

新生児期急性心筋炎の診断と治療 全国調査成績

佐地 勉¹⁾, 中澤 誠²⁾, 原田 研介³⁾*, 松裏 裕行¹⁾東邦大学第一小児科¹⁾,
東京女子医科大学附属日本心臓血圧研究所循環器小児科²⁾,
日本大学小児科³⁾

*日本小児循環器学会学術委員, **理事長

Key words :

急性心筋炎, 劇症心筋炎, コクサッキー
(Coxsackie)ウイルス, 未熟児新生児, ガ
イドライン**Diagnosis and Treatment of Acute Myocarditis in the Neonatal Period
—Nationwide Surveillance—**Tsutomu Saji,^{1)*} Makoto Nakazawa,^{2)*} Kensuke Harada,^{3)*} Hiroyuki Matsuura¹⁾¹⁾Department of 1st Pediatrics, Toho University,²⁾Department of Pediatric Cardiology, The Heart Institute of Japan, Tokyo Women's Medical University,³⁾Department of Pediatrics, Nihon University, Tokyo, Japan

*Scientific Committee of Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery

Background: To improve the diagnostic accuracy and treatment of myocarditis, the Pediatric Section of the Study Group of Guidelines for Myocarditis of the Japanese Circulation Society, began a nationwide surveillance of myocarditis in the neonatal period.**Method:** We have sent out questionnaires regarding patients' clinical profiles, laboratory data, and outcome, with special support from the Society of Premature and Newborn Medicine. The data collected and literature reviews published since January 1990 were reviewed and analyzed.**Results:** From January 1998 to June 2002, 12 cases were experienced and 6 were reported. Patients' profiles included mean gestational age: 34.4 ± 5.0 weeks (range, 26 weeks 3 days to 39 weeks 4 days); mean body weight at birth: 2,274 ± 925g (range, 850g to 3,258g); incidence of high fever in mother: 2/6 cases (33%); incidence of high fever in patient: 2/6 cases (33%); signs of heart failure: 5/6 cases (84%); associated meningitis: 2/6 cases (33%); detection of virus: 4/6 cases (67%), including Coxsackie B3 (2 cases), B2 (1 case), and A9 (1 case).**Conclusion:** In conclusion, from our analysis of surveillance and review of the literature, we found that acute myocarditis of premature infants and neonates tended to be associated with maternal infection and cardiovascular symptoms in the fetus in the perinatal period. Patients with myocarditis who were associated with meningitis and disseminated intravascular coagulation (DIC), and patients infected with group B Coxsackie virus tended to be more serious. However, treatment considerations including intravenous gamma globulin, steroids, and mechanical circulatory support remain to be discussed.

要 旨

背 景 : 急性心筋炎の診断精度や治療成績の向上を目指して, 日本循環器学会「急性および慢性心筋炎の診断と治療のガイドライン研究班」が発足した。その小児領域の指針を作成するため, 今回は新生児, 未熟児心筋炎を検討した。**方 法 :** アンケート調査を行い, 同時に報告例の文献的検討を行った。症例の調査対象は1998年1月~2002年6月で, 一次調査で12例が経験されていることが判明し, 二次調査では6例で詳細な回答が得られた。**結 果 :** 在胎週数26週3日~39週4日, 平均34.4 ± 5.0週, 出生時体重850g~3,258g, 平均2,274 ± 925g, 母親の発熱2/6例(33%), 患児の発熱2/6例(33%), 心不全徴候5/6例(84%), 髄膜炎合併2/6例(33%), 原因ウイルスの検出頻度は4/6例(67%), 種類はCoxsackie B3(2例), B2(1例), A9(1例)であった。**結 論 :** 文献的考察を加えた結果, 新生児期の心筋炎の特徴は, 出生前の母体の感染徴候や胎児の循環徴候に観察され, 髄膜炎, DICの合併は重症化しやすく, Coxsackie Bウイルス感染例は予後不良であった。

平成15年8月27日受付

別刷請求先: 〒143-8541 東京都大田区大森西 6-11-1

平成15年11月17日受理

東邦大学第一小児科 佐地 勉

はじめに

急性心筋炎の診断精度や治療成績の向上のため、日本循環器学会では平成14年度に「急性および慢性心筋炎の診断と治療のガイドライン研究班」(班長：和泉徹、北里大学)が発足し、小児領域のガイドラインも検討されることになった。小児のなかでも新生児期の心筋炎には成人や小児期と異なる特徴があり、予後も不良であるとされている^{1,2)}。しかし、最近の診断法や治療法についての報告は少なく、今回、ご協力をいただいた全国調査成績に加えて、最近発表された文献からの考察を行い、ガイドライン作成に必要な臨床的検討を行ったので報告する。

対象と方法

1. 全国調査

調査対象として、全国のNICUおよび新生児病棟258施設に一次アンケート調査票を送付した。調査対象期間は1998年1月～2002年6月30日の4年6カ月間で、調査票送付は2002年8月20日に行い、同年11月までに返送された症例を集計した。調査項目は、性別、在胎週数、出生時体重、胎児期(出生前)の異常、基礎疾患、全身性疾患の有無、母体の感染徴候、同居人の感染徴候、初発症状、初発症状の出現時期、急性期の症状、心エコー所見、血液検査の逸脱酵素上昇、原因ウイルス、原因ウイルスの診断方法、陽性と判明した診断材料、合併症、治療内容、心筋炎の施設内集団発生の有無、予後/転帰である。

2. 文献的調査

1990年以後、国内で報告された新生児期の心筋炎の報告例を医学中央雑誌にて検索し、同様の項目について検討した。

結 果

全国調査

一次調査に対して146施設(56.6%)から回答が得られ、11施設(7.5%)で12例が経験されていた。内訳は、早期産児3例、成熟児9例で、臨床型が劇症型8例、急性型3例、慢性型1例であった。このうち、施設内の集団発生が1施設あった。

二次調査は上記の報告症例に対して行われ、2003年2月28日までに6例の回答が得られた。

性別は男児3例、女児3例、在胎週数は26週6日から39週4日(平均34.4±5.0週)、出生時体重は850gから3,258g(平均2,274.0±925.3g)であった。出生前から何ら

かの心血管系異常が認められていた症例が3例(50%)あった。内訳は頻脈性不整脈2例と心嚢液貯留1例であった。

周生期の母体の発熱は2例に認められ、出生3日前と出生当日の各1例であった。臨床症状の出現日は、日齢0日が4例、4日と51日が各1例であった。

初発症状は、発熱、呼吸困難ないしチアノーゼ、頻脈が各2例であった(複数回答あり)。急性期の心肺症状は、心不全、心拡大各5例(83.3%)、頻脈3例、呼吸困難と徐脈各2例、不整脈1例であった。

原因ウイルスは6例中4例(66.7%)で特定され、内訳はCoxsackie B3が2例、Coxsackie B2、A9またはentero 71が各1例であった。

合併症は播種性血管内凝固症候群(DIC)4例(66.7%)と高頻度で、髄膜炎2例、肝障害1例であった。

転帰は、生存3例(50%)で、うち2例は後遺症は認めず、1例は1歳6カ月の時点で心機能低下と記載されていた。死亡は3例で全例心臓死であり、死亡日齢は2日、3日、58日であった。死亡例の出生時体重と原因ウイルスは850g(Coxsackie B2)、1,504g(Coxsackie B3)、2,806g(Coxsackie A9 または entero 71)であった。髄膜炎は2例に、DICは3例に合併していた。治療に関して、免疫グロブリン、副腎皮質ステロイド、ECMOについて、使用したと報告された例はなく、カテコラミンは全例に使用されていた。

考 察

今回の全国調査に加え文献的考察から新生児心筋炎の特徴を考察した(Fig. 1)。

文献的調査³⁻²⁵⁾

医学中央雑誌のon line検索において、1990年1月～2000年12月の11年間に、key wordを新生児心筋炎として検索すると、23施設から39例が報告されていた。

在胎週数は24週～41週(平均35.9週、中央値37.0週)、出生時体重は663g～3,368g(平均2,536.9g、中央値2,944g)であった。臨床症状の出現日齢は1～122日(平均日齢16.4、中央値日齢5)であった。

発症の主症状は発熱18例(46.2%)、心不全症状11例(28.2%)、髄膜炎15例(38.5%)、DIC1例(2.6%)であった。

心症状の出現時期は、発症から心症状の出現まで0日から21日(平均3日、中央値0日)で、心筋炎の臨床診断は日齢0から日齢12(平均日齢18、中央値日齢9)であった。心不全症状は23例に認められ(59%)、内訳は心原性ショック5例、急性心不全12例、心嚢液貯留5

例，不整脈1例であった。不整脈は全体の8例(20.5%)に認められた。

原因ウイルスは，23例(59%)で同定されていた。内訳はCoxsackie B2: 9例(39.1%，以下，同定: 4例/抗体値上昇: 3例)，B3: 6例(26.1%，4例/1例)，B4: 2例(8.7%，0例/2例)，B5: 1例(0例/1例)，echo 6: 4例(17.4%，0例/4例)，entero: 1例(0例/1例)であった。

転帰に関しては死亡の記載がある症例が2例で，心原性ショックで発症した症例1例と，不整脈，発熱で発症した症例1例であった。ほかは記載がなく死亡と生存の詳細は不明であった。母児間感染は9例で，Coxsackie B2: 3例，B3: 4例，B6: 2例であった。施設内感染は5例で，echo: 4例，Coxsackie B5: 1例であった。著しい心筋肥厚が2例に記載されており，左室，右室各1例であった。

治療では，記載のあるものでは免疫グロブリン，副腎皮質ステロイド，ECMOの使用例はなく，全例が内科的，保存的に治療されていた。

今回の調査と文献的調査を総合して考察すると，心筋炎の罹患児は出生前から母体の感染徴候があり，日齢0から症状が発現することが多い。多くは早期から心肺不全の徴候が認められ，合併症としては，肝炎，髄膜炎，DICが多い。また原因ウイルスではCoxsackie B2とB3が多く検出されていた。文献上はCoxsackie A3, 9, 14, echo 6, 11, 19も報告されている²⁾。

初発症状は発熱も48%と低く感染症の徴候は必ずしも明らかでない。それに比し，心不全徴候や髄膜炎，DICが初発となることが多くあった。報告によれば，哺乳困難84%，元気がない81%，心症状81%，呼吸困難75%，チアノーゼ72%，発熱70%，咽頭炎64%，肝脾腫53%，二峰性経過35%，中枢神経症状27%などであり，心肺症状が初発症状となることが特徴である¹⁾。

新生児期心筋炎では，出生前10日から出生までの感染症が重要であるが，無症状でかつ非エンテロウイルスの潜在性感染症もあるとされている。出生前の母体への感染では経胎盤感染により出生後数日で発症する。また産褥期の心筋炎における家族内感染源は母親65%，兄弟58%，父14%との報告があり母体の感染症には十分注意すべきである^{26,27)}。また同一施設内での発症についても水平感染と考えられ，環境を整備し，診

	Surveillance	Literature review
No. of cases	6	39
Gestational age	26 wks 3d–39 wks 4d 34.4 ± 5.0 wks	24 wks–41 wks 35.9 ± 4.3 wks
Body weight	850g–3,258g	663g–3,368g
Mean ± SD	2,274 ± 925g	2,537 ± 981g
Fever (mother)	2/6 cases (33%)	9/39 cases (23%)
Fever (patient)	2/6 cases (33%)	18/39 cases (46%)
Heart failure	5/6 cases (84%)	23/39 cases (59%)
Meningitis	2/6 cases (33%)	15/31 cases (48%)
Virus detection	4/6 cases (67%)	23/39 cases (59%)
Type (number)	Coxsackie B3 (2), B2 (1), A9 or entero 71 (1)	Coxsackie B2 (9), B3 (6), B4 (2), B5 (1), echo 6 (4), entero (1)
Prognosis		
alive	3 cases (B3: 1, unknown: 2)	not reported: 37 cases
dead	3 cases (B2, B3, A9 or entero 71)	2 cases (B2, C3)

Fig. 1 Characteristic findings of acute myocarditis in the neonatal period Comparison of data from surveillance and literature review

療，看護にあたっては，隔離，ガウンテクニックなどの拡散予防措置をとる必要がある。

今回の症例では，エンテロウイルスに特徴的な二峰性経過を示す報告はなかったが，われわれの経験した新生児の施設内症例では7例中3例が二峰性経過を示し，その潜伏期は2～22日の間隔であった。7例の出生時体重は760gから3,038gで，罹患時体重は1,898gから3,466g，約43日間に7例が次々と罹患した。髄膜炎が7例中6例に，心筋炎は2例に合併していた。出生後発症時期は7～128日と広範囲であった²⁾。

死亡率は約半数近くと高く，心原性ショック，髄膜炎/脳炎，DICを合併する症例は極めて予後不良と考えられる。また施設内集団発生が一部で認められるため，施設内感染対策が重要と思われる。その他の危険因子として，未熟児，低出生体重児，肝炎，髄膜炎などの合併症を持つ場合が挙げられる。また治療法に関しては補助循環を用いた心保護療法が有用との意見がみられるが，可能な施設が少ないこと，装備，適応が不明瞭であることなどの問題があり，副腎皮質ステロイド，免疫グロブリンの効果とともに今後の検討課題と考えられる²⁷⁾。

結 語

未熟児，新生児に発症する心筋炎は，分娩前数日の母体感染症候や出生前に心不全徴候があり，発熱の頻度は半数以下で，心肺症状を呈する症例が多い。また

髄膜炎または脳炎などの中枢神経感染症，DICを合併する症例の予後は極めて不良である．発症した後の致死率は高く，それらの症例の原因ウイルスはCoxsackie B groupが多い．さらなる治療法の検討が必要である．

謝 辞

稿を終えるにあたり，症例調査にご協力いただいた東邦大学新生児学講座，多田 裕教授，ならびに未熟児，新生児の診療に関わる全国の諸先生方，および医療関係者の方々に深謝いたします．

特に二次調査に際し症例の詳細なご報告をいただいた

藤原 元樹 先生(山口大学)

山田 俊彦 先生(社会保険相模原総合病院)

三河 誠 先生(北見赤十字病院周産期母子センター)

林谷 道子 先生

(社会保険広島市民病院未熟児新生児センター)

倉石 建治 先生(大垣市民病院)

楠田 聡 先生(大阪市立総合医療センター新生児科)

に深甚なる謝意を表します．

またアンケート調査，集計と解析にご協力いただいた，後藤千秋秘書(東邦大学小児科)に深謝いたします．

なお，本研究は日本循環器学会学術委員会，平成14年度ガイドライン研究班「急性および慢性心筋炎の診断と治療ガイドライン」(主任研究者：和泉 徹，北里大学内科)の小児領域の研究課題の一部として調査した．また日本小児循環器学会学術委員会研究委員会の平成14年度研究課題として調査し，一部は委員会からの奨励金を利用した．

【参考文献】

- Remington JS, Klein JO (eds): Infectious diseases of the fetus and new born infant, 2nd ed, Philadelphia, WB Saunders, 1983, pp290-334
- 佐地 勉：心筋炎，高尾篤良，門間和夫，中澤 誠，ほか編：臨床発達心臓病学．初版，東京，中外医学社，1989，pp608-619
- 齋村真弓，山川 勝，富田安彦，ほか：接合部性頻拍を伴った新生児心筋炎の1例．日児誌 1990；94：1036
- 山家宏宣，鈴木啓之，南 頼彰，ほか：コクサッキーB2ウイルスによる新生児髄膜炎・心筋炎の1例．新生児誌 1990；26：899-905
- 賀藤 均，柳川幸重，小林正明，ほか：特異的な経過を示した新生児心筋炎の1例．日小循誌 1990；6：154
- 柿澤秀行，山田美保，田中高志，ほか：ニトログリセリン持続静注が奏効した新生児心筋炎による心筋梗塞の1例．日児誌 1991；95：359
- 坂田耕一，福持 裕，周藤文明，ほか：髄膜炎で発症し，左心室瘤を形成した新生児心筋炎の2例．日小循誌 1991；7：161
- 末岡裕文，新飯田裕一，池田和男，ほか：PCR法によりウイルス感染を確認した，コクサッキーB2ウイルスによる新生児の心筋炎・髄膜炎症例．小児感染免疫 1992；4：77
- 山田裕弘，吉村真由美，伊東恭子，ほか：コクサッキーB3型ウイルスによる新生児髄膜炎心筋炎の1例．小児科臨床 1993；46：1967
- 堀野明美，南 弘一，大石 興，ほか：新生児期に髄膜炎，心筋炎を合併したコクサッキーB₂ウイルス感染症の1例．小児感染免疫 1993；5：193
- 脇 千明，中岡里恵，河村 隆，ほか：回復期に一過性の右室漏斗部狭窄を認めた新生児心筋炎の1例．日小循誌 1993；9：235
- 中岡里恵，大崎 秀，脇 千明，ほか：新生児心筋炎の2例．小児科診療 1994；57：481-484
- 中尾 太，前田知己，別府幹康，ほか：新生児重症感染症の検討．小児科臨床 1994；47：2719-2724
- 村瀬真紀，石田明人，竹島泰弘，ほか：急激な経過をたどり広範な心筋壊死を呈したコクサッキーウイルスB2型全身感染症の1新生児例．新生児誌 1996；32：485-491
- 菊地誠哉，櫻野隆二：新生児期ウイルス性心筋炎後の小児左室後壁瘤に対する瘤切除，パッチ再建術．日胸外誌 1997；45(臨時増刊)：1441
- 島 義雄，与田仁志，川上 義，ほか：発作性上室性頻拍による心不全を呈した新生児コクサッキーB3ウイルス心筋炎/髄膜炎の1例．未熟児新生児誌 1997；9：51-57
- 中村 真，福重寿郎，島子敦史：心・呼吸停止の状態から心房粗動を併発したが，心機能が回復した心筋炎と考えられた1新生児例．Jap Circ J 1997；61(Suppl. II)：736
- 保田由喜治，遠田和彦，藤井泰志，ほか：コクサッキーB2による無菌性髄膜炎・DIC・心筋炎の1新生児例．神奈川医学誌 1998；25：101
- 島 義雄，中島やよひ，与田仁志，ほか：新生児ウイルス性心筋炎の臨床像 自験8例を含む本邦報告36例の文献的考察．日小循誌 1998；14：68-69
- 横山岳彦，岩田直美，若月 準，ほか：経時的に左心機能を評価した新生児心筋炎の1例．日児誌 1999；103：1159
- 神田 岳，舎川康彦，西村真二，ほか：NICU内でのコクサッキーB5水平感染による無菌性髄膜炎と心筋炎の未熟児例．日児誌 2000；104：885
- 山崎 勉：クラミジア感染の予後2) 母子感染．産婦人科の実験 2000；49：1347-1352
- 中田祐生，井藤 香，野村真二，ほか：コクサッキーB3ウイルスの胎内感染により心筋炎を来した超低出生体重児(21trisomy)の1例．広島医学 2000；53：790
- 谷中好子，梶山瑞隆，中野加奈子，ほか：心筋炎を来した新生児の1例．日児誌 2001；105：1409
- 熊谷 健，樋口隆造，小林昌和，ほか：Coxsackie B群ウイルスによる新生児全身感染症の散发例5例の検討．未熟児新生児誌 2001；13：73-79
- Abzug MJ: Perinatal enterovirus infection, in Rotbart HA (ed): Human Enterovirus infections. Washington DC, ASM Press, 1995, pp221-238
- 佐地 勉：心筋炎，高尾篤良，門間和夫，中澤 誠，ほか編：臨床発達心臓病学．第3版，東京，中外医学社，2001，pp684-699