

原 著

心筋梗塞巣内の凝固壊死心筋の残存について

大森 寛子¹ 田村 浩一^{2,3} 小野 真平¹ 揖斐 孝之¹ 橋本 聡¹ 杉崎 祐一^{2,3}¹ 日本医科大学医学部学生² 日本医科大学付属病院病理部³ 日本医科大学病理学第1教室

Long-term Remnants of Coagulation Necrosis of Cardiomyocytes Following Myocardial Infarction

Hiroko Ohmori¹, Koichi Tamura^{2,3}, Simpei Ono¹, Takayuki Ibi¹, Satoshi Hashimoto¹ and Yuichi Sugisaki^{2,3}¹Medical Student, Nippon Medical School²Division of Surgical Pathology, Nippon Medical School Hospital³Department of Pathology, Nippon Medical School

Abstract

Remnants of cardiomyocytes showing coagulation necrosis in the scars caused by myocardial infarction were histopathologically studied. Among 305 autopsy cases of acute and/or healed myocardial infarction, 8 cases (7 men, 1 woman, ages 62 ~ 87 years, mean age 72.1) had masses of cardiomyocytes with coagulation necrosis at the center of the infarction scars more than 3 weeks (21 to 79 days) after the attack of myocardial infarction. All these cases had transmural infarction and more than 80% of the wall thickness of the left ventricle was involved in the infarction. No polymorphonuclear leukocytic infiltration or granulation tissue was found in the necrotic area, but macrophages were observed in the peripheral area adjacent to the scar tissue. Immunohistochemical staining for myoglobin showed no reaction in remnant necrotic cells or pericellular interstitium, which was similar to findings in the necrotic area more than 4 days after the infarction. These findings are important in the pathological diagnosis to distinguish remnant necrosis from acute necrosis, because 4 out of 8 present cases (50%) were misdiagnosed as acute myocardial infarction that superimposed on the previous old infarction. (J Nippon Med Sch 2003; 70: 509-514)

Key words: myocardial infarction, remnant necrotic tissue, immunohistochemistry, myoglobin, pathology

緒 言

心筋梗塞により凝固壊死した心筋は通常、次第に肉芽組織に置換されて線維化巣に移行するが¹⁻³、時に梗塞巣の中心部に凝固壊死心筋塊をみることがある。一般的には、梗塞後2カ月程度まで凝固壊死心筋が残存することがあるとされているが^{3,4}、詳細に検討した報

告はなく、場合によって新たに生じた梗塞との鑑別も必要になると思われる。今回剖検例を用いて、心筋梗塞例において凝固壊死像がどの程度の期間残存するか、また急性梗塞といかに鑑別するかという点について検討を加えた。

Correspondence to Koichi Tamura, MD, DMSc, Division of Surgical Pathology, Nippon Medical School Hospital, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: tamura@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jnms/>)

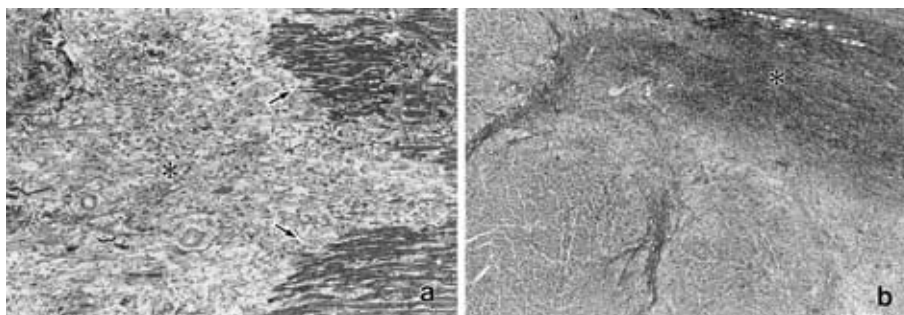


Fig. 1 Usual healing pattern after acute myocardial infarction (AMI)
 a. 8 days after AMI(73-year-old woman)
 Proliferation of granulation tissue (*) replaces coagulation necrosis of cardiomyocytes ([])
 b. 39 days after AMI (72-year-old man)
 A dense collagenous scar (*) has replaced the necrotic area.
 (a, b: Masson trichrome stain)

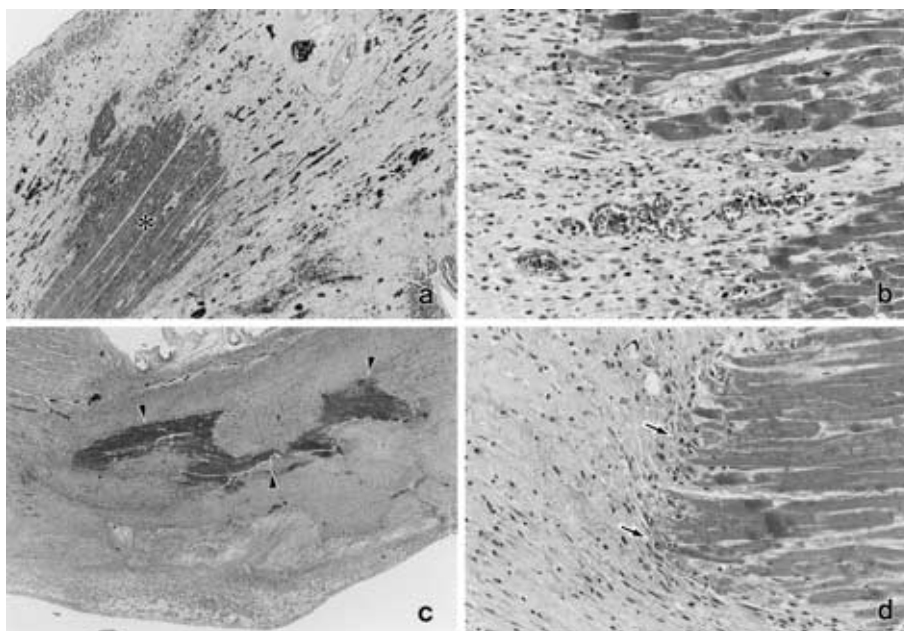


Fig. 2 Remnant necrotic tissue
 a. 24 days after AMI.(62-year-old man)
 A mass of cardiomyocytes with coagulation necrosis(*)is surrounded by vascular-rich granulation tissue.(Left upper side is the epicardium.)
 b. High magnification view of Fig. 2a. Granulation tissue with proliferated capillaries replaces necrotic tissue.
 c. 70 days after AMI.(83-year-old man)
 Necrotic tissue ([]) is observed at the center of the transmural infarction scar.(Upper side is the epicardium.)
 d. High magnification view of Fig. 2c shows reaction of macrophages ([]) which phagocytize necrotic myocytes. No vascular component is observed in the scar, which consisted of matured collagen with a few fibroblasts.
 (a, b, d: H-E stain, c: Elastica Masson Goldner stain)

材料と方法

1989～2000年の剖検例のうち、急性・陳旧性にか

かわらず心筋梗塞の病理診断がつけられていた305例（男性221例、女性84例、年齢22歳～98歳、平均72.3歳）を対象とし、光顕標本にて梗塞部における凝固壊死像を検索した。このうち臨床的に最後の心筋梗塞発

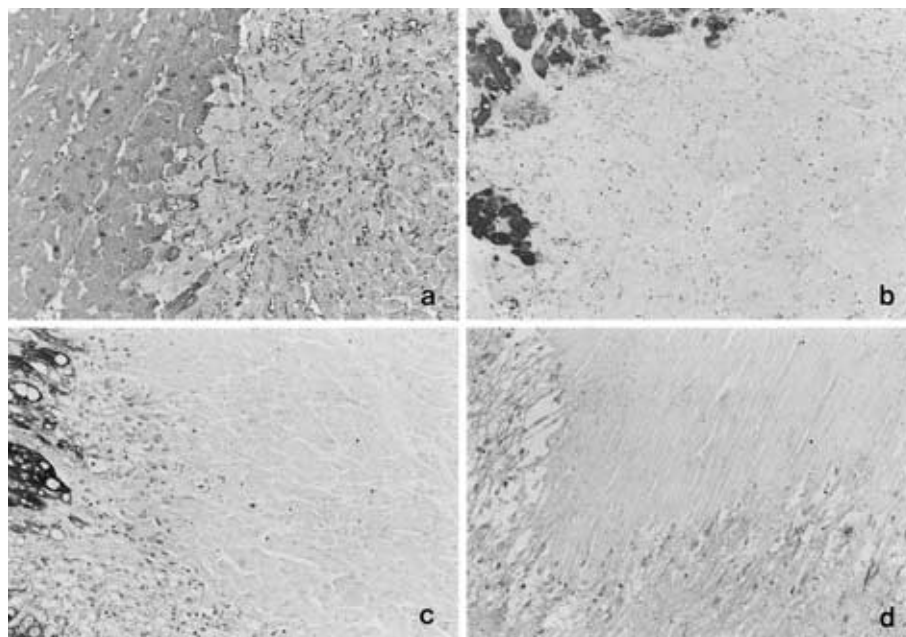


Fig. 3 Immunohistochemical staining for myoglobin

- a. 24 hours after acute myocardial infarction (AMI) (77-year-old female)
In the infarction area (right), intracellular myoglobin is lost, and extracellular diffusion of myoglobin shows a fine granular reaction in the pericellular space.
- b. 4 days after AMI. (80-year-old woman)
Not only intracellular myoglobin, but also the reaction of the intercellular space has almost disappeared.
- c. 7 days after AMI (87-year-old man)
No reaction for myoglobin is found in either the myocardial cells or the intercellular space of the infarct area.
- d. 79 days after AMI (63-year-old man)
Similar to Fig. 3c, no reaction for myoglobin is found in the remnant coagulation necrosis area.
Note that the viable cardiomyocytes adjacent to the infarction show positive reaction in a-c.

作の時期が明らかに確認されており、発作後3週間以上経過した時期に死亡した症例で、かつ病理組織標本で梗塞瘢痕巣の内部に白血球浸潤を伴わない凝固壊死像が認められた8例(男性7例, 女性1例, 年齢62~87歳, 平均72.1歳)について、臨床経過を検討するとともに、抗ミオグロビン抗体による免疫組織化学的検討を加え、急性心筋梗塞症例の梗塞部と比較した。

結果

1. 光顕所見

(1) 通常的心筋梗塞治療過程

梗塞発症後6~24時間の症例では、凝固壊死心筋は好酸性で横紋は時に不明瞭となり、核の染色性は低下していた。1~2日を経過した症例では壊死部に高度の好中球浸潤を認め、壊死心筋の細胞膜は不明瞭となっていた。その後1~2週の間に梗塞巣周辺部からマクロファージが浸潤して壊死心筋は吸収され、梗塞巣

は肉芽組織に置換されていた(Fig. 1a)。増生した肉芽は1~2カ月で膠原線維性瘢痕となり(Fig. 1b)、2カ月以上経過した後は瘢痕に大きな変化はみられなかった。

(2) 長期間残存した凝固壊死巣

瘢痕内の凝固壊死心筋塊は最長で発症後79日後に死亡した症例に認められた。Fig. 2は発症後24日および70日に死亡した症例にみられた凝固壊死心筋の組織像である。24日例の凝固壊死心筋は血管の豊富な肉芽組織に囲まれていたが(Fig. 2a, b)、発症後長期間経過した症例でみられた壊死心筋の集塊は、成熟膠原線維よりなる瘢痕組織の中心部にあった(Fig. 2c, d)。いずれの症例でも壊死組織内に白血球の浸潤はみられず、周辺部にはマクロファージによる壊死心筋の貪食像が認められた。

2. 抗ミオグロビン抗体による免疫組織化学所見

梗塞発症後6~24時間で凝固壊死心筋は陰性化し、

Table 1 Cases with remnant coagulation necrosis more than 3 weeks after the infarction

Case	Age	Sex	Infarct Location	Stenosis of coronary arteries	Post infarction time	Infarcted area (% in wall thickness)
1	74	M	Postero-inferior	LCX (90%) RCA (50%)	21d	88
2	62	M	Circumferencial	LAD (80%) RCA (100%) post PTCA	24d	97
3	74	M	Postero-inferior	LAD (50%) LCX (50%) RCA (90%)	38d	96
4	63	M	Antero-septal, Apical (septal perf. + aneurysm)	LAD (90%) LCX (75%) RCA (50%) post PTCA	44d	100
5	87	M	Circumferencial	LAD (100%) LCX (100%) RCA (50%)	44d	91
6	71	F	Anterior, Antero-septal	LAD (75%) LCX (75%) RCA (50%) post CABG	70d	95
7	83	M	Antero-septal, Lateral, Apical circumferencial	LAD (50%) LCX (75%) post PTCA	70d	95
8	63	M	Antero-septal, Apical circumferencial	LMT (50%) LAD (90%) LCX (50%) post PTCA	79d	83

septal perf.: septal perforation, LCX: left circumflex branch, RCA: right coronary artery, LAD: left anterior descending branch, LMT: left main coronary artery, PTCA: percutaneous transluminal coronary angioplasty, CABG: coronary artery bypass grafting

Table 2 Clinical course and diagnosis of myocardial infarction

Case	Age	Sex	Clinical course from onset to death	Pathological diagnosis	Results of this study	Evaluation of diagnosis *
1	74	M	IABP weaning (hypotension) sepsis cerebral infarction death (1 day after)	Fresh and Old	Recent	×
2	62	M	PTCA, VT(+) recover hypotension(sedative drug induced?) sepsis + DIC death	Fresh and Old	Recent	×
3	74	M	recovering respiratory arrest(cerebral hemorrhage) recover pneumonia(fungal sepsis) death	Old	Old	
4	63	M	CRF, VT, vf PTCA (20 days after) left ventricular aneurysm+ septal perforation death	Recent and Old	Recent ~ Old	×
5	87	M	recover CHF pneumonia MOF death	Fresh and Old	Fresh (small) Large remnant necrosis	×
6	71	F	sepsis recover cardiac arrest (cerebral infarction?) death (1 day after)	Fresh and Old	Fresh and Old	
7	83	M	PTCA (4 days after) aspiration pneumonia vf recurrent pneumonia (fungal) arrest death (1 day after)	Fresh and Old	Fresh and Old	
8	63	M	pneumonia (fungal) hepato-renal failure recover ARDS pancytopenia hypotension, anuria death	Acute, Recent and Old	Recent and Old	×

IABP: intraaortic balloon pumping, PTCA: percutaneous transluminal coronary angioplasty, VT: ventricular tachycardia, DIC: disseminated intravascular coagulation, CRF: chronic renal failure, vf: ventricular fibrillation, CHF: chronic heart failure, MOF: multiple organ failure, ARDS: adult respiratory distress syndrome

*Pathological diagnoses of cardiac findings in the autopsy reports were evaluated according to the results of this study. : diagnosis was matched, ×: remnant coagulation necrosis was misdiagnosed as acute myocardial infarction

周囲間質に流出したミオグロビンが陽性を示した (Fig. 3a 右側). 4 日目以降になると周囲間質もほぼ陰性化し (Fig. 3b), 1 週間以上を経過した例 (Fig. 3c) では凝固壊死巣に陽性所見は認められなかった .

長期間残存した凝固壊死組織 (Fig. 3d) では , 周囲間質内に流出したミオグロビンを含めて陽性所見は認めず , 通常の梗塞巣治療過程における 1 週間以上経過した凝固壊死巣と同様の所見であった .

なお、陳旧性梗塞と同部位に再梗塞を生じて死亡した例では、新たな壊死心筋は線維化部の周辺で、正常心筋に接した部位に認められることが多く、そのような領域での抗ミオグロビン抗体に対する反応は通常の治癒過程でみられる所見と同様の推移を示していた。

3. 凝固壊死心筋長期間残存例の特徴

発症後3週間以上経過した梗塞巣に凝固壊死心筋塊が認められた8例の、梗塞部位、狭窄冠動脈、発症後期間、梗塞巣が左室壁厚に占める割合をTable 1に示す。癒痕組織は収縮をきたしているため、梗塞部が壁厚内に占める割合は梗塞部で計測しても正確ではない。そこで病理組織標本上で梗塞巣を含まない周囲心筋の壁厚と、梗塞部に残存している健常心筋の厚さを計測し、(非梗塞部壁厚/梗塞部に残存する健常心筋部の厚さ)/非梗塞部の壁厚、としてこれを求めた。8例はいずれも貫壁性梗塞症例であり、梗塞巣の占める割合は83~100%であった。梗塞部位は前壁中隔が4例、後下壁が2例、中隔穿孔が1例、全周性が1例であった。50%以上の冠動脈狭窄は8例とも複数力所に認められたが、3枝に偏りはなかった。なお経皮的冠動脈形成術(PTCA)施行後の症例が4例、冠動脈バイパス(CABG)術後例が1例含まれていた。

Table 2に各症例の臨床経過および剖検時病理診断と今回の検討結果による診断を示す。全例とも発作後に一旦は心不全状態から回復しており、梗塞範囲が広いということ以外に、治癒過程が遷延するような特別な臨床的要因は認めなかった。

剖検診断では8例中4例が陳旧性梗塞と同部位に再び新鮮梗塞を生じたものであると判定されていた。残る4例中、1例はごく微小な新鮮梗塞はみられたが、残存した凝固壊死心筋の量が多く、この部の所見で新鮮梗塞合併と診断された可能性があった。2例は凝固壊死心筋の残存とは別に梗塞癒痕巣の周囲に新鮮梗塞が認められており、残存した凝固壊死心筋についてどのように判定されたかは不明であった。

考 察

心筋梗塞の病理所見として、特に急性期死亡例では梗塞巣の組織所見が明らかにとらえにくいために多くの検討がなされている⁵⁻⁷。しかし、慢性期には癒痕による左室瘤形成や壁に血栓の存在が問題にされるものの、組織所見が検討されることは少ない⁸。

広範囲に生じた心筋梗塞巣において、健常部から5~10 mm以上内側の部位では酸素分圧の低下が生

じ、液体成分の代謝、さらには白血球浸潤が全く見られなくなる結果、壊死の中心部で凝固壊死心筋がそのままの形で留まる可能性が指摘されている⁴。心筋梗塞に合併した心室中隔穿孔の手術創部では、5カ月まで凝固壊死心筋が残存した例の報告があるが⁹、これは穿孔部にパッチをあてて強く縫着するために、特にパッチに挟まれた領域で組織反応が起こりにくくなるためと考えられる。通常的心筋梗塞巣において凝固壊死心筋がどの程度の期間残存しうるのか、その組織所見に特徴はあるのかについては、検索した限りで報告はみられなかった。

今回305例の心筋梗塞症例を検討した結果、癒痕巣内の凝固壊死心筋は発症後3カ月近くまで残存する可能性があることが明らかとなった。このような所見がみられるのは、梗塞が壁厚の80%以上を占める貫壁性梗塞に限られ、冠動脈も多枝病変を有する症例であったが、性別、年齢、梗塞部位などに特徴はなかった。また、臨床経過上で梗塞の治癒過程が遷延する要因も認められず、梗塞発作から回復する症例の中にもこのような凝固壊死心筋が長期に渡って残存するものがありうると考えられた。

貫壁性心筋梗塞では、梗塞後に左室内腔が拡張する心臓リモデリングの発生^{10,11}が、予後との関連からも注目されている。今回の検討例はいずれも貫壁性梗塞例であったが、壁の菲薄化に一定の傾向はなく、少なくとも凝固壊死の長期残存がリモデリングの発生に深く関連することはないと考えられた。しかし、リモデリングとの関連については、貫壁性梗塞で凝固壊死心筋の見られない症例との比較検討を要すると考える。

抗ミオグロビン抗体を用いた酵素抗体法は、心筋梗塞巣で早期から細胞内ミオグロビンの流出が認められるために、急性梗塞の診断に用いられている⁵⁻⁷。今回の検討で、流出したミオグロビンは当初細胞間に認められ、発作後4日から1週間程度で完全に消失していた。従って、凝固壊死心筋塊の間質にミオグロビンが認められなければ、壊死は少なくとも4日以上前に生じたものと判定でき、凝固壊死が新たに生じたものか残存したものを鑑別する上で有用であると考えられた。

癒痕内の凝固壊死心筋は広範な梗塞巣の中心部にあり、特に2カ月以上経過したものでは周囲の癒痕の成熟が進んで中心部の壊死組織の吸収が遅れた結果、長期にわたり残存したものと考えられた。また癒痕との境界部にマクロファージが認められており、3カ月以上経過した例では壊死心筋の残存が認められなかったことから、最終的には完全に吸収され消失すると考えられた。周囲の癒痕は成熟しており、凝固壊死心筋

の残存が臨床的に問題になることはないと推測された。しかし、剖検診断においてこのような凝固壊死心筋の残存が、新たな新鮮梗塞と誤診されていた症例が多いことは、剖検診断を基に臨床経過を振り返って症例の検討を行う上で重大な問題を生じうる。

心筋梗塞の癒痕巣内に、生き残った心筋細胞が島状に散在する像は、今回の検討でも少なからず認められた。このような心筋のみが新たに壊死に陥った場合、癒痕巣内の凝固壊死心筋塊として現れる可能性がある。しかし、今回検討した多くの心筋梗塞例の中で、初回と同じ領域に新鮮梗塞を発症した場合には、癒痕周囲に壊死巣が広がっていた。実際に癒痕巣内の心筋のみが壊死するような、その領域を還流する毛細血管のみに微小循環障害をきたす状況は非常に特殊であり通常は考えにくい。また残存した壊死心筋部の組織所見は、急性壊死の指標とされる白血球浸潤¹⁾を伴わないことに加え、新たに生じた壊死の治癒過程のどの日数にも当てはまらないことから、鑑別は可能であると考えられた。

新たに生じた新鮮梗塞との鑑別点をまとめると、1) 残存する壊死心筋は貫壁性梗塞における線維性癒痕の中心部にみられる、2) 壊死部に白血球の反応はみられない、3) 辺縁部には通常の梗塞巣で数日後から認められるはずのマクロファージの反応が認められる、4) 抗ミオグロビン抗体による免疫組織化学で、急性期にみられるはずの周囲間質内に流出したミオグロビンが認められない、などの所見があげられた。

結 語

左室壁の80%以上におよぶ貫壁性心筋梗塞の場合、凝固壊死心筋が長期間残存する症例があることが確認された。成熟した密な膠原線維による癒痕組織内に凝固壊死心筋の集塊が認められる場合、吸収されずに残存した壊死心筋である可能性が高く、病理診断において新たに生じた心筋梗塞との鑑別する上で注意が必要であると考えられた。

本論文は平成12年度自主学習の研究を継続してまとめ

たものである。研究に際しては病理学第1教室の山中宣昭名誉教授、福田悠教授を初め教室員の諸先生に貴重なご教示を賜った。病理組織標本作成は、同教室の若松恭子氏にご協力頂いた。ここに深く感謝の意を捧げたい。論文の要旨の一部は第69回日本医科大学医学会総会(2001年9月)にて発表した。

文 献

1. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee: Myocardial infarction redefined A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 959-969.
2. Lodge-Patch I: The aging of cardiac infarcts, and its influence on cardiac rupture. *Br Heart J* 1951; 13: 37-42.
3. 田中健蔵, 岩田 康: C. 虚血性心疾患. 現代病理学体系 11 A 心臓・脈管 I. 飯島宗一, 石川栄世, 影山圭三, 島崎徹郎, 森 亘編. 1990; pp 155-192, 中山書店, 東京.
4. 増田弘毅: 循環器. 標準病理学. 町並睦生監修. 第2版, 2002; pp 353-355, 医学書院, 東京.
5. Kent SP: Diffusion of myoglobin in the diagnosis of early myocardial ischemia. *Lab Invest* 1982; 46: 265-270.
6. Ortman C, Pfeiffer H, Brinkmann B: A comparative study on the immunohistochemical detection of early myocardial damage. *Int J Legal Med* 2000; 113: 215-220.
7. 片岡光枝, 田村浩一, 松並平晋, 新井孝司, 若松恭子, 小松三恵, 山中宣昭: 梗塞部心筋の各種特殊染色による検討. *臨床病理* 1991; 39 (Suppl) 269.
8. Sun Y, Weber KT: Infarct scar: a dynamic tissue. *Cardiovasc Res* 2000; 46: 250-256.
9. 田村浩一, 馬杉洋三, 田中茂夫, 池下正敏, 佐々木建志, 川本雅司, 山手 昇, 庄司 佑: 心筋梗塞後心室中隔穿孔の手術例における創部治癒過程に対する病理組織学的検討. 中隔穿孔閉鎖用パッチを中心として. *日胸外会誌* 1990; 38: 240-247.
10. Holmes JW, Yamashita H, Waldman LK, Covell JW: Scar remodeling and transmural deformation after infarction in the pig. *Circulation* 1994; 90: 411-420.
11. 葭山 稔: 心臓リモデリングは抑制できるか. 基礎的観点から. *呼と循* 2001; 49: 861-866.

(受付: 2003年5月26日)

(受理: 2003年9月18日)