

症例報告

心室細動で発症した好酸球性心筋炎の1歳女児例

佐藤 麻朝¹⁾, 進藤 考洋¹⁾, 羽賀 千都子²⁾, 平井 聖子³⁾, 牛腸 義宏⁴⁾, 小野 博¹⁾¹⁾ 国立成育医療研究センター 循環器科²⁾ 国立成育医療研究センター 病理診断部病理診断科³⁾ 国立成育医療研究センター 総合アレルギー科⁴⁾ 国立成育医療研究センター 小児がんセンター

Eosinophilic Myocarditis Presenting with Ventricular Fibrillation in a 1-Year-Old Girl

Maasa Sato¹⁾, Takahiro Shindo¹⁾, Chizuko Haga²⁾, Seiko Hirai³⁾, Yoshihiro Gocho⁴⁾, and Hiroshi Ono¹⁾¹⁾ Division of Cardiology, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan²⁾ Division of Pathology, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan³⁾ Division of Allergy, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan⁴⁾ Children's Cancer Center, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

Here, we report a previously unreported infant with idiopathic hypereosinophilic syndrome-associated eosinophilic myocarditis who developed ventricular fibrillation and was rescued by an automated external defibrillator. The patient had no recurrence of arrhythmia (including ventricular fibrillation). Blood tests initially revealed an elevated brain natriuretic peptide level, and echocardiography revealed small amounts of pericardial effusion and mitral valve regurgitation. Fortunately, the patient recovered without necessitating therapeutic intervention (e.g., steroids). The eosinophil number decreased, but it did not normalize, and late gadolinium enhancement findings on cardiac magnetic resonance imaging remained positive. Therefore, careful outpatient follow-up is required.

Keywords: eosinophilic myocarditis, ventricular fibrillation, idiopathic hypereosinophilic syndrome

過去に報告のない、心室細動で発症し自動体外式除細動器により救命された、特発性好酸球増多症候群に伴った好酸球性心筋炎の幼児例を経験した。本症例は経過中、心室細動を含めた不整脈の再発は認めなかった。入院当初血液検査での脳性ナトリウム利尿ペプチドの上昇と、心エコー上、少量の心嚢液貯留と僧帽弁の逆流を認めたが、ステロイドなどの治療介入を要さず、経過観察のみで回復した。末梢血好酸球数は低下したが、正常化はしておらず、心臓MRIの遅延造影所見も残存しており、外来での慎重な経過観察を必要としている。

背景

好酸球増多はアレルギー性疾患、感染症、皮膚疾患、膠原病、悪性疾患、血液疾患罹患時に二次的増多として認めることが知られているが、特定の原因がない場合は特発性好酸球増多症と診断される。好酸球性心筋炎は心筋への好酸球浸潤を特徴とする心筋炎で、無症状から発熱や悪寒などの全身症状、急性冠症候群

様症状、心不全症状など多彩な臨床症状を認める。時に重症不整脈で突然死する疾患で、急性劇症型心筋炎や慢性拘束型心筋症様の病態を呈する。しばしば末梢血好酸球増多を伴う¹⁾。今回、心室細動を発症し、自動体外式除細動器(AED)により救命された、特発性好酸球増多症に合併した好酸球性心筋炎の1歳女児例を経験したので報告する。

2022年12月24日受付, 2023年4月4日受理

著者連絡先: 〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1 国立成育医療研究センター 循環器科 佐藤麻朝

doi: 10.9794/jspccs.39.99

症 例

症例は生来健康の1歳女児である。登園の際に突然顔色不良となり、意識を消失したため、近くのクリニックを受診した。クリニック到着時、脈拍を触知しなかったため、ただちに心肺蘇生が開始され、AEDで心室細動と診断され (Fig. 1)、2回の直流通電後に心拍が再開した。クリニックより二次医療機関に救急搬送され、気管内挿管などの処置後に当院に転院し、小児集中治療室に入室した。

身長90cm、体重11.3kg、人工呼吸器管理中、Glasgow Coma Scale 5点 (開眼1点、最良言語機能1点、最良運動反応3点)、血圧101/70mmHg、脈拍数123回/分、経皮的酸素飽和度99%、顔面、四肢の浮腫なし、心拍整、過剰心音、心雑音聴取せず、呼吸音清、腹部平坦軟、肝脾触知せず、末梢冷感あり、毛細血管再充填時間2秒、皮膚は乾燥していた。既往歴は卵アレルギーと乳児湿疹のみで、心疾患の既往歴および家族歴はなかった。入院時の胸部X線では心胸郭比47%と心拡大はなく、肺うっ血を認めなかった (Fig. 2)。12誘導心電図は洞調律で心拍数123回/分、正常軸、有意な異常所見は認めなかった (Fig. 3)。血液検査では、白血球30,950/ μ L (好酸球数17,672/ μ L)、AST 68U/L、ALT 46U/L、脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) 253pg/mL、LDH 669U/L、CPK 658U/Lであった (Table 1)。経胸壁心エコー図では軽度の僧帽弁逆流と右室側方と左室下側壁に心嚢液を認めたが (Fig. 4)、左室駆出分画73%、左室流入波形 (E/A=1.45 E/E'=10.1) と左室機能は保たれていた。

入院後は、血圧が保たれ、心エコーでは左室機能が正常であり、不整脈を誘発する危険性も考慮し、強心薬は使用しなかった。蘇生後であったため、48時間の低体温療法を行い、その後復温した。鎮静中に脳波で一過性の痙攣波を認めたため、レベチラセタムの内服を開始し、以後痙攣波を認めなかった。心筋逸脱酵素は経時的に低下し正常化したが、好酸球数は高値のままであった。経過中明らかな神経学的異常所見は認めなかったが、第8病日に施行した頭部MRI検査で分水嶺領域に多発脳梗塞を認めた (Fig. 5)。好酸球増多症の所見として、分水嶺領域での微小脳梗塞の報告があり⁴⁾、本症例も好酸球増多に伴う脳梗塞と診断した。AEDで心室細動が記録され、心臓超音波検査で心嚢液貯留および末梢血で好酸球増多を認め、神経学的所見も考慮し、急性好酸球性心筋炎を疑い、



Fig. 2 Image of chest X-ray on admission
Cardiothoracic ratio was 47% without pulmonary congestion.

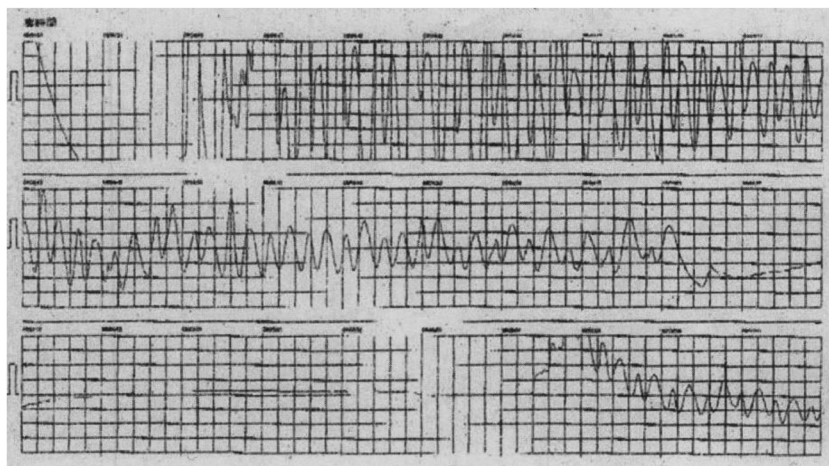


Fig. 1 Electrocardiogram recorded in AED
Ventricular fibrillation waveform recorded by automated external defibrillator.

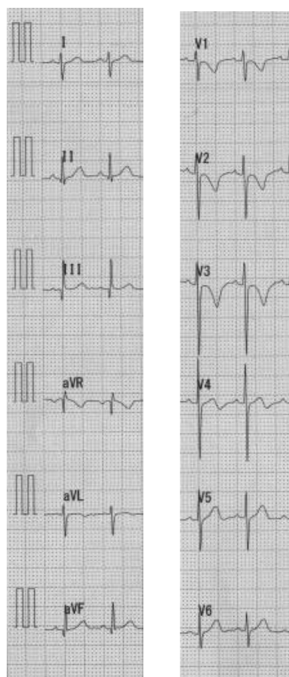


Fig. 3 Electrocardiogram on admission

This was normal sinus rhythm and heart rate was 123 beats per minute. There are no abnormal Q wave and significant ST-T changes.

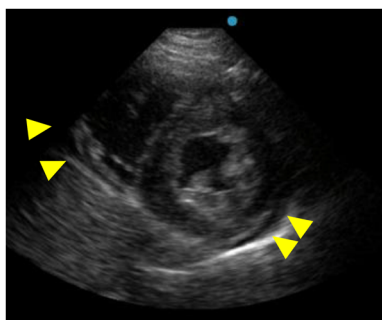


Fig. 4 Image of echocardiography on admission

There was pericardial effusion (Arrow heads).

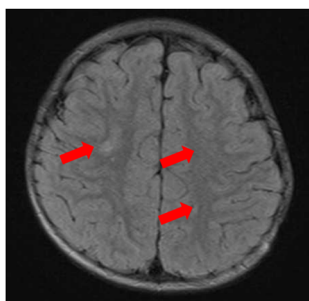


Fig. 5 T2-wighted MR imaging at 8 days after hospitalization

Multiple cerebral infarction lesions were observed (Arrows).

Table 1 Blood test results (Day 1 of hospitalization)

Complete blood cell counts		Blood chemistry	
WBC	30,950/ μ L	TP	7.0g/dL
Neut	29.4%	Alb	3.7g/dL
Lym	10.1%	T. Bil	0.6mg/dL
Mono	2.2%	AST	68IU/L
Eos	57.1%	ALT	46IU/L
RBC	438×10^4 / μ L	LDH	669 U/L
Hgb	12.0g/dL	CPK	658 U/L
Hct	36.8%	BUN	9.5mg/dL
Plt	29.7×10^4 / μ L	Cre	0.22mg/dL
		Na	135mEq/L
		K	3.7mEq/L
		Cl	105mEq/L
		Ca	8.9mg/dL
		Mg	2.3mg/dL
		NH ₃	43 μ g/dL
		CRP	0.66mg/dL
		BNP	253pg/mL

This shows elevation of eosinophil have appeared. Alb, albumin; ALT, alanine transaminase; AST, aspartate transaminase; BNP, brain natriuretic peptide; BUN, blood urea nitrogen; Ca, calcium; Cl, chlorine; CPK, creatine phosphokinase; Cre, creatinine; CRP, C-reactive protein; Eos, eosinophil; Hct, hematocrit; Hgb, hemoglobin; K, potassium; LDH, lactate dehydrogenase; Lym, lymphocytes; Mg, magnesium; Mono, monocytes; Na, sodium; Neut, neutrophils; NH₃, ammonia; Plt, platelet; RBC, red blood cells; T. Bil, total bilirubin; TP, total protein; WBC, white blood cells.

第10病日に心臓カテーテル検査および心内膜心筋生検を施行した。冠動脈に狭窄や閉塞は認めなかったが、左室拡張末期圧は12mmHgと軽度上昇していた (Table 2)。心筋生検では、好酸球主体の炎症性細胞浸潤および好酸球の脱顆粒を認め、好酸球性心筋炎に合致する像であった (Fig. 6)。心臓カテーテル検査後に抜管した。第8病日に施行したホルター心電図検査では心室期外収縮を含む不整脈を認めなかった。心臓MRIを第23病日に行い、遅延造影を認めた (Fig. 7)。第35病日にBNP値は正常化し、第63病日の心内膜心筋生検では、炎症細胞浸潤は認めず、第95病日の経胸壁心エコー図で、心嚢液は消失した。第100病日に心臓MRIでは遅延造影は残存していた。絶対好酸球数 (AEC) は臓器障害を伴うことが多いとされる⁵⁾ 1,500/ μ L前後で推移したが、新たな臓器障害は出現しなかった。

一次性に好酸球増多を来す疾患の鑑別診断を行った。骨髄塗抹標本上は好酸球の優位な過形成性骨髄で、異形成や芽球の増殖は認めなかった。既知の好酸球増多関連遺伝子変異も認めなかった。また、末梢血

Table 2 Data of cardiac catheter (Day 10 of hospitalization)

Right atrium pressure (RAP)		mean 5mmHg
Right ventricle pressure (RVP)	23/e7 mmHg	
Pulmonary artery pressure (PAP)	20/14 mmHg	mean 13 mmHg
Pulmonary artery wedge pressure (PAWP)		mean 11 mmHg
Left ventricle pressure (LVP)	70/e12 mmHg	
Aorta pressure (AoP)	72/47 mmHg	mean 59 mmHg
Cardiac index (CI)	3.8 L/min/m ²	
Left ventricle end diastolic volume (LVEDV)	31.6 mL	105% of normal
Left ventricle ejection fraction (LVEF)	62 %	

Left ventricle end diastolic pressure showed a mild increase to 12 mmHg.

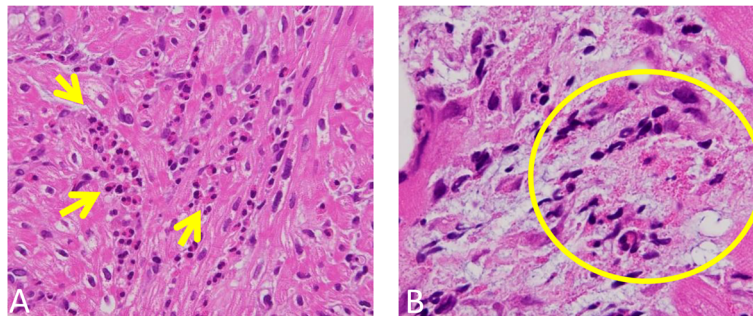


Fig. 6 Histopathological findings of endomyocardial biopsy findings from the right ventricle visualized by Hematoxylin eosin stain

(A) There were eosinophil infiltrates (Arrows). (B) Degranulation of eosinophils is observed (Circle).

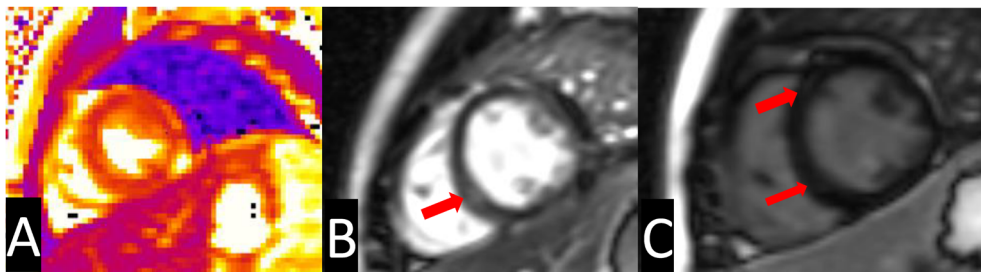


Fig. 7 Image of cardiac MRI

(A) T2 mapping performed at 23 days after hospitalization showed T2 time prolongation in the mid-wall. (B) Late gadolinium enhancement (LGE) performed at 23 days after hospitalization (Arrow). (C) LGE-MRI imaging performed at 100 days after hospitalization (Arrows).

フローサイトメトリーで異常 T 細胞由来の好酸球増多症も否定的され、骨髄病変による好酸球増多は否定的であった。アレルギー性疾患、感染症、膠原病、血液疾患、悪性腫瘍に伴う二次性好酸球増多症の鑑別のために血液検査、骨髄検査、便検査を施行した。Split signal FISH が 0% であり、骨髄増殖性腫瘍で認められる遺伝子異常を認めなかった (Table 3)。便病理細胞診で好酸球を認めず、便虫卵検査は陰性であり、消化管アレルギーや消化管寄生虫感染は否定的であった。入院時は血清補体価や抗体の上昇を認めたが、経時的に低下しており、要因は不明だが好酸球数が上昇

したことで同時に一過性反応性上昇したと判断した。また IgE 値上昇を認めたが、アメリカ国立衛生研究所の高 IgE 症候群臨床スコアリング⁶⁾を満たさなかった。その他の二次性好酸球増多は否定的であった。1 か月以上の間隔をあけた血液検査で AEC 1,500 / μ L 以上であったこと、一次性および二次性好酸球増多が否定的であることから、特発性好酸球増多症候群と診断した。また、AEC 1,500/ μ L 以上の中等度以上の好酸球増多症では、臓器障害を伴うことが多いため、AEC 1,500/ μ L 以上が治療開始の目安と言われ、ステロイドが第一選択薬である¹⁾。しかし、精査中に症状

Table 3 Other blood test and bone marrow biopsy results

Blood test		Normal value
Anti-nuclear antibody	<40	<40
Rheumatoid factor	7	<15 IU/mL
PR3-ANCA	<1.0	<3.5 U/mL
MPO-ANCA	<1.0	<3.5 U/mL
Serum complement titer	73.7	25.0–48.0 CH50/mL
C4	19	11–13 pg/mL
IgE	872.0	20 IU/mL
TARC	857	998 pg/mL
Beta-D glucan	22.9	20 pg/mL
Candida mannan antigen	<0.02	<0.05 U/mL
Aspergillus antibody	0.4	<0.5
Other tests		
<i>PDGFRB</i> split signal FISH (blood)	0% (normal)	
<i>FGFR1</i> split signal FISH (blood)	0% (normal)	
<i>FIP1L1-PDGFR</i> fusion FISH (bone marrow)	0% (normal)	
<i>JAK2</i> split signal FISH (bone marrow)	0% (normal)	
G-banding (bone marrow)	46 XX	
Flow-cytometric lymphocyte analysis	No abnormal T cell population	
Bone marrow test	Hypercellular marrow with increased eosinophils without significant dysplasia and blasts	

FGFR1, Fibroblast Growth Factor Receptor 1; *FIP1L1-PDGFR*, Fip1-like 1 gene to the platelet-derived growth factor receptor alpha; *JAK2*, Janus kinase 2; *PDGFRB*, Platelet Derived Growth Factor Receptor Beta.

Table 4 Blood test results (Day 86 of hospitalization)

Complete blood cell counts		Blood chemistry	
WBC	9,530/ μ L	TP	7.4 g/dL
Neut	13.1 %	Alb	4.8 g/dL
Lym	55.9 %	T. Bil	0.59 mg/dL
Mono	3.7 %	AST	33 IU/L
Eos	21.2 %	ALT	21 IU/L
RBC	481×10^4 / μ L	LDH	287 U/L
Hgb	12.8 g/dL	CPK	130 U/L
Hct	39.9 %	BUN	11.6 mg/dL
Plt	37.3×10^4 / μ L	Cre	0.26 mg/dL
		Na	135 mEq/L
		K	3.9 mEq/L
		Cl	104 mEq/L
		CRP	0.03 mg/dL
		BNP	13.1 pg/mL

Eosinophil count remained around 1,500/ μ L. Alb, albumin; ALT, alanine transaminase; AST, aspartate transaminase; BNP, brain natriuretic peptide; BUN, blood urea nitrogen; Cl, chlorine; CPK, creatine phosphokinase; Cre, creatinine; CRP, C-reactive protein; Eos, eosinophil; Hct, hematocrit; Hgb, hemoglobin; K potassium; LDH, lactate dehydrogenase; Lym, lymphocytes; Mono, monocytes; Na, sodium; Neut, neutrophils; Plt, platelet; RBC, red blood cells; T. Bil, total bilirubin; TP, total protein; WBC, white blood cells.

が改善したことや AEC が 1,500/ μ L 前後でさらなる上昇を認めなかった (Table 4) ため、関係各科で治療方針を協議した結果、ステロイド投与は不要と判断し、現在よりも好酸球数が増加した場合、もしくは心臓も含めた臓器障害が出た場合にはステロイド投与を開始する方針とした。心室細動の一次予防として、植込み型除細動器の留置を検討したが、留置には体格が小さく、誤作動などの危険性も高いことから留置せず、自宅に AED を設置したうえで、保護者に Basic Life Support の指導を行い、かかりつけ医と連携をとる方針とした。第 104 病日に自宅に退院した。

考 察

好酸球増多症は、末梢血の AEC 500/ μ L 以上の場合に診断される⁵⁾。そして組織学的に好酸球が浸潤している臓器の障害を認め、かつ好酸球増多以外の臓器障害を引き起こす原因疾患が除外されている場合に、好酸球増多症候群と診断される⁵⁾。好酸球増多症候群は、基礎疾患がなく発症する特発性、好酸球増多関連遺伝子変異による一次性、アレルギー性疾患、感染症、皮膚疾患、膠原病、血液疾患、悪性腫瘍などを

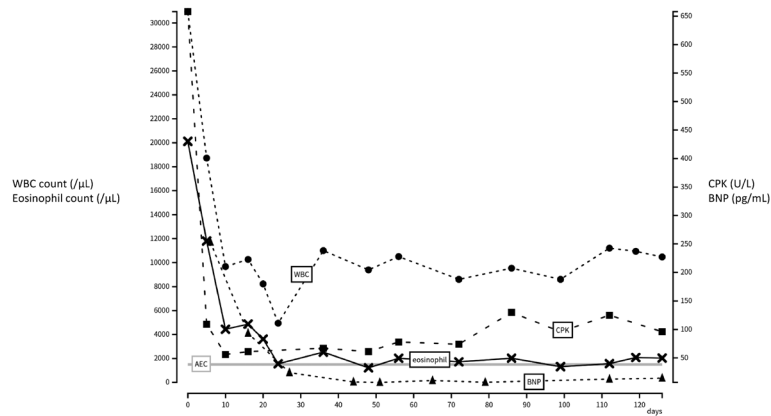


Fig. 8 Clinical course

Absolute eosinophil count (AEC) remained around 1,500/ μ L.

基礎とする二次性に分けられる。好酸球増多症候群は、40–60%に心血管系障害、40%に肺障害、50%以上に皮膚障害を認め、特に心血管系合併症は死亡率に影響する^{6,7)}。小児での年間罹患率が人口10万あたり54.4人、好発年齢は1歳未満および6–11歳と報告されている⁸⁾。小児好酸球増多症候群の心機能障害に関しては一過性の心機能低下のみ認める例も報告されている^{9,10)}。本症例は末梢血好酸球数20,117/ mm^3 で、心筋への好酸球浸潤、脳血管障害を認めた。好酸球増多の基礎疾患は否定され、特発性好酸球増多症候群と診断した。心室細動で発症したが、その後再発はなく、心機能は保たれていた。また、AEC 1,500/ μ L以上の中等度以上の好酸球増多症では、臓器障害を伴うことが多いため、AEC 1,500/ μ L以上が治療開始の目安と言われ、ステロイドが第一選択薬である¹⁾が、精査中に症状が改善したことやAECが1,500/ μ L前後でさらなる上昇を認めなかったため、ステロイドを使用せず経過観察とした (Fig. 8)。

好酸球性心筋炎は、心筋への好酸球浸潤を特徴とし、しばしば血液中の好酸球増多を伴うまれな心筋炎である。心筋への好酸球浸潤の程度は、基礎疾患や好酸球曝露の程度と期間に依存する。そして多発性血管炎を伴う好酸球性肉芽腫症、好酸球増多症候群またはその骨髄増殖性亜種、感染および癌などの過敏性反応として関連が報告され、臨床的には、無症状から急性劇症型心筋炎または慢性拘束性心筋症まで様々である¹⁾。Brambattiら¹⁾は以下のようにその特徴を報告した。発症年齢の中央値は41歳で男女差はなく、16歳以下の小児は10%程度であり、その原因は薬剤などによる過敏性(34.1%)、特発性または不明(35.7%)、好酸球増多症候群(8.4%)であった。また主な症状は呼吸困難(59.4%)、胸痛(43.4%)で

あり、経胸壁心エコー図での左室駆出分画は中央値35%と低下し、心嚢液貯留を34.1%に認め、入院時の心電図は9.4%が正常であったが、急性期に11.1%に心室頻拍や心室細動、27.2%に心停止を認めた。また、冠動脈造影では97.2%で異常を認めなかった。治療はステロイドが77.7%に投与され、一時的な機械的循環補助装置は16.8%に使用された。院内死亡は22.3%で、最も多い死亡原因は、過敏性心筋炎であった。本症例では前駆症状なく意識消失し、心室細動で発症した。入院時の心エコーでは心嚢液貯留を認めるが、心機能低下はなく、心電図も正常であった。入院後は症状が増悪せず、自然軽快した。冠動脈造影では異常所見を認めず、病理所見で心筋への好酸球浸潤を認め、好酸球性心筋炎と診断した。その原因として、好酸球増多症候群が存在した。

好酸球増多症候群に合併した好酸球性心筋炎に関してのBrambattiらの報告¹⁾では、年齢の中央値は41歳で女性の有病率が高く、入院時の好酸球増多は92.9%で認められ、経胸壁心エコー図では左室駆出分画は中央値42%と低下し、40%に心嚢液貯留、6.7%に心タンポナーデ、28.6%に左室内血栓を認めた。他の原因の好酸球性心筋炎と比較して心室内血栓の合併率が最も高かった。心臓MRIを施行した症例では心内膜下に遅延造影所見を認めた。冠動脈造影では87.5%は正常であった。本症例では心室内血栓は認めず、冠動脈造影は正常であったが、心臓MRIで左右心室の接合部、心筋中層に遅延造影所見を認めた。小児の好酸球性心筋炎の報告は稀であり、ワクチン接種に続発した症例³⁾、基礎疾患の特定されていない新生児の剖検例を散見するのみである¹¹⁾。そして、心室細動を来した好酸球性心筋炎の報告例は成人のみであり^{12,13)}、小児の報告は検索した限り存在しなかった。

好酸球心筋炎の治療は、Brambatti らの報告¹⁾では約 80% にステロイド全身投与などが行われていた。本症例では心機能が保たれ、フォローアップの心筋生検で心筋への好酸球浸潤が消失し、AEC も 1,500/ μ L で再上昇しなかったため、ステロイド投与は行わなかった。そして経過中、血圧は保たれ、左室機能は一貫して正常であり、心室期外収縮も含めた不整脈、および心室内血栓も認めなかったため、無投薬で経過観察した。その後入院時に認めた心嚢液は消失し、BNP も正常化した。しかし、退院時の AEC は依然高く、心臓 MRI での遅延造影所見は残存したため、再発の可能性を視野に、注意深く経過観察する必要がある。

結 語

過去に報告のない、心室細動で発症した、特発性好酸球増多症候群に伴った好酸球性心筋炎の幼児例を経験した。経過観察のみで症状は再燃なく経過した。しかし AEC は正常化しておらず、心臓 MRI でも遅延造影所見は残存しているため、今後も注意深い観察が必要である。

利益相反

本稿について開示すべき利益相反はない。

著者の役割

佐藤は筆頭著者として論文を執筆した。進藤、小野は共著者として論文校正に貢献した。羽賀は病理学的診断や批判的修正を含め、論文校正に貢献した。平井、牛腸は論文のデータ収集、分析に貢献した。

付 記

論文投稿について保護者に説明し、同意を得ている。

引用文献

- 1) Brambatti M, Vittoria MM, Adler ED, et al: Eosinophilic myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2017; **70**: 2363-2375
- 2) Tsuda E, Toyoshima Y, Yamada O, et al: Cellular fraction analysis of pericardial effusion helps the diagnosis of eosinophilic myocarditis. *Cardiol Young* 2019; **29**: 140-145
- 3) Barton M, Finkelstein Y, Opavsky MA, et al: Eosinophilic myocarditis temporally associated with conjugate meningococcal C and hepatitis B vaccines in children. *Pediatr Infect Dis J* 2008; **27**: 831-835
- 4) Kwon SU, Kim JC, Kim JS: Sequential magnetic resonance imaging findings in hypereosinophilia-induced encephalopathy. *J Neurol* 2001; **248**: 279-284
- 5) Roufosse F, Weller PF: Practical approach to the patient with hypereosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2010; **126**: 39-44
- 6) Curtis C, Ogbogu P: Hypereosinophilic syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016; **50**: 240-251
- 7) Ogbogu PU, Rosing DR, Horne MK 3rd: Cardiovascular manifestations of hypereosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007; **27**: 457-475
- 8) Burris D, Rosenberg CE, Schwartz JT, et al: Pediatric hypereosinophilia: Characteristics, clinical manifestations, and diagnoses. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; **7**: 2750-2758
- 9) Horigome H, Sumazaki R, Iwasaki N, et al: Fatal eosinophilic heart disease in a child with neurofibromatosis-1 complicated by acute lymphoblastic leukemia. *Heart Vessels* 2005; **20**: 120-122
- 10) 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 echocardiograph. *Heart Vessels* 1998; **13**: 302-305
- 11) Pollock AJ, Hitt SL, Stier MA, et al: Eosinophilic endomyocarditis: A rare case of neonatal mortality. *AJP Rep* 2015; **5**: 150-152
- 12) 尾原義和, 福岡陽子, 田淵 勲, ほか: 好酸球増多を伴う難治性冠攣縮性狭心症にステロイド療法が著効した 1 例. *心臓* 2012; **44**: 1042-1048
- 13) Priglinger U, Drach J, Ullrich R, et al: Idiopathic eosinophilic endomyocarditis in the absence of peripheral eosinophilia. *Leuk Lymphoma* 2002; **43**: 215-218