

綜 説

心内膜心筋生検法による生検心筋の電顕診断基準—
その定量化と研究成果

関口守衛¹⁾* 廣江道昭²⁾ 干 祖熙³⁾
矢崎善一¹⁾ 古樫 薫¹⁾ 木下 脩¹⁾

- 1) 信州大学医学部第1内科学教室
- 2) 東京医科歯科大学第2内科学教室
- 3) 米国立NIH電子顕微鏡部門

Interpretation on the Semiquantitative Ultrastructural
Diagnosis of Endomyocardial Biopsy Specimen

Morie SEKIGUCHI¹⁾, Michiaki HIROE²⁾, Zu-Xi YU³⁾
Yosikazu YAZAKI¹⁾, Kaoru KOGASHI¹⁾ and Osamu KINOSHITA¹⁾

- 1) *Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine*
- 2) *Department of Internal Medicine, Tokyo Medical and Dental University*
- 3) *Laboratory of Electronmicroscopy, National Institute of Health, Bethesda, USA*

Key words: endomyocardial biopsy, electronmicrocopy of cardiomyocytes, semiquantitative grading, clinicopathological correlation

心内膜心筋生検, 心筋細胞病変の電顕診断, 半定量的病変度判定, 臨床病理学的協関

I はじめに

心内膜心筋生検法が1962年, 今野・神原によって開発され, その有用性がまず光顕レベルで検討されてから電顕的アプローチもされるようになった¹⁾⁻¹¹⁾。それは当初, 大阪医大グループによってなされたが³⁾⁻⁶⁾, 著者らの1人(M.S.)も1968年5月にその研究に着手した。その当初, ヒトの心筋の電顕に関する正常, 病理像に関する文献がほとんどなく, 哺乳動物の電顕像を参考にすることしかできなかった。以来, 生検による心筋病変解析の経験が積まれることとなり, 今日320例を数えることができるようになった⁹⁾⁻¹¹⁾。

その中で, 病変の記載のみに終始せず, 光顕所見¹⁾同様に, 電顕所見の程度分けをすれば心機能と関連づ

けられるのではないかと発想がうかび¹²⁾, その基準化を検討した。

その結果, 過去10年の経験をもとに編み出した診断基準写真を提示し, 病変の読みの統一化と半定量化の試案とした⁹⁾。その後7年を経た今日まで, その方法の妥当性について検討した結果, 有用性を確認できたので¹⁰⁾⁻¹¹⁾, それを提示する。なお, 前稿⁹⁾にて病変の図説をしているので, 本稿ではそれとの重複を避け, 病変の半定量化のための参考図の提示を主とすることにする。なお, 文献については前稿⁹⁾との重複を避けるべく, 最小限度とした。

II 方 法

東京女子医大心研および信州大学第1内科において行われた心内膜心筋生検(以下心筋生検と略)例の1968年から1995年のものについて原則的に心筋片を半

* 別刷請求先: 関口 守衛
〒390 松本市旭3-1-1 信州大学医学部第1内科

表1 電顕的観察を行った症例⁹⁾の内訳

		Total : 320 cases	
Idiopathic cardiomyopathy		Amyloidosis	3
Hypertrophic type (HCM)	40	Hemochromatosis	1
Dilated type (DCM)	40	Glycogenesis type II & III	3
Electric disturbance type	20	Fabry's disease	2
Other cardiomyopathies	30	Acromegaly	3
Myocarditis	10	Pheochromocytoma	1
Congenital heart diseases (cRVH)	30	Endocardial fibroelastosis	11
(TOF, PDA, PS, VSD, ASD)		Anemia	1
Primary pulmonary hypertension	3	Valvular heart disease	20
Neuromuscular disease	6	Others	70
Hyperthyroid heart disease	6	Healthy controls	7
Hypothyroid heart disease	6		

cRVH : with right ventricular hypertrophy
 TOF : tetralogy of Fallot, PDA : patent ductus arteriosus
 PS : pulmonary stenosis, VSD : ventricular septal defect
 ASD : atrial septal defect

表2 心内膜心筋生検法による電顕的診断基準とその定量化 (関口, 1978)⁹⁾

1 ミトコンドリアの数の増加	7 グリコーゲン沈着増量
2 ミトコンドリアの形態の変化	8 変性物質沈着増量
3 筋原線維の断裂と粗鬆化	9 間入板の開大
4 筋原線維の形態の変化	10 粗面小胞体, リボゾーム, Golgi野の増加
5 筋原線維の心筋細胞内錯綜配列	11 細胞内浮腫
6 細管系病変 拡大, 増加	12 毛細管内皮細胞の浮腫
T管	13 その他
小胞体 (SR)	例: 核の変形

上記の病変を同等のもののみなし, その程度を基準写真を用いて0~3点の段階に分けて判定し, その合計点数をもって病変度とする。

切し, その片方を3%グルタルアルデヒド緩衝液にて前固定, 1%オスミウム酸で固定, Epon包埋を経て半超薄切片(semithin section)を作製, トルイジン青で染色し, 観察部位を選択決定し, 以後超薄切片を作製, 酢酸ウラニール・クエン酸鉛重染色を行い電顕的に観察した¹⁰⁾。

対象は主として心筋症に限られる傾向があったが, その他に心臓手術を前にして行われる心臓カテーテル検査の時にあるいは心臓手術中に心内膜心筋生検を行い, 心筋の電顕像をみて重症度を判定する目的の症例があったので¹¹⁾, これらを対照群とした。その内訳に

は各種弁膜症20例, 先天性心疾患20例などがあった(表1)。

この様にして標本ブロックが作られた症例数は3,000例を越えた。それらすべてについて電顕の標本を作製する訳にはいかないので, 検索の対象例を随時選んで研究した(表1)。電顕については1968~78年は日立11D, 78~95年は日本電子JEOL JEM-1200 EX IIを用いた。

なお, 非病的心と思われる症例についても同様に検討を加え, 本研究の対照群とした。

なお, 特定心筋疾患¹²⁾によると判定された症例は半

表3 心内膜心筋生検法による心筋細胞の電顕所見半定量的評価法(関口)

- 1 電顕用心筋標本最低3カ所それぞれ別の部位から採取したものについて、別途光顕用に半截したパラフィンブロック標本所見と対比した上で semithin-section を作り、longitudinal に切れた心筋細胞群を sampling すること。Sampling は1個の block について10個の心筋細胞を含むこととする。すなわち $3 \times 10 = 30$ 個の心筋細胞を観察することになる。
- 2 電顕観察は上記30個の心筋細胞について2,000-3,000倍で行う。それによって各病変の程度と分布を見て grading を行う。
- 3 各心筋細胞の病変項目のそれぞれは個々の細胞について異なる可能性があるが、cell population の1/3の心筋細胞に共通した病変を採用して grading する。
- 4 病変項目13個についてそれぞれの grading を0, 1, 2, 3点とし、13項目全ての項目の合計点を以って症例の病変度スコアとする。

定量的評価の対象からは除外した。所見の大部分は非特異的なので、作製した電顕写真の中で心筋細胞の中で生じるさまざまな病変²⁾⁻¹⁸⁾について、ほぼその臨床的意義が同等と思われる項目を列挙し、それらのおのおのについて病変を読み取る方法をとった。その内容を表2に示す。病変の読みについては上記320例の観察の経験から、最も高度な病変を(+++)とし、以下(++), (+), (-)の病変度判定をした。これによってそれぞれに3, 2, 1, 0点の評点をつけ、それらの合計点を算出してスコア判定をすることとした。

表3にその原則を示す。

III 結 果

表1に示した320症例について通常の電顕的観察と写真撮影を行った。その結果、さまざまな病変を観察、分析することが可能であり、その結果を逐次報告してきた¹⁰⁾⁻¹¹⁾。それによって病変の半定量化による病態分析判定⁵⁾が可能であることが分かった。

本稿では図説の形式をとり、それぞれの病変の説明と病変判定の実際を示すことにする(図1-図13)。

A 図説

心筋の超微形態をみて、患者の病態を知るのに、いくつかの基本的なことを知らなければならない。

まず、標本作製の artifact を除外して見ることである。心内膜心筋生検法で得た標本は、しばしば過収縮をおこしており、それによる二次的な変化を病変と誤らないこと、固定や標本作製操作による問題点をよく知り、それらを除外して病変を読み取ることが必要である。

いわゆる組織計測法で、たとえばミトコンドリアと筋原線維の比を求めようとしても、正確な判定は生検

心筋細胞については困難であった。

そこで、大まかに病変度を4段階(+++, ++, +, -)に分けて、それぞれ3, 2, 1, 0点をつけ、その合計点数をもってその標本の病変度とするのがよいと思う。

ここに病変度の読みに観察者の主観が入るので、複数の観察者による判定を持ち寄って決める方法が信頼度を増す(Inter-rater-reliability)。

心筋の病変度を上述のごとき問題点をふまえて読み取る場合に、電顕では細胞の1個、1個を見るのであるから間質の病変を読みとることを忘れがちであるし、この両者は所詮、異質なものである。そこで著者らの研究においては間質線維化の強い症例は除外し、心筋細胞の病変が心筋病変となしうるように配慮して臨床病理学的研究を行ってみた。間質の病変の程度は光顕的に決めるべきものである¹⁾。

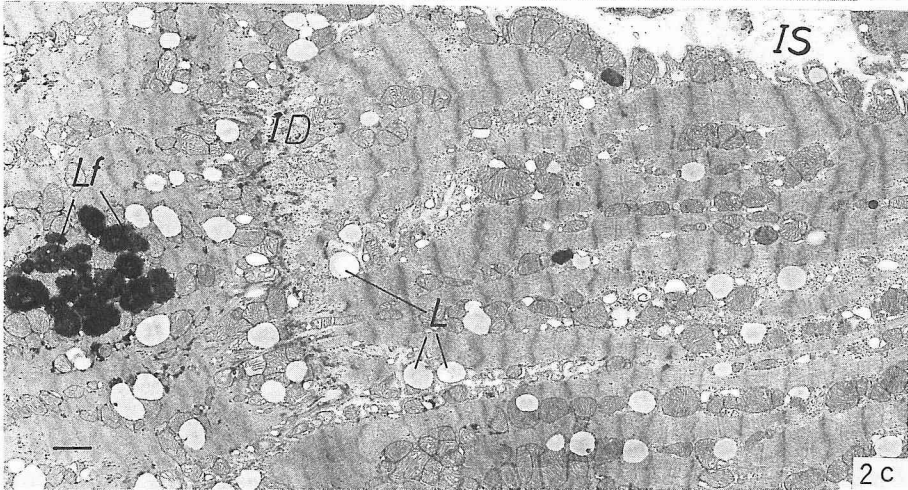
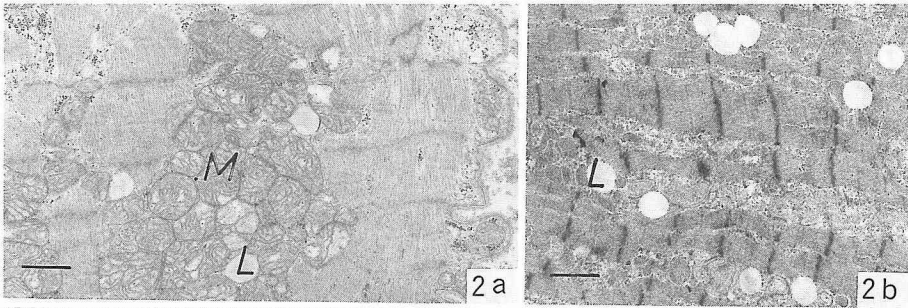
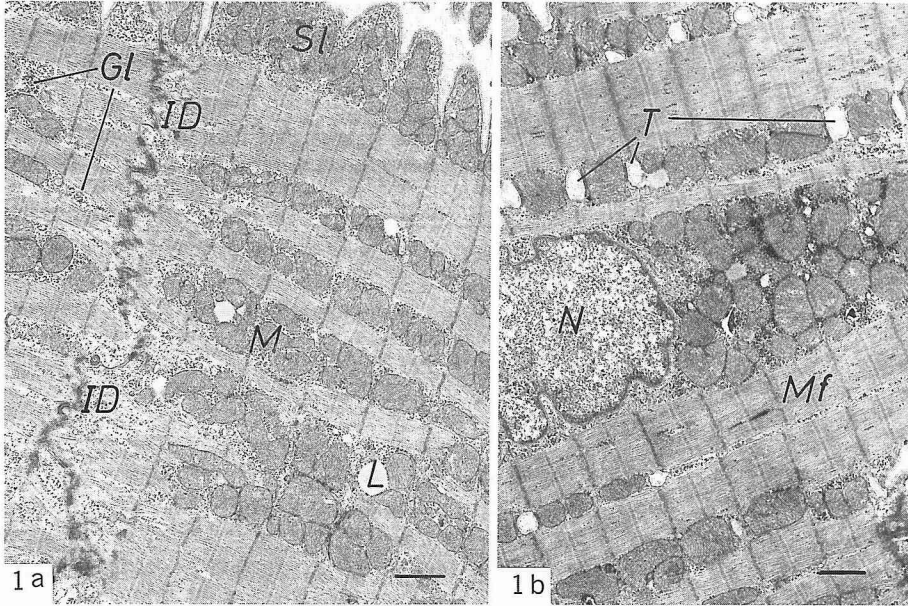
以下、項目別に各病変(表1参照)とその意義とその病変度とその病変度判定法を略述する。

1 ミトコンドリア

心筋のエネルギー源となるミトコンドリアの形態異常に注目する。まず数の増加はないか? 大きさ、形態、内部構造等について観察をすすめていく。(図1-図6)

2 筋原線維

正常の横紋筋構造(図1)を保っているかどうか。筋収縮帯(contraction band)による artifact か? などにまず着目し、その上で、断裂しているか、そしてう化しているか(図11)などに注目する。次いで筋原線維の構造はどうなっているのか? をみる。心筋細胞ではしばしばZ帯がその電子密度を上げ、複雑な streamlining や separation を作ったりしている⁹⁾(図



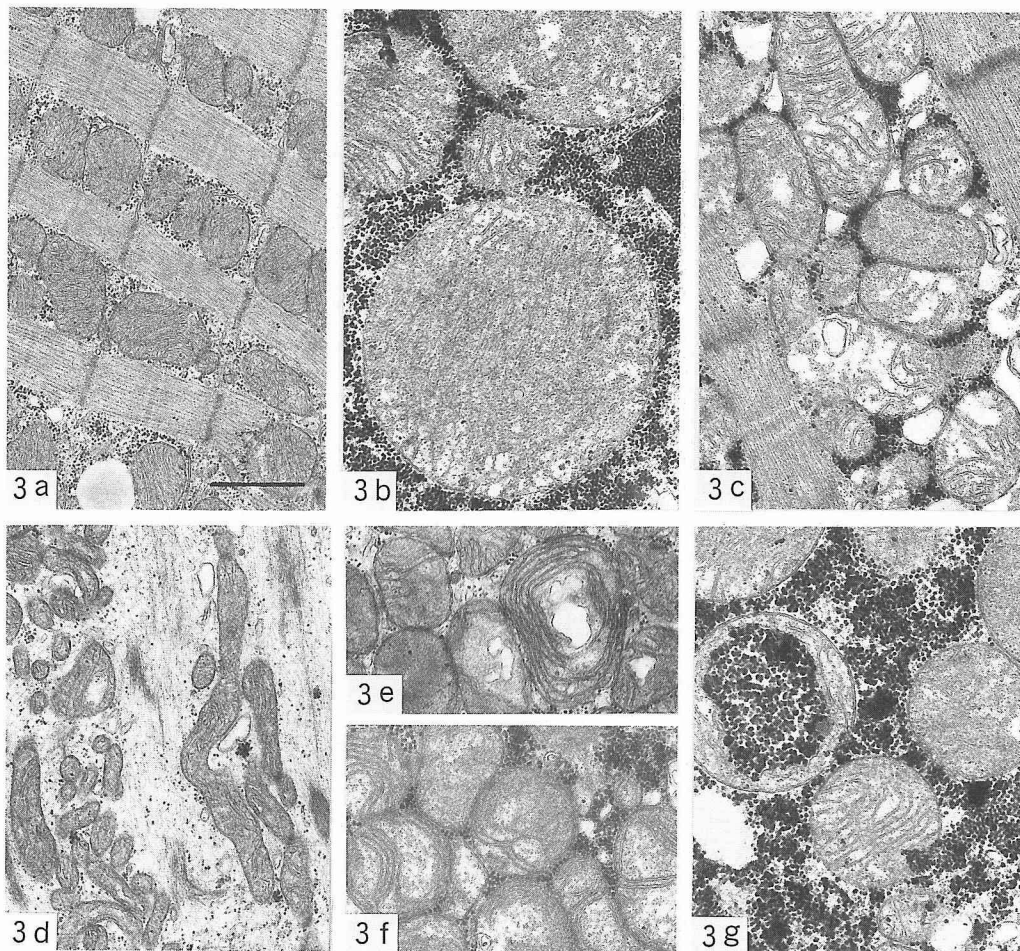


図1 正常な心筋細胞の電顕像（右室生検）

本図以後に電顕像を説明するための略語を記す。

G：Golgi装置，Gl：グリコーゲン顆粒，ID：間入板，IS：間質，Lf：リポフスチン，M：ミトコンドリア，Mf：筋原線維，N：核，SI：筋鞘，SR：小胞体，T：T管，Z：筋原線維のZ帯（以下，図中のスケールは1 μm を示す。）グリコーゲンは核周囲や筋鞘部，各筋原線維の間にわずかに認められるのが通常である。

図2 心筋細胞内の脂肪滴増加の程度判定のための図

a：ミトコンドリアは軽度増加（+），b：脂肪滴増加（単位面積当りでいえば脂肪滴が増加（+）している。）c：脂肪滴の著しい増加。急性特発性心筋炎発症5日目のもので，これが著者らの経験では最高（+++）である。なお，この程度のリポフスチン（Lf）沈着は大して異常ではない。

図3 ミトコンドリアの形態の変化（ほぼ同倍率で示す。）

a：正常像，b：巨大ミトコンドリア，c：腫大とクリスタの融解像，d：大きさの変異，一部のものは長軸融合を示す。e：層状クリスタ，f：クリスタの消失化，g：ミトコンドリア内グリコーゲン沈着，b～gはすべて特発性拡張型心筋症例のものである。

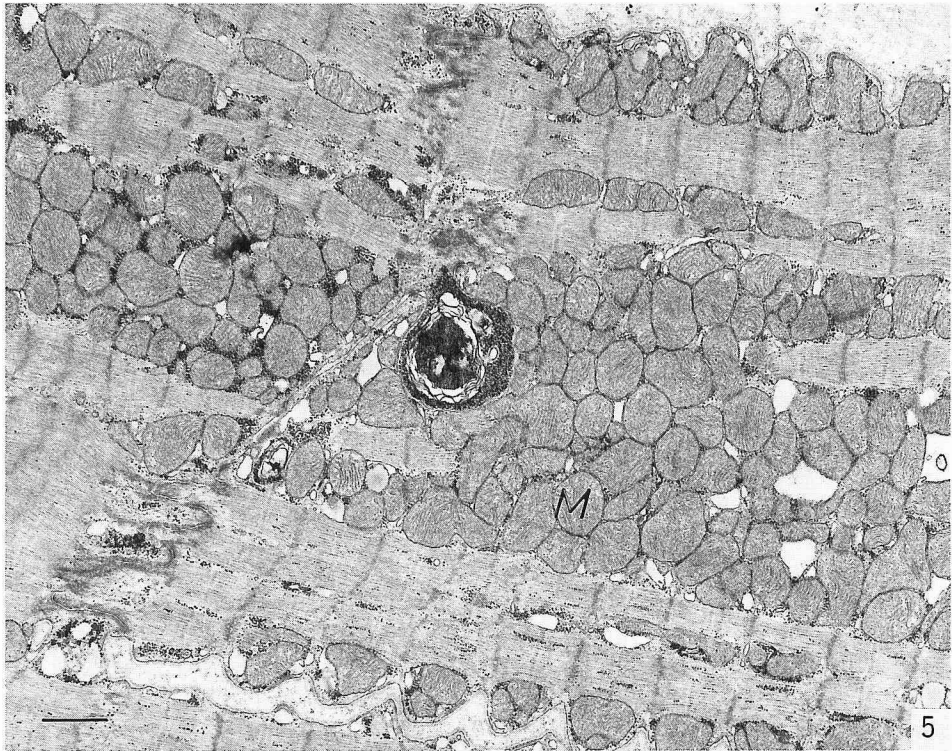
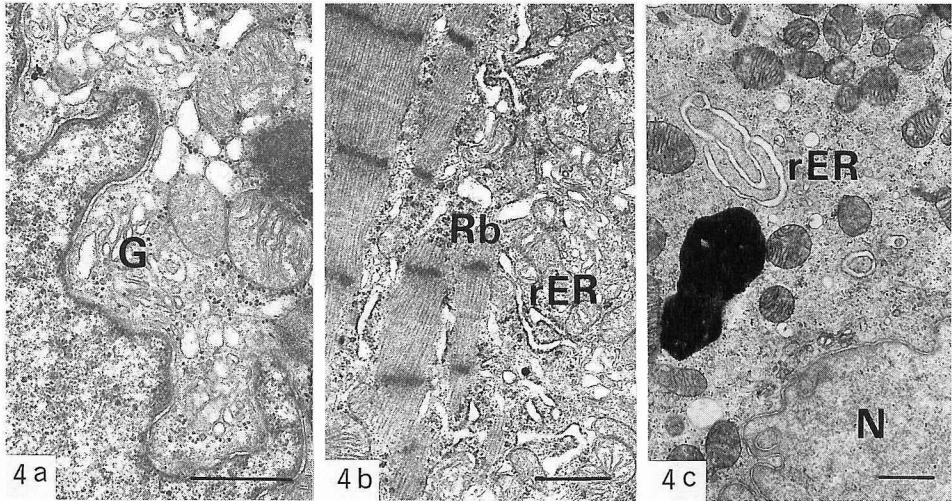


図4 心筋細胞の機能増大性変化

a : Golgi装置の増生, b : 粗面小胞 (rER) とfree ribosome (Rb) の増加, c : 粗面小胞体の増加。a, bは拡張型, cは肥大型心筋症例

図5 32歳, 型不明心筋症例

ミトコンドリアの数の増加 (mitochondriosis) (++)。

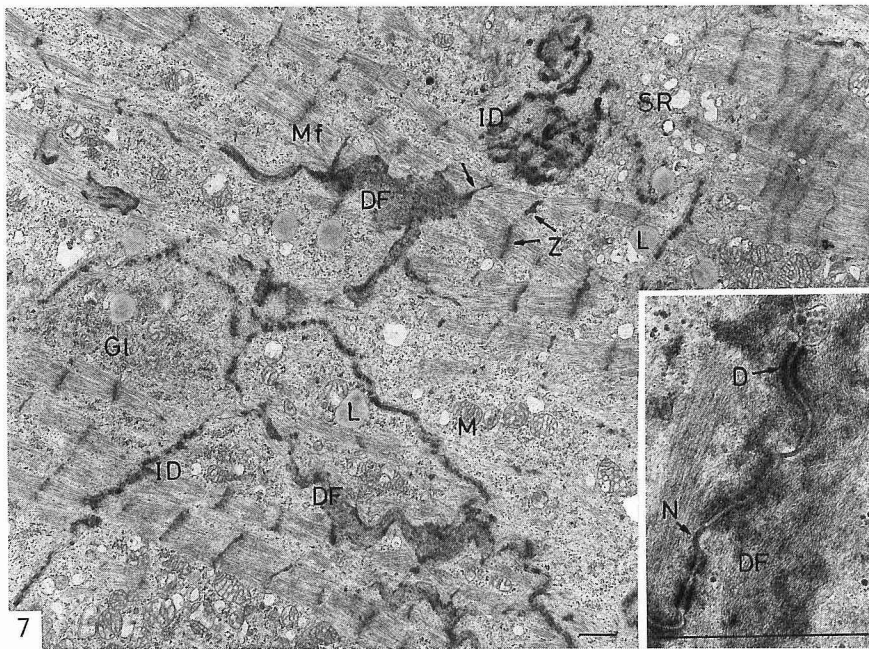
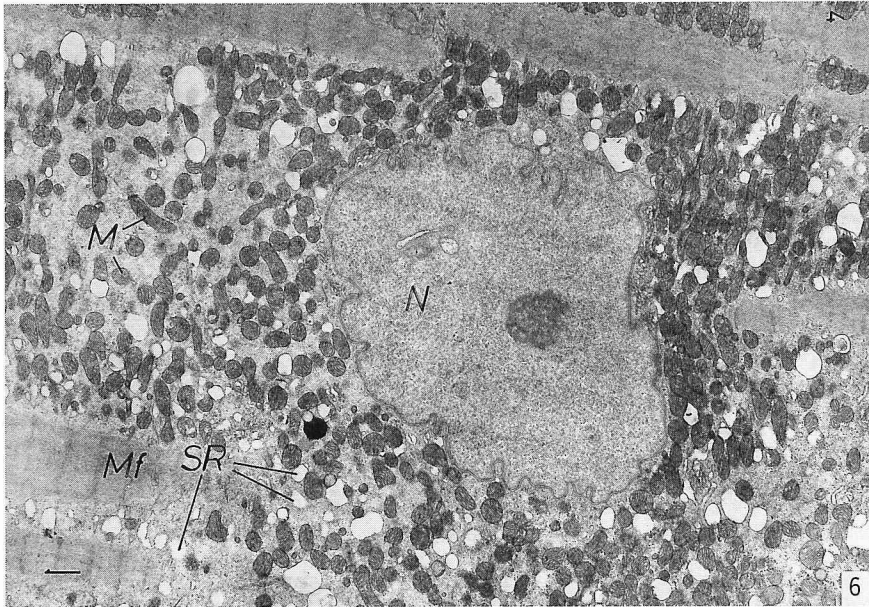


図6 ミトコンドリアの数の増加(+++)

11歳児のフェロー4徴症の右室例。Meerson¹²⁾のstage of hyperplasiaに相当するものであろう。なお、SRの開大増加像も見られる。

図7 急性特発性心筋炎の右室生検(日本臨床 35巻秋期増刊号3226, 3594頁, 1977, 発表症例)

心筋炎急性期であるための筋原線維の断裂(++), そしょう化が強い。脂肪滴(L)が多い(+)
ことも目立つ。とりわけ本図で気がつくのは心筋細胞が間入板(ID)によって小区分化されている
ことである。これは心筋細胞の分裂, 再生, 肥大の1つのあらわれかと解釈される。筋原線維(Mf)
のZ帯に連結を示す高電子密度の細線維(DF)の増生は, 悪条件下における筋原線維形成の歩みを
示すものとして注目される(右下のinsetはZ帯著明な部分の拡大像を示す)。

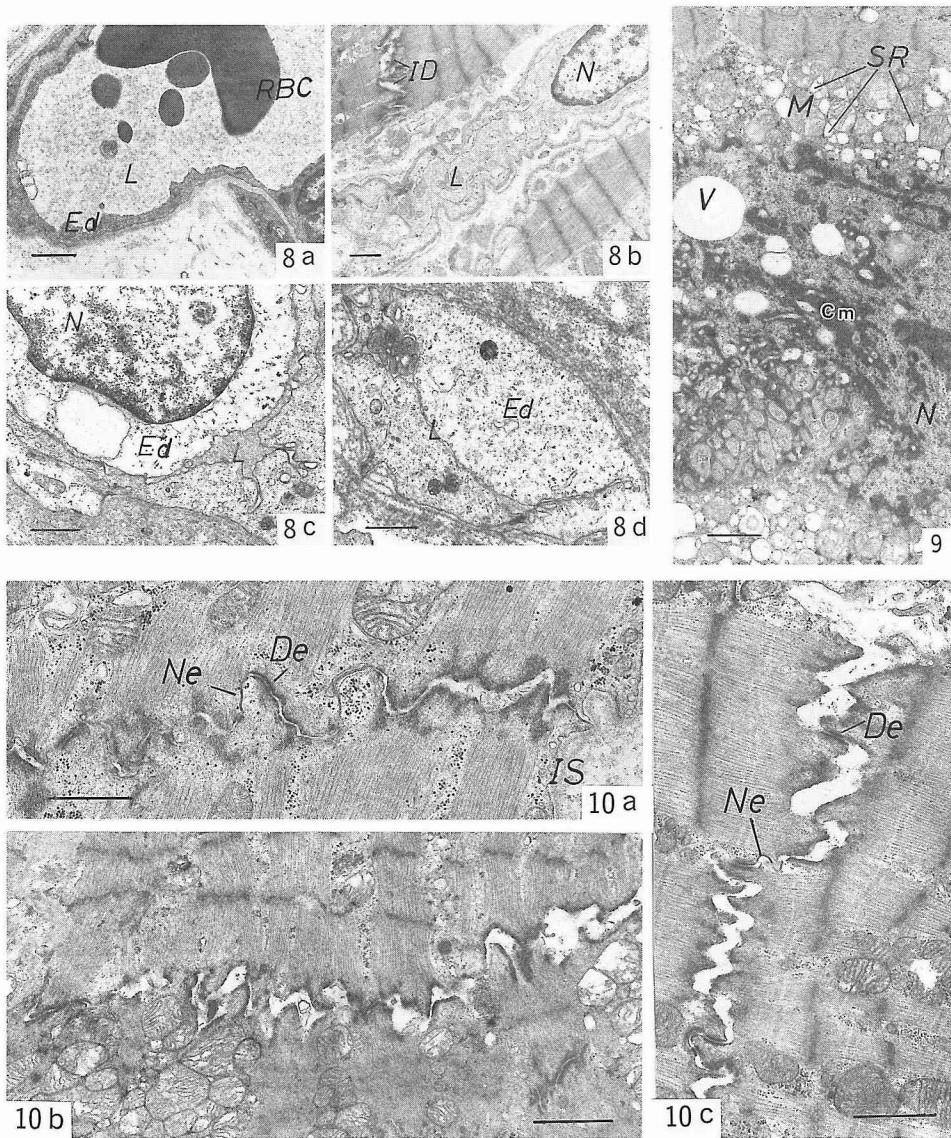


図8 毛細血管内皮細胞 (Ed) の腫大の病変度基準

a : 正常像, b : 腫大 (+), c : 腫大 (++) , 内腔 (L) は狭小化し赤血球の通過には困難があらう。d : 腫大 (+++)。ここでは内腔は閉塞し, 当然のことながら赤血球 (RBC) は通過できないほどである。

図9 核の変形 (+++)

核辺縁の不規則化, クロマチン (Cm) の増加など図1の正常像と明らかに違っている。核内空胞 (V) もみられる。SR の増生 (+++) も目立つ。拡張型心筋症例。

図10 間入板 (ID) の開大の程度

a : +, b : ++, c : +++ と判定する。a, b は DCM 症例のもの。a は右室, b は左室。c (右室) は心不全例ではなく特発性心室性期外収縮例であり, 著者らが見た中で最も開大度の強いものであるが, デスモゾーム (De) およびネキサス (Ne) の部以外は全て開大している。この様な ID の開大が1本だけ見られる場合と数多く見られる場合があるが, 症例の中で3本以上開大していれば有意義なものとして考えてよい。

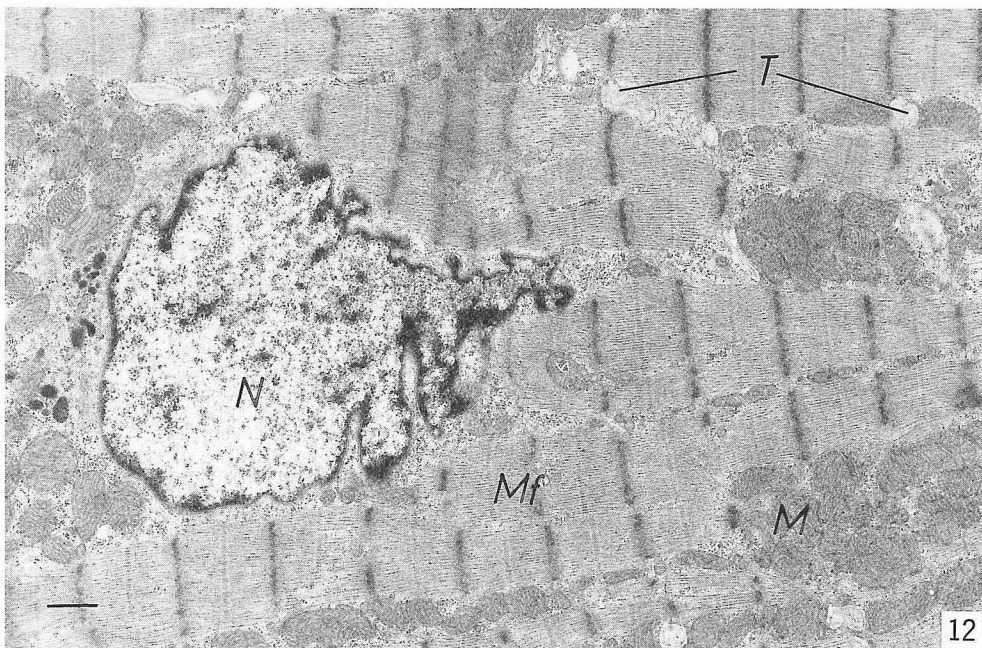
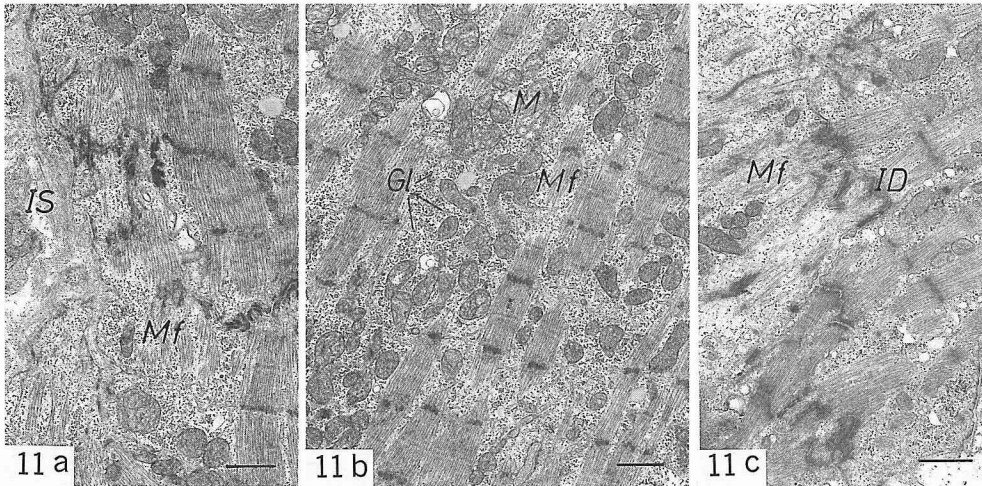
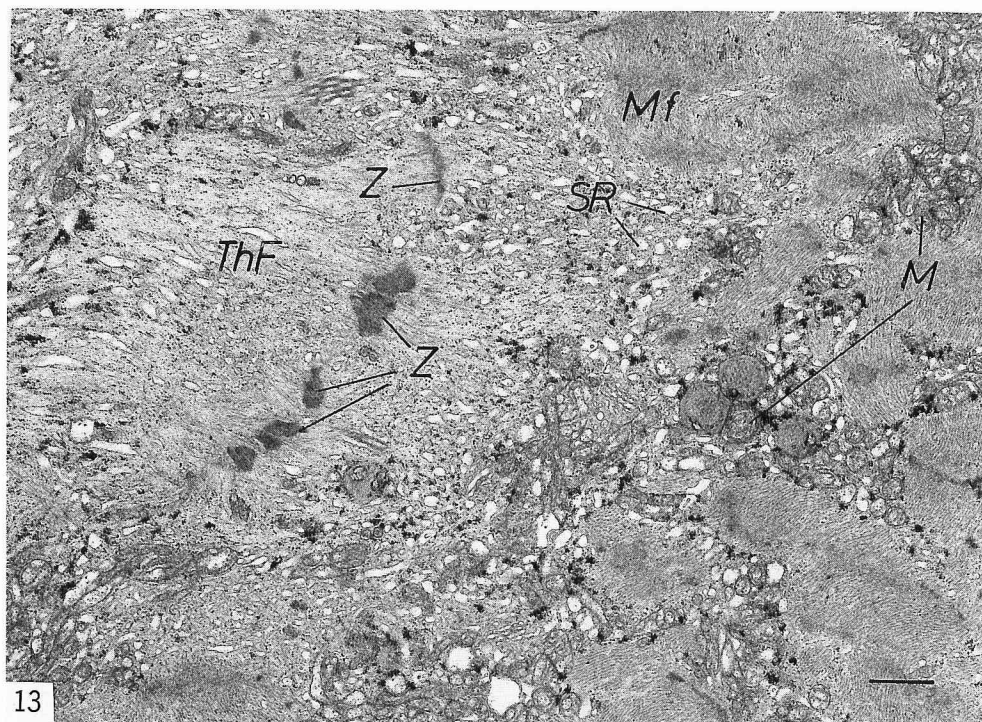


図11 筋原線維の断裂の病変度分類

a：筋鞘部の筋原線維の横紋構造はよく保たれており、しかも幅が広いので心筋細胞としては軽度の断裂とみなされる。b：横紋を示す筋原線維の幅が狭くなり、しかも太いところもあって混在し、病変が筋収縮帯（contraction band）による artifact ではないことは、その間にミトコンドリアが介在していることによって裏付けられる。c：IDを中心として著しく筋原線維が疎化し、断裂している。型不明のジストロフィー症例の右室生検。

図12 ファロー4徴症の28歳男性の右室

チアノーゼが強い成人型。慢性的虚血心筋としては驚くほど落ち着いた構造を示し一見正常であり Meerson の代償期にあたるものと考えたい。



13

図13 拡張型心筋症例, 38歳の右室生検像

ここでは筋原線維 (Mf) は疎化し, しかも配列が乱れ, ここでは斜めに切れている。Z帯は正常構造をごく僅かにしか示していない。しかし, 電子密度の高いZ帯の集積像を見る。これは退行変性の表現 (+++) と考えられる。なお, thick-filament に代わって thin-filament (ThF) が大部分を占めているし, SR は著しく拡大し (+++) 核の増生を示し, ミトコンドリア (M) は腫大しクリスタの融解像 (++) を示している。不全心筋の最重症とみなされる病変である。

表4 Meerson の心肥大の stage 分類¹²⁾

I : the first or damage stage of isometric hyperfunction
II : the second stage or stage of relatively stable hyperfunction
III : the third stage of gradual exhaustion and progressive cardiosclerosis

(Meerson, FZ : Am J Cardiol 15 : 755, 1965)

11, 図13)。このZ帯物質は細かい線維構造を持ち, 障害された心筋細胞の反応過程として生じるのではないかと著者らは考えている。この代表的病変は急性心筋炎の症例において, その急性期に認められた (図7)。

なお, 光顕でみられる myocytolytic な変化としては図13のごとく thick-filament が消失し thin-

filament のみになってしまったものと一致するらしい。

3 筋原線維の錯綜配列

BMHD (bizarre myocardial hypertrophy with disorganization) は光顕でことに肥大型心筋症 (HCM) の症例で特徴的にみられるとされるが, これを intercellular disorganization とするならば, こ

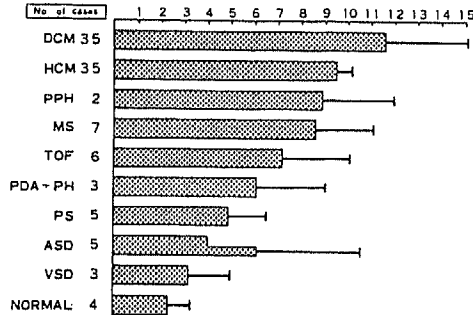


図14 各種の心筋肥大のさいの電顕所見・病変度の定量的比較 (関口)⁹⁾

図に示すごとく、HCM、DCMを中心に病変度(横軸)をそれぞれ平均値±SDで示してみると、特発性心筋症が(DCM、HCMともに)最高位を占め、各種の先天性疾患や弁膜症のさいの右室生検病変がそれにひき続くことを示す。

の細胞内の問題に対して intracellular disorganization と名付けてみたい。

本病変は当初、HCMを特徴づけるかのごとく紹介され、多くの問題を生んだが、DCM症例にもみられることも、ここに提起される。

結局のところ、内因性(遺伝子、発生学上の問題?)のもの他に多くの心筋障害因子、すなわち外因性要因たとえば高血圧をあてはめて判断する必要がある。

4 細管系病変 (図1, 図9)

T管が拡大、増加し、集積してみられると、慢性的に心筋障害が(この場合には臨床的な意味でなく、形態学的に認められるような心筋病変をみてから決める)あるのかと推定する。小胞体(SR)については、その拡大の程度や細胞内分布を見て、病変度を決める。

異常が明らかに認められれば両者ともに物質輸送障害の問題として関連づけられる。

5 グリコーゲン顆粒の沈着増大

本病変はよくみられる病変である。これには慢性的hypoxiaとの関係が最も強いと考えられる⁹⁾。

なお、光顕でも多彩な好塩基性変性はグリコーゲン沈着と随伴して電顕的にも多彩のものがある¹⁸⁾。

ミエリン像はどの様な状況下が増加するのか考えてみると、やはり心筋の退行性変化の一環として現れるのかと思う。Fabry病¹²⁾のさいのミエリン像とどの様にちがうのか問題点が残っている。

6 間入板の開大 (図10)²³⁾¹⁸⁾

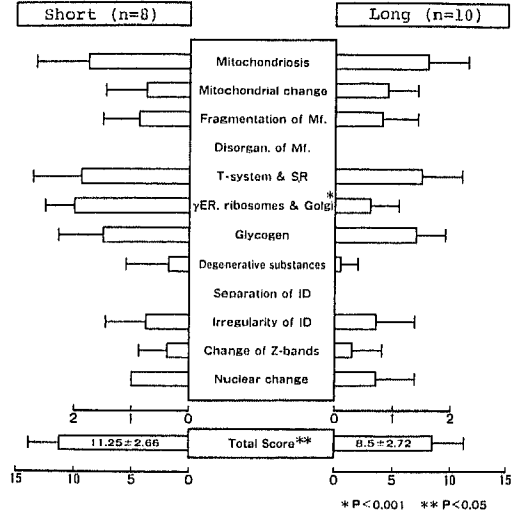


図15 急性心不全 (short: n=8) および慢性心不全 (long: n=10) 状態における心筋細胞内の超微形態学的所見の病変度スコアを項目別に平均値±標準偏差値によって比較検討した結果を示す図 (Sekiguchiら)¹¹⁾。

両群の標本は採取条件を一定にするために、心臓手術中に採取された左室内膜心筋生検のものとし、標本は大動脈弁ないし僧帽弁疾患における状態のものとした。*を示した部分が両群間に差異を生じたことを示す。

これがあると細胞の虚血性病変を考えるほか、心筋細胞間の収縮伝達障害と関連づけられる。

7 機能増大性病変 (図4-図6)²⁾⁹⁾¹⁸⁾

心筋細胞内の粗面小胞体の発達、遊離リボゾームの増加、Golgi野の増加、ライソゾームの活性化などがあげられる⁹⁾。

8 浮腫性病変¹⁾²⁾⁸⁾

心筋細胞内および間質の浮腫、間質毛細管内皮細胞の腫大(微小循環障害を生じ得る)に注目する。これらは心筋収縮に対し不都合な病変となる。

9 その他²⁾⁹⁾¹⁸⁾

核の種々変性像が著明なことがある (図9)。

他にも表2の1~12以外でこれらに匹敵する病変があれば、随時組み入れて病変時につけ加える。この際、表2の1~12と同等の病変意義を有するものとする必要がある。

B 超微形態的心筋収縮不全度(UCFI)の設定と心筋症患者の血行動態および生命予後との関係⁷⁾

電顕では間質の病変のすべてを定量化して心機能と

の関連の基礎病変として認識することは非常に難しい。それには光顕的（病理組織学的）判定のほうがより正確である。そこで電顕的に心筋細胞内の変化と毛細血管の病変をみて心筋の病変度を知るための指標を案出した次第である。

すなわち、①筋原線維の断裂、②ミトコンドリアの腫大やクリスタの融解、③細胞内浮腫、④間入板の開大、⑤毛細血管内皮細胞の腫大、⑥変性物質の沈着増量の6項目にてultrastructural contractility failure index (UCFI: 超微形態的心筋収縮不全度)を同様な評点法で算出、これが心機能、ことに左室駆出率やmean circumferential shortening rate (MCSR)、予後などと密接に関連することを知った。すなわちDCMでは10/15例(66.7%)がUCFI 5点以上、HCMでは0/26例(0%)であった⁹⁾。

C 続発性心筋肥大と特発性心筋肥大との比較に定量化学試案を応用した研究⁹⁾

外科的処置を必要とする先天性心疾患や弁膜疾患において心筋障害因子の検討に心筋生検が形態学的裏づけを与えるのではないかと考え、系統的に各種の肥大心筋について著者らの評価法による半定量的評価を行ってみた(図14)。この課題についてMeersonの心不全病期分類(表4)が有用なので用いた。まずファロー4徴症の右室心筋を年代別に分けてみると10歳台前半までの頃には著しい肥大増生期(Meersonの第I期)の所見と考えられるミトコンドリアの増生、蛋白合成の増大、ゴルジ装置の発達など旺盛な代謝亢進がうかがわれるが、10歳台後半から20歳を過ぎた群では臨床的にかなり重症度が進んだものであっても一見正常と思えるほどミトコンドリアと筋原線維とのバランスがとれているようにみえることがあった。これは代償期(第II期)にあるものと解釈される。僧帽弁狭窄症の右室の場合には肺動脈圧や左房圧がほとんど正常である症例においても筋原線維の断裂やミトコンドリアの腫大、崩壊など不全心筋をうかがわせる病変をみ、かつ肺高血圧合併例にてむしろ病変が強くないようにみえることなどを観察、経験を積んでくると、肥大増生と不全心筋とは時期的にあるサイクルを持ちながら変遷をくり返しているのかと推定せられる。井上⁹⁾は、僧帽弁狭窄症例の右室生検の電顕像の中で肺高血圧の有無による病変の差異は明らかでなかったとしているが、見かけ上は病変が強くなくても代償能力の末期にあり、直ちに不全心筋におちいる可能性を持っているのではないかと考えてみる必要がある。

D 急性心不全と慢性心不全における心筋細胞病変の半定量的比較検討(図15)¹¹⁾

急性と慢性心不全の左室心筋について心臓外科手術中に心内膜心筋生検を行い、両者の電顕所見を比較したところ、急性または短期の左室負荷心(n=8)では心筋細胞内の粗面小胞体、リボソーム、Golgi装置などの増生が慢性群(n=10)よりも多く、Meersonの第I期に相当することがわかった。電顕所見のtotal scoreも急性群で 11.3 ± 2.7 であり、慢性群のそれは 8.5 ± 2.7 であり(p<0.001)、慢性群ではMeersonの第II期を示している傾向が強いことがわかった。第III期になれば図1,2に示すような所見となる。

ここでMeerson¹²⁾の代償および非代償性病変とに分けて心不全を考える見解が非常に役に立つことが分かった。これを電顕所見と関連づけてみるとそれがよく呼応する。図12と図13にその代表的な電顕像を示すが、代償期にあるものは同じ拡張型心筋症(DCM)例でも超微形態像はよく保たれ、一見なんでもないような正常に近い病変を呈していた。しかし、心筋細胞は光顕的に肥大像を呈していたのである。一方、心不全が高度の症例では心筋収縮の基本である筋原線維が消失化し、変性物質も沈着し、心筋収縮に重大な障害を及ぼす可能性があることは明らかである。これは形態学的病態把握がいかほど有意義であるかということを実に示すものとして注目されている。

IV 考 案

心内膜心筋生検所見の電顕像を単に描写したり、臨床的問題と関連づけた研究はいくつかみられるが²⁾、生検所見を半定量化して患者の臨床的病態や予後との関連を数量的に示した研究論文はほとんどみられない¹²⁾⁹⁾¹⁷⁾。その中の1つBaandrupら¹⁷⁾の論文では関連づけはなかったとしている。そこで私どもの研究成果を示し、この問題が他の研究者によっても評価されることを期待したい。

V 要 約

心内膜心筋生検法による心筋細胞の電顕的検査は、患者の病態や予後を知るのに有用であることを17年間にわたる研究を通じて経験した。

その基本となる心筋細胞病変の読みを統一化するため、320症例の観察結果をもとに病変度判定のための基準写真を示して解説した。

その結果、超微形態的心筋収縮不全度(UCFI)、統

発性心筋肥大と特発性心筋肥大との半定量的比較、急性心不全と慢性心不全の心筋病変の半定量的比較などの客観的数量化が可能であった。病変は非特異的なものが大部分であるが、それを理由に無用であるとする見解には賛成できないと結論する。

謝 辞

稿を終るに臨み、終始御協力頂いた東京女子医大心

研研究部電顕室小野哲郎、阿部一彦、渡辺幸任、長尾博明技師ら、信州大学医学部総研亀谷清和技師、第1内科田中祐子技師、堀井美佐子学士らに感謝する。

本研究は日本心臓血圧研究振興会および厚生省特定疾患調査研究特発性心筋症研究費の援助によって行われたものであり、ここに感謝の意を表する。

文 献

- 1) 関口守衛, 廣江道昭, 西川俊郎, 森本紳一郎, 布田伸一, 矢崎善一: 心内膜心筋生検法による生検心筋の病理組織学的診断—その基準とその定量化試案—. 基礎と臨床 30: 9-35, 1996
- 2) Fowles RE (ed): Cardiac Biopsy. Futura, Mount Kisco, NY, 1992
- 3) Kawamura K, James TN: Comparative ultrastructure of cellular junctions in working myocardium and the conduction system under normal and pathologic conditions. J Mol Cell Cardiol 3: 31-60, 1971
- 4) 井上啓造: 特発性心筋症および僧帽弁狭窄症における生検心筋の電子顕微鏡的研究. Jpn Circ J 35: 1309-1342, 1971
- 5) Sekiguchi M: Electron microscopical observations of the myocardium in patients with idiopathic cardiomyopathy using endomyocardial biopsy. J Mol Cell Cardiol 6: 111-122, 1974
- 6) 関口守衛: 心内膜心筋生検法による生検心筋の電顕的診断の基準とその定量的試案. 厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班, 昭和52年度研究報告集, pp 94-107, 1977
- 7) Sekiguchi M, Haze K, Hiroe M, Konno S, Hirosawa K: Interrelation of left ventricular function and myocardial ultrastructure as assessed by endomyocardial biopsy. Comparative study of hypertrophic and congestive cardiomyopathies. In: Kobayashi T, Ito Y, Rona G(ed), Recent advances in studies on cardiac structure and metabolism, vol 12, pp 327-334, University Park Press, Baltimore, 1978
- 8) 関口守衛, 阿部一彦, 渡辺幸任, 長尾博明, 干 祖照: カテーテル心生検による心筋疾患の電顕的観察. 細胞 16: 140-147, 1984
- 9) 関口守衛, 西川俊郎, 森本紳一郎, 干 祖照, 西野 宏, 廣江道昭, 布田伸一: 肥大心をめぐる 6. 肥大心の病理学. 医学のあゆみ 135: 378-390, 1985
- 10) 関口守衛, 佐藤洋子, 長尾博明, 小松敬子: I 臓器別生検-1・心臓(心筋). 臨床と研究 31: 1165-1176, 1987
- 11) Sekiguchi M, Nishino H, Nishikawa T, Morimoto S, Hiroe M: Age associated myocardial changes in various heart diseases. A clinicopathologic analysis in biopsied and autopsied myocardium. Jpn Circ J 50: 1023-1032, 1986
- 12) Meerson FZ: The myocardium in hyperfunction, hypertrophy and heart failure. Circ Res 25 [Suppl II]: 1-163, 1969
- 13) Legato MJ: The myocardial cell: New concepts for the clinical cardiologist. Circulation 47: 731-735, 1972
- 14) Legato MJ: Ultrastructure of the atrial, ventricular, and Purkinje cell, with special reference to the genesis of arrhythmias. Circulation 47: 178-189, 1973
- 15) Ferrans VJ, Jones M, Maron BJ, Roberts WC: The nuclear membranes in hypertrophied human cardiac muscle cells. Am J Pathol 78: 427-460, 1975
- 16) Maron BJ, Ferrans VJ, Roberts WC: Ultrastructural features of degenerated cardiac muscle cells in patients with cardiac hypertrophy. Am J Pathol 79: 387-434, 1975

- 17) Baandrup U, Florio RA, Olsen EGJ : Electron microscopic investigation of endomyocardial biopsy samples in hypertrophy and cardiomyopathy. A semiquantitative study in 48 patients. *Circulation* 63 : 1289-1298, 1981
- 18) Ferrans VJ : Ultrastructural pathology of the heart. In : Trump BF, Johns RT (eds), *Diagnostic Electron Microscopy*. vol 4, pp 319-473, John Wiley & Sons, 1983

(7. 12. 15 受稿)
