

左右心室心内膜下における脂肪組織の 分布に関する基礎的研究

—— 剖検例と生検例における検討 ——

前 澤 秀 彦

信州大学医学部第1内科学教室

(主任: 関口 守衛教授)

Basic Study on the Distribution of Fatty Tissue in the Left and Right Ventricular Subendocardial Layer Using Autopsy and Biopsy Specimens

Hidehiko MAEZAWA

Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine

(Director: Prof. Morie SEKIGUCHI)

Arrhythmogenic right ventricular dysplasia (ARVD) is considered a disease with clinically evident ventricular tachycardia where fatty tissue and interstitial fibrosis in the myocardium are prominently observed. Quantitative evaluation of the existence of fatty tissue in the biopsy specimens has not been established to date. Therefore, a systematic study was done employing autopsied hearts where no apparent heart disease was noticed ($n=50$). The entire endomyocardial layer of up to 3mm from the inner surface of the bilateral ventricles in the area up to 1.5cm above the apex of the heart, and also the entire inner layer of the outflow tract of the right ventricle 1.0cm below the pulmonary valves, were used for the study and the specimens were quantitatively evaluated by a computed picture analyzer. In 50 autopsied hearts with no evidence of disease, fatty tissue in the subendocardial layer was $2.06 \pm 3.47\%$ in the right ventricular apex (RVA) and $0.28 \pm 0.71\%$ in the left ventricular apex (LVA). The right ventricular outflow (RVO) revealed $2.18 \pm 3.24\%$. Therefore the RVA and the RVO showed a higher incidence of fatty tissue than the LVA ($p < 0.01$). In the study of endomyocardial biopsy specimens in hypertrophic cardiomyopathy (HCM; $n=42$), dilated cardiomyopathy (DCM; $n=56$) and ventricular tachycardia (VT; $n=39$ including ARVD and cases without ventricular dilatation), the incidence of fatty tissue in the entire specimen was found to be $1.91 \pm 5.50\%$, $1.79 \pm 8.19\%$, $6.37 \pm 12.60\%$ respectively, with the highest incidence in the VT group ($T < 0.025$). The percentage of interstitial fibrosis in the myocardium amounted only to 0.1%. However, interstitial fibrosis in VT cases ($6.03 \pm 9.17\%$) was much more advanced than that in HCM or DCM. We can conclude that the detection of advanced fatty tissue with concomitant interstitial fibrosis signifies the presence of ARVD. *Shinshu Med J* 42: 9-26, 1994

(Received for publication September 28, 1993)

Key words: arrhythmogenic right ventricular dysplasia, ventricular tachycardia, intramuscular fatty tissue, fatty tissue in autopsied hearts, endomyocardial biopsy

不整脈原性右室異形成症, 心室頻拍症, 心筋内脂肪組織, 剖検心における脂肪組織, 心内膜心筋生検

別刷請求先: 前澤 秀彦

〒390 松本市旭3-1-1 信州大学第1内科学教室

I 緒言

不整脈原性右室異形成症 (arrhythmogenic right ventricular dysplasia, ARVD, Fontaine, 1977)¹⁾²⁾は、臨床的に右室起源の心室性不整脈、ことに左脚ブロック型の持続性の心室性頻拍症 (ventricular tachycardia) や心室性期外収縮 (premature ventricular contraction) を主徴とする疾患である。ARVD は右室腔の著しい拡大または右室収縮異常を示し、不整脈による突然死や心不全をおこす特殊な心筋疾患として近年注目されている³⁾⁴⁾。病理学的には、右室壁全般に観察される脂肪組織の増加、心筋細胞の肥大と変性、間質の線維化などを特徴とし、これが不整脈の引き金となると見なされている。なお、右室のみならず、左室にも同様の病変が認められることが報告されている^{5)~7)}。また Uhl's anomaly など、病理組織学的に類似の他の疾患との異同が問題となっている⁸⁾⁹⁾。一方、Sekiguchi ら¹⁰⁾の報告では、特発性心室性頻拍症 (idiopathic ventricular tachycardia, IVT) 例にも右室壁に高頻度に脂肪組織の存在を見出していることから、ARVD

症例や IVT 例をも含めた新たな概念として、関口らが提唱している不整脈、伝導障害を主徴とする心筋症 (Electric disturbance type of cardiomyopathy, ECM) の中に、ARVD 症例や IVT 例を包含して検討する必要性が出てきた^{11)~13)}。最近、ARVD 症例や IVT 例における突然死の原因である不整脈の治療に対して、薬物療法のみならず心臓外科手術¹⁴⁾やカテーテル焼灼術¹⁵⁾¹⁶⁾による積極的な治療が行われているが、そのために心内膜心筋生検^{17)~19)}によって ARVD に特徴的な病変があるかどうかについて診断する必要性が生じてきた。そこで、ARVD 病変として比較的特徴的とされる右室壁における脂肪組織の存在について、その出現頻度や病変の内容をどのように評価したらよいか、剖検心や心内膜心筋生検例を用いて検討した。

II 材料と方法

A 剖検心

材料は、信州大学医学部第2病理学教室にて病理解剖された症例のうち、臨床的に明らかな心疾患の既往がないホルマリン固定された心臓50例を用いた。症例

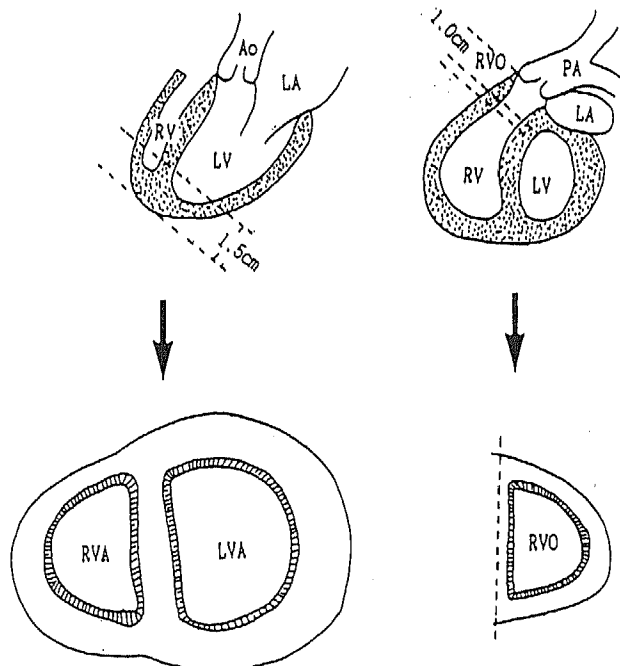


Fig. 1 Method of examining the autopsied hearts. Level of cutting sites and the range of the histological investigations in the right ventricular apex (RVA) and left ventricular apex (LVA) as well as right ventricular outflow (RVO) are shown.

の平均年齢は 62.7 ± 16.1 歳(20~101歳)で、男性32例(61.2 ± 18.6 歳)および女性18例(65.2 ± 9.6 歳)である。心内膜心筋生検における標本採取部位や Marcus ら²⁾が報告している triangle of dysplasia (右室流入路、右室心尖部、右室横隔面)の特殊性を考慮して、心尖部より1.5cm上方の位置で心臓を横断し、左室と右室の全周について組織切片を作製した。また、肺動脈弁より1cm下方においてやはり輪切り切片を作成し、その部分を右室流出路の検索標本とした(Fig. 1)。各標本組織から型通りのヘマトキシリン-エオジン染色標本を作成した。標本上の心内膜下より3mmの深さまでの範囲について、50 μ m四方のマスキングのマイクロメーターを用いて、マスキングを数えることにより面積を算出し、%表示した。計測された脂肪組織の割合と、年齢、性別、心重量、肥満度、症例の入院時の血清総コレステロール値、中性脂肪値および抗癌剤の使用の有無との関係が、脂肪組織の存在と関連がないか検討した。また同材料における心内膜下の脂肪組織の分布の仕方により、大きく①心内膜型(endocardial type)、②心筋内型(intramuscular type)および③心外膜型(epicardial type)に分類した(Fig. 2)。図に示すように、心内膜型は心内膜の直下に分布する脂肪組織である。心筋内型は心筋の中層に分布する脂肪組織で、心筋内の血管などと関係なく単独で存在する心筋内単独型と、心筋内に分布する小血管の周囲に見られる心筋内血管周囲型に分けた。そして、心外膜型は、心外膜側に通常存在する脂肪組織より連続していると考えられる脂肪組織で、心外膜側の脂肪組織との境界をはっきりしないものを心外膜びまん型、また心外膜側にあり、境界が比較的明らかなで孤立しているものを心外膜単独型とそれぞれ命名した。その分布について、左室、右室および右室流出路で比較した。また心内膜型、心筋内型および心外膜に存在する脂肪組織について、構成している脂肪細胞の各200個、計600個について、その短径をそれぞれについて400倍の視野でマイクロメーターにて計測し、平均値を求めた。また標本中の心筋生検採取部位と見なされる心内膜面に、無作為に米粒大程度の大きさの印をつけ、模擬心内膜心筋生検とし、その中の脂肪組織の占める割合を、%表示した。次に同検体についてアザン・マロリー染色標本を用い、心内膜心筋生検該当部位におけるある一定の面積(10 \times 3mm²)の標本中の線維化部位の面積を計測し、%表示した。統計処理は Student's t-test によった。

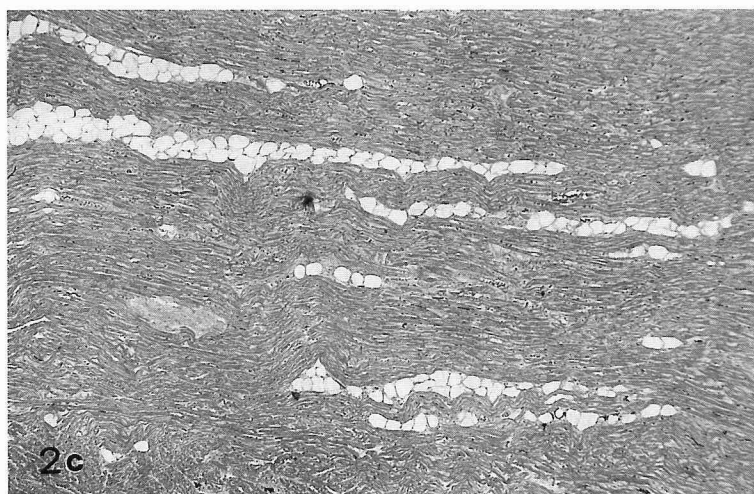
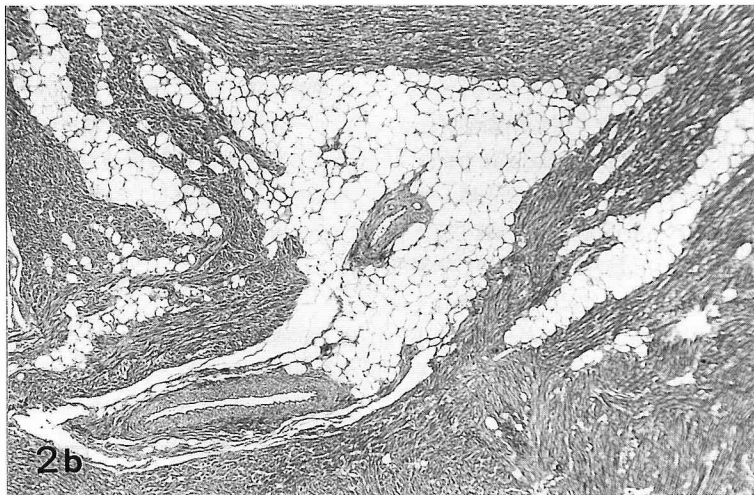
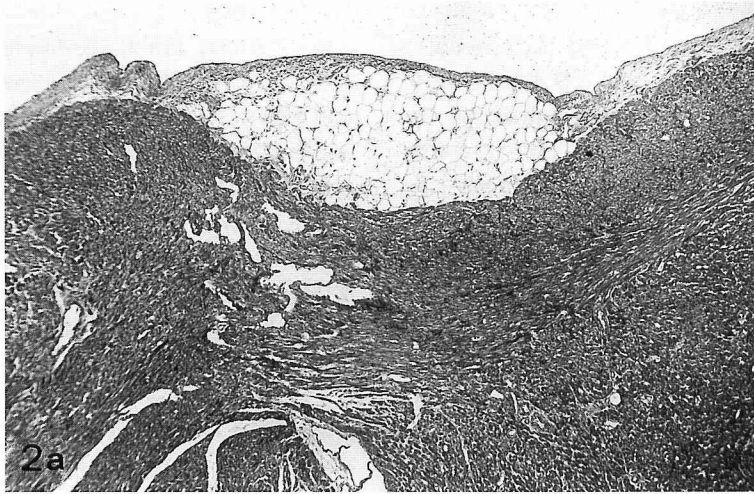
B 心筋生検例

検索対象には、信州大学医学部附属病院第1内科、その関連病院および協力施設にて心臓カテーテル検査に引き続いて行われた心内膜心筋生検材料を用いた。その総検体数は137個で、その内訳は、臨床的に診断された ARVD および IVT で心室性頻拍症を呈する群(以下 VT 群) 39個、肥大型心筋症(hypertrophic cardiomyopathy, 以下 HCM) 42個(右室25個、左室17個、平均年齢は男: 54.2 ± 11.2 歳、女: 63.4 ± 11.4 歳)、拡張型心筋症(dilated cardiomyopathy, 以下 DCM) 56個(右室39個、左室17個、平均年齢は男: 55.9 ± 14.6 歳、女: 58.6 ± 10.0 歳)について、剖検例と同様にヘマトキシリン-エオジン標本を用いた。その標本に対し、画像解析装置(武藤工業 Degigrammer model G)を用いて生検組織全体に対する脂肪組織の占める割合を計測し、%表示した。また上記3群について無作為に脂肪細胞の短径を剖検例と同様の方法で測定した。また、同検体を用いてアザン・マロリー染色標本を作製し、検体全体に対する線維化の占める割合を画像解析装置(武藤工業 Degigrammer model G)で計測し、%表示した。統計処理は Wilcoxon 法によった。

III 結 果

A 剖検心

今回用いた剖検心の心重量と左右心室の壁の厚さは Table 1 の通りである。原疾患の内訳は Table 2 に示すように、上皮性悪性腫瘍33例、非上皮性悪性腫瘍7例およびその他の疾患10例である。各症例の心内膜面より3mmまでの深さにおける脂肪組織の占める割合を計測したところ、左室壁 $0.28 \pm 0.71\%$ 、右室壁 $2.06 \pm 3.47\%$ および右室流出路 $2.18 \pm 3.24\%$ で、左室壁に比し右室壁および右室流出路において脂肪組織の占める割合が多かった(Table 3)。これは危険率1%で有意差が認められた。年齢との関係(Table 4)では、50歳未満の群、50歳以上75歳未満の群および75歳以上の群の3群に分けて比較すると、左室壁と右室流出路については、年齢の増加に従って、脂肪組織の増加する傾向が認められた。しかし、統計的な有意差はみられなかった。性差(Table 5)については、右室流出路においてのみ女性に脂肪組織が多く、危険率5%で有意差が認められた。心重量との関係(Table 6)では、心重量が増加するにつれ脂肪組織の量も増加する傾向がみられるが、個々のばらつきも多く、統計学



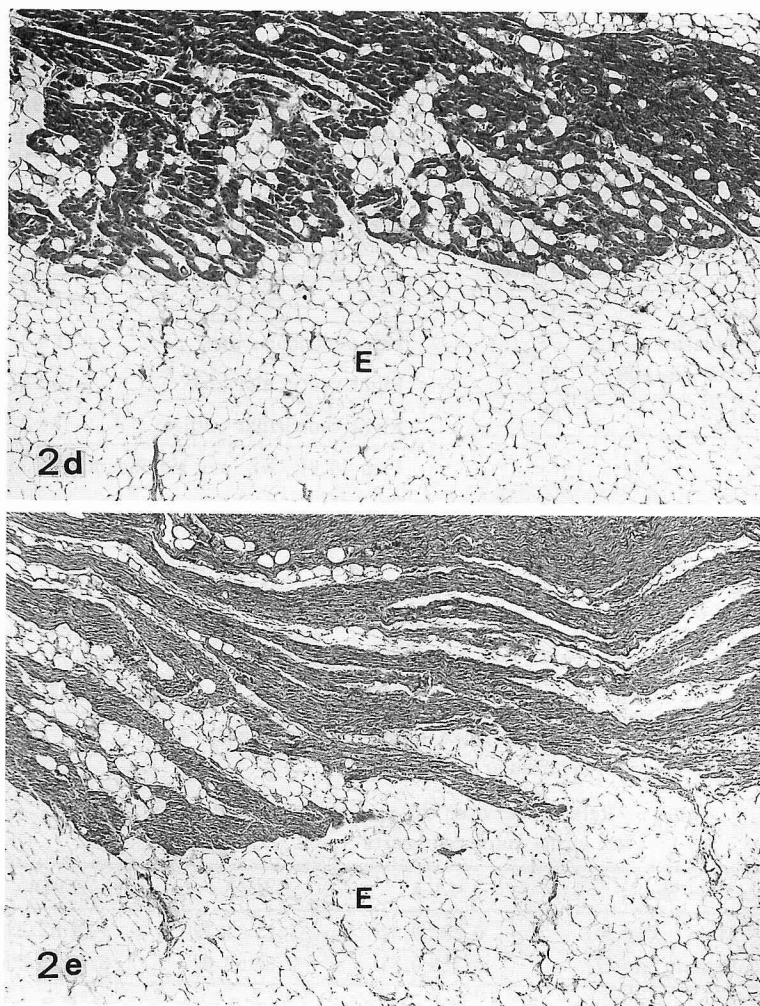


Fig. 2 Types of distribution of fatty tissue in the autopsied hearts
(H-E stain, $\times 13.2$)

- a : endocardial type
- b : intramuscular (perivascular) type
- c : intramuscular (isolated) type
- d : epicardial (isolated) type
- e : epicardial (massive) type
- E : epicardial fatty tissue

Table 1 Breakdown of the autopsied cases

	Male (n=32)	Female (n=18)	Total (n=50)
Mean age (yrs)	61.2±18.6	65.4± 9.6	62.7±16.1
Mean heart weight (g)	339.6±82.2	323.9±82.6	331.9±82.9
Mean thickness (mm) of LV	12.8± 2.6	14.5± 3.4	3.9± 3.0
Mean thickness (mm) of RV	3.6± 1.2	3.3± 0.7	3.5± 1.1

LV : left ventricle, RV : right ventricle

Table 2 Basic diseases of the autopsied cases

	No. of cases
Epithelial neoplasms	33
Non-epithelial neoplasms	7
Other non-neoplastic diseases	10
Total	50

Table 3 Incidence of fatty tissue (%) in the subendocardial layer of the autopsied hearts

Location	Fatty tissue (%)
Left ventricular apex :	0.28±0.71
Right ventricular apex :	2.06±3.47
Right ventricular outflow :	2.18±3.24

* : p<0.01, NS : not significant

Table 4 Relation between the percentage of fatty tissue (%) and ages in the autopsied hearts

Ages (yrs)	LVA	RVA	RVO
<50 (n= 8)	0.01±0.25	1.51±1.78	1.62±2.53
50~74 (n=31)	0.25±0.63	1.94±2.86	2.16±2.75
75≤ (n=11)	0.52±1.04	0.96±1.08	2.13±3.43

LVA : left ventricular apex, RVA : right ventricular apex

RVO : right ventricular outflow

Table 5 Relation between the percentage of fatty tissue (%) and sex in the autopsied hearts

Sex	LVA	RVA	RVO
Male (n=33)	0.25±0.64	1.13±1.29	1.37±2.33
Female (n=17)	0.31±0.83	2.80±3.67	3.45±3.29

Table 6 Relation between the percentage of fatty tissue (%) and heart weight in the autopsied hearts

Heart weight (g)	LVA	RVA	RVO
Under 250 (n= 6)	0.23±0.49	0.72±0.90	0.49±1.04
250 ~ 450 (n=37)	0.24±0.61	1.45±1.61	1.88±2.54
Over 450 (n= 7)	0.68±1.30	6.32±7.53	4.06±6.24

Table 7 Relation between the percentage of fatty tissue (%) in the autopsied hearts and the obesity expressed by Brocca's obesity index of the autopsied cases

Obesity index (%)	LVA	RVA	RVO
Under -10 (n=15)	4.53±4.55	5.87± 4.67	2.86±3.57
-10 ~ +10 (n=15)	3.60±5.04	11.53±13.03	7.27±6.96
Over +10 (n= 4)	6.00±3.92	24.75±19.05	5.50±7.14

Table 8 Relation between the percentage of fatty tissue (%) in the autopsied hearts and serum total cholesterol in the autopsied cases

T Chol	LVA	RVA	RVO
Low level (n= 7) (Under 120 mg/dl)	0.12±0.25	1.61±1.40	1.72±2.15
Normal range (n=41) (120~240 mg/dl)	0.29±0.76	2.12±3.75	2.27±3.45
T chol : serum total cholesterol			

Table 9 Relation between the percentage of fatty tissue (%) in the autopsied hearts and serum triglyceride in the autopsied cases

TG	LVA	RVA	RVO
Normal range (n=28) (30—150 mg/dl)	0.35±0.90	2.81±4.34	2.81±1.70
High level range (n=13) (Over 150 mg/dl)	6.08±0.26	1.39±1.70	1.99±2.39
TG : serum triglyceride			

Table 10 Relation between the percentage of fatty tissue (%) in the autopsied hearts and anti-cancer drug administrations in the autopsied cases

Anti-cancer drugs	LVA	RVA	RVO
(+) (n=22)	0.30±0.76	1.43±2.03	2.35±2.84
(-) (n=28)	0.26±0.69	2.56±4.24	2.13±3.62

Table 11-a Percentage incidence of epicardial, intramuscular and endocardial types of the fatty tissue in autopsied hearts

Type	Location	Fatty tissue (%)		
Epicardial	RVA (n=50)	0.50±0.77] NS] **] **
	RVO (n=48)	0.47±0.87		
	LVA (n=50)	0.06±0.43		
Intramuscular	RVA (n=50)	0.18±0.32] **] *] *
	RVO (n=48)	0.59±0.98		
	LVA (n=50)	0.07±0.20		
Endocardial	RVA (n=50)	0.28±0.75] NS] NS] *
	RVO (n=48)	0.10±0.23		
	LVA (n=50)	0.05±0.12		

NS : not significant, * : p<0.05, ** : p<0.01

Table 11-b (LVA)

No.	Endocardial	Int-iso.	Int-peri.	Epi-iso.	Epi-mass.
1	1				
2		2			
3			1		
4					
5	1				
6	1				
7					
8		2	1		
9					
10					
11	1		1		
12			1		
13					
14	2		1		
15	5				
16					
17					
18					
19					
20					
21		3	1		
22	1				
23					
24					
25	1				
26	1				
27	1		1		
28					
29					
30					
31	1				
32					
33					
34					
35	1				
36					
37					
38					
39			1		
40					
41					
42					
43			3		
44	1	1			
45			1		
46					
47			1		
48			1		
49			1		
50					

Table 11-b (RVA)

No.	Endocardial	Int-iso.	Int-peri.	Epi-iso.	Epi-mass.
1	2	6			
2					
3	2		1		
4	2	1			
5'			5		
6	4		3		
7	2	2		1	1
8			1		2
9	2		2		
10			2		
11		1		1	
12		4		4	
13		4	1	3	
14	1	4			1
15	5	3	1		
16					3
17		6		1	
18	1	2	1		
19		1			
20					
21				4	
22	5		4		U
23		4			
24					
25					
26	4	2	2		
27	1	1			
28	3				
29	5			4	1
30					
31	1		4		
32	1		1		
33	5		2		
34			4		
35	1				
36					
37					
38	2			1	
39					
40					
41					
42					
43					
44	2	U		U	
45			2		
46					
47	1	7	3		
48		U			
49					
50					

Table 11-b (RVO)

No.	Endocardial	Int-iso.	Int-peri.	Epi-iso.	Epi-mass.
1		1	3		3
2					
3	3	1	3		1
4			1		3
5			5		1
6		1	3	1	
7		16	3		3
8			3		
9	1	2			
10			3		
11	1	4	1		
12		2	4		
13			1		
14	9	3	4		
15	5				1
16	5				1
17					4
18		2	2	2	1
19					
20					
21			3	U	
22					
23					
24				1	
25				1	1
26				2	1
27			1	1	
28	2		1	1	
29			4		
30					
31			1		
32		1	3		
33					
34					
35			1		
36					
37					
38	1		1	1	
39					
40					
41					
42					
43			6		
44	2	U		U	
45					
46					
47	1	7	3		
48		U			
49					
50					

RVA : right ventricular apex
 RVO : right ventricular outflow
 LVA : left ventricular apex
 Endocardial : endocardial type
 Int-iso : intramuscular type (isolated subtype)
 Int-peri : intramuscular type (perivascular subtype)
 Epi-iso : epicardial type (isolated subtype)
 Epi-mass : epicardial type (massive subtype)
 U : too numerous to count

Table 12 Cell size of the fatty tissue in the autopsied and biopsied specimens

cases	Type or disease	Cell size (mean diameter, μm)
Autopsy	Epicardial	34.8 ± 3.7
	Intramuscular	29.9 ± 3.8
	Endocardial	33.7 ± 5.3
Biopsy	V T	32.5 ± 15.4
	HCM	32.1 ± 6.0
	DCM	25.7 ± 3.9

V T : idiopathic ventricular tachycardia including arrhythmogenic right ventricular dysplasia

HCM : hypertrophic cardiomyopathy

DCM : dilated cardiomyopathy

Table 13 Incidence of the amounts of fatty tissue in the subendomyocardial biopsy specimens simulated on the autopsied hearts

Location	Fatty tissue (%)		
Left ventricular apex :	0.22 ± 0.67] *] NS]]**
Right ventricular apex :	1.51 ± 3.20		
Right ventricular outflow :	1.87 ± 3.56		

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, NS : not significant

Table 14 Amount of interstitial fibrosis in each site of the autopsied hearts

Location	Fibrosis (%)		
Left ventricular apex :	0.12 ± 0.34] NS] NS]] NS
Right ventricular apex :	0.15 ± 0.58		
Right ventricular outflow :	0.04 ± 0.08		

NS : not significant

的には有意差はみられなかった。Broccaの変法による肥満度-10%以下の群 (Table 7) と入院時血清総コレステロール低値群では、脂肪組織の量が少ない傾向を示したが、やはり有意差はなかった (Table 8)。入院時血清中の中性脂肪値 (Table 9)、抗癌剤の使用の有無 (Table 10) との関連は特に認められなかった。左室壁、右室壁および右室流出路における脂肪組織の分布の仕方から、心内膜型、心筋内型および心外膜型について測定した結果を Table 11-a に示す。心筋内型は、左室壁に比し、右室 ($p < 0.05$) および右室流出路 ($p < 0.05$) で多く観察された。右室では、左室

に比較して心内膜型の脂肪組織が多く、1%の危険率で有意差を認めた。また右室壁および右室流出路では心外膜型が多かった。Table 11-b に各症例の脂肪組織の分布の様式を示す。脂肪組織を構成している脂肪細胞の短径の計測結果は Table 12 で、心外膜型、心筋内型、心内膜型の各大きさはいずれも比較的均一で、3群間で統計学的にも差異はみられなかった。心筋生検該当部位での模擬心筋生検における脂肪組織の占める割合は、左室壁 $0.22 \pm 0.67\%$ 、右室壁 $1.51 \pm 3.20\%$ および右室流出路 $1.87 \pm 3.56\%$ であった (Table 13)。すなわち、模擬心内膜心筋生検においても、剖検例と

Table 15 Amount of fatty tissue in the biopsy specimens of three groups of patients

Disease	Location	Fatty tissue [Mean] (%)		
HCM(n=42)	LV(n=17)	0.59± 1.77] NS	* **
	RV(n=25)	2.81± 6.89		
DCM(n=56)	LV(n=17)	0] **	
	RV(n=39)	2.57± 9.75		
VT (n=39)	LV(n= 4)	12.67±22.27] **	
	RV(n=35)	5.28± 7.73		

HCM : hypertrophic cardiomyopathy, DCM : dilated cardiomyopathy

LV : left ventricular apex, RV : right ventricular apex

VT : idiopathic ventricular tachycardia including arrhythmogenic right ventricular dysplasia

* : T<0.025, ** : T<0.005, NS : not significant

Table 16 Amount of fatty tissue in the biopsy specimens in two groups of patients

Disease	Mean age (yrs)	Fatty tissue (%)	
IVT (n=12)	38.3± 9.3	12.57±16.71] *
[RV(n=12), LV(n= 0)]			
ARVD (n=27)	39.4±12.9	3.62± 9.39] *
[RV(n=23), LV(n= 4)]			

RV : right ventricle, LV : left ventricle

IVT : idiopathic ventricular tachycardia

ARVD : arrhythmogenic right ventricular dysplasia

* : T<0.025

Table 17 Amount of myocardial fibrosis in biopsy specimens in the 3 groups of patients

Disease	Location	Fibrosis	[Mean] (%)		
HCM(n=42)	LV(n=17)	2.02±5.55	[1.08±3.79]] NS] **
	RV(n=25)	0.45±1.70			
DCM(n=56)	LV(n=17)	4.02±9.12	[3.99±8.63]] *	
	RV(n=39)	3.91±7.61			
VT (n=39)	LV(n= 4)	0	[6.03±9.17]] *	
	RV(n=35)	6.72±8.29			

LV : left ventricle, RV : right ventricle

HCM : hypertrophic cardiomyopathy, DCM : dilated cardiomyopathy

VT : idiopathic ventricular tachycardia including arrhythmogenic right ventricular dysplasia

* : T<0.025, ** : T<0.005, NS : not significant

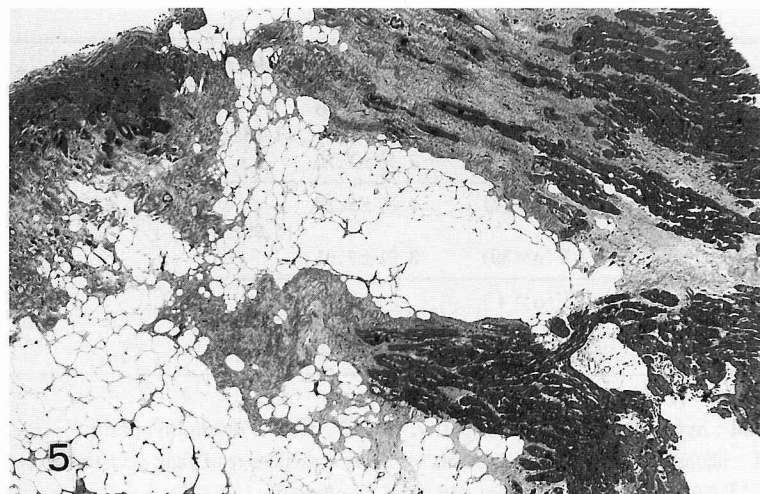
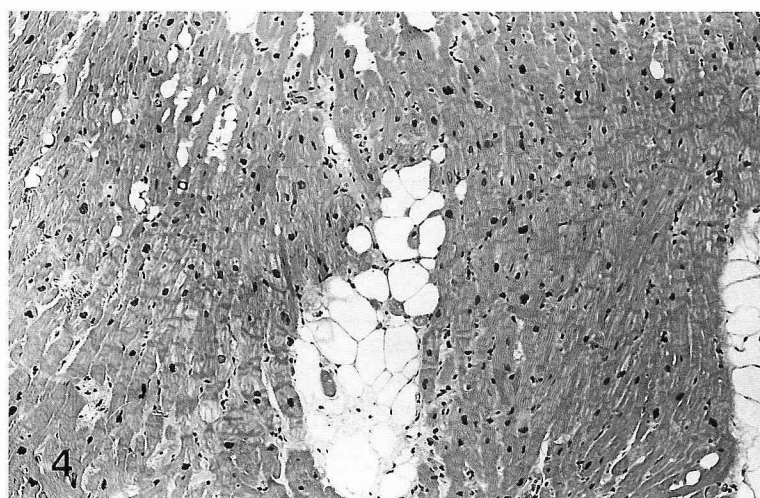
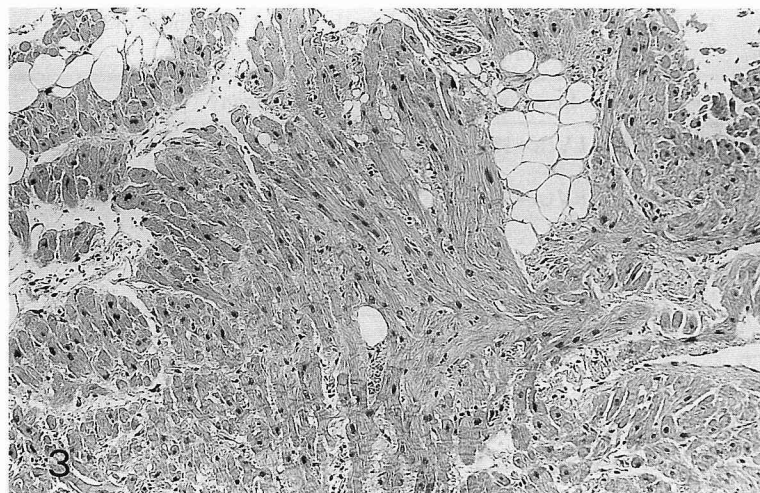


Table 18 Amount of myocardial fibrosis in biopsy specimens of 2 groups of patients

Disease	Mean age (yrs)	RV/LV	Fibrosis (%)	
IVT (n=12)	38.3±9.3	12/0	4.25±7.00] NS
ARVD (n=27)	39.4±12.9	23/4	6.91±10.16	

RV : right ventricle, LV : left ventricle

IVT : idiopathic ventricular tachycardia

ARVD : arrhythmogenic right ventricular dysplasia

NS : not significant

同様な傾向が認められ、左室壁と右室壁間 ($p<0.05$) および左室壁と右室流出路間 ($p<0.01$) には、脂肪組織が採取される割合に明らかな差が認められた。

次に検体内の線維化の分布は、左室壁 $0.12\pm0.34\%$ 、右室壁 $0.15\pm0.58\%$ および右室流出路 $0.04\pm0.08\%$ であった。すなわち、左室壁と右室壁間、右室壁と右室流出路間および左室壁と右室流出路間には有意差はみられなかった (Table 14)。

B 心筋生検例

心内膜心筋生検例の検体では、全体の面積に対して脂肪組織の占める割合を画像解析装置を用いて計測した結果、VT 群 ($n=39$) は、 $6.37\pm12.60\%$ 、HCM ($n=42$) では $1.91\pm5.50\%$ (左室 $n=17$, $0.59\pm1.77\%$ 、右室 $n=25$, $2.81\pm6.89\%$)、DCM ($n=56$) では $1.79\pm8.19\%$ (左室 $n=17$, 0% 、右室 $n=39$, $2.57\pm9.75\%$) であった (Fig. 3-5, Table 15)。VT 群は、対照としての HCM, DCM より脂肪組織の占める割合が多い傾向がみられた ($T<0.025$)。さらに VT 群のうち、IVT ($n=12$) $12.57\pm16.71\%$ 、ARVD ($n=27$) $3.62\pm9.39\%$ で、ARVD より IVT の方が脂肪組織の占める割合が高かった ($T<0.025$ 、

Table 16)。次に脂肪組織の大きさを右室標本のみから計測した結果、VT 群 32.5 ± 15.4 (μm)、HCM 32.1 ± 6.0 (μm)、DCM 25.7 ± 3.9 (μm) で、VT 群の脂肪組織の大きさは、明らかな有意差はみられなかったが、HCM と DCM に比し大小不同など不均一である傾向がみられた (Table 12)。心筋生検における線維化の占める割合は、VT 群 ($n=39$) $6.03\pm9.17\%$ 、HCM ($n=42$) $1.08\pm3.79\%$ 、DCM ($n=56$) $3.99\pm8.63\%$ であった (Table 17)。VT 群は、HCM や DCM に比し、線維化の占める割合が多かった ($T<0.005$, $T<0.025$)。なお、IVT ($n=12$) $4.25\pm7.00\%$ と ARVD ($n=27$) $6.91\pm10.16\%$ との間には有意差は認められなかった (Table 18)。

IV 考 察

ARVD の病理学的所見は、肉眼的には右室を中心に壁が薄く、さらに右室の拡張がみられること、病理組織学的には右室壁全体に脂肪組織の浸潤、線維化またはその混在、心内膜の肥厚、炎症性細胞浸潤などがあると報告されている¹⁾⁻⁵⁾²⁰⁾⁻²²⁾。心内膜心筋生検法は各種の心筋疾患の診断や病態把握に有用である事は示

Fig. 3 Example of the right ventricular endomyocardial biopsy in a case with HCM (72 y.o., female).

Bizarre myocardial hypertrophy with disorganization and a fatty tissue are observed (H-E stain, $\times 33$).

Fig. 4 Example of the right ventricular endomyocardial biopsy in a case with DCM (75 y.o., female).

A fatty tissue is observed (H-E stain, $\times 33$).

Fig. 5 Example of the right ventricular endomyocardial biopsy in a case with ARVD (57 y.o., male).

Diffuse fatty tissue infiltration associated with fibrosis is observed. Fat cells of large and small sizes can be observed (H-E stain, $\times 33$).

されているが、ARVD 例の生検心筋を診断する上で、検体に含まれる脂肪組織の意義の判定や評価について系統的報告がなされていないので、未だ一定の見解が得られていないのが現状である。生検心筋に占める脂肪組織の意義については、Thiene ら²³⁾は、sensitivity 50% で、検体中に 10% 以上存在すると ARVD を考慮すべきであるとしている。また、Dalla-Volta²⁴⁾によると、ARVD の心筋内における脂肪組織と線維化の存在は、sensitivity 70%, specificity 95% と報告しており、他の報告²⁵⁾²⁶⁾においては 5~60% と幅が広い。我々の成績では、ARVD を含む VT 群において、検体中の脂肪組織の占める割合は約 6% であり、これまでの報告の中では低値の部類である。VT 群の中で ARVD と IVT との比較では、IVT の方が、脂肪組織の占める割合は高いと言う結果が得られた。一方、菅原ら²⁷⁾による心室性期外収縮の重症度と脂肪組織の面積の割合に関する検討では、心内膜下の脂肪組織の量と心室性期外収縮の重症度との相関が認められた。したがって、ARVD と特発性の心室性頻拍症とは、観察時の病期の違いによるか、または単に右室腔の拡大のあるなしの違いで、両者が同一疾患である可能性が示唆される¹⁰⁾。今回の検討で、明らかな心疾患がないと考えられる剖検心で、程度の差はあれ、心外膜側と同様に心内膜下にも左室壁、右室壁および右室流出路に脂肪組織が存在する事が示された。このことは、ARVD の好発部位と言われている triangle of dysplasia を含む部位で測定した結果であるから、ARVD の診断にあたってはこのことを念頭におく必要がある。Strain ら²⁸⁾、Fontaine ら²⁹⁾は、ARVD における脂肪組織の浸潤などの特徴的変化は心筋の中、外層に著明であり、心内膜下層でも正常であることが少なかったと報告している。とくに病初期の場合、心内膜からのアプローチでは、sampling error をおこす危険性も考えられる。また、脂肪組織は、必ずしも心室壁にびまん性に生じるとは限らず、巣状ないし虫喰い状に存在する場合が多い。しかし明らかな心疾患のない例においても、右室、右室流出路のように壁の比較的薄い部分では、心外膜側よりの脂肪組織の浸潤がしばしば観察されるので問題となる。このことは右室壁および右室流出路において、有意に左室壁より多いことから明らかである。

Sons と Hoffmann²⁹⁾によると、心外膜における脂肪細胞の大きさと、他の体の各部分の脂肪組織の大きさととの差はないと報告している。我々の結果からも心

内膜型、心筋内型および心外膜型の 3 群の脂肪細胞の大きさには極端な差はなく、比較的均一であった。心筋内における脂肪組織の存在は、程度の差はあれ、心外膜組織²⁹⁾³⁰⁾と同様にその構成要素として考えることが必要である。また左室と右室の心筋内の脂肪組織の割合と、性差、肥満度および血清中の総コレステロールや中性脂肪値とは直接関係なく、加齢により多少増加することがわかった³¹⁾。このことは、右室と左室の発生学的な差異や²⁵⁾、遺伝的な素因に加えて³²⁾³³⁾、さらに心筋の脂肪変性によると考えられる後天的な要素も関与する可能性を示唆している³⁴⁾³⁵⁾。心筋細胞の脱落巣は、最終的には線維組織か脂肪組織によって置換されるものと考えられ³⁶⁾、心筋内に存在する脂肪は、一部心筋細胞の脂肪変性の結果生じた脂肪成分である可能性もある。また心筋生検例において、脂肪組織が存在する部位の周囲の心筋組織を観察すると、心筋細胞の融解、消失、好中球や小円形細胞浸潤、線維化などがみられる部分、つまり心筋炎³⁷⁾³⁸⁾や心筋炎後性変化 (postmyocarditic change, PMC)^{39)~41)}等が加わっていると考えられるところがある。つまりこのような部分の脂肪細胞は細胞径が小さく、先行する心筋細胞の変性によって生じた脂肪の蓄積したものである可能性がある。VT 群例の脂肪細胞の大きさを計測したところ、心筋細胞の肥大、配列の乱れ、断裂、消失などの観察される部位の近傍にある脂肪細胞は、対照群に比して大小不同が認められた。しかし統計学的有意差は認められなかった。心筋の変性部位から離れた部位では、比較的均一な成熟した脂肪細胞よりなり、明らかな心筋細胞の変性過程を見ることはできなかった。したがって、少なくとも光顕レベルでの観察では、脂肪細胞の集簇巣が心外膜側からの脂肪組織浸潤なのか、それとも心筋細胞の脂肪変性による結果なのかは鑑別不可能なことが多い。Masani ら⁴²⁾の報告によると、ARVD における右室壁における脂肪組織と線維化による置換は、心筋細胞の脂肪変性の結果によるということが電顕による検索で明らかにされており、変性した心筋細胞内に脂肪滴が増加してゆくことをとらえている⁴³⁾。このことから、ARVD における脂肪組織による心筋細胞の置換は、脂肪組織浸潤と脂肪変性の両方が関与している可能性が高い。

次に線維化についてであるが、線維化とは何らかの組織障害に引き続いて肉芽組織が形成され、やがて細胞成分が消失し、次第に膠原線維で置き換えられていく状態を指している言葉で、これには最終的な状態と

しての瘢痕とか膠原化などという状態も含められている⁴⁴⁾。線維組織は心筋組織の一構成要素として存在していることが知られているが、今回の検討のように、明らかな心疾患の既往のない症例においても、心内膜下や心筋内の血管周囲を中心としてごく少量であるが線維化は認められる。しかし、HCM、DCM および VT 群の病的心において、線維化が高頻度に観察された。HCM と DCM との比較では、HCM に比し DCM の方が線維化の占める割合が高かったが、これは DCM では心筋炎後性変化など多くの不明の原因による結果と考えられる。さらに VT 群のうち IVT と ARVD を比較すると、脂肪組織の占める割合が IVT では ARVD に比して有意に高く、線維化に関しては有意差は得られなかったが、IVT に比し ARVD の方が高かった。このことは、特発性の心室頻拍症を主徴とする IVT と ARVD とは実は同一疾患であるが、観察される時期の相違やそれに伴う若干の臨床像の相違により区別されている可能性が高い。少なくとも、今回我々が用いた生検心筋の IVT と ARVD の病理組織学的所見では、脂肪組織と線維化の分布と程度の差以外に区別されるべき特徴的な所見は認められなかった。また ARVD には小円形細胞などの炎症細胞浸潤が認められるという報告もあるが、著者の検体中には 1 例も認められなかった。VT または ARVD と報告されている症例の中には、いわゆる慢性心筋炎や心筋炎類似の症例が含まれている可能性があると考えられている⁴⁵⁾。このことに関しては、今後、一層の検討を要する。

関口ら⁴⁶⁾によると、心内膜心筋生検施行 1,255 例のうち 63 例が剖検されている。その生検所見と剖検所見の一致率について、脂肪組織についての検索はなされていないが、心筋細胞の肥大、錯綜配列、変性、線維化および心内膜肥厚では、64.6~91.9% の一致をみている。したがって、sampling error を考慮しても、生検例における脂肪組織の存在や線維化の程度は、剖検心においても類似している可能性がある。なお、今回の検討では、剖検例での面積の計測方法と生検例における計測方法とが異なり、同じに比較できないが、ある程度の傾向はつかめたものと考えられる。以上より、生検心筋を評価する際に、検体中の脂肪組織の存在はいくつかの点を考慮した上で評価を下す必要がある。つまり、①右室壁より採取された検体は、左室壁より採取された検体に比して脂肪組織が多く含まれている可能性があること、②検体中に脂肪組織が存在する場

合、脂肪組織と周囲組織の観察が必要である。特に右室壁では、心内膜型、心筋内血管周囲型および心外膜型の脂肪組織の存在は必ずしも異常所見とは言えず、むしろ心筋組織の、一構成要素ともいうことができる。③左室壁から採取される検体においては、右室壁より採取されるものより 1/7~1/10 程度の頻度で脂肪組織が採取される可能性があることを念頭におく必要がある。

したがって、心内膜心筋生検で ARVD を疑うときには、脂肪組織の占める割合のみを評価することは危険であり、心筋細胞自身が脂肪変性を生じる場合や心筋間質の線維化の分布や程度などの随伴所見も考慮して総合的に判断する必要がある。

V 結 語

心内膜心筋生検の診断における脂肪組織の意義を明らかにする目的で、心疾患のない剖検心 50 例と対照例を含む各種心疾患の心内膜心筋生検検体 137 個を用いて、そこに存在する脂肪組織の形態的特徴とその占める面積の割合、さらに心筋間質の線維化について検討し、以下の結論を得た。

- 1 明らかな心疾患のない剖検心において、ARVD の好発部位である triangle of dysplasia を含んだ心内膜下の脂肪組織の分布は、左室壁 $0.28 \pm 0.71\%$ 、右室壁 $2.06 \pm 3.47\%$ および右室流出路 $2.18 \pm 3.24\%$ を占めていた。すなわち、脂肪組織は、右室と右室流出路では、左室に比してより高頻度に認められた ($p < 0.01$)。
- 2 剖検心における脂肪組織の占める面積と、年齢、性差、肥満度、血清総コレステロール値、血清中性脂肪値および抗癌剤の使用の有無などとの関係では、明らかな相関関係は認められなかった。
- 3 脂肪組織の分布の仕方により、心外膜型、心筋内型および心内膜型に分類したところ、右室、右室流出路では心外膜型の占める割合が高かった。また右室では、左室に比して心内膜型が多かった。このことは心内膜心筋生検では、右室において脂肪組織が含まれてくる確率が高い可能性を示唆する。
- 4 剖検心において脂肪細胞の短径を計測したところ、心外膜型 $34.8 \pm 3.7 \mu\text{m}$ 、心筋内型 $29.9 \pm 3.8 \mu\text{m}$ および心内膜型 $33.7 \pm 5.3 \mu\text{m}$ であり、いずれの部位でも比較的均一であった。
- 5 剖検心の心内膜面で模擬心筋生検を行ったところ、検体中に認められた脂肪組織の占める面積の割合は、

左室壁 $0.22 \pm 0.67\%$ 、右室壁 $1.51 \pm 3.20\%$ 、右室流出路 $1.87 \pm 3.56\%$ であった。すなわち、左室に比し、右室 ($p < 0.05$) と右室流出路 ($p < 0.01$) で脂肪組織の占める面積の割合が多かった。

6 心筋生検例の検体中に占める脂肪組織の面積は、VT群 $6.37 \pm 12.60\%$ 、HCM $1.91 \pm 5.50\%$ およびDCM $1.79 \pm 8.19\%$ であり、VT群がHCMとDCMの両者に比し有意に多かった ($p < 0.01$)。

7 心筋生検を行ったVT症例全体 ($n=39$) のうち脂肪組織はIVTでは $12.57 \pm 16.71\%$ 、ARVDでは $3.62 \pm 9.39\%$ であり、IVTの方がARVDより脂肪組織の占める割合は高値であった ($p < 0.01$)。

8 VT、HCMおよびDCMの心筋生検例に認められた脂肪組織の中の脂肪細胞の短径は、それぞれ $32.5 \pm 15.4 \mu\text{m}$ 、 $32.1 \pm 6.0 \mu\text{m}$ および $25.7 \pm 3.9 \mu\text{m}$ で、剖検心と同様比較的均一で、統計学的有意差は認められなかった。

9 心筋生検検体中で線維化の占める割合は、

HCM $1.08 \pm 3.79\%$ 、DCM $3.99 \pm 8.63\%$ およびVT $6.03 \pm 9.17\%$ であった。なお、IVT $4.25 \pm 7.00\%$ に対して、ARVD $6.91 \pm 10.16\%$ で、線維化はARVDのほうが多かった。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました信州大学医学部第1内科学教室、恩師関口守衛教授ならびに同第2病理学教室、恩師発地雅夫教授に心から深謝致します。また本研究に際し適切な御教授、御助力をいただきました第2病理学教室伊藤誠講師をはじめとする諸先生、今井文衛元技官、羽山正義技官、岩原和江技官、市川寿恵氏他、教室のスタッフの皆様に深く感謝致します。

なお、本論文の要旨は、第80回および第82回日本病理学会総会 (1991年4月、大阪、1993年4月、東京) ならびに厚生省特発性心筋症調査研究班 (矢崎義雄班長) 平成4年度報告会において発表した。

文 献

- Fontaine GH, Guiradon G, Frank R, Vedel J, Grosogoeat Y, Caborol C, Falquet J: Stimulation studies and epicardial mapping in ventricular tachycardia: study of mechanisms and selection for surgery. In: Kulbertus H (ed), Reentrant Arrhythmias, pp 334-350, MTP Publishing, Lancaster, 1977
- Marcus F, Fontaine GH, Guiradon G, Frank R, Laurenceau JL, Malergue C, Grosogoeat Y: Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. *Circulation* 65: 384-397, 1982
- Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N: Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med* 318: 129-133, 1988
- Goodin JC, Farb A, Smialek JE, Field F, Virmani R: Right ventricular dysplasia associated with sudden death in young adults. *Mod Pathol* 4: 702-706, 1991
- Manyari DE, Klein GJ, Gulamhusein S, Boughner D, Guiradon GM, Wyse G, Mitchell LB, Kostuk WJ: Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: a generalized cardiomyopathy? *Circulation* 68: 251-257, 1983
- Saito K, Kuroda A, Arima S, Kawataki M, Tanaka H: Arrhythmogenic right ventricular dysplasia with left ventricular involvement: report of a case. *Heart Vessels Suppl* 5: 62-64, 1990
- Shoji T, Kaneko M, Onodera K, Konno A, Hasegawa T, Ikeda T, Minase T, Uchiyama S, Iwamoto M: Arrhythmogenic right ventricular dysplasia with massive involvement of the left ventricle. *Can J Cardiol* 7: 303-307, 1991
- Uhl HSA: A previously undescribed congenital malformation of the heart: almost total absence of cardium of the right ventricle. *Bull Johns Hopkins Hosp* 91: 197-201, 1952
- Kinare SG, Panday SR, Deshmukh SM: Congenital aplasia of the right ventricular myocardium (Uhl's anomaly). *Dis Chest* 55: 429-431, 1969
- Sekiguchi M, Nishizawa M, Nunoda S, Hiroe M, Hosoda S: Endomyocardial biopsy approach in cases with ventricular arrhythmias. *Postgrad Med J* 68 [Suppl 1], S40-S43, 1992
- Kawamura O, Ohaki Y, Nakatani Y, Misugi K, Yoshimura H, Kobayashi H, Haraguchi S, Niimura I:

- Idiopathic right ventricular dilation—Special reference to “arrhythmogenic right ventricular dysplasia” and analogous lesions—. *Acta Pathol Jpn* 36: 1693-1705, 1986
- 12) 関口守衛, 廣江道昭, 長谷川厚世, 荷見源成, 西川俊郎, 森本紳一郎, 于 祖熙, 岳マチ子, 金子まこと, 大西 哲, 笠貫 宏, 広沢弘七郎: 不整脈, 伝導障害を主徴とする心筋疾患について—特発性心筋症における ECM (Electric disturbance type of cardiomyopathy) の提唱—. 厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班, 昭和60年度研究報告書, pp 221-234, 1986
 - 13) 関口守衛, 長谷川厚世, 廣江道昭, 岳マチ子, 西川俊郎, 荷見源成, 本郷 実: 不整脈, 伝導障害を主徴する心筋症 (ECM) の提唱. *日本臨牀* 49: 71-81, 1991
 - 14) Nimkhedkar K, Hilton CJ, Furniss SS, Bourke JP, Glenville B, McComb JM, Campbell RWF: Surgery for ventricular tachycardia associated with right ventricular dysplasia: districulation of right ventricle in 9 of 10 cases. *J Am Coll Cardiol* 19: 1079-1084, 1992
 - 15) Fontaine GH, Frank R, Rougier I: Electrode catheter ablation of resistant ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia: experience of 13 patients with a mean follow-up of 45 months. *Eur Heart J* 10 [Suppl]: 74-81, 1989
 - 16) Kasanuki H, Ohnishi S: Progression of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Circulation* 76: IV-413(abstr), 1987
 - 17) Sakakibara S, Konno S: Endomyocardial biopsy. *Jpn Heart J* 3: 537-543, 1962
 - 18) 森本紳一郎, 山田健二, 水野 康: 心筋生検の意義. *Annual Review 循環器* 1991, pp 59-67, 南江堂, 東京, 1991
 - 19) 廣江道昭, 荷見源成, 豊崎哲也, 河合裕子, 永田まこと, 藤田直也, 黄 敏哲, 関口守衛, 広沢弘七郎, 家坂義人, 青沼和隆, 藤原秀臣: 不整脈疾患における心内膜心筋生検の意義. *呼吸と循環* 36: 1185-1191, 1988
 - 20) Hasumi M, Sekiguchi M, Hiroe M, Kasanuki H, Hirosawa K: Endomyocardial biopsy approach to patients with ventricular tachycardia with special reference to arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Jpn Circ J* 51: 242-249, 1987
 - 21) 関口守衛, 高橋早苗, 楠元雅子, 安藤正彦, 石川自然, 渋谷 実, 近藤瑞香, 広沢弘七郎, 梶原 昭: 致死的不整脈, 心不全を生じた高度右室脂肪組織置換の3剖検例. *Jpn Circ J* 39: 1258, 1975
 - 22) Yutani C, Imakita M, Ueda H, Isobe F, Ohe T: Histopathological analysis of surgically resected myocardium in patients with sustained ventricular tachycardia. *Acta Pathol Jpn* 38: 605-613, 1988
 - 23) Thiene G, Nava A, Angelini A, Daliento L, Scognamiglio R, Corrado, D: Anatomoclinical aspects of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. In: Buordie G, Camerini F, Goodwin JF (eds), *Advances in cardiomyopathies*, pp 397-408, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1990
 - 24) Dalla-Volta S: Right ventricular arrhythmogenic cardiomyopathy: the clinical point of view. In: Buordie G, Camerini F, Goodwin JF (eds), *Advances in cardiomyopathies*, pp 409-415, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1990
 - 25) Caruso G, Frassanito F, Serio G and Pennella A: Is adipose tissue a normal component of the myocardium? *Eur Heart J* 10 [Suppl]: 89-91, 1989
 - 26) Strain JE, Grose RM, Factor SM, Fisher JD: Results of endomyocardial biopsy in patients with spontaneous ventricular tachycardia but without apparent structural heart disease. *Circulation* 68: 1171-1181, 1983
 - 27) 菅原 斉, 石井良直, 川嶋栄司, 佐藤伸之, 松橋浩伸, 羽根田俊, 山下裕久, 飛世克之, 小野寺壮吉: 心室性期外収縮 (VPC) の重症度と右室内膜心筋生検 (REMB) の脂肪組織の面積割合 (F%) との関連性の検討. *日本内科学会雑誌 (臨時増刊, 抄録)* 81: 107, 1992
 - 28) Fontaine GH, Frank R, Tonet JL, Guiraudon G, Cabrol C, Chomette G, Grosgeat Y: Arrhythmogenic

- right ventricular dysplasia: a clinical model for the study of chronic ventricular tachycardia. *Jpn Circ J* 48: 515-538, 1984
- 29) Sons HU, Hoffmann V: Epicardial fat cell size, fat distribution and fat infiltration of the right and left ventricles of heart. *Anat Anz* 161: 355-373, 1986
 - 30) Scotti TM, Hackel DB: Chapter 16, Heart (Disturbances in fat metabolism of the heart). In: Kissane JM (ed), *Anderson's Pathology*. 8th edition Vol 2, pp 564-565, The C. V. Mosby Co, ST. Louis, Tronto, Princeton, 1985
 - 31) 関口守衛: 心臓の aging と心疾患の経年変化. *東京女子医大誌* 56: 160-170, 1986
 - 32) Nava A, Thiene G, Canciani B, Scognamiglio R, Daliento L, Buja G, Martini B, Stritoni P, Fasoli G: Familial occurrence of right ventricular dysplasia: a study involving nine families. *J Am Coll Cardiol* 12: 1222-1228, 1988
 - 33) Nava A, Scognamiglio R, Thiene G, Canciani B: A polymorphic form of familial arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Am J Cardiol* 59: 1405-1409, 1987
 - 34) Bell CD, Conen PE: Histopathological changes in Duchenne muscular dystrophy. *J Neurol Sci* 7: 529-544, 1968
 - 35) Carpenter HM, Winston-Salem: Myocardial fat infiltration. *Am Heart J* 50: 491-496, 1962
 - 36) 岡田英吉, 小野寺一史: 心筋内脂肪繊維浸潤についての組織計測学的研究. *日本病理学会会誌 (抄録)* 79: 273, 1990
 - 37) 関口守衛, 于 祖熙, 廣江道昭, 岳マチ子, 広沢弘七郎: 心筋炎の心筋生検像. *病理と臨床* 1: 727-739, 1983
 - 38) Yu Zu-Xi, Sekiguchi M, Hiroe M, Hasumi M, Morimoto S, Hirosawa K: On the interstitial fibrotic changes in acute and convalescent myocarditis obtained by serial endomyocardial biopsy. *Jpn Circ J* 49: 1270-1276, 1985
 - 39) Hasumi M, Sekiguchi M, Yu Zu-Xi, Hirosawa K, Hiroe M: Analysis of histopathologic findings in cases with dilated cardiomyopathy with special reference to formulating diagnostic criteria on the possibility of postmyocarditic change. *Jpn Circ J* 50: 1280-1287, 1986
 - 40) 関口守衛, 荷見源成, 于 祖熙, 伊藤 宏, 金子まこと, 広沢弘七郎, 森本紳一郎, 西川俊郎, 廣江道昭: 心筋生検による心筋炎および心筋炎後性変化の病理組織学的診断の信頼性に関する試験的研究. 厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班, 昭和59年度研究報告書, pp 147-153, 1985
 - 41) 平光伸也: ウイルス性および特発性心筋炎の臨床病理学的検討. *藤田学園医学会誌 (臨時増刊)* 9: 1-45, 1990
 - 42) Masani F, Aizawa Y, Izumi T, Shibata A: An ultrastructural study on arrhythmogenic right ventricular dysplasia with special reference to lipid droplets. *Heart Vessels Suppl* 5: 55-58, 1990
 - 43) 韋 晴明, 小川雅博, 三山博司, 加納達二, 中田八洲郎, 岡田了三, 北村和夫, 大館早春, 石田邦彦, 川井仁: Arrhythmogenic right ventricular dysplasia (不整脈を伴う右心室異形成症) の一例. *呼吸と循環* 32: 553-537, 1984
 - 44) 発地雅夫: 臓器線維症の概念. *内科* 41: 724-727, 1978
 - 45) 大井宏夫, 河合祥雄, 久岡英彦, 岡田了三, 小倉俊介, 小林清亮, 中島滋夫, 桜井秀彦, 中田八洲郎, 山口洋, 伊藤順通: 洞不全症候群にて発症, 部分的羊皮紙様右室, 事故による右房破裂を呈した慢性心筋炎の一部検例. *Therapeutic Research* 10: 4601-4609, 1989
 - 46) 関口守衛, 森本紳一郎, 西川俊郎, 荷見源成, 廣江道昭: 同一心臓における生検と剖検所見との一致度について—心内膜心筋生検施行1255例中剖検が行われた63例の観察より—. 厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班, 昭和60年度調査報告書, pp 197-201, 1986

(5. 9. 28. 受稿)