

概要

平成28年度(第21回)
弘前大学医学部学術賞
特別賞受賞研究課題

急性心筋梗塞の予後改善に向けての取り組み:薬物療法, バイオマーカー, そして血管内イメージング

(Strategies to improve prognosis after acute myocardial infarction: Medication, biomarker, and intravascular imaging)

弘前大学大学院医学研究科心臓血管病先進治療学講座 准教授
樋熊拓未

はじめに

2025年, 団塊の世代が75歳以上の後期高齢者となり, 2200万人, 4人に1人が75歳以上という超高齢社会が到来すると推定されている。死因別死亡率を見ると, 1958年以降は, 上位3位が, 悪性新生物, 心疾患, 脳血管疾患となっているが, 現在の疾病全体に占める生活習慣病の割合について見ると, 死亡原因では6割, 医療費では3割を占めており, 国民の健康に対する大きな脅威となっている。健康高齢社会の形成に向けての対策が喫緊の課題であるが, 近年, 若年層を中心に生活習慣が急激に変化していること, また本邦における糖尿病患者数は年々増加の一途をたどっており, 急性冠症候群 (Acute coronary Syndrome: ACS) をはじめとする虚血性心疾患の罹患率は今度, 急激に上昇することが懸念されている。

ACSの病態は, 冠動脈の粥状動脈硬化病変を基盤とし, その粥状動脈硬化プラークの破綻に引き続く血栓形成により突然発症し, 突然死に至る場合もある。ACSに対する侵襲的再灌流治療法として経皮的冠動脈インターベンション (PCI) が広く普及し, 急性期の予後は改善してきた。再灌流療法は, 早期であればあるほど効果が大きく, 病気に関する啓蒙活動, 病病連携, 病診連携が重要である¹⁾。

急性心筋梗塞例における薬物療法の比較検討とバイオマーカーによる予後予測

急性心筋梗塞 (AMI) 治療の原則は, 閉塞した冠動脈の血流を経皮的冠動脈インターベンション (PCI) などにより早期に再開させる再灌流療法である。早期再灌流療法施行にもかかわらず, 治療後の死亡, 再心筋梗塞, 再血行再建術などの心血管イベントは高率に発生し, これらイベントを抑制すること (二次予防) がAMI後の予後改善のために重要である。

AMI後の左室リモデリングは左室機能低下や予後悪化に関連するため, その進行抑制が重要である。β遮断薬は左室リモデリング抑制効果を有するが, さらにAMI後の総死亡, 突然死, そして再心筋梗塞の予防において有効であることが欧米の大規模試験で証明された。しかしながら, これらの検討の多くは, 再灌流療法が施行される以前の検討であり, PCIによる早期再灌流療法施行例での静注β遮断薬の有効性については十分に検討されていなかった。我々は, 弘前大学に入院したAMI例を対象とし, 静注β遮断薬である塩酸ランジオロールを左室リモデリング抑制効果の検討を行った²⁾。コントロール群では, 左室拡張末期容量係数が半年間で有意に拡大した (P=0.02) のに比し, 塩酸ランジオロール群では, 半年間で有意な拡大を認めなかった (P=0.21)。また塩酸ランジオロール群では, 左室駆出率の有意な改善を

みとめた (P=0.01).

心房細動 (AF) は, AMI 例で最もよくみられる上室性不整脈であり, AMI の5-23%に合併する. AMI 急性期に合併する AF は左室機能に悪影響を及ぼし, 心筋虚血をさらに悪化させる可能性がある. AMI に合併する AF は入院死亡や長期死亡へ関連があるとの報告がある一方で, 独立した予後規定因子ではないとの報告もある. しかし, これらの報告の多くは再灌流療法以前や血栓溶解療法時代のものであり, primary PCI が全盛となった現在では AF の予後に与える影響はよくわかっていない. 我々は, 弘前大学に入院した AMI 例を対象とし, AF 合併の頻度, 予後を検討した³⁾. AF は, AMI 694例中, 89例 (12.8%) に認められた. AF 合併例は非合併例と比較し, 院内死亡率が高く (11.2% vs. 4.0%, P=0.009), 平均3.0±1.7年の観察期間においても, 総死亡率が高かった (30.3% vs 22.1%, P=0.004) が, 交絡因子で補正すると AF 合併は独立した予後規定因子ではなかった. Primary PCI による早期再灌流療法に加え, PCI 後の至適薬物療法が AF の影響を小さくしていると考えられた.

酸化 LDL とその受容体 LOX-1 (lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1) は脂質の蓄積と炎症, 血管壁細胞死, そしてプラークの不安定化に寄与する. LOX-1 の一部は可溶性 LOX-1 (sLOX-1) として遊離, 放出される. sLOX-1 の血中濃度は, 血管壁における LOX-1 の強い発現と亢進したプロテアーゼ活性を反映することにより, ACS では高値を示すことが報告され, その急性期での血中濃度上昇は, 心筋細胞傷害で遊離されるトロポニンよりも早い時期からみられ, ACS の超急性期の診断マーカーとなりうる可能性が示唆された. 弘前大学に入院した AMI 例を対象とし, 緊急時 sLOX-1 値を測定した⁴⁾. sLOX-1 値の中央値で2群に分けて予後を検討したが, AMI における sLOX-1 高値群は低値群と比較し有意に死亡率が高く, sLOX-1 値が長期死亡を規定する独立した因子であることを報告し, sLOX-1 が AMI 例における予後予測マーカーになりうることを見出した.

急性心筋梗塞例における急性期冠動脈プラークイメージング

ACS の発症機序は病理学的に①プラーク破裂 (Plaque rupture: PR), ②プラークびらん (Plaque erosion: PE), ③石灰化結節 (Calcified nodule: CN) の3つがあるとされている. 原因の多くは PR であり, PE がそれに続き, CN はまれである. 近年, 冠動脈血管内イメージングとして導入された光干渉断層画像法 (Optical coherence tomography: OCT) は, 10-15 μm の空間分解能を有し, 従来から使用されている血管内超音波 (Intravascular ultrasound: IVUS) と比較すると約10倍の解像度を有する. とくに血管内腔表面の描出に優れており, これまで剖検例を対象とした病理学的にしか行えなかった発症機序の検討が in vivo でも可能となった.

PCI を施行した AMI 例の責任病変部を OCT で観察すると, PR, PE, CN の頻度はそれぞれ64%, 27%, 8%であり, これまで剖検例でしか検討されなかったことが in vivo で初めて確認された⁵⁾. PE 例や CN 例は PR 例と比較し, 脂質プラークが少なかった. PE 例のプラークは偏心性が強く, CN 例はより広い石灰化角度を有していた. さらに PE 例では, PR 例と比較して再灌流療法の不成功指標である No-reflow 現象が少ないことを明らかにした.

AMI では最初の冠動脈造影で末梢まで造影される (造影良好) 例とされない (造影不良) 例があり, 造影不良例は予後不良である. これら2群での責任病変部のプラーク形態の質的量的相違を検討した⁶⁾. 造影不良群は OCT での脂質成分が有意に多く, IVUS でのプラーク断面積が有意に大きかった.

AMI 例における primary PCI において, STENT 留置前のルーチン血栓吸引療法は大規模多施設共同試験でその有効性が否定された. では STEMI 例において血栓吸引後も残存する血栓が PCI の効果に影響を与えるであろうか. STEMI 例の責任病変部の血栓量を OCT で計測し, 血栓量で3群に分けて治療結果を比較した⁷⁾. No-reflow は血栓量が最も多い群で有意に多く発生し, 最大 CK-MB 値も有意に高値であった. STEMI 例の血栓吸引後の残存血栓は心筋微小血管障害を助長し, 心筋傷害を大きくする. 既存の血栓吸引デバイスは血栓の吸引に限界があり, より有効な吸引デバイスやより強力な抗血小板療法

が必要であることがこの研究から示唆された。

おわりに

AMI 例に対する予後改善への取り組み, 特に弘前大学から世界に先駆けて報告した急性期冠動脈プラークイメージングの一連の研究により, AMI 例におけるプラーク形態と予後に関わる新たな知見が明らかとなり, AMI の予後改善に向けた新たな治療戦略が期待されている。

参考文献

- 1) Higuma T, Hanada H, Okumura K. Direct transfer, shorter onset-to-balloon time, and better clinical outcome in st-segment elevation myocardial infarction. *Circ J*. 2015;79:1897-9.
- 2) Hanada K, Higuma T, Nishizaki F, Sukekawa T, Yokota T, Yamada M, Saito S, Kushibiki M, Oikawa K, Abe N, Tomita H, Osanai T, Okumura K. Randomized study on the efficacy and safety of landiolol, an ultra-short-acting beta1-adrenergic blocker, in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Circ J*. 2012;76:439-45.
- 3) Tateyama S, Higuma T, Endo T, Shibutani S, Hanada K, Yokoyama H, Yamada M, Abe N, Sasaki S, Kimura M, Okumura K. Prognostic impact of atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction. *Journal of Arrhythmia*. 2014;30:460-5.
- 4) Higuma T, Abe N, Tateyama S, Endo T, Shibutani S, Yokoyama H, Hanada K, Yamada M, ey H, Hanada H, Osanai T, Kume N, Okumura K. Plasma soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 as a novel prognostic biomarker in patients with st-segment elevation acute myocardial infarction. *Circ J*. 2015;79:641-8.
- 5) Higuma T, Soeda T, Abe N, Yamada M, Yokoyama H, Shibutani S, Vergallo R, Minami Y, Ong DS, Lee H, Okumura K, Jang IK. A combined optical coherence tomography and intravascular ultrasound study on plaque rupture, plaque erosion, and calcified nodule in patients with st-segment elevation myocardial infarction: Incidence, morphologic characteristics, and outcomes after percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8:1166-76.
- 6) Higuma T, Soeda T, Yamada M, Yokota T, Yokoyama H, Nishizaki F, Xing L, Yamamoto E, Bryniarski K, Dai J, Lee H, Okumura K, Jang I. Coronary plaque characteristics associated with reduced timi (thrombolysis in myocardial infarction) flow grade in patients with st-segment-elevation myocardial infarction: A combined optical coherence tomography and intravascular ultrasound study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9.
- 7) Higuma T, Soeda T, Yamada M, Yokota T, Yokoyama H, Izumiyama K, Nishizaki F, Minami Y, Xing L, Yamamoto E, Lee H, Okumura K, Jang IK. Does residual thrombus after aspiration thrombectomy affect the outcome of primary pci in patients with st-segment elevation myocardial infarction? : An optical coherence tomography study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:2002-11.