

第 35 回心筋生検研究会
抄録集

12:30～12:35

開会の辞

12:35～15:00

一般演題 (I) (YIA)

座長：池田 善彦 (国立循環器病研究センター臨床病理科)

吉川 勉 (榊原記念病院循環器内科)

Y-1 左室補助人工心臓からの離脱のみならず左室駆出率が正常化に至った特発性拡張型心筋症の一例
～心筋組織所見の経時的推移から病態を考える

北里大学医学部 循環器内科学¹⁾、心臓血管外科学²⁾

○池田 祐毅¹⁾、猪又 孝元¹⁾、北村 律²⁾、小坂橋 俊美¹⁾、飯田 祐一郎¹⁾、成毛 崇¹⁾、和泉 徹¹⁾、
宮地 鑑²⁾、阿古 潤哉¹⁾

Y-2 敗血症後の短期間に心筋内に新規石灰化を来した維持透析患者の1例

聖マリアンナ医科大学 循環器内科¹⁾、腎臓高血圧内科²⁾、病理学³⁾

○木田 圭亮¹⁾、鈴木 規雄¹⁾、米山 喜平¹⁾、富永 直人²⁾、干川 晶弘³⁾、明石 嘉浩¹⁾

Y-3 約5年間にわたり酵素補充療法を施行したFabry病に対して病理解剖を施行した1例

奈良県立医科大学 第一内科

○中野 知哉、尾上 健児、竹田 征治、川田 啓之、川上 利香、赤井 靖宏、上村 史朗、坂口 泰弘、斎藤 能彦

Y-4 巨細胞性心筋炎により急性左心機能低下をきたし体外式補助人工心臓装着にて救命した1例

国立循環器病研究センター 臨床検査部 臨床病理科¹⁾、移植部²⁾

○黒澤 毅文¹⁾、松本 学¹⁾、岡本 洋子¹⁾、橋村 宏美¹⁾、大郷 恵子¹⁾、松山 高明¹⁾、
池田 善彦¹⁾、植田 初江¹⁾、中谷 武嗣²⁾

一般演題 (II) (YIA)

座長：竹村 元三 (朝日大学歯学部総合医科学講座内科学分野)

中村 一文 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科循環器内科学)

Y-5 小児拘束型心筋症の病理組織所見

国立循環器病研究センター

○阿部 忠朗、津田 悦子、岩朝 徹、坂口 平馬、山田 修、白石 公、池田 善彦、植田 初江

Y-6 たこつぼ心筋症における心筋浮腫と壁運動回復の関連に関する検討

千葉大学大学院医学研究院循環器内科学¹⁾

千葉県救急医療センター循環器治療科²⁾

○加藤 賢¹⁾、酒井 芳昭²⁾、石橋 巖²⁾、小林 欣夫¹⁾

Y-7 電子顕微鏡を用いた早期の拡張型心筋症における心筋細胞障害の検出：

予後予測における心臓MRI遅延造影との比較

日本医科大学内科学 循環器内科学¹⁾、形態解析共同研究施設²⁾、放射線科³⁾

○齋藤 恒徳¹⁾、浅井 邦也¹⁾、佐藤 茂²⁾、天野 康雄³⁾、高野 仁司¹⁾、水野 杏一¹⁾、清水 渉¹⁾

Y-8 低酸素誘導転写因子により誘導される血管新生は、心筋炎後の心機能を改善させる

東京大学 循環器内科¹⁾、先端臨床医学開発講座²⁾

東京医科歯科大学循環器内科³⁾

○多田 祐子¹⁾、鈴木 淳一²⁾、磯部 光章³⁾、小室 一成¹⁾

一般演題(Ⅲ)〈YIA〉

座長：白石 公 (国立循環器病研究センター小児循環器部)
矢崎 善一 (佐久総合病院循環器内科)

Y-9 心筋細胞核クロマチン形態は拡張型心筋症患者の予後不良予測因子となりうる

大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学¹⁾
国立循環器病研究センター臨床病理科²⁾
○神崎 万智子¹⁾、朝野 仁裕¹⁾、坂田 泰史¹⁾、小室 一成¹⁾、植田 初江²⁾

Y-10 拡張型心筋症における筋線維芽細胞の臨床的意義に関する考察

岐阜大学大学院医学系研究科循環病態学
○岡田 英志、竹村 元三、金森 寛充、渡邊 崇量、森下 健太郎、辻本 晃子、服部 有博、西垣 和彦、
湊口 信也

Y-11 冠動脈疾患患者の epicardial adipose tissue (EAT) における MI マクロファージ発現と MDCT 指標の関連

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 循環器内科¹⁾
桜橋渡辺病院 心臓・血管センター画像診断科²⁾、心臓・血管センター 心臓血管外科³⁾
○時岡 浩二¹⁾、中村 一文¹⁾、小山 靖史²⁾、三浦 綾¹⁾、三好 亨¹⁾、森田 宏¹⁾、
伊藤 浩¹⁾、吉龍 正雄³⁾、正井 崇史³⁾

Y-12 左室収縮機能低下症例における心筋 mTOR 活性の上昇は、心イベントの発生を予測する

札幌医科大学 循環器・腎臓・代謝内分泌内科学講座
○矢野 俊之、下重 晋也、望月 敦史、村中 敦子、湯田 聡、橋本 暁佳、三木 隆幸、土橋 和文、三浦 哲嗣

15:00 ~ 15:40

ポスター発表

P-1 急性心筋炎における心筋生検の必要性和個人的に経験した好酸球性心筋炎3例の検討

京都山城総合医療センター
○堤 丈土、白波瀬 真子、赤羽目 聖史、富安 貴一郎

P-2 心機能が正常に回復した劇症型心筋炎の1例

春回会 井上病院¹⁾
長崎大学病院循環器内科²⁾
○中山 史生¹⁾、土居 寿志²⁾、米倉 剛²⁾、武野 正義²⁾、恒任 章²⁾、小出 優史²⁾、池田 聡司²⁾、
河野 浩章²⁾、前村 浩二²⁾

P-3 治療に難渋した若年者の心筋炎の一例

榊原記念病院 内科
○佐藤 彰彦、馬原 啓太郎、関 敦、桃原 哲也、吉川 勉、友池 仁暢

P-4 化学療法後22年を経て心不全が顕性化した糖尿病患者の1例

奈良県立三室病院心臓血管センター循環器内科¹⁾
奈良県立医科大学第1内科²⁾
坂口クリニック³⁾
○岩間 一¹⁾、土手 揚子²⁾、尾上 健児²⁾、鈴木 恵¹⁾、内藤 雅起¹⁾、中井 健仁¹⁾、
坂口 泰弘³⁾、土肥 直文¹⁾、橋本 俊雄¹⁾

P-5 線維筋性異形成に特発性冠動脈解離を合併し突然死した産褥心筋症の一例

久留米大学病院 心臓・血管内科¹⁾、高度救命救急センター²⁾
○野原 正一郎¹⁾、大場 豊治¹⁾、高橋 甚彌¹⁾、馬渡 一寿¹⁾、杉 雄介¹⁾、佐藤 晃²⁾、
安川 秀雄¹⁾、甲斐 久史¹⁾、福本 義弘¹⁾

P-6 心筋生検のみから診断しえた心アミロイドーシスの一例

日本大学医学部内科学系循環器内科学分野¹⁾、病理病態学系病理学分野²⁾、医学研究支援部門³⁾
東京女子医科大学八千代医療センター病理診断科⁴⁾
○遠山 一人¹⁾、大矢 俊之¹⁾、加藤 真帆人¹⁾、平山 篤志¹⁾、山田 勉²⁾、杉谷 雅彦²⁾、
地家 豊治³⁾、河村 俊治⁴⁾

P-7 空胞変性を呈する左室機能不全の3例

新潟大学大学院医歯学総合研究科循環器内科学
○萱森 裕美、柏村 健、渡邊 達、小幡 裕明、埜 晴雄、南野 徹

**P-8 ミオシン軽鎖をコードする遺伝子上に新規変異を認めた、
拘束型心筋症と肥大型心筋症の overlap と考えられた小児心筋症の一例**

北海道大学病院 小児科¹⁾、病理部²⁾
国立循環器病研究センター 小児科³⁾、病理部⁴⁾
東京女子医科大学心臓病センター 循環器小児科⁵⁾
○山澤 弘州¹⁾、武田 充人¹⁾、武井 黄太¹⁾、古川 卓朗¹⁾、泉 岳¹⁾、阿部 二郎¹⁾、畑中 佳奈子²⁾、
佐々木 理³⁾、池田 善彦⁴⁾、稲井 慶⁵⁾、古谷 喜幸⁵⁾、島田 光世⁵⁾、中西 敏雄⁵⁾

15:40～17:10

ワークショップ (I)

「心筋炎・心筋症のイメージングと病理診断」

座長：高野 博之（千葉大学大学院薬学研究院分子心血管薬理学）
廣江 道昭（国立国際医療研究センター循環器内科）

W-1 心臓病理の立場からイメージングに期待すること

琉球大学大学院医学研究科細胞病理学講座 加藤 誠也

W-2 MRI T2 強調画像による心筋浮腫と LGE による線維化

埼玉医科大学国際医療センター画像診断科 木村 文子

W-3 PET/SPECT 活動性炎症像の評価

東邦大学医療センター大橋病院循環器内科 諸井 雅男

W-4 心臓 PET 取り込み陽性で心筋生検深切り標本にて確定診断した心サルコイドーシスの一例

自治医科大学内科学講座循環器内科学部門
○江口 和男、小俣 真悟、脇 広昂、横田 彩子、鳥海 進一、菊尾 七臣

W-5 心アミロイドーシスにおけるイメージングと心筋病理

名古屋大学大学院 医学系研究科循環器内科学¹⁾
東京女子医科大学八千代医療センター病理診断科²⁾
岐阜大学大学院医学系研究科再生医科学循環病態学³⁾
○奥村 貴裕¹⁾、河村 俊治²⁾、竹村 元三³⁾、深谷 兼次¹⁾、坂東 泰子¹⁾、室原 豊明¹⁾

コメント 河村俊治（東京女子医科大学八千代医療センター病理診断科）

17:10～18:10

特別講演

座長：西川 俊郎（東京女子医科大学病理診断科）

ティッシュエンジニアリングによる立体心筋組織の再生
東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 清水達也 教授

19:00～20:30

懇親会（総合外来センター 3 階 レストラン松本楼）

7:30～8:30

幹事会(総合外来センター5階 中会議室)

9:00～10:36

一般演題(IV)〈口述発表〉

座長:猪又 孝元 (北里大学医学部循環器内科学教室)

加藤 誠也 (琉球大学大学院医学研究科細胞病理学講座)

O-1 著明な心機能障害を呈した抗ミトコンドリア抗体陽性多発筋炎の一例

名古屋大学医学部附属病院

○深谷 兼次、奥村 貴裕、澤村 昭典、清水 真也、森本 竜太、坂東 泰子、室原 豊明

O-2 骨格筋生検病理が診断に有用であった小児ミトコンドリア関連心筋症の2例

北海道大学大学院小児科学講座

○武田 充人、山澤 弘州、武井 黄太、古川 卓朗、泉 岳、阿部 二郎

O-3 突然死をきたした Respiratory syncytial ウイルス (RSV) 性細気管支炎の2歳女児例

多摩北部医療センター検査科¹⁾、小児科²⁾

霞が関ビル診療所 内科³⁾

○伊藤 雄二¹⁾、岡田 夢¹⁾、小保内 俊雅²⁾、大川 眞一郎³⁾

O-4 若年性多発大動脈瘤を呈する原発性免疫不全症候群の1例

三重大学大学院 循環器・腎臓内科学¹⁾、修復再生病理学²⁾、胸部心臓血管外科学³⁾、

臨床心血管病解析学⁴⁾、血液・腫瘍内科学⁵⁾、小児科学⁶⁾

○谷村 宗義¹⁾、土肥 薫¹⁾、今中-吉田 恭子²⁾、佐藤 雄一¹⁾、杉浦 英美喜¹⁾、中嶋 寛¹⁾、谷口 正弥¹⁾、
金光 真治³⁾、中村 真潮⁴⁾、榎屋 正浩⁵⁾、平山 雅浩⁶⁾、吉田 利通²⁾、伊藤 正明¹⁾

一般演題(V)〈口述発表〉

座長:酒井 芳昭 (千葉県救急医療センター循環器治療科)

田中 道雄 (都立広尾病院検査科)

O-5 ラミン遺伝子関連心筋症の家族内発生が疑われた家系の発端者に対して施行した右室心筋生検

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 循環病態制御内科学¹⁾・分子生理学²⁾

○石松 卓¹⁾、河野 浩章¹⁾、荒川 修司¹⁾、土居 寿志¹⁾、深江 学芸¹⁾、武野 正義¹⁾、小出 優史¹⁾、
前村 浩二¹⁾、蒔田 直昌²⁾

O-6 周産期心筋症による重症心不全で補助人工心臓を導入した症例の心臓病理

自治医科大学 内科学講座循環器内科学部門¹⁾・心臓血管外科学部門²⁾

○江口 和男¹⁾、岩田 友彦¹⁾、佐藤 弘隆²⁾、永井 道明¹⁾、西村 芳興¹⁾、川人 宏次²⁾、菊尾 七臣¹⁾

O-7 ヒト心筋生検剖検標本の定量的 RT-PCR を用いた遺伝子発現の検討

新潟大学大学院医歯薬学総合研究科 循環器内科¹⁾・分子細胞医学専攻 細胞機能²⁾

○埜 晴雄¹⁾、林 由香¹⁾、柏村 健¹⁾、焦 爽¹⁾、大野 由香子¹⁾、萱森 裕美¹⁾、小幡 裕明¹⁾、
南野 徹¹⁾、長谷川 剛²⁾

O-8 ウイルス性心筋炎におけるCD69の役割についての検討

山口大学医学部地域医療推進学講座¹⁾

山口大学大学院医学系研究科ゲノム・機能分子解析学²⁾

○中村 浩士¹⁾、長谷川 明洋²⁾、白井 睦訓²⁾

10:40～11:10

教育講演

座長：植田 初江（国立循環器病研究センター臨床病理科）

実臨床における心筋生検

東京女子医科大学東医療センター心臓血管診療部 布田 伸一 教授

11:10～11:25

総会

11:25～11:40

コーヒーブレイク

11:40～12:55

ワークショップ(II)

「心疾患と再生医療」

座長：今中 恭子（三重大学大学院修復再生病理学）

佐野 元昭（慶應義塾大学医学部循環器内科）

W-6 心筋直接リプログラミングによる心臓再生

慶應義塾大学医学部 臨床分子循環器病学講座・循環器内科 家田 真樹

W-7 哺乳類心臓再生能力は維持されるには？

東京大学分子細胞生物学研究所 竹内 純

W-8 多能性幹細胞由来細胞を用いた3次元心筋組織構築

東京女子医科大学先端生命医科学研究所 (TWIns)/ 循環器内科 松浦 勝久

12:55～13:00

閉会の辞

特別講演

ティッシュエンジニアリングによる立体心筋組織の再生

東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 清水 達也

近年、「再生医療」が世界的に注目され、循環器領域においてもその技術開発が進んでいる。我々は“細胞シート”を単層あるいは積層化して組織を作製し移植する独自の技術を用いた研究開発を展開してきた。重症心不全に対する治療として既に筋芽細胞シート移植が臨床応用されている。さらに次世代の心筋再生医療の実現に向け心筋細胞シート積層化による収縮弛緩する立体心筋組織の構築に向けた研究開発も行っている。心臓のポンプ機能を補助しうる組織の再生には、心筋細胞シートを虚血の限界を超えて多層化する必要がある。これまでにラット心筋細胞を用いた積層化細胞シート内へ培地・血液還流可能な機能的血管網を付与し厚い立体心筋組織を構築することに世界に先駆けて成功している。現在ヒト iPS 細胞由来心筋細胞を用いた立体心筋組織の構築にも着手している。

立体心筋組織の構築・再生過程は必ずしも通常の発生・成長・再生過程とは異なっており既存の組織学・病理学の知識では解決できない課題も多く本研究会の参加者が興味を抱いてくれることを期待したい。

教育講演

実臨床における心筋生検

東京女子医科大学東医療センター心臓血管診療部 布田 伸一

1962年にわが国で開発された今野・榊原式心筋生検鉗子は実臨床において心筋疾患へのアプローチに大きな変革をもたらした。この心筋生検法は、その後 Stanford 大学の Caves 博士によって改良された鉗子と Billingham 博士らによる拒絶反応診断基準の作成により、今日の良い心移植成績をもたらした。

心筋生検は、①特異的病理組織学的所見による心筋疾患の確定診断（アミロイドーシス、サルコイドーシス、心筋炎、拒絶反応など）ばかりなく、②治療効果（経時的生検を含む）、③病態理解へのパラメーターとして有用であるが、侵襲的検査である。弁損傷による弁逆流や心室穿孔等の合併症を避けるために熟練した医師により施行されるか、またはその指導のもとで行われるべきである。

循環器領域における近年の画像診断法の発展には目を見張るが、病理組織学的所見がそのゴールドスタンダードであり続けることに異論はなく、今後も心筋生検の意義は深まっていくと確信できる。

本教育講演では、実臨床に即した心筋生検について、これまでの経験を含めて話したい。

W-1

心臓病理の立場からイメージングに期待すること

琉球大学大学院医学研究科細胞病理学講座 加藤 誠也

心臓病理の立場からイメージングに期待すること画像診断の進歩により組織性状診断 tissue characterization や特定生体分子を標的とした分子イメージングの臨床応用が展開されつつある。心筋生検は心筋炎、心筋症の組織性状を可視化する有用な手段である反面、時間的、空間的な情報源としては制約を認めない。急性心筋炎では血管透過性変化、組織間隙の浮腫と炎症細胞浸潤、心筋の融解壊死を生じ、やがて種々の程度の線維化により修復されるが、一部は慢性心筋炎に移行する。心筋症も末期には高度線維化を来たすが、傷害心筋の多くは炎症機転に従って処理され線維化に置換される。「炎症から線維化」への過程は病的な組織改築を導く主経路であり、そのインパクトを評価する事は病期や予後の推定に有用と考えられる。「炎症から線維化」への過程を導く分子生物学あるいは免疫学的な機序を踏まえ、心臓組織における浮腫、炎症、線維化ないし脂肪化を見直し、病理の立場からイメージングに期待すること、あるいは逆にイメージングの進歩した時代における心筋生検の役割について論じたい。

W-2

心筋炎・心筋症のイメージングと病理診断

MRI T2 強調画像による心筋浮腫と LGE による線維化

埼玉医科大学 国際医療センター 画像診断科 木村 文子

心筋炎、心筋症の診断に、心筋生検に先だって、MRI が利用されることが多くなった。心臓 MRI 撮影方法の進歩により、シネ MRI による心機能解析のみでなく、T2 強調画像やガドリニウム造影後の遅延造影像をルーチン検査として撮影できるようになった。このため、心筋浮腫や心筋線維化などの特徴的な所見を、評価することができるようになり、さらに近年の 3TMRI をもちいることにより、高分解能画像を提供することも可能となった。当講演では、病理・循環器内科の専門医の先生方を対象として、心臓 MRI の基礎的な撮影方法と得られた画像と読影のポイント、MRI 画像と病理の対応について説明する。

W-3

PET/SPECT 活動性炎症像の評価

東邦大学医療センター大橋病院 循環器内科 諸井 雅男

心筋炎の活動性を評価するシンチグラフィ法には、 ^{67}Ga があり、大型単核細胞の浸潤像を反映しているとされているが、診断感が低く、検出力が劣るとされている。

F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) PET は、癌病巣だけでなく炎症病巣も陽性集積像として描出し、血管炎、動脈硬化プラーク、サルコイドーシスなどの疾患において炎症イメージングとしての価値が証明されてきた。その集積機序に関して、最近の研究では、癌細胞と炎症細胞の FDG 集積亢進は、共に細胞膜にあるグルコーストランスポータの GLUT1 と GLUT3 の増加によることが示された。一方、心筋のグルコース利用は、血糖・インスリン増加と血中脂肪酸濃度の低下によって亢進し、逆に絶食状態を保つと血中脂肪酸濃度の増加とともに抑制がかかる。この制御はグルコーストランスポータの GLUT4 を介しており、この機能を抑制し心筋集積を抑えれば、GLUT1/GLUT3 を介した炎症病巣への集積亢進を分離描出できる。このように FDG PET による炎症の活動性評価には心筋への生理的集積の抑制が重要であり、これについて自験例を含めて提示する。

W-4

心臓 PET 取り込み陽性で心筋生検深切り標本にて確定診断した心サルコイドーシスの一例

自治医科大学 内科学講座循環器内科学部門

○江口 和男、小俣 真悟、脇 広昂、横田 彩子、鳥海 進一、菊尾 七臣

症例は生来健康な 60 歳女性。2012 年 4 月の健診で右軸偏位、1 度房室ブロックを認め、5 月に完全房室ブロック、心不全を発症し VDD ペースメーカー植込み施行。その際、EF 62%であったが、2013 年 3 月、左室びまん性壁運動低下を認め、心不全が徐々に増悪したため同 6 月に入院。経過より心サルコイドーシス（サ症）を疑ったが、全身サ症の診断基準（2006 年）を満たさず、心病変診断の手引きでは主徴候 2 つ、副徴候 1 つを満たした。Ga シンチでは心筋に非特異的集積を認めたが、PET では左室心筋に focal な集積を複数認めた。ペーシングなしの ECG では V1-3 に ϵ 波を認め、造影では右室の著明な拡大、収縮能の低下あり不整脈源性右室心筋症を疑った。右室心筋生検の結果、軽度のリンパ球浸潤および線維化のみでサ症を積極的に疑わせる所見は認められなかった。深切り標本にて再検索したところ、類上皮肉芽腫が検出され、心サ症の確定診断が得られ、ステロイド 30mg にて治療を開始した。深切りが診断確定の決め手となった一例を報告する。

W-5

心アミロイドーシスにおけるイメージングと心筋病理

名古屋大学大学院医学系研究科循環器内科学

○奥村 貴裕、深谷 兼次、

坂東 泰子、室原 豊明

東京女子医大八千代医療センター病理診断科

河村 俊治

岐阜大学大学院医学系研究科再生医科学循環病態学

竹村 元三

心アミロイドーシスでは、アミロイドと呼ばれる異常な線維性蛋白が細胞外に沈着し、心室壁肥厚に伴う拡張不全をきたす。進行すれば、収縮能低下、拘束型血行動態から、難治性心不全へと至る。本疾患では、広範な心内膜下の遅延造影効果が特徴的であり、心臓に沈着するアミロイド・蛋白の分布や程度と一致するとされる。

72歳女性。5か月前より、呼吸困難感、浮腫、食欲不振を自覚した。BNPは5,095[pg/mL]、血清蛋白 γ -G 4.9%、分画免疫電気泳動ではM蛋白は認めず、尿中BJPは陰性であった。心エコーでは、左室駆出率は43%と軽度～中等度に低下、E/e':43.6と著明な拡張障害を認め、やや高輝度の全周性左室壁肥厚を指摘された。心臓MRIでは、左室心内膜下に全周性遅延造影効果を認めた。右室圧波形はdip and plateauパターンであった。左室心筋生検では、コンゴ赤およびDFS染色にて陽性、過マンガン酸処理抵抗性を示した。免疫組織学的にはATTRあるいはAL κ の非AAアミロイドーシスと考えられた。

W-6

心筋直接リプログラミングによる心臓再生

慶應義塾大学医学部 臨床分子循環器病学講座・循環器内科 家田 真樹

心臓内には多数の心臓線維芽細胞が存在しており、心臓病では心筋に再生能力がないため線維芽細胞の増殖と線維化により障害部位が置換される。これまで心筋のマスター遺伝子は長い間発見されていなかったが、複数の遺伝子の組み合わせにより心筋誘導できるという仮説のもと、遺伝子探索を開始した。その結果、2010年にマウス心臓線維芽細胞から心筋様細胞への分化転換に必要な遺伝子群として、心臓発生に重要な3つの転写因子(Gata4, Mef2c, Tbx5)の同定に成功した(Ieda M et al, Cell, 2010)。また急性心筋梗塞モデルマウスを用いたin vivoの研究では心臓にGata4, Mef2c, Tbx5を直接導入して内在性心臓線維芽細胞を心筋様細胞に生体内で直接転換することに成功した(Inagawa et al, Circ Res, 2012)。さらにヒト細胞の心筋誘導にはGata4, Mef2c, Tbx5にさらに2因子(Myocd, Mesp1)を加えた5因子が必要であることを見出した(Wada et al, 2013, PNAS)。本ワークショップでは最近の国内外の心筋リプログラミング研究の進展と今後の課題について発表する。

W-7

哺乳類心臓再生能力は維持されるには？

東京大学 分子細胞生物学研究所 竹内 純

ほ乳類の心臓が新生児限定ではあるが再生可能ということが報告され2年経ち、心臓研究はマウスが主たる場となってきた。成体でも再生能が維持されたゼブラフィッシュとは異なり、出生後1週間以内に心臓再生能力を失うマウスの心臓は、その構成細胞のどこに原因があるのだろうか？また、どのような因子が心筋環境を変化させるキーとなっているのだろうか？

我々の研究室では、新生児の心筋は増殖活性が高く、虚血下においても再生能が高く維持し続けることが先行研究より明らかとなっていた。そこで、その主たる原因は心筋にあると考えた。次に、心筋再生可能な時期と不可能な時期における遺伝子発現変化を解析したところ、顕著なクロマチン構造変換因子群の発現が認められた。ChIP解析によって心臓構成タンパク質や心ホルモン、心臓転写因子、血管増殖因子でのクロマチン構造の変化が再生能の低下に伴っていることを見出した。これらの遺伝子プロモータ／エンハンサーは高度にメチル化されていた。

今回のセッションでは、全ゲノムにおける変換領域から明らかにされた見解と、クロマチン構造・ヒストン修飾変換を担うキー因子の投与による再生能の向上について、生物学的な観点から報告したい。

W-8

多能性幹細胞由来細胞を用いた3次元心筋組織構築

東京女子医科大学先端生命医科学研究所 (TWIns) / 循環器内科 松浦 勝久

多能性幹細胞由来心筋細胞を用いた再生医療、疾患機序解明および創薬スクリーニングに関する研究競争が世界規模で進められている。その一方で、より生体に近いヒト心筋組織構築への取り組みは、より効果的な再生医療の実現のみならず、動物実験による種差の限界を補完する新たな組織モデルとしての期待も大きい。我々は細胞シート工学と多能性幹細胞大量培養技術および組織内血管網付与技術を土台に、ヒト心筋組織構築に取り組んでいる。3次元浮遊攪拌懸濁バイオリアクターの開発により、多能性幹細胞からの心血管系細胞および心筋シートの量産が可能となった。心筋シートは移植においては、3次元組織化、心筋組織の成熟化および機能評価を可能にする。また心筋組織を構築する上での各構成細胞の特性などの知見の集積は、心臓そのものに対する我々の理解を深めるものである。

本講演では、我々の幹細胞を基盤とした心臓組織工学を紹介し、その発展性と今後の課題について議論する場としたい。

Y-1

左室補助人工心臓からの離脱のみならず左室駆出率が正常化に至った特発性拡張型心筋症の一例～心筋組織所見の経時的推移から病態を考える

北里大学医学部 循環器内科学¹⁾、心臓血管外科学²⁾

○池田 祐毅¹⁾、猪又 孝元¹⁾、北村 律²⁾、小坂橋 俊美¹⁾、飯田 祐一郎¹⁾、成毛 崇¹⁾、和泉 徹¹⁾、宮地 鑑²⁾、阿古 潤哉¹⁾

症例は、29歳男性。生来健康で、心疾患の家族歴なし。急性心不全により入院となった。左室駆出率は19%で、冠動脈疾患を含む除外診断にて特発性拡張型心筋症と診断した。静注強心薬を含む薬物療法を展開したが、低心拍出による臓器障害が進行し、2か月後に体外式左室補助人工心臓 (LVAD) を導入した。速やかに臓器障害から脱却し、β遮断薬をはじめ至適薬物治療が徹底された。徐々に左室収縮能は改善し、LVAD オフテストを経て、導入8ヶ月後に離脱した。発症12ヶ月後の外来管理では、NYHA 分類1度で、左室駆出率は60%とほぼ正常化した。

本例では、8ヶ月にわたるLVAD補助を含めた重症心不全管理の経過中に、心筋の組織学的検討を計3回施行した。LVAD導入時には、間質の線維化は比較的軽度であったが、心筋実質は著明な空胞変性と粗鬆化を認めた。この組織所見の傾向は、LVAD補助に伴い心収縮能が著明に改善した経過中でも維持されていた。

我々は、拡張型心筋症における左室逆りモデリングが、間質線維化と実質傷害度のバランスにより規定されると報告した。経時的な心筋組織所見から、極めて特異な経過を辿った本例の病態解釈が可能であった。

Y-2

敗血症後の短期間に心筋内に新規石灰化を来した維持透析患者の1例

聖マリアンナ医科大学 循環器内科¹⁾、腎臓高血圧内科²⁾、病理学³⁾

○木田 圭亮¹⁾、鈴木 規雄¹⁾、米山 喜平¹⁾、富永 直人²⁾、干川 晶弘³⁾、明石 嘉浩¹⁾

【症例】71歳、男性

【主訴】血圧低下 (他院より転院)

【現病歴】2012年9月中旬の胸部エックス線で異常陰影を指摘され、さらに10月初旬より透析時の収縮期血圧が60～80 mmHg程度のため、精査・加療目的で救急搬送となった。

【既往歴】49歳；脳出血、高血圧、66歳；脳出血、慢性腎臓病、70歳；血液透析導入

【入院後経過】入院時胸部XPとCTで左上・舌区に広範囲な浸潤影を認め、重症肺炎による敗血症性ショックと診断し、メロペネム (MEPM) とアジスロマイシン (AZM) の投与を開始した。第2病日より意識レベルが低下し、酸素化も悪化したため、挿管し人工呼吸器管理とした。喀痰培養と血液培養から *Klebsiella Pneumoniae* が検出され、*Klebsiella* 肺炎と診断し、第12病日に再び胸部単純CTを施行した。入院時には認めなかった高吸収域を心筋内に認めたため、心筋生検を施行し、von Kossa 染色陽性で石灰化を確認した。敗血症後の短期間に、心筋内に新規石灰化の出現を認めた維持透析患者の一例を経験したため、報告する。

Y-3

約5年間にわたり酵素補充療法を施行した Fabry 病に対して病理解剖を施行した1例

奈良県立医科大学 第一内科

○中野 知哉、尾上 健児、竹田 征治、川田 啓之、川上 利香、赤井 靖宏、上村 史朗、
坂口 泰弘、斎藤 能彦

症例は75歳男性、40歳頃から検診で蛋白尿が指摘され、56歳時に胸部レントゲン写真で心陰影の拡大と心電図検査でV3-5に巨大陰性T波を指摘された。心エコー検査で非閉塞性肥大型心筋症 (IVS/PWd 24/20mm) と診断され内服加療していた。67歳時に腎機能障害 (Scr 2.0mg/dl) と蛋白尿が認められ、69歳時には腎機能の増悪 (Scr 2.6mg/dl) を認められたため当科に入院した。左室心内膜心筋生検が施行され光顕像で心筋細胞の肥大と著明な空胞形成が認められ、電顕像でラメラ体の蓄積が多数認められた。血液検査で α -galactosidase Aの活性低下 (6.3nmol/hr/mg・protein) が確認されたため Fabry 病と診断され、酵素補充療法 (ERT) が開始された。経過中に2度の心不全増悪のため入院加療を行い、徐々に腎機能の増悪を認められたため73歳時に血液透析が導入された。ERT開始5年後の心エコー検査で左室肥大の軽度改善 (IVS/PWd 23/18mm) が認められた。75歳時に上部消化管出血と敗血症性を発症し治療の甲斐なく永眠され、家族の同意の上で病理解剖が施行された。今回、約5年間にわたり ERT を施行した Fabry 病に対して病理解剖しえた症例を経験したため、若干の考察を含めて報告する。

Y-4

巨細胞性心筋炎により急性左心機能低下をきたし体外式補助人工心臓装着にて救命した1例

国立循環器病研究センター 臨床検査部 臨床病理科¹⁾、移植部²⁾

○黒澤 毅文¹⁾、松本 学¹⁾、岡本 洋子¹⁾、橋村 宏美¹⁾、大郷 恵子¹⁾、松山 高明¹⁾、
池田 善彦¹⁾、植田 初江¹⁾、中谷 武嗣²⁾

【はじめに】巨細胞性心筋炎はしばしば劇症化し致死的となるため早期の組織診断から積極的治療が必要である。

【症例】26歳男性、生来健康であったが急速な心機能低下のため体外式補助人工心臓装着を行った。

【現病歴】20XX年7月感冒症状を自覚。近医受診後も改善せず、その後食欲不振、呼吸困難が出現した。1週間後、心筋炎を疑われ他院へ入院。大動脈バルーンパンピングと経皮的な心肺補助装置によっても血行動態維持困難であり、当センターへ転院。両心室補助人工心臓 (BiVAS) の適応となった。

【病理所見】BiVAS装着時に採取された心尖部心筋を病理学的に評価した。間質の高度の浮腫とともに心筋間に著明なリンパ球浸潤を認め、炎症細胞による心筋傷害も高度で凝固壊死も見られた。巨細胞も散見され、これらはCD68陽性で一部の小型の巨細胞はミオグロビン陽性を示した。好酸球も軽度浸潤していた。

【考察】巨細胞性心筋炎による劇症型心筋炎を発症し、血行動態を維持させるため積極的な人工補助循環が効を奏した。

Y-5

小児拘束型心筋症の病理組織所見

国立循環器病研究センター

○阿部 忠朗、津田 悦子、岩朝 徹、坂口 平馬、山田 修、白石 公、池田 善彦、植田 初江

【背景】小児拘束型心筋症 (RCM) は予後不良な疾患で、心臓移植以外に有効な治療法はない。RCM における心内膜心筋生検 (EMB) の病理組織像は、非特異的であるとされ報告は少ない。

【目的】RCM の EMB 病理組織像の特徴を明らかにする。

【方法】1976 年から 2011 年に当院で RCM と診断した症例のうち、右室 EMB を施行した 15 例 (男/女:8/7 例)、年齢 4 カ月 -13 歳 (中央値 3 歳) の病理組織像を検討した。RCM 診断年齢は、0-10 歳 (中央値 3 歳) であった。心筋細胞径 (D) は、縦断面の心筋細胞で核が存在する部分の短径 10 個の平均を体表面積で除した。心内膜厚 (Th) は、内膜面から垂直に計測した 3 カ所の平均とした。心内膜下弾性線維数 (El) は、Elastica van Gieson 染色標本で内膜下の弾性線維の本数を数えた。間質性線維化 (Fib) は、Masson Trichrome 染色標本をビューイングソフトで線維化とそれ以外の部分で色分けし、線維化の面積率を算出した。D、Th、El、Fib を計測し、EMB 年齢との関係についてみた。EMB 年齢を 5 歳未満の年少群 (9 例) と 5 歳以上の年長群 (6 例) に分け比較検討した。

【結果】錯綜配列は 8 例 (53%)、筋原線維変性・融解は 5 例 (33%) にみられた。各中央値 (範囲) は、D: 15.2 (6.9-40.8) $\mu\text{m}/\text{m}^2$ 、Th: 72.5 (17.0-258) μm 、El: 5 (2-12) 本、F: 30.8 (17.9-46.8)% であった。年齢による比較では、年少群は年長群に比べ、Th が厚く ($p=0.035$)、D は大きい ($p=0.043$) 傾向があった。

【結語】RCM 全例に心筋細胞の肥大、間質の線維化、心内膜の肥厚がみられ、年少群で心内膜が厚く、細胞が大きい傾向があった。

Y-6

たこつぼ心筋症における心筋浮腫と壁運動回復の関連に関する検討

千葉大学大学院医学研究院循環器内科学¹⁾

千葉県救急医療センター循環器治療科²⁾

○加藤 賢¹⁾、酒井 芳昭²⁾、石橋 巖²⁾、小林 欣夫¹⁾

背景：たこつぼ心筋症は、冠動脈病変がないにも関わらず、一過性の左室心尖部を中心とした壁運動異常を呈する疾患である。しかしながら壁運動の回復過程に関する検討はあまりない。

方法：2007 年 1 月から 2012 年 10 月に当院に入院したたこつぼ心筋症患者 27 例を対象とし、急性期の組織学的変化を観察するために心臓造影 MRI 検査を施行した。7 日以内に壁運動が完全に回復した群 (早期回復群) と、8 日目以降も壁運動異常が残存した群 (非早期回復群) に分け、急性期の心筋浮腫との関連を検討した。心筋浮腫は心臓 MRI 検査の T2 強調画像における高信号と定義した。

結果：早期回復群が 9 例、非早期回復群が 18 例であった。両群間の患者背景、心電図所見、血液検査所見に有意差はなかった。心臓 MRI における壁運動異常部位に一致した心筋浮腫像の出現率は非早期回復群で有意に高かった (56% vs. 100%, $p<0.05$)。

結論：たこつぼ心筋症患者において、急性期の心筋浮腫の有無が壁運動の回復の早さと関連している可能性が示唆された。

Y-7

電子顕微鏡を用いた早期の拡張型心筋症における心筋細胞障害の検出： 予後予測における心臓 MRI 遅延造影との比較

日本医科大学 内科学 循環器内科学¹⁾、形態解析共同研究施設²⁾、放射線科³⁾

○齋藤 恒徳¹⁾、浅井 邦也¹⁾、佐藤 茂²⁾、天野 康雄³⁾、高野 仁司¹⁾、水野 杏一¹⁾、清水 渉¹⁾

【背景】拡張型心筋症に対する MRI のガドリニウム遅延造影 (LGE) は線維化を反映しており予後判定に有用であることが報告されているが、ごく早期の DCM では LGE が認められないことも多い。

【方法】初発の心不全を発症し、心臓 MRI および左室心筋生検を施行した DCM 患者 63 例 (54±14 歳) の心筋生検標本を観察した。心不全急性期の臨床所見と併せ、予後に関する因子を探索した。

【結果】観察期間 1.60 年の心不全再発 13 例 (21%) であった。LGE は 25 例 (40%) に認めた。心筋細胞の変性を示す筋原線維の変性は 44 例 (70%) に、心筋のオートファジー空胞を 26 例 (41%) に認めた。Log-rank 検定により LGE の有無による 3 年無イベント生存率は 70.6±7.7 vs. 76.7±7.7% (P=0.324)、筋原線維の有無による 3 年無イベント生存率は 66.7±8.2 vs. 92.9±6.9% (P=0.040)、筋原線維の変性箇所にオートファジーを伴うものと伴わないものとは 94.3±5.5 vs. 35.5±12.2% (P<0.001) であった。

【結論】電子顕微鏡による心筋細胞の評価は早期の DCM の予後判定に有用である。DCM における心筋細胞変性は線維化より早期に認められる。今後の DCM 治療に向けて心筋細胞自体の評価を行うことが肝要である。

Y-8

低酸素誘導転写因子により誘導される血管新生は、心筋炎後の心機能を改善させる

東京大学 循環器内科¹⁾、先端臨床医学開発講座²⁾

東京医科歯科大学循環器内科³⁾

○多田 祐子¹⁾、鈴木 淳一²⁾、磯部 光章³⁾、小室 一成¹⁾

心筋炎による心機能障害の機序は、十分に解明されていない。心筋炎における血管新生の意義は不明であるが、炎症をもたらす組織低酸素は、心機能悪化の一因である可能性がある。Prolyl hydroxylase domain-containing protein (PHD) の阻害は、低酸素誘導転写因子 (HIF) を安定化させることにより、血管新生を促進する作用を持つ。私たちは、マウスの実験的自己免疫性心筋炎 (EAM) モデルにおいて、PHD 阻害剤である TM6008 が、血管新生を促進し、心機能に影響を与えるか検討した。オスの BALB/c マウスに、合成 α ミオシン重鎖ペプチドを用いて、心筋炎を誘導した。治療群に TM6008、対照群に溶媒のみを連日経口投与した。結果、TM6008 は、心筋炎の重症度を変化させなかったが、心機能を有意に改善させた。CD31 陽性の血管数は、TM6008 投与群で有意に上昇した。TM6008 により、HIF-1 α , HIF2- α , 血管内皮細胞増殖因子の発現が亢進した。PHD による HIF の活性化は、血管新生によって心筋炎後の心機能を改善させうると考えられた。

Y-9

心筋細胞核クロマチン形態は拡張型心筋症患者の予後不良予測因子となりうる

大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学¹⁾

国立循環器病研究センター臨床病理科²⁾

○神崎 万智子¹⁾、朝野 仁裕¹⁾、坂田 泰史¹⁾、小室 一成¹⁾、植田 初江²⁾

【背景】拡張型心筋症 (DCM) における病理学的所見と心筋可塑性及び予後との関連は、未だ確立されたものはない。今回我々は心筋細胞核クロマチン形態に着目し、新たな評価法の検討を行った。

【方法】2009年4月から2012年3月まで当院で右室心筋生検を施行した NYHA II 度以上かつ LVEF35%以下の DCM 患者 46 名を対象とし、心筋標本を電子顕微鏡を用いて観察した。心筋細胞核クロマチン形態と心筋生検 12 か月以内のイベント (左室補助人工心臓装着または心臓死) の関連を解析した。

【結果】核膜周囲及び核内クロマチン形態が ‘convoluted and heavily condensed chromatin’ を呈した 8 例全例で、イベントが発生した。また他 38 例において、クロマチン分布を自動デジタル解析を行った結果、核内及び核膜周囲の condensed chromatin 面積率が小さい症例において、イベントが有意に発生していた ($p < 0.01$)。

【結語】心筋細胞核クロマチン形態は、DCM 患者の予後不良予測因子となりうる。

Y-10

拡張型心筋症における筋線維芽細胞の臨床的意義に関する考察

岐阜大学大学院医学系研究科循環病態学

○岡田 英志、竹村 元三、金森 寛充、渡邊 崇量、森下 健太郎、辻本 晃子、服部 有博、西垣 和彦、湊口 信也

線維化心において筋線維芽細胞は細胞外基質のリモデリングに関与しており、心筋梗塞後の梗塞部位で筋線維芽細胞が増加することは知られている。しかし、拡張型心筋症 (DCM) における筋線維芽細胞の意義についてはいまだ不明である。本研究では、2009年1月～2013年8月の期間に当院で DCM と診断された 43 例の左室心筋生検標本を使用し筋線維芽細胞の臨床的意義について考察した。線維化部位に α -Smooth Muscle Actin (α SMA) 陽性の筋線維芽細胞と考えられる集簇を 23 例に認められた。集簇を有する群と無い群の間に年齢 (有: 57.7 ± 14.5 、無: 59.4 ± 12.6)、男女比 (有: 男 14 女 9、無: 男 13 女 7) は有意差を認めなかった。これら集簇を有する群と集簇を認めない群で心機能を比較検討したところ、集簇を有する群において LV peak wall stress (有: 164.1 ± 46.6 、無: 198.7 ± 44.8 $p < 0.05$)、LV end-systolic meridional wall stress (有: 96.5 ± 37.6 、無: 120.3 ± 38.3 $p < 0.05$) が有意に軽減しており、また EF (有: 40.9 ± 8.8 、無: 32.8 ± 9.5 $p < 0.05$) も有意に高かった。これらの結果は DCM において、筋線維芽細胞の集簇が心室の壁ストレスの軽減によりリモデリングを抑制し、心機能の代償機構として働いていることを示唆している。

Y-11

冠動脈疾患患者の epicardial adipose tissue (EAT) における M1 マクロファージ発現と MDCT 指標の関連

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 循環器内科¹⁾

桜橋渡辺病院 心臓・血管センター画像診断科²⁾、心臓・血管センター 心臓血管外科³⁾

○時岡 浩二¹⁾、中村 一文¹⁾、小山 靖史²⁾、三浦 綾¹⁾、三好 亨¹⁾、森田 宏¹⁾、伊藤 浩¹⁾、
吉龍 正雄³⁾、正井 崇史³⁾

目的：EAT は炎症性メディエータの起源であり、その増多は冠動脈疾患 (CAD) のリスクと近年報告されている。CAD 患者の EAT において M1 マクロファージの浸潤を non-CAD 患者と比較検討し、さらに MDCT 指標との関連を検討した。

方法：心臓手術前に MDCT を施行した 28 症例 (CAD 群 n=9 , non-CAD 群 n=19) において、心臓周囲などの脂肪を採取し、免疫染色 (CD68, CD11c) を行った。MDCT は、Agatston スコアなど評価した。

結果：CAD 群の EAT において CD11c 陽性 (M1) マクロファージは non-CAD 群より有意に多かつ (P=0.02)。EAT の M1 マクロファージ数は冠動脈石灰化指標の Agatston スコアと重症度指標の Genisini score と正の相関を示した (r=0.45,r=0.49)。

考察：CAD において EAT の M1 マクロファージは増加しており、MDCT の動脈硬化指標と相関していた。EAT における M1 マクロファージ浸潤は冠動脈硬化の増悪因子である。

Y-12

左室収縮機能低下症例における心筋 mTOR 活性の上昇は、心イベントの発生を予測する

札幌医科大学 循環器・腎臓・代謝内分泌内科学講座

○矢野 俊之、下重 晋也、望月 敦史、村中 敦子、湯田 聡、橋本 暁佳、三木 隆幸、
土橋 和文、三浦 哲嗣

<背景> マウスを用いた心不全モデルにおいて mTOR 活性の抑制が左室機能低下を軽減することが報告された。臨床例において、mTOR の心不全の病態形成への関与は明らかにされていない。

<方法> 2006 年から現在まで心筋生検を施行した左室収縮機能低下例を対象とした (33 例)。Ribosomal protein S6 (S6) のリン酸化抗体による免疫染色を行い、画像解析を用いて定量化し、mTOR 活性の指標とした。

<結果> S6 のリン酸化は、心筋細胞のみならず、血管内皮細胞、線維芽細胞及び脂肪細胞に検出された。S6 のリン酸化を指標とした mTOR 活性レベルは、血清 BNP 値や左室駆出率とは有意な相関はなかったが、心筋線維化率と正相関した (r = 0.403, p = 0.02)。また、心イベント発生群(心不全、不整脈による入院及び死亡)において mTOR 活性レベルが約 2.5 倍に上昇していた。

<結論> 心筋 mTOR 活性の上昇が、左室収縮機能低下症例における心イベント発生を予測する可能性が示唆された。

O-1

著明な心機能障害を呈した抗ミトコンドリア抗体陽性多発筋炎の一例

名古屋大学医学部附属病院

○深谷 兼次、奥村 貴裕、澤村 昭典、清水 真也、森本 竜太、坂東 泰子、室原 豊明

症例は48歳男性。2010年、近医にて心機能低下を指摘されたが、MDCTおよび心エコーにて特発性心筋症と診断され、ARBおよびβ遮断薬が導入された。2011年頃より徐々に進行する両上肢の筋力低下を認め、2013年3月当院神経内科を受診した。CKは1244 IU/Lと高値であり、抗ミトコンドリア抗体は陽性を示した。左上腕二頭筋からの筋生検で炎症性変化を認め、抗ミトコンドリア抗体関連多発筋炎と診断された。心臓超音波検査では高度な左室収縮障害(LVEF: 34.3%)および壁の菲薄化を認め、心臓MRIでは左室全周性に心内膜下および中層に遅延造影効果を認めた。心筋生検では軽度の慢性炎症細胞浸潤と間質の増加を認め、心筋炎後の変化に矛盾しない所見であった。5月7日からプレドニゾロン内服を60 mg/日より開始し、CKおよび抗ミトコンドリア抗体値は正常化した。しかしながら心機能は改善を認めず(LVEF: 26.8%)、頻回の心房および心室頻拍を認めた。これまで抗ミトコンドリア抗体関連多発筋炎による心筋障害合併の報告は少ない。文献的考察加え、報告する。

O-2

骨格筋生検病理が診断に有用であった小児ミトコンドリア関連心筋症の2例

北海道大学大学院小児科学講座

○武田 充人、山澤 弘州、武井 黄太、古川 卓朗、泉 岳、阿部 二郎

【背景】ミトコンドリア心筋症は表現形が多彩で心筋病理でも診断に苦慮する。今回、骨格筋病理が診断に有用であったミトコンドリア関連心筋症の2例を経験した。

【症例】

①13歳男児。4歳時に軽度筋力低下を認め、10歳時心スクリーニングで左室心筋緻密化障害の診断となった。骨格筋生検像で脂肪蓄積性ミオパチーとCOX活性染色の低下を認めていた。本例はTAZ遺伝子異常によるミトコンドリア機能異常による心筋症と判明した。

②10歳男児。学校健診で心電図異常を指摘、心エコーでHCMと診断された。軽度筋力低下および髄液乳酸・ピルビン酸高値を認め、骨格筋生検でRRF、呼吸鎖酵素活性でComplex IV活性の低下を認め、ミトコンドリア異常症と診断した。

【考察】ミトコンドリア異常に伴う心筋症の多くは骨格筋のミトコンドリア異常を伴う。骨格筋生検はミトコンドリア疾患の鑑別に重要な病理、生化学、遺伝子検査が可能であり、心筋症鑑別において有用である。

【結語】骨格筋生検はミトコンドリア心筋症疑い例において考慮すべきである。

O-3

突然死をきたした Respiratory syncytial ウイルス (RSV) 性細気管支炎の 2歳女児例

多摩北部医療センター 検査科¹⁾、小児科²⁾

霞が関ビル診療所 内科³⁾

○伊藤 雄二¹⁾、岡田 夢¹⁾、小保内 俊雅²⁾、大川 眞一郎³⁾

症例 :2 歳女児 (双胎第一児)

4 日前より双胎の弟とともに 39 度の発熱、咳嗽、鼻汁が出現した。弟が気管支肺炎と診断され当院へ入院となった。本児は自宅安静を指示されていたが、RSV 性細気管支炎を疑われ同時に入院となった。

入院後の検査所見では、RSV 迅速抗原陽性以外には炎症反応上昇もなく、Spo2 98%と低下は見られなかった。入院後も発熱は持続していた。夜間、看護師が訪室した際には通常に会話可能であったが、40 分後に心肺停止で発見された。

病理解剖所見では両肺の細気管支炎、下葉の一部に気管支肺炎が認められた。心重量は 58 g。肉眼的に異常を認めなかった。

組織所見では、心筋に限局性の炎症性細胞浸潤が見られた。刺激伝導系には著変を認めなかった。RSV は 1 歳までに 50 ~ 70% の新生児が罹患し、その 1/3 が下気道疾患を起こし、肺炎などの原因にもなる。稀に無呼吸、RSV 脳症による突然死が報告されている。本例では細気管支炎の経過中に死亡し、病理解剖にて心筋に局所的な炎症所見を認めた。RSV による突然死の原因として心筋病変も考慮する必要があると考えられる。

O-4

若年性多発大動脈瘤を呈する原発性免疫不全症候群の 1 例

三重大学大学院 循環器・腎臓内科学¹⁾、修復再生病理学²⁾、胸部心臓血管外科学³⁾、

臨床心血管病解剖学⁴⁾、血液・腫瘍内科学⁵⁾、小児科学⁶⁾

○谷村宗義¹⁾、土肥薫¹⁾、今中 - 吉田恭子²⁾、佐藤雄一¹⁾、杉浦英美喜¹⁾、中嶋寛¹⁾、

谷口正弥¹⁾、金光真治³⁾、中村真潮⁴⁾、榎屋正浩⁵⁾、平山雅浩⁶⁾、吉田利通²⁾、伊藤正明¹⁾

症例は 42 歳男性。幼少時より慢性皮膚粘膜カンジダ感染やヘルペスウイルス感染などを繰り返し、特発性 CD4 陽性 T 細胞減少症と診断され通院していた。28 歳時に腹部大動脈瘤、36 歳と 38 歳時に両側総腸骨動脈瘤の手術加療を受けた。さらに今回、紡錘型で最大短軸径 48mm の上行大動脈瘤とそれによる重症大動脈弁逆流症、およびうつ血性心不全を来したため、2013 年 3 月に Bentall 手術が施行された。上行大動脈瘤の切除標本では、通常の大動脈瘤同様に中膜構造の破壊が認められ、さらに中膜と外膜の一部にリンパ球の集簇が散見された。一方、今回、原発性免疫不全症候群の精査で、STAT1 の遺伝子変異 (hetero c.820C>T Missense p.Arg274Trp) が発見された。近年の研究で、この変異は機能獲得型変異であり、慢性皮膚粘膜カンジダ症や自己免疫異常を呈することが報告されている。大動脈瘤を呈するという報告はない。大動脈炎および大動脈瘤と STAT1 異常の関連について若干の考察を交えて報告する。

O-5

ラミン遺伝子関連心筋症の家族内発生が疑われた家系の発端者に対して施行した右室心筋生検

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 循環病態制御内科学¹⁾、分子生理学²⁾

○石松 卓¹⁾、河野 浩章¹⁾、荒川 修司¹⁾、土居 寿志¹⁾、深江 学芸¹⁾、武野 正義¹⁾、
小出 優史¹⁾、前村 浩二¹⁾、蒔田 直昌²⁾

症例:57歳女性。家族歴:父親がペースメーカー (PM) 植込み後に59歳で突然死、同胞 (長姉、次姉) が心房細動、完全房室ブロックに対してPM植込み。現病歴:高血圧で近医通院中、2004年に心房細動、2008年に房室接合部調律 (HR: 43/分) を認めるも精査なし。2010年に突然の失神を認めるが、その後は無症状。最近、姉2人がPM植込み術を施行されたこともあり、徐脈の精査目的に当科へ紹介入院。心臓電気生理検査では心房静止、房室接合部調律 (HH: 1626ms、HV: 45ms) を認めた。心臓造影MRIでは心基部下壁に遅延造影あり。心カテ検査では、冠動脈正常で左室造影にて全周性に軽度壁運動低下を認め右室心筋生検を施行した。病理所見では、心筋細胞の軽度萎縮と核の変形を認めた。その後、本人と息子の2人にラミン A/C 遺伝子 (<I>LMNA</I>) 変異 IVS1+1G>A (エクソン1直後のエクソン・イントロン接合部) が同定された。以上、ラミン遺伝子関連心筋症を経験したので報告する。

O-6

周産期心筋症による重症心不全で補助人工心臓を導入した症例の心臓病理

自治医科大学 内科学講座循環器内科学部門¹⁾、心臓血管外科学部門²⁾

○江口 和男¹⁾、岩田 友彦¹⁾、佐藤 弘隆²⁾、永井 道明¹⁾、西村 芳興¹⁾、
川人 宏次²⁾、苅尾 七臣¹⁾

症例は27歳女性。生来健康で、2013年6月中旬に第一子を出産。妊娠、分娩経過に問題なく、1か月健診も異常を認めなかった。8月中旬より湿性咳嗽が出現し、感冒として投薬されていたが、労作時および夜間の呼吸困難、頻脈、気分不良などが増悪したため、9/5に同院再診。心拍数170bpm、エコー上EF<30%であり、意識混濁も伴ったため、同日当院に搬送された。発熱、CRPやCPK-MBの上昇、ECG上のST変化がなく、急性心筋炎よりも周産期心筋症が疑われた。当院到着後、心カテを施行、冠動脈異常なく、左室造影でびまん性の壁運動低下 (EF20%) がみられた。IABPとPCPSを装着し、ICU管理とした。しかし、以後も心拍数160-170bpmが持続し、血圧は80mmHg程度であったため、9/9に補助人工心臓を導入した。術中に左室心尖部および右心耳の切片を採取し病理学的検索を行った。光顕では心筋炎という所見であったが、周産期心筋症の病態解明の手がかりとなる所見が得られたかどうか詳細に検討する。

O-7

ヒト心筋生検剖検標本の定量的 RT-PCR を用いた遺伝子発現の検討

新潟大学大学院医歯学総合研究科 循環器内科¹⁾、分子細胞医学専攻 細胞機能²⁾

○埜 晴雄¹⁾、林 由香¹⁾、柏村 健¹⁾、焦 爽¹⁾、大野 由香子¹⁾、萱森 裕美¹⁾、小幡 裕明¹⁾、
南野 徹¹⁾、長谷川 剛²⁾

(背景) 心筋生検での免疫組織科学的解析は有用な方法であるが、適切な抗体が必須であり、また定量的解析は困難である。

(目的) 心筋生検、剖検標本からえられた標本の遺伝子発現を免疫染色と比較検討し、その有用性を検討した。

(方法) 心筋生検標本 66 例、剖検標本 6 例に対し、免疫関連蛋白の遺伝子発現 (CD68、CD45、MCP-1、IL-8 など) および TITIN、CAMKII δ などの isoform の遺伝子発現を定量的 RT-PCR で調べた。また、心筋生検標本 20 例について免疫染色 (CD68、CD45、CD163 など) を行い、その単位面積あたりの陽性細胞の数を調べ、遺伝子発現と比較した。さらに心筋炎 (n=9) と非心筋炎 (n=63) と診断された群にわけてその遺伝子発現を検討した。

(結果) 免疫染色で求めた単位あたりの陽性細胞数と定量的 RT-PCR は良好な相関が見られた。心筋炎群では非心筋炎群に比し、MCP-1、IL-8 の発現が有意に高く、TITIN N2BA、CAMKII δ 2 のアイソフォームが有意に高かった。(総括) 適切な抗体のない場合や正確な定量性が必要なアイソフォーム発現量解析には、心筋生検標本からの定量的 RT-PCR による遺伝子発現解析は有用な方法と考えられた。

O-8

ウイルス性心筋炎における CD69 の役割についての検討

山口大学医学部地域医療推進学講座¹⁾

山口大学大学院医学系研究科ゲノム・機能分子解析学²⁾

○中村 浩士¹⁾、長谷川 明洋²⁾、白井 陸訓²⁾

【背景】 CD69 分子は c-type lectin ファミリーに属する II 型の膜分子で、早期活性化マーカー分子としてリンパ球の活性化の指標として広く用いられている。機能の詳細はこれまであまり明らかにされていないが、炎症局所に浸潤する炎症細胞のほとんどが CD69 を発現していることから、さまざまな炎症反応の誘導・維持に重要な役割を果たしていると考えられる。

【目的・方法】 そこでウイルス性心筋炎における CD69 の役割を検討する目的で、CD69 欠損マウスに coxsackievirus B3 ウイルスを腹腔内摂取してウイルス性心筋炎を作成し、組織学的検討を行った。

【結果】 ウイルス接種後 2 週間における死亡率は 50% であった。炎症性細胞浸潤は筋間質や血管周囲に focal に集簇していた。大血管に於いては外膜側の浮腫と炎症性細胞浸潤を認めた。

【まとめ】 CD69 欠損マウスにおける心筋炎は血管周囲に特徴を認めた。

P-1

急性心筋炎における心筋生検の必要性和個人的に経験した好酸球性心筋炎 3 例の検討

京都山城総合医療センター

○堤 丈士、白波瀬 真子、赤羽目 聖史、富安 貴一郎

我々の施設では、年間に数例の心筋炎症例を経験する。重症化することも多く、心筋炎が疑われた時点で、早期に冠動脈疾患否定の造影を行い、禁忌がなければその際に全例左室生検を行っている。このことは、日本循環器病学会のガイドライン上、生検での炎症所見により心筋炎の確定診断となること、組織の炎症の程度と退院までの日数は、サンプリングエラーの問題はあるものの相関する印象であること、好酸球性心筋炎においては、ステロイド治療という選択肢も生まれるためである。逆に、生検に頼りすぎたため好酸球性心筋炎の診断がなかなかつかなかつた症例もあった。その反省を生かし、個人的に経験した 3 例の好酸球性心筋炎について文献的考察を含めて報告する。

P-2

心機能が正常に回復した劇症型心筋炎の 1 例

春回会 井上病院¹⁾、長崎大学病院循環器内科²⁾

○中山 史生¹⁾、土居 寿志²⁾、米倉 剛²⁾、武野 正義²⁾、恒任 章²⁾、小出 優史²⁾、池田 聡司²⁾、河野 浩章²⁾、前村 浩二²⁾

【症例】20 歳女性【主訴】労作時息切れと胸痛。【既往歴】特記事項なし。【家族歴】特記事項なし。【現病歴】1 週間前より発熱。労作時息切れと胸痛あり、近医受診。心電図では完全右脚ブロック、心エコーで全周性の壁運動低下による左室駆出率 (LVEF) が 50% と軽度低下し、CK 上昇もあることから、急性心筋炎疑われ長崎大学病院循環器内科に紹介入院。入院時、体温 37.3 度、血圧 91/42 mmHg、脈拍 86/分、不整。心音・呼吸音異常なし。血液検査では、白血球数 4900/mm³、CRP1.41 mg/dL、CK 808 IU/L、高感度トロポニン T 3.47 ng/mL、NTproBNP 2217 ng/mL。心臓カテーテル検査施行するも、冠動脈に異常なく、右心室心筋生検施行。翌日に LVEF 30% とさらに低下あり、カテコラミン大動脈バルーンパンピング施行するも持続性心室頻拍みられたため、経皮的肺補助装置装着。心筋生検ではリンパ球を主体とする高度の細胞浸潤と心筋細胞の変性もみられリンパ球性心筋炎との診断。免疫グロブリン療法に加え、ステロイドミニパルスを施行しステロイド内服治療に移行。その後徐々に改善し、心機能も正常に戻り、心臓造影MRI にも心筋傷害の所見なく、入院後 1 カ月で退院となった。退院後ステロイドを漸減し中止し、その後も順調に経過している。【考察】劇症型心筋炎のなかに、心筋生検でリンパ球の細胞浸潤が高度でも、ステロイド治療などで完全に回復する症例のあることが示唆された。

P-3

治療に難渋した若年者の心筋炎の一例

榊原記念病院 内科

○佐藤 彰彦、馬原 啓太郎、関 敦、桃原 哲也、吉川 勉、友池 仁暢

症例は34歳男性。既往に特記事項なし。

2013年4月13日頃から頭痛、悪寒などの感冒症状、38-39℃台の発熱を認めていた。4月15日に症状増悪傾向あり、呼吸困難も伴ったために近医を受診した。心電図にて広範囲のST上昇、血液検査にて心筋逸脱酵素の上昇があり、心筋炎が疑われ同日当院に救急搬送となった。当院搬送時バイタルサインは保たれていたが左室駆出率は20%台と明らかな低下を認め、その後時間単位で増悪し完全房室ブロック、心室頻拍などの不整脈を認めた。搬送同日に緊急でPCPS、IABP、一時ペーシングリード挿入し加療を開始しその際に右室心筋生検を施行した。その後ステロイドパルス、大量γグロブリン療法を併用し徐々に病状の改善を認め、補助循環から離脱しリハビリ施行後退院となった。

心筋生検結果では心筋組織に瀰漫性リンパ球浸潤を認めウイルス性心筋炎に矛盾しない所見であった。

今回若年男性の劇症型心筋炎例を経験したため若干の文献的考察をふまえ報告する。

P-4

化学療法後22年を経て心不全が顕性化した糖尿病患者の1例

奈良県立三室病院心臓血管センター循環器内科¹⁾

奈良県立医科大学第1内科²⁾

坂口クリニック³⁾

○岩間 一¹⁾、土手 揚子²⁾、尾上 健児²⁾、鈴木 恵¹⁾、内藤 雅起¹⁾、中井 健仁¹⁾、

坂口 泰弘³⁾、土肥 直文¹⁾、橋本 俊雄¹⁾

症例 57歳、女性。34歳時に近医で糖尿病を指摘されたが通院治療はしていなかった。35歳時に白血病を指摘され化学療法が施行され、治療後に心機能が低下していると指摘されていたが、心不全症状の自覚はなかった。57歳時に下腿浮腫と労作時の呼吸困難を自覚したので近医を再診したところ、糖尿病の悪化(HbA1c 9.4%)を指摘され当院へ紹介された。心エコー図でびまん性の左室壁運動低下とBNPの著明な上昇(1,461 pg/mL)を指摘され、急性非代償性心不全の治療を目的として入院した。利尿薬で浮腫が改善したので心臓カテーテル検査を施行した。冠動脈疾患の合併はなく、左室後壁より採取した心筋生検組織は、心内膜の高度な肥厚と巣状の間質繊維化を呈していた。同時期に施行したMIBG心筋シンチでは高度に心臓交感神経機能の低下しており、特に心尖部から下壁で集積低下が顕著であった。内服薬により心不全は安定化したので退院した。初診時より5ヶ月後にはBNP値が53pg/mLへ低下し、心エコー図でも左室壁運動は改善していた。

P-5

線維筋性異形成に特発性冠動脈解離を合併し突然死した産褥心筋症の一例

久留米大学病院 心臓・血管内科¹⁾、高度救命救急センター²⁾

○野原 正一郎¹⁾、大場 豊治¹⁾、高橋 甚彌¹⁾、馬渡 一寿¹⁾、杉 雄介¹⁾、佐藤 晃²⁾、
安川 秀雄¹⁾、甲斐 久史¹⁾、福本 義弘¹⁾

症例は34歳、女性。これまで心疾患の指摘はなく、第1子出産時も正常分娩であった。今回、妊娠高血圧症の診断で当院産婦人科に入院となり、翌日に第2子を経膈分娩。出産直後より呼吸状態の悪化を認め、胸部レントゲン写真で肺うっ血、心拡大を、心エコー図検査でEF:30%後半と左室機能不全を呈しており、産褥心筋症を基礎としたうっ血心不全の診断となる。同日よりドブタミン、フロセミド持続静注を開始し、良好な利尿反応が得られ、呼吸状態は改善傾向となったが、第6病日16時37分、看護師が病棟モニターでSpO2低下を確認、訪室時は心肺停止状態であった。直ちにCPRを開始し、気管内挿管、及びIABP、PCPS補助下に全身管理を行ったが、心拍再開には至らず、第11病日に永眠された。剖検では冠動脈内膜の線維筋性肥厚、及び左冠動脈主幹部～前下行枝に解離所見と血栓像を認めた。産褥心筋症の経過中に突然死を来した症例で、原因として線維筋性異形成に伴う冠動脈解離が考えられた一例を経験したため報告する。

P-6

心筋生検のみから診断しえた心アミロイドーシスの一例

日本大学医学部 内科学系循環器内科学分野¹⁾、病理病態学系病理学分野²⁾、医学研究支援部門³⁾
東京女子医科大学八千代医療センター病理診断科⁴⁾

○遠山 一人¹⁾、大矢 俊之¹⁾、加藤 真帆¹⁾、平山 篤志¹⁾、山田 勉²⁾、杉谷 雅彦²⁾、
地家 豊治³⁾、河村 俊治⁴⁾

【症例】79歳女性。【主訴】下腿浮腫、労作時呼吸困難。【既往歴】高血圧症、心房細動。
【現病歴】入院9日前頃から、下腿浮腫と労作時の息切れを自覚した。前医にて、胸部X線上、肺うっ血と胸水貯留を認め、当院紹介受診、心不全の疑いで入院となった。
【入院後経過】心臓核医学検査で心筋虚血陰性、冠動脈造影上で有意狭窄を認めず、心臓MRI上で非対称性中隔肥厚を認めた。経胸壁エコー上で granular sparkling を伴わない非対称性中隔肥厚を認めた。心筋生検で明らかな錯綜配列は認めず、DFS染色にて心筋細胞間にアミロイド沈着を認めた。免疫染色上で、 κ 、 λ 、およびAmyloid A、Amyloid Pは陰性であり亜分類の同定は、困難であった。血清学的検査から、アミロイド蛋白は正常上限、2次性アミロイドーシスの基礎疾患を認めず、monoclonal M蛋白は陰性であった。このことから、心筋生検の所見のみから老人性TTRアミロイドーシスと診断した。現在は、膠原病内科にて継続加療中である。

P-7

空胞変性を呈する左室機能不全の3例

新潟大学大学院医歯学総合研究科循環器内科学

○萱森 裕美、柏村 健、渡邊 達、小幡 裕明、埴 晴雄、南野 徹

心内膜心筋生検での空胞変性所見がきっかけで Fabry 病と診断される症例が増えている。一方、空胞変性を呈しながら、Fabry 病ではない症例を経験するが、そのような症例の頻度と臨床像についてはよく知られていない。

2012年4月から2013年3月の1年間で、原因不明の左室機能低下あるいは左室肥大のために心内膜心筋生検を施行した18症例について、3例に粗大な空胞変性が認められた。いずれも男性で、このうち1例は Fabry 病であったが、他の2例は α -ガラクトシダーゼ活性が正常範囲内であり、他検査でも特異的な所見が得られなかった。Fabry 病ではほぼ全ての細胞に空胞変性やレース状変化がみられるのに対し、他の2例では変化に乏しい細胞も混在していた。

心筋細胞の空胞変性については、その原因や意義について不明な点が多く、文献的考察を交えて報告する。

P-8

ミオシン軽鎖をコードする遺伝子上に新規変異を認めた、拘束型心筋症と肥大型心筋症の overlap と考えられた小児心筋症の一例

北海道大学病院 小児科¹⁾、病理部²⁾

国立循環器病研究センター 小児科³⁾、病理部⁴⁾

東京女子医科大学心臓病センター 循環器小児科⁵⁾

○山澤 弘州¹⁾、武田 充人¹⁾、武井 黄太¹⁾、古川 卓朗¹⁾、泉 岳¹⁾、阿部 二郎¹⁾、畑中 佳奈子²⁾、佐々木 理³⁾、池田 善彦⁴⁾、稲井 慶⁵⁾、古谷 喜幸⁵⁾、島田 光世⁵⁾、中西 敏雄⁵⁾

【背景】各原発性心筋症は均質な疾患群ではなく分類に苦慮することがある。

【症例】6歳時心電図異常を指摘。両心房拡大を認め、MRI 上収縮性心外膜炎は否定的、左室拡張末期圧 27mmHg で、生検では筋原繊維の変性、間質膠原線維の増生を認め、明らかな錯綜配列は認めなかった。拘束型心筋症 (RCM) と診断、10歳過ぎより BNP は 700 を超え、浮腫、倦怠感も出現し渡航移植を視野に入れた。しかし β 遮断薬を導入後、時間と共に症状消失、BNP も低下した。18歳時再精査施行。血行動態上拘束様だが心エコー、MRI 上、肥大型心筋症 (HCM) が疑われた。生検では錯綜配列は認めないが、軽度心筋細胞肥大、膠原線維増生を認めた。遺伝子解析ではミオシン軽鎖をコードする MYL2 上に新規変異を認めた。

【考察】最近小児 RCM の 1/3 が HCM との overlap 例と報告された。MYL2 は HCM と RCM の原因遺伝子であり、本変異が病因変異なら overlap 例で初となる。このことは HCM も RCM も一つのスペクトラムの疾患ではと推察させる。