

最終講義

心臓病理から学んだこと

東京女子医科大学病理診断科

ニシカワ トシオ
西川 俊郎

(受理 平成27年3月20日)

Final Lecture

Practice and Experience in Cardiovascular Pathology

Toshio NISHIKAWA

Department of Surgical Pathology, Tokyo Women's Medical University

Cardiomyopathy is one of the most important diseases in cardiovascular pathology. It is defined as a disorder of the myocardium that is associated with cardiac dysfunction. Endomyocardial biopsy is a useful diagnostic tool for cardiomyopathy that was first developed in 1962 by Dr. Souji Konno, a professor of cardiovascular surgery at Tokyo Women's Medical University. Since then, this technique has been used worldwide in clinical cardiology for recognizing and diagnosing cardiomyopathies, arrhythmias, and other cardiac conditions. Recently, this procedure was found to be useful for recognizing the rejection phenomena by obtaining a tissue sample from a transplanted heart. The practical process of a pathological diagnosis and analysis of the endomyocardial biopsy sample is described in this manuscript.

Key Words: cardiovascular pathology, cardiomyopathy, endomyocardial biopsy

はじめに

心臓病理に関して病理診断科がかかわる病理標本としては、その主たるものは心筋生検標本である。心筋生検は東京女子医科大学の榊原教授、今野教授、関口教授が1962年に世界に先がけて初めて実施した方法¹⁾、現在では循環器の検査の一つとして全世界で日常的に行われている。心筋生検の目的は、①心筋症の診断、②心筋症の治療方針の指針、③心筋症の予後の推定、④心臓移植登録に際しての重要情報の取得、⑤心臓移植後の拒絶反応の判定等である。心筋症はWHOの定義²⁾では「心機能障害を示す心筋の疾患」であり、分類としては拡張型心筋症 (dilated cardiomyopathy : DCM)、肥大型心筋症 (hypertrophic cardiomyopathy : HCM)、拘束型心筋症、不整

脈源性右室心筋症 (arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy : ARVC) および分類不能心筋症があり、その他に特定心筋症 (いわゆる二次性心筋症) がある (Table 1)。心筋症の位置付けとして、Fig. 1 に本学における心血管疾患の剖検数を示すが、虚血性心疾患に次ぎ、決してまれではないことがわかる。心筋生検の実施数は本学が日本で最も多く、Fig. 2 はその内訳である。DCM や HCM が多いが、ARVC や心筋炎、サルコイドーシスも少なくない。

1. 拡張型心筋症 (dilated cardiomyopathy : DCM)

DCM は心筋の種々の障害の結果、心室の拡張をきたし、収縮機能障害、心不全を示す心筋症である³⁾。本症では両心室が大きく拡張し、組織学的には心筋細胞の変性・脱落、線維化などがみられる (Fig. 3)。

Table 1 Definition and classification of cardiomyopathy from the World Health Organization (WHO)/International Society and Federation of Cardiology (ISFC)

Definition: a disease of the myocardium associated with cardiac dysfunction
 Classifications:

- DCM (dilated cardiomyopathy)
- HCM (hypertrophic cardiomyopathy)
- RCM (restrictive cardiomyopathy)
- ARVC (arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy)
- Unclassified cardiomyopathy
- Specific cardiomyopathy

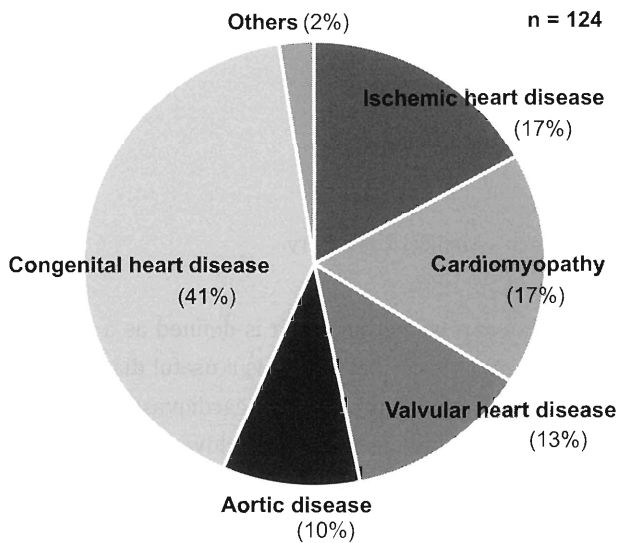


Fig. 1 Breakdown of the autopsy cases with cardiovascular diseases at Tokyo Women's Medical University (1999-2003)

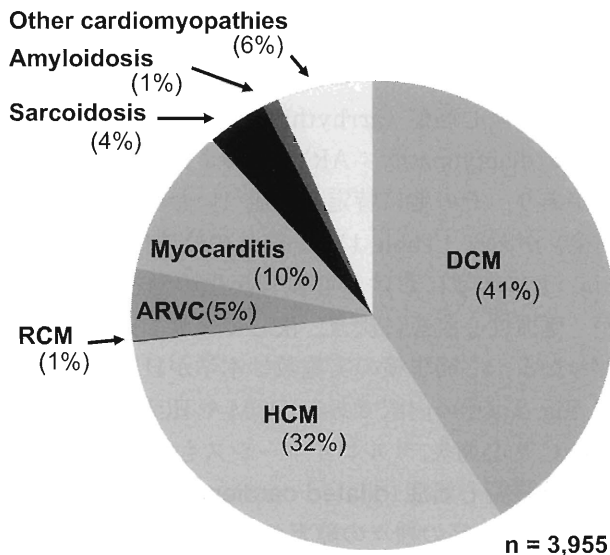


Fig. 2 Breakdown of the endomyocardial biopsies for cardiomyopathy at Tokyo Women's Medical University (1966-2013)

DCM: dilated cardiomyopathy, HCM: hypertrophic cardiomyopathy, RCM: restrictive cardiomyopathy, ARVC: arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy.

Fig. 3 Histopathological aspect of the endomyocardial biopsy from the right ventricle with dilated cardiomyopathy. Myocyte degeneration and fibrosis are observed.

Fig. 4 Histopathological aspect of the endomyocardial biopsy from the right ventricle with myocarditis. Myocytolysis and lymphocyte infiltration are shown.

Fig. 5 Histopathological aspect of the endomyocardial biopsy from the right ventricle with sarcoidosis. Epithelioid granuloma with multinucleated giant cell is observed.

Fig. 6 Histopathology of the endomyocardial biopsy from the right ventricle with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) and hypertensive cardiomyopathy (HHD). Myocyte hypertrophy with disorganization is observed in HCM, and only mild myocyte hypertrophy with no disorganization is shown in HHD.

A: HCM (RV biopsy). Hypertrophy (+) and disorganization (+).

B: HHD (RV biopsy). Hypertrophy (±) and disorganization (-).

Fig. 7 Histopathological aspect of the endomyocardial biopsy from the right ventricle with amyloidosis. Amyloid deposition in the interstitium and vascular wall is shown.

Fig. 8 Histopathological aspect of the endomyocardial biopsy from the right ventricle with Fabry disease

A: Light microscopy with hematoxylin-eosin staining reveals vacuolar degeneration in the cardiomyocyte.

B: Electron microscopy reveals typical lysosomal inclusions with a concentric lamellar configuration in the cytoplasm.

Fig. 11 Histopathological aspect of the right ventricular endomyocardial biopsy from a patient who underwent heart transplantation. Myocyte necrosis with lymphocytic infiltration is observed.

進行性の心不全を呈し心臓移植の適応となる。DCMと鑑別すべき疾患として心筋炎があげられるが、心筋炎では心筋生検によりリンパ球をはじめとした炎症細胞浸潤と心筋細胞融解などの所見がみられ診断が可能となる (Fig. 4)。その他、鑑別を要する疾患としてはサルコイドーシス⁴⁾があげられる。この疾患は眼、皮膚、肺、リンパ節などに類上皮肉芽腫を呈する全身性疾患であるが、心臓にもしばしば病変を

生じて心拡大や心機能異常を呈し、DCMと鑑別が必要なことがある。心筋生検では線維化とともに類上皮細胞と多核巨細胞を含む類上皮肉芽腫が認められ (Fig. 5) 診断が確定する。サルコイドーシスはステロイド治療が有効である。その他に好酸球性心筋炎⁵⁾や薬剤性心筋症⁶⁾などがDCMの鑑別疾患となり、いずれも特徴的な心筋生検像を示すがここでは詳しくは省略する。

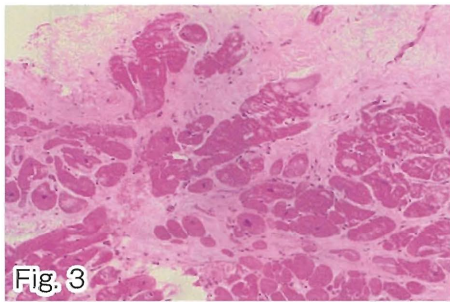


Fig. 3

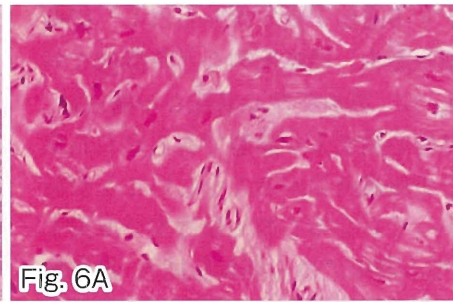


Fig. 6A

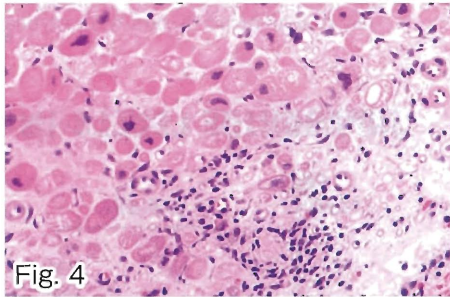


Fig. 4

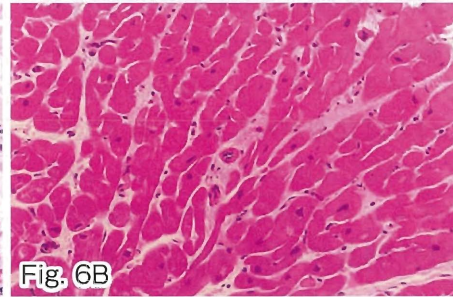


Fig. 6B

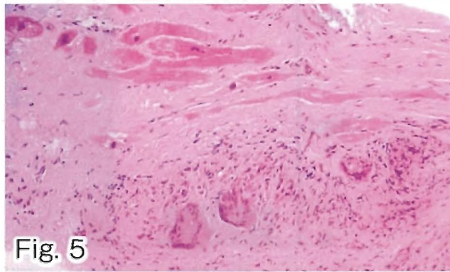


Fig. 5

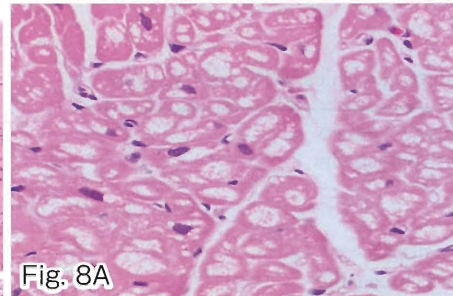


Fig. 8A

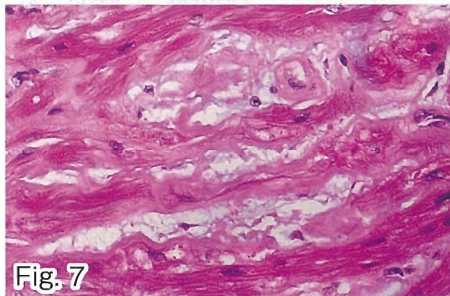


Fig. 7

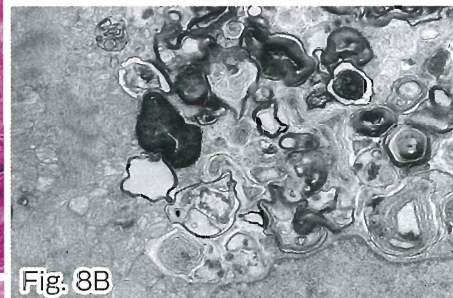


Fig. 8B

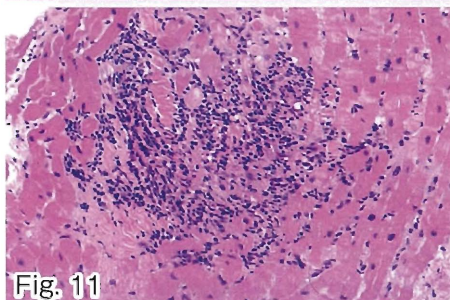


Fig. 11

2. 肥大型心筋症 (hypertrophic cardiomyopathy : HCM)

心肥大を示す心筋症としては、HCM のほかに高血圧性心筋症、アミロイドーシス、ファブリー病、フリコーゲン蓄積症、ミトコンドリア心筋症などがある (Table 2)。HCM は心室壁の異常な肥厚を示す疾患で、定型的には心室中隔の肥厚がより目立つことが多い (asymmetric septal hypertrophy : ASH)。しばしば収縮蛋白であるミオシンやトロポニンなどをコードする遺伝子異常がみられる⁷⁾。組織学的には、心筋細胞肥大、錯綜配列など特徴的な病変がみられる (Fig. 6)。高血圧性心筋症との鑑別は、同疾患が左心室では心筋肥大が顕著であるが右心室では肥大が目立たず組織所見がおとなしいことが特徴である⁸⁾。したがって右心室心筋生検標本で所見を比較すると、肥大型心筋症では心筋細胞肥大、錯綜配列がみられるのに対し、高血圧性心筋症では肥大も目立たず、また錯綜配列もみられないので (Fig. 6) 鑑別が可能になる。アミロイドーシスは全身疾患であるが心臓にもしばしば沈着がみられ、心室のびまん性肥大を呈して HCM と鑑別が必要になる⁹⁾。同疾患では心筋組織にアミロイドの沈着がみられるので心筋生検により鑑別が可能である (Fig. 7)。ファブ

リー病は糖脂質代謝異常症の一つで、全身に糖脂質の沈着を呈するが、ときに心臓以外で所見が目立た

Table 2 Cardiomyopathies with cardiomegaly

| |
|-----------------------------|
| Hypertrophic cardiomyopathy |
| Hypertensive cardiomyopathy |
| Amyloidosis |
| Fabry disease |
| Glycogen storage disease |
| Mitochondria cardiomyopathy |
| Noonan syndrome |
| Lentiginosis syndrome |
| Acromegaly |

Table 3 Standardized cardiac biopsy grading using acute cellular rejection adopted by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) in 1990 and 2004

| Grading of cellular rejection by endomyocardial biopsy | | |
|--|--|-----------------------------------|
| Grade | | 0-4: ISLT-1990 0-3R: ISLT-2004 |
| 0: | No rejection | |
| 1A: | Focal (perivascular) infiltrate without necrosis (1R) | |
| 1B: | Diffuse but sparse infiltrate without necrosis (1R) | |
| 2: | One focus only with aggressive infiltration and/or focal myocyte damage (1R) | |
| 3A: | Multifocal aggressive infiltrates and/or myocyte damage (2R) | |
| 3B: | Diffuse inflammatory process with necrosis (3R) | |
| 4: | Diffuse aggressive infiltrate, edema, hemorrhage with necrosis (3R) | |

NITRIC OXIDE IN THE HEART

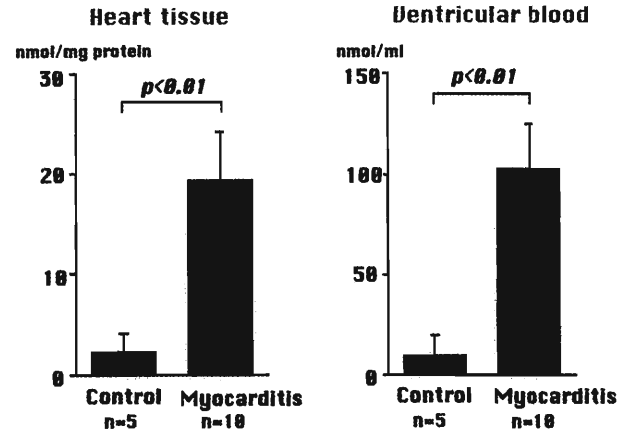


Fig. 9 Nitric oxide content in the heart tissue and ventricular blood of rats with myocarditis

SUPEROXIDE LEVELS IN THE HEART

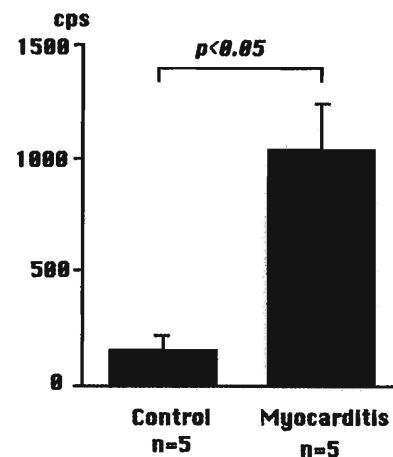


Fig. 10 Superoxide levels in the heart of rats with myocarditis

ず肥大型心筋症と鑑別が必要な場合がある¹⁰⁾。この場合は心筋生検により、心筋細胞の空胞変性 (Fig. 8A)、電顕では層状・ミエリン様の沈着物が心筋細胞内に認められ (Fig. 8B) 鑑別が可能になる。本症では酵素補充療法により治療が行われる。その他、グリコーゲン蓄積症⁹⁾やミトコンドリア心筋症⁸⁾でも心肥大を呈して HCM と鑑別が必要となるが、それぞれ心筋生検により、とくに電顕像が特徴的所見を示すので鑑別が可能になる。

3. 心筋炎における心筋障害の要因

DCM の項で鑑別疾患にあげた心筋炎は、ウイルスなどの原因により心筋の炎症、破壊が生じる疾患で、心不全や不整脈を呈する。心筋炎における心筋組織破壊のメカニズムとして、ウイルスによる直接破壊や NK 細胞由来のパーフォリンによる傷害などが知られているが¹¹⁾、必ずしも詳細にわかっている訳ではない。われわれはサイトカイン (TNF α , IL-1 β , IL-6 など) を介しての細胞破壊として、一酸化窒素やそれに派生するフリーラジカルの関与に着目し、動物実験を行って研究した。その結果、心筋炎の心筋組織や心室内の血液中では一酸化窒素の量が増加していることがわかった¹²⁾ (Fig. 9)。さらに、心筋組織中の一酸化窒素合成酵素の mRNA を測ってみると、心筋炎群で増加していることがわかり、免疫組織染色でも合成酵素の増強が心筋組織内で証明され、in situ hybridization 法により、免疫染色で陽性になった部位に一致して mRNA の発現が増強していることが判明した¹²⁾¹³⁾。また、心筋炎の心筋組織で superoxide が増加していることが証明された¹⁴⁾ (Fig. 10)。これらの結果から、心筋炎における心筋組織破壊には一酸化窒素が関与していることが示され、その増加とともに superoxide の上昇がみられ、心筋破壊への関与が示唆された。

4. 心臓移植

心臓移植は 1967 年に南アフリカ共和国のバーナード博士が初めて行って以来、現在では広く世界で実施されるようになった。移植後は拒絶反応を上手にコントロールするために心筋生検が必須となっている。その理由は、心筋生検以外の非観血的検査では拒絶反応を正確に評価することが難しいからである。心筋生検による細胞性拒絶反応の診断基準が国際心肺移植学会 (ISHLT) により規定されており (Table 3)、1990 年の規定では Grade 0 から 4 まで、2004 年の改定では、0, 1R, 2R, 3R となっているが、基本的には組織判定基準は変わっていない¹⁵⁾。

この判定基準に従って病理診断がなされ治療方針が決まる。Fig. 11 は細胞性拒絶反応の Grade 2 (1R) の例である。この細胞性拒絶反応の他に液性拒絶 (抗体関連拒絶) があり、この拒絶反応の判定には通常的光顕像の他に補体等の免疫組織染色が併用される¹⁵⁾。

おわりに

心筋症の原因解明、診断、治療の進歩はめざましいものがある。この中で病理診断は、診断の最終確定、病態や予後の推定、治療方針の決定などに対して重要な役割を果たしている。心筋症に限らず病理診断を下すにあたっては、単に病理組織像だけではなく、他の検査所見や臨床像などを総合的に検討したうえで決定することが重要であると考えられる。

最後に、私の恩師である、本学第二病理学元教授 梶田昭先生、循環器小児科元教授 高尾篤良先生、循環器内科学元教授 関口守衛先生、米国 Wisconsin 大学病理学 Professor Gilbert, 同 Stanford 大学心臓病理学 Professor Billingham に感謝の意を表し稿を終える。 (2014. 3. 1, 於弥生記念講堂)

開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) Sakakibara S, Konno S: Endomyocardial biopsy. *Jpn Heart J* 3: 537-543, 1962
- 2) Richardson P, McKenna W, Bristow M et al: Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation* 93: 841-842, 1996
- 3) 西川俊郎: 病理診断アトラス (5) 循環器系 I: 心臓—心筋症を中心に. *東女医大誌* 77: 406-411, 2007
- 4) Sekiguchi M, Numao Y, Imai M et al: Clinical and histopathological profile of sarcoidosis of the heart and acute idiopathic myocarditis, concepts through a study employing endomyocardial biopsy. I. Sarcoidosis. *Jpn Circ J* 44: 249-263, 1980
- 5) Take M, Sekiguchi M, Hiroe M et al: Clinical spectrum and endomyocardial biopsy findings in eosinophilic heart disease. *Heart Vessels Suppl* 1: 243-249, 1985
- 6) Koh E, Imashuku S, Kiyosawa N et al: Anthracycline-induced congestive heart failure in two pediatric leukemia cases and long term follow-up. *Pediatr Hematol Oncol* 5: 245-251, 1988
- 7) 西川俊郎: 話題の疾患遺伝子 肥大型心筋症. *小児科* 50: 1073-1076, 2009
- 8) 西川俊郎: 肥大型・拡張型心筋症の病態を示し鑑別が必要な特定心筋症. *病理と臨* 18: 533-540, 2000
- 9) 西川俊郎: 心筋症の原因, 病態生理はここまでわかった 心筋症の病理学. *内科* 103: 442-446, 2009
- 10) Nakao S, Takenaka T, Maeda M et al: An atypical variant of Fabry's disease in men with left

- ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* **333**: 288-293, 1995
- 11) Seko Y, Ishiyama S, Nishikawa T et al: Restricted usage of T cell receptor V α -V β genes in infiltrating cells in the heart with acute myocarditis and dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* **96**: 1035-1041, 1995
 - 12) Ishiyama S, Hiroe M, Nishikawa T et al: Nitric oxide contributes to the progression of myocardial damage in experimental autoimmune myocarditis in rats. *Circulation* **95**: 489-496, 1997
 - 13) Ishiyama S, Hiroe M, Nishikawa T et al: Inhibitory effects of vesnarinone in the progression of myocardial damage in experimental autoimmune myocarditis in rats. *Cardiovasc Res* **43**: 389-397, 1999
 - 14) Nishikawa T, Ishiyama S, Suzuki A et al: The role of superoxide and nitric oxide in the development of myocardial injury in rat myocarditis. *Microsc Microanal* **6** (suppl 2): 488-489, 2000
 - 15) Stewart S, Winters GL, Fishbein MC et al: Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant* **24**: 1710-1720, 2005



西川 俊郎 教授

略 歴

昭和 49 年 3 月 横浜市立大学医学部卒業
 昭和 51 年 4 月 横浜市立大学医学部小児科入局
 昭和 53 年 4 月 東京女子医科大学循環器小児科入局
 助手
 昭和 56 年 1 月 東京女子医科大学第 2 病理学教室入室
 助手

昭和 57 年 7 月 米国ウイコンシン大学病理学留学
 [Prof. Gilbert]
 昭和 59 年 10 月 東京女子医科大学第 2 病理学 講師
 昭和 61 年 6 月 同 助教授
 平成 4 年 10 月 米国スタンフォード大学心臓病理学
 特別研究員 [Prof. Billingham]
 平成 8 年 4 月 東京女子医科大学病院病理科 助教授
 (准教授)
 平成 21 年 10 月 東京女子医科大学病理診断科 診療部
 長
 平成 22 年 1 月 東京女子医科大学病理診断科 教授
 平成 26 年 3 月 東京女子医科大学定年退職
 平成 26 年 4 月 横浜市立大学医学部 客員教授

所属学会

日本病理学会 (評議員, 病理コンサルタント・ボード)
 日本小児循環器学会 (評議員, 学術委員会委員, 移植委員会委員)
 日本循環器学会 (急性および慢性心筋炎の診断・治療に関するガイドライン作成委員)
 日本臨床細胞学会
 日本小児科学会
 心筋生検研究会 (常任幹事)
 小児心筋疾患学会 (代表幹事)