

2021-2022 年度活動

# 2023年改訂版 心筋炎の診断・治療に関するガイドライン

JCS 2023 Guideline on Diagnosis and Treatment of Myocarditis

## 合同研究班参加学会

日本循環器学会 日本小児循環器学会 日本心臓病学会 日本心不全学会

### 班長

永井 利幸

北海道大学大学院医学研究院  
循環病態内科学教室

### 副班長

猪又 孝元

新潟大学大学院医歯学総合研究科  
循環器内科学教室

河野 隆志

杏林大学医学部  
循環器内科学教室

### 班員

浅海 泰栄

国立循環器病研究センター  
心血管内科部門

池田 善彦

国立循環器病研究センター  
病理部病理診断科

奥村 貴裕

名古屋大学大学院医学系研究科  
循環器内科学

久保 亨

高知大学医学部  
老年病・循環器内科学

佐藤 琢真

北海道大学病院  
循環器内科

田尻 和子

国立がん研究センター東病院  
循環器科

中村 一文

岡山大学大学院医歯薬総合研究科  
循環器内科学

藤野 剛雄

九州大学大学院医学研究院  
重症心肺不全講座

松裏 裕行

東邦大学医療センター大森病院  
小児科

真鍋 徳子

自治医科大学附属さいたま医療センター  
放射線科

矢野 俊之

札幌医科大学医学部  
循環器・腎臓・代謝内分泌内科学講座

### 協力員

石川 裕輔

九州大学大学院医学研究院  
循環器内科学

大郷 恵子

国立循環器病研究センター病理部  
病理診断科

太田 靖利

国立循環器病研究センター  
放射線部

佐藤 希美

筑波大学医学医療系  
循環器内科

角南 春樹

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科  
循環器内科学

多田 篤司

北海道大学病院  
循環器内科

辻永 真吾

北海道大野記念病院  
循環器内科

永野 伸卓

札幌医科大学医学部  
循環器・腎臓・代謝内分泌内科学講座

馬場 裕一

高知大学医学部  
老年病・循環器内科学

真玉 英生

国立循環器病研究センター  
心血管内科部門

安田 和志

あいち小児保健医療総合センター  
循環器科

外部評価委員

安齊 俊久  
北海道大学大学院医学研究院  
循環病態内科学教室

小野 稔  
東京大学大学院医学系研究科  
心臓血管外科

桑原 宏一郎  
信州大学医学部  
循環器内科

坂田 泰史  
大阪大学大学院医学系研究科  
循環器内科学

南野 徹  
順天堂大学大学院医学研究科  
循環器内科

(五十音順, 構成員の所属は 2023 年 3 月現在)

目次

改訂にあたって

11

- 1. 作成プロセスについて ..... 11
  - 1.1 診療ガイドラインの目的, 利用者, 対象者 .. 11
    - 1.1.1 目的 ..... 11
    - 1.1.2 想定される利用者 ..... 11
    - 1.1.3 想定される利用施設 ..... 11
    - 1.1.4 対象者 ..... 11
  - 1.2 ガイドライン使用の注意事項 ..... 12
  - 1.3 ガイドライン本文の作成プロセス ..... 12
    - 1.3.1 ガイドライン本文の作成プロセス ..... 12
    - 1.3.2 外部評価, 最終化 ..... 13
  - 1.4 CQの作成プロセス ..... 13
    - 1.4.1 作成プロセスのステップ ..... 13
    - 1.4.2 作成プロセスの各ステップ ..... 13
  - 1.5 公表 ..... 14
  - 1.6 利益相反 (COI) ..... 14

- 表 1 推奨クラス分類 ..... 12
- 表 2 エビデンスレベル ..... 12
- 表 3 Minds 推奨グレード ..... 12
- 表 4 Minds エビデンス分類 ..... 12
- 図 1 推奨度のイメージ ..... 13
- 表 5 推奨のグレーティング: 推奨の方向, 推奨の強さ, エビデンス総体の確実性の決定 ..... 14
- 表 6 エビデンス総体の確実性のグレード ..... 14

第1章

総論

15

- 1. 定義と分類 ..... 15
  - 1.1 概念 ..... 15
  - 1.2 分類 ..... 16
    - 1.2.1 臨床病型分類 ..... 16

- 図 2 心筋炎の概念図 ..... 15
- 表 7 心筋炎の分類 ..... 16

1.2.2 病因分類	16		
1.2.3 組織分類	16		
1.3 定義	17	表 8	心筋炎の定義 17
1.3.1 急性心筋炎	17	表 9	国内外ガイドライン・ステートメント・ エキスパートコンセンサスにおける心筋炎の 定義とその変遷 18
1.3.2 慢性活動性心筋炎	17		
1.3.3 慢性心筋炎	18		
1.3.4 慢性炎症性心筋症	19		
1.3.5 炎症性拡張型心筋症	19		
1.4 心筋炎定義の限界	19		
2. 疫学	19		
2.1 疫学	19		
2.1.1 新型コロナウイルスに関連する 心筋炎	19		
3. 病態生理	20		
3.1 病因	20		
3.2 病態	20	図 3	心筋炎の病因と病態 21
<b>第 2 章 診断</b>			21
1. 症状・徴候	21		
1.1 急性心筋炎	21		
1.1.1 症状	21		
1.1.2 徴候	22		
1.2 慢性活動性心筋炎, 慢性炎症性心筋症	22		
1.3 病歴と原因疾患	22		
1.4 予後	22	表 10	心筋炎における心不全の症状・徴候と予後 23
		表 11	非心症状の臓器障害スコア (AKIN 分類) 23
		表 12	非心症状の臓器障害スコア (SOFA スコア) 23
		推奨・EL	表 13 心筋炎の診断における診察と病歴聴取 24
2. 心電図	24		
2.1 急性心筋炎の心電図所見	24	図 4	急性心筋炎, 急性心膜炎の心電図所見 24
		表 14	急性心筋炎における心電図異常 25
		図 5	劇症型心筋炎における心電図所見の推移 26
2.2 急性冠症候群との鑑別	25		
2.3 慢性活動性心筋炎, 慢性炎症性心筋症の 心電図所見	26		
2.4 心電図所見と原因疾患	26		
2.5 心電図所見と予後	26	表 15	心筋炎の心電図所見と予後 26
		推奨・EL	表 16 心筋炎の診断における心電図 27
3. 血液検査	27		
3.1 心筋炎の血液検査	27		
3.1.1 炎症マーカー	27		
3.1.2 心筋傷害マーカー	27		
3.1.3 心不全マーカー	27		
3.2 病因に関連する血液検査	27		
3.2.1 感染症検査 (ウイルス, 非ウイルス)	27		

3.2.2 好酸球数	28		
3.2.3 自己抗体	28		
3.3 血液検査所見と予後	28	表 17 心筋炎における血液検査所見と予後	28
3.4 実用化が期待される血液検査	29		
3.4.1 抗心自己抗体	29		
3.4.2 マイクロRNA	29	<b>推奨-EL</b> 表 18 心筋炎の診断における血液検査	29
4. 心エコー図	30		
4.1 急性心筋炎	30	図 6 急性心筋炎の心エコー図	30
		図 7 急性心筋炎における心尖部血栓（長軸像）	30
		図 8 急性心筋炎における心タンポナーデで認められる右室自由壁の拡張早期の虚脱（collapse）	30
4.2 慢性活動性心筋炎，慢性炎症性心筋症	31	<b>推奨-EL</b> 表 19 心筋炎における経胸壁心エコー図検査	31
5. 心臓MRI	31		
5.1 心臓MRIを用いた心筋炎の画像診断基準	31	表 20 心臓MRIによる急性心筋炎の画像診断基準と診断ターゲット（2018年改訂版 Lake Louise Criteria）	32
		図 9 心臓MRIによる急性心筋炎の画像診断基準（2018年改訂版 Lake Louise Criteria）	32
5.2 心筋組織性状評価のための心臓MRI撮影法	32		
5.2.1 LGEによる心筋傷害評価	32		
5.2.2 T1マッピング	33		
5.2.3 T2マッピング/T2強調像	33		
5.2.4 ECV（細胞外液分画）	33		
5.3 心臓MRIによる病態のモニタリング，予後評価	33	<b>推奨-EL</b> 表 21 心筋炎の診断における心臓MRI	34
6. 心臓核医学検査	34		
6.1 ガリウムシンチグラフィと実用化が期待される <sup>18</sup> F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography	34		
6.2 心筋炎におけるFDGの集積	34		
6.3 FDG-PETの注意点	34		
7. 心内膜心筋生検，心臓カテーテル検査	35		
7.1 方法	35	表 22 心内膜心筋生検時の免疫染色で用いる抗体例	35
7.2 適応	35		
CQ1 急性心筋炎の患者に対する心筋生検の施行は推奨されるか？	36	図 10 急性心筋炎における心筋生検施行の有無による全死亡の比較（フォレストプロット）	37
		表 23 急性心筋炎における心筋生検施行の有無による全死亡の比較	37
		<b>推奨-EL</b> 表 24 心筋炎における心内膜心筋生検	38
7.3 合併症	38		
7.4 代表的組織像	38	図 11 リンパ球性心筋炎（急性心筋炎）の組織像	39
		図 12 慢性活動性心筋炎（劇症型心筋炎後の重症心不全に対する心臓移植後症例）の組織像および摘出心	40
		図 13 慢性活動性心筋炎（臨床的に拡張型心筋症と考えられていた症例）の組織像	40
		図 14 慢性炎症性心筋症（臨床的に拡張型心筋症と考えられていた症例）の組織像および摘出心	41

7.4.1 好酸球性心筋炎	38	図 15 好酸球性心筋炎の組織像	42
7.4.2 巨細胞性心筋炎	39	図 16 過敏性心筋炎の組織像	42
7.5 膠原病性心筋炎	39	図 17 巨細胞性心筋炎の組織像	43
7.5.1 強皮症	41	図 18 強皮症に伴う二次性心筋症の組織像	43
7.5.2 全身性エリテマトーデス	41	図 19 ループス心筋炎の組織像	44
7.5.3 多発筋炎・皮膚筋炎	41	図 20 多発筋炎に伴う二次性心筋症の組織像	44

## 第3章

## 診断アルゴリズム

45

1. 急性心筋炎	45	図 21 急性心筋炎の診断アルゴリズム	45
2. 慢性活動性心筋炎・慢性炎症性心筋症	46	図 22 慢性活動性心筋炎および慢性炎症性心筋症の診断アルゴリズム	46

## 第4章

## 治療・管理

47

1. 基本治療	47		
1.1 血行動態不安定例（劇症型心筋炎）への対応	47		
1.1.1 薬物治療	47	推奨・EL 表 25 劇症型心筋炎における薬物治療	47
1.1.2 経皮的補助循環	47	推奨・EL 表 26 劇症型心筋炎における経皮的補助循環	49
1.1.3 開胸を要する補助循環	48	推奨・EL 表 27 劇症型心筋炎における開胸を要する補助循環	49
1.1.4 植込型 LVAD と心臓移植	49		
1.1.5 VA-ECMO の運用	50	図 23 劇症型心筋炎における VA-ECMO 運用・管理フローチャート	51
		表 28 VA-ECMO の主な合併症と対策	52
1.2 血行動態安定例への対応	53	推奨・EL 表 29 血行動態の安定した急性心筋炎における治療	54
1.3 致死性不整脈への対応	54		
1.3.1 疫学と病態	54		
1.3.2 徐脈性不整脈	54		
1.3.3 致死性心室不整脈	55		
1.3.4 突然死予防	55	推奨・EL 表 30 急性心筋炎に合併した致死性心室不整脈	56
2. 免疫抑制療法	56		
2.1 急性リンパ球性心筋炎	56	表 31 急性リンパ球性心筋炎に対する免疫抑制療法のプロトコル例	58
CQ2 急性リンパ球性心筋炎の患者に対して、ステロイドパルス療法は推奨されるか？	57		
2.2 慢性活動性リンパ球性心筋炎	57		
2.3 急性好酸球性心筋炎	57	表 32 急性好酸球性心筋炎に対する免疫抑制療法のプロトコル例	58
2.4 巨細胞性心筋炎	58	表 33 巨細胞性心筋炎に対する免疫抑制療法のプロトコル例	59
		推奨・EL 表 34 急性心筋炎における免疫抑制療法	60
3. 免疫調節・抗ウイルス療法	60		
3.1 静注免疫グロブリン	60	推奨・EL 表 35 急性心筋炎における免疫調節療法	61

CQ3 急性リンパ球性心筋炎の患者に対して、  
大量免疫グロブリン療法は  
推奨されるか？ …………… 60

3.2 抗ウイルス療法 …………… 61

3.2.1 抗インフルエンザウイルス薬 …………… 61

3.2.2 インターフェロン …………… 61

3.2.3 グアニル酸類似体 …………… 61

**第5章 予後** 62

1. 急性心筋炎の予後 …………… 62

2. 慢性活動性心筋炎 / 慢性炎症性心筋症の  
予後 …………… 63

**第6章 特徴ある心筋炎の診断と治療** 63

1. 好酸球性心筋炎 …………… 63

1.1 疫学 …………… 63

1.2 病態生理 …………… 63

1.3 診断 …………… 64

1.3.1 症状 …………… 64

1.3.2 原因薬剤・背景疾患の検査 …………… 64

1.3.3 血液生化学検査 …………… 65

1.3.4 心電図 …………… 65

1.3.5 心エコー図 …………… 65

1.3.6 心臓 MRI …………… 65

1.3.7 心内膜心筋生検,  
心臓カテーテル検査 …………… 65

1.4 治療 …………… 65

1.5 予後 …………… 66

2. 巨細胞性心筋炎 …………… 66

2.1 疫学 …………… 66

2.2 病態生理 …………… 66

2.3 診断 …………… 67

2.3.1 症状 …………… 67

2.3.2 血液生化学検査 …………… 68

2.3.3 心電図 …………… 68

2.3.4 画像診断 …………… 68

2.3.5 心内膜心筋生検,  
心臓カテーテル検査 …………… 68

2.4 治療 …………… 68

2.4.1 免疫抑制療法 …………… 69

2.4.2 抗不整脈治療 …………… 69

2.4.3 心臓移植 …………… 70

2.5 予後 …………… 70

3. 膠原病性心筋炎 …………… 70

3.1 背景 …………… 70

表 36 好酸球性心筋炎の診断基準 64

**推奨・EL** 表 37 好酸球性心筋炎における治療 66

表 38 巨細胞性心筋炎の疫学 67

**推奨・EL** 表 39 巨細胞性心筋炎における免疫抑制療法 69

**推奨・EL** 表 40 巨細胞性心筋炎における ICD の適応 70

3.2 症状	71		
3.3 診断	71		
3.4 治療	71		
3.5 各論	71	表 41 心筋炎合併の報告がある膠原病および類縁疾患	71
3.5.1 全身性エリテマトーデス	71		
3.5.2 特発性炎症性筋疾患	72		
3.5.3 関節リウマチ	72		
3.5.4 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症	72		
4. 薬剤性心筋炎	72		
4.1 背景	72		
4.2 分類	72		
4.3 原因薬剤	73	表 42 心筋炎を惹起する可能性のある代表的な薬物・毒物	73
4.4 病理	73		
4.5 臨床経過	73		
4.6 診断	73		
4.7 治療	73	推奨・EL 表 43 薬剤性心筋炎の治療	74
4.8 各論	74		
4.8.1 免疫チェックポイント阻害薬関連心筋炎	74	表 44 わが国で保険適用されている免疫チェックポイント阻害薬とその適応癌腫(2023年1月現在)	74
4.8.2 COVID-19 ワクチン接種後心筋炎	76	図 24 免疫チェックポイント阻害薬によるさまざまな免疫関連有害事象	74
5. 新生児期心筋炎	77	図 25 免疫チェックポイント阻害薬関連心筋炎の病理組織像	75
5.1 背景と病因	77	表 45 免疫チェックポイント阻害薬関連心筋炎の診断基準	75
5.1.1 疫学	77	図 26 COVID-19 ワクチン接種後心筋炎の病理組織像	76
5.1.2 原因病原体	77		
5.2 診断	77	推奨・EL 表 46 新生児期急性心筋炎における診断	77
5.2.1 臨床症状	77	推奨・EL 表 47 新生児期急性心筋炎における治療	78
5.2.2 検査所見	77		
5.3 治療	77		
5.4 予後	78		
6. 小児期心筋炎	78		
6.1 背景と病因	78		
6.1.1 疫学	78		
6.1.2 原因病原体	78		
6.2 診断	79	表 48 小児の心筋炎における臨床症状と頻度	79
6.2.1 臨床症状	79		
6.2.2 血液生化学検査	79		
6.2.3 胸部 X 線	79		
6.2.4 心電図	79		
6.2.5 心エコー図	80		

6.2.6 心臓 MRI	80	
6.2.7 その他の検査	80	<b>推奨・EL</b> 表 49 小児期急性心筋炎における診断 80
6.3 治療	80	
6.3.1 静注免疫グロブリン	80	
6.3.2 免疫抑制剤	81	
6.3.3 抗ウイルス薬	81	
6.3.4 体外補助循環	81	<b>推奨・EL</b> 表 50 小児期急性心筋炎における治療 81
6.4 予後	81	

**第7章 市民・患者への情報提供 83**

**付図・付表 (CQ 作成過程) 87**

付表 1 CQ1 作成過程：データベース検索結果	87
付図 1 CQ1 作成過程：文献検索フローチャート	87
付表 2 CQ1 作成過程：二次スクリーニング後の一覧表	88
付表 3 CQ1 作成過程：引用文献	89
付表 4 CQ1 作成過程：評価シート（観察研究）	90
付表 5 CQ1 作成過程：評価シート（エビデンス総体）	91
付表 6 CQ1 作成過程：定性的システマティック・レビュー	91
付表 7 CQ1 作成過程：メタ解析	92
付表 8 CQ2 作成過程：データベース検索結果（2021年8月, PubMed）	93
付表 9 CQ2 作成過程：データベース検索結果（2021年8月, CENTRAL）	93
付表 10 CQ2 作成過程：データベース検索結果（医中誌）	93
付図 2 CQ2 作成過程：文献検索フローチャートA	94
付表 11 CQ2 作成過程：データベース検索結果（2021年9月, PubMed）	95
付表 12 CQ2 作成過程：データベース検索結果（2021年9月, CENTRAL）	95
付図 3 CQ2 作成過程：文献検索フローチャートB	96
付表 13 CQ3 作成過程：データベース検索結果（PubMed）	96
付表 14 CQ3 作成過程：データベース検索結果（CENTRAL）	96
付表 15 CQ3 作成過程：データベース検索結果（医中誌）	97
付図 4 CQ3 作成過程：文献検索フローチャート	97

付表 16 班構成員の利益相反 (COI) に関する開示	98
------------------------------	----

文献	101
----	-----

(無断転載を禁ずる)

**推奨・EL** 推奨とエビデンスレベル



## 略語一覧

ACC	American College of Cardiology	米国心臓病学会
ACE-2	angiotensin converting enzyme-2	アンジオテンシン変換酵素-2
ACT	activated coagulation time	活性化凝固時間
AHA	American Heart Association	米国心臓協会
AKIN	Acute Kidney Injury Network	—
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation	—
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
BIVAD	biventricular assist device	両心室補助人工心臓
BNP	brain natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド
BTT	bridge to transplantation	橋渡し治療
CK	creatinine kinase	クレアチンキナーゼ
COVID-19	corona virus infectious disease, emerged in 2019	新型コロナウイルス
CRP	C-reactive protein	C反応性蛋白
CRT-D	cardiac resynchronization therapy defibrillator	両室ベレーシング機能付き植込型除細動器
CTLA-4	cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4	—
DFS	direct fast scarlet	ダイレクトファーストスカーレット
DI	disagreement index	見解不一致指数
DIC	disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固症候群
DiHS/DRESS	drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms	薬剤性過敏症候群
DLST	drug-induced lymphocyte stimulation test	薬剤誘発性リンパ球刺激試験
DT	destination therapy	長期在宅補助人工心臓治療
EBV	Epstein-Barr virus	Epstein-Barr ウィルス
ECMO	extracorporeal membrane oxygenation	体外膜型人工肺
ECP	eosinophilic cationic protein	好酸球カチオン性蛋白
ECPR	extracorporeal cardiopulmonary resuscitation	体外循環式心肺蘇生法
ECV	extra cellular volume	細胞外液分画
EGE	early gadolinium enhancement	早期造影
EGPA	eosinophilic granulomatosis with polyangiitis	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症
ELSO	Extracorporeal Life Support Organization	—
EM	eosinophilic myocarditis	好酸球性心筋炎
ESC	European Society of Cardiology	欧州心臓病学会

ESR	erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
FDG-PET	<sup>18</sup> F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography	—
GBD	The Global Burden of Disease Study	—
GCM	giant cell myocarditis	巨細胞性心筋炎
GLS	global longitudinal strain	長軸方向グローバルストレイン
GLUT	glucose transporter	グルコーストランスポーター
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation	—
HAV	hepatitis A virus	A型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus	C型肝炎ウイルス
HES	hypereosinophilic syndrome	好酸球増多症候群
HFrefEF	heart failure with reduced ejection fraction	左室駆出率の低下した心不全
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HLA	human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
IABP	intra aortic balloon pumping	大動脈内バルーンパンピング
ICD	implantable cardioverter defibrillator	植込型除細動器
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IIM	idiopathic inflammatory myopathy	特発性炎症性筋疾患
IL	interleukin	インターロイキン
IVIG	Intravenous immunoglobulin	静注免疫グロブリン
LGE	late gadolinium enhancement	遅延造影
LLC	Lake Louise Criteria	—
LVAD	left ventricular assist device	左室補助人工心臓
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
LVETc	corrected left ventricular ejection time	補正左室駆出時間
MBP	major basic protein	主要塩基性蛋白
MINOCA	myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries	冠動脈閉塞を伴わない心筋梗塞
miRNA	microRNA	マイクロRNA
MIS-C	multisystem inflammatory syndrome in children	多系統炎症性症候群
MPO-ANCA	myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibody	抗好中球細胞質抗体
mTOR	mammalian/mechanistic target of rapamycin	—
NICU	neonatal intensive care unit	新生児集中治療室

NT-pro BNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide	N末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PCPS	percutaneous cardiopulmonary support	経皮的心肺補助装置
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD-1	programmed cell death protein-1	—
PDE	phosphodiesterase	ホスホジエステラーゼ
PD-L1	programmed death-ligand 1	—
QOL	quality of life	クオリティオブライフ
RA	rheumatoid arthritis	関節リウマチ
RCT	randomized control trial	ランダム化比較試験
RV s'	tricuspid systolic velocity	三尖弁輪収縮期最大移動速度
RVAD	right ventricular assist device	右室補助人工心臓

RVFAC	right ventricular fractional area change	右室内腔面積変化率
SAPS	Simplified Acute Physiology Score	—
SAVE	Survival After Veno-arterial ECMO	—
SLE	systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment	—
SvO <sub>2</sub>	mixed venous oxygen saturation	混合静脈血酸素飽和度
TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion	三尖弁輪収縮期移動距離
TNF- $\alpha$	tumor necrosis factor- $\alpha$	腫瘍壊死因子 - $\alpha$
VAD	ventricular assist device	体外設置型補助人工心臓
VA-ECMO	veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation	静脈-動脈体外式膜型人工肺
WCD	wearable cardioverter defibrillator	着用型自動除細動器

# 改訂にあたって

2009年に「急性および慢性心筋炎の診断・治療に関するガイドライン（2009年改訂版）」が日本循環器学会から作成された<sup>1)</sup>。その後、同ガイドラインはおおむね円滑に臨床現場に浸透したと思われる。臨床医の真摯な眼に10年以上晒された同ガイドラインも、時代の潮流に合わせる形での調整が必要になってきたことは疑いない。

近年、欧米のエキスパートコンセンサス<sup>2)</sup>およびポジションステートメント<sup>3)</sup>では、心筋炎を大きく急性心筋炎と慢性炎症性心筋症に分類する方向にシフトしており、慢性心筋炎という用語の使用は世界的に減少してきている。その背景として、ウイルスゲノム解析や病理組織学的解析などにより、心筋炎の病因・病態・臨床経過に関する理解が徐々に深まってきていることがあげられる。こうした背景をふまえ、心筋炎の背景知識を最近の世界的潮流に合わせて整理し、かつわが国の診療実態を反映した形で推奨を作成することが重要と考えられた。

今回、日本小児循環器学会、日本心臓病学会、日本心不全学会の協力の下、班長・副班長・班員14人、協力員11人、外部評価委員5人の布陣で全面改訂を行った。なお、前述のとおり慢性心筋炎という用語の使用が減少していることから、ガイドラインのタイトルを「2023年改訂版心筋炎の診断・治療に関するガイドライン」と変更した。

心筋炎は循環器疾患総体の中では発症率が低いため、多数例を扱った臨床研究に乏しく、evidence-based medicineに耐えられるだけの学術的根拠が薄い疾患であるのも事実である。そこで当作成班では、ガイドラインの作成に際し、文献的検索を進めながら、わが国の診療実態を意識した内容を目指した。診療方針決定のうえで特に重要な項目に関してはClinical Question (CQ)を複数設定し、可能なかぎりシステムティック・レビュー/メタ解析を行ったうえで、作成班として推奨決定を行うことを試みた。

なお、2009年改訂版ガイドラインで類縁疾患としてあげられていた心臓サルコイドーシスは、日本循環器学会よりガイドラインが策定されたため<sup>4)</sup>、本ガイドラインでは割愛した。

診療ガイドライン (clinical practice guideline) とは、「診療上の重要度の高い医療行為について、エビデンスのシス

テムティック・レビューとその総体評価、益と害のバランスなどを考量して、患者と医療者の意思決定を支援するために最適と考えられる推奨を提示する文書」とされる<sup>5)</sup>。世界の多くの診療ガイドラインでは、その作成手法としてGrading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) が用いられている<sup>6)</sup>。そのGRADEアプローチに沿った診療ガイドライン作成マニュアル (Minds 診療ガイドラインマニュアル 2020, 以下Minds マニュアル 2020 と記す) がわが国にも存在する<sup>5)</sup>。本診療ガイドラインのCQ作成過程において、システムティック・レビューに基づき、GRADEシステムに沿った推奨作成を行った。

## 1 作成プロセスについて

### 1.1 診療ガイドラインの目的、利用者、対象者

#### 1.1.1 目的

心筋炎の診療に関わる医師に適切な診断および治療マネジメントの診療指針になることを目的とする。

#### 1.1.2 想定される利用者

心筋炎診療にかかわる循環器内科医、心臓血管外科医、小児科医、集中治療医、総合内科医、総合診療医、看護師、コメディカルが診療戦略を立てる際に活用することを想定し、作成した。患者も参考にする可能性も想定した。

#### 1.1.3 想定される利用施設

病院、診療所。

#### 1.1.4 対象者

心筋炎を発症した成人、小児および新生児患者。

## 1.2

### ガイドライン使用の注意事項

網羅的にエビデンスを検索し、背景知識のまとめ、推奨作成を行った。CQはGRADEシステムに則ったMindsマニュアル2020<sup>5)</sup>に基づいて作成した。この診療ガイドラインはあくまで指針であり、実際の診療を強制するものではない。実際の診療は患者の価値観、家族の思い、施設の状態や経験なども考慮し、意思決定されるものである。ガイドラインの内容については作成委員、評価員が責任を負うべきであるが、実際の医療の結果に関しては、それを行った医療者に帰属する。また、この内容は医療訴訟の参考資料に使われるものとは想定していない。

## 1.3

### ガイドライン本文の作成プロセス

#### 1.3.1

#### ガイドライン本文の作成プロセス

ガイドライン本文は、心筋炎診療に関する背景知識をまとめた。各トピックスについて班員、協力員で2022年9月30日までにPubMed、CENTRALあるいは医学中央雑誌(医中誌)に収載されている文献を網羅的に検索し、背景知識をまとめた。それらをもとに班員のコンセンサスを得て推奨を決定した。

表1 推奨クラス分類

クラスI	手技・治療が有用、有効であるというエビデンスがある、または見解が広く一致している
クラスIIa	エビデンス・見解から、有効・有用である可能性が高い
クラスIIb	エビデンス・見解から、有効性・有用性がそれほど確立されていない
クラスIII No benefit	手技・治療が有効・有用でないとのエビデンスがある、あるいは見解が広く一致している
クラスIII Harm	手技・治療が、有害であるとのエビデンスがある、あるいは見解が広く一致している

表2 エビデンスレベル

レベルA	複数のランダム化介入試験またはメタ解析で実証されたもの
レベルB	単一のランダム化介入試験またはランダム化介入でない大規模な臨床試験で実証されたもの
レベルC	小規模な臨床試験、後ろ向き研究、登録研究などでの結果、または専門家の間での合意に基づくもの

Minds マニュアル 2020 によると、システマティック・レビューの条件としては、(1) 参照した研究に漏れがない、(2) 採択された研究に偏りが無い、(3) 中立の立場で、一定の基準に基づき各研究を評価(①アウトカムに及ぼす効果の大きさ、②効果の確実性)、(4) 結論に評価の結果が反映されている、とある<sup>5)</sup>。CQはこの条件を満たしているが、ガイドライン本文はMinds マニュアル 2020 に則ったプロセスを経ていないため、「網羅的な検索に基づく推奨」と表現するにとどめた。推奨基準として、従来の日本循環器学会診療ガイドラインで用いられている推奨クラス分類(表1)、エビデンスレベル(表2)に加え、可能なかぎりMinds 推奨グレード(表3<sup>7)</sup>)、Minds エビデンス分類(表4<sup>7)</sup>)を併記するようにした。

表3 Minds 推奨グレード

グレードA	強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる
グレードB	科学的根拠があり、行うよう勧められる
グレードC1	科学的根拠はないが、行うよう勧められる
グレードC2	科学的根拠がなく、行わないよう勧められる
グレードD	無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる

(Minds 診療ガイドライン選定部会. 2007<sup>7)</sup>. p.16 より)

表4 Minds エビデンス分類

(治療に関する論文のエビデンスレベルの分類)

I	システマティック・レビュー/ランダム化比較試験のメタ解析
II	1つ以上のランダム化比較試験
III	非ランダム化比較試験
IVa	分析疫学的研究(コホート研究)
IVb	分析疫学的研究(症例対照研究、横断研究)
V	記述研究(症例報告やケースシリーズ)
VI	患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

(Minds 診療ガイドライン選定部会. 2007<sup>7)</sup>. p.15 より)

### 1.3.2

#### 外部評価, 最終化

5人の専門医に査読を依頼した。得られた意見に基づいて適宜修正を行い、日本循環器学会診療ガイドライン部会の承認を得て最終稿として公表した。

## 1.4

### CQの作成プロセス

#### 1.4.1

##### 作成プロセスのステップ

診療ガイドライン作成委員会は、心筋炎診療に関わる循環器内科医、放射線科医、小児科医、病理医から構成された。システマティック・レビューチーム（CQ班）は、診療ガイドライン作成委員会とは独立したものとした。

まず、重要臨床課題の選定、CQ作成、アウトカムの選定、その重大性の決定を行った。各CQ班によるシステマティック・レビューのうち、会議にて推奨文、evidence to decision tableを完成し、それに基づきパネリストが推奨解説を執筆した。その後、外部委員による内容の査読、募集したパブリックコメントに基づき、適宜、推奨文、解説を改訂し最終化した。

#### 1.4.2

##### 作成プロセスの各ステップ

###### a. ステップ1：重要臨床課題の抽出, CQ作成

会議で3つの臨床課題を抽出した。それぞれの構成要素をPatient (P), Intervention (I) またはExposure (E), Control (C, 比較対象)として表現した。そのinterventionの益のアウトカム、害のアウトカムを抽出し、アウトカムの重大性を会議にて決定した（1～9点で評価）。9点はおもっても重大、1点はおもっても重大でないとして、7～9点を重大なアウトカムと分類し、重大なもののみをシステマティック・レビューの対象とするアウトカムとして採用した。その後、CQを確定した。

###### b. ステップ2：システマティック・レビュー, エビデンス総体の作成

1つのCQに対し2人のCQ班員が、診療ガイドライン

作成委員会とは独立して、システマティック・レビューを行った。CQ班員が検索式を作成、PubMed, Cochrane Library, 医中誌にて検索を行った。含める論文基準は、ランダム化研究、観察研究（前向き、後ろ向き）とした。症例報告、症例シリーズは除外した。タイトルで判断可能なものは除外し、判断がつかないときは、抄録や論文本文を読み、除外するかどうかを判定した。2人の医師で独立して行い、一致しない場合は議論して決定した。エビデンスの総体として summary of findings table を作成した。

###### c. ステップ3：推奨作成

CQ班と1人の診療ガイドライン作成委員会メンバーで evidence to decision table<sup>8)</sup> 草案、推奨文草案、グレーディング草案（図1、表5、表6<sup>5)</sup>）を作成した。推奨文草案に関し、本ガイドライン作成メンバー全員が修正デルファイ法（RAND法）で匿名にてオンラインで評価（1点から9点）した<sup>5)</sup>。1～3点は同意できない（1点：完全非同意）、4～6点は不確定、7～9点は同意できる（9点：完全同意）。7点未満の場合、理由を記載した。得点の中央値、見解不一致指数（DI）を算出した。中央値7以上、DI < 1、かつ重大な意見がない場合は合意形成とした。

会議では、草案をもとに益と害のバランス、エビデンス総体の確実性、患者の価値観、患者が支払うコスト、利用者の容認性、実施可能性を検討し、evidence to decision tableを完成した<sup>8)</sup>。たとえエビデンスの確実性が高い利益があっても、重大な副作用などの害や負担がそれを凌駕する場合は推奨できない<sup>9)</sup>。高額な医療費がかかったり、患者の数は多いが、その治療ができる施設が限られていたりする場合には、一般的な推奨になりにくい<sup>9)</sup>。決定した推奨文、evidence to decision tableをもとに解説文を作成した。

推奨の強さは、図1に示すように連続体（continuum）とされる<sup>9)</sup>。GRADEシステムでは「施行すること」「施行しないこと」の「強い推奨」「弱い推奨」の4つに分けて表現される（表5）が、1に近い2もあれば、ほぼ中間になる2もある<sup>9)</sup>（図1）。エビデンス総体の確実性を表6に示す。さらに、症例ごとに患者の価値観、コスト、リソースなど



濃いほうが推奨度が強い。推奨度は1, 2の2種類で表現されるが、実際は連続体（Continuum）である。

図1 推奨度のイメージ

表5 推奨のグレーディング：推奨の方向，推奨の強さ，エビデンス総体の確実性の決定

推奨度	推奨の強さ	表現	基準	意義
1	強い推奨	すること，または，しないことを推奨する	介入による望ましい効果（利益）が望ましくない効果（害，負担，コストなど）を上回る，または，下回る確実性が強い	その状況において，ほとんどの患者は推奨された方針を望むだろう．希望しない患者は少数にすぎない
2	弱く推奨	すること，または，しないことを提案する	介入による望ましい効果（利益）が望ましくない効果（害，負担，コストなど）を上回る，または，下回る確実性が弱い	その状況において，多数の患者は提案された方針を望むだろう．しかし，そうでない患者も少なくない

（日本医療機能評価機構，2020<sup>5)</sup>を参考に作表）

を考慮して個別に決定されるべきであり，推奨にすべての医療者，患者が従わなければならないというわけではないことを明記する。

#### d. ステップ4：診療ガイドラインの評価，最終化

外部評価者に内容の評価をしていただいた，それらをもとに適宜修正した。

### 1.5

## 公表

日本循環器学会ガイドライン部会の承認を得て最終稿として出版した。

### 1.6

## 利益相反 (COI)

日本循環器学会の定める指針にしたがって COI 申告を行った。申告対象者に，2020～2022年の3年間について申告を求めた。

表6 エビデンス総体の確実性のグレード

記号	確実性	定義
A	High (高)	効果の推定値に強く確信がある
B	Moderate (中)	効果の推定値に中程度の確信がある
C	Low (低)	効果の推定値に対する確信は限定的である
D	Very Low (非常に低)	効果の推定値がほとんど確信できない

注：アウトカムには，複数のアウトカムが想定される。あるアウトカムを吟味した研究が2つ以上ある場合，そのエビデンス総体の確実性を判定する。各アウトカムのエビデンス総体の確実性の判定のうち，すべてのアウトカムに関するエビデンス総体の確実性を決定した。

（日本医療機能評価機構，2020<sup>5)</sup>より改変）

# 第1章 総論

## 1. 定義と分類

### 1.1 概念 (図2)

心筋炎は心筋を主座とした炎症性疾患であり、さまざまな病態が含まれる疾患群である。感染、薬物への曝露、免疫系の賦活化などの結果として生じ、炎症細胞浸潤と心筋細胞傷害(炎症細胞に近接する心筋細胞の変性および壊死)

を病理学的な特徴とする。心膜まで炎症が及ぶと、心膜心筋炎とよばれる。心筋炎の臨床像、臨床経過は幅広いスペクトラムを呈する。

一方、慢性心筋炎 (chronic myocarditis), 慢性炎症性心筋症 (chronic inflammatory cardiomyopathy), 炎症性拡張型心筋症 (inflammatory dilated cardiomyopathy) などの概念および定義は国際的に統一されておらず、特に定義についてはわが国と欧米間で異なる点があり、混乱を生じている。そのため本ガイドラインでは、従来のわが国のガイドライン (1996<sup>10)</sup>, 2004<sup>11)</sup>, 2009<sup>1)</sup>) で「慢性心筋炎」と標記していた疾患概念を「慢性活動性心筋炎」として再定義する。心筋炎は一部の心筋症を含むことから、“心機

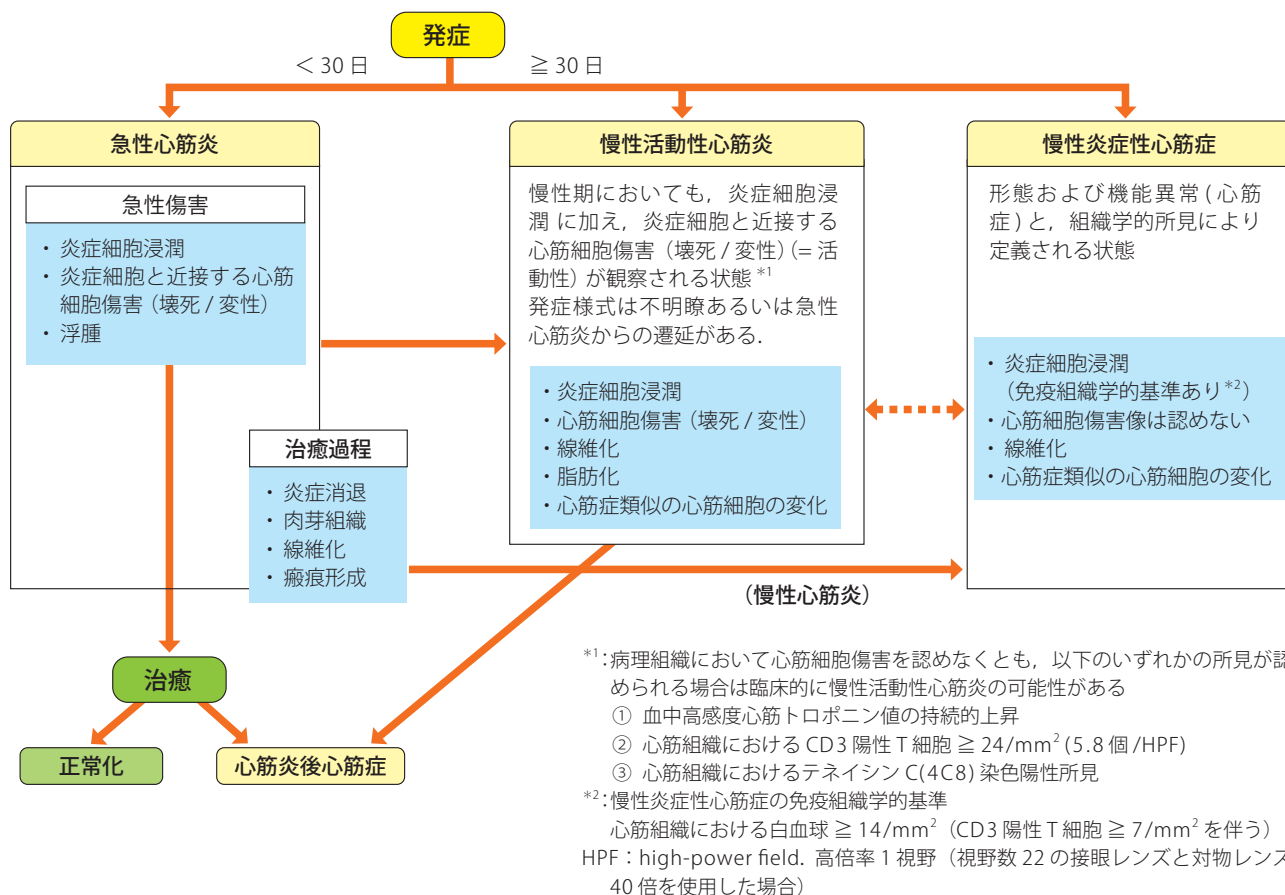


図2 心筋炎の概念図

能障害を伴う心筋疾患”と定義される心筋症とは相互に排他的ではなく、オーバーラップを生じうる。

発症からの期間に関しては、従来のわが国のガイドラインは急性・慢性の境界を3ヵ月(数ヵ月)と定義してきたが、本ガイドラインでは最近の国際ステートメントの動向を鑑み<sup>2)</sup>、30日を境界とする定義を採用した。

## 1.2

### 分類

心筋炎の分類には、臨床病型分類、病因分類および組織分類がある(表7)。

#### 1.2.1

##### 臨床病型分類

臨床病型分類は、発症様式、時間経過により、急性心筋

炎、慢性活動性心筋炎、慢性心筋炎、慢性炎症性心筋症、心筋炎後心筋症に分類される。急性心筋炎、慢性活動性心筋炎は、現在の炎症細胞浸潤および心筋細胞傷害を特徴とする活動性心筋炎である。慢性心筋炎、慢性炎症性心筋症はその時点において心筋細胞傷害を伴わない。心筋炎後心筋症は、心筋炎は治癒しているが線維化・瘢痕の残存とともに機能障害を残したものである。

急性心筋炎の中で血行動態の破綻を急激にきたし、致命的経過をとるものは、劇症型心筋炎(fulminant myocarditis)と表現される<sup>12)</sup>。不顕性急性心筋炎は、発症日の特定が困難かつ概念的で、実臨床で診断されることはまれである。慢性活動性心筋炎は、さまざまな病態が含まれ、わが国では従来、遷延性と不顕性の2型に分類してきた<sup>1)</sup>。遷延性慢性活動性心筋炎は、急性心筋炎において発症から30日以上経過し、症状改善後も心筋細胞傷害が長く持続する状態、不顕性慢性活動性心筋炎は、急性心筋炎を示唆する臨床症状に乏しく、心筋細胞傷害が慢性的に持続する状態を指す。一方、慢性炎症性心筋症は、心室壁運動低下を伴い、30日以上心筋炎症が持続し、炎症細胞浸潤を伴う線維化を認めるが、診断時点では心筋細胞壊死は認めない。

心筋炎による活動性炎症所見が改善しているにもかかわらず、心室リモデリングが進行し、拡張型心筋症様の病態を呈する症例は、心筋炎後心筋症と表現される<sup>13)</sup>。

拡張型心筋症の中に、病理組織学的に持続的な心筋の炎症を有する症例が比較的多いことが明らかとなり、これを炎症性拡張型心筋症と表現することがある。概念的に、炎症性拡張型心筋症は慢性炎症性心筋症に含まれると理解されている。

#### 1.2.2

##### 病因分類

病因分類は、感染性と非感染性に大別される。感染性としてはウイルスが最多であり、非感染性として薬物・ワクチンを含む化学物質、膠原病やサルコイドーシスなどの全身性疾患、過敏性反応、放射線などがある。

#### 1.2.3

##### 組織分類

組織学的特徴からは、リンパ球性、巨細胞性、好酸球性および肉芽腫性に分類される。リンパ球性はウイルス感染によるものが多く、巨細胞性、好酸球性、肉芽腫性は心毒性物質、薬物アレルギー、自己免疫、全身性疾患などに伴うことが多い。

一方、このような臨床病型分類、病因分類および組織分類を診療に用いる際は、これらの分類法がかならずしも1対1の対応をしていないことに留意しなければならない。

表7 心筋炎の分類

臨床病型分類
急性心筋炎
顕性
劇症型
不顕性
慢性活動性心筋炎
遷延性
不顕性
慢性心筋炎
慢性炎症性心筋症(炎症性拡張型心筋症を含む)
心筋炎後心筋症
病因分類
感染性
ウイルス
細菌
真菌
リケッチア
スピロヘータ
原虫、寄生虫
その他の感染症
非感染性
化学物質
薬物(ワクチンを含む)
その他の化学物質
過敏性反応
全身性疾患
膠原病、川崎病
サルコイドーシスなど
放射線、熱射病
原因不明
特発性
組織分類
リンパ球性
巨細胞性
好酸球性
肉芽腫性



発症早期に心筋生検を行うことができれば、組織診断に基づいた治療計画を立てることができるが、発症早期に心筋生検の施行が困難である症例や、正確な組織診断が難しい症例も存在する。

### 1.3

## 定義

本ガイドラインでは、急性心筋炎と、慢性活動性心筋炎、慢性心筋炎、慢性炎症性心筋症、炎症性拡張型心筋症について表8のように定義する。なお、国内外ガイドライン・ステートメント・エキスパートコンセンサスにおける心筋炎の定義の違いとその変遷について、表9に示す<sup>1-3)</sup>。その他、特徴ある心筋炎の定義は別項で述べる。

#### 1.3.1

### 急性心筋炎

急性心筋炎の多くは、ウイルスなどの感染を契機に発症する。発症から30日未満で、心筋生検で活動性心筋炎の特徴を有する心筋炎である。光学顕微鏡下の評価で、大小

の単核細胞の集簇あるいは浸潤とそれに近接する心筋細胞の融解消失や壊死が観察される。線維化の有無は問わない。心筋生検を施行できない場合においても、通常は高感度心筋トロポニンの上昇を伴い、発症から30日未満に施行された心臓MRIで浮腫を示唆する所見を認める。

#### 1.3.2

### 慢性活動性心筋炎

従来のが国のガイドライン(1996<sup>10)</sup>、2004<sup>11)</sup>、2009<sup>1)</sup>で、慢性心筋炎と標記していた概念を、本ガイドラインでは慢性活動性心筋炎と定義する。この概念は、以前からわが国独自に提唱されているものであり、欧米のエキスパートコンセンサス<sup>2)</sup>などでは明確に定義されていない疾患概念である。

慢性活動性心筋炎は、発症から30日以上持続的に心筋炎症が残存し、心筋壊死を含めた心筋細胞傷害を伴うものと定義する。しばしば心不全や不整脈をきたし、拡張型心筋症類似の病態を呈する。不顕性に発病し慢性の経過をとるものと、急性心筋炎が持続遷延するものがある<sup>1,14-19)</sup>。な

表8 心筋炎の定義

	定義	組織学的な炎症細胞浸潤	心筋細胞傷害(浸潤炎症細胞に近接する心筋細胞の変性, 壊死)
急性心筋炎	発症から30日未満の心筋炎であり、組織学的に炎症細胞浸潤、心筋細胞傷害(浸潤炎症細胞に近接する心筋細胞の変性, 壊死)を認める。 心筋生検が施行できない場合、心筋炎を示唆する臨床症状・経過に加え、以下のいずれかの所見が認められる場合は、臨床的に急性心筋炎と診断可能である。 ① 血中高感度心筋トロポニン値の上昇 ② 心臓MRIにおける浮腫を示唆する所見	+	+
慢性活動性心筋炎	発症から30日以上経過した心筋炎であり、組織学的に炎症細胞浸潤、心筋細胞傷害(浸潤炎症細胞に近接する心筋細胞の変性, 壊死)を認める。 病理組織において心筋細胞傷害を認めなくとも、以下のいずれかの所見が認められる場合は臨床的に慢性活動性心筋炎の可能性がある。 ① 血中高感度心筋トロポニン値の持続的上昇 ② 心筋組織におけるCD3陽性T細胞 $\geq 24/\text{mm}^2$ (5.8個/HPF) ③ 心筋組織におけるテネイシンC(4C8)染色陽性所見	+	+
慢性心筋炎	発症から30日以上経過した心筋炎であり、組織学的に炎症細胞浸潤を認めるが、心筋細胞傷害(浸潤炎症細胞に近接する心筋細胞の変性, 壊死)を認めない。 急性心筋炎から慢性炎症性心筋症への移行期と考えられる。	+	-
慢性炎症性心筋症	発症から30日以上心筋炎症が持続した状態であり、壁運動低下を伴い、組織学的に心筋細胞異常(心筋細胞の大小不同など)、炎症細胞浸潤[心筋組織において白血球 $\geq 14/\text{mm}^2$ (CD3陽性T細胞 $\geq 7/\text{mm}^2$ を伴う)]を伴う線維化を認める。心筋細胞傷害(浸潤炎症細胞に近接する心筋細胞の変性, 壊死)は認めない。	+	-
炎症性拡張型心筋症	拡張型心筋症のサブグループであり、組織学的に炎症細胞浸潤を認めるが、心筋細胞傷害(浸潤炎症細胞に近接する心筋細胞の変性, 壊死)を認めない。 概念的には慢性炎症性心筋症に含まれる。	+	-

表9 国内外ガイドライン・ステートメント・エキスパートコンセンサスにおける心筋炎の定義とその変遷

用語	日本循環器学会 ガイドライン 2009年 <sup>1)</sup>	欧州心臓病学会 ポジションステートメント 2013年 <sup>3)</sup>	欧米 エキスパートコンセン サス 2020年 <sup>2)</sup>	日本循環器学会 ガイドライン 2023年
急性心筋炎	発症から3ヵ月（～数ヵ月） 以内の心筋炎	発症から3ヵ月以内の心 筋炎	発症から30日未満の心筋炎	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>組織学的に炎症細胞浸潤を認める</li> <li>心筋細胞傷害（浸潤炎症細胞に近接する心筋細胞の変性、壊死）を認める</li> </ul>			
慢性活動性心筋炎	定義なし （概念的に慢性心筋炎に含ま れる）	定義なし	定義なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>発症から30日以上経過し た心筋炎</li> <li>組織学的に炎症細胞浸潤を 認める</li> <li>心筋細胞傷害（浸潤炎症細胞 に近接する心筋細胞の変 性、壊死）を認める</li> <li>本ガイドライン独自の定義 [日本循環器学会ガイドラ イン（2009年改訂版）の 慢性心筋炎の概念を包括し た]</li> </ul>
慢性心筋炎	発症から3ヵ月（～数ヵ月） 以上経過した心筋炎	発症から3ヵ月以上経過 した心筋炎	発症からの期間は記載 なし	発症から30日以上経過した 心筋炎
	<ul style="list-style-type: none"> <li>組織学的に大小の単核細胞 の浸潤（免疫染色の指定な し）や集簇（<math>\geq 5</math>個/1視 野：400倍）を認める</li> <li>心筋細胞傷害（浸潤炎症細胞 に近接する心筋細胞の変 性、壊死）を認める</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>組織学的に心筋細胞異常 （心筋細胞の大小不同な ど）、炎症細胞浸潤（心 筋組織において白血球 <math>\geq 14/\text{mm}^2</math>（CD3陽性T 細胞 <math>\geq 7/\text{mm}^2</math>を伴う） を伴う線維化を認める</li> <li>心筋細胞傷害に関する記 載なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>組織学的に炎症細胞浸潤を認める</li> <li>心筋細胞傷害（浸潤炎症細胞に近接する心筋細胞の変 性、壊死）を認めない</li> <li>急性心筋炎から慢性炎症性心筋症への移行期</li> </ul>	
慢性炎症性心筋症	定義なし	明確な定義なし （炎症性心筋症として慢性 心筋炎に含まれる）	発症から30日以上心筋炎症が持続した状態	
			<ul style="list-style-type: none"> <li>壁運動低下を伴う</li> <li>組織学的に心筋細胞異常（心筋細胞の大小不同など）、 炎症細胞浸潤[心筋組織において白血球 <math>\geq 14/\text{mm}^2</math> （CD3陽性T細胞 <math>\geq 7/\text{mm}^2</math>を伴う）]を伴う線維化 を認める</li> <li>心筋細胞傷害（浸潤炎症細胞に近接する心筋細胞の変 性、壊死）は認めない</li> </ul>	
炎症性拡張型心筋症	定義なし		<ul style="list-style-type: none"> <li>拡張型心筋症のサブグループ</li> <li>組織学的に炎症細胞浸潤を認める</li> <li>心筋細胞傷害（浸潤炎症細胞に近接する心筋細胞の変 性、壊死）を認めない</li> <li>概念的には慢性炎症性心筋症に含まれる</li> </ul>	

(Group JCS, et al, 2011<sup>1)</sup>, Ammirati E, et al. 2020<sup>2)</sup>, Caforio AL, et al. 2013<sup>3)</sup>より作表)

お、病理組織学的に上記の所見を認めない場合においても、心筋細胞傷害を反映するトロポニン値の持続的上昇、あるいは心筋組織における強い炎症を反映するテネイシンC (4C8)の陽性所見や、CD3陽性T細胞 $\geq 24/\text{mm}^2$  (5.8個/HPF)の浸潤所見を呈する場合は<sup>20)</sup>、慢性活動性心筋炎の可能性がある。

### 1.3.3 慢性心筋炎

直近の欧米エキスパートコンセンサスでは、慢性心筋炎は、心筋壊死および心筋細胞の異常を認めないものと記載されており、急性心筋炎と慢性炎症性心筋症の中間ステージと考えられている<sup>2)</sup>。本ガイドラインでも、慢性心筋炎

は欧米の定義に合わせることにした。一方、欧米では定義されていない慢性期に心筋傷害を認める活動性の心筋炎(旧慢性心筋炎)を、前項のとおり慢性活動性心筋炎と定義した。

### 1.3.4 慢性炎症性心筋症

慢性炎症性心筋症は、慢性的に持続する炎症細胞浸潤(免疫組織学的基準あり)を心筋に認めるが、浸潤炎症細胞に近接する心筋細胞傷害像(すなわち活動性)が明らかでないものと定義する。組織学的には、心筋細胞の異常(心筋細胞の大小不同)、炎症細胞浸潤を伴う局所およびびまん性の線維化として特徴づけられる。心機能障害および心室リモデリングを伴い、しばしば心不全や不整脈を生ずる。病因はウイルスが多いが、感染性、非感染性を含め多岐にわたる<sup>21)</sup>。

### 1.3.5 炎症性拡張型心筋症

炎症性拡張型心筋症は、炎症を伴う拡張型心筋症のサブグループである。症候群であり病因による疾患単位ではなく<sup>22)</sup>、慢性炎症性心筋症に含まれる。遺伝的背景をもつ拡張型心筋症のように、ストレスに影響を受けやすい心筋細胞は、細胞損傷や細胞死に陥りやすい。細胞傷害は自然免疫応答、特に単球/マクロファージの活性化を引き起こす。細胞損傷や細胞死に対する反応性炎症は組織修復に必要であるが、自己免疫/ウイルス性心筋炎の炎症とは異なる特性をもち、さまざまな炎症性メディエーターの放出を誘導し、心不全を悪化させ、悪循環をきたす。炎症性拡張型心筋症はこの悪循環の一部であることが示唆されている<sup>23)</sup>。

最近報告された、わが国における多施設共同研究では、拡張型心筋症 261 人の後方視的解析において、CD3 陽性 T リンパ球の心筋組織内浸潤数が多いほど不良な心予後と関連していたことが示された<sup>20)</sup>。このことから、拡張型心筋症では、炎症細胞の組織内浸潤が慢性的に心筋細胞傷害を引き起こし、病態の進行に関与していることが示唆されている。

## 1.4 心筋炎定義の限界

慢性活動性心筋炎、慢性炎症性心筋症、炎症性拡張型心筋症、拡張型心筋症を明確に分類することは、現時点では困難である。その理由として、形態異常、機能異常、病理組織、遺伝的素因あるいは発症形式などから、どの因子を重視して分類するかによって定義が異なってくる可能性があげられる。

本ガイドラインでも慢性経過例において、病理組織像から、心筋細胞傷害を伴う炎症性細胞浸潤を認める例を慢性活動性心筋炎、心筋細胞傷害を伴わない炎症性細胞浸潤を認める例を炎症性拡張型心筋症と定義している。しかし生検で後者と診断しながら、移植時摘出心で慢性活動性心筋炎と診断される例も存在するため、後者の場合に慢性活動性心筋炎の可能性は否定できないことになる。また、炎症性心筋症の病因は感染性、非感染性と多岐にわたるため、病理組織像から慢性炎症性心筋症と炎症性拡張型心筋症を明確に区別することも困難である。

## 2. 疫学

### 2.1 疫学

(小児における疫学については第 6 章 6. 小児期心筋炎、予後に関しては第 5 章を参照)

心筋炎は臨床像がさまざまで感度、特異度の高い非侵襲的検査が確立されていないこと、無症候性や軽症例は診断が困難なことから、発症率や死亡率の詳細は不明である。The Global Burden of Disease Study 2013 (GBD 2013) によると、急性心筋炎の 1 年間の罹患率は、100 万人あたり 22 人と推定され<sup>24)</sup>、GBD 2019 では、10 万人あたりの心筋炎の有病率は、35～39 歳において男性では 6.1 人、女性では 4.4 人で、年齢に応じて増加するとされている(80～84 歳の男性 10 万人あたり 63 人)<sup>25)</sup>。近年診断率が向上した結果、100 万人あたりの急性心筋炎の罹患率は 95 から 144 人に上昇している<sup>26)</sup>。

日本病理剖検輯報によれば、1958 年から 20 年間に 377,841 剖検例中 434 人の症候性心筋炎が報告されており、剖検 10 万人あたり 115 人の頻度である<sup>27)</sup>。無症候性心筋炎は非心臓死剖検例の 0.6% との指摘がある<sup>28)</sup>。

成人の急性心筋炎における劇症型心筋炎の頻度は明らかでないが、突然死した若年者の剖検例では、6～10% に心筋炎を認めたと報告されている<sup>2)</sup>。また、心筋症と心筋炎はオーバーラップしており、拡張型心筋症の 14% に活動性の心筋炎、33% に境界域の心筋炎の所見を認めたとの報告もある<sup>29)</sup>。

#### 2.1.1 新型コロナウイルスに関連する心筋炎

2019 年以降、世界的な問題となっている新型コロナウイルス (COVID-19) に関連する心筋炎は、疾患そのものによ

る心筋炎とワクチンによる心筋炎に分けられる。The TriNetx (Covid 19-Research network)によると、COVID-19による心筋炎は、おおむね0.01% (171,481人中256人)と報告されている<sup>30)</sup>。mRNA ワクチンを含めた複数のCOVID-19 ワクチンに関するメタ解析では、ワクチンによる心筋炎/心膜炎の頻度は、100万回投与あたり2～3人と報告されている<sup>31)</sup>。

### 3. 病態生理

#### 3.1 病因

心筋炎は、主たる病因であるウイルス以外にも、細菌を含むその他の微生物、薬物、有毒物質あるいは自己免疫でも誘発される。

ウイルスと心筋炎の因果関係は、パルボウイルス B19、ヒトヘルペスウイルス-6、アデノウイルス、コクサッキーウイルス B3などで検証されており、これらのウイルスゲノムは、急性心筋炎だけでなく、慢性炎症性心筋症や拡張型心筋症、さらには健常人の心筋組織でも認められる<sup>32)</sup>。

心筋炎に関与するウイルスには、アデノウイルスおよびエンテロウイルスのように心筋細胞に一過性に感染しやすいウイルス、パルボウイルス B19のように血管に持続感染しやすいウイルス、ヘルペスウイルスのようにリンパ球に持続感染しやすいウイルスがある。これらは心臓に浸潤するウイルスと、心筋細胞に感染しないものの、サイトカインストームや分子模倣による細胞性免疫応答によって間接的に心筋細胞傷害を誘発するウイルスに分類される<sup>21)</sup>。たとえば、ヒト免疫不全ウイルス、C型肝炎ウイルス、インフルエンザ A ウイルス、インフルエンザ B ウイルスは、間接的に免疫系を活性化することによって心筋炎を引き起こすウイルスである。

また、新型コロナウイルス (COVID-19) を含むコロナウイルス科のウイルスは、アンジオテンシン変換酵素-2

(ACE-2) に親和性があり、直接的な心筋傷害をきたしうる。一方で、これらのコロナウイルスは、インフルエンザ A および B ウイルスと同様に、サイトカインストームを介した心毒性と心臓の構成成分に対する自己免疫反応を誘発することによって、間接的にも心筋炎をきたすとされる<sup>33)</sup>。

すなわち、心筋炎はウイルスを含めた何らかの原因により直接的、間接的に傷害された心筋からの抗原提示、サイトカイン、ケモカイン、T細胞の活性化、自己抗体産生などによって、自己免疫による心筋傷害をきたすと考えられる<sup>34)</sup>。また、ウイルスを含めた微生物の感染、非感染性心筋炎の発症、その後の免疫反応には、遺伝的素因も関与しうる<sup>34)</sup>。

#### 3.2 病態 (図 3)

心筋炎は無症状から突然死まで幅広い臨床像を示すとされるが、一般的な急性心筋炎に限ればその基本的な病状や経過は比較的単一であり、炎症期が1～2週間持続した後に回復期に入る。心筋炎では、心筋壊死とともに炎症性物質による心筋細胞障害が生じた結果、心ポンプ失調に陥る。多くは炎症に伴う可逆的な心機能低下であり、急性期に重度に収縮力を失った心室が回復期にはほぼ正常化することも少なくない。修復・瘢痕治癒期には、活発であった免疫応答の収束に伴い、変性・壊死に陥った心筋組織は組織修復により、置換性線維化巣となる<sup>35)</sup>。心機能回復例の中にも、この置換性線維化に伴う拡張能障害により、長期的には心不全をきたす例が少なからず認められる<sup>36)</sup>。

慢性活動性心筋炎は、①急性心筋炎後のウイルス持続感染、②ウイルス感染などを契機とする自己免疫の誘発、③サイトカインによる心筋傷害の遷延などにより、心筋炎により惹起されたリンパ球のアポトーシス抑制、病変部におけるサイトカインの Th1 から Th2 への移行が生じないことによる炎症の遷延が原因と考えられている。

拡張型心筋症の一部に、心筋炎から移行したと考えられる症例 (炎症性拡張型心筋症) や、急性心筋炎の活動性炎症が30日以上持続し、慢性活動性心筋炎へと移行する症例も存在する<sup>35)</sup> (図 3)。

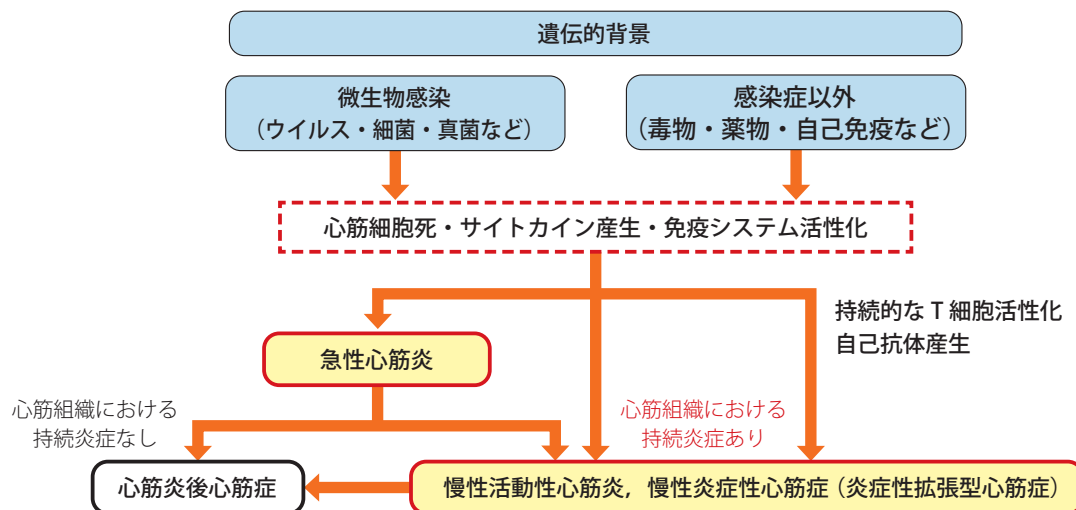


図3 心筋炎の病因と病態

## 第2章 診断

### 1. 症状・徴候

#### 1.1 急性心筋炎

患者が訴える症状・徴候は、心筋炎に限らずすべての疾患において診断の入り口である。診断確定に向けた諸検査は、症状・徴候から心筋炎が疑われた際に行うことになる。ただし、急性期、慢性期を問わず、心筋炎に特異的な症状・徴候はない。循環器専門医か否かにかかわらず、初診医が症状・徴候から心筋炎の存在を疑い、診断につなげる意識をもつことがもっとも重要である。ウイルス性心筋炎においては、感冒様症状を伴う胸部症状などで来院した患者に対し心筋炎の可能性を疑い、その後の検査につなげることが、早期発見の鍵となる。

#### 1.1.1 症状

心筋炎には、原因（感染、非感染）への曝露に始まり、心筋傷害、免疫反応、回復または癒痕化に至る一連の過程がある<sup>37)</sup>。心筋炎の病因、組織学的重症度（傷害される心筋の部位や範囲、炎症の程度）や発症時点での病期はさまざまであり、症状・徴候は、無症候性のものから、心原性ショックや致死性不整脈により突然死に至るものまで多様となる<sup>37, 38)</sup>。臨床経過に関しても、感冒様症状から2週間程度で自然治癒するものから、短期間で血行動態が破綻し致死的な経過を辿る劇症型心筋炎までさまざまである。また、不顕性の経過を辿り、臨床現場で診断されない症例も存在し得る。

急性心筋炎の症状は、感冒様症状（呼吸器症状、消化器症状）と心症状（胸痛、心不全、不整脈）に大別され、しばしば併存する。

##### a. 感染による症状

しばしば感冒様症状（悪寒、発熱、頭痛、筋肉痛、関節痛、倦怠感）や呼吸器症状（咽頭痛、咳）、消化器症状（食

思不振、嘔気・嘔吐、下痢)が先行し、その後数日～数週間の経過で心症状が出現する。先行する感冒様症状は、生検で心筋炎が証明された患者の36～89%で報告されている<sup>39-41)</sup>。

### b. 胸痛

前胸部痛を訴えることが多く、感冒様症状出現後1～4週間以内に生じ、頻度は32～95%と報告されている<sup>40,42-49)</sup>。胸痛は心膜炎の合併を示唆していることがある。心膜炎による胸痛は、鋭い胸焼けのような痛みで、吸気や咳により増悪し、座位前傾姿勢で軽減することが特徴である。狭心痛に似ることがあり、急性心筋梗塞との鑑別が問題となることがある<sup>50-52)</sup>。また、心筋炎に関連した冠動脈の血管攣縮や微小血管機能障害に伴って生じることがある<sup>53)</sup>。

### c. 心不全による症状

安静時または労作時の倦怠感や、運動耐容能の低下などを認める。進行すると呼吸困難、起座呼吸など左心不全症状が出現する。頻度は19～72%と報告されている<sup>40,42-49)</sup>。末梢浮腫、食思不振など右心不全症状を自覚することもある。

### d. 不整脈による症状

心房心室の期外収縮や頻脈性不整脈に起因する動悸や、頻脈性不整脈や伝導障害に起因する失神がある。また、致死性不整脈により突然死をきたすことがある。動悸、失神の頻度は6～25%と報告されている<sup>40,42-49)</sup>。さらに、既知の心疾患がなく突然死した患者の剖検調査において、6～14%に心筋炎が認められたとする報告がある<sup>54-59)</sup>。突然死の発生率は、高齢者と比較して、若年者の方が高い<sup>60)</sup>。

#### 1.1.2

#### 徴候

感染を反映する徴候として、発熱や頻脈がみられる。

心不全に関しては、低心拍出徴候としての頻脈、低血圧、手足の冷感、左心不全徴候としての低酸素血症、III音やIV音の聴取(奔馬調律)、湿性ラ音が認められる。右心不全徴候としての頸静脈怒張、肝腫大、末梢浮腫が認められることもある。左心室や右心室の拡大に伴い、僧帽弁や三尖弁に機能的な逆流が生じた際には、収縮期逆流性雑音を聴取する。炎症が心外膜に波及し心膜炎を合併した際は、心膜摩擦音を聴取することがある。心膜摩擦音は、聴診器の膜型面を胸骨左縁付近に当てたときにもっとも聴取される引っ掻き音や軋み音である<sup>3)</sup>。また、心音の減弱を聴取する際は、心膜液の貯留や心機能の著しい低下(循環虚脱)を反映している可能性がある。

不整脈を示唆する所見として、脈の異常(不整、徐脈、頻脈)が認められる。

## 1.2

### 慢性活動性心筋炎、慢性炎症性心筋症

顕性あるいは不顕性に発症・進行した心筋傷害の結果として、前述のような心不全や不整脈に伴う症状・徴候が出現する。

## 1.3

### 病歴と原因疾患

心筋炎の病因はさまざまであるが、病因により特徴的な症状・徴候を示すことがあり、症状・徴候から原因疾患を推定できることがある。

過敏性心筋炎や好酸球性心筋炎では、掻痒を伴う発疹を認めることがある<sup>61)</sup>。自己免疫疾患では、特徴的な皮疹を認めることがある<sup>62)</sup>。A群レンサ球菌によるリウマチ熱では、発熱、多発性関節痛、小舞踏病、皮下小結節、発疹(輪状紅斑)(Jonesのリウマチ熱診断基準)を認めることがある<sup>63)</sup>。ライム病は、わが国においても主に本州中部以北でみられるが、マダニ刺咬部に一致した遊走性紅斑や神経症状を認めることがある<sup>64)</sup>。サルコイドーシスでは、呼吸器・皮膚・眼症状などを含めてさまざまな症状を有することがある<sup>65)</sup>。

病歴に関しては、薬剤歴(免疫チェックポイント阻害薬を含む)、有害物質の摂取歴、感染性物質への曝露歴(渡航歴を含む)、自己免疫疾患の既往歴、ワクチン接種歴などを確認することが診断につながることもある。また、経過が遷延する際には、心臓サルコイドーシスや巨細胞性心筋炎の可能性もある。

## 1.4

### 予後

初診時に心不全を呈する患者では、心臓死発生率または心臓移植の必要性が有意に高くなる<sup>66)</sup>。ニューヨーク心臓協会(NYHA)心機能分類III～IV度を呈する患者は、同I～II度を呈する患者と比較して、心臓死発生率または心臓移植の必要性が有意に高いと報告されている<sup>67)</sup>(表10)。

なお、心症状だけでなく、非心症状も有害な転帰と関連する。急性腎障害スコア(Acute Kidney Injury Network: AKIN)分類(表11)<sup>68)</sup>ステージ3は、院内死亡率の上昇と関連していることが報告されている<sup>69)</sup>。また、臓器障害スコアであるSequential Organ Failure Assessment (SOFA)スコア(表12)<sup>70)</sup>、Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IVスコア、Simplified Acute Physiology Score (SAPS) IIスコアが高値(SOFAスコア4

表 10 心筋炎における心不全の症状・徴候と予後

	予後良好を示唆	予後不良を示唆
症状・徴候	<ul style="list-style-type: none"> <li>NYHA I～II度<sup>67)</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>発症時に心不全あり<sup>66)</sup></li> <li>NYHA 心機能分類 III～IV度<sup>67)</sup></li> <li>急性腎障害 (AKIN 分類 stage 3)<sup>69)</sup></li> <li>入院時の SOFA スコア, APACHE IV スコア, SAPS II スコアが高値 (SOFA スコア <math>\geq</math> 4, APACHE IV スコア <math>\geq</math> 23, SAPS II スコア <math>\geq</math> 17)<sup>70, 71)</sup></li> </ul>

(Grün S, et al. 2012<sup>66)</sup>, Kindermann I, et al. 2008<sup>67)</sup>, Yang YW, et al. 2012<sup>69)</sup>, Vincent JL, et al. 1996<sup>70)</sup>, Sun D, et al. 2017<sup>71)</sup> より作表)

表 11 非心症状の臓器障害スコア (AKIN 分類)

ステージ	血清クレアチニン (mg/dL)	尿量 (mL/kg/時)
1	Cr $\geq$ 0.3 mg/dL の上昇または Cr が 1.5～2 倍に増加	< 0.5 mL/kg/時 (6 時間以上持続)
2	Cr が 2～3 倍に増加	< 0.5 mL/kg/時 (12 時間以上持続)
3	Cr が 3 倍以上に増加 または Cr $\geq$ 4.0 mg/dL の上昇 (少なくとも 0.5 mg/dL の急上昇を伴うもの)	< 0.3 mL/kg/時 (24 時間以上持続) または無尿 (12 時間持続)

Cr: 血清クレアチニン  
(Mehta RL, et al. 2007<sup>68)</sup> より)

表 12 非心症状の臓器障害スコア (SOFA スコア)

評価項目	評価指標	1	2	3	4
呼吸器	P/F 比 (mmHg)	< 400	< 300	< 200	< 100
				呼吸補助併用	
凝固能	血小板数 ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	< 15	< 10	< 5.0	< 2.0
肝機能	総ビリルビン (mg/dL)	1.2～1.9	2.0～5.9	6.0～11.9	> 12.0
循環	平均動脈圧 < 70 mmHg		DOA $\leq$ 5 $\mu\text{g/kg/分}$	DOA > 5 $\mu\text{g/kg/分}$	DOA > 15 $\mu\text{g/kg/分}$
			または DOB 併用	または NAD $\leq$ 0.1 $\mu\text{g/kg/分}$	または AD $\leq$ 0.1 $\mu\text{g/kg/分}$
意識	Glasgow Coma Scale	13～14	10～12	6～9	< 6
腎機能	血清クレアチニン (mg/dL)	1.2～1.9	2.0～3.4	3.5～4.9	> 5.0
	尿量 (mL/日)			< 500	< 200

評価項目ごとの点数を合計して算出

P/F 比: 動脈血酸素分圧 / 吸入気酸素濃度, DOA: ドパミン, DOB: ドブタミン, NAD: ノルアドレナリン, AD: アドレナリン  
(Vincent JL, et al. 1996<sup>70)</sup> より)

©1996 Springer-Verlag

以上、APACHE IV スコア 23 以上、SAPS II スコア 17 以上) である際は、短期の死亡率が有意に高い<sup>70,71)</sup> (表 10)。

心筋炎の診断における診察と病歴聴取の推奨とエビデンスレベルを表 13 に示す。

## 2. 心電図

心電図は非侵襲的で簡便な検査であり、心筋炎が疑われた患者では施行が推奨される。ただし、心筋炎に特異的な心電図所見はなく、感度も 47～85% と決して高いといえない<sup>43,45,72,73)</sup>。

### 2.1 急性心筋炎の心電図所見

心筋炎では、原因への曝露や免疫反応に伴い心筋傷害を起こすため、傷害の多寡と傷害される部位や範囲により、さまざまな心電図異常や不整脈が出現する (図 4)。

具体的には、R 波減高、異常 Q 波、ST-T 異常、低電位、洞停止、伝導異常 (1～3 度房室ブロック、脚ブロック、心室内伝導障害)、心静止、洞性頻脈、心房性または心室性の不整脈 (上室期外収縮、心房細動、心室期外収縮、心室頻拍、心室細動) などさまざまな異常が認められる。頻度は、ST-T 異常がもっとも多い<sup>72-74)</sup>。急性心筋炎における

表 13 心筋炎の診断における診察と病歴聴取の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル	Minds 推奨グレード	Minds エビデンス分類
感染を反映する徴候として、発熱や頻脈を確認する	I	C	C1	IVb
心不全徴候として、以下の事項を確認する ・低心拍出徴候 (頻脈、低血圧、手足の冷感) ・左心不全徴候 [低酸素血症、III 音や IV 音の聴取 (奔馬調律)、湿性ラ音] ・右心不全徴候 (頸静脈怒張、肝腫大、末梢浮腫)	I	C	C1	IVb
不整脈を示唆する所見として、脈の異常 (不整、徐脈、頻脈) を確認する	I	C	C1	IVb
感冒様症状 (呼吸器症状、消化器症状) が先行し、心不全・不整脈に伴う症状・徴候を有する患者に対して、心筋炎の可能性を疑い、以下の事項を確認する ・症状の出現時期と経過 ・皮疹 (虫刺症を含む) ・薬剤歴、ワクチン歴、有害物質の摂取歴 ・最近の渡航歴 ・自己免疫性疾患の既往歴	I	C	C1	IVb

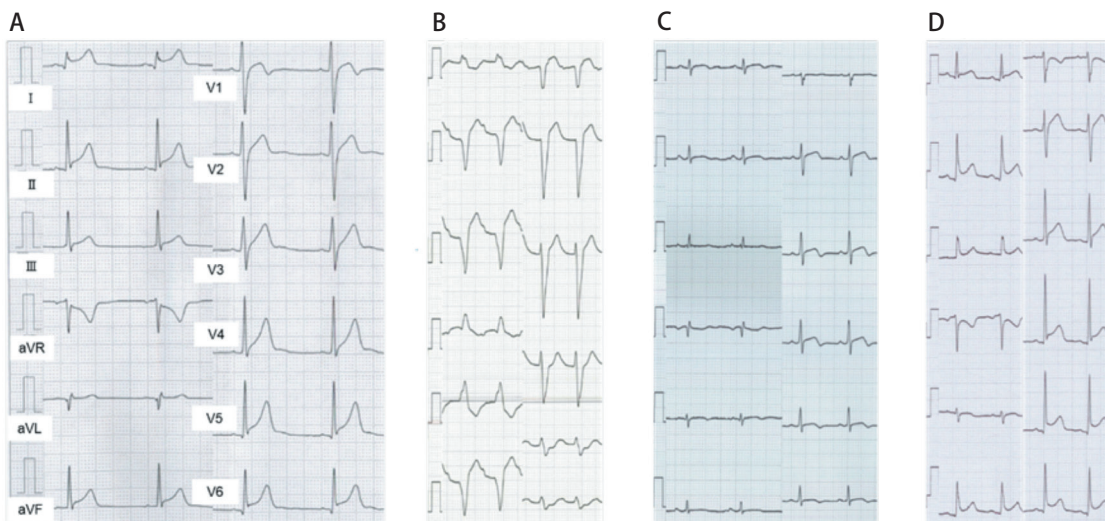


図 4 急性心筋炎、急性心膜炎の心電図所見

- A：急性心筋炎。広範な誘導で凹型の ST 上昇 (I, II, III, aVL, aVF, V1～6) を認める。
- B：急性心筋炎。広範な誘導での ST 上昇 (II, III, aVF, V1～3) に加えて、QRS 幅の延長 (左脚ブロック)、異常 Q 波 (II, III, aVF)、R 波減高 (V1～3) を認める。
- C：急性心筋炎。前胸部誘導のみに ST 上昇 (V2～4) と陰性 T 波 (V3～6) を認める。急性心筋梗塞との鑑別が問題となる。
- D：急性心膜炎。広範な誘導での凹型の ST 上昇 (I, II, III, aVL, aVF, V2～6) に加えて、肢誘導で PR 低下 (aVR は PR 上昇) を認める。



心電図異常と頻度について、わが国 270 人<sup>42)</sup>、中国 274 人<sup>75)</sup>、ドイツ 186 人<sup>76)</sup>、84 人<sup>72)</sup>、イタリア 42 人<sup>73)</sup>、587 人<sup>77)</sup>からの報告を表 14 にまとめた。

また、心原性ショックを呈する急性心筋炎では、非心原性ショックのものと比較して、心室不整脈、異常 Q 波、QRS 幅の延長、ST 上昇、ST 低下、陰性 T 波、PR 延長、高度房室ブロックの頻度が多いとされている<sup>78)</sup>。逆に、原因不明の房室ブロックを呈する患者で、6%に心筋炎を認めたとの報告がある<sup>79)</sup>。

また、初回の心電図変化が軽微であったとしても、病状の進展に伴い異常所見が明瞭化、または新規に出現する場合がある(図 5)。そのため、心筋炎と診断された患者では、悪化の徴候を逃さないために心電図検査を繰り返し施行し、致死性不整脈や伝導障害を早期に発見するための心電図モニターを装着する。

## 2.2

### 急性冠症候群との鑑別

PR 低下 (aVR 誘導は PR 上昇) は、心膜炎を合併した際によくみられるが、急性冠症候群ではまれである。ST 上昇は、典型的な心筋炎では凹状となり、冠動脈支配に一致しない広範な誘導でみられ、鏡面変化を伴わないことが多い一方、ST 上昇型急性心筋梗塞では凸状となることが多い。しかしながら、急性心筋炎においても限局的な ST 上昇を呈することがあり、ST 上昇型急性心筋梗塞と酷似することがある。また、急性心筋炎では ST 上昇が正常化した後に T 波の陰転化が生じることが多いが、ST 上昇型急性心筋梗塞では ST 上昇と併存することが多い<sup>38)</sup>。

表 14 急性心筋炎における心電図異常

	発生率		
	全体 (%) <sup>42, 72, 73, 75-77)</sup>	非心原性ショック時 (%) <sup>78)</sup>	心原性ショック時 (%) <sup>78)</sup>
<b>調律</b>			
上室期外収縮	2 ~ 10		
上室頻拍	1 ~ 3		
心房細動	3 ~ 14		
心室期外収縮	10 ~ 19		
心室頻拍	6 ~ 9		
心室不整脈		6	50
<b>形態異常</b>			
PR 低下	2		
低電位	9 ~ 16		
R 波減高	10		
異常 Q 波	2 ~ 63	12	75
<b>再分極異常</b>			
ST 上昇	5 ~ 48	19	60
ST 低下	2 ~ 18	10	40
陰性 T 波	25 ~ 48	23	80
<b>伝導障害</b>			
洞停止	2		
房室ブロック			
PR ≥ 200 ms	4 ~ 11	6	50
完全房室ブロック	1 ~ 26	8	40
QRS ≥ 120 ms	12 ~ 25	9	70
右脚ブロック	4 ~ 17		
左脚ブロック	4 ~ 18		
心室内伝導障害	2		
QTc ≥ 440 ms	22 ~ 34		

(河村慧四郎他, 1986<sup>42)</sup>, Deluigi CC, et al. 2013<sup>72)</sup>, Morgera T, et al. 1992<sup>73)</sup>, Chen J, et al. 2020<sup>75)</sup>, Ukena C, et al. 2011<sup>76)</sup>, Fischer K, et al. 2020<sup>77)</sup>, Yang D, et al. 2020<sup>78)</sup> より作表)

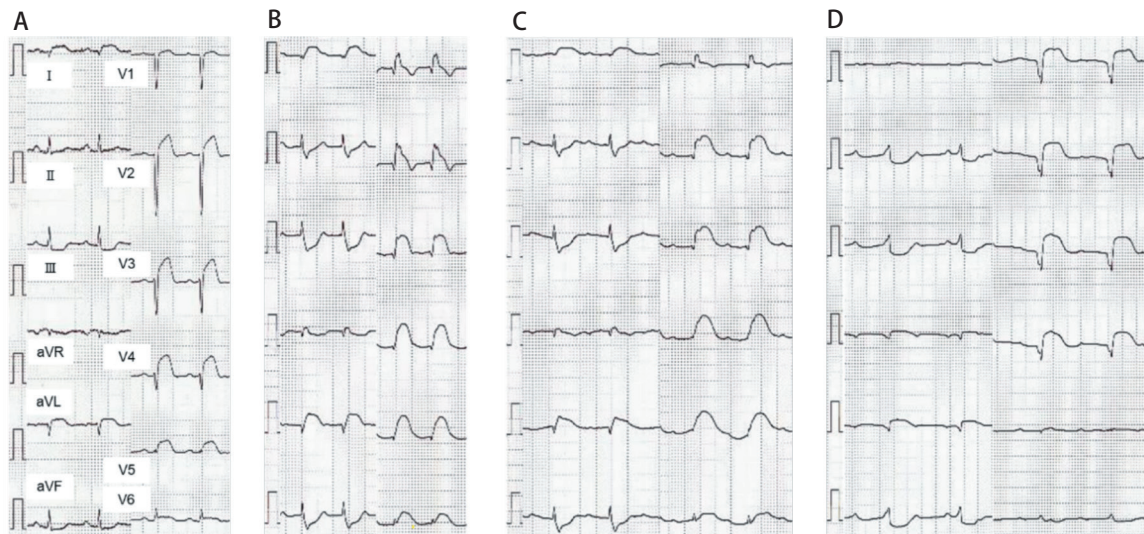


図5 劇症型心筋炎における心電図所見の推移

- A：発症後3日目。広範な誘導でのST上昇(I, aVL, V1～6), 異常Q波(I, aVL), R波減高(V1～5), ST低下(II, III, aVF)を認める。
- B：発症後4日目。広範な誘導でのST上昇が増強し, QRS幅の延長(右脚ブロック)が出現している。
- C：発症後5日目。胸部誘導でのST上昇がさらに増強し, QRSがさらに延長している。
- D：Cの3時間後。胸部誘導でのST上昇が遷延し, 完全房室ブロックが出現している。

### 2.3

#### 慢性活動性心筋炎, 慢性炎症性心筋症の心電図所見

心筋の持続的な炎症や炎症改善後の瘢痕組織に起因し<sup>80,81)</sup>, さまざまな所見を呈する。また, 瘢痕組織に起因した持続性心室頻拍を認めることがある<sup>82,83)</sup>。

### 2.4

#### 心電図所見と原因疾患

病因により特徴的な不整脈を呈することがあり, 心電図・不整脈から原因疾患を推定できることがある。

高度房室ブロックは, リンパ球性心筋炎でもみられることがあるが, 心臓サルコイドーシス, 巨細胞性心筋炎, 好酸球性心筋炎, ライム病, 免疫チェックポイント阻害薬関連心筋炎で比較的高頻度に認められることが報告されている<sup>3,84-89)</sup>。また, 55歳未満の房室ブロックの患者において, 25%が心臓サルコイドーシスまたは巨細胞性心筋炎であったとの報告や<sup>85)</sup>, ライム病の心筋炎を発症した患者において, 42%で高度房室ブロックを発症したとの報告がある<sup>87)</sup>。

持続性心室頻拍は, 巨細胞性心筋炎や心臓サルコイドーシスで比較的高頻度に認められるが, 前者で29%<sup>90)</sup>, 後者で55%<sup>91)</sup>と報告されている。

### 2.5

#### 心電図所見と予後 (表15)

QRS幅の延長(120ms以上)<sup>76,92)</sup>, 左脚ブロック<sup>73,93)</sup>, 異常Q波<sup>94)</sup>, 高度房室ブロックや持続性心室頻拍<sup>95-97)</sup>の出現は, 心臓死や心臓移植イベントの発生と有意に関連していることが報告されている。また, QTc延長(440ms以上)は, 潜在的な致死性不整脈リスクから, 不良な予後と関連することが示されている<sup>76)</sup>。

一方, 心電図異常を認めない, あるいは心膜炎様のST上昇があることは, 良好な予後と関連することが報告されている<sup>98)</sup>。

心筋炎の診断における心電図の推奨とエビデンスレベル

表15 心筋炎の心電図所見と予後

	予後良好を示唆	予後不良を示唆
心電図所見	<ul style="list-style-type: none"> <li>・異常なし</li> <li>・心膜炎様のST上昇</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・QRS幅の延長(≥120ms)<sup>76,92)</sup></li> <li>・左脚ブロック<sup>73,93)</sup></li> <li>・異常Q波<sup>94)</sup></li> <li>・QTc延長(≥440ms)<sup>76)</sup></li> <li>・高度房室ブロック<sup>95,96)</sup></li> <li>・持続性心室頻拍<sup>95,96)</sup></li> </ul>

(Morgera T, et al. 1992<sup>73)</sup>, Ukena C, et al. 2011<sup>76)</sup>, Ammirati E, et al. 2019<sup>92)</sup>, Magnani JW, et al. 2006<sup>93)</sup>, Nakashima H, et al. 1998<sup>94)</sup>, Ogunbayo GO, et al. 2019<sup>95)</sup>, Adegba O, et al. 2019<sup>96)</sup>より作表)

を表 16 に示す。

### 3. 血液検査

症状・徴候から心筋炎が疑われる患者では、血液検査を行う。心筋炎を診断するための特異的な血液検査・バイオマーカーは存在しないが、炎症マーカー、心筋傷害マーカー、心不全マーカーは診断の一助となる。

#### 3.1

### 心筋炎の血液検査

#### 3.1.1 炎症マーカー

急性心筋炎では、白血球数、C 反応性蛋白 (CRP)、赤血球沈降速度 (ESR) などの炎症マーカーが上昇するが、特異度が低いため、単独での診断的価値は低い<sup>99-101)</sup>。ESR または CRP は 80～99% で上昇すると報告されているが<sup>43, 44)</sup>、正常値であっても心筋炎を除外できない<sup>38, 102)</sup>。これら炎症マーカーは急性期反応物質であるため、病状の進行や治療に対する反応のモニターとなる。

#### 3.1.2 心筋傷害マーカー

急性心筋炎では、心筋傷害を反映する心筋構成蛋白であるアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、クレアチンキナーゼ (CK)-MB、心筋トロポニン (トロポニン T、トロポニン I) などが上昇する<sup>103, 104)</sup>。心筋傷害マーカーによる診断感度は、発症から検査までの時間やカットオフ値によって異なることに留意する必要がある。

心筋トロポニンは、高感度心筋トロポニン T 0.05 ng/mL をカットオフ値とした際に、心筋炎の診断感度 83%、特異度 80% との報告がある<sup>105)</sup>。軽微な心筋傷害も検出することが可能で、心筋傷害の出現後数時間以内に上昇する。また、心筋トロポニンは CK-MB よりも診断感度が高く、心筋傷害を鋭敏に反映するとされている<sup>103, 104, 106, 107)</sup>。さらに、発症後間もない心筋炎においても上昇するため、心筋炎の早期診断に有用であり<sup>44, 104, 108)</sup>、測定することが推奨される。

心筋トロポニンの持続的な上昇は、心筋傷害が進行していることを示唆する。心筋炎の病勢を反映することから、治療効果の判定や、慢性活動性心筋炎を示唆する心筋炎の遷延、あるいは再燃の早期診断に役立つことが期待される。一方で、心筋トロポニン値から虚血性心筋細胞障害

表 16 心筋炎の診断における心電図の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル	Minds 推奨グレード	Minds エビデンス分類
症状・徴候から心筋炎が疑われるすべての患者に対して、12 誘導心電図検査を施行する	I	C	B	IVb
急性心筋炎と診断された患者に対して、定期的な 12 誘導心電図検査と 24 時間心電図モニターを行う	I	C	B	IVb

と炎症性心筋細胞障害を区別することはできず、他疾患でも上昇することがある。また、時間の経過とともに診断感度は低下し、心筋炎症状の出現後 13 日以降では著しく低下することが報告されている<sup>105)</sup>。そのため、正常値であっても心筋炎の除外ができないことがある<sup>109, 110)</sup>。

なお、慢性期の心筋炎では、高感度心筋トロポニン T 0.05 ng/mL 以上となるものは 17% に過ぎず、心筋生検で炎症を認めなかった非心筋炎例と有意差を認めなかった<sup>105)</sup>。ただし、心筋トロポニンの持続的な上昇は、心筋傷害の進行を示唆するため、病勢を反映している可能性がある<sup>111)</sup>。

#### 3.1.3 心不全マーカー

脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) や N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド (NT-pro BNP) は、心室充満圧の上昇を示すバイオマーカーであり、正常値であっても心筋炎を除外できない<sup>112)</sup>。しかし、心不全の初期検査としては診断感度が高いため<sup>113)</sup>、心不全が疑われる患者において検査を施行することが推奨される。また、低心拍出症候群では臓器不全の結果として、血清尿素窒素、クレアチニン、肝トランスアミナーゼ、乳酸値が上昇する<sup>114)</sup>。

### 3.2

### 病因に関連する血液検査

病因により特徴的な血液検査所見を示すことがあり、血液検査から病因を同定できることがある。

#### 3.2.1 感染症検査 (ウイルス、非ウイルス)

ウイルス検査としては、コクサッキーウイルス B 群を含むエンテロウイルス、アデノウイルス、パルボウイルス、インフルエンザウイルス、RS ウイルス、A 型肝炎ウイルス (HAV)、C 型肝炎ウイルス (HCV)、ヒト免疫不全ウイル

ス (HIV)、単純ヘルペスウイルス、サイトメガロウイルス、EBウイルス (EBV)、麻疹ウイルス、風疹ウイルス、ムンプスウイルスなどが対象となる。

ウイルス検査には、培養細胞によるウイルス分離検査とウイルス抗体価測定がある。ウイルスは、血液、気管分泌物、尿、便などから発症初期に分離される<sup>115)</sup>。ウイルス培養が陽性であっても、心筋への感染を示すとはいえないことに留意が必要である。

一方、ウイルス培養が陰性の際には、ウイルス抗体価の測定が診断の参考となる。2週間以上の間隔を空けて急性期と回復期の中和抗体として、特異的免疫グロブリン (Ig) M, IgG を測定する。ウイルス感染の特定には、特異的 IgM 抗体価の増加が有用である<sup>116)</sup>。急性期から回復期へ特異的 IgG 抗体価が4倍以上に上昇することも有用との意見もあるが<sup>117)</sup>、一般人口におけるウイルス特異的 IgG 抗体の保有率が高いため、ウイルスの特定には有用ではないことが多い<sup>118)</sup>。

また、ウイルスの血清検査が、心筋生検組織における polymerase chain reaction (PCR) でのウイルスゲノムの検出と関連性がないことが報告されている<sup>102)</sup>。そのため、急性期および回復期にルーチンでウイルス抗体価測定を行うことは推奨されていないが、HCV、HIV ではウイルス抗体価測定が診断の助けとなることがある<sup>3)</sup>。なお、鼻腔・咽頭ぬぐい液や気道分泌物を用いた PCR 検査は、インフルエンザ、アデノウイルス、新型コロナウイルス (COVID-19) の同定が可能である。疑わしい感染症状を伴う場合は、測定することが推奨される。

非ウイルス検査に関しては、血液培養、ライム病 [ボレリア (Borrelia)] に対する抗体検査は有用とされる<sup>3)</sup>。

### 3.2.2 好酸球数

好酸球性心筋炎、過敏性心筋炎 (薬剤、ワクチン)、寄生虫感染では、多くの場合、末梢血中の好酸球が増加する<sup>3, 101)</sup>。好酸球性心筋炎の 75.9% に末梢血中の好酸球が増加していたとの報告がある<sup>101)</sup>。

### 3.2.3 自己抗体

自己免疫疾患 (強皮症、全身性エリテマトーデス、多発性筋炎、多発血管炎性肉芽腫症など) の患者では、心筋炎を呈することがある (膠原病性心筋炎)。そのため、全身性の症状・徴候がある際には、自己抗体 (抗核抗体、抗 Scl-70 抗体、抗 ds-DNA 抗体、抗 Jo-1 抗体、c-ANCA など) を測定することが有用である<sup>3, 119-124)</sup>。

## 3.3 血液検査所見と予後 (表 17)

急性心筋炎または劇症型心筋炎では、CK-MB 濃度の最高値が 29.5 ng/mL 以上であれば、感度 83%、特異度 73% で院内死亡を予測したとの報告がある<sup>125)</sup>。

心筋トロポニンの高度上昇は、重度の心筋傷害を示唆するために予後不良因子の1つと考えられているが、上昇が軽度な場合においても予後が良好であるとは限らない<sup>126)</sup>。また、心筋トロポニンの早期上昇と早期低下は、炎症過程の消失や減衰を示唆しており、そのような経過を辿る症例の予後は良好とされる<sup>127)</sup>。一方、心筋トロポニンの高値持続や再上昇は、心筋傷害の持続や再発 (慢性活動性心筋炎) を示唆しており、不良な予後との関連が示唆される<sup>127)</sup>。

NT-pro BNP の最高値が 4,225 pg/mL 以上である際は、心臓死や心臓移植イベントの発生と関連するとの報告がある<sup>105)</sup>。

また、炎症性サイトカインである腫瘍壊死因子 (TNF)- $\alpha$ <sup>128)</sup>、インターロイキン (IL)-1 $\beta$ <sup>129)</sup>、IL-10<sup>128)</sup>、Fas リガンド<sup>130)</sup> の血清濃度の上昇は、急性心筋炎患者において死亡リスクの増加を予測することが報告されている。TNF- $\alpha$  と Fas リガンド高値は、6 ヶ月後、12 ヶ月後の左室駆出率 (LVEF) の回復が乏しいとされる<sup>131)</sup>。また、IL-6 高値を示す急性心筋炎患者においては、急性期における心機能低下が高度であることが示されている<sup>132)</sup>。

表 17 心筋炎における血液検査所見と予後

	予後良好を示唆	予後不良を示唆
血液検査	・心筋トロポニンの早期減少	・炎症性サイトカイン高値 (TNF- $\alpha$ <sup>128)</sup> 、IL-1 $\beta$ <sup>129)</sup> 、IL-6 <sup>132)</sup> 、IL-10 <sup>128)</sup> 、Fas リガンド <sup>130)</sup> ) ・ピーク CK-MB 最高値 ( $\geq 29.5$ ng/mL) <sup>125)</sup> ・心筋トロポニンの高値持続や再上昇 <sup>127)</sup> ・NT-pro BNP 最高値 ( $\geq 4,225$ pg/mL) <sup>105)</sup> ・抗心自己抗体陽性 (抗ミオシン抗体 <sup>143)</sup> 、抗 $\beta$ アドレナリン受容体抗体 <sup>144)</sup> )

(Ukena C, et al. 2014<sup>105)</sup>, Park JP, et al. 2009<sup>125)</sup>, Ammirati E, et al. 2021<sup>127)</sup>, Nishii M, et al. 2004<sup>128)</sup>, Anker SD, et al. 2004<sup>129)</sup>, Fuse K, et al. 2000<sup>130)</sup>, Amioka N, et al. 2021<sup>132)</sup>, Lauer B, et al. 2000<sup>143)</sup>, Störk S, et al. 2006<sup>144)</sup> より作表)

## 3.4

## 実用化が期待される血液検査

現状では心筋炎の特異的診断マーカーは存在しないが、実用化が期待されるマーカーが報告されている。

## 3.4.1

## 抗心自己抗体

心筋炎では、心臓特異的な自己抗体である抗心自己抗体 (anti-heart autoantibodies) が末梢血液中に確認されている<sup>133)</sup>。遺伝的に感受性の高い患者において、抗心自己抗体の出現は、病原体を排除する免疫反応過程で自己免疫が誘導された結果と考えられている<sup>3)</sup>。実際に、心筋炎や拡張型心筋症では、収縮構造 (ミオシン)、細胞外マトリックス (ラミニン)、エネルギー代謝や伝達に関与する蛋白質、イオンチャネル・トランスポーター、サルコメア受容体などさまざまな組織に対して、抗心自己抗体の存在が確認されている<sup>134-140)</sup>。

抗心自己抗体は、慢性期の心筋炎において最大 60% で認められる<sup>21)</sup>。一方、心筋炎以外の心疾患では 1% 程度、健常者では 3% 程度に認められるとされる<sup>141)</sup>。そのため、心筋炎のスクリーニングへの応用が期待されている。

抗心自己抗体の存在と、予後との関連も示されている。急性心筋炎では、心臓死や心臓移植の必要性を予測する可能性があること<sup>142)</sup>、慢性心筋炎では、将来的な心機能の悪化と拡張型心筋症への移行に関連しているとされている<sup>143)</sup>。また、抗ミオシン抗体を有する患者では左心室の収縮および拡張機能の改善が低い<sup>143)</sup>、抗 $\beta$ アドレナリン受容体抗体を有する患者では、心臓死や心臓移植のリスクが高いとの報告もある<sup>144)</sup>。

## 3.4.2

## マイクロ RNA

マイクロ RNA (miRNA) は、蛋白質へ翻訳されない一本鎖の non-coding RNA であり、蛋白質をコードするメッセージ RNA に作用し、遺伝子の発現を調節する<sup>145)</sup>。心臓の分化、細胞増殖、アポトーシスのみならず、心血管疾患を含むさまざまな疾患への関与が報告されており<sup>146, 147)</sup>、心筋傷害や炎症に影響を与えるとされる。また、miRNA には、心筋生検で同定される細胞内 miRNA (intracellular miRNA) と、血液中で検出される循環型 miRNA (circulating miRNA) の 2 つがある。

miRNA の発現は、虚血性心不全と非虚血性心不全で異なるとの報告もある<sup>148)</sup>。ウイルス性急性心筋炎患者の心筋組織では、健常者と比較して異なる miRNA が発現していることが示されている<sup>149)</sup>。また、急性心筋炎患者では、心筋細胞の傷害に関連して血液中の miRNA が上昇している

との報告がある<sup>150, 151)</sup>。

近年、急性心筋炎と急性心筋梗塞を鑑別するために、血液中の miRNA の有用性を示す研究が報告された<sup>152)</sup>。本研究において、自己免疫性心筋炎マウスモデルの血中には 17 型ヘルパー T (Th17) 細胞が合成した特定の miRNA が認められたが、心筋梗塞モデルでは認められなかった。また、ヒトにおいても、健常者や急性心筋梗塞患者と比較し、急性心筋炎患者においてこの miRNA の発現量が多いことが確認された。急性心筋炎と急性心筋梗塞を約 93%、健常者とはほぼ 100% の精度で鑑別可能であり、今後さらなる研究による検証が必要である。

心筋炎の診断における血液検査の推奨とエビデンスレベルを表 18 に示す。

表 18 心筋炎の診断における血液検査の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル	Minds 推奨グレード	Minds エビデンス分類
症状・徴候から心筋炎が疑われるすべての患者に対して、白血球数 (分画を含む)、CRP を評価する	I	C	B	IVb
心筋炎が診断された患者において、白血球数 (分画を含む)、CRP のフォローを考慮する	IIa	C	C1	V
症状・徴候から心筋炎が疑われるすべての患者に対して、CK-MB、心筋トロポニン を評価する	I	C	B	IVb
心筋炎が診断された患者において、CK-MB、心筋トロポニンのフォローを行う	I	C	B	IVb
心不全の合併が疑われる心筋炎患者に対して、脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP または NT-pro BNP) を評価する	I	C	B	IVb
心不全の合併が疑われる心筋炎患者に対して、肝機能、腎機能、電解質、乳酸値を評価する	I	C	B	IVb
自己免疫性疾患の合併が疑われる心筋炎患者に対して、関連する自己抗体を評価する	I	C	B	IVb
心筋炎患者に対して、病原体を特定する目的で、ウイルス血清検査をルーチンで行うことは推奨されない	III No benefit	C	C2	IVb

4.

心エコー図

経胸壁心エコー図検査は、急性心筋炎を疑う場合や診断後において、必須の検査法である<sup>153)</sup>。以下に心筋炎の心エコー図における特徴を述べる。

4.1

急性心筋炎

典型的な所見は、心筋の炎症部位に一致した壁肥厚と壁運動低下、心内腔の狭小化、心膜液貯留である<sup>154-157)</sup> (図 6A)。心室壁肥厚と壁運動低下は心筋の間質浮腫や炎症細胞浸潤を反映した一過性的変化であり、急性期を過ぎて回復期に至れば改善することが多い (図 6B)。

左室壁運動は、心筋の炎症が広範囲に及ぶとびまん性に低下するが、炎症が局所的な場合は冠動脈支配領域に一致しない局所的壁運動異常を呈する。病変初期には左室拡張機能障害を認めるものの<sup>158)</sup>、左室壁運動低下が目立たない場合においても、その後急激に壁運動が悪化する場合があります。経時的なモニタリングが必要である。高度に左

室収縮機能が低下した場合は心内血栓<sup>157)</sup>を合併することがあり、見逃さないように注意する必要がある (図 7)。また、左室内腔の拡大は認めないか、あってもごくわずかで<sup>157)</sup>、炎症による心筋の壁肥厚の程度が強いと、心内腔は狭小化する。

左室径やLVEFの評価に加え、右室の大きさや三尖弁輪収縮期移動距離 (TAPSE)、三尖弁輪収縮期最大移動速度 (RV s)、右室内腔面積変化率 (RVFAC) などで右室収縮機能も評価する。これらの指標を経時的に評価することで、病態の変化や治療効果を把握することができる。

心膜液は心筋炎に合併する心膜炎や心筋からの浸出液であり、ほとんどの急性心筋炎で観察される。経過中に心タンポナーデをきたすことがあるため、心エコー図で心膜液の経時的な変化や心タンポナーデを示唆する右室自由壁の拡張早期虚脱 (collapse) 所見がないかを確認する必要がある (図 8)。また、組織ドプラーイメージング<sup>159)</sup> やストレイニメーjing法<sup>160)</sup> などの新しい画像診断法における収縮および拡張機能の感度の高い指標はしばしば異常を示す

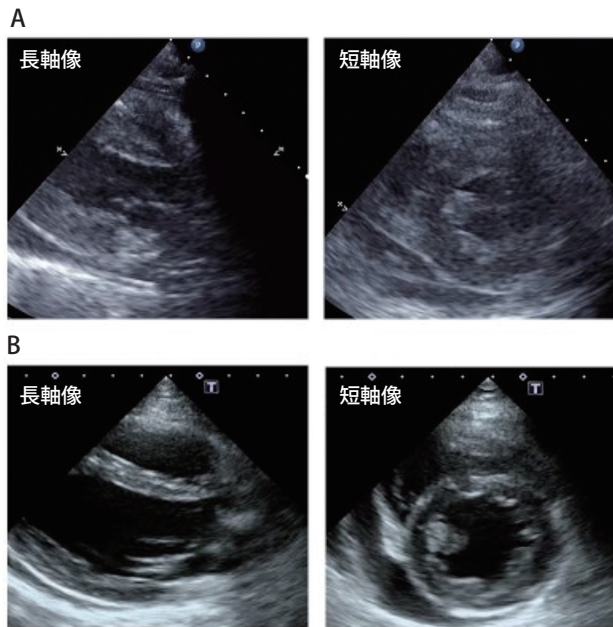


図 6 急性心筋炎の心エコー図  
A: 急性期の傍胸骨左室長軸、短軸像 (拡張末期)。左室壁はびまん性に浮腫状肥厚し、内腔の狭小化と心膜液貯留を認める。  
B: 回復期 (A の 8 日後) の傍胸骨左室長軸、短軸像 (拡張末期)。心膜液貯留の残存は認めるが、左室壁の浮腫状肥厚は著明に改善している。

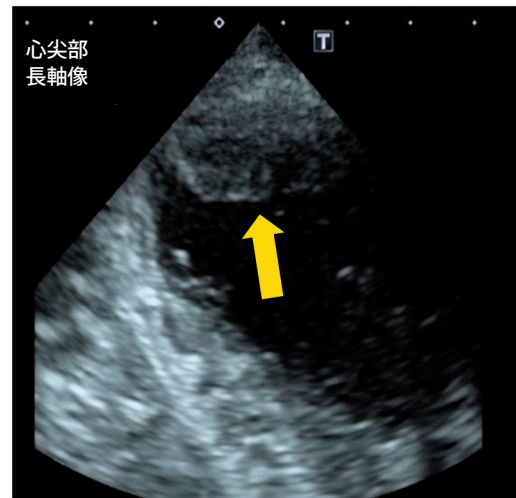


図 7 急性心筋炎における心尖部血栓 (長軸像)

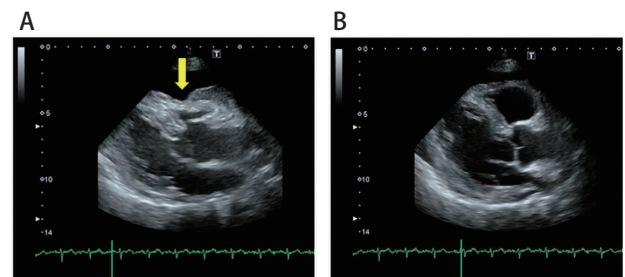


図 8 急性心筋炎における心タンポナーデで認められる右室自由壁の拡張早期の虚脱 (collapse)  
A: 拡張早期, B: 拡張末期

が、疾患特異性はない。

心エコー図により得られたパラメータのうち、入院時のLVEF 50%未満は入院後の心不全顕在化、致死性不整脈、院内死亡に関連する予後予測因子として報告されている<sup>45)</sup>。しかし、急性心筋炎の発症早期に劇症化を含めた予後予測を行うのは容易ではない<sup>61)</sup>。治療経過のなかで、心機能と血行動態を繰り返し評価することが重要である。

## 4.2

### 慢性活動性心筋炎，慢性炎症性心筋症

慢性活動性心筋炎および慢性炎症性心筋症の心エコー図所見は、びまん性壁運動低下に加えて、左室径が拡大していることが多く、拡張型心筋症様の心形態を呈することが多いため<sup>61)</sup>、心エコー図所見のみで診断するのは困難である。

以上をふまえて、心筋炎における経胸壁心エコー図検査の推奨とエビデンスレベルを表19に示す。

## 5.

### 心臓 MRI

#### 5.1

#### 心臓 MRI を用いた心筋炎の画像診断基準

心臓 MRI は心筋の形態、壁運動および組織変化を非侵襲的に評価することが可能で、臨床的に急性心筋炎の可能性が高い患者においては、虚血性および非虚血性心筋症との鑑別に有用である<sup>161)</sup>。

2009年にLake Louise Criteria (2009年版LLC)として心臓MRIによる心筋炎の画像診断基準が示された<sup>162)</sup>。① hyperemia, ② 組織浮腫, ③ 壊死/線維化の3つの病態を

反映した早期造影 (EGE) と遅延造影 (LGE) を含む画像所見のうち、2つの所見が陽性の場合に心筋炎と診断され<sup>162)</sup>、診断感度 74%、特異度 86% と報告されている<sup>163)</sup>。

この後、心筋固有の信号値を示す T1/T2 マッピングや細胞外液分画 (ECV) を用いた心筋傷害の評価法のエビデンスが蓄積されたこと、EGE は一般的に撮像されていないこと、EGE を除外してもオリジナル LLC より診断能を低下させないことから<sup>164)</sup>、2018年には LLC が改訂され<sup>119)</sup>、心筋浮腫を捉える T2 を基準とした画像の判定基準、および心筋障害を捉える T1 を基準とした画像の判定基準に大別された (表 20, 図 9)。

臨床的に検査前確率が高い患者において、2018年改訂版 LLC では、心臓 MRI の以下の2つのカテゴリーがともに陽性の場合に心筋炎の強い疑いとなる。

- (1) 心筋浮腫のマーカースとして T2 強調画像または T2 マッピングでの陽性所見があること。
- (2) (非虚血性) 心筋傷害のマーカースとして LGE, T1 マッピング, ECV のうち1つ以上の陽性所見があること。

これらのうち1つのみ満たす場合は、心筋炎の診断を補助するが、特異度は低下する。補助的な基準としては、心膜炎に伴う心膜液貯留が T2 強調像やシネ画像などで観察されることや、左室収縮障害がみられることがあげられる。

2018年改訂版 LLC を用いた場合、感度 87.5%、特異度 96.2% と、2009年版 LLC での感度 72.5%、特異度 96.2% に比して感度が上昇する<sup>165)</sup>。心臓 MRI を読影する際には、虚血性心筋症や非炎症性心筋疾患の存在を除外しておく必要がある<sup>119)</sup>。LGE やマッピングの定量評価を行う際には、アーチファクトなど画質不良な心筋のセグメントを解析より除外し、任意の関心領域の信号強度や T1, T2 マッピングの信号値計測が可能なソフトウェアを用いる。

発症時期と画像所見の関係について、劇症型心筋炎では発症から4週間は心筋の浮腫が残存することが報告されている<sup>2, 166)</sup>。活動性炎症を信頼性が高くなるよう評価するためには、発症後2~3週間以内に心臓 MRI を施行することが望ましい<sup>2, 166)</sup>。発症から3ヵ月以上経過した慢性期の心筋炎症例では心臓 MRI の診断能が低下する<sup>119, 167, 168)</sup>ことが知られており、診断の際に注意を要する。

表 19 心筋炎における経胸壁心エコー図検査の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル	Minds 推奨グレード	Minds エビデンス分類
急性心筋炎の診断のために、経胸壁心エコー図検査を施行する	I	C	B	IVa
急性心筋炎の経時的な心エコー図所見の変化を観察し、劇症化や病態改善の評価を行う	I	C	B	IVa

表 20 心臓 MRI による急性心筋炎の画像診断基準と診断ターゲット  
(2018 年改訂版 Lake Louise Criteria)

2018 年改訂版 Lake Louise Criteria (主要 2 項目中 2 項目陽性)	診断ターゲット
<b>主要項目</b>	
<b>T2 を基準とした画像</b> ① T2 強調画像での局所高信号 ② T2 強調画像での局所もしくは心筋全体の T2 シグナルが骨格筋の 2 倍以上 ③ 局所もしくは心筋全体での native T2 値上昇  ①～③のいずれか	心筋浮腫
<b>T1 を基準とした画像</b> ① 局所もしくは心筋全体の native T1 値上昇 ② ECV 増加 ③ LGE での非虚血性分布を示す高信号域  ①～③のいずれか	浮腫, 壊死, 線維化, hyperemia/capillary leak
<b>副次項目</b>	
シネ MRI 画像での心膜液貯留 もしくは LGE での心膜高信号	心膜の炎症
シネ MRI での収縮期左室壁運動異常 (ストレイン)	左室機能低下

(Ferreira VM, et al. 2018<sup>119)</sup> より抜粋)  
 ©2018 Published by Elsevier on behalf of the American College of Cardiology Foundation

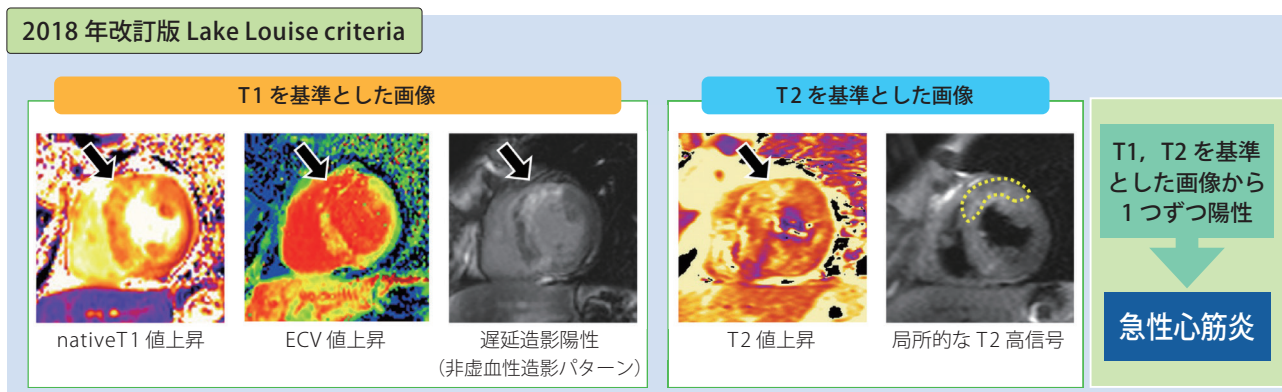


図 9 心臓 MRI による急性心筋炎の画像診断基準 (2018 年改訂版 Lake Louise Criteria)

(Ferreira VM, et al. 2018<sup>119)</sup> を参考に作図)

## 5.2

### 心筋組織性状評価のための心臓 MRI 撮影法

#### 5.2.1

##### LGE による心筋傷害評価

炎症により心筋壊死や線維化が生じた領域では, 増加した細胞外液腔の造影剤分布を反映し, 正常心筋よりも信号が上昇してみえる. 造影剤投与後に正常心筋の ECV から造影剤が洗い出されるのを待ち (一般的には造影剤投与 10 分後), 正常心筋と傷害心筋での造影コントラストが高

くなった状態で, かつ正常心筋の信号の null point に inversion time を設定することで, 傷害心筋が高信号として描出される.

したがって, 急性心筋炎において, 急性期には浮腫, 壊死, 線維化の混在を反映した LGE が認められる. 急性心筋炎の経過により心筋組織における浮腫の程度は変化し, 晩期には LGE は主に置換性線維化を反映する. そのため, LGE のみでは炎症, 壊死, 線維化を正確に区別することは困難である.

心筋炎では非虚血性を示唆する心外膜側, 斑状, 中層の異常増強 LGE パターンを示し, 部位は心基部から中部の



下側壁にみられることが多い<sup>169)</sup>。ただし例外もあり、好酸球性心筋炎では全周性の内膜下パターンを示すことが多い<sup>170)</sup>。また、劇症型心筋炎では非劇症型と比較して、びまん性のLGEを示すことが多い<sup>154)</sup>。

このように心臓MRIは心筋組織性状評価に優れる手法であるが、MRI非対応の体内デバイスや磁性体を有する患者のほか、人工呼吸器装着下や血行動態の不安定な患者には実施が困難である<sup>3,119)</sup>。このため近年では、心臓MRIが撮影できない患者における遅延造影CTの有用性も報告されてきており、代替検査となりうる<sup>171-173)</sup>。

### 5.2.2 T1 マッピング

T1 マッピングは撮像された画像を解析することで、組織固有のT1 (native T1) 値を反映したマップを得る手法である。native T1 値は細胞内と細胞外間質の因子により変化し<sup>174)</sup>、浮腫、壊死、線維化を反映してnative T1 値が上昇する。浮腫は急性心筋炎において活動性炎症に伴ってみられる重要な所見で、浮腫に特異的な指標を用いて評価することが必要となる。急性期には浮腫が主体であり、これをnative T1 値の上昇として捉えることが可能である<sup>175-177)</sup>。

メタ解析でも、T1 マッピングは2009年版LLCと比較して特異度は同程度<sup>163,178)</sup>だが、感度が高いと報告されている。ただし早期に炎症が収束し、続発して線維化が起こった場合にはnative T1 値上昇は炎症に特異的とはならない<sup>167,179)</sup>。このため、native T1 値のみで急性炎症と慢性の心筋傷害を判別することは困難であり<sup>119)</sup>、他の撮像法とあわせて炎症の判断を行う必要がある。また、心筋浮腫は急性の代償不全による心不全からのうっ血でも生じうる<sup>180)</sup>。

T1, T2 マッピングは心基部、中部、心尖部の3スライスで評価されることが一般的であるため、左室全体を死角なくカバーしているわけではない。native T1, T2 値とも装置の磁場強度、撮像シーケンスなどによって変動し、画一的なカットオフ値はない。したがって、あらかじめボランティアなどで撮影した各施設での基準値を設定することと、測定結果に正常範囲を記載することが望まれる<sup>181)</sup>。

### 5.2.3 T2 マッピング/T2 強調画像

T2 マッピングは浮腫による水分上昇をT2 値上昇として捉え、定量的な評価が可能である<sup>182)</sup>。T2 マッピングは2週間以上症状が続く患者において、心筋炎と非炎症性心筋症の鑑別に有用であることが報告されている<sup>167,183)</sup>。

T2 強調画像では局所ないし心筋全体の高信号域として捉えられ、急性期に信号が上昇し、月単位で緩徐に正常化する。このことから、T2 強調画像およびT2 マッピングは

ステージングと回復のモニタリングにも有用である<sup>179)</sup>。T2 強調画像では、定性的な視覚的評価または半定量評価として、同一撮像断面中にある骨格筋と信号比を測定する<sup>184)</sup>。一方、T2 マッピングによるT2 値上昇は心筋浮腫に対する信頼性の高い定量指標であり<sup>185,186)</sup>、線維化や瘢痕では信号値上昇がないため<sup>179)</sup>、急性期と慢性期の瘢痕との区別に有用である。

### 5.2.4 ECV (細胞外液分画)

浮腫や壊死、線維化による細胞外液腔の拡大を反映して、ECVが増加する。T1 マッピングと異なり、装置間の磁場強度によるT1 値の差がないため、異なる施設間でも値を比較しやすい。また、LGEと比較してびまん性線維化の評価に優れる。心筋炎の診断においてLGEと組み合わせて評価することにより、90%程度の診断能を示す<sup>187)</sup>。

## 5.3 心臓MRIによる病態のモニタリング、予後評価

心筋炎の経過観察のためには心エコーや血液検査を使うことが一般的で、フォローアップの心臓MRIを撮像するタイミングについてはまとまったデータがない。

炎症所見が改善しても、発症から3ヵ月後の時点でLGEの残存を認めることが多いため、既存の手法に心臓MRIを追加することはリスク評価に有用であると報告されている<sup>188)</sup>。また、生検で確定されたウイルス性心筋炎の予後は、平均観察期間4.7年で死亡率19.2%とされ、LGEは予後予測因子となり得ることが報告されている<sup>66)</sup>。したがって、LGEは治療経過のモニタリングおよび予後評価に有用である。

心筋浮腫は6ヵ月後には84%で消失したと報告されているが<sup>189)</sup>、浮腫が消失してもLGEが残存する場合は予後不良である。また、LGEが初期と比較して拡大する場合も予後不良であることが報告されている<sup>189)</sup>。さらに、メタ解析ではLGEの存在や範囲、そして前壁中隔のLGEが心血管イベントの高リスク因子であることが示されている<sup>190)</sup>。

心臓MRIの容量解析によるLVEFに関しては、19ヵ月の観察期間で心血管イベントの予測因子であるとされている<sup>48)</sup>。心臓MRシネ画像を用いたfeature tracking法によるストレイン解析において、長軸方向グローバルストレイン(GLS)はLVEF, LGEの存在に加えて、付加的な予後予測因子である<sup>191)</sup>。

以上をふまえ、心筋炎の診断における心臓MRIの推奨とエビデンスレベルを表21に示す。

表 21 心筋炎の診断における心臓 MRI の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル	Minds 推奨グレード	Minds エビデンス分類
症状・徴候から心筋炎が疑われ、血行動態が安定している患者に心臓 MRI を用いて心筋炎の診断を行う	I	A	A	I
心臓 MRI を用いて浮腫、線維化の局在診断を考慮する	IIa	A	B	I
心臓 MRI を用いて病態のモニタリング、予後評価を行う	I	B	B	I
T1 マッピングを用いて心筋線維化 / 浮腫の評価を行う	I	B	B	III
T2 マッピングもしくは T2 強調像を用いて心筋浮腫の評価を行う	I	B	B	III

## 6.

## 心臓核医学検査

## 6.1

## ガリウムシンチグラフィと実用化が期待される

<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography

ガリウム (Ga) は心筋に炎症がある場合、集積亢進として同定されるが、診断感度が低いことが問題であった。近年、<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose (FDG) を用いた positron emission tomography (PET) 検査による炎症性病変の評価が可能になり、心臓サルコイドーシスの評価、ならびに大型血管炎 (高安動脈炎もしくは巨細胞性動脈炎と診断され、他の検査で病変の局在または活動性の判断がつかない場合) に関して保険適用されている。

心筋炎に対しては 2023 年 2 月現在保険適用はないが、今後 PET 機器の普及が広まり、エビデンスが構築されれば、心筋炎に対しても適用されるかもしれない。ここでは期待も込めて、心筋炎に対する FDG-PET の可能性について触れる。

## 6.2

## 心筋炎における FDG の集積

活動性が高い炎症巣では、マクロファージ、リンパ球、顆粒球などの炎症細胞が集積し、ブドウ糖を大量に消費する。炎症細胞では主にグルコーストランスポーター (GLUT)-1 と GLUT-3 を介して FDG の集積が認められる<sup>192)</sup>。後述の事前準備をしっかり行い、生理的集積が抑制できていれば、心筋炎の活動性評価に有用であると考えられる。

動物実験<sup>193,194)</sup>だけでなく、実臨床での報告もいくつかなされており、Nensa らは心筋炎疑い患者 55 人について FDG-PET/MRI を用いて前向きに評価し、心臓 MRI の LGE および T2 強調画像と比較した。FDG-PET の感度、特異度はそれぞれ 74%、97% であり、PET と心臓 MRI の所見はよく一致していたと報告している<sup>195)</sup>。Amigues らは、心血管疾患の既往のない関節リウマチ患者 119 人を FDG-PET/CT で評価し、無症候性の心筋炎が 46 人 (39%) にみられ、その炎症程度は関節リウマチの活動性と関連し、治療により活動性が低下すると報告した<sup>196)</sup>。Marmursztejn らは、Churg-Strauss 症候群患者 20 人を FDG-PET で評価することで、心臓 MRI では困難であった線維化と活動性炎症の鑑別可能性について示している<sup>197)</sup>。

FDG-PET 検査を従来の検査方法と組み合わせることで、高い診断精度で心筋炎の活動性や範囲の評価ができるだけでなく、治療効果の判定にも有用である可能性がある。2023 年 2 月現在、心筋炎疑い患者に対する多施設前向き観察共同研究 (STREAM study, NCT04085718) が行われており、FDG-PET/CT の診断有用性が明らかになることが期待される<sup>198)</sup>。

## 6.3

## FDG-PET の注意点

FDG-PET においては、心筋への生理的 FDG 集積およびその抑制法を知っておく必要がある。FDG はブドウ糖の類似体である。心筋の代謝は主に、ブドウ糖、脂肪酸をエネルギー基質としている。FDG はブドウ糖と同様に、細胞膜上に発現している GLUT を介して細胞内に取り込まれる<sup>199)</sup>。心筋細胞では主に GLUT-4 が発現しており、ブドウ糖代謝が残存している生存心筋では、FDG が取り込まれる。そのため、心筋の炎症性病変を評価するために、FDG の生理的集積を抑制する必要がある。心臓サルコイドーシスの評価に関して、撮像前処置法に関する報告が多数なされており<sup>200-202)</sup>、心筋炎の評価についても心臓サルコイドーシスに準じて検査が行われることが多い。一般的

には、心筋のエネルギー基質を脂肪酸優位とする目的で、長時間絶食（18時間以上が望ましい）と低炭水化物食（+高脂肪食）の組み合わせが支持されている<sup>203,204</sup>。

## 7.

### 心内膜心筋生検、 心臓カテーテル検査

急性心筋炎が疑われる場合、診断的価値が高い急性期に、心臓カテーテル検査を行う。まず冠動脈造影で急性冠症候群を除外し、必要に応じて右心カテーテル検査による血行動態評価、心内膜心筋生検を行う。心内膜心筋生検は、心筋炎と確定診断する唯一の検査法であり、治療の一助と予後の推定に寄与する。

#### 7.1

#### 方法

通常右室の心室中隔側より採取されることが多いが、左

室からも採取可能である。採取部位や標本の個数、採取時期により組織像の違いや偽陰性が避けられない<sup>205-207</sup>。心筋炎においては検体が3個の場合で5%、4個の場合で2%の偽陰性が生じる<sup>208</sup>。3個以上の生検や深切り切片の作製（3 $\mu$ mの厚さで10枚作製し、1, 4, 7枚目をHE染色）が診断率を向上させる。また、HE染色以外に、マッソン・トリクローム染色、免疫染色 [CD3, CD68, 主要塩基性蛋白 (MBP), テネイシン C (4C8), テネイシン C (4F10)] は組織診断のうえで有用である。テネイシン C は創傷治癒などに伴い発現する細胞外マトリックス蛋白だが、その発現程度は炎症や心筋壊死の程度を反映する<sup>209</sup>。テネイシン C (4C8) の発現は急性期のみで、テネイシン C (4F10) は漸減するものの、発症50日後でも検出される。免疫染色で用いる抗体例を表22に示す。

#### 7.2

#### 適応

急性心筋炎が疑われる症例、特に急性心不全、心原性

表 22 心内膜心筋生検時の免疫染色で用いる抗体例

抗体名	分布 / 用途	規格	希釈倍率	前処理
C4d	補体活性経路の構成成分	12-5000	400	heat 20 min with ER2 *1 (97°C)
CD3	T細胞	IR503	1	heat 20 min with ER2 *1 (97°C)
CD4	ヘルパー / インデューサー T細胞	NCL-C-CD4-368	100	heat 20 min with ER2 *1 (97°C)
CD8	サブレッサー / サイトトキシック T細胞	NCL-CD8-295	400	heat 20 min with ER2 *1 (97°C)
CD20	B細胞	NI502 clone: L26	5	heat 20 min with ER1 *2 (100°C)
CD45 (LCA)	白血球共通抗原	N1514 clone: PD7/26 and 2B11	10	heat 20 min with ER1 *2 (100°C)
CD45RO	T細胞	N1520 clone: UCHL1	5	heat 20 min with ER1 *2 (100°C)
CD61	血小板グリコプロテイン IIIa	NCL-CD61-308	500	heat 20 min with ER1 *2 (100°C)
CD68 (PG-M1)	単球, マクロファージ	M0876	1,000	Enzyme *3 for 5 min (37°C)
CD79a	B細胞	N1628	10	heat 20 min with ER2 *1 (100°C)
CD138	形質細胞	PA0088/M115	1	heat 30 min with ER1 *2 (100°C)
CD163	単球, マクロファージ	ab74604	10	heat 20 min with ER2 *1 (100°C)
CD209	樹状細胞	551249	1,000	heat 20 min with ER1 *2 (100°C)
MBP	好酸球の主要塩基性蛋白質	CBL419	200	Enzyme *3 for 5 min (37°C)
TNC (4C8)	マトリックス細胞蛋白質	10335	20	heat 20 min with ER1 *2 (100°C)
TNC (4F10)	マトリックス細胞蛋白質	LS-B1582	1,000	Enzyme *3 for 5 min (37°C)

\*1 : Bond Epitope Retrieval Solution 2 (Leica/AR9640) 主成分 : EDTA pH 8.9 ~ 9.1

\*2 : Bond Epitope Retrieval Solution 1 (Leica/AR9961) 主成分 : クエン酸 pH 5.9 ~ 6

\*3 : Bond Enzyme Pretreatment Kit (Leica/AR9551) 主成分 : 蛋白質分解酵素

ショック、左室機能不全、致死性心室不整脈、刺激伝導系の障害を伴う症例は積極的適応となる。一方で、血行動態が安定している症例や慢性活動性心筋炎、あるいは慢性炎症性心筋症が疑われる症例に対しても考慮される。心内膜心筋生検の施行が特に考慮される臨床シナリオを以下に示す<sup>2)</sup>。

- ① 重症心不全あるいは心原性ショックを伴う急性心筋炎
- ② 急性心不全、心室不整脈あるいは高度房室ブロックを伴う急性心筋炎
- ③ 末梢血好酸球増多症を伴う急性心筋炎
- ④ 免疫チェックポイント阻害薬による急性心筋炎
- ⑤ 慢性活動性心筋炎あるいは慢性炎症性心筋症が疑われる

急性心筋炎における心内膜心筋生検の診断価値が保たれるのは発症後2～4週以内と報告されており<sup>3,205)</sup>、特に巨細胞性心筋炎では発症後2～4週以内の診断率は感度80%、陽性適中率は71%とされている<sup>210)</sup>。そのため、巨細胞性あるいは好酸球性心筋炎の場合は早期組織診断が重要である。遷延例や重症例、特に心機能障害残存例やトロポニン持続高値の症例については経時的に生検を行い、炎症の活動性を確認することが望ましい<sup>37,211)</sup>。また、心筋組織を用いた病原体遺伝子検索は研究レベルでの報告は存在するが、原因病原体遺伝子の検出率も決して高いとはいえず、実臨床における有用性は一定の見解に至っていない。

## CQ 1 急性心筋炎の患者に対する心筋生検の施行は推奨されるか？

### 推奨

急性心筋炎の患者に対する心筋生検の施行を提案する (GRADE 2C) (推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「低」)

### 1. 背景、本CQの優先度

急性心筋炎において、診断や治療方針の決定を目的として心筋生検を行うことは、エキスパートコンセンサスなどで推奨されているものの<sup>3,205)</sup>、大規模臨床研究による検証は行われていない。心筋生検から得られた病理組織学的所見から、免疫抑制剤などによる治療効果あるいは予後予測に関する有用な情報が得られることが期待される一方で、手技に伴うリスクも懸念される。急性心筋炎における心筋生検の施行が、心筋炎患者の予後改善に寄与するかどうかを吟味することは重要な臨床課題であると考えられる。

## 2. エビデンスの要約

### (1) PICO

P：急性心筋炎

I：心筋生検施行

C：心筋生検未施行

O：アウトカム (パネル会議で、以下を承認した)

益に関する重大なアウトカム：全死亡 (移植、左室補助人工心臓を含む) (アウトカムの重大性：9, 以下同)、心不全増悪による入院 (8), LVEFの改善 (8)  
害に関する重大なアウトカム：心タンポナーデ (9), ペースメーカー植込み (6)

### (2) システマティック・レビュー

システマティック・レビューにてRCTはなく、急性心筋炎を対象にした4つの観察研究<sup>212-215)</sup>が採用され、メタ解析を行った。

## 3. 益と害のバランス

### (1) 望ましい効果 (付表1～7, 付図1)

#### ① 全死亡 (図10, 表23)

4つの観察研究 (481人)<sup>212-215)</sup>で検討された。心筋生検施行群は、非施行群に比べ、リスク比0.36 (95%CI 0.15～0.86)、絶対リスク差に関して、心筋生検施行群は非施行群に比べ、全死亡率が16% (95%CI 8～24%) 低かった。

#### ② 心不全増悪による入院

心不全増悪に関するリサーチエビデンスはなかった。

#### ③ LVEFの改善

LVEFに関するリサーチエビデンスはなかった。

#### ④ 望ましい効果のまとめ

急性心筋炎における心筋生検の施行には、望ましい効果が存在すると判断した。効果としては「中～大」程度とした。

### (2) 望ましくない効果

検討するアウトカムとして、心タンポナーデ、ペースメーカー植込みがあげられたが、これらに関するリサーチエビデンスはなかった。

### 追加的考察

Elbadawiらは、米国 National Inpatient Sample Databaseを用いた観察研究<sup>216)</sup>において、入院加療が行われた心筋炎患者22,299人のうち、心筋生検は798人 (3.6%)で施行され、心筋生検施行群における心タンポナーデの発生率は、非施行群と比較して有意に高率であった (1.5% vs 0.3%, OR 5.20, 95%CI 2.75～9.80,  $P < 0.001$ ) と報告している。

心筋生検に伴う合併症のリスクは一般的に1～6%と

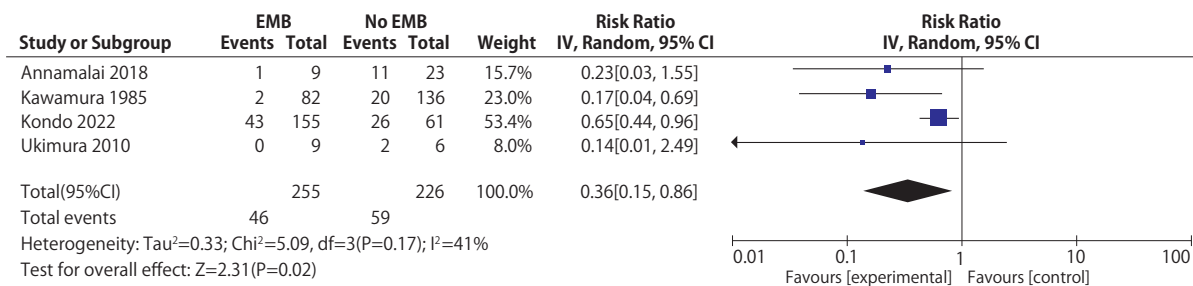


図 10 急性心筋炎における心筋生検施行の有無による全死亡の比較 (フォレストプロット)

EMB: 心内膜心筋生検

表 23 急性心筋炎における心筋生検施行の有無による全死亡の比較

個別研究	バイアスリスク							グレードを上げる要因				非直接性				
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P
研究コード																
Annamalai 2018 <sup>214)</sup>	-2	-1	0	-1	0	0	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1
Kawamura 1985 <sup>212)</sup>	-2	-1	0	-1	-1	0	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1
Kondo 2022 <sup>215)</sup>	-2	-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ukimura 2010 <sup>213)</sup>	-2	-1	0	-1	-1	0	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1

報告されているが<sup>217, 218)</sup>、過去 20 年でそのリスクは大幅に低減されているとされる。Holzman ら<sup>219)</sup> による単施設後方視的検討では、1995～2003 年に施行された 2,505 人の心筋生検のうち、心タンポナーデ 2 人、ペースメーカー植込み 1 人の合併症を認めている (0.12%)。一方、前方視的検討では、2004～2005 年の 2 年間に施行された 543 件の心筋生検における合併症の発生は 0 件 (0%) であり、熟練した施設で行われる心筋生検のリスクは冠動脈造影に伴う合併症リスクよりも低かった<sup>220)</sup>。手技に熟練していない施設においてはそのリスクがさらに上昇する可能性もあることから、望ましくない効果は「小」と判断した。

### (3) 益と害のバランス

急性心筋炎に心筋生検を施行した群では、死亡率の低下を認めた。手技に伴う合併症リスクに関しては、十分なエビデンスが存在しないため、確実な評価には至らなかったが、手技に伴う一般的な合併症発生率を考慮すると、手技に熟練した施設においては心筋生検による益が害を上回ると考えられた。

### 4. エビデンス総体の確実性

アウトカムのうち評価可能であった全死亡については、介入群で改善した。このエビデンスの確実性を引用し「低 (C)」とした。

### 5. 患者の価値観

アウトカムの優先順位に対する価値観の論文は存在しなかった。

### 6. コスト

成人を対象とした患者視点の費用対効果分析の研究を特定することはできなかった。

### 7. 容認性

心筋生検に対する患者の容認性は高いと想定される。

### 8. 実行可能性

侵襲的検査であり、手技に習熟した術者がおり、常時同様の検査が施行されている施設で実行することが求められる。

### 9. 推奨のグレーディング

会議では特に異論が出なかった。修正デルファイ法 (RAND 法) を用いて、本ガイドライン作成メンバー全員による投票を行った。上記、推奨文にて、投票率 92%、中央値 8、見解不一致指数 0.13、賛成率 (7 以上の割合) 87% で承認された。

### 10. 関連する他の診療ガイドラインの記載

(1) 2016 年欧州心臓病学会 (ESC) 心不全ガイドライン<sup>221)</sup>

心筋生検は標準治療に反応せずに急速に進行する心不全患者で、心筋生検でのみ診断が可能、かつ有効な治療法がある特定の病態の可能性がある場合に推奨 (推

奨クラス IIa, エビデンスレベル C)

(2) 2007 年米国心臓協会 (AHA) / 米国心臓病学会 (ACC) / ESC ステートメント<sup>205)</sup>

心筋生検は、原因不明の 2 週間以内に新規発症した循環不全を伴う心不全患者に対して推奨 (推奨クラス I, エビデンスレベル B)

(3) 2013 年 ESC ステートメント<sup>3)</sup>

臨床的に心筋炎が疑われるすべての患者に対して心筋生検を考慮するべきである。命にかかわるような状態の症例は循環動態モニタリング、心臓カテーテル検査、心筋生検に熟練した施設 / ユニットへ送られるべきである (エキスパートオピニオン)

### 11. 治療のモニタリング

早期に急性心筋炎の組織学的病態を診断し、必要に応じて介入することが重要である。

### 12. 監視と評価

死亡率、心臓死亡率、LVEF 改善率、心不全再入院率などの長期予後への影響を監視し、評価する。

### 13. 今後の研究の可能性

RCT が考慮される (例, P: 急性心筋炎患者, I: 心筋生検, C: 心筋生検未施行, O: 死亡率, 心血管イベント, 心タンポナーデ, ペースメーカ植込み率)。

CQ1 において、急性心筋炎が疑われる患者全体に対する心筋生検施行の推奨が提案されたものの、推奨の強さは弱く、エビデンスの確実性は低いと判断される。しかしながら、前述のように心内膜心筋生検の施行が特に考慮される臨床シナリオが存在するため、本ガイドラインでは CQ1 の結果をベースとして臨床シナリオごとに推奨を定める方針とした。

心筋炎における心内膜心筋生検に関する推奨とエビデンスレベルを表 24 に示す。

## 7.3

### 合併症

主要な合併症の発生率はおおむね 1% 程度と報告されている<sup>222, 223)</sup>。報告によりさまざまであるが、死亡 (0 ~ 0.07%)、心穿孔 / タンポナーデ (0 ~ 6.9%)、気胸 / 空気塞栓 (0 ~ 0.8%)、血栓塞栓症 (0 ~ 0.32%)、弁損傷 (0.02 ~ 1.1%)、重症不整脈 / 房室ブロック (0 ~ 11%) などがあげられる<sup>224)</sup>。

## 7.4

### 代表的組織像

心筋炎では、① 浸潤炎症細胞に近接する心筋細胞傷害

表 24 心筋炎における心内膜心筋生検に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル	Minds 推奨グレード	Minds エビデンス分類
重症心不全あるいは心原性ショックを伴う急性心筋炎が疑われ、心筋生検が施行可能な環境が整っている場合*、心筋生検を施行する	I	C	C1	IVa
急性心不全、心室不整脈あるいは高度房室ブロックを伴う急性心筋炎が疑われ、心筋生検が施行可能な環境が整っている場合*、心筋生検を施行する	I	C	C1	IVa
末梢血好酸球増多症を伴う急性心筋炎が疑われる場合、心筋生検の施行を考慮する	IIa	C	C1	IVa
免疫チェックポイント阻害薬による急性心筋炎が疑われる場合、心筋生検の施行を考慮する	IIa	C	C1	IVa
上記以外で急性心筋炎が疑われる場合、心筋生検の施行を考慮してもよい	IIb	C	C1	V
慢性活動性心筋炎あるいは慢性炎症性心筋症が疑われる場合、心筋生検の施行を考慮する	IIa	C	C1	IVa

\*: 心筋生検が施行できる環境が整っていない場合、施行可能な施設への転送を考慮することが望ましい

と壊死、② 心筋細胞の断裂、融解、消失、③ 間質水腫 (ときに線維化) を認める (図 11A, B, C)。組織学的特徴から、リンパ球性 (図 11 ~ 14)、好酸球性 (図 15, 16)、巨細胞性 (図 17)、肉芽腫性 (サルコイドーシスなど) に大別される。弱拡大像では、リンパ球性ではびまん性の炎症性細胞浸潤をきたすのに対し、巨細胞性、好酸球性、肉芽腫性では多発性巣状であることが多い (図 11A, 図 15A, 図 17A)。

## 7.4.1

### 好酸球性心筋炎

好酸球性心筋炎は、心筋に浸潤した好酸球の顆粒に含まれる好酸球カチオン性蛋白 (ECP) や、主要塩基性蛋白 (MBP) などの細胞毒性物質により生じる<sup>225-231)</sup>。病理組織学的には、放射状の好酸球浸潤、脱顆粒と心筋細胞の破壊像、浸潤炎症細胞に近接する心筋細胞傷害を認める (図 15A ~ D)。また、好酸球浸潤が明らかでない場合、脱顆粒した MBP が心内膜や間質に沈着するため、抗 MBP 抗

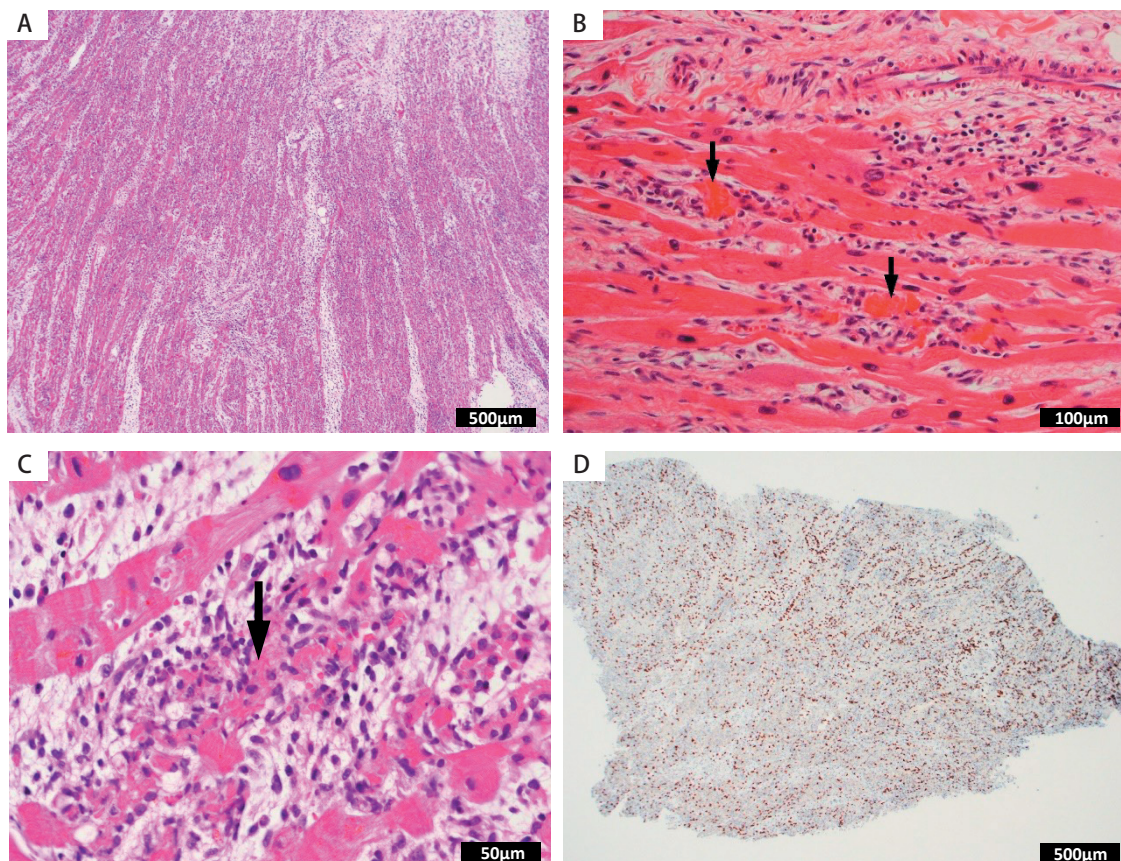


図 11 リンパ球性心筋炎（急性心筋炎）の組織像

- A: 弱拡大像. びまん性の細胞浸潤.  
 B: 強拡大像. 心筋細胞傷害像(矢印)を伴うリンパ球浸潤.  
 C: 強拡大像. 心筋細胞傷害像を伴うリンパ球浸潤(矢印).  
 D: びまん性の CD3 陽性 T リンパ球浸潤 (CD3 免疫染色).

体を用いた免疫染色が有用である<sup>28, 232)</sup> (図 15E). 心筋組織壊死や巨細胞浸潤を認めた場合, 壊死性好酸球性心筋炎, 巨細胞性心筋炎の可能性を考慮する. 薬剤などに起因する過敏性心筋炎がしばしば鑑別となるが, 過敏性心筋炎では, 間質ならびに血管周囲の炎症細胞に近接する心筋細胞傷害を伴わない好酸球浸潤を認め, 心筋壊死はないか, もしくは一部に限局されることが多く, 壊死性血管炎を認めないことが鑑別ポイントとして重要である<sup>233)</sup> (図 16).

#### 7.4.2 巨細胞性心筋炎

巨細胞性心筋炎は, びまん性心筋壊死と多核巨細胞が出現する致死的心筋炎である<sup>234)</sup>. 巨細胞性心筋炎の原因として, アレルギー/自己免疫の関与が推定されている. また, 心臓サルコイドーシスとの鑑別が問題となる<sup>86)</sup>. 巨細胞性心筋炎ではリンパ球と好酸球の浸潤が多く, 心筋壊死が高度であるのに対して (図 17A ~ E), 心臓サルコイドー

シスでは間質線維化が強く, 類上皮細胞肉芽腫形成がみられる. アステロイド小体は後者の特徴の1つである (図 17F). 肉芽腫性心筋炎においては, 経過中に過敏型反応が前面に出現する場合があります, 高度の好酸球浸潤を伴うが, well-formed granuloma が形成されない例では, 巨細胞性肉芽腫性心筋炎として心臓サルコイドーシスと区別される<sup>235-237)</sup>.

#### 7.5

#### 膠原病性心筋炎

膠原病性心筋炎は, 腎臓, 皮膚, 脈絡叢などの障害と同様に免疫複合体の沈着, 補体の活性化などを基盤として発症する. 非感染性のフィブリノイド変性, 膠原性変性, 間質水腫, 心筋壊死, 炎症性細胞浸潤を病的特徴とする<sup>238)</sup>.

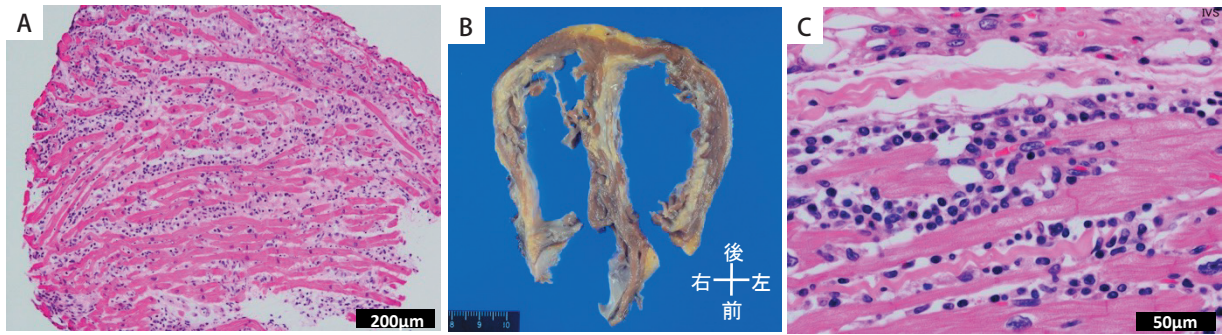


図 12 慢性活動性心筋炎（劇症型心筋炎後の重症心不全に対する心臓移植後症例）の組織像および摘出心

A：劇症型心筋炎発症時の初回心筋生検。びまん性の高度炎症細胞浸潤に間質水腫・線維化を伴う所見。

B：心臓移植時摘出心（発症 3 年後，両心室横切面）。内腔の拡張，心室壁の菲薄化，心内膜側帯状の線維性癒痕が目立つ。

C：摘出心においてもなお観察された，心筋細胞傷害像を伴う巣状のリンパ球浸潤。

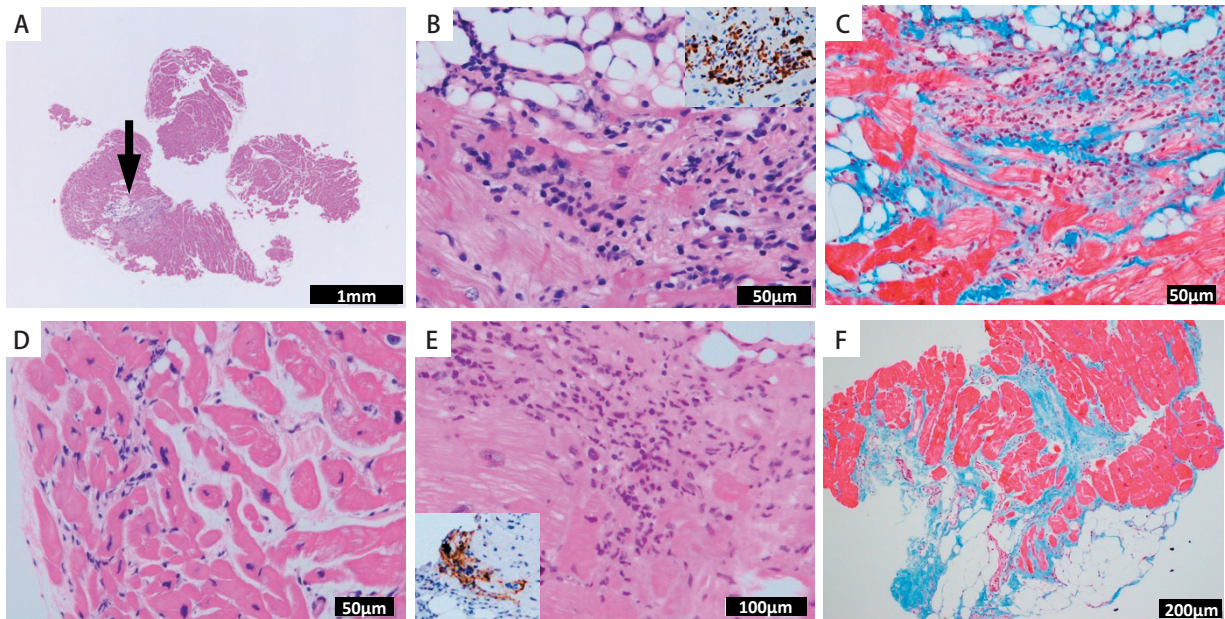


図 13 慢性活動性心筋炎（臨床的に拡張型心筋症と考えられていた症例）の組織像

A：初回心筋生検検体 3 個中 1 個にみられた巣状の炎症細胞浸潤（矢印）。

B：A 矢印部の強拡大像，心筋細胞傷害像を伴うリンパ球浸潤（炎症細胞浸潤に近接する心筋細胞傷害あり）がみられ，活動性ありと判断される（挿入図：CD3 免疫染色）。

C：B と同部位のマッソン・トリクローム染色像，心筋細胞傷害像を伴うリンパ球浸潤。背景には線維化と脂肪組織による置換がみられる。

D：間質にみられた軽度の炎症細胞浸潤。もしも B および C で示されるような活動性の炎症部分が得られていなければ，慢性炎症性心筋症と診断されうる所見である。心筋細胞には大小不同，肥大，配列の乱れもみられる。

E：発症 3 年目のフォローアップ生検（心機能改善のため免疫抑制療法を終了していたところ，心不全増悪）。一部に心筋細胞傷害像を伴う活動性の炎症を認め，巣状にテネイシン C (4C8) 陽性像を示す（挿入図：テネイシン C 免疫染色）。

F：発症 5 年目のフォローアップ生検（免疫抑制療法継続中）。炎症細胞浸潤は目立たない。置換性の線維化・脂肪浸潤は炎症後変化を示唆する。



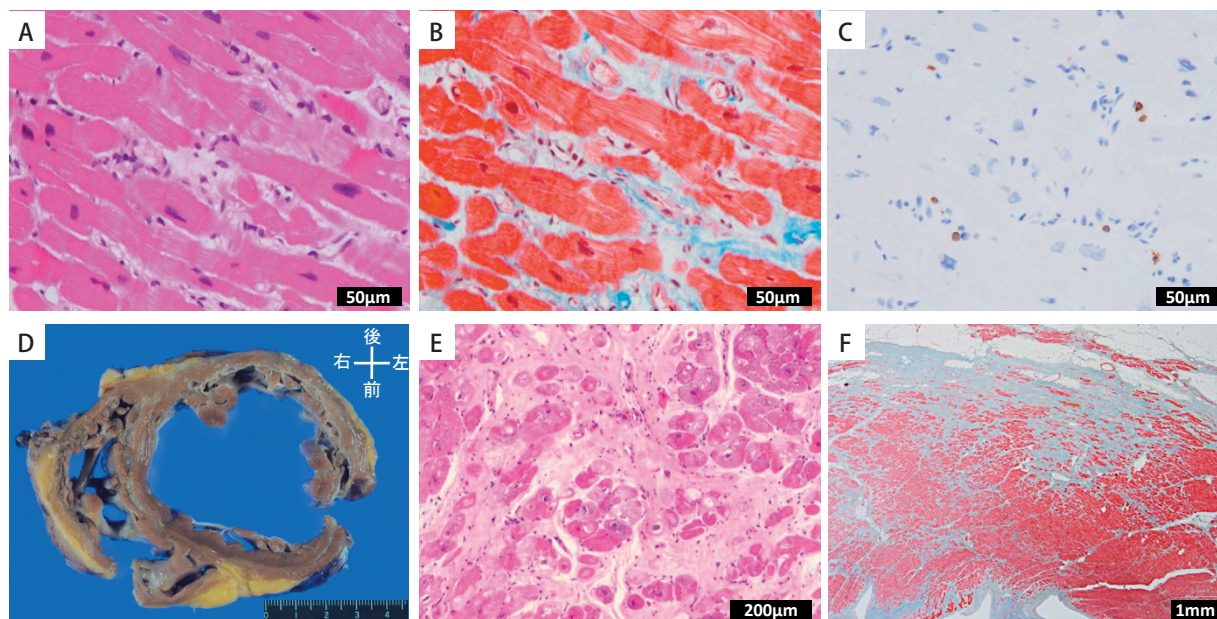


図 14 慢性炎症性心筋症（臨床的に拡張型心筋症と考えられていた症例）の組織像および摘出心

A：初回心筋生検。明らかな心筋細胞傷害像を伴わない間質の細胞浸潤。心筋細胞には肥大や大小不同あり。

B：淡い間質性線維化（マッソン・トリクローム染色）。

C：散在性の CD3 陽性 T リンパ球浸潤（CD3 免疫染色）。

D：心臓移植時摘出心（両心室横切面）。左室内腔の著明な拡張，心室壁の菲薄化があり，特に側壁から後壁にかけて白色調を呈している。

E：摘出心の左室。心筋細胞の脱落，大小不同を認め，高度の線維化内には散在性に炎症細胞浸潤を認める。

F：拡張型心筋症類似の間質性・置換性線維化（マッソン・トリクローム染色）。

### 7.5.1 強皮症

剖検では 50～80% にリンパ球浸潤，心筋変性や血管周囲および心内膜下を主とした斑状の心筋脱落と線維化病変を認め，強皮症心（scleroderma heart）とよばれる。間質にリンパ球浸潤が認められるが，心筋細胞傷害像は認められない（図 18）。この炎症性変化は拡張機能障害や刺激伝導障害にも関与する<sup>239, 240)</sup>。

### 7.5.2 全身性エリテマトーデス

剖検でも心病変が 40～60% にみられ，心肥大，心内膜炎，疣贅や潰瘍を伴う Libman-Sacks 心内膜炎が知られている。全身性エリテマトーデスに伴う心筋炎はループス心

筋炎とよばれ，その頻度は 1～10% とされる<sup>241, 242)</sup>。病理学的には，比較的多発性巣状の心内膜および心筋細胞間へのリンパ球浸潤，間質水腫，血管内の微小血栓，フィブリノイド壊死，血管炎，また，それらによる心筋の変性や壊死が認められる（図 19）。

### 7.5.3 多発筋炎・皮膚筋炎

剖検では，心病変も高頻度で認められ，その多くは心筋炎（38%），血管炎および内膜増生が関与する<sup>243)</sup>。心内膜下を主とした帯状の心筋脱落と線維化病変はアレルギー/自己免疫の関与が推定される<sup>244, 245)</sup>。間質にリンパ球浸潤が認められるが，明らかな心筋細胞傷害像は認められない（図 20）。

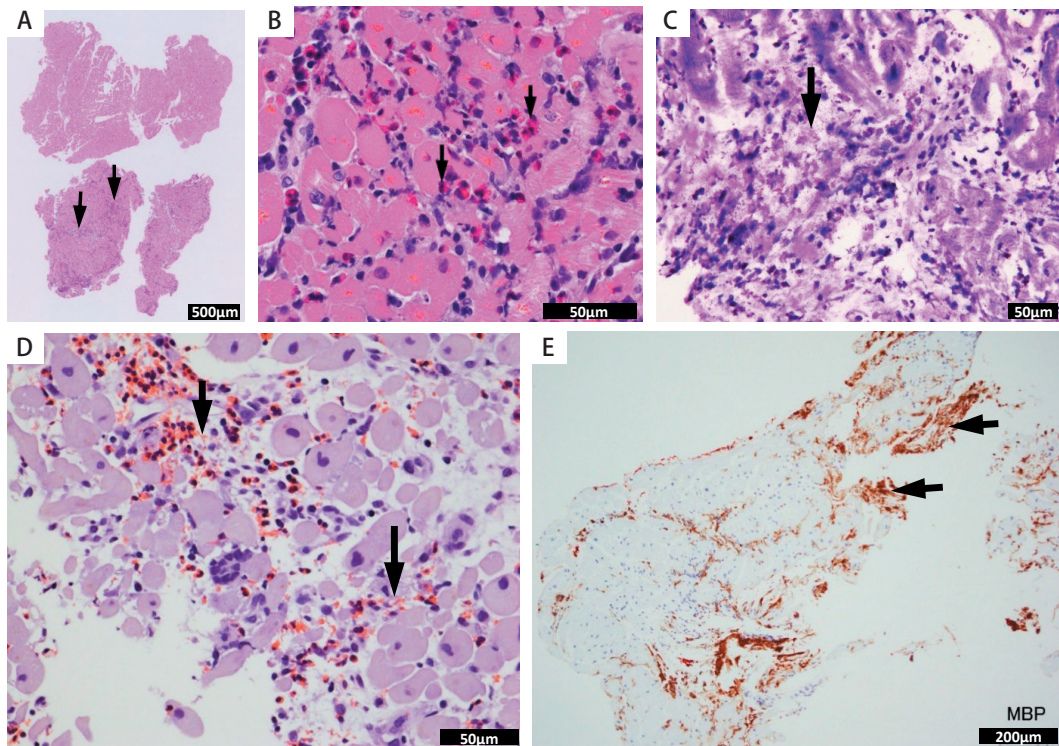


図 15 好酸球性心筋炎の組織像

- A：弱拡大像。下の切片に多発性巣状の細胞浸潤（矢印）。  
 B：強拡大像。心筋細胞間に拡がる。近接する炎症細胞による心筋細胞傷害を伴う好酸球浸潤（矢印）。  
 C：強拡大像。迅速標本（凍結切片）。ギムザ染色陽性の好酸球顆粒（矢印）。  
 D：強拡大像。direct fast scarlet (DFS) 陽性（赤橙色）の好酸球浸潤および脱顆粒像（矢印）（DFS 染色）。  
 E：心内膜および直下における MBP 陽性像（矢印）（MBP 免疫染色）。

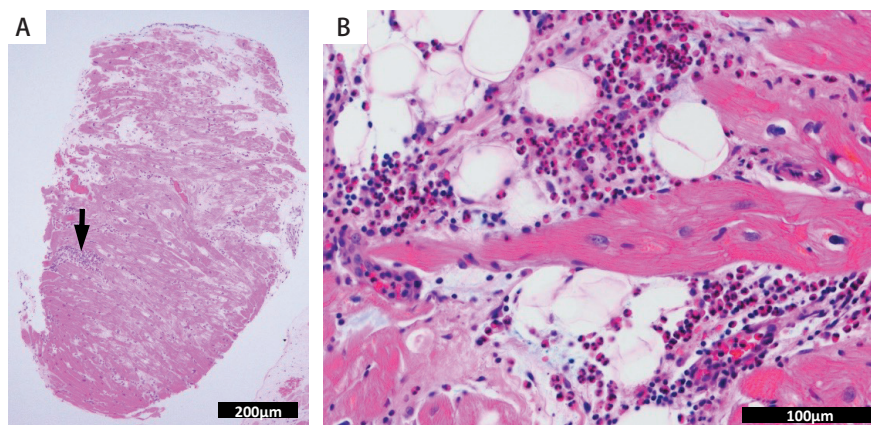


図 16 過敏性心筋炎の組織像

- A：弱拡大像。血管周囲の局所的な細胞浸潤（矢印）。  
 B：強拡大像。血管周囲などの間質に局限した好酸球浸潤。

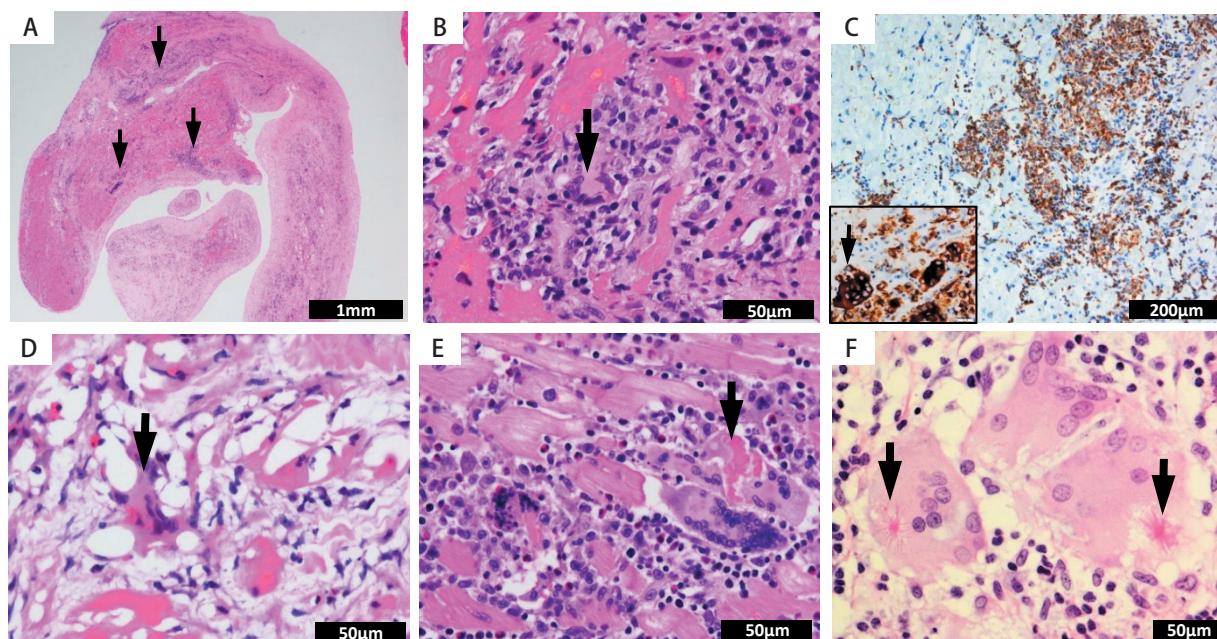


図 17 巨細胞性心筋炎の組織像

A：弱拡大像。多発性巣状の脱落心筋および細胞浸潤（矢印）。

B：強拡大像。背景に好酸球浸潤を伴う巨細胞浸潤（矢印）。

C：CD68 陽性マクローファージの集簇像（CD68 免疫染色）。多核巨細胞の陽性像（挿入図の矢印）。

D：強拡大像。迅速標本（凍結切片）。浸潤する多核巨細胞（矢印）。

E：強拡大像。多核巨細胞による筋原線維の貪食像（矢印）。

F：強拡大像。心臓サルコイドーシス。多核巨細胞内のアステロイド小体（矢印）。

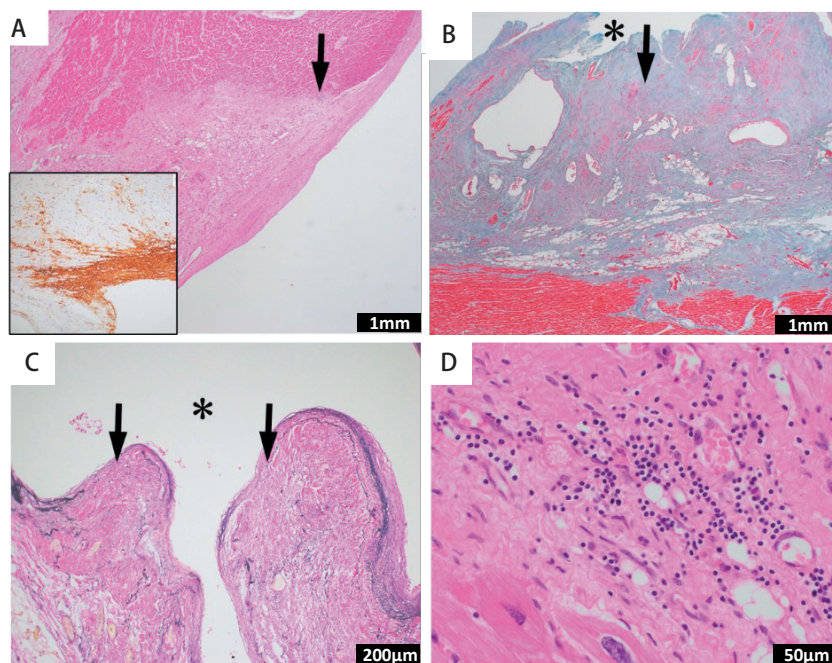


図 18 強皮症に伴う二次性心筋症の組織像

A：弱拡大像。心内膜側から連続する脱落心筋（矢印）。脱落部はテネイシン C（4F10）陽性を示す（挿入図：テネイシン C 免疫染色）。

B：弱拡大像（マッソン・トリクローム染色）。心内膜および心内膜下の脱落心筋と置換性線維化（矢印）。\*：心内腔

C：強拡大像（エラスチカ・ワンギーソン染色）。心内膜における弾性線維層の途絶（矢印）。\*：心内腔

D：強拡大像。間質における心筋細胞傷害像を伴わないリンパ球浸潤。

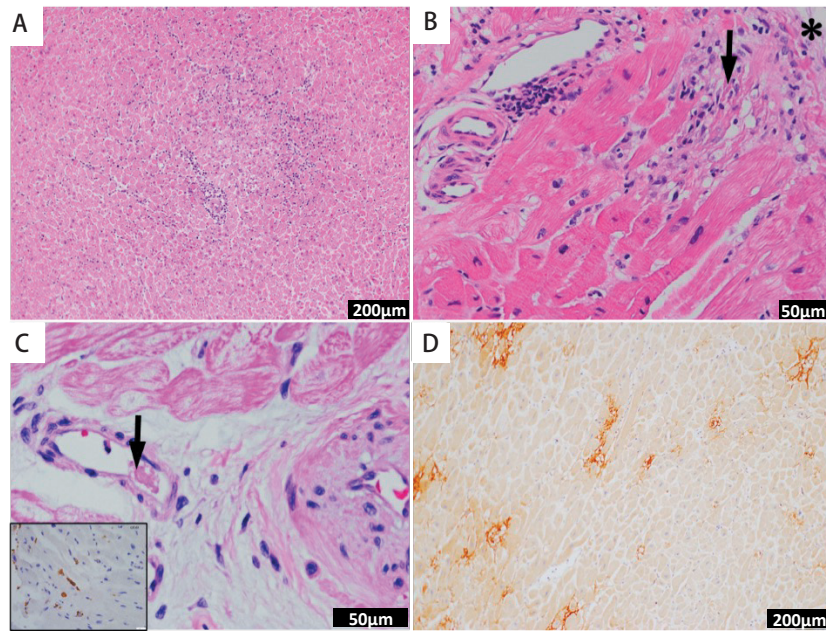


図 19 ループス心筋炎の組織像

- A：弱拡大像。多発する巣状のリンパ球浸潤。  
 B：強拡大像。心内膜直下の小範囲な心筋細胞凝固壊死（矢印）。\*：心内腔  
 C：強拡大像。微小血管内の微小血栓（矢印）。挿入図：CD61 免疫染色の血栓陽性像  
 D：多発する巣状のテネイシン C (4C8) 陽性像（テネイシン C 免疫染色）。

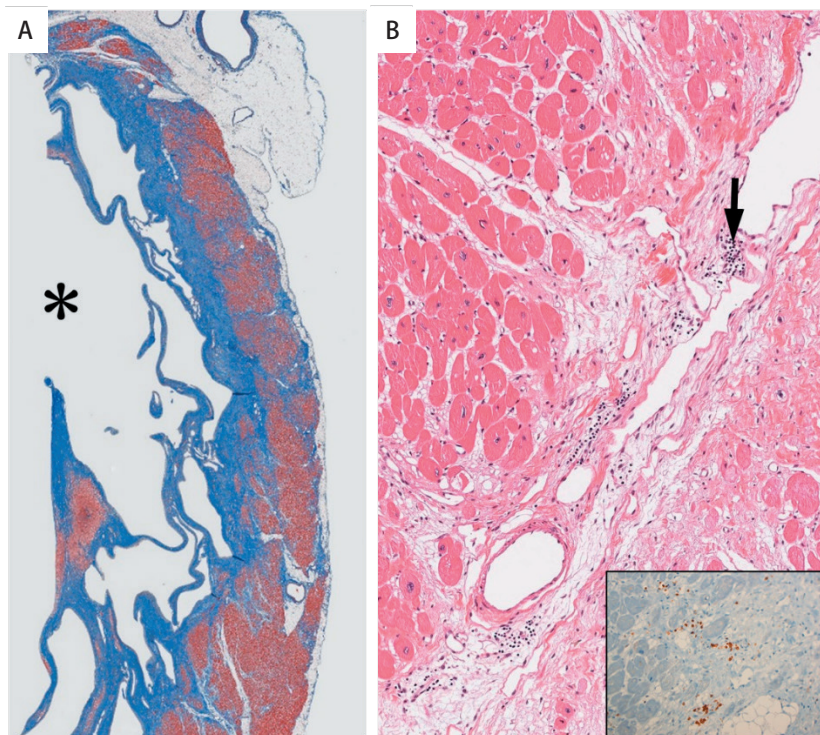


図 20 多発筋炎に伴う二次性心筋症の組織像

- A：弱拡大像。心内膜側の帯状の脱落心筋および置換性線維化。\*：心内腔  
 B：強拡大像。間質における心筋細胞傷害像を伴わないリンパ球浸潤（矢印）。CD3 陽性を示す（挿入図：CD3 免疫染色）。

# 第3章 診断アルゴリズム

## 1. 急性心筋炎

第1章総論および第2章診断で述べた内容を総合し、本ガイドラインでは急性心筋炎の診断アルゴリズムを図21のとおり提言する。

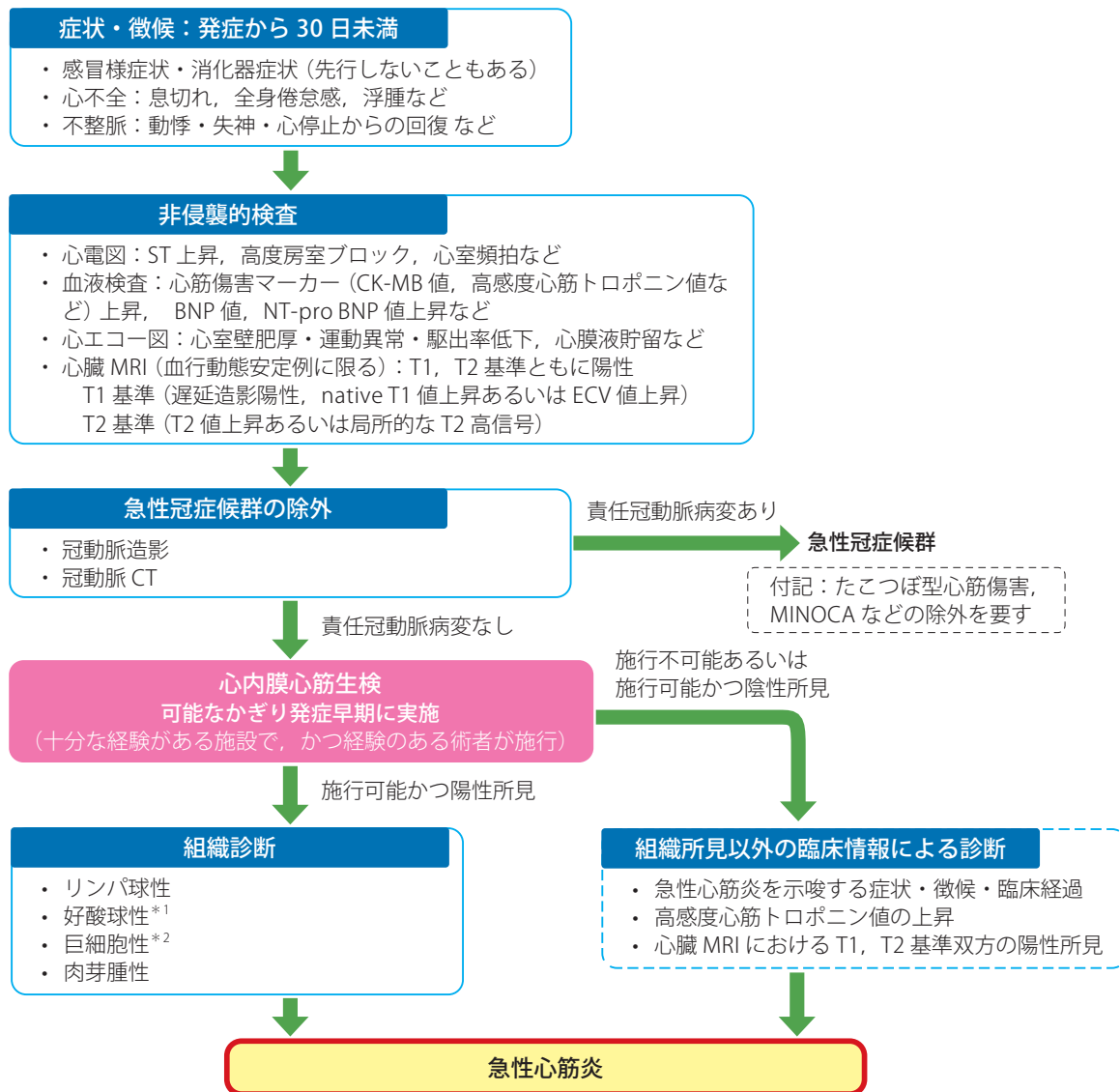


図21 急性心筋炎の診断アルゴリズム

MINOCA：myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries

\*1：詳細は第6章1.3診断，\*2：詳細は第6章2.3診断を参照。

2.

慢性活動性心筋炎・慢性炎症性心筋症

第1章総論および第2章診断で述べた内容を総合し、本ガイドラインでは慢性活動性心筋炎および慢性炎症性心筋症の診断アルゴリズムを図22のとおり提言する。

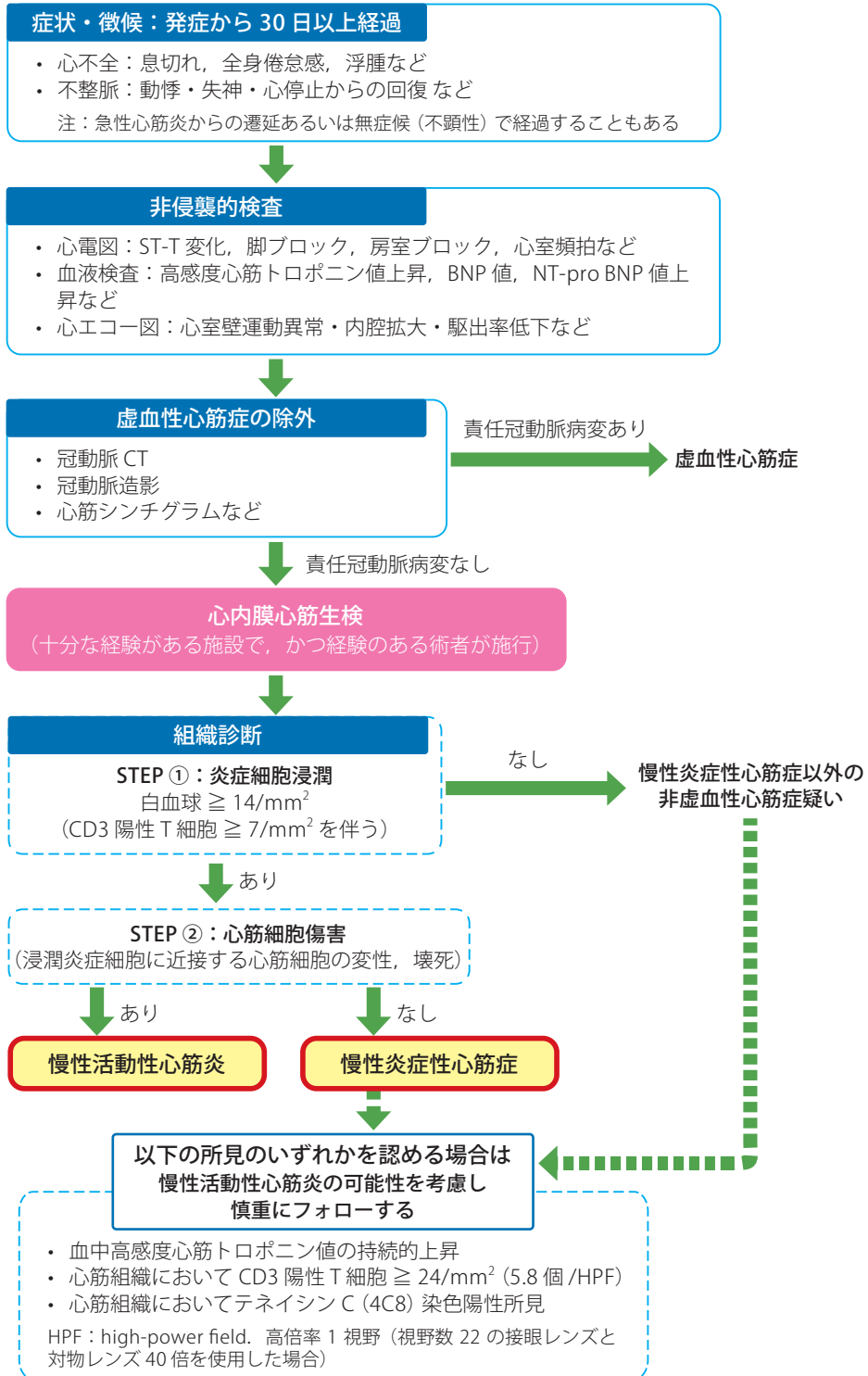


図 22 慢性活動性心筋炎および慢性炎症性心筋症の診断アルゴリズム

## 第4章 治療・管理

### 1.

### 基本治療

#### 1.1

#### 血行動態不安定例（劇症型心筋炎）への対応

劇症型心筋炎は、一般的に「血行動態の破綻を急激にきたし、致死経過をとる急性心筋炎」と定義されるが、国際的にもその厳密な定義は確立されていない。わが国では従来「体外循環補助を必要とした重症度を有する」心筋炎として認識されてきたが、近年の欧米の研究では、静注強心薬による血行動態補助のみの症例も本症とみなすことが少なくない<sup>246)</sup>。本ガイドラインでは体外補助循環を要する症例に限定せず、「血行動態の破綻を急激にきたし、致死経過をとる急性心筋炎」を劇症型心筋炎と定義する。

劇症型心筋炎は発症初期より血行動態の破綻をきたす例もある一方で、軽度な初期症状、すなわちNYHA心機能分類I度でも、急速に劇症化へ向かう症例が存在することをまず認識すべきである。その病状変化は日単位から、ときに時間単位で進行する。急性心筋炎症例においては、治療が手遅れにならぬよう厳密な病状のモニタリングを続けることが必要である。

心筋傷害マーカーが経時的に低下し、陰性化する例では病態の安定に向かうことが示唆されるが、反対に心筋傷害マーカーが上昇し続ける場合は、重症化に備える必要がある<sup>247, 248)</sup>。劇症化を早期に検出するためには、繰り返し心エコー図検査を行い、特に左室壁厚増加<sup>249)</sup>や左室壁運動低下の進行、心拍出量の低下に注意を払う必要があるが、その変化はときに急速である<sup>61)</sup>。劇症化に至った症例では、左室機能のみならず右室機能も著しく障害されることが多く<sup>250)</sup>、その後の治療経過に影響を与える。

劇症型心筋炎における死亡の多くは急性期に発生するため、極期を乗り切れば自然軽快が期待できる<sup>154, 246, 251)</sup>。したがって、急性期管理では心筋炎による血行動態の破綻を

回避し、自然回復の時期までいかに橋渡しするかがもっとも重要な治療戦略となる。

#### 1.1.1

#### 薬物治療

薬物による血行動態維持は一般の急性心不全治療と同様であり、利尿薬、血管拡張薬、強心薬などが用いられる。心ポンプ失調に対してはドブタミンやホスホジエステラーゼ(PDE) III 阻害薬が第一選択となり、低灌流に加えて低血圧を呈する患者に対しては、昇圧作用をもつノルアドレナリンやドパミンが併用される。劇症型心筋炎における検討はなされていないが、心筋梗塞後の心原性ショックに対して、ノルアドレナリンの使用はドパミンに比べて予後が良好であることが知られている<sup>61, 252)</sup>。静注強心薬によっても心原性ショックから離脱できない症例では、補助循環の使用を躊躇すべきではない。

劇症型心筋炎における薬物治療の推奨とエビデンスレベルを表25に示す。

#### 1.1.2

#### 経皮的補助循環

##### a. 大動脈内バルーンパンピング

大動脈内バルーンパンピング(IABP)による循環補助の

表25 劇症型心筋炎における薬物治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル	Minds 推奨グレード	Minds エビデンス分類
ポンプ失調と肺うっ血に対するドブタミンの投与を考慮する	IIa	C	B	IVa
ポンプ失調と肺うっ血に対するPDEIII 阻害薬の投与を考慮する	IIa	C	B	IVa
心原性ショックを呈する患者に対するノルアドレナリンの投与を考慮する	IIa	B	B	II
心原性ショックを呈する患者に対し、ドパミンの投与を考慮してもよい	IIb	B	C2	II

機序は、大腿動脈から下行大動脈に留置したバルーンのカウンターパルセーションによる後負荷軽減、および冠動脈血流増加である。わが国では通常1～2週間の補助が限界であるが、海外では鎖骨下動脈から挿入可能なタイプが使用可能であり、より長期間の留置に耐えうる<sup>253)</sup>。元来IABPの適応となるのは、急性心筋梗塞における再灌流療法前後の補助、または急性心筋梗塞の機械的合併症（心室中隔穿孔や急性僧帽弁逆流）に対する外科的修復前であるが、劇症型心筋炎を含めた重症心不全全般に対しても、IABPは適応と考えられてきている。RCTにおいて、IABPの使用は急性心筋梗塞による心原性ショックの予後を改善しておらず（IABP-SHOCK II試験）、ルーチンでの使用は推奨されないものの、一般的に内科治療に反応しない重症心不全の場合は使用が考慮される<sup>254,255)</sup>。

IABPは挿入が比較的容易であり、迅速に開始できるメリットがある。禁忌として、中等度以上の大動脈弁逆流や大動脈解離などがある。合併症としては、とくにバルーン挿入側の下肢阻血に注意する必要があるが、循環補助用心内留置型ポンプカテーテル（IMPELLA）やveno-arterial extracorporeal membrane oxygenation（VA-ECMO）に比べれば細径であり、血管合併症のリスクは少ない傾向にある。一方で、IABPは圧補助手段であり、循環補助効果は自己心機能に依存する。そのため、きわめて高度な血行動態破綻時には効果が不十分である。また、不整脈や高度の頻脈を伴うときにはその補助効果は減弱する。

これまでVA-ECMO装着時には、後負荷の軽減やVA-ECMO離脱時のバックアップのためにIABPの併用が推奨されてきた。近年は同目的でIMPELLAが使用されることも増えているが、IABPに対する優位性は明らかではない<sup>256,257)</sup>。

## b. IMPELLA

IMPELLAは、2023年2月現在わが国では左心補助用の2.5, CP, 5.0, 5.5が承認されている。それぞれの数字は最大補助流量（L/分）を表し、CPでは3.7L/分の最大補助流量が得られる。いずれも大腿動脈もしくは鎖骨下動脈から逆行性に上行大動脈に至り、大動脈弁を通過させて左室内に先端を留置する。小型の軸流ポンプを内蔵しており、左室内から脱血し上行大動脈へ送血することで左心バイパスを確立する。

急性心筋梗塞による心原性ショックに対するIMPELLA 2.5またはCPをIABPとランダム化比較した2つの試験（ISAR-SHOCK試験、IMPRESS in Severe Shock試験）では、いずれも生命予後改善効果についてIMPELLAの優越性を示すことができなかった<sup>258,259)</sup>。劇症型心筋炎に対しては、IMPELLA単独での使用例も報告されている

が<sup>260)</sup>、劇症型心筋炎では右心不全を合併することも多いため、左心補助デバイスであるIMPELLA単独では補助不十分となる可能性を念頭に置く必要がある。

同様に、心室細動や心静止に至った場合にもIMPELLA単独での補助は困難であり、VA-ECMOを併用するべきである。IMPELLAはVA-ECMOと併用した場合、VA-ECMOの逆行性送血に伴う左室後負荷を軽減する効果が期待される一方で、自己肺による酸素化が不十分の場合は、冠血流や脳血流が低酸素血症に陥る可能性を考慮する必要がある。

IMPELLAの留置位置の評価には、心エコー図が重要な役割を果たす。吸入部が僧帽弁尖や乳頭筋に干渉せずに左室内の適切な位置に留置され、吐出部が大動脈弁に接触せずに大動脈弁より上部に位置していることを確認する<sup>261)</sup>。

合併症としては、IMPELLA挿入側の下肢阻血、出血など穿刺に伴う合併症があげられる。また心筋炎の場合、心筋浮腫に伴い左室内腔が小さいことも多く、IMPELLAが左室壁と接することで心室不整脈、溶血、ポンプ内血栓などが生じやすい。

## c. VA-ECMO

経皮的心肺補助装置（PCPS）はわが国独自の呼称であり、国際的にはVA-ECMOという呼称が一般的である。経皮的に挿入可能なカニューレと遠心ポンプおよび体外膜型人工肺からなり、比較的簡便に導入可能で、両心補助に加えて呼吸補助効果もあることから、劇症型心筋炎における中心的な循環補助装置である。VA-ECMOの適正使用にあたり、①適応、②導入、③運用、④離脱、⑤合併症対策については後述する（本章1.1.5）。

VA-ECMO装着後の生存退院率は、劇症型心筋炎では47～83.3%と報告されており、他の原因疾患よりも装着後の予後は比較的良好とされている<sup>262)</sup>。VA-ECMO使用後の生存率の予測には、Survival After Veno-arterial ECMO（SAVE）スコアが参考になる<sup>263)</sup>。

劇症型心筋炎における経皮的補助循環の推奨とエビデンスレベルを表26に示す。

### 1.1.3

#### 開胸を要する補助循環

通常のVA-ECMOは大腿動静脈から経皮的にカニューレ挿入を行うが、穿刺部の出血や下肢阻血などの合併症で管理継続が困難である場合、血管径の問題などからカニューレサイズが不十分で、十分な補助流量が得られない場合、もしくは心機能の改善がみられず、補助循環が長期化する場合には、開胸下にVA-ECMOまたは体外設置型補助人工心臓（VAD）のシステムに移行することを考慮する。



開胸下に、右房に脱血カニューレを装着し、上行大動脈に送血するシステムを central ECMO とよぶ。左室後負荷軽減のために、同時に左室心尖部からの脱血を追加する場合もある。central ECMO により、鼠径部からの VA-ECMO に伴う血管合併症（穿刺部の出血、下肢阻血）を回避し、よりサイズの大きいカニューレを用いることで高流量の補助が期待できる。

central ECMO は両心および肺の機能を補助することができるシステムであるが、より長期の補助が必要な場合は、体外設置型 VAD に移行することを考慮する。これは、ポンプ本体を体外に置き、左室補助人工心臓 (LVAD) の場合は上行大動脈に接続した送血管と、左室または左房に挿入した脱血管を皮膚に貫通させ、ポンプ本体に接続するシステムであり、肺うっ血の改善に優れる。

体外設置型 VAD としては、わが国では拍動流ポンプ (ニプロ VAD) が保険適用され、用いられてきた。ただし近年は、体外循環用遠心ポンプ (連続流ポンプ) を用いる施設が増えている。2021 年には連続流ポンプ (バイオフィロート VAD) が体外設置型 VAD として保険適用されたが、連続流ポンプを用いた体外設置型 VAD は流量の管理が容易である。添付文書上の抗凝固療法の目標値は、ワルファリンを用いる場合はプロトロンビン時間国際標準比 2.5 ~ 3.5、未分画ヘパリンを用いる場合は活性化凝固時間 (ACT) 150 ~ 170 秒と記載されている。

患者移動の面ではニプロ VAD にメリットがあり、患者の離床や運動療法を行いやすい。また、小児用の体外設置型 VAD としては拍動流ポンプである EXCOR (Berlin Heart 社) が保険適用され、臨床使用されている。

一方、右室補助人工心臓 (RVAD) とは、肺動脈に接続した送血管と右室または右房に挿入した脱血管を皮膚に貫通させ、ポンプ本体に接続するシステムである。LVAD と RVAD を同時に施行する場合を両心室補助人工心臓 (BiVAD) とよぶ。劇症型心筋炎に伴う心原性ショックでは重度の両心不全を伴うことがあり、また経過中に肺疾患を合併することも多いため、LVAD のみでは十分な補助が得られないことがある。その場合は、BiVAD もしくは central ECMO の方が有効な循環補助が期待できる。central ECMO は BiVAD に比べると手術侵襲が小さく、ポンプが1つであるので管理が容易である反面、人工肺が必須であり、肺血流を著しく減少させる非生理的な循環であることから、長期管理には不向きである。

劇症型心筋炎における開胸を要する補助循環の推奨とエビデンスレベルを表 27 に示す。

表 26 劇症型心筋炎における経皮的補助循環の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル	Minds 推奨グレード	Minds エビデンス分類
心原性ショックもしくは致死性不整脈を呈する患者に対して、VA-ECMO を使用する	I	C	B	IVa
心原性ショックを呈する患者に対する IMPELLA の使用を考慮する	IIa	C	B	IVa
心原性ショックを呈する患者に対する IABP の使用を考慮する	IIa	C	B	IVa
VA-ECMO と併用で IABP もしくは IMPELLA の使用を考慮する	IIa	C	B	IVa
致死性不整脈、右心不全、著明な呼吸不全を呈する患者に対する IABP、IMPELLA 単独での使用は推奨されない	III No benefit	C	C2	V

表 27 劇症型心筋炎における開胸を要する補助循環の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル	Minds 推奨グレード	Minds エビデンス分類
経皮的補助循環での管理が困難な症例に対する central ECMO、もしくは体外設置型 VAD の使用を考慮する	IIa	C	C1	V
心機能が改善しない症例に対する植込型 LVAD の使用を考慮する	IIa	C	C1	V

#### 1.1.4 植込型 LVAD と心臓移植 (表 27)

体外設置型 VAD と異なり、小型の連続流ポンプ本体を体内に置く LVAD を植込型 LVAD とよぶ。あらゆる内科的治療に抵抗性の重症心不全に対する治療オプションとして、心臓移植および植込型 LVAD がある。植込型 LVAD は、心臓移植を待機中の重症心不全患者に対する橋渡し治療 (BTT)、もしくは移植を前提としない長期在宅補助人工心臓治療 (DT) として保険適用されている。

劇症型心筋炎は急性の経過で生じる病態であり、多くの場合は急性期を乗り越えれば回復が期待されるため、通常は心臓移植や植込型 LVAD の適応とはならない。ただし、

発症から 30 日を経過しても心機能障害が残存し、慢性活動性心筋炎もしくは慢性炎症性心筋症に移行したと考えられる症例が存在する。血液検査上の炎症反応や心筋トロポニンなど心筋傷害マーカーの上昇が遷延している場合は、再度心筋生検を行い、病理学的に炎症の活動性を再評価する必要がある。

劇症型心筋炎の心機能改善の見込みを早期に判断する確立された基準は存在せず、今後の課題である。慢性活動性心筋炎もしくは慢性炎症性心筋症と診断される重症心不全症例においては、心不全の重症度やその他の医学的・社会的状況を考慮したうえで、心臓移植適応もしくは植込型 LVAD の適応と判断される場合もある。

### 1.1.5

#### VA-ECMO の運用 (図 23)

##### a. 適応

劇症型心筋炎における VA-ECMO の適応は、致死性不整脈（心静止を含む）および心ポンプ失調による低心拍出状態の 2 つに分けられる。ただし、劇症型心筋炎においては両者が混在していることに留意すべきである。また、劇症型心筋炎では原病による循環不全が主死因であるが、循環補助の装着に伴う合併症も無視できない。過剰な使用は厳に慎むべきであるが、一方で、急速に進む病態に対して後手を踏まないように注意する必要がある。

心肺停止をきたした症例は多臓器不全を生じ、その後の治療が困難となることから、重症化が推定される症例では早急な VA-ECMO の導入が考慮される。心肺停止に陥った場合には、突然の循環虚脱に伴う生命危機、特に中枢神経障害の発症を最小限にすることが重要であり、適切な心肺蘇生が不可欠である。しかしながら、劇症型心筋炎に伴う心室頻拍や心室細動に対する薬物治療、あるいは直流通電の成功率は高くない。直流通電で効果がみられない、もしくは再発を繰り返す場合は、心肺蘇生を継続しながらすみやかに VA-ECMO の導入に踏み切る（体外循環式心肺蘇生法：ECPR）。VA-ECMO 導入後に心室頻拍が自然に解除されることもしばしば経験される。

心ポンプ失調による低拍出状態に伴い、意識混濁や乏尿など臓器灌流低下による多臓器不全を呈している患者には、躊躇せず VA-ECMO を導入する。一方、心ポンプ失調が徐々に進行する患者では、臨床指標を経時的に観察しながら、強心薬投与、IABP/IMPELLA、VA-ECMO を適切に選択する。強心薬に反応が乏しい場合にはまず IABP や IMPELLA も考慮されるが、重症化が予測される場合や、右心不全に伴い左室補助のみでは治療困難な場合には、VA-ECMO を優先して導入することも考慮される。重症化を予測する因子として、①左室壁厚の増大、②心筋傷害

マーカーの上昇、③リズム異常の合併、などが提唱されている<sup>248)</sup>。

##### b. 導入

時間的余裕があれば、挿入部位の動静脈径を造影 CT やエコーを用いてあらかじめ測定し、血管径に合わせたサイズのカニューレを選択する。通常は大腿動静脈に送脱血管を挿入するが、特殊な例では脱血部位として内頸静脈や、送血部位として腋窩動脈・鎖骨下動脈も考慮しうる。17 Fr の送血管、21 Fr の脱血管を使用した場合の流量は平均で 2～3 L/分であるが、流量は送血管・脱血管のサイズや位置に規定される。

細すぎるカニューレでは十分な流量を確保できず、太すぎるカニューレは血管合併症の原因となる。致死性不整脈を生じ、心肺蘇生を行いながらの穿刺はしばしば困難で、その後の感染や出血などのリスクも高まる。病勢進行が予想される場合には、血行動態が破綻する前に挿入予定部の血管確保を行う方がよい。また、送血管留置部位の遠位側に distal perfusion を設けることで下肢阻血の合併症が減少することが報告されている<sup>264)</sup>。可能ならば予防的に行うことが望ましい。

##### c. 運用とモニタリング

VA-ECMO を導入した際は、全例でスワン・ガンツカテーテルを留置し、血行動態をモニタリングすることを推奨する。VA-ECMO および IABP/IMPELLA によるサポート下に適切な前負荷、後負荷を維持することを目指す。十分な臓器灌流を継続することが何より重要である。自己心拍出量および VA-ECMO 補助流量を合わせた合計が 2.5 L/分/m<sup>2</sup> 以上を目標とするが、すでに急性腎不全や急性肝不全など臓器障害を合併している患者、感染を合併した患者などは、さらに高流量が必要となる。流量のみならず、臓器灌流の指標として尿量、mixed venous oxygen saturation (SvO<sub>2</sub>)、代謝性アシドーシス、乳酸値、血液生化学検査での血清総ビリルビン値、クレアチニン値などを参考にしながら、十分な臓器灌流を得ることを目標とする。

必要な流量を得られない場合はその原因を明らかにし、場合によってはカニューレの追加や開胸を要する循環補助装置への変更を検討する。過剰な高流量は後負荷増大や溶血の原因となるため、適切な流量に調節することが必要である。

VA-ECMO 装着中は連日心エコー図検査を行い、心機能、大動脈弁開放の有無、左室内血栓の有無などを確認する。適切な流量および後負荷を維持しても大動脈弁開放が得られず、肺うっ血の進行や左室内の血流停滞が認められる場合、IABP もしくは IMPELLA が挿入されていなければ併用を考慮する<sup>265)</sup>。

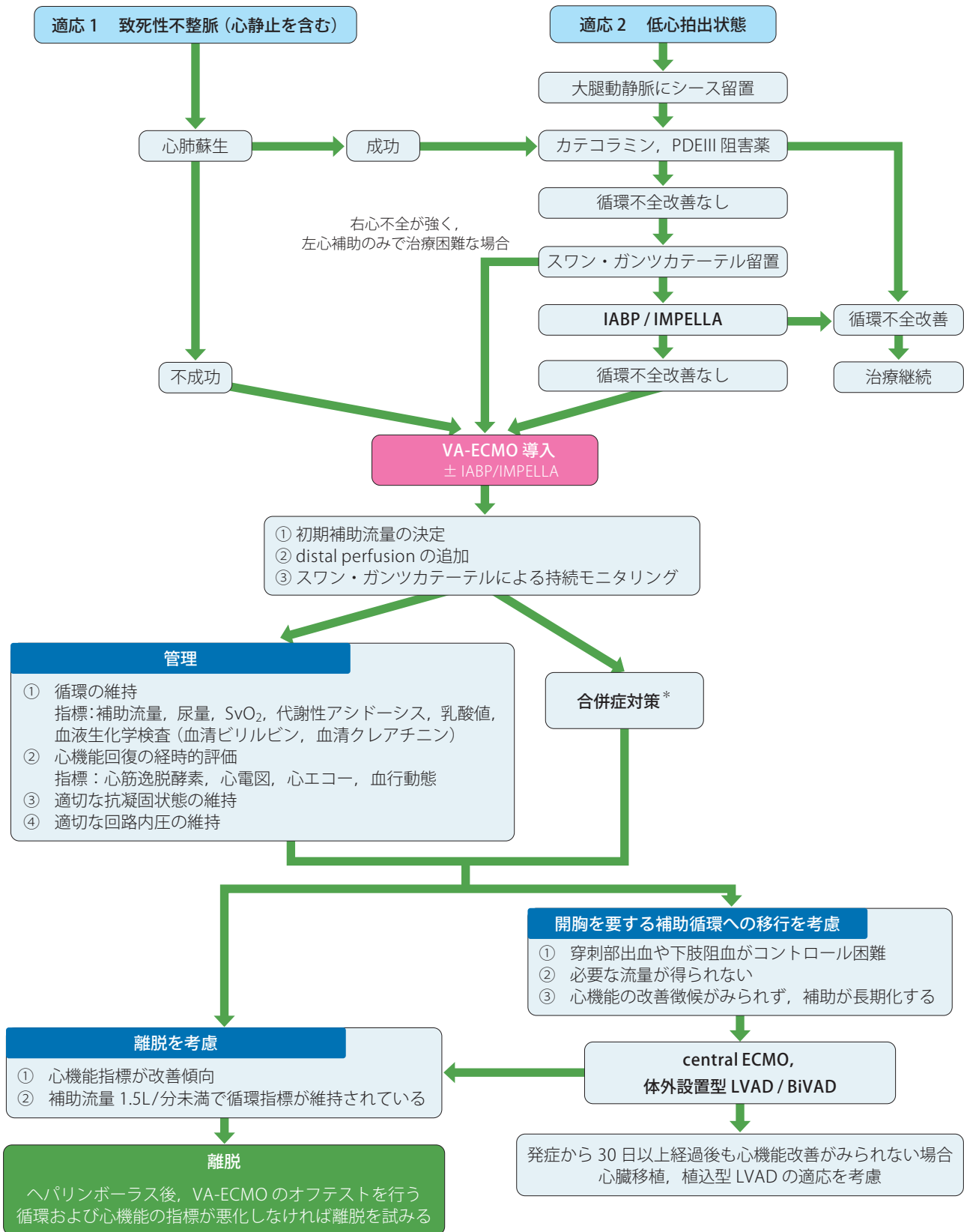


図 23 劇症型心筋炎における VA-ECMO 運用・管理フローチャート

\* : 表 28 参照

原則として右橈骨動脈に動脈ラインを留置する。自己肺を通過した血流と VA-ECMO を通過した血流が混合する部位を **mixing zone** とよぶが、右橈骨動脈と人工肺の血液ガスを同時に分析することで **mixing zone** の推定が可能である。**mixing zone** が上行大動脈にある時は、大動脈弁開放が得られず肺うっ血や左室内血流停滞を生じやすい。ECMO 流量が一定で **mixing zone** が徐々に遠位側に推移していくことは心機能改善の指標となるが、自己肺を通過した血流が冠動脈や脳を灌流することになるため、自己肺の酸素化が重要となる。

VA-ECMO 装着中の抗凝固療法の種類およびモニタリング方法は施設により異なり、最適な抗凝固療法に関するエビデンスは乏しい。わが国では未分画ヘパリンが使用されることが多い。一般的には、まずカニューレションの際に未分画ヘパリン 50～100 単位/kg をボラス投与する。その後、ACT もしくは活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) を参考にし、各施設の正常値の 1.5～2.5 倍程度 (ACT 180～200 秒、APTT 50～60 秒) を目安に管理する。ただし、VA-ECMO 装着中は播種性血管内凝固症候群 (DIC)、血小板減少、そして出血を合併する患者も多く、適切な目標値は個々の患者の状態に合わせて設定する必要がある。

**d. 離脱**

通常、VA-ECMO は 1～2 週間の補助を目標としており、長期になると合併症のリスクも高まる。劇症型心筋炎の多くは急性の病態であり、心筋の炎症が落ち着き心機能の十分な改善がみられれば、すみやかに VA-ECMO からの離脱を考慮する。離脱を考慮するタイミングとしては、心筋

傷害マーカーの低下、心電図所見の改善、心エコー図上の心筋浮腫や壁運動改善が参考になる。M モード法で大動脈弁の開放時間を計測した指標である補正左室駆出時間 (LVETc,  $LVET/\sqrt{RR}$ ) > 200 ms は離脱を考慮する基準の 1 つとして報告されている<sup>251)</sup>。

VA-ECMO からの離脱に際してはスワン・ガンツカテールが留置されていることが望ましい。心機能の改善を認め、補助流量を 1.5 L/分未満まで漸減した状態で、平均動脈圧 60 mmHg 以上、SvO<sub>2</sub> 65% 以上、乳酸値正常、動脈血ガス分析でアシドーシスがない、生化学検査で臓器障害の進行がない、尿量が保たれていることが確認できれば、VA-ECMO のオフテストを行う。この際、自己肺により酸素化および換気が維持されることを確認することも必要である。

離脱の基準としては、血行動態、心機能、呼吸機能、臓器障害など複数の因子を総合的に判断する必要がある<sup>266,267)</sup>。注意点として、左心系は VA-ECMO 離脱後も IMPELLA もしくは IABP でのサポートが可能であるが、右心系のサポートに関しては強心薬以外に有効な手段はないため、特に慎重な評価が必要であることがあげられる。未分画ヘパリンのボラス投与下に VA-ECMO を停止し、右心系の拡大、右房圧・肺動脈圧の上昇、SvO<sub>2</sub> の低下、動脈血ガス分析値の異常がないことを確認し、離脱をはかる。

**e. 合併症対策 (表 28)**

**i. 下肢阻血**

VA-ECMO の黎明期は、心機能が改善に向かいながらも多臓器不全にて死亡する例が多く、下肢阻血がその主因であった。送脱血カテール径と大腿動静脈径との不適合の

**表 28 VA-ECMO の主な合併症と対策**

合併症	予防	対策
下肢阻血	適切なカニューレサイズを選択 distal perfusion	減張切開、開胸を要する補助循環への移行
肺合併症	適切な前負荷・後負荷の管理 強心薬や IABP/IMPELLA の使用 体位変換	気管支鏡による吸痰ドレナージ
溶血	適切な脱血圧・送血圧の管理	回路交換、ハプトグロビン投与
穿刺部出血	適切な抗凝固状態の維持	止血 (圧迫、縫合)、輸血、開胸を要する補助循環への移行
塞栓症	適切な抗凝固状態の維持 左室内血流停滞を避ける 回路交換	
感染	各種培養の提出 導入初期からの抗菌薬投与	発熱時のライン交換
循環不全	適切なカニューレサイズを選択 適切な前負荷・後負荷の管理	送脱血管の追加、開胸を要する補助循環への移行

場合もあるが、カテーテル挿入時の頻回穿刺による出血および血腫形成が原因と推測される場合もある。劇症型心筋炎でVA-ECMOが導入される場面においては、動脈拍動が微弱であり、カテーテル挿入が困難なことが多い。したがって、前述のように重症化が予想される患者では、動脈触知が可能な時点であらかじめ大腿動静脈にシース留置を行い、緊急時の導入に備えることが望ましい。また、下肢阻血を予防するために、VA-ECMO導入後はすみやかに送血回路からdistal perfusionを設けることが推奨される<sup>264</sup>。阻血が発生してからのdistal perfusion設置は効果的でない場合が多い。

## ii. 肺合併症

VA-ECMOの逆行性送血に伴う左室後負荷上昇や、過度の輸液による体液量過剰は肺うっ血をもたらす。自己肺の酸素化および換気能を低下させる。VA-ECMOにより酸素化された動脈血が全身を灌流している間は大きな問題とならないが、自己心機能が改善し、自己肺を通過した血流が全身を循環するようになると、特に大動脈近位側の冠動脈や頸動脈は低酸素血症に陥るリスクがある(north-south syndrome)。

肺うっ血を避けるためには、VA-ECMO導入時からIABPやIMPELLAを併用し、左室後負荷の軽減に努めること、中心静脈圧を適切な値(少なくとも10 mmHg未満)になるよう前負荷を管理することが重要である。さらには、VA-ECMO装着中であっても可能なかぎり積極的に体位変換を行い、必要に応じて気管支鏡で吸引を行うなど、無気肺の予防・治療に努めることも重要である。

## iii. 出血・溶血

溶血を避けるためには送脱血管内の圧力を測定し、送血圧が300 mmHg以上、脱血圧が-100 mmHg以下とならないように調整する<sup>262</sup>。溶血の検出には、ヘモグロビン尿(尿の色調変化)、LDH、血中遊離ヘモグロビンの測定などが役立つ。Extracorporeal Life Support Organization(ELSO)のガイドラインでは、溶血の診断に遊離ヘモグロビンの測定を推奨している。遊離ヘモグロビンの正常値は10 mg/dL未満であり、上昇しているときには溶血の原因検索を行う<sup>266</sup>。溶血への対応としてハプトグロビンの投与が検討されるが、広範な溶血はときに不可逆的な腎不全をもたらすため、可能なかぎり溶血の原因に対して介入を行う必要がある。

VA-ECMO装着中は抗凝固療法の継続が必須であり、穿刺部をはじめ出血性合併症が問題となることがある。圧迫や縫合処置で穿刺部の出血がコントロール困難であれば、開胸を要する循環補助装置への移行を考慮する。また、集中治療の間には消化管出血などその他の部位の出血を合

併することもしばしばみられる。ヘモグロビン値には常に注意し、必要によりCTや内視鏡検査で出血源の検索を行う。

## iv. 多臓器不全

VA-ECMO導入時には心原性ショックに陥っているため、初期には多臓器障害の進行を認めることも多い。VA-ECMOにより血行動態が改善すれば、臓器障害は徐々に改善する。臓器障害が改善しない、もしくは増悪する場合は、VA-ECMOによる補助不十分、感染症や塞栓症の合併など、原因を明らかにして対処する必要がある。腎不全時や体液量調整の必要性がある場合は持続的血液濾過を併用する。また、長期VA-ECMO運用時は感染が必発であり、予防的抗菌薬の有用性を示唆する報告もあるが、結論は出ていない<sup>268, 269</sup>。

### 1.2

## 血行動態安定例への対応

急性心筋炎において、LVEFの低下(<50%)や心室不整脈および不安定な血行動態がみられない症例の予後は、それらが初期に認められた症例と比較し良好である(5年間の心臓死および心臓移植率0% vs 14.7%)<sup>43</sup>。ただし、症状や心機能低下所見の多くは発症初期数週間内に出現するため<sup>43</sup>、血行動態が安定している場合や明らかな心不全症状を認めない場合であっても、入院のうえ、少なくとも48時間以上の経過観察を行うことが考慮される<sup>270</sup>。

レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系抑制薬やβ遮断薬など、心保護薬に関しては、急性心筋炎に限定したエビデンスはない<sup>270</sup>。発症早期にLVEFが保持されている(≧50%)症例において、心保護薬を早期に導入することが重症化や左室機能低下の予防に寄与するかは明らかではない<sup>21</sup>。

一方、発症早期にLVEFの低下が認められる症例では、LVEFの低下した心不全(HFrEF)に準じた心保護薬<sup>221</sup>を導入する。LVEFの改善(LVEF ≧ 50%)を認めたとしても、少なくとも6ヵ月間以上の治療薬継続が考慮される<sup>21, 84</sup>。発症早期にLVEFの低下をきたし、心保護薬開始後もLVEFが改善しない症例では、慢性活動性心筋炎や慢性炎症性心筋症への移行可能性を考慮し、心筋トロポニンなど心筋傷害マーカーの再検や心筋生検の必要性を再度検討したうえで、進行性の心筋傷害および炎症所見の有無を確認する。また、基礎疾患も考慮しながら免疫抑制療法の導入を検討する。さらに、心不全症状や心筋傷害マーカー、心電図や画像検査における異常所見がいずれも改善した症例においては、発症から6ヵ月が経過するまでは激しい運動を避けるべきである<sup>271</sup>。

急性心筋炎の中には、慢性活動性心筋炎や慢性炎症性心筋症に移行する症例も報告されている<sup>272)</sup>。巨細胞性心筋炎では病勢により慢性期の再発および増悪がみられるが、リンパ球性心筋炎や好酸球性心筋炎においても同定できていなかった病原体や、アレルギーの原因物質に対する曝露が持続することがある。また、傷害心筋が回復過程で線維化することなどによって、慢性期に急性心筋炎が再発する症例や、心臓形態が拡張型心筋症様に変化する症例が報告されている<sup>273)</sup>。急性心筋炎患者 1,662 人の観察研究<sup>274)</sup>では、4.5 年間の観察期間中、10.3% に急性心筋炎の再発、もしくは再入院がみられたと報告されている。症状軽快後も長期的に心電図検査および心臓超音波検査を含めた定期診察を行うことが考慮されるが<sup>270)</sup>、適切な観察期間に関する明確なエビデンスはない。

以上をふまえ、血行動態の安定した急性心筋炎における治療の推奨とエビデンスレベルを表 29 に示す。

### 1.3

## 致死性不整脈への対応

### 1.3.1

#### 疫学と病態

急性心筋炎における不整脈の合併率は 20 ~ 100% と、報告により大きく異なる<sup>40, 275)</sup>。その多くは頻脈性不整脈であり、心室不整脈と比べ上室性不整脈の合併率が高い。また、自己免疫疾患に伴う急性心筋炎では徐脈性不整脈の合併率が高く<sup>81)</sup>、巨細胞性心筋炎では徐脈性不整脈が少なく、心室不整脈の合併率が高い (29%)<sup>90, 276)</sup> など、心筋炎の種類により合併しやすい不整脈は異なる<sup>277)</sup>。

心筋炎急性期の心筋浮腫や心筋細胞の傷害が不整脈の発生基盤 (不整脈基質) となり、いずれの病期においても不整脈は出現し得る<sup>59, 83)</sup>。わが国からの報告では、急性心筋炎における急性期のリズム障害 (心室不整脈、房室ブロック、心静止) の存在および遷延は予後不良因子であることが示されている<sup>248, 278)</sup>。

さまざまな不整脈が出現する機序として、直接的な細胞障害による電氣的不安定性、冠微小循環の障害による心筋虚血、細胞間ギャップ結合の障害、カルシウムハンドリングや心室内伝導の機能異常が報告されている<sup>279)</sup>。心筋炎の治療過程における癒痕化した心筋組織に関連して発生する心室不整脈は、単形性の心室頻拍として発生し<sup>280)</sup>、発生源となる線維化部分は電気生理学的検査で低電位部位として検出され、心臓 MRI では LGE として描出される。心臓 MRI における LGE 所見の存在が心室不整脈の合併と関連することが報告されているが<sup>43, 48, 281)</sup>、不整脈基質は LVEF の低下を伴わない症例においても生じることが

表 29 血行動態の安定した急性心筋炎における治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル	Minds 推奨グレード	Minds エビデンス分類
血行動態が安定している場合や明らかな心不全症状を認めない場合であっても、入院のうえ少なくとも 48 時間以上の経過観察を行うことを考慮する	IIa	C	C1	VI
発症早期に LVEF が低下している症例 (< 50%) において、HF rEF に準じた心保護薬の導入を考慮する	IIa	C	C1	VI
LVEF が保持されている症例 (≥ 50%) において、心保護薬を導入することを考慮してもよい	IIb	C	C2	VI
心不全症状や心筋逸脱酵素、心電図や画像検査における異常所見がいずれも改善した場合でも、発症から 6 カ月間が経過するまでは、激しい運動を避けることを考慮してもよい	IIb	C	C1	VI
症状軽快後も、心電図検査および心臓超音波検査を含めた定期診察を長期的に行うことを考慮する	IIa	C	C1	VI

あり<sup>282)</sup>、LVEF と不整脈の発生率に相関はないとされている<sup>283)</sup>。

### 1.3.2

#### 徐脈性不整脈

急性心筋炎に合併する徐脈性不整脈の中で、洞不全症候群は比較的まれである。完全房室ブロックに関しても、巨細胞性心筋炎や自己免疫疾患に伴うものなど特殊な心筋炎を除いた場合には合併率は低いとされている<sup>81)</sup>。また、高度房室ブロックの合併例は予後不良であることが報告されている<sup>248, 278)</sup>。

完全房室ブロックを合併し、循環動態が不安定な場合には一時ペーシングが有効であり、ステロイドによる免疫抑制療法は房室結節の伝導回復を促進することが示されているが、奏効率は高いとはいえ、その長期的な効果も不明である<sup>81)</sup>。

房室ブロックの多くは一過性であり、1 週間前後で回復することが多いとの報告がある一方で、急性期以降も持続し恒久的ペースメーカーの植込みが必要となった症例報告もあるため<sup>284)</sup>、慎重な経過観察が必要である。

### 1.3.3

#### 致死性心室不整脈

##### a. 急性期における基本的対応

急性心筋炎における症候性心室不整脈について、薬物療法の有効性に関するエビデンスは乏しい。循環動態が不安定な症例において、致死性心室不整脈を合併し、かつ薬物療法や電気的除細動への反応が不良な場合には、一時ペーシングや鎮静・人工呼吸器管理、さらには循環補助装置による循環補助が必要である<sup>83, 248, 285</sup>。

##### b. Electrical storm

不整脈は、心筋における不整脈基質の存在下で、心不全や自律神経機能の変化が修飾因子となることで発生する。不整脈基質には解剖学的基質（例：心筋組織の瘢痕化）と電気的基質（例：イオンチャネル機能異常）がある<sup>286</sup>。これらの不整脈基質が修飾因子により高度に不安定化した結果、不整脈の発生率上昇と電気的除細動や薬剤への感受性の低下をきたし、electrical storm（薬物治療に抵抗性で、停止しない場合や繰り返し発生する状態）となることがある。

不整脈基質の状態が不安定になる要因としては、心不全、心筋虚血、電解質異常、カテコラミン投与や精神的・肉体的ストレスがあげられる。植込型除細動器（ICD）植込み患者における検討では、低心機能とQRS幅の延長、レニン・アンジオテンシン系抑制薬やβ遮断薬の未使用などがelectrical stormの出現と関連する因子として報告されている<sup>287</sup>。急性期には治療と並行して、これらの要因の有無を検索し、対処しなければならない。要因の多くは交感神経系の過剰な興奮をきたす病態であり、除去する際には交感神経の興奮を鎮静化することを念頭にアプローチする。

心筋梗塞後間もない時期のelectrical stormに関する研究でも、β遮断薬や星状神経節ブロックによる交感神経遮断群と抗不整脈薬投与群の比較で、交感神経活動を抑制した群の方が1週間以内の死亡率が有意に低かった（22% vs 82%）<sup>288</sup>。心不全に対する急性期治療の多くは、不整脈の原因となる交感神経系の興奮を抑制することにより、不整脈の鎮静化につながる。electrical stormの急性期には時間的猶予がないことも多く、迅速かつ有効に交感神経を抑制するためには気管挿管のうえ、鎮静薬で深鎮静とすることが有用である。鎮静は患者の苦痛を除去し、内因性交感神経活性を抑制することでelectrical stormを改善させる効果がある。

また、一時ペーシングもelectrical stormに有効なことがあるが、すべてに対し有効ではない。頻拍の停止が期待されるのは、electrical stormがリエントリー性の心室頻拍に起因する場合、あるいはtorsade de pointes/多形性心室頻

拍の場合である。

このように、鎮静や一時ペーシングが有効な症例もある一方で、electrical stormの鎮静化に至らない症例や、心停止状態となる症例も存在する。そのような場合にはすみやかに循環補助装置を導入する。

electrical stormではVA-ECMOが循環補助装置の第一選択となる。VA-ECMOは両心室の補助が可能であり、また心室頻拍や心室細動は適切な治療が施されれば、高い救命率が期待されることから、VA-ECMOによるECPRは有用かつ効果的な蘇生法と考えられる<sup>289</sup>。VA-ECMO管理中の心室不整脈を収束させるためには、心外性の不整脈誘発因子や、続発性心室不整脈の誘因となる基礎疾患を同定し、可能なものについては解消する。特に心不全の状態では、交感神経緊張と筋小胞体CaイオンATPaseおよびリアノジン受容体の機能不全が原因となり、細胞質内へのCaイオンリークから拡張期の細胞内Caイオン過負荷が生じ、遅延後脱分極からの撃発活動が生じやすくなる<sup>290</sup>。そのため、VA-ECMOの管理に際しては心内圧を過度に上昇させないような流量の設定および体液量の調整を行う必要がある。

### 1.3.4

#### 突然死予防

心筋炎において、致死性不整脈の合併による心臓突然死のリスクは心筋における炎症の重症度によらず、急性期の炎症が改善した後も持続することが報告されている<sup>291</sup>。したがって、回復期症例においても心室不整脈が残存する場合には、突然死予防の観点から慢性期にICDや両室ペーシング機能付き植込型除細動器（CRT-D）などの植込みデバイスの適応の有無を検討する必要がある<sup>285</sup>。

適応判断のためには、炎症の消退および持続的な心筋傷害からの回復を確認する必要がある。不整脈を合併していない症例に対し、LVEFの低下のみを根拠に早期のデバイス植込みを施行することは避けるべきである。心臓突然死の高リスク症例<sup>279</sup>やリンパ球性心筋炎症例かつ急性期の心室不整脈合併例に対しては、入院中早期に着用型自動除細動器（WCD）の導入を検討する<sup>292</sup>。植込みデバイスの適応については、急性期より少なくとも3～6ヵ月以降に、臨床経過や病理学的評価を組み合わせるうえで、不整脈非薬物治療のガイドラインに準じて適応判断することが推奨される<sup>21, 285, 293</sup>。

急性心筋炎に合併した致死性心室不整脈に対する治療の推奨とエビデンスレベルを表30に示す。

表 30 急性心筋炎に合併した致死性心室不整脈に対する治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
徐脈性不整脈により血行動態が不安定な症例に対して、一時ペースングを行う	I	C	B	V
症候性の徐脈性不整脈が急性期以降も持続する症例に対して、恒久的ペースメーカーの植込みを考慮する	IIa	C	B	V
Electrical storm に対し、交感神経活性を抑制する目的で鎮静を行うことを考慮する	IIa	B	B	V
リエントリー性の心室頻拍、徐脈性QT延長に伴うtorsade de pointes/多形性心室頻拍に対し、一時ペースングを考慮する	IIa	B	B	V
致死性不整脈（特にelectrical storm）を呈する患者に対して、VA-ECMOを使用する	I	B	B	V
心臓突然死の高リスク症例や急性期に心室不整脈を合併した症例に対して、突然死予防のため着型型自動除細動器の導入を考慮する	IIa	B	B	I
突然死予防のための植込みデバイス（ICD, CRT-D）については急性期より少なくとも3～6ヵ月以降に、臨床経過や病理学的評価を組み合わせたうえで、適応を判断することを考慮する	IIa	C	C1	V

## 2. 免疫抑制療法

心筋炎に対する免疫抑制療法の治療効果は、病因により異なる<sup>294-296</sup>。リンパ球性心筋炎における免疫抑制療法の治療効果にはいまだ十分なエビデンスが確立されていない<sup>61</sup>。一方、好酸球性心筋炎では免疫抑制療法に対する良好な治療反応性が、また巨細胞性心筋炎では免疫抑制療法による生存率の改善効果が報告されている<sup>297-299</sup>。

### 2.1 急性リンパ球性心筋炎

急性リンパ球性心筋炎患者の多くは、自然経過で病状が改善する。重度の心不全を呈しても、急性期の循環不全に対して循環補助装置を用いた循環補助を行い、全身の臓器灌流を維持することができれば、その後通常的心不全加療により心機能が改善する症例もある<sup>251, 300-302</sup>。そのため、免疫抑制療法の治療効果については、いまだ明確なエビデンスが得られていない。

主に海外で行われた、急性リンパ球性心筋炎に対する免疫抑制療法の効果について検討した多くのRCT<sup>294, 303-306</sup>では、あらかじめ心筋内のウイルス同定検査によりウイルス性と非ウイルス性に疾患分類がされている。わが国における疾患分類とは一線を画していることから、その効果判定について一概に適用することは難しい。実臨床においては、亜急性期の再燃や再増悪、炎症細胞浸潤の残存を認める場合、すなわち慢性活動性心筋炎が強く疑われる場合には、自己免疫疾患の関与や非感染性の病態を勘案して免疫抑制療法の導入を検討することがある。ただし、それらの正確な鑑別は困難であることから、治療効果についても明らかではない。

心筋炎・炎症性拡張型心筋症に対するステロイド療法の効果について検討したRCT<sup>307</sup>では、LVEFや生存率の改善などの臨床的有効性は証明されなかった。また、ステロイドと他の免疫抑制剤との併用療法を検討した研究では、ステロイドとアザチオプリンを併用した2つのRCT<sup>303, 305</sup>においてLVEFと自覚症状の改善がみられたとの報告がある一方で、ステロイドとアザチオプリンもしくはシクロスポリンとを併用したRCT<sup>308</sup>では、プラセボと比較してLVEFおよび自覚症状に有意な改善は得られなかったと報告されている。



## CQ 2 急性リンパ球性心筋炎の患者に対して、ステロイドパルス療法は推奨されるか？

### 推奨

現時点では、リンパ球性心筋炎に対するステロイドパルス療法の有効性に関する研究は報告されておらず、推奨に関するシステマティック・レビューおよびメタ解析は困難であると考えられる。少なくとも、急性リンパ球性心筋炎の患者に対するルーチンのステロイドパルス療法を支持する根拠は乏しいと判断される。

### 解説

CQ 2 に対する文献検索を施行した。検索式の詳細は付表8～12、文献検索フローチャートは付図2.3を参照。

検索式は、P (リンパ球性心筋炎, myocarditis [MeSH]) と I (ステロイドパルス療法, steroid pulse therapy [tiab]\*) を AND でつなぎ作成した。結果、PubMed では 20 報の文献が該当し、タイトルと抄録から文献内容の確認を行った。ほぼすべてが症例報告であり、RCT や 観察研究に該当する研究はみつからなかった。CENTRAL (n = 3) や 医中誌 (n = 118) も同様の結果であった。

検索をステロイドパルス療法に限定したことで論文ヒット数が減少した可能性も考え、検索語をより広範囲として、検索式を作成する方針とした。新たな検索式は、P (リンパ球性心筋炎, myocarditis[MeSH]) と I (ステロイド, steroid[tiab]\*) を AND でつないで作成した。結果、PubMed では 44 報が該当した。

各文献をタイトルと抄録から内容確認を行った結果、心筋炎に対する免疫抑制療法の総説論文が 2 報存在した<sup>309, 310</sup>。論文内容を吟味すると、ステロイドと免疫抑制剤の併用に関するシステマティック・レビューやメタ解析に関する記載は認めるものの、ステロイドパルス療法に関しては記載を認めなかった。一方、CENTRAL の検索では (n = 77)、心筋炎に対する免疫抑制療法 (プレドニゾン+シクロスポリン or アザチオプリン) に関する研究を認めたが<sup>308</sup>、ステロイドパルス療法に関する研究は存在しなかった。

以上から、リンパ球性心筋炎に対するステロイドパルス療法の有効性に関する研究は報告されておらず、システマティック・レビューおよびメタ解析は困難であると考えられた。

\* : 他の検索ワードは付表8～12 参照

以上のことから、急性リンパ球性心筋炎に対する免疫抑制療法の効果については、現時点で明確なエビデンスが確立されておらず<sup>3)</sup>、ルーチンの免疫抑制療法は原則推奨されない。ただし、心筋組織ウイルスゲノムの有無を急性期に診断することは困難であるものの、非ウイルス性が推定される、かつ血行動態の不安定な症例に対しては免疫抑制療法の実施を考慮することがある。また、血行動態安定例であっても心筋炎の病勢改善が乏しく、かつ自己免疫性疾患の関与が強く疑われる場合には、亜急性期ないしは慢性期に再発予防のための免疫抑制療法が考慮されることがある。

急性リンパ球性心筋炎に対する免疫抑制療法のプロトコル例を表31に示す。あくまで参考例であるので、実施の際は各施設におけるプロトコルで実施する。

## 2.2

### 慢性活動性リンパ球性心筋炎

発症から1ヵ月以上が経過しても炎症細胞の浸潤や心不全症状が持続するような、慢性活動性リンパ球性心筋炎に対する免疫抑制療法の治療効果に関しても、明確なエビデンスは確立されていない。

ウイルスゲノム陰性が証明された慢性期の心筋症において、ステロイドとアザチオプリンを6ヵ月間併用した RCT<sup>303</sup>では、標準的心不全治療群と比較し、有意に LVEF が改善したと報告されている。その他にもステロイド療法による LVEF の改善効果が報告されているものの、いずれもエビデンスレベルは不十分であり、また生存率に改善がみられたとの報告はなく<sup>311</sup>、今後知見の集積が期待される。

## 2.3

### 急性好酸球性心筋炎

巨細胞性心筋炎と比較し、通常好酸球性心筋炎では高用量のステロイド療法に対する治療反応性は良好である<sup>312-314</sup>。まれではあるが、第二選択薬としてミコフェノール酸モフェチル<sup>315</sup>やアザチオプリン<sup>316</sup>が使用されることもある。カテコラミン製剤や機械的循環補助が必要となった場合においても、免疫抑制剤の併用により軽快することが報告されている<sup>154, 315, 318</sup>。

ただし、ステロイド療法の適切な治療期間や再発のリスク因子は原疾患により異なる。抗凝固療法を含め免疫抑制療法の適切なレジメンはいまだ明らかではない。

トロポニンの上昇と心機能の低下を伴う再発が報告されており、再発した場合にはメボリズマブもしくはアレムツズマブの使用が考慮されるが<sup>319</sup>、再発時にはその他の全

身疾患の検索が特に重要である。全身疾患を伴う場合には基礎疾患の治療に準じた免疫抑制療法を行う。

急性好酸球性心筋炎に対する免疫抑制療法のプロトコル例を表32に示す。あくまで参考例であるので、実施の際は各施設におけるプロトコルで実施する。

## 2.4

### 巨細胞性心筋炎

巨細胞性心筋炎はかつて救命困難であったが、基本的な病態生理や自然歴の理解が進み<sup>320, 321)</sup>、免疫抑制療法が適用されることにより、生存率に改善がみられている。

巨細胞性心筋炎マウスモデルに対する免疫抑制療法の効果を検討した報告では、カルシニューリン阻害薬もしくは抗T細胞抗体はステロイドと比較して、心筋組織炎症を減

少させ、生存率を改善させた<sup>90, 322)</sup>。また、巨細胞性心筋炎患者において、ステロイド単剤では生存率の改善は認めなかったが<sup>90)</sup>、ステロイドを他の免疫抑制剤と併用することで、完全な治癒は得られなかったものの、生存率を改善したとする前向きおよび後ろ向き研究が報告されている<sup>90, 323)</sup>。

一方で、免疫抑制療法を突然中止した結果、巨細胞性心筋炎の再発により死亡したとする症例報告が存在する<sup>324)</sup>。さらに、巨細胞性心筋炎患者において、発症から12週間以内に免疫抑制療法を導入した場合、生存率を改善する可能性があり、シクロスポリンを含めた免疫抑制療法による生存率の改善が複数の多施設前向き観察研究、症例報告で確認されている<sup>110, 323, 325)</sup>。

早期の免疫抑制療法の導入、特にステロイドとシクロス

表31 急性リンパ球性心筋炎に対する免疫抑制療法のプロトコル例

	3日間	～1年	1年以降
	ステロイドパルス療法	後療法	維持療法
血行動態不安定*1	メチルプレドニゾン 1g/日×3日間	プレドニゾン0.5～1mg/kg/日で開始 ・7日ごとに5mg/日ずつ減量(中止も検討)  初期治療に反応が乏しい場合、下記免疫抑制薬の併用を考慮する  シクロスポリン100～150ng/mL(トラフ値) あるいは タクロリムス5～10ng/mL(トラフ値) あるいは アザチオプリン1.5～2.0mg/kg/日	血中トロポニン、画像検査(心エコー図、心臓MRIなど)、心筋生検などで、炎症・心筋の進行性傷害を示唆する証左がなければ、再燃の徴候に注意しながら減量・中止を検討
血行動態安定	原則考慮されない*2		

急性リンパ球性心筋炎に対しての免疫抑制療法の効果は限定的であり、ルーチンの施行は推奨されない。

\*1: 心筋組織ウイルスゲノムの有無を急性期に診断することは困難であるものの、非ウイルス性が推定される、かつ血行動態の不安定な症例に対しては免疫抑制療法の実施を考慮することがある。

\*2: 血行動態安定例であっても心筋炎の病勢改善が乏しく、かつ自己免疫性疾患の関与が強く疑われる場合には、亜急性期ないしは慢性期に再発予防のための免疫抑制療法が考慮されることがある。

表32 急性好酸球性心筋炎に対する免疫抑制療法のプロトコル例

	3日間	～1年	1年以降
	ステロイドパルス療法	後療法	維持療法
血行動態不安定	メチルプレドニゾン 1g/日×3日間	特発性もしくは過敏性好酸球性心筋炎  プレドニゾン0.5～1mg/kg/日 ・7日ごとに5mg/日ずつ減量 ・漸減中止も考慮	血中トロポニン、画像検査(心エコー図、心臓MRIなど)、心筋生検などで、炎症・心筋の進行性傷害を示唆する証左がなければ、再燃の徴候に注意しながら減量・中止を検討
血行動態安定	原則考慮されない(後療法プロトコルからの開始を考慮)  好酸球性多発血管炎性肉芽腫症もしくは好酸球増加症候群  基礎疾患の治療方針に準ずる		

ポリンやアザチオプリン、ムロモナブ-CD3 など他の薬剤との併用療法は、生存率の中央値を3.0 ヶ月から12.4 ヶ月へと改善した<sup>90)</sup>。前述の多施設共同研究では11人がステロイドとシクロスポリンを併用し、そのほとんどがムロモナブ-CD3を使用し、1年間の生存率は73% (8/11例)であった<sup>323)</sup>。ただし、ムロモナブ-CD3は副作用としてサイトカイン放出症候群があることから、その後使用が制限されるようになった。現在はより毒性の低いアザチオプリン、もしくはミコフェノール酸モフェチルが併用薬剤として使用されている<sup>324,326)</sup>。

フィンランドのケースシリーズでは、37人の7割が3剤併用療法を受け、1年および5年間の生存率はそれぞれ80% (95%CI 64～90%)、58% (95%CI 44～70%)であった<sup>99)</sup>。これらのレジメンは、心臓移植における移植後拒絶反応の免疫抑制において、シクロスポリンとアザチオプリンが標準治療とされていた時代に選択されたものであった。しかし近年、タクロリムスとミコフェノール酸モフェチルによるプロトコルが、シクロスポリンとアザチオプリンによるプロトコルよりも有害事象が少なく、また効果も優れているとの結果が臓器移植後の症例で報告されるようになり<sup>327)</sup>、巨細胞性心筋炎に対しても同レジメンでの治療が導入され始めている。特にタクロリムス（目標血中濃度：短期療法8～12 ng/mL、長期療法6～8 ng/mL）を使用した症例では、旧レジメンと比較し副反応が少ないことが報告されている<sup>328-330)</sup>。

巨細胞性心筋炎における免疫抑制療法の用量、ならびに寛解症例の長期管理における治療期間についてのエビデンスは限定的である。ステロイドの用量については、メチルプレドニゾン1gを使用したステロイドパルス療法を3日以上行い、ついで経口プレドニゾンを1 mg/kgで1週間使用し、その後は5～10 mg/週ずつ漸減して5 mg/日を維持量とする方法<sup>237)</sup>が報告されている。ただし、漸減の方法や間隔はさまざまであり<sup>323,328)</sup>、低用量のカルシニューリン阻害薬およびミコフェノール酸モフェチル、もしくはアザチオプリンを継続した状態で、ステロイドを漸減中止した報告<sup>61)</sup>もある。長期管理のプロトコルとしてカルシニューリン阻害薬を低用量とする報告<sup>331)</sup>もある。

一方、巨細胞性心筋炎において心臓移植を行った患者では再発の危険性があるため、低用量のステロイドは生涯継続することが推奨されている。免疫抑制剤の非モニタリング下での漸減は巨細胞性心筋炎再発を惹起し、自己心および移植心いずれにおいても初発から8年以上経過した後に再発した症例も報告されている<sup>100,332)</sup>。

急性巨細胞性心筋炎に対する免疫抑制療法のプロトコル例を表33に示す。あくまで参考例であるので、実施の際は各施設におけるプロトコルで実施する。

急性心筋炎における免疫抑制療法の推奨とエビデンスレベルを表34に示す。

表33 巨細胞性心筋炎に対する免疫抑制療法のプロトコル例

3日間	～1年	1年以上
ステロイドパルス療法	後療法 (①, ②の併用から開始)	維持療法
メチルプレドニゾン 1g/日×3日間	①プレドニゾン	血中トロポニン、画像検査（心エコー図、心臓MRIなど）、心筋生検などで、炎症・心筋の進行性傷害を示唆する証左がなければ、再燃の徴候に注意しながら減量・中止を検討
	・0.5～1 mg/kg/日で開始 ・7日ごとに5 mg/日ずつ減量 ・最低用量5 mg/日で維持	
	②シクロスポリンあるいはタクロリムス	75～100 ng/mL（トラフ値） 再燃の徴候・副作用により調整
	シクロスポリン ～3 ヶ月：150～300 ng/mL（トラフ値） 3 ヶ月～1年：100～150 ng/mL（トラフ値）	
	タクロリムス（不耐例ではシロリムス） ～6 ヶ月：10～15 ng/mL（トラフ値） 6 ヶ月～1年：5～10 ng/mL（トラフ値）	
	①, ②の併用後も改善に乏しい場合	5～10 ng/mL（トラフ値） 再燃の徴候・副作用により調整
アザチオプリン1.5～2.0 mg/kg/日 あるいは ミコフェノール酸モフェチル1.0～2.0 g/日		

いずれの薬剤も保険適用外

表 34 急性心筋炎における免疫抑制療法の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル	Minds 推奨グレード	Minds エビデンス分類
急性リンパ球性心筋炎に対するルーチンの免疫抑制療法は推奨されない	III No benefit	B	C2	II
血行動態が不安定な急性好酸球性心筋炎に対して、高用量のステロイド療法を行う	I	C	C1	V
血行動態が安定している急性好酸球性心筋炎に対して、基礎疾患に応じてステロイド療法を考慮する	IIa	C	C1	V
巨細胞性心筋炎に対して、早期から免疫抑制剤の多剤併用療法を開始する (表 33 参照)	I	C	B	III

### 3.

## 免疫調節・抗ウイルス療法

心筋炎における心機能障害は、ウイルスによる直接的な傷害、免疫学的機序を介した間接的な傷害、およびサイトカインカスケードによる炎症によって引き起こされる<sup>2)</sup>。理論的には、免疫グロブリンによる免疫調節療法は、心筋炎の根本的な病態生理学的メカニズムをターゲットとし、炎症の抑制、心筋傷害の軽減および臨床症状・予後の改善に役立つ可能性が期待されている<sup>21)</sup>。しかし、有効性を検討した大規模な多施設臨床研究データはいまだ不足しており、臨床研究の結果も一致していない。免疫抑制療法、免疫調節療法の世界的な標準化は得られていない<sup>333)</sup>。

### 3.1

## 静注免疫グロブリン

静注免疫グロブリン (IVIG) は、受動免疫によりウイルス除去を助ける働きをもつ。また、抑制性 Fc 受容体を介して、抗原提示細胞と Treg 細胞の機能を調節し、細胞性免疫の過剰活性化を防ぎ、心筋上の細胞傷害性 T 細胞による損傷を減らすことで、サイトカイン産生を減らす<sup>334)</sup>。その結果、炎症を抑え、心筋傷害を軽減することが期待される。

急性心筋炎に対する IVIG の有効性を検討した大規模な RCT は乏しい。最近のコクランデータベースを用いたシステマティック・レビューでも、成人ではわずか 2 つの研究が対象となり、IVIG 投与により 60 日後生存が改善する報告と、大きな利益をもたらさない報告と、相反する結果を示した<sup>335)</sup>。2015 年に発表された後ろ向き研究でも、入院中の劇症型心筋炎における IVIG 使用の延命効果は報告されていない<sup>336)</sup>。

一方、IVIG 投与を有用視する報告もある。最近報告された急性心筋炎に対する IVIG のメタ解析では、院内死亡および LVEF が有意に改善した<sup>337)</sup>。米国の観察研究では、LVEF 30% 未満の心筋炎患者に大量の IVIG を投与すると、LVEF が有意に増加する可能性が示された<sup>338)</sup>。また、慢性期においても LVEF は良好に維持され、再入院が抑制された。わが国で実施された多施設共同研究でも、1~2 g/kg × 2 日間の IVIG 投与が 1 ヶ月死亡率を有意に改善し、さらに腫瘍壊死因子 (TNF)-α や IL-6 などのサイトカインも大幅に減少することが示されている<sup>339)</sup>。

パルボウイルス B19 関連炎症性心筋症・慢性心筋炎を対象とした IVIG の小規模 RCT では、IVIG 投与は心機能や運動耐容能、クオリティオブライフ (QOL) を改善しなかった<sup>340)</sup>。

### CQ 3 急性リンパ球性心筋炎の患者に対して、大量免疫グロブリン療法は推奨されるか？

#### 推奨

現時点では、急性リンパ球性心筋炎患者を対象とした大量免疫グロブリン療法の有効性に関する研究成果は報告されておらず、推奨に関するシステマティック・レビューおよびメタ解析は困難である。急性リンパ球性心筋炎に対するルーチンの大量免疫グロブリン療法を支持する根拠は乏しいと判断される。

#### 解説

CQ3 について文献検索を施行した。

検索式の詳細は付表 13~15 に、文献検索フローチャートは付図 4 に記載した。検索式としては、P (acute myocarditis) もしくは fulminant myocarditis [MeSH] と P (lymphocytic [MeSH]) を AND でつなぎ検索したのち、I (immunoglobulin [tiab]) と AND でつなぎ作成した。

PubMed では 127 報、CENTRAL では 1 報の文献が該当した。医中誌では、P (急性リンパ球性心筋炎

[MeSH])とP(大量ガンマグロブリン療法, 免疫グロブリン, IVIG, 高用量免疫グロブリン療法 [tiab])をANDでつないだ。医中誌では4報の文献が該当した。ほぼ全例が症例報告および総説であり, RCTや観察研究はみつからなかった。さらに, hand pick-upにて5論文を候補として抽出したが, 4報は症例報告, 1報は総説であった。

これらの結果, 急性リンパ球性心筋炎患者を対象とした大量免疫グロブリン療法の有効性に関する研究は未施行であると判断した。本CQにおいて, メタ解析ならびにシステマティック・レビューは困難であると考えられた。

急性心筋炎における免疫調節療法の推奨とエビデンスレベルを表35に示す。

### 3.2

#### 抗ウイルス療法

ウイルス性心筋炎の病理学的プロセスはウイルス感染が背景となるため, 理論的には, 抗ウイルス療法が有効な可能性がある。例として, コクサッキーウイルスなどのエンテロウイルスや, アデノウイルスに対するインターフェロン $\beta$ , ヒトヘルペスウイルス-6に対するアシクロビルなどがあげられる<sup>3,341)</sup>。ウイルスの心筋への侵入と複製によって引き起こされる直接的な心筋傷害は, 本疾患の初期段階で発生するため, 感染早期における抗ウイルス薬の有効性が想定される<sup>342)</sup>。新型インフルエンザA(H1N1)によって引き起こされるウイルス性心筋炎において, 抗ウイルス薬の早期投与が死亡率を低下させ, よりよい予後を達成できるという報告もある<sup>343)</sup>。

しかしながら, 検出されたウイルスが真の病因かどうか(バイスタンダーとしてのウイルス検出)に関する課題は解決しておらず, また, 現時点で有効性が確立された抗ウイルス療法はない。このため, 心筋炎に対する抗ウイルス療法は一般的に行われていない。

表 35 急性心筋炎における免疫調節療法の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル	Minds推奨グレード	Mindsエビデンス分類
血行動態の不安定な急性心筋炎患者にIVIG投与を考慮してもよい	IIb	C	C1	IVa
血行動態の安定した急性心筋炎患者にIVIG投与を考慮してもよい	IIb	C	C1	IVa

#### 3.2.1

##### 抗インフルエンザウイルス薬

わが国で使用されるノイラミニダーゼ阻害薬には, オセルタミビル, ザナミビル, ペラミビル, ラニナミビルがある。A型およびB型インフルエンザに対して効果的であるこれらの薬剤は, 細胞表面からのウイルス放出に必要なノイラミニダーゼを阻害することで, ウイルスの増殖・拡散を抑制する。そのほかに, キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害作用をもつバロキサビルマルボキシル, RNAポリメラーゼ阻害作用をもつファビピラビルがある。

#### 3.2.2

##### インターフェロン

インターフェロン $\beta$ 治療により, エンテロウイルスおよびアデノウイルスゲノムの消失が期待できる。特にエンテロウイルスに起因した心筋炎では, NYHA心機能分類の改善<sup>344)</sup>や良好な10年予後<sup>345)</sup>が報告されており, インターフェロン治療が考慮される可能性がある。

#### 3.2.3

##### グアニル酸類似体

グアニル酸類似体は, ウイルスDNAの合成阻害作用をもつ。アシクロビルはEBウイルスなどのDNAウイルスに対して, ガンシクロビルはサイトメガロウイルス感染症に対して有効性が示されているが, 心筋炎患者におけるこれらの有効性は確立されていない<sup>341)</sup>。

## 第5章 予後

### 1.

### 急性心筋炎の予後

急性心筋炎の多くは自然に軽快する<sup>2)</sup>。予後には主にポンプ失調と致死性不整脈が関与し、欧州のレジストリー研究では、急性心筋炎全体でみた場合、8.6%に心原性ショックを認め、院内死亡率は2.7%であった<sup>43)</sup>。また、LVEF 50%未満、持続性心室不整脈、あるいは低心拍出症候群を認める症例では、30日時点の心臓死もしくは心臓移植は10.4%、5年時点で14.7%であった<sup>43)</sup>。残念ながら、急性心筋炎全体を対象としたわが国の大規模データはない。

劇症型心筋炎では、数時間～数日で急激に血行動態が破綻し、致死的となることも多い。循環補助装置を要する劇症型心筋炎の死亡率は20～50%程度とされ、入院30日以内の死亡が多くを占める<sup>12, 97, 154, 346, 347)</sup>。VA-ECMOを用いた高度循環管理を要した群では、IABP/IMPELLAによるサポート群よりも予後が不良であったとの後ろ向き研究があるが<sup>215)</sup>、その解釈には疾患重症度を考慮に入れる必要がある。わが国の多施設レジストリー研究であるCHANGE-PUMP研究では、VA-ECMO導入時に完全房室ブロックや心室頻拍/心室細動を認める患者では、院内死亡率が高かった<sup>348)</sup>。また、組織診断が得られた劇症型心筋炎344人を対象としたわが国の大規模レジストリー研究において、入院時に非洞調律、LVEF 40%未満、心室頻拍/心室細動を認めた患者では、入院90日以内の死亡あるいは心臓移植リスクが有意に高かったことが報告されている<sup>97)</sup>。

劇症型心筋炎は、非劇症型の急性心筋炎と比較して、短期および遠隔期のいずれにおいても、心臓死と心臓移植の発生率が有意に高いとされる<sup>92)</sup>。一方、劇症型であっても、病勢の極期を適切に管理できれば、その予後を担保しうるとの報告もある<sup>246)</sup>。劇症型では血行動態の破綻、病態の進行が急速なことから、診断や治療介入が後手に回った場合、不幸な転帰につながりかねない。このため、早期の確実な診断と、適切な時機を逃さない治療介入が必要とされ

る。各施設で行うことができる治療とその限界を把握したうえで、地域連携体制を構築することが大切である。とりわけ、循環補助装置が導入された症例においては、補助人工心臓・心臓移植実施施設と密な連携を要する。

若年者、頻脈、血圧低値、CK・トロポニン・IL-10高値、伝導障害、低LVEF、求心性壁肥厚などが劇症化に関連するとされる<sup>349, 350)</sup>。しかしながら、一時点での劇症化を予測するには限界がある。これらの経時的な変化を評価することがもっとも重要である<sup>61, 249)</sup>。

劇症型心筋炎患者の10～15%では、循環補助装置や強心薬からの離脱が困難であり、植込型補助人工心臓への移行や心臓移植治療が必要となる<sup>154)</sup>。VA-ECMO離脱の予測因子として、CK-MB最高値185 IU/L以下、左室後壁厚11 mm以下、装着48時間後のLVEFの改善やAST値の低下が報告されている<sup>248, 347)</sup>。

心筋炎の予後は、組織学的病型によっても異なる<sup>246, 351)</sup>。心筋生検の有無別にみた解析では、組織診断施行群のほうが予後が良好であった<sup>97)</sup>。国際的な解析では、巨細胞性心筋炎は、好酸球性およびリンパ球性心筋炎と比較して、予後が著しく不良であった<sup>92)</sup>。わが国の組織分類に基づく調査でも、巨細胞性心筋炎は、リンパ球性心筋炎に比べ生命予後が不良であった<sup>12)</sup>。

また、好酸球性心筋炎の生命予後は、リンパ球性心筋炎と比較して良好であり、急性期に好酸球性心筋炎と診断された患者の1年後のLVEFは、リンパ球性に比べて低値であった<sup>215)</sup>。さらに、わが国におけるリンパ球性劇症型心筋炎162人の心筋組織解析では、心筋細胞傷害が高度な患者は軽度の患者と比較して、90日以内の死亡あるいは心臓移植の発生率が有意に高かった<sup>97)</sup>。

これらの結果は、病型によって予後や急性期を脱した後の炎症遷延の病態が異なる可能性を示す。心筋組織診断を適切に行い、リスク評価と免疫抑制・調節療法を含む最適な治療を行う必要性を支持する。

## 2.

慢性活動性心筋炎 /  
慢性炎症性心筋症の予後

心筋生検で炎症細胞浸潤が確認された慢性活動性心筋炎 / 慢性炎症性心筋症の予後は、それを認めない拡張型心筋症患者に比べ不良である<sup>84)</sup>。このため、心筋炎症を認める慢性活動性心筋炎 / 慢性炎症性心筋症では、より積極的な治療介入が考慮される。不良な予後を示唆する因子として、心筋病理での炎症細胞の浸潤数、PCRによるウイルスゲノム陽性、ヒト白血球抗原 (HLA)-DR 陽性、心電図

における QRS 幅、心臓 MRI の LGE 像が報告されている<sup>3,66)</sup>。わが国における多施設後向き共同研究では、CD3 陽性 T 細胞数に基づく予後層別化の可能性を提唱しており、CD3 陽性 T 細胞数  $< 13/\text{mm}^2$  を軽度浸潤、 $13 \sim 24/\text{mm}^2$  を中等度浸潤、 $\geq 24/\text{mm}^2$  を高度浸潤としている<sup>20)</sup>。

急性心筋炎から慢性活動性心筋炎 / 慢性炎症性心筋症へ移行する症例も報告されているが<sup>1)</sup>、その実態はいまだよくわかっていない。心筋炎急性期を脱し、退院へと至った場合の遠隔期死亡は少数であり、予後良好とされるが、慢性活動性心筋炎 / 慢性炎症性心筋症では遠隔期死亡が少なからず観察されている<sup>17)</sup>。

## 第6章 特徴ある心筋炎の診断と治療

## 1.

## 好酸球性心筋炎

## 1.1

## 疫学

剖検心の 0.04 ~ 0.5% が好酸球性心筋炎 (EM) と診断されている<sup>352)</sup>。2019 年に発表された国際多施設コホート研究では、左室収縮機能障害を伴う組織学的に診断された劇症型心筋炎の約 15%、劇症型心筋炎以外の心筋炎の約 18% が EM であったこと、わが国の大規模レジストリー研究でも、組織診断が行われた劇症型心筋炎の 15% が EM であったことから、決してまれな疾患ではないと推察される<sup>92,97)</sup>。症例報告のシステマティック・レビュー (179 人) では、診断時年齢の中央値が 41 歳で、約 10% が 16 歳以下の若年例であった<sup>101)</sup>。性差はなかった<sup>101)</sup>。

心臓移植時に摘出されたレシピエント心において、約 1 ~ 7% に好酸球浸潤が観察されることが知られているが<sup>353-355)</sup>、好酸球浸潤の存在が移植後の予後に影響しないことや、補助人工心臓植込み後に軽快する例が報告されて

おり、移植待機中に使用する多数の薬剤 (特にドブタミン) に対する過敏反応の可能性が指摘されている<sup>356-359)</sup>。

## 1.2

## 病態生理

心筋に浸潤した活性化好酸球が、(細胞膜破壊を伴う) cytolysis や (細胞膜破壊を伴わない) piecemeal degranulation を介し、主要塩基性蛋白 (MBP) や好酸球カチオン性蛋白 (ECP) などの陽イオン蛋白質を含有した顆粒を放出する (脱顆粒)<sup>225,360)</sup>。これらの陽イオン蛋白質の心筋・血管内皮細胞への結合によって誘導される障害が EM の機序として推定されている<sup>1,225,359)</sup>。また、これらの顆粒蛋白質は内皮細胞表面のトロンボモジュリンによる凝固阻害作用を抑制することが明らかにされており、本症における壁在血栓形成の機序の 1 つとして推定されている<sup>361)</sup>。

EM には 2 つの病型分類 (臨床経過、重症度や炎症の首座による分類、好酸球が増加する原因による分類) がある。前者は急性好酸球性心筋炎に加えて、劇症型の経過をたどる急性壊死性好酸球性心筋炎、慢性進行性で心内膜側が主な病変部位であるレフレル心内膜心筋炎 (Löffler endomyocarditis) に分けられる。後者は本章 1.3.2 を参照。

レフレル心内膜心筋炎は好酸球浸潤を伴う線維形成性心

内膜心筋炎であり、心内膜および隣接する心内膜下心筋が主な病変部位である<sup>362-364</sup>。本症の進行例は心内膜心筋線維症 (endomyocardial fibrosis) に酷似した形態・臨床像をとる<sup>365</sup>。Brockingtonらによる心筋病理学的所見と臨床経過の対比から、レフレル心内膜心筋炎は、① acute necrotic stage (発症から平均 5.5 ヶ月)、② thrombotic stage (発症から平均 10 ヶ月)、③ fibrotic stage (発症から平均 24.5 ヶ月)、と 3 つの病期を辿ると考察されている<sup>365</sup>。acute necrotic stage では、発熱、全身倦怠感などの非特異的的症状が主体で、心症状、心エコー図における異常所見が目立たない時期であるが、心臓 MRI や PET-CT で検出が可能である<sup>364</sup>。

### 1.3

## 診断

心筋炎としての診断は「診断アルゴリズム」(第 3 章 1 を参照) に準じて行い、心筋生検にて有意な好酸球浸潤、脱顆粒像および心筋細胞の融解・消失像が観察された場合に診断される(表 36)。EM の劇症型は、急性壊死性好酸球性心筋炎とよばれている。

#### 1.3.1

### 症状

ウイルス性心筋炎と同様に発熱、咽頭痛、咳などの先行症状が認められることがある<sup>1,366</sup>。来院時の主要徴候として呼吸困難(59.4%)、胸痛(43.4%)、発熱(35.5%)が高頻度であり、嘔気、倦怠感、筋肉痛なども認められる<sup>101,366</sup>。発熱は過敏性好酸球性心筋炎で有意に多い(54.2%)<sup>101</sup>。

表 36 好酸球性心筋炎の診断基準

必須項目
(1) 急性心筋炎の臨床診断(第 3 章 診断アルゴリズム参照) (2) 心筋組織への脱顆粒を伴う好酸球浸潤と心筋細胞の融解・消失
参考項目
(1) 末梢血好酸球数増加(500/mm <sup>3</sup> 以上)を認める症例では積極的に本症を疑う (2) 末梢血好酸球数正常例では、連日～数日ごとに好酸球数測定を行い、上昇があれば本症を疑う (3) アレルギー性疾患(気管支喘息、鼻炎など)を約 1/3 の症例が有する (4) 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)や好酸球増多症候群(HES)において、臨床経過および心臓 MRI 所見から急性心筋炎を強く疑う場合は、典型的な病理組織像が得られなくても本症を考慮する (5) ST 上昇や異常 Q 波が観察されることが多く、急性冠症候群との鑑別が重要である (6) 心筋生検組織の迅速診断は免疫抑制療法のすみやかな導入に寄与する

気管支喘息を中心としたアレルギー性疾患が約 3 割の症例で先行して診断されており、診断の契機となる<sup>1,101,366</sup>。27.2% の症例が急性期に心停止になり、過敏性好酸球性心筋炎で有意に多い(44.6%)<sup>101</sup>。

#### 1.3.2

### 原因薬剤・背景疾患の検査

EM の原因・背景疾患として、特発性好酸球増多症候群(HES)を含む原発性好酸球増多症(primary/clonal hypereosinophilia)と、薬剤過敏症、好酸球性肉芽腫性多発血管炎(EGPA)、寄生虫感染症および固形癌などによる二次性(反応性)好酸球増多症があげられるが、もっとも頻度が高いのは特発性(原因不明)である<sup>1,101,366</sup>。

#### a. 過敏性好酸球性心筋炎

主に薬剤に対するアレルギー反応として発症するため、原因薬剤の同定は再発予防の観点からきわめて重要である。薬剤誘発性リンパ球刺激試験(DLST)の結果も参考にする。薬剤性過敏症候群(DiHS/DRESS)は、発熱、リンパ節腫脹、肝障害、全身の皮疹を特徴とする重症薬疹の 1 つであるが、好酸球性心筋炎を合併することがある<sup>367-369</sup>。典型的には、抗てんかん薬(カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタールなど)、アロプリノール、サラゾスルファピリジンなどを服用数週間から数ヵ月後に発症する<sup>367</sup>。被疑薬中止後に皮疹や臓器障害を繰り返す点の特徴であり、ヒトヘルペスウイルス 6 型や他のヘルペスウイルスの再活性化との関連が示唆されている<sup>367</sup>。

#### b. EGPA

気管支喘息・アレルギー性鼻炎と末梢血好酸球増加が先行し、血管炎による症状が出現する。わが国では 1998 年の厚生省(現、厚生労働省)の診断基準、ならびに日本循環器学会による血管炎症候群の診療ガイドラインを参考に診断する<sup>370</sup>。血管炎による症状に EM は含まれていないことから、臨床経過、皮膚所見、罹患臓器の組織所見などをあわせて包括的に診断する。

なお、抗好中球細胞質抗体(MPO-ANCA)陽性は EGPA の診断において参考となる所見の 1 つであるが、2009 年に行われたわが国における疫学調査における陽性率は約 50% であり<sup>371</sup>、心合併症(心不全、EM、心膜炎など)を有する症例では陽性率が低いことが報告されている<sup>372,373</sup>。

#### c. 寄生虫感染症

寄生虫、特にイヌ回虫(*Toxocara canis*)が EM の原因となることがある。感染経路として、①イヌの糞便に汚染された土壌・砂場での手指に付着した虫卵の摂取、②イヌとの濃厚な接触歴、③イヌ回虫に感染した鶏、牛などの肝臓や肉の生食、が想定されていることから、問診の参考



にする<sup>374)</sup>。

イヌ回虫は組織に侵入することから、便中卵検査での診断は困難である。多くの場合は組織診断も現実的ではないことから、臨床経過と免疫血清学的検査から診断されることが多い<sup>1,374)</sup>。海外では、豚肉、クマ肉の生食が原因となる旋毛虫 (*Trichinella spiralis*) による好酸球増加を伴う心筋炎が多数報告されており<sup>375)</sup>、渡航歴も参考にする。

#### d. HES, 原発性好酸球増多症

持続する末梢血好酸球数増加 ( $>1.5 \times 10^3/\text{mm}^3$ ) と臓器障害があり、二次性 (反応性) 好酸球増多症が除外された場合は、原発性好酸球増多症 (primary/clonal hypereosinophilia) の鑑別を行う<sup>376)</sup>。特に、PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 などのチロシンキナーゼ恒常的活性化の原因となる染色体転座が好酸球増多の原因になっている場合や、慢性好酸球性白血病の鑑別は治療方針の決定にきわめて重要である<sup>376)</sup>。すべて除外されたときに HES の診断となる。持続性末梢血好酸球増多の診断は、6 ヶ月以上の持続もしくは1 ヶ月以上間隔を空けた2回の検査で確認することにより行われることが一般的である<sup>376,377)</sup>。

#### 1.3.3 血液生化学検査

末梢血中で CK-MB などの心筋逸脱酵素や、心筋トロポニンなどの心筋構成蛋白が上昇する<sup>1,101)</sup>。末梢好酸球数増加 ( $500/\text{mm}^3$  以上) は本症の存在を示唆するが、初期には増加していない症例が存在することから、発症時の末梢血好酸球数増加は EM の診断に必須ではない<sup>1,101,156,378)</sup>。発症時末梢血好酸球数正常例においても、その後上昇して  $500/\text{mm}^3$  を上回る症例が存在する<sup>1,156,378)</sup>。

以上から、すべての急性心筋炎症例において EM を念頭に置いて鑑別する必要がある。急性期は連日〜数日ごとに好酸球数測定を行う<sup>1)</sup>。末梢血の好酸球数は骨髓からの供給と血管内から組織への浸潤の程度で変動する。発症時末梢血好酸球数正常例の多くは過敏性好酸球性心筋炎であることから (次に特発性)、過敏反応による心筋を主体とした臓器・局所への浸潤が先行し、骨髓での好酸球分化・末梢血への動員がそれに続く、と考えると合理的に説明できる。

#### 1.3.4 心電図

さまざまな ST 変化を示すことに加え、ST 上昇が高頻度に検出されることから (39 ~ 51%)、急性冠症候群との鑑別がきわめて重要である<sup>101,366)</sup>。異常 Q 波も約 1/3 の症例で観察される<sup>366)</sup>。心室不整脈 (約 10 ~ 30%)、房室ブロック (約 3 ~ 10%) を合併していることがある<sup>92,101,366)</sup>。

#### 1.3.5 心エコー図

急性期には左室壁運動異常に加え、約 80% の症例で左室壁肥厚が認められ、心室中隔および左室後壁の壁厚がともに 15 mm 以上に及ぶこともある<sup>1,155,162)</sup>。この壁厚増大は心筋間質の浮腫によるものであり、7 ~ 14 日で正常化する<sup>155)</sup>。収縮能低下と左室内腔狭小化が相まって、1 回拍出量が低下する<sup>162)</sup>。34 ~ 70% の症例で心膜液貯留が認められ、心タンポナーデを発症する症例 (約 6%) も存在することに留意する<sup>101,366)</sup>。約 14% で左室内血栓が検出される<sup>353)</sup>。

#### 1.3.6 心臓 MRI

急性心筋炎の診断と同様に本症の診断においても有用と思われる。一方、急性心筋炎では心外膜側心筋もしくは中層の浮腫像 (T2 強調画像) および LGE 像が特徴的であるが、EM では心内膜側に LGE が検出される症例が多いと報告されている点に注意が必要である<sup>101,162)</sup>。

#### 1.3.7 心内膜心筋生検、心臓カテーテル検査 (第2章 診断 7. 参照)

急性心筋梗塞との鑑別のために、冠動脈造影は可能なかぎり施行すべきである<sup>101,379,380)</sup>。本症の確定診断に心筋生検は必須であるため、治療方針決定のためにできるだけ急性期に施行する。特に、心原性ショック・急性心不全症例、LVEF 低下例 (特に 30% 未満)、致死性心室不整脈合併例ではすみやかな生検が推奨される<sup>2)</sup>。標本内に有意な好酸球浸潤と好酸球脱顆粒像に加え、心筋細胞の融解・消失が観察されれば、EM の確定診断となる<sup>1,35)</sup>。

多くの症例でリンパ球浸潤を伴い、心内膜炎が観察されることもある<sup>1,35)</sup>。病期に応じて、間質の浮腫や線維化が観察される<sup>1,35)</sup>。過敏性心筋炎剖検例の組織学的解析では、炎症像の分布に右室と左室で大きな差はなかった<sup>381)</sup>。そのため、定型的な右室心内膜心筋生検で診断可能である。左室心内膜心筋生検は、左室内血栓による塞栓症のリスクに十分注意する必要がある。

また、病巣が散在性に分布することがあるため、サンプリングエラーのリスクを考慮して3個以上の標本採取が望ましい<sup>1,35)</sup>。一般に免疫染色で ECP や MBP が染色される<sup>1,35)</sup>。心筋生検組織の迅速診断は免疫抑制療法のすみやかな導入に寄与することから、積極的に考慮する。

#### 1.4 治療

EM は、無症状に経過する症例から心原性ショック・心

停止に至る症例まで幅広い臨床像を呈する。基礎・背景疾患の検索はきわめて重要である。血液内科、膠原病・リウマチ科、アレルギー科、皮膚科、呼吸器内科などと連携してすみやかに診断し、早期治療を検討する。発症との関連が示唆される薬剤は中止が原則である。

心症状が軽微な症例では、安静臥床と経過観察のみで自然軽快することがあるが、十分なモニタリング下で行われるべきである<sup>1,382)</sup>。心不全・心原性ショックや心室不整脈を伴う症例では標準的心不全・不整脈治療に加え（第4章参照）、ステロイドパルス療法を含めたステロイド治療の適応である。DiHS/DRESSに合併したEMのシステマティック・レビュー（22人）では、55%が死亡しており<sup>369)</sup>、診断が確定したらすみやかな高用量ステロイドの全身投与を考慮する<sup>368)</sup>。特発性および過敏性好酸球性心筋炎では、多くは急性期のステロイド投与にて改善する。自覚症状、末梢血好酸球数、心筋トロポニン、心電図、心エコー図の結果を参考に漸減し、中止を検討する。また、好酸球数が慢性期に増加する症例が存在する。この場合には、好酸球が増加する原因を再度検索し、ステロイドの長期投与を考慮する。基礎疾患の明らかな症例においては、その治療指針に準ずる。

急性好酸球性心筋炎に対する免疫抑制療法のプロトコル例は第4章2. 免疫抑制療法の表32を参照する。あくまで参考例であるので、実施の際は各施設におけるプロトコルで実施する。

なお本症では、心内膜炎を併発することがしばしばあり、壁血栓予防のために抗凝固薬の使用を考慮する。

好酸球性心筋炎における治療の推奨とエビデンスレベルを表37に示す。

表 37 好酸球性心筋炎における治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル	Minds 推奨グレード	Minds エビデンス分類
薬剤性が疑われる場合は、原因薬剤を中止・変更する	I	C	B	V
血行動態が不安定な急性好酸球性心筋炎に対して高用量のステロイド療法を行う	I	C	C1	V
血行動態が安定している急性好酸球性心筋炎に対して、基礎疾患に応じてステロイド療法を考慮する	IIa	C	C1	V
心室壁血栓予防のために抗凝固薬の使用を考慮する	IIa	C	C1	V

## 1.5 予後

わが国における35人の解析では、院内死亡は1人のみで、少なくとも短期予後は良好であった<sup>366)</sup>。組織学的に診断された本症の症例報告のメタ解析の結果、院内死亡率は22.3%であったが、症例報告の多くは重症例であり、選択バイアスを考慮する必要がある<sup>101)</sup>。そのメタ解析において、過敏性好酸球性心筋炎がもっとも院内死亡率が高値で(36.1%)、入院後120日間の無イベント生存率が低値(53.7%)であった<sup>101)</sup>。

## 2. 巨細胞性心筋炎

### 2.1 疫学 (表 38)

剖検心の0.007～0.51%が巨細胞性心筋炎(GCM)と診断されている<sup>237, 383-385)</sup>。2017年にイタリアから報告された後ろ向き観察研究では、劇症型心筋炎の約14%がGCMであったが、劇症型心筋炎以外の急性心筋炎にGCMは確認できなかった<sup>154)</sup>。2019年に報告された国際多施設コホート研究では、左室収縮機能障害を伴う組織学的に診断された急性心筋炎の中で、劇症型心筋炎の約12%、劇症型心筋炎以外の急性心筋炎の約4%がGCMであった<sup>92)</sup>。また、わが国では症候性心筋炎の3.8%あるいは13%、組織診断が行われた劇症型心筋炎の5.8%がGCMであったとする報告がある<sup>12, 17, 97)</sup>。診断時年齢の平均値が43～60歳で、幅広い年齢層で診断されている<sup>86, 90, 99, 100, 323, 386-388)</sup>(表38)。明らかな性差は認められない<sup>86, 90, 99, 100, 323, 386-388)</sup>。

### 2.2 病態生理

GCMは、多数の多核巨細胞が出現する急性心筋炎であり、劇症型心筋炎の臨床病型をとることが多いが、慢性不顕性に発症し、拡張型心筋症に類似した臨床経過をとる場合がある<sup>17)</sup>。

GCMの原因は解明されていないが、以下のこれまでの知見から自己免疫異常やアレルギーの関与が推定されている。

- ・動物実験ではT細胞機能異常と多核巨細胞形成・浸潤の関連を示唆する複数の報告がある<sup>389, 390)</sup>。
- ・約20%の症例で、種々の自己免疫疾患および免疫異常

表 38 巨細胞性心筋炎の疫学

研究デザイン	単施設, 後ろ向き <sup>99)</sup>	多施設, 前向き <sup>323)</sup>	多施設, 後ろ向き <sup>90)</sup>
症例数	46人 (8人は剖検もしくは 心臓移植時に診断)	11人	63人
平均年齢	51歳	60歳	43歳
女性	67%	64%	47%
自己免疫・アレルギー性 疾患などの併存	17%	27%	19%
発症時症候	<ul style="list-style-type: none"> <li>心不全 41%</li> <li>心室不整脈 17%</li> <li>高度房室ブロック 28%</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>心不全 75%</li> <li>心室不整脈 14%</li> <li>高度房室ブロック 5%</li> </ul>
免疫抑制療法	免疫抑制療法 97% (37/38) <ul style="list-style-type: none"> <li>ステロイド単独 4人</li> <li>ステロイド+シクロスポリン+ アザチオプリン 26人</li> </ul>	免疫抑制療法 100% (11/11) <ul style="list-style-type: none"> <li>ステロイド+シクロスポリン 2人</li> <li>ステロイド+シクロスポリン+ ムロモナブ-CD3 9人</li> </ul>	免疫抑制療法 52% (33/63) <ul style="list-style-type: none"> <li>ステロイド単独 11人</li> <li>ステロイド+アザチオプリン 11人</li> <li>シクロスポリン併用 10人</li> </ul>
心臓移植	39% (18/46)	18% (2/11)	54% (34/63)
生存率・生存期間	1年無移植生存率 65%, 5年無移植生存率 42% 死亡 8人 (不整脈 6人, 心不全 2人)  (ステロイド+シクロスポリン+ アザチオプリンを投与された症例 では 1年無移植生存率 80%, 5年 無移植生存率 58%)	1年生存率 91% 1年無移植生存率 73%	免疫抑制療法なし 3.0 ヵ月 ステロイド単独 3.8 ヵ月 ステロイド+アザチオプリン 11.5 ヵ月 シクロスポリン併用 12.6 ヵ月

(Cooper LT, et al. 1997<sup>90)</sup>, Ekström K, et al. 2016<sup>99)</sup>, Cooper LT, Jr., et al. 2008<sup>323)</sup> より作表)

と関連する疾患が併存している<sup>86, 90, 99, 100, 323, 386-388)</sup> (表 38)。特に、炎症性腸疾患 (潰瘍性大腸炎, クロウン病), 重症筋無力症, 胸腺腫, 自己免疫性甲状腺疾患の報告が多い<sup>90)</sup>。わが国の多施設共同研究では, 重症筋無力症 924 人のうち, 5 人は骨格筋炎, 2 人は心筋炎を発症, さらに 1 人は骨格筋炎と心筋炎を発症し, 剖検で GCM の診断に至っている<sup>391)</sup>。胸腺腫摘出術後早期に発症することがある<sup>392, 393)</sup>。ギラン・バレー症候群, 高安動脈炎, 関節リウマチ, 悪性貧血, 悪性リンパ腫, 全身性エリテマトーデス, 自己免疫性肝炎, 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症, 多発血管炎性肉芽腫症 (旧ウェゲナー肉芽腫症), リンパ球性下垂体炎による尿崩症, 1 型糖尿病を含む多腺性自己免疫症候群などとの併存が報告されている<sup>90, 92, 323, 394-398)</sup>。

- ・薬物に対するアレルギー反応で発症する過敏性心筋炎でも, 多核巨細胞が出現することがある<sup>399)</sup>。
- ・免疫抑制療法, 特に T 細胞を標的とした薬剤に一定の効果を確認されている<sup>237)</sup>。

## 2.3 診断

心筋生検, 心臓移植時などの摘出心筋あるいは剖検における組織学的解析で炎症巣に多核巨細胞浸潤が観察された場合に GCM と診断する。重急性・慢性の経過を呈する症例における病理組織学的解析で GCM を示唆する組織像が検出された際は, 心臓サルコイドーシスとの鑑別を要する。

### 2.3.1 症状

診断時症状として心不全がもっとも多い (39 ~ 75%)<sup>86, 90, 99, 325)</sup>。また, 2 つの急性心筋炎の多施設研究では本症のほとんどが劇症型心筋炎を呈していたことから<sup>92, 154)</sup>, 心不全・心原性ショックを合併した急性心筋炎では常に本症を疑う必要がある。心室不整脈および房室ブロックがさまざまな頻度で報告されており<sup>90, 276)</sup>, 急性心筋炎・治療抵抗性心不全症例におけるこれらの合併は GCM を疑う契機になる。約 20% の症例で自己免疫疾患が併存してお

り<sup>86, 90, 99, 100, 323, 386-388</sup>) (表 38), 既往歴の情報が診断の一助になる。発症前駆症状, 特に発熱を呈する症例が他の心筋炎と比較して有意に少ない<sup>92</sup>。

### 2.3.2 血液生化学検査

GCM に特異的な検査所見・マーカーはなく, 急性心筋炎の診断に準ずる。冠動脈病変を伴わない心筋トロポニン I の上昇は, 心筋炎の存在を示唆する重要な所見である。ただし本症 6 人の検討では, 心筋トロポニン I のピーク値は測定感度以下から顕著な上昇を示す症例までさまざま, 心筋生検組織の心筋細胞傷害像と心筋トロポニン I 上昇の程度にはかならずしも関連はなかった<sup>126</sup>。

GCM の一部は無症候性慢性心筋炎の臨床経過を辿り, 心不全・不整脈発症を契機に診断に至る可能性を示唆している。一方で, 急性期トロポニン T の中央値が 130 ng/L より高値の症例では有意に突然死 (蘇生例を含む) が多いことが報告されており, 予後予測マーカーとしての有用性が示唆される<sup>325</sup>。

### 2.3.3 心電図

GCM に特異的な所見はなく, 急性心筋炎の診断に準ずる。約 20% の症例で診断時に心室不整脈を呈する<sup>90, 325</sup>。急性心筋炎を対象とした国際多施設コホート研究では, GCM の約 50% で急性期に致死性心室不整脈もしくは蘇生処置を要する心停止を発症しており, リンパ球性・好酸球性心筋炎より高頻度であった<sup>92</sup>。

約 20% の症例で診断時に房室ブロックを呈しており<sup>99, 386, 387</sup>, 房室ブロックの合併率は劇症型心筋炎症例で増加する<sup>388</sup>。さらに, 18 ~ 55 歳のペースメーカー植込み術を受けた II 度以上の房室ブロック症例 133 人のなかで, 4 人が GCM (14 人が心臓サルコイドーシス) であった<sup>85</sup>。一方, 心不全より房室ブロックが前面に出る症例では, 心臓サルコイドーシスの可能性を念頭におく<sup>86, 387</sup>。

### 2.3.4 画像診断

急性心筋炎として発症した場合は, 心エコー図で LVEF の低下, 左室壁厚増加などの所見が観察されるが, GCM に特異的な所見はない。51 人の解析では, 平均 LVEF は 41% で, 約半数では 35% 未満であったが, 全体の 72% で左室拡大が認められなかった<sup>325</sup>。亜急性・慢性の経過を呈する心拡大症例では拡張型心筋症, 壁菲薄化・心室瘤を伴う症例では心臓サルコイドーシスとの鑑別を要する<sup>324</sup>。

心臓 MRI ではほぼ全例で LGE が観察される<sup>325, 400, 401</sup>。LGE は両心室にびまん性に検出され, 左室の 22 ~ 56%

に及ぶ<sup>400</sup>。心室中隔右室側心内膜側心筋 (73%), 左室前壁心外膜側心筋 (60%), 右室心内膜側心筋 (53%) が LGE の好発部位である<sup>400</sup>。心内膜側心筋に LGE が好発する点は, 典型的な急性心筋炎の心臓 MRI 所見と異なる。

<sup>18</sup>F-FDG PET においても, ほぼ全例で心筋への<sup>18</sup>F-FDG 集積が観察される<sup>325</sup>。心臓以外の臓器やリンパ節への集積が検出された際は, 心臓サルコイドーシスとの鑑別を要する。

### 2.3.5 心内膜心筋生検, 心臓カテーテル検査 (第 2 章 診断 7. 参照)

約 6 ~ 8% の症例が急性心筋梗塞様の症状で発症していることもあわせて, 冠動脈造影は可能なかぎり施行すべきである<sup>90, 325</sup>。本症の確定診断に組織学的解析が必須であることに加え, 多核巨細胞は炎症の激しい時期に, 心筋壊死の強い領域, 炎症性細胞の浸潤が高度な領域に出現することから, 心筋生検は可能なかぎり急性期に施行するのが望ましい<sup>1</sup>。特に, 心原性ショック・急性心不全症例, LVEF 低下例 (特に 30% 未満), 致死性心室不整脈合併例ではすみやかな生検が推奨される<sup>2</sup>。造影 MRI の LGE 好発部位を考慮すると, 右室心内膜側心筋からの生検で診断可能な症例が多いことが予想される<sup>400</sup>。1 回目の生検における感度は 68% であるが, 3 回目まで生検を行った症例を含めると感度は 93% まで上昇することから, 臨床的に GCM を強く示唆する症例では再生検を検討する<sup>324</sup>。

炎症巣に多核巨細胞を認めた場合, GCM と診断する<sup>1</sup>。GCM はリンパ球に加え, 好酸球浸潤が目立つことが多く, 心筋壊死が高度である。類上皮細胞肉芽腫があれば心臓サルコイドーシスの可能性を考慮する<sup>1, 237</sup>。わずかな検体しか採取できない場合は両者の鑑別が困難であるが, 臨床経過や各種検査所見から総合的に診断する<sup>1, 4</sup>。

## 2.4 治療

ガイドラインに準拠した心原性ショック・心停止に対する循環補助装置の使用を含む心不全治療に加え (第 4 章参照)<sup>402</sup>, 適切な免疫抑制療法が GCM 治療の主体である。

巨細胞性心筋炎に対する免疫抑制療法のプロトコル例は表 33 (第 4 章 2. 免疫抑制療法) を参照する。あくまで参考例であるので, 実施の際は各施設におけるプロトコルで施行する。

慢性期には免疫抑制療法のプロトコルを念頭に置いた治療を行う。運動制限などの日常生活における注意点は急性心筋炎の指針に準ずる<sup>282</sup>。

### 2.4.1 免疫抑制療法

ステロイド単剤では予後改善が確認できなかったことから、ステロイドに加え、1～2剤の免疫抑制剤を併用することが推奨されている<sup>90, 99, 237)</sup>。なお、各薬剤の使用にあたっては、医薬品情報〔禁忌、使用上の注意（慎重投与、薬物相互作用、副作用など）〕を参考に個々の症例に応じて判断する。いずれも保険適用はない。

巨細胞性心筋炎における免疫抑制療法の推奨とエビデンスレベルを表39に示す。

#### a. ステロイド

プレドニゾロン1.0 mg/kg/日程度から開始する。その後、6～8週間かけて5～10 mg/日まで徐々に減量し、1年間は5 mg/日程度で維持する<sup>237)</sup>。1年経過後に安定していれば、シクロスポリンもしくはタクロリムス継続下で中止を検討する。急性心筋炎で発症した症例、特に劇症型心筋炎では、メチルプレドニゾロン1 g/日の3日間静注（ステロイドパルス療法）をプレドニゾロン開始に先立って行う<sup>237, 388)</sup>。

#### b. シクロスポリン

複数の後ろ向き・前向き研究の結果から、シクロスポリンの併用と予後改善の関連が示され、本症でもっとも使用されている免疫抑制剤である<sup>90, 99, 323, 324)</sup>。本症11人を対象とした前向き研究の結果、心臓移植を受けずに1年間生存した8人のシクロスポリンのトラフ値は、開始1ヵ月、3ヵ月、6ヵ月および1年後において、169, 194, 126 および294 ng/mLであった<sup>323)</sup>。以上から、シクロスポリンは急性期から開始し、3ヵ月間は投与12時間後のトラフ値150～300 ng/mLを目標とする。投与3ヵ月後から1年間は、100～150 ng/mLを目標に減量する。心臓移植なしで1年間生存した26人の解析では、診断後1.5～8年の間に3人が再燃しており、そのうち2人は再燃前に免疫抑制剤が中止・減量されていた。このことから、75～100 ng/mLを目標に無期限に継続することが推奨されている<sup>100, 237)</sup>。

#### c. タクロリムス

シクロスポリンと同じカルシニューリン阻害薬であり、拒絶反応抑制効果と副作用の観点から臓器移植領域ではシクロスポリンより幅広く使用されている<sup>403)</sup>。急性期から開始し、投与12時間後のトラフ値10～15 ng/mLを目標とする。投与6ヵ月後、5～10 ng/mLを目標に減量する。

#### d. アザチオプリン

プリン拮抗薬で、カルシニューリン阻害薬と併用で用いる。これまでの研究では、ステロイド、シクロスポリン、アザチオプリンの3剤併用が使用されていた。1.5～2.0 mg/kg/日で投与する。

表 39 巨細胞性心筋炎における免疫抑制療法の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル	Minds 推奨グレード	Minds エビデンス分類
巨細胞性心筋炎に対して早期から免疫抑制剤の多剤併用療法 <sup>*1, *2</sup> を開始する（表33参照）	I	C	B	III
治療抵抗例・再燃例に対して抗胸腺細胞免疫グロブリン <sup>*2</sup> を考慮する	IIa	C	C1	IVa
シクロスポリンもしくはタクロリムス不耐例にシロリムス <sup>*2</sup> を考慮してもよい	IIb	C	C1	V
治療抵抗例・再燃例に対してアレムツズマブ <sup>*2</sup> を考慮してもよい	IIb	C	C1	V

\*1：例1 プレドニゾロン+シクロスポリン（+アザチオプリン）、例2 プレドニゾロン+タクロリムス（+ミコフェノール酸モフェチル）

\*2：保険適用外

#### e. ミコフェノール酸モフェチル

リンパ球のDNA合成阻害作用をもち、カルシニューリン阻害薬と併用で用いる。1.0～2.0 g/日で投与する。

#### f. シロリムス

mammalian/mechanistic target of rapamycin(mTOR) 活性阻害により免疫抑制作用を発揮する。カルシニューリン阻害薬不耐例（腎障害など）で使用されている<sup>100)</sup>。

#### g. その他

治療抵抗性の症例では、抗胸腺細胞免疫グロブリンや抗CD52モノクローナル抗体であるアレムツズマブの使用も考慮される<sup>237)</sup>。

### 2.4.2 抗不整脈治療

GCM患者51人の検討では、突然死あるいは致死性不整脈の発生率は発症後1年で41%、5年で55%であったことから<sup>325)</sup>、心室不整脈による突然死のリスクに注意を払わなければならない。植込み型除細動器（ICD）を使用した31人のうち、17人が計114回の適切作動を経験したものの、不整脈死は認めなかったことから<sup>325)</sup>、GCMにおける突然死予防においてもICDは有効な治療であると考えられる。詳細は第4章1.3致死性不整脈への対応を参照。

なお、GCMの頻脈性不整脈に対する薬物治療の有効性を検討した報告はない。

巨細胞性心筋炎におけるICDの適応に関する推奨とエビデンスレベルを表40に示す。

表 40 巨細胞性心筋炎における ICD の適応に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
心停止の既往もしくは持続性心室頻拍の既往のある患者に ICD を使用する	I	C	B	IVa
最適な薬物治療（免疫抑制療法を含む）を行っても LVEF 35% 以下かつ NYHA 心機能分類 II 度以上の心不全症状があり、非持続性心室頻拍がある患者に ICD を使用する	I	C	C1	VI
最適な薬物治療（免疫抑制療法を含む）を行っても LVEF 35% 以下の患者に ICD の使用を考慮する	IIa	C	C1	VI
心筋生検で高度線維化がある患者に ICD の使用を考慮する	IIa	C	C1	IVa
最適な薬物治療（免疫抑制療法を含む）を行っても心臓 MRI で LGE がある患者に対し、ICD の使用を考慮してもよい	IIb	C	C1	VI
LVEF 35% 未満で、発症後 90 日以内の患者に対し、着用心臓除細動器の使用を考慮してもよい	IIb	C	C1	VI
以下のいずれかを満たす患者では ICD の使用は推奨されない (1) 余命が 1 年以上期待できない例 (2) 心臓移植、補助人工心臓の適応とならない NYHA 心機能分類 IV 度の薬物治療抵抗性の重度うっ血性心不全	III No benefit	C	C2	VI

### 2.4.3 心臓移植

心機能障害が高度で免疫抑制療法を主体とした包括的治療で改善が得られない場合は、欧米では積極的に心臓移植が行われている（表 38）。心臓移植前に補助人工心臓（VAD）植込みを要する場合（BTT）には、右室機能障害のために約 30% の症例で両心 VAD を要したと報告されている<sup>404</sup>。膠原病などの全身性疾患の合併は、心臓移植の相対的除外条件であることに留意する<sup>405</sup>。

GCM では移植後早期の拒絶反応が多いことが示されて

いるが、多くは無症候性で治療への反応も良好なことから、移植後の生存率は 1 年で 94%、5 年で 82%、10 年で 68% であり、他の疾患による心臓移植と成績に大きな差はない<sup>404</sup>。

約 24% の症例で移植心への再燃が報告されている<sup>90</sup>。移植後の定期的な心筋生検で診断され、症状を伴わない症例が多いものの、重症心不全・致死性心室不整脈で発症する症例も存在する<sup>90, 100, 323</sup>。再燃時には高用量ステロイドと抗胸腺細胞免疫グロブリンが使用されているが、シロリムス、リツキシマブやアレムツズマブの有用性も報告されている<sup>237, 406-408</sup>。

## 2.5 予後

免疫抑制療法を行わない場合の症状発現後無移植生存期間中央値は 3 ヶ月であり、きわめて予後不良である。しかし、シクロスポリンを含む免疫抑制療法を受けた場合の生存期間中央値は 12.6 ヶ月であった<sup>90</sup>（表 38）。また、ステロイド、シクロスポリン、アザチオプリンの 3 剤併用療法を受けた症例の 1 年無移植生存率が 80%、5 年無移植生存率が 58% であったとする単施設後ろ向き観察研究がある<sup>99</sup>（表 38）。劇症型心筋炎で発症し、補助循環を要した GCM 患者 6 人の検討では、1 人が補助循環から離脱できずに死亡、VAD（1 例は BiVAD）に移行し免疫抑制療法を受けた 3 人も敗血症による多臓器不全のために死亡したが、2 人は補助循環下でステロイドパルス療法後にプレドニゾロンとシクロスポリンを継続し、1 年以上生存し、左室機能も改善した<sup>388</sup>。

## 3. 膠原病性心筋炎

### 3.1 背景

膠原病は非感染性炎症性疾患であり、全身および多臓器に障害をきたす。膠原病性心筋炎も腎臓、皮膚、脈絡叢などの障害と同様に免疫複合体の沈着、補体の活性化などを基盤として発症する。膠原病の心病変は心筋障害による拡張・収縮障害や伝導障害のほか、冠動脈疾患、心外膜炎、弁膜症などさまざまである<sup>409</sup>。膠原病の心筋傷害の頻度・病態は均質ではなく、それぞれの膠原病で病態や治療法が異なる。全身性エリテマトーデスや皮膚筋炎/多発性筋炎は心筋の炎症が主たる病態であるのに対し、強皮症でみら

れる心筋傷害は心筋の線維化、すなわち心筋線維症である<sup>409)</sup>。

心筋傷害により拡張障害、収縮障害、伝導障害などの心機能障害が生じるが、自覚症状がなく、さまざまな検査ではじめて検出されるような軽症例も比較的多い<sup>409)</sup>。膠原病患者の心病変は、疾患活動性・重症度・生命予後を規定する因子であるため、早期に診断し適切な治療を行うことが、心機能回復・保持に重要である。

### 3.2

#### 症状

心筋炎のみが単独で初発症状となることはまれであり、心膜炎や胸膜炎などの漿膜炎や他臓器病変、全身症状などを併発する。特に心膜炎の有無は疾患活動性に関連し、その程度は重症度にも関連する。まれに、心タンポナーデや収縮性心膜炎により循環動態を悪化させることもある。さらに、病変が刺激伝導系に及ぶと不整脈の原因ともなる。心筋炎の症状は非特異的であり、無症状から心原性ショックまで幅広い<sup>410, 411)</sup>。膠原病患者に、原因不明の心不全や心拡大、低酸素血症、労作時呼吸困難、動悸、失神などを伴った場合には心筋炎の併発を疑い、精査を進める必要がある<sup>412)</sup>。

### 3.3

#### 診断

心筋トロポニンやBNP、NT-pro BNPの上昇は、背景疾患に関係なく、心筋障害の存在を示唆する。しかし、これらのバイオマーカーが正常範囲に留まる心筋炎も存在する。心筋炎の心電図所見は非特異的であるが、経時的な心電図検査で変化を認めた場合には、心筋炎を含む心筋傷害を疑う必要がある。経胸壁心エコー図検査は非侵襲的な検査であり、心臓傷害を疑った際には積極的に行うべきである<sup>276)</sup>。

また、心臓MRI検査やPET検査は心筋の炎症を評価するのに有用である<sup>196, 276, 413)</sup>。本心筋炎の診断の確定には心内膜下心筋生検が有用である<sup>242, 276)</sup>。膠原病診断の詳細については難病情報センターウェブサイト (<http://www.nanbyou.or.jp/>) を参照。

### 3.4

#### 治療

心機能低下や心膜液貯留の著しい例、他臓器障害を合併している場合は、膠原病の治療を目的としたステロイド薬や免疫抑制剤との併用療法が原則となる。高齢者や再発例では感染症をはじめとしたステロイドの副作用の出現率

が高いため、十分に留意する必要がある。膠原病治療の詳細については難病情報センターウェブサイト (<http://www.nanbyou.or.jp/>) を参照。

### 3.5

#### 各論

膠原病に伴った心筋炎の発症の報告がある疾患を表41に示す。以下の各論では心筋炎が比較的高頻度に認められ、疾患の合併症としてコンセンサスが得られているものについて解説する。

#### 3.5.1

##### 全身性エリテマトーデス

全身性エリテマトーデス (SLE) は全身性の非感染性炎症性疾患で、腎、皮膚、関節などを高頻度に障害する。増悪・寛解を繰り返し、慢性に経過する疾患であり、心臓を含めた多臓器病変を惹起することが知られている。心筋炎は活動性の高いSLEにしばしば合併し、生命予後を規定する。臨床症状を呈する心筋炎はSLEの約10%に認めると報告されている<sup>414, 415)</sup>。しかし、剖検心では約40%に心筋炎を認めたと報告されており、不顕性心筋炎は高頻度に存在していることが示唆される<sup>416)</sup>。病理学的には心筋細胞間への単核細胞浸潤、浮腫、フィブリノイド壊死、血管炎、また、それらによる心筋の壊死や変性などが認められる<sup>1)</sup>。SLEに伴う心筋炎の治療はステロイドパルス治療と、それに続く、経口ステロイド薬や免疫抑制剤 (アザチオプリン、シクロフォスファミドなど) や免疫グロブリン大量投与が必要となることが多い<sup>276)</sup>。

Libman-Sacks心内膜炎はSLEに合併する非感染性心内膜炎であり、SLE患者の11%に認められる<sup>417)</sup>。抗リン

表41 心筋炎合併の報告がある膠原病および類縁疾患

全身性エリテマトーデス
特発性炎症性筋疾患
関節リウマチ
好酸球性多発血管炎性肉芽腫症
高安動脈炎
全身性強皮症
混合性結合組織病
抗リン脂質抗体症候群
巨細胞性動脈炎
結節性多発動脈炎
シェーグレン症候群

脂質抗体症候群との関連も指摘されている<sup>417,418</sup>。過凝固状態によって引き起こされた心臓内皮傷害が原因と考えられており、心臓弁膜に内皮細胞傷害が及ぶことで血小板血栓および炎症性物質が沈着し、可動性構造物が形成される。可動性構造物は僧帽弁や大動脈弁に形成されることが多い。治療としては、可能な限り原疾患の治療と、禁忌がなければ抗凝固療法を行う<sup>419</sup>。疣腫や弁肥厚による弁膜変化から急性心不全をきたす症例や、10 mm以上の疣腫が存在する症例、再発する塞栓症症例でのみ手術を考慮する<sup>419</sup>。

### 3.5.2 特発性炎症性筋疾患

特発性炎症性筋疾患 (IIM) は、骨格筋の炎症に伴う筋力低下を呈する疾患群である。多発性筋炎、皮膚筋炎、壊死性自己免疫性筋炎、封入体筋炎などが含まれ、IIM 特異的な自己抗体が検出されることが特徴である。欧州のレジストリー研究の報告では、臨床的に明らかな心臓障害（心不全、伝導障害、不整脈、心筋炎など）は IIM の 9% に合併していた<sup>420</sup>。病理学的所見は骨格筋組織所見と類似しており、単核細胞の心筋間質へのびまん性浸潤が特徴である<sup>421,422</sup>。心筋トロポニン T は心筋トロポニン I より心筋特異性が低く、心病変のない IIM 患者でもしばしば異常値を呈するため、注意が必要である<sup>423</sup>。

### 3.5.3 関節リウマチ

関節リウマチ (RA) は滑膜炎による多発性関節炎を主徴とし、寛解・再燃を繰り返しながら運動機能障害が進行する慢性疾患であり、膠原病でもっとも高頻度に遭遇する疾患である。RA においては心病変を含めた関節外症状が生命予後に重大な影響を与えるため、慎重な評価が必要である<sup>409</sup>。剖検で散在性の肉芽腫や血管周囲の細胞浸潤などが約 11% にみられ<sup>424</sup>、他の報告では肉芽腫性心筋炎が 5～32%、非特異性心筋炎が 4～30% に認められる<sup>425</sup>。心病変の合併が臨床的に明らかでない RA 患者 119 人に<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 検査を行った検討では、46 人 (39%) に FDG の心筋への取り込みが確認されたことから、無症候性的心筋炎が RA 患者に多く存在していることが示唆される<sup>196</sup>。また、心筋炎症の活動性は RA の活動性と相関があることが示され<sup>196</sup>、特に高い疾患活動性、長年の罹病歴を有する患者や悪性関節リウマチの患者では注意が必要である。

### 3.5.4 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) は、従来アレルギー性肉芽腫性血管炎あるいは Churg-Strauss 症候群と

よばれてきた血管炎症候群で、2012 年の国際 Chapel Hill コンセンサス会議で名称変更がなされ、日本語名もこれに呼応して表記のように定められた。本症は、①先行する気管支喘息あるいはアレルギー性鼻炎、②血中の好酸球の増加、③血管炎症状を特徴とし、末梢神経炎、紫斑、消化管潰瘍、脳梗塞、心筋梗塞、心膜炎などをきたすまれな疾患である（わが国における年間新規患者数は約 100 人）。剖検で約 62% の高率に心病変を認め、その大部分が心筋炎、冠動脈炎、心膜炎である<sup>1</sup>。心筋炎の病理学的特徴は、著明な好酸球浸潤と壊死性血管炎である<sup>276</sup>。

心筋炎を合併した EGPA の治療は第 6 章 1. 好酸球性心筋炎を参照されたい。

## 4. 薬剤性心筋炎

### 4.1 背景

医薬品による心筋炎は投薬患者のすべてに起こりうる有害事象の 1 つである。新薬の普及後にもみつかるとも、近年、免疫チェックポイント阻害薬による心筋炎が多く報告されている<sup>426</sup>。より最近では新型コロナウイルス (COVID-19) ワクチンによる心筋炎が報告されてきている<sup>427</sup>。

### 4.2 分類

病態により免疫介在性心筋炎 (immune-mediated myocarditis) と中毒性心筋炎 (toxic myocarditis) に大別される。さらに、免疫介在性心筋炎の中には、心筋反応性 T リンパ球の活性化に伴う自己免疫が原因と考えられる自己免疫性心筋炎 (autoimmune myocarditis) と、薬剤への過敏性に伴って生じ、好酸球浸潤が特徴的な過敏性心筋炎 (hypersensitivity myocarditis) が含まれる。免疫介在性心筋炎は薬物による異常免疫の活性化によって惹起されるため、薬物の投与量には依存しない。したがって、原因となる薬剤の投与から発症までに数日から数年と時間経過に幅がある<sup>428-430</sup>。

一方、中毒性心筋炎は薬物による心筋代謝異常によって惹起されるため、投与薬物の用量と投与方法と患者の薬物代謝に依存する。積算投与量の閾値を超えてはじめて発症する傾向があり、原因となる薬剤の投与から発症までに一定の時間を要するとされている<sup>1</sup>。



## 4.3

## 原因薬剤

医薬品の有害事象として、あるいはコカインなどの不法薬物の乱用により生じる。原因となる薬剤のうち代表的なものを表42に示す。免疫介在性心筋炎の中で、自己免疫性心筋炎をきたす代表薬剤は免疫チェックポイント阻害薬であり、過敏性心筋炎は抗生物質、利尿薬、クロザピン、破傷風トキソイド、メチルドパなどで報告されている<sup>431)</sup>。中毒性心筋炎の代表的薬剤はアントラサイクリン薬、シクロフォスファミド、コカイン、エタノール、ヒ素である。

## 4.4

## 病理

免疫介在性心筋炎の中で、自己免疫性心筋炎はウイルス性心筋炎にみられるリンパ球性心筋炎とよく似た病理像を呈する。一方、過敏性心筋炎では好酸球性心筋炎を呈し、間質ならびに血管周囲にびまん性に好酸球とともにリンパ

表42 心筋炎を惹起する可能性のある代表的な薬物・毒物

(1) 抗炎症薬 インドメタシン、フェニロブタゾン
(2) 精神神経用剤 アミトリプチン、炭酸リチウム、クロザピン
(3) 抗てんかん薬 フェニトイン、カルバマゼピン
(4) 利尿薬 フロセミド、アセタゾラミド、ヒドロクロロチアジド、スピロラクトン
(5) 抗痛風製剤 コルヒチン、アロプリノール
(6) 抗悪性腫瘍薬 アントラサイクリン薬、シクロフォスファミド、フルオロウラシル、トラスツズマブ、イブルチニブ、免疫チェックポイント阻害薬
(7) 抗菌薬 ペニシリン薬、βラクタム薬、テトラサイクリン、サルファ薬、アムホテリシンB、イソニアジド
(8) 生物学的製剤 IL-2、アダリムマブ
(9) ワクチン 破傷風トキソイド、COVID-19 ワクチン、天然痘ワクチン、インフルエンザワクチン、A型肝炎ワクチン、B型肝炎ワクチン、ヒトパピローマウイルスワクチン
(10) その他 メチルドパ、スルフォニルウレア、リドカイン、カテコラミン薬、アンフェタミン薬、コカイン、アザチオプリン、ヒ素、エタノール、ガルシニアカンボジア、金属(銅、鉛、鉄、リチウム)、咬傷(ハチ、クモ、サソリ、ヘビ)

球や組織球の浸潤を認める。細胞浸潤の程度に比し心筋傷害は軽く、心筋壊死はないか、もしくは一部に限局される<sup>369)</sup>。中には急性壊死性好酸球性心筋炎とよばれ、著明な炎症細胞浸潤とびまん性の心筋壊死を引き起こし、微小血管の壊死性血管炎を伴う場合があり、予後不良である<sup>61,369)</sup>。中毒性心筋炎では心筋細胞の壊死やダメージ(筋原線維の融解、肥大したミトコンドリア、筋小胞体断片)や線維化を認め、反応性の炎症細胞浸潤を伴う<sup>432)</sup>。

## 4.5

## 臨床経過

薬剤性心筋炎は何らかの疾患に対する治療中に発症するため、原疾患による臨床像の修飾を受ける。したがって多様な臨床像を呈しうるが、心構造や機能そして血行動態に関しては急性心筋炎と同様の病態を呈する。無症候性のもも多く存在することが疑われる。病態の中心が心筋炎である場合のほかに、薬剤性過敏症症候群(DiHS/DRESS)の臓器障害の1つとして発症することもある<sup>369)</sup>。原因となる薬剤の中止で軽快するものもあるが、一般的にステロイド治療を要する。原因薬剤の中止が遅ればときに致死的であるため、本症を疑い、早期に診断することが鍵である。

## 4.6

## 診断

心筋トロポニンやBNP、NT-pro BNPの上昇は、背景疾患に関係なく、心筋傷害の存在を示唆する。しかし、これらのバイオマーカーが正常範囲に留まる心筋炎も存在する。過敏性心筋炎では末梢血での好酸球増加を認めることが多い。心筋炎の心電図所見は非特異的であるが、経時的な心電図検査で変化を認めた場合には、心筋炎を含む心筋傷害を疑う必要がある。経胸壁心エコー図検査は非侵襲的な検査であり、心臓傷害を疑った際には積極的に行うべきである。また、心臓MRI検査やPET検査は心筋の炎症を評価するのに有用であるが、診断の確定には心内膜下心筋生検が有用である。

## 4.7

## 治療

疑わしい薬剤の中止がもっとも重要である。免疫介在性心筋炎ではステロイド治療が奏功することが多い<sup>369)</sup>。回復後は原因薬剤の再投与は原則禁忌である。しかし再投与が必要な際は、リスク・ベネフィットを考慮して、厳重なモニタリング下に投与すべきである。

薬剤性心筋炎の治療に関する推奨とエビデンスレベルを表43に示す。

## 4.8

### 各論

ここでは、原因薬剤の使用頻度の増加とともに近年報告が相次いでいる免疫チェックポイント阻害薬関連心筋炎とCOVID-19 ワクチン関連心筋炎について述べる。

#### 4.8.1

#### 免疫チェックポイント阻害薬関連心筋炎

cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4), programmed cell death protein-1 (PD-1), programmed death-ligand 1(PD-L1) に代表される免疫チェックポイント分子は、抑制性共シグナルを伝達することによって主にT細胞の活性化を抑制し、免疫応答の恒常性を維持している分子群である。2023年1月現在、わが国で使用できる免疫チェックポイント阻害薬は抗CTLA-4抗体1種（イピリムマブ）、抗PD-1抗体2種（ペムブロリズマブ、ニボルマブ）、抗PD-L1抗体3種（アベルマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブ）である（表44）。

免疫チェックポイント阻害薬より抗腫瘍免疫が活性化される一方、全身のさまざまな臓器・組織での自己免疫の賦活化が原因と考えられる免疫関連有害事象の発生が問題となっている（図24）<sup>433</sup>。

表43 薬剤性心筋炎の治療に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル	Minds推奨グレード	Mindsエビデンス分類
原因薬剤を中止・変更する	I	C	C1	IVa

表44 わが国で保険適用されている免疫チェックポイント阻害薬とその適応癌腫（2023年1月現在）

標的	薬剤	癌種
CTLA-4	イピリムマブ	悪性黒色腫、腎細胞癌、高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌、非小細胞肺癌、悪性胸膜中皮腫、食道癌
PD-1	ペムブロリズマブ	悪性黒色腫、非小細胞肺癌、古典的ホジキンリンパ腫、尿路上皮癌、MSI-High 固形癌、腎細胞癌、頭頸部癌、食道癌、MSI-High 結腸・直腸癌、乳癌、子宮体癌、高い腫瘍遺伝子変異量（TMB-High）を有する固形癌、子宮頸癌
	ニボルマブ	悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫、頭頸部癌、胃癌、悪性胸膜中皮腫、MSI-High 結腸・直腸癌、食道癌、原発不明癌、尿路上皮癌
PD-L1	アベルマブ	メルケル細胞癌、尿路上皮癌、腎細胞癌
	アテゾリズマブ	非小細胞肺癌、乳癌、小細胞肺癌、肝細胞癌
	デュルバルマブ	非小細胞肺癌、小細胞肺癌

#### 中枢神経系

ギランバレー症候群  
重症筋無力症  
脳炎  
髄膜炎  
ニューロパチー  
脱髄性疾患

#### 肺

間質性肺炎  
胸膜炎

#### 肝臓

肝炎  
高トランスアミナーゼ血症

#### 副腎

副腎炎

#### 腎臓

急性間質性腎炎  
糸球体疾患

#### 血液

血小板減少症  
溶血性貧血  
好中球減少症

#### リウマチ性疾患

血管炎  
関節炎  
サルコイドーシス  
シェーグレン症候群  
リウマチ性多発筋痛症  
強皮症

#### 眼

ぶどう膜炎  
強膜炎  
網膜炎

#### 脳下垂体

下垂体炎

#### 甲状腺

甲状腺機能低下症 / 亢進症

#### 心臓

心筋炎  
伝導障害  
心不全  
不整脈  
心膜炎  
心筋症

#### 骨格筋

筋炎

#### 消化管

胃炎  
腸炎

#### 膵臓

1型糖尿病  
膵炎

#### 皮膚

白斑  
脱毛症  
乾癬  
スウィート症候群  
皮膚炎  
皮膚掻痒症

図24 免疫チェックポイント阻害薬によるさまざまな免疫関連有害事象

(Tajiri K, et al. 2019<sup>433</sup> より)

心筋炎の発生率は0.27～1.14%程度と比較的まれであるが<sup>434</sup>、その致死率は30～50%ときわめて高いとされている<sup>89</sup>。しかし、無症候性のもや診断されていない症例も多く存在すると考えられる。用量非依存性に発症し、免疫チェックポイント阻害薬の初回投与から心筋炎発症までの期間はおおむね3ヵ月以内である<sup>435, 436</sup>。また、免疫チェックポイント阻害薬の併用療法では頻度と重症度が増加するため、より注意が必要である<sup>434</sup>。

病理組織学的にはCD3陽性T細胞（CD8陽性＞CD4陽性）とマクロファージの心筋組織内浸潤が特徴的であり、B細胞の浸潤も伴うこともある（図25）。炎症はしばしば刺激伝導系に波及し、伝導障害や致死性不整脈を誘発する。ときに他臓器の免疫学的有害事象を伴うことがあり、筋炎や重症筋無力症が比較的多く合併する<sup>435, 437</sup>。

心筋炎を含む心血管障害のスクリーニング検査として、感度の高い心電図や心筋トロポニン検査が有用である<sup>428, 438</sup>。特に、好発時期である投与開始後3ヵ月間は免疫チェックポイント阻害薬投与のサイクルごとに検査を行うことで、無症候性心筋炎を検出できる可能性がある。

2022年、欧州心臓病学会より腫瘍循環器ガイドラインが発表された。同ガイドラインにおける免疫チェックポイント阻害薬関連心筋炎の診断基準を表45<sup>438</sup>に示す。治療

開始の遅れは予後不良因子であるため<sup>439</sup>、すみやかに必要な検査を行うことが重要である。

なお、血行動態が不安定な症例（有症候性心不全や心室性不整脈、完全房室ブロックの出現など）では、診断確定を待たずにメチルプレドニゾン0.5～1gの静脈内投与を行うことを考慮する<sup>438</sup>。確定診断は心筋生検によって得られた組織の病理組織学的検査によって炎症が証明される

表45 免疫チェックポイント阻害薬関連心筋炎の診断基準

病理学的確定診断	光学顕微鏡下の炎症性細胞浸潤と心筋細胞の脱落
臨床的診断	心筋トロポニン値上昇に加え、心臓MRI検査で2018年改訂版Lake Louise Criteriaを満たす  心筋トロポニン値上昇に加え、下記①～⑤のうち2項目以上該当する ① 心筋炎を示唆する症状・症候 ② 心室性不整脈、心停止、新規の伝導障害の出現 ③ 新規に出現した局所や全体の壁運動低下 ④ 特に筋炎や重症筋無力症の合併 ⑤ 心臓MRIで2018年改訂版Lake Louise Criteriaをすべては満たさないが、心筋炎を示唆する所見

(Lyon AR, et al. 2022<sup>438</sup>より抜粋)

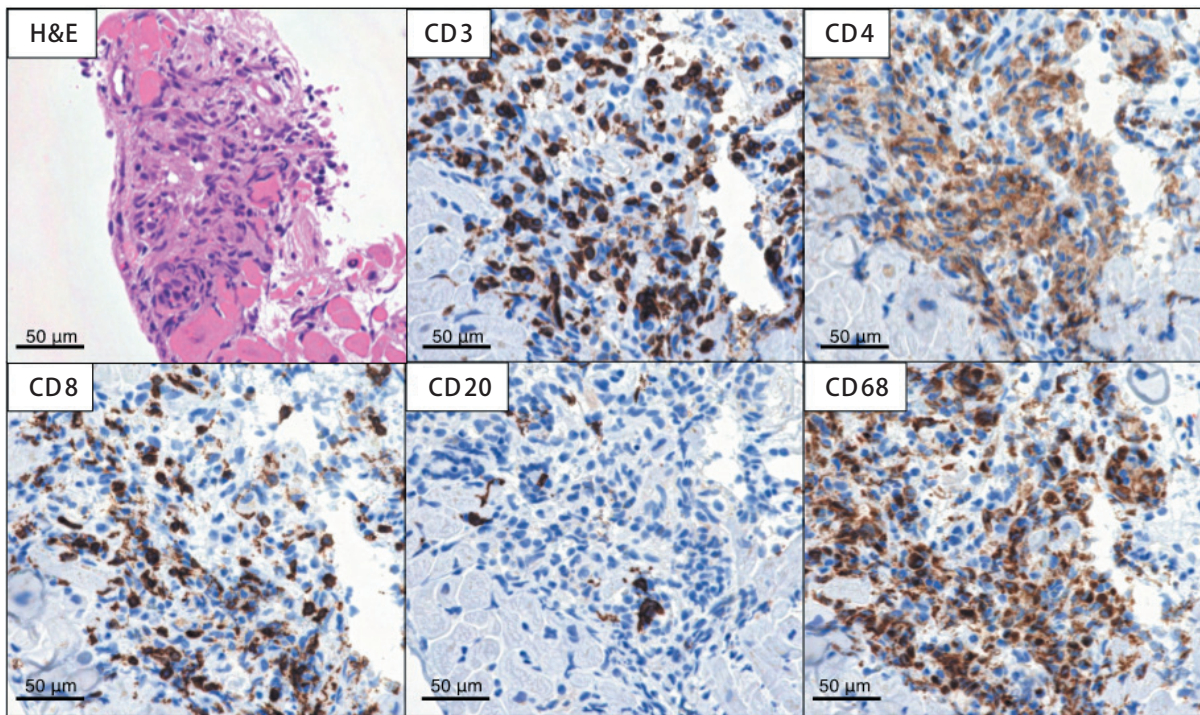


図25 免疫チェックポイント阻害薬関連心筋炎の病理組織像

CD3陽性T細胞（CD8陽性＞CD4陽性）とCD68陽性マクロファージの心筋組織内浸潤が著明に認められ、少数のCD20陽性B細胞の浸潤も認められる。

H&E：ヘマトキシリン・エオジン染色，MT：マッソン・トリクローム染色

ことで得られる。病理学的確定診断が得られない場合には、心筋トロポニンの上昇があり、心臓 MRI 検査で 2018 年改訂版 Lake Louise Criteria を満たす所見を認める際には、臨床的に心筋炎と診断する。また、心筋トロポニン値上昇に加え、①心筋炎を示唆する症状・症候、②心室性不整脈、心停止、新規の伝導障害の出現、③新規に出現した局所や全体の壁運動低下、④他の免疫関連副作用の合併（特に筋炎や重症筋無力症）、⑤心臓 MRI で 2018 年改訂版 Lake Louise Criteria を全部は満たさないが心筋炎が示唆される場合、のうち 2 つ以上あてはまる場合にも臨床的に心筋炎と診断する<sup>438)</sup>。

治療は、まず当該薬剤を中止のうえ、ステロイドパルス投与（メチルプレドニゾン 1 g/日を 3～5 日間）を行い、その後経口プレドニゾン 1 mg/kg/日に変更し、症状やトロポニン値、心機能、伝導障害などの回復を確認しながら漸減する。ステロイド抵抗性の場合や劇症型心筋炎では、インフリキシマブ、ミコフェノール酸モフェチル、アバタセプト、サイモグロブリンや、免疫グロブリン大量療法、血漿交換を考慮する<sup>440-444)</sup>。

#### 4.8.2 COVID-19 ワクチン接種後心筋炎

2023 年 2 月現在、COVID-19 mRNA ワクチン投与後のまれな合併症として、心筋炎や心膜心筋炎の報告が相次いでいる。わが国での発症状況は、100 万人当たりの件数はファイザー社ワクチンが 1.1 件、武田薬品工業/モデルナ社ワクチンが 2.6 件となっている<sup>445)</sup>。年齢・性別別の報告

状況を見ると若年男性に多く、ファイザー社ワクチンは 10 代男性で 3.69 件/100 万人、20 代男性で 9.62 件/100 万人、武田薬品工業/モデルナ社ワクチンが 10 代男性で 28.8 件/100 万人、20 代男性で 25.65 件/100 万人と、特に武田薬品工業/モデルナ社ワクチンで発症率が高く、10 代・20 代男性にはファイザー社のワクチン接種が推奨されている<sup>445)</sup>。

ワクチン 2 回目接種後数日以内に発症し、胸痛を訴えることが多い<sup>427, 445-447)</sup>。国内の心筋炎関連事象疑いの報告事例においては、因果関係が疑われている若年男性にかかわる事例では、ほとんどで軽快または回復が確認されている<sup>445)</sup>。海外でもほとんどの症例は軽症～中等症であるが、少数ながら死亡例も報告されている<sup>427, 445-447)</sup>。劇症型心筋炎を呈した症例の心筋組織は、CD3 陽性 T 細胞 (CD8 陽性 > CD4 陽性) とマクロファージの心筋組織内浸潤が特徴的であり、CD20 陽性 B 細胞の浸潤もときに伴う<sup>448)</sup> (図 26)。また、好酸球性心筋炎の組織像を呈した症例も報告されている<sup>449, 450)</sup>。一方、軽症例では炎症細胞浸潤は少ないものの、心筋細胞傷害や間質の浮腫や線維化が目立つ場合もある<sup>448)</sup>。

本症は発症機序が明らかになっておらず、治療法も確立されていないが、ステロイド、免疫グロブリンの使用に加え、心膜炎合併例では NSAIDs、コルヒチン投与の有効性が報告されている<sup>447)</sup>。

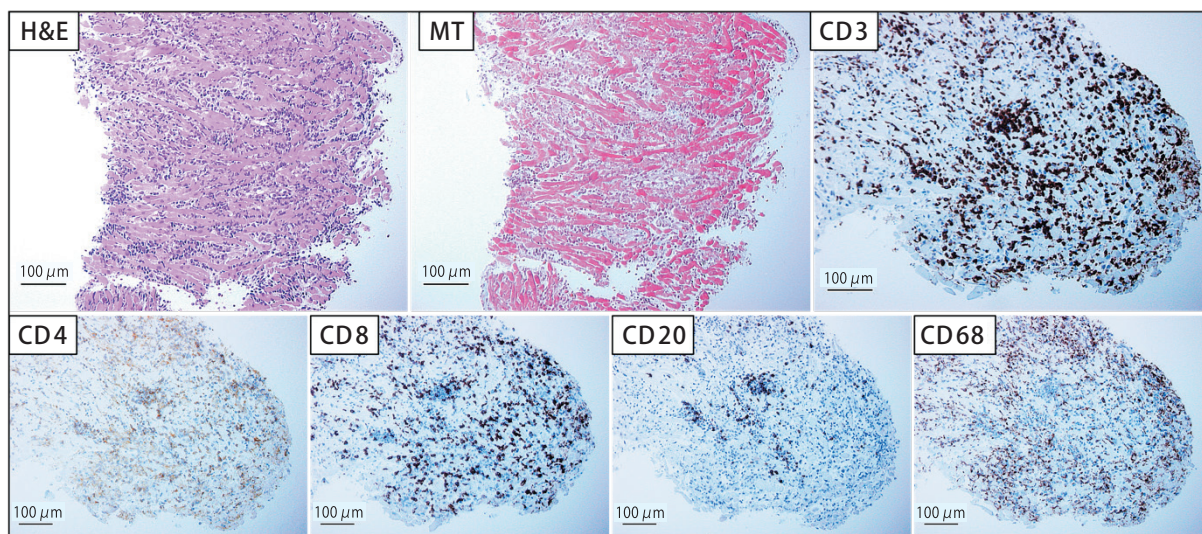


図 26 COVID-19 ワクチン接種後心筋炎の病理組織像

COVID-19 ワクチン 2 回目接種 19 日後に劇症型心筋炎を発症した 40 代男性の右室内膜心筋生検組織。CD3 陽性 T 細胞 (CD8 陽性 > CD4 陽性) と CD68 陽性マクロファージの心筋組織内浸潤が著明で、CD20 陽性 B 細胞の浸潤も伴っている。

H&E: ヘマトキシリン・エオジン染色, MT: マッソン・トリクローム染色

## 5.

## 新生児期心筋炎

## 5.1

## 背景と病因

## 5.1.1

## 疫学

新生児期の心筋炎に関するまとまった報告はほとんどなく、正確な発生率は不明である。豪州における調査（1987～1996年）では、10歳以下で拡張型心筋症と診断された184人のうち70人で病理組織学的所見（心内膜心筋生検、剖検）が得られ、25人（35.7%）がリンパ球性心筋炎と診断された。なお、生後4週以内に発症したのは36/184人（19.6%）と高頻度だが、これらの症例における組織学的所見の有無は示されていない<sup>451)</sup>。20歳未満で発症した急性心筋炎を対象とする米国の調査（2006～2011年）では、発症時期は乳児と10歳代半ばの二峰性を示したが、新生児に関する言及はない<sup>452)</sup>。

わが国の調査では、18歳未満の急性心筋炎および劇症型心筋炎（2006～2011年）症例221人のうち9人（4.1%）は新生児であり<sup>453)</sup>、全国の新生児集中治療室（NICU）を対象とした調査（1998～2002年）では、6人の新生児心筋炎が報告された<sup>454)</sup>。

## 5.1.2

## 原因病原体

報告される病原体の多くはエンテロウイルス（コクサッキーA群およびB群）であるが、アデノウイルスや風疹ウイルス、真菌、トキソプラズマの報告もある<sup>455-462)</sup>。感染様式としては胎内での垂直感染も、生後の水平感染もある。NICUには免疫能が未成熟な患者が多く、NICU内でのアウトブレイクの報告もある<sup>463,464)</sup>。保育器内隔離やガウンテクニック、手指衛生の徹底など厳重な感染予防策が必要である。

## 5.2

## 診断

## 5.2.1

## 臨床症状

臨床症状は発熱、低体温、不機嫌、哺乳不良、嘔吐、呼吸窮迫、痙攣などの非特異的の症状を呈し、不整脈や心原性ショック、突然死での発症例も報告されている<sup>465-469)</sup>。胎内感染例では非免疫性胎児水腫で発症することもある

る<sup>455,459)</sup>。髄膜炎や肝炎、播種性血管内凝固症候群（DIC）などの心外合併症も報告されている<sup>466,470,471)</sup>。

## 5.2.2

## 検査所見

臨床経過や心エコー図所見（心機能低下、浮腫状心筋像、心膜液）、心電図所見（ST上昇・低下、不整脈）から心筋炎を疑う。心エコーおよび心電図はNICU内においても繰り返し施行可能な低侵襲検査であり、病状の変化を的確に捉える意味でも非常に有用である。心筋逸脱酵素や心筋トロポニンなどのバイオマーカーの上昇は診断を補助する。確定診断のための病理学的検査については、新生児期の心内膜心筋生検の実施は非常に困難であり、必然的にVA-ECMOや心室補助装置装着時に採取できた検体での生検、あるいは剖検による診断となる。病理組織学的には多くはリンパ球性と考えられるが、好酸球性や巨細胞性心筋炎の報告もある<sup>467,472)</sup>。

新生児期急性心筋炎における診断に関する推奨とエビデンスレベルを表46に示す。

## 5.3

## 治療

カテコラミンや利尿薬、血管拡張薬などによる急性心不全治療および人工換気療法、鎮静などの全身管理が中心となる。不整脈合併例では抗不整脈薬による管理も重要である。ガンマグロブリン大量静注療法やステロイドパルス療法の有効性に関するエビデンスはないが、小児例、成人例

表46 新生児期急性心筋炎における診断に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル	Minds推奨グレード	Mindsエビデンス分類
心筋炎の診断を目的として心電図を行う	I	C	B	VI
心筋炎の診断を目的として心エコー図検査を行う	I	C	B	VI
心筋炎の診断を目的として心筋逸脱酵素、心筋トロポニンの測定を行うことを考慮する	IIa	C	B	VI
心筋炎の診断を目的として経カテーテル的に心内膜心筋生検を行うことを考慮してもよい	IIb	C	C1	VI
ECMOや心室補助装置装着時に採取しえた心筋検体を用いて組織診断を行う	I	C	B	VI

に準じて適応を検討する。劇症型心筋炎患者はVA-ECMO 適応となるため、専門施設への搬送が望ましい<sup>473)</sup>。髄膜炎やDICなどの心外合併症に対する治療も適宜行う<sup>470,471)</sup>。

新生児期急性心筋炎における治療の推奨とエビデンスレベルを表47に示す。

## 5.4

### 予後

わが国のNICUを対象とした調査(1998～2002年)では、新生児心筋炎6人の在胎週数は26週6日～39週4日(平均34.4±5.0週)、出生体重は850～3,258g(平均2,274±925.3g)で、3人は出生前発症(頻脈性不整脈2人、心膜液貯留1人)が疑われ、2人で母体発熱がみられた。合併症はDIC4人、髄膜炎2人、肝障害1人であった。生存例は3人で、うち2例は後遺症なく生存、1人は1歳6ヵ月時点で心機能低下が遷延していた。死亡は3人(死亡率50%)で、死亡日齢は2日、3日、58日、死亡例の出生体重は850g、1,504g、2,806gであった<sup>454)</sup>。

オランダからの自施設症例7人と過去に報告された文献例28人を合わせた計35人の検討では、心外合併症として髄膜炎19人(54%)、肝炎8人(23%)、DIC10人(29%)がみられ、死亡例は11人(死亡率31%)であった。生存した24人も拡張型心筋症移行例または心室機能低下遷延例が14人を占め、心機能の回復が得られたのは9人のみであった<sup>456)</sup>。

新生児心筋炎は死亡率が非常に高く(31～50%)、特に早産児、低出生体重児、髄膜炎やDIC合併例はきわめて予後不良である<sup>454,456)</sup>。生存例でも心機能低下や心室瘤、心筋石灰化など何らかの遺残病変を高頻度(33～66%)に認め、心臓移植例も報告されている<sup>454,456,457,474-477)</sup>。

## 6.

### 小児期心筋炎

#### 6.1

#### 背景と病因

##### 6.1.1

##### 疫学

小児期に発症する心筋炎は劇症型30～40%、急性40～65%、その他5～10%であり、慢性期の心筋炎はきわめて少ない。急性心筋炎から慢性活動性心筋炎、慢性炎症性心筋症への移行の割合やリスク因子などは不明で、特に小

表47 新生児期急性心筋炎における治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル	Minds推奨グレード	Mindsエビデンス分類
劇症型心筋炎に対してVA-ECMOを導入する	I	C	B	VI
免疫グロブリン投与を考慮してもよい	IIb	C	C1	VI
免疫抑制剤の投与を考慮してもよい	IIb	C	C1	VI

児では慢性心不全を呈する症例における慢性活動性心筋炎、慢性炎症性心筋症と拡張型心筋症との鑑別はしばしば困難である<sup>478)</sup>。

小児期心筋炎の正確な発生率は明らかではないが、北米では43.5人/年、わが国では0.3人/小児人口1万人、もしくは0.26人/人口10万人と推定されている<sup>453,479)</sup>。また、突然死したスポーツ選手の最大8%、小児～若年成人の剖検例の0.6～1.8%程度が心筋炎との報告などがある<sup>480,481)</sup>。

好発年齢は、米国では乳幼児と10代半ばの二峰性<sup>452)</sup>、わが国では乳幼児に顕著に多い<sup>453)</sup>。学校心臓検診でも、きわめてまれにST-T異常などを契機に、慢性活動性心筋炎や慢性炎症性心筋症が診断されることがある<sup>482,483)</sup>。日米ともに男児に多い傾向にあり、遺伝子発現、細胞活性、細胞内シグナリングなどの性差に関連すると推測されている<sup>484)</sup>。

##### 6.1.2

##### 原因病原体

心筋炎の原因はウイルス感染が主で、日常臨床上遭遇するあらゆる種類のウイルスが心筋炎を惹起する。中でもアデノウイルスとエンテロウイルスが多いとされてきたが、近年ヒトヘルペスウイルス6とパルボウイルスB19の頻度が従来の想定より多いことが明らかとなり、注目されている<sup>478,484,485)</sup>。

ウイルス感染が多い特定の季節、たとえば寒冷期に心筋炎の発症が多いか否かという点に関する研究はほとんどない。Skajaaらは23年間に及ぶ心筋炎・心外膜炎・心内膜炎の悉皆調査から、1年間でもっとも症例数が少ない月を1.0としたとき、心筋炎発症最多の月は1.11(95%CI 1.02～1.21)程度で季節性がない一方、心外膜炎は罹患数の季節性が示唆され、10月に多く4月にもっとも少ないと報告した<sup>486)</sup>。インフルエンザウイルスは、心筋炎の重要な原因の1つであることに異論はなく、発症率についてもさまざまな

報告があるが、カナダにおいて1シーズンに入院を要したインフルエンザ感染症の小児505人のうち心筋炎は2人のみであったことから<sup>487, 488)</sup>、小児においては従来考えられてきたよりは頻度は低いという意見もある。

2020年以降、COVID-19が世界中で大流行し、小児においても多系統炎症性症候群(MIS-C)により循環虚脱を起こすことが報告されており、剖検例では心筋における炎症所見とウイルスゲノム検出が報告されている<sup>478)</sup>。

## 6.2

### 診断

#### 6.2.1

##### 臨床症状

年齢にもよるが、一般に小児は体調不良を適切な言葉で訴えることが困難であるため、身体診察は成人に比し、特に重要である。また、ウイルス流行期には類似の症状を呈する小児が多数おり、その中から心症状を呈する症例を的確に診断する必要がある。症状は軽度の咳嗽など感冒様症状、悪心・嘔吐・腹痛など消化器症状から、胸痛・低血圧・失神・痙攣・心原性ショックまで多様である(表48)<sup>478, 479, 489)</sup>。

胸痛、多呼吸・呼吸困難・息切れは特に重要な症状であるが、初診時には心筋炎の診断がしばしば困難で、心筋炎と確定診断された小児の約80%は2度以上の受診によりようやく診断される<sup>490)</sup>。特に、インフルエンザや麻疹などでは、感染症自体の症状が強いため心症状が不明瞭になりやすい。

表48 小児の心筋炎における臨床症状と頻度

症状	頻度(%)	診察所見	頻度(%)
倦怠感	25～70	頻呼吸	52～60
息切れ	33～69	頻脈	32～58
発熱	31～58	末梢循環不全	58
嘔気・嘔吐・腹痛	28～48	肝腫大	21～50
鼻汁	38～44	呼吸窮迫	21～47
咳嗽	17～44	心雑音	26
胸痛	24～42	末梢動脈緊張低下	16～21
呼吸困難	22～25	奔馬調律	20
動悸	16	心原性ショック	13
起座呼吸	16	浮腫	7
下痢	8～33	チアノーゼ	2

(Law YM, et al. 2021<sup>478)</sup>, Saji T, et al. 2012<sup>479)</sup>, Howard A, et al. 2020<sup>489)</sup> より作表)

#### 6.2.2

##### 血液生化学検査

小児例においてもAST、LDHなど心筋逸脱酵素の急激な上昇は診断の端緒になるが、血中心筋トロポニンI、Tは特異的である。CK、CK-MBはもっとも多用されている心筋傷害のバイオマーカーであるが、心筋トロポニンI、Tに比し、感度のみならず特異度の点でも劣り、CK-MBが正常範囲でも心筋炎は否定できない。心筋トロポニンI、Tは骨格筋に存在しないため特異度が高く、また分子量が小さいことから発症早期(3～5時間)に検出可能である。腎不全では高値となるが、筋肉注射や運動後では上昇しない。心筋トロポニンI、Tの有用性はほぼ同等で、異常値を示す期間は約7～10日である<sup>489)</sup>。

心筋トロポニンI、T、BNPおよびNT-pro BNPの上昇は生命予後、心不全徴候などと相関し、高値例では低値例と比較して体外補助循環を必要とすることが多い<sup>478, 491)</sup>。後方視的検討であるが、小児期心筋炎164人において、中等度～高度の心機能障害を呈した症例は、正常～軽度低下であった症例に比し、BNPが高値(2,241 pg/mL vs 144 pg/mL,  $P < 0.01$ )であったが、心筋トロポニンIは逆に低値(1.2 ng/mL vs 8.5 ng/mL,  $P < 0.01$ )であった<sup>492)</sup>。同様に、小児期心筋炎149人の後方視的検討では、入院72時間以内のトロポニンが正常値以上の症例ではECMO装着リスクが高く(25.6% vs 7.1%,  $P < 0.034$ )、心臓移植実施リスクは低かった(4.1% vs 17.9%,  $P < 0.001$ )と報告されている<sup>491)</sup>。

#### 6.2.3

##### 胸部X線

心拡大、肺うっ血、胸水貯留などの所見を呈するが、乳幼児では啼泣や体動のために理想的な撮影条件が得られないことも多い。特に、心原性ショックを伴う劇症型心筋炎でも心拡大や肺うっ血所見が明らかではない場合がある。小児においては、心拡大など胸部X線異常の検出率は60%前後である<sup>489)</sup>。

#### 6.2.4

##### 心電図

頻脈、低電位、QTc延長、平低/陰性T波、急性心筋梗塞類似のST-T異常など多様な所見を示す。びまん性のST-T上昇は心膜心筋炎を示唆し、炎症が刺激伝導系に及ぶと心室内伝導障害、房室ブロック、心室頻拍・細動などの不整脈が出現する<sup>478)</sup>。LVEFが50%未満の症例は50%以上の症例と比べて有意にST-T低下や陰性T波が多く、幅広いQRS幅・QTc延長や心室頻拍・心室細動は劇症型心筋炎を示唆する<sup>45, 96, 493)</sup>。

### 6.2.5 心エコー図

心エコー図は心筋炎の診断にもっとも重要なモダリティの1つであり、検査への協力が得られにくい、あるいは循環動態が不安定になりやすい小児ではいっそう重要である。所見として、びまん性の心室収縮不全、左室拡大、心筋浮腫による心筋壁厚増大、心膜液貯留、心腔内血栓、房室弁逆流の有無などに注意する。左室腔拡大が軽度であるのに心筋壁厚増大が明らかな場合は劇症型心筋炎、左室腔拡大が顕著であるのに心筋壁厚増大が軽度な場合は急性心筋炎が示唆される<sup>478, 489)</sup>。軽症例では偽陰性も少なくなく、特異度は低い。

### 6.2.6 心臓 MRI

近年は心臓 MRI の有用性が高く評価され、特に小児では心内膜心筋生検より優先される。ガドリニウム (Gd) 造影による LGE における信号強度の増強像、T2 強調画像で炎症部位の浮腫を反映した高信号の確認が重要である。LGE の特異度は病期により異なり、発症から2週間以降に描出されることが多い<sup>119)</sup>。

小児例を対象とした報告は単施設の検討がほとんどで、しかも機器・造影方法・解析プロトコルなどがさまざまであるため、エビデンスレベルの高い報告はきわめて少ない。後方視的多施設共同研究によれば、LGE 陽性率は81%、T2 強調画像74%、Gd 早期濃染像55%で、診断感度は82%であった<sup>494)</sup>。浮腫や線維化所見が半年以上持続することは小児でもまれではなく、予後との関連などについては今後の検討が必要である<sup>495)</sup>。

### 6.2.7 その他の検査

#### a. 心内膜心筋生検

心筋炎の確定診断において組織所見の重要性は明らかだが、Dallas criteria は偽陰性の頻度が高く、また心筋炎の主座が左室自由壁に多い<sup>496)</sup>ことから、小児における心内膜心筋生検の意義は限定的で、臨床的に心筋炎と診断して治療を開始することが多い。臨床的に心筋炎と診断された18歳以下の73%において心筋組織に炎症性細胞浸潤が確認された<sup>485, 497)</sup>。わが国の小児における心内膜心筋生検施行率は19.2%、米国の多施設共同研究では12.0%であった<sup>453, 498)</sup>。PCR や免疫組織染色と併用することにより、価値が高まる。心内膜心筋生検標本からのウイルスゲノム検出率は38%と比較的高いものの、ゲノムの検出と血清抗体価上昇の一致率は低い<sup>102)</sup>。

#### b. 核医学検査・造影 CT

急性期に炎症性細胞浸潤を検出する<sup>67</sup>Ga (クエン酸ガリ

ウム) や心筋細胞壊死を検出する<sup>99m</sup>Tc ピロリン酸心筋シンチグラムが行われることがある。いずれも陽性像があれば診断に有用であるが、感度・特異度・被曝量・空間分解能などの点で難があり、特に乳幼児では推奨されない。心筋梗塞との鑑別が必要な場合には、LGE CT の診断精度が高く、有用である<sup>478, 489)</sup>。

小児期急性心筋炎における診断に関する推奨とエビデンスレベルを表49に示す。

## 6.3 治療

急速に病状が悪化して低心拍出状態や心原性ショック、致死性不整脈を呈することがあり(劇症型心筋炎)、その場合は早急に体外補助循環が可能な施設へ搬送する<sup>61)</sup>。小児の心筋炎治療について、特定の薬剤の有効性を検討したRCTなどのエビデンスレベルの高い研究はないものの、プロトコルは提唱されている<sup>489)</sup>。治療の基本は後負荷と左室充満圧の軽減、低心拍出の改善、酸素投与と酸素需要低下による循環動態の維持である。特異的治療として抗ウイルス薬、ステロイド、そして大量免疫グロブリン療法があるが、適応や投与量に関して、コンセンサスは得られていない。

### 6.3.1 静注免疫グロブリン

大規模臨床試験による生命予後・心機能などに対する有

表 49 小児期急性心筋炎における診断に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル	Minds 推奨グレード	Minds エビデンス分類
心筋炎の診断を目的として心筋逸脱酵素、心筋トロポニンの測定を行う	I	C	B	IVb
心筋炎の診断を目的として心エコー図検査を行う	I	C	B	IVb
心筋炎の診断を目的として心臓 MRI を行う	I	C	B	IVb
心筋炎の診断を目的として経カテーテル的に心内膜心筋生検を行うことを考慮する	IIa	C	B	IVb
心筋炎の診断を目的とした核医学的検査は推奨されない	III No benefit	C	C2	IVb



効性は実証されておらず、一律に投与することに慎重な見解がある<sup>489, 499)</sup>。一方で、入院早期に実施した心内膜心筋生検の45%にウイルスが検出されたことから、静注免疫グロブリンの早期投与を推奨する見解もある<sup>485)</sup>。静注免疫グロブリンは小児科医にとって比較的使いなれている薬剤であることに加え、小児期心筋炎では有効性が高いと評価されている。わが国における全国診療実態調査では、急性・劇症型心筋炎合計217人の65.4%に静注免疫グロブリンが投与されていた。劇症型では投与例の生存率は59.6%であり、非投与例の15.0%に比べ有意に生命予後が良好であった<sup>453)</sup>。

### 6.3.2 免疫抑制剤

免疫抑制剤の明らかな効果は実証されていないが、小児期心筋炎におけるプレドニゾロンとアザチオプリン、あるいはシクロスポリンの併用は、心筋炎および重症の心機能障害を改善するとの報告がある<sup>499-501)</sup>。ステロイドパルス療法や免疫抑制剤・インターフェロン療法などは急性心筋炎を逆に増悪させる懸念があるとの意見や、浸潤細胞など組織所見に基づいて症例を選択すれば効果が期待できる、静注免疫グロブリンと併用すれば劇症型心筋炎に有効であるなどの意見があり、一定の見解が得られていないのが現状である<sup>502, 503)</sup>。

### 6.3.3 抗ウイルス薬

プレコナリルはエンテロウイルス属（特にコクサッキーウイルス）やライノウイルスと直接結合することにより標的細胞への感染を防御する抗ウイルス薬で、心筋炎での効果が期待されるものの、生命予後の改善は証明されていない<sup>489, 504)</sup>。ヒト免疫不全ウイルス、サイトメガロウイルス、単純ヘルペスウイルスの感染による場合には、それぞれ特異的な抗ウイルス薬を投与する。

### 6.3.4 体外補助循環

ショックや急性腎不全、致死性不整脈が頻発して血行動態が不安定になる場合には迅速に体外循環補助装置を装着する。回路に比し体格が小さい場合には開胸のうえ装着せざるをえないこともありうる。ドイツの多施設共同研究によれば、小児期心筋炎の14%が体外補助循環を必要とし、特に2歳以下の症例ではVA-ECMOを必要とするリスクが高かった<sup>485)</sup>。わが国の全国調査では全症例の24.4%（そのうち94.2%は劇症型心筋炎）に装着され、生存率は50%であった<sup>453)</sup>。心停止もしくは心原性ショックに陥った小児の劇症型心筋炎においてECMOを装着した場合の生存率は62.9%（95%CI 55.3～69.8%）とされ、

VA-ECMOの積極的使用が推奨される<sup>505)</sup>。

小児期急性心筋炎における治療の推奨とエビデンスレベルを表50に示す。

## 6.4 予後

わが国の全国調査では、生存退院は全症例の75.6%、劇症型は48.0%と、急性心筋炎の91.0%に比し生存率が低い（ $P < 0.0001$ ）。退院後は死亡1.8%、また0.6%が心臓移植を受けていた。発症時1歳未満であった症例の生存率が69.6%であるのに対し、12歳以上では86.3%で、年長児の方がやや高い。生存例の80.2%は後遺症なく経過した一方、16.2%は中枢神経・心不全・不整脈など重篤な後遺症を有していた<sup>453, 479)</sup>。劇症型心筋炎における体外補助循環の使用率は約10年間で17.2%から52.9%へと著しく向上したのにもかかわらず、生存率は改善していない（51.6% vs 48.6%）。

米国の報告では、発症時に心機能が正常であった75人中、1年以内の心臓移植もしくは死亡は各2人（2.7%）、心事故による再入院15%、持続する心不全21%と、決して予後良好とはいえない結果であった<sup>498)</sup>。心臓MRIは予後予測にも有用であり、発症6ヵ月後に心筋浮腫を認めるLGE陽性の症例は心機能回復の可能性が高いが、心筋浮腫を認めないLGE陽性の症例は発症6～8年後の生存率が有意に低く、心室中隔中層にLGEが分布する場合は特に予後不良であると報告されている<sup>189)</sup>。

小児の活発な行動によって、心筋炎後も緩徐に心筋リモデリングが進行し、心機能が正常化した症例においても突然死の危険性がある。したがって、長期にわたり慎重な運動制限の指導が重要であり、競技スポーツに参加するのは

表50 小児期急性心筋炎における治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル	Minds推奨グレード	Mindsエビデンス分類
劇症型心筋炎で心原性ショック、致死性不整脈を伴う症例に対して体外補助循環を導入する	I	C	B	IVa
免疫グロブリン投与を考慮する	IIa	C	B	II
免疫抑制剤の投与を考慮してもよい	IIb	C	C1	III

最低でも数ヵ月以上経過してからにすべきである<sup>478)</sup>。入院時のLVEFが50%以上と比較的保たれていても、BNP、心筋トロポニン、CKが高値の症例では心不全の持続、心

臓移植、再入院などのリスクが高いと報告されている<sup>498)</sup>。

## 第7章 市民・患者への情報提供

本ガイドラインは、心筋炎について診療指針を記述しておりますが、心筋炎の検査や治療を受けられる患者さんやそのご家族にも病気のことをよく知っていただく必要があると考え、今回の改訂版から本章を設けました。心筋炎に関して、全部で6問の設問を設けて、診断や治療について情報を提供させていただきます。この章を通じて、心筋炎という疾患が広く国民に認知され、それによって重症例が減少する一助となることを願っております。

### Q1 心筋炎はどんな病気ですか？

心筋炎は、心臓の筋肉（心筋）に炎症をきたす病気の総称です。心筋に炎症を生じることで、心臓のポンプ機能に障害をきたします。また、生命にかかわるような不整脈をきたすこともあります。

ウイルスなどの感染が誘因になることが多いですが、薬剤、自己免疫など原因は多岐にわたります。近年では、新型コロナウイルス感染症やコロナワクチンによる心筋炎が話題になっています。ウイルスによる場合は、先行する咳や痰などのかぜ症状や、嘔吐や下痢のような胃腸症状があり、その後、胸痛や息切れなどの心臓の症状が出現することがあります。心臓のかぜとイメージしてもよいかもしれません。

発症の仕方やその後の経過は、患者さんによってさまざまです。急激に発症するものから、慢性的にいつのまにか心筋に炎症が生じているものもあります。多くの患者さんは無症状から軽症で自然に回復しますが、一部の患者さんでは、生命にかかわるような重篤な状態に陥ることがあります。

年齢、性別を問わず、健康な人でも突然発症する可能性があります。心筋炎になりやすい体質や心筋障害をきたしやすい遺伝的な要因があるのではないかとわれています。

### Q2 心筋炎はなぜ深刻な病気なのですか？

心筋炎を発症しても多くの患者さんは軽症であり、2週間くらいで自然に治ります。ただし、一部の患者さんでは命にかかわる重篤な状態に陥るため、深刻な病気として考えておく必要があります。

心筋に炎症を起こすと、心臓が本来有するポンプとしての機能が失われ、心不全やショック（血圧が低下するために循環不全や意識障害を引き起こすこと）をきたし、命にかかわることがあります。また、房室ブロックや心室頻拍、心室細動などの突然死にいたるような不整脈をきたすこともあります。

重篤な状態に陥った場合は劇症型心筋炎とよばれ、強心薬や心臓の機能を助ける機械（循環補助装置）などで治療を行い、心臓のポンプ機能が改善しない場合は、最終的に補助人工心臓装着や心臓移植が必要になることがあります。また、一部の患者さんでは、明らかな発症日が

特定できないものの、心筋の炎症が長く続くことによって徐々に心臓のポンプ機能が悪くなり、心不全に移行することがあります。

現時点では、発症した段階で自然に治るか重症化するかを予測する確立された指標がないため、心筋炎の患者さんのうちどのような患者さんに深刻な病気として対応すべきか、明確でないことが課題となっています。

### Q3 心筋炎では、どのような症状を認めますか？

心筋炎の症状は、原因や重症度によってさまざまです。症状がはっきりしないものから、重篤な心不全や不整脈により突然死に至るものまであります。症状は、感染による症状（かぜ症状、呼吸器症状、消化器症状）と、心臓の症状（胸の痛み、心不全による症状、不整脈による症状）に分けることができます。

#### 感染による症状

悪寒や発熱などのかぜ症状、咽頭痛や咳などの呼吸器症状、嘔吐や下痢などの消化器症状が先行し、その後数日から数週間経過した後に心臓の症状がみられるのが典型的です。先行する感染による症状がないこともあります。

#### 心臓の症状

胸の痛み：

かぜ症状から1～4週間以内に生じることが多いです。心膜（心臓をつつんでいる膜）に炎症が波及した場合の胸の痛みは、大きく息を吸い込んだときに増強し、前傾姿勢で軽減するという特徴があります。狭心症や心筋梗塞による症状との区別が難しいため、問題となることがあります。

心不全による症状：

心臓のポンプとしての機能が低下して、心不全を発症することがあります。疲れやすい、動いたときの息切れ、食欲がない、足のむくみなどの症状が生じます。進行すると、安静時でも息苦しくなる、横になると息苦しくて起き上がる（もしくは座る）と楽になるなどの症状を認めます。

不整脈による症状：

不整脈を起こすと、動悸や失神（気を失う）がみられることもあります。命にかかわる重篤な不整脈により突然死を引き起こすこともあります。

### Q4 心筋炎の診断はどのように行われるのですか？

症状や診察所見に加えて、心電図・血液検査・心エコー図（心臓超音波検査）・心臓MRIなどの検査を行い、心筋収縮力の低下や炎症に特徴的な異常があれば、心筋炎を疑います。そのうえで、心臓に酸素や栄養を配っている冠動脈という細い血管に異常がないことをカテーテル検査や冠動脈CT検査で確認した後に、可能であれば、心筋を採取し、心筋組織を顕微鏡で観察する検査（心内膜心筋生検）を実施して診断を確定します。それぞれの検査には以下のような特徴があります。

心電図：

ダメージを受けた心筋の部位や程度により、さまざまな心電図異常や不整脈が出現します。

血液検査：

心筋のダメージにより、心筋を構成する蛋白である心筋特異的クレアチンキナーゼや心筋

トロポニンなどが上昇します。ただし、これらの上昇は心筋梗塞でも認めるため、心筋炎と心筋梗塞を血液検査から区別することは難しいです。脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）やN末端プロ脳性利尿ペプチド（NT-pro BNP）は、心不全の初期検査として有効であるため、心不全の合併が疑われる場合に確認することが推奨されています。

心エコー図：

心筋の収縮力低下、心筋のむくみ、心膜液貯留（心臓を包んでいる膜の中に余分な液体がたまる）がみられることがあります。

心臓 MRI：

心エコー図と同様に心筋の収縮力低下やむくみ、心膜液貯留がみられることがあります。造影剤を使うことで、心筋組織内の炎症などを評価することができます。

心内膜心筋生検：

心臓カテーテル検査の際に、心筋を採取し、顕微鏡で調べることができます。炎症が起きている心筋組織を評価することで、心筋炎の診断の確定、心筋炎の種類の診断ができることがあり、治療方針の決定や、経過の予測に役立ちます。

## Q5 心筋炎の治療はどのように行われるのですか？

心筋炎と診断された場合、たとえ最初のかぜのような軽い症状であったとしても、数時間単位で急速に心臓のポンプ機能が低下することがあります。そのため、多くの場合は入院し、慎重に症状、血圧、脈拍、心電図波形を観察しながら、血液検査や心エコー図検査を繰り返し行い、わずかな変化も見逃さないよう厳密な病状のモニタリングが続けられます。

心臓のポンプ機能の低下によって身体の循環が維持できない場合や危険な不整脈の出現を繰り返す場合は、薬物治療に加え、心臓の機能を助ける機械（循環補助装置）を装着することがあります。心筋の炎症は約1、2週間持続した後に改善傾向となることが多く、一度低下した心臓のポンプ機能が正常まで回復することも少なくありません。一方で、循環補助装置が必要となった重症患者さんの10人に1、2人くらいは十分なポンプ機能の回復が得られず、点滴や循環補助装置を外せないことが知られています。そのような場合は、補助人工心臓や心臓移植が検討されることがあります。

また、発症から30日以上経過し、症状が改善した後でも心筋における炎症反応や心筋細胞のダメージが長く続く場合があり、そのような患者さんにおいては特に注意深く回復後の経過を見守る必要があります。

心筋炎の多くはウイルス感染を原因とする急性リンパ球性心筋炎であり、心筋の炎症がおさまるまでの間、身体の循環を維持することに主眼をおいた治療が行われます。しかし、好酸球性心筋炎や巨細胞性心筋炎といった心筋炎は、薬物アレルギー、自己免疫、全身性疾患などに伴うことが多く、免疫活動を抑える薬物治療によって病状が改善することが知られています。そのため、循環を維持する治療と並行して高用量のステロイド療法や免疫抑制剤の使用が検討されます。このように、心筋炎の治療では身体の循環を維持する治療を行いながら、心筋炎の原因を早期に突き止め、原因に対する治療も同時に行うことが重要であると考えられています。

## Q6 心筋炎で入院した際、退院後はどのようなことに注意すればよいでしょうか？

心筋炎において、心臓のポンプ機能の低下が軽度であり、不整脈を認めない場合は予後良好

(比較的長く生きられる)であることが知られています。また、高度に心臓のポンプ機能が低下した場合においても、心筋の炎症がとても強い期間である、発症後1, 2週間の急性期を乗り越えれば、ポンプ機能がほぼ正常にまで自然に回復することも少なくありません。しかし、たとえ良好な経過をたどり、退院時に症状がない場合でも、心臓のポンプ機能の低下や不整脈、心筋炎の再発を疑う所見がないかどうかを定期的に観察することが必要です。そのため、退院後も血液検査、心電図検査および心エコー図検査を含めた定期診察を受けることが大切です。少なくとも発症後6ヵ月までは激しい運動を避け、患者さんによっては、心臓を保護する内服薬を継続することが必要となる場合もあります。

また、心筋の激しい炎症のために心臓のポンプ機能が正常まで回復しなかった場合や、症状がある程度改善した後でも心筋の炎症や心筋細胞のダメージが長く持続する場合は、特に注意深く経過を見守る必要があります。多くの場合、退院後も心臓のポンプ機能や心筋炎の原因に応じた適切な薬物治療が生涯継続されます。

# 付図・付表 (CQ 作成過程)

## CQ1 作成過程

付表 1 CQ1 作成過程：データベース検索結果

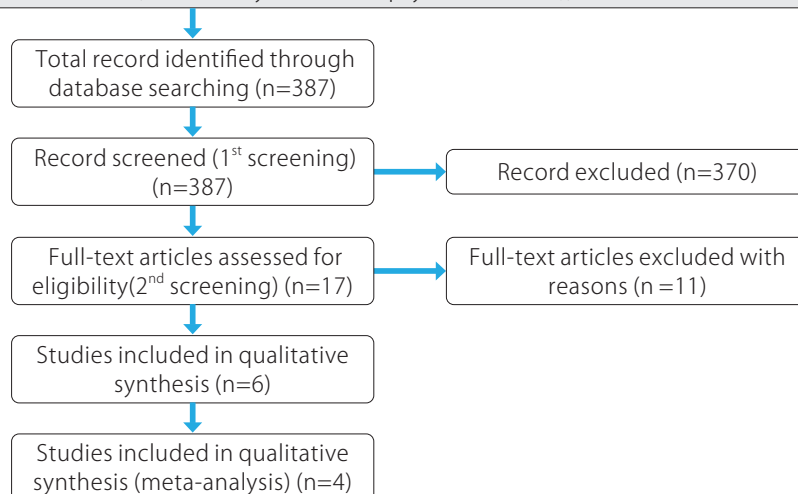
【SR-1 データベース検索結果】

CQ	急性心筋炎の患者に対する心筋生検の施行は推奨されるか？
データベース	PubMed
日付	2021/9/22
検索者	KS, KT

#	検索式	文献数
1	acute myocarditis[MeSH]	4,094
2	acute myocarditis[tiab]	1,893
3	#1 OR #2	4,638
4	endomyocardial biopsy[tiab]	4,202
5	#3 AND #4	387

CQ1: 急性心筋炎の患者に対する心筋生検の施行は推奨されるか？

PubMed (#1: acute myocarditis [MeSH]=4094, #2: acute myocarditis [tiab]=1893, #3 #1 OR #2, #4 endomyocardial biopsy [tiab] = 4202), #5: #3 AND #4= 387



付図 1 CQ1 作成過程：文献検索フローチャート

付表 2 CQ1 作成過程：二次スクリーニング後の一覧表

【SR-3 二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
		patients, problem, population: 急性心筋炎	心筋生検施行	心筋生検未施行	全死亡		
Kawamura K 1985	questionnaire survey, retrospective	viral and idiopathic myocarditis	diagnosis based on clinical manifestations plus endomyocardial biopsied	diagnosis based on clinical manifestations	complete recovery, cure with sequelae, recurrence, death(cardiac, others)		
Cundari G 2021	cohort, retrospective	102 suspected acute myocarditis	42/102 had EMB	no EMB	NA	exclude: no outcome data	
Annamalai SK 2018	cohort, retrospective	34 in the cVAD registry received AMCS for cardiogenic shock complicating myocarditis	myocarditis confirmed by EMB	no EMB or EMB negative	30-day survival		
Ukimura A 2010	retrospective, cohort (nation wide survey by email)	15 patients with myocarditis associated with the 2009 influenza A (H1N1)	EMB performed	no EMB	death (in-hospital)		including 2 pediatric case (6, 11 y/o)
Elbadawi A 2018	cohort, retrospective	patients recoded with ICD-9 primary diagnosis code for myocarditis from 1998 to 2013 in Nationwide inpatient sample database (NIS, US)	EMB performed	no EMB	in-hospital mortality (median hospital stay, cardiac tamponade)	exclude: included chronic myocarditis	outcome data exist for median hospital stay, cardiac tamponade, VT, cardiogenic shock, ARF, IABP/ECMO support, intubation, total hospital charge
Kondo T 2022	cohort, retrospective	fulminant myocarditis requiring percutaneous mechanical circulatory support	EMB performed	no EMB	composite event at 90 days (death, LVAD implantation, heart transplantation)		筆者に問い合わせを行い、90-day death のみのデータを確認、メタ解析に使用



## 付表 3 CQ1 作成過程：引用文献

## 【SR-4 引用文献リスト】

	文献 ID	書誌情報
採用論文	1) Kawamura K 1985 2) Ukimura A 2010 3) Annamalai SK 2018 4) Kondo T 2022	1) Viral and idiopathic myocarditis in Japan: a questionnaire survey. Heart Vessels Suppl 1985; 1: 18-22. PMID: 3916472 DOI: 10.1007/BF02072353 2) A national survey on myocarditis associated with the 2009 influenza A (H1N1) pandemic in Japan. Circ J 2010; 74: 2193-2199. PMID: 20697177 DOI: 10.1253/circj.cj-10-0452 3) The Impella microaxial flow catheter is safe and effective for treatment of myocarditis complicated by cardiogenic shock: an analysis from the Global cVAD Registry. J Card Fail 2018; 24: 706-710. PMID: 30244180 DOI: 10.1016/j.cardfail.2018.09.007 4) Differences in prognosis and cardiac function according to required percutaneous mechanical circulatory support and histological findings in patients with fulminant myocarditis: insights from the CHANGE PUMP 2 Study. J Am Heart Assoc 2022; 11: e023719. PMID: 35132864 DOI: 10.1161/JAHA.121.023719
不採用論文	1) Cundari G 2021 2) Elbadawi A 2018	1) Use of the new Lake Louise Criteria improves CMR detection of atypical forms of acute myocarditis. Int J Cardiovasc Imaging 2021; 37: 1395-1404. PMID: 33190198 DOI: 10.1007/s10554-020-02097-9 2) National trends and outcomes of endomyocardial biopsy for patients with myocarditis: from the National Inpatient Sample Database. J Card Fail 2018; 24: 337-341. PMID: 29626516 DOI: 10.1016/j.cardfail.2018.03.013
その他の引用論文		

付表4 CQ1 作成過程：評価シート（観察研究）

【SR-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	心筋炎
対象	急性心筋炎
介入	心筋生検
対照	心筋生検無施行

- \* バイアスリスク、非直接性  
各ドメインの評価は「高（-2）」、「中／疑い（-1）」、「低（0）」の3段階。  
まともは「高（-2）」、「中（-1）」、「低（0）」の3段階でエビデンス総体に反映させる。
- \*\* 上昇要因  
各項目の評価は「高（+2）」、「中（+1）」、「低（0）」の3段階。  
まともは「高（+2）」、「中（+1）」、「低（0）」の3段階でエビデンス総体に反映させる。  
アウトカムごとに別紙にまとめる。

アウトカム		MACE (死亡, LVAD, 心移植)																							
個別研究		バイアスリスク*						上昇要因**			非直接性*			リスク人数 (アウトカム率)				効果指標 (種類)	効果指標 (値)	信頼区間					
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	不全なフォローアップ	その他のバイアス	まとも	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとも	対象	介入	対照	アウトカム	まとも				対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	その他のバイアス	まとも	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとも	対象	介入	対照	アウトカム	まとも	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標 (種類)	効果指標 (値)	信頼区間
Kondo 2022	観察研究	-2	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	61	26	43	155	43	28	HR	1.76	1.02-3.04
Cundari 2021	観察研究	-2	-1	-2	-2		-2				NA					NA	60			42					
Elbadawi 2018	観察研究	-2	-1	0	-1	0	-2				0	-1	0	0	-1	-1	21,501	839	3.9	798	47	5.9	HR	1.96	1.40-2.73
Annamalai 2018	観察研究	-2	-1	0	-1		-2				0	-1	0	-1	0	-1	23	11	48	9	1	11			
Ukimura 2010	観察研究	-2	-1	0	-1	-1	-2				0	-1	0	0	0	-1	6	2	33	9	0	0			
Kawamura 1985	観察研究	-2	-1	0	-1	-1	-2				0	-1	0	0	0	-1	136	27	20	82	2	2			

コメント (該当するセルに記入)

研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	その他のバイアス	まとも	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとも	対象	介入	対照	アウトカム	まとも	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標 (種類)	効果指標 (値)	信頼区間	
Kondo 2022	後ろ向きコホート研究の単一群	単一群なので大きいとみなす	疑われる (非盲検)	移れる (非盲検)	十分 (死亡・VAD・移植)	90days, 6yrs	多変量 OX ハザード解析																			
Cundari 2021	同上	同上	同上	なし	予後データ	なし	予後データ				除外															
Elbadawi 2018	US national database search	同上	同上	入院期間 (費用あり)	死亡 (タンポナーデ、VT、MACE、ショック、ABP/ECMO)	入院中死亡	OX ハザード				除外															
Annamalai 2018	Global cVAD registry	同上	同上	死亡	入院中死亡	データあり	多変量での調整未施行																			
Ukimura 2010	National surbey (case seriese)	同上	同上	死亡、改善 (田)	入院中データ	同上	同上																			
Kawamura 1985	アンケート、コホート研究の単一群後ろ向き	同上	同上	改善、再燃、死亡 (心臓死あり)	フォローアップ期間不定	同上	同上																			

付表5 CQ1 作成過程：評価シート (エビデンス総体)

## 【SR-8 評価シート (絶対効果指標の結果を記入する場合)】

診療ガイドライン	心筋炎
対象	急性心筋炎
介入	心筋生検
対照	心筋生検無施行

エビデンスの強さについて、RCTは「強 (A)」からスタート、観察研究は「弱 (C)」からスタート。

\* 各ドメインは「高 (-2)」、「中/疑い (-1)」、「低 (0)」の3段階。

\*\* エビデンスの強さは「強 (A)」、「中 (B)」、「弱 (C)」、「非常に弱 (D)」の4段階。

\*\*\* 重要性はアウトカムの重要性 (1~9)。

## エビデンス総体

		リスク人数 (アウトカム率)																				
アウトカム	研究デザイン / 研究数	バイアスリスク*	非一貫性*	不精確性*	非直接性*	(出版バイアスなど) その他*	(観察研究) 上昇要因*	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標 (種類)	効果指標統合値	95%信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント	絶対効果	効果指標統合値	95%信頼区間
死亡	観察研究 / 4	-2	0	-1	-1	0		226	59	0.26	255	46	0.18	NA	NA	NA	弱 (C)	9				

付表6 CQ1 作成過程：定性的システマティック・レビュー

## 【SR-9 定性的システマティック・レビュー】

CQ	急性心筋炎の患者に対する心筋生検の施行は推奨されるか？
P	急性心筋炎
I	心筋生検施行
C	心筋生検未施行
臨床的文脈	急性心筋炎が疑われる症例において、心筋生検を行うべきかどうかを検証する

01	急性心筋炎の患者において、心筋生検の施行は全死亡の発生を低下させる
非直接性のまとめ	対象集団、介入、アウトカムについて深刻な非直接性はない [アウトカムは、Kondo 2022 は論文中では混合エンドポイント (全死亡, LVAD, 心移植) であったが、筆者らに問い合わせを行い、「全死亡」のデータを取得できたため、非直接性はないと判断した]
バイアスリスクのまとめ	観察研究 4 本とも背景因子の調整は行われておらず、Kondo 2022 ではアウトカムの多変量解析が行われている (論文内では、アウトカムは全死亡, LVAD, 心移植の混合) が、残りの 3 本ではアウトカムの多変量解析は行われていない
非一貫性その他のまとめ	おおむねどの研究も推定値は一貫しており、信頼区間も重複しているため非一貫性は低い リスク比の信頼区間は無効化の推定値をまたがず、信頼区間も広くないため、不精確性は低い
コメント	Ukimura 2010 はサンプルサイズが少ない

付表7 CQ1 作成過程：メタ解析

【SR-10 メタアナリシス】

CQ	急性心筋炎の患者に対する心筋生検の施行は推奨されるか？		
P	急性心筋炎	I	心筋生検施行
C	心筋生検未施行	O	全死亡
研究デザイン	コホート研究	文献数	4
コード	Kondo T 2022 Annamalai SK 2018 Ukimura A 2010 Kawamura K 1985		
モデル	ランダム効果モデル	方法	Inverse-variance method (RevMan5.4.1)
効果指標	リスク比 (RR)	統合値	0.36 (0.15-0.86) P=0.02

フォレスト プロット	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">EMB</th> <th colspan="2">No EMB</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th colspan="2">Risk Ratio IV, Random, 95% CI</th> </tr> <tr> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>IV, Random, 95% CI</th> <th>Risk Ratio IV, Random, 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Annamalai 2018</td> <td>1</td> <td>9</td> <td>11</td> <td>23</td> <td>15.7%</td> <td>0.23[0.03, 1.55]</td> <td rowspan="5"> </td> </tr> <tr> <td>Kawamura 1985</td> <td>2</td> <td>82</td> <td>20</td> <td>136</td> <td>23.0%</td> <td>0.17[0.04, 0.69]</td> </tr> <tr> <td>Kondo 2022</td> <td>43</td> <td>155</td> <td>26</td> <td>61</td> <td>53.4%</td> <td>0.65[0.44, 0.96]</td> </tr> <tr> <td>Ukimura 2010</td> <td>0</td> <td>9</td> <td>2</td> <td>6</td> <td>8.0%</td> <td>0.14[0.01, 2.49]</td> </tr> <tr> <td>Total(95%CI)</td> <td colspan="2">255</td> <td colspan="2">226</td> <td>100.0%</td> <td>0.36[0.15, 0.86]</td> </tr> <tr> <td>Total events</td> <td colspan="2">46</td> <td colspan="2">59</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="8">Heterogeneity: Tau<sup>2</sup>=0.33; Chi<sup>2</sup>=5.09, df=3(P=0.17); I<sup>2</sup>=41%</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Test for overall effect: Z=2.31(P=0.02)</td> </tr> </tbody> </table>	Study or Subgroup	EMB		No EMB		Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI		Events	Total	Events	Total	IV, Random, 95% CI	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Annamalai 2018	1	9	11	23	15.7%	0.23[0.03, 1.55]		Kawamura 1985	2	82	20	136	23.0%	0.17[0.04, 0.69]	Kondo 2022	43	155	26	61	53.4%	0.65[0.44, 0.96]	Ukimura 2010	0	9	2	6	8.0%	0.14[0.01, 2.49]	Total(95%CI)	255		226		100.0%	0.36[0.15, 0.86]	Total events	46		59				Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> =0.33; Chi <sup>2</sup> =5.09, df=3(P=0.17); I <sup>2</sup> =41%								Test for overall effect: Z=2.31(P=0.02)							
	Study or Subgroup		EMB		No EMB			Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI																																																																	
Events		Total	Events	Total	IV, Random, 95% CI	Risk Ratio IV, Random, 95% CI																																																																				
Annamalai 2018	1	9	11	23	15.7%	0.23[0.03, 1.55]																																																																				
Kawamura 1985	2	82	20	136	23.0%	0.17[0.04, 0.69]																																																																				
Kondo 2022	43	155	26	61	53.4%	0.65[0.44, 0.96]																																																																				
Ukimura 2010	0	9	2	6	8.0%	0.14[0.01, 2.49]																																																																				
Total(95%CI)	255		226		100.0%	0.36[0.15, 0.86]																																																																				
Total events	46		59																																																																							
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> =0.33; Chi <sup>2</sup> =5.09, df=3(P=0.17); I <sup>2</sup> =41%																																																																										
Test for overall effect: Z=2.31(P=0.02)																																																																										
コメント：心筋生検により死亡率は有意に低下																																																																										
ファンネル プロット																																																																										
	コメント：報告バイアスを示唆する分布は認められない																																																																									
その他の解析	施行せず	コメント：																																																																								
メタリグ レッション																																																																										
感度分析																																																																										

## CQ2 作成過程

付表 8 CQ2 作成過程：データベース検索結果 (2021 年 8 月, PubMed)

## 【SR-1 データベース検索結果】

CQ	急性リンパ球性心筋炎の患者に対して、ステロイドパルス療法は推奨されるか？
データベース	PubMed
日付	2021/8/15
検索者	AT, TN

#	検索式	文献数
1	myocarditis[MeSH]	15,310
2	myocarditis[tiab]	17,548
3	#1 OR #2	22,526
4	pulse corticosteroid therapy[tiab]	77
5	corticosteroid pulse therapy[tiab]	170
6	pulse steroid therapy[tiab]	222
7	steroid pulse therapy[tiab]	1,342
8	pulse intravenous methylprednisolone[tiab]	58
9	intravenous methylprednisolone pulse[tiab]	210
10	intravenous high-dose glucocorticoid[tiab]	43
11	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	2,075
12	#3 AND #11	20

付表 9 CQ2 作成過程：データベース検索結果 (2021 年 8 月, CENTRAL)

## 【SR-1 データベース検索結果】

CQ	急性リンパ球性心筋炎の患者に対して、ステロイドパルス療法は推奨されるか？
データベース	CENTRAL
日付	2021/8/15
検索者	AT, TN

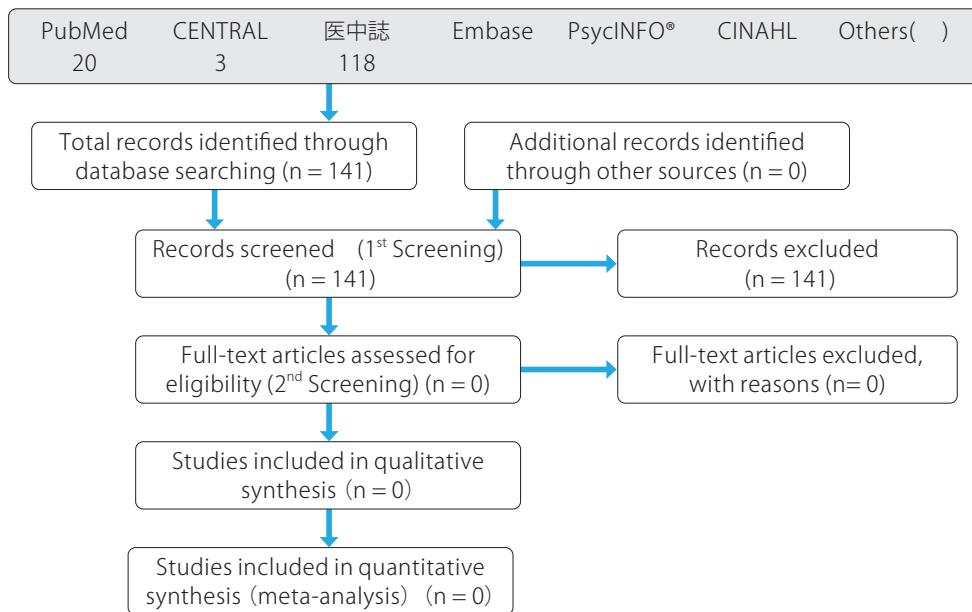
#	検索式	文献数
1	MeSH descriptor: [Myocarditis] explode all trees	93
2	myocarditis[tiab]	1,202
3	#1 OR #2	1,202
4	pulse corticosteroid therapy[tiab]	183
5	corticosteroid pulse therapy[tiab]	277
6	pulse steroid therapy[tiab]	381
7	steroid pulse therapy[tiab]	381
8	pulse intravenous methylprednisolone[tiab]	247
9	intravenous methylprednisolone pulse[tiab]	247
10	intravenous high-dose glucocorticoid[tiab]	113
11	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	764
12	#3 AND #11	3

付表 10 CQ2 作成過程：データベース検索結果 (医中誌)

タイトル	Steroid pulse therapy
CQ	Is short-term steroid pulse therapy recommended in patients with acute lymphocytic myocarditis?
データベース	医中誌
日付	2021/8/15
検索者	AT, TN

#	検索式	文献数
1	((心筋炎/TH or 心筋炎/TA) and (PT=会議録除く))	4,197
2	((@Methylprednisolone/TH and @パルス療法 (薬物療法)/TH) or ステロイドパルス/TA)	17,548
3	#1 OR #2	118

【SR-2 文献検索フローチャート】



付図2 CQ2 作成過程：文献検索フローチャートA

付表 11 CQ2 作成過程：データベース検索結果 (2021 年 9 月, PubMed)

CQ	急性リンパ球性心筋炎の患者に対して、ステロイドパルス療法は推奨されるか？
データベース	PubMed
日付	2021/9/7
検索者	AT, TN

#	検索式	文献数
1	lymphocytic myocarditis[tiab]	294
2	Anti-Inflammatory Agents[tiab]	8,141
3	Glucocorticoids[tiab]	36,454
4	Immunosuppressive Agents[tiab]	8,405
5	Adrenal Cortex Hormones[tiab]	10,476
6	prednisolone[tiab]	29,172
7	dexamethasone[tiab]	60,226
8	hydrocortisone[tiab]	19,101
9	methylprednisone[tiab]	295
10	steroid[tiab]	140,692
11	immunosuppression[tiab]	64,290
12	betamethason[tiab]	24
13	budesonide[tiab]	2,649
14	fludrocortisone[tiab]	1,542
15	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	344,461
16	#1 AND #15	44

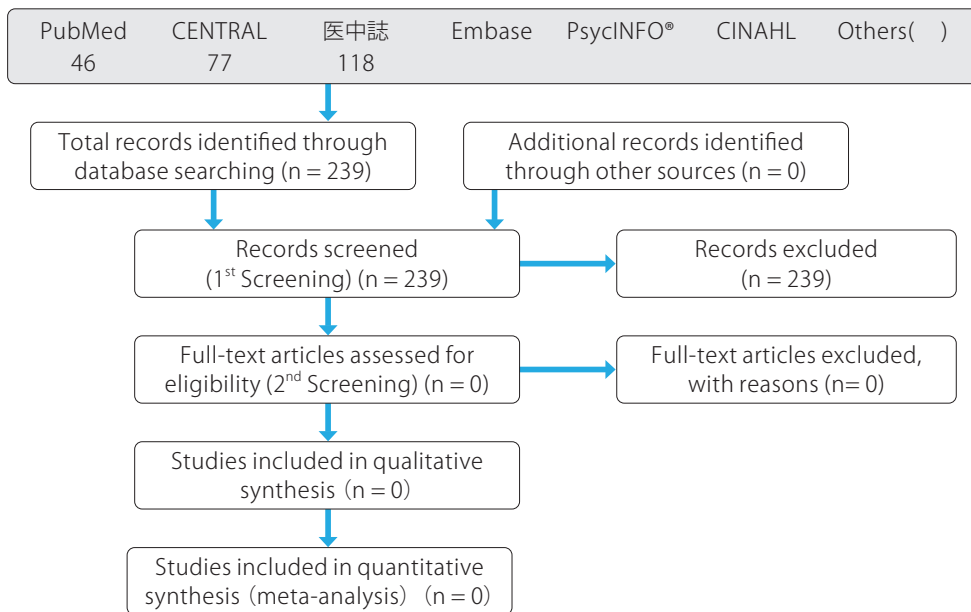
付表 12 CQ2 作成過程：データベース検索結果 (2021 年 9 月, CENTRAL)

## 【SR-1 データベース検索結果】

CQ	急性リンパ球性心筋炎の患者に対して、ステロイドパルス療法は推奨されるか？
データベース	CENTRAL
日付	2021/9/2
検索者	AT, TN

#	検索式	文献数
1	MeSH descriptor: [Myocarditis] explode all trees	93
2	myocarditis	1,207
3	#1 OR #2	1,207
4	Anti-Inflammatory Agents	15,299
5	Glucocorticoids	7,047
6	Immunosuppressive Agents	6,639
7	Adrenal Cortex Hormones	2,632
8	prednisone	10,361
9	dexamethasone	13,062
10	hydrocortisone	9,795
11	steroid	17,135
12	corticosteroid	14,825
13	immunosuppressive	11,943
14	glucocorticoids	4,210
15	mineralocorticoid	1,304
16	betamethasone	2,744
17	budesonide	5,152
18	cortisol	11,924
19	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	68,553
20	#3 AND #19	77

【SR-2 文献検索フローチャート】



付図3 CQ2 作成過程：文献検索フローチャートB

## CQ3 作成過程

付表 13 CQ3 作成過程：データベース検索結果 (PubMed)

【SR-1 データベース検索結果】

CQ	急性リンパ球性心筋炎の患者に対して、大量免疫グロブリン療法は推奨されるか？
データベース	PubMed
日付	2022/6/14
検索者	TO, NN

#	検索式	文献数
1	acute myocarditis[MeSH]	7,224
2	fulminant myocarditis[MeSH]	1,154
3	lymphocytic[MeSH]	788,655
4	#1 and #3	611
5	#2 and #3	115
6	immunoglobulin[tiab]	1,017,612
7	#4 and #6	107
8	#5 and #6	20

付表 14 CQ3 作成過程：データベース検索結果 (CENTRAL)

【SR-1 データベース検索結果】

CQ	急性リンパ球性心筋炎の患者に対して、大量免疫グロブリン療法は推奨されるか？
データベース	CENTRAL
日付	2022/6/14
検索者	TO, NN

#	検索式	文献数
1	acute myocarditis[MeSH]	331
2	fulminant myocarditis[MeSH]	10
3	lymphocytic[MeSH]	24,370
4	#1 and #3	7
5	#2 and #3	2
6	immunoglobulin[tiab]	14,937
7	#4 and #6	1
8	#5 and #6	0



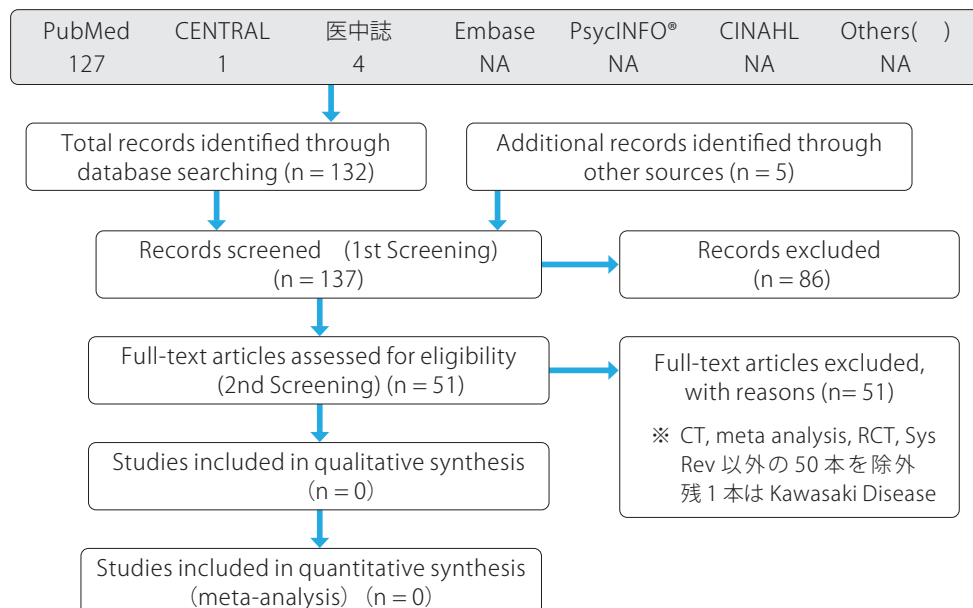
付表 15 CQ3 作成過程：データベース検索結果 (医中誌)

## 【SR-1 データベース検索結果】

CQ	急性リンパ球性心筋炎の患者に対して、大量免疫グロブリン療法は推奨されるか？
データベース	医中誌
日付	2022/6/21
検索者	TO, NN

#	検索式	文献数
1	急性リンパ球性心筋炎	13
2	大量ガンマグロブリン療法	123
3	#1 and #2	0
4	免疫グロブリン	279,722
5	#1 and #4	3
6	IMIG	7,947
7	#1 and #6	0
8	高用量免疫グロブリン療法	85
9	#1 and #8	1

## 【SR-2 文献検索フローチャート】



付図 4 CQ3 作成過程：文献検索フローチャート

付表 16 2023年改訂版 心筋炎の診断・治療に関するガイドライン：班構成員の利益相反（COI）に関する開示  
 (2020年1月1日～2022年12月31日)

\* 敬称略 構成員区分ごとに五十音順

氏名	参加者自身の申告事項											配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項（参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合）	
	顧問	株保有・利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金		
班長： 永井 利率				協和キリン バイエル薬品 ヴィアトリス製薬 日本ベーリンガー インゲルハイム ノバルティス ファーマ		田辺三菱製薬										
副班長： 猪又 孝元				アストラゼネカ ノバルティス ファーマ バイエル薬品 ファイザー ブリistol・マイ ヤース スクイブ 日本ベーリンガー インゲルハイム メドトロニック 小野薬品工業 大塚製薬 第一三共	ノバルティス ファーマ		大塚製薬 日本ベーリン ガーインゲルハ イム メドトロニック									
副班長： 河野 隆志				バイエル薬品 大塚製薬 日本ベーリンガー インゲルハイム ノバルティス ファーマ												
班員： 浅海 泰栄						テルモ アボットメディカ ルジャパン										
班員： 奥村 貴裕				アストラゼネカ 日本ベーリンガー インゲルハイム ファイザー ノバルティス ファーマ 小野薬品工業 大塚製薬									田辺三菱 製薬 第一三共			
班員： 久保 亨				ファイザー 大日本住友製薬												
班員： 田尻 和子				バイエル薬品 第一三共												
班員： 藤野 剛雄				ノバルティス ファーマ 大塚製薬				アボットメディ カルジャパン 日本メドトロ ニック ニプロ								
班員： 真鍋 徳子				キヤノンメディカ ルシステムズ バイエル薬品		キヤノンメディカ ルシステムズ										
班員： 矢野 俊之				大日本住友製薬 住友ファーマ		アレクシオン ファーマ										
協力員： 太田 靖利													GE HealthCare Technologies Inc. キヤノンメ ディカルシ ステムズ			

氏名	参加者自身の申告事項										配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項				所属する組織・部門の長に関する申告事項（参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合）	
	顧問	株保有・利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金		
協力員： 佐藤 希美				ヤンセンファーマ				日本メドトロニック ディーブイエックス								
協力員： 辻永 真吾								ほくやく・竹山 ホールディングス メディカルシステムネットワーク								
外部評価委員： 安斉 俊久				アストラゼネカ ノバルティス ファーマ 第一三共 小野薬品工業 バイエル薬品 大塚製薬 日本ベーリンガー インゲルハイム		プリストル・マイ ヤーズ スクイブ	第一三共 大塚製薬 日本ベーリン ガーインゲルハ イム 田辺三菱製薬 ボストン・サイ エンティフィッ クジャパン 日本ライフライン アボットメディ カルジャパン 武田薬品工業	日本メドトロ ニック (2 講座) ウイン・イン ターナショナル バイオトロニック クジャパン メディカルシ テムネットワー ク ほくやく・竹山 ホールディング ス テルモ								
外部評価委員： 小野 稔				ニプロ アボットメディ カルジャパン 日本メドトロニック サンメディカル技 術研究所		サンメディカル技 術研究所 Heartseed 日本メドトロニック	サンメディカル 技術研究所 ニコソ									
外部評価委員： 桑原 宏一郎				Alnylam Japan アステラス製薬 アストラゼネカ ノバルティス ファーマ ノボルディス クファーマ バイエル薬品 ファイザー ヤンセンファーマ 協和キリン 小野薬品工業 大塚製薬 第一三共 田辺三菱製薬 日本イーライリ リー 日本ベーリンガー インゲルハイム		EP クルーズ アストラゼネカ ヤンセンファーマ 興和 日本ベーリンガー インゲルハイム	フクダ電子長野 販売 大正製薬 大塚製薬 田辺三菱製薬 日本ベーリン ガーインゲルハ イム	アボットメディ カルジャパン (2 講座) カーディナルヘル スジャパン テルモ ニプロ バイオトロニック クジャパン ボストン・サイ エンティフィッ ク ジャパン (2 講座) 日本メドトロ ニック 日本ライフライ ン								
外部評価委員： 坂田 泰史				アストラゼネカ ノバルティス ファーマ バイエル薬品 大塚製薬 第一三共 日本ベーリンガー インゲルハイム 日本メドトロニック		Biosense Webster プリストル・マイ ヤーズ スクイブ アボットメディカ ルジャパン ソニー トーアエイヨー ニプロ ロシュ・ダイアグ ノスティックス 日本ベーリンガー インゲルハイム 富士フイルム富山 化学	アボットメディ カルジャパン イーザイ ジョンソン・エン ド・ジョンソン バイエル薬品 バイオトロニック クジャパン ボストン・サイ エンティフィッ ク ジャパン 小野薬品工業 大塚製薬 田辺三菱製薬 日本ベーリン ガーインゲルハ イム									

氏名	参加者自身の申告事項										配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項（参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合）	
	顧問	株保有・利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金	
外部評価委員： 坂田 泰史 (続き)							日本メジフィジックス 日本メドトロニック 武田薬品工業								
外部評価委員： 南野 徹	フクダ電子			アストラゼネカ ノバルティスファーマ ノボ ノルティスクファーマ バイエル薬品 興和 住友ファーマ 第一三共 田辺三菱製薬 日本ベーリンガーインゲルハイム		日本ベーリンガーインゲルハイム	アクティブメディカル アボットメディカルジャパン アルパース エーザイ エムシー クロスウィルメディカル バイオトロニックジャパン ポストン・サイエンティフィック ク ジャパン ロシュ・ダイアグノスティックス 塩野義製薬 メディカル・ハーツ 興和 持田製薬 新日本科学 大塚製薬 第一三共 田辺三菱製薬 日本ベーリンガーインゲルハイム 日本メドトロニック 日本ライフライン 武田薬品工業								

※法人表記は略

※以下の構成員については申告事項なし

- 班 員：池田 善彦
- 班 員：佐藤 琢真
- 班 員：中村 一文
- 班 員：松裏 裕行
- 協力員：石川 裕輔
- 協力員：大郷 恵子
- 協力員：角南 春樹
- 協力員：多田 篤司
- 協力員：永野 伸卓
- 協力員：馬場 裕一
- 協力員：真玉 英生
- 協力員：安田 和志
- 以上

## 文献

1. JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of myocarditis (JCS 2009): digest version. *Circ J* 2011; 75: 734-743. PMID: [21304213](#)
2. Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, et al. Management of acute myocarditis and chronic inflammatory cardiomyopathy: an expert consensus document. *Circ Heart Fail* 2020; 13: e007405. PMID: [33176455](#)
3. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013; 34: 2636-2648. PMID: [23824828](#)
4. Terasaki F, Azuma A, Anzai T, et al. Japanese Circulation Society Joint Working Group. JCS 2016 guideline on diagnosis and treatment of cardiac sarcoidosis: digest version. *Circ J* 2019; 83: 2329-2388. PMID: [31597819](#)
5. 日本医療機能評価機構. Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver.3.0. [https://minds.jcqhc.or.jp/s/manual\\_2020\\_3\\_0](https://minds.jcqhc.or.jp/s/manual_2020_3_0)
6. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924-926. PMID: [18436948](#)
7. Minds 診療ガイドライン選定部会監修. 福井次矢, 吉田雅博, 山口直人編. Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007. 医学書院 2007.
8. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, et al. GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ* 2016; 353: i2016. PMID: [27353417](#)
9. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol* 2013; 66: 726-735. PMID: [23570745](#)
10. Japanese Circulation Society (JCS) Task Force Committee on Chronic Myocarditis. Guideline for diagnosing chronic myocarditis. *Jpn Circ J* 1996; 60: 263-264. PMID: [8803719](#)
11. 日本循環器学会. 急性および慢性心筋炎の診断・治療に関するガイドライン. *J Cardiol* 2005; 45: 377-384. PMID: [15929392](#)
12. Aoyama N, Izumi T, Hiramori K, et al. Japanese Investigators of Fulminant Myocarditis. National survey of fulminant myocarditis in Japan: therapeutic guidelines and long-term prognosis of using percutaneous cardiopulmonary support for fulminant myocarditis (special report from a scientific committee). *Circ J* 2002; 66: 133-144. PMID: [11999637](#)
13. Cannata A, Artico J, Gentile P, et al. Myocarditis evolving in cardiomyopathy: when genetics and offending causes work together. *Eur Heart J Suppl* 2019; 21: B90-B95. PMID: [30948961](#)
14. Hirono K, Takarada S, Okabe M, et al. Clinical significance of chronic myocarditis: systematic review and meta-analysis. *Heart Vessels* 2022; 37: 300-314. PMID: [34365565](#)
15. Morimoto S, Hiramitsu S, Yamada K, et al. Clinical and pathologic features of chronic myocarditis: four autopsy cases presenting as dilated cardiomyopathy in life. *Am J Cardiovasc Pathol* 1992; 4: 181-191. PMID: [1524801](#)
16. Okabe M, Fukuda K, Nakashima Y, et al. Lymphocytic active myocarditis characterized by numerous clusters of lymphocytes: a chronic variant of myocarditis? *Am Heart J* 1992; 123: 128-136. PMID: [1729815](#)
17. Kodama M, Oda H, Okabe M, et al. Early and long-term mortality of the clinical subtypes of myocarditis. *Jpn Circ J* 2001; 65: 961-964. PMID: [11716247](#)
18. Kline IK, Saphir O. Chronic pernicious myocarditis. *Am Heart J* 1960; 59: 681-697. PMID: [14409884](#)
19. Kelle K. Über primäre chronische Myocarditis. *Deutsch Arch klin Med* 1892; 49: 442-456.
20. Ohta-Ogo K, Sugano Y, Ogata S, et al. Myocardial T-lymphocytes as a prognostic risk-stratifying marker of dilated cardiomyopathy — results of the multicenter registry to investigate inflammatory cell infiltration in dilated cardiomyopathy in tissues of endomyocardial biopsy (INDICATE Study). *Circ J* 2022; 86: 1092-1101. PMID: [35264513](#)
21. Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol* 2021; 18: 169-193. PMID: [33046850](#)
22. Maisch B, Pankuweit S. Inflammatory dilated cardiomyopathy: etiology and clinical management. *Herz* 2020; 45: 221-229. PMID: [32123933](#)
23. Imanaka-Yoshida K. Inflammation in myocardial disease: from myocarditis to dilated cardiomyopathy. *Pathol Int* 2020; 70: 1-11. PMID: [31691489](#)
24. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 386: 743-800. PMID: [26063472](#)
25. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 2982-3021. PMID: [33309175](#)
26. Pahuja M, Adegbala O, Mishra T, et al. Trends in the incidence of in-hospital mortality, cardiogenic shock, and utilization of mechanical circulatory support devices in myocarditis (analysis of national inpatient sample data, 2005-2014). *J Card Fail* 2019; 25: 457-467. PMID: [31035007](#)
27. Okada R, Kawai S, Kasuyama H. Nonspecific myocarditis: a statistical and clinicopathological study of autopsy cases. *Jpn Circ J* 1989; 53: 40-48. PMID: [2523982](#)
28. Feeley KM, Harris J, Suvarna SK. Necropsy diagnosis of myocarditis: a retrospective study using CD45RO immunohistochemistry. *J Clin Pathol* 2000; 53: 147-149. PMID: [10767832](#)
29. Tsukada B, Terasaki F, Shimomura H, et al. High prevalence of chronic myocarditis in dilated cardiomyopathy referred for left ventriculoplasty: expression of tenascin C as a possible marker for inflammation. *Hum Pathol* 2009; 40: 1015-1022. PMID: [19297005](#)
30. Annie FH, Embrey S, Alkhalim H, et al. Association between myocarditis and mortality in COVID-19 patients in a large registry. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 3037. PMID: [34365034](#)
31. Cai C, Peng Y, Shen E, et al. A comprehensive analysis of the efficacy and safety of COVID-19 vaccines. *Mol Ther* 2021; 29: 2794-2805. PMID: [34365034](#)
32. Verdonschot J, Hazebroek M, Merken J, et al. Relevance of cardiac parvovirus B19 in myocarditis and dilated cardiomyopathy: review of the literature. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 1430-1441. PMID: [27748022](#)
33. Van Linthout S, Klingel K, Tschöpe C. SARS-CoV-2-related myocarditis-like syndromes Shakespeare's question: what's in a name? *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 922-925. PMID: [32430971](#)
34. Rose NR. Learning from myocarditis: mimicry, chaos and black holes. *F1000Prime Rep* 2014; 6: 25. PMID: [24904749](#)
35. 心筋生検研究会. 診断モダリティとしての心筋病理. 南江堂 2017.
36. Escher F, Westermann D, Gaub R, et al. Development of diastolic heart failure in a 6-year follow-up study in patients after acute myocarditis. *Heart* 2011; 97: 709-714. PMID: [21134904](#)
37. Cooper LT Jr. Myocarditis. *N Engl J Med* 2009; 360: 1526-1538. PMID: [19357408](#)
38. Caforio AL, Marcolongo R, Basso C, et al. Clinical presentation and diagnosis of myocarditis. *Heart* 2015; 101: 1332-1344. PMID: [26109587](#)
39. Caforio AL, Calabrese F, Angelini A, et al. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. *Eur Heart J* 2007; 28: 1326-1333. PMID: [17493945](#)
40. Hufnagel G, Pankuweit S, Richter A, et al. The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID). First epidemiological results. *Herz* 2000; 25: 279-285. PMID: [10904853](#)
41. Veronese G, Ammirati E, Cipriani M, et al. Fulminant myocarditis: characteristics, treatment, and outcomes. *Anatol J Cardiol* 2018; 19: 279-286. PMID: [29537977](#)
42. 河村慧四郎, 北浦泰, 出口宏章, 他. ウイルス性あるいは特発性心筋炎に関する全国アンケート調査. 第3報: 昭和57年度および昭和60年度における調査の集計. 厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班 昭和60年度研究報告集. 1986: 23-36.
43. Ammirati E, Cipriani M, Moro C, et al. Clinical presentation and outcome in a contemporary cohort of patients with acute myocarditis.

- ditis: Multicenter Lombardy Registry. *Circulation* 2018; 138: 1088-1099. PMID: [29764898](#)
44. Aquaro GD, Perfetti M, Camastra G, et al. Cardiac MR with late gadolinium enhancement in acute myocarditis with preserved systolic function: ITAMY Study. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 1977-1987. PMID: [29025554](#)
  45. Younis A, Matetzky S, Mulla W, et al. Epidemiology characteristics and outcome of patients with clinically diagnosed acute myocarditis. *Am J Med* 2020; 133: 492-499. PMID: [31712098](#)
  46. White JA, Hansen R, Abdelhaleem A, et al. Natural history of myocardial injury and chamber remodeling in acute myocarditis: a 12-month prospective cohort study using cardiovascular magnetic resonance imaging. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019; 12: e008614. PMID: [31269814](#)
  47. Gräni C, Eichhorn C, Bière L, et al. Prognostic value of cardiac magnetic resonance tissue characterization in risk stratifying patients with suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 1964-1976. PMID: [29025553](#)
  48. Sanguineti F, Garot P, Mana M, et al. Cardiovascular magnetic resonance predictors of clinical outcome in patients with suspected acute myocarditis. *J Cardiovasc Magn Reson* 2015; 17: 78. PMID: [26318624](#)
  49. Adamopoulos S, Miliopoulos D, Karavidas A, et al. Hellenic Registry on Myocarditis SyndromES on behalf of Hellenic Heart Failure Association: The HERMES-HF Registry. *ESC Heart Fail* 2020; 7: 3676-3684. PMID: [32935475](#)
  50. Angelini A, Calzolari V, Calabrese F, et al. Myocarditis mimicking acute myocardial infarction: role of endomyocardial biopsy in the differential diagnosis. *Heart* 2000; 84: 245-250. PMID: [10956283](#)
  51. Dec GW Jr, Waldman H, Southern J, et al. Viral myocarditis mimicking acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 85-89. PMID: [1607543](#)
  52. Miklozek CL, Crumpacker CS, Royal HD, et al. Myocarditis presenting as acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1988; 115: 768-776. PMID: [3354405](#)
  53. McCully RB, Cooper LT, Schreiter S. Coronary artery spasm in lymphocytic myocarditis: a rare cause of acute myocardial infarction. *Heart* 2005; 91: 202. PMID: [15657232](#)
  54. Lynge TH, Nielsen TS, Gregers Winkel B, et al. Sudden cardiac death caused by myocarditis in persons aged 1-49 years: a nationwide study of 14 294 deaths in Denmark. *Forensic Sci Res* 2019; 4: 247-256. PMID: [31489390](#)
  55. Maron BJ, Haas TS, Ahluwalia A, et al. Demographics and epidemiology of sudden deaths in young competitive athletes: from the United States National Registry. *Am J Med* 2016; 129: 1170-1177. PMID: [27039955](#)
  56. Harmon KG, Asif IM, Maleszewski JJ, et al. Incidence and etiology of sudden cardiac arrest and death in high school athletes in the United States. *Mayo Clin Proc* 2016; 91: 1493-1502. PMID: [27692971](#)
  57. Harmon KG, Drezner JA, Maleszewski JJ, et al. Pathogenesis of sudden cardiac death in national collegiate athletic association athletes. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014; 7: 198-204. PMID: [24585715](#)
  58. Eckart RE, Shry EA, Burke AP, et al. Sudden death in young adults: an autopsy-based series of a population undergoing active surveillance. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1254-1261. PMID: [21903060](#)
  59. Corrado D, Basso C, Thiene G. Sudden cardiac death in young people with apparently normal heart. *Cardiovasc Res* 2001; 50: 399-408. PMID: [11334844](#)
  60. Drory Y, Turetzky Y, Hiss Y, et al. Sudden unexpected death in persons < 40 years of age. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1388-1392. PMID: [1951130](#)
  61. Kociol RD, Cooper LT, Fang JC, et al. Recognition and initial management of fulminant myocarditis: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2020; 141: e69-e92. PMID: [31902242](#)
  62. Rigopoulos D, Larios G, Katsambas A. Skin signs of systemic diseases. *Clin Dermatol* 2011; 29: 531-540. PMID: [21855729](#)
  63. Carapetis JR, Beaton A, Cunningham MW, et al. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 15084. PMID: [27188830](#)
  64. Yeung C, Baranchuk A. Diagnosis and treatment of Lyme carditis: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 717-726. PMID: [30765038](#)
  65. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2153-2165. PMID: [18032765](#)
  66. Grün S, Schumm J, Greulich S, et al. Long-term follow-up of biopsy-proven viral myocarditis: predictors of mortality and incomplete recovery. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1604-1615. PMID: [22365425](#)
  67. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, et al. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation* 2008; 118: 639-648. PMID: [18645053](#)
  68. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11: R31. PMID: [17331245](#)
  69. Yang YW, Wu CH, Ko WJ, et al. Prevalence of acute kidney injury and prognostic significance in patients with acute myocarditis. *PLoS One* 2012; 7: e48055. PMID: [23144725](#)
  70. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22: 707-710. PMID: [8844239](#)
  71. Sun D, Ding H, Zhao C, et al. Value of SOFA, APACHE IV and SAPS II scoring systems in predicting short-term mortality in patients with acute myocarditis. *Oncotarget* 2017; 8: 63073-63083. PMID: [28968972](#)
  72. Deluigi CC, Ong P, Hill S, et al. ECG findings in comparison to cardiovascular MR imaging in viral myocarditis. *Int J Cardiol* 2013; 165: 100-106. PMID: [21885134](#)
  73. Morgera T, Di Lenarda A, Dreas L, et al. Electrocardiography of myocarditis revisited: clinical and prognostic significance of electrocardiographic changes. *Am Heart J* 1992; 124: 455-467. PMID: [1636589](#)
  74. Punja M, Mark DG, McCoy JV, et al. Electrocardiographic manifestations of cardiac infectious-inflammatory disorders. *Am J Emerg Med* 2010; 28: 364-377. PMID: [20223398](#)
  75. Chen J, Chen S, Li Z, et al. Role of electrocardiograms in assessment of severity and analysis of the characteristics of ST elevation in acute myocarditis: a two-centre study. *Exp Ther Med* 2020; 20: 20. PMID: [32934685](#)
  76. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, et al. Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 398-405. PMID: [21239404](#)
  77. Fischer K, Marggraf M, Stark AW, et al. Association of ECG parameters with late gadolinium enhancement and outcome in patients with clinical suspicion of acute or subacute myocarditis referred for CMR imaging. *PLoS One* 2020; 15: e0227134. PMID: [31923225](#)
  78. Yang D, Dai Q, Wu H, et al. The diagnostic capability of electrocardiography on the cardiogenic shock in the patients with acute myocarditis. *BMC Cardiovasc Disord* 2020; 20: 502. PMID: [33256622](#)
  79. Uemura A, Morimoto S, Hiramitsu S, et al. Endomyocardial biopsy findings in 50 patients with idiopathic atrioventricular block: presence of myocarditis. *Jpn Heart J* 2001; 42: 691-700. PMID: [11933919](#)
  80. Liu PP, Mason JW. Advances in the understanding of myocarditis. *Circulation* 2001; 104: 1076-1082. PMID: [11524405](#)
  81. Peretto G, Sala S, Rizzo S, et al. Arrhythmias in myocarditis: state of the art. *Heart Rhythm* 2019; 16: 793-801. PMID: [30476544](#)
  82. Rosier L, Zouaghi A, Barré V, et al. High risk of sustained ventricular arrhythmia recurrence after acute myocarditis. *J Clin Med* 2020; 9: 848. PMID: [32244983](#)
  83. Baksi AJ, Kanaganayagam GS, Prasad SK. Arrhythmias in viral myocarditis and pericarditis. *Card Electrophysiol Clin* 2015; 7: 269-281. PMID: [26002391](#)
  84. Heymans S, Eriksson U, Lehtonen J, et al. The quest for new approaches in myocarditis and inflammatory cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 2348-2364. PMID: [27884253](#)
  85. Kandolin R, Lehtonen J, Kupari M. Cardiac sarcoidosis and giant cell myocarditis as causes of atrioventricular block in young and middle-aged adults. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011; 4: 303-309. PMID: [21427276](#)
  86. Okura Y, Dec GW, Hare JM, et al. A clinical and histopathologic comparison of cardiac sarcoidosis and idiopathic giant cell myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 322-329. PMID: [12535829](#)
  87. Costello JM, Alexander ME, Greco KM, et al. Lyme carditis in children: presentation, predictive factors, and clinical course. *Pediatrics* 2009; 123: e835-e841. PMID: [19403477](#)
  88. Nunes MC, Dones W, Morillo CA, et al. Chagas disease: an overview of clinical and epidemiological aspects. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 767-776. PMID: [23770163](#)
  89. Salem JE, Manouchehri A, Moey M, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol* 2018; 19: 1579-1589. PMID: [30442497](#)
  90. Cooper LT Jr, Berry GJ, Shabetai R. Multicenter Giant Cell Myocarditis Study Group Investigators. Idiopathic giant-cell myocarditis — natural history and treatment. *N Engl J Med* 1997; 336: 1860-1866.

- PMID: [9197214](#)
91. Birnie DH, Sauer WH, Bogun F, et al. HRS expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. *Heart Rhythm* 2014; 11: 1305-1323. PMID: [24819193](#)
  92. Ammirati E, Veronese G, Brambatti M, et al. Fulminant versus acute nonfulminant myocarditis in patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 299-311. PMID: [31319912](#)
  93. Magnani JW, Danik HJ, Dec GW Jr, et al. Survival in biopsy-proven myocarditis: a long-term retrospective analysis of the histopathologic, clinical, and hemodynamic predictors. *Am Heart J* 2006; 151: 463-470. PMID: [16442915](#)
  94. Nakashima H, Katayama T, Ishizaki M, et al. Q wave and non-Q wave myocarditis with special reference to clinical significance. *Jpn Heart J* 1998; 39: 763-774. PMID: [10089938](#)
  95. Ogunbayo GO, Elayi SC, Ha LD, et al. Outcomes of heart block in myocarditis: a review of 31,760 patients. *Heart Lung Circ* 2019; 28: 272-276. PMID: [29402690](#)
  96. Adegba O, Olagoke O, Akintoye E, et al. Predictors, burden, and the impact of arrhythmia on patients admitted for acute myocarditis. *Am J Cardiol* 2019; 123: 139-144. PMID: [30539745](#)
  97. Kanaoka K, Onoue K, Terasaki S, et al. Features and outcomes of histologically proven myocarditis with fulminant presentation. *Circulation* 2022; 146: 1425-1433. PMID: [36164974](#)
  98. Buttà C, Zappia L, Laterra G, et al. Diagnostic and prognostic role of electrocardiogram in acute myocarditis: a comprehensive review. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2020; 25: e12726. PMID: [31778001](#)
  99. Ekström K, Lehtonen J, Kandolin R, et al. Long-term outcome and its predictors in giant cell myocarditis. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 1452-1458. PMID: [27407025](#)
  100. Maleszewski JJ, Orellana VM, Hodge DO, et al. Long-term risk of recurrence, morbidity and mortality in giant cell myocarditis. *Am J Cardiol* 2015; 115: 1733-1738. PMID: [25882774](#)
  101. Brambatti M, Matassini MV, Adler ED, et al. Eosinophilic myocarditis: characteristics, treatment, and outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 2363-2375. PMID: [29096807](#)
  102. Mahfoud F, Gärtner B, Kindermann M, et al. Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility? *Eur Heart J* 2011; 32: 897-903. PMID: [21217143](#)
  103. Lauer B, Niederau C, Kühl U, et al. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1354-1359. PMID: [9350939](#)
  104. Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, et al. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis: experimental and clinical correlates. *Circulation* 1997; 95: 163-168. PMID: [8994432](#)
  105. Ukena C, Kindermann M, Mahfoud F, et al. Diagnostic and prognostic validity of different biomarkers in patients with suspected myocarditis. *Clin Res Cardiol* 2014; 103: 743-751. PMID: [24781421](#)
  106. Franz WM, Remppis A, Kandolf R, et al. Serum troponin T: diagnostic marker for acute myocarditis. *Clin Chem* 1996; 42: 340-341. PMID: [8595741](#)
  107. Soongswang J, Durongpisitkul K, Nana A, et al. Cardiac troponin T: a marker in the diagnosis of acute myocarditis in children. *Pediatr Cardiol* 2005; 26: 45-49. PMID: [15793653](#)
  108. Lang K, Börner A, Figulla HR. Comparison of biochemical markers for the detection of minimal myocardial injury: superior sensitivity of cardiac troponin – T ELISA. *J Intern Med* 2000; 247: 119-123. PMID: [10672139](#)
  109. Heymans S. Myocarditis and heart failure: need for better diagnostic, predictive, and therapeutic tools. *Eur Heart J* 2007; 28: 1279-1280. PMID: [17493944](#)
  110. Jani SM, Nallamothu BK, Cooper LT, et al. Beating, fast and slow. *N Engl J Med* 2017; 377: 72-78. PMID: [28679100](#)
  111. Quiroz R, Joseph L, Sam F. Serial troponin-I measurement as a diagnostic and therapeutic tool in chronic myocarditis. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29: 820-822. PMID: [20417129](#)
  112. Jensen J, Ma LP, Fu ML, et al. Inflammation increases NT-proBNP and the NT-proBNP/BNP ratio. *Clin Res Cardiol* 2010; 99: 445-452. PMID: [20229122](#)
  113. Elamm C, Fairweather D, Cooper LT. Pathogenesis and diagnosis of myocarditis. *Heart* 2012; 98: 835-840. PMID: [22442199](#)
  114. Ginsberg F, Parrillo JE. Fulminant myocarditis. *Crit Care Clin* 2013; 29: 465-483. PMID: [23830649](#)
  115. Carturan E, Milanese O, Kato Y, et al. Viral detection and tumor necrosis factor alpha profile in tracheal aspirates from children with suspicion of myocarditis. *Diagn Mol Pathol* 2008; 17: 21-27. PMID: [18303410](#)
  116. Friedman RA, et al. Myocarditis. In: Feigin RD, Cherry JD, editors. *Textbook of pediatric infectious diseases*, 4th edn. WB Saunders, 1999: 349-871.
  117. Rroku A, Kottwitz J, Heidecker B. Update on myocarditis – what we know so far and where we may be heading. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2021; 10: 455-467. PMID: [32319308](#)
  118. Basso C, Calabrese F, Angelini A, et al. Classification and histological, immunohistochemical, and molecular diagnosis of inflammatory myocardial disease. *Heart Fail Rev* 2013; 18: 673-681. PMID: [23096264](#)
  119. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, et al. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: expert recommendations. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 3158-3176. PMID: [30545455](#)
  120. Caforio ALP, Malipiero G, Marcolongo R, et al. Myocarditis: a clinical overview. *Curr Cardiol Rep* 2017; 19: 63. PMID: [28540649](#)
  121. Fung G, Luo H, Qiu Y, et al. Myocarditis. *Circ Res* 2016; 118: 496-514. PMID: [26846643](#)
  122. Fairweather D, Cooper LT Jr, Blauwet LA. Sex and gender differences in myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Curr Probl Cardiol* 2013; 38: 7-46. PMID: [23158412](#)
  123. Caforio AL, Marcolongo R, Jahns R, et al. Immune-mediated and autoimmune myocarditis: clinical presentation, diagnosis and management. *Heart Fail Rev* 2013; 18: 715-732. PMID: [23114995](#)
  124. Yuan Z, Shioji K, Kihara Y, et al. Cardioprotective effects of carvedilol on acute autoimmune myocarditis: anti-inflammatory effects associated with antioxidant property. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: H83-H90. PMID: [14684360](#)
  125. Park JP, Song JM, Kim S-H, et al. Inhospital prognostic factors in patients with acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53 Suppl: A144-A197.
  126. Gilotra NA, Minkove N, Bennett MK, et al. Lack of relationship between serum cardiac troponin I level and giant cell myocarditis diagnosis and outcomes. *J Card Fail* 2016; 22: 583-585. PMID: [26768222](#)
  127. Ammirati E, Veronese G, Bottiroli M, et al. Update on acute myocarditis. *Trends Cardiovasc Med* 2021; 31: 370-379. PMID: [32497572](#)
  128. Nishii M, Inomata T, Takehana H, et al. Serum levels of interleukin-10 on admission as a prognostic predictor of human fulminant myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1292-1297. PMID: [15364334](#)
  129. Anker SD, von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart* 2004; 90: 464-470. PMID: [15020532](#)
  130. Fuse K, Kodama M, Okura Y, et al. Predictors of disease course in patients with acute myocarditis. *Circulation* 2000; 102: 2829-2835. PMID: [11104740](#)
  131. Sheppard R, Bedi M, Kubota T, et al. IMAC Investigators. Myocardial expression of fas and recovery of left ventricular function in patients with recent-onset cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1036-1042. PMID: [16168288](#)
  132. Amioka N, Nakamura K, Kimura T, et al. Pathological and clinical effects of interleukin-6 on human myocarditis. *J Cardiol* 2021; 78: 157-165. PMID: [33814251](#)
  133. Caforio AL, Goldman JH, Haven AJ, et al. Myocarditis Treatment Trial Investigators. Circulating cardiac-specific autoantibodies as markers of autoimmunity in clinical and biopsy-proven myocarditis. *Eur Heart J* 1997; 18: 270-275. PMID: [9043844](#)
  134. O'Donoghue HL, Lawson CM, Reed WD. Autoantibodies to cardiac myosin in mouse cytomegalovirus myocarditis. *Immunology* 1990; 71: 20-28. PMID: [2170269](#)
  135. Wolff PG, Kühl U, Schultheiss HP. Laminin distribution and autoantibodies to laminin in dilated cardiomyopathy and myocarditis. *Am Heart J* 1989; 117: 1303-1309. PMID: [2658521](#)
  136. Sato Y, Matsumori A, Sasayama S. Autoantibodies against vimentin in a murine model of myocarditis. *Autoimmunity* 1994; 18: 145-148. PMID: [7742476](#)
  137. Pankuweit S, Portig I, Lottspeich F, et al. Autoantibodies in sera of patients with myocarditis: characterization of the corresponding proteins by isoelectric focusing and N-terminal sequence analysis. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29: 77-84. PMID: [9040023](#)
  138. Schulze K, Becker BF, Schultheiss HP. Antibodies to the ADP/ATP carrier, an autoantigen in myocarditis and dilated cardiomyopathy, penetrate into myocardial cells and disturb energy metabolism in vivo. *Circ Res* 1989; 64: 179-192. PMID: [2536302](#)
  139. Perez Leiros C, Goren N, Sterin-Borda L, et al. Alterations in cardiac muscarinic acetylcholine receptors in mice with autoimmune myocarditis and association with circulating muscarinic receptor-related autoantibodies. *Clin Auton Res* 1994; 4: 249-255. PMID: [7888744](#)

140. Khaw BA, Narula J, Sharaf AR, et al. SR-Ca2+ ATPase as an auto-immunogen in experimental myocarditis. *Eur Heart J* 1995; 16 Suppl: 92-96. PMID: [8682113](#)
141. Tymińska A, Ozierański K, Skwarek A, et al. Personalized management of myocarditis and inflammatory cardiomyopathy in clinical practice. *J Pers Med* 2022; 12: 183. PMID: [35207671](#)
142. Caforio AL, Tona F, Bottaro S, et al. Clinical implications of anti-heart autoantibodies in myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Autoimmunity* 2008; 41: 35-45. PMID: [18176863](#)
143. Lauer B, Schannwell M, Kühl U, et al. Antimyosin autoantibodies are associated with deterioration of systolic and diastolic left ventricular function in patients with chronic myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 11-18. PMID: [10636253](#)
144. Störk S, Boivin V, Horf R, et al. Stimulating autoantibodies directed against the cardiac  $\beta$ 1-adrenergic receptor predict increased mortality in idiopathic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2006; 152: 697-704. PMID: [16996841](#)
145. Carthew RW, Sontheimer EJ. Origins and mechanisms of miRNAs and siRNAs. *Cell* 2009; 136: 642-655. PMID: [19239886](#)
146. Tijssen AJ, Pinto YM, Creemers EE. Circulating microRNAs as diagnostic biomarkers for cardiovascular diseases. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012; 303: H1085-H1095. PMID: [22942181](#)
147. Orenes-Piñero E, Montoro-García S, Patel JV, et al. Role of microRNAs in cardiac remodelling: new insights and future perspectives. *Int J Cardiol* 2013; 167: 1651-1659. PMID: [23063140](#)
148. De Rosa S, Eposito F, Carella C, et al. Transcoronary concentration gradients of circulating microRNAs in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 1000-1010. PMID: [29314582](#)
149. Corsten MF, Papageorgiou A, Verhesen W, et al. MicroRNA profiling identifies microRNA-155 as an adverse mediator of cardiac injury and dysfunction during acute viral myocarditis. *Circ Res* 2012; 111: 415-425. PMID: [22715471](#)
150. Corsten MF, Dennert R, Jochems S, et al. Circulating microRNA-208b and microRNA-499 reflect myocardial damage in cardiovascular disease. *Circ Cardiovasc Genet* 2010; 3: 499-506. PMID: [20921333](#)
151. Goldberg L, Tirosh-Wagner T, Vardi A, et al. Circulating microRNAs: a potential biomarker for cardiac damage, inflammatory response, and left ventricular function recovery in pediatric viral myocarditis. *J Cardiovasc Transl Res* 2018; 11: 319-328. PMID: [29916103](#)
152. Blanco-Domínguez R, Sánchez-Díaz R, de la Fuente H, et al. A novel circulating microRNA for the detection of acute myocarditis. *N Engl J Med* 2021; 384: 2014-2027. PMID: [34042389](#)
153. Magnani JW, Dec GW. Myocarditis: current trends in diagnosis and treatment. *Circulation* 2006; 113: 876-890. PMID: [16476862](#)
154. Ammirati E, Cipriani M, Lilliu M, et al. Survival and left ventricular function changes in fulminant versus nonfulminant acute myocarditis. *Circulation* 2017; 136: 529-545. PMID: [28576783](#)
155. Morimoto S, Kato S, Hiramitsu S, et al. Narrowing of the left ventricular cavity associated with transient ventricular wall thickening reduces stroke volume in patients with acute myocarditis. *Circ J* 2003; 67: 490-494. PMID: [12808264](#)
156. Hiramitsu S, Morimoto S, Kato S, et al. Transient ventricular wall thickening in acute myocarditis: a serial echocardiographic and histopathologic study. *Jpn Circ J* 2001; 65: 863-866. PMID: [11665789](#)
157. Pinamonti B, Alberti E, Cigalotto A, et al. Echocardiographic findings in myocarditis. *Am J Cardiol* 1988; 62: 285-291. PMID: [3400607](#)
158. James KB, Lee K, Thomas JD, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in lymphocytic myocarditis as assessed by Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 1994; 73: 282-285. PMID: [8296760](#)
159. Shillcutt SK, Thomas WR, Sullivan JN, et al. Fulminant myocarditis: the role of perioperative echocardiography. *Anesth Analg* 2015; 120: 296-299. PMID: [25602450](#)
160. Escher F, Kasner M, Kühl U, et al. New echocardiographic findings correlate with intramyocardial inflammation in endomyocardial biopsies of patients with acute myocarditis and inflammatory cardiomyopathy. *Mediators Inflamm* 2013; 2013: 875420. PMID: [23576857](#)
161. Bhatia S, Anstine C, Jaffe AS, et al. Cardiac magnetic resonance in patients with elevated troponin and normal coronary angiography. *Heart* 2019; 105: 1231-1236. PMID: [30948519](#)
162. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1475-1487. PMID: [19389557](#)
163. Pan JA, Lee YJ, Salerno M. Diagnostic performance of extracellular volume, native T1, and T2 mapping versus Lake Louise Criteria by cardiac magnetic resonance for detection of acute myocarditis: a meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2018; 11: e007598. PMID: [30012826](#)
164. Chu GC, Flewitt JA, Mikami Y, et al. Assessment of acute myocarditis by cardiovascular MR: diagnostic performance of shortened protocols. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013; 29: 1077-1083. PMID: [23404383](#)
165. Luetkens JA, Faron A, Isaak A, et al. Comparison of original and 2018 Lake Louise Criteria for diagnosis of acute myocarditis: results of a validation cohort. *Radiol Cardiothorac Imaging* 2019; 1: e190010. PMID: [33778510](#)
166. Luetkens JA, Homs R, Dabir D, et al. Comprehensive cardiac magnetic resonance for short-term follow-up in acute myocarditis. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: e003603. PMID: [27436306](#)
167. Lurz P, Luecke C, Eitel I, et al. Comprehensive cardiac magnetic resonance imaging in patients with suspected myocarditis: the MyoRacer-Trial. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1800-1811. PMID: [27081020](#)
168. Lurz P, Eitel I, Adam J, et al. Diagnostic performance of CMR imaging compared with EMB in patients with suspected myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012; 5: 513-524. PMID: [22595159](#)
169. Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM, et al. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2005; 26: 1461-1474. PMID: [15831557](#)
170. Kuchynka P, Palecek T, Masek M, et al. Current diagnostic and therapeutic aspects of eosinophilic myocarditis. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 2829583. PMID: [26885504](#)
171. Oda S, Kidoh M, Takashio S, et al. Quantification of myocardial extracellular volume with planning computed tomography for transcatheter aortic valve replacement to identify occult cardiac amyloidosis in patients with severe aortic stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2020; 13: e010358. PMID: [32370615](#)
172. Esposito A, Palmisano A, Barbera M, et al. Cardiac computed tomography in troponin-positive chest pain: sometimes the answer lies in the Late Iodine Enhancement or Extracellular Volume Fraction Map. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12: 745-748. PMID: [30343092](#)
173. Aikawa T, Oyama-Manabe N, Naya M, et al. Delayed contrast-enhanced computed tomography in patients with known or suspected cardiac sarcoidosis: a feasibility study. *Eur Radiol* 2017; 27: 4054-4063. PMID: [28382537](#)
174. Taylor AJ, Salerno M, Dharmakumar R, et al. T1 mapping: basic techniques and clinical applications. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016; 9: 67-81. PMID: [26762877](#)
175. Luetkens JA, Homs R, Sprinkart AM, et al. Incremental value of quantitative CMR including parametric mapping for the diagnosis of acute myocarditis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016; 17: 154-161. PMID: [26476398](#)
176. Hinojar R, Foote L, Arroyo Ucar E, et al. Native T1 in discrimination of acute and convalescent stages in patients with clinical diagnosis of myocarditis: a proposed diagnostic algorithm using CMR. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015; 8: 37-46. PMID: [25499131](#)
177. Luetkens JA, Doerner J, Thomas DK, et al. Acute myocarditis: multiparametric cardiac MR imaging. *Radiology* 2014; 273: 383-392. PMID: [24910904](#)
178. Kotanidis CP, Bazmpani MA, Haidich AB, et al. Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance in acute myocarditis: a systematic review and meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; 11: 1583-1590. PMID: [29454761](#)
179. von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Schüller J, Dogangüzel S, et al. Detection and monitoring of acute myocarditis applying quantitative cardiovascular magnetic resonance. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017; 10: e005242. PMID: [28213448](#)
180. Verbrugge FH, Bertrand PB, Willems E, et al. Global myocardial oedema in advanced decompensated heart failure. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017; 18: 787-794. PMID: [27378769](#)
181. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, et al. Standardized image interpretation and post-processing in cardiovascular magnetic resonance - 2020 update: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR): Board of Trustees Task Force on Standardized Post-Processing. *J Cardiovasc Magn Reson* 2020; 22: 19. PMID: [32160925](#)
182. Fernández-Jiménez R, Sánchez-González J, Aguero J, et al. Fast T2 gradient-spin-echo (T2-GraSE) mapping for myocardial edema quantification: first in vivo validation in a porcine model of ischemia/reperfusion. *J Cardiovasc Magn Reson* 2015; 17: 92. PMID: [26538198](#)
183. Bohnen S, Radunski UK, Lund GK, et al. Performance of T1 and



- T2 mapping cardiovascular magnetic resonance to detect active myocarditis in patients with recent-onset heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015; 8: e003073. PMID: [26015267](#)
184. Carbone I, Childs H, Aljizeeri A, et al. Importance of reference muscle selection in quantitative signal intensity analysis of T2-weighted images of myocardial edema using a T2 ratio method. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 232649. PMID: [26185752](#)
185. Diez-Delhoyo F, Zatarain-Nicolás E, Pérez-David E, et al. Extensive myocardial calcification after acute myocarditis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16: 690. PMID: [25750194](#)
186. Kidoh M, Oda S, Nakaura T, et al. Myocardial tissue characterization by combining extracellular volume fraction and T2 mapping. *JACC Cardiovasc Imaging* 2022; 15: 700-704. PMID: [34023257](#)
187. Radunski UK, Lund GK, Stehning C, et al. CMR in patients with severe myocarditis: diagnostic value of quantitative tissue markers including extracellular volume imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 667-675. PMID: [24954462](#)
188. Berg J, Kottwitz J, Baltensperger N, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in myocarditis reveals persistent disease activity despite normalization of cardiac enzymes and inflammatory parameters at 3-month follow-up. *Circ Heart Fail* 2017; 10: e004262. PMID: [29158437](#)
189. Aquaro GD, Ghebru Habtemicael Y, Camastra G, et al. Prognostic value of repeating cardiac magnetic resonance in patients with acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 2439-2448. PMID: [31727281](#)
190. Georgiopoulos G, Figliozzi S, Sanguineti F, et al. Prognostic impact of late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2021; 14: e011492. PMID: [33441003](#)
191. Fischer K, Obrist SJ, Erne SA, et al. Feature tracking myocardial strain incrementally improves prognostication in myocarditis beyond traditional CMR imaging features. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020; 13: 1891-1901. PMID: [32682718](#)
192. Miyagawa M, Yokoyama R, Nishiyama Y, et al. Positron emission tomography-computed tomography for imaging of inflammatory cardiovascular diseases. *Circ J* 2014; 78: 1302-1310. PMID: [24817762](#)
193. Clément A, Boutley H, Poussier S, et al. A 1-week extension of a ketogenic diet provides a further decrease in myocardial 18F-FDG uptake and a high detectability of myocarditis with FDG-PET. *J Nucl Cardiol* 2020; 27: 612-618. PMID: [30128917](#)
194. Werner RA, Wakabayashi H, Bauer J, et al. Longitudinal 18F-FDG PET imaging in a rat model of autoimmune myocarditis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019; 20: 467-474. PMID: [30102319](#)
195. Nensa F, Kloth J, Tezgah E, et al. Feasibility of FDG-PET in myocarditis: comparison to CMR using integrated PET/MRI. *J Nucl Cardiol* 2018; 25: 785-794. PMID: [27638745](#)
196. Amigues I, Tugcu A, Russo C, et al. Myocardial inflammation, measured using 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography with computed tomography, is associated with disease activity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71: 496-506. PMID: [30407745](#)
197. Marmursztejn J, Guillemin L, Trebossen R, et al. Churg-Strauss syndrome cardiac involvement evaluated by cardiac magnetic resonance imaging and positron-emission tomography: a prospective study on 20 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52: 642-650. PMID: [22772324](#)
198. Ozierański K, Tyminińska A, Kobylecka M, et al. Positron emission tomography in clinically suspected myocarditis – STREAM study design. *Int J Cardiol* 2021; 332: 113-118. PMID: [33657398](#)
199. Manabe O, Kikuchi T, Scholte AJHA, et al. Radiopharmaceutical tracers for cardiac imaging. *J Nucl Cardiol* 2018; 25: 1204-1236. PMID: [29196910](#)
200. Manabe O, Yoshinaga K, Ohira H, et al. The effects of 18-h fasting with low-carbohydrate diet preparation on suppressed physiological myocardial 18F-fluorodeoxyglucose (FDG) uptake and possible minimal effects of unfractionated heparin use in patients with suspected cardiac involvement sarcoidosis. *J Nucl Cardiol* 2016; 23: 244-252. PMID: [26243179](#)
201. Tang R, Wang JT, Wang L, et al. Impact of patient preparation on the diagnostic performance of 18F-FDG PET in cardiac sarcoidosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nucl Med* 2016; 41: e327-e339. PMID: [26646995](#)
202. Ozutemiz C, Koksel Y, Froelich JW, et al. comparison of the effect of three different dietary modifications on myocardial suppression in 18F-FDG PET/CT evaluation of patients for suspected cardiac sarcoidosis. *J Nucl Med* 2021; 62: 1759-1767. PMID: [33771904](#)
203. Oyama-Manabe N, Manabe O, Aikawa T, et al. The role of multimodality imaging in cardiac sarcoidosis. *Korean Circ J* 2021; 51: 561-578. PMID: [34085435](#)
204. Kumita S, Yoshinaga K, Miyagawa M, et al. Recommendations for 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for diagnosis of cardiac sarcoidosis - 2018 update: Japanese Society of Nuclear Cardiology recommendations. *J Nucl Cardiol* 2019; 26: 1414-1433. PMID: [31197741](#)
205. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology; endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 3076-3093. PMID: [17959624](#)
206. Wu LA, Lapeyre AC 3rd, Cooper LT. Current role of endomyocardial biopsy in the management of dilated cardiomyopathy and myocarditis. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 1030-1038. PMID: [11605687](#)
207. Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future. *Circulation* 1999; 99: 1091-1100. PMID: [10051305](#)
208. 日本移植学会, 日本病理学会. ヒト移植臓器拒絶反応の病理組織診断基準 第2版. 金原出版 2009.
209. Imanaka-Yoshida K, Hiroe M, Yasutomi Y, et al. Tenascin-C is a useful marker for disease activity in myocarditis. *J Pathol* 2002; 197: 388-394. PMID: [12115886](#)
210. Shields RC, Tazelaar HD, Berry GJ, et al. The role of right ventricular endomyocardial biopsy for idiopathic giant cell myocarditis. *J Card Fail* 2002; 8: 74-78. PMID: [12016630](#)
211. Murphy L, McGuckin M, Giblin G, et al. The role of endomyocardial biopsy in suspected myocarditis in the contemporary era: a 10-year National Transplant Centre experience. *Cardiovasc Pathol* 2021; 54: 107366. PMID: [34224863](#)
212. Kawamura K, Kitaura Y, Morita H, et al. Viral and idiopathic myocarditis in Japan: a questionnaire survey. *Heart Vessels Suppl* 1985; 1: 18-22. PMID: [3916472](#)
213. Ukimura A, Izumi T, Matsumori A. A national survey on myocarditis associated with the 2009 influenza A (H1N1) pandemic in Japan. *Circ J* 2010; 74: 2193-2199. PMID: [20697177](#)
214. Annamalai SK, Esposito ML, Jorde L, et al. The Impella Microaxial Flow Catheter is safe and effective for treatment of myocarditis complicated by cardiogenic shock: an analysis from the Global cVAD Registry. *J Card Fail* 2018; 24: 706-710. PMID: [30244180](#)
215. Kondo T, Okumura T, Shibata N, et al. Differences in prognosis and cardiac function according to required percutaneous mechanical circulatory support and histological findings in patients with fulminant myocarditis: insights from the CHANGE PUMP 2 Study. *J Am Heart Assoc* 2022; 11: e023719. PMID: [35132864](#)
216. Elbadawi A, Elgendy IY, Ha LD, et al. National trends and outcomes of endomyocardial biopsy for patients with myocarditis: from the National Inpatient Sample Database. *J Card Fail* 2018; 24: 337-341. PMID: [29626516](#)
217. Melvin KR, Mason JW. Endomyocardial biopsy: its history, techniques and current indications. *Can Med Assoc J* 1982; 126: 1381-1386. PMID: [7044509](#)
218. Vidusa L, Kalejs O, Maca-Kaleja A, et al. Role of endomyocardial biopsy in diagnostics of myocarditis. *Diagnostics (Basel)* 2022; 12: 2104. PMID: [36140505](#)
219. Holzmann M, Nicko A, Kühl U, et al. Complication rate of right ventricular endomyocardial biopsy via the femoral approach: a retrospective and prospective study analyzing 3048 diagnostic procedures over an 11-year period. *Circulation* 2008; 118: 1722-1728. PMID: [18838566](#)
220. Tschöpe C, Cooper LT, Torre-Amione G, et al. Management of myocarditis-related cardiomyopathy in adults. *Circ Res* 2019; 124: 1568-1583. PMID: [31120823](#)
221. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 891-975. PMID: [27207191](#)
222. Chimenti C, Frustaci A. Contribution and risks of left ventricular endomyocardial biopsy in patients with cardiomyopathies: a retrospective study over a 28-year period. *Circulation* 2013; 128: 1531-1541. PMID: [24004501](#)
223. Yilmaz A, Kindermann I, Kindermann M, et al. Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy: differences in complication rate and diagnostic performance. *Circulation*

- 2010; 122: 900-909. PMID: [20713901](#)
224. Seferović PM, Tsutsui H, McNamara DM, et al. Heart Failure Association of the ESC, Heart Failure Society of America and Japanese Heart Failure Society position statement on endomyocardial biopsy. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 854-871. PMID: [34010472](#)
225. Tai PC, Ackerman SJ, Spry CJ, et al. Deposits of eosinophil granule proteins in cardiac tissues of patients with eosinophilic endomyocardial disease. *Lancet* 1987; 329: 643-647. PMID: [2882081](#)
226. Tai PC, Capron M, Bakes DM, et al. Monoclonal antibodies to human eosinophil plasma membrane antigens enhance the secretion of eosinophil cationic protein. *Clin Exp Immunol* 1986; 63: 728-737. PMID: [3708911](#)
227. Tai PC, Bakes DM, Barkans JR, et al. Plasma membrane antigens on light density and activated human blood eosinophils. *Clin Exp Immunol* 1985; 60: 427-436. PMID: [4006306](#)
228. Nakayama Y, Kohriyama T, Yamamoto S, et al. Electron-microscopic and immunohistochemical studies on endomyocardial biopsies from a patient with eosinophilic endomyocardial disease. *Heart Vessels Suppl* 1985; 1: 250-255. PMID: [3916475](#)
229. Tai PC, Holt ME, Denny P, et al. Deposition of eosinophil cationic protein in granulomas in allergic granulomatosis and vasculitis: the Churg-Strauss syndrome. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 289: 400-402. PMID: [6432117](#)
230. Tai PC, Spry CJ, Peterson C, et al. Monoclonal antibodies distinguish between storage and secreted forms of eosinophil cationic protein. *Nature* 1984; 309: 182-184. PMID: [6717597](#)
231. Tai PC, Hayes DJ, Clark JB, et al. Toxic effects of human eosinophil products on isolated rat heart cells *in vitro*. *Biochem J* 1982; 204: 75-80. PMID: [7115333](#)
232. Wright BL, Leiferman KM, Gleich GJ. Eosinophil granule protein localization in eosinophilic endomyocardial disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 187-188. PMID: [21751935](#)
233. Sekiguchi M, Olsen EGI, Goodwin JF. Myocarditis and related disorders: proceedings of the International Symposium on Cardiomyopathy and Myocarditis. Springer-Verlag, 1985: 320.
234. Shirani J, Freant LJ, Roberts WC. Gross and semiquantitative histologic findings in mononuclear cell myocarditis causing sudden death, and implications for endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol* 1993; 72: 952-957. PMID: [8213554](#)
235. 河村慧四郎, 北浦泰, 出口宏章. 厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班病因分科会. 急性心筋炎診断の手引き. 厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班昭和61年度研究報告集. 1987: 13-14.
236. 由谷親夫. 臨床医のための心筋生検アトラス. 医学書院 1997.
237. Bang V, Ganatra S, Shah SP, et al. Management of patients with giant cell myocarditis: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 1122-1134. PMID: [33632487](#)
238. Petri. M. Myocarditis. In: Lahita R, editor. Systemic Lupus Erythematosus, 4th edn. Elsevier Academic Press, 2004.
239. Bruni C, Ross L. Cardiac involvement in systemic sclerosis: getting to the heart of the matter. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2021; 35: 101668. PMID: [33736950](#)
240. Mavrogeni SI, Buch M, Markousis-Mavrogenis G, et al. The perpetual sword of Damocles: cardiac involvement in systemic sclerosis and the role of non-invasive imaging modalities in medical decision making. *Eur J Rheumatol* 2020; 7 Suppl: S203-S211. PMID: [32697932](#)
241. Goodson JN. Cardiovascular manifestations of rheumatic diseases. In: Topol EJ, editor. Textbook of Cardiovascular Medicine, 3rd edn. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
242. Gartshetyn Y, Tamargo M, Fleischer S, et al. Endomyocardial biopsies in the diagnosis of myocardial involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2020; 29: 199-204. PMID: [31924147](#)
243. Gottdiener JS, Sherber HS, Hawley RJ, et al. Cardiac manifestations in polymyositis. *Am J Cardiol* 1978; 41: 1141-1149. PMID: [665523](#)
244. Liu XH, Feng XJ, Shi JY, et al. The quest for diagnostic approaches of cardiac involvement in polymyositis and dermatomyositis. *Ann Palliat Med* 2020; 9: 2256-2270. PMID: [32648461](#)
245. Trachtenberg BH, Hare JM. Inflammatory cardiomyopathic syndromes. *Circ Res* 2017; 121: 803-818. PMID: [28912184](#)
246. McCarthy RE 3rd, Boehmer JP, Hruban RH, et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. *N Engl J Med* 2000; 342: 690-695. PMID: [10706898](#)
247. Chen YS, Yu HY, Huang SC, et al. Experience and result of extracorporeal membrane oxygenation in treating fulminant myocarditis with shock: what mechanical support should be considered first? *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 81-87. PMID: [15653384](#)
248. Matsumoto M, Asaumi Y, Nakamura Y, et al. Clinical determinants of successful weaning from extracorporeal membrane oxygenation in patients with fulminant myocarditis. *ESC Heart Fail* 2018; 5: 675-684. PMID: [29757498](#)
249. Hiramitsu S, Morimoto S, Kato S, et al. Significance of transient left ventricular wall thickening in acute lymphocytic myocarditis. *Heart Vessels* 2007; 22: 25-29. PMID: [17285442](#)
250. Felker GM, Boehmer JP, Hruban RH, et al. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 227-232. PMID: [10898439](#)
251. Asaumi Y, Yasuda S, Morii I, et al. Favourable clinical outcome in patients with cardiogenic shock due to fulminant myocarditis supported by percutaneous extracorporeal membrane oxygenation. *Eur Heart J* 2005; 26: 2185-2192. PMID: [16014643](#)
252. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. SOAP II Investigators. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010; 362: 779-789. PMID: [20200382](#)
253. Tanaka A, Tuladhar SM, Onsager D, et al. The subclavian intraaortic balloon pump: a compelling bridge device for advanced heart failure. *Ann Thorac Surg* 2015; 100: 2151-2158. PMID: [26228596](#)
254. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet* 2013; 382: 1638-1645. PMID: [24011548](#)
255. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al. IABP-SHOCK II Trial Investigators. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2012; 367: 1287-1296. PMID: [22920912](#)
256. Schrage B, Becher PM, Bernhardt A, et al. Left ventricular unloading is associated with lower mortality in patients with cardiogenic shock treated with venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: results from an international, multicenter cohort study. *Circulation* 2020; 142: 2095-2106. PMID: [33032450](#)
257. Russo JJ, Aleksova N, Pitcher I, et al. Left ventricular unloading during extracorporeal membrane oxygenation in patients with cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 654-662. PMID: [30765031](#)
258. Ouweneel DM, Eriksen E, Sjaauw KD, et al. Percutaneous mechanical circulatory support versus intra-aortic balloon pump in cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 278-287. PMID: [27810347](#)
259. Seyfarth M, Sibbing D, Bauer I, et al. A randomized clinical trial to evaluate the safety and efficacy of a percutaneous left ventricular assist device versus intra-aortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock caused by myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1584-1588. PMID: [19007597](#)
260. Tschöpe C, Van Linthout S, Klein O, et al. Mechanical unloading by fulminant myocarditis: LV-IMPELLA, ECMELLA, BI-PELLA, and PROPELLA concepts. *J Cardiovasc Transl Res* 2019; 12: 116-123. PMID: [30084076](#)
261. Stainback RF, Estep JD, Agler DA, et al. Echocardiography in the management of patients with left ventricular assist devices: recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28: 853-909. PMID: [26239899](#)
262. Guglin M, Zucker MJ, Bazan VM, et al. Venoarterial ECMO for adults: JACC scientific expert panel. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 698-716. PMID: [30765037](#)
263. Schmidt M, Burrell A, Roberts L, et al. Predicting survival after ECMO for refractory cardiogenic shock: the survival after venoarterial-ECMO (SAVE)-score. *Eur Heart J* 2015; 36: 2246-2256. PMID: [26033984](#)
264. Juo YY, Skancke M, Sanaihi Y, et al. Efficacy of distal perfusion cannulae in preventing limb ischemia during extracorporeal membrane oxygenation: a systematic review and meta-analysis. *Artif Organs* 2017; 41: E263-E273. PMID: [28762511](#)
265. Kondo T, Sawamura A, Okumura T, et al. Promising method for management of venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: a case of severe heart failure successfully stabilized by "high-flow/vasodilation method". *J Cardiol Cases* 2018; 18: 81-84. PMID: [30279917](#)
266. Lorusso R, Shekar K, MacLaren G, et al. ELSO interim guidelines for venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in adult cardiac patients. *ASAIO J* 2021; 67: 827-844. PMID: [34339398](#)
267. Trahanas JM, Li SS, Crowley JC, et al. How to turn it down: the evidence and opinions behind adult venoarterial extracorporeal membrane oxygenation weaning. *ASAIO J* 2021; 67: 964-972. PMID: [34477569](#)
268. Kondo Y, Ohbe H, Aso S, et al. Efficacy of prophylactic antibiotics during extracorporeal membrane oxygenation: a nationwide cohort study. *Ann Am Thorac Soc* 2021; 18: 1861-1867. PMID:

- 33765406
269. O'Horo JC, Cawcutt KA, De Moraes AG, et al. The evidence base for prophylactic antibiotics in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J* 2016; 62: 6-10. PMID: [26461238](#)
  270. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42: 3599-3726. PMID: [34447992](#)
  271. Pelliccia A, Solberg EE, Papadakis M, et al. Recommendations for participation in competitive and leisure time sport in athletes with cardiomyopathies, myocarditis, and pericarditis: position statement of the Sport Cardiology Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J* 2019; 40: 19-33. PMID: [30561613](#)
  272. Merlo M, Ammirati E, Gentile P, et al. Persistent left ventricular dysfunction after acute lymphocytic myocarditis: frequency and predictors. *PLoS One* 2019; 14: e0214616. PMID: [30921422](#)
  273. Gerbaud E, Vital A, Erickson M, et al. Virus-negative active lymphocytic myocarditis progressing to a fibrotic stage. *Case Rep Med* 2011; 2011: 740928. PMID: [21541190](#)
  274. Kytö V, Sipilä J, Rautava P. Rate and patient features associated with recurrence of acute myocarditis. *Eur J Intern Med* 2014; 25: 946-950. PMID: [25468248](#)
  275. Miyake CY, Teele SA, Chen L, et al. In-hospital arrhythmia development and outcomes in pediatric patients with acute myocarditis. *Am J Cardiol* 2014; 113: 535-540. PMID: [24332245](#)
  276. Caforio ALP, Adler Y, Agostini C, et al. Diagnosis and management of myocardial involvement in systemic immune-mediated diseases: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Disease. *Eur Heart J* 2017; 38: 2649-2662. PMID: [28655210](#)
  277. Imazio M, Trinchero R. Myopericarditis: etiology, management, and prognosis. *Int J Cardiol* 2008; 127: 17-26. PMID: [18221804](#)
  278. Tadokoro N, Fukushima S, Minami K, et al. Efficacy of central extracorporeal life support for patients with fulminant myocarditis and cardiogenic shock. *Eur J Cardiothorac Surg* 2021; 60: 1184-1192. PMID: [34172987](#)
  279. Sheppard R, Mather PJ, Alexis JD, et al. IMAC Investigators. Implantable cardiac defibrillators and sudden death in recent onset nonischemic cardiomyopathy: results from IMAC 2. *J Card Fail* 2012; 18: 675-681. PMID: [22939035](#)
  280. Zorzi A, Perazzolo Marra M, Rigato I, et al. Nonischemic left ventricular scar as a substrate of life-threatening ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in competitive athletes. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016; 9: e004229. PMID: [27390211](#)
  281. Schumm J, Greulich S, Wagner A, et al. Cardiovascular magnetic resonance risk stratification in patients with clinically suspected myocarditis. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014; 16: 14. PMID: [24461053](#)
  282. Maron BJ, Udelson JE, Bonow RO, et al. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: task force 3: hypertrophic cardiomyopathy, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and other cardiomyopathies, and myocarditis: a scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 2362-2371. PMID: [26542657](#)
  283. Peretto G, Sala S, Rizzo S, et al. Ventricular arrhythmias in myocarditis: characterization and relationships with myocardial inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 1046-1057. PMID: [32138965](#)
  284. Maury P, Chilon T, Dumonteil N, et al. Complete atrioventricular block persisting after regression of infectious myocarditis. *J Electrocardiol* 2008; 41: 665-667. PMID: [18723189](#)
  285. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC), endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015; 36: 2793-2867. PMID: [26320108](#)
  286. Weiss JN, Qu Z, Chen PS, et al. The dynamics of cardiac fibrillation. *Circulation* 2005; 112: 1232-1240. PMID: [16116073](#)
  287. Arya A, Haghjoo M, Dehghani MR, et al. Prevalence and predictors of electrical storm in patients with implantable cardioverter-defibrillator. *Am J Cardiol* 2006; 97: 389-392. PMID: [16442402](#)
  288. Nademanee K, Taylor R, Bailey WE, et al. Treating electrical storm: sympathetic blockade versus advanced cardiac life support-guided therapy. *Circulation* 2000; 102: 742-747. PMID: [10942741](#)
  289. Chen CY, Tsai J, Hsu TY, et al. ECMO used in a refractory ventricular tachycardia and ventricular fibrillation patient: a National Case-control Study. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3204. PMID: [27043684](#)
  290. Wilde AAM, Garan H, Boyden PA. Role of the Purkinje system in heritable arrhythmias. *Heart Rhythm* 2019; 16: 1121-1126. PMID: [30716412](#)
  291. Bozkurt B, Colvin M, Cook J, et al. Current diagnostic and treatment strategies for specific dilated cardiomyopathies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016; 134: e579-e646. PMID: [27832612](#)
  292. Chung MK. The role of the wearable cardioverter defibrillator in clinical practice. *Cardiol Clin* 2014; 32: 253-270. PMID: [24793801](#)
  293. Nogami A, Kurita T, Abe H, et al. JCS/JHRS 2019 guideline on non-pharmacotherapy of cardiac arrhythmias. *J Arrhythm* 2021; 37: 709-870. PMID: [34386109](#)
  294. Merken J, Hazebroek M, Van Paassen P, et al. Immunosuppressive therapy improves both short- and long-term prognosis in patients with virus-negative nonfulminant inflammatory cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2018; 11: e004228. PMID: [29449368](#)
  295. Felix SB, Staudt A, Dörfel WV, et al. Hemodynamic effects of immunoadsorption and subsequent immunoglobulin substitution in dilated cardiomyopathy: three-month results from a randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1590-1598. PMID: [10807465](#)
  296. Bajaj NS, Gupta K, Gharpure N, et al. Effect of immunomodulation on cardiac remodelling and outcomes in heart failure: a quantitative synthesis of the literature. *ESC Heart Fail* 2020; 7: 1319-1330. PMID: [32198851](#)
  297. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J* 2000; 21: 2071-2078. PMID: [11102258](#)
  298. Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997; 337: 1576-1583. PMID: [9411221](#)
  299. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, et al. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000; 102: 748-754. PMID: [10942742](#)
  300. Boehmer JP, Starling RC, Cooper LT, et al. IMAC Investigators. Left ventricular assist device support and myocardial recovery in recent onset cardiomyopathy. *J Card Fail* 2012; 18: 755-761. PMID: [23040110](#)
  301. Atluri P, Ullery BW, MacArthur JW, et al. Rapid onset of fulminant myocarditis portends a favourable prognosis and the ability to bridge mechanical circulatory support to recovery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013; 43: 379-382. PMID: [22564805](#)
  302. Maejima Y, Yasu T, Kubo N, et al. Long-term prognosis of fulminant myocarditis rescued by percutaneous cardiopulmonary support device. *Circ J* 2004; 68: 829-833. PMID: [15329503](#)
  303. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur Heart J* 2009; 30: 1995-2002. PMID: [19556262](#)
  304. Escher F, Kühl U, Lassner D, et al. Long-term outcome of patients with virus-negative chronic myocarditis or inflammatory cardiomyopathy after immunosuppressive therapy. *Clin Res Cardiol* 2016; 105: 1011-1020. PMID: [27312326](#)
  305. Wojnicz R, Nowalany-Kozielska E, Wojciechowska C, et al. Randomized, placebo-controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy: two-year follow-up results. *Circulation* 2001; 104: 39-45. PMID: [11435335](#)
  306. Kleinert S, Weintraub RG, Wilkinson JL, et al. Myocarditis in children with dilated cardiomyopathy: incidence and outcome after dual therapy immunosuppression. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16: 1248-1254. PMID: [9436137](#)
  307. Latham RD, Mulrow JP, Virmani R, et al. Recently diagnosed idiopathic dilated cardiomyopathy: incidence of myocarditis and efficacy of prednisone therapy. *Am Heart J* 1989; 117: 876-882. PMID: [2929404](#)
  308. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, et al. Myocarditis Treatment Trial Investigators. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. *N Engl J Med* 1995; 333: 269-275. PMID: [7596370](#)
  309. Frustaci A, Chimenti C. Immunosuppressive therapy in myocar-

- ditis. *Circ J* 2015; 79: 4-7. PMID: [25452202](#)
310. Winter MP, Sulzgruber P, Koller L, et al. Immunomodulatory treatment for lymphocytic myocarditis—a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev* 2018; 23: 573-581. PMID: [29862463](#)
311. Chen HS, Wang W, Wu SN, et al. Corticosteroids for viral myocarditis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013: CD004471. PMID: [24136037](#)
312. Yonenaga A, Hasumi E, Fujii K, et al. Prognostic Improvement of Acute Necrotizing Eosinophilic Myocarditis (ANEM) through a rapid pathological diagnosis and appropriate therapy. *Int Heart J* 2018; 59: 641-646. PMID: [29628475](#)
313. Callan PD, Baltabaeva A, Kamal M, et al. Acute fulminant necrotizing eosinophilic myocarditis: early diagnosis and treatment. *ESC Heart Fail* 2017; 4: 660-664. PMID: [29154424](#)
314. Allen SF, Godley RW, Evron JM, et al. Acute necrotizing eosinophilic myocarditis in a patient taking *Garcinia cambogia* extract successfully treated with high-dose corticosteroids. *Can J Cardiol* 2014; 30: 1732.e13-1732.e15. PMID: [25475477](#)
315. Cooper LT, Zehr KJ. Biventricular assist device placement and immunosuppression as therapy for necrotizing eosinophilic myocarditis. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005; 544-548. PMID: [16186853](#)
316. Koehler U, Ghahreman M, Jerrentrup A, et al. Eosinophilic myocarditis in Churg-Strauss syndrome: a rare cause of left heart decompensation with lung edema. *Dtsch Med Wochenschr* 2000; 125: 1323-1327. PMID: [11109414](#)
317. deleted in proof.
318. Howell E, Paivanas N, Stern J, et al. Treatment of acute necrotizing eosinophilic myocarditis with immunosuppression and mechanical circulatory support. *Circ Heart Fail* 2016; 9: e003665. PMID: [27940496](#)
319. Bleeker JS, Syed FF, Cooper LT, et al. Treatment-refractory idiopathic hyper eosinophilic syndrome: pitfalls and progress with use of novel drugs. *Am J Hematol* 2012; 87: 703-706. PMID: [22367886](#)
320. Caforio AL, Angelini A, Blank M, et al. Passive transfer of affinity-purified anti-heart autoantibodies (AHA) from sera of patients with myocarditis induces experimental myocarditis in mice. *Int J Cardiol* 2015; 179: 166-177. PMID: [25464438](#)
321. Lind-Ayres MR, Abramowsky C, Mahle WT. Pediatric giant cell myocarditis and orbital myositis. *Pediatr Cardiol* 2009; 30: 510-512. PMID: [19089309](#)
322. Kodama M, Hanawa H, Zhang S, et al. FK506 therapy of experimental autoimmune myocarditis after onset of the disease. *Am Heart J* 1993; 126: 1385-1392. PMID: [7504393](#)
323. Cooper LT Jr, Hare JM, Tazelaar HD, et al. Giant Cell Myocarditis Treatment Trial Investigators. Usefulness of immunosuppression for giant cell myocarditis. *Am J Cardiol* 2008; 102: 1535-1539. PMID: [19026310](#)
324. Kandolin R, Lehtonen J, Salmenkivi K, et al. Diagnosis, treatment, and outcome of giant-cell myocarditis in the era of combined immunosuppression. *Circ Heart Fail* 2013; 6: 15-22. PMID: [23149495](#)
325. Ekström K, Lehtonen J, Kandolin R, et al. Incidence, risk factors, and outcome of life-threatening ventricular arrhythmias in giant cell myocarditis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016; 9: e004559. PMID: [27913400](#)
326. Ashikaga K, Kida K, Akashi YJ. A case of fully recovered giant cell myocarditis treated with immunosuppression therapy. *Int J Cardiol* 2013; 167: e149-e151. PMID: [23701938](#)
327. Pilch NA, Bowman LJ, Taber DJ. Immunosuppression trends in solid organ transplantation: the future of individualization, monitoring, and management. *Pharmacotherapy* 2021; 41: 119-131. PMID: [33131123](#)
328. Chaudhry MA, Correa A, Lee C, et al. Modern day management of giant cell myocarditis. *Int J Cardiol* 2015; 178: 82-84. PMID: [25464225](#)
329. Grabmaier U, Brenner C, Methe H, et al. An alternative immunosuppressive regimen to prolong transplant free survival in a patient with giant cell myocarditis. *Int J Cardiol* 2013; 168: e27-e28. PMID: [23735345](#)
330. Steinhaus D, Gelfand E, VanderLaan PA, et al. Recovery of giant-cell myocarditis using combined cytolytic immunosuppression and mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33: 769-771. PMID: [24656644](#)
331. Jiang GY, Cai Q, Grandin EW, et al. Fulminant cardiac sarcoidosis resembling giant cell myocarditis: a case report. *Eur Heart J Case Rep* 2021; 5: ytab042. PMID: [33733047](#)
332. Menghini VV, Savcenko V, Olson LJ, et al. Combined immunosuppression for the treatment of idiopathic giant cell myocarditis. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 1221-1226. PMID: [10593350](#)
333. Veronese G, Ammirati E, Chen C, et al. Management perspectives from the 2019 Wuhan international workshop on fulminant myocarditis. *Int J Cardiol* 2021; 324: 131-138. PMID: [33122017](#)
334. Shioji K, Kishimoto C, Sasayama S. Fc receptor-mediated inhibitory effect of immunoglobulin therapy on autoimmune giant cell myocarditis: concomitant suppression of the expression of dendritic cells. *Circ Res* 2001; 89: 540-546. PMID: [11557742](#)
335. Robinson J, Hartling L, Vandermeer B, et al. Intravenous immunoglobulin for presumed viral myocarditis in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2020: CD004370. PMID: [32835416](#)
336. Isogai T, Yasunaga H, Matsui H, et al. Effect of intravenous immunoglobulin for fulminant myocarditis on in-hospital mortality: propensity score analyses. *J Card Fail* 2015; 21: 391-397. PMID: [25639690](#)
337. Huang X, Sun Y, Su G, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for acute myocarditis in children and adults. *Int Heart J* 2019; 60: 359-365. PMID: [30745539](#)
338. Goland S, Czer LS, Siegel RJ, et al. Intravenous immunoglobulin treatment for acute fulminant inflammatory cardiomyopathy: series of six patients and review of literature. *Can J Cardiol* 2008; 24: 571-574. PMID: [18612500](#)
339. Kishimoto C, Shioji K, Hashimoto T, et al. Therapy with immunoglobulin in patients with acute myocarditis and cardiomyopathy: analysis of leukocyte balance. *Heart Vessels* 2014; 29: 336-342. PMID: [23702697](#)
340. Hazebroek MR, Henkens MTHM, Raafs AG, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in adult patients with idiopathic chronic cardiomyopathy and cardiac parvovirus B19 persistence: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 302-309. PMID: [33347677](#)
341. Sinagra G, Porcari A, Gentile P, et al. Viral presence-guided immunomodulation in lymphocytic myocarditis: an update. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 211-216. PMID: [32683758](#)
342. Lasrado N, Reddy J. An overview of the immune mechanisms of viral myocarditis. *Rev Med Virol* 2020; 30: 1-14. PMID: [32720461](#)
343. Rodríguez A, Alvarez-Rocha L, Sirvent JM, et al. GETGAG. Recommendations of the Infectious Diseases Work Group (GTEI) of the Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC) and the Infections in Critically Ill Patients Study Group (GEIPC) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) for the diagnosis and treatment of influenza A/H1N1 in seriously ill adults admitted to the intensive care unit. [Article in Spanish] *Med Intensiva* 2012; 36: 103-137. PMID: [22245450](#)
344. Kühl U, Pauschinger M, Schwimmbeck PL, et al. Interferon- $\beta$  treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction. *Circulation* 2003; 107: 2793-2798. PMID: [12771005](#)
345. Kühl U, Lassner D, von Schlippenbach J, et al. Interferon-Beta improves survival in enterovirus-associated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1295-1296. PMID: [23017536](#)
346. Sharma AN, Stultz JR, Bellamkonda N, et al. Fulminant myocarditis: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and management. *Am J Cardiol* 2019; 124: 1954-1960. PMID: [31679645](#)
347. Sawamura A, Okumura T, Hirakawa A, et al. Early prediction model for successful bridge to recovery in patients with fulminant myocarditis supported with percutaneous venoarterial extracorporeal membrane oxygenation — insights from the CHANGE PUMP Study. *Circ J* 2018; 82: 699-707. PMID: [29081472](#)
348. Sawamura A, Okumura T, Ito M, et al. Prognostic value of electrocardiography in patients with fulminant myocarditis supported by percutaneous venoarterial extracorporeal membrane oxygenation — analysis from the CHANGE PUMP Study. *Circ J* 2018; 82: 2089-2095. PMID: [29863096](#)
349. Inaba O, Satoh Y, Isobe M, et al. Factors and values at admission that predict a fulminant course of acute myocarditis: data from Tokyo CCU network database. *Heart Vessels* 2017; 32: 952-959. PMID: [28255801](#)
350. Kato S, Morimoto S, Hiramitsu S, et al. Risk factors for patients developing a fulminant course with acute myocarditis. *Circ J* 2004; 68: 734-739. PMID: [15277731](#)
351. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 342: 1077-1084. PMID: [10760308](#)
352. Hawkins ET, Levine TB, Goss SJ, et al. Hypersensitivity myocarditis in the explanted hearts of transplant recipients. Reappraisal of pathologic criteria and their clinical implications. *Pathol Annu*

- 1995; 30: 287-304. PMID: [7731743](#)
353. Buja LM, Ottaviani G, Ilic M, et al. Clinicopathological manifestations of myocarditis in a heart failure population. *Cardiovasc Pathol* 2020; 45: 107190. PMID: [31896440](#)
354. Luk A, Metawee M, Ahn E, et al. Do clinical diagnoses correlate with pathological diagnoses in cardiac transplant patients? The importance of endomyocardial biopsy. *Can J Cardiol* 2009; 25: e48-e54. PMID: [19214301](#)
355. Johnson MR. Eosinophilic myocarditis in the explanted hearts of cardiac transplant recipients: interesting pathologic finding or pathophysiologic entity of clinical significance? *Crit Care Med* 2004; 32: 888-890. PMID: [15090985](#)
356. Yoshizawa S, Sugiyama Kato T, Mancini D, et al. Characteristics of patients with advanced heart failure having eosinophilic infiltration of the myocardium in the recent era. *Int Heart J* 2013; 54: 146-148. PMID: [23774237](#)
357. Grabellus F, Hoffmeier A, Schmitz KJ, et al. Resolved hypersensitivity myocarditis after ventricular circulatory assist. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 2102-2104. PMID: [14667660](#)
358. Spear GS. Eosinophilic explant carditis with eosinophilia: ? Hypersensitivity to dobutamine infusion. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: 755-760. PMID: [7578186](#)
359. 吉澤佐恵子, 宇都健太, 小田秀明, 他. 過敏性心筋炎の病態と病理. 東女医大誌 2014; 84 臨増: E250-E256.
360. Erjefält JS, Andersson M, Greiff L, et al. Cytolysis and piecemeal degranulation as distinct modes of activation of airway mucosal eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 286-294. PMID: [9723674](#)
361. Slungaard A, Vercellotti GM, Tran T, et al. Eosinophil cationic granule proteins impair thrombomodulin function. A potential mechanism for thromboembolism in hypereosinophilic heart disease. *J Clin Invest* 1993; 91: 1721-1730. PMID: [8386194](#)
362. Löffler W. Endocarditis parietalis fibroplastica mit Bluteosinophilie. Ein eigenartiges Krankheitsbild. *Schweiz Med Wochenschr* 1936; 66: 817-820.
363. 岡田了三. Löffler の好酸性球性壁心内膜炎. 山村雄一, 他監修. 新内科学体系 35 卷 A. 中山書店 1978, 135-139.
364. 矢野俊之, 三浦哲嗣. Löffler 心内膜心筋炎. 別冊日本臨牀 循環器症候群 (第 3 版) I. 日本臨牀社 2020, 483-487.
365. Brockington IF, Olsen EGJ. Löffler's endocarditis and Davies' endomyocardial fibrosis. *Am Heart J* 1973; 85: 308-322.
366. Mori N, Morimoto S, Hiramitsu S, et al. Clinical pictures of 35 cases with eosinophilic myocarditis. *Circ J* 2004; 68 Suppl: 244.
367. 水川良子, 塩原哲夫. 薬剤性過敏症候群: 臨床から診断, 治療, 非 HIV 感染者の免疫再構築症候群の概念をふまえて. 日化療会誌 2019; 67: 620-627.
368. Shiohara T, Mizukawa Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An update in 2019. *Allergol Int* 2019; 68: 301-308. PMID: [31000444](#)
369. Bourgeois GP, Cafardi JA, Groysman V, et al. A review of DRESS-associated myocarditis. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66: e229-e236. PMID: [21658796](#)
370. Isobe M, Amano K, Arimura Y, et al. JCS Joint Working Group. JCS 2017 guideline on management of vasculitis syndrome — digest version. *Circ J* 2020; 84: 299-359. PMID: [31956163](#)
371. Sada KE, Amano K, Uehara R, et al. A nationwide survey on the epidemiology and clinical features of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) in Japan. *Mod Rheumatol* 2014; 24: 640-644. PMID: [24289197](#)
372. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 270-281. PMID: [23044708](#)
373. Yano T, Ishimura S, Furukawa T, et al. Cardiac tamponade leading to the diagnosis of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome): a case report and review of the literature. *Heart Vessels* 2015; 30: 841-844. PMID: [25070496](#)
374. 大郷恵子, 圓光賢希, 草野研吾, 他. 救命しえた劇症型好酸性心筋炎の 1 例. 心臓 2007; 39 Suppl: 112-117.
375. Puljiz I, Beus A, Kuzman I, et al. Electrocardiographic changes and myocarditis in trichinellosis: a retrospective study of 154 patients. *Ann Trop Med Parasitol* 2005; 99: 403-411. PMID: [15949188](#)
376. Shomali W, Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2019; 94: 1149-1167. PMID: [31423623](#)
377. Mankad R, Bonnicksen C, Mankad S. Hypereosinophilic syndrome: cardiac diagnosis and management. *Heart* 2016; 102: 100-106. PMID: [26567231](#)
378. Morimoto S, Kubo N, Hiramitsu S, et al. Changes in the peripheral eosinophil count in patients with acute eosinophilic myocarditis. *Heart Vessels* 2003; 18: 193-196. PMID: [14520487](#)
379. Bailey G, Upadhyaya K, Meadows J, et al. Eosinophilic myocarditis presenting as ST-segment elevation myocardial infarction diagnosed with cardiac magnetic resonance imaging. *Am J Med* 2016; 129: e19-e22. PMID: [26475258](#)
380. Enriquez A, Castro P, Gabrielli L, et al. Acute necrotizing eosinophilic myocarditis presenting as ST-elevation myocardial infarction: a case report. *Can J Cardiol* 2011; 27: 870.e1-870.e3. PMID: [22001778](#)
381. Burke AP, Saenger J, Mullick F, et al. Hypersensitivity myocarditis. *Arch Pathol Lab Med* 1991; 115: 764-769. PMID: [1863186](#)
382. Yanagisawa T, Inomata T, Watanabe I, et al. Clinical significance of corticosteroid therapy for eosinophilic myocarditis. *Int Heart J* 2011; 52: 110-113. PMID: [21483171](#)
383. Vaideeswar P, Cooper LT. Giant cell myocarditis: clinical and pathological features in an Indian population. *Cardiovasc Pathol* 2013; 22: 70-74. PMID: [22863545](#)
384. Okada R, Wakafuji S. Myocarditis in autopsy. *Heart Vessels Suppl* 1985; 1: 23-29. PMID: [2956238](#)
385. Whitehead R. Isolated myocarditis. *Br Heart J* 1965; 27: 220-230. PMID: [14264012](#)
386. Liu S, Zheng L, Shen L, et al. Clinical identification and characteristic analysis of giant cell myocarditis in 12 cases. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 649094. PMID: [33928134](#)
387. Nordenswan HK, Lehtonen J, Ekström K, et al. Manifestations and outcome of cardiac sarcoidosis and idiopathic giant cell myocarditis by 25-year nationwide cohorts. *J Am Heart Assoc* 2021; 10: e019415. PMID: [33660520](#)
388. Nakajima-Doi S, Mochizuki H, Iwasaki K, et al. Mechanical circulatory support combined with immunosuppression for the treatment of giant cell myocarditis — a single-center experience in Japan. *Circ J* 2020; 84: 815-819. PMID: [32173690](#)
389. Ono M, Shimizu J, Miyachi Y, et al. Control of autoimmune myocarditis and multiorgan inflammation by glucocorticoid-induced TNF receptor family-related protein<sup>high</sup>, Foxp3-expressing CD 25<sup>+</sup> and CD 25<sup>-</sup> regulatory T cells. *J Immunol* 2006; 176: 4748-4756. PMID: [16585568](#)
390. Kodama M, Matsumoto Y, Fujiwara M. In vivo lymphocyte-mediated myocardial injuries demonstrated by adoptive transfer of experimental autoimmune myocarditis. *Circulation* 1992; 85: 1918-1926. PMID: [1572047](#)
391. Suzuki S, Utsugisawa K, Yoshikawa H, et al. Autoimmune targets of heart and skeletal muscles in myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2009; 66: 1334-1338. PMID: [19752287](#)
392. van Haelst PL, Brügemann J, Diercks GF, et al. Serial right ventricular endomyocardial biopsy in rapid-onset severe heart failure due to giant cell myocarditis. *Cardiovasc Pathol* 2006; 15: 228-230. PMID: [16844555](#)
393. Joudinaud TM, Fadel E, Thomas-de-Montpreville V, et al. Fatal giant cell myocarditis after thymoma resection in myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 494-495. PMID: [16434294](#)
394. Yamaguchi S, Sawamura A, Nakaguro M, et al. Giant cell myocarditis with central diabetes insipidus: A case report. *J Cardiol Cases* 2020; 21: 8-11. PMID: [31933698](#)
395. Schumann C, Faust M, Gerharz M, et al. Autoimmune polyglandular syndrome associated with idiopathic giant cell myocarditis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005; 113: 302-307. PMID: [15926118](#)
396. Chung L, Berry GJ, Chakravarty EF. Giant cell myocarditis: a rare cardiovascular manifestation in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2005; 14: 166-169. PMID: [15751823](#)
397. Weidhase A, Gröne HJ, Unterberg C, et al. Severe granulomatous giant cell myocarditis in Wegener's granulomatosis. *Klin Wochenschr* 1990; 68: 880-885. PMID: [2214615](#)
398. Roberts WC, Wibin EA. Idiopathic panaortitis, supra-aortic arteritis, granulomatous myocarditis and pericarditis. A case of pulseless disease and possibly left ventricular aneurysm in the African. *Am J Med* 1966; 41: 453-461. PMID: [5914116](#)
399. Daniels PR, Berry GJ, Tazelaar HD, et al. Giant cell myocarditis as a manifestation of drug hypersensitivity. *Cardiovasc Pathol* 2000; 9: 287-291. PMID: [11064276](#)
400. Yang S, Chen X, Li J, et al. Late gadolinium enhancement characteristics in giant cell myocarditis. *ESC Heart Fail* 2021; 8: 2320-2327. PMID: [33655686](#)
401. Leong T. Giant cell myocarditis in the CMR era. *Ir J Med Sci* 2012;

- 181 Suppl: S309-S310.
402. Tsutsui H, Isobe M, Ito H, et al. JCS 2017/JHFS 2017 guideline on diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: digest version. *Circ J* 2019; 83: 2084-2184. PMID: [31511439](#)
403. 日本臨床腎移植学会, 日本移植学会. 腎移植臨床登録集計報告 (2020) 2019 年実施症例の集計報告と追跡調査結果. *移植* 2020; 55: 225-243.
404. Elamm CA, Al-Kindi SG, Bianco CM, et al. Heart transplantation in giant cell myocarditis: analysis of the United Network for Organ Sharing Registry. *J Card Fail* 2017; 23: 566-569. PMID: [28449952](#)
405. 日本循環器学会. 2016 年版 心臓移植に関する提言. [https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2016\\_isobe\\_h.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2016_isobe_h.pdf)
406. Patel AD, Lowes B, Chamsi-Pasha MA, et al. Sirolimus for recurrent giant cell myocarditis after heart transplantation: a unique therapeutic strategy. *Am J Ther* 2019; 26: 600-603. PMID: [29889677](#)
407. Evans JD, Pettit SJ, Goddard M, et al. Alemtuzumab as a novel treatment for refractory giant cell myocarditis after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35: 256-258. PMID: [26508724](#)
408. Toscano G, Tartaro P, Fedrigo M, et al. Rituximab in recurrent idiopathic giant cell myocarditis after heart transplantation: a potential therapeutic approach. *Transpl Int* 2014; 27: e38-e42. PMID: [24444397](#)
409. 山崎宣興. 膠原病に伴う心筋障害. *呼と循* 2015; 63: 1043-1050.
410. du Toit R, Herbst PG, Ackerman C, et al. Outcome of clinical and subclinical myocardial injury in systemic lupus erythematosus – a prospective cohort study. *Lupus* 2021; 30: 256-268. PMID: [33525979](#)
411. Battisha A, Sawalha K, Altibi AM, et al. Cardiogenic shock in autoimmune rheumatologic diseases: an insight on etiologies, management, and treatment outcomes. *Heart Fail Rev* 2022; 27: 93-101. PMID: [32562022](#)
412. Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1388-1398. PMID: [11070105](#)
413. Markousis-Mavrogenis G, Pepe A, Gargani L, et al. Myocardial involvement in rheumatic disorders. *Curr Heart Fail Rep* 2020; 17: 171-180. PMID: [32812180](#)
414. Apte M, McGwin G Jr, Vilá LM, et al. LUMINA Study Group. Associated factors and impact of myocarditis in patients with SLE from LUMINA, a multiethnic US cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 362-367. PMID: [18250089](#)
415. Moder KG, Miller TD, Tazelaar HD. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 275-284. PMID: [10089998](#)
416. Doherty NE, Siegel RJ. Cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Am Heart J* 1985; 110: 1257-1265. PMID: [3907317](#)
417. Moysakakis I, Tektonidou MG, Vasiliou VA, et al. Libman-Sacks endocarditis in systemic lupus erythematosus: prevalence, associations, and evolution. *Am J Med* 2007; 120: 636-642. PMID: [17602939](#)
418. D'Alton JG, Preston DN, Bormanis J, et al. Multiple transient ischemic attacks, lupus anticoagulant and verrucous endocarditis. *Stroke* 1985; 16: 512-514. PMID: [4002268](#)
419. Nakatani S, Ohara T, Ashihara K, et al. Japanese Circulation Society Joint Working Group. JCS 2017 guideline on prevention and treatment of infective endocarditis. *Circ J* 2019; 83: 1767-1809. PMID: [31281136](#)
420. Lilleker JB, Vencovsky J, Wang G, et al. The EuroMyositis registry: an international collaborative tool to facilitate myositis research. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 30-39. PMID: [28855174](#)
421. Haupt HM, Hutchins GM. The heart and cardiac conduction system in polymyositis-dermatomyositis: a clinicopathologic study of 16 autopsied patients. *Am J Cardiol* 1982; 50: 998-1006. PMID: [7137049](#)
422. Denbow CE, Lie JT, Tancredi RG, et al. Cardiac involvement in polymyositis: a clinicopathologic study of 20 autopsied patients. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 1088-1092. PMID: [486220](#)
423. Fairley JL, Wicks I, Peters S, et al. Defining cardiac involvement in idiopathic inflammatory myopathies: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2021; 61: 103-120. PMID: [34273157](#)
424. 松本美富士. 膠原病の心病変. *日内会誌* 1996; 85: 1833-1839. PMID: [9019501](#)
425. Sigal LH, Friedman HD. Rheumatoid pancarditis in a patient with well controlled rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1989; 16: 368-373. PMID: [2724254](#)
426. Moslehi J, Lichtman AH, Sharpe AH, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis: manifestations and mechanisms. *J Clin Invest* 2021; 131: e145186. PMID: [33645548](#)
427. Witberg G, Barda N, Hoss S, et al. Myocarditis after Covid-19 vaccination in a large health care organization. *N Engl J Med* 2021; 385: 2132-2139. PMID: [34614329](#)
428. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 1755-1764. PMID: [29567210](#)
429. Haas SJ, Hill R, Krum H, et al. Clozapine-associated myocarditis: a review of 116 cases of suspected myocarditis associated with the use of clozapine in Australia during 1993-2003. *Drug Saf* 2007; 30: 47-57. PMID: [17194170](#)
430. Hägg S, Spigset O, Bate A, et al. Myocarditis related to clozapine treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 382-388. PMID: [11476122](#)
431. Pollack A, Kontorovich AR, Fuster V, et al. Viral myocarditis — diagnosis, treatment options, and current controversies. *Nat Rev Cardiol* 2015; 12: 670-680. PMID: [26194549](#)
432. Frustaci A, Russo MA, Morgante E, et al. Oxidative myocardial damage in human cocaine-related cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2015; 17: 283-290. PMID: [25684178](#)
433. Tajiri K, Ieda M. Cardiac complications in immune checkpoint inhibition Therapy. *Front Cardiovasc Med* 2019; 6: 3. PMID: [30729114](#)
434. Hu JR, Florido R, Lipson EJ, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *Cardiovasc Res* 2019; 115: 854-868. PMID: [30715219](#)
435. Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet* 2018; 391: 933. PMID: [29536852](#)
436. Escudier M, Cautela J, Malissen N, et al. Clinical features, management, and outcomes of immune checkpoint inhibitor-related cardiotoxicity. *Circulation* 2017; 136: 2085-2087. PMID: [29158217](#)
437. Nakagomi Y, Tajiri K, Shimada S, et al. Immune checkpoint inhibitor-related myositis overlapping with myocarditis: an institutional case series and a systematic review of literature. *Front Pharmacol* 2022; 13: 884776. PMID: [35645839](#)
438. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022; 43: 4229-4361. PMID: [36017568](#)
439. Zhang L, Zlotoff DA, Awadalla M, et al. Major adverse cardiovascular events and the timing and dose of corticosteroids in immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Circulation* 2020; 141: 2031-2034. PMID: [32539614](#)
440. Palaskas N, Lopez-Mattei J, Durand JB, et al. Immune checkpoint inhibitor myocarditis: pathophysiological characteristics, diagnosis, and treatment. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e013757. PMID: [31960755](#)
441. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. Management of immunotherapy-related toxicities, version 1. 2019. *J Natl Compr Canc Netw* 2019; 17: 255-289. PMID: [30865922](#)
442. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1714-1768. PMID: [29442540](#)
443. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28 suppl: iv119-iv142. PMID: [28881921](#)
444. 日本臨床腫瘍学会. *がん免疫療法ガイドライン 第2版*. 金原出版 2019.
445. 厚生労働省. 第70回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会. 令和3年度第19回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会 (合同開催) (令和3年10月15日開催). 2021.
446. Mevorach D, Anis E, Cedar N, et al. Myocarditis after BNT162b2 mRNA vaccine against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med* 2021; 385: 2140-2149. PMID: [34614328](#)
447. Bozkurt B, Kamat I, Hotez PJ. Myocarditis with COVID-19 mRNA vaccines. *Circulation* 2021; 144: 471-484. PMID: [34281357](#)
448. Yamamoto M, Tajiri K, Ayuzawa S, et al. Pathological findings of clinically suspected myocarditis temporally associated with COVID-19 vaccination. *Eur J Heart Fail* 2022; 24: 1132-1138. PMID: [35488842](#)
449. Ohtani K, Takahama S, Kato S, et al. Acute necrotizing eosino-

- phobic myocarditis after COVID-19 vaccination. *Eur Heart J* 2022; 43: 2640. PMID: [35551373](#)
450. Kimura M, Hashimoto T, Noda E, et al. Fulminant necrotizing eosinophilic myocarditis after COVID-19 vaccination survived with mechanical circulatory support. *ESC Heart Fail* 2022; 9: 2732-2737. PMID: [35616026](#)
451. Daubeney PE, Nugent AW, Chondros P, et al. Clinical features and outcomes of childhood dilated cardiomyopathy: results from a National Population-based Study. *Circulation* 2006; 114: 2671-2678. PMID: [17116768](#)
452. Ghelani SJ, Spaeder MC, Pastor W, et al. Demographics, trends, and outcomes in pediatric acute myocarditis in the United States, 2006 to 2011. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5: 622-627. PMID: [22828827](#)
453. Matsuura H, Ichida F, Saji T, et al. Clinical features of acute and fulminant myocarditis in children – 2nd Nationwide Survey by Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery. *Circ J* 2016; 80: 2362-2368. PMID: [27725476](#)
454. 佐地勉, 中澤誠, 原田研介, 他. 新生児期急性心筋炎の診断と治療: 全国調査成績. *日小循環誌* 2004; 20: 12-15.
455. Bonnin A, Tassin M, Vauloup-Fellous C, et al. Case of a healthy infant born following antenatal enterovirus myocarditis and hydrops. *J Clin Virol* 2014; 61: 459-462. PMID: [25242311](#)
456. Freund MW, Kleinveld G, Krediet TG, et al. Prognosis for neonates with enterovirus myocarditis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010; 95: F206-F212. PMID: [20444813](#)
457. Inwald D, Franklin O, Cubitt D, et al. Enterovirus myocarditis as a cause of neonatal collapse. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89: F461-F462. PMID: [15321971](#)
458. Abzug MJ. Presentation, diagnosis, and management of enterovirus infections in neonates. *Paediatr Drugs* 2004; 6: 1-10. PMID: [14969566](#)
459. Towbin JA, Griffin LD, Martin AB, et al. Intrauterine adenoviral myocarditis presenting as nonimmune hydrops fetalis: diagnosis by polymerase chain reaction. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 144-150. PMID: [8190541](#)
460. Harris M, Ananth Narayan S, Orchard EA. Fungal myocarditis in a preterm neonate. *BMJ Case Rep* 2012. bcr-2012-007174. PMID: [23166173](#)
461. Ainger LE, Lawyer NG, Fitch CW. Neonatal rubella myocarditis. *Br Heart J* 1966; 28: 691-697. PMID: [5911564](#)
462. 藤井慶一郎, 村瀬貴幸, 正木彩子, 他. 急性心筋炎で死亡した先天性トキソプラズマ症の1新生児剖検例. *現代医学* 2020; 67: 61-64.
463. Verma NA, Zheng XT, Harris MU, et al. Outbreak of life-threatening coxsackievirus B1 myocarditis in neonates. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 759-763. PMID: [19622042](#)
464. Javett SN, Heymann S, Mundel B, et al. Myocarditis in the new newborn infant: a study of an outbreak associated with Coxsackie group B virus infection in a maternity home in Johannesburg. *J Pediatr* 1956; 48: 1-22. PMID: [13295941](#)
465. Meyer S, Gortner L, Gottschling S, et al. Cardiogenic shock in a neonate with enterovirus myocarditis. *Klin Padiatr* 2009; 221: 444-447. PMID: [20013569](#)
466. Simpson KE, Hulse E, Carlson K. Atrial tachyarrhythmias in neonatal enterovirus myocarditis. *Pediatr Cardiol* 2009; 30: 827-830. PMID: [19294461](#)
467. Krous HF, Haas E, Chadwick AE, et al. Sudden death in a neonate with idiopathic eosinophilic endomyocarditis. *Pediatr Dev Pathol* 2005; 8: 587-592. PMID: [16211450](#)
468. Shah SS, Hellenbrand WE, Gallagher PG. Atrial flutter complicating neonatal Coxsackie B2 myocarditis. *Pediatr Cardiol* 1998; 19: 185-186. PMID: [9565516](#)
469. Yokota Y, Wada M. Accelerated ventricular rhythm associated with myocarditis in a neonate. *Pediatr Cardiol* 1989; 10: 178. PMID: [2798196](#)
470. Bissel SJ, Winkler CC, DelTondo J, et al. Coxsackievirus B4 myocarditis and meningoencephalitis in newborn twins. *Neuropathology* 2014; 34: 429-437. PMID: [24702280](#)
471. Kibrick S, Benirschke K. Severe generalized disease (encephalomyocarditis) occurring in the newborn period and due to infection with Coxsackie virus, group B: Evidence of intrauterine infection with this agent. *Pediatrics* 1958; 22: 857-875. PMID: [13600914](#)
472. Özdemir-Kara D, Pehlivan S, Türkkan D, et al. Idiopathic giant cell myocarditis in a newborn: case report. *Turk J Pediatr* 2016; 58: 429-431. PMID: [28276219](#)
473. Cortina G, Best D, Deisenberg M, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for neonatal collapse caused by enterovirus myocarditis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2018; 103: F370-F376. PMID: [28970319](#)
474. Al Senaidi K, Lacson A, Rebeyka IM, et al. Echocardiographic detection of early myocardial calcification in acute neonatal myocarditis due to Coxsackie virus type B. *Pediatr Cardiol* 2009; 30: 862-863. PMID: [19412563](#)
475. Hoi-shan Chan S, Lun KS. Ventricular aneurysm complicating neonatal coxsackie B4 myocarditis. *Pediatr Cardiol* 2001; 22: 247-249. PMID: [11343155](#)
476. Simmonds J, Cubitt D, Ashworth M, et al. Successful heart transplantation following neonatal necrotic enterovirus myocarditis. *Pediatr Cardiol* 2008; 29: 834-837. PMID: [18158605](#)
477. Goren A, Kaplan M, Glaser J, et al. Chronic neonatal coxsackie myocarditis. *Arch Dis Child* 1989; 64: 404-406. PMID: [2539789](#)
478. Law YM, Lal AK, Chen S, et al. Diagnosis and management of myocarditis in children: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2021; 144: e123-e135. PMID: [34229446](#)
479. Saji T, Matsuura H, Hasegawa K, et al. Comparison of the clinical presentation, treatment, and outcome of fulminant and acute myocarditis in children. *Circ J* 2012; 76: 1222-1228. PMID: [22307381](#)
480. Simpson KE. Myocarditis. In: Allen HD, Shaddy RE, Penny DJ, et al, editors. Moss and Adams' heart disease in infants, children, and adolescents: including the fetus and young adult Vol 2, 9th edn. Lippincott Williams & Wilkins, 2016: 1313-1330.
481. Eichhorn C, Bière L, Schnell F, et al. Myocarditis in athletes is a challenge: diagnosis, risk stratification, and uncertainties. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020; 13: 494-507. PMID: [31202742](#)
482. 上小牧憲寛, 西岡修. 慢性心筋炎のため運動を禁止した中学生の一例. *日臨スポーツ医学会誌* 2004; 12: 510-515.
483. 松裏裕行, 佐地勉. 学校検診で発見される心筋疾患. *心臓* 2010; 42: 170-175.
484. Buggy J, ElAmm CA. Myocarditis and cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol* 2018; 33: 341-346. PMID: [29528905](#)
485. Schubert S, Opgen-Rhein B, Boehne M, et al. Severe heart failure and the need for mechanical circulatory support and heart transplantation in pediatric patients with myocarditis: results from the prospective multicenter registry "MYKKE". *Pediatr Transplant* 2019; 23: e13548. PMID: [31297930](#)
486. Skajaa N, Horváth-Puhó E, Adellborg K, et al. Lack of seasonality in occurrence of pericarditis, myocarditis, and endocarditis. *Ann Epidemiol* 2019; 37: 77-80. PMID: [31431396](#)
487. Kuiken T, Taubenberger JK. Pathology of human influenza revisited. *Vaccine* 2008; 26 Suppl: D59-D66. PMID: [19230162](#)
488. Moore DL, Vaudry W, Scheifele DW, et al. Surveillance for influenza admissions among children hospitalized in Canadian immunization monitoring program active centers, 2003-2004. *Pediatrics* 2006; 118: e610-e619. PMID: [16950953](#)
489. Howard A, Hasan A, Brownlee J, et al. Pediatric myocarditis protocol: an algorithm for early identification and management with retrospective analysis for validation. *Pediatr Cardiol* 2020; 41: 316-326. PMID: [31786619](#)
490. Durani Y, Egan M, Baffa J, et al. Pediatric myocarditis: presenting clinical characteristics. *Am J Emerg Med* 2009; 27: 942-947. PMID: [19857412](#)
491. Butto A, Rossano JW, Nandi D, et al. Elevated troponin in the first 72 h of hospitalization for pediatric viral myocarditis is associated with ECMO: an analysis of the PHIS+ database. *Pediatr Cardiol* 2018; 39: 1139-1143. PMID: [29654450](#)
492. Butts RJ, Boyle GJ, Deshpande SR, et al. Characteristics of clinically diagnosed pediatric myocarditis in a contemporary multi-center cohort. *Pediatr Cardiol* 2017; 38: 1175-1182. PMID: [28536746](#)
493. Hung Y, Lin WH, Lin CS, et al. The prognostic role of QTc interval in acute myocarditis. *Acta Cardiol Sin* 2016; 32: 223-230. PMID: [27122953](#)
494. Banka P, Robinson JD, Uppu SC, et al. Cardiovascular magnetic resonance techniques and findings in children with myocarditis: a multicenter retrospective study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2015; 17: 96. PMID: [26576638](#)
495. Dubey S, Agarwal A, Nguyen S, et al. Persistence of late gadolinium enhancement on follow-up CMR imaging in children with acute myocarditis. *Pediatr Cardiol* 2020; 41: 1777-1782. PMID: [32920654](#)
496. Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC, et al. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation* 2006; 114: 1581-1590. PMID: [17015795](#)
497. Degener F, Salameh A, Manuylova T, et al. First paediatric cohort for the evaluation of inflammation in endomyocardial biopsies derived from congenital heart surgery. *Int J Cardiol* 2020; 303: 36-40. PMID: [31611088](#)
498. Barfuss SB, Butts R, Knecht KR, et al. Outcomes of myocarditis in

- patients with normal left ventricular systolic function on admission. *Pediatr Cardiol* 2019; 40: 1171-1174. PMID: [31177303](#)
499. Robinson J, Hartling L, Vandermeer B, et al. Intravenous immunoglobulin for presumed viral myocarditis in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD004370. PMID: [15674945](#)
500. Singh RK, Humlicek T, Jeewa A, et al. Pediatric cardiac intensive care society 2014 consensus statement: pharmacotherapies in cardiac critical care immune therapy. *Pediatr Crit Care Med* 2016; 17 Suppl: S69-S76. PMID: [26945331](#)
501. Gagliardi MG, Bevilacqua M, Bassano C, et al. Long term follow up of children with myocarditis treated by immunosuppression and of children with dilated cardiomyopathy. *Heart* 2004; 90: 1167-1171. PMID: [15367516](#)
502. Wei X, Fang Y, Hu H. Glucocorticoid and immunoglobulin to treat viral fulminant myocarditis. *Eur Heart J* 2020; 41: 2122. PMID: [32338741](#)
503. Saito T, Katayama H, Kodani E. Is steroid therapy really banned for lymphocytic myocarditis before excluding viral infection? *Eur Heart J* 2019; 40: 1014-1015. PMID: [30403793](#)
504. Florea NR, Maglio D, Nicolau DP. Pleconaril, a novel antipicornaviral agent. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 339-348. PMID: [12627933](#)
505. Xiong H, Xia B, Zhu J, et al. Clinical outcomes in pediatric patients hospitalized with fulminant myocarditis requiring extracorporeal membrane oxygenation: a meta-analysis. *Pediatr Cardiol* 2017; 38: 209-214. PMID: [27878629](#)