



Angiographic, histometric and histopathological studies on the intramural coronary arteries in the infarcted heart

羽溪, 肇

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1976-03-31

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲0177

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1000177>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・本籍	羽 溪 肇 (福 井 県)
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	医博い第 1 7 4 号
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 1 項該当
学位授与の日付	昭和 5 1 年 3 月 3 1 日
学位論文題目	Angiographic, Histometric and Histopathological Studies on the Intramural Coronary Arteries in the Infarcted Heart 梗塞心に於ける心筋層内冠動脈の計測学的並びに病理学的研究
審査委員	主査 教授 京 極 方 久 教授 福 崎 恒 教授 杉 山 武 敏

論 文 内 容 の 要 旨

研 究 目 的

Schlesinger により死後冠動脈造影法が開発されて以来、冠動脈“心外膜枝”に対する形態学的研究は多くなされてきた。しかし今日では心筋の“厚さの方向”すなわち心筋層内における血流分布が問題とされ、その異常を来す原因の1つに血管の形態学的変化が考えられる。これに対する報告は心筋層内血管の分布状態や梗塞後の血管構築の変化等 2～3 を数えるのみである。著者は最も硬化性変化の強いと考えられる梗塞心を用い microangiogram並びに組織標本による冠動脈“心筋内枝”の計測学的変化を形態学的に裏付けて研究し、これと冠動脈“心外膜枝”硬化との関連において論じた。

研究対象並びに方法

材料： 神戸大学医学部病理及びその関連病院の剖検例により虚血性心疾患を中心に 150 例の剖検心を集め、次の 3 群を選んだ。

- (1) 心筋梗塞群 (以下 I 群と略す。), 年令 36 才から 82 才, 平均 65.3 才の梗塞心 50 例 (男 36 例、女 14 例) で、その内訳は新鮮梗塞 23 例, 陳旧性梗塞 12 例, 陳旧性かつ新鮮梗塞 15 例であった。
- (2) 対照群, 心疾患及び血管炎のない例のうち血圧 130 / 80 mmHg 以下、冠動脈“心外膜枝”は血管内腔面積狭窄 1 / 4 以下の例を選び、高血圧、糖尿病若しくは高脂血症の既往を認めた例を除いた。

この対照群を年齢により次の2群に分けた。

- ① 若年対照群(以下C-A群と略す。)年齢17才から30才,平均24.8才の6例で男3例,女3例であった。
- ② 中〜高令対照群(以下C-B群と略す。)年齢40才から85才,平均61.1才の15例で男8例,女7例であった。

死後冠動脈造影法:剖検時摘出した心にSchlesingerの方法で50%硫酸バリウム-10%ゼラチン水溶液を100mmHg定圧で5分間注入した。

Rodriguez-Reinerの方法で心を展開し,超軟X線撮影装置(SOFTEX type CMB)を用いてX線撮影を行った。撮影後心を固定し,心尖から房室間溝までを長軸に垂直に四等分した。心尖部から2番目のblockを用い心長軸に垂直,及び長軸を含むtransmuralな厚さ8mmの組織片を前,側及び後壁の3ヶ所から取り,SOFTEXにかけてmicroangiogramを作成した。

次に長軸を含んだblockを心内膜下層,心外膜下層及び中間層の3層に分け,その中間層及び心内膜下層より心外膜面と平行な組織切片を取り顕微鏡標本を作成した。染色はH-E, Elastica-Van Gieson及びAzan染色を行った。

測定方法:冠動脈“心外膜枝”の狭窄度はX線写真で測定し,更に5mmおきの横断切開を加えてこれを確認した。狭窄度は血管内腔面積狭窄度で示し,1/4以下,1/4~1/2,1/2~3/4,3/4以上及び完全閉塞の5段階に分けた。冠動脈“心筋内枝”の狭窄は,血管の外膜を除いた外径(1)に対するその両端の壁の厚さ(W₁, W₂)の比($\frac{W_1+W_2}{1}$),すなわち血管半径に対する壁の厚さで表わし狭窄指数(Sternosis Index of Intramural artery 以下SIMと略す。)とした。なお計測する血管は直径50μ以上であり,造影材の充盈不足の血管及び心筋が癒着化している部分の血管は計測から除いた。計測はすべて顕微鏡マイクロメーターを用いて行った。組織学的変化は測定血管に対する百分率で示した。

結果及び考案

心筋の最も虚血性変化の起こり易い所は心内膜下とされている。しかし梗塞心より心筋心内膜下層と中間層から同時に標本を取りその血管変化を較べたところ,平均SIMは心内膜下層で0.185,中間層で0.191と両者に差は無く,また血管の組織学的変化にも差は見られなかった。よって以後は心筋中間層の血管で全体を代表した。

太さによって50μごとに分けた血管のすべての群において梗塞群と2つの対照群の間でSIM平均値を較べると,すべての太さにおいてI群が最も高値を取り,続いてC-B群, C-A群の順で続き,3群の間には各々有意の差を認めた。両対照群の差は加齢によるものと考え,更にI群には加齢以外の要素が加わっていると考えた。C-A群の大部分のSIMは0.1以下である。そこでSIM0.1を正常と考え, SIM0.2は血管内腔面積の20%狭窄に相当し, SIM0.5は70%狭窄に相当する。SIM0.21以上の狭窄血管はI群では14.4%見られるのに対し, C-B群では3.0%, C-A群では全く見られなかった(P<0.001)。更にI群にのみSIM0.51以上の血管が認められ,その出現頻度は0.9%であった。またSIM0.21以上示した血管はI群では直径300μ未満に15.5%,

直径300 μ 以上に9.2%見られ、C-B群ではそれぞれ3.6%、0%であった。一方血管壁には外膜の線維化、外膜からの膠原線維浸潤を伴った中膜の肥厚、内弾性板の多重化や増生、内膜の線維化、器質性血栓形式が見られた。その出現頻度はI群において中膜の変化が18.9%、内弾性板6.9%、内膜1.3%であったのに対しC-B群ではそれぞれ10.7%、0.9%、0%であり、両群の間に有意の差($P < 0.001$)が見られた。また、I群では直径300 μ 未満の血管には中膜の変化が21.9%と多く($P < 0.001$)、内弾性板の変化は直径300 μ 以上の血管に13.9%と多く($P < 0.001$)見られた。C-B群でもI群と同様の傾向を示した。すなわち梗塞心の“心筋内枝”狭窄は直径300 μ 未満の血管に多く、それは中膜の変化が主体をなすものである。直径300 μ 以上の血管の狭窄は比較的少なく、組織学的変化は内弾性板の多重化が主体であった。

心室壁の部位別では後壁にのみ他と違う所見が得られた。すなわちI群において後壁では直径300 μ 未満の血管でSIM0.51以上の狭窄が0.2%と他の壁に比して少なく($P < 0.05$)、組織学的にも中膜の変化の少ない傾向が見られた。C-B群ではSIMの有意な変化は見られなかったが、組織学的にはやはり中膜の変化が後壁に少なかった($P < 0.005$)。すなわち、後壁はほとんどの例で右冠動脈に支配されており、そのため他の壁よりも冠動脈開口部から距離的に遠い所に位置している。よって大動脈圧の変化を受けにくいと組織学的変化が軽度であると考えられる。

“心外膜枝”狭窄と“心筋内枝”の関係に関して、SIMにおいては両者の間に有意の差こそ認められなかったが、“心外膜枝”狭窄が強いほどSIM0.21以上の血管の出現率は減少する傾向がうかがわれた。一方血管壁の組織学的変化については、中膜の変化は“心外膜枝”狭窄が1/2~3/4及び1/4~1/2の領域にそれぞれ32.4%、22.4%と多く($P < 0.05$)、内弾性板の変化は狭窄が1/4~1/2及び1/4以下の領域にそれぞれ12.7%、11.9%、内膜の変化は狭窄1/4以下の領域に10.2%と多く($P < 0.05$)見られた。すなわち“心外膜枝”狭窄が進むにつれSIM0.21以上の血管の出現率は減少し、組織学的にも中膜の変化は“心外膜枝”狭窄3/4に多く、内弾性板の変化も狭窄1/2以下の所に多く見られる。これらの変化は冠動脈圧及び血流量の変化に対応するものと考えられる。すなわち上記のすべてのデータを満足する考え方としては、“心外膜枝”狭窄が進行するにつれその末梢にかかる動脈圧が減少し、その周囲の血管では虚血部を潤すため血流量が増加していると考えたい。これ等の変化に対応して血管壁の変化が進行するものと考えられる。

冠動脈“心筋内枝”のmicroangiogramでも限局性の狭窄は認められず、組織学的検索でも中膜及び内弾性板の変化が主体をなしており、これは造影所見を支持するものである。

以上の変化を総合すると、“心筋内枝”においてSIM0.21以上の狭窄を持つものは直径300 μ 未満の血管に多く、それは左室後壁では少なく、“心外膜枝”狭窄の軽度な所に多く見られる。すなわち、直径50~300 μ の小動脈は血圧の調整を行っているとされ、上記の変化は冠動脈圧及び血流量の大きいと思われる所に多く認められる。組織学的にも中膜及び内弾性板の変化は血圧及び血流量に対応する変化であると考えられるところから、梗塞心及び中~高令対照群の冠動脈“心筋内枝”の変化は

冠動脈圧及び血流量に対する二次的変化と考えられる。

結 論

梗塞心の心筋内冠動脈変化を見るため、50例の梗塞心と、21例の対照群に死後冠動脈造影を行い、次いで心筋内血管狭窄指数(SIM)を計測し合わせて血管の組織学的検索を行い次の成績を得た。

- ① “心筋内枝”の変化は、SIM0.21以上の狭窄血管が梗塞群の14.4%に見られるのに対し高令対照群で3.0%、若年対照群で0%であった。また組織学的には、血管中膜の肥厚が梗塞群に18.9%、対照群に10.7%、内弾性板の多重化がそれぞれ6.9%、0.9%認められた。
- ② SIMの平均値は“心筋内枝”の太さにかかわらず梗塞群が最も高値を取り、次いで高令対照群、若年対照群の順であった。2つの対照群の差は加齢によるもので、梗塞心には加齢以外の要素が加わっていると考えた。
- ③ SIM0.21以上の血管は梗塞、対照両群共、直径300 μ 未満のものに多かった。血管壁の組織学的変化では直径300 μ 未満の血管には両群共中膜の肥厚が主として見られ、直径300 μ 以上の血管では内弾性板変化が主として見られた。
- ④ 梗塞群で心筋心内膜下層と中間層の間にSIM及び組織学的変化の差は見られなかった。
- ⑤ 左室後壁には前及び側壁に比して中膜の変化が少なかったが、SIMでは明らかでなかった。冠動脈口より最も遠い後壁は受ける大動脈圧の変化が少ないため中膜変化が少ないと考えた。
- ⑥ 冠動脈“心外膜枝”狭窄が強くなるにつれ、その末梢部のSIM0.21以上の“心筋内枝”は減少する傾向にあり、組織学的にも中膜の変化は“心外膜枝”狭窄3/4以下に多く、また内弾性板の変化も狭窄1/2以下に多く見られた。
- ⑦ 以上より冠動脈“心筋内枝”の変化は“心外膜枝”変化が直接“心筋内枝”まで及んだものではなく、むしろ“心外膜枝”硬化による血流量の低下と、それを代償するための周囲からの血流量の増加に対する二次的変化が主体をなしていると考えた。

論文審査の結果の要旨

心筋梗塞はわが国においても近時益々増加の傾向にあり、その診断・治療並びに予防は重大な関心事となっている。これまでの冠循環の研究は心外膜にある枝についての検索が主であって、もちろんそれによって得られた多くの情報は内科的並びに外科的治療に活用されて多くの生命を救ってきたけれど、このような心外膜枝の変化が心のポンプ機能の要である心筋の栄養に直接関わる心内膜枝の変化にそのままつながっているのか、あるいは全く異なった血流状態になっているのかといった点に関してはほとんど研究がなされていない。Angiographicな研究は1~2見られるが病理組織学的な検索に致っては皆無である。申請書はこの点に着目し梗塞心の筋内枝のmicroangiographyと組織計測と病理組織学的検索を行って外膜枝の変化との相関を求め、これによって心筋梗塞の発生機序解明と予後の改善処置に向けての基礎データを得ようと試みた。

神戸大学の剖検例71例を選びそれを梗塞群（I群）50例，若年対照群（C-A群）6例，中高令対照群（C-B群）15例に分けた。これらの症例の心臓に剖検時Schlesingerの方法に準じて50%硫酸バリウム10%ゼラチン水溶液を100mmHg定圧で冠動脈内に注入した。その後Rodriguez-Reinenの方法で心を展開し，SOFTEX-type CMBを用いて撮影，固定後マイクロアンギオ用の組織片を左室の前，側，後壁より採取，撮影，同部位より心外膜面に平行な顕微鏡標本を心筋の心内膜下層及び中間層より作成した。冠動脈心外膜枝の狭窄度は造影X線写真にて測定し，固定標本に切開を加えて確認した。狭窄度は1/4以下，1/2以下，3/4以下，3/4以上，完全閉塞の5段階に分けた。心筋内冠動脈の計測は顕微鏡マイクロメーターにより外径及び血管壁の厚さを計測しその比を狭窄指数（SIM）とし，これをもって狭窄度の比較を行った。組織学的変化は測定血管数に対する出現率を百分率で示した。

その結果を要約すると次のようになる。

1. 心筋心内膜下層と中間層の動脈の狭窄指数（SIM）の間には有意の差はない。
2. SIM 0.21以上、すなわち血管内腔面積の20%以上が狭窄している動脈はI群に14.4%，C-A群で3%，C-B群で0であり，しかもそれは直径300μ未満の血管に多く，それは中膜の肥厚が主体をなしていた。直径300μ以上の動脈の狭窄は比較的少なく内弾性板の多重化や増生によるものが主であった。
3. 左室後壁においては前及び側壁に比して動脈中膜の肥厚が少なかったが，これは冠動脈口より最も遠い部分なのでうける血圧の影響が少ないためと考えた。
4. 心外膜枝の狭窄度と心筋内枝の変化との関係に関しては，SIMで統計的に有意の差は残念ながら認められなかったが，明らかな傾向として，心外膜の狭窄が進むにつれて狭窄指数が0.21以上（20%狭窄以上）の血管の出現率が減少し，組織学的にも中膜の肥厚，内弾性板の多重化，内膜の肥厚といった変化は心外膜枝の狭窄度の低い所により多く現われる。すなわちこの場合も左室後壁の心筋内動脈枝の壁の変化が軽いと同様に心筋層内動脈枝の肥厚狭窄は冠動脈圧が高く，血流量の多い場合に強く現われることを示すものといえよう。しかも心外膜枝の狭窄度が強くなるほど心内膜枝の変化は内膜寄りから中膜の変化へと移行し，3/4以上の狭窄では壁の肥厚は減少する。このような変化の多く見られる50～200μの領域の動脈は血圧の調整を行っている所とされ，組織学的にも中膜筋細胞の肥厚と弾力板の多重化は血圧及び血流量に対応する変化であると実験的にも確かめられていることから，梗塞心に見られる心筋内膜の変化は，心外膜枝の硬化の単純な延長ではなく，外膜枝の硬化による冠動脈圧及び血流量の低下と，それを代償するための周囲からの血流量の増加に対する二次的变化と考えた。

以上、本研究は心筋梗塞時の心筋内の動脈の形態的な特徴を把握することにより梗塞時及びその後の心機能の予後の解明に資するところ極めて大であり，梗塞患者の治療に必要な新たな学問的貢献をしたものとして，本研究者は医学博士の学位を得る資格があると認めた。