

アテローム切除術による冠動脈病変
の組織学的検討

Histopathological Findings of Coronary Artery Lesions Resected by Directional Coronary Atherectomy

癸生川 恵一
堀江 俊伸
住吉 徹哉
孫崎 信久
河口 正雄
谷野 俊輔
細田 瑛一
遠藤 真弘*

Keiichi KEBUKAWA
Toshinobu HORIE
Tetsuya SUMIYOSHI
Nobuhisa MAGOSAKI
Masao KAWAGUCHI
Shunsuke TANINO
Saichi HOSODA
Masahiro ENDO*

Abstract

Eleven directional coronary atherectomy procedures were performed in seven patients with angina pectoris and four patients with myocardial infarction, 10 men and 1 woman aged 41 to 69 years (mean 57 ± 7 years). The onset of angina pectoris or myocardial infarction had occurred 2 months to 17 years previously. The preoperative mean diameter of stenosis was $80 \pm 8\%$, and the mean residual diameter of stenosis was $6 \pm 9\%$ ($p < 0.01$). Seven left anterior descending arteries and four right coronary arteries were treated. Five of the 11 patients received partial-thickness resections of medial tissue and two of the five patients received full-thickness resections of the media with adventitial tissue. No lesions showed aneurysms or perforations during coronary arteriography after the procedure. The resected tissue was examined microscopically. Intimal tissues stained with Masson's trichrome were classified into four groups according to the characteristic fibrous tissue and the amount of proliferative cells: Type I was old dense fibrous tissue, type II was relatively old fibrous tissue containing many proliferative cells, type III was new loose fibrous tissue containing many proliferative cells, and type IV was atheromatous plaque. The intimal tissues were type I in 48.0%; type II in 35.5%; type III in 14.8%; and type IV in 1.7%. Resected lesions without prior treatment (primary lesions) from five patients with histories of 3 months or less were characterized by much type II and type III tissue; (type I tissue, 33.8%; type II tissue, 51.1%; type III tissue, 14.5%; type IV tissue, 0.6%). In one of these five patients smooth muscle cells had migrated from the media to the intima through ruptured internal elastic lamina and proliferated markedly within the intima. Restenosed lesions in four patients, who had undergone balloon angioplasty previously, were characterized by tissues which consisted of two distinct layers; type II tissue or type III tissue, and type I tissue. Type II or type III tissue was resected from the lumen side of the arterial wall and type I tissue was resected from the media side. Resected restenotic lesions contained type I tissue in 60.4%; type II tissue in 14.9%; type III tissue in 22.5%; type IV tissue in 2.2%. Resected primary lesions from two patients with histories of 2 years or more showed type I tissue (59.1% of intimal tissue), type II tissue (37.4%) and type IV tissue (3.5%) without type III tissue. Intimal tissues from patients with histories of 3 months or less and restenotic lesions after balloon angioplasty were characterized by marked proliferation of smooth muscle cells while intimal tissues of patients with long histories were mainly fibrous tissue.

Key Words

directional coronary atherectomy, coronary artery lesions, histopathological study, intimal tissues, anginal history

はじめに

経皮的冠動脈形成術 (percutaneous transluminal coronary angioplasty: PTCA) は、1977 年に Grüntzig が初めて臨床応用して以来、この十数年間に飛躍的に発展し、いまや冠動脈狭窄性病変の治療法としてほぼ確立されたものとなった。さらに器具の改良や技術の進歩に伴い適応が拡大されてきて PTCA の初期成功率は 90% を超え、合併症に対する緊急バイパス術施行率は 3% 以下となった¹⁻⁴⁾。しかし、いまだに PTCA には不適當な病変が存在し、狭窄性あるいは閉塞性病変へのガイドワイヤー、バルーンの不通過、拡張不足、急性冠閉塞、再狭窄などの問題が残されている。

これらの問題を解決するため最近 new coronary intervention (laser angioplasty, coronary stent, atherectomy, rotator 等) が開発されてきており、わが国でもこれらの臨床治験が開始されている。経皮的冠動脈アテローム切除術 (directional coronary atherectomy: DCA) もその一つであり、残存狭窄をより少なくし解離のない平滑な内腔を得ることにより、急性冠閉塞や再狭窄率を減少させようとするものである。さらに DCA では切除標本の病理組織学的検索が可能であることが特長的であり、狭窄性病変の病態が解明されることも期待される。

アメリカでは開発者の Simpson が所属する Sequoia Hospital を中心に、すでに 10,000 例を超える臨床応用が進み、わが国でも 1991 年 1 月から臨床治験が開始されている。われわれもこれまでに 11 症例に DCA を施行した。さらに各症例の臨床像と病理組織学的所見との関係を明らかにするため回収された冠動脈病変を光顕的に検討した。

本稿ではわれわれの施設での施行例の臨床像、DCA の初期成績、およびその病理組織学的所見について報告する。

対象と方法

今回は DCA のわが国における導入期であり、われわれは DCA の真の有用性を検討するため、いずれも PTCA では拡張が困難であると考えられた症例に限り DCA を施行した。なお DCA 施行前に、全患者に DCA の必要性および危険性を十分に説明し、文書による承諾を得た。

対象は男 10 例、女 1 例で、平均年齢は 57±7 歳、狭心症 7 例、心筋梗塞 4 例 (症例 6, 7, 9, 10 は PTCA 後の再狭窄例) を対象とした (Table 1)。標的血管は前下行枝 7 例、右冠動脈 4 例であり、狭心症または心筋梗塞発症後からの病歴は 2 ヶ月-17 年であった。

DCA 施行後、回収された切除標本を肉眼的に観察し

Table 1 Patients undergoing directional coronary atherectomy

| Patient No. | Age (yrs) | Sex | Diagnosis | Anginal history | PTCA | Target | Diameter stenosis (%) | Resected tissues | | | |
|-------------|-----------|-----|-----------|-----------------|------|--------|-----------------------|------------------|-----|-----|----|
| | | | | | | | | Total | Int | Med | Ad |
| 1 | 41 | M | MI | 2 mos | - | LAD 7 | 70→0 | 6 | 6 | | |
| 2 | 52 | F | MI, AP | 3 mos | - | RCA 2 | 73→11 | 3 | 3 | | |
| 3 | 63 | M | AP | 2 yrs | - | RCA 2 | 85→15 | 8 | 5 | 2 | 1 |
| 4 | 60 | M | AP | 3 mos | - | RCA 2 | 99→0 | 13 | 10 | 3 | |
| 5 | 56 | M | AP | 3 mos | - | LAD 7 | 72→0 | 8 | 4 | 4 | |
| 6 | 58 | M | MI, AP | 6 mos | 1 | LAD 6 | 75→0 | 16 | 16 | | |
| 7 | 67 | M | AP | 1 yr | 2 | LAD 6 | 81→0 | 25 | 25 | | |
| 8 | 56 | M | AP | 17 yrs | - | RCA 3 | 75→18 | 6 | 6 | | |
| 9 | 69 | M | MI, AP | 2 yrs | 1 | LAD 6 | 81→9 | 5 | 5 | | |
| 10 | 67 | M | AP | 1.3 yrs | 2 | LAD 6 | 78→20 | 8 | 3 | 4 | 1 |
| 11 | 53 | M | AP | 2 mos | - | LAD 6 | 87→-7 | 13 | 11 | 2 | |

MI=myocardial infarction; AP=angina pectoris; LAD=left anterior descending artery; RCA=right coronary artery; Int=Intima; Med=Media; Ad=Adventitia

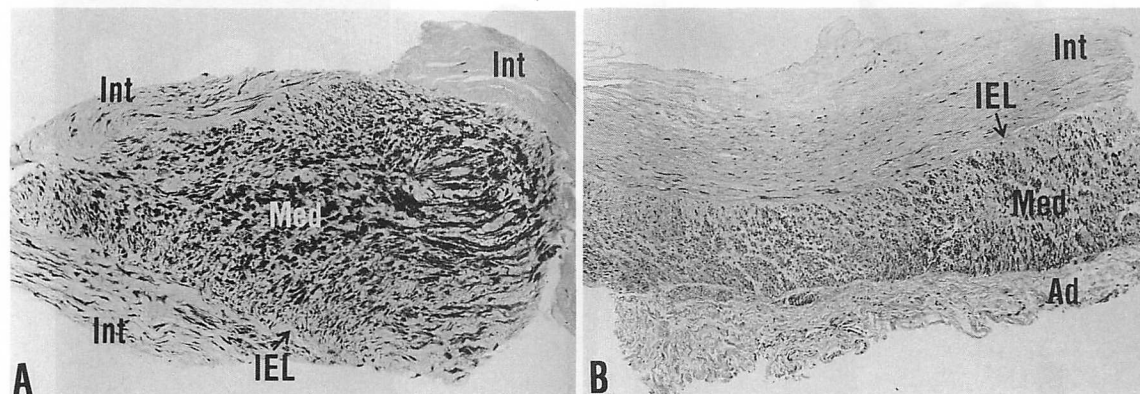


Fig. 1 Tissues with media and adventitia resected by directional coronary atherectomy

A : Partial-thickness resection of medial tissue

B : Full-thickness resection of media with adventitial tissue

IEL = internal elastic lamina. Other abbreviations as in Table 1.

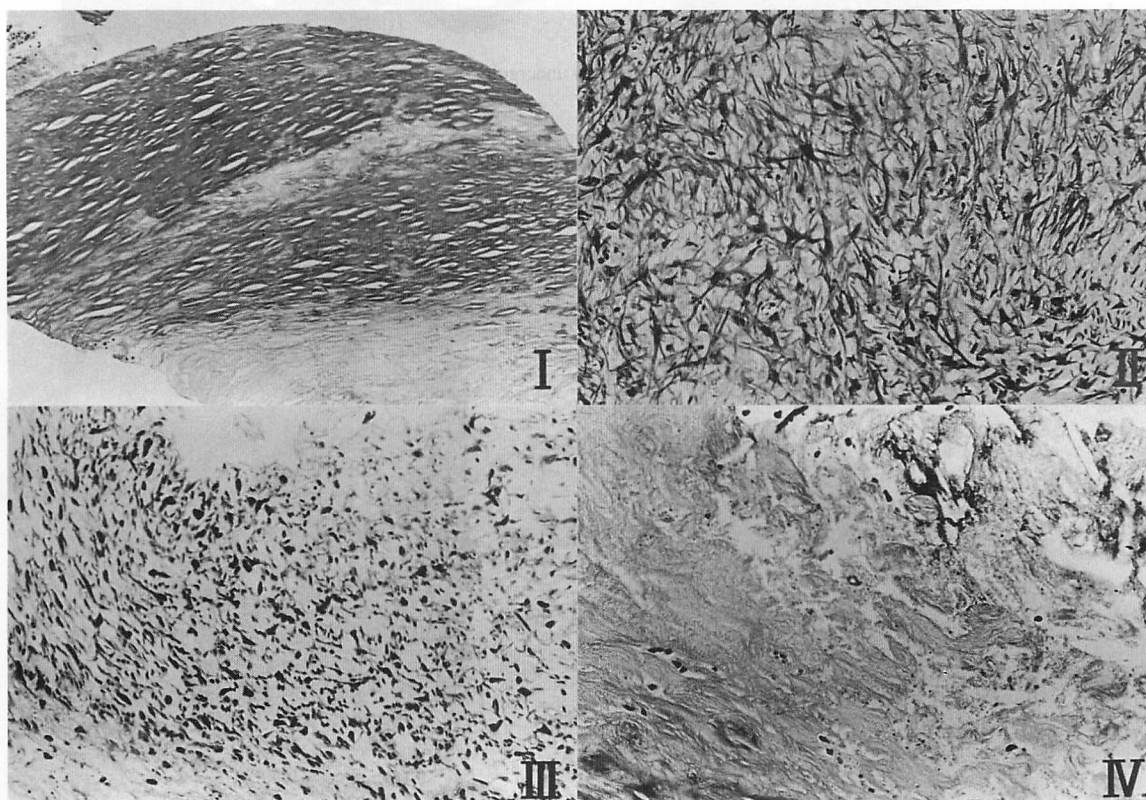


Fig. 2 Classification of intimal tissue resected by directional coronary atherectomy

I : Old dense fibrous tissue

II : Relatively old fibrous tissue containing many proliferative cells

III : New loose fibrous tissue containing many proliferative cells

IV : Atheromatous plaque

た後、ただちに10%ホルマリンで固定しパラフィン包埋、薄切切片を作成し、Masson's trichrome 染色、H-E 染色、Victoria blue 染色を施し、顕微鏡で観察した。

結 果

1. 臨床的検討

DCA 施行により狭窄度は平均 $80 \pm 8\%$ から $6 \pm 9\%$ にまで有意に減少し ($p < 0.01$)、残存狭窄は非常に軽度で

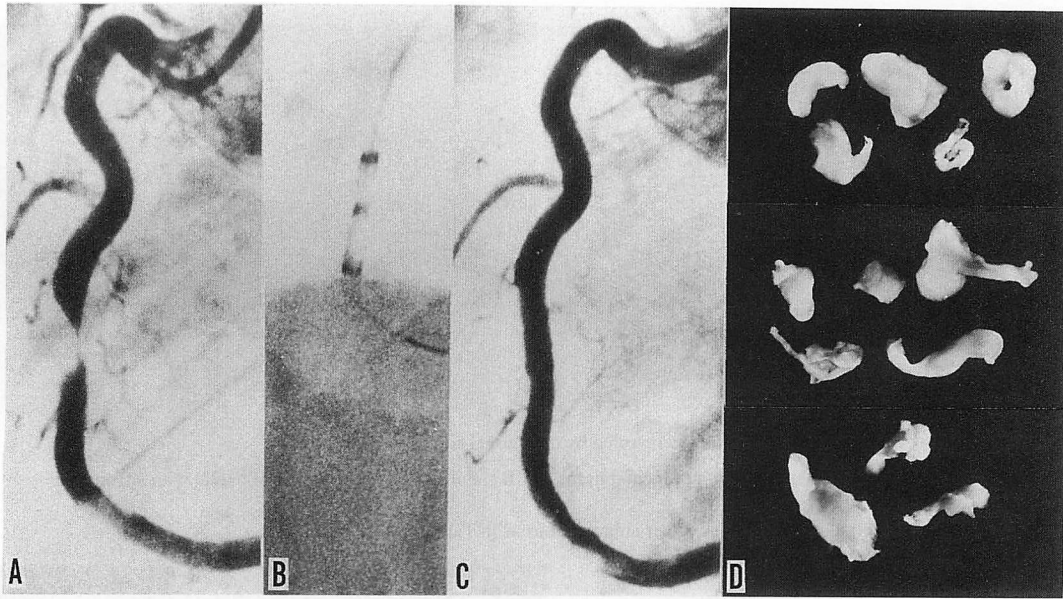


Fig. 3 Coronary arteriograms of the right coronary artery undergoing atherectomy in the left anterior oblique projection (Patient 4)

A : Before atherectomy. Note the eccentric lesion with a preprocedure stenosis of 99%. **B** : During atherectomy **C** : After atherectomy. Note no residual diameter stenosis. **D** : Thirteen tissues resected by atherectomy

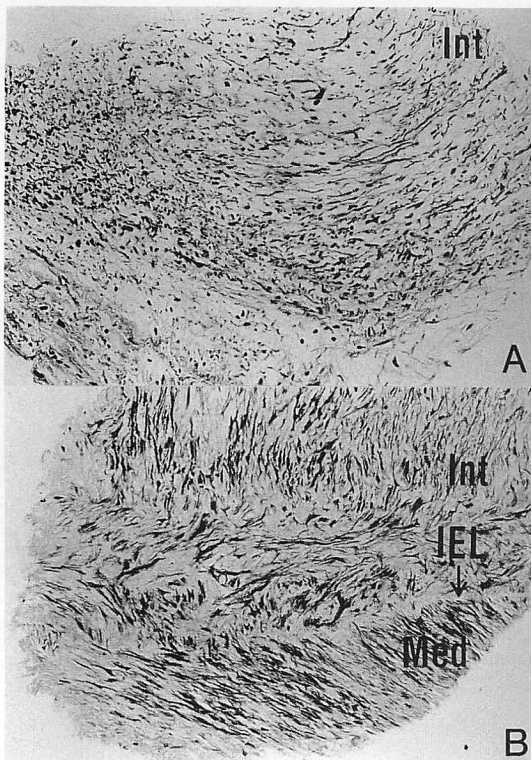


Fig. 4 Primary intimal tissues resected from Patient 4 3 months after onset of angina pectoris

A : Type III tissue **B** : Smooth muscle cells have migrated from the media (Med) to the intima (Int) through the ruptured internal elastic lamina (IEL) and are proliferating remarkably within the intima.

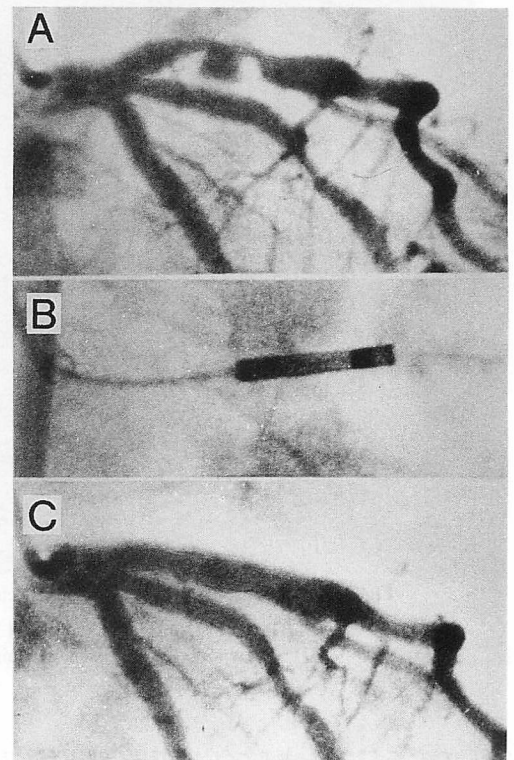


Fig. 5 Coronary arteriograms of the left anterior descending artery in the right anterior oblique projection (Patient 6)

A : Before atherectomy. Note the unusual restenotic lesion with an ulceration after balloon angioplasty with stenosis of 75%. **B** : During atherectomy **C** : After atherectomy. Note no residual stenosis.

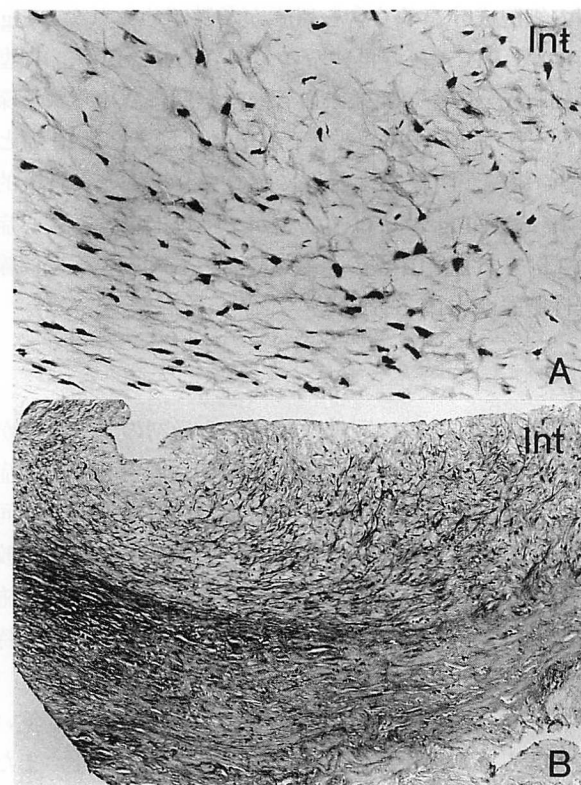


Fig. 6 Intimal tissues resected from the restenotic lesion of Patient 6 who had undergone balloon angioplasty 6 months previously

A: Type III tissue resected from the lumen side of the arterial wall **B**: Type II and type I tissues were resected from the medial tissue side of the arterial wall. Resected tissues from the restenotic lesion consist of two distinct layers.

あった。合併症としては、術後CPKの軽度上昇および術中の一過性の急性冠閉塞をそれぞれ1例ずつ認めたが、いずれも心電図上Q波の出現は認められず、主要合併症はなかった。またPTCAによるpredilatationおよびPTCAを追加併用したものはなかった。11例中不成功例はなく、平均10個/例(3-25個/例)の標本が切除された。

2. 組織学的検討

DCA施行11例中、中膜まで切除されたのは5例で、このうち2例で外膜まで切除された(**Fig. 1**)。内膜組織は線維性肥厚の性状および細胞成分の量から以下の4型に分類できた(**Fig. 2**)。

I型: 青く濃染される線維性肥厚が主で、細胞成分が少ない病変

II型: 青く濃染される線維性肥厚に多数の細胞成分が混在する病変

III型: 薄く染まる線維性肥厚に多数の細胞成分が混在する病変

IV型: 粥腫性病変

また各組織を100倍の拡大率で観察し、一辺が $5\mu\text{m}$ の正方形を一柁として総柁数を求め、先の分類に従い各型の面積を測定した。11症例ごとにすべての内膜組織の面積を測定し各型の面積比と臨床像を検討した。内膜病変の面積比は、11例全体としてはI型48.0%、II型35.5%、III型14.8%、IV型1.7%であった。

3. 症 例

1) 発症3ヵ月後の狭心症例

Fig. 3は60歳、男で、発症3ヵ月後の狭心症例である(症例4)。右冠動脈segment2の99%の著明な偏心性狭窄(**Fig. 3-A**)に対してDCAを施行した。血管径は4.6mmで、7F deviceを使用し、3回に分けて合計22回の切削(**Fig. 3-B**)により13個の標本を切除した(**Fig. 3-D**)。DCA後、狭窄は0%まで開大され内腔も平滑であった(**Fig. 3-C**)。

Fig. 4は同症例の組織像である。II型、III型の細胞成分の多い組織で70%を占め、**Fig. 4-A**に示すようにIII型の組織が多く認められた。さらに平滑筋細胞が内弾性板の断裂部において、中膜から内膜へ移行する像および内膜での著明な平滑筋細胞の増生像が認められた(**Fig. 4-B**)。

2) PTCA後の再狭窄例

Fig. 5はPTCA施行後6ヵ月後に再狭窄をきたしたため、今回DCAを施行した症例6の冠動脈造影像である。合計26回の切削により16片の標本が得られた。血管壁内腔側より得られた組織の多くは**Fig. 6-A**に示すようにIII型の内膜組織であり、さらに血管壁深層では**Fig. 6-B**のように2層性にII型、I型の組織がみられ、最深層ではI型の古い内膜組織が多く認められた。

3) 狭心症発症2年後に起きた不安定狭心症例

症例3は病歴が狭心症発症後2年に及び、2ヵ月前から不安定化した症例である。DCAにより8個の標本が切除された。内膜病変は**Figs. 7-A, B**に示すようにII型、I型の組織像を示し、細胞成分を含む古い線維性肥厚が主体であった。

4) 内膜の組織像と臨床像の関係

Fig. 8-Aは、病歴が3ヵ月以内の5症例で、II型、III

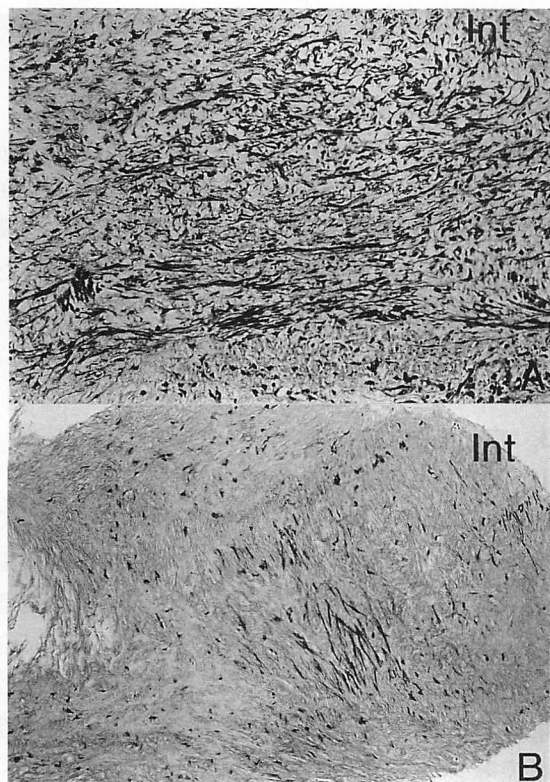


Fig. 7 Resected primary lesions from Patient 3 2 years after onset of angina pectoris
 Resected tissues included type I, type II and type IV tissues without type III tissue.
 A : Type II tissue B : Type I tissue

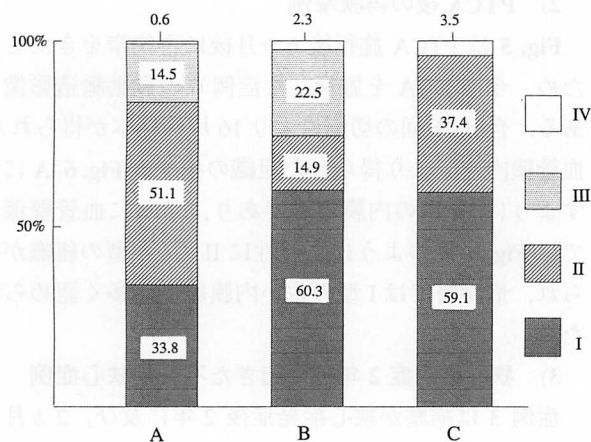


Fig. 8 Relationship between the clinical profile of 11 patients undergoing directional coronary atherectomy and four types of intimal tissue
 A : Primary lesions in five patients with an anginal history of 3 months or less B : Restenotic lesions of four patients
 C : Primary lesions in two patients with an anginal history of 2 years or more

型の細胞成分を多く含む組織が多数認められた。Fig. 8-Bは、PTCA後の再狭窄の4例であり、II型、III型の細胞成分の多い組織が血管壁内腔側に認められ、深層にI型の古い膠原線維が存在し、II型またはIII型とI型の組織が明瞭に2層性に認められることが特徴的であった。Fig. 8-Cは、病歴が2年以上に及ぶ狭心症の2例であり、III型の組織は認められず内膜病変は線維性肥厚が主体であった。

考 察

DCAは1987年に冠動脈に対する最初の臨床成功が報告された。以後現在まですでに10,000例を超える症例に臨床応用されているが、施行例の臨床像および同症例から切除された冠動脈病変の組織像を詳細に比較検討した報告は見当たらない。われわれはDCAを施行した11症例についてその臨床像と病理組織学的特徴を分析し比較検討した。

われわれはPTCAでは拡張困難であり再狭窄も多いと考えられる症例に限りDCAを施行しており、また症例が少ないことはあるが、初期成績ではPTCAに匹敵する成功率および安全性が得られた。

DCA施行により狭窄度は平均80±8%から6±9%となり、これまでの報告^{5,6)}に比べ遜色ないものである。また残存狭窄が非常に少ないことより、切除された組織はほぼ冠動脈病変のすべてを表現していると考えられる。したがって、このすべての切除組織を検査することによって、ほぼ忠実にその冠動脈病変の病像が把握されることが考えられる。

これまでの報告^{5,7,8)}では中膜、外膜はそれぞれ14-67%、26-35%の症例で切除され、冠動脈穿孔が0.8%に認められている⁶⁾。当院でも11例中5例で中膜、そのうち2例で外膜が切除されたが、DCA直後の冠動脈造影で冠動脈穿孔の認められたものはなかった。

各症例の臨床像と切除組織を比較検討するため、われわれは内膜組織を線維性肥厚の性状と細胞成分の量から4型に分類し、さらに内膜組織の各型の面積を求め面積比を検討した。11例全体としてはI型48.0%、II型35.5%、III型14.8%、IV型1.7%であった。

4型のうちで最も古いと考えられるI型の組織は、病歴の長さに関係なく各時期に認められた。また病歴が長い症例に多く認められる傾向があった。しかし、病歴が3ヵ月以内の症例にも中膜よりの内膜深層にはI

型の組織は存在し、冠動脈病変のすべてが病歴の長さのみと一致するものではなかった。

II型の内膜組織も病歴の長さとは関係なく各時期に認められた。中膜まで切除された組織をみると、中膜に付着した内膜組織は、病歴の長いものではほとんどがI型の内膜組織であり、病歴の新しいものではII型の内膜組織がほとんどであった。また病歴の新しいものでは内弾性板の断裂部より中膜から内膜に移行する平滑筋細胞も認められた (Fig. 4-B) ことから、II型の内膜組織が存在することは、冠動脈硬化性病変として活動性のある病変であると考えられる。

III型の内膜組織は病歴が3ヵ月以内の症例とPTCA後の再狭窄例に認められ、病歴の長い症例には認められなかった。しかもdeviceを複数回病変に通し切削した症例では、III型の内膜組織は最初に切除されてきており、血管壁内腔側に存在していたと考えられる。Ross⁹⁾のresponse to injury hypothesisでいうように中膜平滑筋細胞が内膜へ遊走・増生し、さらに細胞外マトリックスなどを合成・分泌している像がまさしくIII・II型の内膜組織であり、これらは動脈硬化性病変、再狭窄病変のまさに主役であると考えられる。さらにIII・II・I型の内膜組織は、この順に経過とともに変化していくものと考えられる。

一方、これまでのDCAの切除組織に関する報告では、Garrattら¹⁰⁾はde novo病変(初回DCA施行例)ではdense intimal fibrosisが特徴的であり、再狭窄病変ではloose fibroproliferative tissueの増加が特徴的であると述べている。彼らがいうdense intimal fibrosisはわれわれの分類のI型であり、loose fibroproliferative tissueは

われわれの分類のIII型であると考えられる。われわれの検討では、III型の組織は再狭窄病変に特有のものではなく、病歴の新しい冠動脈病変にも同様にみられるものであった。しかし病歴の長い冠動脈病変にはIII型の組織は認められなかった。

IV型の内膜組織は1.7%に認められ、心筋梗塞の既往のある症例の梗塞関連病変に多く認められた。それだけ心筋梗塞には粥腫の関与が多いと考えられるが、粥腫は冠動脈内膜病変のどこにでも存在するものであり、この1.7%という数字は少ないと思われる。これはDCAの切除標本は通常の病理解剖の固定標本より得られたものとは異なり、切除の過程で粉碎されてしまうことによると考えられる。

さらに症例を重ね、免疫組織化学染色や電顕など多方向からの検討は、動脈硬化病変および再狭窄病変の病態、機序の解明の一助になると考えられる。

結 論

狭心症7例、心筋梗塞4例 (PTCA後の再狭窄をそれぞれ2例含む) の計11例 (11病変) にDCAを施行した。DCA施行により狭窄度は平均 $80 \pm 8\%$ から $6 \pm 9\%$ に改善した。11例中、中膜が切除されたものは5例であり、そのうち2例では外膜まで切除された。内膜病変は、線維性肥厚の性状および細胞成分の量から4型に分類した。病歴が3ヵ月以内の5例およびPTCA後の再狭窄の4例では、III型の細胞成分を多く含む新しい内膜肥厚が認められることが特徴的であった。病歴が長く2年以上に及ぶ狭心症例では線維性の内膜肥厚が主体であった。

要 約

狭心症7例、心筋梗塞4例 (PTCA後の再狭窄例をそれぞれ2例含む) の計11例 (11病変) を対象にdirectional coronary atherectomy (DCA) を施行し、切除された組織を光顕的に検討し臨床像と比較した。男10例、女1例で、年齢は41-69歳 (平均 57 ± 7 歳)、狭心症または心筋梗塞発症後からの病歴は2ヵ月-17年であった。標的血管は前下行枝7例、右冠動脈4例であった。

DCA施行により狭窄度は平均 $80 \pm 8\%$ から $6 \pm 9\%$ まで改善した ($p < 0.01$)。11例中、中膜まで切除されたものは5例であり、うち2例では外膜まで切除された。中膜および外膜まで切除された症例でもDCA直後の冠動脈造影で冠動脈瘤や冠動脈穿孔の認められたものはなかった。内膜病変についてはMasson's trichrome染色により線維性肥厚の性状および細胞成分の量から以下の4型に分類した。I型: 青く濃染する線維性肥厚が主で細胞成分が少ない病変, II型: 青く濃染する線維性肥厚に多数の細胞成分が混在する病変, III型: 薄く染色される線維性肥厚に多数の細胞成分が混在する病変, IV型: 粥腫性病変。これにより内膜病変の面積比を検討すると、

11例全体ではI型48.0%, II型35.5%, III型14.8%, IV型1.7%であった。

病歴が3ヵ月以内の5例では, I型33.8%, II型51.1%, III型14.5%, IV型0.6%であり, II・III型が多く認められた。またこのうち1例で, 平滑筋細胞が内弾性板の断裂部において中膜から内膜へ移行する像および内膜での著明な増生像がみられた。PTCA後の再狭窄の4例では, I型(60.4%)の内膜側に2層性にII型(14.9%), III型(22.5%)の内膜が認められた。病歴が2年以上に及ぶ狭心症2例では, III型の内膜組織は認めず, I型59.1%, II型37.4%, IV型3.5%であった。内膜病変は, 病歴が3ヵ月以内および再狭窄例では平滑筋細胞の増生が著明であり, 病歴が長いと線維性肥厚が主体であると考えられた。

J Cardiol 1994; 24: 167-174

文 献

- 1) Vlietstra RE, Holmes DR, Reeder GS, Mock MB, Smith HC, Bove AA, Bresnahan JF, Piehler JM: Balloon angioplasty in multivessel coronary artery disease. *Mayo Clin Proc* 1983; **58**: 563-567
- 2) Vandormeal MG, Chaitman BR, Ischinger T, Aker UT, Harper M, Hernandez J, Deligonul U, Kennedy HL: Immediate and short-term benefit of multilesion coronary angioplasty: Influence of degree of revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1985; **6**: 983-991
- 3) Safian RD, McCabe CH, Sipperly ME, McKay RG, Baim DS: Initial success and long-term follow up of percutaneous transluminal coronary angioplasty in chronic total occlusions versus conventional stenosis. *Am J Cardiol* 1988; **61**: 23G-28G
- 4) Detre K, Holubkov R, Kelsey S, Cowley M, Kent K, Williams D, Myler R, Faxon D, Holmes D, Bourassa M, Block P, Gosselin A, Bentivoglio L, Leatherman L, Dorros G, King III S, Galichia J, Al-Bassam M, Leon M, Robertson T, Passamani E, Co-investigators of the National Heart, Lung, and Blood Institute's Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry: Percutaneous transluminal coronary angioplasty in 1985-1986 and 1977-1981: The National Heart, Lung, and Blood Institute Registry. *N Engl J Med* 1988; **318**: 265-270
- 5) Safian RD, Gelbfish JS, Erny RE, Schnitt SJ, Schmidt DA, Baim DS: Coronary atherectomy: Clinical, angiographic, and histological findings and observations regarding potential mechanisms. *Circulation* 1990; **82**: 69-79
- 6) Hinohara T, Rowe MH, Robertson GC, Selmon MR, Braden L, Leggett LH, Vetter JW, Simpson JB: Effect of lesion characteristics on outcome of directional coronary atherectomy. *J Am Coll Cardiol* 1991; **17**: 1112-1120
- 7) Garratt KN, Kaufmann UP, Edwards WD, Vlietstra RE, Holmes Jr DR: Safety of percutaneous coronary atherectomy with deep atrial resection. *Am J Cardiol* 1989; **64**: 538-540
- 8) Garratt KN, Holmes Jr DR, Bell MR, Bresnahan JF, Kaufmann UP, Vlietstra RE, Edwards WD: Restenosis after directional coronary atherectomy: Differences between primary atheromatous and restenosis lesions and influence of subintimal tissue resection. *J Am Coll Cardiol* 1990; **16**: 1665-1671
- 9) Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis: An update. *N Engl J Med* 1986; **314**: 488-500
- 10) Garratt KN, Edwards WD, Kaufmann UP, Vlietstra RE, Holmes Jr: Differential histopathology of primary atherosclerotic and restenotic lesions in coronary arteries and saphenous vein bypass grafts: Analysis of tissue obtained from 73 patients by directional atherectomy. *J Am Coll Cardiol* 1991; **17**: 442-448