

# 病毒性心肌炎

邱佑寧 黃美智

## 一、前言

心肌炎是指由多種原因引起的心肌細胞發炎疾病，是部份急性心衰竭、猝死、慢性心臟病變的潛在病因<sup>1</sup>，可由感染性、自體免疫、藥物過敏或由其他全身性疾病所引起(表一)。其中感染性最常見，在已開發國家為病毒性，南美洲以原蟲 *trypanosoma cruzi*(克氏錐蟲)造成 Chagas Disease 最多。臨床上可分成重症、急性、慢性。急性心肌炎常發生年輕成人病患，臨床表現輕重差異很大，從無症狀到猝死皆有可能，一些病人快速產生嚴重心衰竭，導致心源性休克與多重器官衰竭，稱為重症心肌炎(fulminant myocarditis)。

心肌組織切片(endomyocardial biopsy, EMB)一直以來被視為是心肌炎診斷的標準，近一半EMB確診的急性心肌炎的病人可完全康復，1/3的病人有心臟相關的後遺症<sup>2</sup>，如心律不整，慢性心功能不全，甚至進展成擴張性心肌病變(dilated cardiomyopathy, DCM)，是除了冠心病外，最常見的繼發性DCM原因，多發生在20到50歲男性(男女比為2:1)<sup>3</sup>，患者代償的心室擴大，但仍因心室收縮與舒張的功能下降，產生心衰竭症狀，即使給予適當心衰竭治療，5年存活率僅55%<sup>3</sup>，是心臟移植主要原因之一，在治療上還是很大的挑戰。

## 二、病因與流行病學

急性心肌炎的流行病學資料還不清楚，一般發生在年輕成人病患與兒童，年發生率約為十萬分之一，由於症狀通常輕微且自限(self-limit)，實際發生率遠比診斷多<sup>3</sup>。根據死後常規屍體檢驗，有1-9%有心肌炎現象<sup>2</sup>。多數研究也顯示男性比例略高於女性<sup>4</sup>，但發生其他感染性疾病的機率並未增加<sup>5</sup>。

病毒是引起的心肌炎最常見的原因，如約一半來自A、B型克沙奇(coxsackie

group A、B)、伊科病毒(echovirus)、小兒麻痺病毒(poliovirus)等腸病毒(enterovirus, EV)，傳統上被認為是最常見的致病原因<sup>6</sup>。又以coxsackie B virus為佔最多。其它RNA病毒如influenza、hepatitis C、DNA病毒如腺病毒(adenovirus, ADV)、皰疹病毒herpesvirus ( varicella zoster、 cytomegalovirus、 Epstein-Barr virus)都被發現是心肌炎的原因<sup>7</sup>。

藉由聚合酶連鎖反應(polymerase Chain reaction, PCR)、原位雜交法(in situ hybridization)等各種分子生物技術，可在約30-50%的心肌炎或DCM患者中檢測出病毒基因體片段<sup>3</sup>，病毒種類有地域時間

性的不同，近來parvovirus B19 (PVB19)、human herpes virus 6 (HHV6)快速增加，有從傳統的ADV、EV為主，轉變為PV-B19、HHV6的趨勢<sup>8</sup>。

### 三、病理機轉

超過90%的人在一生當中都會受到一種或多種親心肌性(cardiotropic)病毒感染，但不產生心肌炎，只有少數人有臨床症狀<sup>8</sup>，病毒感染約有3-6%會造成心肌炎<sup>3</sup>。容易造成感染的病毒、宿主基因、環境等因素如營養不良、懷孕、運動等已在動物實驗中發現<sup>5</sup>，人體還未證實。

對致病機轉的了解大部分來自病毒感染的小鼠模型，如coxsackievirus B3 (CVB3)，主要分為3個時期，急性、亞急性與慢性期。在急性期(注射CVB3 0-3天)，心肌受損來自病毒的直接傷害或免疫反應，和重症心肌炎的產生有關。CVB與ADV結合到coxsackie- adenovirus receptor (CAR)感染心肌細胞，表現蛋白酶分解結構蛋白dystrophin，產生心肌壞死，活化的巨噬細胞表現IL-1，IL-2，TNF- $\alpha$ ，

INF- $\gamma$ 等細胞激素，NK細胞藉由perforin和granzymes破壞受感染細胞，都可能造成心肌損傷<sup>2</sup>。CAR表現在大腦與心臟，在周產期(perinatal periods)時最多，隨年紀逐漸降低，可說明部分在小孩的易感原因<sup>4</sup>。

在亞急性期(4-14天)，細胞免疫、抗體產生導致病毒清除，若免疫反應持續活化，可能藉由molecular mimicry (病毒與心肌抗原交互作用)，產生自體抗體(autoantibody)。也有少數人並未完全清除病毒，形成慢性感染，而進入慢性期(15-90天)，經由持續病毒感染、自體免疫、細胞凋亡等3種機轉損害心肌細胞，與心臟重塑(cardiac remodeling)、漸進的心室擴大等過程，最終導致DCM<sup>2</sup>。

### 四、臨床表現

急性心肌炎臨床表現隨病變的程度、年齡、性別不同。兒童的症狀一般較為嚴重，多數成人急性心肌炎症狀輕微，輕重差異很大<sup>4</sup>。在心肌症狀出現前數日至數週，病人通常有類似感冒的病毒感

症狀，如發燒、疲倦、肌肉痠痛、關節痛、呼吸道或腸胃道症狀，心臟相關症狀較晚，從疲倦、肌肉痠痛、胸痛、呼吸困難、心悸、運動耐受降低<sup>4</sup>，到各種心衰竭表徵、休克、猝死等都可能產生<sup>9</sup>，而大部份的

病人僅有心電圖改變的次臨床(subclinical)表現。一個收集3055位懷疑急性或慢性心肌炎成人病患研究的統計，72%病人有呼吸困難，32%有胸痛，18%有心率不整症狀<sup>4</sup>。胸痛一般為心絞痛型或非典型，其中一些與冠狀動脈痙攣有關，胸膜疼痛可能暗示有心包膜炎。各種類型的心律失常皆可能發生，以心室性期前收縮最多見。心室性心律不整或房室阻斷(AV block)使心臟輸出降低，導致心悸、暈厥(syncope)，甚至猝死。猝死也可能是首見症狀，特別

是小於40歲、軍人、年輕運動員病人，佔猝死原因最多12%<sup>4</sup>。

病人的心衰竭症狀，許多來自已存在的長期心肌病變，因為病毒感染而惡化，例如有明顯的心界擴大，運動耐受度逐漸變差的現象<sup>7</sup>。急性DCM的症狀大多輕微，病人可自行回復至正常的心臟大小與功能<sup>2</sup>，少數病人在2星期內產生嚴重心衰竭，伴隨虛弱、發燒等臨床表現，需給予機械性循環輔助，稱為重症心肌炎。

## 五、診斷

病毒性心肌炎的診斷在過去時常是排除性的<sup>3</sup>，在出現急性心衰竭、胸痛、暈厥、心肌心包炎(myopericarditis)等各項臨床症狀之一，並發現有不明原因troponin升高、心電圖顯示有急性心肌受損、或心臟超音波或心臟核磁共振成像顯示心肌功能異常等其中一項，排除其他疾病，可診斷為臨床上疑似的心肌炎<sup>1</sup>。EMB可做確定診斷。需與病毒性心肌炎作鑑別的有急性心肌梗塞(AMI)、其他原因造成的心肌炎，如巨細胞心肌炎(giant-cell myocarditis)、嗜伊紅性心肌炎(eosinophilic myocarditis)、週產期心肌病變(peripartum cardiomyopathy)與類肉瘤病(cardiac sarcoidosis)<sup>8</sup>。

評估方式包括詳細的病史、理學、實驗室檢查。病人在1~3週前有病毒感染前驅症狀，出現心搏過速、第1心音

減弱、第3、4心音奔馬律(S3、S4 gallop)<sup>10</sup>。在疾病初期有與AMI相似的troponin I、T、CK-MB升高，ST elevation的心電圖改變，於2週後消退<sup>3</sup>，其他發炎指標如紅血球沉降速率、C-反應蛋白與白血球數的上升，通常不具診斷性<sup>1</sup>。之後ECG呈現ST-T波非特定改變、心律不整、傳導延遲等多樣的變化<sup>2</sup>，非持續性室心搏過速臨床重要性還未證實，但有Q波、bundle branch block病人有較高的死亡或心臟移植率<sup>6</sup>。

非侵入性的影像學檢查，如心臟超音波(echocardiogram)可用於評估心室大小、厚度、收縮舒張功能、室壁活動、偵測室內血栓，及最重要的，排除其他先天性、瓣膜性原因造成的心衰竭<sup>4</sup>。心肌炎有非特定的超音波表現，限制其診斷功能，Pinamonti等人發現於41位組織學確診的

心肌炎病人，69%有左心室功能不全，23%有右心室功能不全，15%有室內血栓，7%有舒張期充血異常<sup>11</sup>，右心室功能不全雖較少見，但與死亡或需要心臟移植等不好預後有關。重症心肌炎早期因發炎室壁增厚，與亞急性心肌炎(左心室擴大與正常的室壁厚度)不同，可幫助診斷重症心肌炎。

心臟核磁共振成像(cardiac MRI)是近年來快速發展的診斷工具，藉由偵測受傷組織中不同的細胞內或組織內水腫，充血或微血管滲透，壞死或纖維化的產生<sup>4</sup>，在合併 contrast-enhancement CMR(CE-CMR)(顯示心肌壞死、纖維化)、T2-

weighted imaging (顯示間質水腫)等不同技術時，可達到最好的敏感性(sensitivity) 67% 與專一性(specificity)91%<sup>1</sup>，未來可能作為疑似心肌炎標準的診斷方式<sup>8</sup>，但對於發炎類型及病毒種類，仍須進行EMB才能得知。目前在有疑似重症心肌炎、巨細胞心肌炎症狀時，早期的使用EMB做診斷，並採用針對性療法，是2007 AHA/ACCF/ESC所建議的14項EMB適用時機中的class 1 indication<sup>4</sup>。由於有很低發生併發症或死亡的機率(小於0.2%)與敏感度低、取樣與判讀差異等問題，一般只在評估利益大於風險時使用，而不作為常規的診斷。

## 六、治療及預後

治療方面，隨病情而有不同(表二)。病人可能因類似感冒症狀就診，在有troponin升高、ECG改變而無心臟相關症狀且心室功能正常時，通常在1-2星期後重新檢視，確認troponin是否回復正常值，及有無心衰竭或心律不整產生。有左心室收縮功能減退現象，左心室射出率(left ventricular ejection fraction, LVEF) < 40%的病人依照AHA/ACC對無症狀Stage B心衰竭的建議，開始使用ACEI/ARB或加上beta-blocker。病人的短期預後良好，長期預後未知<sup>1</sup>。

有心臟相關症狀患者常以症狀緩解為主。心衰竭在急性與慢性心肌炎都有很高的發生率，一般依治療指南上建議，急

慢性心衰竭的標準治療。雖然目前還沒有針對心肌炎患者的臨床試驗，但有證據顯示疑似心肌炎的預後和beta-blocker使用情形有關<sup>9</sup>。利尿劑、乙型交感神經受體阻斷劑(beta-blocker)、血管收縮素轉化酶抑制劑(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)、腎上腺醛固酮(aldoosterone)拮抗劑可在不同的臨床狀況下使用<sup>2</sup>。心律不整需監測，有心室性心律不整或傳導阻斷應住院觀察心電圖<sup>1</sup>，嚴重有症狀者可考慮使用抗心律不整藥物，安置暫時或永久性節律器(pacemaker)或心臟去顫器(implantable cardioverter defibrillator, ICD)<sup>4</sup>。

重症患者優先評估、穩定血流動力狀態，給予積極藥物治療、機械性循環輔助(mechanical circulatory support)可能需長達7到70天<sup>2</sup>、強心劑(inotropic agent)在心輸出量太低、有器官低灌注(hypoperfusion)症狀時使用<sup>2</sup>，葉克膜(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)也可作為心臟移植前過渡<sup>1</sup>，即使有最好的治療，短期死亡率仍高達 20%，但從急性期恢復的病患有良好的長期預後，左心室功能可幾乎回復正常，不進展成DCM，在一研究中，11年存活率可達93%<sup>2</sup>。原因可能來自嚴重的發炎反應在清除病毒同時，暫時性抑制心臟功能<sup>8</sup>。組織學確診的心肌炎病人1年存活率為80%，5年存活率50-60%<sup>2</sup>，與心臟衰竭分級等因素有關，有14-52%不等的病人進展成DCM<sup>8</sup>。一般組織學診斷或偵測到病毒基因體，作為不良預後的預測因子，目前都還有爭議。此外，通常建議急性心肌炎患者，即使在症狀改善後6個月內也應減少運動，避免病毒複製加劇。

除了傳統的心衰竭治療，近來有學者提出以免疫抑制(immunosuppression)、免疫吸附(immunoabsorption)、免疫調節(immunomodulation)、抗病毒等病因針對性的治療方式(表三)。急性期的發炎反應有助於清除病毒，目前除了巨細胞心肌炎、嗜伊紅性心肌炎、類肉瘤病、發炎疾病如SLE1或經驗性用於預防心臟移植外<sup>7</sup>，不建議常規的使用免疫抑制劑<sup>2</sup>，一個較大型的多中心臨床試驗 US Myocarditis Treatment Trial結果也顯示使用免疫抑制

劑 prednisone 合併 azathioprine 或 cyclosporin 與安慰劑相比，無法改善病人的LVEF、死亡率<sup>1</sup>。但對於病毒陰性的慢性 DCM 患者，Tailored Immunosuppression in Inflammatory Cardiomyopathy (TIMIC) 研究發現使用 prednisone 合併 azathioprine，可以改善病人的LVEF (從26%到46%)、心臟衰竭分級(NYHA functional class)，降低左心室體積(LV dimension)，對死亡或住院的影響需要更大的試驗證明<sup>1</sup>。DCM病人以免疫吸附去除心肌自體抗體、或在有ADV/EV病毒基因表現的病人間隔一天使用interferon(INF)-beta持續6個月，也有初步的臨床結果<sup>2</sup>，但後續的研究發現並非所有病毒都可達到完全清除，可能需要做劑量、頻次、治療方案上的調整，目前能提供的治療建議有限<sup>6</sup>。

高劑量免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)有抗病毒與免疫調節功能<sup>2</sup>，雖然在部分研究中可降低病毒量，改善LVEF，但2001年Intervention in Myocarditis and Acute Cardiomyopathy (IMAC)試驗結果顯示，62位最近6個月內發生DCM成人，使用IVIG或安慰劑有接近相同程度的LVEF改善<sup>2</sup>與存活率<sup>1</sup>。目前不建議成人使用IVIG。對於急性心肌炎兒童病患使用IVIG的研究結果也很分歧，一些病例報告顯示可改善1年後的存活率與LVEF<sup>4</sup>，然而有研究指出使用IVIG，1年、5年存活率(81%，74%)皆與cortisone相似，未有更好的治療效果。<sup>6</sup>

## 七、結論

心肌炎雖然是不常見的疾病，但造成的嚴重案例仍時有所聞，是臨床上不能輕忽的疾病，傳統的治療雖然只能延

緩不能控制疾病的進展，但藉由對病理機轉更多的了解，未來有機會發展出更好的治療方式。

表一、Causes of myocarditis<sup>6</sup>

Infectious causes	Non-infectious causes
<p>RNA viruses: picornaviruses (coxsackie A + B, echovirus, poliovirus, hepatitis virus), orthomyxovirus (influenza), paramyxoviruses (respiratory syncytial virus, mumps), togaviruses (rubella), flaviviruses (dengue fever, yellow fever)</p> <p>DNA viruses: adenovirus (A 1, 2, 3, and 5), erythrovirus [1 (B19V) and 2], herpesviruses (human herpes virus 6 A/B, cytomegalievirus, Epstein-Barr virus, varicella-zoster virus), retrovirus (HIV)</p> <p>Bacteria: chlamydia (<i>C. pneumonia/psittacosis</i>) haemophilus influenzae, legionella, pneumophila, brucella clostridium, francisella tularensis, neisseria meningitis, mycobacterium (tuberculosis), salmonella, staphylococcus, streptococcus A, S. pneumonia, tularemia, tetanus, syphilis, <i>Vibrio cholera</i></p> <p>Spirocheta: <i>Borrelia recurrentis</i>, leptospira, <i>Treponema pallidum</i></p> <p>Reckettisia: <i>Coxiella burnetii</i>, <i>R. rickettsii/prowazekii</i></p> <p>Fungi: actinomyces, aspergillus, candida, cryptococcus, histoplasma, nocardia</p> <p>Protozoa: <i>Entamoeba histolytica</i>, leishmania, <i>Plasmodium falciparum</i>, <i>Trypanosoma cruzi</i>, <i>Trypanosoma brucei</i>, <i>Toxoplasma gondii</i></p> <p>Helminthic: ascaris, <i>Echinococcus granulosus</i>, Schistosoma, <i>Trichinella spiralis</i>, <i>Wuchereria bancrofti</i></p>	<p>Autoimmune diseases: dermatomyositis, inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, sjögren syndrome, systemic lupus erythematoses, Wegener's granulomatosis, giant cell myocarditis</p> <p>Drugs: aminophyllin, amphetamine, anthracyclin, catecholamines, chloramphenicol, cocaine cyclophosphamid, doxorubicin, 5-fluoruracil, mesylate, methylsergit, phenytoin, trastuzumab, zidovudine</p> <p>Hypersensitivity reactions (drugs): azitromycin, benzodiazepines, clozapine, cephalosporins, dapson, dobutamin, lithium, diuretics, thiazide, methyl dopa, mexiletine, Streptomycin, sulfonamides, non-steroidal anti-inflammatory drugs, tetanus toxoid, tetracycline, tricyclic antidepressiva</p> <p>Hypersensitivity reactions (venomes): bee, wasp, black widow spider, scorpion, snakes</p> <p>Systemic diseases: Churg-Strauss syndrome, collagen diseases, sarcoidosis, Kawasaki disease, scleroderma</p> <p>Others: heart stroke, hypothermia, transplant rejection, radiation injury</p>

表二、Clinical classification for the diagnosis of myocarditis on the basis of level of diagnostic certainty<sup>1, 12</sup>

<p>猛爆性心肌炎(<u>fulminant myocarditis</u>)<sup>4</sup></p>	<p>病毒性前驅症狀後表現急性病症<sup>4</sup></p> <p>嚴重的心血管功能不良<sup>4</sup></p> <p>組織學檢查可見多發性局部活動性心肌炎<sup>4</sup></p> <p>可導致死亡的心室功能異常<sup>4</sup></p>
<p>急性心肌炎(<u>acute myocarditis</u>)<sup>4</sup></p>	<p>可能，臨床症狀不明顯 (possible subclinical)<sup>4</sup></p> <p>有 biomarker、ECG、影像學檢查異常<sup>4</sup></p> <p>無心血管相關症狀，治療方法未知<sup>4</sup></p>
	<p>疑似(probable)<sup>4</sup></p> <p>有 biomarker、ECG、影像學檢查異常<sup>4</sup></p> <p>有心血管相關症狀，針對症狀治療<sup>4</sup></p>
	<p>明確(definite)<sup>4</sup></p> <p>需有組織學確認，針對性治療<sup>4</sup></p>

表三、Myocarditis and DCM treatment trials<sup>4</sup>

Treatment Trial	Trial Type	Disease	No. of Patients	Agent(s)	Primary Outcome Measure	Result
<i>Adults: Acute Myocarditis</i>						
Jones, <sup>161</sup> 1991	Prospective	Acute lymphocytic myocarditis	9	Prednisone plus azathioprine	Improvement in LVEF	No treatment benefit
Maisch, <sup>162</sup> 1995	RCT	Acute lymphocytic myocarditis	17	Prednisone plus either cyclosporine or azathioprine	Improvement in LVEF at 3 mo	Significant treatment benefit
Mason, <sup>17</sup> 1995: The Myocarditis Treatment Trial	RCT	Acute lymphocytic myocarditis	111	Prednisone plus cyclosporine	Improvement in LVEF at 6 mo	No treatment benefit
McNamara, <sup>163</sup> 1997	Prospective	Acute lymphocytic myocarditis	10	IVIg	Improvement in LVEF at 1 y	Treatment benefit
McNamara, <sup>164</sup> 1999: Immune Modulation for Acute Cardiomyopathy	RCT	Acute lymphocytic myocarditis	62	IVIg	Improvement in LVEF at 6 mo	No treatment benefit
Cooper, <sup>165</sup> 2008: Giant Cell Myocarditis Treatment Trial	Prospective	GCM	11	Prednisone plus cyclosporine	Survival at 1 y	Treatment benefit
<i>Children: Acute Myocarditis</i>						
Chan, <sup>166</sup> 1991	Retrospective	Acute myocarditis	13	Prednisone (1 patient also received azathioprine)	Clinical improvement (ECG changes, heart size, ejection fraction)	Small treatment benefit
Drucker, <sup>167</sup> 1994	RCT	Acute myocarditis	21	IVIg	Survival and improvement in LVEF at 1 y	Treatment benefit
<i>Chronic Myocarditis/DCM</i>						
Parrillo, <sup>168</sup> 1989	RCT	Idiopathic DCM	102	Prednisone	Improvement in LVEF at 3 mo	Small treatment benefit
Wojnicz, <sup>169</sup> 2001	RCT	DCM	84	Prednisone plus azathioprine	Composite of death, heart transplantation, and hospital readmission at 2 y	No treatment benefit (secondary outcome benefit)
Frustaci, <sup>170</sup> 2003	Prospective	Active lymphocytic myocarditis with chronic heart failure	41	Prednisone and azathioprine	Improvement in LVEF at 1 y	Treatment benefit for patients with no viral genome in the myocardium
Gullestad, <sup>171</sup> 2001	RCT	DCM	40	IVIg	Improvement in LVEF at 26 wk	Treatment benefit
Kuhl, <sup>160</sup> 2003	Prospective	Chronic virus-positive DCM	22	Interferon- $\beta$	Viral clearance and improvement in LV size and LVEF at 6 mo	Treatment benefit for both outcomes
Frustaci, <sup>172</sup> 2009: Therapy in Inflammatory Dilated Cardiomyopathy	RCT	Chronic virus-negative DCM	85	Prednisone and azathioprine	Improvement in LVEF at 6 mo	Significant treatment benefit
<i>Abbreviations:</i> LVEF indicates left ventricular ejection fraction; RCT, randomized controlled trial.						

## 八、參考資料

1. Sagar S, Liu PP, Cooper LT, Jr. Myocarditis. *Lancet* 2012;379(9817):738-47.
2. Lynne Warner Stevenson, Joseph Loscalzo. Cardiomyopathy and Myocarditis. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18 ed. AccessPharmacy: McGraw-Hill.
3. Kuhl U, Schultheiss HP. Viral myocarditis: diagnosis, aetiology and management. *Drugs* 2009;69(10):1287-302.
4. Lori A. Blauwet LTC. Myocarditis. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;52(4):274-88.

5. Yajima T, Knowlton KU. Viral myocarditis: from the perspective of the virus. *Circulation* 2009;119(19):2615-24.
6. Schultheiss HP, Kuhl U, Cooper LT. The management of myocarditis. *European heart journal* 2011;32(21):2616-25.
7. Sean P. Pinney DMM. Myocarditis and Specific Cardiomyopathies. In: Hurst's The Heart 13 ed. AccessMedicine: McGraw-Hill.
8. Dennert R, Crijns HJ, Heymans S. Acute viral myocarditis. *European heart journal* 2008;29(17):2073-82.
9. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, et al. Update on myocarditis. *Journal of the American College of Cardiology* 2012;59(9):779-92.
10. Schultz JC, Hilliard AA, Cooper LT, Jr., Rihal CS. Diagnosis and treatment of viral myocarditis. *Mayo Clinic proceedings* 2009;84(11):1001-9.
11. Jeserich M, Konstantinides S, Pavlik G, Bode C, Geibel A. Non-invasive imaging in the diagnosis of acute viral myocarditis. *Clin Res Cardiol* 2009;98(12):753-63.
12. 陳郁安、羅名字、黃國晉. 心肌炎. *家庭醫學與基層醫療* 2012;27(12):434-8.