



心肌炎

陳郁安¹ 羅名字² 黃國晉³



前言

心肌炎(myocarditis)是一種心臟肌肉發炎的疾病，其臨床症狀範圍廣大，有些只是輕度呼吸困難(mild dyspnea)或胸痛而不需特別治療也能康復，但嚴重者也可能導致心因性休克(cardiogenic shock)及死亡。造成心肌炎的原因很多，包括感染性與非感染性因素，而病毒性感染是最主要的致病原因。病毒性心肌炎的初期表現常類似流感症狀而易被誤診為一般感冒。也有不少研究報告指出，心肌炎引起之胸痛症狀、心電圖變化以及血漿肌酸酐激酶(serum creatine kinase)上升等表現可模擬急性心肌梗塞。正因為心肌炎具有多樣化的臨床症狀，使得醫師診斷困難度增加。所以，雖然此病不是最常見的疾病，仍值得我們留意。

定義分類

1986年由病理學家提出的達拉斯準則(Dallas Criteria)，是以組織病理學方法

利用心肌組織切片(endomyocardial biopsy, EMB)將心肌炎依病理變化分為活動性心肌炎(active myocarditis)、臨界性心肌炎(borderline myocarditis)以及無心肌炎三類(表一)。然而，這個準則在鑑別病毒或自體免疫相關的心肌炎上，敏感度並不高，因此之後又發展一套利用免疫過氧化酶染色法(immunoperoxidase stains)來辨識免疫媒介之心肌炎(immune-mediated myocarditis)的分類方法。由於自體免疫和病毒性疾病常與主要組織相容性複體(major histocompatibility complex, MHC)表現增加有關，所以可針對具有異常MHC抗原表現之急性心肌炎心內膜組織切片加以檢驗。另外，也有學者根據心肌炎的組織學發現結合臨床病程，提出以臨床病理分類的方式，將心肌炎分成猛爆性(fulminant)、急性、慢性活動性以及慢性持續性等四類(表二)。由於實行心肌組織切片須考量醫療檢驗單位設備是否周全，因此有學者建議以臨床三層分類(three-tiered classification)來診斷心肌炎，佐以生物標記(biomarker)、心電圖和影像工具，將其區分為可能臨床症狀不明顯的急性心肌炎、可能的急性心肌炎以及明確的心肌炎等三類。

致病原因

1 中國醫藥大學附設醫院 見習醫師

2 台大醫院家庭醫學部 住院醫師

3 台大醫院家庭醫學部 主任

關鍵詞: myocarditis, endomyocardial biopsy, therapy



表一 達拉斯準則(Dallas Criteria)分類心肌炎

分類	初次切片(first biopsy)	追蹤切片(subsequent biopsy)
活動性心肌炎(active myocarditis)	心肌除了有發炎細胞浸潤外，還有心肌壞死或細胞退化(degeneration)	持續不變(persistent) 伴隨纖維化或無纖維化
臨界性心肌炎(borderline myocarditis)	心肌有發炎細胞浸潤	消退(resolving) 伴隨纖維化或無纖維化
無心肌炎(negative)	心肌無發炎細胞浸潤	痊癒(healed) 伴隨纖維化或無纖維化

參考來源：參考資料1

心肌炎的致病原因很廣泛，感染性病原如病毒、細菌、披衣菌、立克次體、真菌及原蟲等。非感染性病因則包括自體免疫疾病、藥物過敏反應、毒物反應及放射療法等。另外，較罕見的兩種原發性疾病(idiopathic disorders)：急性壞死性嗜伊紅性心肌炎(acute necrotizing eosinophilic myocarditis)與巨細胞心肌炎(giant cell myocarditis)，則會表現猛爆性或急性心衰竭，並常伴隨心室心律不整或傳導阻斷。所有致病原因以病毒性感染為

造成急性心肌炎最主要的原因。在過去的病例報告中，B群克薩奇病毒(group B coxsackieviruses)感染引起之急性心肌炎佔了最多例。然而，近來以分子技術如聚合酶連鎖反應(polymerase chain reaction, PCR)所鑑定的病毒基因體中，發現最常偵測到的是微小病毒B19型(parvovirus B19)和人類疱疹病毒第六型(human herpes virus 6, HHV6)。在寄生蟲感染方面，枯西氏錐蟲(trypanosome cruzi)感染造成之恰卡斯病(Chagas disease)所引起的

表二 臨床病理學(clinicopathology)分類心肌炎

猛爆性心肌炎 (fulminant myocarditis)	病毒性前驅症狀(viral prodrome)後表現急性病症 嚴重的心血管功能不良(cardiovascular compromise) 組織學檢查可見多發性局部活動性心肌炎 可導致死亡的心室功能異常
急性心肌炎 (acute myocarditis)	確定有心室功能異常 可能對免疫抑制治療有反應 可能進展成擴大性心肌病變(dilated cardiomyopathy)
慢性活動性心肌炎 (chronic active myocarditis)	起初對免疫抑制治療有反應 會有臨床及組織學上的復發(relapses) 發展成和慢性發炎變化相關的心室功能異常
慢性持續性心肌炎 (chronic persistent myocarditis)	持續的組織學浸潤並常伴隨局部心肌壞死 沒有心室功能異常現象 可有其他心血管症狀如胸痛或心悸

參考來源：參考資料3



錐蟲性心肌炎則較常見於南美洲地區。其他像是心臟性類肉瘤病(cardiac sarcoidosis)及心臟移植排斥引起之心肌炎也是受到重視的心肌炎類型。

病理機轉

心肌炎導因於外在激發因子與宿主體內免疫系統的交互作用，其病程可能發展成擴張性心肌病變(dilated cardiomyopathy, DCM)或慢性心衰竭。目前有關心肌炎和擴張性心肌病變的分子病理機轉研究大多還是來自齧齒類動物模式以及分離細胞系統。很多促進心肌發炎與增加慢性擴張性心肌病變感受性的因子包括睪固酮(testosterone)和前纖維化細胞激素(profibrotic cytokines)等已經在動物模式研究中確立。病毒性感染在心肌炎的病理機轉中扮演極重要的角色，除了直接造成心肌組織傷害，亦可引起宿主之自體免疫反應。在動物實驗模式中，當動物因感染或自體免疫反應所造成之自體蛋白受損時，會引起先天性免疫反應及類鐸受體(Toll-like receptors, TLRs)的活化。TLR2和TLR4信號可增加腫瘤壞死因子(tumor necrosis factor, TNF)和介白素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)等前發炎性細胞激素的濃度並誘導其釋放，而腫瘤壞死因子和介白素-1 β 會直接改變心臟功能並促進胞外基質重塑(remodeling)，造成纖維化及心臟擴大。另外有研究指出，TLR4信號缺陷的老鼠得到病毒性心肌炎的機會減少，而且降低了病毒在心臟中的複製作用，這

意味著TLR4可增加病毒感染罹患率。

臨床表現

心肌炎的臨床表現千變萬化，而且不同年齡層的病患也可表現不同的症狀。在成年急性心肌炎病患，可能出現疲倦、胸痛、呼吸困難、心悸或昏厥。當發炎部位在心包膜時，心電圖變化可表現ST節段上升，模擬急性心肌梗塞，但血管攝影(angiography)並不會發現明顯冠狀動脈疾病。而極少數胸痛情況可能伴隨冠狀動脈痙攣(vasospasm)。在嬰幼兒的症狀則較不具特異性，表現可為焦躁不安、發燒、食慾不振、心搏過速及發紺。至於超過兩歲的幼童，臨床表現可能是胸痛、腹痛、肌痛、疲倦、咳嗽及水腫。而症狀嚴重程度在兒童心肌炎中與年齡分布相關，通常以新生兒和嬰幼兒的影響程度最為嚴重。

診斷治療

雖然根據Dallas criteria來對心肌組織切片做心肌炎病理診斷的敏感度並不高，但此準則仍是目前在臨床上最常用的標準診斷方法。其他實驗室診斷如非特異性的發炎血清標記(serum markers)通常不會用來診斷急性心肌炎，不過有研究顯示，急性心肌炎病患若剛開始血清表現較高濃度的細胞凋亡因子及其配體(Fas and Fas ligand)，則可能有較高死亡率。另外在影像學檢查中，心臟超音波對於心肌炎診斷雖不具特異性，但可用來排除其他造



成心衰竭的因素，如瓣膜性或先天性心血管疾病。而猛爆性心肌炎和急性心肌炎在心臟超音波上的特徵也有所差別，前者通常不會表現左心室擴大，但具有增厚的心室壁；後者則表現左心室擴大及較差的心室功能，但心室壁厚度正常。對於疑似心肌炎病例的非侵入性(noninvasive)評估，心臟磁共振造影(cardiac magnetic resonance imaging, CMR)是臨床上常用的工具，其診斷準則是依據Lake Louise criteria。發生急性心肌炎時，在注射釷(gadolinium)顯影劑約1~2分鐘後，可能偵測到增加的T1加權自旋回音心肌訊號(T1-weighted spin-echo myocardial signal)。另外，T2加權自旋回音心肌訊號(T2-weighted spin-echo myocardial signal)上升則意味著心肌水腫。延遲顯影(late gadolinium enhancement, LGE)也可能表現，尤其出現在心臟外側壁的心外膜區域或心室中隔，表示發生心肌壞死。因此，LGE的位置也可用於預測病毒病原體以及幫助心肌組織切片的組織病理學診斷。然而，心臟磁共振造影對於慢性心肌炎的診斷則仍有待商榷。

對於罹患心肌炎的病人，通常會給予初步心衰竭治療(initial HF therapy)，包括利尿劑和血管舒張劑，若狀況穩定則給予進一步心衰竭治療(further HF therapy)藥物，例如乙型阻斷劑(beta blockers)和血管收縮素轉化酶抑制劑(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)，之後再進行觀察追蹤。相對地，當實行初步心衰竭治療後無法達到穩定狀況時，則須啟用心室輔助器(ventricular assist device, VAD)和主動脈

內氣球幫浦(intra-aortic balloon pump, IABP)，若情況還是不穩定，則考慮給予免疫調節劑(immunomodulator)、類固醇(steroids)或干擾素(interferon)等特效療法。如果以上治療都無法改善病情，則須進行心臟移植。

預後

心肌炎病患的預後好壞取決於其臨床表現及心肌組織切片病理結果。若急性心肌炎病患保有正常左心室射出分率(preserved left ventricular ejection fraction)，則預後較佳。對於患有猛爆性心肌炎且血液循環不佳的病人而言，若在猛爆期(fulminant phase)即給予積極性藥物治療(aggressive pharmacological therapy)或/和機械性循環輔助(mechanical circulatory support)，則可有良好的長期預後，而且也可能比急性心肌炎患者恢復得更完全。另外有研究顯示，疑似心肌炎且合併心電圖QRS波 ≥ 120 毫秒時，有較高機率的心因性死亡事件發生或須實行心臟移植手術。至於以免疫組織學或病理切片方法來評估預後，則發現不論是經由達拉斯準則診斷或者有偵測到病毒基因體，都無法作為不良結果的預測因子。就心肌組織切片結果、臨床表現以及藥物治療等不同層面綜合研究，所得統計數據顯示，心臟衰竭分級(NYHA class)為第三或第四等級的病患，伴隨免疫組織學陽性反應，且未接受乙型阻斷劑治療時，在無心臟移植的情況下，其五年內存活率約39%，預後極差。



結語

心肌炎的致病原因廣泛，且症狀多變，初期常以心血管系統以外的症狀表現，而容易導致誤診。雖然已有許多診斷方法被提出，但仍因各有限制而無法達到高準確率。因此，對於第一線基層醫療醫師而言，欲快速正確診斷心肌炎的確不容易。另外，目前對於身體免疫調節在病毒性心肌炎中扮演的角色研究，大多僅止於動物模式，以病理機轉為導向的治療 (mechanism-based therapy) 尚未獲得證實，使用免疫抑制劑是否能有效治療急性心肌炎，也在不同的研究中出現爭議性結果。因此，力求心肌炎的診斷與治療上的突破，仍是研究專家們繼續努力的目標。依目前美國醫界的研究趨勢，未來新的治療策略導向將轉為專一路徑標靶 (pathway-specific targets)，包括辨識會影響心肌炎易感性的個體或預測復原可能性之基因體。

參考資料

1. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD et al: Myocarditis. A histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol.* 1987; 1: 3-14.
2. Herskowitz A, Ahmed-Ansari A, Neumann DA, et al: Induction of major histocompatibility complex antigens within the myocardium of patients with active myocarditis: a nonhistologic marker of myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 1990; 15: 624-32.
3. Lieberman EB, Hutchins GM, Herskowitz A et al: Clinicopathologic description of myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 1991; 18: 1617-26.
4. Sagar S, Liu PP, Cooper LT: Myocarditis. *Lancet.* 2012; 379: 738-47.
5. Elamm C, Fairweather D, Cooper LT: Pathogenesis and diagnosis of myocarditis. *Heart.* 2012; 98: 835-40.
6. Fairweather D, Yusung S, Frisancho S et al: IL-12R β 1 and TLR4 increase IL-1 β and IL-18-associated myocarditis and coxsackievirus replication. *J Immunol.* 2003; 170: 4731-7.
7. Fuse K, Kodama M, Okura Y, et al: Predictors of disease course in patients with acute myocarditis. *Circulation.* 2000; 102: 2829-35.
8. Felker GM, Boehmer JP, Hruban RH, et al: Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36: 227-32.
9. Dejan S, Marina I: Viral myocarditis diagnostic and therapeutic challenge for physicians. *Acta Facultatis Medicae Naissensis.* 2012; 29: 69-80.
10. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F et al: Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59: 779-92.