

肥大型心筋症の左室拡張機能障害：左室壁肥厚および心筋組織異常の影響について

Early diastolic dysfunction of the left ventricle affected by hypertrophy and abnormal histopathology in hypertrophic cardiomyopathy

杉原 範彦
清水 賢巳
末松 哲男
堀田 祐紀
清水 邦芳
大里 和雄
柴山 真介
中尾 武
北村 勝
竹田 亮祐

Norihiko SUGIHARA
Masami SHIMIZU
Tetsuo SUEMATSU
Yuki HORITA
Kuniyoshi SHIMIZU
Kazuo OHSATO
Shinsuke SHIBAYAMA
Takeshi NAKAO
Masaru KITAMURA
Ryohyu TAKEDA

Summary

In this study, we investigated correlations of left ventricular hypertrophy and its histopathology with diastolic dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy.

Nine control subjects and 14 hypertrophic cardiomyopathy (HCM) patients with asymmetrical septal hypertrophy were evaluated. M-mode echocardiography was used to assess fractional shortening (FS), isovolumic relaxation time (IRT), and the left ventricular filling volume index during rapid and slow filling periods and atrial contraction period (RFVI, SFVI and ACVI). End-diastolic thickness of the interventricular septum and posterior wall was determined using biventriculography. Right ventricular endomyocardial biopsies were performed to calculate the diameters of myocytes, the percentage of fibrosis and the eccentricity e which indicates the degree of myocardial disarrangement including disorganization.

The FS was normal in the two groups. The IRT of the HCM group was significantly greater and the RFVI significantly less than those of the controls. The left ventricular wall thickness, the diameters of myocytes and the percentage of fibrosis in the HCM group were significantly greater; and the eccentricity e was significantly less, suggesting that myocardial disarrangement was significantly more severe

金沢大学医学部 第二内科
金沢市宝町 13-1 (〒920)

The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kanazawa University, Takaramachi 13-1, Kanazawa 920

Received for publication January 23, 1989; accepted May 4, 1989 (Ref. No. 36-217)

than that in the controls. Significant positive correlations were observed between the IRT and the wall thickness ($r=0.647$), between the diameter of myocytes ($r=0.681$) and the percentage of fibrosis ($r=0.628$), and there was a significantly negative correlation between the IRT and the eccentricity e ($r=-0.759$). There was a significantly negative correlation between the RFVI and the wall thickness ($r=-0.663$); and a significantly positive correlation between the RFVI and the eccentricity e ($r=0.579$). Multiple regression analyses showed that the diameter of myocytes, the percentage of fibrosis and the eccentricity e all correlated significantly with the IRT ($R=0.821$) and the RFVI ($R=0.604$). The standard regression coefficients of the diameter of myocytes, the percentage of fibrosis and the eccentricity e were 0.253, 0.278 and -0.431 in respect to IRT, and those of the percentage of fibrosis and the eccentricity e were -0.204 and 0.469 in respect to RFVI, respectively.

These results indicated that diastolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy is related not only to the degree of left ventricular hypertrophy, but also to the degree of myocardial hypertrophy, increased interstitial fibrosis, and especially to myocardial disarrangement including disorganization.

Key words

Echocardiography Diastolic function Hypertrophic cardiomyopathy Myocardial fibrosis Disorganization of myocytes

目 的

肥大型心筋症は心室壁の不均一な肥大を特徴とし、それは非対称性中隔肥厚に代表される¹⁾。Teare²⁾が1958年に報告して以来、肥大型心筋症の病理組織学的異常に関して多くの報告がなされており³⁻⁹⁾、著明な心筋細胞肥大、心筋細胞の錯綜配列、心筋間質線維化増加が重要な所見と考えられている。一方、肥大型心筋症の心機能では心拡張機能の低下が特徴的とされているが¹⁰⁻¹⁴⁾、これまで病理組織学的所見と心拡張能とを対比した報告は見あたらない。我々はこれまで心内膜心筋生検法を用いて肥大心の臨床病理学的検討を行っており¹⁵⁻¹⁷⁾、高血圧心および肥大型心筋症の心筋間質線維化と心係数、駆出率、左室拡張末期圧との間には有意の相関関係を認めないこと¹⁸⁾、さらに高血圧心では左室拡張能が低下し、それには心筋細胞肥大とともに心筋間質線維化増加が大きく関与していること¹⁹⁾を報告した。今回我々は、肥大型心筋症の左室拡張能を心エコー図を用いて検討し、さらに心内膜心筋生検法を用いて心筋細胞横径、心筋間質線維化、心筋細胞の配列の乱れ度を定量的に求め、両者を対比することにより、い

ずれの病理組織学的異常が左室拡張能の低下に大きく関与しているかを検討した。

対 象

非対称性中隔肥厚を有する典型的な肥大型心筋症患者 (HCM 群) 14名 (男性10名, 女性4名, 44 ± 11 歳), および心愁訴の精査目的に当科へ入院し, 心内膜心筋生検を含む心臓カテーテル検査を施行したが, 異常を認めなかった対照群 (C 群) 9名 (男性8名, 女性1名, 44 ± 6 歳)を対象とした。

方 法

1. 心エコー図検査

当科へ入院後2週間以上休薬の上で検査を行った。被験者に15分以上の安静を保たせた後にMモード心エコー図を記録した。心エコー図は東芝製SSH-11Aを用い、Honeywell製Model 1219 stripchart recorder, 東芝製LSR-20B line scan recorderにより紙送り速度100 mm/secにて記録した。得られた心エコー図より、Fig. 1のごとく各指標を算出した。拡張期指標としてII音大動脈成分より僧帽弁開放点までの時間(II-MVO時間)を等容拡張時間(IRT)とし、以下左室後壁動

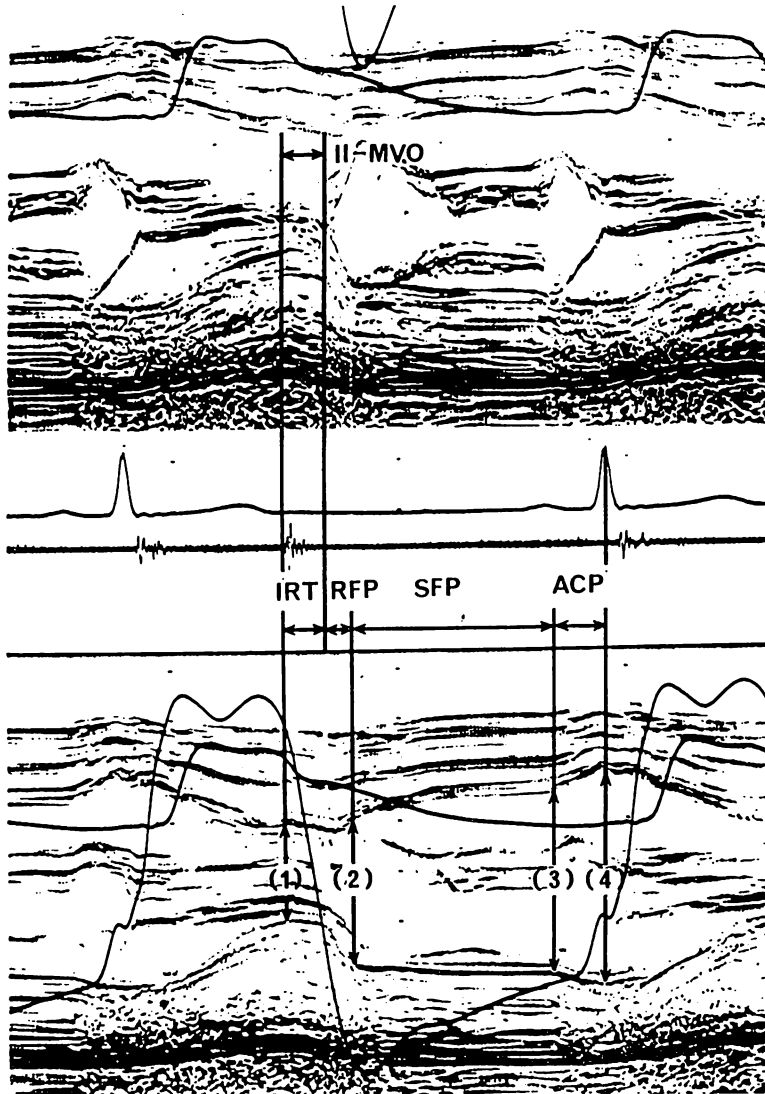


Fig. 1. Echocardiographic measurements of each parameter.

IRT=isovolumic relaxation time; RFP=rapid filling phase; SFP=slow filling period; ACP=atrial contraction period.

RFV=increment of ventricular volume during rapid filling phase (2-1); SFV=increment of ventricular volume during slow filling phase (3-2); ACV=increment of ventricular volume during atrial contraction phase (4-3).

(LV volumes are calculated using the Teichholz's formula).

態より拡張期を急速流入期 (RFP), 緩徐流入期 (SFP), 心房収縮期 (ACP) の3期に分け, 各時相での左室流入血液量を求め, それを体表面積で除

して左室流入血液係数を算出した (RFVI, SFVI, ACVI). 収縮期指標として左室内径短縮率 (FS) も同時に求めた. 左室容量の算出には Teichholz

の式を用いた. 各測定は連続した3心拍について行い, その平均値を算出して用いた.

2. 心臓カテーテル検査

心エコー図検査後1週間以内に, 経皮的大腿動脈静脈穿刺法により冠動脈造影, 左室造影, 両室同時造影を含む左右心臓カテーテル検査を施行した. 心室中隔厚および左室後壁厚は, Redwoodらの方法²⁰⁾に準じて施行した両室同時造影法より, 拡張末期で測定した. なお, 各種造影検査はシーメンス製シネアンジオ装置 Cardioscope-Uを用い, 35 mm シネフィルム 60 コマ/秒で記録した.

3. 心内膜心筋生検法

心臓カテーテル検査時に, 心室中隔右室側より心内膜心筋生検を同時に施行した. 得られた標本をただちに10% 中性ホルマリン緩衝液で固定し, パラフィン包埋後, 心筋細胞が縦断される面で4 μm の厚さに薄切し, ヘマトキシリン・エオジン染色およびマロリー・アザン染色を施し, 心筋細胞横径, 心筋間質% 線維化および心筋細胞配列の乱れ度を表す離心率 e を定量的に求めた. 心筋細胞横径の測定は, ヘマトキシリン・エオジン染色

の標本を用い, Baandrup ら²¹⁾および関口ら²²⁾の方法に準じ, 心筋細胞の縦断面で核の存在する部位での横径を50個以上, 400倍の倍率下で測定し, その平均値と1標準偏差値を求めた. 計測の際, 心内膜直下の細胞, 筋収縮帯の強い細胞, および心筋細胞の分岐部に核が存在していた細胞は測定より除外した. 心筋間質線維化の定量化は, マロリー・アザン染色の標本を用い point-counting 法により行った. 我々の方法^{23,24)}は, 各ポイント間距離が10 μm の格子を用い, 心筋細胞あるいは青く染まっている心筋間質線維化にあたるポイントを計2000個以上測定し, そのなかで間質線維化の占める割合をパーセントで求めた (Fig. 2). なお, 心筋細胞の縦断面と横断面では, 同一症例においても計算上間質線維化の占める割合が異なって算出されるため, 今回の間質線維化の定量的評価は, すべて心筋細胞が縦断されている部分でのみ行った. さらに, 心内膜直下の数層も測定より除外した. 心筋細胞の配列の乱れ度の定量は, 手塚らの方法^{25,26)}に従い, 離心率 e を求めることにより行った. すなわち Fig. 3 に示すごとく15度間隔の300 μm の長さの直線を引き, 各線分が

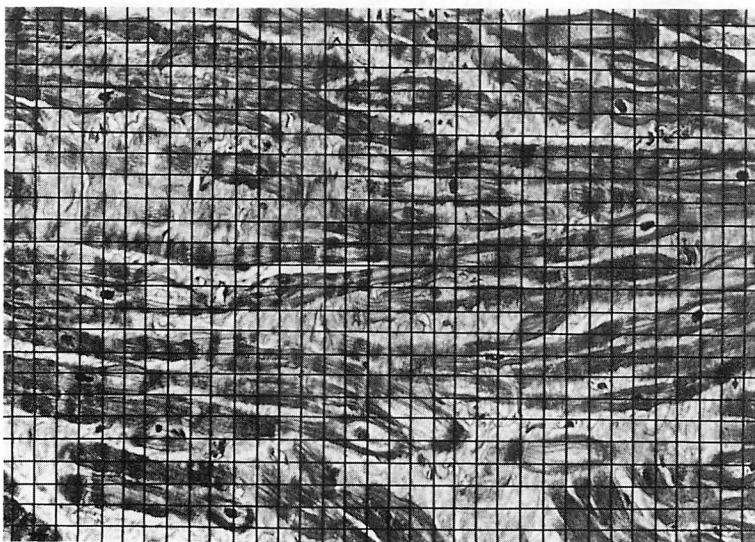


Fig. 2. Point counting method using a square grid.
The distance between points is 10 μm .

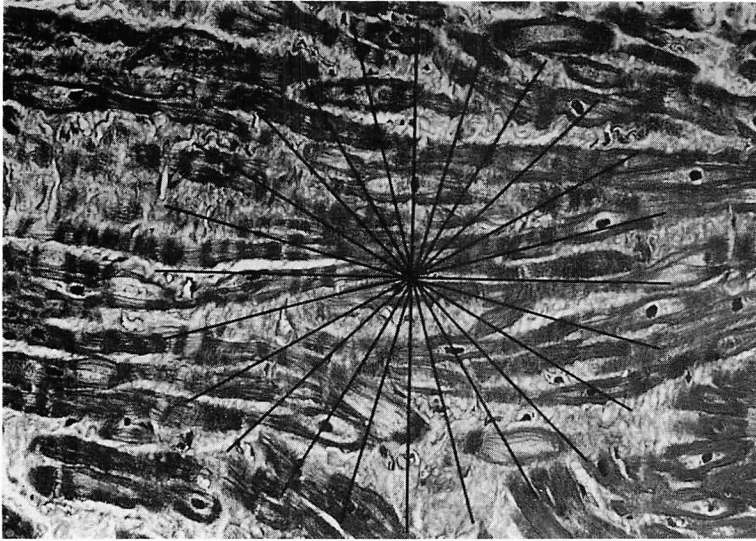


Fig. 3. Design for estimating the degree of myocardial disarrangement. 24 radial lines 150 μ m from the center, divide 360° into 24 equal angles of 15°.

交わる心筋細胞数を数え、すべての方向の交点数の平均に対する比を極座標上にプロットし、楕円を算出し、その楕円の離心率 e を求めた。配列の乱れが大きいときは楕円は円に近づき離心率 e は 0 に近くなる。逆に配列の乱れが小さく心筋細胞が一定方向に並んでいるときは、離心率 e は 1 に近くなる。今回は 1 標本から 3 箇所 の e を求め、その平均値をその標本の離心率 e とした。

4. 検定法

2 群間のデータの対比検討には、Student's t -test を用いた。左室壁厚、心筋細胞横径、心筋間質 % 線維化、離心率 e と心エコー図より求めた心機能諸指標との関係は、Pearson の回帰分析および重回帰分析を用いて検討した。危険率 $p < 0.05$ を有意差ありとして判定した。

成 績

1. 各指標の対比検討

1) 左室壁厚、心筋細胞横径、心筋間質線維化は、いずれも C 群に比し HCM 群が有意に大であり、離心率 e は HCM 群が有意に小であった

(Table 1).

2) M モード心エコー図記録時の心拍数は C 群、HCM 群それぞれ 63 ± 9 , 62 ± 14 拍/分とほとんど同じであった。拡張末期容量係数、収縮末期容量係数は 2 群間で有意差を示さなかったが、ともに HCM 群で小さい傾向にあり、一回心拍出係数は HCM 群が有意に減少していた。左室内径短縮率は 2 群間で有意差を認めなかった (Table 2).

3) IRT は HCM 群で有意に延長しており、RFVI は HCM 群で有意に減少していた。SFVI, ACVI は、両群間で有意差を認めなかった (Table 2).

2. 左室壁厚、心筋病理所見と左室拡張期指標の対比検討

1) 左室壁厚と IRT の間には有意の正相関 ($r = 0.647$, $p < 0.01$) を、RFVI との間には有意の負相関 ($r = -0.663$, $p < 0.01$) を認めた。心筋細胞横径と IRT との間には有意の正相関 ($r = 0.681$, $p < 0.01$) を認めたが、RFVI との間には有意の相関関係を認めなかった。心筋間質線維化と IRT との間には有意の正相関 ($r = 0.628$, $p < 0.01$) を、

Table 1. Parameters of cardiac catheterization and endomyocardial biopsies in the two groups

	No. of pts.	Sex M/F	Age (years)	IVST+PWT (mm)	Diameter of myocytes (μm)	Percentage of fibrosis (%)	e
HCM	14	10/4	44 \pm 11	30.7 \pm 4.1*	17.84 \pm 3.45*	24.3 \pm 7.8*	0.830 \pm 0.042*
Control	9	8/1	44 \pm 6	18.9 \pm 2.3	11.64 \pm 0.56	11.2 \pm 2.6	0.977 \pm 0.011

The eccentricity e means the degree of myocardial disarrangement.

*: probability (versus control) <0.05 , by analysis of variance.

HCM=hypertrophic cardiomyopathy; IVST=thickness of the interventricular septum at end-diastole; PW=thickness of the left ventricular posterior wall at end-diastole.

Table 2. Echocardiographic parameters in the two groups

	HR (beats/min)	EDVI (ml/m ²)	ESVI (ml/m ²)	SI (ml/m ²)	FS (%)	IRT (msec)	RFVI (ml/m ²)	SFVI (ml/m ²)	ACVI (ml/m ²)
HCM	62 \pm 14	51 \pm 19	16 \pm 11	35 \pm 10*	42.3 \pm 12.6	97.9 \pm 22.1*	16.5 \pm 6.3*	10.6 \pm 4.5	8.0 \pm 4.5
Control	63 \pm 9	65 \pm 14	21 \pm 5	47 \pm 10	39.1 \pm 4.5	57.8 \pm 17.9	25.4 \pm 6.4	11.6 \pm 4.0	11.5 \pm 4.7

*: probability (versus control) <0.05 , by analysis of variance.

HCM=hypertrophic cardiomyopathy; HR=heart rate; EDVI=end-diastolic volume index; ESVI=end-systolic volume index; SI=stroke index; FS=fractional shortening; IRT=isovolumic relaxation time; RFVI=left ventricular filling volume index during rapid filling period; SFVI=left ventricular filling volume index during slow filling period; ACVI=left ventricular filling volume index during atrial contraction period.

RFVI との間には負の相関傾向を認めた. 離心率 e と IRT との間には有意の負相関 ($r=-0.663$, $p<0.01$) を, RFVI との間には有意の正相関 ($r=0.579$, $p<0.01$) を認めた (Fig. 4, 5).

2) 拡張期諸指標と心筋細胞横径, 心筋間質線維化, 離心率 e の重回帰分析を行った結果, IRT との間には重回帰係数 $R=0.821$ ($p<0.01$) の, また RFVI との間には $R=0.604$ ($p<0.01$) の重相関関係を認めた. 心筋細胞横径, 心筋間質線維化, 離心率 e の標準偏回帰係数は IRT, RFVI いずれの関係においても離心率 e が最も大であった (Table 3).

考 察

肥大型心筋症では左室の不均一な壁肥厚を来し, 左室機能上, 等容拡張時間の延長や拡張早期左室流入障害を認める. 一般的に壁厚増大や不均一肥大, さらに心筋間質線維化の増加や, 錯綜

配列に代表される心筋配列の乱れなどの心筋病変が関与すると考えられているが^{12,13)}, その詳細な報告はほとんど認められない. 今回我々はこれらのうち, 何れの因子が肥大型心筋症における左室拡張機能障害に強く関与しているかを検討した.

今回の検討では左室壁厚およびこれまで我々が定量化し報告してきた心筋細胞横径, 心筋間質線維化に加え, 新たに構築異常の定量化を不可欠と考え, 手塚ら²⁰⁾の報告に従い, 心筋の配列の乱れ度の指標として離心率 e を求めた. この離心率 e は, 錯綜配列以外に心筋細胞の配列の乱れ全体を網羅するものであるが, 今回は心機能との対比が目的であったため, これをそのまま用いた. 肥大型心筋症群では等容拡張時間の延長と急速充満期左室流入血液量の減少を認め, 左室内径短縮率は正常であり, この結果はこれまでの報告と同様であった¹⁰⁻¹⁴⁾. 左室壁厚は肥大型心筋症群で有意に厚く, 心筋細胞横径, 心筋間質 % 線維化も大で

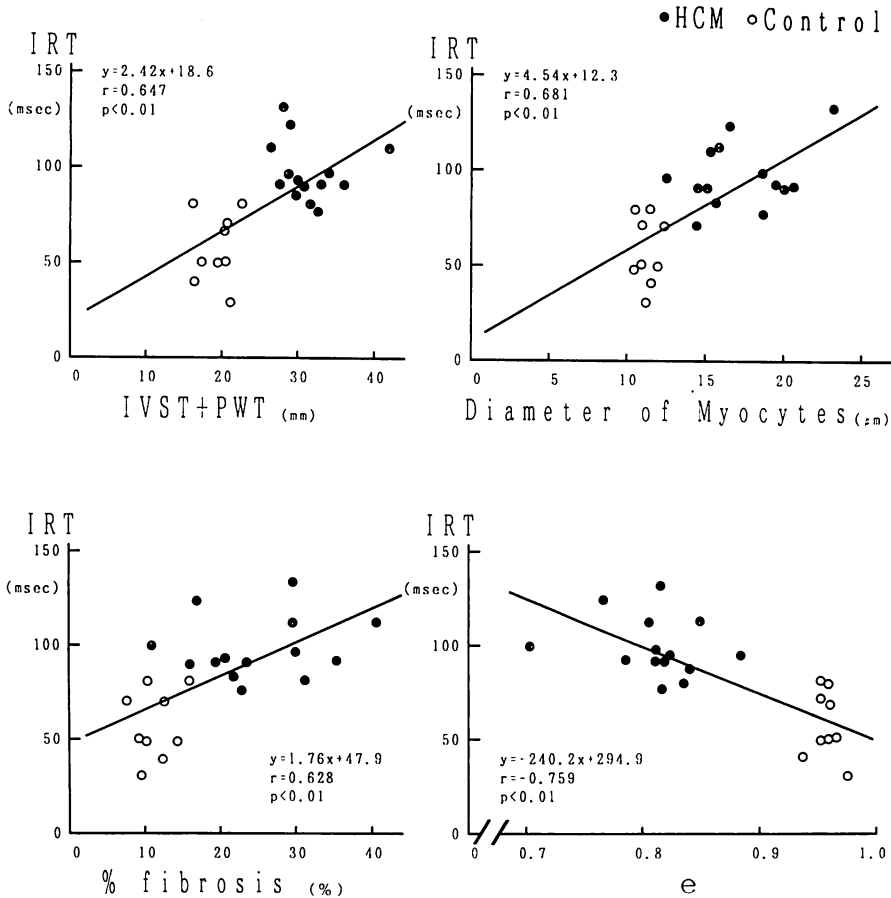


Fig. 4. Correlations between IRT and the thickness of the left ventricular wall and pathologic parameters.

Statistically significant correlations are shown between IRT and the thickness of the left ventricular wall, the diameters of myocytes, the percentage of fibrosis and the eccentricity e . The eccentricity e indicates the degree of myocardial disarrangement.

Abbreviations are the same as in Tables 1 and 2.

あった。今回新たに求めた離心率 e は対照群で平均 0.977 と 1 に近く、心筋細胞はほぼ一定の方向に並んでいると考えられるのに対し、肥大型心筋症群では 0.830 と明らかに小さく、心筋細胞の錯綜配列を含めた配列の乱れが大であることを定量的に証明した。しかし、肥大型心筋症群においても離心率 e は比較的 1 に近く、配列は乱れているとはいえ心筋細胞はまだかなりの方向性をもつ

ていることが分かる。

左室拡張機能と左室壁厚、心筋病理所見との対比較検討では、等容拡張時間と左室壁厚、心筋細胞横径、心筋間質 % 線維化、離心率 e との間にそれぞれ相関関係を認め、また急速充満期左室流入血液量と左室壁厚、離心率 e との間には有意な相関関係を、心筋間質 % 線維化との間には負の相関傾向を認め、何れの因子もが、左室拡張機能障

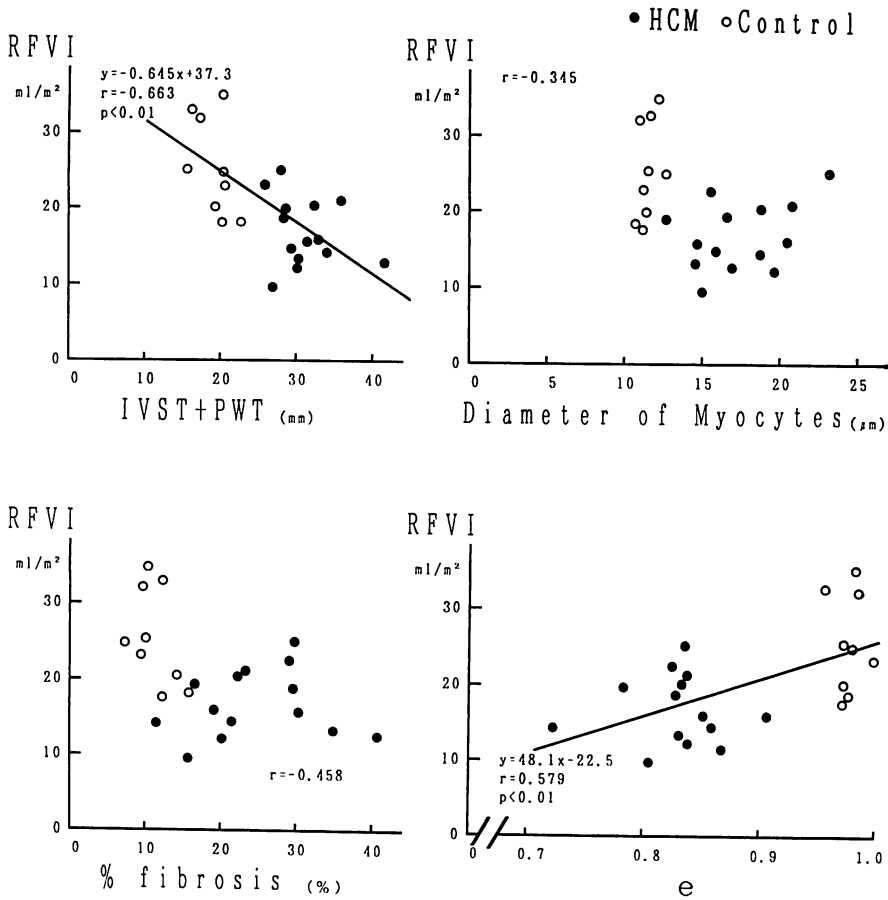


Fig. 5. Correlations between R F V I and the thickness of the left ventricular wall and pathologic parameters.

Statistically significant correlations are shown between R F V I and the thickness of the left ventricular wall and the eccentricity e . The eccentricity e indicates the degree of myocardial disarrangement. Abbreviations are the same as in Tables 1 and 2.

Table 3. Multiple regression analyses

	R	p	Standard regression coefficient		
			X ₁	X ₂	X ₃
1) Y=IRT Y=162.2+1.689X ₁ +0.778X ₂ -136.6X ₃	0.821	<0.01	0.253	0.278	-0.431
2) Y=RFVI Y=-11.5-0.15X ₂ +38.9X ₃	0.604	<0.05	0	-0.204	0.469

X₁=diameter of myocytes; X₂=percentage of fibrosis; X₃=eccentricity e .
The eccentricity e means the degree of myocardial disarrangement.
Abbreviations are the same as in Table 1 and Table 2.

害に関与していると結論された。

どの因子が左室拡張機能障害に最も大きく関与しているかを重回帰分析を用いて検討した。この検討では、左室壁厚は独立した変数とは言えないため除外して検討を行った。その結果、等容拡張時間とは重回帰係数 $R=0.821$ と、また急速充満期左室流入血液量とは $R=0.604$ と、よい重相関が得られ、いずれの検討においても離心率 e の標準偏回帰係数が最も大であり、離心率 e が最も左室拡張機能に影響を及ぼすと結論された。最近では、カルシウム拮抗剤が左室等容拡張時間延長や拡張早期左室流入障害などを改善することが知られており^{27,28)}、肥大型心筋症の拡張機能障害は心筋の形態異常によるものだけではないことも分かっている。しかし今回の検討で、左室壁厚増大に加え心筋間質線維化や錯綜配列を含む心筋細胞の配列の乱れが、これらの障害の大きな原因となることを証明することができ、肥大型心筋症で病初期から認められる左室拡張機能障害は、根本的には心筋の形態異常、病理組織学的異常によるものであると推測した。

右室心内膜心筋生検は、一般的に左室心内膜心筋生検よりも容易で、かつ致命的合併症も少ない。そのため今回の検討で我々は右室心内膜心筋生検を用いたが、左心機能と対比する場合には、心室中隔の右室側から得た心筋を用いることが妥当であるか否かは大切な問題である。広江ら²⁹⁾は、肥大型心筋症の左右心内膜心筋生検を詳細に対比検討し、右室生検像は左室生検像に極めて一致しており、右室生検像が左室像を代表し得ると結論し、また右室生検像と心機能とを対比検討した。また、Noda³⁰⁾も、肥大型心筋症の左右心筋生検所見を対比し、同様な結論を報告しており、我々も高血圧心および肥大型心筋症で同様の結果を得ている²⁴⁾。第2の問題点として、小さな心筋生検像でどこまで心臓全体の病理変化を代表できるかということがある。我々の対象とした肥大型心筋症では、心筋生検所見はすべてこの心筋症に典型的であった。これは今回の対象が、生検部位

の心室中隔が肥大している典型的な肥大型心筋症であったためと考えられる。しかし心尖部あるいは前壁に肥大の限局した型の肥大型心筋症では問題があるかも知れない。また心機能と病理所見とを対比するために剖検心を用いることはできぬため、心筋生検を用いる以外に方法はなく、事実、これまでの報告はすべて心筋生検標本を用いている³¹⁻³⁴⁾。今回の検討で、左室拡張機能と心筋生検所見との間に有意の関係が得られたと言う事実より、我々は、心筋生検像にある程度は心臓全体を代表させ得ること、あるいは心拡張機能に最も大きく影響するであろう心筋肥厚部位の病理変化を代表させ得るものと推測した。

結 論

肥大型心筋症における左室拡張機能諸指標と左室壁厚、心筋細胞横径、心筋間質線維化、心筋細胞の配列の乱れ度との関係について、Mモード心エコー図、心臓カテーテル検査、心内膜心筋生検を用いて検討した。その結果、肥大型心筋症では、左室の弛緩性、拡張性が障害されており、心筋細胞肥大、心筋間質線維化増加、心筋細胞の配列の乱れ度の増加を認めた。肥大型心筋症の左室拡張機能障害の原因として、左室壁厚、心筋細胞肥大、心筋間質線維化、心筋細胞の配列の乱れ度のいずれもが関与し、特に配列の乱れ度の比重が大であった。

要 約

肥大型心筋症で早期より認められる左室拡張機能障害が、心筋自体の傷害によるか否かを検討した。

肥大型心筋症群14名、対照群9名を対象とし、Mモード心エコー図より左室内径短縮率、等容拡張時間および急速流入期、緩徐流入期、心房収縮期各時相の流入血液係数を求め、両室同時造影より心室中隔厚および左室後壁厚を算出し、両者の和を左室壁厚として求めた。右室心内膜心筋生検標本より、定量的に心筋細胞肥大、心筋間質

%線維化, 心筋細胞の配列の乱れ度を表す離心率(e)を求めた。

肥大型心筋症群は対照群に比し, 左室壁厚, 心筋細胞横径, 心筋間質%線維化が有意に大であり, 離心率が有意に小であった。肥大型心筋症群では等容拡張時間の有意な延長と, 急速充満期左室流入血液量の有意な減少を認めた。左室内径短縮率には有意差を認めなかった。左室等容拡張時間と左室壁厚, 心筋細胞横径, 心筋間質%線維化との間には有意の正相関を, 離心率との間には有意の負相関を認めた。急速充満期左室流入血液量と左室壁厚との間には有意の負相関を, 離心率との間には有意の正相関を認めた。重回帰分析の結果, 左室等容拡張時間, 急速充満期左室流入血液量と心筋細胞横径, 心筋間質%線維化, 離心率との間には, それぞれ有意の重相関を認め, 特に離心率の比重が最も大であった。

以上の結果より, 肥大型心筋症では拡張早期の機能障害を認め, その障害には左室壁厚増大以外に, 心筋細胞肥大, 心筋間質線維化増加, 錯綜配列を含めた心筋細胞の配列の乱れのいずれもが関与しているが, 特に心筋細胞の配列の乱れの比重が大であると結論した。

文 献

- 1) Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Br Heart J* **44**: 672-673, 1980
- 2) Teare D: Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br Heart J* **20**: 1-8, 1958
- 3) Ferrans VJ, Marrow AG, Roberts WC: Myocardial ultrastructure in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Circulation* **45**: 769-792, 1972
- 4) Noorden SV, Olsen EGJ, Pearse AG: Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: A histological, histochemical and ultrastructural study on biopsy material. *Cardiovasc Res* **5**: 118-131, 1971
- 5) Sekiguchi M, Konno S: Diagnosis and classification of primary myocardial disease with the aid of endomyocardial biopsy. *Jpn Circ J* **35**: 737-754, 1971
- 6) Roberts WC, Ferrans VJ: Pathologic anatomy of the cardiomyopathies: Idiopathic dilated, and hypertrophic types, infiltrative types, and endomyocardial disease with and without eosinophilia. *Human Pathol* **6**: 287-342, 1975
- 7) Ferrans VJ, Rodriguez ER: Specificity of light and electron microscopic features of hypertrophic obstructive and nonobstructive cardiomyopathy: Quantitative, qualitative and etiologic aspects. *Eur Heart J* **4** (Suppl F): 9-22, 1983
- 8) Olsen EGJ: Pathology of primary cardiomyopathies. *Postgrad Med J* **48**: 732-737, 1972
- 9) Maron BJ, Roberts WC: Quantitative analysis of cardiac muscle cell disorganization in the ventricular septum of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* **59**: 689-706, 1979
- 10) Stewart S, Mason DT, Braunwald E: Impaired rate of left ventricular filling in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis and valvular aortic stenosis. *Circulation* **37**: 8-14, 1968
- 11) Gotsman MS, Lewis BS: Left ventricular volumes and compliance in hypertrophic cardiomyopathy. *Chest* **66**: 498-505, 1974
- 12) Hanrath P, Mathey DG, Siegert R, Bleifeld W: Left ventricular relaxation and filling pattern in different forms of left ventricular hypertrophy: An echocardiographic study. *Am J Cardiol* **45**: 15-23, 1980
- 13) Sanderson JE, Gibson DG, Brown DJ, Goodwin JF: Left ventricular filling in hypertrophic cardiomyopathy: An angiographic study. *Br Heart J* **39**: 661-670, 1977
- 14) Sanderson JE, Traill TA, Sutton MGSTJ, Brown DJ, Gibson DG, Goodwin JF: Left ventricular relaxation and filling in hypertrophic cardiomyopathy: An echocardiographic study. *Br Heart J* **40**: 596-601, 1978
- 15) Nunoda S: A clinicopathological study on the diameter of myocardial cells with the aid of endomyocardial biopsy. *J Juzen Med Soc* **93**: 58-72, 1984 (in Japanese)
- 16) Nunoda S, Genda A, Sekiguchi M, Takeda R: Left ventricular endomyocardial biopsy findings in patients with essential hypertension and hypertrophic cardiomyopathy with special reference to the incidence of bizarre myocardial hypertrophy with disorganization and biopsy score. *Heart Vessels* **1**: 170-175, 1985
- 17) Sugihara N, Genda A, Nunoda S, Nakayama A, Mizuno S, Igarashi Y, Kita Y, Suematsu T, Takeda R: A clinicopathological study on the interstitial fibrosis of the hypertrophied myocardium in patients with essential hypertension. *Cardioangiolog* **21**: 46-52, 1987 (in Japanese)
- 18) Sugihara N, Genda A, Shimizu M, Suematsu T,

- Kita Y, Horita Y, Takeda R: Quantitation of myocardial fibrosis and its relation to function in essential hypertension and hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Cardiol* **11**: 771-778, 1988
- 19) Sugihara N, Genda A, Shimizu M, Suematsu T, Kita Y, Minamoto M, Kawagoshi H, Umeda K, Chin S, Takeda R: Diastolic dysfunction and its relation to myocardial fibrosis in essential hypertension. *J Cardiol* **18**: 353-361, 1988 (in Japanese)
- 20) Redwood DR, Scherer JL, Epstein SE: Biventricular cineangiography in the evaluation of patients with asymmetric septal hypertrophy. *Circulation* **49**: 1116-1121, 1974
- 21) Baandrup U, Olsen EGJ: Critical analysis of endomyocardial biopsies from patients suspected of having cardiomyopathy: I. Morphological and morphometric aspects. *Br Heart J* **45**: 475-486, 1981
- 22) Sekiguchi M, Hiroe M, Morimoto S: On the standardization of histopathological diagnosis and semiquantitative assessment of the endomyocardium obtained by endomyocardial biopsy. *Bull Heart Inst Jpn*, 55-85, 1979-1980
- 23) Nunoda S, Genda A, Sugihara N, Nakayama A, Mizuno S, Takeda R: Quantitative approach to the histopathology of the biopsied right ventricular myocardium in patients with diabetes mellitus. *Heart Vessels* **1**: 43-47, 1985
- 24) Sugihara N: Quantitation of myocardial interstitial fibrosis and its relation to cardiac function in essential hypertension and hypertrophic cardiomyopathy. *J Juzen Med Soc* **97**: 478-495, 1988 (in Japanese)
- 25) Tezuka F: Muscle fiber orientation in normal and hypertrophied hearts. *Tohoku J Exp Med* **117**: 289-297, 1975
- 26) Tezuka B: Myocardial morphometry with particular consideration of oriented structures. *Pathol Clin Med* **4**: 166-171, 1986
- 27) Hanrath P, Mathey DG, Kremer P, Sonntag F, Bleifeld W: Effect of verapamil on left ventricular isovolumic relaxation time and regional left ventricular filling in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* **45**: 1258-1264, 1980
- 28) Bonow RO, Rosing DR, Bacharach SL, Green MV, Kent KM, Lipson LC, Maron BJ, Leon MB, Epstein SE: Effects of verapamil on left ventricular systolic function and diastolic filling in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* **64**: 787-796, 1981
- 29) Hiroe M: Evaluation of left ventricular function and prognosis in patients with idiopathic cardiomyopathy in comparison with endomyocardial biopsy findings with semiquantitative histopathological analysis. *J Tokyo Wom Med Coll* **52**: 292-306, 1982
- 30) Noda S: Histopathology of endomyocardial biopsies from patients with idiopathic cardiomyopathy: Quantitative evaluation based on multivariate statistical analysis. *Jpn Circ J* **44**: 95-116, 1980
- 31) Mall G, Schwarz F, Derks H: Clinicopathologic correlations in congestive cardiomyopathy. A study on endomyocardial biopsies. *Virchows Arch* **397**: 67-82, 1982
- 32) Schwarz F, Mall G, Zebe H, Blickle J, Derks H, Manthey J, Kubler W: Quantitative morphologic findings of the myocardium in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* **51**: 501-506, 1982
- 33) Kunkel B, Schnider M: Myocardial structure and left ventricular function in hypertrophic and dilative cardiomyopathy and aortic valve disease. *in* *New Aspects of Hypertrophic Cardiomyopathy* (ed by Kaltenbach M, Hopf R, Kunkel B), Springer, New York, 1988, p 15
- 34) Kunkel B, Schnider M, Eisenmenger A, Bergmann B, Hopf R, Kaltenbach M: Myocardial biopsy in patients with hypertrophic cardiomyopathy: Correlation between morphologic and clinical parameters and development of myocardial hypertrophy under medical therapy. *in* *New Aspects of Hypertrophic Cardiomyopathy* (ed by Kaltenbach M, Hopf R, Kunkel B), Springer, New York, 1988, p 55