

〔 研究 〕

心不全における 心肥大係数の臨床病理学的意義

大津赤十字病院 病理部
 小野 久子 守安 岳征 大森 康旨
 西村 知己 雑賀 興慶

【 は じ め に 】

心臓は大循環及び小循環に血液を絶えず送り出す重量300～350gの器官で全身のガス交換及びエネルギー源供給に重要な役割を果たしている¹⁾。従って心機能の低下はガス交換及びエネルギー代謝の低下をきたし(心不全)さらに進行すると多臓器不全を招来する²⁾。以上のように心臓は個体の生命維持に直接関係する重要な器官であり、器質的病変が生じた場合、生体に重篤な影響を及ぼすことは当然であるが(心原性心不全)、一方病理解剖時心不全死と診断された症例の中には、心臓疾患が直接死因に関係していると思えない場合がある。又最近、厚生省の見解として「今後は死亡診断書に心不全の病名は記載できない」としている³⁾。しかし、臨床的に心臓の疾患が一時的な病変とは考えられない症例で“心不全”と診断された死亡例について心臓にいかなる変化が観察されるのか、(本当に心臓に何の病理学的変化も見出せないのか)きわめて興味ある問題である。

今回私達は臨床的に「急性心不全死」された症例で病理学的にも心不全が存在したと考えられ、かつ心疾患が直接死因ではないと考えられた症例について、病理解剖時にしばしば観察される微細な形態学的変化、特に心筋線維肥大及び心内膜下線維化と心不全との関連

性について検討し、興味ある結果が得られたので報告する。

【 材 料 と 方 法 】

今回私達は大津赤十字病院で解剖された98例の剖検症例を用いて検討を加えた。内訳は男性60例、女性38例で年齢は41～93才、心重量は230～750gであった。心内膜下線維化の判定には左室正中部で基底部より2cmに亘って心筋を切り出し、HE染色及びオルセイン・カラッチ・マッソントリクローム染色を実施した⁴⁾。

1. 心 肥 大 係 数

心肥大は単に心重量だけではなく

$$\text{肥大係数} = \text{心重量} / \text{心筋細胞数}$$

として求めた。ここで心筋細胞数とは800倍率でランダムに選択された10視野における一定面積内の細胞数の総和でのことである。

2. 心内膜下線維化の grade 分類

Gh-1: 線維化(+)

Gh-2: 血管周囲のみの線維化

Gn-3: 個々の筋線維周囲に線維化の増加

Gh-4: 筋線維の脱落を伴う線維化

(微小壊死)

Gh-5: 広範な筋線維の壊死を伴う線維化

(心筋の広範な壊死)

3. 心不全

心不全とは臨床診断だけでなく、今回の研究では病理解剖時、下肢の皮下浮腫、胸水、心嚢水貯留のいずれか一つを示した症例について、さらに肝、脾、肺のうっ血及び肺水腫等の所見の有無も参考にして心不全（左室不全、右室不全、両不全を含む）を決定した。

4. 統計処理

χ^2 -検定法を実施した。⁵⁾

【 結 果 】

1. 心肥大係数と年齢

心肥大係数と年齢との相関は図1に示したが年齢と肥大係数の間にはほとんど相関は認められない。

図-1 心肥大係数と年齢

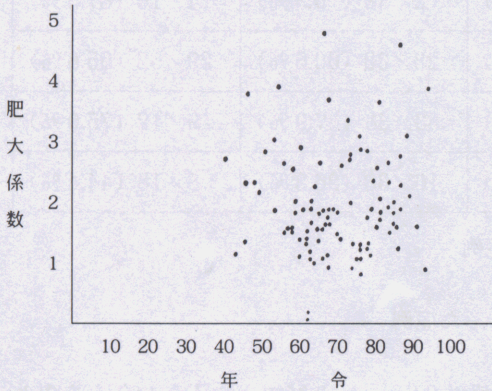
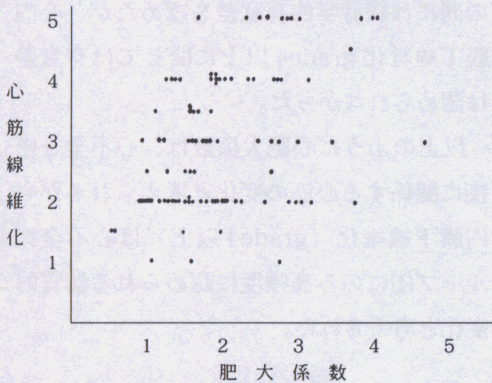


図-2 心内膜下線維化と肥大係数



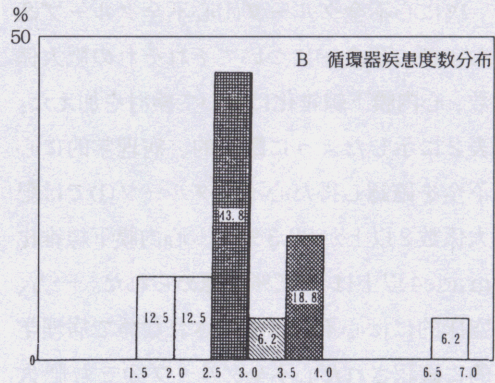
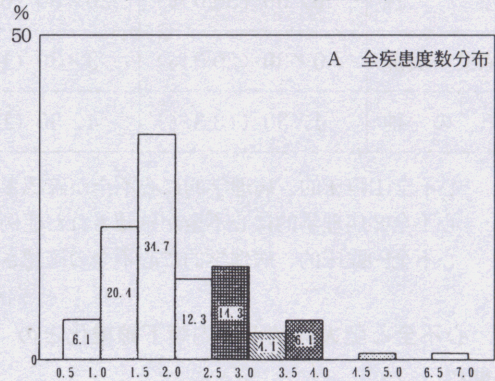
2. 心内膜下線維化と肥大係数

心内膜下線維化と肥大係数の間には若干相関のみられることが判明した（図2）。

3. 肥大係数の度数分布

肥大係数の度数分布を図3に示した。ほぼ正規曲線を示しているが、やや右方へならかに延長する傾向がみられるのは（図3A）肥大係数2.5以上に循環器疾患、とりわけ心原性心不全がすべて含まれて偏在しているため（図3B）曲線のヒズミが生じたものと考えられる。図3Bは循環器疾患の度数分布図で87.5%以上が肥大係数2以上に含まれる。（この為心筋線維肥大の目安は肥大係数2以上と考えられる。）肥大係数2.5以上では心筋線維の肥大は確実に存在するが肥大係数2以上で形態学的には肥大傾向があると考えられた。

図-3 肥大係数の度数分布



4. 心不全と疾病の種類

今回使用した症例を(1)臨床的、病理学的に心不全が確認されたグループ(2)病理学的に心不全が確認されたグループ(3)心不全が全く確認されなかったグループに分類した。表1から分かる通りグループ(1)内における循環器の疾患(心疾患、高血圧、脳梗塞、腎疾患を含む)の占める割合は36.7%。一方グループ(2)の中で循環器疾患の占める割合は10%でいずれも循環器疾患以外で心不全のみられる場合が多い。

又、心不全(2)と心不全(-)の疾患分布に差

はほとんど認められないが心不全(1)と心不全(2)及び心不全(-)の間に統計的有意差を認めた。即ち臨床的に心不全と診断された場合、循環器の疾患の含まれる割合が他の2つのグループに比べて若干高い。

一方循環器の疾患の87.5%に次いで、感染症、炎症疾患の75%に心不全が確認され、悪性疾患、その他の症例グループに比べて高値を示した。

循環器の疾患、感染症、炎症疾患では心不全との間により直接的因果関係があるものと考えられる。

表1 心不全の疾患別頻度と疾患別心不全発生率

疾患	頻度			疾患別心不全発生率
	心不全(1)*	心不全(2)	心不全(-)	
循環器	11/30 (36.7%)	3/30 (10.0%)	2/38 (5.3%)	14/16 (87.5%)
悪性	9/30 (30.0%)	20/30 (66.7%)	23/38 (60.5%)	29/52 (55.8%)
感染・炎症	6/30 (20.0%)	3/30 (10.0%)	3/38 (7.9%)	9/12 (75.0%)
その他	4/30 (13.3%)	4/30 (13.3%)	10/38 (26.3%)	8/18 (44.4%)

*心不全(1)臨床的、病理学的に心不全が確認された症例

心不全(2)病理学的に心不全が確認された症例

心不全(-)臨床的、病理学的に心不全の確認されなかった症例

5. 心不全と肥大係数と心内膜下線維化との関係

次に心不全グループ(1)心不全グループ(2)および心不全(-)についてそれぞれの肥大係数、心内膜下線維化について検討を加えた。表2に示したように臨床的、病理学的に心不全を確認し得た心不全グループ(1)では肥大係数2以上が63.3%に、心内膜下線維化grade4以上は56.7%に認められた。一方、臨床的には心不全は確認されないで病理学的に確認された心不全グループ(2)でも肥大

係数2以上は40%で、心不全が全く確認されなかった心不全(-)グループ(18.4%)との間には統計学的有意差を認めたが、心内膜下線維化grade4以上に関しては有意差は認められなかった。

以上のように心肥大係数は、心不全と密接に関係する心筋の変化と考えられるが心内膜下線維化(grade4以上)は心不全グループ(1)にのみ高頻度に認められる器質的变化と考えられた。

表2 心不全と肥大係数と心内膜下線維化との関係

心不全	症例数	肥大係数 $2 \geq$	心筋線維化 $4 \geq$
(1)	30 例	19/30 (63.3%)	17/30 (56.7%)
(2)	30 例	12/30 (40.0%)	6/30 (20.0%)
(-)	38 例	7/38 (18.4%)	6/38 (15.8%)

【 考 察 】

臨床的に心不全は心ポンプの機能の失調的症候群と定義されるが、しかし解剖時において“心不全”と診断された症例は臨床的心不全の厳密な定義“心のポンプ機能不全”を示す心疾患による死を示唆するものではなく、むしろ“原因不明”と診断されるほうが妥当な場合が大半である⁶⁾。事実、私達の病院で臨床的に心不全と診断された解剖症例の中で循環器以外の疾患は63.3%に達する。即ち、心原性以外の心不全疾患の原因や病態の解明はきわめて重要と考えられる理由である。今回私達は、心原性以外の心不全の病理学的特徴を明らかにする目的で、肥大係数及び心内膜下線維化と心不全との関係について検討を加えたが、心不全グループ(1)では、(表1、表2) 心肥大係数2以上の症例が63.3%で心筋線維化4以上の症例が56.7%で、即ち、循環器疾患が原因で生じたと考えられる心不全36.7%を上回る割合で心筋線維肥大や心内膜下線維化が高率に発生していたことが分かった。一方、心不全グループ(2)では、心肥大係数2以上を示した症例は40%に達し、心不全(-)のグループの2倍以上であるが、心内膜下線維化は、心不全(-)のグループとほとんど同率で高々20%であった。心不全グループ(2)で、心筋の肥大があったことは、このグループでも、心筋に何等かの負荷のかかっていたことを示唆している。しかし、心内膜下線維化は心不全(1)グループほどには認めなかった。以上のように肥大係数

は心内膜下線維化とは異なり通常の顕微鏡観察だけでは判断しえない心筋の微妙な変化を数値として表現していることが示唆された。

一方、心肥大係数算定の基礎となっている心筋細胞数は、統計学に有用な数値を出しているのだろうか。

今回私達は肥大係数を算出するには、実際に心筋のsizeを測定せずに、心筋重量を一定組織面積の筋核数で割ることによって求めた。

病理解剖学的に心臓に病変の存在しない症例ではこの係数の値は約1.2~1.5で、肥大のある場合この値は2.0を越える。心筋の細胞数は神経細胞同様、生後増加することはないので、心筋の肥大は細胞質の増加によって生じる⁷⁾。従って心筋線維の肥大は、個々の心筋線維のsizeを測定しなくても、細胞数に対する心筋体積比で表せる。心筋体積は、心筋重量、心筋の比重が分かれば簡単に求められるが、一般に測定項目が増えれば、それに比例して誤差も増加するので、誤差を少なくする目的で、心臓重量を、心細胞数(実際は核数)で割った値を心肥大係数とした。この数値を求めるに際して誤差の生じる要因は心筋の核数を求める場合にのみ生じる。一般に薄切片より小さい対象物の数は、切片の厚さによってかなり大幅な誤差が生じると考えられ、正確な値を求めるには補正を必要とし、いろいろな方法が考案されているが、いずれもかなり煩わしく、かつそれでも正確な値が得られているとは限らない⁷⁾。いずれも一定の切片の厚さに対する本当の核数を計算するところに

工夫がこらされている。私達は核数計算にあたっては、顕微鏡の焦点深度を一定に保ち、同一焦点深度で、核の輪郭が少なくとも50%明瞭に判別しうるものについてのみ計算し、切片の厚さによって生じる誤差は避けるようにした。核の中心部の数を数えているわけではないので、この値は、必ずしも単位面積あたりの正確な細胞数を求めている訳ではなく、単に比較対照として一定面積内の細胞数(中心部のずれた細胞をも含む)をcountとしているのであるが、切片間の数値の比較をするにあたっての基準値としては充分役割を果たしうると考える。又、私達は心筋の肥大を判定するにあたり、心室前壁基底部側を約2cmに亘って標本作成しているが、心筋全体を観察している訳ではない。従ってこのような値が、本当に心筋全体の肥大を代表する値と言えるかどうか今後さらに検討する必要がある。しかしこの点に関して今回、症例を心不全(1)、心不全(2)、心不全(-)グループに分け、心肥大係数2以上の含まれる割合についてグループ相互間の統計的有意差検定をした所、相互間の有意差(0.01以下の危険率)が明らかに存在した点については評価できるのではないだろうか。

【 ま と め 】

心肥大係数は、顕微鏡観察だけでは見落とす可能性の高い(心不全に密接に関係する心筋の変化)を心内膜下線維化が生じる以前に早期に定量的に把握しうることを示唆した。またこの数値は心重量の測定と、心筋細胞数の測定の簡単なprocessで得られるので、心筋細胞数のcountの方法さえ一定に保てれば測定者間、又、標本作成者間に生ずる誤差はほとんど無視できると考えられた。しかし、

一層の正確を期する為には計測の方法を含めて今後さらにいろいろな角度から検討を加える必要があると考えている。

【 文 献 】

- 1) R.S. Cotran, V. Kumar, S. L. Robbins(eds), Pathologic Basis of Disease, 5th edition, Saunders(Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo), 517 - 523, 1994
- 2) J. A. Goris, T. P. A. te Boekhorst, J. K. S. Nuytinck, J. S. F. Gimbrere: Multiorgan Failure. Arch Surg, 120, 1109 - 1115, 1985
- 3) 加藤誠実、山本綾子、上野恵美子、河内章明、石井保範、宇治橋真一、松栄達朗: ICD - 10 導入および死亡診断書の改訂の死因統計への影響について、厚生指針 42(8), 27 - 33, 1995
- 4) 小野久子、守安岳征、大森康旨、西村知己、雑賀興慶: 弾性線維4重染色(OCMT法) - 癌の血管浸潤判定への応用、医学検査, 44, 1410 - 1415, 1995
- 5) 藤井宏一訳: 生物統計学, 共立出版, 東京, 349 - 378, 1992
- 6) 半田俊之介、椎名豊: 臨床統計値からみた日本人の心不全 - 有病率, 死亡率, 原因疾患と頻度など, medicina 133, 828 - 832, 1996
- 7) J. S. Beck and J. M. Anderson: Quantitative methods as an aid to diagnosis in histopathology. In: Anthony PP, Macswen RNM (eds) Recent Advances in Histopathology, 13, Churchill Livingstone (Edinburgh, London, Melbourne, New York), 255 - 269, 1987