

糖尿病における左室拡張機能障害と心筋の組織学的変化の対比検討

Early diastolic dysfunction of the left ventricle and its relation to histopathological findings in patients with diabetes mellitus

源 雅弘
清水 賢巳
末松 哲男
杉原 範彦
北 義人
島田 敏實
村上 達明
大里 和雄
小西 堅正
竹田 亮祐

Masahiro MINAMOTO
Masami SHIMIZU
Tetsuo SUEMATSU
Norihiro SUGIHARA
Yoshito KITA
Toshimi SHIMADA
Tatsuaki MURAKAMI
Kazuo OHSATO
Kensho KONISHI
Ryoyu TAKEDA

Summary

The relation of left ventricular diastolic function and the histopathological findings of the myocardium in patients with diabetes mellitus were observed using echocardiography and endomyocardial biopsy. The subjects consisted of six diabetic patients (mean age 49.3 years) and eight normal control subjects (mean age 44.8 years). Coronary angiography had no significant stenotic lesions in their coronary arteries. Their diabetic complications were mild to moderate in severity.

Echoes from the left ventricular margin of the septum and from the posterior left ventricular wall were traced on a digitizing board; then the isovolumic relaxation period, rapid filling period, slow filling period and atrial contraction period were determined to calculate fractional shortening (FS), isovolumic relaxation time (IRT), and three filling volumes (RFV, SFV and ACV). The quotients of the left ventricular filling volume and stroke volume were also determined. Right ventricular endomyocardial biopsies were performed to determine the diameters of myocytes, the percentage of fibrosis and the eccentricity e , as a parameter of the degree of myocardial dysarrangement.

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, Takara-machi 13-1, Kanazawa 920

Received for publication March 1, 1989; accepted August 4, 1989 (Ref. No. 36-211)

The results were as follows: IRT was significantly longer and RFV/SV was significantly greater in patients with diabetes mellitus than those among the controls. Also the diameters of myocytes and the percentage of fibrosis were significantly greater, while the eccentricity e was less compared to that of the controls. There were no significant correlations, among IRT, RFV/SV, the diameters of myocytes, and eccentricity e , but the percentage of fibrosis significantly correlated with IRT and RFV/SV ($r=0.62$, $r=-0.63$). IRT and RFV/SV were mainly responsible for the percentage of fibrosis.

These data suggest that early diastolic function is impaired in patients with diabetes mellitus, due to the increased myocardial fibrosis.

Key words

Echocardiography

Diastolic function

Endomyocardial biopsy

Diabetes mellitus

目 的

糖尿病では高血圧症や冠動脈硬化症による二次的な心筋障害が発生するが、これらは臨床的に重要な問題である。しかしながら、近年これらに起因しない心筋障害の存在も指摘されて注目を集めており、疾患の早期において左室拡張機能障害が認められると報告されている¹⁻⁶⁾。また病理学的検討より、高血圧症や主幹冠動脈に病変のない糖尿病心においても、心筋細胞肥大や小冠動脈周囲の線維化、間質の線維化などの組織学的変化が認められると報告されているが⁷⁻⁹⁾、糖尿病心におけるこれらの心機能障害がいかなる病理組織学的変化によりもたらされるかについてはまったく不明である。

今回我々は生検組織標本を用い、糖尿病心における心収縮、拡張機能と心筋組織所見の関係について検討した。

対 象

心愁訴のため心臓カテーテル検査を施行したが、異常を認めなかった非糖尿病症例6例(対照群: 男性4例, 女性2例)と、同様に心愁訴により冠動脈硬化症の合併が疑われ、心臓カテーテル検査を行ったが、冠動脈造影上、有意狭窄を認めなかった糖尿病患者8例(糖尿病群: 男性6例, 女性2例)を対象とした。高血圧合併症例は対象より除外した。糖尿病の罹病年数は半年から15

年(平均8年)であり、合併症として3例に蛋白尿を認め、4例に糖尿病性網膜症を認めた。治療は食事療法のみが4例、経口血糖降下剤が2例、インシュリン治療が2例であった。糖尿病群と対照群で年齢に差はなかった (Table 1)。

方 法

1. 心機能の評価

心機能の評価は M モード心エコー図より行った。心エコー図は東芝製 SSH-11A, Honeywell 製 Model 1219 strip chart recorder, 東芝製 LSR-20B line scan recorder により紙送り速度 100 mm/sec で記録した。Fig. 1のごとく心電図, 心音図, 心エコー図より左室収縮期末, 急速流入期末, 緩徐流入期末, 心房収縮期末の時点を同定し、等容拡張期, 急速流入期, 緩徐流入期, 心房収縮期を求めた。ついで picture analyser (西本産業製 V5/E)を用い、① 左室収縮末期径, ② 急速流入末期径, ③ 緩徐流入末期径, ④ 拡張末期径を計測し、Teichholz の式を用いて各時相末期での容積を算出し、その差より、各時相での流入量を求めた。すなわち、②-①を急速流入期流入量(RFV)、③-②を緩徐流入期流入量(SFV)、④-③を心房収縮期流入量(ACV)とした。さらに各期流入量を体表面積、一回心拍出量(SV)で除した値を各期流入量の指標としてそれぞれ求めた(RFVI, SFVI および ACVI と RFV/SV, SFVI/SV および ACV/SV)。また収縮機能とし

Table 1. Hemodynamic parameters and left ventricular wall thickness in control and diabetes mellitus (DM) groups

	Cases (M/F)	Age (years)	MAP (mmHg)	HR (beats/min)	IVST+PWT (mm)
Control	6 (4/2)	46.8± 6.3	100.0± 4.8	63.8± 8.7	18.7±1.2
DM	8 (6/2)	49.3±14,1	88.9±15.1	62.5±12.5	18.0±1.2

MAP=mean atrial pressure; HR=heart rate; IVST=thickness of the interventricular septum at end-diastole; PWT=thickness of the left ventricular posterior wall at end-diastole.

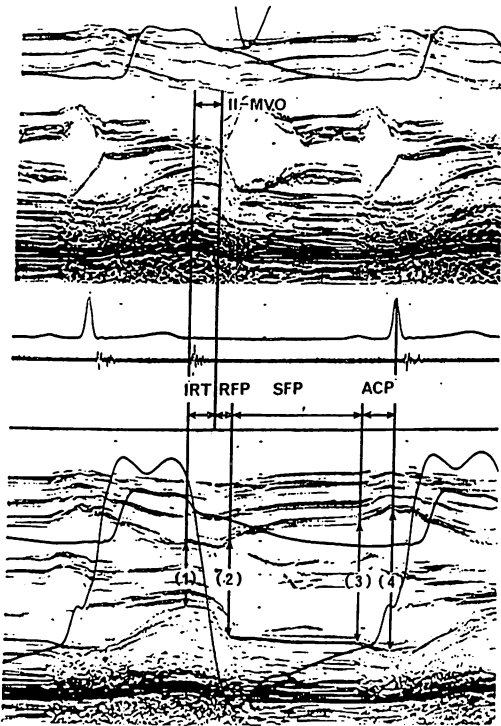


Fig. 1. Echocardiographic measurements of each parameter.

IRT=isovolumic relaxation time; RFP=rapid filling period; SFP=slow filling period; ACP=atrial contraction period; II=second heart sound; MVO=mitral valve opening.

Method of calculation :

RFV=increment of ventricular volume during rapid filling phase (2-1); SFV=increment of ventricular volume during slow filling phase (2-3); ACV=increment of ventricular volume during atrial filling phase (3-4). LV volumes are calculated using the Teichholz's formula.

て左室内径短縮率 (FS) を求めた.

2. 心臓カテーテル検査

心エコー図記録より1週間以内に心臓カテーテル検査を施行した. 全例左右冠動脈造影上有意狭窄がないことを確認し, 今野-楠原の方法にて心室中隔右室側より心内膜心筋生検を施行した.

3. 組織学的検討

右室の心内膜心筋生検より得られた標本から, 心筋細胞横径, 心筋間質 % 線維化, 心筋細胞の配列の乱れを示す離心率 (e) を定量的に求めた. 心筋細胞横径は, ヘマトキシリン・エオジン染色の標本より, Baandrup ら¹⁰, 関口ら¹¹の方法に従い, 核を横切る最も狭い部位での細胞の径を50個以上計測した. 心筋間質 % 線維化の計測にはマロリー・アザン染色の標本を用い, point counting 法により 2,000 point 以上を計測した^{7,12}. 配列の乱れ度を示す離心率は手塚ら^{13,14}の方法に従った. すなわち直径 300 μ m の eyepiece を用いて 15 度間隔の直線を引き, 各直線と交わる心筋細胞数を数え, 全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て楕円を算出し, その楕円の離心率を求めた. 離心率は1に近いほど楕円から円に近づき配列の乱れが弱いことを意味する. 1標本から3カ所の離心率を求め, その平均をその標本の離心率とした.

4. 検定法

2群間の比較には Wilcoxon の検定によった. 心筋細胞横径, 心筋間質 % 線維化, 離心率 e と拡張期各指標との関係は, Peason の回帰分析および重回帰分析を用いて検定を行った. 危険率 $p < 0.05$ を有意差ありとした.

Table 2. Echocardiographic findings in control

	LVEDVI (ml/m ²)	LVESVI (ml/m ²)	SI (ml/b/m ²)	FS (%)	IRT (sec)
Control	67.1±11.6	23.7± 5.7	43.4±8.3	40.2±5.0	50.0±16.7
DM	60.0±13.2	23.4±11.7	36.6±8.8	33.0±7.8	86.3±30.7**

LVEDVI=left ventricular end-diastolic volume index; LVESVI=left ventricular end-systolic volume index; SI=stroke volume index; FS=fractional shortening; IRT=isovolumic relaxation time; RFVI=rapid filling volume index; SFVI=slow filling volume index; ACVI=atrial contraction volume index; RFV=left ventricular

Table 3. Histologic parameters in control and diabetes mellitus (DM) groups

	Diameter of myocytes (μm)	Percentage of fibrosis (%)	Eccentricity (e) (%)
Control	11.7±0.4	10.9±1.9	0.98±0.01
DM	13.1±0.5***	20.9±9.9**	0.96±0.03*

* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.005 compared with the control.

結 果

1. 心機能

平均大動脈圧, 心拍数, 左室壁厚は, いずれも対照群と糖尿病群で差がなかった (Table 1).

Table 2 に心エコー図より求めた収縮, 拡張期諸指標を示す. 左室拡張末期容量係数, 収縮末期容量係数は両群間で有意差を認めなかったが, 拡張末期容量係数は糖尿病群で小さい傾向を認め, 1回心拍出量係数も糖尿病群で小さい傾向を認めた. 左室内径短縮率は糖尿病群と対照群で有意差を認めなかった. 等容拡張時間は, 糖尿病群で有意に延長し, RFVI は, 糖尿病群で有意に減少していた. SFVI, ACVI には両群間で差が認められなかった. 各流入量を1回心拍出量で除した指標 (RFV/SV, SFV/SV, ACV/SV) でも同様の結果であった. この事から, 糖尿病群では拡張早期機能が障害されている事が示された.

2. 組織学的所見

右室内心膜心筋生検所見 (Table 3) では, 心筋細胞横径, 心筋間質 % 線維化は, とともに糖尿

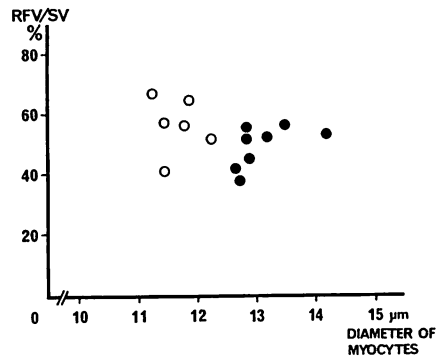
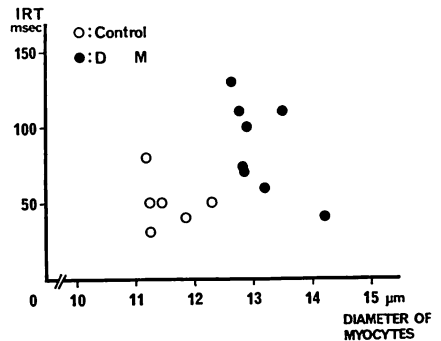


Fig. 2. Correlations of diameter of myocytes with IRT and RFV/SV.

The diameter of myocytes does not correlate with IRT and RFV/SV in the control and diabetes mellitus groups.

病群で有意に大であった. また心筋の配列の乱れ度を示す離心率は, 糖尿病群で有意に小であった.

3. 心機能と組織学的所見の対比検討

拡張早期指標と心筋組織所見との関係では, 心

and diabetes mellitus (DM) groups

RFVI (ml/m ²)	SFVI (ml/m ²)	ACVI (ml/m ²)	RFV/SV (%)	SFV/SV (%)	ACV/SV (%)
15.4±4.6	16.4±4.3	11.6±3.6	35.0±5.3	38.0±9.1	27.1±8.0
11.8±3.1*	14.6±5.7	14.1±6.8	29.5±6.5*	35.7±9.6	34.4±9.1

filling volume during rapid filling period; SFV=left ventricular filling volume during slow filling period; ACV=left ventricular filling volume during atrial contraction period; SV=stroke volume.

* p<0.05, ** p<0.01 compared with the controls.

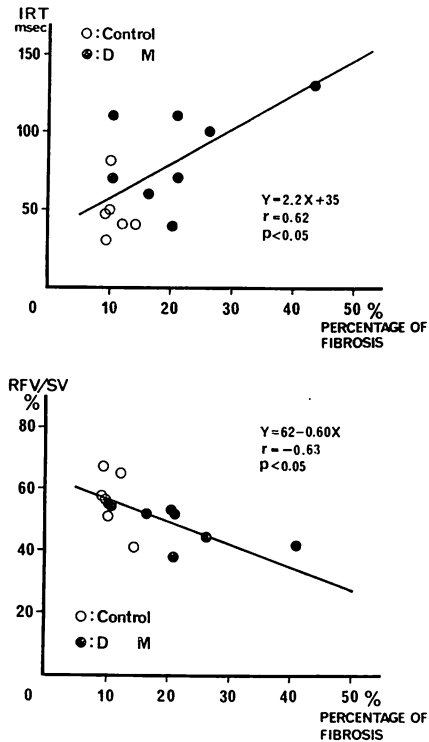


Fig. 3. Correlations of percentage of myocardial fibrosis with IRT and RFV/SV.

Significant correlations are seen between IRT and RFV/SV. Percentage of myocardial fibrosis significantly correlates with IRT and RFV/SV in the control and diabetes mellitus (DM) groups.

筋細胞横径と等容拡張時間および急速流入期流入量との間には相関関係を認めなかった (Fig. 2). 心筋間質 % 線維化と等容拡張時間との間には $r=0.62$ ($p<0.01$) と有意な正の相関を認めた.

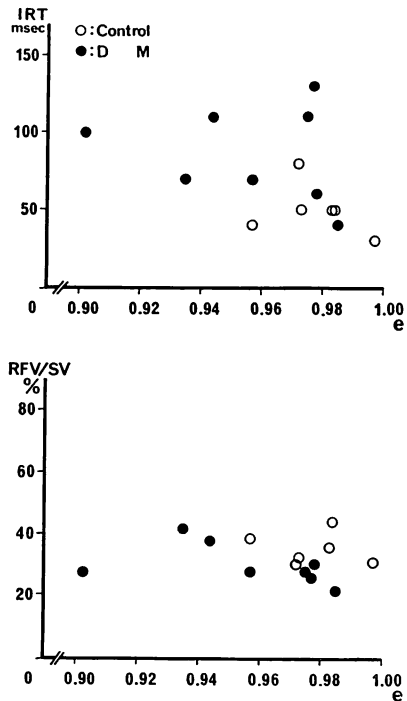


Fig. 4. Correlations of the index of disarrangement of myocytes (e) with IRT and RFV/SV.

There are no significant correlations between IRT and RFV/SV, in the control and diabetes mellitus (DM) groups.

RFV/SV と心筋間質 % 線維化の間にも $r=-0.63$ ($p<0.01$) と負の相関関係を認めた (Fig. 3). 離心率と等容拡張時間および RFV/SV との間には相関関係を認めなかった (Fig. 4).

拡張早期指標と心筋組織所見との重回帰分析では、等容拡張時間との間には重回帰係数 $r=0.686$

Table 4. Multiple regression analysis

	r	p	Standard coefficient correlation		
			X ₁	X ₂	X ₃
1) Y=IRT Y=389+1.93X ₂ -363X ₃	0.686	<0.05	—	0.557	-0.292
2) Y=RFV/SV Y=83.3-0.386X ₂ -58.7X ₃	0.736	<0.05	—	-0.742	-0.314

X₁=diameters of myocytes; X₂=percentage of fibrosis; X₃=eccentricity (e).

(p<0.05), RFV/SV との間には r=0.736 (p<0.05) の重相関関係を認めた. 心筋細胞横径, 間質 % 線維化, 離心率の標準偏回帰係数は, Table 4 に示すごとく, 等容拡張時間, RFV/SV とも, 間質 % 線維化の比重が最も大であった (0.557 および 0.736).

考 察

糖尿病心はその概念, 成因, 病態において十分確立された疾患とは言えない. しかしながら, 糖尿病患者における心機能障害および心筋障害の存在は明らかである. 1960年, Blumenthal ら¹⁵⁾が糖尿病患者の剖検心において小動脈の増殖性病変が高率に認められることを報告して以後, 1972年, Rubler ら¹⁷⁾は糖尿病性腎糸球体硬化症患者の剖検心の病理学的検討から, 高血圧症や冠動脈硬化症に起因しない新しいタイプの心筋症を報告した. 次いで1974年, Hamby ら¹⁷⁾が糖尿病患者の剖検心において, その病理学的検討より, 糖尿病患者の心筋障害を diabetic cardiomyopathy (糖尿病性心筋症)と命名した. このような糖尿病における心筋障害の成因として, microangiopathy^{17,18)}, 代謝障害^{19~22)}, 自律神経障害^{23,24)}など, 種々の検討がなされているが, いまなおその本体は不明であると言わざるを得ない. このような糖尿病性心筋障害に対して, 心機能の上からも心電図²⁵⁾, 心機図^{26,27)}, 心エコー図^{1,4)}, 心筋シンチグラム^{28~30)}において種々の検討がなされてきた. しかしながら, これらの報告のほとんどでは, 冠動

脈硬化による二次性心筋障害が完全に否定されていない. そこで我々は, 全例冠動脈造影を行い, 冠動脈硬化を否定し得た症例のみにおいて検討を行った.

我々の検討では, 糖尿病症例において等容拡張時間の延長を認めたが, この事は, Shapiro ら³⁰⁾, Sanderson ら¹⁾, Rynkiewicz ら³⁾, Rubler ら²⁾の報告にも認められており, 糖尿病における最も早期の心機能障害として捉えられている. 拡張期流入量の検討では, 急速流入期流入量が糖尿病群で有意に減少していたが, 緩徐流入期流入量および心房収縮期流入量は2群間で差がなかった. 心収縮機能の指標である左室内径短縮率は糖尿病群と対照群で差がなく, 糖尿病患者では, 等容拡張期から急速流入期に及ぶ拡張早期機能が, まず初めに障害されるものと推定された.

一方, 糖尿病における心筋の組織学的異常としては, 心筋細胞横径の増大, 心筋細胞の断裂, 間質の線維化, 細胞変性などが知られている^{31~36)}. また元田ら³⁶⁾は糖尿病患者の剖検心で右室心筋の病理組織学的検討を行い, 心筋細胞肥大, 心筋間質の線維化, 心筋配列の乱れなどの所見を高率に認めたと報告している. 本研究で我々は心筋細胞横径, 心筋間質の線維化, 心筋細胞の配列の乱れについて定量化を試みたが, その結果, 糖尿病群は対照群に比較して, 心筋細胞横径の増大, 心筋間質 % 線維化の増大, 心筋細胞の配列の乱れ度の増大所見を認めた.

糖尿病における心筋細胞肥大に関しては, 前述

のごとく, Das ら³²⁾, Fischer ら³³⁾, 元田ら³⁶⁾により報告されているが, Shapiro ら⁴⁾は142例の糖尿病患者の心エコー図での検討より, 高度の糖尿病患者では心筋はむしろ菲薄化すると報告している. 以上の事より, 糖尿病心では初期には心筋細胞肥大が生ずるが, 心筋障害が高度になると心筋細胞萎縮あるいは線維化を生じ, 心室壁の菲薄化が出現してくる可能性が考えられる.

間質の線維化について, Das ら³²⁾は12例の糖尿病症例の左室心内膜生検像で, 11例に間質の線維化増大を認めている. さらに11例中8例では perivascular fibrosis を認めたと報告している. 我々の検討では interfiber fibrosis は全例に認められたが, perivascular fibrosis は3例にしか認められなかった. この理由としては, 我々の標本は生検標本で血管が 50 μm 以下の小さな標本であったためと考えられる.

糖尿病心における配列の乱れの定量的検討の報告は見られないが, 我々の検討では対照群と糖尿病群で有意差を認めたものの, その差は軽微であった. 拡張早期指標と心筋の組織学的変化について重回帰分析を行ってみると, 間質の % 線維化が拡張早期指標との関係において最も比重が大であった. この事から, 糖尿病心においては拡張早期の機能障害がまず最初に生じ, これには病理組織学的変化として, 心筋間質の線維化が大きく関与しているものと推定された.

要 約

糖尿病患者において, 心エコー図より求めた心拡張機能と, 心内膜心筋生検より求めた心筋の組織学的変化を比較検討した.

1. 糖尿病群では対照群に比し, 等容拡張時間の延長, 急速流入期流入量の減少と, 拡張早期の機能障害を認めた.

2. 心筋組織所見では, 糖尿病群は心筋細胞横径, 心筋間質の % 線維化とも有意に大であり, 心筋配列の乱れ度を示す離心率は有意に小であった.

3. 心筋間質の % 線維化と, 等容拡張時間, 急速流入期流入量との間には有意な相関を認め, 重回帰分析の結果, 等容拡張時間, 急速流入期流入量にはともに心筋間質の % 線維化が最も大きく関与していた.

以上の事より, 糖尿病患者では, 等容拡張期から急速流入期におよぶ拡張早期機能障害が認められ, 組織学的には心筋間質の % 線維化の増加がこの障害に最も大きく関与しているものと考えられた.

文 献

- 1) Sanderson JE, Brown DJ, Rivellesse A, Kohner E: Diabetic cardiomyopathy? An echocardiographic study of young diabetics. *Br Med J* 1: 404-407, 1978
- 2) Rubler S, Sajadi MRM, Araoye MA, Holford FD: Noninvasive estimation of myocardial performance in patients with diabetes. *Diabetes* 27: 127-134, 1978
- 3) Rynkiewicz A, Semetkowska-Jurkiewicz E, Wyrzykowski B: Systolic and diastolic time intervals in young diabetics. *Br Heart J* 44: 280-283, 1980
- 4) Shapiro LM: Echocardiographic features of impaired ventricular function in diabetes mellitus. *Br Heart J* 47: 439-444, 1982
- 5) Northcote RJ, Kesson CM, Ballantyne D: Diabetic cardiomyopathy: The available evidence. *Scott Med J* 30: 83-88, 1985
- 6) Dhalla NS, Pierce GN, Innes IR, Beamish RE: Pathogenesis of cardiac dysfunction in diabetes mellitus. *Can J Cardiol* 1: 263-281, 1985
- 7) 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
- 8) Mizuno S, Genda A, Nakayama A, Igarashi Y, Takeda R: Myocardial involvement in diabetic patients evaluated by exercise thallium-201 scintigraphy and cardiac catheterization. *J Cardiogr* 15: 427-437, 1985 (in Japanese)
- 9) Genda A, Mizuno S, Nunoda S, Nakayama Y, Igarashi N, Sugihara N, Namura M, Takeda R, Bunko H, Hisada K: Clinical studies on diabetic myocardial disease using exercise testing with myocardial scintigraphy and endomyocardial biopsy. *Clin Cardiol* 9: 375-382, 1986

- 10) Baandrup U, Olsen EGJ: Critical analysis of endomyocardial biopsy from patients suspected of having cardiomyopathy. I: Morphological and morphometric aspects. *Br Heart J* **45**: 475-486, 1981
- 11) Sekiguchi M, Hiroe M, Morimoto S: On the standardization of histopathological diagnosis and semiquantitative assessment of the endomyocardium obtained by endomyocardial biopsy. *Bull Heart Instit Japan*, 55-85, 1979-1980
- 12) 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
- 13) Tezuka F: Muscle fiber orientation in normal and hypertrophied hearts. *Tohoku J Exp Med* **117**: 289-297, 1975
- 14) Tezuka B: Myocardial morphometry with particular consideration of oriented structures. *Pathol Clin Med* **4**: 166-171, 1986
- 15) Blumenthal HT, Alex M, Goldenberg S: A study of lesions of the intramural coronary artery branches in diabetes mellitus. *Arch Pathol* **70**: 27-42, 1960
- 16) Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A: New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* **30**: 595-602, 1972
- 17) Hamby RI, Zonerach S, Sherman L: Diabetic cardiomyopathy. *JAMA* **229**: 1749-1754, 1974
- 18) Factor SM, Okun EM, Minase T: Capillary microaneurysms in human diabetic heart. *N Engl J Med* **302**: 384-388, 1980
- 19) Regan TJ, Ettinger PO, Khan MI, Jesrani MU, Lyons MM, Oldewurtel HA, Weber M: Altered myocardial function and metabolism in chronic diabetes mellitus without ischemia in dogs. *Circ Res* **35**: 222-237, 1974
- 20) Regan TJ, Lyons MM, Ahmed SS, Levinson GE, Oldewurtel HA, Ahmed MR, Haider B: Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus. *J Clin Invest* **60**: 885-899, 1977
- 21) Allison TB, Bruttig SP, Crass MF, Eliot RS, Shipp JC: Reduced high-energy phosphate levels in rat hearts: Effects of alloxan diabetes. *Am J Physiol* **230**: 1744-1750, 1976
- 22) Dillmann WH: Diabetes mellitus induces changes in cardiac myosin in the rat. *Diabetes* **29**: 579-582, 1980
- 23) Page MM, Watkins PJ: The heart in diabetes: Autonomic neuropathy and cardiomyopathy. *Clin Endocrinol Metab* **6**: 377-388, 1977
- 24) Saiki S: Preclinical abnormality of cardiac function in young diabetics: The effects of autonomic nervous blocking and dynamic exercise. *Jpn Circ J* **42**: 1359-1371, 1978
- 25) Selvester RH, Rubine HB, Hamlin JA, Pote WW: New quantitative vectorcardiographic criteria for the detection of unsuspected myocardial infarction in diabetics. *Am Heart J* **75**: 335-348, 1968
- 26) Ahmed SS, Jaferi GA, Narang RM, Regan TJ: Preclinical abnormality of left ventricular function in diabetes mellitus. *Am Heart J* **89**: 153-158, 1975
- 27) 水野清雄: 糖尿病患者における潜在性心筋障害に関する検討. *十全医会誌* **95**: 384-398, 1986
- 28) Abenvaloli T, Rubler S, Fisher VJ, Axelrod HI, Zuckerman KP: Exercise testing with myocardial scintigraphy in asymptomatic diabetic males. *Circulation* **63**: 54-64, 1981
- 29) Amano K, Sakamoto T, Oku J, Fujinami K, Sugimoto T: Diabetic cardiomyopathy in mild diabetics: Evaluation by thallium-201 scintigraphy and exercise radionuclide ventriculography. *J Cardiol* **16**: 907-917, 1986 (in Japanese)
- 30) Shapiro LM, Leatherdale BA, Mackinnon J, Fletcher RF: Left ventricular function in diabetes mellitus: II Relation between clinical features and left ventricular function. *Br Heart J* **45**: 129-132, 1981
- 31) Ledet T: Diabetic cardiomyopathy: Quantitative histological studies of the heart from young juvenile diabetics. *Acta Path Microbiol Scand Secta* **84**: 421-428, 1976
- 32) Das JP, Mishra R, Nayak CR, Mishra H, Basit MA: Endomyocardial biopsy in diabetes mellitus. *Indian Heart J* **34**: 3-7, 1982
- 33) Fischer VW, Barner HB, Larose LS: Pathomorphologic aspects of muscular tissue in diabetes mellitus. *Human Pathol* **15**: 1127-1136, 1984
- 34) Das AK, Das JP, Chandrasekar S: Specific heart muscle disease in diabetes mellitus: A functional structural correlation. *Int J Cardiol* **17**: 299-302, 1987
- 35) Eto M, Watanabe K, Sekiguchi M, Iwashima Y, Morikawa A, Oshima E, Ishii K: Metabolic and morphological changes of the heart in Chinese hamsters (CHAD strain) with spontaneous long-term diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* **3**: 297-305, 1987
- 36) 元田 憲, 水野清雄, 布田伸一, 五十嵐豊, 竹田亮祐, 分校久志, 多田 明, 久田欣一: 糖尿病性心筋症. *日本医事新報* **3107**: 29-34, 1983