

末梢血中に好酸球増多を伴わず，拡張型心筋症様病態を呈した 好酸球性心疾患の1例

奈良県立医科大学第1内科学教室

山本 広光, 上村 史朗, 友田 芳夫
藤本 伸一, 松倉 康夫, 堀井 学
坂口 泰弘, 橋本 俊雄, 土肥 和紘

A CASE OF EOSINOPHILIC HEART DISEASE WITHOUT EOSINOPHILIC LEUCOCYTOSIS

HIROMITSU YAMAMOTO, SHIRO UEMURA, YOSHIO TOMODA,
SHINICHI FUJIMOTO, YASUO MATSUKURA, MANABU HORII,
TOSHIO HASHIMOTO and KAZUHIRO DOHI

First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received October 22, 1997

Abstract: A 41-year-old woman was admitted to our hospital because of dyspnea. Physical examination revealed pulmonary congestion, hepatomegaly, and bilateral pretibial edema. She was diagnosed as having congestive heart failure. Blood examination revealed eosinophilia nor acute viral infection. Chest X-ray film showed increase in the cardiac silhouette and pulmonary cogestion in bilateral lung fields. Echocardiography revealed severe and generalized hypokinesis in left ventricular wall motion, and enlargement of the left atrial and ventricular dimensions, resembling dilated cardiomyopathy (DCM). Endomyocardial biopsy revealed severe hypertrophy of cardiomyocytes and their disarray. Moreover, eosinophils infiltrated into the fibrotic lesions around cardiomyocytes. As she was diagnosed as having eosinophilic heart disease, she was given prednisolone, 30 mg daily. About 14 days after prednisolone therapy, dyspnea disappeared, and the cardiac silhouette decreased. In addition, echocardiography showed an improvement in cardiac function. We reported a rare case of eosinophilic heart disease whose systolic fuction decreased as DCM, and did not exhibit the eosinophilia.

Index Terms

corticosteroid, dilated cardiomyopathy, endomyocardial biopsy, eosinophilia, ensinophilic heart disease

はじめに

好酸球増多を特徴とする病態に線維形成性心内膜炎 (fibroplastic endocarditis) が合併することは、1936年に Löffler によって初めて報告された¹⁾。その後、好酸球

増多を伴う心内膜心筋疾患例が多数報告されるようになってきた。一般に、好酸球性心疾患は、発熱や全身倦怠感などを初発症状とし、左室拡張障害に基づく呼吸困難や下腿浮腫などの心不全症状を呈する。

今回著者らは、拡張型心筋症に類似する高度の左室収

縮機能低下を呈し，さらに好酸球増多を伴わなかったために心筋生検後に初めて確定診断された好酸球性心疾患と考えられる1例を経験したので，文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：41歳，女性，主婦。

主 訴：呼吸困難

既往歴：20歳 虫垂切除。

家族歴：特記することはない。

現病歴：36歳頃から，労作時に咳と呼吸困難を自覚するようになった。これらの症状は点滴および内服治療で軽快するので，精密検査を受けていない。平成4年9月

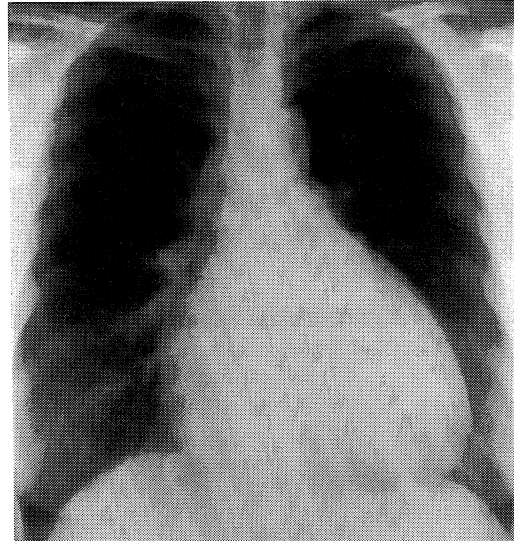


Fig. 1. Chest X-P on admission.

Chest X-P shows enlargement of cardiac silhouette (CTR 61%) and pulmonary congestion in bilateral lung fields.

Table 1. Laboratory data on admission (1)

Urinalysis		Blood biochemistry	
protein	(-)	T-Bil	1.5 mg/dl
sugar	(-)	GOT	19 IU/l
occult blood	(-)	GPT	12 IU/l
		ALP	191 IU/l
		LDH	390 IU/l
Hematology		γ -GTP	29 IU/l
RBC	484×10^4 / μ l	TP	7.6 g/dl
Hb	15.3 g/dl	Alb	4.4 g/dl
Ht	42.9 %	TC	165 mg/dl
WBC	5,600 / μ l	TG	89 mg/dl
stab	2 %	CK	61 IU/l
seg	60 %	AMY	60 IU/l
eosino	3 %	BUN	15 mg/dl
baso	0 %	Scr	0.4 mg/dl
lympho	30 %	Na	140 mEq/l
mono	5 %	K	4.9 mEq/l
Plt	24.5×10^4 / μ l	Cl	101 mEq/l
ESR	14 mm/h	UA	5.0 mg/dl
		Ca	9.8 mg/dl
		FBS	90 mg/dl

Table 2. Laboratory data on admission (2)

Serology		Virology	
IgG	1,287.2 mg/dl	Coxsackie	14 days after admission
IgA	155.2 mg/dl	viro	on admission
IgM	108.5 mg/dl	B1	≤ 1
IgE	257.5 mg/dl	B2	≤ 1
CRP	0.2 U/ml	B3	≤ 1
C3	78 mg/dl	B4	≤ 1
C4	32 mg/dl	B5	≤ 1
CH50	36 U/ml	Echo virus	
LE test	(-)	9	≤ 1
ANA	(-)	11	≤ 1
		12	≤ 1

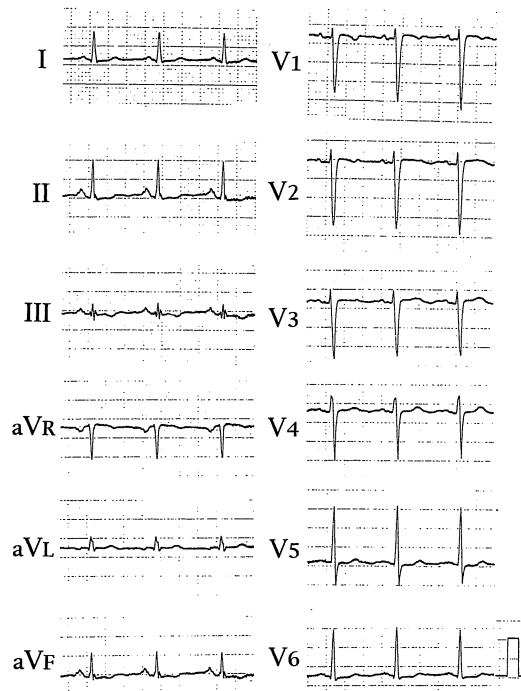


Fig. 2. Electrocardiogram on admission.

Electrocardiogram shows non-specific negative T wave in II, III, and aVF leads, and poor R progression in V1-3 leads.

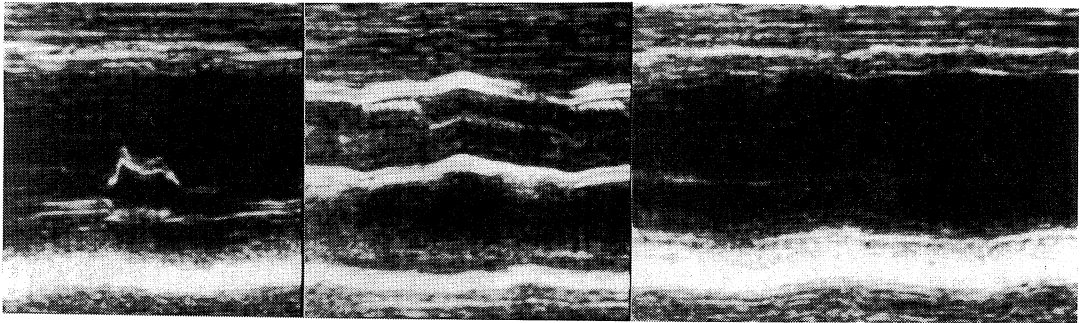


Fig. 3. Echocardiogram on admission.

Echocardiogram shows severe hypokinesis of left ventricle and enlargement of both left atrial and ventricular dimensions.

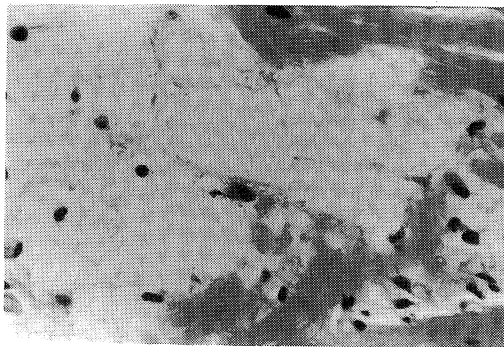


Fig. 4. Right ventricular endomyocardial biopsy ($\times 400$).

Myocardial biopsy reveals severe hypertrophy of cardiomyocytes and their disarray. Eosinophils infiltrate into the fibrotic lesions around cardiomyocytes.

初旬から呼吸困難を自覚する頻度が多くなり、近医で心拡大を指摘された。同年10月19日から呼吸困難が顕著になった。近医での内服治療によっても症状は改善せず、起坐呼吸も伴うようになったので当科に入院した。

入院時身体所見：身長153 cm。体重54 kg。血圧100/70 mmHg。脈拍96/分。整。体温36.6℃。結膜に貧血と黄染は認めない。表在リンパ節は触知しない。心音は純で、心雑音を聴取しない。呼吸音は正常気管支音であるが、両側肺底部に小水泡音を聴取する。腹部は、平坦、軟であるが、肝を右肋骨弓下鎖骨中線上に1横指触知する。脾・腎を触知しない。両下腿に軽度の浮腫を認める。神経学的所見に異常はない。

入院時検査成績：検尿には異常がなかった。血液学的検査では、白血球数は5,600/ μ l、好酸球は3%(168/ μ l)であり、いずれも増多していなかった。なお、入院後に

施行した頻回の血液学的検査でも、好酸球増多は認められなかった。生化学的検査では、総ビリルビンは、1.5 mg/dlであり、軽度上昇していた。免疫血清学的検査では、CRPは陰性であり、 α_2 グロブリンも増加していなかった。検索し得たすべての自己抗体は陰性であり、ペア血清で検索したウイルス抗体価も有意の上昇を示さなかった(Table 1と2)。

胸部レントゲン：左第3と4弓の拡大に加え、両上肺部のうっ血が認められた。心胸郭比は、61%であり、増大していた(Fig. 1)。

心電図：II, III, および aV_F 誘導での陰性T波、および V_1 -誘導でのR波の減高が認められた(Fig. 2)。

心エコー図：左室壁全周に及ぶ高度の収縮低下(左室内径短縮率；LVFS=7%)が認められた。左房径は4.2 cm、左室拡張終期径は6.2 cm、左室収縮終期径は5.7 cmであり、左房径と左室内径が拡大していた(Fig. 3)。

右室心内膜心筋生検：第56病日に施行した右室心内膜心筋生検所見では、高度の心筋細胞肥大と大小不同、および心筋細胞の錯綜配列が認められた。一方、心筋細胞周囲には線維化が軽度に認められ、心内膜も軽度の線維性肥厚を呈していた。また1視野に5~6個の好酸球が浸潤しており、その一部には脱顆粒が認められた。以上の所見から、本例は好酸球性心疾患と診断された(Fig. 4)。

入院後経過：入院時から利尿薬(フロセミド60 mg/日)、強心薬(メチルジゴキシン0.1 mg/日)、および血管拡張薬(ニトログリセリン5 μ g/kg/分)を開始したが、自覚症状、心拡大、および左室壁運動に改善がみられなかった。第56病日に施行した心筋生検所見に基づいて、第58病日から副腎皮質ステロイド薬(プレドニゾロン30 mg/日)の経口投与を開始した。自覚症状は投与約2週後には消失し、心胸郭比も61%から53%に縮小した。第

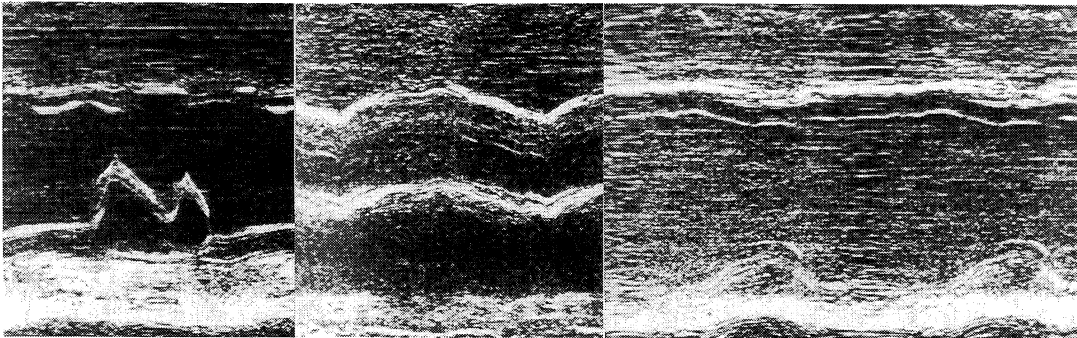


Fig. 5. Echocardiogram after prednisolone therapy. After 16 days prednisolone therapy, echocardiogram shows an improvement in cardiac function.

72 病日に施行した心エコー図所見では、左房径は 3.7 cm、左室拡張終期径は 5.4 cm、左室収縮終期径は 4.0 cm であり、いずれも入院時心エコー図所見に比して縮小していた。また、LVFS は、急性期の 7% から 25% に増大していた。つまり、左室全体の壁運動も明らかに改善したことになる (Fig. 5)。

考 察

1) 好酸球性心疾患の概念と病因

好酸球数著増の原因が特定できない病態、つまり、特異性好酸球増多症は、心病変や肺病変などの多臓器障害を合併することがあり、一括して hypereosinophilic syndrome (HES) と称される。特に心内膜炎に代表される心病変は本症の 60~80% に合併すると報告されており、心病変合併の有無が本症の生命予後を左右する。さらに、寄生虫症やアレルギー性疾患などの 2 次性好酸球増多症例も心筋炎などの心病変を合併することが報告されている。これら心病変を合併する特異性および 2 次性の好酸球増多症は、併せて好酸球性心内膜心筋疾患 (eosinophilic endomyocardial disease) と総称されている²⁾。さらに最近では、心内膜炎や心筋炎にとどまらず、好酸球増多を伴う不整脈や心外膜炎などのさまざまな病態を含めた好酸球性心疾患 (eosinophilic heart disease) という概念が提唱されつつある³⁾。

好酸球増多と心病変の直接的な関係はまだ明らかではないが、いくつかの仮説が提唱されている。つまり、増加した好酸球は、C3b が結合した赤血球を貪食して変性顆粒を形成し、標的組織に浸潤する。さらに好酸球は、標的組織局所で脱顆粒し、中毒物質 (eosinophilic cationic protein ; ECP) を放出する。この中毒物質が組織障害を惹起することが推察されている。さらに、Spry,

et al.⁴⁾ も、マウスの腹腔内に ECP を注入することで、炎症細胞浸潤を主体とした心筋病変が観察されたという。

本例の右室心内膜心筋生検所見では、心筋組織内への好酸球の浸潤が認められ、脱顆粒を呈していた好酸球も存在していた。したがって本例でみられた心筋障害発症にも、好酸球の脱顆粒に伴う ECP の放出が関与した可能性がある。

好酸球性心疾患は、大部分の症例で好酸球増多が認められると報告されている⁵⁾。しかし本例では、入院時および入院後の経過中に好酸球増多が一度も捕えられなかった。好酸球増多を伴わず、心筋生検で本症と診断された例は本邦でも稀である⁶⁾。好酸球増多を全く示さなかった例は、著者らが調べ得た範囲では 2 例のみであるが、いずれの症例も心筋生検所見で心筋病変に活動性が認められたと報告されている^{7,8)}。本例で、好酸球増多が認められなかった原因は不明である。しかし、心筋生検所見では心筋組織内への好酸球の浸潤がみられる急性期像と心筋細胞の変性と心筋細胞周囲の線維化が散在した陳旧期像が混在しており、心筋は炎症が持続して再燃と寛解を繰り返しているものと考えられる。つまり、本例でみられた血液像と組織像乖離所見は、全身的な炎症の寛解後にも心筋局所に限局する炎症が持続する症例が存在することを示唆している。

2) 好酸球性心疾患の病期および病態分類

好酸球性心疾患は、剖検例の病理所見から以下の 3 病期に分類されている⁹⁾。つまり、1) 心内膜心筋炎を呈し、心筋組織内に好酸球、マクロファージの浸潤、心筋変性がみられる急性壊死期、2) 心内膜病変に好酸球を含む血栓が堆積する血栓形成期、および 3) 炎症の瘢痕治癒、血栓の器質化による心内膜心筋線維症を呈する後期である。一般に後期に分類される病態では、心収縮機能は保たれ

るが、心内膜の高度の線維性肥厚と血栓形成によって左室拡張機能の低下を特徴とする血行動態が惹起される。さらに、この時期には心筋組織内の好酸球浸潤は減弱し、好酸球増多も軽減する場合が多くなることが知られている。

本例の右室心内膜心筋生検所見では、心筋組織内への好酸球浸潤に加えて、心筋細胞周囲の線維化および心内膜の線維性肥厚も認められた。一方、好酸球増多、心筋逸脱酵素の上昇、および炎症所見が認められなかったことから、本例の心病変は後期に相当すると考えられる。しかし本例は、心拡張機能が低下していただけでなく心収縮機能も高度に低下した拡張型心筋症像を呈しており、血行動態が後期の病態に一致していなかった。つまり、本例は、心筋生検像から炎症が治癒と再燃を繰り返していたものと推測されるので、心筋での慢性炎症が心収縮の低下を惹起した可能性がある。

一方、関口ら¹⁰⁾は、臨床像、心エコー図所見、および左室造影所見を基準にして、本症の病態を臨床的に、1)急性心炎(心筋炎、心内膜炎、心膜炎)型、2)心室拡張型、3)拘束型、4)不整脈・伝導障害型、および5)分類不能型の5型に区分している。その出現頻度は、急性心炎型が50~60%、心室拡張型が15~20%、拘束型が25~30%、不整脈・伝導障害型が15~20%、分類不能型が15~20%という¹⁰⁾。

本例は、心エコー図所見で左室収縮機能および拡張機能がともに高度に低下していることから、関口らの分類¹⁰⁾の心室拡張型に相当すると考えられる。また、関口らは全例が好酸球増多を示したとしているが、本例は入院時および入院後経過中に好酸球増多を呈さなかった。本例は、好酸球増多を呈さず、拡張型心筋症の経過を示したことから、本邦では稀な症例と考えられる。

3) 好酸球性心疾患の治療

好酸球性心疾患に対する薬物治療は、好酸球数を減少させ、臓器病変の進展を阻止することを目標として実施される。治療の第1選択は副腎皮質ステロイド薬であり、副腎皮質ステロイド薬の無効例には骨髓幹細胞増殖抑制効果を有する代謝拮抗薬(ヒドロキソカルバミド)が選択される。一般に、好酸球増多が持続する症例、心筋生検所見で炎症像がみられる症例、あるいは薬物治療抵抗性で心不全症状が憎悪する症例は、副腎皮質ステロイド薬が適応とされている。一方、心筋炎などの心病変を有する症例でも、自覚症状や炎症反応が軽症の場合には、心病変が自然寛解したと報告されており^{11,12)}、副腎皮質ステロイド薬の適応は心筋生検所見、心不全の重症度、および炎症反応を考慮して決定することが望ましい。

本例は、うっ血性心不全に対して使用した利尿薬と強心薬が無効であったことと、さらに心筋生検所見で心筋組織内への好酸球浸潤が認められたことから、副腎皮質ステロイド薬の適応と判断された。副腎皮質ステロイド薬(プレドニゾン 30 mg/日)の内服で2週後に、自覚症状、心胸郭比、および心機能が改善した。

本例のように、拡張型心筋症様の血行動態を示し、薬物治療抵抗性のうっ血性心不全が遷延する症例は、心筋生検で好酸球性心疾患と診断される場合があり、治療方針を決定するためにも早期の心筋生検が必須になる。

結 語

末梢血中に好酸球増多を伴わず、拡張型心筋症の経過を呈した好酸球性心疾患の1例を経験したので、文献の考察を加えて報告した。

本論文の要旨は、日本循環器学会第75回近畿地方会(1993年6月、大阪)で発表した。

文 献

- 1) Löffler, W. : Endocarditis parietalis fibroplastica mit Bluteosinophilie. Schweiz. Med. Wochenschr. 817 : 66, 1936.
- 2) Parrillo, J. E., Fauci, A. S. and Wolff, S. M. : Therapy of hypereosinophilic syndrome. Ann. Int. Med. 167 : 89, 1978.
- 3) 関口守衛, 岳マチ子, 広江道昭, 荷見源成, 岩崎智彦, 大森みどり, 河口正雄, 北原公一, 高橋弥生, 于祖照, 広沢弘七郎 : 本邦における好酸球増多症を伴う心内膜・心筋疾患の現況. 臨床科学 20 : 832, 1983.
- 4) Spry, J., Hayes, D., Clark, J. and Tai, P. C. : Toxic effect of human eosinophil secretion products on isolated rat heart cells in vitro. Biochem. J. 204 : 75, 1982.
- 5) 岸本千晴, 富岡宣良, 河合忠一 : 好酸球増多症候群と心障害. 臨床科学 21 : 175, 1986.
- 6) Kawagoshi, H., Shimizu, M., Suematsu, T., Sugihara, N., Kita, Y., Shimizu, K., Minamoto, M., Sanada, H., Arai, Y., Ino, H., Araki, T. and Takeda, R. : A case of eosinophilic heart disease diagnosed by endomyocardial biopsy findings. Jpn. Heart J. 31 : 260, 1990.
- 7) 久保奈津子, 森本紳一郎, 平光伸也, 山田健二, 植村晃久, 松原由朗, 野村雅則, 菱田 仁, 水野 康 :

- 軽微な好酸球増多で発症した好酸球性心筋炎の1例.
心臓 25 : 954, 1993.
- 8) 吉田幸彦, 平光伸也, 平山治雄, 伊藤昭男, 森本紳一郎 : 病初期より好酸球増多を全く示さなかった好酸球性心筋炎の1例. 循環器科 31 : 322, 1992.
- 9) 岳マチ子 : 心筋症・心筋炎. 南江堂, 東京, p129, 1994.
- 10) 関口守衛, 岳マチ子 : 好酸球性心疾患. 治療学 22 : 107, 1989.
- 11) 小野直見, 清水雄三, 笠井篤信, 山口孝幸, 海野雅澄, 西川英郎, 角田 裕, 矢花 正, 内田淑己 : 良好な経過をたどった好酸球性心疾患の2例. J. Cardiology 21 : 171, 1991.
- 12) 宇佐美等 : 好酸球性心疾患. 小児内科 23 : 1611, 1991.