

## 学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
塚田 敏	主査 教授 勝間田 敬弘 副査 教授 浮村 聡 副査 教授 花房 俊昭 副査 教授 出口 寛文
主論文題名 High prevalence of chronic myocarditis in dilated cardiomyopathy referred for left ventriculoplasty: expression of tenascin C as a possible marker for inflammation (左室形成術を受けた拡張型心筋症患者心筋に慢性心筋炎が高頻度に存在する:炎症マーカーの可能性としての tenascin C の発現)	
学位論文内容の要旨	
<p>《背景と目的》</p> <p>拡張型心筋症 (DCM) は左室収縮機能低下を基本病態とする難治性疾患で、薬物療法の進歩により予後が改善したが、依然として補助人工心臓や心移植などを必要とすることがある。本症の病因にはウイルス感染や自己免疫異常などが関与するとされており、共同研究者らは本症患者心筋に高頻度にエンテロウイルスゲノムを検出した。また、申請者は難治性心不全のため左室縮小形成術を施行された本症患者にしばしば心筋炎が存在し、心筋炎は予後不良因子であると報告している。従って、本症患者における心筋炎について組織学的に詳細に検討することは病因・病態の解明に極めて有用である。しかし、心筋炎の診断および病期判定は必ずしも容易でない。そこで、心筋炎の診断および病期判定に免疫組織学的方法に加えて炎症や組織の修復に伴って発現するテネイシン C (TNC) の発現を観察し、心筋炎の活動性の判定における TNC の有用性を併せて検討した。</p> <p>《対象と方法》</p> <p>難治性心不全治療の目的で左室形成術を施行された DCM 64 症例 (男 56 名、女 8 名、平均年齢 49.6 歳) の手術切除心筋を対象とした。全症例に術前、心エコー検査、心臓カテーテル検査による心機能評価が行われている。心筋炎の組織学的診断には心筋全層について、Dallas 基準に加えて International Society and Federation of Cardiology (ISFC) の慢性心筋炎に関する診断基準 (炎症性細胞浸潤 <math>\geq 14/\text{mm}^2</math>) を併用し、active myocarditis、borderline myocarditis、および no myocarditis の 3 群に分類した。また、心内膜側、中間層、心外膜側の各層において炎症細胞浸潤の程度を評価した。通常的心筋組織学的観察には HE 染色標本を、間質線維化の評価にはシリウスレッド染色標本を用い偏光顕微鏡により観察した。また、炎症性細胞浸潤の程度の評価には、リンパ球 (CD45) およびマクロファージ (CD68) の表面マーカーに対するモノクローナル抗体を用いた免疫組織染色標本の検索により、単位面積当りの浸潤細胞数を用いた。TNC の発現は抗 TNC 抗体を用いた免疫組織染色標本における TNC の陽性面積率を求めた。さらに、64 名中 24 名の患者心筋については RT-PCR 法により心筋よりエンテロウイルスゲノムの検出を行い、その結果と炎症細胞浸潤の程度を比較した。</p> <p>《結果》</p> <p>DCM 患者心筋では心筋細胞の肥大や変性および間質の線維化が認められ、約半数でリンパ球とマクロ</p>	

ファージを主体とする限局性の炎症性細胞浸潤がみられた。心筋炎分類によるそれぞれの頻度は、active myocarditis 9例(14%)、borderline myocarditis 21例(33%)、no myocarditis 34例(53%)であった。TNC 陽性面積率は no myocarditis 群(0.6%)と比較して、active myocarditis 群(3.0%、 $p = 0.0274$ )および borderline myocarditis 群(1.8%、 $p = 0.0128$ )と心筋炎およびこれが疑われる群で陽性率が高かった。TNC の発現はしばしば炎症性細胞浸潤の部位に一致して観察され、その発現と浸潤細胞数の間に正相関( $r^2 = 0.329$ 、 $p < 0.0001$ )が認められた。また、心筋心内膜側、中間層、心外膜側各層での炎症性細胞数には差を認めなかった。シリウスレッド染色標本で TNC 発現部位は炎症部位とほぼ一致し、繊細な線維を主とすることより新しい線維化巣と考えられた。一方、成熟したコラーゲン線維に富む古い線維化巣では TNC の発現が認められなかった。以上のごとく DCM 患者心筋にはしばしば炎症性細胞浸潤と新旧混合した線維化巣を認め、これは ISFC の定めた慢性心筋炎と考えられた。また、検索した 24 例中の 9 例(38%)の心筋にエンテロウイルスゲノムが認められ、ウイルスゲノム陽性例では陰性例に比較して炎症細胞浸潤の程度が高度であった。

#### 《考 察》

難治性心不全のため左室縮小形成術を施行された DCM 患者より得られた心筋の観察により、活動性心筋炎が存在することが明らかになった。その頻度は active myocarditis 群および borderline myocarditis 群を合わせると 47%で、従来の報告に比較して高頻度である。心筋炎の組織所見は、心筋細胞の変性・壊死を伴う活動性炎症像、肉芽組織に炎症性細胞浸潤を伴う治癒過程と考えられる組織像、および癒痕化した結合組織など多彩で、炎症の異なる病期の所見が同時に存在した。これらは慢性心筋炎の組織像と矛盾しない。

次に、TNC 発現が活動性炎症部位に高度、幼若なコラーゲン線維を伴う肉芽組織に軽度認められるのに反して癒痕組織に認められないことより、TNC の発現は心筋炎に伴う組織リモデリングを反映すると考えられる。申請者は以前、DCM 患者における血清 TNC 濃度が心不全の重症度および左室リモデリングの程度と正相関することを報告している。これは、重症の DCM にしばしば心筋炎が合併し TNC の発現がみられることと関連すると思われる。さらに、心筋内エンテロウイルスゲノム陽性例に炎症性細胞浸潤が著明なことよりウイルス感染が DCM の病因や増悪因子として重要であると考えられる。

#### 《結 論》

重症の DCM では高頻度に慢性心筋炎が存在し、病因・病態に関与している可能性が示唆された。TNC の発現は心筋リモデリングを反映すると考えられる。

## 審査結果の要旨および担当者

報告番号	甲 第 号	氏 名	塚 田 敏
論文審査担当者		主 査 教 授 勝 間 田 敬 弘	
		副 査 教 授 浮 村 聡	
		副 査 教 授 花 房 俊 昭	
		副 査 教 授 出 口 寛 文	
主論文題名			
<p>High prevalence of chronic myocarditis in dilated cardiomyopathy referred for left ventriculoplasty: expression of tenascin C as a possible marker for inflammation            (左室形成術を受けた拡張型心筋症患者心筋に慢性心筋炎が高頻度に存在する:炎症マーカーの可能性としての tenascin C の発現)</p>			
論文審査結果の要旨			
<p>申請者は、難治性心不全治療の目的で左室縮小形成術を施行された拡張型心筋症 (DCM) 症例の切除心筋を対象として心筋の組織学的検索を行い、同時に炎症マーカーとしてのテネイシン C (TNC) の免疫組織学的発現を検討している。本論文では、初めて心筋炎の診断に Dallas 基準と ISFC 基準を併用した組織学的診断法を導入した。その結果、DCM 患者では活動性心筋炎が従来からの報告よりも高頻度に存在することが明らかになり、炎症の異なる病期の所見が同時に存在することを認めている。これらの所見より重症 DCM にはしばしば慢性心筋炎が存在することを明らかにしている。また、申請者は TNC が活動性炎症部位に高度に発現、幼若なコラーゲン線維を伴う肉芽組織には軽度に発現しているのに対して、瘢痕組織には発現がみられない結果を得ている。この結果より慢性心筋炎を伴う重症 DCM では心筋リモデリングが進行していると考えている。さらに、心筋内エンテロウイルスゲノム陽性例に炎症性細胞浸潤が高度なことは心筋リモデリングの進行を示唆し、エンテロウイルス感染が重要な増悪因子であると考えている。</p> <p>DCM は薬物療法の進歩により予後が改善したが、依然として補人工心臓や心移植などが必要なことがある難治性疾患である。この研究は、重症 DCM にはしばしば心筋炎、特に慢性心筋炎が認められ、これが病因や病態増悪に関与している可能性を示唆するものである。</p> <p>以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条に定めるところの博士(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)            Human Pathology 40(7): 1015-1022, 2009</p>			