

# 第14回心筋生検研究会

## —抄録集—

世話人：丸茂文昭，廣江道昭（東京医科歯科大学第二内科）

テーマ：心筋疾患研究における分子生物学

日時：1992年11月27日，28日，場所：エーザイホール

循環器科 第33巻 第4号 別冊

平成5年4月発行

科学評論社

## 記 録

## 第14回心筋生検研究会\*

## —抄録集—

## 〔シンポジウム〕

## 〔総論〕 心筋疾患研究における分子生物学的アプローチ

東京大学医学部第三内科  
永井 良三

分子生物学の発展により心筋症の病態と原因を遺伝子, RNA, 蛋白の分子レベルで詳細に解析することが可能となった. 特に最近の進歩として家族性肥大型心筋症が心筋  $\beta$ -ミオシン重鎖遺伝子 ( $\beta$ -MHC) の点突然変異によることが解明されたことは特筆に値する. この  $\beta$ -MHC の異常は, *in vitro* motility assay によって ATPase 活性の異常を伴うことが Epstein らによって示されている. また,  $\beta$ -MHC 異常による家族性肥大型心筋症では 70~80% の症例で骨格筋にセントラルコア病変を生じており, 今後心筋症例研究においても骨格筋の異常を検討することが重要といえる.

一方, 拡張型心筋症 (DCM) に関する分子生物学的アプローチは名古屋大学の小沢教授によるミトコンドリア DNA 異常の解明が大きな貢献をなしたが, 一般の DCM に関しては未だ解明されていない. むしろ DCM の原因としてのウイルス性心筋炎を明らかにするため, PCR によるウイルスゲノムの検出法の確立が重要である. 致死性不整脈をきたす, 家族性 QT 延長症候群は心筋症ではないが, 不整脈発症機構を解明する上でも重要な心疾患である. 現在 11 番染色体短腕に原因遺伝子が存在するといわれており, 遺伝子座の同定がすすめられている.

## 〔S-1〕 抗接着分子抗体による心拒絶反応の診断法と予防法の開発

東京大学医学部第三内科

磯部 光章 永井 良三  
矢崎 義雄

福島医科大学第一内科  
大谷 弘

〔目的〕 細胞接着分子である ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) と LFA-1 (leukocyte function-associated antigen-1) 間の接着に着目して心拒絶反応の画像診断と, これらの分子の接着をブロックすることによる免疫抑制法の開発を試みた.

## 〔方法と結果〕

1) 抗 ICAM-1 抗体を用いた免疫シンチグラフィ

PVG ラットの心臓を DA ラットに異所性移植した. 抗 ICAM-1 抗体を 111 In で標識して, 100  $\mu$ Ci を, 手術後 2 日から 8 日目に静注して, 翌日ガンマンカメラにより撮影し, 各臓器の放射活性を測定と病理学的検討を行った. アログラフトでは術後 3 日目より集積の増加が始まり, 心筋壊死の無い初期拒絶心 (国際分類 1B) で, アイソトープの有意な増加を認め, 明瞭な陽性画像がえられた. 診断上, 偽陽性はみられなかった. FK 506 で治療したラットではアイソトープの集積も見られなかった.

2) 抗 ICAM-1 抗体と抗 LFA-1 抗体による寛容導入

異所性心移植の系を使って C3H/He (H-2k) マウスに BALB/c (H-2d) マウスの心臓を移植した. 用いた抗体は YN/1.7 (抗 ICAM-1), KBA (抗 LFA-1) である. 抗体は手術直後より, 1回 100  $\mu$ g を 6 日間, 腹腔内に投与した. 無治療のマウスは全例 10 日以内に移植心を拒絶した. 単独に抗体を投与した群での生着は, 抗 ICAM-1 抗体 (中央値 12 日), 抗 LFA-1 抗体 (29日) の順で延長した. 抗 ICAM-1 抗

\* 世話人: 丸茂文昭, 廣江道昭 (東京医科歯科大学第二内科)

テーマ: 心筋疾患研究における分子生物学 (日時: 1992年11月27日, 28日, 場所: エーザイホール)

〔本研究会は, 日本循環器学会診療基準研究委員会「慢性心筋炎の診断基準に関する研究」(委員長・久留米大学第三内科・戸嶋裕徳) と合同で開催された.〕

体と抗 LFA-1 抗体を半量 (50  $\mu$ g) ずつ投与したマウスは全例が移植心を受け入れた。2 抗体で治療した移植心では、組織学的に、初期 (術後 7 日) には細胞浸潤が見られたが心筋の壊死はなかった。術後 70 日目には活動性の拒絶反応を示す所見は見られなかった。

移植心を受け入れたマウスに移植後 70 日目に皮膚移植を行った。C57BL/6 の皮膚は 1~2 週間で全例正常に拒絶され、BALB/c の皮膚は全例が生着した。

レシピエントの脾細胞を術後 7, 70 日目にとりだし、ドナーアロ抗原に対する CTL 活性を測定した。抗 ICAM-1 抗体/抗 LFA-1 抗体で 6 日間治療したマウスの CTL 活性は、移植後 7 日目においても、70 日目においてもほぼ完全に抑制されていた。脾細胞の FACS 分析では、それぞれに対する抗体投与により、これらの抗原はマスクされ、陽性細胞は著減していた。しかし、抗体投与中止後 1 カ月以上たった時点では、ICAM-1, LFA-1 陽性細胞数は正常に復していた。

〔結論〕 以上、1) ICAM-1/LFA-1 による細胞間接着が拒絶反応の発症、進展において、中心的な役割を果たしていること、2) ICAM-1 の誘導発現を拒絶反応の早期診断に応用しうること、3) 細胞間接着の阻害により、抗原特異的免疫寛容が誘導できることを示した。臨床応用、機序の解明など、今後の発展が期待される。

### 〔S-2〕 心筋肥大の分子生物学的メカニズム

#### —エンドセリンによる心筋細胞肥大を中心—

東京医科歯科大学医学部第二内科  
伊藤 宏 廣江 道昭  
丸茂 文昭

〔目的〕 われわれは最近、エンドセリン-1 (ET-1) が培養心筋細胞に対して肥大作用をもつことを示した (Circ. Res., 1991)。本研究ではラット培養心筋細胞における、内因性 ET-1 のオートクリン機構による心筋肥大作用について、ETA receptor antagonist である BQ-123 を用いた実験などで検討した。また、ラット左室圧負荷モデルを用いた *in vivo* 実験においても、BQ-123 が心肥大を抑制することを示唆する所見が得られたので併せて報告する。

〔結果〕 まずラット培養心筋細胞において、ppET-1 mRNA が発現していることが Northern blot および *in situ* hybridization にて示された。ppET-1 mRNA レベルは、アンジオテンシン II (Ang II)、

ET-1 および TPA により 30 分後をピークに亢進された。

つぎに内因性の ET-1 が実際に autocrine factor として、心筋細胞自体に作用しているかどうかを検討した。まず BQ-123 は ET-1 によるロイシン取り込みの亢進を dose-dependent に抑制した。さらに、BQ-123 は Ang II によるロイシン取り込みの亢進も同様に抑制した。また、ppET-1 の coding region に対する antisense oligonucleotide は ppET-1 mRNA をブロックすることにより、Ang II によるロイシン取り込みの亢進を抑制した。これらのことは、Ang II による心筋肥大に、内因性 ET-1 が関与することを示唆すると考えられた。

さらに大動脈縮窄によるラット左室圧負荷心肥大モデルにおいて、BQ-123 を持続することにより、心肥大で誘発されることが知られる  $\alpha$ -skeletal actin の遺伝子発現が抑制されることが示された。

〔結語〕 ET-1 が心筋細胞により産生され、内因性 ET-1 が Ang II による心筋肥大誘発に関与することが示された。また *in vivo* においても BQ-123 が圧負荷による心肥大を抑制することが示唆された。

### 〔S-3〕 肥大型心筋症におけるミトコンドリア DNA の点変異

名古屋大学医学部第二内科

服部 和樹 大林 利博

高澤 雅秋 伊藤 隆之

同 第二生化学

杉山 理 小澤 高将

〔目的〕 肥大型心筋症の病態に対するミトコンドリア DNA (mtDNA) の点変異の関与について検討した。

〔方法〕 対象は、肥大型心筋症患者 8 例、コントロール 5 例である。心筋組織より mtDNA を抽出し、60 組の蛍光プライマーを用いた直接塩基配列決定法により mtDNA (16,569 塩基対) の全塩基配列を決定し、コントロールと比較した。

〔結果〕 すべての症例で transfer RNA (tRNA) 遺伝子の点変異や保存されたアミノ酸の置換を伴う点変異を含め多数の点変異を認めた。これらのうち、2 例に認められた tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> 遺伝子の点変異と、1 例に認められた ATPase 6 遺伝子の保存されたアミノ酸の置換を伴う点変異はミトコンドリア脳筋症でも報告されている点変異であった。

〔結論〕 肥大型心筋症の病態に mtDNA の点変異

が関与している可能性が示唆された。

#### [S-4] 肥大型心筋症原因遺伝子への分子遺伝学的アプローチ

久米大学医学部第三内科

西 宏文 原田 晴仁

戸嶋 裕徳

九州大学生体防御医学研究所遺伝学部門

木村 彰方 笹月 健彦

近年、欧米人において肥大型心筋症の一部に心筋 $\beta$ ミオシン重鎖( $\beta$ MHC)遺伝子のミスセンス変異が見いだされ、本症の原因として注目されている。しかし一方では、同遺伝子に異常のない症例や、同遺伝子座との連鎖を認めない家系の存在も報告され、肥大型心筋症の遺伝的異質性が指摘されている。我々は、日本人集団を対象に、本症の原因遺伝子を同定することを目的として、心筋 $\beta$ MHC遺伝子との連鎖検定およびPCR-DCP法を用いた構造解析を行った。

〔対象〕連鎖検定は二世以上におたり少なくとも二人以上の患者が確認された、本症多発家系28家系を対象とした。心筋 $\beta$ MHC遺伝子の構造解析は108名の本症患者(うち家族歴の明らかなもの50名)を対象とした。

〔方法〕心筋 $\beta$ MHC遺伝子あるいは心筋アクチン遺伝子領域内に存在するジヌクレオチドリピートをばさむ合成オリゴヌクレオチドプライマーを作製し、PCRにて増幅したリピート長の遺伝的多型マーカーとして疾患との連鎖検定をLIPEDプログラムを用いて行った。心筋 $\beta$ MHC重鎖遺伝子の第3~20, 23エクソンをそれぞれ特異的に増幅するPCRプライマーを作製し、PCR産物をポリアクリルアミドゲルにて電気泳動後、その移動度の変異を銀染色にて検出する方法(PCR-DCP法)により、心筋 $\beta$ MHC遺伝子変異をスクリーニングした。異常なPCR産物が検出された場合には、クローニング後その塩基配列を決定した。

#### 〔結果および考察〕

1. 連鎖検定：心筋 $\beta$ MHC遺伝子をマーカーとした場合、28家系のうち5家系ではそれぞれの家系だけでも $\theta=0.001$ のロッド値が-2以下となり、また全家系についての $\theta=0$ のロッド値が-14.25となることから、日本人においては心筋 $\beta$ MHC遺伝子座と本症の連鎖が否定的であった。

2. 心筋 $\beta$ ミオシン重鎖遺伝子のPCR-DCP解析：患者群を対象としたPCR-DCP解析では、第16、

20, 23の各エクソンにこれまで報告されていないミスセンス変異(それぞれ1, 2, 1例)を見だし、塩基配列決定およびSSOPとのドットプロットハイブリダイゼーションにより確認した。これらのミスセンス変異は正常人には認められず疾患特異的と考えられた。エクソン20および23については発端者の家族にも同一の変異が確認されたが、同一の変異を有する家族でもその病態は多様であった事から、肥大型心筋症の発症進展には心筋 $\beta$ MHC遺伝子変異以外の要因も関与することが明らかとなった。

以上より日本人においても $\beta$ MHC異常に起因する肥大型心筋症の存在が存在することが明らかとなった。しかしながら、日本人症例の大半には $\beta$ MHC変異を認めず、他の遺伝子の異常に起因することが示唆された。我々は、これまでの多数のDNAマーカーを用いた連鎖検定により、18番染色体の長腕上に位置するPALB遺伝子と肥大型心筋症の連鎖を見いだしており、現在この18番染色体を中心に解析を進めている。

#### [S-5] 拡張型心筋症、心筋炎の患者心筋におけるエンテロウイルスRNAの検索

大阪医科大学第三内科

小出 尚志 藤岡 重和

北浦 泰 浮村 聰

出口 寛文 平沢 将男

河村慧四郎

〔目的〕拡張型心筋症(DCM)のウイルス病因説を検証することにおいて本症や心筋炎の患者心筋における遺伝子診断によるエンテロウイルスRNAの検索は重要である。

〔方法〕国内8施設から得た、臨床的にDCMならびに心筋炎(疑診を含む)と診断された56例の患者の生検心筋においてエンテロウイルスRNAの存在をRT-PCR法にて検索した。肥大型心筋症あるいは特発性不整脈の患者生検心筋ならびに心臓弁膜症や心疾患以外の剖検心筋を対照とした。PCRでは、GTC/プロテナーゼK法で1個の生検心筋から抽出した心筋RNAからエンテロウイルスRNAにおける異なる2~3カ所の領域(5'側非翻訳領域、非構造蛋白P2-C領域、polymerase領域)と同時に $\beta$ グロビンRNAの一部を40回増幅し、Southern Blot Hybridization法にて解析した。

〔結果〕エンテロウイルスRNAのそれぞれの領域のPCR検出成績は個々の患者心筋において必ずしも

一致せず、約 1/3 の症例でいずれか一つ以上の領域の PCR 陽性がみられ、ウイルス非構造蛋白 P2-C 領域の PCR 陽性頻度が最も高かった。複数の領域の PCR 陽性は 8 例 (14%) にみられた。 $\beta$ グロビン RNA の PCR 増幅はエンテロウイルス RNA の PCR 陰性例でも確認され、生検心筋 RNA の抽出不良などによる PCR 偽陰性の可能性は否定された。

〔考察と結語〕 DCM および心筋炎の一部でエンテロウイルス病因为示唆された。さらに、PCR 陽性領域の検出成績の多様性から、検出ウイルスの種類や存在様式が画一でない可能性が示唆された。

### 〔一般演題〕

#### 1. 不整脈源性 右室異形成 (ARVD) の臨床病理学的検討

東京女子医科大学日本心臓血圧研究所内科

竹田 和代 堀江 俊伸  
日壹 智明 和田 善之  
市川健一郎 仁木 清美  
細田 瑛一

同 成人医学センター

永田まこと

同 第二病理

西川 俊郎 川井 三恵

信州大学医学部第一内科

関口 守衛

右室起源の心室性不整脈を呈し、右室造影等から右室の壁運動低下や拡大を認め、臨床的に ARVD と診断した 14 症例について臨床病理学的に検討した。14 例全例心内膜心筋生検を施行した。また 2 例では手術摘出標本を、1 例では剖検所見を得た。14 例中、脂肪織浸潤を伴う典型的な病理所見を得たのは 5 例、脂肪織浸潤は軽度であるが、間質線維化と心筋変性像を示したのは 6 例であった。残りの 3 例は比較的軽度の非特異的所見であった。また post myocarditic change と思われる所見を 3 例に認めた。手術時に得た右室流出路標本には心筋変性像と脂肪織の浸潤、線維化、ごく軽度の細胞浸潤を見た。また剖検では右室の広範な脂肪織の浸潤と線維化をみ、右室心筋は変性に陥り、左室、右房にも脂肪織と線維化を認めた。14 症例のうち 4 例は LVEF の低下を認め、その経過中に、左心機能低下の進行を 2 例にみており、左室に病変の進行を見る症例もあると考えられた。

#### 2. 洞不全症候群 (SSS) 23 例の右室心内膜心筋生検像

藤田保健衛生大学内科

植村 晃久 森本紳一郎

平光 伸也 久保奈津子

木村 勝智 大槻 眞嗣

安井 直 近松 均

菱田 仁 水野 康

名古屋第二赤十字病院循環器センター

山田 健二 伊藤 昭男

〔目的〕 SSS 症例の右室生検像を、定量的に詳細に検討したところ、有意な病変を有する症例が比較的高率に占められたので報告する。

〔方法〕 SSS 23 例の右室心内膜心筋生検所見と、正常剖検心 12 例 (N 群) の生検該当部位の組織像を比較検討した。

〔結果〕 心筋細胞横径は SSS 群が  $14.2 \pm 3.6 \mu\text{m}$ 、N 群が  $11.7 \pm 3.1 \mu\text{m}$  と有意差を示し ( $p < 0.01$ )、肥大が 18 例に認められた。線維化面積率は SSS 群の 5.6% に対し、N 群は 5.1% であった。その他、心筋細胞の配列の乱れが 15 例、錯綜配列が 4 例、大小不同が 18 例、脂肪織が 10 例にみられた。また 400 倍視野における平均リンパ球数は SSS 群が 1.1 個、N 群が 1.3 個であった。

〔結語〕 線維化面積率、400 倍視野における平均リンパ球数は SSS 群と N 群との両群間に有意差はなかった。SSS 群は肥大を示す症例が有意に多く、心筋細胞の配列異常や変性など心室筋にも病変を有する例が比較的高率に存在することが明らかになった。

#### 3. Microvascular angina における心筋細胞および微小血管の起微形態変化

昭和大学医学部第三内科

鈴木 洋 嶽山 陽一

中谷 雅貴 濱壽 裕司

並木 淳郎 木庭 新治

松原 仁志 弘重 壽一

村上 幹高 吉津 徹

片桐 敬

〔目的〕 Microvascular angina (MVA) における微小冠循環異常について、心筋生検所見から検討した。

〔方法〕 冠動脈造影正常で、心房ペースング (AP) により心電図上広範な虚血性 ST 低下を認めた 32 例について、冠動脈洞血流量を測定し、両室生検を施行

した。このうち、6か月以上経過を観察し得た22例に、 $\beta$ 遮断薬とCa拮抗薬を併用投与して、投与前後の運動耐容能等におよぼす影響を検討した。

〔結果〕 APによる冠動脈洞血流量の増加は少なく、心筋生検では、心筋細胞横径の増大とリポフスチン顆粒の増加に加えて、周囲の線維化を伴う小動脈硬化所見を29例中28例(96%)に認めた。電顕的にも細動脈硬化所見に加えて、毛細血管内皮細胞腫大による内腔狭小化を認めた。また、薬物の併用投与により運動耐容能および虚血性ST低下の有意な改善を認めた。

〔総括〕 MVAでは、筋層内小細動脈硬化や、毛細血管異常の関与が推測され、治療には $\beta$ 遮断薬とCa拮抗薬の併用が有効である。

#### 4. 高齢者の左房後壁・左心耳におけるアミロイド沈着の分布について

岐阜大学医学部第二内科

荒川 迪生 右納 隆  
神原健治郎 土屋 真砂  
石田 範香 平川 千里

同 第二病理

高見 剛

同 皮膚科

柳原 誠 森 俊二

〔目的〕 臨床的にアミロイドーシスをもたない高齢者の左房にはアミロイド沈着が比較的多いが、その分布の特徴は不明である。左房と左心耳におけるアミロイド沈着の分布を検討した。

〔方法〕 連続21例の剖検から(56~91歳、平均69歳、心疾患;4, 肝疾患;7, その他;10), 左房後壁と左心耳の標本を採取し、HE染色, エラスチカ・ワンギーソン染色, ダイロン染色をし検討した。

〔結果〕 アミロイド沈着が、左房・左心耳ともないものは1例、左房にあって左心耳にないものは1例、左心耳にあって左房にないものは2例であった。左房・左心耳ともにアミロイド沈着のある17例では、沈着は同程度であった。アミロイド沈着は内腔側に面する筋細胞間・血管に多く、筋細胞内は極めて少なかった(左房;3例, 左心耳;4例)。左心耳肉柱間の陥凹部の内腔壁に存在する弾性線維部に高頻度(18例)に沈着していた。

〔結論〕 高齢者のアミロイド沈着は左房後壁・左心耳双方の筋細胞間・血管に広く分布するが、左心耳肉柱間陥凹部にも高頻度に認められる。

#### 5. 心筋細胞の Calsequestrin, Calreticulin

—その臨床的意義

三重大学医学部第一病理

今中-吉田恭子

吉田 利通

Sergio O. Ioshii

同 第一内科

山門 徹 中野 赳

済生会松阪病院内科

井阪 直樹

山田赤十字病院循環器科

西川 英郎

Calsequestrin (CS) は筋細胞の筋小胞体 (SR) に存在し、筋弛緩時に Ca と結合して Ca を SR に貯蔵する蛋白である。非筋細胞の小胞体には、CS によく似た Ca 結合蛋白 Calreticulin (CR) が存在し、細胞内 Ca の調節に関与するとされる。今回我々は、それぞれの蛋白に特異的な抗体を作成し、成熟ラット心筋組織、培養心筋での分布を検討した。

CS は筋原線維の Z 帯に一致した縞状構造として存在し、長期培養下で、心筋細胞幼弱化に伴うと思われる CR の発現が認められた。次に、心疾患心筋生検 21 例の CS, CR 存在様式について免疫組織学的検討を行った。正常心筋では、CS は、Z 帯に一致した縞模様を呈したが、DCM 生検例では CS の分布の変化や、正常心筋には見られない CR の発現が観察された。今後 CS, CR の変化はある種の心筋疾患の病因、病態を解明するための新しい糸口となるであろう。

#### 6. 心筋症におけるミトコンドリア複合体の異常：モノクローナル抗体を用いた免疫組織化学的検討

久留米大学循環器病研究所

杉生 祐史 山本喜一郎

岡本 俊昭 野津原 昭

足達 教

同 第三内科

香月 周三 真弓 文仁

戸嶋 裕徳

〔目的〕 心筋症におけるミトコンドリア複合体(以下、ミト複合体)の異常の有無を免疫組織化学的に明らかにする。

〔方法〕 肥大型心筋症(20例)、拡張型心筋症(24例)およびコントロール5例の心筋生検組織について、ミト複合体 I, III および IV に対するモノクロ

ーナル抗ミト複合体を使った ABC 法による免疫組織化学的検討を行った。

〔結果〕 肥大型心筋症でミト複合体 I の染色性低下を 3 例, ミト複合体 III の低下を 1 例, ミト複合体 I, III, IV の低下を 2 例に認めた。一方, 拡張型心筋症でミト複合体 I の染色性低下を 1 例, ミト複合体 IV の低下を 2 例, ミト複合体 I, IV の低下を 1 例, ミト複合体 III, IV の低下を 1 例に認めた。コントロールでは認めなかった。臨床データとの対比ではミト複合体の染色性低下群と染色性非低下群では明らかな差異を認めなかった。

〔総括〕 肥大型心筋症および拡張型心筋症において, 心筋組織のミト複合体の染色性低下を認める症例が存在することが確認された。染色性の低下した心筋は, ミト複合体異常から細胞機能低下をきたしていることが示唆される。しかし, 臨床的な心機能などとの関連は認められないことより, これらは局所的なものではないかと考えた。

#### 7. 心筋生検, 酵素抗体法による肥大型心筋症の TNF- $\alpha$ 左室心筋内の局在について

京都大学医学部第三内科

堂山 清 藤原 久義

長谷川浩二 篠山 重威

京都女子大学

藤原 兎子

腫瘍壊死因子 (TNF- $\alpha$ ) は, 一般に血液中の単球や組織中のマクロファージより放出されるサイトカインである。近年, 川崎病, 急性心筋梗塞, 心不全, 心筋症の際にも TNF- $\alpha$  の血中濃度が上昇することが知られている。そこで, 肥大型心筋症 (HCM) における TNF- $\alpha$  の血中濃度の増大が組織のどのような細胞に由来するかを, 心内膜下心筋生検組織を用いて酵素抗体法で検討した。

対象: HCM と診断され, 心カテーテル, 及び心筋生検をうけた連続 18 例とコントロール 4 例。

方法: 抗ヒト TNF- $\alpha$  mouse monoclonal 抗体を用いた間接酵素抗体法を生検組織に実施し, 染色結果と, 臨床像, 血行動態, 左室心筋組織像と比較検討した。

結果と考察: HCM の約半数に TNF- $\alpha$  抗体陽性の心筋細胞がみられた。23  $\mu$ m 以上の心筋細胞径の HCM では全例陽性であった。これより HCM で TNF- $\alpha$  の値の上昇が心筋細胞自体での TNF- $\alpha$  の産生に由来する可能性が示唆され, TNF が心筋細胞肥

大のマーカーとなる可能性がある。

#### 8. 心筋生検標本における ANP, BNP 発現の局在

##### —in situ hybridization 法による検討—

東京女子医科大学第二病理学教室

田中 正人 西川 俊郎

石山 茂 笠島 武

東京医科歯科大学医学部第二内科

伊藤 宏 安達 進

廣江 道昭 丸茂 文昭

我々は前回, 拡張型心筋症患者の左心室における ANP, BNP の蛋白レベルでの発現を免疫組織化学を用いて検討したが, 今回はさらに in situ hybridization 法によりそれぞれのペプチドの mRNA レベルでの発現を検討した。

拡張型心筋症 12 例の左心室心筋生検標本を 4% パラホルムアルデヒド + 0.5% グルタルアルデヒドで固定しパラフィン包埋したものを用いた。human ANP および human BNP cDNA より digoxigenin でラベルした sense および antisense RNA probe を作成し, 連続切片によりそれぞれの mRNA の分布を検討したところ, 12 例中 9 例で両者の mRNA を検出することが可能であった。陽性例での両者の mRNA の分布は心内膜直下や線維化周囲の心筋細胞に強く, 蛋白レベルの局在とほぼ同じであった。in situ hybridization 法により心筋生検標本上の特定の物質の分布, 局在を mRNA レベルで解析することが可能であった。

#### 9. 家族性肥大型心筋症の病因遺伝子の検討:

##### —心筋ミオシン重鎖遺伝子を用いての解析—

大阪大学医学部第三内科

瀧原 圭子 濱口 智幸

東 純一

国立循環器病センター内科

永田 正毅

北米の家族性肥大型心筋症 (FHC) 家系において,  $\beta$  型心筋ミオシン重鎖遺伝子の異常の存在が報告された。さらに, いくつかの家系において, それぞれ異なるミオシン重鎖遺伝子の点突然変異が存在することも引き続いて報告された。

そこで,  $\beta$  型心筋ミオシン重鎖遺伝子の既報の異常が, 本邦の FHC 家系においても認められるか否かを, FHC 11 家系 16 名, および家族歴が明らかでな

い肥大型心筋症 14 名を対象とし、サザンハイブリダイゼーションにより検討した。EcoRI, DdeI, NaeI, さらに他の数種の制限酵素を用いて検討したところ、既報の数種のβ型心筋ミオシン重鎖遺伝子の点突然変異、また新たな点突然変異も、今回検索した FHC 患者には存在しなかった。

本邦における FHC 患者の原因遺伝子として、β型心筋ミオシン重鎖遺伝子以外、あるいはミオシン重鎖遺伝子内の既報とは異なる異常の存在が示唆された。

**10. Oligonucleotide-immobilized micro-titer plate (OIMP) を用いた心筋バイオプシー標本よりの mRNA の抽出および reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) への応用**

長崎大学医学部第三内科

石嶋 光明 品川 達夫  
森 秀樹 奥 保彦  
矢野 捷介

日立化成研究所

三橋 政人

心筋バイオプシー標本等の微量サンプルにおいては、mRNA の抽出ならびに精製に簡便で効率の良い方法が望まれる。我々は oligonucleotide-immobilized microtiter plate を用いてシングルステップによる mRNA を精製し、得られた mRNA を RT-PCR により確認した。

**対象および方法：**13 例の心筋バイオプシー標本をホモジナイズ後、oligo (dT) を固定した plastic micro-titer plate 内でハイブリダイゼーションを行った。得られた mRNA より RT-PCR を行った。PCR は、β-アクチン、c-jun、G-蛋白およびコクサッキーウイルス (A9, A21, B1, B3 および B4) のプライマーを用いた。

**結果：**β-アクチンは、全例で PCR 産物を確認した。c-jun および G-蛋白も発現例を認めた。コクサッキーウイルスは全例において陰性で、さらに total RNA を用い RT-PCR を行ったが、明らかな PCR 産物は認めなかった。

**結論：**心筋バイオプシー標本よりシングルステップによる mRNA の抽出ののち、RT-PCR を行い、β-actin、その他遺伝子の発現を確認した。本法のインキュベーション時間は 2 時間 30 分であり、短時間に mRNA の精製を行え、また、マイクロタイプレートを用いることにより一度に多くのサンプルを扱え

るなどの利点があり、心筋バイオプシー標本よりの mRNA の検討に有用な方法であると考えられる。

**11. 心筋生検標本における α-アクチン 各アイソフォーム mRNA の検討**

東京医科歯科大学医学部第二内科

安達 進 伊藤 宏  
藤崎 裕幸 田中 正人  
秋元 肇 廣江 道昭  
丸茂 文昭

**〔目的〕** α-アクチンアイソフォーム mRNA は、正常心では cardiac type が主として発現しているが、心筋肥大に伴い skeletal type, smooth muscle type の発現が亢進することが、ラットの圧負荷モデルなどで報告されている。しかし、ヒトにおいて心筋肥大と α-アクチンアイソフォーム mRNA の変化に関する報告はない。今回我々は、特発性心筋症患者の心筋生検標本を用い心筋細胞肥大と α-アクチンアイソフォーム mRNA の関係を検討した。

**〔対象、方法〕** 特発性心筋症患者 13 例 (DCM 10 例, HCM 3 例) に左室心筋生検を施行し、RT-PCR 法にて mRNA レベルを評価した。PCR は、5'-primer を <sup>32</sup>P でエンドラベルし α-cardiac-, α-skeletal-, α-smooth muscle-actin それぞれと internal control としての GAPDH のプライマーを用い行った。PCR product を泳動後、FCR により定量化し GAPDH で標準化した。また、HE 染色病理標本で平均横径を測定し心筋細胞肥大の指標とした。

**〔結果〕** α-skeletal actin mRNA と心筋細胞横径は有意な正相関 (r=0.67, p<0.05) を示した。また、α-smooth muscle actin mRNA とも有意な正相関 (r=0.75, p<0.01) を示した。

**〔結論〕** 特発性心筋症患者の左室心筋において、心筋肥大の程度に伴い、α-skeletal-actin および α-smooth muscle-actin の mRNA 発現が亢進することが示された。

**12. ヒト心臓におけるレニン・アンジオテンシン系遺伝子の発現**

北海道大学医学部循環器内科

望月 直樹 遠藤 由香  
篠原かほる 岡本 洋  
川口 秀明 北畠 顕  
同 第二病理  
篠原 敏也 藤田 美樹



長嶋 和郎

拡張型心筋症や陳旧性心筋梗塞によるうっ血性心不全の子後の改善に angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor が有用であることが報告されている。また、動物で組織レニン・アンジオテンシン系 (RAS) が心臓に存在することが示され、心臓の remodeling に関与していることが示唆されている。

〔目的〕 ヒト心臓に組織 RAS が存在するか否か遺伝子レベルで検討する。

〔方法〕 剖検で摘出した正常心を対象に、各種臓器から AGPC 変法により RNA を調整し、レニン、ACE、アンジオテンシン II レセプター (AT II Rc) 遺伝子の発現を reverse transcription (RT)-PCR 法で調べた。RT-PCR に先立ち、それぞれの cDNA から一対ずつのプライマーを設計した。

〔結果〕 レニン mRNA は心房・腎臓のみに認められた。ACE mRNA と AT II Rc mRNA は心房のみならず心室・僧帽弁にも認められた。

〔結語〕 レニン・ACE・AT II Rc の遺伝子が発現していることからヒト心臓にも組織 RAS が存在することが示唆された。

### 13. 拡張型心筋症患者の心筋における MCP-1 および IL-8 遺伝子の発現とその作用

自治医科大学循環器内科

清野 義胤 池田 宇一  
藤川日出行 三戸 英章  
駒場 明 関口 弘道  
神戸とし子 島田 和幸

同 医動物

笠原 忠

国立栃木病院内科

伴 和信

〔目的〕 拡張型心筋症 (DCM) 患者の心筋において、白血球遊走因子である monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) および interleukin-8 (IL-8) 遺伝子の発現を解析し、心筋病変形成におけるサイトカインの関与について検討する。

〔方法〕 DCM 患者 4 例の心筋生検標本約 1 mg より、single step 法により RNA を抽出。逆転写酵素およびランダムプライマーにより cDNA を作成後、Taq polymerase と MCP-1, IL-8 の 3', 5' プライマーを加え、thermal cycler により、MCP-1 および IL-8 に特異的 cDNA を増幅した。同時に  $\beta$ -actin cDNA も増幅し、内部コントロールとした。

〔結果〕 MCP-1 mRNA の発現は、DCM 患者 4 例全例において認められた。IL-8 mRNA の発現も 4 例中 3 例において観察された。

〔結語〕 DCM の病変形成に、MCP-1, IL-8 による白血球の遊走、浸潤が関与している可能性が示唆された。

### 14. びまん性肥厚を示す HCM の生検組織所見

東京女子医科大学第二病理学教室

川井 三恵 西川 俊郎

田中 正人 石山 茂

笠島 武

同 心研内科

堀江 俊伸

東京医科歯科大学医学部第二内科

廣江 道昭

肥大型心筋症 (HCM) は定型的には心室中隔の非対称性肥厚 (ASH) を示すが、ときに対称性肥厚 (びまん性肥厚) を呈する症例もある。今回我々は、LV 造影、心エコー所見などより左室壁のびまん性肥厚を示した症例で、高血圧の既往がなく臨床的に HCM と診断された症例 (d-HCM) の心筋生検組織像を検討した。

症例は男 16 例、女 6 例、計 22 例で、年齢は 49.7 ± 16.2 歳である。d-HCM 症例の右室内心筋生検組織像を、ASH を示す定型的 HCM (ASH-HCM) 33 例と比較検討すると、心筋細胞肥大、間質線維化の程度は両群に差はなく、また、心筋変性は両群ともに認められないか、ごく軽度であったが、錯綜配列 (BMHD) の出現頻度は d-HCM 群では 4/22 例 (18%)、ASH-HCM 群では 21/33 例 (64%) で有意差を認めた ( $p < 0.01$ )。同様に心尖部肥厚型 HCM (APH-HCM) 20 例との比較では肥大、線維化は差がなく、また、APH-HCM 群の BMHD 出現頻度は 3/20 例 (15%) で d-HCM 群との間に差は認められなかった。

### 15. 肥大型心筋症の Gd-造影 MRI と心筋生検との対比

旭川医科大学第一内科

名取 俊介 竹内 利治

中村 泰浩 井門 明

菅原 斉 山下 祐久

飛井 克之 菊池健二郎

〔目的〕 肥大型心筋症における Gd-造影 MRI の造影効果の有無と心筋生検の線維化率の関係を検討し

た。

〔方法〕 1) 短軸断面の MRI 画像に関心領域を設定し Gd-DTPA 投与前後での信号強度を比較した。

2) 右室心筋生検で得られた標本を Azan 染色し 400 倍の検鏡下でポイントカウンティング (PC) 法により線維化を評価した。

〔結果〕 肥大型心筋症 8 例 (男性 6 例, 女性 2 例) において Gd-DTPA 造影 MRI により増強効果は 5 例にみられた。増強効果のあった群 (A 群) と増強効果のなかった群 (B 群) とで, PC 法での線維化の程度は A 群において高い傾向にあった。

### 16. 特発性心筋炎と拡張型心筋症における心臓誘導下生検組織所見と経皮的な心臓鏡所見との対比検討

東京大学医学部第二内科

内田 康美 藤森 義治  
中村 文隆 三輪 篤子  
東丸 貴信 山田浩一郎

船橋二和病院

広瀬 純一 佐々木理彦  
大島 朋光 坪内 信行  
松倉 一郎 守月 理

〔目的〕 Fiberscope とその誘導システムの進歩により, 心臓内腔を経皮経管的に直視可能となり, したがって, 今まで影としてしか捉えられなかった心臓内腔の肉眼的・病理学的診断がある程度可能となり, また, 心臓鏡誘導下で心内膜心筋生検も可能となった<sup>1)</sup>。そこで, 今回組織所見からみた, 心筋炎と拡張型心筋症の生検組織所見と心臓鏡所見との対比を試みた。

〔方法〕 私共が開発した fiberscope と先端 balloon 付誘導 catheter をルーチンの心臓 catheter 法施行中に左心室内に挿入し, 内膜面の変化を観察, ついで fiberscope 付生検鉗子を挿入し, 生検を行った。岡田らに従い組織分類を行い心臓鏡所見と対比した。

〔成績〕 組織学的所見及び左室造影所見より急性心筋炎 7 例, 慢性心筋炎 7 例, 心筋炎後心拡大 3 例, 拡張型心筋症 8 例, 分類不能 2 例に分けられた。左室内面の色調は, 正常では褐色であるが, これらの例では赤色, ピンク, 赤褐色, 紫赤色, 淡褐色, 乳白色, 白色, 黄色に分けられた。また, 同一例でも部位により色調が異なる場合が多かった。また, 浮腫, 肉柱の被薄化, 収縮の低下も判断できた。組織学的に分類された急性心筋炎では赤, ピンク, 赤褐色が有意に多く, 乳白色はこの群のみにみられた。慢性心筋炎では紫赤

色が有意に多かった。心筋炎後心拡大では白色または黄色が多く, 拡張型心筋症では白色または淡褐色が多かった。この 2 群では, 赤, ピンク, 紫赤色を呈することはなかった。心臓鏡での赤, ピンク, 赤褐色は多核白血球浸潤群で有意に多かった。また, 高度の単核細胞浸潤群でも多かった。乳白色は多核白血球浸潤群のみみられ, 組織学的には浮腫であった。心臓鏡で判断した浮腫はいずれの群にもみられたが急性心筋炎, 慢性心筋炎, 心筋炎後拡大の順に頻度が減少した。なお, 心臓鏡で判断した浮腫は組織学的にみられた心内膜及び心内膜下心筋間質浮腫のいずれもも反映した。さらに, 白色は心内膜, 心内膜下心筋間質の線維化いずれもも反映することが判明した。なお, これらの変化は自覚症状でみた発症から検査までの期間と関連しなかった。

〔考案〕 以上の成績から, 心臓鏡は左室造影との併用により, 心筋炎や拡張型心筋症における診断に役立つものと判断された。

#### 〔文献〕

- 1) Uchida, Y.: Percutaneous fiberoptic angiography of cardiac chambers and valves. In *Progress in Cardiology* (edited by Zipes, D.P. & Rowlands, D.J.), Lea & Febiger, Phila, 1991, p. 163.

### 17. PCR 法による心筋内エンテロウイルスゲノム陽性例の 1 年間の経過

千葉大学医学部第三内科

豊崎 哲也 高野 博之  
小林 智 依光 一之  
市川 治彦 竹田 賢  
斉藤 俊弘 稲垣 義明

大阪医科大学第三内科

小出 尚志 河村慧四郎

拡張型心筋症を疑われた 16 例に心内膜心筋生検を行い, PCR 法により心筋内エンテロウイルスゲノムの検索を行った。

陽性例は 6 例 (男 4 例, 女 2 例) で, そのうち 1 年以上経過観察できた症例は 4 例 (男 2 例, 女 2 例) であった。3 例は心不全 (CHF), 1 例は心室頻拍 (VT) で発症し, 生検までの期間は 3~26 カ月であった。生検時には全例で炎症反応, 心筋逸脱酵素の上昇を認めず, エコーで壁運動低下を認めた。初回生検 (Dallas criteria) で, VT 例は myocarditis, CHF 3 例は no myocarditis であった。VT (心筋炎) 例に

は prednisolone を使用し、壁運動の改善が得られたが、1年後の生検所見は ongoing myocarditis であった。CHF (非心筋炎) 2例の1年後の生検所見は no myocarditis であったが、うち1例は炎症反応と心のう液貯留を伴う心不全を発症した。他の2例の壁運動は改善傾向を示した。以上より、初回生検で心筋炎の存在しない症例でも心不全(心筋炎疑い)の再発があり注意を要する。

### 18. PCR 法による心筋組織からの Enterovirus RNA 検出

神戸大学医学部第一内科

上野 洋 横田 慶之  
清水 雅俊 本多 由佳  
寺島 充康 櫻本 博也  
川合 宏哉 横山 光宏

同 第一病理

伊東 宏

同 第二病理

石戸 聡 前田 盛

同 微生物

片山 友子 堀田 博  
本間 守男

〔はじめに〕 Enterovirus は心筋炎および拡張型心筋症の病因として注目されている。今回我々は、RT-PCR (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction) 法を用い、急性および亜急性心筋炎5例、拡張型心筋症37例の生検心筋、および非心疾患20例の剖検心筋より enterovirus RNA の検索を行い、組織所見も検討した。

〔方法〕 凍結心筋標本より RNA を抽出、reverse transcription の後、Coxsackie, Polio 等の enterovirus genome と高い homology を示す Coxsackievirus B3 (CB3) の非翻訳領域の 154 bp を PCR 法にて増幅した。PCR 産物は <sup>32</sup>P で標識した CB3 の internal probe を用い Southern hybridization で確認した。

〔結果〕 心筋炎の5例中4例、拡張型心筋症の37例中7例、剖検心20例中2例に enterovirus genome が検出された。PCR 陽性の拡張型心筋症7例中3例は線維化、心筋肥大、配列の乱れを認め、病理組織学的に post myocarditis が疑われた。他の2例は心内膜肥厚と軽度の心筋肥大を認め、2例は組織学的変化を認めなかった。PCR 陽性剖検例は2例とも免疫抑制療法施行例であった。

〔総括〕 1) RT-PCR 法により心筋生検からの微

量の enterovirus genome の検出が可能となった。2) 心筋炎例では高率に enterovirus genome が陽性であった。3) 拡張型心筋症例でも19%に enterovirus genome が検出され、拡張型心筋症の病因としてウイルス性心筋炎の関与が示唆された。4) 末期患者、特に免疫抑制療法施行例では enterovirus の日和見感染が起こり得る可能性が示唆された。

### 19. 心筋炎における心筋内エンテロウイルスゲノムの検索およびその経時的観察

岩手医科大学第二病理

佐藤 衛 田村 元  
里館 良一

同 第二内科

瀬川 郁夫 田代 敦  
平盛 勝彦

〔目的〕 心筋炎におけるエンテロウイルス (EV) 感染の係わりを遺伝子レベルで検索した。

〔対象〕 心筋炎25例(生検31回)。陰性対照は組織学的に異常のない生検心筋10例および蒸留水。陽性対照はコクサッキー B3 感染 HeLa 細胞である。

〔方法〕 RNA を抽出し、EV ゲノムに共通した2組のプライマーを用い nested RT-PCR を施行し、EV ゲノムの存在について検索した。

〔結果〕 心筋炎9例(生検13回)で EV ゲノムが検出された。うち発症7日以内では75% (3/4例)、発症1カ月以内では37% (7/19例)。それ以降では38% (3/8例)に検出され、1例では発症7日から6カ月までに生検を3回行っているが、その都度検出された。

〔結語〕 nRT-PCR 法は心筋炎の病因の診断に有用である。

### 20. PCR による心筋生検標本からのエンテロウイルス RNA の検出

京都大学医学部第三内科

邱 文章 松森 昭  
的場 芳樹 篠山 重威

心筋炎14例、DCM 13例を対象として心筋生検及び剖検標本より RNA を抽出した後、cDNA を合成し、41種類のエンテロウイルス遺伝子の5'末端領域を増幅するプライマー及びコクサッキーウイルス B3 特異的領域を増幅する2種類のプライマーを用いて PCR を行った。

〔結果〕 27症例中10年以上の病歴を有する DCM

の1例からエンテロウイルスゲノムを検出し、さらに、コクサッキー B3 特異的プライマーによりコクサッキーウイルス B3 であることを確認した。

〔総括〕 PCR 法によるウイルスゲノムの検出は、従来のウイルス検出法に比較して短時間かつ簡便で、感度も高く、臨床的に有用と考えられた。今後、多くのウイルスについて検討すべきであると思われる。

## 21. PCR 施行例中の興味ある1例

国立循環器病センター病理・内科心臓部門

葛城 充明 由谷 親夫

永田 正毅 宮武 邦夫

当センターにて剖検および PCR が施行された心筋症、心筋炎症例のなかで興味ある1例を呈示する。

症例は36歳の女性で、上気道感染症状に引続き心拡大・呼吸困難を呈し、上気道炎症後約3か月後に心室頻拍による失神を起こし、心筋炎後の DCM 様状態が疑われた。心筋生検にても炎症所見は認めないが臨床的に心筋炎を強く疑いステロイドを投与し、自覚症状、壁運動の改善をみた。ステロイド投与開始後約9か月後に肺炎による心不全の増悪で死亡しているが、剖検による広範な心筋の組織学的検索にても全く炎症巣または炎症後の変化を疑う所見はなく DCM と診断した。動物実験にて慢性期には組織で炎症像のない時期でも PCR 陽性になるとの報告があるが、本例も PCR 法でエンテロウイルスゲノムを確認し、診断を心筋炎後と変更した。本例は臨床的にステロイド投与の是非、時期の判断がむづかしく、今後の治療の参考とすべき例と思われる。

## 22. 興味ある慢性心筋炎の1症例

燕労炎病院循環器内科

瀧澤 淳 大島 満

渡邊 賢一

新潟県桑名病院循環器科

政二 文明

新潟大学医学部第一内科

和泉 徹

心筋炎の診断には臨床症状、血液生化学、生理検査とともに核医学的検査や心筋生検が利用されている。今回、心筋逸脱酵素の上昇を伴う心不全を頻回に繰り返す慢性心筋炎と思われる症例を経験したので、生検所見と核医学所見を対比させて報告する。

症例は46歳女性で、生来健康であったが、1990年1月より CPK 値上昇を伴う心不全を繰り返す、当科

に5回入院した。咳嗽と夜間呼吸困難を主訴として当科に6回目入院となった。CPK 1,024 IU/l と上昇し、心拡大を認めた。<sup>99m</sup>Tc ピロリン酸心筋シンチグラフィは入院直後と経過中 CPK 再上昇時の2回に施行し、異なる部位に限局性集積像を認めた。同時期の Ga シンチグラフィでは集積像はみられず、ウイルス抗体価の上昇もみられなかった。左室心筋生検では心筋細胞肥大はみられたが、炎症細胞浸潤はなく心筋炎を示唆する所見は得られなかった。現在のところ、ステロイドや免疫抑制剤は投与していない。以上より、心筋炎の診断上ピロリン酸シンチグラフィが有用であると思われた。

## 23. 心筋炎・拡張期心筋症における生検心筋の免疫学的解析：浸潤細胞の解析、心筋細胞への MHC の発現を中心として

山口大学医学部第二内科

福田 信二 吉永 敏子

山川 克敏 松崎 益徳

天理よろづ相談所病院

楠川 禮造

心筋炎 (MC) の発症機構、拡張型心筋症 (MCM) の病因における MC の関与を明らかにするため、MC ならびに DCM 患者生検心筋における浸潤細胞の解析、心筋細胞膜上の主要組織適合抗原 (MHC) の発現について検討した。

対象は MC 6例、DCM 23例であった。H.E. 染色にて脂肪浸潤、間質の繊維化、少数の単核球の浸潤、心筋細胞の配列の乱れの見られたものを心筋炎後変化 (PMCC) としてこれらの所見の有無により DCM を2群に分けて検討した。MC では心筋障害に細胞性免疫が関与し、時間とともに浸潤したリンパ球ならびにマクロファージは減少したが、1例のみ73病日においても helper T 細胞の浸潤が継続しており、MC の持続が推察された。また、すべての MC 例で MHC class I の発現がみられた。PNMCC を伴った DCM 群 (9例) では1例を除いて全例 MHC class I の発現を認めたが、伴っていなかった群では弱い発現が6例 (42%) に見られたのみであった。浸潤細胞と MHC class I の解析は MC 関与の診断に有用である。

## 24. 感冒罹患後より、心不全と難治性心室頻拍 (SVT) を示し、1年半にわたって慢性心筋炎として治療された心サルコイドーシス (心サ症) の1剖検例

藤田保健衛生大学循環器内科

平光 伸也 森本紳一郎  
植村 晃久 木村 智勝  
久保奈津子 大槻 真嗣  
菱田 仁 水野 康

厚生連安城更生病院内科

鷹瀬 文磨 志賀 幸夫

症例は39歳男性。感冒罹患後に心不全とSVTを呈して入院。心不全は改善したが、SVTは難治性を呈して入院。心筋逸脱酵素の上昇を認めた。それ以来、拡張型心筋症様病像を呈した。心不全初発前の健診時には、心胸比は43.2%で全く無自覚であり、臨床経過より慢性心筋炎と診断し、cyclosporine Aとprednisoloneを投与した。本剤にて左室駆出率の改善は認められなかったが、SVTの出現頻度は著しく減少した。その後、徐々に心不全が悪化し、心症状発現後4年目に死亡。

心重量510g。広汎な線維化と小円形細胞、大単核細胞に加え、アステロイド小体を含む多数の巨細胞が観察された。肺門リンパ節にも同様の所見が認められた。

本例の発症時はまさに急性心筋炎であり、その経過から慢性心筋炎と診断した。慢性心筋炎の診断基準の作成には慎重を要し、鑑別診断として心サ症を念頭におく必要がある。

## 25. 慢性心筋炎剖検例の臨床病理像

順天堂大学医学部循環器内科

河合 祥雄 岡野 信行  
河野 浩章 西 靖子  
鈴木 宏昌 宮内 克己  
岡田 了三

同 心病研

山口 洋

慢性心筋炎剖検例の臨床・病理像をみる目的で、心筋間質細胞浸潤および心筋線維症をもつ症例 (慢性心筋炎) 12例と、生検で心筋炎が確認された拡張心 (心筋炎後心拡大症) 5例の臨床像を、主に病理解剖依頼書の記載をもとに検討した。

結果・考案：慢性心筋炎と心筋炎後心拡大症の平均

年齢は52歳; 35歳, 性比は6対6; 4対1, 全経過は62カ月; 65カ月, 心不全期間は20カ月; 45カ月であり, 感染症状先行はそれぞれ3例. 心筋逸脱酵素上昇は慢性心筋炎の5例のみに見られたが, 末期, 肝由来, 肺梗塞, 心筋梗塞由来で発症初期の上昇は明らかではなかった. 腎移植・膠原病を含む免疫異常歴は慢性心筋炎の4例に見られた. 左室収縮の不均一性は記載のある慢性心筋炎7例中3例に見られた. 慢性心筋炎では巣状線維症が9例に, びまん性細胞周囲性線維症が3例, 層状線維症を3例に, 心筋炎後心拡大症では巣状線維症に加え, 全例に層状線維症を見た. 心筋炎後心拡大症のうち2例は生検で慢性心筋炎であり, 剖検で1例では浸潤細胞の著しい減少が見られた.

## 26. 慢性心筋炎の心筋生検における診断の可能性について一部検心の模擬心生検による検討

藤田保健衛生大学内科

久保奈津子 森本紳一郎  
平光 伸也 山田 健二  
植村 晃久 木村 勝智  
大槻 真嗣 菱田 仁  
水野 康

目的：慢性心筋炎 (CM) では、心生検で心筋炎の診断ができるか否かを剖検心を用い、リンパ球 (Ly) 浸潤によりどこを求めて検討した。

方法：CM 8例, 急性心筋炎 (AM) 15例の剖検心の右室生検該当部位を, 1例につき無作為に5か所 (1か所は半米粒大の大きさ) を選択し, 400倍視野 (1例平均32視野) でLy数を求めた。

結果：1視野平均でCM 4.3個, AM 104.1個であった。CMの1例では, 1視野平均9個のLyが存在したが, 残り7例では平均1~6個であり, 診断は必ずしも可能ではなかった。しかしCMでは, Lyの集簇が8例中4例にみられ, またこの部位では, 心筋細胞の融解~消失化, 間質の線維化などの近接効果が観察され診断が可能であった。

総括：Ly浸潤によりどこを求めた心筋炎の診断は, CMでは心生検により半数例で可能であった。CMではLy浸潤は不均一な分布をとり, 症例によっては生検該当部位でもLyの集簇がみられ, 本細胞数を平均化することは妥当ではない。

## 27. 巨細胞出現を呈した慢性心筋炎の1剖検例

久留米大学医学部第二病理

加藤 誠也 笹栗 靖之

村橋 信夫 森松 稔  
同 医学部付属循環器病研究所  
岡本 俊昭 足達 教  
同 第三内科

橋野 達也 柴田 純一  
古賀 義則 戸嶋 裕徳

症例は46歳女性。昭和62年11月より左背部痛、前胸部痛、全身倦怠感出現。12月より動悸、発熱、心電図異常にて近医入院。翌63年2月、心不全著明となり当大学救命センター入院となる。急性心筋炎の診断にて当初よりステロイドのバルスなし維持療法を施行、一旦改善傾向はみられたが、weaningを試みる度に心不全増悪、免疫抑制剤併用も無効であった。本症例は発病後3年3カ月、心室性不整脈発作にて他界された。

剖検時、心重量350g。右室側は著明な拡張と壁のひ薄化、心筋の脱落と共に脂肪浸潤、高度のリンパ球、plasma cellの浸潤、多核巨細胞出現を認めた。左室壁は肥厚し線維化とfocalなリンパ球浸潤が存在し同様に活動性の炎症所見であった。巨細胞はリゾチーム陽性でありhistiocyticなoriginと考えられた。当症例は臨床的に慢性心筋炎への移行が指摘され、病理組織上も確認し得た貴重な症例であり、前回に呈示した心内膜下心筋生検像に追加して報告する。

28. ステロイド療法を施行した心筋炎の3例

千葉大学医学部第三内科

高野 博之 豊崎 哲也  
小林 智 市川 治彦  
依光 一之 竹田 賢  
斉藤 俊弘 稲垣 義明

臨床症状が出現してから6カ月以上経過し、右室心内膜心筋生検で心筋炎の診断をえた3例にプレドニン(60mg/dayより漸減)を使用し、治療前後の検査データを比較検討した。

3例とも治療前の心エコーで左室壁運動低下、左室拡大が認められ、Holter心電図で心室頻拍がみられた。治療前の<sup>67</sup>Gaシンチグラムおよび<sup>99m</sup>Tcピロリン酸塩シンチグラムでは、非集積2例、集積1例であった。プレドニン20mg/day時の生検では、非集積例2例はDallas criteriaで、それぞれongoing myocarditisとresolved myocarditis、集積例はresolving myocarditisであった。治療中の心エコーでは非集積例の2例とも左室壁運動の改善がみられたが、集積例では改善はみられなかった。また集積例では、治療前

に心筋逸脱酵素の上昇が認められた。今回、慢性心筋炎が疑われた3例にステロイド療法を施行したが、シンチグラムで集積し逸脱酵素の上昇した例では心機能の改善が認められなかった。

29. 拡張型心筋症(DCM)の臨床像を呈し、心筋生検でリンパ球浸潤を認め、ステロイド投与にて経過をみた1例

岡山大学医学部第一内科

山崎 聡 草地 省蔵  
向原 直木 占部 則夫  
野上 邦夫 森下 直也  
竹本 雅雄 井上 公仁  
梶川 隆 近藤 淳  
亀山 省子 辻 孝夫

症例は55歳男性。主訴は失神。2年前より心陰影の拡大とECGの異常(心房細動とST-T変化を伴う左室肥大)を指摘されていた。平成3年7月頃より、労作直後に約10秒間の失神が数回あり、同年10月25日当科入院となった。ECGは2年前と変化なく、UCGは左室の拡大(LVDd 78mm)とび慢性に左室収縮能の低下(EF=28%)を認めた。心臓カテテル検査では冠動脈の狭窄は認めなかった。左室心筋生検では心筋の肥大、変性、融解消失および配列の乱れを認め、間質には線維化とリンパ球の浸潤を認めた。ステロイドによる加療約2カ月後の心筋生検では、間質の細胞浸潤は著明な減少を認めた。

本症例における組織診断とステロイド投与の可否に関して教示を受けたく供覧する。

30. ステロイド治療を行った重症心筋炎症例の右室心内膜心筋生検所見の検討

久留米大学医学部第三内科

山本喜一郎 葛山 雅哉  
真弓 文仁 古賀 義則  
戸嶋 裕徳

同 医学部付属循環器病研究所

杉生 祐史 岡本 俊昭  
足達 教

同 救命救急センター

本間 友基 加来 信雄

[目的] 心原性ショックや重篤な心不全を呈した重症急性心筋炎に対してステロイド治療を行った症例について、右室心内膜心筋生検の病理組織学的検討を行った。

〔方法〕 対象は重症心筋炎10例（男性4例，女性6例，平均年齢41.5歳）であり，このうち心原性ショックは7例，Forrester分類IV型は6例，心室内伝導障害を合併した劇症型は5例で認めた．ステロイド治療は，ベタメタゾン筋注1例，メチルプレドニゾロン静注（パルス療法）9例である．発症1カ月から7カ月（平均2.4カ月）後に右室心内膜心筋生検を施行し，HE，Azan，PAS，EVG，PTAH染色標本を作成，顕微鏡による観察を行った．

〔結果〕 小円形細胞浸潤7/10例，心筋細胞壊死7/10例，中等度間質線維化4/10例，間質浮腫4/10例に認めた．

〔結語〕 これまでの教室の急性心筋炎ステロイド非使用例と比較し，今回のステロイド使用例では慢性期に炎症が遅延化する傾向にあった．しかし，それがステロイドの影響によるものか否かはさらに検討を加える必要がある．

### 31. 日循環規準研究委員会「慢性心筋炎の診断基準に関する研究」報告：生検資料に基づいた慢性心筋炎症例の予後について

順天堂大学医学部循環器内科

岡野 信行 河合 祥雄  
西 靖子 河野 浩章  
鈴木 宏昌 宮内 克己  
岡田 了三

同 心病研

山口 洋

現時点では，慢性心筋炎の多くが拡張型心筋症と臨床診断された症例中に見いだされている．慢性心筋炎が必ず心室拡張を呈するのか，一般の拡張型心筋症といかなる臨床像の差異を示すのかについては明らかではない．

対象と方法：当科で検鏡した，生検後3年以上経過した心筋生検症例から，明らかな小円形細胞浸潤および線維症を呈した症例を予備知識なしに抽出し，その長期予後を非特異的組織所見を呈した拡張型心筋症の長期予後と比較した．

結果：慢性心筋炎50名，拡張型心筋症20名の追跡可能例は，1992年11月10日時点でそれぞれ48名，18名であり，うち慢性心筋炎で12名，拡張型心筋症で5名が死亡していた．慢性心筋炎で左室拡張終期径55mm超，駆出率45%未満は18/46の例（うち不均一収縮6）にみられた．

小括：生検資料から見ると心室拡張を呈さない慢性

心筋炎が存在した．慢性心筋炎は非特異型拡張型心筋症と比較して急死が多く，不均一収縮を示す傾向を認めた．

### 〔ポスター〕

#### 〔P-1〕 剖検にて心筋炎の見られた興味ある1例

山口大学医学部第二内科

吉永 敏子 福田 信二  
塩見浩太郎 松崎 益徳

天理よろづ相談所病院内科

楠川 禮造

症例は47歳の男性．主訴は呼吸困難．家族歴では父親が心筋梗塞．個人歴で毎日日本酒2合．

現病歴：2年前より軽度の労作にて呼吸困難を来すようになっていたが放置していた．2カ月前，感冒に罹患後より労作性呼吸困難が増悪し，2週間前より夜間発作性呼吸困難をも来すようになったため，平成2年4月9日当科に入院した．

入院時，血圧は110/60mmHg，脈拍110/min，心電図にてlow voltage in limb leads, complete RBBB, left axis deviation, abnormal Q wave in left precordial leads, ventricular premature complexが頻発し，ventricular tachycardiaも多発していた．血行動態上心拍出量低下し，肺動脈楔入圧の上昇を認めた．カテコラミンに加え各種抗不整脈剤を用いるも反応せず，第4入院病日に死亡した．

剖検では，心臓は400g．病理組織学的には広範に線維化を認め，さらに広範に単核球の浸潤を認めた．本例はDCMに心筋炎を合併したのか，慢性心筋炎の増悪か興味のある症例と考えた．

#### 〔P-2〕 自己免疫疾患に伴う慢性心筋炎の1例

足利赤十字病院循環器科

中川 将広 茅野 真男  
須永健一郎 楠原 正俊

同 病理

小島 勝

順天堂大学心血管病理研究室

岡田 了三

症例は63歳女性．主訴は胸部不快感．昭和58年，胸部不快感のため他院を受診し，心室性期外収縮の診断でアミサリンを投与された．平成4年5月，口唇ヘルペスのため近医を受診．胸部不快感を訴えたため心電図を施行され，心室性期外収縮を認め，当院を紹介された．

当院における心電図では、洞調律で、ST 低下を伴う左室肥大を認めた。心エコーでは、左室拡大とびまん性の壁運動低下を認めた。冠動脈造影は正常であった。右室生検を施行したところ、明らかな心筋変性や線維化は認められなかったが、心筋間質にリンパ球浸潤が認められ慢性心筋炎が疑われた。血液検査では、LE テスト陽性、抗 DNA 抗体陽性、APTT 延長、lupus anticoagulant 陽性、梅毒血清反応生物学的偽陽性を認めた。SLE の臨床症状に乏しいが、SLE あるいは他の自己免疫疾患に伴う慢性心筋炎が疑われ、貴重な症例と考えられたので報告する。

**[P-3] 13 日間の長期にわたり経皮的心肺補助装置 (PCPS) を使用し救命しえた劇症型心筋炎の 1 例**

大垣市民病院循環器科

森島 逸郎 今尾美恵子  
 沖 良隆 近藤潤一郎  
 坪井 英之 曾根 孝仁  
 佐々 寛己

PCPS を用いて救命し得た劇症型心筋炎例に対して、その急性期と慢性期に心筋生検を行った。臨床経過、その他の検査所見と併せて報告する。

症例は 41 歳男性。主訴は全身倦怠感。来院時、血圧 40 mmHg で薬剤に反応せず心停止となったため CPR 後 PCPS, IABP を開始した。冠動脈造影では異常所見はなく、左室造影ではほぼ全周性に skinesis であったため、右室から心筋生検を行った。13 日後心機能が回復し PCPS を離脱したが、補助循環時間が長くなった原因として心筋炎が非常に重篤であったこと、ARDS、無気肺、肺炎を合併したことが考えられた。慢性期の両心生検では心筋細胞の脱落、線維化を認めた。なお、急性期の生検所見はほぼ正常であった。ベア血清ではコクサッキー B4、アデノ 5 で有意な上昇を認めた。T1 心筋シンチでは前壁中隔を中心に uptake の低下があり、心室性不整脈の多発、駆出率 47% と DCM への移行が危惧される。

**[P-4] 4 年間にわたる心嚢液貯留に対し胸腔ドレナージ術を実施し、心膜、臓側心筋、心内膜の病理学的検討を加え得た慢性心膜炎の 1 例**

信州大学医学部第一内科

鈴木 淳一 古樫 薫  
 矢崎 善一 前沢 秀彦

山田 博美 関口 守衛  
 症例は 62 歳女性。主訴は息切れ。1988 年秋より労作にて息切れ出現し、近医で心嚢液貯留を指摘された。入院精査にて原因不明で、抗結核剤、ステロイド投与が試みられるも効果はなかった。退院後も心嚢液貯留と穿刺排液を繰り返した。1992 年 3 月、精査治療のため当科入院。

心胸比 62%、心エコーで大量の心嚢液貯留と腫瘤様陰影を認め、診断確定と胸腔ドレナージ目的に開胸術が実施された。650 ml の淡血性心嚢水と臓側心膜の肥厚とひきつれ、右室前面に厚い脂肪織が認められた。病理学的には壁側心膜、臓側心膜およびその直下の右室前面心筋への炎症細胞の浸潤が認められた。術後実施された右室心内膜生検より、心筋の構築異常、線維化、心内膜肥厚が認められ、心筋炎後変化が示唆された。術後経過は順調であった。慢性心嚢液貯留例に、心膜、臓側心筋、心内膜の病理学的検討から心膜炎の存在を確認し得たことは、本病態の理解に重要な意味付けとなったと考え報告した。

**[P-5] 反復する pericardial effusion を主徴とした右房原発血管肉腫の 1 例**

大阪警察病院心臓センター内科

三嶋 正芳 平山 篤志  
 駒村 和雄 界 昭彦  
 三崎 尚之 足立 孝好  
 本多加津雄 長谷川新治  
 奥山 裕司 上田 恭敬  
 坂田 泰彦 南都 伸介  
 児玉 和久

症例は 57 歳男性。1990 年 9 月、全身倦怠感を主訴に初診。心エコー検査にて心嚢液貯留を指摘された。心嚢穿刺の結果、血性心嚢液がえられたことから悪性疾患が疑われたが、心嚢液の細胞診上、異常所見はなかった。

1990 年 11 月、発熱を主訴として再受診。心エコー検査にて心嚢液貯留とともに右房内の腫瘤エコーを認めた。右房内腫瘤の生検を実施した結果、血管肉腫と診断された。直ちに化学療法を開始したが、右房内腫瘤の縮小は得られず、心嚢液貯留による心タンポナーデ、胸水貯留が進行し、死亡 (1991 年 2 月 8 日)。剖検にて右房原発の血管肉腫と診断された。



### 〔P-6〕 興味ある心筋生検所見を示した悪性症候群の1例

新潟県桑名病院循環器科

政二 文明

燕労災病院循環器科

瀧澤 淳 渡邊 賢一

新潟大学医学部第一内科

和泉 徹

症例は58歳男性。抗てんかん薬投与5日目より熱発。8日目にショック状態から多臓器不全へと進展。多臓器不全より離脱後も、左室壁運動は改善するも心拡大が持続(UCGにて、LVDD 5.9→6.0 cm, LVEF 44→60%, LAd 5.5→5.8 cm)。ウイルス抗体価の有意な変動なし。心臓カテーテル検査にて冠動脈造影正常。心拍出量係数 1.6 L/min/m<sup>2</sup>。左室心内膜心筋生検では、軽度の心筋細胞肥大と配列に乱れ、わずかな心筋細胞変性を認めるが、巣状の心筋壊死、間質の線維化、炎症性細胞浸潤はなかった。心内膜下を中心に心筋細胞内に脂肪滴の貯留をみた。脂肪滴の大きさは数ミクロンから大きいものは20ミクロンに及び、通常心筋細胞内に見られる脂肪滴よりはるかに大きく、1個ないし複数個が心筋細胞の中央に位置していた。リポフスチンは容易に識別され、リポフスチンの増加はなかった。抗てんかん薬の長期投与ではこのような脂肪滴の貯留はなく、その発生のメカニズムが興味深い。

### 〔P-7〕 重症心不全を呈した悪性症候群の経時的心筋生検像

岩手医科大学第二内科

田代 敦 瀬川 郁夫

大平 和輝 青木 英彦

平盛 勝彦

同 第二病理

佐藤 衛

症例は52歳女性。1987年より抗精神薬を服用中。1991年7月中頃から薬剤の服用が不規則になり、発熱、筋痛、呼吸困難、意識障害が出現し、7月22日に入院した。

入院時よりCKが著明に上昇し、低心拍出状態で、IABP, PCPSを装着したが、第3病日に心原性ショックとなり左室補助人工心臓(LVAS)を装着した。LVAS装着時の右室心筋生検では、光顕的に間質は浮腫状で心筋細胞の染色性が低下し、筋原線維の粗鬆化を認めた。炎症性細胞浸潤や心筋細胞の壊死像は認

めなかった。電顕的には筋原線維およびミトコンドリアの変性、融解像を認めた。骨格筋生検で線維増生、necrotic fiber および regenerating fiber を認めた。

以上より、抗精神薬の中断による悪性症候群と診断した。その後心不全は改善し、第9病日にLVASから離脱した。離脱時の心筋生検像では光顕的にごく軽度の空胞化を認めるのみで、間質の線維化はみられず、本症の心筋病変は可逆性であると考えられた。

### 〔P-8〕 急速に心不全症状を呈したアドリアマイシン心筋障害の1症例

北信総合病院心臓センター内科

加納 寛 合屋 雅彦

曾原 寛 矢島 隆司

杉本 圭市 宮原 康弘

磯村 孝二 清水 善次

東京医科歯科大学医学部第二内科

廣江 道昭 丸茂 文昭

東京女子医科大学第二病理

石山 茂 西川 俊郎

症例は74歳男性。1983年高血圧症を指摘された。1991年4月、非ホジキンリンパ腫と診断され、同年10月1日から1992年3月25日までCHOP療法を6クール施行した(アドリアマイシン投与量 240 mg/m<sup>2</sup>)。1992年6月頃より歩行時に息切れを自覚したため精査加療目的に入院した。

入院時、胸部X線にてCTR 58%と心拡大が認められ、心エコー上左室壁運動のび慢性の低下が認められた。心プールンチではEF 23%と著明に低下していた。また、Dual isotope SPECT (<sup>201</sup>Tlと<sup>99m</sup>Tc-PYP)にてPYPのuptakeが前壁中隔に認められた。冠動脈検査では有為狭窄はなかった。

以上よりアドリアマイシンによる心筋障害を疑い心筋生検をした結果、本剤に特徴的な心筋病変が認められた。本症ではアドリアマイシン投与量が240 mg/m<sup>2</sup>であるにもかかわらず、高齢、高血圧、シクロホスファミドの併用というrisk factorがあったために心毒性が増強され、急速に心不全を呈したと考えられる。

### 〔P-9〕 Torsades de pointes を合併した心サルコイドーシスの1例

東京医科歯科大学医学部第三内科

松村 昭彦 萩元 宣彦

鬼木 俊行 橋本 裕二

矢島 途好 沼野 藤夫

症例は74歳女性。昭和61年より眼サイコイドーシスで当院眼科に通院中。平成4年4月1日、2日と失神発作出現し、当科外来受診、精査加療目的で入院。

入院時現症は意識清明、血圧110/60 mmHg、脈拍42/min 不整、肺野ラ音なし、心尖部に汎収縮期雑音を聴取。入院時検査所見は、血沈34/h、CRP1+、ACE21.3 IU/L、リゾチーム19.2 MCG/ml。胸部レ線では心胸郭比50%、心電図では心房細動、完全房室ブロック、QTc間隔の延長を認めた。入院後多源性心室性期外収縮の後にTorsades de pointesが出現、DCショック、体外式ペースティングを施行し救命しえた。心筋シンチではtransient defectを、心筋生検では非特異的炎症所見を認めた。冠動脈造影では有意狭窄なく、左室造影では壁運動は正常で駆出率は65%であった。

以上より心サルコイドーシスと診断、ステロイド剤を開始した。心サルコイドーシスのTorsades de pointes合併例の報告は今までなく、貴重な症例と考えここに報告した。

#### [P-10] アスペルギルス症が原因と考えられた 好酸球増多性心臓病の1例

大垣市民病院循環器科

沖 良隆 空野 普司  
今尾美恵子 近藤潤一郎  
坪井 英之 曾根 孝仁  
佐々 寛己

高度の呼吸困難を主訴に入院し、好酸球増多と血清アスペルギルス抗体価高値より、アスペルギルス症に基づく好酸球増多性心臓病(EHD)と考えられた1例を経験した。

症例は59歳男性。2年前より気管支喘息にて治療中のところを、1992年4月4日、高度の呼吸困難のため当院入院。胸部X-pにてCTR58%、両肺野のび慢性陰影を認め、心エコーではEF38%、血ガスPaO<sub>2</sub>40 mmHg、PaCO<sub>2</sub>35 mmHg、末梢血好酸球38%、IgE1,380 U/ml、血清アスペルギルス抗体陽性であった。また、自宅における空中浮遊真菌培養でもアスペルギルスの繁殖を認めたため、アスペルギルス症のアレルギーによるEHDと診断した。退院直前に行った心筋生検では好酸球の浸潤はなく、軽度の線維化を認めたのみであった。治療としては、プレドニン30 mg投与により症状の著明な改善が得られ、現在外来通院中であるが、心機能の改善は十分でない。

い。

#### [P-11] 拡張型心筋症様の cardiac involvement を合併した centronuclear myopathy の1例

日本医科大学第一内科

川口 直美 富田 喜文  
井野 威 清野 精彦  
宗像 一雄 早川 弘一

症例は27歳男性。1988年頃より労作時息切れ、動悸を訴え近医に通院していたが、1990年10月、上記症状増悪し、うっ血性心不全の診断にて当院入院。

入院時肺うっ血著明、心電図ではV4-6にST-T変化を認め、PSVTの発作を有した。左室造影では、左室駆出率29%、左室拡張末期容積118 mlであり、左室のび慢性壁運動低下を認めた。一方、処女歩行の遅延、脊柱側弯、近位筋優位の筋力低下および筋萎縮、深部反射の低下あり、骨格筋生検にて筋線維の大小不同、1個~数個の中心核の存在を認め、これらの所見より、先天性非進行性ミオパチー、centronuclear myopathyと診断した。心内膜心筋生検所見では、心筋細胞の肥大・変性像、間質の線維化を軽度認めた。心筋の電顕所見では筋原線維の一部粗鬆化、心胞体の増生、核膜の切れ込みの増加等が認められた。

本疾患の心筋病変の報告例はきわめて稀であり、その病態を考えるうえで重要であると思われる。

#### [P-12] 拡張型心筋症の病態を呈した多発性筋炎の1症例

虎の門病院循環器センター内科

石綿 清雄 西山信一郎  
関 顕

同 病理学科

松下 央

昭和53年、心拡大の指摘を受けるも特に症状なく経過していたが、昭和59年8月、心不全を発症し、当院に紹介入院となった。

心電図で下側壁に異常Q波を認めたが冠動脈は正常であり、左室造影にて左室内腔の中等度拡大と心尖部から後下壁にかけて収縮低下を認めた。また、入院時よりCK600台(MB, 2~3%)と高値が持続し、近位筋の萎縮、筋力低下も認め多発性筋炎の合併が考えられた。炎症反応、CK高値が遷延するため、昭和61年8月ステロイド投与を開始した。異常値は正常化した。心機能、筋力の改善は認めなかった。その

後、心機能は経時的に増悪し、心不全のため入退院を繰り返して、1991年10月1日死亡した。

剖検所見では、左室心筋は全周にわたり菲薄化し、心筋の脱落、線維化が著明であり、ところどころに小血管周囲の巣状の炎症細胞浸潤を認めた。骨格筋では筋線維の大小不同、中心核、間質の線維化を認め、筋炎治療後の状態と考えられた。

### 〔P-13〕 拡張型心筋症を呈した Becker 型進行性筋ジストロフィーの1例

横須賀共済病院内科

小長井英生 宮崎 弘

岡本 美弘 秋山 淳一

梅澤 滋男 青沼 和隆

稲田美保恵 是永 正義

東京女子医科大学第二病理

田中 正人 西川 俊郎

笠島 武

東京医科歯科大学医学部神経内科

山本 雅彦

同 第二内科

廣江 道昭 丸茂 文昭

症例は20歳男性。腹痛を認め当院を受診。持続する血清CK高値を指摘され入院となった。

成長・運動能力は正常で筋力低下などの自覚症状はない。胸部レントゲン上CTR56%と心拡大を認め、心エコーおよび左左造影でび慢性の左室壁運動の低下を認め臨床的には拡張型心筋症と考えられた。明らかな筋症状を認めないが、血清CK値上昇が持続するため筋生検、心筋生検を行い、イムノプロットでジストロフィンの異常を認め、Becker型進行性筋ジストロフィーと診断した。

本症では心筋障害が少ないとされるが、本例は四肢筋力低下は認めず、心筋障害が高度で、心筋生検にて心病変を認めた稀な症例である。若年者で臨床的には拡張型心筋症を呈する症例であっても、本例のようにその基礎に進行性筋ジストロフィーの存在が認められる例もあるため、診断の確定には心筋生検等の詳細な検討が必要であると考えられた。

### 〔P-14〕 高度の心病変を呈した Becker 型筋ジストロフィーの1剖検例

静岡市立静岡病院循環器科

小野寺知哉 三上 直

縄田 隆三 吹田 浩之

木村 雅彦 福地 照元

山本 一博 滝澤 明憲

症例は43歳男性。中学生頃より筋力低下があり、Becker型筋ジストロフィーと診断された。昭和63年より心不全をきたして来院した。心胸比60%、心エコー上左室拡大、びまん性の左室壁運動低下があり、LVDd/LVDs=78/71で左室造影LVEF32%であった。平成3年PSVTをきたして来院一時回復したが、後、心不全、VFを起こし死亡した。

心は580g。左室は著明に拡大し、後壁から側壁にかけて貫壁性に脂肪変性があり、線維化を周囲に伴った。Becker型筋ジストロフィーでの心病変は報告されているが、重症心不全を来す例はまれとされている。本症例は臨床的に拡張型心筋症に類似した所見を呈したが、拡張型心筋症では強い脂肪変性は多くなく、本例の病理像はジストロフィーの心筋病変と考えられる。また、進行性ジストロフィーの心筋の脂肪変性と線維化もBecker型では広範なものは少ない。本症例は高度の臨床および病理変化を示し、Becker型筋ジストロフィーとしてまれなものと思われた。

### 〔P-15〕 放射線照射が原因と考えられた心膜心筋障害の1剖検例

いわき市立総合磐城共立病院循環器内科

蛭田 義宗 油井 満

菅野 和治 山内 俊明

市原 利勝 宇留賀一夫

同 病理

望月 衛 和知 栄子

久留米大学医学部第三内科

足達 教

症例は61歳男性。43歳で慢性肝炎に罹患、56歳で舌癌と食道癌を併発し、食道癌に対して放射線治療(6,000rad)を行ったが、照射から約1年後心タンポナーデを発症した。臨床経過や心嚢液検査から放射線照射に伴う心外膜炎と診断し治療したが、軽快、再燃を繰り返して、約5年の経過で、心不全に肝不全を併発し死亡した。

剖検では、心重量250g。外膜下脂肪織の沈着が著明で、後壁側の心膜は癒着し、心嚢液200mlが認められた。病理組織学的には、心筋細胞の変性が著しく、核周囲の空胞形成、脂肪織浸潤が認められ、血管周囲性の線維症を認めた。心外膜は著しく肥厚し、リンパ流のうっ滞や、リンパ球と組織球を主体とした細胞浸潤もみられた。また冠動脈は、外膜の線維性増殖

を主とした壁肥厚が顕著で、特に細小冠血管レベルで線維化が著しく、血管構造が破壊され、線維組織の間隙に血球成分が観察される所見もみられた。

**〔P-16〕 心筋細胞内に多量かつびまん性に脂肪滴の沈着を認めた若年、肥満女性の1例**

新潟大学医学部第一内科  
 細野 浩之 鈴木 啓介  
 小玉 誠 和泉 徹  
 柴田 昭  
 同 産婦人科  
 吉沢 浩志  
 同 麻酔科  
 本多 忠幸  
 同 救急部  
 吉川 恵次  
 同 第一病理学教室  
 岩渕 三哉 渡辺 英伸

症例は27歳女性、約40%の単純性肥満を認めるほか脂質代謝、心電図に異常は指摘されていなかった。初妊初産の際、近医で帝王切開術を施行され、術後2日目に肺塞栓症をきたした。2日後に播種性血管内凝固症候群、多臓器不全を併発して死亡した。

死亡剖検を行い、肉眼的に冠動脈に添った出血斑と心筋にも全周性にびまん性に小出血斑も認めた。また、他臓器への脂肪沈着は肉眼上認めなかった。組織学的検索では心筋細胞内一面に多量の脂肪滴の沈着をびまん性に認めた。脂肪滴は心筋原線維に沿ってミトコンドリア間にびっしりと沈着していた。間質には明らかな脂肪浸潤はなかった。心筋細胞内への脂肪滴の沈着の意義について現在のところわかっておらず、本症例の様な心筋病変はその病的意義の検索、臨床像を探る上で貴重な症例と思われる。

**〔P-17〕 糖原病IV型 (Andersen病) と考えられた1剖検例**

都立広尾病院病理  
 田中 道雄 川原 稜  
 高 基芳  
 同 小児科  
 阿部 忠良 島田 光之  
 同 循環器科  
 杉浦 昌也

症例：4ヵ月男児。家族歴に特記なし。在胎38週、

出生時体重 2,506g, Apgar Score 8点。小顎症、袋耳、小耳症、右停留睪丸あり。生後5日より時々発熱あり、発汗やや少なかった。10日目に髄液検査で髄膜炎と診断し、抗生剤投与後2週で髄液正常化。生後5週の血液生化で肝機能障害が、更に数日後には肝腫大が認められた。生後8週で脾腫大。生後4ヵ月で肺炎、チアノーゼなどをきたして死亡。

剖検所見：肝は270gと正常の2倍位に重量を増し、小型偽小葉と薄い線維性隔壁を有する肝硬変であった。肝細胞は高度に腫大し、空胞状の胞体には消化試験抵抗性のPAS陽性物質を入れていた。電顕的には胞体内に幅約10nm、長さ200nmまでの細線維状物質が沈着していた。心臓は軽度に肥大し(27.8g)、心筋細胞にはPAS陽性物質が沈着していた。PAS陽性物質は脾(高度腫大)、骨格筋、網内系、その他ほとどの臓器に沈着していた。糖原病IV型は本邦で約8例の報告をみるのみである。

**〔P-18〕 肥大型心筋症家系の1不顕例**

長浜赤十字病院循環器科  
 大林 靖典 尾崎 正氣  
 北川 成子 小野 進  
 中川 雅博  
 ふくはら内科クリニック  
 福原 武久

肥大型心筋症は比較的予後がよいとされるが、家族発生の肥大型心筋症のなかに心筋変性の進行が強く拡張型心筋症様となり死亡する例があることは広く知られている。

今回我々は、家系内に数例突然死があり、実弟が肥大型心筋症から拡張型心筋症様となり死亡、父親が拡張型心筋症である、38歳の男性を精査した。心電図、心エコー図、心筋シンチ異常なく、心臓カテテル検査も、心内圧、造影上異常なかった。しかし、右室心筋生検で、大小不同の心筋細胞、強い線維化変性を伴った錯綜配列を認めた。

このことにより、肥大型心筋症の家系には臨床的に明らかな所見がなくても注意深い観察が必要と思われた。

**〔P-19〕 拡張相肥大型心筋症の1剖検例—難治性VTに対するアミオダロンの副作用を中心に—**

国立循環器病センター病理  
 由谷 親夫 益田 順一

ダニエル・シチエロ  
 今北 正美 植田 初江  
 葛城 充明 羽尾 裕之

布田 伸一 三澤 卓夫  
 佐藤 仁美 飯田 隆史  
 鈴木 淳一

信州大学医学部第一内科

山田 博美 関口 守衛  
 同 第三外科

深谷 幸雄

ユタ心臓移植チーム

症例：61歳，男性。  
 主訴：呼吸困難，難治性不整脈。  
 既往症：44歳時と46歳時に脳梗塞。  
 家族歴：姉が突然死。  
 現病歴と経過：約11年前，50歳時に胸部圧迫感のため当センターを受診し，HCMが疑われた。3年前より不整脈が出現し，2年前に心室頻脈と診断され，一時内科的治療に反応したが，その後コントロールできず，1990年1月に入院した。入院後種々の検査の結果（他院の心筋生検も含めて）心筋炎後心筋症と考えられた。VTに関して結局アミノダロン300mgでコントロールすることになり，その後約1年5カ月間投薬された。

死亡約3週間前に呼吸困難からVTが停止せず，VFに近い状態となりIABP挿入下にCCUに入院した。しかし，翌日より血液ガス，肝機能の悪化を認め，MOFから死亡した。

剖検により，広汎な心筋錯綜配列と心筋線維化を認め，全身諸臓器に興味ある所見がみられた。

〔P-20〕 日本より米国ユタ小児専門病院に搬送され心臓移植された拡張型心筋症の1歳男児例

国立甲府病院内科

症例は移植時12か月歳男児（1991年7月3日生），家族歴：特記所見（-）。1992年2月，5月，7月に心不全悪化し，catecholamine治療施行。身長68.5cm，体重5,048g。NYHA IV，CTR 67%，心echoで左室壁運動高度低下，左室腔著明拡大（EF=10%，LVDd 42.4mm），MR，TR（+），5cm肝触知，四肢浮腫，B型Rh（+），抗HLA抗体0%，virus感染（-）。心移植適応と判断され，7月20日に米国ユタ小児病院に搬送。翌日の血行動態は，Cl 2.6 L/m/M<sup>2</sup>，PAP=40/26 mmHg，PCWP（m）27 mmHg，LVP 78/22 mmHg，LVEDP 35 mmHg，AOP 78/57 mmHg，PVR 1.5 U，HR 102/m。

7月24日心移植術施行，摘出心は62.7g，両室とも著明拡張，光顕で心筋細胞の軽度肥大，心筋細胞の高度変性，間質の線維化と著明な浮腫，心内膜肥厚を認めたが，炎症細胞浸潤を認めず，電顕で筋原線維の減少を認めた。術後16日目に退院。21日目に軽度拒絶反応を認めたが回復し順調に成長中。日本人で1歳小児の心移植例は本例が最初であり，報告した。

\* \* \*