

心筋の局所厚み変化の非侵襲的計測による心筋障害の評価

杉村公史郎¹ 金井 浩¹ 中鉢 憲賢²
 塚原 保夫³ 小岩 喜郎⁴ 鎌田 英一⁴
 手塚 文明⁵

Noninvasive Evaluation of Cardiomyopathy by Measuring Thickness Change in Local Myocardium

Kohshiro SUGIMURA¹, Hiroshi KANAI¹
 Noriyoshi CHUBACHI², Yasuo TSUKAHARA³
 Yoshiro KOIWA⁴, Hideichi KAMADA⁴, and Fumiaki TEZUKA⁵

Abstract

In order to diagnose heart disease, we have developed a method for transcutaneously measuring and analyzing small velocity signals of the heart wall using ultrasound and conducted experiments *in vivo* clearly showing differences between results obtained from healthy human subjects and those obtained from patients with serious cases of doxorubicin cardiomyopathy. It is necessary to investigate the relationship between the above results obtained by noninvasive measurement and the pathological findings from actual myocardial tissue. Because it is highly invasive and imposes a high load, however, repeated biopsy in human patients is difficult. In this study, therefore, small velocity signals on both sides of the interventricular septum (IVS) were measured noninvasively, and change in thickness of the IVS during one cardiac cycle was evaluated for healthy rabbits (controls) ($n=5$) and rabbits with drug-induced cardiomyopathy after administration of anthracycline carcinostatic for periods of about 5 ($n=3$) and 10 weeks ($n=2$). The experimental results confirmed that average ratio of maximum change in thickness of the IVS during one cardiac cycle to thickness at the time of R-wave (ECG) decreased from 1/4 for controls to 1/8 for those medicated for about 10-weeks as total dose of anthracycline carcinostatic was increased. On the other hand, average percent damage of myocardial tissue in the IVS increased from 0.1% in the controls to 38.7% for the 10-week group. We therefore conclude that there is clear a relationship between measurement results obtained using ultrasound and the pathological findings.

Key Words

Doxorubicin cardiomyopathy, Heart wall vibration, Local myocardial thickening,
 Phased tracking, Ultrasonic transcutaneous measurement

1. はじめに

近年、悪性腫瘍に対する化学療法は飛躍的な進歩を遂げ、優れた抗癌剤が治療に頻繁に用いられるようになった。特に、アントラサイクリン (anthracycline) 系

薬剤の一つであるアドリアマイシン (adriamycin, : ADM (ドキシソルビシン, doxorubicin)) は腫瘍に対してすぐれた抑制効果を示し、急性白血病、悪性リンパ腫など血液系の腫瘍のほかに、乳癌、肺癌、消化器癌、骨肉腫、膀胱癌など固形癌に対しても広く用いられて

¹東北大学大学院工学研究科 電気・通信工学専攻, ²東北学院大学工学部電気工学科, ³東北大学大学院情報科学研究科, ⁴東北大学医学部第一内科, ⁵国立仙台病院臨床研究部 (Department of Electrical Engineering Graduate School of Engineering, Tohoku University 05 Aramaki-aza-Aoba, Aoba-ku, Sendai 980-8579, Japan, ²Department of Electrical Engineering Faculty of Engineering, Tohoku Gakuin University 1-13-1 Chuo, Tagajo-shi, Miyagi 985-0873, Japan, ³Graduate School of Information Sciences Tohoku University, 2-1-1 Katahira, Aoba-ku, Sendai 980-8577, Japan, ⁴First Department of Internal Medicine Tohoku University School of Medicine, 2-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai 980-8575, Japan, ⁵Department of Pathology Sendai National Hospital Medical Research Division, 2-8-8 Miyagino, Miyagino-ku, Sendai 983-0045, Japan)

(Received Feb 18, 1998; Accepted in final form Apr 13, 1998)

いる。ところが、ADMは大量あるいは少量であっても長期にわたって投与されねばならず、その間に副作用として、総投与量に依存した独特の心筋障害が生じるという臨床的厄介な問題を抱えている。それは、投与開始後早期段階での一時的な心電図の変化と、後期段階での不可逆的な心筋症である。心筋症は重症で、うっ血性心不全へと進展する。病因についてはDNAの合成阻害や過酸化産物による細胞膜の障害などの影響とされている¹⁾。このADMに対する有効な解毒薬はいまのところ存在せず、予防に重点を置かねばならない。そのため、一般に制癌剤が著効を示している、危険因子を加味してその投与量の減量あるいは投与の中止を余儀なくされることが多い²⁾³⁾。したがって、このような心臓疾患の場合、時間的因子を踏まえた病変の発生や可逆性の検討をするためには、心筋組織の局所的な病変部位について非侵襲的かつ繰り返し診断を行うことが必要である。さらに健常な被験者に関する計測診断結果と比較して、どのような差異が見られるか調べる必要がある。

このような背景が要因の一つとなり、筆者らのグループでは超音波を用いた心臓壁の微小運動の非侵襲的計測と解析により、心筋の収縮・弛緩特性の評価を行ってきた⁶⁾⁷⁾。その結果、ヒトの場合に関して健常者と特に重症の心筋症患者において、心臓壁の微小運動波形の解析結果に明確な差異が得られることを示した。この超音波による心筋の新しい診断法において診断基準を作り、新しい非侵襲的診断法として確立するためには、心筋組織の病理所見との対応関係を調べることが必要である。

病理学的診断を行う方法としては、心臓カテーテル検査と同様に経血管的に施行可能な心筋生検⁸⁾が用いられる。しかし、この方法はカテーテル式生検鉗子により心内膜下心筋を採取するため侵襲度が高く、患者への負担が大きく、繰り返し施行することが困難である。

そこで、本研究ではヒトと類似した心臓の構造を持ち、かつ取り扱いの容易な家兎を用いて、健常な場合(control) (n=5) と、ADMの投与期間が約5週間の場合(n=3) および約10週間の場合(n=2) を対象として、心筋障害が生じたと考えられる家兎について、

前述の超音波計測法による心臓壁の微小運動波形の計測を行い、算出した心筋の局所厚み変化から心筋の収縮・弛緩特性について評価を行った。

さらに健常な家兎とADMを投与した家兎の心筋病理組織標本についても観察と比較を行った。病理組織標本の観察の目的は、組織学的、細胞学的な障害像の発見とその病変の性状や部位を明らかにすることであり、また障害の可逆性・不可逆性について形態学的に解析し、病因との関連を明確にすることにある。本研究では心筋組織全体における病変部位の割合について、定性的な病理所見、および定量的な面積比について評価を行った。

このように心筋の局所厚み変化と実際の心筋組織病理所見を定量的に比較し、両者の対応関係についても検討を行って、本非侵襲的計測法が臨床応用可能であることを示す。

2. 心臓壁の厚み変化算出の原理

2.1 心臓壁の微小振動速度波形の計測

本手法⁶⁾⁷⁾では拍動で大きく動いている心臓壁の収縮・弛緩特性を評価するために、まず心室中隔壁内の右心室側から左心室側にかけて等間隔に N 個の対象反射体を設定する。超音波パルス超音波プローブを用いて胸壁上から心臓壁に向かって送信し、その反射信号を同一の超音波プローブを用いて受信する。受信信号の検波出力の振幅・位相の両者を用いて各対象反射体における胸壁からの深さ方向の位置変位 $x_i(t)$ ($i=1, \dots, N$) を高精度にトラッキングし、各対象反射体における微小運動速度波形 $v(x_i; t)$ を同時に計測する。その超音波による独自の *in vivo* 計測の原理⁶⁾⁷⁾の概要について以下に述べる。

従来の血流速度のドプラ計測においては、血管壁がほとんど変位しないため、超音波プローブから血管壁までの距離が時間的に一定ではあるが、心臓壁の微小運動計測では心臓が拍動に伴って大きく動作するため、プローブと心臓壁までの距離が時間と共に大きく変化する。そこで心臓壁内に設定した対象反射体の位置の高精度なトラッキングが必要となる。このとき、対象反射体からの検波波形 $y(x_i; t)$ に対して、 ΔT 秒後には対象が、 δ_x だけ移動したと仮定すると、相続く

検波波形 $y(x_i; t)$ と $y(x_i + \delta_x; t + \Delta T)$ に関して、雑音による影響を軽減するため、振幅は変化せず位相のみが、 $\Delta\theta(\delta_x)$ だけ変化したものとすれば、2つの波形間の整合をとったときの整合誤差 $\alpha(\Delta\theta(\delta_x); \delta_x)$ は次式で与えられる。

$$\alpha(\Delta\theta(\delta_x); \delta_x) = \frac{\sum_{x=x_i(t)-\Delta x}^{x_i(t)+\Delta x} |y(x+\delta_x; t+\Delta T) - e^{j\Delta\theta(\delta_x)} y(x; t)|^2}{\sum_{x=x_i(t)-\Delta x}^{x_i(t)+\Delta x} \frac{1}{2} \{|y(x+\delta_x; t+\Delta T)|^2 + |y(x; t)|^2\}} \quad (1)$$

(1) 式の右辺の分子では1つ前の時点での対象反射体の位置変位 $x_i(t)$ のまわりの $2\Delta x$ の範囲に関して、2つの波形間の差の二乗和を計算している。また、それを(1)式の分母で求めた2つの波形の平均パワーで割ることにより整合誤差を正規化している。ここで、この整合誤差 $\alpha(\Delta\theta(\delta_x); \delta_x)$ を最小にする δ_x を求める必要がある。ある δ_x に対して、 $\alpha(\Delta\theta(\delta_x); \delta_x)$ を最小にする $\Delta\theta(\delta_x)$ を求めるために、 $\alpha(\Delta\theta(\delta_x); \delta_x)$ を、 $\Delta\theta(\delta_x)$ で偏微分した式を零とおくことによって、 $\alpha(\Delta\theta(\delta_x); \delta_x)$ を最小にする最適な $\Delta\theta(\delta_x)$ は、

$$\exp(j\Delta\theta(\delta_x)) = \exp(j\angle C(\delta_x)) \quad (2)$$

と得られる。ここで、 $C(\delta_x)$ は次式で与えられる複素相互相関である。

$$C(\delta_x) = \sum_{x=x_i(t)-\Delta x}^{x_i(t)+\Delta x} y^*(x; t) \cdot y(x+\delta_x; t+\Delta T) \quad (3)$$

また、 $\angle C(\delta_x)$ は複素数 $C(\delta_x)$ の位相を、 $*$ は複素共役を表す。

さらに上記の計算を、ある範囲内で δ_x を変更してそのつど求め、その中で最小の整合誤差となる $\hat{\delta}_x$ とそのときの $\hat{\Delta\theta}(\hat{\delta}_x)$ を算出する。その結果得られた $\hat{\Delta\theta}(\hat{\delta}_x)$ を用いると、この区間 ΔT での平均速度 $\hat{v}(t + \Delta T/2)$ を次式によって算出できる。

$$\hat{v}\left(t + \frac{\Delta T}{2}\right) = -c_0 \frac{\hat{\Delta\theta}(\hat{\delta}_x; x_i; t)}{2\omega_0 \Delta T} \quad (4)$$

ここで、 ΔT は超音波パルス送信間隔、 $\omega_0 = 2\pi f_0$ は送信した超音波パルスの中心角周波数、 c_0 は超音波の縦波伝搬速度で、生体内では約 1540 m/s と仮定している。

2.2 心筋の局所厚み変化算出の原理

次に、心筋の局所厚み変化 $\Delta h_i(t)$ の算出原理⁷⁾について以下に述べる。

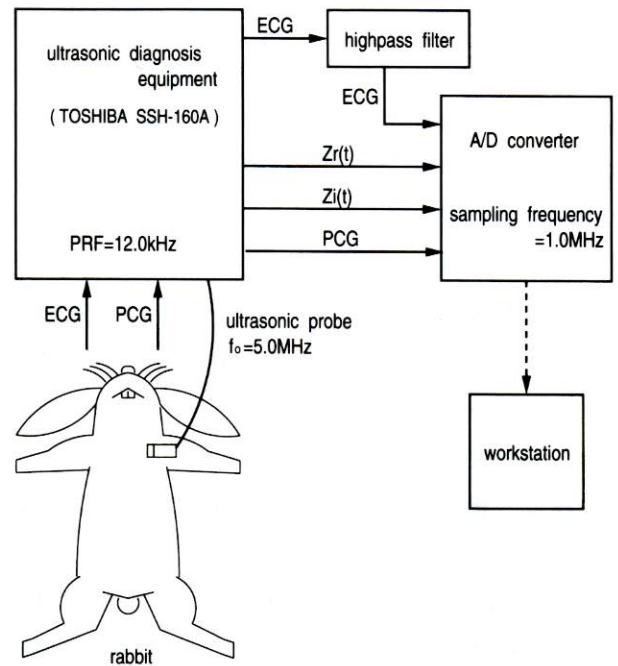


Fig.1 System used to measure small velocity signals on the heart wall of rabbits.

対象反射体の位置変位 $\hat{x}_i(t)$ はその瞬時速度 $\hat{v}(x_i; t + \frac{\Delta T}{2})$ を計測し、時間積分することにより算出できる。

$$\hat{x}_i(t) = \hat{x}_i(t - \Delta T) + \hat{v}\left(x_i; t + \frac{\Delta T}{2}\right) \Delta T \quad (5)$$

さらに拡張末期付近で1本の超音波ビーム上に0.75 mm 間隔で設定された各対象反射体の位置変位 $\hat{x}_i(t)$ と、その隣接した右心室側の対象反射体の位置変位 $\hat{x}_{i-1}(t)$ 間の差から、その間の心筋の局所厚み変化 $\Delta h_i(t)$ を算出する。

$$\Delta h_i(t) = \hat{x}_i(t) - \hat{x}_{i-1}(t) \quad (6)$$

この操作によって、 $\hat{x}_i(t)$ の空間差分をとり、厚み $\hat{x}_i(t) - \hat{x}_{i-1}(t)$ の時間変化を各対象点 i の周囲の心筋の局所ごとに算出することは、心臓壁の併進運動成分 $\hat{x}_{i-1}(t)$ を除去し、収縮弛緩に伴う心筋内の局所厚み変化を求めることを意味する。

3. 心臓壁の微小運動の *in vivo* 計測

3.1 *in vivo* 計測システム

Fig.1 に本実験で用いた家兎の心臓壁の微小運動速度の *in vivo* 計測システムの構成を示す。まず、超音波診断装置の超音波プローブから心臓壁に垂直に1本の超音波パルスを送信する。プローブは、5.0 MHz セク

タ型プローブを用いている。また繰返し周期は $\Delta T = 83 \mu s$ に設定している。これは家兎の胸壁上から心臓壁までの深さが約 50 mm 未満とヒトの場合に比べて浅いためであるが、なお計測部位までの超音波パルス信号の往復伝搬時間よりも大きい値である。心臓壁で反射した超音波パルスを再び同一のプローブで受信後、直交検波して実部 $Z_r(t)$ と、虚部 $Z_i(t)$ に分離し、標準化周波数 1 MHz, 12 bit で A/D 変換を行う。標準化したデータは、ワークステーションに転送して心筋の局所厚み変化 $\Delta h_i(t)$ の算出を行う。

Fig. 2 で健全な家兎心臓の長軸 B モード像を示す。超音波ビームを心臓壁のうち、その変位が比較的小さい心室中隔壁 (IVS) に対して垂直に照射させ、心筋層内の右心室側から左心室側にかけて 0.75 mm 間隔に 4 つの対象点を設定している。

3.2 家兎における心筋の局所厚み変化の計測結果

心臓壁の微小運動の計測結果を、Fig. 3 は健全な家兎について、ADM を投与した家兎については Fig. 4 に投与期間約 5 週間のデータを、Fig. 5 に投与期間約 10 週間のデータをそれぞれ示す。Fig. の上より (a),

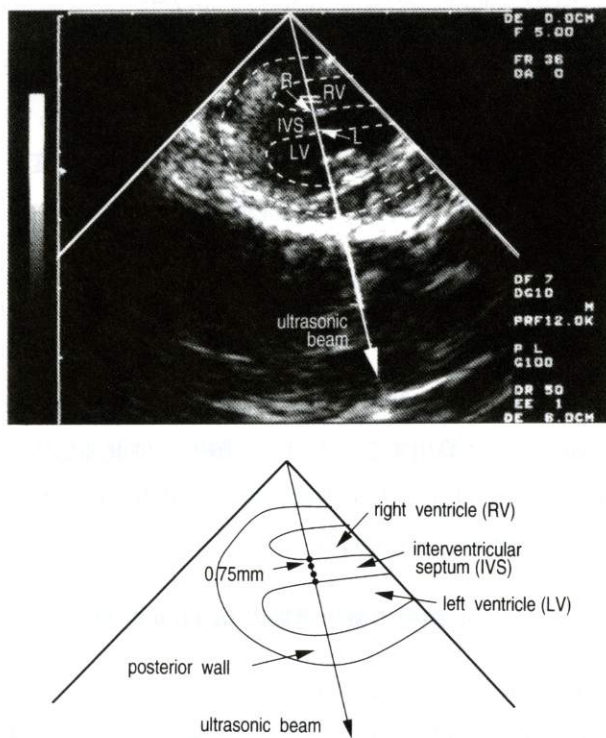


Fig. 2 B-mode longitudinal-axis image of the interventricular septum (IVS) in a healthy rabbit (control). Direction of ultrasound beam was adjusted during the measurement process.

(b), (c) はそれぞれ M モード像, 心電図 (ECG), 心音図 (PCG) である。M モード上において、上から右心室 (RV), 心室中隔壁 (IVS), 左心室 (LV) を示す。心臓の拍動によって左心室が一周期中において拡張・収縮を繰返していることが確認できる。Fig. 中 (d) は心臓壁の微小運動速度波形 $\hat{v}(x_i; t)$ である。心室中隔壁に対して垂直に照射した超音波ビーム上において、心筋層の右心室側から左心室側にかけて 0.75 mm 間隔に設定した 4 つの対象点それぞれについて速度の算出を行い、すべて重ねて表示している。この 4 つの速度波形 $\hat{v}(x_i; t)$ のそれぞれについて時間積分したものが、心臓壁の瞬時的な位置変位 (トラッキング軌跡) $\hat{x}(t)$ であり、M モード像上にそれぞれ重ねて表示している。さらに、それぞれのトラッキング軌跡から最も右心室側 (図中では最も上) の位置変位 $\hat{x}_1(t)$ を引いた結果が、Fig. 中 (e) の心筋の厚み変化 $h_i(t) = \hat{x}_1(t) - \hat{x}_i(t)$ である。いずれの場合においても壁が収縮期には厚くなり、拡張期には薄くなっていることがわかる。このことからヒトの場合と同様に家兎の場合についても本超音波計測により、心筋の収縮・弛緩

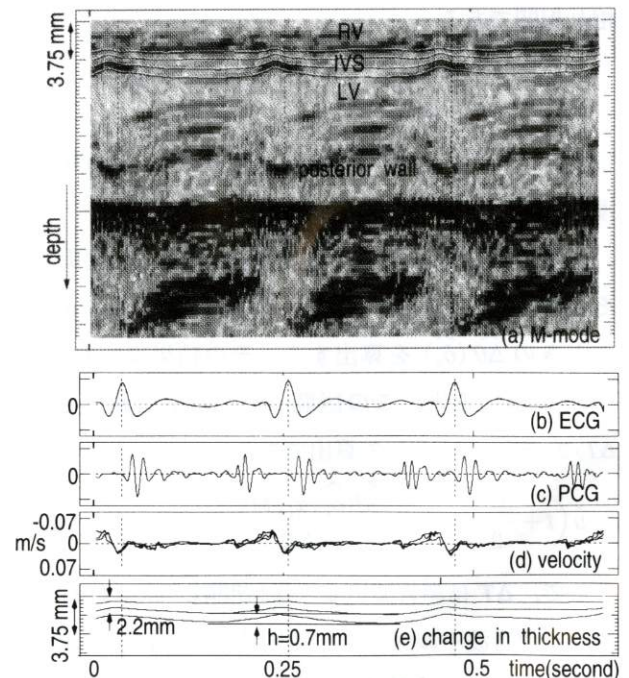


Fig. 3 Results of in vivo measurement of change in thickness of the interventricular septum (IVS) in healthy rabbits (controls). (a) M-mode image and tracking $\hat{x}_i(t)$. (b) ECG. (c) PCG. (d) Small velocity signals $\hat{v}_i(x_i, t)$. (e) Change in thickness of heart wall $h_i = \hat{x}_1(t) - \hat{x}_i(t)$ ($i = 1, 2, 3, 4$).

特性の時間領域における評価が可能であることが示された。

次に、心筋の局所厚み変化の算出結果を **Table 1** に示す。トラッキングを行った心筋3層全体の厚み約 $2250\mu\text{m}$ (R波時点における値) に関して、心筋の厚み変化幅 $h_i(t)$ は、健常な家兎の場合 ($n=5$)、平均約 $580\mu\text{m}$ であった。一方、ADMの投与を行った家兎については、健常な家兎について計測により得られた微小運動波形と一心周期中において類似した形状を表示している。しかし、ADMの投与期間が約5週間の家兎の場合 ($n=3$)、変化幅が平均約 $510\mu\text{m}$ 、さらに投与期間が約10週間の家兎の場合 ($n=2$) においては、変化幅が平均約 $290\mu\text{m}$ となり、ADMの総投与量が増加するにつれて壁厚の変化幅が減少していることがわかる。また、心筋3層全体に対する厚み変化幅の割合については、健常な場合の約 $1/4$ からADMの総投与量が増加するにつれて約 $1/5\sim 1/8$ に減少していることもわかる。さらにトラッキングを行った心筋層について、右心室側・中間・左心室側の3層に分割し、

各層ごとの心筋の局所厚み変化 $\Delta h_i(t)$ の変化幅の最大値を **Table 1** に示す。この表から左心室側および中間の層の厚み変化幅がADMの総投与量の増加に伴って、減少していることがわかる。この結果、ADMを投与した家兎心筋層の局所的な部位の中で特に左心室側において何らかの病変が発生し、そのために収縮・弛緩特性に異常が生じていることが推察できる。

Table 1 Calculation of Results of Local Change in Thickness of the Interventricular Septum (IVS) Using Ultrasound (right) and Average Ratio of Maximum Change in Thickness of the IVS During One Cardiac Cycle to Thickness at the Time of the R-Wave (ECG) (left) ADM indicates Adriamycin.

	Local Change in Thickness of IVS (μm)			
	All Layers	LV side	Middle	RV Side
Control	$\frac{580\mu\text{m}}{2250\mu\text{m}} \cong \frac{1}{4}$	$210\mu\text{m}$	$210\mu\text{m}$	$160\mu\text{m}$
ADM 5 Weeks	$\frac{510\mu\text{m}}{2250\mu\text{m}} \cong \frac{1}{5}$	$130\mu\text{m}$	$230\mu\text{m}$	$150\mu\text{m}$
ADM 10 Weeks	$\frac{290\mu\text{m}}{2250\mu\text{m}} \cong \frac{1}{8}$	$40\mu\text{m}$	$90\mu\text{m}$	$160\mu\text{m}$

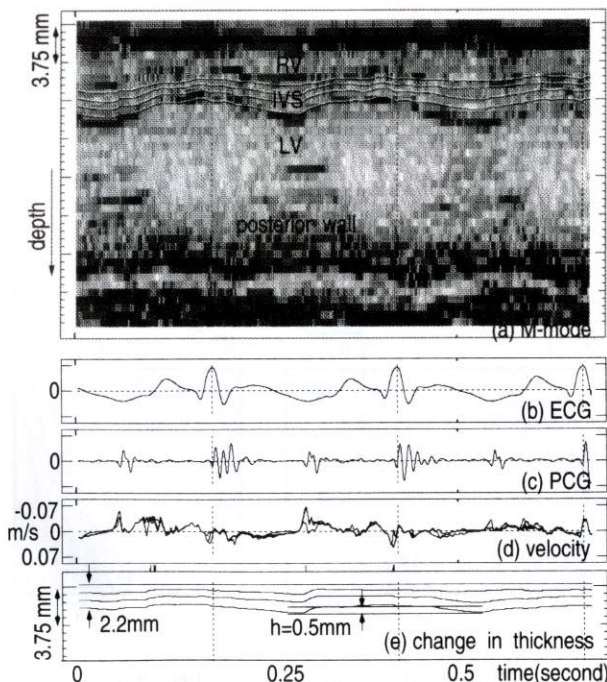


Fig. 4 Results of in vivo measurement of change in thickness of the interventricular septum (IVS) of rabbits after administration of Adriamycin for about 5 weeks. (a) M-mode image and tracking $\hat{x}_i(t)$. (b) ECG. (c) PCG. (d) Small velocity signals $\hat{v}_i(x_i, t)$. (e) Change in thickness of heart wall $h_i = \hat{x}_i(t) - \hat{x}_i(t)$ ($i=1, 2, 3, 4$).

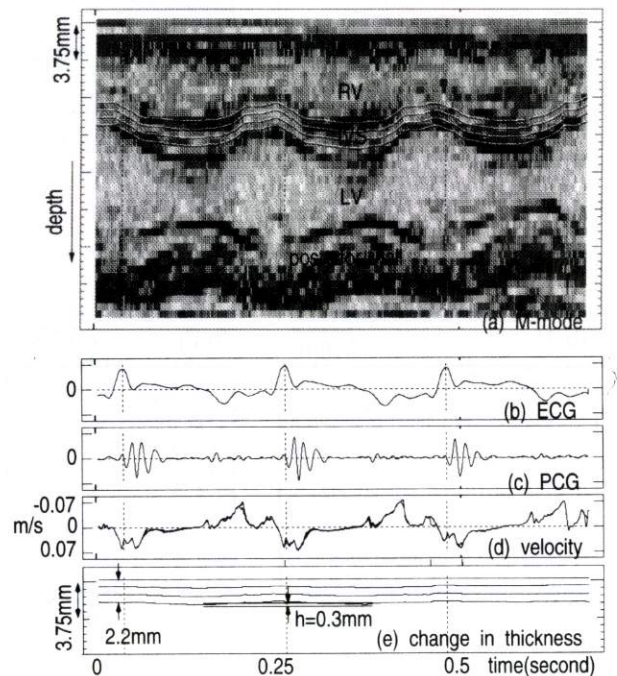


Fig. 5 Results of in vivo measurement of change in thickness of interventricular septum (IVS) of a rabbit after administration of Adriamycin for about 10 weeks. (a) M-mode image and tracking $\hat{x}_i(t)$. (b) ECG. (c) PCG. (d) Small velocity signals $\hat{v}_i(x_i, t)$. (e) Change in thickness of heart wall $h_i = \hat{x}_i(t) - \hat{x}_i(t)$ ($i=1, 2, 3, 4$).

3.3 心筋病理組織標本との定量的比較

作製した家兎心室中隔壁の病理組織標本について、まず一般染色法であるヘマトキシリン・エオシン (HE; hematoxylin-eosin) 染色を施した結果を Fig. 6 に示す。(a) は健全な家兎、(b), (c) はそれぞれ ADM を約 5 週間、約 10 週間投与した家兎における標本である。ここで、(a-1), (b-1), (c-1) は心室中隔壁の右心室側から左心室側にかけての全体像の標本を、(a-2), (b-2), (c-2) はさらにその一部分を 10 倍に拡大した標本を示している。HE 染色は、細胞中の主に核を青藍色に、細胞質を赤～淡赤色へと選択的に染め分けるもので、細胞組織構造の全体像の観察、把握には欠かせない染色法である。標本観察結果については、Fig. 6 (a-2) の健全な家兎の場合、赤色に染色した心筋細胞が、高密度に分布していることが確認できる。

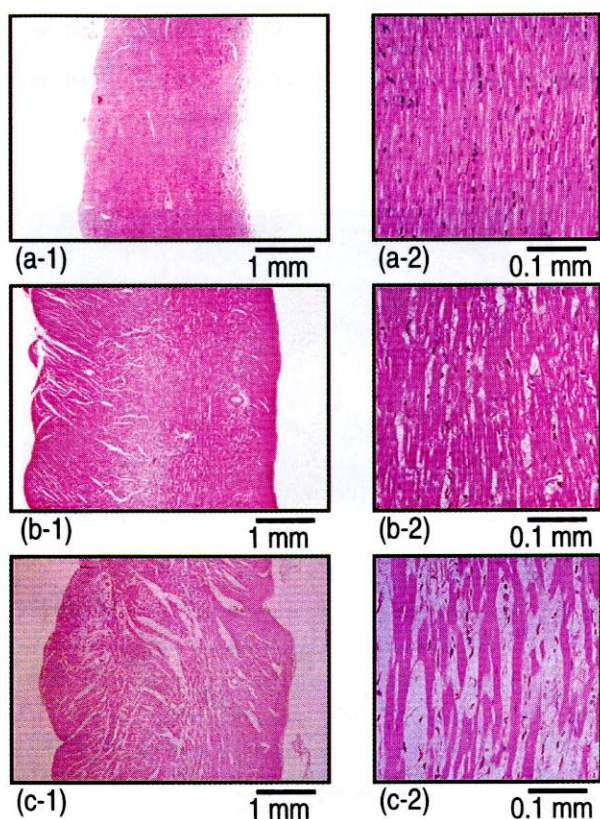


Fig. 6 Pathological specimen of cardiac muscle tissue in the interventricular septum (IVS) of a rabbit (HE stain). (a-1) Healthy subject (control) ($\times 6.6$) (a-2) Healthy subject (control) ($\times 66$). (b-1) The subject after administration of Adriamycin for about 5 weeks ($\times 6.6$); (b-2), for about 5 weeks ($\times 66$); (c-1), for about 10 weeks ($\times 6.6$); and (c-2), for about 10 weeks ($\times 66$).

一方、ADM を投与した家兎の場合、Fig. 6 (b-2) 約 5 週間投与、さらに Fig. 6 (c-2) 約 10 週間投与へと ADM の総投与量が増加するにつれ、心筋細胞の密度が減少し、細胞の消失した部分が增大していくことが分る。このような結果が生じる要因としては、ADM の副作用により心筋細胞内に空胞が形成され、さらに空胞の増数と増大に伴って心筋細胞が崩壊したためであると推察される⁹⁾。

次に特殊染色法のうち、生体の支持組織である結合組織を他の組織と区別するための染色法の一つであるエラスティカ・マッソン (EM; elastica-masson) 染色を施した標本について、Fig. 6 の場合と同様の形式で Fig. 7 に示す。HE 染色標本と同様に ADM を投与した家兎の標本において、心筋細胞内に空胞が形成され心筋細胞が壊死に陥り、そのため心筋細胞の局所的な

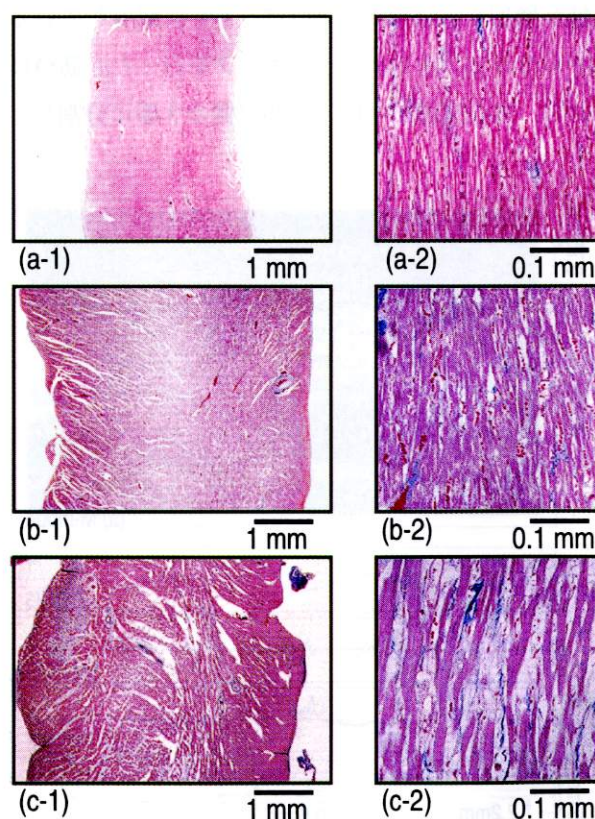


Fig. 7 Pathological specimen of cardiac muscle tissue from the interventricular septum (IVS) of a rabbit (EM stain). (a-1) Healthy rabbit (control) ($\times 6.6$). (a-2) The same rabbit (control) ($\times 66$). (b-1) The subject after administration of Adriamycin for about 5 weeks ($\times 6.6$); (b-2), for about 5 weeks ($\times 66$); (c-1), for about 10 weeks ($\times 6.6$); and (c-2), for about 10 weeks ($\times 66$).

脱落果が生じている。さらにその脱落果において、緑色に染色された部分が存在するが、これはEM染色法が結合組織の中の膠原線維を緑色に染めるためである。ADMの総投与量の増加に伴って膠原線維の増加、すなわち線維化が生じる。このように病理組織標本の観察結果から、ADMを投与した家兎の心筋細胞が、総投与量が増大するにつれ空胞変性および壊死に陥り、線維化を起こしていることが確認される。その結果、心筋病変の発生に伴って増加した膠原線維が、心筋細胞のような伸縮性をもたないために局所心筋の収縮・弛緩特性を失わせることになる。

さらに、これらの所見と超音波による心臓壁の微小運動速度計測結果との比較を行うためには、病理所見の定量的な評価を行う必要がある。そのため心室中隔壁全体像の標本において、心筋組織全体の面積に対する病変部位の面積の割合について評価を行った。結果を空胞、線維化についての病理所見と合わせてTable 2に示す。この表からADMの総投与量の増加に伴って、病変部位の割合が増加していることが定量的に確認できる。また心室中隔壁の特に左心室側および中間の層において、病変部位の発生が多く観察されたことで、超音波による心臓壁の微小運動計測結果から算出した心筋の局所厚み変化の結果と対応していることがわかる。

以上により、本超音波計測の結果と、病理組織標本観察による結果との比較から、両者に局所心筋の収縮・弛緩特性において対応関係のあることが示された。

4. 結 語

本論文では、家兎を対象として、心臓壁の微小運動速度を超音波を用いて非侵襲的に計測することにより心筋組織の収縮・弛緩特性の評価が可能であることを示した。また、実際の心筋組織の病理所見との詳細な比較を行い、心臓壁局所の機能診断への適用の可能性

Table 2 Average Percent Damage for Each Local Myocardial Tissue in the Interventricular Septum (IVS), and the Pathological Findings.

	Pathological Findings		Percent Damage			
	Vacuolation	Fibrosis	All Layers	LV Side	Middle	RV Side
Control	—	—	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%
ADM 5 Weeks	+	—	5.8%	9.4%	4.5%	3.6%
ADM 10 Weeks	+++	+++	38.7%	57.4%	44.8%	13.8%

を示した。

東北厚生年金病院長（東北大学名誉教授）の田中元直先生には、日頃より御討論頂きましたことを感謝致します。

なお、本研究の一部は「トヨタ先端科学技術研究助成プログラム」の助成による。

文 献

- 1) 山村雄一, 吉利 和: 最新内科学大系第32巻 心筋症と心筋炎<循環器疾患4>. 東京, 中山書店, 1991: 335-343.
- 2) 砂原茂一, 植木昭和: 臨床薬物治療学体系19 腫瘍. 東京, 情報開発研究所, 1991: 42-45.
- 3) 児玉和久, 土師一夫, 堀 正二: 臨床から見た心筋細胞障害—虚血から心不全まで—. 東京, 科学評論社, 1990: 311-318.
- 4) T.J. プリーストマン: 癌化学療法入門. 東京, シュプリンガー・フェアラーク東京株式会社, 1991: 43-45.
- 5) 前川昭彦, 林 裕造: 毒性試験講座5 毒性病理学. 東京, 地人書館, 1991: 67-73.
- 6) Kanai H, Sato M, Koiwa Y, et al: Transcutaneous Measurement and Spectrum Analysis of Heart Wall Vibrations. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 1996; 43: 791-810.
- 7) Kanai H, Hasegawa H, Chubachi N, et al: Noninvasive Evaluation of Local Myocardial Thickening and Its Color-coded Imaging. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 1997; 44: 752-768.
- 8) 山村雄一, 吉利 和: 最新内科学大系第29巻 循環機能検査法<循環器疾患1>. 東京, 中山書店, 1991: 314-324.
- 9) Sparano, B.M., Gordon, G., Hall, C., et al: Safety Assessment of a New Anticancer Compound, Mitoxantrone, in Beagle Dogs: Comparison with Doxorubicin. II. Histologic and Ultrastructural Pathology. *Cancer Treatment Reports* 1982; 66: 1145-1158.