

## 第 203 回新潟循環器談話会総会

日 時 平成 7 年 7 月 8 日 (土)  
午後 3 時より  
会 場 新潟東映ホテル

## I. 一 般 演 題

## 1) 失神を示した無痛性心筋虚血症例の検討

政二 文明・畠野 達郎 (桑名病院  
循環器内科)  
藤井 幸彦 (同 脳外科)

【目的】失神患者のうち、とらえることが困難な無痛性心筋虚血症例の臨床病態を検討する。

【対象と方法】失神を主訴として当院を受診した症例のうち、脳神経疾患が否定され、症状、スクリーニング検査から循環器疾患も考えにくいと思われた 101 例。

【結果】トレッドミル運動負荷試験、ホルター心電図を行えた 92 例のうちトレッドミル運動負荷試験が 13 例で陽性。このなかで、<sup>201</sup>Tl 負荷心筋シンチグラムで心筋虚血所見を認めた 10 例中 8 例で冠動脈造影を行なった。

この 8 例中 7 例は運動負荷試験で胸部症状なく、ホルター心電図で ST 変化をとらえられたのは 4 例。全例失神発作は労作に関係なく、多くは昼間に発生する。冠動脈造影では全例に有意狭窄がみられ、うち 6 例で側副血行を受ける閉塞病変がみられた (4 例 LAD, #9, #14 と #4 各 1 例)。複数回の失神をみた 5 例中、侵襲的治療を受けた 3 例は治療後は再発はみられていない。

## 2) 失神発作で発症した重症急性心筋炎の 1 症例

宮北 靖・長谷川 聡  
樋口浩太郎・岩崎 康一 (新潟こばり病院  
循環器内科)  
大塚 英明  
和泉 徹 (新潟大学第一内科)

症例は 69 歳男性。平成 6 年 12 月中旬頃より感冒様症状出現していた。12 月 31 日より微熱あり、平成 7 年 1 月 1 日に 39 度台の発熱となり市販薬を内服していた。その後も 38 度台の発熱があったが胸痛、呼吸困難等の出現はなかった。4 日午前中に失神発作が 2 回出現し近医受診。腰椎穿刺中にモニター上完全房室ブロックが出現し失神となったため一時ペーシング挿入の上当科転院となった。

当科転院時、心エコー上左室壁運動はびまん性に低下しており、臨床経過などからも急性心筋炎と診断した。房室ブロックはなく、カテコラミン投与により血圧も保

たれていたが、数日後から房室伝導が保てなくなり、血圧、尿量も低下してきたため IABP, CAVH 等を施行したところ治療に反応し 1 月 10 日頃から血圧、尿量も回復してきたためこれらから離脱できた。

臨床的にほぼ症状が消失した 1 月 19 日に施行した Tl, MIBG dual SPECT では特に MIBG で広範な欠損像を認め、また 1 月 26 日に行った心筋生検では依然活動性心筋炎の所見が認められている。

本症例では発症後一週間で血行動態の増悪を認めたが、状態に応じた補助療法を施行する事により回復期を待つことができた。重症急性心筋炎では適時適切な循環補助療法が必要であることが改めて認識された。また本症例では臨床的にほぼ回復したと思われる時期にも活動性心筋炎の所見を得ており、急性心筋炎では回復期にも注意深い follow が必要であると思われた。

## 3) ノックアウトマウスを用いた心発生の分子機構の解明

里方 一郎・西沢 和倫  
渡部 雄一・竹内 菊博  
佐藤 誠一・内山 聖 (新潟大学小児科)

【目的】私たちは、心発生の分子機構を明らかにする目的で、gene targeting 法を用いたホメオティック遺伝子 Msx-1, Msx-2, および両遺伝子欠損マウス作成を行い、Msx-1 および Msx-2 の心発生における役割に関する研究を行っている。Msx-1 および Msx-2 は、発生の初期には、neural tube および neural crest に、その後、心臓 (endocardial cushion, truncoconal ridge, semilunar valves), 肢芽, 上下顎骨, 歯, 眼, 耳, 髄膜, 下垂体前葉, 生殖結節, 子宮などの組織にオーバーラップしながら発現し、これらの器官形成に重要な役割を担っていると推測された。

## 【結果】

- (1) Msx-1 欠損マウスは、口蓋裂、下顎骨の低形成、歯の欠如ないし低形成などの異常を示し、生後 24 時間以内に死亡したが、心臓の異常は認められなかった。これは、発現の時期、部位が Msx-1 とオーバーラップする Msx-2 が、心臓において Msx-1 の機能を代償するためと推測された。
- (2) Msx-2 欠損マウスは、生後 4 ~ 9 週の間で大部分が著明な発育不全を示し、死亡したが、心臓の奇形は認められなかった。
- (3) Msx-1・Msx-2 両欠損マウスについては、embryonic

lethal であることが判明した。embryo を調べたところ、受精後18.5日までは Msx-1・Msx-2 両欠損 embryo は認められた。心臓の異常として、心脱出、兩大血管右室起始、肺動脈狭窄、両房室弁口の低形成、心室中隔欠損などが認められた。

【考察】Msx-1 あるいは Msx-2 単独欠損マウスでは、心臓の奇形は生じないが、Msx-1・Msx-2 両欠損マウスでは、大別して2種類の心奇形が認められた。すなわち、conotruncus の発生異常による心奇形（兩大血管右室起始、肺動脈狭窄）と endocardial cushion の発生異常による心奇形（両房室弁口の低形成）が認められた。心室中隔欠損は、conotruncus および endocardial cushion のいずれの発生異常でも生じうる。Msx-1 および Msx-2 は、受精後8~10日に neural crest に、受精後10.5~14日に truncocoanal ridge および endocardial cushion に発現がみられる。neural crest は、neural crest derived cell の心臓への migration により conotruncus の形成に関与するが、endocardial cushion の形成には関与しないとされている。したがって、Msx-1・Msx-2 両欠損マウスに認められる心発生異常には、neural crest の異常に由来するものと endocardial cushion の発生異常によるものの2つの異なる機序が存在すると考えられる。いずれにしても、Msx-1 および Msx-2 は、心臓の発生に重要な役割を担い、一方の遺伝子が機能しない場合でも、その機能を相互に代償しうるということが実証できた。

#### 4) Duchenne 型筋ジストロフィー Carrier の心筋におけるジストロフィン、脂肪酸代謝、交感神経機能について

渡辺 賢一・宮島 静一（燕労災病院）  
草野 頼子・柴 正美（循環器内科）

Duchenne's muscular dystrophy (DMD) キャリアー患者の心病変進行経過について  $^{201}\text{TlCl}$ 、 $^{123}\text{I-BMI-PP}$ 、 $^{123}\text{I-MIBG}$  3種類のトレーサーを用いたイメージングを SPECT により解析した。DMD の診断は骨格筋と心筋生検のジストロフィン染色で行った。1回目の  $^{201}\text{TlCl}$  の集積低下は前壁の一部にわずかに見られるのみで、 $^{123}\text{I-BMI-PP}$  と  $^{123}\text{I-MIBG}$  では前壁の一部、心尖部、側壁、下壁に見られ、集積低下部の広さは  $^{201}\text{TlCl} < ^{123}\text{I-BMI-PP} < ^{123}\text{I-MIBG}$  であった。6ヶ月後に同検査を再検すると、 $^{201}\text{TlCl}$  の集積低下は前壁の一部、心

尖部、側壁、下壁に見られ、6ヶ月前の  $^{123}\text{I-BMI-PP}$  と  $^{123}\text{I-MIBG}$  集積低下部と一致していた。 $^{123}\text{I-BMI-PP}$  と  $^{123}\text{I-MIBG}$  では集積低下部の範囲が広がり、その範囲は  $^{201}\text{TlCl} < ^{123}\text{I-BMI-PP} < ^{123}\text{I-MIBG}$  であった。特に  $^{123}\text{I-MIBG}$  では心全体への集積が著明に低下していた。

本症例ではまずはじめに心臓の交感神経機能障害、次に脂肪酸代謝障害、さらに心筋血流（心筋壊死）の順に進行していくことが示唆された。

## II. 特別講演

### 1) 循環器領域の分子生物学

国立循環器病センター研究所  
バイオサイエンス部部长

向井常博先生

医学における分子生物学的研究は、遺伝子工学、さらに発生工学により飛躍的に発展しつつある。循環器領域においても分子遺伝学的手法により多くの成果が得られている。

#### 1) 心筋の発生・分化

肥大型心筋症 (HCM) の2割は、ミオシン重鎖遺伝子に変異が認められるが、残り8割は原因不明である。最近、 $\alpha$ トロポミオシン遺伝子、心筋トロポニンT遺伝子に変異が報告された。骨格筋の発生・分化については、筋芽細胞への分化を決定する MyoD, Myf5, さらに筋管細胞へ分化を促す Myogenin, そして筋線維に成熟させる MRF4 などの転写因子が明らかにされているが、心筋の発生・分化には、上記の転写因子は認められず、不明のままである。現在、心筋の発生・分化に関係する遺伝子として、Csx, RXR $\alpha$ , TGF $\beta$ , Connectin43, NF1 などが明らかにされているが、これらの遺伝子は、ヒエラルキーでは下位に位置するものと思われる。ヒトの心奇形では、Down 症候群と CATCH22 の原因遺伝子が、数年以内に明らかにされるとされる。

#### 2) 循環器領域の生理活性物質

エンドセリン, hANP などが日本人の研究者により分離・同定された。エンドセリン1のノックアウトマウスは、大動脈弓の低形成をきたし、神経堤細胞の遊走にエンドセリン1が関与していることが明らかにされた。この結果は、当初のエンドセリンの生理活性からは予測できなかったものである。

#### 3) 循環器疾患の遺伝子治療

家族性高コレステロール血症の遺伝子治療が行われた。