

不整脈源性右室異形成症に  
おける電顕的検討： 島状残  
存部,境界部および遠隔部で  
の比較検討

An ultrastructural study  
of arrhythmogenic right  
ventricular dysplasia:  
Comparison among is-  
lands of myocytes, mar-  
ginal zone and control  
zone

政二 文明  
和泉 徹  
相沢 義房  
鈴木 薫  
佐藤 政仁  
松岡 東明\*  
前田 和夫\*\*  
柴田 昭

Fumiaki MASANI  
Tohru IZUMI  
Yosifusa AIZAWA  
Kaoru SUZUKI  
Masahito SATO  
Akio MATSUOKA\*  
Kazuo MAEDA\*\*  
Akira SHIBATA

**Summary**

During surgery for untractable ventricular tachycardia, an ultrastructure of cardiac tissue was obtained from two male patients, 54 and 59 years old. On light microscopy, the histopathology was compatible with arrhythmogenic right ventricular dysplasia (ARVD). These myocardial samples were divided into three parts: an island of myocytes (some grouped cardiocytes floating on the fatty layer), a marginal zone (the parts of the myocardium surrounding the fatty infiltration), and a distant zone (as a control muscle).

In the island of myocytes and marginal zone, myocardial hypertrophy, variability of cell diameter, degenerative changes of myocytes and interstitial fibrosis were more distinct than in the control zone. In addition, the number and diameter of intrasarcoplasmic lipid droplets detected among interstices of myofibrils also increased in both groups. The variability in number and diameter of the lipid droplets seemed to have a relation to the pathogenesis of fatty infiltration into the myocardium in ARVD.

Lipid droplets were also revealed not only in the nuclei of myocytes but in the endothelial cells of capillaries and small vessels. Internuclear inclusion of the lipid was limited to the island and margin,

---

新潟大学医学部 第一内科  
新潟市旭町通1 (〒951)  
\*立川総合病院 循環器科  
\*\*済生会新潟病院 内科

The First Department of Internal Medicine, Niigata  
University School of Medicine, Asahimachidori 1,  
Niigata 951  
\*Tachikawa General Hospital  
\*\*Saiseikai Niigata Hospital

Received for publication January 21, 1988; accepted April 2, 1988 (Ref. No. 35-81C)

but the lipid droplets in the endothelium spread widely in every zone. These lipid droplets are expected to have diagnostic value in the histological study of ARVD using endomyocardial biopsy.

### Key words

Arrhythmogenic right ventricular dysplasia    Electronmicroscopy    Lipid droplet    Endothelium  
Myocyte

### はじめに

右室起源の心室頻拍を主徴とする不整脈源性右室異形成症 (arrhythmogenic right ventricular dysplasia, 以下 ARVD) は, 近年 Fontaine らによって提唱された比較的新な疾患である<sup>1)</sup>. 本症は幾つかの特徴を持つが, その1つとして, 心室頻拍のフォーカスと一致して, 組織学的に著明な脂肪浸潤, 心筋細胞の肥大と変性, 間質の線維化がみられることが挙げられる<sup>2)</sup>. しかし, これらはいずれも病理組織学的には非特異的な変化であり, そのため Uhl 病など組織的に類似する他疾患との異同が問題とされる<sup>3,4)</sup>. また, 現在のところ本症の組織学的検索は光学顕微鏡による観察のレベルに留まっており, その超微形態に関する報告は文献的に偉ら<sup>5)</sup>の例に限られている.

今回我々は, Fontaine らの ARVD の診断基準に合致する2症例で, 心室頻拍のフォーカスの手術時, 切除心筋組織を透過電子顕微鏡にて検索し, 特に細胞内脂肪滴の検索部位による相違に注目して対比検討したので報告する.

### 症 例

患者は当科および当科の関連病院で, 内科治療に抵抗性の右室起源の再発性の心室頻拍に対して外科的治療を受けた6例中, ARVD と判断された2例である.

症例 1: T. W., 54 歳, 男性

現病歴: 1978 年失神発作あり. 1981 年心室頻拍が確認されている. 以後, 発作時に procainamide の静注を受けていたが, 1984 年 11 月より心室頻拍発作が頻回となり入院した.

家族歴: 心疾患, 突然死なし

既往歴: 特記すべき事なし

入院時現症: 聴診上, II 音の固定性分裂

検査所見: 血液, 生化学的検査異常なし. 胸部レ線は, 心胸郭比 49%, 肺うっ血なし. 心電図は I 度房室ブロック, II, III,  $aV_F$  に T 波の平低化をみたが, いわゆる delayed potential はみられなかった. 心エコー図では右室の拡大を認めた.  $^{201}Tl$  負荷心筋シンチグラムでは欠損像などの異常はみられなかった.

心臓カテーテル検査: 右室造影で右室は軽度の拡大と壁運動の低下がみられ, 右室心尖部に心室瘤を認めた. 左室造影, 冠動脈造影上は異常なかった. 電気生理学的検査では, プログラム刺激により再現性をもって心室頻拍の誘発と停止が可能であった. 更に頻拍時の右室心内膜マッピングおよびペースマッピングにて, 心室頻拍のフォーカスが右室の心室瘤に一致することが確認された.

経過: 各種の抗不整脈剤治療を試みたが, 良好なコントロールが得られないため, 1985 年 4 月, 心外膜マッピングにて心室頻拍のフォーカスを同定した後, 同部に心内膜心筋切除術を行い, 更に周辺に凍結凝固を加えた. 以後同様の頻拍発作はみられていない.

症例 2: S. W., 59 歳, 男性

現病歴: 1983 年来 3 回の持続性心室頻拍発作が確認されている. 頻拍は左脚ブロック型で, このうち 1 回は失神を伴っている.

家族歴, 既往歴: 特記すべきことなし

入院時現症: 理学所見に異常なし

検査所見: 血液, 生化学的検査に異常なく, 炎症所見もみられなかった. 胸部レ線上, 心胸郭比は 44% で, 肺うっ血はない. 心電図では II, III,  $aV_F$ ,  $V_{1-3}$  に T 波の平低化ないし陰性化がみ

れたが、delayed potential はなかった。心エコー図、負荷心筋シンチングラムに異常なし。

心臓カテーテル検査：心内圧、冠動脈造影は正常。左室および右室造影にて左右両心室の心尖部に憩室様の心室瘤を認めた。電気生理学的検査にて心室頻拍が誘発され、右心室瘤近傍に心室頻拍のフォーカスがあることが確認された。

経過：薬物療法でコントロールが得られず、フォーカス部の心筋に心内膜心筋切除術と凍結凝固術を加えた。以後同様な発作の再発をみていない。

### 検索材料と方法

以上の2症例ともに手術時切除された心筋組織を実体顕微鏡下で、心内膜直下の筋層を避けて、1) 脂肪浸潤内に島状に散在する心筋、2) 脂肪浸潤部との境界部の心筋、および前2者のコントロール心筋として、3) 脂肪浸潤より少なくとも1 cm 以上離れた心筋の3群に分けて細切し、2.5% グルタルアルデヒドおよび1% 四酸化オ

スミウムで固定後、型のごとく脱水しアラルダイトに包埋した。厚切り切片は黒滝の3重染色<sup>6)</sup>をほどこし光顕的に観察し、超薄切片は酢酸ウランと硝酸鉛で電子染色し、透過電顕にて観察した。

形態計測は、核および両端の介在板が明瞭に認められる心筋細胞を倍率5000倍で撮影し、印画紙に焼付けたものから、心筋細胞の面積と脂肪滴の横径を計測し、拡大率に応じて補正した。また、広範囲に観察する目的で一部の組織は細切せず、ホルマリン固定の後、パラフィン包埋しHEおよびMG染色で観察した。

### 結 果

#### 光顕所見

切除心筋組織内には著明な脂肪浸潤が認められ、この浸潤は成熟した脂肪細胞から成っていた。浸潤内には島状の心筋細胞塊が散在して残存し、脂肪浸潤と周辺的心筋組織との境界は複雑に入り組んでいた (Fig. 1)。心筋内には線維化がさまざまな程度にみられたが、特に島状残存部と境

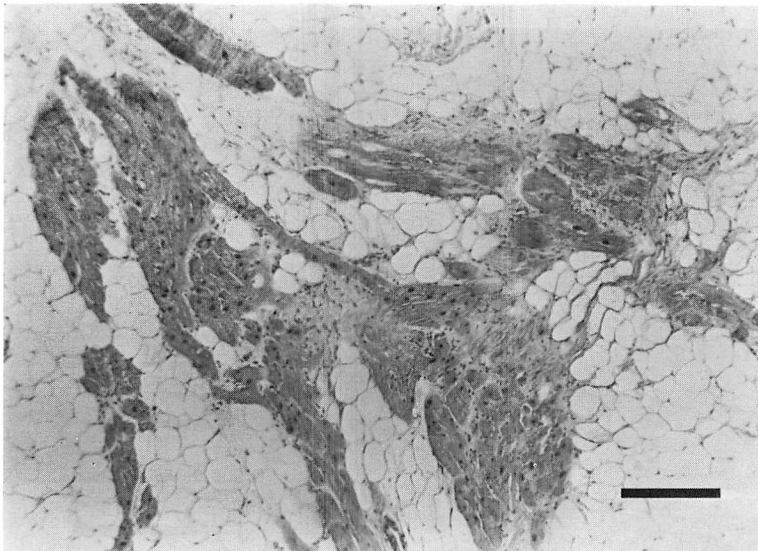


Fig. 1. Light microscopy of an island of cardiocytes floating on the fatty infiltration in Case 2.

No inflammatory cells are infiltrated among the adipomatous tissue.  
Hematoxylin and Eosin staining. Bar: 200 micrometers.

界部の筋層に強くみられた。心筋細胞は、境界部で症例1が横径  $29\ \mu\text{m}$ 、症例2が  $26\ \mu\text{m}$  と肥大し、大小不同、配列の乱れが強くみられるのに対し、遠隔部では症例1が  $21\ \mu\text{m}$ 、症例2が  $19\ \mu\text{m}$  と肥大、大小不同、配列の乱れともに軽く、更に心筋細胞の変性も遠隔部で軽い傾向があった。いずれの部分にも細胞浸潤や血管壁の硬化、血管周囲の線維化などはみられなかった。以上の所見より、この2症例を病理組織学的に ARVD と確診した。

#### 電顕所見

心筋細胞は筋原線維の乏しいものが多く、過収縮帯の形成が正常に比べ強い印象があった。z帯には streaming などの異常がみられた。介在板はところどころ離解し、時に間質へ心筋細胞端が手指状に突出し、その片縁が肥厚した基底膜様物質で覆われている像もみられた。ミトコンドリアは小型で増生しており、グリコーゲン顆粒、リポフスチン顆粒も増加していた。筋原線維間と筋形質膜下には脂肪滴の増加が顕著であった (Fig. 2)。

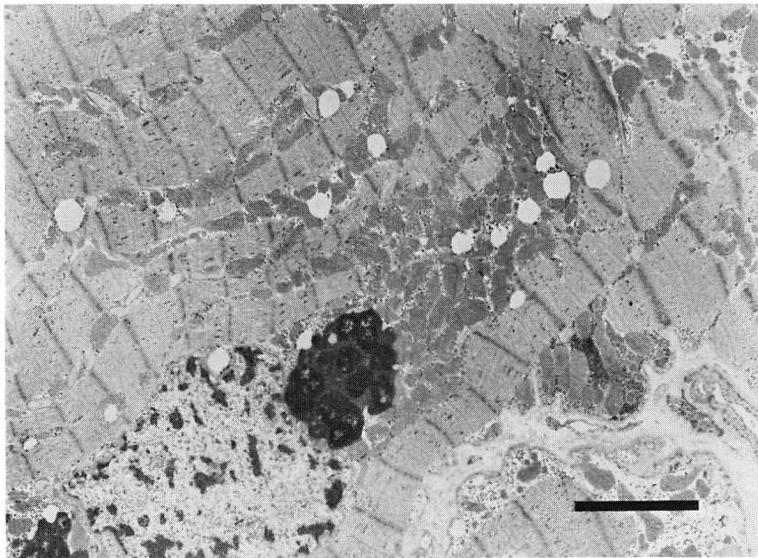
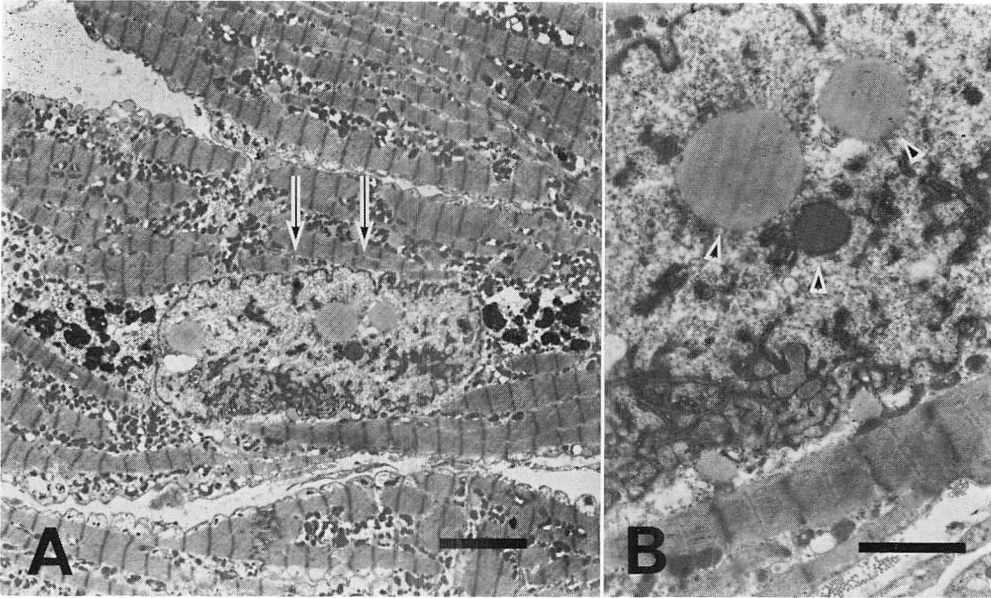


Fig. 2. Ultrastructure of the myocardium in the marginal zone in Case 1.

Many lipid droplets can be seen not only among the myofibrils but also in the subsarcolemmal space. Bar: 3 micrometers.

核は腫大し、核膜は著明な嵌入をみるものが多く、時に核内に核膜の嵌入による管状構造や、内部にグリコーゲン顆粒を含む偽封入体が観察された。更に核内にはまれに脂肪滴がみられた (Fig. 3A)。この脂肪滴はその横径が  $2\ \mu\text{m}$  前後と、筋形質内にみられる脂肪滴より大型であった。この核内脂肪滴は限界膜に包まれておらず (Fig. 3B)、核膜の折れ込みによる二重膜構造を持つ偽封入体とは明らかに区別された。これに対し遠隔部心筋では、光顕所見と同様、心筋細胞の変性所見は軽く、心筋細胞内脂肪滴も少ない印象を受けた。また遠隔部では、核内脂肪滴は殆どみられなかった。

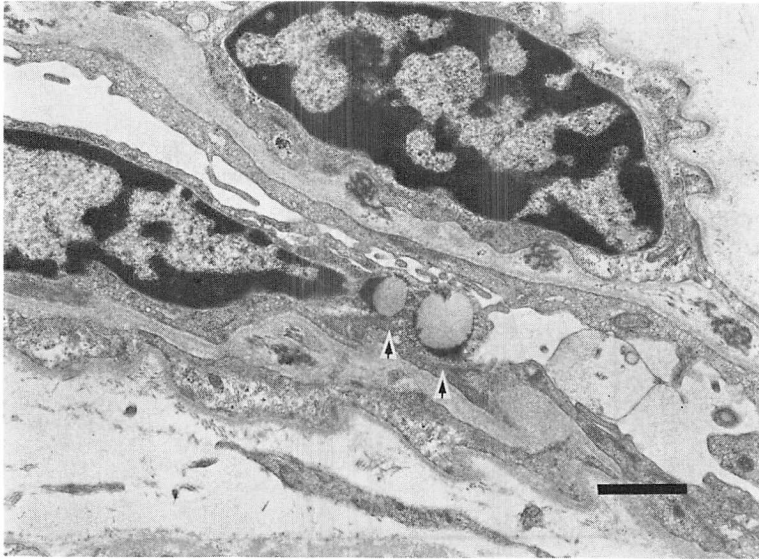
心筋間質には、所々に密な膠原線維束の増生がみられた。毛細血管の内皮細胞は pinocytotic vesicle の拡大や小胞体の増生がみられた。また、毛細血管内皮細胞内にも脂肪滴がみられた。この脂肪滴は、心筋細胞内のものに比べてやや小型で、周囲に限界膜は認められず、時にライソゾーム内にとりこまれていると思われるものもあった (Fig. 4)。この内皮細胞内の脂肪滴は周皮細胞をも



**Fig. 3. A low magnification of intranuclear lipid droplets (A) and high magnification of A (B).**

A: Note the strongly indented and margined membrane of the nucleus; two arrows indicate a nucleus. Bar: 5 micrometer.

B: Unit membrane surrounding lipid droplets is not detectable (arrowheads). Bar: 2 micrometer.



**Fig. 4. Lipid droplets (arrows) in the capillary endothelium.**

Bar: 1 micrometer.

つ細血管にもみられたが, 平滑筋層をもつ更に大きな小血管壁には認められなかった. この内皮細胞内脂肪滴は, その頻度はやや低いものの遠隔部の心筋層にもみられた.

形態計測

各部位別の心筋細胞内脂肪滴の数と横径を検討した. 脂肪滴数は, 2 症例で, 各群それぞれ 20 個ずつの心筋細胞内にみられる脂肪滴の数を心筋細胞の面積で除し,  $10^4 \mu\text{m}^2$  当りの数を求めた (Fig. 5). 症例 1, 2 ともに島状残存部と境界部の心筋では明らかな差は認めなかったが, 遠隔部では, 他の 2 群と比較し, その数は少なかった (症例 1:  $p < 0.005$ , 症例 2:  $p < 0.01$ ). また症例 1 において各群連続 1000 個の脂肪滴の横径を求めたところ, 遠隔部ではその多くは横径が  $0.7 \mu\text{m}$  から  $0.8 \mu\text{m}$  で, しかもばらつきが少ないのに対し, 島状残存部と境界部では遠隔部の脂肪滴と比較して大きいものが多く,  $1 \mu\text{m}$  以上のものもかなりみられ, 更に横径のばらつきも大きい傾向があった (Fig. 6).

考 察

ARVD は提唱されてから歴史も浅く, その診断が比較的困難なためもあってか, いまだその症

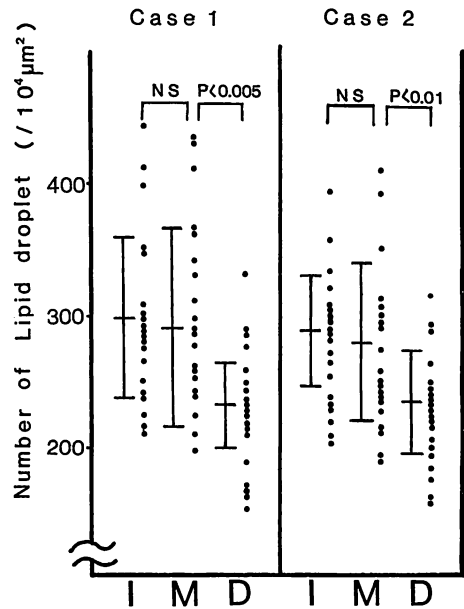


Fig. 5. Comparison of numbers of lipid droplet in the myocytes.

I=island of cardiocytes; M=marginal zone; D=distant zone.

例報告は多くない. しかし, 臨床的に特発性の心室頻拍と思われる症例のうち, 組織学的に本症と診断されたものが, Strain らは 18 例中 2 例<sup>7)</sup>, 石

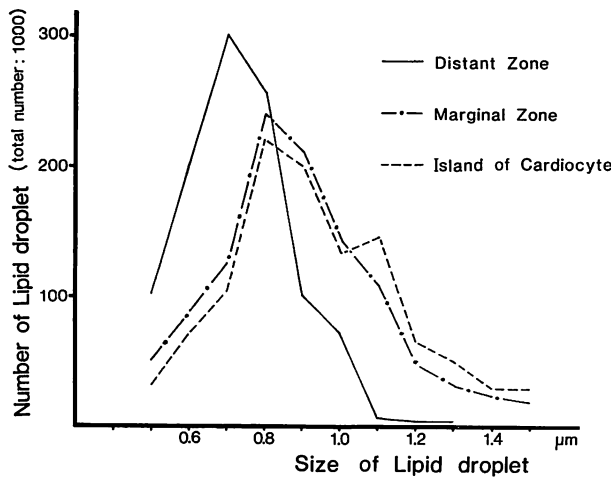


Fig. 6. Size of lipid droplets in the myocytes of each group in Case 1.

田らは11例中3例<sup>8)</sup>あったとしていることから、必ずしも少ない疾患ではなく、右室起源のものに限れば、その頻度は更に高いものと思われる。

本症の好発部位は、今回の2症例と同じ右室心尖部の他に、右室流出路前壁と横隔膜面を合わせたいわゆるARVDのtriangleといわれる3カ所であることが知られている<sup>2)</sup>。この心室頻拍好発部位に一致して、脂肪浸潤、すなわち心室壁の心筋の脱落と脂肪細胞への置換がみられるが、今回の検討により、光顕的な脂肪浸潤に留まらず、さらに超微形態的にも、心筋細胞と毛細血管内皮細胞に脂肪滴の異常が及んでいることが明らかとなった。このうち心筋細胞では、脂肪滴は遠隔部に比べ島状残存部と境界部の心筋細胞内により多く、かつその径も大きい傾向があった。心筋細胞内脂肪滴は虚血心<sup>9,10)</sup>、アルコール性心筋症<sup>11)</sup>、抗不整脈剤<sup>12)</sup>。カテコールアミン<sup>13)</sup>の投与で増加することが知られている。しかし今回の症例では虚血とアルコールの関与は否定される。また、抗不整脈剤とカテコールアミンも、心筋細胞内脂肪滴が脂肪浸潤に近い部分に多く、その分布に偏りがあることを説明するものではない。今のところ、この心筋細胞内脂肪滴の分布に偏りのみられる原因は明らかではないが、脂肪浸潤との間に部位別相関がみられることから、この心筋細胞内の脂肪滴と本症の成因との間には密接な関連が示唆され興味深い。

今回の検討では、2症例ともに、通常脂肪滴のみられることのない心筋細胞の核内と毛細血管の内皮細胞内にも脂肪滴がみられた。この心筋細胞の核内と毛細血管内皮細胞内の脂肪滴はともに、実験的な冠動脈の閉塞で見られることが報告されている<sup>10)</sup>。しかし今回検討した2症例とも、冠動脈造影と心筋シンチグラム上特に異常を認めなかった。更にこの報告では虚血によるかなり強い変性に伴ってみられたとされているが、今回観察した心筋には、ミトコンドリアの腫大・淡明化や、A帯の延長などの通常虚血に伴うとされる所見を欠くことから、必ずしもその成因を虚血に

求めることはできない。またARVDの心筋細胞の核は、腫大、変形や核膜の嵌入が強く認められる傾向があり、核内に脂肪滴がみられた核では、同時に核膜の嵌入による核内構造物のみられる頻度が高い傾向があったものの、この脂肪滴は限界膜や嵌入した核膜を周囲に持たないことから、偽封入体や標本作成時の人工産物でないことは明らかであり、その成因は現在のところ不明であり、今後の検討を待たなければならない。また、内皮細胞内の脂肪滴は、先に述べた実験的虚血の他は、偉ら<sup>5)</sup>により右室心内膜心筋生検法で得られた心筋組織内に認められたことが報告されているのみであり、他の疾患での報告はない。今回の観察では、内皮細胞に取り込まれたり細胞外に放出されている所見は得られなかったものの、時にこの脂肪滴がライソゾームに貪食されていることや、pinocytotic vesicleの拡大がみられること、更に、内皮細胞内の物質の通過が可能とされている毛細血管のみにみられたことから、この脂肪滴は細胞内で産生されたものでなく、細胞外から取り込まれたものである可能性があるものと思われる。しかし、この内皮細胞内脂肪滴もその成因を含め詳細は明らかでなく、今後全身の毛細血管も含め、更に検索が必要であると思われる。

当初、ARVDの病理組織的検討は手術時の切除標本が主であったが、最近では心内膜心筋生検法により診断がされている報告が多い<sup>7,14,15)</sup>。しかし本症ではUhl病との鑑別が困難なほど、右室に広範な脂肪浸潤が及んでいる症例がある反面、病変が限局している場合も少なくなく、その様な場合、採取部位の限定の困難な心内膜心筋生検法は必ずしも病変部位を採取しているとは限らず、組織診断上、ハンディキャップを持っていると考えられる。その点、内皮細胞内脂肪滴は広範囲にみられることから、心内膜心筋生検法でのこの短所に多くを左右されず、有意な所見が得られることが期待される。本症では診断の確定と他疾患の鑑別のために組織的検索は不可欠であるものの、必ずしも全例が手術治療を受けるわけではないこ

とから, その組織診断が心内膜心筋生検法によらざるを得ない現在, 疾患特異性を有する所見の診断的意義は高い. その点この心筋細胞の核内と毛細血管内皮細胞内の脂肪滴は通常みられない所見であることから, その診断的意義が期待され, 更に症例のつかさねが待たれる.

## 結 論

1. ARVD の 2 症例において, 心室頻拍のフォーカスからえられた切除心筋組織を電顕的に検討した. 島状残存部と境界部では, コントロールの遠隔部と比較して, 心筋細胞内の脂肪滴の単位面積あたりの数は増加しており, かつ, その横径も大きい傾向があった.

2. 心筋細胞の核内および毛細血管内皮細胞内にも, 偽封入体とは明らかに区別される脂肪滴が認められた. 核内脂肪滴はほとんど島状残存部と境界部の心筋細胞に限られていたが, 毛細血管内皮細胞内の脂肪滴は遠隔部でも多くみられた.

## 要 約

Fontaine らの ARVD の診断規準に合致する 54 歳と 59 歳の男性 2 例で, 外科的に切除された心室頻拍のフォーカスの心筋を, 島状残存部, 境界部とコントロールの遠隔部の 3 群に分け, その超微形態を検討した.

島状残存部と境界部では心筋細胞の肥大, 大小不同, 変性と間質の線維化が遠隔部に比較して強かった. また心筋細胞内の脂肪滴は, 脂肪浸潤の近傍でその単位面積あたりの数は多く, かつ, その横径は大きい傾向があった. このことから, 心筋細胞内脂肪滴と本症の心筋病変の成因との関連が示唆された.

島状残存部と境界部の心筋細胞の核内にはやや大型の脂肪滴がみられたが, 遠隔部ではほとんどみられなかった. 心筋間質の毛細血管の内皮細胞にも脂肪滴がみられた. この内皮細胞内脂肪滴は細小血管に限られていたが, 遠隔部の心筋層にも広く認められた. この心筋細胞の核内と毛細血管

内皮細胞の脂肪滴は, 本症における診断的意義が期待されるが, 特に毛細血管内皮細胞内の脂肪滴は, それが広範囲に見いだされることから, 右室心内膜心筋生検法にても検出され得る有用な所見であると考えられた.

## 文 献

- 1) Fontaine GH, Guiraudon G, Frank R, Vedel J, Grosgeat Y, Cabrol C, Facquet J: Stimulation studies and epicardial mapping in ventricular tachycardia: Study of mechanisms and selection for surgery. *in* Reentrant Arrhythmias (ed. by Kulbertus H), MTP Publ, Lancaster, 1977, p 334
- 2) Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, Frank R, Laurenceau J, Malergue C, Grosgeat Y: Right ventricular dysplasia: A report of 24 adult cases. *Circulation* 65: 384-398, 1982
- 3) Dungan WT, Garson A, Gillette PC: Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: A cause of ventricular tachycardia in children with apparently normal hearts. *Am Heart J* 102: 745-750, 1981
- 4) Kawamura O, Ohaki Y, Nakatani Y, Misugi K, Yoshimura H, Kobayashi H, Haraguchi S, Niimura I: Idiopathic right ventricular dilatation: Special reference to "arrhythmogenic right ventricular dysplasia" and analogous lesions. *Acta Pathol Jpn* 36: 1693-1705, 1986
- 5) 偉 晴明, 小川雅博, 三山博司, 加納達二, 中田八洲郎, 岡田了三, 北村和夫, 大館早春, 石田邦彦, 川井 仁: Arrhythmogenic right ventricular dysplasia (不整脈を伴う右室異形成症) の 1 例. *呼吸と循環* 32: 533-537, 1984
- 6) 黒滝光明: 樹脂包埋組織の光学顕微鏡観察のための重染色法について. *解剖学雑誌* 47: 237-250, 1972
- 7) Strain JE, Grose RM, Factor SM, Fisher JD: Results of endomyocardial biopsy in patients with spontaneous ventricular tachycardia but without apparent structural heart disease. *Circulation* 68: 1171-1181, 1983
- 8) 石田一樹, 岩 喬, 三崎拓郎, 鎌田栄一郎, 向井恵一, 松永康弘, 坪田 誠, 岡田了三: 手術標本による非虚血性心室性頻拍症の病理組織学的検討. *心臓* 18: 14-23, 1986
- 9) Ursell PC, Fenoglio JJ Jr: Structural basis of ventricular tachycardia. *in* Ventricular Tachycardia: Mechanism and Management (ed. by Josephson ME), Futura Publ., Mount Kisco, New York, 1982, p 151
- 10) Bryant RE, Thomas WA, O'Neal RM: An electron microscopic study of myocardial ischemia in the



- rat. *Circ Res* **7**: 699-709, 1958
- 11) Hibbs RG, Ferrans VJ, Black WC, Weilbaecher DG, Walsh JJ, Burch GE: Alcoholic cardiomyopathy. An electron microscopic study. *Am Heart J* **69**: 766-779, 1965
  - 12) Kuhn H, Breithardt G, Knieriem HJ, Loogen F: Endomyocardial catheter biopsy in heart disease of unknown etiology. *in* *Cardiomyopathy and Myocardial Biopsy* (ed. by Kaltenbach M, Loogen F, Olsen EGJ), Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1978
  - 13) Csapo Z, Dusek J, Rona G: Early alterations of the cardiac muscle cells in isoproterenol-induced necrosis. *Arch Path* **93**: 356-365, 1972
  - 14) Grigg LE, Jackson D, Vohra JK, Hunt D, Chan W: Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: Clinical, electrophysiological, and pathological features. *Aust NZ J Med* **15**: 634-640, 1985
  - 15) Sugrue DD, Edwards WD, Olney BA: Histologic abnormalities of the left ventricle in a patient with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Heart and Vessels* **1**: 179-181, 1985