心筋症における不整脈と病理所見 —不整脈原性右室異形成症と QT 延長症候群を中心に—

河合祥雄*

不整脈の発症・病態の持続には心筋構造変化を伴うとの認識が多く、理解を得つつあるが、不整脈原性基質の解明は未だ充分ではない。右室異形成症 10 剖検例の検討では、右室障害は自由壁緻密層に強く、リエントリー回路は従来の好発三角部の脱落心筋巣周囲の自由壁だけでなく、残存する網目状肉柱層も関与している可能性が指摘された。また、QT 延長症候群自験例 5 例の検討ではいずれも Purkinje 様細胞の増殖、通常の心内膜下領域ではない心室筋層内での異常な部位での出現、心筋錯綜配列などの所見が見られた。この異常細胞と M 細胞との関係は今後の検討を要する。

(心電図 19 : No.3, 223~230, 1999)

臨床的、病理学的に障害部位が推定可能な房室ブロック¹⁾、洞房ブロックや、特定の基礎疾患に関連する不整脈は別にして、不整脈の多くは特発性として理解されてきていた。発生部位が特定できない心室頻拍の機序を心内膜心筋生検資料から論ずるのは理論的にも無理である。しかし、心筋の変性・脱落による解剖学的構造変化が心室頻拍に関与することが不整脈原性右心室異形成症で明らかにされ、頻拍機

序としてのマクロリエントリー回路が存在することが広く認められるようになってきた。加えて、心室頻拍症に対する外科的治療が多施設で行われるようになり、不整脈の発症・病態の持続には心筋構造変化を伴うとの認識が多く、理解を得つつある²⁾。

構造変化は、arrhythmogenic substrate (不整脈原性基質) と呼ばれているが、不整脈発生に関する構造変化の解明は未だ充分ではない。本稿では心筋症および QT 延長症候群の病理解剖学的変化を中心に、不整脈原性基質について略述してみたい。

I. 不整脈発生のための基質

1. 催不整脈性右心室異形成症³⁾

反復する持続性心室頻拍を主徴とする右心室に局限する心筋症の 1 つで、右心室の好発三角部：流入

Key Words

- リエントリー
- 拡張型心筋症
- 心室頻拍
- Torsade de pointes
- Purkinje 細胞

* 順天堂大学医学部循環器内科
(〒 113-8421 東京都文京区本郷 2-1-1)

Arrhythmogenic substrate for cardiomyopathies : Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / dysplasia and idiopathic long QT syndrome.
Sachio Kawai

路，心尖部，流出路の自由壁でのリエントリーによる左脚ブロック型の心室頻拍と1,000回／日以上の上の心室性期外収縮を起こす。右心室の著明な拡張，心外膜側から進行する緻密層の脂肪・線維性置換を対応病変とし，成因論的に遺伝子異常⁴⁾による変性が想定されているが，少数例で心筋炎の所見⁵⁾もみられる。右心室病変の反映として右側胸部誘導のT波の逆転を示し，洞調律時の心腔内・心外膜マッピングで遅延電位が，ときに体表面心電図でST部の初めに小さなpost-excitation wave (ϵ wave)を認めることがある。左室では心外膜寄りの心筋脱落にとどまるが，右室では自由壁緻密層全体が脱落し⁶⁾，リエントリーは残存自由壁心筋が形成すると一般に考えられている。しかし，図1のごとくに透徹加工した本疾患の心臓⁷⁾をみると明らかであるように，心筋脱落は緻密層が主であり，残存した肉柱層が網目構造を作る。この網目構造も，リエントリー回路に参与している可能性をも検討すべきだと思われる⁸⁾。

2. 心筋症

現行の心筋症分類は，負荷に対する心室の適応形態である肥大・拡張というマクロ形態に基づいている。遺伝子異常が確認された家系では拡張心と肥大型の混在をみることがある事実から推定されるように現行分類は成因論的に適切とはいえない。拡張型心筋症はその主たる病変で変性優位型，線維症優位型，非特異型に分けられるが，この組織型による分類は必ずしも不整脈発生とは関連しない。

拡張型心筋症は各種の心室性不整脈を呈し，急死する可能性が高い。いくつかの報告^{9),10)}はあるが，リエントリーを機序とする梗塞後の心室性頻拍とは異なり，自動能亢進とインパルス伝導障害のいかなる機序で心室性不整脈が生じるかはよく知られていない。持続性心室頻拍症例には心筋生検で異常病理所見頻度が高いことが知られるが，その逆は検討を有する¹⁰⁾。

特発性心室頻拍症連続心筋生検例24例の検討では肥大，錯綜配列に加えて，35%に線維脂肪性変性

表1 右室異形成症10例の臨床所見

Case	Age	Gender	Occupation	Clinical presentation	Electrocardiogram	ARVD
1	16	M	Student	After cryosurgery. Sudden death while watching TV.	VT	ARVD
2	16	F	Student	Sudden death in the theater	(abnormal findings)	
3	20	M	Student	Sudden death. Collapsed during board sailing	VT	ARVD
4	22	M	Shop assistant	Sudden death. Collapsed during lunch	not recorded	
5	28	M	Guard	Sudden death. Collapsed while cycling	not recorded	
6	28	M	Office worker	Sudden death. Upper respiratory infection	not recorded	
7	39	M	Office worker	Sudden death. Collapsed at a bus stop	(premature ventricular beat)	
8	42	M	Gasoline stand attendant	Sudden death. Collapsed during physical work	not recorded	
9	48	F	House wife	Drug allergy. Cardiomyopathy. Bradycardia and shock	VT	ARVD with LV dilatation
10	56	F	House wife	VT, congestive heart failure.	VT	ARVD

図1 不整脈原性右心室異形成症マクロ所見

症例3. 20歳, 男性. 心臓は脱脂透徹してある. 右側: 右室前面. 右室流出路の自由壁は貫壁性に消失し, 下降する parietal band が見られる. 左側: 右室後面. 右室後壁も自由壁緻密層が消失し, 残存した肉柱層が網目構造を作る.

像を認め, 特に右室生検では67%と高率で, 不整脈原性右心室異形成症との異同が問題とされる. 難治性非虚血性心室頻拍に対する外科的切除標本21例の連続切片法による観察^{2), 11)}では, 5例に不整脈原性右心室異形成症を示唆する脂肪線維変性, 15例に心筋炎, 心筋炎関連所見を認め, 病変は2例で限局性, 13例で広汎で, 主に右室に認められた6例では, 線維化巣は著明ではなく, 炎症性細胞集簇は散在性で, 心外膜寄りに見られ, 心内膜下層から心筋層にかけての疎な不規則線維化巣により心筋細胞列の離断と配列錯綜を伴っていた. 主に左室に認められた7例では心筋脱落は少なく, 脂肪組織の増殖はほとんど見られず, 両心室間での病理形態には差異があると報告されている.

拡張相肥大型心筋症は通常の肥大型心筋症に比較して, 広範な線維症を特徴値するが, 予後は通常の拡張型心筋症と差はない. 心筋炎を合併する例があるが, その不整脈に及ぼす影響は不明である.

3. QT 延長症候群

QT 延長症候群はQT 延長, 倒錯頻拍(torsade de pointes)のほか, 異常T/TU波, 交代性T波を認め, 特異な多形性心室頻拍から, ときに心室細動に移行し, 失神発作や突然死の原因となる疾患である. 本症候群には先天性のRomano-Ward症候群およびJervell-Lange-Nielsen症候群と, 交感神経の興奮や抗不整脈薬投与などにより顕在化する二次的な後天性QT 延長症候群が知られている. 特に家族性の症例は, 若年で不整脈により急死するため, 遺伝子解析が進められ, KVLQT1, HERG, SCN5Aなどの異常が本邦でも確認されている. QT 延長は再分極過程に関与するチャンネル異常が原因で¹²⁾, DNA 異常で起きる器質的なチャンネル異常と, 抗不整脈薬, 三環系向精神薬, エリスロマイシンなどの抗生物質, テルフェナジン, プロブコールなどの薬剤, 徐脈, 電解質異常などで起こる二次的な機能的チャンネル異常に分けられる. しかし, 最近, 二次的な原因と考えられたQT 延長症例にも先天的

4月 女児

図2 QT延長症候群心電図

症例2 高齢初産，胎児心音が徐脈であるため帝王切にて出生．生下時体重2,640gで，出生後も徐脈であるため生後2日に入院．心音鈍，整，心拍50～60/分．肝腫大，四肢関節の変形，第2第3指趾重合，両側猿線を認めた．心電図では著しいQT延長($QTc=0.73$)，右軸偏位，心房負荷，異常Q波，胸部誘導で陰性T波が見られる．

Holter ECG

図3 QT延長症候群心電図

症例2のホルター心電図所見．

上段では2：1房室ブロック，下段ではT wave alternansを認める．

心エコー図では中隔の非対称性肥厚をもつ左心室肥厚と拘束パターンを認めた．4ヵ月目に心陰影拡大し，電気生理学的検査時に急死した．

異常が報告され，先天性と後天性の境界が不鮮明になってきている．

病理学的には洞結節，房室結節や心室筋の限局性神経節炎，両側星状神経節の小円形細胞浸潤を伴う

図4 QT 延長症候群病理像

上段：肉眼所見。心重量 60 g，心室中隔厚 11 mm，側壁 7 mm と肥厚し，両心室心内膜の線維肥厚を認めた。

下段：心室弱拡大像。左側が心内膜側，右側が心外膜側。Purkinje 様細胞が心内膜よりだけでなく，中層を越えて外層までの心筋層内に認められる。

神経節炎，左側星状神経節の血管周囲性小円形細胞浸潤と変性など¹³⁾や弁，刺激伝導系の異常など¹⁴⁾が報告されている。

図 2，3 は QT 延長症候群剖検例の心電図で (表 2 の症例 2)¹⁵⁾，徐脈，両側肘，膝関節伸展障害，足底揺り椅子状変形，第 2 第 3 指趾重合を認め，心電図では著しい QT 延長 (QTc=0.73)，2：1 房室ブロック，T wave alternans，心エコー図では中隔の非対称性肥厚をもつ左心室肥厚と拘束パターンを認めた。心室中隔厚 11 mm，側壁 7 mm と肥厚し，両心室心内膜の線維性肥厚を認めた。本例の組織所見では，Purkinje 様細胞の心筋層内の出現が特異的であった (図 4)。Purkinje 様細胞は横切面では緻密層中間以上に深く存在した (図 5)。本例は合指趾症を合併した^{16),17)}QT 延長症候群で，また 2：1 房室ブロックをも合併した特殊例¹⁸⁾である。QT 延長症候群自験例 5 例 (表 2) の検討ではいずれも Purkinje

図5 QT 延長症候群 (症例 2) の Purkinje 様細胞の分布模式図

(岡田了三先生原図，改変)

表 2 QT 延長症候群の臨床病理学的所見

症例	年齢・性	家族歴	経過	心電図	病理
1	2月女児	なし	哺乳中チアノーゼ 呼吸停止急死	VT 0.58	斑状虚血壊死 心内膜下プルキンエ様空胞心筋層
2	5月女児	なし	胎児期心音徐脈 生後2日、HCM β 遮断薬無効	2:1AVB 検査中急死	心筋症、EFE プルキンエ細胞層延長
3	7歳女児	同胞 2/4急死	5歳で腎盂炎 QT延長指摘 β 遮断薬有効。急死	負荷中にVf 0.68	前中隔錯綜配列、 プルキンエ細胞層進入
4	10歳男子	不明	1歳より引きつけ頻回 野球中に突然死	0.55	筋束性錯綜配列
5	34歳女性	不明	感冒後、失神	0.52	散在性心筋障害、 小円形細胞浸潤
6	73歳女性	急死2 QT延長4名	9年前より疲労時に失神 尿毒症となり心停止	VT,Vf 0.62	心室中隔線維症 プルキンエ細胞層進入 心筋錯綜配列

様細胞の増殖，通常の心内膜下領域ではない心室筋層内での異常な部位での出現，心筋錯綜配列などの病理所見が見られた。

QT 延長症候群では，従来より実験的に QT 延長を起こしうる神経節の病変が注目されてきたが，この心筋構築の異常，Purkinje 細胞の腫大は，心筋再分極異常に関連する所見と思われるが，この所見に言及する報告はまだない。また，この所見と M 細胞^{19),20)}との関係は今後の検討を要するが，Purkinje 細胞は筋層内には存在しないことが，M 細胞が Purkinje 細胞でないことの理由の 1 つにあげられている²¹⁾ので，この所見は意味をもつと考えられる。

II. 催不整脈基質の病理

頻脈性致死性不整脈の基質として重要であるのは，異所性の自動能亢進とリエントリー回路形成である。

リエントリー回路形成には，一方向性ブロックと slow conduction が必要である。一方向性伝導障害は興奮回復の局所的不均一性または，細かい筋束が太い筋束に結合・分岐する解剖学的な変化により生じ，細かい筋束が太い筋束全体を興奮させられない電流出力しか伝導しない場合，細かい筋束からの電

氣的興奮はブロックされるが，太い筋束の電流出力は細かい筋束を興奮させるに十分なため逆伝導されると想定されている。

Slow conduction 形成には心筋脱落と間質線維症の増加が必要で，その形成には心筋脱落と結合組織増生が関与する。心筋細胞脱落により複雑な電氣的興奮伝搬路が形成され(remodeling)，間質結合組織の増生は，細胞間伝導に対する電気抵抗を高め，心筋細胞の電氣的側側伝導を阻害する。

心室頻拍の発生には His 束分岐部以遠の心室内での，Purkinje 細胞自動能の異常興奮，または，Purkinje 細胞作業心筋接合部，脚，作業心筋内のリエントリーによるものの他に，撃発活動(triggered activity)によるものが知られる²²⁾。梗塞後の心室頻拍では，梗塞周囲の心筋組織または周囲の(正常心筋と線維組織との)混在組織が頻拍刺激の発生源であり，周囲心筋細胞は slow conduction および一方向性伝導障害を示すなどの特徴をもつ²³⁾とされている。梗塞後の持続性心室頻拍剖検例による検討では，心内膜下に残存する幅 1 mm 以上のリボン状の広がりをもつ 10 層弱の心筋層が心室頻拍のリエントリー回路と想定されていた。しかし，心臓移植被移

植者心の灌流心の研究²⁴⁾では、リエントリーを生じ得る領域は通常のマッピングで検出不能なほど小さいことがあり、必ずしも全ての心室頻拍が心内膜側の残存心筋層付近からだけではなく、心筋壁内や心外膜下心筋層から生じ得ることが明らかにされた。梗塞内の残存心筋細胞の活動電位がほぼ正常で、梗塞後心室頻拍外科切除心筋の膜電位は僅かにしか低下していない²⁵⁾ので、リエントリーが心筋細胞線維の異常な geometric 配列によることが明らかにされたといえることができる。

III. ま と め

催不整脈基質の形成は、心筋炎、虚血または心筋疾患などによる心筋障害後の心筋細胞配列の途中途絶と立体構築変化（リモデリング）が、興奮のリエントリーに適した回路を形成するか、障害部や病巣周囲の残存心筋の分布が、自動能亢進を発生・増幅・伝播させるのに適した広がりを示す場合に生じると考える。

謝辞

貴重な御助言を戴きました 順天堂大学名誉教授、現群馬パース看護短期大学学長 岡田了三先生、また、貴重な症例の供覧をご許可戴きました亀田総合病院小児科 井埜利博先生に深謝いたします。

本研究は車両競技公益資金記念財団平成10年度がん・心臓病の基礎的研究助成事業「QT延長症候群の発生機構と臨床像」研究費の補助を受けた。

〔文 献〕

- 河合祥雄：房室ブロックの病理。杉本恒明編集「不整脈学」，南江堂，東京，1992，419
- 岡田了三，石田一樹，岩 喬：心室頻拍と心室細動……その形態学的背景。心臓 27:374，1995
- McKenna WJ, Thiene G, Nava A, Fontaliran F, Blomstrom-Lundqvist C, Fonataine G, Camerini F: Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/ cardiomyopathy. Br Heart J 71: 215, 1994
- Ahmad F, Li D, Karibe A, Gonzalez O, Tapscott T, Hill R, weilbaeher D, blackie P, Furey M, Gardner M, Bachinski L, Robert R: Localizaion of agene responsible for arrhtymogenic right ventricular dysplasia to chromosone 3p23. Circulation 98: 2791, 1998
- Basso DC, Thiene G, Corrado D, Angelini A, Nava A, Vakente M: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Dysplasia, dystrophy, or myocarditis? Circulaton 94: 983, 1996
- 村井達哉，松尾義裕，中村俊彦，村井直子，栗原克由，黒田直人，今井三喜，乾 道夫，井出一三，川口直彦，寺岡邦彦，武石 詢：青壮年の突然死剖検例にみられた parchment-like right ventricle の臨床病理学的検討。法医学の実際と研究 32: 183,1989
- 岡田了三，河合祥雄，鈴木宏昌，河野靖子，中里祐二，牧口光幸，加藤法喜，野村徳之，林 俊之，逸見英雄，酒井寛人，佐藤英俊：特異な左室病変を有する催不整脈性右室異形成症。厚生省特発性心筋症調査研究班平成5年度研究報告集，平成6年，61
- Kawai S, Nakasato Y, Okada R, Sueyoshi N, Murai T: Pathologic experience in Japan: Outer layer involvement of the left ventricular myocardium and selective preservation of the right ventricular trabeculae. in “Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy / Dysplasia. ed by Nava A, rossi L, Thiene G, Elsevier, Amsterdam, 1997, 94
- Nakayama Y, Shimizu G, Hirota Y, Saito T, Kino M, Kitaura Y, Kawamura K: Functional and histologic correlation in patients with dilated cardiomyopathy: an integrated evaluation by multi-variated analysis. J Am Coll Cardiol 10: 186, 1987
- Lo YS, Billingham M, Rowan RA, Lee HC, Liem LB, Swendlow CD: Histopathologic and electrophysiologic correlations in idiopathic dilated cardiomyopathy and sustained ventricular tachyarrhythmia. Am J Cardiol 64: 1063, 1989
- 石田一樹：非虚血性心室頻拍症の心筋病理像—手術時切除心筋材料による検討—。金沢大学十全医学会雑誌 99: 604, 1990
- Geelen JLMC, Doevendans PA, Jongbloed RJE, Wellens HJJ, Geraedts JPM: Molecular genetics of inherited long QT syndrome. Eur Heart J 19: 1427, 1998
- Eggeling T, Höher M, Osterhues H-H, Kochs M, Weismüller P, Hombach V: The arrhythmogenic substrate of the long QT syndrome: Genetic basis, pathology, and pathophysiologic mechanisms. Eur Heart J 14 (Suppl E): 73, 1993

- 14) Pellegrino A, Ho SY, Anderson RH, Hegerty A, Godman MJ, Michaelsson M: Prolonged QT interval and the conduction tissues. *Am J Cardiol* 58: 1112, 1986
- 15) Ino T, Iwahara M, Nishimoto K, Akimoto K, Yabuta K, Eguchi M, Okada R: Infantile hypertrophic cardiomyopathy with QT prolongation. *Jpn Heart J* 27: 893, 1986
- 16) Marks ML, Whisler SL, Clericuzio C, Keating M: A new form of long QT syndrome associated with syndactyly. *J Am Coll Cardiol* 25: 59, 1995
- 17) Marks ML, Trippel DL, Keating M: Long QT syndrome associated with syndactyly identified in female. *Am J Cardiol* 76: 744, 1995
- 18) Trippel DL, Parsons MK, Gillette PC: Infants with long-QT syndrome and 2:1 atrioventricular block. *Am Heart J* 130: 1130, 1995
- 19) Sicouri S, Antzelevitch C: A subpopulation of cells with unique electrophysiological properties in the deep subepicardium of the canine ventricle. The M cell. *Circ Res* 68: 1729, 1991
- 20) Sicouri S, Antzelevitch C: Drug-induced afterdepolarizations and triggered activity occur in a discrete subpopulation of ventricular muscle cells (M cells) in the canine heart: quinidine and digitalis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 4: 48, 1993
- 21) Drouin E, Charpentier F, Gauthier C, Laurent K, Le Marec H: Electrophysiologic characteristics of cells spanning the left ventricular wall of human heart: Evidence for presence of M cells. *J Am Coll Cardiol* 26: 185, 1995
- 22) 瀬川和彦, 松尾博司: 心室頻拍の発生機序と分類. 杉本恒明編集, 不整脈学, 南江堂, 東京, 1992, 263
- 23) Henthorn RW, Rudy Y, Waldo AL: Evolving concepts regarding the role of tissue structure in arrhythmogenesis in the infarcted human heart. *J Am Coll Cardiol* 15: 1608, 1990
- 24) de Bakker JM, Coronel R, Tasseron S, Wilde AA, Opthof J, Janse MJ, van Capelle FJ, Becker AE, Jambroes G: Ventricular tachycardia in the infarcted, Langendorff-perfused human heart: role of the arrangement of surviving cardiac fibers. *J Am Coll Cardiol* 15: 1594, 1990
- 25) de Bakker JM, Capelle FJ, Janse MJ, Wilde AA, Coronel R, Becker AE, van Hemel NM, Hawer RN: Reentry as a cause of ventricular tachycardia in patients with chronic ischemic heart disease: Electrophysiologic and anatomic correlation. *Circulation* 77: 589, 1988