

Title	Prognostic Significance of Peripheral Monocytosis After Reperfused Acute Myocardial Infarction : A Possible Role for Left Ventricular Remodeling.
Sub Title	急性心筋梗塞における再疎通後末梢血単球増多の臨床意義：左室リモデリングとの関連
Author	前川, 裕一郎(Maekawa, Yuichiro)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2004
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.81, No.2 (2004. 6) ,p.43-
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	<a href="http://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20040602-0043">http://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20040602-0043</a>

# Prognostic Significance of Peripheral Monocytosis After Reperfused Acute Myocardial Infarction : A Possible Role for Left Ventricular Remodeling.

(急性心筋梗塞における再疎通後末梢血単球増多の臨床意義：左室リモデリングとの関連)

前川 裕一郎

## 内容の要旨

心筋梗塞発症後の治癒過程において、梗塞部伸展に引き続き進行性の左室拡大から慢性心不全へと至る現象は左室リモデリングと言われ、左室リモデリングを呈した症例の予後は不良であると報告されている。梗塞部伸展を引き起こす因子として、梗塞サイズ、壁応力の他に心筋細胞自体の梗塞後治癒過程における炎症の関与が考えられている。梗塞部伸展の結果生じる左室瘤の形成及び亜急性期の心破裂が、炎症マーカーである血清C反応性蛋白 (CRP) 値高値と関連する事が報告されている。CRPは単球及びマクロファージより産生されるサイトカインの刺激により肝臓で産生される。この事から単球が梗塞後治癒過程及び左室リモデリングに何らかの関連を有する事が示唆されるが、その詳細については不明であった。本研究では、末梢血単球数の増加と梗塞後の臨床予後特に左室リモデリングに伴う臨床事象との関連につき検討した。

方法： 発症後24時間以内に経皮的冠動脈形成術 (PTCA) による再疎通療法を行った初回Q波梗塞149例を対象とし、入院後連続4日間単球数を測定の上、その最大値と院内及び長期予後との関連を検討した。また、最大クレアチンキナーゼ (CK) 及び最大CRP値についてもそれぞれ6時間毎、24時間毎の測定により確定した。膠原病、肝疾患、腎不全、悪性腫瘍、感染症合併症例は除外した。

結果： 対象症例の平均年齢は $64\pm 12$ 歳であり、平均最大単球数は $711\pm 292/\text{mm}^3$ であった。最大CK値及び最大CRP値と最大単球数は各々正の相関を認めたが、特に最大CRP値は最大CK値と比べより強い相関関係にあった。最大単球数のカットオフ値を決定するためReceiver Operating Characteristic Analysisを行い、 $900/\text{mm}^3$ をカットオフ値とした上で、院内合併症であるポンプ失調、左室瘤の予測因子を多変量解析により検討した結果、最大単球数 $900/\text{mm}^3$ 以上は、ポンプ失調、左室瘤の独立した予測因子であった。遠隔期予後についてCox比例ハザード解析にて検討した結果、最大単球数 $900/\text{mm}^3$ 以上は心不全による再入院、心臓死、再梗塞を含む心事故発生の独立した予測因子であった。対象症例を単球数 $900/\text{mm}^3$ 以上の群と $900/\text{mm}^3$ 未満の群の2群に分けたKaplan-Meier生存分析による検討 (追跡期間平均33ヶ月) においても、単球数 $900/\text{mm}^3$ 以上の群では心事故回避率が有意に低い事が明らかになった。

結論： 本研究は、PTCAによる再疎通療法が施行された初回急性心筋梗塞症例において、末梢血単球数の増加が、梗塞後のポンプ失調の発症、左室瘤の形成、長期予後と関連がある事、心筋梗塞後左室リモデリングの進展に単球が重要な役割を果たしている可能性を明らかにした。

## 論文審査の要旨

心筋梗塞発症後、梗塞部伸展に引き続き、進行性の左室拡大から慢性心不全へと至る現象は左室リモデリングと呼ばれる。梗塞部伸展を引き起こす因子として、梗塞サイズ、壁応力の他に心筋細胞自体の梗塞後治癒過程における炎症の関与が考えられており、本研究では、炎症の程度を反映すると考えられる末梢血単球数が梗塞後左室リモデリングに伴う臨床事象と関連があるとの仮説を立証することを目的とした。経皮的冠動脈形成術 (PTCA) による再疎通療法を行った初回Q波梗塞149例を対象とした。最大単球数、最大CK値及び最大CRP値と各々正の相関を認めたが、特に最大CRP値とはより強い相関を認めた。Receiver Operating Characteristic (ROC) Analysisにより、最大単球数 $900/\text{mm}^3$ をカットオフ値とした上で、ポンプ失調の発症、左室瘤の形成および心不全による再入院、心臓死、再梗塞を含む心事故発生の予測因子を多変量解析により検討した結果、最大単球数 $900/\text{mm}^3$ 以上は、いずれにおいても独立した予測因子であった。Kaplan-Meier生存分析による検討においては心事故回避率が低い事が明らかになった。これらの結果より、末梢血単球数の増加が、梗塞後左室リモデリングと関連があることが示された。

審査では、まず、末梢血単球数と梗塞後の臨床事象との関係を検討していることについて、末梢血での単球数増加と梗塞部での現象を直接関連づけるのは理論的に無理があるという指摘があった。生存分析にて最大単球数を $900/\text{mm}^3$ 以上と未満の2群に分けて検討しているが、その根拠はという質問に対し、ROC Analysisにより $900/\text{mm}^3$ をカットオフ値としたと回答された。また、ポンプ失調、左室瘤、長期予後について、最大単球数とともに最大CRP値が予測因子か否か検討すべきであるという助言があった。単球数を総白血球数に対する比率から求めていること、単球数自体に日内変動がある可能性があることから、単球数自体の精度が十分ではない可能性があるという指摘された。単球数と冠動脈の炎症、動脈硬化性プラークの不安定化による梗塞発症との関連はという質問に対し、入院時の単球数は有意な上昇を認めず、入院後に上昇していることから冠動脈より梗塞に伴う心筋の炎症を反映している可能性が高いと回答された。抗炎症療法は左室リモデリング抑制に有望かという質問に対し、現在までに行われた抗炎症療法で有効とされたものではなく、その理由として左室リモデリングの過程には様々な因子が関わっており、1因子を抑制しても十分な効果は得られない可能性があるという回答された。

以上のように、本研究は今後さらに検討すべき課題を残しているが、末梢血単球数の増加と梗塞後左室リモデリングとの関連性について明らかにした点は有意義であり、梗塞後左室リモデリングの病態を把握する上で示唆に富む研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 内科学 小川 聡  
外科学 四津 良平 病理学 岡田 保典  
内科学 池田 康夫  
学力確認担当者：北島 政樹、四津 良平  
審査委員長：四津 良平

試問日：平成16年3月22日