

肥大型心筋症の局所左室壁収縮動態と病理所見との対比

Comparison of regional contractile dynamics and pathological findings of the left ventricular wall in patients with hypertrophic cardiomyopathy

薄木成一郎
横田 慶之
前橋 延光
中西真理代
中西 央
江本 隆一
黒住 泰明
三木 隆彦
福崎 恒
伊東 宏*

Seiichiro USUKI
Yoshiyuki YOKOTA
Nobuteru MAEHASHI
Mariyo NAKANISHI
Oh NAKANISHI
Ryuichi EMOTO
Hiroaki KUROZUMI
Takahiko MIKI
Hisashi FUKUZAKI
Hiroshi ITO*

Summary

To investigate the relationship between regional contractile dynamics and regional myocardial lesions of the left ventricular wall in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM), autopsy findings of 11 patients were compared with their ante mortem echocardiographic findings. The regional systolic wall thickenings (%RWT) of the interventricular septum (IVS) and left ventricular posterior wall (LVPW) obtained using M-mode echocardiography were converted into % normalized RWT (%NRWT) by the averaged %RWT in 15 normal subjects. The %NRWT was compared with the wall thickness obtained by echocardiography and/or autopsy, and histological findings, such as the myocardial fibrosis ratio, disarray area ratio, and mean myocyte diameter.

1. There were no significant correlations among wall thickness of the left ventricle, the myocardial fibrosis ratio, the disarray area ratio, and the mean myocyte diameter of each segment.

2. The %NRWT in 22 segments of the 11 patients with HCM was not significantly related to the echocardiographic wall thickness at end-systole, the autopsy wall thickness, the mean myocyte diameter and the disarray area ratio, but that correlated significantly with the echocardiographically-

神戸大学医学部 第一内科
*同 第一病理
神戸市中央区楠町 7-5-1 (〒650)

The First Department of Internal Medicine and *the
First Department of Pathology, Kobe University
School of Medicine, 7-5-1 Kusunoki-cho, Chuo-ku,
Kobe 650

Received for publication June 13, 1987; revised and accepted September 19, 1987 (Ref. No. 33-15)

determined wall thickness at end-diastole ($r = -0.53$, $p < 0.02$), and with the myocardial fibrosis ratios ($r = -0.59$, $p < 0.005$).

3. The %NRWT in the IVS was significantly less than that in the LVPW. The %NRWT in all segments of the LVPW was significantly related to the myocardial fibrosis ratios ($r = -0.80$, $p < 0.005$), but was not related to the wall thicknesses or the disarray area ratios. The %NRWT in all segments of the IVS correlated significantly with the disarray area ratios ($r = -0.63$, $p < 0.05$), and did not correlate with any other parameters, whereas the %NRWT in eight segments of the IVS without severe myocardial fibrosis correlated significantly with the disarray area ratios ($r = -0.85$, $p < 0.01$), and with the echocardiographic wall thicknesses at end-diastole ($r = -0.91$, $p < 0.005$).

These results suggested that wall hypertrophy and myocardial fibrosis play an important role in regional contractile dynamics of the left ventricular walls of patients with HCM. Furthermore, contractile dynamics in the IVS are influenced not only by them, but by the disarray, as well.

Key words

Hypertrophic cardiomyopathy Regional wall thickening Disarray Fibrosis Wall thickness

目 的

肥大型心筋症 (HCM) の局所左室壁収縮動態に関し多数の研究がなされ, 本症における心室中隔運動の低下が指摘されてきた¹⁻³⁾. 本症の局所左室壁収縮動態には, 不均等左室肥大¹⁻³⁾や, 特に心室中隔に高度に分布する錯綜配列^{1,4)}が密接に関与しているものと推測されているが, 未だ詳細な検討はなされていない.

今回, HCM の左室収縮動態と病理所見との関連を知るために, 心エコー図より観察した HCM 死亡例の局所左室壁収縮動態を, 剖検心より得られた病理所見と対比検討した.

対象並びに方法

HCM 15 剖検例のうち, 生前, 心エコー図所見が得られた 11 例 (男性 5 例, 女性 6 例, 平均年齢 51 歳) を対象とした (Table 1).

方 法

1. 心エコー図所見: 生前に得られた M モード心エコー図より, 腱索レベルの中隔および後壁の拡張末期壁厚 (IVSTd, PWTD) および収縮末期壁厚 (IVSTs, PWTs) を測定し, 両部位の収縮期壁厚増加率 (% regional systolic wall thickening), すなわち

$$\%RWT = (IVSTs - IVSTd) / IVSTd \times 100\%, \\ (PWTs - PWTd) / PWTd \times 100\%$$

を算出した. さらにこの局所収縮期壁厚増加率 (%RWT) を健常人 15 人の壁厚増加率で (心室中隔: 39%. 左室後壁 58%) 補正した収縮期壁厚増加率 (%normalized regional systolic wall thickening), すなわち

$$\%NRWT = \text{各症例の中隔又は後壁の壁厚増加率} / (39\% \text{ 又は } 58\%) \times 100\%$$

を求めた.

2. 病理所見: ホルマリン固定後の剖検心について, 長軸に垂直な腱索レベル横断面で, 左室自由壁および心室中隔をそれぞれ 3 等分した. このうち, 心エコー図に対応する前部中隔および後壁の病理壁厚 (P-IVST, P-PWT) を肉柱を除いて測定した後, 同部位の Hematoxylin-Eosin (HE) および Azan 染色標本を作製し, 心筋細胞横径, 心筋線維化率および錯綜配列面積率を以下の如く求めた.

1) 心筋細胞横径: おのおのの分画の HE 染色標本上, 心筋細胞 50 個の横径の平均値を求めた.

2) 心筋線維化率: Azan 染色標本において, 鏡検拡大倍率 40 倍で point-counting 法⁵⁾により各分画の全域にわたって計測し, 心筋線維化率

Table 1. Clinical and morphologic data in 11 patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM)

Case	Age	Sex	Portion	DT (mm)	ST (mm)	%RWT (%)	%NRWT (%)	HW (g)	PT (mm)	MD (μ m)	%disarray (%)	%fibrosis (%)
1	47	F	a-IVS	25	27	8	21	730	27	19.5	18.3	15.0
			LVPW	16	21	31	54		23	22.6	4.0	16.0
2	47	F	a-IVS	13	17	31	79	440	11	20.6	0.0**	18.4
			LVPW	12	18	50	86		12.5	22.6	1.3	16.9
3	57	M	a-IVS	19	23.5	24	61	550	19	19.5	2.5**	19.9
			LVPW	12	20	67	115		16.5	18.8	3.1	6.9
4	48	M	a-IVS	15	18	20	51	500	16	19.2	11.3	17.8
			LVPW	12	21	75	129		14.5	20.7	6.7	11.9
5	34	M	a-IVS	18	22	22	57	520	18.5	19.1	15.1	18.0
			LVPW	10	18	80	138		14.5	16.4	0.0	12.7
6*	51	F	a-IVS	13	16	23	59	910	15	20.8	8.8	32.5
			LVPW	12	12	0	0		12	19.0	7.5	70.1
7*	40	M	a-IVS	12	14	17	43	520	13.5	19.9	16.7	53.1
			LVPW	8	12	50	86		10.5	18.8	3.3	27.5
8*	43	F	a-IVS	10	10.5	5	13	480	8	18.9	8.0	68.9
			LVPW	12	17	42	72		13	17.6	13.3	19.1
9	51	M	a-IVS	18	21	17	43	434	16	20.0	15.4	13.0
			LVPW	10	18	80	138		14.5	20.0	13.6	16.9
10	79	M	a-IVS	13	17	31	79	340	15	20.0	8.3	15.7
			LVPW	10	16	60	103		13.5	22.8	15.8	22.0
11	61	F	a-IVS	23	25	9	22	770	26	20.6	27.7	18.9
			LVPW	12	18.5	54	93		21	22.1	22.5	20.9

* Cases 6, 7 and 8 were DCM-like HCM.

** The %disarray of a-IVS in Cases 2 and 3 was few, but those of all IVS segments were 8.9% and 9.6%, respectively. DT and ST=diastolic and systolic wall thickness in M-mode echocardiograms; %RWT=percent regional systolic wall thickening; %NRWT=percent normalized regional systolic wall thickening; HW=heart weight; PT=pathological wall thickness at autopsy; MD=myocyte diameter; %disarray=percent area of disarray; %fibrosis=percent area of fibrosis; DCM=dilated cardiomyopathy; a-IVS=anterior segment of the interventricular septum; LVPW=posterior wall of the left ventricle.

(%)=(結合織上のます目の交点数/結合織上および心筋細胞上のます目交点数) \times 100% として求めた。

3) 錯綜配列面積率: HE 染色標本に 2 mm 平方のます目のはいったシートを被せ, おのおのます目について明らかな錯綜配列がます目面積の半分 (2 mm²) 以上を占めるます目数を求め, 全ます目数に対する比率として算出した。なお, 線維化などにより, 心筋の占める面積がます目の半分以下のものはカウントから除外した。

結 果

1. HCM 11 例の生前心エコー図所見および剖検心の病理所見 (Table 1)

生前心エコー図所見では, 拡張末期心室中隔壁厚が拡張末期左室後壁厚に比して有意に大であり (16.3 mm vs 11.5 mm), また中隔の局所壁厚増加率 (%RWT) は, 後壁の %RWT に比し有意に小であった (18.7% vs 53.5%)。

病理所見では, 心重量は 563 \pm 170 g と大であ

った。中隔および後壁の心筋細胞横径 ($19.8 \pm 0.6 \mu\text{m}$ vs $20.1 \pm 2.2 \mu\text{m}$), 心筋線維化率 ($26.5 \pm 18.1\%$ vs $21.9 \pm 16.9\%$) は, ともに大であったが, 中隔と後壁両部位間に有意な差を認めなかった。一方, 錯綜配列面積率は中隔が後壁に比して大なる傾向 ($12.0 \pm 7.8\%$ vs $8.3 \pm 7.1\%$) を示した。

2. 心エコー図と病理諸指標間の関係

心エコー図上, 局所左室壁厚は, 心筋細胞横径, 心筋線維化率および錯綜配列面積率の病理3指標のいずれとも有意な相関を示さず, また病理3指標のおおのおおの間にも, 有意な相関は認められなかった。

%NRWT は, 同分画の心エコー図収縮末期壁厚, 病理壁厚, 心筋細胞横径 (Fig. 1 左) および錯綜配列面積率 (Fig. 1 右) のいずれとも有意な相関を示さなかったが, 心エコー図拡張末期壁厚 (Fig. 2 左) および心筋線維化率 (Fig. 3 左) とは, それぞれ $r = -0.53$ ($p < 0.02$), $r = -0.59$ ($p < 0.005$) の有意な負の相関を示し, %NRWT が壁厚・心筋線維化率の両者から影響を受けていることが示された。

この両者のうち, 線維化の影響を減じるため, 11例 22分画のうち, 高度線維化 (心筋線維化率 $\geq 30\%$) の4分画を除いた18分画において, 心エコー図拡張末期壁厚と %NRWT との関係をみると, $r = -0.84$ ($p < 0.001$) のより良好な相関を認めた (Fig. 2 右)。一方, 壁肥厚の影響を減じるため, 壁肥大著明 (心エコー図拡張末期壁厚 $\geq 15 \text{ mm}$ 以上) な6分画を除いた16分画において, 心筋線維化率と %NRWT との関係をみると, $r = -0.85$ ($p < 0.001$) のよりよい相関を認めた (Fig. 3 右)。

3. 局所部位別 %NRWT と諸指標との関係

HCM 11例の %NRWT を中隔・後壁間で比較すると, 中隔部 %NRWT は後壁部 %NRWT に比して有意に低値を示した ($48 \pm 23\%$ vs $92 \pm 43\%$, $p < 0.01$)。

後壁部 %NRWT は, 同部位心筋線維化率と $r = -0.80$ ($p < 0.005$) の有意な負の相関を示したが, 錯綜配列面積率との有意な相関は認められなかった。

一方, 中隔部 %NRWT は同部位心エコー図

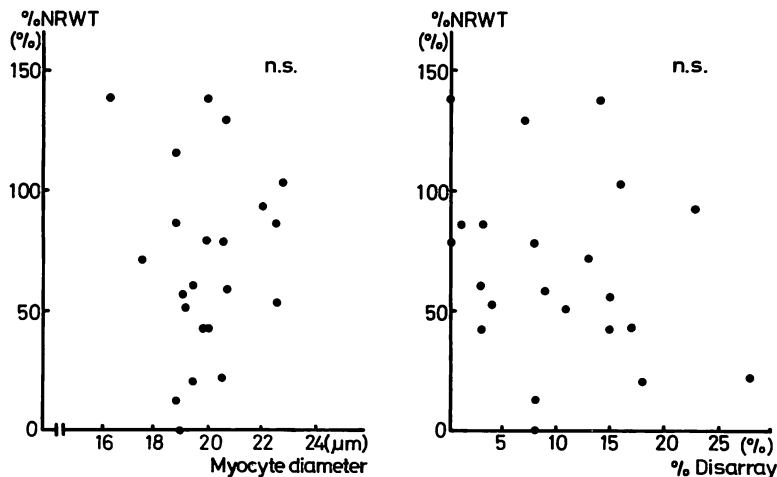


Fig. 1. Relationships between %NRWT and myocyte diameter (left), and %NRWT and %disarray (right) in all 22 segments of 11 patients with HCM.

%NRWT=percent normalized systolic regional wall thickening; %disarray=percent area of disarray; HCM=hypertrophic cardiomyopathy.

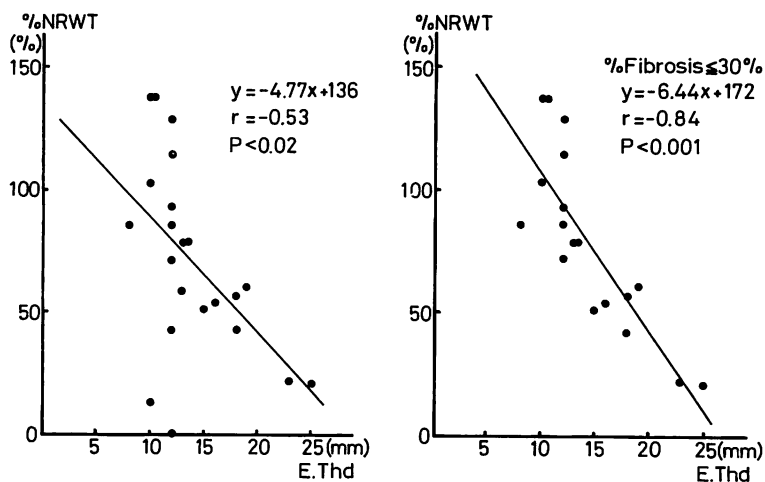


Fig. 2. Relationships between %NRWT and E.Thd in all of 22 segments (left), and in 19 segments without severe myocardial fibrosis (%fibrosis ≤ 30%) (right).

%NRWT=percent normalized regional systolic wall thickening; E.Thd=echocardiographic thickness at end-diastole; %fibrosis=percent area of fibrosis.

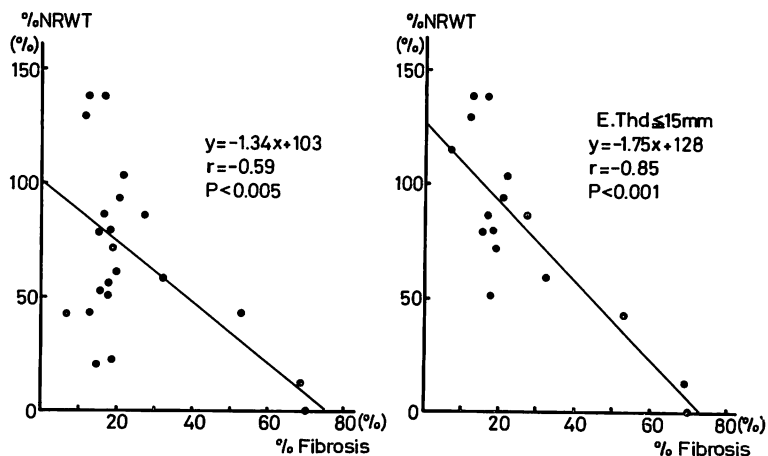


Fig. 3. Relationships between %NRWT and %fibrosis in all of 22 segments (left) and in 16 segments without marked increase of the wall thickness (E.Thd ≤ 15 mm) (right).

%NRWT=percent normalized regional wall systolic thickening; %fibrosis=percent area of fibrosis; E.Thd=echocardiographic thickness at end-diastole.

拡張末期壁厚および心筋線維化率のいずれとも有意な相関を有さなかったが、錯綜配列面積率 (Fig. 4 左) とは $r = -0.63$ ($p < 0.05$) の有意な負の相関を示した。さらに高度線維化の3分画を除

いた8分画において、中隔部 %NRWT は錯綜配列面積率 (Fig. 4 右) と $r = -0.85$ ($p < 0.01$) のより良好な相関を示し、また心エコー図拡張末期壁厚とも $r = -0.91$ ($p < 0.005$) の有意な負の相関

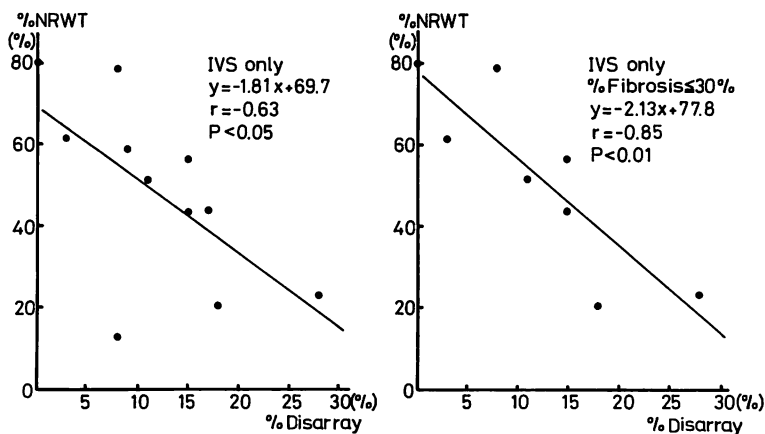


Fig. 4. Relationships between %NRWT and %disarray in all of 11 segments of the IVS (left) and in 8 segments without severe myocardial fibrosis (%fibrosis ≤ 30%) (right).

%NRWT=percent normalized regional systolic wall thickening; %disarray=percent area of disarray; IVS=interventricular septum; %fibrosis=percent area of fibrosis.

を有した。

4. 症例呈示 (Case 1) (Fig. 5)

生前心エコー図では中隔厚 25 mm, 左室後壁厚 16 mm と, ASH を有する著明な左室肥大がみられた。%FS は 45% と保たれていたが, 左室壁収縮動態の指標である %regional systolic wall thickening (%RWT) および %normalized regional systolic wall thickening (%NRWT) は, 中隔では著明に低下していた。

病理所見では, 心重量は 730 g と著明に増加し, 中隔・後壁厚は 27 mm および 23 mm であった。また, 心筋線維化率は中隔・後壁間で差がなかったが, 錯綜配列面積率は後壁に比し中隔で高度であった。

考 察

HCM の左室全体としての収縮能は充進しているが, 局所別にみた検討では, 特に中隔の壁収縮能はむしろ低下していることが指摘されている¹⁻³⁾。この収縮能の低下の原因としては, 著明な中隔肥大^{1,2)}, 中隔に広範囲に分布する高度錯綜配列^{1,4)}および中隔の catenoid shape³⁾等の関与

が考えられている。

今回の HCM 11 例の検討では, 壁収縮動態の指標である 補正局所左室壁厚増加率 (%NRWT) は, 心エコー図収縮末期壁厚, 病理壁厚および心筋細胞横径とは有意な相関を有さなかったが, 心エコー図拡張末期壁厚および心筋線維化と有意な負の相関を示した。この前者との相関は Cohen らの報告¹⁾と一致し, 後者との相関は残余心筋量の多少によるものと推測される。

また, 中隔の %NRWT は後壁の %NRWT に比し有意に低下しており, Cohen ら¹⁾や Ten Cate ら²⁾の報告と一致していた。これは本症では中隔肥大が左室自由壁肥大に比し著明であることに起因するが, 同時にこの部位には高度心筋錯綜配列がより広範囲に分布しており, 藤原ら⁴⁾は高度配列異常を有する心筋では, 有効な収縮を営めないと推測している。本研究でも, 錯綜配列面積の比較的小なる後壁では, %NRWT と錯綜配列面積率との間に相関がみられなかったが, 広範囲な錯綜配列を有する中隔部では, %NRWT は錯綜配列面積率と有意な負の相関を示し, 特に高度線維化分画を除く分画では両者間により良好な相

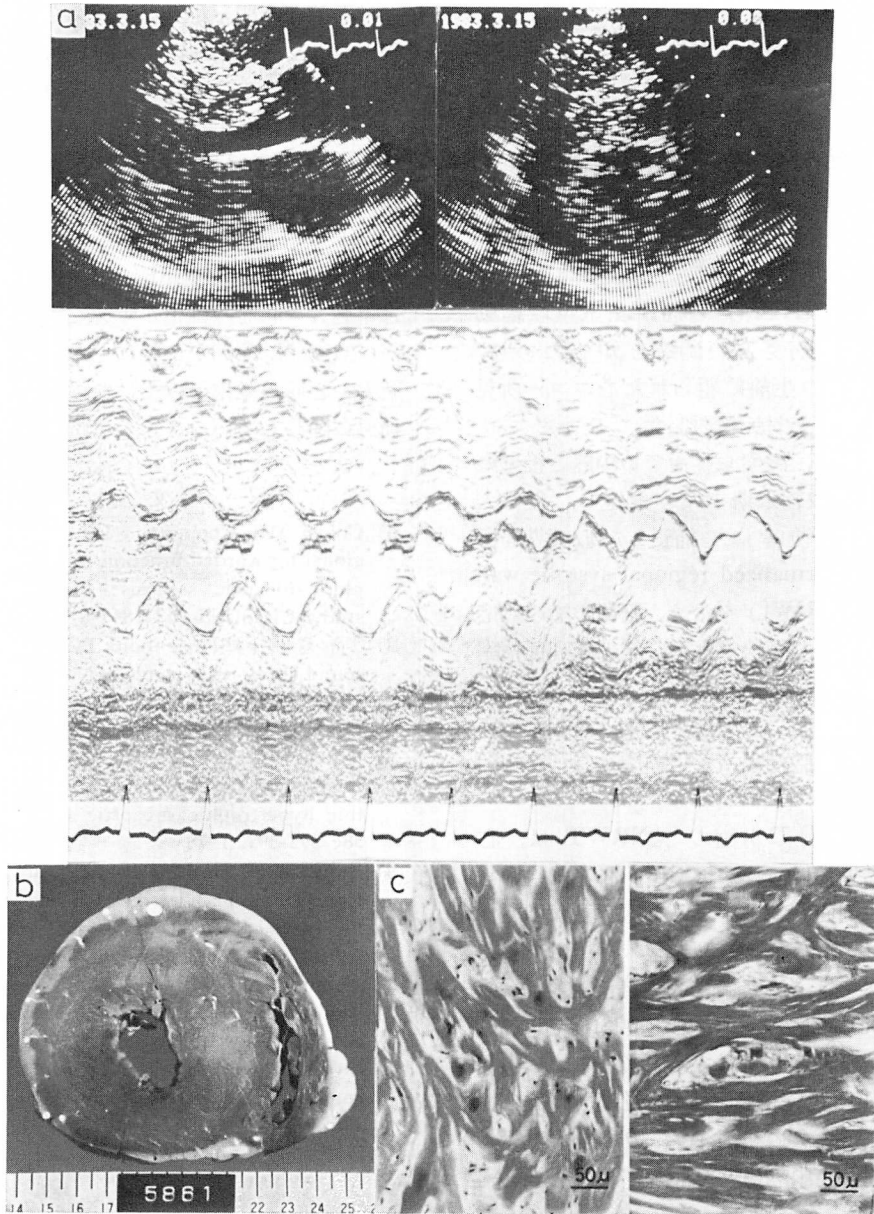


Fig. 5. Echocardiograms and pathological data of a 47-year-old woman with HCM (Case 1).

a) two-dimensional (upper) and M-mode echocardiograms (lower) before death, b) photomicrograph of the left ventricle in the anteroposterior (transverse) plane (at the chordal level), c) photomicrographs showing marked disarray (Hematoxylin-Eosin stain $\times 100$) (left) and moderate interstitial fibrosis (Azan stain $\times 100$) in the IVS.

HCM=hypertrophic cardiomyopathy; IVS=interventricular septum.

関が認められた。

以上のごとく, HCM における局所左室壁収縮動態には, 拡張期局所左室壁厚や心筋線維化病変が強く関与し, さらに本症の中隔部壁収縮動態には, 本症に特徴的な病理所見とされる錯綜配列も影響していることが示唆された。

要 約

肥大型心筋症 (HCM) の局所左室壁収縮動態と局所心筋組織病変との関係を知るために, HCM 11 剖検例の生前に得られた心エコー所見と病理組織所見とを対比検討した。

心エコー図から, 腱索レベルでの中隔と後壁の拡張末期および収縮末期壁厚を測定し, 健常人 15 例の局所壁厚増加率にて補正した収縮期局所壁厚増加率 (%normalized regional systolic wall thickening: %NRWT) を求め, 剖検心での対応する部位の壁厚, 心筋線維化率, 錯綜配列面積率および心筋細胞横径と比較した。

1. 局所左室壁厚, 心筋線維化率, 錯綜配列面積率および心筋細胞横径の各指標間に有意な相関はなかった。

2. HCM 11 例 22 分画の %NRWT は, 心エコー図収縮末期壁厚, 病理壁厚, 心筋細胞横径および錯綜配列面積率のいずれとも有意な相関を示さなかったが, 心エコー図拡張末期壁厚および心筋線維化率とはそれぞれ有意な負の相関 ($r = -0.53, p < 0.02$; $r = -0.59, p < 0.005$) を示した。

3. 後壁・中隔別の検討では, 後壁に比し中隔の %NRWT は有意に小で, 前者は同部位心筋線維化率と有意な負の相関 ($r = -0.80, p < 0.005$) を示した。一方, 中隔は壁厚および心筋線維化率

とは有意な相関を示さなかったが, 錯綜配列面積率と有意な負の相関 ($r = -0.63, p < 0.05$) を示した。さらに線維化軽度の 8 分画の検討では, %NRWT は錯綜配列面積率とより良好な相関 ($r = -0.85, p < 0.01$) を示すとともに, 心エコー図拡張末期壁厚とも有意な相関 ($r = -0.91, p < 0.005$) を示した。

以上のごとく, HCM の局所左室壁収縮動態には壁肥大や心筋線維化が重要な役割を果たし, さらに高度錯綜配列が広範に分布する中隔では, 壁肥大や心筋線維化のみではなく, 錯綜配列も収縮動態に関与していることが示唆された。

文 献

- 1) Cohen MV, Cooperman LB, Rosenblum R: Regional myocardial function in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: An echocardiographic study. *Circulation* **62**: 842-847, 1975
- 2) Ten Cate FJ, Hugenholtz PG, Roelant J: Ultrasound study of dynamic behavior of left ventricle in genetic asymmetric septal hypertrophy. *Br Heart J* **39**: 627-633, 1977
- 3) Hutchins GM, Bulkly BH: Catenoid shape of the interventricular septum: Possible cause of idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Circulation* **58**: 392-397, 1978
- 4) 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 μ thick sections. *Jpn Circ J* **46**: 225-234, 1982
- 5) Moore GW, Hutchins GM, Bulkly BH, Tseng JS, Ki PF: Constituents of the human ventricular myocardium: Connective tissue hyperplasia accompanying muscular hypertrophy. *Am Heart J* **100**: 610-616, 1980