

心筋梗塞パターンの心電図を呈した劇症心筋炎の1例 —モノクローナル抗体による心筋内型別コラーゲン線維の検討—

（平成3年1月21日受付）

（平成3年10月7日受理）

和歌山県立医科大学小児科¹⁾，同 検査診断学²⁾

同 第1病棟³⁾，和歌山労災病院小児科⁴⁾

鈴木 啓之¹⁾ 上村 茂 南 頼彰 根来 博之
小池 通夫 前田 次郎²⁾ 大島 章³⁾ 宮代 英吉⁴⁾

key words：心筋炎，心筋梗塞，心筋症，コラーゲン線維

要 旨

嘔吐，下痢，発熱で発症し，突然心室細動で入院3日目に急死した劇症心筋炎の6歳男児例を経験し，剖検する機会を得た。本例は，全身倦怠感を主訴に来院したが，GOT 543U/l，CPK 7,065U/l（MB 24%），LDH 2,838U/lと著明に上昇，心電図上四肢誘導は低電位差で，I，V4，V5，V6誘導でSTの上昇，I，aVL，V5，V6誘導でQSパターンと心筋梗塞様心電図を呈した。入院3日目に突然心室細動を生じ，死亡した。剖検で左右冠動脈に異常なく，心筋内に単核球を主とする強い炎症性細胞浸潤を認め，出血，壊死巣も広範に見られ，劇症型心筋炎と診断した。剖検時に得た心筋を用いて心筋内線維化を，コラーゲンの型別モノクローナル抗体を用いて検討した。結果は経過からみて本例は急性期であるにもかかわらずtype I，type III線維の増加を示した。心筋炎後の心筋症への移行に関して示唆に富む症例と考え報告する。

緒 言

小児期の心筋梗塞は比較的まれであり，川崎病，冠動脈起始異常，また年長児ではSLE，結節性動脈周囲炎（PN）などで知られているにすぎない。今回，川崎病の既往がなく，突然の嘔吐，下痢，発熱で発症し，心筋梗塞類似の心電図所見を呈し，入院後3日目に突然心室細動で死亡した劇症心筋炎の一男児例を経験した。心筋炎から拡張型心筋症への移行について近年種々議論があり，まだ不明の点も多い¹⁾。完成された拡張型心筋症では間質の強い線維化（コラーゲン線維，弾性線維）が特徴であるが，急性期に死亡した今回の症例につき間質でのコラーゲン線維の変化を，コラーゲン線維の型別モノクローナル抗体（コラーゲン type I，III，IV）を用いて検討したので報告する。

症 例

症例：K.K. 6歳 男児
主訴：全身倦怠感，頭痛，腹痛
家族歴：同胞2名中第2子
既往歴：特記すべきことなく，川崎病の既往もなし。
現病歴：1989年1月4日夜，突然頻回の嘔吐，下痢が始まった。5日に近医で治療を受け嘔吐は消失したが下痢は続いた。夜には38.5℃の発熱をみた。7日には解熱し，食欲も一時回復したが，下痢はなお持続した。9日には全身倦怠感が増強し，頭痛，腹痛も伴ったため1月10日和歌山労災病院小児科を受診し入院となった。

入院時現症：身長129.2cm，体重24.2kg，体温37.5℃，血圧100/60mmHg，脈拍88/分で不整は認めなかった。咽頭軽度発赤，呼吸音は異常なく，心雑音も認めなかった。腹部は陥凹し，上腹部に軽度の圧痛を認めた。肝，脾は触知しなかった。また，軽度の深部腱反射の亢進を認める以外神経学的に異常を認めな

別刷請求先：〒640 和歌山市七番丁27

和歌山県立医科大学小児科 鈴木 啓之

表1 入院時(1989. 1. 10.)検査成績

RBC	497 万/mm ³	RAtest	12IU/mL	NH ₃	15 μg/dl
Hb	13.5 g/dl	Na	148mEq/l	TTT	1.0 ku
Ht	41.0 %	K	3.0mEq/l	Amylase	79 u/l
WBC	5,800 /mm ³	Cl	110mEq/l	Lipase	115 u/l
St.	46 %	Ca	4.5mEq/l	グアナーゼ	2.4 IU/l
Seg.	21 %	P	3.5mg/dl	ミオグロビン	81 ng/ml
E.	0 %	BUN	3mg/dl	LDH isozyme	
B.	2 %	Creat.	0.37mg/dl	1	35.7 %
Mon.	5 %	Uric.A.	7.7mg/dl	2	35.3
Lym.	25 %	T.Chol	153mg/dl	3	21.1
PT	103 %	T.G.	113mg/dl	4	5.0
PTT	32.4 %	B.sugar	131mg/dl	5	2.9
Fibrinogen	217 mg/dl	CES	0.90ΔpH	CPK isozyme	
HPT	98 %	ALP	131u/l	BB	1 %
CRP	8.2 mg/l	LAP	38u/l	MB	24 %
ASLO	33 Todd	γ-GTP	9u/l	MM	69 %
IgA	121 mg/dl	GOT	543u/l	尿沈渣 WBC	5-10 /lf
IgM	181 mg/dl	GPT	73u/l	尿蛋白	(±)
IgG	855 mg/dl	LDH	2,838u/l	尿アセトン	(##)
C ₃	73 mg/dl	CPK	7,065u/l		
C ₄	34 mg/dl	T.Bil	0.1mg/dl		

かった。

入院時検査成績(表1): GOT 543U/l, GPT 73U/l と GOT>GPT の上昇を認め, LDH 2,838U/l, CPK 7,065U/l も著増していた。アインザイムの検討では, CPK MB の増加, LDH1, 2 の増加から心筋由来の逸脱が推定された(表1)。胸部 X 線では心胸廓比0.51と

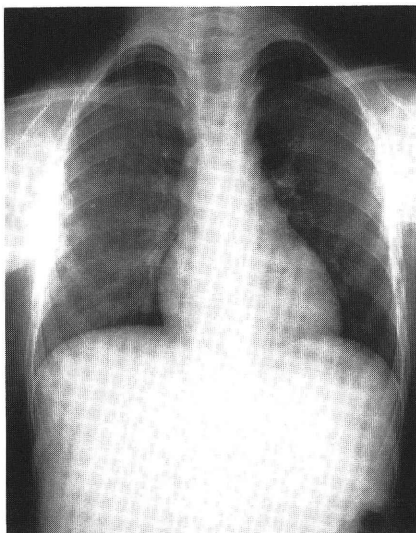


図1 入院時胸部 X 線写真

著明な心拡大はなく, 異常石灰化像もなく, 肺野にも異常は認めなかった(図1)。心電図では, 四肢誘導は低電位差で, I, V4, V5, V6で ST 上昇, I, aVL, V5, V6で QS パターンを呈し, 側壁梗塞を示唆する所見であった(図2)。心断層エコーでは, 心膜液の貯留はなく心室中隔は hyperkinetic であるのに対して, 後壁は hypokinetic の状態であった(図3)。臨床経過, 検査結果から心筋炎と考えたが, 心電図上梗塞パターンであり梗塞も否定できなかった。

入院後の経過: 入院時高値であった CPK, GOT は低下傾向を示し, 全身倦怠感も入院翌日にはほぼ消失した。安静を指示したがなかなか守られなかった。心電図上も不整脈はなく左側胸部誘導の ST 上昇も減少したが, 異常 Q 波は持続した。入院3日目の1月12日, 午後4時頃, 冷たいオレンジジュースを飲用した直後, 急に全身倦怠感を訴えたのち意識消失した。心電図モニターでは心室細動であり, 心マッサージ, カウンターショックなどを反復したが回復することなく死去された。なおウイルス学的検査では, 便のウイルス分離陰性, 入院時の血清ウイルス抗体価は, コクサッキーB群を含め有意な上昇はなかった。

剖検所見: 心臓は, 両心室腔の軽度の拡張を認めたが, 肉眼的には左右冠動脈は正常で, 明らかな梗塞巣も認めなかった。左室(中隔の後壁側)の H.E.染色弱

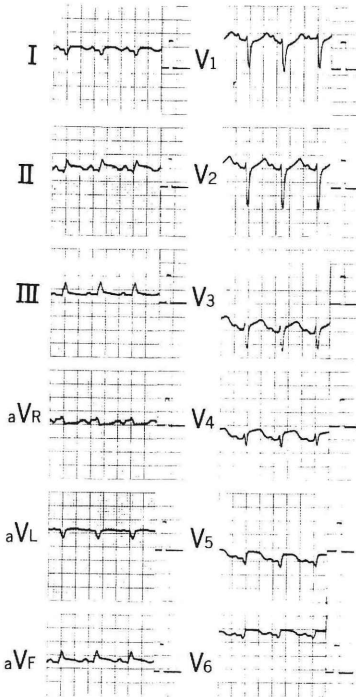


図2 入院時(1989. 1. 10.)心電図, 四肢誘導は低電位でI, V4, V5, V6でST上昇, I, aVL, V5, V6でQSパターンを示す。

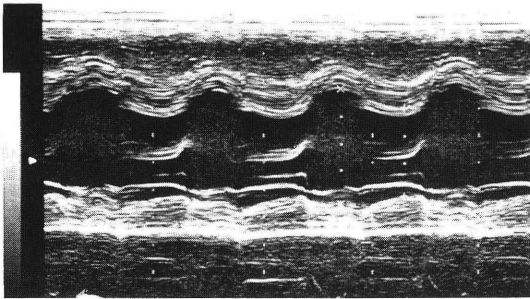


図3 Mモード心エコー図

拡像(図4, 上)では比較的境界明瞭な心筋細胞の融解及び壊死を認め, 多数の円形細胞浸潤を伴っていた。標本上冠動脈に内膜の増殖や石灰化はなかった。全周にわたり標本を検したが, 病変のない心筋は心外膜又は心内膜に近い所に不規則に散在するに過ぎず, 病変の拡がり面積は2/3以上であった。H.E.強拡像(図4, 下)で, 間質に単核球を中心とした多数の炎症性細胞浸潤を認め, 部位により間質の浮腫の強いところもあり心筋炎と考えられた。

心筋内コラーゲン線維の分布(図5): 剖検時心筋内

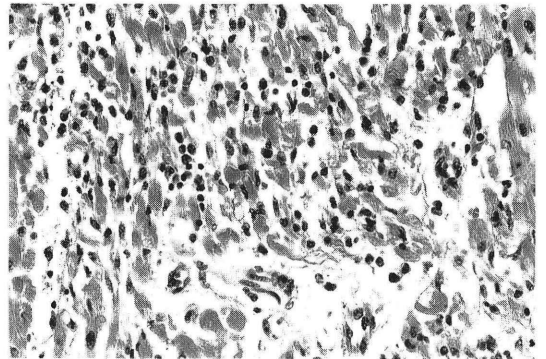
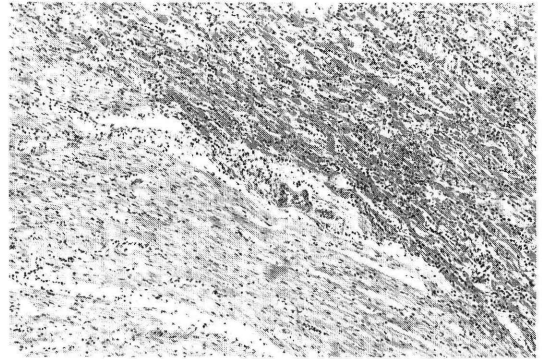


図4 左室心筋組織像(H.E.染色)

上段: 弱拡像, 比較的境界明瞭な心筋細胞の融解及び壊死を認め, 多数の円形細胞浸潤を伴っている。

下段: 強拡像, 間質に単核球を中心とした多数の炎症性細胞浸潤を認める。

のコラーゲン線維についてモノクローナル抗体を用い検討した。

方法: 剖検時に得た心筋の凍結切片を作成し, 冷アセトン固定後, 一次抗体(マウス抗コラーゲンモノクローナル抗体; type I, III, IV)で30分間室温でインキュベイトした。次に, 二次抗体(FITC-抗マウスIgG抗体)で処理後, 検鏡した。抗体の特異性は, Immunoblotting, competitive enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)で確認した。また, 切片に一次抗体を反応させるにあたり, コントロールとしてそれぞれの抗体に抗原を反応させた後に, 免疫反応が減少したことを確認した。

Type I(図5, 上), Type III(図5, 中)の間質内増加を認めたが, type IVの増生は認めなかった(図5, 下)。

考 案

小児期に心筋梗塞様の心電図を呈する疾患は比較的

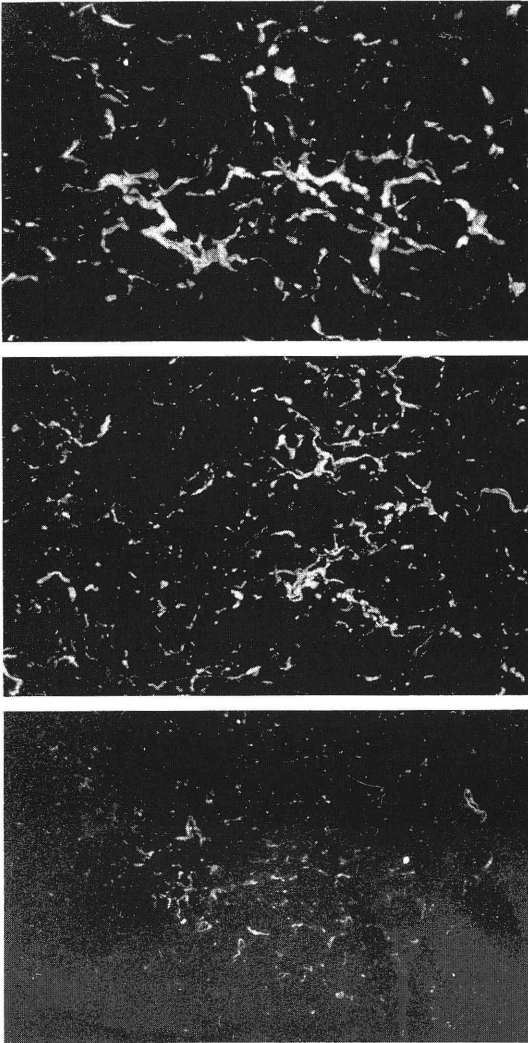


図5 モノクローナル抗体による心筋内型別コラーゲン線維の分布
 上段：type I, 中段：type III, 下段：type IV

少なく、先天性冠動脈異常（Bland-White-Garland 症候群など）や川崎病による冠動脈の閉塞程度である。稀なものとしては新生児期の Asphyxia や Acidosis 後、arterial calcification, 年長児の SLE, PN での報告も見られる^{2)~5)}。今回の症例は6歳男児で、川崎病の既往がなく、心断層エコーからも冠動脈異常は否定的であった。また胸部 X 線で動脈の異常石灰化像を認めず、さらに病理組織像で冠動脈に内膜の増生や石灰化も認めなかった。入院6日前から発熱、下痢、全身倦怠感など感染を示唆する前駆症状があり、臨床診断としてはウイルス性心筋炎が最も考えられた。入院後3日目に死亡したためウイルス抗体価検査は1回だけしか行われなかったが、コクサッキーウイルスなど検査した範囲では有意のものはない。また便のエンテロウイルス分離も陰性であり、ウイルス性心筋炎としての原因ウイルスは特定できなかった。しかし、心筋梗塞様所見がコクサッキーウイルス感染で生じたとする報告^{6)~8)}や、心筋炎の中にも心筋梗塞との鑑別困難例の報告もある^{9)~13)}。河村ら¹⁴⁾は、成人例も含めた本邦270例の急性心筋炎中異常Q波を7.8%に、ST上昇を24.1%に認めたとしているが、小児期心筋炎に伴った報告は少ない^{15)~17)}。大国ら¹⁸⁾は、「小児期の心筋炎の診断の手引き」の中で、ST、T波の変化、異常Q波などの心電図変化を記載しているが、出現頻度までは言及していない。本例の剖検心での組織所見では左室に広範囲の出血、壊死巣を認めており、これが心電図上左側誘導で心筋梗塞パターンを呈した原因の可能性があり、重症心筋炎を示唆する所見と考えられた。

心筋炎の予後について河村ら¹⁴⁾は、約50%が後遺症を全く残さず治癒、約40%は何らかの後遺症を残すが軽度でその一部に拡張型心筋症様病像を呈するとし、約10%が死亡するとしている。しかし、急性期の心電図変化から予後判定まで行ったわけではない。本症例

表2 小児期に心電図上心筋梗塞様変化を示した4例のまとめ

報告者	塚田ら ¹⁵⁾ (1987)	本多ら ¹⁶⁾ (1987)	加藤ら ¹⁷⁾ (1988)	著者ら(1990)
年齢	3歳	7日	10歳	6歳
性	女	男	女	男
主訴	徐脈	発熱、哺乳力低下	呼吸困難	全身倦怠感
心電図所見	①高度ブロック ②II, III, aVF: ST-T低下 ③I, aVL, V ₁ ~V ₄ : ST-T上昇 ④V ₁ ~V ₄ : 異常Q波	①全誘導の低電位 ②I, aVL, V ₅ , V ₆ : QSパターン	①四肢誘導: 低電位 ②V _{3R} , V _{4R} , V ₁ ~V ₃ : ST上昇 ③II, III, aVF, V ₅ , V ₆ : ST低下, T波逆転	①四肢誘導: 低電位 ②I, V ₄ ~V ₆ : ST上昇 ③I, aVL, V ₅ , V ₆ : QSパターン
予後	生	死(心不全)	生	死(心室細動)

を含めて小児期に心電図上心筋梗塞様変化を示した4例の報告では^{15)~17)}, 2例が死亡, 2例が後遺症を残さず治癒であり, 予後については今後さらに症例を重ねて検討する必要があると思われた(表2)。

一方, 心筋炎から拡張型心筋症への移行の可能性について近年種々議論がある^{1)19)~21)}, 心筋生検法の普及で従来拡張型心筋症とされていた症例に心筋炎像が証明されること, 心筋炎と確定診断された症例の中から拡張型心筋症様の病像へ進展する例があるなどである¹⁾. 拡張型心筋症では種々の程度²²⁾の, コラーゲン線維(および弾性線維)の増生がみられる。しかし, その詳細はまだ不明であり, モノクローナル抗体を用いた型別コラーゲン線維での検討を行った報告もない。そこで今回の心筋炎急性期の死亡例で間質に増殖したコラーゲン線維の性質を型別モノクローナル抗体を用いて分析した。

コラーゲンは, 高等動物の蛋白質の30%を占める。11種以上の型が存在し, その分布は, 細胞あるいは組織特異性を示すとされる²³⁾。代謝異常で生じたコラーゲンの異常な増加は臓器線維症を起こす。心筋の間質のコラーゲンは, 主に線維芽細胞から産生されネットワークを形成し, 心筋や血管系の支持だけでなく栄養, 免疫にも関与するとされる。心筋内コラーゲンは主に2種で, type I が約85%, type III が約11%を占めるとされる²⁴⁾。今回検討できた症例は, 心筋炎としては急性期であるにもかかわらずコラーゲン type I, type III のいずれもが増生しており, 心筋炎後に生じることが議論されている心筋内線維化が, すでにこの時期に始まる可能性が示唆された。このような急性期になぜコラーゲンの増生が生じるかは不明であるが, コラーゲン type I, type III の transcription を直接的に増加させるものに IL-1 が報告されている²⁵⁾。H.E.染色で示されたように心筋内に多数の単核球が浸潤してきており, これらが局所で炎症の中心的メディエータである IL-1 を産生し, これがコラーゲン産生を生じさせている可能性も考えられる。近年, 心筋炎の治療にステロイドが有効との報告¹²⁾⁶⁾もあり, 抗炎症作用としてだけではなく, IL-1 産生の抑制を通してコラーゲン代謝にも関連していることが示唆され, 興味深い結果であった。心筋炎の異なった時期の症例や拡張型心筋症での検討を加えさらに追及したい。

本論文の要旨は, 第4回日本小児循環器学会近畿・中国・四国地区研究会, 第26回日本小児循環器学会で報告した。

文 献

- 1) 松森 昭, 岡田幾太郎, 河合忠一: 心筋炎から心筋症. Annual Review 循環器, 1990, p. 120—130.
- 2) Kilbride, H., Way, G.L., Merenstein, G.B. and Winfield, J.M.: Myocardial infarction in the neonate with normal heart and coronary arteries. Am. J. Dis. Child., 134: 759—762, 1980.
- 3) Van Dyck, M., Proesmans, W., Van Hollebeke, E., Marchal, G. and Moerman, Ph.: Idiopathic infantile arterial calcification with cardiac, renal and central nervous system involvement. Eur. J. Pediatr., 148: 374—377, 1989.
- 4) Fredman, D.M., Laazarus, H.M. and Fierman, A.H.: Acute myocardial infarction in pediatric systemic lupus erythematosus. J. Pediatr., 117: 263—266, 1990.
- 5) Bor, I.: Myocardial infarction and ischemic heart disease in infant and children. Arch. Dis. Child., 44: 268—281, 1969.
- 6) Griffiths, P.D., Hannington, G. and Booth, J.C.: Coxsackie B virus infections and myocardial infarction. Lancet, 6: 1387—1389, 1980.
- 7) Saffitz, J.E., Schwartz, D.J., Southworth, W., Murphree, S., Rodriguez, E.R., Ferrans, V.J. and Roberts, W.C.: Coxsackie viral myocarditis causing transmural right and left ventricular infarction without coronary narrowing. Am. J. Cardiol., 52: 644—647, 1983.
- 8) Wood, J.D., Nimmo, M.J. and Mackay-Scollay, E.M.: Acute transmural myocardial infarction associated with active coxsackie virus B infection. Am. Heart J., 89: 283—287, 1975.
- 9) Karjalainen, J. and Heikkil, J.: Myocardial infarction or acute myopericarditis. J.A.M.A., 249: 3018, 1983.
- 10) Riseman, J.A., Taylor, G.J. and Graham, D.R.: Presenting as acute myocardial infarction, Myocarditis. Illinois Med. J., 174: 295—297, 1988.
- 11) 乗本業文, 真柴裕人: 心筋梗塞とまぎらわしい心電図. 臨床と研究, 62: 1713—1729, 1985.
- 12) 牛山和憲, 鯉坂隆一: 心筋梗塞に類似した病態とその鑑別. 心筋炎. Medical Practice, 5: 1062—1063, 1988.
- 13) 川崎健市, 細田堯一: 心筋炎と心筋梗塞. 循環器科, 15: 60—70, 1984.
- 14) 河村慧四郎, 北浦 泰, 出口宏章: ウイルス性あるいは特発性心筋炎に関する全国アンケート調査. 第3報. 昭和57年度および昭和60年度における調査の集計. 厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班, 昭和60年度研究報告集, p. 23—36, 1986.
- 15) 塚田和子, 武村尚子, 伊藤けい子, 田原佳子, 多田羅勝義, 伊川あけみ, 李 慶英, 木口博之, 草川三

- 治：心筋梗塞様の症状ならびに心電図所見を呈した幼児の心筋炎の1例。心臓, 19:341—346, 1987.
- 16) 加藤 薫, 小林利章, 矢島晴美, 長谷川典子, 佐藤雅康, 小林宗光, 大島正浩: 重篤な病像を呈した急性心筋炎の2例。杏林医学会誌, 19:389—396, 1988.
- 17) 本多昭仁, 中田博一, 幕田政博, 中原利郎, 桜井信清, 丹羽公一郎: 急性心筋梗塞様心電図所見を呈したウイルス性心筋炎の1例。日小循誌, 3: 99, 1987.
- 18) 大国真彦: 小児心筋炎の診断のための試案。日小児会誌, 85: 947—948, 1981.
- 19) Kawai, C., Matsumori, A. and Fujiwara, H.: Myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Ann. Rev. Med.*, 38: 221—239, 1987.
- 20) Abelmann, W.H. and Lorell, B.H.: The challenge of cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 13: 1219—1239, 1989.
- 21) 河村慧四郎: 心筋症の成因, 心筋炎との関連。Therapeutic Research, 6: 87—170, 1987.
- 22) 前橋延光: 拡張型心筋症における心筋の線維化と炎症像の対比。神戸大学医学部紀要, 48: 63—70, 1987.
- 23) 畑隆一郎: コラーゲン—その機能と代謝—。蛋白質・核酸・酵素, 31: 29—52, 1986.
- 24) Weber, K.T.: Cardiac interstitium in health and disease: The fibrillar collagen network. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 13: 1637—1652, 1989.
- 25) Canalis, E.: Interleukin-1 has independent effects on DNA and collagen synthesis in cultures of rat calvariate. *Endocrinology*, 118: 74—81, 1986.
- 26) Edwards, W.D., Holmes, D.R. Jr. and Reeder, S.: Diagnosis of active lymphocytic myocarditis by endomyocardial biopsy. Quantitative criteria for light microscopy. *Mayo. Clin. Proc.*, 57: 419—425, 1982.

A Case of Acute Severe Myocarditis with Myocardial Infarction Like ECG Findings
—The Investigation of Myocardial Interstitial Fibrosis
by the Monoclonal Antibodies to Collagen Fiber
Subtypes (Type I, III, IV)—

Hiroyuki Suzuki¹⁾, Shigeru Uemura, Yoriaki Minami, Michio Koike, Jiro Maeda²⁾,
Akira Ohshima³⁾ and Eikichi Miyashiro⁴⁾

¹⁾Department of Pediatrics, ²⁾Department of Laboratory Medicine and ³⁾First Department of Pathology,
Wakayama Medical College

⁴⁾Department of Pediatrics, Wakayama Rosai Hospital

We reported a six-year old boy of acute myocarditis with myocardial infarction like ECG findings. He was well until six days earlier, when vomiting, diarrhea and fever developed. He admitted to our hospital because of severe general fatigue. The serum GOT, CPK (MB fraction) and LDH elevated remarkably, 543 U/l, 7,065 U/l (MB 24%), 2,3838 U/l respectively. His electrocardiogram showed a sinus rhythm at a rate of 80 but low voltage on four limbs leads and myocardial infarction like findings, such as ST elevations on I, V4, V5, V6 leads and QS pattern on I, aVL, V5, V6. He died after three days of his admission because of sudden ventricular fibrillation. In autopsy study, bilateral coronary arteries were intact and we confirmed the changes of severe myocarditis, such as mononuclear cells infiltration, bleedings and many necrosis spots.

We investigated the myocardial interstitial fibrosis by the monoclonal antibodies of collagen fiber subtypes (type I, III, and IV). We found the increase of type I and III collagen fiber subtypes but not type IV in the myocardial interstitium despite of the acute stage of myocarditis. We think these changes are interesting findings in the relation with myocarditis and cardiomyopathy.