

## 心臓のアミロイド症に関する病理組織学的研究

—全身性アミロイド症110例における心臓の病変—

北京第二医学院病理解剖学教研室

張 徳 明

川崎医科大学人体病理学教室

中 川 定 明

(指導 中川定明 教授)

(昭和59年10月7日受付)

### Histopathological Study on the Cardiac Amyloidosis

—Analysis of Cardiac Lesions from 110 Cases  
of Generalized Amyloidosis—

Zhang De Ming

Department of Pathology, Beijing Second Medical College

Sadaaki Nakagawa

Department of Human Pathology, Kawasaki Medical School

(Accepted on Oct. 7, 1984).

110例の全身性アミロイド症心臓の病理組織標本を研究した。110例の内、アミロイド変性が見られたのは104例(94.55%)であった。原発性アミロイド症と続発性アミロイド症の病変の程度は骨髄腫を合併するものより強かった。心内膜層、心筋層、心外膜層、心弁膜及び特殊心筋などを詳細に検索して、心臓のアミロイド変性はまず心臓の血管病変と密接な関係にあることがわかった。しかし心臓アミロイド変性の発生病理には特定の細胞だけが関与しているのではなくて、血管内皮細胞、心筋細胞、特殊心筋細胞、心内膜内皮細胞、線維芽細胞などの非特定性多様な細胞が関与しているものと推定した。

We have studied histopathological changes of the heart in 110 cases of generalized amyloidosis.

One hundred and four cases of them (94.55%) showed amyloid degeneration. Amyloid degeneration was much severer in primary and secondary amyloidosis than those associated with multiple myeloma.

A careful and extensive microscopic examination of the endocardium, myocardium, epicardium, valve and conduction system revealed that amyloid degeneration had begun in close association with blood vessels.

We assume that amyloid formation cannot be specifically ascribed to a certain

cell type. Many cells, including endothelial cells which line blood vessels and endocardium, cardiac muscle cells of myocardium and conduction system, and fibroblasts may take part in amyloid production.

Key Words ① Histopathological study ② Cardiac lesion ③ Generalized amyloidosis

## まえがき

今までに人体アミロイド症の病理に関するすぐれた綜説的研究は幾つも発表されてきたが個々の器官のアミロイド変性に関する研究はまだ十分とは言えない。例えば、全身性アミロイド症での心臓の病変はよく見られ、その臨床症状は、しばしば非常に著明であるが、心臓アミロイド変性についての臓器病理学的研究は稀である。

日野原<sup>1)</sup>の臨床的報告によれば、全身性アミロイド症の場合は循環器系の訴えがきわめて高頻度であって、全身性アミロイド症の直接死因の62%を心不全が占めるといふ。

病理学的にも全身性アミロイド症では心臓のアミロイド変性の発生率が非常に高い、Things-tad<sup>2)</sup>は54例の原発性全身性アミロイド症の85%に心臓の病変が認められたと述べた。Symmers<sup>3)</sup>は145例の原発性全身性アミロイド症の文献的収集によって、器官別の病変出現率を分析した結果、心臓のアミロイド変性が90%以上で最も高いことを明らかにした。また Pirani<sup>4)</sup>の文献的統計資料では心臓のアミロイド変性の発生率はアミロイド症の病型によって違い、原発性の場合89%、続発性の場合16%、骨髄腫を合併する場合は67%と示されている。日野原<sup>5)</sup>の調べによる病型別の頻度はそれぞれ98.3%、85.5%、50%であった。いずれにせよ、心臓はどの臓器よりもアミロイド変性が目立っている。これらのことから心臓アミロイド症の臓器病理学的研究の重要性が知られる。

そこで、われわれは心臓アミロイド変性の病理学的変化の詳細、病変の分布及び心臓アミロイド症の形態発生について研究をおこなった。

## 材料と方法

研究材料は著者らの一人、中川が十数年にわたる自験例及び全国諸機関の好意によって集め得た135例の全身性アミロイド症の病理組織標本から心臓のものを選び出したものである。135例の中に染色の不完全な例(HE染色だけか congo red 染色だけなど)を除いて、残った110例について研究した。Congo red 染色標本は偏光顕微鏡で観察した。

110例の内わけは原発性アミロイド症48例(43.6%)、続発性アミロイド症30例(27.3%)、多発性骨髄腫を合併するもの14例(12.7%)、家族性アミロイド症1例(0.9%)、病型不明のもの17例(15.5%)である。

アミロイドの同定方法はHE染色、congo red 染色とその偏光顕微鏡観察によった。HE染色では紅染した無構造均質の硝子様物質としてみられる。Congo red 染色ではアミロイドは淡紅に染る。Congo red 染色標本を偏光顕微鏡で観察すると緑色偏光を示す<sup>6)</sup>。中川<sup>7)</sup>は正しい観察の方法について述べた。それによれば、光源を明るくすることが大切で電源電圧を少なくとも8V以上にあげることが望ましい。アミロイドの複屈折は輝度のつよい緑色また黄緑色を呈するので、にぶい輝度のものや他の色の複屈折は除外しなければならない。

## 研究成績

### 1 心臓アミロイド症の発生率

原発性アミロイド症48例では47例(97.92%)に心臓の病変があり、続発性のもものでは30例中28例(93.33%)、骨髄腫を合併するもの14例には13例(92.86%)に心臓アミロイド症が認められた(**Table 1**)。

**Table 1.** Incidence of cardiac amyloidosis according to the types of systemic amyloidosis

病型	検討例数	心臓アミロイド症の例数	心臓アミロイド症の発生率
原発性アミロイド症	48	47	97.92%
続発性アミロイド症	30	28	93.33%
骨髄腫を合併するアミロイド症	14	13	92.86%
家族性アミロイド症	1	1	/ *
病型不明のアミロイド症	17	15	88.24%
総計	110	104	94.55%

\* 1例しかなかったので、百分率は出さなかった。

## 2 心筋のアミロイド症の程度について

心筋アミロイド症の程度を次のように分類した。

(一), 陰性:

(+), 軽度: アミロイド変性が少数, 島状に散在性病巣を呈する (Fig. 1). その病巣ではアミロイド物質は心筋細胞周囲に細線状に沈着する。



Fig. 1. Congo red stain: polarized × 25

(+), 中等度: アミロイド変性の病巣分布が中等度であり, 心筋細胞の変性・破壊はないか

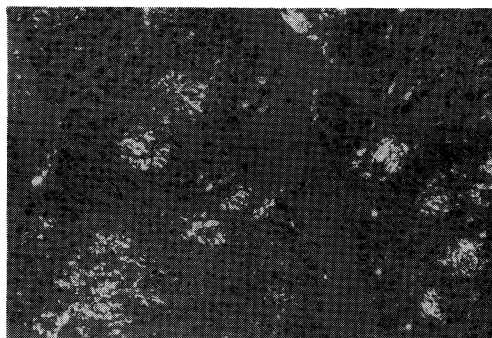


Fig. 2. Congo red stain: polarized × 25

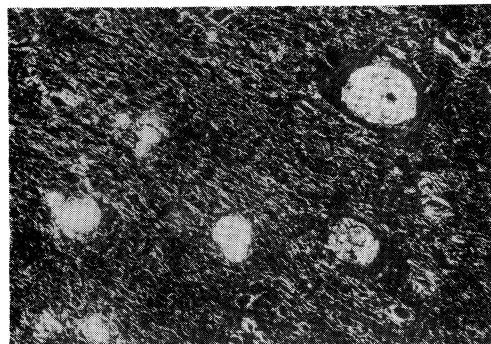


Fig. 3. Congo red stain: polarized × 25

又は散在性にしかみられないもの (Fig. 2).

(+), 高度: アミロイド変性がびまん性, 高度で, いわゆる心筋細胞の隔離 (isolation) 又は心筋の変性破壊がびまん性にみられる (Fig. 3). もちろん血管壁へのアミロイド沈着も高度である。

なお, このほかに血管壁だけにアミロイド沈着を見たも

**Table 2.** Relation between the grade of myocardial amyloidosis and types of systemic amyloidosis

病型	病変程度		-		+		++		+++	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%		
原発性アミロイド症	1	2.08	3	6.25	27	56.25	17	35.42		
続発性アミロイド症	2	6.67	6	20.0	12	40.0	10	33.33		
骨髄腫を合併するアミロイド症	1	7.14	5	35.71	7	50.0	1	7.14		
病型不明のアミロイド症	2	11.76	0	0.0	5	29.41	10	58.82		

のがあったが(後記), その程度の分類を行なうことは困難なので, 単に「血管壁のアミロイド変性だけ」とした。

病変が中等度以上(Ⅱ-Ⅲ)にみられた例は, 原発性アミロイド症では44例(91.67%), 続発性アミロイド症では22例(73.33%), 骨髄腫を合併するものでは8例(57.14%)であった(**Table 2**)。

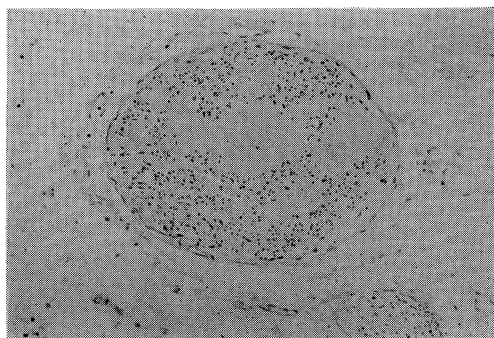
心筋アミロイド症の程度は, 原発性アミロイド症と続発性のものは比較的高いが, 骨髄腫を合併するものは検索した限りでは比較的軽かった。

### 3 心臓アミロイド症の病理組織学的所見

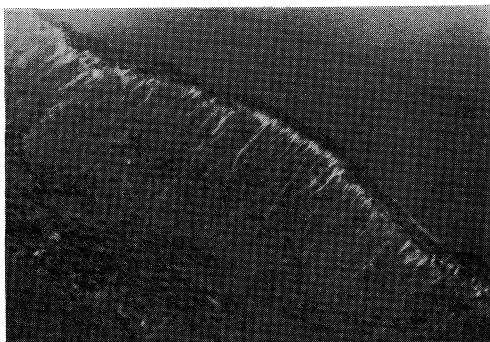
心臓アミロイド変性の解剖学的部位別にみた病変の分布は各病型の間にも明瞭な区別がほとんど認められなかった。以下, 心臓の解剖学的部位にもとづいてそれぞれの病理組織学的所見を述べる。

1) 心外膜: 一般にアミロイド症の脂肪織に特有といわれる様式を示したアミロイド変性が心外膜脂肪織に認められた。それは脂肪細胞の周囲を環状にアミロイドが囲んでいるところから, いわゆる“Amyloid-ring”といわれてきた像である。

心外膜にある神経束の周輪にアミロイド変性がおおることがよくあり, 少数の例で神経束の中にアミロイドが細片状や塊状を呈してみられた(**Fig. 4**)。一例の標本に面白い現象があった。この例の心外膜には, アミロイド物質が多くの毛筆を並べたように浸入した像が認めら



**Fig. 4.** H-E: ×50



**Fig. 5.** Congo red stain: polarized × 100

れた(**Fig. 5**)。

2) 心筋層: 心筋層にアミロイド変性がおこる形式は3型に分けられる。

a. 血管壁のアミロイド変性だけしか見られず, 心筋にはアミロイド変性が見られなかったものが4例(3.64%)あった(**Fig. 6**)。



**Fig. 6.** Congo red stain: polarized × 10

b. アミロイド変性の主なところは血管で, 心筋の変性が軽いものは12例(10.91%)であった。

c. 血管と心筋の変性の程度が大体同じものは94例(85.45%)であった(**Fig. 3**)。

3) 心筋細胞のアミロイド変性: アミロイド変性の軽微なものではアミロイドは心筋細胞周囲に細線状のように見られた。一部の心筋細胞で部分的に横紋が消失し, HE染色で均一なピンク色を呈していた。アミロイド変性の強いものでは心筋細胞周囲にあるアミロイドは帯状や環状などを呈し, さらに程度の激しいものでは心筋細胞に次に記すようないろいろな変化が

認められた。即ち、一部の心筋細胞は圧迫されて、萎縮し、破壊し又は消失していた。最も高度な変化では心筋周囲に網状にアミロイド物質だけが認められる (Fig. 7) か、または心筋細胞全体がアミロイド変性に陥り、アミロイドに置換えられ、雲架状に見えた (Fig. 8)。

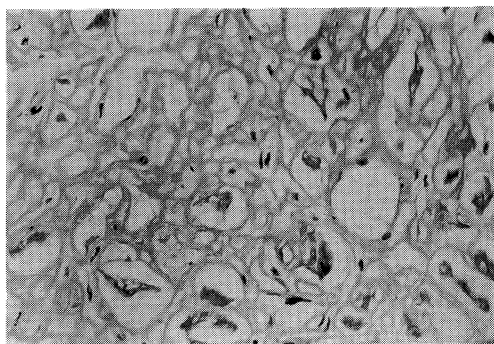


Fig. 7. H-E:  $\times 100$

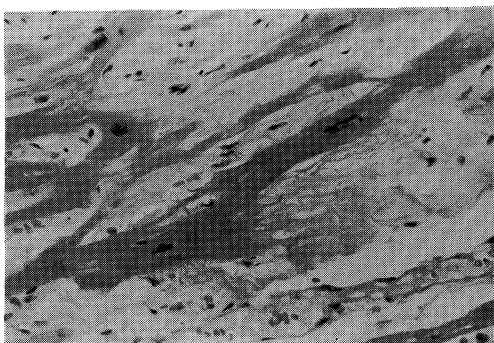


Fig. 8. H-E:  $\times 100$

病変の分布について述べると、多くの例では (51例 46.36%) 散在性に分布していた (Table 2 の 卍 の合計)。38例 (34.55%) では病変がびまん性に分布していた (Table 2 の 卍 の合計)。14例 (12.73%) では少数の病変が島様病巣を呈した (Table 2 の + の合計)。

4) 心内膜層：心内膜層にはアミロイド変性はよく認められたが、心内膜層だけに変性がある例は1例もなかった。心内膜のアミロイド変性は多彩な変化を呈していて、大別すれば次のように3種類に分けることができた。

a. アミロイド変性が内腔面と平行して内膜層を横走る細帯状になっていたもの (Fig. 9)。



Fig. 9. H-E:  $\times 50$

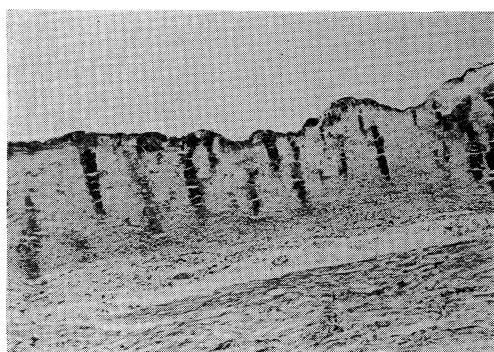


Fig. 10. PAM:  $\times 10$

b. アミロイド変性が内膜層に垂直な線状や帯状のように見られたもの (Fig. 10)。

c. 内膜層に大きさのちがう集塊状のアミロイドが認められたもの。

心内膜層にアミロイド変性が著しい場合、常に心内膜の近くの心筋層に影響を及ぼしていて、その部分の心筋アミロイド変性が認められた。

5) 特殊心筋：心臓の刺激伝導系のアミロイド変性もかなり見られた。洞房結節の神経線維にアミロイドが小片状にみられ、特殊心筋線維の周囲でアミロイドが環状を呈しているのが認められた。特殊心筋のアミロイド変性、破壊、萎縮なども見られた (Fig. 11)。

6) 心弁膜：どの弁膜にも、ところどころに不整形の塊状または雲架状のアミロイドがあった (Fig. 12) が、特に弁膜の基底底部にはアミロイド変性が屢々見られた。

7) 心臓の血管：心臓の小・細動静脈、毛細血管などでアミロイド変性がよく認められた。

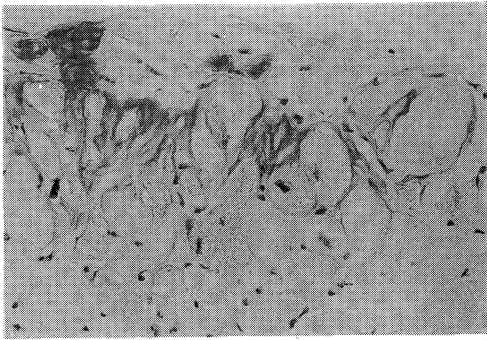


Fig. 11. Congo red stain: ×100



Fig. 14. Congo red stain: ×25

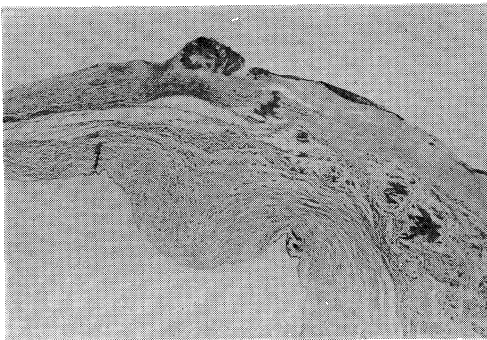


Fig. 12. H-E: ×10

冠状動脈の太い枝は細い枝よりアミロイド変性が軽く、まったく見られないこともあった。

同一の血管でも場所によって程度が異なるアミロイド変性が認められることがあった。例えば血管内皮下だけにアミロイド変性がみられ、また内皮細胞が破壊されて、そこから大量のアミロイドが浸出したように見えることもあった (Fig. 13)。ときには血管壁の一部だけがアミロイド変性に陥っていることがあった。アミロ



Fig. 13. H-E: ×100

イド変性が強い場合は血管周囲に多量のアミロイド物質が沈着しており、血管の管腔が狭くなっている、一切片上では血管が閉塞しているように見えることがあった (Fig. 14)。

## 考 案

### 1 血管壁のアミロイド変性について

心臓にアミロイドが沈着する形式について、細川<sup>9)</sup>は筋周囲型、血管型及び内膜下型の3型に分けた。しかしわれわれの観察によれば、心筋と心内膜下のアミロイド変性はほとんど血管壁 (特に小動静脈及び毛細血管) のアミロイド変性に伴っている。心筋または心内膜下だけの変性の例は見られなかった。われわれは110例の全身性アミロイド症の心臓組織標本を検索したが、血管だけにアミロイド変性が見られたのは僅かに4例 (3.64%) であった。12例 (10.91%) では変性の主なところは血管壁で、心筋の変性は軽かった。94例 (85.45%) では血管と心筋共にアミロイド変性が著明であった。このような事実は心臓のアミロイド変性は血管のアミロイド変性と非常に密接な関係にあることを示すものである。

血管壁のアミロイド変性については中川の電顕的研究<sup>9)</sup>によって解明された。血流中のプレカーサー蛋白が内皮細胞自由面の境界褶襞によって取りこまれ、内皮細胞接合部を透過して、内皮細胞直下でプレアミロイドからアミロイド細線維に合成されることを示唆する所見が認められた。そこで血管内皮細胞がアミロイド形成

に關与していると考えられた。ただし全身の血管内皮細胞が一律にアミロイド形成に關与しているとは考えられない。その理由は、症例によって臓器分布に差があることが知られており、また或る臓器例えば今回検索した心臓でも、後述するように病変の分布に差がみられたからである。

光顕レベルでは、血管壁のアミロイド変性は始め内膜下に見えた。血管を主とするアミロイド変性が強い場合は血管壁に多量のアミロイド物質が沈着しており、血管周囲の組織へ沈着することがときどき認められた。

以上の研究を基礎として、われわれは心臓のアミロイド変性は先ず血管から始まって心筋周囲に波及するものと推論した。

## 2 心筋細胞のアミロイド変性について

全身性アミロイド症の場合、アミロイドの前駆蛋白が血漿由来であることは、現在では常識となった。当面の問題はアミロイド産生に關与する細胞種が何であるかである。Glenn<sup>10)</sup>は、マクロファージが前駆蛋白を摂取し、ライソゾーム酵素によって前駆蛋白を degrade し、degrade された免疫グロブリンの variable region や SAA がマクロファージから放出されて、なんらかの機序によって  $\beta$ -fibril を形成すると考えた。一方、Zucher-Franklin<sup>11)</sup> は実験的に単球の細胞表面膜の酵素がアミロイド合成に關与していることを推定した。

われわれの検索では、110例の心臓の病理組織標本のうち51例(46.36%)では病変が散在性に分布し、38例(34.55%)では病変がびまん性に分布していたという分布差があった。また心臓組織にアミロイド沈着を説明できるような単球由来のマクロファージは殆どみられなかった。なぜ多くの症例で病変が散在性になったり、又はびまん性の分布を呈したりするであろうか。この疑問に対して二つの可能性が考えられる。その一つはアミロイド前駆蛋白の透過を許す血管内皮細胞の異常に部位差があるという考えである。もう一つの可能性は心筋細胞周囲に沈着しているアミロイドはマクロファージや

単球が産生したのではなくて、毛細血管を透過したアミロイド前駆蛋白に接する心筋細胞の細胞膜に異常があった場合に、その心筋細胞周囲でアミロイドがつくられたという可能性である。これは心筋アミロイド変性についての、われわれの電顕的な研究が示唆するものであった。アミロイドに接する心筋の細胞膜に湾入 (indentation) や、湾入が囊状に大きくなった陥入 (cystic invagination) が認められたのである。(心筋のアミロイド症の電顕的研究は別に報告する予定である)。アミロイド症にみられる種々の細胞膜の変化は、アミロイド変性のみられる臓器、組織のすべての細胞に認められることも中川<sup>12)</sup> によって観察された。以上の研究から心筋細胞がアミロイド産生に關与することが推定されたが、ここでもすべての心筋細胞が一律にアミロイド産生に關与しているとは考えられない。なぜならば、アミロイドの心臓内分布に差があるからである。

## 3 心内膜層アミロイド変性について

心内膜層に内腔面に平行してアミロイドが縞状に横走するものと垂直に柵状に發育するもの、または塊状を呈するものがみられた。こういう形態の差違が生ずる理由については、電子顕微鏡的研究材料がまだ得られていないので、不明である。しかしおそらく心内膜層の内皮細胞、線維芽細胞、及び毛細血管などがアミロイド形成に關与する仕方の違いによるのではないかと推定される。

## 4 特殊心筋のアミロイド変性について

特殊心筋のアミロイド変性がよく見られた。特殊心筋のアミロイド変性と普通心筋のアミロイド変性の形態は同じであった。特殊心筋周囲にアミロイドが細線状に沈着している場合から特殊心筋萎縮・変性・破壊までいろいろな病変が認められた。

日野原<sup>13)</sup> は原発性アミロイド症の37.3%に房室ブロックを、15.3%に心房細動を、1.7%に洞房ブロックを認めたと報告しており、Gray<sup>14)</sup>、鷹津ら<sup>15)</sup> は sick sinus syndrome

を呈したアミロイド症例を報告している。アミロイド症が刺激伝導障害を伴う原因に関して、諸家の多くの報告がある。磯兼<sup>16)</sup>、濱田<sup>17)</sup>、James<sup>18)</sup>、Gray<sup>14)</sup>、Lumb<sup>19)</sup> 等などは臨床的に伝導障害のある例は病理組織学的検査を行なえば、ほとんど心臓刺激伝導系にアミロイドの沈着が見られたことを報告した。しかし Ridolfi<sup>ら</sup><sup>20)</sup> は心臓アミロイド症 23例の伝導系のアミロイドについて検討して、伝導系に広範なアミロイド変性を認めたものは3例にすぎなかったといった。また、頻度の最も高い所見は洞房節の高度線維化で、7例(30%)にみられ、従ってアミロイドの伝導系への侵襲を疑問視している。われわれの所見では刺激伝導系に Ridolfi のいった様な広範な線維化は見られなかったが、伝導系のアミロイド変性はよく認められた。少なくとも伝導系にアミロイド変性があれば、臨床的に伝導障害を起こすと考えない訳

は行かない。

## 5 アミロイド変性の発生病理

アミロイド変性の発生病理については、長い研究の歴史があるにもかかわらず未解決の分野である。2.で記したように、最近でも種々な見解が発表されてきたが、われわれは“非特定多種類の細胞膜と細胞環境との両者に異常があるとする説”<sup>21)</sup> が心臓にも当てはまるものと考えたい。そうでないと、心臓アミロイド変性が場所的にも、分布的にも症例によって多様であることが説明できないからである。つまり心臓のアミロイド変性には、心臓の血管内皮細胞、心内膜の内皮細胞や線維芽細胞<sup>22)</sup>、心筋細胞、特殊心筋細胞などのすべてがアミロイド前駆蛋白(環境因子)とそれぞれの細胞膜の未知の変化との相互関係でアミロイド産生に関与し得るものと推定される。

## 文 献

- 1) 日野原重明：アミロイドーシスにおける診断学的特徴と予後について。厚生省特定疾患アミロイドーシス調査研究班。昭和50年度研究報告書。pp.135—138, 1976
- 2) Thingstad, R.: Primary amyloidosis. Acta Medica Scand. CXL. fasc. 1. pp.1—11. 1951
- 3) Symmers, W. St. C.: Primary amyloidosis: A Review. J. Clin. Path. 9: 187—211. 1956
- 4) Pirani, C. L.: Tissue distribution of amyloid. Amyloidosis. ed Wegelius, O & Pasternack, A. Academic Press. London. pp.33—49. 1976
- 5) 日野原重明：心アミロイドーシス。日内会誌。61:745—749. 1972
- 6) 細川修治：アミロイド症の病理。日病会誌。61:5—32. 1972
- 7) 中川定明：アミロイドーシスの病理組織。微細構造。現代皮膚科学大系 第19巻A。代謝内分泌異常症。p.11—19, 中山書店。東京。1981
- 8) 細川修治：心アミロイドーシス。心臓。5:4—11, 1973
- 9) 中川定明：アミロイドーシスの発生病理。厚生省特定疾患アミロイドーシス調査研究班。昭和50年度研究報告書。41—53, 1976
- 10) Glenner, G.G.: A retrospective and prospective overview of the investigations on amyloid and amyloidosis -the  $\beta$ -fibrillosis: Amyloid and Amyloidosis, ed by G. G. Glenner et al, Excerpta Medica, Amsterdam: 3—16, 1980
- 11) Zucker-Franklin, G. L. D., and Franklin, E. C.: Degradation of serum amyloid A protein by surface-associated enzymes of human blood monocytes, J. Exp. Med. Vol. 148:1020—1031. 1978
- 12) 中川定明：アミロイドーシスにおける細胞膜の変化。細胞。13:23—29, 1981
- 13) 日野原重明：アミロイドーシス。内科。39:246—249, 1977
- 14) Gray, LW, et al: Sick sinus syndrome due to cardiac amyloidosis. Cardiology. 63:212,



1978

- 15) 鷹津 正, 他: 心アミロイドーシス. 日本臨床. 37: 179, 1979
- 16) 磯兼則子, 宮崎忠彦: Sick sinus syndrome を呈した心 Amyloidosis の 1 例, 日内会誌. 67: 312, 1978
- 17) 濱田偉文, 他: 心筋生検にて診断しえた難治性心不全及び刺激伝導系障害を呈した原発性アミロイドーシスの 1 例, 呼吸と循環 30: 333—340, 1982
- 18) James, T.N.: Pathology of the cardiac conduction system in amyloidosis. Ann. Int. Med. 65: 28—36. 1966
- 19) Lumb, G et al: Human cardiac conduction tissue lesions. Am. J. Path. 36: 411. 1960
- 20) Ridolfi, RL. et al: The conduction system in cardiac amyloidosis. Am. J. Med. 62: 677—686. 1977
- 21) Nakagawa, S.: Ultrastructural aspects of cell membrane in amyloidogenesis and amyloid fibril destruction. Amyloid and Amyloidosis, ed by G. G. Glenner et al, Excerpta Medica, Amsterdam: pp. 436: 447, 1980
- 22) 中川定明: 結合組織を場とする Amyloidosis, 日本臨床 42: 1122—1129, 1984