

〔症例報告〕免疫抑制療法を施行した慢性心筋炎の3症例

高野 博之* 豊崎 哲也* 小林 智*
唐木 章夫* 山崎 行雄* 斉藤 俊弘*

(平成5年8月23日受付, 平成5年10月21日受理)

要 旨

心不全症状あるいは不整脈が遷延し临床上、拡張型心筋症と診断された症例に心筋生検を施行し、3例の心筋炎が確認された。同症例に免疫抑制療法を行い有効例を経験したので報告する。今回の3症例は全例、当科に入院するまで6カ月以上心不全症状や難治性不整脈が持続しており、臨床診断は拡張型心筋症であった。初回の心筋生検の結果は3例とも Dallas criteria で myocarditis と診断され、長期における臨床経過から慢性心筋炎と考えられた。利尿薬、強心薬、抗不整脈薬などの一般的治療を用いても症状の改善はみられなかったため、免疫抑制療法としてステロイド療法を行った。プレドニゾロンを60mg/day から始め、同量で4週間続け、その後2週ごとに10mg ずつ減量した。20mg/day になった時点で再度、心筋生検を施行し組織所見の変化をみた。心機能の評価は、心エコーと心プールシンチグラフィを用いて行った。ステロイド療法によって3例中2例で心機能の改善がみられたが、他の1例は不変であった。2回目の心筋生検の所見は改善例2例が ongoing myocarditis と resolved myocarditis、不変例が resolving myocarditis であり、組織所見の改善と心機能の改善が一致しない例が存在した。心機能の改善がみられたにも関わらず組織所見で炎症の持続していた症例では、炎症部位は残存するも範囲が縮小した可能性が考えられた。組織所見で若干改善傾向を示したにもかかわらず心機能の改善が得られなかった例では心筋逸脱酵素の上昇が持続していたことや、Tc ピロリン酸シンチグラムで心筋に集積がみられたことから心筋細胞障害が残りの2例に比べ広範囲であった可能性が考えられた。

Key words: 慢性心筋炎, 免疫抑制療法, 心内膜心筋生検法

略語一覧: Tc: technetium-99m, Ga: gallium-67 CTR: cardiothoracic ratio, VT: ventricular tachycardia, LVDd: left ventricular end-diastolic dimension, LVDs: left ventricular end-systolic dimension, FS: fractional shortening, EF: ejection fraction, PSL: prednisolone

療法を施行し有効例を経験したので報告する。

I. 緒 言

心筋炎に対する免疫抑制療法の適応および効果に関しては未だ一定の見解に達していない¹⁻⁷⁾。今回われわれは、慢性活動性心筋炎と考えられた3症例にステロイド

II. 症 例

症例1: 36歳, 女性。

主訴: 動悸。

* 千葉大学医学部内科学第三講座

Hiroyuki TAKANO*, Tetsuya TOYOZAKI*, Satoru KOBAYASHI*, Akio KARAKI*, Yukio YAMAZAKI*, and Toshihiro SAITO*: Response to Immunosuppressive Treatment in Three Patients with Chronic Myocarditis.

The Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, Chiba University, Chiba 260
Received August 23, 1993, Accepted October 21, 1993.

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：第1子および第2子妊娠中に高血圧を指摘されるも、出産後は正常血圧。

現病歴：1986年、検診時の胸部X線で心胸郭比(CTR)は45%、1988年6月に50%と拡大したが、特に自覚症状はなかった。11月めまい感を伴う動悸が出現したため近医を受診し、心室頻拍(VT)を指摘された。抗不整脈薬を処方されたがVTは減少せず、CTRも拡大してきたため1990年12月17日当科に入院となった。

入院時検査成績：胸部X線上 CTR 57%。心電図は不完全右脚ブロック。Holter 心電図で心室頻拍が認められた。心エコーで左室拡張末期径(LVDd) 57mm、左室収縮末期径(LVDs) 49mmと左室は拡大し、びまん性に壁運動は低下していたため拡張型心筋症が疑われた。血液検査は WBC 4400/mm³, CRP<0.2, GOT 10 IU/l, LDH 265 IU/l, CPK 35 IU/l と炎症反応や心筋逸脱酵素の上昇はなく、ウイルス抗体価の有意な上昇もなかった。

入院後経過：1991年1月8日、右室心内膜心筋生検施行。リンパ球を主体とした炎症細胞の著明な浸潤と心筋細胞の壊死、脱落を認め間質の線維化を伴っていたため

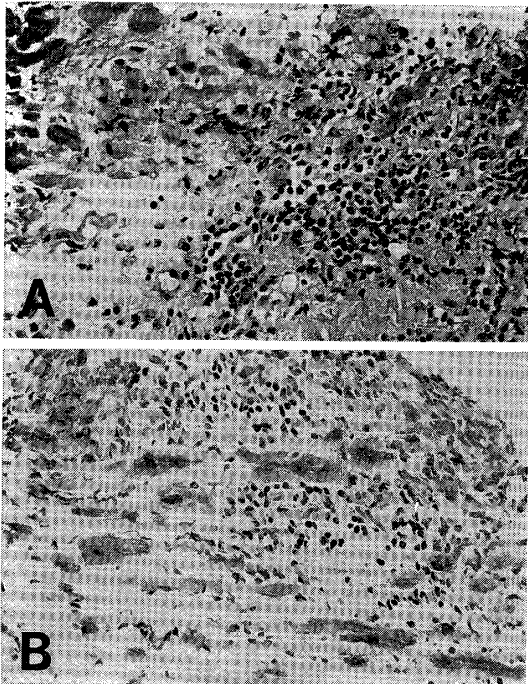


図 1. 症例 1 の組織所見：

(A)初回心筋生検。リンパ球の浸潤と隣接する心筋細胞の壊死、脱落および間質の線維化を認める(myocarditis)。H-E 染色, 200倍。

(B)再生検。リンパ球の浸潤と隣接する心筋細胞の融解を認める(ongoing myocarditis)。H-E 染色, 200倍。

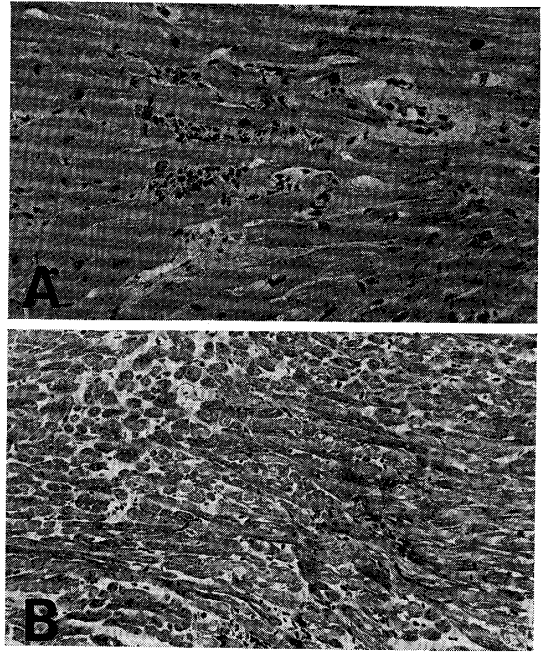


図 2. 症例 2 の組織所見：

(A)初回心筋生検。心筋細胞の肥大、配列の乱れと間質に軽度の線維化がみられる。またリンパ球の浸潤と隣接する心筋細胞の断裂、融解像を認める(myocarditis)。H-E 染色, 120倍。

(B)再生検。心筋細胞の配列の乱れを認めるが炎症細胞の浸潤は見られない(resolved myocarditis)。H-E 染色, 100倍。

表 1. ステロイド療法によるFSとEFの変化

		PSL開始前	PSL 20mg/day 時
症例 1	FS (%)	14	31
	EF (%)	27	60
症例 2	FS (%)	19	41
	EF (%)	14	26
症例 3	FS (%)	18	14
	EF (%)	20	23

FS : Fractional shortening, EF : Ejection fraction, PSL : prednisolone

Dallas criteria で myocarditis と診断した³⁾(図1a)。Ga シンチグラムと Tc ピロリン酸シンチグラムはともに心筋への集積はみられなかった。免疫抑制療法としてプレドニゾロン(PSL)を用い、60mg/dayを4週間続け、以後2週間で10mg ずつ減量した。その結果、VTは減少し心エコー上、LVDd 45mm、LVDs 31mmに改善した。fractional shortening は14%から31%へ、心プールシンチグラムより求めた ejection fraction は27%から60%へ各々10%以上の改善が認められた(表1)。PSL 20mg/day の時点での心筋生検標本では、リンパ

球の浸潤と隣接する心筋細胞の融解を認め ongoing myocarditis と診断した (図1b)。

症例2: 44歳, 男性。

主訴: 動悸。

家族歴: 兄が42歳の時, 拡張型心筋症で死亡。

既往歴: 1988年, 痛風。

現病歴: 1990年1月検診時のCTR 45%, 1991年1月のCTR 54%, 3月に旅行中, 動悸, 息切れ出現。10月, 階段昇降時, 動悸, 眼前暗黒感出現。近医を受診しVTを指摘された。抗不整脈薬を処方されたが, その後も頻回に症状が出現したため当科を紹介され11月21日入院となった。

入院時検査成績: 胸部X線上 CTR 53%。心電図は心房細動。Holter 心電図でVTが認められた。心エコーでLVDd 62mm, LVDs 50mmと左室は拡大し, びまん性に壁運動が低下していたため拡張型心筋症が疑われた。血液検査はWBC 5500/mm³, CRP (-), GOT 17 IU/l, LDH 354 IU/l, CPK 81 IU/l, と炎症反応や心筋逸脱酵素の上昇はなかった。

入院後経過: 1991年12月10日, 右室心内膜心筋生検施行。心筋細胞の肥大, 配列の乱れと間質に軽度の線維化を認めた。また炎症細胞の浸潤と隣接する心筋細胞の断裂, 融解像を認め myocarditis と診断した (図2a)。Gaシンチグラム, Tcピロリン酸シンチグラムではともに心筋への集積は認められなかった。PSL 60mg/dayより開始後, VTは減少し, LVDd 56mm, LVDs 33mmとなり, FS, EFもそれぞれ19%→41%, 14%→26%と改善が認められた (表1)。PSL 20mg/dayの時点で再生検を施行した。心筋細胞の配列の乱れを認めるも炎症細胞の浸潤は見られず resolved myocarditis と診断した (図2b)。

症例3: 55歳, 男性。

主訴: 動悸, 息切れ。

家族歴: 母親が心不全で死亡 (心不全の原因は不明)。父親が高血圧。

既往歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 1990年12月, 坂道を歩行時, 動悸, 息切れが出現。その後も労作時に動悸, 息切れ, 胸痛が出現し次第に頻度が多くなり, 下肢の浮腫もみられたため1991年8月当科を受診した。初診時の胸部X線はCTR 57%, 心エコーでLVDd 55mm, LVDs 35mm, 壁運動はほぼ正常。利尿薬を使用するも症状は改善せず, その後CTRがさらに拡大したため1992年3月30日当科入院となった。

入院時検査成績: 胸部X線上 CTR 62%, 心電図は心

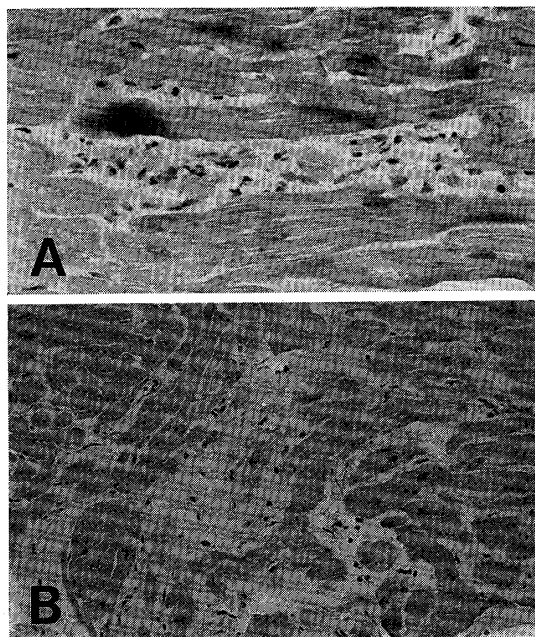


図3. 症例3の組織所見:

(A)初回心筋生検。リンパ球の浸潤と隣接する心筋細胞の断裂, 融解像を認める (myocarditis)。H-E染色, 200倍。

(B)再生検。心筋細胞の乱れと細胞索の断裂を認め, 間質には線維化と軽度のリンパ球がみられる (resolving myocarditis)。H-E染色, 120倍。

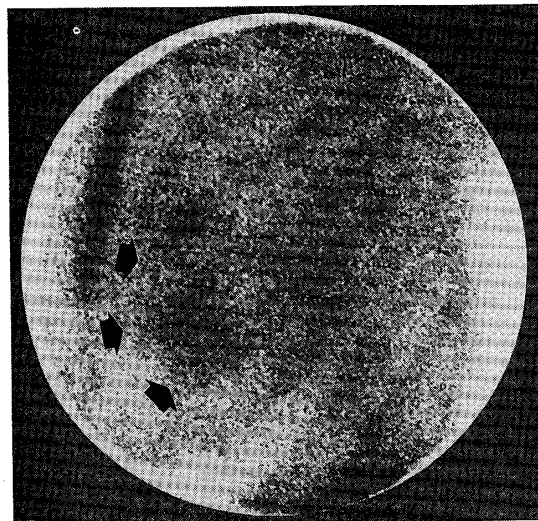


図4. 症例3のPSL開始前のTcピロリン酸シンチグラム (LAO 60°): 心筋に集積 (矢印) を認める

房細動。Holter 心電図でVTが認められた。心エコーでLVDd 61mm, LVDs 50mmと左室は拡大し, びまん性に壁運動は低下していたため拡張型心筋症と考えられた。血液検査はWBC 8300/mm³, CRP 0.3, GOT 41 IU/l, LDH 643 IU/l, CPK 642 IU/l, と心

筋逸脱酵素の上昇を認めた。

入院後経過：1992年5月12日，右室心内膜心筋生検施行。リンパ球の focal な浸潤と，隣接する心筋細胞の断裂，融解像を認め myocarditis と診断した (図3a)。Ga シンチグラムは陰性であったが，Tc ピロリン酸シンチグラムで心筋に集積がみられた (図4)。PSL 60mg/day より開始したが，心エコー上，壁運動の改善はみられず，FS 18%→14%，EF 20%→23%と共に上昇を認めなかった (表1)。また Holter 心電図で VT は若干減少したのみであった。PSL を20mg/day に減量した時点で再生検を施行。心筋配列の乱れと細胞索の断裂を認め，間質には線維化とリンパ球が軽度みられたため resolving myocarditis と診断した (図3b)。

III. 考 察

近年，心筋生検法が積極的に用いられるようになり，拡張型心筋症と診断された症例に心筋炎の存在することが認識されるようになった。拡張型心筋症の剖検心の検討から，慢性心筋炎であった症例も報告されている⁹⁻¹¹⁾。心筋炎の原因で最も多いとされるウイルス性心筋炎の発症機序として細胞性免疫，液性免疫の関与が重要視されるようになり，1980年の Mason¹²⁾ の報告以後，免疫抑制療法が用いられるようになったが，適応，効果に関しては未だ一定の見解には達していない。効果判定を困難にしている理由として，心筋炎には自然治癒例が多く存在する¹²⁾ ことや，これまでの心筋炎における免疫抑制療法についての報告が，心筋炎の診断基準，治療の適応および方法に関して種々であったことなどがあげられる¹³⁾。マウスを用いたウイルス性心筋炎モデルの実験で，急性期における免疫抑制療法はむしろ心筋炎を悪化させるとの報告がある¹⁴⁾。また，ヒトの Coxsackie B ウイルス性心筋炎の多くは，3カ月以内に自然治癒する傾向があることも報告されている¹⁵⁾。そこでわれわれは，発症後3カ月を経過した症例のうち，心筋生検の結果 Dallas の診断基準⁹⁾で myocarditis と診断された症例を対象とした。使用薬の選択，使用量，使用期間に関して報告により異なるが，Hosenpud ら⁴⁾ は，prednisone 60mg/day と azathioprine 1.5mg/kg/day を1カ月間続け，その後減量した。一方，Parrillo ら⁶⁾ は，prednisone 60mg/day を3カ月間続け，その後同量を隔日にした。また Latham ら⁷⁾ は，prednisone 50mg/day より開始し，2週毎に10mg づつ減量した。これらを参考にして，プレドニゾロンを60mg/day から始め，同量で4週間続け，その後2週ごとに10mg づつ減量することにした。20mg/day になった時点で再度，心筋生検

を施行し組織所見の変化をみた。治療前後の心機能の評価は，心エコーと心プールシンチグラムを用いて行った。20mg/day 以降は経過観察しながら徐々に減量した。今回の3症例は全例，当科に紹介され入院するまで6カ月以上臨床症状が続いており，臨床診断は拡張型心筋症であった。初回的心筋生検の結果は3例とも myocarditis と診断され，慢性活動性心筋炎と考えられた。利尿薬，強心薬，抗不整脈薬を用いても症状の改善はみられなかった。ステロイド療法にて症例1と症例2は心機能の改善がみられたが，症例3は不変であった。2回目の心筋生検では症例1は ongoing myocarditis，症例2は resolved myocarditis，症例3は resolving myocarditis であり，症例1と症例3は病理組織所見の改善と心機能の改善とが一致しなかった。症例1で心機能の改善がみられたにも関わらず組織所見で変化がなかった理由としては，炎症部位はまだ残存しているが範囲が縮小した可能性が考えられる。症例3で組織所見が若干改善傾向を示したにも関わらず心機能の改善が得られなかった理由として，症例3でのみ Tc が心筋に集積したことや，持続的に心筋逸脱酵素の上昇がみられたことから心筋細胞障害が他の2例に比べ広範囲であった可能性が考えられる。ステロイドの免疫抑制機序として，T細胞，B細胞の減少など種々の作用が考えられているが，未だ不明な点も多い。近年，サイトカインの産生，分泌の抑制や接着分子に対する作用も考えられている。心筋炎と診断された症例の中にはステロイド療法が有効な例が存在するが，いかなる症例に用いた場合，最も効果的なかが解明されれば更に心機能の改善率は上昇するものと思われる。この点に関して，今後，免疫学，生化学的な検討が必要と思われる。

SUMMARY

We report here on three patients with myocarditis who were treated with immunosuppressive therapy. Their common clinical manifestations were unchanged heart failure or intractable ventricular tachycardia. Right ventricular endomyocardial biopsies were performed in the patients with dilated cardiomyopathy. Three patients had histologic evidence of myocarditis. The myocardium contained lymphocytes, macrophages and fibroblast with necrosis of adjacent myofibers. These patients with myocarditis presented with persistent cardiac dysfunction. Therefore, they were classified into "chronic" myocarditis. All three patients received prednisolone as immunosuppressive therapy. Two of the patients had a substantial increase (>10%) in fractional shorten-

ing and left ventricular ejection fraction. The subsequent biopsies revealed ongoing myocarditis and resolved myocarditis. One patients had persistent cardiac dysfunction, but the subsequent biopsy demonstrated resolving myocarditis. Therefore, some patients with "chronic" myocarditis might respond to immunosuppressive therapy in cardiac function.

文 献

- 1) Mason JW, Billingham ME and Ricci DR: Treatment of acute inflammatory myocarditis assisted by endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol* **45**: 1037-1044, 1980.
- 2) Fenoglio JJ Jr, Ursell PC, Kellogg CF, Drusin RE and Weiss MB: Diagnosis and classification of myocarditis by endomyocardial biopsy. *New Engl J Med* **308**: 12-18, 1983.
- 3) Daly K, Richardson PJ, Olsen EGJ, Morgan-Capner P, McSorley C, Jackson G and Jewitte DE: Acute myocarditis. Role of histologic and virological examination in the diagnosis and assessment of immunosuppressive treatment. *Br Heart J* **51**: 30-35, 1984.
- 4) Hosenpud JD, McAnulty JH and Niles NR: Lack of objective improvement in ventricular systolic function in patients with myocarditis treated with azathioprine and prednisone. *J Am Coll Cardiol* **6**: 797-801, 1985.
- 5) Vignola PA, Kazutaka Aonuma, Swaye PS, Rozanski JJ, Blankstein RL, Benson J, Gosselin AJ and Lister JW: Lymphocytic myocarditis presenting as unexplained ventricular arrhythmias: diagnosis with endomyocardial biopsy and response to immunosuppression. *J Am Coll Cardiol* **4**: 812-819, 1984.
- 6) Parrillo JE, Cunnion RE, Epstein SE, Parker MM, Suffredini AF, Brenner M, Schaefer GL, Palmeri ST, Cannon RO, Alling D, Wittes JT, Ferrans VJ, Rodriguez ER and Fauci AS: A prospective, randomized, controlled trial of prednisone for dilated cardiomyopathy. *New Engl J Med* **321**: 1061-1068, 1989.
- 7) Latham RD, Mulrow JP, Virmani R, Robinsonowitz M and Moody JM: Recently diagnosed idiopathic dilated cardiomyopathy: Incidence of myocarditis and efficacy of prednisone therapy. *Am Heart J* **117**: 876-882, 1989.
- 8) Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, Factor SM, Fallon JT, Fenoglio JJ, Olsen EG and Schoen FJ: Myocarditis, a histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol* **1**: 3-14, 1987.
- 9) 平光伸也, 森本紳一朗, 山田健二, 植村晃久, 水野 康, 久保奈津子, 田中道雄, 西川俊朗, 笠島 武, 荷見源成: 拡張型心筋症の病像を呈した慢性心筋炎の4剖検例. *心臓* **23**: 20-27, 1991.
- 10) Kawai S, Shimizu M, Okada R and Ih Seimei: A morphological analysis of chronic myocarditis. *Jpn Circ J* **51**: 1385-1392, 1987.
- 11) Okabe M, Fukuda K, Nakashima Y, Hiroki T, Arakawa K and K Kikuchi M: Lymphocytic active myocarditis characterized by numerous clusters of lymphocytes: A chronic variant of myocarditis?. *Am Heart J* **123**: 128-136, 1992.
- 12) Kereiakes DJ and Parmley WW: Myocarditis and cardiomyopathy. *Am Heart J* **108**: 1318-1326, 1984.
- 13) O'Connell JB and Mason JW: Immunosuppressive therapy in experimental and clinical myocarditis. *Pathol Immuno Res* **7**: 292-304, 1988.
- 14) Tomioka N, Kishimoto C, Matsumori A and Kawai C: Effects of prednisolone on acute viral myocarditis in mice. *J Am Coll Cardiol* **7**: 868-872, 1986.
- 15) Smith WG: Coxsackie B myopericarditis in adults. *Am Heart J* **80**: 34-46, 1970.