

僧帽弁逸脱における僧帽弁逆流：その発生機序と経時的变化について

Mitral regurgitation in mitral valve prolapse: Its mechanisms and time course

大木 崇
富永 俊彦
大櫛日出郷
内田 知行
山本 光昭
香川 哲也
苛原 恵子
河野 和弘
福田 信夫
森 博愛

Takashi OKI
Toshihiko TOMINAGA
Hidesato OKUSHI
Tomoyuki UCHIDA
Mitsuaki YAMAMOTO
Tetsuya KAGAWA
Keiko IRAHARA
Kazuhiro KAWANO
Nobuo FUKUDA
Hiroyoshi MORI

Summary

To clarify the mechanisms and time course of mitral regurgitation (MR) in mitral valve prolapse (MVP), the relationship between the timing of MR flow patterns on pulsed Doppler echocardiography and phase of mitral valve prolapse on two-dimensional echocardiography was investigated.

1. Thirty-seven patients with MVP were followed by pulsed Doppler echocardiography for one to six years with an average of 2.5 years. At the initial examination, the patients were classified in five subsets on the basis of the presence or timing of MR: 10 without MR, five with early systolic MR, one with mid-systolic MR, 15 with late systolic MR and six with pansystolic MR. During the follow-up period, the timing of MR did not change in 21 patients (three with no MR, five with early systolic MR, seven with late systolic MR and six with pansystolic MR). Various changes were observed in 16 patients, i. e., developments of late systolic MR from no MR in four, of pansystolic from no MR in three, from late systolic MR in five and from mid-systolic MR in one, and disappearing late systolic MR in three.

2. Mitral annular diameter and the prolapsing phase of 118 patients with MVP (44 without MR, eight with early systolic MR, 30 with late systolic MR and 36 with pansystolic MR) were examined by long-axis two-dimensional echocardiography. The mitral annular diameter in patients with early systolic MR was significantly less than that of other MR groups, and the diameter in patients with pansystolic MR was markedly increased. The timing of MR was determined according to the prolapsing phase and the grade of the prolapse and the systolic size of the mitral annulus. Six of the eight patients with early systolic MR first had early systolic prolapse of either mitral leaflet, and then the

徳島大学医学部 第二内科
徳島市蔵本町 2-50 (〒770)

The Second Department of Internal Medicine, Tokushima University School of Medicine, Kuramoto-cho 2-50, Tokushima 770

Received for publication December 16, 1986; accepted January 30, 1987 (Ref. No. 31-12)

regurgitant gap of the mitral valve orifice was plugged by the prolapsing leaflet and/or the narrowed mitral annulus during mid-to-late systole. In 18 of the 30 patients with late systolic MR, the grade of prolapse of the mitral valve during mid-to-late systole was more severe, compared with that of early systole.

The results of the present study indicated that the occurrence of MR in MVP is various in timing (early, mid-, late or pansystole) and shows various changes during follow-up study, and that pulsed Doppler echocardiography allows phase analysis of MR in MVP.

Key words

Mitral valve prolapse Mitral regurgitation Pulsed Doppler echocardiography Two-dimensional echocardiography

はじめに

僧帽弁逸脱 (mitral valve prolapse: MVP) は “mid-systolic click and late systolic murmur syndrome”¹⁾ に形容されるごとく, その逆流様式はきわめて特異的であり, 現在最も注目されている病態の一つである。

最近, 本症の僧帽弁逆流 (mitral regurgitation: MR) は収縮期のあらゆる時相に出現しうることが明らかとなり^{2,3)}, 本症を MR の有無および出現時相の面から検討することは, 逸脱の病態生理および予後を解明する上で, 興味深いアプローチになることが予想される。

本研究の目的は, MVP における MR 時相の多様性とその経時的変化を検討することであり, 加えて弁逸脱様式と MR 出現の関連性についても言及する。

対象と方法

対象は, パルス・ドップラー法により MR の出現時相を経時的に追跡しえた特発性 MVP 37 例 (project I), 左室長軸断層図により僧帽弁輪径と MVP の有無および程度を観察した特発性 MVP 118 例, 腱索断裂 18 例 (project II) である (Table 1). なお, project I で用いた MVP 37 例は, project II における MVP 118 例の中に加えて検討した。

Project I (MR 時相の経時的観察)

1~6 年 (平均 2.5 年) の期間に 2 回のパルス・ドップラー検査を施行した MVP 37 例につき, 僧

帽弁逆流時相を収縮期の早期, 中期, 後期, 全収縮期に分類し, それらの MR 時相の経時的変化について検討した. 逆流シグナルの記録には, 被検者を仰臥位あるいは左側臥位とし, 原則として, 胸骨左縁第 3~4 肋間からのアプローチを用いて記録した左室長軸断層図上, 僧帽弁口直上部左房内に sample volume を設定した.

この際, 逆流血流を反映するドップラー音が聴取されることを重視し, sample volume も僧帽弁口直上部左房内の中央部, 左房前壁側, 左房後壁側に幅広く移動させることにより, 逆流時相を過小あるいは過大評価しないよう工夫した.

Project II (MR 時相と逸脱様式および僧帽弁輪径との関係)

MVP の有無および程度とパルス・ドップラー法による MR 時相の関連性を検討することを目的とし, MVP 118 例 (MR を認めない 44 例, 収縮早期 MR 8 例, 収縮後期 MR 30 例, 全収縮期 MR 36 例) と腱索断裂 18 例の左室長軸断層図を記録した.

収縮期の左室長軸断層図を早, 中, 後期に細分して記録し, 各時相における僧帽弁前尖あるいは後尖逸脱の有無および程度と, MR 時相との関係を観察した. さらに, 収縮中期における僧帽弁輪前後径を計測し⁴⁾, 各群間の比較対比を行った.

装置は MVP の診断と MR の有無については方向指示型超音波パルス・ドップラー血流計 (ATL 製 500A: 搬送周波数 3 MHz, 繰り返し周波数 5.5 KHz, 2×4 mm の涙滴状型 sample volume) と, セクタ式電子走査型超音波断層装置

Table 1. Subjects

	Cases No.	Sex		Age(yrs)
		Male	Female	Mean ± SD
Project I				
Idiopathic mitral valve prolapse	37	17	20	41 ± 19
Project II				
Idiopathic mitral valve prolapse	118	48	70	38 ± 11
Chordal rupture	18	11	7	53 ± 13

SD=standard deviation.

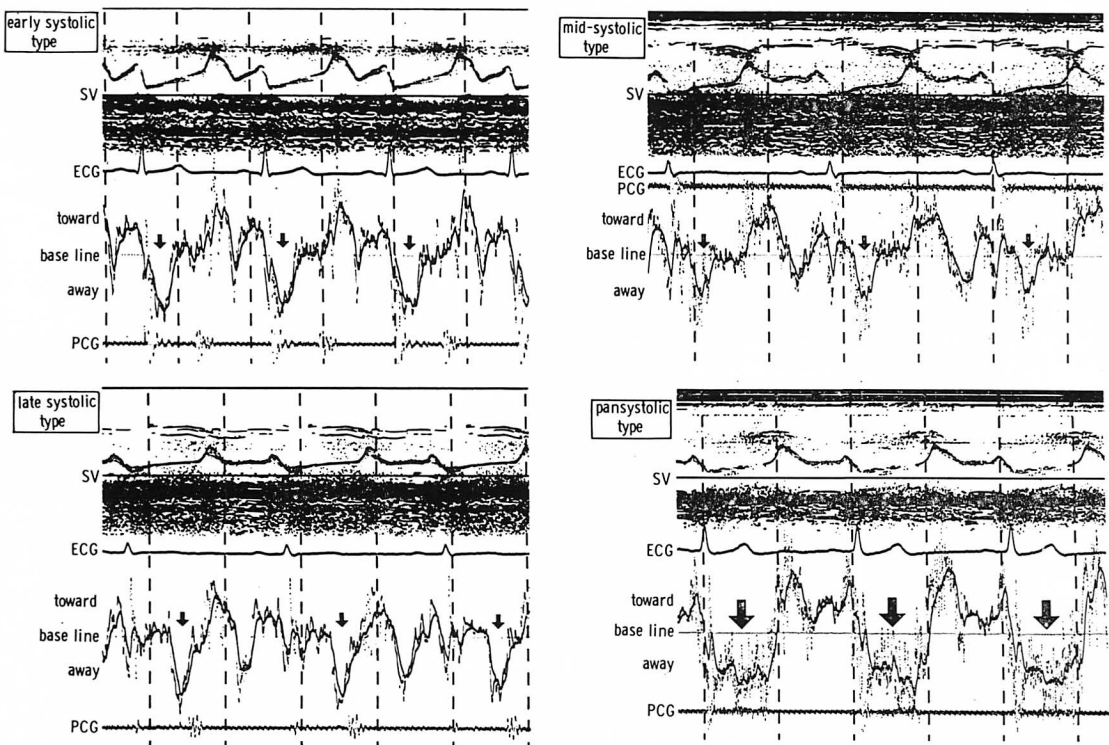


Fig. 1. Examples of various timings of MR flow in MVP.

Four types of MR flow (arrows) are recorded during either the early or mid- or late or pansystolic phase.

SV=sample volume; MR=mitral regurgitation; MVP=mitral valve prolapse.

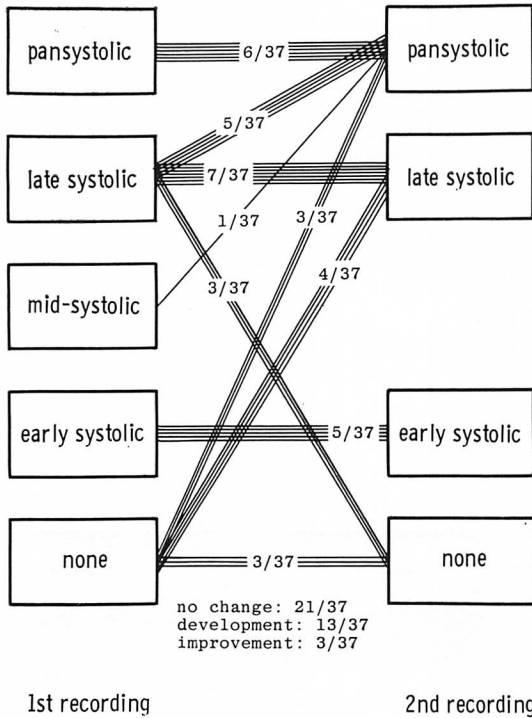


Fig. 2. Changes of the timing of MR flow patterns during follow-up in MVP.

During follow-up, the timing of MR does not change in 21 of 37 cases, shows progression in 13 cases (none to late systolic MR, none to pansystolic MR, mid-systolic to pansystolic MR, late systolic to pansystolic MR) and shows improvement in 3 cases (late systolic to none).

Abbreviations are the same as in Fig. 1.

(東芝製 SSH-11A) の複合システムを用い, 左房径の計測には Aloka 製 SSD-110B を用いた.

結 果

1. Project I

1) 僧帽弁逆流 (MR) 時相の分類と各型の頻度: パルス・ドップラー法により得られた MR シグナルは, 順流とは逆方向の逆流パターン, あるいは dot の分散の著明な血流パターンとして記録できた. いずれのパターンもその収縮期逆流時相から判定して, 収縮早期にみられる型 (early

systolic type), 収縮中期にみられる型 (mid-systolic type), 収縮後期にみられる型 (late systolic type), 全収縮期型 (pansystolic type) の 4 型に分類できた (Fig. 1).

初回検査時における MVP 37 例の MR の有無および MR 時相からみた各型の頻度は, MR を認めない 10 例 (none MR type), 収縮早期型 5 例, 同中期型 1 例, 同じく後期型 15 例, 全収縮期型 6 例であった (Fig. 2).

2) MR 時相の経時的変化: 初回検査から再検査までの経過観察中, MR の有無および時相に変化を認めなかったものは 21/37 例 (逆流のない型 3 例, 収縮早期型 5 例, 同後期型 7 例, 全収縮期型 6 例), MR 時相に変化を認めたものは 16/37 例で, その内容は Fig. 2 に示す如くであった. その多くは重症化の傾向にあったが, 3 例では収縮後期雑音の消失をみた.

Fig. 3 は, 収縮後期型から MR の消失した例 (上段) と, 全収縮期型に増強した例 (下段) の実例を示す. なお, 初回検査時に収縮中期型であった 1 例は, その後収縮後期型を経て全収縮期型へと, 多彩な変化を示した (Fig. 4).

3) 各型における左房径とその経時的変化: MVP 37 例の左房径は, 初回検査時 2.8 ± 0.5 cm, 再検査時 3.1 ± 0.5 cm であり, 両者の間には有意差 ($p < 0.05$) を認めたが, いずれの左房径も正常範囲内であった.

一方, MVP 各型における左房径は, 初回検査時と再検査時とで有意差をみなかった (MR のない例 2.7 ± 0.4 cm から 2.9 ± 0.4 cm, 収縮早期型 2.9 ± 0.6 cm から 3.2 ± 0.7 cm, 収縮後期型 2.8 ± 0.5 cm から 3.0 ± 0.5 cm, 全収縮期型 3.0 ± 0.3 cm から 3.2 ± 0.5 cm).

2. Project II

1) MVP 各型および腱索断裂の僧帽弁輪前後径 (Fig. 5): MVP 118 例における収縮中期の僧帽弁輪前後径は, 逆流のない型 (44 例) 15.7 ± 2.1 mm, 収縮早期型 (8 例) 13.7 ± 1.4 mm, 収縮後期型 (30 例) 17.4 ± 2.6 mm, 全収縮期型 (36 例) 21.5

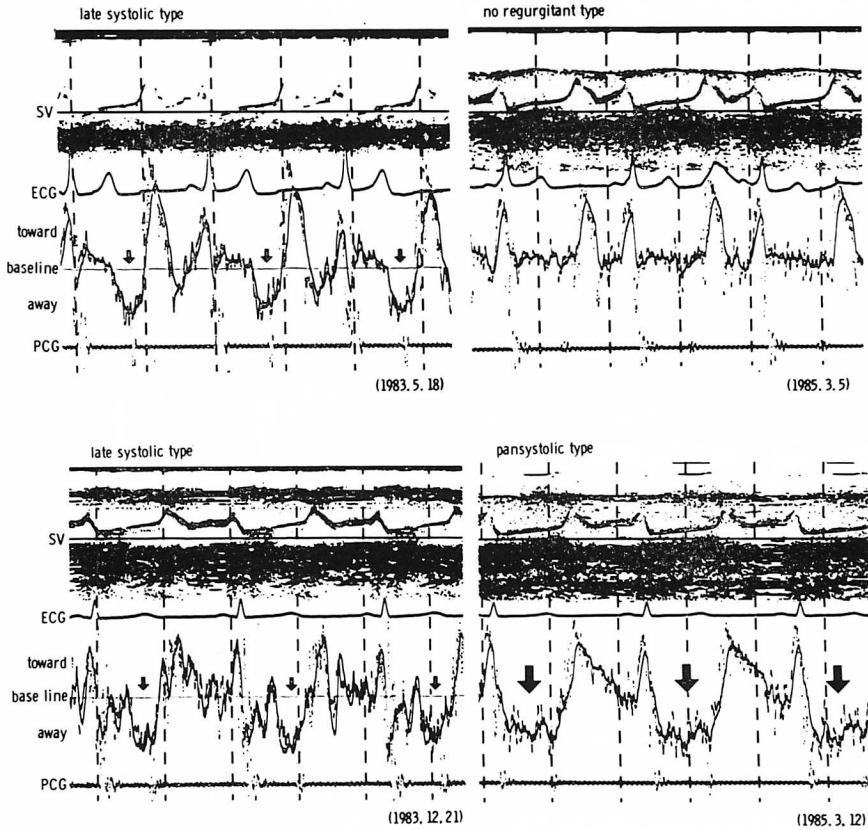


Fig. 3. Changes of the timing of MR flow during the follow-up period in 2 cases of MVP.

Upper panel: Late systolic MR disappears after 22 months.

Lower panel: Late systolic MR shows progression to pansystolic MR after 15 months.

Abbreviations are the same as in Fig. 1.

±3.6 mm であり，収縮早期型は他の3型に比べて有意 ($p < 0.05$, $p < 0.001$) に小さく，全収縮期型は有意 ($p < 0.001$) に大であった。

なお，腱索断裂 18 例の僧帽弁輪前後径 (25.4 ± 3.2 mm) は，MVP 各型に比べて著明な拡大を示した ($p < 0.001$)。

2) MVP の有無および程度と MR 時相の関係：すべての例において，僧帽弁の逸脱パターンから MR 時相を判定することは必ずしも容易ではなかったが，次の2型では特徴的な MVP 動態を認めることができた。

収縮早期型の8例中6例では，収縮早期にいず

れか一方の僧帽弁尖が左房内逸脱をきたし，他の弁尖との間に逆流間隙 (regurgitant gap) を作るが，収縮中期から後期にかけては，他の弁尖がその逆流間隙を塞ぐ所見が観察できた。この6例中，僧帽弁前尖と後尖の両弁尖逸脱は2例，単独弁尖逸脱は4例であった (Fig. 6)。

収縮後期型の30例中18例では，収縮早期から中期に比べ，後期の弁尖逸脱の程度が著明であったが (Fig. 7)，他の12例では収縮期を通じて逸脱の程度に有意な差を検出できなかった。

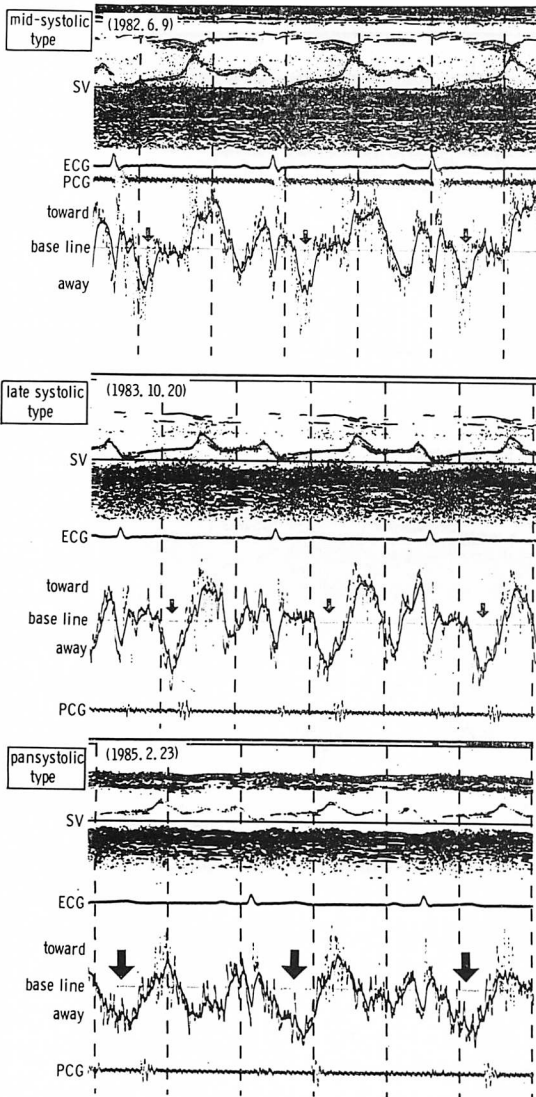


Fig. 4. Changes of the timing of MR flow during the follow-up period in a case of MVP.

Mid-systolic MR (upper panel) changes to late systolic MR (middle panel) after 16 months and then to pansystolic MR (lower panel) after 33 months.

Abbreviations are the same as in Fig. 1.

考 按

僧帽弁逸脱にみられる僧帽弁逆流様式は、リウマチ性僧帽弁閉鎖不全の場合に比べてきわめて特

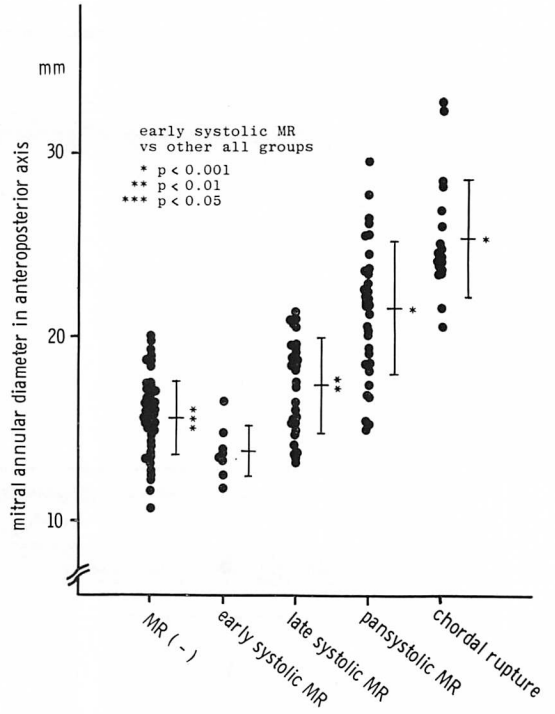


Fig. 5. Mitral annular diameters in various types of MVP and chordal rupture.

Mitral annular diameter of early systolic MR is significantly less compared with those of all other groups, and the diameters of pansystolic MR and chordal rupture are markedly increased.

Abbreviations are the same as in Fig. 1.

異的であるとされている。Barlow ら¹⁾は本症のMRを“mid-systolic click and late systolic murmur”と形容し、MVPを聴診あるいは心音図学的見地から一つの clinical entity として確立させた。しかしながら、わずかのMRしか認めないMVP例においては、その逆流の存在を心音図で検出することは不可能であることが判明し、最近ではパルス・ドップラー法によるMRの検出が行われるようになってきている。

北畠ら⁵⁾はパルス・ドップラー血流計と超音波断層装置の複合システムを用い、MVPにおけるMRの左房内分布について検討した。その結果、本症にみられるMRは逸脱弁尖の対側方向、す

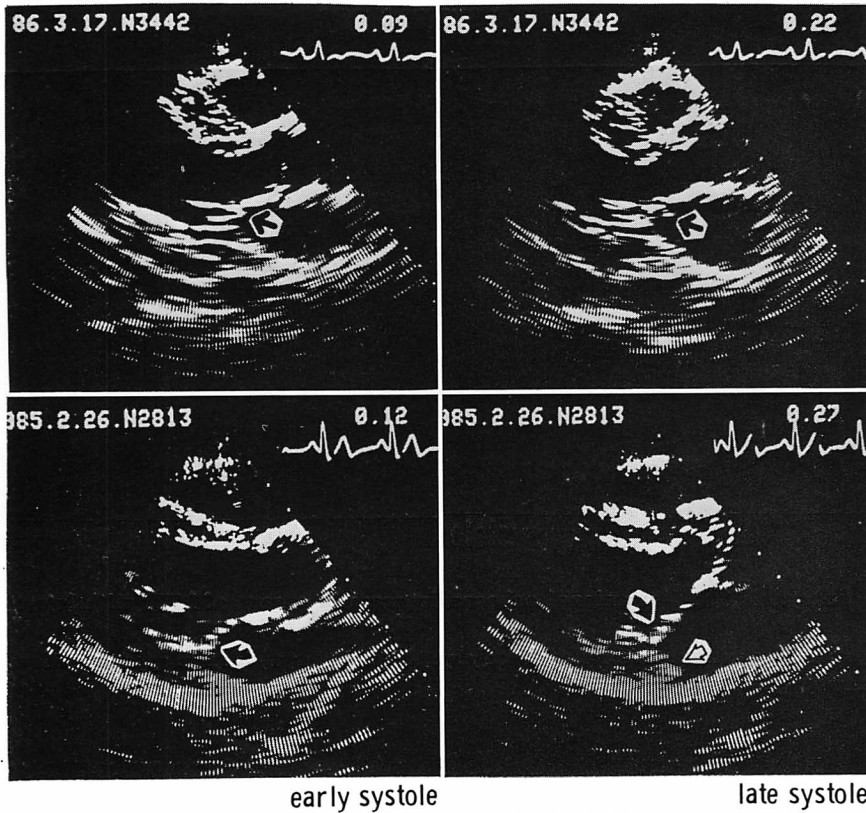


Fig. 6. Long-axis two-dimensional echocardiograms in two cases of MVP with early systolic MR.

Upper panel (prolapse of the anterior mitral leaflet): Prolapse of the anterior mitral leaflet (black arrow) and regurgitant gap of the mitral valve orifice are observed in early systole. In late systole, the regurgitant gap disappears due to the augmentation of prolapse and the narrowed mitral annulus.

Lower panel (prolapse of both the anterior and posterior mitral leaflets): Prolapse of the anterior mitral leaflet (black arrow) is observed in early systole. In late systole, however, prolapse of the posterior mitral leaflet (white arrow) appears in addition to the augmentation of prolapse of the anterior leaflet, and the prolapsed leaflets obliterate the regurgitant gap of the mitral valve orifice.

Abbreviations are the same as in Fig. 1.

なわち前尖逸脱では左房後壁側，後尖逸脱では左房前壁側に向うことを示した。一方，山本ら²⁾，Oki ら³⁾は MVP にみられる MR の出現時相に注目し，パルス・ドップラー法で検出した MR は収縮早期，中期，後期，全収縮期のいずれの時相においても出現することを報告したが，パルス・ドップラー法と心音図法で記録される MR の有無 および 出現時相に解離の認める例が

あるとしている。

このように，パルス・ドップラー法による MR の検出率はきわめて高いが，その反面，超音波ビームと MR の方向が一致しない場合は偽陰性あるいは過小評価することがある。たとえば，傍胸壁アプローチでは全収縮期 MR の例でも，左房後壁方向への逆流ジェットは収縮早期 MR となり，また左房前壁方向への逆流ジェット

late systolic type

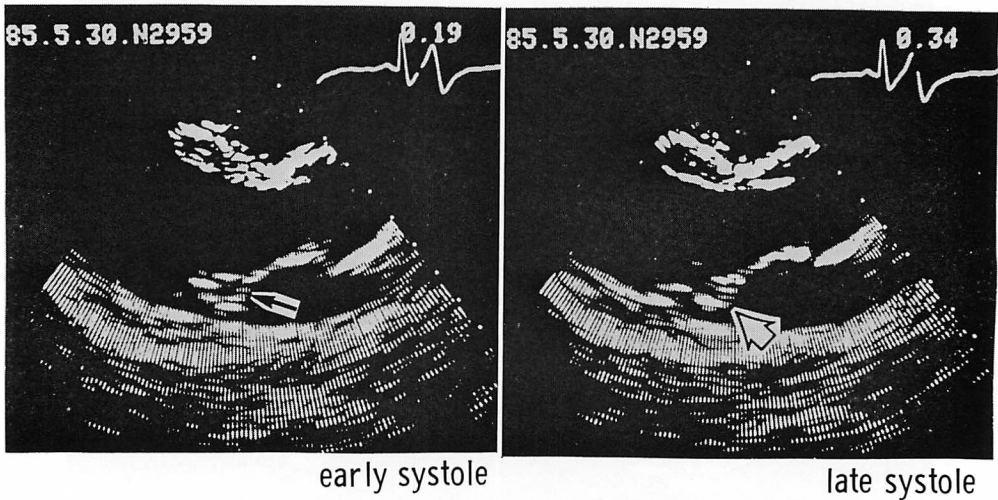


Fig. 7. Long-axis two-dimensional echocardiograms in a case of MVP with late systolic MR.

Prolapse of the anterior mitral leaflet in early systole (black arrow) is more apparent in late systole (white arrow).

は収縮後期 MR として記録される可能性があり, 本症の MR 検出およびその時相判定には, 断層装置との複合システムを用いての詳細な検討が重要である.

今回の研究では, 本症における MR の有無および時相が 1~6 年の経過観察により多彩な変化を示すことが判明した. この結果は, 本症にみられる MR がリウマチ性 MR と比べてきわめて特異的であることを示唆するもので, 本症の病態を解明する上で重要な資料となりうる.

通常, MR の発生機序を考える際には, 僧帽弁複合体 (mitral complex) の異常について検討すべきであり, 本症の MR についても同様の考察が必要である.

僧帽弁は前尖と後尖に大別され, さらに後尖は 3 つの scallop に細分される. その中でも後交連側弁尖は他の弁尖との接合面積 (coaptation area) が小さく, かつ腱索の分布も疎であるため, MVP あるいは MR を最もきたししやすい部位であ

る^{6,7)}. 一方, 本症にみられる僧帽弁の特徴的な組織所見は粘液腫様変化 (myxomatous change) と考えられているが⁸⁾, この変化が本症にとって一次性的なものか, あるいは血行動態的ストレスによる二次的なものかについては明らかでない. さらに, 本症の予後を決定する因子としては, MR の増強, 感染性心内膜炎, 腱索断裂などの合併症が知られており, いずれも進行性病変であるが, その発生頻度は比較的まれである^{9,10)}.

今回対象とした MVP 例における MR の有無および時相は, 経過により進行あるいは悪化を示す例のみならず, 一部の例では不変あるいは改善を示す所見を得た. この結果は, 本症が必ずしも進行性病変を基本病態とするものではないことを示唆し, 本研究では必ずしも肯定的ではないが, 一方では「MVP の発生頻度が若年者に多く, 加齢とともに減少する」という事実¹⁵⁾の傍証にもなりうる. 特に, 全収縮期逆流を示す例は別として, 収縮後期型 MR を示す例では僧帽弁複合の

状態により病態の改善する可能性があり、最終的判定には長期にわたる経過観察が必要である。

本症の病態を論ずる場合、僧帽弁病変のみでなく、僧帽弁輪の役割が重要であるとの報告がある。

Tsakiris ら¹¹⁾は動物実験により、僧帽弁輪が左室の収縮に伴って括約運動を行い、その弁輪面積が収縮末期に最小となることを証明した。Chandraratna ら¹²⁾は僧帽弁輪径短縮率が MR を伴う拡張型心筋症では減少することから、弁輪の拡大のみが MR を生じる要因ではなく、弁輪括約筋の作動機構が重要であることを述べている。

一方、Ormiston ら¹³⁾は MR のほとんど認められない MVP を弁輪面積が正常である群と拡大している群とに分類し、後者は本症に一義的なもので、将来、著明な MR をきたす例に発展することを強調している。この報告は、MVP を特発性心筋症の一亜型とする考え¹⁴⁾にも関連性を有するものであるが、我々の研究結果では、MR を認めない群、収縮早期 MR 群、収縮後期 MR 群に僧帽弁輪径の著明な拡大を示す例はみられず、むしろ収縮早期 MR 群では他の MVP 群よりも有意な減少を示した。さらに、MVP 37 例の経時的観察においても、13 例は MR 出現時相の進展を認めたが、これらの例の初回検査時における僧帽弁輪径は正常範囲に留まっている。したがって Ormiston ら¹³⁾の主張するように、一部の MVP 例には本質的に僧帽弁輪径拡大をみる可能性はあるとしても、ほとんどの例では僧帽弁尖や腱索の器質的荒廃度が進展することにより、MR が出現あるいは増強し、その結果として僧帽弁輪径の拡大をきたすと考えた方が妥当であろう。

通常、MR が出現するためには、収縮期において僧帽弁前尖と後尖の接合 (coaptation) 不全を生じることが基本的条件である。MVP に典型的な MR とされている収縮後期型 MR では左室内圧が頂点に達する収縮中期に両弁尖の接合不全をきたし、その後、収縮後期を通じて MR が出現することが考えられる。事実、今回の収縮後期型

MR 30 例中 18 例では、収縮早期に比べて中期ないし後期の弁尖逸脱がより明瞭に観察されている。この際、前尖と後尖の各 scallop 間のいずれの部分に接合不全を生じても問題はなく、必ずしもすべての例で、これらの弁尖逸脱の状態を断層図で観察できるとは限らない。

一方、収縮早期型 MR は他の型に比べ、特殊な発生機転を示すことが予想される。すなわち、本型では収縮早期にいずれか一方の僧帽弁尖が左房内逸脱をきたし、他の弁尖との間に逆流間隙を作り、収縮中期から後期においては他の弁尖がその逆流間隙を塞ぐ機転が考えられる。本型では両弁尖の逸脱は必ずしも必要としないが、弁輪径が他の型に比べて正常ないし小さいことが不可欠であると思われる。

以上、MVP にみられる MR の様相はきわめて多彩であり、本症の病態および予後を評価する際には、① 断層心エコー図法による僧帽弁尖・腱索の器質的荒廃度と僧帽弁輪の形態および機能異常の観察のほか、② パルス・ドップラー法による MR の有無および出現時相の検討を経時的に行うことが必要である。

要 約

断層法およびパルス・ドップラー法を用いて、僧帽弁逸脱 (MVP) における僧帽弁逆流 (MR) 時相と僧帽弁尖の逸脱時相の分析を行い、その発生機序および経時的变化について検討した。

1. MVP 37 例を対象とし、1~6 年 (平均 2.5 年) の期間に 2 回のパルス・ドップラー検査を施行して、MR 時相の経時的变化を観察した。

初回検査時における MR の有無および出現時相は、MR を認めない 10 例、収縮早期 MR 5 例、収縮中期 MR 1 例、収縮後期 MR 15 例、全収縮期 MR 6 例に分類できた。

経過観察により、MR の有無および時相に変化を認めなかったものは 37 例中 21 例 (MR を認めない 3 例、収縮早期 MR 5 例、収縮後期 MR 7 例、全収縮期 MR 6 例)、改善を認めたものは 3

例(収縮後期 MR 例で MR の消失), 進展を認めたものは 13 例 (MR を認めないものから収縮後期 MR 4 例, MR を認めないものから全収縮期 MR 3 例, 収縮中期 MR から全収縮期 MR 1 例, 収縮後期 MR から全収縮期 MR 5 例)であった。

2. MVP 118 例を対象とし, 左室長軸断層図を用い, 収縮中期の僧帽弁輪前後径および MR の出現時相と, MVP の逸脱時相の関係を観察した。

収縮早期 MR 群の弁輪前後径は, MR を認めない群, 収縮後期 MR 群, 全収縮期 MR 群に比べて有意に小さく, 全収縮期 MR 群のそれは他のいずれの群よりも有意に大であった。

収縮早期 MR 8 例中 6 例では, 収縮早期にいずれか一方の僧帽弁尖が左房内逸脱をきたし, 他の弁尖との間に逆流間隙 (regurgitant gap) を作るが, 中期ないし後期は他の弁尖がその間隙を塞ぐ所見が得られた。一方, 収縮後期 MR 30 例中 18 例では, 収縮早期ないし中期に比べ, 後期の弁尖逸脱の程度が著明であった。

以上より, MVP における MR の出現時相は多彩, かつ経過観察により種々に変化し, 収縮期の各時相における MR の発生機序には, 僧帽弁尖の逸脱時相と程度, 僧帽弁輪の大きさが重要な因子になると考えられた。

文 献

- 1) Barlow JB, Bosman CK, Pocock WA, Marchand P: Late systolic murmurs and non-ejection (mid-late) systolic clicks: An analysis of 90 patients. *Br Heart J* 30: 203, 1968
- 2) Yamamoto M, Fukuda N, Asai M, Ohshima C, Kusaka Y, Tominaga T, Ishimoto T, Oki T, Niki T, Mori H: Phase analysis of mitral regurgitation in mitral valve prolapse: Comparison of pulsed Doppler echocardiography with phonocardiography. *J Cardiogr* 13: 467, 1983 (in Japanese)
- 3) Oki T, Tominaga T, Okushi H, Fukuda N, Yamamoto M, Mikawa T, Murakami M, Takeuchi A, Mori H: Mitral regurgitation in mitral valve prolapse. Its mechanisms and clinical course. First Asian-Pacific Conference on Doppler and Echocardiography, Tokyo, 1985, PS-1-2 (abstr)
- 4) Kuwako K, Umeda T, Furuta S, Machii K: Dimensions and dynamics of mitral ring assessed by real-time phased-array cross-sectional echocardiography. *J Cardiogr* 8: 621, 1978 (in Japanese)
- 5) Kitabatake A, Matsuo H, Asao M, Tanouchi J, Mishima M, Hayashi T, Abe H: Intra-atrial distribution of mitral regurgitation in mitral valve prolapse visualized by pulsed Doppler technique combined with electronic beam sector scanning echocardiography. *J Cardiogr* 10: 111, 1980 (in Japanese)
- 6) Chiechi MA, Lees WM, Thompson R: Functional anatomy of the normal mitral valve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 32: 378, 1956
- 7) Arvan S, Tunick S: Relationship between auscultatory events and structural abnormalities in mitral valve prolapse: A two-dimensional echocardiographic evaluation. *Am Heart J* 108: 1298, 1984
- 8) Oslen EGJ, Al-Rufail HK: The floppy mitral valve: Study on pathogenesis. *Br Heart J* 44: 674, 1980
- 9) Jersaty RM: Mitral Valve Prolapse. Raven Press, New York, 1979, p 187
- 10) Uchida T, Oki T, Tominaga T, Okushi H, Fujino K, Mikawa T, Kawano K, Fukuda N, Mori H: Echocardiographic study on the prognosis of idiopathic mitral valve prolapse. *J Cardiogr* (in press, in Japanese)
- 11) Tsakiris AG, von Bernuth G, Rastelli GC, Bourgeois MJ, Titus JL, Wood EH: Size and motion of the mitral valve annulus in anesthetized intact dogs. *J Appl Physiol* 30: 611, 1971
- 12) Chandraratna PAN, Aronow WS: Mitral valve ring in normal vs dilated left ventricle: Cross-sectional echocardiographic study. *Chest* 79: 151, 1981
- 13) Ormiston JA, Shah PM, Tei C, Wong M: Size and motion of the mitral valve annulus in man: II. Abnormalities in mitral valve prolapse. *Circulation* 65: 713, 1982
- 14) Mason JW, Koch FH, Billingham ME, Winkle RA: Cardiac biopsy evidence for a cardiomyopathy associated with symptomatic mitral valve prolapse. *Am J Cardiol* 42: 557, 1978
- 15) Savage DD, Garrison RJ, Devereux RB, Castelli WP, Anderson SJ, Levy D, McNamara PM, Stokes J, Kannel WB, Feinleib M: Mitral valve prolapse in the general population. 1. Epidemiologic features: The Framingham study. *Am Heart J* 106: 571, 1983