

血管内視鏡による冠動脈 plaque の評価

上田 恭敬

Ueda Y: Angioscopic evaluation of coronary plaque. J Jpn Coron Assoc 2005; 11: 179-182

I. 血管内視鏡による冠動脈の観察

血管内視鏡を用いると冠動脈内の状態を直接肉眼的に観察することができる。正常な冠動脈内 (図1) を血管内視鏡で観察すると、白色の血管内膜面が観察される。それに対して、急性冠症候群の責任病変 (図2) には表面不整な破綻した黄色プラークと多量の白色血栓および赤白混合血栓を認めることが多い。しかし、少数例ではあるが冠攣縮を発症機序とする急性心筋梗塞症の責任病変には黄色プラークを認めず白色平滑な血管壁が観察されることがある。また、安定労作性狭心症の責任病変、中等度～軽度狭窄病変においては白色、乳白色、あるいはさまざまな黄色のプラークが観察される。これらの病変において血栓が観察されることもある。すなわち、プラークの破綻および血栓形成は、急性冠症候群の責任病変以外の部位でも無症候性に生じている。プラークの色調は破綻の危険性 (vulnerability) を表す指標と考えられている。

急性冠症候群では責任病変だけでなく、責任病変以外の冠動脈にも黄色プラークが観察される (図3) ことが多い。すなわち、黄色プラークの形成は冠動脈全体で同時多発的に生じるものであり、いったん急性冠症候群を発症した症例は、ほかにも急性冠症候群の責任病変となり得る不安定なプラークが存在する確率が高いといえる。そのため急性冠症候群症例の二次予防が重要となる。このことから、冠動脈内における黄色プラークの形成状況は、冠動脈硬化の進行度、さらには急性冠症候群の発症リスクを表す指標と考えられる。

II. 血管内視鏡による vulnerable plaque の診断と急性冠症候群

黄色プラークは血管壁に脂質が沈着して脂質コアを形成していくことによって形成される。脂質コアが増大して線維性皮膜が菲薄化していくことによって、プラークの黄色調は強くなる。すなわち、黄色調の強いプラークほど不安

定で破綻しやすいと考えられる。実際、血管内視鏡によってプラークの黄色調の程度をグレード評価 (図4, グレード0: 白色, グレード1: 淡黄色, グレード2: 黄色, グレード3: 濃黄色) すると、黄色調グレードが大きくなるほどそのプラークが破綻して血栓を伴っている頻度は高くなる (図5) ことが示されている。線維性皮膜が薄くなって、最終的にプラークが破綻すると血栓源性の高い脂質コアが血液と触れあうことになり、多量の血栓が形成される。破綻した際にプラークより突出したプラーク内容物 (脂質コア) 自身も血管内腔を狭小化するが、形成された血栓によってさらに血管内腔は狭小化され閉塞に至ることもある。血管内腔が閉塞すると急性心筋梗塞を発症するが、亜閉塞にとどまると不安定狭心症となる。このように急性心筋梗塞症と不安定狭心症は同様の発症機序をもっているため、合わせて急性冠症候群と呼ばれている。

プラークが破綻して血栓が形成されても、血管内腔の高度な狭窄を来さない場合には、狭心症症状も出現せず無症候性に経過することが多く、プラークの破綻がすべて急性冠症候群の発症につながるわけではない。不安定狭心症と心筋梗塞の境界は変化してきており、心筋壊死による心筋逸脱酵素 (CK, TnT など) の上昇を認めれば心筋梗塞と診断されるが、診断基準の変化によって TnT の軽度上昇を認めるだけの微小梗塞も心筋梗塞と診断されるようになってきた。これによって、冠動脈の完全閉塞に伴う心筋壊死を、その進行過程のごく早期で診断できるようになっただけでなく、冠動脈が開存していても血栓やプラーク内容物の末梢塞栓による微小梗塞が存在すれば心筋梗塞と診断されるようになった。すなわち、急性心筋梗塞の早期診断が可能となっただけでなく、以前であれば不安定狭心症と診断されるべきものが急性心筋梗塞と診断されるようになってきている。血管内視鏡から見た病態的には、これらは同じ疾患 (急性冠症候群) であり、それに伴う心筋壊死の程度が皆無のものから大きなものまで連続的に分布すると考えるべきであろう。

III. 血管内視鏡による vulnerable patients の診断

プラークの破綻は必ずしも急性冠症候群の発症につな

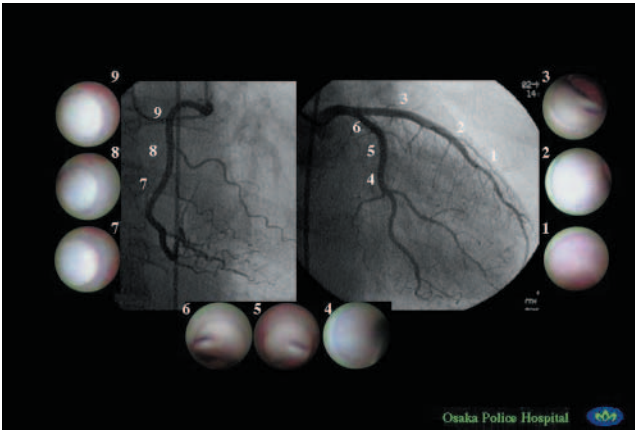


図1 正常冠動脈の血管内視鏡像
白色平滑な正常血管壁が観察される。側枝の入口部も見えている。

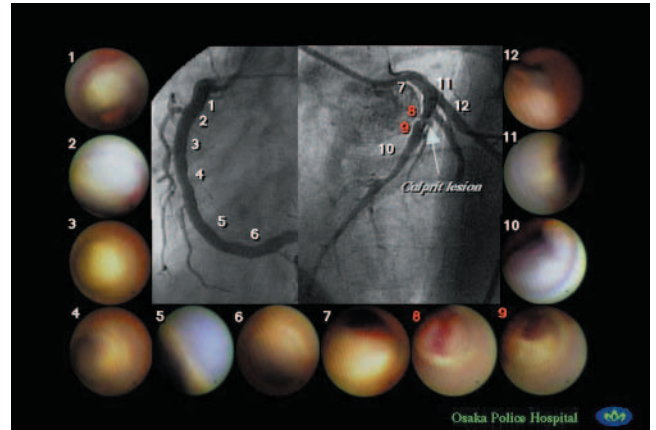


図3 急性心筋梗塞症例の責任病変以外に存在する黄色プラーク
梗塞責任病変には破綻した黄色プラークと血栓を認めるが、その他の部位においても複数の黄色プラークを認める。(文献2より引用)

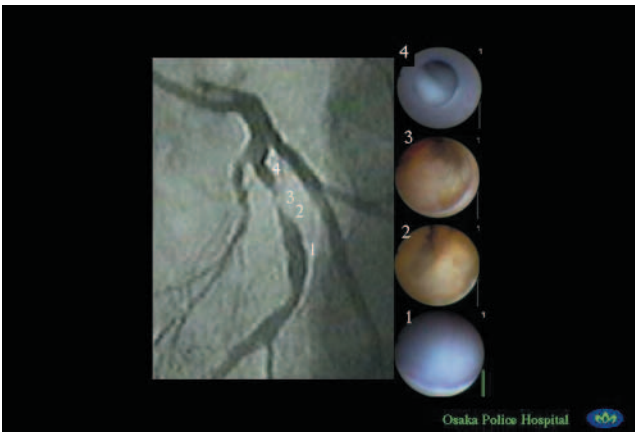


図2 急性冠症候群の責任病変
責任病変において、破綻した黄色プラークと多量の血栓を認める。

らず、不安定なプラークを全冠動脈内から見つけ出すことも困難である。そこで、一冠動脈内に存在する黄色プラークの個数(N)や、黄色調の程度から冠動脈硬化の進行度を評価し、vulnerable patientsの診断に使えないか検討した。その結果、診断後約2年間に急性冠症候群を発症する確立(11% vs. 3%, $p=0.01$)は $N>5$ の群で $N\leq 5$ の群に比して有意に大であった。すなわち、このような内視鏡的動脈硬化指標は急性冠症候群の発症リスクを表すと考えられ、vulnerable patientを診断する際の指標として有用である。内視鏡的動脈硬化指標の有用性についてはさらに大規模臨床試験による検証が必要であるが、不安定プラークの退縮・安定化の指標、さらには急性冠症候群発症リスクの低減を目指した薬物の薬効評価の指標としても期待される。

IV. 血管内視鏡による定量評価への挑戦

黄色プラークの色調評価は、これまで比色法によるグ

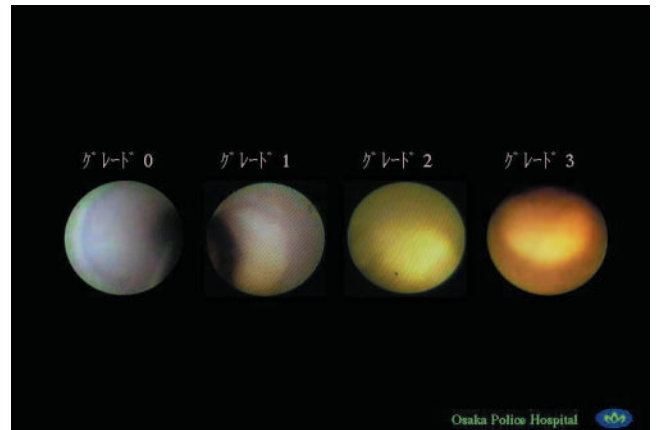


図4 プラークの黄色調グレード評価
この図の標準色と比較することによって、グレード0(白色)、グレード1(淡黄色)、グレード2(黄色)、グレード3(濃黄色)に分類する。この標準色は経験的に決められたものである。(文献3より引用)

レード評価を行ってきた。その結果、グレードが高くなるほどそのプラークが血栓を伴う頻度が高くなり vulnerable であることが示された。しかし、比色法に用いる色サンプルは、われわれが経験的に決めたものである。そこで、LCh系という客観的色座標(図6)を用いて色調を表現することによって、グレード1, 2, 3の黄色の特徴を検討した。無作為に抽出した31個の黄色プラークについて、肉眼的グレードとLChの範囲を計測したところ、グレードが大きくなるほど、彩度を表すC値(grade 1: 3~13, grade 2: 9~25, grade 3: 13~28)が大きく、色相を表すh値(grade 1: 88~178, grade 2: 80~134, grade 3: 57~91)が黄色から赤色へ変化した。明度を表すL値はグレードによって変化しなかった。すなわち、黄色調の強さ(彩度)のみならず、赤色調の強さがプラークの不安定性を表す指標となり得ることが示唆された。

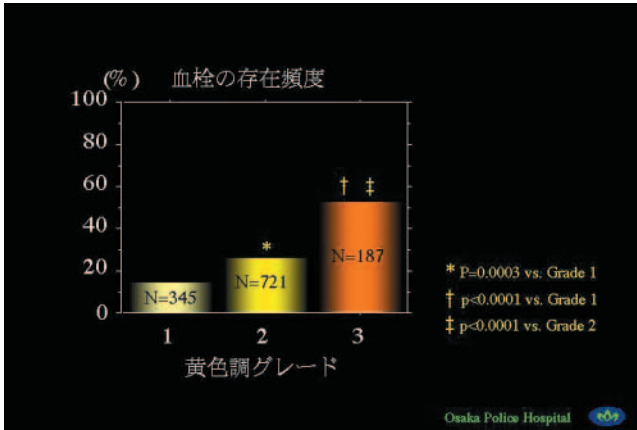


図5 プラークの黄色調とその破綻率

黄色プラークの色調グレードが大きくなるほど、そのプラークが血栓を伴う頻度、すなわち破綻している確立が高くなる。(文献4より引用)

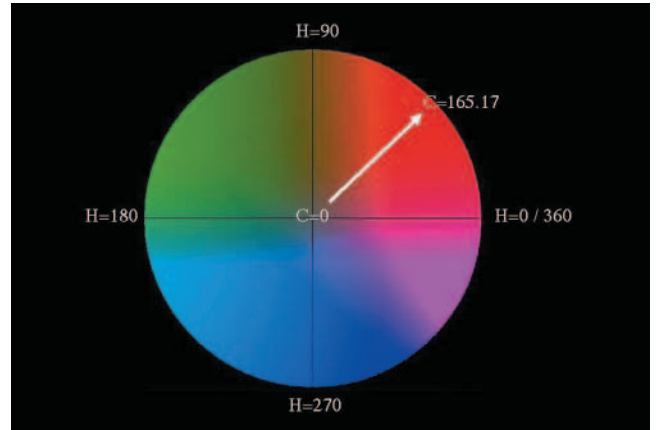


図6 LCh系客観的色座標

彩度を表すC値は中心からの距離で、色相を表すh値は右(0度)から反時計回りの回転角で、明度を表すL値は図の平面に対して垂直方向の距離で表される。各値はRGBの値から計算される。

V. 梗塞責任プラークの形態による distal protection device の有用性

梗塞責任病変の形態は内視鏡によって3つに分類することができる。1つは、まれではあるが黄色プラークが存在せず、冠攣縮が発症機序と考えられる症例。他の2つはいずれも黄色プラークと血栓を認めるが、黄色プラークの破裂によってプラーク内容物が血管内腔へ大きく突出して多量の血栓を伴う症例(図7, A)と、黄色プラークの表面は比較的平坦である症例(図7, B)に分けられる。前者のような破裂プラーク (ruptured plaque) の有無は予後に大きな影響をもつと考えられる。Ruptured plaque をもつ症例では、再灌流後に血栓やプラーク内容物の末梢塞栓による slow flow 現象を認める頻度が高く、これによってCK (クレアチンキナーゼ) 上昇やLVEF (左室駆出率), ST resolution などから評価した再灌流傷害・梗塞サイズが大きくなり, distal protection device の効果も大きいことが示されている。すなわち, 血管内視鏡で ruptured plaque の有無を診断することによって, distal protection device の有用性を評価することができる。PercuSurge distal protection device の有用性は, SVG (saphenous vein graft) に対する冠動脈形成術を対象とした SAFER trial では認められたのに対して, 通常急性心筋梗塞を対象とした EMERALD trial では否定されている。しかし, われわれの検討では, ruptured plaque をもつ症例は PercuSurge による再灌流改善・梗塞サイズ縮小効果が認められている。SVG の狭窄病変では粥状硬化が強く, ruptured plaque と同様に血栓やプラーク内容物の末梢塞栓を生じやすいために, PercuSurge が有効であったと考えられる。

VI. 血管内視鏡診断における今後の課題

黄色プラークが破綻して血栓形成を生じることが急性冠症候群の原因であることは間違いないが、黄色プラークの

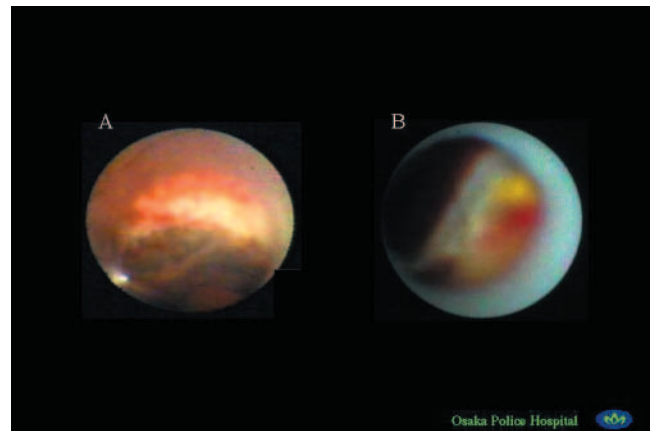


図7 Ruptured plaque

黄色プラークを伴う梗塞責任病変の形態は、黄色プラークが破裂してプラーク内容物が大きく突出し、多量の血栓を形成しているもの (A) とプラーク表面が比較的平坦で壁在性の血栓を認めるもの (B) に分けられる。(文献10より引用)

形成破綻の過程、とくにその時間経過に関しては全く不明であり、今後の検討が必要である。プラークの色調から破綻までの時間を予測できるのか？破綻した場合に無症候性に経過するか急性冠症候群を発症するかの診断は可能か？また、破綻してから急性冠症候群を発症するまでの時間経過も不明である。非常にまれではあるが、急性冠症候群の責任病変と同様な破綻した黄色プラークと多量の血栓を軽度狭窄病変に偶然見つけることがある。そのような症例の経過観察中に、急性冠症候群に至った症例を経験しており、症状出現前にステント留置や強力な抗血栓療法などの治療をするべきであったかどうか？これについても今後の検討が必要であろう。

文 献

- 1) Ueda Y, Asakura M, Hirayama A, Komamura K, Hori M, Kodama K: Intracoronary morphology of culprit lesions

- after reperfusion in acute myocardial infarction: serial angioscopic observations. *J Am Coll Cardiol* 1996; **27**: 606–610
- 2) Asakura M, Ueda Y, Yamaguchi O, Adachi T, Hirayama A, Hori M, Kodama K: Extensive development of vulnerable plaques as a pan-coronary process in the patients with myocardial infarction: an angioscopic study. *J Am Coll Cardiol* 2001; **37**: 1284–1288
 - 3) 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* 2001; **38**: 1916–1922
 - 4) Ueda Y, Ohtani T, Shimizu M, Hirayama A, Kodama K: Assessment of plaque vulnerability by angioscopic classification of plaque color. *Am Heart J* 2004; **148**: 333–335
 - 5) Ueda Y, Ohtani T, Shimizu M, Mizote I, Ohyabu J, Hirayama A, Kodama K: Color of culprit lesion at 6 months after plain old balloon angioplasty versus stenting in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2004; **148**: 842–846
 - 6) Ueda Y, Asakura M, Hirayama A, Adachi T, Kodama K: Angioscopy of culprit lesions. *Cardiologia* 1997; **42**: 827–832
 - 7) Ueda Y, Hirayama A, Kodama K: Plaque characterization and atherosclerosis evaluation by coronary angiography. *Herz* 2003; **28**: 501–504
 - 8) Ueda Y, Ohtani T, Shimizu M, Mizote I, Hirayama A, Kodama K: Coronary atherosclerosis and acute coronary syndrome: new insights from angioscopic viewpoints. *Vascular Disease Prevention* 2004; **1**: 53–57
 - 9) Ohtani T, Ueda Y, Shimizu M, Mizote I, Hirayama A, Hori M, Kodama K: Association between cardiac troponin T elevation and angioscopic morphology of culprit lesion in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2005; **150**: 227–233
 - 10) Mizote I, Ueda Y, Ohtani T, Shimizu M, Takeda Y, Oka T, Tsujimoto M, Hirayama A, Hori M, Kodama K: Distal protection improved reperfusion and reduced left ventricular dysfunction in patients with acute myocardial infarction who had angioscopically-defined ruptured plaque. *Circulation* 2005; **112**: 1001–1007