

うべきと考えられた。

4 激しい口論の後、突然に心原性ショックを呈した褐色細胞腫の一例

吉田 剛・渡部 裕・山浦 正幸
高橋 和義・三井田 努・小田 弘隆
樋熊 紀雄

新潟市民病院循環器科

症例は51歳女性。夫と激しく口論をした直後に、全身の苦痛を訴え倒れ、救急車で近医へ搬送された。血圧50mmHgのショック状態でSpO₂80%と低酸素状態であった。原因不明の呼吸循環不全の診断で、精査加療目的に同日当院へ搬送された。来院時dopamine使用下で血圧は触診で60mmHg、心拍数139bpm、呼吸数46回、前肺野で湿性ラ音を聴取し胸部レントゲンは著明な肺うっ血を認めた。心エコーで左心室壁運動はびまん性に低下し、心原性ショックの診断で緊急入院した。人工呼吸管理下で緊急心臓カテーテル検査を施行。CAGでは冠動脈に有意狭窄を認めず、LVGで左室壁運動はびまん性に低下し、EF22% (LVEDV117ml)と著しい低左心機能であった。急性心筋炎を疑い左室心筋生検を行なったが、その所見を認めなかった。原疾患不明の急性左心不全に対してIABP作動下にdopamine, noradrenalinを使用し治療管理した。左室壁運動は第2病日には正常化した。第12病日に、再度心臓カテーテル検査を施行した。エルゴノピン負荷試験では冠動脈攣縮は誘発されなかった。また、LVGでは壁運動異常はなくEF70% (LVEDV128ml)であった。

生化学検査よりカテコールアミン高値を認め、精査にて褐色細胞腫と診断した。カテコールアミン心筋症による急性左心不全が本症例の病因と考えた。劇的な発症をみせる原因不明の急性左心不全を鑑別する上で褐色細胞腫を念頭におくべきと思われる報告する。

II. 特別講演

1 動脈硬化の成因と治療

倉林 正彦

群馬大学大学院医学系研究科臓器
病態内科学

動脈硬化性プラークの脆弱性は脂質プールの大きさやマクロファージの含有量の他、平滑筋細胞の形質変換の状態によっても大きく影響される。また、破裂をきたしやすいプラークのshoulder部分には微小血管新生が密に認められる例が多い。こうした観察から、プラークの安定化を図るためにはマクロファージの活性化を抑制するのみでなく、血管平滑筋細胞の分化を誘導すること、血管内血管の新生を抑制することが有効と考えられる。本講演会においては、血管平滑筋細胞の分化・脱分化の分子機構、および血管内血管の新生(neovascularization)について私たちの研究結果を中心に論じる。

(1) 血管平滑筋細胞の分化・脱分化の分子機構

ヒト冠動脈プラークには、未分化平滑筋細胞の特徴である胎児型ミオシン重鎖SMembやこの遺伝子の発現誘導に重要な転写因子KLF5/BTEB2の他、骨マトリックス蛋白として同定されたオステオポンチン(OPN)や骨形成に必須な転写因子Cbfa-1の発現が豊富に認められた。また、老化マウスKlothoの大動脈では石灰化病変に隣接し、Cbfa-1の発現が認められた。そこで、血管平滑筋細胞の分化メカニズムと骨細胞の分化メカニズムとの間のクロストークの可能性を検討した。培養ラット大動脈平滑筋細胞にFGF-2を添加すると、OPNやオステオカルシン、アルカリフォスファターゼの発現が誘導された。また、Cbfa-1の発現はFGF-2添加で変化はなかったが、DNA結合性が明らかに増加した。講演では血管平滑筋細胞におけるCbfa-1の機能解析の結果をご紹介したい。

Notchシグナルは神経や血球細胞の分化調節に重要であることが知られている。Notchの直接的な標的である転写因子HERP1がバルーン傷害後の新生内膜に誘導され、また培養平滑筋細胞に豊富

に存在することから、血管分化における役割を解析した。平滑筋細胞の分化には転写因子 SRF とそのコファクター myocardin の結合が必須であるが、HERP1 は SRF/Myocardin 複合体に結合してこの機能を抑制する因子であることが判明した。したがって HERP は新生内膜中の平滑筋細胞を未分化な状態に維持する上で重要な因子と考えられる。また、胚性線維芽細胞に Notch を過剰発現させることによって平滑筋細胞系譜への分化が誘導された。現在、骨髄中単球が平滑筋細胞前駆細胞に分化する過程における Notch/HERP 経路の役割を検討している。

(2) 動脈硬化における血管内血管の新生

動脈硬化病変には低酸素領域が存在することが明らかにされている。今回、血管平滑筋細胞を低酸素下で培養することによって HIF1 α (Hypoxia Inducible Factor-1 α) の蛋白発現の増加、VEGF の発現増加がおこり、それを仲介する因子としてミトコンドリア由来の活性酸素種が重要であることが明らかになった。また、活性酸素種による c-Src のリン酸化が HIF1 α の発現増加に必須であった。こうした細胞内経路はアンジオテンシン II による VEGF や PAI-1 の発現誘導と同様であった。

また、本講演では血管新生過程における動脈、静脈の分化誘導機構に Notch シグナルが重要であることについても言及したい。

2 虚血性僧帽弁閉鎖不全の外科治療

坂田 隆造

鹿児島大学大学院循環器・呼吸器
疾患制御学

虚血性僧帽弁閉鎖不全 (IMR) は急性心筋梗塞の機械的合併症としての乳頭筋断裂によるものと、それ以外の構造的破壊を伴わないものがあり、後者は従来、乳頭筋機能不全と総称されていた。超音波医学の進歩により、乳頭筋機能不全と総称されていた虚血性僧帽弁閉鎖不全の発生メカニズムが解明され、現在では「mitral leaflet tethering」の表現で機序が説明されている。

従来からの IMR の機序説明としての乳頭筋機能不全は 1) 乳頭筋自体の収縮不全, 2) 弁輪拡大, 3) 左室機能不全, 4) 左室拡大とそれに伴う乳頭筋の変位, が構成要素として挙げられ、実際にはこれらの構成要素が複雑にからみあって IMR が出現するとされてきた。これらの要素が「mitral leaflet tethering」理論の中で、どのように取捨選択され、体系化されたかを説明してみたい。

IMR の外科治療では、臨床的に最も多用されている僧帽弁輪縮術 (MAP) の諸相を mitral leaflet tethering の視点から検討するとともに、tethering 直達手術とも言うべき実験的・臨床的術式について解説する。

IMR はその発生機序からして、重症例は左室機能不全・拡大が併存する。このような症例の左室形成術の効果については諸説あるが、左室形成術を単なる volume reduction 手術としてのみとらえるのではなく、IMR との関連において考察することが重要である。代表的術式である Dor 手術はこの視点が欠落しており、重症例での Dor 手術は IMR を悪化させる場合もある。Dor 手術の問題点を明かにし、それらを克服すべき術式としての over lapping 法について最後に解説する。