

良好な経過をたどった好酸球性心疾患の2例

Eosinophilic heart disease with favorable courses: Report of two cases

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

Naomi ONO
Yuzo SHIMIZU
Atsunobu KASAI
Takayuki YAMAGUCHI
Masazumi UNNO
Hideo NISHIKAWA
Yutaka KAKUTA
Tadashi YABANA
Hideki UCHIDA

Summary

Two cases of eosinophilia-associated acute peri-myocarditis which coursed favorably are reported.

Case 1 was a 47-year-old man whose ECG revealed QS, ST-T change, bundle branch block, and arrhythmias. Case 2 was a 30-year-old man whose ECG showed ST segment depression. The chest radiographs of both patients revealed enlarged hearts. Left ventriculography showed abnormal regional wall motion. Their endomyocardial biopsies revealed eosinophilic infiltration of the myocardium, but few eosinophils were degranulated. In Case 1, the development of eosinophilia preceded perimyocarditis and the eosinophilia continued even after the symptoms of peri-myocarditis were improved.

In conclusion, it seems that eosinophilia did not have specific relation to the initial manifestation of the disease but that it occurred as a secondary reaction to peri-myocarditis of unknown etiology in these cases.

Key words

Acute peri-myocarditis

Eosinophilia

Eosinophilic heart disease

はじめに

好酸球増多性心疾患は、症状が軽度な病初期に好酸球が心筋内に浸潤して発症するとされる。しかし、この時期の臨床像や心病変に関する知見は

乏しく¹⁾、また末梢血好酸球と心筋障害との関連に関しても議論がある¹⁻⁶⁾。

今回我々は心筋内好酸球浸潤を認めたことから、病初期と考えられた本症2例を経験し、好酸球増多と心筋傷害との関連を考える上で貴重な例

山田赤十字病院 循環器科
三重県度会郡御菌村高向 810 (〒516)

Division of Cardiology, Yamada Red Cross Hospital,
Takabuku Misonomura 810, Watairaigu, Mie 516

Received for publication December 19, 1989; accepted March 1, 1990 (Ref. No. 36-204)

と思われたのでここに報告する.

症例報告

症例 1: 47 歳, 男性

主 訴: 胸痛

家族歴: 特記事項なし

既往歴: アレルギー性鼻炎

現病歴: 生来健康であったが, 約 6 年前より毎年 3 月頃にアレルギー性鼻炎の症状が出現した. 1988 年 3 月 12 日, 朝起床時に前胸部の鈍痛が出現し, 昼頃まで持続した. 翌日も同様の症状が出現したため安静臥床をとっていたが, 症状が軽快しないため, 3 月 15 日当院を受診した.

入院時所見: 身長 169 cm, 体重 66 kg, 血圧 110/80 mmHg, 脈拍 97/分, 整で, 皮膚に貧血, 黄疸, チアノーゼなし. リンパ節腫脹なく, 頸静脈怒張も認めない. 心肺腹部に異常所見なく, 神経学的所見にも異常なし.

一般検査所見: 検尿, 沈査異常なく, 検便にて虫卵を認めなかった. 入院時白血球数 6,900/mm³ で, この時点では白血球分画の検査は施行しなかった. GPT 54 IU/l, CPK 117 IU/l, CKMB 7% と軽度な増加を示していた. LDH は 199 IU/l と正常範囲内であったが, LDH 1 分画は 39.8% と上昇していた. また TP 5.4g/dl, Na 132 mEq/l と低下していた (Table 1). ペア血清による各種ウイルス抗体価に有意の変動はなかった. 第 2 病日には白血球数 10,200/mm³ と増加し, 好酸球は 6% (612/mm³) であった. 末梢血中の好酸球の形態は空胞を含んだ vacuolated eosinophil が 26.5%, 顆粒の数が好酸球の細胞質の半分以下の部分を占める degranulated eosinophil が 8% であった. 第 8 病日に好酸球は最高値 (1,764/mm³) となり, vacuolated eosinophil は 20%, degranulated eosinophil は 23% と増加した. その後好酸球は 980~1,406/mm³ の範囲で高値を持続したが, vacuolated eosinophil, degranulated eosinophil とともに減少した (Fig. 1).

入院時心電図は洞調律 98/分, QRS の前額面

Table 1. Laboratory findings on admission

	Case 1	Case 2	
ESR	3	20	(mm/hr)
Urinalysis			
Protein	—	—	
Sugar	—	—	
Occult blood	—	—	
Feces occult blood	—	—	
Hematology			
RBC	465	449	(×10 ⁴ /mm ³)
Hb	14.5	13.9	(g/dl)
Plt	17.9	20.5	(×10 ⁴ /mm ³)
WBC	6,900	8,200	(/mm ³)
Seg		55	(%)
Lym		23	(%)
Mon		2	(%)
Eos		20	(%)
Bas		0	(%)
Blood chemistry			
GOT	39	88	(IU/l)
GPT	54	128	(IU/l)
ALP	66	86	(IU/l)
LDH	199	262	(IU/l)
LDH1	39.8		(%)
γ GTP	27	74	(IU/l)
Total bilir.	1.2	0.8	(mg/dl)
CPK	117	133	(IU/l)
CKMB	7	7	(%)
BUN	13	23	(mg/dl)
Cr	0.8	1.2	(mg/dl)
UA	3.3	4.2	(mg/dl)
Na	132	140	(mEq/l)
K	5.3	3.4	(mEq/l)
Cl	99	103	(mEq/l)
Ca	4.1		
Total prot.	5.4	7.0	(g/dl)
Albumin	3.4	4.0	(g/dl)
A/G	1.7	0.33	
CRP	—	2+	
ANA	—	—	

平均電気軸 -30°, 四肢誘導では低電位を認め, QRS 時間は延長し, V_{1,2} で QS, I, aVL, V₁ から V₆ で ST 上昇を認めた. 第 2 病日には ST 上

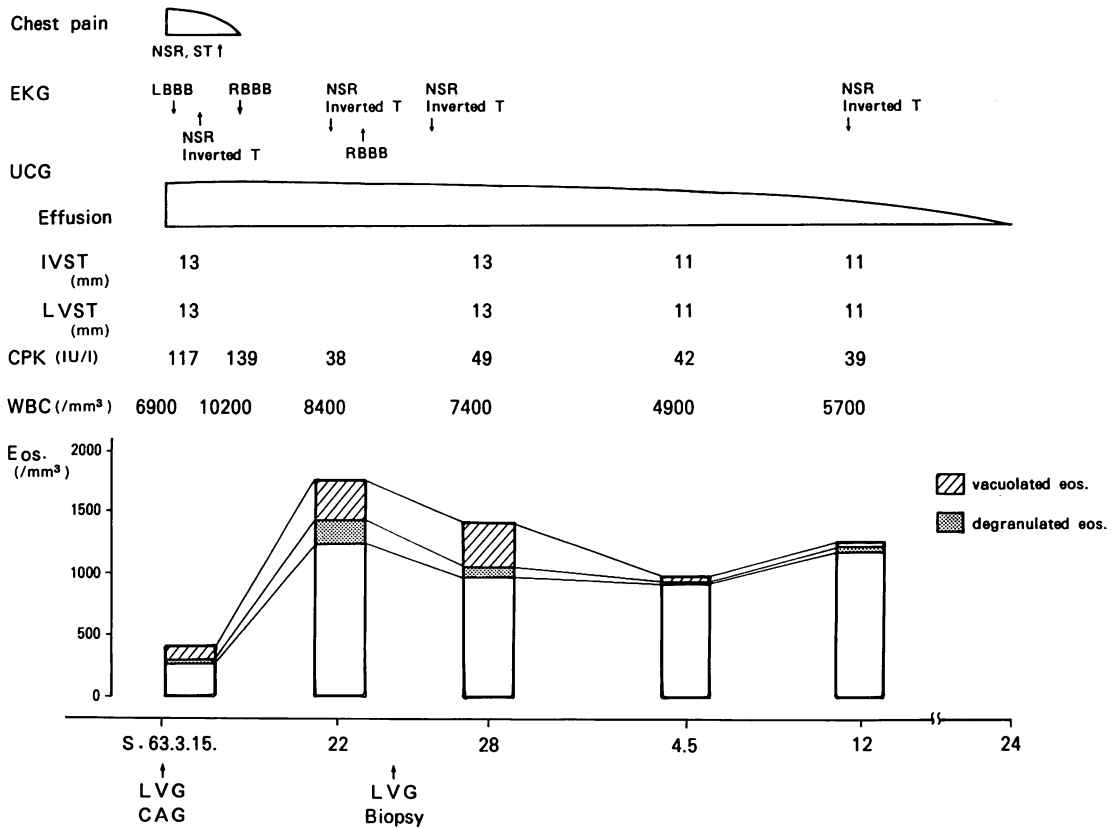


Fig. 1. Course of eosinophilia throughout the clinical course (Case 1).

NSR=normal sinus rhythm; ST↑=ST elevation; LBBB=left bundle branch block; RBBB=right bundle branch block; IVST=interventricular septal thickness; LVST=left ventricular posterior wall thickness; Eos=eosinophils; LVG=left ventriculography; CAG=coronary arteriography.

昇は軽快し、QRS 時間も正常化した。V_{1,2} で小さな R が出現したが、III, V₁ で T 波は逆転し、上室性期外収縮も出現した。第 3 病日に不完全右脚ブロックを示したがその後は消失し、第 30 病日には II, III, aV_F, V₃ から V₅ の陰性 T 波を認めた (Fig. 2)。

胸部 X 線では心拡大 (心胸比 0.52) を認めたが、肺野に異常を認めなかった。心エコー図では心外膜下に echo-free space を認め、心室中隔厚、左室後壁厚はともに 13 mm と肥厚していた。左室内径は正常範囲内であった (Fig. 3)。

入院当日に施行した心カテーテル検査では、左

室内圧は正常であった。左室造影では segment 2 と 5 の asynchronous motion を認めた。冠動脈造影に異常はなかった。第 10 病日に行った再検査では右室圧、左室圧ともに正常で、心係数も正常範囲内であり、segment 2 と 5 の壁運動異常は残存していたが、その低下の程度は軽快した (Fig. 4)。

第 9 病日施行した左室心内膜生検では心筋線維間に好酸球浸潤と軽度の線維増加を認めた (Fig. 5)。電顕所見では心筋線維の筋原繊維の粗硬化、断裂、細胞内浮腫を認めた。間質には好酸球、リンパ球、マクロファージ、線維芽細胞の浸潤を認

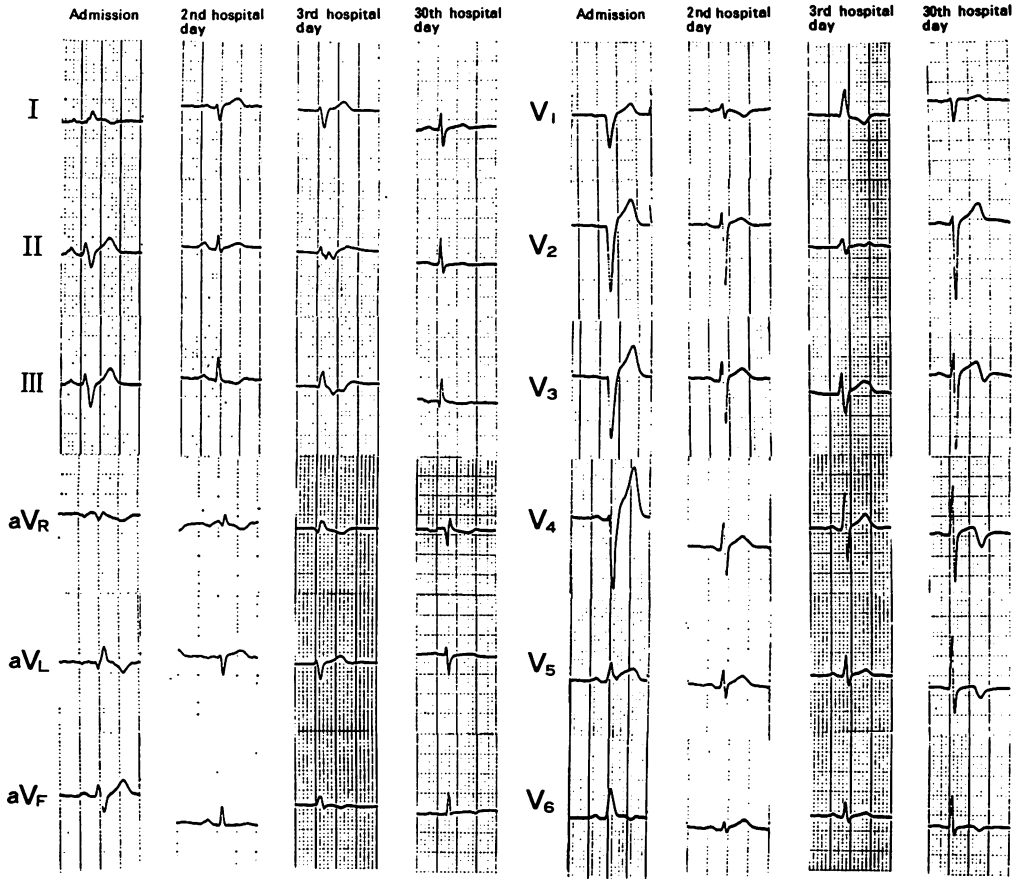


Fig. 2. Serial changes on ECG (Case 1: on admission, 2nd, 3rd and 30th hospital day).

め, 一部, 毛細血管内皮細胞の浮腫を観察した。好酸球の脱顆粒は認めなかった (Fig. 6)。

第28病日には胸部 X 線上, 心陰影拡大は軽快し, また心エコー図上, 心嚢水は消失し, 左室壁厚も正常化した。好酸球増加は持続していた (Fig. 1)。経過観察を行ったが, 心に異常を認めず, 40病日退院した。

症例 2: 30歳, 男性

主訴: 胸痛

家族歴: 特記事項なし

既往歴: アレルギー性結膜炎

現病歴: 1984年6月30日, 頭痛があり, 市販

の感冒薬にて軽快したが, 翌日より胸部痛, 心窩部痛, 呼吸困難をきたしたため, 7月2日当院に入院した。

入院時所見: 身長 153 cm, 体重 65 kg, 血圧 100/60 mmHg, 脈拍 100/分, 整, 頸静脈怒張を認めた。聴診上第 III 音を聴取したが, 肺野のラ音はなかった。

入院時検査所見では, 血沈 20 mm/hr, CRP (2+) と炎症所見を認め, 白血球数 $8,200/\text{mm}^3$ で好酸球が 20% ($1,694/\text{mm}^2$) と増加していた。CPK 133 IU/l, CKMB 7%, GOT 88 IU/l と上昇を示した (Table 1)。ペア血清による各種ウイルス抗体価には有意な変動はなかった。第12

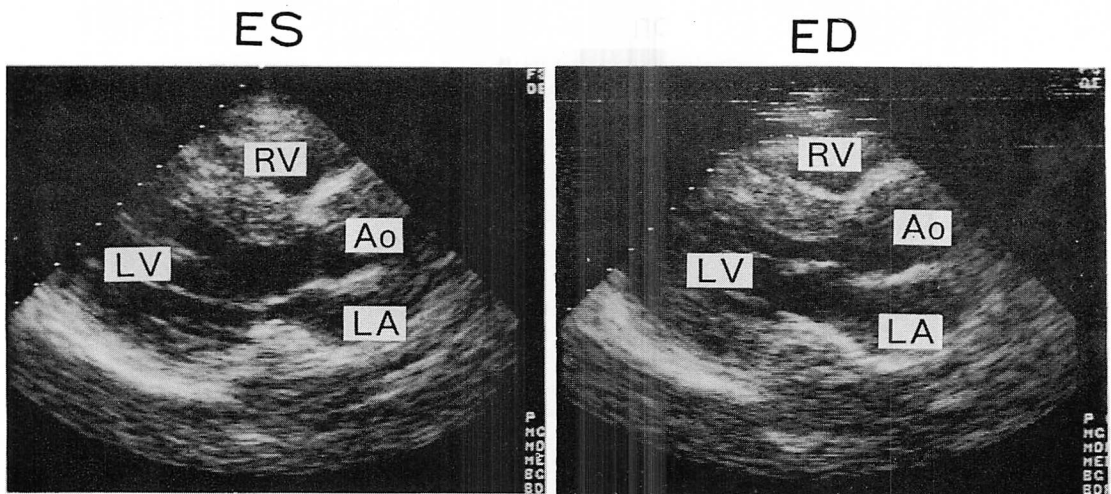


Fig. 3. Echocardiograms on admission (Case 1).

The echocardiograms show thickening of the interventricular septum, left posterior wall and the presence of pericardial effusion.

Ao=aorta; LA=left atrium; RV=right ventricle; LV=left ventricle; ES=end-systole; ED=end-diastole.

病日に好酸球数は $2,046/\text{mm}^3$ と最高値を示し、第30病日には正常化した。入院時心電図では洞性頻脈、II, III, aVF, $V_4 \sim V_6$ のST上昇、陰性T波を認めたが、第40日病日には正常化した。

胸部X線上、心胸比は入院時0.47であったものが、第30病日には0.30と減少した。

入院時心エコー図では心室中隔厚、左室後壁厚はともに13mmと肥厚し、心嚢液貯溜を認めた(Fig. 7)。

第4病日に施行した右室カテーテル検査では、肺動脈圧20/14mmHg、平均16mmHg、右房圧12mmHgと高値を示したが、第21病日には正常化した。

第8病日施行した左室造影ではSegments 4と7におけるhypokinesisを認め、左室駆出率は60%であった。左室拡張末期圧は16mmHgと上昇していた。冠動脈造影には異常はなかった(Fig. 8)。

第8病日に行った右室心内膜生検では、間質への好酸球の浸潤、間質および心筋の浮腫、ならび

に心筋細胞のcontraction band necrosisを認めた(Fig. 9)。電顕では間質および心筋細胞の浮腫、心筋・myofilamentの断裂、間質に線維芽細胞、マクロファージ、好酸球、リンパ球の浸潤を認めた。好酸球の脱顆粒は認めなかった。第21病日、再度施行した右室心内膜生検像では、心筋壊死は認めるものの、好酸球浸潤はみられなかった。この頃より心エコー図上、心嚢水は消失し、心筋壁厚も正常化し、第31病日に退院した。

考 按

好酸球増多に関連して心内膜や心筋の障害が出現することが古くから知られ、種々の異なる名称で呼ばれている^{7,8)}。特発性の好酸球増多のみならず、腫瘍、寄生虫、アレルギー反応、血管炎や肉芽性炎に伴う過敏炎、薬物などにより好酸球が増加をきたした例でも、心筋障害を伴うことが報告されている^{2,4)}。そのため今日では心疾患の原因が好酸球自体にあるという概念が生じ、好酸球増加の原因を問わず、好酸球増多性心疾患という名称

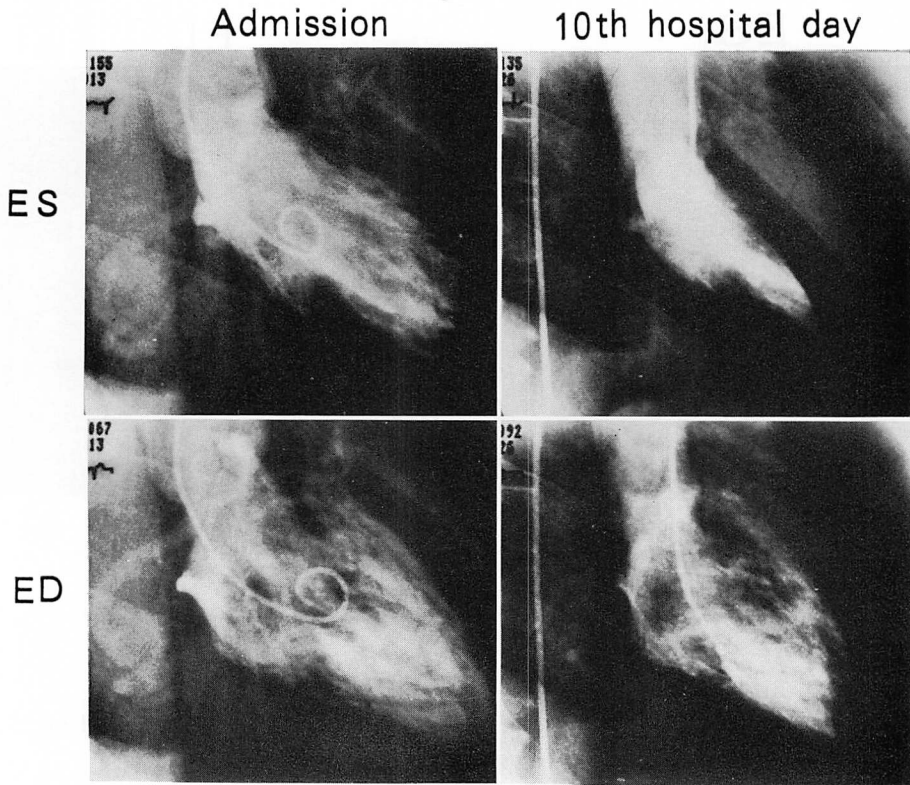


Fig. 4. Left ventriculograms of Case 1 on admission (left) and on the 10th hospital day (right).

Asynchronous left ventricular wall motion is illustrated.

ES=end-systole; ED=end-diastole.

のもとに一括する立場をとる考え方がある²⁾。

好酸球が増加すると当初は好酸球浸潤が心内膜下心筋に生じ、心内膜炎をきたすが、その後病変が陳旧化すると線維化を生じ、僧帽弁機能不全を起こしたり、壁在血栓が生じ、心内腔が閉鎖してしまう。このような病変は極めて徐々に進行する¹⁻⁴⁾という。また一方で、急性に発症する病型もあり、この場合は無症状のことが多いが、急性の心不全として発症する例もある⁹⁾。好酸球数に関しては、関口ら¹⁾の本邦56例の調査によると、その91%の症例が $1,000/\text{mm}^3$ 以上であった。本疾患の臨床像は多彩で、Takeら²⁾は11例の臨床所見、病理所見を検討し、その臨床病型を心炎型

(心内膜炎、心筋炎、心膜炎)、拡張型心筋症、拘束型心筋症、不整脈・伝導障害型、分類不能型に分類している。拡張型においては心内膜心筋線維症と心筋変性を、拘束型では心内膜心筋線維症を、不整脈・伝導障害型では軽度の心筋変性と線維化を、分類不能型では慢性の汎心炎および心室内壁に血栓を認めた。更に、Takeらは発症からの経過年数が心炎型では1年未満と短く、その他の病型では1~24年と長かったことから、本症はまず心炎型を呈し、その後、徐々に他の型に移行して行くものと推察している²⁾。

自験例はいずれも心筋心外膜炎の経過が良好で、進行性の心障害の所見が認められなかった。

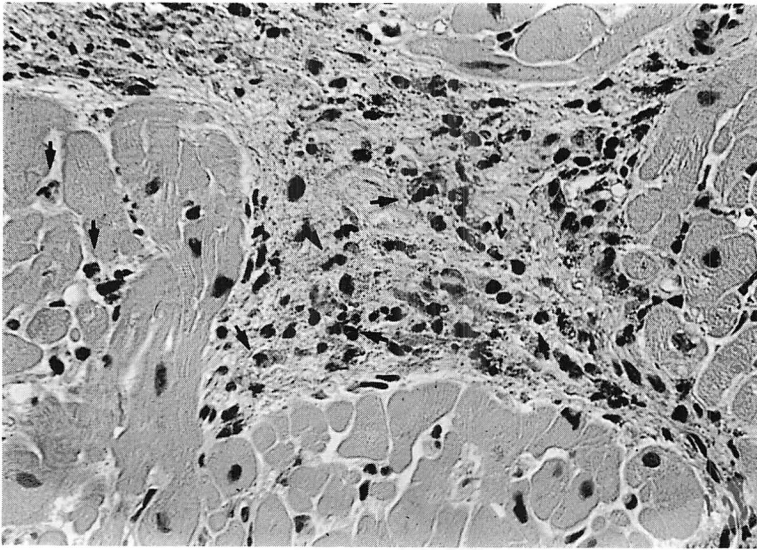


Fig. 5. Left ventricular endomyocardial biopsy finding (Case 1).
Interstitial fibrosis and infiltration of eosinophils (arrows) ($\times 200$).

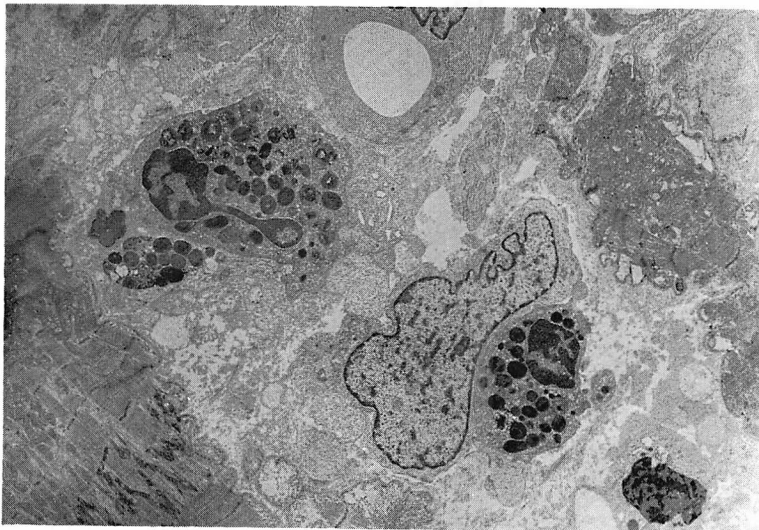


Fig. 6. Electronmicrograph of endomyocardial biopsy specimen (Case 1).
Degeneration of myofibrils and intracellular edema with infiltration of eosinophils and lymphocytes are illustrated. The number of eosinophil granules are not reduced ($\times 2000$).

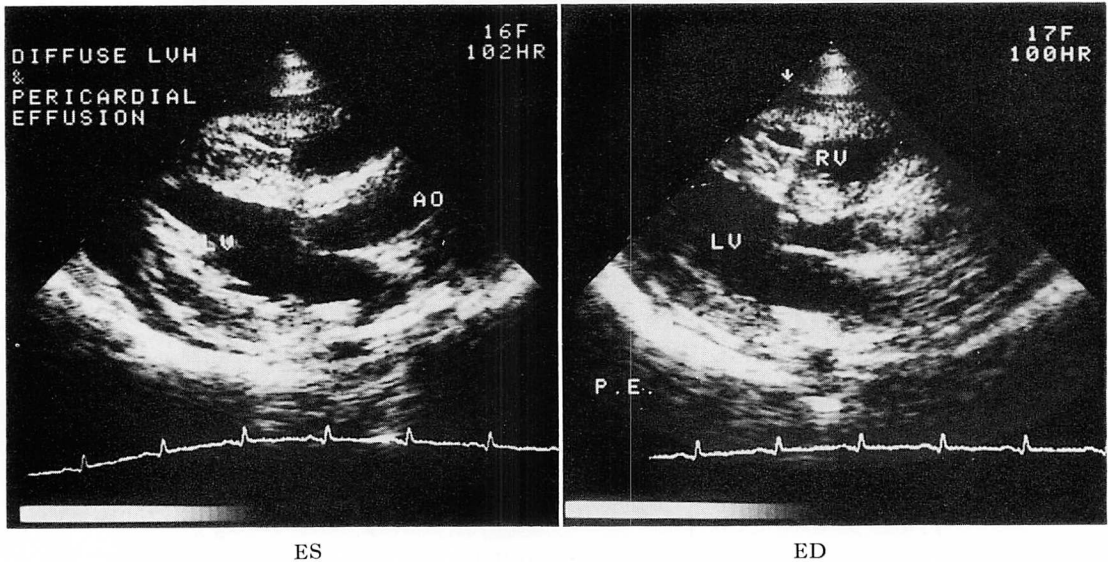


Fig. 7. Echocardiograms of Case 2 on admission.

The echocardiograms show thickening of the interventricular septum, left posterior wall and accumulation of pericardial effusion.

Abbreviations: see Fig. 2.

また入院時の好酸球増加は軽度で、好酸球数は、心筋および心外膜の障害が軽快してきた頃に最大値に達したという特徴がある。自験例に類似した症例の報告は現在までに4例報告されている^{10~13)}。その臨床像をまとめると年齢は11~37歳、いずれも男性で、アレルギー疾患の既往は、自験例とは対照的に1例もなかった。主訴は全例胸部症状である。好酸球数は入院時は1例は $3,456/\text{mm}^3$ であった、他の3例は $540\sim 774/\text{mm}^3$ とその増加の程度は軽い。4例とも入院後2~14日で最高値に達し、記載のある報告では $5,000\sim 16,700/\text{mm}^3$ であった。

心電図異常はいずれの症例でも認められ、右軸偏位、低電位、QS、ST-T変化と心筋障害を疑わせる所見があった。胸部X線では全例に心拡大および肺鬱血像が報告されている。心エコー図では、記載のない1例を除き、いずれも心嚢水の貯留があり、1例に心室中隔、後壁の肥厚がみられた。左室造影は3例になされ、1例は壁運動正

常であった。1例に左室腔の拡大、1例に前・下壁のhypokinesisを認めたが、自験例のようなasynergyの記載はなく、左室造影で経過を追った報告もない。心筋生検は2例に施行されたが、そのうち1例に好酸球浸潤が認められている。2例とも心筋には軽度の変性所見があり、1例には心内膜のfibroelastosisが報告されている。4例とも予後は良好で、臨床的に心機能障害の所見は軽快している。

このように好酸球性心疾患の中には、壮年の男性で臨床上是心筋心外膜炎の所見を呈し、発症時の好酸球増加が軽度で、その後、好酸球数は更に増加するが、心機能障害は順調に改善する例がある。

本疾患では末梢血中の好酸球が脱顆粒していることから、特異顆粒内の物質が流血中に放出され、心筋障害を引き起こす^{4,14)}とする説がある。顆粒中のcationic proteinやmajor basic proteinが心筋細胞に毒性を有し、本疾患患者の血清中に

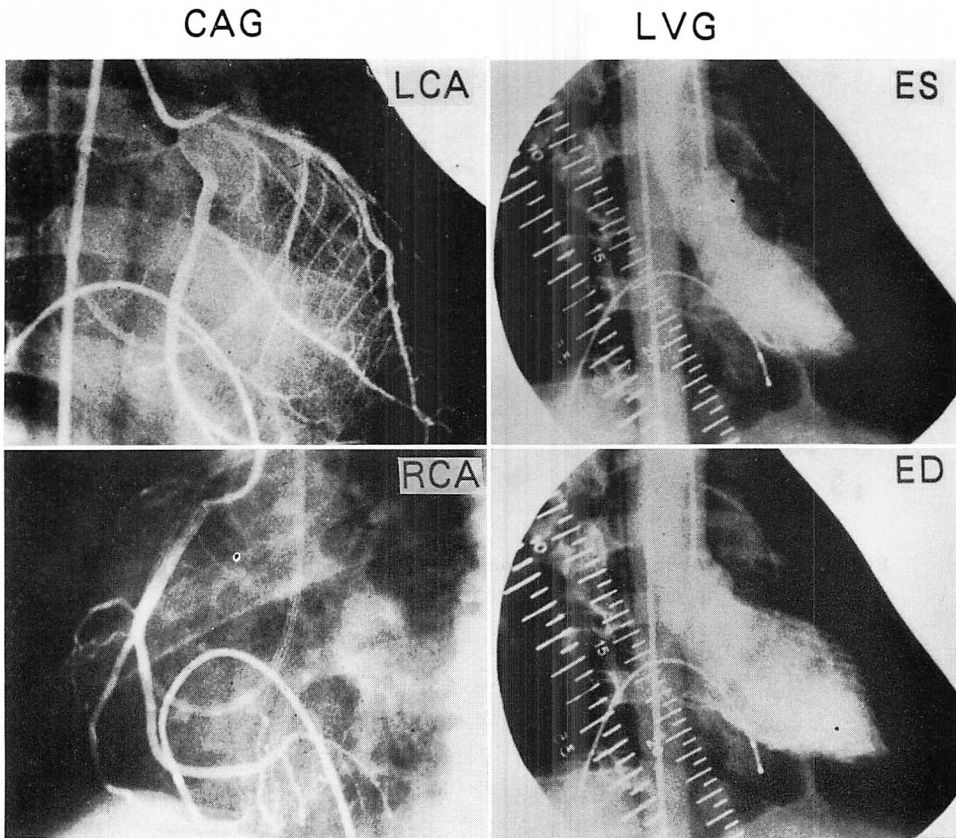


Fig. 8. Coronary arteriograms and left ventriculograms of Case 2 on the 4th hospital day.

The ventriculograms show decreased left ventricular apical and inferior wall motion. The coronary arteries are normal.

LVG=left ventriculography; ES=end-systole; ED=end-diastole; CAG=coronary arteriography; LCA=left coronary artery; RCA=right coronary artery.

これらの物質が高値を示すという。末梢血中の degranulated eosinophil の程度が心筋障害の指標となると述べられている。しかしながら本報告における症例1では末梢血中の degranulated eosinophil はほとんど認められず、本例の経過は、流血中の好酸球が心筋障害を惹起するとする考え方では説明し得ない。しかし末梢血中の degranulated eosinophil は光顕では判定しがたく、電顕もしくは免疫組織学的方法によらなければ判定し得ぬこともある⁵⁾ことから、末梢血中に光顕上同定し得ない degranulated eosinophils が

増加していた可能性は残る。

一方、最近では cationic protein や basic protein に対するモノクローナル抗体が作製され、臨床例の検討でこれらの物質が、好酸球増多性疾患で臓器障害局所に放出されることが確認されている^{5)河村ら⁶⁾}は心不全症状をきたし、末梢血中の白血球数 $14,600/\text{mm}^3$ で好酸球 56.6% と好酸球増多をみたものの、degranulated eosinophil がほとんど認められず、心筋組織内に浸潤した好酸球において顆粒の数が減少し、しかも正常と逆の染色像を示した1例を報告している。このように、

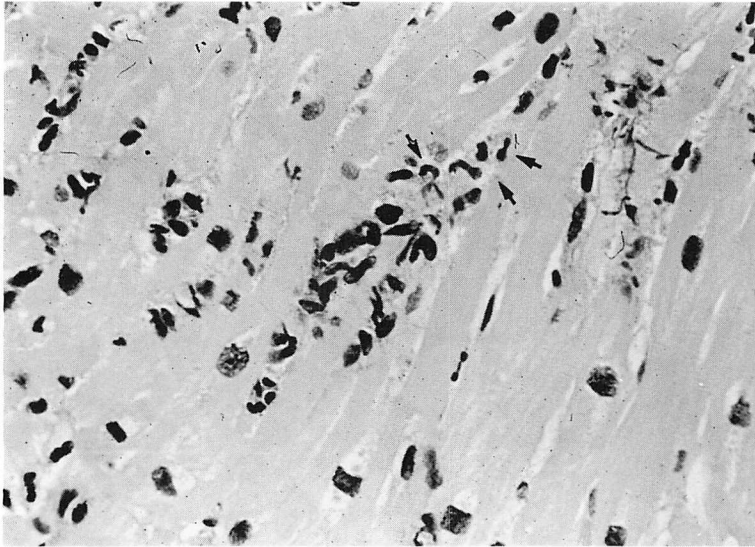


Fig. 9. Right ventricular endomyocardial biopsy findings of Case 2.
Interstitial and myocardial edema with infiltration of eosinophils (arrows) ($\times 400$).

本疾患は流血中の好酸球ではなく、心筋内に浸潤した好酸球が脱顆粒を起こし、その顆粒内物質が直接心筋障害を惹起するとする説もある。自験例は2例とも心筋内に好酸球の浸潤を認めたが、脱顆粒の所見に乏しかった。以上より本症例は流血中にせよ、心筋内にせよ、好酸球のもつ心毒性によって惹起された心障害というよりもむしろなんらかの原因によって引き起こされた心筋、心外膜炎に対して、反応性に好酸球の心筋内浸潤が起こり、また血液中に好酸球が増加をしたという可能性が高いと考えられる。

以上、末梢血好酸球増多が、経過の初期には軽度で、心障害の予後が良好であった好酸球増多性心疾患の2症例を報告し、またその初期臨床像から不明な点の多い本症の病因に関して考察を加えた。

要 約

末梢血好酸球増多が経過の初期には軽度で、心障害の予後が良好であった好酸球増多性心疾患2症例を報告した。

症例はアレルギー性疾患の既往のある47歳および30歳の男性で、胸痛を主訴とし、心電図で各々QSおよびST-T変化を示した。両者とも末梢血好酸球増多、胸部レ線上の心陰影拡大、心エコー図での心肥大と心嚢液貯溜、左室造影での局所壁運動異常を認めた。2症例とも心筋心外膜炎の発症後、末血の好酸球増多が増強したが、進行性の心障害は認められなかった。1症例ではdegranulated eosinophilはほとんど認められず、持続する好酸球増多にも関わらず、諸症状は改善した。左室生検では両者とも光顕的には好酸球浸潤を認めたが、線維増加および心筋細胞の変性は軽度であった。電顕的には心筋内好酸球の顆粒の減少はなかった。これらの症例では、好酸球増多と心筋心外膜炎の臨床経過より、なんらかの原因による心筋心外膜炎に、反応性に好酸球増多が出現した可能性が示唆された。

文 献

- 1) 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, 干 祖熙, 広沢好七郎: 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. 厚生省特定疾患. 特発性心筋症調査研究報告集, 1983, pp 387-394
- 2) Take M, Sekiguchi M, Hiroe M, Hirose K, Mizoguchi H, Kijima M, Shirai T, Ishide T, Okubo S: Clinical spectrum and endomyocardial biopsy findings in eosinophilic heart disease. *Heart & Vessels* 1 (Suppl 1): 243-249, 1985
 - 3) Fauci AS, Harley JB, Roberts WC, Ferrans VJ, Gralnick HR, Bjornson BH: The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Ann Intern Med* 97: 78-92, 1982
 - 4) Spray CJF, Take M, Tai PC: Eosinophilic disorders affecting the myocardium and endocardium: A review. *Heart & Vessels* 1 (Suppl 1): 240-242, 1985
 - 5) Take M, Sekiguchi M, Yu Z, Abe K: Eosinophilic heart disease. *細胞* 18: 376-380, 1986
 - 6) 河村慧四郎, 中山 康, 郡山俊昭, 山元章示, 出口弘章, 諏訪道博, 木野昌也, 弘田雄三, 今村喜久子, 北浦 泰: 好酸球増多症を伴う心筋疾患の1症例——生検心筋の電顕的観察. 厚生省特定疾患. 特発性心筋症調査研究報告集, 1983, pp 148-158
 - 7) 富岡 孜夫, 金井 英夫: 過好酸球増加症候群. *代謝* 20: 51-60, 1983
 - 8) Chusid MJ, Dale DC, West BC, Wolff SM: The hypereosinophilic syndrome: Analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine* 54: 1-27, 1975
 - 9) Herzog CA, Snover DC, Staley NA: Acute necrotizing eosinophilic myocarditis. *Br Heart J* 52: 343-348, 1984
 - 10) Suzuki H, Akiba T, Yoshikawa M, Otaki S, Nakasato M, Yokoyama S, Sato T, Hayashi T, Kakimoto Y, Yazaki N, Katsushima N: A case of acute benign myopericarditis with transient marked eosinophilia in the convalescent period. *心臓* 21: 313-319, 1989 (in Japanese)
 - 11) Inoh T, Tsukitani M, Adachi Y, Motoooka T, Fukusaki H: A case of acute peri-myocarditis associated with delayed appearance of eosinophilia. *Kobe J Med Sci* 26: 223-228, 1980
 - 12) Ishide T, Shimizu M, Nakayama A, Saito T, Inagaki Y: A case of hypereosinophilic endomyocarditis showing benign clinical course: A case report and review of 25 cases of this syndrome. *呼吸と循環* 33: 473-477, 1985 (in Japanese)
 - 13) 飯田博行, 杉本恒明, 斉藤昌道: 急性好酸球性心筋炎と思われる1例. *心臓* 5: 505-510, 1973
 - 14) Spray CJF, Tai PC: Studies on blood eosinophils: II. Patients with Löfller's cardiomyopathy. *Clin Exp Immunol* 24: 423-434, 1976