

## 過敏性心筋炎の病態と病理

東京女子医科大学医学部病理学（第二）

ヨシザワ サエコ ウト ケンタ オダ ヒデアキ ニシカワ トシオ  
吉澤佐恵子・宇都 健太・小田 秀明・西川 俊郎

（受理 平成26年1月29日）

## Hypersensitivity Myocarditis: Clinical and Pathological Features

Saeko YOSHIZAWA, Kenta UTO, Hideaki ODA and Toshio NISHIKAWA

Department of Pathology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

Hypersensitivity myocarditis (HSM) is a well-known cardiac manifestation of a delayed-type hypersensitivity response caused by a variety of drugs including antiepileptic drugs, inotropes, diuretics, and antibiotics. Most patients with HSM are clinically asymptomatic and are frequently diagnosed incidentally at the time of heart transplantation or autopsy. Histologically, the diagnosis of HSM is based on the presence of a mixed eosinophil-rich infiltrate containing lymphocytes, macrophages, and plasma cells but little myocyte necrosis. HSM is usually resolved by drug withdrawal and corticosteroid therapy, but it can have an aggressive course and a fatal outcome, and it can even exacerbate heart failure in patients awaiting heart transplantation. Therefore, early tissue diagnosis of HSM by endomyocardial biopsy should be considered for an appropriate treatment. This review covers the clinical and pathological characteristics, prognosis, and histological differential diagnosis of HSM.

**Key Words:** eosinophils, myocarditis, heart failure, heart transplantation, drugs

## はじめに

心筋炎は、その組織学的特徴や浸潤する炎症細胞により、リンパ球性心筋炎、巨細胞性心筋炎、好酸球性心筋炎、肉芽腫性心筋炎に分類される。その中で、好酸球性心筋炎は心筋内に好酸球浸潤を組織学的に認めるものであり、好酸球顆粒中に含まれる主要塩基性タンパク (major basic protein : MBP) や好酸球性カチオン蛋白 (eosinophilic cationic protein : ECP) の細胞毒性により、心筋細胞障害が引き起こされる。好酸球性心筋炎の原因は多岐にわたるが、大別すると、①好酸球増多症候群 (hypereosinophilic syndrome : HES) に伴うもの (loeffler endocarditis)、②寄生虫感染に伴うもの (chagas disease)、③薬剤過敏症に伴うもの、となる。このうち③は過敏性心筋炎 (hypersensitivity myocarditis) と呼ばれ、様々な薬剤による遅延性過敏反応により惹起される心筋炎である<sup>1)</sup>。1942年、Frenchらが剖検検体を用いた検討によりサルファ剤投与と心における好酸球浸潤との関連を報告したのを機に<sup>2)</sup>、様々な薬剤が過敏性

心筋炎の原因となり得ることが明らかとなってきた。臨床的には無症状の場合が多く、心不全を合併したとしてもその程度は典型的には軽度であり、移植時のレシピエント摘出心や剖検心の組織診断により偶発的に診断される場合が多い。このため、臨床的には本疾患の重要性は認識されていない場合も多いと思われるが、心不全を発症し急激な経過を辿る症例や不整脈による突然死に至った症例も報告されており<sup>1)3)-5)</sup>、決して看過できない病態である。また、その病理診断は、他の好酸球性心筋炎との鑑別が問題となる場合もある。本稿では過敏性心筋炎の臨床像、病理組織診断を中心に概説し、併せてこれまでの過敏性心筋炎に関する報告や、心移植待機症例の移植時摘出心を用いた自験例についても触れた。

## 1. 発症頻度

過敏性心筋炎の症例はしばしば無症状であり、臨床的に見過ごされている場合が多い。このため、その発症頻度に関しては、今まで剖検心や心移植時のレシピエント摘出心を用いた検討が行われてきた。

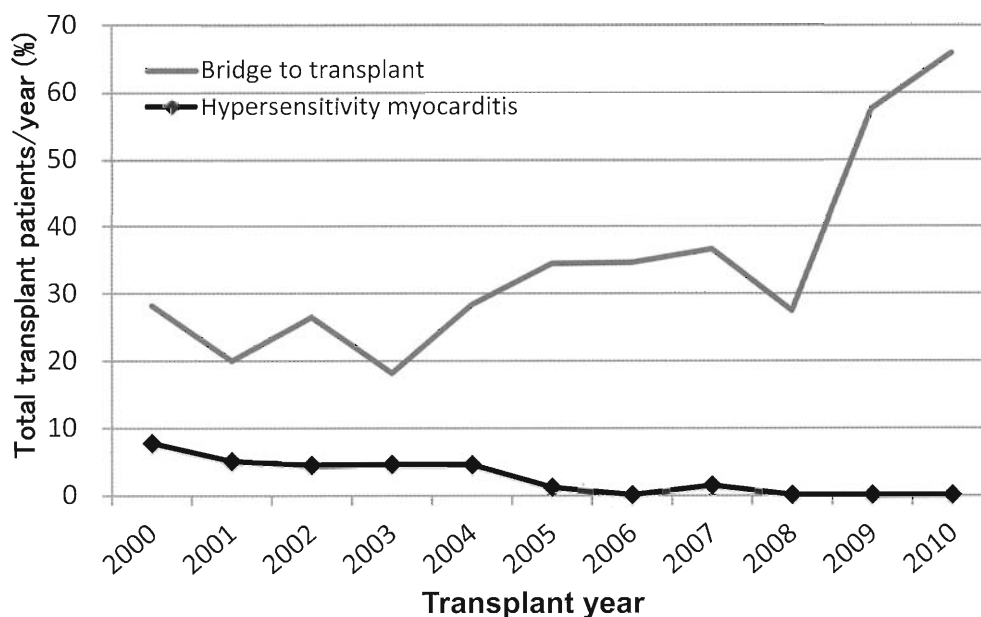


Fig. 1 Rates of pre-transplant hypersensitivity myocarditis and left ventricular assist device (LVAD) implantation before transplant (bridge to transplant)  
The rate of pre-transplant hypersensitivity myocarditis at Columbia University Medical Center has decreased as the rate of LVAD implantation before transplant has increased.

剖検例においては0.5~5%程度と報告されているが、多様な薬剤を投与されている末期心不全患者においてはその頻度は高くなる傾向があり、移植時の摘出心を用いた検討では2.4~23%である<sup>6)</sup>。本邦においては症例報告のみであり<sup>7-9)</sup>、発症頻度は不明であるが、東京女子医科大学病院にて心移植を施行した10症例における摘出心の組織学的検討では、過敏性心筋炎を示唆する所見を認めた症例は皆無であった。

米国コロンビア大学メディカルセンターにおいて、2000~2010年に心移植を施行した症例766名の検討では、移植時の摘出レシピエント心において、組織学的に約2.7%の症例に過敏性心筋炎の所見が認められた<sup>10)</sup>。なお、移植前に過敏性心筋炎と診断されたケースは皆無であった。また興味深いことに、発症頻度を移植年毎に比較すると、減少傾向にあることが明らかとなった (Fig. 1)。同施設で1980~1990年に心移植を施行した250症例における検討では、過敏性心筋炎の頻度は7.2%であり<sup>11)</sup>、単一施設での検討ではあるが、移植待機症例における同心筋炎の頻度は近年減少傾向にある可能性が示唆された。その理由としては、近年増加している移植前の補助人工心臓植え込み、いわゆる bridge to transplant 症例が増えていることが関係しているかもしれない (Fig. 1)。実際、補助人工心臓植え込み後に昇

圧剤の離脱が可能となり、過敏性心筋炎が軽快した症例が報告されており<sup>12)</sup>、補助人工心臓植え込みによるカテコラミンや血管拡張薬、利尿剤等、過敏性心筋炎の原因となり得る薬剤からの離脱が、同心筋炎の発症頻度の減少に寄与している可能性がある。

## 2. 発症機序

過敏性心筋炎は様々な薬剤による遅延性過敏反応により惹起される心筋炎であり、薬剤による直接の細胞毒性による心筋炎、いわゆる toxic myocarditis とは異なる病態である。また、発症は薬物の投与量には依存しないとされる<sup>1)</sup>。

発症機序は、多くの報告ではハプテンモデルで説明されている。通常、1,000Da以下の微小な化合物は生体内で代謝され、免疫原性を有さない。しかし、薬剤由来の化合物が、アルブミン等の細胞外可溶性蛋白やインテグリン等の膜蛋白、細胞内蛋白等のキャリアタンパクに共有結合して免疫原性をもつとT細胞に提示される。主として病態に関わるのはヘルパーT細胞のうちTh2細胞である。活性化されたTh2細胞は、IL-4、IL-13、IL-5などのサイトカインを産生し、Bリンパ球のIgEやIgG4の産生を促進するとともに、肥満細胞や好酸球による炎症を惹起する。Th2細胞は特にIL-5を多量に産生するため、組織への好酸球の遊走が誘導され、薬剤過敏性反応における典型的な高度の好酸球浸潤を伴う病変が形

Table 1 Drugs associated with hypersensitivity myocarditis

Acetazolamide	Cyclosporine	Nitroprusside
Amitriptyline	Digoxin	Oxyphenbutazone
Aminophylline	Dobutamine	Para-aminosalicylic acid
Amphotericin B	Ephedra	Penicillin
Ampicillin	Furosemide	Phenindione
Azathioprine	Heparin	Phenylbutazone
Azithromycin	Hydralazine	Phenytoin
Benzodiazepines	Hydrochlorothiazide	Spirolactone
Bumetanide	Indomethacin	Streptomycin
Captopril	Interleukin-2	Sulfadiazine
Carbamazepine	Isoniazid	Sulfamethoxypyridine
Cephalosporins	Isosorbide dinitrate	Sulfisoxazole
Chloramphenicol	Methyldopa	Sulfonyureas
Chlorthalidone	Mesalamine	Tetracyclines
Ciprofloxacin	Metolazone	Triazolam
Clozapine	Metoprolol	Tricyclic antidepressants

成される<sup>13)14)</sup>。また、変性コラーゲンが過敏性心筋炎における好酸球浸潤や脱顆粒を惹起するという報告もある<sup>15)</sup>。

### 3. 原因薬剤

すべての薬剤が過敏性心筋炎を起こしうると考えられるが、その頻度は薬剤においてばらつきがある。また、過敏性心筋炎を発症した症例では多種多様な薬剤が投与されている場合が多く、最終的に原因薬剤の同定は困難であることが多い。

これまで様々な薬剤と過敏性心筋炎の関連性が報告されているが(Table 1)、その中でも特に抗痙攣薬や抗生剤、利尿剤との関連がよく知られている<sup>1)16)</sup>。その他の薬剤では、特に心移植待機症例においてドブタミンが原因薬剤として最も多く報告されており<sup>11)17)~19)</sup>、酸化防止のために添加されている亜硫酸ナトリウムが原因物質として指摘されている<sup>20)</sup>。なお、長期(1ヵ月以上)にわたるドブタミンの投与が、同心筋炎の発症に関連したとの報告もあり、投与期間との関連が示唆される<sup>21)</sup>。薬剤によるリンパ球幼弱化試験(Drug-induced Lymphocyte Stimulation Test: DLST)は原因薬剤の同定に有用な検査であるか<sup>22)23)</sup>、病歴や臨床所見と併せて判断する必要がある。

### 4. 臨床症状

発熱や皮疹等の一般的なアレルギー症状が認められる場合があるが、無症状のことも多い。心不全症状は一般的に軽度であるが、一方で胸痛や心不全を発症し、致死的な経過を辿った症例も報告されている<sup>3)~5)</sup>。また、不整脈による突然死もきたしうる<sup>1)</sup>。前述のように、多種類の薬剤が投与されている末期心

不全患者では、過敏性心筋炎の発症頻度は高くなるのが指摘されているが、仮に過敏性心筋炎に伴う心不全症状が出現したとしても、原疾患による症状に隠れて前面に出ず、臨床的に見過ごされていることも多いと推測される。発症までには数日から数ヵ月と時間経過に幅があり、休薬後や再投与後に発症する場合もある。

過敏性心筋炎の激症型は急性壊死性好酸球性心筋炎と呼ばれ、数日~1週間のうちに重度の心不全が進行する。アレルギー素因を持つ患者に対して新規の薬剤を投与した際に認められる場合が多いが、ウイルス感染、癌、膠原病を背景に発症する場合もある。発熱、発疹とともに、胸痛やST上昇などの心電図変化、心筋逸脱酵素の上昇等、急性心筋梗塞に類似した臨床像を呈する。末梢血好酸球数は多くの症例で増加を示すが、軽度の場合もある。エコーでは間質浮腫を反映した壁肥厚や重度の収縮不全がみられるが、発症間もない場合は心拡大を認めないことが多い。心嚢水は75%と高頻度に出現し、タンポナーデに至る原因となる。予後は非常に悪く、死亡率は50%を超える<sup>22)23)</sup>。

### 5. 過敏性心筋炎の検査所見

#### 1) 一般検査所見

末梢血好酸球数の増加が認められる頻度は42~93%と報告によりばらつきがあるが、ある程度有用なマーカーと考えられる<sup>6)10)</sup>。ただし、好酸球増多がないことは、必ずしも過敏性心筋炎を否定する根拠とはならない。もし、新たな心機能の低下や心不全症状の出現等が認められ、好酸球増多を伴うようであれば、過敏性心筋炎の可能性を考慮する必要がある。

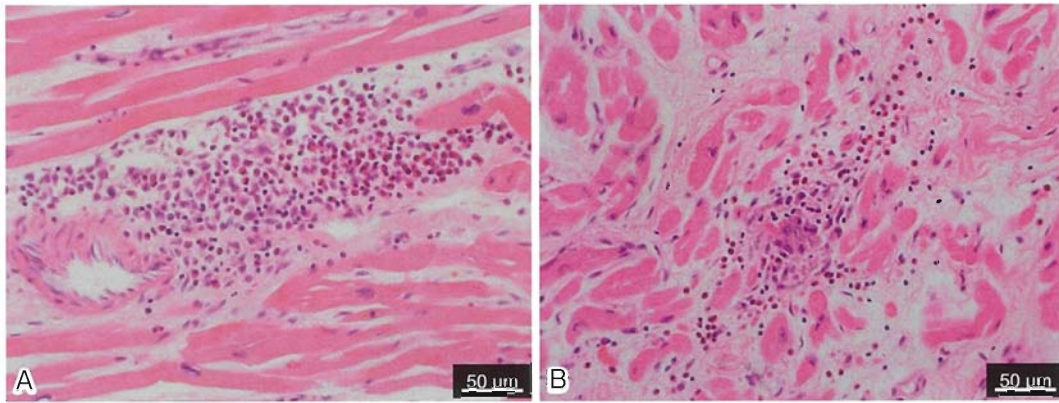


Fig. 2

A) Representative histological pictures of hypersensitivity myocarditis (hematoxylin and eosin stain).

B) Representative picture of granuloma formation on a background of mixed inflammation in the interstitium.

る。また末梢血好酸球数増加の程度と、組織学的心筋への好酸球浸潤の程度は、必ずしも相関するわけではない<sup>10)17)</sup>。

トロポニン等の心筋逸脱酵素に関しては、心筋細胞障害が少ないという組織学的特徴ゆえ、他の心筋炎の際にみられるような高度の上昇は認められないか、あったとしても軽度にとどまる場合が多いとされる。

## 2) 心電図

他の心筋炎と同様、非特異的な変化を認めることが多い。洞性頻脈や不整脈（心房粗動・細動、期外収縮）、心伝導障害、非特異的 ST-T 変化や T 波異常が一過性あるいは持続的に出現し、急性心筋梗塞に類似する ST 上昇を呈する場合もある。

## 3) 心エコー図

心腔の拡大や局所的あるいはびまん性の壁運動低下を認めることがある。また、間質の浮腫を反映した壁肥厚や心嚢液の貯留が時に認められる<sup>8)23)</sup>。

## 4) 心筋生検

過敏性心筋炎が臨床的に疑われる場合、最終的な診断は心筋生検により行われる。ただし、病変は局所的であることも多く、その半数以上が偽陰性を呈する可能性が指摘されている<sup>24)</sup>。一方で、心不全発症後に心筋生検を施行し過敏性心筋炎と診断され、適切な治療により軽快した症例の報告も多い<sup>5)9)25)</sup>。過敏性心筋炎は治療により良好な予後が期待される病態であり、疑わしい症例は、適切な治療方針の決定のためにも心筋生検による組織診断を考慮すべきである。ただし、採取時期や採取部位による偽陰性

を避けるため、できるだけ発症早期に施行し、3個以上の標本を採取することが望ましい。特に留意すべきことは、陰性所見は必ずしも過敏性心筋炎を否定するものではないということである。

## 6. 病理組織所見

過敏性心筋炎の肉眼所見は、ほぼ正常のものから、他の心筋炎と同様に両心室の拡張を認めるものまで様々である。炎症を反映し、やわらかく変性した部分が斑状に認められることもある。

病理組織所見は、心筋間質におけるリンパ球や形質細胞、マクロファージを含む、好酸球優位の炎症細胞浸潤であり、心筋壊死が目立たないことが特徴である (Fig. 2A)<sup>1)17)18)</sup>。ただし、炎症細胞浸潤が高度の場合には、心筋細胞融解像も観察されうる<sup>18)</sup>。免疫組織学的には、好酸球中に MBP が観察され、CD68 陽性マクロファージや CD3 陽性 T リンパ球が周囲に認められる。なお、CD8 陽性 T リンパ球は少ないとされる<sup>4)</sup>。炎症は特に血管周囲に認められる傾向があり、血管壁へ炎症が波及して血管炎様の所見を呈することもあるが、あくまでも非特異的な所見である<sup>1)</sup>。また、巨細胞や小型の不完全な肉芽腫もしばしば認められる (Fig. 2B)<sup>24)</sup>。基本的に陳旧の病変が混在することはなく、病変は心筋細胞壊死が少ないため、線維化は目立たないか軽度にとどまることが多い。炎症細胞浸潤は両心室に認められるが、一般的に心房への浸潤は少なく<sup>22)</sup>、弁に炎症が波及したケースは過去に報告がない。また組織学的な炎症の程度は、必ずしも臨床的重症度や突然死の頻度と相関しない<sup>10)22)</sup>。

Table 2 Biopsies with acute cellular rejection

	Hypersensitivity myocarditis n = 285 (year 1) n = 287 (year ≥2)	No hypersensitivity myocarditis n = 9,016 (year 1) n = 5,225 (year ≥2)	p-value
Acute cellular rejection			
Year 1	11 (3.9%)	197 (2.2%)	0.060
Year ≥2	11 (3.8%)	78 (1.5%)	0.006
Antibody-mediated rejection			
Year 1	1 (0.4%)	36 (0.4%)	0.686
Year ≥2	1 (0.3%)	27 (0.5%)	0.568

International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) Grade ≥2R and antibody-mediated rejection in patients who received heart transplantation between 2000 and 2010.

n, total number of biopsies in 21 patients with hypersensitivity myocarditis and 738 patients with non-hypersensitivity myocarditis.

また、心臓のみならず肝臓、腎臓、肺等の他臓器においても好酸球浸潤を認めることが示されている。特に肝臓は約3~5割と頻度が高く、心臓への炎症の程度が高度である症例において認められる傾向にあった<sup>1)24)</sup>。

#### 7. 他の好酸球性心筋炎との病理学的鑑別

過敏性心筋炎と他の好酸球性心筋炎との組織学的鑑別は可能であるが、症例によっては容易ではない場合もある。病理組織学的に重要な鑑別診断を以下に述べる。

##### 1) Chagas 病

急性期において、リンパ球と好酸球から成る炎症細胞浸潤が認められるが、一般的に炎症細胞浸潤の程度は高度であり、心筋細胞壊死も顕著である。一方、慢性期においては炎症細胞の主体はリンパ球や形質細胞であり、好酸球は少なくなる。また、Chagas 病の原因である寄生虫 (*Trypanosoma cruzi*) が、心筋細胞内に認められる。

##### 2) Churg-strauss 症候群

心臓および他臓器に、小~中動脈の血管炎を生じる。好酸球を含む多彩な炎症細胞浸潤とともに、血管周囲の間質に壊死性肉芽腫が認められる。

##### 3) Loeffler 心内膜心筋炎

HES に合併する Loeffler 心内膜心筋炎は、特にステロイド治療により好酸球数が減少しているような場合に、過敏性心筋炎の鑑別は困難となる場合がある。過敏性心筋炎の場合、炎症細胞浸潤は血管周囲や間質に認められるのに対して、HES における病変の主座は心内膜であることが多い点が、鑑別の際に重要である。また、HES に伴う心病変は過敏性心筋炎と比較して壊死が高度であること、好酸球性の微

小膿瘍や肉芽腫、心内膜の壁在血栓、心内膜側心筋内の小血管における血栓形成および心内膜の線維化といった所見が認められることも特徴的であり、鑑別における参考所見となる<sup>26)</sup>。また、CD69 が鑑別に有用である可能性が示されており、Grabellus らは過敏性心筋炎では好酸球に CD69 が陽性であるのに対して、Loeffler endocarditis では陰性になることを報告している<sup>27)</sup>。

#### 4) 急性壊死性好酸球性心筋炎 (acute necrotizing eosinophilic myocarditis)

過敏性心筋炎の激症型と考えられているが、通常の過敏性心筋炎と比較して、組織学的に好酸球主体の炎症細胞浸潤や心筋細胞壊死の程度が非常に高度であることが特徴である。また、間質には浮腫を伴う。急激に発症し急速な臨床経過を辿ることが多く、重度の心不全に至る<sup>22)23)</sup>。

#### 8. 治療法

原因薬剤が同定されていれば、薬剤の中止が原則である。また、ステロイド治療は好酸球の脱顆粒と顆粒タンパクの細胞外への放出を抑制するため有効とされる<sup>28)</sup>。原因薬剤の中止とステロイド投与による適切な治療により、eosinophilia や心不全症状の軽快を認めた症例は数多く報告されている<sup>5)7)~9)</sup>。

#### 9. 予後

前述のように、過敏性心筋炎は症状に乏しい場合が多く、その予後は一般的に良好であると言える。心不全も発症しうるが、死因としてはむしろ刺激伝導系への炎症の波及によるブロックや心室性不整脈等が突然死に繋がることが知られており<sup>29)</sup>、不整脈の発症には特に注意を要する。Fenoglio らは剖検により過敏性心筋炎と診断された 24 症例のうち、半数

が突然死であったことを報告している<sup>1)</sup>。

前述のように、過敏性心筋炎は心移植待機患者においてしばしば認められる疾患である。移植時にみられた過敏性心筋炎と移植予後との関連について、米国コロビア大学メディカルセンターにおける心移植例を対象に検討した。その結果、移植時のレシピエント摘出心において組織学的に認められる過敏性心筋炎は、移植後2年目以降の細胞性拒絶反応の頻度の増加と関連していることが明らかとなった (Table 2)<sup>10)</sup>。しかし、抗体関連型拒絶反応の頻度や生存率との関連性は認められず、移植後の再発も認められなかった。過敏性心筋炎は、リンパ球性心筋炎や巨細胞性心筋炎と異なり、心移植後の予後は決して悪くはない病態であることが示された。

#### おわりに

過敏性心筋炎の発症頻度は、決して高いものではない。しかし、前述のように多様な薬剤により加療されている末期心不全患者において、その発症頻度は増加すると指摘されており、心不全加療中に末梢血好酸球数の増加に加えて心不全の悪化を認める場合には、まず疑うべき疾患である。また、基本的に過敏性心筋炎の病態は可逆性であり、原因薬剤の中止と適切な治療により良好な予後が期待できるため、早期診断が肝要であると言える。今後急速に高齢化が進み、高齢の心不全患者の増加が予測される本邦において、重症心不全患者における過敏性心筋炎発症の可能性を認識しておくことは、臨床上特に重要であると思われる。

#### 謝 辞

コロビア大学での研究を御指導いただいた、Charles C. Marboe 教授に深謝致します。

本論文に関する開示すべき利益相反はない。

#### 文 献

- 1) Fenoglio JJ Jr, McAllister HA Jr, Mullick FG: Drug related myocarditis. I. Hypersensitivity myocarditis. *Hum Pathol* **12**: 900-907, 1981
- 2) French AJ, Weller CV: Interstitial Myocarditis Following the Clinical and Experimental Use of Sulfonamide Drugs. *Am J Pathol* **18**: 109-121, 1942
- 3) Getz MA, Subramanian R, Logemann T et al: Acute necrotizing eosinophilic myocarditis as a manifestation of severe hypersensitivity myocarditis. Antemortem diagnosis and successful treatment. *Ann Intern Med* **115**: 201-202, 1991
- 4) Chikwava KR, Savell VH Jr, Boyd TK: Fatal cephalosporin-induced acute hypersensitivity myocarditis. *Pediatr Cardiol* **27**: 777-780, 2006
- 5) Frustaci A, Verardo R, Sale P et al: Hypersensitivity myocarditis induced by beta-blockers: an unexpected cause of abrupt deterioration in hypertrophic cardiomyopathy. *Intensive Care Med* **33**: 1848-1849, 2007
- 6) Johnson MR: Eosinophilic myocarditis in the explanted hearts of cardiac transplant recipients: Interesting pathologic finding or pathophysiologic entity of clinical significance? *Crit Care Med* **32**: 888-890, 2004
- 7) Nakasu Y, Okada T, Nakasu S et al: Hypersensitivity myocarditis probably due to phenytoin. *Nihon Geka Hokan* **57**: 97-101, 1988
- 8) Arima M, Kanoh T, Yamasaki A et al: Eosinophilic myocarditis associated with toxicoderma caused by phenobarbital. *Jpn Circ J* **62**: 132-135, 1998
- 9) Funasako M, Funada A, Kanzaki H et al: Eosinophilia associated with dobutamine allergy causes eosinophilic endomyocarditis confirmed by serial endomyocardial biopsies. *J Cardiol Cases* **6**: e179-e182, 2012
- 10) Kanai-Yoshizawa S, Kato TS, Marboe CC et al: Hypersensitivity myocarditis and outcome after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* **32**: 553-559, 2013
- 11) Sanchez LA, Marboe CC: Hypersensitivity myocarditis complicating endstage heart failure. *Lab Invest* **64**: 21A, 1991
- 12) Grabellus F, Hoffmeier A, Schmitz KJ et al: Resolved hypersensitivity myocarditis after ventricular circulatory assist. *Ann Thorac Surg* **76**: 2102-2104, 2003
- 13) Posadas SJ, Pichler WJ: Delayed drug hypersensitivity reactions-new concepts. *Clin Exp Allergy* **37**: 989-999, 2007
- 14) Pichler WJ, Adam J, Daubner B et al: Drug hypersensitivity reactions: pathomechanism and clinical symptoms. *Med Clin North Am* **94**: 645-664, 2010
- 15) Kendell KR, Day JD, Hruban RH et al: Intimate association of eosinophils to collagen bundles in eosinophilic myocarditis and ranitidine-induced hypersensitivity myocarditis. *Arch Pathol Lab Med* **119**: 1154-1160, 1995
- 16) Butany J, Ahn E, Luk A: Drug-related cardiac pathology. *J Clin Pathol* **1074-1084**, 2009
- 17) Gravanis MB, Hertzler GL, Franch RH et al: Hypersensitivity myocarditis in heart transplant candidates. *J Heart Lung Transplant* **10**: 688-697, 1991
- 18) Takkenberg JJ, Czer LS, Fishbein MC et al: Eosinophilic myocarditis in patients awaiting heart transplantation. *Crit Care Med* **32**: 714-721, 2004
- 19) Yoshizawa S, Kato TS, Marboe CC et al: Characteristics of patients with advanced heart failure having eosinophilic infiltration of the myocardium in the recent era. *Int Heart J* **54**: 146-148, 2013
- 20) Smolinske SC: Review of parenteral sulfite reactions. *J Toxicol Clin Toxicol* **30**: 597-606, 1992
- 21) Spear GS: Eosinophilic explant carditis with eosinophilia: ?Hypersensitivity to dobutamine infusion. *J Heart Lung Transplant* **14**: 755-760, 1995
- 22) Ginsberg F, Parrillo JE: Eosinophilic myocarditis.

- Heart Fail Clin **1**: 419–429, 2005
- 23) **Sabatine MS, Poh KK, Mega JL et al**: Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 36-2007. A 31-year-old woman with rash, fever, and hypotension. *N Engl J Med* **357**: 2167–2178, 2007
- 24) **Burke AP, Saenger J, Mullick F et al**: Hypersensitivity myocarditis. *Arch Pathol Lab Med* **115**: 764–769, 1991
- 25) **Zaacks SM, Klein L, Tan CD et al**: Hypersensitivity myocarditis associated with ephedra use. *J Toxicol Clin Toxicol* **37**: 485–489, 1999
- 26) **Silver MD, Gotlieb AI, Schoen FJ**: Myocarditis. In *Cardiovascular Pathology*, Third edition. pp 272–273, Churchill livingstone, Philadelphia (2001)
- 27) **Grabellus F, Mall G, Schnabel PA et al**: Immunohistochemical differentiation of eosinophilic heart diseases using antibodies against eosinophil activation markers. *Histopathology* **46**: 89–97, 2005
- 28) **Spry CJ, Take M, Tai PC**: Eosinophilic disorders affecting the myocardium and endocardium: a review. *Heart Vessels Suppl* **1**: 240–242, 1985
- 29) **Taliercio CP, Olney BA, Lie JT**: Myocarditis related to drug hypersensitivity. *Mayo Clin Proc* **60**: 463–468, 1985
-