◆総説◆

ヒト冠動脈のプラーク不安定性と血栓の病理

白井伸幸, 上田真喜子

Plaque Instability and Pathological Investigation of Intracoronary Thrombus

Nobuyuki SHIRAI, Makiko UEDA

Key words: acute coronary syndrome, intracoronary thrombus, plaque rupture

1. はじめに

ヒト冠動脈には、加齢に伴って、プラークと呼ばれる内膜の肥厚性病変が形成される。このプラークの構成成分は多様であり、線維成分に富む線維性プラークから、脂質成分に富み線維成分の乏しい lipid-rich プラークまでさまざまな性質を有するプラークが存在している。これまでの研究から、冠動脈プラークが何らかの要因で「不安定プラーク (unstable plaque)」に変化することが明らかにされており、この現象はプラークの「不安定化 (destabilization)」と呼ばれている。従来、不安定プラークの代表例として、プラーク破裂 (plaque rupture) やプラークびらん (plaque erosion) が知られており、急性心筋梗塞、不安定狭心症、心臓虚血性突然死などのいわゆる急性冠症候群 (acute coronary syndrome) の冠動脈責任部位には、このような不安定プラークが存在することがすでに明らかにされている^{1), 2)}。

本稿ではヒト冠動脈における不安定プラークや冠動脈内血栓の特徴について、われわれやその他のグループの研究により明らかにされてきた急性冠症候群の病理・病態とともに概説す

る。

2. 不安定プラークの病理学的特徴

代表的な不安定プラークの一つは、プラーク破裂 (plaque rupture) をおこしやすい lipid-rich プラークである。lipid-rich プラーク自体の特徴として、大きな脂質コアが存在し、局所的に菲薄化した線維性被膜を有していることが挙げられる。Davies らや Becker らは剖検例を用いて、急性心筋梗塞や不安定狭心症などの冠動脈責任病変には、lipid-rich プラークの菲薄化した線維性被膜の破裂とそれに伴う内腔の血栓形成が認められることを明らかにしている^{3), 4)}。大きな脂質コアを有する lipid-rich プラークの成因については、未だ不明な点が多い。最近 Smits らは、血管内超音波 (IVUS) と血管内視鏡を用いた研究を行い、ポジティブリモデリング (拡張性血管リモデリング) を呈する病変は血管内視鏡上、黄色プラークに見えることが多いことから、ポジティブリモデリングと lipid-rich プラークとの関連性を推測している⁵⁾。

もう一つの代表的な不安定プラークは、内皮細胞の高度な傷害や剥脱を有し血栓形成をきた

しやすいプラークである。このようなプラークは、プラークびらん (plaque erosion) を引き起こして内腔の血栓形成をもたらし、急性心筋梗塞や不安定狭心症の発症原因となる⁴⁾。

3. 不安定プラークと炎症

近年の研究の進歩により、動脈硬化における内皮細胞の役割に注目が集まっている。内皮細胞の機能障害や傷害が起こると、接着因子の発現、白血球の遊走・接着、内皮細胞層の透過性亢進がおこり、血中の単球に由来するマクロファージやTリンパ球などの炎症細胞のプラーク内浸潤を増加させると考えられている。Beckerらのグループは、プラーク破裂やプラークびらん部位では、マクロファージやTリンパ球などの慢性炎症細胞の集積が高度に認められることを報告している⁴⁾。

急性炎症細胞である好中球は、種々の組織に起こる炎症の急性期において重要な役割を担うことが知られている。従来、ヒト冠動脈のプラーク不安定化における好中球の関与についての研究はきわめて少ない。最近、SugiyamaとLibbyらのグループは、ヒトのプラーク破裂・びらん部位には好中球の浸潤はほとんど認められないと報告している⁶⁾。これに対して、最近われわれは、ヒト冠動脈プラーク破裂・びらん部位の凍結材料を用いてCD66b, エラスターゼ, ミエロペルオキシダーゼ (MPO) など種々の好中球マーカーの局在について報告し、急性冠症候群の不安定プラーク部位における好中球の関与をはじめて明らかにしている⁷⁾ (図1)。

MPOは、炎症組織局所の酸化ストレスの亢進に重要な働きをする他、LDLの酸化にも密接に関与することが明らかにされている^{8), 9)}。これまでの実験的研究では、MPOは主として好中球により産生され、一部は活性化単球によっても産生されると報告されている。ヒト冠動脈のプラーク破裂・びらん箇所においてSugiyamaらは、好中球の浸潤が認められな

かったとして、ヒト冠動脈のMPO産生細胞は好中球ではなくマクロファージであると報告している⁶⁾。しかし、我々はヒト冠動脈の凍結材料を用いることにより、ヒト冠動脈のプラーク破裂・びらん部位では、MPO発現細胞の大部分は好中球であることを証明している⁷⁾ (図2)。

このように、ヒト冠動脈において、内皮細胞の高度な機能障害や傷害が局所的にもたらされると、マクロファージやTリンパ球などの慢性炎症細胞の集積のみならず、好中球の浸潤も増大する結果、その部位の組織構築の脆弱化や不安定化を招くと考えられる。

4. 急性冠症候群と血栓

従来より急性心筋梗塞と血栓の関連性は指摘されており、古くは約100年前の剖検報告もある。1965年になり、Chapmanらは急性心筋梗塞患者の剖検19例を検索し、90%以上で冠動脈内血栓を認め、血栓の存在する部位にはプラークの出血を伴う内膜の破綻が認められると報告している¹⁰⁾。しかし当時は、剖検症例における冠動脈血栓については、死後変化であるとか、死亡直前のlow outputなどが影響しているとか、いろいろな仮説が考えられており、虚血の直接の原因であるとは考えられていなかった。

1970年代に入り、急性心筋梗塞に対する治療として血栓溶解療法が行われるようになり、臨床的に再疎通が得られることがわかってきた¹¹⁾。また急性心筋梗塞の急性期の冠動脈造影検査も次第に行われるようになり、冠動脈責任病変部位に一致してカニツメ様の陰影欠損像や血栓を想像させるモヤモヤ像を認め、責任病変での血栓の形成が急性心筋梗塞の発症に関与していることが強く疑われるようになってきた。

さらに、1990年代に入って冠動脈内視鏡の開発により急性心筋梗塞を発症した生体内で初めて血栓の存在が証明された。1992年、Mizunoらは急性心筋梗塞症例15例と、不安定

図1

図2

図3

図4

狭心症例 16 例の冠動脈責任病変における冠動脈血栓を比較し, 急性心筋梗塞では赤色血栓が多く, 不安定狭心症では白色血栓が多く認められたと報告している¹²⁾。しかしながら, その血栓を病理組織学的に解析することは不可能であった。

このように従来, 急性冠症候群の急性期における冠動脈血栓の病理学的検索のほとんどは剖検症例を用いたものであり, 急性期の血栓の性状に関する情報はきわめて少ないのが現状であった。

5. 急性心筋梗塞と血栓吸引療法

近年, 循環器の臨床に導入された rescue カテーテルなどを用いた血栓吸引療法は, 急性心筋梗塞の再灌流を行うための新しい治療法として確立されつつある。血栓吸引療法は, 文字どおり急性期に冠動脈閉塞の原因となっている閉塞性血栓に陰圧をかけて吸引除去する方法であり, 今日では従来のカテーテルよりもさらに吸引ルーメンが拡大したものや吸引デバイスの簡素化などを行ったものも登場している。

この血栓吸引療法を, 急性心筋梗塞急性期の PTCA 施行前に行うことにより, 術中術後の遠

位部閉塞が減少し, 最終的な TIMI flow が有意に改善したとの報告もあり, 急性期治療の最大の合併症である no reflow 現象を減少させる効果も期待されている¹³⁾。さらに, 血栓吸引療法の施行により, 急性心筋梗塞の超急性期における冠動脈内血栓の「実態」について, 直接, 病的に解析することが可能となってきた。

6. 急性心筋梗塞急性期の血栓の性状

急性心筋梗塞の発症には, プラークの破裂・びらんを引き続いて起こる血栓形成が重要な役割を担っている。このような病態における初期血栓としては, 流れの速い動脈内で主に形成される血小板血栓が重要視されている。ヒト冠動脈プラークにおいて, 炎症性プロセスの進展により内皮細胞の高度な傷害・剥脱が起こると, 種々の接着因子の放出に続いて, 内皮下組織に血小板が粘着・凝集する。この結果, さらに種々の生理活性物質が放出されて, 血管内腔に向かう壁血小板血栓が形成され, 続いてこれに赤血球の凝集や凝固系活性化によるフィブリン網の形成も加わって, 最終的に冠動脈を閉塞するような血栓へと成長すると考えられる。

近年, 血小板同士が凝集塊を形成する際に

図 1 不安定プラークにおける好中球浸潤

- A. 不安定プラークにはマクロファージ (赤) の集積が認められる。(平滑筋細胞 (青) とマクロファージ (赤) の免疫二重染色)
- B. 同プラークと内腔の血栓には, 多数の好中球浸潤が認められる。(抗好中球エラスターゼ抗体を用いた免疫単染色)

図 2 不安定プラークにおける MPO 陽性好中球の浸潤

- A. CD66b 陽性の好中球が多数認められる。(抗 CD66b 抗体を用いた免疫単染色)
- B. 浸潤好中球は MPO 陽性である。(抗 MPO 抗体を用いた免疫単染色)

図 3 レスキューカテーテルにより急性心筋梗塞の冠動脈閉塞部位より得られた混合血栓

HE 染色像 (A) でも血小板部位と赤血球部位の境界は比較的明瞭に判別できるが, 赤血球 (B) と血小板 (C) に対する免疫染色を行うと, 赤血球成分と血小板成分の混在がより鮮明に認識できる。

(A: HE 染色 B: 抗赤血球抗体を用いた免疫単染色 C: 抗血小板抗体を用いた免疫単染色)

図 4 冠動脈血栓内の活性化好中球の集積

血栓内には CD66 陽性の好中球が多数認められ, 一部で集積し活性化している。(抗 CD66 抗体を用いた免疫単染色)

必須の蛋白である glycoprotein (GP) IIb / IIIa の構造, 作用などに関する研究が急速に進歩している. 血小板の膜表面に存在する GP IIb / IIIa 蛋白は, 血小板に活性化のさまざまなシグナルが入ることにより, その構造を変えて, フィブリノーゲンや von Willebrand factor (vWf) などと結合し, 血小板血栓を形成すると考えられている¹⁴⁾. さらに, 活性化血小板の指標として P-セレクチンも注目されている. われわれも, ヒト不安定狭心症の責任冠動脈病変には, P-セレクチン陽性, GP IIb / IIIa 陽性の活性化血小板からなる血小板血栓が高頻度に認められることを明らかにしている.

レスキューカテーテルを用いて急性心筋梗塞の冠動脈閉塞部位から得られた血栓の解析では, 急性心筋梗塞における冠動脈血栓の構成成分はかなり多様であり, 血小板を中心とした血小板血栓, 赤血球を中心とした赤血球血栓, また両者が混ざった混合血栓などが認められ, 特に混合血栓が最も高頻度に認められることが明らかとなった (図3).

また, 急性心筋梗塞の責任病変から得られた冠動脈血栓には, 破碎したプラークの一部や活性化した好中球の集積が認められることも明らかとなった (図4). ヒト冠動脈のプラーク破裂・びらん部位に形成された血栓にみられる好中球の集積とその活性化は, 引き続いて起こる凝固因子の活性化にも大きな影響を与えると考えられる.

7. おわりに

ヒト冠動脈プラークにおける病的血栓形成の超急性期において, 血小板の活性化とその凝集により形成される血小板血栓, またそれと同時に発現するさまざまな物質の役割, フィブリンなどの凝固系の活性化がどのように進展していくのかなど不明な点が多い. 血栓吸引療法によ

り得られた冠動脈内血栓の病理学的解析は, 今後このような未解決の疑問点を解決する糸口を与えるものと期待される.

文 献

- 1) Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, et al: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes(1). *N Engl J Med* **326** : 242-250, 1992.
- 2) Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, et al: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes(2). *N Engl J Med* **326** : 310-318, 1992.
- 3) Davies MJ, Thomas AC: Plaque fissuring - the cause of acute myocardial infarction, sudden ischemic death, and crescendo angina. *Br Heart J* **53** : 363-373, 1985. Smits PC, Pasterkamp G, de Jaegere PPT, et al: Angioscopic complex lesions are predominantly compensatory enlarged: an angioscopy and intracoronary ultrasound study. *Cardiovasc Res* **41** : 458-464, 1999.
- 4) van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, et al: The site of intimal rupture or erosion of thrombotic coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of dominant plaque morphology. *Circulation* **89** : 36-44, 1994.
- 5) Smits PC, Pasterkamp G, de Jaegere PPT, et al: Angioscopic complex lesions are predominantly compensatory enlarged: an angioscopy and intracoronary ultrasound study. *Cardiovasc Res* **41** : 458-464, 1999.
- 6) Sugiyama S, Okada Y, Libby P: Macrophage myeloperoxidase regulation by granulocyte macrophage colony-stimulating factor in human atherosclerosis and implications in acute coronary syndromes. *Am J Pathol* **158** : 879-91, 2001.
- 7) Naruko T, Ueda M, Haze K, et al: Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes. *Circulation* **106** : 2894-900, 2002.
- 8) Podrez EA, Schmitt D, Hoff HF, Hazen SL et al: Myeloperoxidase-generated reactive nitrogen species convert LDL into an atherogenic form in vitro. *J Clin Invest* **103** : 1547-60, 1999.
- 9) Zhang R, Shen Z, Nauseef WM, Hazen SL, et al: Defects in leukocyte-mediated initiation of lipid peroxidation in plasma as studied in myeloperoxidase-deficient subjects: systematic identification of multiple endogenous diffusible substrates for myeloperoxidase in plasma. *Blood* **99** : 1802-10, 2002.
- 10) Chapman I: Morphogenesis of occluding coronary artery thrombosis. *Arch Pathol Lab Med*, 1965.
- 11) Rentrop KP, Blanke H, Karsch KR, et al: Acute myocardial infarction: intracoronary application of nitroglycerin and streptokinase. *Clin Cardiol*: 354-63, 1979.
- 12) Mizuno K, Satomura K, Miyamoto A, et al: Angioscopic evaluation of coronary-artery thrombi in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* **326** : 287-91, 1992.
- 13) Kotani J, Nanto S, Mintz GS, et al: Plaque gruel of atheromatous coronary lesion may contribute to the no-reflow phenomenon in patients with acute coronary syndrome. *Circulation* **106** : 1672-7, 2002.
- 14) Lekovits J, Plow EF, Topol FJ: Platelet glycoprotein II b/ III a receptors in cardiovascular medicine. *N Engl J Med* **332** : 1553-1559, 1995.