

僧帽弁逸脱症候群の病理・組織化学的研究

Pathology and histochemistry of mitral valve prolapse

渡辺千鶴子	Chizuko	WATANABE
杉浦 昌也**	Masaya	SUGIURA**
大川真一郎*	Shin-ichiro	OHKAWA*
伊藤 雄二***	Yuji	ITO***
徳 文子	Ayako	TOKU
前田 茂*	Shigeru	MAEDA*
久保木謙二*	Kenji	KUBOKI*
今井 保*	Tamotsu	IMAI*

Summary

To analyze the myxomatous changes and the components of acidic glycosaminoglycans (GAG) of the mitral valve in aged patients with the mitral valve prolapse (MVP) syndrome, a pathological and histochemical study was performed on hearts of 18 autopsied cases with MVP. The histochemical study included toluidine blue Ohno's method, and 3 enzymatic digestion tests with streptomyces hyaluronidase, chondroitinase AC-II and chondroitinase ABC.

The following results were obtained:

1. The incidence of MVP with mitral regurgitation among 2,060 elderly autopsy patients over 60 years of age was 0.87%.
2. Pathological findings: Marked prolapse was detected in the anterior leaflet of 3 patients, moderate prolapse in the anterior leaflet of 6 and moderate prolapse in the posterior leaflet of 5. Most patients showed greater prolapse in the anterior than in the posterior leaflets. The MVP of 11 patients (61%) was associated with tricuspid valve prolapse.
3. Histological findings: All cases exhibited thickening at the rough zone; 17 patients showed enlargement of the spongiosa layer, and 15 showed a decrease or disappearance of the fibrosa layer. All cases showed various degrees of change in the atrialis layer. The main site of myxomatous change in the mitral valve of MVP was the spongiosa layer of the rough zone.
4. Histochemical findings: Results using 3 methods of enzymatic digestion tests were positive in 13 patients, which suggested that the major component of increased GAG at the myxomatous changes in the mitral valve of MVP was hyaluronic acid, as did the results with Ohno's toluidine blue method.

東京都老人総合研究所 臨床病理部

*東京都老人医療センター 循環器科

東京都板橋区栄町 35-2 (〒173)

**東京都立広尾病院 循環器科

***東京都多摩老人医療センター 臨床病理部

Department of Clinical Pathology, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology and *Division of Cardiology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, Sakae-cho 35-2, Itabashi-ku, Tokyo 173

**Department of Cardiology, Tokyo Metropolitan Hiroo General Hospital

***Department of Clinical Pathology, Tokyo Metropolitan Tama Geriatric Hospital

Received for publication August 17, 1991; accepted May 8, 1992 (Ref. No. 36-263)

Key words

Mitral valve prolapse

Histochemical study

Acidic glycosaminoglycans

Enzymatic digestion test

目 的

僧帽弁逸脱症候群 (mitral valve prolapse: MVP) において弁尖に粘液腫性変化 (myxomatous change) がみられる¹⁾ことはよく知られており, その変化を来す弁尖部位は MVP の原因(特発性, 続発性)により異なるとの報告^{2,3)}がある。しかし, 粘液腫性変化部位に蓄積する酸性ムコ多糖類 (acidic glycosaminoglycans: GAG) の構成成分の分析についての報告⁴⁾は少ない。

本研究では老年者にみられた MVP について, 粘液腫性変化部位を病理組織学的に検討するとともに, 蓄積する GAG について組織化学的に検討した。

対象と方法

対象は東京都老人医療センターにおける 60 歳以上の老年者連続剖検 2,060 例中, 生前, 僧帽弁閉鎖不全症 (MR) の臨床診断がなされ, 肉眼的病理所見により MVP の確認された 18 例である。臨床的には臨床診断, 心電図, 心音図, 心エコー図, 死因について調査した。

病理学的には心重量, 冠動脈狭窄指数の他, 僧帽弁および三尖弁の弁輪径, 弁尖の逸脱部位と程度, および腱索の異常について調べた。組織学的には, 逸脱弁尖を弁付着部位より basal zone, clear zone, rough zone の 3 つに区分し, その各々につき心房層, 海綿層, 線維層に分け, hematoxylin eosin, azan, elastica van Gieson の各染色と同時に, toluidine blue および alcian blue 染色を行ない, 粘液腫様変化部位を観察した。

組織化学的検索には 6 μ の切片標本を用い, toluidine blue 大野法により, pH 2.5, 4.1 および 7.0 にて, pH の影響を検討した。また streptomyces hyaluronidase, chondroitinase AC-II および chondroitinase ABC の 3 種の消化酵素を用

い, pH 4.1 の toluidine blue 染色を行ない, 同条件下の緩衝液処理対照切片と染色性の変化を比較し, 消化の有無を判定した。

成 績

1. 臨床所見 (Table 1)

症例の内訳は, 男性 8 例, 女性 10 例で, 年齢は 72-91 歳, 平均 83.7 歳であった。臨床診断は MR の他, 大動脈弁閉鎖不全 4 例, 大動脈弁狭窄兼閉鎖不全 2 例, 僧帽弁腱索断裂および三尖弁閉鎖不全が各 1 例であった。

心電図では発作性を含む心房細動を 11 例, 左室肥大を 12 例にみた。聴診および心音図では収縮期クリックを 2 例に認めた。また収縮期雑音は全収縮期 14 例, 収縮後期 4 例であった。

心エコー図では, 施行した 16 例中 9 例にて MVP の所見を得た。うち 1 例は腱索断裂の診断であった。死因のうち心死は 6 例で, そのうち 4 例は心不全によるものであった。

2. 病理所見 (Table 2)

心重量は平均 378.3 ± 90.8 g で, 11 例では 350 g 以上の増加をみた。冠動脈狭窄指数は平均 9.0/15 であった。僧帽弁輪周径は平均 99.1 ± 12.6 mm で, 10 例では 100 mm 以上の拡張を示した。

MVP について, 13 例では両弁尖ともに逸脱が認められた。前尖にのみ逸脱が認められたものは 4 例, 後尖にのみ認められたものは 1 例であった。逸脱の程度については, 前尖に高度の逸脱が認められたもの 3 例, 中等度 6 例, 軽度 8 例であった。後尖では高度の逸脱を示した例はなく, 中等度の逸脱 5 例, 軽度 9 例であった。前尖と後尖の比較では前尖に逸脱の程度がより強い例は 7 例, 後尖により強い例は 3 例であった。後尖の中では中央帆尖に逸脱が多く認められた。三尖弁逸脱の合併は 11 例 (61%) に認められた。僧帽弁腱索は肥厚 5 例, 延長 2 例, 断裂・欠如各々 1 例であった。

Table 1. Clinical findings of 18 cases with mitral valve prolapse (MVP) among 2,060 aged autopsy patients

Case No.	Age (yrs)	Sex	Diagnosis	ECG	PCG			Echo	Causes of death
					IIIs	IVs	Click SM DM		
1	87	F	SAH MR HT	LVH			holo	Multiple echo Chord rupture	SAH
2	76	F	MR(RCT) Hodgkin CHF	LVH af AMI	+		holo	Multiple echo Chord rupture	AMI
3	85	F	MR AR Ao. An.	LVH af OMI	+		holo +	AML > prolapse PML	CHF
4	91	M	MR Pneumonia	Paf LVH ic RBBB	+		holo	Pansyst. bowing AML prolapse	Pneumonia
5	90	M	AV Block MR?	CRBBB → cAV Block	+		holo	LVH	VF(AMI)
6	86	F	MR AR CRF	Paf LVH	+		late	PML bowing ASH LVH	CRF
7	74	M	MR? CVD ARF		+		late	Multiple echo	ARF
8	85	M	MR Prost. Ca	Pulm.P LVH	+		holo	MRC	Cancer
9	89	F	AR MR CVD	VPCs LVH	+		holo +	PML flail MRC	Tbc
10	77	F	MSR CHF	af LVH VPCs			holo +	AML prolapse	CHF
11	91	F	Lung Ca. ASR MR OMI	af LVH			late +	AML buckling	Cancer
12	86	M	MR TR Pneumonia	af			holo	AML > prolapse PML	ARF
13	88	F	MR CHF HT	VPCs LVH	+		holo	LA LV dilatation	Pneumonia
14	85	M	Pleuritis AR MVP	af CRBBB	+		holo +	AML prolapse	Tbc
15	84	M	ASR MR	af VPCs LVH			holo	Calcified AS	CHF
16	83	M	Myeloma Sepsis				late +	DDR ↓	Sepsis
17	77	F	Ovarian Ca. Angitis	af LVH			holo	DDR ↓ A/E ↑	Cancer
18	72	F	Pneumonia → IE	Paf			holo +	AV vegetation	CHF

Mean 83.7±5.9

SAH=subarachnoidal hemorrhage; MR=mitral regurgitation; HT=hypertension; RCT=rupture of chordae tendineae; CHF=congestive heart failure; AR=aortic regurgitation; AV=atrioventricular; Ao. An.=aortic aneurysm; CRF=chronic renal failure; CVD=combined valvular disease; ARF=acute renal failure; MSR=mitral stenosis with MR; ASR=aortic stenosis with AR; OMI=old myocardial infarction; Prost. Ca.=prostate cancer; IE=infective endocarditis; LVH=left ventricular hypertrophy; AMI=acute myocardial infarction; af=atrial fibrillation; Paf=paroxysmal af; ic & CRBBB=incomplete and complete right bundle branch block; cAV=complete AV; pulm. P=pulmonary P; VPCs=ventricular premature contractions; IIIs & IVs=third and fourth heart sounds; SM=systolic murmur; DM=diastolic murmur; AML=anterior mitral leaflet; PML=posterior mitral leaflet; ASH=asymmetrical septal hypertrophy; MRC=mitral ring calcification; LA=left atrium; LV=left ventricle; DDR=diastolic descent rate (EF slope); AV=aortic valve; VF=ventricular fibrillation; Tbc=tuberculosis.

Table 2. Pathologic findings in mitral valve prolapse

Case No.	HW (g)	CSI (/15)	Ring (mm)		Prolapse				Chordae tendineae	Miscellaneous	
			M	T	AML	PML					T
						a	m	p			
1	400	10	95	110	+	++	+	p,a		MRC	
2	360	14	110	115	++	+	+		aberrant	AMI	
3	380	12	110	102	++	+	+			AR	
4	295	10	85	104	+++	+		p,s,a	elong		
5	425	11	100	120	++	+		s		AMI, PM fibr.	
6	530	12	80	80	+	+				AR	
7	240	9	80	85	+	+	++	p,s,a	thick	MRC	
8	330	9	98	120	+++		+	a	thick, elong	PM fibr.	
9	230	8	105	115	++		++	s	thick	AR MRC	
10	490	8	120	135	+++		+	p,a	thick, deform		
11	340	10	105	110	+		+			AR	
12	340	2	120	140			++	p,a	rupture		
13	380	9	90	95	+					PM hypoplasia	
14	380	7	110	130	++			s	deficient	AR, OMI	
15	490	10	100	120	+			s	thick	ASR	
16	280	1	80	85	+		++		short	PM fibr.	
17	540	8	100	110	++		+			MRC	
18	380	12	95	95	+			p		AV MV > perforated	
Mean	378.3	9.0	99.1	109.5							
±SD	±90.8	±3.3	±12.6	±17.1							

HW=heart weight; CSI=coronary stenotic index; M=mitral valve; T=tricuspid valve; a=anterior scallop; m=middle scallop; p=posterior scallop; s=septal leaflet; PM=papillary muscle; fibr=fibrosis. Other abbreviations as in Table 1.

また, 心エコー図にて腱索断裂の診断のなされた1例 (Case 2) は病理学的には断裂を認めず, 異常腱索 (aberrant chordae) であった.

3. 組織所見 (Table 3)

弁尖肥厚部位では7例に basal zone の肥厚を認めたが, うち6例は線維層の増大によるものであった. Clear zone の肥厚を認めた8例中, 心房層の増大によるものは1例, 海綿層のそれは2例, 線維層のそれは5例であった. Rough zone の肥厚 (Fig. 1) は18例全例に認められた. そのうち心房層は増大6例, 減少9例, 海綿層は17例が増大を示した. 線維層は15例で崩壊ないし消失していた. Basal zone から rough zone までび漫

性に肥厚を示した7例中, 海綿層のび漫性の増大に起因するものは1例のみであった.

粘液腫様変化は basal zone では認められず, clear zone では4例において海綿層に局所的に認められた. Rough zone では海綿層の増大を示した17例全例で, 海綿層に粘液腫性変化が認められた.

4. 組織化学的所見 (Table 4)

Alcian blue 染色を行なった17例全例で, 海綿層が陽性に染色された.

Toluidine blue 大野法の pH 7.0 の染色では, 全例で海綿層に metachromasia を認めた (Fig. 2). pH 4.1 では12例, pH 2.5 の染色では1例に

Table 3. Histological findings in mitral valve prolapse

Case No.	Thickening of zone			Rough zone			Myxomatous lesions		
	Basal	Clear	Rough	Atrialis	Spongiosa	Fibrosa	Basal	Clear	Rough
1	++	+	+	↓	↑	↓↓		+	++
2			≡	↓	↑↑	↓			++
3			+	→	↑↑	↓			++
4			++	↑	↑	↓			+
5	+	+	++	→	↑	↓			++
6			≡	↑	↑↑	↓			++
7	+	++	++	↓	↑	↓		+	++
8			+	↑↑	→	~			-
9	+	+	≡	↓	↑	↓			≡
10			++	↓	↑	↓			+
11			≡	↑	↑↑	→			++
12	~	++	++	↑	↑	↓		+	+
13			++	↑↑	↑	↓		+	+
14			++	↓	↑	↓			+
15	+	+	++	↓	↑	↓			++
16	+	+	++	→	↑↑	→			++
17	+	+	≡	↓	↑↑	↓			++
18			+	↓	↑	↓			++

≡=marked; ++=moderate; +=slight; ↓=decrease; ↑=increase; →=normal; ~=unclear

のみ, metachromasia を認めた。

酵素消化試験では, 18 例中 10 例で, streptomyces hyaluronidase (Fig. 3), chondroitinase AC-II (Fig. 4) および同 ABC (Fig. 5) の 3 法とも消化を示した。他の 3 例でも同様の傾向が認められた。その結果, GAG のうち hyaluronic acid が主たる成分と判定した。残る 5 例では緩衝液処理対照標本において metachromasia の有無が判別できず, 酵素による消化の判定は困難であった。

考 按

これまでの我々の報告⁵⁾では, MVP は老年者剖検例でみると全弁膜症の 7.9% を占め, MR の原因としては乳頭筋不全に次いで多くみられた。また組織学的には海綿層のみならず, 心房層, 線維層においても肥厚を合併する例がみられ, 老年者例においては, MVP が一次性であるか二次性であるか判断の困難な症例がある⁶⁾。

MVP の病理学的特徴としては弁尖の膨隆⁷⁾, 肥厚, 弁尖面積の増大⁸⁾, 弁輪の拡張, 腱索の過長⁹⁾・断裂¹⁰⁾などがよく知られている。逸脱弁尖の比較では, 後尖において前尖よりも多くみられるとの報告^{7,9)}がある。Edwards⁷⁾は floppy mitral valve 102 例の検討で, 病理学的に重症度の軽い例では, 後尖にのみ病変がみられるとしている。Pomerance⁹⁾の報告では, MR の頻度がそれよりもやや高い群を対象としているが, 35 例中 11 例で後尖にのみ逸脱が認められ, 23 例では両弁尖に逸脱が認められている。我々の症例では両弁尖ともに逸脱がみられる例が多く, また逸脱の程度は, 後尖よりも前尖に強い例が多く認められた。この差は, 我々の対象は臨床的に MR の診断がなされた症例に限られており, MVP の重症度が高いためと考えられる。

組織学的所見の特徴としては, 弁尖海綿層の拡大と粘液腫様変化が知られている。海綿層拡大の

Table 4. Histochemical findings in mitral valve prolapse

Case No.	Alcian blue	Toluidine blue Ohno's method			Enzymatic digestion (pH 4.1 TB)		
		pH 7.0	pH 4.1	pH 2.5	SH-ase	Ch-ase AC	Ch-ase ABC
1	++	+++	+	-	±	±	+
2	+	+++	-	-	+	+	+
3	++	+++	++	-	++	+	++
4	+	+++	+	-	+	±	+
5		+++	+	-	?	?	±
6	+	+++	++	+	+	+	+
7	+	++	++	+	++	++	++
8	+	+	±	-	?	?	?
9	+	+++	±	-	+	+	+
10	+	+++	+	-	+	+	+
11	+	+	±	-	?	±	±
12	++	+	+	-	+	+	+
13	++	+	±	-	+	+	-
14	++	+	+	-	+	+	+
15	+	+	±	-	±	±	±
16	++	++	+	-	?	±	±
17	++	++	+	-	++	++	++
18	++	++	+	-	+	++	++

TB=toluidine blue stain; SH-ase=streptomyces hyaluronidase; Ch-ase=chondroitinase.

機序については、それを一次的变化とする説^{6,7)}と、線維層におけるコラーゲン線維の変性・崩壊のため二次的に海綿層が拡大するとの説^{8,11,12)}があり、確立した見解はない。また粘液腫様変化のみられる弁尖部位は、MVPの種類(特発性、続発性)により異なるとの報告がある。由谷ら³⁾は特発群では主に線維層心室面にび漫性に粘液腫様変化がみられ、二次性 MVP では心房層から線維層まで至る所に不規則にみられるとし、両者の成立機序の違いを指摘している。河合ら²⁾の孤立性 MVP 例(84歳)および全身性結合組織疾患例では、弁膨隆部にのみ限局するか否かの差異はあるが、粘液腫様変化は線維層にみられている。今回我々の老年者 MVP 例では粘液腫様変化は rough zone の海綿層に認められ、線維層はむしろ崩壊消失を示した。粘液腫様変化を来す弁尖部位の検討からは、老年者の MVP は若年発症の特発性 MVP とは異なる可能性がある。

粘液腫様変化部位に蓄積する GAG について、今日では一次的变化であるとの説¹³⁾と、コラーゲン代謝異常の結果¹⁴⁾であるとの2説がある。弁尖 GAG の構成成分については、正常弁^{15,16)}およびリウマチ性弁膜症^{17,18)}での報告はあるが、MVP 例での報告⁴⁾は少ない。GAG の構成成分の解析には、新鮮標本を用いての定量的方法¹⁵⁻¹⁷⁾が用いられることが多い。我々の症例ではホルマリン水および cetylpyridinium chloride (CPC) 中性ホルマリン溶液固定¹⁹⁾による剖検心を用いたため、定性的な検索に留まった。Toluidine blue 大野法²⁰⁾は、GAG のうち、硫酸多糖類は中性域および酸性域とともに metachromasia を呈するのに対し、カルボキシル基を有する hyaluronic acid は酸性域では解離が抑制され、metachromasia を呈さないことにより、pH の異なる toluidine blue 染色にて両者を鑑別する方法である。今回の成績では pH 2.5 で metachromasia を呈する

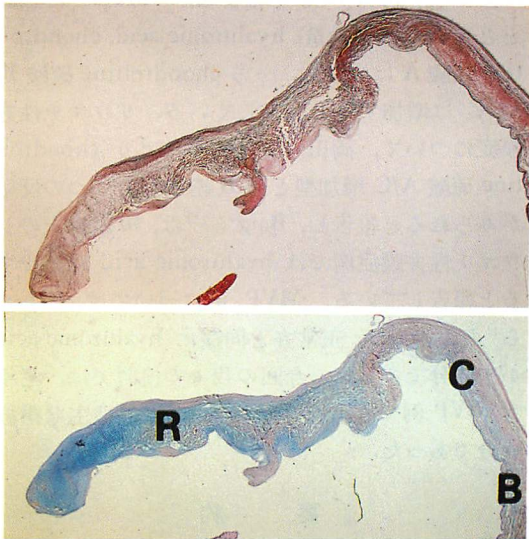


Fig. 1. Anterior mitral leaflet of a case with mitral valve prolapse (Case 18).

Upper: Elastica van Gieson stain; lower: Alcian blue stain ($\times 2.5$).

B=basal zone; C=clear zone; R=rough zone.

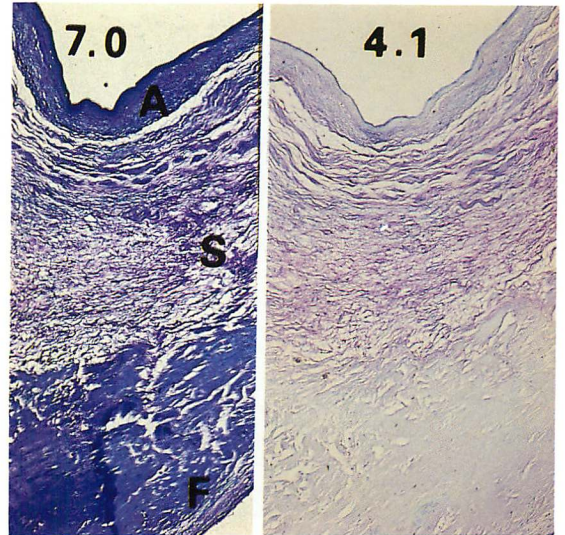


Fig. 2. Toluidine blue stain Ohno's method illustrating the effect of pH on the metachromasia (Case 8).

Left was stained at pH 7.0, while right at pH 4.1 ($\times 25$).

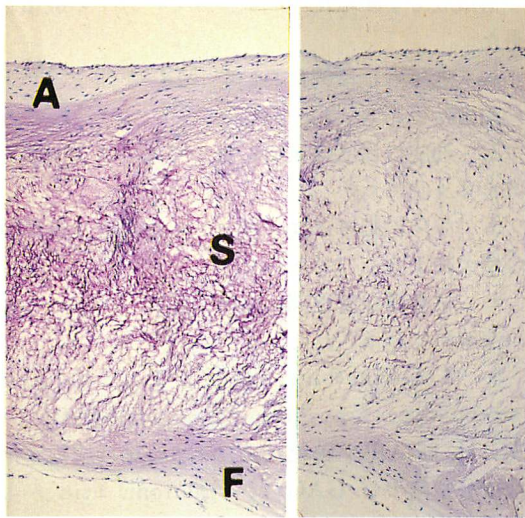


Fig. 3. Digestion test with streptomyces hyaluronidase by toluidine blue stain ($\times 25$) (same case as in Fig. 1).

Left: control; right: specimen after enzymatic treatment.

A=layer of atrialis; F=layer of fibrosa; S=layer of spongiosa.

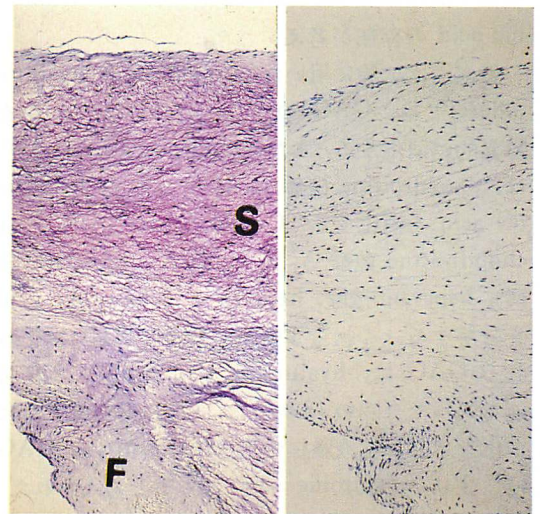


Fig. 4. Digestion test of chondroitinase AC-II by toluidine blue stain ($\times 25$) (Case 17).

Left: control; right: specimen after enzymatic treatment.

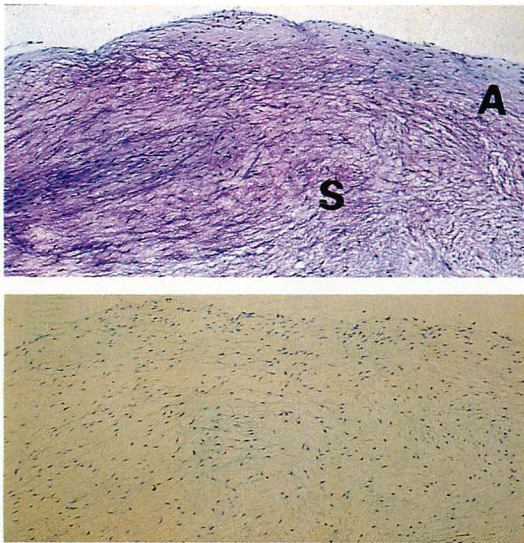


Fig. 5. Digestion test of chondroitinase ABC by toluidine blue stain ($\times 25$) (Case 17).

Upper: control; lower: specimen after enzymatic treatment.

例は1例のみであり、硫酸多糖類よりも hyaluronic acid の存在が考えられた。

酵素消化試験に用いた streptomyces hyaluronidase²¹⁾ は、GAG のうち、hyaluronic acid を特異的に消化する。また chondroitinase AC-II²²⁾ は、chondroitine 硫酸 A, 同 C, および hyaluronic acid を消化する。Chondroitinase ABC²²⁾ は chondroitine 硫酸 A, 同 C, 同 B (dermatane 硫酸), heparan 硫酸, heparin と hyaluronic acid を分解する。これら3種類の酵素で共通に消化される GAG は、hyaluronic acid である。判定可能であった今回の13例では、3種の酵素でともに消化を示し、粘液腫様変化部位に蓄積する GAG は、主に hyaluronic acid であると考えられた。判定不可能であった例は、緩衝液対照標本において metachromasia が不鮮明であった。これは固定期間中に GAG が固定液に流出した可能性によるものと考えられる。

正常弁尖の GAG の構成成分について、Torii¹⁵⁾ は hyaluronic acid 58%, chondroitine 硫酸

A/C 26%, 同 B 15% と報告し、Murata¹⁶⁾ は加齢とともに GAG 総量, hyaluronic acid, chondroitine 硫酸 A は減少し、一方 chondroitine 硫酸 B, 同 C は増加すると報告している。リウマチ性弁膜症について、岡田¹⁷⁾ は病態により chondroitine 硫酸 A/C 増加型と同 B 増加型の2つの反応がみられると報告し、Baig¹⁸⁾ は、40歳以上のリウマチ性弁膜症例では hyaluronic acid は減少すると報告している。MVP 例については、Olsen⁴⁾ の報告では、正常弁と同様に hyaluronic acid が主成分であった。今回の我々の検討では、老年者 MVP 例でも hyaluronic acid が依然主な構成成分であった。

要 約

老年者連続剖検約2,060例中、僧帽弁閉鎖不全(MR)を呈した僧帽弁逸脱症候群18例について、弁尖の粘液腫様変化部位を病理組織学的に検討した。また同部に蓄積する酸性ムコ多糖類(GAG)の構成成分を組織化学的に検討し、以下の成績を得た。

1. 老年者剖検例において MR を伴う MVP の頻度は 0.87% であった。
2. 逸脱の程度は後尖に比して前尖により強い例を多く認めた。
3. 弁尖の肥厚は rough zone における海綿層の増大によるものであった。
4. 粘液腫様変化部位は増大した rough zone の海綿層に認められた。
5. Toluidine blue 大野法および3種の酵素(streptomyces hyaluronidase, chondroitinase AC-II, 同 ABC) 消化試験により、粘液腫様変化部位に蓄積する GAG は hyaluronic acid が主成分であることが判明した。

本研究は厚生省循環器病委託研究費(61指-4)僧帽弁逸脱症候群の成因、病態ならびにその推移に関する研究(主任研究者: 榊原 博)による。

文 献

- 1) Read RC, Thal AP, Wendt VE: Symptomatic valvular myxomatous transformation. *Circulation* **32**: 897-910, 1965
- 2) Kawai S, Okada R: Pathological aspects of mitral valve prolapse syndrome. *J Cardiogr* **16** (Suppl XI): 19-29, 1986 (in Japanese)
- 3) Yutani C, Imakita M, Ueda H: Pathological aspects of mitral valve prolapse. *J Cardiol* **19** (Suppl XXI): 21-41, 1989 (in Japanese)
- 4) Olsen EGJ, Al-Rufaie HK: The floppy mitral valve: Study on pathogenesis. *Br Heart J* **44**: 674-683, 1980
- 5) Sugiura M: Pathology of mitral valve prolapse. *J Cardiol* **17** (Suppl XIV): 59-65, 1987 (in Japanese)
- 6) Ohkawa S, Fujioka T, Sugiura M: A clinicopathological study of mitral valve prolapse in the aged. *J Cardiogr* **10**: 3-14, 1980 (in Japanese)
- 7) Edwards JE: Floppy mitral valve syndrome. *in* Contemporary Issues in Cardiovascular Pathology (ed by Waller BF). FA Davis Co, Philadelphia, 1988, p 249
- 8) Pomerance A: Ballooning deformity of atrioventricular valves. *Br Heart J* **31**: 343-351, 1969
- 9) Bulkley BH, Roberts WC: Dilatation of the mitral annulus. *Am J Med* **59**: 457-463, 1975
- 10) Jeresaty RM, Edwards JE, Chawla SK: Mitral valve prolapse and ruptured chordae tendineae. *Am J Cardiol* **55**: 138-142, 1985
- 11) Davies MJ, Moor BP, Braimbridge MV: The floppy mitral valve. *Br Heart J* **40**: 468-481, 1978
- 12) King BD, Clark MA, Baba N, Kilman JW, Wooley CF: Myxomatous mitral valves: Collagen dissolution as the primary defect. *Circulation* **66**: 288-296, 1982
- 13) Cole WC, Chan D, Hickey AJ, Wilcken D: Collagen composition of normal and myxomatous human mitral heart valve. *Biochem J* **219**: 451-460, 1984
- 14) Henny AM, Parker DJ, Davies MJ: Collagen biosynthesis in normal and abnormal human heart valves. *Cardiovasc Res* **16**: 624-630, 1982
- 15) Torii S, Bashey RI, Nakao K: Acid mucopolysaccharide composition of human heart valve. *Biochem Biophys Acta* **101**: 285-291, 1965
- 16) Murata K: Acidic glycosaminoglycans in human heart valves. *J Moll Cell Cardiol* **13**: 281-291, 1981
- 17) 岡田了三, 羽里信種: リウマチ性心臓病の臨床病理学的研究: 特にその結合織病変の形態学的成因と酸性ムコ多糖類の組織化学的分析について. *リウマチ* **12**: 13-18, 1972
- 18) Baig MM, Daicoff GR, Ayoub EM: Comparative studies of the Acid Mucopolysaccharide composition of rheumatic and normal heart valves in man. *Circ Res* **42**: 271-275, 1978
- 19) 渡辺洋望, 大高裕一: 病理学からみた結合組織の老化. *日老医誌* **12**: 130-134, 1975
- 20) Ohno S, Kawai T, Notsuki I: Histochemical studies on acid mucopolysaccharide. *Med Biol* **19**: 326-328, 1951
- 21) Ohya T, Kaneko Y: Novel hyaluronidase from streptomyces. *Biochem Biophys Acta* **198**: 607-609, 1970
- 22) Yamagata T, Saito H, Habuchi O, Suzuki S: Purification and properties of bacterial chondroitinase and chondro sulfatases. *J Biol Chem* **243**: 1523-1535, 1968