

急性心筋梗塞の発症機序

冠動脈におけるプラークの形成・破綻および血栓形成と心筋梗塞発症の関係さらに予防の可能性

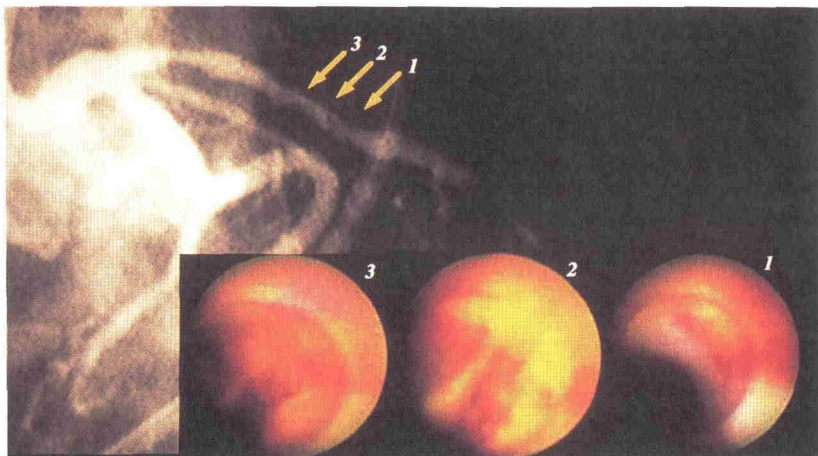


敬彦二*
恭恒正
田谷
上葛堀

急性心筋梗塞の責任病変はどのようなものか

冠動脈の動脈硬化によって発症する虚血性心疾患には、急性心筋梗塞の他に狭心症がある。安定労作性狭心症は、冠動脈狭窄のために、心筋における酸素の需給バランスが崩れて虚血が生じるもので、狭窄は主に血管壁の増殖性変化によって長期にわたって徐々に形成されたものである。これに対して不安定狭心症は、急性心筋梗塞と同様に急激に形成された血栓によって血流が障害されるもので、形成される血栓の量によって、冠動脈が完全に閉塞すれば心筋梗塞に、不完全閉塞となれば不安定狭心症になる。

狭窄が高度な病変ほど、より少量の血栓によって冠動脈が閉塞するため、心筋梗塞が発症し易いと想像できる。ところが実際は、梗塞発症前に冠動脈造影を施行し得た症例での検討によると、心筋梗塞は比較的軽度の狭窄病変から発症することが多い。また、最近の血管内視鏡による観察の結果からは、安定狭心症の責任病変は白色を呈する



左冠動脈前下行枝近位部を責任病変とする急性心筋梗塞症例で、再疎通後の血管内視鏡像である。内視鏡では、黄色で表面不整な破綻したプラークと白色赤色混合血栓を認める。

ことが多いのに対して、不安定狭心症や心筋梗塞では黄色を呈し、血栓を伴う(写真)ことが圧倒的に多い。

このように、安定狭心症と不安定狭心症(心筋梗塞の間)には、その責任病変の質的な違いが考えられる。それでは、同じく動脈硬化によって生じる病変でありながら、両者の間で何が違うのであろうか。

動脈硬化の形成からプラークの破綻へ

動脈硬化の形成過程については、以前より傷害反応仮説が提唱されており、これに沿った詳細なメカニズムが解明されつつある。まず、血管内皮は高脂血症での酸化LDLをはじめ、高血圧、糖尿病、喫煙といった危険因子に伴う種々の機序によって傷害(活性化)され、透過性の亢進やVCAM-1やICAM-1などの接着因子の発現、NOの産生低下や抗血栓性因子の低下をきたす。内皮が活

性化されると、単球が内皮下に進入してマクロファージとなり、透過してきた酸化LDLなどの変性LDLを取り込むことよって泡沫細胞となる。透過してきた脂質は細胞外の間質にも沈着し、破綻した泡沫細胞や炎症細胞と共に、流動性に富む脂質蓄積病変（脂質コア）を形成する。脂質コアは非常に血栓源性が高いため、これを覆う線維性被膜が破綻すると、脂質コアと血液が接触して血栓が形成される。脂質コアは肉眼的に黄色を呈し、コアが大きいほど、また線維性被膜が薄いほど、病変（プラーク）は強い黄色調を呈する。

プラークの破綻を促進する因子には、①線維性被膜の薄さや脆弱性、②脂質コアの大きさや流動性、③プラークにかかる張力などがある。マトリックスメタロプロテアーゼなどのマクロファージが産生する蛋白分解酵素は、結合組織を分解して線維性被膜の脆弱性を増大させる。また、血管壁の攣縮（スパスム）はプラークにかかる張力を増大させる。

ところで、破綻したプラークがすべて不安定狭心症や心筋梗塞を発症させるわけではない。形成された血栓による狭窄が心筋虚血を起こさない程度であれば、血栓は器質化して内皮も修復され、何も症状を引き起こさない。しかしこのとき、血栓によつて産生された種々の増殖因子が平滑筋細胞の遊走・増殖を促進し、動脈硬化を急速に進行させる。このようなプラークの破綻・血栓形成は動脈硬化進行の過程の中で何度も繰り返されているが、形成された血栓が多量で、血管を閉塞してしまった場合には、心筋梗塞を発症する。

プラークの破綻による血栓形成

プラークが破綻したときに形成される血栓の量を左右する因子には、(i)血管壁の傷害の大きさ、すなわち血液と接触する脂質コアの量、(ii)脂質コアの血栓源性の高さ、(iii)病変における予り応力（shear stress）の大きさ、(iv)血液学的な凝固能やエペネリンなど血栓形成を促進する液性因子な

どがある。プラーク内ではマクロファージや平滑筋細胞における組織因子の発現が亢進し、コラーゲンの変性や脂質の沈着と共に血栓源性を増大させる要因となっている。ずり応力はプラークの表面形状や血管の屈曲、分岐、狭窄などによって左右され、血小板の接着・凝集を促進する。喫煙はエピネフリンの分泌促進や血小板の凝集促進を介して血栓形成を促進する。

発症機序からみた予防的治療

プラークでの血栓形成には、血小板が重要な働きをしており、血栓形成を抑制するために抗血小板療法が有効とされている。実際、血小板の凝集に関わる糖蛋白IIb/IIIaの拮抗薬が強力な抗血小板薬として最近開発され、不安定狭心症や再発後の心筋梗塞の治療において有用性が期待されている。

さらに、心筋梗塞の原因となるプラーク自体の形成を防ぐことが予防医学上重要である。最近、

HMG-CoA還元酵素阻害薬を用いたコレステロール低下療法によって心筋梗塞の発症率が低下することが明らかとなった。その作用機序は明らかでないが、脂質コアが縮小している可能性が考えられる。脂質コアは高脂血症患者に特異的なものでなく、心筋梗塞に共通な責任病変と考えられる。そのため、脂質コアの形成を防ぐことは、心筋梗塞の発症予防、さらには動脈硬化の進行予防にとっても中心的手段と考えられ、その具体的方法について一層の研究・開発が望まれる。

(大阪大学 内科学)

* (大阪大学 教授 内科学)

