

症例報告

病理組織診断でリウマチ熱による伝導路障害が 死因であると疑われた 1 例

池田 麻衣子¹⁾, 小沢 広明²⁾, 永田 佳敬¹⁾, 馬場 礼三³⁾, 加藤 太一⁴⁾, 長井 典子¹⁾

¹⁾ 岡崎市民病院小児科

²⁾ 岡崎市民病院病理診断科

³⁾ 中部大学健康生命科学部スポーツ保健医療学科

⁴⁾ 名古屋大学医学部付属病院小児科

Possible Fatal Atrioventricular Block Associated with Acute Rheumatic Fever Diagnosed by Pathological Findings: A Case Report

Maiko Ikeda¹⁾, Hiroaki Ozawa²⁾, Yoshihiro Nagata¹⁾, Reizo Baba³⁾, Taichi Kato⁴⁾, and Noriko Nagai¹⁾

¹⁾ Department of Pediatrics, Okazaki City Hospital, Aichi, Japan

²⁾ Department of Pathology, Okazaki City Hospital, Aichi, Japan

³⁾ Department of Lifelong Sports for Health, Collage of Life and Health Sciences,
Chubu University, Aichi, Japan

⁴⁾ Department of Pediatrics, Nagoya University Hospital, Aichi, Japan

We report a rare case of sudden cardiac death associated with acute rheumatic fever (ARF). The patient was a 12-year-old boy referred to our hospital because of sudden cardiopulmonary arrest. Resuscitation failed and autopsy was performed. Pathological findings revealed diffuse pancarditis, which was prominent in the conduction systems, particularly around the atrioventricular node and disseminated Aschoff bodies in various parts, including the valves, myocardium, and endocardium. These findings strongly suggested that his death was caused by atrioventricular block associated with ARF. Although ARF is a common disease in developing countries, it is rare in Japan, with the reported annual incidence of 4–10 cases a year. ARF should be considered in the differential diagnosis of febrile illnesses, particularly in the era when routine antibiotic administration is not recommended.

Keywords: rheumatic fever, sudden death, pathology, conduction disturbance

リウマチ熱に伴う極めて稀な突然死症例を経験した。12歳男児。心肺停止で来院したが、蘇生には成功しなかった。剖検の病理診断で、心組織の様々な部位にリウマチ熱に特徴的な Aschoff 体を認め、房室結節周囲に著明な炎症所見を認めたため、リウマチ熱による伝導路障害が死因であると推定された。リウマチ熱は発展途上国ではいまだによく見られる疾患であるが、日本小児循環器学会の稀少疾患サーベイランスで年間 4–10 例と、本邦では稀な疾患である。しかしながら、発熱症例に対する過剰な抗菌薬投与が見直されている現在では、発熱性疾患の鑑別においてリウマチ熱の存在を念頭に置くことも忘れてはならないであろう。

2016 年 2 月 20 日受付, 2016 年 6 月 22 日受理

著者連絡先: 〒444-8553 愛知県岡崎市高隆寺町字五所合 3-1 岡崎市民病院小児科 池田麻衣子

doi: 10.9794/jspccs.32.423

はじめに

来院時心肺停止の症例に対して、剖検の病理診断により、リウマチ熱で特徴的に見られる Aschoff 体を心組織に認め、リウマチ熱による突然死と診断した 1 例を経験した。刺激伝導系を中心に多彩な炎症性細胞浸潤による組織破壊を認めたことから、伝導路障害に伴う致死的不整脈が突然死の原因と推定された。

リウマチ熱は A 群β溶血性レンサ球菌 (GAS) 感染の 2~3 週間後に続発する、自己免疫性の非化膿性急性炎症性疾患で、発症頻度は GAS 感染に対して無治療であった場合、約 3% と言われている¹⁾。GAS 感染に対する適切な抗菌薬治療で予防できるとされている。発展途上国ではいまだによく見られる疾患であるが、先進国では GAS 感染症の減少と的確な診断と治療のおかげで著しく低下しており、日本では小児循環器学会の稀少疾患サーベイランスによると、年間 4~10 例と稀である²⁾。5~14 歳に好発し、心炎はリウマチ熱の約 50% の症例で発症するとされている^{3,4)}。

Jones criteria⁵⁾ によるリウマチ熱診断基準の大症状の心炎には、弁膜症、心拡大、心膜炎、心不全が含まれ、小症状に PR 時間の延長が含まれる (Table 1)。抗菌薬やアスピリン、重症例ではステロイド治療が行われ、一般に反応は良好である。弁膜症の後遺症を残した症例では、遠隔期に心不全死に至ることはあるが、急性期の突然死は稀である。

Table 1 Diagnostic criteria for ARF [Jones criteria 1992 AHA⁵⁾]

Major manifestations
• Carditis
• Polyarthritits
• Chorea
• Erythema marginatum
• Subcutaneous nodules
Minor manifestations
• Arthralgia
• Fever
• Rise in the erythrocyte sedimentation rate or C-reactive protein concentrations
• Prolonged PR interval on electrocardiogram
Evidence of antecedent GAS infection
• Positive throat culture or rapid antigen test for GAS
• Raised or rising streptococcal antibody titer

The presence of two major criteria or one major and two minor criteria indicates a high probability of acute rheumatic fever, if supported by evidence of group A streptococcal (GAS) infection.

症 例

症例：12 歳，男児

主訴：心肺停止

基礎疾患：カナー型自閉症のため自発言語なし。アレルギー性鼻炎があり、リスペリドン、オロパタジンを内服していた。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2 か月前より数回の発熱エピソードがあり近医に通院していたが、感冒の診断で、咽頭培養や溶連菌迅速検査は施行されなかった。発熱は 1 日で解熱することもあれば、1 週間以上高熱が持続することもあった。抗菌薬の使用はなかった。半月前にも感冒症状、左股関節痛、跛行を伴う高熱があり、一時歩行困難となったため、近医整形外科を受診していたが、数日で症状は改善し歩行可能となっていた。その後、一時的に左足を痛がり跛行を認めることもあったが、他覚的に明らかな所見はなく、3 日前にもレントゲン検査を施行され、股関節、膝関節とも異常所見を認め

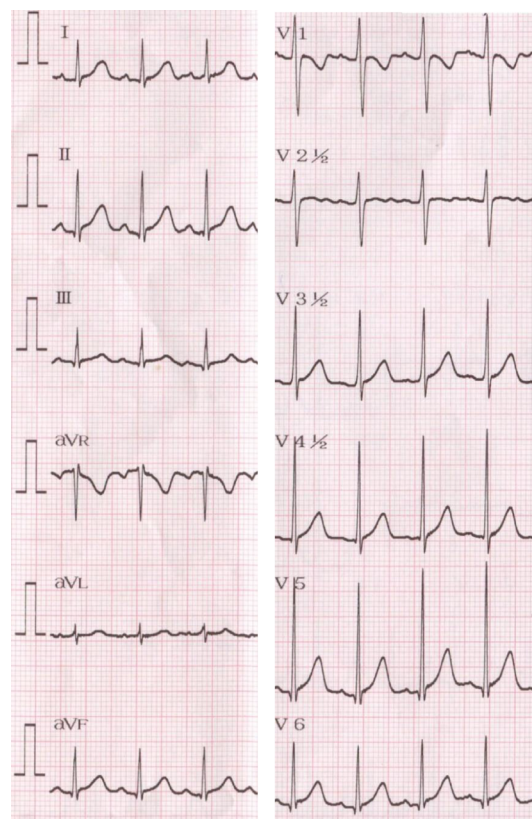


Fig. 1 Electrocardiogram findings (10 days before death)

Electrocardiogram recorded 10 days before death shows sinus tachycardia, but without atrioventricular block, prolonged QT, or delta wave.

ず経過観察となっていた。また、10 日前の学校心臓検診での心電図は、検査時に本人が暴れたため心拍数 120 回/分と頻脈ではあるものの不整脈を認めず、デルタ波および PQ 時間または QT 時間の延長を認めなかった (Fig. 1)。当科初診前日までは全身状態は良好で通学できていた。受診前日に発熱 38.5°C、咳嗽を認めたため、近医受診しモンテルカスト、チペピジンヒベンズ酸塩、クレマスチンフマル酸塩、ファロペネム、アセトアミノフェンを処方され内服していた。当日朝、朝食を少量摂取後に臥床していたところ、意識状態が悪化し嘔吐し始めたため、家人により救急要請された。20 分後の救急隊接触時は心肺停止であり、救急隊によって心肺蘇生が開始され救急搬送された。

来院時現症：心肺停止、瞳孔径は両側 6mm 大、対光反射両側消失、胸腹部に明らかな肉眼的異常所見認めず、その他外表に特記すべき異常所見なし。

検査所見 (Table 2)：来院後速やかに気管挿管し、心肺蘇生を継続した。エピネフリン投与によっても心室細動と心静止を繰り返し、除細動を複数回施行するも 1 時間以上蘇生できず、家族の同意を得て心肺蘇生を中止し死亡確認を行った。血液検査では、動脈血ガスで著明な混合性アシドーシスと低酸素血症を認め

た (Table 2)。逸脱酵素は上昇を認めず心筋炎は否定的と考えた (Table 2)。髄液検査は異常を認めず、敗血症等を疑い血液培養、ウィルス分離、インフルエンザ検査を施行したが、全て陰性であった。死後の CT では死因となる所見を認めなかった。死因が不明の突然死であり、家族の同意を得て剖検したところ、病理診断で心組織にリウマチ熱に特徴的な Aschoff 体を認め、刺激伝導系を中心に多彩な炎症性細胞浸潤による組織破壊を認めた。心臓以外の臓器には特記すべき異常を認めなかった。溶連菌迅速検査、咽頭培養は未施行であったが、保存されていた血清で ASO 539 IU/mL, ASK 2560 倍と上昇を認め、リウマチ熱の診断基準 (Jones criteria⁵⁾) の大症状：心炎の 1 項目、小症状：発熱、関節痛、炎症反応の 3 項目、先行する溶連菌感染の証明：抗溶連菌抗体価上昇、からリウマチ熱と診断でき、病理組織所見と合わせ、リウマチ熱による伝導路障害のため突然死したと推定した。また、後日採取した姉の溶連菌迅速検査は陽性であったが、咽頭培養は陰性だったため、溶連菌の型の同定は不可能であった。

病理所見：肉眼的に心筋の色調は正常で、両心室の拡大、心筋肥厚は認めなかった (Fig. 2(a))。4 弁全て

Table 2 Laboratory data at the time of arrival

Biochemical			CBC		
AST	48	IU/L	WBC	20500	/μL
ALT	20	IU/L	RBC	379×10 ⁴	/μL
LDH	318	IU/L	Hb	11.2	g/dL
CK	90	IU/L	Ht	36.5	%
CK-MB	1.4	ng/mL	Plt	34.8×10 ⁴	/μL
Troponin-I	0.062	ng/mL	Blood gas		
BUN	17	mg/dL	pH	6.624	
Cr	0.70	mg/dL	PaCO ₂	98.9	mmHg
TP	6.3	g/dL	PaO ₂	21.7	mmHg
Alb	3.1	g/dL	BE	-28.1	mmol/L
Na	142	mEq/L	HCO ₃ ⁻	10.0	mmol/L
K	6.2	mEq/L	Anion Gap	38.1	mmol/L
Cl	97	mEq/L	Glucose	306	mg/dL
Ca	10.1	mg/dL	Lactate	17.71	mg/dL
P	4.4	mg/dL	CSF test		
CRP	18.7	mg/dL	Cell count	15	/μL
Coagulation			Neutrophils	13	%
PT	19.0	sec	Lymphocyte	87	%
PT-INR	1.65		Protein	19	mg/dL
APTT	52.2	sec	Glucose	100	mg/dL
Fib	590	mg/dL	Blood culture		
ASO	539	IU/mL	Influenza test	negative	
ASK	2560			negative	

ASO: anti-streptolysin O antibody, ASK: anti-streptokinase antibody, BE: base excess

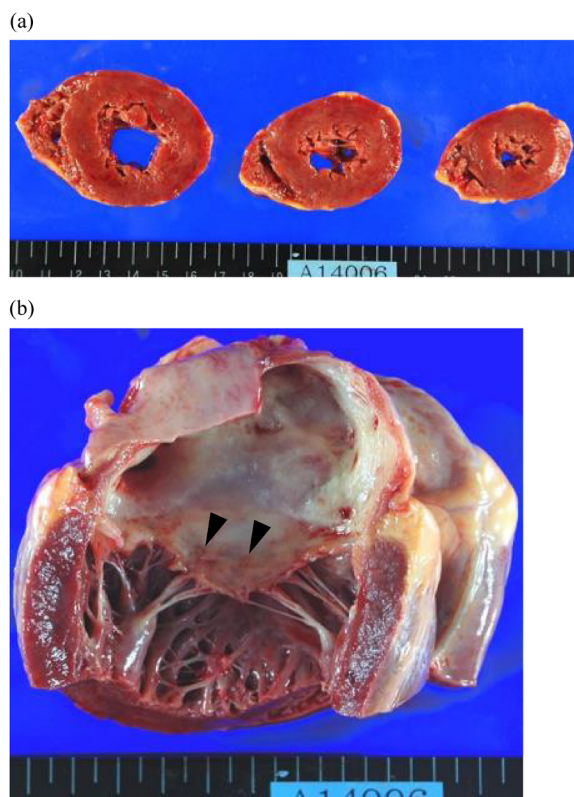


Fig. 2 Macropathology

Macropathology reveals a normal-colored myocardium, without ventricular enlargement or myocardial hypertrophy. Mitral valves show findings indicating mild inflammation that have red spots (arrowheads) and minute warts.

に微小な疣贅や色調異常を認めた (Fig. 2(b)). 両室心筋全体で心筋組織の破壊所見は乏しく, リウマチ熱に特徴的な肉芽腫性病変である Aschoff 体や, 細胞質が豊富で核の中心にクロマチンが細長く集合した活性化マクロファージである Anitschkow cell (caterpillar cell) を血管結合組織主体に広範に認めた (Fig. 3(a) (b), Fig. 5). 心内膜, 心外膜, 4 弁全てにも Aschoff 体と炎症性細胞浸潤を認め, 4 弁中では特に僧帽弁に所見が強かった (Fig. 3(c)(d)). 房室結節部に多彩な炎症性細胞浸潤による組織破壊が著明に見られ (Fig. 3(e), Fig. 4), 洞房結節は房室結節に比べて比較的炎症所見は軽度だった. 細菌は認めなかった. 電顕でも Anitschkow cell は確認できたが, 心筋細胞にウィルス粒子や異常沈着物を認めなかった (Fig. 5). 全身臓器に慢性うっ血所見を認めなかった.

考 察

急性期には極めて稀な, 心臓突然死を引き起こした

リウマチ熱の 12 歳男児例を報告した. リウマチ性心炎においては, 弁膜症やそれに起因する心不全の発症はよく知られているが, 急性期突然死の報告はほとんどない. 本症例で疑われたような, リウマチ熱に伴う伝導路障害で急性期死亡が起こりうることは念頭に置いておくべきである. また, 発熱症例に対する過剰な抗菌薬投与が見直されている現在では, 発熱性疾患の診療においてリウマチ熱の鑑別を念頭に置くことも忘れてはならないであろう.

リウマチ性心炎はリウマチ熱の最も重大な症状で, 他の症状は軽快するのに対し, しばしば弁膜症の後遺症を残し, 発展途上国では後天性心疾患の代表疾患である⁴⁾. Malhotra は 60 例の剖検で僧帽弁に 98.3%, 大動脈弁に 56.6%, 三尖弁に 52.2% の炎症所見を認めたが, 肺動脈弁は 15% と少なかったと報告している⁶⁾. 重症例では急性期に腱索断裂による僧帽弁閉鎖不全を生じ, 弁置換を要することもある⁷⁾. 反復感染によって弁膜症の進行が起きるため, 心炎を来した例では長期間の抗菌薬内服治療が推奨されている⁸⁾. 弁膜症を残した例では, 慢性期に僧帽弁や大動脈弁などの弁膜症から心不全に至り, 発展途上国では現在でも心臓死の大きな原因疾患である^{4,9)}. しかし, 急性期死亡自体は, きわめて稀であり, 調べ得た範囲では, 急速進行性の全般性心炎で肺水腫が生じ呼吸不全での死亡例の報告例など, 数例の報告に過ぎない¹⁰⁾. また, 急性期の不整脈は, 一過性の I 度の房室ブロックがほとんどで, 一過性の III 度房室ブロックで意識障害を起こした報告はあるものの^{11,12)}, 予後は良好で不整脈死の症例は過去に報告がない. 本症例では死後の病理診断でリウマチ熱に特異的にみられる Aschoff 体を認めたため, 死後に保存検体の ASO, ASK を検査して上昇を認めたことから Jones criteria を満たし, リウマチ熱の診断に至った. 病理所見では房室結節が著明に障害されていたため, 完全房室ブロック等伝導路障害に伴う致死性不整脈による突然死が死因であると推測するに至った.

リウマチ熱の発症様式は多彩であり, 特異的な検査所見もない. 患者の主訴は様々で, 医療者側も注意して診察する必要がある. 本症例では併存疾患にカナー型自閉症があり, 患児が症状を正しく訴えることができなかったことも, 診断ができずに死亡に至った一因と思われる.

リウマチ熱の起因株としては, GAS3, 5, 14, 18, 24 型などが報告されており, 特に 3, 5, 18 型の M コイドタイプとの関連が強い⁸⁾. 残念ながら, 本症例では死亡時に咽頭培養を施行していなかった. 後日, 双胎の

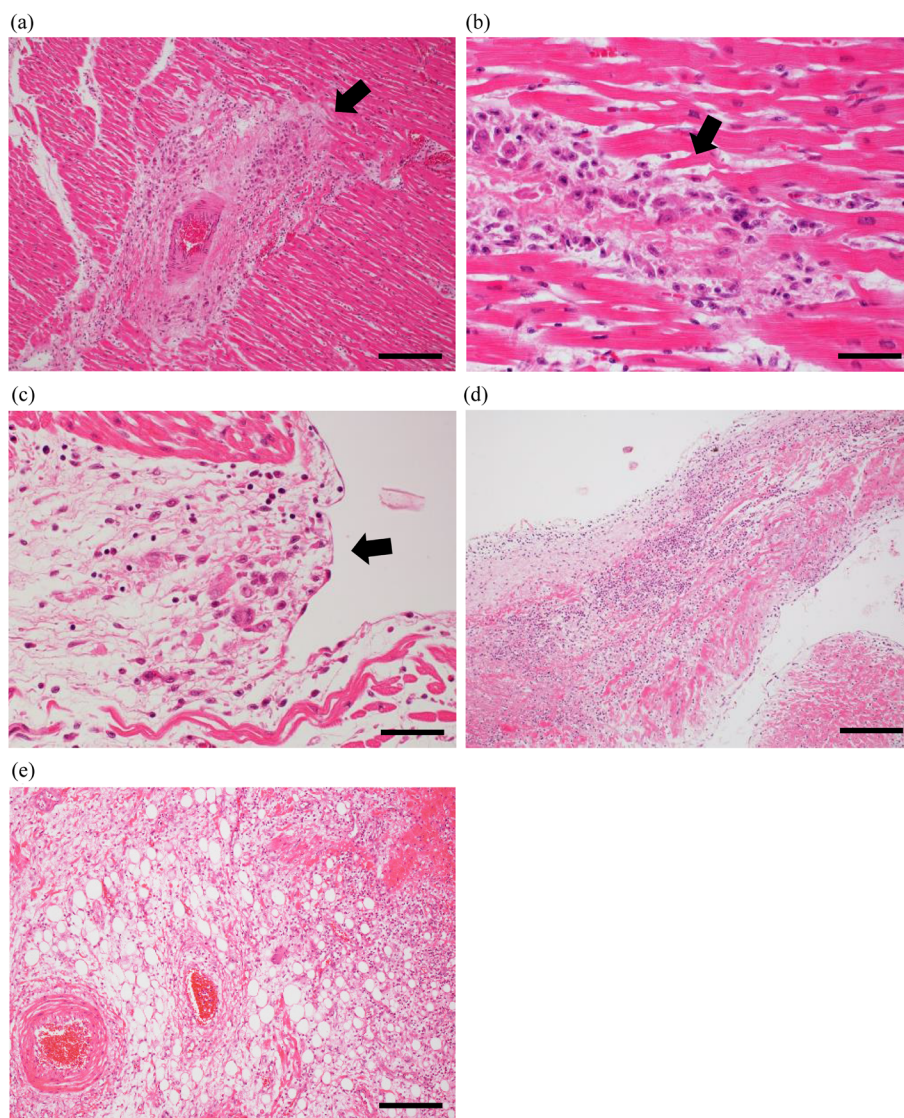


Fig. 3 Histopathology (HE stain)

(a) Myocardium of the left ventricle, (b) Aschoff body, (c) endocardium of the right ventricle, (d) mitral valve, and (e) atrioventricular node. The arrows indicate Aschoff bodies. Disseminated Aschoff bodies are observed in various parts, including the myocardium, endocardium, and valves. The scale bars indicate 200 μ m (a, d, and e) and 50 μ m (b and c).

姉にも検査を施行し、溶連菌迅速反応は陽性であったが、咽頭培養では菌が同定できず、溶連菌の型については不明であった。

リウマチ熱の予防には、溶連菌感染時の抗菌薬治療が必要である¹³⁾。先進国では、生活習慣や栄養状態、医療環境の改善と GAS の的確な診断と予防投薬でリウマチ熱罹患率は著しく低下しており¹⁴⁾、日本でも同様に罹患率は低下している。そのため、リウマチ熱は過去の疾患として考えられがちである。しかし、発展途上国では、いまだによく見られる疾患であり、2005 年の Carapetis らの報告によると、全世界では

リウマチ性心疾患の後遺症患者は 1560 万人存在し、毎年 47 万人が急性リウマチ熱に罹患し、23.3 万人がリウマチ性心疾患で死亡しているという³⁾。先進国でも、1985 年からアメリカのユタ州で小流行が見られ、毒性の強いムコイド型との関連が推測されている¹⁵⁾。

現在、日本では抗菌薬の適正使用が推奨されており、発熱症例に対するルーチンの抗菌薬投与を行う施設は少なくなったが、GAS 感染に気づかれない場合は治療が行われないため、リウマチ熱が局所的に流行する可能性が考えられる。近年、症例報告が散見されるようになり¹⁶⁾、当院でも最近 5 年間で本症例を含

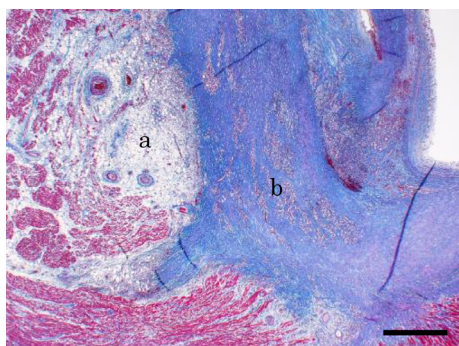


Fig. 4 Histopathology (Masson trichrome stain)

(a) Atrioventricular node (b) central fibrous body
Infiltrations of various cells, suggesting inflammation, are observed most evidently around the atrioventricular node. The scale bar indicates 1 mm.

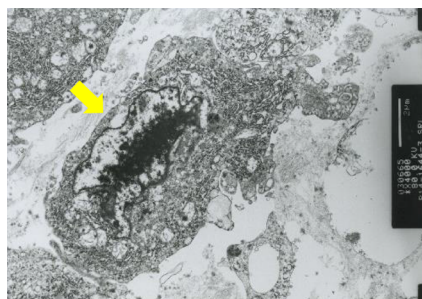


Fig. 5 Histopathology (electron microscopy)

The yellow arrow indicates Anitschkow cell. Virus and abnormal deposits are not detected in the myocardial cells.

め3例のリウマチ性心炎を経験したが、いずれも発症前に溶連菌感染は指摘されていなかった。今後ともリウマチ熱の発生には注意が必要である。

謝 辞

リウマチ熱の臨床像について貴重なご助言をいただいた、藤川医院の藤川 敏先生に深謝いたします。

付 記

本論文の要旨は、第51回日本小児循環器学会総会（東京）にて発表した。

引用文献

- 1) Siegel AC, Johnson EE, Stollerman GH, et al: Controlled studies of streptococcal pharyngitis in a pediatric population, 1: Factors related to the attack rate of rheumatic

- fever. *N Engl J Med* 1961; **265**: 559-565
- 2) 市田 露子, 佐地 勉, 梶野浩樹, ほか: 平成21年度稀少疾患サーベイランス調査結果. *日小児循環器会誌* 2010; **26**: 348-350
- 3) Carapetis JR, McDonald M, Wilson NJ, et al: Acute rheumatic fever. *Lancet* 2005; **366**: 155-168
- 4) Marijon E, Mirabel M, Celermajer DS, et al: Rheumatic heart disease. *Lancet* 2012; **379**: 953-964
- 5) Special Writing Group of Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young of the American Heart Association: Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever. Jones Criteria, 1992 update. *JAMA* 1992; **268**: 2069-2073
- 6) Malhotra V, Beohar PC, Khalillullah M, et al: An autopsy study of rheumatic heart disease Part I: Valvular involvement and Aschoff bodies. *Jpn Heart J* 1987; **28**: 1-6
- 7) Anderson Y, Wilson N, Nicholson R, et al: Fulminant mitral regurgitation due to ruptured chordae tendinae in acute rheumatic fever. *J Paediatr Child Health* 2008; **44**: 134-137
- 8) Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, et al: Infectious Diseases Society of America: Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2012; **55**: e86-e102
- 9) 藤川 敏: アジアにおける小児リウマチ性疾患の現状. *小児科診療* 2015; **78**: 1033-1038
- 10) 田中博幸, 小林英夫, 叶 宗一郎, ほか: 急性呼吸不全にて発症したリウマチ熱の1剖検例. *日胸疾会誌* 1995; **33**: 678-681
- 11) Cevik A, Pektas A, Kula S, et al: Unusual presentation of acute rheumatic fever: Complete atrioventricular block. *Pediatr Int* 2012; **54**: 307-308
- 12) 寒川昌信, 谷口 真, 肥後敦子, ほか: 高度房室ブロックに伴う意識障害を呈したリウマチ熱の1例. *心臓* 1996; **28**: 839-843
- 13) Gerber MA, Baltimore CRS, Eaton CB, et al: Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis: A scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. *Circulation* 2009; **119**: 1541-1551
- 14) Australian Guideline for Prevention, Diagnosis and Management of Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease: (2nd edition), 2012. www.rhdaustralia.org.au/sites/default/files/guideline_0.pdf
- 15) Veasy LG, Tani LY, Daly JA, et al: Temporal association of the appearance of mucoid strains of *Streptococcus pyogenes* with a continuing high incidence of rheumatic fever in Utah. *Pediatrics* 2004; **113**: e168-e172
- 16) 重盛朋子, 五十嵐 徹, 阿部正徳, ほか: 当科で最近経験したリウマチ熱の3症例. *小児科臨床* 2009; **62**: 1685-1691