

# 心筋疾患を語る

第29回心筋生検研究会

会長：森本 紳一郎（藤田保健衛生大学）Shin-ichiro MORIMOTO, MD, FJCC

日時：2007年12月1日

場所：エーザイ名古屋コミュニケーションオフィス

司会	廣江 道昭（国立国際医療センター）	Michiaki HIROE, MD, FJCC
	北浦 泰（大阪医科大学）	Yasushi KITaura, MD
演者	岡田 了三（群馬パース大学附属研究所）	Ryozo OKADA, MD, FJCC
	関口 守衛（ドイツ文化会館・赤坂関口クリニック）	Morie SEKIGUCHI, MD, FJCC
	由谷 親夫（岡山理科大学）	Chikao YUTANI, MD, FJCC



廣江 道昭 (司会)



北浦 泰 (司会)



岡田 了三



関口 守衛



由谷 親夫

J Cardiol Jpn Ed 2009; 3: 78-88

<Keywords> 心筋症, 心筋炎, Brugada 症候群, 病理学

## はじめに

厚生省の特定疾患（いわゆる難病）調査研究班の一部門として発足した心筋生検研究会が29年目になる。これを絶好の機会として当初から活躍している3人のエキスパートからかけ引きのない意見を引き出し、若手研究者への道標を得る談話会を収録した。

司会 まず得意の分野のまとめを発表していただきます。

### ■ 岡田 了三

私の心筋疾患の病理研究は、1957年東京大学に始まり、Chicago Cook Country Hospital, 東京都養育院, 順天堂大学と続き、本年まで50年を経たことになる。その間の自験例の検討から以下の考察が得られた。

### 肥大型心筋症

肥大型心筋症（HCM）は図1に示す4型に分類できる。

I型は非対称性心室中隔肥厚ASHが中隔全体に及び、心筋細胞肥大H・巨核・錯綜配列disがび漫性に顕著で、両室肥大を伴い閉塞性HOCMの病態を呈する。その典型は翼状頸（水掻き様皮襞）を持つNoonan症候群にみられる。この型は、ヒトでは胎生期にアポトーシスで消失する水掻きが、逆に高度に成長するコウモリ型に例えられる。肥大・閉塞度はやや軽症であるが、小脳脊髄変性を呈するFriedreich失行症のHCMもI型である。

II型はASH、H・2核・disが心尖部（乳頭筋基部も含む）に限局するApHCMで、黒子症・心電図巨大陰性T波などLEOPARD症候群中特にLE所見が目立つ、カンガルー型（故杉下靖郎先生が実証済）である。皮膚色素斑と神経線維腫症を特徴とするvon Recklinghausen症候群もII型HCMを合併する。

III型はASHが大動脈弁下に限局するBraunwaldのIHS-Sで、高血圧先行・高カテコールアミン血症による極度のS字型中隔が特徴的である。中隔の心筋構築改変による心筋

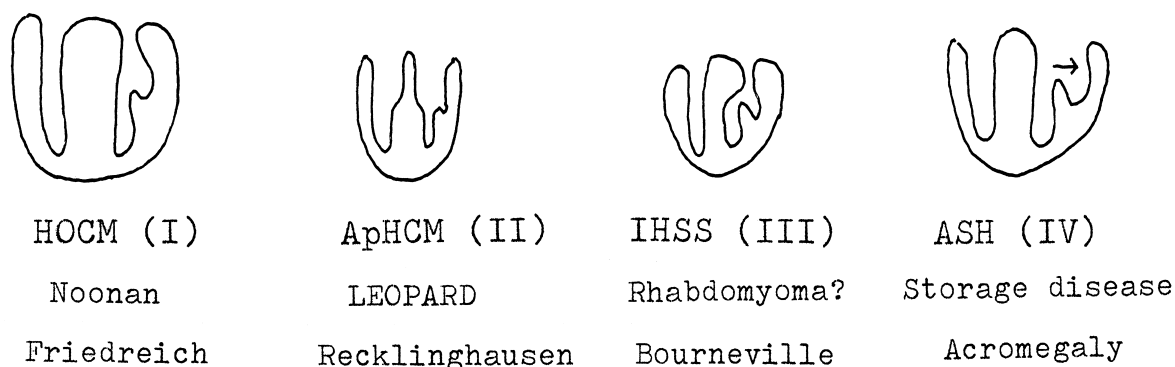


図1 肥大型心筋症の4型.

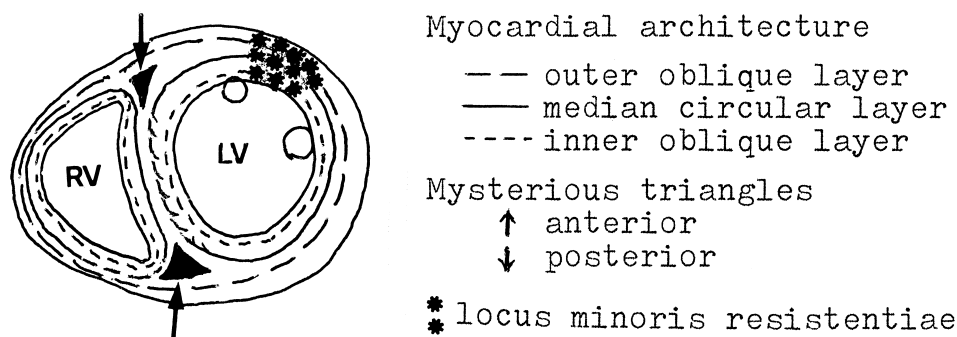


図2 心筋の謎の三角領域と抵抗減弱域.

束 dis が目立つ。この極型では中隔基部の横紋筋腫様結節を合併し、母斑・脳石灰化などを伴う Bourneville 結節性硬化 tuberous sclerosis に通じる特徴がみられる。この型は極度に進化した循環器系を持つワニ心と一部類似性を指摘できる。

IV 型の ASH は I 型に似るが、通常非閉塞性 HNCM であり、dis は顕著でなく、図 2 に示す左室後側壁心筋の進行性弱まり（菲薄化）による中隔/自由壁厚比の見掛け上の増大が仮性 ASH を呈する。Fabry 病、Pompe 病など貯蔵病、末端肥大症など内分泌病の経過中にみられる“HCM もどき”の病態である。

HCM は皮膚・神経系の先天性疾患との関連が指摘される病態であり、従来認知されている症候群の特に不全型ないし亜型を見逃さない診察が内科医に要請されることを強調したい。患者の性格としては I 型で温和、II 型で神経質、III 型で攻撃的・非協調的である傾向があるように見受けられるが、今後の検証を要望したい。

### 拡張型心筋症

拡張型心筋症（DCM）の疾患モデルとしては進行性筋ジストロフィ心が挙げられる。先天性ジストロフィン欠損による心筋・骨格筋の変性・消失が図 2 に示す両室外層筋で進行し、左室の線維症、右室筋の脂肪化を続発する。それに対応する左室後側壁弱化に始まる左室拡張の進行が、典型的 DCM の病態を発生し、うっ血性心不全、致死的不整脈を誘発する結果を招く。心筋変性型 DCM としては鉄代謝異常を病因とするヘモクロマトーシス、アルコール性心疾患、Basedow 心などが挙げられる。

### 拘束型心筋症

拘束型心筋症（RCM）はアミロイドーシス、び慢性間質線維症、心内膜心筋硬化症などが心筋のこわばり・stiffness、機械的拡張制限による心不全を発症する病態である。HCM に付随するび慢性心筋内小細動脈病変による進行性心筋線維症が拘束様病態を合併する病態も当然存在する。

## 心筋炎後心拡大症

心筋炎後心拡大症 (PMC) はHCM, DCM, RCMどの病態も取り得る心筋疾患の過半数を占める疾患である。ウイルス・リケッチア・トリパノソーマ・原虫などの感染、毒物、自己免疫疾患など多岐原因による炎症に起因する心筋変性・壊死・脱落を置換する線維症・脂肪症と生き残り心筋の反応性肥大の複雑な組合せが、病態を決定することになる。

## 心肥大と拡張の分岐点

両者の分岐点としての心筋病変の特徴は、**図2**に示す生理的dis領域である前方・後方謎の三角領域mysterious trianglesの拡大がHCM型に、その消滅・線維症・脂肪織による置換がDCM型に誘導することにある。

以上述べた私見の一部は未だ実証に至らない情報であるが、今後本日の聴衆諸賢が心筋症患者に接する際に十分検証していただけることを希望する次第である。

## 文 献

日本臨牀 **39**: 180, 432, 658, 1972, 2220, 2402, 2652, 2876, 3116, 3298, 3566, 3784, 1981. 同 **40**: 228, 464, 670, 944, 1168, 1426, 1626, 1888, 1982. Jpn Circ J **46**: 1001, 1982. 群馬パース看護短大紀要 **1**: 103, 1999. 同 **2**: 225, 105, 2000. 群馬パース大学紀要 **6号**: 155, 2008.

## ■ 関口 守衛

### 心内膜心筋生検法の開発から心筋症臨床への発展

東京女子医大榊原外科の今野草二先生が、1962年に世界で初めて心内膜心筋生検法 (Endomyocardial Biopsy: EMB) を発表したため、病理学専門 (大学院卒) のキャリアを生かし、まず心筋生検標本のパイオニアの臨床病理学的診断法のコンセンサスをまとめて発表した<sup>1)</sup>。それがその後、朝日学術奨励賞を受賞する要因となったようである。その後、EMBを英語で映画製作し、アメリカのACC学会に発表したところ国際的に有名となり、はからずもドイツへの指導留学をするきっかけとなった<sup>2)</sup>。その後、われわれの研究はEMB所見を半定量化し、それを病理組織学的心筋収縮不全度 (HCFI) としたり、超微形態的収縮不全度 (UCFI) をつくり、患者の心機能 (駆血率) や生命予後との関連を示すことができたため、その成果を英文で発表した<sup>3)</sup>。EMBの仕事の中から、世界の通念ではHCMとDCMとRCMしかない診断基準に加えて、不整脈伝導障害型心筋症 (Electric dis-

turbance type of cardiomyopathy: ECM) という概念の補足を提案するに至ったこともここで特記しておく (**図3**)。なお、HCMのEMB所見を特徴づけるBMHD (bizarre myocardial hypertrophy with disorganization) という概念もわが研究室から提唱している (左室/右室ではsensitivity 71/66%, specificity 89/97%)<sup>4,5)</sup>。この方面の研究成果は独創的なものであった。なお、さらに上記のHCFIを要素に取り込んだ心臓移植適応決定のための「多変量解析によるDCM予後判定スコアシステム」や「突然死予測判定スコア」は外国でも適用するものであった<sup>6)</sup>。

## 不整脈学を臨床心臓病理学的に捉える

心筋生検によって、不整脈の各種患者についてアプローチをしてみると、今までの論文や成書に記載されていない新しい事実が見つかった。そこでわれわれは、ECMがあることを提唱することとなった (**図3**)<sup>9,10,11)</sup>。なお、心房心内膜心筋生検によって心房心筋症 (atrial cardiomyopathy) という概念もつくり<sup>7)</sup>、われわれはその後、1998年頃から「ABCDE症候群」という概念を世界に発信している<sup>8)</sup>。ABCDEは、Arrhythmogenicity, Brugada syndrome, Competitive sports, Death, especially sudden death, ECMの頭文字、の略である。これらの関係をまとめてつくり上げたものを**図4**に示す。

## 文 献

- 1) 関口守衛, 廣江道昭, 西川俊郎, 森本紳一郎, 布田伸一, 豊崎哲也, 矢崎善一. 総説 心内膜心筋生検法による生検心筋の病理組織学的診断. 基礎と臨床 1996; 30: 9-36.
- 2) 関口守衛, 西川俊郎, 広江道昭, 森本紳一郎. 心筋生検. 循環器専門医 1999; 7: 363-375.
- 3) Ogasawara S, Sekiguchi M, Hiroe M. Prognosis of dilated cardiomyopathy. An integrated analysis including endomyocardial biopsy findings. Heart Vessels 1985; 1: 78-82.
- 4) Nunoda S, Genda A, Sekiguchi M, Takeda R. Left ventricular endomyocardial biopsy findings in patients with essential hypertension and hypertrophic cardiomyopathy with special reference to the incidence of bizarre myocardial hypertrophy with disorganization and biopsy score. Heart Vessels 1985; 1: 170-175.
- 5) Nunoda S, Sekiguchi, et al. BMHD in RV. Jpn Circ J 1982; 46: 858 (abstr).
- 6) Ogasawara S, Sekiguchi M, Hiroe M, et al. Prognosis of dilated cardiomyopathy: from a retrospective to a prospective study employing multivariate analysis. Jpn Circ J 1987; 51: 699-706.
- 7) 関口守衛. 心房心筋症と心房性不整脈. 心電図 1999; 19:

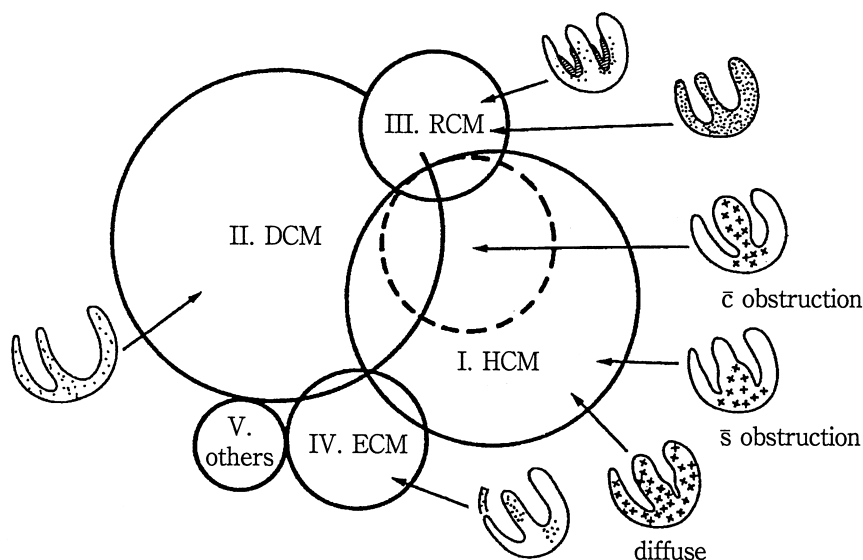


図3 心筋症の分類。

その位置づけ、頻度と病変分布を表す模式図(関口案)<sup>2,10)</sup>。心筋症には肥大型(HCM)と拡張型(DCM)をとるものが多いが、それらと多少の重複を示しながら拘束型(RCM)のものも存在する。不整脈・伝導障害型のECM<sup>9,11)</sup>はnon-HCM, non-DCMとして存在することを示す。図に示す心臓模型の中に病変の分布状態を示す。×印はHCMに特徴的にみられる錯綜配列を伴う奇妙な心筋肥大(BMHD)、点印は心筋の線維化ないし変性、斜線印は心内膜の著しい線維性肥厚を示す。ECMにおいては病変が心房、心室中隔上部、心筋内局在性を呈していることに注目。c̄: with, s̄: without.

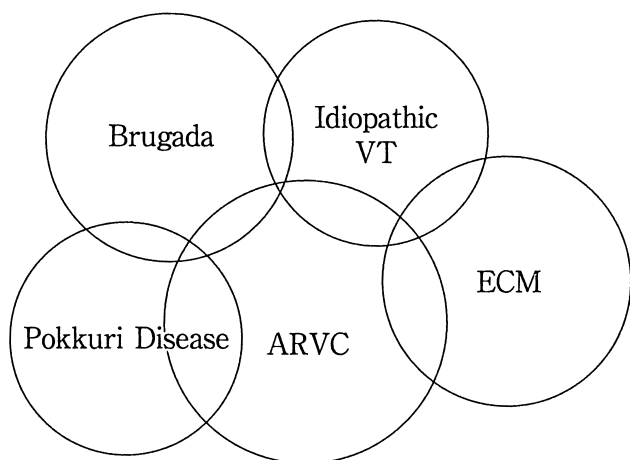


図4 ABCDE 症候群の Spectrum (文献 10 より)。

250-254.

- 8) 関口守衛, 木下修. ABCDE 症候群を突然死症候群として認識する. 診断と治療 2005; 93: 1011-1017.
- 9) Sekiguchi et al. ECM. Circulation 1985; 72 (Suppl III): 156.
- 10) 関口 他. ECM, ABCDE 症候群. 循環器症候群 III, VIII 心筋疾患. 日本臨牀 2008: 247-254.
- 11) Sekiguchi M, et al. Inclusion of electric disturbance type cardiomyopathy in the classification of cardiomyopathy: A current review. J Cardiol 2008; 51: 81-88.

### ■ 由谷 親夫

国立循環器病センター病理部門での経験をもとに述べる。

#### 拡張相肥大型心筋症 (Dilated phase of HCM: D-HCM)

現在、特発性心筋症の分類において、肥大型心筋症 (HCM)、拡張型心筋症 (DCM)、拘束型心筋症 (RCM)、不整脈源性右心室型心筋症 (ARVC)、分類不能型心筋症 (UC) の5つの分類が使われていることはよく知られている。歴史的にもHCMとDCMは臨床病理学的ならびに治療法においても異なったentityとして受け入れられており、欧米の論文でも画然とこの2つは分けられ、互いの移行型などは存在しなかった。ところが1984年に国立循環器病センターの内科グループがfollow upしていた14歳男児のHCMの経過中に心拡大を呈し、うっ血性心不全で死亡した症例に遭遇し、心臓を病理学的に精査する機会に恵まれた。これまでの肥大型心筋症の剖検所見とは異なり、重量は著しく増し、心内腔は中等度に拡大し、壁在血栓もみられた。心臓の輪切り像では肉眼的にもわかる程広範囲でしかも冠状動脈の分布とは一致しない広範な心筋線維化が認められ、心室壁は不規則に肥厚し、しかも組織学的にも広範な錯綜配列を伴い、乳頭筋もDCMにみられる程菲薄化していな

かった。本症例は5歳時HCMの診断がなされていたので心筋錯綜配列や肥厚した心室壁はその名残だろうと考えられた。

欧米の文献を検索してみると、HCM剖検例の一部の記載に心内腔の拡張を示した症例の報告はみられたが詳しい検索がなされておらず、われわれは本疾患がHCMからD-CMに移行した症例、あるいは全く別のentityに属する疾患の可能性もあるとの確信をもち、同じ頃よく似た症例が他に2例あり、3例の剖検報告を行った。その後各施設、特に本邦からの報告が相次いでなされ、次第にD-HCMが知られるようになった。

心筋の広範な錯綜配列と線維化に基づくこうしたD-HCM類似の病態は臨床的にUhl diseaseとされた症例や不整脈源性右心室異形性ARVDとされた症例にも認められることがあり、何らかの遺伝学的背景を強く示唆している。後天的な例えばウイルス性心筋炎などの関与がD-HCMの病理形態をとったのではないかと考えられ、興味の尽きないところである。心臓移植が再開されようとする近年、適応疾患としてD-HCMが挙げられることは十分想像される。それ故、本疾患の本態は別にしても、正確な病態診断が要求されることは必至であり、極めて留意しなければならない。

## 不整脈源性右室心筋症 (Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: ARVC)

1980年から1990年にかけて、心室頻拍 (VT) の治療選択として、VTのフォーカスを外科的に摘出する方法がよく用いられていた。ARVCの症例には大なり小なり三尖弁の逆流を伴うので、三尖弁の形成術とともにフォーカスの摘出術が行われた。われわれは摘出された組織の形態学的検討により、脂肪浸潤と線維化の関係がどのようにVTのフォーカスになり得るか、あるいはフォーカスの組織学的特徴はどんなものかを検討した。

その結果、フォーカスは高度 (>面積比50%) の脂肪浸潤と線維化を伴い、それらが島状に存在していることが結局電氣的刺激の伝導が遅延し、いわゆるマイクロリエントリーを形成していることが明らかとなった。

これまで不整脈源性右心室異形性ARVD、すなわち1979年Fontaineらは原発性の右室に限局した心筋病変 (従来Uhl病といわれた病態に類似している) が、難治性の心室頻拍を示す疾患群を、不整脈源性右心室異形成と名付けてい

たものであり、1996年のWHO/ISFC合同委員会の提案により心筋症の範疇に入れられた。本症は右心室が線維化と脂肪浸潤により進行性に置換されることを特徴とし、この置換は最初限局性であるが後には右心室全域におよび、時に左心室もおかされる。しかし心室中隔はおかされにくい。家族内発生が多く、遺伝様式は常染色体性優性とされている。不整脈、突然死が特に若年者によく起こるといわれている。Carusoらは20%以上の脂肪浸潤があればARVCと診断できると述べている。組織所見の有無はARVCの診断基準において大基準となっている。

電顕的には、ほとんどのARVC症例がデスマゾームを構成する蛋白の遺伝子異常を認めることから、デスマゾームの構造、大きさ、数、場所等の異常は実にARVC患者の75%で認められる。心筋細胞の収縮構造は保たれているが、介在板の縮小が認められる。

## 心室頻拍・細動

生前にEPSによりVTのフォーカスが確認された症例で、他の疾患で死亡した症例を検索する機会に恵まれた。その部を中心に心内膜から心外膜までの全層を1/20の連続切片法にてフォーカスの組織を調べた。フォーカス部の組織像は肥大心筋であり、空胞変性が著しく、微細な線維化を伴う1集団を形成していた。一枚一枚の標本をコンピューターに取り込み、コンピューターグラフィックで再構成を試み、フォーカス部を浮き彫りにすることに成功した。

その結果、VTのフォーカスは約1 cmから1.5 cmの範囲内に塊をなし、心内膜から少し緻密層による部位であり、やや変形した楕円形であった。一見、腫瘍性の様相を呈し、当時外科的に摘出するか、冷凍凝固が行われれば、VTが一時的にでも治ることが十分説明される所見であった。

ある学会で発表したとき、当時順天堂大学の岡田教授はこの空胞変性した肥大心筋を称して、プルキンエ細胞由来ではないかとの示唆を受けた。その後、2歳未満の女兒に発生するVTの剖検症例報告で、われわれは当時VTの原因が空胞変性の顕著な細胞群に起因するとしたが、現在ではプルキンエ細胞腫となっていることを思えば、いかに岡田教授の洞察力が凄まじかったことかを今も時に思い出すのである。

心室細動 (VF) でなくなった症例の剖検所見から、VFのフォーカスを突き止めることはできなかった。

## Brugada 症候群

1990年代では、Brugada 症候群の病理学的所見には、大きく分けて器質的所見がないとする説と ARVC のような非特異的所見がみられるとする説が出されていた。やはり VT あるいは VF により死亡する症例であり、厚労省の班会議のメンバーであった関係上数例の剖検例の検討が許された。

臨床的に心房細動が多く症例でみられることもわかっていたので、早速洞房結節の病理所見をまとめた結果、極めて高率に線維化に陥っている症例がみられた。V<sub>1-3</sub>の胸部誘導で ST が上昇することが Brugada 症候群の大きな特徴であることから、右心室の外膜側に脂肪浸潤が多いのではないかと想像のもとに検討した。脂肪浸潤が外膜から内膜に向かって簾状に浸潤している所見が得られた。しかし、私どもはこの所見が必ずしも Brugada 症候群に特徴的であるとは断定できなかった。なぜなら、正常例の右心室にも同様の所見がみられたからである。しかし、その後出版された心臓血管病理学の教科書にイタリアの Thiene らはこれと同じ写真を示し、Brugada 症候群に特徴的であると述べているのに驚いたことを覚えている。

2005年、やはりイタリアから出された Frustaci らの論文によれば、Brugada 症候群の心筋生検の所見から、活性化リンパ球浸潤を伴う心筋炎、アポトーシス、ウイルスゲノム、そして SCN5A 遺伝子の相関などが紹介され、興味ある記載に肥大心筋と空胞変性所見がみられたとあり、もしかするとプルキンエ細胞の関与があるかもしれない。

## 頻拍性心筋症

心筋症の原因を特定できない症例で、種々の頻拍性不整脈に引き続いて発症する心筋症が最近話題を集めている。比較的小児に多くの報告例があり、動物実験で心筋症を作製するとき、頻拍を誘導することで発症させることはあまりにも有名である。そうした背景のなかで、コンサルテーションの症例に頻拍性心筋症の1例があった。これと言って心筋症の原因はなく、頻拍 (PVC) に引き続いて発症した症例であり、薬物治療により頻拍を抑えることで治癒した。その症例の心筋生検で、軽度であるが心筋炎を示唆する所見が得られた。

頻拍性心筋症を扱った総説では、その原因の一つに心筋炎が上げられている。

果たして心筋炎が原因なのか、はてまた PVC による二次

的な所見なのか、今のところ不明である。

## 司会のまとめ

### 心筋症の概念の整理と新知見

現在まで心筋症の定義は様々変遷しているが、2006年にアメリカ心臓病学会より心筋症の分類が新たに提唱された。それによると、主に心臓に病気の主座をおく原発性心筋症と、他の疾患に付随して発症していると考えられる二次性心筋症に大きく分けている。

特筆すべきは、収縮能、拡張能における機能的異常を伴わない Brugada 症候群や QT 延長症候群が、イオンチャネルオパチーとして心筋症と定義されていることである。この説の真偽の程はまだこれから数多くの検討がなされるべきであろうが、われわれがこれまで行ってきた心筋症病理から不整脈病理へと変遷してきた歴史は、いみじくもこの説を間接的に裏付けするものであり、あながち偶然とはいえないのである。

## 意見交換

### 心筋の脂肪化とポックリ病 - Brugada 症候群

司会 それでは脂肪浸潤と脂肪変性につきまして、ご意見をいただきたいと思います。まず、岡田先生にはポックリ病など突然死との関連についてお願い致します。

岡田 右室心筋症については、法医学のほうで昔から lipomatosis cordis が急死に関係すると、教科書に書いてあります。しかし、連続剖検例で検討すると不整脈が全くなく、右心室の前壁に脂肪が心筋内にくい込んでいるような例はいくらでも出てきます。実際にそれが致死的不整脈の原因と思われるのは、150-200分の1ぐらいだという推論ができるわけです。私がポックリ病心で検索時に、ARVC 的な脂肪化をみた例は10例中2例で、洞結節や房室伝導系に病変がみられる例の方が多いのです。それゆえ、ポックリ病を一つの特異的な不整脈としてまとめてしまうのは危険だと思います。不整脈には自律神経のトーン異常や Purkinje または M 細胞の関与も当然考えられます。また、生検で初期の ARVC を電顕で見ますと、心筋細胞の核の穴から脂肪が噴き出すような所見がみられ、私は心筋細胞が脂肪細胞に変

わる fatty metamorphosis が VT の病因ではないかと考えております。

**司会** ありがとうございます。それでは、関口先生お願いいたします。

**関口** 時間が余りないので、要領よくまとめたいですね。本日の3名のエキスパートに共通していることは、心筋組織の中に脂肪組織が沢山浸潤していることがあるという問題だと思います。そこでちょっと例えますと、盲の人が象を触って、ああだこうだと言ったという話がありますが、本日出席の3人は全体を見なければだめだということを言っている方々だと思うのです。ここで、岡田先生に伺っておきたいことはポックリ病のことで、これは心臓が悪くないのに突然死を起こす病気だといわれているのですが、ウーとうなり声をあげて、青年が死んでしまうというものです。岡田先生は、監察医務院での剖検を多数みておられまして、私はしばしば質問で迫るのですが、まだ正式なお答えをいただいていません。これは Brugada 症候群とかなりよく似ていると思うのです。そこで、今日は現時点における脂肪組織の問題について、すこし述べられましたが、ポックリ病と Brugada 症候群との関係を今後細かく異同をみてほしいですね。私が信州大学で経験した Brugada 症例についてご家族に伺ったところ、その患者は何回も失神発作を起こしたそうです。そこで、「発作的にうなったか」と聞きますと「うなった」と言いました。それで、これはやはりポックリ病と同じだと思うのです。もう一つの問題は心臓震盪のことで、小中学生に野球ボールがボンと胸に当たると心室細動を起こして突然死することがあります。18歳以下がほとんどということで胸壁に心臓が近いためと説明されていますが、心臓震盪死亡例が今21例、日本でも報告されています。ところが、剖検は2例しかないそうです。その1例について私はセカンドオピニオンの相談を受けたのですけれども、実は岡田先生も聞いていらっしゃると思うんですけれども、atrial septum の下部に lipomatous hypertrophy というようなタイプのもので剖検心にあったと担当の法医の先生が記載していました。その先生は問題にしておられないようですが、ボールが当たっただけで心室細動が起きやすい潜在性心臓病があるのではではないかということをお私に考えています。これからは、心臓震盪死の例について、いろいろと相談を受

ける先生がいらっしゃると思いますが、ぜひ解剖を勧めてもらいたいというふうに思っているのです。

**岡田** ARVC の特徴は、脂肪細胞が心筋内に列をつくって分布するので、心外膜の脂肪が心筋に進入するとはいえません。脂肪肝では肝細胞がきれいに脂肪細胞に変わります。私は心筋細胞でも、条件が揃えば脂肪細胞に変わると考えています。

**司会** 由谷先生いかがでしょうか。

**由谷** 病理総論的に申し上げますと、脂肪浸潤というのは、脂肪細胞が心筋の間に入ってくる。心筋の中ではなくて、心筋間質に入ってくる。脂肪変性というのは、心筋の中に脂肪が出てくるということ。そういうような定義が、ちゃんと総論学的にはあります。脂肪変性で一番有名なのが Reye 症候群です。今日の発表でもどなたか述べられましたように、Reye 症候群の心筋障害というのは脂肪変性です。一方、脂肪浸潤が起こるものは ARVC、それから Brugada はまだわかりません。わかりませんが Brugada なんかも多分そのうちの一つであろうと、そうすると病理総論的に心臓に脂肪変性が起こる病気が他にないかという話です。岡田先生が肝臓のお話しをされましたけれども、あまりにも有名なのはジストロフィーです。それで、ARVD というのがあって、あの D というのはまさにジストロフィーの D です。ジストロフィーというのはどういう疾患かと言いますと、皆さんよくご存知のように、筋肉組織が変性する、あるいは myopathy、何でもいいです、それから心筋炎が起こっても原因はともかくとして、筋細胞に変性が起こったところが線維化になります。そこが脂肪に置き換わるという現象です。その機序は、まだよくわかってないのです。それを総称してジストロフィーと言います。それが、ARVD の起こりです。したがって、病理学者が最初に ARVD と表現したのは、非常に的を射ています。それが、右室心筋症になったというの、これも歴史的な流れとしてはやむを得ないことだろうと思うし、そんなに不思議はないのです。ただ、脂肪がなぜ起こるかということについては、病理総論的には代償機転とされている。だから、線維化になって線維化がある程度落ち着いてきたら、その隙間に脂肪が入ってきて、同じスペースを取って代わるというふうに考えられていますが、本当にそうかというのが、

先ほどちょっと述べましたように、内臓脂肪というものに、その脂肪の意義というものが、ここ5年間ですっかり変わりました。だから、同じようなことが、ひょっとして心臓に起こっているのではないかと考えるのは、これは、みなさん方の今後の研究に一つの指針を与えるかもしれません。

**司会** 先生どうもありがとうございます。

根本的な問題ですが、脂肪は電気を通さないということで、それがVTとかVFの誘因になるということはよくわかりますが、先ほどの由谷先生が最後におっしゃいました、Brugadaについては、電気生理学的な研究をやっている人から言いますと、それは、ナトリウムチャンネルに異常があるのとないとの違いだけじゃないかと、要するに形態のほうからは攻めても、あまり意味がないのと違うのかというようなことをよく言われるわけです。その辺、われわれ形態学者と言いますか、形態を中心にやっているものに反論する根拠を示唆していただければ、非常に頼りになります。関口先生でも、岡田先生でも結構です。

**関口** 私は、この問題については30分ぐらい言わないと間に合いませんが、東京女子医大病理の河村俊治先生が、つい最近までイタリアのPadova大学のThiene G教授のところへ留学しておられました。そこで、ARVCという大きな単行本をいただいて来られましたが、その中に電顕的に心筋内の脂肪のことは一切書かれていないのです。その代りに何が書いてあるかみてみますと、desmosome（細胞と細胞のconnectinと言われますけれども）、そのdesmosomeの数の減少とか、長さが増えるとか、gap junctionのところ広がると書いてありますが、脂肪のことは一切述べられていません。私は以前にイタリアの人達が、ARVCの主導者のFontaine Gが、フランスで国際シンポジウムを開催した時のものとイタリア系の論文をまとめた単行本を発行していますが（Nava A, Rossi L, Thiene G (ed.): ARVC/D, 1997, Elsevier）、その本の中の電顕の所見について私が一章を設けて発表した中で、心筋細胞内に脂肪滴が増加するのが主体ではなくて、むしろ心筋細胞外にある大きな脂肪滴が心筋細胞膜に喰い込むように圧迫していることを観察したと述べているのです。そこで世界的レベルの心筋電顕学者と私が表現したい河村慧四郎先生（前大阪医大循環器内科教授）に2-3日前電話して、脂肪滴がそういうふう心筋細胞

を圧迫していると思われることは、重要なエビデンスであると以前の論文の中で私が書きましたが、どうなんでしょうかと問い合わせましたら「私は今は電顕の仕事はやっていないから、何とも言えないですが、その論文を見せてください」とおっしゃるので、これから送ることになっているのです。そういうことで、まだまだ未解決で、由谷先生は困っておられるし、岡田先生は、わりとクリアカットに発生学的な、また解剖学的な観点から述べていらっしゃいますけれども、まだまだ、私は細胞レベル、それから、いわゆる電気生理学的なギャップ現象やナトリウムチャンネルとかの問題も言われていますし、さらに遺伝子の問題もありますし、これからやらなければならないことが沢山あるように思います。

なお、ここで一寸付け加えておきたいことは、心室頻拍（VT）ではなく、単発性の心室性期外収縮（PVC）の症例のバイオプシーにおいても顕著な心筋脂肪組織をみることが少なからずあることです（関口：診断と治療 2004; 92: 541）。このことについて心筋生検標本の中に脂肪組織浸潤をみたら、不整脈との関連の意識を高めていただきたいことがあります。

**司会** ありがとうございます。それでは、次の課題に移らせていただきます。

### 慢性心筋炎診断の問題点

**司会** 病理学的に炎症を論じる場合、どのような要素があれば慢性心筋炎と判定できるのでしょうか？ 先ずは、岡田先生からご意見をいただきたいと思います。よろしく願います。

**岡田** 炎症の形態学的特徴としては、炎症細胞の浸潤がみられ、その病因として細胞傷害に対する反応が挙げられます。心筋細胞の傷害は感染によって起こりますが、感染が起きて必ずしも炎症が起きない。また、感染とまったく関係なしに起こる炎症もあるので、問題を複雑にしております。もう一つ困るのは、感染が起きて免疫系の反応が炎症を起こすと、免疫が過剰であるか不足であるか個人差があり、時には自己免疫による特殊な炎症もあることです。まあ、顕微鏡で見た時に、炎症細胞があれば、これは「炎症」というのが一番簡単に明瞭ですが、それだけでは物事が片付か



ないというのが実感であります。肝臓病領域ではC型肝炎で、志方俊夫先生が、最初、オルセインでウイルスそのものが染まることを発見し、東大総長になられた森巨先生がビクトリアブルーで染めて間違いないことを確認されました。慢性期にはウイルスが陽性でも炎症細胞はみられず、癌ができてきます。ですから、炎症には活性期に病原体に対し炎症細胞がはっきり動けば急性・亜急性と形容詞をつけて診断できます。しかし、慢性期の定義はなかなか難物です。心筋では慢性心筋炎と心筋炎後心筋症の区別については、未だ未解決な問題が残っています。

司会 関口先生お願いします。

関口 岡田先生と同じでchronic myocarditis (CMC) という名称は嫌いです。リンパ球のclusterがあるとか指摘されていますが、あれはバイオプシーでなかなか見つからないですね。あることはあっても、focalであって本質とはすこし違うと思います。私はバイオプシーレベルではCMCの診断はなかなか付けられないと思っていますので、postmyocarditic change (PMC) と診断することにしています。そのモデル写真をもとにhighly suggestive, slightly suggestive と分類しています (Therapeutic Res 2001; 22: 452)。一部にはactive myocarditisと表現してよいものもあるでしょうが、今日の心筋生検研究会でも岩手医大の方がその問題について考察していらっしゃるようですが、そういうふうにしてCMCと臨床的に考えられるものを詳しく整理していけばよいのではないかと考えています。由谷先生いかがでしょうか。

由谷 慢性心筋炎という言葉、私も、ずっと歴代のガイドラインの班員として、少しだけ意見を述べているのですが、細胞浸潤があるだけでというよりも、細胞浸潤が炎症の場合には、ある程度の、コレクションといひまして細胞の集団として何か集まっていないと、炎症の機能を果たしていないだろうということが一つ考えられます。それと、慢性の心筋炎というよりも、先ほど岡田先生がおっしゃったように、われわれが慢性心筋炎を考えるきっかけとなったのは、肝臓であります。それで、急性肝炎、慢性肝炎というのは長い間、私も肝臓をやっておりましたので、長い間論争がありまして、同じような論争をちょうど今繰り返しているというふ

うに、私は理解しております。しかしながら、最終的に落ち着いたのは、やはり、門脈域に細胞浸潤が、特にリンパ球を中心としてあって、しかも、門脈域から延びてくる線維化が肝細胞のへりを崩すような形でなるものだとこのころに、現在落ち着いております。それを私自身の個人的観点から考えると、慢性心筋炎、端的に言えということになりますと、やはり、線維化に伴って、細胞浸潤がある程度以上の数があって、心筋細胞に対してアクティブに働いているようなところ、あるいは、心筋細胞を障害している、あるいは、心筋細胞に接しているというような所見が揃いさえすれば、それは、それで一つの Kategorie として、病理総論的には、そんなに間違っていない。ただ、それが無い場合どうするだとか、そういう話は、病理で語ることはできないので、そういう所見があった症例について、それを言っても構わない。その症例に臨床的に急性の時期がつかまっている症例もあれば、denovoでつかまる場合もあるし、あるいは、結果として肝硬変などもそうです。肝硬変で見つかって、よく見ると、間質の中に細胞浸潤があって、慢性肝炎のようなものも伴っているという。心臓が大きくなりますと、DCMでよく見ると細胞浸潤があるというふうな、一つの流れを理解することは可能であると考えております。

## HE染色以外で心筋病理を知る方法の模索

司会 ここまでは、通常の染色標本でお三方の天才的な目、眼力により程度診断できたわけですが、ところが、若い先生方はそれだけでは分からない。何かそれを違う言葉で翻訳してほしいということで、HE染色標本以外に何か方法はないかと思うわけです。今中先生、今後HE染色標本だけでなく、それにプラスアルファのメソドロジーを追加すればさらに炎症を含めてより判断できるのではないかということについて、ご意見いただきたいと思っております。よろしく申し上げます。

今中恭子 (三重大学) 前に座っていらっしゃる3人の先生方は、本当に天才的な、画像分析力をお持ちで、それは常人は持ち合わせていません。パターン認識というのはいない人が結構います。基本的にHE染色ですとかマッソントリクローム染色とかいうような一番基本的な形態というのは、非常にたくさんの情報をもっていると思います。ただやはり、それを全部理解して説明して相手に分からせる、自分自身

も理解するという事は、なかなか難しいと思います。だったら、どうやってアプローチしていくかという、やはり、細分化して、この分子はどうだ、これは分子が出ているのか出ていないのか、出ているのだったらたくさん出ているのか、出ていないのか、そういうことを見ていく必要がある。例えば、分子生物学から入ってくる人のアプローチとして、心臓のマテリアルとして唯一手に入るのは、普通バイオプシーですので、それをつぶして、PCRをかけて、遺伝子発現があがっている、なくなっているなどということを評価することも一つだと思います。それから、それでは空間情報というものが、なくなってしまうと思います。せっかく物があるのですから、その場で見て、あればあると分かるというようなストラテジーが必要だと思います。例えば、かなり一般的にやられていると思うんですけども、免疫組織化学である蛋白があるか、正常な場所とは違うところにあるかとか、そういうふうなものを評価するという具体的な目標を決めていくのが一つ。それから同じようなストラテジーですけれども、インサイチューハイブリダイゼーションで、RNAレベルで、この遺伝子発現があがっているか、下がっているか、変なところで発現していないかとか、具体的にポイントを一個一個あげて、つぶしていくみたいな、網羅的ではない、ポイントを絞って具体的に攻めていくというのも併用していかないといけないだろうと考えています。

### 電子顕微鏡による診断の重要性は？

**司会** どうもありがとうございました。あと、もう一つ大事なものは、超微形態学です。昔は電子顕微鏡、河村慧四郎教授（大阪医科大学）を中心に心臓の超微形態学が非常に発達しましたが、現在ではほとんど使われていない。今回は3名でなく、4名のエキスパートとしてご参加いただきましたかった河村先生がご辞退されて非常に残念なのです。そういう意味で、やはり、超微形態学に関して、1、2分で、由谷先生、今後の発展なり、見通しをどうぞご説明願います。よろしく願います。

**由谷** 用意していなかったもので、何とお答えしたらいいのか戸惑っています。超微形態学的な検索なり、電顕を用いた検索というのは大事だと思います。一番大事なのは、やはり、光顕でしっかり見ておくということですが、光顕レベルではわからない情報も電顕で見れば、わかることもあり

ます。特に、関口先生や河村先生は、本当に造詣が深いわけですけども、例えば、ミトコンドリアの形態であるとか、Fabry病でみられるリン脂質など通常の電顕でいろんなことがわかる場合があります。さらに、免疫電顕などを使うと細胞内のことについても貴重な情報が得られる実績がありますので、実験的のみならず、やはり生検心筋を含めまして、今後頑張っていく必要があるのではないかと考えております。

**司会** ありがとうございます。会場の先生で、どなたか他にご質問がありましたら、どうぞ先生お願いいたします。

### 新しい提案－脂質蓄積心筋症

**平野賢一（大阪大学）** 今日は教科書に出てこられるような本当のカリスマの先生方から大変色々学べて、とてもうれしく思います。阪大病院は、心臓移植の認定施設の一つですので、われわれの病棟には、LVADを付けて2年も3年も入院を余儀なくされている方が非常にたくさんおられます。今日ここに来た理由は、その状況を内科的に何とかしたいと強く思っておりまして、勉強に来たのですが、2点あります。一つは、われわれが最近経験した症例で、脂質蓄積心筋症というのがございます。心筋の中に中性脂肪が蓄積しています。オイルレッドO陽性になります。この最近、原因遺伝子を同定、まだ発表していないのですが、細胞内のトリグリセリドリバーゼ欠損症です。確かに、患者さんの心筋細胞は脂肪細胞模様になっております。それと、一つぜひとも言いたかったのは、心筋細胞というのは、長鎖脂肪酸をエネルギー源としています。ですから、その長鎖脂肪酸の利用状態をきちんと把握することが非常に重要だと思っております。長鎖脂肪酸がトリグリセリド合成の方向に行ってしまうのか、長鎖脂肪酸をミトコンドリアでβ酸化で燃やしてATPにするのかというようなことを、やはり考えておかなければいけなくて、臨床的にはBMIPPとかある程度わかるので、先生方のやっておられる形態とうまく組み合わせれば、われわれの患者さんを治す何かヒントになるのではないかと、とてもよく勉強させていただきました。ありがとうございます。

**司会** 次のコメントでございますか。先生方から、今の脂質蓄積心筋症について。

**由谷** 今、長鎖脂肪酸の話が出てきましたけれども、CD 36の欠損症というのが、まあまあおられまして、でも、中にはHCM様の病態を呈する人もいますが、普通、健康人と同じような生活を送っておられる方もいます。ビタミンB1の関係とか、あるいは、食事の関係とか、中鎖脂肪酸を主としたような食事を用意するというので、ある程度対応できるのではないかなというようなイメージを持っています。また、データ改めて紹介させていただきます。

### 座長のまとめ

**司会** それでは時間になりましたので、座長からまとめを致します。

本日は、日本における心筋症研究の礎となる先生方に素晴らしいご講演を賜りまして深い感銘を受けた次第です。本日のお話をまとめようとしても、あまりにも奥が深く

膨大な内容のため、非常に苦慮しておりますが、一つ若い先生方にメッセージがございます。温故知新という古い言葉ですが、まさに心筋症研究にも通じます。現在、著しい科学の進歩によって分子生物学や新しい手法が容易に応用できるようになりましたが、方法論にのみ埋没してしまい、見るべきものを見失っている感もございます。岡田先生のお言葉にありましたように、患者さんの全体を診ることによって心臓病、特に心筋症そのものが理解できるようになり、ひいては患者さんにより良いADL/QOLが得られるような治療・診療ができるものと信じております。ご講演を賜りました岡田先生、関口先生、由谷先生には心からお礼申し上げます。

今後も先生方のご研究のさらなるご発展を楽しみに致しまして、本日の鼎談を終わりにさせていただきます。