

水痘罹患中に心筋炎, Reye 症候群様変化を合併し 死亡した心内膜線維弾性症の 1 剖検例

長 沼 廣, 阿 部 淳一郎*, 井 上 重 夫*
山 本 克 哉*, 加 藤 晴 一*, 大 竹 正 俊*
中 川 洋*, 京 極 方 久**, 手 塚 文 明***
村 上 晴 喜, 湯 田 浩 司, 佐 藤 真 一

はじめに

幼児の予期せぬ死亡の原因を究明するのは難しい。SIDS (突然幼児死亡症候群) および Reye 症候群が臨床的に問題になっているが、発症のメカニズムに関してはそれぞれ諸説がある¹⁻⁶⁾。また、幼児死亡の原因の中に感染症も含まれるが、近年は治療技術が進歩し、激減している。しかし、ウィルス性心筋炎は小児の突然死、予期せぬ死亡の原因としてはよく知られている。その中で、ウィルスの同定が出来なくとも診断できるものの一つが水痘である。水痘は小児期、特に 3-6 歳に好発する急性感染症であるが、死亡率は低い。しかし、心筋炎や Reye 症候群の合併症を起こして死亡する例も見られる⁷⁻⁹⁾。我々は水痘症罹患中に心筋炎、心筋傷害を合併し死亡し、剖検により心内膜線維弾性症および Reye 症候群様変化を認めた症例を経験したので、その死亡の原因について若干の考察を加え、報告する。

症 例

症例: 0 歳 2 カ月 男児
主訴: 多呼吸
家族歴: 特記すべきことなし
既往歴: 特になし
現病歴: 生来, 身長, 体重の発育は良好であっ

た。平成 3 年 12 月 17 日から水痘に罹患していた。12 月 24 日午後 6 時頃母親が不機嫌に気付いたが、午後 8 時泣き方が変になり、呻吟、多呼吸、意識レベルの低下が出現した。午後 8 時 45 分近医を受診した。午後 9 時チアノーゼが出現したため、当院救急センターに連絡し、午後 9 時 30 分来院した。

来院時現症: 体温 34.6 度 C, 血圧 76/47 mmHg, 心拍数 100/分, 呼吸数 80/分。意識レベルは J-C-S の 2 桁で、瞳孔は左右差なく、対光反射は緩徐であった。大泉門の膨隆はなかった。心音は遠く、心雑音は聴取されなかった。呼吸音ではラ音を聴取せず、腹部では肝を 2 横指触知した。口唇および四肢末端にはチアノーゼを認めた。皮膚には、水痘による痂皮化した皮疹が散在し、出血傾向はなかった。

入院後経過および治療: 酸素, 輸液, dopamine,

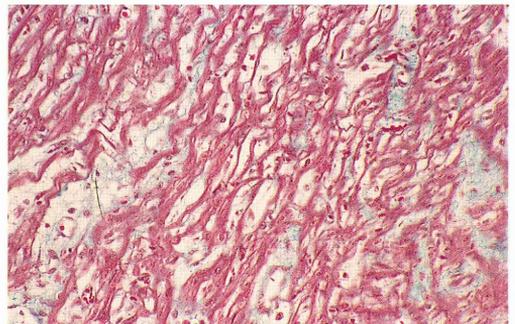


図 1. 左室心筋像。心筋線維が細くなり、線維間の浮腫が目立つ。Elastica-Masson (EM) 染色 (弱拡大)

仙台市立病院病理科

* 同 小児科

** 東北大学医学部名誉教授

*** 東北大学抗酸菌研究所病理

dobutamine の投与により入院翌日の午前0時30分には一時心音、血圧は改善し、利尿もつきはじめ、多呼吸、呻吟の軽減が見られた。水痘に伴う心筋炎を疑い治療したが、午前3時に再び症状が悪化し、午前9時30分には房室ブロックを伴い突然徐脈となり、直ちに心停止となった。蘇生に反

応なく、経胸壁ペースメーカー、更には経静脈的ペースメーカーを挿入するも効果なく、午後0時52分に死亡した。

臨床検査成績

来院時：WBC 16,900/mm³, RBC 322×10⁴/mm³, Hb 8.5 g/dl, Ht 27.2%, platlet 49.0×10⁴/ul, ESR 17 mm/hr, CRP 0.9 mg/dl, CPK 158 IU, GOT 98.6 IU, GPT 69.5 IU, LDH 940.7 IU, total protein 5.0 g/dl, total bilirubin 0.4 mg/dl, BUN 19.4 mg/dl, Cr 1.4 mg/dl, Na 142 mEq/l, K 7.0

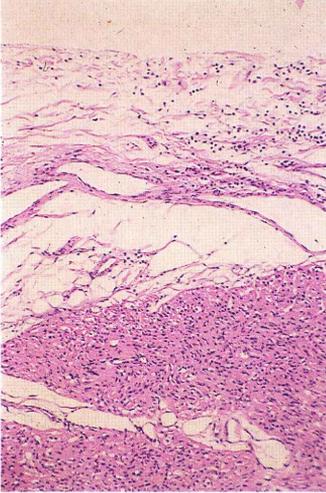


図 2a. 心外膜炎像。心外膜にわずかではあるが、リンパ球を主とした慢性炎症性細胞浸潤を見る。Hematoxylin-Eosin (HE) 染色 (中等度拡大)

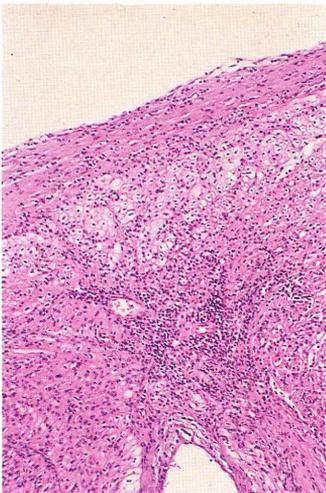


図 2b. 心筋炎像。乳頭筋間の心筋内の一部に限局性であるが、慢性炎症性細胞浸潤を見る。HE 染色 (強拡大)

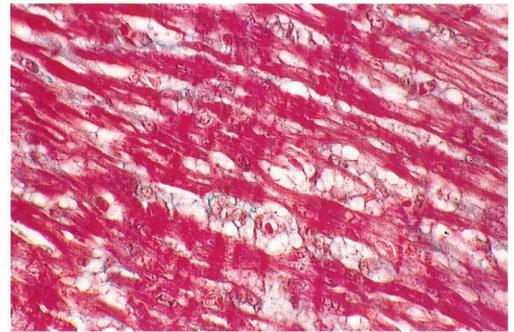


図 3. 左室心筋の contraction bands。心筋に散在的に contraction band を認める。EM 染色 (強拡大)

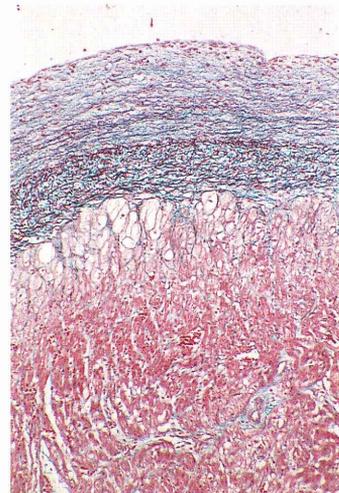


図 4. 心内膜線維弾性症像。心内膜では慢性に弾性線維をまじえた線維性肥厚像を認める。EM 染色 (強拡大)

mEq/l, Cl 108 mEq/l, NH_3 593 $\mu\text{g}/\text{dl}$, 血糖 89 mg/dl, pH 6.933, PCO_2 21.8 mmHg, PO_2 279.6 mmHg, HCO_3 4.3 mEq/l, base excess -28.9 mEq/l, 水痘ウィルス 1 gM (+), 水痘ウィルス 1 gG (+), 尿一般: ケトン体 (-), 蛋白 (-), ウロビリノーゲン (-), ビリルビン (-)

死亡直前: CPK 1,030 IU (CPK-MB 204 IU), GOT 913 IU, GPT 470 IU, LDH 4597 IU, total protein 4.6 g/dl, total bilirubin 0.1 mg/dl, total

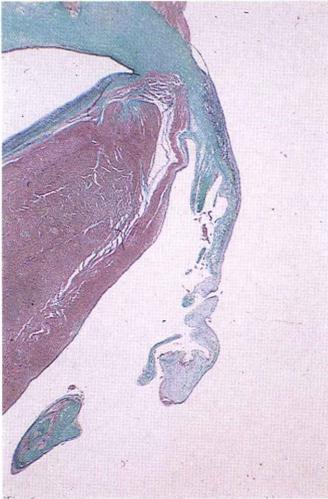


図5. 僧帽弁でも線維性肥厚を見る。EM染色(弱拡大)

cholesterol 246 mg/dl, TG 54 mg/dl, NH_3 213 $\mu\text{g}/\text{dl}$, ミオシン軽鎖 30.0 ng/ml (正常<2.5 ng/ml), ミオグロビン 25,024 ng/ml (正常<40 ng/ml)

来院時胸部レ線: CTRは66%で心拡大があり, 肺うっ血も認めた。

来院時心電図: 洞性頻脈, 低電位で, II, III, aVFでT波の平坦化が見られた。不完全右脚ブロックも認めた。

来院時頭部CT: 脳萎縮, 脳浮腫, 脳内出血は認めなかった。

剖検所見: 剖検は死後1時間30分後に行われた。身長59 cm, 体重6 kg。体表には水痘に伴う痂皮形成が見られたが, 皮下出血, 黄疸は認めなかった。淡黄色の右胸水, 7 ml, 淡黄色の腹水50 mlを認めた。

肺は左40 g, 右48 gで, 軽度の浮腫を認め, 腎臓は左20 g, 右20 gで, やや貧血気味であった。心臓(51 g)は肉眼的に左心室腔の拡張はなく, 肝臓(140 g)では軽度の脂肪変性を認めた。脾臓は20 g, 胸腺は21 gで, 副腎は左右2 gであった。左睾丸水腫を認めた。

組織所見: 組織学的には左心室壁では心筋線維間の浮腫が目立ち(図1), 乳頭筋間の心内膜側心筋および心外膜の一部の慢性炎症性細胞浸潤が見られ(図2a, b), 軽度の心筋炎の像を認めた。全体



図6. 心筋電顕像。心筋線維内のミトコンドリアの増加と大小不同を見る。×7,000



図7. 心筋電顕像。ミトコンドリアは不規則な形をして、入組んで増生し、形態異常を示している。×20,000

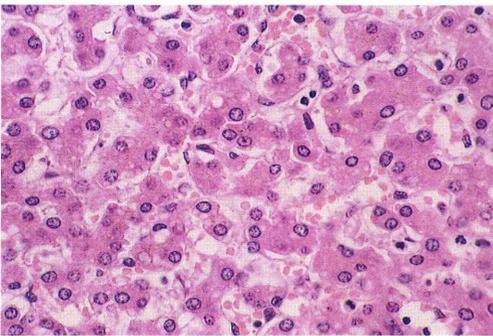


図8. 肝組織像。肝細胞は萎縮し、ディッセ腔の拡大が見られる。肝細胞内には細かな脂肪滴を見る。肝細胞壊死像はない。HE染色。(中等度拡大)

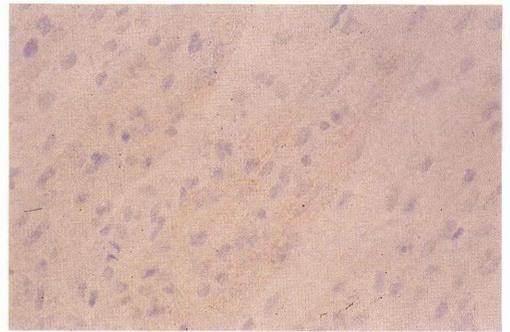


図10. 心筋の脂肪染色像。心筋細胞内にも脂肪の沈着が見られる。Sudan III染色。



図9. 肝の脂肪染色像。肝細胞内の空孔は脂肪であることが確認される。Sudan III染色。

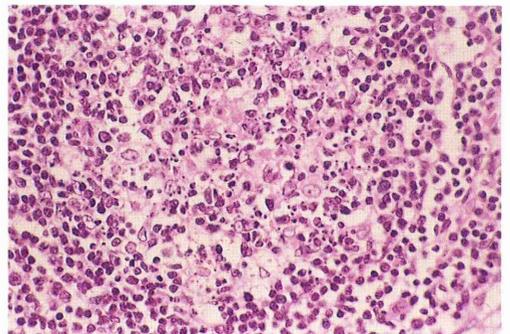


図11. リンパ節組織像。濾胞内に細胞壊死像を認め、組織球の反応も見られる。Lympholysisの所見である。HE染色。(中等度拡大)

に心筋線維もやや細くなっており、心筋細胞の壊死および contraction bands も散見された(図3)。また、左室心内膜のび慢性線維性肥厚が目立ち(図4)、僧帽弁、大動脈弁の線維性肥厚も見られ(図5)、心内膜線維弾性症の像を呈していた。剖検時に得られた左室心筋の電顕的検索では心筋線維の配列に乱れはなく、はっきりとした脂肪滴の沈着は認められなかったが、ミトコンドリアの著しい増加(図6)と巨大化したミトコンドリアの出現を含む形態異常像を認めた(図7)。肝臓では軽度の肝細胞の萎縮、ディッセ腔の拡大と肝細胞のび慢性脂肪変性を認めたが(図8,9)、肝細胞壊死像は認めなかった。脂肪沈着は心筋(図10)、腎尿細管上皮にも認められた。

全身のリンパ装置(リンパ節、脾臓、胸腺、消化管リンパ装置)において lympholysis, 組織球の増生が見られ(図11)、ウィルス血症を考えさせた。

考 察

本症例は水痘罹患中に臨床的に心筋炎の合併を疑われ、剖検によりウィルス血症、軽度の心筋炎、心内膜線維弾性症、Reye 症候群様変化を認めた症例である。本症例の診断にあたっては心筋炎、Reye 症候群、先天性心疾患、先天性代謝異常症^{10,11)}などを鑑別しなければならないが、酵素学的、血清学的な証明のない先天性代謝異常症については十分な考察は出来ない。

水痘ウィルスは全身に分布し、皮膚、粘膜のほかに多臓器にウィルス抗原や封入体が証明され、心筋炎の合併もある^{8,9)}。本症例ではウィルス感染を示唆する皮膚所見を認めたが、いずれの臓器でも明らかな核内封入体を示す細胞の出現は見られず、必ずしも臓器感染のあること確認できなかった。心筋炎の所見は軽度であるが、水痘と心筋炎の合併例の報告でも心筋の炎症の程度は比較的軽いようである⁹⁾。また、本症例では心筋の壊死を早期に検出するミオシン軽鎖の上昇、ミオグロビンの異常高値が見られた。組織学的には心筋壊死、contraction bands を認め、心筋傷害が確かにあったことを示している。最終的にはこの心筋傷害が

直接の死因と考えられる。

もっと注目される変化は心内膜線維弾性症であった。この疾患は主として左心室の心内膜に膠原線維と弾性線維の増生による著明な肥厚を示すもので、特に小児の心疾患として重要である¹²⁾。最終的には心不全で死亡する例が殆どである。原因としてはウィルス感染、先天性の心内膜形成異常、心内膜下の低酸素、遺伝性、心臓のリンパ液のうっ滞などが報告されているが、なお不明である¹³⁻¹⁵⁾。本症例では電顕上、心筋ミトコンドリアの形態異常が認められたが、これまで心内膜線維弾性症におけるミトコンドリア異常の報告がなく、その意味で本例は極めて特異であると言える。

肝、心筋、腎尿細管上皮にび慢性に脂肪沈着を認めたことは、Reye 症候群の合併を強く考えさせるものである。Reye 症候群は脳症(脳浮腫)および肝不全を主徴とするが³⁾、心筋炎や心筋症を合併した症例も報告されている¹⁶⁻¹⁸⁾。検査データ上、高アンモニア血症、低血糖、高脂肪酸血症(低コレステロール血症)、トランスアミナーゼの高値を示す³⁾。病理学的には肝臓の脂肪変性が著明で、肝細胞のグリコーゲンが減少ないし消失し、肝の炎症および肝細胞の壊死は原則的には認めない。また、心筋ミトコンドリアの間に脂肪滴の沈着、ミトコンドリアの腫大、ミトコンドリアのクリステの断片化、腎臓のヘンレ脚、近位尿細管上皮の脂肪変性、リンパ節では lympholysis, その他の臓器で種々の程度の脂肪変性を見る³⁾。本症例でも比較的これに近い組織像を示していた。水痘の約10%にReye 症候群の合併が見られると言われる⁸⁾ことから本症候群を合併した可能性は充分考えられる。しかし、本症例において脳症、脳浮腫はなく、来院時のトランスアミナーゼも GOT 98.6 IU, GPT 69.5 IU とそれほど高値ではなく、Reye 症候群の診断基準から臨床的には本症候群は考えにくかった。病理学的に検索だけからではReye 症候群を確定することは難しいが、これまでも水痘、心筋炎、Reye 症候群の合併に関しての報告もあり¹⁸⁾、これら3者の関係にも注目しなければならない。

本症例の剖検心の電顕所見ではミトコンドリア

の腫大, 異型, 増加が見られたが, 脂肪沈着は確認されなかった。このようなミトコンドリアの異常は心筋症, Reye 症候群, その他の代謝異常で見られる^{19~21)}。ATP 活性の源であるミトコンドリアに異常があり, かつ心筋細胞内に脂肪変性を認めることは心機能の異常を裏付ける有意の所見と言えよう。

本症例においての真の死亡原因を解明することは難しいが, 心内膜線維弾性症を基礎疾患として有していた患者が, ウィルス血症, 水痘性心筋炎, Reye 症候群様変化を合併し, 最終的には心筋機能異常を起こして死亡したものと考えたい。

結 語

水痘罹患中に予期せぬ心原性死亡を来し, 剖検の結果, 軽度の心筋炎, 心内膜線維弾性症, Reye 症候群様変化を認めた症例を報告した。死因については詳細不明であるが, 心臓における病理学的変化はそれぞれ死因に結びつくと考えられる。今後小児の予期せぬ死亡例が増えると考えられるが, より詳細な検索が望まれる。

文 献

- 1) 大国真彦: 乳幼児, 児童, 生徒の突然死。診断と治療 **79**, 276-280, 1991.
- 2) Tonkin, S.: Sudden infant death syndrome. Hypothesis of causation. *Pediatrics* **55**, 650-661, 1975.
- 3) Reye, R.D.K. et al.: Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera. A disease entity in childhood. *Lancet*, **II**, 749-752, 1963.
- 4) 古川宜明 他: ライ症候群の脂肪肝小児科診療 **49**, 1036-1041, 1986.
- 5) 山下文雄 他: Reye 症候群の最近の話題, 小児科 **27**, 141-151, 1986.
- 6) 吉田一郎 他: ライ症候群の発症機転—代謝異常の立場から。日臨 **42**, 2824-2836, 1984.
- 7) 喜多村勇: 水痘 今, 昔, 小児内科 **21**, 165-168, 1989.
- 8) 宮崎千明 他: 水痘の臨床—その症状と合併症, 小児内科 **21**, 197-201, 1989.
- 9) Noren, G.R. et al.: Association of Varicella, Myocarditis and congestive cardiomyopathy. *Ped. Cardiol.* **3**, 53-57, 1982.
- 10) 大谷宜伸: カルニチン異常症, 小児内科 **23**, 1062-1067, 1991.
- 11) Green, C.L. et al.: Inborn errors of metabolism and Reye's syndrome: Differential diagnosis. *J. Pediatr.* **113**, 156-159, 1988.
- 12) Maron, B.J.: Endocardial fibroelastosis. In: Adams, H.F. et al., ed. *Heart disease in infants, children and adolescents*. p. 770-p. 774, Williams & Wilkins, Baltimore/London, 1979.
- 13) Black-Schaffer, B.: Infantile endocardial fibroelastosis. a suggested etiology. *Arch. Pathol.* **63**, 281-306, 1957.
- 14) Kline, I.K. et al.: Relationship between human endocardial fibroelastosis and obstruction of cardiac lymphatics. *Circulation* **30**, 728-735, 1964.
- 15) Schryer, M.J. et al.: Endocardial fibroelastosis: Etiologic and pathogenetic consideration in children. *Am. Heart J.* **88**, 557-565, 1974.
- 16) 大山牧子 他: 肥大型心筋症様の所見を呈し死亡した Reye 症候群の一乳児例, 日本小児科学会雑誌 **88**, 269-275, 1984.
- 17) Hilry, M.D. et al.: Reye syndrome in siblings. *J. Pediatr.* **94**, 576, 1981.
- 18) Lajoie, J. et al.: Reye's syndrome associated with acute myocarditis and fatal circulatory failure. *Pediatric emergency care* **7**, 226-228, 1991.
- 19) 川目 裕 他: ミトコンドリア病とミトコンドリア DNA 異常, 小児内科 **23**, 1749-1753, 1991.
- 20) 山上 徹 他: 心疾患とミトコンドリア, 臨床科学 **22**, 1364-1369, 1986.
- 21) 小沢高将 他: ミトコンドリア電子伝達系酵素の遺伝子異常 (拡張型心筋症と遺伝), 最新医学 **45**, 1977-1983, 1990.