-146, 2005
- 4) Yodogawa K, Seino Y, Ohara T et al: Effect of corticosteroid therapy on ventricular arrhythmias in patients with cardiac sarcoidosis. Ann Noninvasive Electrocardiol 16: 140-147, 2011
- 5) サルコイドーシス診断基準改訂委員会: サルコイドーシスの診断基準と診断の手引き—2006. 日サ会誌 27: 89-102, 2007
- 6) Rybicki BA, Major M, Popovich J Jr et al: Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization. Am J Epidemiol 145: 234-241, 1997
- 7) Iwai K, Sekiguchi M, Hosoda Y et al: Racial difference in cardiac sarcoidosis incidence observed at autopsy. Sarcoidosis 11: 26-31, 1994
- 8) Morimoto T, Azuma A, Abe S et al: Epidemiology of sarcoidosis in Japan. Eur Resp J 31: 372-379, 2008
- 9) 立花暉夫, 武村民子, 岩井和郎: サルコイドーシス全国剖検例の脾病変の検討. 日サ会誌 31: 11-15, 2011
- 10) Silverman KJ, Hutchins GM, Bulkley BH: Cardiac sarcoid: a clinicopathologic study of 84 unselected patients with systemic sarcoidosis. Circulation 58: 1204-1211, 1978
- 11) Iwai K, Tachibana T, Takemura T et al: Pathological studies on sarcoidosis autopsy. I. Epidemiological features of 320 cases in Japan. Acta Pathol Jpn 43: 372-376, 1993
- 12) Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS: Sarcoidosis. N Engl J Med 357: 2153-2165, 2007
- 13) Barnard J, Rose C, Newman L et al: Job and industry classifications associated with sarcoidosis in a Case-Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS). J Occup Environ Med 47: 226-234, 2005

- 14) **Rybicki BA, Sinha R, Gray-McGuire C et al:** Genetic linkage analysis of sarcoidosis phenotypes: the sarcoidosis genetic analysis (SAGA) study. *Genes Immun* **8**: 379–386, 2007
- 15) **Lazarus A:** Sarcoidosis: epidemiology, etiology, pathogenesis, and genetics. *Dis Mon* **55**: 649–660, 2009
- 16) **Naruse TK, Matsuzawa Y, Ota M et al:** HLA-DQB1\*0601 is primarily associated with the susceptibility to cardiac sarcoidosis. *Tissue Antigens* **56**: 52–57, 2000
- 17) **Roberts WC, McAllister HA Jr, Ferrans VJ:** Sarcoidosis of the heart: A clinicopathologic study of 35 necropsy patients (group 1) and review of 78 previously described necropsy patients (group 11). *Am J Med* **63**: 86–108, 1977
- 18) **Ayyala US, Nair AP, Padilla ML:** Cardiac sarcoidosis. *Clin Chest Med* **29**: 493–508, 2008
- 19) **Bargout R, Kelly RF:** Sarcoid heart disease: clinical course and treatment. *Intl J Cardiol* **97**: 173–182, 2004
- 20) **Kumar V, Abbas AK, Aster JC:** Granulomatous diseases. *In Robbins Basic Pathology* (ninth ed), pp478–480, Elsevier, Philadelphia (2011)
- 21) **Matsui Y, Iwai K, Tachibana T et al:** Clinicopathological study on fatal myocardial sarcoidosis. *Ann NY Acad Sci* **278**: 455–469, 1976
- 22) **Uemura A, Morimoto S, Hiramitsu S et al:** Histologic diagnostic rate of cardiac sarcoidosis: evaluation of endomyocardial biopsies. *Am Heart J* **138**: 299–302, 1999
- 23) **Okura Y, Dec GW, Hare JM et al:** A clinical and histopathologic comparison of cardiac sarcoidosis and idiopathic giant cell myocarditis. *J Am Col Cardiol* **41**: 322–329, 2003
- 24) **日本循環器学会, 日本胸部外科学会, 日本小児循環器学会ほか:** 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2008年度合同研究班報告)。「急性および慢性心筋炎の診断・治療に関するガイドライン (2009年改訂版)」
- 25) **Sekhri V, Sanal S, Delorenzo LJ et al:** Cardiac sarcoidosis: a comprehensive review. *Arch Med Sci* **7**: 546–554, 2011
- 26) **武村民子:** 多臓器疾患としてのサルコイドーシスの病理形態像. *病理と臨* **13**: 767–780, 1995
- 27) **Pascual RS, Gee JB, Finch SC:** Usefulness of serum lysozyme measurement in diagnosis and evaluation of sarcoidosis. *N Engl J Med* **289**: 1074–1076, 1973
- 28) **Hinman LM, Stevens C, Matthay RA et al:** Angiotensin convertase activities in human alveolar macrophages: effects of cigarette smoking and sarcoidosis. *Science* **205**: 202–203, 1979
- 29) **Okabe T, Suzuki A, Ishikawa H et al:** Cells originating from sarcoid granulomas in vitro. *Am Rev Respir Dis* **124**: 608–612, 1981
- 30) **Lieberman J, Schleissner LA, Nosal A et al:** Clinical correlations of serum angiotensin-converting enzyme (ACE) in sarcoidosis. A longitudinal study of serum ACE, 67 gallium scans, chest roentgenograms, and pulmonary function. *Chest* **84**: 522–528, 1983
- 31) **Grunewald J, Eklund A:** Role of CD4+T cells in sarcoidosis. *Proc Am Thorac Soc* **4**: 461–464, 2007
- 32) **岡部哲郎:** 類上皮細胞の機能. *病理と臨* **13**: 808–812, 1995
- 33) **Moller DR:** Systemic sarcoidosis. *In Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders* (fourth ed), pp1125–1142, McGraw-Hill, New York (2008)
- 34) **Doughan AR, Williams BR:** Cardiac sarcoidosis. *Heart* **92**: 282–288, 2006
- 35) **江石義信:** 心サルコイドーシスの新しい病因論. *循環器内科* **69**: 538–546, 2011
- 36) **Ishige I, Usui Y, Takemura T et al:** Quantitative PCR of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese patients with sarcoidosis. *Lancet* **354**: 120–123, 1999
- 37) **Eishi Y, Suga M, Ishige I et al:** Quantitative analysis of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese and European patients with sarcoidosis. *J Clin Microbiol* **40**: 198–204, 2002
- 38) **Negi M, Takemura T, Guzman J et al:** Localization of propionibacterium acnes in granulomas supports a possible etiologic link between sarcoidosis and the bacterium. *Mod Pathol* **25**: 1284–1297, 2012
- 39) **Song Z, Marzilli L, Greenlee BM et al:** Mycobacterial catalase-peroxidase is a tissue antigen and target of the adaptive immune response in systemic sarcoidosis. *J Exp Med* **201**: 755–767, 2005