

急性冠症候群の薬物治療戦略

井上 晃男 藤松 大輔 野出 孝一

要旨：急性冠症候群 (acute coronary syndrome: ACS) の本体はプラークの不安定化，破綻と引き続き生ずる血栓形成による冠動脈の亜閉塞または完全閉塞である。その機序には炎症性機転が大きく関与しており，特にプラーク内での白血球の活性化と接着分子を介する血小板とのクロストークがACSの発症，進展機序には重要と考えられる。冠動脈インターベンションの進歩は，ACS患者の救命・症状改善・生活水準の向上に大いに貢献した。しかしながら不安定プラークは高度の狭窄のない部位にも存在しうるため，治療に際しては冠血管全体のプラーク安定化を図るための薬物治療を併用することが大切である。多面的効果 (pleiotropic effect)，とりわけ抗炎症作用を有するスタチンやアンジオテンシン受容体拮抗薬，チアゾリジン系薬などを積極的に使用していくことがACS患者の長期予後改善につながることを期待される。(J Jpn Coll Angiol, 2007, 47: 525-530)

Key words: acute coronary syndrome, inflammation, vulnerable plaque, statin, pleiotropic effect

はじめに

急性冠症候群 (acute coronary syndrome: ACS) は，不安定狭心症，急性心筋梗塞，虚血性心臓死を総括する病態であり，こうした冠動脈イベントを一連のものとして捉えた疾患概念である。ACSの本体は粥腫 (プラーク) の破綻 (plaque rupture)，あるいはびらん (plaque erosion) と引き続き生ずる血栓形成による冠動脈の亜閉塞または完全閉塞であると考えられている。その機序には局所の炎症性機転が大きく関与しており，特にプラーク内での白血球の活性化と接着分子を介する血小板とのクロストークがACSの発症，進展機序には重要と考えられる。こうした観点からACSは炎症性疾患として捉えられ，病態把握，予後予測にC反応性蛋白 (C-reactive protein: CRP) をはじめとするさまざまな炎症マーカーの測定が試みられている。

冠動脈インターベンション (percutaneous coronary intervention: PCI) の技術やデバイスなどの著しい進歩は，ACS患者の救命・症状改善・生活水準の向上に大いに貢献した。しかしながら破綻を来しやすいいわゆる不安定プラークが存在するのは必ずしも高度の狭窄

を有する部位とは限らず，冠動脈造影上狭窄のない部位にすら存在しうるということが血管内超音波法などで確認されるようになった。したがってACSの治療に際してはPCIによる責任血管の閉塞あるいは狭窄の解除に加えて，冠血管全体のプラーク安定化を図るための薬物治療を併用することが大切である。そうした薬剤として期待されるものの一つがHMG-CoA還元酵素阻害薬 (スタチン) であり，コレステロール低下作用に加え，それとは独立した多面的効果 (pleiotropic effect)，とりわけ抗炎症作用が注目されている。スタチンの抗炎症作用の機序としては一部にはRasやRhoなどのGTP結合蛋白の活性化の抑制が考えられているが，すべてが解明されているわけではない。

CRPをマーカーとしたスタチン治療

ACSでは冠動脈硬化の程度や虚血症状の頻度とは無関係にCRPが高値を示し，プラークの炎症性変化の指標となるとともに病状悪化の予知マーカーとなることが知られている。発症早期にCRPが0.3mg/dl以上の値を示す不安定狭心症例では0.3mg/dl以下の低値例に比べ，短期のうちに急性心筋梗塞や突然死といったイベ

ントを引き起こす例が多い。退院後もCRP高値が持続する不安定狭心症例では、その後に狭心症発作を繰り返すか心筋梗塞を発症する例が約半数にみられる。CRP高値の不安定狭心症例すべてに心筋梗塞が発症するわけではないが、不安定狭心症のエピソードのある急性心筋梗塞症例はほぼ全例発症早期からCRPが高値を示す。またCRP高値の不安定狭心症例では、低値例に比べ病変部の血管反応性が亢進しており、こうした例では急性心筋梗塞発症例や突然死例が多いといわれる¹⁾。

Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy - Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22)では急性冠症候群患者をCRP値とLDL-コレステロール(LDL-C)値とで層別化して2.5年間の再発および冠動脈疾患の累積発生率を検討しているが、CRP 0.2mg/dlかつLDL-C 70mg/dlの群はCRP < 0.2mg/dlかつLDL-C < 70mg/dlの群に比べ約2.5倍にイベント発生率が増加した(Fig. 1²⁾)。したがって急性期からコレステロール低下に加え、炎症を抑制しCRPを低下させることが、長期予後の改善につながるものと思われる。

急性冠症候群患者に対するアトルバスタチン投与後の短期心血管イベント発症をみたMyocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL)試験では16週間後のCRP値がアトルバスタチン投与群でプラセボ群に比べ34%低下していた(Fig. 2³⁾)。その結果アトルバスタチン投与群では16週までの虚血性イベント発症が16%抑制された。また前述のPROVE IT-TIMI 22ではアトルバスタチン投与による2.5年間のイベント発症がプラバスタチンに比べ16%低下した。アトルバスタチンによる強力なコレステロール低下作用とともに抗炎症作用もまた長期予後改善に貢献しているものと思われる。

ACSの病態における 白血球・血小板の活性化の役割

不安定プラークは脂質含有量が多く、線維性被膜が薄く、単球/マクロファージ・好中球・Tリンパ球などの白血球浸潤の強い炎症性プラークである。活性化された白血球から産生されたマトリックスメタロプロテイナーゼ(MMP)などのマトリックス分解酵素により膠原線維の被膜が菲薄化する。さらに膠原線維を産生す

べき平滑筋細胞がアポトーシスにより減少するため菲薄化はさらに進行する。いったんプラークの破綻が生じると、その後の血栓形成過程で組織因子(tissue factor)により凝固系の賦活、血小板の活性化が生ずるとともに好中球の活性化が加速される。破綻したプラークでは内皮細胞が剥離して血管内皮下組織が露出しており、そこに血小板が粘着し層を形成する。白血球はこうした血小板層にさまざまな接着分子を介して接着し、血管壁に浸潤していく(transplatelet migration)(Fig. 3)。白血球はまず血小板表面のP-selectinと自身の表面に発現するP-selectin glycoprotein ligand-1(PSGL-1)との結合により血小板層との間で緩やかな接着(rolling)を起こす。ついで白血球表面のインテグリンMac-1(CD11b/CD18)と血小板上のGPIIb/IIIaとの結合により強固な接着(sticking)が生ずる。P-selectin-PSGL-1結合はMac-1をまず活性化し、次いで発現亢進させる。こうしたシグナル伝達機構はtyrosine kinase依存性であることが明らかとなっている⁴⁾。このようにMac-1は傷害血管壁での白血球-血小板間の細胞間相互作用において必須の分子である。不安定狭心症患者の冠循環内で好中球、単球表面上のMac-1の発現亢進がフローサイトメトリーにより観察されており、ACSの病態におけるMac-1の関与は臨床的にも示されている⁵⁾。一方、不安定狭心症におけるPCI後の局所血管壁の損傷と炎症機転は急性冠症候群の発症、進展に酷似した細胞反応をもたらし、白血球表面上でMac-1の活性化、発現が術後48時間をピークに亢進する⁶⁻⁸⁾。

スタチンには接着分子を抑制することにより白血球の血管壁への接着を阻害する作用があることが知られており、われわれもフローサイトメトリーによる観察でアゴニスト刺激した際の好中球および単球表面上のMac-1の発現亢進をアトルバスタチンが抑制することを確認している(Fig. 4)。ACSにおけるスタチンの抗炎症作用にはこうした白血球接着の阻害作用に負うところが大きいと思われる。

血小板由来マイクロパーティクル

血小板は活性化されると α 顆粒やライソゾーム顆粒などの顆粒内に貯蔵されているP-セレクチン、CD63などが放出され血小板膜表面に発現するが、こうした顆粒内容物の一部は膜にくるまれたままちぎれて膜小胞体となり、血中に放出される。これが血小板由来マイ

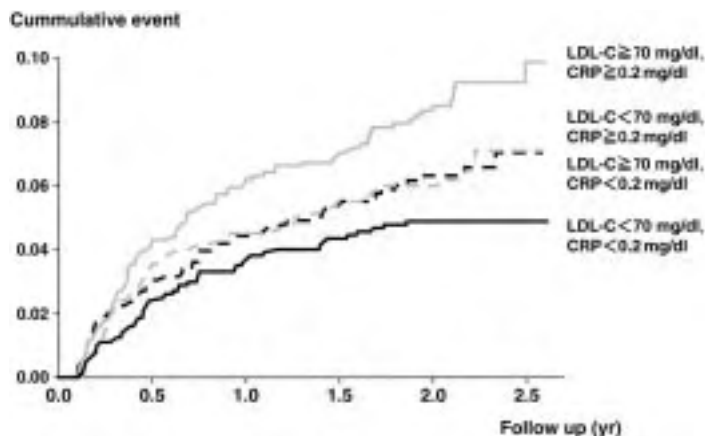


Figure 1 Risk stratification with the levels of CRP and LDL-cholesterol in acute coronary syndrome patients in PROVE IT-TIMI 22.

Patients with CRP levels of ≥ 0.2 mg/dl and LDL-cholesterol levels of ≥ 70 mg/dl had 2.5 fold higher risk of recurrent myocardial infarction or death, compared to those with CRP levels of < 0.2 mg/dl and LDL-cholesterol levels of < 70 mg/dl.

CRP: C reactive protein, LDL: low density lipoprotein

Based on reference 2.

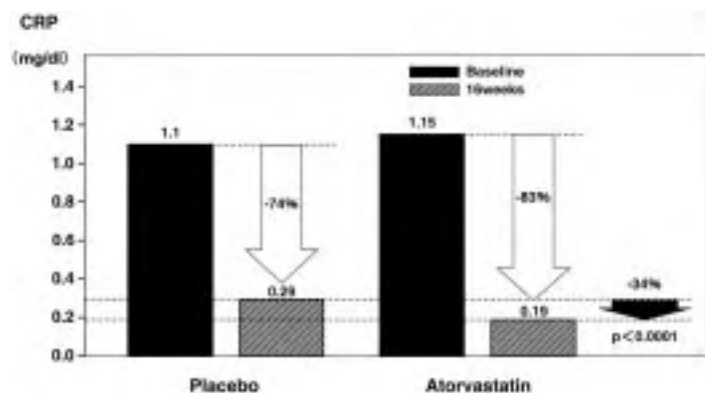


Figure 2 Effect of atorvastatin on CRP reduction in patients with acute coronary syndrome.

In the MIRACL substudy, atorvastatin showed 34% reduction of the CRP levels 16 weeks after the onset.

Based on reference 3.

クロパティクル (platelet-derived microparticle: PDMP) である。すなわちPDMPは内部に顆粒内容物を含み、膜表面にはさまざまな血小板膜蛋白が発現している微粒子である。PDMPは単に血小板活性化に伴い産生される物質というだけでなく、それ自体プロコアグulant活性を有し、血小板や白血球、血管内皮細胞を活性化させ、これらの細胞間での接着を促進させる働きを持つ。すなわち動脈硬化のさまざまなプロセスにおける炎症機転に関わる重要な機能粒子である⁹⁾。したがってPDMPは血小板活性化マーカーであると同時に炎症マーカーでもあるといえる。従来PDMPの測定にはフローサイトメトリーを用いることが唯一の方法であったが、最近、血小板膜蛋白GPIb α とGPIXに対する抗体を用いたサンドイッチELISA法を用いた測定法が開発された¹⁰⁾。すなわち本法で検出されるPDMPはその表面にGPIb α が発現する微粒子であり、GPIb α は前

述のごとく白血球表面のMac-1のリガンドであることから、特に傷害血管壁でのMac-1を介する白血球 - 血小板間の細胞間相互作用を反映するマーカーであると推察される。現在のところこの方法を用いたPDMPに関してはあまり成績がないのが実状であるが、糖尿病患者での上昇が報告されており、動脈硬化に関わる炎症反応の鋭敏なマーカーとして期待される⁹⁾。われわれはまず安定狭心症でPCI(ステント)を行った症例において経時的にPDMPを測定した。その結果、PDMPはPCI後24時間から増加し、48時間後に最大値を示した¹¹⁾。冠状静脈洞血と末梢血と比較するとこうした変化は冠状静脈洞血でより著明であり、PCI局所での血小板活性化、炎症機転を反映するものと考えられた。またこれらの変化はフローサイトメトリーで観察された好中球表面上のMac-1の発現の経時的変化と類似した¹²⁾。次に発症後12時間以内に入院したACS例で検討

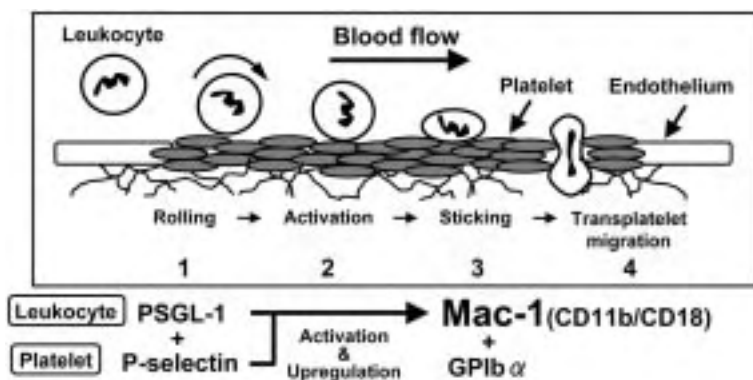


Figure 3 Leukocyte adhesion to and transmigration into injured vessel wall. In the injured vessel wall, endothelial cells were denuded and absent. Platelets adhered to subendothelial tissues and the platelet layer is formed. Leukocyte adhere to the platelet layer and then migrate into vessel wall through the platelet layer (transplatelet migration). Adhesion molecules are essential for the platelet-leukocyte interactions. Binding of platelet P-selectin to leukocyte PSGL-1 mediates rolling attachment and Mac-1 mediates firm adhesion (sticking) of the leukocytes via the binding to platelet membrane surface molecule GPIb. P-selectin-PSGL-1 binding signals activation and up-regulation of Mac-1. PSGL: P-selectin glycoprotein ligand, GP: glycoprotein

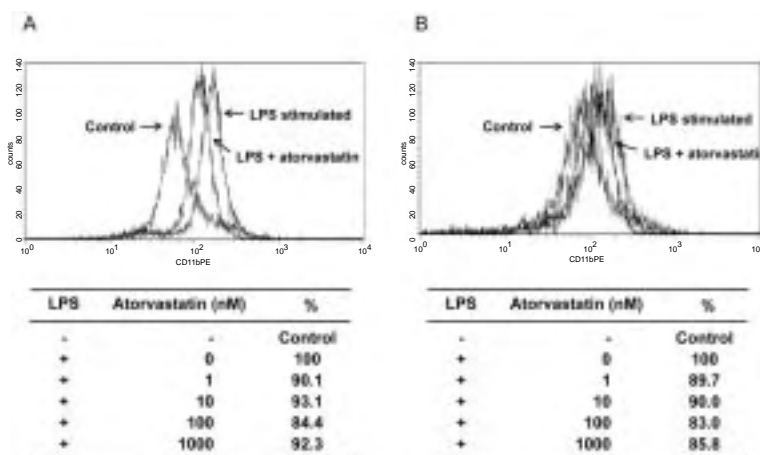


Figure 4 Effects of atorvastatin on agonist-induced upregulation of Mac-1 (CD11b) on the surface of neutrophils A and monocyte B. LPS stimulated Mac-1 to be upregulated on the surface of both neutrophils and monocytes. Atorvastatin inhibited LPS-induced Mac-1 upregulation. Maximum inhibition was 16% for neutrophils and 17% for monocytes by a dose of 100 nM. LPS: lipopolysaccharide

してみると、入院時すでにPCI前の安定狭心症例に比べ著しい高値を示しており、PCI後の経時的変化では12時間後が最大となり、2週間後には入院時より低値となった。Fig. 5に各病態でのPDMP値を示す。健常例に比べ危険因子保有者(高血圧、糖尿病、高脂血症のうち

2つ以上)、安定狭心症(PCI前)、安定狭心症(PCI 48時間後)、ACSの順に高値を示している。

PDMPはACSにおけるプラークの病態を直接反映するマーカーと考えられるが、今後治療効果の判定マーカー、さらには長期予後予測マーカーとしての有用性

に関してさらなる検討を重ねていく必要がある。

急性冠症候群における 最急性期からのスタチン投与

前述のMIRACLを初め、急性冠症候群における急性期からの炎症を標的としたスタチンによる介入試験が増えている。わが国でもMulticenter Study for Aggressive Lipid-Lowering Strategy by HMG-CoA Reductase Inhibitors in Patients With Acute Myocardial Infarction (MUSASHI-AMI)において発症96時間以内スタチン投与がCRP低下とともにその後2年間の心血管イベント、特に心不全と不安定狭心症の発症を有意に抑制することが明らかにされた¹³⁾。

われわれはスタチンの作用、とくに抗炎症作用に関しては急性効果が期待できるとの仮説から、さらに早期からのスタチン投与の有効性を検討すべくStatin Acute Myocardial Infarction Trial (SAMIT) 試験を推進中である。本試験は発症12時間以内に入院したACS患者に対してアトルバスタチン投与群では急性効果を期待して再灌流療法前にまず40mgを単回投与し、翌日から10mg/日の投与を行い、梗塞サイズやその後の左室機能を非投与群とで比較検討する前向き無作為比較試験である。SAMITではさまざまな炎症マーカーを測定しサロゲートとしているが、現在までに92例で前述のPDMPの急性期の経時的測定結果が得られている。全体としてPDMPは入院後12~24時間で増加し、2週間後には入院時よりも低値となっている。アトルバスタチン投与群、非投与群の両群間で比較すると実薬投与群ではこうした変化は抑制されており、特に24時間後、48時間後、2週間後では非投与群に比べPDMPは有意に低値を示した(Fig. 6)。このことから急性冠症候群における超急性期からのスタチン投与が、その後の血小板活性化、炎症反応を抑制しうることが示唆された。こうしたスタチンによる急性期の炎症抑制効果が再狭窄予防や梗塞サイズや左室機能、さらには長期予後に好影響を及ぼすことが期待される。

おわりに

本稿では炎症を標的とした急性冠症候群の薬物治療戦略についてスタチンを例に解説した。ACSにおけるスタチン治療の有効性は明らかであり、いまやアスピリンとともにACSの標準的治療薬としての地位を確立

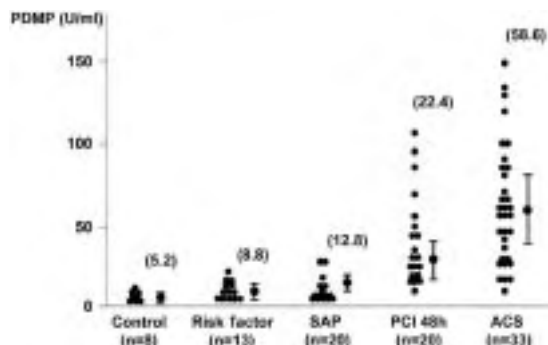


Figure 5 Plasma PDMP levels in each of the clinical settings as healthy control subjects, patients with risk factors, stable angina patients, patients at 48 hr post-PCI, and acute coronary syndrome patients.

PDMP: platelet-derived microparticle, SAP: stable angina pectoris, PCI: percutaneous coronary intervention, ACS: acute coronary syndrome

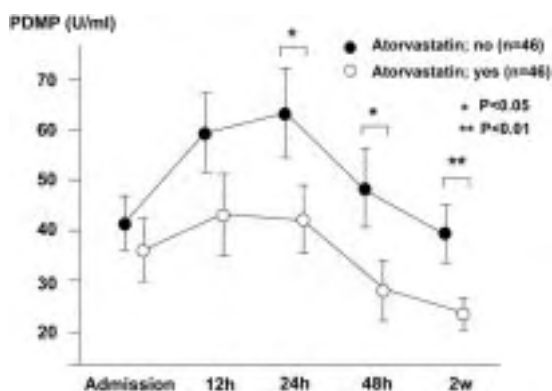


Figure 6 Serial changes in PDMP levels during acute phase of the acute coronary syndrome.

In overall patients, plasma PDMP levels increased 12 to 24 hours after admission. These changes were suppressed in patients who received atorvastatin, compared to patients who did not.

しつつある。冒頭にも述べたようにACSの治療に際しては責任血管のみでなく冠血管全体のプラーク安定化を図ることが必須であり、今後さらなる長期予後改善のためにはスタチンに加え、アンジオテンシン変換酵素阻害薬やチアゾリジン系インスリン抵抗性改善薬など他のpleiotropic effectを有する薬剤を個々の病態に応じて積極的に用いていくことが重要と思われる。

文 献

- 1) Szmitko PE, Wang C, Weisel RD et al: New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I. *Circulation*, 2003, **108**: 1917–1923.
- 2) Ridker PM, Cannon CP, Morrow D et al: C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med*, 2005, **352**: 20–28.
- 3) Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG et al: High-dose atorvastatin enhances the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study. *Circulation*, 2003, **108**: 1560–1566.
- 4) Evangelista V, Manarini S, Sideri R et al: Platelet/polymorphonuclear leukocyte interaction: P-selectin triggers protein-tyrosine phosphorylation-dependent CD11b/CD18 adhesion: role of PSGL-1 as a signaling molecule. *Blood*, 1999, **93**: 876–885.
- 5) Mazzone A, De Servi S, Ricevuti G et al: Increased expression of neutrophil and monocyte adhesion molecules in unstable coronary artery disease. *Circulation*, 1993, **88**: 358–363.
- 6) Inoue T, Sakai Y, Morooka S et al: Expression of polymorphonuclear leukocyte adhesion molecules and its clinical significance in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*, 1996, **28**: 1127–1133.
- 7) Inoue T, Sohma R, Miyazaki T et al: Comparison of activation process of platelets and neutrophils after coronary stent implantation versus balloon angioplasty for stable angina pectoris. *Am J Cardiol*, 2000, **86**: 1057–1162.
- 8) Inoue T, Uchida T, Yaguchi I et al: Stent-induced expression and activation of the leukocyte integrin Mac-1 is associated with neointimal thickening and restenosis. *Circulation*, 2003, **107**: 1757–1763.
- 9) Nomura S: Function and clinical significance of platelet-derived microparticles. *Int J Hematol*, 2001, **74**: 397–404.
- 10) Osumi K, Ozeki Y, Saito S et al: Development and assessment of enzyme immunoassay for platelet-derived microparticles. *Thromb Haemost*, 2001, **85**: 326–330.
- 11) Inoue T, Hikichi Y, Morooka T et al: Comparison of changes in circulating platelet-derived microparticles and platelet surface P-selectin expression after coronary stent implantation. *Platelets*, 2006, **17**: 416–420.
- 12) Inoue T, Komoda H, Kotooka N et al: Increased circulating platelet-derived microparticles are associated with stent-induced vascular inflammation. *Atherosclerosis*, in press.
- 13) Sakamoto T, Kojima S, Ogawa H et al: Effects of early statin treatment on symptomatic heart failure and ischemic events after acute myocardial infarction in Japanese. *Am J Cardiol*, 2006, **97**: 1165–1171.

Pharmacological Approaches for Acute Coronary Syndrome

Teruo Inoue, Daisuke Fujimatsu, and Koichi Node

Department of Cardiovascular and Renal Medicine Saga University Faculty of Medicine, Saga, Japan

Key words: acute coronary syndrome, inflammation, vulnerable plaque, statin, pleiotropic effect

Inflammation plays an essential role in pathophysiology of plaque instability and rupture that culminates in acute coronary syndrome (ACS). Recent progress in coronary intervention has improved mortality and morbidity of ACS. In addition to culprit lesions, vulnerable plaques can exist in non-culprit lesions without significant stenosis. Therefore, adjunctive pharmacotherapy is essential in stabilizing whole coronary arteries, especially in targeting inflammation. Pharmacological interventions using statins, angiotensin receptor blockers or thiazolidines, which have pleiotropic effects including anti-inflammatory effects, have the potential to stabilize plaque, thus improve long-term prognosis of acute coronary syndrome. (J Jpn Coll Angiol, 2007, **47**: 525–530)