

早期の補助循環導入により症状の改善をみた劇症型心筋炎の3症例

白木 照夫 高橋 夏来 佐藤 慎二 片山 祐一
湯本 晃久 河野 晋久 斎藤 大治

IRYO Vol. 60 No. 8 (525-531) 2006

要 旨

1998-2001年の間に、3例の劇症型心筋炎を経験した。1例はインフルエンザ感染が疑われたが、他の2例では原因ウイルスは特定できなかった。いずれも入院時より、心原性ショックの状態であり、2例で重篤な心室性不整脈をとまっていた。カテコラミン使用下でも血行動態は不安定であったため、3例とも発症12-24時間で大動脈内バルーンパンピング (intra-aortic balloon pumping (IABP) と経皮的心肺補助 percutaneous cardiopulmonary support (PCPS) を開始した。補助循環の合併症として局所の出血、溶血をとまなう貧血が認められたが、下肢の虚血症状はみられなかった。3例とも血行動態は安定し、補助循環導入後7-9日で離脱が可能となった。薬物治療として3例ともステロイドホルモンが投与された。投与の目的は心筋炎への直接効果ではなく、症例1では血行動態の改善、症例2では肺病変の治療、症例3では気管支喘息発作の予防と血行動態の安定であった。内服治療としては2例ではさらにACE阻害薬が投与され、そのうち1例ではβ遮断薬が併用されたが、1例は無投薬であった。3例とも早期のIABPとPCPSの導入が予後の改善に有効と考えられた。

キーワード 劇症型心筋症、経皮的心肺補助、大動脈内バルーンパンピング

緒 言

急性心筋炎は自然治癒が期待でき、一般的には予後良好な疾患とされている¹⁾。しかし、一部の症例は重症化し、致死的不整脈やポンプ失調を呈するいわゆる劇症型心筋炎の場合生命予後も不良となる¹⁾。

発症早期に、重症化の可能性が高い症例を鑑別することは困難であり、また薬物治療法としてのステロイドホルモンや、免疫グロブリンの大量投与にも確たるエビデンスがない²⁾⁻⁵⁾。一方、劇症化した症例において、心筋保護と全身循環の補助の目的で、PCPSの有用性が注目されている⁶⁾⁷⁾。当院で経験した劇症型心筋炎と考えられる3症例において、早期に本システムの導入を行い、有効な治療法と考えられたので報告する。

国立病院機構岩国医療センター 循環器科
別刷請求先：白木照夫 国立病院機構岩国医療センター 循環器科
〒740-8510 山口県岩国市黒磯町2-5-1
(平成18年2月15日受付、平成18年5月19日受理)

Three Cases of Fulminant Myocarditis Recovered
with Early Administration of Percutaneous Cardiopulmonary Support

Teruo Shiraki, Natsuki Takahashi, Sinji Sato, Yuiti Katayama,
Akihisa Yumoto, Kunihisa Kono and Daiji Saito

Key Words : Fulminant myocarditis, Percutaneous cardiopulmonary support, intra-aortic balloon pumping

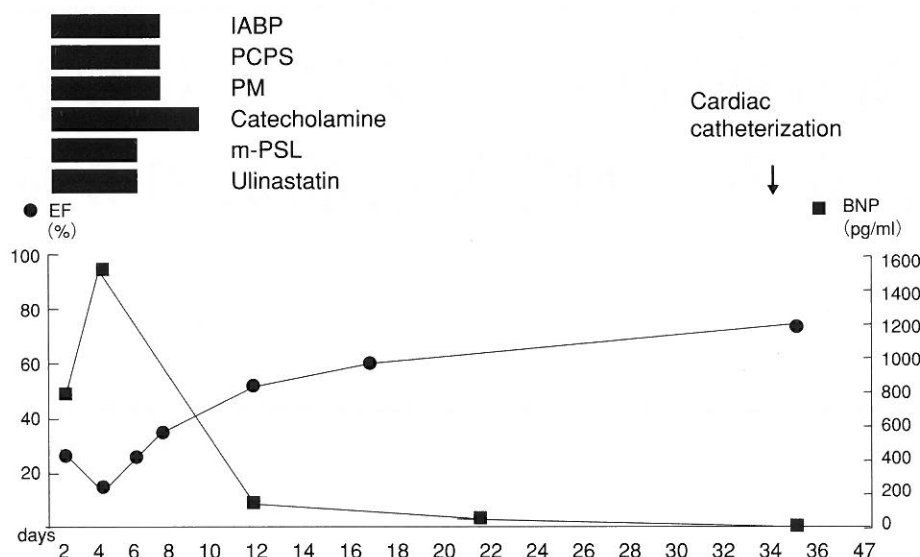


Fig. 1 Clinical course (Case 1)

IABP= intra-aortic balloon pumping; PCPS= percutaneous cardiopulmonary support; PM= temporary pace maker; m-PSL= methyl prednisolone

症 例

症例 1：71歳，女性

主訴：全身倦怠感，家族歴および既往歴に特記事項なし。

現病歴：平成10年9月初旬より感冒様症状あり，食欲低下，嘔気，胸部不快感が出現，頭痛，全身倦怠感が増強し，近医を受診．血液検査でCPK1646IU/L,AST374IU/Lと上昇が認められたため，9月14日紹介入院となった．

入院時現症：身長149cm，体重45kg，体温35.9度，意識は清明，血圧109/67mmHg，心拍110/分，整，口唇チアノーゼあり，呼吸促迫，胸部：心：奔馬調律，肺雑音なし，腹部：肝臓を右肋弓下に1横指触知，下肢に浮腫を認めた．胸部X線：心胸郭比60%，両側に少量の胸水を認めた．12誘導心電図：左脚ブロック型の心室頻拍を認めた．

血液検査：RBC $303 \times 10^4/\mu\text{l}$ ，Hb9.3g/dl，Ht26.6%，WBC $6100/\mu\text{l}$ ，Plat $8.6 \times 10^4/\mu\text{l}$ ，AST26U/L，ALT134U/L，CK1175U/L，CK-MB106U/L，BUN56.5mg/dl，Cr2.45mg/dl，CRP1.9mg/dl，BNP781.8pg/ml．

心臓超音波：LVDd43mm，Ds40mm，IVS10mm，PW12mm，LVEF17%，僧帽弁閉鎖不全Ⅲ度／Ⅳ，左室の全周性壁運動低下と少量の心嚢液が認められた．

経過：冠動脈造影を施行したが，左右の冠動脈に

有意狭窄は認められず，経過より急性心筋炎と考えた．心臓カテーテル検査中に心室細動となり，電気的除細動を行ったが，心静止となったため，気管内挿管，一時式体外ペーシング，IABPおよびPCPSを装着し，ICUへ収容した．循環不全に対し，ステロイド大量投与（メチルプレドニゾロン1g×4日，0.5g×3日），ウリナスタチン（30万単位，7日間）を併用した．左心機能は徐々に改善し，心電図上ペーシング波形から心室頻拍さらに洞調律となり心室内の伝導障害も徐々に改善した．第7病日にPCPS，IABPより離脱し，エナラプリル（5mg）の経口投与を開始した．第22病日の左室心筋生検では心筋細胞の変形，間質の浮腫，リンパ球の浸潤を認め，ウイルス性心筋炎に矛盾しない所見と考えられた．左室造影では左室心尖部，側壁の壁運動低下（左室駆出率41%）が認められたが，第42病日の心臓超音波では，asynergyもみられず，僧房弁逆流もⅠ／Ⅳに軽減し，左室駆出率77%（LVDd40mm，Ds20mm，IVS10mm，PW10mm），BNPも28.0pg/mlまで改善し，第47病日独歩退院となった．ペア血清ではウイルス抗体価の有意な上昇はみられなかった．

症例 2：40歳，男性

主訴：呼吸困難．

既往歴，家族歴：特記事項なし．

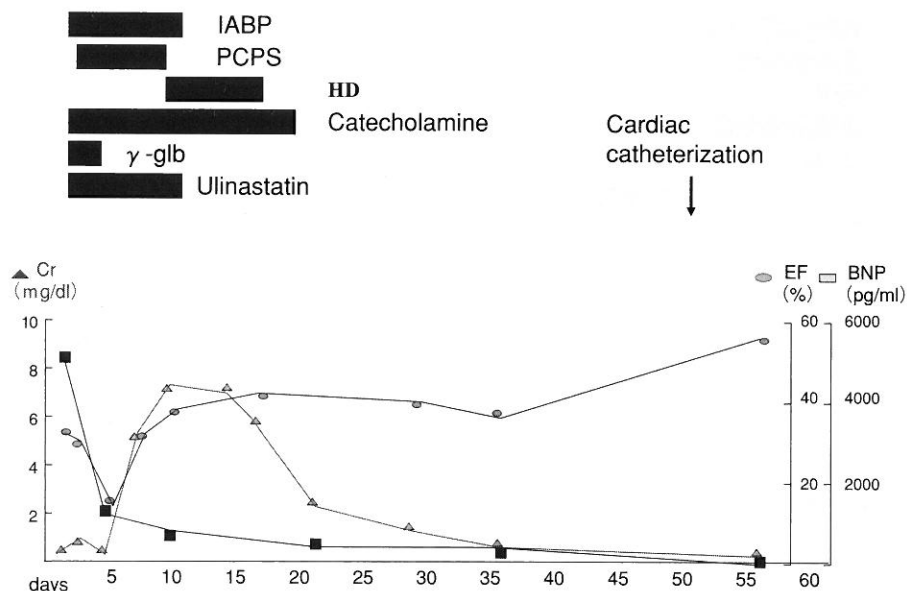


Fig. 2 Clinical course (Case 2)

HD= hemo dialysis ; γ -glb= gamma globulin

現病歴：平成12年3月7日より、38度以上の発熱、労作時呼吸困難が出現、10日近医を受診し、感冒として加療されたが、呼吸困難が増悪し、近医入院。間質性肺炎を疑われ、ステロイドパルス療法が開始されたが、胸痛が出現し、3月13日紹介入院となった。入院時現症：意識清明、身長164cm、体重54kg、血圧78/38mmHg、脈拍135/分、整、四肢にチアノーゼを認めた。呼吸促迫、胸部：心：奔馬調律、肺：全肺野に湿性ラ音を認めた。腹部：著変なく、四肢に浮腫なし。

胸部X線：心胸郭比59%で、肺うっ血と右下葉を中心とする浸潤影が認められた。12誘導心電図：肢誘導、胸部誘導において広汎なT波の陰転化とQTの延長が認められた。

血液検査：RBC $508 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、Hb16.4g/dl、Ht45.5%、WBC10300/ μl 、Plat $21.4 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、T. Prot5.3g/dl、AST78U/L、ALT47U/L、LDH579U/L、CK1347U/L、CK-MB82U/L、CRP22.8mg/dl、BNP494.8pg/dl。

経過：心臓超音波でびまん性壁運動低下（LVDd 55 mm、Ds 44 mm、IVS 8 mm、PW 8 mm、LVEF 39%）と心嚢液貯留が認められ、経過より急性心筋炎に肺炎を合併したものと考えた。インフルエンザウイルスと細菌の混合感染を疑い、塩酸アマンタジン、EM、IPM/CS、 γ -グロブリンを併用し、人工呼吸器管理とし、IABPを挿入した。しかしカテコラミンに対する反応が乏しくショック状態が遷延し、心室頻拍も出現したため、入院12時間後にPCPS

を装着、ウリナスタチン30万単位（3日間）を併用した。循環不全は改善したが、抗生剤の副作用によると考えられる腎機能の増悪のため抗生剤をSBTPC、さらにSBT/CPZ、CLDMへと変更、一時人工透析を必要としたが、炎症所見、腎機能、心機能は徐々に改善、第8病日にPCPSを、また第9病日にIABPを離脱した。第57病日に行った冠動脈造影では、有意狭窄はみられず、同時に行った左室心内膜心筋生検では心筋の線維化はごく軽度で、リンパ球の浸潤が認められ、ウイルス性心筋炎に矛盾しない所見と考えられた。第60病日の心臓超音波では左室の asynergy もみられず、左室駆出率も50%（LVDd51mm、Ds38mm、IVS10mm、PW10mm）と改善した。入院時の血清でインフルエンザ（B型）に対する抗体化の上昇（ $\times 256$ 倍）が認められた。塩酸テモカプリルとカルベジロール経口投与とし、第67病日独歩退院となった。

症例3：33歳、女性

主訴：呼吸困難。

既往歴：気管支喘息、家族歴：特記事項なし。

現病歴：平成13年10月17日呼吸困難出現、気管支喘息発作と考え吸入薬を使用したが、軽快せず、近医受診。ステロイド薬の点滴を受け帰宅した。夜間になり呼吸困難が増悪し、気管支喘息の重積発作の疑いで入院となった。

入院時現症：身長159cm、体重52kg、血圧95/52

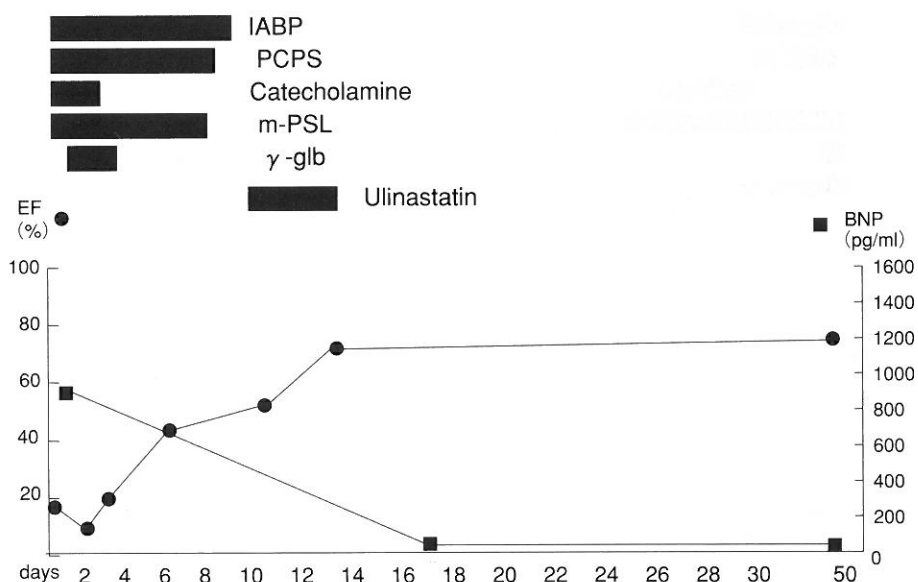


Fig. 3 Clinical course (Case 3)

mmHg, 脈拍136/分, 意識清明, 呼吸促迫, 胸部, 肺: 全肺野にラ音を認めた, 心: 奔馬調律, 腹部: 平坦, 軟, 肝脾触知せず.

胸部 X 線写真: 心胸郭比55%, 肺うっ血が認められた. 12誘導心電図: 肢誘導, 前胸部誘導にて広範な T 波の陰転化と前胸部での R 波の減高, QT の延長を認めた.

血液検査: RBC $458 \times 10^4/\mu\text{l}$, Hb14.7g/dl, Ht43.0%, WBC $15400/\mu\text{l}$, Plat $30.3 \times 10^4/\mu\text{l}$, T. Prot6.9g/dl, AST25U/L, ALT13U/L, LDH359U/L, CK346U/L, CK-MB29U/L, トロポニン-T 陽性, CRP0.02mg/dl, BNP816.7 pg/ml.

入院後経過: ステロイド大量投与 (メチルプレドニゾロン500mg 点滴静注) でも症状は改善せず, 心臓超音波で左心室の全周性の壁運動の低下 (LVDd52mm, Ds48mm, IVS10mm, PW10mm, LVEF16%) と少量の心嚢液が認められたため, 経過より急性心筋炎と考え, ICUへ入室とした. 顔面蒼白, 四肢にチアノーゼがみられたため, 人工呼吸管理とした, ステロイドホルモン, HANP, γ -グロブリンを併用した. しかし, 血圧76/52mmHg とショック状態となり, カテコラミンの投与に加え, 入院後12時間後に IABP, PCPS を装着した. 左心機能は徐々に改善し, 第9病日で PCPS を, また第10病日に IABP を離脱した. 心臓カテーテル検査は同意が得られず施行できなかった. 第42病日の心臓超音波にて左心機能も改善 (LVDd52mm, Ds34mm, IVS11mm, PW9mm, LVEF63%) したため, 気管支喘息に対する内服薬の継続のみとし, 第49病

日独歩退院となった. ペア血清ではウイルス抗体価の有意な上昇はみられなかった.

考 察

急性心筋炎は, 本邦では多くはウイルス感染に起因し, 一般的には予後良好の疾患とされている¹⁾. しかし, 実際には不顕性感染から発症早期に突然死や心肺危機に至る劇症型心筋炎といわれる予後不良な過程をとる症例まで, その病態はきわめて幅が広い¹⁾. 今回われわれは劇症型心筋炎と考えられ, 早期の PCPS, IABP の導入により循環動態の改善をはかり, 救命に成功した3症例を報告した. 劇症型心筋炎の定義は, いまだ明確ではないが血行動態の破綻を急激にきたし, 致死的経過をとる急性心筋炎で, 体外循環補助を必要とする重症度を有するとされている¹⁾. 体外循環補助のうち, IABP と PCPS は心原性ショックなどに汎用される. IABP は心周期に同期させ, 収縮期に大動脈内に留置したバルーンを収縮, 拡張期に拡張させ, 冠灌流圧の増加と後負荷の軽減が可能である. 一方 PCPS は, 膜型人工肺により静脈血を酸素化し, ポンプにより左心系に返血する. IABP はあくまで圧補助であるため, 血行動態の破綻した症例では, これのみでの補助では不十分で, PCPS による補助が有用とされている¹⁾⁶⁾⁻⁸⁾. 自験例のうち, 症例1, 2は先行感染があり, 心筋生検からウイルス性心筋炎の可能性が高いと考えられた. 症例3は若年で虚血性心疾患の既往もなく, 先行する感染症状がみられず, 既往歴に気

管支喘息があり、吸入 β 刺激薬の関与の可能性が考えられた。起因微生物として症例2では、インフルエンザウイルスの可能性が考えられたが、他の2症例ではペア血清によるウイルス抗体価で有意な上昇なく、明らかではなかった。前述のごとく急性心筋炎は幅広い病態を有するため、劇症化する症例の早期発見が重要である。心臓超音波所見では左室の壁運動の低下と壁肥厚の経時観察が重要とされ、この変化が劇症型ではびまん性であるとされる⁹⁾。Asaumiら¹⁰⁾はPCPS導入後の生存例と、非生存例を比較し、生存例では拡張末期径が大きく、左室径短縮率が大きく、壁厚が薄く、それぞれ有意であったと報告した。すなわち、壁の浮腫が強く、左室が十分拡張できない症例では予後が悪いことを示した。自験例での低心拍出の原因としては左室内腔の狭小化よりも、壁運動低下が強く、壁肥厚の強い症例はみられなかったことから、心筋の炎症自体はややピークを過ぎていた可能性が考えられた。PCPSの初期流量も予後に関連するとされ、Aoyamaら¹¹⁾の報告では、生存例に多いとされる。われわれの症例では症例3ではやや低いものの、全例比較的十分な流量が得られており、臓器合併症の予防や予後に関連した可能性がある。本症には、有効な薬物治療がいまだ存在しない。われわれの経験した3例では、全例ステロイドの投与が行われた。その投与目的として、症例1では循環不全の治療を企図し、症例2で

は前医で疑われた間質性肺炎に対してであり、症例3では気管支喘息の増悪予防と血行動態の安定化であった。ステロイドホルモンはサイトカインやNOの抑制効果が期待される一方、ウイルス感染を遷延させる可能性があり、その使用には一定の指針がない²⁾³⁾。しかし救急医療の現場では、短期間のステロイドホルモンの投与は、心筋炎自体の治療を直接に目的としないまでも、循環不全に対する一般的治療や、補助循環へのブリッジとして考慮せざるを得ない場合が多いと考えられる。無作為試験が困難なため症例の蓄積が待たれる。症例2および3では γ -グロブリンが投与された。しかし、両症例とも重症感染を想定しての投与であり、文献的に有用性が検討されている大量投与ではなく⁸⁾⁹⁾、また補助循環に併用されているため、単独での効果判定は困難であった。血行動態からみたPCPS離脱の条件として、現在では日本循環器学会の推奨基準がある¹⁾。自験例はこの基準の発表前であったため、通常の急性心筋梗塞の心原性ショック等における離脱方法に準じた。すなわち、十分な酸素化、尿量、血圧が得られた段階で、心臓超音波により心機能の改善を確認し、補助循環の流量を減量し、血行動態が変化しないことを確認し、離脱した。なお、現在の離脱考慮の基準値と照合してみると、比較できるデータでは全例で離脱直前のPCPS流量0.5l/min、心係数2.0l/m以上右ビリルビン3mg/dl未満、アシドーシスな

Table 1 Data of three patients associated with extracorporeal circulation

	Case 1	case 2	case 3
CI before PCPS (l/min/m ²)	1.3	1.6	2.1
Initial speed of PCPS (l/min)	3.2	3.4	2.7
Max CK (IU/l)	1879	1347	1901
Data at weaning CI (l/min/m ²)	3.0	4.6	3.6
of PCPS			
T-bil (mg/dl)	1.7	2.3	0.5
Acidosis	(-)	(-)	(-)
Urination	good	good	good
Complications with	Local bleeding	Local bleeding	Local bleeding
PCPS and IABP	Anemia	Anemia	Anemia
	with hemolysis	with hemolysis	with hemolysis
	Thrombocyte	Thrombocyte	Thrombocyte
	poenia	poenia	poenia
	Pseudo aneurysm		Focal infection
Blood transfusion	(+)	(+)	(-)

CI = cardiac index; PCPS = percutaneous cardiopulmonary support; CK=creatin kinase;
IABP = intra-aortic balloon pumping; T-bil = total bilirubin

く、尿量も保たれ、離脱可能な状況であったと考えられる (Table 1)。しかし離脱のタイミングの決定には、原疾患の改善度に加え、合併症の重症度も重要であり¹⁷⁾、両者のかねあいで決定されるのが実際であろう。自験例ではPCPSに関連する合併症として、局所の出血、溶血をともなう貧血、血小板減少がみられ、2例に輸血を必要とした (Table 1)。しかし、全例末梢動脈の閉塞等の重大な合併症もみられず、6-8日で血行動態の改善が得られたため、順調な離脱が可能であった。本疾患は急性期の心肺危機を脱すると予後は良好とされている。しかし、その長期予後については明らかではない。経過中の死亡や、慢性化し拡張型心筋症の病態を呈する症例もみられる¹²⁾。補助循環の導入は、急性期の前後負荷の軽減から心室 remodeling の軽減効果が予想され、長期予後の改善につながる可能性がある⁷⁾。一方どのような症例が劇症化するのかを発症早期に予測することは困難である。しかし、最近可溶性 FAS や、インターロイキンなどのサイトカイン、テネシン-C などの細胞外マトリックス測定の劇症型の鑑別や、生命予後の判定における有用性が明らかとなりつつある¹⁾。補助循環は短期予後のみならず、長期予後の改善効果の可能性もあるが、挿入中の重大な合併症の可能性が残されており、適応となる病態の早期発見に有用な臨床検査法の進歩が待たれる。

【文献】

- 1) 2002-2003年合同研究班：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 68 (Suppl. IV) : 1231-1263, 2004
- 2) 池田久雄, 橋野達也, 今泉勉：ステロイドと劇症型心筋炎。循環器 44 : 49, 1998
- 3) Tomioka N, Kishimoto C, Matsumori A et al: Effects of prednisolone on acute myocarditis in mice. J Am Coll Cardiol 7 : 868-872, 1986
- 4) Shioji K, Matsuura Y, Iwase T et al: Successful immunoglobulin treatment for fulminant myocarditis and serial analysis of serum thiredoxin: A case report. Circ J 66 : 977-980, 1998
- 5) McNamara DM, Rosenblum WD, Janosko KM et al: Intravenous immune globulin in the therapy of myocarditis and acute cardiomyopathy. Circulation 95 : 855-890, 1985
- 6) Ohkawa M, Nishikawa K, Takazawa T et al: Successful management of a man with fulminant myocarditis using percutaneous cardio pulmonary support. Masui 54 : 172-176, 2005
- 7) Maejima Y, Yasu T, Kubo N et al: Long-term prognosis of fulminant myocarditis rescued by percutaneous cardiopulmonary support device. Circ J 68 : 829-833, 2004
- 8) Stankewicz MA and Clements SD: Fulminant myocarditis presenting with wide complex tachycardia. South Med J 97 : 1007-1009, 2004
- 9) Felker GM, Boehmer JP, Hruban RH et al: Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. J Am Coll Cardiol 36 : 227-232, 2000
- 10) 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 26 : 2185-2192, 2005
- 11) Aoyama N, Izumi T, Hiramori K et al: 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 66 : 133-144, 2002
- 12) Dec GW, Palacios IF, Fallon JT et al: Active myocarditis in the spectrum of acute dilated cardiomyopathies. Clinical features, histologic correlates, and clinical outcome. N Engl J Med 312 : 885-890, 1985

Three Cases of Fulminant Myocarditis Recovered with Early Administration of Percutaneous Cardiopulmonary Support

Teruo Shiraki, Natsuki Takahashi, Sinji Sato, Yuiti Katayama,
Akihisa Yumoto, Kunihisa Kono and Daiji Saito

Abstract Three patients with fulminant myocarditis were admitted from 1998 to 2001. Although Influenza virus infection could cause his myocarditis of case 2, the etiology of other two cases were not identified. All cases had cardiogenic shock and two cases had life-threatening ventricular arrhythmia. Hemodynamic instability was refractory to catecholamine and all the three cases needed intra aortic balloon pumping (IABP) and percutaneous cardiopulmonary support (PCPS) between 12 and 24 hours from admission. Although local hemorrhage and hemolytic anemia were complicated with extracorporeal circulation in all three cases, ischemia of lower limbs was not observed. Hemodynamic stability made it possible to remove from extracorporeal circulation from 7 to 9 days after administration. Although medical therapy with steroid hormone was performed in all cases, the aim was not for their myocarditis but for the hemodynamic stabilization in case 1, for the treatment of interstitial pneumonitis in case 2 and for the prevention of bronchial asthma and hemodynamic stabilization in case 3. Two patients had another medical therapy with angiotensin converting enzyme inhibitor, one of them with beta blocking agent, the other patient had no medication. Early administration of IABP and PCPS could be beneficial for their good recovery.

Key Words : Fulminant myocarditis, Percutaneous cardiopulmonary support,
intra-aortic balloon pumping