

I-3

病態

炎症の関与

安斉俊久

国立循環器病研究センター 心臓血管内科 部長

はじめに

炎症は本来、感染や外傷に対して自己を防御し、組織を修復するシステムとして生体内で発達してきた。白血球、サイトカイン、補体、免疫グロブリンなど、さまざまな機構によって生体は守られてきた。しかし、これらの機構が発達する段階で、脂質が蓄積する動脈硬化や無菌性の組織障害である虚血などの病態は存在しておらず、これらに対して生じる炎症には、必然的に負の側面が伴うようになったと考えることもできる。

急性冠症候群 (acute coronary syndrome ; ACS) の病態における冠動脈硬化粥腫の不安定化には、マクロファージをはじめとした炎症細胞の浸潤と**細胞外マトリックス分解酵素** (matrix metalloproteinase ; MMP) の活性化による線維性被膜の菲薄化、さらには内皮機能低下に伴う易血栓形成性が関与することが知られるようになり、急性相蛋白の1つである**C反応性蛋白** (C-reactive protein ; CRP) は、冠動脈粥腫の炎症を反映することによりACSの発症あるいはその重症化の予測因子となることが報告されてきた。さらにCRPは、心筋梗塞に至った場合には壊死後の心筋の炎症を反映して上昇するため、心破裂、左室リモデリングの予測因子としても有用であることが報告されている。また、末梢白血球の増加は急性心筋梗塞診断の一助となるだけでなく、梗塞後の合併症あるいは予後とも関連することが最近明らかにされてきた。このように、ACSの病態において炎症は重要な意義を有している。

1. 不安定粥腫における炎症の関与

ACSの概念が提唱される以前より、心筋梗塞を発症する症例の約半数は梗塞前に狭心症を認めず突然発症すること、狭心症が先行する場合でもその多くは新規発症の不安定狭心症 (unstable angina pectoris ; UAP) であることが知られていた^{1,2)}。その後、急性心筋梗塞症例の約70%は発症前の冠動脈狭窄度が50%未満である、というメタ解析の結果が報告され³⁾、心筋梗塞は粥腫破綻とそれに引きつづく血栓形成による急激な冠動脈閉塞によって生じ

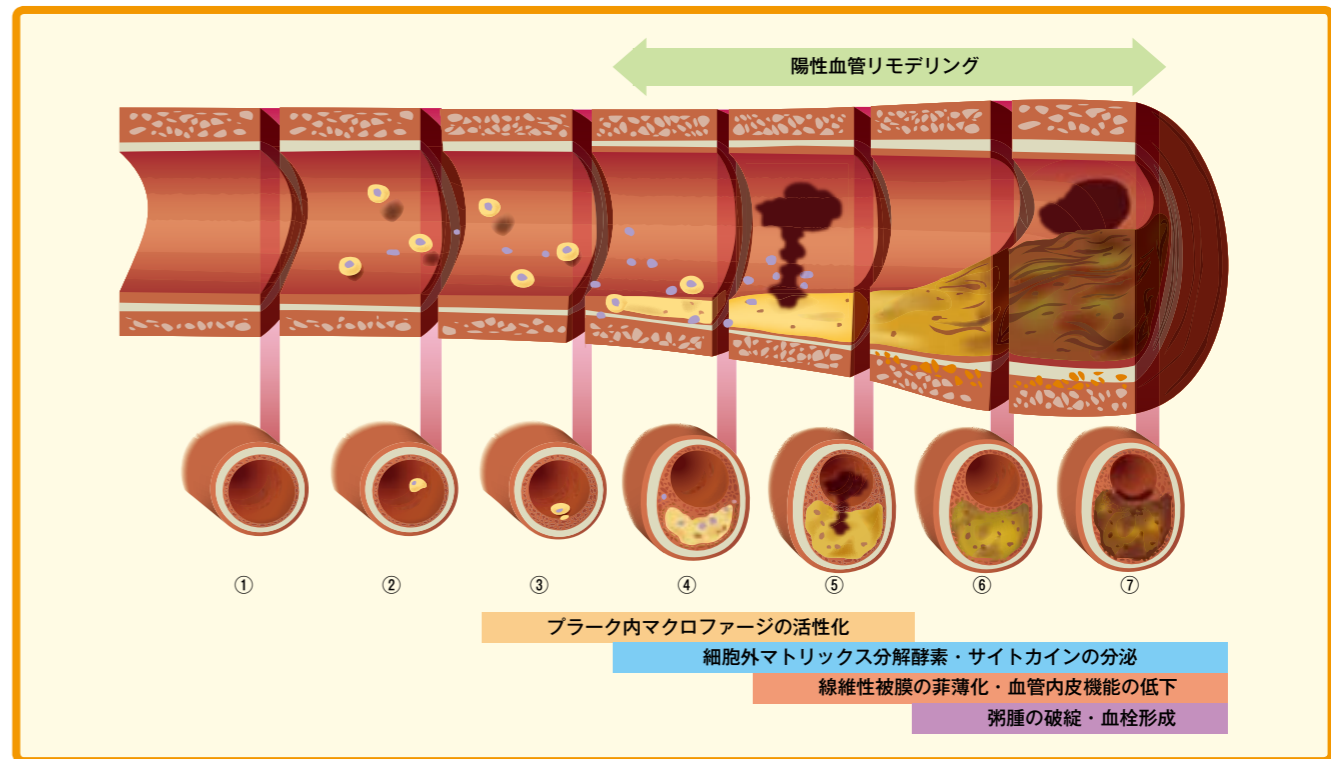


図1 不安定プラークの模式図 (文献⁶⁾より引用改変)

粥腫内における炎症が、細胞外マトリックス分解酵素 (MMP) の活性化と膠原線維の産生低下から線維性被膜の菲薄化、血管内皮機能低下をもたらし、粥腫破綻に関与すると考えられている。

る、というACSの概念が定着した。

冠動脈粥腫破綻の機序に関しては、①脂質に富んだ粥腫、②マクロファージの活性化、③血管壁に加わるシェアストレス、の3つが大きな要因であり⁴⁾、ACSをきたした粥腫は、豊富な脂質の蓄積と線維性被膜の菲薄化とともに、マクロファージの浸潤、MMPと組織因子 (tissue factor ; TF) の活性化を伴う、という特徴があり、これらが粥腫の破綻と血栓形成に関与していることが明らかにされた⁵⁻⁷⁾。こうしたことより、動脈硬化粥腫は単なる脂質の蓄積ではなく、それに伴う炎症によって不安定化をきたし、線維性被膜の菲薄化から破綻に至り、その後の血栓形成によって急速な高度冠動脈狭窄をきたすというACSの概念が確立された (図1)。

2. 炎症マーカーによるACS発症予測

臨床研究により、炎症マーカーであるCRPがACS予測因子として有用であることが、数多く報告されるに至った⁸⁾。画像診断の技術は現在も日進月歩であるが、非侵襲的画像

検査によってACSを予測するのはいまだ困難であるのに対して、プラークの炎症を反映するバイオマーカーの測定は、ACSの予測において特異度は低いものの良好な感度を示すため有用である、と考えられている。

高感度CRPの有用性

高感度CRPは、通常のCRP測定に比べ100~1000倍の精度を有し、全身性の炎症を高い感度で検出することが可能である⁹⁾。健常成人では約95%が0.06 mg/dl以下となるが、気をつけなければならないのは、高齢の場合や口腔内の衛生状態が不良な場合には高くなる傾向があること、感染症、悪性腫瘍、膠原病、腎不全を合併する場合には高値を示すこと、その他、慢性肝疾患を有する場合には肝臓でのCRP産生が低下するため、動脈硬化のマーカーとして正確な判断を下すことができないことである。

Ridkerらは、総コレステロール、HDLコレステロール (HDL-C) 値などよりも、高感度CRP値が強力な冠動脈疾患の危険因子であることを明らかにした¹⁰⁾。健常な成人

Point 1 不安定プラークにおける炎症の関与を説明できる。

Point 2 ACS発症予測としての炎症マーカーの意義を理解できる。

Point 3 炎症反応を亢進させる冠危険因子を列挙できる。

Point 4 心筋壊死後の炎症反応と関連する合併症を説明できる。