

53 歳の男性が、非虚血性心筋症に対する細動除後のショック及び心室頻拍再発のため、この病院に入院した。

患者はこの状態になる 4 週間前まで特に問題なく経過していた。4 週間前、彼はカリブ海で休暇をすごしていたが、早朝妻が患者をみると反応性が鈍く、「ごろごろと音がして」、汗をかいていた。起床時、胸痛、動悸とめまいを自覚したため、患者は救急車で地域の病院へ運ばれた。その際、バイタルは心拍数が 65 拍/分、血圧 100/56mm Hg で酸素飽和度 100% (鼻カニューレ 2L/min) であった。トロポニン T レベルは 1.56ng/ml (正常範囲、<0.01) であった、そして、乳酸は 1.9mmol/l (17mg/dl; 正常範囲、0.5~1.6mmol/l [5~14mg/dl]) であった。電解質、マグネシウム、カルシウムとアミラーゼ、CBS は正常であり、腎臓および甲状腺の機能にも特に異常はなかった。D ダイマーは、検出不可能だった。患者が地域の病院にいる間、単形性心室頻拍が 201 拍/分で出現し、電子電氣的除細動によってサイナスに戻った。アスピリン、クロピドグレル、エノキサパリン、ロスバスタチン、アミオダロンとチロフィバンが投与され、患者は、飛行機でフロリダの病院に転院になった。

フロリダの病院では、体温は 36.8°C、心拍数 57 拍/分、血圧 122/90mm Hg、呼吸数 14 回、酸素飽和度 99% (鼻カニューレ 2L/min) であった。他の検査は正常であった。血液トロポニン I レベルは、116.00ng/ml (正常範囲、≤0.05) であった。CBC、腎機能、電解質、TSH、プロトロンビン、PT 時間は正常だった。心電図 (図 1A) は、洞性徐脈、心室異所性拍動、第 1 度房室遅延と心室伝導の遅延がみられた。アスピリン、アミオダロン、エノキサパリンとアトルバスタチンが投与されたが、心室頻拍が再発し、心拍数は 176/分に上昇した。アミオダロンの静脈内ボラスの投与にもかかわらず、心室頻拍は改善せず、電氣的除細動でサイナスに復元した。患者は入院し、そして、心臓に関する検査が行われた。

冠動脈造影は、閉塞性冠動脈疾患を示唆する所見は認められなかった。心室造影では、左心室の中程度かつびまん性の壁運動低下を認め、左室拡張末期圧は 22mm Hg (正常: 8~15) であった。経胸壁超音波心臓検査 (図 1B) では、拡張末期径 60mm (正常: 42~58)、EF35% (正常: 55~70) であった。下壁・中隔領域に著明なびまん性の壁運動低下、壁の中等度の肥厚、軽度 MR を認めた。

心臓磁気共鳴イメージング (MRI) は、中隔運動低下が認められ、左室の EF43% で中等度の左心室拡張があり、右室の EF も 36% で軽度の右心室拡張を認めた。左心室筋層の厚さは正常であった。T2 強調画像 (図 1C) では、特に心室中隔で最も顕著な心筋浮腫がみられた。骨格筋と心筋内のシグナル比は 2.4 (正常範囲、≤1.9) と上昇しており、浮腫と矛盾しない所見であった。後期ガドリニウム増強を伴う像 (図 1D および 1E) が、中隔壁および心外膜下で認められ、左室下側壁では、心室中部レベルで前側の心内膜下に及ぶ微小な拡張を認めた。心筋浮腫および後期ガドリニウム増強のパターンは、急性心筋炎の診断のための Lake Louise 基準を満たした。

追加の臨床検査で、百日咳菌、コロナウイルス、インフルエンザ、パラインフルエンザ、メタニューモウイルス、RS ウイルスとライノウイルスの PCR は陰性で、アデノウイルス、

C. pneumoniae、サイトメガロウイルス、エンテロウイルス属、マイコプラズマの PCR も同様に陰性であった。また、サイトメガロウイルス、EB ウイルスのウイルスカプシド抗原、パルボウイルスに対する IgM 抗体、コクサッキーウイルス、HIV1・2、ライム病とトリパノソーマに対する抗体も検出されなかった。アスピリン、コハク酸メトプロロール、およびアミオダロンが処方され、この病院で外来受診の予約後、着用型自動除細動器をもって退院した。

今回の入院の 10 日前に、患者はこの病院で心不全の管理に特化した心臓病専門医と電気生理学者の診察を受けた。バイタルサインは、HR49/min、BP108 / 70mmHg であり、それ以外は正常だった。心電図 (図 2A) では、洞性徐脈および第一度房室遅延ならびに右脚分岐ブロックおよび左前脚ブロック (共に二枝ブロックを構成する) を示した。アスピリンを止め、スピロラクトンを加え、植込み型除細動器 (ICD) の留置を予定した。

今回の入院の朝、二腔 ICD の留置中に、様々な巣を伴う心室頻脈が誘発され、オーバードライブペーシング正常に戻った。術後、108/min の心室頻拍が発症した (図 2B)。血圧は 88/53 mmHg であり、リドカイン注入を行った。臨床試験結果を表 1 に示す。次の 10 時間の間に、単一型心室リズムが複数回生じ、心拍数は毎分 90~140 の範囲であった。リドカイン注入の割合が増加し、アミオダロンが投与された。入院二日目早朝の朝、心室頻脈が再発し、呼吸困難および血圧 66/40 mmHg と低下も出現した。

生理食塩水およびノルエピネフリンを静脈内投与した。胸部 X 線検査では ICD のリードが適切な位置にあることが確認され、ベッドサイドの心エコー検査では心膜滲出液は認められなかった。心室頻脈を抗頻脈ペーシングで是正し、ICD を再プログラムして心房ペーシングを毎分 110 回の割合とした。患者は心臓集中治療室 (ICU) に入院した。

間欠的に呼吸困難を認めていたために、ROS をとった。彼はめまい、整形外科、浮腫、胸痛はなく、腎結石の既往があった。心臓 ICU 入院時の服薬は、コハク酸メトプロロール、アミオダロン、およびスピロラクトンであった。薬物に対するアレルギーはなく、冠動脈疾患、心筋症、心不全、不整脈、突然死、または自己免疫疾患の家族歴はなかった。患者は会社役員であり、過去 6 ヶ月間メキシコとブラジルの都市部への出張を含め、広範囲の海外渡航歴があった。この入院 3 カ月前、メキシコでの出張中に下痢が発生し、2 週間後に自然に軽快した。成人した二人の子供がおり、いずれも健康体であった。喫煙歴、飲酒歴、違法薬物の使用もなかった。

心臓 ICU では、体温 36.8°C、心拍数は 91/分、血圧は 102 / 56mmHg、酸素飽和度は 94% (RA) であった。彼は落ち着いており、会話可能であった。頸静脈圧は 8cmH₂O であった。左の三角筋溝の ICD が配置されている部位にわずかに圧痛があった。聴診では、心尖部雑音と III 音、肺の断続性雑音を聴取した。四肢は暖かく、浮腫はなかった。発疹やリンパ節腫脹はなく、他は正常であった。

肝臓および甲状腺機能の血液検査、抗核抗体検査および血清タンパク質電気泳動の結果は正常であった。他の実験室試験結果を表 1 に示す。心電図は、右軸偏位で 100 回/min、wide

QRS 群 (QRS 持続時間 > 240 ミリ秒) を示した。経胸壁心エコー (図 2C) では、拡張末期径が 62mm、EF25% で左心室拡張を示した。前壁、中隔および下壁において最も顕著であったびまん性機能不全、および心室中隔が 7mm まで薄くなっていた。加えて、右心室の軽度運動低下、心房拡大、軽度僧帽弁逆流、軽度から中等度の三尖弁逆流があった。

入院 2 日目には、リドカインとアミオダロンの投与にもかかわらず心室頻拍が持続した。エスモロールの輸液が開始され、鑑別診断が行われた。

鑑別診断

Dr. Joshua C. Ziperstein: この 53 歳の男性は、両心室性心不全、再発性心室頻拍、心原性ショックを合併した非虚血性心筋症を呈した。この症例において鑑別診断を挙げる上での課題は、今回の病状の原因の手がかりとなるような、臨床的に有意な病歴や前駆症状がないにもかかわらず、急速に進行する心臓の経過をとったことである。そのため、最初の鑑別診断を挙げるにあたって、心臓以外の臨床症状がないことを考慮すると、心臓のみに影響を及ぼす、両心室性の心筋炎を起こしうる、急速に進行する炎症性の過程を有する疾患であろうと推測する。この概念的枠組みの中で考えると、炎症性心疾患を引き起こす広範な領域の疾患は、感染性疾患および自己免疫性疾患に狭めることができる。

感染性疾患

この患者において、炎症性心筋炎を引き起こす可能性が最も高い感染症には、単包条虫、有鉤条虫、糞線虫、回虫、ランブル鞭毛虫などの寄生虫感染が含まれる。特に単包条虫、有鉤条虫は、直近の下痢症状を説明できるため、考慮すべきである。しかしながら、これらの寄生虫が心筋炎を起こす場合、嚢胞が破裂し、それによって直接心筋に炎症が起こることによるものであるが、本症例では画像検査で嚢胞性病変は見られていなかった。糞線虫、回虫もまた、顕著な胃腸症状を引き起こしうる。しかしながら、これらの寄生虫が心筋炎を引き起こす場合、それはレフレル症候群に起因する。レフレル症候群とは、寄生虫の影響が大きい場合、遠隔臓器に炎症を引き起こしうる全身性の好酸球性反応が起きた状態である。この患者では、臨床的に有意な末梢好酸球増加症がなく、自然に軽快する一時的な胃腸症状を認めたため、進行中の寄生虫感染症はこの症例の原因とは考えにくい。最後に、はっきりとした発症機序は明らかになっていないが、ランブル鞭毛虫が急性心筋炎の患者から同定されることがある。ジアルジア症を有する患者は、無痛性または再発性の胃腸症状を有することがある。この患者においてジアルジア症は完全には除外できないが、胃腸症状の持続がないため、この診断はなさそうである。

自己免疫性疾患

この患者の心筋炎が、自己免疫性疾患に起因することはあるだろうか。好酸球増加症候群 (寄生虫感染がない場合) を考慮する必要がある。しかしながら、この疾患における臓器

病変の度合いは、基本的には末梢好酸球増加症の重篤度に相関し、この患者には臨床的に有意な好酸球増加症がないため、この診断はなさそうである。

急性心筋炎患者におけるセリアック病の有病率が増えていることが注目されてきた。正確な機序はよくわかっていないが、セリアック病はバクテリアルトランスロケーションや免疫調節不全により心筋炎を引き起こすと推定されている。セリアック病は、ジアルジア症と同様に、無痛性または再発性の胃腸症状を引き起こすことがある。これまでの情報からセリアック病を除外することはできないが、セリアック病は消化器症状の持続や他の全身症状が見られない症例で心筋炎を引き起こす可能性は低い。

巨細胞性心筋炎は、心臓のみに影響する混合性炎症性細胞浸潤を特徴とする疾患であり、感染性および全身性の自己免疫性疾患に関連している。巨細胞性心筋炎の特徴的な病理学的所見には、多核巨細胞および筋細胞の壊死がある。サルコイドーシスは全身症状を起こすことが知られているが、時には心臓のみに症状を起こすことがある。心サルコイドーシスの病理学的所見には多核巨細胞も含まれるが、典型的には非ケラチノサイト肉芽腫、線維および瘢痕などがより顕著である。

この患者の鑑別診断のためには、心室頻拍について考慮することが重要である。最初の症状は早朝に起こったため、ブルガダ症候群、肥大型心筋症、QT 延長症候群など、早朝に発生する突然死症候群の原因となる疾患を考えた。患者にはこれらの病気に特徴的な心電図検査および心エコー検査上の変化は見られなかった。

心電図検査を行った際に、はじめは心室頻拍の経過の中で、1度房室ブロック、右脚ブロック、左前枝ブロックなどが経時的に発生し、進行性の心筋症が原因ではないかと疑った。しかしながら、これらの所見は心筋炎の患者には極めてまれであることにすぐに気が付いた。巨細胞性心筋炎および心サルコイドーシスといった、2つの異なった種類の心筋炎は一般に臨床的に重要な電気的不安定性を特徴とする。

したがって、私の鑑別診断は、臨床的に区別がつかないこれら2つの疾患に絞り込まれた。長年にわたり、巨細胞性心筋炎および心サルコイドーシスは、心筋炎および肉芽腫を伴うもしくは伴わない多核巨細胞の存在を特徴とする、本質的に同じ疾患であると考えられていた。現在は、病理学的に別々の疾患と認識されているが、それらを臨床的に区別することは依然として難しく、直接比較した文献は限られている。

患者が白人であることや病気が急速に進行したといったことから、心サルコイドーシスよりも巨細胞性心筋炎の診断が有力と考えられた。巨細胞性心筋炎は、心筋の壊死を敷き起こし、それはこの患者の病気のアグレッシブな性質の説明としてはもっともである。対照的に、サルコイドーシスは典型的には線維化を引き起こし、より緩慢に進行する。さらに、MRIにおけるいくつかの微細な所見は、心サルコイドーシスを巨細胞性心筋炎と鑑別するのに役立つ。心室中隔基部の右室側の所見は心サルコイドーシスに特異的であるが、この症例では見られなかった。一方で、心内膜所見は巨細胞性心筋炎に特異的であり、この症例でも見られた。以上より、この症例では、劇的な経過とMRI所見を考慮すると、巨

細胞性心筋炎の可能性が最も高いと考えた。

診断を確定するためには、心内膜生検を行うことを推奨する。巨細胞性心筋炎の患者は複数の免疫抑制剤で積極的な治療を必要とするのに対し、心サルコイドーシスではステロイド単剤で治療するため、これらの疾患の鑑別は非常に重要である。

Dr. David M. Dudzinski: Dr. Churchill, この患者を最初どのように治療したか教えてください。

Dr. Churchill: この患者は心内膜心筋生検と左室生検を受けた。生検標本が得られた後、右心カテーテル検査を実施した。その結果、著明な充満圧の上昇、心拍出量の著しい低下の所見があり、心係数は 1.2 であった。これらの所見および経過中の心室頻拍の持続があったため、一時的な循環補助のために経皮的補助人工心臓をおいた。巨細胞性心筋炎もしくは心サルコイドーシスを疑っていたため、生検結果を待つ間に、経験的なステロイド静注を行った。

診断

巨細胞性心筋炎

PATHOLOGICAL DISCUSSION

Dr. James R. Stone; 生検ではリンパ球とマクロファージが主体で一部好酸球とマクロファージの分化した巨細胞を含む炎症細胞浸潤を認めた。リンパ球は CD3 陽性 T 細胞が殆どで CD4 陽性ヘルパー T 細胞より CD8 陽性キラー T 細胞の方が多く集簇していた。広範な心筋傷害はあるが初期のわずかな線維化を認めるのみで、肉芽腫のない、巨細胞性心筋炎に特徴的な組織学的所見を得た。巨細胞性心筋炎と異なり、サルコイドーシスでは肉芽腫形成に広範な瘢痕形成、CD4 陽性ヘルパー T 細胞優位な所見が見られる。急性壊死性好酸球性心筋炎では、好酸球は巨細胞が数多く出現するが、それが炎症の主体にはなりにくいのにに対して、巨細胞性心筋炎では巨細胞が炎症の主体となる。

巨細胞性心筋炎は原因不明で、心臓にのみ出現する疾患である。まれではあるが薬剤に対する反応として巨細胞性動脈炎に類似した炎症像をとることもあり、また、胸腺腫の傍腫瘍症候群として骨格筋も含めた全身性巨細胞性多発筋炎の一部として出現することもある。

DISCUSSION OF MANAGEMENT

Dr. G. William Dec; 巨細胞性心筋炎は進行が早い致死性疾患で、死亡または心移植に至る例は 89% であり、症状出現後の生存率の中央値は 6 カ月である。

40-50 歳に多く、臨床症状として慢性心不全または新規の心筋症 (75%)、VT による失神、動悸、突然死 (15%)、房室ブロック (5%) が出現する。

ECG での初期の変化はこの患者で見られたような 2 束ブロックや左脚ブロックが見られることが多く、自己免疫疾患 (IBD, 線維筋痛症、橋本病、胸腺腫) が 20% 以下の患者にみられ

る。心臓 MRI は急性心筋炎の炎症所見の描出に向く一方で、劇症型リンパ球性心筋炎と巨細胞性疾患の鑑別には有用でない。

そのため、心内膜心筋生検が正確な診断に必要である。病状が急速に進行し、心原性ショックやこの患者のように難治性心室性不整脈に至りうるため、内科医は常にこの状態を念頭に入れ、診断のためには心内膜心筋生検を迅速に行う。

糖質コルチコイドのみの免疫抑制では生存率、心移植に至る件数の尤度は改善しないが、糖質コルチコイドとアザチオプリン、カルシニューリン阻害剤、ATG、ミコフェノール酸モフェチル、メトトレキサートなどの併用療法は長期生存率を改善するとされている。心移植を受けなかった症例でよくみられる VT については、左室機能不全が mild から moderate でも ICD 埋め込みを考慮しても良い。

激しい炎症のため、不幸にも急激に血行動態が破綻する例は多い。

陽性変容作用のある薬剤は VT を悪化させるため原則用いられない。機械補助循環は治療初期や心臓移植が必要な症例では必要となることが多い。

バルーンパンピングは適さず、経皮的心室補助装置の方がよりよい流量が得られる。

また、両室不全の患者が多く、ECMO の使用は救命の安定性に繋がる。短期間の ECMO の使用は左室/右室（または両室）埋め込み型心室補助装置を用いた維持療法に繋がり、それ自体最終的な治療としても、また、心移植までの繋ぎとしても機能する。

免疫抑制療法に反応せず機械的補助循環を受けた患者にとって、心移植が最も良い長期治療である。事実、両室補助を受ける患者は末期の拡張型心筋症よりも巨細胞性心筋症の例が多い。また、急性拒絶反応のリスクは拡張型心筋症例より巨細胞性心筋炎に高い(16% vs 5%)とする一方で、生命予後に大きな開きがあるという報告はない。巨細胞性心筋炎で心移植を受けた患者の 1, 5, 10 年累積生存率はそれぞれ 94%, 82%, 68%であり、拡張型心筋症例と遜色ない成績を収めている。

Dr. Dudzinski: Dr. Churchill、この患者の経過を教えてくださいませんか？

Dr. Churchill: 生検結果を待ってステロイド、ATG、ミコフェノール酸モフェチル、タクロリムスの 4 剤を用いた免疫抑制レジメンを行いました。翌日、経皮的心室補助装置では十分な循環補助を行えないことがわかり、心筋回復までの繋ぎとして ECMO を回しました。1 週間の経過で心筋回復の兆しが見えないため、心移植リストに登録して埋め込み型左室補助装置と一時的右室補助装置を留置しました。その約 6 週間後、幸運にも心移植を受けることができました。

Dr. Dudzinski: Dr. Stone、切除心臓についての所見を教えてくださいませんか。

Dr. Stone: 心室補助装置埋め込みの際に左室心尖部から得た検体からは線維化の進んでいる治癒過程の心筋障害が見られましたが、急性心筋炎を示唆する所見は明らかでなく、治癒過程の巨細胞性心筋炎に矛盾しません。(Fig3D)

肉眼所見では心室中隔と右心室に貫壁性の損傷がまばらに見られました。(Fig4A, 4B)

左室心内膜の線維性肥厚や三尖弁、僧帽弁の粘液性退行変性がある一方ではっきりとした

アテローム性冠動脈疾患を示すものはありません。組織学的には広範囲に傷害を受けた心筋と治癒過程の心筋障害と局所的な内腔血栓が見られ(Fig4C-4F)、また心筋傷害は多くの範囲で心内膜表面まで及んでおり、炎症後傷害パターンとして矛盾のないものでした。切除心臓からは広くサンプルを得て、巨細胞と CD8 陽性細胞を優位に含む局所性の急性巨細胞性心筋炎の所見をえました。

Dr. Dudzinski: Dr. Churchill, 心移植後の経過はどうになりましたか？

Dr. Churchill: 術後大きな合併症はなく、術後 17 日目には退院しました。退院後、再発なく元気に日々の運動やフルタイムでの仕事をしています。

Dr. Dudzinski: Dr. Dec, 移植心に再発する可能性はどの程度ですか？

Dr. Dec. : 再発については興味深いです。確かに心サルコイドーシスが移植心に再発するというデータは豊富にあり、よく報告されています。

そして幸運にも再発サルコイドーシスは免疫抑制療法を強化することで軽快し、2度目はないとされています。一方で巨細胞性心筋炎の再発については心移植を受ける症例も少なく、情報は限られています。が、一般にかなり低いです。サルコイドーシスに似て、再発巨細胞性心筋炎も免疫抑制の増強が著効することがほとんどです。

ANATOMICAL DIAGNOSIS:

巨細胞性動脈炎