

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（2009年改訂版）

Guidelines for Diagnosis and Treatment of Myocarditis (JCS 2009)

合同研究班参加学会：日本循環器学会，日本胸部外科学会，日本小児循環器学会，日本心臓血管外科学会，
日本心臓病学会，日本心不全学会

班長	和 泉 徹	北里大学循環器内科学	協力員	今中一吉田恭子	三重大学第一病理
班員	磯 部 光 章	東京医科歯科大学大学院循環制御内科学		植 田 初 江	国立循環器病センター臨床検査部 病理
	河 合 祥 雄	順天堂大学循環器内科学		大 倉 裕 二	新潟県立がんセンター新潟病院内科
	川 名 正 敏	東京女子医科大学附属青山病院循環器内科		岡 本 洋	西札幌病院循環器科
	木 村 一 雄	横浜市立大学附属市民総合医療センター心臓血管センター		佐 藤 衛	岩手医科大学第二内科
	許 俊 鋭	東京大学大学院医学系研究科重症心不全治療開発講座		塩 井 哲 雄	京都大学大学院医学研究科内科系専攻内科学講座 循環器内科学
	小 玉 誠	新潟大学大学院医歯学総合研究科器官制御医学講座 循環器学分野		高 野 博 之	千葉大学大学院医学研究科循環病態医科学
	佐 地 勉	東邦大学医療センター大森病院第一小児科		寺 崎 文 生	大阪医科大学内科学Ⅲ
	廣 江 道 昭	国立国際医療センター腎臓・循環器科		中 村 一 文	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科循環器内科
	松 崎 益 徳	山口大学大学院医学系研究科器官病態内科学		中 村 浩 士	山口大学第二内科
	松 森 昭	京都大学大学院医学研究科内科系専攻内科学講座 循環器内科学		西 尾 亮 介	京都大学医学部附属病院救急部
	森 本 紳一郎	藤田保健衛生大学循環器内科		西 川 俊 郎	東京女子医科大学病院病理科
	由 谷 親 夫	岡山理科大学理学部臨床生命科学科		布 田 伸 一	東京女子医科大学東医療センター内科
協力員	石 井 正 浩	北里大学小児科		矢 崎 善 一	まつもと医療センター松本病院循環器科
	猪 又 孝 元	北里大学循環器内科学		吉 川 勉	慶應義塾大学内科学呼吸循環

外部評価委員

奥 村 謙	弘前大学循環器内科学	山 科 章	東京医科大学病院第二内科
倉 林 正 彦	群馬大学大学院医学系研究科臓器病態内科学	吉 村 道 博	東京慈恵会医科大学循環器内科
友 池 仁 暢	国立循環器病センター		

（構成員の所属は2009年8月現在）

目 次

改訂にあたって	2	4. 診断法とその評価	7
I 急性心筋炎の分類と診断・治療	3	5. 治療	8
1. 病因	3	6. 予後・自然歴	9
2. 分類	4	II 特徴ある心筋炎の診断と治療	10
3. 症状および徴候・検査	4	1. 劇症型心筋炎	10

2. 巨細胞性心筋炎	14	1. 心臓サルコイドーシス	24
3. 好酸球性心筋炎	16	2. 膠原病性心筋炎	26
4. 慢性心筋炎	18	3. 薬剤性心筋炎	28
5. 小児心筋炎	20	Ⅳ おわりに	29
6. 新生児期の心筋炎	23	文 献	30
Ⅲ 類縁疾患	24		(無断転載を禁ずる)

改訂にあたって

心筋炎は心筋を主座とした炎症性疾患である。心膜まで炎症が及ぶと心膜心筋炎と呼ばれる。軽症例は確定診断が困難なために、我が国における発症率や死亡率の詳細は不明である。日本病理剖検輯報によれば、1958年から20年間で377,841剖検例中434例の症候性心筋炎が報告されている。すなわち、剖検10万人当たり115人の頻度である¹⁾。一方、無症候性心筋炎は非心臓死剖検例の0.6%との指摘がある²⁾。これらの報告を勘案すると、一過性に無症状で経過する軽症心筋炎はさらに多いと思われる。心筋炎のほとんどは無症候性に、あるいは他疾患に姿を変えて日常診療上現れている、そのような認識がまず求められる。

ガイドラインの原型は平成14年に発足した日本循環器学会学術委員会（委員長 堀 正二）が指定した「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作成研究班」（班長 和泉 徹）により作成された。日本循環器学会、日本胸部外科学会、日本小児循環器学会、日本心臓血管外科学会、日本心臓病学会、日本心不全学会の6学会により推薦された13名の班員と16名の研究協力者による叡智の結晶である。当時の評価委員による検証の恩恵も受け、概ね円滑に臨床現場に浸透したと思われる。特に、劇症型心筋炎への警鐘は正鵠を射たとの感がある。しかし、臨床医の真摯な眼に5年間曝されたこのガイドラインも、時代の潮流に合わせる形での微調整が必要になってきたことは疑いない。そこで、日本循環器学会、日本胸部外科学会、日本小児循環器学会、日本心臓血管外科学会、日本心臓病学会、日本心不全学会の協力の下、班員13名、研究協力者16名、外部評価委員5名の布陣で見直しを行った。

先のガイドラインでも述べたように、幸いなことに、我が国の心筋炎の臨床と研究は極めて優れた学術的土壤に支えられている。数多くの先行研究が行われ、臨床や基礎データが蓄積されている。また諸先達の努力で、既に幾つかの診断・治療の手引きが作成されている。その

うち、1) 厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班病因分科会（分科会長 河村慧四郎）がまとめた「急性心筋炎診断の手引き」³⁾、2) 厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班病因分科会（分科会長 岡田了三）がまとめた「心内膜心筋生検診断基準」⁴⁾、3) 日本循環器学会学術委員会報告：「慢性心筋炎の診断基準に関する研究」（班長 戸嶋裕徳）⁵⁾、4) 日本循環器学会学術委員会報告：「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」（班長 和泉 徹）⁶⁾がガイドラインの基礎資料として広く参照された経緯がある。

心筋炎は循環器疾患総体の中では発症頻度の少ない疾病に属する。また先に述べたように無症候性心筋炎は多発しているのであろうが、あくまでも組織標本がなければ確定診断はできない。このような背景から多数例を扱った臨床研究に乏しく、evidence-based medicineに耐えられるだけの学術的根拠に薄い疾患であるのも事実である。そこで、当研究班ではガイドラインの作成に際し、文献的検索を進めながら、この疾患に対する我が国専門家の叡智と経験をもとに、日本人のデータを用いてこれまでの手引きの妥当性を検証してみた。すなわち、可能な限り先行研究の成果を活用し、臨床試験がない場合には専門医の多くが用いている手法を班員の合意の下に網羅した。なお、このガイドラインでも診断法や治療法の適応基準クラス分類やエビデンスのレベル表示を行った。適応基準クラス分類は次の4クラスである。

クラスⅠ：手技、治療が有効、有用であるというエビデンスがあるか、あるいは見解が広く一致している。

クラスⅡ：手技、治療の有効性、有用性に関するエビデンスあるいは見解が一致していない。

Ⅱa：エビデンス、見解から有用、有効である可能性が高い。

Ⅱb：エビデンス、見解から有用性、有効性が

それほど確立されていない。

クラスⅢ：手技、治療が有効、有用でなく、ときに有害であるとのエビデンスがあるか、あるいは見解が広く一致している。

またエビデンスレベルは以下の3段階である。

レベルA：400例以上の症例を対象とした複数の多施設無作為介入臨床試験で実証された、あるいはメタ解析で実証されたもの。

レベルB：400例以下の症例を対象とした複数の多施設無作為介入臨床試験、よくデザインされた比較検討試験、大規模コホート試験などで実証されたもの。

レベルC：無作為介入臨床試験ではないが、専門家の意見が一致したもの。

このガイドラインは、あくまでも現時点で可能な、あるいは医療保険で行える範疇の内容で作成した。現在研

究中、あるいは、近い将来に応用可能な診断法や治療法については「将来展望」の中で記述した。参考にしていただきたい。

ガイドライン作成の構成上、最初に先進国で多発しやすい急性心筋炎を記述した。その中で心臓MRI（CMR）の診断的価値を特に強調した。その後、臨床的、病因的、病理学的に特異性の強い心筋炎、すなわち、劇症型心筋炎、巨細胞性心筋炎、好酸球性心筋炎、慢性心筋炎を別項で扱った。同じ理由で、一般成人に対するガイドラインとは別に、小児期や新生児期の心筋炎も別項記載とした。最後に類縁疾患として、心臓サルコイドーシス、膠原病性心筋炎、薬剤性心筋炎を取り上げた。より理解が得られやすいように工夫した結果である。

この改訂の機会を捉えて、また5年間の実績を踏まえて、出来上がったガイドラインはグローバルに公表することとする。広く世界の臨床家や研究者の眼に曝し、このガイドラインに含まれる潜在的なあるいは将来的な不備を批判的に補い、建設的な内容が追加されることを強く期待するからである。

I 急性心筋炎の分類と診断・治療

1 病因

心筋炎の多くは細菌やウイルスなどの感染によって発症する。病原体として、ウイルス、細菌、リケッチア、クラミジア、スピロヘータ、マイコプラズマ、真菌、原虫、寄生虫などが知られている。表1に心筋炎惹起性ウイルスの代表例を掲げた。従来、急性心筋炎の原因ウイルスとしてエンテロウイルス、なかでもコクサッキーB群ウイルスが最も高頻度とされてきた⁷⁾が、心筋ウイルスゲノム解析法にてアデノウイルスやパルボウイルスB19も高率に検出されたとの報告⁸⁾がある。また、HIV感染症（AIDS）⁹⁾やC型肝炎ウイルスも心筋炎を惹起する¹⁰⁾。ただし、ウイルス感染は確認できるが心筋炎を発症しない人が存在する背景、長期にわたるウイルス持続感染と拡張型心筋症の関係、さらにはC型肝炎ウイルスと肥大型心筋症¹⁰⁾など、なお多くの課題が残されている。

表1 心筋炎を惹起するウイルス

ウイルス科	ウイルス属
ピコルナウイルス	エンテロウイルス (コクサッキーAおよびB群、エコーウイルス、ポリオウイルス) A型肝炎ウイルス
オルソミクソウイルス	A型インフルエンザ B型インフルエンザ
パラミクソウイルス	RSウイルス ムンプスウイルス 麻疹ウイルス
フラビウイルス	C型肝炎ウイルス デング熱ウイルス 黄熱病ウイルス
トガウイルス	風疹ウイルス チクニングニアウイルス 狂犬病ウイルス
ラブドウイルス	HIVウイルス
レトロウイルス	ワクチニアウイルス
ボックスウイルス	帯状疱疹ウイルス
ヘルペスウイルス	サイトメガロウイルス 単純ヘルペスウイルス EBウイルス
アデノウイルス	アデノウイルス
パルボウイルス	パルボウイルス

また、これら感染症以外にも、薬物、放射線、熱などの物理刺激、あるいは代謝障害や免疫異常、さらに妊娠も原因となる。これらの病因が特定できない場合を特発性心筋炎と称する。

2 分類（表2）

組織学的特徴から、心筋炎はリンパ球性心筋炎、巨細胞性心筋炎、好酸球性心筋炎、肉芽腫性心筋炎に分類される。病因的には、リンパ球性心筋炎はウイルス感染によるものが多く、巨細胞性心筋炎、好酸球性心筋炎、肉芽腫性心筋炎は心毒性物質・薬物アレルギー・自己免疫・全身性疾患などの合併症としてみなされることが多い。発病初期に心筋生検を行えば組織診断に基づいた治療計画を立てることができるが、発病初期には心筋生検が困難である症例や正確な組織診断が難しい症例もある。一方、発症様式により心筋炎は、急性心筋炎と慢性心筋炎に分けられる。急性心筋炎は症状発現日を発症日として特定できる。急性心筋炎の中で発病初期に心肺危機に陥るものを劇症型心筋炎（fulminant myocarditis）と呼ぶ⁶⁾。慢性心筋炎には遷延性と不顕性の二型がある⁵⁾。このような組織分類、病因分類、臨床病型分類の三種類を診療に用いる際には、これらの分類法が必ずしも1対1の対応をしていないことに留意しなければならない。

3 症状および徴候・検査

1 症状

多くの急性心筋炎患者ではかぜ様症状（悪寒、発熱、頭痛、筋肉痛、全身倦怠感）や食思不振、悪心、嘔吐、

下痢などの消化器症状が先行する。その後、数時間から数日の経過で心症状が出現する。心症状には、①心不全徴候（出現頻度約70%¹¹⁾）、②心膜刺激による胸痛（約44%）、③心ブロックや不整脈（約25%）、に随伴する症状がある。これらの症状発現の有無は病変の部位や炎症の程度、それに心筋炎の広がりによって決まる。

軽症例を含めれば、心筋炎は決して発症頻度の少ない疾患ではないであろう。しかし、症状や徴候が非特異的なため、臨床症状や徴候が明白な心筋炎はまれである。単なるかぜ症状や消化器症状のあと極めて短期間で心肺危機に陥り、致命的経過をとる劇症型心筋炎に出会うことすらある。したがって、臨床の現場で有熱患者を診る際に、心筋炎の可能性を念頭に置けるかが重要である。従来用いられていた「急性心筋炎診断の手引き」³⁾を今回見直したうえで、表3に掲げた。

2 徴候

着目すべき身体所見は、発熱、脈の異常（頻脈、徐脈、不整）、低血圧である。奔馬調律（Ⅲ音の出現）、湿性ラ音などの肺うっ血徴候、頸静脈怒張や下腿浮腫などの右心不全徴候を認めることがある。心膜炎合併例では心タンポナーデが出現しうる。

3 血液生化学検査

CRPの上昇やAST、LDH、CK-MB、心筋トロポニン¹²⁾などの心筋構成蛋白の血中増加が一過性に確認される。初期診断として全血を用いた心筋トロポニンT迅速測定（トロッptest[®]）が簡便で有用である。なお、本症の診断意義に関するトロポニンTとI¹³⁾との差異は明らかにされておらず、我が国では使い分けをされず用いられているのが現状である。

4 胸部X線

ときに心拡大や肺うっ血像を認める。ただし、右室優位の心筋炎例も存在する¹⁴⁾ため、心原性ショックに陥ったにもかかわらず心拡大や肺うっ血像が明瞭でない症例もある。

5 心電図

心電図は感度の高い簡便診断法である。たとえ初回の心電図変化は軽微でも、時間の経過とともに異常所見が明瞭になる場合がある。したがって、心筋炎が疑われる患者では、経過を追って心電図検査を繰り返すことが肝要である。頻度としてはST-T異常が最も多い（図1）。ST上昇は心膜炎の合併（心膜心筋炎）を示唆し、鏡像

表2 心筋炎の分類

病因分類	組織分類	臨床病型分類
ウイルス	リンパ球性	急性
細菌	巨細胞性	劇症型
真菌	好酸球性	慢性（遷延性）
リケッチア	肉芽腫性	（不顕性）
スピロヘータ		
原虫、寄生虫		
その他の感染症		
薬物、化学物質		
アレルギー、自己免疫		
膠原病、川崎病		
サルコイドーシス		
放射線、熱射病		
原因不明、特発性		

表3 急性心筋炎の診断手続き

1. 心症状¹⁾に先行して、かぜ様症状²⁾や消化器症状³⁾、また皮疹、関節痛、筋肉痛などを発現する。無症状で経過し、突然死にて発見されることもある
2. 身体所見では、頻脈、徐脈、不整脈、心音微弱、奔馬調律（Ⅲ音やⅣ音）、心膜摩擦音、収縮期雑音などがみられる
3. 通常、心電図は経過中に何らかの異常所見を示す。所見としては、I～Ⅲ度の房室ブロック、心室内伝導障害（QRS幅の拡大）、R波減高、異常Q波、ST-T波の変化、低電位差、期外収縮の多発、上室頻拍、心房細動、洞停止、心室頻拍、心室細動、心静止など多彩である
4. 心エコー図では、局所的あるいはびまん性に壁肥厚や壁運動低下がみられ、心腔狭小化や心膜液貯留を認める
5. 血清中に心筋構成蛋白（心筋トロポニンTやCK-MB）を検出できる。CRPの上昇、白血球の増多も認める。特に、全血を用いたトロポニンTの早期検出は有用である
6. 上記の第2～5の4項目所見は数時間単位で変動する。被疑患者では経時的な観察が必要である。また、徐脈の出現、QRS幅の拡大、期外収縮の多発、壁肥厚や壁運動低下の増強、トロポニンTの高値、トロポニンT値が持続亢進する患者は心臓危機の恐れがある
7. 最終的に、急性心筋梗塞との鑑別診断が不可欠である
8. 心内膜心筋生検による組織像⁴⁾の検出は診断を確定する。ただし、組織像が検出されなくても本症を除外できない
9. 急性期と寛解期に採取したペア血清におけるウイルス抗体価の4倍以上の変動は病因検索にときに有用である。ウイルス感染との証明にはpolymerase chain reaction (PCR) 法を用いた心筋からのウイルスゲノム検出が用いられる。加えて、咽頭スワブ、尿、糞便、血液、とりわけ心膜液や心筋組織からのウイルス分離またはウイルス抗原同定は直接的根拠となる

注1) 心症状：胸痛、失神、呼吸困難、動悸、ショック、けいれん、チアノーゼ

2) かぜ様症状：発熱、頭痛、咳嗽、咽頭痛など

3) 消化器症状：悪心、嘔吐、腹痛、下痢など

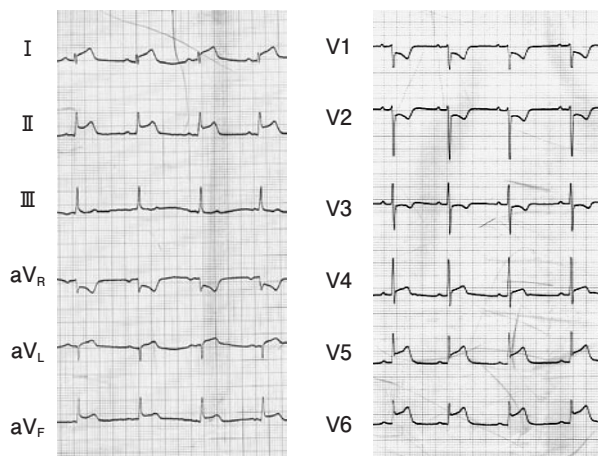
4) 表4参照

を伴わない全誘導（aVRを除く）でのST上昇を認めることも少なくない。逆に限局性のST上昇を呈し、急性心筋梗塞と酷似する例にも遭遇する。心伝導障害（房室ブロックや脚ブロック、それに心室内伝導障害など）は頻繁にみられる。QRS波の幅が徐々に拡大してきたら悪化の兆し。不整脈では心室頻拍や心室細動、それに心静止の出現は致死性である。よって、心筋炎患者の急性期では連続的な心電図モニターを行う必要がある。

6 | 心エコー図

心膜液貯留に加えて、炎症部位に一致した一過性の壁肥厚と壁運動低下が特徴的である。典型例では全周性求心性壁肥厚とびまん性壁運動低下、それに心腔の狭小化を認める^{15), 16)}（図2）。初期には壁運動低下がみられない例もある。特に小児例では心エコー図による観察が容易なため、鑑別診断での有用性が高い。検査の感度および特異性の高さより、心筋炎を疑ったら必ず心エコー図検査を行う。

図1 急性心筋炎の心電図



入院1週間前よりかぜ様症状が出現し、全身倦怠感にて来院した時の心電図。広範な誘導でST上昇がみられる。

7

心臓MRI (Cardiac magnetic resonance : CMR) ・ X線CT

ガドリニウム（Gd）造影CMRにより、シネモードに加えてT1早期の強調画像や遅延造影において信号強度の増強（late gadolinium enhancement, LGE）像が認められ、さらにT2強調画像など炎症部位に一致した所見（主に炎症性浮腫像）が心筋炎診断に有用との報告がなされている^{17) - 19)}（図3）。

一方、急性心筋梗塞との鑑別にはCMR画像での病変の広がりや有用である。すなわち、急性心筋梗塞は心内膜病変からの広がり像を示すのに比して、急性心筋炎では心外膜からの広がりやびまん性の広がりを示すことが多い。また、X線CTでは造影剤による心筋造影効果所見によって急性心筋炎の診断に有用であるとの報告があり、この所見はCMRのLGE像と類似している²⁰⁾。

8

核医学検査

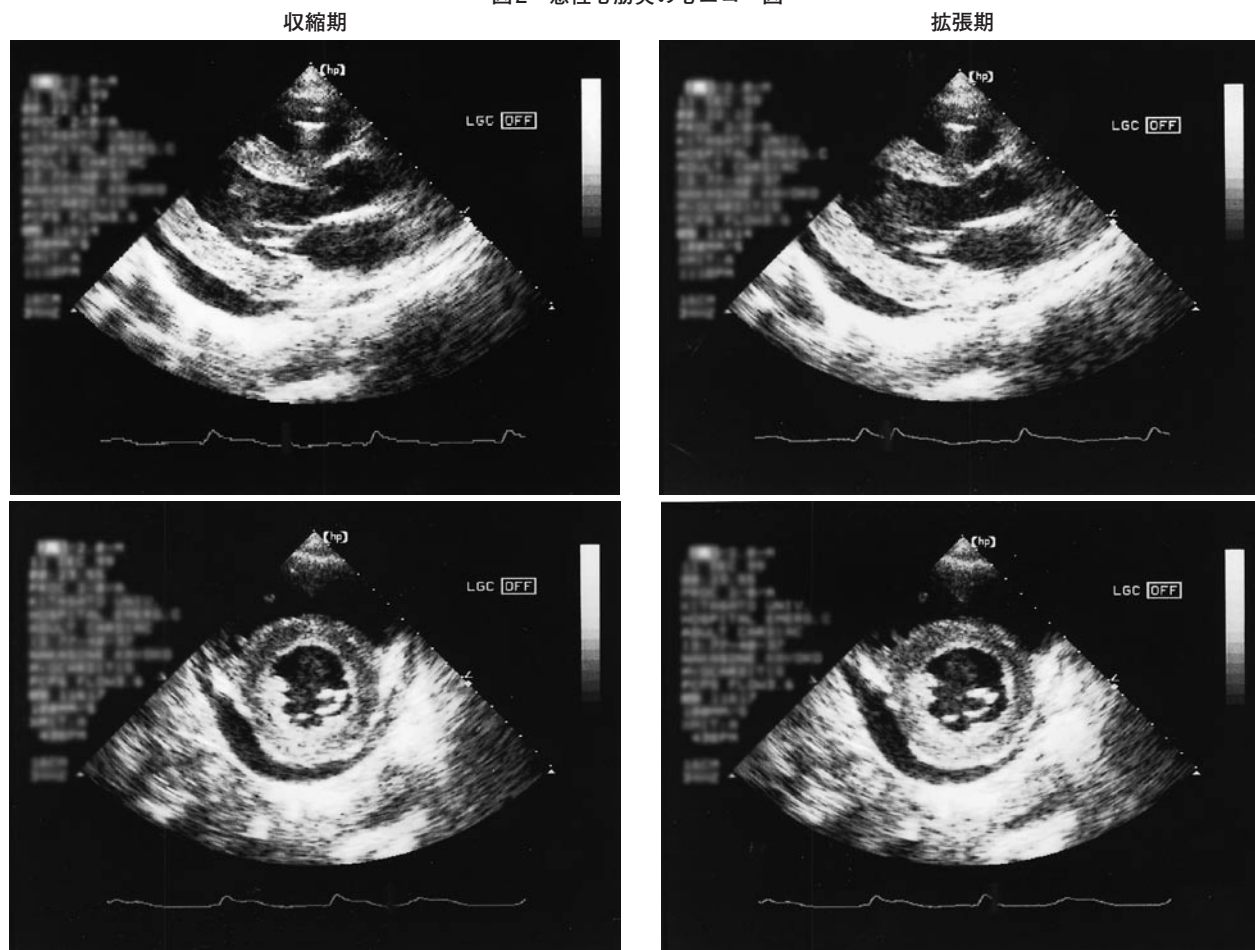
ガリウム-67 (⁶⁷Ga) の心筋集積は大型単核細胞の浸潤像を反映しており特異性が高い²¹⁾が、感度はあまり高くない。一方、梗塞心筋の描出に用いられるテクネチウム-99m (^{99m}Tc) ピロリン酸心筋シンチグラフィは比較的高感度で心筋炎病巣に一致した集積像を描出する²²⁾。

9

心臓カテーテル検査（心筋生検）

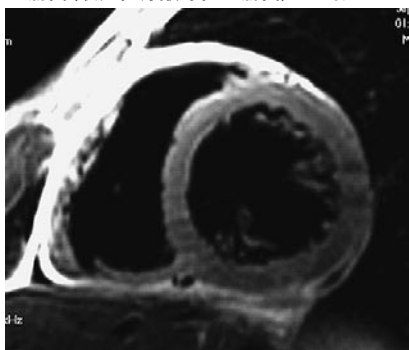
病状が許せば診断的価値が高い急性期に、心臓カテーテル検査を行う。まず、冠動脈造影法にて冠動脈の有意狭窄病変を除外する。次いで、心内膜心筋生検（生検）にて、①多数の大小単核細胞が浸潤し、浸潤細胞と壊死した心筋細胞の接近がしばしばみられ（ときに少数の多

図2 急性心筋炎の心エコー図



心膜液貯留と全周性求心性肥厚、それにびまん性壁運動低下を認める。

図3 急性心筋炎(壊死性好酸球性心筋炎)の心臓MRI T2強調画像

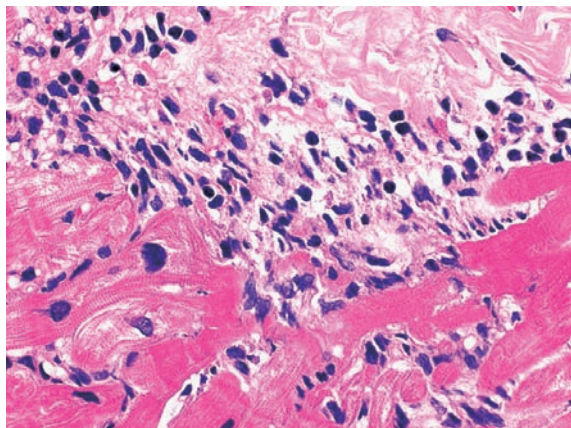


核白血球、多核巨細胞の出現もみられる)、②心筋細胞の断裂、融解、消失、さらに、③間質の浮腫(ときに線維化)が検出できれば心筋炎と確定診断される。(図4、表4)。ここで免疫染色や電顕を加えることで、より詳細な情報が得られる。心筋炎の劇症化は予見が困難であることから、心臓カテーテル検査を行えない施設に患者が来院した場合には、心臓救急を行える基幹施設への搬

送が望まれる。

生検では、採取部位や標本の個数、採取時期により組織像の違いや偽陰性が避けられない^{23), 24)}。通常3か所以上から標本を採取することが推奨され、4～5個の標本採取を勧めているものもある²⁵⁾。適正な採取部位を選び、生検による合併症を避けるために心エコー図などの画像診断をガイドとして用いる有用性も報告されている²⁶⁾。生検の時期は、心筋炎が疑われたならばなるべく早期に行う方がよい。特に、巨細胞性心筋炎の場合は早期診断が重要である。発症10日以内であれば大多数の症例で心筋炎組織像が認められるが、回復期では診断率が大きく後退する。遷延例や重症例については経時的に生検を行い、心筋組織炎症の活動程度を確認することが望ましい。前述のような工夫を行っても、生検においては病変存在部位から必ず採取できているとは限らない(サンプリング・エラー)。病理所見が陰性であったから心筋炎ではないとは臨床診断できない。

図4 急性心筋炎の心筋生検組織像



心筋変性・壊死像とそれに近接する炎症細胞の浸潤像が検出される。リンパ球浸潤が主体であるが、ごく少数の好酸球もみられる。

表4 心内膜心筋生検による急性心筋炎の診断基準

- | |
|---|
| 1. 多数の大小単核細胞の浸潤 ¹⁾ (ときに少数の多核白血球, 多核巨細胞の出現)
2. 心筋細胞の断裂, 融解, 消失
3. 間質の浮腫(ときに線維化) |
|---|

注1) 浸潤細胞と心筋細胞の接近がしばしばみられる。

(付) より確実な診断のための条件

1. ウイルス性感染を思わせる症状発現後早期に心筋生検を行う。
2. 生検による経時的観察は病態や治療効果の判定に有用である。
3. 生検標本は3個以上が好ましい。標本を多数の断面で観察する。
4. 電子顕微鏡, 免疫組織学的手法はより詳細な情報を提供し得る。

10 ウイルス関連診断

患者血清を用いたウイルス抗体価の測定を行う。2週間以上の間隔で採取された急性期と寛解期のペア血清を用い、ウイルス抗体価の4倍以上の変動をもって陽性と判断する。ただし、その陽性率は概ね10%に過ぎず、さらに感染臓器の同定は不可能である。ペア血清の測定項目としては、成人の場合、コクサッキーウイルスB群1-6型、およびA群4・9・16型、アデノウイルス、サイトメガロウイルス、エコーウイルス9・11・14・16・22型、パルボウイルスB19、ヒトヘルペスウイルス6型、インフルエンザAおよびBウイルスなどが挙げられる^{27), 28)}。小児および新生児の場合は上記に加え、単純ヘルペスウイルス、EBウイルス、RSウイルス、麻疹ウイルス、ムンプスウイルスなども考慮する。測定法は中和抗体法が特異性に優れ、診断的価値が高い。ただし、保険使用上、測定項目数に限度がある。肝炎ウイルスも心筋炎を生ずることがあり、その診断にIgM-HA抗体、

IgM-HBc抗体、HCVコア抗原などが有用である。

一方、ポリメラーゼ連鎖反応(polymerase chain reaction: PCR)法やin situ hybridization法(図5)を用い、心筋からウイルスゲノムを検出することは、原因ウイルスの特定に大きく寄与する。特にエンテロウイルスなどにおけるマイナス鎖RNAの存在は、ウイルス活動性の大きな根拠となる。しかし、①ウイルスゲノムの存在と病態や治療効果との関連の解明、②実験動物を用いた直接的な病原としての証明などの課題が残されている。現実的な問題としても、①コンタミネーション、②グローバルな標準化、③高価な測定費用などの問題があり、一般的な検査法とはなっていない^{29), 30)}。

4 診断法とその評価

心筋炎の臨床診断は、「急性心筋炎の診断手引き」(表3)に従う。基本的には急性心筋梗塞が除外診断でき、心筋生検で「心内膜心筋生検による急性心筋炎の診断基準」(表4)に示される活動性病変が確認されれば診断は確定する。現在の日常診療レベルでは個々の患者で直接病因を特定することができず、多くは「特発性心筋炎」と診断される。しかし、状況証拠や実験的根拠から我が国での多くの症例でウイルス性だと想定されている。

【急性心筋炎における診断法と有用性評価】

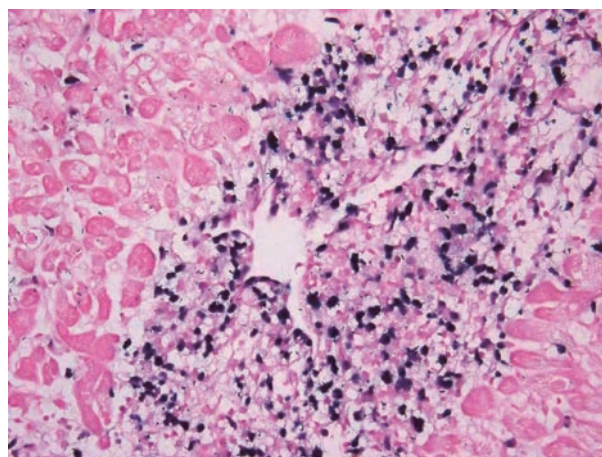
クラスⅠ(レベルC)

心筋生検

クラスⅡa(レベルC)

心筋トロポニン、心電図、心エコー図、CMR、⁶⁷Ga心筋シンチグラフィ、

図5 EBウイルス小分子RNA-1 (EBV-encoded small RNA-1) を標的としたin situ hybridization



^{99m}Tcピロリン酸心筋シンチグラフィ

クラスⅢ

該当なし

●将来展望

1) バイオマーカー

致死的な急性心筋炎例では、血漿中の可溶性FasならびにFasリガンド³¹⁾、あるいはIL-10³²⁾が有意に高値であった。急性心筋炎の進展や劇症化を予測するマーカーとして期待される。テネイシン-Cは胎児期の形態形成や創傷治癒などに伴って発現する細胞外マトリックス蛋白だが、心筋炎症例における心筋生検標本では炎症活動期に特異的に発現し、その発現程度は炎症や心筋壊死の程度を反映する³³⁾。心筋組織でのテネイシン-Cの発現は漸減するものの、発症30日後でも検出できた。

2) 核医学検査³⁴⁾

¹¹¹In 抗ミオシン抗体心筋シンチが高い感度・特異度から心筋炎の診断に有用と報告されるが、我が国には未だ導入されていない。

5 治療

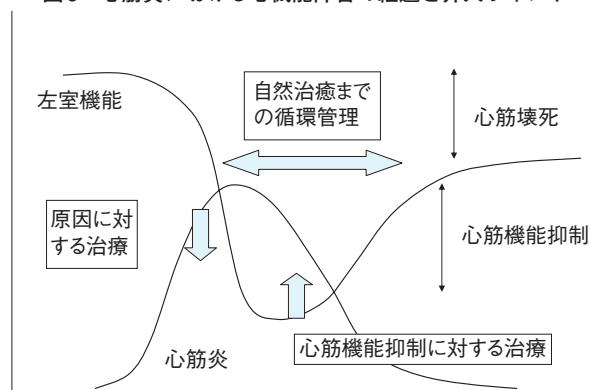
1 急性期管理と治療

心筋炎は無症状から突然死まで幅広い病像を示すとされるが、一般的な急性心筋炎に限ればその基本的な病状や経過は比較的単一である。すなわち、炎症期が1～2週間持続した後に回復期に入る。心筋炎では、心筋壊死とともに炎症性物質による心筋細胞機能障害が起こり、両者があいまって心ポンプ失調を形成する。多くは炎症に伴う可逆的な心筋機能低下であり、急性期に全く収縮しなかった左室壁が回復期にはほぼ正常化することもまれではない。したがって、心筋炎に対する介入点は次の3つに集約される（図6）。

第一は、原因に対する介入である。ウイルス性心筋炎に対して一般的に臨床使用可能な抗ウイルス薬はまだ開発されていない。一方、巨細胞性心筋炎や好酸球性心筋炎などの特殊型の中には発症機序にアレルギーや自己免疫が関わっているものがある。そのような病態にはステロイドや免疫抑制薬が有効と考えられる。

第二は、自然軽快までの血行動態維持である。急性期には心原性ショック、房室ブロック、心室頻拍、心室細動、心静止などにしばしば陥る。したがって、心筋炎患者では循環および呼吸動態に基づく心肺危機管理が全例

図6 心筋炎における心機能障害の経過と介入ポイント



が必要である。薬物による血行動態維持は一般の急性心不全患者と同じであり、利尿薬やカテコラミン薬などが用いられる。房室ブロックや心室細動などの不整脈を合併したら、それぞれ体外式ペースメーカや直流除細動にて対応する。心原性ショックあるいは低心拍出状態に陥ったら大動脈内バルーンパンピング（intraaortic balloon pumping：IABP）や経皮的な心肺補助装置（percutaneous cardiopulmonary support：PCPS）を装着する。急性心筋炎は一定期間の心肺危機管理の後に心機能回復が期待できるため、心肺危機を一定期間回避できる循環補助装置のよい適応病態である⁶⁾。

第三は、炎症性物質による心筋機能抑制からの解放である。炎症性サイトカインや一酸化窒素は高濃度になると心筋細胞の機能を抑制し、さらには細胞傷害をも惹起する。心筋炎に直接介入できなくとも、炎症性物質による心筋抑制を解放できれば、急性期を乗り切ることが可能である。ステロイド短期大量療法（ステロイド・パルス療法）はこの観点からの介入法であるが、その効果については評価が定まっていない。大量免疫グロブリン療法や血漿交換療法なども検討されている。

このような論点を踏まえ、急性心筋炎症例では病態別に以下のように対処する。

2 無症状・軽微徴候例における対処

急性心筋炎と診断されても、心徴候のみで心症状が顕著でないのであれば、入院したうでの安静臥床と、バイタルサインや心電図、心エコー図、心筋トロポニン値などの注意深い経過観察のみで対処できる。ただし、急変時の心肺危機管理に迅速対応が可能な状況を構築しておく。ウイルス感染を増強する恐れがあるため、発熱に対してNSAIDsなどの鎮痛・解熱薬はなるべく使わない。

3 不整脈治療

高度心ブロックによる徐脈には一時的体外式ペースンを行う。一方、心筋炎では抗不整脈薬の効果は乏しく、むしろ不整脈を誘発することも少なくないため、期外収縮の頻発や非持続性心室頻拍に対しては安易な薬物療法を行わない。心室頻拍や心室細動には電気的除細動を行う。致死的不整脈が頻発し血行動態を維持できない場合は、PCPSのよい適応である。

4 心不全管理

広範な心筋炎は心収縮力を低下させ、ポンプ失調を招来する。カテコラミン、ホスホジエステラーゼⅢ（PDE-Ⅲ）阻害薬、hANP（カルペリチド）などを用いて急性期を乗り切る。ジギタリスは強心効果よりも催不整脈作用が強いので使用を避ける。治療に抵抗して高用量の強心薬が必要な場合には補助循環導入の適応を検討する。IABPやPCPSの積極導入により救命できる症例がある⁶⁾。心筋炎からの治療は期待できるが、PCPSが長期化するようであれば左室補助装置（left ventricular assist system：LVAS）も考慮する。

5 難治例への追加治療法

炎症が遷延し血行動態の改善が得られない場合には、ステロイド短期大量療法を試みてもよい。著効例があるのは事実であるが、ステロイドの適応そのものが課題となっている³⁵⁾。すなわち、これまで血行動態の程度に基づき、個々の症例で免疫調整療法の是非が論ぜられてきた。しかし、心筋炎の発生機序、すなわちウイルス持続感染あるいは自己免疫機序のいずれかにより、適応を判断すべきとの欧米の主張がある³⁶⁾。なお、劇症型心筋炎に対する大量免疫グロブリン療法の有効性が注目されている³⁷⁾。

6 急性期以降の管理

心筋トロポニン値がピークを超えた急性期からの回復後は、①心筋炎症の遷延化・再発、②心室リモデリングに伴う慢性心不全、③不整脈、への対応に留意する。ウイルス再感染による①はまれで、症例報告がわずかにみられるほどである。②、③はそれぞれACE阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬の投与を基本とする慢性心不全・心臓突然死対策に準ずる。いずれにせよ、長期の経過観察や疾病管理を怠らないことが必要である。

【急性心筋炎の治療法と適応評価】

クラスⅠ（レベルC）

IABP, PCPS

クラスⅡa（レベルC）

カテコラミン、PDE-Ⅲ阻害薬、カルペリチド、大量免疫グロブリン療法、ステロイド療法、ACE阻害薬

クラスⅡb

鎮痛・解熱薬

クラスⅢ

ジギタリス

●将来展望

1) 抗ウイルス療法^{38)~40)}

ウイルス病因が明らかな場合はインターフェロンやリバビリン（ribavirin）による抗ウイルス療法が有効であろう。インターフェロンやリバビリンは脳心筋炎ウイルス性心筋炎、コクサッキーウイルス性心筋炎に実験的には有効である。また両者の併用療法は現在C型肝炎に対する標準治療となっている。今後、C型肝炎ウイルスを含めたウイルス性心筋炎に対する治療法として期待される。またWIN 54954が実験的ピコナウイルス性心筋炎に有効であったとの報告もある。

2) 免疫抑制薬⁴¹⁾

新しい免疫抑制薬FTY720は移植拒絶反応を著明に抑制し、その臨床応用が期待されている。注目すべきは、この薬がウイルス性心筋炎にも有効なことである。すなわち、従来の免疫抑制薬はウイルス感染を悪化させるが、この薬は病因にかかわらず心筋炎を回復させる。

6 予後・自然歴

急性心筋炎の自然経過はいまなお明らかでない。厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班による調査¹¹⁾では、274例中の13例（4.7%）が発症1か月以内に死亡していた。死因は心原性ショック6例（46%）、うっ血性心不全5例（38%）、完全房室ブロック2例（15%）である。つまり、心筋炎の急性期診療ではポンプ失調と致死的不整脈が主な臨床課題である。一方、心筋炎は病因や病型によって予後も異なる^{42), 43)}。ここで、我が国で組織学的に心筋炎が確認できた48症例についての臨床病型別予後を検討した報告を参照する⁴⁴⁾。組織型では、リンパ球性心筋炎41例、巨細胞性心筋炎6例、好酸球性心筋炎1例であり、臨床病型では、急性心筋炎9例、劇症型

心筋炎21例、慢性心筋炎（遷延性）3例、慢性心筋炎（不顕性）15例であった。このとき各病型の初回入院での死亡率は急性22%、劇症型43%、慢性遷延性33%、慢性不顕性40%であった。また、心筋炎が改善して退院できた場合の遠隔期死亡は少数で予後良好であったが、慢性不顕性型心筋炎では遠隔期死亡が少なからず観察された。一方、日本循環器学会学術委員会が全国調査により集計した劇症型心筋炎の急性期死亡率は42%である⁶⁾。組織分類に基づく巨細胞性心筋炎6例中5例が死亡し、リンパ球性心筋炎に比べ予後が不良であった。

Ⅱ 特徴ある心筋炎の診断と治療

1 劇症型心筋炎

1 背景

致死的心筋炎としての劇症型心筋炎は、約1世紀前のFiedlerによる記載にさかのぼる⁴⁵⁾。本症は一般的に「血行動態の破綻を急激に來たし、致死の経過をとる急性心筋炎」と定義されるが、体外補助循環装置の一般的普及に伴う救命例の出現が劇症型心筋炎の「劇症」とする定義を不明確にしている。劇症型心筋炎の厳密な定義は国際的に未だ確立しておらず、欧米では静注強心薬による血行動態補助のみの症例も本症とみなす⁴²⁾ことが少なくない。ここでは、我が国で主に常識的に認知されている「体外循環補助を必要とした重症度を有する」心筋炎をその対象とする。

2 診断

①症状⁶⁾

発症初期より血行動態の破綻を來たす例もあるが、一方で軽度な初期症状でも急速に劇症化へ向かう症例が存在することをまず認識すべきである。単なるかぜとして加療される軽い倦怠感のみ、すなわちNYHA心機能分類1度にて初診した劇症型心筋炎例すら存在する。その病状変化は日単位から、ときに時間単位で進行する。初発症状としては通常の急性心筋炎と同様に、発熱を伴うかぜ様症状（63%）や嘔吐・下痢などの消化器症状（23%）を併発する。主症状としては、ショックを含む心不全症状（69%）と不整脈による動悸や失神（24%）、そ

れに長時間続く胸痛（18%）が多くみられる。

②身体所見

かぜ症状としての発熱のほかに、循環不全を合併している場合には、虚脱様外観、低血圧、脈圧減少、脈拍微弱、末梢冷感、尿量減少などが診断の参考となる。脈拍数は発熱の程度に比して頻脈が強い傾向を示す。逆に、完全房室ブロック出現時には発熱に不釣り合いな徐脈が心筋炎診断のきっかけとなることもある。肺ラ音や奔馬調律も聴取されるが、高度な心ポンプ失調の割には左心不全徴候が顕在化しない例も散見される。

③血液生化学検査

心筋炎診断での感度・特異度から血中心筋トロポニン値の測定が必須である¹²⁾。心筋トロポニン値が経時的に低下し陰性化する例では病態の安定に向かうと示唆される⁴⁶⁾が、逆に心筋トロポニン値が上昇し続ける場合は心筋炎が劇症化する可能性が考えられる。

一方、循環動態を反映する血液指標も劇症化の存在診断に欠かせない。すなわち、乳酸、塩基過剰（base excess）や多臓器不全指標としての総ビリルビン値、それにクレアチニン値などが重要である。

④胸部X線

急性心筋炎では劇症化症例であっても、急速な進行を反映して心胸郭比増大が顕著でない場合（15%）や右心系優位の心筋炎のため肺うっ血像を認めない場合（29%）があり⁶⁾、注意が必要である。

⑤心電図⁶⁾

心筋炎診断における感度の高い心電図所見はST-T変化（100%）であり、異常Q波（80%）、低電位差あるいはR波減高（94%）などを認めるが、劇症化の予測項目として一時点での心電図所見には限界がある。むしろ心電図変化の経時的推移が重要であり、QRS幅の増大⁴⁷⁾や心室性不整脈の頻発は劇症化に向かう予兆となる。また、完全房室ブロックや房室解離（35%）が劇症化例に多い。

⑥心エコー図

急性心筋炎では左室壁運動低下と低下部位に一致した壁肥厚がみられ¹⁵⁾、劇症型例ではびまん性にみられる。劇症化の予測に関して一時点での観察では限界があり、左室駆出率低下（40%未満）が劇症型に多いとする報告がある程度である⁴⁷⁾。むしろ、求心性の壁肥厚と壁運

動低下の進行という経時的变化が劇症化診断に重要であり⁴⁸⁾、ときにその変化は急速である。なお、心タンポナーデは少量の心膜液貯留にても出現するため、右房や右室の虚脱所見を見逃さないようにする。

⑦組織診断

劇症型心筋炎を非劇症型と病理学的に鑑別する方法は今のところない。これは心内膜心筋生検によるサンプリング・エラーの影響が大きいためである。ただし、心筋組織内の好酸球や巨細胞の検出により、それぞれ特徴的な臨床経過が予想される。

⑧血行動態

劇症型の定義として循環虚脱があるため、血行動態評価は診断の要となる。血行動態が不安定な場合はスワンガンツカテーテルによるガイドを行い、体・肺うっ血、心拍出、末梢循環を評価する。すなわち、心拍出量（1回拍出量を含む）、肺動脈楔入圧、中心静脈圧、体・肺動脈圧、動脈血酸素飽和度（ SaO_2 ）、混合静脈血酸素飽和度（ SvO_2 ）を測定する。尿量減少は末梢循環不全の最も鋭敏な臨床指標の1つである。各指標の絶対値評価も重要であるが、綿密な経時的変動の観察が劇症化移行を把握する最も確実な評価法である。

【劇症型心筋炎の予測診断法と適応評価】

クラス I

該当なし

クラス II a（レベル C）

経時的循環動態観察、経時的心エコー図変化、経時的心電図変化、血中心筋トロポニン値の経時的推移

クラス II b

初診時循環動態、初診時心エコー図、初診時心電図、心筋生検

3 | 治療

①急性期管理

A) 循環動態補助

我が国での急性心筋炎の多くはウイルス感染に起因し、かぜ類似の一相性経過をとる。すなわち、心筋炎極期を乗り越えさえすれば劇症型といえども自然軽快し、その予後は良好とされる^{42), 49)}。したがって、最も重要な急性期管理方針は、心筋炎による血行動態の破綻を回避し、自然回復の時期までいかに橋渡しをするかにかかっている。

1. 循環動態補助の種類

a) IABP

下行大動脈に留置したバルーンを心電図同期させ、収縮・膨張により後負荷軽減を図る。その循環補助効果は自己心機能に依存するため、極めて高度な血行動態破綻時には効果が不十分となる。また、頻脈性心室不整脈時に循環補助効果は期待できない。一方、PCPS施行時はIABP併用が推奨される。その理由として、①後負荷の軽減、②組織血流の拍動流化、③PCPS離脱時のバックアップ、が挙げられる。

b) PCPS

大腿静脈から挿入したカテーテルより右房脱血を行い、膜型人工肺を介し、遠心ポンプを用いて大腿動脈に挿入したカテーテルより下行大動脈に送血する。循環補助装着が簡便であり、また自己心拍出量の6割前後ものの循環補助が期待できることから、劇症型心筋炎での主な循環補助装置として推奨される。しかし、①人工肺の寿命が約1週間、②カテーテルによる血流アクセスが不可能な場合には使用できない、③後負荷増大、などの難点もある。

c) LVAS

日本循環器学会学術委員会の調査研究⁶⁾では、劇症型心筋炎PCPS施行例52例のうち21例（40.4%）が入院死亡しており、より良いタイミングでより強力な機械的補助循環が望まれる。

PCPS施行症例の死亡要因は主として下肢阻血、低心拍出状態、多臓器不全の3つに集約される。この3つの問題点の中で、「下肢阻血」の大部分はカニューレションや送血の工夫により解決可能である。足背動脈送血などによっても下肢阻血が改善しない症例は、速やかにPCPSからLVAS補助に移行すべきである。また、PCPS補助によっても低心拍出状態を克服できず多臓器不全の進行をみた場合にも、LVAS補助への移行を考慮する⁵⁰⁾。死亡群では生存群に比較してPCPS初期補助流量が有意に低いことから、自己心拍出量およびPCPS補助流量を合わせた総心拍出量が 2.5 L/min/m^2 が維持できない場合は多臓器不全を惹起する可能性がある。また、急性腎不全や急性肝不全など多臓器不全を既に合併している患者では、総心拍出量係数を 3.0 L/min/m^2 以上の流量に維持しないと病状の克服は困難である。PCPSのみの単独使用では、多臓器不全からの克服はさらに難しくなる⁵¹⁾。

2. 循環補助の適応

循環補助の適応は、致死的不整脈（心静止を含む）と

心ポンプ失調による低心拍出状態の2つである。

a) 致死的不整脈

突然の循環虚脱に伴う生命危機、特に中枢神経系合併症の発生を最小限にすることが重要である。すなわち、適切な心肺蘇生がまず求められる。

劇症型心筋炎例での心室頻拍に対して、薬物治療あるいは直流通電の成功率は高くない。直流通電で効果がみられない、もしくは、容易に再発を繰り返す場合は、速やかにPCPS導入に踏み切る。PCPS導入後には、心室頻拍が自然に解除されることもしばしば経験される。

一方、徐脈性不整脈の出現時は、カテコラミン薬やアトロピンを使いながら体外式ペースングを早急に開始する。心筋炎極期では閾値上昇により最適ペースング部位の選択が困難なことがあるので、X線透視下で留置する。また、心房・心室の同調による心拍出増大を期待して、DDDペースングも活用する。なお、心電図でのQRS波が幅広くなって心室内伝導障害が急速に進行する例では、予防的にバックアップペースングを行う。

b) 心ポンプ失調による低心拍出状態

管理初期から意識混濁や乏尿など臓器灌流低下による多臓器不全を呈している患者は、躊躇せずPCPSを導入する。一方、心ポンプ失調が徐々に進行する患者では、循環指標を経時的に観察しながら、強心薬投与、IABP、PCPSと順次治療法を追加し強化していく。劇症型心筋炎では原病による循環不全が主死因であるが、循環補助の装着に伴う合併症も無視できない。過剰な使用は厳に慎むべきである。

なお、劇症型心筋炎での心タンポナーデ併発は血行動態の更なる悪化をもたらすため、的確な対処が必須である。貯留する心膜液の多くは比較的少量であり、経皮的な心膜穿刺は困難なことが少なくない。その場合は、直視下で横隔膜下より心膜腔ドレーナージ管を留置する。

3. PCPSの運用（図7）⁶⁾

劇症型心筋炎の循環補助では、PCPSの適正使用に最も重点が置かれる。その際、①導入適応と導入時期、②心拍出および末梢循環の適切な把握と十分な循環補助流量の設定、③合併症予防対策、に留意する。

なお、PCPSのような侵襲的治療法では、その有用性の一方で常に合併症が伴いうる。その円滑な運用には一定のトレーニング効果がみられるため、熟練施設での施行を原則とすべきである。

a) PCPSの導入

致死的不整脈による循環虚脱では抗不整脈薬やIABPの効用には限界があり、直流通電が不成功と判断すれば

速やかにPCPSを導入する。一方、心ポンプ失調による低心拍出状態時には循環指標を経時的に評価し、段階的にPCPS導入の必要性を判断する。その際の臨床指標には、尿量の著明な減少やSvO₂ 60%未満、1回心拍出量係数20mL/min/m²未満、代謝性アシドーシス、各臓器機能を反映する血液生化学検査（血清総ビリルビン、クレアチニン値など）の増悪などが挙げられる。

b) PCPSの運用

循環不全の解除を十分かつ迅速に行うべく、必要補助流量を決定する。前述の末梢循環指標をもとに設定流量の増減を図るが、初期流量としては3～3.5 L/min前後の十分な流量設定が無難である。ただし、高補助流量の長期持続は後負荷増大による心負荷をもたらす、ときに溶血を伴う。各循環指標と心エコー図による駆出時間を参考に、薬物に依存しない補助循環のみによる必要最低限の流量設定を試みる。離脱に際しては、各循環指標の改善と維持を前提に段階的に補助流量を漸減させる⁵²⁾。IABPはPCPS離脱時の循環補助として有用であり、PCPS離脱後に薬物再開による応援を受けながら順次離脱する。

c) 合併症対策

i) 下肢阻血

PCPS活用の黎明期では、心機能改善に向かいながらも多臓器不全にて死亡する劇症型心筋炎例が多く、下肢阻血がその主因であった。脱送血カテーテル径と大腿動静脈径との不適合の場合もあるが、カテーテル挿入時の頻回穿刺による出血が原因と推測される場合もある。劇症型心筋炎では動脈拍動が微弱であり、技術的にカテーテル挿入は困難なことが多い。したがって、PCPS使用候補患者では動脈触知が可能な時点であらかじめ大腿動静脈にシース留置を行い、緊急時のPCPS導入に備えることを勧める。また、PCPS導入後は速やかに阻血を予防するため、送血回路から下肢バイパスを設ける。多くは足背動脈もしくは後脛骨動脈にカニューラを求心方向に向けて留置する。阻血が発生してからバイパス設置は効果的でない場合が多い。

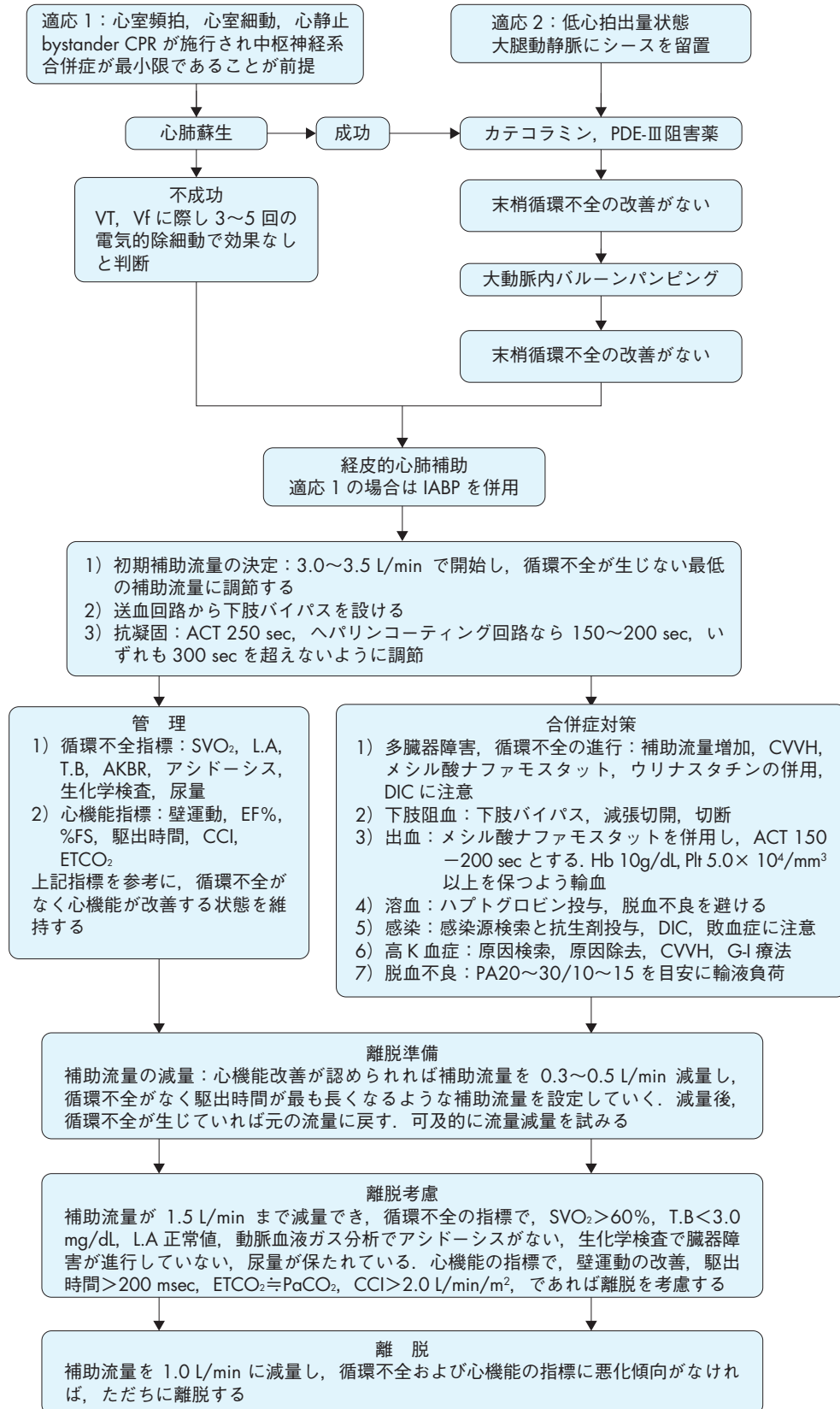
ii) 出血・溶血・抗凝固

体外循環としてのPCPS施行時は、抗凝固療法としてのヘパリン使用が必須である。使用期間中は活性化プロトロンビン時間を経時的に測定し、投与量を調整する。広範な溶血はときに不可逆的な腎不全をもたらす。

iii) 多臓器不全

腎不全時や体液量調整の必要性がある場合は持続的血液濾過を併用する。また、長期PCPS運用時は感染が必発であり、初期からの広域抗生剤使用が勧められる。

図7 劇症型心筋炎におけるPCPS管理図



B) 免疫制御療法

一部を除き確立されたエビデンスはない。しかし、心筋炎に対する根治療法が存在しない現状では、難治例での使用は是認される。すなわち、劇症型心筋炎での平均的なPCPS使用が約1週間であることを考えると、劇症化開始から3～4日を経ても心機能や心ブロックの改善がみられない場合は下記療法を試みるときがある。

1. 免疫制御療法の種類**a) ステロイド短期大量療法**

巨細胞性および好酸球性の組織病変ではその有効性が確立されている⁵³⁾が、劇症型心筋炎一般では症例報告レベルに留まる⁵⁴⁾。ウイルス感染が想定されるリンパ球性心筋炎における免疫抑制療法は生命予後・心機能ともに改善させなかった^{36), 55)}。したがって、劇症型といえども、ウイルス性心筋炎が疑われた患者へのステロイド投与は少なくとも推奨されない。ステロイド奏効例として、高度な心ブロックや壁肥厚の存在を挙げる報告もある⁵⁴⁾。

b) 大量免疫グロブリン療法

心筋炎モデル動物での有効性が報告され、重症型ヒト心筋炎への応用が模索された経緯がある。免疫グロブリンのFc部分がマクロファージの抑制性Fc受容体と結合し、それ以降の過剰な抗原提示やサイトカイン分泌などの炎症反応を抑制すると考えられている⁵⁶⁾。したがって、Fab分画製剤ではこの作用が期待できず、完全分子型免疫グロブリン製剤1g/kgを2日間静注する方法が一般的に用いられている⁵⁷⁾。投与された免疫グロブリンのウイルス中和抗体価が高ければウイルスの駆除にも役立つため、ウイルス性心筋炎と自己免疫／アレルギー性心筋炎の両者に有効な可能性がある。しかしながら、その有効性は臨床的に立証されてはならず、効果を疑問視する意見⁵⁸⁾もみられる。生物製剤であることや対費用効果についても問題点として指摘されており、適応にあたっては慎重な対応が望まれる。

【劇症型心筋炎における治療】

クラスⅠ（レベルC）

PCPS, IABP, 体外式ペーシング, LVAS

クラスⅡa（レベルC）

カテコラミン薬, PDE-Ⅲ阻害薬, 巨細胞性および好酸球性心筋炎でのステロイド療法

クラスⅡb

大量免疫グロブリン療法, ステロイド療法, カルペリチド

クラスⅢ

抗不整脈薬, ジギタリス

2 巨細胞性心筋炎

1 背景・病因

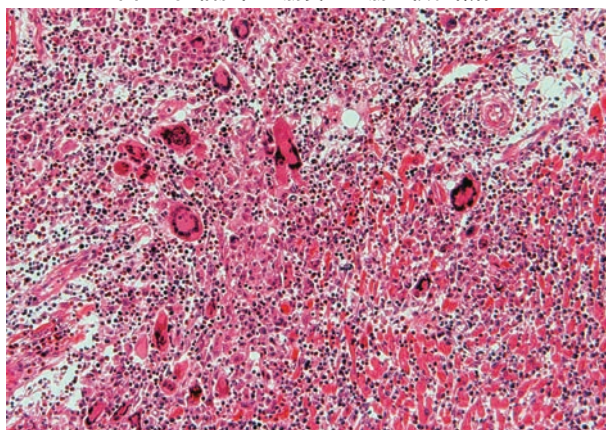
巨細胞性心筋炎は、多数の多核巨細胞が出現する致死的心筋炎である⁵⁹⁾。劇症型心筋炎の臨床病型をとることが多いが、一部には慢性不顕性に発症し、拡張型心筋症に類似した臨床経過をとる場合もある。症候性心筋炎に占める巨細胞性心筋炎の頻度は、欧米では22%あるいは41%という報告があり^{59), 60)}、我が国では3.8%あるいは13%という報告がある^{6), 44)}。多核巨細胞は炎症の激しい時期に、心筋壊死の強い領域、炎症性細胞の浸潤が高度な領域に出現する。したがって、重症心筋炎を母数とした剖検による検討では巨細胞性心筋炎の頻度は高くなる。一方、軽症例まで含めた心筋炎を母数として心筋生検に基づいて検討すると、その頻度が低くなる。巨細胞性心筋炎発症の人種差や地域差についてはよくわかっていない。

巨細胞性心筋炎の病因はまだ解明されていない。種々の免疫異常を示す全身性疾患に伴って発症することがある。これまでに、潰瘍性大腸炎、クローン病、骨格筋炎、重症筋無力症、甲状腺炎、大動脈炎症候群、慢性関節リウマチ、悪性貧血、胸腺腫瘍、悪性リンパ腫との合併例が報告されている⁶¹⁾。また、薬物に対するアレルギー反応で発症する過敏性心筋炎（hypersensitivity myocarditis）でも多核巨細胞が出現することがある⁶²⁾。免疫抑制療法に対する反応が繰り返し確認できた症例もあり、巨細胞性心筋炎の原因としてアレルギー／自己免疫の関与が推定されている。

2 診断

心筋生検あるいは剖検による組織学的検索で、炎症巣に多核巨細胞を認めるとき、巨細胞性心筋炎と診断する（図8）。特発性巨細胞性心筋炎と診断するためには、心臓サルコイドーシス（心サ症）との鑑別が問題となる⁶³⁾。特発性巨細胞性心筋炎はリンパ球と好酸球の浸潤が多く、心筋壊死が高度である。これに対して、心サ症では間質線維化が強く、類上皮細胞肉芽腫形成がみられる。すなわち、①心内膜心筋生検（あるいは剖検）で単核球浸潤・心筋壊死とともに多核巨細胞を認めるとき、巨細胞性心筋炎と診断する、②非乾酪性類上皮細胞肉芽腫病変がある場合、単核球浸潤が少なく間質線維化病変が中心で、他の臓器にサルコイドーシスの所見が明らか

図8 巨細胞性心筋炎の心筋生検組織像



な場合は、心サ症と診断する。心サ症では注意深い検索により心臓以外に病変を確認できることが多い。わずかな検体しか採取できない心筋生検では両者の鑑別は困難なことがあるが、臨床経過が鑑別に役立つ⁶³⁾。特発性巨細胞性心筋炎は心不全で発症することが多く、短期間に進行し、予後が極めて不良である。心サ症は不整脈で発症することが多く、病態の進行がないまま経過する期間が長い。両疾患の病因はいずれも不明である。

【巨細胞性心筋炎の診断法と有用性評価】

クラスⅠ（レベルC）

心筋生検

クラスⅡ

該当なし

クラスⅢ

該当なし

3 治療

多数の巨細胞性心筋炎を集計した検討では、免疫抑制療法を行わなかった症例の平均生存期間は3か月であるのに対し、ステロイド治療（プレドニゾロン）により3.8か月に延長し、さらに他の免疫抑制薬（シクロスポリン、アザチオプリン）の併用により11.5か月にまで延長していた⁵³⁾。巨細胞性心筋炎に対する免疫抑制療法（抗T細胞抗体＋シクロスポリン＋プレドニゾロン）の効果を前向きに検討した臨床試験では、11例中8例（73%）が心臓移植を必要とせずに1年間生存し、1例がクリプトコッカス肺炎で死亡し、2例が心臓移植を必要とした⁶⁴⁾。また、1年間の免疫抑制療法を終了した8か月後に巨細胞性心筋炎を再発し死亡した症例が1例みられた。経時的な心筋生検では免疫抑制療法を開始して4週間後には多核巨細胞と好酸球の浸潤は消え、リンパ球浸

潤と心筋壊死は減少して線維化が増加しており、組織学的にも効果が確認できた。一方、この試験では免疫抑制療法に伴う合併症として重症感染症による死亡1例と一過性腎不全6例が報告されている。心機能障害が高度で、薬物療法によっても改善が得られない症例に対しては、欧米では心臓移植が行なわれている。移植後の心臓に巨細胞性心筋炎が再発することがあるが、この場合は免疫抑制療法への反応が良好である⁶⁵⁾。劇症型心筋炎として発症した場合は、免疫グロブリン大量療法が行われることがあるが、その効果を多数例で検討した試験はなく、この治療の意義は不明である。

【巨細胞性心筋炎に対する免疫抑制療法の治療指針】

Giant Cell Myocarditis Treatment Trial（米国）の治療法
抗T細胞抗体（muromonab-CD3）5.0mg/日、第1日～第10日

シクロスポリン 血中濃度 150～300ng/mL を維持、第1日から1年間（腎不全出現時はシロリムスに変更）

メチルプレドニゾロン10mg/kgを静注、第1日～第3日、その後、経口プレドニゾロン1mg/kgを第4日～第7日投与し、その後は漸減。例えば、0.5mg/kgを1週間、0.25mg/kgを1週間、10mg/日を1週間、5mg/日を1年間。ただし日本人における適正用量はわかっていない。

【巨細胞性心筋炎における治療法とその適応評価】

クラスⅠ（レベルC）

IABP、PCPS

クラスⅡa（レベルC）

カテコラミン薬、PDE-Ⅲ阻害薬、カルペリチド、免疫抑制療法、心臓移植

クラスⅡb

免疫グロブリン大量療法

クラスⅢ

ジギタリス

4 予後

特発性巨細胞性心筋炎は予後が極めて不良であり、長期生存例がほとんどない。特発性巨細胞性心筋炎73例と心サ症42例を収集し予後を比較したところ、5年生存率は巨細胞性心筋炎21.9%に対して心サ症69.8%であった⁵³⁾。巨細胞性心筋炎と心サ症の疾患としての異同は不明であるが、臨床像や予後が著しく異なる点は病因や病態が全く異なる疾患であることを示唆している。

3 好酸球性心筋炎

1 背景

好酸球性心筋炎は、心筋に浸潤した好酸球の顆粒中に含まれる好酸球カチオン性蛋白（eosinophilic cationic protein：ECP）や主要塩基性蛋白（major basic protein：MBP）などの細胞毒性物質により生じる^{66)～73)}といわれている。大多数例で末梢血の好酸球数増加がみられるが⁷⁴⁾、好酸球数増加が認められない症例も存在する^{74)～76)}。原因はアレルギー性疾患、薬剤過敏症、寄生虫感染から特発性まで様々である⁷⁶⁾。最も多いのは特発性であり、半数を占める⁷⁶⁾。なお、本症の予後は必ずしも悪くなく、急性期における死亡率は7%程度である^{74), 76)}。

2 診断

心筋炎としての診断は「急性心筋炎の診断手引き」（表3）に準じて行い、末梢血中の好酸球数の増加と心筋生検にて有意な好酸球の浸潤、脱顆粒と心筋細胞の破壊像が認められれば診断される（表5）。

①症状

ウイルス性心筋炎と同様に、発熱、咽頭痛、咳などの先行するかぜ様症状が約2/3の症例に認められる^{74), 76), 77)}。

その後、数時間から数日後に胸痛、呼吸困難、動悸などの心症状が出現する。なお薬剤過敏によるものでは、発症は急激であり、発疹、発熱などが通常みられる。心症状は心不全、不整脈、心膜炎などに大別される^{76)～84)}。

②血液生化学検査

末梢血中の好酸球数の増加（ $500/\text{mm}^3$ 以上）に加え⁸⁵⁾、CK-MBなどの心筋逸脱酵素や心筋トロポニンなどの心筋構成蛋白の上昇が認められれば本症を疑う。しかし、末梢血の好酸球数増加が心症状出現前から既に認められる例もあれば、心症状がみられるにも関わらず初発段階では好酸球数が正常範囲内に留まり、その後徐々に増加して $500/\text{mm}^3$ を上回る例もある^{74), 75), 78), 79), 86)～88)}。したがって急性心筋炎では、常に好酸球性心筋炎を念頭におき経過を観察する必要がある。疑われる症例では、急性期には2～3日毎に好酸球を測定する必要がある。なお、症例により末梢血の好酸球数増加の程度は異なる⁷⁴⁾。

③胸部X線

しばしば心拡大や肺うっ血像が認められる。

④心電図

様々な所見がみられるがST上昇の頻度が最も高く、約半数例で観察される⁷⁶⁾。異常Q波の頻度も高く、約1/3の症例で認められる⁷⁶⁾。ウイルス性心筋炎でしばしば認められる房室ブロックは、この心筋炎ではまれである。

表5 好酸球性心筋炎の診断手引き

下記の必須5項目が認められれば好酸球性心筋炎が強く疑われる。なお冠動脈造影などによって、急性心筋梗塞を鑑別する必要がある。確定診断は心筋生検による	
1. 必須項目	
1) 末梢血中の好酸球数の増加（ $500/\text{mm}^3$ 以上） ¹⁾	
2) 胸痛、呼吸困難、動悸などの心症状	
3) CK-MBなどの心筋逸脱酵素、心筋トロポニンTなどの心筋構成蛋白の上昇	
4) 心電図変化 ²⁾	
5) 心エコー図における一過性の左室壁肥厚 ³⁾ あるいは壁運動異常	
2. 参考項目	
1) アレルギー性疾患（気管支喘息、鼻炎、じんま疹など）を約1/3の症例が有する	
2) 先行するかぜ様症状（発熱、咽頭痛、咳など）が約2/3の症例でみられる	
3. 心筋生検所見	
好酸球の浸潤、好酸球の脱顆粒、心筋細胞の融解・消失、間質の浮腫や線維化などが認められる。なお、心内膜炎が観察されることもある	

- 注1) 末梢血の好酸球数増加は心症状出現前から認められる例と、心症状が既にみられるにもかかわらず好酸球数は正常範囲内での後徐々に増加し $500/\text{mm}^3$ を上回る例がある。したがって、心筋炎が疑われる症例では、急性期には少なくとも2～3日に一度は好酸球を算定する必要がある。なお、症例により末梢血の好酸球増加の程度は異なる。
- 注2) ST上昇は約半数例で観察され、異常Q波も約1/3の症例で認められる。ウイルス性や特発性心筋炎でしばしば認められる房室ブロックは、本症ではまれである。
- 注3) 左室壁肥厚は高頻度に認められる。その程度は症例により様々であり、7～14日で正常化する。したがって、経時的な観察が必要である。

る⁷⁶⁾。

⑤心エコー図

主な所見としては、一過性の左室壁肥厚と左室壁運動異常が挙げられる^{15), 16), 88) - 90)}。左室壁肥厚は約80%の症例で認められ¹⁶⁾、心室中隔および左室後壁の壁厚がともに15mm以上に及ぶこともしばしばある^{15), 16), 89), 90)}。この壁厚増大は心筋間質の浮腫によるものであり¹⁵⁾、7～14日で正常化する⁹⁰⁾。この壁厚増大に伴い左室内腔が狭小化する¹⁶⁾と、左室駆出率の低下とあいまって一回心拍出量が低下する¹⁶⁾。また、高頻度(70%)に心膜液の貯留が観察される^{76), 80)}が、大量に心膜液が貯留しなくても心タンポナーデに陥る症例が存在する⁸⁰⁾。このような経時的変化の把握には心エコー図が非侵襲的で情報量の多い有用な検査法であり、急性期には頻回に施行する。

⑥心臓カテテル検査

急性心筋梗塞を鑑別する目的で冠動脈造影検査を行う⁸⁷⁾。本症の確定診断は心筋生検によって得られるため、病状が許せばできるだけ急性期に心内膜心筋生検を施行する。標本内に有意な好酸球の浸潤、好酸球顆粒と心筋細胞の融解や消失化が認められれば、好酸球性心筋炎と確定診断される。多くの症例で好酸球浸潤以外にリンパ球浸潤、間質の浮腫、線維化などが認められ、心内膜炎が観察されることもしばしばある^{82), 91)}(図9)。一般に免疫染色でECP^{73), 83), 92)}やMBP⁸⁰⁾が染色される。心筋生検では、採取部位や標本の個数、採取時期により組織像の違いや偽陰性が避けられないので、標本は3個以上の採取が望ましい。なお、病理所見が陰性であっても本症は否定できない。

⑦原因検索

何らかのアレルギー性疾患が約1/3の症例に認められるため⁷⁶⁾、十分な問診が必要となる。寄生虫感染が原因となることもあるため、血清の寄生虫抗体価の測定も行う。また、薬剤性が疑われる場合は、薬剤性リンパ球刺激試験(DLST)を行う。

【好酸球性心筋炎の診断法と有用性評価】

クラスⅠ(レベルC)

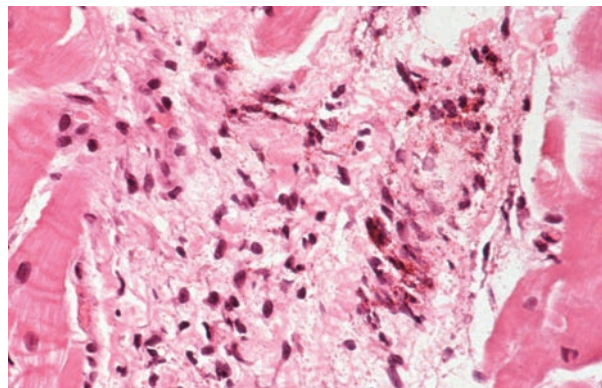
心筋生検

クラスⅡa

末梢血好酸球数の増加(500/mm³以上)

クラスⅢ

図9 好酸球性心筋炎の心筋生検組織像



好酸球の浸潤と好酸球から放出された顆粒が観察される。なお周囲の心筋は脱落し、膠原線維に置換されている。

該当なし

●将来展望

1) 診断のための特異的バイオマーカー

この心筋炎では血清中のECPが上昇しており、またECPが病勢を反映するとの報告がある⁹³⁾。

3 治療

この心筋炎は、無症状に経過する例から重篤な心不全を呈して、死に至る例まで幅広い病像を示す。治療の主眼は好酸球に基づく炎症を鎮静化することにある。心症状が軽微な症例では、安静臥床と経過観察のみで自然軽快することがある。しかし、心不全や重篤な不整脈を伴うと支持療法に加えてステロイド投与を必要とする。喘息や鼻炎などのアレルギー性疾患、寄生虫感染症、薬物アレルギーなど好酸球増加をもたらす病態では、原疾患への療法を先行させる。なお本症では、心内膜炎を併発することがしばしばあり、壁血栓予防のため、抗凝固薬治療を併用する必要がある。

【ステロイド療法の治療指針】

1) 急性期

心筋生検にて確定診断された時点で、心症状を有する場合はステロイド投与を考慮する。プレドニゾロン30mg/日から開始し、好酸球数や炎症所見を目安に漸減する^{84), 89), 91) - 95)}。ショックや肺水腫などの重症例では、メチルプレドニゾロン1,000mg/日(3日間)のステロイド短期大量療法を行う⁷⁹⁾。通常、末梢血中の好酸球数は速やかに減少・正常化し、左室壁肥厚や壁運動異常も改善する。

2) 遠隔期の管理

大半の症例が、急性期のステロイド投与にて改善するが、まれに好酸球数が再び増加する症例が存在する。この場合には、好酸球が増加する原因をさらに検索し、ときにはステロイド長期投与が必要となる。

【好酸球性心筋炎における治療法とその適応評価】

クラス I（レベル C）

ステロイド, IABP, PCPS

クラス II a（レベル C）

カルペリチド, カテコラミン薬, PDE-Ⅲ阻害薬

クラス III

該当なし

4 慢性心筋炎

1 背景

慢性心筋炎は、ヨーロッパにおいて疾患単位として認知されているが、アメリカでは否定的な見解が多い。一方、我が国では臨床例や剖検例において慢性心筋炎と診断せざるを得ない症例が報告されている^{96)–100)}。本疾患についての見解が未だ統一されないのは、歴史的背景¹⁰¹⁾、報告症例が少ないこと、臨床像が多彩であることなどの理由が考えられる。しかし、実際には拡張型心筋症と臨床診断された症例においても、剖検や手術時に採取した心筋標本に、まれではなく心筋炎の存在を示すリンパ球浸潤を認めている。しかも、症例の中には高度の細胞浸潤がある例も含まれる。このことは拡張型心筋症と慢性心筋炎との鑑別診断が必ずしも容易ではないこと、また、慢性心筋炎が決してまれではないことを示唆

している¹⁰²⁾。2008年の欧州心臓病学会からの心筋症の分類に関する見解では、拡張型心筋症の原因として（慢性）心筋炎やウイルス持続感染が挙げられている¹⁰³⁾。慢性心筋炎のほとんどは急性に発病しないが、ごくまれに急性に発病し、持続・遷延する場合がある²⁸⁾。

現在のところ、慢性心筋炎の診断は主に心筋組織所見を根拠として行われている。しかし、生検心筋などの小さな標本はサンプリング・エラーや病理医による診断バイアスが大きい。このような背景に基づいて、日本循環器学会学術委員会により、心筋組織所見のみならず臨床所見を取り入れた「慢性心筋炎診断のガイドライン（1991–1993年度報告）」が作成された⁵⁾。これは、慢性心筋炎診断に関する世界唯一のガイドラインである。今回はその後に得られた知見を加えて新しいガイドラインを作成した（表6）。

急性心筋炎の病因はウイルス感染が重要であるが、慢性心筋炎は不明の場合が多く、慢性化の機序もほとんど明らかにされていない。ごく最近、ウイルス感染¹⁰⁴⁾や自己免疫^{105), 106)}の本疾患への関与を示唆する報告がみられるようになった。C型肝炎ウイルス関連心筋症との関連を示唆する報告もある¹⁰⁷⁾。一方、動物モデルでは、以前より急性心筋炎後のウイルス持続感染や自己反応性リンパ球の活性化による自己免疫心筋細胞障害、さらにサイトカインによる心筋障害の遷延化が証明されている¹⁰⁸⁾。自己免疫性心筋炎モデルでは、慢性化への機序として心筋炎惹起性リンパ球への抑制が起らないことや病変部サイトカイン環境のTh1優位性が持続することなどが指摘されている^{109), 110)}。

慢性心筋炎の診断ガイドラインが作成されて10年余の経過のため、未だ症例数が少なく予後が明らかにされていないが、予後不良との指摘もある^{44), 111)}。予後を規

表6 慢性心筋炎の診断手続き

【定義】

慢性心筋炎とは、数か月間以上持続する心筋炎をいう。しばしば心不全や不整脈を来とし、拡張型心筋症類似の病態を呈する。不顕性に発病し慢性の経過をとるものと、ごく一部に急性心筋炎が持続遷延するもの¹⁾がある

【診断の参考事項】

1) 数か月以上持続する心不全や不整脈による症状や徴候がある

2) 心筋生検：

心筋組織には、大小の単核細胞の集簇あるいは浸潤があり²⁾、近接する心筋細胞の融解消失や壊死を伴う。また、心筋細胞には大小不同、肥大、配列の乱れがみられる。間質には心筋細胞と置き換った線維組織や脂肪組織が認められる。これら心筋細胞変性、細胞浸潤と線維化・脂肪化の併存は持続する心筋炎の目安となる。また、心筋におけるウイルス遺伝子の検出は診断を支持する

3) 切除心筋や剖検：

心筋生検で診断されず、切除心筋や剖検心ではじめて持続する心筋炎が証明されることがある

4) 心筋シンチグラム：

ガリウムシンチグラム、ピロリン酸シンチグラムでの陽性所見は、心筋炎の活動性の指標として有用である

注1) 炎症の持続遷延とは急性心筋炎発症から数か月後にも心筋炎の持続を認める場合をいう。

2) 細胞浸潤とは1視野（400倍）で単核細胞が5個以上、集簇とは1視野（400倍）20個以上を認める場合をいう。なお、浸潤細胞の同定には免疫組織化学的方法を行うことが望ましい。

定する因子として、ウイルス本体たる遺伝子構造すなわちウイルスゲノムの心筋内局在が注目されている¹¹²⁾。

2 診断

慢性心筋炎の診断は必ずしも容易でない。特に、拡張型心筋症との鑑別診断は困難である。急性心筋炎と異なり、慢性心筋炎では臨床症状、胸部X線、心電図、心エコー図などの所見があまり参考にならない。ほとんどの慢性心筋炎は不顕性に発病し、慢性の経過をとる。急性心筋炎から移行するものは極めてまれである⁵⁾。本疾患の症状や徴候は非特異的で、心不全や不整脈の症状や徴候を示し、拡張型心筋症類似の病態を呈することが多い^{94)~98), 100), 111)}。さらに、心臓サルコイドーシスと類似することがあるため、その鑑別も必要である。急性心筋炎が遷延する症例^{5), 113)}では病歴が重要な診断根拠となる^{3), 6)}。

①血液生化学検査

心筋細胞壊死、間質の細胞浸潤や線維化を示唆する所見が有用と考えられる。しかし、炎症の存在を示す高感度CRP、心筋細胞壊死の存在を示す心筋構成蛋白のトロポニンTおよびヒト心臓由来脂肪酸結合蛋白(H-FABP)、心筋逸脱酵素であるCK-MBなどの血中濃度増加の診断価値は未だ実証されていない。

②画像診断

胸部X線、心電図および心エコー図などにおける所見は拡張型心筋症に類似する。一方、⁶⁷Gaや^{99m}Tcピロリン酸心筋シンチグラフィなどの心臓核医学検査は持続する心筋炎の存在を示唆し、拡張型心筋症との鑑別に有用である。しかし、心臓サルコイドーシス(心サ症)でも類似の陽性所見を呈するので注意を要する。

③病理診断

諸種検査の中で診断価値が最も高い。表6に示した「慢性心筋炎の診断手引き」を参照し、大小の単核球浸潤・集簇および間質の線維化や脂肪化との併存を確認すれば診断が確定する(図10)。しかし、心内膜心筋生検標本は小さいため、複数採取してもサンプリング・エラーは避けられない。心筋生検に比べ、心臓形成術やLVAS装着時の切除心筋、あるいは剖検心は標本が大きいので偽陰性が避けられる。すなわち、心筋生検で診断されず、切除心筋や剖検心筋ではじめて持続する心筋炎が証明されることがある¹¹¹⁾。また、心筋組織におけるウイルス遺伝子の検出、特にコクサッキーB群ウイルスゲノムの

存在¹⁰⁵⁾は慢性心筋炎との診断を支持する。

【慢性心筋炎における診断法とその有用性評価】

クラスⅠ (レベルC)

生検心筋、剖検心、心臓手術時の切除心筋による組織診断

クラスⅡa

該当なし

クラスⅡb

⁶⁷Gaシンチグラフィ、^{99m}Tcピロリン酸シンチグラフィ、心筋内ウイルスゲノム

クラスⅢ

該当なし

●将来展望

1) 心筋トロポニンT

拡張型心筋症における血中心筋トロポニンT陽性の持続は心機能低下や予後の悪化と相関し、持続的な心筋細胞障害を示唆している¹¹⁴⁾。また、血中心筋トロポニンTは軽微な心筋細胞障害も検出する¹¹⁵⁾。したがって血中心筋トロポニンTは、慢性心筋炎診断の重要なバイオマーカーとなるであろう。同様に、H-FABPも有用と思われる。

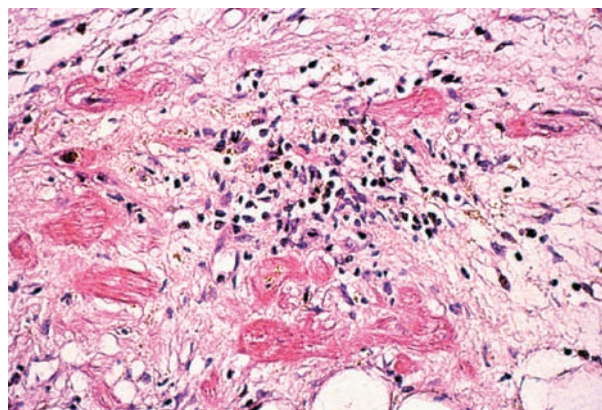
2) サイトカイン¹¹⁶⁾

生検標本を用いたIL-6やTNF- α などの炎症性サイトカインの検出は慢性心筋炎の診断に有望である。

3) 抗心自己抗体^{105), 117), 118)}

慢性心筋炎や拡張型心筋症患者の成因に抗心自己抗体が関与し、心機能の悪化にも関わるとの報告がある。抗心自己抗体の存否が慢性心筋炎の診断や予後評価に役立つ

図10 慢性心筋炎の心筋生検組織像



大小の単核細胞の集簇があり、近接する心筋細胞の融解消失を伴っている。間質には置換性の線維組織や脂肪組織が認められる。

つ可能性がある。

4) テネイシン-C

慢性心筋炎の心筋組織においてテネイシン-Cの発現が亢進しており、炎症の程度と相関した報告がある¹⁰²⁾。また、拡張型心筋症患者においてテネイシン-Cの血中濃度と心不全の重症度が相関を示した¹¹⁹⁾。テネイシン-Cの測定が慢性心筋炎の診断（拡張型心筋症との鑑別）や予後評価に役立つ可能性がある。

3 治療

ほとんどの慢性心筋炎は病因を特定できないため、一般には原因療法を行わず対症療法のみが行われている。本疾患はしばしば拡張型心筋症類似の病態を呈し心不全や不整脈を主徴とするため、エビデンスを有する慢性心不全療法および抗不整脈療法などを行う。本疾患患者において内科的治療が限界に達し心臓形成術を行った場合、手術死亡は拡張型心筋症に比して高い^{104), 111)}。

1995年に米国で活動性心筋炎を対象とした免疫抑制療法による大規模臨床試験（Myocarditis Treatment Trial）が行われた⁵⁵⁾。この試験の対象症例には慢性心筋炎が多数含まれていると推定されるが、免疫抑制療法の有効性は確認されなかった⁵⁵⁾。最近、この大規模臨床試験は異なる病因の心筋炎を画一的に治療したとの反省がなされている。この反省に基づいて、慢性心筋炎を病因によりウイルス性心筋炎と自己免疫性心筋炎との2つに大別し、それぞれに抗ウイルス療法または免疫抑制療法を行い、いずれの治療も有効であったと報告している^{35), 120), 121)}。また、慢性心不全を呈するリンパ球性心筋炎のうち、抗心自己抗体が陽性で心筋にウイルス遺伝子が存在しない症例が免疫抑制療法の良い適応であるとの指摘がある³⁶⁾。さらに、心筋組織にHLA発現が亢進している炎症性心筋症例では免疫抑制療法が有効であったとの報告もある¹²²⁾。また、原因療法としてウイルス性心筋症にβインターフェロン投与が有効であったとの報告がある^{123), 124)}。現在、心筋炎を病因によりウイルス性と自己免疫性に分類して治療を行う新しい大規模臨床試験（The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases）が進行中である^{118), 125), 126)}。最近、生検心筋における①免疫組織学的炎症性細胞浸潤の有無と②PCRによるウイルスゲノムの有無、さらに③抗心筋自己抗体の有無の3項目により心筋炎を病因論的に分類して、免疫抑制療法、抗ウイルス療法、あるいは一般的心不全治療を選択する治療法が提唱されている¹²⁷⁾。

慢性心筋炎も拡張型心筋症と同様に、内科的治療が限

界に達すれば心臓移植の適応がある。しかし適応に際しては、移植除外条件¹²⁸⁾である心筋炎を惹起する活動性感染症や膠原病などの有無に十分留意せねばならない。より慎重な適応評価が必要となる。移植後の予後についてはレシピエント心にウイルスゲノムが検出されると成績が悪いとの指摘がある¹²⁹⁾。

【慢性心筋炎における治療法と適応評価】

クラス I

該当なし

クラス II a

エビデンスを有する慢性心不全療法および抗不整脈療法

クラス II b

ステロイド療法、免疫抑制療法、抗ウイルス療法（βインターフェロン）、心臓移植

クラス III

該当なし

●将来展望

1) 免疫グロブリン吸着療法^{130), 131)}

最近、拡張型心筋症患者の治療に免疫グロブリン吸着療法が有効で心機能が有意に改善したとの報告がある^{127), 132)}。慢性心筋炎の成因に抗心自己抗体の関与が指摘されており¹⁰⁵⁾、免疫グロブリン吸着が有効である可能性がある。

5 小児心筋炎

海外データによると、小児心筋炎は小児例剖検の1.8%に該当し、うち57%は突然死である。また、小児の致死性心筋炎の頻度は10万人中0.46人との報告がある¹³³⁾。

1 背景と原因病原体

小児期に発症する心筋炎は、劇症型心筋炎が30～40%、急性心筋炎が40～50%、その他が5～10%の頻度で、慢性心筋炎は極めて少ない。原因にはウイルス感染が多く、日常临床上遭遇するあらゆる種類のウイルスが小児期心筋炎を起こす。ウイルスゲノム検索によると、急性心筋炎の38～59%がゲノム陽性であり、なかでもアデノウイルスとエンテロウイルスの陽性率が高い。一般小児においてもエンテロウイルス感染症の頻度は予想以上に高い¹³⁴⁾。アデノウイルスによる心筋炎は10～50%を占める。その内訳はⅡ型が80%、Ⅴ型が20%である。

症状は軽症から中等症に及ぶ。一方、エンテロウイルスによるものは20～30%で、特にコクサッキーウイルスによる心筋炎は重症になりやすい^{8), 135) - 137)}。また心内膜線維弾性症でも、ムンプスウイルス以外にアデノウイルスやコクサッキーウイルスが検出される¹³⁸⁾。PCRを用いれば気道分泌物からも検出が可能である¹³⁹⁾。その他サイトメガロウイルスが3%にみられる。マイコプラズマ、クラミジア、インフルエンザ、単純ヘルペスウイルス、EBウイルス、RSウイルスなどのウイルス感染は1%未満とまれである¹⁴⁰⁾。またパルボウイルスB19の報告が増加している¹⁴¹⁾。肺炎球菌、髄膜炎菌などによっても心筋炎が発症する^{8), 142)}。

2 予後

インフルエンザでは死亡例のうち約13%が心筋炎との報告がある¹⁴³⁾。小児でも劇症型心筋炎は依然予後不良であるため、急性期の迅速な対応が求められる。急性心筋炎では1/3が完全回復し、1/3で何らかの後遺症を示すが無症状な状態に回復する。心不全合併例の一部は拡張型心筋症様病態に陥る。小児期の特徴は、不整脈、特に心室頻拍や心室性期外収縮の頻発を残すことであり、長期にわたる心事故の観察が必要である。急性心筋炎によって発症した完全房室ブロックの67%が自然に回復したが、28%ではペースメーカ植込み術を必要とし、またその5%が死亡したとする報告がある¹⁴⁴⁾。

1歳未満の患児であることやアデノウイルス感染であると心筋炎の予後は悪く¹⁴⁵⁾、アデノウイルスPCR陽性の5年生存率は66%、PCR陰性では95%である¹⁴⁶⁾。

3 診断

劇症型心筋炎による入院前に肺炎・喘息と診断を受けている人は約半数であり、心電図の陽性率95%、胸部X線の陽性率は55%との報告がある¹⁴⁷⁾。

①血液生化学検査

小児例においても、AST、LDHなど心筋逸脱酵素の急激な上昇は診断に有効である。さらに、血中心筋トロポニンTの上昇は特異的である。来院時は正常値でありながら数時間後に急上昇する例がある。

ウイルス分離は、便、尿、血液、気管分泌物などから可能である¹⁴⁸⁾。発病初期の数日間に分離される。血清中ウイルス抗体価では、中和抗体が特異性に優れ、補体結合反応は交差性があり、診断的価値は低い。早期診断には特異的IgM抗体価の上昇が有用である¹⁴⁹⁾。

②心電図

刺激伝導系に炎症が波及すると心ブロックや不整脈を惹起し、一時ペーシングを必要とする場合がある¹⁴²⁾。報告例から心電図変化の頻度をまとめると、心室細動・心室頻拍12%、完全房室ブロック25%、心室内伝導障害12%、低電位差39%、異常Q波46%、R波減高54%、ST-T変化95%であった。これを大きく分類すると①完全房室ブロック23%、②心室頻拍や上室頻拍などの異所性自動能亢進12%、③心筋梗塞様49%、④ST-T波陰転化16%となる⁸⁾。

③胸部X線

急性期に心拡大が急速に進行する例がある。一方、心拡大が目立たず間質性肺水腫と肺静脈うっ血が主体の重症例も少なくない。劇症型心筋炎の発症直後では心胸郭比がほぼ正常な例も認められる⁶⁾。胸水を呈する症例もある。なお、心筋炎に伴う乳頭筋や腱索の断裂にて急性僧帽弁閉鎖不全症を合併する場合や、急性肺水腫のために呼吸不全が前景に出る場合もある¹⁵⁰⁾。

④心エコー図

小児期では心エコー図検査が診断や治療に特に重要である。

経胸壁心エコー図は明瞭であり、心膜液貯留、左室壁運動低下および相当部位の一過性壁厚増加が急性心筋炎の診断に優れた所見である¹⁵¹⁾。左房・左室拡大、拡張能低下、心腔内血栓、腱索断裂、房室弁逆流も重要である。これらの所見は数時間単位で変化するので、経時的に繰り返し検査することが肝要である。

左室壁運動異常の程度は、心不全の重症度とよく相関する¹⁵²⁾。しかし予後とは必ずしも一致しない。入院時の左室駆出率が40%未満の症例は劇症化しやすいとされる¹⁵²⁾。一方、劇症化と壁厚の関連については否定的な報告が多い。左室拡張末期径に対する左室壁厚の割合が高い群は生命予後が良好である。特に、左室腔が有意な拡大をみせず、左室後壁が厚い場合は心筋炎による浮腫が強いことを示す^{152), 153)}。たとえ心収縮能が低下し高度の心ポンプ失調に陥っても、心筋炎が終焉すれば心機能の回復が期待される¹⁵⁾。なお、劇症型心筋炎では急性期に壁厚増加があっても左室拡張径は不変であり、回復後6か月時点の左室駆出率も高い¹⁵³⁾。

⑤核医学検査

急性期の⁶⁷Ga心筋シンチグラフィや^{99m}Tc-ピロリン酸

シンチグラフィの陽性像は、心筋の炎症像の指標として有用である。しかし、前者は感受性が低く、被爆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SPECT像による観察を行う。また、 ^{201}Tl を用いた二核種同時撮影を行えば、 ^{201}Tl 欠損部に陽性像が確認されることで診断根拠となる。小児期心筋炎では発症から1年を経過しても ^{201}Tl の集積低下像が高頻度に検出される¹⁵⁴⁾。しかし、その後徐々に改善していく¹⁵⁵⁾。ただし、長期間心不全症状を呈する患者では ^{201}Tl 欠損像や集積低下像を認める頻度が高い。また、無症候性の慢性心筋炎では、T波陰転化などの心電図異常部位に一致して ^{201}Tl 集積低下像を示すことがある¹⁵⁶⁾。 ^{67}Ga では陰性でも、 $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ では欠損像を示すことがある¹⁵⁷⁾。海外で臨床応用されている ^{111}In 抗ミオシン抗体シンチグラフィは、急性期から亜急性期には心筋壊死に特異的な集積像を示す。その感度や特異度はそれぞれ80～100%、30～50%程度と極めて有用である¹⁵⁸⁾が、現在我が国では使用できない。急性心筋炎後拡張型心筋症様病態に陥った患者では、 $^{123}\text{I-MIBG}$ の心臓への集積低下と洗い出し率亢進といった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低下の度合いは様々であるが、びまん性の収縮能低下や低収縮・無収縮といった壁運動異常を高頻度に認める¹⁵⁶⁾。

⑥CMR

急性期の壁運動低下部位での浮腫および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／骨格筋シグナル強度比が心筋炎組織像とよく一致する¹⁵⁹⁾。さらに、LGEおよびシネモードは心筋炎におけるCMRの診断的価値をさらに高める。

⑦心筋生検

成人例と同様診断の決め手であり、年長児であれば比較的安全に心筋生検を行うことが可能である。幼児では、拡張型心筋症との鑑別診断が必要となる症例においてのみ、安全性に十分配慮して行う。特に、乳幼児では穿孔のリスクが高い。小児期心筋炎の生検組織像を系統的に扱った文献はほとんどないが、概ね成人例と同様と考えてよい^{135), 160)}。なお、5～12歳の小児期心筋炎例の調査で、発症後平均13か月時の組織像にても治癒後心筋炎像や心筋肥大が認められ、 ^{201}Tl 集積異常や心収縮力低下が随伴していたという指摘がある¹⁶¹⁾。また、成人でも時に検出される巨細胞性心筋炎が小児でもまれ（約6%）に報告されている¹⁵⁷⁾。多くは致死的で、心臓移植の対

象となる。成人同様心室性不整脈やブロックが多い。約20%は免疫関連疾患に伴っており、女兒に多い。コクサッキーウイルスは明らかな心筋炎像がみられることが多いが、アデノウイルスによるものは所見が軽いことが多い。好酸球性心筋炎¹⁶²⁾やサルコイドーシス¹⁶³⁾、慢性心筋炎¹⁶⁴⁾もまれではあるが報告はある。

【小児期心筋炎における診断法と有用性評価】

クラスⅠ（レベルC）

該当なし

クラスⅡa（レベルC）

心筋生検、心エコー図、心電図、心筋トロポニン、CMR

クラスⅡb

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ ピロリン酸シンチグラフィ、 ^{67}Ga シンチグラフィ

クラスⅢ

該当なし

3 治療

心筋炎が疑われたら、まず小児救命救急管理が可能な施設に搬送する。治療の基本は、全身血管抵抗と、左室充満圧の軽減、酸素供給増加／酸素消費低下などによる循環動態の保持である。劇症型や重症例に対しては呼吸管理と心肺補助循環を併用する。特異的療法として抗ウイルス薬やステロイド、大量免疫グロブリン療法がある。

①大量免疫グロブリン療法

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を有意に改善するとの報告がある。しかし、大規模臨床試験による有効性は実証されていない^{142), 165)}。ただし、成人に比し、この療法による有効性は小児例ほど大きい感触があり³⁷⁾、多くの患者で試みられる傾向にある。

②免疫抑制薬

成人と同様、免疫抑制療法の明らかな治療効果は実証されていない⁵⁵⁾。しかし一部の小児期心筋炎でプレドニゾロンとアザチオプリン、あるいはシクロスポリンの併用は心筋炎および重症の心機能障害を改善するとの報告がある¹⁶⁶⁾。また、免疫調整療法としてOKT3による心機能の劇的な改善が小児期心筋炎でも報告されている¹⁶⁷⁾。OKT3はT細胞表面のCP3抗原に結合し、Tリンパ球数を減少させる。

③抗ウイルス療法

プレコナリルはコクサッキーウイルスへの直接結合にて心筋細胞への感染を防ぎ、有効性が報告されている¹⁶⁸⁾。また、リバビリンは初期に投与されればコクサッキーウイルス、アデノウイルス両者の感染に有効性があるとされる^{38), 39)}。

④補助循環

劇症型心筋炎での心原性ショックや重症不整脈に対して、早期の心肺補助循環が有用と考えられ、小児期でも積極的な使用が勧められる。症例によって、extra-corporeal membrane oxygenation (ECMO)、IABP、LVASを併用する場合もある。ただし、小児の体格に見合った装置が十分開発されていない現状にある。大腿動静脈の血管径が細く下肢阻血が懸念される症例では、バイパスを設置するか、末梢からのカニューレションが困難であれば、胸骨正中開胸で、送血管・脱血管を上行大動脈・右房に直接挿入して実施することもある。PCPS導入にあたり、年齢は概ね学童以上が目安である。管理にあたっては、回路や機器の設置、導入のタイミングが非常に重要である。また、経過中の感染症に対する抗菌薬の投与や呼吸条件の設定を行う必要性から、慎重な集中管理が基本である⁶⁾。一般的な使用期間は小児でも1週間前後までが目安であり、長期に使用すると出血や血栓症、感染症などの合併症が多いため心機能の改善を判断し早期離脱を進める。体重の少ない乳幼児ではECMOによる管理が推奨される^{169) - 173)}。なお、呼吸不全症例については、V-V ECMOを内頸静脈からカニューレションして実施する。ただし、循環補助としてはあまり効果的ではない。

なお、我が国での小児期心筋炎に対するPCPS管理の9症例をまとめると、開始時の左室駆出率は10%未満から42%で、IABPおよびCHDFの併用がそれぞれ2例ずつあった。管理途中で開胸に変更されたものが4例あり、7例が救命できた^{162) - 169)}。IABPはバルーンサイズや拡大のタイミングなどの問題がある¹⁷⁴⁾。また、海外での多施設共同研究の結果では、ECMOとLVASを用いた劇症型心筋炎の治療では80%が救命され、体表面積1.3 m²以下の小児でも72%が生存できた¹⁷⁵⁾。ステロイドや免疫グロブリン、補助循環を併用することにより急性期を乗り切れば、予後は良好とされている。すなわち、劇症心筋炎の予後は改善されてきており、積極的治療が望まれる^{145), 176), 177)}。

【小児期心筋炎の治療と有効性評価】

クラス I (レベル C)

PCPS, IABP, ECMO, CHDF

クラス II a (レベル C)

急性心不全支持療法：利尿薬、血管拡張薬、カテコラミン

クラス II b

ステロイド、大量免疫グロブリン、リバビリン、抗不整脈薬

クラス III

該当なし

小児科学会認定施設627病院に対して、1997年1月から2002年12月までの5年間の小児期心筋炎経験例をアンケート調査した。111施設から261症例の報告があり、そのうち161例について二次回答が得られた。劇症型が全体の約40%と多く、急性型と合わせた死亡率は約20%であった。生存例の約2/3は後遺症なく回復した。また、長期観察期での不整脈や心機能低下の遺残は比較的少なかった。治療として、ステロイドが26%、免疫グロブリン大量療法が46%、補助循環が約半数で有効と判断された¹⁷⁸⁾。

6 新生児期の心筋炎

1 背景

新生児期の急性心筋炎は、出産数日前から母体に感染徴候がみられることが多く、出生前から胎児の心不全徴候がみられることもある¹⁷⁹⁾。水平感染の危険性もあり、家族内の感染源は母親のみならず、同胞や父親の感染徴候も注意する。また、保育施設内での集団発症がコクサッキーウイルスA9・A16やエコーウイルス7・11型で報告されている¹⁸⁰⁾。報告例の2/3は劇症型であり、致死率は50%以上と高い¹⁸¹⁾。特に、致死例の原因ウイルスはコクサッキーB群ウイルスが約75%を占めている¹⁸²⁾。心臓以外の合併症として播種性血管内凝固症候群(DIC)、髄膜脳炎、肝炎が多く、これらは予後に大きく影響する。危険因子として、未熟児、低出生体重児が挙げられる。

2 診断

多くは分娩時から症状が発現する。発熱は全例にはなく、発症時から心肺症状を呈する症例が多い。臨床症状

は不機嫌、哺乳困難、嘔吐、呼吸困難、痙攣などの非特異的症狀や、心症状、不整脈、まれには心不全を伴った非免疫性胎児水腫で発症することもある。また、エンテロウイルス感染の一部では典型的な二峰性経過もみられる。新生児期では血清CRPの上昇は顕著ではなく、心筋逸脱酵素や心筋トロポニンTなどのバイオマーカー検査が有用である。約半数の症例ではウイルスが分離され、コクサッキーB群ウイルス、特にB2とB3が多く、またコクサッキーウイルスA3・9・14、エコーウイルス6・11・19型も報告されている。

【新生児期心筋炎における診断法と有用性評価】

- クラス I
 - 該当なし
- クラス II a（レベルC）
 - 心エコー図、心電図
- クラス II b
 - 心筋トロポニン
- クラス III
 - 該当なし

3 | 治療

同一施設内でのウイルス感染伝播の可能性もあり、隔離、ガウンテクニック等の感染予防措置をとる必要がある。カテコラミン薬や利尿薬、血管拡張薬による急性心不全の支持療法を中心とした全身管理が基本である。ECMOなどの体外補助循環が有用との報告もみられ、NICUや小児ICUなどを備える専門施設へただちに搬送することが望ましい。また、合併症としての肝炎や髄膜炎、DICの治療を同時に行う。ステロイドや大量免疫グロブリンによる直接的効果は未だ新生児では明らかではない。特異的治療として、RSウイルスにはリバビリンが、単純ヘルペスウイルスとサイトメガロウイルスにはアシクロビルやガンシクロビルが有用である。

【新生児期心筋炎の治療と有効性評価】

- クラス I（レベルC）
 - 急性心不全支持療法：利尿薬（フロセミド、スピロラクソン）、血管拡張薬（ミルリノン、エナラプリル、カプトプリル）、カテコラミン薬（ドブタミン、ドパミン）、抗不整脈薬
- クラス II a
 - 体外補助循環（ECMO など）
- クラス II b
 - ステロイド療法、大量免疫グロブリン療法、抗ウイ

- ルス療法
- クラス III
- 該当なし

III 類縁疾患

1 心臓サルコイドーシス

1 | 背景

サルコイドーシスは原因不明の全身性肉芽腫性疾患である。心病変の存在はサルコイドーシスの予後と関連し、しかもその頻度は我が国において高く、ステロイドの効果が期待されるため適切な診断が要求される。拡張型心筋症¹⁸³⁾、慢性心筋炎、巨細胞性心筋炎⁶³⁾などとの鑑別が問題となり、剖検、心移植、左室形成術などの心筋を組織学的に検索し、初めて心臓サルコイドーシス（心サ症）と診断される症例も存在する。1993年に作製された診断の手引きは心筋生検あるいは剖検で心臓から肉芽腫の得られた症例をもとに作成された¹⁸⁴⁾。臨床的にサルコイドーシスが明らかで心サ症に特徴的な臨床所見がいくつか認められても、どこかの臓器や組織から類上皮細胞肉芽腫が証明されなければ診断が得られないこと、心電図所見にST-T変化や左室肥大など非特異的な徴候が盛り込まれていたため、サ症に合併した高血圧性心臓病などが心サ症と診断されてしまうなどの欠点が指摘された。

2 | 診断

以上の点を考慮し、2006年に心サ症診断の手引きが改訂された（表7）。その特徴は、1）病理組織学的な基準の見直し、2）心サ症に特徴的または高頻度に認められる臨床所見を主徴候として重み付けを行ったこと、3）新たにCMRの遅延造影所見を副徴候の1つに盛り込んだことなどである¹⁸⁵⁾。新しい診断の手引きで診断された症例は一般にステロイドの適応と考えられる。^{18F}-fluorodeoxyglucose（^{18F}-FDG）PET（positron emission tomography）の有用性も報告されているが、撮像方法や陽性所見の統一はなされていない^{186) - 188)}。心筋への生理的な^{18F}-FDGの集積に注意すべきである。心内膜心筋生検で肉芽腫の得られる確率は必ずしも高くない¹⁸⁹⁾が、原因不明の心筋疾患が心筋生検によって初

表7 心臓サルコイドーシスの心病変診断の手引き (2006)

(1) 組織診断群
心筋内に乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫が病理組織学的に認められ、心臓以外の臓器で病理組織学的あるいは臨床的にサルコイドーシスと診断し得た場合
(2) 臨床診断群
心筋内に乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫は病理組織学的に認められないが、心臓以外の臓器で病理組織学的あるいは臨床的にサルコイドーシスと診断し得た症例で、以下の条件を満たし、かつ基本診断基準の検査所見の6項目中1項目以上を認める場合
1. 主徴候4項目中2項目以上が陽性の場合
2. 主徴候4項目中1項目が陽性で、副徴候2項目以上が陽性の場合
1) 主徴候:
(a) 高度房室ブロック
(b) 心室中隔基部の菲薄化
(c) ^{67}Ga シンチグラフィでの心臓への異常集積
(d) 左室収縮不全 (左室駆出率50%未満)
2) 副徴候:
(a) 心電図異常: 心室不整脈 (心室頻拍, 多源性あるいは頻発する心室期外収縮), 右脚ブロック, 軸偏位, 異常Q波のいずれかの所見
(b) 心エコー図: 局所的な左室壁運動異常あるいは形態異常 (心室瘤, 心室壁肥厚)
(c) 核医学検査: 心筋血流シンチグラム (^{201}Tl あるいは $^{99\text{mTc}}$ methoxyisobutylisonitrile, $^{99\text{mTc}}$ tetrofosmin) での灌流異常
(d) Gadolinium造影MRIにおける心筋の遅延造影所見
(e) 心内膜心筋生検: 中等度以上の心筋間質の線維化や単核細胞の浸潤
基本診断基準の検査所見:
1. 両側肺門リンパ節腫脹を認める
2. 血清アンジオテンシン変換酵素高値
3. ツベルクリン反応陰性
4. いずれかの臓器で ^{67}Ga シンチグラフィ集積著明
5. 気管支肺泡洗浄検査でリンパ球増加またはCD4/CD8比高値
6. 血清あるいは尿中カルシウム値の増加
除外診断: 巨細胞性心筋炎を除外する
付記:
1. 虚血性心疾患との鑑別が必要な場合は、冠動脈造影を施行する
2. 心臓以外の臓器でサルコイドーシスと診断後、数年を経て心病変が明らかになる場合がある。そのため定期的に心電図、心エコー検査を行い経過を観察する必要がある
3. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose PETにおける心臓への異常集積は、診断上有用な所見である
4. 完全房室ブロックのみで副徴候が認められない症例が存在する
5. 心膜炎 (心電図におけるST上昇や心嚢液貯留) で発症する症例が存在する
6. 乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫が、心筋生検で観察される症例は必ずしも多くない

めて心サ症と診断される症例も存在する。原因不明の心筋疾患で心サ症が疑われる場合は、呼吸器科、眼科、皮膚科などと協力し心サ症との鑑別診断を行う。

【心臓サルコイドーシスにおける診断法と有用性評価】

クラスⅠ (レベルC)

該当なし

クラスⅡa (レベルC)

心筋生検, 心電図, 心エコー, 全身 ^{67}Ga シンチグラフィ, CMR

呼吸器科, 眼科, 皮膚科などの全身検索

クラスⅡb (レベルC)

心筋血流シンチグラフィ

クラスⅢ (レベルC)

該当なし

3 治療

日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会と日本心臓病学会は2003年に「サルコイドーシス治療に関する見解-2003」をまとめた¹⁹⁰⁾。

①免疫抑制療法

高度房室ブロック, 心室性不整脈, 心機能低下症例などに肉芽腫性炎症を抑制する目的でステロイドが投与される。プラセボとの比較でステロイドの効果を科学的に証明した報告は存在しないが, ^{67}Ga の心筋への異常集積の消失, 伝導障害や不整脈, 心機能の改善などを示す症例が存在する^{191), 192)}。一般に, 初期用量としてはプレドニゾン30mg/日より開始され, 病態により5~10mg/日の維持量で継続させる^{192), 193)}。他の免疫抑制薬として我が国ではメソトレキセートが用いられることがある。

通常は、1日量5.0mg～7.5mgを2回、あるいは3回に分けて週1回内服する。心病変に対する本剤の使用経験は少なく、その有用性も十分検討されていない。

②不整脈

高度房室ブロックおよび心室頻拍ともに本疾患による突然死の大きな原因となり、ペースメーカー治療が主体となる。心室性不整脈については、アミオダロンやカテテルアブレーションなども選択肢となりうるが、それらの治療には限界もあり、植込み型除細動器（Implantable cardioverter defibrillator；ICD）が有用である。電気生理学的検査によりICDの適応を決定し、良好な結果を得た報告がある¹⁹⁴⁾。

③心不全治療

基本的には他疾患による慢性心不全の場合と同様にEBMに基づいた薬物治療が行われるが、本症例では房室ブロックが生じやすいため、 β 遮断薬やジギタリスの使用には注意を要する。非薬物的治療として心臓再同期療法（cardiac resynchronization therapy：CRT）も行われるが、低心機能症例では突然死のリスクも上昇するため、ICDの機能も有するCRT-D（CRT with defibrillator）が考慮される。末期心不全となった症例では心臓移植も選択肢とされているが、移植後の再発例も報告されている¹⁹⁵⁾。

【心臓サルコイドーシスにおける治療法と適応評価】

クラスⅠ（レベルC）

ステロイド療法、徐脈性不整脈に対する恒久ペースメーカー

クラスⅡa（レベルC）

エビデンスに基づいた心不全治療薬、重症心室性不整脈に対する植込み型除細動器

クラスⅡb（レベルC）

メトトレキサート、心室性不整脈に対する抗不整脈薬、カテテルアブレーション
心臓移植

クラスⅢ（レベルC）

該当なし

4 予後

我が国における検討では、ステロイドの投与が行われた場合、左室駆出率50%以上の症例で5年生存率89%、10年生存率89%と良好であるのに対し、50%未満の症例では5年生存率59%、10年生存率27%であった¹⁹²⁾。

●将来展望

心筋組織および血清レベルで心サ症に特異的なマーカーの検討¹⁹⁶⁾も行われているが、現時点で確立されたものはない。日本人サ症患者の病変リンパ節から高率にアクネ菌（*Propionibacterium acnes*）が検出されることから病因との関連に注目が集まっている¹⁹⁷⁾。心サ症患者において肉芽腫性炎症のない心筋組織からもアクネ菌が高率に検出されれば、今後、心筋生検の診断的価値も高まる。

2 膠原病性心筋炎

1 背景

膠原病は非感染性の炎症性疾患であり、全身および多臓器に障害を来す。膠原病性心筋炎も腎臓、皮膚、脈絡叢などの障害と同様に免疫複合体の沈着、補体の活性化などを基盤として発症する。この免疫学的活性化機序の1つに、酸化LDLがマクロファージに取り込まれることが知られているが、さらに抗 β_2 GPIとox-LDL/ β_2 GPIが結合することによりマクロファージに取り込まれやすくなると考えられている。同様な機序として、熱ショック蛋白65の関与も報告されている¹⁹⁸⁾。

2 症状

心筋炎のみが単独で初発症状となることはまれであり、心膜炎や胸膜炎などの漿膜炎や他臓器病変、全身症状などを併発する。特に心膜炎の有無は疾患活動性に関連し、その程度は重症度にも関連する。膠原病の経過中に胸痛や心拡大を認めたら心外炎の合併を最も考えるべきである¹⁹⁹⁾。また、心タンポナーデや収縮性心膜炎により循環動態を悪化させることもある。さらに、病変が刺激伝導系に及ぶと不整脈の原因ともなる。膠原病患者に、原因不明の心不全や心拡大、それに心機能に不釣り合いな低酸素血症や労作性呼吸困難を伴った場合には心筋炎の併発を疑い、精査を進める必要がある²⁰⁰⁾。

3 診断

膠原病に合併した心筋炎は非感染性であり、非感染性のフィブリノイド変性、膠原性変性、間質浮腫、心筋壊死、炎症性細胞浸潤を病理的特徴とする²⁰¹⁾。心内膜、心膜や刺激伝導系なども炎症の対象となる²⁰²⁾。臨床的には無症状のことも多いが、膠原病における心病変の有無は予後の規定因子である。抗nRNP抗体の他にも、抗

リン脂質抗体、抗SS-A/Ro抗体、抗SS-B/La抗体などの様々な自己抗体が心筋炎に関与している^{203), 204)}。胸水や心嚢液中の抗核抗体および自己抗体価、補体価の減少、免疫複合体価の上昇は膠原病性心筋炎の補助診断となる。心エコーや心筋シンチグラフィ検査が膠原病性心筋炎診断に汎用され、本心筋炎の診断のみを目的とした心筋生検は通常は行われない。膠原病診断の詳細については難病情報センターホームページ (<http://www.nanbyou.or.jp/>) に譲る。

①強皮症 (systemic sclerosis : SSc)

全身性強皮症は皮膚や内臓の硬化を特徴とし、慢性に経過する疾患である。診断基準は厚生省強皮症調査研究班(2003年)によって作成されている。肺高血圧症を含む心合併症は本症の重要な予後規定因子である。心膜炎は無症状のことが多いが、心エコー図では約半数例に心膜液貯留が検出される。心内膜病変はまれである。剖検では50～80%に心筋変性や血管周囲を主とした斑状の線維化病変を認め、強皮症心(scleroderma heart)と呼ばれる。この炎症性変化は同時に強皮症患者の拡張性心不全や刺激伝導障害にも関与する。

②全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus : SLE)

全身性の非感染性炎症性疾患で腎、皮膚、関節などを高頻度に障害する。増悪・寛解を繰り返し、慢性に経過する疾患であり、その診断には米国リウマチ学会1997年改訂基準が使われる。自己免疫疾患として代表的なSLEは心臓を含めた多臓器病変を惹起することが知られている。SLEでは種々の心合併症がみられるが最も頻度が高いのは心膜炎であり、発症率は約25%程度と報告されている。剖検でも心病変が40～60%にみられ、心肥大、心内膜炎、疣贅や潰瘍を伴うLibman-Sacks心内膜炎が知られている。心筋炎の頻度は1～10%とされ²⁰⁵⁾、病理学的には心筋細胞間への単核細胞浸潤、浮腫、フィブリノイド壊死、血管炎、また、それらによる心筋の壊死や変性などが認められる。

③多発性筋炎・皮膚筋炎 (polymyositis and dermatomyositis : PM & DM)

主として四肢近位筋群、頸筋、咽頭筋などの対称性筋力低下を来す横紋筋のびまん性炎症性筋疾患である。特徴的な皮疹を呈するものを皮膚筋炎という。診断は厚生省特定疾患自己免疫疾患調査研究班(1992年)診断基準に従う。合併症として悪性腫瘍、間質性肺炎、心合

併症の頻度が高く、間質性肺炎が患者の5～30%、心病変も類似の頻度で認められ、その多くは心筋炎に関与する²⁰⁶⁾。

④関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA)

滑膜炎による多発性関節炎を主徴とし、寛解・再燃を繰り返しながら運動機能障害が進行する慢性疾患である。診断には米国リウマチ学会1987年版の分類基準が用いられる。心病変は肉芽腫性増殖または血管炎に関連するもので、心膜炎、心筋炎、心内膜炎・弁膜症、冠動脈炎、伝導障害など多岐にわたる。そのうち心筋炎は間質性炎症または肉芽腫性炎症の形をとり、リウマトイド心炎とも呼ばれる。臨床症状を伴うことは少ない²⁰⁷⁾。剖検で散在性の肉芽腫や血管周囲の細胞浸潤などが約11%にみられ、他の報告では肉芽腫性心筋炎が5～32%、非特異性心筋炎が4～30%に認められる²⁰⁸⁾。

⑤結節性多発動脈炎 (polyarteritis nodosa : PN)

古典的な疾患概念では、中型の筋性動脈を選択的に侵襲しフィブリノイド壊死を来す壊死性血管炎とされているまれな疾患である。近年、小血管に壊死性血管炎を来す顕微鏡的多発血管炎をこの範疇に含めるようになった。顕微鏡的多発血管炎は古典的PNと異なって糸球体腎炎を高頻度に来す。古典的PNは抗好中球細胞質抗体(MPO-ANCA)陰性が大部分であるのに反して、顕微鏡的多発血管炎はMPO-ANCA陽性のことが多い。古典的PNでは心臓に約36%の頻度で病変を認めるとされ、うっ血性心不全、心筋梗塞、心膜炎などを来すとされるが、心筋炎合併例も報告されている²⁰⁹⁾。

⑥アレルギー性肉芽腫性血管炎 (Churg-Strauss症候群)

本症候群は末梢血好酸球増多を有する気管支喘息や副鼻腔炎の患者が血管炎を生じ、末梢神経炎、紫斑、消化管潰瘍、脳梗塞、心筋梗塞、心膜炎などを来すまれな疾患である。剖検で約62%の高率に心病変を認め、その大部分が心筋炎、冠動脈炎、心膜炎であり、弁膜症はまれとされている。病理学的には壊死性肉芽腫と好酸球浸潤を主体とした心筋炎が特徴である²⁰⁵⁾。ステロイドや免疫抑制薬に多くは反応し6か月以内に寛解するが、寛解・増悪を繰り返す例もある。

4 治療

心機能低下や心膜液貯留の著しい例、他臓器障害を合併している場合は、膠原病の治療を目的としたステロイ

ド薬や免疫抑制薬との併用療法が原則となる。進行性の場合や、心タンポナーデを来している場合にはステロイドパルス療法も考慮すべきである。高齢者や再発例では感染症をはじめとしたステロイドの副作用の出現頻度が高いため、十分に留意する必要がある。また、SLE患者はLibman-Sacks病などの弁膜症を高頻度に来たしやすい。外科的および歯科治療の際には感染性心内膜炎の予防を目的とした抗生物質の投与が推奨されている²¹⁰⁾。

【膠原病に合併した心筋炎の治療と有効性評価】

クラス I

ステロイド薬（プレドニン換算0.5～1.0mg/kg/日）、
ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン
1000mg、3日間）

クラス II a

免疫抑制薬、血漿分離交換法

クラス II b

大量免疫グロブリン療法

3 薬剤性心筋炎

1 背景

医薬品による心筋炎は服薬患者すべてに起こりうる有害事象の1つであり、医療や福祉が充実した先進国においては注意を払う必要がある。新薬の普及後に見つかる場合もあり、最近では向精神薬のクロザピンによる心筋炎が報告されている²¹¹⁾。一方、不法薬物の乱用で惹起される場合もあり、米国ではコカインによる心筋炎が問題となっている。

2 定義

薬物に起因する心筋炎である。薬剤（誘発）性心筋炎（drug-induced myocarditis）、薬剤（誘発）性心膜炎（drug-induced pericarditis）、薬剤（誘発）性心筋心膜炎（drug-induced myopericarditis）、薬剤性心筋炎（chemical myocarditis）と呼ばれる（日本循環器学会編 循環器学用語集第3版）。

3 原因薬剤

医薬品の有害事象として、あるいはコカインなどの不法薬物の乱用により生じる。原因となる薬剤のうち代表的なものとして、消炎鎮痛薬、向精神薬、利尿薬、降圧薬、抗がん薬、抗菌薬、抗結核薬、生物学的製剤、糖尿病治療薬などが挙げられる（表8）。

4 発症機序

病態により過敏性心筋炎（hypersensitivity myocarditis）と中毒性心筋炎（toxic myocarditis）に大別される。臨床経過や心筋組織像により鑑別が行なわれる。

過敏性心筋炎は薬物による異常免疫の活性化によって惹起されるため、薬物の投与量には依存しない。したがって、原因となる薬剤の投与から発症までに数日から数か月と時間経過に幅がある。一方、中毒性心筋炎は薬物による心筋代謝異常によって惹起されるため、投与薬物の用量と投与方法と患者の薬物代謝に依存する。積算投与量の閾値を超えて初めて発症する傾向があるため、原因となる薬剤の投与から発症までにかかなりの時間を要する。

5 病理

薬剤性心筋炎の病理像には、①過敏性心筋炎、②中毒性心筋炎、③心内膜線維症（endocardial fibrosis）、④薬剤性心筋症（drug-induced cardiomyopathy）、⑤巨細胞性心筋炎（giant myocarditis）の5つがある。本ガイドラインでは過敏性心筋炎と中毒性心筋炎を中心に述べる。

表8 心筋炎を惹起する薬物

- 鎮痛消炎薬
インドメタシン、オキシフェンブタゾン、フェニルブタゾン
- 向精神薬
抗うつ薬（三環系）：イミプラミン、クロミプラミン、アミトリプチン、ノルトリプチリン、ドスレピン、アモキサピン
抗躁薬：炭酸リチウム、シュウ酸リチウム
抗てんかん薬：フェニジン、フェニトイン、カルバマゼピン
- 利尿薬
アセタゾラミド、ヒドロクロロチアジド、スピロノラクトン、クロルタリドン
- 降圧薬
メチルドパ
- 抗がん薬
アドリアマイシン、ダウノルビシン、ミトキサントロン
- 抗生物質
アムホテリシンB、アンピシリン、クロランフェニコール、ペニシリン薬、テトラサイクリン、ストレプトマイシン
- サルファ薬
スルファジアジン、スルフィソキサゾール
- 抗結核薬
イソニアジド（INH）、パラアミノサルチル酸（PAS）
- 生物学的製剤
破傷風トキソイド、インターフェロンα、インターロイキン2
- 抗糖尿病薬
スルフォニルウレア
- その他
カテコラミン薬、コカイン、アンフェタミン、ヒ素

過敏性心筋炎では、間質ならびに血管周囲にびまん性の好酸球の浸潤を認める。細胞浸潤の程度に比し心筋障害は軽く、心筋壊死はないか、もしくは一部に限局される。炎症性細胞浸潤による壊死性血管炎は認められない。一方、中毒性心筋炎では、過敏性心筋炎と比べ好酸球浸潤が少ない。しかし、心筋壊死や線維化、壊死性血管炎や出血が認められる²¹²⁾。

6 臨床経過

薬剤性心筋炎は何らかの疾患に対する治療中に発症するため、原疾患の臨床像の修飾を受ける。したがって多様な臨床像を呈しうが、心臓と血行動態に関しては急性心筋炎と同様の病態を呈する。病態の中心が心筋炎である場合のほかに、薬剤性過敏症症候群（drug-induced hypersensitivity syndrome：DIHS）の臓器障害のひとつとして発症することもある^{62), 213)}。原因となる薬剤の中止で多くは軽快するが、中止が遅れば時に致死であるため、本症を疑い、原因となる薬物を中止することが治療の鍵となる。

7 確定診断

診断を確定するには心筋生検が必須である。ただし、他の原因による急性心筋炎と鑑別ができないことがあるため、服薬歴や疑わしい薬剤の中止後の臨床経過から総合的に診断することもある。

心筋トロポニン値の上昇は急性心筋炎の診断に有用なバイオマーカーである。過敏性心筋炎では末梢血での好酸球増加を認めることがあるが、症例数が限られているために診断性能については不明な点も多い。

8 治療

疑わしい薬剤の中止が最も重要である。過敏性心筋炎や薬剤性過敏症症候群ではステロイド治療が期待されている²¹⁴⁾。心不全については急性心不全のガイドラインに準じて治療を行う。回復後は疑わしい薬剤を再度服用しないよう患者教育を行うほか、医療機関では禁忌薬として登録し再投与をしないよう注意する。

【薬剤性心筋炎の診断法と有用性評価】

クラス I（レベル C）

心筋生検、原因となる薬剤による治療歴および中止による臨床像の改善

クラス II a（レベル C）

急性心筋炎に準ずる

過敏性心筋炎では末梢血好酸球数の増加（500/mm³以上）

クラス III

該当なし

【薬剤性心筋炎の治療法と有用性評価】

クラス I（レベル C）

原因となる薬剤の中止、再投与の防止

クラス II a（レベル C）

ステロイド療法

プレドニゾン換算で0.5～1 mg/kg/日から開始し、適宜漸減する。

心不全や不整脈の管理については急性心筋炎に準ずる

クラス III

該当なし

IV おわりに

心筋炎の臨床診断は困難である。診断する第一歩は、心筋炎を疑い念頭に置くことである。原因不明の重症不整脈、心ブロック、心不全、それに急性冠症候群にさえ心筋炎が潜んでいる。様々な臨床検査が進歩した今日、心筋炎の存在を念頭に置きさえすれば診断に窮することはそれほど多くない。また、多くの心筋炎患者は自然治癒が期待できる。したがって、治療の基本は、臨床診断を正しく下し、心肺危機に迅速に対応できる体制で徹底的な患者管理をすることである。加えて、一部にはステロイド治療などによく反応する特殊な心筋炎を含んでいるので、組織学的に診断を確定する努力も怠ってはならない。

文 献

- Okada R, Kawai S, Kasuya H. Nonspecific myocarditis. A statistical and clinicopathological study of autopsy cases. *Jpn Circ J* 1989; 53: 40-48.
- Feeley KM, Harris J, Suvana SK. Necropsy diagnosis of myocarditis: A retrospective study using CD45RO immunohistochemistry. *J Clin Pathol* 2000; 53: 147-149.
- 河村慧四郎, 北浦 泰, 出口宏章. 厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班病因分科会: 急性心筋炎診断の手引き 厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班昭和61年度研究報告集 1987: 13-14.
- 岡田了三, 関口守衛, 河村慧一郎, 他. 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－病理分科会共同研究－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: 181-182.
- Japanese Circulation Society (JCS) Task Force Committee on Chronic Myocarditis. Guideline for diagnosing chronic myocarditis. *Jpn Circ J* 1996; 60: 263-264.
- Aoyama N, Izumi T, Hiramori K, et al. Japanese Investigators of Fulminant Myocarditis: National survey of fulminant myocarditis in Japan: therapeutic guidelines and long-term prognosis of using percutaneous cardiopulmonary support for fulminant myocarditis (special report from a scientific committee). *Circ J* 2002; 66: 133-144.
- Banatvala JE, Clements GB. Characteristics of viruses inducing cardiac disease. In *Viral infections of the heart* 1993: 1-21.
- 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.
- Barbaro G, Di Lorenzo G, Grisorio B, et al. Incidence of dilated cardiomyopathy and detection of HIV in myocardial cells of HIV-positive patients. Gruppo Italiano per lo Studio Cardiologico dei Pazienti Affetti da AIDS. *N Engl J Med* 1998; 339: 1093-1099.
- Matsumori A, Yutani C, Ikeda Y, et al. Hepatitis C virus from the hearts of patients with myocarditis and cardiomyopathy. *Lab Invest* 2000; 80: 1137-1142.
- 河村慧四郎, 北浦 泰, 出口宏章, 他. 厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班病因分科会: ウイルス性あるいは特発性心筋炎に関する全国アンケート調査, 第3報－昭和57年度および昭和60年度における調査の集計－ 厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班 昭和60年度研究報告集 1986: 23-36.
- Lauer B, Niederau C, Kuhl U, et al. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1354-1359.
- Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, et al. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. *Circulation* 1997; 95: 163-168.
- McFalls EO, van Suylen RJ. Myocarditis as a cause of primary right ventricular failure. *Chest*. 1993; 103: 1607-1608.
- Hiramitsu S, Morimoto S, Kato S, et al. Transient ventricular wall thickening in acute myocarditis: A serial echocardiographic and histological study. *Jpn Circ J* 2001; 65: 863-866.
- Morimoto S, Kato S, Hiramitsu S, et al. Narrowing of the left ventricular cavity associated with transient ventricular wall thickening reduces stroke volume in patients with acute myocarditis. *Circ J* 2003; 67: 490-494.
- Liu PP, Yan AT. Cardiovascular magnetic resonance for the diagnosis of acute myocarditis: prospects for detecting myocardial inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1823-1825.
- Abdel-Aty H, Boye P, Zagrosek A, et al. Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocardial myocarditis: comparison of different approaches. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1815-1822.
- Laissy JP, Hyafil F, Feldman FJ, et al. Differentiating acute myocardial infarction from acute myocarditis: diagnostic value of early- and delayed perfusion cardiac MR imaging. *Radiol* 2005; 237: 75-82.
- Boussel L, Gamondes D, Staat P, et al. Acute chest pain with normal coronary angiogram: role of contrast-enhanced multidetector computed tomography in the differential diagnosis between myocarditis and myocardial infarction. *J Comput Assist Tomogr* 2008; 32: 228-232.
- O'Connell JB, Henkin RE, Robinson JA, et al. Gallium-67 imaging in patients with dilated cardiomyopathy and biopsy-proven myocarditis. *Circulation* 1984; 70: 58-62.
- Morguet AJ, Munz DL, Kreuzer H, et al. Scintigraphic detection of inflammatory heart disease. *Euro J Nucl Med* 1994; 21: 666-674.
- Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy: Mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future. *Circulation* 1999; 99: 1091-1100.
- Wu LA, Lapeyre AC 3rd, Cooper LT. Current role of endomyocardial biopsy in the management of dilated cardiomyopathy and myocarditis. *Mayo Clinic Proc* 2001; 76: 1030-1038.
- Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1914-1931.
- Han J, Park Y, Lee H, et al. Complications of 2-D echocardiography guided transfemoral right ventricular endomyocardial biopsy. *J Korean Med Sci* 2006; 21: 989-994.

27. Baughman KL. Diagnosis of myocarditis: death of Dallas criteria. *Circulation* 2006; 113: 593-595.
28. Dennert R, Crijns HJ, Heymans S. Acute viral myocarditis. *Eur Heart J* 2008; 29: 2073-2082.
29. Kuhl U, Pauschinger M, Noutsias M, et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with 'idiopathic' left ventricular dysfunction. *Circulation* 2005; 111: 887-893.
30. Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC, et al. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation* 2006; 114: 1581-1590.
31. Fuse K, Kodama M, Okura Y, et al. Predictors of disease course in patients with acute myocarditis. *Circulation* 2000; 102: 2829-2835.
32. Nishii M, Inomata T, Takehana H, et al. Serum levels of interleukin-10 on admission as a prognostic predictor of human fulminant myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1292-1297.
33. Imanaka-Yoshida K, Hiroe M, Yasutomi Y, et al. Tenascin-C is a useful marker for disease activity in myocarditis. *J Pathol* 2002; 197: 388-394.
34. Neff M. ACC/AHA and ASNC release guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging. *Am Family Physic* 2004; 69: 1285-1286, 1289-1290.
35. Kodama M, Okura Y, Hirono S, et al. A new scoring system to predict the efficacy of steroid therapy for patients with active myocarditis. A retrospective study. *Jpn Circ J* 1998; 62: 715-720.
36. Frustaci A, Chimenti C, Calabrese F, et al. Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis. Virological and immunologic profile of responders versus nonresponders. *Circulation* 2003; 107: 857-863.
37. McNamara DM, Rosenblum WD, Janosko KM, et al. Intravenous immunoglobulin in the therapy of myocarditis and acute cardiomyopathy. *Circulation* 1997; 95: 2476-2478.
38. Matsumori A, Wang H, Abelmann WH, et al. Treatment of viral myocarditis with ribavirin in an animal preparation. *Circulation* 1985; 71: 834-839.
39. Kishimoto C, Crumpacker CS, Abelmann WH. Ribavirin treatment of murine coxsackievirus B3 myocarditis with analyses of lymphocyte subsets. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 1334-1341.
40. Fohlman J, Pauksen K, Hyypia T, et al. Antiviral treatment with WIN 54 954 reduces mortality in murine coxsackievirus B3 myocarditis. *Circulation* 1996; 94: 2254-2259.
41. Miyamoto T, Matsumori A, Hwang MW, et al. Therapeutic effects of FTY720, a new immunosuppressive agent, in a murine model of acute viral myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1713-1718.
42. McCarthy RE 3rd, Boehmer JP, Hruban RH, et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. *N Engl J Med* 2000; 342: 690-695.
43. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 342: 1077-1084.
44. Kodama M, Oda H, Okabe M, et al. Early and long-term mortality of the clinical subtypes of myocarditis. *Jpn Circ J* 2001; 65: 961-964.
45. Fiedler A. Ueber acute interstitielle Myokarditis. Festschrift zur Feier des 50 Jahr. Bestehens des Stadtkrankenhauses Dresden-Friedrichstadt. Dresden part 2 1899: 3.
46. Chen YS, Yu HY, Huang SC, et al. Experience and result of extracorporeal membrane oxygenation in treating fulminant myocarditis with shock: what mechanical support should be considered first? *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 81-87.
47. Kato S, Morimoto S, Hiramitsu S, et al. Risk factors for developing a fulminant course in patients with acute myocarditis. *Circ J* 2004; 68: 734-739.
48. Hiramitsu S, Morimoto S, Kato S, et al. Significance of transient left ventricular wall thickening in acute lymphocytic myocarditis. *Heart Vessels* 2007; 22: 25-29.
49. Asaumi Y, Yasuda S, Morii I, et al. Favourable clinical outcome in patients with cardiogenic shock due to fulminant myocarditis supported by percutaneous extracorporeal membrane oxygenation. *Eur Heart J* 2005; 26: 2185-2192.
50. Gojo S, Kyo S, Sato H, et al. Successful LVAS and RVAS-ECMO support in a patient with fulminant myocarditis who failed to recover from ventricular fibrillation with PCPS and IABP. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 885-886.
51. Nishimura M, Nishimura T, Ishikawa M, et al. Importance of luxury flow for critically ill patients receiving a left ventricular assist system. *J Artif Organs* 2006; 9: 209-213.
52. Kanamaru H, Karasawa K, Abe O, et al. Recommendations for weaning off cardiopulmonary support in children with fulminant myocarditis. *Circ J* 2007; 71: 1551-1554.
53. Cooper LT Jr, Berry GJ, Shabetai R. Idiopathic giant-cell myocarditis. Natural history and treatment. *N Engl J Med* 1997; 336: 1860-1866.
54. 大内田昌直, 今泉 勉. 劇症型心筋炎の治療－ステロイド療法. 劇症型心筋炎の臨床. 和泉 徹編. 医学書院, 東京 2002: 71-80.
55. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, et al. A Clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. *N Engl J Med* 1995; 333: 269-275.
56. Samuelsson A, Towers TL, Ravetch JV. Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor. *Science* 2001; 291: 484-486.
57. Kato S, Morimoto S, Hiramitsu S, et al. Successful high-dose intravenous immunoglobulin therapy for a patient with fulminant myocarditis. *Heart Vessels* 2007; 22: 48-51.
58. Robinson JL, Hartling L, Crumley E et al. A systematic review of intravenous gamma globulin for therapy of acute myocarditis. *BMC Cardiovasc Disord* 2005; 5: 12.
59. Shirani J, Freant L, Roberts WC. Gross and semiquantitative histologic findings in mononuclear cell

- myocarditis causing sudden death, and implications for endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol* 1993; 72: 952-957.
60. Davidoff R, Palacios I, Southern J, et al. Giant cell versus lymphocytic myocarditis. A comparison of their clinical features and long-term outcomes. *Circulation* 1991; 83: 953-961.
61. Cooper LT. Myocarditis. From bench to bedside: Idiopathic giant cell myocarditis. Humana Press, Totowa, New Jersey 2003: 405-420.
62. Daniels PR, Berry GJ, Tazelaar HD, et al. Giant cell myocarditis as a manifestation of drug hypersensitivity. *Cardiovasc Pathol* 2000; 9: 287-291.
63. Okura Y, Dec WG, Hare JM, et al. A clinical and histopathologic comparison of cardiac sarcoidosis and idiopathic giant cell myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 322-328.
64. Cooper LT, Hare JM, Tazelaar HD, et al. Usefulness of immunosuppression for giant cell myocarditis. *Am J Cardiol* 2008; 102: 1535-1539.
65. Moloney ED, Egan JJ, Kelly P, et al. Transplantation for myocarditis: a controversy revisited. *J Heart Lung Transplant* 2005; 2005: 1103-1110.
66. Olsen EGJ, Spry JF, Chir B, et al. The pathogenesis of Löffler's endomyocardial disease, and its relationship to endomyocardial fibrosis. *Prog Cardiol* 1979; 8: 281-303.
67. Tai PC, Hayes DJ, Clark JB, et al. Toxic effects of human eosinophils products on isolated rat heart cells in vitro. *Biochem J* 1982; 204: 75-80.
68. Tai PC, Holt ME, Denny P, et al. Deposition of eosinophils cationic protein in granulomas in allergic granulomatosis and vasculitis: the Churg-Strauss syndrome. *Br Med J* 1984; 289: 400-402.
69. Tai PC, Spry CJ, Peterson C, et al. Monoclonal antibodies distinguish between storage and secreted forms of eosinophilic cationic protein. *Nature* 1984; 309:182-184.
70. Tai PC, Bakes DM, Barkans JR, et al. Plasma membrane antigens on light density and activated human blood eosinophils. *Clin Exp Immunol* 1985; 60: 427-436.
71. Tai PC, Capron M, Bakes DM, et al. Monoclonal antibodies to human eosinophil plasma membrane antigens enhance the secretion of eosinophil cationic protein. *Clin Exp Immunol* 1986; 63: 728-737.
72. Nakayama Y, Kohriyama T, Yamamoto S, et al. Electron-microscopic and immunohistochemical studies on endomyocardial biopsies from a patient with eosinophilic endomyocardial disease. *Heart Vessels* 1985; 1 (Suppl 1) :250-255.
73. Tai PC, Ackerman SJ, Spry CJ, Det al. Deposits of eosinophil granule proteins in cardiac tissues of patients with eosinophilic endomyocardial disease. *Lancet* 1987; 8534: 643-647.
74. Morimoto S, Kubo N, Hiramitsu S, et al. Changes in the peripheral eosinophil count in patients with acute eosinophilic myocarditis. *Heart Vessels* 2003; 18: 193-196.
75. 森 奈美, 森本紳一郎, 平光伸也, 他. 末梢血の好酸球数が心症状発現に遅れて増加した好酸球性心筋炎の1例. *日内会誌* 2004; 93: 367-369.
76. Mori N, Morimoto S, Hiramitsu S, et al. Clinical pictures of 35 cases with eosinophilic myocarditis. *Circ J* 2004; 68 (Suppl I): 244 (abstr).
77. Take M, Sekiguchi M, Shibuya M. The Japanese survey of eosinophilic heart disease. In *Cardiomyopathy updates 3*. Ed by Olsen EGJ, Sekiguchi M. Restrictive cardiomyopathy and arrhythmias. University of Tokyo Press, Tokyo 1990: 75-79.
78. Getz MA, Subramanian R, Logemann T, et al. Acute necrotizing eosinophilic myocarditis as a manifestation of severe hypersensitivity myocarditis. Antemortem diagnosis and successful treatment. *Ann Intern Med* 1991; 115: 201-202.
79. Watanabe N, Nakagawa S, Fukunaga T, et al. Acute necrotizing eosinophilic myocarditis successfully treated by high dose methylprednisolone. *Jpn Circ J* 2001; 65: 923-926.
80. Kazama R, Okura Y, Hoyano M, et al. Therapeutic role of pericardiocentesis for acute necrotizing eosinophilic myocarditis with cardiac tamponade. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 901-907.
81. Hyogo M, Kamitani T, Oguni A, et al. Acute necrotizing eosinophilic myocarditis with giant cell infiltration after remission of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Internal Med* 1997; 36: 894-897.
82. Herzog CA, Snover DC, Staley NA. Acute necrotizing eosinophilic myocarditis. *Br Heart J* 1984; 52: 343-348.
83. Terasaki F, Hayashi T, Hirota Y, et al. Evolution to dilated cardiomyopathy from acute eosinophilic pancarditis in Churg-Strauss syndrome. *Heart Vessels* 1997; 12: 43-48.
84. Uetsuka Y, Kasahara S, Tanaka N, et al. Hemodynamic and scintigraphic improvement after steroid therapy in a case with acute eosinophilic heart disease. *Heart Vessels* 1990; 5 (Suppl): 8-12.
85. Gallin JI. Eosinophils. In *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Ed by Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper PL. McGraw-Hill, New York 1994: 335-336.
86. 久保奈津子, 森本紳一郎, 平光伸也, 他. ウイルス性心筋炎と類似の臨床像を呈し, 心内膜心筋生検で好酸球性心筋炎と診断しえた一例. *Heart View* 1999; 3: 1119-1124.
87. Galiuto L, Enriquez-Sarano M, Reeder GS, et al. Eosinophilic myocarditis manifesting as myocardial infarction: early diagnosis and successful treatment. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 603-610.
88. 西田進一郎, 杉岡 靖, 久保田次郎, 他. 急性胆嚢炎を併発し, 左室心内膜心筋生検電顕像にて, Charcot- Leyden 結晶を認めた急性心膜心筋炎の1例. *心臓* 1991; 23: 545-551.
89. Ito T, Harada K, Takada G. An infant with hypereosinophilic syndrome and heart failure markedly responded to prednisolone: serial changes of left ventricular wall thickening and left ventricular diastolic dysfunction

- observed by echocardiography. Dysfunction observed by echocardiography. 1998; 13: 302-305.
90. Ito T, Ohta T. Acute myocarditis with transient eosinophilia and serum hyper-IgE-emia in a patient with atopic dermatitis. *Heart Vessels* 2001; 16: 28-31.
 91. Maruyoshi H, Nakatani S, Yasumura Y, et al. Löffler's endocarditis associated with unusual ECG change mimicking posterior myocardial infarction. *Heart Vessels* 2003; 18: 43-46.
 92. Hayashi S, Isobe M, Okubo Y, et al. Improvement of eosinophilic heart disease after steroid therapy: successful demonstration by endomyocardial biopsied specimens. *Heart Vessels* 1999; 14: 104-108.
 93. Arima M, Kanoh T, Kawano Y, et al. Serum levels of eosinophil cationic protein in patients with eosinophilic myocarditis. *Int J Cardiol* 2002; 84: 97-99.
 94. Kim CH, Vlietstra RE, Edwards WD, et al. Steroid-responsive eosinophilic myocarditis: diagnosis by endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol* 1984; 53: 1472-1473.
 95. Rothenberg ME. Eosinophilia. *N Engl J Med* 1998; 338: 1592-1600.
 96. Kawai S, Shimizu M, Okada R, et al. A morphological analysis of chronic myocarditis. *Jpn Circ J* 1987; 51: 1385-1392.
 97. Hisaoka T, Kawai S, Ohi H, et al. Two cases of chronic myocarditis mimicking arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Heart Vessels* 1990; 5 (Suppl): 51-54.
 98. Morimoto S, Hiramitsu S, Yamada K, et al. Clinical and pathologic features of chronic myocarditis: four autopsy cases presenting as dilated cardiomyopathy in life. *Am J Cardiovasc Pathol* 1992; 4: 181-191.
 99. Okabe M, Fukuda K, Nakashima Y, et al. Lymphocytic active myocarditis characterized by numerous clusters of lymphocytes: a chronic variant of myocarditis? *Am Heart J* 1992; 123: 128-136.
 100. Tsukimata JK, Kodama M, Hirano S. Two cases of persistent myocarditis developing into dilated cardiomyopathy. *Acta Med Biol* 1995; 43: 109-115.
 101. White PD. Myocarditis. In *Heart Disease* 4th Ed. Ed by White PD, Macmillan, New York, 1951: 658-659.
 102. Tsukada B, Terasaki F, Shimomura H, et al. High prevalence of chronic myocarditis in dilated cardiomyopathy referred for left ventriculoplasty: Expression of Tenascin-C as a possible marker for inflammation. *Hum Pathol* 2009; 40: 1015-1022.
 103. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J* 2008; 29: 270-276.
 104. Fujioka S, Kitaura Y, Ukimura A, et al. Evaluation of viral infection in the myocardium of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1920-1926.
 105. Lauer B, Schannwell M, Kuhl U, et al. Antimyosin autoantibodies are associated with deterioration of systolic and diastolic left ventricular function in patients with chronic myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 11-18.
 106. Maisch B, Herzum M, Hufnagel G, et al. Immunosuppressive and immunomodulatory treatment for myocarditis. *Curr Opin Cardiol* 1996; 11: 310-324.
 107. Sanchez MJ, Bergasa NV. Hepatitis C associated cardiomyopathy: Potential pathogenic mechanisms and clinical implications. *Med Sci Monit* 2008; 14: RA55-63.
 108. Nakamura H, Yamamura T, Umemoto S, et al. Autoimmune response in chronic ongoing myocarditis demonstrated by heterotypic cardiac transplantation in mice. *Circulation* 1996; 94: 3348-3354.
 109. Kodama M, Hanawa H, Saeki M, et al. Rat dilated cardiomyopathy after autoimmune giant cell myocarditis. *Circ Res* 1994; 75: 278-284.
 110. Okura Y, Takeda K, Honda S, et al. Recombinant murine interleukin-12 facilitates induction of cardiac myosin-specific type 1 helper T cells in rats. *Circ Res* 1998; 82: 1035-1042.
 111. Kanzaki Y, Terasaki F, Okabe M, et al. Myocardial inflammatory cell infiltrates in cases of dilated cardiomyopathy as a determinant of outcome following partial left ventriculectomy. *Jpn Circ J* 2001; 65: 797-802.
 112. Angelini A, Crosato M, Boffa GM, et al. Active versus borderline myocarditis: clinicopathological correlates and prognostic implications. *Heart* 2002; 87: 210-215.
 113. Hiramitsu S, Morimoto S, Kato S, et al. Clinical course of myocarditis through the acute, fulminant and chronic stages. An autopsy case. *Circ J* 2006; 70: 1086-1090.
 114. Sato Y, Yamada T, Taniguchi R, et al. Persistently increased serum concentrations of cardiac Troponin T in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy are predictive of adverse outcomes. *Circulation* 2001; 103: 369-374.
 115. Lang K, Borner A, Figulla HR. Comparison of biochemical markers for the detection of minimal myocardial injury: superior sensitivity of cardiac troponin-T ELISA. *J Intern Med* 2000; 247: 119-123.
 116. Satoh M, Tamura G, Segawa I, et al. Expression of cytokine genes and presence of enteroviral genomic RNA in endomyocardial biopsy tissues of myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Virchows Arch* 1996; 427: 503-509.
 117. Warraich RS, Noutsias M, Kazak I, et al. Immunoglobulin G3 cardiac myosin autoantibodies correlate with left ventricular dysfunction in patients with dilated cardiomyopathy: Immunoglobulin G3 and clinical correlates. *Am Heart J* 2002; 143: 1076-1084.
 118. Caforio AL, Mahon NJ, Tona F, et al. Circulating cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy and myocarditis: pathogenetic and clinical significance. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 411-417.
 119. Terasaki F, Okamoto H, Onishi K, et al. Higher serum Tenascin-C levels reflect the severity of heart failure, left ventricular dysfunction and remodeling in patients with dilated cardiomyopathy. *Circ J* 2007; 71: 327-330.

120. Kuhl U, Schultheiss HP. Treatment of chronic myocarditis with corticosteroids. *Eur Heart J* 1995; 16 (Suppl O): 168-172.
121. Schmaltz AA, Demel KP, Kallenberg R, et al. 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.
122. Wojnicz R, Nowalany-Kozielska E, Wojciechowska C, et al. Randomized, placebo-controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy. Two-year follow-up results. *Circulation* 2001; 104: 39-45.
123. Kuhl U, Pauschinger M, Schwimmbeck PL, et al. Interferon- β treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction. *Circulation* 2003; 107: 2793-2798.
124. Deonarain R, Cerullo D, Fuse K, et al. Protective role for interferon- β in coxsackievirus B3 infection. *Circulation* 2004; 110: 3540-3543.
125. Hufnagel G, Pankuweit S, Richter A, et al. The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID). First epidemiological results. *Herz* 2000; 25: 279-285.
126. Maisch B, Hufnagel G, Kolsch S, et al. Treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy and (peri) myocarditis with immunosuppression and i.v. immunoglobulins. *Herz* 2004; 29: 624-636.
127. Burgstaler EA, Cooper LT, Winters JL. Treatment of chronic dilated cardiomyopathy with immunoadsorption using the staphylococcal A-agarose column: A comparison of immunoglobulin reduction using two different techniques. *J Clin Apheresis* 2007; 22: 224-232.
128. 日本循環器学会心臓移植委員会ホームページ 心臓移植レシピエントの適応 (<http://plaza.umin.ac.jp/~heartjp/>) (2009 年 3 月閲覧)
129. Calabrese F, Valente M, Thiene G, et al. Enteroviral genome in native hearts may influence outcome of patients who undergo cardiac transplantation. *Diagn Mol Pathol* 1999; 8: 39-46.
130. Muller J, Wallukat G, Dandel M, et al. Immunoglobulin adsorption in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2000; 101: 385-391.
131. Felix SB, Staudt A, Dorffle WV, et al. Hemodynamic effects of immunoadsorption and subsequent immunoglobulin substitution in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1590-1598.
132. Yoshikawa T, Baba A, Nagatomo Y. Autoimmune mechanisms underlying dilated cardiomyopathy. *Circ J* 2009; 73: 602-607.
133. Kytö V, Saraste A, Voipio-Pulkki LM, et al. Incidence of fatal myocarditis: a population-based study in Finland. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 570-574.
134. Wistø E, Palacios G, Cinek O, et al. High prevalence of human enterovirus infections in natural circulation of human enteroviruses. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 4095-4100.
135. Martin AB, Webber S, Fricker FJ, et al. Acute myocarditis. Rapid diagnosis by PCR in children. *Circulation* 1994; 90: 330-339.
136. Bowles NE, Towbin JA. Childhood myocarditis and dilated cardiomyopathy, In *Myocarditis - From bench to bedside*. Ed by Cooper LT, Human Press, New Jersey 2002: 559-588.
137. Calabrese F, Rigo E, Milanese O, et al. Molecular diagnosis of myocarditis and dilated cardiomyopathy in children: clinicopathological features and prognostic implications. *Diagn Mol Pathol* 2002; 11: 212-221.
138. Ni J, Bowles NE, Kim Y-H, et al. Viral Infection of the myocardium in endocardial fibroelastosis. *Circulation* 1997; 95: 133-139.
139. Akhtar N, Ni J, Stromberg D, et al. Tracheal aspirate as a substrate for polymerase chain reaction detection of viral genome in childhood pneumonia and myocarditis. *Circulation* 1999; 99: 2011-2018.
140. Batra AS, Lewis AB. Acute myocarditis. *Curr Opin Pediatr* 2001; 13: 234-239.
141. Schowengerdt KO, Ni J, Denfield SW, et al. Association of parvovirus B19 genome in children with myocarditis and cardiac allograft rejection. *Circulation* 1997; 96: 3549-3554.
142. 佐地 勉. 心筋炎 臨床発達心臓病学 改訂3版, 高尾篤良, 門間和夫, 中澤 誠, 中西敏雄編集, 中外医学社, 東京 2001: 684-699.
143. Guarner J, Paddock CD, Shien WJ, et al. Histopathologic and immunohistochemical features of fatal influenza virus infection in children during the 2003-2004 season. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 132-140.
144. Batra AS, Epstein D, Silka MJ. The clinical course of acquired complete heart block in children with acute myocarditis. *Pediatric Cardiol* 2003; 24: 495-497.
145. Amabile N, Fraisse A, Bouvenot J, et al. Outcome of acute fulminant myocarditis in children. *Heart* 2006; 92: 1269-1273.
146. Shirali GS, Ni J, Chinnock RE, et al. Association of viral genome with graft loss in children after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 2001; 344: 1498-1503.
147. Freedman SB, Haladyn JK, Floh A, et al. Pediatric myocarditis: emergency department clinical findings and diagnostic evaluation. *J Pediatrics* 2007; 120: 1278-1285.
148. Carturan E, Milanese O, Kato Y, et al. Viral detection and aspirates from children with suspicion of myocarditis. *Diagn Mol Pathol* 2008; 17: 21-27.
149. Friedman RA, Duff DF, Schowengerdt, et al. Myocarditis, In *Textbook of Pediatric Infectious Diseases* 4th Ed. Ed by Feigin RD, Cherry JD, WB Saunders, Philadelphia 1999: 349-871.
150. 佐地 勉, 瀬川昌巳, 蜂矢正彦, 他. FISH法により弁組織にエンテロウイルス genome を証明し得た腱索断裂による僧房弁閉鎖不全を伴う急性心筋炎の1例. 呼吸と循環

- 1995; 43: 87-91.
151. Nieminen MS, Heikkilä J, Karjalainen J. Echocardiography in acute infectious myocarditis: relation to clinical and electrocardiographic findings. *Am J Cardiol* 1984; 53: 1331-1337.
152. 加藤 茂, 森本紳一郎, 平光伸也. 劇症型心筋炎の診断. 劇症型心筋炎の臨床. 編集 和泉 徹, 医学書院, 東京 2002: 12-19.
153. Felker GM, Boehmer JP, Hruban RH, et al. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 227-232.
154. Saji T, Matsuo N, Hashiguchi R, et al. Radionuclide imaging for assessment of myocarditis and postmyocarditic state in infant and children. Thallium-201 myocardial imaging and technetium-99m-HSA gated equilibrium ventriculography. *Jpn Heart J* 1985; 26: 413-423.
155. Kawamura Y, Morishita T, Yamazaki J, et al. Evaluation of viral myocarditis in children by radionuclide method. *Ann Nucl Med* 1990; 4: 59-65.
156. 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.
157. Cooper LT. Giant Cell Myocarditis in Children. *Prog Pediatr Cardiol* 2007; 24: 47-49.
158. Yasuda T, Palacios IF, Dec GW, et al. Indium 111-monoclonal antimyosin antibody imaging in the diagnosis of acute myocarditis. *Circulation* 1987; 76: 306-311.
159. 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.
160. Koga M, Fujiwara M, Ariga S, et al. CD8+ T-lymphocytes infiltrate the myocardium in fulminant herpes virus myocarditis. *Pediatr Pathol Mol Med* 2001; 20: 189-195.
161. Saji T, Matsuo N, Hashiguchi R, et al. Endomyocardial biopsy findings in pediatric patients with post myocarditic state. *Jpn Circ J* 1986; 50: 1201-1208.
162. Aoki Y, Nata M, Hashiyama M, et al. Sudden unexpected death in childhood due to eosinophilic myocarditis. *Int J Legal Med* 1996; 108: 221-224.
163. Serwer GA, Edwards SB, Benson DW, et al. Ventricular tachyarrhythmia due to cardiac sarcoidosis in a child. *Pediatrics* 1978; 62: 322-325.
164. Schmaltz AA. Immunosuppressive therapy of chronic myocarditis in children: three cases. *Pediatr Cardiol* 1998; 19: 235-239.
165. Drucker NA, Colan SD, Lewis AB, et al. Gamma-globulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population. *Circulation* 1994; 89: 252-257.
166. 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.
167. Perens G, Levi DS, Alejos JC, et al. Muronomab-CD3 for Pediatric Acute Myocarditis. *Pediatr Cardiol* 2007; 28: 21-26.
168. Rotbart HA. Antiviral therapy for enteroviral infections. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 632-633.
169. 岩瀬 仁, 田嶋一喜, 岩佐充二, 他. ECMOで救命した劇症型心筋炎の3例. *日小循環誌* 2004; 20: 32-35.
170. Duncan BW, Bohn DJ, Atz AM, et al. Mechanical circulatory support for the treatment of children with acute fulminant myocarditis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 122: 440-448.
171. Hetzer R, Loebe M, Potapov EV, et al. Circulatory support with pneumatic paracorporeal ventricular assist device in infants and children. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1498-1506.
172. Delmo Walter EM, Stiller B, Hetzer R, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for perioperative cardiac support in children I: experience at the Deutsches Herzzentrum Berlin (1987-2005). *ASAIO J* 2007; 53: 246-254.
173. Lequier L, Joffe AR, Robertson CM, et al. Two-year survival, mental, and motor outcome after cardiac extracorporeal life support at less than five years of age. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 2008; 136: 976-983.
174. Paul Collins S, Singh Dagar K. The role of the Intra-aortic balloon pump in supporting children with acute cardiac failure. *Post Grad Med J* 2007; 83: 308-311.
175. Reinhartz O, Copeland JG, Farrar DJ. Thoracic ventricular assist devices in children with less than 1.3m² of body surface area. *ASAIO J* 2003; 49: 727-730.
176. O' Sullivan JJ, Roche SL, Crossland DS, et al. Recovery of heart function in children with acute severe heart failure. *Transplantation* 2008; 85: 975-979.
177. Reiss N, El-Banayasy A, Arusogul L, et al. Acute fulminant myocarditis in children and adolescents: the role of mechanical circulatory assist. *ASAIO J* 2006; 52: 211-214.
178. 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; 68, Suppl. IV: 1231-1263.
179. Bendig JW, Franklin OM, Hebden AK, et al. Coxsackievirus B3 sequences in the blood of a neonate with congenital myocarditis, plus serological evidence of maternal infection. *J Med Virol* 2003; 70: 606-609.
180. Eisenhut M, Algawi B, Wreghitt T, et al. Fatal Coxsackie A9 virus infection during an outbreak in a neonatal unit. *J Infection* 2000; 40: 297-298.
181. 佐地 勉, 中澤 誠, 原田研介, 他. 新生児期急性心筋炎の診断と治療－全国調査成績. *日小循環誌*, 2004; 20: 12-15.
182. Abzug MJ. Perinatal enterovirus infection. In *Human Enterovirus Infections*. Ed by Rotbart HA, ASM Press, Washington DC 1995: 221-238.
183. Yazaki Y, Isobe M, Hiramitsu S et al. Comparison of clinical features and prognosis of cardiac sarcoidosis and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998; 82: 537-540.

184. 心臓サルコイドーシス診断の手引き－1992－作製の経過について. 厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班平成4年度研究報告書. 23-24.
185. Smedema JP, Snoep G, van Kroonenburgh MP, et al. Evaluation of the accuracy of gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance in the diagnosis of cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1683-1690.
186. Yamagishi H, Shirai N, Takagi M et al. Identification of cardiac sarcoidosis with (13) N-NH (3)/ (18) F-FDG PET. *J Nucl Med*. 2003; 44: 1030-1036.
187. Okumura W, Iwasaki T, Toyama T, et al. Usefulness of fasting 18F-FDG PET in identification of cardiac sarcoidosis. *J Nucl Med*. 2004; 45: 1989-1998.
188. Ishimaru S, Tsujino I, Takei T, et al. Focal uptake on 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography images indicates cardiac involvement of sarcoidosis. *Eur Heart J* 2005; 26: 1538-1543.
189. Uemura A, Morimoto S, Hiramitsu S, et al. Histologic diagnostic rate of cardiac sarcoidosis; evaluation of endomyocardial biopsies. *Am Heart J* 1999; 138: 299-302.
190. 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会, 日本呼吸器学会, 日本心臓病学会, 日本眼科学会, 厚生省科学研究－特定疾患対策事業－びまん性肺疾患研究班編集: サルコイドーシス治療に関する見解－2003. 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会ホームページ: <http://jssog.com/> (2009年3月閲覧).
191. Kato Y, Morimoto S, Uemura A, et al. Efficacy of corticosteroids in sarcoidosis presenting with atrioventricular block. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003; 20: 133-137.
192. Yazaki Y, Isobe M, Hiroe M, et al. Prognostic determinants of long-term survival in Japanese patients with cardiac sarcoidosis treated with prednisone. *Am J Cardiol* 2001; 88: 1006-1010.
193. Hiramitsu S, Morimoto S, Uemura A, et al. National survey on status of steroid therapy for cardiac sarcoidosis in Japan. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2005; 22: 210-213.
194. Aizer A, Stern EH, Gomes JA, et al. Usefulness of programmed ventricular stimulation in predicting future arrhythmic events in patients with cardiac sarcoidosis. *Am J Cardiol* 2005; 96: 276-282.
195. Yager JE, Hernandez AF, Steenbergen C, et al. Recurrence of cardiac sarcoidosis in a heart transplant recipient. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1988-1990.
196. Terasaki F, Fujita M, Shimomura H, et al. Enhanced expression of myeloid-related protein complex (MRP8/14) in macrophages and multinucleated giant cells in granulomas of patients with active cardiac sarcoidosis. *Circ J* 2007; 71: 1545-1550.
197. Ishige I, Usui Y, Takemura T, et al. Quantitative PCR of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese patients with sarcoidosis. *Lancet* 1999; 354: 120-123.
198. 由谷親夫. 心・大血管. 病理と臨床 2005; 23: 81-90.
199. 田村直人. 膠原病・全身性血管炎での心膜炎. 循環器症候群Ⅱ. 編集 矢崎義雄, 日本臨床社, 大阪 2007: 368-371.
200. Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1388-1398.
201. Petri M. Myocarditis. In *Systemic Lupus Erythematosus*. Ed by Lahita RG, Elsevier Academic Press, San Diego CA, 2004:916-918.
202. 中村浩士. 非定型的疣贅性心内膜炎 (Libman-Sacks病). 循環器症候群Ⅱ. 編集 矢崎義雄, 日本臨床社, 大阪 2007: 347-348.
203. Borenstein DG, Fye WB, Arnett FC, et al. The myocarditis of systemic lupus erythematosus: association with myocarditis. *Ann Intern Med* 1978; 89: 619-624.
204. Tincani A, Rebaoli CB, Taglietti M, et al. Heart involvement in systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome and neonatal lupus. *Rheumatol* 2006; 45: iv8-13.
205. Goodson JN, Solomon HD. Cardiovascular manifestations of rheumatic diseases. In: *Textbook of Cardiovascular Medicine* (Ed by Topol EJ, et al.), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2007: 638-655.
206. Gottdiener JS, Sherber HS, Hawley RJ, et al. Cardiac manifestations in polymyositis. *Am J Cardiol* 1978; 41: 1141-1149.
207. 鈴木貴博, 柏崎禎夫. 膠原病における心病変. 医学のあゆみ 1994; 171: 18-21.
208. Sigal LH, Friedman HD. Rheumatoid pancarditis in a patient with well controlled rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1989; 16: 368-373.
209. 宮川多佳子, 今川 智之, 片倉 茂樹, 他. 心筋生検が診断確定に有用であった結節性多発動脈炎の1例. 日臨免会誌 2002; 25: 184-190.
210. Bulkley BH, Rogers WC, et al. The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid-therapy. A study of 36 necropsy patients. *Am J Med* 1975; 58: 243-264.
211. Merrill DB, Dec GW, Goff DC. Adverse cardiac effects associated with clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 32-41.
212. Billingham M. Pharmacotoxic myocardial disease. An Endomyocardial study. In: *Myocarditis and Related Disorders: Proceedings of the International Symposium on Cardiomyopathy and Myocarditis* (Ed by Sekiguchi M, et al.), Springer-Verlag, Tokyo 1985: 278-282.
213. 橋本 公. Stevens-Johnson 症候群, toxic epidermal necrolysis (TEN) と hypersensitivity syndrome の診断基準および治療指針の研究 厚生科学特別研究事業 平成17年度総括研究報告 (2005).
214. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群 平成19年6月 厚生労働省.