

高齢女性における骨粗鬆症
と僧帽弁輪石灰化および大
動脈弁石灰化との関係につ
いて

The relationship of
osteoporosis to mitral
annular and aortic
valvular calcification in
elderly women

森 秀樹
奥 保彦
橋場 邦武
瀬戸 牧子*
豆谷源一郎*

Hideki MORI
Yasuhiko OKU
Kunitake HASHIBA
Makiko SETO*
Gen-ichiro MAMEYA*

Summary

Mitral annular calcification (MAC) and aortic valve calcification (AVC) are thought to be attributable to the aging process, and their incidences are especially high in elderly women. It is known that the incidence of osteoporosis (OP) is also relatively high in elderly women. Therefore, we investigated the relationship of OP to MAC and AVC.

The study subjects were 39 women aged 70~89 years. MAC and AVC were investigated by echocardiography. The amount of bone mineral (BM) in the lumbar vertebral bone was measured by computed tomography using a bone phantom and the standard amount of CaCO₃.

MAC and AVC were detected in 14 (35.9%) and 19 (48.7%) of the 39 subjects, respectively, and there was a tendency of coexistence of MAC and AVC. There was no significant age difference between patients with and without MAC. The amount of BM was significantly lower in patients with MAC than in patients without it (27.1±8.2 vs 53.5±27.3 mg/cm³: p<0.01). There was no correlation between the amounts of BM and AVC.

In conclusion, the amount of BM is clearly lower in elderly women with MAC, suggesting that MAC may be related to OP etiologically. However, there was no clear relationship between AVC and OP. Thus, the etiologies of AVC and MAC may be different.

Key words

Mitral annular calcification Aortic valve calcification Osteoporosis

目 的

高齢者に認められる僧帽弁輪石灰化 (mitral an-

nular calcification, MAC) および大動脈弁石灰化 (aortic valve calcification, AVC) は、加齢に基づく Ca 沈着が原因と考えられており、特に高

長崎大学医学部 第三内科
長崎市坂本町 7-1 (〒852)
*長崎北病院
長崎市滑石 5-4-61 (〒852)

The Third Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine, Sakamoto-machi 7-1, Nagasaki 852
*Nagasaki Kita Hospital, Nameshi 5-4-61, Nagasaki 852

Received for publication May 26, 1989; accepted August 2, 1989 (Ref. No. 36-48)

齢女性に多く認められる¹⁻⁶⁾. 一方, 高齢女性では骨組織から Ca が遊離し, 骨塩量の減少に起因する骨粗鬆症が多発することが知られている^{7,8)}.

近年, 骨粗鬆症において, 遊離した Ca の沈着が動脈硬化の促進因子として考えられるようになったが^{7,9,10)}, 心臓における Ca 沈着である MAC, AVC との関係について論じたものは, 我々の知る限りでは認められないようである. 今回, これらの高齢女性において, 骨粗鬆症の程度と MAC および AVC との関係について検討したので報告する.

対 象

対象は 1988 年 4 月より同年 6 月の間, 長崎北病院に入院中であった 70 歳から 89 歳, 平均 77.6 歳の高齢女性で, そのうち, 神経・筋あるいは骨・関節疾患による強度の身体の変形や痴呆などにより, 心エコー図検査および X 線 CT 検査を施行できなかった例を除いた 39 例である. これらの 39 例には先天性およびリウマチ性心疾患や特発性心筋症は含まれておらず, ステロイドホルモンの使用例や腎不全例もみられなかった.

方 法

東芝 SSH-160A 型心エコー図診断装置 (2.5 MHz) を用いて, MAC は Nair ら¹¹⁾の診断基準に従い, 断層心エコー図法の長軸および短軸断層のスキャンにより, 僧帽弁輪部に限局して認められる明瞭なエコー輝度増強部分で, 少なくともその縦幅が 3 mm 以上あり, また, M モード心エコー図法で評価すると僧帽弁後尖の下部に明らかにエコー輝度が増強して帯状に連続して認められ, 後壁に平行した動きを呈するものとした.

AVC は戸田ら¹¹⁾の診断基準に従い, 断層心エコー図法の長軸および短軸断層像で, 1 冠尖以上の大動脈弁に明瞭なエコー幅増大および輝度増強部分を有し, M モード心エコー図でも明らかに輝度の増強した帯状あるいは多重エコーを呈するものとした. その上で, このようにして得られた

MAC と AVC の有無について検討するとともに, それぞれ下記の 4 群に分けても検討した.

- 1) MA 群=MAC (+), AVC (+)
- 2) MO 群=MAC (+), AVC (-)
- 3) OA 群=MAC (-), AVC (+)
- 4) OO 群=MAC (-), AVC (-)

骨粗鬆症の定量的評価については, 三好ら¹²⁾の方法による X 線 CT 法を用いた (Fig. 1). 被験者を仰臥位にして, 腰部に京都科学標本製の骨量ファントム [5 ヲ所の既知量の CaCO_3 (単位: mg/cm^3) を内蔵している] を置き, 日立 CT-W400-10S 型全身用 X 線 CT 装置で第 3 腰椎レベルの横断断層図を撮影し, 第 3 腰椎海綿骨内に関心領域を設定して CT 値を得た. 同時に骨量ファントム内の 5 ヲ所の CaCO_3 について, それぞれの CT 値を計測して回帰式を求め, この回帰式を用い, 被験者の第 3 腰椎の CT 値から CaCO_3 相当量を得て, これを骨量とした. なお, 第 3 腰椎が骨折あるいは変形が強いために CT 値を測定することが不相当である場合には, 第 2 腰椎を用いた.

今回の報告では, MAC あるいは AVC の有無と骨量との関係について検討した.

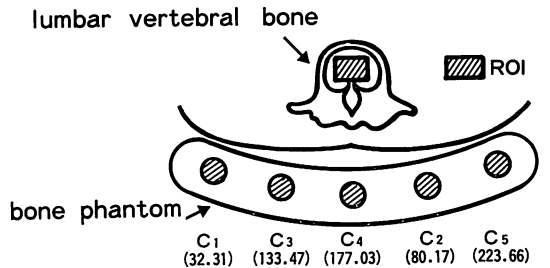


Fig. 1. Measurement of bone mineral.

The amount of mineral in the spongy bone of the second or third lumbar vertebrae was measured using computed tomography and a bone phantom as the standard. The bone phantom includes five different quantities of CaCO_3 (mg/cm^3) ($C_1 \sim C_5$).

ROI=region of interest, ()= $\text{CaCO}_3\text{mg}/\text{cm}^3$.

成 績

1. MAC および AVC について (Table 1)

70歳以上の高齢女性 39 例において、MAC は 14 例(35.9%)、AVC は 19 例(48.7%)に認められた。MAC と AVC の有無の組み合わせによる前述の 4 群では、MA 群は 11 例、OO 群は 17 例、MO 群は 3 例、OA 群は 8 例であった。独立性の検定により、MAC が存在すると AVC が共存するという関連性が有意に ($p < 0.01$) 認められた。

2. MAC および AVC と年齢について (Table 2)

MAC (+) と MAC (-)、AVC (+) と AVC (-) のそれぞれの間、および MA 群、MO 群、

Table 1. Incidence of MAC and AVC in elderly women

	AVC (+)	AVC (-)	Total
MAC (+)	11	3	14
MA group		MO group	35.9%
MAC (-)	8	17	25
OA group		OO group	64.1%
Total	19	20	39
	48.7%	51.3%	100%

MAC and AVC are detected in 14 (35.9%) and 19 (48.7%) of the 39 subjects, respectively. There was a tendency for MAC and AVC to coexist.

MAC=mitral annular calcification; AVC=aortic valve calcification; MA=MAC (+)+AVC (+); MO=MAC (+)+AVC (-); OA=MAC (-)+AVC (+); OO=MAC (-)+AVC (-).

$\chi^2=7.791, p < 0.01.$

Table 2. Comparison of age between patients with MAC and AVC

	Age	Age
MAC (+) n=14	78±5	MA n=11 78±5
MAC (-) n=25	77±5	MO n= 3 80±7
AVC (+) n=19	79±5	OA n= 8 79±4
AVC (-) n=20	77±5	OO n=17 76±5

No significant difference of age is observed between the two groups.

Age=mean±SD (years).

Abbreviations: see Table 1.

OA 群および OO 群の 4 群間において、年齢については統計学的に有意差は認められず、今回検討した 70~89 歳の間の高齢女性に限れば、MAC や AVC の有無と年齢との間には相関はないと考えられた。

3. 骨量と年齢について (Fig. 2)

X 線 CT 法で計測した 70~89 歳の 39 例における CaCO_3 相当量の骨量は $15.5 \sim 124.7 \text{ mg/cm}^3$ ($m \pm SD = 44.0 \pm 25.7 \text{ mg/cm}^3$) の範囲にあった。年齢と骨量の間には一定の関係は認められず、多くは 100 mg/cm^3 以下にあった。

4. MAC および AVC の有無における骨量について (Fig. 3)

MAC (+) 14 例では骨量は $15.5 \sim 41.2 \text{ mg/cm}^3$ ($m \pm SD = 27.1 \pm 8.2 \text{ mg/cm}^3$)、MAC (-) 25 例では $15.4 \sim 124.7 \text{ mg/cm}^3$ ($m \pm SD = 53.5 \pm 27.3 \text{ mg/cm}^3$) であり、両者の間には統計学的に有意差 ($p < 0.01$) が認められ、MAC が認められる群において骨量が少ない傾向が明らかであった。しかし、AVC (+) 19 例と AVC (-) 20 例の間では骨

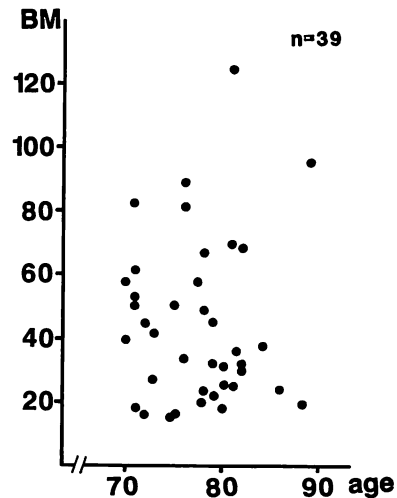


Fig. 2. Relationship between age and bone mineral.

No significant correlation is observed between age and bone mineral.

BM=bone mineral (mg/cm^3).

量に有意差は存在せず, AVC の有無では骨量に影響がないと考えられた。

MA, MO, OA, OO の各群と骨量についての検討では, MA 群 11 例の骨量は $15.5 \sim 39.1 \text{ mg/cm}^3$ ($m \pm SD = 27.0 \pm 7.5 \text{ mg/cm}^3$), MO 群 3 例では $17.8 \sim 41.2 \text{ mg/cm}^3$ ($m \pm SD = 27.4 \pm 12.2 \text{ mg/cm}^3$), OA 群 8 例では $15.9 \sim 95.4 \text{ mg/cm}^3$ ($m \pm SD = 62.7 \pm 26.3 \text{ mg/cm}^3$), OO 群 17 例では $15.4 \sim 124.7 \text{ mg/cm}^3$ ($m \pm SD = 49.4 \pm 27.7 \text{ mg/cm}^3$) であった。統計学的には MA および MO 群の間と, OA および OO 群の間にはそれぞれ骨量について有意差は認められなかったが, MA 群は OA

および OO 群より骨量は有意に少なく (MA vs OA: $p < 0.001$, MA vs OO: $p < 0.02$), MO 群では例数が少なく有意にはならなかったが OA および OO 群より骨量は少ない傾向が認められた。

考 按

MAC は高齢者においてしばしば認められ, 特に高齢女性に多発する傾向がすでに明らかにされている¹⁻⁵⁾。MAC の発生頻度は, 剖検による病理学的検索では, Korn ら²⁾は 51 歳以上で 0.2% に出現し, 全例女性であったとし, 杉浦ら³⁾は 60 歳以上の例で男性に 6.7%, 女性に 13.3% 認めら

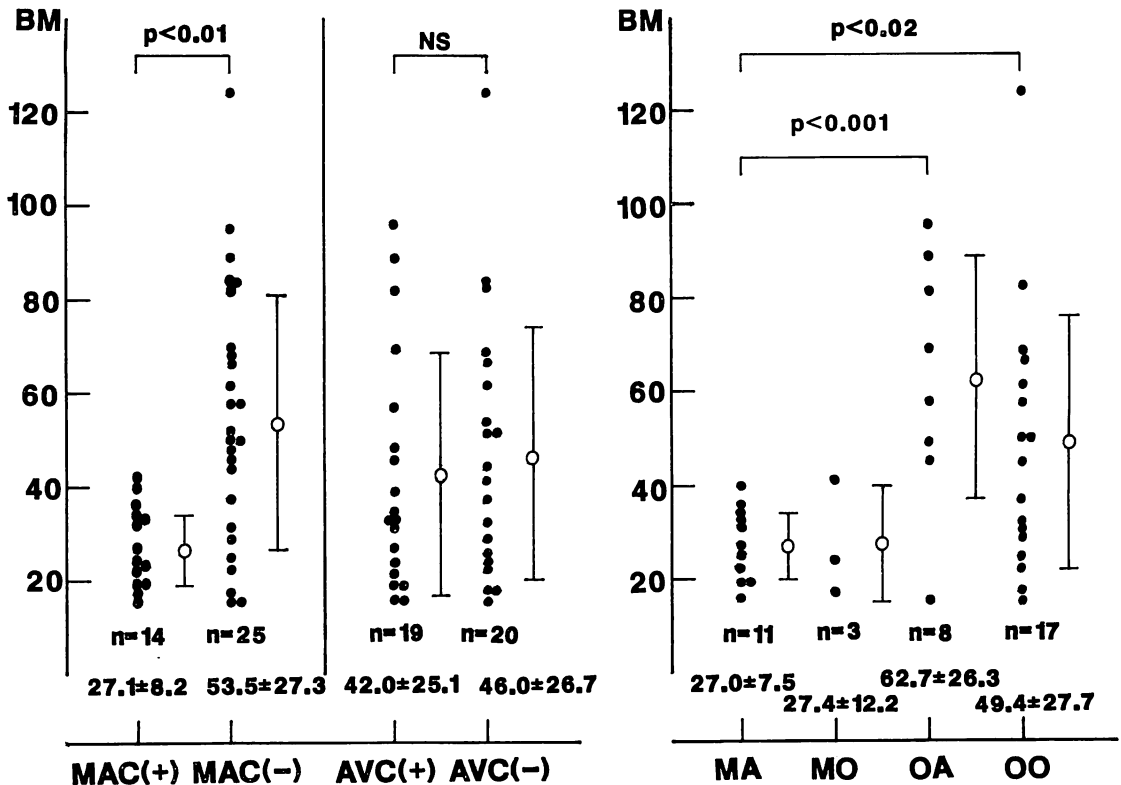


Fig. 3. Comparisons of bone mineral between patients with MAC and AVC.

The amount of bone mineral is $27.1 \pm 8.2 \text{ mg/cm}^3$ in the MAC (+) group, and $53.5 \pm 27.3 \text{ mg/cm}^3$ in the MAC (-) group.

The amount of bone mineral is significantly lower in the MAC (+) group, but no correlation is detected between the amount of bone mineral and AVC. MA, MO, OA and OO: see Table 1.

れたと報告している。Waller らは 90 歳以上において 47% と高率に認められたと報告しており、年齢の進行とともに MAC の頻度は増加しており、さらに女性に多発している。

近年、心エコー図法の導入により、日常の診療においても比較的容易に MAC の検索が可能になった。片岡ら¹³⁾は、剖検で検出された MAC の 58.3% は生前心エコー図で確認されていたとし、心エコー図による MAC の診断率は十分なものではないが、剖検による MAC の長さが 30 mm 以上の場合では、全例心エコー図で診断可能であったとしている。逆に藤岡ら¹⁴⁾は心エコー図による MAC の縦幅が 3 mm 以上の例では、全例に剖検においても MAC が認められたとしており、心エコー図を用いて MAC を診断する際にある程度以上の大きさの MAC ならば、剖検と診断は合致すると考えられる。このために、今回我々は心エコー図による MAC の検索について、Nair ら¹¹⁾も提唱しているように、M モード法および断層法で縦幅 3 mm 以上のものとした。心エコー図法による MAC の出現について、戸田ら¹⁾は 40 歳以上の 1,500 例において男性 4.5%、女性 14.5%、両者で 10.1% としている。一方、Aronow ら¹⁵⁾は 62 歳以上の 604 例で、男女合わせて 55% としており、剖検と同様、年齢とともに MAC は多く認められ、また女性に多発する傾向がみられた。今回の 70 歳以上の女性における心エコー図による検討では、MAC は 35.9% と多数の例に認められた。

AVC の剖検による頻度は、Waller⁴⁾によると 90 歳以上の 40 例で 55% に認められたといい、MAC と同様に、高齢者に多く出現している。大動脈弁の組織学的検討では、杉浦ら³⁾は弁の加齢による有意な肥厚を報告し、さらに Pomerance⁵⁾は弁の加齢による結節性あるいは隆線状肥厚、弁の石灰化および癒着などの出現を報告している。このため、実際的心エコー図による診断は必ずしも弁の石灰化を示すものではなく、一部は弁肥厚を示している可能性もある。心エコー図法による

報告では、戸田ら¹⁾は 40 歳以上の 1,500 例において、男性 21.9%、女性 24.2%、計 23.2% で、男女間に有意差はなかったとしている。また Aronow ら⁶⁾は 62 歳以上の 473 例で男性 24%、女性 19%、計 20% と、同様に男女間において頻度についての有意差はなかったとしている。今回の 70 歳以上の高齢女性では AVC は 48.7% と多くの例に認められ、MAC よりも多い傾向にあった。Waller ら⁴⁾の剖検による報告、また戸田ら¹⁾の心エコー図による報告でも、AVC は MAC よりも多い傾向が認められている。

今回の検討で MAC と AVC の併発がかなり認められたが、Aronow ら⁶⁾も 62 歳以上の例で MAC に AVC を合併したものが 84% と、多くの MAC 例では AVC を伴いやすいと報告している。

骨粗鬆症は内分泌および代謝的、物理的、栄養学的などの多数の因子の相互作用の結果として生じ、老化とともに骨量の減少が病的に促進した状態と定義され、特に閉経後の女性に多発することはよく知られている¹⁶⁾。加齢とともに副甲状腺ホルモンやカルシトニンの分泌、また活性型ビタミン D やエラスターゼの生成などの異常が強まり、加えて Ca の摂取不足が骨粗鬆症を引き起こし、特に閉経後にはエストロジェンの分泌低下がこれらの異常を増幅して、さらに骨粗鬆症を多発させることになると考えられている^{7,9,17)}。

折茂ら⁷⁾はヒトの胸、腹部および大腿動脈などの X 線上にみられる石灰沈着と、これらの石灰沈着に影響する諸因子の多変量解析から、骨粗鬆症との間に有意な相関を認め、また成熟ラットに ⁴⁵Ca を投与するとまず骨に集積して、その後ビタミン D を多量に投与すると大動脈や心臓などの軟部組織に ⁴⁵Ca が移動することを実験的に確認した。一方、Fujita ら⁹⁾は年齢および性を対比させた山村と海岸の村に住む村民の 2 群間で、山村の村民では、X 線法による大動脈弓石灰化と骨音波共鳴法による骨量の低下が有意に相関したと報告した。これらの点から、骨組織には Ca 遊

離による骨軟化がおこり, 一方では遊離した Ca の一部が軟部組織, 特に動脈壁に沈着するという Ca 移動説が, 折茂らや藤田らにより提唱されている。

今回検討した症例では, MAC の頻度と骨量が年齢に影響されておらず, MAC と骨量の間有意な相関を認めたことより, 僧帽弁輪部における石灰沈着も, 動脈壁と同じように, 骨粗鬆症と密接な関係を有すると考えられた。一方, AVC は骨粗鬆症との間に有意な相関を有せず, 大動脈弁が動脈壁や僧帽弁輪部などの軟部組織と比べ, 石灰沈着の機序が異なることが示唆された。文献的には, Maher ら¹⁸⁾の血液透析患者のように, 異所性石灰化を来しやすい状況下では, AVC よりも MAC が多く出現するという報告や, MAC および AVC はともに加齢とともに増加するが, MAC は女性に多く, AVC では性差がないという報告などからも, AVC と MAC の石灰沈着の機序の相違の可能性を支持するものと考えられた。

臨床的に MAC は僧帽弁閉鎖不全症や狭窄症の一因となり, 同様に AVC は大動脈弁閉鎖不全症や狭窄症の一因となることはすでによく知られている¹⁹⁻²¹⁾。さらに MAC は, 脚ブロックや房室ブロックなどの刺激伝導障害や, 心房細動の発生と密接に関与するとの報告もある^{15,20,22,23)}。

以上のように, MAC および AVC は高齢者, 特に高齢女性の心機能に悪影響を与える可能性が多く, 今後高齢化社会の進行とともに注意を要すると考えられた。

要 約

僧帽弁輪石灰化 (MAC) および大動脈弁石灰化 (AVC) は主に加齢性変化として考えられ, 特に高齢女性に多く認められる。一方, 高齢女性では骨粗鬆症が多発することが知られており, 今回は骨粗鬆症と MAC, AVC との関係について検討を行った。

対象は 70~89 歳の高齢女性 39 例。心エコー図法により MAC と AVC を検索し, X 線 CT 法

を用いて骨量ファントムを標準として, 腰椎椎体の海綿骨部に対応する CaCO₃ 相当量の骨量を測定した。

MAC は 39 例中 14 例 (35.9%) に認められ, 一方, AVC は 39 例中 19 例 (48.7%) に認められた。また, MAC と AVC は共存する傾向が認められた。MAC (+) 群の骨量は $27.1 \pm 8.2 \text{ mg/cm}^3$ で, MAC (-) の骨量は $53.5 \pm 27.3 \text{ mg/cm}^3$ であった。2 群間で有意な年齢差はなかったが, MAC (+) 群では有意に骨量は減少していた。しかし, AVC の有無については, 骨量には差異は認められなかった。

今回の検討で, MAC が存在する高齢女性では明らかに骨量が少なく, 骨粗鬆症との関係が認められた。しかし, AVC については明らかな傾向はみられず, したがって AVC と MAC の成因为異なると思われた。

文 献

- 1) 戸田源二, 松下 哲, 中原賢一, 服部明德, 坂井誠, 藤沢明子, 蔵本 築, 村上元孝: 老年者における心エコー図上の僧帽弁輪石灰化, 大動脈弁硬化と加齢の関係について, 老人科診療 5: 329-335, 1984
- 2) Korn D, DeSanctis RW, Sell S: Massive calcification of the mitral annulus. N Engl J Med 267: 900-909, 1962
- 3) 杉浦昌也, 内山集二, 桑子賢司, 大川真一郎, 平岡啓佑, 上田慶二, 嶋田裕之, 大津正一: 老年者の僧帽弁輪石灰化に関する臨床病理学的研究. 日老医誌 13: 189-192, 1976
- 4) Waller BF, Roberts WC: Cardiovascular disease in the very elderly: Analysis of 40 necropsy patients aged 90 years or over. Am J Cardiol 51: 403-421, 1983
- 5) Pomerance A: Aging changes in human heart valves Br Heart J 29: 222-230, 1967
- 6) Aronow WS, Schwartz KS, Koenigsberg M: Correlation of aortic cuspal and aortic root disease with aortic systolic ejection murmurs and with mitral annular calcium in persons older than 62 years in a long-term health care facility. Am J Cardiol 58: 651-652, 1986
- 7) 折茂 肇, 中村哲郎, 広角治郎: 動脈硬化症と Ca 代謝に関する研究. 代謝異常治療研究基金研究業績集 13: 81-88, 1986
- 8) Riggs BL, Wahner HW, Dunn WL, Mazess KP,

- Offord KP, Melton LJ: Differential changes in bone mineral density of the appendicular and axial skeleton with aging-relationship to spinal osteoporosis. *J Clin Invest* **67**: 328-335, 1981
- 9) Fujita T, Okamoto Y, Sakagami Y, Ota K, Ohata M: Bone changes and aortic calcification in aging inhabitants of mountain versus seacoast communities in the Kii Peninsula. *J Am Geriatr Soc* **32**: 124-128, 1984
- 10) Elkeles A: Metabolic behavior of α -ray activity in large human arteries: Relationship to atherosclerosis. *J Am Geriatr Soc* **25**: 179-182, 1977
- 11) Nair CK, Sudhakaran C, Aronow WS, Thomson W, Woodruff MP, Sketch MH: Clinical characteristics of patients younger than 60 years with mitral annular calcium: Comparison with age- and sex-matched control subjects. *Am J Cardiol* **54**: 1286-1287, 1984
- 12) 三好邦達: CT から骨粗鬆症が診断できるか. 第1回骨粗鬆症シンポジウム報告集 p 65, 1985
- 13) 片岡 一, 杉浦昌也, 東丸貴信, 木村幹史, 鶴田満浩, 坂井 誠, 大川真一郎, 松下 哲, 上田慶二: 僧帽弁輪石灰化における M モード心エコー図と病理学的所見との対比. *J Cardiogr* **12**: 1-10, 1982
- 14) 藤岡俊宏, 大川真一郎, 鎌田千鶴子, 伊藤雄二, 北野幸英, 上田慶二, 杉浦昌也: 僧帽弁輪石灰化の心エコー図と病理学的所見との対比. *最新医学* **36**: 1414-1418, 1981
- 15) Aronow WS, Schwartz KS, Koenigsberg M: Correlation of atrial fibrillation with presence or absence of mitral annular calcium in 604 persons older than 60 years. *Am J Cardiol* **59**: 1213-1214, 1987
- 16) 折茂 肇: 老人性骨粗鬆症の診断と治療. 日本医事新報 No. 3250, p 3, 1986
- 17) 七田恵子: 加齢に伴う骨塩量減少に影響する因子: カルシウム摂取及び身体活動の影響. *日老医誌* **24**: 544-554, 1987
- 18) Maher ER, Young G, Pugh S, Curtis JR: Aortic and mitral calcification in patients with end-stage renal disease. *Lancet* **17**: 875-877, 1987
- 19) 杉浦昌也, 大川真一郎, 平岡啓佑, 北野幸英, 伊藤雄二, 坂井 誠, 桑島 巖, 鎌田千鶴子, 三船順一郎, 松下 哲, 上田慶二, 蔵本 築, 村上元孝, 大津正一: 高齢者弁膜疾患の臨床病理学的研究—連続剖検 1000 例の検討. *心臓* **12**: 694-700, 1980
- 20) Nair CK, Aronow WS, Stokke K, Mohiuddin SM, Thomson W, Sketch MH: Cardiac conduction defects in patients older than 60 years with aortic stenosis with and without mitral annular calcium. *Am J Cardiol* **53**: 169-172, 1984
- 21) Aronow WS, Kronzon I: Correlation of prevalence and severity of mitral regurgitation and mitral stenosis determined by Doppler echocardiography with physical signs of mitral regurgitation and mitral stenosis in 100 patients aged 62 to 100 years with mitral annular calcium. *Am J Cardiol* **60**: 1189-1190, 1987
- 22) 池江喜信, 海老原博徳, 百名英二, 野本良一, 清水正雄, 村上勝人, 高橋陽二郎, 松崎益徳, 楠川禮造: 僧帽弁輪部石灰化の 8 例とストークス・アダムス症候群. *呼と循* **29**: 675-679, 1981
- 23) Takamoto T, Popp RL: Conduction disturbances related to the site and severity of mitral annular calcification: A 2-dimensional echocardiographic and electrocardiographic correlative study. *Am J Cardiol* **51**: 1644-1649, 1983