

原 著

僧帽弁弁膜内の血管に関する研究

正常弁と疾患弁の比較検討

飯田 竹美^{1,2} 田村 浩一³ 田中 茂夫² 浅野 伍朗¹

¹ 日本医科大学病理学第2教室

² 日本医科大学外科学第2教室

³ 日本医科大学付属病院病理部

Blood Vessels in Normal and Abnormal Mitral Valve Leaflets

Takemi I-ida^{1,2}, Koichi Tamura³, Shigeo Tanaka² and Goro Asano¹

¹Department of Pathology, Nippon Medical School

²Second Department of Surgery, Nippon Medical School

³Division of Surgical Pathology, Nippon Medical School Hospital

Abstract

The incidence and the distribution of blood vessels were examined in normal and abnormal mitral valve leaflets.

Materials and methods: Normal valves were obtained from 12 autopsy cases without cardiovascular disease (8 men, 4 women, 33 to 93 years of age). Twenty-one abnormal valves were obtained at the time of mitral valve replacement (12 men, 9 women, 16 to 78 years of age). Clinical and pathological diagnoses were rheumatic valvular disease (RVD: n = 8), floppy mitral valve (FMV: n = 9) and healed infective endocarditis (HIE: n = 4, 1 with RVD, 3 with FMV). The number of vessels was counted at the surgical excision line of the valvular rings by immunohistochemical study using Factor VIII related antigen and CD 34. Histologic studies were also made at the 5 mm distal line from the ring in normal valves, and at the vertical line to the ring in abnormal valves.

Results: In normal valves, the number of vessels at the ring area, except in myocardial tissues that extended from the left atrium to the auricularis, ranged from 3 to 184. Vessels were also found at the 5 mm distal area from the ring in 6 valves out of 12. Vessels were mainly distributed near the commissure areas of the auricularis and/or the spongiosa and were extended with myocardial tissues. There was no difference in the number of vessels related to age or sex. In RVD, the number of vessels at the ring area ranged from 22 to 517 in 8 anterior leaflets (AML) and 2 to 151 in 5 posterior leaflets (PML). Many vessels also appeared in the distal spongiosa of the leaflets, and arterioles were frequently found in these areas. In FMV, a few (3 and 6) vessels were found in 2 leaflets (AML: 2/8, PML: 0/4). In HIE, the number of vessels was 216 in the case with RVD, and 3 to 110 in cases with FMV.

Conclusion: At the ring area, normal mitral valve leaflets were supplied with nutrition from blood vessels that mainly extended from the left atrium with myocardial tissues. In RVD, the vessels branched from previously existing capillaries, extending to the distal area, and increased in number. Mechanical stress during opening and closing of the leaflets contributes to the arterIALIZATION of these vessels. In FMV, the number of capillaries, which is smaller than in normal valves, might be related to the progression of this disorder. In HIE with valvular disease, the number of vessels is related to the preexisting disease (J Nippon Med Sch 2001; 68: 171-180).

Key words: blood vessel, mitral valve, rheumatic valvular disease, floppy mitral valve, infective endocarditis

緒言

正常な僧帽弁弁膜は組織学的に、左房側の auricularis, 中心部の spongiosa, 左室側の fibrosa および左室表層の ventricularis という四層構造から成っている¹. 血管は弁輪側にわずかに存在するのみで、その栄養は大動脈の内膜側と同様、流血中から得られるものが主体であると考えられているが², 実際の正常ヒト僧帽弁膜での血管数やその分布について検討された報告は少ない²⁻⁴.

一方、リウマチ性弁膜症では弁膜内に小動脈化した血管を認めることが組織病理学的な診断根拠の一つとなるが⁵, 感染性心内膜炎の弁膜でも増生血管を認めることがある⁶. これらの血管は内膜炎により付着する血栓の器質化過程で生ずるか、既存の血管から新生するものと考えられるが、小動脈化の機序を含めてその詳細は明らかではない. また, floppy valve として知られる弁膜の粘液腫様変性疾患において、リンパ灌流障害を病因とする説があるが⁷, このような症例での血管分布について検討した報告はない.

今回、正常僧帽弁の弁輪部組織内にみられる血管数とその分布を調べるとともに、各種弁疾患における弁

輪および弁膜血管の増減と分布について比較検討を行った.

対象および方法

(1) 対象

1) 正常僧帽弁弁膜

心疾患のない剖検例 12 例(男性 8 例, 女性 4 例, 年齢 33~93 歳, 平均 61.2 歳)の僧帽弁を、外科的切除線①および、これと平行で約 5 mm 弁尖寄りの部分②の 2 カ所まで、弁輪と平行に切り出した (Fig. 1).

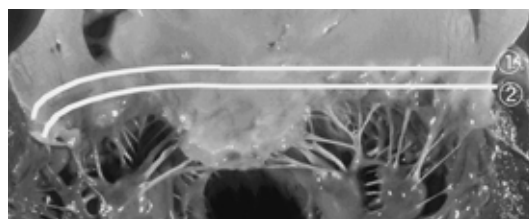


Fig. 1 Cutting of normal mitral valve. The normal mitral valve leaflets were cut at the usual surgical excision line of the valvular ring ① and at 5 mm distal line from the first cut line ② that parallel to the ring.

Table 1 Normal valve

No.	Sex	Age	Diagnosis	No. of vessels: AML ring-distal (No. of arterioles)	No. of vessels: PML ring-distal (No. of arterioles)	Myocardial/Fat tissue a AML, p PML
1	M	33	Pneumonia, Sepsis	8 0	0 0	a: - / - , p: - / -
2	M	49	Liver Cirrhosis, Hepatoma	45 0	66 13(1)	a: + / - , p: + / +
3	F	52	Leukemia, Fungal Pneumonia	9 0	9 1	a: + / - , p: + / -
4	M	52	Liver Cirrhosis, Pancreatitis	18 1	85(2) 0	a: + / + , p: + / +
5	M	57	Hemorrhagic Gastric Ulcer	10 1	15 0	a: + / - , p: + / +
6	M	59	Subarachnoid Hemorrhage, Pneumonia	15 0	0 0	a: + / - , p: - / -
7	M	63	Liver Cirrhosis, Hepatoma	145 0	39 0	a: + / + , p: - / +
8	M	67	Hypoxic Brain Damage, Pneumonia	10 3	0 0	a: + / - , p: - / -
9	F	68	Liver Cirrhosis, Hepatoma	3 3	4 1	a: + / - , p: + / -
10	M	70	Liver Cirrhosis, Hepatoma	51 41	0 0	a: + / + , p: - / -
11	F	71	Liver Cirrhosis, Hepatoma, Pneumonia	39 0	8 0	a: + / + , p: + / -
12	F	93	Gastric Cancer, Pneumonia	2 0	1 0	a: - / - , p: - / -

AML: anterior mitral leaflet, PML: posterior mitral leaflet

Table 2 Abnormal valve

Case	Sex	Age	Valve dysfunction	No. of vessels: AML (No. of arterioles)	No. of vessels: PML (No. of arterioles)
Rheumatic valvular disease					
K .O	M	51	MR	29(34)	
T .K	F	58	MSR, postCMC	2(1)	2(0)
H .N	M	59	MSR	43(45)	
T .Y	F	60	MSr	3(2)	3(0)
K .T	F	62	MS	4(0)	5(0)
Y .M	M	65	MSR	51(14)	
M .K	F	67	MSr, TR	4(1)	2(0)
S .S	M	71	MS	10(11)	15(5)
Floppy mitral valve					
K .M	M	58	MR	0(0)	
R .O	M	64	MR	0(0)	0(0)
T .K	M	66	MR	6(0)	
K .S	F	69	MR		0(0)
S .T	F	70	MR	0(0)	0(0)
K .S	M	73	MR	0(0)	
K .A	M	75	MR	0(0)	
T .T	F	77	MR	3(0)	
Y .S	M	78	MR	0(0)	
Healed infective endocarditis					
M .K	F	56	MSr, AR, post PTMC	21(7)	
Z .O	F	16	MR	3(3)	0(0)
Y .S	M	45	MR	3(0)	
K .O	M	55	MR, AR	9(15)	13(1)

MR: mitral regurgitation, MSR/MSr: mitral stenosis and regurgitation, AR: aortic regurgitation, TR: tricuspid regurgitation, CMC: closed mitral commissurotomy, PTMC: percutaneous transvenous mitral commissurotomy

(2) 疾患弁弁膜

弁置換術症例のうち、リウマチ性弁膜症 8 例（男性 4 例、女性 4 例、年齢 51～71 歳、平均 61.5 歳）、floppy mitral valve 9 例（男性 6 例、女性 3 例、年齢 58～78 歳、平均 70.0 歳）、陳旧性感染性心内膜炎 4 例（男性 2 例、女性 2 例、年齢 16～56 歳、平均 43.0 歳、内、リウマチ性弁膜症に合併したものの 1 例、floppy mitral valve に合併したものの 3 例）について、切除された僧帽弁弁輪部を外科的切除線が標本となるように、弁輪と平行に切り出した。さらに各症例の残りの弁膜について、原則として前尖・後尖各 3 カ所を弁輪に直角方向に切り出した。

(2) 方法

10% ホルマリン固定後、通常の方法でパラフィン切片を作成し、一般光顕標本として Hematoxylin-Eosin (H-E) 染色、Elastica Masson Goldner (EMG) 染色、Alcian Blue-periodic acid-Schiff (Al-PAS) 染色を施した。血管の確認は、血管内皮細胞特異性抗体（第 VIII 因子関連抗原、CD 34）を用いた酵素抗体法による免疫組織化学にて行い、一部の症例では、さらに弁膜平滑

筋細胞の確認のため、抗 α -smooth muscle actin (α -SMA) 抗体による免疫組織化学を施行した。

これらの標本で、切片上に現れた血管数を測定した。血管が蛇行する場合、1 本の血管の断面が複数個所に現れる可能性があるが、これを特定することは不可能なため、すべての血管断面数を計測に加えた。弁輪部には心筋細胞束が左房側から連続して現れることがあり、このような部分では心筋に分布する毛細血管が多数認められるため、筋束内の血管については別に数え、検討結果からは除外した。筋束周囲の結合組織内および脂肪組織内に認められた血管は結果に加えた。また、弁尖寄りでの切り出した標本では、腱索の付着などにより心内膜が複雑に入り込み、切片上で血管様に見えることがあったが、弁膜の表面と同様に内皮下に弾性線維の層状構造を確認することで血管と鑑別した。

結 果

正常僧帽弁および疾患弁の弁輪部に現れた血管数をそれぞれ Table 1 2 に示す。疾患弁は手術検体のた

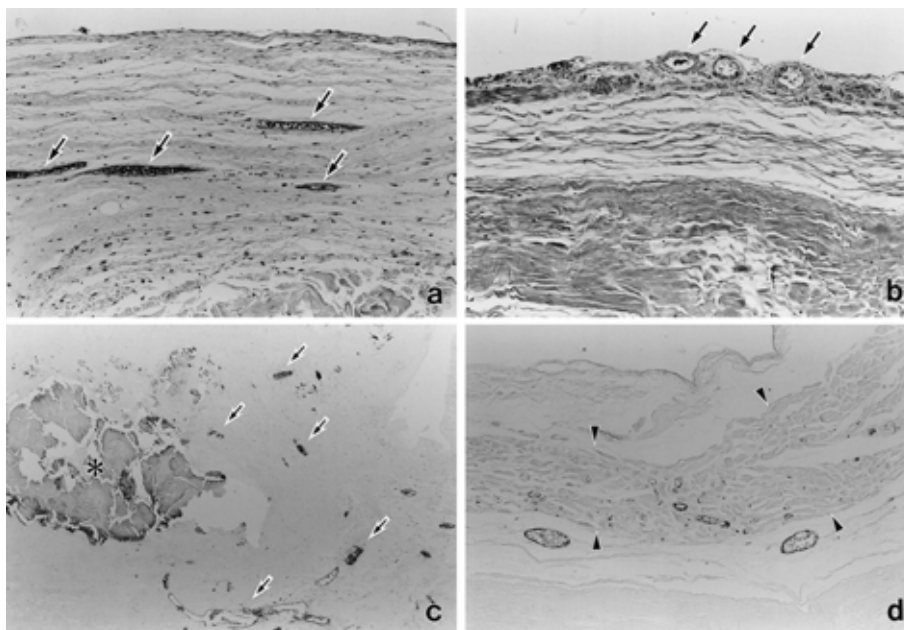


Fig. 2 Normal mitral valve. a: Blood vessels () are scattered in the auricularis and the spongiosa at the ring area of normal mitral valve. (71 years old woman, H-E stain, original magnification $\times 113$) b: A few blood vessels () are found at subendothelial area of the atrial surface in one normal mitral valve. (33 years old man, H-E stain, original magnification $\times 113$) c: Blood vessels are seldom found at the surrounding area of calcification (*) that appeared as aging change in the normal mitral valvular ring (70 years old man, immunohistochemical staining for Factor VIII related antigen, original magnification $\times 45$) d: Blood vessels are usually distributed around the myocardial tissue () which are extending from left atrium to the mitral leaflets. (49 years old man, immunohistochemical staining for Factor VIII related antigen, original magnification $\times 113$)

め、一部の症例で検索は前尖・後尖のいずれかに限られた。

1. 正常僧帽弁弁膜における血管

症例は 33 ~ 93 歳で、いずれも臨床的に Marfan 症候群などの結合組織疾患はなく、臨床経過および剖検所見で心疾患は認めなかった。肺炎の合併を 5 例、敗血症を 1 例に認めたが、心臓および心弁膜に炎症所見は認めなかった。すべての症例の、外科的切除線に沿った弁輪部に血管を認めた。このうち 12 例中 11 例では auricularis または spongiosa 内に小血管の存在が確認され (Fig. 2a), 残る 1 例では auricularis の内膜直下に少数の血管が散在していた (Fig. 2b)。血管総数は前尖で 2 ~ 145 本、後尖では 0 ~ 85 本と著しい個人差がみられたが、その本数、分布について年齢や性による明らかな差異は認めなかった。

Fibrosa の硝子様変性を主体とした硬化性変化は、前尖のみに 3 例、後尖のみに 2 例、前・後尖に 4 例の 9 例に認めた。硬化が認められなかったのは 33, 52, 71 歳の各症例であり、必ずしも弁輪部硬化が高齢者に強

いという所見ではなかった。硬化に伴う石灰沈着は 4 例に認めた。硬化部に血管がみられたのは比較的大きな石灰沈着領域を認めた 1 例のみであった (Fig. 2c)。

弁輪の外科的切除線部における血管分布は、基本的に弁膜 auricularis 側に左房から連続する心筋周囲 (Fig. 2d), または脂肪組織の存在部に多かった。小動脈は、筋束内を除くと 12 例中 2 例の後尖にわずかに認められたのみであった。心筋および脂肪組織は前尖・後尖のいずれにも認められることがあり、弁の交連部寄りに現れることが多かった。これに伴い血管分布も前尖・後尖の弁輪中央よりも交連寄りに多い傾向を示していた。心筋を認めなかった 2 例の前尖で血管はそれぞれ 3 本、6 本と少なく、後尖で心筋を認めなかった 5 例中 4 例は 0 本、1 例は 1 本のみであった。

弁輪から 5 mm 弁尖寄りの部における血管は、前尖のみ 4 例、後尖のみ 2 例、前・後尖 1 例の 7 例、のべ 8 尖に認められた。このうち 5 尖は同部にも心筋が認められ、その周囲に血管がみられたものであり、1 尖は脂肪組織内に血管が分布していた。筋・脂肪組織がなく、結合組織内のみ血管が認められたのは 2 尖で

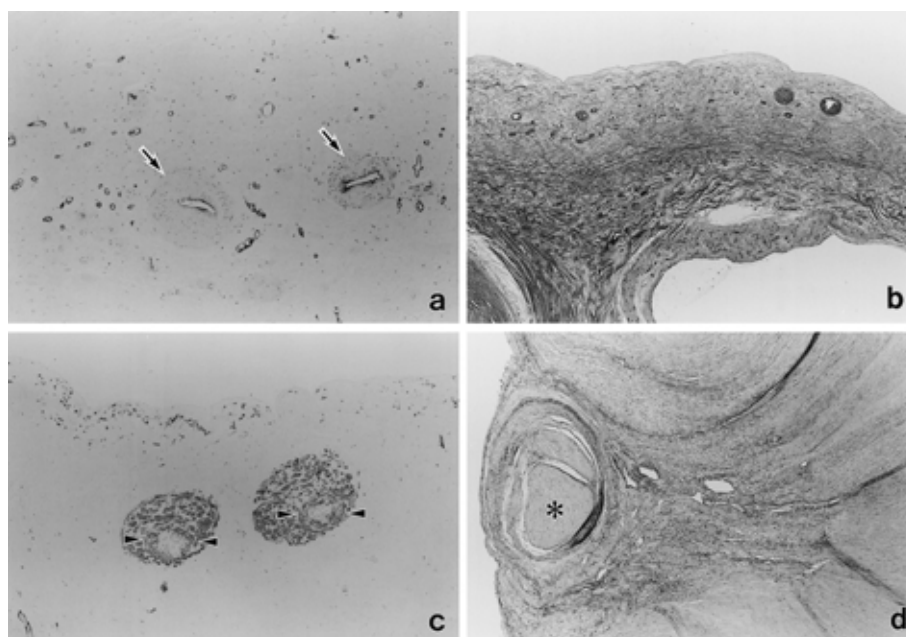


Fig. 3 Rheumatic valvular disease. a: Many arterioles () and capillaries are found at the ring of mitral valve with rheumatic valvular disease. (65 years old man with mitral stenosis and regurgitation, immunohistochemical staining for Factor VIII related antigen, original magnification $\times 86$) b: Many arterioles are appeared in the spongiosa of distal area of the leaflet (Left: distal, free edge side with fibrous thickening, 51 years old man with mitral regurgitation, H-E stain, original magnification $\times 55$), c: Apart from medial smooth muscles (), bundles of smooth muscle cells are surrounding the arterioles. (59 years old man, immunohistochemical staining for α -SMA, original magnification $\times 34$), d: Similar to the organization of thrombi, small vessels are appeared at the commissure area with fusion of chordae (*). (Left: ventricular side, 58 years old woman, EMG stain, original magnification $\times 55$)

あった。同部の血管数は、脂肪組織を含んだ1例を除くと3本までと少数であった。

2. 疾患弁弁膜の血管

(1) リウマチ性弁膜症

対象例のうち、リウマチ熱の既往が明らかであったものは1例のみであり、他はいずれも弁膜の線維性肥厚、腱索の短縮・癒合および交連部の癒合⁸などによりリウマチ性弁膜症と診断したものである。

これらの症例における僧帽弁弁輪部の血管総数は前尖で22~517本、後尖で2~56本と正常弁組織に比べていずれも増加していた(Fig. 3a)。最多の517本を認めた症例では、弁輪部に心筋組織が認められたが、他の例では認めなかった。血管の分布は、8例中5例で交連部付近に多くの血管を認め、残る3例は弁輪に散在性の分布を示していた。

小動脈は前尖で0~45本であり、後尖では1例で5本を認めたのみであった。これに比べて、弁輪と直角に切り出した弁膜では、前・後尖ともにspongiosaを中心に弁尖付近まで多数の小動脈化した血管を認める

ものが多かった(Fig. 3b)。弁輪の小動脈では、正常弁と比較して血管を輪状に取り巻かない平滑筋細胞も血管周囲に認められた(Fig. 3c)。また、弁先端では腱索附着部で腱索間あるいは腱索と弁膜が癒合した領域に毛細血管、静脈が目立つ症例があった(Fig. 3d)。なお、弁輪に小動脈が多く認められた2例では、前尖と後尖が切り離されて検体が提出されたため、弁輪の切り出しの一部が弁膜方向に向かい、弁膜部小動脈が検討結果に含まれた可能性があった。弁輪部に血管の少ない症例では、弁膜の血管も少ない傾向はみられたが、弁膜の切り出し部位によっても血管数に差があるため、有意な所見とは言いきれなかった。

(2) Floppy mitral valve

症例はいずれも臨床的にMarfan症候群などの結合組織疾患はなく、特発性のfloppy mitral valveであった。血管は9例中2例、前尖8尖のうちの2尖にのみ認められた。このうち1例はreactive fibrosisにより肥厚したauricularisの内膜直下に6本の毛細血管構造を認め(Fig. 4a)、内膜の陥入との鑑別が難かしいものであったが、正常群にも1例このような部位に血管が

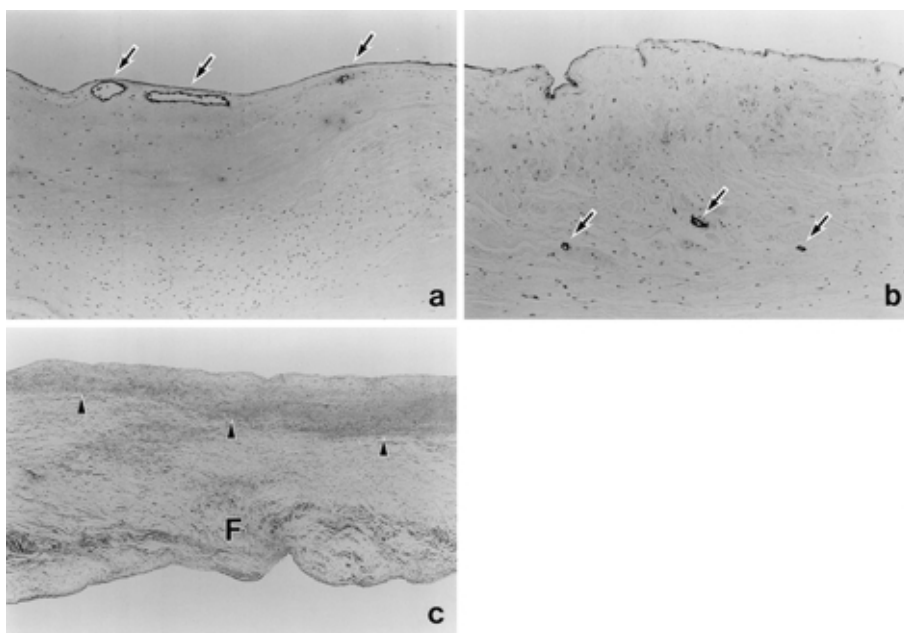


Fig. 4 Floppy mitral valve. a: A few blood vessels () are found at the subendothelial area of the atrial surface in one case of floppy mitral valve. (66 years old man, immunohistochemical staining for Factor VIII related antigen, original magnification $\times 86$) b: A few capillaries () are appeared at the spongiosa of ring area in one case of floppy mitral valve. Note that no vessels are found in the bundles of smooth muscle cells at the auricularis. (77 years old woman, immunohistochemical staining for Factor VIII related antigen, original magnification $\times 137$) ,c: All cases of floppy mitral valve show marked myxomatous change of the spongiosa. The atrial surface is covered by reactive fibrosis () Collagen fiber of the fibrosa (F) is disappeared with myxomatous change. Blood vessels are not observed in the leaflet. (69 years old woman, H-E stain, original magnification $\times 34$)

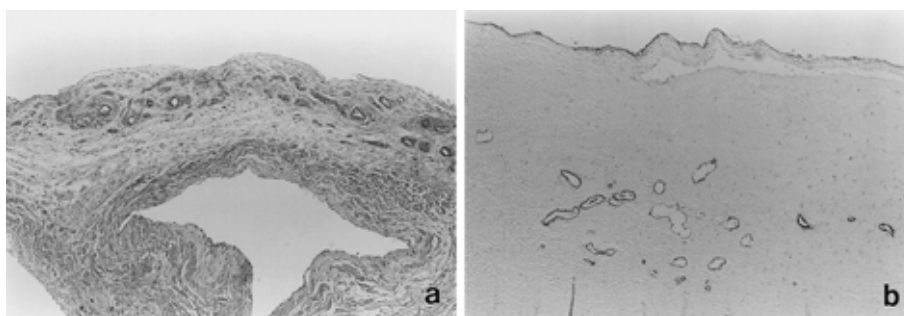


Fig. 5 Healed infective endocarditis. a: Many arterioles and capillaries are found in the spongiosa of leaflet with infective endocarditis superimposed floppy mitral valve. (16 years old woman, H-E stain, original magnification $\times 55$) b: Many blood vessels are observed at the ring area of the leaflet with infective endocarditis superimposed floppy mitral valve. (55 years old man, immunohistochemical staining for Factor VIII related antigen, original magnification $\times 69$)

認められており、組織所見からも血管として数えた。もう1例は spongiosa 内に3本の毛細血管を認め (Fig. 4b), 血管存在部からやや離れた所に脂肪組織が現れていた。残る6例の前尖および4例の後尖はいずれも血管は認めなかった。7例で弁輪に平滑筋を認めたが、心筋の現れた症例はなかった。脂肪組織は前述の1例を含めて2例の前尖にみられたが、脂肪内に血

管は見出せなかった。

弁輪の硬化性変化は5例 (前尖4 後尖1) に認められ、このうち4例 (前尖3 後尖1) は微小な石灰沈着を伴っていたが、このような部に血管は認めなかった。

弁膜はいずれの症例も中等度から高度の粘液腫様変性により肥厚しており、弁輪と直角に切り出した切片に血管が認められることはなかった (Fig. 4c)。

(3) 陳旧性感染性心内膜炎

4例いずれも活動性の炎症所見はなく、炎症性細胞はわずかなリンパ球が局所的にみられるのみで、陳旧化した炎症像を呈した症例であった。このうち1例はリウマチ性弁膜症に合併したものであり、3例は弁膜の粘液腫様変性が著明で、floppy mitral valveに合併したものと考えられた。

リウマチ性弁膜症に合併した1例(前尖のみ)では敗血症合併から15年が経過しており、spongiosaに小動脈を含む多数の血管を認めた。弁膜では、通常のリウマチ弁と同様にspongiosaに小動脈が目立つのみであった。同時に置換された大動脈弁では、線維性肥厚が著明で、毛細血管がわずかに認められた。

Floppy mitral valveの合併例のうち、1例は7歳より心雑音が指摘されており、16歳時に感染性心内膜炎を発症し、2カ月後に手術されたもので、前尖弁輪部では交連部寄りに3本の小動脈を認めるのみであったが、弁膜ではauricularisからspongiosaに小動脈を含む多数の血管を認めた(Fig. 5a)。後尖には血管は認めなかった。1例は肺炎発症時に僧帽弁逆流が認められ、感染性心内膜炎の加療後18日で手術された症例で、前尖のみが検索可能であったが、弁輪部には心筋が現れ、血管はその周囲に分布しており、弁膜ではspongiosaにわずかな毛細血管を認めたのみであった。残る1例は弁疾患の精査目的で入院中に発熱し、加療後21日で手術された症例で、前尖では内膜下からspongiosaに小動脈を含む多数の血管が分布し(Fig. 5b)、弁膜を切り出した標本でも弁輪側spongiosaに少数の小動脈が現れていた。後尖弁輪部では脂肪組織内の分布が主体で、後尖の弁膜切片に血管は認めなかった。

考 察

1. 正常弁について

今回の検索で、僧帽弁の弁輪部において毛細血管の存在が確認され、その分布は心筋あるいは脂肪組織の周囲が主体であった。心筋内の血管は除外したが、その周囲や心筋が線維へと置き換わったと思われる領域については除外しなかった。脂肪組織の介在は、弁の加齢に伴う変化⁴と考えられているが、結合組織も混在し、血管は多数認められる場合とまったく認められない場合があったため、この領域の血管は除外しなかった。

血管数の著しい個人差は主に弁輪部における心筋組織の有無が大きく関与したものと考えられた。心筋を認めなかった弁で血管数が少なかったこと、弁輪より

5 mm 弁尖側において血管が認められた7尖中5尖は心筋の伸展を伴っていたことはこれを裏付けている。したがって、正常弁膜の血管は介在する心筋に伴って侵入するものが主体をなし、正常弁の多くで血管分布は弁輪の狭い範囲に限局していると考えられた。なお、auricularisに出現する平滑筋束内には毛細血管は認めず、血管の内膜側平滑筋と同様に流血中からの栄養で養われているものと考えられた。

正常僧帽弁弁膜における血管検索の報告はほとんど1930年代に限られている²⁻⁴。Wearnら²によれば、炎症性変化のない僧帽弁における血管の出現頻度は50%であり、この中で心筋の存在部が62%を占め、fibrous valve ringの連続部は25%、atrial lamellaで10%、ventricular lamellaで3%と報告されている。1930年代の報告はいずれも色素を血管内に注入しての検索であり、弁膜内における血管の分布および走行も明らかにされている³。これは心臓を生食で灌流後無固定で2日ほど放置し、その後色素を注入する方法であり、病理解剖例では心筋病変の病理組織学的検索が不可能になるため、我々はこの方法を用いることはできなかった。

本研究は、外科的に切除された弁膜との比較を目的とし、外科的切除線での血管数を計測したが、血管は正常群の全例に認められた。過去の報告との出現頻度の差については、免疫組織化学的検索方法により微小な毛細血管まで検索可能であったことと、弁輪部に出現する心筋の周囲血管を結果に含めたことが主な要因と考えられる。ちなみに、我々の検討例で弁尖側切り出し部に血管が認められたものは6/12例(50%)であり、Wearnら²の報告頻度とほぼ一致する。色素注入では弁輪部の心筋存在部で無数の毛細血管が認められるため、我々の用いた外科的切除線よりも内側の領域のみを弁膜としている可能性がある。しかし、外科的に弁置換を行う際に弁膜を切除する線にそった部位での検討は、疾患弁との比較の上で意義があるものと考えた。

血管存在部位については、我々の症例数が少ないため単純な比較はできないが、少なくとも心筋存在部位が主体を占めるという結果は一致していた。心筋存在部は弁膜ではないと言う考えもある⁴が、正常弁の弁輪から5 mm 弁尖寄りの部でも心筋が認められる症例があったこと、疾患弁で外科的に切除した弁の弁輪部にも心筋が出現する症例があったことなどから、心筋が弁膜内に深く入りこむ症例も存在することが明らかとなった。実際に、このような弁膜内心筋が不整脈の発生源となる可能性を指摘する報告も見られている⁹。

なお、色素注入によると、血管が弁膜の弁輪側 1/3 に限って認められるものが 26%、これを超えた弁尖領域にまでみられるものが 24%²で、血管走行は症例により、弁輪と平行に走行する場合と、弁膜内で分岐して終動脈状になる場合があると報告されている³。今回の検索結果は弁輪部および弁輪から 5 mm の断面における計測であり、血管分岐の状態も血管数に影響を及ぼしている可能性は残る。

血管は加齢とともに増加を示すという報告があるが²、我々の結果では年齢による差異を認めなかった。正常弁膜でも加齢に伴って弁膜の膠原線維の変性・硬化から石灰化が認められることがあり、これらにより弁の狭窄も生じうる^{8,10,11}。検討した正常群は弁の機能障害を認めなかった症例であるが、12 例中 9 例の fibrosa に硬化性変化が現れており、49 歳でも硬化がみられる一方、71 歳で認めないなど、弁の硬化には個人差があった。また、硬化部では、1 例の大きな石灰沈着周囲に血管がみられたのみであり、硬化に伴う血管増生は認めなかった。弁の硬化は弁体自体の生物学的老化と、長期にわたる血流・血行力学的刺激に対する反応に伴う組織変性であると考えられる¹⁰。症例数は少ないが、検討例で弁輪部血管数に加齢、あるいは硬化に伴う差が認められなかったことから、弁膜内の血管は二次的血行力学的ストレスにより増減するものではないと推察された。なお、弁膜に不顕性の炎症が生じた場合には、これに伴う血管の増生が予想され、加齢とともにその可能性は増すとされているが²、検討した正常弁の中に炎症性変化を認めたものはなかった。

2. 疾患弁における血管の存在

(1) リウマチ性弁膜症

A 群 β 溶連菌感染によって惹起されるリウマチ熱に続発する弁傷害であるが、弁膜症を伴った段階で診断されることが多い¹²。今回対象とした症例でも、リウマチ熱の既往が明らかであったのは 1 例のみであり、他は肉眼的に弁膜の肥厚、腱索の短縮・癒合、交連部癒合がみられ⁸、組織学的にも線維性肥厚・石灰沈着などリウマチ熱由来と考えられる所見を持つもの⁵を使用した。

これらの症例の弁膜における血管数は正常群に比べて明らかに増加していた。この中で心筋が認められたのは 1 例のみであり、弁膜内心筋が、弁の障害される過程で線維化におちいり消失している可能性が示唆されたが、もともと心筋の存在には個人差があり、対象とした障害の進んだ時期の症例のみの検索では結論できなかつた。

リウマチ性弁膜症の弁膜にみられる血管は、初期の炎症性変化により増生したものが残存していると考えられ、血管内 barium 注入により弁輪からの血管侵入が認められている¹³。今回の検討で、正常弁での血管出現部位と同様に auricularis から spongiosa に血管が分布し、弁輪から弁尖にかけて血管がみられたことはこれと矛盾しない。弁輪よりも弁膜内により多くの血管が現れたのは、弁膜内で血管が多数分岐して増生するためと思われる。対象例にみられた血管総数のばらつきは、既存の弁輪部血管数との関連性が考えられるが、弁膜に生ずる炎症性変化の強さによる違いの可能性も否定しきれない。

血管は正常弁と同様に交連部寄りに多くみられており、リウマチ性弁膜症の特徴となる交連部の癒合に血管増生が関与する可能性が示唆される。実際に、リウマチ弁の交連切開部が再融合した症例の病理組織学的検索では、再融合部に弁輪から伸展する血管増生が観察されており、弁膜からの血管増生は交連切開後の再融合にも関与するものと考えられる¹⁴。

弁膜には小動脈が多くみられたが、弁輪部の小動脈はこれに比べて少なかった。リウマチ熱に関連した血管炎が心筋内の微小血管に認められるという報告があるが、その出現頻度は低く¹⁵、弁膜内に存在する血管自体の炎症が小動脈化の主因になるとは考えにくい。弁膜に切開を加えてその創部の治癒過程をみた実験¹⁶では、始めに創部に形成される肉芽組織内には血管は認められず、術後 3~4 カ月の時期に弁輪部の既存血管から血管が伸展する像が観察されている。この血管は組織学的に早期から小動脈化を呈しており、弁膜の開閉による刺激がこの変化に結びつくものと考えられている。したがって、リウマチ性弁膜症の弁膜内にみられる小動脈も、弁膜開閉運動による刺激によって小血管が動脈化したものと考えられ、血管増生の比較的早期から動脈化することが予想される。通常の癒痕組織では肉芽形成期に増生した血管の多くが消失するが、弁膜において長期にわたって血管が残存してみられるのは、小血管の動脈化により血管が消失しにくくなっていることが理由の一つと考えられる。

一方、特に弁輪部の小動脈周囲には平滑筋細胞が正常弁の小動脈周囲に比べて多く認められ、一部は既存の平滑筋束の中心部に小動脈が現われているものと思われた。正常弁の弁膜に認められる平滑筋内には血管を認めなかったことから、リウマチ性弁膜症の弁輪部では既存の平滑筋も一部の血管の動脈化に関与している可能性が示唆された。

なお、弁膜内にみられる血管は spongiosa 以外に腱

索附着部にも認められた。腱索から弁膜内に血管が侵入する症例もあることが指摘されているが^{3,17}、検討例の腱索内に血管は認めず、腱索の癒合に伴って付着する血栓の器質化部に現われた血管と考えられた。所見は限られた領域であり、弁膜内に増生する血管の主要因としては考えにくかった。

(2) Floppy mitral valve

組織学的に弁の粘液腫様変性を特徴とし、弁膜の過伸展により僧帽弁が左房内に逸脱するもので、前・後尖の閉鎖縁が弁の閉鎖時に合わなくなるほか、腱索断裂を伴って閉鎖不全を生ずることがある。これには Marfan 症候群などの結合組織疾患や心筋症・心房内隔欠損症などに伴う二次性のものと、基礎疾患のない特発性のものがあり¹⁸、特発性 floppy valve の病因はいまだ不明である。今回用いた症例はいずれも基礎疾患のない特発性のものであり、逆流は僧帽弁に限局していた。

これらのうち弁膜に血管が認められたのは2例のみであり、1例は心内膜直下にわずかな血管が分布していたもの、もう1例は spongiosa に3本の毛細血管のみが出現していたものであった。したがって、全体に正常弁に比べて血管が少ない傾向が認められたが、症例数が少ないこと、および正常群にみられる血管総数のばらつきを考えると、明らかな差とは言いきれなかった。

実験的にリンパ管を結紮した心臓において、弁に粘液腫様変化が現れており⁷、リンパ灌流障害が floppy valve に対する多くの病因説の一つに挙げられている¹⁸。Floppy valve では、粘液ムコ多糖体の沈着に加えて、電顕的に膠原線維および弾性線維の異常が認められており^{1,19}、疾患そのものがリンパ灌流障害のみで起こるとは考えにくい。しかし、弁輪部に存在する血管数が少ないとすれば、弁膜のリンパ灌流にも何らかの影響があることが考えられ、少なくとも病態の進展に関連している可能性は残ると思われる。

近年の心臓外科領域では、floppy valve に対して弁形成術が盛んに行われている。結合組織異常のある過伸展した弁膜を部分切除して縫合を加える場合、特に血管が少ないこともその創傷治癒に影響をきたす可能性が危惧される。しかし、臨床例¹⁴および動物実験¹⁶による検討では、弁膜の癒合は主に弁膜表面に形成される新生内膜様の組織により営まれると考えられており、術後1カ月で創部に膠原線維増生による癒合が観察されている²⁰ことから、少なくとも弁膜に血管がないことが創傷治癒の遅延には結びつかないものと考えられる。

(3) 陳旧性感染性心内膜炎

感染性心内膜炎は、病原体が弁膜に付着することにより炎症が発生するもので、壁心内膜の炎症は少なく、病変の主体は弁膜である。急性期の手術例では、疣贅の形成とともに弁膜の破壊性変化が強く、弁膜全体を一括として切除された症例がなかったために弁輪部の切り出しが不可能であり、検討は炎症が陳旧化した時期に弁置換を受けた症例に限られた。また、正常弁膜に感染を生じた例は得られず、リウマチ性弁膜症または floppy mitral valve に合併した症例についての検索に留まり、純粋に感染性心内膜炎によって生ずる血管数の変化については検討できなかった。なお、弁膜にみられる慢性期の炎症性変化では、感染性心内膜炎の陳旧化したもの²の他に、viral valvulitis²¹を含む慢性炎症が考えられるが²²、検討例ではいずれの弁膜内にもわずかなリンパ球浸潤が認められたのみであり、臨床歴から感染性心内膜炎が陳旧化したものと考えた。

リウマチ性弁膜症に合併した感染性心内膜炎症例では、弁輪部および弁膜 spongiosa を中心に小動脈を含む多数の血管が認められ、弁輪部の所見はリウマチ性弁膜症でみられる像と変わりがなかった。リウマチ性弁膜症に合併した感染性心内膜炎の急性期では、肥厚した弁膜表層に疣贅を伴う炎症が限局することが多く⁶、この部に現れる血管は、表層の疣贅あるいは炎症性肉芽内に、血栓の器質化と同様の機序で増生するものと考えられる。したがって、一般的にリウマチ性弁膜症との合併では、既存の弁輪部血管やリウマチにより増生した弁膜内血管が心内膜炎に伴う血管増生に関与することは少ないと思われた。

Floppy mitral valve に合併した3例中、2例の弁輪部における血管数は少なく、1例は増加していた。感染性心内膜炎では、感染および修復過程で生ずる弁膜のリンパ灌流障害、細菌や浸潤した好中球から放出される elastase など各種酵素による結合組織の障害などにより、二次的に floppy valve に類似した変化を生ずる可能性がある⁶。感染後に僧帽弁および大動脈の prolapse をきたした症例が postinflammatory valve with prolapse として報告され、このうち32%に血管増生とともに粘液腫様変性が観察されているが、炎症の結果が floppy valve に感染を生じたものかは明らかにされていない²²。検討対象のうち2例は感染の症状が出現する以前から弁膜障害が指摘され、残る1例は感染を機会に弁膜障害が指摘されたが、1カ月以内に手術された症例であり、いずれも感染後に粘液腫様変性をきたしたとは考えにくく、floppy valve に感染が合併したものと考えた。

Floppy valve に感染が合併した場合の急性期では、リウマチ性弁膜症と異なり spongiosa に壊死と幼若な肉芽組織の増生が観察されることがあり⁶、弁膜構造の破壊も強いことが予想される。検討例ではいずれも、通常の floppy valve と同様の粘液腫様変性が目立っていたが、炎症による強い破壊は認めなかった。血管数の増加程度が炎症の強さに影響されるのか、既存の血管数により異なるのかは、正常弁感染例との比較を含めて今後さらに検討を加える必要があると考える。

結 語

僧帽弁弁輪部に現れる血管について、正常弁および疾患弁を対象に比較検討した。

1) 正常弁では弁輪の狭い範囲に血管が認められることが多く、左房より連続する心筋組織に伴っているものが主体であった。

2) リウマチ性弁膜症では弁膜内に至るまで血管数が増加し、弁輪より血管が伸展し増生するものと考えられた。弁膜の血管は弁の開閉刺激により、増生血管が小動脈となるものと推察された。

3) Floppy mitral valve の弁輪部血管数は正常弁に比べて少ない傾向があり、病態の進展に関連している可能性が示唆された。

4) 陳旧性感染性心内膜炎のうち基礎弁膜疾患のあるものでは、血管数の増加は基礎疾患による変化との関連が強かったが、今後正常弁感染例との比較を含めてさらに検討を要すると考えられた。

以上、僧帽弁弁膜内の血管数は弁膜内の心筋の有無を主体とした解剖学的構造と、弁膜を障害する疾患の種類によって、大きく異なることが明らかとなった。

本論文の要旨の一部は第 89 回日本病理学会総会 (1998 . 4 広島) および第 51 回日本胸部外科学会総会 (1998 .10 東京) にて発表した。

文 献

1. Tamura K, Fukuda Y, Ishizaki M, Masuda Y, Yamana N, Ferrans VJ: Abnormalities in elastic fiber and other connective-tissue components of floppy mitral valve. *Am Heart J* 1995; 129: 1149-1158.
2. Wearn JT, Mortz AR: The incidence and significance of blood vessels in normal and abnormal heart valves. *Am Heart J* 1937; 13: 7-16.
3. Wearn JT, Bromer AW, Zscheisheshe LJ: The incidence of blood vessels in human heart valves. *Am Heart J* 1936; 11: 22-33.
4. Gross L, Kugel MA: Topographic anatomy and histology of the valves in the human heart. *Am J Pathol*

- 1931; 7: 445-471.
5. Silver MD: Blood flow obstruction related to tricuspid, pulmonary, and mitral valves. *Cradiovascular Pathology, Vol 2, 2nd Ed.* (Silver MD, ed), 1991; pp 933-960, Churchill Livingstone, New York.
6. 田村浩一: 感染性心内膜炎: 病理の立場から. *胸部外科* 1996; 49: 606-611.
7. Symbas PN, Schlant RC, Gravanis MB, Shephred RL: Pathologic and functional effects on the heart following interruption of the cardiac lymph drainage. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1969; 57: 577-584.
8. Roberts WC, Perloff JK: Mitral valvular disease. A clinicopathologic survey of the conditions causing the mitral valve to function abnormally. *Ann Int Med* 1972; 77: 939-975.
9. Wit AL, Fenoglio JJ, Hordof AJ, Reemtsma K: Ultrastructure and transmembrane potentials of cardiac muscle in human anterior mitral valve leaflet. *Circulation* 1979; 59: 1284-1292.
10. 岡田了三: 弁膜の病理. *J Cardiol* 1991; 21 (Suppl. 25) 35-41.
11. Sell S, Scully RE: Aging changes in the aortic and mitral valves. Histologic and histochemical studies, with observations on the pathogenesis of calcific aortic stenosis and calcification of the mitral annulus. *Am J Pathol* 1965; 46: 345-365.
12. 福田宏志, 多田恵子: リウマチ熱臨床の誤解: リウマチ熱早期診断の限界と心炎の予後に影響を及ぼす因子. *日本医事新報* 1976; No. 2724: 12-16.
13. Becker AE, Anderson RH. Acquired conditions primarily affecting pressure/volume overload. *Cardiac pathology* (Becker AE, Anderson RH, eds) 1982; pp. 1-4. 30. Raven Press. New York.
14. 田村浩一, 飯田竹美, 杉崎祐一: 僧帽弁形成術後の弁膜組織反応に関する検討. *日病学会誌* 1998; 87: 401.
15. Fukuda K, Okada R: Histopathological studies on the myocardial fibrosis and vascular lesion of rheumatic valvular disease. *Jpn Circ J* 1981; 45: 1421-1425.
16. Tamura K, Jones M, Yamada I, Ferrans VJ: Wound healing in the mitral valve. *J Heart Valve Dis* 2000; 9: 53-63.
17. Biasi SD, Vitellaro-Zuccarello L, Blum I: Histochemical and ultrastructural study on the innervation of human and porcine atrio-ventricular valves. *Anat Embryol* 1984; 169: 159-165.
18. 章 晴明, 岡田了三: 僧帽弁逸脱症の成因と病理. *循環器科* 1984; 15: 609-620.
19. Tamura K, Fukuda Y, Ferrans VJ: Elastic fiber abnormalities associated with a leaflet perforation in floppy mitral valve. *J Heart Valve Dis* 1998; 7: 460-466.
20. Nakayama M, Yutani C, Imakita M, Ishibashi-Ueda H, Nishida N, Kosakai Y, Nakajima N: Sutured wound in myxomatous mitral valve one month after repair surgery: Report of two cases. *Jpn J Surg* 1999; 29: 811-812.
21. Burch GE, Colcolough HL: Viral valvulitis. *Am Heart J* 1968; 78: 119-123.
22. Tomaru T, Uchida Y, Mohri N, Mori W, Furuse A, Asano K: Postinflammatory mitral and aortic valve prolapse. A clinical and pathological study. *Circulation* 1987; 76: 68-76.

(受付: 2000年11月7日)

(受理: 2000年12月7日)