

**AUTOPSY STUDY OF SMALL CARDIAC SCARS IN JAPANESE MEN
WHO LIVED IN HIROSHIMA, JAPAN AND HONOLULU, HAWAII**

広島および Honolulu に居住していた日本人男子の
心臓に認められた小癰痕に関する剖検調査

ARTHUR STEER, M.D.

SHIONG S. LEE, M.D.

G.N. STEMERMANN, M.D.

TSUTOMU YAMAMOTO, M.D. 山本 務

GEORGE G. RHOADS, M.D.

KELVIN K. LEE, Ph.D.



RADIATION EFFECTS RESEARCH FOUNDATION
財団法人 放射線影響研究所

A cooperative Japan - United States Research Organization
日米共同研究機関

RERF TECHNICAL REPORT SERIES

放影研業績報告書集

The RERF Technical Reports provide the official bilingual statements required to meet the needs of Japanese and American staff members, consultants, and advisory groups. The Technical Report Series is in no way intended to supplant regular journal publication.

放影研業績報告書は、日米専門職員、顧問、諮問機関の要求に応えるための日英両語による公式報告記録である。業績報告書は決して通例の誌上発表論文に代わるものではない。

The Radiation Effects Research Foundation (formerly ABCC) was established in April 1975 as a private nonprofit Japanese Foundation, supported equally by the Government of Japan through the Ministry of Health and Welfare, and the Government of the United States through the National Academy of Sciences under contract with the Department of Energy.

放射線影響研究所(元ABCC)は、昭和50年4月1日に公益法人として発足した。その経費は日米両政府の平等分担とし、日本は厚生省の補助金、米国はエネルギー省との契約に基づく米国学士院の補助金とをもって充てる。

AUTOPSY STUDY OF SMALL CARDIAC SCARS IN JAPANESE MEN WHO LIVED IN HIROSHIMA, JAPAN AND HONOLULU, HAWAII

広島および Honolulu に居住していた日本人男子の
 心臓に認められた小瘢痕に関する剖検調査

ARTHUR STEER, M.D.¹; SHIONG S. LEE, M.D.²; G.N. STEMMERMANN, M.D.²;
 TSUTOMU YAMAMOTO, M.D. (山本 務)¹; GEORGE G. RHOADS, M.D.²;
 KELVIN K. LEE, Ph.D.³

*RERF Departments of Pathology¹ and Epidemiology & Statistics³, and Honolulu Heart Study,
 National Heart, Lung, and Blood Institute, Kuakini Medical Center²*

放射線影響研究所病理部¹ および疫学統計部³, および Kuakini 医療センター国立心臓,
 肺臓血液研究所, Honolulu 心臓調査班²

SUMMARY

Japanese men long resident in Honolulu, Hawaii have significantly more ischemic heart disease, but significantly fewer small cardiac scars than men in Hiroshima, Japan. These scars occur in three forms: 1) small scars in the mural myocardium which account for the difference in frequency of small lesions in the two cities, and are of uncertain etiology; 2) areas of diffuse fibrosis in the papillary muscles. These are equally frequent in the two cities, and are associated with advancing age and sclerosis of papillary muscle arteries; and 3) focal scars in the papillary muscles. These are more frequent in Honolulu than Hiroshima. They are healed infarcts due to ischemic heart disease and are associated with a severe degree of extramural coronary artery sclerosis. Small mural myocardial scars, when present, are usually found in multiple sites, and are not related to age at death or heart weight. They are more common in the presence of sclerosis of intramural small arteries, but this association does not explain their more frequent occurrence in Hiroshima. There is no evidence that they are related to A-bomb radiation exposure.

INTRODUCTION

In a previous report, Stemmermann et al¹ showed that recent myocardial necrosis, large myocardial scars, and atherosclerosis of aorta and coronary arteries were significantly more

要 約

Hawaii 州 Honolulu 市に長期間居住した日本人男子には、広島男子に比べて虚血性心臓疾患が有意に多かったが、心臓の小瘢痕は有意に少なかった。これらの瘢痕の発生形態には次の3種類がある。1) 心筋壁の小瘢痕で、これは両市における小病変の頻度の差を説明するもので、病因は不明確である。2) 乳頭筋における瀰漫性線維症の領域。これらの頻度は両市とも同じで、加齢および乳頭筋動脈硬化症に随伴する。および3) 乳頭筋における限局性瘢痕。これらは広島より Honolulu に多い。これは、虚血性心疾患による梗塞が治癒したもので、高度の壁外冠動脈アテローム性動脈硬化症に随伴する。心筋壁の小瘢痕は、存在する場合は、普通多くの部位に認められ、死亡時年齢や心臓の重量には関係がない。それらは壁内小動脈硬化症がある場合に多いが、この関連は広島における高い頻度を説明するものではない。これらが原爆放射線被曝に関連があるという証拠は認められない。

緒 言

以前の報告の中で Stemmermann ら¹ は、母国(日本の広島)在住の日本人よりもハワイの Honolulu に長期間居住している日本人移住者の方が、新鮮心筋性壊

frequent and severe in Japanese migrants long resident in Honolulu, Hawaii than in those who remained in their mother country (Hiroshima, Japan). However, small myocardial scars (less than 0.5 cm in diameter in histologic sections) were more frequent in the men in Hiroshima. A study was undertaken to determine whether these small lesions were uniform in type, what significance might attach to the intercity differences in the frequency of these small scars and, if possible, what etiologic factors might be responsible for them.

MATERIAL AND METHODS

This analysis was restricted to 681 men who were born between 1 January 1900 and 31 December 1919, and who were studied at necropsy between 1965 and 1974. Added to the previous study¹ were 192 autopsy cases (Hiroshima 52, Honolulu 140).

The Hiroshima autopsy subjects are derived from the Life Span Study.² The necropsies are performed by the RERF pathology staff after permission has been obtained from the family of the deceased. The place of death might be a hospital, clinic, or private home.

The Honolulu Heart Study makes a daily survey of deaths in Honolulu hospitals and in the Medical Examiner's office to discover deaths among Japanese in Hawaii with appropriate birthdates. Permission for necropsy is the responsibility of each institution. If the patient dies at Kuakini Medical Center, the complete autopsy is performed by the pathology staff. If the autopsy is performed elsewhere, a member of the Kuakini staff attempts to participate in the dissection of the heart and great vessels. Most autopsies are completed within 12 hours of death. The necropsy effort is centered at Kuakini Medical Center because this institution has a predominantly Japanese medical staff and patient population, and is the source of the largest number of Hawaiian Japanese necropsy subjects.

The technical methodology was not changed, but it should be noted that, except for the first 75 Honolulu autopsies, the papillary muscles were transected, the blocks of tissue being cut parallel to the base of the heart without inclusion of the insertions of the chordae tendineae. The coronary arteries were opened longitudinally

死, 心筋大瘢痕および大動脈と冠状動脈のアテローム性動脈硬化症の頻度が有意に高く, また, 重篤であることを述べた。しかし, 心筋小瘢痕(組織学的切片では直径 0.5 cm 以下)の頻度は広島在住の男子においてそれ以上に高かった。これらの小病変の種類が一樣であるかどうか, これら小瘢痕の頻度と両市間の差異にはどのような意義があるか, そしてできれば, その病因が何であることを確認するためにこの調査が始められた。

材料および方法

この解析の対象は, 1900年1月1日から1919年12月31日の期間中に出生し, 1965年から1974年の間に剖検を受けた681人の男子に限定した。前回の調査¹に192の剖検例(広島52例, Honolulu140例)が追加された。

広島の剖検対象者は寿命調査集団から抽出された。² 剖検は, 遺族の許可を得た後放影研病理部職員によって行われた。死亡の場所は病院, 診療所, または自宅のいずれの場合もあった。

Honolulu 心臓調査班では, 所定の期間中に出生した Hawaii 居住の日本人の死亡例を求めて, Honolulu の病院および検死官事務所を毎日回って調査を行っている。剖検の許可は各施設が責任をもって入手することになっている。Kuakini 医療センターで死亡した場合は, 同センター病理部員によって完全な剖検が行われる。それ以外の医療機関で死亡した場合は, Kuakini 医療センターの職員が心臓および主要血管の解剖に参加するよう努める。大部分の解剖は死亡後12時間以内に完了している。Kuakini 医療センターでは医師団ならびに患者の大部分が日系人であり日系ハワイ人解剖症例が最も多いので, 同センターで解剖を実施するよう努力が払われる。

技術的な方法は変わっていないが, 最初の Honolulu 剖検例75例以外は臍索の付着部を含めず心底部に対して平行に組織塊を切断して乳頭筋を横に切開した。冠状動脈は縦に切開し, 米国心臓学会の写真

and the extent of atherosclerotic involvement was scored on a scale of 1 to 7 using the American Heart Association panel method.³ As in the previous study,¹ seven blocks of tissue were taken from the same sites in each heart. The histologic sections from each city were re-examined by two examiners to insure uniformity of readings.

To recapitulate briefly, the sample sites were:

- 1) anterior septum and anterior left ventricle,
- 2) lateral left ventricle including anterior papillary muscle,
- 3) posterior left ventricle including posterior papillary muscle,
- 4) right ventricle,
- 5) posterior leaflet of mitral valve with adjacent posterior left ventricle and atrium,
- 6) high interventricular septum including bundle of His,
- and 7) posterior interventricular septum.

Myocardial and papillary muscle scars as seen in histologic sections were recorded separately. Small myocardial scars were defined as areas of fibrosis in the mural myocardium of the ventricles which measured less than 0.5 cm without evidence of larger scars. Definite replacement of muscle fibers by fibrous tissue was required (Figure 1A); interstitial fibrosis was not accepted in this category. Subtypes of small myocardial scars were not identified. Fibrosis in the papillary muscles occurred in two distinct forms, as has been reported by others.⁴⁻⁶

Focal fibrosis of papillary muscle was sharply demarcated, separated from the endocardial surface by a rim or pallisade of intact muscle fibers, and usually occurred in the absence of nearby sclerosed arteries (Figure 1B). Diffuse fibrosis of papillary muscle was poorly demarcated, extended peripherally between muscle fibers and merged with endocardial connective tissue. It was prominently associated with sclerosed small arteries (Figure 1C). Both types of papillary muscle scars might coexist in the same papillary muscle and could still be distinguished from each other.

Sclerotic myocardial and papillary muscle small arteries had narrowed lumens, thick hyalinized or fragmented walls, duplication and disruption of the elastica, and marked increase in adventitia (Figure 1D). Comparison of the hearts of Hiroshima men exposed and not exposed to radiation at the time of the A-bomb failed to indicate any differences between the two groups.⁶ Radiation was therefore not a confounding factor in this intercity comparison.

パネル法を利用して動脈硬化の程度を1-7の等級別に評価した。³ 前回の調査と同様に,¹ 心臓の同じ部位から七つの組織切片を採った。判定の統一をはかるために、両市の組織切片は2人の研究員により再検査した。

簡単に要約するとサンプル採取部位は次の通りであった。1) 中隔前部および左心室前部, 2) 前乳頭筋を含む左心室側部, 3) 後乳頭筋を含む左心室後部, 4) 右心室, 5) 僧帽弁後尖およびその隣接左心室後部および心房, 6) ヒス束を含む心室間中隔高部, 7) 心室間中隔後部。組織切片に見られる心筋瘢痕および乳頭筋瘢痕は別個に記録された。心筋小瘢痕は、大瘢痕が存在しない0.5cm以下の心室心筋壁線維症の部分と定義した。筋線維が明確に線維組織と置き換えられていることが必要であつて(図1A)、間質線維化の場合はこの範疇に入れなかった。心筋小瘢痕の亜型まで細かく分類しなかった。別の研究者によって報告されているように、乳頭筋の線維症は二種類の異なる型で認められた。⁴⁻⁶

乳頭筋の限局性線維症は境界が明瞭で、正常筋線維の縁または柵によって心内膜面から分離されており、通常、近くに動脈硬化がない場合に発生した(図1B)。乳頭筋の瀰漫性線維は境界が明瞭でなく、筋線維の間に末梢方向に広がり心内膜結合組織と結合していた。これは硬化した小動脈と著明な関係を示した(図1C)。この二種類の乳頭筋瘢痕は同じ乳頭筋に同時に存在し、しかもなおそれぞれ識別することができた。

硬化した心筋および乳頭筋小動脈には、細い管腔、厚い硝子化または断裂した血管壁、弾力層の重複および崩壊、ならびに外膜の顕著な増殖が認められた(図1D)。広島在住の原爆被爆者と非被爆者の心臓を比較したが、両者の間に差異は認められなかった。⁶ 従つてこの両市間の比較調査において、放射線は影響をもたらす要因ではなかった。

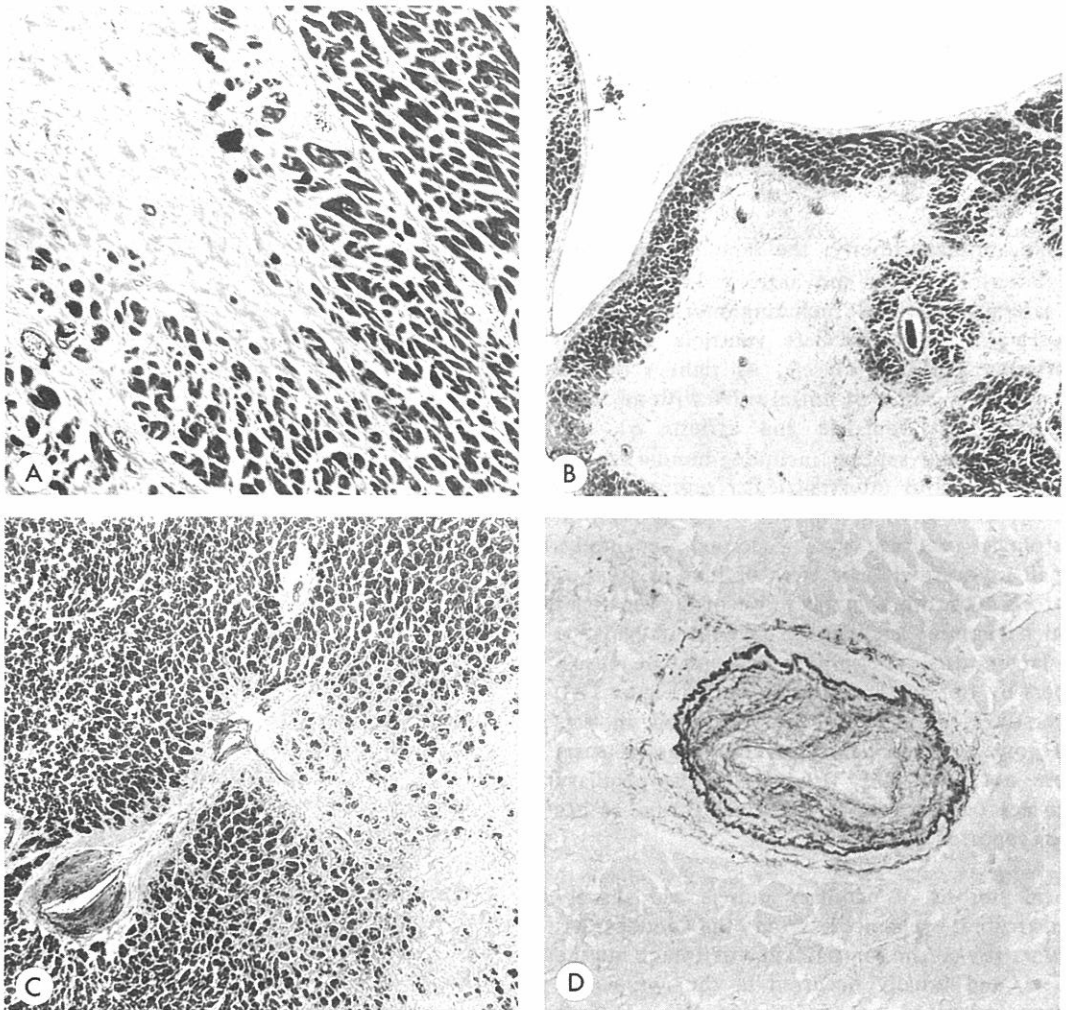


Figure 1 図 1

A. Small scar in mural myocardium. Note the fibrous replacement of myocardial fibers. Elastic & Trichrome stain ($\times 168$).

B. Focal fibrosis of a papillary muscle. Characteristically, it is separated from the endocardium by a rim of intact myocardial fibers. A nearby small artery is devoid of sclerotic change. Trichrome stain ($\times 40$).

C. Diffuse fibrosis of a papillary muscle. Note that it is poorly demarcated from the endocardial connective tissue. It is associated with a sclerosed small artery. Elastic & Trichrome stain ($\times 80$).

D. Sclerosis of a small artery of the papillary muscle. It has a narrow lumen. The wall is thick, hyalinized & fragmented. The elastic lamina are duplicated & disrupted. Verhoeffvan Gieson's elastic stain ($\times 126$).

A. 心筋壁の小瘢痕。心筋線維の線維性置換に注意。弾性および三色染色($\times 168$)。

B. 乳頭筋の限局性線維症。特徴としては、正常心筋線維の縁によって心内膜から隔離されている。近辺の小動脈には硬化性変化はない。三色染色($\times 40$)。

C. 乳頭筋の瀰漫性線維症。心内膜結合組織との境界は明確でないことに注意。小動脈硬化症と併在する。弾性および三色染色($\times 80$)。

D. 乳頭筋小動脈硬化症。管腔は細い。壁は厚く、硝子化し、断裂している。弾性薄層は重複し崩壊している。Verhoeffvan Gieson 弾性染色($\times 126$)。

RESULTS

The distribution of deaths by death certificate and autopsy causes of death is shown in Table 1, and by age at death in Table 2. Fatal ischemic heart disease is significantly more frequent in Honolulu subjects and they died at a younger age. The present autopsy study, based on a larger number of autopsies, shows no significant difference in distribution of causes of death or ages in the autopsy subjects when compared with the previous report.¹ In both cities, the autopsied group is representative of the total series of deaths with respect to age and certified cause of death, although the autopsy rate is significantly higher in Honolulu, except in the youngest age group.

The frequency of five lesions (small mural myocardial scars, diffuse and focal types of papillary muscle scars, sclerosis of mural myocardial arteries, and sclerosis of papillary muscle arteries) are compared in the two cities (Table 3) and by autopsy cause of death (Table 4), by age at death (Table 5), by heart weight (Table 6), and by severity of coronary atherosclerosis (Table 7). Small myocardial scars are two times more frequent in Hiroshima subjects, whereas the focal type of papillary muscle scar and sclerosis of papillary muscle arteries are more

結 果

死亡診断書および剖検に基づく死因による死亡例数の分布は表1に示されており、死亡時年齢による死亡数の分布は表2に示されている。致命的な虚血性心臓疾患はHonolulu居住の対象者の方に有意に多く、しかも死亡時年齢が若い。多数の剖検に基づいているこの剖検調査では、以前の報告書¹と比較しても剖検対象者の死因および年齢の分布において有意な差は認められない。剖検率は最年少層以外はHonolulu居住者の方が高いが広島・Honoluluいずれの市においても、剖検調査を行った集団は年齢および死亡診断書の死因に関して死亡者全体を代表するものである。

5種類の病変(心筋壁の小瘢痕、瀰漫性および限局性の乳頭筋瘢痕、心筋壁動脈硬化症、乳頭筋動脈硬化症)は、市別(表3)、剖検に基づく死因別(表4)、死亡時年齢別(表5)、心臓の重量別(表6)、および冠状動脈のアテローム性硬化症の程度別(表7)に比較を行った。心筋小瘢痕の頻度は広島の対象者の方が2倍高いが、限局性の乳頭筋瘢痕および乳頭筋動脈硬化症の頻度はHonoluluの対象者の方が高い。

TABLE 1 DISTRIBUTION OF DEATHS AND AUTOPSY CASES BY CERTIFIED CAUSE OF DEATH AND CITY

表1 死亡者数および剖検症例数の分類: 死亡診断書による死因および市別

Cause of Death	Hiroshima				Honolulu			
	Deaths		Autopsies		Deaths		Autopsies	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Ischemic Heart Disease	99	7.8	14	5.8	404	29.2	112	25.6
Cerebral Vascular Disease	243	19.2	44	18.1	144	10.4	46	10.5
Cancer	394	31.1	83	34.2	424	30.7	127	29.0
Other	531	41.9	102	42.0	410	29.7*	153	34.9*
Total	1267	100.0	243	100.0	1382	100.0	438	100.0

Excludes 2 cases in Hiroshima and 46 cases in Honolulu with unknown cause of death (For each cause of death, the proportion of deaths autopsied is significantly ($P < 0.01$) higher in Honolulu).

* χ^2_3 test significant at $P < 0.05$ for difference in proportion of autopsies by cause of death for Honolulu due to excess autopsies in other causes of death category. No statistically significant intercity difference in the proportion of autopsies for any cause of death in Hiroshima.

死因不明の症例—広島2例, Honolulu 46例—を除く(各死因とも、剖検を受けた死亡例数の割合はHonoluluの方が有意に($P < 0.01$)高い。)

* 他の死因における剖検率の過剰により、 χ^2_3 検定はHonoluluにおける死因別剖検数の割合の差について $P < 0.05$ で有意である。広島においてはどの死因についても剖検数の割合における両市間の差は統計的に有意でない。

TABLE 2 DISTRIBUTION OF DEATHS AND AUTOPSY CASES BY AGE AT DEATH AND CITY

表 2 死亡者数および剖検症例数の分類：死亡時年齢・市別

Age at Death	Hiroshima				Honolulu			
	Deaths		Autopsies		Deaths		Autopsies	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
45-49	22	1.7	9	3.7	45	3.2	13	3.0
50-54	90	7.1	20	8.2	229	16.0	84	19.2
55-59	200	15.8	34	14.0	338	23.7	114	26.0
60-64	383	30.2	73	30.0	362	25.3	108	24.7
65-69	413	32.5	75	30.9	330	23.1	90	20.5
70+	161	12.7	32	13.2	124	8.7	29	6.6
Total	1269	100.0	243	100.0	1428	100.0	438	100.0

There is no statistically significant intracity difference in the proportion of autopsies for any age group (χ^2).

For ages 50-54 ($0.05 < P < 0.01$), and ages 55-59, 60-64, and 65-69 ($P < 0.01$), the proportion of deaths autopsied is significantly higher in Honolulu.

いずれの年齢群についても、それぞれの市内の剖検割合に統計的に有意な差はない (χ^2).

50-54歳 ($0.05 < P < 0.01$) および 55-59歳, 60-64歳, 65-69歳 ($P < 0.01$) の年齢群においては、剖検を受けた例の割合は Honolulu の方が有意に高い。

TABLE 3 SMALL MYOCARDIAL SCARS AND SMALL ARTERY SCLEROSIS IN 243 HIROSHIMA AND 438 HONOLULU AUTOPSIES

表 3 広島市の剖検 243例, Honolulu の剖検 438例における心筋小癰痕および小動脈硬化症

	Hiroshima		Honolulu		Intercity Test (χ^2)
	No.	%	No.	%	
Scars					
Myocardial	104	52.0	71	24.1	**
Papillary muscle					
Diffuse	129	54.9	246	56.2	NS
Focal	22	9.3	103	23.6	**
Small Artery Sclerosis					
Myocardial	136	56.0	227	51.8	NS
Papillary muscle	163	67.1	360	82.8	**

Scars of myocardium are areas of fibrosis less than 0.5 cm in any dimension in absence of larger scars (myocardial infarction). Percentages based on available number of cases without large scars.

There are 21 autopsies in Hiroshima and 62 in Honolulu with both diffuse and focal types papillary muscle scars which have been counted under both headings. Excludes 8 cases in Hiroshima for inadequate papillary muscle specimen for evaluation.

NS, not significant; ** $P < 0.01$

心筋癰痕は、大癰痕（心筋梗塞）が存在しない場合で、いかなる測定角度からも 0.5 cm 以下の線維症が認められる部位を指す。百分率は大癰痕のない例数を基に定める。

瀰漫性および限局性乳頭筋癰痕が共に認められる剖検例は広島で 21, Honolulu で 62 あり、各例をそれぞれの項目に入れて数えた。評価するのに十分な量の乳頭筋標本がない広島 8 症例は除外した。

NS 有意でない: ** $P < 0.01$

TABLE 4 DISTRIBUTION OF PAPILLARY MUSCLE SCARS AND SMALL ARTERY SCLEROSIS BY AUTOPSY CAUSE OF DEATH AND CITY

表 4 乳頭筋癭痕および小動脈硬化症の分類：剖検に基づく死因・市別

Cause of Death ^b	Hiroshima				Honolulu			
	Papillary Muscle Scars (%) ^a		Small Artery Sclerosis (%)		Papillary Muscle Scars (%) ^a		Small artery Sclerosis (%)	
	Diffuse (129)	Focal (22)	Myocardium (136)	Papillary Muscle (163)	Diffuse (246)	Focal (103)	Myocardium (227)	Papillary Muscle (360)
IHD	53.3	46.7	75.0	53.3	52.9	62.7	59.8	75.5
CVD	58.7	4.3	59.6	80.4	60.9	10.9	54.3	89.1
Cancer	64.0	5.8	62.9	77.9	63.3	7.0	43.0	86.7
Other	43.5	8.2	43.2	56.5	51.0	15.3	52.9	80.2
Test ^c	NS	**	NS	NS	NS	**	NS	*

^aThere are 21 autopsies in Hiroshima and 62 in Honolulu with both diffuse and focal types papillary muscle scars counted under both headings.

^bExcludes those cases with unknown autopsy cause of death (3 in Hiroshima; 5 in Honolulu).

Number in parentheses indicates number of autopsies.

^cTest for the group of IHD vs the remainder; NS, not significant; * $0.01 < P < 0.05$; ** $P < 0.01$.

a 瀰漫性および限局性乳頭筋癭痕が共に認められる剖検例は広島で21, Honoluluで62あり、各例はそれぞれの項目で別々に数えられた。

b 剖検で死因が不明の症例は除外してある。(広島3, Honolulu 5)

括弧内の数字は剖検数を示す。

c 虚血性心疾患群対残りの例についての検定: NS 有意でない; * $0.01 < P < 0.05$; ** $P < 0.01$ 。

frequent in Honolulu men. Diffuse type papillary muscle scars and sclerosis of mural myocardial arteries are of similar frequency in the two cities.

The relation of papillary muscle scars, and sclerosis of mural myocardial and papillary muscle arteries to the autopsy cause of death is shown in Table 4. Neither diffuse type papillary muscle fibrosis nor sclerosis of small arteries in mural myocardium or papillary muscles were substantially associated with the cause of death in either city. There is a statistically significant association between the focal type of papillary muscle scar and ischemic heart disease as the cause of death. Small myocardial scars are not included in this table because by definition they were recorded only when large scars were not present, thus excluding cases with small myocardial scars in association with ischemic heart disease. This restriction was not applied to papillary muscle scars.

Small mural myocardial scars are irregularly related to age at death in both cities, especially Honolulu (Table 5). The diffuse type of papillary muscle fibrosis and small artery sclerosis of mural myocardium and papillary muscle are more

瀰漫性乳頭筋癭痕および心筋壁動脈硬化症の頻度は広島・Honolulu 両市とも同じであった。

乳頭筋癭痕、心筋壁・乳頭筋動脈硬化症と剖検に基づく死因の間の関係を表4に示す。両市において瀰漫性乳頭筋線維症も心筋壁または乳頭筋の小動脈硬化症も死因とは実質的に関係がなかった。限局性乳頭筋癭痕と死因としての虚血性心臓疾患の間には統計的に有意な関係がある。心筋小癭痕は定義により大癭痕が存在しない場合にのみ記録することになっていたため、心筋小癭痕を有する虚血性心臓疾患症例は除外され、この表には含まれていない。この制限は乳頭筋癭痕には適用されなかった。

心筋壁小癭痕は、両市、特に Honolulu において、死亡時年齢と不規則な関係を示した(表5)。瀰漫性乳頭筋線維症ならびに心筋壁・乳頭筋の小動脈硬化症の頻度はそれ以上に高く、年齢の増加と非常に関

TABLE 5 DISTRIBUTION OF SMALL SCARS AND SMALL ARTERY SCLEROSIS OF MURAL MYOCARDIUM AND PAPILLARY MUSCLES BY AGE AT DEATH AND CITY

表5 心筋壁と乳頭筋の小瘢痕および小動脈硬化症の分類：死亡時年齢・市別

Age at Death (yr)	Scars (%)			Small Artery Sclerosis (%)	
	Myocardium ^a without MI	Papillary Muscle ^b Diffuse Focal		Myocardium	Papillary Muscle ^b
HIROSHIMA					
45-49 (9)	22.2	-	-	11.1	33.3
50-54 (20)	30.0	27.8	-	40.0	38.9
55-59 (34)	61.3	39.4	6.1	58.8	57.6
60-64 (73)	48.3	48.5	4.4	52.1	61.8
65-69 (75)	63.6	65.3	16.0	61.3	80.0
70+ (32)	52.0	90.6	15.6	71.9	100.0
χ^2 test for trend	*	**	**	**	**
HONOLULU					
45-49 (13)	18.2	38.5	15.4	61.5	53.8
50-54 (84)	16.1	48.8	19.0	39.3	81.0
55-59 (114)	13.8	49.1	19.3	45.6	77.2
60-64 (108)	30.7	60.2	22.2	49.1	85.2
65-69 (90)	41.8	64.4	34.4	67.8	85.6
70+ (29)	16.7	72.4	27.6	69.0	96.6
χ^2 test for trend	(significant but nonlinear)	**	*	**	**

^aSmall myocardial scars were recorded only when large scars were not present. Thus, 43 men with MI in Hiroshima and 143 in Honolulu were excluded with consequent reduction in base for percentage calculation.

^bAs indicated in Table 3.

Number in parentheses indicates number of cases by age

NS, no significant; *0.01 < P < 0.05; **P < 0.01.

a 心筋小瘢痕は大瘢痕が存在しない場合にのみ記録した。従って、広島と Honolulu の心筋梗塞症43名と Honolulu の143名は除外した。このため百分率計算の基盤は縮小された。

b 表3参照。

括弧内の数字は年齢別の症例数を示す。

NS 有意でない；*0.01 < P < 0.05；**P < 0.01。

frequent and are strongly related to advancing age. There is also a significant association between frequency of focal papillary muscle scar and advancing age at death.

In both cities the focal type of papillary muscle scar is more frequent with increasing heart weight (Table 6). Myocardial small artery sclerosis increases with heart weight in Honolulu and decreases in Hiroshima. There is no association between heart weight and the frequency of myocardial scars or diffuse type papillary muscle fibrosis in either city.

Cases with focal papillary muscle fibrosis have more severe coronary atherosclerosis than others

係がある。限局性乳頭筋瘢痕の頻度と死亡時の年齢の増加との間にも有意な関係がある。

両市において、限局性乳頭筋瘢痕の頻度は心臓重量の増加に伴って増大する(表6)。心筋小動脈硬化症は、Honoluluでは心臓の重量に従って増加するが、広島では減少する。どちらの市においても、心臓の重量と心筋瘢痕または瀰漫性乳頭筋線維症の間には関係がない。

両市ともに、限局性乳頭筋線維症の症例は他の疾患以上に強度の冠状動脈のアテローム性硬化症を伴い、

TABLE 6 DISTRIBUTION OF SMALL SCARS AND SMALL ARTERY SCLEROSIS OF MYOCARDIUM AND PAPILLARY MUSCLE BY HEART WEIGHT AND CITY

表6 心筋と乳頭筋の小癰痕および小動脈硬化症の分類：心臓の重量・市別

Heart Weight (g)	Hiroshima				Honolulu			
	≤299 (106)	300-399 (81)	400+ (55)	Trend	≤299 (117)	300-399 (167)	400+ (149)	Trend
Scars (%)								
Myocardial ^a	49.0	47.7	66.7	NS	17.8	24.6	30.6	NS
Papillary Muscle ^b								
Diffuse	53.9	55.8	56.4	NS	55.6	58.1	55.0	NS
Focal	3.9	10.4	18.2	*	6.0	17.4	44.3	**
Small Artery Sclerosis (%)								
Myocardial	59.4	54.3	50.9	NS	44.4	49.7	59.7	*
Papillary Muscle	73.5	66.2	67.3	NS	81.2	85.6	80.5	NS

Number in parentheses indicates number of autopsies.

^aSmall myocardial scars without myocardial infarction (MI cases excluded).^bAs indicated in Table 3.

NS, not significant; *0.01 < P < 0.05; **P < 0.01

括弧内の数字は剖検数を示す。

^a心筋梗塞症を伴わない心筋小癰痕（心筋梗塞症は除外する）。^b表3参照。

NS 有意でない；*0.01 < P < 0.05；** P < 0.01

in both cities, the difference being highly significant in Honolulu (Table 7). Honolulu subjects also show an association between the coronary artery atherosclerosis score and the presence of sclerosis of mural myocardial small arteries. There is no significant association between the mean coronary atherosclerosis score and the presence of mural myocardial scars in Hiroshima, but in Honolulu a weak relationship of this type is noted. Coronary atherosclerosis is not related to diffuse type fibrosis or small artery sclerosis of papillary muscles in either city.

Small artery sclerosis of the mural myocardium is associated with small fibrotic mural lesions in both cities (Table 8). Its relation to papillary muscle fibrosis is less consistent. Within the papillary muscle, sclerosis of small arteries is highly associated with diffuse type fibrosis. The apparent association of papillary muscle small artery sclerosis with focal type fibrosis in Hiroshima is probably because 21 of the 22 cases there also had diffuse type fibrosis.

In both cities mural myocardial scars are found in approximately the same frequency in all six areas of left ventricle sampled. When small

その差異は Honolulu の症例の方が非常に有意である（表7）。Honolulu の対象者はまた、冠状動脈のアテローム性硬化症の評価値と心筋壁小動脈硬化症の存在との間に関係があることを示している。広島においては、冠状動脈のアテローム性硬化症の平均評価値と心筋壁癰痕の存在の間に有意な関係はないが、Honolulu では弱い関係が認められる。いずれの市においても、冠状動脈のアテローム性硬化症は瀰漫性線維症または乳頭筋小動脈硬化症と関係がない。

両市ともに、心筋壁の小動脈硬化症と小線維性壁在性病変との間に関係が認められた（表8）。乳頭筋線維症との関係はそれほど一貫していない。乳頭筋においては、小動脈硬化症は瀰漫性線維症と非常に深い関係がある。広島においては乳頭筋小動脈硬化症と限局性線維症の関係は明らかなようであるが、これはおそらく22症例のうち21症例に瀰漫性線維症が認められたからであろう。

心筋壁癰痕は、両市ともに、検査した左心室の6か所全部にほぼ同じ頻度で認められている。心筋小癰痕が

TABLE 7 MEAN CORONARY ATHEROSCLEROSIS SCORE IN RELATION TO SMALL SCARS AND SMALL ARTERY SCLEROSIS OF MYOCARDIUM AND PAPILLARY MUSCLE BY CITY

表7 心筋と乳頭筋の小瘢痕および小動脈硬化症と冠状動脈のアテローム性硬化症の平均評価値：市別

	Hiroshima			Honolulu		
	No. of Autopsies	Mean Coronary Score ^a	Test	No. of Autopsies	Mean Coronary Score ^a	Test
Scars						
Myocardial ^b						
Absent	96	2.07		174	2.53	
Present	103	2.14	NS	53	2.98	*
Papillary Muscle ^c						
Absent	105	2.16		112	2.98	
Diffuse	128	2.40	NS	192	3.10	NS
Focal	22	2.62	NS	74	4.54	**
Small Artery Sclerosis						
Myocardial						
Absent	106	2.17		159	3.02	
Present	136	2.37	NS	174	3.42	*
Papillary Muscle						
Absent	72	2.02		61	3.41	
Present	162	2.28	NS	272	3.17	NS

^aAge-adjusted by distribution of age at death combining Honolulu and Hiroshima autopsies.^bSmall myocardial scars without myocardial infarction.^cAs indicated in Table 3. Significance test done for diffuse vs absent, and focal vs absence of papillary muscle scars.

NS, not significant; *0.01 < P < 0.05; **P < 0.01.

^aHonolulu と広島の前検を合わせて、死亡時年齢の分類による年齢訂正を行った。^b心筋梗塞症を伴わない心筋小瘢痕^c表3参照。瀰漫性乳頭筋瘢痕対その欠如、限局性乳頭筋瘢痕対その欠如について有意性検定を行った。

NS 有意でない；*0.01 < P < 0.05；**P < 0.01

myocardial scars are present, they are found in three or more areas of the left ventricle in approximately half of the cases.

DISCUSSION

In the previous study, small myocardial scars were recorded without distinction as to site or type. It was concluded that they were significantly more frequent in Hiroshima than in Honolulu men. In the present study, scars in the mural myocardium are shown to be different from those in the papillary muscles which, in turn, are of two distinct types. Small scars in the mural myocardium unaccompanied by myocardial infarction (MI) are much more frequent in Hiroshima subjects. Papillary muscle scars of the diffuse type are equally frequent in the two cities, while papillary muscle scars of the focal type are more frequent in Honolulu subjects. The changes

存在する場合は、症例の約半数において左心室の3か所以上に認められている。

考 察

前回の報告では、心筋小瘢痕について部位または型について明記しなかった。心筋小瘢痕の頻度はHonoluluよりも広島の方の方が有意に高いという結論が得られた。現在の調査では、心筋壁の瘢痕は、二種類の明確な型が存在する乳頭筋の瘢痕とは異なることが示されている。心筋梗塞症の併存しない心筋壁の小瘢痕の頻度は、広島の対象者の方が高い。瀰漫性乳頭筋瘢痕は両市ともに同じ頻度であったが、限局性乳頭筋瘢痕はHonolulu対象者の頻度が高かった。乳頭筋における変化は論理的に説明できるよう

TABLE 8 SMALL SCARS VERSUS SMALL ARTERY SCLEROSIS OF MURAL MYOCARDIUM AND PAPILLARY MUSCLE BY CITY

表 8 小癰痕対心筋壁および乳頭筋の小動脈硬化症：市別

Small Artery Sclerosis	Hiroshima				Honolulu			
	No. of Autopsies	Mural Myocardium ^a	Papillary Muscle ^b		No. of Autopsies	Mural Myocardium ^a	Papillary Muscle ^b	
			Diffuse	Focal			Diffuse	Focal
Myocardium			%				%	
Absent	107	38.7	39.0	4.8	211	19.1	51.2	13.7
Present	136	63.6	65.7	13.1	227	30.1	60.8	32.6
Test		**	**	NS		*	NS	**
Papillary Muscle ^c								
Absent	72	51.6	2.8	1.4	78	20.8	6.4	26.9
Present	163	52.7	77.9	12.9	360	24.7	66.9	22.8
Test		NS	**	*		NS	**	NS

^aSmall myocardial scars without myocardial infarction. (MI cases - 43 in Hiroshima and 143 in Honolulu excluded).^bThere are 21 cases in Hiroshima and 62 in Honolulu with both diffuse and focal types papillary muscle scars counted under both headings.^cExcludes 8 cases in Hiroshima for inadequate papillary muscle specimen available for evaluation. χ^2 test done with continuity correction done. NS, not significant; *0.01<P<0.05; **P<0.01.

a 心筋梗塞症を伴わない心筋小癰痕（心筋梗塞症例 - 広島では43例，Honoluluでは143例 - は除外する）。

b 二つの項目について数えられた瀰漫性および限局性乳頭筋癰痕が共に認められるのは広島で21例，Honoluluで62例であり，各例はそれぞれの項目で別々に数えられた。

c 評価するのに十分な量の乳頭筋標本がない広島の8症例は除外した。

継続性補正をして χ^2 検査を行った。NS 有意でない；*0.01<P<0.05；**P<0.01。

in the papillary muscles appear to yield to logical explanation. The focal type scars are remaining evidence of MI which also involve the papillary muscle, a more frequent event in Honolulu men. This is supported by the statistical association between focal papillary muscle scars and severity of coronary atherosclerosis.

The diffuse type papillary muscle fibrosis is an aging phenomenon not associated with ischemic heart disease or coronary artery atherosclerosis and independent of the focal type papillary muscle fibrosis. However, there is an indication in Hiroshima that papillary muscle infarction (focal type fibrosis) occurs more frequently when the diffuse type of fibrosis is also present. Thus, 21 of 22 Hiroshima subjects with focal type papillary muscle fibrosis also had the diffuse type. Unlike the focal type, the diffuse type papillary muscle fibrosis statistically and morphologically is associated with sclerosis of papillary muscle arteries, which is also age related.

The small myocardial scars, by definition not associated with MI, are a greater enigma. It is

である。限局性癰痕は心筋梗塞があった後に残る所見で，乳頭筋にも認められる。乳頭筋限局性癰痕はホノルルの男子において高い頻度で認められる。これは，限局性乳頭筋癰痕と冠状動脈のアテローム性硬化症の程度との間の統計学的関連によって裏付けられている。

瀰漫性乳頭筋線維症は，虚血性心臓疾患または冠状動脈のアテローム性硬化症とは関連のない老化現象であり，限局性乳頭筋線維症とも関係がない。しかし，広島では，瀰漫性線維症が存在する場合には乳頭筋梗塞症（限局性線維症）の頻度がより一層高いことが指摘されている。このように，広島の対象者で限局性乳頭筋線維症の患者22人のうち21人には瀰漫性線維症も認められた。限局性と異なり，瀰漫性乳頭筋線維症は，統計学的にも形態学的にも，老化とかかわりのある乳頭筋動脈硬化症に併存する。

心筋小癰痕は，定義では心筋梗塞と併存しないこと

probable that they are of more than one type, but subtypes were not categorized. As a group, small myocardial scars are not regularly related to advancing age or increase in heart weight. They are more common in subjects with sclerosis of small intramural myocardial arteries, but this does not account for the intercity difference in small scar frequency. When small artery sclerosis of mural myocardium is absent, myocardial scars are 2.0 times more frequent in Hiroshima than in Honolulu men; when such small artery sclerosis is present, myocardial scars are 2.1 times more frequent. It is notable that small mural myocardial scar in the Hiroshima group does not relate to the severity of coronary atherosclerosis, but those in Honolulu hold a significant, though modest, correlation (Table 7). When present, small myocardial scars are usually found in more than one area of the left ventricle. Of those with myocardial scars, only 26.5% in Hiroshima and 26.8% in Honolulu have scars limited to one area.

Two observations which were not the primary concern of this study are of interest. First, sclerosis of intramural myocardial arteries is associated with a higher score of coronary artery atherosclerosis only in Honolulu subjects, but sclerosis of papillary muscle arteries does not show this association in either city. Second, focal type fibrosis of papillary muscle occurs frequently in MI, as evidenced by the presence of recent and healed infarcts in the myocardium in the same case.

The difference in frequency of small mural myocardial scars between the two cities is statistically highly significant (52.0% of the patients without MI in Hiroshima vs 24.1% in Honolulu). It is worth emphasizing that this difference is found among men of the same racial stock and of similar age and, therefore, this difference presumably originates from varying life-styles and environments rather than from genetic influences. There is nothing to indicate that the presence of these multiple small myocardial scars affected the function of the left ventricle. As mature healed scars, they appear to be the remaining evidence of events in the distant past for which no other record is available. The pathogenesis of small myocardial scars remains undetermined. Perhaps socioeconomic differences after World War II may explain the difference in occurrence of small myocardial scars in the two cities.

になっているのでより一層不可解である。おそらく二種類以上の型があるであろうが、亜類型まで細かく分類しなかった。全体として、心筋小癰痕は、年齢または心臓重量の増加と常に関係があるわけではない。心筋壁内小動脈硬化症の患者に多く認められたが、これによって小癰痕の頻度における両市間の相違を説明することはできない。心筋壁の小動脈硬化症がない場合は、心筋癰痕の頻度はHonoluluより広島の方が高くなる。心筋壁の小動脈硬化症がある場合は、心筋癰痕の頻度は2.1倍である。広島の対象集団においては心筋壁小癰痕は冠状動脈のアテローム性硬化症の程度と関係ないが、Honoluluにおいてはわずかながら有意な相関関係がある(表7)。心筋の小癰痕が存在する場合は、普通左心室の複数部位に見られる。心筋癰痕患者のうち癰痕が一部に限定されているのは、広島では26.5%、長崎では26.8%に過ぎない。

この調査の主要な目的ではなかったが、二つの興味深い観察結果が得られた。その一は、心筋壁内動脈硬化症はHonoluluの対象者においてのみ冠状動脈アテローム性動脈硬化症の高い評価値と関連があり、乳頭筋動脈硬化症は両市ともにそのような関係を示さなかったことである。その二は、乳頭筋の限局性線維症は心筋梗塞症に発生することが多いことである。これは同じ症例の心筋に、新鮮な梗塞と治癒した梗塞が併存していることによって証明される。

両市間における心筋壁小癰痕の頻度の差は統計的にみて非常に有意である(広島では心筋梗塞のない患者が52.0%であるのに対してHonoluluでは24.1%である)。ここで強調したいのは、この差は同民族・同年代の男子の間で認められたものであるのでおそらく遺伝的影響よりもむしろ生活様式および環境の差異によるものであると思われることである。これら多数の心筋小癰痕の存在が左心室の機能に影響を及ぼしたという証拠は何もない。成熟した治癒癰痕であるので、それらは、他に記録の存在しない遠い過去の出来事を示す残存の証拠であると思われる。心筋小癰痕の発病学的意義は依然として不明である。両市における心筋小癰痕発生の相違は、第二次世界大戦後の社会経済的相違ということで説明できるかも知れない。

REFERENCES

参考文献

1. STEMMERMANN GN, STEER A, RHOADS GG, LEE KK, HAYASHI T, NAKASHIMA T, KEEHN RJ: A comparative pathology study of myocardial lesions and atherosclerosis in Japanese men living in Hiroshima, Japan and Honolulu, Hawaii. *Lab Invest* 34:592-600, 1976 (RERF TR 2-75)
2. JABLON S, ISHIDA M, YAMASAKI M: Studies of the mortality of A-bomb survivors. 3. Description of the sample and mortality 1950-60. *Radiat Res* 25:25-52, 1965 (ABCC TR 15-63)
3. MCGILL HC Jr, BROWN BW, GORE I, McMILLAN GC, PATERSON JC, POLLAK OJ, ROBERT JC Jr, WISSLER RW: Grading human atherosclerotic lesions using a panel of photographs. *Circulation* 37:455-59, 1968
4. SCHWARTZ CJ, MITCHELL JRA: The relation between myocardial lesions and coronary artery disease. I. An unselected necropsy study. *Br Heart J* 24:761-86, 1962
5. BRAND FR, BROWN AL Jr, BERGE-KG: Histology of papillary muscles of the left ventricle in myocardial infarction. *Am Heart J* 77:26-32, 1969
6. STEER A, NAKASHIMA T, KAWASHIMA T, DANZIG MD, DOCK DS, ROBERTSON TL, LEE KK: Small cardiac lesions - Fibrosis of papillary muscles and focal cardiac myocytolysis. *Jap Heart J* 18: 812-22, 1977 (ABCC TR 15-75)