

急性冠症候群の病態と治療

小川久雄*

はじめに

冠動脈疾患のなかでも最重症型は不安定狭心症、心筋梗塞、虚血性の心臓性突然死であり、これらは急性冠症候群 (Acute Coronary Syndromes) と呼ばれている。その大部分は冠動脈のプラーク (粥腫) の薄くなった線維性被膜に破裂や亀裂が生じ、それに続いて冠動脈内腔に血栓が形成されて内腔が閉塞ないしは亜閉塞されるために発生することが明らかにされた^{1,2)}。急性冠症候群における冠動脈血栓の重要性は、病理学的のみならず^{3,4)}、臨床的にも冠動脈造影法さらには血管内視鏡所見からも証明されている^{5,6)}。冠動脈血栓は動脈硬化の最も急激な合併症であり、大部分は動脈硬化巣の線維性被膜の破裂によるが、一部はびらんによっても生じる⁷⁾。破裂やびらんから血栓が生じる機序として炎症が関与することが指摘されている⁸⁾。さらに、動脈硬化の発症から進行にも炎症が関与していることも明らかになりつつある⁹⁾。冠動脈造影法で心筋梗塞発症前後の経過を追った症例の検討では、心筋梗塞は必ずしも動脈硬化の最も強かった部位に生じるとは限らない^{10,11)}。また冠動脈病変の急激な進行 (jump-up phenomenon) には冠攣縮 (spasm) が関与することも指摘されており¹²⁾、さらには心筋梗塞急性期の冠動脈造影像上 nitroglycerin の冠動脈内注入により閉塞が解除される症例もかなりあることから、冠攣縮も心筋梗塞の発症要因となりうると思われる¹³⁾。さらに、プラーク損傷部位には血小板が凝集しやすく、その結果血小板由来の thromboxane A₂, leukotriene, histamine, serotonin などが放出される。これらの血管収縮物質は冠攣縮を誘発

し、その部位での血栓形成へと進展していく⁹⁾。すなわち、冠攣縮、血小板凝集、血栓形成と悪循環を生じ、ついには急性心筋梗塞へと導かれていくと考えられる。また、不安定狭心症の発症にも冠動脈血栓のみならず冠攣縮が関与している症例があることも明らかとなっている¹⁴⁾。本稿では、急性冠症候群の病態と治療について、冠動脈血栓形成を中心にして、著者らの知見を交えて概説する。

急性冠症候群の病態

急性冠症候群の発症機序、病態を考える上で、最も重要なことは、冠動脈血栓である。冠動脈血栓形成には、凝固系の亢進、線溶系の低下、血小板凝集能の亢進が重要である。さらに冠動脈血栓形成の発症には炎症が関与することも明らかになってきた。その各因子について検討した。

1) 血液凝固系よりの検討

血液凝固系よりの検討では、thrombin による fibrinogen の分解産物である fibrinopeptide A (FPA)¹⁸⁾ やその他の凝固系の分子マーカーである thrombin-antithrombin III 複合体 (TAT), Prothrombin Fragment 1+2 (F1+2) を用いて研究が行われてきた。FPA は生体内トロンビン生成のもっとも鋭敏な指標であり¹⁵⁾、既に急性心筋梗塞でその上昇が確認され、続いて不安定狭心症についても上昇していることが証明されてきた。つまり、FPA の上昇は冠動脈血栓の発生と関連を有していると考えられる。著者らは、冠攣縮の自然発作並びに過呼吸負荷試験で誘発される発作の前後で、血漿 FPA 値が有意に上昇すること^{16,17)} (図1)、また、その値は発作頻度と同様深夜から早朝にかけてピークを有する日内変動があること¹⁷⁾ (図2)、さらに冠静脈洞より採血を行うこ

*熊本大学医学部循環器内科学講座

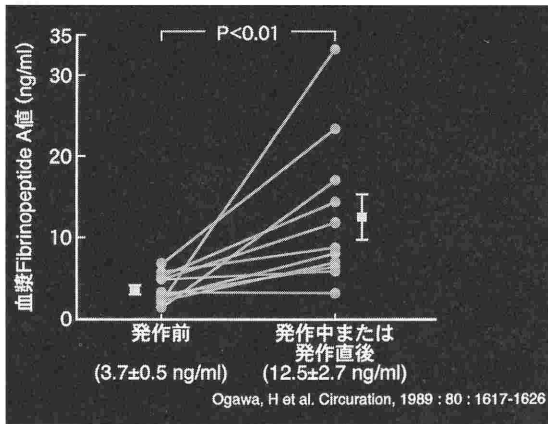


図1 冠攣縮自然発作前後の血漿 Fibrinoprptide A 値の変動

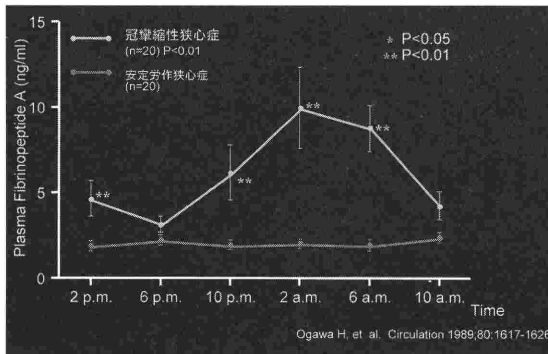


図2 Fibrinopeptide A 値の日内変動

とにより冠攣縮時の血漿 FPA 値の上昇は主に冠循環内で生じることから¹⁸⁾、冠攣縮により冠循環内で凝固カスケードの亢進が引き起こされ、冠攣縮から冠動脈血栓の形成ひいては急性心筋梗塞発症へと進展する可能性が示唆された。

近年、組織、細胞由来の凝固因子である組織因子 (tissue factor) が注目されている。Tissue factor は VII 因子と複合体を形成して、VII 因子を活性化し、その後の凝固カスケードを活性化していく、血液凝固系の initiator であり¹⁹⁾、動脈硬化巣での血栓形成に重要な役割を果たしていることが知られている²⁰⁾。また、tissue factor pathway inhibitor (TFPI) は、tissue factor による凝固経路を最初の段階で調節する。さらに Prothrombin fragment 1+2 は、prothrombin の分解産物で、生体内 thrombin 生成の指標となる。生体の血漿中では、

tissue factor は強力な procoagulant activity を持った membrane-found form と弱い procoagulant activity しか持たない soluble form がある。著者らはこの両者を合わせた total tissue factor 抗原レベルを測定している^{21~25)}。この tissue factor 抗原レベルは、membrane-bound tissue factor レベルと強い相関があり、また、membrane-bound tissue factor レベルは procoagulant activity と強い相関があることが証明されている。したがって、tissue factor 抗原レベルの上昇は、tissue factor activity の上昇、すなわち procoagulant activity の上昇、さらには動脈硬化病変からの membrane-bound tissue factor の上昇を意味する。虚血性心疾患患者において血中の tissue factor 抗原レベルを測定すると、急性冠症候群である不安定狭心症や急性心筋梗塞においては、安定労作狭心症や対照患者に比し、血中の tissue factor 抗原レベルが高く、凝固活性が亢進していることが示唆される。また、安定労作狭心症においては、冠動脈に90%以上の器質的狭窄を有していても、対照患者に比し、凝固活性の亢進は認められない^{21~25)} (図3)。これは安定労作狭心症では冠動脈の器質的狭窄が強くても急性心筋梗塞にはなりにくいという臨床的な経験ともよく一致する。また、治療により症状を安定化させると、tissue factor 抗原レベルは低下していった^{21~25)}。同時に不安定狭心症では、freeTFPI 抗原も上昇しており、さらに、生体内トロンビン生成の指標となる prothrombin fragment 1+2 も上昇していること (図3)、およびこれらの値は治療により安定化すると低下してくることも証明した。tissue factor, tissue factor pathway inhibitor, prothrombin fragment 1+2 レベルは、それぞれ強い相関が認められた²⁵⁾。血漿 tissue factor, tissue factor pathway inhibitor, prothrombin fragment 1+2 レベルと患者の予後との関連についても検討した。この中で、tissue factor の高値のみが不安定狭心症の予後悪化と関連していた。即ち、不安定狭心症患者において tissue factor 抗原高値は、その後の心事故発症のマーカーにもなることが明らかとなった (表1)²⁵⁾。

Tissue factor について、さらに詳細に検討するために、急性冠症候群の症例について、directional coronary atherectomy (DCA) 切除組織を用いて組織学的検討を行った。急性冠症候群においては

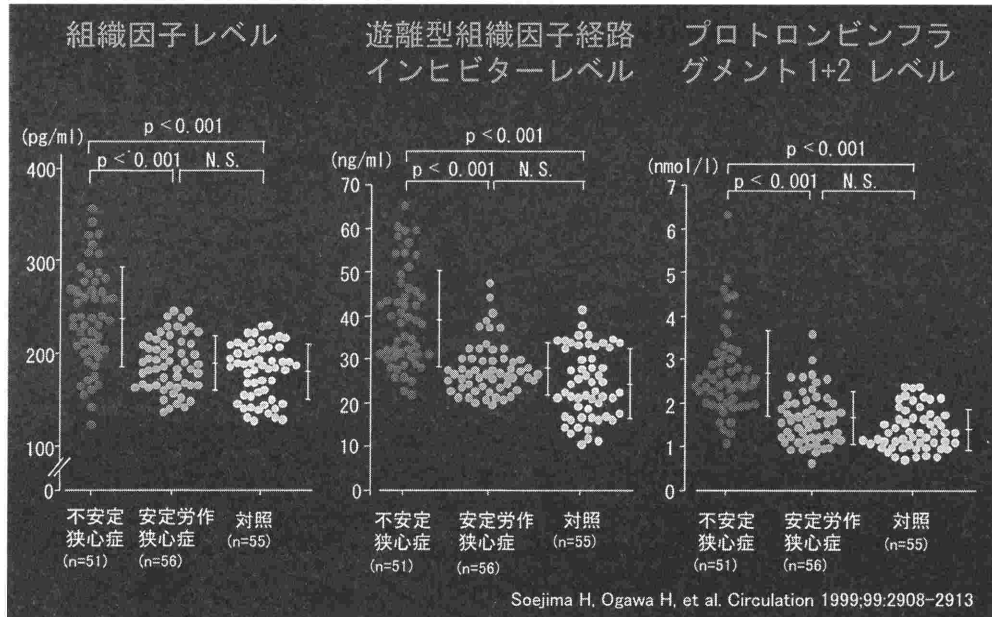


図 3

表 1 不安定狭心症患者における組織因子高値群と低値の比較

		組織因子 高値群 (n=22)	組織因子 低値群 (n=29)	p value
TF 抗原	(pg/ml)	288±30	200±32	<0.0001
free TFPI 抗原	(ng/ml)	43.1±12.9	36.3±9.0	0.04
年齢	(yr)	68±8	66±9	0.41
男性/女性	(no.)	13/9	19/10	0.86
観察期間	(months)	15.8±7.3	18.3±5.4	0.17
総心事故	(no.)	13	3	<0.0001
血行再建 (入院中)	(no.)	7	1	0.02
CABG	(no.)	4	0	
PTCA	(no.)	3	1	
心事故 (退院後)	(no.)	6	2	0.11
不安定狭心症	(no.)	2	1	
心筋梗塞	(no.)	2	1	
死亡	(no.)	2	0	

(mean ± SD)

Soejima H, Ogawa H, et al. Circulation. 1999; 99: 2908-2913

安定労作狭心症に比し炎症細胞である macrophage の浸潤が高度であることが指摘されていたが²⁶⁾、実際、著者らが免疫染色にて検討したところ、急性冠症候群である不安定狭心症においては安定労作狭心症に比し、macrophage の陽性率、組織全体に占める infiltration rate とも高率であった。さらに、血液凝固系の initiator である tissue

factor は、不安定狭心症例においては安定狭心症例に比して発現が亢進しており、前者においては後者に比し tissue factor が高率に発現していること、しかも macrophage の部位に一致して tissue factor、さらに fibrin も発現していることを明らかにした²⁷⁾。以上より、急性冠症候群におけるプラーク破裂やその後の血栓形成過程に macrophage

ge および macrophage 膜表面上の tissue factor が関与していることが示唆された。さらに著者らは冠動脈硬化病変においては、macrophage に tissue factor のみならず、tissue factor pathway inhibitor も発現していることも証明した²⁸⁾。

2) 線溶系よりの検討

冠動脈血栓の存在を検討するためには、生体内の血栓形成に対する防御機転である線溶系の面からの検討も必要である。線溶系の重要な要素はプラスミンであり、フィブリンを分解する。プラスミンは t-PA (tissue-type plasminogen activator) によってプラスミノゲンから生成される。しかし、t-PA はその阻害物質である PAI (plasminogen activator inhibitor) により速やかに不活化される。このため、線溶能の発現は t-PA と PAI のバランスによって決まるが、PAI が事実上プラスミノゲンの活性化や線溶に関わる free の t-PA の量を規定しており、PAI が全体の線溶活性を決定するより重要な要素であることが知られている²⁹⁾。すなわち、PAI 活性の上昇は線溶能の低下を、PAI 活性の低下は線溶能の亢進を意味する。PAI は少なくとも 4 つの免疫学的に異なったサブタイプに分けられるが、血中の PAI 活性の 80 - 95% は endothelial cell-type の PAI、すなわち PAI-1 に由来している。このため、著者らが通常血中の PAI 活性として認識しているものは、実際はこの PAI-1 の活性である。PAI の高値は心筋梗塞の再発の risk factor であることが報告され³⁰⁾、虚血性心疾患における PAI の重要性が注目されている。

2 - 1) 急性心筋梗塞と線溶系

急性心筋梗塞の急性期において血漿 PAI 活性は上昇しており、急性心筋梗塞の急性期では線溶能が低下していることを意味する。この PAI 活性の上昇は、約 1 ヶ月後の退院の時点においても、急性期より低下はするものの、対照群に比較しなお上昇している³¹⁾。したがって、急性心筋梗塞においては、tissue factor, FPA (Fibrinopeptide A) の上昇でみられるように、冠動脈血栓が生じやすく、また PAI 活性の上昇でみられるように、生じた冠動脈血栓は溶解されにくい状態にあることが証明される。ただし、急性心筋梗塞急性期においても血漿 PAI 活性が対照群のそれと変らぬ症例がある。急性心筋梗塞の 20 - 30% において認められる冠動脈血栓溶解療法施行前に既に梗塞責任冠動

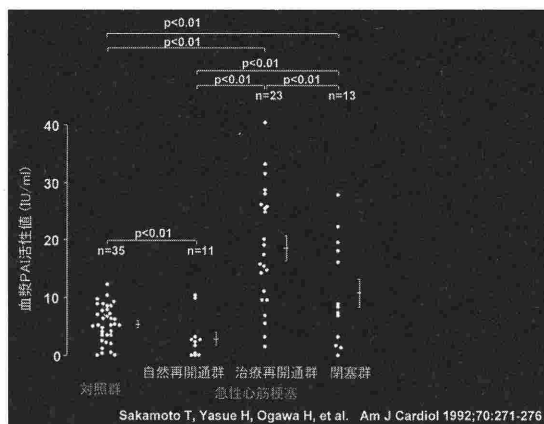


図4 心筋梗塞患者群(自然再開通群, 治療再開通群及び閉塞群)ならびに対照群における血漿 PAI 活性値の比較

脈が開存している自然再開通群、血栓溶解療法によって再開通が得られる治療再開通群、および再開通が得られない閉塞群に分けて検討を行ったところ、自然再開通群では全例で血漿 PAI 活性は対照群の範囲内にあり、血漿 PAI 活性の平均値は対照群に比して有意に低下している(図4)。また、血栓溶解療法に対する反応性の面から、再開通に成功する群では閉塞したままの症例よりも血漿 PAI 活性の平均値が高い³¹⁾。このことから、血漿 PAI 活性が低く線溶能が亢進していると思われる症例では、冠動脈血栓が形成され一旦急性心筋梗塞を発症しても、線溶系により冠動脈血栓が溶解され、自然再開通が起こるものと考えられる。また、血漿 PAI 活性がより高く、線溶能の低下が著明な急性心筋梗塞症例では、その発症に冠動脈血栓の関与がより強いと考えられ、血栓溶解剤によってもたらされた線溶能の増強により、冠動脈閉塞血栓が溶解したと考えられる。一方、血栓溶解療法に反応しなかった閉塞群では、血漿 PAI 活性は半分以上の症例で対照群の範囲内にある。すなわち、これらの症例では線溶能は低下していなかったと思われ、また血栓溶解療法にも反応がみられなかったということから、これらの症例の中には冠動脈閉塞血栓が、急性心筋梗塞の発症に直接関与していない症例が含まれている可能性がある。

2 - 2) 不安定狭心症と線溶系

不安定狭心症は安定労作狭心症と対照的に、心

筋梗塞, 突然死に移行しやすい危険な病態である。近年, 血管内視鏡が開発され臨床に用いられるようになり, 不安定狭心症や急性心筋梗塞はいずれもその発症機序として冠動脈粥腫の損傷と血栓形成が重要であり, 共通していることが明らかとなってきた。不安定狭心症患者においては, 安定労作狭心症患者や対照患者に比し, 血漿 PAI 活性は有意に上昇しており, 不安定狭心症患者をカルシウム拮抗剤や亜硝酸剤により治療を行い症状を安定化させると, 血漿 PAI 活性は低下し安定労作狭心症や対照患者のレベルになる³²⁾。このように不安定狭心症においても線溶能の低下が認められ, また, 治療により血漿 PAI 活性は正常レベルにまで低下することから, 血漿 PAI 活性は不安定狭心症の病態とも密接に関係していることが示唆される。このように不安定狭心症では, tissue factor, FPA (Fibrinopeptide A) の上昇にみられるような, 血液凝固系の亢進が起り血栓形成の傾向が増加し, さらに PAI 活性の上昇から線溶能も低下している。このため形成された血栓は, 溶解されにくい状態にあると思われ, これらの患者の一部は急性心筋梗塞発症へと導かれる可能性がある。

2 - 3) 冠攣縮性狭心症と線溶系

冠攣縮は不安定狭心症のみならず急性心筋梗塞の発症に重要な役割を果たしていると考えられている。ヒトにおいては PAI 活性が午前が高く, 午後には低くなる日内変動があるが, 冠攣縮性狭心症患者においては, 日内変動が著明で, しかも安定労作狭心症患者や対照患者に比して高値であり (図 5), 冠攣縮の発作により血漿 PAI 活性が上昇してくる³³⁾。これらの事実より, 冠攣縮によりトロンビン生成ひいては冠動脈血栓形成が生じ易くなる一方, 生じた血栓は PAI 活性の上昇により溶解しにくい状態となることが示唆された。このことは, 冠攣縮が不安定狭心症や急性心筋梗塞の引き金となることを強く示唆している。

3) 血小板凝集能からの検討

冠動脈血栓生成には, 凝固系の亢進, 線溶系の低下に加えて, 血小板の活性化すなわち血小板凝集能の亢進が重要である³⁴⁾。Thrombin は血小板活性化に最も重要な因子の一つである。血栓生成は血小板と凝固系の反応によって加速する。凝固

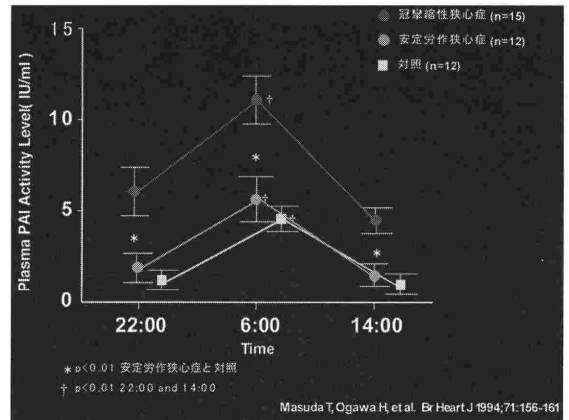


図 5 血漿 PAI 活性の日内変動

系は血小板上で活性化され, 生成された thrombin は血小板を活性化する³⁵⁾。

われわれは血小板凝集能について, 最近開発されたレーザー散乱光を用いた方法で, 従来の吸光度法では評価できないわずかな血小板の活性化をみることにより検討した。この方法は血小板凝集能に関しては, 小凝集塊 (粒径 25 μm 以下) から中 (粒径 25 - 50 μm), 大凝集塊 (粒径 50 μm 以上) になることがわかっている³⁶⁾, 特にわずかな血小板の活性化をみるためには小凝集塊の生成が重要と考えられる。急性冠症候群および冠攣縮性狭心症についてこの小凝集塊の生成を基に研究を行った。冠攣縮性狭心症では自然発作後に血小板小凝集塊の生成の有意な亢進を認めた (図 6)³⁷⁾。このことにより冠攣縮により血小板凝集能が亢進することがわかった。また冠静脈洞と大動脈基部での比較では, 前者でより大きな変動を認めていることから³⁸⁾, 冠攣縮により冠動脈局所での凝集能の亢進が推察される。また不安定狭心症患者で, 入院時には安定労作狭心症患者および胸痛症候群患者に比較し血小板凝集能が著明に亢進しているが, 治療 2 週間後には入院時に比較し著明に血小板凝集能が低下するものの, TF や PAI 活性といった凝固線溶マーカーが正常化したのにもかかわらず, 安定労作狭心症患者および胸痛症候群患者に比較して血小板凝集能が依然として亢進していることが認められた³⁹⁾。このような事実は, 不安定狭心症患者の治療にあたり, 臨床症状が軽快していても長期に持続的な抗血小板療法が必要であるということを示唆しているのかも知れない。さ

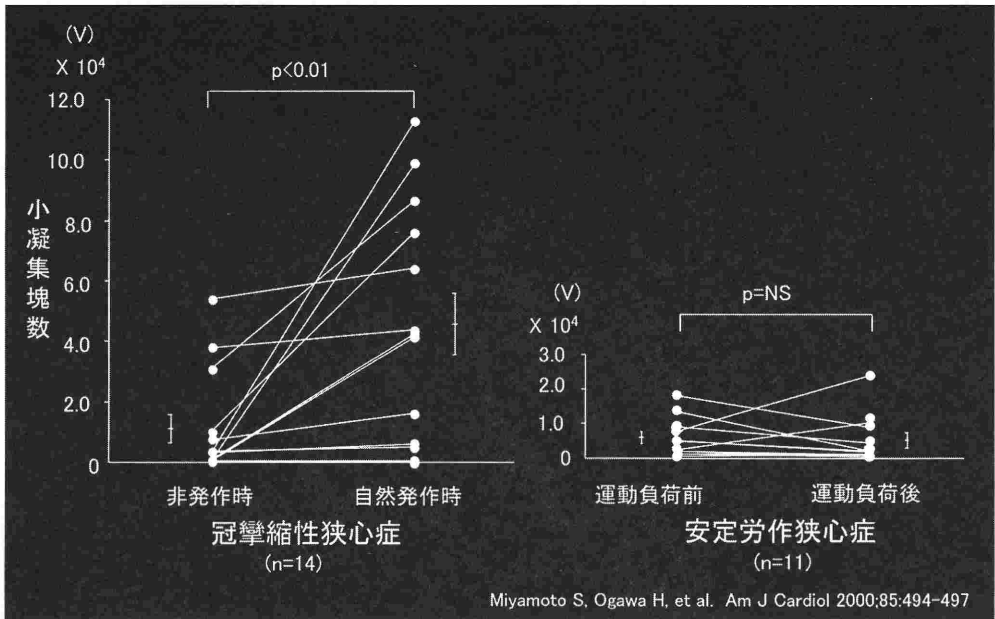


図6 血小板凝集能の変動

らに、不安定狭心症患者の中でも血小板小凝集塊が高値を示すものから安定労作狭心症患者や対照患者と変わらないものまで見られた。これを不安定狭心症患者の予後との関連で検討したところ、入院中に急性心筋梗塞を発症したり緊急に冠動脈血行再建術を要する群では、他の群に比較して血小板小凝集塊形成が有意に亢進していた⁴⁰⁾。このような症例においては、より強力な抗血小板療法が必要であると考えられた。

以上を総括すると、急性冠症候群の病態としては、冠動脈硬化を基盤として、炎症細胞の浸潤、冠動脈内皮のプラークの破綻、内皮のびらんから凝固系の亢進、線溶系の低下、さらに血小板凝集能の亢進、さらには冠攣縮があいまって冠動脈血栓を生じ、急性冠症候群が発症すると考えられる。

急性冠症候群の治療

急性冠症候群の治療としては、大きく急性期の治療と慢性期の治療に分けられる。急性期の治療は、生じた冠動脈血栓を溶かす、あるいは冠動脈血栓により閉塞した冠動脈を再疎通させることが中心となるし、慢性期の治療としては、再び冠動脈血栓が生じないようにする予防的治療が中心となる。本稿では、亜急性期から慢性期の治療を中

心にわれわれの成績を中心に解説する。

1) 心筋梗塞患者に対する抗血小板療法の重要性
心筋梗塞患者は、健康人や狭心症患者に比し、再梗塞や不安定狭心症の発症頻度ははるかに高い⁴¹⁾。したがって、心筋梗塞慢性期の治療として重要なことは、突然死、再梗塞、不安定狭心症などの心事故発生の予防である。その予防は、冠動脈硬化の予防ないしは抑制であり、また一度プラークが発生するとその破綻を防ぎ血栓ができないようにすることである。血栓の形成には血小板が粘着、凝集、および活性化される必要がある。aspirinは血小板の凝集を抑制し、血栓形成を抑制することが知られている。心筋梗塞の二次予防としてのaspirinの有効性は、発症1ヶ月以内においては既にThe Second International Study of Infarct Survival (ISIS-2) trial⁴²⁾において確立している。しかし、長期に渡っての有効性はmeta-analysisでは指摘されているものの^{43,44)}、個々のstudyでは明らかではない。また、今までのstudyは、発症から登録までの期間が数日から数年に及んでおり、血栓溶解療法やPTCA (percutaneous transluminal coronary angioplasty)が導入される以前の成績であった。著者らは本邦における急性心筋梗塞に対する抗血小板療法の効果を検討する目的で、18都

府県の70病院を対象として、発症から1ヶ月以内に登録された急性心筋梗塞患者723名を、発症1ヶ月後より aspirin 81 mg/日投与群, trapidil 300 mg/日投与群, 抗血小板剤非投与群に無作為に割り付けて、その予後を検討する prospective study である the Japanese Antiplatelets Myocardial Infarction Study (JAMIS) を行った⁴⁵⁾。JAMIS は平成6年10月よりプロトコルが開始され、平成8年3月で登録を終了し、平成9年3月の時点で経過観察を終了した厚生省の循環器病研究委託事業（6指-1）による研究の一つである。対象は、アスピリン1日81 mg投与群250例、トラピジル1日300 mg投与群243例、抗血小板剤を使用しない対照群230例で、各群の予後について比較検討した。年齢、男女比、発症から入院までの時間、再灌流療法の方法および成績、併用薬には3群間に差は認めなかった。平均観察期間1.3年の経過観察にて、心血管系死亡には3群間に差は認めなかったが（アスピリン投与群6例、トラピジル投与群4例、対照群5例）、心筋梗塞再発に関しては、アスピリン投与群が対照群に比較して有意に低かった（ $p=0.0045$ ）（アスピリン投与群5例、トラピジル投与群9例、対照群17例）（図7）。心血管系事故発生（死亡、再梗塞、再入院を要する薬剤抵抗性狭心症、非致死性脳血管障害）は、トラピジル群が対照群に比較して有意に低かった（ $p=0.0039$ ）（アスピリン群36例、トラピジル群22例、対照群42例）。また、心筋梗塞再発も心血管系事故発生も発症より1年以内に多く発生していた。

最近になって Antithrombotic Trialists' Collabora-

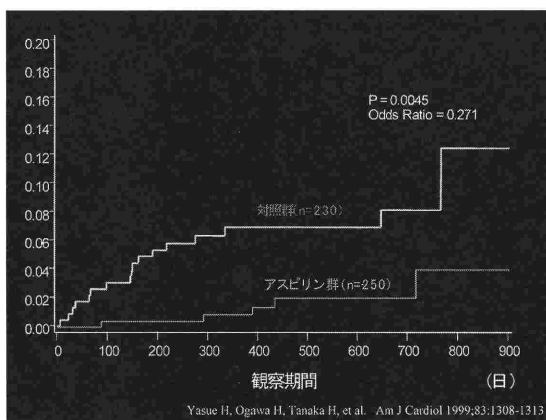


図7 再梗塞発生率

tion から患者数約21万症例を対象とした287の無作為化比較試験について抗血小板療法の有用性を検討したメタアナリシスの結果が発表され、次のようなことが明らかとなった⁴⁴⁾。1) Aspirin や他の抗血小板薬は急性冠症候群や脳卒中、末梢動脈疾患、心房細動に有効であり、長期投与には75-150 mg/日が効果的であるが、急性期の初期投与量としては、少なくとも150 mg/日が必要である。2) 急性冠症候群の high risk 群においては、aspirin に加えて短期間の GP IIb/IIIa 拮抗薬の静注が有効であるが、出血の危険性も増すので注意が必要である。3) aspirin に加えて他の2番目の抗血小板剤の追加投与は限られた場合にのみ有効性を増すが、常に有効とは限らない。以上の事より、今後は aspirin をベースにして、どのような症例に他の抗血小板剤を追加すべきかの大規模な検討が望まれる。

2) Angiotensin Converting Enzyme (ACE) 阻害薬

大規模臨床試験により ACE 阻害薬の投与が左室機能障害を有する心筋梗塞患者の予後を改善することが示されている⁴⁶⁻⁴⁸⁾。それは主として ACE 阻害薬による左室再構築 (remodeling) 抑制によると考えられている⁴⁹⁾。しかし、ACE 阻害薬は同時に左室機能障害を有する心筋梗塞患者における急性冠症候群の発症を抑制するという興味深い成績も報告されている^{48,50)}。その機序の一つとして前述した線溶系の関与、すなわち plasminogen activator inhibitor (PAI) の関与が考えられる。PAI の上昇は心筋梗塞患者において心筋梗塞再発の危険因子である³⁰⁾。さらに、Vaughn らは培養内皮細胞の実験から、Angiotensin II が PAI-1 の発現を刺激すること⁵¹⁾、さらに、ヒトにおいて Angiotensin II を静注することにより血漿 PAI-1 レベルが増加することを明らかにした⁵²⁾。このことより ACE 阻害薬が線溶系に影響する可能性が示唆された。そこで、著者らは、心筋梗塞患者に ACE 阻害薬である Imidapril を投与することにより、上昇した PAI 活性が改善することを示した⁵³⁾。他の研究者らも他の ACE 阻害薬で同様の結果を報告している^{54,55)}。このことが心筋梗塞患者における ACE 阻害薬の再梗塞抑制の機序の一つである可能性がある。

さらに、著者らは、ACE 阻害薬と tissue factor の関連についても新しいエビデンスを得た。前述

のように急性冠症候群患者においては tissue factor が増加していることを明らかにしていたが²¹⁻²⁵), ACE 阻害薬である enalapril 投与により心筋梗塞患者で上昇している tissue factor が減少していくことを明らかにした^{23,24}). その機序としては, 大動脈内皮細胞における in vitro study での angiotensin II が tissue factor の messenger RNA を増加させることより⁵⁶), おそらくは冠動脈内皮細胞で増加した tissue factor が ACE 阻害薬投与で angiotensin II を減少させることにより, 減少していったのであろうと考えられる. すでに病態のところでも述べたが, 急性冠症候群の冠動脈の病変部プラークには macrophage の浸潤が高度である^{26,27}). Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) は, monocyte の強力な chemotactic activity (走化性活性) を有し, monocyte を活性化する⁵⁷). ヒトの動脈硬化プラークにおいては macrophage の増加は MCP-1 の増加によることが証明されている⁵⁸). したがって, 急性冠症候群と MCP-1 との関連が考えられるが, 著者らは急性冠症候群で血漿 MCP-1 が上昇することを報告していた⁵⁹). そして, In vitro study において Angiotensin II が monocyte と血管平滑筋において Nuclear Factor- κ B を活性化させて MCP-1 の発現を増強させること, および in vivo において傷害血管においては Nuclear Factor- κ B 活性が増加しており, macrophage の浸潤と MCP-1 の発現が認められ, ACE 阻害薬である quinapril によりそれらが減少することが明らかにされた⁶⁰). これらの背景のもとに, 著者らは心筋梗塞患者において ACE 阻害薬である enalapril を投与することによる血漿 MCP-1 レベルと tissue factor レベルの変動を検討した²⁴). ACE 阻害薬投与により, 心筋梗塞により増加していた血漿 MCP-1 レベルと tissue factor レベルは減少していった. このことは, ACE 阻害薬投与により monocyte の chemotactic activity および活性化が改善し, macrophage の浸潤が減少したことにより tissue factor が減少したことを示している. これらのことも ACE 阻害薬による再梗塞抑制の機序となっていると考えられる.

近年, Angiotensin II type 1 receptor blockers (AT1 receptor blockers; ARB) の臨床効果が注目されている. 著者らは ARB である losartan の急性心筋梗塞患者における PAI 活性, tissue factor レ

ベルに対する効果を検討した⁶¹). その結果 enalapril と同じく losartan でも心筋梗塞で増加した PAI 活性, tissue factor レベルは改善していった. このことより, ARB の心筋梗塞再発抑制効果も期待できると考えられる.

おわりに

以上, 冠動脈疾患の病態と治療について急性冠症候群を中心に著者らのデータを中心に概説した. 急性冠症候群の病態は, 冠動脈プラークの破綻や糜爛 (びらん) によって冠動脈血栓が生じることによること, その機序として凝固系の亢進, 線溶系の低下, 血小板凝集能の亢進, さらに炎症が関与し, 特に本邦においては冠痙縮も大きく影響していることは明らかになってきた. さらにその上流にある原因については, 遺伝子, 酸化ストレスなどが考えられているが, まだ不明な点が少なくない. その治療として, PTCA やステント, 血栓溶解療法などにより解決されたかのように言われている向きもあるが, 再灌流傷害や再閉塞, 再狭窄などの問題も残されている. また, 慢性期の再発作予防に関しても抗血小板剤や ACE 阻害薬などの出現により大きな進歩はみられたが, まだ十分とは言い難い. 本邦においては急性冠症候群は, 人口の高齢化や食生活の欧米化により増加の一途をたどっている. したがって, 今後ますますこの分野に関しての研究が望まれる.

文 献

- 1) Fuster V, Badimon L, Badimon J, et al : The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 326 : 242-250, 310-318, 1992
- 2) Libby P : The molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 91 : 2844-2850, 1995
- 3) Horie T, Sekiguchi M, Hirotsawa K : Coronary thrombosis in pathogenesis of acute myocardial infarction. Histopathological study of coronary arteries in 108 necropsied cases using serial section. *Br Heart J* 40 : 153-161, 1978
- 4) Falk E : Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation* 71 : 699-708, 1985
- 5) Gotoh K, Minamino T, Katoh O, et al : The role of intracoronary thrombus in unstable angina: angiographic assessment and thrombolytic therapy during ongoing anginal attacks. *Circulation* 77 : 526-534, 1988
- 6) Mizuno K, Satomura K, Miyamoto A, et al : Angioscopic

- evaluation of coronary-artery thrombi in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 326 : 287-291, 1992
- 7) van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, et al : Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaque is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 89 : 36-44, 1994
 - 8) Libby P : Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 104 : 365-372, 2001
 - 9) Libby P, Ridker PM, Maseri A : Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 105 : 1135-1143, 2002
 - 10) Giroud D, Li JM, Urban P, et al : Relation of the site of acute myocardial infarction to the most severe coronary arterial stenosis at prior angiography. *Am J Cardiol* 69 : 729-732, 1992
 - 11) Falk E, Shah PK, Fuster V : Coronary plaque disruption. *Circulation* 92 : 657-671, 1995
 - 12) Nobuyoshi M, Tanaka M, Nosaka H, et al : Progression of coronary atherosclerosis: Is coronary spasm related to progression ? *J Am Coll Cardiol* 18 : 904-910, 1991
 - 13) Oliva PB : Breckinridge JC. Arteriographic evidence of coronary arterial spasm in acute myocardial infarction. *Circulation* 56 : 366-374, 1977
 - 14) Epstein SE, Palmeri ST : Mechanisms contributing to precipitation of unstable angina and acute myocardial infarction : Implications regarding therapy. *Am J Cardiol* 54 : 1245-1252, 1984
 - 15) Nossel HL, Yudelman I, Canfield RE, et al : Measurement of fibrinopeptide A in human blood. *J Clin Invest* 54 : 43-53, 1974
 - 16) Oshima S, Ogawa H, Yasue H, et al : Increased Plasma Fibrinopeptide A Levels During Attacks Induced by Hyperventilation in Patients With Coronary Vasospastic Angina. *J Am Coll Cardiol* 14 : 150-154, 1989
 - 17) Ogawa H, Yasue H, Oshima S, et al : Circadian Variation of Plasma Fibrinopeptide A Level in Patients With Variant Angina. *Circulation* 80 : 1617-1626, 1989
 - 18) Oshima S, Yasue H, Ogawa H, et al : Fibrinopeptide A Is Released Into the Coronary Circulation After Coronary Spasm. *Circulation* 82 : 2222-2225, 1990
 - 19) Nemerson Y : Tissue factor and haemostasis. *Blood* 71 : 1-8, 1998
 - 20) Annex BH, Denning SM, Channon KM, et al : Differential expression of tissue factor protein in directional atherectomy specimens from patients with stable and unstable coronary syndromes. *Circulation* 91 : 619-622, 1995
 - 21) Suefuji H, Ogawa H, Yasue H, et al : Increased Plasma Tissue Factor Levels in Acute Myocardial Infarction. *Am Heart J* 134 : 253-259, 1997
 - 22) Misumi K, Ogawa H, Yasue H, et al : Comparison of plasma tissue factor levels in unstable and stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 81 : 22-26, 1998
 - 23) Soejima H, Ogawa H, Yasue H, et al : Effects of enalapril on tissue factor in patients with uncomplicated acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 78 : 336-340, 1996
 - 24) Soejima H, Ogawa H, Yasue H, et al : Angiotensin-converting enzyme inhibition reduces monocyte chemoattractant protein-1 and tissue factor levels in patients with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 34 : 983-988, 1999
 - 25) Soejima H, Ogawa H, Yasue H, et al : Heightened tissue factor associated with tissue factor pathway inhibitor and prognosis in patients with unstable angina. *Circulation* 99 : 2908-2913, 1999
 - 26) Moreno PR, Falk E, Palacios IF, et al : Macrophage infiltration in acute coronary syndromes: Implications for plaque rupture. *Circulation* 90 : 775-778, 1994
 - 27) Kaikita K, Ogawa H, Yasue H, et al : Tissue factor expression on macrophages in coronary plaques in patients with unstable angina. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17 : 2232-2237, 1997
 - 28) Kaikita K, Takeya M, Ogawa H, et al : Co-localization of tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in coronary atherosclerosis. *J Pathol* 188 : 180-188, 1999
 - 29) Loskutoff DJ, Sawdey M, Mimuro J : Type 1 plasminogen activator inhibitor. *Prog Hemost Thromb* 9 : 87-115, 1989
 - 30) Hamsten A, de Faire U, Walldius G, et al : Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet* 2 : 3-9, 1987
 - 31) Sakamoto T, Yasue H, Ogawa H, et al : Association of Patency of the Infarct-related Coronary Artery With Plasma Levels of Plasminogen Activator Inhibitor Activity in Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 70 : 271-276, 1992
 - 32) Masuda T, Yasue H, Ogawa H, et al : Plasma Plasminogen Activator Inhibitor Activity and Tissue Plasminogen Activator Levels in Patients With Unstable Angina and Those With Coronary Spastic Angina. *Am Heart J* 124 : 314-319, 1992
 - 33) Masuda T, Ogawa H, Miyao Y, et al : Circadian variation in fibrinolytic activity in patients with variant angina. *Br Heart J* 71 : 156-161, 1994
 - 34) Weiberger I, Fuchs J, Davidson E, et al : Circulating aggregated platelets, number of platelets per aggregate, and platelet size during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 70 : 981-983, 1992
 - 35) Rosing J, van Rijn JLML, Bevers EM, et al : The role of activated human platelets in prothrombin and factor X activation. *Blood* 65 : 319-332, 1985
 - 36) Ozaki Y, Satoh K, Yatomi Y, et al : Detection of platelet aggregates with a particle counting method using light scattering. *Anal Biochem* 218 : 284-294, 1994
 - 37) Miyamoto S, Ogawa H, Soejima H, et al : Formation of platelet aggregates after attacks with coronary spastic angina pectoris. *Am J Cardiol* 85 : 494-497, 2000
 - 38) Miyamoto S, Ogawa H, Soejima H, et al : Enhanced platelet aggregation in the coronary circulation after coronary spasm. *Thromb Res* 103 : 377-386, 2001
 - 39) Miyamoto S, Ogawa H, Sakamoto T, et al : Platelet hyperaggregability persists even after the improvement of increased blood coagulation and impaired fibrinolysis with the stabilization of symptoms in patients with unstable

- angina. *Int J Cardiol* 80 : 235-242, 2001
- 40) Kajiwara I, Ogawa H, Soejima H, et al : The prognostic value of small-sized platelet aggregates in unstable angina: Detection by a novel laser-light scattering method. *Thromb Res* 101 : 109-118, 2001
 - 41) Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al : Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 339 : 229-234, 1998
 - 42) ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 2 : 349-360, 1988
 - 43) Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy - I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J* 308 : 81-168, 1994
 - 44) Antithrombotic Trialist' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 324 : 71-86, 2002
 - 45) Yasue H, Ogawa H, Tanaka H, et al : on behalf of the Japanese Antiplatelets Myocardial Infarction Study (JAMIS) investigators. Effects of aspirin and trapidil on cardiovascular events after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 83 : 1308-1313, 1999
 - 46) The SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 325 : 293-302, 1991
 - 47) The SOLVD investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 327 : 685-691, 1992
 - 48) Pfeffer MA, Braunwald E, Moyer LA, et al : Effects of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Eng J Med* 327 : 669-677, 1992
 - 49) Pfeffer MA : Left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Annu Rev Med* 46 : 455-466, 1995
 - 50) Yusuf S, Pepine CJ, Garces C, et al : Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fractions. *Lancet* 340 : 1173-1178, 1992
 - 51) Vaughan DE, Lazos SA, Tong K : Angiotensin II regulates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in cultured endothelial cells. *J Clin Invest* 95 : 995-1001, 1995
 - 52) Ridker PM, Gaboury CL, Conlin PR, et al : Stimulation of plasminogen activator inhibitor in vivo by infusion of angiotensin II. *Circulation* 87 : 1969-1973, 1993
 - 53) Soejima H, Ogawa H, Yasue H, et al : Effects of imidapril therapy on endogenous fibrinolysis in patients with recent myocardial infarction. *Clin Cardiol* 20 : 441-445, 1997
 - 54) Wright RA, Flapan AD, Alberti KGMM, et al : Effects of captopril therapy on endogenous fibrinolysis in men with recent, uncomplicated myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 24 : 67-73, 1994
 - 55) Vaughan DE, Rouleau J-L, Ridker PM, et al : Effects of ramipril on plasma fibrinolytic balance in patients with acute anterior myocardial infarction. *Circulation* 96 : 442-447, 1997
 - 56) Nishimura H, Tsuji H, Masuda H, et al : Angiotensin II increases plasminogen activator inhibitor-1 and tissue factor mRNA expression without changing that of tissue type plasminogen activator or tissue factor pathway inhibitor in cultured rat aortic endothelial cells. *Thromb Haemost* 77 : 1189-1195, 1997
 - 57) Robinson EA, Yoshimura T, Leonard EJ, et al : Complete amino acid sequence of a human monocyte chemoattractant, a putative mediator of cellular immune reactions. *Proc Natl Acad Sci USA* 86 : 1850-1854, 1989
 - 58) Nelken NA, Coughlin SR, Gordon D, et al : Monocyte chemoattractant protein-1 in human atheromatous plaques. *J Clin Invest* 88 : 1121-1127, 1991
 - 59) Nishiyama K, Ogawa H, Yasue H, et al : Simultaneous elevation of the levels of circulating monocyte chemoattractant protein-1 and tissue factor in acute coronary syndromes. *Jpn Circ J* 62 : 710-712, 1998
 - 60) Hernández-Presa M, Bustos C, Ortego M, et al : Angiotensin-converting enzyme inhibition prevents arterial nuclear factor - κ B activation, monocyte chemoattractant protein-1 expression, and macrophage infiltration in a rabbit model of early accelerated atherosclerosis. *Circulation* 95 : 1532-1541, 1997
 - 61) Soejima H, Ogawa H, Suefuji H, et al : Comparison of effects of losartan versus enalapril on fibrinolysis and coagulation in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 87 : 1408-1411, 2001