

Case 36-2007: A 31-Year-Old Woman with Rash, Fever, and Hypotension
(New England Journal of Medicine 2007;357:2167-78)

【本症例の特徴】

本症例の特徴として、胸部不快感が出現してからの急激な心不全の進行があげられる。胸部痛、ST 上昇、心筋壊死のバイオマーカーの上昇から急性冠動脈症候群がまず疑われるが、患者の性別や年齢、バイオマーカーの上昇が比較的軽度であったこと、そして ECG 変化に合わない広範な左室不全は全て心筋心膜炎であることを示している。また、皮疹の発端となった modafinil を含めて多くの薬剤を使用しており、下顎部の mass や心嚢水などに好酸球が多くみられていることを考え合わせて鑑別を行う。

【鑑別診断】

1. 感染性心筋炎

ウイルス性心筋炎は前駆症状が先行するが、感度も特異度も高くない。心不全が緩徐に進行するものから急激に進行して心原性ショックに至るものまで様々である。ECG 上非特異的 ST-T 異常がみられ、エコーでは急性期には左室拡張はみられず、慢性期に球状で拡張した左室がみられる。本症例は明確な発症起点、拡張でなく肥厚した左室、心原性ショックにいたった重度の収縮不全を特徴とする激症心筋炎が最も考えられる。細菌性心筋炎は膿瘍が見られることから可能性があるが、化膿性心嚢水や昇圧薬を必要とする血液分布異常性ショックがみられるはずである。ライム病は皮疹や心筋炎を呈しうるが一般的に心筋炎は軽度である。リケッチアは皮疹、発熱、低血圧、そして軽度的心筋炎のみあらわれる。

2. 自己免疫性心筋炎

自己免疫性心筋炎は自己免疫疾患や発疹、SLE の家族歴を持つ若い女性にみられる。SLE も多発筋炎も心膜炎や心筋炎に関連があるが、心筋炎は軽度な傾向がある。この患者はそれらの疾患のリウマチ学的、皮膚科学的、血清学的発症は見られていない。

3. 特発性巨細胞性心筋炎

特発性巨細胞性心筋炎は 40~50 歳の人に典型的にみられる激症の疾患で、およそ 20% の患者が自己免疫性疾患を持つが、多発性硬化症との関連は報告されていない。ウイルス性上気道感染の前駆症状があり、胸痛はまれである。心不全の症状は週~月単位で進行し、末期には急激な心機能低下がみられる。刺激伝導系異常や心室頻拍が神経系や心筋層への浸潤により起こりうるが、ST 上昇は極度にまれである。エコー上、分節状またはびまん性の運動機能低下を伴う肥大のない左室拡張がみられる。この患者にみられる好酸球を含む心嚢水、胸痛、ST 上昇はこの疾患に典型的な特徴ではない。

4. 好酸球性心筋症

好酸球性心筋症は様々な臨床症状や病理所見を含む。レフレル心内膜炎は壁在血栓を伴う心内膜疾患（いわゆる血栓性心内膜炎）による拘束型心筋症であり、多くの原因からくる好酸球増加により二次的に生じる。心内膜心筋線維症は末梢好酸球増加が一貫しない熱帯性気候の住人と関連がある拘束型心筋症である。両疾患とも典型的には月~年単位で徐々に進行する。対してこの患者は急激な左室機能低下がみられている。

5. 急性好酸球性心筋炎

過敏性心筋炎としても知られる急性好酸球性心筋炎は薬物過敏反応により起こり、発熱、発疹、末梢好酸球増多、壊死のバイオマーカーの上昇を特徴とする。ECG では ST 上昇が時折みられる。エコーでは軽度の収縮不全、浮腫による壁肥厚、心嚢水がみられることもある。心不全は典型的には軽度で、死因としてはむしろ不整脈によることが多い。多くの薬剤が急性好酸球性心筋炎と関連があり、tetracycline、carbamazepine、perphenazine も含まれる。Modafinil との関連は当時報告されていなかった。薬剤を始めた後の発症時間は数日~数ヶ月まで様々である。40%以上が sulfonamide を飲んでおり、clozapine は 1%未満である。

6. 急性壊死性好酸球性心筋炎

過敏性心筋炎の激症型が急性壊死性好酸球性心筋炎と呼ばれ、数日~1 週間のうちに重度の心不全が進行する。

新規薬剤開始は特にアレルギー素因を持つ患者に対して誘因となり、ウイルスまたは真菌感染、Churg-Strauss 症候群、好酸球増多症候群を背景に持つこともある。発熱、発疹はよくみられ、胸痛、ST 上昇、壊死のバイオマーカの上昇など急性心筋梗塞によく似た症状が起こる。血中好酸球増多は多くの症例で起きるが、軽度の場合もある。エコーでは典型的には突然発症で拡張する時間がないことを反映して心室サイズは正常であり、おそらく浮腫により壁が肥厚し、重度の両室の広範な収縮不全がみられる。心嚢水は 75%にみられ、タンポナーデとなることもある。死亡率は 50%を超え、平均生存期間は数日である。治療は高容量副腎皮質ステロイド、薬物または機械もしくはその両方による循環補助である。

【施行された手技とその結果】

心筋生検（顕微鏡画像は別紙参照）

心筋生検の結果、大部分が好酸球とマクロファージからなり、心筋細胞壊死に関連する広範な炎症細胞の浸潤が明らかとなった。免疫組織化学解析から、リンパ球はほとんど CD3+T 細胞であり、CD8+よりも CD4+が支配的であった。心内膜の肥厚や壊死性血管炎はなく、巨細胞もなかった。局所的に、炎症細胞の浸潤が間質の小血管にみられ、非壊死性血管炎の所見と考えられた。ウイルスによる細胞変性効果や細胞内寄生虫は見られず、微生物の特殊染色も陰性であった。感染の証拠がないため、心筋生検の組織的所見は急性壊死性好酸球性心筋炎のものであった。この患者の場合、重症型薬物誘発性過敏性心筋炎の発症が最も考えられた。

【臨床診断】

過敏反応による急性壊死性好酸球性心筋炎

【その後の経過】

心筋生検が行われたとき、左室不全の悪化のため動脈内バルーンパンピングが行われていた。CCU にもどり、methylprednisolone (1mg/day)が続けられた。当初は臨床状態は改善し、ドパミン量が減らされたが、入院 4 日目の午後、治療抵抗性の心室不整心拍が起こり死亡し、剖検が行われた。

【剖検の結果】

心臓は心筋のおよそ 80%におよぶ壊死を反映して肥大 (468g) し、両室は軽度に拡張し、心筋は斑状の様相を呈していた。壊死領域の外部には高度な炎症細胞の浸潤を認めた。生検で認められたように主に好酸球とマクロファージで構成されていた。壊死領域の中心部では、マクロファージ巨細胞が存在し、壊死した筋細胞を取り込んでいた。生検標本のように、T 細胞は CD4+が支配的だった。冠静脈洞の壁は心筋細胞も含めて炎症細胞浸潤及び壊死を呈していた。心臓の炎症は心外膜までおよび、静脈の限局性好酸球性血管炎があった。

三角筋、横隔膜、外眼筋の骨格筋は同様の変化を示した。左咬筋からの細胞診を後ろ向きに解析すると、好酸球、マクロファージ、壊死骨格筋の断片とマクロファージ巨細胞がみられた。肝臓には不規則に分布した小さな壊死領域が見られ、マクロファージが支配的でそれより少ない T 細胞とまれに好酸球からなっていた。ウイルスの細胞変性効果はみられず、EB ウイルスは陰性であった。

これらの所見は好酸球や巨細胞に関連する重度な全身性壊死性炎症反応の存在を示唆する。サルコイドーシスや急性リウマチ熱、リウマチ性疾患、ANCA 関連血管炎、アミロイドーシスなどいくつかの全身反応は抗酸菌、寄生虫、真菌感染と同様に心臓に巨細胞を生じうるが、この症例においてはどれも存在していない。巨細胞も好酸球も巨細胞性心筋炎、過敏性心筋炎、急性壊死性好酸球性心筋炎では生じうる。

急性壊死性好酸球性心筋炎の場合、巨細胞性心筋炎と比べて、巨細胞は壊死心筋の領域にのみ見られ、オプソニンに包まれた心筋組織片の除去に従事している。T 細胞は CD4+が支配的である。このように、形態学的にも免疫表現的にも急性壊死性好酸球性心筋炎の特徴を持っていた。薬剤誘発性好酸球性心筋炎はこの症例でみられたような心臓外病変を持っている。もっとも頻度が高いのが肝臓であり、肺、腎、骨格筋などその他の臓器にはまれである。

【解剖学的診断】

骨格筋、肝臓、脊髄にも併発する全身性壊死性炎症反応に関連する急性壊死性好酸球性心筋炎。原因としては重度の薬剤誘発性過敏反応が最も考えられる。

Table 2. Eosinophilic Cardiomyopathies.

Feature	Hypersensitivity Myocarditis	Acute Necrotizing Eosinophilic Myocarditis	Löffler's Endocarditis	Endomyocardial Fibrosis
Demographics	Any	Occasional history of allergic disorders	Male, temperate climates	Tropical climates
Precipitant	Medication	Medication, viral infection, or any cause of eosinophilia	Any cause of eosinophilia, including drug hypersensitivity reaction, parasitic infection, allergic disorder, vasculitides (e.g., Churg–Strauss syndrome, polyarteritis nodosa), hypereosinophilic syndrome, eosinophilic leukemia, other malignancies (e.g., Hodgkin's disease)	Any cause of eosinophilia, including drug hypersensitivity reaction, parasitic infection, allergic disorder, vasculitides (e.g., Churg–Strauss syndrome, polyarteritis nodosa), hypereosinophilic syndrome, eosinophilic leukemia, other malignancies (e.g., Hodgkin's disease)
Tempo	Acute and transient	Acute and severe	Subacute	Gradual
Clinical presentation	Usually fever and rash Mild heart failure Arrhythmias	Sometimes fever and rash Chest pain Fulminant heart failure	Usually fever and rash Right-sided more often than left-sided heart failure Embolitic events	Right-sided more often than left-sided heart failure
Peripheral eosinophilia	Sometimes	Usually	Almost always	Rarely
Biomarkers of necrosis	Modestly elevated	Elevated	Normal	Normal
ECG	Nonspecific ST-segment and T-wave abnormalities	Sinus tachycardia ST-segment elevation Low voltage	Nonspecific ST-segment and T-wave abnormalities	Nonspecific ST-segment and T-wave abnormalities
Echocardiography	Mild systolic dysfunction Occasional pericardial effusion	Severe systolic dysfunction Increased wall thickness Pericardial effusion	Restrictive cardiomyopathy Mural thrombi Thrombotic vegetations Mitral and tricuspid regurgitation	Restrictive cardiomyopathy Organized mural thrombi Mitral and tricuspid regurgitation
Pathology	Eosinophilic infiltrate Mild necrosis	Eosinophilic infiltrate Severe necrosis Occasional giant cells	Mild eosinophilic infiltrate Endomyocardial thickening and fibrosis Overlying thrombosis	Occasionally eosinophilic infiltrate Endomyocardial thickening and fibrosis Occasional organized thrombosis
Prognosis	Self-limited	Poor	Irreversible	Irreversible

Table 3. Medications Implicated in Hypersensitivity Myocarditis (Acute Eosinophilic Myocarditis and Acute Necrotizing Eosinophilic Myocarditis).^{a,b}

Antibiotics	Sulfonamides, beta-lactams, tetracyclines, aminoglycosides, trimethoprim, antiarrhythmics (quinidine, procainamide, lidocaine)
Cardiac medications	Methyldopa, dobutamine, thiazides, furosemide
Antiepileptics	Phenytoin, carbamazepine
Psychotropics	Tricyclic antidepressants, phenothiazine antipsychotics, clozapine
Antimycobacterials	Streptomycin, isoniazid
Miscellaneous	Nonsteroidal antiinflammatory drugs, methylxanthines, sulfonyleureas

