

平成 23 年 11 月中旬、職場で昼食後、約 1 分間の失神発作をきたし、尿失禁も認めた。救急隊到着時には、血圧が高目で、意識障害認めず。四肢麻痺なく、頭痛・嘔気なし。頭部 CT では、出血なし。胸部レ線も異常なし。心電図の左室下壁誘導に J 波を認めた。

入院後は、失神なし。血圧が高く、運動時も過剰に反応あり。ARB を処方。頭部 MRI & MRA や脳波では、失神を疑う所見なし。心エコーでは、大動脈弁の石灰化（軽度）、壁運動低下なし、左室肥大なし。ホルター心電図では、頻脈・徐脈なし、VPC、APC は散発。運動負荷試験では、Bruce protocol にて血圧過剰反応示し、中止したが、胸痛や ST 変化なし。同時施行の運動負荷心筋シンチでは、後壁での虚血所見を認めた。

心臓カテーテル検査：左室造影では、後壁の壁運動低下あり。コントロールの冠動脈造影では、狭窄認めず、冠攣縮誘発試験を施行。アセチルコリン負荷試験では、陰性。エルゴノビン負荷試験にて、RCA に 1/5 量注入時点で、左室下壁誘導で ST 低下、その後、ST 上昇認め、胸部不快感示した。CAG では RCA (#2) の完全閉塞を認めた。ニトロール冠注にて、冠攣縮は解除された。スパズム誘発時に、左室下壁誘導での J 波の増高を認めた。

以上から、冠攣縮による失神の他に、「J 波症候群」による特発性心室細動による失神発作の可能性も考慮して、新潟大学医歯学総合病院第一内科に、精査を御願ひした。

サンリズム負荷にて J 波の増高なく、ST 変化や不整脈認めず。電気生理検査では、右室心尖部、右室流出路、左室内よりプログラム刺激を行なう。多形性心室頻拍 15 連まで誘発されるも、いずれも自然停止し、持続性心室頻拍や心室細動は誘発されず。ヘッドアップチルト試験は陰性。

以上から、「J 波症候群」による致死性不整脈の可能性は高いとは言えず、冠攣縮性狭心症発作に伴う失神の可能性を考慮して、カルシウム拮抗剤を投与して経過観察中である。

5 Diabetic Cardiomyopathy — 糖尿病モデル動物からのアプローチ

渡辺 賢一・Arumugam S・Arun PL
Thandavarayan RA・Vigneshwaran P
Sari FR・Soetikno V・Harima M
水戸沙耶佳・中村 隆志・結城 智史

新潟薬科大学薬学部臨床薬理学

【背景・目的】糖尿病が強く疑われる人 (JDS-HbA1c $\geq 6.1\%$)・糖尿病の可能性を否定できない人 (JDS-HbA1c $\geq 5.6\%$) を含め日本での糖尿病関係患者は 2,200 万人に達する。糖尿病合併症は網膜症・腎症・神経障害のみならず、ケトアシドーシス・高浸透圧昏睡・大血管障害・認知症など多岐にわたる。臓器障害の成因は多岐にわたるが、ポリオール（ソルビトール・フルクトース）経路と神経障害、代謝異常・糸球体高血圧と腎障害、血管新生・血管内皮増殖因子 (VEGF)・血液網膜関門と網膜症などの関係が注目されている。更に、細胞膜上の電位依存性カルウムチャネル遺伝子 KCNQ1 なども注目されている。Diabetic Cardiomyopathy は糖尿病性心筋症と和訳され、明らかな冠動脈狭窄を有さない心筋障害を意味しているが、その定義は明確でない。糖尿病では持続的高血糖・終末糖化産物によるさまざまな代謝異常だけでなく、内臓脂肪型肥満・脂質異常症・高血圧などの危険因子が重複する例が多い。病理学的には心筋肥大・線維化・拡張不全・微小血管壁肥厚・微小血管障害などが見られるが、特徴的な所見ではない。

糖尿病に限らずほとんど全ての疾患に酸化ストレスが関係することが明らかになりつつある。一方、小胞体ストレスおよび小胞体を介するアポトーシスも注目されつつある。小胞体はタンパクの構築、脂質やコレステロールの代謝を行う重要な細胞内器官である。小胞体ストレスが蓄積すると、細胞内に折りたたまれない蛋白が増加・活性化し GRP78 が活性化される。GRP78 はさらに IRE1・PERK・ATF6 を活性化する。小胞体ストレスが長引けば、CHOP 経路を介して更に下流のアポトーシス経路を刺激する。

糖尿病モデル動物として、Zucker・ZDF・SDT・ob/obなどの遺伝的ラット・マウスやストレプトゾトシン誘発モデル等がある。糖尿病モデル動物各組織における酸化ストレス・小胞体ストレスの関与について検討した。

【方法】糖尿病モデルマウスはストレプトゾトシン 150mg/kg を腹腔内に投与して作成した。酸化ストレスの発現については P22^{Phox} や P67^{Pho} の蛋白発現量を測定し、酸化ストレスの結果生じるマロンジアルデヒドの血中濃度も測定した。小胞体ストレスは GRP78 を測定した。アポトーシスは、組織を TUNEL 染色し CHOP タンパク発現量と対比検討した。

【結果・考察】糖尿病各組織では酸化ストレス・小胞体ストレス・アポトーシスが亢進していた。酸化ストレスや小胞体ストレスを抑制することは、糖尿病合併症治療に効果的であると考えられた。今後、さらなる研究により安全かつ効果的に糖尿病合併症の治療が行われることを切望する。

【論文】以上の結果を下記に報告した。 *Toxicology*. 291 (2012); 139-145. *Free Radic Res*. 2012; 46, 154-163. *Biochemical Pharmacology*. 2012; 83: 653-660. *Cell Physiol Biochem*. 27; 487-496, 2011. *Mol Nutr Food Res*. 2011; 55: 1655-1665. *Free Radic Res*. 2011; 45: 788-795. *Free Radic Res*. 2011, 45: 575-584. *Cardiovasc. Pathol*. 2011; 20: 281-290.

6 先天性 QT 延長症候群の家族歴のあり、胎児期より管理した症例の検討

鈴木 博・羽二生尚訓・渡辺 健一
星名 哲・齋藤 昭彦・佐藤 光希*
古嶋 博司*・池主 雅臣*

新潟大学医歯学総合病院小児科
同 第一内科*

【背景】医療の進歩により、先天性 QT 延長症候群 (LQT) の家族歴のある胎児の管理機会が増加している。LQT の胎児から新生児期の臨床像

は明らかになりつつあるが、まだ十分明らかでない点も多い。今回我々は LQT の家族歴があり、胎児期より管理した症例を検討した。

〔症例 1-1〕9 歳、女兒。父が LQT。在胎 22 週で胎児徐脈を認めたが、その後徐脈なく、在胎 40 週 Apgar score (Ap) 8/9 で出生。日齢 0 日の ECG で HR100bpm QTc 0.542 と QT 延長。無治療で経過観察し、生後 1 か月で QTc 0.475。症状なく、8 歳時で QTc 0.450。

〔症例 1-2〕7 歳、男児。症例 1-1 の弟。在胎 8 週より経過観察、異常なく、在胎 39 週、Ap 9/10 で出生。日齢 0 日の ECG で、HR110bpm QTc 0.472 と QT 延長。無治療で経過観察、生後 1 か月で QTc 0.399。症状なく、6 歳時で QTc 0.380。

〔症例 2-1〕2 歳、男児。母が LQT2, ICD 植え込み、βブロッカー等内服中。在胎 25 週より経過観察、異常なく、在胎 36 週、骨盤位で C/S, Ap 7/8 で出生。日齢 1 日の ECG で HR107bpm QTc 0.469 と QT 延長認め βブロッカー内服開始。生後 2 か月で QTc 0.389。症状なく、2 歳時の ECG で QTc 0.395。LQT2 の遺伝子異常なし。

〔症例 2-2〕8 か月、男児。症例 2-1 の弟。在胎 25 週より経過観察、異常なく、在胎 37 週 C/S, Ap 9/9 で出生。日齢 0 日の ECG で、HR108bpm QTc 0.535 と QT 延長を認め βブロッカー内服開始。生後 1 か月で QTc 0.393。その後も症状なく、6 か月時で QTc 0.391。LQT2 と遺伝子診断。

〔症例 3〕4 歳、男児。母が LQT1。家族希望により母体薬剤投与なし。在胎 20 週で胎児徐脈を指摘、2 : 1AVB が疑われたが、自然改善。在胎 37 週母体 LQT のため C/S Ap 7/9 で出生。日齢 0 日の ECG で HR134bpm QTc 0.559 と QT 延長を認め βブロッカー内服開始。生後 1 か月で QTc 0.507。その後も症状なく、4 歳時の ECG で QTc 0.402。兄も LQT1 と遺伝子診断。

【まとめ】胎児徐脈を 2 例に認めた。また遺伝子異常のない症例も含め新生児期に QT 延長を全例に認めた。母体も含め周産期に心事故はなかった。3 例が新生児期より βブロッカー内服。全例 QT 短縮し、現在まで症状なく経過。