

# 病理からみた急性冠症候群

米国心臓病学会による冠動脈硬化症の新しい概念と  
分類および急性冠症候群の病態



由 谷 親 夫  
ゆ たに ちか お

はじめに

急性心筋梗塞の原因が、大部分冠動脈血栓症であるということは、1970年代の冠動脈造影法、80年代の血栓溶解療法、そして90年代の血管内エコーや血管内視鏡などが開発され、現在では多数の知見に基づき広く支持されている。こうした歴史的背景を踏まえ、近年、不安定狭心症、急性心筋梗塞、心臓突然死の多くが病理組織学的に冠動脈血栓症により発症すると考えられ、一括して急性冠症候群として論じられるようになった。

最近、アメリカ心臓病学会から新しい冠動脈硬化症の形態学的分類が紹介された。これまでの純然たる病理学的分類から、マクロファージや平滑筋細胞の関与を考慮した動的で連続的な分類になった。本稿では、この新しい分類を紹介し、急性冠症候群との関連において考えてみたい。

## 冠動脈硬化症の新しい概念と分類

この分類の特徴は、若年者剖検例の冠動脈硬化

症を基盤にして、臨床病態に対応させた点にある。さらに内皮細胞、マクロファージ、平滑筋細胞、細胞外マトリックスなどの分子生物学的知見を導入し、硬化斑（プラーク）とその破綻による血栓形成を見事に結びつけた点も大いに評価される。N (normal), Type I ~ Type V (a, b, c), Type VI の 9 段階の分類がなされている。

われわれもこの分類の妥当性を現在検討中であるが、ほぼ容認されるのではないかとの印象を得ている。ちなみに、われわれは Type I を内皮細胞期、Type II を内膜—マクロファージ期、Type III を内膜—平滑筋細胞期、Type IV を脂肪融合期、Type V を被膜形成期、Type VI を血栓形成期と呼んでいる。硬化斑破綻の基礎病変であるソフトプラークは、この分類でいうと、Type IV, V の脂質により大部分が占められる硬化斑の時期に相当し、一方、安定硬化斑といわれているハードプラークは、Type IV, V の中でも線維細胞に富むものをいう。

急性冠症候群に強く関連しているのは、いうま

でもなくソフトプラークであり、Type Va の場合、線維性被膜の薄い硬化斑が破裂し易く、急性冠症候群の引き金になり得る。内腔が有意に（面積率で 75% 以上）狭窄されていないにも拘わらず、血栓形成が起こるのは、硬化斑自体が Type IV のソフトプラークの性状を質的にもっているからだろうと考えられる。

### 急性冠症候群の病理

国立循環器病センターにおいて、突然死を含む急性心筋梗塞剖検例で、冠動脈にバルーンによる血管形成術などの血行再建術が施行されていない 94 例の自験例から、責任冠動脈の血栓形成と硬化斑の病態について病理組織学的に検討した。その結果、94 例中 75 例（79・8%）の症例に血栓が認められ、54 例（57・4%）に硬化斑の破裂が確認された。

なぜ硬化斑が破裂するのかという問題に対して、破裂を認めた 54 例と認めない 40 例をさらに比較検

討すると、①破裂群では泡沫細胞やリンパ球浸潤が有意に多く、②粥腫内にコレステロール結晶や壊死産物を多く含んでいたこと、③粥腫の辺縁部は、線維成分が著明に菲薄化しており、④細胞外脂質やマクロファージが多く集積しており、泡沫細胞浸潤を強く認めた。そして、⑤破裂はこの辺縁部になんと37例(68・5%)にみられた。狭窄度つまり粥腫の大きさと硬化斑破裂との関係では、90%以上の高度狭窄よりも75から89%の狭窄で破裂を起こし易いことも明らかになった。

### 粥腫破綻の病理

急性冠症候群の多くが、病理組織学的に安定プラークが不安定プラークとなり発症すると考えられている。不安定プラークとは、硬化斑破綻、粥腫内出血、冠動脈血栓症、中膜の攣縮などを起こし易い状態である。また、これらの変化は、それぞれが単独で病態に関与するのではなく相互に作用し合っている。

粥腫破綻はその土台となるプラークの不安定性と引き金の2つの要因が伴ったときに引き起こされる。またプラーク破綻が粥腫にまで到達するかどうかにより、形態学的に粥腫破裂と粥腫びらんの2つに大別できる。

以下にそれぞれの病態について述べる。

#### (a) 粥腫破裂

プラーク破綻の好発部位は、線維性被膜と正常部位の境界部である。病理組織学的にも、この部位にHLA-DR陽性のマクロファージやTリンパ球が集積し、この部位での炎症活動がより活動的であることが証明されている。マクロファージはMMP (matrix metalloproteinase) などを初めとするコラーゲン分解酵素を分泌し、Tリンパ球はマクロファージのMMP分泌を促すinterleukin-1を放出する。MMPの分泌により線維成分が分解されることで粥腫の線維性被膜が薄くなり、プラークの脆弱性がもたらされる。線維性被膜の

線維成分は平滑筋細胞とそこから分泌される結合組織よりなり、線維成分は血管内腔の狭窄をもたらずという不利な働きを持つ一方、粥腫を覆い粥腫破裂を引き起こさないように有利な働きを持つという2面性を備えている。また粥腫にはマクロファージないし泡沫細胞を中心に、組織因子が大量に含まれていることが最近明らかになった。

粥腫破裂の結果、圧差の関係でまず血液が粥腫内に侵入し、粥腫が血液成分と接触することで白色血栓が形成される。血液が粥腫内にさらに流入することで、白色血栓を中心にして赤色血栓が積み重ねられる一方、粥腫内圧が亢進し、血栓は血管内腔全体を塞ぐようになる。

### (b) 粥腫びらん

粥腫びらんとは、病理組織学的に内皮細胞と内膜表層部の脱落部位に一致して血栓付着が認められることをいう。粥腫との交通はなく、破綻部位における炎症細胞浸潤も血栓形成に関与している。

したがって、粥腫びらは内皮細胞の傷害を基盤とし、通常は粥腫破裂に比して狭窄度の低い動脈硬化病変に発生し易い。このような内皮細胞脱落部位に血小板が付着する微小なびらは、臨床的にほとんど問題にならないものも含めると、ある程度の粥状硬化性病変を伴う冠状動脈では頻繁に起こっている可能性が示唆される。ところが高度狭窄病変に引き金が強く働き、この内皮細胞の傷害が広範にわたつてくると急性冠症候群をもたらすような血栓形成が完成し得る。

### おわりに

われわれの観察によれば、日本人の冠動脈血栓症の中には高度狭窄のない、しかも泡沫細胞浸潤も少ない硬化病変(StaryのTypeIII)に閉塞性血栓がみられることがある。攣縮が関連しているのかどうか正確には不明であるが、今後多に議論されるべきだろう。

急性冠症候群の治療と予防に関して、これまで

この分野の画像情報の知見を踏まえ、やはり Typell, Va の病変をいさなやく的確に診断することになり、さうと思われ。その上で、薬物治療などにより硬化斑の安定化を計るべきだ、(国立循環器病センター 病理・臨床検査部長)

#### 文献

- ① 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)
- ② Falk, E., et al.: Coronary plaque disruption. *Circulation*, 92, 657~671(1995)
- ③ Fuster, V., Badimon, L., Badimon, J.J., Chesbro, J. H.: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 326, 242~250(1992)
- ④ Stary, H.C., Chandler, A.B., Glagov, S., Guyton, J., R. Insull Jr., W., Resenfeld, M.E., Schaffer, S.A., Schwartz, C.J., Wagner, W.D., Wisler, R.W.: A definition of initial, fatty streak, and intermediate

lesions of atherosclerosis. *Circulation*, 89, 2462~2478(1994)

⑤ Ross, R.: Atherosclerosis : A defense mechanism gone away. *Am. J. Path.*, 143, 987~1002(1994)

⑥ Davies, M.J.: Stability and instability : two faces of coronary atherosclerosis. *Circulation*, 94, 2013~2020(1996)

⑦ Farb, A., Burke, AP., Tang, AL., Liang, Y., Mannan, P., Smialek, J., Virmani, R.: Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core : A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation*, 93, 1354~1363(1996)

⑧ Burke, AP., Farb, A., Malcom, GT., Liang, Y., Smialek, J., Virmani, R.: Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N. Engl. J. Med.*, 336, 1276~1282(1997)

⑨ Yutani, C., Imakita, M., Ishibashi-Ueda, H., Tsukamoto, Y., Nishida, N., Ikeda, Y.: Coronary atherosclerosis and interventions : Pathological sequences and restenosis. *Pathology International*, 49, 273~290(1999)