

# 大動脈弁閉鎖不全症における左室心筋の組織構造変化と 安静時心機能との関連に対する研究

岡山大学医学部第二外科学教室 (指導: 寺本 滋教授)

辻 尚 志

(平成 3 年 5 月 22 日受稿)

**Key words:** 大動脈弁閉鎖不全症, 安静時左心機能, 心筋組織構造変化

## 緒 言

弁膜症において、弁病変を修復あるいは置換したにもかかわらず依然として心機能の改善が得られない場合、その原因が術前より存在する心筋障害にあるとする観点より心筋組織像と左心機能との関連についての種々の報告がなされている<sup>1-4)</sup>。大動脈弁閉鎖不全症 (AR) においても Oldershaw ら<sup>5)</sup>は心筋線維化と予後との相関を指摘し、Schwarz ら<sup>6)</sup>は myocardial structure と術後の心機能について論じている。また米花<sup>7)</sup>は術前運動負荷による心筋収縮予備能と心筋変性度との関連を指摘しており、AR における心機能と心筋因子との関連も徐々に解明されつつある。しかし、採取された心筋は術前の安静時の状態に最も近いにもかかわらず、この状態での心機能と心筋因子との関連を検討した報告は少ない。その原因の一つとして、固定・包埋などの標本作成法の違いのために電子顕微鏡的および光学顕微鏡の評価を同一標本において合わせて比較検討することが困難であったためと考えられる。著者は AR 症例において、術中採取した左室心筋の同一標本を電顕及び光顕で観察し、それらを合わせて術前シネアンギオグラフィーによる収縮能と対比させ、さらに心筋線維化の程度と拡張能および左室の形態的対応についても検討した。

## 対 象 と 方 法

1981 年 2 月から 1986 年 3 月までに当教室で手術の行われた AR 症例の内、後述する諸量が揃

った 20 例を対象とした。内訳は男性 16 例、女性 4 例で、年齢は 15 歳から 64 歳 ( $44.6 \pm 14.4$  歳; 平均  $\pm$  標準偏差), 病悩期間は 4 ヶ月から 30 年 (平均 6 年 2 ヶ月) である。術前の NYHA 分類では II 度 3 例, III 度 14 例, IV 度 3 例 (平均  $3.0 \pm 0.56$  度) で、心調律は全例洞調律であった。術前左室造影による大動脈弁逆流度は、Sellers 分類 III 度 16 例, IV 度 4 例で 3 例に軽度の大動脈弁狭窄, 1 例に軽度の僧帽弁閉鎖不全の合併を認めた。なお、冠動脈造影にて有意の狭窄が認められた症例は含まれていない。AR の病因はリウマチ性 4 例、弁逸脱 4 例、感染性心内膜炎 2 例、大動脈炎症候群 1 例で、他の 9 例については原因が明らかでなく病理組織検査にては弁に粘液様変性がみられた。心筋保護法は、modified St. Thomas 液を冠動脈口より順行性に投与し、ice slush による topical cooling を併用した。20 例中 19 例が大動脈弁置換術で、他の 1 例が大動脈弁形成術であった。使用した人工弁の種類は Omniscience 弁 12 例, Omnicarbon 弁 3 例, St. Jude Medical 弁 4 例であった。

### 1. 左心機能評価方法

左心カテーテル検査を術前 1 ~ 7 ヶ月 ( $63.8 \pm 45.1$  日) に施行した。左心室造影は右前斜位 30 度で 40 ~ 50 ml の 80% アンギオグラフィンを自動注入装置にて 15 ~ 20 ml/sec で注入し、秒間 60 コマの 35 mm 心血管撮影装置で記録した。記録されたシネフィルムより YHP5650 心臓カテーテル検査データ処理システムを用いて左室容量曲線、左室短軸径を求めた。左室容量は Dodge<sup>8)9)</sup>, Kasser<sup>10)</sup>らの方法に準じて算出し補正式として

$V' = 0.787V + 7.8$ を用いた<sup>11)</sup>。さらにコンピューター (YHP9845B) およびデジタイザー (9874 A) を用い左室容量曲線を時間微分した  $dv/dt$  曲線からその最大値  $\text{Max } dv/dt$  (ml/sec) を求めた。左室ポンプ機能として左室拡張末期容積係数 (EDVI; ml/m<sup>2</sup>)、左室収縮末期容積係数 (ESVI; ml/m<sup>2</sup>)、1 回拍出係数 (SVI; ml/best/m<sup>2</sup>)、駆出率 (EF; %) を求めた。また形状指標として安田<sup>12)</sup>の円形度指数 (D/L) を、さらに心筋機能として左室平均円周短縮速度 (mVcf; circ/sec)、短軸の変化率 ( $\Delta D$ ; %)、平均正常化駆出速度 (MNSER; volume/sec) を、そして拡張能として前述の  $dv/dt$  曲線より求めた  $\text{Max } dv/dt$  を用いた<sup>13)</sup>。なお、拡張末期 (D/L)、 $\text{Max } dv/dt$  の正常群として冠動脈疾患の疑いにて心臓カテーテル検査を施行し、冠動脈に病変を認めず、かつ左室造影にても正常と診断された症例をそれぞれ10例ずつ用いた。

## 2. 左室心筋の形態学的評価方法

開心術時、大動脈遮断直後左室心尖部から Silverman 生検針にて左室心筋全層を採取した。標本をただちに2.5% glutaraldehyde にて固定後、脱水し、エポキシ樹脂包埋して標本ブロックを作成した。Ultramicrotome (LKB 社製2088) にて各ブロックより semithin section を作成、黒滝法<sup>14)</sup>に準じて malachite green, toluidine blue, basic fuchsin による三重染色を施行後、50倍の光学顕微鏡写真をすべてのブロックについて撮影した。心筋 fibrosis の程度を半定量化するために各写真について、perivascular fibrosis, perimycial fibrosis の程度を0から3+に評価し、直接的な心筋要素である perimycial fibrosis については2倍に計算し、その合計点を光顕スコア (LM-Score) とした。次に、心筋細胞縦断ブロックについて ultrathin section を作製し、uranylacetate, lead citrate による二重染色を行い、電子顕微鏡 (日立製H-300) にて5,000~10,000倍の写真をブロック平均20枚撮影した。心筋細胞内の超微細構造変化を半定量化するため、関口<sup>15)</sup>の提唱した心筋の収縮に直接関係すると思われる次の6項目の因子について検索し、米花<sup>7)</sup>の方法に準じてスコア化した。

### ① myofibril の断裂・疎少化, ② mitochondria

の変化については0から6+に、また③ 細胞内浮腫, ④ 間入板の開大, ⑤ 毛細管内皮細胞腫大, ⑥ 変性物質の沈着は各々0から3+に段階的にスコア化し、その合計を電顕スコア (EM-Score) とした。なお病変度の算定に観察者の主観が入らないように、3人の観察者の同意の上で判定した。電顕および光顕写真を例示する。写真1は電顕像で、左側では myofibril に断裂はなくZ帯の乱れも見られない (Score 0)、mitochondria の内部構造はよく保たれているが、一部に crista の乱れ、matrix の淡明化が認められる (2+)。細胞内浮腫や変性物質の沈着は無い。したがって EM-Score は2である。写真1右側では myofibril の軽度の断裂・粗鬆化がみられ、Z帯も肥厚している (2+)。mitochondria は crista の崩壊、matrix の淡明化が著明となっている (3+)。細胞内浮腫、間入板の開大、変性物質の沈着はない。したがって EM-Score は5である。写真2は光顕写真で、左側は筋線維は密に配列しており、perivascular, perimycial とともに fibrosis を認めない。すなわち LM-Score は0である。写真2右側は perimycial に fibrosis が認められ、また perivascular にも軽度の fibrosis を認め、LM-Score は3である。

### 3. 左心機能と左室心筋組織像との対比

術前カテーテル検査から得られた諸量、EDVI, ESVI, SVI, EF,  $\Delta D$ , mVcf, MNSER,  $\text{Max } dv/dt$ , (D/L) と LM-Score 及び EM-Score との関連を検討した。 $\text{Max } dv/dt$  が1例で、また EM-Score が他の1例で得られていないため、この指標に関する検討は19例で行った。

また、収縮能と心筋組織像との関連を探索するために、EM-Score の中でも特に心筋収縮に関与していると思われる myofibril の変化 (Myofibril-Score) に LM-Score を加味し心筋細胞とその間質の変性とを合算したスコアすなわち、Myofibril-Score+LM-Score (以後 Myo+LM-Score) と術前左心機能諸量とを対比、検討した。

## 結 果

### 1. 左 心 機 能

術前安静時のシネアンジオグラフィーより得

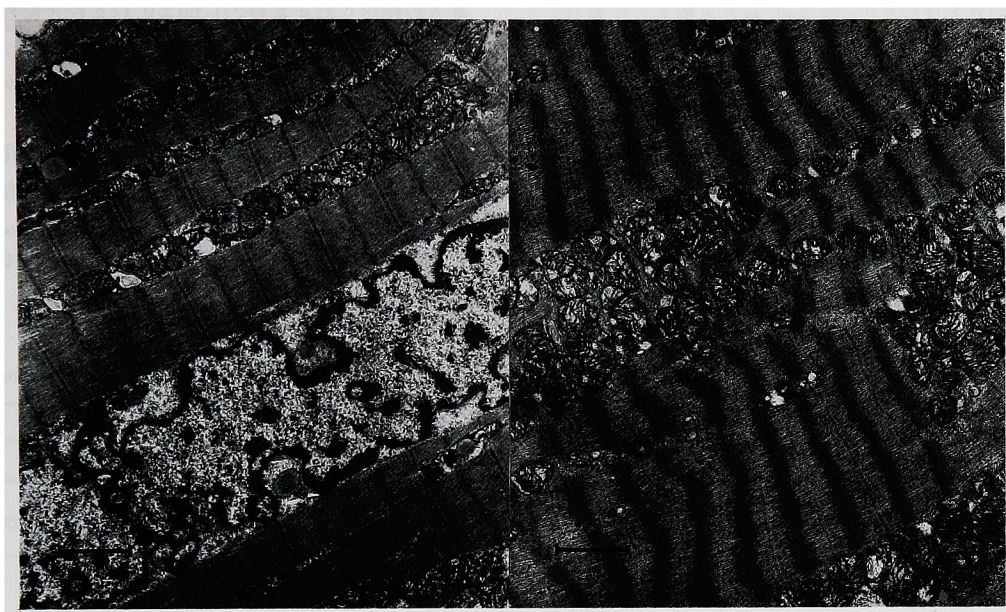


写真1 左室心筋電顕像（左：EM-Score 2，右：EM-Score 5）  
スケールは 2  $\mu$  を示す

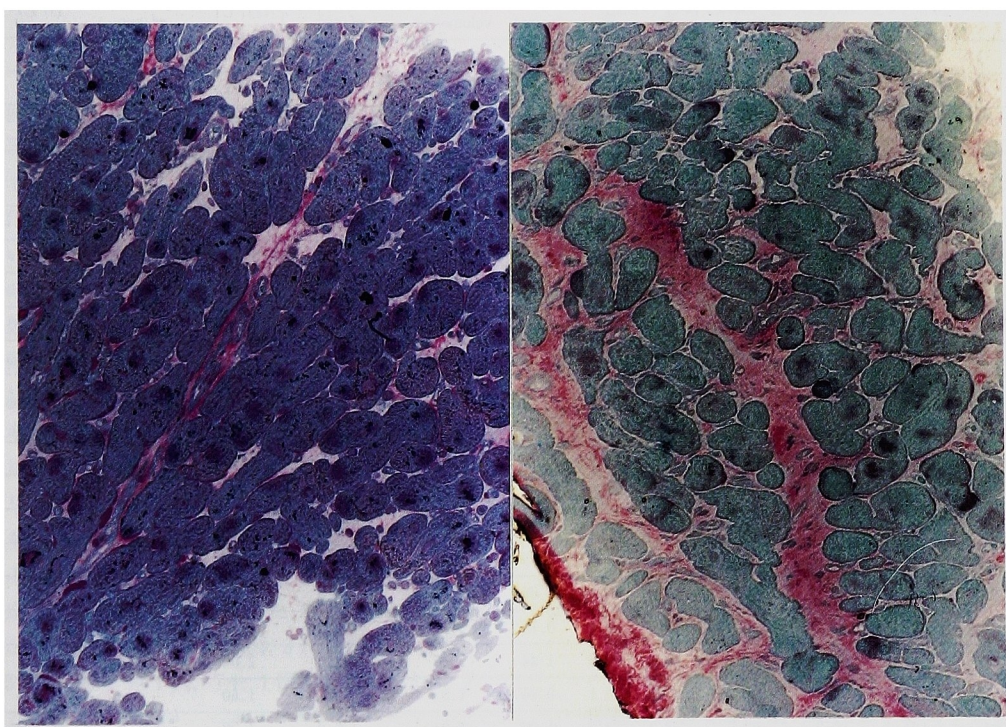


写真2 左室心筋光顕像（ $\times 50$  左：LM-Score 0，右：LM-Score 3）

られた心機能の諸量は表1のごとくであった。EDVI は $181.9 \pm 74.8 \text{ ml/m}^2$ と増大しており、正常範囲 ( $70 \pm 20 \text{ ml/m}^2$ )<sup>16)</sup>にとどまっていたのは2例のみであった。ESVI も同様に $86.3 \pm 42.5 \text{ ml/m}^2$ と増大しており1例のみが正常範囲 ( $24 \pm 10 \text{ ml/m}^2$ )<sup>16)</sup>にとどまった。SVI も $97.5 \pm 41.0 \text{ ml/beat/m}^2$ と増加していたがEF,  $\Delta D$ は各々 $54.1 \pm 9.3\%$ ,  $28.3 \pm 7.2\%$ で軽度低下していた。またmVcf, MNSEER も各々 $1.06 \pm 0.27 \text{ circ/sec}$ ,  $2.04 \pm 0.43 \text{ volume/sec}$ と同様に低値であった。Max dv/dt は既述のごとく1例で測定不能であったが $777.9 \pm 581.3 \text{ ml/sec}$ であり著者の検討した正常群の $576.8 \pm 112.6 \text{ ml/sec}$ に比し高値であった。また、拡張末期(D/L)は安田によればEDVI と正の直線相関を示し、EF とは負の相関を示すと言われているが<sup>17)</sup>、著者のAR症例での検討では全体的にEDVIが増大しているにも

かかわらず、拡張末期(D/L)は $1.70 \pm 0.23$ で、著者の検討した正常群の $1.69 \pm 0.12$ と差を認めず、またEFとも有意な相関は認められなかった。

## 2. 左室心筋組織像

光顕的には、心筋細胞の肥大・核の形状変化などが認められ、一部にはmyolyticな変化も認められた。LM-Scoreは0から5+に分布し、0 2例, 1+ 5例, 2+ 2例, 3+ 5例, 4+ 4

表2 心筋スコアー

LM-Score	0	1+	2+	3+	4+	5+
症 例 数	2	5	2	5	4	2
EM-Score	2+	3+	4+	5+	6+	7+
症 例 数	6	3	1	7	1	1

表1 心機能諸量

	対 象 症 例									正 常 群	
	EDVI ml/m <sup>2</sup>	ESVI ml/m <sup>2</sup>	SVI ml/beat/m <sup>2</sup>	EF %	$\Delta D$ %	mVcf circ/sec	MNSEER volume/sec	Maxdv/dt ml/sec	(D/L)	Maxdv/dt ml/sec	(D/L)
1	109.7	50.3	59.4	54.2	27.7	0.88	1.71	479.2	1.47	507.5	1.65
2	142.2	71.2	67.1	47.2	22.2	1.26	2.68	575.5	1.41	718.0	1.56
3	174.7	81.5	93.2	53.3	23.4	1.08	2.47	1156.9	1.84	714.8	1.76
4	177.2	77.8	99.4	56.1	30.7	1.23	2.25	724.8	1.45	630.0	1.64
5	225.6	117.3	108.3	48.0	27.7	1.51	2.62	1387.0	2.04	670.0	1.53
6	266.3	151.8	115.1	43.1	21.0	0.71	1.30	624.8	1.49	433.0	1.88
7	330.7	141.1	189.6	57.3	29.4	0.93	1.81	1031.2	1.87	426.0	1.56
8	92.3	27.6	64.8	70.0	41.1	1.62	2.75	412.5	1.77	576.7	1.71
9	147.0	71.0	76.0	52.0	27.2	0.96	1.83	431.3	1.52	566.8	1.76
10	78.2	33.8	44.4	56.8	29.7	1.27	2.44	370.9	1.75	525.5	1.85
11	215.9	70.5	145.3	67.4	37.7	1.19	2.13	754.6	1.96		
12	246.5	141.0	148.6	60.8	30.8	1.09	2.13	1152.7	2.02		
13	138.9	49.1	89.8	64.7	37.9	0.91	1.55	407.4	1.75		
14	177.0	67.9	109.3	61.7	34.5	1.21	2.18	416.6	1.39		
15	294.5	139.6	155.0	52.6	26.4	0.93	1.86	2801.0	1.47		
16	52.9	28.2	24.7	46.0	21.3	0.75	1.65	230.0	1.52		
17	253.8	148.7	105.1	41.4	19.4	0.69	1.46	694.0	1.94		
18	128.7	81.1	47.6	37.0	17.1	0.79	1.71	448.0	1.77		
19	151.4	50.3	101.1	66.8	40.8	1.44	2.36	682.0	2.00		
20	234.0	126.9	107.1	45.8	20.1	0.80	1.83	—	1.60		
Mean	181.9	86.3	97.5	54.1	28.3	1.06	2.04	777.9	1.70	576.8	1.69
±SD	±74.8	±42.5	±41.0	±9.3	±7.2	±0.27	±0.43	±581.3	±0.23	±112.6	±0.12

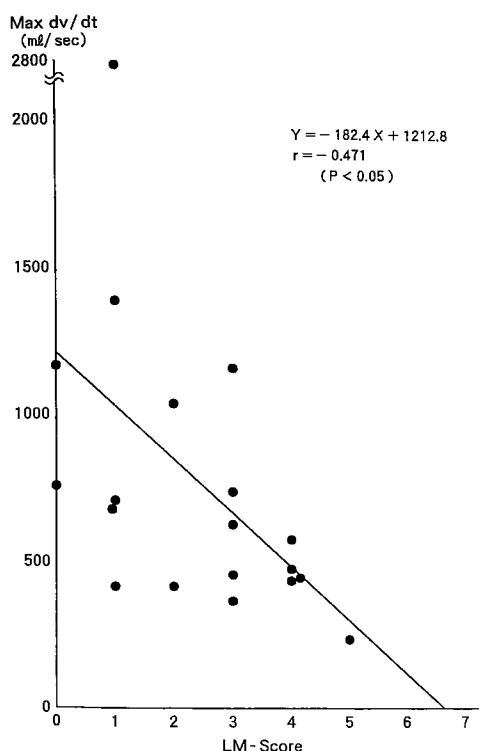


図1 LM-Score と Max dv/dt との関連

例, 5+ 2例で平均 $2.5 \pm 1.5$ であった。(表2)次に, 電顕下に心筋細胞内を観察すると, 光顕で myolytic な変化を示した部位では, thick filament が消失し thin filament のみとなっていた。1例で EM-Score が得られなかったが他の19例について観察してみると, 筋原線維の断裂・粗鬆化を認めたものは軽度7例, 中等度8例, 高度1例であり計16例になんらかの変化を認めた。mitochondria の変化については, 数の増加, 膨化, crista の乱れ, matrix の淡明化が見られ, 軽度3例, 中等度9例, 高度6例であり計18例に変化を認め, 高齢者に高度変性例が多かった。他に間入板の開大1例, 細胞内浮腫1例, 変性物質の沈着2例を認めた。毛細管内皮細胞の腫大は認めなかった。EM-Score は2+ から7+ に分布し2+ 6例, 3+ 3例, 4+ 1例, 5+ 7例, 6+ 1例, 7+ 1例で, 平均 $4.3 \pm 1.7$ であった。(表2)

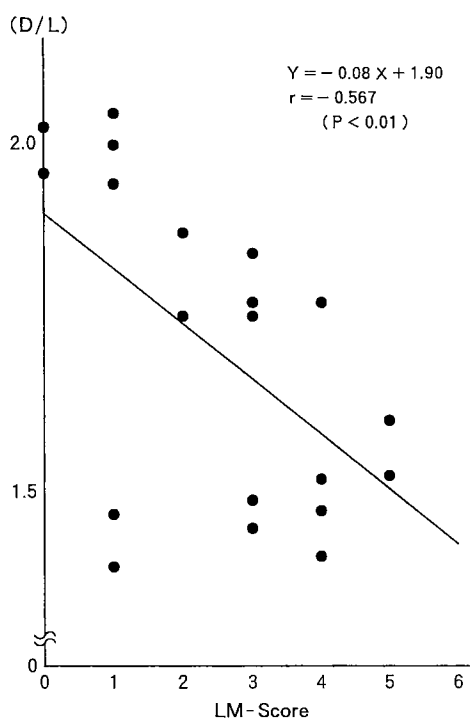


図2 LM-Score と (D/L) との関連

### 3. 術前左心機能と左室心筋組織像との関係

EM-Score と術前左心機能諸指標 EDVI, ESVI, SVI, EF,  $\Delta D$ , mVcf, MNSER, Max dv/dt, (D/L) とには有意な相関は認められなかった。また, LM-Score は, 左室収縮能の諸量とは有意な相関は得られなかったが拡張能 Max dv/dt とは  $y = -182.4x + 1212.8$  ( $r = -0.471$ ,  $P < 0.05$ ) (図1) の, 形態指標拡張末期 (D/L) とは  $y = -0.08x + 1.90$  ( $r = -0.567$ ,  $P < 0.01$ ) (図2) の有意な負の直線相関が認められた。Myo+LM-Score は EDVI, ESVI, SVI, mVcf, MNSER とは有意な相関を示さなかった。しかし, EF とは  $y = -3.15x + 66.61$  ( $r = -0.574$ ,  $P < 0.01$ ),  $\Delta D$  とは  $y = -2.55x + 38.29$  ( $r = -0.577$ ,  $P < 0.01$ ) の有意な負の直線相関を認めた。(図3, 4)

### 考 察

一般的に AR では, 前方駆出量を維持するために逆流を含む全心拍出量は増加し左室の拡張



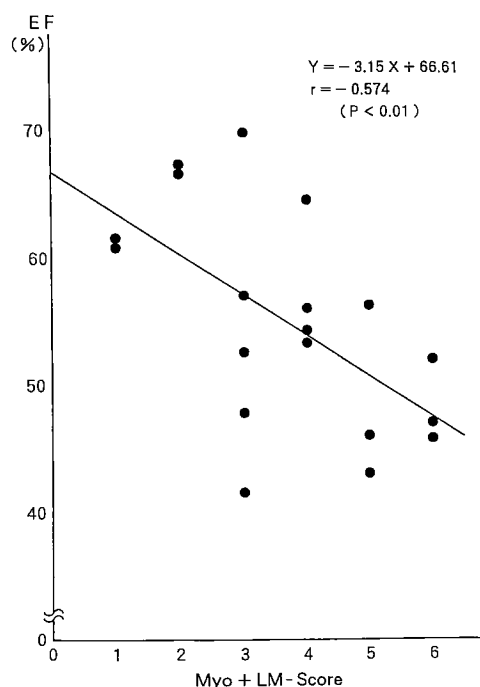
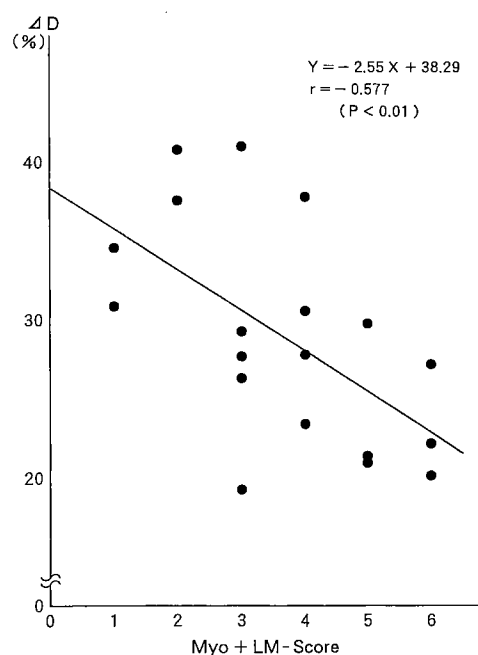


図3 Myo + LM-Score と EF との関連

図4 Myo + LM-Score と  $\Delta D$  との関連

大を伴ってくる。このため左室容積の最も大きい疾患群の一つであり、Dodge ら<sup>18)</sup>は左室造影からARでは正常のEDVI  $70 \pm 20 \text{ ml/m}^2$ に対して  $197 \pm 64 \text{ ml/m}^2$ と90%以上の症例が正常値以上を示したと報告しており、著者の症例でも20例の平均は  $181.9 \pm 74.8 \text{ ml/m}^2$ であった。ESVI, SVIについても同様であった。また駆出率はARでは正常よりいくぶん低下しているとDodge らは報告しているが<sup>18)</sup>、やはり本検討でも軽度低下しておりその他の収縮能をあらわす指標においても同様であった。

拡張能に関して一般にその指標は、弛緩性に関するもの(時定数T, Max-dp/dt など)、圧-容積関係より導き出されるもの(dV/dp など)、拡張期における容積変化に着目したもの(1/3FF, Max dv/dt など)の3通りに大別されるが、これらの拡張期指標と病態との特異的関連性はいまだ明らかでない。Hammermeister<sup>13)</sup>らはMax dv/dt が拡張能を示すよい指標であると述べており、正常群では  $503 \pm 171 \text{ ml/sec}$ と報告しているがAR群での報告は欠いている。AR群においては左室拡張能(充満能)は低下しているとの報告が多く<sup>19-22)</sup>、黒鉄<sup>23)</sup>らはAR群ではdv/dpが低値をとり伸展性が低下すると報告している。一方Taylor<sup>24)</sup>はARの左室心筋の硬さは低いと報告しており意見の一致をみない。著者の検討でもAR群でのMax dv/dt は  $770.3 \pm 566 \text{ ml/sec}$ で併せて検討した正常群  $576.8 \pm 112.6 \text{ ml/sec}$ と有意差はなく全体として拡張能は保たれていたと考えられた。またNYHAM III・IV度の症例でもII度の症例との差がみられなかったことから臨床的病像と拡張能を表す本指標との間にギャップがあるのか、またはEDVなどによる補正が必要なのか今後の検討を要する点である。

円形度指数特に拡張末期(D/L)は、安田<sup>17)</sup>は心室は内腔が大となるにつれてその形状は円みを帯びてくるとし、拡張期容積が大となるほど円形度指数は大となると述べており、またEFとは負の相関関係にあると述べている。しかし、著者の検討では拡張末期(D/L)と容量又はEFのいずれとも有意な相関関係は認められなかった。これについては後述するように容量だけで

はなく他の因子,すなわち心筋のfibrosisなどの影響を考慮する必要があることが本研究により示唆された。

左室心筋組織像ならびに左心機能との関連については近年心筋組織の構造変化が注目され,これらと心機能との関連についての様々な検討が行われている<sup>1-4)</sup>。Schwarzら<sup>6)</sup>は,workoverloadの肥大心においてはおそらくfocal cell destructionの結果としてfibrosisが進むと述べている。Oldershowら<sup>5)</sup>は55例のA Sと42例のA Rにおけるfibrosisの程度を検討しA Sでは60%,A Rでは40%にfibrosisが認められ,その程度もA Rの方が弱かったと述べている。著者の今回の検討では67%の症例がLM-Score 2以上であった。また,そのfibrosisは,心筋全体におよぶもの(difuse fibrosis),血管周囲に強く起こるもの(perivascular fibrosis),筋束内に強く起こるもの(perimycial fibrosis)など,様々な形態がある。fibrosisの程度の評価については標本全体に対するfibrosisの範囲を%で示し%fibrosisとして表し,種々の心機能との関連を検討しているものが多い。Fusterら<sup>25)</sup>はMRの予後に%fibrosisが大きく影響すると報告しており,Oldershowら<sup>5)</sup>もA R及びA Sの術後心不全やmortalityと%fibrosisとの関連を報告している。またSunamoriら<sup>26)</sup>はMS症例において%fibrosis 31%以上では術後の心機能は不良であると報告しており,教室の宮地<sup>27)</sup>はMRにおいては%fibrosisと術後負荷後のEF・FS及び,それらの変化率との間に負の相関を認めており,また%fibrosis 14%以上では術後の心機能は不良であると報告している。しかし,Krayenbuehlら<sup>28)</sup>はA R・A S症例において%fibrosisと予後とは相関がなかったと報告しており,意見の一致をみない。著者はfibrosisの程度に関しては,標本全体でfibrosisを定量してしまうと,その標本に含まれる心内膜の量及び血管の大きさや数などに強く影響されてしまう危惧があり,そのfibrosisの程度に対する印象と,定量化により得た数値とが必ずしも一致しないことをしばしば経験した。また著者はfibrosisの程度を%で表すと心筋の変性度を表すEM-Scoreと合わせて心機能と比較することが困難となる

ため,perivascular fibrosis,perimycial fibrosisの程度をそれぞれScoreで表現し,直接的な心筋要素であるperimycial fibrosisについては2倍に計算し,その合計点をLM-Scoreとして検討した。その結果,収縮能とは相関を認めなかったが,拡張能Max dv/dtと,また形状指標の拡張末期(D/L)と有意な負の相関を認めた。しかし,EM-Scoreとの間には有意な相関を認めなかった。したがって,今回の検討より容量負荷に対する左室の拡張能・形態的対応は筋線維の変性によって規定されるのではなく,その周囲のfibrosisの程度によるところが大きいことが示唆された。

次いでEM-Scoreに関しては,Maronら<sup>29)</sup>が大動脈弁疾患においてmitochondriaの変化,Z帯のstreaming,myofibrilの乱れなどを指摘しており,他にPerennecら<sup>30)</sup>,井上<sup>31)</sup>,Madrazoら<sup>32)</sup>も同様な報告をしている。Maronらはその原因をrelative chronic ischemiaと述べているが,著者も同様に考えている。例えばA Rでは仕事量の増大はcoronary flowの増加で代償していると考えられるが,ある程度以上では限界に達し,相対的に冠血流の不足がおこると考えられる。実際,A Rでは一般的に中年以降のある時点より心房細動,心不全,狭心痛などが出現している。また著者の電顕的な観察では高齢者ほどmitochondriaの変性が強かった。当教室の米花<sup>7)</sup>も左心容量負荷症例においてEM-Scoreと術後心機能との相関を,宮地<sup>27)</sup>もMR症例においてEM-Scoreと術後の安静時収縮能との間の有意な負の直線相関を報告している。その他,種々の収縮能指標と心筋組織像との関連を検討した報告があるが,いずれも収縮能と心筋線維の変性度,収縮能とfibrosisというふうに,それぞれ独立した比較検討しかなされていない。しかも術後の心機能と比較しているものが多い。そこで著者は,心機能は心筋線維の変性度とその周囲のfibrosisの程度の両者によって規定されているのではないかと考え,これらを統合して,術前の安静時心機能と比較検討した。著者の方法では同一の標本で光顕像・電顕像が得られる利点があるため,それらを合わせてScore化することが可能であった。電顕像

からは心筋収縮の直接的要素と考えられる Myofibril Score を選出し、これに LM-Score を加えて Myofibril Score+LM-Score として評価することができた。

その結果、術前安静時においても収縮能指標である EF,  $\Delta D$  と各々有意な相関を明らかにすることができ、myofibril の構造変化と間質の fibrosis の程度は A R において安静時心機能 (EF,  $\Delta D$ ) と密接な関連を有することが示されたと考える。

以上より、A R の安静時心機能のうち拡張能・形態的対応は fibrosis の程度と、収縮能は myofibril の変化および fibrosis の両者と密接な関係があり、A R における安静時心機能と‘心筋因子’との関連を多角的かつ定量的に証明し得たと考える。

## 結 論

A R 症例を対象として左室心筋の組織構造変化と術前心機能との関連を検討し以下の結果を得た。

1. EM-Score と術前左心機能諸指標には有意な相関は認められなかった。

2. LM-Score は拡張能  $\text{Max } dv/dt$ ・形態指標拡張末期 (D/L) とは有意な負の直線相関を認めた。

3. Myo+LM-Score は EF,  $\Delta D$  と有意な負の直線相関を認めた。

4. A R 症例では拡張能・形態的対応は fibrosis の程度と、収縮能は myofibril の変化及び fibrosis の両者と密接な関係があり、A R における安静時心機能と心筋因子との関連を証明した。

稿を終えるに当たり、終始御指導御校閲を賜りました恩師寺本 滋教授に深甚なる謝意を表すると共に、直接御指導御教授を戴いた妹尾嘉昌助教授、名和清人講師をはじめ、種々御協力下さった教室諸兄に感謝の意を捧げます。

なお、本論文の要旨の一部は第51回日本循環器学会総会で発表した。

## 文 献

- 1) Fleming HA, Wood P: The myocardial factor in mitral valve disease. *Br Heart J* (1959) **21**, 117—122.
- 2) Peterson CR, Herr R, Crisera RV, Starr A, Bristow JD, Griswold HE: The failure of hemodynamic improvement after valve replacement surgery. Etiology, diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* (1967) **66**, 1—24.
- 3) Schwarz F, Kittstein D, Winkler B, Schaper J: Quantitative ultrastructure of the myocardium in chronic aortic valve disease. *Basic Res Cardiol* (1980) **75**, 109—177.
- 4) Schwarz F, Schaper J, Kittstein D, Flameng W, Walter P, Schaper W: Reduced volume fraction of myofibrils in myocardium of patients with decompensated pressure overload. *Circulation* (1981) **63**, 1299—1304.
- 5) Oldershaw PJ, Brooksby IAB, Davies MJ, Coltart DJ, Jenkins BS, Webb-Peploe MM: Correlations of fibrosis in endomyocardial biopsies from patient with aortic valve disease. *Br Heart J* (1980) **44**, 609—611.
- 6) Schwarz F, Flameng W, Schaper J, Langebartels F, Sesto M, Hehrlein F, Schlepper M: Myocardial Structure and function in patients with aortic valve disease and their relation to postoperative results. *Am J Cardiol* (1978) **41**, 661—669.
- 7) 米花正晴: 弁膜症における心機能及び心予備能と心筋変性度との関係に関する研究. *日胸外会誌* (1986) **34**, 1937—1953.
- 8) Dodge HT, Sandler H, Ballew DW, Lord JD Jr: The use of biplane angiocardiology for the



- measurement of left ventricular volume in man. *Am Heart J* (1960) **60**, 762-776.
- 9) Dodge HT, Sandler H, Baxley WA, Hawley RR : Usefulness and limitations of radiographic methods for determining left ventricular volume. *Am J Cardiol* (1966) **18**, 10-24.
  - 10) Kasser IS, Kennedy JW : Measurement of left ventricular volumes in man by single-plane cineangiography. *Invest Radiol* (1969) **4**, 83-90.
  - 11) 尾崎謙一 : 弁膜疾患における心筋微細形態学的変化と心機能 — 術中生検心筋所見とシネアングイオグラフィーとの対比 — *日胸外会誌* (1985) **33**, 147-160.
  - 12) 安田寿一 : 左心カテーテル法による心力学の研究. 第18回日本医学会総会誌 (1971) p 1221.
  - 13) Hammermeister KE, Warbasse JR : The rate of change of left ventricular volume in man. II. Diastolic events in health and disease. *Circulation* (1974) **49**, 739-747.
  - 14) 黒滝光明 : Epon 樹脂包埋組織の光学顕微鏡観察のための重染色法について. *解剖学雑誌* (1972) **47**, 237-250.
  - 15) 関口守衛 : 心内膜生検法による生検心筋の電顕的診断の基準とその定量化試案. 厚生省特定疾患, 特発性心筋症調査班, 昭和52年度研究報告集 (1978), 94-107.
  - 16) Kennedy JW, Baxley WA, Figley MM, Dodge HT, Blackmon JR : Quantitative angiography. I. The normal left ventricle in man. *Circulation* (1966) **34**, 272-278.
  - 17) 安田寿一 : うっ血性心不全における心・血行動態. *臨床医学* (1977) **13**, 4-13.
  - 18) Dodge HT et al. : Quantitative angiographic methods in the evaluation of valvular heart disease. "valvular heart disease" ed. by Sonnenblick EH et al, (1974) p85, Grune & Stratton, Inc. New York, London.
  - 19) Gibson DG, Brown D : Measurement of instantaneous left ventricular dimension and filling rate in man, using echocardiography. *Br Heart J* (1973) **35**, 1141-1149.
  - 20) Osbakken MD, Bove AA : Use of left ventricular filling and ejection patterns in assessing severity of chronic mitral and aortic regurgitation. *Am J Cardiol* (1984) **53**, 1054-1060.
  - 21) Parameswaran R, Kotler MN, Goldman AP : Echocardiographic analysis of left ventricular filling in isolated pure chronic aortic regurgitation. *Am J Cardiol* (1986) **58**, 790-794.
  - 22) Lavine SJ, Follansbee WP, Shreiner DP, Krishnaswami V, Reddy PS, McKee KS : Pattern of left ventricular diastolic filling in chronic aortic regurgitation. A gated pool assessment. *Am J Cardiol* (1985) **55**, 127-132.
  - 23) Kurogane H, Maeda K, Fukuzaki H : Left ventricular function and clinical aspect in patients with acquired valvular heart disease. *Jpn Circ J* (1977) **41**, 734 (abstract).
  - 24) Taylor PR : Left ventricular response to experimentally induced chronic aortic regurgitation. *Cardiovasc Res* (1972) **6**, 404-414.
  - 25) Fuster V, Danielson RA, Broadbent JC, Brown AL Jr, Elveback LR : Quantitation of left ventricular myocardial fiber hypertrophy and interstitial tissue in human hearts with chronically increased volume and pressure overload. *Circulation* (1977) **55**, 504-508.
  - 26) Sunamori M, Suzuki A, Harrison CE : Relationship between left ventricular morphology and postoperative cardiac function following valve replacement for mitral stenosis. *J Thoracic Cardiovasc* (1983) **85**, 727-732.
  - 27) 宮地康夫 : 僧帽弁閉鎖不全症における左室心筋の組織構造変化と術後心機能との関連に対する研究. *日胸外会誌* (1989) **37**, 297-305.
  - 28) Krayenbuehl HP, Schneider J, Turina M, Senning A : Myocardial function and structure in aortic valve disease before and after surgery. *Eur Heart J* (1982) **3**, Suppl 1, 149-153.

- 29) Maron BJ, Ferrans VJ, Roberts WC : Myocardial ultrastructure in patients with chronic aortic valve disease. *Am J Cardiol* (1975) **35**, 725—739.
- 30) Perennec J, Herreman F, Ameer A, Degeorges M, Hatt PY : Ultrastructural and histological study of left ventricular myocardium in mitral stenosis. Correlation with angiocardiographic indices of left ventricular function. *Basic Res Cardiol* (1980) **75**, 353—364.
- 31) 井上啓造 : 特発性心筋症及び僧帽弁狭窄症における生検心筋の電子顕微鏡的研究. *Jpn Circ J* (1971) **35**, 1309—1342.
- 32) Madrazo A, Polnitsky CA, Gianelli V : Human left ventricular ultrastructure in valvular disease. Clinical and laboratory catheterization correlation. *Arch Pathol Lab Med* (1976) **100**, 576—582.

**Ultrastructural study of left ventricular myocardium  
in aortic regurgitation :  
Correlations with preoperative cardiac functions at rest**

**Hisashi TSUJI**

**Second Department of Surgery,  
Okayama University Medical School,  
Okayama 700, Japan**

**(Director : Prof. S. Teramoto)**

We collected tissue samples from the left ventricular myocardium in 20 patients with aortic regurgitation, examined the correlation between myocardial ultrastructure and cardiac function at rest and obtained the following results. The extent of fibrosis in the myocardium and ultrastructural changes in the myocardial cells were respectively expressed in LM-Score and EM-Score. Furthermore, the myofibril changes expressed by the EM-Score were added to the LM-Score (Myo+LM-Score), and each score was calculated and compared with the parameters of cardiac function. There was no significant correlation between EM-Score and parameters of cardiac function. LM-Score was correlated with Max  $dv/dt$  at  $r = -0.471$  ( $p < 0.05$ ) and with endodiastole (D/L) at  $r = -0.567$  ( $p < 0.01$ ) significantly, showing a negative linear correlation. Myo+LM-Score was correlated with EF at  $r = -0.574$  ( $p < 0.01$ ) and with  $\Delta D$  at  $r = -0.577$  ( $p < 0.01$ ) significantly, showing a negative linear correlation. Among the cardiac functions at rest in patients with AR, the morphologic and diastolic parameters were closely related with the extent of fibrosis, and the contractility was closely related both with a change in myofibrils and with the extent of fibrosis. Thus, the cardiac functions at rest in patients with AR were correlated with the myocardial factors.