

拡張型心筋症 42 剖検例における細胞浸潤の臨床・病理組織学的検討

Histopathological analysis of cellular infiltration in 42 autopsied cases of dilated cardiomyopathy

葛城 充明*
由谷 親夫

Michiaki KATSURAGI*
Chikao YUTANI

Summary

Myocarditis is a possible cause of dilated cardiomyopathy (DCM), but criteria for cell infiltration in autopsy cases have not been established. The significance of cell infiltration was evaluated in 42 autopsied cases of DCM which met the diagnostic criteria of the Ministry of Health and Welfare, among 1,700 serial autopsy cases at the National Cardiovascular Center, using the W.D. Edwards and Dallas criteria. Microscopic examinations used sections of the heart along the short axis at the upper one-third and lower one-third levels. Infiltration of small round cells was divided into 3 layers : the epicardial layer, myocardial layer and endocardial layer. Three types of fibrosis were classified : interstitial, focal (less than 1 cm in greatest diameter), and massive (equal to or exceeding 1 cm in greatest diameter). The mean age at death was 50.3 years, but female patients died earlier than male patients. The period of congestive heart failure was 5 years; with a family history of cardiomyopathy in 10% of all patients. The subgroup which fulfilled both criteria consisted of 12 patients (28.6%; positive group). The other subgroup consisted of 30 patients (71.4%; negative group). Cell infiltration tended to be greater in the epicardial layer and less in the endocardial layer. This trend was more prominent in the positive group. Interstitial fibrosis was seen in 73.8% of all patients. Clinically, the positive group was younger at death with higher serum LDH values and lower % fractional shortening on echocardiograms, all statistically significant. Other trends were thinner left ventricular walls, smaller left ventricular cavities and lower cardiac weights in the positive group. Chronic cell infiltration in the myocardium may lead to DCM, and is associated with a more serious form of the disease.

Key words

Dilated cardiomyopathy Myocarditis Cell infiltration

はじめに

現在、拡張型心筋症 (dilated cardiomyopathy: DCM) の成因としてウイルス性心筋炎ならびにそれに関連した免疫異常¹⁻²¹⁾、代謝異常²²⁻²⁴⁾、アルコール²⁵⁾、高血圧^{23,24,26)}などの各種因子との関連が

検討されているが、近年、分子生物的手法により DCM 症例の心筋組織よりエンテロウイルス持続感染が証明されるに至り²⁷⁻³¹⁾、DCM の成因としてウイルス性心筋炎が再び注目を集めている。またウイルス性心筋炎症例の慢性期予後改善を目的として免疫抑制剤の投与も行われるようになり¹²⁾、心

国立循環器病センター 病理部
吹田市藤白台 5-7-1 (〒565)
* (現) 和歌山県立医科大学 循環器内科
和歌山市 7 番丁 27 (〒640)

Department of Pathology, National Cardiovascular Center,
Fujishiro-dai 5-7-1, Suita, Osaka 565
*(present) Department of Cardiology, Wakayama Medical
College, 7-bancho 27, Wakayama 640

Received for publication January 23, 1992; accepted January 5, 1993 (Ref. No. 39-26)

筋炎の診断・治療効果判定のための病理組織像の再評価が必要となっている。今回われわれはDCM剖検心における細胞浸潤に着目し、病理組織学的ならびに臨床的解析を行い、ウイルス感染との関連について検討した。

方 法

対象は国立循環器病センター病理部門で 1979–1990 年に剖検された 1,700 例のうち、厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班の診断の手引き³²⁾に従って、臨床・病理学的に虚血性心疾患、弁膜症、高血圧症による二次性心筋障害、先天性心疾患および二次性心筋症などを除外し、DCMと診断された 42 症例である。剖検心は心室上 1/3 と下 1/3 の全割横断面の大型切片を作製し、hematoxylin-eosin 染色および Masson's trichrome 染色を施行した。心外膜側から心内膜側にかけて 3 等分し、それぞれ心外膜層、心筋層、心内膜層として全周にわたって観察した。浸潤細胞は小円形細胞すなわちリンパ球、マクロファージ、形質細胞、好塩基球、好酸球を対象とし、線維芽細胞や血管内皮細胞などは除外した。剖検心における細胞浸潤の評価法としては現在確立されたものはなく、今回われわれは心筋生検における 2 種類の心筋炎の診断基準の併用で剖検心細胞浸潤の評価を試みた。一つは 400 倍で検鏡し 1 視野に平均 5 個以上の細胞浸潤を認める症例を有意とする Edwards の基準³³⁾、そして他の一つは炎症細胞が近接する心筋細胞が変性、ないし壊死像を示した場合に有意とする Dallas criteria³⁴⁾である。線維化に関しては Masson's trichrome 染色による観察で、Fig. 1A に示す間質性 (心筋細胞走行の間隙を埋めるようなタイプ; interstitial), Fig. 1B に示す巣状型 (長径が 1 cm 未満; focal), そして塊状型 (長径が 1 cm 以上; massive) に分類した。

結 果

対象 42 症例の臨床的特徴

対象は Table 1 に示すように、男 30 例、女 12

Table 1. Forty-two autopsy cases of dilated cardiomyopathy

| | | |
|---------------------------------|---------------|--------------|
| No. of patients | 42 | |
| Male/female | 30/12 | |
| Age of death (yrs) | | |
| Mean (range) | All | 50.3 (23–76) |
| | Male | 53.0 (23–72) |
| | Female | 43.6 (29–76) |
| CHF period (mean ± SD) | 4.8 ± 3.6 yrs | |
| Family history of heart disease | 18 (43%) | |
| Familial cardiomyopathy | 4 (10%) | |
| Habitual alcohol intake* | 21 (50%) | |

* Including small amounts.

CHF = congestive heart failure.

Table 2. Frequency of cell infiltration and fibrosis

| Cell infiltration | | Fibrosis | |
|------------------------------|----------|------------------|----------|
| Meeting the Edwards criteria | | | |
| Zone | % of pts | Type | % of pts |
| Epicardium | 73.8% | Interstitial | 73.8% |
| Myocardium | 69.1% | Massive (≥ 1 cm) | 21.4% |
| Endocardium | 19.0% | Focal (< 1 cm) | 4.8% |

Meeting both the Edwards and Dallas criteria : 28.6%.

例からなり、死亡時年齢は有意に女が若い。心不全症状出現から死亡までの期間は約 5 年で、なんらかの心疾患ないしは突然死の家族歴は 18 例 (43%) に認められ、このうち心筋症のみに限ると 4 例 (10%) にその家族歴が認められた。アルコール歴に関しては、村尾らの診断基準³⁵⁾によると、10 年以上ほぼ毎日清酒 4–5 合、ウイスキー水割りダブル 4–5 杯、ビール 4–5 本、あるいはこれらと同等以上のアルコールを摂取し続けた大酒歴を持ち、病初期には断酒に対する反応が極めてよいものをアルコール性心筋症としているが、これを量的に満たすものはわずか 3 例で、なおかつ断酒に対する反応などを考慮してアルコール性という診断は下しえなかった。少量でも飲酒習慣があると答えたものを含めると 21 例 (50%) に飲酒歴が認められた。

病理組織学的所見について

Edwards, Dallas criteria 両者をともに満たすもの

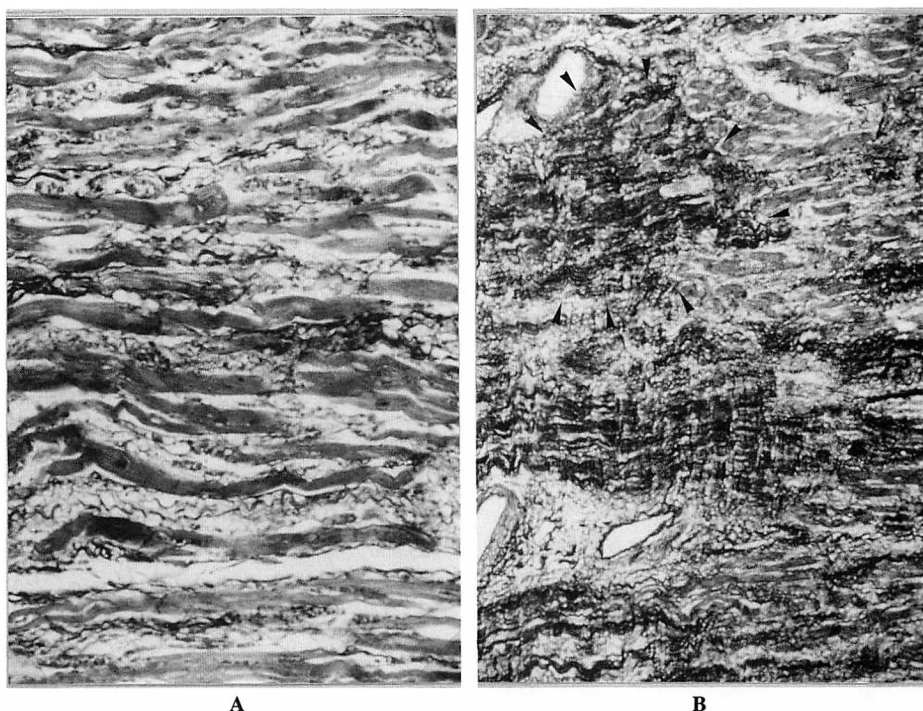


Fig. 1. Types of fibrosis.

A : interstitial type fibrosis, B : focal type fibrosis (less than 1 cm in diameter). Massive type fibrosis (equal or more than 1 cm) not shown. Masson's trichrome stain.

を細胞浸潤有意群(以下 A 群), 残りのものを細胞浸潤非有意群(以下 B 群)と判定すると, A 群は 12 例(29%), B 群は 30 例(71%)であった。Dallas criteria を考慮に入れず, Edwards の基準による 1 視野 5 個以上の細胞浸潤有無についてのみ着目すると, 細胞浸潤分布は患者全体では Table 2 に示すように心外膜層 73.8%, 心筋層 69.1%, 心内膜層 19.0%, A・B 群別では Fig. 2 に示すように, 両群ともに心外膜層側に高率で, 心内膜側には少ない傾向を示した。Fig. 3 に実際の例を示す。数量的に左側は明らかに Edwards の基準を満たした例, そして右側は Edwards の基準陽性と判定した下限の症例である。また一部の症例ではホルマリン固定後の標本よりモノクローナル抗体で浸潤細胞中に T リンパ球が含まれることを確認している。

線維化に関しては Table 2 に示すように, 間質

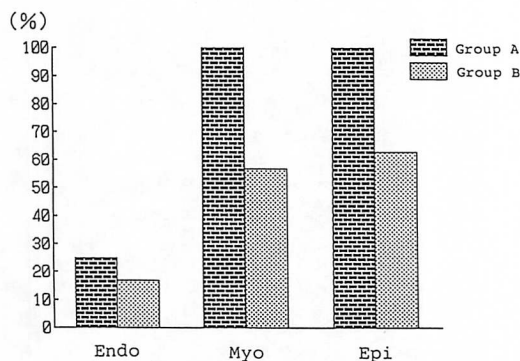


Fig. 2. Localization of cell infiltration.

Percentage of patients who met the Edwards criteria in each layer. The tendency to higher frequency of epicardial infiltration was greater in Group A.

Endo=endocardial layer; Myo=myocardial layer; Epi=epicardial layer.

性が31例(73.8%),塊状型が9例(21.4%),そして巣状型が2例(4.8%)に認められた。有意な細胞浸潤の有無別にみると(間質性,塊状型,巣状型の順に),A群(83%,17%,0%),B群(70%,23%,7%)と有意な細胞浸潤を示す群のほうが間質性の線維化が多い傾向があった。

有意な細胞浸潤の有無による臨床的特徴

Table 3に示すように,A群はB群に比し有意差をもって死亡時の年齢が若く(それぞれ 45 ± 8 , 53 ± 14 歳;平均 \pm 標準偏差値),入院時の血清LDHが高値(357 ± 108 , 275 ± 109 U/l)で,心エコー図における左室収縮能の指標である%FSが低値(8 ± 4 , 11 ± 4 %)であった。LDHに関しては,アイソザイムが測定されているものは全例ではないが,タイプ1とタイプ5の上昇であった。また有意差はないものの,A群はB群より超音波,心カテーテル,

剖検による心内腔径はいずれも小さく,心重量は低値という傾向を示した。心カテーテルによる血行動態の指標(肺動脈収縮期圧,肺動脈楔入圧)は大きな差を示さなかった。

有意な細胞浸潤の有無による病理学的特徴

計測が行われた症例の平均心室壁厚は左心室前壁が9.0 mm,側壁が7.8 mm,後壁が8.3 mm,心室中隔が9.9 mm,右室が3.5 mmであった。左室壁厚に関しても有意差はないものの,A群のほうが薄い傾向を示した。壁血栓形成はどの心腔にも認められるが,左室が47.6%と最も高率で,右室21.4%,右房11.9%,左房7.1%の順であった。組織学的検索による臓器梗塞が一臓器でも認められる症例は57.1%にも達し,臓器別では腎26.2%,脳23.8%,肺19.0%,心4.8%,脾2.9%の順で,DCM症例では腎・脳・肺の梗塞が少なくないことを再

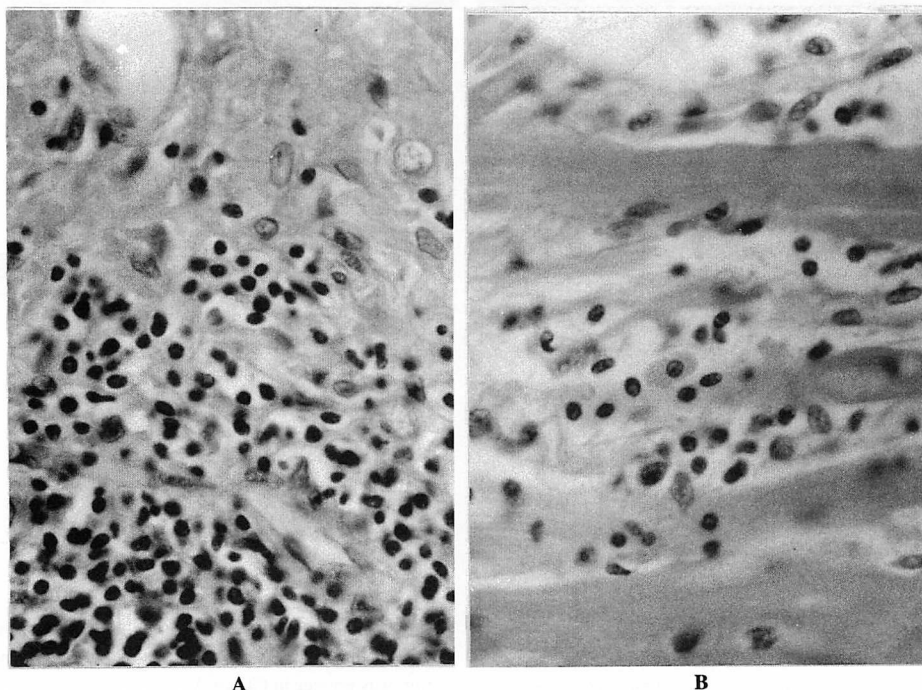


Fig. 3. Examples of cell infiltration.

A : obviously positive for the Edwards criteria, B : lower limit case of the positive Edwards criteria. Hematoxylin-eosin stain.

Table 3. Comparison of clinical parameters between the 2 groups

| | | Group A | Group B | |
|------------------|----------------------|-----------|-----------|---------|
| Age of death | (yrs) | 45 ± 8 | 53 ± 14 | p < 0.1 |
| CHF period | (yrs) | 5 ± 4 | 5 ± 4 | NS |
| Serum LDH | (U/l) | 357 ± 108 | 275 ± 109 | p < 0.1 |
| Echocardiography | | | | |
| LVDd | (mm) | 69 ± 12 | 72 ± 10 | NS |
| %FS | (%) | 8 ± 4 | 11 ± 4 | p < 0.1 |
| RI angio LVEF | (%) | 22 ± 7 | 22 ± 4 | NS |
| Catheter data | | | | |
| PASP | (mmHg) | 44 ± 20 | 41 ± 20 | NS |
| PCWP | (mmHg) | 20 ± 15 | 18 ± 10 | NS |
| LVEDVI | (ml/m ²) | 156 ± 92 | 160 ± 46 | NS |
| LVESVI | (ml/m ²) | 119 ± 82 | 128 ± 40 | NS |
| LVEF | (%) | 25 ± 11 | 25 ± 11 | NS |
| Autopsy data | | | | |
| Heart weight | (g) | 540 ± 173 | 570 ± 135 | NS |
| RV volume | (ml) | 85 ± 32 | 102 ± 57 | NS |
| LV volume | (ml) | 124 ± 92 | 139 ± 74 | NS |

Group A: significant cell infiltration (+); Group B: significant cell infiltration (-).

LVDd=left ventricular end-diastolic dimension; %FS=% fractional shortening; LVEF=left ventricular ejection fraction; PASP=pulmonary artery systolic pressure; PCWP=pulmonary capillary wedge pressure; LVEDVI, LVESVI=left ventricular end-diastolic and end-systolic volume index; RV:right ventricle; LV=left ventricle. Other abbreviation as in Table 1.

確認する結果となった (Table 4). 壁在血栓形成・臓器梗塞は両群とも同様の傾向を示し、差は認めなかった。

考 按

現在のところ、進行例では治療に困難を極める DCM は臨床ならびに病理学的検索ののちもなお原因不明の心筋障害を示す症例に下される診断名である。その成因に関しては単一の原因によらず multi-factorial な疾患であると考えられており、具体的にはウイルス感染¹⁻²¹⁾、代謝異常²²⁻²⁴⁾、アルコール²⁵⁾、高血圧^{23,24,26)}などの各種因子の影響が検討されている。Benjamin ら³⁶⁾によると、DCM 剖検

Table 4. Frequency of mural thrombi and infarction

| Mural thrombi | | Infarction | |
|---------------|--------------|------------|--------------|
| Chamber | Patients (%) | Organ | Patients (%) |
| RA | 11.9 | Kidney | 26.2 |
| RV | 21.4 | Brain | 23.8 |
| LA | 7.1 | Lung | 19.0 |
| LV | 47.6 | Heart | 4.8 |
| | | Spleen | 2.9 |

Mural thrombi were checked at autopsy and infarctions were microscopically confirmed.

At least one organ 57.1%.

RA=right atrium; LA=left atrium. Other abbreviations as in Table 3.

30 例中 47% にアルコール過飲、27% でウイルス感染、17% で糖尿病、7% で産褥が認められたとしている。さらに Unverferth ら³⁷⁾は 69 例の DCM の検討で 33% に高血圧の既往を、22% にアルコール過飲を、9% にウイルス感染を、7% に糖尿病を認めたとしている。

これら各種因子の中でも注目を集めているのはウイルス性心筋炎である。その理由としては DCM 症例のエンテロウイルスに対する抗体価が対照例より高いこと^{1,2)}、臨床的に心筋炎との診断を得た症例を長期経過観察すると DCM 様の病態を呈する例が一部にみられること^{3,4)}、DCM 症例の心筋生検で 0-67% の細胞浸潤を認めるとの報告があること⁵⁻¹³⁾、マウスにウイルス接種を行うことにより DCM 類似の病態を観察しうること¹⁴⁻¹⁶⁾、そして近年では分子生物学的手法によりエンテロウイルスゲノムを心筋組織より証明しうること²⁷⁻³¹⁾などが挙げられている。

一部の DCM 症例の心筋組織像に炎症細胞浸潤がみられることから、ウイルス性心筋炎が DCM 発症の一因として考えられているのは先に述べたとおりであるが、免疫学的手法を用い、末梢血・心筋組織中のリンパ球のサブセット動態の研究結果から主に細胞性免疫機構を介した DCM 発症の可能性も検討されている¹⁷⁻²¹⁾。また動物実験においてコクサッキーウイルス感染により正常心筋で

は発現しない MHC class I 抗原が発現し, 心筋と T リンパ球の反応を誘発し, 心筋障害の一因となっている可能性を示した報告もある³⁰⁾. そこで今回われわれは, 剖検心の病理組織像において細胞浸潤を中心に再評価し, DCM 症例におけるウイルス感染の可能性を検討した.

その方法として最近用いられている心筋生検におけるウイルス性心筋炎の 2 種類の基準を剖検心に適応し, 両方の基準を満たすものを有意とした. Edwards の基準は主に量的な見地から, そして Dallas criteria は主に質的な見地から判定するものである. この方法で有意と判定された群 (A 群) はそうでない群 (B 群) に比し臨床的指標では有意差をもって死亡時年齢が若く, 入院時血清 LDH 値が高値で, 心エコー図上の %FS が低値であった. LDH アイソザイムでは検査が全例でなく有意差を証明はできなかったが, タイプ 1 上昇に示される心筋からの逸脱, タイプ 5 上昇に示される肝・筋などの末梢からの逸脱があり, 前者は心筋障害を, 後者は諸検査の経過から心不全によるうっ血を示していると思われる. また心内径, 心重量, 左心室壁厚が小さい傾向にあった (%FS 同様左心機能を示すカテーテルや RI による駆出率は有意差を示していないが, これは心エコー図データが死亡の時点まで確認されているのに対し, カテーテルや RI は状態のよい病初期に施行されている例が大多数であることに起因すると思われる).

これらの観察を総合すると, 現時点では仮説の域を越えないが, DCM 症例のうち死亡時点においても細胞浸潤が有意に認められるものでは, 細胞浸潤による心筋細胞の障害が持続的に進行し, 心室壁厚の増大, 心筋重量の増加, 内腔拡張という代償機転が十分に働かず, その結果として, より若年で死亡に至ることが考えられる. 病理組織像の検討では, 細胞浸潤は A 群, B 群を問わず心内膜側よりも心外膜側に高頻度に認めた. これは肺などの隣接臓器からの炎症の波及, 冠動脈を介した血行性の波及の可能性が考えられる. 心筋に波及せず, 心外膜にのみ炎症細胞浸潤があるもの

は非特異的細胞浸潤として有意な病的意義を持つものとは考えなかった. 細胞浸潤と線維化の関係は有意な細胞浸潤の有無にかかわらず間質性が多い傾向にあった.

結 語

DCM 剖検心の病理組織学的検討において心筋組織で細胞浸潤の動向を明らかにした. 多くは非特異的な細胞浸潤と考えられるが, 一部に心筋炎に関連したものが含まれると考えられる. 有意な細胞浸潤を示す群では臨床的指標において代償機転が不十分で, より重篤な病型をとる可能性が示された.

要 約

拡張型心筋症の成因の一つとしてウイルス性心筋炎の関与が重要視されているが, いまだ剖検心における細胞浸潤の確立された評価基準はない. そこで, 今回われわれは, 心筋生検で用いられている 2 つの基準の併用で評価を試みた. 対象は国立循環器病センター病理部門で剖検された 1,700 例のうち, 厚生省特発性心筋症調査研究班の基準により拡張型心筋症と診断された 42 例である. 細胞浸潤は小円形細胞を対象とし, 心筋生検における Edwards と Dallas の基準を用いて評価した. 剖検心の心室上 1/3 と下 1/3 の全割横断面の大型切片を作製し, 心外膜層, 心筋層, 心内膜層の 3 層に区分した. 線維化に関しては間質性, 塊状型 (長径 1 cm 以上), 巣状型 (長径 1 cm 以下) に分けて取り扱った. その結果, 対象 42 例の死亡時平均年齢は 50.3 歳で, 女が有意に若く, 心不全期間約 5 年, 心筋症家族歴 10%, 少量を含む飲酒習慣者は 50% であった. 2 つの診断基準をともに満たす細胞浸潤有意群は 28.6% (12 例) であり, 浸潤細胞の分布は心外膜側に高率で, この傾向は細胞浸潤有意群で顕著であった. 線維化は間質性が 73.8% と最多で, 細胞浸潤有意群により間質性が多い傾向にあった. 臨床的特徴では細胞浸潤有意群は非有意群に比し有意差をもって死亡時年齢が若く, 血清

LDH 値が高値で心エコー図上 %FS が低値であった。また左室壁厚, 心内腔径, 心重量が小さい傾向にあった。以上より, 拡張型心筋症の成因は multi-factorial であるが, 細胞浸潤が持続し, 慢性の経過により発症しうることも示唆され, この群はより重症な病像を持つことが示された。

文 献

- 1) Cambridge G, MacArthur CGC, Waterson AP, Goodwin JF, Oakley CM: Antibodies to Coxsackie B viruses in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* **41**: 692-696, 1976
- 2) Riečanský I, Schreinerová Z, Egnerová A, Petrovicová A, Bzduchová O: Incidence of Coxsackie virus infection in patients with dilated cardiomyopathy. *Cor Vasa* **31**: 225-230, 1989
- 3) Levi G, Scalvini S, Volterrani M, Marangoni S, Arosio G, Quadri A: Coxsackie virus heart disease: 15 years after. *Eur Heart J* **9**: 1303-1307, 1988
- 4) Quigley PJ, Richardson, PJ, Meany BT, Olsen EGJ, Monaghan MJ, Jackson G, Jewitt DE: Long-term follow-up of acute myocarditis: Correlation of ventricular function and outcome. *Eur Heart J* **8** (Suppl J): 39-42, 1987
- 5) O'Connell JB: The role of myocarditis in end-stage dilated cardiomyopathy. *Texas Heart Inst J* **14**: 268-275, 1987
- 6) Zee-Cheng C-S, Tsai CC, Palmer DC, Codd JE, Pennington DG, Williams GA: High incidence of myocarditis by endomyocardial biopsy in patients with idiopathic congestive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* **3**: 63-70, 1984
- 7) Tazelaar HD, Billingham ME: Leucocytic infiltrates in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Surg Pathol* **10**: 405-412, 1986
- 8) Maisch B, Hufnagel G, Pfeifer U, Rohkamm R: The use of endomyocardial biopsy in heart failure. *Eur Heart J* **9** (Suppl H): 59-71, 1988
- 9) Roberts WC, Siegel RJ, McManus BM: Idiopathic dilated cardiomyopathy: Analysis of 152 necropsy patients. *Am J Cardiol* **60**: 1340-1355, 1987
- 10) Nippoldt TB, Edwards WD, Holmes DR Jr, Reeder GS, Smith HC: Right ventricular endomyocardial biopsy: Clinicopathologic correlates in 100 consecutive patients. *Mayo Clin Proc* **57**: 407-418, 1982
- 11) Vasiljevic JD, Kanjuh V, Seferovic P, Sesto M, Stojisic D, Olsen EGJ: The incidence of myocarditis in endomyocardial biopsy samples from patients with congestive heart failure. *Am Heart J* **120**: 1370-1377, 1990
- 12) Latham RD, Mulrow JP, Virmani R, Robinowitz M, Moody JM: Recently diagnosed idiopathic dilated cardiomyopathy: Incidence of myocarditis and efficacy of prednisone therapy. *Am Heart J* **117**: 876-882, 1989
- 13) Olsen EGJ: Endomyocardial biopsy. *Br Heart J* **40**: 95-98, 1978
- 14) Matsumori A, Kawai C: An experimental model for congestive heart failure after encephalomyocarditis virus myocarditis in mice. *Circulation* **65**: 1230-1235, 1982
- 15) Lodge PA, Herzum M, Olszewski J, Hurber SA: Coxsackie B-3 myocarditis acute and chronic forms of the disease caused by different immunopathogenic mechanism. *Am J Pathol* **128**: 455-463, 1987
- 16) Matsumori A, Tomioka N, Kawai C: Viral myocarditis-immunopathogenesis and the effect of immunosuppressive treatment in a murine model. *Jpn Circ J* **53**: 58-60, 1989
- 17) Deguchi H, Hayashi T, Kotaka M, Nakayama Y, Kitaura Y, Kawamura K: In situ analysis with monoclonal antibodies of lymphocyte subsets in myocardial biopsies from patients with dilated cardiomyopathy and idiopathic (viral) myocarditis. *Jpn Circ J* **51**: 1365-1372, 1987
- 18) Deguchi H, Kitaura Y, Hayashi T, Kotaka M, Kawamura K: Cell-mediated immune cardiocyte injury in viral myocarditis of mice and patients. *Jpn Circ J* **53**: 61-77, 1989
- 19) 高本哲朗, 古賀義則, 戸嶋裕徳, 横山三男: 拡張型心筋症および心筋・心膜炎におけるリンパ球動態. *心臓* **21**: 498-503, 1989
- 20) 河村慧四朗, 出口宏章, 林 哲也, 中山 康, 岡部 真, 寺崎文生, 小高正裕, 山元章示, 北浦 泰: 心筋症, 心筋炎患者の生検心筋における細胞浸潤: 細胞浸潤の定量的評価とリンパ球サブセットの光顕・電顕的免疫組織化学的検索. 厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班昭和 60 年度研究報告集, 1986, pp165-177
- 21) Yamakawa K, Fukuta S, Yoshinaga T, Umemoto S, Itagaki T, Kusukawa R: Study of immunological mechanism in dilated cardiomyopathy. *Jpn Circ J* **51**: 665-675, 1987
- 22) Hamby RI, Zonerach S, Sherman L: Diabetic cardiomyopathy. *JAMA* **229**: 1749-1754, 1974
- 23) Factor SM, Minase T, Sonnenblick E: Clinical and morphological features of human hypertensive-diabetic cardiomyopathy. *Am Heart J* **99**: 446-458, 1980
- 24) Factor SM, Bhan R, Minase T, Wolinsky H, Sonnenblick EH: Hypertensive-diabetic cardiomyopathy in the rat: An experimental model of human disease. *Am J Pathol* **102**: 219-228, 1981

- 25) Diamond I: Alcohol myopathy and cardiomyopathy. *N Engl J Med* **320**: 458–461, 1989
- 26) Factor SM, Sonnenblick EH: Hypothesis: Is congestive cardiomyopathy caused by a hyperreactive myocardial microcirculation (microvascular spasm)? *Am J Cardiol* **50**: 1149–1152, 1982
- 27) Bowles NE, Richardson PJ, Olsen EGJ, Archard LC: Detection of Coxsackie-B-virus-specific RNA sequences in myocardial biopsy samples from patients with myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Lancet I*: 1120–1122, 1986
- 28) Kandolf R, Ameis D, Philip K, Canu A, Hofschneider PH: In situ detection of enteroviral genomes in myocardial cells by nucleic acid hybridization: An approach to the diagnosis of viral heart disease. *Proc Nat'l Acad Sci USA* **84**: 6272–6276, 1987
- 29) Bowles NE, Rose ML, Taylor P, Banner NR, Morgan-Capner P, Cunningham L, Archard LC, Yacoub MH: End-stage dilated cardiomyopathy: Persistence of enterovirus RNA in myocardium at cardiac transplantation and lack of immune response. *Circulation* **80**: 1128–1136, 1989
- 30) Tracy S, Wiegand V, McManus B, Gauntt C, Pallansch M, Beck M, Chapman N: Molecular approaches to enteroviral diagnosis in idiopathic cardiomyopathy and myocarditis. *J Am Coll Cardiol* **15**: 1688–1694, 1990
- 31) Jin O, Sole MJ, Butany JW, Chia W-K, McLaughlin PR, Liu P, Liew CC: Detection of enterovirus RNA in myocardial biopsies from patients with myocarditis and cardiomyopathy using gene amplification by polymerase chain reaction. *Circulation* **82**: 8–16, 1990
- 32) 戸嶋裕徳: 特発性心筋症診断の手引き. 厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班昭和 57 年度研究報告集, 1983, pp13–15
- 33) Edwards WD, Holmes DR Jr, Reeder GS: Diagnosis of active lymphocytic myocarditis by end-myocardial biopsy: Quantitative criteria for light microscopy. *Mayo Clin Proc* **57**: 419–425, 1982
- 34) Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, Factor SM, Fallon JT, Fenoglio JJ, Olsen EGJ, Schoen FJ: Myocarditis: A histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol* **1**: 3–14, 1986
- 35) 村尾 覚, 小出 直: アルコール性心筋症の診断基準について. 厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班 昭和 49 年度研究報告集, 1975, pp104–109
- 36) Benjamin IJ, Schuster EH, Bulkley BH: Cardiac hypertrophy in idiopathic dilated congestive cardiomyopathy: A clinicopathologic study. *Circulation* **64**: 442–447, 1981
- 37) Unverferth DV, Magorien RD, Moeschberger ML, Baker PB, Fetters JK, Leier CV: Factors influencing the one-year mortality of dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* **54**: 147–152, 1984
- 38) Seko Y, Tsuchimochi H, Nakamura T, Okumura K, Naito S, Imataka K, Fujii J, Takaku F, Yazaki Y: Expression of major histocompatibility complex class I antigen in murine ventricular myocytes infected with Coxsackie virus B3. *Circ Res* **67**: 360–367, 1990