

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 3 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09277

研究課題名(和文) 心臓の加齢性変化と高齢者の入浴中の急死の関係性について

研究課題名(英文) Correlation between changes in the age of the heart and sudden death during bathing of the elderly

研究代表者

佐藤 文子 (Sato, Fumiko)

北里大学・医学部・教授

研究者番号：70328128

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：老化に伴い、交感神経の細胞の減少により、交感神経分布の不均在発生し、心房細動発生につながる可能性がある。入浴中の急死例とコントロール症例について、肺静脈のアドレナリン作動性線維及び非アドレナリン作動性線維の数について、免疫組織学的に検討した。アドレナリン作動性線維数がコントロール例と比較して、統計学的有意差は認めず、入浴中の急死と心房細動の発生に関しては、関連性は低いと考えられた。入浴中の急死例剖検例の心臓には、加齢性変化であるリポフスチンの沈着、血管周囲の線維化、心筋の核の大小不同などが高頻度に発現しており、心臓の機能低下が入浴中の急死に関連している可能性があると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々は、入浴中の急死の剖検例の心臓の病理所見を検討すると、心肥大、心臓の加齢性変化であるリポフスチンの沈着、Basophilic degeneration、血管周囲の線維化、心筋の核の大小不同が高頻度に発現していた。コントロール例として、20歳代～90歳代までの心臓疾患の有さない剖検例対象例として比較した。両者を比較すると、心臓の加齢性変化は同程度の発現頻度であり、特に入浴中の急死例に心臓の加齢性の変化が発現しているとは言えないと考えられた。加齢と共に、心臓には加齢性変化が高頻度に発現しており、これらの変化による心臓の機能低下が入浴中の急死に関連している可能性があると考えられた。

研究成果の概要(英文)：As aging progresses, the number of sympathetic nerve cells decreases, resulting in uneven distribution of sympathetic nerves, which may lead to the development of atrial fibrillation. The number of adrenergic and non-adrenergic fibers in the pulmonary vein was examined immunohistochemically in cases of sudden death during bathing and control cases. There was no statistically significant difference in the number of adrenergic fibers compared with the control cases, and it was considered that the association between acute death during bathing and the occurrence of atrial fibrillation was low. Sudden death during bathing In the heart of autopsy cases, age-related changes such as lipofuscin deposition, perivascular fibrosis, and non-uniformity of the myocardial nuclei were frequently observed, resulting in decreased cardiac function. It was thought that this was related to the sudden death during bathing.

研究分野：法医病理学

キーワード：入浴 突然死 法医解剖 心臓 加齢性変化

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 日本では、入浴に伴う死亡事故が多いことが知られている。2011年の消防本部へのアンケート調査に基づく報告で、日本全国で1年間に約14,000人が入浴中に急死していると推計されている。[1]。2013年に日本救急医学会、日本法医学会、日本温泉気候物理医学会によって、入浴関連事故についての調査研究が行われ、入浴中の急死には複数の機序が関与しており、器質的疾患(脳血管障害、急性冠症候群など)のために、入浴中に心肺停止となり、あるいは意識障害を発症して出浴が困難となり、溺水あるいは高体温のためにショックとなり死亡する場合、非器質的疾患により意識障害が誘発され出浴が困難となり溺水あるいは高体温のためにショックとなり死亡する場合があると報告している[2]。

我々は、入浴中の解剖例についてレトロスペクティブに調査し、入浴中の急死のリスクファクターを調査した。死亡者は70歳代以上の高齢者に頻発し、発生月では、11月から3月の冬季に発生が多い。既往歴や解剖所見の特徴では、高血圧症の病歴、心肥大、冠状動脈硬化症、虚血性心疾患を有する人に発生が多い傾向を認めた。これらの病的所見を認める例は、気道内、肺への溺水吸引所見が欠如し、水の吸引量が少ない傾向が認められた。病的発作が先行するため、溺没前に死亡していた可能性が考えられた[3]。

加齢により、発生頻度が上昇する疾患に心房細動があり、70歳以上の高齢者には、病歴に関係なく、10~15%に発生する。心房細動は血圧の上昇、心拍数の上昇に従って、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灌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た。心房細動発生源について検索するために、肺静脈のmyocardial sleevesを病理組織学的に検索し、入浴中の突然死例とコントロール例と比較した。その結果、入浴中の急死例では、コントロール例と比較してmyocardial sleeveの線維化痕の程度が強く、入浴中の急死例では、心房細動が発生しやすい状態にあることを示した[4]。

(2) 入浴中の急死は、高齢者に頻発し、入浴後比較的短時間で溺没することから、循環器系、特に心臓に原因がある可能性があると仮説を立てた。

病理学的に、心臓の老化の所見として報告されているものは、i) 自律神経系の老化: 交感神経の細胞の減少により、交感神経の基礎活動の亢進が発生する。特に心房では、交感神経分布の不均一により心房細動発生につながる可能性がある。ii) 心筋の老化: 心筋の間質にリポフスチン、アミロイドなどの沈着、膠原線維が増加し、心臓肥大を起こす。iii) 刺激伝導系の老化: 特殊細胞の減少、線維化、石灰化等を認めることがあり、それにより、洞不全症候群、房室ブロック、脚ブロックを来す。iv) 大動脈弁の変性、石灰化および心臓弁周囲の拡大: 心臓弁膜症を起こす原因となる[5,6]。

2. 研究の目的

入浴中の急死の原因は、血圧の変動による、浴槽内での意識消失、高温浴によるヒートショックが原因の一つであるが、生機序は複数存在すると考えられており、完全に解明されていない。入浴中の急死は高齢者に多発することから、加齢による臓器変化が入浴中の急変に深く関わっていると仮説を立てた。主に4つの項目、①自律神経系の老化、②心筋の老化、③大動脈弁の変性、石灰化および心臓弁周囲の拡大等の変化について検討する。コントロール症例に、心臓疾患を有しない高齢者と心臓疾患のない若年者を対象とする、今回は、心臓の加齢性の変化と入浴中の急死との関係性について明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 北里大学医学部法医学にて施行した剖検例の中で、入浴中の急死例を対象とし、その中で、アルコール、薬物が検出されている事例、脳出血、急性心筋梗塞など入浴中の急変の原因が明らかでない事例は除外する。溺水吸引所見のみ認め、死に至る疾病所見が見られない事例を対象とする。コントロール事例として、同法医学にて施行した剖検例で、比較的経過時間が短く、事故死等の心臓疾患が死亡原因でない事例を対象とする。1年間で約35例を目標にする。剖検時に心臓を詳細に観察し、写真撮影を行う。1年間で約15例を目標にする。

(2) ホルマリン固定した臓器を切り出し、標本作成を行う。心臓(左室前壁・中隔・後壁・右室壁)、刺激伝導系(洞房結節・房室結節)、大動脈弁、左心房から肺静脈(左上・左下・右上・右下肺静脈)のMyocardial sleeveを含む部位を切り出す。

(3) パラフィン包埋ブロックを作成し、薄切し、HE、EVG、Azan-Mallory染色を行い、標本作製する。

(4) 左心房から4本の肺静脈を含むブロックについては、免疫組織化学的手法を用いて、一次抗体に抗Tyrosine hydroxylase抗体(TH抗体)とS-100 protein抗体を用いて酵素抗体法にて検討を行う。TH抗体はアドレナリン作用性に神経線維に陽性を示す。

(5) 心臓(左室前壁・中隔・後壁・右室壁)のHE染色標本およびEVG、Azan-Mallory染色標本を鏡検し、心筋に沈着したリポフスチン、Basophilic degeneration、間質の線維化の程度を評価する。

(6) 左心房から4本の肺静脈を含む標本については、HE、EVG、Azan-Mallory染色標本、抗TH抗体、抗S-100抗体による免疫染色標本を鏡検する。

TH 抗体はアドレナリン作用性に神経線維に陽性を示すことから、TH 陽性/S-100 陽性は交感神経、TH-陰性/S-100 陽性は副交感神経と判断し、4本の肺静脈領域（左上、左下、右上、右下肺静脈）、中隔肺静脈—左心房接合部領域での、TH 陽性/S-100 陽性および TH-陰性/S-100 陽性の神経節小結節の数を計測し、半定量化する。

4. 研究成果

(1) Myocardial sleeve の自律神経についての検討

入浴中の急死例は15例であり、平均年齢は、入浴中の急死例群 72.2 ± 12.6 歳、コントロール群は 74.8 ± 15.5 歳であり、平均心臓重量は、B群 383.6 ± 78.6 g、C群 356.1 ± 71.6 gであった。死因は溺水の吸引が11例、心肥大3例、急性心機能不全が1例であった。神経束は、Azan-Mallory 染色にて青色に染色された。免疫組織化学的検討では抗 S-100 抗体は神経束すべてに陽性所見を呈し、抗 TH 抗体はアドレナリン作動性線維に陽性像を呈した（図1）。

左心房から肺静脈（左上・左下・右上・右下肺静脈）の Myocardial Sleeve の TH 陽性/S-100 陽性アドレナリン作動性線維及び TH 陰性/S-100 陽性非アドレナリン作動性線維の数を入浴中の急死例とコントロール例を比較した。統計学的有意差は Student T-test にて $p < 0.01$ を有意差ありとした（表1）。

図1. Myocardial sleeve の神経束の組織像

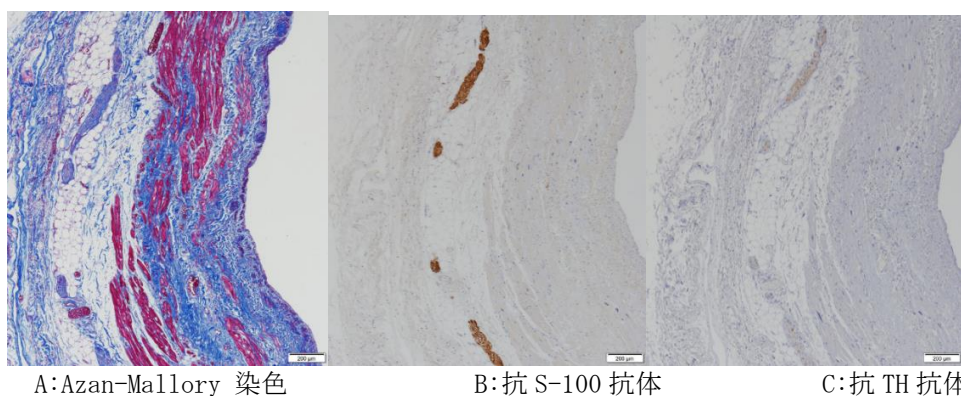


表1. 左心房から肺静脈（左上・左下・右上・右下肺静脈）の Myocardial Sleeve の TH 陽性/S-100 陽性アドレナリン作動性線維及び TH 陰性/S-100 陽性非アドレナリン作動性線維の数
入浴中の急死例群 15 例の平均

	左上肺静脈	左下肺静脈	右上肺静脈	右下肺静脈
TH 陽性/S-100 陽性	16.7	11.9	16.1 [#]	12.2
TH 陰性/S-100 陽性	23.1	39.8 [*]	23.1	20.6

コントロール症例群 23 例の平均

	左上肺静脈	左下肺静脈	右上肺静脈	右下肺静脈
TH 陽性/S-100 陽性	14.4	15.6	12.1 [#]	12.3
TH 陰性/S-100 陽性	24.1	17.7 [*]	23.1	17.6

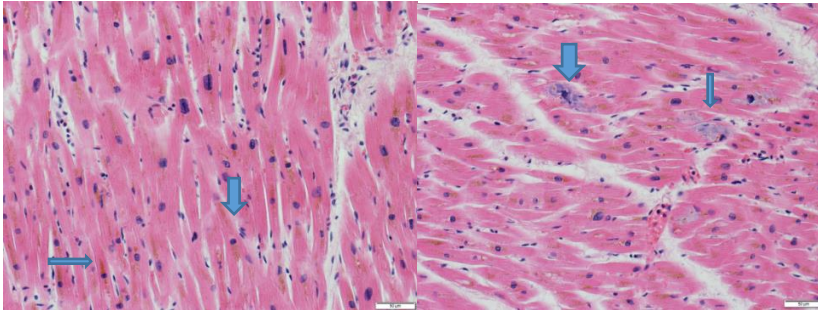
入浴中の急死例群では左肺静脈の myocardial sleeve の非アドレナリン作動性線維の数が統計学的有意差を持って多く認められた ($p < 0.01$)。#入浴中の急死例群で右肺静脈の myocardial sleeve のアドレナリン作動性線維の数がやや多く認められた。 ($p < 0.05$)

(2) 入浴中の急死と心臓の加齢性変化について

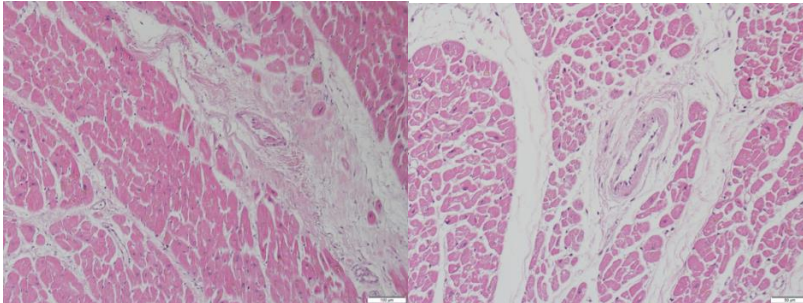
対象となった入浴中の急死例 40 例の平均年齢は 68.6 ± 12.3 歳、男性 19 例、女性 21 例。コントロール例は、20 歳代 10 例、30 歳代 12 例、40 歳代 16 例、50 歳代 14 例、60 歳代 13 例、70 歳代 21 例、80 歳代 15 例、90 歳代 9 例。入浴中の急死例、コントロール例について病理学的視点から見る心臓の加齢性変化（心臓の重量の増加、心筋の肥大、小血管周囲の線維化、心筋細胞へのリポフスチンの沈着、心筋細胞の Basophilic degeneration、アミロイド沈着、大動脈弁の石灰化）について発生の有無を調べた。各々の組織像、マクロ像を示す（図2. A-F）

入浴中の急死例 40 例に認められた、心臓の加齢性の変化（リポフスチンの沈着、Basophilic degeneration, 核の大小不同、血管周囲の線維化。）は表の 2 に示す。

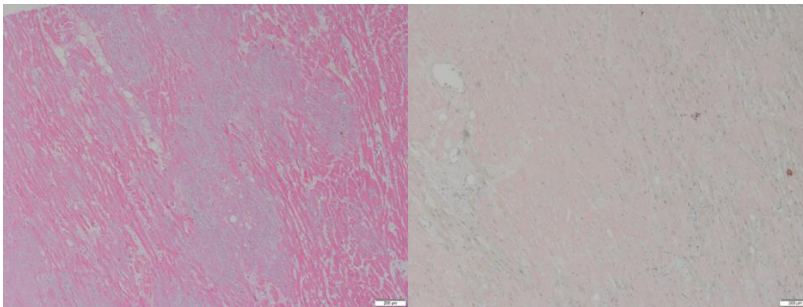
図2. 心臓における加齢性変化



A. 心筋の肥大、核の大小不同 (HE 染色) B. Basophilic degeneration (矢印) (HE 染色)
細胞質内にリポフスチン顆粒の沈着 (矢印)



C. 血管周囲の線維化 (HE 染色) D. 血管のアミロイド変性



E. 心筋へのアミロイド沈着 (HE 染色) F. 心筋へのアミロイド沈着 (Congo red 染色)

表 2. 入浴中の急死例における加齢性的変化 (N=40)

所見	陽性例	割合 (%)
心臓重量の増加	12	30
リポフスチンの沈着	40	100
Basophilic degeneration	9	22.5
核の大小不同	18	45
血管周囲の線維化	13	32.5
アミロイド沈着	0	0
血管のアミロイド沈着	1	2.5
大動脈弁石灰化	1	2.5

表 3. コントロール例における心臓の加齢性的変化

年代	心臓重量増加	リポフスチンの沈着	Basophilic Degeneration	核の大小不同	血管周囲の線維化	アミロイド沈着	血管のアミロイド沈着	大動脈弁石灰化
20 歳代	0	0	0	0	0	0	0	0
30 歳代	2(16.7)	4(33.3)	0	0	0	0	0	0
40 歳代	6(37.5)	9(56.2)	0	6(37.5)	0	0	0	0
50 歳代	2(14.3)	11(78.5)	0	11(78.6)	4(28.5)	0	0	0
60 歳代	4(30.7)	13(100)	7(53.8)	13(100)	9(69.2)	0	0	0
70 歳代	5(23.8)	20(95.2)	8(38.1)	16(76.2)	16(76.2)	0	0	0
80 歳代	5(33.3)	15(100)	7(46.7)	11(73.3)	6(40.0)	1(6.6)	1(6.6)	2(13.3)
90 歳代	2(22.2)	9(100)	9(100)	9(100)	7(77.7)	0	0	2(22.2)

() 内は%を示す。

考察

AF患者における自律神経の分布を調査した報告では、AF患者では、コントロール群と比較して、肺静脈周囲の副交感神経線維が減少し、交感神経主体の神経線維が増加していたと報告されている [7]。我々の研究では、入浴中の急死例では、肺静脈の Myocardial sleeve において、アドレナリン作動性線維がコントロール例と比較して、統計学的有意差は認めず、入浴中の急死と心房細動の発生に関しては、関連性があるとは考えにくい。

心臓の加齢性の変化の意義については、リポフスチンの沈着は、細胞内のミトコンドリアなどの細胞器官が autophagy などの機序により処理されて沈着し、老廃物の一種で高齢者や長期にわたり心不全などの負荷が持続している状態で観察され、心不全心筋で見られる所見であると報告されている [8]。Basophilic degeneration の発現は年齢、高血圧症、心筋線維症の程度、および脳アミロイドアンギオパチーの重症度と関連していたと報告されている [9]。核の大小不同は、心筋の変性・脱落とそれに対応する代償性肥大が進行している場合は、萎縮した心筋とその周囲の肥大した細胞が混在し、細胞の大小不同が目立つようになる [10]。血管周囲の線維化は、小動脈周囲に放射状に広がる線維化で圧負荷を受けた心筋組織に認められる像であり、高血圧性心疾患や糖尿病、メタボリックシンドロームでしばしば認められる [10]。

コントロール例では、心臓重量の増加が 40～90 歳代まで 30%程度に認められた。リポフスチンの沈着が 40 歳代より増加傾向をみとめ、60 歳以上ではほぼ全例に沈着を認めた。Basophilic degeneration は、60 歳代より発現をみとめ、60～80 歳で 50%弱であり、90 歳代では全例に認められた。心筋の核の大小不同は 50～90 歳代に 70～100%に認められた。血管周囲の線維化は 60 歳代より増加をみとめ 40～70%程度に認められた。心筋へのアミロイド沈着、血管へのアミロイド沈着は少数の 80 歳代の高齢者に認められた。大動脈の石灰化は、80 歳代、90 歳代に 2 例ずつ認められた。入浴中の急死例では、心臓重量の増加は 30%に認められ、リポフスチンの沈着は全例に認められた。Basophilic degeneration は 22.5%、核の大小不同は 45%、血管周囲の線維化は 32.5%、血管のアミロイド沈着、心筋のアミロイド沈着、大動脈弁の石灰化は 1 例のみに認めた。

入浴中の急死例とコントロール例と比較すると、コントロール例高齢者群と入浴中の急死例では、認められる心筋へのリポフスチンの沈着、Basophilic degeneration 心筋細胞の大小不同、血管周囲の線維化は同程度の発現頻度であり、入浴中の急死例が特に心臓に加齢性の変化が強いとは言えないと考えられた。病歴の有無にかかわらず、加齢と共に、心臓には加齢性変化が高頻度に発現していた。これらの変化による心臓の機能低下が入浴中の急死に関与している可能性があると考えられた。

参考文献

- [1] 高橋龍太郎, 坂本雄三, 都築和代, 浅川康吉. わが国における入浴中心肺停止状態 (CPA) 発生の実態—47 都道府県の救急搬送事例 9360 件の分析—
www.tmgig.jp/J_TMIG/release/pdf/press_20140326_2.pdf
- [2] 厚生労働科学研究費補助金 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業 研究代表者 堀進悟「入浴関連事故の実態把握および予防対策に関する研究」平成 26 年 3 月.
- [3] Satoh F, Osawa M, Hasegawa I, Seto Y, Tsuboi A: Dead in hot bathtub phenomenon: Accidental drowning or natural disease? *Am J Forensic Med Pathol*, 34:164-168, 2013.
- [4] Satoh F, Seto Y, Tsuboi A, Osawa M: Regenerative change of the myocardial sleeves in elderly victims of sudden bathtub death. *Forensic Medicine and Anatomy Research* 3:57-65, 2015.
- [5] Keller KM, Howlett SE. Sex Differences in the Biology and Pathology of the Aging Heart. *Can J Cardiol*. 2016;32:1065-73.
- [6] Chantler PD, Lakatta EG. Arterial-ventricular coupling with aging and disease. *Front Physiol*. 2012 2012 May 7;3:90. doi: 10.3389.
- [7] Deneke T, Chaar H, Groot JR, et.al. Shift in the pattern of autonomic atrial innervation in subjects with persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2011 :8:1357-63.
- [8] Terman A, Brunk UT. Lipofuscin : mechanism of formation and increase with age. *APMIS*. 1998;106:265-276.
- [9] KrämerLM, Brettschneider J, Lennerz JK, et.al. Amyloid precursor protein fragments-containing inclusions in cardiomyocytes with basophilic degeneration and its association with cerebral amyloid angiopathy and myocardial fibrosis. *Scientific reports*. (2018) 8:16594.
- [10] 松山高明, 植田初江. 心内膜心筋生検標本の診断と所見の記載方法. *診断病理* 2016 : 31 : 75-87.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 佐藤文子
2. 発表標題 肺静脈と左心房周囲の自律神経の配列の免疫組織化学的検討－入浴中の急死例と対照症例との比較－
3. 学会等名 第87回日本法医学会学術関東地方集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤文子
2. 発表標題 入浴中の急死と予防対策について
3. 学会等名 第44回北里医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤文子
2. 発表標題 入浴中の急死と心臓の加齢性の変化との関連について
3. 学会等名 第84回日本温泉気候物理学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	入江 渉 (Irie Wataru) (80597352)	北里大学・医学部・講師 (32607)	