

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19590680
 研究課題名（和文）入浴中突然死例における心房細動発生源の病理組織学的検索
 研究課題名（英文）Pathological analysis on ectopic focus of atrial fibrillation in sudden death during bathing
 研究代表者 佐藤 文子（FUMIKO SATOH）
 東海大学・医学部・准教授
 研究者番号：70328128

研究成果の概要：

心房細動の病歴を有する人は、静脈還流増加、血圧・心拍数上昇により、心房細動が発生し、意識消失より浴槽内で死亡する可能性がある。肺静脈の Myocardial sleeve のアミロイド沈着、線維化癍痕の程度を、入浴中の急死例・コントロール例、各々 35 例の肺静脈の病理組織所見を検討した。入浴中の突然死では、Myocardial sleeve の線維化癍痕の程度が強く、コントロール例と比較して有意差を認め、入浴中の急死例は、心房細動が発生しやすい状態にあった可能性がある。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,700,000	810,000	3,510,000
2008 年度	700,000	210,000	910,000
総計	3,400,000	1,200,000	4,420,000

研究分野：法医学

科研費の分科・細目：社会医学・法医学

キーワード：心房細動、入浴中の急死、心房細動、Myocardial sleeve

1. 研究開始当初の背景

東京消防庁によると、年回約 14,000 人の高齢者が急死しているとの報告されている¹⁾。日本の入浴スタイルは、浴槽に 40 から 42℃の比較的熱いお湯を入れ、肩までつかるといものである。2005 年に東京都監察医務院で取り扱った東京 23 区内の異状死体の中で、死亡直前の行動が入浴中であったものは 1040 件であり、全異状死体の 1 割を占めていた。人口 10 万人あたり約 12.2 人の頻度で死亡していることになる²⁾。米国において、1979-1981 年の 3 年間における浴槽内溺死を調査した論文によると、人口 10 万人あたり、1.6 人の頻度で浴槽内の溺死の発生が見られ

たと報告されている。日本では、浴槽内急死が米国の 7.6 倍近くの頻度で発生していることになる³⁾。

しかし、多くの入浴中の急死例は剖検を行われず、病死として処理されている。入浴中の急死の原因は、心血管疾患、脳血管疾患、飲酒に基づく溺死などが大半を占める。しかし、病理組織検査器質的な異常が認められない症例も少なからず見られる。入浴中の急死については発生機序に多様性があり、発生機序については、十分に解明されていない点が多い⁴⁾。

70 歳以上の高齢者には、病歴の有無に関係なく、10～15%に心房細動に認められるとい

われている⁵⁾。心房細動は血圧の上昇、心拍数の上昇に伴って、一時的に房室結節のコントロール不能に陥り、めまいや意識消失を来すことがある。心房細動を有する人では、入浴時に静水圧による静脈還流量の増加により、血圧上昇、心拍数上昇が起こった際に、心房細動が発生し、意識消失をきたし、浴槽内で溺没し、死亡する可能性があると考えられる。

心房細動について

心房細動は、心房が洞房結節の刺激によらずに速く部分的に興奮収縮し、規則的な洞房結節の活動が伝わらず、心室の収縮が不規則な間隔で起こる状態をいう。原因は様々であるが、僧帽弁疾患、高血圧、甲状腺機能亢進症、心筋症による心不全があるが、近年の研究によって心房細動の原因は基礎心疾患のみならず、高血圧、内分泌疾患、ストレス、アルコール摂取、加齢など多種多様であることが明らかとなり、多くはこれらがオーバーラップして発症している。

心房細動は罹患率の高い疾患であり、Feinberg によると、米国では全国の 0.89%にあたる 220 万人が心房細動に罹患しており、その平均年齢は 75 歳であった。罹患率は 40 歳から緩やかに増加しはじめ、65 歳以上ではその傾きは急峻となり、40 歳以上では 2.3%、65 歳以上では 5.9%であった。心房細動は、当初発作性に生じ、しだいにその持続頻度が増加し、持続時間が延長して、最終的に慢性心房細動に至ると考えられている⁶⁾。Al-Khatib らは、発作性心房細動患者 231 人の経過を検討しており、追跡開始 4 年後で 18%が慢性心房細動に移行した⁷⁾。

心房細動と心房の解剖

1997 年、Jaïs らは、基礎疾患を持たない心房細動のトリガーとなる期外収縮の発生源が肺静脈入口部に最も多く、同部位電気焼灼により心房細動が消失することを報告した⁸⁾。

Haïssaguerre らは、高齢者や基質的心疾患による心房細動の異所性興奮の大部分が、肺静脈から生じると報告した⁹⁾。ヒトの肺静脈周囲には左房から心房筋の一部が袖状に伸びており、幾人かの病理学者が上室性不整脈の原因を調べるために、剖検例の左心房の isthmus area、左心房から肺静脈の myocardial sleeve の連続切片を作成し、報告している。慢性心房細動の病歴を有する 50 例と、心房細動の病歴のないコントロール症例 50 例の myocardial sleeve の病理所見を比較した報告では、有意差を持って、慢性心房細動の病歴を有する例の肺静脈の myocardial sleeve に線維化瘢痕を認めた。高齢者の心房細動患者では、肺静脈の心筋のスリーブの瘢痕とアミロイド沈着が、心房細動の発生源となっている可能性が考えられた¹⁰⁾。myocardial sleeve の構成細胞は、肺静脈基部では左心房筋と同様の比較的大型の細胞である。文献によると、肺静脈の myocardial sleeve に見られる結筋様組織は、胎生期の洞房接合部組織の遺残と考えられている。加齢による心房筋の変性・脱落、アポトーシスによる心房筋の脱落により、心房細動が発生している可能性が考えられている。

2. 研究の目的

70 歳以上の高齢者には、病歴の有無に関係なく、1 割から 1.5 割に心房細動に認められるといわれている。心房細動は血圧の上昇、心拍数の上昇に伴って、一時的に房室結節のコントロール不能に陥り、めまいや意識消失を来すことがある。心房細動を有する人では、入浴時に静水圧による静脈還流量の増加により、血圧上昇、心拍数上昇が起こった際に、心房細動が発生し、意識消失をきたし、浴槽内で溺没し、死亡する可能性があると考えられる。心房に直接連結している胸腔内大静脈

の近位部に、心房から連続的に伸びた心筋組織、いわゆる myocardial sleeve のもつ不整脈源性が報告されている。実際の入浴中の突然死では、少なからず生前に心房細動を有していた人が含まれているのではないかと予想される。myocardial sleeve の形態学的変化を病理組織学的に検索することを目的とした。

肺静脈の myocardial sleeve に部位にアミロイドの沈着や線維化瘢痕が存在することにより、伝導をブロックしていると言われており、心房細動を有する患者の剖検例の心臓を調べた報告では、肺静脈の myocardial sleeve の部位のアミロイドの沈着や線維化や線維化瘢痕が見られ、心房細動の原因のひとつではないかと報告されている¹⁰⁾。このような研究は今まで法医学領域、殊に入浴中突然死の例では行われていない。入浴中突然死例では、病歴のない症例が少なからず見られ、心電図異常などの情報が得られないことが多い。剖検では、形態学的に心臓電気生理的異常を証明することは不可能であり、心臓の詳細な形態学的変化の検索を通して、心電図異常を根拠づけるのが最も適した方法と考える。

3. 研究の方法

毎年、東海大学医学部基盤診療学系法医学教室の司法解剖、承諾解剖例のなかで、入浴中の突然死、溺死の症例を約20-30例経験する。入浴中の突然死例、溺死の症例、コントロール症例として、入浴中の突然死でない、病死・自然死の剖検例とする。剖検時に、血液、血清、眼房水を採取する。通常剖検例と同様に、末梢血を用いてアルコール濃度の測定、薬毒物検査を行う。剖検時、心臓を摘出する際に肺静脈の一部を心臓側につけた状態で摘出し、心房、心室を開き、水道水で軽く血液を洗い流した後に、ホルマリン固定する。心臓以外の臓器については、すべて法

医剖検マニュアルに沿って解剖し、肉眼的観察、写真撮影を行い、一部をホルマリン固定後にパラフィン切片を作成し、HE標本を作製する。ホルマリン固定された心臓について、HE標本、EVG標本、マッソン・トリクローム染色標本を作製するために、切り出しをする。

心筋に病変がある場合は病変部、病変が肉眼的に確認されない場合は、左心室の一部、右心室の一部、心室中隔の一部、冠状動脈(3枝)の最も狭窄している部分、洞房結節、左心房から肺静脈に移行する部分(4箇所をリング状に4-5mm 間隔)で切り出しをする。心室中隔の房室結節が一部含まれるように切り出しする。標本は各ブロックにつき、5枚程度のステップ切片を作成する。標本を鏡見し、心筋にcontraction band necrosis、横紋の消失などの虚血性変化、線維性瘢痕等の有無、左心房から肺動脈に移行する部分にてmyocardial sleevesの有無、scar やアミロイド沈着の有無を調べ、心臓の刺激伝導をブロックする可能性がある所見が心臓内にあるか否かを調べる。myocardial sleevesを有する症例については、myocardial sleevesの部分のscar やアミロイド沈着の程度は文献を参照しながらGrade 0-3 に分類した。左心房から肺動脈に移行する部分、左房の後壁(mitral isthmus area)において、myocardial sleevesの有無、scar やアミロイド沈着等の病変の程度についてGrade 0-3までスコアリングした結果について、入浴中の突然死症例と、入浴中の突然死でない症例との間でFisher's exact testを行い統計学的有意差も有無を検討した。

4. 研究成果

入浴中の急死例は35例で、男女別では、男性19例、女性16例、平均年齢は75±11.9歳であった。入浴中の急死例でない、高齢者

の剖検例のコントロール症例は 35 例で、平均年齢 75.0±13.0 歳、男性 26 例、女性 9 例であった。浴槽内急死例は死後 48 時間以内の剖検例を対象とした。気管、肺に溺水吸引所見を認める例は 27 例 (77.1%) であった。肺静脈の myocardial sleeve は全体で 276 個認められ (3 症例では、総右肺静脈を有する)、入浴中の急死例で 138 個 (98.6%)、コントロール例で 136 個 (97.1%) 認められた。最も頻度の高いのは、右上肺静脈 97.7%、続いて左下肺静脈 95.7%、右下肺静脈 95.1%、左上肺静脈 94.3% の割合で、myocardial sleeve を有した。左下各肺静脈の myocardial sleeve のアミロイド沈着の程度の平均値は、左上肺静脈 0.68、左下肺静脈 0.76、右上肺静脈 0.8、右下肺静脈 0.9 であった。統計学的有意差は、入浴中の急死例とコントロール例との間に見られなかった (表 1) (図 1、2)。各肺静脈の myocardial sleeve の線維化の程度は左上肺静脈 1.76、左下肺静脈 1.9、右上肺静脈 1.87、右下肺静脈 2.4 であった。すべての症例において、洞房結節、房室結節に異常所見は認めなかった。入浴中の急死例では、コントロール症例と比較して左上肺静脈、右上肺静脈、右下肺静脈の線維化の程度が有意差を持って強く、各々 $p=0.008$ 、 $p=0.047$ 、 $p=0.026$ であった。入浴中の急死例の肺静脈の myocardial sleeve の線維化の程度は、コントロール症例より高度であった (表 2) (図 3、4)。冠状動脈硬化が軽度 (狭窄が 50% 以下) の症例は 54 例、冠状動脈硬化高度 (狭窄 50% 以上) 15 例の myocardial sleeve の線維化癒痕の平均は、各々 1.92、1.9 であり統計学的差は見られなかった (表 3)。心肥大は、心重量が 400g 以上、Sato の心係数 2.5 以上、左心室壁の肥厚を認めるものとし、心肥大を有する例 29 例、有しない例 41 例で、肺静脈の Myocardial sleeve の線維化癒痕の

程度を比較したところ、各々 1.91、1.68 であり、やや心肥大を有する例の方が線維化の程度が強かったが、明かな有意差は認めなかった (表 4)。

考察

Steiner らの報告で、心房細動を有する剖検例 50 例と、心房細動の病歴のない剖検例 50 例の心臓の肺静脈の myocardial sleeve のアミロイド沈着と、線維化癒痕を比較しており、有意差を持って、心房細動を有する例の右上、左上、左下の肺静脈の myocardial sleeve に高度に scar を認めたと報告している¹⁰⁾。今回、浴槽内急死例において、多くの肺静脈の myocardial sleeve に高度に線維化癒痕を認めている。これらの結果より、入浴内急死した例には、心房細動の発生源になりうる、肺静脈の myocardial sleeve の線維化癒痕を認めることから、生前に診断されていない、無症候性の心房細動が存在していた可能性があると予想された。入浴により、湯温、静水圧の効果により、心拍数が上昇し、血圧は低下する。Chiba らの、入浴中の突然死に関する実験的論文では、高齢者の一回心拍出量は若年者と比較して少なく、心筋の酸素消費量が大きくなると報告している¹⁰⁾。よって、心房細動が発生すると、一回拍出量が低下、心拍数の増加により、心筋酸素需要を代償できず、心筋の虚血を引き起こし、心室性の不整脈を誘発し、浴槽内で溺没し、死亡した可能性がある。

<参考文献>

1. Fukutome N. The report on bathing in Japan. Condition and conscious. The association of Japanese bath culture. Tokyo. 1999 (in Japanese).
2. Tokyo medical examiner office. Annual report 2005, Tokyo 2005. (in Japanese).

3. Budnick LD, Ross DA. Bathtub-Related in the United States, 1979-81. Am J Public Health 1985; 75(6); 630-633.

4. Kuroyanagi, K, Kumagai T, Matsuo Y, Nagai A, Tokutome S. Epidemiological analysis of bath death in Tokyo 23 wards area. Heart 2000 ; 32, 38-47,. (in Japanese)

5. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, et.al. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. Arch Intern Med 1995; 155:469-473.

6. 杉本恒明:心房細動の疫学.「心房細動・粗動・頻拍」早川弘一、笠貫宏編、医学書院、1999.

7. Al-Khatib SM, Wilkinson WE, Sanders LL, et.al. Observations on the transition from intermittent to permanent atrial fibrillation. Am Heart J 2000; 140,142-145.

8. Jais P, Hasssguerre M, Shah DC, et.al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. Circulation 1997; 95:572-576.

9. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et.al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. N Engl J Med 1998; 339:659-666.

10. Steiner I, Hajkova P, Kvasnicka J, Kholpva I. Myocardial sleeves of pulmonary veins and atrial fibrillation: a postmortem histopathological study of 100 subjects. Virchows Arch 2006; 449:88-95.

11. Chiba, T, Yamauchi, M, Nishida, N, Kaneko, T, Yoshizaki, K, Yoshioka, N. Risk factors of sudden death in the Japanese hot bath in the senior population . Forensic Science International 2005;149 : 151-158.

表 1. 肺静脈の Myocartdial sleeve のアミロイド沈着の程度

	G0		G1		G2		G3		Σ		Av		p
	BD	C	BD	C	BD	C	BD	C	BD	C	BD	C	
LS	21	12	9	15	1	5	2	1	33	33	0.52	0.85	0.06
LI	20	14	10	9	4	6	13	35	35	32	0.6	0.94	0.53
Co	1	3	0	0	0	0	2		3	3	2	0	
RV													
RS	16	10	9	11	6	8	4	4	35	33	0.94	1.18	0.64
RI	13	16	10	12	5	5	4	2	32	35	1	0.8	0.83
Σ	71	55	38	47	16	24	13	10	138	136	1.01	0.76	

SD: Bathtub acute death, G: grade, LS:left superior PV, LI: left inferior PV, Co RV: Comm, R common right pulmonary vein, RS: right superior PV, RI: right inferior PV, p: statifical significance

表 2. 肺静脈の Myocardial sleeve の線維化癥痕の程度

	G0		G1		G2		G3		Σ		Av		p
	BD	C	BD	C	BD	C	BD	C	BD	C	BD	C	
LS	0	0	6	18	21	13	6	2	33	33	1.54	1.52	0.00
LI	0	0	8	16	16	10	11	6	35	32	2.09	1.69	0.08
Co	0	0	3	3	0	0	0	0	3	3	1	1	
RV													
RS	0	0	8	16	16	13	11	4	35	33	1.91	1.63	0.04
RI	0	0	11	23	17	11	4	1	32	35	1.68	1.37	0.02
Σ	0	0	36	76	70	47	32	13	138	136	1.64	1.44	

SD: Bathtub acute death, G: grade, LS:left superior PV, LI: left inferior PV, Co RV: Comm, R common right pulmonary vein, RS: right superior PV, RI: right inferior PV, p: statifical significance

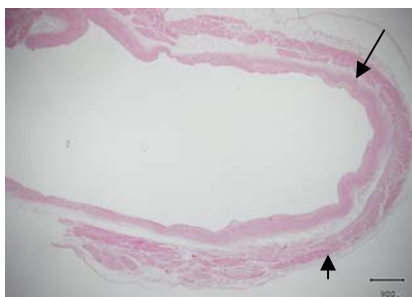
表 3. 肺静脈の Myocardial sleeve における線維化癥痕の程度と冠状動脈との関係について

Coronary atherosclerosis	n	Average grade of sleeve scaring
Mild (<50% stenosis)	54	1.92
Significant(>50% stenosis)	15	1.9

表4. 肺静脈のMyocardial sleeveにおける線維化癒痕の程度と心肥大との関係

Cardiomegaly	n	Average grade of sleeve scarring
Cardiomegaly (+)	29	1. 91
Cardiomegaly (-)	41	1. 68

図1. 肺静脈のMyocardial sleeve



矢印が myocardial sleeve

図2. Myocardial sleeve におけるアミロイド沈着 (アミロイド染色、Grade3)

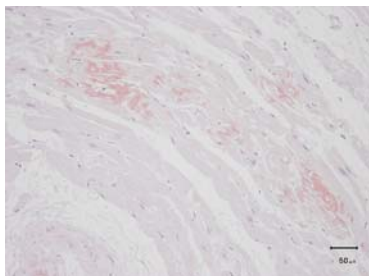


図3. Myocardial sleeve における線維化癒痕 (EVG、Grade1)

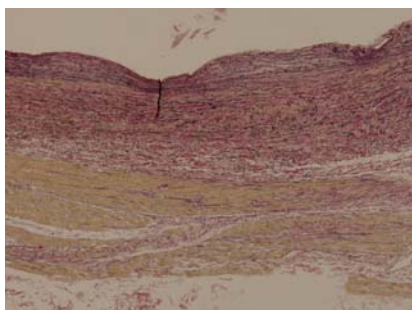
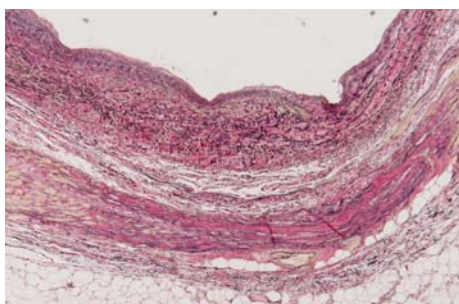


図4. Myocardial sleeve における線維化癒痕 (EVG、Grade3)



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計2件)

1. Motoki Osaka, Fumiko Satoh, Hideki Horiuchi, Wei Tian, Nobuko Kugota, Iwao Hasegawa. Postmortem diagnosis of fetal anaphylaxis during intravenous administration of therapeutic and diagnosis agents: Evaluation of clinical laboratory parameters and immunohistochemistry in three cases. *Legal Medicine* (2008) :10:143-147.
2. Motoki Osawa, Fumiko Satoh, Iwao Hasegawa. Acute death due to hyperextension injury of the cervical spine caused by falling and slipping onto the face. *Journal of Forensic and Legal Medicine* (2008) :15:457-461.

[学会発表] (計3件)

1. 佐藤文子, Jennifer Schott, Cristin M. Roff, John C. Hunsaker III, 長谷川巖、大澤資樹. 米国ケンタッキー州における浴槽内死亡剖検例の解析. 第92次日本法医学会総会、2008年4月23日、長崎市.
2. Fumiko Satoh, Cristin M. Roff, John C. Hunsaker III. Comparison of adult deaths while bathing in eastern Kentucky and in Japan. 42nd National Association of Medical Examiners annual meeting, 2008年9月7日、米国、ケンタッキー州ルイビル.
3. Satoh Fumiko, Seto Yoshihisa, Akio Tsuboi, Iwao Hasegawa, Motoki Osawa. Acute deaths in the Japanese-style bathing. 7th International Symposium Advances in Legal Medicine, 2008年9月2日、大阪市.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐藤 文子 (FUMIKO SATOH)

東海大学・医学部・准教授

研究者番号：70328128

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

大澤資樹 (OSAWA MOTOKI)

東海大学・医学部・教授

研究者番号：90213686

長谷川巖 (HASEGAWA IWAO)

東海大学・医学部・助教

研究者番号：00433912

研究協力者

瀬戸良久 (SETO YOSHIHISA)

東海大学・医学部・技術職員

坪井秋男 (TUBOI AKIO)

東海大学・医学部・技術職員