



Poster 972-227

急性冠症候群における新規心疾患バイオマーカーの同時測定:ミエロペルオキシダーゼ、可溶性CD40リガンド、CRP と死亡リスク、心筋虚血イベント再発リスク (TACTICS-TIMI 18 試験における検討)

Concurrent Evaluation of Novel Cardiac Biomarkers in Acute Coronary Syndrome: Myeloperoxidase, sCD40L, C-Reactive Protein and Risk of Death or Recurrent Ischemia in TACTICS-TIMI 18

David A. Morrow

Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA



TACTICS-TIMI 18 試験の概要と本研究の位置づけ

TACTICS-TIMI 18 試験は、24 時間以内に狭心症の症状を呈し、glycoprotein IIb/IIIa 阻害薬による治療を受けた ST 非上昇型の急性冠症候群 2,220 例を対象に、急性期の積極的な血行再建術による治療介入を行う群あるいは保存的な治療を行う群に無作為に割り付け、6 ヶ月後までの短期予後の違いを比較した試験であり、プライマリ・エンドポイントは 6 ヶ月以内の死亡、非致死性心筋梗塞、急性冠症候群による再入院の複合エンドポイントである。

TACTICS-TIMI 18 試験では、急性期の積極的冠血行再建術を施行した群で、保存的治療群に比しプライマリ・エンドポイントの発生率が有意に低下したという結果が得られ (15.9% vs 19.4%、オッズ比: 0.78、95%CI: 0.62-0.97、 $p=0.025$)、2001 年の *New England Journal of Medicine* 誌 (Cannon CP, et al., *N Engl J Med* 2001; 344:1879-1887) に発表された。

Dr. David A. Morrow らによる ACC.06 における報告は、TACTICS-TIMI 18 試験の付随研究であり、試験参加者の一部を対象として複数の血中バイオマーカーを測定し、それらの組み合わせによるイベント予測因子としての意義について検討したものである。

心血管イベントリスク評価において血中バイオマーカーをいかに組み合わせるか

心不全マーカーとしての血中脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) や急性冠症候群のマーカーとしての心筋トロポニン I (cTn I) などは、すでに確立された心血管イベントリスクマーカーといえる。このうち、BNP に関しては、心不全のみならず、急性冠症候群急性期に短期予後を評価するためのリスクマーカーとしても有用性が示されている。これら従来からのリスクマーカーに加え、最近、種々の新規血中バイオマーカーについて、心血管イベント発生リスクや心血管疾患の予後を予測するリスクマーカーとしての役割が報告されている。このように新しい血中バイオマーカーは多数報告されてきたが、それぞれの役割を差別化し、効果的に利用する方法はまだ確立されていない。血中バイオマーカーを適切な組み合わせで評価し、心血管イベントの予測・予防に役立てていくことは、急性冠症候群の二次予防において重要な課題の 1 つといえる。その組み合わせを考えるうえで、マーカーとなるそれぞれの分子がどのような病態を反映するか、また、どのような作用を有するか考慮し、異なった病態を反映するマーカーを組み合わせることは、その効果を相加的、相乗的にするために論理的な方法といえる。

**TACTICS-TIMI 18 試験の対象患者で
ミエロペルオキシダーゼ、可溶性 CD40
リガンド、CRP の血中レベルを評価**

本研究は、TACTICS-TIMI 18 試験の付随研究である。Dr. Morrow らは、TACTICS-TIMI 18 試験の参加患者のうち 1,509 例において、いずれも炎症性マーカーである血中ミエロペルオキシダーゼ (MPO) および C 反応性蛋白 (CRP)、血栓形成性のマーカーで炎症性マーカーとしての側面も有する可溶性 CD40 リガンド (sCD40L) レベルを測定した。MPO と sCD40L に関しては中央値で 2 群に層別化し、CRP は 10mg/L を超えるものを高値群として、各バイオマーカーが高値であることが、死亡および心筋虚血イベントを予測するリスクマーカーとなるのか、また、その他の要因からの独立性について検討した。

**血中ミエロペルオキシダーゼと
他のリスクマーカーを組み合わせると
より高リスクの患者群の抽出が可能**

入院時における MPO 高値群では、MPO 低値群に比し、30 日目までの死亡、心筋梗塞および急性冠症

候群の再発による入院のリスクが有意に高かった。しかしながら、sCD40L と CRP については、これらイベントのリスクに関して高値群と低値群で差を認めなかった (図 1)。入院時の MPO の高値は、年齢、ST 変化、入院時 cTnI、CRP および sCD40L で補正した後も独立したイベント予測因子であった。

この結果を受け、それぞれ有意な心血管イベントリスクマーカーであり、なおかつ異なった病態を反映する炎症性マーカーの MPO、心筋虚血・壊死マーカーの cTnI、血行動態への過負荷のマーカーである BNP の 3 つのリスクマーカー (いずれも高値が危険因子) によるリスクの層別化を行った。その結果、これらの危険因子を全くもたない患者と比べていずれか 1 つを有する患者では死亡、心筋梗塞および急性冠症候群による入院のリスクが約 2 倍に増加、いずれか 2 つで約 3 倍、3 つ全てを有する患者では約 4 倍のリスク増加が認められた (図 2)。このように、今回の研究では、3 つの新規リスクマーカーを調べた結果、MPO は単独でも、急性冠症候群患者における有用性が示され、さらに他の確立された心血管イベントのリスクマーカーとの組み合わせは、厳重な管理を要する、とくに高リスクの患者群を抽出することを可能とした。

図 1 入院時血中バイオマーカーレベルと 30 日目までのイベント*発生率 (*死亡、心筋梗塞、急性冠症候群の再発による入院)

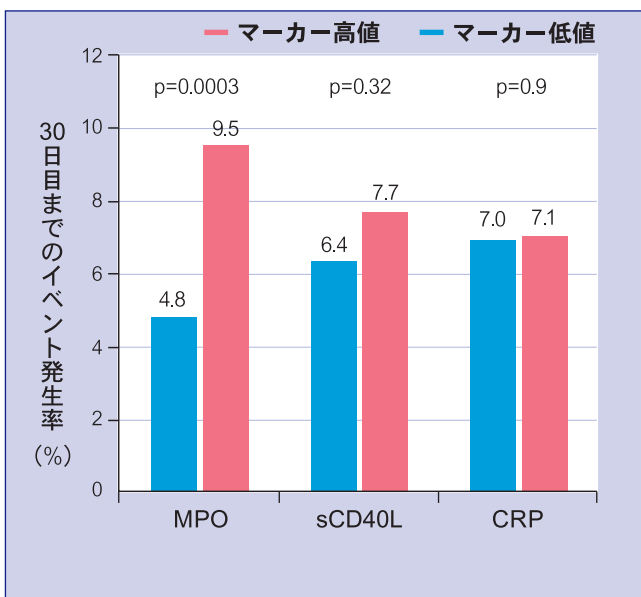
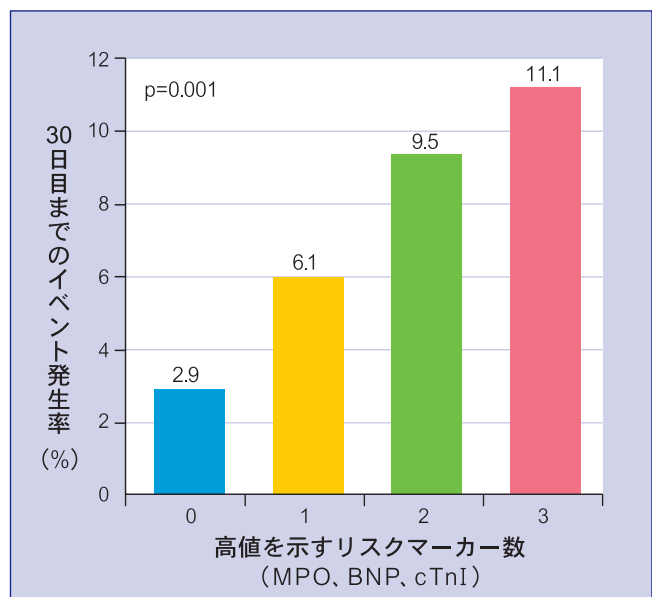


図 2 高値を示すリスクマーカー数と 30 日目までのイベント*発生率 (*死亡、心筋梗塞、急性冠症候群の再発による入院)



最近、MPOが急性冠症候群の発症機序に関する基礎的な研究成果やヒトでの病理学的検討結果も報告されており、MPOは今後の動向が注目されるバイオマーカーの1つであろう。

また、急性冠症候群患者の二次予防における薬物治療は、より強力に行われるようになってきており、

嚴重な急性期管理や二次予防のために強力な薬物治療を要する高リスクの患者群を同定するためには、心筋トロポニンなど従来の生化学的マーカーに加え、MPOのような新規のマーカーを含めた複数のマーカーの組み合わせによる精密なリスク層別化は非常に効果的な手段といえよう。

レポート ■ 京都大学循環器内科 古川 裕

(1) Legal Notice

TTMed-Cardiovascular Diseases 日本語版における、第 55 回米国心臓学会議 (55th American College of Cardiology Annual Scientific Sessions 'ACC.06') 学会速報 (以下、速報) は、下記の条項のもと運営されています。

1. 第一製薬株式会社によって支援されている教育サービスである本速報へのアクセスおよびその使用は、無償であり、医師・医療関係者として正規登録されている方のみ利用に制限されています。本速報へアクセスしそれを使用する方は、本文書に含まれる条項に従う義務を負います。これらの条項は、明確にここで述べられ、また Prous Science のウェブサイト <http://www.prous.com> にて掲載、更新されるその他のガイドライン、規制、免責をも包括しています。
 2. 本速報の内容は、特定の医学・医療問題についてではありませんが、ここに記述される製品に対する医学的使用の推薦を暗示しているとはみなされません。さらに、記述の製品、商標名、また製造業者に対する、執筆者、編集者、出版社、および速報の支援者および関係者からの推薦や保証を含意しません。
 3. 本速報は、独立した独自のものであり、第 55 回米国心臓学会議 (ACC.06) において医療報道取材班によって取材された記事に基づいています。速報は米国心臓学会より承認、支援、提供を受けているものではありません。
 4. 執筆者、編集者、出版社、また速報の支援者および関係者は、完全かつ正確な情報の提供に最大限努めますが、いかなる誤りおよび脱落に対して一切責任を負いません。ここに掲載されるドキュメント及びグラフィックスには、技術的な不正確性または誤字・脱字の可能性、あるいは提示された内容が日時を経て現状に合わなくなる可能性があります。さらに、速報に提示されている内容、あるいは、速報内で取り上げた製品やプログラムの修正及び変更は、いつでも予告なしに行われることがあります。
 5. 本速報は、「原状のまま」で提供されるものであり、商品性、特定の目的に対する適合性、もしくは権利を侵害していないことの暗示的な保証をも含めて、またこれらに限らず、明示的あるいは暗示的のいずれによっても、いかなる種類の保証をするものではありません。執筆者、編集者、出版社、また本速報の支援者および関係者は、このサイトにおける情報、あるいはこのサイトによって紹介または Prous Science ウェブサイト (<http://www.prous.com>) にリンクされているその他のドキュメントにおける、誤りおよび脱落については、一切の責任を負うものではありません。執筆者、編集者、出版社、また本速報の支援者および関係者のいずれも、いかなる場合においても、速報または速報に提示されている情報の使用または誤用によって生じた金銭的損失、逸失利益、あるいは予想される経済的有利性の逸失を含めて、またこれに限らず、いかなる特定の、偶発的な、あるいは結果としておこる損害に対して、一切の責任を負いません。
 6. 速報は、国際法によって著作権が保護されています。copyright©2006, Prous Science. All rights reserved. 本速報に含まれる第三者に帰属する著作は、帰属者より転載許可を取得しています。
 7. 速報に使用されている名称およびロゴマークは、Prous Science、また各所有者の商標または登録商標です。
 8. これらの条項は、スペイン国法に従って、準拠し、解釈され、バルセロナ裁判所が独占的に審判する。
- 55th American College of Cardiology Annual Scientific Sessions (ACC.06) Express Reports in TTMed-Cardiovascular Diseases Japanese Edition ('Express Reports') is governed by the following terms and conditions ('Terms and Conditions'):
 1. Access and use of the Express Reports, an educational service sponsored by Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd., is made available free of charge and only to registered medical professionals. By accessing or using the Express Reports, you agree to be bound by these terms and conditions. These terms and conditions expressly incorporate by reference and include any other guidelines, rules or disclaimers that may be posted and updated on the Prous Science Site (<http://www.prous.com>).
 2. While the content of the Express Reports is about specific medical and healthcare issues, it should not be deemed to imply any recommendation of therapeutic use of the products mentioned. Furthermore, the mention of specific products, proprietary names or manufacturers does not imply any endorsement or recommendation on the part of the authors, editors, publishers or supporters of the Express Reports.
 3. The Express Reports is an independent, private initiative based on the medical press coverage of ACC.06. The Express Reports are not provided, supported or otherwise endorsed by the American College of Cardiology.
 4. The authors, editors, publishers and supporters of the Express Reports have made a reasonable effort to supply complete and accurate information, but do not assume liability for errors or omissions. The documents and graphics published herein could include technical inaccuracies or typographical errors or may have become out of date. Moreover, improvements and/or changes in the Express Reports and/or the product(s) and/or the program(s) referred to in the Express Reports may be made at any time.
 5. The Express Reports are provided "as is" without warranty of any kind, either expressed or implied, including, but not limited to, the implied warranties of merchantability, fitness for a particular purpose or noninfringement. The authors, editors, publishers and supporters of the Express Reports assume no responsibility for errors or omissions in this Site or other documents which are referenced by or linked to the Prous Science Site (<http://www.prous.com>). The authors, editors, publishers and supporters of the Express Reports shall not be liable for any special, incidental or consequential damages, including, without limitation, lost revenues, lost profits or loss of prospective economic advantage, resulting from the use or misuse of the Express Reports or the information contained in them.
 6. The Express Reports are protected by copyright under international law. copyright©2006, Prous Science. All rights reserved. Any copyrighted third party works included in the Express Reports appear with permission of the corresponding owners.
 7. Service names and logos that appear in the Express Reports are trademarks or registered trademarks of Prous Science or of their respective owners.
 8. These Terms and Conditions shall be construed and interpreted in accordance with Spanish Law and governed by it, and the courts of Barcelona, Spain, shall have exclusive jurisdiction.