

appeared from day 15. At day 21, ventricular dilatation progressed and left ventricular wall motion decreased diffusely. Pleural effusion was also appeared. At day 30, left ventricular dilatation and global hypokinesia were progressed, and left ventricular wall thinning was appeared. Left ventricular dilatation and global hypokinesia lasted until day 50. Echocardiographic findings of EAM at the chronic phase resembled those of human dilated cardiomyopathy. Myocarditis shows initially wall thickening and ventricular dilatation followed by global hypokinesia. Subsequently, wall thinning and left ventricular dilatation progress.

Key words: echocardiography, cardiac myosin, myocarditis, experimental autoimmune myocarditis

はじめに

心筋炎の臨床像は多彩である。軽症例は罹患を認識されずに自然治癒している可能性がある。一方、重症例は劇症型心筋炎として致死的である。確定診断のためには心内膜心筋生検が必要であることから、急性心筋炎の臨床診断はしばしば困難である¹⁾。心電図では広範な誘導で ST 上昇が観察され、鏡像変化を伴わないことが特徴である。今日、心エコー検査が広く普及しているが、心筋炎における心エコー所見については報告が少ない²⁾。心筋炎が稀であることと、臨床診断される心筋炎の重症度や発見時期が多彩であること、発見後の臨床経過も個々の症例で異なることから、心筋炎における心エコー所見の推移についてはまだ明らかになっていない。心筋炎における心エコー所見の推移を詳細に検討するには適当な動物モデルが必要である。

心筋炎は病理学的にリンパ球性心筋炎、巨細胞性心筋炎、好酸球性心筋炎に分類されている。巨細胞性心筋炎は重症化し致命的となる頻度が高い。また、免疫抑制療法に反応しやすいことから、その成因に自己免疫の関与が推定されている³⁾。心筋炎の動物モデルとして、心筋ミオシンの感作によるラット実験的自己免疫性心筋炎 (EAM) がよく知られている⁴⁾。ラット実験的自己免疫性心筋炎は、組織学的には巨細胞性心筋炎を呈し、心筋炎の治癒後にはヒト拡張型心筋症に類似する慢性心不全を呈する⁵⁾⁶⁾。そこで、このラット実験

的自己免疫性心筋炎を用いて、急性期から慢性期まで心エコー所見の推移を観察した。

対象と方法

心筋炎の作成

12週例の雄性 Lewis ラットを心筋ミオシンで感作して実験的自己免疫性心筋炎を作成した。心筋ミオシンはブタ心室筋から既報の方法で精製した⁴⁾。結核菌死菌濃度を 11 mg/ml に調整した完全フロイントアジュバントと心筋ミオシンを同量ずつ混和し、両足底に皮下注射した。

心エコー

抗原感作当日、第10日、第15日、第21日、第30日、第42日、第50日に心エコーを記録した。装置はアロカ社製エコーカメラ SSD-630 を使い、7.5 MHz メカニカルセクタ型探触子を使用した。ペンバルビツール 20-30 mg/kg で麻酔し、15分間待って安定してから記録した。左室長軸断層像と短軸断層像、並びに左室 M モード記録をビデオ (Victor HR-S 200) に収録した。記録終了後 1-2 匹のラットを殺し、心臓の病理所見を検討した。病理は肉眼所見を評価し、その後、左室横断面のヘマトキシリン・エオジン染色標本を作成した。

画像解析

M モードビデオ画像をパーソナルコンピュータに取り込み、画面上で計測し、スケール変換により測定値を求めた。各ラットについて良好な静止画像 5 画面を選択し、それぞれを測定し、平

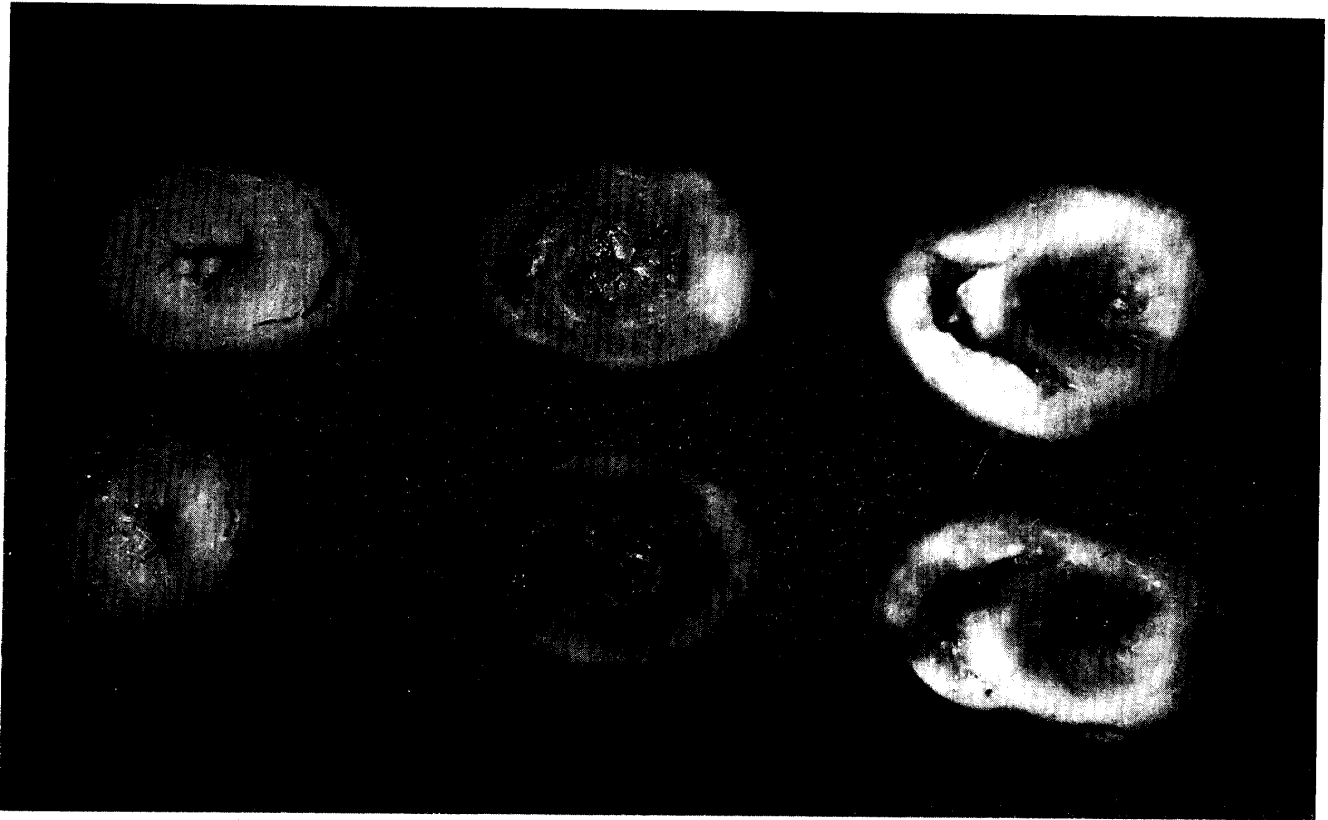


図1 正常ラット, EAM 第15日, EAM 第21日の心臓の肉眼所見. 第15日には壁厚の増加が観察され, 肥大部分の心筋は白色調を呈している. 第21日には壁厚は更に増加し, 左室内腔の拡大をみとめる. 白色調の心筋は組織学的には激しい炎症を呈していた.

均値を求めた. 左室拡張末期径 (LVEDd), 左室収縮末期径 (LVESd), 心室中隔壁厚 (IVS), 左室後壁厚 (LVPW) を測定し, 左室内径短縮率 (FS) は LVEDd と LVESd から算出した.

結 果

第10日までに殺したラットには心筋炎がみられず, 第15日以後に病理評価したラットは全て重症心筋炎を発症していた (図1). 第15日には左室壁の著しい肥厚が現れ, 同時に左室内腔の拡大が観察された (図2-B). また, この時期から心嚢液の貯留が現れた. 第21日には左室壁運動低下が著明となり, 左室内腔の拡大も進行した. 心嚢液は著しく増加し, 胸水も出現した. 左室壁はさらに肥厚していた (図2-C). 第30日には左室拡大と壁運動低下がさらに進行した. 心嚢液と胸水は持続した. 左室壁厚は減少し, 正常ラットに比べむ

しろ薄くなっていた. 第42日には左室拡大と左室壁厚減少は持続し, 壁運動低下も持続した. 心嚢液と胸水は一部のラットで減少がみられた. 第50日には左室拡大がやや減少し, 左室壁運動の改善傾向が認められた. また, 薄くなっていた左室壁厚の軽度増加が認められた (図2-D). 左室径と壁厚および左室内径短縮率の経過を図3に示す. 実験的自己免疫性心筋炎では病初期に左室壁肥厚とともに壁運動低下と左室拡大が現れ, その後左室拡大の進行とともに壁厚が減少し心機能低下が進行した. 慢性期, 心筋炎の自然治癒に伴って左室拡大, 壁運動異常は軽度改善し, 薄くなった壁厚の回復も観察されたが, 正常レベルにはもどらなかった.

考 察

動物モデルを用いることにより, 急性心筋炎に

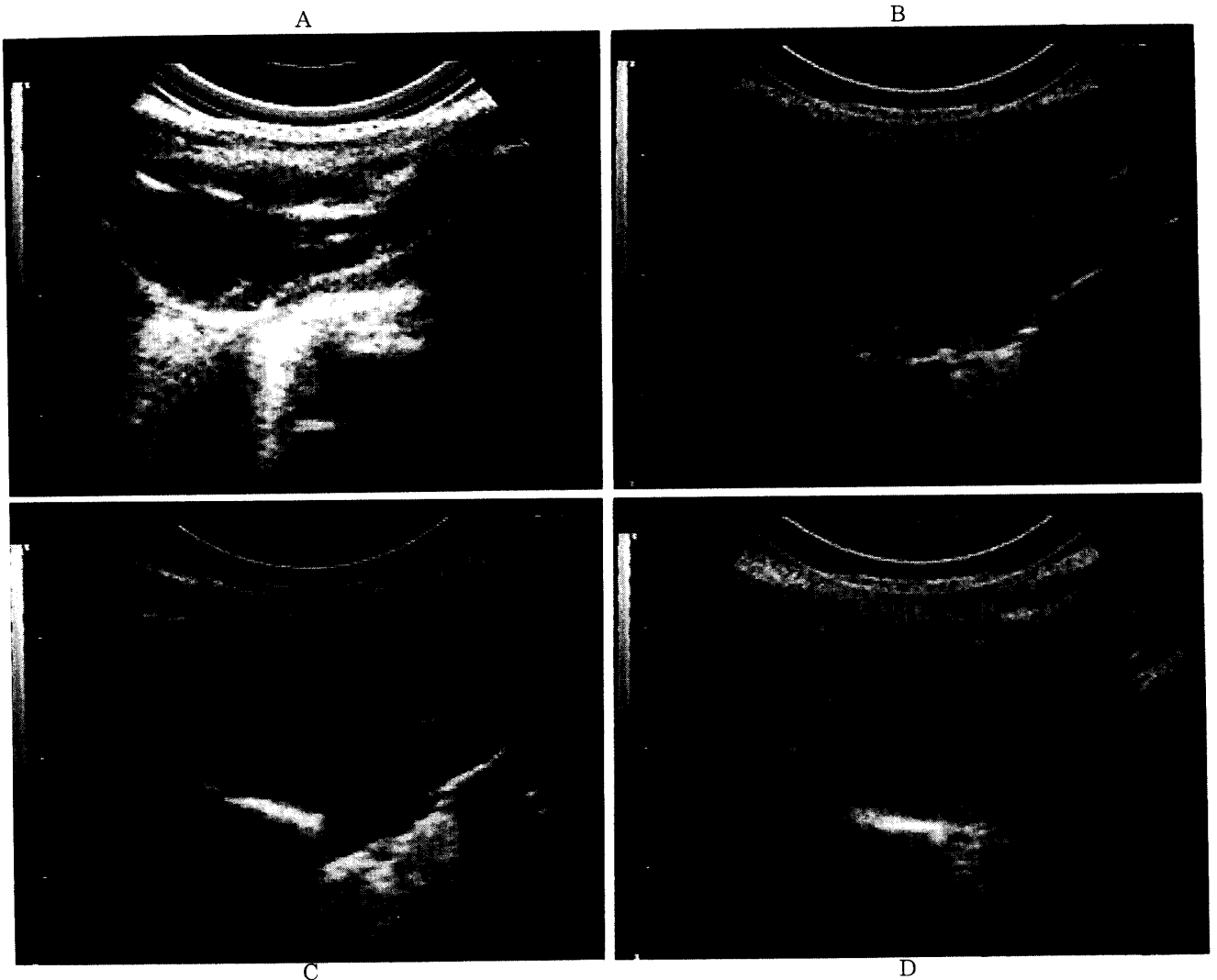


図2 正常ラット, EAM 第15日, EAM 第21日, EAM 第50日の心エコー記録. 経胸壁長軸断層像を示す. 図2-Aは正常ラットの心エコー所見. 図2-B, EAM 第15日には左室壁が肥厚し, 左室径が拡大し, 心嚢液の貯留が現れた. 図2-C, EAM 第21日には左室径の拡大と左室壁の肥厚及び心嚢液の貯留がさらに増加する. 図2-D, EAM 第50日には左室の拡大がやや減少し, 薄くなっていた左室壁厚が軽度増加した.

おける心エコー所見を経時的に評価することができた. これまで急性心筋炎における心エコー所見については, 臨床的に心不全症状が出現する時点では既に左室内腔が拡大し, 壁運動が低下し, 左室壁厚が減少しているとする報告が多い. 一方, 早期に診断することができた症例や劇症型心筋炎では炎症性浮腫により左室壁の肥厚が観察されると報告されている. これら急性心筋炎の経過中に観察される左室壁肥厚, 壁運動異常, 左室拡大および壁厚減少の出現時期とそれぞれの所見の出現

順序についてはまだよく分かっていない⁷⁾⁸⁾. 今回の検討から, ラット実験的自己免疫性心筋炎では, まず急性期に心嚢液貯留, 左室壁肥厚と左室拡大が現れた. 続いて心筋炎の進行に伴って, 左室拡大, 胸水貯留の出現とともに壁運動低下が進行し, やがて壁厚が減少し始めた. 急性期から治癒期にかけて左室拡大と壁運動低下がさらに強くなり, 壁厚減少が進行した. 慢性期には左室拡大, 壁運動低下, 左室壁厚減少が改善傾向を示したが, 正常値に回復することはなく, 拡張型心筋症類似

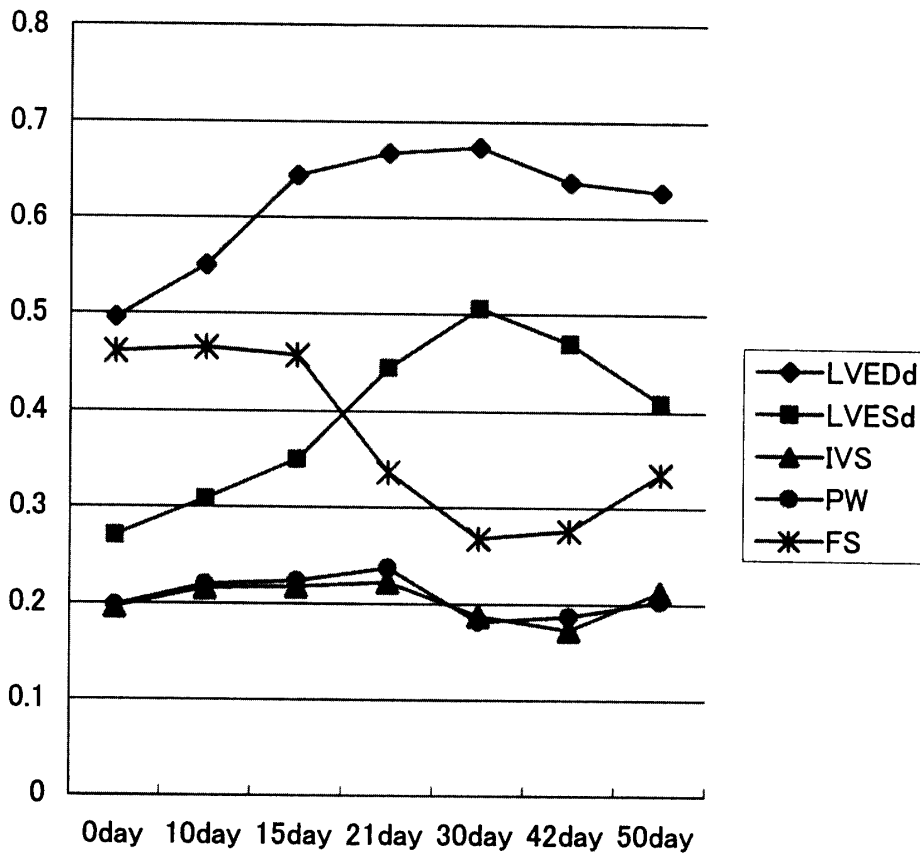


図3 Mモード心エコー計測値の経時的変化.

病態を呈した。

ラット実験的自己免疫性心筋炎は炎症巣に多核巨細胞の出現をみとめ、急性期に10%~30%のラットが心不全死するモデルであり、ヒト巨細胞性心筋炎に相当する。心嚢液貯留も大量にみとめ、ヒトの疾患としては極めて重症な劇症型心筋炎に類似する。したがって、本モデルにみられた所見と、それら所見の出現順序を全てのヒト心筋炎、特に軽症例まで当てはめることはできない。しかし、少なくとも重症心筋炎の臨床経過における心エコー所見の推移については、この動物モデルにみられた経過が参考になると考えられる。心筋炎の臨床診断は難しく、また発症時期が推定しにくい症例にもしばしば遭遇する。したがって、典型的な心エコー所見の推移が明らかになると、心筋炎の診断に役立つとともに、目の前の症例が心筋炎自然経過の中のいかなる病期に相当するのかが推定することも可能になると考えられる。

これまでの検討から、ラット実験的自己免疫性心筋炎では抗原感作後の第14日頃に激しい炎症性細胞浸潤と心筋壊死を伴って心筋炎が発症する。このとき間質浮腫も著しい。急性炎症所見は約2週間持続し、その後炎症性細胞浸潤は徐々に消退し、線維組織によって置換される。今回観察された発症早期の左室壁肥厚と治癒期から慢性期にかけての壁厚減少は炎症性浮腫とその後の線維化病変をよく反映していると考えられる。興味深い所見は、第50日に一時薄くなった左室壁厚が再び増加することである。これは、心筋炎後に慢性心不全状態が持続することにより、残存心筋にリモデリングが起こっているものと考えられる。心筋炎後拡張型心筋症の成因に迫るためには、この時期に心筋細胞や間質細胞にいかなる変化が生じているのかを解析する必要があると考えられる。

今回の検討では、用いた心エコー装置の限界のため、心筋エコー輝度や左室拡張能の解析はでき

なかった。心筋炎は経過中組織性状が著しく変化する疾患であり、また間質浮腫や置換性線維化は左室収縮能のみならず拡張能にも大きく影響すると考えられ、高解像力を有する装置による詳細な検討が望まれる。また、著しい頻拍を呈しているラットの心機能評価にいかなる麻酔法が適するの、あるいは無麻酔で検査すべきなのか、基礎的検討はできていない。ただ、同一ラットを同一麻酔法で経時的に評価したことから、今回の観察で得られた結果への麻酔法による影響は少ないと考えられる。

ラット実験的自己免疫性心筋炎の心エコー所見を経時的に評価し、左室壁の肥厚とともに左室拡大、壁運動低下が現れ、やがて壁厚減少へと進行することが明らかとなった。ヒト重症心筋炎において、このような心エコー所見が診断と病期の推定に役立つと思われる。

謝 辞

稿を終えるにあたり、組織スライドの作成に対して玉木悦子技師に、心エコー装置については新潟大学公衆衛生学教室 田辺直仁助教授にそれぞれ深謝します。

参 考 文 献

- 1) Dec GW, Waldman H, Southern J et al: Viral Myocarditis Mimicking Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 20: 85-89 1992.
- 2) Felker GM, Boehmer JP, Hruban RH et al: Echocardiographic Findings in Fulminant and Acute Myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 36: 227-232 2000.
- 3) Cooper LT, Berry GJ, Shabetai R. Idiopathic Giant-Cell Myocarditis - Natural History And Treatment. *N Engl J Med* 336: 1860-1866 1997.
- 4) Kodama M, Matsumoto Y, Fujiwara M et al: A Novel Experimental Model of Giant Cell Myocarditis Induced in Rats by Immunization with Cardiac Myosin Fraction. *Clin Immunol Immunopathol* 57: 250-262 1990.
- 5) Kodama M, Matsumoto Y, Fujiwara M et al: Characteristics of Giant Cells and Factors Related to the Formation of Giant Cells in Myocarditis. *Circ Res* 69: 1042-1050 1991.
- 6) Kodama M, Hanawa H, Saeki M et al: Rat Dilated Cardiomyopathy After Autoimmune Giant Cell Myocarditis. *Circ Res* 75: 278-284 1994.
- 7) Friedrich MG, Strohm O, Schulz-Menger J et al: Contrast Media-Enhanced Magnetic Resonance Imaging Visualizes Myocardial Changes in the Course of Viral Myocarditis. *Circulation* 97: 1802-1809 1998.
- 8) Kishimoto C, Hung GL, Ishibashi M et al: Natural Evolution of Cardiac Function, Cardiac Pathology and Antimyosin Scan in a Murine Myocarditis Model. *J Am Coll Cardiol* 17: 812-820 1991.

(平成13年 4 月 9 日受付)