

令和元年6月17日現在

機関番号：84404

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K19404

研究課題名(和文)冠動脈血栓症の病態解明と予防法の確立

研究課題名(英文)Pathogenesis and preventive strategies of coronary thrombosis

研究代表者

大塚 文之(Otsuka, Fumiyuki)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医師

研究者番号：30745378

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：ヒト剖検例35例の冠動脈病理標本(計約1000切片)において、急性および器質化血栓の同定、動脈硬化性プラーク形態および石灰化様式に関する定性・定量的評価を行い、ステント留置例ではステント部位における血管反応の病理解析を行った。また計22例の剖検心臓(49冠動脈)において生体外で光干渉断層法(optical coherence tomography [OCT])による血管内画像診断を行い、病理組織像との対比を行った。さらに方向性冠動脈粥腫切除術を施行された計25例の冠動脈疾患症例において生体内でOCTを撮像し、切除プラークの病理組織像との対比を行い、OCTの診断能と限界について論文報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

冠動脈血栓症は、急性心筋梗塞や心臓突然死の主要な原因であり、その有効な治療・予防法の確立は極めて大きな社会的意義を有する。冠動脈プラークの形態評価のゴールドスタンダードは病理診断法であり、生体内では主に血管内画像診断法が用いられることから、病理と画像診断との比較検討は実臨床における冠動脈硬化進展過程の評価において極めて重要な意義を有する。本研究を通じて得られた知見は、冠動脈血栓症の病態解明のみならず、画像診断に基づく冠動脈血栓症の高リスク症例同定という点において、非常に有用な情報をもたらすものと考えている。

研究成果の概要(英文)：We evaluated histopathology of coronary atherosclerosis and vascular responses to metallic stents in 35 autopsy cases (approximately 1,000 sections) to determine the morphological characteristics of acute and organized thrombosis and calcification. We also performed an ex vivo intracoronary imaging assessment by optical coherence tomography (OCT) in 49 coronary arteries from 22 autopsy cases and compared those images with histopathology. Moreover, we evaluated in vivo OCT images in 25 patients with coronary artery disease who underwent directional coronary atherectomy, compared those images with pathology of the retrieved plaques, and reported the accuracy and the limitations of OCT imaging in an original paper.

研究分野：虚血性心疾患

キーワード：冠動脈疾患 病理 血栓症 動脈硬化 血管内画像診断

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

冠動脈血栓症は、急性心筋梗塞や心臓突然死の主要な原因であり、その有効な治療・予防法の確立は極めて大きな社会的意義を有する。冠動脈血栓症の病理学的成因としては、プラーク破裂、プラークびらん、石灰化結節病変という3つの形態が知られるが、これらの病態は症候性のみならず無症候性にも生じる場合がある。無症候例では時間経過とともに血栓が器質化されて「healed lesion (血栓治癒病変)」が形成され、冠動脈内腔の狭小化がもたらされることも明らかにされている。このような症候性あるいは無症候性の冠動脈血栓症が、動脈硬化性プラークの進展過程において、どの段階からどのようなメカニズムで発生するのか、その病態は未だ十分に解明されていない。さらに、冠動脈血栓症に至るプラーク進展過程を日常臨床において捉えるための有用な画像診断法やバイオマーカーの存在も、依然として明らかにされていない。

2. 研究の目的

(1) ヒト剖検心臓を用いて、冠動脈血栓症(症候性及び無症候性)の成因、頻度、分布、及び血栓症に至るプラーク進展の過程を病理学的に明らかにすること。

(2) 画像診断と病理との対比を通して、画像診断法による冠動脈血栓症のハイリスク病変検出の可能性を探ること。

3. 研究の方法

(1) 剖検組織標本を用いた冠動脈プラークの病理組織学的評価

国立循環器病研究センターの剖検レジストリーの中から、冠動脈疾患ならびに経皮的冠動脈インターベンションにおけるハイリスク症例と考えられる維持透析症例を抽出し、冠動脈全セクションの病理組織評価を行った。Hematoxylin&Eosion 染色、Masson's trichrome 染色、およびElastica van Gieson 染色標本を用いて、急性および器質化血栓の評価、プラーク形態や石灰化様式に関する定性的評価、血管・内腔・プラーク面積の計測および石灰化の進展度に関する定量的評価、さらに冠動脈ステント留置例ではステント留置部位における病理組織評価によるステント不全の病態解明を行った。

(2) 剖検心臓冠動脈における血管内画像診断と病理組織像の対比

剖検心臓の前向き収集を行い、剖検冠動脈を用いて ex vivo での血管内画像診断を行った。血管内画像診断には、主に高解像度の診断技術である光干渉断層法 (optical coherence tomography [OCT]) を用い、一部では血管内超音波 (intravascular ultrasound [IVUS]) による画像評価も追加した。冠動脈組織をホルマリン固定した後、パラフィンまたは樹脂包埋を行い、薄切標本を作成後に Hematoxylin&Eosion 染色、Masson's trichrome 染色、Elastica van Gieson 染色を行い、得られた病理組織像と血管内画像診断所見との対比を行った。

(3) ヒト生体冠動脈における血管内画像診断と切除プラークの病理組織像の対比

方向性冠動脈粥腫切除術 (directional coronary atherectomy [DCA]) による経皮的冠動脈インターベンションを施行された症例を対象とし、プラーク切除前後に OCT を用いて切除部位の血管内画像評価を行い、切除されたプラークの病理組織像との対比を行った。病理組織評価は、Hematoxylin&Eosion 染色、Masson's trichrome 染色、Elastica van Gieson 染色、さらに免疫染色 (CD68、CD163、Glycophorin A、 α -smooth muscle actin) 所見に基づいて行われた。

4. 研究成果

(1) 剖検組織標本を用いた冠動脈プラークの病理組織学的評価

剖検レジストリーの中から計35例の維持透析症例を抽出し、合計約1000セクションの冠動脈病理組織標本の解析を行った。プラーク形態や石灰化様式に関する定性的評価、血管・内腔・プラーク面積の計測および石灰化の進展度に関する定量的評価を行い、非ステント留置症例では、糖尿病症例と非糖尿病症例における比較解析を行い、ステント留置症例では、ベアメタルステントと薬剤溶出性ステントの比較解析を行った。論文執筆作業と並行して、追加症例を加えた解析を行っており、最終的な解析結果を得た上で論文投稿を行う予定である。

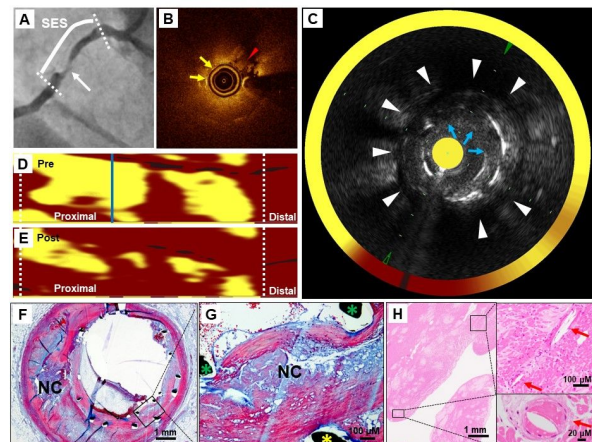


図1: ステント内動脈硬化の血管内画像診断と病理組織像

(2) 剖検心臓冠動脈における血管内画像診断と病理組織像の対比

剖検心臓の前向き収集では、22症例の剖検心臓・49血管(冠動脈)におけるex vivoでの血管内画像診断を施行した。病理組織像と血管内画像診断所見(主にOCT画像)のマッチングを行っており、今後これらの対比に関する論文を執筆し、投稿する予定である。1症例、症例報告として論文執筆を行い、acceptとなった(Nishihira K, Otsuka F, et al. Circ Cardiovasc Interv 2018;11:e006175)([図1](#))。

(3) ヒト生体冠動脈における血管内画像診断と切除ブランクの病理組織像の対比

計25症例においてDCA施行前後のOCTによる画像評価を行い、切除冠動脈ブランクの病理組織像との対比を行った。切除ブランクのOCT画像は、線維組織、脂質、石灰化、血栓、マクロファージの有無について評価を行い、病理組織像との対比に基づいてOCT画像診断の精度評価を行った([図2](#))。

OCTおよび病理評価双方により、繊維組織は25症例全例において同定され、血栓は1例のみにおいて同定された。他の組織性状評価におけるOCTの感度・特異度・陽性的中率・陰性的中率は、脂質に関してはそれぞれ88.9%、75.0%、66.7%、92.3%、石灰化に関してはそれぞれ50.0%、88.9%、75.0%、94.1%、マクロファージに関しては85.7%、88.9%、75.0%、94.1%であった。OCTによる脂質検出の偽陽性の大部分は膠原繊維の乏しい細胞外基質を主とした組織の存在に起因していた。一方、石灰化組織検出の偽陰性は、主に石灰近傍に存在する脂質の影響によるものと考えられた。

本研究によって、OCTによる冠動脈ブランク組織性状評価の正確性が示された一方、脂質の過剰な検出や石灰の検出感度の低さなどOCTによる画像診断のいくつかの限界点も浮き彫りとなった。上記データをまとめ、論文として投稿し、acceptされた(Habara M, Otsuka F, et al. Int J Cardiol 2018;268:1-10)([図2](#))。

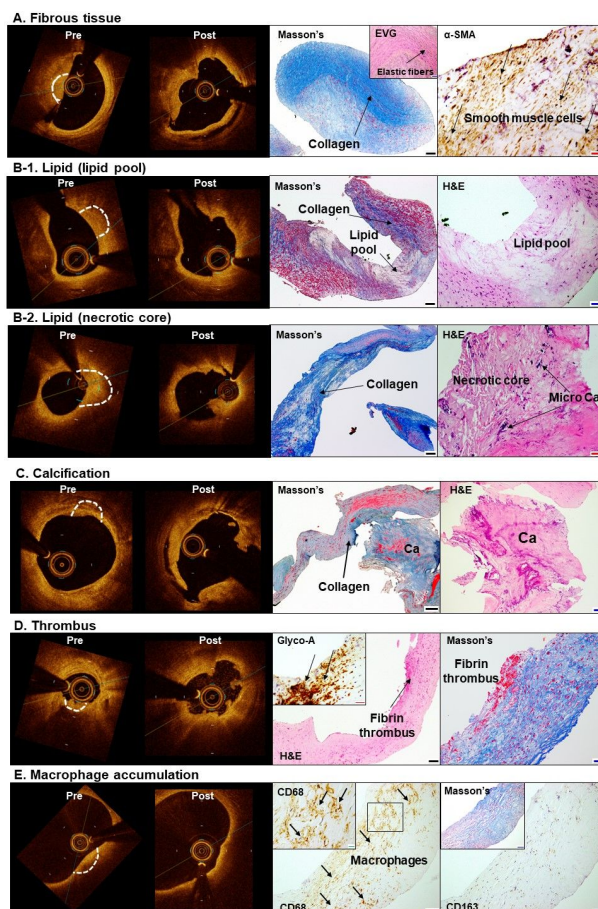


図2: DCA前後のOCT画像と切除ブランクの病理像

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計3件)

Habara M, Otsuka F (co-first author), Tsuchikane E, Terashima M, Nasu K, Kinoshita Y, Murata A, Suzuki Y, Kawase Y, Okubo M, Matsuo H, Matsubara T, Yasuda S, Ishibashi-Ueda H, Suzuki T. In vivo tissue characterization of human atherosclerotic plaques by optical coherence tomography: A directional coronary atherectomy study with histopathologic confirmation. Int J Cardiol. 2018;268:1-10.

Nishihira K, Otsuka F, Kataoka Y, Asami Y, Kaneta K, Nakano H, Ohta-Ogo K, Ishibashi-Ueda H, Noguchi T, Yasuda S. Embolization of neoatherosclerosis after percutaneous coronary intervention: insights from near-infrared spectroscopy imaging and histopathological analysis. Circ Cardiovasc Interv. 2018;11:e006175.

Otsuka F (corresponding author), Yasuda S, Noguchi T, Ishibashi-Ueda H. Pathology of coronary atherosclerosis and thrombosis. Cardiovasc Diagn Ther. 2016;6:396-408.

[学会発表](計11件)

大塚文之: 病理学からみた石灰化病変とは. Complex Cardiovascular Therapeutics 2018 (CCT2018)(招待講演) 神戸国際展示場(神戸市中央区) 2018年10月26日

大塚文之: Vulnerable Plaqueを再考する -病理の視点から-. 第66回日本心臓病学会学術集会、大阪国際会議場(大阪市北区) 2018年9月8日

Otsuka F. Update on Vulnerable Coronary Plaques -A Pathological Perspective-. ICoLA 2018 (招待講演) Conrad Hotel Seoul(大韓民国ソウル) 2018年8月31日

大塚文之: Is there any room for improvement in outcomes after percutaneous coronary intervention? A pathological perspective. 第82回日本循環器学会学術集会、大阪国際会議場(大阪市北区) 2018年3月23日

大塚文之：A directional coronary atherectomy study with histopathologic confirmation. Complex Cardiovascular Therapeutics 2017 (CCT2017)(招待講演) 神戸国際展示場(神戸市中央区) 2017年10月28日

大塚文之：OCTで何が見えるか？ DCA切片の病理像との対比を中心に. 第31回日本心臓血管内視鏡学会(招待講演) ホテルハマツ(福島県郡山市) 2017年10月7日

大塚文之：DCAからどんなことを学べるか？ ~病理の視点から~. 第7回豊橋ライブデモンストラーションコース(招待講演) ロワジールホテル豊橋(愛知県豊橋市) 2017年5月26日

大塚文之：What can we learn from DCA? -A pathological perspective-. Complex Cardiovascular Therapeutics 2016 (CCT2016)(招待講演) 神戸国際展示場(神戸市中央区) 2016年10月20日

大塚文之：Application and limitation of PCI to calcified lesions: Pathology. Complex Cardiovascular Therapeutics 2016 (CCT2016)(招待講演) 神戸国際展示場(神戸市中央区) 2016年10月20日

大塚文之：OCT・OFDIで何が見えるのか？ -病理との対比から-. 近畿心血管治療ジョイントライブ2016 (KCJL2016)(招待講演) メルパルク京都(京都市下京区) 2016年4月23日

大塚文之：石灰化病変をどう捉えるか？ -病理の視点から再考する- 第24回日本心血管インターベンション治療学会学術集会(CVIT2015)(招待講演) ヒルトン福岡シーホーク(福岡県福岡市) 2015年8月1日

〔図書〕(計0件)

該当なし

〔産業財産権〕

該当なし

〔その他〕

特記事項なし

6. 研究組織

(1)研究分担者：該当者なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名：植田初江、安田聡

ローマ字氏名：Hatsue Ishibashi-Ueda, Satoshi Yasuda

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。