

急性心筋梗塞に対する方向性粥腫切除術切除標本の病理組織学的検討

Histological Findings of Specimens Obtained by Directional Coronary Atherectomy from Patients With Acute Myocardial Infarction

栗栖 智
佐藤 光
立石 博信
河越 卓司
石原 正治
嶋谷 祐二
坂井 和子
上田健太郎
松浦 博夫*

Satoshi KURISU, MD
Hikaru SATO, MD
Hironobu TATEISHI, MD
Takuji KAWAGOE, MD
Masaharu ISHIHARA, MD
Yuji SHIMATANI, MD
Kazuko SAKAI, MD
Kentarō UEDA, MD
Hiroo MATSUURA, MD*

Abstract

The histological characteristics of acute myocardial infarction were examined in specimens obtained from infarct-related coronary artery lesions (20 left anterior descending artery, 2 left circumflex artery, 8 right coronary artery) in 30 patients with initial acute myocardial infarction who underwent directional coronary atherectomy following intracoronary thrombolysis within 6 hours after the onset of chest pain.

Resected tissues were fixed in 10% buffered formalin and embedded in paraffin, and the 4 μ m-thick paraffin sections were stained with hematoxylin-eosin and examined by light microscopy. Thrombus and/or intramural hemorrhage were present in all samples. There were high incidences of cholesterol cleft in 19 (63%), foam cell in 21 (70%), calcium deposit in 19 (63%) and intimal proliferation in 16 (53%).

These data suggest that thrombus and/or intramural hemorrhage are important in the onset of acute myocardial infarction.

Key Words

Atherectomy, Myocardial infarction, Pathology

はじめに

経皮的冠動脈形成術 (percutaneous transluminal coronary angioplasty: PTCA) は、1977年、Gruentzigらにより臨床応用され、以来その適応は徐々に拡大し、現在では急性心筋梗塞に対する再疎通療法としても行われるようになった。しかし、心筋梗塞に対するPTCAは急性期における再冠閉塞・リコイル^{1,2)}、慢性期および遠隔期における再冠閉塞・再狭窄など、いまだ十分

に解決されているとはいえない問題点を有する。

近年、PTCAの問題点を克服することを目的として方向性粥腫切除術 (directional coronary atherectomy: DCA) が開発され、臨床応用されるようになった。本法の特徴は、冠動脈の器質的狭窄病変の組織を得ることができることにある。従来より、致死的心筋梗塞における梗塞責任病変の病理組織学的検討は数多くなされてきたが^{3,4)}、生体例における検討の報告はいまだ少ない。そこで今回我々は、心筋梗塞急性期にDCAを

社会保険広島市民病院 循環器科, *病理部: 〒730 広島市中区基町7-33

Departments of Cardiology and *Pathology, Hiroshima City Hospital, Hiroshima

Address for reprints: KURISU S, MD, Department of Cardiology, Hiroshima City Hospital, Motomachi 7-33, Naka-ku, Hiroshima 730

Manuscript received July 22, 1996; revised November 27, 1996; accepted December 26, 1996

Selected abbreviations and acronyms

DCA=directional coronary atherectomy
PTCA=percutaneous transluminal coronary angioplasty

施行し、得られた組織を用いることにより、生体例における梗塞責任病変の病理組織学的検討を行った。

対象と方法

当院において発症後6時間以内に緊急冠動脈造影を行い、梗塞責任病変に対してDCAを施行した初回急性心筋梗塞30例30病変を対象とした。急性心筋梗塞の診断は30分以上持続する胸痛、心筋逸脱酵素の上昇、および12誘導心電図の隣接する2誘導における1mm以上のST上昇により行った。冠動脈の有意狭窄は冠動脈造影での実測値で75%以上、側副血行路は本幹の一部あるいは全てが造影されるものを良好と定義した。

最初にheparin 1×10^4 単位を静脈内注入し、経大腿動脈的にカテーテルを挿入し選択的冠動脈造影を行った。次いで梗塞責任冠動脈内に組織プラスミノゲンアクチベーター 640×10^4 単位を注入し、血栓溶解療法開始より60分後に再造影を行った。再疎通が得られたのを確認した後に、近位部病変であること、造影上明らかな血栓を認めないこと、高度な屈曲病変あるいは石灰化病変ではないこと、これらの条件を満たした30例30病変に対してDCAを施行した。カテーテルは、全例においてSimpson製Coronary Atherocath (Devices for Vascular Intervention, Redwood City, CA)の7Fを使用し、バルーンは10–20 PSIまで加圧を行った。冠動脈の粥腫切除は、冠動脈造影での実測値で残存狭窄25%未満になるまで繰り返し行った。

採取した切除組織は10%ホルマリン固定後にパラフィン包埋し、4 μ mの薄切切片を作成した。それらにhematoxylin-eosin染色を施行し、光学顕微鏡下に検討した。おのおのの切片については、血栓・粥腫内出血の有無、内膜粥腫内におけるコレステリン結晶・泡沫細胞・石灰沈着の有無、内膜増殖・新生血管の有無、および中膜・外膜の有無について検討した。

血栓・粥腫内出血は、線維性結合組織に隣接する血球成分を含んだフィブリン網として同定した。泡沫細胞は、淡明な胞体および核を有する細胞として同定

し、それらが集簇巣を形成していた場合に「あり」と判定した。内膜増殖は、内膜内における星状または紡錘状細胞の増殖として同定した。また新生血管は、1層の内皮により被われる内膜内の間隙として同定し、連続性が確認された場合に「あり」とした。中膜は、内弾性板あるいは外弾性板の一部に隣接し、おのおの細胞が平行に接する平滑筋細胞層として同定した。また外膜は、中膜あるいは外弾性板の一部に隣接する弾性線維の混在した膠原線維束層として同定した。

結 果

1. 患者背景

対象の年齢は平均[\pm SD]63 \pm 11歳(42–78歳)、性別は男26例、女4例であった。梗塞責任冠動脈は左前下行枝20病変、左回旋枝2病変、右冠動脈8病変であった。また完全閉塞は24例、多枝病変は11例、良好な側副血行路は11例で認められた(**Table 1**)。

2. 切除組織所見

対象30例のうち、血栓・粥腫内出血は全例(100%)で認められた。内膜粥腫内では、コレステリン結晶が19例(63%)、泡沫細胞が21例(70%)、石灰沈着が19例(63%)とそれぞれ高率に認められた。内膜には、同一標本内でも線維成分が密で細胞成分が散在する切片から、逆に線維成分が疎で細胞成分が集簇する切片まで様々な段階の線維性硬化巣が混在しており、内膜増殖は16例(53%)、新生血管は11例(37%)で認められた。また、中膜は6例(20%)、外膜は4例(13%)で認められた(**Table 2**)。

3. 症例呈示

症例1 72歳、女

主 訴：左前胸部痛

現病歴：1994年6月23日午後6時、夕食後テレビを見ていたところ、突然左前胸部痛が出現した。しばらく安静にして様子を見ていたが、症状の軽減がないため、午後8時15分当院に緊急入院となった。

冠危険因子：なし

入院後経過：入院後、ただちに冠動脈造影を行ったところ、左前下行枝近位部に完全閉塞を認めた。血栓溶解療法により再疎通が得られたが、残存狭窄90%を有するため、引き続きDCAを施行した(**Fig. 1**)。

Table 1 Baseline characteristics

Number of patients	30
Age (yr)	63 ± 11
Male gender	26 (87%)
Infarct-related coronary artery	
LAD/LCX/RCA	20 / 2 / 8
Total occlusion	24 (80%)
Multivessel disease	11 (37%)
Collateral circulation	11 (37%)

LAD=left anterior descending artery; LCX=left circumflex artery; RCA=right coronary artery.

Table 2 Histological findings of infarct-related coronary artery lesions

Thrombus and/or intramural hemorrhage	30 (100%)
Intima	
Cholesterol cleft	19 (63%)
Foam cell	21 (70%)
Calcium deposit	19 (63%)
Intimal proliferation	16 (53%)
Intimal vascularization	11 (37%)
Media	6 (20%)
Adventitia	4 (13%)

病理組織所見：切除組織の標本では、血球成分を含む血栓・粥腫内出血のほか、幼弱な基質および紡錘状細胞の増殖からなる内膜増殖も認められた。また、淡明な胞体を有する泡沫細胞の集簇巣に取り囲まれたコレステリン結晶を多数含むフィブリン網や新生血管も認められた (Fig. 2)。

症例 2 60 歳, 男

主 訴：胸部絞扼感

現病歴：約 1 週間前より軽労作において胸部絞扼感が出現するようになったが、安静により消失した。1994 年 8 月 20 日午後 2 時、歩行中に胸部絞扼感が出現した。冷汗、嘔吐を伴い、午後 3 時当院に緊急入院となった。

冠危険因子：高血圧、喫煙

入院後経過：入院後、ただちに冠動脈造影を行ったところ、右冠動脈近位部に造影遅延を伴う 99% 狭窄を認めたため、血栓溶解療法に引き続き DCA を施行した。

病理組織所見：切除組織の標本では、血球成分を含む血栓・粥腫内出血のほか、石灰沈着も認められた。また本症例では中膜の一部も切除されていた (Fig. 3)。

考 案

急性心筋梗塞における梗塞責任病変の病理組織学的検討は、これまで主に剖検材料を用いて行われてきた^{3,4)}。1989 年、Onodera ら⁵⁾は、冠動脈内血栓溶解療法を施行し 7 日以内に死亡した急性心筋梗塞の患者 21 例を、再疎通成功 15 例、不成功 6 例に分類し、梗塞責任病変の病理学的検討を行ったところ、粥腫破裂および粥腫内出血をそれぞれ 12 例 (80%)、5 例 (83%) に認め、有意差はなかったと報告している。近年では粥腫崩壊は急性冠症候群発症における最も重要なメカニズムと考えられており⁶⁾、急性冠症候群発症時の病理組織学的検討が多数報告されている^{7,8)}。しかし、急性期には病態は刻々と変化しており、剖検例において評価するには限界があると思われる。そのため、今回我々は、血栓溶解療法後に残存する有意な器質的狭窄に対して DCA を施行し、生体例における梗塞責任病変の切除組織を光顕的に検討した。その結果、血栓・粥腫内出血は全例で認められたほか、コレステリン結晶、泡沫細胞、石灰沈着はそれぞれ 63%、70%、63% の症例で認められた。

1993 年、Escaned ら⁹⁾は、安定狭心症 48 例と不安定狭心症 45 例の DCA 切除組織を光顕的に比較検討した。その結果、血栓・粥腫内出血は不安定狭心症の 22%、石灰沈着は 40% に認められ、いずれも安定狭心症に比べ有意に高率であったと報告している。彼らも述べているように、DCA 切除組織において粥腫内出血を血栓と鑑別することは極めて困難であり、本検討においても一括して扱った。血栓・粥腫内出血については、彼らが報告した不安定狭心症での出現頻度は 22% であったのに対し、我々の検討した急性心筋梗塞での出現頻度は 100% と明らかに高率であり、急性心筋梗塞においてより大きく関与していることが示唆された。

また、新生血管は 37% の症例で認められたが、新生血管からの透過性亢進による血漿成分の浸み出し、あるいは出血もまた粥腫内圧を亢進させ、更には内膜膠原線維の破綻に一部関与していると考えられる。

一方、内膜増殖は 53% の症例で認められた。1992 年、Schnitt ら¹⁰⁾は、新規病変 64 例と再狭窄病変 47 例の DCA 切除組織を光顕的に比較検討した結果、内膜増殖は新規病変では 45%、再狭窄病変では 96% に認められ、再狭窄病変で有意に高率であったと報告して

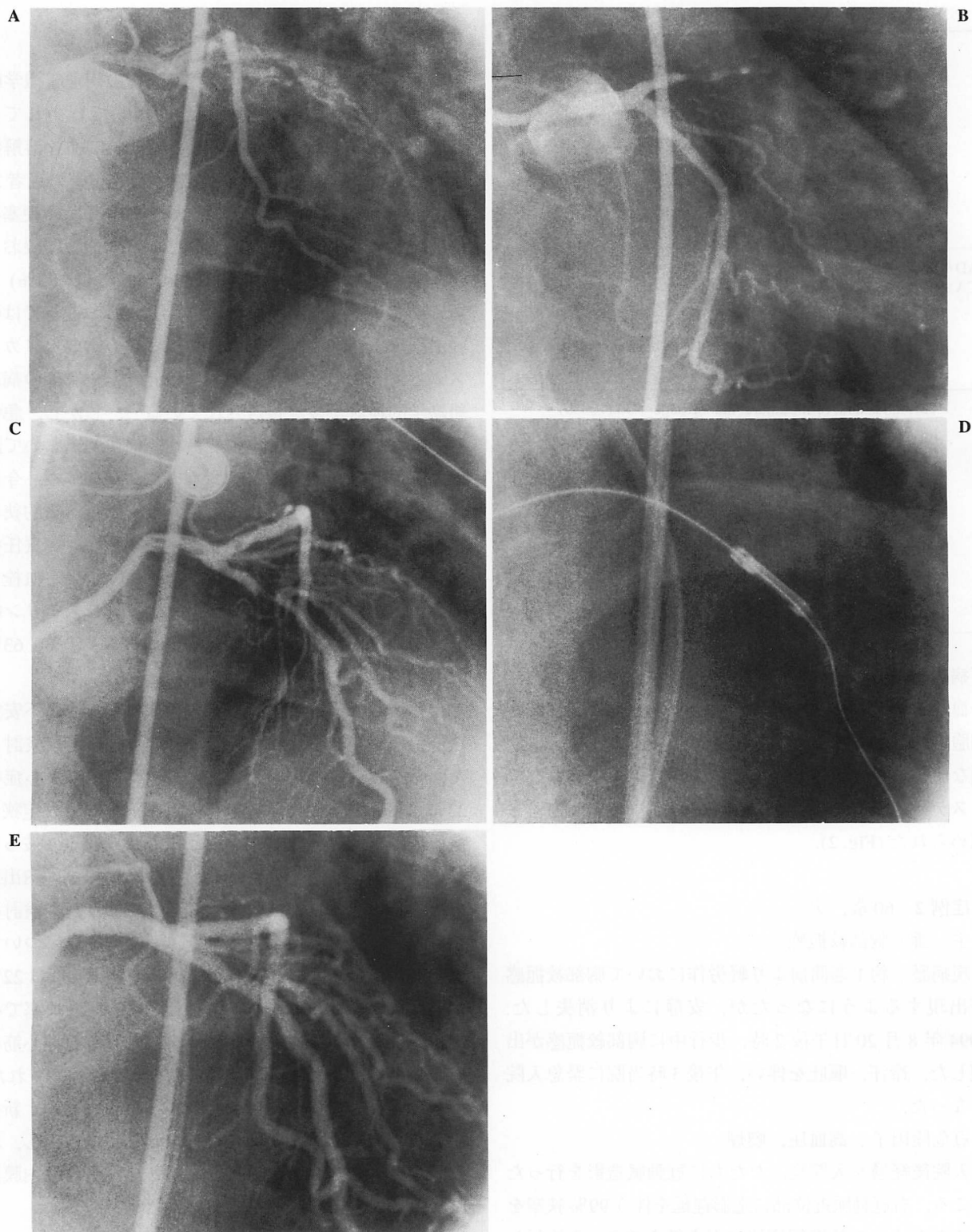


Fig. 1 Coronary angiograms revealing total occlusion at the proximal left anterior descending artery. Case 1: A 72-year-old woman. Directional coronary atherectomy following intracoronary thrombolysis achieved a residual stenosis of <25%. **A:** Control (cranial 30°), **B:** Control (caudal 30°), **C:** After thrombolysis, **D:** During atherectomy, **E:** After atherectomy.

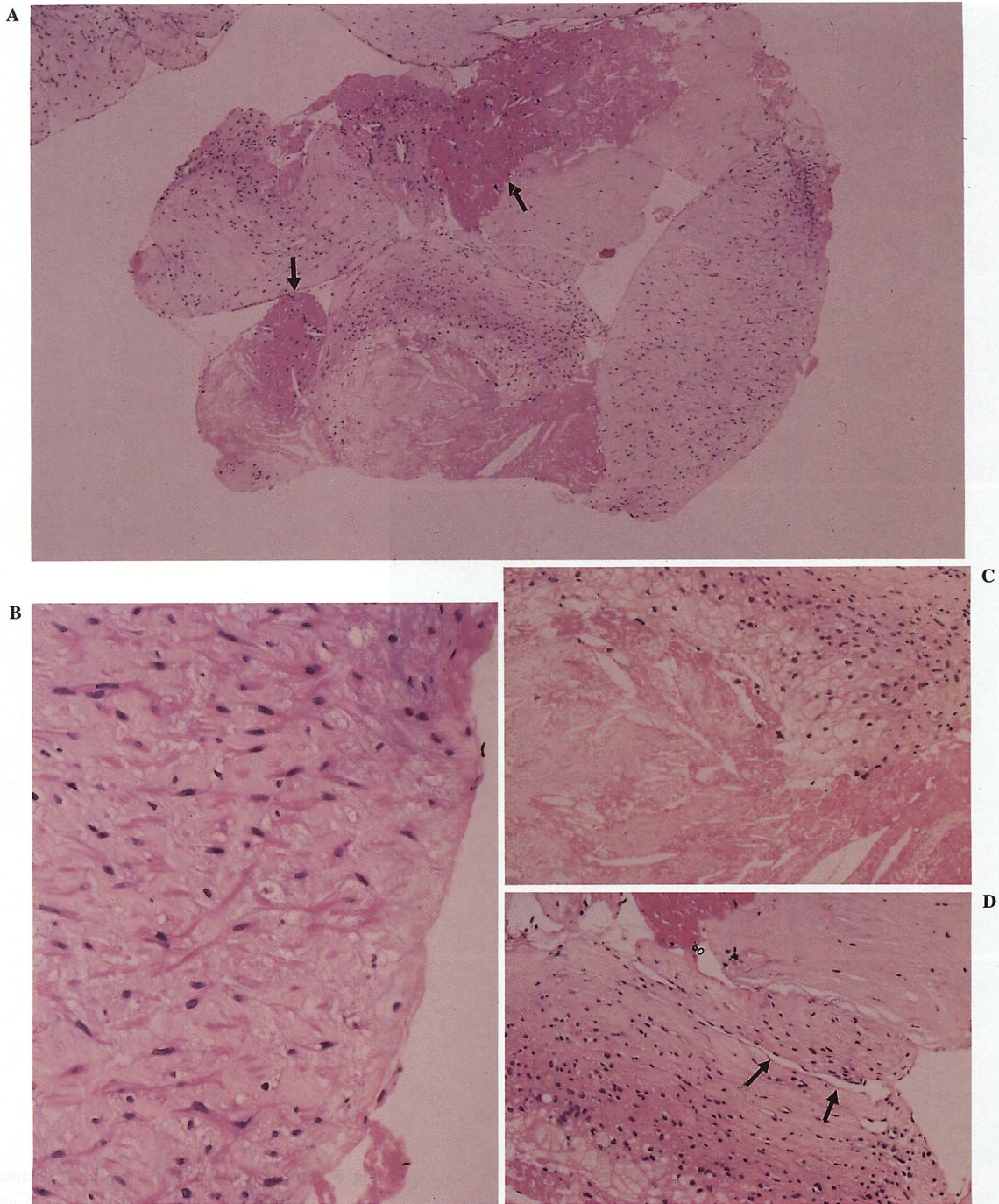


Fig. 2 Photomicrographs of a specimen obtained from the proximal left anterior descending artery. Case 1
A : Thrombus (*arrows*) appearing as amorphous material, in close apposition with atheromatous material, and showing collections of leukocytes between layers of fibrin.
B : Intimal proliferation appearing as fibromuscular connective tissue and showing a random orientation of spindle-shaped and stellate cells embedded in abundant extracellular matrix.
C : Cholesterol clefts in the thrombotic bulk that is surrounded by foam cells.
D : Intimal vascularization (*arrows*) appearing as lacunar spaces partially covered by endothelial cells.
 (Hematoxylin-eosin stain. *A* : $\times 40$, *B* : $\times 400$, *C* : $\times 100$, *D* : $\times 100$)

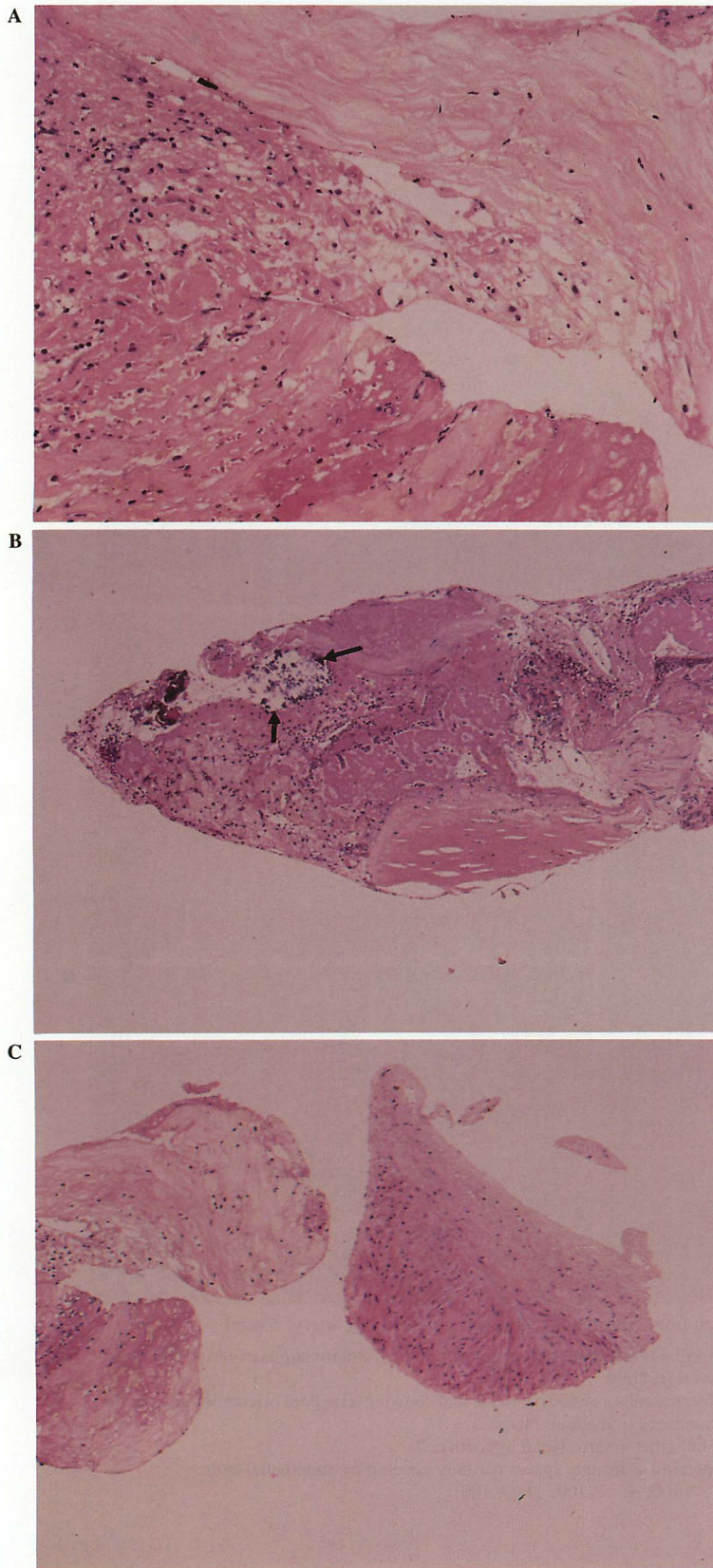


Fig. 3 Photomicrographs of a specimen obtained from the proximal right coronary artery. Case 2: A 60-year-old man

A : Thrombus, in close apposition with atheromatous material, showing collections of leukocytes and erythrocytes between layers of fibrin.

B : Calcium deposit (*arrows*).

C : Medial tissue, identified on the basis of the parallel arrangement of smooth muscle cells, embedded in collagen and associated with a fragment of the internal elastic lamina.

(Hematoxylin-eosin stain. *A* : $\times 40$, *B* : $\times 40$, *C* : $\times 100$)

いる。しかし、内膜増殖はPTCAなどの機械的傷害の後に起こる再狭窄病変に特異的なものではなく、炎症あるいは免疫反応による血管傷害の後にも観察されることが知られている¹¹⁾。内膜増殖については、Escanedらが検討した不安定狭心症での出現頻度は38%であり、我々の検討した急性心筋梗塞での出現頻度と大差はなかった。

本研究の問題点としては、DCAにより梗塞責任病変のプラーク全てを切除できるわけではなく¹²⁾、剖検例のようにプラーク全体を観察することは不可能であることが挙げられる。更にDCAは、カッターを回転させながら病変組織を機械的に切除するデバイスであることから、剖検例で確認されるようなプラーク破裂^{13,14)}を同定することは、今回の検討では不可能であった。また、DCA前に血栓溶解療法を施行している

ことから、血栓は心筋梗塞発症時には更に多量に存在すると考えられるほか、血栓溶解療法にかかわる粥腫内出血の可能性も否定できない。

以上のような限界はあるものの、生体例での梗塞責任病変の検討で血栓・粥腫内出血は全例で認められ、心筋梗塞発症に大きく関与していることが示唆された。

結 語

初回急性心筋梗塞30例30病変に対して、血栓溶解療法後に方向性粥腫切除術を施行し、生体例における梗塞責任病変の病理組織学的検討を行った。梗塞責任病変には多彩な光顕的病理組織所見が認められたが、血栓・粥腫内出血は全例において認められ、心筋梗塞発症に大きく関与していることが示唆された。

要 約

急性心筋梗塞に対して、方向性粥腫切除術(DCA)を施行し、生体例における梗塞責任病変の病理組織学的検討を行った。発症6時間以内に、血栓溶解療法の後にDCAを施行した初回急性心筋梗塞30例30病変(左前下行枝20病変, 左回旋枝2病変, 右冠動脈8病変)を対象とした。DCAにより採取した切除組織は、10%ホルマリン固定後にパラフィン包埋し、4μmの薄切切片を作成した。それらにhematoxylin-eosin染色を施行し、光学顕微鏡下に病理組織学的検討を行った。

血栓・粥腫内出血は全例で認められた。コレステリン結晶は19例(63%)、泡沫細胞は21例(70%)、石灰沈着は19例(63%)、内膜増殖は16例(53%)とそれぞれ高率に認められた。血栓・粥腫内出血は全例において認められ、心筋梗塞の発症に大きく関与していると考えられた。

J Cardiol 1997; 29: 141-148

文 献

- 1) Stone GW, Rutherford BD, McConahay DR, Johnson WL Jr, Giorgi LV, Ligon RW, Hartzler GO: Direct coronary angioplasty in acute myocardial infarction: Outcome in patients with single vessel disease. *J Am Coll Cardiol* 1990; **15**: 534-543
- 2) Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, Stone GW, O'Keefe J, Overlie P, Donohue B, Chelliah N, Timmis GC, Vliestra RE, Strzelecki M, Puchrowicz-Ochocki S, O'Neill WW: A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; **328**: 673-679
- 3) Davies MJ, Woolf N, Robertson WB: Pathology of acute myocardial infarction with particular reference to occlusive coronary thrombi. *Br Heart J* 1976; **38**: 659-664
- 4) Roberts WC, Buja LM: The frequency and significance of coronary arterial thrombi and other observations in fatal acute myocardial infarction: A study of 107 necropsy patients. *Am J Med* 1972; **52**: 425-429
- 5) Onodera T, Fujiwara H, Tanaka M, Wu D-J, Matsuda M, Takemura G, Ishida M, Kawamura A, Kawai C: Cineangiographic and pathological features of the infarct related vessel in successful and unsuccessful thrombolysis. *Br Heart J* 1989; **61**: 385-389
- 6) Falk E, Shah PK, Fuster V: Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; **92**: 657-671
- 7) Fuster V, Badimon L, Badimon J, Chesebro JH: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 1992; **326**: 242-250
- 8) Fuster V, Badimon L, Cohen M, Ambrose JA, Badimon JJ, Chesebro J: Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes. *Circulation* 1988; **77**: 1213-1220
- 9) Escaned J, van Suylen RJ, Macleod DC, Umans VA, de Jong M, Bosman FT, de Feyter PJ, Serruys PW: Histologic characteristics of tissue excised during directional coronary atherectomy in stable and unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1993; **71**: 1442-1447

- 10) Schnitt SJ, Safian RD, Kuntz RE, Schmidt DA, Baim DS : Histologic findings in specimens obtained by percutaneous directional coronary atherectomy. *Hum Pathol* 1992; **23** : 415–420
- 11) Schoen FJ : The vasculature : Components, response to injury, and atherosclerosis. *in* *Interventional and Surgical Cardiovascular Pathology : Clinical Correlations and Basic Principles*. WB Saunders Co., Philadelphia, 1989; p 29–37
- 12) Popma JJ, Mintz GS, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Chuang YC, Matar F, Bucher TA, Merritt AJ, Leon MB : Clinical and angiographic outcome after directional coronary atherectomy : A qualitative and quantitative analysis using coronary atherectomy and intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 1993; **72** : 55E–64E
- 13) Davies MJ, Thomas AC : Plaque fissuring : The cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *Br Heart J* 1985; **53** : 363–373
- 14) Falk E : Coronary thrombosis : Pathogenesis and clinical manifestations. *Am J Cardiol* 1991; **68** : 28B–35B