

内視鏡による不安定プラークの診断

平山篤志*, 上田恭敬*, 児玉和久*

はじめに

急性心筋梗塞や不安定狭心症,あるいは虚血性突然死など冠動脈疾患の予後を決定する重症な疾患群は,冠動脈内のプラークの破綻に伴う血栓形成が原因で最近では急性冠症候群と称される¹⁾.急性心筋梗塞の冠動脈に血栓が認められることは1912年にHerrickにより報告されていたが²⁾,血栓が生体内では形成と消失を繰り返すことから,原因であると結論されるまでに約一世紀を要したわけである.1979年にRentorpによりストレプトカイネースの冠動脈投与で再灌流が得られることを明らかにした³⁾.さらに,急性期に冠動脈造影が数多く行われるようになると,梗塞責任血管部位が必ずしも高度狭窄病変でないことも明らかにされた.梗塞患者において発症以前の冠動脈造影では,発症部の狭窄の大部分が軽度の狭窄病変であった.この事実が明らかにされる以前の動脈硬化は,血管内腔に脂質などが蓄積され,次第に内腔が狭窄して最後に血栓が形成されて閉塞にいたると考えられていた.しかし内膜における脂質の蓄積は,初期においては内腔径を保ちつつ,血管径の拡大をもたらす機序(血管リモデリング)が明らかにされ⁴⁾,こうして蓄積された脂質コアの被膜が次第に薄くなり,破綻をきたしやすい不安定プラークが形成される.不安定プラークでは,活性化されたマクロファージやT細胞が破綻をきたす可能性が考えられ,炎症がプラークの破綻に関連していることが推測されている⁵⁾.

冠動脈疾患の予後を改善するには,破綻をする前に,不安定プラークを検出することが必要であるが,冠動脈造影では検出することができない.

そこで,現在多くの手段が検討されている.その有力な手段の一つである血管内視鏡を用いて著者らが,明らかにしてきた不安定プラークの試みについて述べる.

血管内視鏡

冠動脈内視鏡は,光ファイバーを介して冠動脈内腔を直接観察可能な装置であり,冠動脈内腔の形態,性状および色調の把握に優れている.著者らが使用した冠血管内視鏡システム(ファイバテック社)は,本体およびファイバカテーテルからなっている.画像にとって最も大切なファイバカテーテルは直径0.75 mmの中に6000画素を有しており,冠動脈内腔に起こっている現象を鮮明にまた瞬時に評価できる.冠動脈内視鏡から得られる情報は,プラークおよび血栓の存在とそれぞれの色調である.特にプラークの色調は重要な所見であり,プラークの黄色調が強いほど線維性被膜が薄く,冠動脈切片を用いた研究から黄色調のプラークは破綻しやすいとされる.冠動脈内視鏡で観察される黄色プラークは破綻しやすい不安定プラークと考えられ,冠動脈内視鏡はプラーク評価における有用な診断法としての期待がある.

急性冠症候群の責任病変の内視鏡による観察

急性心筋梗塞責任病変における冠動脈内プラークの特徴は,黄色調が強く表面が不整でギラギラと輝いたプラークが観察され,ulcerationを伴った不安定プラークとして検出されることが多い⁶⁾.大半の症例で黄色プラーク上に綿状の白色血栓が大量に形成され,血栓で冠動脈内腔をほぼ閉塞しており,プラーク破綻部位をはっきりと観察される例は少ないながらも,プラーク破綻によりプラーク内の極めて黄色の強いlipid coreが露

*大阪警察病院循環器科

出している像を認める症例がある。当院における冠動脈内視鏡を施行した285例中、疾患別の黄色プラークの頻度を検討したところ、不安定狭心症患者の責任病変には94.7%、急性心筋梗塞患者の責任病変には92.7%と両疾患において高頻度に観察された(図1)。一方、梗塞の既往のない労作性狭心症患者では、47.2%と黄色プラークの観察頻度は有意に少なく、acute coronary syndromeの発症に黄色プラークの破綻が重要である。破綻した黄色プラーク上に形成されていた血栓は、内膜の治癒機転に伴いゆっくりと消失するが、黄色プラークは梗塞発症後18ヶ月の時点においても残存した⁷⁾。

黄色プラーク

1 分布と色調

冠動脈における軽度狭窄病変から急性冠症候群が発症することから、不安定プラークと考えられる黄色プラークの分布を軽度狭窄病変で検討した。狭窄度が25±9%の47病変を観察した結果、94% (44病変)に⁷⁾黄色プラークの存在を認めた。黄色調を示すプラークをその黄色調から、4群に分類した。もっとも黄色調の強いプラークをGrade 3とし、白色をGrade 0、その間を2段階に分類した。図2にそれぞれの頻度を示すが、多くは、Grade 1と2であったがもっとも黄色調のつよいプラークのGrade 3も5% (2病変)に認められた。黄色プラークの中でその色調の相違の機序については、仮説ではあるが、プラークの被膜と脂質コアに関連していると考えられる。すなわち、脂質コアがあっても厚い被膜で覆われている

場合には白色調を示すが、脂質コアがましてそれに応じて被膜が薄くなってゆくとコレステロールエステルの色調が強くなって黄色調が増すと考えられる(図3)。したがって、不安定プラークが大きな脂質コアと薄い被膜で定義されるのであれば、黄色調の強いプラークが不安定化したプラークと考えられる。

2 内視鏡による不安定プラーク

不安定化したプラークは最終的に破綻をきたして、血栓が形成される。そこで、黄色プラークの色調と血栓形成の頻度を検討したところ、黄色調の色調が増加するにつれて血栓を有する頻度が増加することが明らかにされた(図4)。また、脂質コアが増大すれば血管のリモデリングが生じることから不安定化するにつれ黄色調が増加すると考えられる。そこで黄色調とリモデリングの程度を比較すると、リモデリングの程度と黄色調とに関連があることが示された。

虚血性心疾患における黄色プラークの分布

心筋梗塞例、狭心症例において、黄色プラークの出現頻度、黄色調の強さを含めた検討した。

1 心筋梗塞

急性心筋梗塞回復期の患者において、責任血管だけでなく非責任血管を同時に観察した。心筋梗塞20例において、1冠動脈に責任病変以外に認められる黄色プラーク数を計測し、その分布をプロットした図5を示すが、ほとんど冠動脈で黄色プラークが認められた⁸⁾。同時にプラーク表面に血栓を有するプラークも多く存在していることが示された。非責任血管と責任血管に存在する黄色

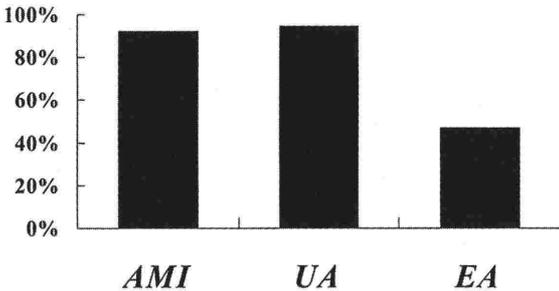


図1 急性冠症候群 (AMI: 急性心筋梗塞, UA: 不安定狭心症) および労作性狭心症 (EA) の責任血管に認められる黄色プラークの頻度

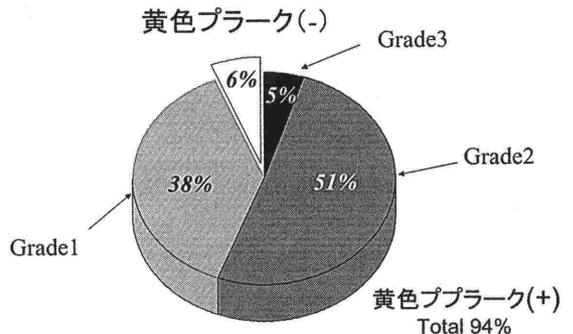


図2 軽度狭窄病変に認められる黄色プラークの頻度。

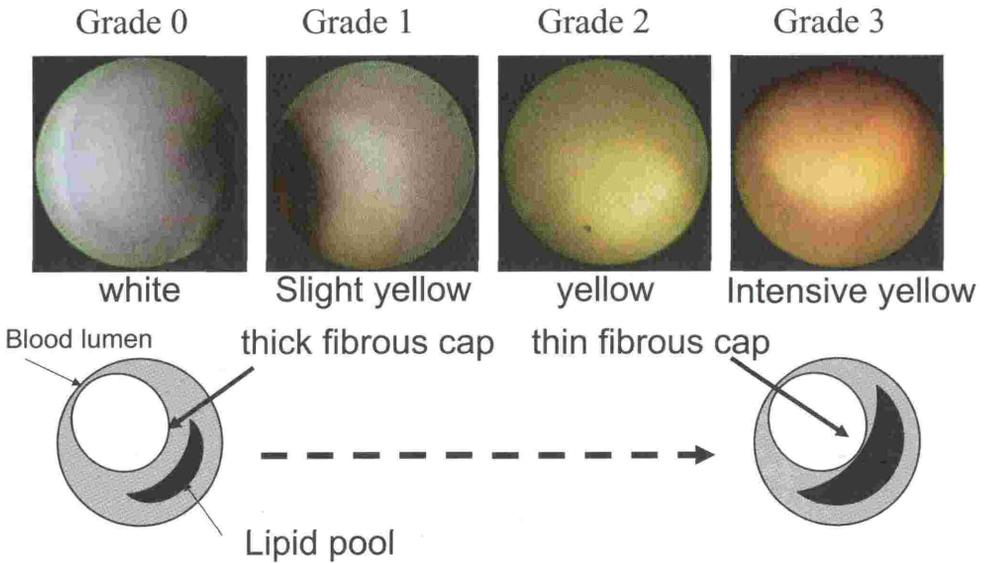


図3 黄色プラークにおける色調とその色調の差が生じる原因についての仮説

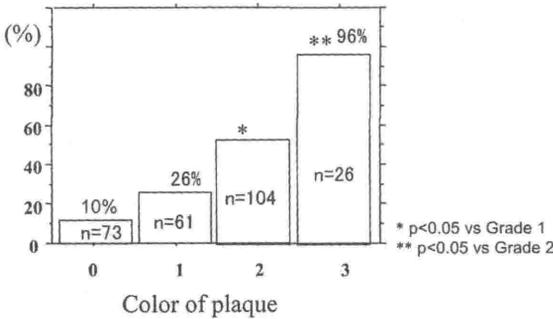


図4 黄色プラークの色調とプラーク上に血栓を認める頻度の対比

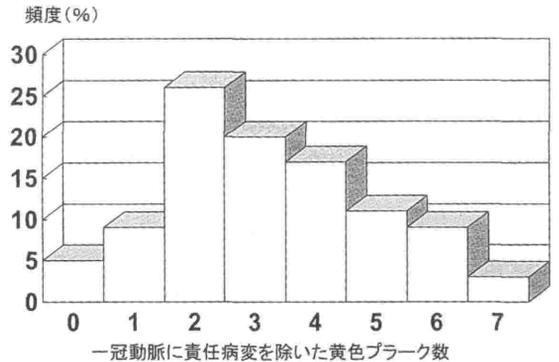


図5 心筋梗塞回復期における一冠動脈に認められる黄色プラークの数とその数を有する冠動脈の頻度

プラークの個数を比較したところ、両者に差はなく責任血管だけでなく非責任血管にも動脈硬化が同じよう進行していることが示された。同様の観察は血管内エコーを用いた観察でも、責任部位以外に心筋梗塞既往例では血栓を形成したプラークが数多く存在していることが示された。

2 心筋梗塞と狭心症の対比

狭心症症例でも、責任血管だけでなく非責任血管にも黄色プラークの存在を認めた。心筋梗塞例と狭心症例で黄色プラークの数を比較したところ、有意に心筋梗塞例で多かった。このことから、心筋梗塞例は、非梗塞例に比べ不安定プラークの頻度が多く、動脈硬化の進展が顕著と考えられた。

不安定プラークに対する対策

急性冠症候群の責任部位に認められるプラークの性状から破綻をきたすプラークは、黄色調であること、また、黄色プラークは動脈硬化の進展とともに黄色調が強くなり次第に破綻をきたし血栓を形成する可能性が示された。このような破綻をきたす可能性のある黄色プラークは心筋梗塞患者で、責任病変だけにあるのではなく潜在的にすべての冠動脈で存在することから、心筋梗塞患者では心血管イベントが高頻度で出現する背景が明らかにされた。破綻したプラークへの対応として再

灌流のための冠動脈形成術の有用性は明らかであるが、未破裂の不安定プラークに対して、同様の治療が有用であるかは明らかでない。著者らのこれまでの検討では、血栓形成が認められるプラークあるいは黄色調が強いプラークほど、すなわち不安定化すればするほどインターベンション後の再狭窄が高頻度であることが示されている。インターベンションによりプラークの安定化が期待できるかもしれないが、同時に再狭窄にともなうインターベンションの頻度がイベント率を増加させる可能性もある。ただ、多くのデータで示されるように不安定プラークは一箇所にあるのではなく、不安定プラークを有する症例では、冠動脈あるいは頸動脈に数多くの検出できていないプラークが存在している可能性がある。これらのプラークの安定化を図るには、局所的な治療では対応できないであろう。全身的なプラークの安定化を考慮した治療が必要である。これまで、心筋梗塞後の二次予防として効果のある薬物として、抗血小板薬、高脂血症薬、降圧薬が明らかにされている。これらの薬物の効果をプラーク安定化という観点から再考してみる必要があると考えられる。

文 献

- 1) 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
- 2) Herrick J : Clinical futures of sudden obstruction of the coronary arteries. *JAMA* 59 : 2015-2020, 1912
- 3) Rentrop KP, Blanke H, Karsch KR, et al : Acute myocardial infarction: intracoronary application of nitroglycerin and streptokinase. *Clin Cardiol* 2 : 354-363, 1979
- 4) Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, et al : Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 316 : 1371-1375, 1987
- 5) Libby P : What have we learned about the biology of atherosclerosis? The role of inflammation. *Am J Cardiol* 88 : 3J-6J, 2001
- 6) Kodama K, Asakura M, Ueda Y, et al : The role of plaque rupture in the development of acute coronary syndrome evaluated by the coronary angioscope. *Intern Med* 39 : 333-335, 2000
- 7) Ueda Y, Asakura M, Yamaguchi O, Hirayama A, Hori M, Kodama K. The healing process of infarct-related plaques. Insights from 18 months of serial angioscopic follow-up. *J Am Coll Cardiol* 38 : 1916-1922, 2001
- 8) Asakura M, Ueda Y, Yamaguchi O, et al : Extensive development of vulnerable plaques as a pan-coronary process in patients with myocardial infarction: an angioscopic study. *J Am Coll Cardiol* 37:1284-1288, 2001