

大動脈弁狭窄を生じた二尖大動脈弁石灰化例に認められた非リウマチ性僧帽弁石灰化

Nonrheumatic Calcification of the Mitral Valve in Patients With Stenotic Calcified Bicuspid Aortic Valve

澤田 準
塩野谷恵美
柴田 佳子
青木 啓一
古田 昭一
加藤 和三

Hitoshi SAWADA, MD, FJCC
Megumi SHIONOYA, RMS
Yoshiko SHIBATA, RMS
Keiichi AOKI, MD
Shoichi FURUTA, MD, FJCC
Kazuzo KATO, MD

Abstract

The pathogenesis of nonrheumatic calcification of the mitral valve was investigated by analyzing the clinical and echocardiographic characteristics of patients with mitral valvular calcification without any findings suggestive of rheumatic heart disease or infective endocarditis.

Calcification of the mitral valve was observed in nine patients, who all had calcified stenotic (aortic valve area $< 1 \text{ cm}^2$) bicuspid aortic valve. Calcification of the mitral valve was localized to the basal portion of ventricular aspect of the anterior mitral leaflet and contiguous to that of the aortic valve. Mobility and thickness of the mitral leaflet was normal except for the calcified portion. Calcification of the mitral valve was not contiguous to posterior mitral annular calcification nor was related to direction of aortic regurgitant flow. In patients with calcified stenotic bicuspid aortic valve, calcification of the mitral valve was not associated with location of the two aortic cusps, aortic valve area, aortic valvular peak pressure gradient, direction of the left ventricular outflow, end-diastolic left ventricular outflow tract dimension, end-diastolic dimension of the aortic annulus, incidence of aortic regurgitation, calcification of the aortic arch, or risk factors of atherosclerosis. Six patients with mitral valvular calcification had aortic valve replacement. Preoperative coronary angiogram of these patients was normal. Calcification of the aortic valve was on the ventricular and aortic aspects. The calcification of the aortic valve, anterior mitral ring, or anterior mitral leaflet was not rheumatic in these six patients.

Rheumatic disease, risk factors of atherosclerosis, mechanical stress by left ventricular outflow or aortic regurgitant flow, or mitral annular calcification did not appear to be related to mitral valvular calcification. The distribution of aortic and mitral valvular calcification suggested that the calcification of the mitral valve was due to progression of calcification of the bicuspid aortic valve.

Key Words

Mitral valve, Calcium (valve calcification), Aortic valve (bicuspid), Aortic valve stenosis, Echocardiography

はじめに

我々は、二尖大動脈弁石灰化例の一部に、リウマチ性僧帽弁疾患とは形態的特徴が異なる僧帽弁前尖の石灰化を認めた。二尖大動脈弁例において大動脈弁の石

灰化が心室中隔に波及することはあるが、僧帽弁に波及することはないとされている¹⁾。石灰化大動脈弁狭窄例において大動脈弁石灰化が心室中隔のみでなく、僧帽弁前尖にも及ぶ場合があるとの記載はあるが、僧帽弁石灰化の特徴やその発生原因についての検討はな

されていない²⁾。また、石灰化大動脈弁狭窄という分類では二尖大動脈弁石灰化と老人性大動脈弁石灰化が区別されていないため、この僧帽弁石灰化が二尖大動脈弁石灰化例に生じたのか老人性大動脈弁狭窄例に生じたのかは不明である。本研究では、非リウマチ性と考えられる僧帽弁石灰化例の特徴を分析し、これらの例における僧帽弁石灰化の発生機序、および二尖大動脈弁石灰化との関連について検討した。

対象と方法

非リウマチ性大動脈弁疾患の原因となりうる二尖大動脈弁例および老人性大動脈弁石灰化例、計 180 例を対象とした。大動脈弁および僧帽弁に交連部の癒着などのリウマチ性心疾患を示唆する所見がなく、手術や心エコー図検査により二尖大動脈弁と診断された 86 例(男 64 例, 女 22 例)を二尖大動脈弁群とした。左右冠動脈が前方の弁尖側から生じる例は 53 例, 左右の弁尖側から生じる例は 33 例であった。一方、大動脈弁が 3 尖とも石灰化しているが交連部の癒着はなく、僧帽弁にもリウマチ性心疾患を示唆する病変が認められなかった 70 歳以上の 94 例(男 41 例, 女 53 例)を老人性大動脈弁石灰化群とした。

リウマチ熱や感染性心内膜炎の既往がなく、僧帽弁交連部の癒着、僧帽弁弁下組織の短縮、肥厚、石灰化、僧帽弁腱索断裂などの所見が認められない例に僧帽弁尖の石灰化が認められた場合に、非リウマチ性僧帽弁石灰化(以下単に僧帽弁石灰化)と判定した。

経胸壁心エコー図の記録には ACUSON 製 128 XP, ATL 製 ULTRAMARK 9, ALOKA 製 SSD 870, TOSHIBA 製 160 A を、経食道心エコー図記録には ALOKA 製 SSD 870 を用いた。傍胸骨長軸像においては左右方向に、短軸像においては上下方向に断面をスキャンし、僧帽弁および大動脈弁のエコー図を記録した。

大動脈弁口面積は、左室流出血流および大動脈弁口通過血流のドップラー記録からそれぞれの流速時間積分を求め、左室流出路を円筒形と仮定し、連続の式により計算した。大動脈弁直下の左室流出路において、カラードップラー法による大動脈弁逆流最大幅が 2 mm 以下の場合を軽度、3 mm 以上の場合を重度とした。僧帽弁口通過血流より圧半減時間を求めた。拡張終期に心室中隔左室面と上行大動脈が成す角度を心室

中隔大動脈角とした。収縮期血圧 150 mmHg 以上、拡張期血圧 90 mmHg 以上あるいは治療中の例を高血圧例、空腹時血清総コレステロール値 220 mg/dl 以上、空腹時血清 HDL コレステロール値 40 mg/dl 以下、空腹時血清中性脂肪値 150 mg/dl 以上あるいは治療中の例を高脂血症例、空腹時血糖 120 mg/dl 以上、糖負荷試験により耐糖能異常あるいは糖尿病と診断された例および治療中の例を糖尿病例、尿酸値 7 mg/dl 以上あるいは治療中の例を高尿酸血症例とした。現在禁煙中であっても、喫煙歴がある例は全て喫煙者とした。

計測値の比較には *t* 検定を、頻度の比較には Fisher の確率検定を用いた。両側検定で $p < 0.05$ を有意とした。

結 果

僧帽弁石灰化は当院において今日までに 9 例に認められた。これら 9 例はいずれも大動脈弁尖が石灰化し、大動脈弁口面積が 1 cm² 以下となった二尖大動脈弁例であった。僧帽弁石灰化は僧帽弁前尖基部の左室側面に限局しており、大動脈弁左室側面の石灰化と連続していた(Fig. 1)。僧帽弁交連部の癒着は認められなかった。僧帽弁の石灰化部分では可動性が消失していたが、非石灰化部分には肥厚や可動性低下は認められなかった。一部の例に軽度の僧帽弁口面積減少を認めたが、僧帽弁狭窄や僧帽弁閉鎖不全が臨床上問題となった例はなかった。2 例に僧帽弁後尖側の僧帽弁輪石灰化を認めたが、僧帽弁輪石灰化と僧帽弁石灰化とは不連続であった。6 例で大動脈弁置換術を施行、大動脈弁の大動脈側面と左室側面および僧帽弁前尖の左室側面に著明な石灰化が認められたが、大動脈弁交連部の癒着は認められなかった。大動脈弁および部分的に切除した僧帽弁前尖および僧帽弁前尖側弁輪の石灰化部分には、リウマチ性病変を示唆する小血管や血管平滑筋の遺残などは認められなかった。手術例では術前に冠動脈造影を施行、全例が正常冠動脈であった(Table 1)。

老人性大動脈弁石灰化群 94 例中 36 例(男 13 例, 女 23 例)に後尖側僧帽弁輪の石灰化を認めたが、僧帽弁には石灰化は認められなかった。4 例で大動脈弁狭窄に対し大動脈弁置換術を施行、大動脈弁の石灰化は非リウマチ性で大動脈側面に認められたが、僧帽弁には石灰化は及んでいなかった。

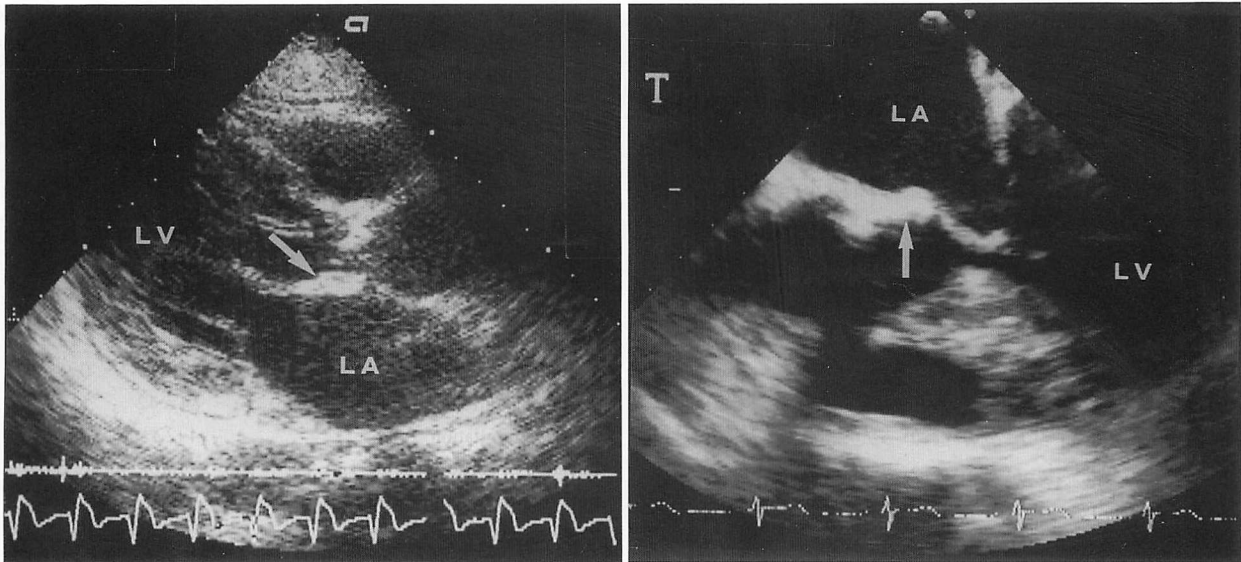


Fig. 1 Echocardiograms showing calcification (arrows) of the mitral valve
 Left: Transthoracic echocardiogram of Case 4. Right: Transesophageal echocardiogram of Case 7.
 LA=left atrium; LV=left ventricle; RV=right ventricle.

Table 1 Characteristics of bicuspid aortic valve patients with calcification of the mitral valve

Varieties	Case No. 1	2	3	4	5	6	7	8	9
Gender/age (yr)	M/58	M/58	M/67	M/71	M/77	F/58	M/53	F/64	F/84
Location of aortic cusps	R-L	A-P	R-L	A-P	A-P	R-L	A-P	A-P	A-P
Aortic valve area (cm ²)	0.4	0.8	0.6	0.3	0.2	0.4	1.0	0.7	0.2
Aortic peak pressure gradient (mmHg)	116	70	78	147	137	167	42	125	90
Aortic regurgitation	-	-	-	-	+	-	+	-	-
Aortic valve replacement	+	+	+	+	+	+	-	-	-
Pressure half time (msec)	-	-	80	80	100	40	110	100	90
Mitral peak pressure gradient (mmHg)	-	-	3	4	4	1	6	4	4
Calcification of aortic arch	-	-	-	-	-	-	-	+	+
Mitral annular calcification	-	-	-	-	-	-	-	+	+
Coronary angiogram	N	N	N	N	N	N	-	-	-
Hypertension	-	-	-	-	-	-	-	+	+
Hyperlipidemia	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Diabetes mellitus	+	-	-	-	-	-	-	+	-
History of smoking	-	+	-	-	-	+	-	-	-
Hyperuricemia	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Body mass index	19	21	19	20	18	24	24	26	24

Aortic regurgitation : width of aortic regurgitant flow at left ventricular outflow tract ≥ 3 mm by color flow mapping. Calcification of aortic arch : calcification of the aortic arch detected by chest radiograph. Hypertension : systolic pressure ≥ 150 mmHg, diastolic pressure ≥ 90 mmHg or under treatment. Hyperlipidemia: serum total cholesterol ≥ 220 mg/dl, HDL-cholesterol ≤ 40 mg/dl, serum triglyceride ≥ 150 mg/dl, or under treatment. Diabetes mellitus : fasting blood glucose ≥ 120 mg/dl or under treatment. Hyperuricemia : serum uric acid ≥ 7 mg/dl. M=male; F=female; R-L=two cusps were located right and left; A-P=two cusps were located anteriorly and posteriorly; N=normal coronary artery.

僧帽弁石灰化例全例に大動脈弁閉鎖不全を認めたが、逆流の程度は2例を除き軽度であった。僧帽弁前尖に向かう大動脈弁逆流を認めたのは1例で、逆流は軽度であった。これに対し重度の大動脈弁逆流が僧帽

弁前尖に向かっていた二尖大動脈弁12例には、僧帽弁や前尖側僧帽弁輪の石灰化は認められなかった。

僧帽弁石灰化例9例と僧帽弁や前尖側僧帽弁輪の石灰化が認められない大動脈弁口面積1cm²以下の二尖

大動脈弁石灰化例 18 例を比較した結果, 2 枚の大動脈弁尖の配置, 大動脈弁口面積, 大動脈弁口における最大圧較差, 拡張終期左室流出路徑, 拡張終期大動脈弁輪径, 左室流入血流方向を決定する要因と考えられる心室中隔大動脈角, 重度大動脈弁閉鎖不全の頻度, 胸部 X 線写真により検出された大動脈弓石灰化の頻度, 動脈硬化の危険因子の頻度には差が認められなかった (Table 2).

考 察

僧帽弁置換を行った例がなかったため, 僧帽弁尖自体にリウマチ性病変が存在するか否かを確認することはできなかった. また, 切除した大動脈弁にはリウマチ性病変を示唆する病理学的所見は認められなかったが, 石灰化が著しく病変が陳旧性であったため, リウマチ性病変が石灰化に先行していた可能性を完全に否定することはできなかった. しかし, 今回の対象に僧帽弁や大動脈弁の交連部癒着, 僧帽弁弁下組織の短縮や肥厚などリウマチ性弁膜疾患を示唆する肉眼的所見が認められなかったことから, 今回認められた僧帽弁石灰化がリウマチ性病変である可能性は低いと判断した. また, 僧帽弁石灰化と僧帽弁後尖側に生じる僧帽弁輪石灰化との合併例は 2 例のみであり, 両者の石灰化が不連続であったことから, 僧帽弁輪石灰化の進展により僧帽弁石灰化が生じた可能性も否定しうると考えた.

僧帽弁石灰化が二尖大動脈弁石灰化例以外に認められず, リウマチ性心疾患や僧帽弁輪石灰化が僧帽弁石灰化の原因とは考えにくいことから, 僧帽弁石灰化と二尖大動脈弁石灰化には関連があると推測される. 老人性大動脈弁狭窄例では石灰化が大動脈弁の大動脈側面に生じるのに対し, 二尖大動脈弁狭窄例では石灰化が大動脈側面と左室側面に生じることが報告されており³⁾, 今回の手術例においても同様の所見が得られた. 石灰化様式にこのような差が生じる原因は未詳であるが, 大動脈弁石灰化が大動脈弁以外の部位にも連続性に進展しうるとすれば, 老人性石灰化は大動脈弁の大動脈側面に生じるため左室側へは進展し難いのに対し, 大動脈弁の両側に生じる二尖大動脈弁の石灰化は左室壁や僧帽弁前尖にも進展しうると考えられる. 今回, 僧帽弁石灰化は二尖大動脈弁例のみに認められ, 僧帽弁前尖基部の左室側面に限局し, 二尖大動脈弁左

Table 2 Comparison of clinical and echocardiographic characteristics between stenotic (aortic valve area ≤ 1 cm²) calcified bicuspid aortic valve patients with and without mitral valve calcification

	Mitral valvular calcification	
	(-)	(+)
Number of patients	18	9
Age (yr)	68 \pm 11	66 \pm 10
Gender (male/female)	10/8	6/3
Body mass index	22 \pm 3	22 \pm 3
Aortic valve area (cm ²)	0.7 \pm 0.3	0.5 \pm 0.3
Aortic peak pressure gradient (mmHg)	84 \pm 42	114 \pm 42
Aortic regurgitation	4 (22%)	2 (22%)
Location of aortic cusps (R-L/A-P)	10/8	3/6
Left ventricular outflow tract dimension (mm)*	21 \pm 3	20 \pm 5
Dimension of aortic annulus (mm)*	22 \pm 2	21 \pm 3
Angle between aorta and ventricular septum (degree)*	113 \pm 12	116 \pm 14
Calcification of aortic arch	7 (39%)	2 (22%)
Mitral annular calcification	2 (11%)	2 (22%)
Risk factors of atherosclerosis		
Hypertension	6 (33%)	3 (33%)
Diabetes mellitus	6 (33%)	1 (11%)
Hyperlipidemia	2 (11%)	3 (33%)
History of smoking	7 (39%)	1 (11%)
Hyperuricemia	4 (22%)	0
Risk factors ≥ 1	10 (56%)	5 (56%)
Risk factors ≥ 2	8 (44%)	2 (22%)
Risk factors ≥ 3	5 (28%)	1 (11%)
Risk factors ≥ 4	2 (11%)	0

Data are indicated as mean \pm standard deviation.

No significant differences between the two groups by Student's *t*-test or Fisher's exact test at the $p < 0.05$ level.

*Measurement obtained at end-diastole.

Definitions as in Table 1.

室側面の石灰化と連続していた. この事実は, 二尖大動脈弁例では左室側に生じた石灰化が僧帽弁方向に進展することにより, 僧帽弁石灰化が生じうる可能性を支持するものであった.

僧帽弁石灰化が, 二尖大動脈弁石灰化例全例において同様に生じるわけではないことから, 大動脈弁の石灰化が僧帽弁に進展するためには, 石灰化の進展を促進する因子が存在することが必要と考えられる. 可能性のある要因の一つに僧帽弁の機械的損傷 (wear-and-tear) がある. 大動脈弁逆流による僧帽弁損傷の結果として石灰化が出現するならば, 大動脈弁逆流の程度が強いほど石灰化が生じやすく, 僧帽弁石灰化部位は大動脈弁逆流が衝突する部位とほぼ一致するはずであ

る。しかし、僧帽弁石灰化例における大動脈弁逆流の程度は2例を除くと軽度であり、大動脈弁逆流が僧帽弁前尖に向かっていた例は1例のみであった。これに対し、僧帽弁前尖に向かう重度の大動脈弁逆流を認めた二尖大動脈弁例においては、一部の例に大動脈弁の石灰化を認めたが、僧帽弁の石灰化は認められなかった。僧帽弁石灰化例において、二尖大動脈弁石灰化の進行に伴い大動脈弁逆流の量が減少したり⁹⁾、逆流の方向が変化した可能性は否定できないが、今回の結果は大動脈弁逆流による機械的損傷が僧帽弁石灰化の要因である可能性が低いことを示すものであった。

また、大動脈弁口面積が1 cm²以下の二尖大動脈弁石灰化例において、大動脈弁口面積、大動脈弁口における最大圧較差、心室中隔大動脈角、左室流出路、大動脈弁輪径、大動脈弁閉鎖不全合併頻度と僧帽弁石灰化の有無に関連がなかったことから、左室流出血による損傷が僧帽弁石灰化の要因である可能性も低いと考えた。大動脈弁置換術を受けた、僧帽弁疾患を合併していない40歳以上の大動脈弁狭窄例において、65歳以上、血清総コレステロール値200 mg/dl以上、冠動脈病変の存在、body mass index 29以上の4因子のうち、3-4因子が存在しない場合には、先天性の一尖大動脈弁あるいは二尖大動脈弁である可能性が高く、先天性二尖大動脈弁石灰化と動脈硬化の危険因子との関連性は低いと報告されている⁹⁾。今回の検討においても、動脈硬化の危険因子を有しない二尖大動脈弁石灰化例は少なくなかった。更に、大動脈弁口面積1 cm²以下の二尖大動脈弁石灰化例における比較では、僧帽弁石灰化の有無と動脈硬化の危険因子には関連が認められなかった。また、僧帽弁石灰化例に冠動脈病変は認められず、大動脈弓石灰化の合併頻度も低かつ

た。以上より、二尖大動脈弁の石灰化とその僧帽弁への進展に動脈硬化の危険因子が関与している可能性も低いと考えられた。

今回の検討では、大動脈弁の石灰化が僧帽弁方向に進展するための要因を特定することはできなかった。二尖大動脈弁例の中には、僧帽弁尖全体に線維化による軽度の肥厚を認める例があると報告されており⁹⁾、僧帽弁自体に何らかの異常が存在している例においてのみ、石灰化が僧帽弁に進展するという可能性も考えられる。しかし、僧帽弁の病理学的検討を行った例がないため、この点に関する情報は得られなかった。また、僧帽弁石灰化を認めた例は9例のみであり、二尖大動脈弁石灰化例以外に非リウマチ性僧帽弁石灰化が生じる可能性を否定することはできなかった。僧帽弁尖石灰化が臨床上有意な僧帽弁狭窄にまで進行するか、大動脈弁置換によりこのような石灰化の進行が抑制されるかなどについては今後の経過観察が必要であるが、今回認められた僧帽弁狭窄は軽度であり、非リウマチ性石灰化による僧帽弁狭窄に関する報告もないことから、二尖大動脈弁例において大動脈弁狭窄や大動脈弁閉鎖不全が有意病変となるのに先だって、僧帽弁石灰化により臨床上有意な僧帽弁狭窄が出現する可能性は低いと考えられた。

結 論

二尖大動脈弁石灰化例の一部に、非リウマチ性と考えられる僧帽弁前尖の石灰化が認められた。このような僧帽弁石灰化の発生機序として、二尖大動脈弁左室側面に生じた石灰化の僧帽弁前尖方向への進展が考えられた。

要 約

リウマチ性心疾患や感染性心内膜炎の既往がなく、これらの疾患の存在を示唆する所見もない例に認められた僧帽弁尖石灰化例の特徴を分析し、その発生機序について検討した。

僧帽弁石灰化例は9例で、全例が大動脈弁口面積1 cm²以下の二尖大動脈弁石灰化例であった。僧帽弁石灰化は僧帽弁前尖基部の左室側面に局限し、大動脈弁石灰化と連続していた。僧帽弁の非石灰化部分には肥厚や可動性低下は認められなかった。大動脈弁逆流の方向と僧帽弁石灰化の有無には関連がなく、僧帽弁石灰化と僧帽弁後尖側の僧帽弁輪石灰化とは不連続であった。大動脈弁口面積1 cm²以下の二尖大動脈弁石灰化例における比較検討の結果、2枚の大動脈弁尖の配置、大動脈弁口面積、大動脈弁口最大圧較差、左室流出血方向、拡張終期左室流出路、拡張終期大動脈弁輪径、大動脈弁逆流、大動脈弓石灰化、動脈硬化の危険因子、僧帽弁

輪石灰化などと僧帽弁石灰化の有無には関連が認められなかった。6例で大動脈弁置換術を施行した。術前の冠動脈造影の結果は全例が正常冠動脈であった。手術の結果、大動脈弁石灰化は左室側と大動脈側に認められ、大動脈弁および僧帽弁の石灰化がリウマチ性でないことが確認された。

以上より、リウマチ性病変、動脈硬化の危険因子、左室流出血流や大動脈弁逆流による機械的損傷あるいは僧帽弁輪石灰化が僧帽弁石灰化の出現に関与している可能性は低いと考えられた。僧帽弁および大動脈弁の石灰化分布様式より、今回認められた僧帽弁石灰化は、二尖大動脈弁の石灰化が僧帽弁方向へ進展したために生じた可能性が高いと考えられた。

— *J Cardiol* 1996; 28: 221–226 —

文 献

- 1) Davies MJ: The aortic valve. *in* Pathology of Cardiac Valves. Butterworths, London, 1980; pp 1–61
- 2) Hall RJC, Julian DG: Aortic stenosis. *in* Diseases of the Cardiac Valves. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1989; pp 93–119
- 3) Isner JM, Chokshi SK, DeFranco A, Braimen J, Slovenkai GA: Contrasting histoarchitecture of calcified leaflets from stenotic bicuspid versus stenotic tricuspid aortic valves. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1104–1108
- 4) Kalan JM, McIntosh CL, Bonow RO, Roberts WC: Development of severe stenosis in a previously purely regurgitant, congenitally bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol* 1988; 62: 988–989
- 5) Mautner GC, Mautner SL, Cannon RO, Hunsberger SA, Roberts WC: Clinical factors useful in predicting aortic valve structure in patients >40 years of age with isolated valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1993; 72: 194–198
- 6) Roberts WC: The structure of the aortic valve in clinically isolated aortic stenosis: An autopsy study of 162 patients over 15 years of age. *Circulation* 1970; 42: 91–97