



PATHOLOGICAL ANALYSIS OF HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY SIMULATING DILATED CARDIOMYOPATHY

河島, 哲也

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1993-03-31

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲1227

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1001227>

※ 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)	かわしま てつや 河島 哲也	(兵庫県)
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)	
学位記番号	博い第861号	
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当	
学位授与の日付	平成5年3月31日	
学位論文題目	PATHOLOGICAL ANALYSIS OF HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY SIMULATING DILATED CARDIOMYOPATHY 拡張型心筋症類似病態を呈した肥大型心筋症の病理学的検討	
審査委員	主査 教授 伊東 宏	
	教授 横山 光宏	教授 前田 盛

論文内容の要旨

緒言

肥大型心筋症 (HCM) は原因不明の心筋疾患であり、形態学的には心室中隔を主体とした左室壁肥大と左室内腔の狭小化により特徴づけられる。心機能的には左室拡張能低下をきたすが収縮障害は通常認められず、突然死を除いて予後は良好である。ところが近年肥大型心筋症の中で経過中に左室拡大及び収縮不全が進行し、拡張型心筋症 (DCM) 類似の病像を示す一群の存在が注目されている。この拡張型心筋症類似病態を呈した肥大型心筋症 (HCM-DCM と称す) の発生頻度は諸家の報告によると HCM の 4-10% とされ、神戸大学第一内科においても臨床的に診断された HCM298 例中に 12 例 (4%) の HCM-DCM が認められている。過去の文献において病理組織学的所見の記載がなされていた HCM-DCM 剖検 29 例を集計したところ、全例に左室内腔の拡大が認められ、組織像として、通常の HCM に特徴的な心筋錯綜配列の他に広範な線維化や心筋内小動脈病変の存在等が報告されており、HCM-DCM では広範な心筋線維化病変の進展により収縮不全が生じてくると考えられる。心筋炎や心筋梗塞の合併を除いてこの線維化の原因は不明であり、これまで HCM-DCM に特徴的な病理組織所見を定量的に評価し、線維化との関係について詳細に検討した報告は数少ない。本研究は画像解析装置を用いて HCM-DCM 剖検例の組織計測を行ない通常の HCM と比較することにより HCM-DCM の病理組織学的特徴を明らかにするとともに、DCM 化に関係の深い組織学的因子の定量的検討から心筋内小動脈病変が心筋線維化に深く関与していることを示した。

対象と方法

対象は臨床的及び病的に診断された HCM-DCM 剖検心 7 例、HCM 剖検心 11 例である。10%ホルマリン固定後僧帽弁レベル水平横断面において左室内腔面積及び緻密層壁厚を計測した。同断面の Masson-trichrome 染色標本より巣状線維化病変を、HE 染色標本より錯綜配列心筋をそれぞれ拡大後トレースし、Zeiss 製画像解析装置 IBAS II を用いて巣状線維化病変面積率、錯綜配列面積率を算出した。また Elastic van Gieson 染色標本より直径 40 μ から 300 μ までの心筋内小動脈を高画質画像モニターにて拡大後トレースし同様に小動脈内腔面積率を求めた。

結果

1. 肉眼的所見

HCM に比し HCM-DCM の平均心重量は大なる傾向 (590vs490 g)、左室内腔面積は有意に大 (16 vs 7 cm², $P < 0.001$)、最大壁厚及び心室中隔厚と左室後壁厚の比はそれぞれ有意に小 (14vs21mm, $P < 0.01$ 及び 1.0vs1.5, $P < 0.005$) で、非対称性中隔肥厚の出現頻度が少なかった (29vs100%)。また HCM-DCM の中でも残存している壁肥大の程度や部位が異なっていた。

2. 組織学的所見

HCM-DCM の巣状線維化病変面積率は HCM に比し明らかに高度であった (20.1vs4.1%, $P < 0.001$)。次に心室中隔、前壁、側壁、後壁の各分画の線維化率では、HCM において差が見られなかったのに対し、HCM-DCM では心室中隔と前壁の線維化率が側壁と後壁に比し高度であった。また HCM-DCM においては微細な間質線維化も増加していた。

HCM-DCM の錯綜配列面積率は HCM より高度であり (20.1vs11.2%, $P < 0.05$)、HCM-DCM における錯綜配列の分布は左室壁全体にびまん性で、心室中隔のみに高度な HCM とは異なっていた。また錯綜配列と巣状線維化病変との明らかな関係は認められなかった。

HCM に比し HCM-DCM では、内膜及び中膜の肥厚による心筋内小動脈の狭窄が高頻度に出現し、両者の小動脈内腔面積率には有意な差がみられた (34.4vs46.5%, $P < 0.05$)。また HCM と異なり HCM-DCM では、側後壁より心室中隔及び前壁において高度の小動脈内腔狭小化が認められ、同部位における小動脈病変と巣状線維化との相関が認められた。さらに 7 例中 5 例の HCM-DCM において線維化の及んでいない部位にも中等度の小動脈肥厚がみられた。なおいずれの HCM-DCM においても心筋炎の存在を疑わせる有意な炎症細胞浸潤は見られなかった。

考察

HCM-DCM は肉眼的に左室壁の菲薄化と内腔拡大をきたし、HCM に特徴的な非対称性心室中隔肥厚の残存している例が少なかった。組織学的に通常の HCM ではみられない広範な心筋線維化が前壁及び心室中隔を主に不均等に分布しており、この線維化により収縮不全に陥り DCM 様の経過をとったものと考えられる。また HCM-DCM における錯綜配列は HCM より高度でびまん性に分布していた。HCM-DCM における広範な心筋線維化の生じる機序として、過剰な心肥大における相対的心筋

虚血、主冠状動脈の塞栓、心筋内小血管の狭窄、冠状動脈スパズム、錯綜配列、心筋炎等との関連が想定される。血栓塞栓症や心筋炎は認められず、相対的心筋虚血、スパズムや錯綜配列では広範な線維化とその分布を説明するのに不十分と考えられた。これに対し心筋内小動脈病変は HCM-DCM において HCM より高度かつ高頻度に出現し、線維化部において特に著明であった。また非線維化部でも中等度の小動脈肥厚を有する例も認められたことから、小動脈病変は一次的に存在している可能性が考えられ、小動脈狭窄による心筋虚血が線維化の進展に寄与していることが示唆された。また HCM-DCM の過半数が HCM の家族歴を有し、若年者が含まれていることから、HCM-DCM には遺伝的素因の影響が大きいと考えられる。HCM 自体が非対称性中隔肥厚を有する典型的なもの以外に肥大の様式を異にする種々の亜型を含むスペクトラムの広い疾患であり、HCM-DCM も HCM の亜型の一つと考えられる。また HCM-DCM 7 例の中でも残存している壁肥大の程度や部位が異なっていることから肥大様式や線維化形成の過程が個々の症例により違っている可能性が考えられ、その病因は多様であることが推測される。心筋内小動脈肥厚を生じる機序については現在のところ不明であり、免疫異常、細胞増殖因子の影響等についての検討が必要と思われる。また HCM の家系の遺伝子解析により心筋 β ミオシン重鎖遺伝子の点突然変異が報告されており、HCM-DCM についても遺伝子解析を中心とした病因解明のための検討が今後の課題である。

論文審査の結果の要旨

肥大型心筋症 (HCM) は心室中隔を主体とした左室壁肥大と左室内腔の狭小化により特徴づけられ、その予後は良好である。ところが近年肥大型心筋症の中で経過中に左室拡大及び収縮不全が進行し、拡張型心筋症 (DCM) 類似の病像を示す稀な一群 (HCM-DCM) の存在が注目されている。HCM-DCM は病理学的に左室内腔拡大と広範な線維化が特徴とされているがその剖検報告例は未だ数少なく、病理組織像を定量化し詳細に検討した報告も数少ない。本研究は HCM-DCM の病理組織学的特徴を明らかにし、拡張型心筋症様の病像を生じた成因を調べる目的で以下の検討を行なった。臨床的及び病的に診断された HCM-DCM 剖検心 7 例、HCM 剖検心 11 例を対象として、左室内腔面積及び緻密層壁厚を計測し、画像解析装置を用いて巣状線維化病変、心筋錯綜配列及び心筋内小動脈病変を定量的に評価した。その結果、HCM-DCM は左室壁の菲薄化と内腔拡大をきたし、組織学的には通常の HCM にみられない広範な線維化が心室中隔と前壁を主に不均等に分布していた。HCM-DCM では HCM より高度でびまん性の心筋錯綜配列がみられた。HCM に比し HCM-DCM では内膜及び中膜の肥厚による心筋内小動脈の狭窄が高頻度に出現し、主に心室中隔と前壁に高度であり、小動脈病変と巣状線維化との相関が認められた。HCM-DCM では広範な線維化病変により収縮不全に陥り DCM 様の経過をとったと考えられ、線維化の進展には心筋内小動脈狭窄による心筋虚血が関与していることが示唆された。以上、本研究は HCM-DCM について、その病理組織像を定量的に検討し、DCM 化に関する組織学的因子を研究したものであるが、従来ほとんど行なわれなかった心筋内小動脈病変と心筋線維化との関係について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士 (医学) の学位をとる資格があると認める。