

好酸球浸潤を示した家族発症拡張型心筋症の1剖検例

奈良県立医科大学第1内科学教室

舩田 譲 二, 坂口 泰 弘, 酢 谷 俊 夫
中 村 義 行, 橋 本 俊 雄, 土 肥 和 紘

AN AUTOPSY CASE OF FAMILIAL DILATED CARDIOMYOPATHY WITH EOSINOPHILIC INFILTRATION

JOJI MASUDA, YASUHIRO SAKAGUCHI, TOSHIO SUTANI,
YOSHIYUKI NAKAMURA, TOSHIO HASHIMOTO and KAZUHIRO DOHI

First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received May 8, 1996

Abstract: A 52-year-old male was admitted to our hospital in 1981 for evaluation of cardiomegaly and bradycardia. A permanent pacemaker was implanted for complete A-V block with bradycardia and myocardial biopsy was performed for diagnosis of his cardiac disorder; he was diagnosed as having idiopathic dilated cardiomyopathy in 1982. His older brother and younger brother were also diagnosed as having dilated cardiomyopathy. He died from congestive heart failure in 1993. The autopsy revealed infiltration of eosinophil in perimyocardial fibrosis. We think that infiltration of eosinophil in perimyocardial fibrosis might have affected this patient's cardiac function.

Index Terms

eosinophilic infiltration, familial dilated cardiomyopathy

緒 言

Hypereosinophilic syndrome (HES) などの好酸球増多を呈する疾患は、心内膜の血栓や心内膜直下の線維性増殖などの心病変を合併する頻度が高いと報告されている¹⁾。また近年では、好酸球が細胞障害性物質を遊離して各臓器に炎症を惹起することが明らかにされている²⁻³⁾。今回著者らは、右心室心内膜下心筋生検所見から拡張型心筋症と診断され、剖検所見に心筋細胞への好酸球浸潤を示した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: 52歳, 男性
主 訴: 呼吸困難
家族歴: 兄 49歳時拡張型心筋症で死亡
弟 拡張型心筋症

既往歴: 特記事項なし

現病歴: 昭和56年に左膝関節痛のために受診した近医で、初めて徐脈と心拡大を指摘され、当科に紹介された。徐脈性心房細動および高度の心拡大(CTR 61%)が認められたが、自覚症状を欠いていたため、外来で経過が観察されていた。昭和62年2月の小脳梗塞で入院中、心筋生検から拡張型心筋症と診断された。同年3月、失神発作を伴う高度の徐脈が出現してきたため、恒久的ペースメーカー(VVI)が植え込まれた。しかし、心不全症状は寛解と増悪を繰り返しており、平成4年10月20日に同症状が増悪したので当科に再入院した。

入院時身体所見: 身長 165 cm. 体重 56 kg. 血圧 126/78 mmHg. 脈拍 60/分, 整. 結膜に貧血と黄染はない. 心音は純であるが、胸骨左縁第4肋間から心尖部に Levine 2/6 の収縮期駆出性雑音を聴取する. 呼吸音は正常肺胞音であるが、両下肺野に水泡音を聴取する. 腹部は平坦, 軟であるが、肝を右季肋部下に1横指触知する.

Table 1. Laboratory data on admission

Urinalysis		HDL-c(mg/dl)	56
Protein(g/day)	(-)	BUN(mg/dl)	16
Sugar	(-)	Scr(mg/dl)	1.0
Occult-blood	(-)	Glu(mg/dl)	90
		Na(mEq/dl)	142
Hematology		K(mEq/dl)	4.3
RBC($\times 10^4/\mu\text{l}$)	418	Cl(mEq/dl)	104
Hb(g/dl)	13.8	IgE(U/l)	250
Ht(%)	41.2		
WBC($/\mu\text{l}$)	5,800	Virus antibody	
St	4	Coxsackie B1	<4
Seg	49	Coxsackie B3	<4
Eosino	0	Coxsackie B4	<4
Lym	40	Coxsackie B5	<4
Plt($\times 10^4/\mu\text{l}$)	12.5	Coxsackie B6	<4
		Echo 3	16
Blood chemistry		Echo 7	<8
T-Bil(mg/dl)	1.0	Echo 11	128
ALP(KAU)	265	Echo 12	<8
Amy(U/l)	224	Serology	
GOT(IU/l)	16	CRP	(-)
GPT(IU/l)	11	ASLO	240
LDH(IU/l)	356	ANA	(-)
CPK(IU/l)	169		
TP(g/dl)	6.2		
Alb(g/dl)	3.7		
T-cho(mg/dl)	190		
FG(mg/dl)	71		

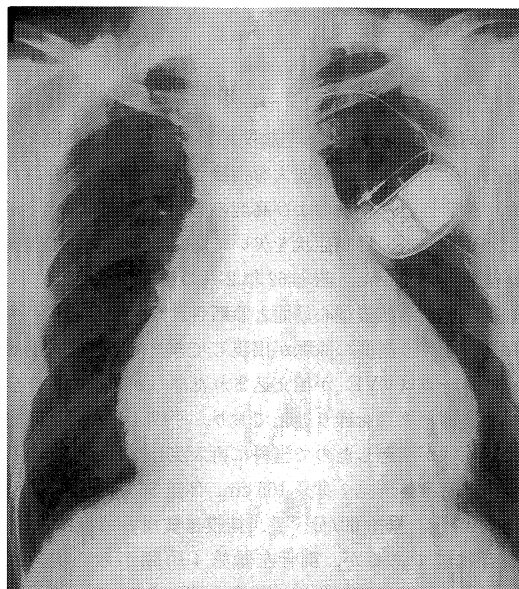


Fig. 1. Chest roentgenogram.
Mild congestion and moderate cardiomegaly (CTR 70%) are present.

体位変換現象を認めない。下腿に中等度の浮腫を認める。

入院時検査成績：血液および生化学検査では、好酸球の増多は認められず、IgE値も正常範囲内にあった。また、血清学および免疫学的検査では、CRP、抗核抗体は陰性であり、ASLOも正常範囲内にあった。さらに、エコーおよびコクサッキーウイルスの抗体価も上昇していなかった (Table 1)。

胸部X線像：心胸郭比が70%に増大しており、軽度の肺うっ血を示した (Fig. 1)。

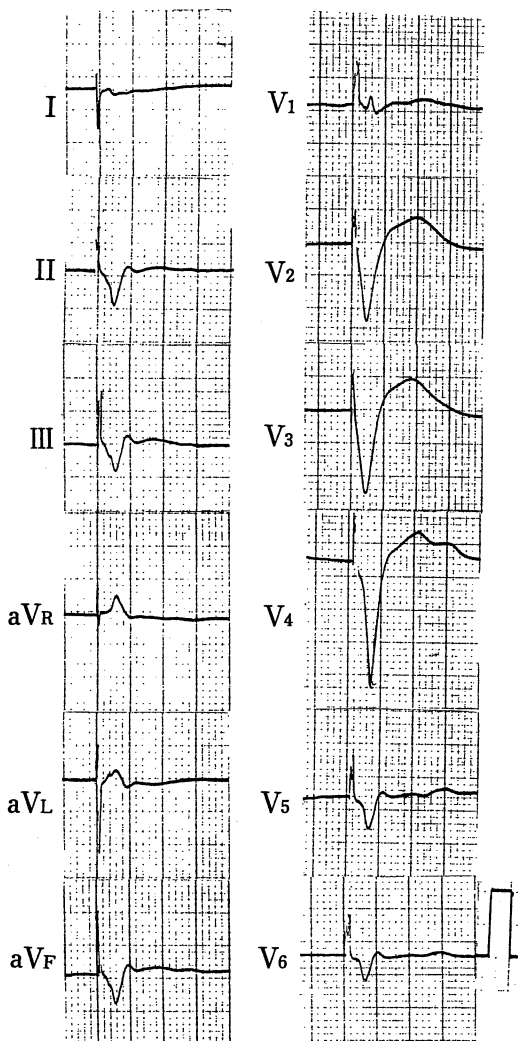


Fig. 2. Electrocardiogram.
Pacemaker rhythm is shown (heart rate 60/min).

心電図：心拍数 60/分のペースメーカーリズムを示した (Fig. 2).

心エコー図：左室壁は肥厚していないが、左室の拡大と左室壁全体の壁運動低下が認められた。また軽度の心嚢液貯留と軽度の僧帽弁逆流が認められた (Fig. 3).

右心室心内膜下心筋生検組織所見：心筋細胞は、萎縮と軽度の肥大を示しており、大小不同が高度である。筋原線維は、粗鬆化が高度である。線維症は中等度であるが、細胞浸潤は認められない。内膜に異常所見は認められない (Fig. 4).

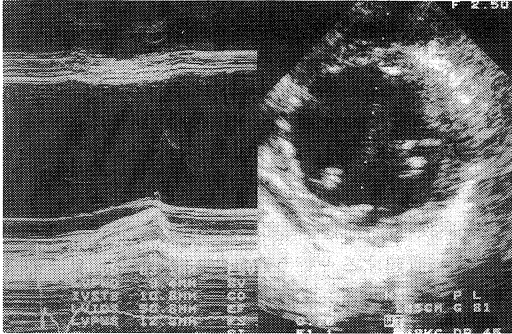


Fig. 3. Echocardiogram. Severe dilatation of left ventricle and decreased wall motion of left ventricle are shown.

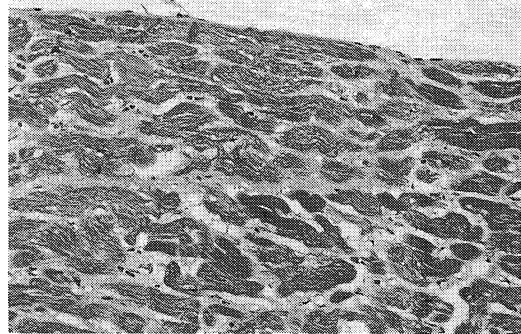


Fig. 4. Atrophy and mild hypertrophy in myocyte are shown. Fibrosis is moderate, and inflammatory cells are not shown (Hematoxylin-eosin stain, ×200).

	H4					H5	
	10/20	11/1	11/20	12/9	12/20	1/11	1/18
CTR(%)	70	65	65	64	68	71	78
B.W(kg)	56.5	50	50	51	49	54	

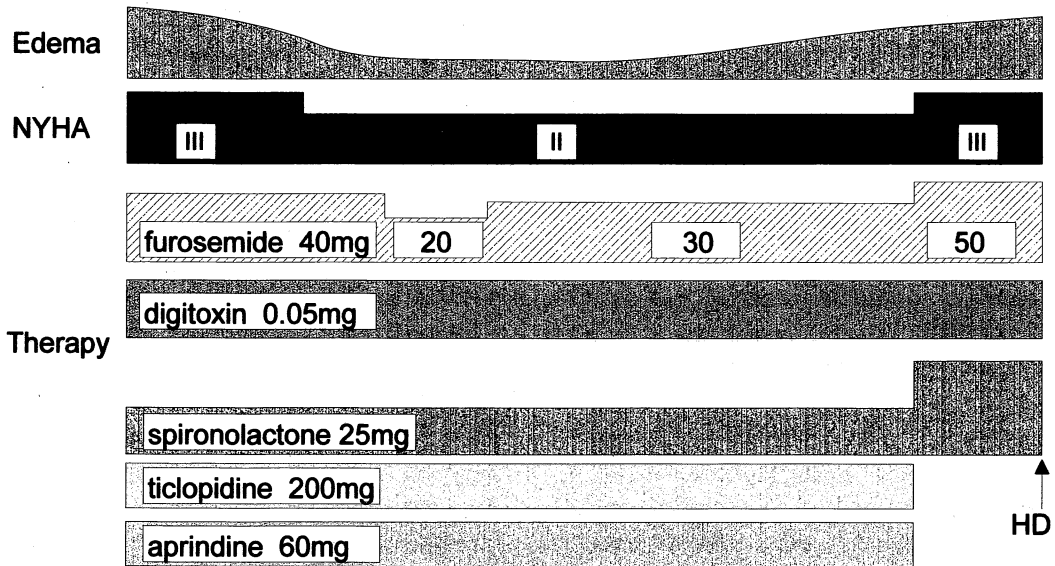


Fig. 5. Clinical course.

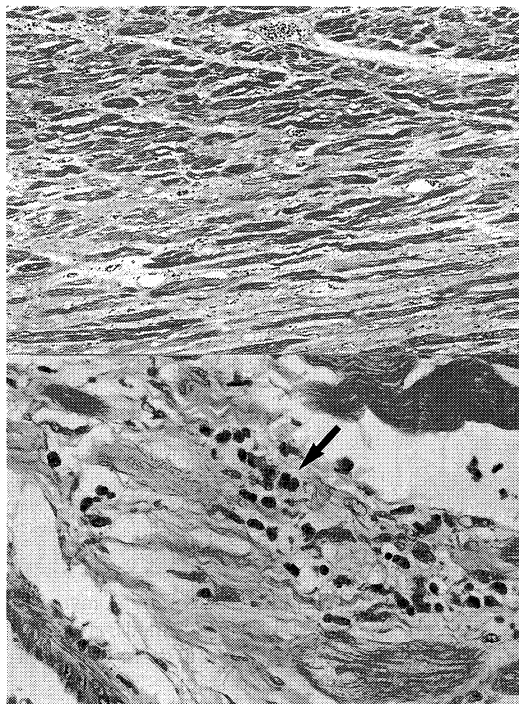


Fig. 6. Increase of perimyocyte fibrosis and focal infiltration of eosinophil (arrow) are shown (Hematoxylin-eosin stain. upper panel, $\times 40$, lower panel, $\times 400$).

入院後経過：入院後，利尿薬などの投与により心不全症状は一時的に改善したが，平成5年1月17日から心不全の増悪に加えて腎不全も合併した。血液透析が施行されたが，平成5年1月18日に死亡した (Fig. 5)。

剖検所見：肉眼所見；心は，重量が480gであるが，心外膜には癒着がなかった。心嚢液は，200ml貯留していたが，淡黄透明であった。心尖は，鈍で，左室縁が左方へ拡張していた。右心室と左心室は，ともに高度に拡張していた。冠動脈は，有意の狭窄を示さなかった。弁膜には特に異常は認められなかった。

組織所見：心筋細胞周囲型の線維症，心筋細胞の肥大および空胞変成，さらにリンパ球，マクロファージ，および好酸球の浸潤が認められた (Fig. 6)。

考 察

好酸球性心筋障害：好酸球増多はアレルギー性疾患，寄生虫疾患，血液疾患，膠原病，悪性腫瘍などで認められ，特に高度の場合は心，肺などの臓器障害を惹起する。1936年にLöffler⁴⁾は，好酸球増多を伴ううっ血性心不全例に，両心室壁の心内膜血栓とその直下の線維性増殖が

認められたことから，これを1つの独立した疾患像として報告した。以後は，この病態を示す疾患群がLöffler症候群と呼ばれてきた。ついで，Hardy⁵⁾は，好酸球増多を呈し，心・肺症状と肝・脾腫大を合併した症例をhyper-eosinophilic syndrome (HES)と命名し，その成因が好酸球によるものと考え，Löffler症候群などの疾患を広く包括する概念を提唱した。

HES例での心病変は，患者の約70%に認められ，心膜心筋炎，弁膜症，不整脈，心不全など多岐にわたると報告されている⁶⁾。好酸球増多による組織障害の機序として，好酸球顆粒の皮質の主要成分である好酸球性ペロオキシダーゼ (EPO) および中心板の主成分であるmajor basic protein (MBP)の血管内での遊離が血管内皮細胞，心内膜・心筋細胞を障害してHESに認められる多彩な症状を惹起するという意見²⁾や，好酸球に含まれるeosinophilic cationic protein (ECP)が心筋障害に関与しているとの意見³⁾などがある。

本例の剖検心で間質に好酸球浸潤とそれに伴う線維成分の増加が認められたが，好酸球性心筋疾患に特徴的な両心室壁の心内膜血栓とその直下の線維性増殖は認められなかった。この剖検所見に加え，血中の好酸球値が経過中に高値を示さなかったこと，心内膜心筋生検で好酸球が認められなかったことなどから，剖検心での好酸球浸潤は本例の心筋障害の発症とその進展に関与した可能性が低いと考えられる。

本例における心筋組織への好酸球浸潤の明確な理由は不明であるが，1つの可能性としてアレルギーの関与が考えられる。本例は，平成5年1月頃から，心不全の増悪と腎不全の合併のために血液透析が施行されており，利尿薬，血管拡張薬および強心薬など多量の薬物も投与されていた。血液透析自体，あるいは投与薬物が好酸球増多を惹起することが報告されている⁹⁾。つまり，本例では，好酸球がこの機序を介して，標的臓器である心筋に浸潤したため，心不全がさらに増悪した可能性がある。

家族内発症の拡張型心筋症：家族内発症を示した心筋症は，これまでに多数のものが報告されている⁷⁻⁹⁾。しかし，その大半が肥大型心筋症であり，拡張型心筋症の家系についての報告は少ない¹⁰⁻¹²⁾。

拡張型心筋症は，遺伝的因子，ウイルス感染，代謝異常をはじめとする多様な病因による疾患の集合である可能性が考えられており，このことが家族内発症の少ないことと関連しているとの意見がみられる¹³⁻¹⁵⁾。一方，家族内発症の拡張型心筋症も，少数例が報告されている⁹⁻¹¹⁾。それらの家系調査では，同胞での発症率の高いことと近親結婚率の高いことから，常染色体劣性遺伝子が

本症の発症に関与しているのではないかと推測されている¹⁴⁾。本報告でも、同胞の3人が拡張型心筋症を発症しており、拡張型心筋症の成因に遺伝的因子が強く関与していることが示唆される。

結 語

右心室内膜下心筋生検で家族内発症の拡張型心筋症と診断され、剖検で心筋細胞に好酸球浸潤が認められた1例を経験したので報告した。

文 献

- 1) **Hardy, W. and Anderson, R.** : The hypereosinophilic syndromes. *Ann. Int. Med.* **68** : 1220-1228, 1968.
- 2) **Fauci, A. S., Harley, J. B., Roberts, W. C., Ferrans, V. J., Gralnick, H. R. and Bjornson, B. H.** : The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Clinical, pathophysiologic, and therapeutic considerations. *Ann. Int. Med.* **97** : 78-92, 1982.
- 3) **Tai, P. C., Hayes, D. J., Clark, J. B. and Spry, C. J.** : Toxic effects of human eosinophil products on isolated rat heart cells in vitro. *Biochem. J.* **204** : 75-80, 1982.
- 4) **Löffler, W.** : Endocarditis parietalis fibroplastica mit Bluteosinophilie. Eineigenartiges Krankheitsbild. *Schweiz. Med. Wochenschr.* **66** : 817-820, 1936.
- 5) **Spry, C.** : The hypereosinophilic syndrome. Clinical features, laboratory findings and treatment. *Allergy* **37** : 539-551, 1982.
- 6) **関口守衛** : Hypereosinophilic syndrome (HES) — その臨床像と病態. *信州医誌.* **39** : 351-367, 1991.
- 7) **Autore, C., Fragola, P. V., Picelli, A., Maccari, A. M., Ruscitti, G., Cannata, D. and Sangiorgi, M.** : Equivocal and borderline myocardial hypertrophy in relatives of patients with hypertrophic cardiomyopathy: possible implications in genetics of the disease. *Cardiology* **75** : 348-356, 1988.
- 8) **Hauser, A. M., Gordon, S. and Timmis, G. C.** : Familial hypertrophic cardiomyopathy and preexcitation. *Am. Heart J.* **107** : 176-179, 1984.
- 9) **Louie, E. K. and Maron, B. J.** : Familial spontaneous complete heart block in hypertrophic cardiomyopathy. *Br. Heart J.* **55** : 469-474, 1986.
- 10) **Zachara, E., Caforio, A. L., Carboni, G. P., Pellegrini, A., Pompili, A., Porto, G. D., Sciarra, A., Bosman, C., Boldrini, R., Prati, P. L. and McKenna, W.** : Familial aggregation of idiopathic dilated cardiomyopathy: clinical features and pedigree analysis in 14 families. *Br. Heart J.* **69** : 129-135, 1993.
- 11) **Paepe, A. D., Kluyskens, Y., Durme, J. P., Naudts, K., Claeys, R. and Wagter, D. E.** : Familial idiopathic dilated cardiomyopathy. *Acta Cardiologica* **16** : 577-582, 1991.
- 12) **Michels, V. V., Moll, P. P., Miller, F. A., Tajik, A. J., Chu, J. S., Driscoll, D. J., Burnett, J. C., Rodeheffer, R. J., Chesebro, J. H. and Tazelaar, H. D.** : The frequency of familial dilated cardiomyopathy in a series of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.* **326** : 77-82, 1992.
- 13) **西 宏文, 木村障方** : 拡張型心筋症の遺伝要因の解析. *最新医学* **45** : 1972-1982, 1990.
- 14) **山口雅也** : 遺伝的にみた拡張型心筋症の発生. *臨床科学* **22** : 1476-1480, 1983.
- 15) **安田寿一** : 心筋症とはどんな病態か. *日内会誌.* **82** : 166-171, 1993.