

# Quantitation of Myocardial Interstitial Fibrosis and Its Relation to Cardiac Function in Essential Hypertension and Hypertrophic Cardiomyopathy

|       |   |
|-------|---|
| メタデータ | 言語: jpn<br>出版者:<br>公開日: 2017-10-04<br>キーワード (Ja):<br>キーワード (En):<br>作成者:<br>メールアドレス:<br>所属: |
| URL   | <a href="http://hdl.handle.net/2297/8034">http://hdl.handle.net/2297/8034</a>               |

## 高血圧心と肥大型心筋症の心筋間質線維化の定性的・定量的 対比検討および心機能に及ぼす影響の検討

金沢大学医学部内科学第二講座（主任：竹田亮祐教授）

杉原 範彦

（昭和63年3月17日受付）

高血圧心と肥大型心筋症の心筋間質線維化の量的、質的相違、後負荷の心筋間質線維化増加に及ぼす影響、および心筋間質線維化増加の心機能に及ぼす影響を検討するために、正常血圧群、本態性高血圧症群、肥大型心筋症群を対象に、心内膜心筋生検により得られた心筋標本の心筋間質線維化の定性的、定量的な評価を行い、さらに心臓カテーテル検査で得られた後負荷・心機能諸指標との関係について検討した。本態性高血圧症群と肥大型心筋症群の総%線維化は正常血圧群に比し有意に増加していたが、2群間では有意差を認めなかった。本態性高血圧症群は正常血圧群に比し interfiber type の線維化が有意に増加しており、しかも総%線維化と interfiber type の線維化の間には有意な正相関を認めた。肥大型心筋症群は正常血圧群に比し plexiform type の線維化が有意に増加しており、しかも総%線維化と plexiform type の線維化の間には有意な正相関を認めた。本態性高血圧症群、肥大型心筋症群いずれの群においても、左室心内膜心筋生検標本より求めた心筋間質総%線維化と右室心内膜心筋生検標本より求めた心筋間質総%線維化の間には、有意な正相関を認めた。心筋間質総%線維化と心室中隔厚の対比検討では、肥大型心筋症群の左室心内膜心筋生検における検討でのみ有意な正相関を認めた。心筋間質総%線維化と心筋細胞横径の対比検討では、いずれの群においても有意な相関関係を認めなかった。左室心内膜心筋生検標本より求めた心筋間質総%線維化と収縮期大動脈圧・全身末梢血管抵抗係数との検討では、いずれの群においても有意な相関関係を認めなかった。左室心内膜心筋生検標本より求めた心筋間質総%線維化と左室駆出率・心係数・左室拡張末期圧との検討では、いずれの群においても有意な相関関係を認めなかった。以上の結果より、本態性高血圧症と肥大型心筋症はいずれも正常血圧群に比し有意に心筋間質線維化が増加し、その量は同程度であったが、その線維化の型は本態性高血圧症群では interfiber type の線維化が増加し、肥大型心筋症群では plexiform type の線維化が有意に増加しており、その性質は明らかに異なっていると結論された。また本態性高血圧症群では心筋間質線維化とその後負荷との間には有意な関係を認めず、この病態における心筋間質線維化増加は、単に後負荷が増大したためだけではなく、その他の因子の影響も大きいと考えられた。本態性高血圧症群、肥大型心筋症群の左室機能と心筋間質線維化との間には有意な関係を認めず、左室駆出率や心係数は心筋間質%線維化が20-30%に増加した程度ではそれにより直接的には障害されることが示され、また肥大型心筋症の左室拡張末期圧の明らかな上昇にも直接的には関与していないと考えられた。

**Key words** percentage of fibrosis, point counting method, essential hypertension, hypertrophic cardiomyopathy, hemodynamic parameters

本態性高血圧症による肥大心や肥大型心筋症は臨床  
上遭遇する肥大心の二典型であるが、その成因は全く  
異なっている。これら疾患の病理学的所見として、高

血圧性肥大心では心筋細胞の肥大とともに間質線維化  
の増加を認める事が既に報告されており<sup>1)3)</sup>、一方肥  
大型心筋症でも、心筋間質線維化は著明な心筋細胞肥

Abbreviations: HCM, hypertrophic cardiomyopathy; HT, essential hypertension; NT, normotension.

大、心筋細胞の錯綜配列と並んで重要な所見とされている<sup>9)~10)</sup>。しかし両者の心筋間質線維化の特徴については不明の点が多い。これまでの報告では、これら肥大心筋の心筋細胞肥大や錯綜配列の定性的、半定量的、定量的な報告や<sup>11)~15)</sup>、間質線維化の定性的、半定量的な報告は<sup>16)~17)</sup>いくつかなされているが、間質線維化の定量的な報告は散見されるにすぎない<sup>18)~19)</sup>。著者は、この心筋間質線維化に注目し、高血圧性肥大心と肥大型心筋症の間質線維化の量的、質的相違、間質線維化増加に及ぼす後負荷の影響、および間質線維化増加の心機能に及ぼす影響を検討することを目的として、心内膜心筋生検法を用いて間質線維化の詳細な定量的評価を行い、さらに心臓カテーテル検査で得られた後負荷および心機能の指標との関係について検討した。

#### 対象および方法

##### I. 対 象

心愁訴の精査目的に当科へ入院し、心臓カテーテル検査を含む心精査を行った本態性高血圧症患者25名(男性17名、女性8名、平均年齢 $49 \pm 8$ 歳(mean  $\pm$  SD)), 厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班による

特発性心筋症診断の手引き<sup>20)</sup>に基づき診断した肥大型心筋症患者19名(男性15名、女性4名、平均年齢 $45 \pm 12$ 歳)、および、心愁訴の精査目的に当科へ入院し、心臓カテーテル検査を含む各種心精査を施行するも異常を認めなかった正常血圧群11名(男性10名、女性1名、平均年齢 $47 \pm 8$ 歳)を対象とした。なお心臓カテーテル検査時右室内膜心筋生検を全例に施行し、また、各群のうち、本態性高血圧症群14名、肥大型心筋症群12名および正常血圧群8名には、左室内膜心筋生検も同時に施行した。各群間に年齢の有意差を認めず、また左室内膜心筋生検施行例においても各群間に年齢の有意差を認めなかった。糖尿病、腎不全、内分泌疾患、膠原病等の心臓に影響を及ぼす他の疾患の合併例、冠動脈造影にて有意な冠動脈病変を有した例、左室造影にて局所的な壁運動異常を認めた例は、対象より除外した。また、本態性高血圧症例で特異的心尖部肥大あるいは特異的心室中隔肥厚を呈した例、および肥大型心筋症例で特異的心尖部肥大を呈した例も、対象より除外した。

##### II. 心臓カテーテル検査法

経皮的大腿動脈穿刺法により、冠動脈造影、左室

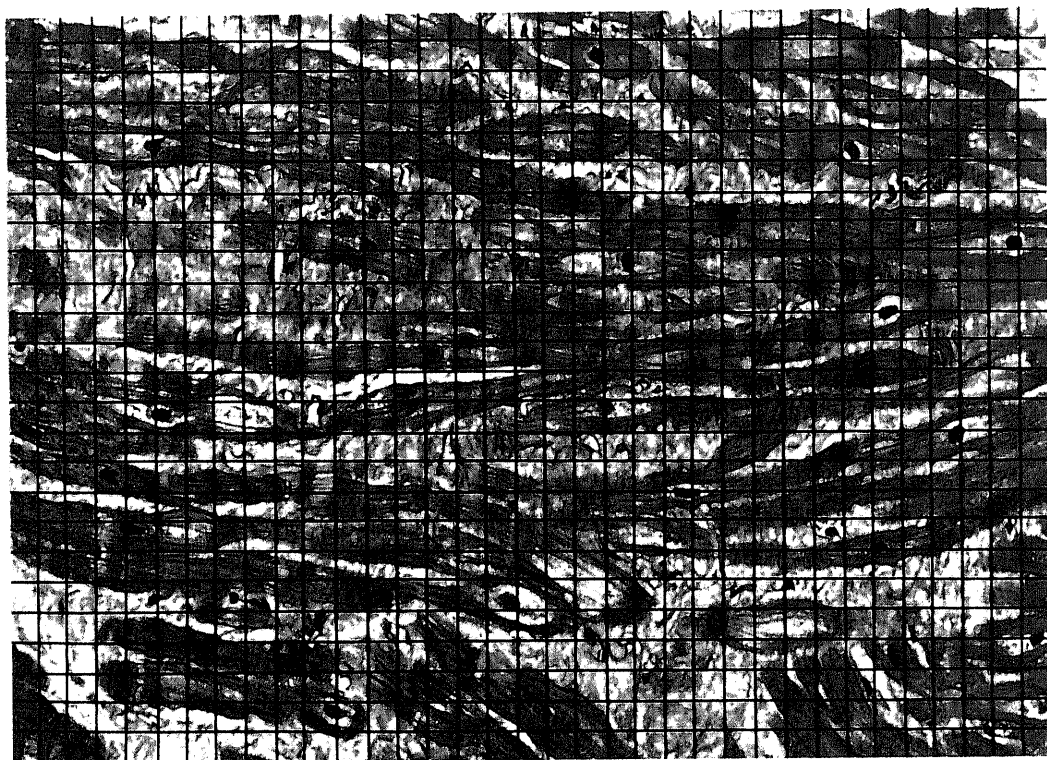


Fig.1. Point-counting method using a square grid. The distance between points is  $10 \mu\text{m}$ . Mallory-Azan stain.

造影, 両室同時造影を含む左右心臓カテーテル検査を施行した。収縮期大動脈圧, 拡張期大動脈圧, 左室拡張末期圧, 右室拡張末期圧の測定には, シーメンス社製トランスデューサー746, MINGOGRAF82を用い, 平均大動脈圧は電気的積分回路にて算出した。心拍出量はエルマ光学製ダイ・デンシトメーターtype SU-300を用い, キュベットによる色素稀釈法により求め, 心拍出量算出は, Liliensfield and Kovach法により用手法にて行った。心係数は, 心拍出量を体表面積で除

して求めた。全身末梢血管抵抗係数は, 平均大動脈圧と心係数を用い, 全身末梢血管抵抗係数=平均大動脈圧÷心係数×80の式を用いて求めた。左室駆出率は, 左室拡張末期容積および左室収縮末期容積を左室造影第1斜位像よりarea length法を用いて算出し, その値をKennedyらの回帰式により補正して求め, 左室駆出率=(左室拡張末期容積-左室収縮末期容積)÷左室拡張末期容積×100の式を用いて算出した。心室中隔厚および左室後壁厚は, Redwoodらの方法<sup>21)</sup>に準じ

## POINT-COUNTING METHOD

points were divided as follows

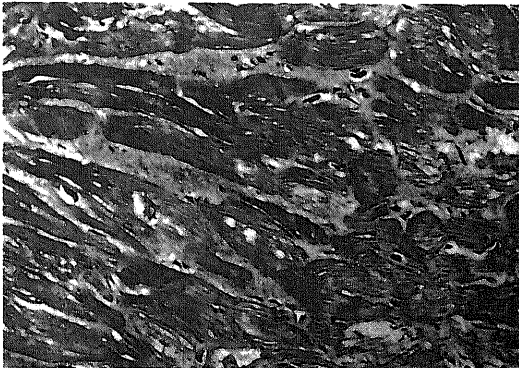
- F : points lying on the interstitial fibrosis
- M : points lying on the myocardial fibers
- O : points lying on the other space

$$\text{percentage of fibrosis} = \frac{\text{number of F}}{(\text{number of F}) + (\text{number of M})} \times 100$$

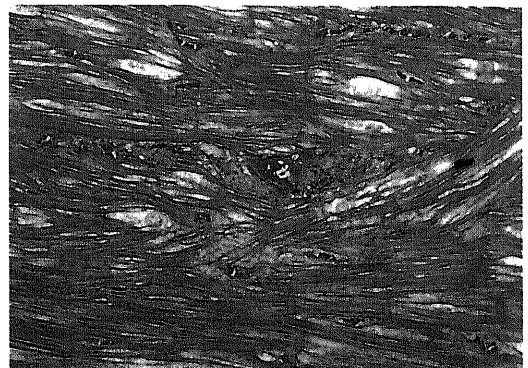
number of F + number of M > 2000 points

Fig. 2. Point-counting method.

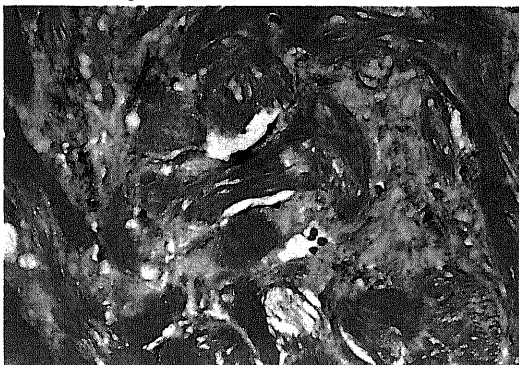
interfiber fibrosis



perivascular fibrosis



plexiform fibrosis



patchy fibrosis

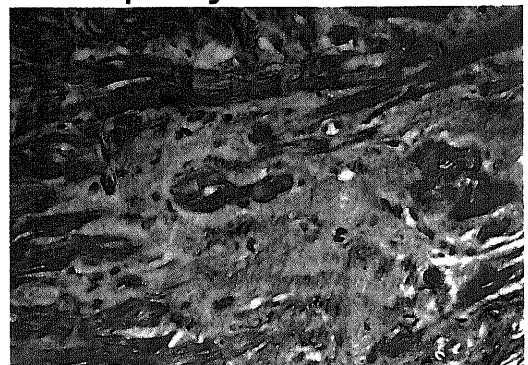


Fig. 3. Classification of myocardial interstitial fibrosis.

て行った両室同時造影法より、拡張末期で測定した。なお、左室造影と両室同時造影はシーメンス社製シネアンギオ装置 Cardoscop-U を用い、35 mm シネフィルム 60 コマ/秒で記録した。

### III. 心内膜心筋生検法

心臓カテーテル検査時に同時に施行した。左室心内膜心筋生検はレーマン 9F カテーテルを long sheath として、その中に町田製胃生検鉗子を通し左室内腔へ導き、心内膜側より心筋を採取した。右室心内膜心筋生検は、今野・榊原式生検鉗子を用い、心室中隔右室側下部より心筋を採取した。

### IV. 病理組織学的検査法

心内膜心筋生検により得られた標本は、直ちに 10% 中性ホルマリン緩衝液で固定し、パラフィン包埋後、心筋細胞が縦断される面で 4  $\mu$ m の厚さに薄切し、へ

マトキシリン・エオジン染色およびマロリー・アザン染色を施した。

#### 1. 心筋細胞横径の測定

心筋細胞横径の測定は、へマトキシリン・エオジン染色の標本を用い、Baandrup ら<sup>18)</sup>および関口ら<sup>22)23)</sup>の方法に準じ、心筋細胞の縦断面で核の存在する部位での横径を 50 個以上、400 倍の倍率下で接眼マイクロメーターを用いて測定し、その平均値と 1 標準偏差値を求めた。計測の際、心内膜直下の細胞、筋収縮帯の強い細胞、胞体内に多量の変性物質が沈着していた細胞、および心筋細胞の分岐部に核が存在していたものは、測定より除外した。

#### 2. 心筋間質線維化の定量化

心筋間質線維化の定量化は、マロリー・アザン染色の標本を用い point-counting 法により行った。著者の

Table 1. Wall thickness and hemodynamic parameters of cardiac catheterization in patients with normotension, essential hypertension and hypertrophic cardiomyopathy.

#### A: Cases with left ventricular endomyocardial biopsies

| No.                             | M/F | Age (years) | IVSTd (mm) | PWTd (mm) | SAP (mmHg) | SVRI (dyne·sec·cm <sup>-5</sup> ·M <sup>2</sup> ) | EF (%)   | CI (L/min/M <sup>2</sup> ) | LVEDP (mmHg) | RVEDP (mmHg) |         |
|---------------------------------|-----|-------------|------------|-----------|------------|---|----------|----------------------------|--------------|--------------|---------|
| NT                              | 8   | 8/0         | 47±8       | 9.9±1.4   | 9.8±0.9    | 135±10  | 2699±632 | 70±7                       | 3.1±0.7      | 8.6±3.2      | 4.1±1.4 |
| HT                              | 14  | 11/3        | 50±8       | 11.1±1.6  | 10.9±2.2   | 171±21  | 3440±602 | 69±4                       | 2.9±0.4      | 11.6±4.1     | 5.8±1.9 |
| HCM                             | 12  | 10/2        | 44±9       | 20.1±4.9  | 11.3±1.5   | 120±27  | 2528±465 | 66±12                      | 2.9±0.4      | 18.5±5.6     | 6.3±1.6 |
| One way classification analysis |     |             |            |           |            |   |          |                            |              |              |         |
|                                 |     |             | ns         | 0.005     | ns         | 0.005   | 0.005    | ns                         | ns           | 0.005        | 0.025   |
| Scheffé's analysis              |     |             |            |           |            |   |          |                            |              |              |         |
|                                 |     |             |            | ns        |            | 0.05  | 0.05     |                            |              | ns           | ns      |
|                                 |     |             |            | 0.05      |            | ns  | ns       |                            |              | 0.05         | 0.05    |
|                                 |     |             |            | 0.05      |            | 0.05  | 0.05     |                            |              | 0.05         | ns      |

#### B: Cases with right ventricular endomyocardial biopsies

| No.                             | M/F | Age (years) | IVSTd (mm) | PWTd (mm) | SAP (mmHg) | SVRI (dyne·sec·cm <sup>-5</sup> ·M <sup>2</sup> ) | EF (%)   | CI (L/min/M <sup>2</sup> ) | LVEDP (mmHg) | RVEDP (mmHg) |         |
|---------------------------------|-----|-------------|------------|-----------|------------|---|----------|----------------------------|--------------|--------------|---------|
| NT                              | 11  | 10/1        | 47±8       | 9.4±1.6   | 9.8±0.9    | 132±11  | 2703±567 | 70±6                       | 3.1±0.7      | 7.8±3.0      | 4.3±1.3 |
| HT                              | 25  | 17/8        | 49±8       | 11.2±2.1  | 10.5±2.1   | 168±17  | 3422±613 | 70±7                       | 2.9±0.6      | 12.0±5.6     | 6.4±2.7 |
| HCM                             | 19  | 15/4        | 45±12      | 19.8±4.2  | 11.4±1.6   | 115±26  | 2724±713 | 67±15                      | 2.7±0.6      | 17.4±5.2     | 6.8±2.3 |
| One way classification analysis |     |             |            |           |            |   |          |                            |              |              |         |
|                                 |     |             | ns         | 0.005     | 0.025      | 0.005   | 0.005    | ns                         | ns           | 0.005        | 0.025   |
| Scheffé's analysis              |     |             |            |           |            |   |          |                            |              |              |         |
|                                 |     |             |            | ns        | ns         | 0.05  | 0.05     |                            |              | ns           | 0.05    |
|                                 |     |             |            | 0.05      | 0.05       | ns  | ns       |                            |              | 0.05         | 0.05    |
|                                 |     |             |            | 0.05      | ns         | 0.05  | 0.05     |                            |              | 0.05         | ns      |

NT, normotension group; HT, essential hypertension group; HCM, hypertrophic cardiomyopathy group; IVSTd, thickness of interventricular septum at end-diastole; PWTd, thickness of posterior wall at end-diastole; SAP, systolic aortic pressure; SVRI, systolic vascular resistant index; EF, ejection fraction; CI, cardiac index; LVEDP, left ventricular end-diastolic pressure; RVEDP, right ventricular end-diastolic pressure.

方法は(図1),各ポイント間距離が10 $\mu$ mの格子を用いて行い,心筋細胞あるいは青く染まった間質線維化にあたるポイントを計2000個以上測定し,間質線維化の占める割合を図2の式を用いて求めた。さらに,間質線維化をAndersonら<sup>16)</sup>の分類に従い図3のごとく4群に分け,各々の型の占める割合も定量的に算出した。(1) Interfiber fibrosis, 個々の心筋細胞を取り巻いている微細なあるいはやや粗い膠原線維および結合組織である。一般にこの型の線維化は心筋細胞間に均一に存在している。(2) Perivascular fibrosis, 径が10 $\mu$ mから50 $\mu$ mの間の小動脈周囲の線維化と定義した。今回の検討では10 $\mu$ m以下の血管は毛細血管と判定し,また50 $\mu$ m以上の小動脈は一部の採取心筋にのみ含まれていたため,ともにこの型の線維化からは除外した。(3) Plexiform fibrosis, 特殊な型の線維化であ

る。微細なあるいは荒い膠原線維が,互いに交錯しあい様々な方向性をもって存在し,全体として不規則な形状を示す線維化で,心筋細胞間に不均一に存在している。(4) Patchy fibrosis, この型の線維化は,少なくとも数個以上の心筋細胞の脱落により置換して出来た線維化と定義した。このように型分類した線維化の各々の占める割合についても図2の式を用いて定量的に算出した。なお,心筋細胞の縦断面と横断面では,同一症例においても計算上線維化の占める割合が異なっており算出されるため,今回の間質線維化の定量的評価はすべて心筋細胞が縦断されている部分でのみ行った。さらに,心内膜直下の数層も測定より除外した。

#### V. 検 定 法

成績はすべて平均値と標準偏差で示した。正常血圧群,本態性高血圧症群,肥大型心筋症群各群の各デ

Table 2. Mean size of myocytes and percentage of total and each type of fibrosis.

A: Cases with left ventricular endomyocardial biopsies

|                                 | size of myocytes |                      | percentage of fibrosis |                     |                       |                    |                 |
|---------------------------------|------------------|----------------------|------------------------|---------------------|-----------------------|--------------------|-----------------|
|                                 | mean ( $\mu$ m)  | variation ( $\mu$ m) | total (%)              | interfiber type (%) | perivascular type (%) | plexiform type (%) | patchy type (%) |
| NT                              | 13.7 $\pm$ 1.5   | 3.0 $\pm$ 0.7        | 14.2 $\pm$ 3.2         | 11.5 $\pm$ 3.4      | 2.4 $\pm$ 1.4         | 0.2 $\pm$ 0.5      | 0               |
| HT                              | 15.7 $\pm$ 2.1   | 3.8 $\pm$ 0.8        | 20.7 $\pm$ 3.3         | 14.9 $\pm$ 2.0      | 2.6 $\pm$ 1.8         | 2.4 $\pm$ 1.7      | 0.7 $\pm$ 2.1   |
| HCM                             | 19.2 $\pm$ 3.1   | 5.2 $\pm$ 1.2        | 21.9 $\pm$ 5.8         | 8.4 $\pm$ 3.2       | 3.2 $\pm$ 1.0         | 7.1 $\pm$ 3.3      | 3.1 $\pm$ 4.3   |
| One way classification analysis | 0.005            | 0.005                | 0.005                  | 0.005               | ns                    | 0.005              | —               |
| Scheffé's analysis              |                  |                      |                        |                     |                       |                    |                 |
| NT vs HT                        | ns               | ns                   | 0.05                   | 0.05                |                       | ns                 | —               |
| NT vs HCM                       | 0.05             | 0.05                 | 0.05                   | ns                  |                       | 0.05               | —               |
| HT vs HCM                       | 0.05             | 0.05                 | ns                     | 0.05                |                       | 0.05               | ns              |

B: Cases with right ventricular endomyocardial biopsies

|                                 | size of myocytes |                      | percentage of fibrosis |                     |                       |                    |                 |
|---------------------------------|------------------|----------------------|------------------------|---------------------|-----------------------|--------------------|-----------------|
|                                 | mean ( $\mu$ m)  | variation ( $\mu$ m) | total (%)              | interfiber type (%) | perivascular type (%) | plexiform type (%) | patchy type (%) |
| NT                              | 11.4 $\pm$ 1.5   | 2.4 $\pm$ 0.4        | 11.7 $\pm$ 2.7         | 9.8 $\pm$ 2.6       | 1.8 $\pm$ 1.2         | 0.1 $\pm$ 0.3      | 0               |
| HT                              | 12.6 $\pm$ 1.7   | 3.0 $\pm$ 1.0        | 22.8 $\pm$ 4.7         | 17.0 $\pm$ 3.0      | 3.1 $\pm$ 1.6         | 1.8 $\pm$ 1.9      | 0.7 $\pm$ 1.5   |
| HCM                             | 17.0 $\pm$ 3.5   | 4.6 $\pm$ 1.5        | 25.4 $\pm$ 7.6         | 8.5 $\pm$ 3.4       | 4.7 $\pm$ 2.4         | 10.2 $\pm$ 4.6     | 2.0 $\pm$ 3.0   |
| One way classification analysis | 0.005            | 0.005                | 0.005                  | 0.005               | 0.005                 | 0.005              | —               |
| Scheffé's analysis              |                  |                      |                        |                     |                       |                    |                 |
| NT vs HT                        | ns               | ns                   | 0.05                   | 0.05                | ns                    | ns                 | —               |
| NT vs HCM                       | 0.05             | 0.05                 | 0.05                   | ns                  | 0.05                  | 0.05               | —               |
| HT vs HCM                       | 0.05             | 0.05                 | ns                     | 0.05                | 0.05                  | 0.05               | ns              |

NT, normotension group; HT, essential hypertension group; HCM, hypertrophic cardiomyopathy group.

タの平均値の差の検討は、一元配置分散分析を行い、さらに有意差を認めた因子についての水準間の差の検討は、Schefféの方法を用いて行った。また、3群それぞれの組織学的データと他の組織学的データ、壁厚、血行動態諸指標との関係は、Pearsonの相関係数、および回帰分析を用いて検討した。危険率 $p < 0.05$ を有意差ありとして判定した。

## 成 績

表1に示すごとく、心室中隔厚は肥大型心筋症(HCM)群が他の2群に比し有意に厚く、本態性高血圧症(HT)群、正常血圧(NT)群間には有意差を認めなかった。左室後壁厚は、左室心内膜心筋生検施行例では3群間で有意差を認めなかったが、右室心内膜心筋生検施行例ではHCM群がNT群より有意に厚く、HCM群、HT群間、およびHT群、NT群間では有意差を認めなかった。収縮期大動脈圧、全身末梢血管抵抗係数は、HT群が他の2群に比して有意に大であり、HCM群、NT群間では有意差を認めなかった。心係数、駆出率は3群間で有意差を認めなかった。左室拡張末期圧は、HCM群が他の2群に比し有意に高く、HT群、NT群間では有意差を認めなかった。右室拡張末期圧は、右室心内膜心筋生検施行例において、HCM群、HT群は、NT群より有意に高く、HCM群、HT群間には有意差を認めなかった。心筋細胞横径およびその1標準偏差値で表される心筋細胞横径の大きさのばらつきは、HCM群が他の2群に比し有意に大であり、HT群、NT群間には有意差を認めなかった。

### 1. 筋間質線維化の定量的評価

#### 1. 左室心内膜心筋生検施行例の検討

総%線維化は、HCM群 $21.9 \pm 5.8\%$ 、HT群 $20.7 \pm 3.3\%$ 、NT群 $14.2 \pm 3.2\%$ と、HCM群、HT群はNT群に比し有意に増加しており、HCM群、HT群間には有意差を認めなかった。interfiber typeの%線維化は、HCM群 $8.4 \pm 3.2\%$ 、HT群 $14.9 \pm 2.0\%$ 、NT群 $11.5 \pm 3.4\%$ と、HT群は他の2群に比し有意に増加しており、HCM群、NT群間には有意差を認めなかった。plexiform typeの%線維化は、HCM群 $7.1 \pm 3.3\%$ 、HT群 $2.4 \pm 1.7\%$ 、NT群 $0.2 \pm 0.5\%$ とHCM群は他の2群に比し有意に増加しており、HT群、NT群間には有意差を認めなかった。perivascular typeの%線維化は3群間で有意差を認めなかった。patchy typeの%線維化は、NT群では全例に認めず、HCM群とHT群間には有意差を認めなかった(表2)。

#### 2. 右室心内膜心筋生検施行例の検討

総%線維化は、HCM群 $25.4 \pm 7.6\%$ 、HT群 $22.8 \pm 4.7\%$ 、NT群 $11.7 \pm 2.7\%$ と、HCM群、HT群はNT

群に比し有意に増加しており、HCM群、HT群間には、有意差を認めなかった。interfiber typeの%線維化は、HCM群 $8.5 \pm 3.4\%$ 、HT群 $17.0 \pm 3.0\%$ 、NT群 $9.8 \pm 2.6\%$ と、HT群は他の2群に比し有意に増加しており、HCM群、HT群間には有意差を認めなかった。plexiform typeの%線維化は、HCM群 $10.2 \pm 4.6\%$ 、HT群 $1.8 \pm 1.9\%$ 、NT群 $0.1 \pm 0.3\%$ とHCM群は他の2群に比し有意に増加しており、HT群、NT群間には有意差を認めなかった。perivascular typeの%線維化はHCM群がNT群より有意に大であり、HCM群、HT群間およびHT群、NT群間には有意差を認めなかった。patchy typeの%線維化はNT群では全例認めず、HCM群はHT群に比し有意に増加していた(表2)。

また、左室心内膜心筋生検標本と右室心内膜心筋生検標本間の検討では、各々の群で総%線維化およびすべての型の%線維化とも有意差を認めなかった。

### 3. 筋間質線維化間の検討

図4に左室心内膜心筋生検標本より求めた総%線維化と右室心内膜心筋生検標本より求めた総%線維化の

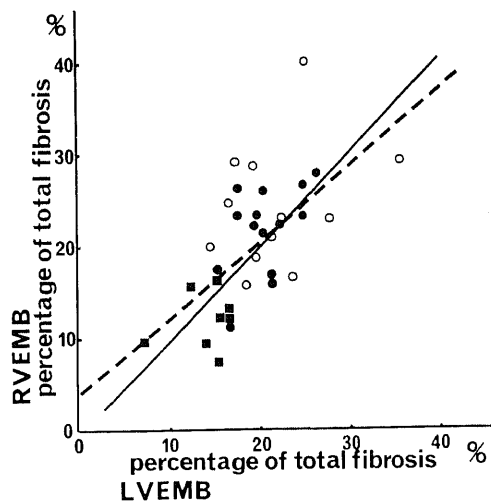


Fig. 4. Correlation between percentage of total fibrosis in the left ventricular myocardium (x) and that in the right (y). The regression equation in NT and HT is  $Y = 1.03X - 0.7$  and the coefficient of correlation is  $r = 0.726$  ( $p < 0.001$ ,  $n = 22$ ). The regression equation in NT and HCM is  $Y = 0.83X + 3.7$  and the coefficient of correlation is  $r = 0.618$  ( $p < 0.01$ ,  $n = 20$ ).

—, regression line in NT and HT; ---, regression line in NT and HCM; ■, NT; ●, HT; ○, HCM.

Abbreviations are the same as in Table 1.

間の関係を示す。HT 群と NT 群とを同時に考えた場合、左室総%線維化 (x) と右室総%線維化 (y) の間には  $r=0.726$ ,  $p<0.001$ ,  $y=1.03x-0.7$  と良好な正相関を認め、HCM 群と NT 群とを同時に考えた場合にも両者の間には  $r=0.618$ ,  $p<0.01$ ,  $y=0.83x+3.7$  と有意な正相関を認めた。

図 5 に左右心内膜心筋生検標本の総%線維化 (x) と interfiber type (y) の%線維化との関係を示す。左室心内膜心筋生検標本の検討では (図 5 下), HT 群, NT 群とも両者の間にそれぞれ有意な正相関を認めた ( $r=0.570$ ,  $p<0.05$ ,  $y=0.32x+8.7$ ;  $r=0.838$ ,  $p<0.01$ ,  $y=0.89x-1.1$ )。また HT 群・NT 群全体で検討すると、両者の間にさらに良好な正相関を認めた

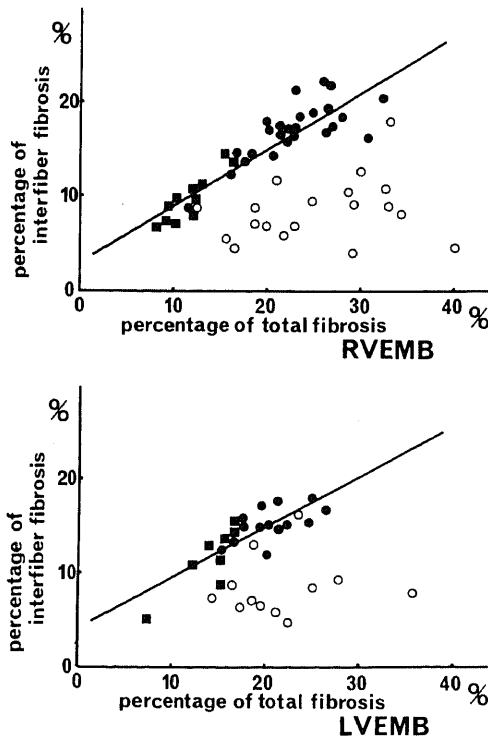


Fig. 5. Correlation between percentage of total fibrosis and percentage of interfiber fibrosis. In left ventricular endomyocardial biopsies (lower), the regression equation in NT and HT is  $Y=0.54X+4.0$  and the coefficient of correlation is  $r=0.803$  ( $p<0.01$ ,  $n=22$ ). In right ventricular endomyocardial biopsies (upper), the regression equation in NT and HT is  $Y=0.60X+3.1$  and the coefficient of correlation is  $r=0.907$  ( $p<0.001$ ,  $n=36$ ). In HCM, there is no significant correlation. —, regression line in NT and HT; ■, NT; ●, HT; ○, HCM.

Abbreviations are the same as in Table 1.

( $r=0.803$ ,  $p<0.01$ ,  $y=0.54x+0.4$ ). HCM 群では有意な相関関係を認めず、その値は HT 群, NT 群の値の下方に位置した。右室心内膜心筋生検標本の検討でも (図 5 上), HT 群, NT 群とも両者の間にそれぞれ有意な正相関を認め ( $r=0.751$ ,  $p<0.001$ ,  $y=0.48x+6.0$ ;  $r=0.900$ ,  $p<0.001$ ,  $y=0.84x+0.02$ ), HT 群・NT 群全体で検討すると、両者の間にさらに良好な正相関を認めた ( $r=0.907$ ,  $p<0.001$ ,  $y=0.60x+3.1$ )。HCM 群では有意な正相関を認めず、その値は HT 群, NT 群の値の下方に位置した。

図 6 に左右心内膜心筋生検標本の総%線維化と plexiform type の%線維化との関係を示す。左室心内

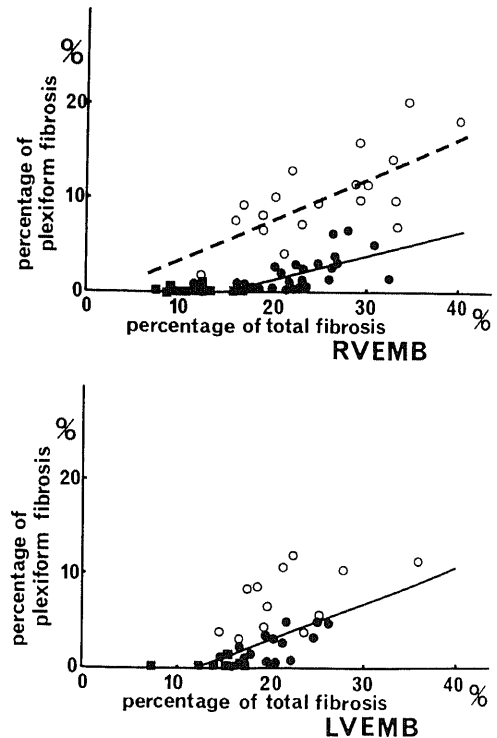


Fig. 6. Correlation between percentage of total fibrosis and percentage of plexiform fibrosis. In left ventricular endomyocardial biopsies, the regression equation in HT is  $Y=0.34X-4.7$  and the coefficient of correlation is  $r=0.675$  ( $p<0.01$ ,  $n=14$ ). There is no significant correlation in HCM. In right ventricular endomyocardial biopsies, the regression equation in HT is  $Y=0.25X-3.8$  ( $r=0.623$ ,  $p<0.001$ ) and the regression equation in HCM is  $Y=0.43X-0.9$  ( $r=0.716$ ,  $p<0.001$ ). —, regression line in HT; ---, regression line in HCM; ■, NT; ●, HT; ○, HCM.

Abbreviations are the same as in Table 1.



膜心筋生検標本の検討では (図 6 下), HT 群で両者の間に有意な正相関を認め ( $r=0.675, p<0.01, y=0.34x-4.7$ ), HCM 群では有意ではないが相関の傾向を認めた ( $r=0.540, p<0.1$ ). NT 群は, plexiform type の線維化をほとんど認めなかったため検討を行えなかった。右室心内膜心筋生検標本の検討では (図 6 上), HT 群, HCM 群とも有意な正相関を認めた ( $r=0.623, p<0.001, y=0.25x-3.8; r=0.716, p<0.001, y=0.43x-0.9$ ). NT 群は, plexiform type の線維化をほとんど認めなかったため検討を行えなかった。

#### II. 心筋間質線維化と心室中隔厚の対比検討 (図 7)

左室心内膜心筋生検による検討では, HT 群, NT 群は有意な相関を認めなかったが, HCM 群は両者の間に有意な正相関を認めた ( $r=0.611, p<0.05, y=0.73x+7.3$ )。右室心内膜心筋生検による検討では, いずれの群においても有意な相関を認めなかった。

#### III. 心筋間質線維化と心筋細胞横径の対比検討 (図 8)

左室心内膜心筋生検による検討では, HT 群, NT 群には有意な相関を認めなかったが, HCM 群は両者の間に有意ではないが, 相関の傾向を認めた ( $r=0.531, p<0.1$ )。右室心内膜心筋生検による検討では, いずれ

の群においても有意な相関を認めなかった。

#### IV. 心筋間質線維化と収縮期大動脈圧, 全身末梢血管抵抗係数との対比検討 (図 9, 10)

この検討は, 左室心内膜心筋生検標本より算出した総%線維化を用いて検討した。心筋間質%線維化と収縮期大動脈圧, 全身末梢血管抵抗係数との間には, 3群いずれの群においても有意な相関関係を認めなかった。また高血圧心で増加してくる interfiber type の心筋間質線維化と収縮期大動脈圧, 全身末梢血管抵抗係数との間にも, 3群いずれの群においても有意な相関関係を認めなかった。

#### V. 心筋間質線維化と左室駆出率, 心係数, 左室拡張末期圧との対比検討 (図 11)

この検討も, 左室心内膜心筋生検標本より算出した総%線維化を用いて検討した。心筋間質%線維化と左室駆出率, 心係数, 左室拡張末期圧との間には, 3群いずれの群においても有意な相関関係を認めなかった。

### 考 察

今回の検討では, 心筋間質線維化の程度を定量的に求める方法として, point-counting 法を用いた。しかし, point-counting 法を用いる上で幾つかの問題点がある。第1の問題点は, より正確な間質線維化の割合

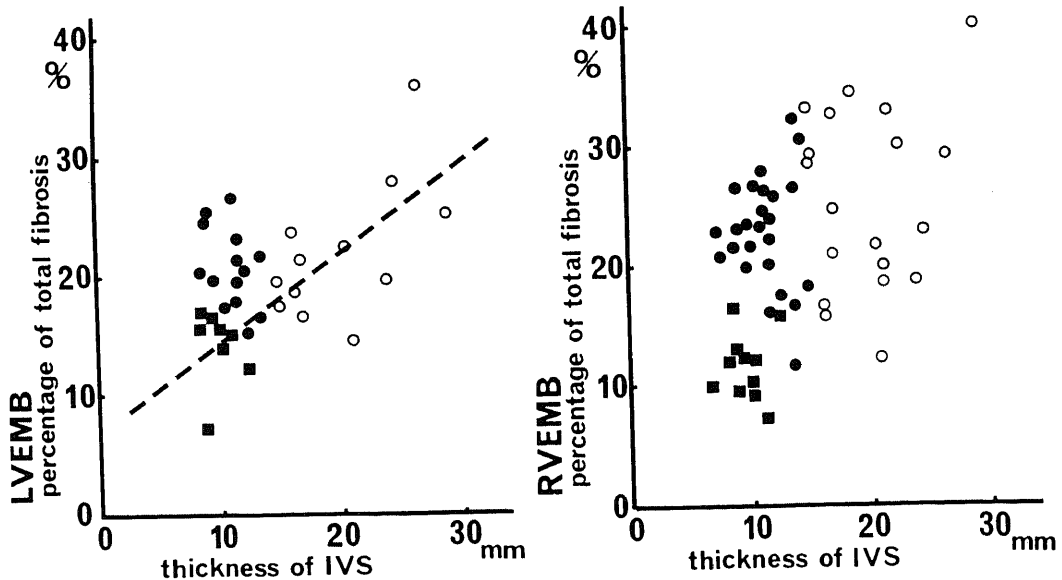


Fig. 7. Correlation between thickness of interventricular septum and percentage of total fibrosis. In left ventricular endomyocardial biopsies, the regression equation in HCM is  $Y=0.73X+7.3$  ( $p<0.05, n=12$ ). There is no significant correlation in HT. In right ventricular endomyocardial biopsies, there is no significant correlation in either group. ---, regression line in HCM; ■, NT; ●, HT; ○, HCM. IVS, interventricular septum. Other abbreviations are the same as in Table 1.

を求めるためには何ポイント以上数える必要があるかということである。数えるポイント総数を無限に増加させた場合、その一部を占める成分の割合は限りなく正確に求まる。Anderson や Dunnill ら<sup>24)25)</sup>は、肺気腫の病理標本を用いて、数えるポイント総数を段階的に増加させた場合の、求めたい成分の全体に占める割合の真の値と、測定値と真の値の標準誤差との間の関係を求めた。求めたい成分の全体に占める割合が少ないほど、その正確な値を求めるためには、多くのポイント総数が必要になってくる。そのため今回の検討では、Anderson らの結果に基づき、10-20%の成分を標準

誤差5%以内で求めるために、一標本につき2000ポイント以上数えた。第2の問題点は、ポイントを数えるときに用いる格子のポイント間距離をどの程度に設定するかという点である。心内膜心筋生検標本という小さな標本を対象とし、しかも2000ポイント以上数える必要があるという点、および心筋細胞横径はほとんどが10 $\mu$ m以上であるという点より、今回の検討で用いた格子の各ポイント間距離は10 $\mu$ mとした。第3の問題点は、病理標本の切片をつくる際、心筋細胞という円柱を切る角度によりその間質線維化の占める割合が異なって算出されるという点である。著者は、本研究を行う前段階として、同一心筋標本を直角方向に切ることで、心筋細胞が縦断面に切れた切片と横断面に切れた切片を作り、両者で心筋間質%線維化を測定し対比検討した。その結果、疾患にかかわらず、横断切片の間質%線維化は縦断切片の間質%線維化に比べ、約2-3割多く測定されるという結果を得た。著者は以前より心筋細胞横径を心筋細胞の縦断面で測定しており、さらに縦断面のほうが心筋細胞の構築異常をよりはっきりと認識できるという利点もあり、今回の心筋間質線維化の定量化に関しても心筋細胞の縦断面で行うことに統一した。

本検討の結果、本態性高血圧症群および肥大型心筋症群の心筋間質総線維化は、左室・右室内膜心筋生検標本いずれにおいても正常血圧群に比し有意に増大していることが示された。しかし、本態性高血圧症群と肥大型心筋症群間には有意差を認めなかった。さらに、本態性高血圧症群と正常血圧群とを考えた場合、左室内膜心筋生検標本より求めた総%線維化と右室内膜心筋生検標本より求めた総%線維化との間には、相関係数 $r=0.726$ の、ほぼ1対1の有意な正相関を認めた。この結果は、高血圧心では左室の間質線維化が増加するにつれ、それに伴い心室中隔の右室側でも同程度に間質線維化が増加するというを示している。

高血圧性肥大型心筋の標本を光学顕微鏡で観察すると、心筋間質線維化は繊細でかつ心筋細胞間に均一に存在していることが分かる。正常心においても心筋間質には繊細な線維化が均一に認められ、高血圧性肥大型心筋の間質線維化は、このような正常心にも認められる線維化が増加した状態と考えられる。一方肥大型心筋症に特徴的に認められる間質線維化は、比較的太く、荒い膠原線維がさまざまな方向に走り、互いに交錯しあい、全体として不規則な形状を呈し、しかも心筋細胞間に不均一に存在している。この型の線維化は正常心にはほとんど認められず、また心筋細胞脱落后に置換されて出来た線維化とも異なっている。実際に心筋実質を

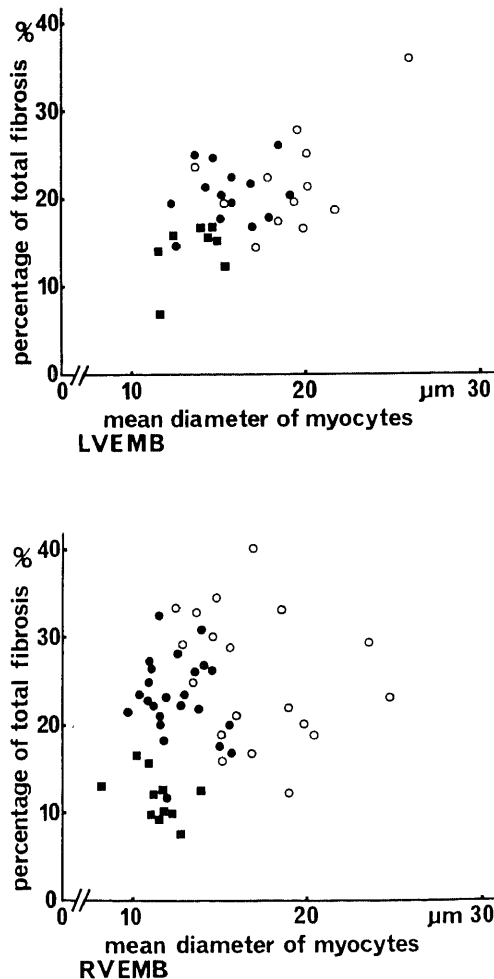


Fig. 8. Correlation between mean diameter of myocytes and percentage of total fibrosis. In left ventricular endomyocardial biopsies or in right ventricular endomyocardial biopsies, there is no significant correlation in either group. ■, NT; ●, HT; ○, HCM. Abbreviations are the same as in Table 1.

見ても、心筋細胞が脱落したような所見はほとんど認められない。Teare<sup>4)</sup>、Olsen<sup>10)</sup>は、肥大型心筋症の肥厚した心室中隔に不規則な形状の線維化を認めたと報告し、Anderson<sup>16)</sup>はこの型の線維化を plexiform fibrosis と名付けた。このように、本態性高血圧症と肥大型心筋症では、心筋間質総線維化には有意な差を認めなかったが、その線維化の性質は明らかに異なっている。著者は、その差を明らかにするために、さらに心筋間質線維化を Anderson ら<sup>16)</sup>の分類に従い4型に分類し、各々の線維化の占める割合も%線維化として求め、各群を対比較した。

その結果、肥大型心筋症群は正常血圧群に比し plexiform fibrosis が有意に増加していたが、inter-

fiber fibrosis は増加していなかった。また本態性高血圧症群との対比においても plexiform fibrosis は有意に増加していた。総%線維化と各型の%線維化との対比較を行った結果では、総%線維化と plexiform fibrosis の%線維化との間に、左室内膜心筋生検標本では相関係数  $r=0.540$  と相関の傾向を認め、右室内膜心筋生検標本では相関係数  $r=0.716$  と有意な相関関係を認めた。総%線維化と interfiber fibrosis の%線維化との間には有意な相関関係を認めなかった。以上より、肥大型心筋症の心筋間質線維化は、plexiform fibrosis の増加に比例して増加すると結論された。

一方本態性高血圧症群は正常血圧群に比し inter-

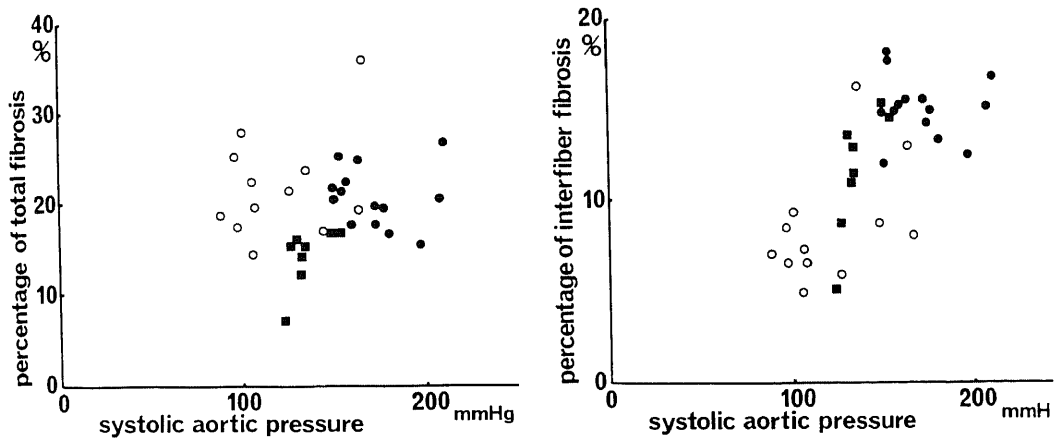


Fig. 9. Correlation between systolic aortic pressure and percentage of total fibrosis. In left ventricular endomyocardial biopsies or in right ventricular endomyocardial biopsies, there is no correlation in either group. ■, NT; ●, HT; ○, HCM. Abbreviations are the same as in Table 1.

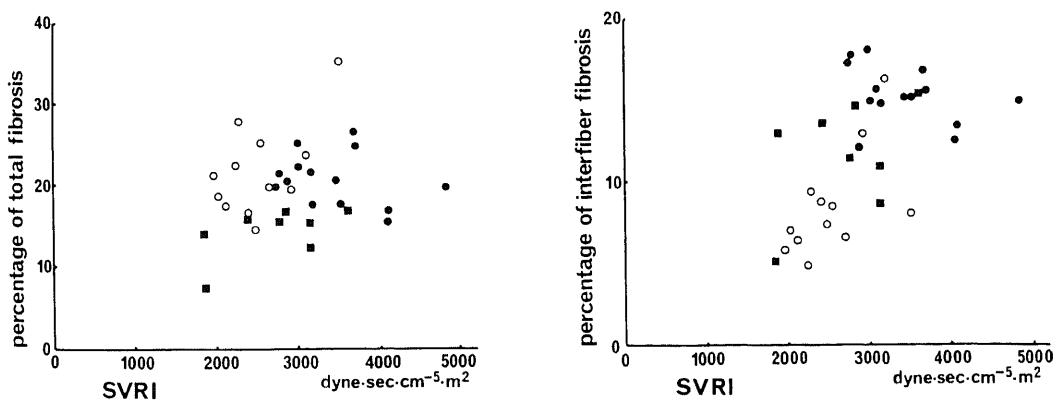


Fig. 10. Correlation between systemic vascular resistant index and percentage of total fibrosis. In left ventricular endomyocardial biopsies or in right ventricular endomyocardial biopsies, there is no correlation in either group. ■, NT; ●, HT; ○, HCM. Abbreviations are the same as in Table 1.

fiber fibrosis が有意に増加しており, plexiform fibrosis の増加は認められなかった。また肥大型心筋症群との対比においても interfiber fibrosis は有意に増加していた。総%線維化と各型の%線維化との対比検討を行った結果では, 総%線維化と interfiber fibrosis の%線維化との間に, 左室心内膜心筋生検標本では相関係数  $r=0.570$ , 右室心内膜心筋生検標本では相関係数  $r=0.751$  とともに有意な相関関係を認めた。さらに, 本態性高血圧症群で認められる interfiber fibrosis は正常心にも認められる線維化が増加してきたものであるという考えのもとに, 本態性高血圧症群, 正常血圧群全体で総%線維化と interfiber fibrosis の%線維化の関係を検討すると, 左室心内膜心筋生検標本では相関係数  $r=0.803$ , 右室心内膜心筋生検標本では相関係数  $r=0.907$  とともにさらに良好な正の相関関係を認め, 本態性高血圧症群の心筋間質線維化は interfiber fibrosis の増加に比例して増加するということが示された。しかし, 本態性高血圧症群では総%線維化と plexiform fibrosis の%線維化の間にも左室心内膜心筋生検標本で  $r=0.675$ , 右室心内膜心筋生検標本で  $r=0.623$  とともに有意な相関関係を認め, この回帰直線の X 切片は, 前者で 13.7%, 後者で 15.2%であった。この結果より, 本態性高血圧症群では, その間質線維化増加は主に interfiber fibrosis の増加によるが, ある程度間質線維化が増加してくると本態性高血圧症群においても plexiform fibrosis が軽度ながら増加してくると結論された。今回の検討では, 本態性高血圧症群は主に WHO I 期, II 期に属し, 非代償期の高血圧心は含まれていないため, さらに間質線維化が増加した場合には interfiber fibrosis 以外の線維化が増加してくる可能性も考えられる。

心筋間質総%線維化と心室中隔厚の対比検討では, 本態性高血圧症群, 正常血圧群では有意な相関関係を認めなかったが, 肥大型心筋症群では左室心内膜心筋生検標本の検討において相関係数  $r=0.611$  の有意な相関関係を認めた。この結果は, 肥大型心筋症では心室中隔厚が厚くなるにつれ心筋間質線維化も増加するというを示している。Marquis と Logan は<sup>29)</sup>1955 年に先天性大動脈弁狭窄症の症例を呈示し, 有意の冠動脈狭窄を示さないにもかかわらず, 特に心内膜側に強い線維化を認めたと報告しており, 今日ではこのような心内膜側の線維化増加の多くは心内膜側心筋への血流減少が原因と考えられている<sup>27)</sup>。しかし田中らは<sup>28)</sup>正常心, 高血圧心, 肥大型心筋症の剖検心を対象とした研究で, 心室中隔の右室側 1/3, 中間部, 左室側 1/3 のそれぞれの間質線維化の程度を定量的に評価し, 心室中隔では自由壁と異なり 3 群とも部位により間質線維化の程度に差がなかったと報告している。さらに, 肥大型心筋症群では左室心内膜心筋生検標本の検討において, 心筋間質総%線維化と心筋細胞横径の間に  $r=0.531$  と有意ではないが相関の傾向を認めた。以上の結果は, 肥大型心筋症で特異的に心室中隔の肥厚をきたす成因为心筋細胞の肥大とともに間質線維化も増加させるように作用している可能性も示唆している。しかし, この心室中隔肥厚の成因为現在なお不明である。

心筋における後負荷は, 収縮期の心内圧と心室内腔面積の相乗関係により惹起されるものであるが, 時相変化に伴い大きく変動する心室内腔面積を正確に計測することは実際上不可能である。それ故, 後負荷を表す指標として現在まで様々な指標が用いられてきた。本検討で用いた収縮期大動脈圧や全身末梢血管抵抗係

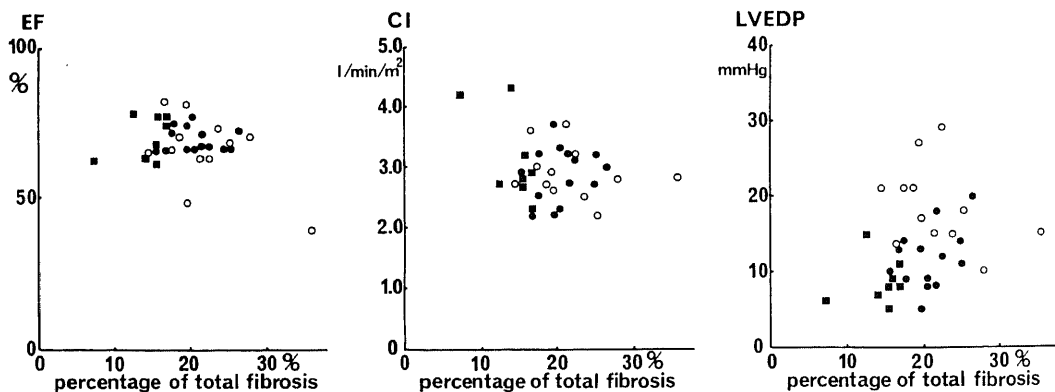


Fig. 11. Correlation between the ejection fraction, cardiac index and left ventricular end-diastolic pressure, and percentage of total fibrosis in biopsied left ventricular myocardium. There is no correlation in either group. ■, NT; ●, HT; ○, HCM.

Abbreviations are the same as in Table 1.

数<sup>29)</sup>は、その中で最も普遍的に用いられている指標である。布田は<sup>14)</sup>高血圧性肥大心の心筋細胞横径は後負荷の増大に比例して大きくなっていき、肥大型心筋症の心筋細胞横径は後負荷に無関係に大きくなると報告した。本検討では、高血圧性肥大心、肥大型心筋症とも間質線維化と後負荷の間には有意な相関関係を認めず、これら肥大心の心筋間質線維化増加には別の成因を考える必要がある。

O'keefe ら<sup>30)</sup>は、犬を用いた実験で後負荷増大による左室肥大を作り、その肥大心筋では冠血管抵抗が<sup>3</sup>増大し冠予備能が低下していることを、Wangler ら<sup>31)</sup>は、自然発症高血圧ラットを対象とした研究で肥大心の冠血管抵抗が増大していることを報告した。Nichols ら<sup>32)</sup>や Strauer<sup>33)</sup>は、ヒトにおいても高血圧性肥大心では冠血管抵抗が上昇し冠血流が減少していることを報告した。また、Bache ら<sup>34)35)</sup>は、肥大心では運動やペーシングによる頻拍刺激に対し十分な冠血流増加を惹起しえず、相対的虚血に陥り易いとも報告した。形態学的にも、肥大心では冠毛細血管距離が増大し、毛細血管密度が減少していると報告されている<sup>3)36)</sup>。Hypoxia は線維芽細胞からのコラーゲン産生増加を惹起することが知られており、このような虚血の因子が間質線維化増加の原因としてまず考えられる。Sen ら<sup>1)</sup>は、自然発症高血圧ラットを対象とした研究で、若年ラットでは血圧が未だ上昇していないにもかかわらずコラーゲン合成が増加していると報告し、彼らはこの原因として体液因子、遺伝因子等を考えた。心肥大を呈する高血圧症では、血中カテコラミン濃度が上昇している事が既に報告されており<sup>37)</sup>、また高血圧性肥大心の成因に、カテコラミン、特にノルアドレナリンの関与が示唆されている<sup>38)39)</sup>。岡田は<sup>40)</sup>ラットに少量のカテコラミンを投与した場合に間質線維化が増加することを報告しており、高血圧性肥大心の間質線維化増加にはカテコラミンの関与も考える必要がある。

一方、肥大型心筋症ではその病理学的な特徴的所見として、plexiform fibrosis の増加が認められる。この型の間質線維化の成因は現在のところ不明であるが、心筋細胞の錯綜配列と plexiform fibrosis は同一部位により多く認められ、しかもこのような特異的な病理学的変化は、左室自由壁に比し特異的に肥厚した心室中隔においてより著明であると報告されており<sup>16)28)41)42)</sup>、肥大型心筋症の心筋間質線維化増加の成因を考えるときには、心筋細胞の錯綜配列や特異的心室中隔肥厚の成因をも考慮に入れる必要がある。肥大型心筋症では、ペーシング負荷時の冠予備能の低下や心筋代謝異常が報告されており<sup>43)~46)</sup>、運動負荷あるいは薬物負荷<sup>20)</sup>T1 心筋シンチグラフィを用いた研究

では、特に肥厚部位を中心とした心筋虚血を示唆する所見が報告されている<sup>47)~50)</sup>。さらに五十嵐は<sup>51)</sup>運動負荷<sup>20)</sup>T1 心筋シンチグラフィを用いた研究で、特異的肥厚部位を中心としたタリウムの washout rate の低下を証明し、冠微小循環障害や心筋細胞代謝障害が不均一性肥厚の成因に密接に関係していると報告した。このような冠微小循環障害や冠予備能の低下も間質線維化増加の成因の一つと考えられる。また Perloff<sup>52)</sup>や Goodwin<sup>53)</sup>は、肥大型心筋症の発症にはカテコラミン系の異常が重要な役割を演じているものと推測した。実験的にも、ノルアドレナリンは心筋肥大ホルモンとして注目されている<sup>54)55)</sup>。さらに最近では、肥大型心筋症の交感神経系、カテコラミン系は抑制傾向にあり、カテコラミンに対する反応性亢進が認められ、心筋  $\alpha$ 、 $\beta$  受容体の異常が認められると報告されており<sup>56)~60)</sup>、このような異常が肥大型心筋症の発症、進展に重要な役割を果たしているものと考えられており、同時に間質線維化増加にも関与しているものと推測される。

その他、肥大型心筋症では、心筋細胞の構築上錯綜配列という特異的な所見を認め、間質線維化、特に plexiform fibrosis が、心筋線維の収縮方向のずれによる内部の摩擦によって2次的に生じてくる可能性も示されている<sup>61)62)</sup>。しかし、一方では、乳児肥大型心筋症の剖検例で、心筋細胞の錯綜配列とともに著明な間質線維化増加を認めたという報告もあり<sup>63)</sup>、線維化自体が1次的な変化として増加してくる可能性もある。肥大型心筋症ではおそらくこのようなさまざまな因子が重なりあって間質線維化が増加してくるものと考えられる。

本態性高血圧症の初期では左室の収縮機能は保たれているかあるいはむしろ亢進するが、病期がすすむにつれだいに低下すると考えられている<sup>64)</sup>。一方肥大型心筋症でも、長期の経過観察後心拡大、壁運動低下をきたし拡張型心筋症様の病態に進行し、さらに心不全に陥る症例も認められ<sup>42)65)~69)</sup>、このような症例の剖検心の検討では心筋間質線維化が著明に増加していると報告されている。臨床病理学的には、心筋細胞の変性、融解壊死および消失、心筋細胞列の断裂とともに心筋間質線維化の増加が、心筋収縮能の低下に直接関係しているものと考えられている<sup>70)71)</sup>。しかしこれまで実際に心筋病理所見と心機能との対比検討を行った報告は少ない。肥大型心筋症を対象とした研究では、Baandrup ら<sup>19)</sup>が心筋細胞肥大、心筋間質線維化と臨床像、左室駆出率、左室拡張末期圧との間に有意な関係を認めなかったと報告し、布田は<sup>14)</sup>心筋細胞横径と心係数の間には有意な関係を認めなかったと報告して

いる。本態性高血圧症を対象とした研究では、布田が<sup>14)</sup>心筋細胞横径と心係数の間に有意な負の相関を認めたと報告しているのみである。他の疾患を対象とした研究では、Mallらは<sup>72)</sup>拡張型心筋症を対象として、筋原線維の量と左室駆出率の間に正の相関関係を、心筋細胞横径と左室駆出率の間に負の相関関係を認めたと報告し、心筋変性が左室駆出率と関係が深いと結論した。一方 Schwarzらは<sup>73)</sup>やはり拡張型心筋症を対象とした研究で、心筋間質線維化と左室駆出率の間に弱い負の相関関係を、筋原線維の量と左室駆出率の間に正の相関関係を認めたと報告し、筋原線維の量と心筋間質線維化の増加が拡張型心筋症の左室機能障害を惹起すると結論した。本研究では、心筋間質線維化の程度と左室駆出率、心係数および左室拡張末期圧との間には有意な関係を認めなかった。本研究で対象とした本態性高血圧症、肥大型心筋症のなかには、左室駆出率および心係数の著明に低下した症例はほとんど含まれておらず、その点拡張型心筋症を対象とした報告とは異なった結果になったものと考えられる。本研究の結果より、心筋間質線維化が point-counting 法で 20% 台に増加した程度では、その間質線維化が直接心筋収縮力低下を惹起することはないものと結論された。また肥大型心筋症では左室拡張末期圧が著明に上昇していたが、心筋間質線維化との間には有意な関係を認めず、間質線維化よりもむしろ心室壁厚や心筋細胞肥大、変性あるいは錯綜配列等の因子がより大きな影響を及ぼしているものと推測した。

## 結 論

正常血圧群 (NT 群), WHO I ないし II 期の本態性高血圧症群 (HT 群), 肥大型心筋症群 (HCM 群) を対象に、心内圧測定, 色素稀釈法による心拍出量測定, 両室同時造影を含む左右心臓カテーテル検査および左室・右室心内膜心筋生検を施行し、心筋間質線維化の定性的・定量的評価ならびに心筋間質線維化と心筋細胞横径, 左室壁厚, 血行動態諸指標との関係について検討した。

1. HT 群, HCM 群の心筋間質総%線維化は NT 群に比し有意に増加していたが, HT 群, HCM 群間には有意差を認めなかった。HT 群は NT 群に比し interfiber type の線維化が有意に増加しており, しかも総%線維化と interfiber type の%線維化の間には有意の正相関を認めた。HCM 群は NT 群に比し plexiform type の線維化が有意に増加しており, しかも総%線維化と plexiform type の%線維化の間には有意な正相関を認めた。また, HT 群, HCM 群いずれの群においても, 左室心内膜心筋生検により求めた心

筋間質総%線維化と右室心内膜心筋生検により求めた心筋間質総%線維化の間には, 有意な正相関を認めた。

2. 心筋間質総%線維化と心筋細胞横径との間には, いずれの群においても有意な相関を認めず, 心室中隔厚との対比検討では HCM 群の左室心内膜心筋生検における検討でのみ有意な正相関を認めた。

3. 左室心内膜心筋生検標本より求めた心筋間質総%線維化と収縮期大動脈圧, 全身末梢血管抵抗係数, 左室駆出率, 心係数, 左室拡張末期圧との間には, いずれの群においても有意な相関関係を認めなかった。

以上より, HT 群と HCM 群の心筋間質線維化増加は量的には同程度であったが, 質的には明らかに異なっていた。また, HT 群の心筋間質線維化増加は単に後負荷の増大のみでは説明できず, 他の因子の関与が考えられた。HT 群, HCM 群の心筋間質線維化と心機能諸指標の間には有意な関係を認めず, 左室駆出率や心係数は心筋間質%線維化が 20% - 30% に増加した程度では, それにより直接的には障害されず, また左室拡張末期圧の上昇にも直接的には関与していないと考えられた。

## 謝 辞

稿を終えるに臨み, 御指導, 御校閲を賜りました恩師竹田亮祐教授に深甚なる謝意を表します。また終始, 御指導頂きました元金沢大学保健管理センター教授, 元田憲先生に深く感謝し, 本研究の遂行に際し, 多大な御協力を頂きました金沢大学医学部第二内科循環器グループの各位に深く感謝いたします。

なお, 本論文の要旨は, 第 25 回, 第 26 回日本脈管学会総会, 第 10 回世界心臓学会において発表した。

## 文 献

- 1) Sen, S. & Bumpus, F. M.: Collagen synthesis in development and reversal of cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Cardiol.*, **44**, 954-958 (1979).
- 2) Thiedemann, K. U., Holubarsch, Ch., Medugorac, I. & Jacob, R.: Connective tissue content and myocardial stiffness in pressure overload hypertrophy. A combined study of morphologic, morphometric, biochemical, and mechanical parameters. *Basic Res. Cardiol.*, **78**, 140-155 (1983).
- 3) Pearlman, E. S., Weber, K. T. & Janicki, J. S.: Quantitative histology of the hypertrophied human heart. *Fed. Proc.*, **40**, 2042-2047 (1981).
- 4) Teare, D.: Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br. Heart J.*, **20**, 1-8 (1958).
- 5) Noorden, S. V., Olsen, E. G. J. & Pearse, A.

- G.: Hypertrophic obstructive cardiomyopathy, a histological, histochemical, and ultrastructural study of biopsy material. *Cardiovasc. Res.*, **5**, 118-131 (1971).
- 6) **Sekiguchi, M. & Konno, S.**: Diagnosis and classification of primary myocardial disease with the aid of endomyocardial biopsy. *Jap. Circ. J.*, **35**, 737-754 (1971).
- 7) **Roberts, W. C. & Ferrans, V. J.**: Pathologic anatomy of the cardiomyopathies. Idiopathic dilated and hypertrophic types, infiltrative types, and endomyocardial disease with and without eosinophilia. *Human Pathol.*, **6**, 287-342 (1975).
- 8) **Ferrans, V. J. & Rodriguez, E. R.**: Specificity of light and electron microscopic features of hypertrophic obstructive and nonobstructive cardiomyopathy. Quantitative, qualitative and etiologic aspects. *Europ. Heart J.*, **4** (Suppl. F), 9-22 (1983).
- 9) **Olsen, E. G. J.**: Anatomic and light microscopic characterization of hypertrophic obstructive and non-obstructive cardiomyopathy. *Europ. Heart J.*, **4** (Suppl. F), 1-8 (1983).
- 10) **Olsen, E. G. J.**: Pathology of primary cardiomyopathies. *Postgrad. Med. J.*, **48**, 732-737 (1972).
- 11) **Maron, B. J. & Roberts, W. C.**: Quantitative analysis of cardiac muscle cell disorganization in the ventricular septum of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, **59**, 689-706 (1979).
- 12) **Maron, B. J., Sato, N., Roberts, W. C., Edwards, J. E. & Chandra, R. S.**: Quantitative analysis of cardiac muscle cell disorganization in the ventricular septum. *Circulation*, **60**, 685-696 (1979).
- 13) **Hoshino, T., Fujiwara, H., Kawai, C. & Hamashima, Y.**: Myocardial fiber diameter and regional distribution in the ventricular wall of normal adult hearts, hypertensive hearts and hearts with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, **67**, 1109-1116 (1983).
- 14) 布田伸一: 心内膜心筋生検法による心筋細胞横径の臨床病理学的検討. 十全医会誌, **93**, 58-72 (1984).
- 15) **Nunoda, S., Genda, A., Sekiguchi, M. & Takeda, R.**: Left ventricular endomyocardial biopsy findings in patients with essential hypertension and hypertrophic cardiomyopathy with special reference to the incidence of bizarre myocardial hypertrophy with disorganization and biopsy score. *Heart Vessels*, **1**, 170-175 (1985).
- 16) **Anderson, K. R., Sutton, M. G. S. & Lie, J. T.**: Histopathological types of cardiac fibrosis in myocardial disease. *J. Pathol.*, **128**, 79-85 (1979).
- 17) **Sutton, M. G. S., Lie, J. T., Anderson, K. R., O'Brien, P. C. & Frye, R. L.**: Histopathological specificity of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Br. Heart J.*, **44**, 433-443 (1980).
- 18) **Baandrup, U. & Olsen, E. G. J.**: Critical analysis of endomyocardial biopsies from patients suspected of having cardiomyopathy. I: Morphological and morphometric aspects. *Br. Heart J.*, **45**, 475-486 (1981).
- 19) **Baandrup, U., Florio, R. A., Rehahn, M., Richardson, P. J. & Olsen, E. G. J.**: Critical analysis of endomyocardial biopsies suspected of having cardiomyopathy. II: Comparison of histology and clinical/haemodynamic information. *Br. Heart J.*, **45**, 487-493 (1981).
- 20) 戸嶋裕徳: 特発性心筋症 Idiopathic Cardiomyopathy 診断の手引. 厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班昭和60年度研究報告書, 13-15 (1985).
- 21) **Redwood, D. R., Scherer, J. L. & Epstein, S. E.**: Biventricular cineangiography in the evaluation of patients with asymmetric septal hypertrophy. *Circulation*, **49**, 1116-1121 (1974).
- 22) **Sekiguchi, M., Hiroe, M. & Morimoto, S.**: On the standarization of histopathological diagnosis and semiquantitative assessment of the endo-myocardium obtained by endomyocardial biopsy. *Bulletin of the Heart Institute, Japan*, 55-85 (1979-1980).
- 23) 関口守衛, 広江道昭, 今井三喜, 平瀬文子: 心内膜心筋生検法による生検心筋の病理組織学的判定に関する診断基準について. 第一報: 肥大心筋. 厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班昭和50年度研究報告書, 81-85 (1976).
- 24) **Anderson, J. A. & Dunnill, M. S.**: Observations on the estimation of the quantity of emphysema in the lungs by the point-sampling method. *Thorax*, **20**, 462-466 (1965).
- 25) **Aherne, W. E. & Dunnill, M. S.**: Point counting and the estimation of volume fraction. In Aherne, W. E. and Dunnill, M. S. (eds.), *Morphometry*, 1sted, p33-45, Edward Arnold, London (1982).

- 26) **Marquis, R. M. & Logan, A.** : Congenital aortic stenosis and its surgical treatment. *Br. Heart J.*, **17**, 373-390 (1955).
- 27) **Guyton, R. A., McClenathan, J. H., Newman, G. E. & Michaelis, L. L.** : Significance of subendocardial S-T segment elevation caused by coronary stenosis in the dogs. *Am. J. Cardiol.*, **40**, 373-380 (1977).
- 28) **Tanaka, M., Fujiwara, H., Onodera, T., Wu, D. J., Hamashima, Y. & Kawai, C.** : Quantitative analysis of myocardial fibrosis in normals, hypertensive hearts, and hypertrophic cardiomyopathy. *Br. Heart J.*, **55**, 575-581 (1986).
- 29) **Tarazi, R. C. & Levy, M. N.** : Cardiac responses to increased afterload. State-of-the-art review. *Hypertension*, **4** (Suppl. II), 8-18 (1982).
- 30) **O'Keefe, D. D., Hoffman, J. I. E., Cheitlin, R., O'Neill, M. J., Allard, J. R. & Shapkin, E.** : Coronary blood flow in experimental canine left ventricular hypertrophy. *Circ. Res.*, **43**, 43-51 (1978).
- 31) **Wangler, R. D., Peters, K. G., Marcus, M. L. & Tomanek, R. J.** : Effects of duration and severity of arterial hypertension and cardiac hypertrophy on coronary vasodilator reserve. *Circ. Res.*, **51**, 10-18 (1982).
- 32) **Nichols, A. B., Sciacca, R. R., Weiss, M. B., Blood, D. K., Brennan, D. L. & Cannon, P. J.** : Effect ventricular hypertrophy on myocardial blood flow and ventricular performance in systemic hypertension. *Circulation*, **62**, 329-340 (1980).
- 33) **Strauer, B. E.** : The coronary circulation in hypertensive heart disease. *Hypertension*, **6** (Suppl. III), III 74-III 80 (1984).
- 34) **Bache, R. J., Vrobel, T. R., Ring, W. S., Emery, R. W. & Anderson, R. W.** : Regional myocardial blood flow during exercise in dogs with chronic left ventricular hypertrophy. *Circ. Res.*, **48**, 76-87 (1981).
- 35) **Bache, R. J., Vrobel, T. R., Arentzen, C. E. & Ring, W. S.** : Effects of maximal coronary vasodilation on transmural myocardial perfusion during tachycardia in dogs with left ventricular hypertrophy. *Circ. Res.*, **49**, 742-750 (1981).
- 36) **Henquell, L., Odoroff, C. L. & Honig, C. R.** : Intercapillary distance and capillary reserve in hypertrophied rat hearts beating in situ. *Circ. Res.*, **41**, 400-408 (1977).
- 37) **Corea, L., Bentivoglio, M., Verdecchia, P. & Motolese, M.** : Plasma norepinephrine and left ventricular hypertrophy in systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.*, **53**, 1299-1303 (1984).
- 38) **Corea, L., Bentivoglio, M., Verdecchia, P. & Motolese, M.** : Role of adrenergic overactivity and pressure overload in the pathogenesis of left ventricular hypertrophy in borderline and sustained hypertension in man. *Cli. Sci.*, **63**, 379s-381s (1982).
- 39) **Laks, M. M. & Morady, F.** : Norepinephrine—the myocardial hypertrophy hormone. *Am. Heart J.*, **91**, 674-675 (1976).
- 40) **岡田了三, 清水 満, 河合祥雄, 韋 晴明, 工藤一彦, 長坂英雄** : カテコラミン微量投与による心筋病変. 厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班昭和55年度研究報告集, 27-34 (1981).
- 41) **Fujiwara, H., Hoshino, T., Fujiwara, T., Kawai, C. & Hamashima, Y.** : Classification and distribution of myocardial fascicle and fiber disarray in 14 hearts with hypertrophic cardiomyopathy in 25 $\mu$ m thick sections. *Jap. Circ. J.*, **46**, 225-234 (1982).
- 42) **Yutani, C., Imakita, M., Ueda, H., Hatanaka, K., Nagata, S., Sakakibara, H. & Nimura, Y.** : Three autopsy cases of progression to left ventricular dilatation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am. Heart J.*, **109**, 545-553 (1985).
- 43) **Thompson, D. S., Naqvi, N., Juul, S. M., Swanton, R. H., Coltart, D. J., Jenkins, B. S. & Webb-Peploe, M. M.** : Effects of propranolol on myocardial oxygen consumption, substrate extraction, and haemodynamics in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Br. Heart J.*, **44**, 488-498 (1980).
- 44) **Pasternac, A., Noble, J., Streulens, Y., Elie, R., Henschke, C. & Bourassa, M. G.** : Pathophysiology of chest pain in patients with cardiomyopathies and normal coronary arteries. *Circulation*, **65**, 778-789 (1982).
- 45) **Cannon, R. O., Rosing, D. R., Maron, B. J., Leon, M. B., Bonow, R. O., Watson, R. M. & Epstein, S. E.** : Myocardial ischemia in patients with hypertrophic cardiomyopathy: contribution of inadequate vasodilator reserve and elevated left ventricular filling pressures. *Circulation*, **71**, 234-243 (1985).



- 46) Ogata, Y., Hiyamuta, K., Terasawa, M., Ohkita, Y., Bekki, H., Koga, Y. & Toshima, H.: Relationship of exercise or pacing induced ST segment depression and myocardial lactate metabolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Jap. Heart J.*, **27**, 145-158 (1986).
- 47) Pitcher, D., Wainwright, R., Maisey, M., Curry, P. & Sowton, E.: Assessment of chest pain in hypertrophic cardiomyopathy using exercise thallium-201 myocardial scintigraphy. *Br. Heart J.*, **44**, 650-656 (1980).
- 48) 古賀義則, 山口龍太郎, 木原和生, 緒方雅彦, 戸嶋裕徳: 肥大型心筋症における心筋灌流動態の検討—運動負荷 Tl-201 心筋シンチグラフィを用いて—。厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班昭和 60 年度研究報告集, 335-343 (1986).
- 49) 津田隆志, 関間美智子, 古寺邦夫, 小島研司, 渡辺賢一, 相沢義房, 荒井 裕, 柴田 昭, 木村元政, 小田野幾雄, 酒井邦夫, 浜 斎, 三谷 享: 肥大型心筋症の運動負荷心筋シンチにおける Washout Rate の検討. *核医学*, **23**, 489-494 (1986).
- 50) 山口龍太郎: 肥大型心筋症における冠灌流動態の検討—Dipyridamol 負荷 Tl-201 2 回分注心筋シンチグラフィ法を用いて—。呼吸と循環, **35**, 97-103 (1987).
- 51) 五十嵐豊: 運動負荷 Thallium-201 心筋シンチグラフィによる肥大型心筋症の心筋障害に関する検討. *十全医会誌*, **95**, 326-345 (1986).
- 52) Perloff, J. K.: Pathogenesis of hypertrophic cardiomyopathy: Hypothesis and speculations. *Am. Heart J.*, **101**, 219-226 (1981).
- 53) Goodwin, J. F.: The frontiers of cardiomyopathy. *Br. Heart J.*, **48**, 1-18 (1982).
- 54) Laks, M. M., Morady, F. & Swan, H. J. C.: Myocardial hypertrophy produced by chronic infusion of subhypertensive doses of norepinephrine in the dog. *Chest*, **64**, 75-78 (1973).
- 55) Blaufuss, A. H., Laks, M. M., Garner, D., Ishimoto, B. M. & Criley, J. M.: Production of ventricular hypertrophy simulating "Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis" (IHSS) by subhypertensive infusion of norepinephrine (NE) in the conscious dog. *Clin. Res.*, **23**, 77A (1975).
- 56) Dargic, H., Boschetti, E., Reid, J. & Goodwin, J.: Autonomic function in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, **62** (Suppl. III), 301 (1980).
- 57) Sugishita, Y., Iide, K., Matsuda, M., Ajisawa, R., Matsumoto, R., Fujita, T. & Ito, T.: Plasma norepinephrine concentration during exercise in patients with different types of hypertrophic cardiomyopathy. *Jap. Circ. J.*, **47**, 921 (1983).
- 58) 板家守夫, 井福正保, 豊増功次, 長田浩司, 板家研一, 野村兵而, 戸嶋裕徳, 高橋啓美, 古賀義則: 肥大型心筋症におけるエピネフリン反応性の検討. 呼吸と循環, **31**, 1181-1185 (1983).
- 59) 飯田啓治, 杉下靖郎, 松田光生, 山口 徹, 鎌坂隆一, 松本龍馬, 藤田享宣, 伊藤 巖: 非対称性中隔肥大の病態生理学的特徴: とくに左室短縮最大速度よりみた isoproterenol に対する反応性. *J. Cardiology*, **14**, 85-93 (1984).
- 60) 名村正伸: 肥大心の左室収縮・拡張動態に関する心エコー図学的検討. *十全医会誌*, **94**, 163-176 (1985).
- 61) Bulkley, B. H., Weisfeldt, M. L. & Hutchins, G. M.: Isometric cardiac contraction. A possible cause of the disorganized myocardial pattern of idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *N. Engl. J. Med.*, **296**, 135-139 (1977).
- 62) Hutchins, G. M. & Bulkley, B. H.: Catenoid shape of the interventricular septum: Possible cause of idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Circulation*, **58**, 392-397 (1978).
- 63) 圓谷智夫, 岡田英吉, 所沢 剛, 前多治雄, 菅原真砂子: 広範な線維化を伴った乳児肥大型閉塞性心筋症の 1 剖検例. *心臓*, **15**, 78-84 (1983).
- 64) Takahashi, M., Sasayama, S., Kawai, C. & Kotoura, H.: Contractile performance of the hypertrophied ventricle in patients with systemic hypertension. *Circulation*, **62**, 116-126 (1980).
- 65) Shah, P. M., Adelman, A. G., Wigle, E. D., Gopal, F. L., Burchell, H. B., Hardarson, T., Curiel, R., Calzada, C., Oakley, C. M. & Goodwin, J. F.: The natural (and unnatural) history of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circ. Res.*, **34** and **35**, II 179-II 195 (1974).
- 66) 堀田祐紀, 元田 憲, 清水賢巳, 水野清雄, 名村正伸, 五十嵐豊, 杉原範彦, 末松哲男, 北 義人, 竹田亮祐: 肥大型心筋症の心電図学的ならびに左室造影による経年的観察. *J. Cardiology*, **17**, 601-614 (1987).
- 67) Goodwin, J. F.: Prospects and predictions for the cardiomyopathies. *Circulation*, **50**, 210-219 (1974).
- 68) Ten Cate, F. J. & Roelandt, J.: Progression

to left ventricular dilatation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Am. Heart J.*, **97**, 762-765 (1979).

69) Fujiwara, H., Onodera, T., Tanaka, M., Shirane, H., Kato, H., Yoshikawa, J., Osakada, G., Sasayama, S. & Kawai, C.: Progression from hypertrophic obstructive cardiomyopathy to typical dilated cardiomyopathy-like features in the end stage. *Jap. Circ. J.*, **48**, 1210-1214 (1984).

70) 関口守衛, 広江道昭, 森本紳一郎: 心内膜心筋生検法による生検心筋の病理組織学的診断の基準とその定量化試案. 厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班昭和52年度研究報告集, 75-93 (1978).

71) 広江道昭, 森本紳一郎, 小笠原定雅, 岳マチ子, 関口守衛, 広沢弘七郎: 心内膜心筋生検法-基礎的問題点と心生検法による心機能・予後との関連的評価-. *日本臨床*, **38**, 2144-2152 (1980).

72) Mall, G., Schwarz, F. & Derks, H.: Clinicopathologic correlations in congestive cardiomyopathy. A study on endomyocardial biopsies. *Virchows Arch.*, **397**, 67-82 (1982).

73) Schwarz, F., Mall, G., Zebe, H., Blicke, J., Derks, H., Manthey, J. & Kubler, W.: Quantitative morphologic findings of the myocardium in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.*, **51**, 501-506 (1982).

**Quantitation of Myocardial Interstitial Fibrosis and Its Relation to Cardiac Function in Essential Hypertension and Hypertrophic Cardiomyopathy** Norihiko Sugihara, Department of Internal Medicine (II), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. *Juzen Med. Soc.*, **97**, 478—495 (1988)

**Key words:** percentage of myocardial fibrosis, point counting method, essential hypertension, hypertrophic cardiomyopathy, hemodynamic parameters

#### Abstract

Myocardial interstitial fibrosis is one of the important microscopic features of hypertrophic cardiomyopathy and essential hypertension. To determine whether interstitial fibrosis of myocardium in hypertrophic cardiomyopathy and essential hypertension are different in quality or quantity, whether afterload affects the increase of fibrosis and whether fibrosis affects cardiac function directly, the extent of total fibrosis and four different types of fibrosis of biopsied myocardium were measured in each group and the severity of fibrosis was compared with afterload and several cardiac functions. Cardiac catheterization and left and right ventricular endomyocardial biopsies were performed in 11 patients with normotension, in 25 with essential hypertension and in 19 with hypertrophic cardiomyopathy. The interstitial fibrosis was classified microscopically into four different types, and the percentage of the total and of each type was calculated by using the point-counting method. The percentage of total fibrosis in hypertension and in hypertrophic cardiomyopathy were greater than that in normotension. Although the percentage of total fibrosis was similar between hypertension and hypertrophic cardiomyopathy, the type of fibrosis was different. The percentage of interfiber fibrosis in hypertension was greater than those in the other two groups and the percentage of plexiform fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy was greater than those in the other two groups. In all groups, there were significant positive correlations between the percentage of total fibrosis in the left ventricular myocardium and that in the right. No correlation was found between the percentage of total fibrosis and the mean diameter of myocytes in either group. Although a correlation between the percentage of total fibrosis and the thickness of interventricular septum is significant in hypertrophic cardiomyopathy, no correlation was found in hypertension. There were no

correlations between the percentage of total fibrosis in biopsied left ventricular myocardium, and the systolic aortic pressure, systemic vascular resistant index, ejection fraction, cardiac index, or left ventricular end-diastolic pressure in either group. The author concluded that the amount of myocardial interstitial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy and essential hypertension is greater than that in normotension. Although the amount of fibrosis in the former two groups are similar, the type of fibrosis is different. In hypertension afterload does not influence the increase of fibrosis. Furthermore, in subjects in which the ejection fraction is normal or only slightly decreased, fibrosis does not influence global cardiac function.