

非リウマチ性大動脈弁閉鎖不全症における大動脈弁輪径拡大と大動脈基部の形態変化の意義

Clinical significance of aortic ring dilatation and changes in aortic root configuration in the pathogenesis of non-rheumatic aortic regurgitation

榎田 光夫
桑子 賢司
山口 徹
古田 昭一

Mitsuo KASHIDA
Kenji KUWAKO
Tetsu YAMAGUCHI
Shouichi FURUTA

Summary

This study was undertaken to determine the etiology of non-rheumatic aortic regurgitation (AR) by two-dimensional echocardiography. Dimensions of the aortic root at the levels of the surgical aortic ring (ARDs), sinus of Valsalva (AOD), and anatomical aortic ring (ARD) were measured in 23 patients who underwent aortic valve replacement due to AR with idiopathic aortic root dilatation, in 15 hypertensive patients without AR and in 15 normal controls.

The 23 patients with AR were classified as annuloaortic ectasia (AAE) (seven cases) and non-AAE (16 cases) groups. In the AAE group, the ascending aorta and aortic root were markedly dilated and had a pear-like configuration on aortography while the aorta had a normal configuration in the non-AAE group.

ARDs was significantly larger in the non-AAE and AAE groups than in the hypertension and normal control groups. AOD and ARD were significantly larger in the hypertension and non-AAE groups than in the normal controls, and those in the AAE group were greater than those in any other group. The end-diastolic shape of the aortic valve in the long-axis view was "Y" shaped in the normal control and hypertension groups, "T" shaped in the non-AAE group, and the patients with AAE showed no cuspal coaptation.

AR due to aortic ring dilatation, mainly reported by pathologists, were due to marked degree of ARD dilatation. However, our two-dimensional echocardiographic study showed that moderate dilatation of the entire aortic root in the non-AAE group seemed to be an important factor in the genesis of AR, even without dilatation of ARD.

Key words

Aortic regurgitation Echocardiography Aortic ring

三井記念病院 循環器センター
東京都千代田区神田和泉町1 (〒101)

Center for Cardiovascular Disease, Mitsui Memorial
Hospital, Kanda Izumicho-1, Chiyodaku, Tokyo 101

Received for publication March 24, 1988; accepted June 28, 1988 (Ref. No. 27-7)

はじめに

リウマチ熱治療法の確立に伴い, リウマチ性弁膜症の症例は減少し¹⁾, それに伴い, 非炎症性弁膜症の比率が高まってきている²⁻⁵⁾. 非炎症性僧帽弁閉鎖不全症の大部分を占める僧帽弁逸脱症候群については⁶⁾, その病因はさておき, 僧帽弁逆流の発生機構については解明されつつあり, 前後尖, 腱索, 乳頭筋等僧帽弁複合体 (complex) の協同運動の不全が弁尖の接合不全を来し, 逆流を生ずるものと考えられている. 一方, 大動脈弁閉鎖不全症 (AR) においても, リウマチ性, 梅毒性のもものが著明に減少し, 大動脈基部の著明な拡大による AR に, 日常診療上, 多数遭遇するようになった. 我々はこれらの症例で心エコー図上の外科的大動脈弁輪径が手術時の計測と良好な相関を示し, 非炎症性大動脈弁閉鎖不全症で拡大していることを示した⁷⁾. 本研究では, 外科的大動脈弁輪径に加え, 解剖学的大動脈弁輪径を含めた大動脈基部, および弁の形態と AR の発生機序の関連につき検討した.

対象および方法

対象は健常者 15 例, 高血圧 15 例, 大動脈弁置換術を行なった annuloaortic ectasia (AAE 群) 7 例, AAE 群以外で大動脈弁置換術を施行した非感染性 AR (non-AAE 群) 16 例の計 53 例である. 性別および平均年齢を **Table 1** に示す. 高血圧群 (**Fig. 1**) は平均 8 年にわたる高血圧の既往があり, 心エコー図上, 心室中隔および後壁が 12 mm 以上に肥厚している症例であり, 全例

AR を有していなかった. AR 群中 non-AAE 群 (**Fig. 2**) は, 心エコー図上, 大動脈弁および僧帽弁にリウマチ性変化を認めず, 感染性心内膜炎や大動脈炎症候群のようなはっきりした病因もなく, かつ手術標本でも, 弁縁の肥厚あるいは fibrous rolling を認めるのみで, 炎症所見, 粘液腫様変性, 大動脈弁逸脱, および二尖弁を始めとする先天性変化を認めなかった症例群である. AAE 群 (**Fig. 3**) は Marfan 症候群に代表される大動脈基部および上行大動脈の著明な拡大を伴う症候群である. そのうち 7 例中 2 例は明らかな Marfan 症候群であったが, 5 例は他の身体的特徴を認めず, 大動脈造影にて大動脈基部の洋梨状の拡大を認め, 手術時の大動脈病理所見で中膜壊死を認めた症例群である.

装置は東芝製 SSH-40A を用い, 長軸断層で大動脈基部をポラロイドフィルムに記録し, **Fig. 4** の正常例で示すごとく, 以下の 3 ヶ所で計測を行った. すなわち, 人工弁縫着部位である外科的大動脈弁輪径 (ARDs: 外科径), パルサルバ洞の最大径 (AOD: 最大径), および交連の付着部位である supra-aortic ridge 径 (ARD: 解剖径) の 3 ヶ所である. 計測は拡張末期で行い, その値を体表面積で補正した値 ARDsI, AODI, ARDI を用いた. AAE 群での ARD の計測は **Fig. 3** に示すごとく, 交連の付着部を推定し, 計測を行った.

長軸断層上での大動脈弁の形態を A, B, C の 3 型に分類した. A 型は弁が左室に向かって Y 字型を示す型であり, B 型は左室に向かって T 字型を示す型, C 型は弁尖の接合面がほとんどない型

Table 1. Numbers of subjects, mean age and sex

Group	Normal	HT	non-AAE	AAE	Total
Cases	15	15	16	7	53
Sex (M/F)	10/5	9/6	14/2	6/1	39/14
Mean age	47±11	64±6	45±13	49±17	51±13

HT=hypertension; non-AAE=non-annuloaortic ectasia; AAE=annuloaortic ectasia.

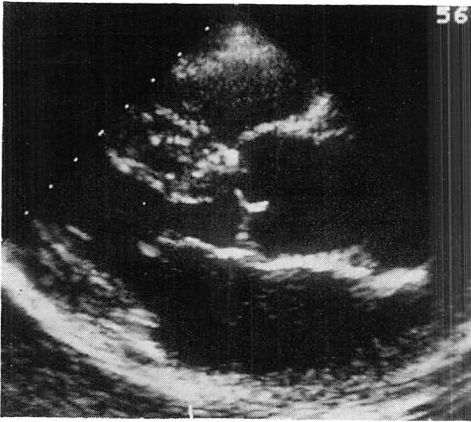


Fig. 1. Long-axis echocardiogram of a 61-year-old woman with hypertension.

Marked hypertrophy of the interventricular septum and posterior wall exceeds 12 mm.

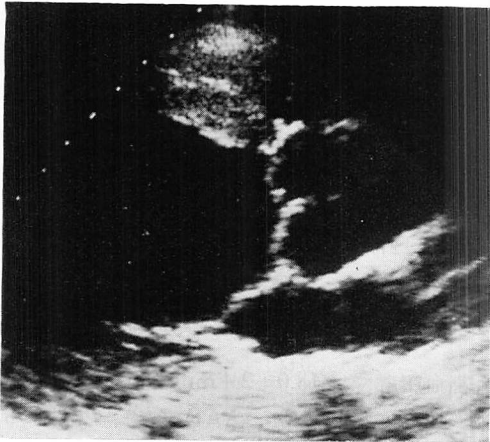


Fig. 2. Long-axis echocardiogram of a 47-year-old man with aortic regurgitation in the non-annuloaortic ectasia group.

No valvular thickening and commissural fusion are observed. The aortic valve showed a T-shaped configuration.

である。

統計処理は、群間の検定を多群間比較で、その他は t 検定を用いて有意差を検定した。有意差は 95% の信頼度をもって有意とし、本文中の数値は平均値±標準偏差で示した。

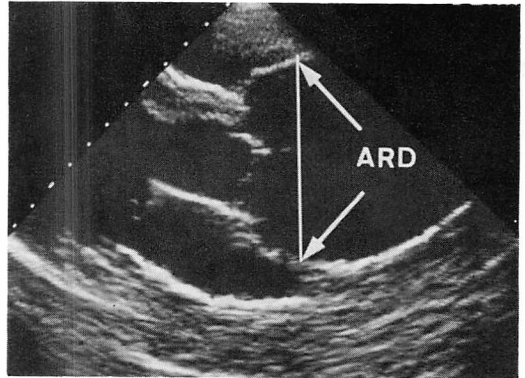


Fig. 3. Long-axis echocardiogram of a 38-year-old man with annuloaortic ectasia.

Note a marked dilatation of the anatomical ring. The aortic valve is flat-shaped in configuration.

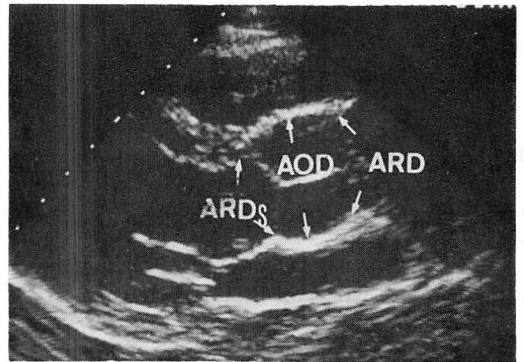


Fig. 4. Method of measuring the aortic root. Long-axis echocardiogram of a normal 45-year-old man.

ARD=anatomical aortic ring dimension; AOD=maximal dimension of the aortic root; ARDs=surgical aortic ring dimension.

成 績

1. 外科的大動脈弁輪径指数 (ARDsI): 外科径指数

Fig. 5 に各群における ARDsI を示す。健常群では $13.1 \pm 1.2 \text{ mm/m}^2$ 、高血圧では $14.0 \pm 1.8 \text{ mm/m}^2$ 、non-AAE 群では $17.4 \pm 2.2 \text{ mm/m}^2$ 、AAE 群では $17.4 \pm 1.9 \text{ mm/m}^2$ であった。高血圧群では健常群に比し弁輪の拡大はなく、non-AAE 群と AAE 群ではともに著明な拡大を認め、

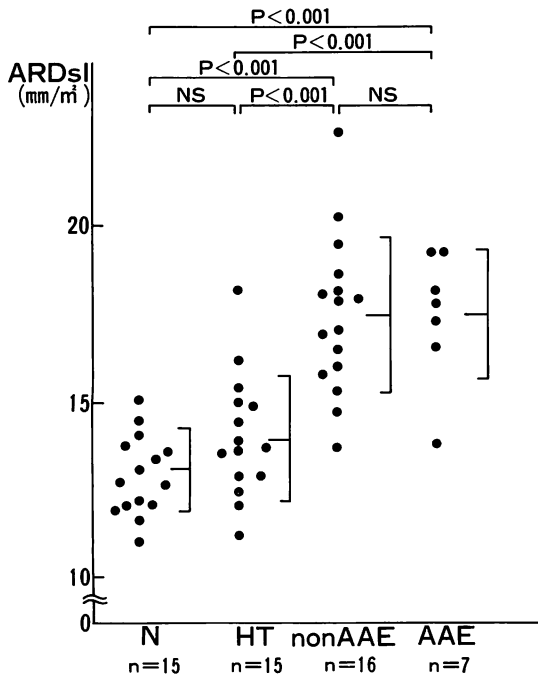


Fig 5. Comparison of the ARDs index.
 Normal: $13.1 \pm 1.2 \text{ mm/m}^2$, HT: $14.0 \pm 1.8 \text{ mm/m}^2$, non-AAE: $17.4 \pm 2.2 \text{ mm/m}^2$, AAE: $17.4 \pm 1.9 \text{ mm/m}^2$ (mean \pm SD).

HT=hypertension; non-AAE=non-annuloaortic ectasia group; AAE=annuloaortic ectasia group.

他の2群との間に有意差を認めた ($p < 0.001$). また non-AAE 群と AAE 群の間に拡大の程度の差はなかった。

2. バルサルバ洞最大径指数 (AODI): 最大径指数

Fig. 6 に各群における AODI を示す。健常群では $17.2 \pm 2.0 \text{ mm/m}^2$ であり、高血圧群では $20.2 \pm 2.6 \text{ mm/m}^2$ 、non-AAE 群では $21.3 \pm 2.6 \text{ mm/m}^2$ と、高血圧群 ($p < 0.01$) および non-AAE 群 ($p < 0.001$) では健常群より大であった。また AAE 群では $34.4 \pm 6.2 \text{ mm/m}^2$ と、すべての群に比し、著明な高値を示した ($p < 0.001$ vs 健常群, 高血圧群, $p < 0.01$ vs non-AAE)。

3. Supra-aortic ridge 径指数 (ARDI): 解剖径指数

Fig. 7 に示すごとく、健常群では $14.6 \pm 1.4 \text{ mm/}$

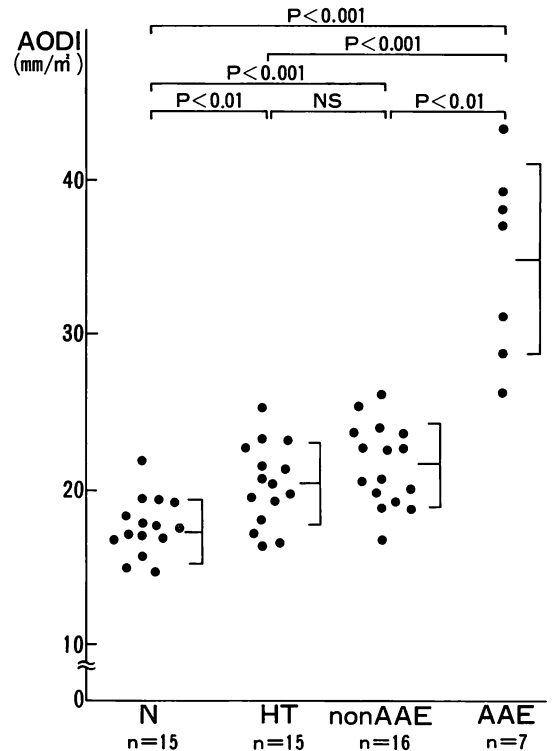


Fig. 6. Comparison of the AOD indices.
 Normal: $17.2 \pm 2.0 \text{ mm/m}^2$, HT: $20.2 \pm 2.6 \text{ mm/m}^2$, non-AAE: $21.3 \pm 2.6 \text{ mm/m}^2$, AAE: $34.4 \pm 6.2 \text{ mm/m}^2$ (mean \pm SD).

Abbreviations: see Fig. 5.

m^2 , 高血圧群では $18.0 \pm 2.4 \text{ mm/m}^2$, non-AAE 群では $19.5 \pm 2.4 \text{ mm/m}^2$, AAE 群では $37.1 \pm 5.6 \text{ mm/m}^2$ であった。各群間の関係は AODI と同様であり、高血圧と non-AAE 群は健常群に比し大で ($p < 0.001$), AAE 群はすべての群に対して高値を示した(すべて $p < 0.001$)。

4. 拡張末期大動脈弁形態

Fig. 8 に示すごとく、健常群では 15 例中 13 例 (87%) が A 型, 2 例 (13%) が B 型であった。高血圧群では 15 例中 14 例 (93%) が A 型を示し, 1 例 (7%) が B 型であった。また non-AAE 群では 16 例中 15 例 (94%) が B 型, 1 例 (6%) が A 型であった。AAE 群では 7 例中 6 例 (86%) が

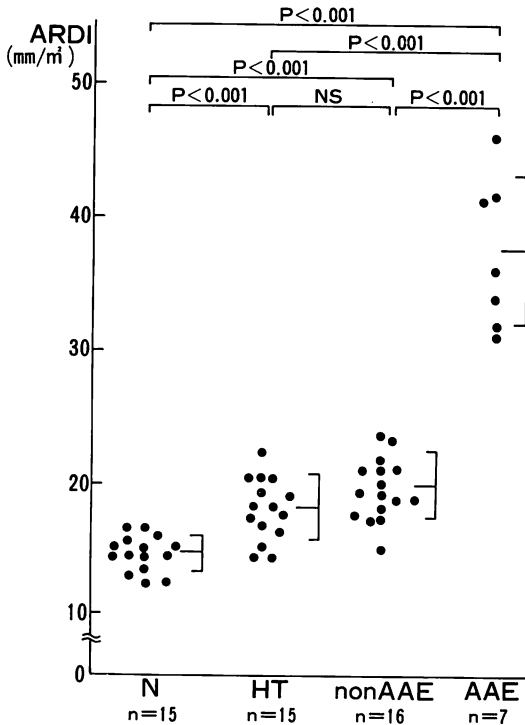


Fig. 7. Comparison of the ARD index.
 Normal: 14.6 ± 1.4 mm/m², HT: 18.0 ± 2.4 mm/m², non-AAE: 19.5 ± 2.4 mm/m², AAE: 37.1 ± 5.6 mm/m² (mean \pm SD).
 Abbreviations: see Fig. 5.

C 型, 1 例が B 型であった。

5. 大動脈基部計測値のまとめ

Fig. 9 に健常群の平均値を 100 とした時の各群の諸計測値の平均値を % で示した。ARDs は non-AAE 群および AAE 群とともに健常群より 33% の拡大を示した。AOD は高血圧群, non-AAE 群で健常群よりそれぞれ 17%, 24% 拡大し, AAE 群では 100% の拡大を示した。ARD は高血圧群および non-AAE 群で健常群に比し, それぞれ 23%, 34% の拡大を示し, AAE 群では 154% の拡大を示した。

6. 左室拡張末期径 (LVDd) と外科的大動脈弁輪径 (ARD) の関係

AR の重症度の指標である LVDd と ARD を

	A	B	C
Normal	13	2	0
Hypertension	14	1	0
non-AAE	1	15	0
AAE	0	1	6

Fig. 8. Echocardiographic pattern of the aortic valve in the long-axis view in end-diastole.

The normal and hypertension groups consist mainly of type A; the non-AAE group has type B; and the AAE group, type C.

non-AAE 群で比較したが (Fig. 10), 両者には相関はなかった。

考 按

正常大動脈弁は 3 枚のポケット状の弁から成り, Davies によって aortic sleeve⁴⁾ と名付けられた大動脈基部の膨大部に位置している。その中心部はコラーゲンの層より成り, 弁の骨格を形成し, 拡張期に左室へ逸脱しない強度を保つとともに, 大動脈の中膜に連続し弁を大動脈壁に固定している。この aortic sleeve の上縁は supra-aortic ridge を形成し, 解剖学的大動脈弁輪 (ARD: 解剖径) と呼ばれている。この aortic sleeve の下縁 (左心室側) は, 2/3 が心室中隔, 1/3 が僧帽弁前尖につながっており, この部位は人工弁縫着部位であることから, 外科的大動脈弁輪と呼ばれている (ARDs: 外科径)。3 枚のポケット状の弁は拡張期に同程度に重なり合いながら接合し, 軽度の aortic sleeve の拡大では逆流を生じ得ないゆとりを持った構造をしている。近年, カラー Doppler 断層法により高齢者では正常の弁の半数以上に僅かな逆流が検出されているが⁸⁾, 正常大動脈弁逆流は 60 歳以下ではほとんど認められていない。これは大動脈弁と大動脈基部の強固な構造と, 弁接合のゆとりが有効に機能していることを立証している。

リウマチ性, 梅毒性など炎症性の AR では弁

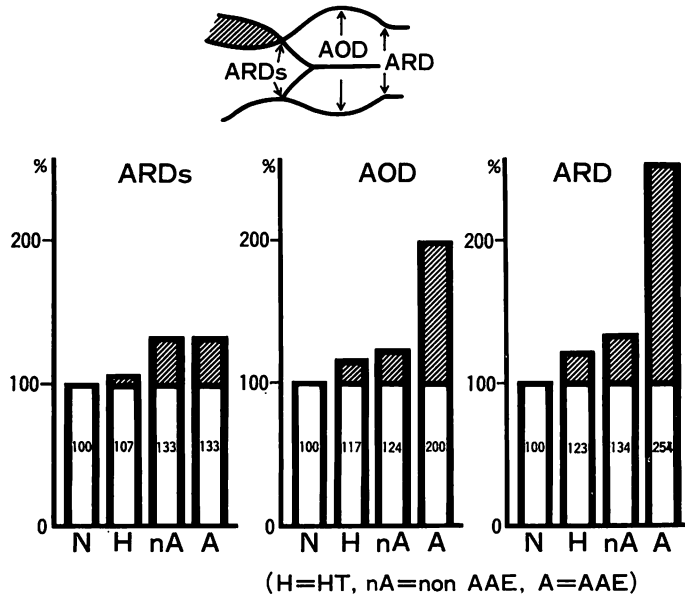


Fig. 9. Summary of measurements of the aortic root.

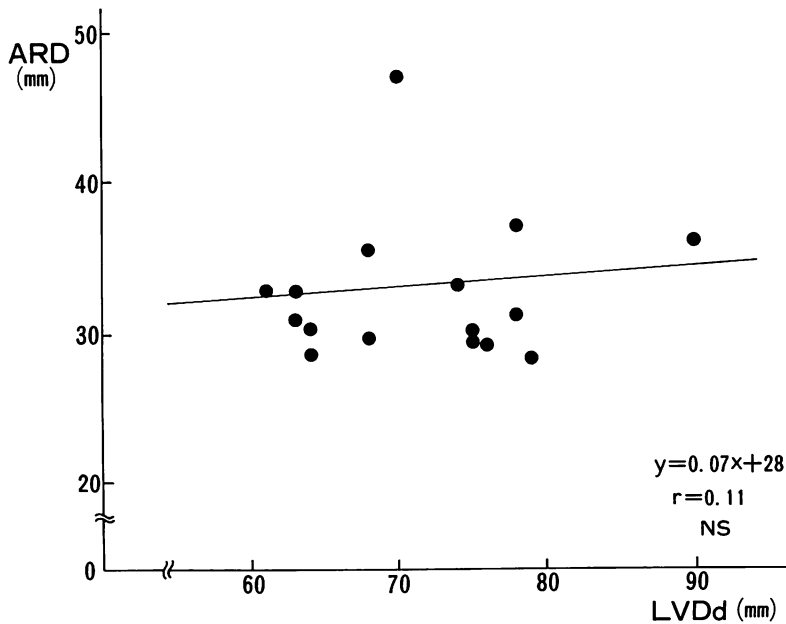


Fig. 10. Correlation between aortic root diameter (ARD) and left ventricular end-diastolic dimension (LVDd) in the non-AAE group.

ARD=anatomical aortic ring diameter; LVDd=left ventricular diastolic dimension.

尖の炎症に伴い、肥厚、硬化、短縮を来し、接合線のずれを生じ逆流を発生する。また感染性心内膜炎による AR では弁尖の破壊により逆流を生ずる。

非炎症性 AR の成因については主に病理学者により報告されており、弁尖に原因のある AR と弁輪拡大による AR の二大原因に大別される。弁尖に原因があるものには、大動脈弁逸脱⁹⁾、粘液腫様変性¹⁰⁾、先天性の二尖弁¹¹⁾などがある。また Lakier ら¹²⁾は原因不明の非炎症性 AR 手術標本を検討し、肉眼的には弁の redundancy, または肥厚、短縮を認めるが、組織学的には特異的な所見を認めない症例群をまとめ、idiopathic degeneration of the aortic valve とし、非炎症性 AR の病因の主因であるとしている。

一方、Davies⁴⁾は解剖学的弁輪径に注目し、この部の拡大が非炎症性 AR の主因であるとした。その典型例として Marfan 症候群¹³⁾にみられる annuloaortic ectasia¹⁴⁾をあげ、この症候群の身体的特徴のない例¹⁵⁾、あるいは Ehlers-Danlos 症候群¹⁶⁾、osteogenesis imperfecta¹⁷⁾などでも同様

の解剖径の拡大が認められることから、これらをまとめて特発性大動脈弁輪拡大 (idiopathic aortic ring dilatation) と呼び、その成因として、同部の結合織の先天的脆弱性を想定している⁴⁾。

近年の手術例の報告では炎症性 AR は減少し、非炎症性 AR が増加している。Davies⁴⁾は最近 100 例の手術例で炎症性 AR は 26% であったと報告しており、Olson ら³⁾は 15 年間の手術例を検討し、炎症性 AR は 47% から 29% に減少したと報告している。我々の施設でも、Table 2 に示すごとく、1980 年を境として感染性心内膜炎を含めた炎症性の AR は過半数を割り、1980 年から 1986 年までの手術例の 34% (54/157) にすぎなかった。

今回の我々の断層心エコー図からの検討では、Davies の述べた AAE 群のごとく、解剖学的弁輪を中心として大動脈基部が著明に拡大した例の他に、外科的弁輪の拡大が解剖学的弁輪の拡大より著明である non-AAE 群が存在することが明らかになった。AAE 群では大動脈弁輪の解剖径、外科径、最大径の三者ともに拡大を示すが、特に

Table 2. Etiologies of AR by year: 194 consecutive valves surgically-excised in our hospital

Year	Rheumatic	Luetic	Aortitis	IE	non-AAE	AAE	Others	Total
1973	2			1				3
1974								2
1975	1			1				2
1976				3	1			4
1977	5		1	1	1			8
1978	1	1		2				4
1979	4			7	3			14
1980	2			5	8	1		16
1981	6		2	4	14			26
1982	4	1		3	13	4	3	28
1983	3		1	2	11	4	2	23
1984	4		1	4	7	2	3	21
1985	2		1	2	18	2		25
1986	2			5	7	2	2	18
Total	38	2	6	40	83	15	10	194

IE=infectious endocarditis; non-AAE=non-annuloaortic ectasia; AAE=annuloaortic ectasia.

解剖径の拡大が著明で, 大動脈基部から上行大動脈にかけての洋梨状形態を反映していた. また大動脈弁も接合面がほとんどない C 型を示していた.

一方, non-AAE 群では, 外科径は AAE 群と同様の拡大を示すが, 最大径と解剖径は中等度の拡大であった. また non-AAE 群と高血圧群を比較すると, 解剖径, 最大径は両群とも同程度の拡大を示したが, 外科径は高血圧群で拡大を認めず, non-AAE 群では AAE 群と同程度の拡大を示した. このことは高血圧群では AR を生じず, non-AAE 群で AR が生じることを説明する重要な点と考えられた. また大動脈弁の断層心エコー図所見からも, non-AAE 群は弁が引き延ばされた型である B 型がほとんどで, 高血圧群では正常例と同様の A 型を示した.

解剖学的大動脈弁輪部では弁が完全に閉鎖するためのゆとりが約 40% 存在する⁴⁾とされている, また Silver ら¹⁸⁾は剖検例で, 大動脈基部の拡大に伴い, 大動脈弁は伸展と菲薄化により, ある程度まで総弁面積を代償的に増加させることができるとしている. Non-AAE 群での解剖径の拡大率は健常群に比し平均+34% であり, 40% 以下ながら, それに近い拡大を示している. このように, ゆとりが限界に達していることに加え, 外科径が拡大し, 弁帆が引き延ばされることにより逆流を生ずると推定される. すなわち, non-AAE 群の AR は, 従来言われている解剖径の拡大のみでなく, 外科径を含めた aortic sleeve 全体の拡大に原因があると考えられる.

Davies を始めとして, 病理学者が解剖学的弁輪の拡大に注目したのは, 単にこの部位が剖検時に計測される大動脈基部の唯一の parameter であり, 外科的弁輪が計測されないために, non-AAE 群が見落とされている可能性がある. したがって non-AAE 群は本邦に特有とするよりは, 断層心エコー図による生体計測で初めて明らかにされたと考えるべきであろう. また Lakier ら¹²⁾の報告は, 大動脈弁輪径の詳しい記載はなされていない

が, 病理学的所見は我々の所見と類似しており, non-AAE 群に相当する症例群と推定される.

今回の検討で, 以前の報告⁷⁾と同様に, 解剖径と左室拡張末期径との間に相関は無かった. これは外科径の拡大が左室全体の拡大により二次的に起ったものでなく, 先天的素因により一次的に生じたことを示すものと推定される. ただし, Davies が idiopathic ring dilatation の原因としてあげた先天性の結合織の脆弱性が, 外科的弁輪径の拡大を主とした AR にも存在するのか, あるいはこれと Marfan 症候群との関係などについては, さらに今後の検討が必要である.

要 約

近年増加している非炎症性大動脈弁閉鎖不全症の成因を検討するために, 超音波断層心エコー図を用い, 大動脈基部を, 外科的大動脈弁輪径 (ARDs), パルサルバ洞の最大径 (AOD), 解剖学的大動脈弁輪径 (ARD) について計測し, 体表面積で補正し検討した. 対象は健常者 15 例, AR の存在しない高血圧 15 例, 大動脈弁置換術を施行した非リウマチ性, 非感染性 AR (non-AAE 群) 16 例, 大動脈弁置換術を行った annuloaortic ectasia (AAE 群) 7 例, 合計 53 例である. AAE 群の 7 例は大動脈造影にて大動脈基部の洋梨状の拡大を示したが, non-AAE 群の 16 例は正常の形態を示した.

ARDsI においては non-AAE 群と AAE 群はおのおの他の 2 群に対し同程度に大であり ($p < 0.001$), AODI は高血圧 ($p < 0.01$) および non-AAE 群 ($p < 0.001$) で健常群に比し有意に大で, また AAE 群ではすべての群と比し, 有意な増大を示した ($p < 0.001$ vs 健常および高血圧群, $p < 0.01$ vs non-AAE). ARDI は高血圧群, non-AAE 群で健常群に比し大 ($p < 0.001$), AAE 群ではすべての群に対して大であった (すべて $p < 0.001$). 拡張末期大動脈弁形態は健常群, 高血圧で Y 字型, non-AAE 群では T 字型, AAE 群では交連部の接合部がほとんどない型を示した.

これまでの大動脈弁輪拡大に伴う AR は、特発性大動脈弁輪拡大として、解剖学的弁輪径の拡大による AAE 群が主に病理学者から報告されてきたが、今回の我々の超音波断層心エコー図による検討では、AAE 群のごとく解剖学的弁輪径が著明に拡大しなくても、aortic root 全体の拡大により AR を生ずる症例群が存在することが示された。その成因に関しては、今後さらに病理学的検討を要すると考えられた。

稿を終えるにあたり、御校閲をうけた東邦大学第三内科 町井潔教授に深謝いたします。

文 献

- 1) DiSciascio G, Taranta A: Rheumatic fever in children. *Am Heart J* **99**: 635-658, 1980
- 2) Sugiura M, Matsushita S, Ueda K: A clinicopathological study on valvular diseases in 3,000 consecutive autopsies of the aged. *Jpn Circ J* **46**: 337-345, 1982
- 3) Olson LJ, Subramanian R, Edwards WD: Surgical pathology of pure aortic insufficiency: A study of 225 cases. *Mayo Clin Proc* **59**: 835-841, 1984
- 4) Davies MJ: Pathology of Cardiac Valves. Butterworth, London-Boston, 1980
- 5) 古田昭一: 最近の僧帽弁膜症の臨床像と治療方針. *外科* **44**: 344-350, 1982
- 6) Davies MJ, Moore BP, Braimbridge MB: The floppy mitral valve: Study of incidence, pathology and complications in surgical, necropsy and forensic material. *Br Heart J* **40**: 468-481, 1978
- 7) Kashida M, Kuwako K, Tsuneyoshi H, Takeuchi H, Yamaguchi T, Furuta S, Touda E, Machii K: Two-dimensional echocardiographic measurement of the surgical aortic ring: Its clinical significance in non-rheumatic regurgitation and in predicting the sizes of prosthetic valves. *J Cardiogr* **15**: 847-856, 1985
- 8) Sugita I, Yoshikawa J, Yoshida K, Kato H, Yanagihara K, Koizumi K, Okumachi F, Shiratori K, Asaka T, Akasaka T, Shibuya Y, Shouno H: Non-rheumatic multivalvular regurgitation in an older population: A pulsed Doppler echocardiographic study. *J Cardiogr* **16**: 427-432, 1986
- 9) Carter JB, Sethi S, Lee GB, Edwards JE: Prolapse of semilunar cusps as causes of aortic insufficiency. *Circulation* **43**: 922-932, 1971.
- 10) Allen WM, Matloff JM, Fishbein MC: Myxoid degeneration of the aortic valve and isolated severe aortic regurgitation. *Am J Cardiol* **55**: 439-444, 1985
- 11) Stewart WJ, King ME, Gillam LD, Guyer ED, Weyman AE: Prevalence of aortic valve prolapse with bicuspid aortic valve and its relation to aortic regurgitation: A cross-sectional echocardiographic study. *Am J Cardiol* **54**: 1277-1282, 1984
- 12) Lakier JB, Copans H, Rosman HS, Lam R, Fine G, Khaja F, Goldstein S: Idiopathic degeneration of the aortic valve: A common cause of isolated aortic regurgitation. *J Am Coll Cardiol* **5**: 347-351, 1985
- 13) Roberts WC, Honig HS: The spectrum of cardiovascular disease in the Marfan syndrome: A clinico-morphological study of 18 necropsy patients and comparison to 151 previously reported necropsy patients. *Am Heart J* **104**: 115-135, 1982
- 14) Lemon DK, White CW: Anuloaortic ectasia: Angiographic, hemodynamic and clinical comparison with aortic valve insufficiency. *Am J Cardiol* **41**: 482-486, 1978
- 15) Weaver WF, Edwards JE, Brandenburg Ro: Idiopathic dilatation of the aorta with aortic valve insufficiency: A possible forme fruste of Marfan's syndrome. *Mayo Clin Proc* **34**: 518-522, 1959
- 16) Edmondson P, Nellen M, Ross DN: Aortic valve replacement in a case of Ehlers-Danlos syndrome. *Br Heart J* **42**: 103-105, 1979
- 17) Weisinger B, Glassman E, Spencer FC, Berger A: Successful aortic valve replacement for aortic regurgitation associated with osteogenesis imperfecta. *Br Heart J* **37**: 475-477, 1975
- 18) Silver MA, Roberts WC: Detailed anatomy of the normally functioning aortic valve in hearts of normal and increased weight. *Am J Cardiol* **55**: 455-461, 1985