

【総 説】

## 心筋線維の動的形態平衡と特発性心筋症の形態発生に関する研究

河 上 牧 夫<sup>1</sup>, 豊 田 智 里<sup>2</sup>, 岩 渕 馨<sup>3</sup>,  
原 田 徹<sup>3</sup>, 鈴 木 正 章<sup>4</sup>

<sup>1</sup>元東京慈恵会医科大学病院病理部

<sup>2</sup>元東京女子医科大学第一病理学講座

<sup>3</sup>東京慈恵会医科大学病院病理部

<sup>4</sup>東京慈恵会医科大学病理学講座

(受付 平成 21 年 5 月 26 日)

### THE STUDY OF MORPHOEQUILIBRIUM OF THE CARDIAC MUSCLE: FOR THE FORMOPATHOGENETIC ELUCIDATION OF IDIOPATHIC CARDIOMYOPATHY

Makio KAWAKAMI<sup>1,3</sup>, Chisato TOYODA<sup>2</sup>, Kaoru IWABUCHI<sup>3</sup>, Tohru HARADA<sup>3</sup>, Masabumi SUZUKI<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Pathology, Yachiyo Medical Center of Tokyo Women's Medical University

<sup>2</sup>1st Department of Pathology of Tokyo Women's Medical University

<sup>3</sup>Department of Pathology, Clinical Service, The Jikei University School of Medicine

<sup>4</sup>Department of Pathology, The Jikei University School of Medicine

The study which has asked for the foundation of understanding of the idiopathic cardiomyopathy was started by means of not molecular modern methodology, but the description of cardiac dynamics and could acquire some basic recognitions as the following results.

Results. 1) Cardiac tube, which was phylogenetically transformed from lymphatics, via vein to current configuration, was obliged to be segmentally differentiated to sinus-atrium-ventricle-conus-truncus. It takes essentially monocoque structure in order to reduce the mechanical mural loads. 2) In order to enable to get maximal volume difference in contracto-dilatation cycle with the intramural minimal stress, cardiac musculature, which lies vertical to the tubal radius, shows a definite alignment with differentially directional minimal deviation. 3) Each cardiac muscle fiber becomes to have also specific aligned myofibrillary system, which appears beneath cell membrane as a longitudinal unit ring, and shows heterogenous variety locally from axil as in right atrium to monocoque as in ventricular segment. 4) Ceaseless increase of myofibrile brings forth the longitudinal splitting of the myofiber at the critical eutrophic points, by which each definite morphoequilibrium is duly realized. 5) Aged heart takes generally a form of subaortic septal protrusion towards left ventricle with resulting aortic "horseriding" configuration. This means nothing but mechanical adaptation to a ejectional power reduction following to senescent decrease of longitudinal splitting. 6) As for the idiopathic cardiomyopathy, pathogenetically two different modes could exist, that is in one side the absolute reduction of the myofibrile synthesis seen in idiopathic dilatative cardiomyopathy (IDCM), and in another, appearance of subaortic contraction ring of left ventricle as a result of reduced contractive state due to accumulative undue longitudinal splitting as seen in idiopathic hypertrophic cardiomyopathy (IHCM). The latter has in common in a certain degree with senescent heart.

Conclusion. Idiopathic marked cardiomegaly, which is in form and shape different from the hypertensive one, is caused by ineffective muscular hypertrophy with a form of hypersegmentation of the distal ventricular tube. This phenomenon is said to be analogous to the sandglass segmentation seen in chronic cholecystitis with mural stiffness.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2009;124:279-303)

Key words: aging, monocoque structure, longitudinal splitting, heterochronism of the heart, cardiomyopathy

## I. プロローグ

不断に拍動を続ける心臓は分節的集約発達を遂げた筋性区間で、二つの静脈弁に挟まれながらその間にもう一つの逆流装置を開発した。その機能は逆流防止弁に助けられて管壁の収縮弛緩により内容を一方向に移送する仕組である。この心臓の発生はナメクジウオの体節毎の driver として多心時代に発すると言われるが<sup>1)</sup> (Fig.1)。循環回路が成立している以上、心以外の区間にも相応の変容が強いられよう。その大要は高压系と低压系の乖離とその間に挟まれた極小容量の毛細管性実質区間の分離であろう。前者は高压系弾性エネルギーで拡張期送血を可能とする Windkessel 区間と各臓器循環量調節に適した筋性動脈が分化した。高压系の 200 倍の容量を誇る低压系では Pascal の法則で比較的壁負荷が平坦化されているため、低压広径での容量変動に適応性の高い輪状、縦走筋の両面効用の高い組織が展開した。

翻って上記の回路特性を受容した心臓の構制はいかにして発現したのか。系統発生の教える所によれば、心臓は血路区間では二つの逆流弁に挟まれた静脈血管であると言う。この静脈は赤血球出現以前は体液路であったに相違なく、リンパ管にその濫觴を求めることが出来る (Fig.2)。逆流弁の原型はリンパ管弁で、ここにリンパ球が集約したのがリンパ節である。系統発生<sup>2)-6)</sup>に示される如く、この構造は多節性に発現したが進化の中で多体節の多心時代からそれを横繫ぎに纏める単節心へと器官濃縮を遂げ、かつ実質的循環部分を並列回路の形で組織化して行った。

生命の進化は古い部分を捨てず、新しい部分を付加的に同化して新たな次元を獲得する特質が伺える。従ってそこには必然的に新旧の形態較差を内包せざるを得ない (Fig.3)。

動物の上陸に伴い心臓には画期的な変化が生ずる。すなわち肺循環と体循環の血路分離と心室筋の異常な発達による腎循環との共役制の導入である。前者は房室中隔の出現、後者は内分泌系ネットワークによる心腎間とその関連組織との調節的共役性を強化していった歴史である。

個体史に限れば、心臓における病的現象は幼少時の形成異常 (心奇形)、感染、弁膜症、高血圧

性心肥大、高齢の虚血性心筋障害などを契機とした変化として記載され、比較的病因の明らかな疾患群として独立疾患単位を付与されてきた。しかしそれから逸脱した病態も少なくない。その一つとして心筋ポンプの減弱症として心筋症が注目され、この疾患群に対し、いまだ病因が不明な事から "特発性" なる形容詞が付与された。

今日、心筋症の原因解明の研究は盛んに行われているが、その主体は myosin-actin 系の遺伝子学的アプローチ<sup>7)8)</sup>や、最近では aldosterone, renin-angiotensin 系<sup>9)</sup>の内分泌学的アプローチ、生理学的研究<sup>10)</sup>が主体を占めている。本研究は上記とは全く異なる観点からのアプローチに特色がある。それは形態学的アプローチで聊か古典的過ぎるとの誹りを甘受せざるを得ないが、要は肉眼、組織、超微形態のレベルを問わず "只管観察" を旨として事実を記載することに重点を置いている。そしてその目的は特発性なる心機能形態の変容の包括的な実態把握に狙いを定めた。

## II. 研究の背景

心臓研究の歴史では近代医学の嚆矢をなす Harvey の血液循環<sup>11)</sup>の発見と、前世紀初頭の Einthoven の電気生理学的研究<sup>12)</sup>の展開が画期的であった。形態観察では Benninghof<sup>13)</sup>を始めとする心筋線維構制論が注目される。しかし心筋壁収縮の機能解明は後述するように十分な決着を見ないまま現在に至っている。

病理学的な概念構成では既述のごとく心奇形、心肥大などの機能変容、弁膜症、心筋炎、虚血性心疾患に続いて特発性心筋症の筆順で横断的に分類されてしまう。しかしこれらの基盤を成す心筋線維自体の誕生から加齢の自然史や、折々の動的平衡の在り方の理解は必ずしも審らかにされないまま、現代医学研究の方法論の中に包摂されてきた。ここには江橋節郎氏のトロポニン、Ca-channel の発見<sup>14)</sup>や Actomyosin の遺伝子解明や更に心筋培養細胞による置換実験など画期的発見<sup>15)16)</sup>が含まれる。則ち、心筋収縮の分子的機構と心筋線維の modulation の解明に重点が移されて、今日の研究風景に連なっている。

### III. 研究の目的

形態学に携わり、剖検例から始まり剖検に還る日常の営みを通じての一途に組織観察を続けてきた筆者にとって、心臓の表す多様な病的変容を上記の歴史的ならびに分子的認識で直裁的に対応させ整理納得することは困難である。両者の間にはどうしても何らかの missing link の存在が不可欠に思われてならない。本研究の出発点になったのは正しくそのような欠落感覚への充足衝動が主な動機であった。そのため第一に上記の missing link を求める研究アプローチを組み立てる上で必須と思われたのは、心機能実現のための各部分の在り方とその組織内容の検討である。第二はそれらの加齢変容を調査することである。

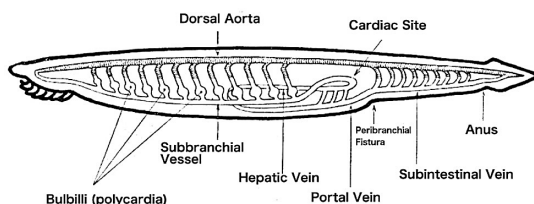
以上の観察から得られた認識を座標軸にして異常肥大や特発性心筋症の症例がどのような形態的バイアスを余儀なくされているかを探るのを当面の目的とした。

### IV. 研究の方法

使用材料はすべて東京慈恵会医科大学（本院と青戸病院）と東京女子医科大学（本院）の剖検心である。比較のためにカエルとラットの健康心を用意した。観察の第一に置いたのは複数のパーツからなる各部の心筋線維ならびに筋原線維の在り方を夫々光学顕微鏡ならびに電子顕微鏡画像を頼りに性格づけることである。実際の方法は心筋パーツとして洞房結節 SA、房室結節 AV、右房 RA、左房 LA、右室 RV、左室 LV の六ヶ所を選び、そこから採取した横断組織検体の EM 写真から心筋線維ならびに筋原線維の輪郭を透明フィルムシートに黒マジックペンで転写し、それをもとにライブラリー社自動画像解析機 cosmos にて二値化してそれぞれの面積、周長、短径、形状係数を計測した。症例数は各年代の正常心、肥大例、特発性心筋症例を選んだ。

第二は心筋線維ならびに筋原線維のサイズと量の加齢変容である。これは左室側自由壁の中層輪状成分の横断面観察材料を用いた。症例数は非選択的に 220 例である (Fig.4,5)。

第三は心筋の機能形態を特徴づけるパラメータ



(Miki, S. Morphology of life. —Principle of human body—Sougoukango:vol3.91-139, 1979)

Fig. 1. Urcardia in notocordal animal

Plural arch with relevant cardiac bulbills in subbranchial position is noticed.

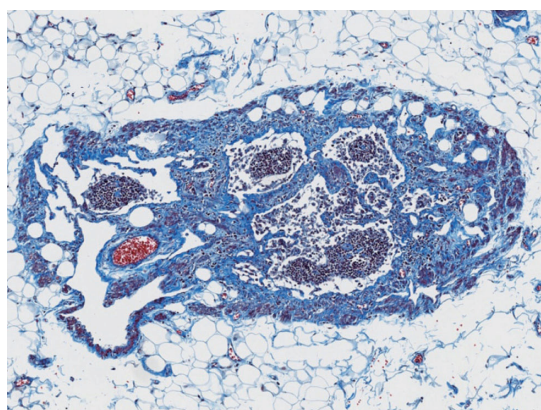


Fig. 2. Depleted lymph node as the origin of the heart

In the extreme depletion, cardiac urform with muscular tube and septa is appeared

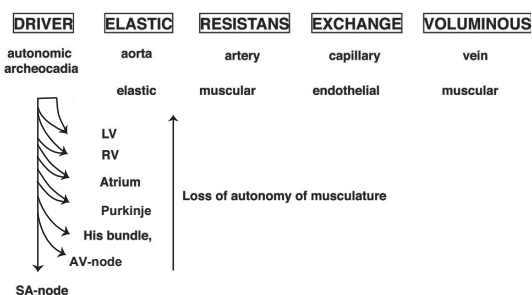


Fig. 3. Segmental differentiation of blood channel

Both tubal segment and cardiac differentiation are illustrated.

を得るために 300 例の非選択的剖検心での肉眼的 morphometry を行った。これは心重量、左右の心房の縦横径、四つの弁口輪、左右の心室の流入・流出軸の長さ、周長、壁厚である。壁厚は右室で

は流入路と conus 前壁を, 左室では側自由壁を心尖部から基底部までを 5 層 (level 1~level 5) に分けて計測した。心室中隔は心尖部寄りと基底部寄りの二層での壁厚を計測した (Fig.5)。

第四は壁内の心筋線維の方向 vector を知るために左室側壁の心外膜より心内膜に向かっての step 切断による数片の正接面標本の作製である (Fig.6)。これは日常の剖検心 562 例で観察した。

## V. 研究の結果

昼夜, 休むことなく拍動を続ける心臓の刺激伝導系の形態動向から観察を始めた。続いて分節管としての特性面から弁口輪の設定と加齢変容, さらに心形状を決定する負荷パラメーターとしての cardiometry について, 続いて心筋それ自体の負荷構造に関する力学的素材の吟味を行い, 最終的には心不全の形態学について祖述したい。

### 1. 刺激伝導系の組織構築と血管構築

1) 洞房結節 (SA) : Fig.7 は切り出し法, Fig.8 は Fulton<sup>17)</sup> の造影剤軟 X 線冠動脈撮影から描写して心房最大の規模をもつ SA 結節支配動脈を描出したものである。ここでは右冠動脈幹に由来する最短枝もあるが, むしろ左冠動脈幹由来や回旋枝由来も観られる。いずれにせよ vena cava superior の付け根の部分で右方から灌流するか, 左方から灌流するかで, 上大静脈と右心房の接着部前壁の月の輪熊の頸部白斑の様な SA 結節の位置は右か左に偏倚する。Hudson の方法<sup>18)</sup> による洞房結節の観察法に基づく組織復興図では同域の動脈支配に対して静脈が直接心房内に流入する状況が観て取れるが, これは Thebesian vein の遺残でもある。上部からは交感神経束が ganglion cell を伴って下降している。Fig.9 はその組織像であるが, 膠原線維に富み, その間に包埋された筋細胞は円形核で胞体に乏しい小型細胞である。しかし加齢とともに萎縮し, 膠原線維は乏染色性に減少する。

2) 房室結節 (AV) : Fig.10 は房室結節の還流動脈 (田原が Ashoff の元で洞房結節を発見した際と同僚 Haas の名前が付名された動脈) を示す鋳型マクロ写真である。これは右冠動脈の後下行枝基部に発し, 主として心室中隔を還流するが, そ

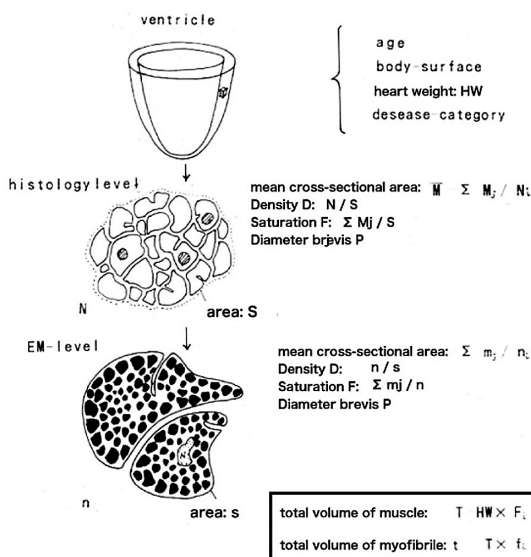


Fig. 4. Measurement of parameters

Parameters of macro- and ultramicroscopic dimension are illustrated.

Numerical data	
General	
age	
body weight	
body surface	
nutritional grade	
diabetic term	
Cardiac (macro)	
heart weight	
circumference of left ventricle (LV):L	
thickness of LV:W	
outflow axis-length LV:Ax	
Tension T (= LP/2πW) :P=pressure	
Cardiac (micro)	
number of myofiber/U (=mf) nucleus/U (=nc) capillary/U (=cap) :U=unit area	
c-mf c-nc c-cap/U (=mf/p,nc/p,cap/p) number/U in packed state	
r-nc r-cap (=nc/mf,cap/mf)	
t-mf t-nc t-cap:total number of each component in whole myocardium	
mean size of myofiber (S)	
standard deviation of S (ΔS)	
ΔS/S	
skewness of S-histogram (H <sub>1</sub> )	
kurtosis of S-histogram (H <sub>2</sub> )	
Categorical data	
coronary sclerosis	
hypertension	
hyperlipemia	
atherosclerosis	
diabetes mellitus	
myocardial infarction	
nephrosclerosis	
liver cirrhosis	
main organ failure	
	1 = none, 2 = mild, 3 = moderate, 4 = severe
	1 = no or 2 = yes
	1 = cardiac, 2 = respiratory, 3 = renal, 4 = hepatic, 5 = bone marrow

Fig. 5. List of parameters in numerical and categorical data

の側枝が AV 結節を支配する。同域の連続標本復興図 (Fig.11) から判るように SA と同様にここでも静脈が直接, 右房に流出する Thebesian vein の形態をとっている。組織像 (Fig.11) では fibromuscular complex の SA 結節と異なり単純な筋性組織である。しかし前者と異なる点は collagenous mat が認められないだけでなく, 一



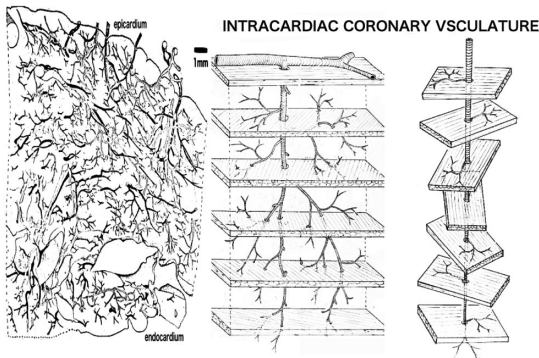


Fig. 6. Vector of muscular direction

Screw alignment of the cardiac musculature and adaptative folding-fan like distribution of vascular abolization between piling muscular layers is noticed.

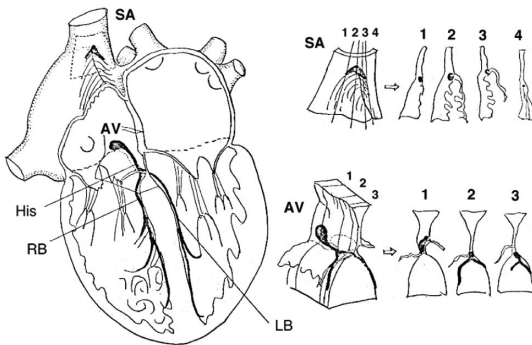


Fig. 7. Observation of muscular conductive system

Hudson method of excisional observation in conductive system.

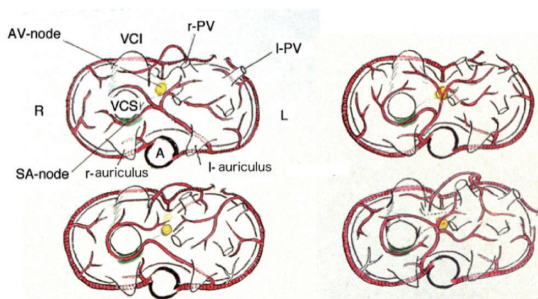


Fig. 8. Various pattern of arterial supply to SA-node  
notice on branching site and perfusing direction of the nodal artery.

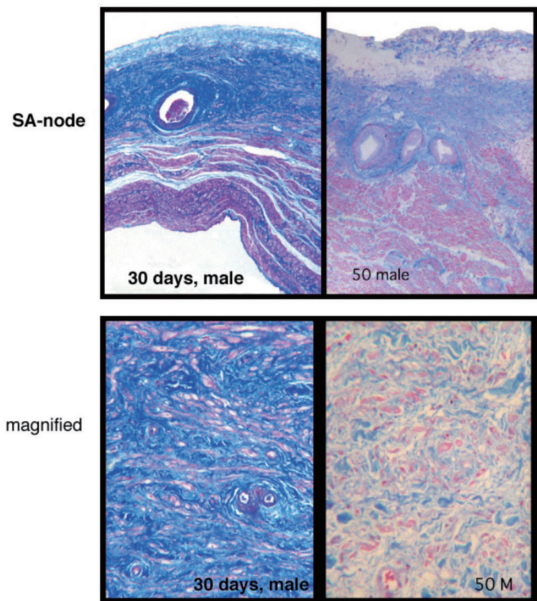


Fig. 9. Histology of SA-Node

The younger the SA-node is, the larger and tighter the collagenous matrix is.

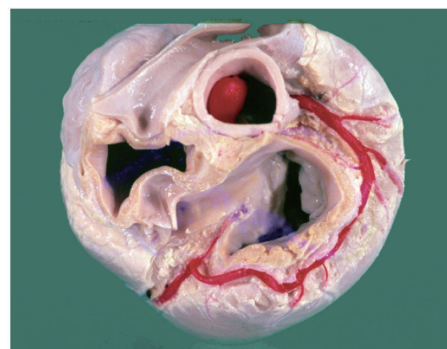
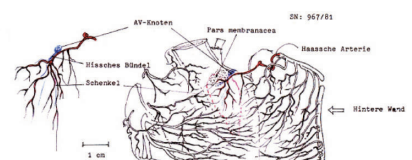


Fig. 10. Blood supply to AV-node

From the posterior portion of the right coronary artery originates a nodal artery into ventricular septum.

般心筋のそれとは異なり，心筋線維の異常な錯綜 network 配列を呈している。Fig.12 の加齢変化図

が示すように volume が漸減しているが，その程度は AV 結節の方がより顕著である。その理由は

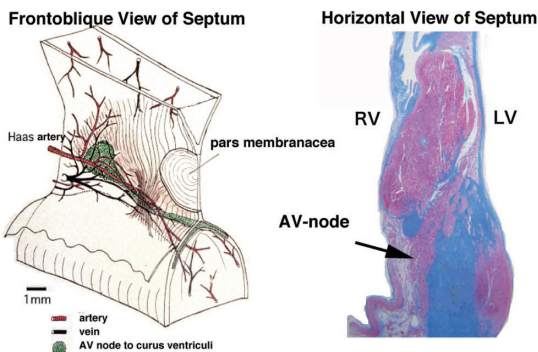


Fig. 11. AV-Node and Related Structure  
Bulky stream of nodal artery flows ventricular septum and only a small side branch perfuses AV-node.

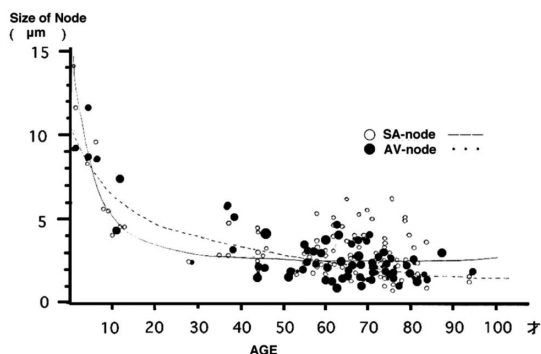


Fig. 12. Size of SA- and AV-node in aging  
Relative well preserved SA-node compared with aging decreasing AV-node.

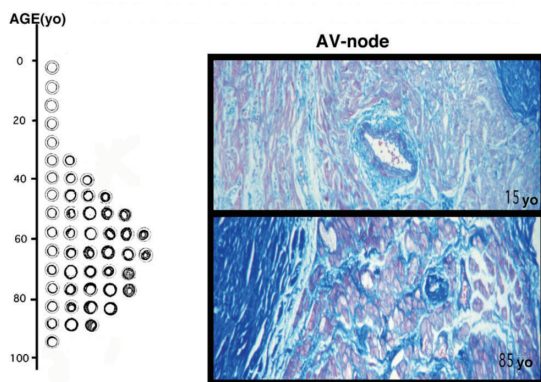


Fig. 13. Aging of AV-nodal artery  
Intramural arteriosclerosis is exceptionally observed in nodal artery, which accelerates muscular decrease of AV-node.

Fig.13に観るように一般心筋の実質内冠動脈では原則として動脈硬化が殆ど観られないのに対し、Haas動脈は他の冠動脈と同列に動脈硬化を被りやすいためであろう。

## 2. 心形状の加齢形態

Fig.14は管の変形過程に機能パーツとして各部の特性形態が洞 sinus—房 atrium—室 ventricle—円錐 conus—幹 truncus と構造化されていく心臓の概観図である。この管の中を流れるのは等量の血液であるが、各部の内圧や容量は異なる。即ち等量異圧循環を旨としている。その機能パーツの負荷形態を知るためにいくつかの測度が利用される。弁口輪のサイズは加齢変化や相互の相関関係によって規定される。その中で特に注目したいのは、心室の入口の房室弁輪と出口の半月弁輪、心房のサイズや心室の流入路、流出路、壁厚の在り方である。

1) 弁口輪の加齢変化 (Fig.15) : 心臓管の分節的区間化に伴い各部の境界に弁口輪が成立したが、この部は硬質の結合組織によって容易には拡張収縮を来さない。此处を決定するのは初期の送血量と時間をかけて進行するその後の二次的な修飾であろう。胎児期並びに新生児期は半月弁は等価であるが、成長期の直線的増大からその後 plateau 期を経て超高齢者で下降のパターンをとっているのが注目される。長い plateau 期は左室の相対的、絶対的作業量増大にも拘わらず、肺動脈弁口 P は等価であるべき大動脈弁口 A に対し 2 割強の増大を余儀なくされる。しかしその規模は驚くほど定常的 parallelism が高い。

一方、肉柱筋の変形した房室弁である三尖弁口 T と僧帽弁口 M は共に前二者に平行に経過するが、周長は 4 割前後の増大を示す。乳幼児期より T が M を凌駕し、これも 2 割強の増大を平行して保持している。加齢による心臓重量の漸増にも拘わらず、この弁口輪保全は注目に値する。

2) 心房の加齢変化 : 心への帰還血液の流入する心房は心室の予備血の貯蔵所でもある。ここでは左房の容量の概略を縦横径から概算した楕円体容量で観ると Fig.16 のように logarythmic increase 型になる。55 歳以降の個人差に富む漸次拡大が見て取れる。左右差では右房に観られない左房の異常な内膜肥厚は生下時より高齢に至るまで変わ

らない。これは等容量とは言え、全身の膨大な血管床から帰還する血液の収納区間と、限定された肺血管床からの収納区間との条件差を反映した変動の少ない収納袋としての側面を反映したものであろう。

### 3) 心室の加齢変容

Laplace の法則から壁張力を一定にするには周長と壁厚は逆関数的に反比例する。Fig.17 で両者の加齢変化をみると、ともに両室の parallellism を保ちながら、壁厚の加齢的恒常性に比して、周長の高低差が高く、加齢的減少が明瞭である。即ち、高齢者では張力が減少する方向に働いている。

a) 右室の変化：心室は流入路と心尖で流路方向を鋭角で折り返す流出路に別れるが、右室の場合は左室に比べて折り返し角度が大きく、かつ流出路の方がより長い点に特徴がある。また流軸形状は左室の張り出しにより扁平楕円型となっている。左室同様、流入内膜面は海綿状であるのに対し、流出路内膜面は平滑である。

その加齢動向を見ると、成長期までの allometric growth<sup>19)20)</sup> の後は加齢的心重量増加にもかかわらず、漸減の道を辿り始める (Fig.18)。特に流出軸長は 80 歳以降は加速する。

左室の 7 倍と言われる仕事負荷を観るために壁に対する張力負荷を比較すると、両者の平均壁厚と平均周長、血圧から Laplace の法則 (張力  $t = \text{半径 } r \times \text{血圧 } P / \text{壁厚 } \delta$ ) で概算値では 3 倍強の差となる。

機能形態から眺めると右室形状は流入、流出軸長と壁厚の在り方によって決定される。左室が流入軸と流出軸が平均 65mm 強に等長鋭角を為すのに対し、右室では平均流入軸 63mm、流出軸 80mm と違長鈍角である。それらの加齢変動は著しく乏しいが、80 歳以降は減少する。

b) 左室の変化：全身循環の総抵抗に打ち勝って送血を止めない左室の送血軸の変化に附いては上述した。此处では右室に対する軽度の左室周長の拡大と 3 倍弱の筋肉層の厚さに圧倒される。流入軸壁面の肉柱層化と平滑な流出軸壁は右室と同様である。

流入・流出軸長は右室と異なりほぼ等価であるが、その加齢動向は右室の其れに準ずるだけではなく、その勾配はより大きい (Fig.19)。

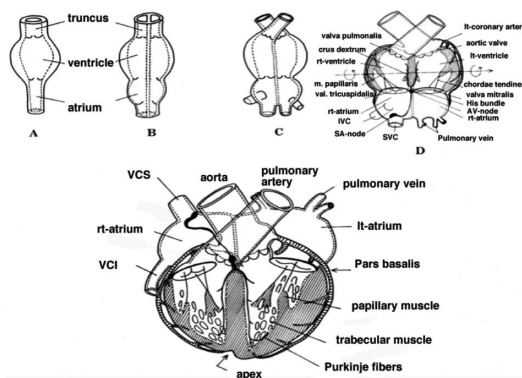


Fig. 14. Segmental development of cardiac tube  
Bending and outlet crossing is essential cardiac deformation with confronting conductive and arterial direction.

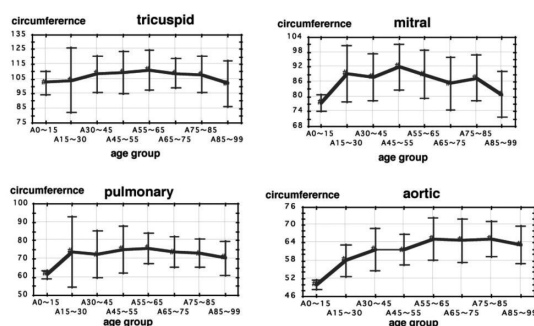


Fig. 15. Valvular size in aging  
Aortic gradual dilatative change is contrastive with early dilatation of following decrease of mitral valve.

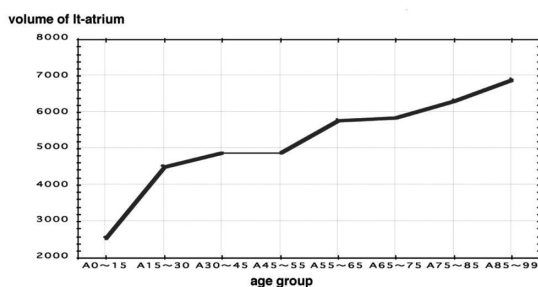


Fig. 16. Aging change of volume of left atrium  
Unceased aging dilatation is to some extent inhibited during manhood period.



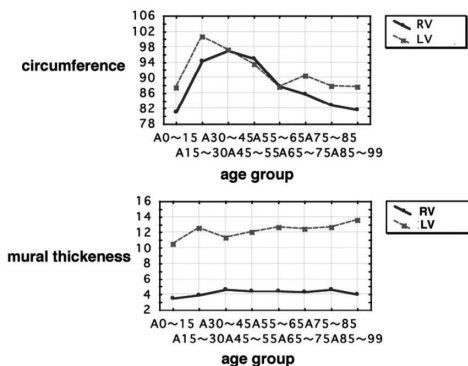


Fig. 17. Ventricular size and thickness in aging  
Noticeable is constancy of mural thickness albeit early dilatation with decreasing circumference of ventricle.

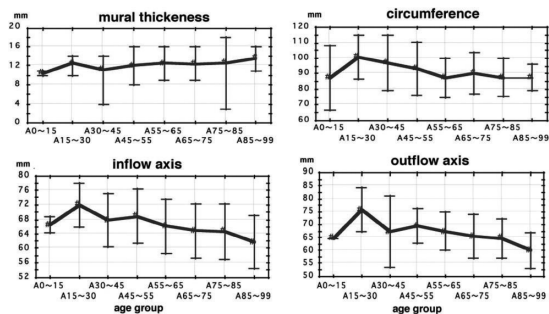


Fig. 19. Ventricular change in aging  
The same pattern of axis and circumference is not coincidental to mural thickness.

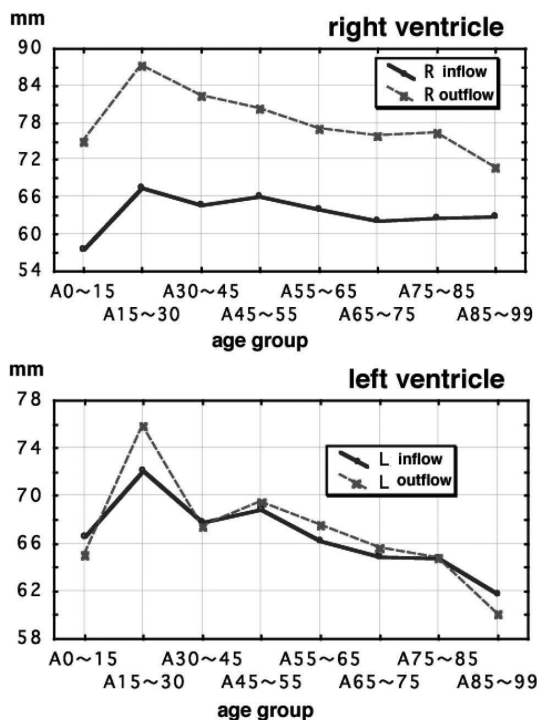


Fig. 18. Axial length of ventricle  
Early dilatation with following decrease pattern is parallel in bilateral ventricular axis.

問題は流出軸起始部と大動脈弁下の底部までの各 Level での壁厚の在り方である。始部の心尖部は周長が小さいため壁厚は 2~3mm 以下である。しかし心尖から大動脈弁口までを 5 分して (右室

では 3 分) 各 Level を見ると右室では指数増加関数型に加速性に肥厚するのに対し、左室では Logarithmic increase 型である (Fig.20)。左室では Level 4 が高齢では僧帽弁直下の Level 5 を越えるようになる。それらの加齢動向は右室では下流の Level 3 が壮年期以降の加齢増大を示すのに対し、上・中流の Level 1, 2 は比較的定常である。左室では成長期以降は定常ないし微増を示しているが、Level 3, 4 の加齢肥厚により level 5 は絶対的にも相対的にも減少傾向を辿る。

c) 心室中隔の加齢変化。心室中隔 S は基本的には左右心室 (L, R) の合成であるため想定上は  $S=L+R$  として矛盾は無いはずである。そこで、比較的位置変動に乏しいため心尖寄りと左室の level 4 の 2 水準でデータを取り、その平均値を代表値 S とした。Fig.21 左は S の加齢動向である。この中隔 S と予想値 S' の比  $I_s$  を Fig.21 右で見ると、壮年期減少と加齢的漸減が伺えるが、高度肥大例では中隔菲薄のため比率は著増する。Fig.22 は尖部と基底側の中隔厚の加齢並びに心重量との関連である。壮年期の菲薄化と高齢、超肥大時の減少は一体何を意味しているのだろうか。心筋組織としての剛性とも関係がありそうだが、更に検証を要する。

#### 4) 各種パラメータの相関関係

心形状を決定する諸パラメータは closed system のため互いに独立要因とはなりにくい。その実態を調査するためにパラメーター間の相関係数の算出を試みた。結果は Fig.23 の如くである。年齢



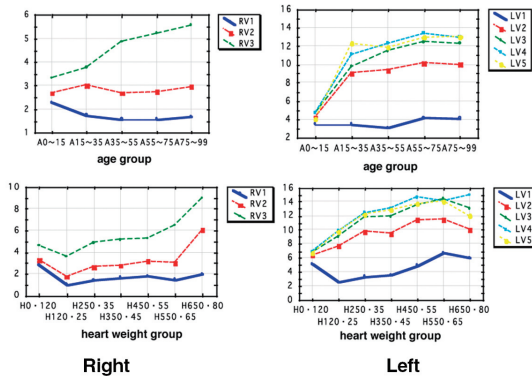


Fig. 20. Mural thickness of ventricle in each axial levels  
More accelerated stress in the basis side, among each level, level 4 is the most prominent.

とは左右の流入・流出軸や心室壁厚は負の相関を示すのに対し、左房容量とA弁が有意な正の相関をしめす。また性では弁口輪の男性優位が示唆される。心重量とは左室パラメーター群と左房容量、肺動脈が挙って有意の正相関を示す。一方、心室中隔は左右の軸長とは無相関なるも左室壁厚とは対照的に 僧帽弁口と有意の負の相関を示す点は注目に値する。右室壁厚は唯一肺動脈幹のみ有意の相関を呈する。弁口輪では三尖弁の流軸と心室周長依存性と僧帽弁、大動脈弁との相関が指摘される。

流出路 Level では右室は Level 3 が軽度に加齢、心重量と相関するのに対し、左室は Level 3, 4, 5 で一層高い相関性に加えて、Level 4 の亢まりは際立っている。

### 3. 心筋線維の変容

心筋線維の在り方はそれ固有の変化の外に部位、年齢、負荷条件の如何によって多様である。それらの要因を排しても各自の固有の体質的較差が無視できない要因として効いてくることが予想される。これらを多面的な角度から調査した。

#### 1) 心筋構制の原則

心筋収縮の機構を解明するための心筋構制学の歴史は古く、今なお未解決の部分が少なくない。これについての論究は考察の項に譲り、此处では観察結果のみを摘記する。鋳型血管標本でみると表面から深層に向かうにつれ、一定の間隔で旋回状に分枝した枝の先が扇状に開いてしかもそれら

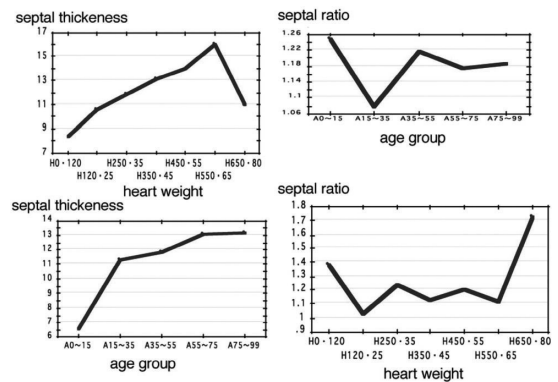


Fig. 21. Ventricular septa in aging, heart weight  
Ober 550g cardiac weight is located specific point to be overcome.

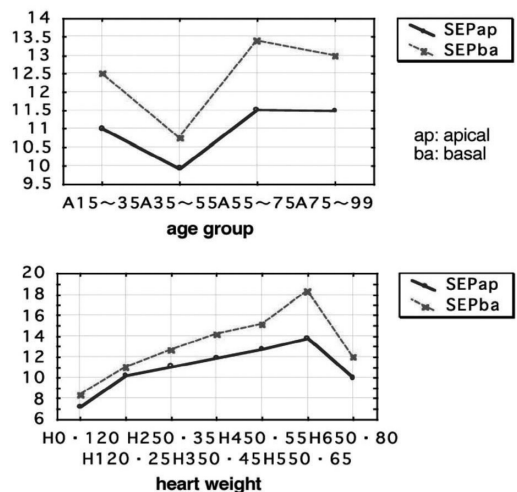


Fig. 22. Septal thickness in aging, heart weight  
Specific point of septal thickness is over 70 years old in aging and 550g of cardiac weight.

が、表面に平行に各層の心筋群を還流しているのが一目瞭然に見て取れる (Fig.6)。Fig.24は筋束を還流する毛細血管を逐一描写した三次元復興図であるか、導出静脈に対して一定の間隔で流入動脈が配在し、此处に循環単位が確定される。しかもそれは楕円体 polyhydron として変形されており、循環上は閉鎖された unit を構成している。これは観念的に想定された cardion の実態と言える。この部の心筋線維は外延で隣と連綿と繋がり単位を成さないが、循環面では一定の単位に包摂され

	age	gender	HG	RV_in	RV_out	RV1	RV2	RV3	C_circ	LV_in	LV_out	LV1	LV2	LV3	LV4	LV5	LV_circ	SEPap	SEPba	Val_A	Val_P	Val_M
age	1.00	-0.26	0.61	0.38	0.40			0.29	0.34	0.43	0.47		0.42	0.56	0.55	0.56		0.43	0.48	0.63	0.50	
gender	-0.26	1.00	-0.40	-0.26	-0.28				-0.21	-0.30	-0.37	-0.21	-0.27	-0.29	-0.33	-0.36	-0.28	-0.23	-0.29	-0.42	-0.36	
HG	0.61	-0.40	1.00	0.68	0.64		0.22	0.40	0.46	0.70	0.67	0.33	0.53	0.66	0.68	0.63	0.53	0.49	0.60	0.60	0.58	0.36
RV_in	0.38	-0.26	0.68	1.00	0.77			0.25	0.27	0.79	0.70	0.22	0.40	0.43	0.46	0.49	0.47	0.28	0.25	0.40	0.32	
RV_out	0.40	-0.28	0.64	0.77	1.00			0.33	0.34	0.76	0.69	0.26	0.47	0.53	0.50	0.55	0.42	0.42	0.35	0.38	0.39	
RV1						1.00	0.78	0.49				0.34	0.23	0.23							-0.20	
RV2			0.22			0.78	1.00	0.58	0.21	0.19		0.35	0.27	0.32	0.25							
RV3	0.29		0.40	0.25	0.33	0.49	0.58	1.00		0.28	0.31	0.35	0.47	0.51	0.45	0.41		0.35	0.40			
C_circ	0.34	-0.21	0.46	0.27	0.34		0.21		1.00	0.38	0.49		0.26	0.41	0.32	0.25	0.54		0.22	0.41	0.63	
LV_in	0.43	-0.30	0.70	0.79	0.76		0.19	0.28	0.38	1.00	0.79	0.28	0.49	0.55	0.53	0.53	0.60	0.46	0.37	0.52	0.42	
LV_out	0.47	-0.37	0.67	0.70	0.69		0.31	0.49	0.79	1.00	0.26	0.45	0.56	0.52	0.51	0.63	0.39	0.34	0.51	0.42		
LV1		-0.21	0.33	0.22	0.26	0.34	0.35	0.35		0.28	0.26	1.00	0.53	0.45	0.42	0.35		0.35	0.28			
LV2	0.42	-0.27	0.53	0.40	0.47	0.23	0.27	0.47	0.26	0.49	0.45	0.53	1.00	0.78	0.67	0.59	0.23	0.47	0.42	0.37	0.19	
LV3	0.56	-0.29	0.66	0.43	0.53	0.23	0.32	0.51	0.41	0.55	0.56	0.45	0.78	1.00	0.85	0.76		0.50	0.55	0.48	0.30	
LV4	0.55	-0.33	0.68	0.46	0.50		0.25	0.45	0.32	0.53	0.52	0.42	0.67	0.85	1.00	0.84		0.52	0.57	0.46	0.39	
LV5	0.56	-0.36	0.63	0.49	0.55		0.41	0.25	0.53	0.51	0.35	0.59	0.76	<b>0.84</b>	<b>1.00</b>			0.53	0.58	0.47	0.34	
LV_circ		-0.28	0.53	0.47	0.42			0.54	0.60	0.63		0.23				1.00				0.39	0.44	
SEPap	0.43	-0.23	0.49	0.28	0.42			0.35		0.46	0.39	0.35	0.47	0.50	0.52	0.53		1.00	0.55	0.27		
SEPba	0.48	-0.29	0.60	0.25	0.35			0.40	0.22	0.37	0.34	0.28	0.42	0.55	0.57	0.58		0.55	1.00	0.42	0.31	
Val_A	0.63	-0.42	0.60	0.40	0.38			0.41	0.52	0.51		0.37	<b>0.48</b>	<b>0.46</b>	<b>0.47</b>	<b>0.39</b>	0.27	<b>0.42</b>	1.00	0.65		
Val_P	0.50	-0.36	0.58	0.32	0.39	-0.20		0.63	0.42	0.42		0.19	0.30	0.39	0.34	0.44		0.31	0.65	1.00		
Val_M			0.36																			1.00

HG:heart weight, RV\_in: Inflow axis, RV: mural thickness of Rt-ventricle, C-circ: circumference of pulmonary conus, LV\_in: Inflow axis of Lt-ventricle, LV\_circ: circumference of lt-ventricle, SEPap: septal thickness of apical port on, SEPba: septal thickness of basal port on, Val\_A\_P\_M: valvular circumference of Aort, Pulmonary, Mital valve.

Fig. 23. Correlation matrix among macroparameters

た構造となっている。

そこで、表面から一定の間隔で step 標本を作製して観察すると (Fig.25), 何れの心筋も同方向に配列するが, そのベクトルの方向は一定方向に微分的に変化している。この回旋度は緻密層だけで 90 度に達し, 更に海綿最内層に至るとその倍近くなる (Fig.26)。とりわけ流軸に垂直な輪状成分は緻密層の中間層を幅広く覆う事になるが, 以下の一般観察は左室側壁中層の輪状成分に観察野を絞って行った。

## 2) 心筋線維サイズとその加齢変化

a) 比較解剖的観点: ここでは両生類のガマカエルとラット心と比較のために計測した。結果は Fig.27 の如く, ヒトに近づくにつれてサイズが小さくなる点に注目したい。これは心筋の縦分裂 longitudinal splitting がより盛んになることが示唆される。

b) 心筋線維の加齢比較: Fig.28 は各年代の代表的な心筋横断組織像を比較したものである。胎生から新生児期にかけて細胞膜直下に並列する鉄骨のごとき原線維が環状に配置している海綿筋が次第に内部に原線維を増加させると同時に, 胞体の縦分裂による独立心筋が増大している。高齢になる

に従って次第に筋線維は分裂不全型の粗大化を余儀なくされる。Fig.29 左半は断面積サイズの histogram を年代ごとに配したものである。加齢とともに平均値が増大し裾野が拡大しているものの, その一峯性の分布パターンは崩れない。しかし急性心不全例グループ (右半) ではサイズの histogram において右方偏移や二峰性などの irregularity が目立った。各年代の平均的動向を調査すると Fig.30 の如くである。Peak の加齢移動に比して裾野の拡がり大きい。しかし大径性線維の異常な増加と小径線維減少を示す肥大例に比較するとその同一性の保持力は大である。

c) 関連変化: 1) 核密度の加齢変化: Fig.31 は各年代の核密度を知るために組織像を比較した。加齢とともに次第に核密度が減少している。実際にこれらを測ってみると意外なことに早期加速的減少パターンを示していた (Fig.32)。2) 一方, 毛細管との関係を三次元再構成図で見ると, 原則的には一対一の対応関係<sup>21)</sup>が観てとれる。即ち心筋線維一本に対し一本の毛細血管が沿うと言う指摘である。この仮説を検証すべく 3 次元復興図で確認すると, 確かにその対応性の高さに驚かされる。しかし生涯史の中でみるとその対応は一定で



Fig. 24. Reconstruction of the capillary network in muscle bundle

Constellation of inflow and outflow point intramuscular capillary bed is disclosed as a "cardion" perfusion unit.

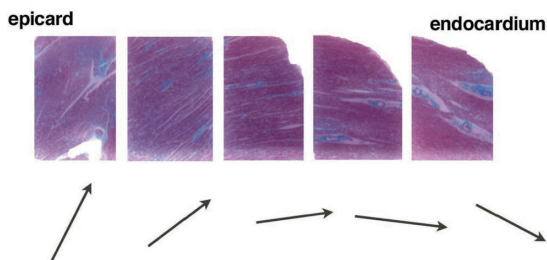
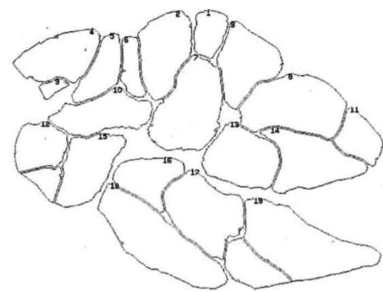
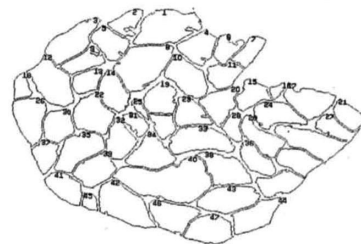


Fig. 25. Tangential view of myocardium

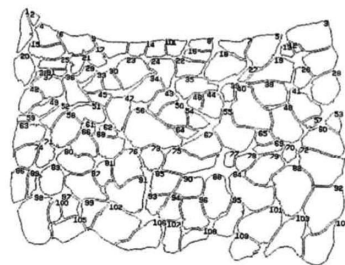
In the compact stratum directional change is over 90°



frog



rat



man

Fig. 27. Cross-sectional view of myocardium in phylogeny

The more descendent in phylogeny, the more thicker, the muscle fiber is.

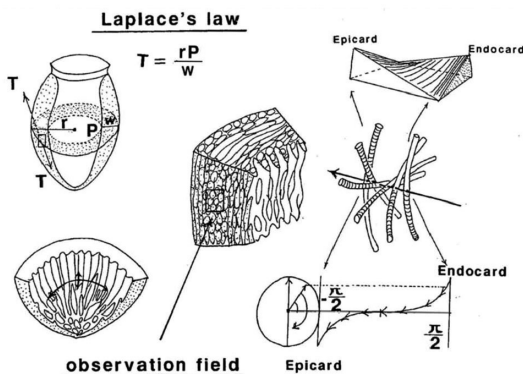


Fig. 26. Architectural principle of cardiac muscle bundles  
Muscular rotation with minimum difference is the essential property of the cardiac wall.

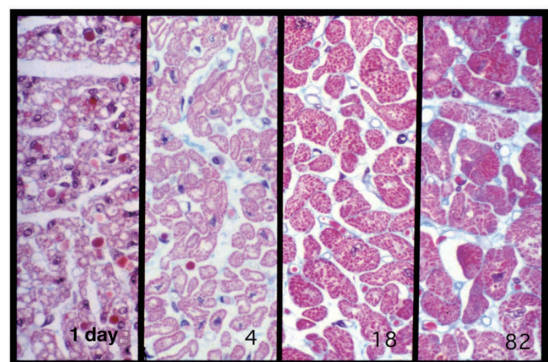


Fig. 28. Tangential view of myocardial histology in aging  
Essential phenomena of segregation of cordal network in infantile age and following myofibrillary charge, and eventual senescent larger dysmorphism due to lower longitudinal splitting are noticeable.



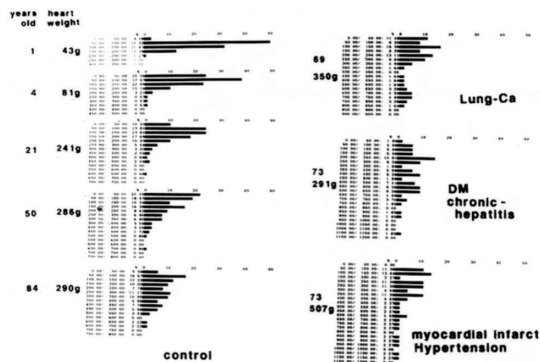


Fig. 29. Histogram of myofiber-size in aging and pathological condition  
Left column shows physiological aging, and right column recites some examples of unstable cardiac performance.

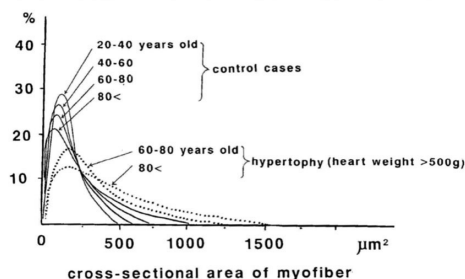


Fig. 30. General feature of myofiber in aging and hypertrophy  
Gradual increase of larger size of cardiac fibers is well clarified in aging process.

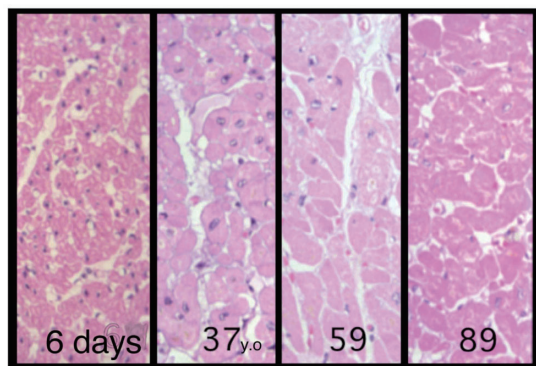


Fig. 31. Nuclear density in aging  
Gradual decrease of nuclear density is noticeable.

はなく、若年層では相対的に毛細管数は多く、高齢者では少なくなる勾配性が存在した。これは核あたりの胞体量の増大とも共通する事象であった (Fig.33)。此处では胞体量を核数で除した値と毛細管数で除した値を併記してある。参考に抗癌剤治療に使用する anthracyclin 系薬剤の adriamycin 投与例では核数の減少が一層進行している事が解る<sup>22)</sup>。

### 3) 筋原線維サイズとその加齢変化

a) 筋原線維の部位別特性: Fig.34 は左室中層の輪状成分部の電顕写真である。胞体を埋める筋原線維は心筋収縮の骨格を為すもので、Nobel 受賞者の Huxley がこの原線維の sliding contraction の形態徴を記載したのは余りにも有名である<sup>23)</sup>。心筋では如何であろうか。この筋原線維の発現を胎児で見ると線収縮の骨格筋と異なり心筋では面収縮を余儀なくされ、これが一定の層内で実現している事は組織次序の観察の項で述べた。それは微分的な回旋歪みを実現しながら多層構制を為している事と無縁ではない。此处でそれらの断面のみを抽出して描画を試みると、原線維ユニットとも称されるべき無数の輪状配列が胎児の海綿筋網工の胞体内に出現し、これらが、分離して次第に独立心筋へと移行していく。と同時にこの輪状ユニット内部に同種の筋原線維が parallel に新生され、遂には内部を完全に埋め尽くす様になる。この過程が完結すると、このユニットに周囲から胞体陥入列が生じ、再び分裂して子ユニットが成立してくる (Fig.35)。この筋原線維の無窮合成運動は心筋細胞の基本的な実存形態に外ならない (Fig.36)。その加齢推移は Fig.37 左の如く、心筋線維でみたように若年者の kurtosis の高い一峰性分布が次第に崩れていく。右欄は異常心不全例のパターンを列記してあるが、通常加齢の崩れとは異なり分布パターンの非定形性が指摘できよう。

Fig.38 は部位毎の特性を知るために新旧の心筋極性を刺激伝導系と左右の心房、心室別に正常心の myofibrile を比較概観したものである (1;SA, 2:AV, 3:RA, 4:LA, 5:RV, 6:LV)。そこから見えてくる特性は胞体内の分布と量的な差である。前者は Fig.39 の如くに整理できるであろう。そのパターンを挙げると 1) 強力な最外層の太い輪状成分を配して内部に次第に細い原線維を含む Monocoque



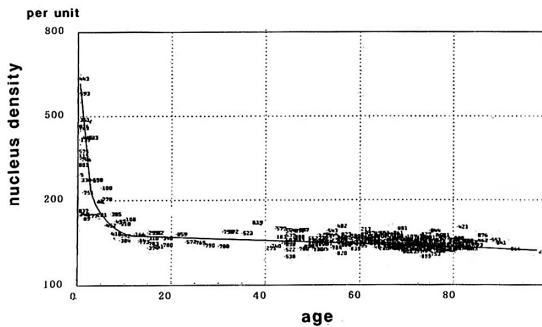


Fig. 32. Nuclear density in aging  
Initial fall of nuclear density ceased at infantile age is followed by gradual decrease.

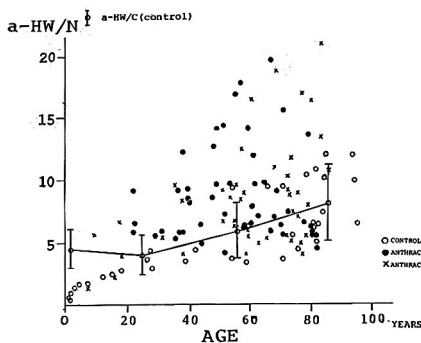


Fig. 33. Relative value of myocardium per nucleus and capillary.  
Relative disadvantage of myocardium is well illustrated in nutritional and synthetic support by respective relative decrease capillary and nucleal density.



Fig. 34. Parallel view of cardiac myofibers.  
It is not overstressed that this precise synergetic conformation is essential property of the striated muscle.

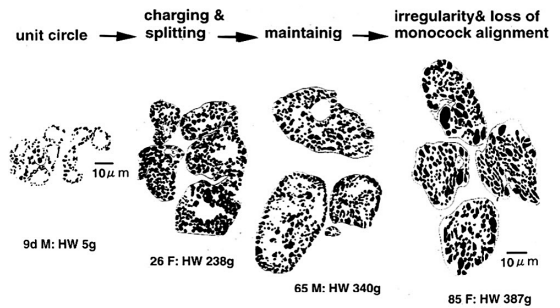


Fig. 35. Aging alteration  
Along the myobrillar circle unit muscular longitudinal segregation occurs.  
Following charging of myofibrils and when well charged, further segregation (longitudinal splitting) are the essential aspects of myocardial maintenance.

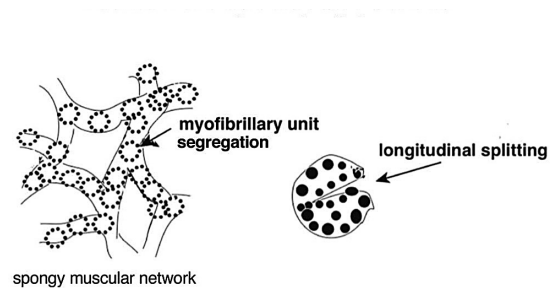


Fig. 36. Principle of myocardial growth  
Illustration of myofibrillar ring-unit in newborn and life long longitudinal splitting.

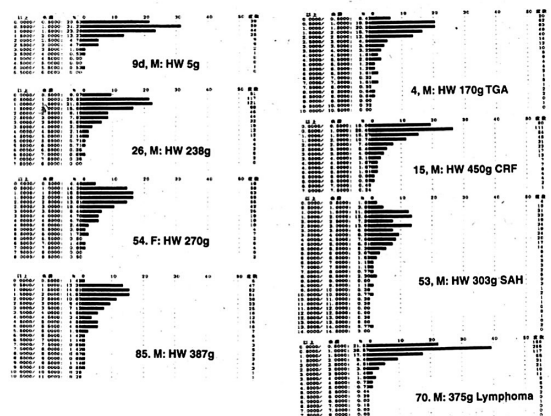


Fig. 37. Size distribution of cardiac myofibriles  
Left column shows physiological aging, and right column recites some examples of unstable cardiac performance. (TAG: Transposition of Great Arteries, CRF: Chronic Renal Failure, SAH: Subarachnoidal Hemorrhage)

型心筋線維, 2) 中心軸の強力な原線維を配して周りに細形線維を配する中軸型心筋線維と 3) 両者の中間型の瀰漫性等原線維配在パターン的心筋線維がある。注目すべき点は 1) が収縮作業負荷の高い心室筋の主成分を為すのに対し, 軸性は収縮作業負荷の低い右房に集約してみとめられることである。それに対し中間型は専ら刺激伝導系的心筋パターンである。

一方, 後者は部位による筋原線維のサイズ (面積は平均と総量, 短径) に加えて総数と胞体内占拠率 (実質率) の結果の比較により明瞭となる (Fig.40)。心筋の力学的負荷が高まるにつれて, 各尺度が増大していくのがわかる。筋原線維数と占拠率と部位の三次元平均面 (Fig.41) で表すと, それらの動向がより明瞭となる。

b) 筋原線維の加齢特性: Fig.42 は心筋成熟における筋原線維の在り方を示す電顕像である。これらを tracer して二値化図を作ると既報の Fig.35 の如くなる。既述の如く新生児期の細胞膜直下に輪状に配する unit circular structure から次第に筋原線維が周縁性に増数・増大性に強化されると, 細胞膜がどこからともなく陥入して縦分裂が開始され, 分離を繰り返しながら次第に独立心筋線維としての体裁を整えていく。これは動的平衡 dynamic equilibrium として持続されるが, 此処で主役を演ずるのは longitudinal splitting なる本質的過程であることを強調しておきたい。しかし胞体面積に対する細胞膜比で定義した細胞膜陥入率の動向をみた Fig.43 で観ると, 数歳までの頻繁な陥入は 10 歳前後までに power down するが, そこを底辺として 60 歳ごろまでは漸増性に止む事がない。それ以降は次第に弱まる。この事は心筋線維サイズの高齢増大を説明する。とりわけ高血圧例や DCM の stretch stress の高まった局面では縦分裂率が高まる傾向を示し, 心筋梗塞例では寧ろ低値位に就きやすい。此処での論議は後の項で再開するとして, 今は次の病的変容関連の観察に移りたい。

#### 4. 続発性心筋変化

ここで病的な心臓の形態動向の概観を得るために, 心筋を構成維持している諸種の device の障害のために生ずる変化の模様を眺めておこう。それは筋原線維の合成障害, 筋原線維から上の組み

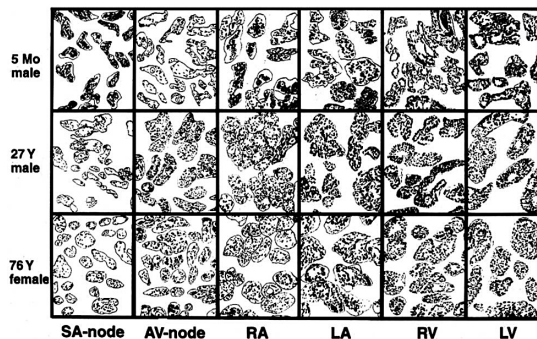


Fig. 38. Myofibrillar pattern in each locus  
General aspect is extracted in the next diagram

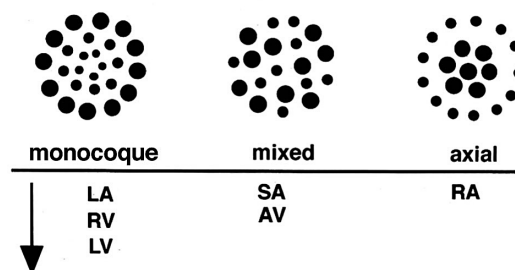


Fig. 39. Intracytoplasmic distribution pattern of myofibrillar cross section

Monocoque character is prominent in high load muscle with contrast to axial type in distensible right atrium and mixed type in conductive musculature of SA-, and AV-nodule.

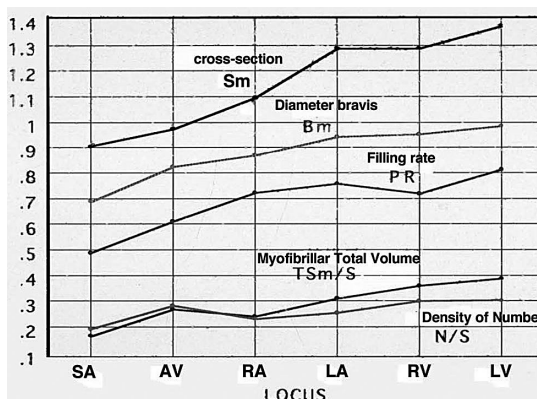


Fig. 40. Parametric difference in various locus.

Proportional to the mechanical load, myofibrillar synthesis is more accerated.

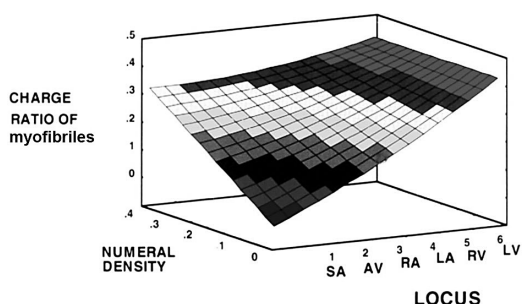


Fig. 41. Numeral density and charge ratio of myofibriles. Proportional to the mechanical load, intracytoplasmic myofibrillar charge is more accerated.

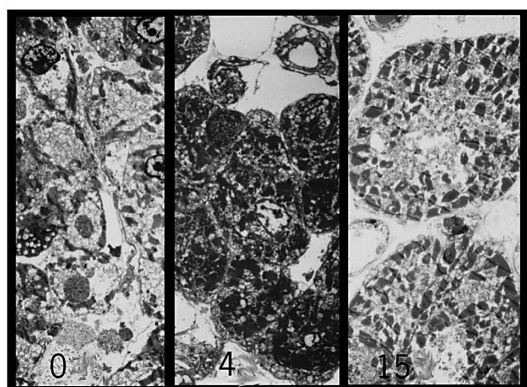


Fig. 42. Cardiac myofibriles in aging  
New bone conformation of ring-unit in cross section is segregated and myofibrillary well charged. The following process is also a repetition of this fundamental tendency.

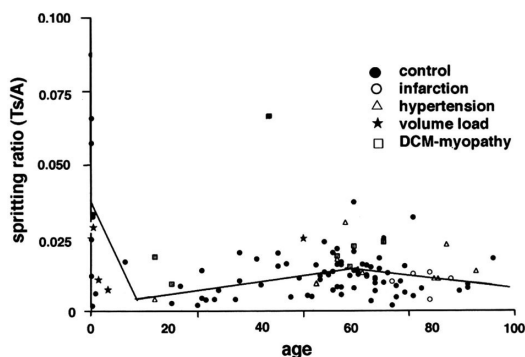


Fig. 43. Splitting ratio in aging  
After 60 years old, the splitting power become gradually decreased, which accounts for larger size of elder cardiac muscles.

上げのメンテ不全, 心筋作業負荷増大局面, 悪液質型栄養不全, 冠血流灌流不全または収縮異常, ウイルスや細菌性心筋感染, 薬物性傷害など多様である. この中で最も注目されるのは作業肥大局面の主たる高血圧性肥大である.

#### 1) 心肥大と萎縮

右室は肺循環の総抵抗に打ち勝って拍動し, 左室は体循環の総抵抗に抗して血液を拍出する. 前者は個体最大の caliber を有する細血管床を低い血圧で灌流させる小容量低圧区間であるのに対し, 後者は前者とは比べ物に成らない程の大容量の血路を有し, しかもその 1/200 程の区間を平均 100mmHg 以上の高圧状態に晒して肺循環と等容量の血液に駆動力を付与している. その責任構造が左心室である. 高血圧の程度と持続は左室心筋に異常な肥大を強いる. それだけに心形状もそれ相応に対応せざるを得ない.

a) 心重量増加に伴う送血構造変容: Fig.44 から Fig.45 は心重量と左右の心室周長, 流入・流出軸長, 各レベルの心筋層肥大の動向を見たものである. 予想されるように心肥大と共に全体サイズの増大が着実に起こっているが, その中での主たる動向として注目されるのは流軸の延長, 左室流出軸 Level 3,4,5, 特に Level 4 の突出, 心室中隔厚の増大である. 予想に反して肺動脈弁と大動脈弁の口輪がともに高い相関性を持って応じているが, 房室弁のそれは比較的関連を示さない.

b) 心筋肥大と心筋線維: 心筋線維は肥大とともに増大すると予想される. しかし心筋サイズは個人差が高く, 体質依存性である. Fig.46 上段は生理的心臓の心筋線維の二値化像であるが, その variety は少数粗大筋型と多数細心筋型に spectrum が展開している. 下段は臨界心重量 500 前後の心筋模様であるが, その多様性は基本的には大差なく, 軽度肥大例ではある程度までは肥大し得ても肥大が亢まるにつれ, むしろ longitudinal splitting を受けるため心筋線維は細くなっている. 筋原線維も合成が促進しうが, 必ずしも粗大な原線維が出現するわけではない. 還ってそれらが "ほつれる" 様に細線化を見る事が少なくない.

c) 心筋の萎縮: 心の萎縮は "滴状心" と称されるような極端な場合は持続性悪液質などの高度の栄養障害に現れる. しかし栄養は良好であっても



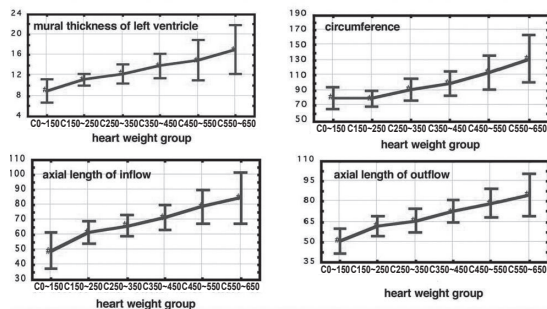


Fig. 44. Left ventricular change in cardiac weight group.  
Notice the variance increase of elder cardiac muscle.

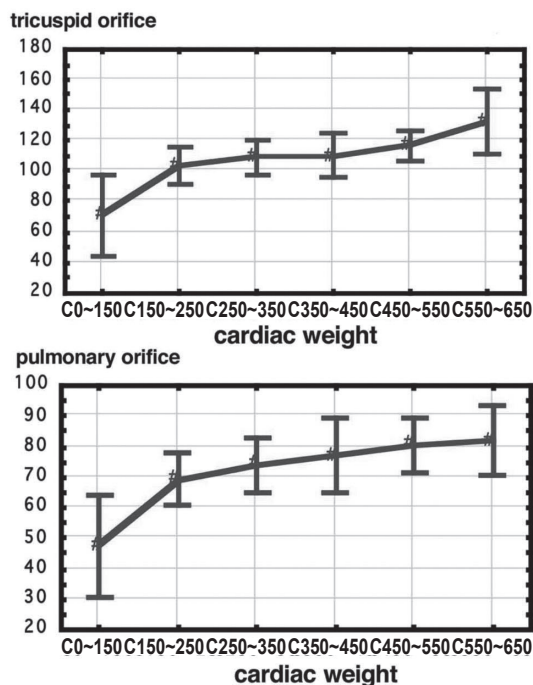


Fig. 45. Valvular size and cardiac weight.  
Early dilatation in either orifice, stronger hypertrophic failure in tricuspid valve.

長期臥床で体動の殆どない状態など心臓機能の需要が極端に減少した場合にも理論的には生じうる。しかし現実には発熱などでも心の容量負荷が著増したり、末梢抵抗の変動や頻脈などの調律変化に伴い必ずしも萎縮心となる訳ではない。

日常の剖検観察で名実ともに萎縮心と言えるものの大半は悪液質型の高度の栄養低下を合併している。この場合は多くは右心系の虚脱性萎縮を伴

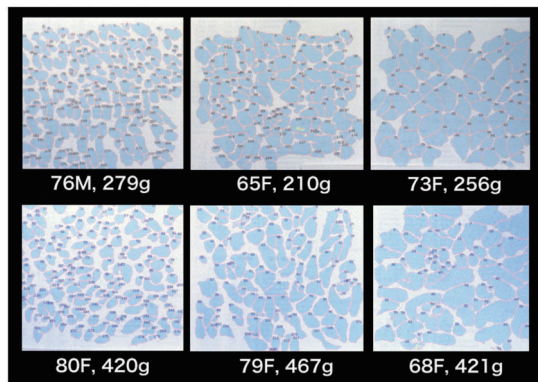


Fig. 46. Cross-Sectional View in Normal and Hypertrophic Myocardium.

The size of myofiber is not necessarily become larger in higher level of hypertrophy.

うため手掌に持った感じが左室心楕円球としての触感を覚える。この場合の心マクロ形状は流軸回旋や心腔拡張は最低度に抑えられ、心外膜脂肪の膠様変性を伴う。その際の萎縮心筋の組織は個々の心筋線維の瘦細化に加えて断面形状の円柱状化と共に細胞膜直下の cytosole の張り出しが目立つようになる。これは好酸性筋原線維の環配列が凝集して中央部シフトするためである。しかし全体としての筋構制の基本原則が保存されているのは他臓器の萎縮組織と同様である。

## 2) 虚血性心筋変容

虚血性変化は必要筋線維を残して栄養供給にあぶれた心筋線維の退縮を免れない。多くは心筋線維数の減少に導き、線維化巣を欠いた左室壁層の異常菲薄化も少なくない。これらは虚血下の " 筋肉こむら返り " と称される心筋梗塞<sup>24)25)</sup>や血行途絶性壊死、瘢痕心と異なり " 虚血性心筋症 " として疾患概念を創設することも許されよう。事実、慢性虚血下では冠不全性の広範な循環末梢域の心筋線維間線維症を併発しやすいが、心筋線維個々の動向を見ると、必ずしも構造変容には働き難く、また心筋サイズや原線維サイズの変動にも乏しい。

## 3) 薬物性心筋変容

此处では既述の adriamycin 心筋症の症例を提示するに留めたい (Fig.47)。核消失の現実から無核細胞の出現や、核からの蛋白合成指令の難決事



態が招来されている事は既出の Fig.33 から予想される。その他の薬物性心筋傷害は adrenalin 心筋傷害などの異常収縮性破綻を励起するものの外は心筋線維は比較的 tolerance の閾値が高い。

#### 4) 炎症性心筋傷害

日常の剖検経験の中で心筋に比較的多く遭遇する炎症性心筋傷害は易感染性状況下での敗血症局面における細菌や真菌の転移性小膿瘍である。欧州などで endemic ないし sporadic に生ずるウイルス性心筋炎や地方病性心筋炎の報道は少なくないが、本邦では幸い比較的稀である。しかし、臓器移植汎用の時代となった今日では免疫障害機序による心筋炎や特発性心筋炎の報告が見られるように成った。この時の障害型はウイルス性傷害の瀰漫型を別にすれば構造との一義的関連性に乏しい。いわば"行き当たりばったり"の sporadic mode を取る事が大半である。

#### 5. 特発性心筋変容

上記の原因との関連が比較的了解しやすい続発性心筋傷害と異なり、原因特定の困難な心筋障害が次第に範囲を絞られてきてはいる。これらはいまだ病因の不明な事から"特発性"なる形容詞がついてまわるのであるが、その本態を巡っては現在に至るまで、迷走したと言うより、異なる方法論により異なる疾患イメージが顕れては消え、消えては顕れるという経過を辿っている。本論文の目的とも言えるこの疾患の解明のため、心筋線維の natural history を審らかにするという遠回りをしてきた。最終段階として此处では先ず特発性心筋症の実態を提示し、それに対する従来の理解の仕方について述べよう。

今日の整理では特発性心筋症は拡張型(dilatative cardiomyopathy: DCM)と肥大型(hypertrophic cardiomyopathy: HCM)に二大別される<sup>26)-30)</sup>。前者はうっ血性病態を予想させる異常な両室性拡張を指す名称であるのに対し、後者は拡張を伴わない異常な両室性心筋肥大を特徴づける名称である。前者は Fig.48 の如く異常な不全拡張の状態にあるものの心筋組織は正常と変わるところがないか、あっても単純な肥大のみで、壊死やまとまった線維化を欠き虚血性組織障害と本質を異にしていると記載される<sup>31)32)</sup>。しかも此处には際立った遺伝的関連の指摘もない。

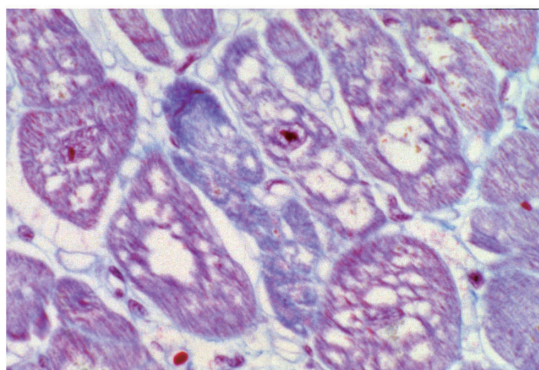


Fig. 47. Adriamycin cardiomyopathy.

Essential aspect of nuclear vanishing brings forth larger and vacuolar degeneration and dehydration.

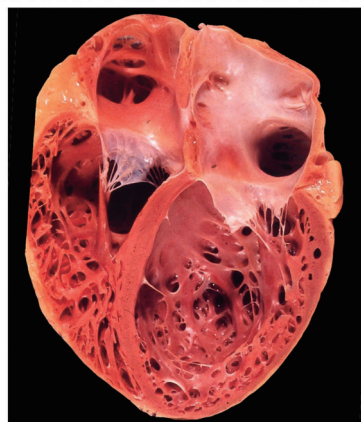


Fig. 48. Dilatative cardiomyopathy.

Notice not only the biventricular dilatation, but also the replaced compact layer by spongy inner wall.

他方、後者の肥大型心筋症は図に見るように必要以上の心筋肥大を余儀なくされる局面で、異常肥大心筋線維の組織、超微形態上の錯配列(Fig.49)やマクロ次序での心室中隔肥厚と左室出口狭窄に形態上の特徴が挙げられる。患者発見が心臓カテーテル検査の消息子移動に伴う左室内圧の急変により為されるようになった。過去の剖検診断にて確定され、小児や学童期を含む若年層に多い遺伝性疾患として理解されてきたこの疾患も現在では高齢者好発などの疫学的実態調査<sup>33)34)</sup>により大きくイメージ変貌を遂げている。現今では分子レベルの機構解明の進捗とともに myosin

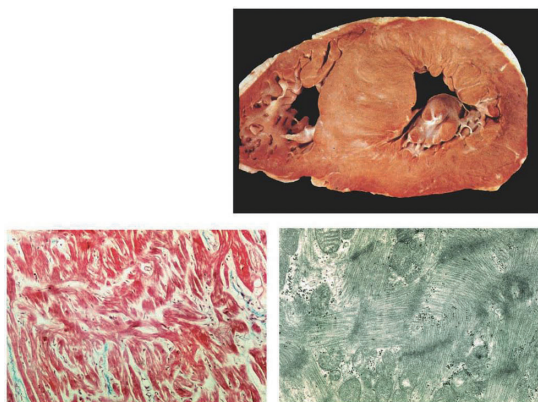


Fig. 49. Hypertrophic cardiomyopathy.

Notice on unproportional thickness of ventricular septum, and myofibrous and myofibrillary disarray.

& actinin の合成異常などの理解の装いが変貌し、上記の古典的記載特性との関連付けが苦慮されている。

1) 拡張性心筋症：此处では先ず筆者が経験した拡張性心肥大例の実際を提示したい。Fig.50 は3例の成人 DCM のマクロ像である。それらについて個別的に行った心形態計測 cardiometry の一覧 (Fig.51) から算出される心筋線維の負荷特性を知るために、同年代を挟む壮年期、老人期の対照心と比較して見よう。Laplace の法則から算出した左室壁の張力は DCM では正常の約3倍に達する。それを支える心筋線維の組織内密度や単位断面積あたりの心筋線維数、並びに平均直径に有意差は生じていない。これは心筋線維の過伸張が極限にまで達している事を示唆する。この事態を組織像と電顕像で見ると筋原線維のZ帯距離は高度に引き伸ばされ、心筋線維の肥大は加わっているものの、胞体内の筋原線維の著減した淡明心筋線維（下記の histiocytoid cell）が散在し<sup>35) 36)</sup>、それらの拡大した胞体 matrix 内は無数の小型 mitochondria の新生増加によって埋め尽くされている。

この事態は筋原線維の合成遅滞ないし抑制を意味する。事実、congenital DCM では随所に原線維欠落の淡明細胞 histiocytoid cell の混在が特徴的とされるばかりでなく、筆者の剖検例の家族性心筋症の中年女性とその長女心でも上記3例と同様の histiocytoid cell が頻発していた。

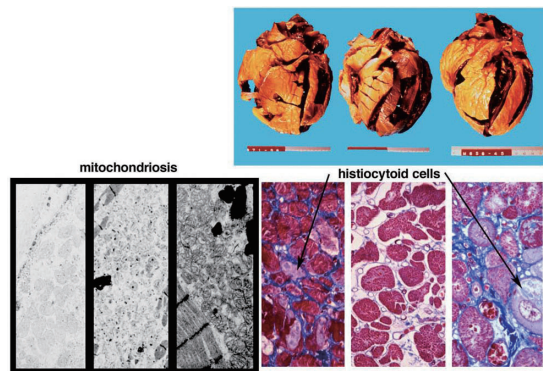


Fig. 50. Dilatative cardiomyopathy.

Three cases correspond respectively among macro-, microscopic and ultramicroscopic dimension.

2) 肥大型心筋症：筆者の経験した15歳男性の HCM は両室内腔が狭化したテニスボール状の球状肥大心で、中隔肥大のみならず、両室性に肥大し、筋腫子宮と見間違えばかりの驚きを思い出す。日常の剖検経験の中で遭遇するのは、老人心の中で目立った中隔肥大とその大動脈弁口下の左方張り出し、そして Fallot 四徴心の如く大動脈の相対的右方偏位が騎乗の形で極端に強く生ずる症例である。これらは subclinical に HCM と称して良いとも思われるが、現在ではその確認の決め手がない。

また過去には形態的に HCM 例であってもその特性に心カテのデータを欠き臨床との対応が出来ないケースも少なくない。この種の症例では Fig.52 の如く心筋線維の3次構造における一定の間隔での異方向ベクトルの間挿構造が少なくない。この異状配列は正常心筋での各種パーツの構造接合部にもみられるが、この種の配列が加齢とともに領域を拡大しているのも事実である<sup>37)</sup>。

いずれにせよ、各層毎に配列を微分的にずらしながら面収縮する心筋は異常なまでの整然とした超微形態配列を前提として初めて synergic な合成力を強力に発揮出来る構造になっている。此处に異方向ベクトルが加われば、その分だけ同軌化出来ず、一定の作業に要する心筋数と、サイズ、原線維数の増加を図らざるを得ない。今後は心カテデータのある HCM 心で、構造負荷分析を進める必要がある。そのうえに立って分子的異常の有無



	case 1	case 2	case 3	control	
age & gender	66 F	68 M	75 M	44 M	80 M
cardiac weight (g)	462	649	487	301	306
LV-circumference (mm)	143	208	163	67	80
LV-thickness(mm)	11	10	9	13	14
LV-strech (dyn/cm2)	13.0	10.0	18.1	5.2	5.7
degree of revolution	49	45	40	103	93
occupation (%)	80.1	66.1	82.8	77.3	75.2
number (n/mm2)	4678	2426	3094	3498	4086
diameter (μm)	13.5+/-5.4	17.1+/-7.4	17.2+/-6.6	15.6+/-6.2	14.6+/-4.5
nuclear count (n/U)	125	59	132	150	116

Fig. 51. Cardiac load in dilatative cardiomyopathy in cited three cases

Three fold stressed load in each cases is calculated by means of Laplace's law.

を検証出来ればと思う。

## VI. 考 察

### 1. 心筋の進化

糸口で予言した心筋進化は如何にして為されているであろうか。個体の血液循環が閉鎖系になった瞬間から全身の閉鎖回路は、拍動部と実質の毛細管交換部と拍出と帰還の導管部に分極せざるを得なかった。そして個々の部位での機能応需に特化した組織分化を遂げていったのであろう。

本論文の主題である拍動部の心臓に注目すると、そこには他の組織同様、進化の新旧の構造物が、古い部分を破棄する事なく、互いに同化され、より高い次元の機能、即ち見事な刺激興奮、伝達、収縮の三位一体のリズム機能が実現されている。しかし歴史の現実収縮機能の増大の道を只管辿り、刺激興奮の古い部分 (paleomyocardium) が追いやられながら左室に代表される強力拍動部 (neomyocardium) が全体を占めるような "お肉の塊" が前景に出てきた。

この歴史は旧脳が新脳に置換されながらも知情意の機能展開を成し遂げた脳の進化にも譬えられよう (Fig.53)。

元来の心筋線維は単独でこの三つの機能を実現していたと予想される。その事実は系統発生心を見ても、個体史を見ても先行するほど古い部分の占める割合が増大することからも容易に首肯され

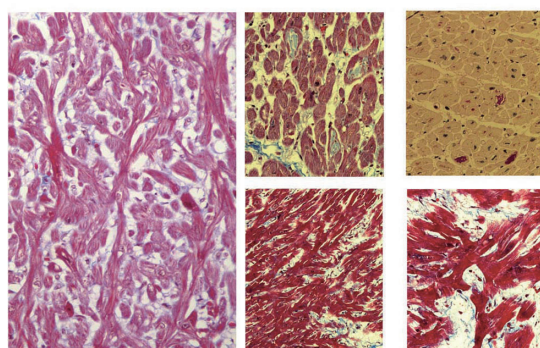


Fig. 52. Disarray in senile myocardium

Except disarray, it is noticed a scattered cytoplasmic mucoid degeneration.

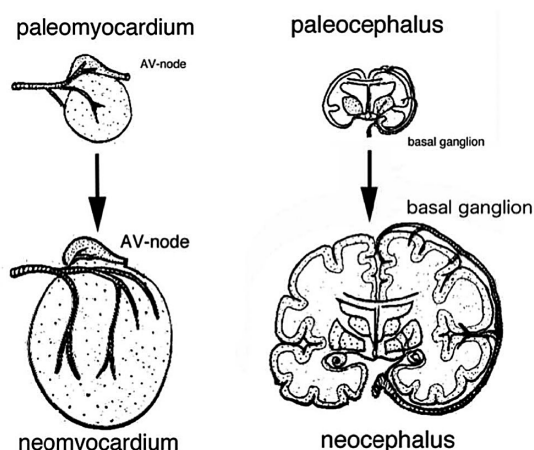


Fig. 53. Heterochronism of myocardium

Phylogenetic correspondence between heart and brain, which disclosed a historical regression in perfusion priority.

るであろう。

### 2. 刺激伝導系の在り方と心臓管の分節分化

上記脳進化の中で基底核灌流の線条体動脈と相同的関係で譬えられるのは刺激伝導担当組織を還流する洞房、房室の両結節を還流する nodal atrery の態度である。即ち、新皮質に主たる血流が偏奇して線条体動脈送血が激減したのと同様に、次第に強力となった心室中隔灌流に主勢を奪われて固有の nodal artery 枝が退縮していく過程に酷似している。導出静脈は固有の静脈を開発する事なく、直接に右心系腔内にシャント流となるいわゆる Thebetian vein が、洞房のみならず残置している。

ここには心房内で最も強力な血路によって灌流されているが、筋線維は豊かな結合組織内に混在し、胞体の筋原線維の発達も不良である。また此处には交感神経が上大静脈に沿って下行し、孤立性神経節細胞を配在させながら洞房結節に innervate する。これ程の neurovascular support の鮮明な部は此处以外には見られないが、洞房結節は連綿として興奮刺激を発信し続ける最も古い sinus 近傍の心臓濫觴の地なのである。

一方房室結節は血流支配上の共通性は指摘できても、前者とは全く異なる構造物である。そこには前者に観たような神経線維の直接 innervation は観られず、また線維筋性の組織構成は採らない。単純な筋組織であるが、一般心筋と異なるところはその配列における錯綜性である。その由来は房室間の刺激伝導の足枷ともなる弁口輪に生じた annulus fibrosa の発達により、伝達路が狭められ、狹隘な結合組織トンネルに限定されていく状況が伺える。それ故に此处に集約する刺激流はトンネル直前区間に合流するため一種のコンデンサー機能の要請が充まり、錯綜配列線維による結節性構造を採らざるを得ないのであろう。この moratorium 構造は制御不能時は 200 回/sec にも及ぶ洞房結節の興奮を 1/3 以下に整調律的に濾過・正調し、定常的な心室収縮を実現している。問題は此处を還流する導入動脈が中隔動脈の一側枝に転落している関係上、硬化性変化から免れている実質内動脈と異なり、線条体動脈や心外膜区間の高位動脈と同様に動脈硬化性変化を蒙り易い点である。

### 3. 心筋の三次元的な基本構制

ここで心筋収縮の実態を担う一般心筋に話題を転じよう。血液送血に特化した心臓管の形態は腸管腹側を心室部でのシャープな屈曲と中隔形成による双管の truncus 始部での捩れ旋回による交叉とによって特徴づけられる。この際の収縮波の流れは心の原器とも言える心房傍洞部の SA から発して血流方向に流れるが、栄養の冠血流とは逆行の関係にある。収縮波は心房中隔→心室中隔を経て心尖に達するが、Starling の法則に支えられた強力な脱分極性収縮が心筋線維に起こる。この際、克服しなければならぬ二つの形態命題が立ち上がっている。それは内容を絞り出す流れの方向の定位法と厚壁収縮に伴う内層の組織圧の上昇に

よる組織圧縮の回避法を如何に解決するかである。前者は中隔を固定盤としてそこに向かって両室自由壁を収縮性に接近させる一方、拡張期に房室弁口輪面がピストンの様に上下して心房内の内容を昇き採ってくる Ventilevenen-mechanismus 方式になっている<sup>38)</sup>。後者は表面から中層、深層の心内膜下層へと微分的に方向をずらして解決している。即ち、強力な basket 内容変動にも拘わらず、壁内部は旋回收縮しても壁厚は不変で、心筋線維個々に加わる張力負荷の平等性が保証されているだけではなく、内層組織圧の異常上昇も回避されている。

この心筋内部の筋束構築学の研究は古くなく、その見事な観察報告は表面から心筋を薄層片として剥がしていった Bennighoff の観察<sup>39)~41)</sup> が代表して挙げられよう。Rushmer<sup>42)~44)</sup> は心尖部等の非特異点域の解消法を Fig.54 の如く提示している。

問題は筋束が、収縮と拡張の中でどのような動きを示すかである。Fencis<sup>45)</sup> は筋束間の間隙変位を力説し、Hort<sup>46)</sup> は筋線維間の相互割り込み説を提唱しているが (Fig.55)、これに発展的解消を与えたのは松本<sup>47)</sup> の筋線維の微分的歪み説である (Fig.56)。この歪みが輪状層で少なく、外膜下層や内膜下層で高い点は、日常の剖検心観察での同域の心筋傷害の好発性からも首肯される。筆者らの既報の観察も松本<sup>47)</sup> を支持し、面収縮を旨とする筋線維間の側鎖結合の存在はその傍証とも言えよう。特に筆者の提唱する longitudinal splitting 現象は加齢とともにこの側鎖が増加し (Fig.57)、同軌性障害ではこれら側鎖による解消法が不全となり錯配列成立への機縁を提供する事になる。このように HCM 成立は心筋の形態平衡に内在する要因の偏奇現象である事に驚かされる。

### 4. 筋原線維の基本構造と不可避的変容

更に超微視的次序の世界に眼を転ずると、胎児期の海綿ネットワークを成す心筋塊に生ずるのは細胞膜直下に細胞を内側から縁取るように顕れる筋原線維面で、これらは随所で亀裂が入り、平均して 13 本前後の並列棒となって環状に配列するようになる。この心筋線維の原形とも言える基本ユニットである環状柵に囲まれた内部の cytosole に



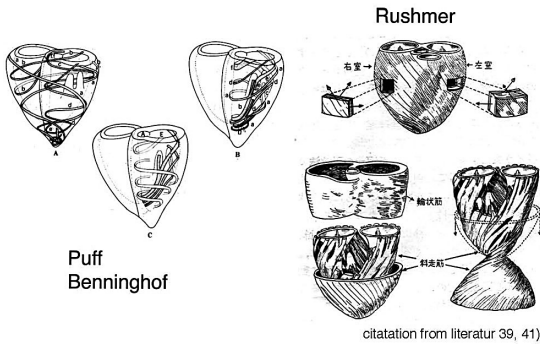


Fig. 54. Myoarchitecture of the heart.

Initial ideal description on muscular framework does not focus on the principle of histological reality.

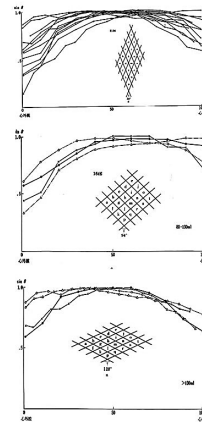


Fig. 56. Differential deformity theory of Mastumoto.

The concept hits the natural reality in the most.

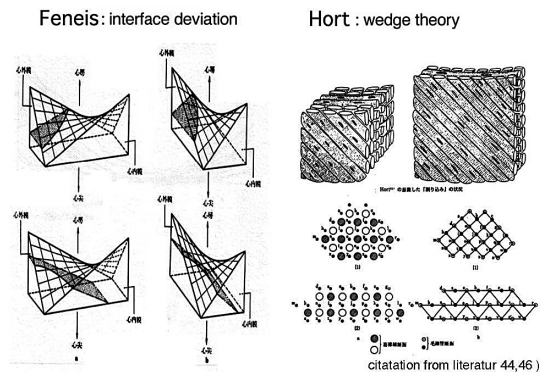


Fig. 55. Theories on muscular contraction and dilatation.

Interface deviation theory is more real than the mechanical wedging.

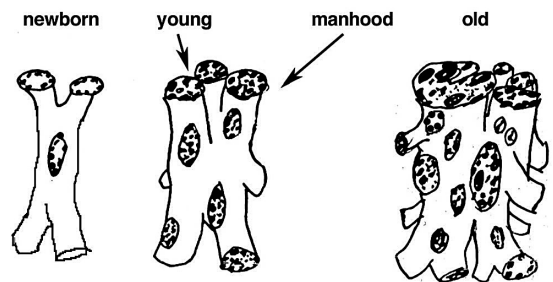


Fig. 57. Aging change of cardiac myocyte.

Difference between virgin and experienced cardiac muscle is the larger volume and the increasing number of irregular sidebranches.

は mitochondria や小胞体等の organella や glycogen 顆粒，中央型の核が配在している。こうした構造の意味する力学的 implication とは如何なるものであろうか。即，想起されるのは壁に掛かる捻り応力への対負荷構造としての monocoque 構造である。自然界ではカブトムシ等の甲殻類，人工物では飛行機の躯体にその実例を観る事ができる。

翻って心筋を見ると，筋原線維次序の微視世界のみならず，心臓管そのものも実は monocoque 力学の構成物と言える。また周辺に肥大筋が面配列する筋束も，既に monocoque 構造を体現している。

話を筋原線維に戻すと，この最も基本的な配列は加齢とともに内部に向かって放線状に合成縦列

が繰り返される。心筋成長とともにこの過程は加速され cytosole は周辺より次第に埋められていくが，これらの中にいくつかの環状柵ユニットが顕れ，その間に盛んに細胞膜陥入が生じ，遂には互いに独立離散するに至る。この過程は不可避免的に続けられ，再び筋線維の縦分裂が進行する。

気になるのは学童時までの splitting power の減衰とその後の漸増の非特異的変換の意味する内容である。そこには何らかの仲介要因の存在が予想されるが，観察の範囲では独立を急げば急ぐほど，未独立心筋である海綿筋が減少する事は想像に難くない。一方，心筋成長に伴う胞体内の原線維 charging は当初より始動していたのであろう。この双方の過程の交差点であると解すれば，ある程

度は納得される。この際の筋原線維は大小不同であるが、詳細に観察すると cluster の在り方からは合成過程と縦分裂が独立にかつ同時に調節進行しているように見える。こうして内部ほど疎で細い線維が分散するようになる。

### 5. 心筋の加齢変容

新生児の斉一性の高い心筋線維も加齢とともにサイズの大小不同が進行するのを観てきた。内部的には上記の筋原線維の加齢動向を辿るが、この大小不同を推し進めている主たる要因は何であろうか。状況的には核の ploidy 増加に伴う合成力の減退、一対一対応の毛細管<sup>20)</sup>の加齢的減衰は合成力の面でも、栄養基盤の面からも共に longitudinal splitting の維持に抑制的に働くであろう。これに心筋増大自身がもたらす筋肉の最大要件の一つである「しなやかさ」の喪失が自己撞的に作用している可能性も無視できないであろう。この事態は心筋線維をより太くする誘因を与えるが、生理的高齢者心筋では肥大側外延をより拡大していくように働いている。

### 6. 心筋の変容をもたらす諸要因—特に心筋肥大の意味について—

多様な病的筋傷害については既に前項で概観してきた。この中で本論文の狙いである異常な肥大現象の病因論を更に考察する必要がある。高血圧や送血量増大下での筋線維の容積増大はある程度まで筋原線維の肥厚を来すが、早晚、それらは縦分裂して増数に転ずる。これは筋線維のレベルでも生じて longitudinal splitting が高まる事は細胞膜陥入率の high level 化に傾きやすい。その意味するところは、系統発生の機能集約が縦分裂の度合いに決定されていたように、個体史の上でも縦分裂力の制御系が絶えず稼働している事を見て取れる。即ち、「太くて少ない」よりも「細くて多い」方が力学上の耐久性や可塑性に適性度が高い故であろう。

以上の作業負荷への対応変動は分子レベルにせよ、組織レベルにせよ個人的な生理的変動幅の範囲に収まっている (Fig.58)。この事は事態に対応するのは寧ろ 1) 肉眼次序の流出軸の延長と旋回ならびに、2) 量負荷増大に対応して壁張力一定の流軸拡張や、3) 圧負荷増大に対応する内径短縮と壁肥厚などのマクロの動きが遥かに一義的

である。これに関して想起されるのは例えばマラソン選手のスポーツ心と病的不全拡張心の違いである。前者は壁張力が一定に抑えられているのに対し、後者は張力増加への対応不全状態に類落した状態なのである。以上の結果から、こうした大局的な一定のマクロ動向に比較して微視的次序の変化はより対応の変動幅が大きいのが実感される。

### 7. 特発性心筋症と続発性心筋症

特発性なる言葉の依って来る所以は通念的な作業対応形態の枠幅から逸脱した事態というまでであるが、DCM にせよ、HCM にせよ、収縮を実質的に支えている筋原線維の形態平衡の現実からみると、夫々は単なる筋原線維合成の傷害と合成原線維の適正配置障害とに言い換えることにより「特発性」なる観念は容易に消滅していく。その点に関しては「続発性」として納得的に使用されている心筋症とは言葉の使い方で、類位 (taxon) を異にしていると云わざるを得ない。

ここで問題になるのは微視的ミクロ次序の内部事情がどうして夫々の特徴的なマクロ次序の形態変貌を遂げなくてはならないかという設問である。DCM に関しては筋原線維の絶対的減少ゆえの「圧に負けた」状態故に両心室の瀰漫性拡張を余儀なくされる。それに対し、異常側鎖のため同軌不全に陥り、壁内の内層から外層への捻り力減衰により内腔変動力の減衰を来した肥大性心筋症は、生理的負荷下でも異常な筋原線維を増加させて肥大するだけでなく、一気に可能であった送拍出管を分節させて二段階駆動方式に gear change せざるを得なくなった。既に観たようにこの分節リングが Level 4 に集約され、これが、大動脈弁下狭窄の実態であろう。これは同時に両室の壁厚の合計値以下にセットされていた心室中隔を一段と肥厚させ、これに内腔容量確保のため前頭剖面が必ずしも流軸旋回を伴わないバナナ状彎曲を余儀なくされる。これは高齢者心の形状動向に潜在していた形態動向の極端な発動と解しても大きな過ちと言えないであろう。

最後にこれに関して連想される心以外の生体事象について言及し、本論文の締めとしたい。それは慢性胆嚢炎に好発する砂時計型形状変貌についてである (Fig.59)。Rokitansky-Ashoff 腺腔形成

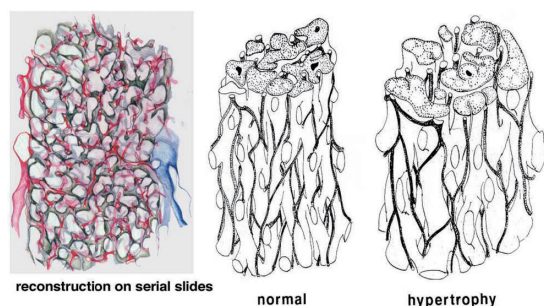


Fig. 58. Musculovascular relationship.

Hitherto said one to one correspondence between myofiber and capillary become one to less in elderly age.



Fig. 59. Universal sandglass configuration in chronic cholecystitis.

Because of mural stiffness in chronic cholecystitis, it becomes difficult to empty by one shot contraction and obliged to squeeze in two and more shots of contraction.

型の肥大性胆嚢壁では収縮に対する壁剛性が亢まり、単収縮で一気の内容物駆出が困難になると、分節駆出方式にギアチェンジをしてボトルネック型分節輪が顕れ、そこに腺上皮が加わっていわゆる"adenomyoma"と称している形態依存性の事態が発生してくる。

## VII. エピローグ

病理学に志して初めて関与したのは冠動脈の観察であった。剖検室から自分の机に運び、心外膜脂肪を除いて心表面の冠動脈樹の分布図を経緯度

線を下地に描く日々の中で、内腔変動によって生涯休む事なく血液駆動作業をつづけてきた心臓を観ながら、その勤勉な形態に感動もした。それだけに遊び心で冠動脈図の裏面に多方向からのこの異形ともいえる心の姿の写生を試みた。この不断駆動を支える心筋のあまりにも整然単純な肉塊に不思議を覚えたが、筋肉の収縮機構の解明や、直接聲咳に接し得た元東京大学薬理学教室の江橋節郎教授の分子機構の解明を知るにつれ、分子の単なる自動収縮依存の心筋細胞の“見た目の勤勉さ”に興が冷めもした。しかし頭の中のミクロ理念と繰り返し網膜に訴えてきたマクロ知見との齟齬が胸中に燦り続けていた。missing link の自覚である。

その後は肺、脾、腎、肝、消化管、甲状腺に代表される内分泌や乳腺などの基本構造と加齢、病的変容論の他臓器遍歴を重ね、余計な事に腫瘍にも手をかけての遍歴が続いた。しかしこの不断駆動のタフな臓器<sup>48)</sup>の missing link への関心は止む事なく、間挿点描の形で小観察は続いた。大きな機転はNASA-Pixel 方式による網打的形態計測法の導入による心筋線維の分析と各部の心筋線維の電子顕微鏡による筋原線維観察である。此处から心筋の形態平衡 morphoequilibrium の観念が生じ、その加齢変動と病的実態が鮮明になっていった。定年を前に更めて心臓管のマクロ観察の必要が生じ、今では件数の少なくなった剖検心をせっせと集めて、心室の cardiometry 的観察を加えた。

本稿は上記の三つの基本データに基づく総合的心筋論である。此处で恨みが残るのは特発性心筋症の剖検症例が思いの外集まらず、それによる検証力の不足の誹りを免れ得ない点である。これに関しては余脳の続く限り補填を試みると同時に、次世代の心ある医学者の関心と誠意ある取り組みに委託したい気持ちである。

本稿は平成 16 年度、第 121 回成医学会特別講演での内容をもとに、平成 19 年度科研費実績報告として纏められたものである。



## 文 献

- 1) 三木成夫. 生命形態の自然誌. 第1巻. 解剖学論集. 東京: うぶすな書院; 1989.
- 2) Gegenbauer C. Vergleichende Anatomie der Wirbeltiere mit Berücksichtigung der wirbellosen. Bd.2. Darmsystem und Atmungsorganen. Leipzig: Verlag von Wilhelm Engelmann; 1901. p.21-5.
- 3) Portmann A. 脊椎動物比較解剖学. 島崎三郎 訳, 東京: 岩波書店; 1947. p.162-78.
- 4) Romer AS. The vertebrate body. Philadelphia: Saunders; 1947. p.158-63.
- 5) Giersberg H, Rietschel P. Vergleichende Anatomie der Wirbeltiere. 2 bd. Jena: Veb Gustav Fischer Verlag; 1968.
- 6) Stark D. Vergleichende Anatomie der Wirbeltiere auf der evolutionsbiologischen Grundlage. Organe der Ernährung. Magen. Berlin: Springer Verlag; 1982. p.770-80.
- 7) Sassoon D, Lyons G, Wright WE, Lin V, Lassar A, Weintraub H, et al. Expression of two myogenic regulatory factors, myogenin and MyoD1 during mouse embryogenesis. *Nature* 1989; 341:303-7.
- 8) 大内慰義. 心血管ペプチド 序論. 心血管系の調節機構における心血管ペプチドの役割. 最新医学 1991; 46: 5-9.
- 9) Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K et al: Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. *J Clin Invest* 1993; 87: 1402-12.
- 10) Yazaki Y, Mocizuki S, editors. Cellular Function and Metabolism. Dordrecht: Kluwer Academic Publisher; 1993.
- 11) Chapman A. William Harvey and the circulation of the blood. *J Lab Clin Med* 1995; 126:423-7.
- 12) Moukabary T. Willem Einthoven (1860-1927) : father of electrocardiography. *Cardiol J* 2007; 14:316-7.
- 13) Benninghoff A. Die Architektur des Herzmuskels. Eine vergleichend- anatomische und vergleichend-funktionelle Betrachtung. *Morph Jahrb* 1931; 67: 262-317.
- 14) Ebashi S, Kodama A, Ebashi F: Troponin I. Preparation and physiological function. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;369:15-27.
- 15) Endo M. Calcium release from the sarcoplasmic reticulum. *Am J Physiol Rev* 1978; 57: 71-108.
- 16) 矢崎義雄. 心筋の肥大と形質変換. 蛋白質・核酸・酵素 1990; 35: 17854.
- 17) Fulton WF. The coronary arteries. Charles C Thomas Publisher. 1965.
- 18) Hudson RAB. Cardiovascular pathology. Vol I, II. London: Edward Arnold; 1970.
- 19) Huxley JS. Problems of Relative Growth. 2nd ed. New York: Dover Publications; 1972.
- 20) Huxley, JS. The Growth of the Animal. New York: Oxford Express; 1910.
- 21) Robert JS, Wearn JT. Quantitative changes in the capillary muscle relationship in human hearts during normal growth and hypertrophy. *Am Heart J* 1941; 21:617-33.
- 22) Kawamami M, Tanaka H, Ishikawa E. Myocardial injury following administration of anthracycline drugs. The Fourth International Congress of Toxicology. Proceeding, 1986, July. Tokyo.
- 23) Huxley HE. The mechanism of muscular contraction. *Science* 1969;164: 1356.
- 24) 寺岡邦彦, 金子 昇, 細田瑳一, 河上牧夫, 武石 詢. 急性心筋梗塞症早期の病理所見について. 循環器科 1989; 25:547-54.
- 25) Kaneko N, Takeishi M. New theory on the pathogenesis of acute myocardial infarction. *Jpn Circ J* 1986; 50: 198-212.
- 26) Bergmann W, Doerr W. Das Herz des Menschen, Bd I, II, III. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1963.
- 27) Gould SE. Pathology of the Heart and Blood Vessel. Springfield: Charles C. Thomas; 1968.
- 28) Maron BJ, Bonow RO, Cannon RO 3rd, Leon MB, Epstein SE. Hypertrophic cardiomyopathy. Interrelations of clinical manifestations, pathophysiology, and therapy. *N Engl J Med*. 1987, 316:780-9.
- 29) 安田寿一, 川口秀明. 拡張性心筋症. 最新医学 1990; 45: 1893-6.
- 30) Cotran RS, Kumar V, Robbins SL, editors. Robbins Pathologic Basis of Disease. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1994.
- 31) 菊池浩吉, 吉本 敬 編. 新病理学各論第二版 循環器, 心. 東京: 南山堂; 1993.
- 32) Doerr W, Giese LDL, Remmele W. Organpathologie in 3 bd. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1974.
- 33) Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA* 2002;287: 1308-20.
- 34) Maron BJ, Casey SA, Poliac LC, Gohman TE, Almquist AK, Aeppli DM. Erratum in: *JAMA* 1999;281:2288. Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy in a regional United States cohort. *JAMA* 1999;281:650-5.
- 35) Finsterer J. Histiocytoid cardiomyopathy: a mitochondrial disorder. *Clin Cardiol* 2008;31:225-7.
- 36) Shehata BM, Patterson K, Thomas JE, Scala-Barnett D, Dasu S, Robinson HB. Histiocytoid cardiomyopathy: three new cases and a review of the literature. *Pediatr Dev Pathol* 1998; 1: 56-69.
- 37) 由谷親夫. 心臓血管病理アトラス. 東京: 文光堂; 2002.
- 38) 松本武四郎, 小森 亮. 心臓の機能形態. 生理学体系 III. 東京: 医学書院; 1989. p.70-110.
- 39) Benninghoff A, Nitschke K. Kinematographische

- Vorführung: Gestaltwechsel des Herzens in der Funktion. Verh Anat Ges Mailand, Erg-Heft. Ana Anz 1936/37; 83:155-7.
- 40) Benninghoff A. Über die Ausbildung und Bedeutung der Herzohren bei Tieren und dem Menschen. Arch Kreislaß Forsch 1941; 9: 303-10.
- 41) Benninghoff A. Lehrbuch der Anatomie des Menschen. Zweiter Bd, Dritte Auflage. Organe des Kreislauf, Herz, 1948. Am Heart J 1941; 21: 617.
- 42) Rusmer RF, Crytstal DK, Wagner C. Changes in configuration of the ventricular chambers during the cardiac cycle. Circulation 1951; 4: 211-8.
- 43) Rusmer RF, Thal N. The mechanics of ventricular contraction: A cinefluorographic study. Circulation 1951; 4: 219-28.
- 44) Rusmer RF, Crytstal DK, Wagner C. The functional anatomy of ventricular contraction. Circ Res 1953; 1:162-70.
- 45) Feneis H. Das Gefüge des Herzmuskels bei Systole und Diastole. Morph. Jb. 1943-44;89: 371-406.
- 46) Hort W. Mikrometrische Untersuchungen an verschiedenen weiten Meerschweinchenherzen. Verh dtsch Ges Kreis-Forsch 1957; 23: 324-352.
- 47) 松本武四郎. 循環の不全:心室の適応形態を中心として. 東女医誌 1964; 34: 1-26.
- 48) Linzbach AJ. Struktur und Funktion des gesunden und kranken Herzens. Freiburger Symposion. Berlin: Springer Verlag; 1958. 94-115.