

II. 特別講演

メタボリックシンドロームにおけるRAS抑制の意義

熊本大学大学院生体機能薬理学 教授

光山 勝慶

メタボリックシンドロームは肥満を基盤とする病態であり、肥満があると高血圧、糖尿病、脂質異常症の合併リスクが増加することが知られている。また、その根底にはインスリン抵抗性が関与していると言われている。また、肥満は心血管病リスクを増加させることも疫学的に証明されており、メタボリックシンドロームに注目が集まっている。肥満とは脂肪細胞が大型化することであるが、肥大した脂肪細胞はさまざまな生理活性物質(アディポサイトカイン)の分泌に変化が生じる。例えば、アディポネクチンの産生が低下し、一方、TNF- α 、PAI-1等の悪玉アディポサイトカインの産生が増加する。さらに、肥満の病態ではレニン・アンジオテンシン系の活性が亢進していることも基礎及び臨床の研究で明らかになっている。従って、肥満や糖尿病を伴う高血圧の治療にはレニン・アンジオテンシン系阻害薬が中心的な薬剤となる。

一方、CKD(慢性腎臓病)が脳卒中、心不全のリスクを増加させることが明らかとなり、脳・心・腎のイベントが互いに密接な関係があることが知られている。いわゆる脳・心・腎連関が現在、注目されているが、その機序にもメタボリックシンドロームが重要な役割を演じている。また脳・心・腎連関の進行に関与する共通の機序として血管障害があげられるが、その中でも血管内皮障害が注目されている。

本講演では、メタボリックシンドロームの基礎及び臨床のトピックス、レニン・アンジオテンシン系の関与、血管内皮障害等の最新のトピックスについて紹介する。また、現在、我々が行っているARBの日本人での大規模臨床試験についても紹介する予定である。

第260回新潟循環器談話会

日時 平成21年9月5日(土)

午後3時~6時

会場 新潟大学医学部 第5講義室

I. 一般演題

1 直腸癌に対してベバシズマブを投与中に深部静脈血栓症を生じた1例

月岡 啓輔・大倉 裕二・岡田 義信

瀧井 康公*

県立がんセンター新潟病院内科
同 外科*

ベバシズマブは近年、大腸癌に投与されるようになった血管内皮細胞増殖因子(VEGF: vascular endothelial growth factor)に対するヒト化モノクローナル抗体である。今回我々はベバシズマブ併用化学療法施行中に深部静脈血栓症を生じた1例を経験したので報告する。

症例は61歳、男性。H20/2/12 直腸癌に対して手術、H20/11/5 直腸癌骨盤内局所再発に対して手術を行った既往がある。今までに膠原病や血栓症の既往はなく、家族歴にも血栓症の既往はない。H21/3/18 CT、4/2 MRIにて局所再発と診断され、切除不可能と判断されたため4/24より化学療法 mFOLFOX6(フルオロウラシル/レボホリナート/オキサリプラチンの併用)が施行された。5/8と5/22にmFOLFOX6に加えてベバシズマブが投与されたところ、5/24頃より右下肢のむくみを自覚し5/29外来受診。6/1 CT検査行ったところ、右膝窩静脈~外腸骨静脈までに血栓が認められ、深部静脈血栓症の診断で6/5緊急入院となった。胸部症状は認められなかった。入院時、右大腿部に腫脹、熱感を認め、血液検査ではD-dimer 4.3 μ g/mlの上昇が認められた。入院日より血栓に対してノボ・ヘパリンを20000単位/日で連日投与を行い、以後、右下肢の腫脹、熱感は消退傾向となっていた。6/10よりワーファリ

ンの内服を開始。6/12 施行の下肢静脈エコーでは、右大腿静脈に血栓認めしたが、右膝窩静脈の血栓は消失していた。現在もワーファリンの内服を継続している。

【考察】悪性疾患では腫瘍細胞から凝血源が放出されることや、癌細胞により静脈内皮細胞が直接障害を受けることが静脈血栓形成の原因となる。ベバズマブは血管新生阻害剤であり、悪性腫瘍による血管新生を抑制するが、血管内皮細胞の修復能を抑制するとともに、血管内皮細胞から分泌される NO（一酸化窒素）と PGI₂（プロスタサイクリン）を介する血小板凝集抑制効果を阻害し、また、血管平滑筋細胞の増殖抑制効果を阻害し、血栓形成を引き起こすと報告されている。

2 腹膜透析の早期導入が有効であった低拍出性慢性心不全の 1 例

八木原伸江・飯野 則明*・佐藤 光希
保坂 幸男・埜 晴雄・小玉 誠
相澤 義房

新潟大学大学院医歯学総合研究科
循環器学分野（第一内科）
同 腎・膠原病内科学分野（第二内科）*

症例は 73 歳，男性。

【主訴】ICD 作動

【既往歴】陳旧性心筋梗塞，持続性心室頻拍，ICD 植込み後，糖尿病，TSH 不応症

【現病歴】2008 年 9 月心室頻拍に対する ICD 適切作動にて入院したが，入院後より ICD 頻回作動が認められた。メキシレチン，ニフェカラン，アミオダロン，ペプリジル，高頻度ペーシング等を使用し，持続性心室頻拍は認められなくなった。しかし，経過中心不全増悪および low output syndrome のため，腎機能低下，尿量減少，体重増加等を認めた。ドブタミン，ハンプ，利尿剤静注を使用すると心不全は改善するものの，中止にて心不全が再び増悪するため，ピモベンダンの内服を開始した。その後も心不全増悪を繰り返し，徐々に腎機能低下を認めたため，内服でのコントロー

ルは困難と考えられ，腹膜透析導入を行った（導入時 BUN 130mg/dl，Cr 3.51mg/dl）。夜間のみの透析であるが，以後心不全増悪なく経過している。

3 経胸壁心エコーにて特定できず，術中経食道心エコーにて感染性心内膜炎を示唆する所見を認めた重症大動脈弁逆流症の 1 例

阿部 暁・岡田 慎輔・樋口浩太郎
大塚 英雄・斎藤 寛文*

新潟こばり病院循環器科
同 心臓血管外科*

症例は 60 台，女性。45 歳時に胃癌で胃全摘術の既往あり。H21 年 5 月に 39 度の熱発を訴え，開業医にて経口抗生物質の処方を受けた。6 月に登坂時の息切れを訴え同医を受診，胸部レントゲンにて心拡大と胸水貯留を認め，うっ血性心不全の診断でラシックスの処方を受けたが，4 日後に呼吸状態が悪化したため当院に紹介された。

高度のうっ血性心不全であり，人工呼吸管理となった。経胸壁心エコーにて大動脈弁右冠尖の逸脱と重症大動脈弁逆流を認め，これによる両心不全と診断した。当初内科的治療に反応せず CHDF を開始した。また当初 39 度台の発熱もあり，抗生剤治療を開始した。入院 5 日目に解熱し，中毒疹も出現したため中止した。肺うっ血，炎症所見はやや軽快傾向となったが，9 日目に再び 39 度台の熱発がみられ呼吸状態も再び増悪した。この間，血液培養を計 4 回施行したがいずれも陰性であった。抗生剤治療を継続していたが炎症所見の寛解はえられず，また ARDS の合併も疑われたが，内科的治療の継続には限界があると判断し，16 日目に大動脈弁置換術を施行した。

術中の経食道心エコーでは大動脈弁右冠尖から左室側に向かう紐状の構造物を認めた。術所見では右冠尖の弁腹に 2×1 cm の欠損孔を認め，血栓や疣贅は肉眼的にはみられなかった。病理所見では炎症細胞の浸潤，フィブリン沈着を認め，細菌塊はなかったものの感染性心内膜炎（IE）に矛盾しない所見であった。

本例は臨床経過から感染性心内膜炎を疑った