

資料

老研究者の覚え書

先天性心疾患 (3)

—— シカゴでの研究 ——

先天性心疾患の心内膜・弁膜病変

岡田了三¹⁾

Memorandum of an old researcher

Congenital heart disease. Part 3

—— Research projects at Chicago. ——

Endocardial and valvular changes in congenital heart diseases.

Ryozo OKADA MD, PhD

抄録：

シカゴ滞在中の研究主題として、従来の研究に継続して先天性心疾患の心内膜・弁膜の形態学が選ばれた。先天性心疾患センターでの自験795例の分析により、心内膜の血行力学的変化として血流増大による線維弾性症、圧負荷に対する平滑筋肥大、ジェット流衝突域の局所的内皮下線維症、結合織代謝異常に結果する心内膜下線維症、胎児期炎症後遺症としての無構造的線維(弾性)症などの特徴が明らかにされた。弁膜については、血流増大によるびまん性プロキシマリス・フィブロザ肥厚、圧負荷に対する弁尖端の局所性スポンギオザ肥大などが機械的刺激による反応として認められた。なお副産物としてハーラー症候群で酸性ムコ多糖体と線維症との関連、ポンペ病で特殊肥大心筋系とマハイム副束の存在を証明できた。

英文抄録：English summary

The author selected “a morphological study of the endocardial and valvular lesions in congenital heart diseases” as one of main research projects at Chicago. Based on analysis of 795 autopsy cases in the congenital heart disease center, the results were as followed: The hemodynamic changes of endocardium were divided into fibroelastosis as increased “flow” type, smooth muscle hypertrophy as increased “pressure” type, local subendothelial fibrosis as jet impact zone, subendocardial fibrosis as metabolic disturbance, and structureless fibro (elasto)sis as sequellae of fetal inflammation or necrosis. The valvular hemodynamic changes were characterized to diffuse hypertrophy of proximalis and fibrosa as “flow” type and focal hypertrophy of spongiosa at valvular tips as “pressure” type. Acid mucopolysaccharides study of Hurler’s syndrome, specific hypertrophied system and Mahaim’s fiber study of Pompe’s disease were added to the main research products as byproducts.

Key words：先天性心疾患 (CHD)、心内膜病変(endocardial lesion)、弁膜病変(valvular lesion)、Hurler 症候群心、Pompe 病心

1) 群馬パース大学付属研究所長、順天堂大学名誉教授、群馬パース学園短期大学名誉教授

著者の研究生生活はパース紀要1999, 1(2):103-13に述べたように、内科入局受持第一号患者の難病、心内膜心筋硬化症に触発されて壁心内膜の病理をテーマとして始まり、大学院博士論文に一応結実をみた。また、その研究進行中にパース紀要2003, 5(1):185-205に示したりウマチ性心疾患の弁膜病変にも魅力を感じていたので、1963年レヴ先生の研究所に出頭した折に研究テーマの希望として即座に“先天性心疾患の心内膜と弁膜の病理”を申し出て快諾が得られた。

(壁)心内膜肥厚の病理

はじめにシカゴでの研究開始の前提となった著者の学位論文の要点を略述する〔Okada R: Clinicopathological study on the thickening of parietal endocardium in the adult heart. Jpn Heart J 1961, 2: 220-55.〕。図1に心内膜肥厚の種々相を示す。左端は正常心内膜の組織像の模式図である。5層I~V構造は、この研究領域の大先達である長与又郎先生の論文Nagayo M: Beitr. z. path. Anat. 1909, 45: 283に既に指摘されていたものである。右端に示す仮性肥厚は肉眼的には白色肥厚所見を呈するが、萎縮心の内腔狭小化に伴う心内膜の、単なる“たわみ”で病的な肥厚ではない。病的肥厚の実例の一部は既にパース紀要1999, 1(2):103-13に記載した。

1型肥厚は無構造的線維症で、正常層構造はまったく失われたコラーゲン線維増生が主体で更にa均質型、b不規則型に2分類される。ともに心内膜破壊に続発した血栓の器質化が病因で、aは陳旧性、bはやや新鮮で、炎症・壊死の治癒期に好発する。2型肥厚は線維弾性症で、通常心内膜に索引力が働いた場合に形成される。1型が引き伸ばされた場合にこの型に移行することもある。3型の内皮下線維症は比較的疎な表層結合織増生で、心内膜の破壊を伴わない線維素血栓の器質化や表層に働く機械的・化学的刺激に対する反応が病因となる。逆流ジェット衝突域〔パース紀要2003, 5(1):203. 同2003, 5(2):394.〕にみられる半月型心内膜ポケットも限局性3型肥厚である。

4型肥厚(弾性・筋・線維症)は5層が揃って肥厚する型で、圧負荷の増大に対する反応とみなされる。5型心内膜下線維症は心筋の炎症・水腫、結合織代謝異常などが持続して、続発性線維症が形成された型と理解できる〔岡田了三: 心内膜疾患. 循環器症候群II, 別冊日本臨牀, 大阪, 1996, pp467-471.〕。渡米前の著者の研究成果はここまでであった。壁心内膜と弁は連続した構造物であり、弁の肥厚にも当然何らかの法則性があることはパース紀要2003, 5(1)(2):185-205, 387-405. 同2004, 6(1):85-103. に提示した症例からも推定されたので、渡米後の研究の一つとして、心奇形に伴う心内膜・弁膜の病変を選んだ次第である。

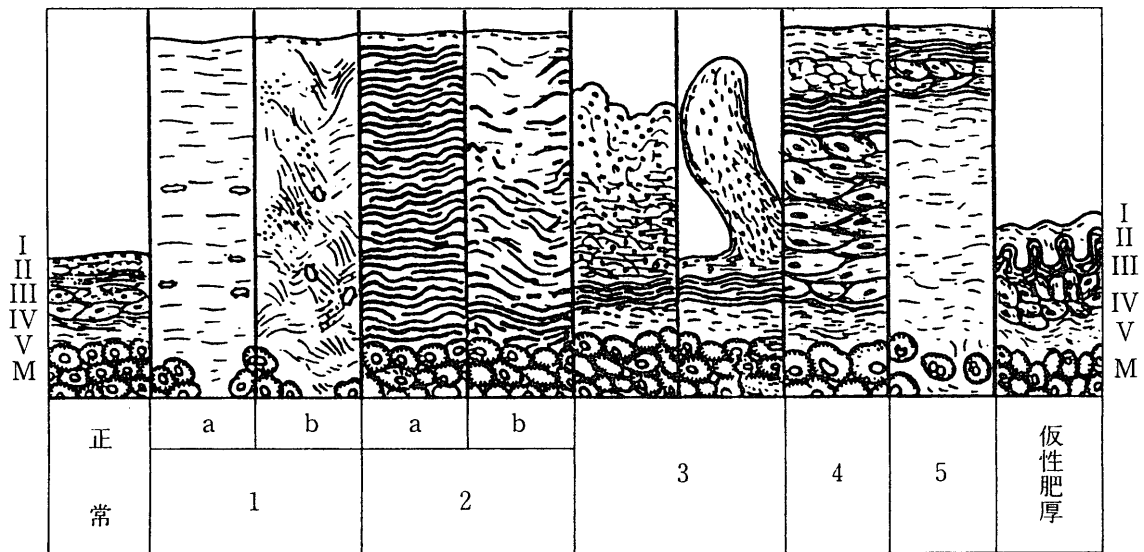


図1 心内膜肥厚の種々相

I: 内皮細胞層、II: 内皮下結合織層、III: 弾性層、IV: 平滑筋層、V: 心内膜下結合織層、M: 心筋層
 1: 無構造的線維症 (a: 均質型、b: 不規則型)、2: 線維弾性症 (a: 均質型、b: 不規則型)
 3: 内皮下線維症、4: 心内膜肥大 (弾性筋性線維症)、5: 心内膜下線維症

心房中隔欠損症の（壁）心内膜・弁膜病変

この研究は既に口頭および英語論文として発表した
ので、要約のみを紹介する〔岡田了三：心房中隔欠損
症(卵円窩型)にみられる右心系血流増加と圧上昇の心
内膜構築に及ぼす影響。第46回日循環東甲信北陸地方
会。9月23日, 1967年。日循会誌1968, 32:837-8. Okada
R, Glagov S, Lev M: Different effects of increased
volume and increased pressure on endocardial struc-
ture in hearts with atrial septal defect. Am Heart J
1968, 75:474-86. 岡田了三：心房中隔欠損症(卵円窩
型)の血行力学的変化に対応する弁膜変化の形態学的
研究。第46回日循環東甲信北陸地方会。9月23日, 1967
年。日循会誌1968, 32:837. Okada R, Glagov S, Lev
M: Relation of shunt flow and right ventricular
pressure to heart valve structure in atrial septal
defect. Am Heart J 1969, 78:781-95.〕。実状は英語で
の口頭発表に気遅れしてしまい、帰国後レヴ先生の許
可を得て著者単独名での口頭発表となった。またグレ

ゴフ Glagov S 先生(当時シカゴ大学講師、後教授)に
は論文執筆中、議論を戦わせながら英文に手を入れて
頂き、日本の友人第一号と呼んでもらったことなど、
懐かしく思い出される。

中年の卵円窩型心房中隔欠損症 ASD の剖検例を左
→右短絡血流量が多く肺高血圧を伴わない右室流量増
加 flow 群と、短絡血流量が少なく肺高血圧を伴う右
室圧負荷 pressure 群に分けて、心内膜・弁膜の病変を
比較した。図2に flow 型の右室内面を示す。右室は高
度の拡張と正常壁厚を呈し、心内膜は流入路で三尖弁
尖の開放時到達点より数mm下方に→矢印で示すたすき
掛けに斜行する不規則帯状肥厚、心尖部の斑状不規則
な肥厚、乳頭筋頂上部の白色化、扁平化した中隔縁柱・
室上稜の表面の肥厚、肺動脈弁直下の全周性肥厚を呈
する。三尖弁口は拡大し、弁尖は大型で前・中隔・後
尖とも縁・体部・基部を通じて全体が不規則に肥厚す
る。腱索も肥厚し、とくに前尖に属するものには裏側
distalis 面を横走する線維束と連結した成分が太いが
癒着はみられない。肺動脈弁口は拡大し、弁尖は大き



図2 流量増加型卵円窩型心房中隔欠損症の右室
RV 右室, TV 三尖弁, a 前尖, P 肺動脈弁, ↑モルガーニ結節,
T 中隔縁柱, C 室上稜, aM 前乳頭筋, ⇨心内膜肥厚。

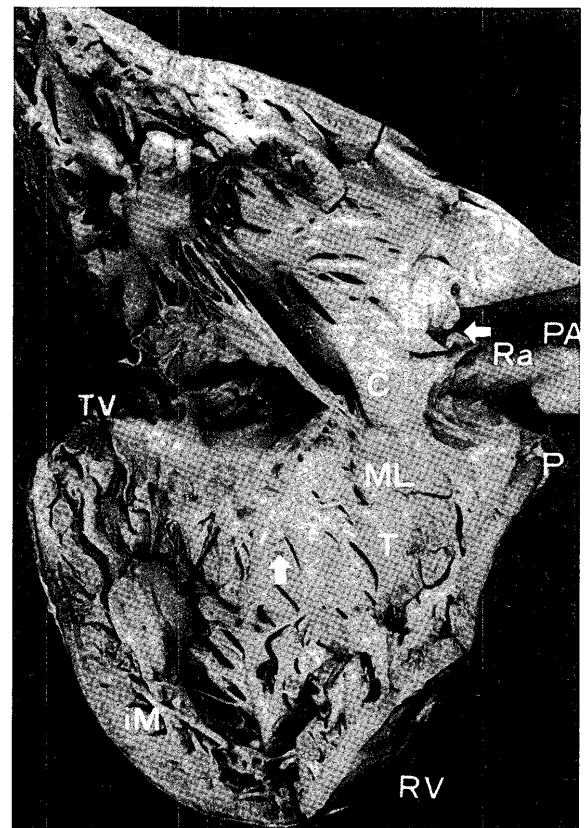


図3 圧負荷型卵円窩型心房中隔欠損症の右室
iM 後乳頭筋, ML ランチジ小乳頭筋, PA 肺動脈, Ra 交連部縫
線, ←モルガーニ結節。

く全体が不規則に肥厚し、モルガーニ Morgagni 結節 (↑) は扁平に大型化する〔岡田了三：心臓のアトラス④、日本臨牀1976, 34:1190-1.〕。図3に pressure 型の中等度の拡張・肥厚をもつ右室内面を示す。乳頭筋・肉柱・中隔縁柱・室上稜の肥厚は flow 型を上廻る。心内膜は全体として淡く紗がかかったように白くみえるが、肺動脈弁下を除いて斑状肥厚の程度は軽い。三尖弁尖は全体として flow 型より薄い、閉鎖線のみ土手状に肥厚する。肺動脈弁尖も同様に弁体厚は正常に近いが、モルガーニ結節は鋭い限局性突起となり、交連縫線 raphe 隆起の肥厚が目立つ〔心臓のアトラス④、日本臨牀1976, 34:1192-3.〕。図4に図2 flow 型 ASD 心の左側内面を示す。左室は右室より小型で壁厚は正常である。既にパース紀要2005, 7(1):52の図14に示したものと同様の ASD プラークが僧帽弁後交連を中心に弁体と一部に癒合を伴う腱索の限局性肥厚として観察できる。

図5に ASD 心内膜の組織像を示す。A は flow 型 ASD 右房の所見で、I・II層は正常、III層は弾性線維の著しい増生により肥厚、平滑筋細胞は退化・減少、コラーゲン線維による置換がみられる。結合線維の走向はIII層内側と外側で直交する二重構造をとる。心内

膜下結合線IV層は弾性線維に富み、心筋細胞間に網状に拡がる。B図は同じ症例の右室心内膜である。内皮の基底膜は肥厚し、II層は疎な線維弾性症による肥厚を呈する。III層は弾性線維に富み、平滑筋は減少する。IV層は疎な結合線よりなる。この flow 型病変は内腔の高度の拡張に伴う心内膜の索引と血流速度増大が、構造の改変を伴う心内膜肥厚を招いたと解釈できる。C図は pressure 型 ASD の右房で、内皮基底膜の肥厚、III層内側の平滑筋の肥大・増生、III層外側とIV層のコラーゲン線維優位の線維弾性症がみられる。D図は同じ症例の右室心内膜を示す。II層の線維弾性症、III層の平滑筋肥大、IV層のコラーゲン優位の疎な線維弾性症が目立つ。これらの病変は内圧上昇に対する心内膜反応の表現で、心筋の肥大と肩を並べる平滑筋肥大がみられる事実は興味深い。flow 型では心内膜が主として線維弾性症より成るため、肉眼的に白色を呈し、pressure 型では、浅層の平滑筋層が心筋並に光を反射するため、肉眼的には心内膜の肥厚が目立たない傾向がある〔心臓のアトラス④、日本臨牀1980, 38:256-7.〕。

次に弁膜病変の組織像を図6に示す。A・Bは flow 型 ASD の三尖弁尖の横断面を弁輪が上方、閉鎖縁が下方になる方向で並べてある。弁体・閉鎖線は全体的

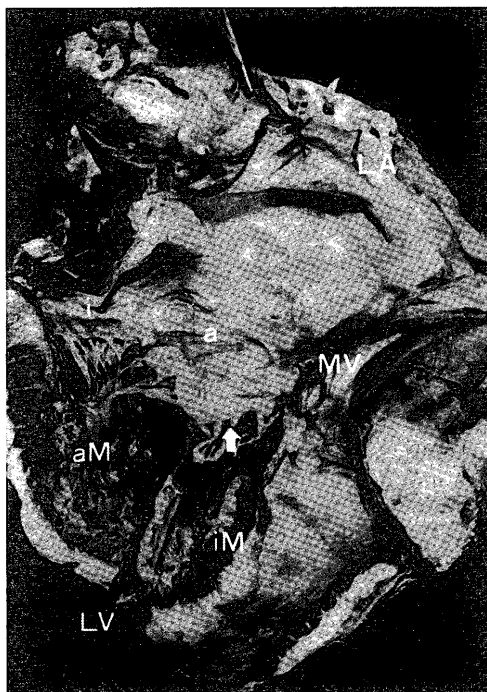


図4 流量増加型卵円窩型心房中隔欠損症(術後)の左側内面
LA 左房, MV 僧帽弁, a 前尖, i 後尖,
LV 左室, aM 前乳頭筋, iM 後乳頭筋,
↑ ASD プラーク

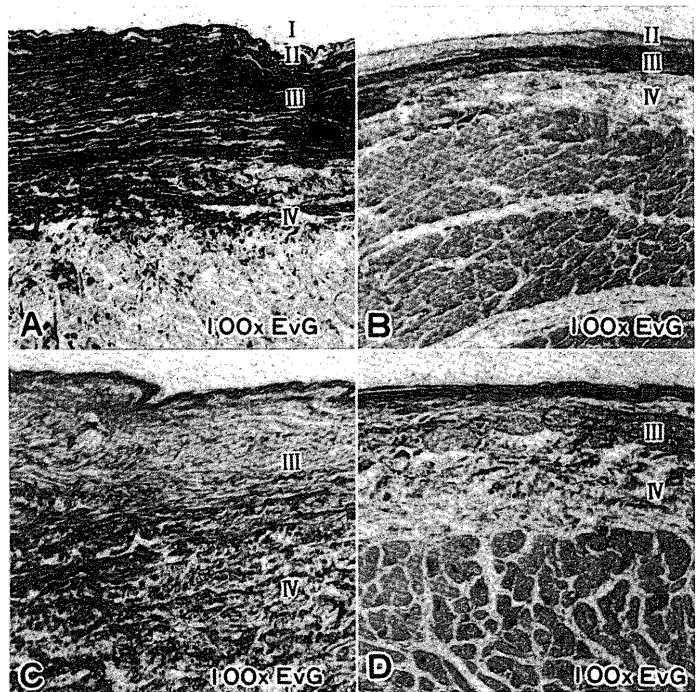


図5 卵円窩型心房中隔欠損症の心内膜組織像 100倍, エラスチカ-ワンギーソン (EvG) 染色。
A : flow 型 ASD 右房, B : flow 型 ASD 右室,
C : pressure 型 ASD 右房, D : pressure 型 ASD 右室。

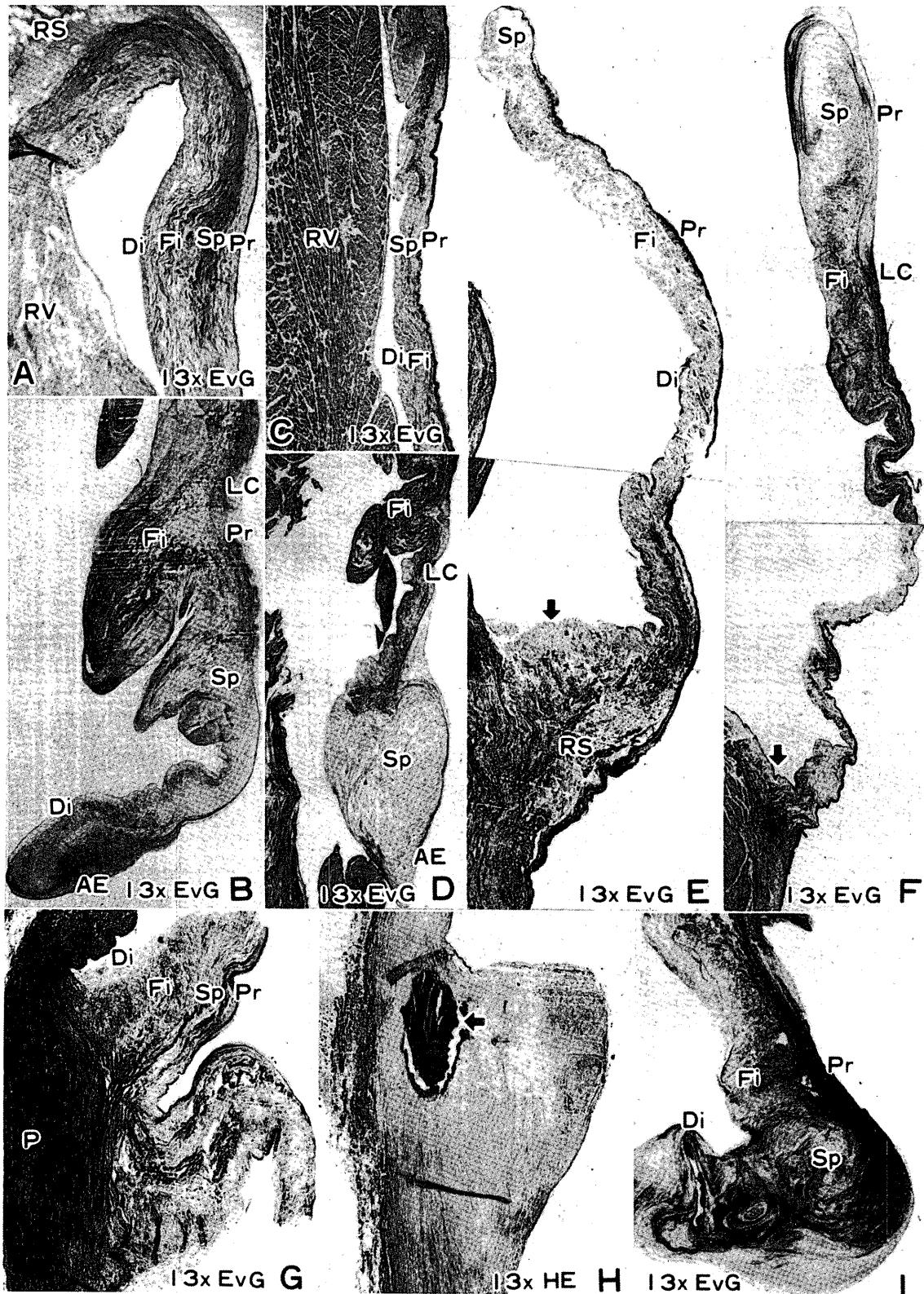


図6 卵円窩型心房中隔欠損症の弁膜組織像 13倍。エラスチカーワンギーソン (EvG) 染色。ヘマトキシリン-エオシン (HE) 染色。RS 弁輪スポンジオザ, RV 右室, Pr プロキシマリス, Sp スポンギオザ, Fi ヒプロザ, Di ディスタリス, LC 閉鎖線, AE 解剖縁, P 肺動脈壁, ↓ 肺動脈弁輪。
 A・B : flow 型 ASD 三尖弁, C・D : pressure 型 ASD 三尖弁, E : flow 型 ASD 肺動脈弁, F : pressure 型 ASD 肺動脈弁, G : flow 型 ASD 肺動脈弁交連部, H : pressure 型 ASD 肺動脈弁交連部縫線, ← 石灰化, I : flow 型 ASD 僧帽弁。

に肥厚し、proximalis (血流側の弁表面)・spongiosa (弁浅層の疎な結合織)・fibrosa (弁深層の緻密な結合織)はともに線維弾性組織による肥厚を示す。ただし閉鎖線より末端では spongiosa は原構造を保って薄い。C・Dに pressure 型 ASD の三尖弁尖を同じ拡大で示す。弁体部は年齢相応の正常厚・正常組織像を呈し、閉鎖線付近でのみ密度の高い線維弾性症に置換され、最末端で spongiosa の増大がみられ、flow 型と明らかに異なる所見である。E・Fにそれぞれ flow 型、pressure 型 ASD の肺動脈弁尖を弁輪が下方、閉鎖線が上方になる方向で示す。Eでは弁輪の結合織が上げ底状に増生、三尖弁より程度は軽いが proximalis の線維弾性症による肥厚、基部方向での spongiosa の線維弾性症、fibrosa の粗な線維組織による肥厚が弁体全汎にみられる。Fでは弁輪・弁体の変化は軽く、閉鎖線付近での proximalis・spongiosa・fibrosa の線維弾性症による肥厚と、弁尖端の spongiosa の肥厚が目立つ。Gは flow 型の肺動脈弁交連部で各層の線維弾性症による肥厚がみられる。Hは pressure 型の交連縫線隆起の肥大と石灰化を示す。Iは flow 型 ASD の僧帽弁プラークの組織像で弁体と閉鎖線の proximalis・fibrosa の線維弾性症による強い肥厚と、閉鎖線より尖端寄りの proximalis と distalis (proximalis と対側の弁の裏側表面) の腱索を取り込む肥厚を示す〔心臓のアトラス⑤, 日本臨牀1980, 38(1):256-7.〕。これらの所見は、flow 型では右側血流の増大による右房・右室の拡張に伴う三尖弁輪・肺動脈弁輪の拡大、弁尖閉鎖時の過度伸展・索引と開放時の速い乱れた血流による表層刺激の増大に対する弁結合織の反応とみなされる。一方、pressure 型では右室内圧の上昇に伴う三尖弁・肺動脈弁の弁尖閉鎖時の衝撃増大による閉鎖線限局の線維弾性症、閉鎖時接合部位の圧縮ストレスの増大に対して緩衝材となる弁尖端の spongiosa の肥大、半月弁交連部の過負荷による変性を生じたものと理解できる。

僧帽弁の ASD プラークは flow 型で著明であるので、ASD を通過する大量の短絡血流が左房内に渦流を形成して、欠損孔に近接する僧帽弁後交連部 proximalis を刺激すること、左室の容積が小さいこと、及び右室拡張による心室中隔の左方偏位・変形が弁尖逸脱 prolapse を続発して、弁の裏側にも渦流を発生して distalis の刺激も追加されることが成因と考えられる。従来 ASD とリウマチ性僧帽弁狭窄症の合併とみなされて来たルタンパッシャー-Lutembacher 症候群〔岡田了三：先天性心疾患(1), パース紀要, 2004, 6(2):

133-6.〕の一部に ASD の血行力学的変化として発生するプラークが関与している可能性が指摘できる〔心臓のアトラス⑤, 日本臨牀1980, 38:254-5.〕。

以上述べた中年期の ASD にみられる心内膜・弁膜病変は小児期には殆ど存在しないため、短絡血流・肺高血圧の持続による血行力学的変化 hemodynamic change とみなされる。確かに後天的心疾患でみられる高血圧や弁膜症に伴う心内膜・弁膜病変との類似性があり心内血流・圧変化に対応する形態学的変化として認知されてよいと考えられる。

ハーラー-Hurler 症候群 (酸性ムコ多糖症 acid mucopolysaccharidoses) の心病変

シカゴでの研究生生活が始まって間もなく、1963年11月にレヴ先生に呼ばれて、ハーラー症候群(ガルゴイリズム gargoylism)剖検心2例の検索を依頼された〔岡田了三、Rosenthal IM, Lev M, 上田英雄: Gargoylism 心血管系の形態学的研究。特に結合織の代謝異常と機械的刺激に対する反応の関係及び刺激伝導系の変化について, 第44回日循関東甲信越地方会, 2月4日, 1967年, 日循会誌1967, 31:1273. Okada R, Rosenthal IM, Scaravelli G, Lev M: A histopathologic study of the heart in gargoylism. Arch. Path. 1967, 84: 20-30. 岡田了三: ガルゴイリズムと血行力学的ストレスによる心臓弁膜の結合織病変の形態学的比較, 第8回日本結合組織学会, 6月25日, 1976年, 結合組織1976, 8:106-7.〕。結果は発表済なので裏話と補足を述べる。当時、この疾患はガルゴイリズムと呼ばれており、疾患特有な顔貌がパリのノートルダム寺院屋上の怪物 gargoyle に似ていることが語源であった。し



図7 ハーラー症候群第1例の左側内面心内膜と僧帽弁の肥厚。

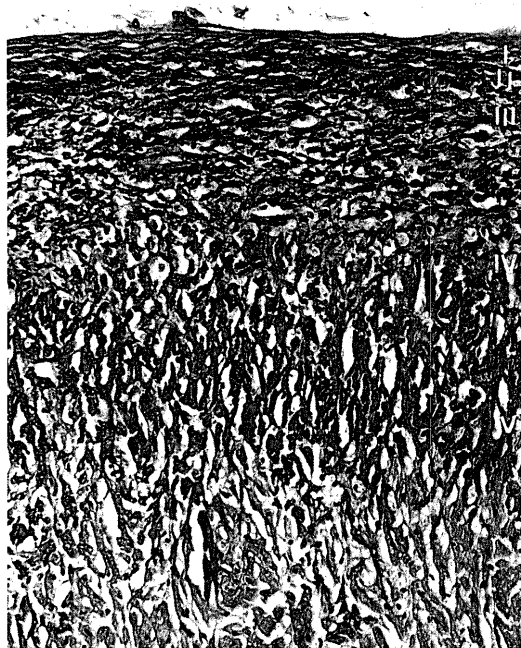


図8 ハーラー症候群第1例の左室流出路の心内膜組織像
80倍。エラスチカーワンギーソン染色。I・II・III・
IV・V層。

かし疾患名としては不当であるため最初の記載者の名前を採用してハーラー症候群またはハンターHunter症候群と改称された次第である。その本態はリゾソーム lysosome 酵素の一種であるイドロニダーゼ iduronidase の先天性欠損により酸性ムコ多糖体 acid mucopolysaccharides (aMPS) の一種である proteoglycan が細胞質内に貯溜する疾患である。その貯溜は心・血管系、肝、脾、リンパ節、脳、脊髄、髄膜、筋など広汎に発生し、身体・知能の発育遅延をもたらすことが知られている。

第一例は5歳、男で貯溜 aMPS はヘパラン硫酸 heparan sulfate (HS) が主体である。心臓は軽度拡大、重量は83.3g。右房、右室は正常大、正常壁厚、左房、左室は拡大、正常壁厚。心内膜はすべての房・室で白色肥厚、特に左側が目立つ。三尖弁(T)、肺動脈弁(P)、僧帽弁(M)、大動脈(A)はともに肥厚、その程度は $M > T > A > P$ である。図7に左側内面を示す。心内膜は左房でびまん性均等に、左室でびまん性やや不規則に高度に白色肥厚する。僧帽弁は閉鎖縁・弁腹ともに肥厚するが、特に前者で結節状、瘤状、波型(ホタテ貝殻 scallop 状)の強い肥厚がみられ、腱索は癒合なしの肥厚を呈する。三尖弁は僧帽弁より程度は軽いが、同質の病変を示す。半月弁は閉鎖縁とアランチウス Arantius 結節(A弁)、モルガーニ Morgagni 結節(P

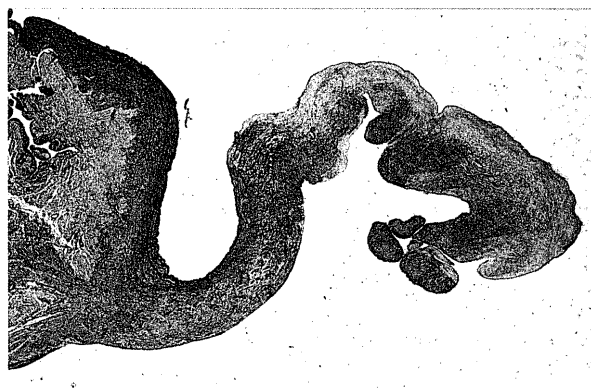


図9 ハーラー症候群第1例の三尖弁組織像
10倍。エラスチカーワンギーソン染色。
P, proximalis. S, spongiosa. F, fibrosa.

弁)の肥厚を示す。パース紀要2003, 5(1):185-205に述べたりウマチ熱弁膜病変と一部類似するが癒着を欠くのが特徴的である。図8に左室流出路の心内膜組織像を示す。正常心内膜がもつ5層構造はかなり乱れており、一体化したI・II・III層に相当する部位には肥厚した線維弾性組織中に胞体が明るい膨化した線維芽・線維細胞(いわゆるガルゴイル gargoyles 細胞)が混在する所見がある。第IV層では平滑筋細胞が膨化して平行配列に乱れがみられる。最も特徴的所見は第V層の心内膜下結合織の縦走る太いコラーゲン線維による高度の肥厚に求められ5型肥厚に分類される。コラーゲン線維間には紡錘型の隙間が多発しており、その中に膨化したガルゴイル細胞が散在する。左房心内膜は厚い弾性・筋・線維症の直下に太いコラーゲン線維を持つ心内膜下結合織層を持つ。右室・右房の心内膜も程度は左側より軽いが、それぞれ同型の組織像を呈する。弁膜の組織像は、房室弁の代表としてT弁を図9に示す。図の左方に顔を出す右房心内膜には表層の線維弾性症と深層の厚い心内膜下線維症を認める。右房心内膜と連続する弁体部の表層 proximalis は基部 $\frac{1}{3}$ で強い線維弾性症を呈するが、閉鎖縁寄りの体部と閉鎖縁では弾性線維は少なく、コラーゲン線維は細い。spongiosa は基部で線維弾性症により置換されている。深層の fibrosa は太いコラーゲン線維による肥厚が体部では均等に、閉鎖縁寄りでは島状に分布して弁尖の厚さは基部から尖端まで全体的に正常の3倍程度に増加する。fibrosa に続く腱索も太い。fibrosa の密なコラーゲン組織内には無数の紡錘型の細隙が分布する。M弁では同質の病変が更に強調されて認められる。A弁、P弁ではともに fibrosa の肥厚が島状(横走線維束の横断面)にみられるが、肥厚程度は $A > P$ 弁である。図10にA弁



図10 ハーラー症候群第1例の中心線維体の組織像
80倍, H-E染色.

基部に連なる房・室境界部の中心線維体の中拡像を示す。図の右方は太い一部硝子化や横縞模様を呈するコラゲン線維群で、胞体内に小顆粒を含み強く膨化したガルゴイル細胞の散在を伴う。図の中央部は細めのコラゲン線維群で線維間に小型の線維細胞が分布する。図の左端には小血管周囲に浸潤する小型線維細胞、少数の組織球、小円型細胞がみられ、一部のコラゲン線維は変性・消失傾向を示す。中心線維体を貫通するヒス束内にはコラゲン線維の浸入がみられる〔心臓のアトラス⑧, 日本臨牀1979, 37:1092-3.〕。

第一例のハーラー症候群心臓のルーチン検索の結果の概略を以上に示したが、大量に貯溜するHSを主成分とするaMPSの組織内動態と機能をもう一寸追跡し

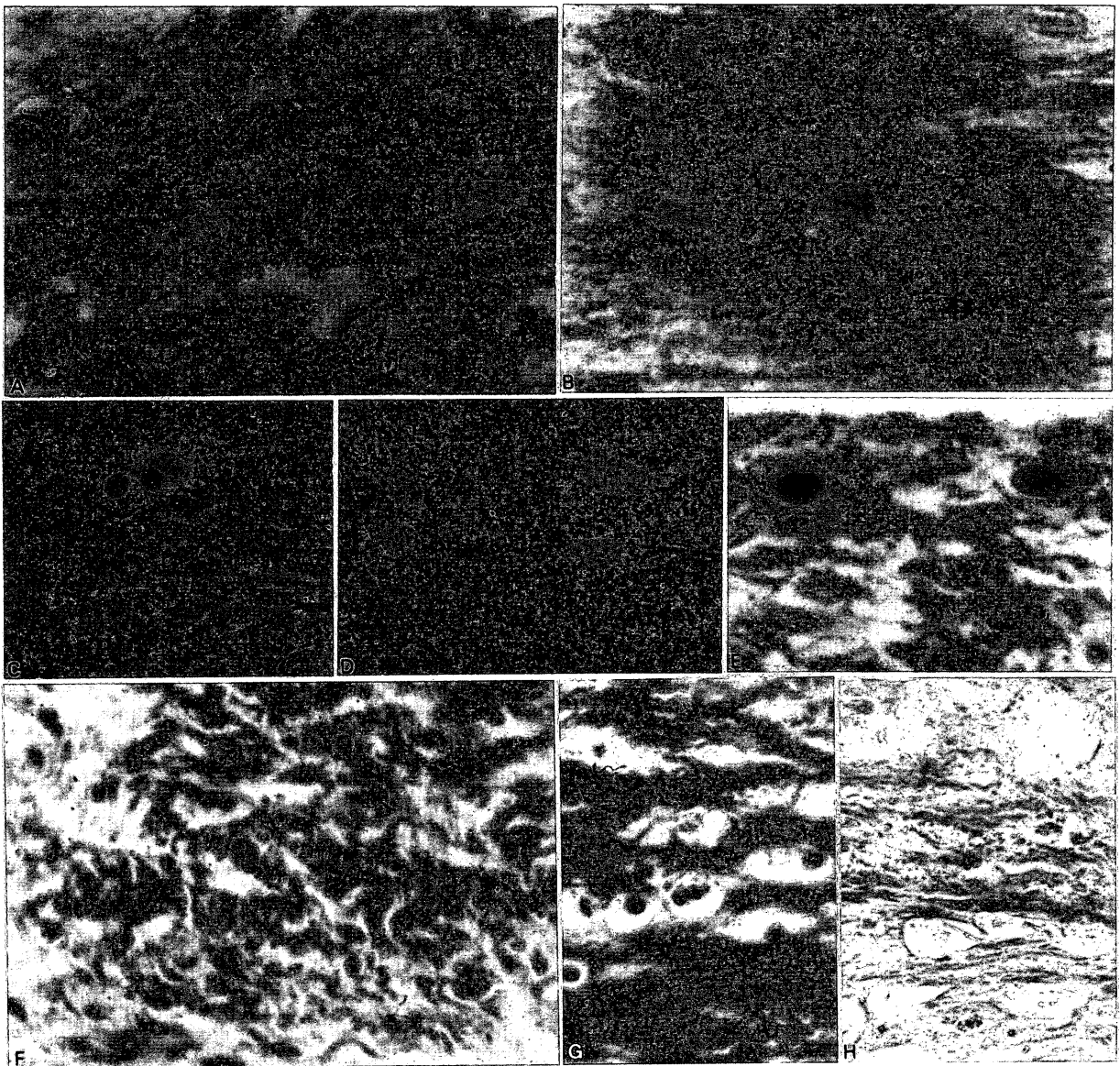


図11 ハーラー症候群第1例の心血管系の組織化学的所見

A : ガルゴイル細胞, 1000倍, ラインハルト染色. B : 心筋細胞, 1000倍, ラインハルト染色. C : 心内膜, 1000倍, トルイジン青染色. D : 心内膜, 1000倍, PAS 染色. E : 心内膜, 1000倍, ズダン黒染色. F : 弁膜, 400倍, フサロシアニン銅染色. G : ガルゴイル細胞, 1000倍, トルイジン青染色. H : ガルゴイル細胞, 1000倍, PAS 染色.

てみたい欲求を抑え切れず、おそろおそろ組織化学に手を出してみた。まず通常のホルマリン固定では aMPS が逸失してしまわないか? の疑問を解決するために、aMPS を選択的に沈澱不溶化させるセチルトリメチルアンモニウムクロライド cetyl-trimethyl-anmonium chloride, CTAC (逆性石鹼の一種でよく泡立つ) をホルマリン液に混ぜて固定した組織片と、先ずホルマリン固定した後に CTAC 液に浸した組織片と、ホルマリン固定のみの組織片の 3 者から作製した薄切片にアルシアン青 alcian blue 染色を施して比較した所、一度ホルマリン固定後の CTAC 再固定でもかなりの aMPS が検出できることが確認できた。そこで第一例のホルマリン固定組織片を CTAC で再固定して新たに顕微鏡標本を作製して以下の検索を行った。ちなみにホルマリンの代りに純アルコール(組織浸透性はよくない) 固定に CTAC を併用すると更に aMPS の収量が増加することも体験でき、小切片に限りこの方法で aMPS の組織内濃度を正確に把握できる可能性が判明した。次にホルマリン・CTAC 固定標本で aMPS を検出するにはアルシアン青染色が正統であるが、青色が弱いので微量 aMPS の検出には必ずしも適さないので、鉄染色との比較を行ったところラインハルト Reinhart 鉄染色がアルシアン青と一致する染色性で、より強い青色を発することが判明した。図11にこの方法で確認できたハーラー症候群の aMPS 動態の一部を提示する。A 図は結合織内のガルゴイル細胞で膨化・大型化した線維芽細胞内に青色に染まる顆粒状の aMPS が大量に貯溜しており、aMPS と空隙を残して細胞が消滅した痕跡も散在する。細胞周囲の硝子様外観のコラゲン線維は太い格子状の枠組みを構成する。B 図は心筋細胞内の aMPS である。線維芽細胞より量は少ないが核の周囲に顆粒状に集積する。C 図は心内膜の内皮直下にリンパ球と密着する大食細胞内にトルイジン青 toluidine blue で紫色に異染性 metachromasia を呈する aMPS がみられる。D 図は心内膜内の PAS 染色陽性の大食細胞の散在を示し、E 図では大食細胞がズダン黒 sudan black でも黒染することが認められる。弁膜のガルゴイル細胞内の貯溜物はフサロシアン銅 copper-phthalocyanin 染色で青染して、aMPS-糖-蛋白-脂質複合体であることが証明できる。G 図ではガルゴイル細胞内の aMPS はトルイジン青で異染性を示さず、H 図では PAS 陰性であり、できたての aMPS と大食細胞に貪食された後の複合体では異なる染色態度を示すことが示唆された。そ

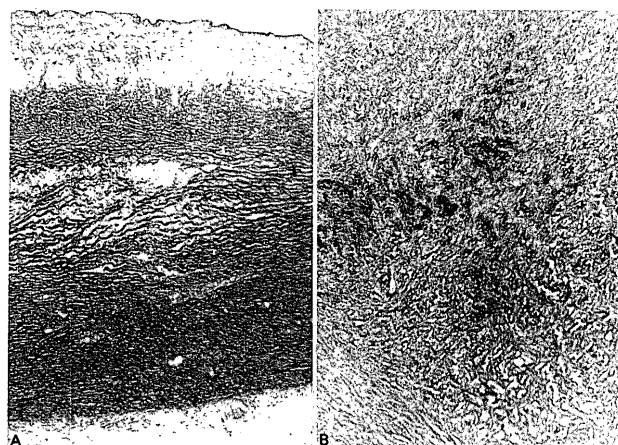


図12 ハーラー症候群第2例の大動脈の組織所見

A: 内膜の肥厚と中膜のう胞状壊死巣, 40倍, エラスチカ染色

B: 中膜の石灰化, 100倍, H-E 染色

こで、デッキグラスに滴下したトルイジン青液を篋で一方に懸命に擦り続けてみると、青から紫に変色することが判明して、高分子 aMPS 複合体は長い糖鎖の配列の規則正しさにより異染性を呈する可能性が指摘できた。

第二例のハーラー症候群は3歳10ヶ月の女子で、動脈管開存を合併し、心電図上右室肥大と一度房室ブロックを呈した。貯溜する aMPS はコンドロイチン硫酸 B chondroitin sulfate B (dermatan sulfate B) である。心臓は150g、右房・右室の拡張・肥厚を認め、心内膜・弁膜の肉眼的・顕微鏡的所見は第一例と同様である。図12に大動脈の組織所見を示す。A 図はエラスチカ染色で内膜は心内膜と類似の線維性肥厚を呈し、中膜にはマルファン Marfan 症候群に似た囊胞状壊死がみられる。B 図は中膜内の石灰沈着所見を示す。また多数のガルゴイル細胞と巣状の単核細胞浸潤、コラゲン線維の肥大、硝子化を示す中心線維体に取り巻かれたヒス束と両脚基部の細胞内 aMPS 貯溜、間質の線維症に伴う伝導系細胞の変性・消失が心電図所見と対応する所見として観察された。

この2例の検索経験が、帰国後の aMPS と動脈硬化、結合織の炎症、コラゲン線維の肥大・変性、伝導系・弁膜の変性、老年性変化などとの関連の研究に大いに役立ったのは望外の幸せであった〔北村和夫、岡田了三、上杉昌秀、古谷秀雄、江沢 弘、南谷和利、山中義忠、牧野 毅、酒井克彦、羽里信種、中田八洲郎、西條 敬、高谷雅史、植村嘉之、加納達二、阿部亮：酸性ムコ多糖類と結合織—心血管系における組織

学的研究.第67回日内総会.4月1日,1970年.日内会誌1970,59:719-20.岡田了三:心臓の結合織異常.興和医報1970,14:17-20.羽里信種,西條敬,岡田了三,北村和夫:大動脈の嚢胞性中膜壊死における組織化学的(酸性ムコ多糖類)検討.第12回日本脈管学会.10月29日,1971年.Hishitani T, Wakita S, Isoda T, Katori T, Ishizawa A, Okada R: Sudden death in Hunter syndrome caused by complete atrioven-tricular block. J Pediat 2000,136:268-9.]。

ポンペ Pompe 病 (II型グリコーゲン病 glycogenosis) の心病変

前項のハーラー症候群心の検索が一応修了した後、1964年2月にレヴ先生からグリコーゲン(貯蔵)病 glycogenosis (glycogen storage disease) II型、ポンペ病の4剖検心の検索を仰せつかった。ポンペ病はリゾゾーム酵素の一種である酸性アルファグルコシダーゼ acid α -glucosidase の欠損により細胞内に大量のグリコーゲンが貯留する先天性代謝病である。この研究成果は後述する理由で論文発表が出来なかったので詳しく記載してみる。

第1例は男子。妊娠9ヶ月、帝王切開で出生。生後時体重4,420g。呼吸困難のため3日目にシカゴ小児病院へ入院、保育器内酸素呼吸を開始された。両親・2人の同胞は健康、家族内に心疾患なし。軽度のチアノーゼ(啼泣時増強)。眼瞼・下肢に水腫。肺野にラ音。心拍210/分整、第2心音分裂?、胸骨左下縁中心に収縮期雑音。入院時胸部X線写真:球型の心陰影高度拡大、肺血管影は正常。心電図:洞調律130/分、PQ 0.10秒、QRS幅0.06秒・右軸偏位、 $V_{4R-1,2}$ でR・S高電位、 $I \cdot aV_L \cdot V_{4-6}$ でR低電位、 $I \cdot II \cdot aV_L \cdot V_{1-7}$ でST上昇。図13左端No.1にII・ $V_1 \cdot V_5$ 誘導波型を示す。胸部誘導QRS波は高電位のため感度を落した記録を10mm=1mVに補正した図である。心カテーテル検査:右室圧115/15mmHg、左室圧100/55、大動脈圧90/18(大動脈弁下に10mmHgの圧較差あり)。シネアンジオ:右室正常大、ロト部狭窄、左房・左室内腔軽度狭小、両心室・中隔肥厚。中等度の僧帽弁逆流。入院3日目、生後11日で心不全死に終わった。剖検所見:心臓:外観を図14左端に示す。以下の略語符丁は、パース紀要2001,3(1):35-50を参照、括弧中は正常値。外径;A5.5(3.5)、B5.5(3.0)cm。容積;LV1.40(1.72)、RV1.34(1.05)mL。弁輪;M3.2(3.2)、A2.3(1.8)、T4.0(3.2)、

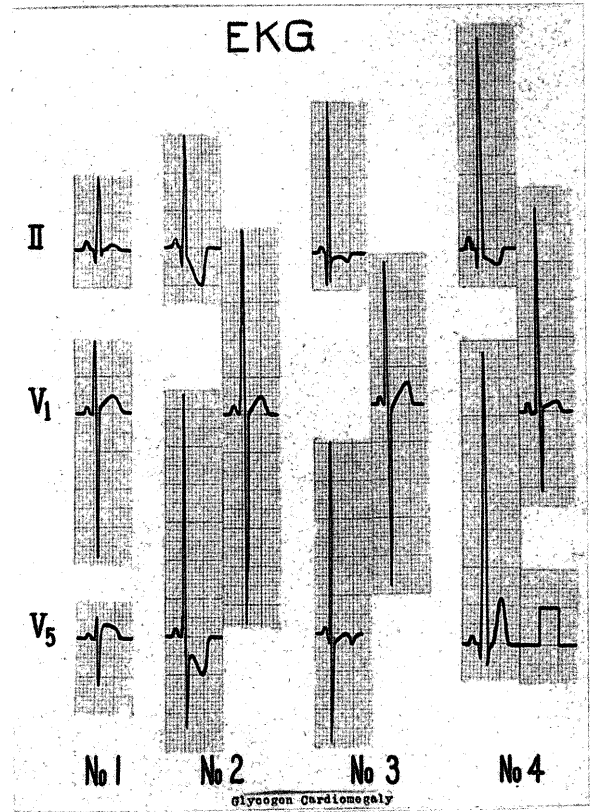


図13 ポンペ病4例の心電図

左から第1・第2・第3・第4例。高電位のため抵抗を入れて記録した波型を右下の較正波1mVに合せて補正した図である。

P2.4(2.3)cm。弁尖厚;Th_M0.02(0.02)、Th_A0.015(0.015)、Th_T0.02(0.02)、Th_P0.015(0.015)cm。心筋壁厚;Th_{LV}1.1(0.4)、Th_{LA}0.12(0.05)、Th_{RV}1.3(0.3)、Th_{RA}0.14(0.05)cm。両冠状動脈入口、正常。右室・左室の高度肥厚と心室中隔の肥厚に起因する右室ロト部狭窄、左室大動脈弁下狭窄が主要病変で、心筋の断面には蠟を塗ったような光沢がみられ、当時話題に登りつつあった特発性肥大型心筋症ではなく、ポンペ病が疑われる所見。動脈管開存と卵円孔開存を合併。右房の拡張・肥厚と心内膜の亜びまん性白色肥厚。右室心内膜の斑状肥厚(筋性狭窄部の限局性線維性心内膜肥厚を伴う)。小型左房の心内膜びまん性肥厚、左室の筋性大動脈弁下狭窄部と乳頭筋の斑状心内膜肥厚。三尖弁尖の閉鎖縁の肥厚、ほぼ正常の肺動脈・僧帽弁・大動脈弁尖。組織学的には両房・両室心筋細胞は図15Aにみるように、大型化、胞体は空胞に置換され、核の大型化を伴いレース編みlace work状外観を呈する。この大型化はとくに心室内・中層に目立つ。アルコール固定標本ではPAS染色陽性のグリコーゲンが空胞内に充満する像が得られるが、ホルマ

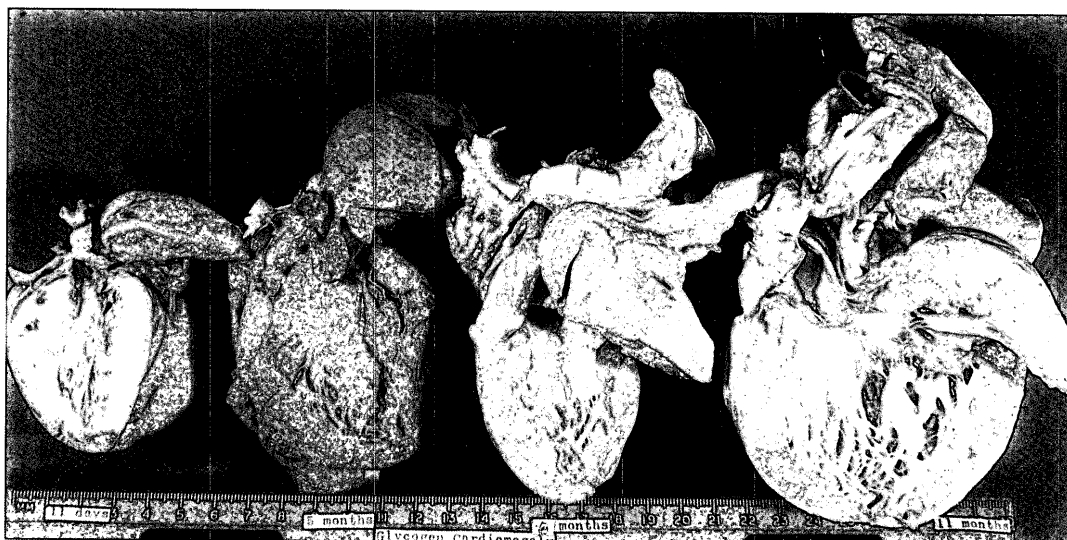


図14 ポンペ病の心臓肉眼所見 左から第1・2・3・4例、左室内面を示す。

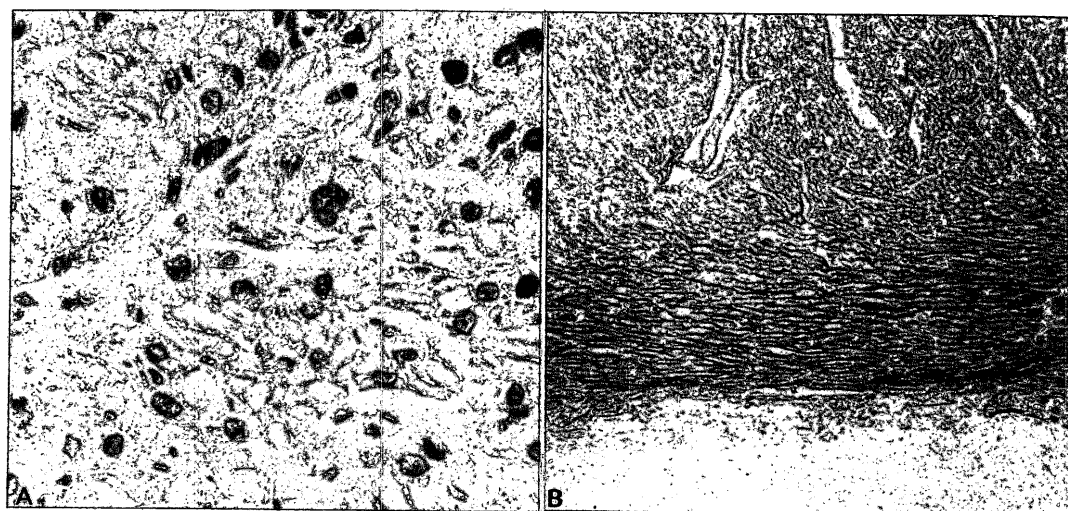


図15 ポンペ病第1例の心筋組織所見

A：レースワーク状の大型心筋細胞，400倍，H-E染色。

B：心外膜下心筋に目立つグリコーゲン沈着，100倍，PAS染色。

リン固定では図15Bのように心外膜側にPAS陽性グリコーゲンをもつ細胞がみられ、グリコーゲンが細胞内で膜様構造の中に含まれる所見が得られる。

第2例は女子。生後4ヶ月まで健康であった。その後、顔面にチアノーゼ出現、肝・脾腫大に気付かれて入院。巨大舌、呼吸促迫、全身の骨格筋張力低下。心拡大、3音性奔馬調心音、雑音なし。胸部X線写真：高度心拡大、肺血管陰影正常、左下葉無気肺。心電図（図13左より2番目No.2）：洞調律130/分、PQ 0.08秒、QRS幅0.07秒・正常軸、肢誘導・胸部誘導とも高電位、I・II・aV_L・aV_F・V₅₋₇で著明なST・T低下。検尿、正常。血算、正常。白血球中のPAS陽性物資は正常範囲。ブドー糖負荷試験、正常。入院後10日目、

生後5ヶ月で死亡。剖検所見：心臓：外観を図14左側より2番目に示す。外径；A7.7(4.4)、B7.0(3.8)cm。容積；LV6.6(6.3)、RV6.1(7.7)mL。弁輪；M3.4(3.6)、A1.8(2.4)、T4.2(4.0)、P2.8(3.1)cm。弁尖厚；M・A・T・Pとも正常範囲。心筋壁厚；Th_{LV}1.8(0.6)、Th_{RV}0.9(0.2)cm。両冠状動脈入口、正常。両心房は容積正常、軽度肥厚と心内膜の白色肥厚。卵円孔開存。右室は高度肥厚と心内膜の斑状肥厚。左室は高度肥厚と心内膜の白色肥厚。心筋断面は光沢を帯びた淡い褐色。左室心筋の組織所見を図16A・Bに示す。A図は肥厚した心内膜の平滑筋内のグリコーゲン貯溜、心内膜下心筋細胞のレース編み状外観と肥大、とくにプルキンエ Purkinje 細胞の大型化が目立

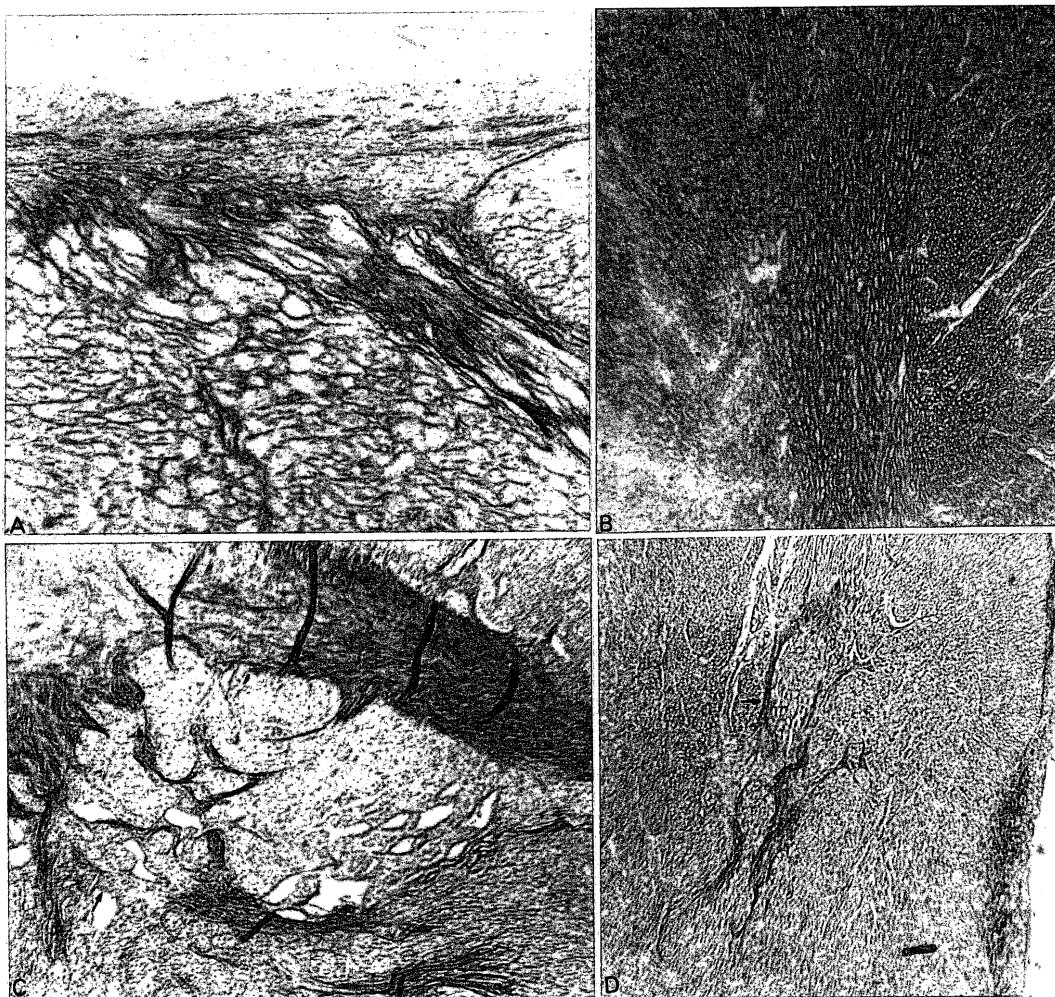


図16 ポンペ病第2例の心筋組織所見

- A : 左室心内膜と心筋, 200倍, PAS 染色. B : 左室特殊肥大心筋系, 35倍, PAS 染色.
 C : ヒス束中枢端, 節・束・室連結路(ア), 35倍, エラスチカ-ワンギーソン染色.
 D : 右脚(→), 35倍, エラスチカ-ワンギーソン染色.

つ。小血管周囲の結合織内にも PAS 陽性のグリコーゲン沈着を認める。B図は心内膜下プルキンエ細胞網と連なって左室中層に達する特殊肥大心筋系 specific hypertrophied myocyte system, SHMS を示し、グリコーゲン沈着も大量で大型化もプルキンエ細胞と同列で、現在ではM細胞と呼ばれる細胞群と理解される〔パース紀要2001, 3(2):131-4.〕。図16C・Dに伝導系の組織所見を示す。伝導系の検索には後方から前方に向かって連続切片を作製して光学顕微鏡的に観察するレヴ法〔岡田了三：心臓の形態学(9)(10), メデカルエレクトロタイムス1970, 12:1-3, 52-60.〕を用いたので、以後の伝導系の組織学的所見はすべて図の右方が心臓の右側、左方は左側に当り、上下方向はそのままとなる。C図はヒス His 束の中枢端が房室結節の尾部に接する部位で、矢印で示す伝導系細胞が心室頂上部の心筋と直接連結する節・束・室連結路 nodo-fasciculo-

ventricular fibers がみられる。当時はこの副伝導路はマハイム Mahaim 束(本人の初期論文では Maheim の署名がある。いずれにしても発音は同じである。)と呼ばれていたものに相当する。D図は右脚の所見で、伝導系は結合織の被膜に包まれており、内部の細胞は一般心筋より、やや大型で空胞も大型である。図の右方に右室心内膜の限局性線維弾性症が顔を出す。伝導系細胞は洞結節、房室結節、ヒス束、左・右脚、プルキンエ細胞、特殊肥大細胞(M)系とも大型でグリコーゲン含量も一般作業筋より多い傾向がある。図17上段は本症例のプルキンエ細胞網(縦線)と心筋内に広汎に拡がる特殊肥大心筋系 SHMS(点線)の分布を、心室の亜連続多数切片の観察から再構築した図である。点線で示す SHM は心室プルキンエ細胞網に連なって僧帽弁・三尖弁輪下、一部の心筋中層および心外膜下に検出できる。心室中隔では左・右両脚細胞に連結する

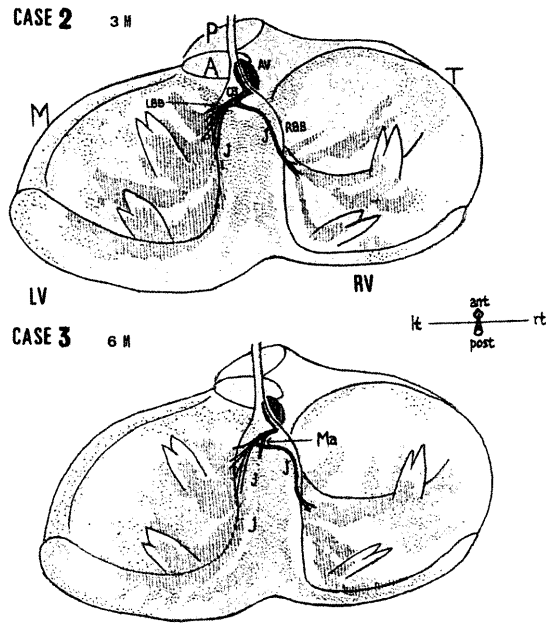


図17 特殊肥大細胞系

AV 房室結節, CB ヒス束, RBB 右脚, LBB 左脚, プルキンエ細胞網(縦線), 特殊肥大細胞系(点線), Ma マハイム束, J一般伝導系細胞と特殊肥大細胞系との結合, T三尖弁, P肺動脈弁, M僧帽弁, A大動脈弁, RV右室, LV左室, 上段第2例, 下段第3例, 開いた両心室を後方から眺めた図である。

SHMは縦走する左・右2本の太い束を形成する特異な分布を示す。

第3例は男子。生下時体重3,300g。哺乳量少ないほかは異常なし。両親は英国生まれの又従兄妹婚で、ともに健康。3姉妹は異常なし。5週で体重増加なく、筋緊張低下。11週時口囲チアノーゼ、心雑音、心拡大に気付かれた。5ヶ月時、4,690g。ジョンズホプキンス Johns Hopkins 病院で期外収縮による2段脈、骨格筋の無反射・固縮、運動低下を認められグレースニューヘヴン Grace New Haven 病院へ転送された。入院時、顔色不良、啼泣時チアノーゼ。心拍120/分、血圧94/40mmHg。心音弱く、間欠性奔馬調、心尖拍動微弱、柔い低調の収縮期雑音。肝腫、脾腫あり。舌蒼白・大型。腓腹筋生検でグリコーゲン貯留(+)。嚥下困難。ジギタリス、ノルエサンドロロンで治療。気道感染、肺うつ血・硬化を合併。血色素9-13g/dL、赤血球 400×10^4 、尿；糖(-)、アセトン(-)。電解質・肝機能正常。心電図を図13のNo.3に示す。洞調律120/分、PQ0.08秒、QRS幅0.07秒・正常軸、高電位。幅狭いQ波II・III・aV_F・V₆、ST・T変化I・II・III・aV_F・V₂₋₆。生後6ヶ月で心不全死。剖検所見：心臓：外観を図14左側から3番目に示す。外径；A6.0(4.5)、B

5.8(4.0)cm。容積；LV2.3(6.4)、RV4.9(7.9)mL。弁輪；M3.2(4.0)、A2.6(2.5)、T4.5(4.1)、P2.5(3.1)cm。弁尖厚；M・A・T・Pとも正常範囲。心筋壁厚；Th_{LV}1.6(0.7)、Th_{RV}0.5(0.3)cm。両冠状動脈入口、正常。両心房は容積・壁厚、正常、心内膜の白色肥厚。卵円孔開存。右室は軽度肥厚と心内膜の斑状肥厚。左室は高度肥厚と心内膜の白色肥厚。心筋断面は蠟状の光沢をもった白色。図18に第3例の心筋組織所見を示す。Aは左室心内膜の平滑筋内のグリコーゲン貯留を伴う肥厚と心内膜下プルキンエ細胞のレース編み状所見を示す。Bは房室結節の肥大と偽足状の細胞突起が中心線維体内に食い込む所見を示す。これらの細胞突起は盲端に終り、副伝導路としては未完成状態と言える。Cは房室結節・ヒス束境界部と心室中隔頂上部心筋との細胞性連結(節・束・室連結路)の存在を示す。D図は心室中隔内を縦走する特殊肥大筋束である。第2例に比して、肥大筋内のグリコーゲン量が少ないのは、第3例の方が解剖から検索までのフォルマリン固定期間が長かったため、グリコーゲン流出率が高かったためと考えられる。図17下段に第3例の特殊肥大細胞系 SHMS の分布様式を示す。第2例と全く同型であるが、房室弁下の分布がやや少なく、代りに自由壁の中・外層および右室心筋内分布はより高密度である。心室中隔のSHM筋束の配列は第2例と全く同一型を示す。

第4例は男子。生下時より呼吸促迫あり。5ヶ月時発熱、咳。呼吸困難増悪。以後上気道炎を3回繰返す。ジギタリス使用にも拘らず心拍130~140/分。心カテテル検査で末梢血酸素飽和度90~92%、心内短絡血流なし。右房・右室・肺動脈圧、正常。末梢肺動脈楔入圧、肺動脈抵抗ともに軽度上昇。シネアンジオ検査で左室壁厚は高度増加、収縮・拡張期の容積変化は極度に僅少。胸部X線写真で心胸廓係数0.62-0.64、右室・右房の拡大。心電図を図13右端No.4に示す。洞調律100-122/分、PQ0.11秒、QRS幅0.08秒、QRS高電位(S_{V1}+R_{V5}=140mm、III・aV_FにQ波、非特異的ST・T低下II・III・aV_F、ST上昇V₁₋₃。心内膜線維弾性症疑い。6ヶ月に第2回入院。頻呼吸、嘔吐。慢性うつ血性心不全と診断。心電図は上記所見に加えてT波に結節形成あり。11ヶ月で心不全死。剖検所見：心臓：図14右端に左室内面を示す。外径；A6.5(5.6)、B6.0(4.5)cm。容積；LV7.6(6.8)、RV7.2(9.1)mL。弁輪；M5.2(4.4)、A3.5(3.2)、T5.8(4.8)、P3.1(3.5)cm。弁尖厚；Th_M0.12(0.04)Th_A0.02(0.02)

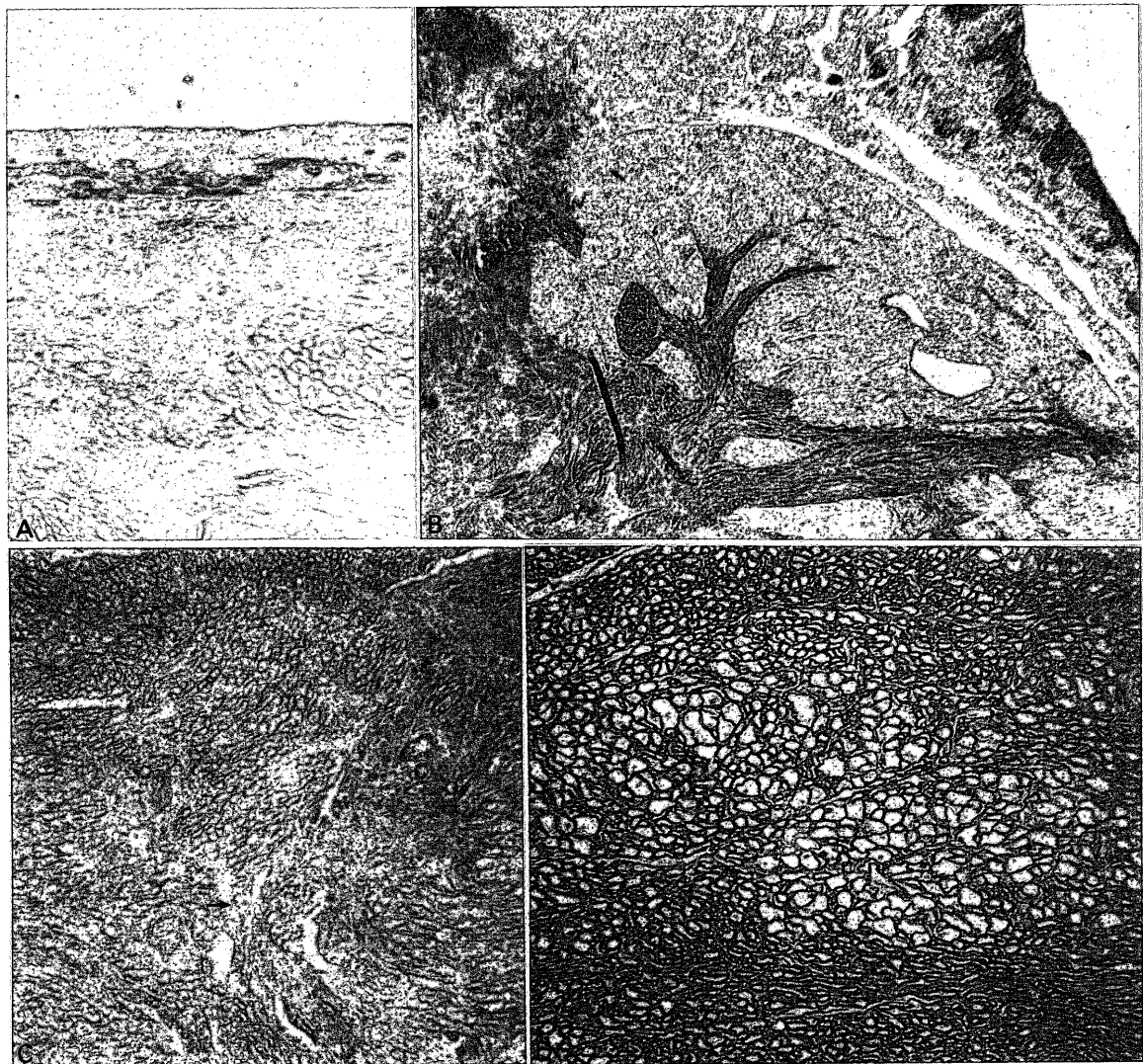


図18 ポンペ病第3例の心筋組織所見

A: 左室内膜とプルキンエ細胞, 100倍, PAS 染色, B: 房室結節, 35倍, エラスチカ-ワンギーソン染色,
C: マハイム束 (→), 100倍, PAS 染色, D: 特殊肥大細胞群, 100倍, PAS 染色.

Th_T0.02 (0.02) Th_P0.01 (0.02) cm。心筋壁厚; Th_{LV} 1.3 (0.7)、Th_{RV}0.5 (0.3) cm。両冠状動脈入口、正常。右房は拡張性肥大と心内膜の垂びまん性肥厚。左房は拡張性肥大と心内膜のびまん性肥厚。右室は肥大と心内膜の斑状肥厚。左室は拡張・肥厚と心内膜のびまん性線維弾性症。心筋断面に斑状小線維症散在。僧帽弁は閉鎖縁肥厚。図19Aに左室内膜の線維弾性症、心内膜下プルキンエ細胞のレース編み状外観を呈する高度の肥大(但し核の大型化はなし)、不規則斑状の心筋線維症を示す。同B図に左房心筋内の心筋脱落を置換する不規則な線維症がみられる〔心臓のアトラス⑦, 日本臨牀1979, 37:864-5.〕。

以上4例のポンペ病の検索から、当初の目的である代謝疾患に伴う心内膜肥厚の特徴については、心内膜平滑筋細胞内グリコーゲン貯留に由来する変性が結合

織増殖を合併すること、生存期間の延長による心室の拡大による心内膜索引が線維弾性症を助長することが確認された。ハーラー症候群と違って弁膜の肥厚が目立たない事実は、弁膜組織内の平滑筋が極く少量であることから、説明可能である。心電図との対比では、当時ポンペ病にみられるQRS波の異常高電位とPQ短縮は、ともにグリコーゲン貯留に由来する高度の心筋細胞大型化によるものとみなされていた。今回の4剖検心中第2・3例ではPQ 0.08秒と特に短縮しており、ともに房室結節・ヒス束接合部と心室中隔頂上部を結ぶ副伝導路——節・束・室伝導路またはマハイム束——を検出し得た。PQ短縮所見はやはり早期興奮症候群 pre-excitation syndrome の一型とみなすべきである。また、高電位に比してQRS幅が延長しない事実は、個々の心室筋細胞の大型化だけでなく、特殊肥

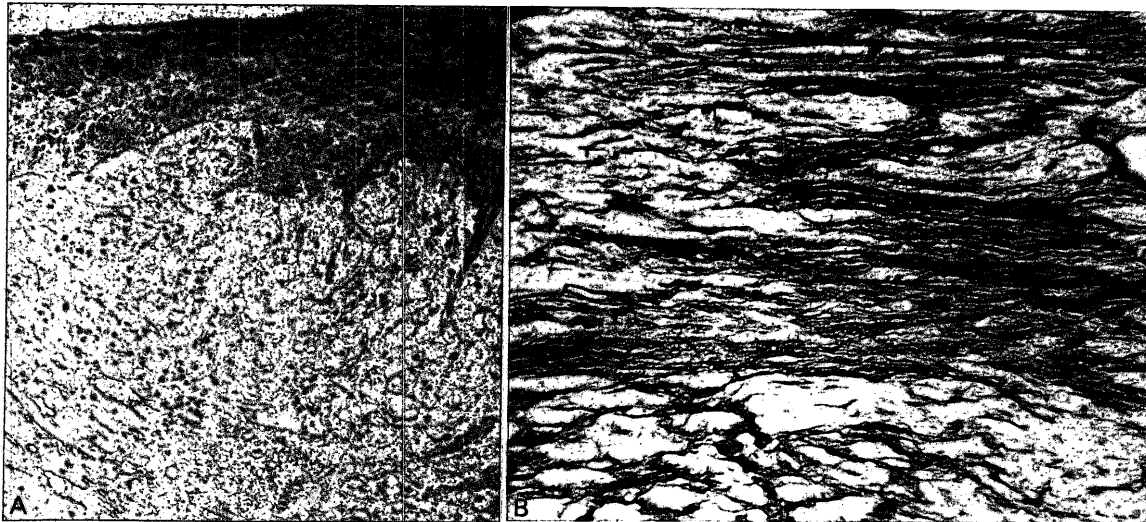


図19 ポンペ病第4例の心筋組織所見

A：左室内膜と心内膜下プルキンエ細胞網，100倍，エラスチカ-ワンギーソン染色。
B：左房心筋，100倍，鍍銀染色。

大心筋系 SHMS がプルキンエ細胞網並の高速伝導に与る可能性を示唆しており、現時点ではM細胞系の顕性化とみなしてよいと考えられる。通常ではこの系は一般作業筋と区別がつかないが、ポンペ病ではパース紀要2001, 3 (2):133-4に示した肝硬変の低カリウム血症と同様に、グリコーゲンの貯留程度にM細胞系と一般心筋間に差があるためにSHMSが顕在化したとみなされる〔岡田了三、Lev M：グリコーゲン貯蔵病心の形態学的研究—特に心内膜線維弾性症と刺激伝導系について、第45回日循環東甲信越北陸地方会、5月27日、1967年、日循会誌1967, 31:1502.〕。

著者の得たこの成績をレヴ先生の許へ持ち込んだところ、「とにかく標本と一緒に前のお前の書いた報告を検討してみる」とのことで、一週間後に「確かに非常に面白いが、余りに空想的 too much fantastic だから発表は暫く待ってみよう」となってしまった。そのため帰国後に結節・中隔束 N-VS fiber、ヒス・中隔束 H-VS fiber をもつ第3例目に出合ったのは1974年で、アンダーソン Anderson RH、ベッカー-Becker AE の発表と同年になってしまった次第である〔岡田了三、水谷孝昭、望月 茂：WPW型心電図を示す特発性心筋疾患の1剖検例の刺激伝導系の形態学的研究、心臓1974, 6:630-40, 岡田了三：副伝導路の病理、カラーグラフ、medicina 1976, 13:48-51.〕。

小型心室の心内膜肥厚

心内膜線維弾性症 EFE は大型左室に合併するのが

原則であるが、大動脈路低形成症 HoA、胎児型大動脈縮窄症 CoA の小型左室〔パース紀要2004, 7 (1):50, 図12, 同:51, 図13.〕、三尖弁狭窄症 TS〔同:50, 図11C・D〕の小型右室および収縮型 EFE の小型左室にもびまん性心内膜肥厚がみられる事実がある。図20に HoA の小型左室の EFE の組織所見を示す。II と III・IV 層（図1参照）の著明な EFE による肥厚がみられるが、平滑筋の増殖は目立たない。生理的な心筋層・心内腔の交通路であるテベシウス Thebesius 血管は健在で、厚い心内膜を貫通して心内膜下心筋層に達し、血管周囲線維症を合併する。弾性線維は特異な大型結節状・塊状の分布を示す〔心臓のアトラス⑧、日本臨牀1979, 37:4026-7.〕。図21は胎児型 CoA の小型左室の EFE である。弾性線維はII層でIII層より密で、IV層で再び密な分布を示す。その線維配列はII層で内腔と平行で規則正しく、III・IV層で平滑筋の増殖を伴った乱れがみられる〔心臓のアトラス⑧、日本臨牀1979, 37:4028-9.〕。図22は TS の小型右室の EFE で、層別構造が不明瞭なびまん性肥厚を示す。厚さは小型左室の EFE に及ばず、弾性線維は繊細で弱々しい所見である〔心臓のアトラス⑧、日本臨牀1979, 37:3816-7.〕。

HoA 例は僧帽弁狭窄と大動脈弁閉鎖をもち、胎児型 CoA 例は大動脈縮窄の上流に位置するとともに未成熟な左室であるため、内圧上昇が心内膜の強い索引を生じて反応性 EFE を発生したと推理できる。弾性線維の配列に HoA と CoA で相違がみられる原因は心内膜の反応の時期が HoA でより早く、CoA で遅く強かったとみなされる。TS 例の小型右室の EFE の程度

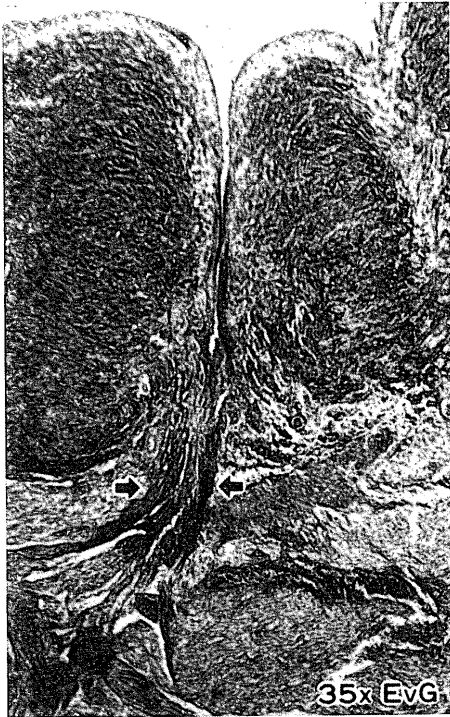


図20 大動脈路低形成症

小型左室の心内膜線維弾性症。→←テベシウス血管。35倍。エラスチカ-ワンギーソン染色。

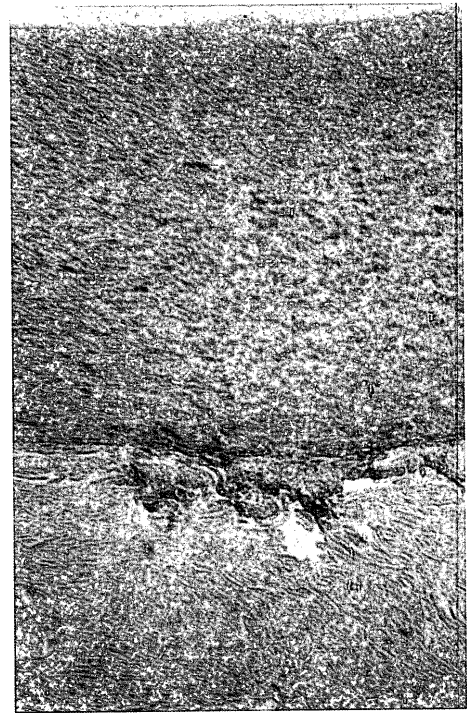


図22 三尖弁狭窄症

小型右室の心内膜線維弾性症。35倍。エラスチカ-ワンギーソン染色。

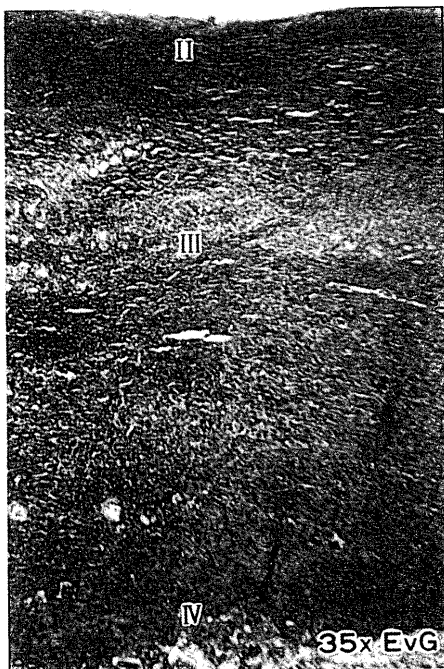


図21 胎児型大動脈縮窄症

小型左室の心内膜線維弾性症。II・III・IVは図1参照。35倍。エラスチカ-ワンギーソン染色。

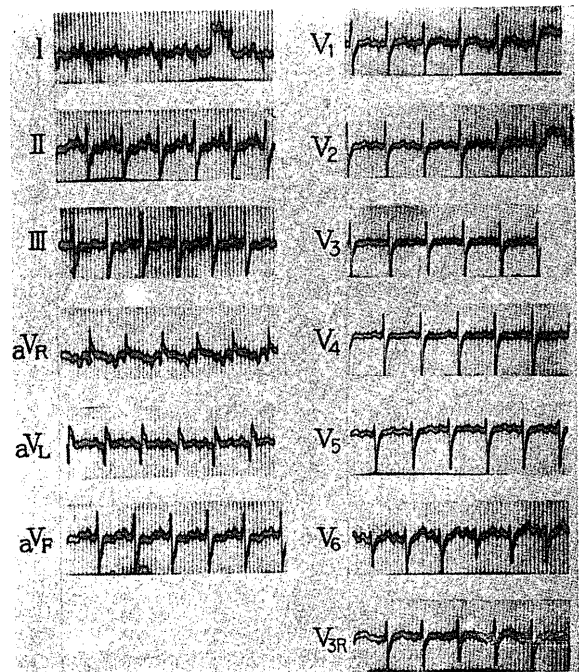


図23 収縮型EFE例の心電図

は左室のそれより軽度であるのは大型卵円孔開存による左側心への短絡血流の増加により右室への血流負担がかなり軽減されたためであろう〔岡田了三、Lev

M:いわゆる胎児性心内膜線維弾性症(Fetal endocardial fibroelastosis)の形態学的検討。第52回日循関東甲信越地方会。2月15日,1969年。岡田了三:特発性心筋疾患 Idiopathic Myocardopathy および類縁疾患 Allied Cardiac Diseases の病理学的考察。臨床



図24 収縮型EFEの病理所見

A：小型左室の高度心内膜肥厚。B：心内膜EFEの組織所見。35倍。エラスチカ-ワンギーソン染色。

科学1969, 5:1625-46.]).この検討を行っていた時に頭に浮んだ興味ある症例を日本で経験していたので、提示して参考に供したい。

症例は4ヶ月、男子。健康な両親間の一子。母は妊娠2ヶ月に発熱を経験。分娩は正常で、体重3.2kg。予防接種なし、ツ反(−)。生来顔面蒼白、啼泣時チアノーゼ(+)。生後50日、嘔声。2ヶ月、健診で心疾患指摘、血糖尿で東大病院小児科へ第1回入院。4ヶ月、呼吸困難とチアノーゼを主訴に第2回入院。栄養不良、体重5.3kg。脈拍微弱、頻呼吸、チアノーゼ、下肢水腫、心拡大高度、胸骨下半左寄りに3/6°の収縮期雑音、P₂亢進、肺野にラ音。血色素22.4g/dL、赤血球680×10⁴、白血球18,800。胸部X線写真で心陰影左右に拡大、肺動脈拡大、肺うっ血(++)、CTR61%。心電図を図23に示す。洞性頻拍、両房負担、QRS右軸偏位、右室肥大、胸部誘導QS型、T_{V1}陽性。肺高血圧を伴う単心室を疑われたが、入院後5時間で死亡(1959年8月)。剖検所見：体重7kg。心臓：球状に高度拡大、重量135(正常40.5)g、心膜液10mL。外径；A5.5(4.3)、B6.0(3.7)、C5.5(3.7)、D8.5(5.0)cm。容積；LV4.0(6.0)、LA7.0(5.3)、RV13.0(7.5)、RA13.0(6.0)mL。弁輪；M3.5(3.5)、A3.5(2.4)、T6.3(4.0)、P3.4(3.0)cm。弁尖厚；Th_M0.05(0.04)、Th_A0.04(0.02)、Th_T0.04(0.02)、Th_P0.03(0.02)cm。心筋壁厚；Th_{LV}0.7心基部/0.7中間部/0.63心尖(0.7/0.6/0.2)、Th_{VS}0.7(0.7)、Th_{LA}0.2(0.1)、Th_{RV}0.9/0.5/0.4(0.3/0.3/0.1)、Th_{RA}0.3(0.1)cm。冠状動脈；入口面積、右0.04(0.06)、左0.06(0.06)cm²、左右均衡型。図24Aに左室内腔を示す。図の左端に顔を出す拇

指頭よりも小さい左室内面はびまん性に厚い灰白色の心内膜に被われ、心内膜・心筋境界はジグザグ鋸歯状である。僧帽弁の形態は正常、軽度の肥厚。大動脈弁は正常。左房の大きさは左室を上廻るが、右房の約1/2で、心内膜はびまん性に白色肥厚。右室は高度の拡張・肥厚と斑状心内膜肥厚、前乳頭筋基部に小血栓付着をもつ。右房は拡張・肥厚、心内膜の斑状肥厚と右心耳内血栓付着を示す。三尖弁は軽度の肥厚、肺動脈弁は正常。径0.4cmの卵円孔開存あり。左→右短絡を持つ卵円孔開存、肺高血圧を伴う収縮型EFE(または心内膜硬化症 endocardial sclerosis)と診断された〔Okuni M, Saito Y, Okada R: A case of constrictive endocardial sclerosis accompanied with congenital Lutembacher's syndrome. Jpn Heart J 1962, 3: 275-83. 岡田了三：原因不明の心疾患(1). 心内膜心筋疾患一再考. パース紀要1999, 1(2):108.〕。本例の心内膜組織像を図24Bに示す。EFEは原始的な心臓ジェリーに似て結合組織に富み、粘液水腫状でコラーゲン線維、弾性線維はともに繊細、その配列は横走、縦走の組合せで結節・塊状の構造を呈し、図20に示すHoA左室EFEの未熟型とみなされる。ジグザグ型の心内膜・心筋境界部では図の下方にみるように血管周囲の線維症は太い結合組織線維からなる成熟型を呈する。'59年当時は本例の僧帽弁輪は拡大した三尖弁輪と比較して小さく、大動脈弁輪と同サイズであることから左室低形成症候群の軽症例と考察したが、弁輪の実測値は同年代の正常値の下限に留まっており、HoAにみられる僧帽弁・大動脈弁の形態学的変化を伴わず、正常形態を保っていることから、心内膜肥厚は索引など機械的刺激に対する反応性・二次性病変ではなく、原始的な心内膜一心

臓ジェリーの遺残による原発性(一次性)奇形とみなすのが妥当であると考えを変えるに至った。心内膜下の血管周囲線維症が成熟型であるのは肥厚心内膜を貫通するテベシウス血管開口部の狭窄による循環障害に対する正当な二次性反応の表現で、やはり心内膜病変が原発性であることを物語っている。

以上の経験から小型心室の心内膜肥厚の成因には原発性心内膜奇形(未熟・発達停止・停滞)とそれに合併する機械的刺激に反応した二次性病変が含まれることが判明した。

先天性心疾患にみられる 心内膜・弁膜病変のまとめ

シカゴで経験した先天性心疾患795自験例の(壁)心内膜・弁膜の病変を本覚え書で記載した心房中隔欠損症、ハーラー症候群、ポンペ病、先天性小型心室と同じ手順で検索した結果のまとめを図25、28、29に示す。各疾患毎の心内膜・弁膜病変の特徴は帰国後、順次まとめて発表した〔岡田了三, Lev M: ファロー四徴の心内膜・弁膜にみられる血行力学的変化の形態学的研究。第48回日循関東甲信越北陸地方会。2月24日, 1968年, 日循会誌1968, 32:1654。心臓のアトラス⑧。日本臨牀1979, 37:3078-9。同⑨。日本臨牀1979, 37:3310-3。上田英雄, 岡田了三, 杉浦昌也, Lev M: 心室中隔欠損の弁膜・心内膜にみられる血行力学的変化。第49回日循関東甲信越地方会。5月18日, 1968年, 日循会誌1969, 33:573-4。心臓のアトラス⑩。日本臨牀1980, 38:390-1。同⑪。日本臨牀1980, 38:1744-7。同⑫。日本臨牀1980, 38:2004-7。岡田了三, Lev M: 先天性大動脈弁狭窄症にみられる心内膜・弁膜の血行力学的変化。第50回日循関東甲信越地方会。9月28日, 1968年, 日循会誌1969, 33:1415。心臓のアトラス⑬。日本臨牀1980, 38:2770-3。同⑭。日本臨牀1980, 38:2522-5。岡田了三, Lev M: 動脈管開存に伴う心内膜・弁膜の血行力学的変化。第51回日循関東甲信越地方会。12月7日, 1968年, 日循会誌1970, 34:52。心臓のアトラス⑮。日本臨牀1980, 38:3282-3。岡田了三: 先天性心奇形にみられる心内膜肥厚の分析—特に機械的刺激に対する反応の特異性について。第59回日病総会。4月7日, 1970年, 日病会誌1970, 59:146-7。岡田了三: Fallot 4 徴の弁膜, 心内膜にみられる加齢の影響。第12回日老総会。11月26日, 1970年, 日老医誌1971, 8:147。〕

図25中の各疾患の略称は1970年の発表では、現在多

用されているものと異なっているが、当時作製した図をそのまま用いて、略称の解説を図の下に添えた。肉眼的に観察した心内膜病変を疾患毎に右房(RA)、右室(RV)、左房(LA)、左室(LV)別に図示した。まず、肥厚の型をびまん性 diffuse か巣状 focal に分けて、前者を各区画の左上の3角、後者を右下の逆方向の3角として表現し、疾患毎の出現率を黄色; 25~49%、ピンク; 50~74%、赤色75~100%で表示し24%以下の出現率は偶発的所見とみなした。短絡群ではPDAを除いて右室の巣状肥厚が高率にみられ、左→右短絡による右室の血流増加が血行力学的変化を発生していることが判明する。VSDの左室の巣状肥厚は早い短絡血流がVSD孔の両側に影響する結果とみなされる。心房は心室に比してびまん性肥厚が主流で、その中に巣状に特に厚い部分が含まれ、左房より右房に著明である。狭窄群では狭窄が右側か左側かにより当然心室の心内膜肥厚の主座は移動することになるが、図22に示す小型右室、図20、21に示す小型左室の高度のびまん性肥厚の出現率が案外低いことに気付く。この点を解明するために各群の房室弁の閉鎖/狭窄(TA/TS、MA/MS)、半月弁の閉鎖/狭窄(PA/PS、AA/AS)の組合せと心内膜肥厚の関係を検討してみた。TA/TS群では(1)TS+PA、(2)TS+PSで右室心内膜肥厚がそれぞれ100%、86%と高率で、(3)TA+PA(50%)、(4)TA+PS(11%)では心室中隔欠損(VSD)の存在時に限定した肥厚が主となる。即ち右室内の、狭窄弁口またはVSD経由の血流が血行力学的刺激を与える現象が心内膜肥厚の成因上重要であることが指摘できる。この群内で(1)、(2)、(3)、(4)の症例数がそれぞれ46、17、15、22%を占めることが、全体としての小型右室の心内膜病変の出現率を低めに修飾したことになる。大動脈路低形成群では(1)MS+AS、(2)MS+AAの組合せで87%の左室心内膜の肥厚がみられ、(3)MA+AA、(4)MA+ASで小型とくに痕跡的左室で18%と低率の肥厚となる。(1)、(2)、(3)+(4)の症例数はそれぞれ18、33、49%であるため、HAo群での特徴的なびまん性心内膜肥厚の出現率の低下を招いている。大動脈縮窄群では(a)胎児型43%、(b)移行型43%、(c)成人型14%、VSDの有31%無69%で左室の大きさに相違がみられ、小型左室は胎児型と移行型の一部に限定して出現する。(a)は全体の43%を占めMS+AS(小型左室)は43%、その中で心内膜肥厚は53%にみられる。(b)は43%で、うち正常大左室は66%、肥厚は34%、(c)は14%を占め、うち心内膜肥厚は82%に観察される。

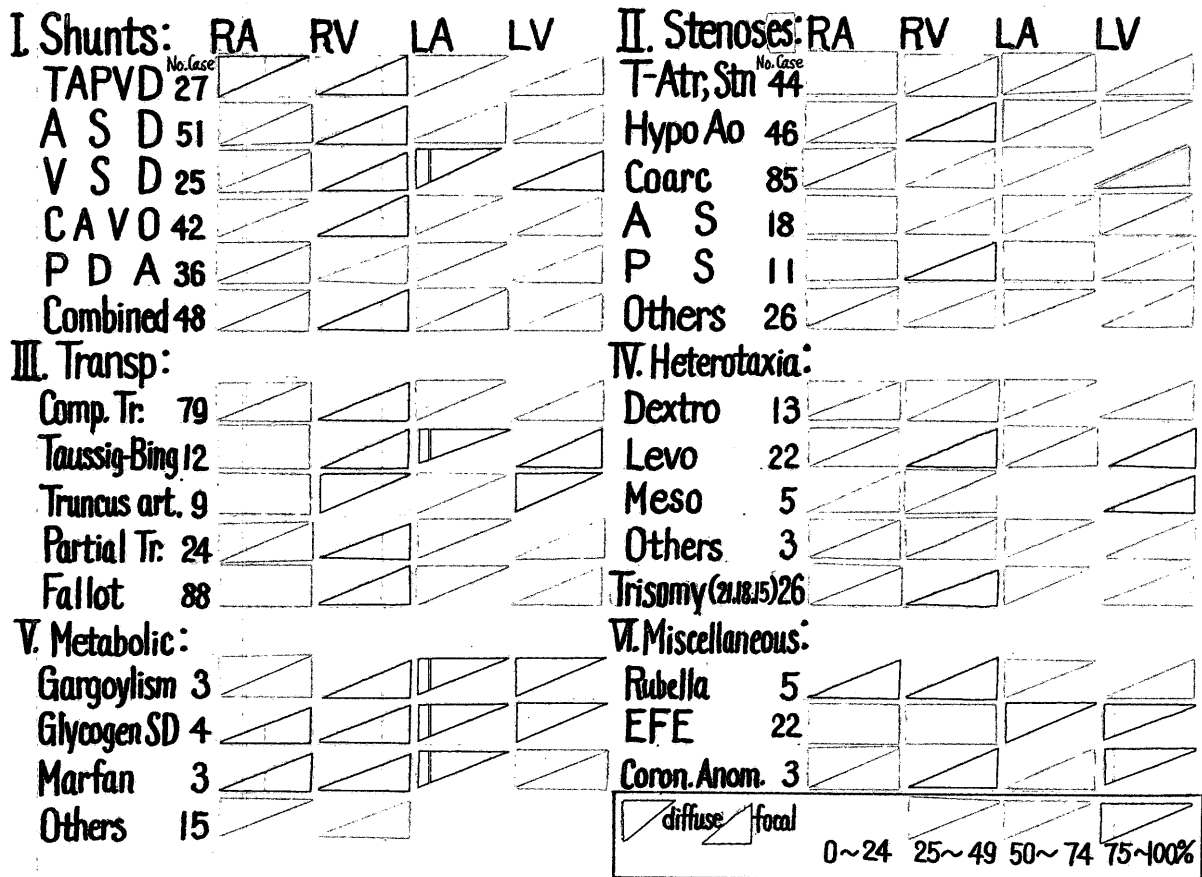


図25 先天性心疾患の心内膜肥厚のまとめ

図内略称の解説

RA : right atrium 右室, RV : right ventricle 右室, LA : left atrium 左房, LV : left ventricle 左室.

I. Shunts : 短絡群。(数字は症例数)				IV. Heterotaxia : 位置異常群.		
TAPVD	total pulmonary venous drainage	総肺静脈還流異常		Dextro	dextrocardia	右心症
ASD	atrial septal defect	心房中隔欠損		Levo	levocardia	左心症
VSD	ventricular septal defect	心室中隔欠損		Meso	mesocardia	中心症
CAVO	common atrioventricular orifice	共同房室口		Others		その他の位置異常
PDA	patent ductus arteriosus	動脈管開存		Trisomy (21・18・15)		トリソミー (21・18・15)
Combined	combined shunts	重複短絡		V. Metabolic : 先天性代謝異常群.		
II. Stenoses : 狭窄群.				Gargoylism	Hurler's syndrome	ハラー症候群
T-Atr, Stn	tricuspid atresia/stenosis	三尖弁閉鎖/狭窄		Glycogen SD	Pompe's disease	ポンペ病
Hypo Ao	hypoplastic aortic tract	大動脈路低形成		Marfan	Marfan's syndrome	マルファン病
Coarc	coarctation of aorta	大動脈縮窄		Others		その他の代謝病
AS	aortic stinosis	大動脈(弁)狭窄		VI. Miscellaneous : 雑奇形群.		
PS	pulmonic stenosis	肺動脈(弁)狭窄		Rubella	postrubella syndrome	風疹後症候群
Others		その他の狭窄		EFE	fetal endocardiol	胎児性心内膜
III. Transp. : 大血管転位群.					fibroelastosis	線維彈性症
Comp.Tr.	complete transp. of great arteries	完全大血管転位		Coron. Anom.	coronary anomalies	冠状動脈奇形
Taussig-Bing	Taussig-Bing's anomaly	トーシック・ビング奇形				
Truncus art	Truncus arteriosus	総動脈幹				
Partial Tr	partial transposition of aorta	部分大血管転位				
Fallot	tetralogy of Fallot	ファロー四徴				

心内膜肥厚型 左上3角:びまん性, 右下3角:巣状, 出現率 黄:25-49% ピンク:50-74% 赤:75-100%

左室の場合も、内部の血流による血行力学的刺激を心内膜肥厚の原因とみなして矛盾はない。先天性大動脈狭窄では左室、肺動脈狭窄では右室の心内膜病変を伴うことは圧負荷の増大による心室の拡張・肥厚に伴う変化として当然といえる。大血管転位群では、右室心内膜の巣状肥厚が高率にみられ、右房はびまん性・巣状合併肥厚を呈する。右側が体循環の主役となるための負担増大の表現と理解できる。トーシック-ビング奇

形と総動脈幹で左室心内膜病変を合併するのは、大血管の両室への騎乗程度と関連しているとみられる。心臓および各房室の位置異常群では合併する短絡血流や狭窄の影響がみられ、左心症・中心症では房室の相互位置異常も心内膜巣状肥厚を増加させる要因となっている。トリソミー群では心内膜巣状肥厚が目立つ。図26に21トリソミーに伴うファロー四徴の一例を示す。結合織はAのように細胞と基質に富み、コラーゲン線維

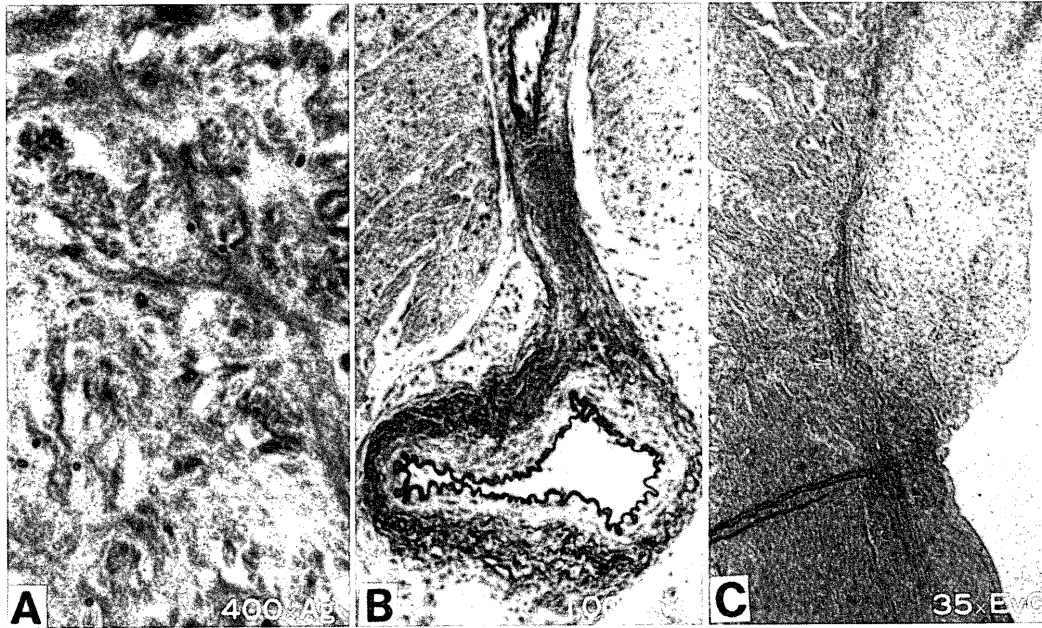


図26 21トリソミーの心血管病変

A：大動脈弁輪，400倍，鍍銀染色。B：心筋内小動脈，100倍，ワイゲルト-ワンギーソン染色。
C：右室流出路（ファロー四徴）中隔面心内膜，35倍，ワイゲルト-ワンギーソン染色。

は細く配列の乱れがあり、心筋内小動脈周囲にBに示す弾性線維増殖がみられる。右室流出路の線維帯はCのように図24例の未熟な心臓ゼリーに似た粘液腫様組織所見を呈する〔岡田了三：染色体異常(トリソミー)に伴う先天性心血管奇形の結合織の病理学的研究。第9回日本結合織学会総会。7月16日，1977年，結合織1978，9：194-6。心臓のアトラス⑥。日本臨牀1979，37：576-9。〕。その他群では風疹症候群で右心系、(原発性)胎児性心内膜線維弾性症EFEでは左心系の心内膜肥厚が特徴的にみられるが、ともにその一部に胎内炎症後遺症の可能性が示唆される〔パース紀要1999，1(2)：108-10。〕。とくに原発性EFE剖検例の頻度に図27に示すような年次変動がみられ、心筋炎の変動とかなり同期性があることは病因に母体のウイルス感染の関与を疑わせる傍証となる〔西 靖子，河合祥雄，岡田了三：日本病理剖検輯報からみた原発性胎児性心内膜弾性線維症の30年間の推移—非特異的心筋炎発生率との対比。第28回日本小児循環器総会。7月4日，1992年。日小循誌1992，8：197。河野靖子：剖検輯報による心筋疾患の30年間の病理統計。順天堂医学1995，41：115-23。〕。

血行力学的刺激による心内膜肥厚は原則的に心室より心房で目立つ傾向がある。その原因としては心室の圧増大、血流増加、房室弁逆流など機能異常が二次的に心房の負担増大を招く頻度が高い上に心房レベルで

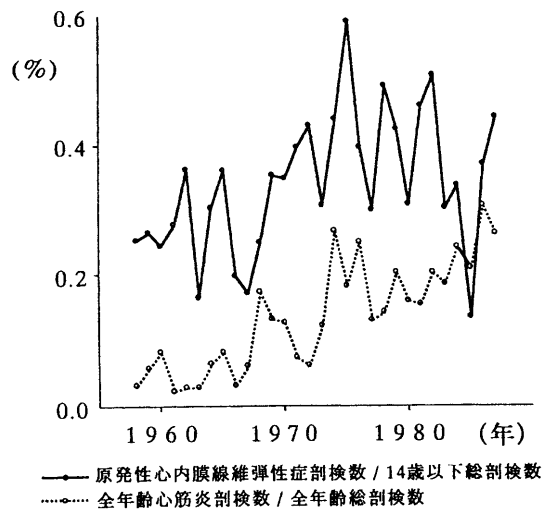


図27 原発性心内膜線維弾性症と心筋炎の年次推移の対比 (河野靖子1995より引用)

の短絡血流の影響などが加わることなどが指摘できる。

図28に以上に述べた心内膜肥厚の種々相について、その病因の考察まとめを提示する。第1は血流による心内膜表層のジェット流衝突、渦流や速流による刺激に対する内皮、内皮下結合織の反応—血行力学的病変 hemodynamic lesion である。巣状の細胞に富む疎な I・II層の線維症または線維弾性症の形をとる。第2は内腔の拡張に伴う心内膜の索引に対する III・IV層の

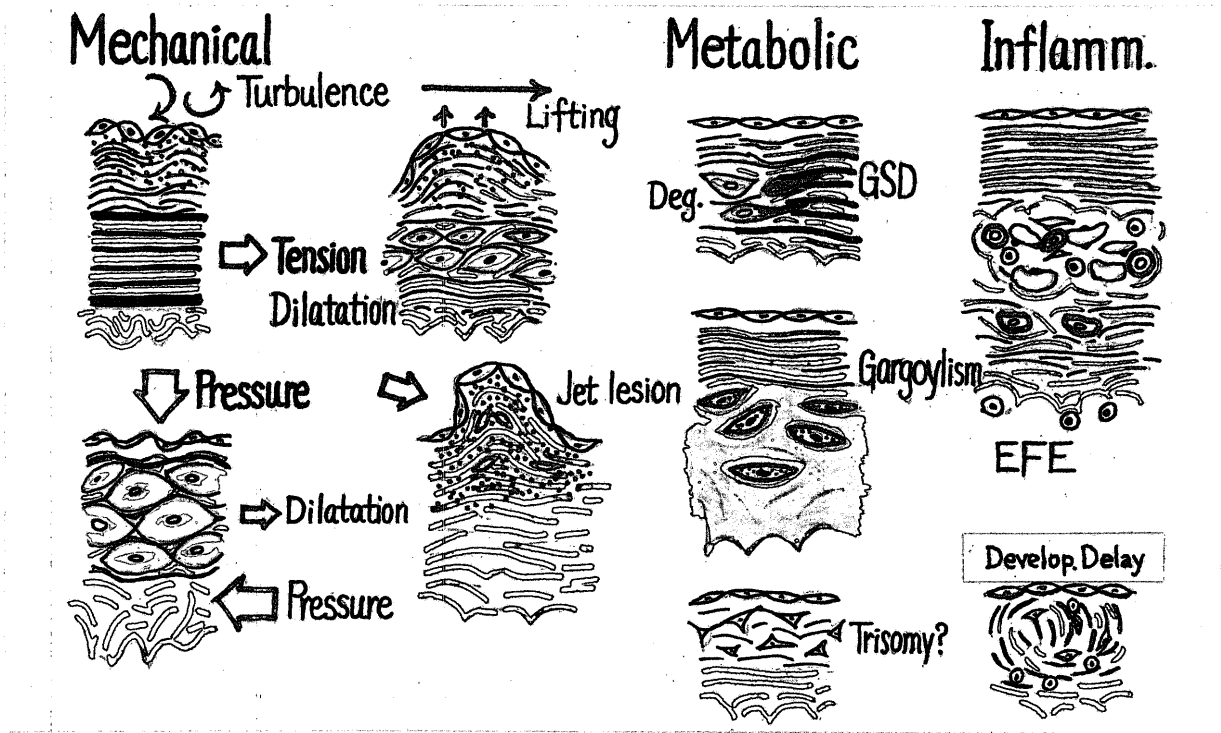
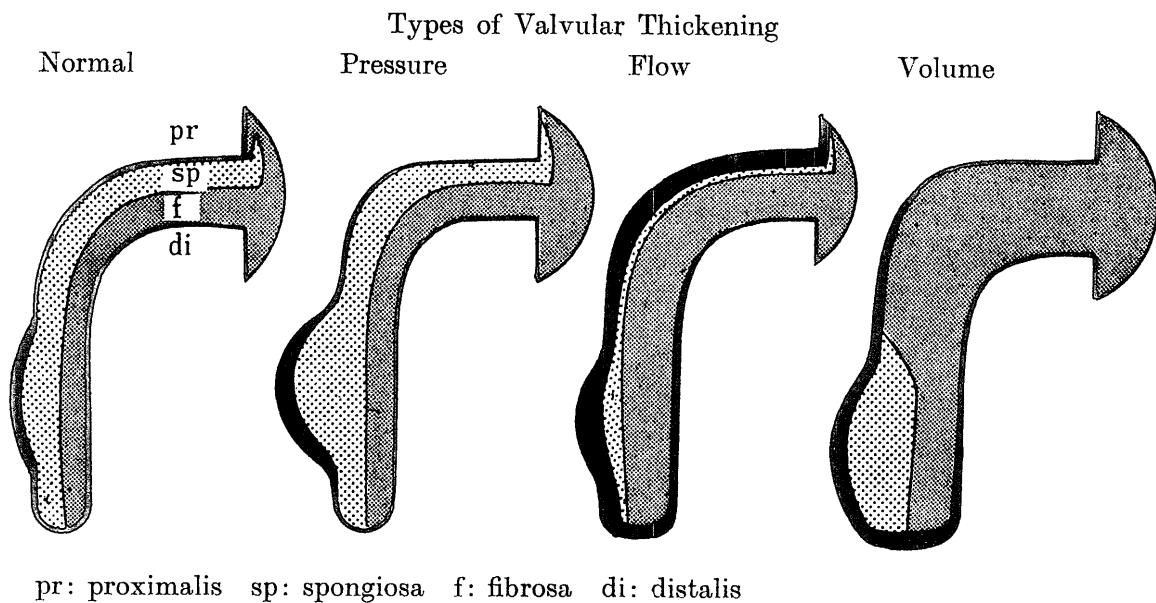


図28 心内膜肥厚の組織像と原因

GSD, グリコゲン貯蔵病, Inflamm., 炎症, EFE, 心内膜線維弾性症, Develop. Delay, 成熟遅延.



pr: proximalis sp: spongiosa f: fibrosa di: distalis

図29 血行力学的弁肥厚の4型 (岡田了三1971より引用)

反応で、規則正しい緻密な線維弾性症か弾性・筋・線維症 elasto-myo-fibrosis の形態を示す。小型心室に拡張が要求される場合も同様である。第3は内圧上昇に対するIV層の平滑筋肥大とV層のコラゲン線維増生反応で、IV層が心内膜下心筋と同様の光線反射を示すために肉眼的に肥厚の判定が過少評価される危険があ

る。第4は平滑筋・結合織の先天性代謝異常によるIV・V層の線維症または線維弾性症である。第5は心内膜炎後遺症としての線維弾性症で原構造の乱れ・消失、小細血管の増生、豊富な細胞成分が特徴的である。第6は未熟な心臓ジェリーの遺残で、基質に富む疎な粘液様線維症 myxomatous fibrosis の形を示す。

先天性心疾患の弁膜病変としては低形成、過形成、未成熟、結合織病、血行力学的病変などが挙げられる。図29に血行力学的弁肥厚4型の模式図を示す〔岡田了三：先天性心奇形にみられる弁膜肥厚の分析—特にその血行力学的変化について。日病第16回秋期特別総会。11月6日, 1970年, Okada R: A morphological analysis of valvular thickening in the congenitally malformed hearts—with special reference to hemodynamic change—Acta Path Jpn 1971,21:479-90.〕。弁膜は房室弁、半月弁に共通して proximalis, pr (血流に曝される表面)、spongiosa, sp (結合織基質に富む疎な構造の第2層)、fibrosa, f (密なコラーゲン線維から成る第3層)、distalis, di (弁の裏側) の4層構造を持つ。内圧の上昇に対応する圧型 pressure type 肥厚では閉鎖縁に一致した pr の線維弾性症と sp の増殖・肥厚がみられ、sp が弁閉鎖時の衝撃緩衝作用を示すことが示唆される。血流増加型 flow type 肥厚は pr のびまん性線維弾性症と弁尖全体の f 層の肥厚、sp の減少を特徴とする。流速の増大と閉鎖時の張力増加に対応する病変とみなされる。心室容積増大型 volum type では閉鎖縁の解剖縁側への偏位と圧型・流量型両者の合併像を呈する〔図6参照〕。これらの変化は後天性心

疾患の弁膜にも共通してみられ、機械的刺激に対する結合織の特徴的反応と考えられる。

先天性結合織病であるハーラー症候群では図9に示す弁肥厚程度は僧帽弁>大動脈弁>三尖弁>肺動脈弁の順となり、弁に働く機械的(血行力学的)刺激の強度に比例した肥厚を示す。この順序はリウマチ性弁膜症の病変にそのまま当てはまり、正常心の弁の厚さも、この順序を取ることと考え合せると、弁のストレスに対する反応の法則性が確認できる。また、先天性心疾患の弁の形成異常は多彩であるが、トリソミー症候群など弁の4層構造の未熟さが目立つ例でも血行力学的負担の大小に比例した厚さを呈することは、結合織の持つ本来の性質が窺われて興味深い。

以上で1957~'66年の9年間に及ぶ心内膜と弁膜の病理学的研究に一応の決着がえられたが、シカゴから帰国後、東京都養育院付属病院で、更に老人心の心内膜、弁膜病変の知見を加えることができ、剖検心の観察から、生前の血行動態をかなり正確に推測できる自信が生まれた。その後、順天堂大学では酸性ムコ多糖体の研究を進めることが可能となったのも、シカゴでの研究が基礎になったわけである。