特集 心筋梗塞

順天堂医学 39 (4)
P. 427~442 (1994)

心筋梗塞の病理の今日の問題点**

Pathology of myocardial infarction : Today's topics

河 合 祥 雄*

SACHIO KAWAI, M.D.

かつて(急性・慢性)心筋炎と誤って認識されていた心筋梗塞は、近年急増している。心筋梗塞の病理に関する最も今日的な問題は、梗塞を発症させる冠動脈病変のダイナミックな把握にある。通常の冠危険因子とは別の、梗塞発症の危険因子の解明が急務である。粥腫硬化巣の軟化(Atheromalacia)は粥腫破綻・血栓形成に関連するが、晴天の霹靂型の梗塞に対応する急性冠動脈閉塞の機序の理解は不十分である。第2には急死の対策に直接関連する超急性期の梗塞の取扱いがある。発症数時間以上経過しなければ、病理組織学的には凝固壊死が見られないという空白の時間が、臨床例における形態学的裏付けの欠如という曖昧さを産み残し、それが、梗塞の発生原因について様々な憶測を生んだ遠因と考えられる。

〈壊死〉を有さない急性心筋梗塞を認めるか、付帯条件を付けた急性冠不全という概念を復活させ、急性期の梗塞をまとめなおすことが必要であろう。

キーワード：心筋梗塞，冠動脈，粥状硬化，急死

Key words : myocardial infarction, coronary artery, atherosclerosis, sudden death

はじめに

心筋梗塞は本当に新しい病気か

図-1は国勢調査に基づく人口動態統計のデータから作成した、日本に居住する人の虚血性心臓病と心不全の経年的推移であるが、下段の虚血性心臓病数は伸び悩み、相対的に減少している。この人口動態統計のデータが日本人男性の虚血性心疾患減少率が世界第2位、女性が第1位¹⁾とする疫学的根拠になっている。しかし、心筋梗塞が減っ

ているという疫学からの報告は、われわれの日常の実感とは大きく異なる。この虚血性心臓病の統計上の減少には、急死・突然死に付けられている〈急性心不全〉と云う病名が増加していることとの関連が指摘されている。図-1の上段の心筋機能不全・左心室不全・心臓麻痺の死亡者数は近年急増しており、1989年では虚血性心疾患の2倍以上にあたる。この心不全中には、少なく見積もって、われわれの剖検輯報中の急死例の分析では13~35%²⁾が、一般的には6割近くが虚血性心疾患が混入している。

図-2は順天堂医院循環器内科の入院患者総数とその疾患別内訳である。受診者に占める虚血性心臓病患者(下段)の割合は徐々に増加し、昨年1992年度では全入院患者の67%に及んでいる。年齢で補正した死亡率(年齢調整死亡率)で本当に増加しているのかという問題は別にして、高齢者

* 順天堂大学医学部循環器内科学講座・心臓血管病理学研究室講師

Research Laboratory for Cardiovascular Pathology, Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Juntendo University, Tokyo, Japan

** 第266回順天堂医学学術集会〔Sept. 30, 1993開催〕
(Oct. 21, 1993 原稿受領)

図-1 虚血性心臓病の相対的減少と心不全の増加 人口動態統計による

図-2 順天堂医院循環器内科入院患者推移 (入院時診断による、延べ人数)

も含めた医療機関を受診する患者数は、今後しばらくは増加の一途を辿ると予測される。

しかし、このように虚血性心臓病が成人の死因の上位を占め、現在日本を含めた、いわゆる先進工業諸国において国民病になるほどの勢いを持っている。昔は北米においても、心筋梗塞・狭心症は少ない病気であった。Osler³⁾によれば1900年から1909年までの10年間の Montreal 総合病院の10,934名の入院患者のうち、わずか6名(0.055%)が狭心症と診断されたに過ぎないという。アメリカに比べて、虚血性心臓病が少ない日本ではそれ

以上で、教科書的には聖路加国際病院の日野原重明によれば⁴⁾、かつては心筋梗塞はなく、心筋梗塞の記載は、昭和2年(1927年)の渡辺民夫博士の論文『狭心症、ならびにその類似疾患』が最初で、それに昭和7年の稲田龍吉教授の総説、昭和9年の美甘助教授の論文が続き、そのころから日本で臨床例が見られるようになったとされる。また、剖検は1993年(昭和8年)の聖路加病院、Rudolf Teusler 院長の剖検記録(1935年)が本邦最初とされている。

順天堂においても、内科が臓器別の科に分かれたのは昭和43、44年であるが、病歴室で保存され

図-3 家族性高コレステロール血症患者の冠動脈所見
RCA OS: 右冠動脈入口部, RCA PR: 右冠動脈近位部,
LAD: 左冠動脈左前下行枝, LMT: 左冠動脈主幹部,
RCA M: 右冠動脈中間部, CX: 左冠動脈回旋枝

図-4 内科新書表紙

ている一番古い記録の、1963年の第2内科の入院患者数750名中に狭心症と心筋梗塞はあわせてたった15名(冠不全は5名)、わずか2%にすぎない。

しかしながらこれらの教科書、および病歴のデータから、本邦で以前は心筋梗塞・狭心症がほとんどなかったと断定するのは、再考を要すると考える。

第一に、家族性高コレステロール血症の存在が挙げられる。図-3は心筋梗塞の再発を繰り返して39歳で死亡した男性の冠動脈で、患者の兄も43歳で心筋梗塞死している。総コレステロール値は530mg/100mlであった。この病気は高コレステ

ロール血症・腱黄色腫、若年で発症する早発性冠動脈硬化症をトリアスとする病態で、そのヘテロ接合性例は約500人に一人以上の割合で存在し⁵⁾、全国で25万人以上患者がいると計算されている。また、この家族性高コレステロール血症は若年者65歳以下の心筋梗塞患者の12%にあたるとされる。このことより、本疾患が遺伝疾患であるので、過去においても本邦人の一定の部分を占めており、早発性の冠動脈硬化症は存在していたことが推定される。

図-4は明治24年(1891年)発行の佐藤 佐(たすく)先生の講義録である『内科新書』⁶⁾の表紙である。佐先生は明治19年にドイツから帰朝され、順天堂の副院長として内科を担当されご活躍された先生である。この教科書の心筋炎の項に「急性症は壮年者、ことに男性に多発し、慢性症は老人ことに脈管にアテローム変質を呈する者に多く、心筋の栄養障害のために生じ、その解剖学的変化は、急性実質炎は限局性で、左心室に多く、初めは充血・腫脹し、最終的には灰白色に変じて吸収される。弁膜毀損・乳頭筋断裂を生じる急性弁膜疾患を生じ、中隔穿孔を来すと重篤な血行障害を起こす。心室壁の欠損を生じて血圧のために膨隆して急性心臓瘤、または破裂に至る。慢性炎では間質結合組織が新生増殖して、心筋組織は萎縮して諸処に灰白色の硬結を見、心室瘤や乳頭筋を侵すと弁膜の機能を傷害し、左室では僧帽弁の閉鎖不全を起こす」などと、現在の心筋梗塞にあたる病態が心筋炎の項に明確に記載されている。

すなわち、心筋梗塞はウイルヒョウ、ロキタンスキーの時代でも存在しており、それは疾患としては<心筋炎>として記載されていたことが判かる⁷⁾。

実際の症例としては、明治36年の『順天堂医事研究会雑誌』に第1回内科学会の記録が収録されており、その中で藤波 鑑が「心筋炎と血管との関係論補説」⁸⁾という講演をし、その講演の討論の部分で坪井速水が剖検例で確認したことを述べており、Teusler 院長より、以前にも日本に梗塞の患者が実在したことが文献的にも証明される。

図-5 Kinetic death (筋原線維変性) 組織像
Heidenhein 鉄 hematoxylin 染色400倍

表-1 Kinetic death と Static death との特徴と相違

	kinetic death	static death
心電図	S T 上昇	S T 上昇
光顕像		
横紋構造	破壊	正常または弛緩
電顕像		
筋原線維	過収縮過伸展	正常または弛緩
核	正常	クロマチン辺縁化
細胞死の時間	瞬間的	30-60分
原因	カルシウム制御系	エネルギー産生系

金子1986

虚血か自己崩壊か (成因をめぐる問題)

古典的には、梗塞は臓器の栄養を司る動脈枝の閉塞によって起こる限局性の壊死⁹⁾と理解されている。したがって、心筋梗塞は、心臓の栄養を司る動脈; 冠動脈の閉塞によって起こる心筋の限局的な壊死と理解される。現在の一般的な、世界的な理解¹⁰⁾もこの延長上にあり、梗塞は虚血性に生じるという意味で、虚血性心臓病の一つに分類されている。これは古典的虚血性心筋壊死説とも呼ぶべきものである。梗塞例の多くで冠動脈狭窄ないし血栓性の閉塞があり、実験的にも冠動脈結索で虚血性壊死を作成することができることなどの事実より支持されている。

しかし、梗塞例全例には閉塞が証明されず、冠動脈病変のない梗塞例急死例や、急性期剖検ほどで閉塞性血栓頻度が低いこと¹¹⁾から、冠動脈血栓2次説や冠動脈攣縮説が主張されてき

表-2 金子・武石の論文における〈梗塞〉の経過・範囲

Kinetic cell death 面積が25%以上の部位数
〔左室前壁・側壁・後壁・右室の計4部位〕

部位数 群	1	2	3	4	計
急死群	0	2	8	10	20
24時間以内	2	13	32	28	75
それ以上	21	35	23	12	91

(金子, 武石, 1982)

た。その延長に「心筋の自己崩壊説」が登場した。

この自己崩壊説は、東京女子医大の金子・武石が昭和57年に発表した説¹²⁾で、従来、心筋梗塞とされてきた疾病の本体は虚血性心筋壊死ではなく、心筋の過収縮・過伸展による心筋の瞬間的な破壊である¹³⁾という、従来の冠動脈血栓説や冠動脈攣縮説とは異なる新説である。金子らは、剖検例3662例中より、瞬間死例(この選択基準は後述する Kinetic death が見られたもの)、胸痛数時間後内の急死例、胸痛・心電図・逸脱酵素などから臨床的に心筋梗塞と診断された例、陳旧性心筋梗塞例中の貫壁性梗塞、合計186例を抽出し、それらの標本を Heideihain 鉄 hematoxylin (HIH) 染色標本で観察すると、冠動脈血栓の有無にかかわらず、Kinetic death とよぶ特異な筋原線維収縮像(図-5)が観察され、病的に診断できないとされた発症4時間以内の死亡例でも確認でき、突然死にも高率にこの所見を認めることができたと主張した。凝固壊死は、筋原線維横紋が保たれて細胞質が好酸性に染色され、核は濃縮を経て消失するところから static death と名付け、梗塞発症6時間以後の例で、冠動脈血栓の末梢に更に加わって形成され、この冠動脈の変化は二次的变化であるとした(表-1)。彼らは、この変化こそ、従来いわれた心筋梗塞症の本質であると提唱し、虚を突かれた感の内科系医師の間に、当時、センセーショナルな反響を引き起こした。

この考えは冠動脈に明かな狭窄がなく、狭心症もない状態から突然発症する心筋梗塞や胸痛を訴えて突然死する例など、血栓説では、了解し

にくい臨床上の諸問題を検討するときには有力な作業仮説であるとされ¹⁴⁾、現在でも国立循環器病センターや岩手医科大学の一部の研究者に支持者をみる。

この説の問題点の第一は、HIH染色で広範な kinetic death が確認された瞬間死例20例を梗塞と診断し、症例に加えていることにある。梗塞の本体が kinetic death であることを証明する際に、証明すべき基準そのものを用いて、症例を選択しているという初步論理学上の誤りを犯している。また、彼らの186症例を、左室前壁・側壁・後壁・右室の4部位中、梗塞範囲が25%以上の広がりを持つ部位数により、時系列で分類する(表-2)と、1日未満に死亡した急性例の大部分が数カ所の梗塞部位をもつこと、具体的には24時間以内の75例中32例が3カ所に梗塞があり、4カ所、すなわち左室全体のみならず右室にも病変を持つものが28例存在することがあげられる。少なくとも統計学的には、この3群(急死 24時間以内 その他)の心筋の障害範囲は均一ではない。すなわち彼らの症例では、発症経過の短い例はびまん性の病変を持ち、陳旧性心筋梗塞で初めて病変部位が限局する傾向がある。これは急性期梗塞でも、限局性病変である、今までの臨床経験と矛盾する¹⁵⁾。

超急性期心筋梗塞および急死例における 筋原線維変性の特異性

心筋梗塞の超急性期の組織所見として、この筋原線維変性のみならず、水腫性変化・wavy pattern 波型(図-6)や fuchsin 好染色性、myoglobin 逸脱などが知られている。そこで、wavy pattern および筋原線維変性の梗塞組織診断における意味、ならびに筋原線維変性に対する Heideihain 鉄 hematoxylin (HIH) 染色の特異性について検討した。

心筋梗塞を疑わせしめる激烈な胸痛後30分以上生存し、24時間以内に死亡した7例を AMI 群とし、対照に陳旧性心筋梗塞や冠状動脈硬化症を有して急死したが、病理学的に死因が究明できな

図-6 Wavy pattern 組織像
燐タングステン酸ヘマトキシリン染色200倍

かった原因不明急死群と、病理学的に死因が判明した心筋炎を含む有因急死例(心筋炎2 室息2 脳血管障害2・出血性ショック・腹腔動脈血栓・肝性昏睡各1)を用いた。両心室中間部の横切面を、HIH 染色・hematoxylin basic fuchsin picric acid (HBFP) 順大変法染色・Luxol fast blue (LFB) 染色¹⁶⁾・燐タングステン酸 hematoxylin (P.THA) 染色、および PAP 法による myoglobin (Mb) 染色¹⁷⁾、また初期心筋壊死の検出に有効とされる組織蛍光¹⁸⁾¹⁹⁾を、Zeiss 社ユニバーサル蛍光顕微鏡(励起フィルター450~490nm)を用いて観察した。

AMI 群は平均60歳、発症からの経過は 8.4 ± 8.6 時間、原因不明急死群は64.6歳、有因急死群は57.9歳で、有因急死群に冠状動脈病変は少ない。波行形成はそれぞれ、6/7 3/7 5/9にみられ、筋原線維変性は7/7 4/7 4/9に、共に AMI 群以外でも見られた。特に筋原線維変性は有因急死群の1/2弱に見られたことは、本所見が梗塞に特異的とは考えにくいことを示す。

HE 染色標本の自己蛍光は、AMI の2例で凝固壊死部に見られ、原因不明急死群の2例、有因急死群の5例では散在性に見え、報告¹⁸⁾¹⁹⁾とは異なり、梗塞の早期所見とは考えられない。筋原線維変性像は HE 染色で筋収縮帯として観察され、HIH でより明瞭に見えるが、心筋細胞胞体内構造

図-7 Luxol fast blue 染色による筋原線維変性像
青染され、健常心筋と明瞭に区別できる 100倍

物の観察には PTAH がより有用であり、LFB は筋収縮帯が青染し、健常部のピンクの色調と良いコントラストをなす（図-7）ので、広がりの観察における低倍率の走査に有効である。

筋原線維変性は病理学的には以前から知られ、死戦期に生じる＜非特異的＞変化と理解され、筋原線維変性 myofibrillar degeneration²⁰⁾²¹⁾・筋収縮帯 contraction band²²⁾・coagulative myocytolysis²³⁾ と色々な名称で呼ばれ、最近問題とされている、虚血心での再灌流障害・カテコラミン投与・除細動・stone heart syndrome や、脳血管障害・電解質異常・心筋生検での cut edge lesion などなど、内因性・外因性カテコラミンレベルの増加と関連する病態で見られる。以前には、虚血初期病変としばしば誤解された²⁴⁾非特異的所見と考えられている。とくに金子らより以前に Baroldi は、tetanic death と命名している²⁵⁾。私はこの筋原線維変性の存在を否定するものではないが、この病変を梗塞の《本態》と主張することは、金子らの原著での論理・推論が誤りを含んでいること、またこの変化は梗塞以外でも見られることより、無理があるといわざるを得ない。

狭心症から心筋梗塞への道

—貫壁性梗塞は冠狭窄の延長上にはない—

心筋梗塞は一つの病名だが、その病態には大別して2つの病型がある。通常の貫壁性梗塞と全周性心内膜梗塞である。貫壁性梗塞は心臓の表面を走る主冠状動脈の急性閉塞で生じ、心室の限局性障害を生じる（図-8 a）。このタイプでは狭心症を

図-8 心筋梗塞の2大病型

上段：貫壁性梗塞、梗塞巣内に出血を見る。

下段：心内膜下梗塞、左室心内膜下層に全周性の線維症を見る。

図-9 冠動脈狭窄と心内膜下虚血模式図

経て、すなわち不安定狭心症を経て発症することが多いが、4割前後の症例では全くの狭心症を欠く状態から突然発症する。

それに反し、心内膜下梗塞は主要3枝の高度狭窄を基礎に生じ、慢性に経過する狭心症から進行する病態である。典型的には左室の全周性心内膜側の障害を基本とする(図-8b)。冠状動脈の狭窄では左室では相対的に心内膜下層の虚血が生じ、慢性に経過した場合、心内膜下層が先に梗塞に陥る(図-9)。

この心内膜下梗塞は、冠状動脈狭窄により生じる病態、すなわち狭心症から徐々に発展する梗塞と言える。冠状動脈狭窄がゆっくりと進行する限り、虚血は相対的に心内膜側に強く生じ、心内膜下梗塞を起こし、その極型として心外膜側までの虚血変化・梗塞を生じるが、典型的な貫壁性梗塞は生じ得ない。

このことは心筋梗塞の発症パターンからも窺い知ることができる。前述のごとく、梗塞は狭心症から発展するものと、逆に狭心症なしに晴天の霹靂型に発症するものがあるが、この二つの違いは単なる痛みに対する閾値の差では説明できない。

表-3は梗塞前狭心症の有無で、貫壁性心筋梗塞症例の冠状動脈病変に違いがあるかを見たもの²⁶⁾であるが、203例の梗塞中梗塞前狭心症を欠如する症例は36例(18%)で、比較的年齢が若く、職業運転手が多い点の他は、喫煙歴・高血圧・高脂血症・肥満・糖尿病、職業医師を含めた患者背景、梗塞部位には差を認めなかった。これら梗塞前狭心症欠如は、高年齢・糖尿病合併・下壁梗塞優位の、通常、無症候性虚血性心臓病をもたらすとされる因子では説明できないことを意味する。表-4は前狭心症の有無と病型における50%以上の冠状動脈狭窄を見たもので、梗塞前狭心症を有する群全体では、1枝病変は症例の18%に、2枝病変は47%に、3枝病変では31%に認められたのに対し、晴天の霹靂型の梗塞ではそれぞれ59% 19% 13%の頻度であり、明らかに1枝病変が多い。また、梗塞前狭心症を有する群の冠状動脈病変は半数に1冠状動脈枝に多数病変を有するのに対し、梗塞

表-3 梗塞前狭心症患者と欠如患者の頻度

(順天堂大学1979年から1981年)

表-4 梗塞前狭心症の有無とタイプによる罹患枝数と複数病変

	no significant lesion	single vessel disease	double vessel disease	triple vessel disease
With preinfarction angina				
stable effort angina	2	8 (2)	31 (13)	18 (15)
de novo effort angina	1	10 (3)	20 (6)	10 (5)
spontaneous angina	1	2 (1)	6 (4)	8 (6)
incomplete description	0	3 (0)	3 (2)	4 (4)
total	4	23 (6)	60 (25)	40 (30)
Without preinfarction angina	3	19 (2)	6 (2)	4 (1)

(): number of the pts. with multiple lesions in a coronary artery.

前狭心症を欠如する例では29例中5例(17%)に見られたに過ぎず、特に1枝病変では多数病変は19例中2例に過ぎない。すなわち、突発性に発症する症例の冠状動脈病変は、1枝病変しかも限局性であることが多いことが示された。

従って、狭心症が有意冠状動脈病変の上に発症し、心筋梗塞が冠状動脈の高度狭窄・閉塞の結果生じると仮定するなら、この晴天の霹靂型の梗塞は、極めて短い時間に生じた冠状動脈閉塞・高度狭窄で引き起こされたと考えられる。

この現象は血栓溶解療法を用い、血栓の関与が高い確率で推定された心筋梗塞例を用いたわれわれの最近の研究²⁾でも同じく認められている。その結果は、60歳以下の若年者では血栓による1枝

病変が有意に多く、発症に精神的ストレスが関与している。すなわち、貫壁性梗塞は冠状動脈狭窄度の短期間での進行・jump-up、すなわち急性冠状閉塞を基本機序とする。

Jump-up の機序とその形態学的背景 —Atheromalacia 粥状動脈硬化巣の軟化—

冠状動脈閉塞に関しては古くより様々な説〔粥状硬化巣付近の血液の停滞と小渦流 eddying; Koch and Kong (1932~33), 急性内膜炎症; Boyd (1928), 粥腫膿瘍; Leary (1934~38), fibrinoid 病変; Leary (1936)・Clark *et al.* (1936), 内膜出血; Petersin (1936)・Wartman (1938)・Nelson (1941)〕が提唱され²⁷⁾、特に硬化巣上に発生した血栓による閉塞が重視されてきた²⁸⁾。閉塞性血栓で見られる内膜出血は、亀裂部血栓の連続切片再構築観察²⁹⁾により、粥腫破裂部からの血液流入によると結論³⁰⁾されており、内膜出血は極めてしばしばみられるが、冠閉塞には直接関連しないと Davies³¹⁾は述べている。

現在、急性心筋梗塞例で冠状動脈血栓を有するものの、ほとんど (Hort はいくつかの文献^{32)~34)}を引用し、82~96%の頻度をあげている³⁵⁾で粥腫の破裂破綻があり、それが血栓形成による急性冠状閉塞と密接に関連している³⁶⁾³⁷⁾と理解されている。

粥腫破綻は、すでに1926年に³⁸⁾ dissecting hemorrhage from the lumen into the plaque と記載されており、Fulton は内膜出血を詳細に検討している³⁹⁾。Davies と Thomas³⁷⁾は、脂肪に富む硬化巣ではコレステロールとそのエステル、脂質のプールよりなる半月状の mass が内腔と線維組織で隔てられ、その線維組織は半月形の plaque のいくつかの点でしばしば薄いと記載している。Falk は1983年の論文⁴⁰⁾で、“when the process of softening has gone so far that just a thin cap of fibrous tissue separates the fatty gruel from the lumen”と記載し、文献上初めて粥腫軟化の表現を用いた。Yutani ら⁴¹⁾は疫学的・

病理学的研究の論文中、急性心筋梗塞剖検例94例の検索で、粥腫破裂の見られた57例中42例に泡沫細胞があり、非破裂37例の5例に比して多いことを記し、破綻は「内腔から脂質性粥を隔てている薄い線維性の被膜 Cap が破裂するまでに軟化の過程がすすんでいる時に起きる」と Falk を引用せずに同じ文章を綴っている。

粥腫破綻に関しては、線維性肥厚部内に細胞外コレステロール貯留を持つ柔らかい硬化巣が破れ易い⁴²⁾と推定されている。部位としては6割で硬化巣の外層、正常部位との境界部で、4割は fibrous cap の中央で破綻し、Richardson ら⁴³⁾は粥腫の形態・粥腫内脂肪の偏在の有無でそこに作用するストレスがことなり、上記の剖検でみられた破綻部位の差が力学的に説明できることを証明した。特に厚い膠原線維性肥厚が、薄い膠原線維の繊細な格子模様に移行する部位に当たる、線維性の帽子の縁に破綻が生じる傾向があることが指摘されている⁴⁴⁾が、Shah と Forrester⁴⁵⁾は細胞外性・偏在性脂質貯留をもつ硬化巣で、亀裂は良くみられるが、それは閉塞性粥状硬化巣に特異的ではなく、軽度の粥状硬化巣でもみられると否定的な意見を述べている。また Davies ら⁴⁶⁾も basal control 群の6/69例、atheroma-related control 群の10/60例、突然死の13/168例(8%)に破綻がみられるとしている。

諸家の説を要約する⁴⁷⁾に、ヒトにおける急性冠状動脈病変は plaque の破綻が先行し、その破綻は、高濃度のコレステロールで柔らかく、粥腫を被う線維帽子が薄い硬化巣で生じると推定されている。浸潤マクロファージによる消化酵素性の fibrous cap 脆弱化の可能性も重視される⁴⁸⁾⁴⁹⁾。

一般に、粥腫破綻・破裂は粥状硬化巣の進化・発育過程に生じる偶発事象⁵⁰⁾とされ、心収縮、通常の血行動態の変化や血管緊張度の変化(攣縮)によって引き起こされると考えられているが、ヒトで攣縮時に生じた粥腫破裂の証明はわずかしかない⁵¹⁾。

従来の研究の問題点

Richardson らの力学的ストレスと破綻部位との関係の研究⁴³⁾を除き、何れの研究においても、軟化粥腫が破綻しやすいとの言明は、心筋梗塞責任病変における軟化巣が脂質に富むことの観察結果からの推論である。

Roberts 一門の Kragel らの定量的研究⁵²⁾で、15例の急性心筋梗塞の心外膜冠状動脈を5mmごとに横切し、その組織の切片で上の粥腫構成物の面積%を検討し、高度狭窄部の平均は非有意狭窄部の平均に比較して、dense fibrous tissue, calcium, pultaceous debris, foam cell が多いこと、cellular fibrous tissue は少なく (loose fibrous tissue は差がない)、有意狭窄部では12例の突然死例と比較してパルプ状 debris が多く、細胞に富む線維組織と石灰化が少ないことを述べている。すなわち、高度狭窄部位では狭窄高度化に伴う粥腫内脂質の増加がみられるので、梗塞責任部位冠状動脈病変の脂質成分増加は動脈高度狭窄化に伴う二次的变化である可能性を否定できない。ちなみに、この論文には梗塞責任部位の変化、および破裂の成因に関しての記載はない。Kragel は2年後の論文⁵³⁾でこの論文を引用し、「Because occlusive thrombus is almost exclusively seen in association with rupture of a lipid-rich plaque, the greater the amount of pultaceous debris, the greater is the frequency of plaque rupture and occlusive thrombus in these patients.」と断定しているが、当の文献にはその事実の記載はない。

従来の報告は、梗塞責任部位の冠状硬化巣の軟性度が高いことを記載したに留まり、対照群を置いて、より軟性度が高い部位で破綻または粥腫構成成分の変化があることを明らかにしていない。

そこでわれわれは、同一例の同程度の非責任狭窄部と比較検討することにより、この急性心筋梗塞例の責任冠状動脈粥状硬化巣の組織学的特徴、すなわち、軟性硬化巣と破綻の関連を検討した。

梗塞発症1日目から第15日目までに死亡した

貫壁性の急性心筋梗塞例で、かつ、後述する梗塞責任部位の狭窄程度と同程度の狭窄血管を有した31例(43~90歳 平均70.6歳; 男性26例)を用いた。心内膜下梗塞例・梗塞発症時期不明例、肉眼的組織学的に急性梗塞が不明な梗塞例は除外し、また責任部位の狭窄度と同じ程度の狭窄の他の冠状動脈枝を持たない症例も対象から除外した。冠状動脈は5から3mm毎に横切した。閉塞性血栓や内腔閉塞により、梗塞の責任冠状動脈部位と推定した部位は1mm間隔の横切切片とし、型どうり包埋し、薄切、H-E・Azan・Pentachrome染色を施し光顕的に観察した。

臨床データを同一にするために、同一症例における同程度の狭窄部位を同様に切り出し、対照に用いた。

狭窄度の推定は、組織切片上で、固定・包埋過程における、組織収縮・変形・圧排などの artifact による狭窄度の過大評価を防ぐ目的で、弾性染色標本上の内弾性板の周長をIBAS-2000 (Zeiss)を用い計測、その周長を有する真円の面積に対する内膜面積の割合をもとめ、内膜閉塞率とした。

責任冠状動脈の血栓付着部、および対照とした狭窄部の組織標本の内膜すべてをポイントカウント法にて走査し、膠原線維・膠原線維脂肪性膨化・石灰化、パルプ状 debris・コレステリン結晶(裂)、泡沫細胞・単核球浸潤・出血の占める面積各々を、内膜面積全体に対する割合(%)として求めた。人工産物と思われる間隙に落ちたポイントは除外し、重複した所見はポイントの落ちた点の所見を採用した。パルプ状 debris・コレステリン結晶(裂)とは別に、膠原線維の脂肪性膨化・泡沫細胞・単核球浸潤・出血(図-10)の面積割合の合計を粥腫軟性度指数とした。

責任部位と対照部位の各指標を、それぞれ対応する組として検定した。

結果: 27例の梗塞責任部位に壁在または閉塞性血栓の付着を認めた。責任部位ならびに対照部位の粥腫の各構成成分は図-11のごとくである。破綻は責任部位で fibrous cap を有する12/20例, fibrous cap のない0/11例に、対照部位の fibrous

図-10 粥状硬化巣の軟性構成物組織像

swelling : 膠原線維脂肪性膨化, hemorrhage : 粥腫内出血,
foam cell : 泡沫細胞, cell infiltration : 小円形細胞浸潤

化巣の軟性物質量を示す軟性度指数は梗塞責任部 60.5 ± 12.3 ・対照部 42.2 ± 10.3 であり、有意に責任病変部で多かった ($p < 0.001$)。

梗塞発症後の日数と狭窄部の粥腫軟性度指数、膠原線維脂肪性膨化面積との間に相関はみられなかった。また、出血も同様であった。

急性心筋梗塞で死亡した症例の責任冠状動脈硬化巣では、対照部に比較して、パルプ状 debris、膠原線維脂肪性膨化、出血・血栓が高いことが認められた。パルプ状 debris が責任部位で高いことは諸家の従来の報告と一致する。しかし、責任部位で必ずしも高くない例が存在し、粥腫破綻を脂肪性物質の沈着のみで説明することは困難である。泡沫細胞の出現頻度もそれぞれ10%、8%であるので、

Atheroma composition

図-11 急性心筋梗塞冠状動脈粥腫の構成成分比較，責任部位と同等の狭窄部位。

cap を有する2/5例，fibrous cap のない0/26例に認めた。

責任部位におけるパルプ状 debris・コレステリン結晶のポイントの比率は対照部位に比較して有意に高いが，責任部位でも低い例が存在した。

膠原線維の脂肪性膨化を加えた膠原線維面積は責任部 $69 \pm 12\%$ ，対照部 $83 \pm 9.9\%$ で責任部位で若干少ないが，膠原線維の脂肪性膨化と膠原線維各々の面積は逆比例の関係を示した。

パルプ状 debris・コレステリン結晶以外で硬

いゆる粥腫や泡沫細胞の存在のみで破綻や梗塞発症を説明するのは困難であろう。

本研究では、パルプ状 debris・コレステリン結晶を除いた硬化巣の軟性物質量を示す 硬化巣の軟性度を考案し、定量した。その結果、軟性構成物も責任部位で有意に高いことが示され、パルプ状 debris 以外の粥腫の軟化または軟性粥腫成立に関与する構成物、とくに膠原線維脂肪性膨化が注目された。

この膠原線維脂肪性膨化は Müller⁵⁴⁾により、

図-12 急性心筋梗塞冠動脈写真と組織像

上段：矢印部に硬化巣の破綻（硬化巣内に造影剤が浸入している）と破綻硬化巣状の血栓形成
下段：硬化巣破裂と閉塞性血栓。

冠動脈硬化巣における結合組織の膨化，膨化性壊死，脂肪出現として注目されたもので，大根田⁵⁵⁾は，線維崩壊型アテローム形成の特徴的所見とし，「増加した膠原線維の細線維間に血漿が浸入して膠原線維の脂肪化が生じ，その基質において血漿蛋白質と結合していた脂肪は遊離して膨化線維の脂肪化を生じ，次第に増強して，ついに膨化膠原線維は崩壊してアテロームを形成する」，increased collagen fibers of the intimal underwent fatty swelling and then disintegration⁵⁶⁾と説明した．最近，粥状硬化巣においてはマクロファージ由来の泡沫細胞と debris のみが強調され，変性した膠原線維は僅かにしか注目されていない．実際にこの脂肪性膨化部には脂肪は証明されているが，膠原線維の機能的障害が生じるかについては不明である．

Kragel ら⁵²⁾は同様のものを loose fibrous tissue と呼び計量しているが，その面積割合はわれわれのデータと大いに異なり，量的に少ない．

その理由は不明であるが，彼らの図-2 で示される粥状硬化巣はポイント・カウント法ならより高い面積を示すので，データの異なる一つの原因は彼らの方法論，すなわち，画像解析装置により各種の構造物を囲い込み area として処理したことにあると指摘したい．この方法では明確な境のない異なった構成物を区別することは不可能で，また小さな間隙は処理不能である．

膠原線維脂肪性膨化ならびに粥腫軟性度は，破綻の結果としての血漿成分の粥腫内浸入の可能性は少なくとも日単位の時間的スケールでは否定しうるし，また，非破綻部にも認められるので，脂肪性膨化の全てが破綻の結果ではない．しかし，責任部の膨化がより短期間に生じた可能性は否定できない．

Müller と Tofler⁵⁷⁾ は破綻しやすい硬化巣を vulnerable plaque と呼び，破綻に大小を想定し，冠閉塞に関する dynamism を仮定した．われわれの研究は初めての対照研究であり，vulnerable plaque の存在を証明した点に意味を持つと考えられる．すなわち，粥腫破綻は梗塞責任部位では対照部（破綻部と同様の狭窄度の非破綻部）に比較して，より軟かな硬化巣よりなり，経時的变化に変化していないと推定しうる．この軟性粥腫 (Atheromalacia) は粥腫破裂の形態学的背景と想定される (図-12)．機能的収縮などの破綻を生じる機転が，Falk が述べた如くに冠動脈に確率的事象として生じたとしても，冠動脈粥腫は軟化度のより高い部位で破綻すると思いたい．

急死：心筋梗塞病理診断の問題点

心筋「壊死」を有さない急性心筋梗塞症

細胞壊死をいかに定義するかによるが，細胞核の変化・消失，または凝固壊死を基準にすると，心筋梗塞が循環障害性壊死と定義される限り，自験例で示したように，凝固壊死は，5 ないし 6 時間の症例で見られているにすぎない．WHO の記載⁵⁸⁾でも，発症後 6 ± 2 時間生存しえた症例

でなければ、心筋梗塞は診断されない。
《梗塞》の概念そのものが、病理形態学的な概念として成立したため、《壊死》を欠いた梗塞はない。

このことは急死例の死因の診断において重要な意味を持つ。すなわち、臨床的データとの対比を行える病理解剖では臨床診断のもと、わずかな手がかりから梗塞を診断し得る可能性があるが、臨床データを欠く救急医療現場や行政解剖では、初期死亡例を確信を持って梗塞と診断することは出来ない。それらの症例は、冠状動脈硬化・急性心機能不全などと診断される⁵⁹⁾。

急性虚血または急性梗塞の剖検例に基づく検討は、自己融解などによる組織変化の問題に加えて、診断それ自体の不確定性の問題をもつ。すなわち、心臓性急死例の心筋梗塞頻度は約半数であるが、急死には不整脈などの循環不全死が混入しており、虚血死亡と不整脈死との鑑別は困難である。いまだ虚血急性期のヒト心筋組織性状を生検で見た報告はほとんど無い。

そこでわれわれは心臓手術中に得られた心筋生検資料を用い、虚血急性期のヒト心筋病理について検討した⁶⁰⁾。安城更正病院心臓血管外科での冠状動脈バイパス (CABG) 術時に採取された生検例中、検討を終えた87例中生検部位 (左前下行枝灌流域) に由来する症状の、発現から手術までの経過が24時間以内の症例を用いた。全例、冠状動脈造影で前下行枝近位部または左主幹部に70%以上の狭窄があり、かつ、それに由来する心症状を有し左前下行枝への CABG 術を行い、術後1カ月の冠状動脈造影でバイパスの開存が確認された症例を選択した。開胸・心肺バイパス装着後に、左前下行枝灌流域の虚血部中央と思われる左心室から Tru-cut 生検針 (Travenol Laboratory, 内径1.5mm) を用いて貫壁性に心筋を採取した (図-13)。早期生検群は5例 (44~61歳)、うち急性心筋梗塞2例・不安定狭心症2例。安定狭心症

図-13 虚血性心臓病急性期貫壁性心筋生検像

症例は表5のNo. 3。外層には細胞浸潤と水腫がみられ、内層に巣状の小壊死巣が散見される

1例。安定狭心症・不安定狭心症の各1例は経皮的冠状動脈拡張術後の手術である。いずれも左前下行枝または左主幹部に高度狭窄を有し、心電図は3例でST上昇、2例で低下、ST上昇の2例は一時心室細動を呈した。症例2, 3 (表-5) は線維素溶解療法を併用した。術前の左心室局所壁運動は無収縮3・高度低下1・中程度低下1を示し、術後は症例2を除き正常に回復した。線維症面積は3~11%, 平均 $7.6 \pm 3.4\%$ で、うち3例の中内層に巣状線維症、1例の心内膜下層に新鮮壊死巣を認めたが、病変は小で、4例の外中層に強いびまん性間質浮腫、4例の中内層、うち2例には外層にも散在性細胞浸潤を見た。線溶療法2例での筋層内出血はみられず、血小板・フィブリン血栓はなかった (表-5)。

虚血早期手術例は長期例に比し組織所見が軽い、このことは手術適応があり、手術を乗り越え術後造影ができたという選択バイアスの影響下にあるので、すべての虚血で組織所見が軽いという言明は導かれない。しかし、急性期にCABGによる血行再建を受けた5例中4例で良好な心機能の改善を得ている事実は、再灌流の golden time が通常6時間と云われることも踏まえて、従来

表-5 急性期虚血性心臓病の貫壁性生検所見

No	Age	Sex	Clinical diagnosis	Duration of Ischemia	LVG	EKG	Interstitia edema	Cell infiltration	Focal necrosis	Focal depletion	% area of fibrosis
1	46	M	AP/PTCA, Shock	3 hrs	A→N	ST ↑, VT/Vf	+	-	-	-	3
2	57	M	AMI, Shock	5 hrs	H3+→N	ST ↑	+	+	-	-	4
3	44	M	UAP, PTCA	6 hrs	H2+→H2+	ST ↑, VT/Vf	+	2+	-	-	11
4	61	M	UAP, AMI	20 hrs	A→N	ST ↓ ↓	2+	+	+	+	9
5	61	F	UAP, SEMI	20 hrs	A→N	ST ↓ ↓	-	+	+	+	11
6	73	M	UAP	17 days	H→N	ST ↓	+	+	-	+	7
7	70	M	UAP	19 days	N→N	ST ↓	-	+	2+	+	18
8	37	M	UAP	20 days	H→N	N	+	+	-	-	14
9	59	M	UAP	29 days	H→N	N	+	+	+	-	7

UAP: unstable angina, PTCA: percutaneous transluminal coronary angioplasty, AP: angina pectoris, AMI: acute myocardial infarction, SEMI: subendocardial myocardial infarction, hrs: hours, H: hypokinesis, ST: ST segment, VT/Vf: ventricular tachycardia or fibrillation, A: akinesis, N normokinesis, 2+: moderate, 3+: severe.

の梗塞病理診断における空白の時間帯意味は再検討される必要がある。

臨床的な梗塞概念は英米では、心電図の発達に伴い狭心症から分離独立してきた⁶¹⁾と理解されている。現在では、心電図や血清逸脱酵素の変化、壁運動異常などから、梗塞を疑い冠状動脈造影で血管病変を確認し、種々の intervention を加えている。逸脱酵素は心筋壊死・障害と関連するが、壊死そのものを意味しないし、心電図変化もあくまでも電気的な変化であり、臨床的診断には生検を含めた病理的な確認を必須としてはいない。生検の経験で述べたように症例選択のバイアスはあるが、急性期では間質水腫・細胞浸潤であり、20時間を経過した症例でも散在性の巣状の壊死と脱落所見のみであり、広範な心筋壊死ではなかった。

《梗塞》という疾病の理解も含めて、事物を認識する場合、ヒトは名称の定義から入るタイプと、実際の病態から入るタイプに分けられるという。梗塞を形態学的に循環障害性壊死と定義する限り、急死例の処理の困難さは解決しないであろう。通常、ある特定の疾患・疾病における組織所見の記述が、常識的な病理所見であると考えられる。

従って、上記ディレンマの解決法としては、限局的な壁運動低下・ST 上昇または新たな Q 波をもつ〈急性冠不全〉「acute coronary syndrome」

での所見（病理上の壊死を必要としない）の記載にとどめるか、または、〈壊死〉を有さない急性心筋梗塞を認めるかであろう。

結 語

心筋梗塞の病理に関する問題点は多岐に渡るが、私の考えでは、最も今日の問題は梗塞発症をもたらす coronary lesion のダイナミックな把握にある。通常の冠危険因子とは別の梗塞発症の危険因子の解明が急務である。Atheromalacia は粥腫破綻・血栓形成に関連するが、晴天の霹靂型の梗塞に対応する急性冠状動脈閉塞の機序は十分には理解されていない。このタイプは生来健康で比較的若年者に生じ、急死と関連することが多く、血液過凝固の問題を通して、順天堂大学設立の柱の一つであるスポーツ医学における運動中の急死の理解に連なる。

第2には急死の対策に直接関連することであるが、超急性期の梗塞の取扱いがある。梗塞は発症数時間以上経過しなければ病理組織学的には凝固壊死が見られないという空白の時間が、臨床例の形態学的裏付けの欠如という曖昧さを産み残し、それが、梗塞の発生原因や冠状動脈血栓の梗塞との関連について、様々な憶測を生んだ遠因と考え

られる。

〈壊死〉を有さない急性心筋梗塞を認めるか、付帯条件を付けた急性冠不全という概念を復活させ、急性期の梗塞をまとめなおすことが必要であろう。

日頃お教え頂いております順天堂大学循環器内科心臓血管病理学室長岡田了三教授、循環器内科主任山口 洋教授に深くお礼申し上げます。福田芳郎名誉教授（病理学第一）・須田耕一教授（病理学第一）・白井俊一教授（病理学第二）はじめ、病理学教室医局員・技師の諸氏および諸嬢、また、清水 満先生はじめ歴代、ならびに在籍の心臓血管病理学研究室室員・循環器内科医局員、診療録中央管理室丸林葉子主任ならびに室員の皆様、心臓血管研究所付属病院加藤和三先生、安城更正病院循環器内科高津文麿先生はじめ、貴重な資料・検体の検索のご許可を頂きました全国諸施設の先生方に感謝致します。

最後になりますが、粥状硬化巣の軟化に対し *Atheromalacia* という術語をお作りいただきました二宮陸雄先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Pisa, Z., Uemura, K. : Trends of mortality from ischemic heart disease and other cardiovascular diseases in 27 countries 1968~1977. *World Health Statistics Quarterly*, WHO, **35** : 11~47, 1982
- 2) 河合祥雄, 宮内克己, 岡田了三, 代田浩之, 山口 洋, 久岡英彦, 齊藤文洋, 須田民男, 元岡和彦, 田村英俊 : 虚血性心疾患死亡率の推移と急性心筋梗塞発症におけるストレスの役割. *日本災害医学雑誌*, **41** : 296~304, 1993
- 3) Osler, W. : The Lumleian lectures on angina pectoris. *Lancet*, **1** : 839, 1910
- 4) 日野原重明 : 歴史, とくに日本における心筋梗塞の歴史. 上田英雄編集『心筋梗塞のすべて第2版』, pp7~14, 昭和54年, 南江堂.
- 5) 馬淵 宏 : 高コレステロール血症. *日内会誌*, **81** : 1760~1766, 1992
- 6) 佐藤 佐『内科新書 巻の三』, 明治24年, 島村利助書し, 東京, pp110~124
- 7) 河合祥雄, 加納達二, 岡田了三 : 狭心症, 心筋梗塞の成因学説略史. *日本臨床*, **41** : 265~270, 1983
- 8) 藤波 鑑 : 心筋炎と血管との関係論補説. *順天堂医事研究会雑誌*, **336** : 549~550, 1903
- 9) 緒方知三郎, 三田村篤志郎, 緒方富雄 : 『病理学総論 下の巻』, p.615, 南江堂, 東京, 1937
- 10) Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization Task Force on Standardization of Clinical Nomenclature : Nomenclature on criteria for diagnosis of ischemic heart disease. *Circulation*, **59** : 607~609, 1979
- 11) 岡田了三 : 心筋梗塞と冠状動脈血栓の関係. *最新医学*, **29** : 20~25, 1974
- 12) 金子 昇, 武石 詢 : いわゆる心筋梗塞症の発生原因について—自己崩壊説の提唱. *東女医大誌*, **52** : 1443~1467, 1982
- 13) 金子 昇 : 急性心筋梗塞の発生機序. *内科*, **57** : 615~619, 1986
- 14) 平盛勝彦 : 急性心筋梗塞. 細田細一, 杉本恒明編集 : *心臓病学*, pp1216~1258, 南江堂, 1991
- 15) 河合祥雄, 久岡英彦, 河野浩明, 岡田了三 : 心筋梗塞と突然死. *診断と治療*, **79** : 301~304, 1991
- 16) Arnold, G., Kaiser, C., Fisher, R. : Myofibrillar degeneration-A common type of myocardial lesion and its selective identification by a modified Luxol fast blue stain. *Path Res Pract*, **180** : 405~415, 1985
- 17) 乾 道夫, 木村寿子, 徳留省悟, 松尾義裕, 熊谷哲雄, 阿部伸幸 : 突然死剖検例にみるヒト心筋内ミオグロビンの動態, 特に虚血性心不全との関連について. *病理と臨床*, **4** : 71~79, 1986
- 18) Siegel, R.J., Fishbein, M.C. : Evaluation of fluorescence microscopy for the identification of necrotic myocardium. *Human Pathol*, **13** : 1091~1094, 1982
- 19) Allwork, P., Bentall, H. : Usefulness of the phenomenon of histofluorescence in the identification of early myocardial necrosis. *Cardiovasc Res*, **20** : 451~457, 1986
- 20) Reichenbach, D.D., Benditt, E.R. : Myofibrillar degeneration. A response of the myocardial cell to injury. *Arch Pathol*, **85** : 189~199, 1968
- 21) Reichenbach, D.D., Benditt, E.R. : Catecholamines and cardiomyopathy : The pathogenesis

- and potential importance of myofibrillar degeneration. *Human Pathol.*, **1** : 125~150, 1970
- 22) Karch, S.B., Billingham, M.E. : Myocardial contraction bands, revisited. *Human. Pathol.*, **17** : 9~13, 1986
 - 23) Baroldi, G. : Different types of myocardial necrosis in coronary heart disease : a pathologic review of their functional significance. *Am. Heart. J.*, **89** : 742~, 1975
 - 24) Arnold, G., Fiscer, R. : Myocardial "contraction band". *Human. Pathol.*, **18** : 99~101, 1987
 - 25) Baroldi, G. : Different morphologic types of myocardial cell death in man, In "Pathophysiology and Morphology of Myocardial Cell Alteration. Recent Advances in Studies on Cardiac Structure and Metabolism. Vol. 6", Fleckenstein A and Rona D, Eds., University Park Press, Baltimore., p383.
 - 26) 河合祥雄, 清水 満, 内田 博, 横須賀 努, 高谷順司, 脇谷義彦, 桜井秀彦, 加納達二, 西條 敬, 岡田了三, 北村和夫 : 梗塞前狭心症の有無による心筋梗塞の病型について. *血液と脈管*, **14** : 313~319, 1983
 - 27) Nelson, M.G. : Intimal coronary artery haemorrhage as a factor in the causation of coronary occlusion. *J. Pathol. Bacteriol.*, **53** : 105~116, 1941
 - 28) Ridolfi, R.L., Hutchins, G.M. : The relationship between coronary artery lesions and myocardial infarcts : ulceration of atherosclerotic plaques precipitating coronary thrombosis. *Am. Heart. J.*, **93** : 468~486, 1977
 - 29) Constantinides, P. : Plaque fissures in human coronary thrombosis. *Journal of Atherosclerosis Research.*, **6** : 1~17, 1966
 - 30) Constantinides, P. : Cause of thrombosis in human atherosclerotic arteries. *Am. J. Cardiol.*, **66** : 37G~40G, 1990
 - 31) Davies, M.J. : Thrombosis and coronary atherosclerosis. In "Thrombolysis in Cardiovascular Disease", Julinan, D.G., Kubler, W., Norris, R.M., Swann, H.J., Collenn, D., Verstraete, M. (eds), New York, Marcel Decker, pp25~43, 1989
 - 32) Candler, A.B., Chapman, L.R. *et al.* : Coronary thrombosis in myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.*, **34** : 823~33, 1974
 - 33) Davies, M.J., Woolf, N., Robertson, W.B. : Pathology of acute myocardial infarction with particular reference to occlusive coronary thrombi. *Br. Heart. J.*, **38** : 659~664, 1976
 - 34) Erhardt, L.R. : Clinical and pathological observations in different types of acute myocardial infarction. A study of 84 patients deceased after treatment in a coronary care unit. *Acte. Med. Scand.*, **560** (Suppl) : 1~78, 1974
 - 35) Hort, W. : Pathology of acute myocardial infarction and the infarct vessel. *Eur. Heart. J.*, **6** (Suppl E) : 5~9, 1985
 - 36) Horie, T., Sekiguchi, M., Hirose, K. : Coronary thrombosis in pathogenesis of acute myocardial infarction. Histopathological study of coronary arteries in 108 necropsied cases using serial section. *Br. Heart. J.*, **40** : 153~161, 1978
 - 37) Davies, M.J., Thomas, A.C. : Plaque fissuring the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *Br. Heart. J.*, **53** : 363~373, 1985
 - 38) Benson, R.L. : The present status of coronary arterial disease. *Arch. Pathol.*, **2** : 876~916, 1926
 - 39) Fulton, W.M. : Thrombosis and atherosclerosis, In "The Coronary Arteries". Arteriography, Microanatomy, and Pathogenesis of Obstructive Coronary Artery Disease. Chales C Thomas, Springfield, Illinois, pp230~302, 1965
 - 40) Falk, E. : Plaque rupture with severe preexisting stenosis precipitating coronary thrombosis. Characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal thrombi. *Br. Heart. J.*, **50** : 127~134, 1983
 - 41) Yutani, C., Ishibashi-Ueda, H., Konishi, M., Shibata, J., Arita, M. : Histopathological study of acute myocardial infarction and pathoetiology of coronary thrombosis : a comparative study in four Districts in Japan. *Jpn.*

- Circ. J., **51**: 352~361, 1987
- 42) Fuster, V., Stein, B., Ambrose, J.A., Badimon, L., Badimone, J.J., Chesebro, J.H.: Atherosclerotic plaque rupture and thrombosis. Evolving concepts. *Circulation.*, **82** (Supple-II): II 47~II 59, 1990
 - 43) Richardson, P.D., Davies, M.J., Born, G.V.R.: Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. *Lancet.*, **2**: 941~944, 1989
 - 44) Chesebro, J.H., Zoldhelyi, P., Fuster, V.: Plaque disruption and thrombosis in unstable angina pectoris. *Amer. J. Cardiol.*, **68**: 9c~15c, 1991
 - 45) Shah, P.K., Forrester, J.S.: Pathophysiology of acute coronary syndrome. *Amer. J. Cardiol.*, **68**: 16c~23c, 1991
 - 46) Davies, M.J., Bland, J.M., Hangarter, J.R.W., Angelini, A., Thomas, A.C.: Factors influencing the presence or absence of acute coronary artery thrombi in sudden ischaemic death. *Eur. Heart. J.*, **10**: 203~208, 1989
 - 47) Fuster, V., Badimon, L., Cohen, M., Ambrose, J.A., Badimon, J.J., Chesebro, J.: Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes. *Circ.*, **77**: 1213~1220, 1988
 - 48) Mitchinson, M.J., Ball, R.Y.: Macrophages and atherogenesis. *Lancet.*, **2**: 146~149, 1987
 - 49) Steinberg, D., Paethasarathy, S., Carew, T.F., Khoo, J.C., Witztum, J.L.: Beyond cholesterol. Modifications of lowdensity lipoprotein that increase its atherogenicity. *New. Engl. J. Med.*, **320**: 915~924, 1989
 - 50) Falk, E.: Thrombosis in unstable angina: Pathologic aspects. *Cardiovasc Clin.*, **18**: 137~149, 1988
 - 51) Morimoto, S., Shiga, Y., Hiramitsu, S., Yamada, K., Nomura, S., Miyagi, Y., Nomura, M., Mizuno, Y.: Plaque rupture possibly induced by coronary spasm—An autopsy case of acute myocardial infarction. *Jpn. Circ. J.*, **52**: 1286~1292, 1988
 - 52) Kragel, A.H., Reddy, S.G., Wittes, J.T., Roberts, W.C.: Morphometric analysis of the composition of atherosclerotic plaques in the four major epicardial coronary arteries in acute myocardial infarction and in sudden coronary death. *Circ.*, **80**: 1747~1756, 1989
 - 53) Kragel, A.H., Gertz, S.D., Roberts, W.C.: Morphologic comparison of frequency and types of acute lesions on the major epicardial coronary arteries in unstable angina pectoris, sudden cardiac death and acute myocardial infarction. *JACC.*, **18**: 801~808, 1991
 - 54) Müller, E.: Die tödliche Coronarsklerose bei jüngeren Männern. *Beitr. Path. Anat.*, **110**: 103~157, 1949
 - 55) 大根田玄寿：血管の病変，宮地 徹編『臨床組織病理学』杏林書院，改訂12版，昭和52年，東京，p44~97, 1977
 - 56) Ooneda, G.: Morphogenesis of arteriosclerosis. *Acta. Path. Jpn.*, **18**: 75~82, 1968
 - 57) Müller, J.E., Tofler, G.H.: Introduction. *Am. J. Cardiol.*, **66**: 1~6, 1990
 - 58) The pathological diagnosis of acute myocardial infarction. Preliminary results of a WHO cooperative study. *Bull. Wld Hlth Org.*, **48**: 23~25, 1973
 - 59) 高津光洋：内因性急死の法医学。病理と臨床，**3**: 1295~1306, 1985
 - 60) Takatsu, F., Kawai, S., Okada, R., Fujii, H., Kinoshita, T.: The presence of small q waves and decreased precordial r waves indicates a small amount of fibrosis of the anterior myocardial wall. *J. Electrocardiol.*, **26**: 9~15, 1993
 - 61) Muller, J.E.: Coronary artery thrombosis: Historical aspects. *JACC.*, **1**: 893~896, 1983