

不安定狭心症の病態と治療戦略 — 特に虚血の流血中マーカーについて —

富田 喜文*

はじめに

不安定狭心症をはじめとする acute coronary syndrome の病態生理として、粥腫の破裂・崩壊から血栓が生じ急性の冠閉塞に至るという機序が提唱されているが、その前段階として、粥腫が増大し破綻の準備状態になっているということが予想される。

このような粥腫の性状については血管内視鏡や血管内超音波法などの新しい画像診断によりその詳細が明らかになってきた。一方で不安定狭心症では血液中の様々な活性分子が上昇することが報告されており、発症機序の各段階においてそれら分子の血中濃度の上昇がどの程度病態に関与しているか、あるいはそれが診断治療の指標になるか否かを検討することが重要である (図1)。

今回は、幾つかのマーカーのうち、特に不安定

狭心症から心筋梗塞などの心合併症を起こす指標としての troponin-T, あるいは幾つかの増殖因子のデータについて述べる。

先に述べたように不安定狭心症において血中に様々な物質が増加することが報告されているが、例えば凝固線溶系因子として fibrinopeptide A, tissue factor, PAI-1, TAT など、構造蛋白として troponin-T・I, さらにサイトカイン、接着分子などの増加が報告されている。また、不安定狭心症を炎症と関連づけて、CRP, amyloid A protein などの炎症性蛋白の上昇も報告されている。

このような種々の分子のうち、特に血中マーカーとして用いる場合には、次のような条件が必要である。すなわち臓器特異性、疾患特異性、重症度や予後との関連、測定の実現性などが高く、測定の time window (どのくらいの時間の幅で上昇するか) が広いことが重要である。

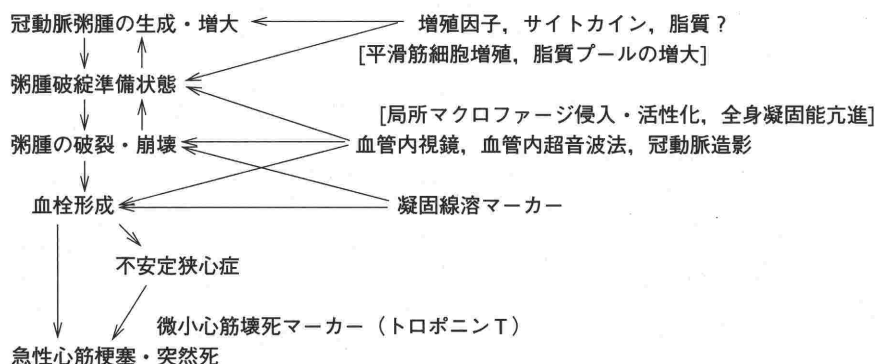


図1 Acute coronary syndrome の各段階における診断の可能性

*日本医科大学第一内科

不安定狭心症における血中 troponin-T

不安定狭心症における血中 troponin-T のデータを示す¹⁾。Troponin-T はすでに一般の臨床でも測定されており詳細は略すが、troponin complex の一部としてアクチンフィラメントについて収縮の調節に働いている。Troponin-T は構造蛋白に約94%、サイトゾールに約6%存在し、心筋梗塞の症例で血中濃度・時間曲線を見るとはっきりとした二峰性のカーブを作る。梗塞責任冠動脈再灌流と同時に、サイトゾールの成分が血中に流出し上昇し、発症後94時間ぐらいにかなり遅れて構造蛋白の部分が出て2つ目のピークを作るとされている²⁾。

今回、血中 troponin-T の測定を行った対象は、48時間以内の胸痛発作を有してCCUに入室し、入室時EKGにて虚血性変化があるが、CPKが正常上限の2倍以上に上昇していない重症の不安定狭心症22例である。これらの症例はBraunwald分類Ⅲ群がほとんどでEKG上ST上昇は約半数に認めた。

血中 troponin-T の正常 cut-off 値を0.25 ng/mlとしたところ、22例中14例(65%)でtroponin-Tの上昇が認められた(図2)。今回心イベントの定義として死亡、AMIの発症、emergency PTCAとした。14例のtroponin-T上昇例中約2/3の症例で急性心イベントの発生を認めた。それに対してtroponin-Tの上昇を示さなかった8例では、い

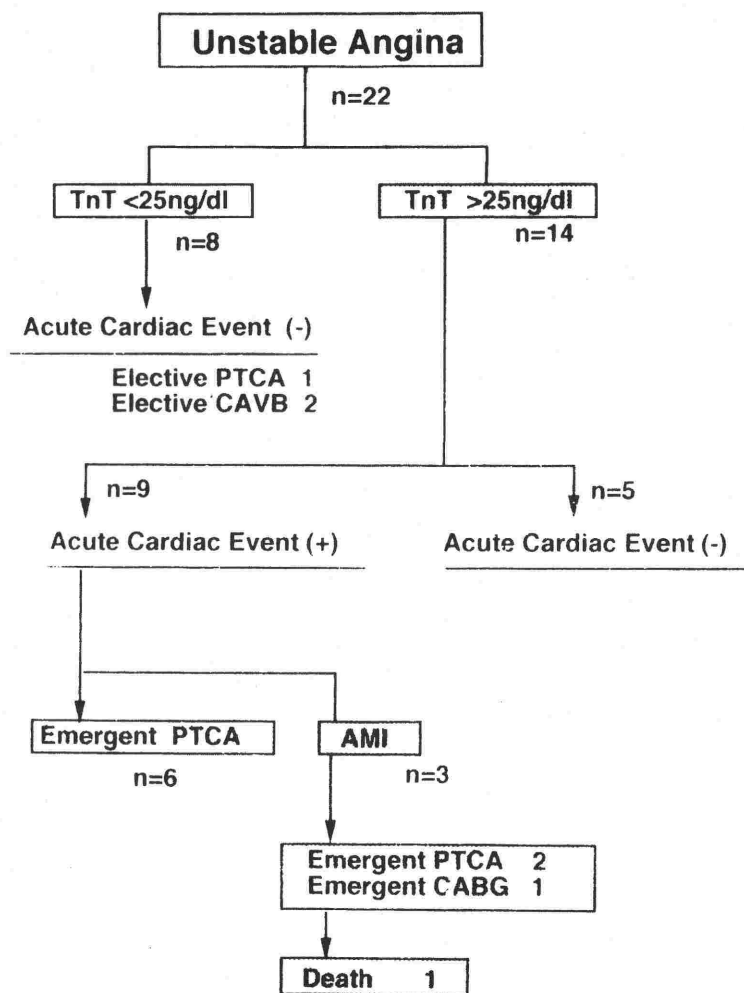


図2 不安定狭心症患者の入院時 troponin-T 値と短期予後との関連

れも急性のイベントはなく、定期的なインターベンションのみであった。

図3に典型的な症例を示す。不安定狭心症の診断にて入院後、硝酸薬とヘパリン、ジルチアゼムの経静脈投与を行ったが、120時間後に心筋梗塞を発症した。血中 troponin-T の値は持続した上昇が認められた。この症例は IABP や緊急 PTCA を施行したにも関わらず死亡した。一方、別の症例では、入院時に高値を示したが8時間後には低下した。この症例は硝酸薬、ヘパリンの静脈内投与により狭心症は安定化した。この症例は後に冠動脈造影を行い、有意冠狭窄がなく冠スバズムの関与が考えられた。

このように troponin の上昇は、持続上昇型と初期上昇型の2つのタイプに分けられ、初期上昇型に対して持続上昇型は予後の悪い症例が多く見ら

れた。

Troponin-T と他の血中マーカーである myosin light chain, CPK, MB などと比較すると血中 troponin-T 値では上昇の幅が広く、正常上限の12倍までの上昇が認められた(図4)。血中 myosin light chain の上昇は不安定狭心症例の18%と低い陽性率であったが特異性で見ると myosin light chain が約90%と最も高く、それに対して troponin-T は60%程度であった。

以上、不安定狭心症22例中14例に troponin-T の上昇を認め、またこの上昇例中2/3ほどに急性の心事故の発生を見た。上昇パターンでは持続上昇型に心事故が多く、特にこのような troponin-T の上昇が24時間以内に認められた場合には、抗凝固療法や冠インターベンションを考慮する必要があると考えられた。

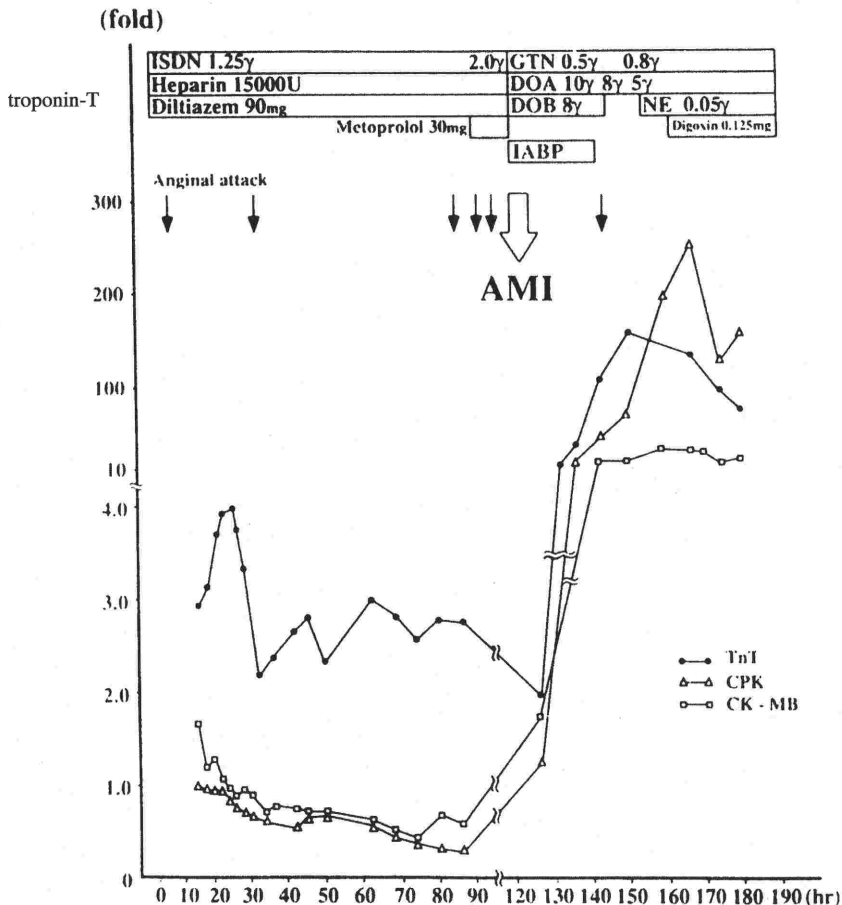


図3 血中 troponin-T の持続上昇を示し、急性心筋梗塞を発症した重症不安定狭心症の症例 (74歳女性)

最近スウェーデンで行われた FRISC study³⁾ という大規模試験について述べる。対象のうち、不安定狭心症患者は924例であった。この多くが安静時 EKG で ST 低下や T波の変化を含む重症例であった。

血中 troponin-T の値で層別し、心筋梗塞の発生と心臓死の頻度をみると、発症から140日後、160日後において、troponin-T の値により大きな差異が認められた。

このように入院時 troponin-T の値の高値なものは、心臓死または心筋梗塞の発症が約20%に認められたのに対して、troponin-T の陰性例では8%と低値を示した(表1)。以上より血中 troponin-T の測定は不安定狭心症の予後の予測マーカーと

して有用であると考える。

不安定狭心症における流血中増殖因子の測定⁴⁾

最近様々な増殖因子が報告されているが、特に FGF (fibroblast growth factor) は多彩な生物学的活性を有し、細胞の増殖作用、血管新生作用、あるいは組織の保護作用などが報告されている^{5,6)} (表2)。また FGF は血管新生療法として、側副血行を増やす治療にも実験的に用いられている。また、インターベンション後の再狭窄の予防のために FGF のアンチセンスオリゴを用いた研究なども行われている。このように FGF は特に血管との関連が深く、今回不安定狭心症患者の血中動態について測定を試みた。

測定の対象となったのはいずれも冠動脈有意狭窄を有する不安定狭心症32例、安定狭心症24例であり、健常対照52例においても測定を行った。測定方法は ELISA 法によった。

不安定狭心症と安定狭心症の両群間に平均冠動脈病変数や左室駆出率、高血圧、糖尿病の頻度、抗血小板薬の使用などに差はなかった。

図5左に basicFGF の測定結果、図5右に同時に測定した総 TGF-β1 の結果を示す。血中 FGF 値は不安定狭心症患者では対照群に比して有意上

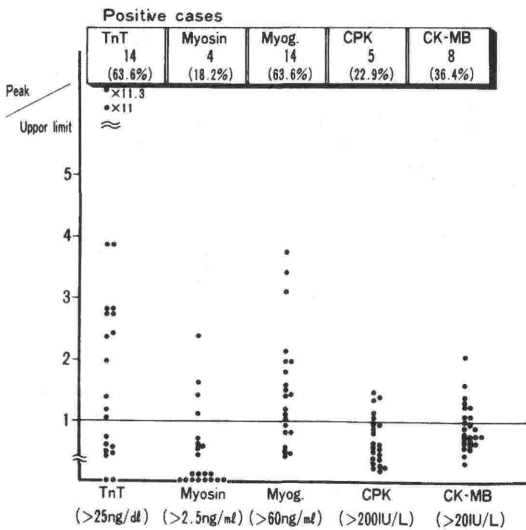


図4 不安定狭心症における各血中マーカー上昇の差異

表2 FGF の生理活性

- 細胞増殖作用……線維芽細胞, 培養心筋細胞, 血管内皮細胞, 平滑筋細胞
- 血管新生作用……固形癌, 心筋梗塞, ASO
- 組織修復作用……胃潰瘍, 皮膚潰瘍
- 細胞保護作用……虚血再灌流心筋, 脳梗塞
- アポトーシス抑制作用

表1 不安定狭心症患者における入院後24時間以内の血中トロポニンT最高値と5カ月間 follow-up の心事故発生

(Lindhall ら³⁾)

血中トロポニンT値	不安定狭心症 (UA)			急性心筋梗塞 (AMI) n=373
	<0.06 μg/l n=182	0.06~0.18 μg/l n=193	≥0.18 μg/l n=206	
心臓死	0 (0%)	5 (2.6%) [†]	8 (3.9%) [#]	30 (8.4%) [‡]
心臓死または心筋梗塞発症*	8 (4.4%)	22 (11.4%) [†]	29 (14.1%) [#]	66 (17.7%) [‡]

[†]p<0.05 [UA (<0.06 μg/l) vs UA (0.06~0.18 μg/l)], [#]p<0.01 [UA (<0.06 μg/l) vs UA (≥0.18 μg/l)],

[‡]p<0.05 [UA (<0.06 μg/l) vs AMI]

*AMI 例では心臓死または梗塞再発

昇が認められた。安定狭心症と比較しても上昇を認めた。血中 TGF- β 1 値は狭心症両群とも対照群に比してむしろ低下していた。

これら不安定狭心症例のうち10例に PTCA を施行し、いずれも拡張に成功した。PTCA 後の5日、7日、2週間、4週間後に血中 FGF 値を測定した(図6)。血中 basicFGF 値は5日、7日後において極めて低値を示した。4週間後においても低値が持続した。これに対して血中 FGF- β 1 値はむしろ術後に上昇していた。

このような流血中 FGF の変動の機序を明らかにするため、16例の冠動脈の器質的狭窄を持たな

い冠攣縮性狭心症においてアセチルコリン冠注前後で冠スパズムの誘発を施行し、虚血の発生より15分、30分、60分の血中の値を測定した。その結果、血中 FGF の上昇は冠スパズム誘発陽性的のものに顕著に認められた。アセチルコリンの投与によってスパズムが誘発されなかったものは変化はなかった。血中 TGF- β 1 値は誘発前後でいずれも変化なかった。

このような流血中の FGF がどのような機序により放出されるのかが問題である。FGF の産生は血管内皮細胞だけでなく、血球成分あるいは平滑筋などからも放出されるため、現在のところは

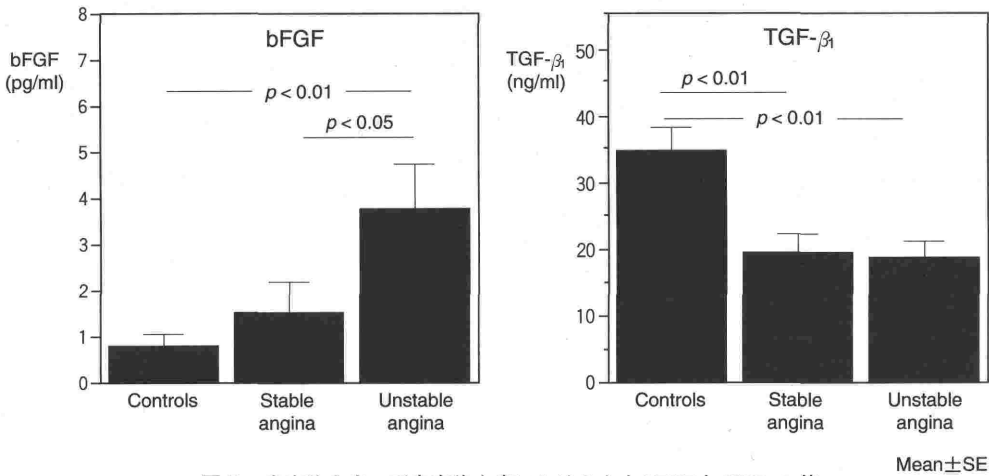


図5 安定狭心症・不安定狭心症における血中 bFGF と TGF- β 1 値

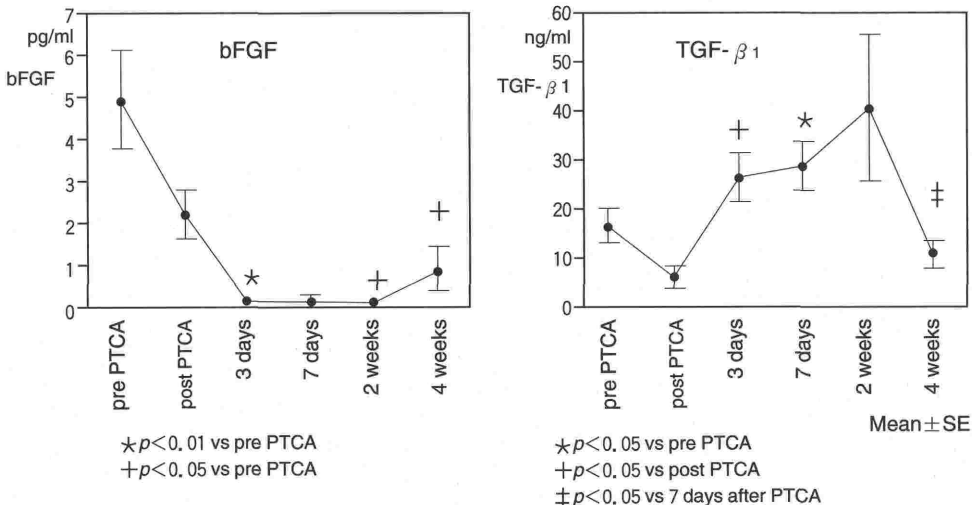


図6 不安定狭心症患者に対する PTCA 施行前後の血中 bFGF, TGF- β 1 値の変化

冠スバズムや虚血などの刺激によって何らかの形で血管壁より放出されるのであろうと考えられる。また虚血によって心筋細胞から放出されるという考えも否定出来ない。

Gu ら⁷⁾は運動負荷後尿中の FGF の値を測定したところ、運動負荷で虚血が誘発されたものの尿中には FGF が有意に高値を示し、FGF が虚血に反応した物質として放出されることを示した。

以上のごとく細胞増殖因子である FGF が不安定狭心症で、安定狭心症あるいは健常対照に比較して血中において有意に高値であった。一方、血中総 TGF β 値は、むしろ不安定狭心症、安定狭心症が、健常対照に比して低い値を示した。PTCA 後血中 FGF 値は低下した。さらに、虚血の発生後短時間で FGF の上昇が認められた。したがって、不安定狭心症の病態と FGF の何らかの関与が考えられるが、一過性の血中 FGF の上昇は虚血の発生と関与する可能性が大であると結論された。

虚血性心疾患と ecNOS 遺伝子多型

最後に新しい虚血性心疾患の血中マーカーとしての遺伝子多型について触れる。

最近、冠動脈硬化症にいくつかの遺伝子多型が関与する事が報告されている^{8,9)}。我々は血管内皮型の一酸化窒素合成酵素 (ecNOS) の遺伝子多型について若干の検討を行なった。この多型性はイントロン 4 における 27b の繰り返しの有無により *a* allele と *b* allele に分類される。急性心筋梗塞の発症年齢により 50 歳以下の若年発症と 50 歳以上の高年発症のものに分けて遺伝子多型を分析すると、ecNOS の遺伝子多型は *a* allele が若年発症のものに有意に多いという結果を得た (表 3)。このように将来的には不安定狭心症の血中マーカーとして、いくつかの遺伝子多型が加えられるかもしれない。

以上、不安定狭心症にかかわる種々の血中マーカーを紹介した。これらのうち少なくとも血中 troponin-T 値は不安定狭心症の予後の予測に有用であると考えられる。また血中増殖因子の動態はユニークな特性を示し、臨床に应用される可能性があるが、実際に使用するためには画像診断などとあわせて、今後慎重な検討を行う必要があると考えられた。

表 3 心筋梗塞の発症年齢による ACE 遺伝子多型, ecNOS 遺伝子多型分布の差異

age	≤50 (n=28)	>50 (n=45)	p
ACE genotype			
<i>DD</i>	5 (0.18)	6 (0.13)	NS
<i>ID</i>	13 (0.46)	13 (0.29)	NS
<i>II</i>	10 (0.26)	26 (0.58)	NS
<i>D</i> allele	23 (0.41)	25 (0.28)	.096
<i>I</i> allele	33 (0.59)	65 (0.72)	.096
ecNOS genotype			
<i>a/a</i>	1 (0.03)	0 (0.00)	NS
<i>a/b</i>	10 (0.36)	7 (0.16)	NS
<i>b/b</i>	17 (0.61)	38 (0.84)	NS
<i>a</i> allele	12 (0.21)	7 (0.08)	.017
<i>b</i> allele	44 (0.79)	83 (0.92)	.017

文 献

- 1) Seino Y, Tomita Y, Takano T, et al : Early identification of cardiac events with serum troponin T in patients with unstable angina. *Lancet* 342 : 1236-1237, 1993
- 2) Katus HA, Remppis A, Scheffold T, et al : Intracellular compartmentation of Cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfusion and nonreperused myocardial infarction. *Am J Cardiol* 67 : 1360-1367, 1991
- 3) Lindahl B, Venge P, Wallentin L : Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. The FRISK study group. *Circulation* 93 : 1651-1657, 1996
- 4) Tomita Y, He Y, Uemura R, et al : A mechanism of elevated circulating level of basic FGF in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 29 : 229A, 1997
- 5) Basilico C, Mascarelli D : The FGF family of growth factors and oncogenes. *Adv Cancer Res* 59 : 115-167, 1992
- 6) Tomita Y, Kusama Y, Seino Y, et al : Increased accumulation of acidic fibroblast growth factor in left ventricular myocytes of patients with idiopathic cardiomyopathy. *Am Heart J* 134 : 779-786, 1997
- 7) Gu J-W, Santiago D, Olowe Y, et al : Basic fibroblast growth factor as a biochemical marker of exercise-induced ischemia. *Circulation* 95 : 1165-1168, 1997
- 8) Wang XL, Sim AS, Badenhop RF, et al : A smoking-dependent risk of coronary artery disease associated with a polymorphism of the endothelial nitric oxides synthase gene. *Nature Med* 2 : 41-45, 1996
- 9) Vllard E, Soubrier F : Molecular biology and genetics of the angiotensin-I-converting enzyme. Potential implications in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* 32 : 999-1007, 1996