

1 日本人の ACS の特徴は何か？

A 序論

元来本邦においては、遺伝素因と魚中心の食事など、生活習慣のもたらす影響により、脳出血に代表される脳血管障害の発症率は高かったが、他の国に比べ、急性冠症候群（acute coronary syndrome: ACS）を含む虚血性心疾患の発症率は高くないとされてきた。実際、先進国を中心とした 34 カ国で構成される OECD（経済協力開発機構: The Organisation for Economic Co-operation and Development）が 2013 年に発表した加盟各国の健康に関する指標をまとめた「ヘルスデータ 2013」では、10 万人あたりの脳卒中による日本人の死亡率は、OECD 加盟国の平均値（69 人）に近い 61 人であった。一方で虚血性心疾患による死亡率は、10 万人あたり、日本人では 39 人と脳卒中による死亡率よりも低かった。これを OECD 加盟国の平均値 122 人、米国人における 127 人と比較するときわめて低値であり、OECD 加盟国中最少であった。これらは本邦における虚血性心疾患の二次予防が社会に深く浸透していること、また、米国と比べると国土が狭く、急性心筋梗塞発症後の再灌流療法を国土の広い国に比べ発症早期に受けることができるためであると考えられる。しかしながら、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いることから、ACS をはじめとする虚血性心疾患による死亡率は減少しても、その罹患率は今後、急激に上昇することが懸念されている。

従来、虚血性心疾患は冠動脈の粥状硬化による内腔の狭小化が原因で、内腔の狭窄が 75% 程度を超えると、運動時に心筋での酸素需要と供給のバランスが崩れ心筋虚血が生じるために出現する狭心症と、さらに内腔の狭窄が進行し、やがて閉塞するために引き起こされる心筋梗塞に大別されていた。しかしながら、冠動脈疾患の病態の解明が進んだ結果、冠動脈内腔の狭小化の程度に依存せず、様々な原因で血管内皮が傷害され、血小板が内皮下の易血栓性成分に接触し血栓が形成・増大することで冠動脈の心筋への血流を妨げるということを共通の土台として生じる ACS という概念が提唱された¹⁾。近年、ACS は生命予後改善のために、より早期に診断し治療に取り掛かることが重要であるとの考えから、急性期の心電図所見に基づき、ST 上昇型 ACS と非 ST 上昇型 ACS の 2 群に分類されている。本稿では、わが国における ACS 患者の発症機序に関する特徴、また、ACS 発症後の心血管イベントの発症に関する前向き観察研究である PACIFIC（prevention of atherothrombotic incidents following ischemic coronary attack）²⁾ と、急性心筋梗塞に対する治療内容とその予後に関する前向き観察研究である J-MINUET（Japanese registry of acute myocardial infarction diagnosed by universal definition）について概説する。

B 病理学的特徴

従来、ACSは、冠動脈硬化巣（プラーク）が徐々に進行、狭窄が進展し発症する。つまり冠動脈造影で狭窄度が高いほど発症リスクが高いと信じられてきた。しかしながら、病理学的な検討で急性心筋梗塞の梗塞責任病変の7割は、50%未満の軽度から中等度の狭窄から生じ、70%以上の高度狭窄はACS全体の15%程度に留まることが報告された。プラークは、斑状に隆起し、中心に脂質塊を含み、表面は線維性被膜により被覆された病変である。組織学的には、脂質を多量に含むものや、平滑筋細胞と膠原線維などの細胞外マトリックスが主体のものなど、組織像も多彩である。その成分の占める割合により、線維性プラークと脂質性プラークに大別される。脂質性プラークは破裂しやすく不安定なプラークであり、ACSの半数以上はプラークの破綻により発症するとされる³⁾。しかしながら、ACSの15~30%はプラーク破裂ではなく、プラーク表層の内皮が剥がれるびらんにより血栓が形成されACSを発症する。プラーク破綻が脂質に富んだ不安定プラークに高頻度に起こるのに対して、プラークびらんは脂質沈着や炎症細胞浸潤が乏しく、平滑筋細胞とプロテオグリカンに富むプラークに多く認められ、より若年者や女性に多いとされる⁴⁾。日本人におけるACSの発症機序を病理学的に検討した報告は少ないが、国立循環器病センターから、急性心筋梗塞患者の冠状動脈の責任病変179例を病理組織学的に検討した報告がなされている。結果、日本人においては、心筋梗塞剖検例の85%にはプラークの破裂による血栓形成が起こっており、残りの15%においてびらんによる血栓形成がみられた。過去の日本人の急性心筋梗塞患者を対象にした臨床研究において、プラークの破綻はびらんに比べ、冠動脈の近位部で生じることが多く、primary PCIの際には末梢血栓などの合併症が生じやすく、梗塞エリアが大きくなることが報告されている⁵⁾。そのため、プラークの破綻がその発症原因の大部分を占める日本人においては、発症後できるだけ早期の再灌流療法、またprimary PCIの際にはより確実な手技が必要になると考えられる。

C PACIFIC 試験

PACIFIC試験は、ACS患者のアテローム血栓性イベント（冠動脈疾患、脳血管疾患、末梢動脈疾患）の発症率を評価し、イベント発症リスクが高いとされている患者群を調査した日本で初めての全国規模前向き観察研究である。2008年5月から1年間、日本の96施設において、入院から7日以内のACS患者3,597例が前向きに登録された。追跡期間は2年間で、主要評価項目は主要有害心・脳血管事象（MACCE [心血管死+非致死的心筋梗塞+非致死の脳卒中]）であった。この試験における対象患者のACS病型の割合は、ST上昇型心筋梗塞（STEMI）59%、非ST上昇型ACS（NSTEACS）40%、（NSTEMI 10%および不安定狭心症30%）であったが、ここに日本人のACSの特徴がよく表れている。過去に欧米で実施されたACSを対象にしたGRACE試験⁶⁾と比較するとACSの病型に違いがあることが明らかである。欧米（GRACE試験）ではSTEMI、NSTEMI、不安定狭心症の比率がほぼ1:1:1であり、本邦でみられるようなSTEMI優位という特徴は認められない。また、発症後急性期の治療はGRACE試験では全体の約3割にのみPCIが施行されているのに対し、PACIFIC試験では94%の症例で急性期にPCIが施行されていた。STEMIに対するprimary PCIは予後改善効果が明

らかであるため当然としても、NSTEMI や不安定狭心症患者においても約9割にPCIが発症早期に施行されており、本邦においては地域間で少しの差はあるものの、緊急PCIが施行可能な施設が多く、また、PCIが施行できない医療機関でもACS患者はその病型に関わらず、できるだけ早期に緊急PCI施行可能な病院へ転送するという意識が定着していることが示唆された。主要評価項目であるMACCEの2年間での累積発症率はSTEMI患者において7.48%で、NSTEMI患者の4.75%と比較し有意に高かった。経時的に見てみると、STEMI患者とNSTEMI患者の間に有意差がみられたのは入院中のイベントのみで(4.1%および1.3%)、退院から1年後まで、および1年後から2年後までについての有意差は認められなかった。多変量解析によると、MACCEの予測因子は、推算糸球体濾過量 <60 mL/分/1.73 m² (HR 2.04)、Killip分類 >2 (HR 2.00)、HbA1c (HR 1.20, 1%上昇ごと)であった。PACIFIC試験は、本邦においてACSの治療と予後に関する長期の大規模データを示した初めての前向き臨床試験である。本試験において、過去の試験と比較しても、ACSを発症した日本人は入院中および長期予後が良好であることが示された。これは、PCI施行率、手技成功率が高く、その結果、良好な予後をもたらされているものと考えられる。

D J-MINUET 試験

J-MINUET試験はACS患者の中でも発症から48時間以内に入院した急性心筋梗塞患者の治療内容と予後に関する実態と成績を明らかにするために行われている現在進行中の全国規模前向き観察研究である。心筋梗塞の診断はuniversal definitionに準じ⁷⁾、自然発症(type 1・2)の症例を調査の対象としている。2014(平成26)年1月の時点でPACIFIC試験に匹敵する2,937例の急性心筋梗塞患者が登録されており、入院後の治療について詳細に調査がなされている。入院時の心電図でST上昇を示したもの(STEMI)が67%、ST上昇を示さなかったもの(NSTEMI)が33%と、PACIFIC試験同様、本邦の心筋梗塞はSTEMIが多いという結果になっている。入院後の治療に関してはPACIFIC試験同様に90%以上の症例で緊急冠動脈造影が施行されているが、STEMIではNSTEMIに比べ来院から冠動脈造影までの時間が短く(0.6時間および2.0時間)、primary PCIが多く選択されていた(96%および81%)。本試験において、本邦ではACSに対しての早期primary PCIの意識が高く、特にSTEMIにおいてはガイドラインなどで推奨されている通り、来院から再灌流までの時間の短縮を目指した治療が行われていることが示された。

E コメント

日本人におけるACSの特徴は、その病態としては粥腫の破綻に続く血栓形成の頻度が高く、病型としてはSTEMIの割合が欧米と比較して多い。ACS発症後は入院中および長期予後は良好であり、これらの結果は高いPCI施行率、手技成功率をもたらしているものと考えられる。

◆文献

- 1) Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, et al. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 1992; 326: 242-50.
- 2) Daida H, Miyauchi K, Ogawa H, et al. Management and two-year long-term clinical outcome of acute coronary syndrome in Japan: prevention of atherothrombotic incidents following ischemic coronary attack (PACIFIC) registry. *Circ J.* 2013; 77: 934-43.
- 3) Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation.* 1995; 92: 657-71.
- 4) Farb A, Burke AP, Tang AL, et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation.* 1996; 93: 1354-63.
- 5) Hayashi T, Kiyoshima T, Matsuura M, et al. Plaque erosion in the culprit lesion is prone to develop a smaller myocardial infarction size compared with plaque rupture. *Am Heart J.* 2005; 149: 284-90.
- 6) Fox KA, Goodman SG, Klein W, et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J.* 2002; 23: 1177-89.
- 7) Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 60: 1581-98.

〈藤井健一 石原正治〉