

## 学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
神崎 裕美子	主査 教授 北 浦 泰 副査 教授 芝 山 雄 老 副査 教授 花 房 俊 昭 副査 教授 森 浩 志 副査 教授 南 敏 明
主論文題名 Myocardial Inflammatory Cell Infiltrates in Cases of Dilated Cardiomyopathy as a Determinant of Outcome Following Partial Left Ventriculectomy (拡張型心筋症の心筋における炎症細胞浸潤は左室縮小形成術の予後規定因子である)	
学位論文内容の要旨	
<p>&lt;目的&gt;</p> <p>拡張型心筋症(DCM)は、うっ血性心不全をきたす予後不良の疾患である。心不全に対する内科的治療が限界の末期 DCM 患者は心臓移植の適応となるが、我が国ではドナー心が著しく不足している。近年、心臓移植までの橋渡し治療として左室縮小形成術 (partial left ventriculectomy or ventriculoplasty, PLV)、いわゆる Batista 手術が行われることがあり、比較的良好な成績を得ている。しかし、当該手術の適応や予後に関しては殆ど検討されていない。また、DCM の病因にウイルス感染や炎症の関与が示唆されており、これらを含めて PLV の適応や予後を明らかにする必要がある。本研究の目的は、DCM 患者において PLV に際して得られた切除心筋を用いて組織学的、免疫組織細胞化学的、およびウイルス学的検索を行い、炎症やウイルス感染と PLV の早期予後との関連を明らかにすることである。</p> <p>&lt;対象および方法&gt;</p> <p>対象:1996年12月から1998年7月に湘南鎌倉病院および大阪医科大学附属病院で PLV を受けた DCM 患者連続 27 人(男 20 人、女 7 人:平均年齢 47±14 歳)を対象とした。病理組織学的検索のため、切除心筋を 10% 緩衝ホルマリンにて固定、パラフィン包埋し、光顕用 HE 染色標本を作成した。光顕により心筋の心外膜側 1/3、中層 1/3、および心内膜側 1/3 の各々の部位における心筋細胞変性(筋原線維の粗少化および空胞変性)の程度を半定量的に評価した。また、NIH image software を用いて心筋細胞横径の計測を行った。さらに、Azan 染色標本から point counting 法を用いて心筋間質線維化の程度(%fibrosis)を定量的に求めた。免疫組織細胞化学的検索は、パラフィン切片または凍結標本において、LCA(リンパ球),UCHL-1(T cell),OPD4(helper/inducer T cells),CD8(cytotoxic/suppressor T cells),SL-26(B cells),CD68(マクロファージ),Leu7(ナチュラルキラー細胞)抗体を用いて ABC 染色を行い光顕的観察を行った。さらに、LCA 陽性細胞と CD68 陽性細胞については単位面積(/mm<sup>2</sup>)あたりの個数を計測し、細胞浸潤の定量的評価を行った。ウイルス学的検索は凍結心筋標本を用いて PCR 法によりエンテロ、ムンプス、サイトメガロ、インフルエンザ A、アデノ、C 型肝炎の各ウイルスゲノムの検索を行なった。</p>	

### <結果>

病理組織学的検索:殆どの症例に心筋細胞変性および間質線維化が認められた。心筋横径は  $17.3 \sim 24.4 \mu\text{m}$  (平均:  $20.0 \pm 0.3 \mu\text{m}$ )、間質の % fibrosis は  $2.2 \sim 41.4\%$  (平均:  $18.0 \pm 2.2\%$ )であった。間質への単核細胞浸潤が全例に見られ、著しい心筋細胞変性や線維化を伴う症例があった。免疫組織細胞化学的検索:浸潤細胞の多くがリンパ球 ( $2.1 \sim 33.0 \text{ cells/mm}^2$ , 平均  $11.4 \pm 2.0 \text{ cells/mm}^2$ ) およびマクロファージ ( $1.0 \sim 19.9 \text{ cells/mm}^2$ , 平均  $6.0 \pm 0.9 \text{ cells/mm}^2$ ) で、ナチュラルキラー細胞はほとんど認められなかった。27 例中 7 例 (26%) 一部にリンパ球とマクロファージの合計が  $30.0 \text{ cells/mm}^2$  以上の一部に細胞浸潤が認められた。これらの症例は同時に心筋細胞変性および間質線維化が高度で慢性心筋炎が示唆された。ウイルス学的検索では 24 例中 9 例 (38%) にエンテロウイルスゲノムが認められ、うち 5 例で  $30.0 \text{ cells/mm}^2$  以上の細胞浸潤が認められた。しかし、他のウイルスゲノムは検出されなかった。組織所見と PLV 後の予後との関係は、1 年以内に 27 例中 12 例が死亡、死因は 7 例が心不全、肺炎 2 例、脳梗塞 1 例、気胸 1 例、突然死 1 例であった。心臓死 7 例、非心臓死 5 例、生存者 15 例の間で組織学的結果と臨床所見を比較検討した。各群間の年齢、NYHA 心機能分類、術前の心機能 (EF)、心筋線維化の程度 (%fibrosis)、心筋横径および心筋細胞変性の程度に差は認められなかった。しかし、心臓死群 7 例では生存群 15 例に比較し高度の細胞浸潤が認められた ( $p < 0.05$ )。

### <考察>

DCM 患者の生検心筋に細胞浸潤が認められるが、報告者により頻度および程度には著しい差がある。その理由の一つとして、びまん性病変とは限らない本症の心筋病変を微小な生検心筋により評価するのは不合理とする考えがある。今回、PLV により得られた切除心筋標本は大きく、全例いずれの部位かに細胞浸潤を認めた。一部の症例では限局して高度の細胞浸潤が存在し、同時に間質の線維化が見られることより炎症、特に慢性心筋炎が病因・病態に関与していることが示唆された。また、エンテロウイルスゲノム陽性症例にしばしば高度の細胞浸潤が見られることより、ウイルスによる慢性心筋炎が本症の病因に関与していることが推定された。

PLV の早期予後に関して、心筋炎およびエンテロウイルスゲノムの存在は予後不良因子と考えられた。最近、炎症が関与する DCM (炎症性心筋症: inflammatory cardiomyopathy) は心不全治療に対する反応性が悪く予後不良とする報告があり、これを支持する成績と考えられる。現在、炎症性心筋症に対する抗ウイルス薬治療や免疫抑制療法が試みられており、その効果が期待されている。

### <結論>

一部の DCM 患者心筋において高度の炎症細胞浸潤が認められ、しばしばエンテロウイルスゲノム陽性で、心筋炎とくに慢性心筋炎の病因への関与が示唆される。また、DCM における高度の炎症細胞浸潤は、PLV に際しての早期予後不良の予測因子である。

## 審査結果の要旨および担当者

報告番号	乙 第 号	氏 名	神崎 裕美子
論文審査担当者		主 査 教授 北 浦 泰 副 査 教授 芝 山 雄 老 副 査 教授 花 房 俊 昭 副 査 教授 森 浩 志 副 査 教授 南 敏 明	
主論文題名 Myocardial Inflammatory Cell Infiltrates in Cases of Dilated Cardiomyopathy as a Determinant of Outcome Following Partial Left Ventriculectomy (拡張型心筋症の心筋における炎症細胞浸潤は左室縮小形成術の予後規定因子である)			
論文審査結果の要旨			
<p>拡張型心筋症 (DCM) は心不全をきたす予後不良の疾患で、内科的治療が限界の本症患者は心臓移植の適応となる。我が国ではドナー心が著しく不足しているため、このような症例に心臓移植までの橋渡し治療として左室縮小形成術 (PLV)、いわゆる Batista 手術が施行されることがあり、比較的良好な成績が報告されている。しかし、当該手術の適応や予後に関しては殆ど検討されていない。また、DCM の病因にウイルス感染や炎症の関与が示唆されているが、微小な生検心筋標本を用いてのウイルス学的検索や細胞浸潤の頻度・程度の評価が困難であった。申請者は、PLV に際して十分量の切除心筋が得られることに着目して以下の研究を行なっている。</p> <p>PLV を受けた DCM 患者連続 27 名を対象とし、切除心筋について光顕的検索を行い全例に単核球浸潤があり、大部分がリンパ球とマクロファージであることを認めている。切除心筋のウイルス学的検索では 24 例中 9 例がエンテロウイルスゲノム陽性で、5 例に高度の細胞浸潤があり、本症の病因・病態にウイルス感染および炎症が関与することが強く示唆されるとしている。また、PLV 後 1 年以内に心不全で死亡した 7 例の多くで高度の細胞浸潤およびエンテロウイルスゲノムを認め、慢性炎症の存在は PLV に際しての早期予後不良因子と考えている。</p> <p>本研究は、炎症性心筋症は心不全治療に対する反応性が悪く、予後不良とする最近の知見を支持するものと考えられる。現在、炎症性心筋症に対して試行されている抗ウイルス薬療法や免疫抑制療法に重要な知見を提供するものと考えられる。</p> <p>以上より、本論文は本学学位規程第3条第2項に定める所の博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。</p> <p>(主論文公表誌) Japanese Circulation Journal 65: 797-802, 2001</p>			