

心房心筋症の診断に関する基礎的研究

——正常剖検心と心房中隔欠損症手術時に得られた右心房心筋の病理組織計測学的研究——

上小澤 護

信州大学医学部第1内科学教室

(主任: 関口 守衛教授)

Basic Study for the Histopathological Evaluation of Atrial Cardiomyopathy, Using Normal Autopsied Hearts and Surgically Excised Right Atrial Tissues in Atrial Septal Defect

Mamoru KAMIKOZAWA

Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine

(Director: Prof. Morie SEKIGUCHI)

There are few studies on the quantitative evaluation of normal atrial muscle for biopsy diagnosis. A histopathological study was here done employing autopsied hearts with no heart disease (n=24). In 10 hearts, entire endomyocardial layers of the right atrial appendage (RAA) and just below the RAA were investigated. The atrial tissues were quantitatively evaluated for the thickness of the endocardium, intramuscular fibrosis and fatty tissue using the point counting method. The size of myocytes was also measured at the RAA, lateral wall of the right atrium (LWRA), anterior wall of the right atrium (AWRA), right atrial septum (RAS), left atrial septum (LAS), left atrial appendage (LAA), anterior wall of the left atrium (AWLA), and posterior wall of the left atrium (PWLA). The LAA showed a lower incidence of intramuscular fibrosis than the RAS and the LAS. The RAS showed the highest incidence of fatty tissue among all sites examined ($12.3 \pm 12.0\%$; $p < 0.01$). The size of inner layer myocytes at each site of the atrium was greatest in the LAS, although those of the outer layer were smallest in the LAA. Comparing surgically excised right atrial tissues (n=27) with normal autopsied heart tissues (NI), advocated intramuscular fibrosis was revealed in both the RAA and the right atrial free wall (RA)(RAA: 17.8 ± 11.6 vs. NI: $8.4 \pm 2.6\%$; $p < 0.01$, RA: 22.6 ± 13.5 vs. NI: $11.0 \pm 3.8\%$; $P < 0.001$). Moreover, in the atrial septal defect (ASD) hearts, myocytes were larger than those of normal hearts in all cases (RA: 11.8 ± 2.9 vs. NI: $10.5 \pm 3.3\mu\text{m}$; $p < 0.001$). Intramuscular fibrosis in the RA was increased with aging (Kendall's rank correlation; $\tau = 0.538$, $p < 0.01$). In all cases examined both of RAA and RA, the incidence of intramuscular fibrosis in the RAA correlated to that of the RA free wall ($p < 0.05$), indicating that the RAA represents the pathological state of the RA. *Shinshu Med J 47: 47-57, 1999*

(Received for publication September 29, 1998)

Key words: atrial septal defect, endomyocardial biopsy, intramuscular fibrosis, fatty tissue, thickness of endocardium

心房中隔欠損症, 心内膜心筋生検, 心筋組織内線維組織, 脂肪組織, 心内膜厚

別刷請求先: 上小澤 護 〒390-8505

松本市巾上9-26 松本協立病院

I 緒 言

近年、心筋症の病態に関する心筋細胞のアポトーシスおよびそれに関連した心筋脂肪変性の概念が生まれ、心筋症の理解のために病理組織学的、免疫組織化学的研究の重要性が増してきている。また、心房心筋症という概念も提唱され¹⁾²⁾、心房性不整脈の機序も解明されつつある。なお心房粗動に対するカテーテルアブレーションが普及する一方、心房細動に対してはMaze手術も行われるようになり、治療学の方面でも急速な進歩がみられる。これらの発展の基礎となっているのが1962年にSakakibaraとKonno³⁾によって開発された心内膜心筋生検法であり、右心房（以下右房と略）からの生検診断が可能となっている。Frustaciら⁴⁾は、孤立性心房細動症例の右房を生検し、心房心筋炎の関与の可能性を示唆している。しかし、生検診断は組織の一部からの診断であり、心房全体の病態を示しているか不明である。そこで著者は、正常剖検心を用いて心房の各部位について心内膜の厚さ、心筋細胞の大きさ、心筋間質線維化、脂肪組織の程度、などについて病理組織学的検討を行った。さらに、右房への血行動態的負荷の代表的疾患と考えられる心房中隔欠損症(ASD)症例について心臓手術の際に得られた右房心筋の変化を剖検心を対照として比較検討した。ただし、心筋細胞の大きさを計測する際には、何個の細胞の平均値をとれば妥当なのか明らかでなく、それについても検討を加えた。

II 材 料

研究材料は、信州大学第2病理学教室および東京女子医科大学第2病理学教室において病理解剖された症例のうち、臨床的に明らかな心疾患の既往がなく、また悪液質の影響がないとみなされる症例を用いた。対象例は10%ホルマリン固定された連続剖検心臓24例（平均年齢 62.1 ± 10.1 歳；46～82歳、男性12例、女性12例）と松本協立病院心臓血管外科および東京女子医科大学病院で開心術を施行した心房中隔欠損症(ASD)症例27例（平均年齢 38.6 ± 16.2 歳；6～66歳、男性9例、女性18例）を用い、以下の検討を行った。

III 方 法

A 心筋細胞横径の計測

心筋細胞の横径計測にいくつの細胞が必要なのか検討するため、パラフィン包埋を行った剖検例10例の右

心耳の標本と右房への血行動態的負荷による肥大により横径の大小不同が大きいと予想されるASD症例10例の右心耳の標本を用いた。それぞれ150個の心筋細胞の大きさを長軸に沿って縦断されたものについて核が存在する部位における横径をマイクロメーターを用いて光学顕微鏡的に直接計測した。各症例ごとの平均値と標準偏差を求めたうえで母集団が正規分布していると仮定し、坂口らの方法⁵⁾に基づき、誤差の限界値5%のときと10%のときの母集団を推定するのに必要な最少細胞数を算出した（最少細胞数 \geq （標準正規変数 \times 標準偏差）² /（誤差の限界値）²）。

B 剖検心

信州大学第2病理学教室において病理解剖された連続症例のうち、正常心とみなされる10例において右心耳の頂上を通過する平面で左右心房を横断し、また右心耳頂上より1cm下側の平面で左右心房を横断して、それぞれより心房の全周の切片を作製した。ついで各切片からヘマトキシリン・エオジン染色、アザン・マロリー染色、エラスティカ・ワンギーソン染色標本を作製した。それらの標本全体を観察して代表的とみなされる部分、右心耳、右房外側部（生検該当部）、右房前壁、右房中隔、左心房（以下左房）中隔、左心耳、左房前壁、左房後壁の8箇所について心内膜の厚さ、間質の線維化の程度、心内膜直下の脂肪組織が占める割合、心筋細胞横径を計測した。心内膜の厚さは、直接マイクロメーターを用いて計測した。心内膜直下の組織について、25 μ m四方のマスのマイクロメーターを用いて、マスを数えることにより面積を算出して線維化の程度と脂肪組織の割合を計測した（ポイントカウンティング法）。また、心房の組織について、心内膜直下の肉柱を形成する肉柱部と心外膜側の壁部の二つに分け、それぞれ50個の細胞を無作為に選び、核が存在する部位の横径をマイクロメーターを用いて直接計測した。残りの14例においては、右心耳と右房自由壁のみについて、ヘマトキシリン・エオジン染色、アザン・マロリー染色、エラスティカ・ワンギーソン染色標本を作製し、同様の計測を行った。左右心房全般について標本を作製した10例の右心耳と右房自由壁の計測結果とを合わせて、正常心（コントロール群）とみなし検討を加えた。

C 心房中隔欠損症(ASD)症例

開心術を施行した連続ASD症例の開心術時に採取した右心耳と右房自由壁の組織を用いて、剖検例と同様に標本を作製した。それらの標本を右心耳と右房自

由壁の二群に分け、剖検例と同様の方法を用いて、心内膜の厚さ、間質の線維化の程度、心内膜直下の脂肪組織の割合、心筋細胞の大きさをそれぞれ計測した。これらの計測値を、剖検例24例と比較検討した。また、年齢と線維組織および脂肪組織の程度との相関についても検討した。さらに、右心耳の組織のみから右房組織全体の様子が予想できるか否かを検討するために、右心耳と右房自由壁の両者の標本が採取できたASD症例と剖検例において、右心耳と右房自由壁の線維化の程度と脂肪組織の割合の相関関係を検討した。

IV 統 計

二群間の比較にはt検定を用いた。多群間の比較には、分散分析法を用いて、一要因で分類される多群は、一元配置分散分析の後にScheffé法により検定した。二要因で分類される多群は、繰り返しのある二元配置分散分析法を用いた。また、ASD症例の年齢が偏っていたため、二群間の相関を検定するのにKendallの順位相関係数を用いた。

V 結 果

A 心筋細胞の計測

剖検例10例とASD症例10例の右心耳標本を用いて、それぞれ150個の細胞の大きさを計測した。各症例ごとの平均値と標準偏差および誤差の限界値5%と10%の時に母集団を推定するのに必要な最少細胞数を表1に示す。正常心10例の必要最少細胞数の平均は、誤差5%以内の時51±19、10%以内の時9±3個であり、ASD症例10例の必要最少細胞数の平均は、誤差5%以内の時52±17、10%以内の時10±3個であった。このため50個の細胞を計測することは、誤差5~10%の範囲にあると判断した。

B 剖検心

今回用いた剖検心の原疾患の内訳は、上皮性悪性腫瘍14例、非上皮性悪性腫瘍3例およびその他の疾患7例であった。各部位における心内膜の厚さは、 μm にて右心耳 23.3 ± 21.7 、右房外側部 63.0 ± 56.6 、右房前壁 131.5 ± 77.5 、右房中隔 355.0 ± 161.9 、左房中隔 385.0 ± 128.1 、左心耳 70.0 ± 61.9 、左房前壁 535.0 ± 158.2 、左房後壁 515.0 ± 158.2 であり(図1; $p < 0.001$)、表2に示すような部位間で有意差がみられた。間質の線維組織の割合は、%線維化にて右心耳 7.9 ± 2.0 、右房外側部 10.3 ± 5.0 、右房前壁 9.9 ± 3.7 、右房中隔 14.3 ± 5.9 、左房中隔 13.5 ± 6.2 、左心耳 $4.9 \pm$

3.0 、左房前壁 9.7 ± 3.2 、左房後壁 $10.2 \pm 3.5\%$ であり(図2; $p < 0.001$)、左心耳で右房中隔と左房中隔より有意に少なかった(表3)。心内膜直下の脂肪組織の割合は、右心耳 0.7 ± 0.3 、右房外側部 2.3 ± 2.1 、右房前壁 3.6 ± 3.1 、右房中隔 12.3 ± 12.0 、左房中隔 2.4 ± 2.3 、左心耳 0.5 ± 0.4 、左房前壁 2.7 ± 2.3 、左房後壁 $2.1 \pm 1.6\%$ であり(図3; $p < 0.001$)、右房中隔では他の部位より有意に多かった(表4)。図4に示すように各部位における肉柱部細胞の大きさは、右心耳 11.5 ± 3.8 、右房外側部 10.4 ± 3.2 、右房前壁 12.2 ± 3.6 、右房中隔 14.1 ± 3.9 、左房中隔 18.0 ± 5.6 、左心耳 10.3 ± 3.2 、左房前壁 13.5 ± 4.1 、左房後壁 $11.6 \pm 3.2 \mu\text{m}$ であり($p < 0.001$)、左房中隔の細胞が最も大きく、表5に示すような部位間で有意差がみられた。また、各部位における壁部細胞の大きさは、右心耳 13.8 ± 3.9 、右房外側部 13.7 ± 3.1 、右房前壁 13.6 ± 3.0 、右房中隔 14.7 ± 3.3 、左房中隔 14.6 ± 3.4 、左心耳 12.9 ± 3.5 、左房前壁 14.3 ± 3.8 、左房後壁 $14.4 \pm 3.7 \mu\text{m}$ であり(図4; $p < 0.001$)、左心耳の細胞が最も小さく、表6に示すような部位間で有意差がみられた。さらに全ての細胞を対照にした繰り返しのある二元配置分散分析法により、肉柱部の細胞は、

表1 各症例毎の心筋細胞横径の平均値と標準偏差、ならびに計測に必要な最少細胞数

	平均値	標準偏差	誤差の限界	
			5%のn	10%のn
正常心 (10例)	13.48	2.46	52	10
	13.94	2.55	52	10
	9.08	2.14	86	16
	18.57	2.66	32	6
	18.64	2.47	27	5
	12.97	2.00	37	7
	10.73	2.34	74	13
	12.20	2.28	54	10
	9.64	1.86	58	11
	12.46	1.83	34	6
ASD (10例)	18.80	4.50	89	16
	15.72	2.87	52	10
	18.01	3.64	63	12
	17.34	3.21	53	10
	14.62	2.55	47	9
	11.54	2.36	65	11
	15.07	2.23	34	6
	11.82	1.84	38	7
	13.98	2.09	35	7
	19.45	3.43	48	9

ASD: 心房中隔欠損症, 心筋細胞横径の単位は, μm
n: 誤差の限界値による, 計測に必要な最少細胞数

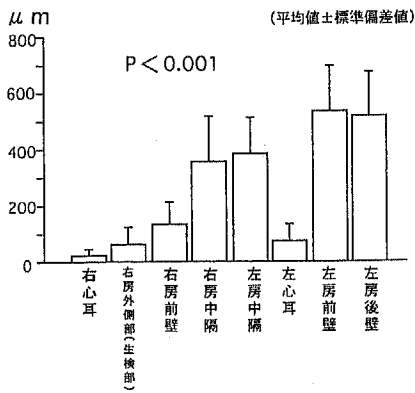


図1 正常剖検心 (n = 10) における心内膜厚の各部位別比較

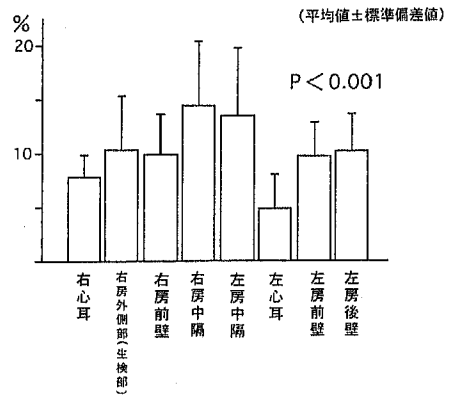


図2 正常剖検心 (n = 10) における線維組織の各部位別比較

表2 各部位間の心内膜厚の有意差

	右心耳	生検部	右房前壁	右房中隔	左房中隔	左心耳	左房前壁	左房後壁
右心耳								
生検部								
右房前壁								
右房中隔	***	***	*					
左房中隔	***	***	**					
左心耳				***	***			
左房前壁	***	***	***			***		
左房後壁	***	***	***			***		

* P < 0.05, ** P < 0.01, *** P < 0.001
一元配置分散分析後, Scheffé 法にて検定した。

表3 各部位間の線維組織の有意差

	右心耳	生検部	右房前壁	右房中隔	左房中隔	左心耳	左房前壁	左房後壁
右心耳								
生検部								
右房前壁								
右房中隔								
左房中隔								
左心耳				**	*			
左房前壁								
左房後壁								

* P < 0.05, ** P < 0.01, *** P < 0.001
一元配置分散分析後, Scheffé 法にて検定した。

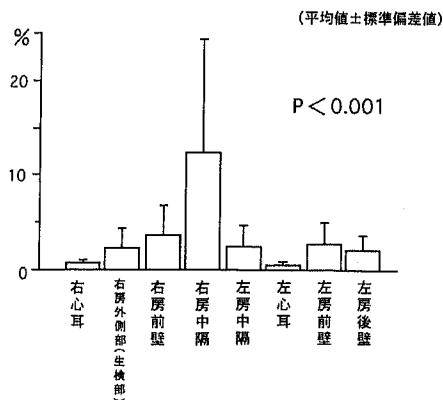


図3 正常剖検心 (n=10) における脂肪組織量の各部位別比較

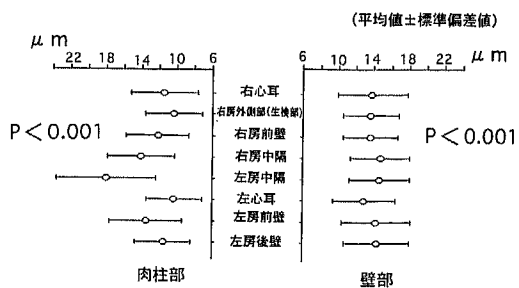


図4 正常剖検心 (n=10) における心筋細胞横径の各部位別比較

表4 各部位間の脂肪組織量の有意差

	右心耳	生検部	右房前壁	右房中隔	左房中隔	左心耳	左房前壁	左房後壁
右心耳								
生検部								
右房前壁								
右房中隔	***	**	*					
左房中隔				**				
左心耳				***				
左房前壁				**				
左房後壁				**				

* P<0.05, ** P<0.01, *** P<0.001
一元配置分散分析後, Scheffé 法にて検定した。

表5 各部位間の肉柱部心筋細胞横径の有意差

	右心耳	生検部	右房前壁	右房中隔	左房中隔	左心耳	左房前壁	左房後壁
右心耳								
生検部	**							
右房前壁		***						
右房中隔	***	***	***					
左房中隔	***	***	***	***				
左心耳	**		***	***	***			
左房前壁	***	***	***		***	***		
左房後壁	***	**		***	***	***	***	

* P<0.05, ** P<0.01, *** P<0.001
一元配置分散分析後, Scheffé 法にて検定した。

表 6 各部位間の壁部心筋細胞横径の有意差

	右心耳	生検部	右房前壁	右房中隔	左房中隔	左心耳	左房前壁	左房後壁
右心耳								
生検部								
右房前壁								
右房中隔	*	**	***					
左房中隔		**	**					
左心耳	*			***	***			
左房前壁						***		
左房後壁						***		

* P<0.05, ** P<0.01, *** P<0.001
一元配置分散分析後, Scheffé 法にて検定した。

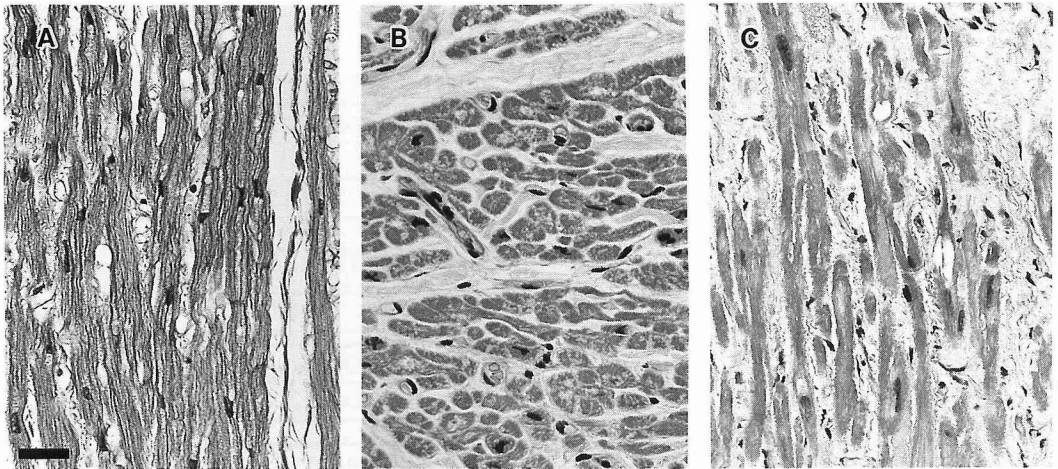


図 5 右房自由壁標本の実例 (H-E 染色)

- A: 正常剖検心 (63歳男性: 線維組織の割合は12.8%)
(スケールは30 μ m, 以下A~C 同倍率を示す)
- B: 心房中隔欠損症例 (28歳女性: 線維組織の割合は10.4%)
- C: 心房中隔欠損症例 (56歳女性: 線維組織の割合は29.9%)

表 7 ASD症例と正常心 (剖検例) との比較 (右心耳)

	ASD症例 (n=23)	正常心 (n=22)	P 値
年齢 (歳)	38.6 \pm 15.5	62.3 \pm 9.9	<0.001
心内膜厚 (μ m)	23.8 \pm 15.7	19.5 \pm 15.6	0.38
線維組織 (%)	17.8 \pm 11.6	8.4 \pm 2.6	<0.01
脂肪組織 (%)	0.8 \pm 1.2	0.6 \pm 0.5	0.508
肉柱部細胞径 (μ m)	12.1 \pm 3.8	11.2 \pm 3.5	<0.001
壁部細胞径 (μ m)	14.9 \pm 3.9	14.3 \pm 3.6	<0.001

ASD: 心房中隔欠損症

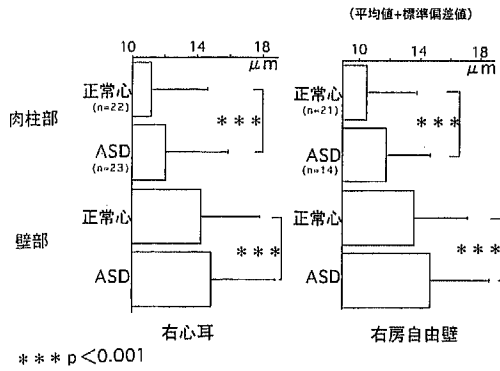
表中のデータは, 平均値 \pm 標準偏差値を示す。

表 8 ASD症例と正常心 (剖検例) との比較 (右房自由壁)

	ASD症例 (n=14)	正常心 (n=21)	P 値
年齢 (歳)	36.1 \pm 15.8	63.1 \pm 9.7	<0.001
心内膜厚 (μ m)	40.8 \pm 25.4	56.5 \pm 49.0	0.314
線維組織 (%)	22.6 \pm 13.5	11.0 \pm 3.8	<0.001
脂肪組織 (%)	1.3 \pm 1.3	2.5 \pm 2.3	0.686
肉柱部細胞径 (μ m)	11.8 \pm 2.9	10.5 \pm 3.3	<0.001
壁部細胞径 (μ m)	14.6 \pm 3.9	13.6 \pm 3.6	<0.001

ASD: 心房中隔欠損症

表中のデータは, 平均値 \pm 標準偏差値を示す。



*** p < 0.001
 図6 正常心(剖検例)とASD症例の心筋細胞横径の部位別比較

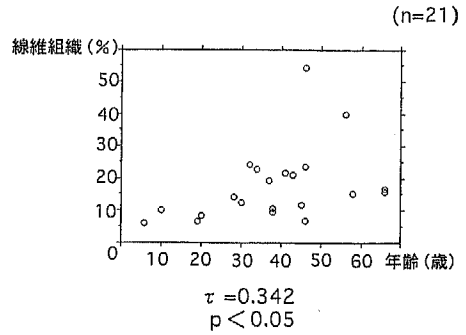


図7 ASD症例における年齢と線維組織との関係(右心耳)

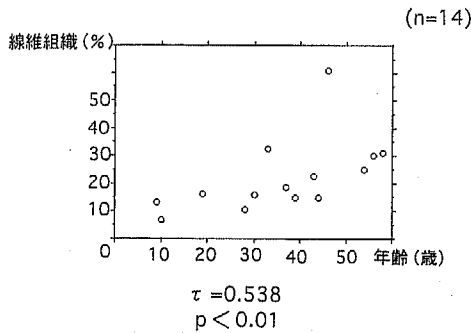


図8 ASD症例における年齢と線維組織との関係(右房自由壁)

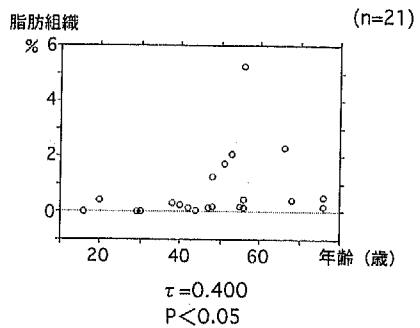


図9 ASD症例における年齢と脂肪組織との関係(右心耳)

壁部の細胞より有意に小さいことが証明された (p < 0.01)。

C ASD 症例

図5に右房自由壁標本の実例を示す。Aは、正常剖検心63歳の男性で、線維組織は12.8%みられた。Bは、28歳女性ASD例で、線維組織は10.4%であった。Cは、56歳女性ASD例で、線維組織は29.9%と多くみられ、心電図で心房細動が認められた。表7に右心耳標本の計測結果を示す。年齢については、ASD症例が正常心に比べて有意に若く(38.6±15.5 vs. 62.3±9.9歳; p < 0.001)、心内膜厚には有意差がなく(23.8±15.7 vs. 19.5±15.6 μm)、線維組織は、ASD症例で有意に多く(17.8±11.6 vs. 8.4±2.6%; p < 0.01)、脂肪組織は有意差がなかった(0.8±1.2% vs. 0.6±0.5%)。右心耳肉柱部の細胞の大きさは、コントロール群11.2±3.5に対しASD症例は、12.1±3.8 μmであり、右心耳壁部の細胞の大きさは、

コントロール14.3±3.6, ASD症例14.9±3.9 μmといずれもASD症例が有意に大きかった(図6; p < 0.001)。表8には右房自由壁標本計測の結果を示す。年齢は、ASD症例が有意に若く(36.1±15.8 vs. 63.1±9.7歳; p < 0.001)、心内膜厚は、有意差なく(40.8±25.4 vs. 56.5±49.0 μm)、線維組織は、ASD症例で有意に多く(22.6±13.5 vs. 11.0±3.8%; p < 0.001)、脂肪組織では有意差がなかった(1.3±1.3 vs. 2.5±2.3%)。右房自由壁肉柱部の細胞の大きさは、コントロール10.5±3.3, ASD症例11.8±2.9 μmであり、右房自由壁部の細胞の大きさは、コントロール13.6±3.6, ASD症例14.6±3.9 μmであった。いずれもASD症例が有意に大きかった(図6; p < 0.001)。図7には、右心耳における年齢と線維組織の関係を散点図で示した。両群で有意な相関を認めた(τ = 0.342, p < 0.05)。図8には、右房自由壁における年齢と線維組織との関係を同様に示し

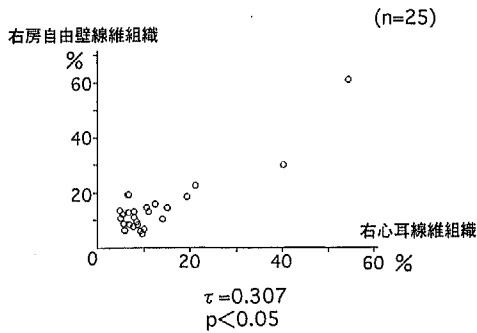


図10 右心耳と右房自由壁の線維組織の関係

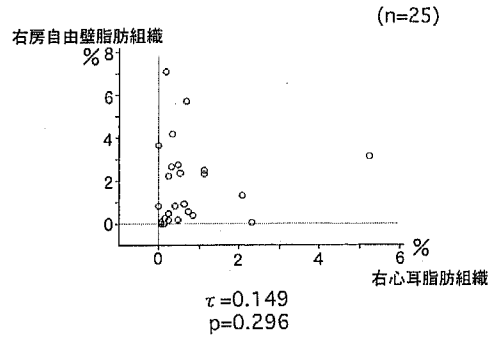


図11 右心耳と右房自由壁の脂肪組織の関係

た。両群で有意な相関を認めた ($\tau = 0.538, p < 0.01$)。図9は右心耳における年齢と脂肪組織の関係を示す。両群間に有意な相関を認めた ($\tau = 0.400, p < 0.05$)。右房自由壁における年齢と脂肪組織の関係の検討では有意差がみられなかった ($p = 0.547$)。右房自由壁と右心耳両方の標本が作製できた剖検例とASD症例を対象にし、両方の標本における線維組織の関係を散布図で図10に示した。両群には、有意な相関がみられた ($\tau = 0.307, p < 0.05$)。また、図11には、脂肪組織についての同様の関係を示すが、両群には、有意な相関がみられなかった ($p = 0.296$)。

VI 考 察

一部の細胞から全体の心筋細胞横径を推定するためにどれだけの数の細胞を計測すべきかについてはっきりした見解はない。過去の報告⁹⁾では、30~50個検索すれば良しとされていた。しかし、岡田ら⁷⁾による報告では、部位による心筋細胞横径の大小不同は標本作製過程のアーチファクトによるものではなく、生体にもともと存在する可能性が示された。さらに坂口ら⁸⁾の報告では、肥大心ではその大小不同の程度が大きくなるとされ、統計学的な検索によりその心臓の心筋細胞横径を心筋生検資料から推定するのに必要な最少細胞数は、正常心で 55 ± 9 個、肥大心で 77 ± 19 個、肥大型心筋症で 113 ± 32 個、拡張型心筋症で 118 ± 33 個であったという。今回、組織標本の心筋細胞横径を計測するのに必要な最少細胞数を求めるのに150個の細胞を計測し、母集団を推定し、坂口らの方法で算出した。正常心10例の必要最少細胞数の平均は、誤差5%以内の時 51 ± 19 、10%以内の時 9 ± 3 個であり、ASD症例10例の必要最少細胞数の平均は、誤差5%以内の時 52 ± 17 、10%以内の時 10 ± 3 個であった。このため

50個の細胞を計測することは、誤差5~10%の範囲にあると判断した。計測する数が多い程、誤差が少なくなるのは当然であるが、今回は各部位における心筋細胞の大きさを比較するのに各50個の細胞を選んで計測した。

剖検例を対照にしたOkada⁹⁾の報告では、心内圧の高い左房の心内膜が右房より厚いという。関口ら⁹⁾は、各種疾患における左右心室での心内膜の肥厚度を比較し、心内膜心筋生検における心内膜肥厚度の診断基準を提案している。今回の研究結果では、左房側の心内膜が他の部位に比して有意に厚く、右房側では右房中隔のみが厚かった。

心筋における膠原線維もしくは、線維化は、圧負荷や容量負荷、心筋炎などによる心筋の傷害によると考えられる。膠原線維(または線維化)の割合は、病変の程度と相関していると考えられ、心内膜心筋生検においても主要な所見のひとつである¹⁰⁾。正常心の心房でどの程度の線維組織がどの部位にみられるかについての詳細な報告は今までにみられない。今回の計測によると、間質の線維組織は、右房中隔と左房中隔に多く、左心耳で少なかった。より内腔圧の高い左房側に多いのは、圧負荷の程度との関係と考えられるが、右房中隔で高値を示したのは、同部位の心内膜が厚いことと考え合わせると、中隔の解剖学的な位置が関係しているのかもしれない。

脂肪組織は正常心でもみられる。心室では、壁の薄い右室ことに右室流出路に多くみられ、心外膜側からの脂肪組織浸潤が観察されることが多い。正常心における脂肪組織の分布について前澤¹¹⁾は、剖検心を用い、左右心室を比較検討している。その結果、脂肪組織は、左室に比し、右室ことに右室流出路に高頻度に認められた。また、右室自由壁と右室流出路には、心外膜側

の脂肪と連続した型の脂肪組織の割合が多く、さらに右室は左室に比べて心内膜直下に分布する脂肪組織が多く観察されたとしている。今回の著者の計測では、心房における脂肪組織は、右房中隔で有意に多く観察された。脂肪組織が中隔側で多いのは、心外膜側からの浸潤の可能性を考慮する必要がある。また、lipomatous hypertrophy¹²⁾¹³⁾という病態も念頭においておく必要がある。

Okada ら¹⁴⁾は、肥大大心筋における加齢の影響について検討している。圧負荷の場合、外層よりも内層の心筋の細胞の大きさが大となるが、容量負荷では、その傾向はみられなかったとしている。また、Dolber ら¹⁵⁾は、イヌを用いた実験で、血行動態ストレスに対する心筋筋細胞肥大の反応は部位によって異なるとしている。今回肉柱部と壁部の2つの部位に分けて細胞の大きさの検討をしたが、直接心房内血行動態の影響を受けると考えられる肉柱部の細胞の方が壁部の細胞より小さかった。この結果は正常範囲なのか、あるいは臨床的意味をもっているのかははっきりしないが、それを解明するためには、さらに症例を重ね、光顕以外の方法による精査も必要である。

ASD 症例と正常心との比較では、ASD 症例で、有意に心筋層内の線維組織が多く、心筋細胞も大きかった。これは ASD 症例では、持続的に容量負荷があったことを考えれば、当然の結果と思われる。白¹⁶⁾の報告では、ASD 症例における線維化は、左房・右房の血流シャント率とは関係なく、むしろ年齢の進展と相関するとされ、Sekiguchi ら¹⁷⁾、関口¹⁸⁾の報告でも容量負荷が持続した期間(年数)が重要と指摘している。今回の検討でも同様の結果が得られたが、相関の程度が小さいのは、症例数が少ないことおよび各年齢の症例がそろっていないことが原因と思われた。しかし、白¹⁶⁾の報告が、線維化を程度で評価していたことを考慮すると今回のポイントカウンティング法による検定で線維組織と年齢との間に有意差がみられたことは、意味のある結果と思われる。また、右心耳において年齢と脂肪組織の割合の間に相関がみられたが、右房自由壁の標本では相関がなかった。この結果が意味することを今回の検討のみから推定することは困難で、さらに検討が必要である。

Nishikawa ら¹⁹⁾は、小児の心内膜心筋生検診断における心筋細胞と加齢との関係を調べ、心室の心筋細胞は15歳で成人の大きさになるとしている。今回の ASD 症例には、15歳未満の症例も含まれているが、

それでも ASD 症例の心筋細胞が正常心より有意に大きかった。また、過去の報告²⁰⁾²¹⁾では、線維組織、脂肪組織と不整脈との関係を示唆しており、心房では心房細動が、また心室では心室性頻拍が生じると述べている。本研究においては不整脈との関係についての検討はできなかったが、今後検討が必要と考える。

心内膜心筋生検法での心房生検は一般的ではないが、Sekiguchi と Hiroe²²⁾の報告では、比較的安全に施行でき有用であるとされる。生検の所見と剖検の所見の一致度については、関口²³⁾が報告しており、心筋細胞の肥大、錯綜配列、変性、線維化及び心内膜肥厚では、64.9~91.9%の一致をみている。ASD 症例では、手術時に採取することが容易な右心耳の標本で右房全体の病態が予想できれば臨床的には有用である。今回、脂肪組織では、相関がみられなかったが、線維組織については、右心耳標本と右房自由壁標本間の計測値に有意な相関がみられた。このことは、右心耳の線維化の程度から右房自由壁の線維化の程度が予測できることを意味し、臨床的研究に意味ある結果が出たと考えられる。

VII 結 語

- 1 心筋細胞の大きさを計測するのに、50個の細胞を用いることは、誤差5~10%の範囲にあると判断した。
- 2 剖検心における検討で、①心内膜は、右房中隔、左房中隔、左房前壁、左房後壁でより厚い。②間質の線維組織は、左心耳で少なく、右房中隔、左房中隔で多い。③心内膜直下の脂肪組織は、右房中隔で多い。④肉柱部心筋細胞は、壁部心筋細胞より有意に小さい。ことがわかった。
- 3 ASD 症例では、正常心に比し、線維組織が有意に多く、肉柱部および壁部の心筋細胞についていずれも有意に大きかった ($p < 0.01$)。
- 4 ASD 症例の右房心筋の線維組織は、年齢の増加に伴い、増加する ($p < 0.01$)。
- 5 右心耳の線維組織と右房自由壁の線維組織の量については、相似性がみられ、右心耳の所見から、右房自由壁の所見を同一のものとして推察することが可能と判断された。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました信州大学第1内科学教室、恩師関口守衛教授に心から

深謝致します。なお、剖検心の提供とその研究方法について御協力、御指導下された信州大学第2病理学教室発地雅夫教授、東京女子医科大学第2病理学教室西川俊郎助教授、心臓手術の際に御協力いただいた松本

協立病院心臓外科野原秀公先生に感謝致します。

なお、本論文の要旨は、第18回心筋生検研究会（1996年11月29日、東京）および第33回日本成人病学会（1999年1月14、15日、東京）において発表した。

文 献

- 1) 関口守衛, 笠貫 宏, 広江道昭, 白 秀卿, 広沢弘七郎: 右心房心内膜心筋生検からみた Sick Sinus Syndrome の病態と心房心筋症の概念について. 心臓ペースング, pp 122-126, 1980
- 2) Sekiguchi M, Hiroe M, Umemura H, Ohnishi S, Hirotsawa K: Experience of 100 atrial endomyocardial biopsies and the concept of atrial cardiomyopathy. *Circulation* 70 (Suppl II): 118, 1984
- 3) Sakakibara S, Konno S: Endomyocardial biopsy. *Jpn Heart J* 3: 537-543, 1962
- 4) Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Matteo AR, Maseri A: Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 96: 1180-1184, 1997
- 5) 坂口泰弘, 下山丈人, 日浅義雄, 村田吉郎, 籠島 忠, 石川兵衛, 張 念中, 河合祥雄, 岡田了三: 剖検心における心筋細胞横径値に関する基礎的研究. *心臓* 19: 1287-1293, 1987
- 6) 関口守衛, 西川俊郎, 広江道昭, 森本紳一郎, 丹羽公一郎, 安藤正彦, 高尾篤良, 今井三喜, 梶田 昭: 小児の心内膜心筋生検に関する基礎的研究. 心筋細胞の経年変化. 厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班 昭和54年度研究報告集: 56-60, 1979
- 7) 岡田了三, 河合祥雄, 山内規子, 福田芳郎: 剖検心を用いた生検鉗子標本の基礎的研究. 採取部位による心筋細胞横径の変動について. 厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班 昭和57年度研究報告集: 127-130, 1982
- 8) Okada R: Clinicopathological study on the thickening of parietal endocardium in the adult heart. *Jpn Heart J* 2: 220-255, 1961
- 9) 関口守衛, 森本紳一郎, 広江道昭, 広沢弘七郎, 西川俊郎, 今井三喜, 梶田 昭: 心内膜肥厚の正常と異常. 厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班 昭和53年度研究報告書: 81-85, 1979
- 10) 関口守衛, 廣江道昭, 西川俊郎, 森本紳一郎, 布田伸一, 豊崎哲也, 矢崎善一: 心内膜心筋生検法による生検心筋の病理組織学的診断—その基準と半定量化—. *基礎と臨床* 30: 9-36, 1996
- 11) 前澤秀彦: 左右心室心内膜下における脂肪組織の分布に関する基礎的研究—剖検例と生検例における検討—. *信州医誌* 42: 9-26, 1994
- 12) Shirani J, Roberts WC: Clinical, electrocardiographic and morphologic features of massive fatty deposits (lipomatous hypertrophy) in the atrial septum. *J Am Coll Cardiol* 22: 226-238, 1993
- 13) Burke AP, Litovsky S, Virmani R: Lipomatous hypertrophy of the atrial septum presenting as a right atrial mass. *Am J Surg Pathol* 20: 678-685, 1996
- 14) Okada R, Teragaki M, Fukuda Y: Histopathological study on the effects of aging in myocardium of hypertrophied hearts. *Jpn Circ J* 50: 1018-1022, 1986
- 15) Dolber PC, Bauman RP, Rembert JC, Greenfield JC Jr: Regional changes in myocyte structure in model of canine right atrial hypertrophy. *Am J Physiol* 267: H1279-1287, 1994
- 16) 白 秀卿: 右心房心筋細胞の超微形態—心房中隔欠損症と三尖弁逆流症における臨床病理学的研究—. *東女医大誌* 51: 2032-2048, 1981
- 17) Sekiguchi M, Nishino H, Nishikawa T, Morimoto S, Hiroe M: Age-associated myocardial changes in various heart diseases. A clinico-pathologic analysis in biopsied and autopsied myocardium. *Jpn Circ J* 50: 1023-1032, 1986
- 18) 関口守衛: 心臓の aging と心疾患の経年変化. *東女医大誌* 56: 160-170, 1986
- 19) Nishikawa T, Sekiguchi M, Takao A, Ando M, Hiroe M, Morimoto S, Kasajima T: Histopathological

- assessment of endomyocardial biopsy in children : semiquantitative study on the hypertrophy of cardiac myocyte. *Am J Cardiovasc Pathol* 3 : 5-11, 1990
- 20) Bharati S, Lev M : Histology of the normal and diseased atrium. In : Falk RH, Podrid PJ (eds), *Atrial Fibrillation Mechanism and Management*. pp 15-40, Raven Press, New York, 1992
 - 21) Hasumi M, Sekiguchi M, Hiroe M, Kasanuki H, Hirosawa K : Endomyocardial biopsy approach to patients with ventricular tachycardia with special reference to arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Jpn Circ J* 51 : 242-249, 1987
 - 22) Sekiguchi M, Hiroe M : Right atrial endomyocardial biopsy. In : Fowles RE (ed), *Cardiac Biopsy*. pp 85-93, Futura Inc, Mount Kisco, New York, 1992
 - 23) 関口守衛, 森本紳一郎, 西川俊郎, 荷見源成, 廣江道昭 : 同一心臓における生検と剖検所見との一致度について—心内膜心筋生検施行1255例中剖検が行われた63例の観察より—。厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班 昭和60年度調査報告書 : 197-201, 1986

(10. 9. 29 受稿)