



# Pathogenetic mechanism of stenosis in the intramural coronary artery

大西, 一男

---

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1987-05-27

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙1088

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2001088>

※ 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）	おおにしかずお男（兵庫県）
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博ろ第 929 号
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位授与の日付	昭和62年 5 月27日
学位論文題目	PATHOGENETIC MECHANISM OF STENOSIS IN THE INTRAMURAL CORONARY ARTERY (心筋内冠動脈狭窄の発生機序)
審査委員	主査 教授 福 崎 恒 教授 中 村 和 夫 教授 杉 山 武 敏

## 論文内容の要旨

### 緒 言

冠循環系において心筋内血流は多くの因子によって影響を受けるが、なかでも力学的因子が重要な役割を演ずるとされてきた。しかし、冠動脈系のうち心筋内動脈（以下、心筋内冠動脈と略す）の狭窄性の病変も血管内径の変化や血管壁張力の変化を介して心筋内血流に大きな影響を及ぼしていると考えられる。ところが、心筋内冠動脈の病変やその発生機序については未だ明確にはされていない。

本研究の目的は、心筋内冠動脈の変化を microangiography および組織計測学的手法により定量的に検索し、心筋内冠動脈狭窄の発生機序を心筋内圧、冠灌流圧などの力学的因子との関連において明らかにすることである。

### 対 象

糖尿病の合併のない77例の剖検心を対象とし、左心室の圧負荷の有無により以下の6群に分類した。

- (1) 対照群：臨床および剖検所見で心疾患を認めず、高血圧の既往のない14例（男7例，女7例）平均年齢 63.0 歳
- (2) 高血圧群：WHOの基準を満たす高血圧症を有し、剖検で左心室に求心性肥大の認められた10例（男6例，女4例） 平均年齢 61.7 歳

(3) 高血圧を合併しない心筋梗塞群(梗塞群): 高血圧の既往なく, 明らかな心筋梗塞を有する15例(男12例, 女3例) 平均年令 62.0 歳

(4) 高血圧を合併する心筋梗塞群(高血圧梗塞群): 明らかな高血圧の既往および心筋梗塞を有し左心室に求心性肥大の認められた25例(男17例, 女8例) 平均年令 66.3 歳

(5) 僧帽弁膜症群: 僧帽弁狭窄または狭窄兼閉鎖不全症と診断され, 大動脈弁に変化なく, 左心室肥大のない6例(男2例, 女4例) 平均年令 68.3 歳

(6) 大動脈弁狭窄群: 大動脈弁狭窄症と診断され, 著明な左心室肥大を呈した7例(男3例, 女4例) 平均年令 69.3 歳

## 方 法

剖検時摘出心の左右冠動脈内に50%マイクロバリウム液と20%ゲラチン液の混合液を100 mmHgの定圧下に注入し, 死後冠動脈造影を行い, Rodriguez-Reiner 法による展開心および心室の水平断面を超軟 X 線撮影した。次いで左心室自由壁の前壁及び後壁の心筋中層より, 心外膜面に平行な面を有し, 心筋内冠動脈を直角に横断する様な薄組織片を切出し, H-E, Elastica van Gieson および Azan 染色を行なった。心外膜冠動脈の狭窄度は X 線写真より計測し, 50%未満, 50~75%, 75~99%, 完全閉塞の4段階に評価した。心筋内冠動脈の狭窄度は顕微鏡マイクロメーターを用いて, 外膜を除いた血管壁厚の血管外径に対する比を心筋内冠動脈狭窄指数(CSIM)として求めた。また心筋内冠動脈の病理学的変化をあわせて観察した。統計的有意差の検討には Student-t test を用い,  $P < 0.05$  を有意と判断した。

## 結 果

(1) CSIM 値と心筋内冠動脈の血管外径との関係: CSIM 値は対照群ではいずれの血管径でも 0.2 以下を示し, 血管外径の増加と共に減少する傾向が認められた。各群間で CSIM 値を比較すると, 対照群, 梗塞群, 僧帽弁膜症群の3群および高血圧群, 高血圧梗塞群, 大動脈弁狭窄群の3群はそれぞれ類似の分布を示し, 後3者の CSIM 値は前3者に比しすべての血管外径で有意に高値を示した。

(2) 高度狭窄血管の出現頻度: 対照群の CSIM の平均値 + 2 SD 以上の高値を示す高度狭窄血管は, 高血圧群, 高血圧梗塞群, 大動脈弁狭窄群の3群において, 他の3群より有意に高頻度に出現した。

(3) 心外膜冠動脈狭窄と CSIM 値との関係: 心外膜冠動脈狭窄とその狭窄末梢部の CSIM 値との間には, 全群でも, また各群ごとでも, いずれも特異な関係は認められなかった。

(4) 心筋内冠動脈の病理組織学的変化: 心筋内冠動脈壁では内膜の変化は少なく, 中膜の肥厚と内弾性板の多重化が主たる所見であり, これらの変化は高 CSIM 値を示す血管に認められた。

## 考 察

本研究では、心筋内圧が心筋内冠動脈に及ぼす変化を検討するために、心筋内圧に密接に関連する左室内圧の上昇を来す高血圧症および大動脈弁狭窄症を、また冠灌流圧の変化が心筋内冠動脈に及ぼす変化を考慮して、心外膜冠動脈に狭窄を有する心筋梗塞例を対象として選択し、正常対照群との対比観察がなされた。正確で定量的な狭窄度の評価を行うため、全例に定圧下で死後冠動脈造影が行なわれ、さらに壁厚／血管外径比（CSIM）による狭窄度評価が行なわれた。

本研究の結果、CSIM 値は心外膜冠動脈狭窄の有無に関係なく、左室に圧負荷のかかる高血圧群、高血圧梗塞群、大動脈弁狭窄群では、左室に圧負荷のかからない他の3群に比して、有意に高値を示した。このことより、心筋内冠動脈病変は左室内圧または左室内圧と相関する心筋内圧と密接な関係のあることが明らかとなった。一方、心外膜冠動脈の狭窄度とCSIM 値の間にはなんらの相関関係も認められず、冠灌流圧と狭窄部末梢の心筋内冠動脈狭窄との間には関連のないことが示された。組織学的検討において、高度の狭窄を有する心筋内冠動脈壁に認められた中膜の肥厚と内弾性板の重層化の所見は心外膜冠動脈狭窄における内膜を中心とする組織変化とは異なっていた。このことは心筋内冠動脈狭窄の発生機序が心外膜冠動脈における動脈硬化性変化と異なることを示唆している。

一般に動脈壁における中膜肥厚の機序は血管内圧上昇に対する血管壁の適応反応もしくは血管収縮反応と考えられ、血管内圧が基本的因子として重視されてきた。しかし、本研究の結果からは、心筋内冠動脈狭窄の発生機序には、心筋内冠動脈に対して血管内圧として作用する冠灌流圧の関与は少なく、むしろ心周期に伴い血管外より作用する心筋内圧が大きく関与していることが推測され、心筋内冠動脈の狭窄機序は特異であることが示された。

## 結 語

心筋内冠動脈狭窄の発生機序を明らかにするため、心筋内冠動脈の形態学的変化を死後冠動脈造影、心筋内冠動脈狭窄指数（CSIM）の計測および病理組織面より検討し、次の結果を得た。

- (1) 心筋内冠動脈狭窄は左室の圧負荷をきたす高血圧群、高血圧梗塞群、大動脈弁狭窄群において、他3群より有意に高度であった。
- (2) 心外膜冠動脈の狭窄度とその末梢灌流域内の心筋内冠動脈狭窄との間には、いずれの群においても、何ら特異な関係は認められなかった。
- (3) 心筋内冠動脈壁の主たる病理学的変化は、中膜の肥厚と内弾性板の多重化であり、内膜の変化は少なかった。

以上の事実より、心筋内冠動脈狭窄の発生機序には、心筋内冠動脈に対して血管内圧として作用する冠灌流圧の関与は少なく、むしろ心周期に伴い血管外より作用する心筋内圧が大きく関与していることが推測された。

## 論文審査の結果の要旨

冠動脈疾患では主として心表面を走る心外膜冠動脈、特に近位部冠動脈の粥状硬化病変が、その原因として重要視される。しかし、近年、本疾患と同様の臨床像を呈しながら心外膜冠動脈に明確な狭窄病変を有しない症例の存在することが指摘され、その病態に関し small artery disease としての心筋内冠動脈病変が注目されている。その心筋内冠動脈病変の成因に関しては、代謝性、炎症性及び力学的などの諸要因の関与が推測されるが、未だ明確にされていない。

本研究は、そのうち力学的要因を重視する立場から、心筋内冠動脈病変の成因にアプローチするべく剖検心において精細な観察を行ったものである。その研究の手法として、病態生理学的に心筋内冠動脈血流を規定する冠灌流圧及び血管外から働く心筋内圧の各因子に影響を及ぼす諸種心疾患を有する剖検心を対象として詳細な比較検討を行ったものである。

対象は、以下の各群から成り立っている。即ち、心筋内圧に密接な関連を有する左室内圧の上昇を来す高血圧群10例、大動脈弁狭窄症群7例、冠灌流の減少を来す心筋梗塞群（梗塞群）15例、高血圧の既往を有し左室肥大を合併する陳旧性心筋梗塞群（高血圧梗塞群）25例及びこれらの要因の関与しないとみなされる僧帽弁膜症群6例、更に心疾患と高血圧の既往を有しない対照群14例の計6群、77例である。これらはすべて糖尿病の臨床所見ないし既往を有していないものである。これらの剖検心に対して、死後冠動脈造影法がなされ、Rodriguez-Reiner 法による展開心と心室の水平断面の超軟X線撮影がなされた。一方、左室自由壁の心筋中層から心外膜面に平行な面を有し、心筋内冠動脈を直角に横断する薄組織片を切り出し、HE染色、Elastica van Gieson 及び Azan の各染色法を施し病理組織学的検索がなされた。心外膜冠動脈の狭窄度はX線写真より計測したが、一方、心筋内冠動脈の狭窄度は、顕微鏡マイクロメーターを用いて、外膜を除いた血管壁厚の血管外径に対する比を測定し、心筋内冠動脈狭窄指数（以下単に狭窄指数と呼ぶ）として求めた。

その結果、(1) 各群間の狭窄指数を比較すると、後負荷の増大に伴って左室心筋内圧の増大する高血圧群、高血圧梗塞群及び大動脈弁狭窄群の3群は、それ以外の3群に比し、すべての血管外径のいずれにおいても有意に高値を示した。(2) 特に、高度の狭窄血管の出現頻度もやはり心筋内圧の上昇する3群ではその他の3群より有意に高値を示した。(3) 狭窄指数と心外膜冠動脈の狭窄度との間には全く特異な関係がみられなかった。(4) 心筋内冠動脈の主要病理組織学的変化は、中膜の肥厚と内弾性板の多重化であり、これらの変化は狭窄指数が高値を示した例で顕著にみられた。

以上の結果より、心筋内冠動脈狭窄の発現機序としては、血管内圧即ち冠灌流圧の関与は小さく、血管外から作用する心筋内圧が大きく関与することが明確にされた。

本研究は、心筋内冠動脈狭窄の発現機序について、心外膜冠動脈が主として動脈硬化病変に起因するのとは異なり、心筋内圧の上昇が血管外側より作用する力学的要因の関与の重大であること、更に、その病理組織学的特徴を特に選択された各種心疾患を有する剖検心の精細な観察結果から明確にしたもので、これ迄得られていなかった新しい知見を提示したもので極めて価値ある業績であると認める。よって、本研究者は医学博士の学位を得る資格を有するものと認める。