

## 小児期急性・劇症心筋炎の診断と治療の指針

日本小児循環器学会学術委員会

学術委員長

佐地 勉(東邦大学医学部第一小児科)

研究委員

小川 潔(埼玉県立小児医療センター)

中川 雅生(滋賀医科大学)

渡部 誠一(土浦協同病院)

西川 俊郎(東京女子医科大学)

松裏 裕行(東邦大学)

安河内 聰(長野県立こども病院)

研究協力委員

馬場 清(倉敷中央病院)

康井 制洋(神奈川県立こども医療センター)

岩佐 充二(名古屋第二赤十字病院)

唐澤 賢祐(日本大学)

長井 典子(岡崎市民病院)

瀧間 浄宏(横浜市立大学)

杉山 央(山梨大学)

小林 富男(群馬県立小児医療センター)

大木 寛生(東京都立清瀬小児病院)

小澤 安文(東邦大学)

長谷川 慶(東邦大学)

## 要 旨

小児期の急性心筋炎の特徴を明らかにする目的で、自験例と報告例の文献的考察を踏まえて検討を行った。

同時期に行った小児期・新生児期の急性心筋炎の全国調査の解析の中間成績から、病型別ではおおむね劇症型40%、急性型50%で、生存率は75%、そのうち60%は後遺症なく退院していた。初診時の心不全症状は44%にみられた。心エコー上収縮能低下73%、心筋壁肥厚が9%に認められた。原因ウイルスは23%で判明し、Cox B, Cox A, インフルエンザA, B, エコー, パルボB19ウイルス等であった。治療はIVIgは45%で、ステロイドは30%で使用され、おのおの29%, 39%で有効と考えられていた。補助循環(PCPS, IABP, ECMO)も特に年長例で使用され、60%で有効であった。慢性期の所見では正常83%, 不整脈10%, 心機能低下14.2%であった。新生児期心筋炎は出産数日前から母体に感染徴候がみられ、水平感染の危険性もあった。3分の2は

劇症型であり、致命率は50%以上と高く、合併症としてDIC、髄膜脳炎、肝炎が多かった。原因ウイルスは約半数で同定されCox B 2, 3が多く、予後不良であった。

## はじめに

日本小児循環器学会の学術委員会では、2002年度研究委員会の研究テーマとして「小児期心筋炎の診断と治療の指針」を取り上げ、2004年までの3年間の調査期間が終了したので、ここに最終報告を行う。

本研究は、日本循環器学会ガイドライン研究、2002～2003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」の小児期心筋炎(班長:和泉徹:北里大学内科, 班員:佐地 勉)の領域の調査に関連する研究委員会として組織された。

## 1. 急性・劇症心筋炎の臨床像

心筋炎には無症状の例が少ないことや原因不明の突

別刷請求先: 〒143-8541 東京都大田区大森西 6-11-1

東邦大学医療センター大森病院第一小児科 佐地 勉

表 1 小児期心筋炎の臨床的な分類

発症様式とおもな症状		経過と予後
Subclinical 無症状性	無症状, 感染徴候のみ	良好
Acute mild 軽症急性	軽微な心血管症状のみ 検査の軽度の異常のみ	良好
Acute 急性	急性の軽症～中等症の心不全 不明瞭な心不全の発症時期 発熱など直近の感染徴候なく, 2～3週前の感染徴候	1/3 は慢性拡張型心筋症 1/3 は完全な回復 1/3 は後遺症が残る
Fulminant 劇症	強烈な心不全, ショック 明らかな突然の発症 直近の感染徴候 剖検での診断もある	死亡か心臓移植 死亡率は20%前後 生存例はほぼ完全な回復
Chronic 慢性	慢性の心不全 不整脈, 伝導障害	1/3 死亡か心臓移植

然死と診断されてしまう例もあり, 頻度の正確な把握は成人同様不明である. 剖検例の検討から心筋炎は若年者における突然死の重要な原因であることが示唆され, 20%近くを占めると報告されている. さらに, 乳児突然死症候群においても16%の例で心筋への炎症細胞浸潤が認められており, 心筋炎は小児期突然死の重要な原因となっている.

好発年齢は新生児期から学童期まで全年齢層で発生するが, 初発症状は軽い感冒様症状であったり, 不整脈や重篤なうっ血性心不全, 突然死と非常に幅広い. 一般に小児では訴えがはっきりしないことが多く, 感冒様症状で医療機関を受診する回数は多いため, 心筋炎の診断は容易ではない. 厚生省研究班で作成されたウイルス性および特発性急性心筋炎診断の手引き(案)<sup>1)</sup>が参考になる.

#### A. 臨床的分類<sup>2)</sup>(表 1)

無症状に経過する群から劇症型心筋炎・突然死(心臓性急死)の症例まで幅が広い. 表 1 に大まかな臨床像を示す.

#### B. 主要症状別分類<sup>2,3)</sup>

また主要症状別の特徴を示す.

##### 1) 電氣的伝導障害( electrical conduction disturbance )

刺激伝導系に炎症が波及することによって生ずる不整脈が主体となる群<sup>4)</sup>.

完全房室ブロック: Stokes-Adams発作で発病する.  
心室性頻拍または上室性頻拍: 異所性自動能の亢進による. 劇症型となることが多い.

##### 2) 心筋収縮不全( myocardial contractility failure )

広範な心筋細胞障害によるポンプ失調が主体となる群. これには

#### 心不全

#### ショック

が含まれる.

経過とともに主要症状が混在する例も存在する. 一方, 小児では心膜炎症状を主体とする心筋炎はまれである.

#### C. 劇症化因子

##### 1) 劇症化のメカニズム

心筋炎を惹起する因子と個体の炎症に対する防御因子, すなわち免疫応答のバランスが大きく負にシフトすることにより劇症化するのであろうと想定されている.

##### 2) 劇症化の要因と徴候

残念ながら現在でも心筋炎を劇症化させる単一の因子を特定することはできていない. しかし, 心筋炎の実験モデルや臨床的検討から劇症化に関係すると考えられるいくつかの要因が明らかになってきた.

入院時の低血圧, 肺動脈楔入圧高値, 心電図でQRS幅が広い例, 心室頻拍, 完全房室ブロック, 入院後CKが上昇する例などは劇症化する可能性が高いと考えられている.

##### a) 年齢

Bowlesらによる多施設研究で年齢により死亡率に大きな差があることが示された<sup>5)</sup>. すなわち, 新生児では93例中78例(83.9%), 乳児では152例中108例(71.1%), 幼児前期では69例中19例(27.5%), 小児では90例中28例(31.1%), 青年では76例中18例(23.7%), 成人では144例中67例(46.5%)と新生児・乳児期の死亡率が高かった(表 2). 本邦における集計でも新生児期心筋炎の死亡率は6例中3例と高く, 劇症化の一因と考えられる<sup>6)</sup>. 一方, 70歳以上の高齢者にも劇症型心筋炎が多いことも報告されており, 免疫能や各種臓器の

未熟性・機能低下が関係していると推察される<sup>7)</sup>。

#### b) 運動

小児や若年者の突然死は運動中に発生することが多い。心筋炎の動物モデルで、運動は心筋におけるウイルス増殖を促進させ、心重量を増加させることが示されている<sup>8)</sup>。

#### c) Fas抗原・Fas ligand

心筋炎における心筋障害・細胞死にはFas/Fas ligand系によるアポトーシスが関与していることが明らかにされてきたが、劇症型心筋炎で可溶性Fas抗原と可溶性Fas ligandが高値を示すことが報告された<sup>9)</sup>。今後、症例を増やして検討する必要がある。

(小川 潔)

## II. 特徴

### A. 発症前後の臨床像

劇症型心筋炎は、急激な経過で心臓性急死を来す例があり<sup>10, 11)</sup>、早期診断のために発症前後の病像を明らかにする必要があるので、後方視的に検討した。

対象：1984～1993年の10年間に剖検を施行され、死因が確定した劇症型心筋炎で20歳未満の11例(男5例、女6例)。年齢は4カ月～19歳で平均11.1±5.5歳。

方法：診療情報の記載年次別症例数、月別症例数、年齢分布、前駆症状、受診状況と死亡病日、心外病変、心筋病理組織所見、FISH法によるenterovirus genomeの検索の8項目について検討した。

結果：発症年は10年間のうち6年(84, 86, 89～91, 93年)に集中しており、特定の年に多く認められる傾向があった。月別では、1月が3例と最も多く発症していたが、ほぼ1年を通じて認められた。年齢分布では、4カ月児の1例を除き、10例が6歳以上であり年長児に多い傾向が認められた。前駆症状は概して感冒に伴う非特異的なものであった。

発熱11例中6例(55%)、嘔吐5例(45%)と高率に認めた。胸痛3例(27%)、咽頭痛、けいれん、突然死が各2例、咳嗽、不整脈各1例で認められた。

### B. 医療機関受診状況と死亡病日(表2)

死亡病日は前駆症状の出現した日を第1病日とした。11例中4例は医療機関を1度も受診しておらず、このうち4カ月児と14歳児の2例は、前駆症状を全く認めない突然死であった。一方、医療機関を受診していた7例は、いずれも第3および第4病日に死亡していた。3日間連続で受診していた2例中1例は、第3病日に心室性頻拍が出現し、転送された大学病院で心筋炎を疑われ治療を開始されたが死亡した。全11例の死亡病日は第4病日までであった。

### C. 剖検所見

心外病変では、急激な循環不全によると考えられる諸臓器のうっ血を全例に認めた。心以外の炎症所見は扁桃炎、

表2 医療機関の受診状況と死亡病日

受診回数	症例数	死亡病日			
		第1	第2	第3	第4病日
0回					
1回	4	●●	●		
2回	3			●	●
3回	2			●●	●●
4回	2			●●	

表3 劇症心筋炎の病理所見

1. 炎症細胞浸潤	11例	100%
リンパ球	11例	100%
好中球	5例	45%
好酸球	5例	45%
形質細胞	6例	55%
組織球	2例	18%
2. 間質浮腫	4例	36%
3. 壊死	8例	73%

脾臓炎を2例、気管支炎を1例に認めたのみであった。心筋病理組織所見では、表3に示す急性および劇症心筋炎に特徴的な所見が認められた。

### D. ウイルスgenomeの検索

心筋炎の原因として頻度の高いenterovirus genomeをFISH法により検索したところ6例中4例(67%)にpositive signal陽性所見を認めた。

### E. 考案

前駆症状は発熱、嘔吐などの非特異的なものが多く、突然死2例を含む4例(36%)は、医療機関を1度も受診せずに発症し死亡していた。前駆症状出現後4日以内に全例死亡していた。医療機関を受診していた7例中、心筋炎を疑われたものは1例のみであった。劇症型心筋炎に小児科医が遭遇する機会はまだと思われるが、致死率は高く極めて危険な疾患といえる。非特異的な前駆症状や急激な経過からは、診断困難な例が多いと思われる一方で、胸痛や不整脈を認めていた一部の症例などでは、推察し得た症例もあると考えられた。

また、enterovirusは一般的にも頻度が高いが、分子学的手法を利用して原因ウイルスのgenome診断を今後も心がける必要がある<sup>12-14)</sup>。

(佐地 勉)

### III. ウイルス学的考察

#### A. ウイルス性心筋炎の疫学と頻度

一般的には散発性であるが、時に集団で発生することがある。これはその発症に、ある程度年齢依存的な傾向がみられることと関係する。新生児期や乳児期早期には急性あるいは劇症型として発症しやすいため、新生児室やNICU内での院内感染に伴い集団で心筋炎と診断されることがあるのに対し、学童期以降には無症状に経過することが多いので適切に診断される症例が少ない。剖検により心筋炎と診断される頻度も0.11～5.5%と報告により差があり、突然死や心臓性急死、事故死による剖検ではその頻度が1.3～5%くらいとの報告もある。ウイルスゲノムの検出法が進歩し、少なくとも原因不明であったものや拡張型心筋症のなかにウイルス性心筋炎と診断されるものが増加している。

#### B. 原因

多くのウイルスが知られている。心筋親和性の強いものとしてピコルナウイルスがあり、特にコクサッキー(Cox) B群のウイルスが心筋炎患者から検出される頻度が高い。その他、エコーやCox A群、インフルエンザB群、単純ヘルペスやサイトメガロ等のヘルペス属も心筋炎の主要な原因とされているが、近年、アデノウイルスの検出頻度が高いことが報告されている<sup>15)</sup>。また、これまではあまり報告のなかったパルボB19も免疫抑制状態にある患者等で注目されるようになった<sup>16)</sup>。human immunodeficiency virus(HIV) 1陽性患者の80%において拡張型心筋症が認められ、そのうちの83%に心筋炎の所見があったという報告<sup>17)</sup>があるが、HIV自身は胎児心筋に感染しないと報告されており<sup>18)</sup>、HIVそのものによる心筋炎が免疫不全に伴う二次的なウイルス感染によるものかは定かではない。また、C型肝炎ウイルスが拡張型心筋症発症に関係していることが示唆されているが<sup>19)</sup>、C型肝炎と心筋炎の関係についても明らかにされていない。

#### C. ウイルス検出法

急性期の咽頭ぬぐい液や糞便からのウイルス分離、ペア血清によるウイルス中和抗体価の2管以上の上昇、特異的IgM抗体の検出、PCR法による血清、尿からのゲノムの検出が診断に有用であるが、FISH法により組織標本上でゲノムの局在が証明されればより特異性が高い。ゲノムの局在部位は組織学的な障害部位と一致することが知られている。

#### D. ウイルス性心筋炎発症のメカニズム

Encephalomyocarditis virus(EMV)やCoxウイルスをマウスや免疫不全状態にある動物に感染させる研究により、ウイルス性心筋炎発症のプロセスが明らかにされつつある<sup>20)</sup>。これらのウイルスが受容体を介し心筋細胞内に取り込まれると細胞質内で複製が繰り返され、間質に放出される。これと

natural killer(NK)細胞から放出されるinterferon(INF)- $\gamma$ によりマクロファージが活性化され<sup>20)</sup>、interleukin(IL)-1, IL-2, tumor necrosis factor(TNF)- $\alpha$ やIL-6等の炎症性サイトカインが放出される<sup>21)</sup>。この過程はウイルス感染後4日以内に生じる現象であるが、この時期には組織学的に明らかな炎症性変化はみられない<sup>21)</sup>。しかし、壊死に陥った筋原線維があることが証明されており、ウイルスによる直接の細胞傷害が生じていると考えられている。ウイルス感染後5～7日になると組織学的に心筋壊死や細胞浸潤、浮腫等の炎症所見が認められる<sup>21)</sup>。ウイルス感染後10～14日を過ぎると、炎症細胞浸潤の減少や線維化および癒痕化がみられるようになり、修復過程が進行する。ウイルスのゲノムは感染後1～3カ月でも検出される。ウイルスの排除にはTNF- $\alpha$ やINF- $\gamma$ 等のサイトカインによる細胞障害性T細胞の活性化とNK細胞から分泌されるパーフォリンによる心筋細胞の破壊<sup>22, 23)</sup>、ウイルスの中和抗体<sup>21)</sup>が大きな役割を果たしていると考えられる。炎症性サイトカインであるIL-6が心筋細胞に保護的に働いているという報告やサイトカインによる誘導型NO合成酵素の活性化は心筋保護的に作用するという報告があるが<sup>24, 25)</sup>、逆に心筋細胞に傷害的に働くという報告もあり<sup>26)</sup>、一定の見解は得られていない。

マウスを用いた心筋ミオシンによる自己免疫性心筋炎の研究から、ウイルス感染後の心筋炎発症に液性免疫が関与していることが示唆されており<sup>27)</sup>、これにより、一部の自己免疫性心筋炎の病態が心筋ミオシンとウイルスとで生じる交叉反応で説明されている。

(中川 雅生)

### IV. 病理学的所見

成人の場合と基本的には同様であり、種々の組織診断基準も成人のものを準用することができる<sup>28, 29)</sup>。

#### A. 心筋炎の基本的組織所見

組織所見はリンパ球などの炎症細胞浸潤を伴う心筋の変性・壊死であり、しばしば心筋細胞胞体に接した炎症細胞が観察される。このような病変は心筋組織内に巣状にみられる場合と比較的広範囲にびまん性にみられる場合とがあり、さらに心内膜側に病変の分布が多い場合、心外膜側に分布が多い場合などがあり症例によって異なる。また、浮腫が極めて顕著である症例もあり、この場合心筋変性・壊死の程度と浮腫の程度とは必ずしも比例しない。また種々の程度の間質線維化がみられ、時間の経過とともに目立つようになることが多い。炎症病変が刺激伝導系に及べば不整脈が生じる原因になることもあり、突然の心停止を来すこともある。

#### B. 心内膜心筋生検

心筋炎の確定診断には重要なevidenceの一つであるが、前

述のように病変が必ずしもびまん性であるとは限らず、むしろ巣状であることも少なくないので、生検でのfalse negativeがしばしば問題となる。Chowら<sup>30)</sup>は4~5個の標本数で50%ほどの陽性率をあげており、岡田ら<sup>29)</sup>も3個以上のsamplingが望ましいとしている。しかし幼小児などでは多数の生検標本を採取することが困難であるので、できるだけ複数個の標本をとることを心がけるにとどまると考えられる。

### C. 病型による組織学的特徴

#### 1) 急性心筋炎・劇症型心筋炎

心筋組織中のリンパ球浸潤が種々の程度に認められ、心筋の変性・壊死をみる。しばしば炎症細胞が心筋細胞胞体に接している状態が観察される。間質浮腫は種々の程度でみられ、特に病初期で認められることが多く、時間が経つにつれて浮腫に代わって線維化が目立つようになる。心筋生検により病変が得られないこともあるが、前述のような理由で検体数が少ない場合や、病変の主座が心外膜側にある場合、生検時期が発症からある程度経過している場合などが挙げられる。劇症型心筋炎では、多くの場合炎症細胞浸潤が顕著で心筋細胞壊死も広範囲である<sup>31)</sup>。劇症化するかどうかを心筋生検により判定することに関しては現在のところ一定の見解は出ていない。

#### 2) 特殊な心筋炎

好酸球性心筋炎：心筋組織内に浸潤する好酸球が脱顆粒を起こし顆粒内に含まれる物質によって生じる組織傷害が原因となる。小児期でもみられる<sup>32)</sup>。

巨細胞性心筋炎：心筋病変中に多核巨細胞がみられ、しばしば劇症型を示す症例にみられる。Langhans型巨細胞を示し非乾酪性肉芽腫を呈するサルコイドーシスとは組織学的所見も病状経過も異なるが鑑別が問題となる場合がある。いずれも小児期にも発症するが<sup>33, 34)</sup>、サルコイドーシスは年長児であることが多い<sup>35)</sup>。

慢性心筋炎<sup>36)</sup>：慢性心不全を呈し拡張型心筋症と診断される症例のなかに本疾患と考えられるものがある。また、急性心筋炎が遷延して本病態となる症例もある。心筋生検によりリンパ球浸潤と心筋変性および種々の程度の線維化がみられる。小児例の報告ではステロイド投与が奏効したという報告もあるが<sup>37)</sup>、一定の見解はない。

(西川 俊朗)

## V. 画像診断

### 1) 胸部単純X線

急性期には短時間に進行する心拡大、重症例では間質性肺水腫と肺静脈うっ血が多くの症例で認められ、胸水を呈する症例もある。しかし劇症型心筋炎の発症直後には心胸郭比がほぼ正常範囲の例も少なからず認められるという<sup>38)</sup>。

### 2) 心エコー(表4)

急性心筋炎では、心嚢液貯留、左室壁運動低下、一過性

表4 心筋炎のおもなエコー所見

心 液貯留
心室腔の拡大
心房腔の拡大
心室拡張能の低下
局所壁運動の低下
房室弁閉鎖不全
心室内血栓
収縮能の低下(EF, FSの低下)
局所左室壁厚の増大

の心室壁厚増加、左房拡大、左室拡大などがおもな所見で、拡張能の低下、心腔内血栓、検索断裂、房室弁逆流の検出が重要である。左室壁厚増加と壁運動低下が左室心筋の同一領域で認められ、かつ心嚢液貯留を示す症例は急性心筋炎の可能性が高いとされる<sup>39)</sup>。これらの所見は数時間単位で変化しうるので、経時的に繰り返し検査し変化を追うことが重要である。

びまん性ないし壁肥厚部の限局性運動低下を認め、心エコーでの壁運動の異常範囲の広さと心不全の重症度はよく相関する<sup>39)</sup>。しかしFSやEFなどの所見と予後との関連については、現在まで一致した結果は得られていない。また劇症化と壁厚の関連については否定的な報告が多く、むしろ入院時心エコーでの駆出分画が40%未満の症例では劇症化の可能性が高いとされる<sup>7)</sup>。

一方、拡張末期径に対する左室後壁厚の割合が比較的高い群(>0.17: 小児正常値=0.26~0.29)は生命予後良好であるのに対し、低い群は死亡したり心移植を受ける可能性が高いという<sup>40)</sup>。特にFSの低下や臨床的に心不全徴候を認めながら左室腔は有意な拡大を見せず左室後壁が厚い場合、心筋における炎症の活動性を反映して間質の浮腫が強いことを示して、その炎症が終焉すれば心機能の回復が期待される<sup>41)</sup>。

### 3) 心臓核医学検査(表5)

急性期における<sup>67</sup>Ga心筋シンチグラフィ、<sup>99m</sup>Tc-ピロリン酸シンチグラフィの陽性像は心筋における炎症の活動性の指標として有用である<sup>42)</sup>。しかし前者は感受性が低いうえ被曝量が多いことが特に小児では問題であり、後者は特異性が低いことが短所である。撮像にあたってはプラナー像だけでなくSPECT像による観察を行うことが集積の確認に重要である。また、上述の核種に加え塩化タリウムを用いた二核種同時撮影を行って、<sup>201</sup>Tl心筋シンチグラフィの欠損部に陽性像が確認されることが重要な診断根拠となる。米国ではFDAの認可を受け一部の施設で臨床応用されている<sup>111</sup>In抗ミオシン抗体シンチグラフィは、急性期~亜急性期には心筋壊死に特異的な陽性集積像を示す。抗ミオシン抗体シン

表5 心筋炎の診断に有用な心臓核医学検査

シンチグラフィ名	異常所見	病態
クエン酸Ga-67	陽性像	心筋の炎症
<sup>99m</sup> Tcピロリン酸	陽性像	心筋壊死
<sup>111</sup> In抗ミオシン抗体	陽性像	心筋壊死
塩化Tl-201	陰性像(灌流欠損, 低下)	心筋障害, 心筋壊死
<sup>123</sup> I-MIBG	集積低下, 洗い出し率亢進, H/M比低下	心臓交感神経活性低下
<sup>99m</sup> Tc HAS	心プールシンチグラフィ	心機能の低下

チグラフィの感度, 特異度はおのおの80~100%程度, 30~50%程度と報告されている<sup>43)</sup>が, 現在日本では行われていない。

慢性期に心不全症状を有する場合, <sup>201</sup>Tl心筋シンチグラフィで灌流欠損や集積の低下を認める確率が高い。また無症候性の慢性心筋炎の小児では, 四肢誘導のII, III, aVFなどでT波の陰転化など心電図異常を伴う部位と同一部位に<sup>201</sup>Tl心筋シンチグラフィの灌流障害を示すことがある<sup>44)</sup>。DCM様の心機能低下例では<sup>123</sup>I-MIBGのuptakeが低下するとともにwashoutが増加し, 心臓交感神経活性の異常を認める。

心プールシンチグラフィでは左室駆出率の低下の度合いはさまざまだが, びまん性の収縮能低下やsynergy( hypokinesiaないしakinesia)を高率に認める。

#### 4) MRI

MRIでは急性期に壁運動が低下した部位で浮腫, 心腔内の血流停滞シグナルが観察される。T2強調画像における心筋/骨格筋signal intensity ratioが心内膜心筋生検で得られた組織所見とよく一致するという<sup>45)</sup>。ガドリニウムを用いた造影MRIおよびシネMRIを行うことにより, 心筋炎におけるMRIの診断的価値はさらに増す。非造影時に比べ40%以上の造影効果を認める部位での心筋局所の壁運動異常を認めれば, 急性心筋炎の可能性が高い<sup>46)</sup>。

(松裏 裕行)

## VI. 内科治療のエビデンス

### A. 薬物療法

#### 1) IVIG: class-IIb

免疫グロブリンによる治療は1年後の左心機能と生存率の改善が有意に認められるとする小児例での報告がある。しかし大規模な臨床試験による有効性は示されていない<sup>47), 48)</sup>。一方成人での治療成績は小児例程有効性が認められていない<sup>49), 50)</sup>。表6にIVIGのエビデンスを示す。

#### 2) 免疫抑制剤class-II b

小児においても成人と同様, シクロスポリン, エンドキサン, イムラン, プレドニンなどによる免疫抑制療法の心筋炎への明らかな治療効果は得られないものと考えられる<sup>51)</sup>。

しかし一部には小児期心筋炎で, プレドニンとアザチオプリンあるいはシクロスポリンの併用は小児の活動性心筋炎および重症の心室機能障害を改善するとの報告がある<sup>52)</sup>。表7に免疫抑制剤のエビデンスを示す。

(佐地 勉)

## VII. 補助循環療法

劇症型心筋炎において急性期の心原性ショック, 重症不整脈に対しては, 早期の心肺補助循環が有用と考えられ, 小児領域でも積極的に施行されている(表8)<sup>53-60)</sup>。小児領域では体格に見合ったdeviceが十分でなく開胸下での人工心肺装置が施行されることもある。血管径が細くカニューレの挿入ができない症例, 下肢の阻血を起こした症例では, 挿入部以後のバイパスを設置するか, 開胸下で下大静脈と大動脈にカニューレを挿入する方法がある。また体格の小さい乳幼児ではECMOを利用する場合がある。小児では, PCPS施行の適応と導入時期, 体格が問題となるが, おおむね学童以上が目安である。開始にあたっては, 回路や機器の設置, 導入のタイミングは治療上非常に重要であり, 増悪因子については検討する余地がある。また経過中の発熱や呼吸状態の悪化, 感染症に対する抗菌剤の投与や呼吸条件の設定を行うなど慎重な集中管理が必要である。一般的な使用期間は1週間前後までが目安であり, 長期使用では出血, 血栓や感染等の合併症が多いため心機能の改善を判断し, 早期に離脱を試みる<sup>61)</sup>。

(佐地 勉, 長谷川 慶)

## VIII. 小児期および新生児期心筋炎についての全国調査成績<sup>62), 63)</sup>

小児期心筋炎の全国調査を解析した。病型は劇症型40%, 急性型50%で, 生存率75%, うち60%は後遺症なく退院。初診時心不全症状は44%にみられ, 心エコー上, 収縮能低下73%, 心筋壁肥厚9%であった。原因ウイルスは23%で判明しCox B, Cox A, インフルエンザA, B, エコー, パルボ等であった。治療はIVIGは45%, ステロイドは30%で使用され, おおの29%, 39%で有効と考えられた。補助循環(PCPS, IABP, ECMO)も年長例で使用され60%で有効で

表 6 IVIGの有効性に関わるエビデンス

Drucker NA, et al: Gamma-globulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population. <i>Circulation</i> 1994; <b>89</b> : 252–257	【方法】IVIG群：21例，うつ血性治療後にIVIG 2g/kg，24時間以上で投与，心筋炎 6 例，コントロール群：25例。【まとめ】この結果は急性心筋炎の治療に対する高用量IVIGは，LVFの回復に関与し，1年後の生存率に有効傾向があることを示唆する。
Takeda Y, et al: High-dose immunoglobulin G therapy for fulminant myocarditis. <i>Jpn Circ J</i> 1998; <b>62</b> : 871–872	症例報告．機械的循環サポートを要する劇症心筋炎の成人患者の心機能は，高用量IVIG後の炎症性メディエーターの放出抑制により改善した．この療法は免疫調整効果を有する可能性があり，劇症心筋炎患者に対する補助療法となりうる。
Briassoulis G, et al: Cardiac troponin I in fulminant adenovirus myocarditis treated with a 24-hour infusion of high-dose intravenous immunoglobulin. <i>Pediatr Cardiol</i> 2000; <b>21</b> : 391–394	症例報告．急性アデノウイルス心筋炎の4.5歳の少女へ24時間高用量IVIGを施行し，有効であった．急性心筋炎のポストウイルス性病因はPCRにより評価した．心臓障害のその他の早期マーカーの中で，トロポニンIは有意にLVEFに相関した．短期間の結果にも相関するトロポニンIのフォローアップは，小児における急性アデノウイルス心筋炎における24時間高用量IVIGによるアグレッシブな治療法への反応の，迅速で，簡単で非侵襲的な判定である。
McNamara DM, et al: Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. <i>Circulation</i> 2001; <b>103</b> : 2254–2259	最近発症した成人の特発性拡張型心筋症あるいは心筋炎患者における左心室駆出分画率のIVIGによる改善効果について前向きプラセボコントロール試験を実施。【対象】62例(男性37例，女性25例)，発症 6 カ月未満，拡張型心筋症，LVEF 0.40，IVIG群：33例，1g/kg( Gamimune N )2 日間，対照群：29例0.1%アルブミン。【結果】全体でLVEFは 6 カ月後，12カ月後で上昇したが，両群で差は認められなかった。全体で，55例中31例(56%)で1年後のLVEFが0.1以上上昇し，56例中20例(36%)が駆出分画が正常化した。移植をしていない患者の1年後の生存率は92%，2年後の生存率は88%であった。【まとめ】この結果は最近発症した拡張型心筋症患者に対するIVIG療法はLVEFの改善を増大させない。しかし，この総括的なコホートでは，観察期間中にLVEFの有意な改善が認められ，短期的な予後には好ましい。
George J, et al: The effect of intravenous immunoglobulins on the progression of experimental autoimmune myocarditis in the rat. <i>Exp Mol Pathol</i> 2001; <b>71</b> : 55–62	動物実験．自己免疫心筋炎モデルラット(EAM)による検討．EAMはミオシンに対する免疫化により誘導され，人の場合と同様にT細胞依存性の拡張型心筋炎に進展する．今のところ効果的な治療法はない．EAMはブタミオシンにより免疫化．A群：IVIG 800mg/kg 5 日間，B群：IVIG 800mg/kg毎日(21日間)，C群：コントロール。【結果】B群はC群に比べて有意に心筋炎スコアを抑制した．この効果はミオシンに対する細胞性，および液性免疫の減少に伴った．IVIGはダメージを受けた心筋細胞の周りの細胞外マトリックスに沈着していた．TNF- $\alpha$ の発現はIVIG両群ともに低下したが，iNOSの発現は治療に関係なく心筋の炎症の程度とパラレルであった．ヒトに対するより2倍量のIVIGはEAMの進行の改善に有効である．その効果はミオシンに対する細胞性，液性免疫の抑制によるのであろう．IVIGは自己免疫性心筋炎に対する補助的あるいは単一療法として，ヒトにおいて臨床応用できる可能性がある。
Tsai YG, et al: Intravenous gamma-globulin therapy in myocarditis complicated with complete heart block: Report of one case. <i>Acta Paediatr Taiwan</i> 2001; <b>42</b> : 311–313	症例報告．完全な心臓ブロックを伴う心筋炎は小児においてはまれである．マイコプラズマ肺炎により心臓ブロックを起こした4歳児．緊急の一次的ペースング下，肺水腫を伴う心臓ショックを起こした．心肺機能は高用量IVIG投与6時間後に心房リズムが改善した．IVIGは免疫調整効果を持ち，劇症心筋炎に対する補助的治療法となりうる可能性がある。
Tedeschi A, et al: High-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of acute myocarditis. A case report and review of the literature. <i>J Intern Med</i> 2002; <b>251</b> : 169–173	症例報告．49歳女性，急性心筋炎，臨床的および心エコーにて診断．カプトプリルとフロセミドによる習慣的治療を施行後，末端に血栓が出現したため，ヘパリンの静注と経口抗凝固剤の投与を追加．入院5日後，高用量IVIG(400mg/kg/日5日間)を施行．1週間以内にLVEFが30–75%へと臨床症状の劇的な改善が認められた．1年後，LVEFレベルは正常値に安定し，健康と診断．高用量IVIGによる急速な回復は，この種の治療がこの急性心筋炎患者に対して有効であったことを示唆するものである。

表7 ステロイドの有効性のエビデンス

<p>Mason JW, et al: A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. N Engl J Med 1995; <b>333</b>: 269–275</p>	<p>【方法】LVEFが0.45以下の組織病理学的に心筋炎と診断された患者111人を無作為に習慣的治療単独群と24週間の免疫抑制療法の上乗せ群に割り付け。免疫抑制療法(64:例)プレドニゾン&amp;シクロスポリンorアザチオプリン。プライマリーアウトカム:28週後のLVEFにより判定。対照群:47。【結果】LVEF:グループ全体で28週後の平均LVEFは<math>0.25 \pm 0.01 \sim 0.34 \pm 0.02</math>に改善。28週後のLVEFの平均変化は両群間で有意な差はなし。治療割り当てではなく、ベースラインのLVEFが高いこと、集中的な習慣的な療法がされていないこと、疾病期間が短いこと、が28週後のLVEFの独立した予測因子であった。生存率:2群間に差はなし。死亡率:全体の死亡率は1年目で20%,4.3年目で56%。炎症反応の効果を示唆する特徴は重症初期疾患ではないことに関連している。【まとめ】この検討からは免疫抑制療法は心筋炎のルーチン療法として指示しない。免疫抑制療法を受けたかどうかに関わらず、LVは改善したが、長期後の死亡率は高かった。【結論】効果なし。</p>
<p>Camargo PR, et al: Favorable effects of immunosuppressive therapy in children with dilated cardiomyopathy and active myocarditis. Pediatric Cardiol 1995; <b>16</b>: 61–68</p>	<p>【方法】I群:コントロール(平均的治療群:ジキタリス,利尿剤,血管拡張剤)9例,II群:ステロイド群(平均的治療+プレドニゾン)12例,III群:アザチオプリン群(平均的治療+プレドニゾン+アザチオプリン)16例,IV群:シクロスポリン群(平均的治療+プレドニゾン+シクロスポリン)13例。免疫抑制療法は<math>8.4 \pm 1.2</math>カ月行われ、患者は心電図,胸部X線,ドプラ心エコー図,アイソトープシンチグラフィや血流力学検査を施された。【結果】コントロール群では,9例中2例のみが臨床的に血行力学的に改善を認め,活動型心筋炎4例中1例に心筋炎の組織学的回復を認めた。プレドニゾン群では,12例中の3例が臨床的,血流力学的な改善を認め,活動型心筋炎5例中2例に炎症性過程の組織学的回復を認めた。一方,アザチオプリンやシクロスポリン群は有意により結果であった。16例中13例,13例中10例に臨床的,血流学的改善が認められ,活動型心筋炎6例,および4例は全例に心筋炎の組織学的回復が認められた。プレドニゾン群の2例,アザチオプリン群1例,シクロスポリン群1例が治療期間中に心臓性ショックにより死亡した。【まとめ】プレドニゾンとアザチオプリンあるいはシクロスポリンの併用は小児の活動型心筋炎および重症の心室機能障害を改善する。【結論】ステロイド+免疫抑制剤は効果あり。</p>

表8 心筋炎に対するPCPS報告例(1998~2002)<sup>49-56)</sup>

開始時年齢:	5~12歳,男4:女6
EKG変化:	advance AVB:2例,III AVB:2例,Vf:2例,VT:2例, 低電位:1,ST低下:1
LVEF:	<10~42%
併用器機:	IABP:2例,CHDF:2例,開胸4例
開始時期:	入院直後~2日後
流量:	1.5~3.0(平均2.4l/min)
合併症:	あり:5例 (腎不全2例,DIC2例,多臓器不全2例,下肢阻血2例,真菌敗血症1例, 足指末梢神経障害1例) なし:1例
施行継続時間:	34時間~19日(中央値:138時間)
予後:	軽快・回復8例,死亡2例



あった。慢性期所見は正常83%，不整脈10%，心機能低下14.2%であった。

新生児期心筋炎は出産数日前からの母体感染徴候がみられ、水平感染の危険性がある。3分の2は劇症型であり、致命率は50%以上と高く、合併症としてDIC、髄膜脳炎、肝炎が多い。原因ウイルスは半数で同定されCox B 2, 3が多く予後不良である。

(佐地 勉)

## 【参考文献】

### 臨床像・劇症化因子

- 1) 大國真彦：小児心筋炎の診断のための試案。日児誌 1981；85：947-948
- 2) Wheeler DS, Kooy NW: A formidable challenge. The diagnosis and treatment of viral myocarditis in children. Crit Care Clin 2003; 19: 365-391
- 3) Take M, Sekiguchi M, Hiroe M, et al: Early clinical profiles of cases with histopathologically proven acute idiopathic myocarditis and a proposal for diagnostic criteria. Jpn Circ J 1981; 45: 1415-1420
- 4) 中川雅生，浜岡建城，高永煥，ほか：小児期急性心筋炎14例の発病時を中心とした臨床像の解析 特に分類とその特徴。日小循誌 1988；3：299-306
- 5) Bowles NE, Ni J, Kearney DL, et al: Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction: Evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 466-472
- 6) 佐地 勉，中澤 誠，原田研介，ほか：新生児期急性心筋炎の診断と治療 全国調査成績。日小循誌 2004；20：12-15
- 7) 加藤 茂，森本紳一郎，平光伸也：劇症型心筋炎の診断。和泉 徹(編)：劇症型心筋炎の臨床。東京，医学書院，2002，pp12-19
- 8) Lerner AM: An experimental approach to virus myocarditis. Prog Med Virol 1965; 7: 97-115
- 9) Fuse K, Kodama M, Okura Y, et al: Predictors of disease course in patients with acute myocarditis. Circulation 2000; 102: 2829-2835
- 10) 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(改訂3版)。東京，中外医学社，2001，pp684-699
- 11) Batra AS, Lewis AB: Acute myocarditis. Curr Opin Pediatr 2001; 13: 234-239
- 12) Bowles NE, Towbin JA: Childhood myocarditis and dilated cardiomyopathy. in Cooper LT (ed), Myocarditis -From Bench to Bedside. New Jersey, Human Press, 2002, pp559-588
- 13) Bowles NE, Ni J, Kearney DL, et al: Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction: Evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 466-472
- 14) Calabrese F, Rigo E, Milanesi O, et al: Molecular diagnosis of myocarditis and dilated cardiomyopathy in children: Clinicopathologic features and prognostic implications. Diagn Mol Pathol 2002; 11: 212-221

### ウイルス学的検索

- 15) Martin AB, Webber S, Fricker FJ, et al: Acute myocarditis: Rapid diagnosis by PCR in children. Circulation 1994; 90: 330-339
- 16) Rerolle JP, Helal I, Morelon E: Parvovirus B19 infection after renal transplantation. Nephrologie 2003; 24: 309-315
- 17) Barbaro G, Di Lorenzo G, Grisorio B, et al: Incidence of dilated cardiomyopathy and detection of HIV in myocardial cells of HIV-positive patients. N Engl J Med 1998; 339: 1093-1099
- 18) Rebolledo MA, Krogstad P, Chen F, et al: Infection of human fetal cardiac myocytes by a human immunodeficiency virus-1 derived vector. Circ Res 1998; 83: 738-742
- 19) Matsumori A, Matoba Y, Sasayama S, et al: Dilated cardiomyopathy associated with hepatitis C virus infection. Circulation 1995; 92: 2519-2525
- 20) Kawai C: From myocarditis to cardiomyopathy: Mechanisms of inflammation and cell death: Learning from the past for the future. Circulation 1999; 99: 1091-1100
- 21) Okuno M, Nakagawa M, Shimada M, et al: Expressional patterns of cytokines in a murine model of acute myocarditis: Early expression of cardiotrophin-1. Lab Invest 2000; 80: 433-440
- 22) Seko Y, Matsuda H, Kato K, et al: Expression of intercellular adhesion molecule-1 in murine hearts with acute myocarditis caused by coxsackievirus B3. J Clin Invest 1993; 91: 1327-1336
- 23) Gebhard JR, Perry CM, Harkins S, et al: Coxsackievirus B3-induced myocarditis: Perforin exacerbates disease, but plays no detectable role in virus clearance. Am J Pathol 1998; 153: 417-428
- 24) Tomioka N, Kishimoto C, Matsumori A, et al: Effects of prednisolone on acute viral myocarditis in mice. J Am Coll Cardiol 1986; 7: 868-872
- 25) Zaragoza C, Ocampo C, Saura M, et al: The role of inducible nitric oxide synthase in the host response to coxsackievirus myocarditis. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95: 2469-2474
- 26) Mikami S, Kawashima S, Kanazawa K, et al: Low-dose N<sup>ω</sup>-nitro-L-arginine methyl ester treatment improves survival rate and decreases myocardial injury in a murine model of viral myocarditis induced by coxsackievirus B3. Circ Res 1997; 81: 504-511
- 27) Neu N, Rose NR, Beisel KW, et al: Cardiac myosin induces myocarditis in genetically predisposed mice. J Immunol 1987; 139: 3630-3636

### 病理学的所見

- 28) Aretz HT: Myocarditis. The Dallas criteria. Hum Pathol 1987; 18: 619-624
- 29) 岡田了三，関口守衛，河村慧四郎，ほか：心筋生検によるウイルス性ないし特発性心筋炎の病理診断基準。厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班，昭和63年度研究報告集，1989，pp181-182
- 30) Chow LH, Radio SJ, Sears TD, et al: Insensitivity of right ventricular endomyocardial biopsy in the diagnosis of myocarditis. J Am Coll Cardiol 1989; 14: 915-920

- 31 )Murry CE, Jerome KR, Reichenbach DD: Fatal parvovirus myocarditis in a 5-year-old girl. *Hum Pathol* 2001; 32: 342–345
- 32 )Aoki Y, Nata M, Hashiyada M, et al: Sudden unexpected death in childhood due to eosinophilic myocarditis. *Int J Legal Med* 1996; 108: 221–224
- 33 )Burch M: Heart failure in the young. *Heart* 2002; 88: 198–202
- 34 )Laufs H, Nigrovic PA, Schneider LC, et al: Giant cell myocarditis in 12-year-old girl with common variable immunodeficiency. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 92–96
- 35 )Serwer GA, Edwards SB, Benson DW, et al: Ventricular tacharrhythmia due to cardiac sarcoidosis in a child. *Pediatrics* 1978; 62: 322–325
- 36 )Morimoto S, Hiramitsu S, Yamada K, et al: Clinical and pathologic feature of chronic myocarditis. Four autopsy cases presenting as dilated cardiomyopathy in life. *Am J Cardiovasc Pathol* 1992; 4: 181–191
- 37 )Schmaltz AA: Immunosuppressive therapy of chronic myocarditis in children: Three cases and the design of a randomized prospective trial of therapy. *Pediatr Cardiol* 1998; 19: 235–239

#### 画像診断

- 38 )和泉 徹：劇症型心筋炎の診療ガイドライン．*心臓* 2001； 33：861–864
- 39 )Nieminen MS, Heikkila J, Karjalainen J: Echocardiography in acute infectious myocarditis: Relation to clinical and electrocardiographic findings. *Am J Cardiol* 1984; 53: 1331–1337
- 40 )Carvalho JS, Silva CM, Shinebourne EA, et al: Prognostic value of posterior wall thickness in childhood dilated cardiomyopathy and myocarditis. *Eur Heart J* 1996; 17: 1233–1238
- 41 )Hiramitsu S, Morimoto S, Kato S, et al: Transient ventricular wall thickening in acute myocarditis: A serial echocardiographic and histopathologic study. *Jpn Circ J* 2001; 65: 863–866
- 42 )JCS Task Force Committee on Chronic Myocarditis: Guideline for diagnosing chronic myocarditis. *Jpn Circ J* 1996; 60: 263–264
- 43 )Yasuda TS, Palacios IF, Dec GW, et al: Indium-111-monoclonal antimyosin antibody imaging in the diagnosis of acute myocarditis. *Circulation* 1987; 76: 306–311
- 44 )Nakagawa M, Sato A, Okagawa H, et al: Detection and evaluation of asymptomatic myocarditis in school children: Report of four cases. *Chest* 1999; 116: 340–345
- 45 )Gagliardi MG, Bevilacqua M, Di Renzi P, et al: Usefulness of magnetic resonance imaging for diagnosis of acute myocarditis in infants and children, and comparison with endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1089–1091
- 46 )Roditi GH, Hartnell GG, Cohen MC, et al: MRI changes in myocarditis—Evaluation with spin echo, cine MR angiography and contrast enhanced spin echo imaging. *Clin Radiol* 2000; 55: 752–758

#### 治療-IVIg

- 47 )Drucker NA, Colan SD, Lewis AB, et al: Gamma-globulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population. *Circulation* 1994; 89: 252–257
- 48 )MacNamara DM, Rosenblum WD, Janosko KM, et al: Intravenous

- immune globulin in the therapy of myocarditis and acute cardiomyopathy. *Circulation* 1997; 95: 2476–2478
- 49 )McNamara DM, Starling RC, Dec GW, et al: Intervention in myocarditis and acute cardiomyopathy with immune globulin results from the randomized placebo controlled IMAC trial (abstract). *Circulation* 1999; 100(Suppl 1): 1–21
- 50 )塩路圭介, 岸本千晴, 篠山重威：心筋炎に対する免疫グロブリン療法．*呼吸と循環* 2000； 48：1133–1139

#### ステロイド

- 51 )Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, et al: A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med* 1995; 333: 269–275
- 52 )Camargo PR, Snitcowsky R, da Luz PL, et al: Favorable effects of immunosuppressive therapy in children with dilated cardiomyopathy and active myocarditis. *Pediatric Cardiol* 1995; 16: 61–68

#### 補助循環

- 53 )小川 理, 望月 淳, 大和田真紀子, ほか：劇症型心筋炎に対して経皮的心肺補助装置を施行した一例．*新潟医学会雑誌* 1998； 112：784–801
- 54 )中村達雄, 荒木雅彦, 高橋良誌, ほか：長時間の蘇生後にPCPSを導入した劇症型心筋炎の1例．*日本救急医学会雑誌* 1998； 9：467
- 55 )丹羽淳子, 中島弘道, 佐藤純一, ほか：経皮的心肺補助装置を使用し救命しえた劇症型心筋炎の幼児例．*日児誌* 2000； 104：459–462
- 56 )金丸幸代, 松岡 優, 久保雅宏, ほか：経皮的心肺補助装置によって救命しえた劇症型心筋炎の1例．*日児誌* 2000； 103：461
- 57 )吉澤幸弘, 井上佳也, 金子浩章, ほか：経皮的心肺補助により救命した劇症型心筋炎．*小児科臨床* 2000； 63：1431–1435
- 58 )和泉美奈, 唐澤賢祐, 斉藤早美, ほか：開胸下心肺補助装置を用いて救命できた劇症型心筋炎の1例．*日児誌* 2002； 106：688–691
- 59 )涌沢圭介, 村田佑二, 北沢 博, ほか：経皮的心肺補助装置(PCPS)にて救命し得た劇症型心筋炎の1例．*日児誌* 2002； 106：580
- 60 )長谷川慶, 石北 隆, 蜂矢正彦, ほか：19日間の心肺補助から離脱が可能であった劇症型心筋炎の1男児例．*日児誌* 2002； 18：54
- 61 )和泉 徹, ほか(日本循環器学会学術委員会)：心肺補助循環を用いた劇症型心筋炎の治療と予後に関する調査研究．*Jap Circ J* 2000； 64：985–992

#### 成人および小児期心筋炎

- 62 )日本循環器学会：循環器病の診断と治療に関するガイドライン, 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．*Circ J* 2004； 6：1231–1272

#### 新生児心筋炎

- 63 )佐地 勉, 中澤 誠, 原田研介, ほか：新生児期急性心筋炎の診断と治療 全国調査成績．*日小循誌* 2004； 20：12–15