

## 血管内視鏡

上田 恭敬, 平山 篤志, 兎玉 和久

Ueda Y, Hirayama A, Kodama K: **Coronary angiography**. J Jpn Coron Assoc 2007; 13: 44-49

### I. はじめに

今や、内視鏡は管腔構造をもつ臓器の診断、治療の主役の座を確立している。血管領域においても、血管内視鏡の開発は生体の冠動脈をはじめとした血管内腔の肉眼的観察を可能にしつつある。これまで冠動脈は、死後の病理解剖の結果から、さまざまな冠動脈疾患の病態生理を推測してきたが、血管内視鏡を用いれば、現に進行中の病態を即座に観察することができる。急性冠症候群発症にはプラーク破綻や血栓形成が関与していることは病理所見から知られていたが、活発に形成される血栓像や、血管内腔に突出した黄色のプラーク内容物と多量の血栓が一塊となって、あるいは断片化して末梢へ流されていく像を直接観察すると、その病態を実感として理解することができる。そこから、これまでの治療法への反省や、新たな治療法へのアイデアが生まれる。血管内視鏡によって得られる画像情報は、人が見ることによってさまざまなインスピレーションをかき立てられるだけでなく、単純な数値情報とは違って解析は困難ではあるが非常に多くの情報を含んでおり、解析を工夫することによって、客観的・定量的な情報を取り出すことも可能である。

ここでは、血管内視鏡によって得られる情報のほんの一部ではあろうが、われわれがこれまでに行ってきた研究成果を紹介しながら、臨床研究のツールとしての血管内視鏡の威力や、まだまだやり残されている研究テーマを示唆できれば幸いである。

### II. 血管内視鏡の歴史

消化器内科の領域において内視鏡の役割は確立されており、早期癌をはじめポリープや潰瘍など多くの診断・治療に際して内視鏡が用いられる。しかし、内視鏡の血管への応用は1980年代になってようやく始まった。血管は消化管に比べると非常に細く、不透明な血液によって満たされており、しかもその流れを遮断することは生命の危険につ

ながるなど、内視鏡によって観察するには多くの問題があった。光ファイバーの進歩によって、細くて高画素数で解像性に優れたファイバーカテーテルが開発され、血液を排除して観察する方法においても、バルーンによる遮断方式からダブルガイディング方式へと発展するなど、さまざまな工夫が重ねられることによって、血管領域への内視鏡の応用が進められてきた。

まずは動脈硬化性プラークの同定において内視鏡の有用性が確認され、心臓カテーテル検査時の内視鏡による観察結果が次々と報告<sup>1-4)</sup>されるようになった。さらに、冠動脈検査法など他の検査法との比較や、急性冠症候群などなど各種病態の観察が行われ、血栓や動脈硬化性の黄色プラークの検出において、血管内視鏡が非常に優れていることが明らかになってきた<sup>5-7)</sup>。急性心筋梗塞と不安定狭心症の責任病変では血栓の色調や性状に違いがある<sup>8,9)</sup>とか、新規の動脈硬化性病変が黄色を呈するのに対して再狭窄病変は白色を呈する<sup>10)</sup>といった、病態の違いを観察した報告がなされるようになった。さらには、内視鏡によってプラークの不安定性を判断できるという報告<sup>11,12)</sup>や、内視鏡によって予後を判断できるという報告<sup>13-15)</sup>、治療効果を内視鏡で判定しようとする報告<sup>16)</sup>がなされるようになってきている。

### III. 急性冠症候群の診断と病態解明

血管内視鏡によって急性冠症候群(ACS)の責任病変を観察<sup>17)</sup>すると、多量の白色・赤色混合血栓が見られ、この血栓によって血管内腔は閉塞あるいは亜閉塞状態になっている。閉塞している場合には、おもに赤色血栓が見られるが、血栓溶解療法によって血栓を溶解していくと、血栓の赤色調は徐々に薄くなり、白色綿様の血栓を認めるようになっていく。また、亜閉塞状態の病変においては、おもに綿様の白色血栓が見られる。すなわち、血小板フィブリン血栓である白色血栓がまず血管壁に付着し、そのフィブリンネットワークに赤血球が捕らえられることによって、より赤色調の強い混合血栓が形成されると考えられる。

次に、血栓形成の原因となっている血管壁の病変を見ると、大部分が黄色であるが、白色の病変が原因となってい

大阪警察病院心臓センター(〒543-0035 大阪市天王寺区北山町10-31)

る場合もある。さらに、表面不整で血栓の付着を伴うためプラークが破綻していると考えられるものの、プラーク内容物(脂質コア)の血管内腔への突出を認めない症例と、柔らかくかつ非常に脆い黄色のプラーク内容物が血管内腔へ突出して、白色血栓とともに大きな塊となって血管内腔を狭小化している症例とがある。われわれは前者を erosion, 後者を rupture と呼んでいる<sup>18)</sup> が、病理の定義と一致するものではなく、あくまでも肉眼的にプラーク破綻の程度を表したものである。プラーク内容物と白色血栓の塊は非常に脆く、断片化したり、大きな塊のままちぎれて、末梢へ流されていく像が観察される。この際に観察される血栓は、綿様の白色血栓に黄色プラークの成分を含んで黄色調を呈するため、黄色血栓と表現されることもある。

#### IV. 末梢塞栓と distal protection device の有用性

ACS の責任病変には、大部分の症例で上述のような破綻した黄色プラークと多量の血栓を認めるが、安定労作性狭心症の責任病変にも同様の像を認めることがある。このような病変に対して形成術(PCI)を施行すると、血栓や脂質に富んだプラーク内容物が病変部から末梢血管へ流されていき、slow flow/no-reflow 現象、微小梗塞を引き起こすリスクが高くなる。急性心筋梗塞症例におけるわれわれの検討結果<sup>18)</sup> では、責任病変に ruptured plaque (図 1) を認めるか否かで 2 群に分類すると、ruptured plaque を認める症例群で slow flow 現象を認める頻度(19.4% vs. 6.3%,  $p < 0.0001$ )は有意に高かった。さらに、distal protection device を用いることによって slow flow 現象を生じる頻度は低下するが、その有効性は ruptured plaque を認める症例群でより大きかった。余談ではあるが、われわれは 10 年以上前に急性心筋梗塞の責任病変から多量の血栓やプラーク内容物が末梢へ流されていく像を観察して、distal protection device の必要性を提唱してきた。しかし、実際にそのようなデバイスが開発されたのは海外においてであり、日本発のニューデバイスとならなかったことが非常に残念である。

#### V. 破綻した黄色プラークの修復過程

ACS の責任病変には破綻した黄色プラークと多量の血栓が見られる。このような責任病変は、発症後経時的に修復され、血栓源性も低下していくことが示されている<sup>19)</sup>。急性心筋梗塞の責任病変において、バルーンによる再灌流療法後の血栓の存在頻度をみると、1 カ月後には 64% と高頻度であるが、6 カ月後には 5% まで低下する。この 6 カ月間に責任病変の黄色調は軽減し、一部は白色化する。また、責任病変にステントを留置することによって、新生内膜がステント下の破綻した黄色プラークをも被覆し、プラークの安定化を促進する可能性も示唆される。実際、6 カ月後の時点で責任病変が白色化している頻度は、ステントを使用しない場合で 14% であるのに対して、ステント

を使用すると 50% となる<sup>20)</sup>。

#### VI. Vulnerable plaque の診断

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被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(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, 図 2)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<sup>21)</sup> (図 3)ことが示されている。そのため、黄色調グレードの高いプラークほど破綻しやすい、すなわち vulnerable といえる。さらに、黄色調グレードが高いほど positive remodeling を呈している頻度の高いことも、vulnerable であることを示唆している。しかし、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あり、プラークの破綻がすべて ACS の発症につながるわけではない。

#### VII. Vulnerable patient の診断

急性心筋梗塞症例において、一冠動脈内に存在する黄色プラークの個数を調べると、梗塞責任血管と梗塞非責任血管に差はなく、黄色プラークの形成は三冠動脈全体に比較的均等に進んでいくと考えられた<sup>22)</sup> (図 4)。すなわち、黄色プラークの形成は冠動脈全体に進行する systemic disease である。黄色プラークが破綻すると血栓形成を生じ、冠動脈が閉塞あるいは亜閉塞となれば ACS を発症するが、高度な狭窄に至らなければ無症候性に冠動脈狭窄の進行に寄与すると考えられている。そのため、冠動脈に存在する黄色プラークの個数は ACS の発症リスクを表しているのみならず、冠動脈狭窄進行のリスクをも表している。血管内視鏡検査を施行した 552 症例を 4.8 年間追跡調査した結果<sup>23)</sup> では、一冠動脈あたりに存在する黄色プラークの個数が 0 または 1 個の症例に比べて、黄色プラークの個数が 2 個以上あるいは 5 個以上の症例では、ACS の発症リスクが 2.2 倍あるいは 3.8 倍になる(図 5)。すなわち、一冠動脈あたりに存在する黄色プラークの個数によって vulnerable patient を診断できる。

#### VIII. プラーク色調についての客観的定量評価の試み

黄色プラークの色調評価は、これまで比色法によるグレード評価によって行ってきた。その結果、黄色調グレードが高くなるほどそのプラークが 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り、比色法という主観的、半定量的な評価法である点が問題である。そこで、LCH 系と

いう客観的色空間座標を用いて色調を表現することによって、客観的、定量的な評価法の開発を試みた。まず、これまでのグレード1, 2, 3の黄色の特徴を、この方法によ

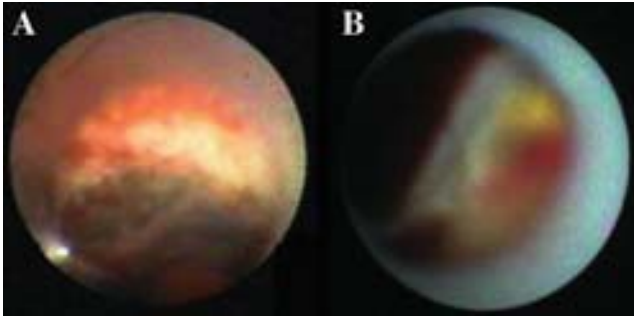


図1 急性冠症候群の責任病変に見られる ruptured plaque (A) と erosive plaque (B)  
これは病理所見を示しているのではなく、肉眼的にプラークの破綻が大きい小さいかを示している、プラーク内容物が内腔へ突出しているもの(前者)とプラークおよび血栓が壁在性存在するもの(後者)に分けている。(文献18より引用)

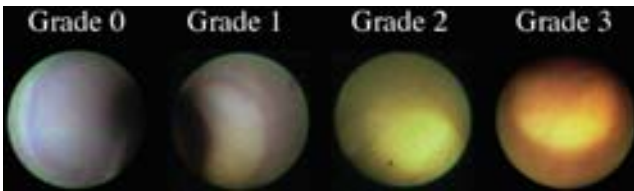


図2 プラーク黄色調のグレード評価  
ここに示す標準色との比色法によって、グレード0:白色, グレード1:淡黄色, グレード2:黄色, グレード3:濃黄色に分類する。(文献19より引用)

て検討した。無作為に抽出した黄色プラークについて、グレード評価とLCH色空間座標における各変数の計測を施行したところ、黄色調グレードが大きくなるほど、彩度を表すC値が大きく(より鮮やかな黄色へ)、色相を表すH値が小さく(黄色から赤色へ)変化した。明度を表すL値は黄色調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。不安定プラークの特徴のひとつとして、プラーク内出血や血管新生が病理的検討から指摘されているが、これらの所見がプラークの赤色調の原因となっている可能性が考えられる。

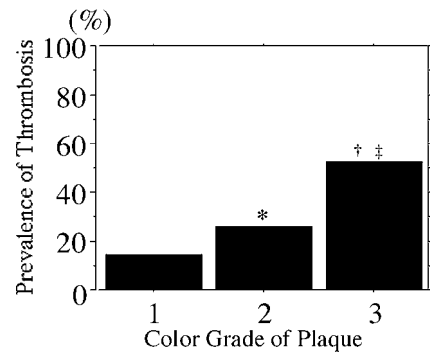


図3 黄色プラークの色調グレードとそのプラークに血栓を伴う頻度の関係  
黄色調グレードが大きくなるほど、そのプラークに血栓を伴う頻度は大きくなり、より vulnerable なプラークと考えられる。  
\*p=0.0003 vs. grade 1, †p<0.0001 vs. grade 1, ‡p<0.0001 vs. grade 2。(文献21より引用)

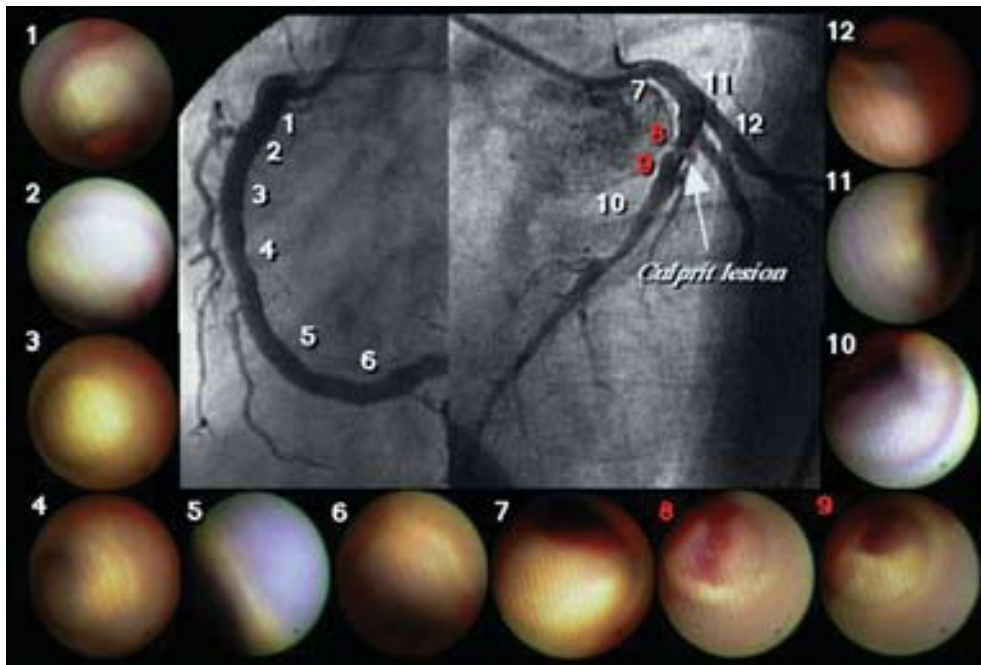


図4 急性心筋梗塞症例の三冠動脈における黄色プラークの分布  
責任病変である左前下行枝近位部には血栓を伴った破綻した黄色プラークを認めるが、その他の部位にも多数の黄色プラークを認める。(文献22より引用)

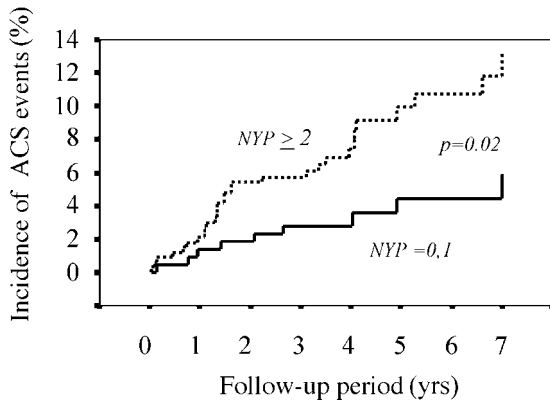


図5 一冠動脈に存在する黄色プラークの個数と急性冠症候群イベントの経時的発症頻度の関係  
一冠動脈に存在する黄色プラークの個数が0または1の症例に比べて、黄色プラークの個数が2個以上の症例では、急性冠症候群の発症頻度が有意に大きくなる。(文献23より引用)

### IX. スtent留置後の新生内膜形成過程

Stentを冠動脈内へ留置すると、Stentにはまず血栓やタンパク質が付着し、平滑筋細胞が遊走・増殖することによって細胞成分に富み、粗な間質を伴った未熟な新生内膜が形成される。その後、いったん厚みを増して白色となっていた新生内膜が、間質の線維化に伴って薄く比較的透明な膜に変化していく。また、新生内膜の表面には内皮細胞が形成されることによって抗血栓能も高まっていく。この過程は、動物実験によって示されているが、血管内視鏡による観察の結果、人の冠動脈内においても、血栓の付着やいったん肥厚して白色化した新生内膜が、その後菲薄化して透明になっていく過程が明らかとなっている。血管内視鏡による検討の結果では、留置後3～6カ月の時点でほぼすべてのbare metal stent (BMS)が新生内膜によって被覆される<sup>24)</sup>。その新生内膜には、白色で表面に綿様の白色血栓を伴うもの、白色で表面が平滑なもの、透明で表面が平滑なものがある。さらに、約3年後には、新生内膜の厚みは薄くなり、透明でStentが透見できるものの割合が大きくなる<sup>25)</sup>。

### X. Drug-eluting stent (DES) 留置後の新生内膜形成と血栓症のリスク評価

血管内視鏡による検討<sup>26)</sup>では、留置6カ月後の時点において、新生内膜による被覆状態(図6)はBMSに比してDESで明らかに不良で、DES留置症例の約50%では全く被覆されていない部分がある。血栓の存在頻度も、BMSで8%であるのに対して、DESでは42%と高頻度である。さらに、血栓は白色の血管壁に比して黄色の血管壁に付着している頻度が高く(17% vs. 64%, p=0.005)、Stent自身よりもStent下に存在するプラークが血栓形成の原因となっていると考えられた。すなわち、破綻した黄色

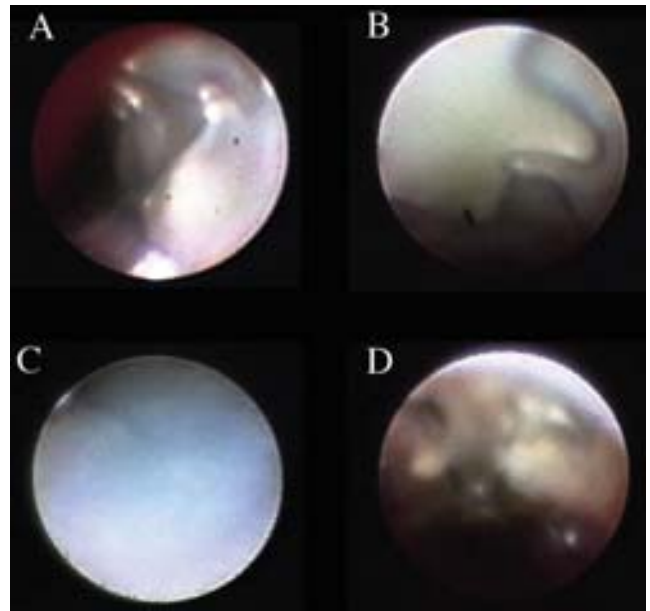


図6 Cypher drug-eluting stent 留置後の新生内膜形成状態  
Stentが全く被覆されず露出している状態(A)、Stentが薄い膜によって被覆されている状態(B)、Stentが白色で厚い新生内膜下に埋没している状態(C)、さらにはStent下の黄色プラークに多量の白色血栓が付着している状態(D)が見られる。(文献26より引用)

プラークを責任病変にもつACS症例に対してDESを留置すると、Stentのみならず血栓源性の高いプラークが新生内膜によって十分被覆されないために、遅発性のStent内血栓症を発症するリスクが高くなると考えられる。血管内視鏡による血栓の検出は抗血小板療法の服薬状況に影響されず、病変の血栓源性の高さを表していると考えられる。

血管内視鏡によって血栓形成を認める症例においても必ずしもStent内血栓症を発症するとは限らないが、抗血小板療法を中断したり、脱水や何らかの原因で血液の血栓形成能が亢進した際に、Stent内血栓症を発症するリスクが大きくなる可能性は否定できない。さらに、血栓検出頻度は黄色プラークがStent下に存在する場合に高くなるため、破綻した黄色プラークが存在するACSの責任病変にDESを留置すれば、抗血小板療法を中止した際のStent内血栓症発生リスクはさらに高くなると思われる。

### XI. 将来展望

血管内視鏡所見のもつ臨床的意義については、これまでに積み重ねられてきたさまざまな臨床研究によって示唆されてきた<sup>27-31)</sup>。しかし、血管内視鏡所見にもとづいて治療方針を決定することの妥当性については、ほとんど検証されていない。今後は、血管内視鏡所見にもとづいて治療方針を決定することによって、より良い治療結果が得られることを、前向き無作為試験によって示していく努力が必要であろう。たとえば、破綻して血栓形成を伴った黄色プ

ラークを中等度狭窄病変に認めた場合にステントを留置すべきか否か、ACSの責任病変に ruptured plaque を認めたら distal protection device を使用すべきか否か、DES留置後フォローアップ時にステント内に血栓を認めたら抗血小板療法を継続すべきか否かなどについて検証していく必要があるだろう。

## 文 献

- Spears JR, Marais HJ, Serur J, Pomerantzeff O, Geyer RP, Sipzener RS, Weintraub R, Thurer R, Paulin S, Gerstin R, Grossman W: In vivo coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1983; **1**: 1311-1314
- Sherman CT, Litvack F, Grundfest W, Lee M, Hickey A, Chaux A, Kass R, Blanche C, Matloff J, Morgenstern L, et al: Coronary angiography in patients with unstable angina pectoris. *N Engl J Med* 1986; **315**: 913-919
- Kuwaki K, Inoue K, Ueda K, et al: *Circulation* 1987; **76**: IV185
- Uchida Y, Tomaru T, Nakamura F, Furuse A, Fujimori Y, Hasegawa K: Percutaneous coronary angiography in patients with ischemic heart disease. *Am Heart J* 1987; **114**: 1216-1222
- Mizuno K, Arai T, Satomura K, Shibuya T, Arakawa K, Okamoto Y, Miyamoto A, Kurita A, Kikuchi M, Nakamura H, et al: New percutaneous transluminal coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1989; **13**: 363-368
- Siegel RJ, Ariani M, Fishbein MC, Chae JS, Park JC, Maurer G, Forrester JS: Histopathologic validation of angiography and intravascular ultrasound. *Circulation* 1991; **84**: 109-117
- White CJ, Ramee SR, Collins TJ, Mesa JE, Jain A: Percutaneous angiography of saphenous vein coronary bypass grafts. *J Am Coll Cardiol* 1993; **21**: 1181-1185
- Mizuno K, Miyamoto A, Satomura K, Kurita A, Arai T, Sakurada M, Yanagida S, Nakamura H: Angiographic coronary macromorphology in patients with acute coronary disorders. *Lancet* 1991; **337**: 809-812
- Mizuno K, Satomura K, Miyamoto A, Arakawa K, Shibuya T, Arai T, Kurita A, Nakamura H, Ambrose JA: Angiographic evaluation of coronary-artery thrombi in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; **326**: 287-291
- White CJ, Ramee SR, Mesa JE, Collins TJ: Percutaneous coronary angiography in patients with restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1991; **17**: 46B-49B
- de Feyter PJ, Ozaki Y, Baptista J, Escaned J, Di Mario C, de Jaegere PP, Serruys PW, Roelandt JR: Ischemia-related lesion characteristics in patients with stable or unstable angina: a study with intracoronary angiography and ultrasound. *Circulation* 1995; **92**: 1408-1413
- Thieme T, Wernecke KD, Meyer R, Brandenstein E, Habedank D, Hinz A, Felix SB, Baumann G, Kleber FX: Angiographic evaluation of atherosclerotic plaques: validation by histomorphologic analysis and association with unstable coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 1996; **28**: 1-6
- Itoh A, Miyazaki S, Nonogi H, Daikoku S, Haze K: Angiographic prediction of successful dilatation and of restenosis in percutaneous transluminal coronary angioplasty: significance of yellow plaque. *Circulation* 1995; **91**: 1389-1396
- White CJ, Ramee SR, Collins TJ, Escobar AE, Karsan A, Shaw D, Jain SP, Bass TA, Heuser RR, Teirstein PS, Bonan R, Walter PD, Smalling RW: Coronary thrombi increase PTCA risk: angiography as a clinical tool. *Circulation* 1996; **93**: 253-258
- Waxman S, Sassower MA, Mittleman MA, Zarich S, Miyamoto A, Manzo KS, Muller JE, Abela GS, Nesto RW: Angiographic predictors of early adverse outcome after coronary angioplasty in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1996; **93**: 2106-2113
- Takano M, Mizuno K, Yokoyama S, Seimiya K, Ishibashi F, Okamoto K, Uemura R: Changes in coronary plaque color and morphology by lipid-lowering therapy with atorvastatin: serial evaluation by coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2003; **42**: 680-686
- Ueda Y, Asakura M, Hirayama A, Komamura K, Hori M, Kodama K: Intracoronary morphology of culprit lesions after reperfusion in acute myocardial infarction: serial angiographic observations. *J Am Coll Cardiol* 1996; **27**: 606-610
- 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 angiographically defined ruptured plaque. *Circulation* 2005; **112**: 1001-1007
- 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 angiographic follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2001; **38**: 1916-1922
- 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
- Ueda Y, Ohtani T, Shimizu M, Hirayama A, Kodama K: Assessment of plaque vulnerability by angiographic classification of plaque color. *Am Heart J* 2004; **148**: 333-335
- 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 patients with myocardial infarction: an angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2001; **37**: 1284-1288
- Ohtani T, Ueda Y, Mizote I, Oyabu J, Okada K, Hirayama A, Kodama K: Number of yellow plaques detected in a coronary artery is associated with future risk of acute coronary syndrome: detection of vulnerable patients by angiography. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**: 2194-2200
- Ueda Y, Nanto S, Komamura K, Kodama K: Neointimal coverage of stents in human coronary arteries observed by angiography. *J Am Coll Cardiol* 1994; **23**: 341-346
- Asakura M, Ueda Y, Nanto S, Hirayama A, Adachi T, Kitakaze M, Hori M, Kodama K: Remodeling of in-stent neointima, which became thinner and transparent over 3 years: serial angiographic and angiographic follow-up. *Circulation* 1998; **97**: 2003-2006
- Oyabu J, Ueda Y, Ogasawara N, Okada K, Hirayama A, Kodama K: Angiographic evaluation of neointima coverage:

- sirolimus drug-eluting stent versus bare metal stent. *Am Heart J* 2006; **152**: 1168-1174
- 27) Ueda Y, Asakura M, Hirayama A, Adachi T, Kodama K: Angioscopy of culprit lesions. *Cardiologia* 1997; **42**: 827-832
- 28) Kodama K, Asakura M, Ueda Y, Yamaguchi O, Hirayama A: The role of plaque rupture in the development of acute coronary syndrome evaluated by the coronary angioscope. *Intern Med* 2000; **39**: 333-335
- 29) Ueda Y, Hirayama A, Kodama K: Plaque characterization and atherosclerosis evaluation by coronary angioscopy. *Herz* 2003; **28**: 501-504
- 30) Ueda Y, Ohtani T, Shimizu M, Mizote I, Hirayama A, Kodama K: Coronary atherosclerosis and acute coronary syndrome: new insights from angioscopic viewpoints. *Vasc Dis Prevent* 2004; **1**: 53-57
- 31) Komatsu S, Ueda Y, Omori Y, Hirayama A, Kodama K: Diagnosis of vulnerable plaque and vulnerable patient by coronary angioscopy and multi-detector row computed tomography (MDCT): from invasive to non-invasive plaque imaging. *Vasc Dis Prevent* 2006; **3**: 319-325