

大阪急性冠症候群研究(OACIS)からみた心筋梗塞のエビデンス

佐藤 洋, 堀 正二

Sato H, Hori M: **Clinical features and evidences in patients with acute myocardial infarction: insights from a large regional registry (OACIS)**. J Jpn Coron Assoc 2008; 14: 137-141

I. OACIS 発足の背景

高齢者の増加, 食生活の欧米化および身体活動低下などの変化に伴って虚血性心疾患は今後増加する可能性があり, その予防は本邦における最重要課題の一つである。欧米における疫学調査により糖尿病・高血圧・喫煙・肥満などの古典的危険因子の関与が既に証明されているが, 最近の大規模調査からは, 生活習慣以外にもある種のウイルス・細菌感染および遺伝・社会的素因も本疾患の発症・予後に関連することが明らかにされつつある。しかし, 生活習慣, 衛生環境, 遺伝的背景, 治療法に地域差や人種の差異があることは自明であり, 欧米の結果をそのままわが国に導入することは困難である。すなわち, 本邦における虚血性心疾患の一次・二次予防戦略を確立するためには日本人のデータによる独自のエビデンスを構築する必要がある。

一方, DNA チップテクノロジーによる多数の遺伝変異(未知の遺伝子も含めて)やバイオインフォマティクスの発展など, 急性心筋梗塞症のように多因子を背景とする複雑な疾患に対してもその病因検索を行える技術的基盤が整いつつある。そこで心筋梗塞症に関する本邦独自の疫学調査システムの確立およびDNA・血清バンクの設立など多施設共同大規模臨床システムに依った分子疫学調査の基盤整備が急務であると考えられる。

II. 大阪急性冠症候群研究(OACIS)の概要

OACIS 研究の本質は, 阪神地区の心臓救急病院 25 施設と共同で組織・運営する急性心筋梗塞の登録・予後追跡にある。インフォームドコンセントを取得後, 中央管理センターのデータベースに, 患者背景・冠動脈危険因子・治療法・病状経過・転帰など約 400 項目の各情報が管理保存される。予後調査は退院後 3 カ月, 6 カ月, 12 カ月, その後は 1 年毎に予後調査票の郵送, 回収により行う。現在, 調

査票の回収率は 90% であり, 電話調査を含めた予後追跡率は 98% である。OACIS では 1998 年 6 月より急性心筋梗塞症例の登録を開始し, 2008 年 4 月までに約 8500 症例を登録している。登録患者の平均年齢は 65 歳, 男女比は男性 3 に対して女性 1 である。

III. OACIS 研究からみた心筋梗塞の現況

1. 急性心筋梗塞発症のトリガー

OACIS における心筋梗塞の発症時間の日内変動を示す(図 1)¹⁾。交感神経活性などの日内変動と同様に, 午前中のピークを認めるが, 大阪地区では, 夜間, 深夜にかけて発症のピークを認める。午前のピークに関連する因子は, 老年, 女性であり, 逆に夜間のピークと関連する因子は, 若年, 有職者, 男性, 喫煙, 飲酒であり, 古典的危険因子とは別に, 勤労・ストレスなどともなう発症トリガーの存在が示唆される。曜日別の心筋梗塞発症の特徴²⁾については性差や就業の有無による差が認められる。女性については, 土曜日の発症が有意に多く(図 2), 週末の家事や家族の世話などが何らかの精神・肉体的な負担となり梗塞発症のリスク上昇と関連する可能性がある。男性全体では, 発症曜日に有意差は認められない。しかしながら就業の有無で層別すると, 仕事に就いている男性は, 月曜日の発症が有意に多く(図 3), 会社や仕事に対する精神・肉体的な負担が心筋梗塞発症のトリガーになっている可能性がある。

2. 急性心筋梗塞の急性期治療

本邦における心筋梗塞症例に対する経皮的冠動脈形成術(PCI)の実態については Japanese Coronary Intervention Study (JCIS) 研究班により調査されている²⁾。その報告によると, 本邦における PCI 施行施設は人口 100 万人当たり 8.1 施設であり, 米国の 2 倍, 他の諸国の 5 倍以上であり, 本邦の人口当たりの PCI 施行施設は他国に比し多い。比較的短時間での患者搬送が可能で, PCI が容易に施行できる施設の多い OACIS においては, PCI を選択する傾向がある(図 4)。また, stent PAMI 試験など stent の有用性を示した試験は多数存在するが, OACIS においても, stent の

大阪大学医学部附属病院循環器内科(〒565-0871 吹田市山田丘 2-15)

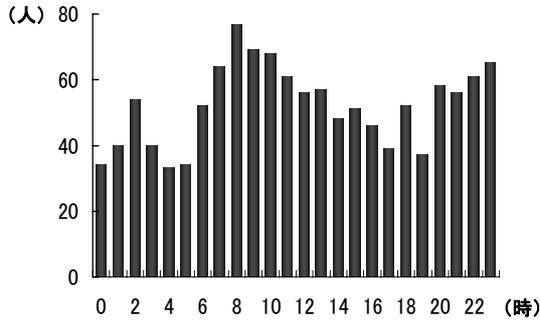


図1 急性心筋梗塞の発症時間帯(文献1より引用)
午前中のピークのほかに、夜間のピークも認める。

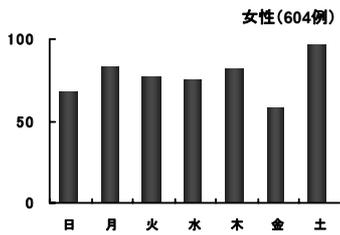


図2 女性における曜日別梗塞発症数(文献2より引用)

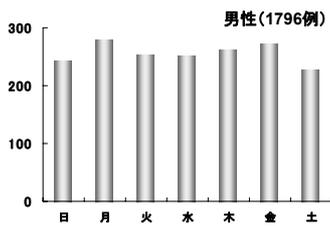


図3 就業男性における曜日別梗塞発症数(文献2より引用)

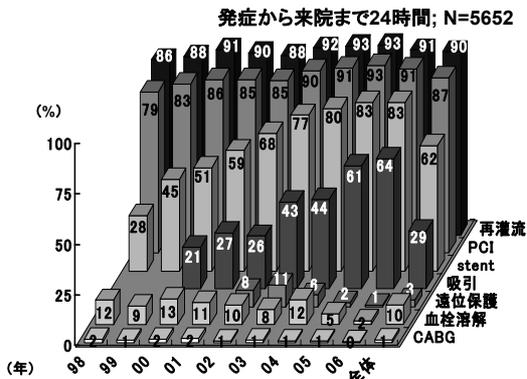


図4 再灌流治療およびPCIの年次変化

使用頻度は増加の一途であり、さらに血栓吸引療法の施行頻度が増加してきている(図4)。

3. 急性期予後および合併症

OACISにおける院内死亡率は8.3%である。また、PCI時代においても重篤な合併症である機械的合併症(心破裂、心室中隔穿孔、重症急性僧帽弁閉鎖不全)の発症につ

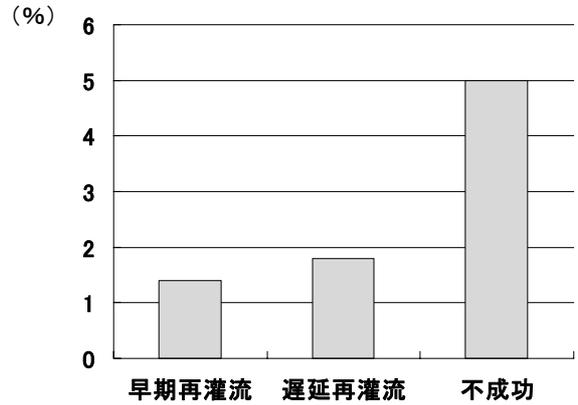


図5 再灌流治療の効果と機械的合併症の発生率(文献3より引用)

表1 OACISにおける退院時処方とその変化(生存退院5795例での検討)

| | 1998-2000 | 2001-2003 | 2004-2006 | P |
|----------|-----------|-----------|-----------|--------|
| 利尿薬 | 26.1 | 25.2 | 28.6 | 0.017 |
| ACEI/ARB | 66.5 | 72.8 | 76.2 | <0.001 |
| Ca拮抗薬 | 29.3 | 19.0 | 14.7 | <0.001 |
| b遮断薬 | 31.5 | 38.8 | 52.7 | <0.001 |
| ジギタリス | 9.2 | 7.0 | 3.8 | <0.001 |
| 硝酸薬 | 59.0 | 38.6 | 22.0 | <0.001 |
| スタチン | 22.6 | 34.1 | 42.7 | 0.022 |
| 抗血小板薬 | 95.8 | 96.3 | 96.1 | 0.260 |

いては、Nakataniら³⁾が報告したように、TIMI3が得られなかった群で有意に高率であった(図5)。背景因子で補正後、遅延再灌流群の発症リスクを1としたとき、不成功群の機械的合併症発症リスクは約7倍に有意に増加した(オッズ比7.34, 95%CI: 0.102-53.80, P=0.04)。このことから発症から12時間を経過したAMIにおいても、PCIによりTIMI3が獲得できると不成功群に比し、機械的合併症のリスクが低下する可能性が示唆された。

4. 退院時処方内容

OACISにおける退院時処方内容を表に示した(表1)。二次予防としての抗血小板薬(主としてアスピリン)の有用性はすでに証明されているが、OACISにおいても試験開始当初からアスピリンを主として抗血小板薬がほぼ全症例に投与されている。またACE阻害薬(ACEI)は、試験開始当初から投与されていたが、近年処方率がやや減少している。一方で、ARBの処方率が増加する傾向も認められる。また、b遮断薬はOACISにおいても処方率が増加している。また、Ca拮抗薬・硝酸薬といったエビデンスレベルの低い薬剤の処方率は減少している。

5. 予後規定因子

急性期の患者背景因子や臨床所見からリスクを層別する手段としてはTIMI risk scoreや各種生化学マーカーが臨

表2 短期予後の規定因子(入院時指標による検討)

| 規定因子 | オッズ比 | 95%CI | P |
|-----------------------|------|-----------|-------|
| 65歳以上 | 2.28 | 1.35~3.86 | <0.01 |
| 糖尿病既往 | 2.25 | 1.41~3.60 | <0.01 |
| 高血圧既往 | 2.34 | 1.44~3.79 | <0.01 |
| やせ(BMI<18.5) | 2.93 | 1.44~5.96 | <0.01 |
| 心筋梗塞既往 | 1.81 | 1.04~3.16 | 0.04 |
| 来院時 Killip \geq 2 | 3.17 | 1.94~5.19 | <0.01 |
| 血圧低値 (BP<100 mmHg) | 3.20 | 1.90~5.37 | <0.01 |
| ST 上昇 \geq 4 誘導 | 2.44 | 1.42~4.20 | <0.01 |
| Q 波 \geq 2 誘導 | 1.58 | 1.00~2.51 | 0.04 |
| 脚ブロック | 2.28 | 1.31~3.98 | <0.01 |

床に応用されている。OACISにおいても、急性期所見からみた短期予後の規定因子を検討した。表2に示すように、65歳以上、糖尿病・高血圧・心筋梗塞の既往、極端な痩せ、来院時の Killip \geq 2・血圧低値、心電図における4誘導以上のST上昇や脚ブロックの存在が短期(院内)予後規定因子となった。一方、急性心筋梗塞患者は入院中に血行再建や薬剤投与といった様々な予後改善手段が施され、生存退院しえた患者の長期予後は必ずしも急性期のリスクのみによって規定されるわけではないと考えられる。OACISにおいて検討すると、急性期リスクからは長期予後の約60%を説明するのみである。

IV. 新しい危険因子：メタボリック症候群

一次予防の母集団を対象として、代謝異常の集積と心血管イベント発症との関連性がいくつかの報告により明らかとなっている。しかし、二次予防の集団、特に心筋梗塞後の症例において、メタボリック症候群が心血管イベントに及ぼす影響については十分なエビデンスが蓄積されていないのが現状である。OACIS データベースを用いて、生存退院した急性心筋梗塞患者 3858 例を対象としてメタボリック症候群と心血管イベント(心臓死+非致死性心筋梗塞)との関連を検討すると、心筋梗塞後の患者では34%にメタボリック症候群を認め、メタボリック症候群の頻度が高率であった⁴⁾。心血管イベント発生率はメタボリック症候群において有意に高値であり(7.6% vs 5.4%, P=0.005)(図6)、さらに患者背景の差異を補正後もメタボリック症候群は約1.5倍有意に心血管イベントリスクが増大し、また、メタボリック症候群の危険因子を全く持たない症例の心血管イベントリスクを1としたとき、危険因子数の増加とともに有意にそのリスクは増大した(P<0.001)(図7)。

V. 炎症と高感度 CRP

1990年代に動脈硬化進展の各段階において炎症反応が関わる事が明らかにされ、CRPなどの炎症マーカーが虚血性心疾患の発症および発症後予後の予測因子としての

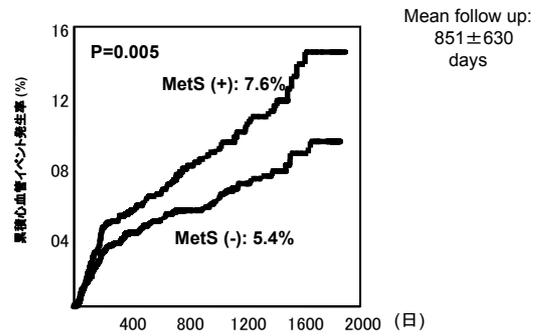


図6 メタボリック症候群の有無と心血管イベント発生率(文献4より引用)
心血管イベント：心臓死または非致死性心筋梗塞。

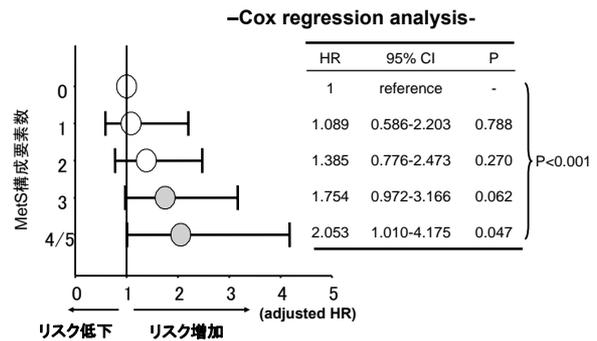


図7 メタボリック症候群の構成要素数が心血管イベント発生に及ぼす影響(文献4より引用)
危険因子数の増加とともに、心血管イベントリスクも有意に増加する。心血管イベント：心臓死または非致死性心筋梗塞。

役割を有することが示唆された。なかでも高感度 CRP 値は、欧米の疫学調査において健常人の虚血性心疾患発症の予測因子として有用であることが示されている。一方、急性心筋梗塞患者においては心筋壊死が CRP 上昇と関与することから、高感度 CRP の測定値が梗塞サイズと独立した予後予測因子となるか否かについては慎重に議論する必要がある。OACIS に登録された生存退院急性心筋梗塞患者において、慢性期に高感度 CRP 値が高値を示した群(CRP>0.38 mg/dl)は最も低値を示した群に比し、死亡率は有意に高率であった(8.9% vs 2.0%, P<0.001)(図8)⁵⁾。多変量解析によって古典的冠危険因子や梗塞サイズなどで補正後においても、CRP 高値は長期予後の独立した規定因子であった(相対危険度 4.94; 95% 信頼区間 1.13-21.6)。さらに CRP 高値群は低値群に比し、再梗塞による死亡のみならず、心不全による死亡が高率であった。このことは炎症マーカーである高感度 CRP 高値が動脈硬化の重症度や粥腫の不安定性のみならず左室リモデリングの指標となりうる可能性を示唆している。以上より、高感度 CRP 値は健常人における虚血性心疾患発症および虚血性心疾患発症後心血管イベントの予測因子として有用であると考えられる。

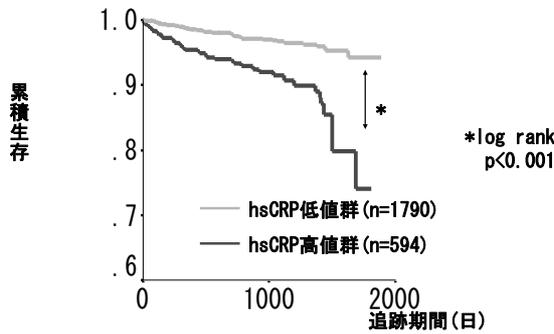


図8 心筋梗塞の長期生存曲線(文献5より引用)
hsCRP 高値群は低値群に比し長期予後は不良である。

VI. 遺伝子素因と SNPs

虚血性心疾患は生活習慣病(common disease)と位置付けられており、環境因子がその発症、進展に大きく影響することは周知の事実である。しかし近年では、生活習慣病には複数の遺伝的素因が背景に存在し、環境因子とともに疾患の発症や進展に影響していると考えられるようになった。したがって、虚血性心疾患のリスクファクターを明らかにしその予防戦略を考案するうえで、遺伝的素因に関する情報収集は不可欠である。これらの調査研究は主に欧米において盛んに行われているが、遺伝的因子に関しては民族間の差異が大きく、欧米でのデータをそのまま日本人に敷衍することは難しい。すなわち、日本人の遺伝的リスクを評価するために独自のゲノム疫学的検討が必要であることは自明であり、本邦においても急性心筋梗塞患者の全ゲノム領域を対象とした広汎な多型解析が行われている⁶⁾。

Ozaki らは OACIS に登録された急性心筋梗塞患者 1133 人と 1006 人(正常対照 1)、872 人(正常対照 2)との症例対照研究において lymphotoxin-alpha (LTA) の機能的遺伝子多型が心筋梗塞発症のリスク増大と関連することを見出した。すなわち、LTA の intron 1 領域に存在する 252A→G 多型により転写活性が上昇すること、これと連鎖した exon 領域の 804C→A 多型によりアミノ酸変異(Thr26Asn)が起これにより接着因子の mRNA 発現がより誘導されること、252G のホモ接合では梗塞発症のリスクが約 1.7 倍に増大していることを報告した⁷⁾。さらに、LTA 結合タンパクである galectin-2(LGALS2)について機能解析を行い、LTA が細胞外分泌される際の担体として機能していること、およびその遺伝子多型(3279C→T)により転写レベルが変化し、LTA の細胞外分泌レベルが変化する可能性があること、3279T ホモ接合で心筋梗塞の発症リスクが 1.57 倍になることを報告した⁸⁾。また、Yamada らも 2819 人の梗塞患者および 2242 人の正常対照における症例対照研究を行い、112 の候補遺伝子多型のうち男性では connexin37(1019C→T)多型が、女性では PAI-1(-668 4G→5G)多型および stromelysin-1(-1171 5A→6A)多型がそれぞ

れ心筋梗塞発症と関連することを見出した⁹⁾。

一方、梗塞発症後には再灌流療法、薬物投与など様々な医療介入がなされるために、これらの多型がそのまま予後に関連するわけではない。OACIS 登録された生存退院例のうち、遺伝子多型および予後追跡が可能であった 1586 例を対象として候補遺伝子 87 多型と予後との関連を検討した¹⁰⁾。約 500 例の無作為抽出例を対象とした一次スクリーニングにより 9 多型が抽出され、全例解析の対象となった。全例解析の結果、9 多型中 LTA(252A→G) 遺伝子多型のみが予後と関連し、G アレル保有者の死亡におけるハザード比は約 2.4 であった。

日本人の心筋梗塞患者集団においても HMG-CoA 還元酵素阻害薬(スタチン)の投与が予後を改善させることを観察研究および無作為前向き試験で明らかにしている¹¹⁾が、その効果が LTA の SNP により異なることを見出した。すなわち、LTA 遺伝子の 252G アレル保有者においてはスタチン投与群が有意に良好な予後を示したのに対し、252AA ゲノタイプ保有者における生命予後はスタチン投与の有無にかかわらず良好であった。すなわち、LTA252G アレルはスタチン投与のあらたな適応となりうることを示唆された。テーラーメイド医療を実地臨床に適用させるには、このように治療効果の層別化に関する情報を集積していくことが必須である。

VII. 今後の展望

わが国の虚血性心疾患死亡率および発症率は欧米先進諸国に比べ低く、現在のところその増加の兆しはない。その要因として、従来日本人は高脂血症、耐糖能異常、肥満など代謝性疾患の頻度が低かったことが挙げられる。しかし、わが国では近年、代謝性疾患が大幅に増加しており、虚血性心疾患の予防対策上、その是正が高血圧管理や禁煙の普及とともに大きな課題として浮上している。また、従来からの古典的冠危険因子に加えて、炎症、抑うつ、遺伝子多型などの危険因子が注目されるようになってきている。心筋梗塞一次予防、二次予防の観点から、これらの危険因子の意味を再考する必要がある。古典的な危険因子、喫煙、肥満、糖尿病、高血圧、高脂血症については、食事、運動、禁煙のほか、薬剤治療として、HMG 還元酵素阻害薬やアンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬の有用性が確認されている一方、糖尿病や耐糖能異常、あるいはメタボリック症候群に対する有効な薬剤治療は明白ではなく、むしろ日常生活上の健康管理の重要性、困難さが明らかになりつつあり、重要な国民的課題として取り組む必要を感じる。また、新しい治療法が次々と導入されつつあるが、これら治療法の効果¹²⁾も早急に検討すべき問題といえよう。

文 献

- 1) Kinjo K, Sato H, Sato H, Shiotani I, Kurotobi T, Ohnishi Y, Hishida E, Nakatani D, Ito H, Koretsune Y, Hirayama A, Tanouchi J, Mishima M, Kuzuya T, Takeda H, Hori M; The Osaka Acute Coronary Insufficiency Study (OACIS) Group: Circadian variation of the onset of acute myocardial infarction in the Osaka area, 1998–1999—Characterization of morning and nighttime peaks. *Jpn Circ J* 2001; **65**: 617–620
- 2) Kinjo K, Sato H, Sato H, Shiotani I, Kurotobi T, Ohnishi Y, Hishida E, Nakatani D, Mizuno H, Yamada Y, Fukui S, Fukunami M, Nanto S, Matsu-ura Y, Takeda H, Hori M; Osaka Acute Coronary Insufficiency Study (OACIS) Group: Variation during the week in the incidence of acute myocardial infarction: increased risk for Japanese women on Saturdays. *Heart* 2003; **89**: 398–403
- 3) Nakatani D, Sato H, Kinjo K, Mizuno H, Hishida E, Hirayama A, Mishima M, Ito H, Matsumura Y, Hori M; Osaka Acute Coronary Insufficiency Study Group: Effect of successful late reperfusion by primary coronary angioplasty on mechanical complications of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003; **92**: 785–788
- 4) Nakatani D, Sakata Y, Sato H, Mizuno H, Shimizu M, Suna S, Ito H, Koretsune Y, Hirayama A, Hori M; Osaka Acute Coronary Insufficiency Study (OACIS) Group: Clinical impact of metabolic syndrome and its additive effect with smoking on subsequent cardiac events after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2007; **99**: 885–889
- 5) Kinjo K, Sato H, Ohnishi Y, Hishida E, Nakatani D, Mizuno H, Imai K, Nanto S, Naka M, Matsumura Y, Takeda H, Hori M; Osaka Acute Coronary Insufficiency Study (OACIS) Group: Impact of high-sensitivity C-reactive protein on predicting long-term mortality of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003; **91**: 931–935
- 6) Ohnishi Y, Tanaka T, Yamada R, Suematsu K, Minami M, Fujii K, Hoki N, Kodama K, Nagata S, Hayashi T, Kinoshita N, Sato H, Sato H, Kuzuya T, Takeda H, Hori M, Nakamura Y: Identification of 187 single nucleotide polymorphisms (SNPs) among 41 candidate genes for ischemic heart disease in the Japanese population. *Hum Genet* 2000; **106**: 288–292
- 7) Ozaki K, Ohnishi Y, Iida A, Sekine A, Yamada R, Tsunoda T, Sato H, Sato H, Hori M, Nakamura Y, Tanaka T: Functional SNPs in the lymphotoxin-alpha gene that are associated with susceptibility to myocardial infarction. *Nat Genet* 2002; **32**: 650–654
- 8) Ozaki K, Inoue K, Sato H, Iida A, Ohnishi Y, Sekine A, Sato H, Odashiro K, Nobuyoshi M, Hori M, Nakamura Y, Tanaka T: Functional variation in LGALS2 confers risk of myocardial infarction and regulates lymphotoxin-alpha secretion in vitro. *Nature* 2004; **429**: 72–75
- 9) Yamada Y, Izawa H, Ichihara S, Takatsu F, Ishihara H, Hirayama H, Sone T, Tanaka M, Yokota M: Prediction of the risk of myocardial infarction from polymorphisms in candidate genes. *N Engl J Med* 2002; **347**: 1916–1923
- 10) Mizuno H, Sato H, Sakata Y, Ohnishi Y, Hishida E, Kinjo K, Nakatani D, Shimizu M, Kondo H, Tanaka T, Ozaki K, Hirayama A, Ito H, Otsu K, Hori M; Osaka Acute Coronary Insufficiency Study (OACIS) Group: Impact of atherosclerosis-related gene polymorphisms on mortality and recurrent events after myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2006; **185**: 400–405
- 11) Sato H, Kinjo K, Ito H, Hirayama A, Nanto S, Fukunami M, Nishino M, Lim YJ, Kijima Y, Koretsune Y, Nakatani D, Mizuno H, Shimizu M, Hori M; Osaka Acute Coronary Insufficiency Study (OACIS)-LIPID Study Investigators: Effect of early use of low-dose pravastatin on major adverse cardiac events in patients with acute myocardial infarction: the OACIS-LIPID Study. *Circ J* 2008; **72**: 17–22
- 12) Nakatani D, Sato H, Sakata Y, Mizuno H, Shimizu M, Suna S, Nanto S, Hirayama A, Ito H, Fujii K, Hori M: Effect of intracoronary thrombectomy on 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2007; **100**: 1212–1217