

剖検により梗塞部位に好酸球浸潤が認められた急性心筋梗塞後自由壁破裂の1例

Eosinophil Infiltration in the Heart With Free-Wall Rupture Following Acute Myocardial Infarction: A Case Report

宮里 純子
安田 聡
森井 功
大塚 頼隆
川村 淳
由谷 親夫*
宮崎 俊一

Junko MIYAZATO, MD
Satoshi YASUDA, MD
Isao MORII, MD
Yoritaka OTSUKA, MD
Atsushi KAWAMURA, MD
Chikao YUTANI, MD, FJCC*
Shunichi MIYAZAKI, MD, FJCC

Abstract

A 90-year-old woman was referred to us due to acute extensive anterior myocardial infarction with cardiogenic shock. Echocardiography revealed akinesis of infarct region, associated with wall thinning. She was treated with catecholamines and diuretics because her hemodynamics were classified in Forrester subset . On the ninth day after the onset of infarction, she died of free-wall rupture. The postmortem histological study demonstrated eosinophil infiltration in the area of rupture, which may have been a pathological factor.

J Cardiol 2002 Aug; 40(2): 65 - 70

Key Words

■ Myocardial infarction, pathophysiology
■ Immunologic factors

■ Ventricular remodeling ■ Shock

はじめに

急性心筋梗塞症後、自由壁破裂をきたした高齢女性における剖検例で、破裂部位に好酸球の浸潤を認めた症例を経験した。梗塞部位の組織学的破裂機序について文献的考察を加えて報告する。

症 例

症 例 90歳，女性

主 訴：呼吸困難。

現病歴：2000年9月6日より脳梗塞後遺症，老人性痴呆で介護老人保健施設に入所中であった。2001年2月10日20時頃，嘔吐，心窩部痛，下痢を認めた。翌

11日の午前6時の時点でも嘔気が持続するためドンペリドン坐薬を使用，その後症状は消失した。12日以降は食欲不振と微熱があり，また左肺野にラ音が聴取されたため，14日に近医へ紹介入院となった。入院時の心電図検査においてV₁-V₅でST上昇，血液検査においてクレアチンキナーゼ248IU//，LDH 681IU//，GOT 63IU//，トロポニンT(+)と心筋逸脱酵素の上昇を認めたため，急性心筋梗塞と診断された。保存的に加療されていたが，17日の夕刻より心室頻拍を認めるようになり，心不全症状も急激に悪化したため，当院へ18日午前3時20分に緊急搬送された。

入院時現症：意識レベルE-200，血圧80mmHg(触診)，脈拍100/min，体温36.4℃，チアノーゼを認めた。

国立循環器病センター 内科系集中治療部門，*病理部門：〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1

Divisions of Cardiology and *Pathology, National Cardiovascular Center, Osaka

Address for correspondence: MIYAZAKI S, MD, FJCC, Division of Cardiology, National Cardiovascular Center, Fujishiro-dai 5-7-1, Suita, Osaka 565-8565

Manuscript received April 9, 2002; revised June 19, 2002; accepted June 19, 2002

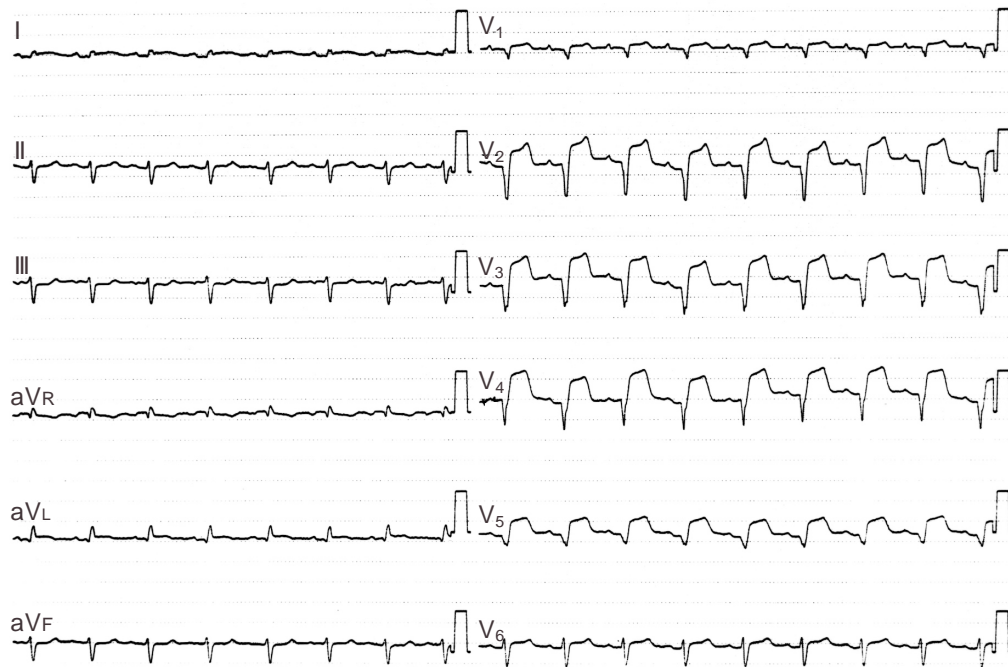


Fig. 1 Electrocardiogram showing ST segment elevations and abnormal Q waves in the 1 to 5 leads

心音は奔馬調律で、収縮期雑音 Levine / 度を聴取し、両側全肺野に湿性ラ音を認めた。腹部に異常所見はなく、下肢に浮腫は認められなかった。

入院時検査所見を以下に示す。

12誘導心電図検査：心拍数100/minの洞性頻拍であり、1-5において異常Q波ならびにST上昇(最大3で5mm)が認められた(Fig. 1)。

胸部X線検査：心胸郭比は68%と拡大し、両側肺野には著明な肺水腫が認められた(Fig. 2)。

心エコー図検査：短軸像で10時から3時にかけての広範な前壁領域に壁運動消失が認められた。壁の菲薄化(前壁6mm)も伴っていた(Fig. 3)。左室拡張末期径は66mmと拡大し、左室短縮率も16%と低下していた。また、大動脈弁の硬化、僧帽弁逆流(軽度)を認めた。心臓液貯留は認められなかった。

Table 1に当院来院時の血液生化学検査結果をまとめた。白血球数の上昇と軽度の貧血、凝固機能検査ではフィブリノーゲン454mg/dl、フィブリン分解物17μg/mlとおのおの上昇が認められた。心筋逸脱酵素は前医のデータよりさらに低下しており、その後も再上昇は認められなかった。

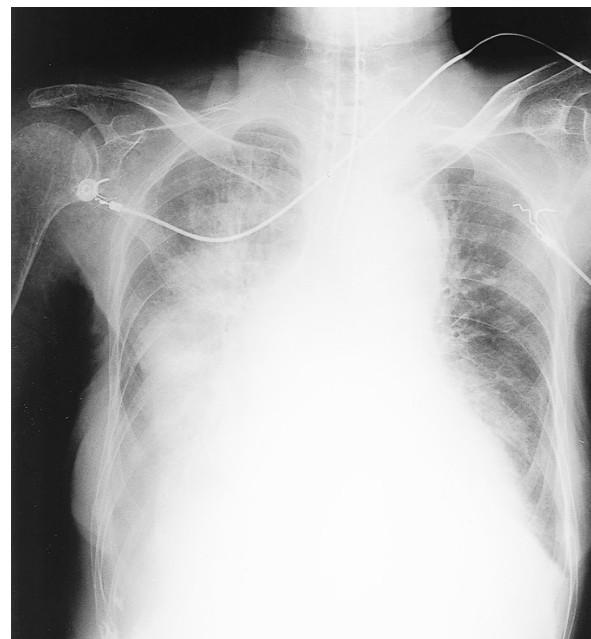


Fig. 2 Chest radiograph showing enlargement of the cardiac silhouette with severe pulmonary edema. The cardiothoracic ratio was 68%.

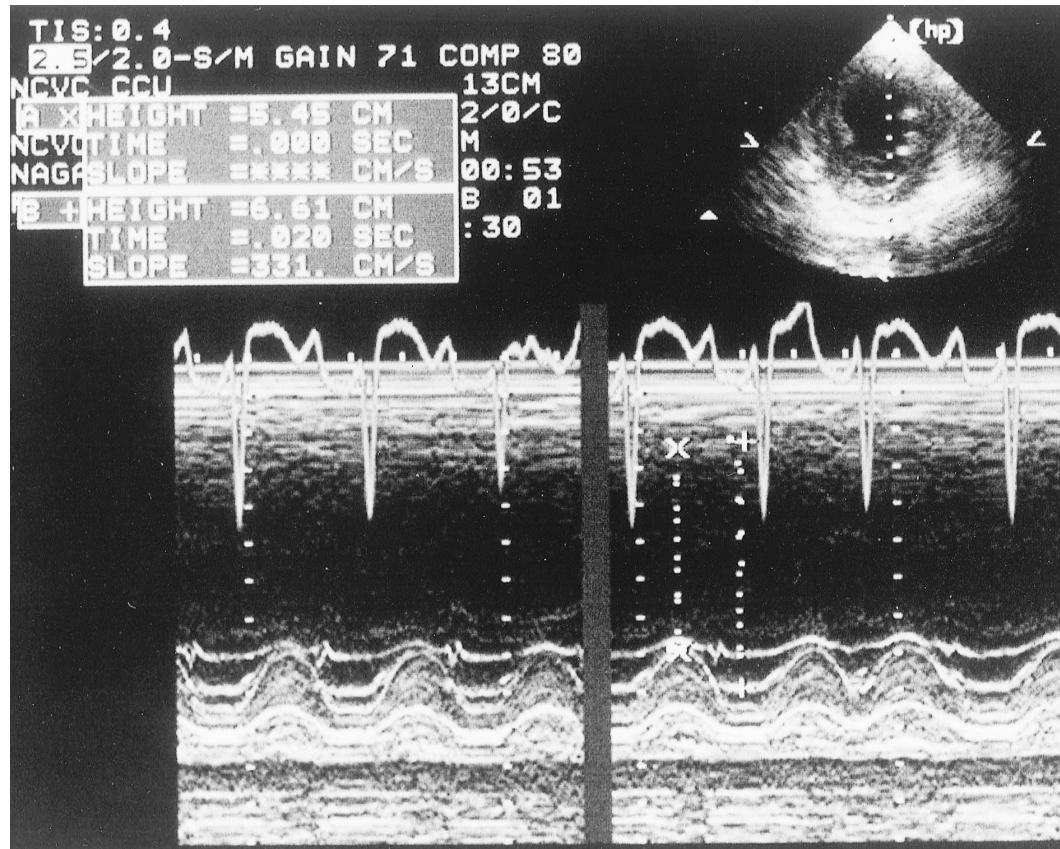


Fig. 3 Echocardiogram (M-mode) showing anterior wall thinning and akinesis

Table 1 Laboratory data

| | | | |
|-----------------|---|--------------|-------------|
| WBC | 13,400/mm ³ □ | -GTP | 29 IU/□ |
| Neutrocyte | 84.6%□ | LDH | 544 IU/□ |
| Lymphocyte | 8.7%□ | BUN | 33 mg/d/□ |
| Monocyte | 6.3% □ | Creatinine | 0.7 mg/d/□ |
| Eosinophil | 0.3%□ | T-Cho | 143 mg/d/□ |
| Basocyte | 0.1%□ | Triglyceride | 68 mg/d/□ |
| RBC | 361 × 10 ⁴ /mm ³ □ | Glucose | 126 mg/d/□ |
| Hemoglobin | 10.6 g/d/□ | CK | 146 IU/□ |
| Hematocrit | 32.8%□ | Na | 134 mEq/□ |
| Platelet | 38.6 × 10 ⁴ /mm ³ □ | K | 5.6 mEq/□ |
| Total protein | 6.4 g/d/□ | Cl | 100 mEq/□ |
| Albumin | 2.6 g/d/□ | CRP | 6.90 mg/d/□ |
| Total bilirubin | 1.5 mg/d/□ | Troponin-T | 3.62 ng/m/□ |
| GOT | 38 IU/□ | Myosin-L | 42.9 ng/m/□ |
| GPT | 24 IU/□ | CK-MB | 22.7 ng/ml |
| ALP | 118 IU/□ | | |

WBC = white blood cell; RBC = red blood cell; GOT = glutamic oxaloacetic transaminase; GPT = glutamic pyruvic transaminase; ALP = alkaline phosphatase; -GTP = -glutamyl transpeptidase; LDH = lactate dehydrogenase; BUN = blood urea nitrogen; T-Cho = total cholesterol; CK = creatine kinase; CRP = C-reactive protein.

血液ガス検査: pH 7.19, PaCO₂ 53 mmHg, PaO₂ 63 mmHg, HCO₃⁻ 20.2 mmol/l, base excess - 6.8 mmol/l, SaO₂ 85% と呼吸性アシドーシスを呈していた。

入院後経過: 広範囲前壁急性心筋梗塞(2月10日, 発症と推定)による心原性ショックと診断した。挿管・人工呼吸管理のうえ、内科的治療を行った。血行動態は肺動脈楔入圧 22 mmHg, 心拍出量係数 1.42 l/min/m² と Forrester 分類 型であったため、カテコラミンならびにフロセマイドの投与を行った。翌2月19日にはドーパミン 14, ドブタミン 14 点滴静注下において血圧は 90 - 100 mmHg を維持、しかしながら血行動態は Forrester 分類 型で推移した。小康状態を保っていたが、同月20日午前1時52分、突然心拍数が 100/min から低下し、1分後には心停止となった。ただちに心肺蘇生術を行ったが反応せず、午前2時50分に永眠された。死亡時の心エコー図検査で比較的高輝度の心液が認められたため、死亡原因として心筋梗塞後・自由壁破裂が考えられた。

剖検所見：心重量は310g，前壁5mm，中隔5mm，後壁16mmと前壁の菲薄化が認められた．心破裂は心室瘤形成部・先端で生じていた(Fig. 4)．組織学的検討では前壁破裂部位の心筋内膜に好酸球の浸潤が認められた(Fig. 5)．冠動脈には左前下行枝分節6に95%の有意な動脈硬化性の狭窄病変が認められた．その部位ではマクロファージの集積とプラーク破裂の所見が確認された(Fig. 6)．その他の部位に有意狭窄病変は認められなかった．

考 察

急性心筋梗塞症の合併症である自由壁破裂で死亡した高齢女性の剖検所見で，破裂部位に好酸球の浸潤が認められた1例を経験した．急性心筋梗塞症の急性期死亡の10%を占める心破裂は重要な病態である^{1,3)}．以下に心破裂の分類，機序について病理学的側面から最近の報告を含めて検討を行った．

1. 破裂形式

心破裂は広義には左室自由壁破裂，心室中隔破裂，乳頭筋断裂を含むが，通常は狭義の自由壁破裂を指す．心破裂の様式は，Becker分類(Table 2)⁴⁾によると，型の3つに分類される．型は梗塞巣の中心部が破裂し，裂開部の間隙が比較的狭いタイプである．植田ら⁵⁾の検討では，型においては梗塞心筋層の菲薄化はなく，むしろ浮腫状であった．組織学的には心筋梗塞発症超急性期の変化である間質の浮腫，心筋細胞の凝固壊死，波状変化が著明であったが，炎症細胞の浸潤は認められなかった．つぎに型は梗塞巣の心内膜側に，壊死に伴う組織欠損があり，その辺縁に炎症細胞の浸潤が認められるタイプである．炎症細胞の浸潤が始まり，心筋の凝固壊死がより顕著となった段階と考えられた．最後に型は梗塞による心筋脱落があるために心筋壁の菲薄化が起こり，その部分が左室内圧で次第に突出して心室瘤を形成し，先端が破裂したタイプである．型では梗塞発症から時間が経過している例が多く，組織学的検討では，好中球，組織球などの炎症性細胞浸潤は減少し，細胞崩壊産物が多く認められた．

本症例の剖検所見では前壁の菲薄化および出血を伴った破裂でBecker分類の型相当であった．しかしながら，好酸球の浸潤を伴っている点が特異的であ

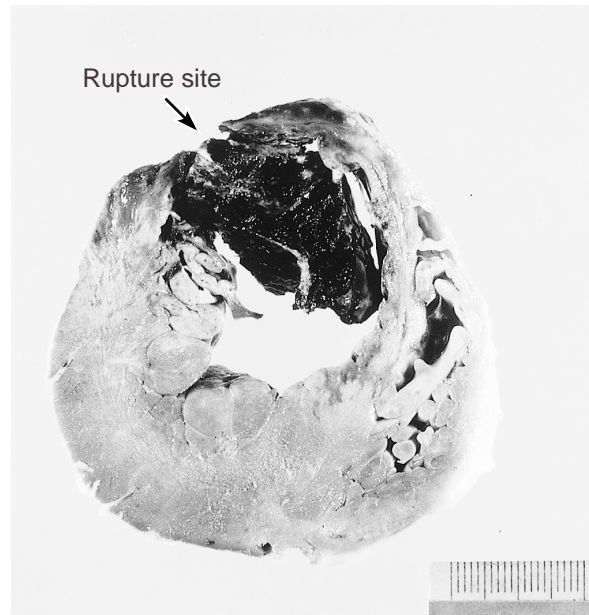


Fig. 4 Section of the heart at autopsy showing rupture of the anterior wall

ると考えられた．

2. 破裂部組織所見と機序

壊死組織に対する処理機構として，炎症性サイトカインの関与もあり梗塞部位の炎症細胞の浸潤が認められる．これには，Atkinsonら⁶⁾は，心破裂部位では通常の梗塞部位よりも好酸球が2倍以上に強く集積していたと報告している．これら好酸球からはアリールスルファターゼB，ペルオキシダーゼ， α -グリセロホスファターゼなどの酵素が好中球に比べより多く産生される．したがって，本症例では好酸球由来の酵素が組織の脆弱性をもたらし，心破裂の一要因となっていた可能性がある．

近年，梗塞後の心筋リモデリングの過程におけるマトリックスメタロプロテアーゼ(matrix metalloproteinase: MMP)やウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベーター(urokinase-type plasminogen activator: u-PA)などの蛋白融解酵素の関与が示唆されている^{7,8)}．Rohdeら⁸⁾は実験的に作成した急性心筋梗塞モデルマウスにMMP阻害薬を投与した群としない群を比較した場合，投与した群で左室の拡大を予防できたと報告している．またHeymansら⁷⁾はu-PAとMMP-9のノックアウトマウスを作成し，白血球の浸潤度や融解組織

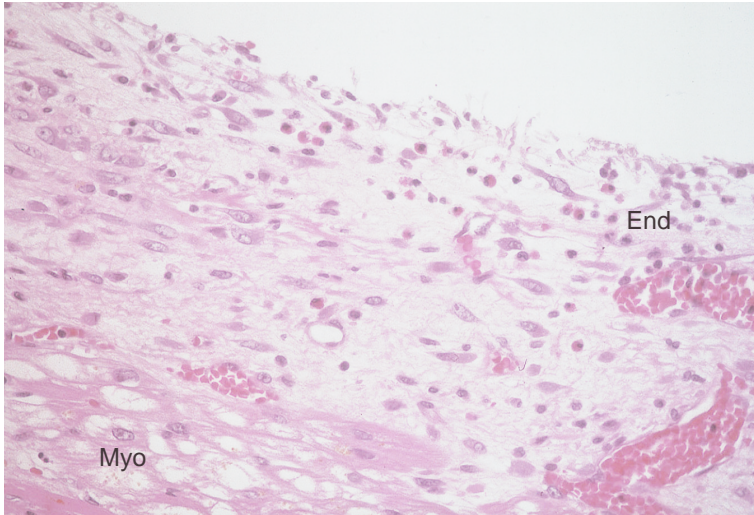


Fig. 5 Photomicrograph showing eosinophil infiltration in the endomyocardium at the rupture site (hematoxylin-eosin staining)
End = endmyocardium; Myo = myocardium.

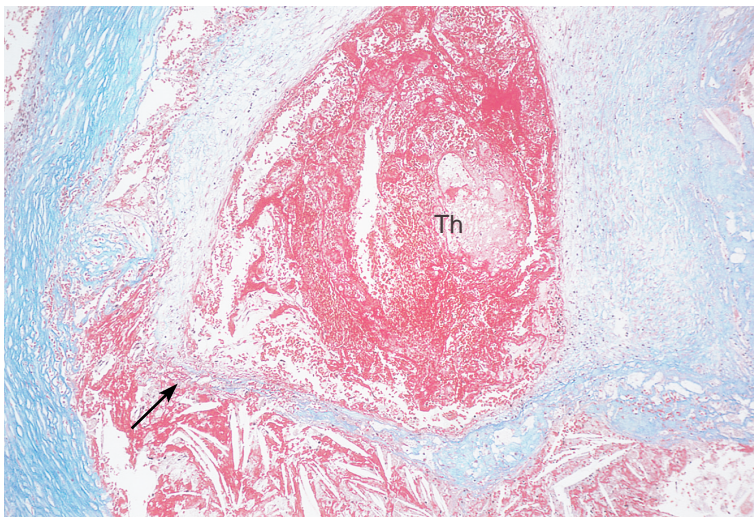


Fig. 6 Photomicrograph showing 95% stenosis of the left anterior descending artery with plaque rupture (arrow) Masson trichrome staining)
Th = thrombus.

Table 2 Type of cardiac rupture after myocardial infarction classified by Becker

| | |
|------|---|
| Type | Characterized by an abrupt, slit-like tear□ |
| Type | Erosion of the infarcted myocardium, □ indicative of a slowly progressing tear□ |
| Type | Characterized by early aneurysmal formation□ |

の面積を比較したところ、ロックアウトした群で白血球の浸潤は弱く、融解組織も狭く心破裂を予防する可能性があることを示した。さらに u-PA 阻害薬や MMP-9 阻害薬を野生型マウスに投与してみると心破裂が予防できたことを報告した。一方で、これらの酵素を長期にわたって阻害していると逆に創傷治癒が遅

延して心不全になるということも報告された。これらの知見より、心破裂の機序にはリモデリングの過程における炎症細胞から放出される蛋白融解酵素の u-PA や MMP などに関与している可能性がある。また、この症例において集積が認められた好酸球も MMP 産生源の一つであり⁹⁾、梗塞部位での創傷治癒過程を修飾した可能性があると思われた。

結 語

自由壁破裂で死亡した剖検例で、梗塞破裂部位の心筋内膜側に好酸球の浸潤が認められた興味ある 1 例を経験したので報告した。

要 約

症例は90歳，女性．広範囲前壁急性心筋梗塞症に伴う心原性ショックのため当院入院となった．心エコー図検査では梗塞領域の収縮性低下とともに，壁の菲薄化が認められた．血行動態はForrester分類 Ⅱ型であり，強心薬ならびに利尿薬の投与を行った．心筋梗塞発症9日後に自由壁破裂をきたして死亡した．剖検を行ったところ，心破裂は心室瘤形成部・先端で生じていた．組織学的検討では前壁破裂部位の心筋内膜に好酸球の浸潤が認められた．本症例では，炎症細胞の浸潤が梗塞部位での創傷治癒機転に影響を及ぼした可能性が考えられた．

J Cardiol 2002 Aug; 40(2): 65 - 70

文 献

- 1) London RE, London SB: Rupture of the heart: A critical analysis of 47 consecutive autopsy cases. *Circulation* 1965; **31**: 202 - 208
- 2) Naeim F, De la Masa LM, Robbins SL: Cardiac rupture during myocardial infarction: A review of 44 cases. *Circulation* 1972; **45**: 1231 - 1239
- 3) Lewis AJ, Burchell HB, Titus JL: Clinical and pathologic features of postinfarction cardiac rupture. *Am J Cardiol* 1969; **23**: 43 - 53
- 4) Becker AE, van Mantgem JP: Cardiac tamponade: A study of 50 hearts. *Eur J Cardiol* 1975; **3**: 349 - 358
- 5) 植田初江, 由谷親夫: 梗塞後心破裂の破裂様式に関する病理. *心臓* 1987; **19**: 952 - 959
- 6) Atkinson JB, Robinowitz M, McAllister HA, Virmani R: Association of eosinophils with cardiac rupture. *Hum Pathol* 1985; **16**: 562 - 568
- 7) Heymans S, Luttun A, Nuyens D, Theilmeier G, Creemers E, Moons L, Dyspersin GD, Cleutjens JP, Shipley M, Angellilo A, Levi M, Nube O, Baker A, Keshet E, Lupu F, Herbert JM, Smits JF, Shapiro SD, Baes M, Borgers M, Collen D, Daemen MJ, Carmeliet P: Inhibition of plasminogen activators or matrix metalloproteinases prevents cardiac rupture but impairs therapeutic angiogenesis and causes cardiac failure. *Nature Med* 1999; **5**: 1135 - 1142
- 8) Rohde LE, Ducharme A, Arroyo LH, Aikawa M, Sukhova GH, Lopez-Anaya A, McClure KF, Mitchell PG, Libby P, Lee RT: Matrix metalloproteinase inhibition attenuates early left ventricular enlargement after experimental myocardial infarction in mice. *Circulation* 1999; **99**: 3063 - 3070
- 9) Kumagai K, Ohno I, Okada S, Ohkawara Y, Suzuki K, Shinya T, Nagase H, Iwata K, Shirato K: Inhibition of matrix metalloproteinases prevents allergen-induced airway inflammation in a murine model of asthma. *J Immunol* 1999; **162**: 4212 - 4219