特集 Marfan 症候群

Marfan 症候群から何を学ぶか**

What Can We Learn with the Marfan's Syndrome?

岡 田 了 三*

Ryozo OKADA, M.D.

Marfan 症候群は図 1 にその肖像を示すフランスの小児科医である Bernard-Jean Antonin Marfan (1858—1942) が、1896年に骨格に著しい異常のある 5 歳半の女兒を dolicoostenomelia (長く細い四肢) と名付けて報告したのが始まりである¹⁾。以後 arachnodactyly (クモ状指)、漏斗胸、脊椎側彎、ectopia lentis (水晶体脱臼)、解離性大動脈瘤など全身結合組織に広汎な異常が出現する体染色体性優性遺伝をする先天性結合組織病であることが判明した。その体型、顔貌はまことに特長的で図 2 に示す Lincoln が本症の特長的所見を備えている。丸顔の Marfan とは、対称的で人は自分と異質の対象に興味をもつことを示しているようである。

遺伝子異常にもとずき、表現型が多彩となる Marfan 症候群の研究をしてみると、その病像の中に、我々が後天性と考えている種々の疾患にみられる異常と実に類似しているものがあることに気付く。ここでは著者の専門領域である心臓血管系異常について、Marfan 症候群から何を学べるか？ 具体的に例を挙げてみたい。

I. Marfan 症候群にみられる心臓血管系異常

1. 解離性大動脈瘤；dissecting aneurysm of the aorta.

* 順天堂大学医学部・循環器内科
Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Juntendo University School of Medicine,

** 第221回順天堂医学会学術集会 (May 27, 1982)
(July 7, 1982 受付)

図 3 は Marfan 症候群の大動脈壁に発生した嚢状中膜壊死, cystic medionecrosis の組織像である。図で暗色調の部位には酸性ムコ多糖体 (aMP S) を含む結合組織基質が増量しており、上方は内膜での生理的範囲内の増量とみられるが中央以下の不規則島状部分では、中膜平滑筋細胞の異状脱落と、基質貯留が病的に発生している。

図 4 は大動脈基部での中膜解離を示す²⁾。解離腔は大動脈弁輪近くまで達し、内部に凝血塊を満す。図 3 に示す中膜壊死巣に原発した中膜の裂け目が進行性に広がったものと理解されるが、図の解離腔の右側にみえる大動脈内側片は中膜の弾性板が規則正しく並び、その数を調べると 29 層存在する。図の左側の大動脈外側片は中膜の外側片を含み、その弾性板の配列は内側片ほど規則正しくない。本例では解離の発生後、壁の弱まりによる内腔拡大に伴う大動脈弁輪の拡大が、大動脈弁閉鎖不全を発生させたが、図の右下に示す大動脈弁には、一見器管的病変はみられない。

大動脈病変が中膜変性にとどまり、解離を発生しない場合でも壁の支持力の低下は内腔の拡張を発生させて大動脈瘤をつくる。肺動脈の壁にも同様の病変を発生することが知られている³⁾⁴⁾。

2. 弁逸脱, prolapse of the valves.

図 5 は Marfan 症候群で、大動脈弁輪の拡大と、弁尖の下方への逸脱の共存を示す。大動脈弁閉鎖不全の持続が、左心室の拡張、肥大を 2 次的に発生させたものとみられる。逸脱している弁尖は大型であるがむしろ薄く、とくに変形もない。

図 6 はその組織像で弁体の一部に図 3 に類似し

図1 Marfan 顔写真

図2 Lincoln 像

た、結合組織基質に富む粘液腫様空間 (myxomatous space) を認める。その部では結合組織線維の配列は粗で細胞成分が多い。この部は本来 Spongiosa に相当するもので、このような所見を呈する層の存在そのものは病的意味を持たないが、Marfan

症候群では、その分布状態が不規則で、量が増加する点に問題がある。この粘液腫様変化は、結合組織としての支持力を弱めるために弁が引き延されて、逸脱するに至ると考えられる。

図7は拡大の目立つ大動脈弁輪の強拡大図である。散在する線維芽細胞、線維細胞は好塩基性に染る原形質をもって腫大し、大量に aMPS を産生している。その周囲でコラーゲン線維の配列が乱れ、組織間隙が増加して、支持力が弱まる形をとることが判明する⁵⁾。

同様の変化は僧帽弁および弁輪にも発生する⁶⁾。若年発症者に僧帽弁閉鎖不全が多く、遅れての発症に大動脈弁閉鎖不全が多い傾向があるといわれている。

3. 房室伝導障害, atrioventricular conduction disturbance.

Marfan 症候群には、房室ブロックの合併がある。その病理学的検討では図7にみるような結合組織病変が、心房・心室の境界をなす中心線維体に発生し、その中を貫通する His 束に2次性病変を惹起する事実が示される。

4. 合併心奇形, associated cardiovascular anomalies.

Marfan 症候群には、ときに大動脈縮窄症、心房中隔欠損症、心室中隔欠損症、動脈管開存症、Fallot 四徴症、2尖大動脈弁、右向心などが合併する。

II. Marfan 症候群以外にみられる類似病変との比較

1. 結合組織病変と aMPS

図8は非 Marfan 病の解離性大動脈瘤の組織像である。A に示す弾性線維染色でみる解離腔は、図の右側に示す中膜の内層、即ち規則正しい29層の弾性板の配列をもつ層と、図の左側に示す弾性板の配列が疎であるほぼ同じ厚さの外層の間に入っている。この解離腔に相当してBに示す aMPS の貯留を示す嚢状中膜壊死の所見がえられる。この所見は Marfan 症候群のそれと全く同一で、組織学的に両者を区別することは不可能に近い。

解離腔が何故、中膜を規則正しい29層の弾性板をもつ内側と、外側にわけるかという疑問は、この中膜内側29層は哺乳類一般の遺伝子により決定される基本的な構造で、それより外側は体形など2次的要因により付加される2次的構造物である

という見解⁷⁾で一応解決される。即ち、大動脈壁内の結合織の弱まりは病因の如何を問わず、哺乳類共通の基本的構造と、付加された新構造との間の弱点に裂け目を発生する結果を招くことになる。この点で Marfan, 非 Marfan 間に相違は見

図3 大動脈の嚢状中膜壊死性, $\times 100$, コロイド鉄染色

図4 解離性大動脈瘤, $\times 5$, アザン染色
D: 解離腔, AV: 大動脈弁, RV: 右心室

図5 大動脈弁逸脱(↓).

図6 大動脈弁の粘液腫様変化,
 $\times 30$, 鍍銀染色.
Sp: Spongiosa.

図7 大動脈弁輪,
 $\times 400$, H-E 染色.

出せず、むしろ aMPS の局所的貯留という現象に共通点があるだけである。

図 9 は遺伝的に aMPS の代謝異常のある Hurler 症候群⁸⁾ の大動脈の組織像である。やはり中膜の内層 29 層とその外側の間にプール状の aMPS 貯留がみられる。その所見は著しく嚢状中膜壊死に似るが、この疾患では解離性大動脈瘤は全く発生しない。

その相違点を明らかにするため、Berenson ら⁹⁾

図 8 解離性大動脈瘤 (非Marfan病). 矢印は解離腔を示す。

A. $\times 100$, ワイゲルト・ワンギーソン染色.
B. $\times 100$, アルシアンブルー染色.

は Marfan 症候群と Hurler 症候群の尿中 aMPS の分画を行って、Marfan ではコンドロイチン硫酸 A と C が多く、Hurler ではヘパリン硫酸とコンドロイチン硫酸 B が多いことを証明した。血管壁に酵素消化法を適用した羽里の成績⁴⁾ も同じであり、組織学的に類似していても aMPS 分画に相違があることになる。興味あることに、著者らの大

図 9 Hurler 症候群の大動脈. 矢印は aMPS 貯留部. $\times 40$, ワイゲルト・ワンギーソン染色.

図10 僧帽弁逸脱症. 矢印は逸脱部.

A: 肉眼所見, B: $\times 5$, ワイゲルト・ワンギーソン染色.

動脈硬化と aMPS の関係をみた仕事¹⁰⁾で、大動脈壁内 aMPS 中コンドロイチン硫酸 B の増加とコラーゲンの増加と相関があり、コンドロイチン硫酸 A および C はコラーゲンと無関係であることが判明した。この結果を Marfan と Hurler に当てはめると、Marfan では aMPS の貯留がコラーゲン増生にならないため壁支持力の低下のみ目立ち、Hurler では線維症の進展により支持力が増すため解離や拡張を生じないと説明できる。勿論両疾患とも全身病であるから、Marfan の弁膜での aMPS 増加は弁の肥厚を生じないで弱まりだけ発生し、

図11 老人性大動脈弁閉鎖不全。×12, ワイゲルト・ワンギーソン染色。

Hurler のそれでは肥厚が目立つ事実も同様に説明可能である。

図10は非 Marfan 病の僧帽弁逸脱症候群を示す。Aにみるように僧帽弁後尖は小ドーム状に変形して心房側へ突出している。その部分の組織像ではBのように粘液腫様にみえる aMPS を多く含む Spongiosa の増加が目立つ¹¹⁾。病理所見からは Marfan 症候群のそれと区別するのが難しい程類似している。典型的な僧帽弁逸脱症の患者は Marfan 病とはいえないまでも、長身瘦軀で指趾が細長で、外観も何となく Marfan 的であることは多くの臨床医が既に気付いている事実である。この疾患では、おそらく、扁平胸やストレートバックによる心臓の前・後方向からの圧迫が、僧帽弁口の角度を急峻化して弁の閉鎖状態を不完全にすることに端を発し、閉鎖線のズレが弁の一部に血行力学的ストレスの増大を招いて局所的に aMPS 増大を生じたものであろう。aMPS 増加に対応してコラーゲンが増加すれば、弁の支持力が増大して逸脱の進行は止るはずであるが、その反応が体質性ないし、僅かな後天性異常によって不十分であると、すでに述べた理由により、aMPS 増加分だけ弁支持力が低下して逸脱が進行すると考えられる。従って本症候群の発現には、Marfan

図12 老人の中心線維体, ×400, トルイジン・ブルー法。

図13 老人の His 束末端, ×40, 鍍金染色。

に似た体質の上に、弁膜に末端をもつ自律神経の異常興奮、軽い弁膜炎、日常の弁開閉ストレス等が誘因となって、次第に僅かな弁の弱まりを拡大生産する過程が必要なのであろう。

このようにしてみると、Marfan 症候群では基盤にある結合組織の弱まりを、aMPS の分画異常で一部説明可能であることがわかる。ただし他の遺伝性ムコ多糖体蓄積症と異なり、aMPS の出現様式は、あくまで正常様式に沿っており、aMPS 代謝に与る酵素欠損により無限に増加する形はとっていない。その点では Marfan 症候群では aMPS 代謝と連結する蛋白代謝などに、軽度の失調があってコラゲンや弾性線維の強度が不足することに本態があるのかも知れない。

2. 老化による結合組織病変との相関

図11は老人にみられる弁下垂型大動脈弁閉鎖不全症の後尖の組織像である。閉鎖縁近くでの横断面で、上方の Proximalis 線維弾性症の構造は乱れ、第2層の Spongiosa が増大して粘液腫様外観を呈し、弁の支持に最も力がある Fibrosa は大部分失われている。そのため弁の支持力が低下して下垂または下方へ逸脱して弁の閉鎖不全を発生したとみられる¹³⁾。その基盤には、老化による結合組織代謝の低下が、機械的ストレスに対応して増加する aMPS に対応してコラゲンを増加させる能力を鈍麻させる事実がかくれている。

Marfan 症候群の弁逸脱が若年で僧帽弁、それより後で大動脈弁に出現する事実は、リウマチ性弁膜症のそれと共に、弁の開閉に際しての機械的ストレスが、僧帽弁では収縮期血圧から拡張期0までの幅をもち、大動脈弁では収縮期血圧と拡張期血圧までの幅に狭まることから、機械的ストレスが病因となる程若年発症するのは僧帽弁という論理が成り立つ。一方、弁表面をこする血流刺激は弁口面積の小さい大動脈弁の方がつよい筈で、その傾向がはっきりする成長後に大動脈弁病変が優位に立つと説明できる。この点では Marfan 症候群、リウマチ熱、老年性変化もすべて同一の基盤に立つ引き金因子として機械的刺激を挙げざるを得ない。老化弁における支持力底下の元凶とな

る aMPS の局所的増加は、機械的刺激に対応して増加した aMPS が、連動する蛋白質などの代謝の低下により消費不十分で遺残するためと解釈できる。

図12は老人の中心線維体の組織像で、一見軟骨様外観を呈する変性した結合組織内では、少数の線維芽細胞が aMPS を産生して、胞体内およびその周囲に相当量の基質を保持する所見がえられる¹⁴⁾。中心線維体は心房・心室の境界をなして、心臓収縮の支点となるため、収縮に際しての機械的ストレスを多く受けるので、その結合組織は常に、或る程度の代謝活性を支持する必要性に迫られている筈である。老化の進行とともにその代謝活性は低下する一方、ポンプとしての心仕事量の低下は一定限度以下には成りえないため、部分的に aMPS 過剰状態が出現するものとみられる。この状態が、老人の中心線維体およびそれに隣接する左側弁輪の石灰化の誘因をつくるのであろう。

図13は老人の房室ブロック例の His 束末端の組織像である。伝導系細胞は半数以上が失われて、配列は粗となり、その間隙には aMPS を含む粗な線維症がみられる。His 束の上下は老化変性した中心線維体により挟まれており、おそらく中心線維体内で局所的に増加した aMPS が His 束内へ流入して、伝導系細胞を傷害・脱落させてブロックを発生したものであろう¹⁵⁾。この組織像は Marfan 症候群や Hürler 症候群のブロック例と共通点があり、aMPS の代謝失調が、老人性であろうと先天性であろうと結果として同じ病変を招くものといえる。

3. その他

Marfan 症候群に伴う先天性奇形の大部分は結合組織の代謝失調が胎児期に表現されたとみなすことにより説明できる。即ち心房中隔も心室中隔も、左右の隔壁として完成する最後の段階では結合組織の増殖が必要で、その詰めの段階で代謝失調が顕在化すれば、隙間をのこして中隔の発育が停止してしまうとみなされる。半月弁や大動脈の発育時点で、この異常が発現すれば、大動脈縮窄や半月弁奇形が出現しても不思議ではない。多くの

先天性心奇形の病因闡説で説明されており、遺伝性素因と母胎内での環境異常の総和で決定されるとみられている。この点 Marfan 症候群では素因が相当重いのので僅かな環境因子の相加で奇形を発生する可能性がある。

Marfan 症候群は、遺伝的発症があり予後は良くない疾患であるため、その発病者はかなりの精神的重圧を受ける条件を備えている。その割には、一般的に性格は明るく、Lincoln にみるようなユーモアを解する良い性格であることが多い。この点は天の配剤として、せめてもの救いがある。しかし、その中に幻覚、昏迷、興奮状態など精神分裂病様症状を呈す例も少数含まれている¹⁷⁾。病因上の関係の有無は今日なお不明であるが、今後研究の必要がある。

ま と め

Marfan 症候群は遺伝的結合織病として、一疾患単位を形成するが、その病気の本態としての酵素異常や代謝異常を正確に指示することは、今日未だ不可能である。一方本病に合併する解離性大動脈瘤、大動脈・肺動脈拡張、大動脈弁・僧帽弁逸脱、房室伝導障害、先天性奇形などを、非Marfan例と比較してみると、aMPS の代謝を含む結合織異常の本態が臆気ながら浮び上がって来る。とくに老化に伴う結合織の弱まりは、全体として、かなり Marfan 症候群のそれと類似しており、その点で本病は先取りした老化とも早期老化病ともいえる成分を持つものであろう。

文 献

- 1) 荒島真一郎：日本臨牀，40，188，1982.
- 2) 安倍千之，羽里信種，岡田了三，北村和夫，高木俊孝：内科24，1173，1969.
- 3) 西条 敬，脇屋義彦，羽里信種，上杉昌秀，岡田了三，北村和夫，高木俊孝：臨床心音図 3，517，1973.
- 4) 羽里信種：順天堂医学 21，263，1975.
- 5) 岡田了三：日本臨牀 37，1095，1979.
- 6) 内藤達男，永沼万寿喜，松尾準雄，島田宗洋，清水興一，秦 順一，大島正浩，岡田了三：心臓 6，561，1974.
- 7) Wolinsky, H. & Glagor, S. : Circulation Res., 20, 99, and 409, 1967.
- 8) 木村 篤，林 四郎，古関正意，鶴見膠一：医学のあゆみ，119，517，1981.
- 9) Berenson, G.S. & Geer, J.C. : Arch. Int. Med., 111, 58, 1963.
- 10) Okada, R., Hazato, N., Nishijo, T. & Sugiura, M. : Jpn Circulation J., 37, 253, 1973.
- 11) 坂本二哉：日本臨牀，40，982，1982.
- 12) 北村和夫，岡田了三，羽里信種，高木俊孝：臨床科学，5，345，1969.
- 13) Sugiura, M., Okada, R., Hiraoka, K., Ohkawa S. : Jpn Heart J., 10, 20, 1969.
- 14) 岡田了三：興和医報，14(3)，16，1970.
- 15) 岡田了三：綜合臨床，20，326，1971.
- 16) Okada, R., Rosenthal, I.M., Scaravelli, G. & Lev, M. : Arch. Path., 84, 20, 1967.
- 17) 高橋 滋，相原芳昭，神岡芳雄，堀口佳男：精神医学，21，1357，1979.