OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	左室心筋病理組織像よりみた慢性大動脈弁閉鎖不全症の左室機能の検討
Author(s)	河本, 知秀
Citation	大阪大学, 1990, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.11501/3052216
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

(1)

主論文

左室心筋病理組織像よりみた慢性大動脈弁閉鎖不全症の左室機能の検討

大阪大学医学部第一外科

河本知秀

TITLE

Relationship Between Myocardial Structure and Left Ventricular Contractility in Chronic Aortic Regurgitation

Tomohide Kawamoto

First Department of Surgery, Osaka University Medical school

1-1-50, Fukushima, Fukushima-ku, Osaka 553, Japan

Address for correspondence: Tomohide Kawamoto., First Department of Surgery, Osaka University Medical School, 1-1-50, Fukushima, Fukushima-ku, Osaka 553, Japan

ABSTRACT

To determine the relationship between myocardial structure and left ventricular contractility in aortic regurgitation, we studied 14 patients by cardiac catheterization and endomyocardial biopsies. Myocardial cell diameter (CD) correlated significantly with left ventricular ejection fraction (EF) ($r=-0.58$, $p<0.05$), and with ratio of end-systolic stress to end-systolic volume index (ESS/ESVI) ($r=-0.58$, $p<0.05$). Percent interstitial fibrosis (%IF) correlated inversely with ESS/ESVI ($r=-0.71$, $p<0.005$). Fibrous content (FC) correlated strongly with EF ($r=-0.76$, $p<0.001$), and with ESS/ESVI ($r=-0.78$, $p<0.001$). Four of 5 patients with an end-systolic volume index (ESVI) $< 70 ml/m^2$ had a CD < 30 u whereas 8 of 9 with an ESVI $\geq 70 ml/m^2$ had a CD ≥ 30 u. Similarly, all 5 patients with an ESVI $< 70 ml/m^2$ had a FC $< 20 g/m^2$ and 8 of 9 patients with an ESVI $\geq 70 ml/m^2$ had a FC $\geq 20 g/m^2$. Nine patients who fell below the 95% prediction limits of the EF–end-systolic stress (ESS) relationship for controls had a higher %IF ($p<0.05$) and a higher FC ($p<0.05$), compared with those of the 5 patients who had normal relationships of EF to ESS within the 95% prediction limit. Thus, extensive cellular hypertrophy and interstitial fibrosis were associated with myocardial contractile dysfunction and might be responsible for impaired ejection performance in some patients with chronic aortic regurgitation.

KEY WORDS: Myocardial structure, Left ventricular contractility
Aortic valve disease, Aortic regurgitation

緒　言

慢性大動脈弁閉鎖不全症の手術成績は、cardioplegiaを中心とした術中心筋保護法の導入以降きわめて安定したものとなった。多くの例では大動脈弁置換術により左室容積、心筋重量はともに減少し、左室ポンプ機能は著明に改善することが明らかにされている[1-7]。一方、弁の外科的修復にもかかわらず術後左室機能の改善の不良な症例が少なからず存在し、遠隔期に心不全死するものがあることも事実である[5-15]。その原因として、左室心筋が術前すでに不可逆的な障害を受け、それによりもたらされた左室収縮性の低下が、手術による容量負荷の軽減にもかかわらず術後も改善しないということが考えられている[16]。しかしながら、いかなる病期において左室心筋に不可逆的な障害が生じるかは不明であり、心筋病理組織変化と左室収縮性との関係についてもこれまで明らかにされていない。

本研究の目的は、本症における病理組織学

的変化を心筋径および線維化の面から定量的に評価し、それと術前における左室機能、とくに収縮性との関係を明らかにすることである。

方　法

【対象】1984年9月より1987年7月までの期間に心臓カテーテル検査時心内膜生検法を施行した純型ＡＲ14例を対象とした（表１）。年齢は15歳から60歳、平均41±12歳であり、性別は男10例、女４例であった。検査前のNYHA分類はⅠ度４例、Ⅱ度６例、Ⅲ度１例、Ⅳ度３例であった。大動脈弁狭窄症、僧帽弁病変および冠動脈疾患を合併する例は研究より除外した。事前に検査の主旨および合併症の頻度などを説明し、患者の承諾（informed consent）を得た症例に対して心臓カテーテル検査および左室心内膜生検を施行した。14例中11例に対しBjork-Shiley弁を用いて大動脈弁置換術を行った。他の３例については手術適

応でないと判断し[17]、経過を観察している。

【心臓カテーテル検査】右心および左心カテーテル検査を全例に施行した。心拍出量は色素希釈法にて測定した。左室造影にはPhilips社製 Optimus M200 biplane systemを使用した。圧測定はfluid-filled catheter systemを用いて行い、圧は紙送りスピード100mm/sにて記録した。全例に対し左室造影および大動脈造影を行った。40歳以上の症例に対しては冠動脈造影を施行した。

左室造影は右前斜位30度、左前斜位60度で毎秒60framesの速度で二方向同時シネ撮影した。左室容積は、右前斜位像よりarea-length法とWynneら[18]の式を用いて求めた。一心周期の左室容積をframe-by-frameに測定し、その最大の容積を拡張末期容積（ＥＤＶ）、最小の容積を収縮末期容積（ＥＳＶ）とし、（ＥＤＶ－ＥＳＶ）／ＥＤＶの式により左室駆出率（ＥＦ）を算出した。左室壁厚は、右前斜位の左室拡張末期造影像における左室自由壁

の中央３分の１の壁厚を計測した。左室心筋重量（ＬＶＭ）はRackleyら[19]の方法を用いて算出した。容積、心筋重量は体表面積にて補正し、ＥＤＶＩ、ＥＳＶＩおよびＬＶＭＩを求めた。

左室円周方向の収縮末期壁応力（ESS）はMirsky[20]の式を用いて算出した。すなわち、

$$ESS=(Pb/h)(1-b^2/a^2-h/2b+h^2/8a^2)$$

ここで、Ｐ＝左室造影の直前に測定した大動脈圧のdicrotic notch pressure、ｈ＝左室収縮末期壁厚、ａ＝収縮末期長軸半径、ｂ＝収縮末期短軸半径である。収縮末期壁厚はHugenholtzら[21]の方法により求めた。

【心内膜生検】心内膜生検は、Cook社製 6.5F long sheathを右大腿動脈より逆行性に左室内に挿入し、Cordis社製6F生検鉗子を用いて、左室前側壁から心尖部にかけての心内膜組織を３－４個採取した。心内膜生検による合併症は、組織採取時の一過性の心室性期外収縮以外は特に認めなかった。採取標本は10％中

性ホルマリンにて固定後、アルコール脱水しパラフィンに包埋した。可及的に心筋線維の走行に直角な面で厚さ３μｍに切り、Hematoxylin Eosin 染色およびMasson trichrome染色を行い組織標本を作製した。各組織標本は8枚ずつ準備し、心筋径(cell diameter)の計測と間質結合組織の線維化の定量を行った。測定を容易にするために、光学顕微鏡による組織像を写真焼付けした。

（Ａ）cell diameterの計測：Chalkley[22]-Arai[23]の方法を用い、パーソナルコンピュータ(NEC社製PC9801VM2)にペンディジタイザー（NEC社製PC8875）を接続してcell diameterを計測した。心筋径は心筋細胞の核を含んだ横断面で 100個以上測定しその平均値と標準偏差値を求めた。

（Ｂ）線維化の測定：線維化の測定にはpoint count法[24]を用い、%fibrosis を求めた。さらにこれと左室造影より求めた左室心筋重量(LVMI)との積算から左室のfibrous content

を算出した[25]。すなわち、

fibrous content = LVMI x %fibrosis

【正常対照群】胸痛にて冠動脈疾患を疑い、心臓カテーテル検査及び冠動脈造影を施行し、心疾患を否定した30例を正常対照群とした[26]。性別は男22、女８例であり、年齢は平均43±11歳であった。

【統計】データは平均値±標準偏差で示した。二つの群の有意差の検定には Mann-Whitney testを用いた。二変数の相関の強さはPearsonの相関係数rを用いて表した。$p<0.05$を有意であるとした。正常対照群におけるEFとESSの関係を回帰直線で表し、その95%信頼区間をEF-ESS関係の正常域とした。

結果

術前における左室機能データおよび病理組織データをそれぞれ表２、表３に示す。

１．cell diameter、%fibrosisおよびfibrous contentの関係

cell diameterは23.7～45.0μ、平均33±6μであった。%fibrosisは0.6～20.2%、平均11.8±5.5%、fibrous contentは2～59g/m2、平均28±19g/m^2であった。

cell diameterと%fibrosisとの間に有意の相関を認めなかったが、cell diameterとfibrous contentの間にはr=0.69（p<0.01）の有意の相関関係をみとめた。

2．心筋病理組織像と左室容積、心筋重量および左室駆出率の関係（表4）

a）cell diameterとEDVI、ESVI、LVMIおよびEFとの間には、それぞれr=0.71（p<0.005）、r=0.72（p<0.005）、r=0.63（p<0.02）、r=-0.58（p<0.05）の有意の相関関係を認めた。このうち、cell diameterとESVIの相関係数が他より高い値を示した。

b）%fibrosisとEDVI、ESVI、LVMIおよびEFとの間には有意の相関は認められなかった。

c）fibrous contentとEDVI、ESVI、LVMIおよびEFとの間には、それぞれr=0.81（p<0.001）

、r=0.82(p<0.001)、 r=0.76 (p<0.001) 、r=-0.76 (p<0.001) の有意の相関関係を認めた。このうち、fibrous contentとESVIの相関係数が他より高い値を示した。

d)cell diameterおよび%fibrosisとESVIとの関係：図1のごとく、ESVIが70 ml/m²未満の5症例のcelldiameter は平均29±5μであり、うち4例では cell diameterは30μ未満であった。一方、ESVIが70 ml/m²以上の9症例でのcell diameterは平均36±5μであり、1例を除いた8例が30μ以上の心筋肥大を示した。さらに、ESVIが70 ml/m²未満の症例のうち4例では%fibrosisが10%未満の値であったのに対し、ESVIが70 ml/m²以上の症例では1例を除く全例が10%以上の%fibrosisを示した。ESVIが 60ml/m²以下であった2例では、%fibrosisはいずれも5%未満であった。

e) cell diameterおよびfibrous contentとESVIとの関係(図2)：ESVIが70 ml/m²未満の症例ではいずれもfibrous content が20g/

m^2未満であったのに対し、ESVIが70 ml/m^2以上の例では1例を除く全例が 20 g/m^2以上のfibrous contentを有した。

3．心筋病理組織像とESS/ESVI（図3）

cell diameter および%fibrosisはいずれもESS/ESVIとの間に有意の負の相関関係を示した（それぞれ$r=-0.58; p<0.05$、$r=-0.71; p<0.005$）。fibrous contentとESS/ESVIの間にも有意の相関関係がみられた（$r=-0.78; p<0.001$）。fibrous contentとESS/ESVIの間の相関係数はLVMIとESS/ESVIの間のそれ（$r=-0.61$）よりも高い値であった。

4．心筋病理組織像とEF-ESS関係（図4）

14例中5例（I群）は正常対照群のEF-ESS関係の95%信頼区間内にあり、他の9例（II群）のそれは正常EF-ESS関係の下方に位置した。I群の5症例のESVIは平均66±13ml/m^2であり、うち4例ではESVIは70 ml/m^2未満であった。II群の9症例でのESVIは平均 139±61 ml/m^2であり、1例を除いた8例が70 ml/m^2以

上のESVIを示した。これら両群の心筋病理組織像を比較すると、cell diameterはⅠ群において31±6μ、Ⅱ群において35±5μであり、両群の間に有意差を認めなかった。一方、%fibrosisはそれぞれ7.8±6.2%、14.1±3.0%であり、両群間に有意差($p<0.05$)をみとめた。fibrous contentはそれぞれ15±16g/m^2、36±14g/m^{2}であり、両群の間に有意差($p<0.05$)を認めた。

考　案

大動脈弁閉鎖不全症において、容量負荷に対する初期の心筋病理組織学的変化は心筋肥大(myocardial hypertrophy)である。その基礎には、①蛋白合成の亢進による筋原線維の増加と、②ミトコンドリアの膜合成によるＡＴＰ生産能力の増加などがある[27]。成人の心筋細胞は肥大の課程において細胞分裂をおこさない。それ故、１個の核をもつ細胞の肥大には限界があり、その限界を越えると細胞

の代謝、機能に破綻が生じ変性がおこる。そしてそれがさらに進行すると最終的には細胞は壊死脱落あるいは萎縮消失し、線維組織に置換されると考えられている[28、29]。

一方、左室の肥大は負荷に対する重要な適応であり、壁応力を正常に保ちポンプ機能を維持するための代償機転である[30]。この”代償的肥大”（あるいは生理的肥大とも呼ばれる）においては、心筋の収縮性は正常あるいは亢進していることが多くの研究で示されている[31]。これに対し、高度の肥大心においては、その収縮性は低下しており、また間質線維化と細胞変性とを伴っていることが指摘されている[32]。このような肥大は”病的肥大”とよばれている。

しかしながら、肥大がいかなる病期に代償的肥大から、収縮性低下と不可逆的な病理組織学的変化とを伴う病的肥大に移行するかは知られていない。本症の術後において良好な予後を期待するためには、心筋肥大が病的肥

大になる以前に手術を行うことが重要であると考えられる。

本研究では大動脈弁閉鎖不全症における病理組織学的変化と左室機能の関係を検討することにより、両者の関連性を追究し、生理的肥大から病的肥大への移行時期を明らかにせんとした。

Ⅰ．病理組織学的検討

本研究の症例のcell diameterはいずれも20μ以上、多くの症例において30μ以上であった。正常心筋径が10～15μであることからすると[29]、いずれの症例も中等度ないし高度の心筋肥大を有していると考えられた。線維化については、%fibrosisは正常範囲と考えられる５%未満の症例は２例のみであり、他の症例はすべてそれ以上の線維化を示し、これらの症例ではすでに有意の心筋細胞の脱落が生じているものと推察された。

cell diameterと%fibrosisの間には有意

の相関関係は認められなかった。これは心筋肥大の進行にともなって線維化が起こるとする先述の考えと一見矛盾する。しかしながら、cell diameter が30μ以上を示す例では、殆どの症例において有意の線維化（% fibrosis >10%）がみられ、一方cell diameterが25.6μ（症例1）、23.7μ（症例14）と肥大が比較的軽度であった2症例ではいずれも線維化はごく軽度（% fibrosis＜5%）であった。これらのことより、線維化は心筋径がおよそ25～30μを越えるころより急速に起こってくると考えられる。本研究では大半の症例が cell diameter 30μ以上の肥大を示し、軽度肥大の症例が含まれていなかったことが、cell diameter と% fibrosisの間に相関関係がみられなかった理由の一つと考えられる。

さらに、病的肥大の進展に伴って実際には間質線維の量が増加しているにもかかわらず、同時に変性・萎縮する細胞も増加するため[29]、測定されるcell diameterと %fibrosisの間

に相関関係がみられなかったとも考えられる。cell diameter と心筋重量(LVMI)との間にr=0.63の相関がみられたが、cell diameter とfibrous content の間にはr=0.69とより高い相関係数が認められたことが、このことを示唆するものであると思われる。

Ⅱ. 病理組織学的変化と左室ポンプ機能

本症における病理組織学的変化と左室機能の関係についての研究は数少ない[33-38]。これまでの報告では主に病理組織変化と左室ポンプ機能の関連性が検討されている。本研究では、cell diameterとEFは有意の負の相関を示したが、%fibrosisとEFの間には有意の相関は認められなかった。これらのことは従来の報告[33,35-37]における結果と一致するものであり、Krayenbuehlら[37]は間質の線維化そのものは左室のポンプ機能に大きな影響を及ぼさないと述べている。しかしながら、今回の検討ではさらにfibrous content とEFの間に強

い負の相関（r=-0.76）が見いだされた。fibrous contentは％fibrosisとLVMIの積として求められるが、fibrous contentとEFの相関係数（r=-0.76）はLVMIとEFのそれ（r=-0.57）よりも有意に高い値であった。このことは、心筋肥大に加えて間質線維の増加が本症のポンプ機能低下に重要な役割を演じていることを示唆するものと考えられる。しかし、それが左室の収縮性自体の低下に因るか、distensibilityの減少（すなわちコンプライアンスの低下）による効果であるかはこの検討からは不明である。

心筋の病理組織学的変化と左室容積の間にも有意の正の関係が見いだされた。cell diameterとEDVIならびにcell diameterとESVIの相関係数はともに高い値を示した。すなわち、心筋肥大が左室の拡大とともに進行することは明白である。さらに図２のごとく、ESVIが70 ml/m^{2}未満の症例では心筋肥大は比較的軽度であり、％fibrosisも10％未満のものが多

いのに対し、ESVIが70 ml/m²以上の例では心筋肥大は高度であり、%fibrosisも10%以上を示した。ESVIが60 ml/m²未満の2例では有意の線維化は認められなかった。これらのことより、ESVIが60～70 ml/m²の時期あたりに間質の線維化が起こってくることが示唆され、この時期に心筋肥大が生理的なものから病的なものへと移行することが想像される。線維化と左室容積の関係はfibrous contentとESVIの関係においてみればより明かである。すなわち、図3のごとくESVIが70 ml/m²未満の症例のfibrous contentは20g/m²未満であるのに対し、ESVIが70 ml/m²を越えるものにおいては20g/m²以上のそれが認められた。後者の症例におけるfibrous contentの値がどの程度失われた心筋の量を反映するかは不明であるが、正常左室の心筋重量が約80～120 g/m²であることから考えて、有意な量の心筋が失われているものとみるべきであろう。

Ⅲ．心筋病理学的変化と左室収縮性

本研究では左室収縮性をESS/ESVI比[39]およびEF-ESS関係[40]により評価し、これら指標と心筋病理組織像との関係を検討した。cell diameterとESS/ESVIの間には有意の負の相関（r=-0.58）がみられ、さらに％fibrosisとESS/ESVIの間にも有意の負の相関関係（r=-0.71）が認められた。心筋肥大と収縮性低下の関連性についてはこれまでの幾つかの研究[33、35]においてすでに示唆されているが、今回の検討では間質の線維化もまた収縮性低下に大きく関与していることが示された。すなわち間質線維は収縮性の低下をもたらし、それがポンプ機能低下につながることが推察された。fibrous contentとESS/ESVIの間により強い相関がみられたが、このことは肥大と線維化が収縮性低下に対し相乗的な効果を有することを示唆するものと理解される。

線維化と収縮性低下の関係は、EF-ESS関係においてみればより明かである。この関係で

みた収縮性低下例は、収縮性正常例に比し明らかに高度の間質線維化を有しており、他方、cell diameterは両者の間で推計学的には差を認めなかった。このことは、間質線維の存在が心筋肥大とは独立的に収縮性低下と関係していることを示していると考えられる。このように、これまでの研究では左室機能に対しあまりdetrimentalな影響を及ぼさないと考えられていた間質の線維化が、収縮性低下と重要な関わりを持つことが本研究により示された。

Ⅳ．臨床的意義

慢性大動脈弁閉鎖不全症の遠隔予後を予測する術前因子（predictor）については数多くの研究がなされている。Fischlら[12]は左室のEFが50％以下の症例では、それが50％を越えるものに比し予後が不良であると述べている。同様に、Borowら[41]はESVIが90 ml/m^{2}以上の症例において、Turinaら[42]はEDVIが200ml/m^{2}以

上の症例において遠隔予後が不良であったと報告している。心エコーを用いた研究では、Gaaschら[2]は収縮末期径／壁厚比が4以上、Henryら[6]は収縮末期径が55mm以上の症例の手術成績が不良であるとしている。

一方、Taniguchiら[7]は、cardioplegia導入以降の最近のシリーズではESVIが200ml/m^{2}未満の症例の手術成績および遠隔予後は必ずしも不良ではなかったと報告している。すなわち術後の生命予後に関する限り、cardioplegiaを中心とした術中心筋保護法の進歩により、従来予後不良とされていた症例であっても救命し得ることを指摘している。

しかしながら、Taniguchiら[17]はESVIが100ml/m^{2}を越えた症例では術後にポンプ機能の改善は期待できるものの収縮性については回復を望めないとも報告している。今回の結果は彼らの考えを支持するものと考えられる。本研究では、さらに、ESVIが70 ml/m^{2}を越える症例においてすでに高度の心筋肥大と有意

の間質線維化が生じていることが見い出された。しかも、その間質線維化は収縮性低下の重要な要因であることが示された。したがって、もしこれらの病理組織学的変化が術後においても不可逆的なものであるならば、本症に対する手術は Taniguchiら[17]が指摘した時期よりも、より早期に行われるべきであることが示されたと言えよう。

V. 方法論上の問題点

今回、左室の心内膜側から採取した生検標本を用いて左室全体の病理組織学的変化を評価し、それと左室機能との関係を検討した。したがって、心筋組織が左室全体で一様な変化をしているかどうかが問題となる。しかしながら、Schwarzら[35]はASでは心内膜側の線維化の程度は心外膜側に比し高度であるが、ARでは心内膜側と心外膜側の線維化の程度はほぼ同じであると報告している。

本研究は光顕レベルでの病理組織学的変化

の検討であるため、肥大した心筋細胞が生理的肥大に留まっているのか、あるいは超微細構造の障害を有する変性を起こしているかの判定は下し得ない。しかしながら、変性が進行した細胞は最終的には線維組織に置かわることから、線維化の程度を検討することによって、左室全体の心筋障害の程度あるいは失われた心筋の量が評価できると考えられた。

総　括

純型大動脈弁閉鎖不全症14例について、その病理組織学的変化を心筋肥大と間質線維化の観点より評価し、それらと左室機能とくに収縮性との関係を検討した。

1．cell diameterとEFの間には負の相関（$r=-0.58$、$p<0.05$）が認められたが、%fib-rosisとEFの間には有意の相関はみられなかった。fibrous contentとEFの間には有意の負相関（$r=-0.76$、$p<0.002$）を認めた。

2．cell diameterと左室容積（EDVI、ESVI）

とは有意の正相関（それぞれr=0.71、p<0.005；r=0.72、p<0.005）を示したが、%fibrosisと左室容積とは有意の相関を示さなかった。しかしながら、ESVIが70 ml/m²未満の5例のうち4例の%fibrosisは10%未満であったのに対し、ESVIが70 ml/m²以上の症例では1例を除く全例が10%以上の%fibrosisを示した。ESVIが60 ml/m²未満であった2例では有意の線維化を認めなかった。

3．cell diameterおよび%fibrosisはいずれも収縮性指標であるESS/ESVIとの間に有意の負の相関関係（それぞれr=-0.58、p<0.05；r=-0.71、p<0.005）を示した。fibrous contentとESS/ESVIの間にはより強い負相関（r=-0.78；p<0.001）がみられた。

4．EF-ESS関係からみた左室収縮性正常群5例と収縮性低下群9例とを比較すると、cell diameterは両群の間で有意差を認めなかったが、%fibrosisはそれぞれ7.8±6.2%、14.1±3.0%であり、またfibrous contentは

15± 16g/m²、36± 14g/m²であり、いずれも収縮性低下群で有意に高値であった。この関係でみた収縮性が正常の5例中4例の ESVI は70 ml/m²未満であり、収縮性低下の9例中8例ではESVIは70 ml/m²以上を示した。

以上、(1)心筋肥大および間質線維化はいずれも本症における左室ポンプ機能低下ならびに収縮性の低下と相関した。(2)これら病理組織学的変化はESVIが70ml/m²を越えると顕著となった。(3) EF-ESS関係よりみると間質線維化は細胞肥大とは無関係に収縮性の低下と関連した。

謝　辞

稿を終えるに当たり御指導、御校閲を賜りました恩師川島康生教授に深甚なる謝意を表します。また直接御指導御教示を賜りました中埜　粛講師をはじめ、本研究に終始御協力を頂きました第一外科教室心臓研究班諸兄、

ならびに病理組織標本作成に御協力頂いた佐藤佳世子嬢に厚く御礼申し上げます。

文 献

1) Kennedy JW, Doces J, Stewart DK: Left ventricular function before and following aortic valve replacement. Circulation 56:944-950,1977

2) Gaasch WH, Carroll JD,Levine HJ,Criscitiello MG: Chronic aortic regurgitation: prognostic value of left ventricular volume, mass and function.Circulation 58: 825-836, 1978

3) Schwarz F, Flameng W, Langebartels F, Sesto M,Walter P, Schlepper M: Impaired left ventricular function in chronic aortic valve disease:survival and function after replacement by Bjork-Shiley prosthesis. Circulation 60:48-58,1979

4) Schuler G, Peterson KL, Johnson AD, Francis G Ashburn W, Dennish G, Daily PT, Ross J Jr:Serial noninvasive assessment of left ventricular hypertrophy and function after surgical correction of aortic regurgitation. Am J Cardiol 44:585-594,1979

5) Herreman F, Ameur A, deVernejoul F, Bourgin JH,Gueret P, Guerin F, Degorges M: Pre- and postoperative hemodynamic and cineangiographic assessment of left ventricular function in patients with aortic regurgitation. Am Heart J 98:63-72, 1979

6) Henry WL, Bonow RO, Borer JS, Ware JH、Kent K M,Redwood DR,McIntosh CL, Morrow AG, Epstein SE: Observations on the optimum time for operative intervention

for aortic regurgitation: I. Evaluation of the results of aortic valve replacement in symptomatic patients. Circulation 61:471-483, 1980

7) Taniguchi K, Nakano S, Matsuda H, Hirose H, Shirakura R, Sakai K, Kawamoto T, Sakaki S, Kawashima Y: Preoperative left ventricular function: Minimal requirement for successful late results of valve replacement for aortic regurgitation. J Am Coll Cardiol 10:510-518, 1987

8) Bonow RO, Picone AL, McIntosh CL, Jones M, Rosing DR, Maron BJ, Lakatos E, Clark RE, Epstein SE: Survival and functional results after valve replacement for aortic regurgitation from 1976 to 1983: Impact of preoperative left ventricular

function.Circulation 72:1244-1256,1985

9) Bonow RO,Dodd JT,Maron BJ, O'Gara PT, White GG, McIntosh CL,Clark RE, Epstein SE: Long-term serial changes in left ventricular function and reversal of ventricular dilatation after valve replacement for chronic aortic regurgitation.Circulation 78:1108-1120,1988

10) Gaasch WH,Carroll JD,Levine HJ,Criscitiello MG:Chronic aortic regurgitation :prognostic value of left ventricular end-systolic dimension and end-diastolic radius/thickness ratio.J Am Coll Cardiol 1:775-778,1983

11) Cohn PF, Gorlin R, Cohn LH, Collins JJ Jr: Left ventricular ejection fraction as a prognostic guide in surgical

treatment of coronary and valvular heart disease.Am J Cardiol 34:136-141, 1974

12) Fischl SJ, Gorlin R, Herman MV:Cardiac shape and function in aortic valve disease: Physiol- ogic and clinical implications. Am J Cardiol 39:170-176,1977

13) Copeland JG, Gliepp RB, Stinson EB, Shumway NE:Long-term follow-up after isolated aortic valve replacement. J Thorac Cardiovasc Surg 74:875-889,1977

14) Forman R, Firth BF, Barnard MS:Prognostic significance of preoperative left ventricular ejection fraction and valve lesion in patients with aortic valve replacement.Am J Cardiol 45: 1120

-1125,1980

15) Greves J, Rahimtoola SH, McAnulty JH、DeMots H, Clark DG, Greenberg B, Starr A: Preoperative criteria predictive of late survival following valve replacement for severe aortic regurgitation. Am Heart J 101:300-308,1981

16) Panidis IP, Kotler MN, Ren JF, Mintz DS, Ross J, Kalman P: Development and regression of left ventricular hypertrophy J Am Coll Cardiol 3: 1309-1320, 1984

17) Taniguchi K, Nakano S, Matsuda H, Shimazaki Y, Kakai K,Kawamoto T, Sakaki S, Arisawa J, Kawachi K, Kawashima Y: Depressed myocardial contractility and normal ejection performance after aortic

valve replacement in patients with aortic regurgitation.J Thorac Cardiovasc Surg 98:258-265,1989

18) Wynne J, Green LH, Grossman W, Mann T, Levin D: Estimation of left ventricular volumes in man from biplane cineangiograms filmed in oblique projections Am J Cardiol 41: 726-732,1978

19) Rackley CE,Dodge HT,Coble YD Jr, Hay RE: A method for determining left ventricular mass in man. Circulation 29:666-671,1964

20) Mirsky I: Elastic properties of the myocardium:a quantitative approach with physiological and clinical applications、In:Berne RM,eds. Handbook of physiology、the cardiovascular system, vol I.

Baltimore, Maryland: American Physiological Society, 1979: 497-531.

21) Hugenholtz PA, Kaplan E, Hall E: Determination of left ventricular wall thickness by angiocaridiography. Am Heart J 78: 513-522, 1969

22) Chalkley HW, Cornfield J, Park H: A method of estimating volume-surface ratios. Science 110: 295-297, 1949

23) Arai S, Machida A, Nakamura T: Myocardial structure and vascularization of hypertrophied hearts. Tohoku J. exp. Med 95: 35-54, 1968

24) Unverferth DV, Fetters JK, Unverferth BJ, Leier CV, Magorien RD, Arn AR, Baker PB: Human myocardial histologic charac-

teristics in congestive heart failure. Circulation 68:1194-1200,1983

25) Hess OM,Ritter M, Schneider J, Grimm J, Turina M, Krayenbuehl HP: Diastolic stiffness and myocardial structure in aortic valve disease before and after valve replacement. Circulation 69:855-865,1984

26) Taniguchi K, Nakano S, Kawashima Y, Sakai K, Kawamoto T,Sakaki S, Kobayashi J, Morimoto S, Matsuda H: Left ventricular ejection performance, wall stress and contractile state in chronic aortic regurgitation before and after aortic valve replacement.Circulation (in press)

27) Johnson HA: Adaptive groth without mitosis.In:Alpart NR,eds.Cardiac hyper-

trophy. New York:Academic Press, 1971, 21-22.

28) Kohn RR: Some thoughts on adaptive growth of heart muscle. In:Alpart NR,eds. Cardiac Hypertrophy. New York: Academic Press, 1971,19-20.

29) Maron BJ, Ferrans VJ, Roberts WC: Ultrastructual features of degenerated cardiac muscle cells in patients with cardiac hypertrophy. Am J Pathol 79:387-413,1975

30) Grossman W: Cardiac hypertrophy:useful adaptation or pathologic process? Am J Med 69:576-584,1980

31) Gaasch WH:Left ventricular radius to wall thickness ratio. Am J Cardiol 43:

1189-1194,1979

32) Devereux RB, Reichek N:Left ventricular hypertrophy. Cardiovasc Rev Rep 1: 55-68,1980

33) Krayenbuehl HP, Hess OM, Monrad S, Schneider J, Mall G,Turina M: Left ventricular myocardial structure in aortic valve disease before, intermediate, and late after aortic valve replacement. Circulation 79:744-755,1989

34) Reichenbach DD, Kennedy JW,Yang JPS, Benditt EP: Correlation of a histological evaluation of myocardial fibrosis with left ventricular function (abstr). Circulation 35:Suppl II:II-219, 1967

35) Schwarz F,Flameng W,Schaper J,Lange-

bartels F,Sesto M,Hehrlein F, Schlepper M:Myocardial structure and function in patients with aortic valve disease and their relation to postoperative results Am J Cardiol 41:661-669,1978

36) Oldershaw PJ, Brooksby IAB, Davis MJ、Coltart DJ, Jenkins BS, Webb-Peploe MM: Correlation of fibrosis in endomyocardial biopsies from patients with aortic valve disease. Br Heart J 44: 609-611, 1980

37) Krayenbuehl HP, Hess OM,Schneider J, Turina M:Left ventricular function and myocardial structure in aortic valve disease before and after surgery. Herz 9:270-278,1984

38) Donaldson RM, Florio R, Rickards AF,

Bennett JG, Yacoub M, Ross DN: Irreversible morphological changes contributing to depressed cardiac function after surgery for chronic aortic regurgitation. Br Heart J:589-597,1982

39) Osbakken M, Bove AA, Spann JF: Left ventricular function in chronic aortic regurgitation with reference to end-systolic pressure, volume and stress relations. Am J Cardiol 47:193-198,1981

40) Wisenbaugh T, Booth D, DeMaria A, Nissen S,Waters J: Relationship of contractile state to ejection performance on patients with chronic aortic valve disease.Circulation 73:47-53,1986

41) Borow KM, Green LH, Mann T,Sloss LJ, Braunwald E,Collins JJ,Cohn L, Grossman

W: End-systolic volume as a predictor of postoperative left ventricular performance in volume overload from valvular regurgitation. Am J Med 68:655-663, 1980

42)Turina J,Jenni R,Turina M,Krayenbuehl HP:Is single beam echocardiography useful for predicting survival after valve replacement in chronic aortic regurgitation? J Am Coll Cardiol(abstr) 1:605, 1983

抄　録

純型大動脈弁閉鎖不全症14例を対象として、左室心内膜生検により得られた左室心筋病理組織所見と、心臓カテーテル検査によって測られる左室機能とくに左室収縮性との関連につき検討した。その結果、1)左室心筋の肥大および間質線維化はいずれも左室ポンプ機能ならびに左室収縮性の低下と相関した、2)これら心筋の病理組織学的変化は左室収縮末期容積が70 ml/m^{2}を越えるころより顕著となった、3)左室駆出率－収縮末期壁応力関係よりみると間質の線維化は心筋細胞肥大とは無関係に左室収縮性の低下と関連した。本症における心筋の肥大が生理的肥大の範囲を越えて病的肥大へと移行する病期が明らかにされた。

表の説明

Table 1. Clinical characteristics of the 14 patients with aortic regurgitation

Abbreviations: NYHA=New York Heart Association, CTR=cardiothoracic ration, BSA=body surface area.

Table 2. Left ventricular function data.

Abbreviations: EDVI=end-diastolic volume index, ESVI=end-systolic volume index, LVMI=left ventricular mass index, EF=ejection fraction, ESS/ESVI=ratio of end-systolic stress to end-systolic volume index.

Table 3. Pathological data.

Table 4. Relations between pathological data and left ventricular pump function

Abbreviations: ns=not significant, other abbreviations as Table 2.

図の説明

Figure 1. Relation between cell diameter and end-systolic volume index, and percent fibrosis in 14 patients with aortic regurgitation

Figure 2. Relation between cell diameter and end-systolic volume index, and fibrous content in 14 patients with aortic regurgitation.

Figure 3. Correlation between left ventricular contractility, as assessed by the ratio of end-systolic stress to end-systolic volume index (ESS/ESVI), and pathological variables.

Figure 4. Relationship between left ventricular contractility, as assessed by ejection fraction-end-systolic stress relation, and pathological variables.

表１．症例の一覧

No.	Age	Sex	NYHA Class	CTR (%)	BSA (m^2)
1.	33	M	I	52	1.54
2.	39	F	II	42	1.36
3.	40	M	II	60	1.70
4.	42	M	II	65	1.66
5.	47	M	I	55	1.83
6.	51	F	IV	79	1.41
7.	15	M	I	50	1.71
8.	60	F	IV	63	1.39
9.	59	M	II	54	1.64
10.	46	M	II	64	1.81
11.	33	M	I	54	1.76
12.	45	M	IV	62	1.64
13.	36	M	III	60	1.88
14.	33	F	II	56	1.70

表２．心臓カテーテル、左室造影データ

No.	EDVI (ml/m²)	ESVI (ml/m²)	LVMI (g/m2)	EF	ESS/ESVI
1.	147	59	256	0.60	3.5
2.	130	55	128	0.58	3.2
3.	207	89	239	0.57	2.0
4.	334	228	361	0.32	1.0
5.	152	81	278	0.47	2.0
6.	267	147	304	0.45	1.2
7.	201	115	160	0.43	1.3
8.	129	67	135	0.48	2.1
9.	226	122	202	0.46	1.6
10.	186	102	147	0.45	1.9
11.	144	68	146	0.53	3.7
12.	178	114	296	0.36	1.4
13.	357	239	330	0.27	1.3
14.	138	61	133	0.55	4.4
Mean	200	111	221	0.47	2.2
± SD	74	59	80	0.10	1.1

表３．病理組織データ

No.	cell diameter (μ)	%fibrosis (%)	fibrous content (g/m²)
1.	25.6	0.6	1.5
2.	29.3	4.0	5.1
3.	38.0	18.9	45.2
4.	45.0	15.6	56.3
5.	31.0	14.0	38.9
6.	40.2	11.0	33.4
7.	30.2	12.0	19.2
8.	28.9	13.2	17.8
9.	28.5	20.2	40.8
10.	33.4	14.7	21.6
11.	38.1	8.0	11.7
12.	35.3	9.8	37.6
13.	38.8	16.5	58.9
14.	23.7	7.3	9.7
Mean	33.3	11.8	28.4
± SD	6.1	5.5	18.6

表４．左室病理組織変化と左室機能指標との相関関係

	cell diameter	%fibrosis	fibrous content
EDVI	r=0.71	r=0.53	r=0.81
	p<0.005	ns	p<0.001
ESVI	r=0.72	r=0.52	r=0.82
	p<0.005	ns	p<0.001
LVMI	r=0.63	r=0.27	r=0.76
	p<0.01	ns	p<0.001
EF	r=-0.58	r=-0.51	r=-0.76
	p<0.05	ns	p<0.002

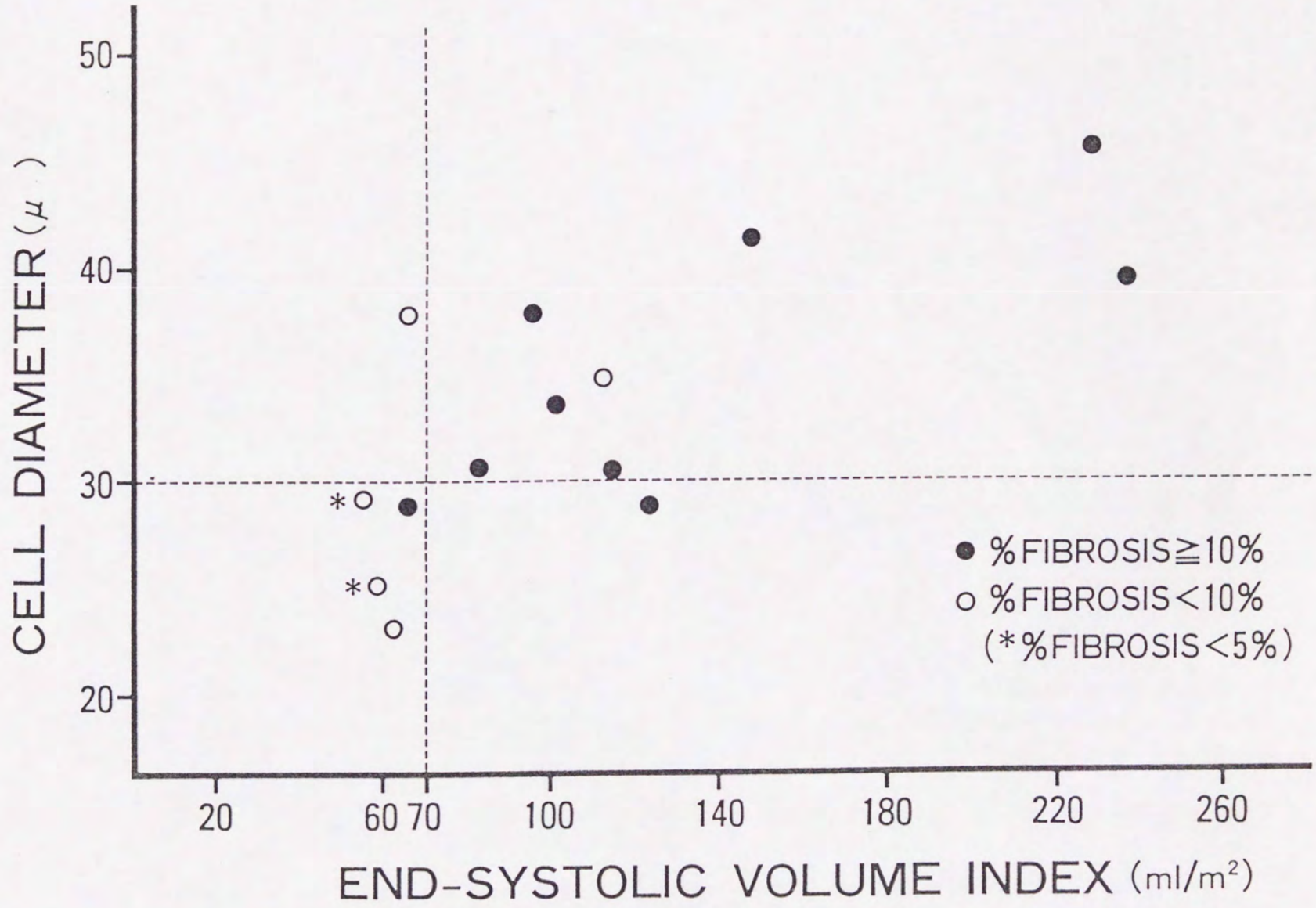

CELL DIAMETER (μ)
50
40
30
20
20
60 70
100
140
180
220
260
END-SYSTOLIC VOLUME INDEX (ml/m²)
● %FIBROSIS≧10%
○ %FIBROSIS<10%
(*%FIBROSIS<5%)

Fig. 1

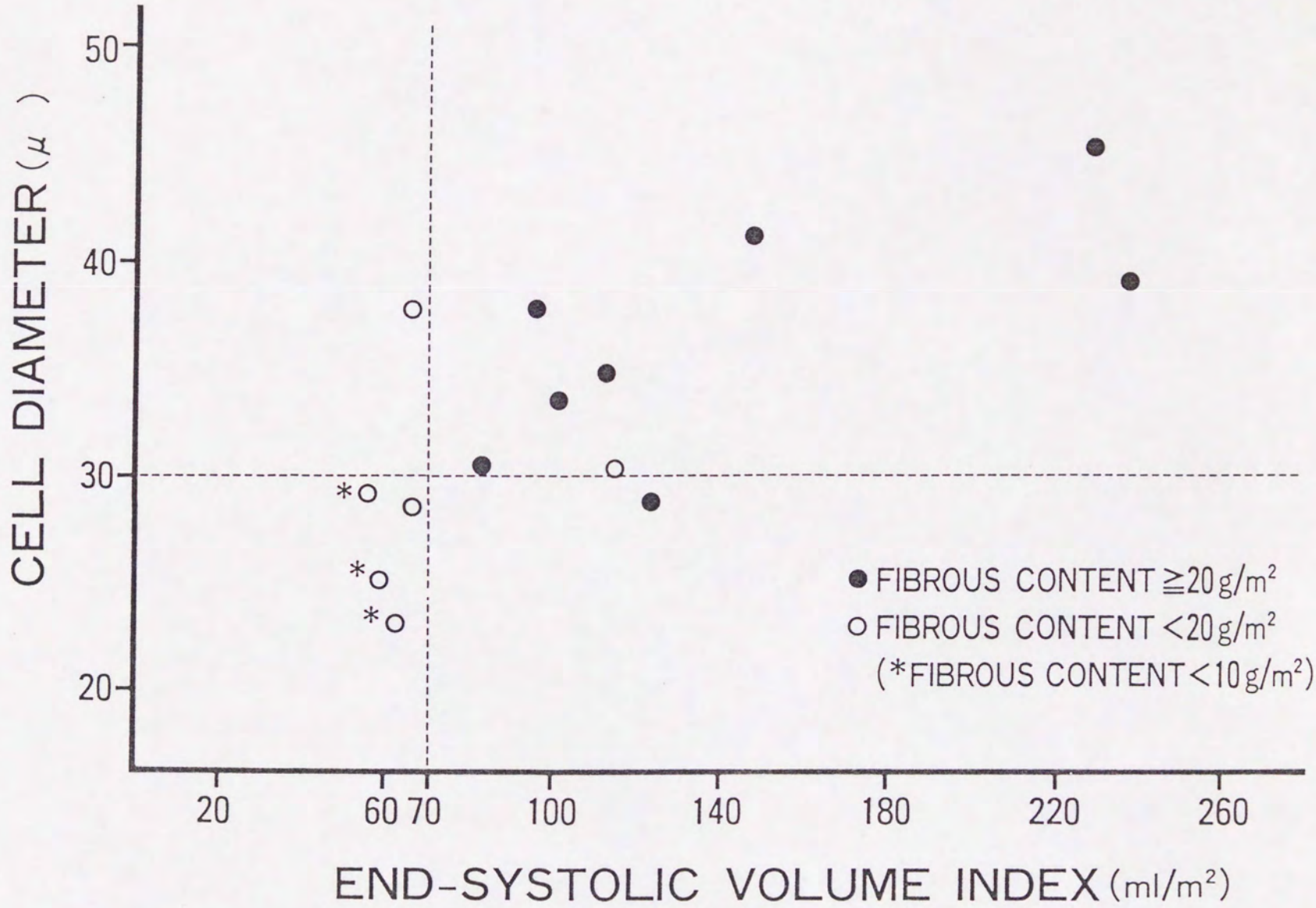
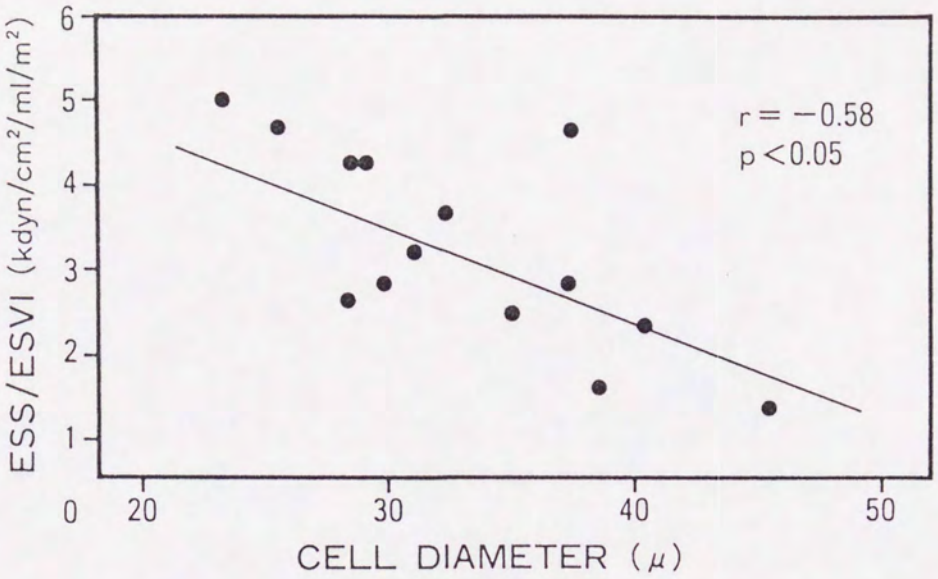
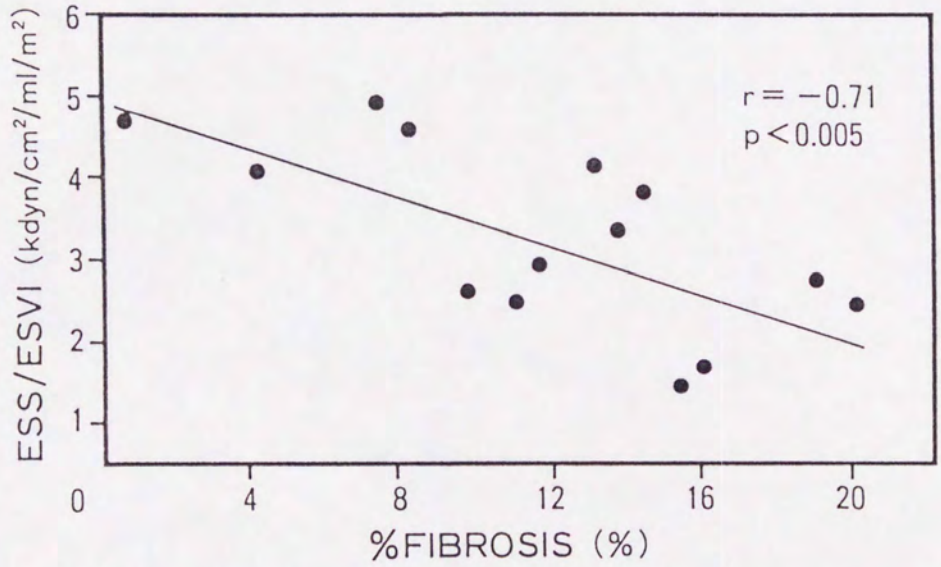

CELL DIAMETER (μ)
50
40
30
20
20
60 70
100
140
180
220
260
END-SYSTOLIC VOLUME INDEX (ml/m²)
● FIBROUS CONTENT ≧20 g/m²
○ FIBROUS CONTENT <20 g/m²
(*FIBROUS CONTENT <10 g/m²)

Fig 2


ESS/ESVI (kdyn/cm²/ml/m²)
r = −0.58
p < 0.05
CELL DIAMETER (μ)


ESS/ESVI (kdyn/cm²/ml/m²)
r = −0.71
p < 0.005
%FIBROSIS (%)

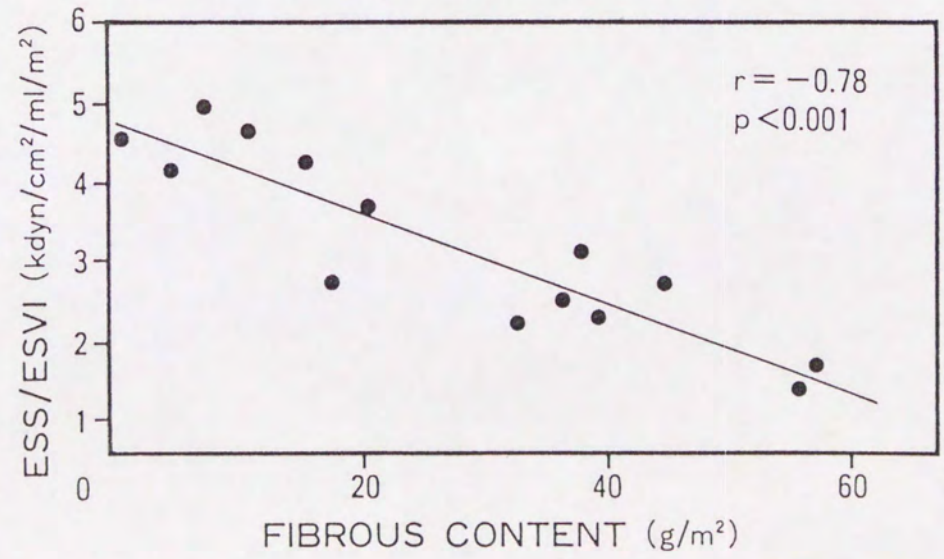

ESS/ESVI (kdyn/cm²/ml/m²)
r = −0.78
p < 0.001
FIBROUS CONTENT (g/m²)

Fig 3

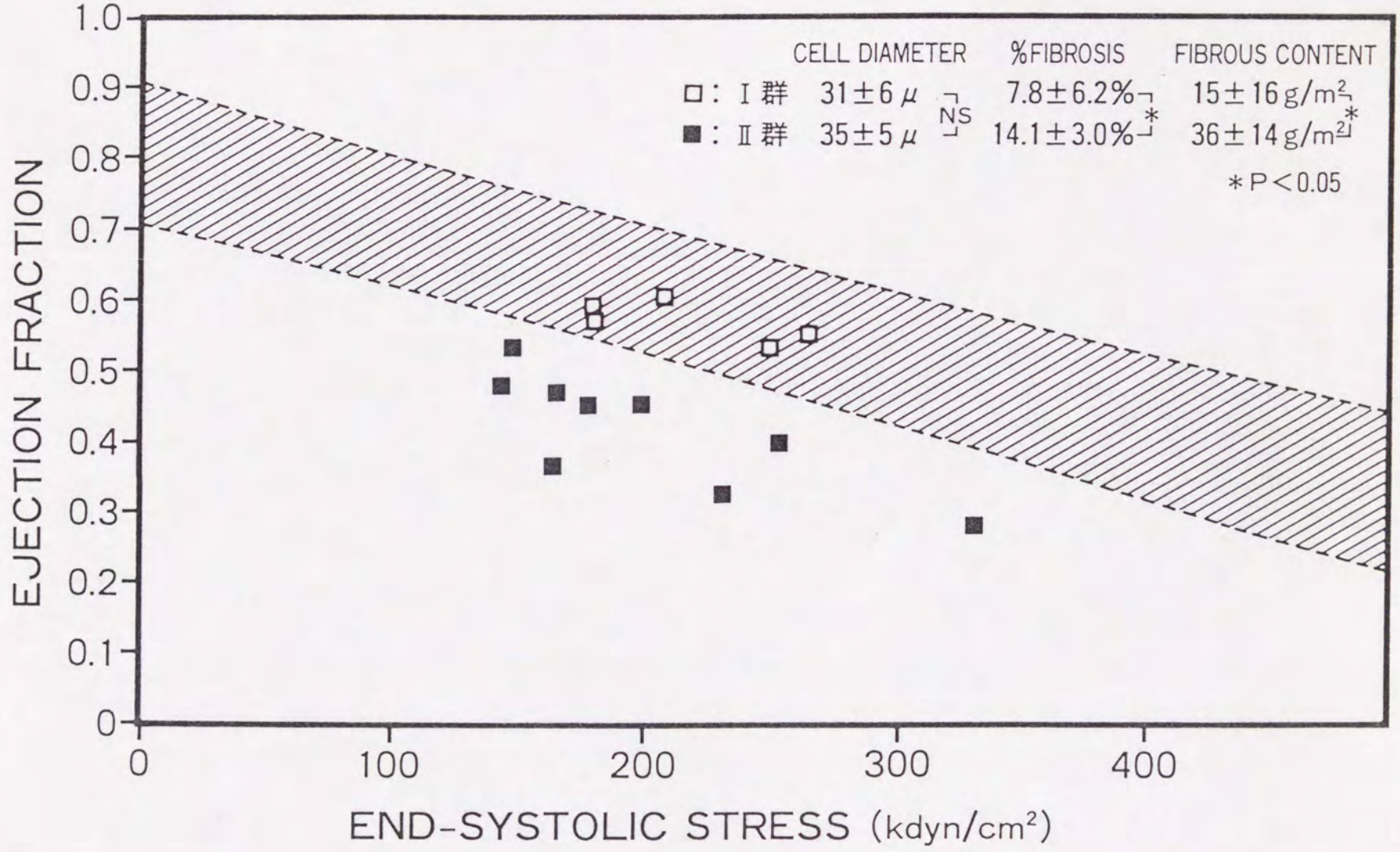

CELL DIAMETER
%FIBROSIS
FIBROUS CONTENT
□: Ⅰ群 31±6μ
7.8±6.2%
15±16 g/m²
■: Ⅱ群 35±5μ
NS
14.1±3.0%
*
36±14 g/m²
*
＊P＜0.05
EJECTION FRACTION
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
0
100
200
300
400
END-SYSTOLIC STRESS (kdyn/cm²)

Fig. 4