

不整脈を伴う右心室異形成症の2剖検例

Two autopsied cases of arrhythmogenic right ventricular dysplasia

森本紳一郎	Shinichiro MORIMOTO
関口 守衛*	Morie SEKIGUCHI*
岡田 了三**	Ryozo OKADA**
笠島 武***	Takeshi KASAJIMA***
平光 伸也	Shinya HIRAMITSU
山田 健二	Kenji YAMADA
水野 康	Yasushi MIZUNO

Summary

Autopsy studies of arrhythmogenic right ventricular dysplasia (ARVD) have rarely been reported, and its etiology remains unknown. The present report describes a detailed histopathological study of two autopsied cases of ARVD.

Case 1: This 21-year-old man experienced palpitation accompanied by syncope. He died after ventricular tachycardia of right ventricular origin. The heart weighed 365 g and the right ventricular cavity was markedly dilated. The distribution of fatty tissue was roughly limited to the middle layer of the free wall, replacing the myocardium with fatty degeneration. Medial hyperplasia of the small arteries within the fatty tissue was also observed. Fibroelastosis was observed in the left ventricular endocardium. In the conduction system, fatty tissue was found in the sinus node. In addition, medial hypoplasia was observed in the pulmonary arteries.

Case 2: This 32-year-old man who had had an arrhythmia for 10 years died of ventricular tachycardia of right ventricular origin. His older brother also died of heart disease. His heart weighed 515 g and both the right and left ventricles were dilated. Fatty tissue, unlike that in Case 1, was shown to markedly infiltrate from the epicardium into both the right and left ventricular walls. In the right ventricular wall, muscle layers disappeared in some portions. In the conduction system, fatty tissue was observed in the sinus node.

Although ARVD may be considered a syndromic entity, individual cases are different in terms of pathological morphology, with possible variations in the etiology and pathogenesis.

Key words

Arrhythmogenic right ventricular dysplasia Ventricular tachycardia Fatty tissue

藤田保健衛生大学 内科
豊明市沓掛町田楽ヶ窪 1-98 (〒470-11)
*東京女子医科大学日本心臓血圧研究所 内科
(現)信州大学 第一内科
**順天堂大学心臓血管病理研究室
***東京女子医科大学 第二病理

Department of Internal Medicine, Fujita Health University School of Medicine, Dengakugakubo 1-98, Kutsukake-cho, Toyoake 470-11
*Departments of Cardiology and ***Pathology, Tokyo Women's Medical College, Tokyo
**Research Laboratory for Cardiovascular Pathology, Juntendo University School of Medicine, Tokyo

Received for publication June 1, 1989; accepted October 3, 1989 (Ref. No. 34-PS12)

はじめに

不整脈を伴う右心室異形成症¹⁻¹³⁾ (arrhythmogenic right ventricular dysplasia; ARVD) は比較的まれな疾患で, 剖検例の報告^{2,5-13)}も極めて少なく, 病因・発生病理などは明らかにされていない. 今回, 我々は本症の2剖検例を経験し, 詳細に検討したところ, 心臓における脂肪組織の分布状態や, その他の様々な組織所見が互いに異なっており, この2例における本症の病因・発生病理は必ずしも同一ではないとの結論を得た. 本稿ではこの2例の剖検所見を中心に報告する.

症 例

症例 1: 21 歳, 男性

主訴: 動悸

既往歴: 特記すべきことなし

家族歴: 特記すべきことなし

現病歴: 1966年11月(18歳)以来, 心室性期外収縮の頻発あるいは心室性頻拍で, 合計6回の入退院を繰り返していた. 1970年3月17日心室性期外収縮が頻発し, 再び入院した.

理学的所見: 血圧 112/70 mmHg, 脈拍 80/分, 不整. 心尖部で収縮期駆出性雑音 (Levine 2/6) を聴取した. 肺野でラ音は聴取されなかった. 肝を触知せず, 下腿に浮腫は認められなかった.

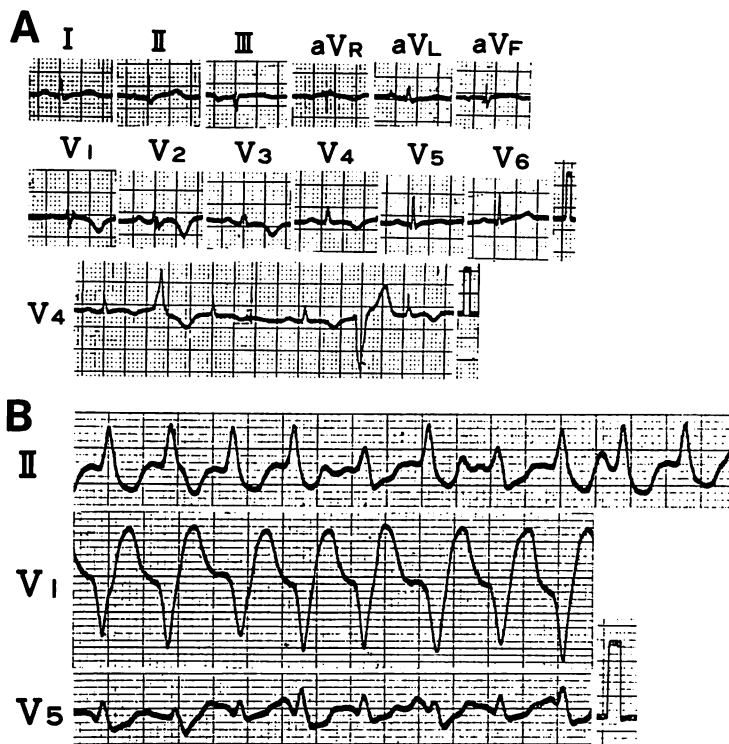


Fig. 1. Electrocardiogram of Case 1.

A: Ventricular premature beats, low voltage and negative T waves are observed in leads V₁~V₄ (12/15/69).

B: Ventricular tachycardia of right ventricular origin is observed (3/23/70).

検査所見：血算では白血球数が $12,600/\text{mm}^3$ と増加していたが、その他には異常所見は認められなかった。生化学では GOT 62 KU, GPT 47 KU, LDH 580 WLU (正常値 50~400) と肝機能低下がみられたが、その他、腎機能などには異常所見は認められなかった。なおこの肝機能障害も2週後には正常化した。胸部 X 線像による心胸比は 44% で、肺鬱血も観察されなかった。心電図は低電位差と V_{1-4} で陰性 T 波を示し、心室性期外収縮と心室性頻拍が認められた (Fig. 1)。前々回の入院中に行われた右心カテーテルでは、肺動脈圧は 26/14 mmHg, 肺動脈楔入圧の平均値も 12 mmHg と正常上限であった。

経過：期外収縮に対して ajmaline の効果が認められ、これを 24 錠/日より 48 錠/日へ増量したところ、期外収縮も減少した。しかし 4 月 7 日心室性頻拍となり、xylocaine 100 mg を静注、さらに電氣的除細動も試みたが、心室細動となり、同日死亡した。

剖検所見 (S-4174)：心重量は 365 g と増加しており、心内腔の容積はホルマリン固定後、右房 65.3 ml, 右室 132.3 ml, 左房 13.5 ml, 左室 22.1 ml で、右房と右室が著しく拡大していた (Figs. 2, 3A)。心外膜面では、脂肪組織はその分布および量ともに著変は認められなかったが、剖面では右室自由壁の中層が広汎に脱落し、脂肪組織に置換されていた (Figs. 3B, D)。この脂肪組織への置換は、必ずしも漏斗部、右室心尖部あるいは右室の横隔膜面に限らず、右室自由壁の心尖部から心基部にかけても広汎に観察された。各弁膜に異常は認められなかったが、三尖弁口径が 11.7 cm と、弁輪部が拡大していた。冠動脈は三枝ともに、心筋外のものには有意な硬化性狭窄は認められなかったが、右室自由壁の脂肪組織の中に存在する小動脈に限って、中膜の肥厚が観察された。心筋細胞の大きさは、右室自由壁 $17.7 \pm 7.2 \mu\text{m}$, 心室中隔 $12.6 \pm 4.1 \mu\text{m}$, 左室自由壁 $17.9 \pm 6.1 \mu\text{m}$ で、コントロールに比べると、右室自由壁における心筋細胞の肥大が目立った (Fig. 4)。間質の線維化

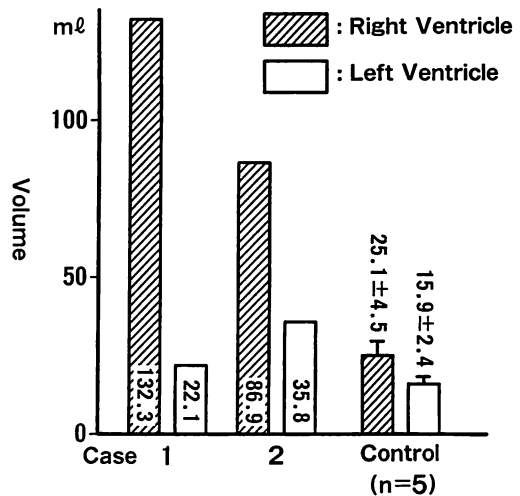


Fig. 2. Ventricular volumes of Cases 1, and 2 and the controls.

After formalin fixation, the ventricles were filled with clay to measure their volumes. The right ventricular volumes of Cases 1 and 2 were markedly greater than those of 5 normal control cases. The left ventricle of Case 2 was also slightly dilated.

は、右室自由壁で中等度に認められたが、心室中隔、左室自由壁ではごく軽微であった。なお両心室自由壁において、有意なリンパ球浸潤は認められなかった。一方心内膜は、心室壁で中等度~高度に肥厚していた。右室では一部で壁に血栓の器質化がみられ、左室では線維弾性症が観察された (Figs. 5A, B)。刺激伝導系では洞結節に軽度の脂肪組織が認められたが (Fig. 3F)、房室結節、His 束、右脚、左脚には特に病変はみられなかった。しかし右室自由壁ではプルキンエ細胞のみを残し、周囲の一般作業心筋が脱落し、脂肪組織に置換されている部分が随所に観察された。一方、心以外では肺内動脈枝の中膜の低形成と外膜の肥厚が認められた (Figs. 5C, D)。また肝臓は硬度を増しており、鬱血性肝硬変の像を示した。

症例 2: 32 歳, 男性

主訴: (意識消失発作)

既往歴: 10 年前に肺炎, 昨年胆嚢炎に罹患。8 年前より脈の不整に気付いており、昨年一過性脳

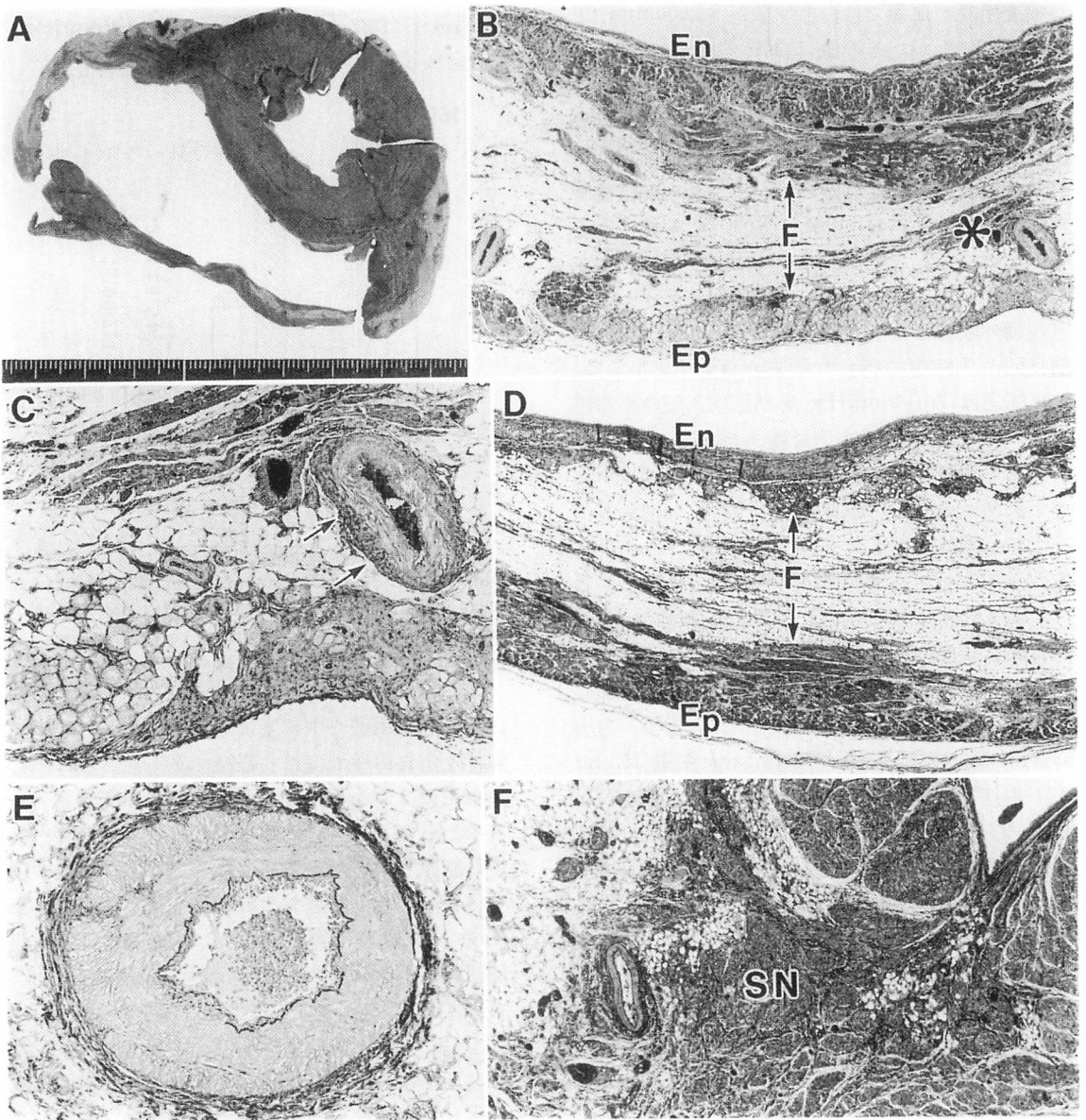


Fig. 3. Autopsy findings of the heart of Case 1.

- A: Transverse section. The right ventricular cavity is markedly dilated.
 - B, D: Right ventricular free wall. The middle layer is replaced by fatty tissue. A moderate degree of interstitial fibrosis is also detected.
 - C, E: Small arteries in the right ventricular free wall, showing medial hyperplasia. C is a magnified view of the portion marked with an asterisk in B.
 - F: A small amount of fatty tissue is also observed in the sinus node.
- En=endocardium; F=fatty tissue; Ep=epicardium; SN=sinus node.

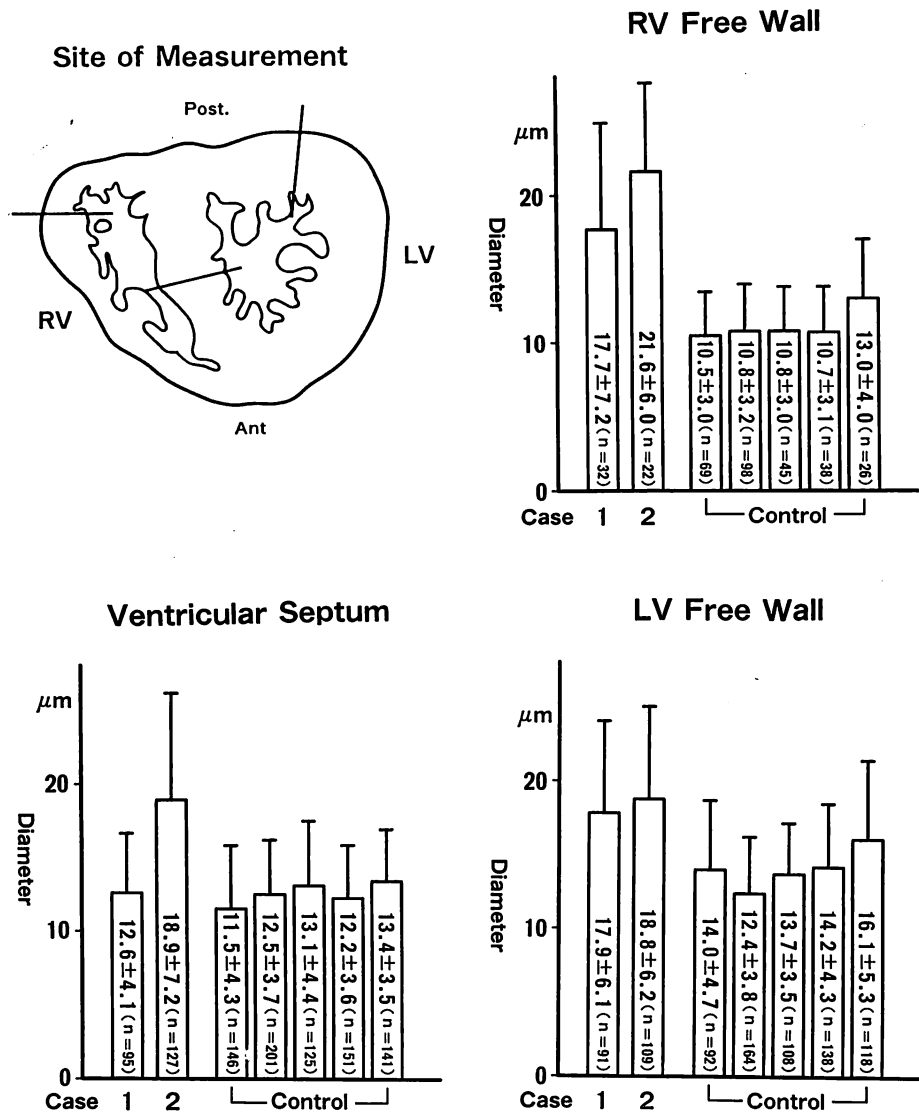


Fig. 4. Diameter of myocytes.

A line was drawn on the histological sections of the ventricular septum and those of the right and left ventricular free walls, and the diameters of all myocytes crossing the lines were measured. In the right ventricular free wall, the myocytes of both Cases 1 and 2 show marked hypertrophy as compared with those of the 5 control cases (upper right panel). In the ventricular septum, only Case 2 has hypertrophy compared with the controls (lower left panel). In the left ventricular free wall, both cases show slight hypertrophy compared with the controls (lower right panel).

RV=right ventricle; LV=left ventricle; Ant=anterior; Post.=posterior.

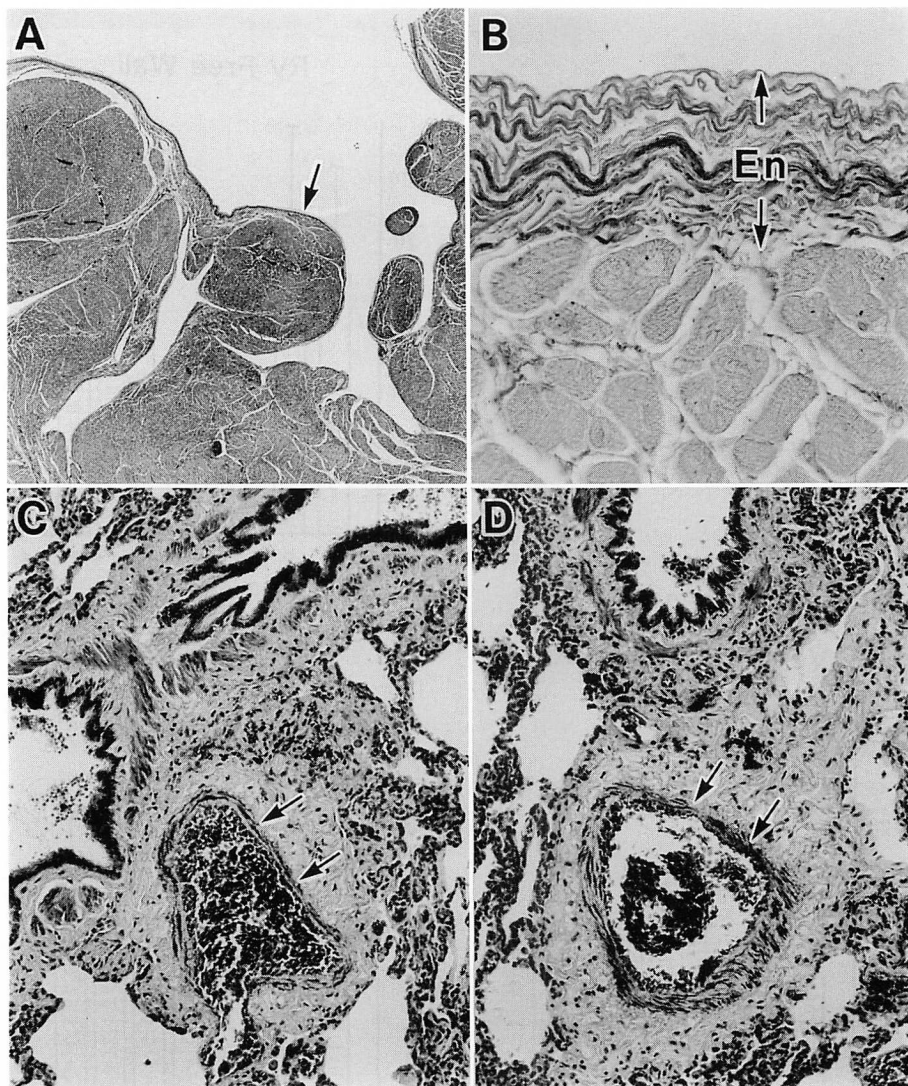


Fig. 5. Heart and lung of Case 1.

A: Left ventricle.

B: Magnified view of the portion marked with an arrow in panel A. The left ventricular endocardium (En) is thick, showing proliferation of elastic fibers.

C, D: Lung. Medial hypoplasia of pulmonary arteries (arrows) and adventitial thickening are observed.

虚血発作がみられた。

家族歴：兄が29歳の時に心疾患で死亡(詳細不明)。

現病歴：1967年11月12日，友人達と談笑していたところ，急に意識消失発作が生じ，緊急入院

した。

理学的所見：血圧，脈拍ともに測定不能。

検査所見：入院翌日の血液検査では，白血球数 21,600/mm³，尿素窒素 26 mg/dl，GOT 102 KU，GPT 84 KU，CRP 4(+) と一部に異常値が認め

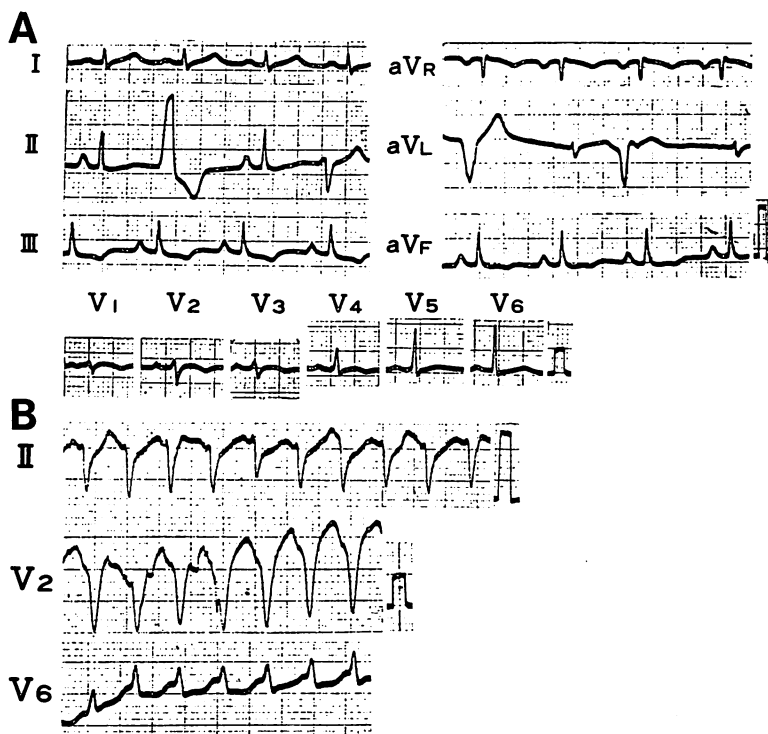


Fig. 6. Electrocardiogram of Case 2.

A: The ECG shows ventricular premature beats, and T waves are inverted in leads $V_1 \sim V_4$, III, and aVF.

B: Ventricular tachycardia of right ventricular origin is observed.

られた。入院時の心電図は、心拍数 220/分の心室性頻拍であった (Fig. 6)。

経過：入院間もなく心室性頻拍より心室細動となり、救急蘇生を行ったが、脳死の状態となった。その間、電気的除細動による洞調律に復したが、共同偏視などもみられ、11月17日に死亡した。

剖検所見 (S-3011)：心重量は 515 g と重量を増していた。心内腔の容積はホルマリン固定後、右房 63.3 ml, 右室 86.9 ml, 左房 31.9 ml, 左室 35.8 ml と、右房室は高度に、また左房室は軽度に拡大していた (Figs. 2, 7)。心外膜下の脂肪組織は豊富で (Figs. 7, 8)、この脂肪組織は左右両心室壁の筋筋内へ著しく浸潤しており、そのため、右室壁では筋層がほとんど認められない部分も存在した (Fig. 7D)。また心室中隔にも一部浸

潤していた。なおこの両心室自由壁における脂肪浸潤は、心尖部から心基部にかけて瀰漫性に認められた。また心房筋でも脂肪がやや目立った。各弁膜には異常は認められず、冠動脈にも有意な硬化性狭窄は観察されなかった。心筋細胞の大きさは、右室自由壁 $21.6 \pm 6.0 \mu\text{m}$ 、心室中隔 $18.9 \pm 7.2 \mu\text{m}$ 、左室自由壁 $18.8 \pm 6.2 \mu\text{m}$ で、コントロールに比し、いずれも肥大していたが、その中でも右室自由壁の肥大が極だっていた (Fig. 4)。間質の線維化は両心室自由壁では中等度に認められたが、心室中隔ではごく軽微であった。なお両心室自由壁でも、部分的に線維化の著しい部位がみられた。一方、心内膜は、右室自由壁では中等度に肥厚していたが、左室ではほとんど肥厚が認められない部位から、中等度に肥厚している部位ま

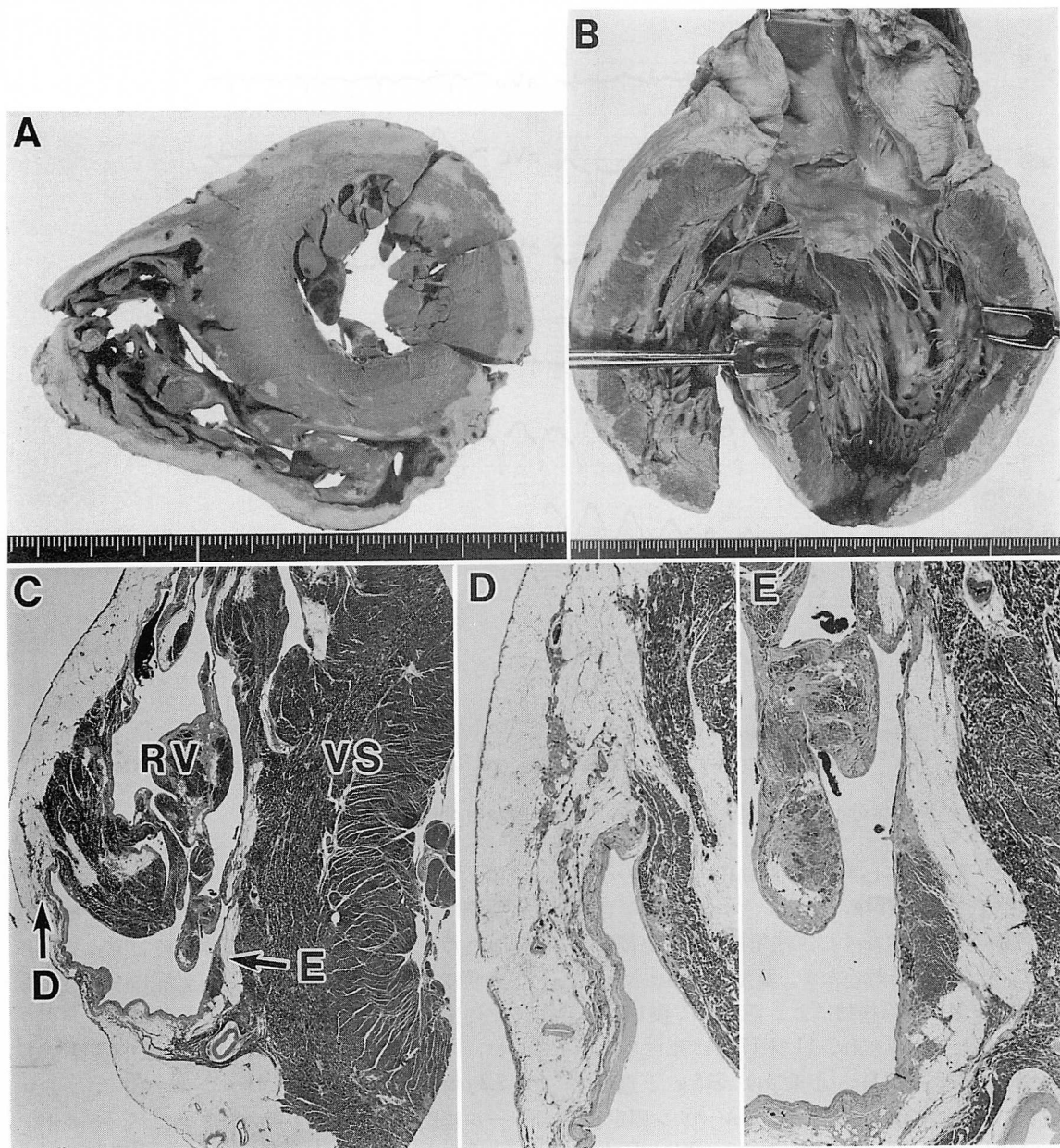


Fig. 7. Autopsy findings of the heart of Case 2.

A, B: Both ventricular walls have abundant fatty tissue under the epicardium. The fatty tissue infiltrates suggesting infiltration into the myocardial layer.

C: The right ventricular free wall shows a marked fatty infiltration.

D: A magnified view of the portion marked with an arrow D in panel C. Due to fatty infiltration, muscle layers are rarely observed in some parts.

E: A magnified view of the portion marked with an arrow E in panel C. Infiltration into the ventricular septum is also noted.

RV=right ventricle; VS=ventricular septum.

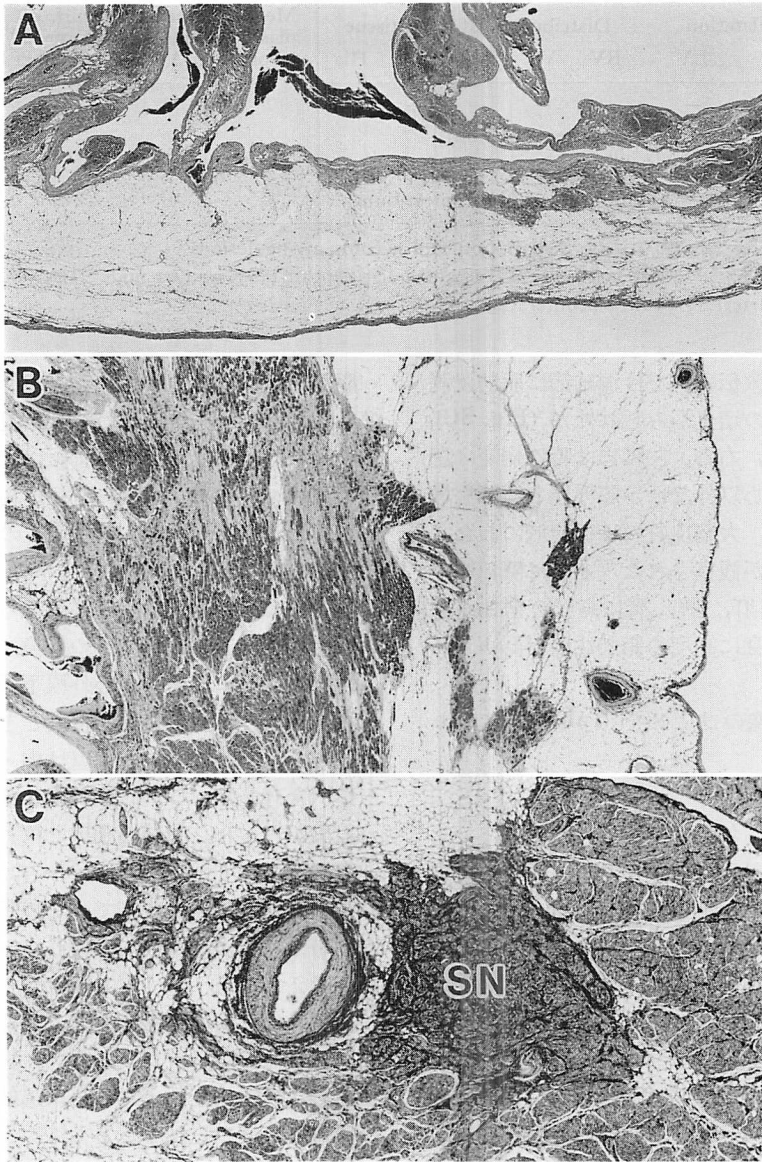


Fig. 8. Histological sections of the heart of Case 2.

A: Right ventricular free wall. Marked fatty infiltration is observed.

B: Left ventricular free wall. Fatty tissue is observed from the epicardium to the myocardial middle layer. Interstitial fibrosis is observed.

C: The sinus node (SN) also shows fatty infiltration and slight proliferation of collagen fibers.

Table 1. Summary of histopathological findings of the two cases

	Dilatation		Distribution of fatty tissue					Medial hyperplasia of small coronary A	Prolif. of endocardial elastic fibers	Medial hypoplasia of pulmonary A
	RV	LV	RV	VS	LV	SN	His			
Case 1	卅	—	卅	—	—	+	—	+	+	+
			(fatty degeneration)							
Case 2	卅 ⁱ	+	卅	+	卅	+	—	—	—	—
			(infiltration from epicardium)							

Cases 1 and 2 differ in fatty tissue distribution and accompanying lesions.

RV=right ventricle; LV=left ventricle; VS=ventricular septum; SN=sinus node; His=bundle of His; FT=fatty tissue; A=arteries; Prolif=proliferation.

で観察された。刺激伝導系では洞結節に脂肪浸潤と膠原線維の軽度の増生がみられたが (Fig. 8C), 房室結節, His 束, 右脚, 左脚には特に病変は認められなかった。心以外では, 脳浮腫と小脳扁桃ヘルニヤがみられ, 大脳皮質のほぼ全域にわたって神経細胞の変性が観察された。右腎に陳旧性の梗塞巣がみられ, 肝, 脾, 腎に高度の鬱血が観察された。なお全身に高度の脂肪沈着が認められた。

2 例の病理組織像のまとめを Table 1 に示した。

考 察

1978 年, Frank および Fontaine ら¹⁾は心室性頻拍の発作を有し, 心内心電図で delayed potential を示し, 右室に局限した dysplasia を認めた 4 例を一つの疾患単位として ARVD と命名し, 報告した。さらに彼ら²⁾は, 1982 年には自験例 24 例をまとめ, その臨床像を明らかにした。Fontaine によれば, 本疾患の特徴は, 1) 12 誘導心電図で右側胸部誘導において T 波の逆転が認められ, QRS complex のうしろ, または ST segment のはじめに小さな notch (postexcitation wave) がしばしばみられる。2) 心室性頻拍の際の心電図はほぼ全例左脚ブロック型である。3) 心表面あるいは心内膜マッピングにて delayed potentials が観察されることが多い。4) 右室腔の拡大と右室壁運動の低下がみられる。5) 右室壁の一部が

脂肪組織に置換されているなどである。今回の我々の症例 1, 2 では, 12 誘導心電図で postexcitation wave がみられず, また以前の症例であるため delayed potentials の有無は検討されていないが, Fontaine のいう ARVD の特徴を十分に満たしていると考えられた。

一般に心筋間質に脂肪が認められる場合, 心筋細胞の脱落に伴う脂肪への置換, すなわち脂肪変性と, 過度に増殖する心外膜下脂肪組織の心筋中への侵入, すなわち脂肪浸潤とを考へてみる必要がある。ところで心室壁は内・中・外の三層構造¹⁴⁾を有しているが, 症例 1 では主に中層に脂肪組織がみられ, 脂肪浸潤¹⁵⁾とは考へにくく, 脂肪変性¹⁵⁾が強く示唆された。一方, 症例 2 では心外膜下の脂肪組織が豊富で, この脂肪組織は心筋の外層より中層にかけて連続してみられ, 脂肪浸潤が考へられた。

一般に心筋の脂肪変性¹⁵⁾は, 悪性貧血, 白血病などの血液疾患, ジフテリア, 猩紅熱, 敗血症などの急性感染症, アルコール過飲, 化学毒などの中毒などでみられるとともに, 心筋梗塞の巣縁で観察される。症例 1 の脂肪変性では前記の合併症はみられず, 現在までに報告されている ARVD 同様, 特発性と思われた。一方, 脂肪浸潤は肥満症の患者でみられることが多く, 過度の場合には lipomatosis cordis^{15,16)} (心の脂肪腫症) と呼ばれる。Lipomatosis cordis における脂肪組織の増加は, 左右両心室壁でみられるが, 特に右心に強く

現われ、高度の場合には心筋細胞は萎縮・消失するために、右室壁で心筋細胞が全くみられない部分が存在するという^{15,16)}。Saphirら¹⁶⁾は肥満症で心臓に高度の脂肪浸潤がみられたにもかかわらず、脳を含め、他臓器には何の病変もみられなかった突然死の解剖例を報告しているが、この症例は我々の症例2に相似していると考えられた。症例2は、臨床的にはFontaineらのいうARVD^{1,2)}に一致しているが、肥満症があり、解剖の結果、脂肪が左右両心室壁で、心外膜下より連続してみられる点より、従来より知られているlipomatosis cordis^{15,16)}も否定できないと思われた。

症例1と2では、脂肪組織の分布や脂肪組織の中に存在する冠動脈壁および肺内動脈枝の態度がそれぞれ異なっており、また心内膜の線維弾性症の有無といった違いがみられる点より、症例1と2は、本症の病因および発生病理を異にしていると考えられた。本症の病因は明らかにされていないが、一部に家族内発症^{2,9,12,13)}がみられ、遺伝的な要因も考えられているが、一方では心筋炎の関与^{2,17)}が推測されている症例もみられる。このように本症は臨床の症候群としては一つとしても、病理形態学的にはそれぞれ異なっており、したがって症例によって病因・発生病理を異にする可能性が存在すると思われた。

要 約

Arrhythmogenic right ventricular dysplasia (ARVD) の剖検報告は極めて少なく、病因なども明らかにされていない。今回、本症の2剖検例について組織学的に詳細に検討を行ったので報告した。

症例1: 21歳, 男. 3年前より眩暈を伴う動悸を自覚. 今回右室起源の心室性頻拍を示し死亡. 心重量は365gで, 右室腔は著しく拡大していた. 本例は心筋の脂肪変性による脂肪組織への置換で, 脂肪組織の分布は右室自由壁のほぼ中層に限局していた. またその中に存在する小動脈の中膜の肥厚が観察された. 左室心内膜の線維弾性症が

みられ, 伝導系では洞結節にも脂肪組織が認められた. 一方, 心以外では肺内動脈枝の中膜の低形成が観察された.

症例2: 32歳, 男. 10年前から不整脈に気付いており, 右室起源の心室性頻拍で死亡. なお兄も心疾患で死亡している. 心重量は515gで, 右室腔のみならず左室腔もやや拡大していた. 脂肪組織は前例と異なり, 心外膜側からの著しい脂肪浸潤であり, 左右両心室壁に観察された. なお右室壁では筋層が認められない部分も存在した. 伝導系では洞結節にも脂肪組織がみられた.

ARVDは臨床の症候群としては一つであるとしても, 病理形態学的にはそれぞれ異なっており, 症例によって病因・発生病理を異にする可能性がある.

文 献

- 1) Frank R, Fontaine G, Vedel J, Mialet G, Sol C, Guiraudon G, Grosogeat Y: Electrocardiologie de quarte cas de dysplasie ventriculaire droite arythmogene. Arch Mal Coeur 71: 963-972, 1978
- 2) Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, Frank R, Laurenceau JL, Malergue C, Grosogeat Y: Right ventricular dysplasia: A report of 24 adult cases. Circulation 65: 384-398, 1982
- 3) Blomström LC, Sabel KG, Olsson SB: A long term follow up of 15 patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Br Heart J 58: 477-488, 1987
- 4) Fontaine G, Frank R, Tonet JL, Guiraudon G, Cabrol C, Chomette G, Grosogeat Y: Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: A clinical model for the study of chronic ventricular tachycardia. Jpn Circ J 48: 515-538, 1984
- 5) 韋 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 (不整脈を伴う右心室異形成症) の1例——心筋生検による病理組織像を中心に. 呼吸と循環 32: 533-537, 1984
- 6) 早川正徳, 山崎 享, 宮崎都志幸, 酒見英太, 戸田常紀, 横田慶之, 藤谷和大, 福崎 恒: Right ventricular dysplasia: Clinical characteristics of five patients. J Cardiogr 15: 743-752, 1985 (in Japanese)
- 7) Castleman B, Towne VW: Case records of the

- Massachusetts General Hospital, No 38201. *N Engl J Med* **246**: 785-794, 1952
- 8) Bharati S, Ciraulo DA, Bilitch M, Rosen KM, Lev M: Inexcitable right ventricle and bilateral bundle branch block in Uhl's disease. *Circulation* **57**: 636-644, 1978
 - 9) Hoback J, Adicoff A, From AHL, Smith M, Shafer R, Chesler E: A report of Uhl's disease in identical adult twins: Evaluation of right ventricular dysfunction with echocardiography and nuclear angiography. *Chest* **79**: 306-310, 1981
 - 10) 飯田信子, 佐藤任宣, 新 博次, 宗像一雄, 早川弘一, 佐野順次郎: Arrhythmogenic right ventricular dysplasia の 1 剖検例. *心電図* **2**: 223-229, 1982
 - 11) Bharati S, Feld AW, Bauernfeind R, Kattus AA, Lev M: Hypoplasia of the right ventricular myocardium with ventricular tachycardia. *Arch Pathol Lab Med* **107**: 249-253, 1983
 - 12) Matsui S, Murakami E, Takekoshi N, Tsuji S: Idiopathic dilated right ventricular cardiomyopathy: A report of eight cases. *J Cardiogr* **15**: 1027-1038, 1985
 - 13) Kawamura O, Ohaki Y, Nakatani Y, Misugi K, Yoshimura H, Kobayashi H, Haraguchi S, Nii-mura I: Idiopathic right ventricular dilatation: Special reference to "arrhythmogenic right ventricular dysplasia" and analogous lesions. *Acta Pathol Jpn* **36**: 1693-1705, 1986
 - 14) MacCallum JB: On the muscular architecture and growth of the ventricles of the heart. *Johns Hopkins Hosp Rep* **9**: 307-335, 1900
 - 15) Batsakis JG: Disturbances of lipid metabolism. *in Pathology of the Heart and Blood Vessels* (ed by Gould SE), Charles C Thomas Pub, Illinois, 1968, p 487
 - 16) Saphir O, Corrigan M: Fatty infiltration of the myocardium. *Arch Intern Med* **52**: 410-428, 1933
 - 17) 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