

心筋石灰化を合併しながらも心機能が回復した稀な劇症型心筋炎の1例 - 心臓 CT および心臓 MRI の有用性 -

水城 直人¹⁾, 田中 高志²⁾, 小西 章敦³⁾, 安達 理⁴⁾
新田 恩²⁾, 小澤 晃²⁾, 崔 禎浩³⁾

仙台市立病院小児科¹⁾, 宮城県立こども病院循環器科²⁾,
宮城県立こども病院心臓血管外科³⁾, 東北大学病院心臓血管外科⁴⁾

Key words:

myocarditis, calcification, cardiac MR,
cardiac CT, late gadolinium enhance-
ment

A Rare Case of Recovering from Fulminant Myocarditis with Myocardial Calcification -Efficacy of Cardiac CT and MRI-

Naoto Mizushiro¹⁾, Takashi Tanaka²⁾, Akinobu Konishi³⁾, Osamu Adachi⁴⁾, Megumi Nitta²⁾, Akira Ozawa²⁾, Sadahiro Sai³⁾

¹⁾Department of Pediatrics, Sendai City Hospital, ²⁾Department of Cardiology and ³⁾Cardiovascular Surgery, Miyagi Children's Hospital,
⁴⁾Department of Cardiovascular Surgery, Tohoku University Hospital, Miyagi, Japan

A nine-year-old girl with fulminant myocarditis was admitted to Miyagi Children's Hospital with high fever, nausea, and chest pain. Because the heart failure with refractory arrhythmia was deteriorating, urgent assisted circulation was introduced on the fourth day of the illness. She required assisted circulation for 14 days. A cardiac CT scan was performed on the 38th day of the illness, revealing calcification of the anterior wall, the papillary muscles of the left ventricle, and the ventricular septum. Repeated cardiac CT on the 81th day of the illness showed no change in cardiac calcification, and eventually it reduced in one year. However, a cardiac MRI (CMR) and cardiac catheterization showed an aneurysm on the anterior wall of the left ventricle. In addition, late gadolinium enhancement (LGE) demonstrated the diffuse transmural, subepicardial, and subendocardial enhancement in both ventricles, finally leading to the diagnosis of myocarditis. It also revealed diffuse myocardial fibrosis in the ventricular septum and the apex of the right ventricle, where the cardiac catheterization showed no abnormality of wall motion. The appearance of the ventricular aneurysm with the reduction in the myocardial calcification was thought to be pathologically significant as a long-term complication of myocarditis. It was reported that the positive finding in the LGE was associated with the risk of arrhythmia and poor prognosis in patients with cardiomyopathy; therefore, CMR, which can histologically evaluate the ventricular wall, might be useful in the evaluation of the prognosis after recovering from acute myocarditis, as well as the diagnosis of myocarditis.

要 旨

発熱、嘔吐、胸痛を主訴に劇症型心筋炎を発症した9歳女児例を報告する。不整脈と心不全の悪化で、4病日に緊急的に補助循環が導入された。合計14日間で補助循環から離脱した。心臓CTは38病日に初めて施行され、左室前側壁と乳頭筋、心室中隔に石灰化を認めた。退院前の81病日には心筋石灰化の範囲に大きな変化を認めなかったが、発症後1年の心臓CTで範囲縮小を確認した。また発症後1年の心臓カテーテル検査とシネ心臓MRI(cardiovascular magnetic resonance: CMR)で左室前壁の心室瘤を認めた。同時に壊死や線維化を描出する遅延ガドリニウム造影画像(late gadolinium enhancement: LGE)で、心筋部位によって貫壁性、外膜優位性、内膜優位性などさまざまな造影効果を確認し、最終的に心筋炎と診断することができた。さらに心臓造影で心筋収縮運動の異常を指摘できなかった中隔壁や右室心尖部などの部位にも、LGEによりびまん性の心筋線維化所見が出現していることもわかった。心筋炎回復後に心筋石灰化が縮小しながらも心室瘤が出現したことは、長期的な合併症として重要な病態である。また心筋症における心筋壁のLGE所見は、不整脈などの発生因子と関連し予後不良因子であるといった報告もあり、心室壁の組織学的評価が可能なCMRは心筋炎の診断上有用であると同時に、回復後の慢性期評価においても有用となり得る検査である。

2010年9月7日受付 別刷請求先: 〒183-8561 東京都府中市武蔵台2-8-29

2011年3月8日受理 東京都立小児総合医療センター集中治療科 水城 直人

はじめに

本症例は9歳学童期の症例で、急性期に補助循環が必要となる重症心不全を認め、回復後には心筋石灰化や心室瘤を合併した。継続的な心不全治療やリハビリテーションなどを行った結果、日常生活に復帰可能となった稀な症例である。

心筋の石灰化所見は心筋細胞の重度障害を反映し、補助循環を必要とした心筋炎に石灰化を合併した症例の生命予後は極めて悪いといわれている¹⁾。多くは急性期死亡後に剖検で評価され、生存症例の心筋石灰化の所見や、心筋石灰化を合併した症例の経過を追跡した報告はほとんどない。

心筋炎の診断は、心筋生検による病理組織診断が有効で広く行われている検査であるが、侵襲的で低感度という問題が存在する。最近、心筋炎の診断方法としてCMRが注目されてきている。CMRは安全性、客観性、定量性、解剖学的描出性が高く、さらには組織病理学的な評価も可能といわれ、現在有力な診断方法となってきた²⁾。

この症例報告では、心筋炎に合併した心筋石灰化のCT所見と慢性期の変化、そして心筋炎診断と心筋炎後の慢性期管理におけるCMRの有用性を、最近の知見を踏まえて考察する。

症 例

1. 症例：9歳女児。
2. 主訴：発熱、上肢と胸背部の疼痛、嘔気、動悸。
3. 家族歴：不整脈や冠動脈疾患なし。
4. 既往歴：膀胱尿管逆流症に対して5歳まで外来経過観察し、改善したため以後外来経過観察中止となっている。
5. 現病歴

発熱と体幹痛が発症し近医を受診後、acetaminophenを内服したが背部痛が悪化した。2病日に他医院を受診し、抗生剤とacetaminophen坐剤を処方され使用したが症状の改善はなく、嘔気と動悸が出現したため前医受診。前医での理学所見、血液検査、心電図で心筋炎が疑われ、精査加療目的で当院に紹介となった。

6. 入院時現症

体重26.6 kg、体温39.0度、血圧98 / 48 mmHg、心拍数108回 / 分、呼吸数28回 / 分、意識は不穏であるが会話は可能。胸部聴診で心拍は不整でgallop rhythmを認めたが心雑音はなかった。呼吸音は正常であった。腹部触診では平坦軟で肝臓と脾臓は触知し

なかった。

7. 入院時検査所見

①血液・生化学検査

血算は正常範囲、生化学はAST 209 IU/L、LDH 594 IU/L、CK 1949 IU/L、CK-MB 124 IU/L、troponine T 4.67 ng/mlと上昇あるが、その他は正常範囲、電解質は正常範囲、静脈血液ガスは正常。

②感染症学的検索

インフルエンザ抗原陰性、アデノウイルス抗体陰性、マイコプラズマ抗体陰性、コクサッキーB19抗体陰性、鼻汁中のウイルス分離は検出されず。

③胸部X線

CTR 53%と若干の心拡大が疑われるが肺血管陰影の増強ははっきりせず。

④心電図

sinus rhythmで心拍数は120回 / 分、narrow QRS、不完全右脚ブロックあり、V₂・V₃のST上昇あり (Fig. 1A)。

⑤心エコー

LVEF 60%、MRなし、TRなし、ARなし、PRなし、心嚢水なし。

8. 心筋炎関連の血液検査所見の推移

AST：5病日に最高値5,210 IU/L(正常化21病日)。
CK：6病日に最高値18,240 IU/L(正常化12病日)。
BNP：3病日に最高値577 pg/ml(正常化2年3カ月後)。

9. 入院後経過

2病日に入院となり入院時から心室性期外収縮の頻度の増加傾向があった。3病日には自然頓挫する比較的遅い心室頻拍(ventricular tachycardia:VT)が出現したため、集中治療室で経過観察管理とした。4病日にVTが持続し(Fig. 1B)、その後心停止、意識消失、けいれんが出現した。直ちに心肺蘇生を行いながら緊急的に大腿動静脈に静脈動脈膜型人工肺(venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: VA-ECMO)を導入した。さらに十分な送血流量の確保と大腿動脈カテーテル挿入による下肢虚血の予防目的に、引き続き右内頸動静脈へカテーテルを挿入し大腿動脈カテーテルを抜去し、最終的には上下大静脈脱血と上行大動脈送血によるVA-ECMO管理に移行した。5病日に行った除細動で心電図上の反応があり、その後基線が出現するようになったが(Fig. 1C)、依然としてエコー上で左室収縮運動はみられなかった。6病日に気道出血と播種性血管内凝固が出現した。この時期から心電図上

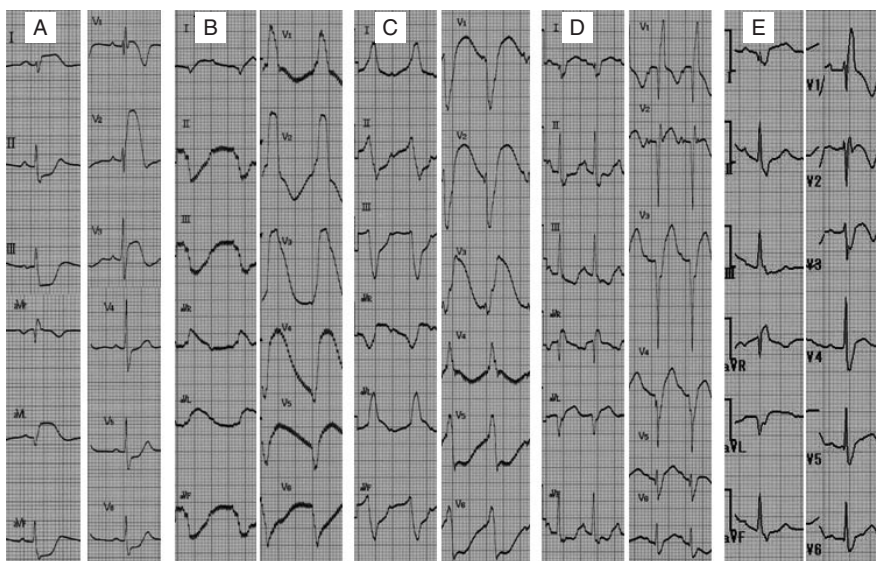


Fig. 1 The electrocardiography on admission, the second day of illness (A), when an assisted circulation was introduced on the fourth day of illness (B), after defibrillation on the sixth day of illness (C), when an assisted circulation was weaned off on the 18th day of the illness (D), when CMR was performed one year after the onset (E).

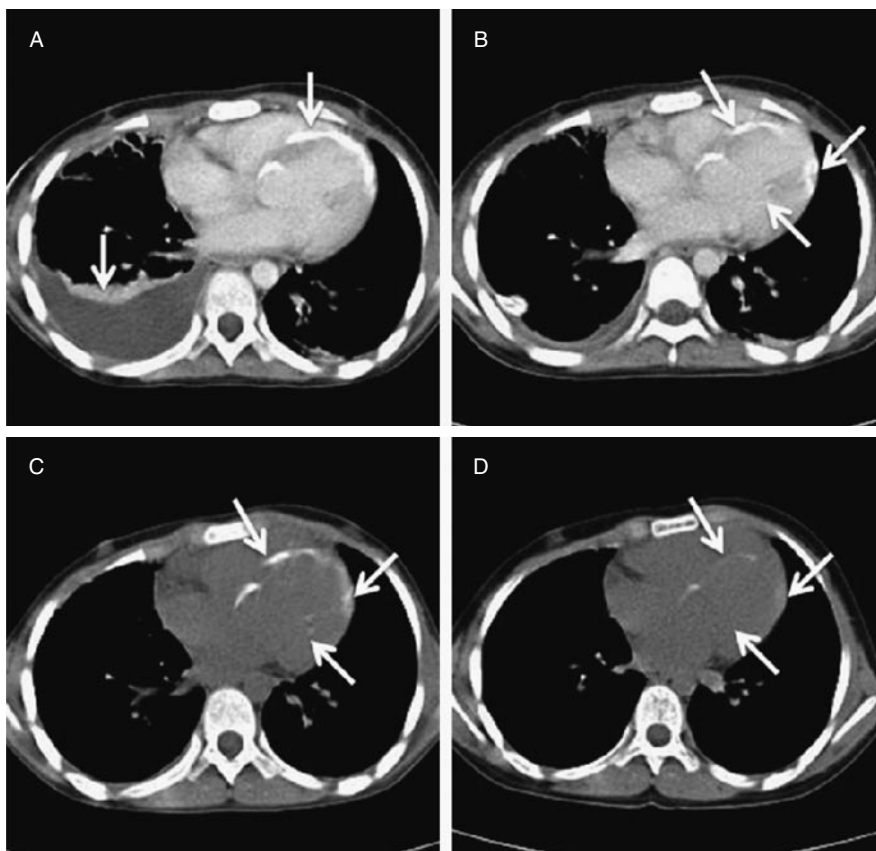


Fig. 2 The images of Cardiac CT. The myocardial calcification and the empyema of the right thorax on the 38th day of the illness (arrows) (A). The empyema improved but the calcification of an anterior lateral wall and the papillary muscles of the left ventricle and the ventricular septum had no change on the 41th day of the illness (B). No change in the myocardial calcification on the 81th day of the illness (C). The region of the myocardial calcification reduced after one year (D).

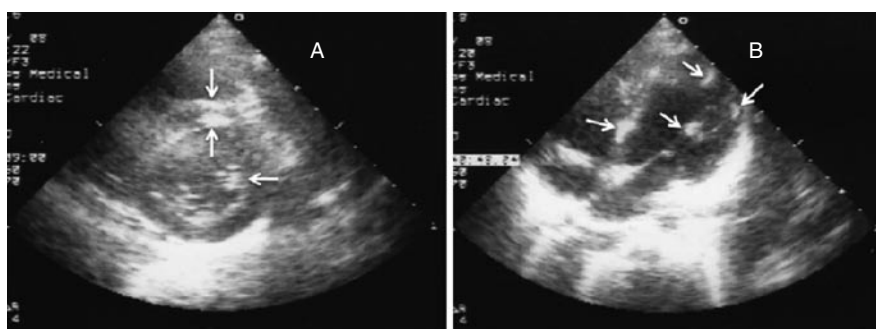


Fig. 3 Two-dimensional echocardiogram demonstrated multiple hyperechogenic foci involving the papillary muscles and the lateral wall of the left ventricle and the ventricular septum (arrows) on the 38th day of the illness. Parasternal short axis view (A) and apical four chamber view (B).

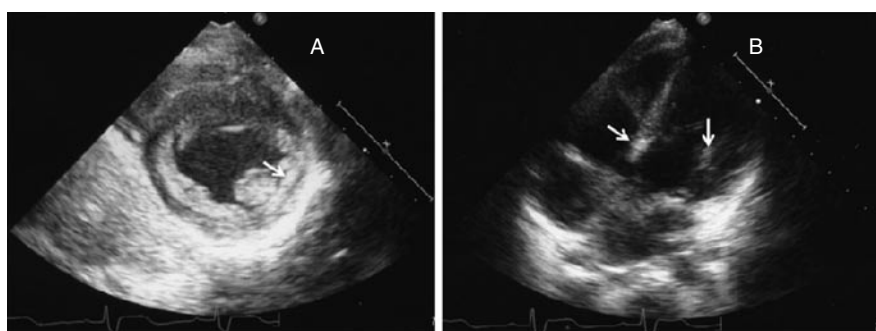


Fig. 4 Two-dimensional echocardiogram one year after the appearance of disease revealed the hyperechogenic foci had reduced (arrows). Parasternal short axis view (A) and apical four chamber view (B).

で完全 AV ブロックから sinus rhythm に改善し QRS 幅の狭小化がみられ、同時に脈圧も出現してきた。心拍数と血圧は安定し心エコー上の改善あるため 11 病日に VA-ECMO 離脱を行ったが右心不全と肺高血圧所見出現し、その後両心室不全となり同日 VA-ECMO を再装着した。その後心収縮の低下があったが一時的で再び回復してきた。心拍数、血圧はさらに安定し、心電図上 QRS 幅もさらに狭小化し (Fig. 1D)、心エコー上で LVEF 53% まで改善を認めたため 18 病日に NO 管理下で VA-ECMO を離脱した。28 病日には人工呼吸器を離脱した。34 病日に高熱とともに右肩背部の激痛の訴えがあり、38 病日の心臓 CT で膿胸と心筋石灰化を確認し (Fig. 2A)、同時に心エコーで石灰化を疑う高輝度所見を認識した (Fig. 3)。胸腔ドレーナージと胸腔ウロキナーゼ洗浄を施行し膿胸所見は改善した。41 病日の心臓 CT で胸水はほぼ消失したが心筋石灰化の範囲に変化はなかった (Fig. 2B)。57 病日から座位が可能となり、以後は順調に運動機能が改善していった。75 病日の心筋シンチグラフィ検査で左前壁の一

部の viability は否定的であることがわかった。82 病日の心臓 CT で心筋石灰化の大きな変化は認められなかった (Fig. 2C)。91 病日に独歩で退院。発症 6 カ月後には、強い倦怠感が伴うものの階段昇降が可能となった。発症 9 カ月後には 4 階への昇降が余裕を持って可能となった。発症 1 年後に心電図 (Fig. 1E)、心臓 CT (Fig. 2D)、心エコー (Fig. 4)、心臓カテーテル、CMR (Fig. 5) を施行した。心臓 CT、心エコーでは心筋石灰化範囲の縮小傾向と一部消失を認めた。心臓カテーテルでは冠動脈形態の正常化を確認したが左室前壁の心室瘤を確認し、左室造影上 LVEF 48% であった。CMR の LGE では、部位によって貫壁性または内膜優位または外膜優位と多様な造影効果を認め、急性心筋炎後の所見と判断した。心室瘤以外の壁の収縮運動は比較的保たれていたが一部に LGE による造影効果を認めていた。以後も当科外来にて経過をみているが、社会生活においては大きな問題なく、知能指数 (WISC-III) は 118 (言語性 110、動作性 122) と正常範囲で、運動能力は独力で登下校し体育以外の学校生活は可能な

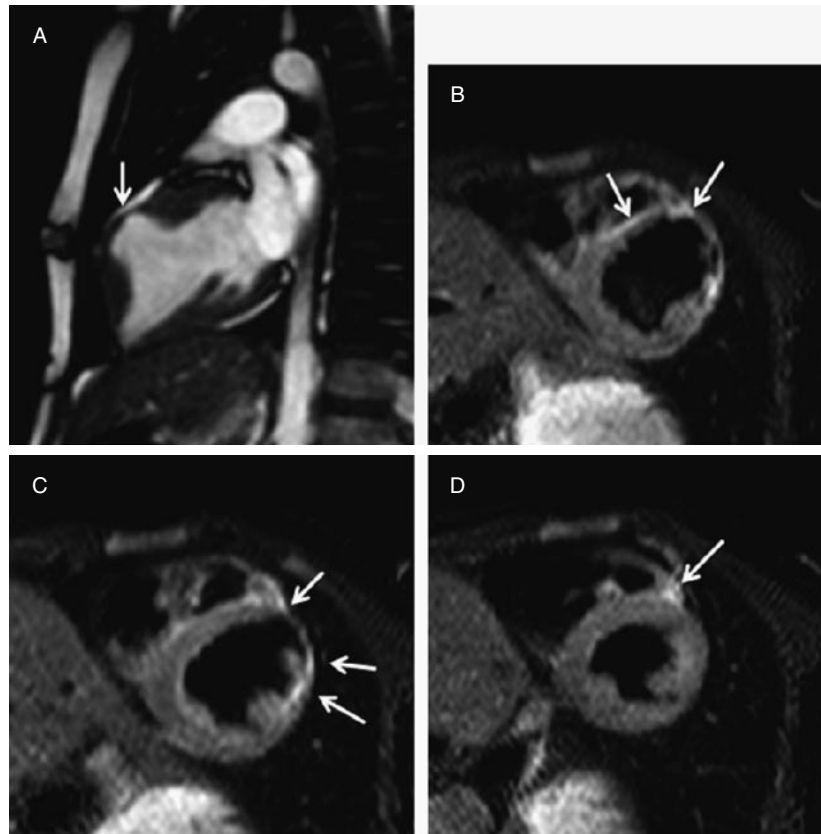


Fig. 5 CMR images one year after the appearance of disease. Cine MRI images showed an aneurysm on the anterior wall of the left ventricle (arrow) (A). LGE CMR images represented the transmural and subepicardial enhancements of the left ventricle (arrows) (B), the diffuse transmural subepicardial and subendocardial enhancements of the left ventricle (arrows) (C), the subepicardial enhancement of the apex of the right ventricle (arrow) (D).

状態まで回復している。

10. 現在の治療薬とBNP・HANP所見

ジゴシン™ 0.3 mg 分2.

レニベース™ 2.4 mg 分2.

バイアスピリン™ 100 mg 分1.

BNP 18.8 pg/ml (2010年8月4日).

HANP 29.9 pg/ml (2009年4月1日).

考 察

急性心筋炎に心筋石灰化を合併することは以前から報告されている。心筋石灰化の診断は、胸部X線、心臓CT、生検、剖検で確認される。小児においては新生児期の症例報告が多いが^{1, 3-5)}、心筋石灰化の合併は予後不良であり、死亡後の剖検で診断されていることも多く^{1, 4, 5)}、生存後の臨床経過を追えた報告はほとんどない。本例では初めは38病日に心臓CTで左室

前壁、心室中隔、左室乳頭筋に石灰化所見を認めている。しかし82病日の心臓CTと比較すると大きな変化がないこと、過去の報告では発症後2週で出現し、4週で固定化した報告³⁾があることより、38病日より早期に出現し認識できていた可能性が高い。胸部X線は頻回に撮影していたが、本例は経過中の胸部X線では石灰化を確認できなかった。また心エコーで心筋石灰化を確認できたという報告があるが⁴⁾、本例でも心エコー上の石灰化部位の高輝度所見を認めたことより、心筋石灰化の判断に心エコーは有用であると考えられる。残念なことに本例は、38病日の心臓CTによる心筋石灰化の認識以後の心エコー記録しか存在せず、それ以前の心筋石灰化を心エコーで後方視的に評価するのは困難であった。心エコーで石灰化の出現時期を判断するためには、心筋炎の急性期から石灰化を意識して心エコーを行っていく必要があると思われる。発症後1年の心エコーと胸部CTでは石灰化の範囲の縮

小を確認した。心筋炎後の心筋石灰化範囲の縮小といった報告は筆者の調べる限りでは存在しなかった。

過去の病理学的な報告から推測される石灰化原因の多くは心筋細胞壊死後の異栄養性石灰化(dystrophic calcification)によるものといわれている⁶⁾。異栄養性石灰化とは何らかの細胞障害によって壊死細胞内のpH変化、Ca濃度の急激な上昇、そしてCa結合蛋白の作用により局所的に石灰が沈着することである。一般的にはそのような壊死細胞は、白血球やマクロファージにより貪食され、それとともに線維芽細胞が活性化され、徐々に肉芽組織が形成される。そして最終的には結合組織に置換され線維化といわれる状態となる。本例は典型的な心筋炎症例の臨床所見と経過で、経過中の血中Ca濃度経過はほぼ正常であり、石灰化の範囲は心筋に限局していたことより異栄養性石灰化の可能性が高い。石灰化領域の縮小は石灰化組織が貪食され線維化したことによるものと考えられるが、組織病理学的評価がなく胸部CT所見のみでは想像の域を出ない。

急性心筋炎を診断するためには、既往歴、臨床経過、身体所見、心電図、血清学的評価、バイオマーカー、生検、免疫組織学的評価などの手段があり、それらを総合的に考慮して診断に至る。その中で生検による診断法は特異度が比較的高く有用であるといわれているが、偽陰性率の高さや、侵襲的検査による合併症の危険性、虚血性心疾患との鑑別が困難な点などから、現在は積極的に推奨されなくなっている²⁾。また心筋炎の診断上重要である感染原因の検索では、本例では鼻腔ウイルス分離やウイルス抗体抗原検索では陰性所見のため感染原因は不明ではあるが、発症後経過、臨床症状、心臓カテーテル検査、そして後述のCMRの結果から劇症型心筋炎と診断している。

近年、心筋炎の診断にはCMRの有効性を指摘した報告が増えている。CMRの大きな特徴は心臓カテーテルでの造影検査のような機能的・形態学的な異常の評価だけではなく、組織の浮腫鬱血や血管透過性亢進さらに壊死線維化といった組織病理学的な客観的評価が可能である。具体的には、急性期の浮腫所見はT2強調画像の高信号領域として、鬱血・血管透過性亢進所見は早期ガドリニウム造影比(early gadolinium enhancement ratio: EGEr)上昇として、さらに壊死・線維化はLGEの高信号領域として、それぞれ確認することが可能であるといわれる²⁾。過去の心筋炎の症例報告で、心筋炎回復後のLGE領域とその後の剖検病理所見の線維化領域は、正確に一致していたという報告もあり⁷⁾、心筋疾患における組織的な評価として

大変注目されてきている。本例は急性期のEGErによる浮腫、鬱血、血管透過性亢進などの画像評価はできなかったが、慢性期の所見であるLGEの心筋線維化所見について確認できた。一方LGEの造影パターンによる、虚血性心筋梗塞(急性冠症候群)病変と非梗塞性病変との鑑別の精度は高く有用であるといわれている⁸⁾。虚血性心筋梗塞の場合は内膜優位のLEG所見がみられるが、本例は内膜優位のLGE所見のみではなく、外膜優位や貫壁性のLGE所見がまだらに存在していたことより非梗塞性病変と確認できた。以上のCMR所見より急性心筋炎と診断した。さらには、線維化範囲がCT上の石灰化領域の周辺に多くあることもわかり、本例の石灰化の縮小経過は壊死した心筋組織が異栄養性石灰化し、それが線維に置換されたと推察できる。

本例の心室瘤合併は心臓カテーテル検査とシネCMRで確認した。特にシネCMRはさまざまな断面から心室瘤壁を詳細に評価できるため、心室瘤壁の厚さや範囲などを定期的に評価していくことが、今後の瘤の変化を追跡するうえで重要であると思われる。本例では心室瘤の領域の貫壁性の線維化と心筋壁の非薄化が確認できている。また心室壁の動態評価と組織学的評価を同断面で行える利点も大きく本症例では心臓カテーテル検査やシネCMRでは一見正常に運動しているように見える心筋の一部にもLGE上の線維化所見を認めていることは組織病理学的にも重要である。

最近、心筋症や非梗塞型心筋症のフォローアップにおいて、CMRによる組織学的評価が有用であるとの報告が相次いでいる。そのような病態におけるLGE陽性所見は心臓突然死、不整脈出現、NYHA classの悪化などのリスクと関連があるといわれている⁹⁻¹¹⁾。LGE陽性所見は心筋の不可逆的な変性所見であることを理解すると、本例は心筋症ではないものの組織病理的な側面を考慮して、上記のリスクが存在すると判断して管理していくことが妥当であると思われる。以上のことよりCMRは、シネCMRによる心筋壁の動態的な評価と同時に、LGEによる心筋壁の組織的な評価を行うことができる。心疾患の予後や慢性期の評価として大きな可能性を秘めた検査手段であると考ええる。

ただ一般的に小児症例のCMRを行ううえでは多くの問題点がある。MRI機種や評価項目にもよるが一般的に検査時間が長くなる点、息止めといった動作が必要な点、心拍や呼吸が速くデータ収集時間が制限される点などがある。本症例は10歳のわりには、精神的な発達や理解能力が良好なこともあり、無鎮静で施

行できた。しかし現在のところ安全に安定的に検査を行える年齢はもう少し高いと考える。本症例でも検査中の機械音と閉鎖空間による精神的な苦痛と、息止めによる肉体的な疲労を訴えていた。このような問題点はMRIやモニター装置などの機器の発達と、検査時の鎮静管理法の確立により解決され今後はより低年齢を対象とした検査が可能になると思われる。

まとめ

劇症型心筋炎に心筋石灰化を合併した症例の心臓CT所見と、CMR所見を報告した。心臓CTでは心筋炎後の心筋石灰化の領域が1年後に縮小したものの、CMRで心室瘤の合併を確認した。心筋炎に特徴的なCMRのLGE所見より心筋炎と診断した。心筋症などの心筋壁組織に病的な変化を伴っている疾患の予後や合併症の評価においてCMRが有用であると最近いくつか報告されているが、組織病理的な面を考慮すると心筋炎回復後の症例においても有用の可能性があり、今後も注目されていくと思われる。

【参考文献】

- 1) Stallion A, Rafferty JF, Warner BW, et al: Myocardial calcification: a predictor of poor outcome for myocarditis treated with extracorporeal life support. *J Pediatr Surg* 1994; 492-494
- 2) Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al: International Consensus Group on Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2009; 1475-1487
- 3) Barson WJ, Craenen J, Hosier DM, et al: Survival following myocarditis and myocardial calcification associated with infection by Coxsackie virus B-4. *Pediatrics* 1981; 79-81
- 4) Al Senaidi K, Lacson A, Rebeyka IM, Mackie AS: Echocardiographic detection of early myocardial calcification in acute neonatal myocarditis due to Coxsackie virus type B. *Pediatr Cardiol* 2009; 862-863
- 5) Itoh E, Saitoh H, Miida T, et al: An autopsied case of acute myocarditis with myocardial calcification. *Jpn Circ J* 1997; 798-802
- 6) Oka K, Oohira K, Yatabe Y, et al: Fulminant myocarditis demonstrating uncommon morphology--a report of two autopsy cases. *Virchows Arch* 2005; 259-264
- 7) Babu-Narayan SV, McCarthy KP, Ho SY, et al: Images in cardiovascular medicine. Myocarditis and sudden cardiac death in the young: extensive fibrosis suggested by cardiovascular magnetic resonance in vivo and confirmed post mortem. *Circulation* 2007; e122-125
- 8) Hunold P, Schlosser T, Vogt FM, et al: Myocardial late enhancement in contrast-enhanced cardiac MRI: distinction between infarction scar and non-infarction-related disease. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 1420-1426
- 9) Bruder O, Wagner A, Jensen CJ, et al: Myocardial Scar Visualized by Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging Predicts Major Adverse Events in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 875-887
- 10) Aquaro GD, Masci P, Formisano F, et al: Usefulness of delayed enhancement by magnetic resonance imaging in hypertrophic cardiomyopathy as a marker of disease and its severity. *Am J Cardiol* 2010; 392-397
- 11) Cho JR, Park S, Choi BW, et al: Delayed enhancement magnetic resonance imaging is a significant prognostic factor in patients with non-ischemic cardiomyopathy. *Circ J* 2010; 476-483