

# 剖検例を用いた心筋梗塞巣における脂肪細胞出現の臨床病理学的検討 – 陳旧性心筋梗塞巣における脂肪細胞化生について –

松永絢乃<sup>1</sup>, 猛尾弘照<sup>2</sup>, 松熊 晋<sup>1</sup>

防医大誌 (2022) 47 (1) : 60 – 66

**要旨:** 近年, 心筋梗塞巣に脂肪細胞化生と考えられる脂肪細胞の出現が報告されているが, その臨床病理学的意義ははまだ明確でない。今回, 我々は, 心筋梗塞の剖検 61 例 (陳旧性梗塞 52 例, 新鮮梗塞 9 例) を用い, 梗塞巣内脂肪細胞について臨床病理学的に検討した。脂肪細胞は, 陳旧性梗塞例の 46 例 (88%) の置換性線維化巣 (陳旧性梗塞巣) 内に認められ, 男性, 及び非梗塞部の脂肪細胞量が多い症例に有意に多かった。9 例中 4 例の新鮮梗塞巣内にも viable な脂肪細胞が認められたことから, 元々心筋内に存在した脂肪細胞が置換性線維化巣内に残存した可能性もあるが, 背景の脂肪細胞量が少ない 4 症例の置換性線維化巣に比較的多量の脂肪細胞が認められたことや, 背景の脂肪細胞とは異なる出現様式をとる線維化巣内脂肪細胞があることから, 真の梗塞後の脂肪細胞化生も存在すると考える。統計学的に有意差はなかったものの, 線維化巣の脂肪細胞量は高齢者, 心重量がより大きい症例, 冠動脈バイパス術後の症例で多い傾向がみられており, 今後の研究課題としたい。

**索引用語:** 心筋梗塞 / 脂肪細胞化生 / 脂肪細胞浸潤

## 緒 言

脂肪細胞は, 健常人の心筋内においても少量存在し, 不整脈原性右室心筋症 / 異形成において顕著にみられることが知られている<sup>1)</sup>が, 近年, 心筋梗塞巣にも出現することが報告されている<sup>2)</sup>。これは, 梗塞巣 (線維化巣) における脂肪細胞化生とも考えられ, 移植時の摘出心の検討では, Baroldi らは心筋癒痕あるいは陳旧性梗塞巣 (置換性線維化巣) の 68%, Su らは左心室心筋癒痕の 84% に脂肪細胞が認められたと報告している<sup>2,3)</sup>。しかしながら, この陳旧性心筋梗塞巣における脂肪細胞化生の臨床病理学的検討は少なく, その意義については明確にされていない。今回我々は, 心筋梗塞の剖検例を用いて, 梗塞巣中の脂肪量を定量化し, 非梗塞部の脂肪量や臨床病理学的事項との関連

性を検討した。なお, 本研究は自衛隊中央病院倫理委員会の承認を得ている。

(承認番号02-043)

## 方 法

2000年から2020年までの間, 自衛隊中央病院で施行された剖検例のうち, 心筋梗塞と確定診断された61例を陳旧性心筋梗塞例, 新鮮心筋梗塞例に分け, 臨床病理学的所見を検討した。陳旧性心筋梗塞巣, 新鮮心筋梗塞巣が混在した症例は病変面積が広い方の群に振り分けた。組織像については, 全症例について, 心臓の水平断の一割面以上を病理標本として作成し, Hematoxylin-Eosin 染色及び Masson trichrome 染色を行い, 光学顕微鏡像を観察した。梗塞巣に含まれる成熟脂肪細胞量を, 脂肪なし (Score

<sup>1</sup> 防衛医科大学校臨床検査医学講座  
Department of Pathology and Laboratory Medicine,  
National Defense Medical College, Tokorozawa, Saitama  
359-8513, Japan

<sup>2</sup> 自衛隊中央病院診療技術部病理課  
Department of Pathology, Japan Self-Defense Forces  
Central Hospital, Setagaya, Tokyo 154-8532, Japan

令和3年5月27日受付  
令和3年8月20日受理

0), 脂肪細胞量が梗塞巣の1%未満 (Score 1), 1%–5% (Score 2), 6%–10% (Score 3), 11%–20% (Score 4), 21%以上 (Score 5) の6つのScoreに分類した。複数の梗塞病変があった場合は, 病変全体を合計した面積に対する割合をScoreとした。非梗塞部位の心筋内脂肪細胞量について, 10%未満の血管の周囲や正常心にも脂肪細胞がみられることが知られている右心室面積の50%未満に脂肪細胞がみられる症例群 (背景の脂肪細胞量が少ない症例群) と, 10%以上の血管周囲や右心室面積の50%以上に脂肪細胞がみられる症例, または血管周囲を除く左心室・中隔にも脂肪細胞がみられる症例群 (背景の脂肪細胞量が多い群) の2つに分類した<sup>4)</sup> (Figure 1)。また, 年齢 (<70歳, 70–85歳, >85歳), 性別 (男, 女), 体重 (<40 kg, 40–70 kg, >70 kg), BMI (<18.5, 18.5–25, >25), 心重量 (<355 g, 355–500 g, >500 g), 虚血性心疾患治療歴 (Percutaneous coronary intervention, PCI; coronary artery bypass grafting, CABG) の有無, 糖尿病の有無, 心筋梗塞が主たる死因であったか否かも検索した。心重量については, 心嚢や縦隔組織の癒着等で正確な重量測定ができなかった4例は, 統計から除外した。心筋梗塞部位の脂肪細胞量と, その他の臨床病理学的因子との関係を見るために, 後者のサブグループごとの脂肪細胞Scoreを合計し, これを各サブグループに含まれる症例総数で除した数字を脂肪細胞スコアとして算出した。主として陳旧性心筋梗塞52例について検討したが, 新鮮梗塞

9例についても脂肪細胞量Score, 背景脂肪細胞量についての評価と直接死因についての検討を行った。データは平均±標準誤差として表した。分析にはWelchのt検定とKruskal-Wallis検定を使用し, P値が0.05未満のものを有意とみなした。

## 結 果

陳旧性梗塞52例の年齢は38–104歳 (中央値81歳), 男性40例, 女性12例が含まれ, 陳旧性梗塞巣 (置換性線維化巣) に脂肪細胞が認められた症例は46例 (88%) であった。線維化巣内の脂肪細胞は, viableな白色脂肪細胞であり, 褐色脂肪はみられなかった。線維化巣内では, 背景の非梗塞部の脂肪細胞集塊と連続して, または一部では非連続に辺縁部に存在する脂肪細胞が比較的多くみられたが, 背景脂肪細胞と離れた線維化中央部にも脂肪細胞は認められた (Figure 2)。線維化巣内の脂肪細胞には血管周囲性のものと, 血管との関連性が明らかでないものがあり, 後者では脂肪細胞が20個以上の比較的大きな集塊として出現する部位と, 20個未満の小塊状ないしは孤在性に出現するものとがみられた。また, 脂肪細胞が比較的小さく, 毛細血管との鑑別を要する細胞もみられた。非梗塞部の脂肪細胞が目立つ症例では, これらの背景脂肪細胞, および線維化巣内脂肪細胞ともに比較的大きな集塊として出現する傾向があった。脂肪細胞が存在した血管周囲に炎症細胞は目立たなかった。

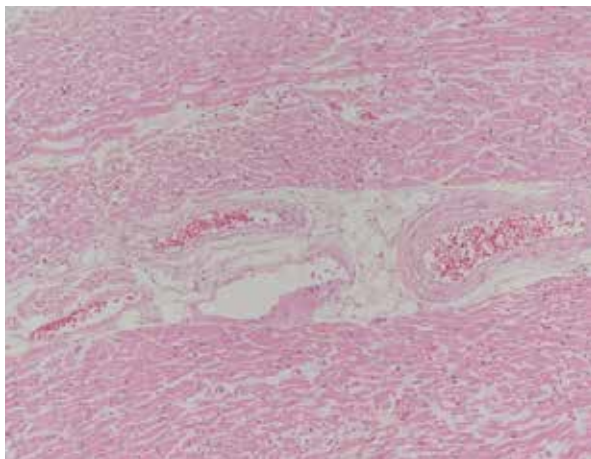


Figure 1a. 非梗塞部の脂肪細胞集簇。血管周囲の小集簇であり, 背景の脂肪細胞量が少ない群に分類した (Hematoxylin-Eosin 染色, × 100 倍)

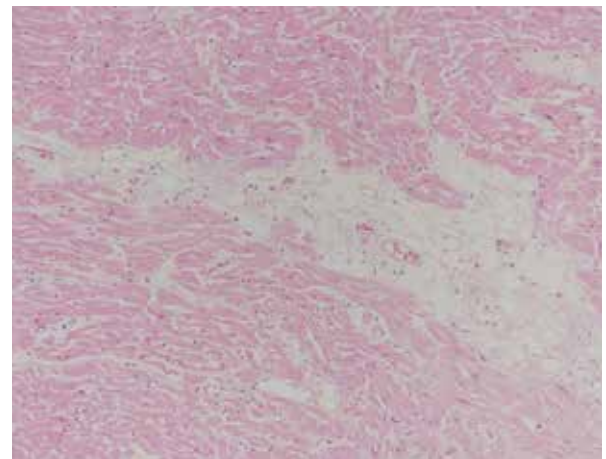


Figure 1b. 非梗塞部左心室の脂肪細胞集簇。血管周囲以外の心筋細胞間にも脂肪細胞がみられ, 背景脂肪細胞量が多い群に分類した (Hematoxylin-Eosin 染色, × 100 倍)

表1. 脂肪細胞化生 Score

	Score 0	Score 1	Score 2	Score 3	Score 4	Score 5	total
n	6	20	15	5	4	2	52
%	12%	38%	29%	10%	8%	4%	100%

表2. 各比較群における脂肪スコア

		N	脂肪スコア	P 値		
性別	F	12	1.25	0.025		
	M	40	1.90			
年齢	<70	5	1.20	0.602		
	70-85	31	1.84			
	>85	16	1.75			
体重	<40	5	1.80	0.687		
	40-70	40	1.75			
	>70	7	1.71			
BMI	<18.5	18	1.83	0.727		
	18.5-25	21	1.62			
	>25	13	2.09			
心重量	<350	11	1.36	0.192		
	350-500	19	1.63			
	>500	18	2.06			
治療有無	あり		28	1.75	1	
		PCI	19	1.68		0.783*
		CABG	13	2.07		0.232**
	なし	24	1.75			
糖尿病	あり	20	1.60	0.888		
	なし	32	1.83			
直接死因	心筋梗塞	16	1.88	0.659		
	心筋梗塞以外	36	1.69			
背景脂肪	多	15	2.53	0.017		
	少	37	1.43			

PCI, Percutaneous coronary intervention; CABG, coronary artery bypass grafting

\* PCI 後とそれ以外の症例を比較

\*\* CABG 後とそれ以外の症例を比較

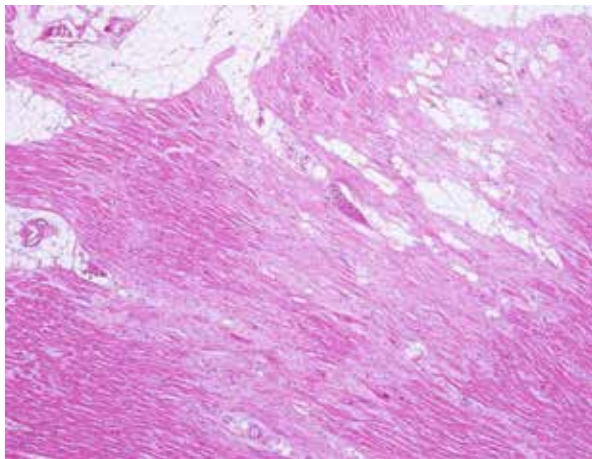


Figure 2a. 陳旧性心筋梗塞巣内にみられる脂肪細胞集簇。梗塞巣辺縁から連続する脂肪細胞がみられる (Hematoxylin-Eosin 染色,  $\times 40$  倍)

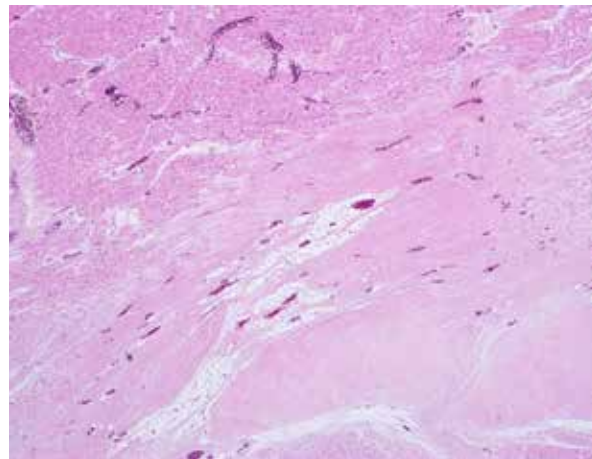


Figure 2b. 陳旧性心筋梗塞巣内にみられる脂肪細胞集簇。梗塞巣中心部に比較的多量に脂肪細胞集簇をみる (Score 4 相当) (Hematoxylin-Eosin 染色,  $\times 40$  倍)

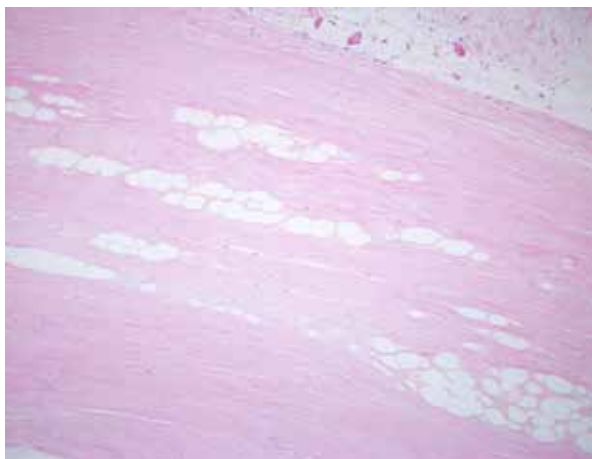


Figure 3a. 背景脂肪細胞量が少ない症例の陳旧性心筋梗塞巣内にみられる脂肪細胞集簇。比較的大きな集塊を形成している (Hematoxylin-Eosin 染色,  $\times 40$  倍)

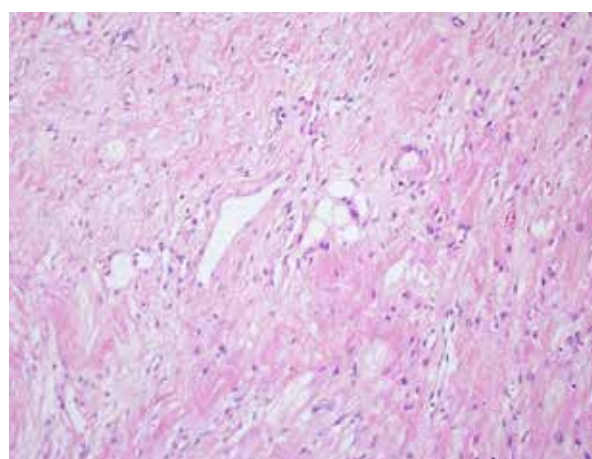


Figure 3b. 背景脂肪細胞が少ない陳旧性心筋梗塞巣にみられた脂肪細胞。この部分では大きな集塊は形成していない。(Hematoxylin-Eosin 染色,  $\times 100$  倍)

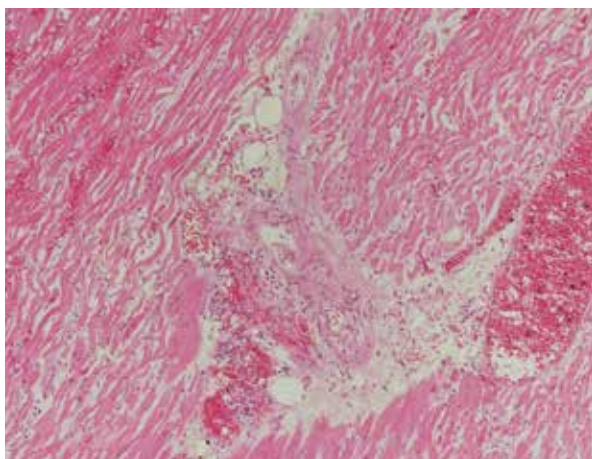


Figure 4. 新鮮梗塞巣の血管周囲にみられた脂肪細胞 (Hematoxylin-Eosin 染色,  $\times 100$  倍)

線維化内脂肪細胞量のScoreは、Score 0が6例(12%)、Score 1が20例(38%)、Score 2が15例(29%)、Score 3が5例(10%)、Score 4が4例(8%)、Score 5が2例(4%)で、Score 1-2が多く(67%)、Score 5であっても脂肪細胞化は線維化巣の50%未満の範囲に留まっていた(表1)。男性の脂肪細胞スコアは1.90、女性は1.25と男性が有意に高かった( $P=0.025$ ) (表2)。年齢は70歳未満が5例、70-85歳が31例、85歳以上が16例で、脂肪細胞スコアは各々1.20, 1.84, 1.75であった。体重は40 kg未満が5例、40-70 kgが40例、70 kgを超えるものが7例で、脂肪細胞スコアは各々1.80, 1.75, 1.71であった。BMIは18.5未満が18例、18.5-25が21例、25を超えるものが13例で、脂肪細胞スコアは、各々1.83, 1.61, 2.09であった。剖検時測定された心重量48例の平均473.8 gで、350 g未満が11例、350-500 gが19例、500 gを超えるものが18例、脂肪細胞スコアは各々1.36, 1.63, 2.06であった。年齢、体重、BMI、心重量では脂肪細胞スコアに有意差は認められなかった。心重量に体重を除いたものも検討したが、有意差は明らかでなかった。虚血性心疾患治療歴についての検討では、治療後の症例は28例で、PCI後は19例、CABG後は13例、PCI・CABGの両方が行われた症例(PCI+CABG)は4例であった。脂肪細胞スコアは、未治療例は平均1.75、治療例は1.75、PCI後は1.68、CABG後は2.08で各群間の脂肪細胞スコアに有意差はみられなかった。糖尿病の既往があった症例は20例、なかった症例は32例、脂肪細胞スコアは各々1.60, 1.84で有意差はなかった。直接死因が心筋梗塞であった症例は16例、その他の死因であった症例が36例だった。その他の死因では感染症(14例)、悪性腫瘍(8例)が多かった。脂肪細胞スコアは各々1.86, 1.69で有意差はなかった。背景の脂肪細胞量が少ない群は37例、脂肪細胞量が多い群は15例で、各々の脂肪細胞スコアは1.43, 2.53と背景脂肪量が目立つ症例で有意に高かった( $P=0.017$ )。比較的背景脂肪量に乏しい群のうち、32症例(86%)にも置換性線維化巣内に脂肪細胞出現があり、うち4例では脂肪細胞量が比較的多く、脂肪細胞スコアScore 3以上であった(Figure 3)。

新鮮梗塞9例には男性3例、女性6例が含まれ、うち4例(44%)の新鮮梗塞巣内に脂肪細胞の出現が認められ(Figure 4)、脂肪細胞スコアは1.44だった。新鮮梗塞巣内の脂肪細胞は血管周囲性に出現しており、背景の脂肪細胞の出現像に類似していた。背景脂肪細胞量が多い4症例中2例で梗塞内脂肪細胞の出現がみられた。背景の脂肪細胞量が目立たない症例の脂肪細胞スコアは1.0、比較的目立つ症例では3.5で、2群間に有意差が認められた( $P=0.032$ )。9例中8例で心筋梗塞が主たる死因だった。

## 考 察

今回の検討では、陳旧性梗塞巣の脂肪細胞量を定量化した脂肪細胞スコアを使用し、男性、及び非梗塞部位の脂肪細胞が目立つ群が、女性、非梗塞部位の脂肪細胞に乏しい群と比較して有意に脂肪細胞スコアが高く、これらの因子と陳旧性梗塞巣内の脂肪細胞量との密接な関係が示唆される。新鮮心筋梗塞内にもviableな脂肪細胞が認められ、その組織像は背景の非梗塞部の脂肪細胞出現像に類似し、かつ、背景脂肪細胞量が多い症例で有意に新鮮梗塞巣内に脂肪細胞が出現していた。これらから、梗塞前から心筋内に存在した脂肪細胞が生き残った像と判断され、脂肪細胞が、心筋細胞と比較しての低酸素環境への抵抗性が高いことを示唆しているものと思われる。こうして虚血環境に生き残った脂肪細胞が、治療した梗塞巣(置換性線維化巣)内に残存することも予測され、線維化巣辺縁部で脂肪細胞が非梗塞部の脂肪細胞と連続したように見える部位があること、陳旧性梗塞巣内の脂肪細胞量と背景脂肪細胞量とに統計学的な密接性があることも、それをサポートする所見とも思われる。しかしながら、比較的背景脂肪量に乏しい陳旧性梗塞例37症例中32症例にも梗塞巣内に脂肪細胞出現があり、比較的脂肪細胞量が多いものも4例でみられたこと、梗塞巣中央部で周囲とは離隔した脂肪細胞がみられた症例があること、血管との関連が明らかでない脂肪細胞や、背景脂肪細胞を形成する脂肪細胞数よりも比較的多数/少数の脂肪細胞から成る集塊の出現、大小不同が目立ち、一部では毛細血管との鑑別を要するような小型の脂肪細胞の

出現といった、各々の症例の背景にみられた脂肪細胞の出現様式に類似しない脂肪細胞も一部に認められたことから、元々存在した心筋内脂肪細胞由来ではなく、線維化内に後天的に発生した真の「脂肪細胞化生」もあると考えられる。

非腫瘍性病変における脂肪細胞化生は、甲状腺炎<sup>5)</sup>、副腎過形成<sup>6)</sup>、高度慢性皮膚炎<sup>7)</sup>、心大動脈弁・僧帽弁・三尖弁<sup>8,9)</sup>でも報告されている。これらの病態における脂肪細胞の出現の機序は未だ不明であるが、間質線維芽細胞の脂肪細胞への転換、幹細胞由来、発生段階で脂肪前駆細胞が存在する等の仮説が考えられており、慢性炎症や低酸素状態の遷延の影響も示唆されている<sup>5-9)</sup>。心筋梗塞巣の脂肪細胞化生の機序も他の組織同様不明であるが、発生段階からの影響よりも未分化線維芽細胞や多能性間質細胞の脂肪細胞への転換によるものが考えられている<sup>2,10)</sup>。また、背景心筋や血管周囲組織の脂肪細胞への転換のしやすさといった生理的性質が関与している可能性も考えられる。

Baroldiらの研究では、陳旧性心筋梗塞巣内の脂肪細胞化生が心伝導系に干渉し、心臓突然死の原因となる可能性が示唆されている<sup>2)</sup>。Mordiらの報告では脂肪細胞化生と心室性不整脈、梗塞サイズ、心不全など心機能障害との関連が強調されている<sup>11)</sup>。また、脂肪細胞化生の存在は梗塞の大きさよりも強力な予後因子であるとする報告もある<sup>12)</sup>。これまで、組織学的な検討においては、脂肪細胞化生は男性に有意に多くみられ、脂肪細胞の割合と年齢間に関連があるとの報告がある一方、画像診断を用いた検討では、患者年齢、梗塞が起こった時期、BMIや体表面積について脂肪細胞化生の有無で有意差は認められなかったとの報告もある<sup>2,6)</sup>。今回の検討では、高齢、心重量がより大きい、BMI $\geq$ 25、CABG後の群では脂肪細胞スコアが高い傾向があったが、統計学的有意差はなく、これらと置換性線維化巣内の脂肪細胞量との密接な関連は明らかにできなかった。また、糖尿病による代謝異常が脂肪細胞沈着に影響を及ぼすとの報告<sup>13)</sup>もあるが、本研究においては糖尿病の有無による有意な関連性は明らかでなかった。しかしながら、症例数が少ないものの、60歳未満の2例では線維化巣の脂肪細胞

が認められなかったこと、95歳以上の4例ではscore 2-4と比較的多く脂肪細胞が認められたことは、Suらの報告にあるように、脂肪細胞浸潤と加齢に関連性がある可能性があると思われる<sup>3)</sup>。また、CABG後の症例では線維化巣の脂肪細胞量が多くなる傾向があり、これら年齢やCABGと、陳旧性心筋梗塞巣における脂肪細胞化生との関係について、さらに検討が必要と考えられる。

## 結 語

52例中46例(88%)の陳旧性心筋梗塞巣に脂肪細胞が出現しており、背景の非梗塞部の脂肪細胞量、男性との関連が認められた。統計学的有意差がなかったものの、この陳旧性心筋梗塞巣における脂肪細胞量は、年齢やCABG治療例に多い傾向があり、今後、さらに検討したい。

## 利益相反

論文内容に関して特記すべき利益相反関係にある企業、団体などはありません。

## 文 献

- 1) Burke AP, Farb A, Tashko G, et al.: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and fatty replacement of the right ventricular myocardium: Are they different diseases?. *Circulation*.97: 1571-1580, 1998.
- 2) Baroldi G, Silver MD, Maria RD, et al.: Lipomatous metaplasia in left ventricular scar. *Can J Cardiol*. 13: 65-67, 1997.
- 3) Su L, Siegel JE, Fishbein MC, et al.: Adipose tissue in myocardial infarction. *Cardiovasc Pathol*. 13: 98-102, 2004.
- 4) Tansey DK, Aly Z, Sheppard MN.: Fat in the right ventricle of normal heart. *Histopathology*. 46: 98-104, 2003.
- 5) Gnepp DR, Ogorzalek JM, Heffess CS.: Fat-containing lesions of the thyroid gland. *Am J Surg Pathol*. 13: 605-612, 1989.
- 6) Finch C, Davis R, Truong LD.: Extensive lipomatous metaplasia in bilateral macronodular adrenocortical hyperplasia. *Arch Pathol Lab Med*. 123: 167-169, 1999.
- 7) Eyerich K, Hoffmann CT, Albert A, et al.: Lipomatous Metaplasia after Severe and Chronic Cutaneous Inflammation. *Dermatology*. 217: 52-55, 2008.
- 8) Goyal G, Abbas SH, Diamond MA, et al.: Fatty Infiltration of Mitral Valve: A Rare Case Report and Review of Literature. *Cureus*. 11: e6144, 2019.

- 9) Aarne J, Gregory LK: Mitral valve lipomatous hamartoma infiltrating myocardium. *J Thorac Cardiovasc.* 140: 11-12, 2010.
- 10) Zafar HM, Litt HI, Torigian DA, et al.: CT imaging features and frequency of left ventricular myocardial fat in patients with CT findings of chronic left ventricular myocardial infarction. *Clin Radiol.* 63: 256-262, 2008.
- 11) Mordi I, Radjenovic A, Stanton T, et al, Prevalence and prognostic significance of lipomatous metaplasia in patients with prior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Imaging.* 8: 1111-1112, 2015.
- 12) Pouliopoulos J, Chik WW, Kanthan A, et al.: Intramyocardial adiposity after myocardial infarction: new implications of a substrate for ventricular tachycardia. *Circulation.* 128: 2296-2308, 2013.
- 13) Guzzardi MA, Iozzo P: Fatty heart, cardiac damage, and inflammation. *Rev Diab Stud.* 8:403-417, 2011.

## Clinicopathologic examination regarding autopsy cases of myocardial infarction containing fat cells

– true adipometaplasia within old myocardial infarcted lesions –

Ayano MATSUNAGA<sup>1</sup>, Hiroaki TAKEO<sup>2</sup> and Susumu MATSUKUMA<sup>1</sup>

*J. Natl. Def. Med. Coll.* (2022) 47 (1) : 60 – 66

**Abstract:** Recent studies reported the unusual presence of adipocytes within old infarcted areas in myocardium that might represent adipometaplasia, however its clinicopathologic characteristics are poorly understood. In the current study, we examined the clinicopathologic features of apparent adipometaplasia from 61 autopsy cases with myocardial infarction (MI), including 52 old and 9 fresh MI. Mature adipocytes were identified within old infarcted areas in 46 MI cases (88%), which were statistically associated with sex (male) and frequent existence of adipocytes within non-infarcted myocardium. Viable adipocytes were also found within fresh infarcted areas in 4 MI cases, suggesting that pre-existing adipocytes avoided ischemic damage. These findings suggested that pre-existing adipocytes might be preserved within old infarcted areas. We also considered that true adipometaplasia could occur in old MI because relatively abundant adipocytes were observed within old infarcted areas in 4 cases, which revealed few background adipocytes. The number of old MI-related adipocytes tended to be correlated with higher patient age, higher postmortem myocardium weight, and previous history of coronary artery bypass grafting, although these relations did not reach statistical significance. The relationship between old MI-related adipometaplasia and such clinicopathologic features requires examination of more cases.

**Key words:** myocardial infarction / adipometaplasia /  
adipocyte infiltration