

## 原 著

心臓弁膜と大動脈・冠動脈における硬化性病変の関連性と相違点  
剖検例による病理学的比較検討富樫真由子<sup>1</sup> 田村 浩一<sup>2</sup> 萬里小路直樹<sup>1</sup> 福田 悠<sup>3</sup> 杉崎 祐一<sup>2</sup><sup>1</sup>昭和女子大学大学院生活機構研究科<sup>2</sup>日本医科大学付属病院病理部<sup>3</sup>日本医科大学病理学第1教室

## Comparative Study on the Sclerotic Changes of Cardiac Valve and Blood Vessel

Mayuko Togashi<sup>1</sup>, Koichi Tamura<sup>2</sup>, Naoki Madenokouji<sup>1</sup>, Yuh Fukuda<sup>3</sup> and Yuichi Sugisaki<sup>2</sup><sup>1</sup>Department of Human Nutrition and Environmental Design, Showa Women's Graduate School of Human Ecology, Tokyo, Japan<sup>2</sup>Division of Surgical Pathology, Nippon Medical School Hospital, Tokyo, Japan<sup>3</sup>Department of Pathology I, Nippon Medical School, Tokyo, Japan

## Abstract

Background: Recently, there is an increase in number of surgical treatments for the aortic stenosis caused by valvular sclerosis with aging. Whether valvular sclerosis are related to aortic atherosclerosis, the prevention therapy of arteriosclerosis may benefit the clinical treatment of the valvular dysfunction due to aging.

Materials and Methods: Gross, histological and immunohistochemical studies were made on 159 autopsy cases (97 men, 62 women, mean age 65.1 years old). The degree of sclerotic change in aortic valve (AV), mitral valve (MV), aorta (Ao) and coronary artery (CA) was classified by gross examination to none, mild, moderate, and severe, scored as 0 to 3, respectively. The data were statistically analyzed by the correlation test. To observe the expression of bone related proteins in valve calcification, indirect immunostaining procedures were applied with antibodies to osteocalcin, osteopontin and osteonectin.

Results: Grossly, there was a significant correlation in sclerotic change between Ao and AV, Ao and MV, AV and MV, CA and AV, and CA and MV, respectively ( $p < 0.01$ ). Also, the degree of sclerotic change in each tissue was correlated with patients' age. However, the grade of sclerotic change of each tissue was variant in each case. On gross observation, all valvular sclerosis showed yellowish thickening and/or calcification. Microscopically, hyalinous change of the fibrosa was observed in the yellowish lesion of the valves. Accumulations of foamy macrophages were found focally at the surface area of the fibrosa, but no atheromatous change was observed in the valves. Calcified deposits, if present, were found in the fibrous valvular ring or fibrosa with hyalinous degeneration. In MV, calcification was usually localized in the fibrous ring. However, in AV, valvular calcification extended diffusely in the fibrosa and caused stenosis in some cases. These lesions were similar to calcified area in the intima with fibrous thickening of Ao and/or CA, but were different from atheromatous lesion of these tissues. Immuno-

Correspondence to Koichi Tamura, MD, DMSc, Division of Surgical Pathology, Nippon Medical School Hospital, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-8603, Japan

E-mail: tamura@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jnms/>)

histochemically, calcified areas of valves showed stronger reaction for osteocalcin than that of vessels.

Conclusion: Among sclerotic change of cardiac valves and arteriosclerosis, statistical correlations were found, but pathological features were different. Main causes of these differences are thought to be 1) not only the shear stress, but also intramural pressure and mechanical stress with opening and closing may interfere the sclerotic change of cardiac valves, and 2) mechanism of valvular sclerosis may be different from arteriosclerosis because medial smooth muscle cells are absent in the valves. (J Nippon Med Sch 2003; 70: 496-508)

Key words: arteriosclerosis, sclerotic change of cardiac valve, calcification, bone related protein, pathology

## 緒言

近年、心臓弁膜の加齢性硬化による狭窄症の手術例が増加しているが<sup>1</sup>、これには手術適応が高齢者まで拡大したことに加えて、日本人の間で動脈硬化症や心臓弁膜硬化症の症例が増加したことも関連していると考えられる。今後も人口の高齢化に伴い、ますます加齢に伴う心臓弁膜疾患が増加することが予想され、動脈硬化症だけでなく、心臓弁膜硬化についても何らかの対策が必要と思われる。現在、動脈硬化症に対する様々な予防法や治療法があるが<sup>2-4</sup>、心臓弁膜の硬化と大動脈硬化の機序に関連性があるならば、動脈硬化に対する予防的治療が弁の硬化症への予防にもつながると考えられる。そこで今回剖検例を用いて、心臓弁膜硬化と動脈硬化の関連性および機序の違いについて検討した。

## 対象と方法

1997～1999年の日本医科大学付属病院における剖検症例のうち、リウマチ性弁膜症、感染性心内膜炎、胎児例を除いた159例（男性97例、女性62例、年齢9歳～91歳、平均年齢65.1歳）を対象とした。

### 1. 肉眼所見による硬化度判定と統計解析

対象例の大動脈(Ao)、冠動脈(CA)、大動脈弁(AV)、僧帽弁(MV)を肉眼的に観察し、Ao、AV、MVについては硬化の程度(硬化度)を、なし(-)、軽度(+)、中等度(++)、高度(+++)の4段階で評価し、0から3点に数値化した。ただし領域によって所見に差があるために(+～++)など評価した症例も多く、数値化は各段階の中間に当たるものを0.5単位で加えた7段階で行った(Table 1a)。CAにつ

いては、左右冠動脈の入口部から1.5～2cmの領域を主体に検索し、最も高度な狭窄部位での狭窄率を5%単位で評価した(Table 1b)。

これらの肉眼的評価をもとにAo、CA、AV、MVそれぞれの硬化度についての相互の関連性、および年齢と各組織の硬化度との関連性について統計学的に検討した。統計解析では相関分析を用いて、Ao-AV、Ao-MV、CA-AV、CA-MV、AV-MVの各組織間および年齢と各組織の硬化度間における相関係数および回帰直線を求めた。

### 2. 組織学的検討

Ao、CA、AV、MVのそれぞれについて、硬化のないものから高度のものまで典型的な肉眼所見を呈した42例（男性24例、女性18例、年齢23～91歳、平均65.7歳）を選び、所見のある各部位を切り出した。これらのパラフィン切片を作製し、Hematoxylin and Eosin (H-E)染色およびElastica-Masson Goldner (EMG)染色を施して病理組織学的に検討した。

### 3. 免疫組織化学的検討

光顕標本を作製した42例中、各硬化段階の組織像として典型的な13例（男性8例、女性5例、50～91歳、平均68.2歳）を選び、osteonectin (ON)、osteopontin (OPN)、osteocalcin (OC)、 $\alpha$ 平滑筋アクチン( $\alpha$ -SMA)、ピメンチン、macrophage (KP-1) (Table 2)について、酵素抗体法[ABC kit, DAKO, Glostrup, Denmark]を用いて免疫組織化学的に検討した。

## 結果

### 1. 肉眼所見

(1) 各組織の硬化所見

Table 1a Classification of the degree of sclerotic changes. The degree of sclerotic change in Ao, AV, MV were classified according to the findings of gross examination<sup>5-7</sup>

Sclerosis	Aorta	Valve	Score
none	normal	normal	0 ( - )
none-mild	fatty streak*	focal yellowish change	0.5 ( ± )
mild			1 ( + )
mild-moderate	fibrous plaque*	diffuse yellowish change with thickening	1.5 ( + ~ ++ )
moderate			2 ( ++ )
moderate-marked	complicated lesion*	calcification	2.5 ( ++ ~ +++ )
marked			3 ( +++ )

Table 1b The rates of narrowing of the coronary artery (CA)

Sclerosis	Score
normal	0%
narrowing	goes up by 5%

From gross examination, the rate of narrowing of CA was classified to normal or narrowing, then gave the score that goes up by 5%. The examination area was 1.5~2 cm distal side from the ostium of either left or right CA. A score was determined as the most narrowed vessel among LAD, LCX and RCA.

大動脈では、硬化の軽度な例では線状または斑状の黄色調のわずかな膨隆 (fatty streak<sup>5</sup>) が椎骨動脈分岐部などを中心に分布し (Fig. 1a), 中等度の例では硬く内腔に膨隆する fibrous plaque<sup>6</sup> (Fig. 1b) が主体であった。高度とした病変 (complicated lesion<sup>7</sup>) では粥腫の形成やその崩れ、灰白調を呈する硬い石灰沈着などを認めた (Fig. 1c)。

冠動脈では、狭窄が20%以下の軽度例は108例 (77%), 50%以上の高度例は25例 (18%)であった。検討例の中に粥腫破綻や新鮮血栓の見られたものはなかった。

各弁膜は透過性のある薄い膜であるが、軽度 (Fig. 2a) から中等度 (Fig. 2b, c) の硬化では弁輪側中心に斑状の黄色調肥厚がみられた。AVの高度硬化例では弁膜全体が肥厚して石灰沈着により可動性も低下していた (Fig. 2d) が, MVでは弁輪に硬い石灰沈着が認められるものの (Fig. 2e), 弁膜全体に石灰沈着が及ぶ例はなかった。

(2) 肉眼的評価に基づく心臓弁膜硬化と大動脈・冠動脈硬化の関連性

肉眼的硬化度の数値化から大動脈弁・僧帽弁の硬化と大動脈・冠動脈硬化の各々について関連性を求めると, Ao-AV間 (Fig. 3a), Ao-MV間 (Fig. 3b), AV-

MV間 (Fig. 3c) では強い相関が認められ, CA-AV間 (Fig. 3d), CA-MV間 (Fig. 3e) では弱い相関が認められた。

しかし, 統計学的には相関が認められたものの, 各組織間の硬化度に1.5以上の開きがある症例がAo-AV間で51例 (32%), Ao-MV間で42例 (26%), AV-MV間で3例 (2%) みられ, 個々の症例でみると各組織の硬化度は必ずしも一致していなかった。

年齢との関連では各組織ともに, 加齢と硬化度に正の相関が認められた。相関は, Ao (Fig. 4a), AV (Fig. 4b), MV (Fig. 4c) で強く, CA (Fig. 4d) では弱い傾向にあった。

## 2. 組織所見

### (1) 大動脈・冠動脈の硬化像

硬化のめだたないAo, CAの壁は, 内膜, 中膜, 外膜の3層構造が明瞭であった。弾性動脈であるAoの内膜は薄く, 中膜には輪状にとりまく弾性板とその間にある膠原性結合組織および平滑筋細胞が認められた。筋性動脈であるCAは, 小児例でもAoに比較して内膜は厚く, 中膜には豊富な平滑筋が認められた。

Aoでは, fatty streak主体の軽度な硬化部で, びまん性の線維性内膜肥厚部の中に, 泡沫化した macrophage または平滑筋細胞の集簇がみられた。肉眼的に fibrous plaque としての病変の中には, 中心がコレステリン結晶, 細胞崩壊物質の蓄積で無構造となり, 粥腫様を呈しているものが含まれていた (Fig. 5a)。高度な硬化部では, きわめて脂質に富む粥腫を主体としたもの (Fig. 5b) と, この粥腫に石灰沈着をきたしているもの (Fig. 5c), または線維性肥厚が主体となり同部に石灰沈着をきたしているもの (Fig. 5d) が観察された。

CAでは, 線維性内膜肥厚が主体のもの (Fig. 6a), 粥腫形成 (Fig. 6b) および同部への石灰沈着 (Fig. 6c) によって内腔狭窄をきたしているもの, 血管全周にわ

Table 2 Antibodies used for immunohistochemistry

antibodies	clone	working dilution	sources
KP-1 (CD68)	KP-1	1 × 600	DAKO, Glostrup, Denmark
α smooth muscle actin	1A4	1 × 500	DAKO, Glostrup, Denmark
Vimentin	V9	1 × 100	DAKO, Glostrup, Denmark
Osteonectin	polyclonal	1 × 500	CHEMICON, Temecula, CA, USA
Osteopontin	polyclonal	1 × 200	CHEMICON, Temecula, CA, USA
Osteocalcin	polyclonal	1 × 500	CHEMICON, Temecula, CA, USA

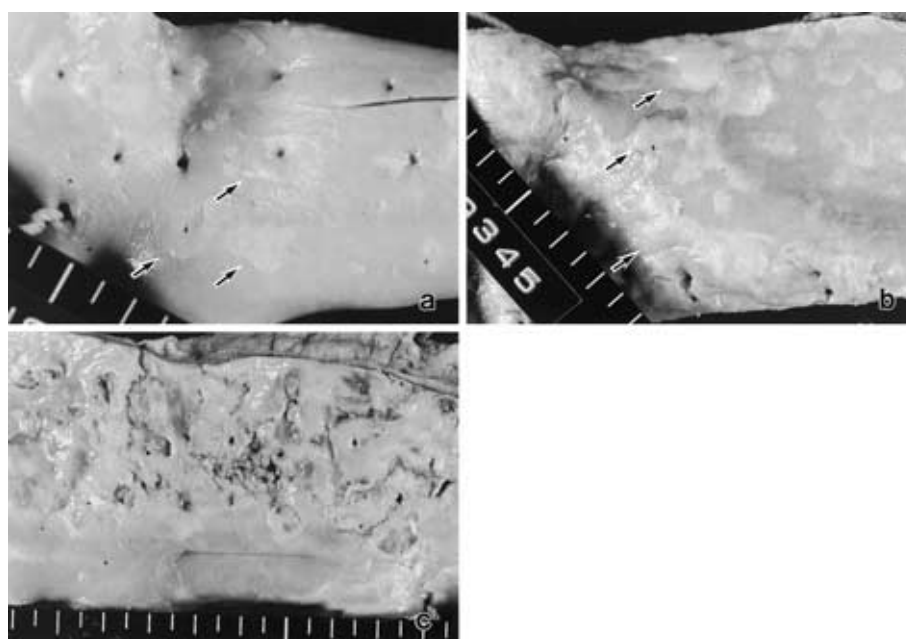


Fig. 1 Gross pathologic findings of sclerotic changes in aorta.

a. Mild sclerotic change.

Scattered fatty streaks (arrows) are found in the descending thoracic aorta.

b. Moderate sclerosis.

Fibrous plaques (arrows) are scattered in the descending thoracic aorta.

c. Marked sclerosis.

Multiple ulcers with atheromatous lesions and calcifications are present in the descending thoracic aorta.

たる石灰沈着により拡張を示しているもの (Fig. 6d) が認められた。

(2) 弁膜の硬化像

心臓弁膜の基本構造はいずれも同一で、閉鎖時に圧を受ける側 (AV の大動脈面, MV の左室面) の厚い膠原線維から成る層 (fibrosa), 血液が流入する側 (AV の左室面, MV の左房面) の弾性線維の豊富な層 (elastic layer), その2層間の粗な結合織間に紡錘形細胞 (筋線維芽細胞) が分布する層 (spongiosa) の, 3層が主体であった。弁膜の両表面は血管および心腔から連続する内皮細胞が覆っており、弁輪基部では fibrosa に連続する厚い線維輪がみられた。

組織学的検索で、弁膜の fibrosa 側で局所的に ma-

crophage の出現が認められる例があったが、粥腫の形成に至るものはなかった。macrophage の集簇は、弁の開閉の支点となる弁輪部付近に多くみられたが、一部の症例で弁膜中央部にも認められた。いずれも内皮下が主体であり、fibrosa 内への macrophage の浸潤はわずかにみられるのみであった (Fig. 7a)。

肉眼的に黄色調を呈する領域は、fibrosa の膠原線維が無構造となり硝子様変性を示していた (Fig. 7b)。一部の症例で線維間にコレステリン結晶がみられることがあったが、分布は散在性であり、動脈にみられる粥腫の所見とは異なっていた (Fig. 7c)。

石灰沈着は、弁輪の線維輪 (Fig. 7d) または弁膜 fibrosa の硝子様変性部に生じていた。AV では、弁輪

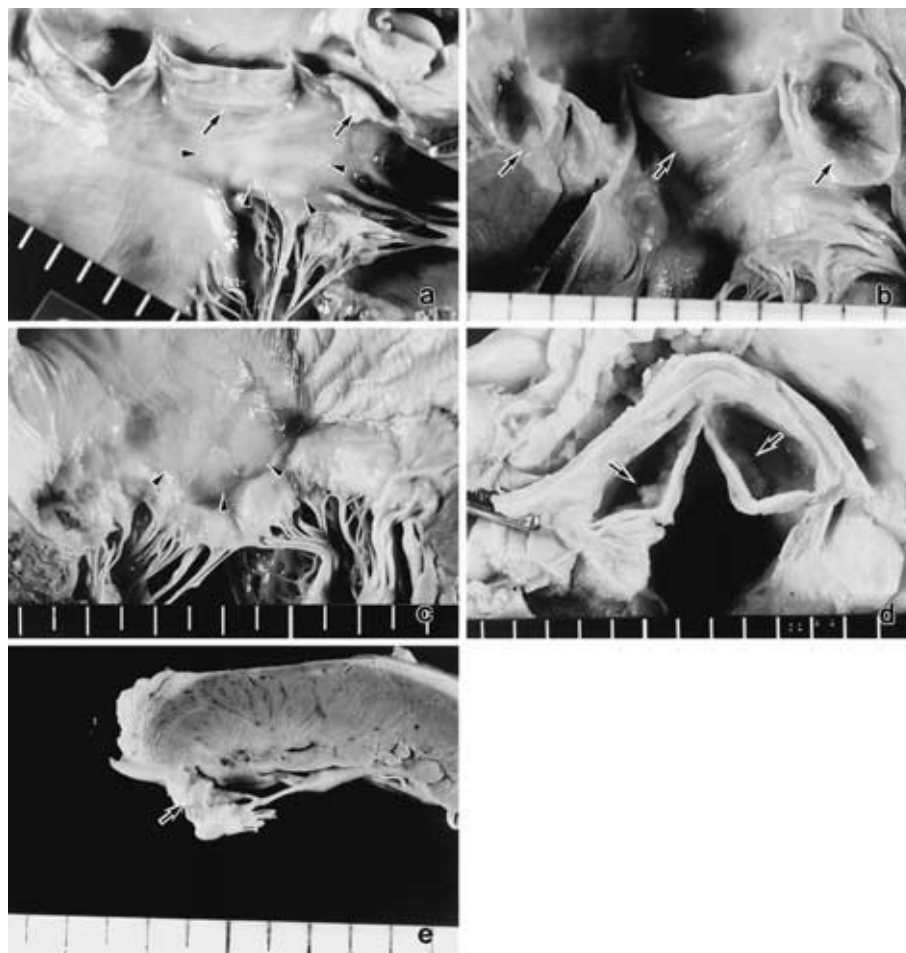


Fig. 2 Gross pathological findings of sclerotic changes in aortic and mitral valves.

a. Mild sclerotic change of aortic and mitral valves.

Focal yellowish thickening is localized at the cuspal ring area (arrows) of the aortic valve and ring side of the anterior mitral leaflet (arrowheads)

b. Moderate to marked sclerosis of an aortic valve.

Diffuse yellowish thickening with minimal calcific deposits are found in the cusps (arrows)

c. Moderate sclerosis of a mitral valve.

Diffuse yellowish thickening are found in both leaflets (arrowheads) but there are no calcific deposit.

d. Marked sclerosis of an aortic valve.

A gross photo of the aortic valve shows stenosis with cuspal calcifications (arrows)

e. Marked sclerosis of a mitral valve.

The ring of posterior leaflet contains many calcifications (arrow)

だけでなく弁膜の fibrosa に石灰沈着をきたしている例 (Fig. 7e) があったのに対し, MV では, 弁輪部線維輪に強い石灰沈着をみる例 (Fig. 7f) はあったが, 弁膜への石灰沈着が目立つ例はなかった.

### 3. 非コラーゲン性骨基質蛋白質 (ON, OPN, OC) の発現

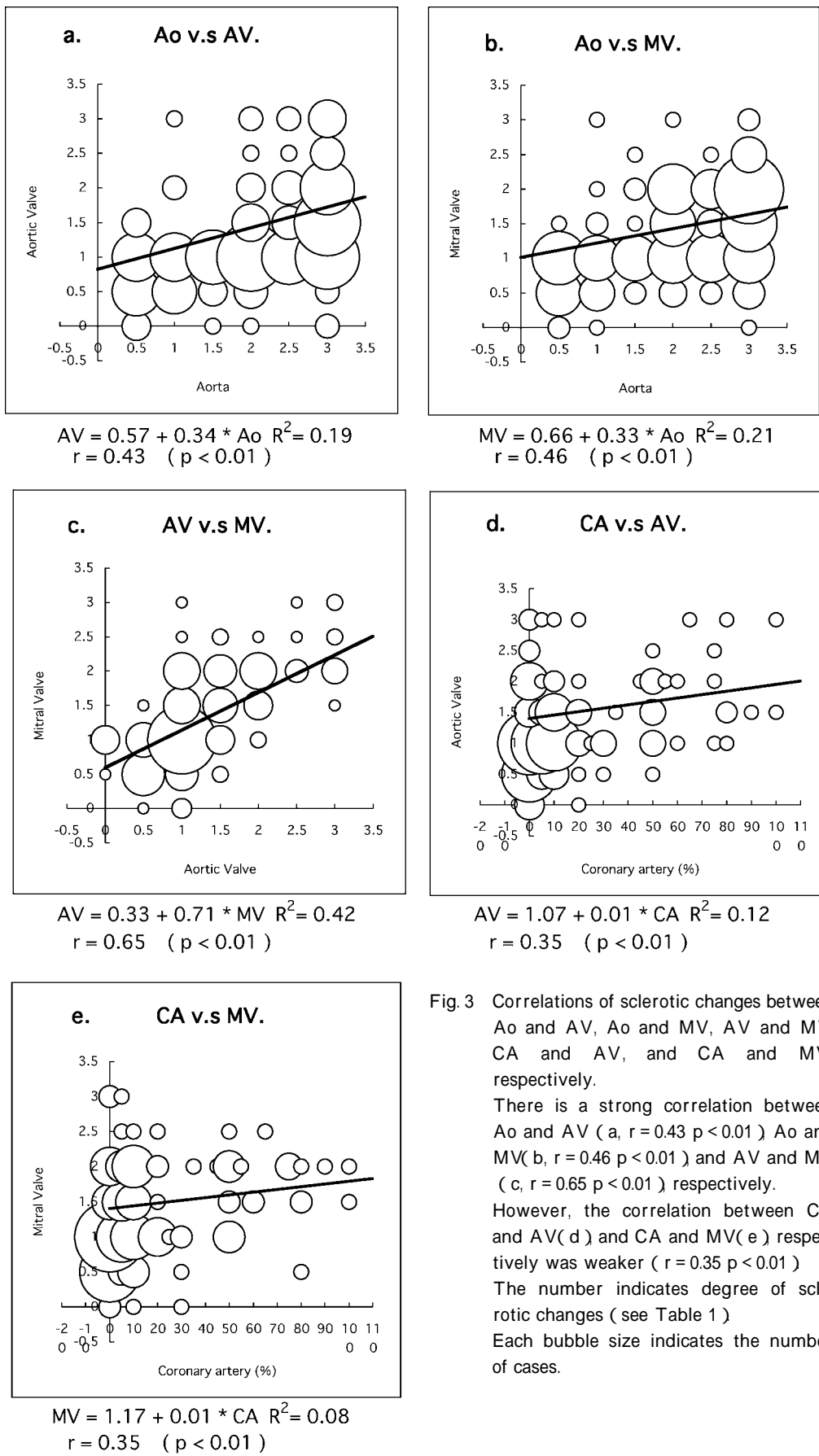
#### (1) 大動脈・冠動脈での発現

石灰沈着部, 粥腫部とその周囲間質, および macrophage 集簇部 (Fig. 8a に CA の石灰沈着部を示す)

で ON, OPN の強い発現がみられた (Fig. 8b, c). OC は粥腫部と macrophage 集簇部での発現はみられたが, 石灰沈着が主体となった部での強い発現は認めなかった (Fig. 8d).

#### (2) 弁膜での発現

微小な石灰沈着部, 硝子様変性部, および macrophage 集簇部 (Fig. 9a に AV の石灰沈着部を示す) で, ON, OPN, OC の強い発現を認めた (Fig. 9b, c, d). 特に, 線維化の強い部や泡沫細胞集簇部で, OC の発現が動脈に比べて強い傾向がみられた.



**Fig. 3** Correlations of sclerotic changes between Ao and AV, Ao and MV, AV and MV, CA and AV, and CA and MV, respectively. There is a strong correlation between Ao and AV (a,  $r = 0.43$   $p < 0.01$ ) Ao and MV (b,  $r = 0.46$   $p < 0.01$ ) and AV and MV (c,  $r = 0.65$   $p < 0.01$ ) respectively. However, the correlation between CA and AV (d) and CA and MV (e) respectively was weaker ( $r = 0.35$   $p < 0.01$ ) The number indicates degree of sclerotic changes ( see Table 1 ) Each bubble size indicates the number of cases.

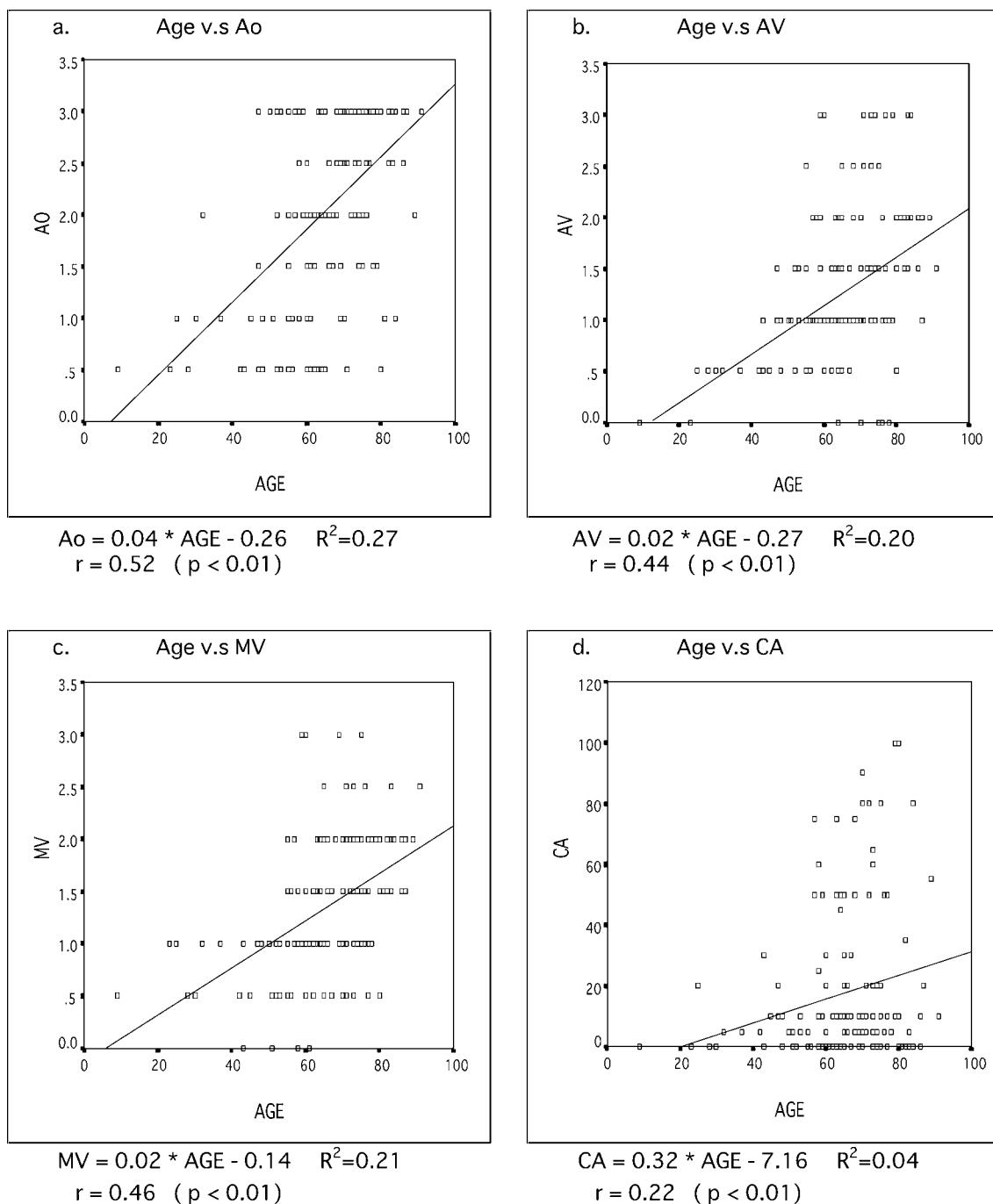


Fig. 4 Correlations between patients' age and the degree of sclerotic changes. Sclerotic change of Ao (a,  $r = 0.52$   $p < 0.01$ ) AV (b,  $r = 0.44$   $p < 0.01$ ) and MV (c,  $r = 0.46$   $p < 0.01$ ) strongly correlate with patients' age, respectively. There is a weak correlation between Age and CA (d,  $r = 0.22$   $p < 0.01$ )

## 考 察

### 1. 動脈硬化と心臓弁膜硬化の関連性

動脈硬化と心臓弁膜の硬化について、関連性を指摘する論文は多い。これは、高齢者ではMV・AV・CAの3点での石灰化が一般的に認められること<sup>8</sup>、大動

脈弁や僧帽弁に石灰沈着がみられる症例で大動脈粥腫が有意に多く認められること<sup>9,10</sup>、大動脈弁や僧帽弁の硬化と大動脈粥状硬化に対する臨床的なrisk factorに共通性がみられること<sup>11-13</sup>、アポリポ蛋白, LDL, 酸化LDLなど、血管の硬化巣と弁膜硬化部で認められる脂質に共通性があること<sup>14-16</sup>などから論じられている。しかしこれらの検討は、大動脈弁と大動脈間ま

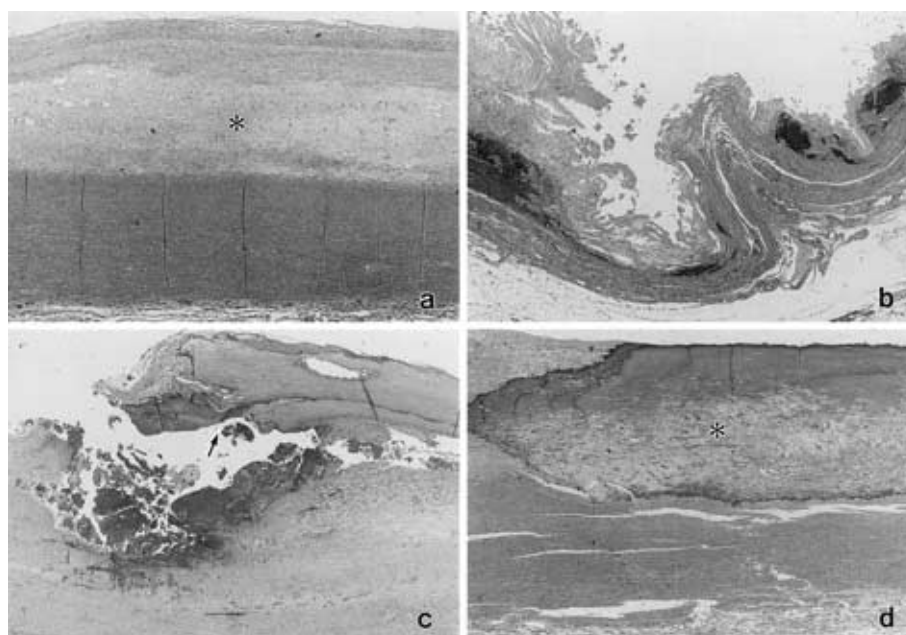


Fig. 5 Microscopic findings of aortic sclerosis. ( Upper side is the aortic lumen in all figures. )  
 a. Fibrous plaque sometimes contains atheromatous lesions ( asterisk ) at the center of thickened intima. ( H-E stain, a 66-year-old woman )  
 b. Complicated sclerotic lesions have ulceration of atheromas with focal calcific deposits. ( EMG stain, a 57-year-old man )  
 c. A severe calcification ( arrow ) is observed in the atheromatous lesion. ( H-E stain, a 85-year-old woman )  
 d. An extensive calcification ( asterisk ) is associated with thickening of intima. ( H-E stain, a 69-year-old woman )

たは僧帽弁と大動脈間での関連性に限って行われており、共通する対象において Ao, CA, AV, MV の全てを一度に検討した報告はほとんどない。また、硬化所見の関連性についての検討は超音波検査所見を主体とした臨床検査上のデータに基づいており、臨床的にはとらえきれない軽度の硬化性病変を含めた病理学的所見に基づく検討はなされていない。

今回の剖検例を用いた病理学的検討では、肉眼的な硬化度において, Ao-AV, Ao-MV, AV-MV, CA-AV, CA-MV の各組織間に有意な相関を認め、他の報告と同様に動脈硬化と心臓弁膜硬化の進行には関連性が認められた。これら各組織の硬化性変化は年齢とも相関しており、血管および心臓弁膜の硬化は加齢に伴い進行することが確認された。

一方、個々の症例をみると、動脈硬化が高度であるにもかかわらず心臓弁膜硬化は比較的軽い例や、一つの組織の硬化が突出して高度である例がみられるなど、組織間の硬化度は必ずしも一致しなかった。このような差を生じる主な原因として、動脈と弁膜における血行力学的ストレスの違い、および基本的な組織構造の違いが考えられる。

## 2. 動脈硬化と弁膜硬化の相違

### (1) 血行力学的ストレスの違い

血流、特にずり応力と動脈硬化の関連性については、低ずり応力部で血中の単球やリンパ球が内皮に接着しやすいこと<sup>17</sup>、乱流部では内皮細胞増殖が刺激され、細胞の turn over 時に発生する間隙から血中 LDL ( low density lipoprotein ) が内皮下へ侵入し蓄積されていくこと<sup>18</sup>、ずり応力の影響を受けて内皮に発現する LOX-1 ( lectin-like oxidized LDL receptor-1 ) が粥状硬化病変部の内皮細胞で増加発現されていること<sup>19</sup> など、ずり応力の低い部分で脂質のしみ込みや動脈硬化が進行しやすいことが多くの分子医学的研究で明らかにされている。

一方心臓弁膜へのストレスのかかり方は、動脈とは異なる。すなわち、血管内では原則として血流の方向は一定であるのに対し、弁膜では、開放時と閉鎖時に弁膜自体も動くことに加えて、弁膜にかかる圧も大きく変化するために、多様なストレスが生じていると考えられる。ずり応力についても、心臓弁膜では開放時に血液流入面が血管壁と同様のストレスを受けるだけでなく、裏側の閉鎖面でも血流にともなう乱流が生ず



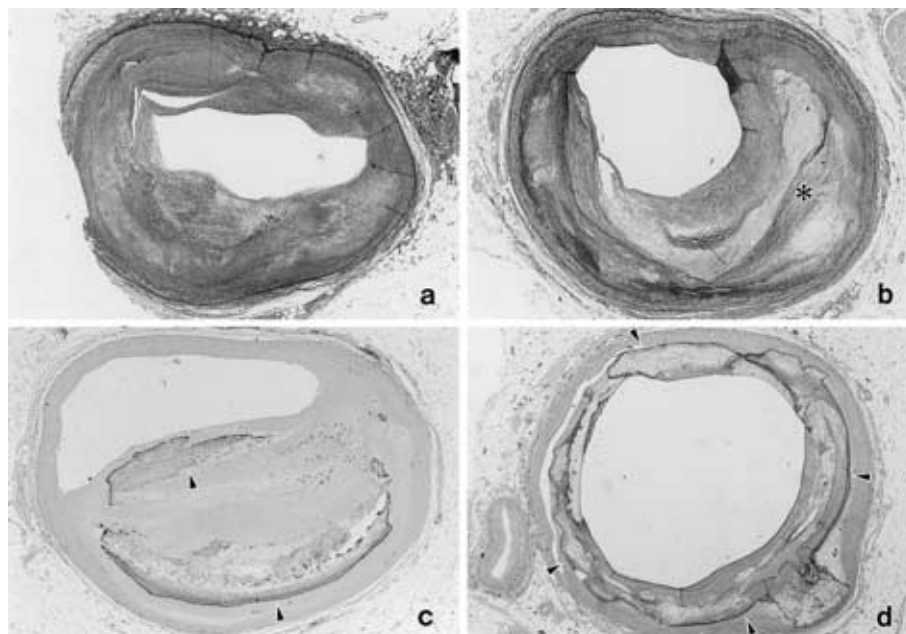


Fig. 6 Microscopic findings of atherosclerosis in a coronary artery.

- a. A photomicrograph of cross-section shows narrowing lumens with fibrous thickening of intima. (EMG stain, a 59-year-old man)
- b. Arterial lumen show narrowing with atheroma ( asterisk ) ( EMG stain, a 72-year-old man )
- c. A calcific deposit ( arrowheads ) is observed in the atheromatous lesion. ( H-E stain, a 57-year-old man )
- d. The coronary artery shows dilatation with a circumferential calcification ( arrowheads ) of the wall. ( H-E stain, a 69-year-old woman )

る可能性がある。閉鎖時では、流入面には弁閉鎖運動に伴う乱流が、閉鎖面には閉鎖するための血流がぶつかることによる乱流が発生すると考えられる。したがって、ずり応力が深く関連するのであれば、弁膜の両面に硬化性変化が見られてもよいと思われるが、今回の検討で弁の硬化性変化は閉鎖面（fibrosa側）のみに局限していた。

ウサギに高コレステロール食を与えた動物実験で、大動脈弁では壁在ストレスが最大となる大動脈面でのみ動脈硬化性病変が発生することから、ずり応力ではなく壁在ストレスが弁硬化の進展の主因であるとする報告がある<sup>20</sup>。しかし弁膜硬化に影響するストレスが主に組織にかかる圧力であるならば、大動脈圧を受けるAVよりも左室圧を受けるMVで高度な硬化をきたしているはずである。今回の検討で、AVでは弁膜に石灰化をともなう硬化が及んでいるのに対し、MVでは石灰沈着をともなう強い硬化は弁輪を主体としていた。したがって、心臓弁膜の硬化に関連するストレスは単純ではなく、組織に対する圧が主体をなすが、ずり応力や弁膜自体の運動も複雑に絡み合っている可能性があると考えられた。

## (2) 組織構造の違い

血管では中膜にある平滑筋細胞が、動脈硬化に重要な役割を果たしていることが多くの研究で明らかにされている<sup>21-23</sup>。一方、心臓弁膜には、血管中膜にみられるような平滑筋細胞の層は存在していない。今回の検討で、弁膜の硬化性変化は弁輪およびfibrosaの膠原線維の加齢性硝子様変性が主体であり、石灰化をきたしても硬化はfibrosaを越えては広がらないことがあきらかとなった。macrophageの局所的な存在がみられたが表在性であり、fibrosa内部への浸潤はみられず、動脈にみられるような粥腫形成に至った例はなかった。したがって、基本的な組織構造の違いと、硬化進展に参与する平滑筋細胞やmacrophageの存在およびその役割の違いが、動脈硬化と弁膜硬化の相違に深く関連していると考えられた。

高度な硬化変性で問題となる臨床的な病変は、動脈と心臓弁膜では基本的に異なる。動脈では、血栓の形成、閉塞、大動脈瘤形成とその破綻など、主に粥腫形成に起因する障害が問題となるのに対し、心臓弁膜で問題となるのは石灰沈着による弁機能障害である。この石灰沈着病変の組織像について、動脈と心臓弁膜で比較すると、動脈では、粥腫主体の領域に石灰沈着を

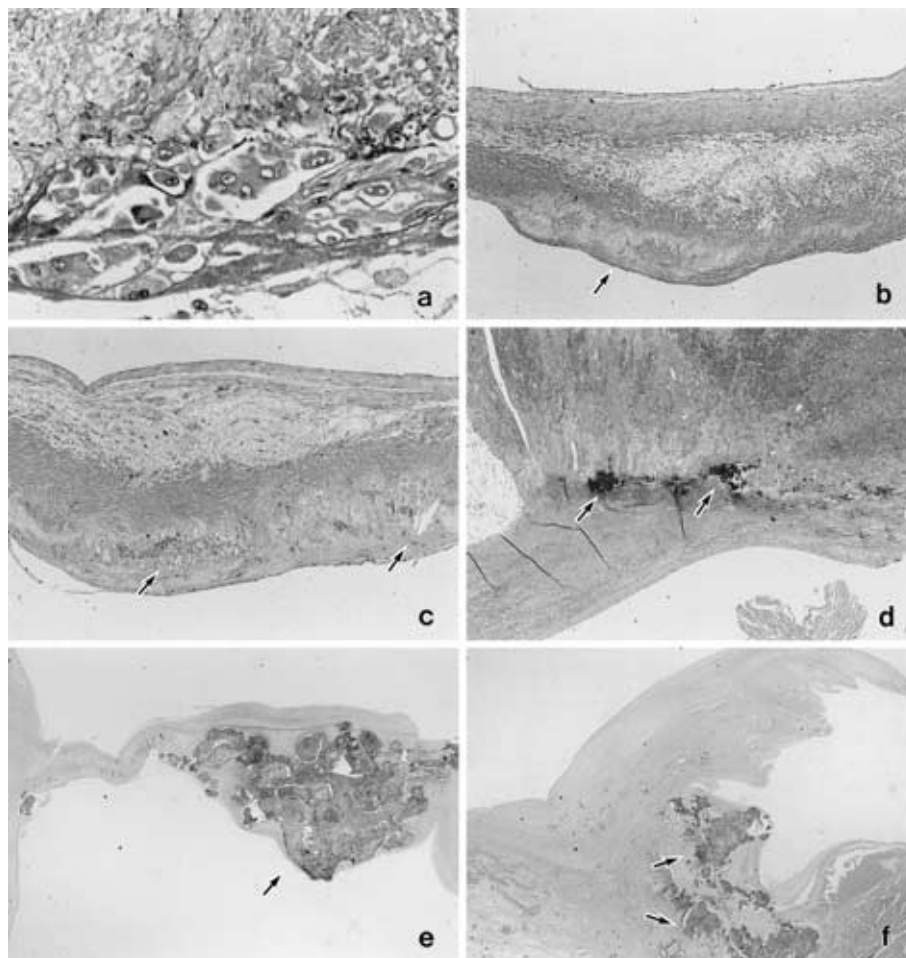


Fig. 7 Microscopic findings of valvular sclerosis. ( Upper side is an inflow surface of the valve in all figures. )  
 a. Foamy macrophages accumulate at the ventricular surface of the mitral valve, but not infiltrate into the fibrosa. ( EMG stain, a 47-year-old man )  
 b. Bundle of collagen fibers in the fibrosa of aortic valve show hyalinous change ( arrow ) ( H-E stain, a 50-year-old woman )  
 c. The fibrosa with hyalinous change of the mitral valve contains scattered cholesterol clefts ( arrows ) but not form an atheromatous lesion. ( H-E stain, a 65-year-old man )  
 d. Focal small calcified deposits( arrows )are observed in the fibrous ring of the aortic valve. ( H-E stain, a 89-year-old man )  
 e. The calcification extends into the thickened fibrosa of aortic cusp ( arrow ) ( H-E stain, a 73-year-old man )  
 f. The calcification localizes at the fibrous ring( arrows )of the mitral valve, and does not extend into the leaflets. ( H-E stain, a 69-year-old woman )

きたしているものと、線維性肥厚部に石灰が沈着しているのがみられたのに対し、心臓弁膜の石灰沈着は、fibrosaの硝子様変性部を中心に進展していた。すなわち組織上は、動脈の線維性肥厚部への石灰沈着が心臓弁膜の石灰沈着像と類似しており、このような線維化巣への石灰沈着と、粥腫を主体とする病巣では硬化の機序が異なる可能性が示唆された。

組織の石灰化については、ONが石灰化開始に関与していること、OPNは石灰沈着とほぼ同時に認めら

れ、石灰化の進行とともに増加すること、OCは高度に石灰化した部位に限局し、石灰化初期までは認められないことなどが指摘されている<sup>24</sup>。特に粥状動脈硬化の石灰化層を取り巻くmacrophageには、OPNの多量な発現が認められている<sup>25</sup>。また大動脈弁狭窄例でも、石灰化とmacrophage集簇の程度およびOPN発現の程度に有意な相関を認めたという報告がある<sup>26</sup>。今回の検討では、OCの発現が動脈より心臓弁膜で強い傾向がみられたが、ONおよびOPNの発現

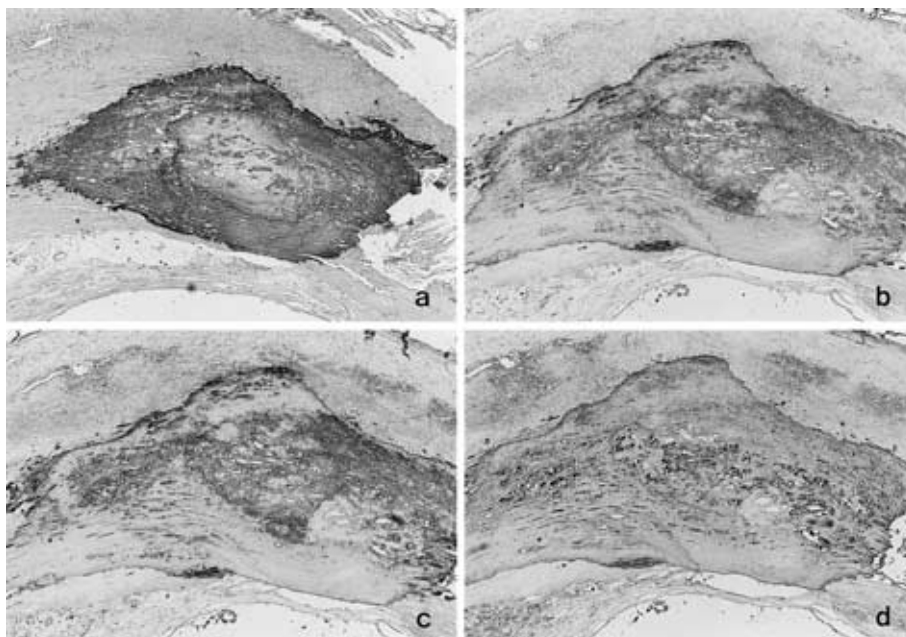


Fig. 8 Immunohistochemistry for bone related proteins in serial sections of a coronary artery ( a 76-year-old woman )  
The calcification of the thickened arterial wall ( a: H-E stain ) shows positive reaction for osteonectin ( b ) and osteopontin ( c ) Reactivity for osteocalcin ( d ) is relatively weaker.

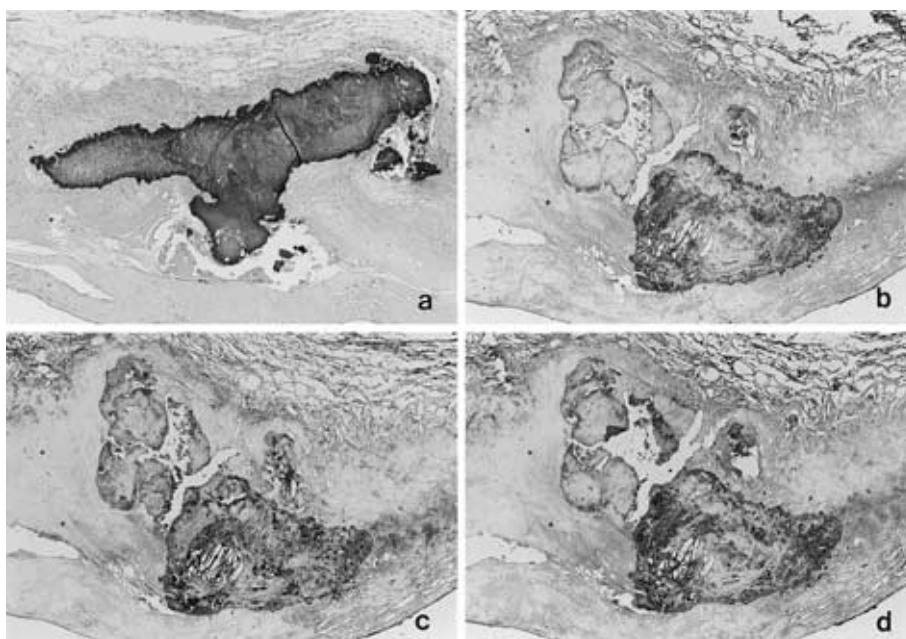


Fig. 9 Immunohistochemistry for bone related proteins of the aortic valve ( a 78-year-old man ) .  
The calcification of the fibrosa ( a: H-E stain ) shows positive reaction for osteonectin ( b ) osteopontin ( c ) and osteocalcin ( d ) Note that the reactivity for osteocalcin is stronger than that of the artery ( compared with 8d )

は動脈と心臓弁膜の間で明らかな差はみられなかった。また動脈硬化病巣の中で、弁膜の石灰沈着と類似した線維性肥厚部への石灰沈着領域と、粥状硬化部への石灰沈着領域におけるこれらの蛋白の発現にも、明

らかな差は見出せなかった。しかし今回の検討で明らかなように、弁膜への石灰沈着は加齢にともなう膠原線維の変性を基盤としており、加齢性弁硬化症の予防のためには弁膜組織への石灰沈着機序を中心にさらに

検討を要すると考えられた。

## 結 語

動脈硬化と心臓弁膜硬化の関連性について、剖検例を用いて検討した。

1. 統計学的には、動脈、冠動脈、大動脈弁、僧帽弁の硬化は加齢に伴い進行しており、組織間の硬化度に関連性が認められた。しかし個々の例でみると、各組織の硬化度は必ずしも一致していなかった。

2. 組織上、弁膜では動脈硬化病巣のような粥腫形成は見られず、硬化は弁輪部線維輪およびfibrosaの膠原線維の硝子様変性から石灰沈着に至る変化が主体であった。

3. 非コラーゲン性骨基質蛋白質の中で、osteocalcinの発現が、血管の石灰沈着部に比べて弁膜硬化部で強くみられる傾向があり、硬化像の違いに関連している可能性があった。

4. 動脈と心臓弁膜では基本構造や組織にかかるストレスに違いがあることから、その硬化機序も異なる可能性が高く、近年増加している弁膜の硬化性機能障害を予防するためにさらなる検討を要すると考えられた。

本研究の病理組織標本作製には、日本医科大学病理学第1教室の若松恭子氏に多大なるご協力を頂いた。ここに感謝の意を表したい。本論文の要旨の一部は、第70回日本医科大学医学学会総会(2002年9月、東京)、および第92回日本病理学会総会(2003年4月、福岡)にて発表した。

## 文 献

- Angelini A, Basso C, Grassi G, Casarotto D, Tjijene G: Surgical pathology of valve disease in the elderly. *Aging (Milano)* 1994; 6: 225-237.
- Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, Billings JH, Armstrong WT, Ports TA, McLanahan SM, Kirkeeide RL, Brand RJ, Gould KL: Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The Lifestyle Heart Trial. *Lancet* 1990; 336: 129-133.
- 寺元民夫: 脂質低下剤の現況と展望. *医学のあゆみ* 2000; 193: 433-438.
- Frei B: Cardiovascular disease and nutrient antioxidants: Role of low density lipoprotein oxidation. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1995; 35: 83-98.
- Stary HC, Blankenhorn DH, Chadler AB, Glagov S, Insull W, Richardson M, Rosenfeld ME, Schaffer SA, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW: A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. *Circulation* 1992; 85: 391-402.
- Stary HC, Chadler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W, Rosenfeld ME, Schaffer SA, Schaffer SA, Wagner WD, Wissler RW: A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. *Circulation* 1994; 89: 2462-2478.
- Stary HC, Chadler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW: A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. *Circulation* 1995; 92: 1355-1374.
- Roberts WC: Morphologic features of the normal and abnormal mitral valve. *Am J Cardiol* 1983; 51: 1005-1028.
- Adler Y, Vaturi M, Wiser I, Shapira Y, Hertz I, Weisenberg D, Sela N, Battler A, Sagie A: Nonobstructive aortic valve calcium as a window to atherosclerosis of the aorta. *Am J Cardiol* 2000; 86: 68-71.
- Adler Y, Fink N, Spector D, Wiser I, Sagie A: Mitral annulus calcification: A window to diffuse atherosclerosis of the vascular system. *Atherosclerosis* 2001; 155: 1-8.
- Stewart F, Siscovick D, Lind B, Gardin J, Gottdiener J, Smith V, Kitzman D, Otto C: Clinical factors associated with calcific aortic valve disease: Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 630-634.
- Boon A, Cheriex E, Lodder J, Kessels F: Cardiac valve calcification: Characteristics of patients with calcification of the mitral annulus or aortic valve. *Heart* 1997; 78: 472-474.
- 鈴木伸, 佐藤孝一, 谷口正仁, 宮川浩一, 小嶋正義, 土肥靖明, 上田龍三: 老年者大動脈弁硬化におけるリポ蛋白質(a)の意義. *日医老誌* 1998; 35: 444-450.
- Olsson M, Thyberg J, Nilsson J: Presence of oxidized low density lipoprotein in nonrheumatic stenotic aortic valves. *Arterioscler Thromb Vasc Bio* 1999; 19: 1218-1222.
- Mehrabani M, Sinzinger H, Ekmekcioglu C, Tamaddon F, Plesch K, Glogar H, Maurer G, Stefanelli T, Martha Lang I: Accumulation of oxidized LDL in human semilunar valves correlates with coronary atherosclerosis. *Cardiovasc Res* 2000; 45: 874-882.
- Obrein K, Reichenbach D, Marcovina S, Kuusisto J, Alpers C, Otto C: Apolipoprotein B(a) and E accumulate in the morphologically early lesion of "degenerative" valvular aortic stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Bio* 1996; 16: 523-532.
- Ando J, Tsuboi H, Korenaga R, Takada Y, Toyama-Sorimachi N, Miyasaka M, Kamiya A: Shear stress inhibits adhesion of cultured mouse endothelial cells to lymphocytes by downregulating VCAM-1 expression. *Am J Physiol* 1994; 267: 679-687.
- Weinbaum S, Tzenghai G, Ganatos P, Pfeffer R, Chien S: Effect of cell turnover and leaky junctions on arterial macromolecular transport. *Am J Physiol* 1985; 248: 945-960.
- Murase T, Kume N, Korenaga R, Ando J, Sawamura T, Masaki T, Kita T: Fluid shear stress transcriptionally induces lectin-like oxidized LDL receptor-1 in vascular endothelial cells. *Circ Res* 1998; 83: 328-333.
- Mano J, Thubrikar J, Deck D, Aoud J, Chen JM: Intramural stress as a causative factor in atherosclerotic lesions of the aortic valve. *Atherosclerosis* 1985;

- 55: 299-311.
21. 由谷親夫, 藤田寛敬, 高市成子, 山本 章: 動脈硬化の発生・進展における血管平滑筋細胞の役割: 動脈硬化発生・進展の解明. 住吉昭信編. 1991; pp 59-67, 共立出版, 東京.
  22. 森聖二郎, 齋藤 康: 血管平滑筋細胞の遊走・増殖のメカニズムとプラークの安定化. 動脈硬化 2000; 27: 117-122.
  23. 北 徹: 動脈硬化の分子機構. *Mebio* 1999; 16: 17-24.
  24. 廣田誠一, 中瀬尚長, 嶽村貞治, 野村慎太郎, 高岡邦夫: 遺伝子発現様式からみた生理的石灰化と非生理的石灰化の関連性. *細胞工学* 1994; 13: 28-37.
  25. 野村慎太郎, 佐藤宗彦, 寺井邦博, 川畑浩久, 杉本瑞生: オステオポンチンからうかがう骨組織. *細胞工学* 1998; 17: 349-357.
  26. Obrein K, Kuusisto J, Reichenbach D, Ferguson M, Giachelli C, Alpers C, Otto C: Osteopontin is expressed in human aortic valvular lesions. *Circulation* 1995; 92: 2163-2168.

( 受付 : 2003年 2 月 17日 )

( 受理 : 2003年 7 月 2 日 )

---