

Marfan 症候群における僧帽弁逸脱症の特徴と成因についての検討

Characteristic findings of mitral valve and mechanism of mitral valve prolapse in Marfan syndrome

細川 修
大滝 英二
永井 恒雄
林 千治
渡辺 賢一
矢沢 良光
柴田 昭

Osamu HOSOKAWA
Eiji OOTAKI
Tsuneo NAGAI
Senji HAYASHI
Kenichi WATANABE
Yoshimitsu YAZAWA
Akira SHIBATA

Summary

To elucidate the mechanism of generation of mitral valve prolapse (MVP) in Marfan syndrome, we studied the relations of the length of the anterior mitral leaflet to the diameter of the mitral ring.

In 13 cases of Marfan syndrome associated with MVP (Group I), 21 of isolated MVP (Group II), and 24 controls free from valvular disease (Group C), the maximal length of the anterior mitral leaflet (L) and the end-diastolic and end-systolic diameters of the mitral ring (Rd and Rs) were measured in the long-axis views on two-dimensional echocardiograms. In addition, the measurements were corrected with the body surface area; designated as L(c), Rd(c) and Rs(c), respectively. Furthermore, L/Rd and L/Rs, and the percentage of shortening of the mitral ring in systole, $(Rd - Rs) / Rd \times 100$, were obtained.

The body surface area in Group I was greater than that in Group II ($p < 0.05$), but there was no significant difference between Groups II and C. The L was obviously different between Groups I and II or C ($p < 0.001$, respectively). Similarly, there was a significant difference in L(c) between Groups I and II ($p < 0.02$) or C ($p < 0.001$), indicating the remarkably long anterior mitral leaflet in Group I.

The Rd in Group I and II was greater than that in Group C ($p < 0.01$ and $p < 0.02$, respectively), while there was no significant difference in the Rd(c) among the 3 groups. There was also no statistical difference in either Rs or Rs(c) among the 3 groups.

Both L/Rd and L/Rs in Group I were remarkably higher than those in Groups II and C ($p < 0.001$, respectively), whereas these parameter did not differentiate Group II from Group C. (Rd

新潟大学医学部 第一内科
新潟市旭町通1番町754 (〒951)

The First Department of Internal Medicine, Niigata University School of Medicine, Asahimachi-dori 1 bancho 754, Niigata 951

Presented at the 25th Meeting of the Cardiography Society held in Tokushima, October 9-11, 1982
Received for publication December 28, 1982

-Rs) / Rd \times 100 was higher in Group I than that in Groups II and C ($p < 0.05$ and $p < 0.01$, respectively), but it was not significantly different between Groups II and C.

These results suggested that one of the probable mechanisms of generation of MVP in Marfan's syndrome is the redundant mitral valve resulting from a remarkably long leaflet and increased systolic shortening of the enlarged mitral ring.

Key words

Marfan syndrome Mitral valve prolapse Two-dimensional echocardiography Anterior mitral
leaflet Mitral ring

はじめに

Marfan 症候群はクモ指などの骨格系の異常、水晶体脱臼などの眼異常、および大動脈閉鎖不全症などの心血管系の異常を3大主徴とする先天性間葉系異常で、いわゆる結合織異常症の代表的な一疾患群である。また近年、本疾患群に心血管系異常の1つとして僧帽弁逸脱症 (mitral valve prolapse: MVP) が高率に合併することが指摘されている^{1,2)}。

本疾患における病理組織学的な研究では特異的な弁の異常所見として粘液変性やコラーゲン溶解などが指摘され、このため弁自体の圧に対する構造的な抵抗力の低下が、MVP の主要な病因と考えられて来た³⁻¹⁰⁾。しかし、MVP の発生機序としての弁の解剖学的な特徴については、あまり言及されていない。

我々は MVP を伴う Marfan 症候群患者において、僧帽弁前尖の長さや僧帽弁輪部の前後径とを断層心エコー図により計測し、両者の関係を検討したが、弁の構造的な特異性が MVP の発生機序に関与していることが示唆されたので報告する。

対象と方法

クモ指などの骨格系異常や水晶体脱臼などの眼所見を伴い、Marfan 症候群と診断された17例に、リアルタイム超音波心断層法検査を行った。

このうち76%の13例に明らかな僧帽弁前尖の逸脱を認めた(I群)。その内訳は男子8例、女子

5例、年齢は11~55歳、平均23.5歳である (Table 1)。

また Marfan 症候群やその他、類縁の結合織異常症を伴わない MVP 21例を II 群とした。その内訳は男子10例、女子11例、年齢は15~68歳、平均37.2歳である。

対照群 (C 群) は MVP、その他の弁疾患を有しない24例で、男子13例、女子11例、年齢は15~57歳、平均36.5歳である。

僧帽弁前尖逸脱の診断は、Gilbert ら¹¹⁾の診断基準に準じ、ビームが胸壁に対してほぼ直角に入る肋間より記録した左室長軸断面像、あるいは心尖部四腔断面像において、僧帽弁前尖の弁先端、または弁腹の一部が収縮期に僧帽弁輪部を越え、明らかに左房内に陥入するものとした。

リアルタイム超音波心断層法検査には東芝製 SSH-11A を用い、ビデオに録画記録し、これを後に反復再生し、以下の像について検討した。すなわち左室長軸断面の拡張末期像、収縮末期像、および拡張期に開放する僧帽弁前尖がほぼ直線的に鮮明に描出され、さらに腱索との境が明瞭に区別できる像の3者であり、これらの像をそれぞれトレースした。

このトレースに基づき、Fig. 1 に示すように、僧帽弁前尖基部屈曲点から弁先端までの長さ (僧帽弁前尖最大長: L) を計測し、また桑子らの方法¹²⁾に準じて、僧帽弁前尖基部屈曲点の前縁から後尖付着部の前縁までの距離を僧帽弁輪前後径とし、拡張末期僧帽弁輪前後径 (Rd)、および収縮末期僧帽弁輪前後径 (Rs) を計測した。

Table 1. Materials

	Group I (Marfan syndrome)		Group II (MVP without connective tissue disease)		Group C (Control)	
	N	(Age)	N	(Age)	N	(Age)
Male	8	(25.1±13.0)	10	(35.0±18.3)	13	(31.6±16.2)
Female	5	(20.8± 8.7)	11	(39.3±16.0)	11	(42.3± 9.1)
Total	13	(23.5±11.7)	21	(37.2±17.3)	24	(36.5±14.4)

Values are represented as mean±standard deviation.
MVP=mitral valve prolapse.

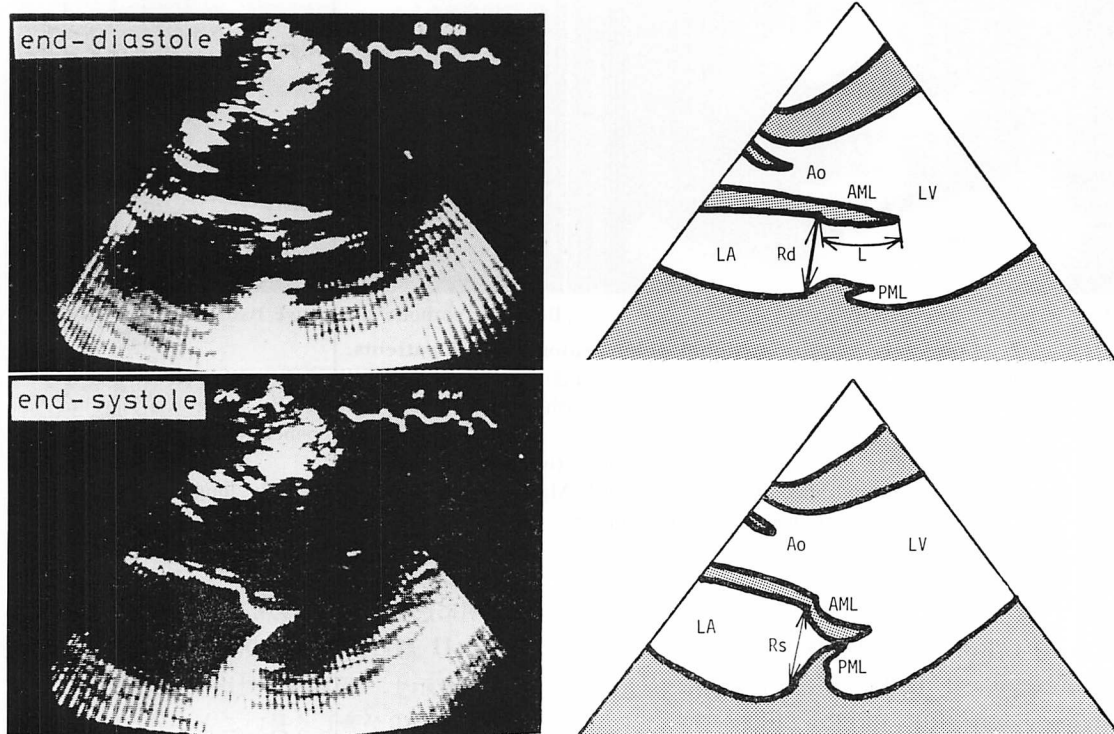
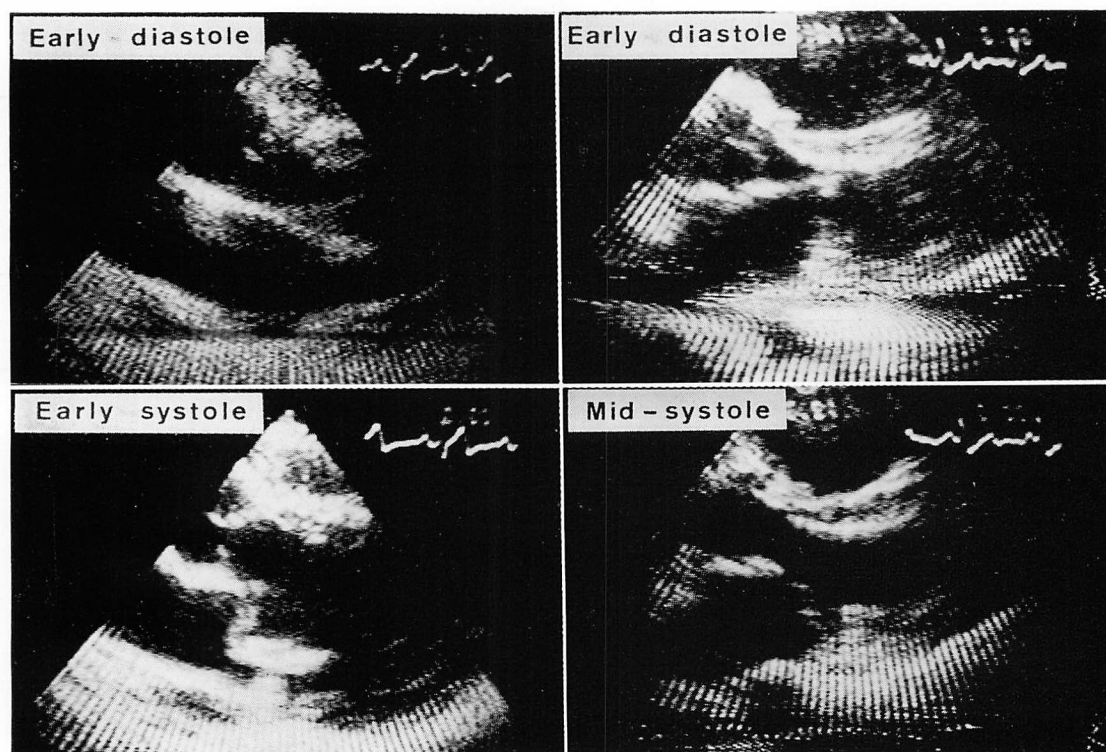


Fig. 1. Method of measurements.

The left panels show the long-axis two-dimensional echocardiograms in end-diastole (upper panel) and end-systole (lower panel). The right panels show the schematic drawings of the left panels to illustrate the method of measurements.

AML=anterior mitral leaflet; PML=posterior mitral leaflet; Ao=aorta; LA=left atrium; LV=left ventricle; L=maximal length of the anterior mitral leaflet; Rd=mitral ring diameter in end-diastole; Rs=mitral ring diameter in end-systole.



A: Marfan syndrome (Group I)

B: MVP without connective tissue disease (Group II)

Fig. 2. Long-axis two-dimensional echocardiograms of patients.

A: Long-axis view in early-diastole (upper panel) and long-axis view in early-systole (lower panel) of a patient with Marfan syndrome associated with mitral valve prolapse. B: Long-axis view in the early-diastole (upper panel) and long-axis view in mid-systole (lower panel) of a patient with isolated mitral valve prolapse and without connective tissue disorders.

The anterior mitral leaflet of the patient with Marfan syndrome is remarkably longer than that of the patient without connective tissue disorders.

さらに拡張末期僧帽弁輪前後径に対する前尖の長さの比 L/R_d , 収縮末期僧帽弁輪前後径に対する前尖の長さの比 L/R_s , および収縮期における僧帽弁輪収縮率 $(R_d - R_s)/R_d \times 100$ を算出し, これらの値を上記3群間で対比検討した.

計測値は平均±標準偏差で表わし, 有意差検定は non-paired t 検定によった.

結 果

Fig. 2A に I 群における拡張早期長軸像と収縮早期長軸像を示す. 収縮期に僧帽弁前尖が左房

に著明に逸脱しているのが認められる. また **Fig. 2B** に II 群における拡張早期長軸像と収縮中期長軸像を示す. 両群例の対比から I 群では II 群に比し, 前尖が著しく長いことが分る. この点を定量的に検討するため, 左室長軸断面像で諸種計測を行った.

Fig. 3 は各群の体表面積を示す. I 群 $1.69 \pm 0.24 \text{ m}^2$, II 群 $1.54 \pm 0.12 \text{ m}^2$, C 群 $1.54 \pm 0.25 \text{ m}^2$ と, I, II 群間 ($p < 0.05$) 以外には有意差を認めなかった.

Fig. 4 は僧帽弁前尖最大長 L を示す. I 群

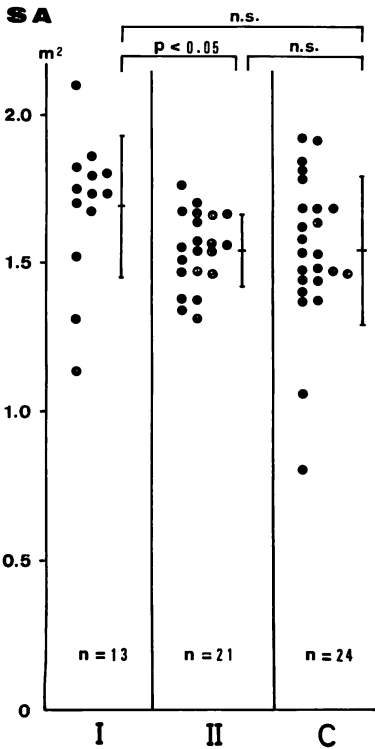


Fig. 3. Comparison of the body surface area (SA).

The body surface area in Group I is greater than that in Group II.

I: Group I (Marfan syndrome with mitral valve prolapse), II: Group II (mitral valve prolapse without connective tissue disorders), and C=control group.

33.4±5.1 mm, II 群 25.8±4.3 mm, C 群 23.3±1.9 mm で、I 群では他の2群に比べ、著しく弁が長かった。また II 群も対照群に比べると弁が長かった。

Fig. 5 は体表面積補正後の僧帽弁前尖長 L(c) を示す。I 群 20.1±3.5 mm/m², II 群 16.9±3.5 mm/m², C 群 15.2±2.3 mm/m² で体表面積で補正後の値から見ても、I 群は他の2群、とりわけ C 群と比べ、僧帽弁前尖が著しく長かった。

Fig. 6 は3群での Rd 値を示す。I 群 28.5±4.8 mm, II 群 28.6±7.7 mm, C 群 24.2±3.2 mm で、I 群、II 群はともに C 群に比べて Rd

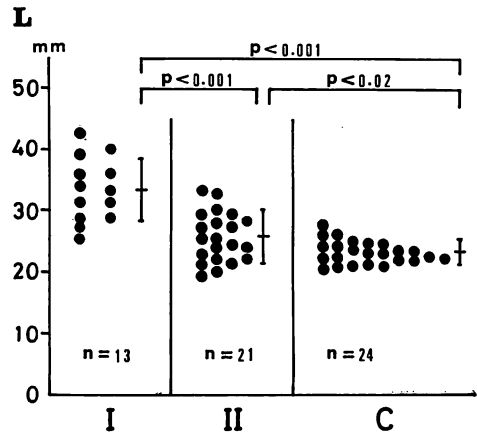


Fig. 4. Maximal length of the anterior mitral leaflet.

There is a significant difference between Groups I and II and also between Groups I and C.

が高かった。

一方、**Fig. 7** に示すように、体表面積補正後の Rd(c) は I 群、II 群、C 群、それぞれ、17.2±3.5 mm/m², 18.9±6.0 mm/m², 16.1±3.0 mm/m² で、3 群間に有意差を認めなかった。

Fig. 8 に Rs 値を示す。I 群 23.4±4.6 mm, II 群 24.8±6.6 mm, C 群 21.1±2.5 mm で、3 群間に差を認めなかった。

Fig. 9 に示すように、体表面積補正後の Rs(c) も、I 群、II 群、C 群、それぞれ、14.1±3.1 mm/m², 16.3±5.0 mm/m², 14.1±2.7 mm/m² で、同様に3群間で差を認めなかった。

拡張末期僧帽弁輪前後径に対する前尖の長さの比 L/Rd を **Fig. 10** に示す。I 群 1.18±0.10, II 群 0.93±0.12, C 群 0.97±0.09 で、I 群は他の2群に比べ著しく高値を示した。

収縮末期僧帽弁輪前後径に対する前尖の長さの比 L/Rs を **Fig. 11** に示す。I 群 1.44±0.12, II 群 1.07±0.15, C 群 1.11±0.08 で、L/Rd 同様、I 群は他の2群と比べて著しく高値を示した。

Fig. 12 に収縮期僧帽弁輪収縮率 (Rd-Rs)/

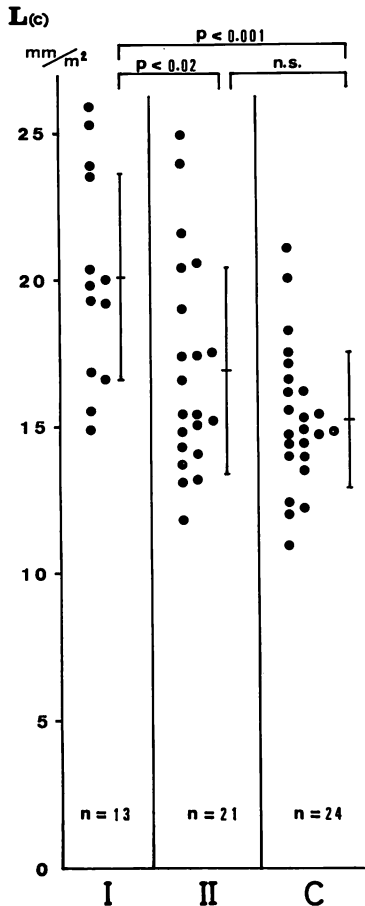


Fig. 5. Maximal length of the anterior mitral leaflet corrected with the body surface area.

There is a significant difference between Groups I and II and also between Groups I and C.

Rd×100 を示す. I 群 18±6%, II 群 13±6%, C 群 12±5% で, I 群は他の II 群に比べ大であったが, II 群と C 群の間には有意差を認めなかった.

考 按

1896年, Marfan¹³⁾ が細長い四肢を特異的な所見として初めて報告したいわゆる Marfan 症候群に, 大動脈の拡張や動脈瘤, およびこれにより二次的に発生する大動脈弁閉鎖不全症などの心血管

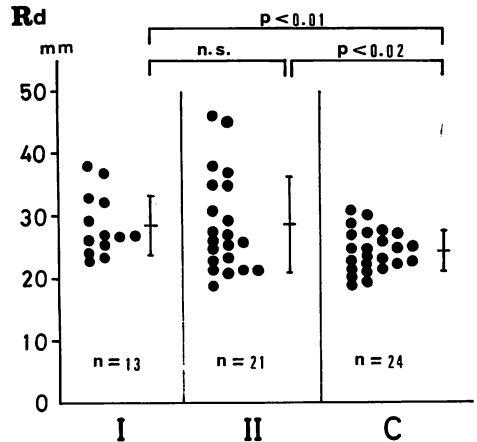


Fig. 6. Mitral ring diameters in end-diastole.

Mitral ring diameters in the end-diastole in both Groups I and II are greater than that in Group C.

系の異常が高率に合併する事実は, 当初より指摘されていたことであるが³⁾, 現在では, むしろ Marfan 症候群に対する診断規準の1つにさえなっている⁷⁾.

このように, 以前は Marfan 症候群に伴う心血管系の異常としては大動脈病変のみが強調されて来た傾向があるが, 近年の超音波診断技術の進歩により, さらに MVP が大きく注目されて来ている^{1,2)}.

Brown ら¹⁾は M モード心エコー図検査により, Marfan 症候群症例中 91% もの高率に MVP を認めているが, 我々のリアルタイム超音波心断層法検査においてもまた 76% に僧帽弁前尖の逸脱を認めている. M モード心エコー図検査法では MVP が前尖, 後尖のいずれに由来するか判別し難いから, Brown らの報告ではその両者が混在していると思われ, したがって逸脱を僧帽弁前尖のみに限れば, その合併率はより低値と見るのが妥当であろう.

Marfan 症候群に限らず, 一般的に MVP の発生機序として, 基本的には, 1) 僧帽弁自体の変化, 2) 僧帽弁輪部の変化^{10,14-16)}, 3) 腱索・乳頭筋の変化, 4) 左室壁の収縮異常, の4因子が関

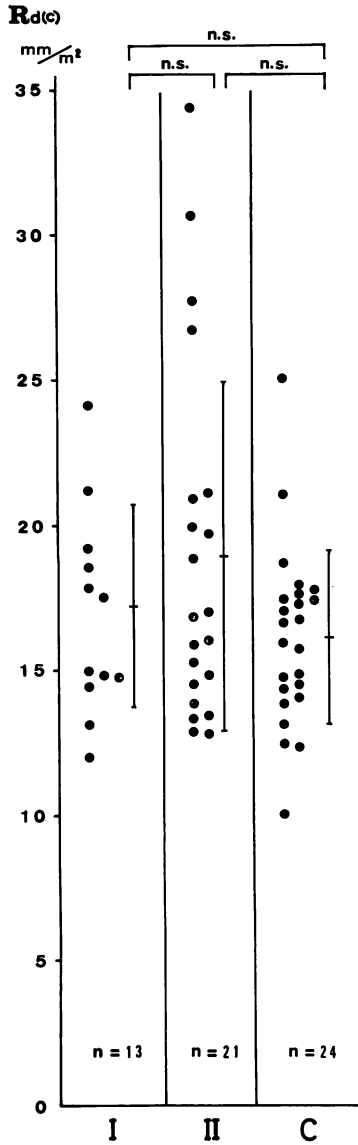


Fig. 7. Mitral ring diameters in end-diastole corrected with the body surface area.

There is no significant difference among three groups.

与していると考えられている。Marfan 症候群では、この内でもとりわけ僧帽弁自体の特異的な組織学的な変化による構造的脆弱化、すなわち、弁の圧に対する抵抗力の低下が、MVP の第一の病

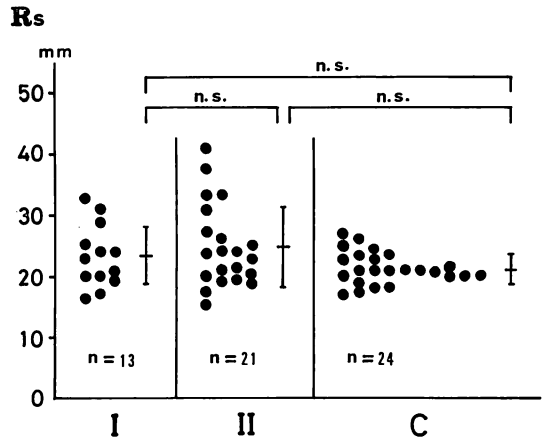


Fig. 8. Mitral ring diameters in end-systole.

There is no significant difference among three groups.

因と考えられて来た。

Tobin ら³⁾, Tung ら⁴⁾, Austin ら⁵⁾, Roberts ら⁶⁾, および McKusick⁷⁾ は、ムコ多糖類の浸潤を伴う粘液変性を Marfan 症候群における弁の特異的な病変として強調した。しかしその後、Marfan 症候群などの結合織異常を伴わない MVP の僧帽弁にも同様の変化が認められると言われるようになり、さらに最近では Davies ら⁸⁾, Roberts ら⁹⁾, King ら¹⁰⁾ によって、Marfan 症候群に限らず、弁のコラーゲン溶解が MVP 一般の病変の主体であると主張されるようになって来た。いずれにしても、Marfan 症候群の弁に粘液変性、あるいはコラーゲン溶解などの病理組織学的病変が存在することは疑いがなく、これが MVP 発生機序の基礎的な条件であることが想定される。

このように弁自体の病理組織学的検討は進められて来たが、一方、弁を全体的にとらえた解剖学的研究は余り見られない。Davies ら⁸⁾ は MVP を伴った剖検例の検討で、肉眼的所見として僧帽弁弁体の面積の拡大を指摘しているが、具体的な定量的評価は行っていない。また King ら¹⁰⁾ は弁置換術を必要とした高度な僧帽弁閉鎖不全症を伴

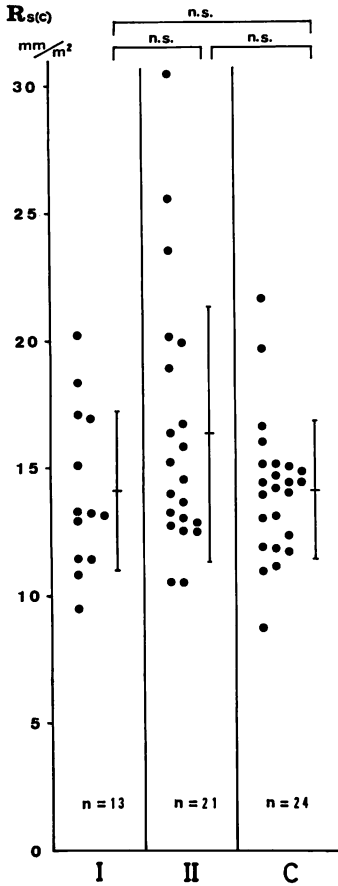


Fig. 9. Mitral ring diameters in end-systole corrected with the body surface area.

There is no significant difference among three groups.

う MVP 症例で, 切除された僧帽弁につき, 弁輪径, 弁口径の計測, および弁尖表面積の算出を行い, そのいずれもが弁疾患を有しない対照群に比べ有意に増大していると指摘しているが, 弁尖の長さについての検討はない。

我々はリアルタイム超音波断層心エコー図所見で, 前尖が著明に長いことに着目, これを定量的に計測して, 弁の長さの絶対値, 体表面積による補正值, および僧帽弁輪前後径との関係を検討して, それらの意義を検討して来た。

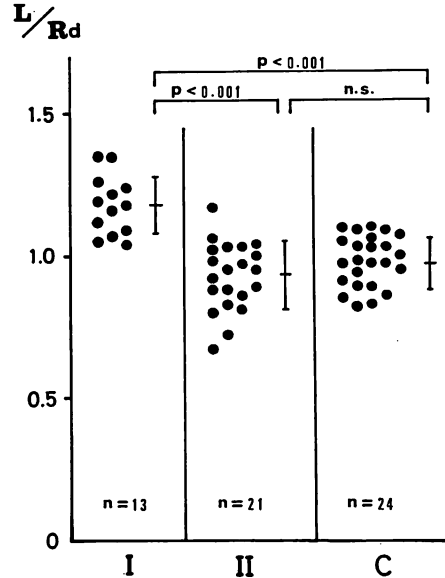


Fig. 10. Ratio of the maximal length of the anterior mitral leaflet to the mitral ring diameter in end-diastole.

This parameter in Group I is remarkably higher as compared with those in Groups II and C.

その結果, 第1に, Marfan 症候群では僧帽弁前尖の長さが実測値, 体表面積補正值, さらに僧帽弁輪前後径との比のいずれにおいても著しく大であること, 第2に, 収縮期における僧帽弁輪収縮率が大であることが明らかになった。したがって Marfan 症候群における MVP 発現機序の1つとして, 従来からいわれている粘液変性やコラーゲン溶解などという弁自体の脆弱化に加え, 上述の2点に関与するものと推察された。

僧帽弁前尖についての論議はまた後尖の逸脱にもあてはまり, 実際, Marfan 症候群では後尖の MVP も多く認められるが, 超音波心断層像図上, 後尖は前尖程明瞭に描出されないことが多く, 今回は定量的評価の対象から除外した。しかし後尖についてはさらに今後の検討が必要である。

MVP の発生机序には, 僧帽弁支持体としての腱索や乳頭筋の問題についても無視するわけにはいかない。また従来より, 腱索自体の伸展, ある

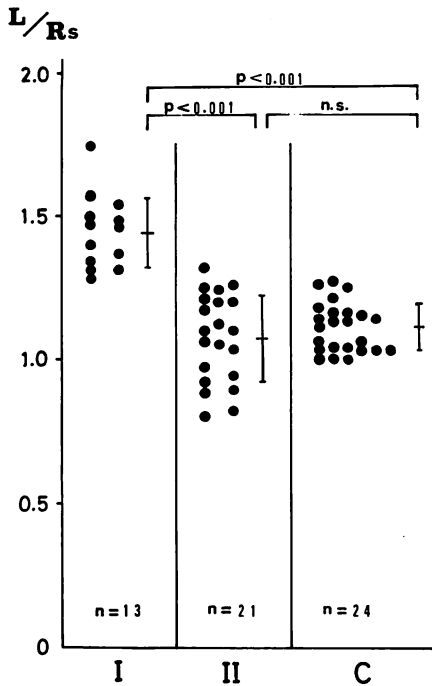


Fig. 11. Ratio of the maximal length of the anterior mitral leaflet to the mitral ring diameter in end-systole.

This parameter in Group I is remarkably higher as compared with those in Groups II and C.

いは虚血などによる乳頭筋の機能不全が MVP の重要な機序の 1 つと考えられているが^{17,18)}、本研究では、腱索、乳頭筋については検討していない。しかし粘液変性やコラーゲン溶解などの変化が腱索などにも及び、結果的に腱索の伸展が起きている可能性がある。

また、最近、矢沢ら¹⁹⁾は、進行性筋ジストロフィー症に多く見られる MVP に関して、胸郭変形、ことに胸郭左右径に対して前後径が小さいという事実をあげ、胸郭による左心室の圧迫変形が MVP の機序に関与しているのではないかと提案している¹⁹⁾。

Marfan 症候群でも、骨格系の異常の表われとして straight back syndrome あるいはロート胸などの胸郭変形を見ることが多く、このような胸

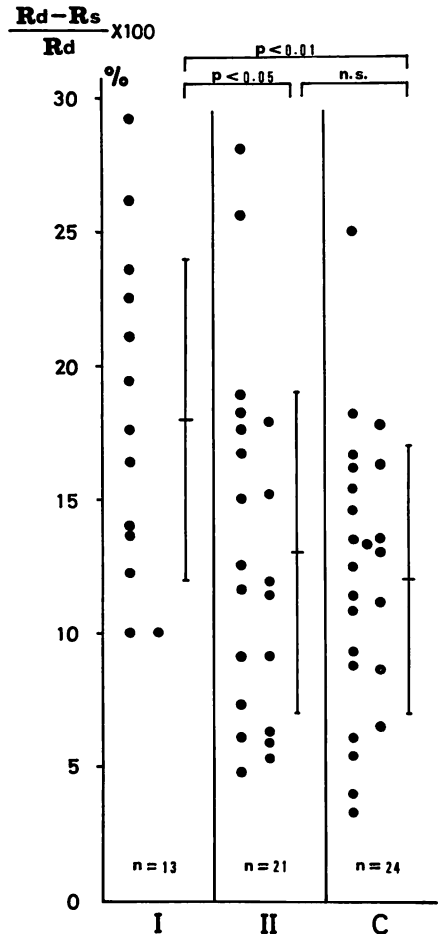


Fig. 12. Percentage of shortening of the mitral ring in systolic phase.

This parameter in Group I is higher as compared with those in Groups II and C.

郭変形による二次的な左心室の変形が僧帽弁逸脱の機序として関与している可能性は否定できない。この点に関しても、今後の検討が必要であろう。

要 約

Marfan 症候群では僧帽弁逸脱が高度な例が多いが、その機序を解明するため、僧帽弁前尖の長さや僧帽弁輪径との関係を検討した。

僧帽弁逸脱症を伴う Marfan 症候群 13 例 (I 群), 結合織異常を伴わない僧帽弁逸脱症 21 例 (II 群), 弁疾患のない対象 24 例 (C 群) につき, リアルタイム超音波左室長軸断面像で僧帽弁前尖最大長 (L), 拡張末期僧帽弁輪前後径 (Rd), および拡張末期僧帽弁輪前後径 (Rs) を計測した. また, それぞれの値を体表面積で補正し, L(c), Rd(c), Rs(c) とした. さらに, 僧帽弁輪前後径に対する僧帽弁の長さの比 L/Rd, L/Rs, および僧帽弁輪収縮率 $(Rd-Rs)/Rd \times 100$ を出し, 3 群間で対比検討した.

体表面積は I 群が II 群に比べ大であったが, II 群と C 群間には差を認めなかった.

L は I 群と II 群, および I 群と C 群間で明らかな有意差があり, L(c) もまた I 群と II 群および C 群の間に有意差を認め, I 群は他の 2 群と比べ著しく弁が長かった.

Rd は I 群, II 群ともに C 群に比べ大であったが, 体表面積補正後の Rd(c) では 3 群間に差を認めなかった.

Rs, Rs(c) はともに 3 群間に差を認めなかった.

L/Rd および L/Rs はともに I 群が II 群と C 群に比べ著しく高値を示したが, II 群と C 群間には差を認めなかった.

$(Rd-Rs)/Rd \times 100$ は I 群が II 群, C 群に比べて高値を示したが, II 群と C 群間には差を認めなかった.

以上の結果より, Marfan 症候群における僧帽弁逸脱症の機序の 1 つとして, 僧帽弁前尖が著明に長く, さらに, 拡張末期僧帽弁輪径が大きいにもかかわらず僧帽弁輪収縮率が高いため, 収縮期に僧帽弁輪に対して弁が余剰となることが示唆された.

文 献

- 1) Brown OR, DeMots H, Kloster FE, Roberts A, Menashe VP, Beals RK: Aortic root dilatation and mitral valve prolapse in Marfan's syndrome. An echocardiographic study. *Circulation* **52**: 651, 1975
- 2) Payvandi MN, Kerber RE, Phelps CD, Judisch GF, El-Khoury G, Schrott HG: Cardiac, skeletal and ophthalmologic abnormalities in relatives of patients with the Marfan syndrome. *Circulation* **55**: 797, 1977
- 3) Tobin JR, Bay EB, Humphreys EM: Marfan's syndrome in the adult. Dissecting aneurysm of the aorta associated with arachnodactyly. *Arch Intern Med* **80**: 475, 1947
- 4) Tung H, Liebow AA: Marfan's syndrome. *Lab Invest* **1**: 382, 1952
- 5) Austin MG, Schaefer RF: Marfan's syndrome with unusual blood vessel manifestations. *Arch Pathol* **64**: 205, 1957
- 6) Roberts WC, Dangel JC, Bulkley BH: Non-rheumatic valvular cardiac disease. A clinico-pathologic survey of 27 different conditions causing valvular dysfunction. *Cardiovasc Clin* **5**: 333, 1973
- 7) McKusick VA: Heritable Disorders of Connective Tissue. 4th ed. CV Mosby, St. Louis, 1972, pp 292-371
- 8) Davies MJ, Moore BP, Braimbridge MV: The floppy mitral valve. Study of incidence, pathology, and complications in surgical, necropsy, and forensic material. *Br Heart J* **40**: 468, 1978
- 9) Roberts WC: Congenital cardiovascular abnormalities usually "silent" until adulthood: Morphologic features of the floppy mitral valve, valvular aortic stenosis, discrete subvalvular aortic stenosis, hypertrophic cardiomyopathy, sinus of Valsalva aneurysm, and the Marfan syndrome. *Cardiovasc Clin* **10**: 407, 1979
- 10) King BD, Clark MA, Baba N, Kilman JW, Wooley CF: "Myxomatous" mitral valves: Collagen dissolution as the primary defect. *Circulation* **66**: 288, 1982
- 11) Gilbert BW, Schatz RA, VonRamm OT, Behar VS, Kisslo JA: Mitral valve prolapse: Two-dimensional echocardiographic and angiographic correlation. *Circulation* **54**: 716, 1976
- 12) Kuwako K, Umeda T, Furuta S, Machii K: Dimensions and dynamics of mitral ring assessed by real-time phased-array cross-sectional echocardiography. *J Cardiography* **8**: 621, 1978 (in Japanese)
- 13) Marfan AB: Un cas de déformation congénitale des quatre membres, plus prononcée aux extrémités, caractérisée par l'allongement des os avec un certain degré d'amincissement. *Bull mém Soc méd hôp Paris* **13**: 220, 1896
- 14) Carpentier A, Guerinon J, Deloche A: Pathology

- of the mitral valve. *in* The Mitral Valve, edited by Kalmanson D. Acton, Massachusetts, Publishing Science Group, 1976, pp 65-77
- 15) Bulkley MD, Roberts WC: Dilatation of the mitral annulus. A rare cause of mitral regurgitation. *Am J Med* **59**: 457, 1975
 - 16) Leachman RD, DeFrancheschi A, Zamalloa O: Late systolic murmurs and clicks associated with abnormal mitral ring. *Am J Cardiol* **23**: 679, 1969
 - 17) Aranda JM, Befeler B, Lazzara R, Embi A, Marchado H: Mitral valve prolapse and coronary artery disease. *Circulation* **52**: 245, 1975
 - 18) Mckay K, Yacoub MH: Clinical and pathological findings in patient with "floppy" valves treated surgically. *Circulation* **48** (Suppl 3): 63, 1973
 - 19) Yazawa Y, Miyatani N, Takasawa N, Shu T, Arai Y, Shibata A: The causative mechanism of mitral valve prolapse in progressive muscular dystrophy. Thorax and thoracic spine deformity and left ventricular dysfunction. *Jpn Circ J* **46**: 857, 1982 (abstr)