

令和 3 年 5 月 27 日現在

機関番号：17601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08123

研究課題名(和文)急性冠症候群の高リスク患者の抽出、および再発予防を目指した病理組織診断の構築

研究課題名(英文) Establishment of a histopathological diagnostic method for detecting high-risk patients with acute coronary syndrome

研究代表者

西平 賢作 (Nishihira, Kensaku)

宮崎大学・医学部・研究員

研究者番号：60736312

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、急性冠症候群(ACS)の血管内治療中に得られたサンプルの組織所見と冠動脈イメージングを含めた臨床データを比較検討した。その結果、ACS症例の吸引サンプルに多数の陳旧性血栓を認め、その存在が心筋壊死やカテーテル治療への反応性の悪さと相関し、さらには治療後半年時点での死亡と関連していること、動脈硬化巣が破綻して血栓形成・増幅(病状悪化)するための局所の接着因子としては、フィブリンとvWF因子が重要な役割を担っていることを明らかにした。また家族性高コレステロール血症合併ACS患者の責任病変において、酸化LDLコレステロールが富んでいることを病理所見と冠動脈イメージングを用いて報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

急性冠症候群症例の血管内カテーテル治療時に得られる吸引血栓やアテレクトミーの標本を組織学的に評価することで、予後の悪い高リスク群の患者を抽出できる可能性がある。さらにはこれらの標本の組織学的検討から、急性冠症候群患者において、動脈硬化巣が破綻し血栓形成・血管閉塞していく過程には、フィブリンとフォンビルブランド因子が重要な役割を担っていることが明らかとなり、これらを抑制することで病状悪化を抑制できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：We investigated the histopathological finding of materials obtained during percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with acute coronary syndrome (ACS) and evaluated the relationship between the histopathological finding and clinical features. Older thrombus found in aspirated coronary material was associated with impaired myocardial reperfusion and was an independent predictor of poor outcomes in patients with ACS. In the histopathological analysis, fibrin and von Willebrand factor on ruptured sites were major adhesive molecules. Moreover, in the process of this study, we discovered the presence of oxidized low-density lipoprotein at lipid-rich plaque in an ACS patients with heterozygous familial hypercholesterolemia.

研究分野：循環器病学

キーワード：急性冠症候群

## 1. 研究開始当初の背景

本邦では、急速な高齢化や食生活の欧米化により、狭心症・急性冠症候群といった虚血性心疾患が徐々に増加し、平成 20 年度には 80 万人に達している。特に急性冠症候群（急性心筋梗塞・不安定狭心症）は、心臓性突然死につながる高リスクの病態であり、その病態解明と予防・治療法の確立は医学のみならず社会的にも急務の課題となっている。

急性冠症候群の多くは冠動脈硬化巣（プラーク）の破綻に伴う血栓形成によって急激に血管内腔が閉塞・亜閉塞することにより発症する。このため予防には抗血小板薬や抗脂質異常症薬（スタチンなど）が広く投与されているが、その予防効果は一様ではない。この理由として、プラークや血栓の性状およびプラークの血栓形成能に個体差があることに加えて、高血圧・脂質異常症・糖尿病・喫煙などの冠危険因子の重複度合いが血栓形成に強く影響すること、などが挙げられている。

我々は急性冠症候群の病態解明を目標に臨床病理学的なアプローチにより研究を進めてきており、これまでに、

- (1) 急性冠症候群患者のプラーク破綻部位に炎症細胞・酸化ストレス、血小板凝集因子が強く発現し、血栓形成・増大に関与し、病勢を反映すること（引用文献、 ）」
- (2) プラーク破綻部では、血小板のみならず組織因子をトリガーとした凝固系の活性化がみられ、時間とともにその関与の度合いが変化すること（引用文献、 ）」
- (3) 吸引血栓の組織性状が、心筋壊死と関連し、院内死亡の予測因子となり得ること（参考文献）」
- (4) 冠動脈内イメージングの一つである近赤外分光法（NIRS-IVUS）が示す脂質性プラークと病理組織学的所見の関連性（引用文献、 ）」

などを報告してきた。

これらの研究結果から、急性冠症候群発症時の冠動脈血栓およびプラークの組織性状は、病態・病勢を反映しており、発症機序、急性期の臨床像や冠危険因子・治療効果、さらには再発リスクを含めた予後に強く関連していると推察される。

## 2. 研究の目的

本研究は、急性冠症候群発症時の冠動脈血管内治療中に得られた責任病変の血栓やプラークの病理組織標本を用いて、

- (1) プラークや血栓の構成成分と冠危険因子のとの関連
- (2) 服用している薬剤（抗血小板薬・抗脂質異常症薬）との関連
- (3) 冠動脈プラークイメージング（光干渉断層法（OCT）・冠動脈内近赤外分光法（NIRS-IVUS））との対比
- (4) 患者予後との関連

などを解析することにより、急性冠症候群患者の発症機序、予防・治療効果の個体差を明らかにし、個別医療への展開を進めることを目的とする。

## 3. 研究の方法

上記を目標に我々は、下記の手法を用い検討を行った。

- (1) 急性冠症候群患者（不安定狭心症・急性心筋梗塞）から治療過程で採取された冠動脈アテレクトミー標本や吸引血栓標本を用いて病理組織学的評価を行った。併せて、マクロファージなどの炎症細胞や、血小板膜蛋白、凝固因子、およびサイトカインや動脈硬化関連因子などの蛋白の同在を免疫組織化学的手法や画像解析装置で検討した。
- (2) 上記の結果と臨床データや冠動脈造影所見、特に高血圧・糖尿病・脂質異常症を主とした冠危険因子の種類や重複の有無・罹患歴、および薬剤内服状況との関連性を検討した。
- (3) 冠動脈血管内治療の際に行った光干渉断層法（OCT）、冠動脈内近赤外分光法（NIRS-IVUS）など各種冠動脈プラークイメージングと組織性状の対比を行った。
- (4) 患者の追跡調査を行い、これらの冠動脈血栓やプラークの構成成分と患者の予後との関連性も検討した。

## 4. 研究成果

- (1) 冠動脈吸引血栓の組織性状と臨床的予後との関連

吸引血栓の血栓年齢（血栓形成の時間経過）に着目し、その組織性状と臨床所見や予後との対比を行った。305 例の心筋梗塞症例を検討した結果、冠動脈吸引血栓中の 50%以上に比較的時間の経過した陳旧性血栓を認めた。そして、陳旧性血栓の存在が心筋壊死やカテーテル治療への反応性の悪さ・成功率と関連し（図 1）、さらには、発症 6 ヶ月時点での全死亡を予測するマーカーとなり得ることを明らかにした。

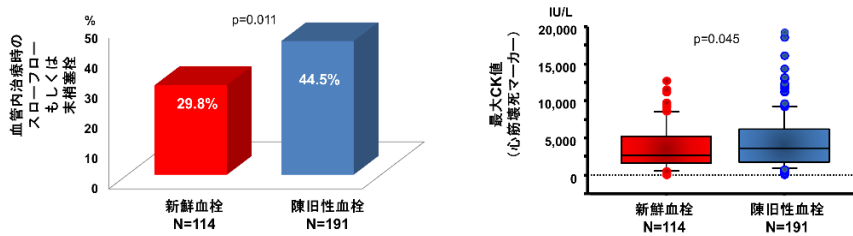


図1 冠動脈血栓における血栓年齢と治療中の冠血流・心筋壊死マーカーとの関連

(2) 破綻したプラーク部位と血栓の境界部分（血栓形成の足場）の病理組織学的検討

73 例の急性心筋梗塞症例の血管内治療時に得られた吸引物の病理組織学的検討を行った。その結果、破綻したプラーク部位や血栓との境界面には、壊死性デブリを 95%、マクロファージを 95%、コレステロール裂隙を 81%と高率に認めた。鉄とビリルビンの沈着は約 20%に認めた。さらには、フィブリンとフォン・ビルブラント因子をプラーク内と血小板凝集部位の足場に一貫して認め（図 2）、血栓増大へのこれら両因子の関与が強く示唆された。

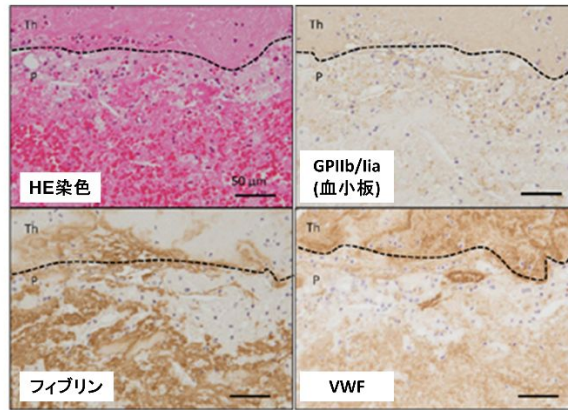


図2 破綻したプラーク部位と血栓の境界部分（血栓形成の足場部位）におけるフィブリンとフォン・ビルブラント因子（VWF）の局在

(3) 家族性高コレステロール血症合併急性冠症候群症例の責任病変での酸化低比重リポ蛋白（酸化 LDL）の存在

我々は、吸引血栓を組織学的に検討する過程で、脳梗塞や虚血性心疾患など心血管イベントのハイリスク群である家族性高コレステロール血症を合併した急性冠症候群症例の責任病変（急性冠症候群の原因となった病変）において、酸化 LDL コレステロールが富んでいること、そして酸化 LDL は主にマクロファージに局在していることを病理組織学的評価および冠動脈内イメージング（近赤外線分光法：NIRS-IVUS）にて確認し、報告した（図 3）。

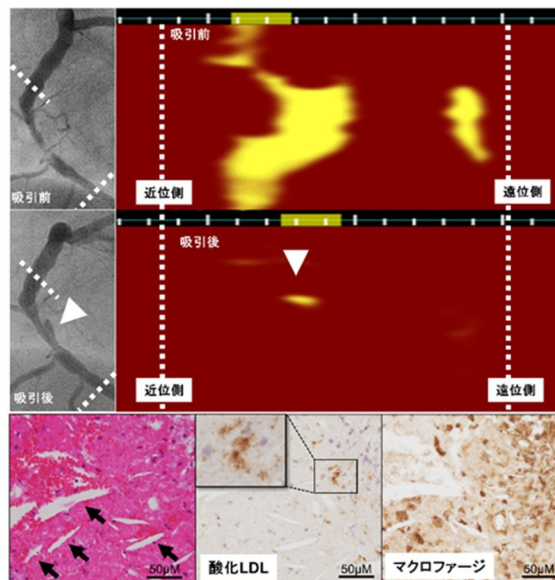


図3 家族性高コレステロール血症を合併した急性冠症候群症例における吸引前後の血管造影・近赤外線分光法（NIRS）画像、および吸引物の組織所見  
黒矢印（コレステロール裂隙）、吸引によりNIRS上黄色信号は減少し、酸化LDLに富んだプラークを採取。

(4) 急性冠症候群症例に対する積極的脂質低下療法の有効性

我々は、急性冠症候群症例のNIRS-IVUSによる冠動脈内の評価の過程で、1か月間のスタチンとエゼチミブ併用による積極的な脂質低下療法が劇的に非責任病変のプラーク成分を安定化（脂質成分が減少）させうることを報告した（図4）。

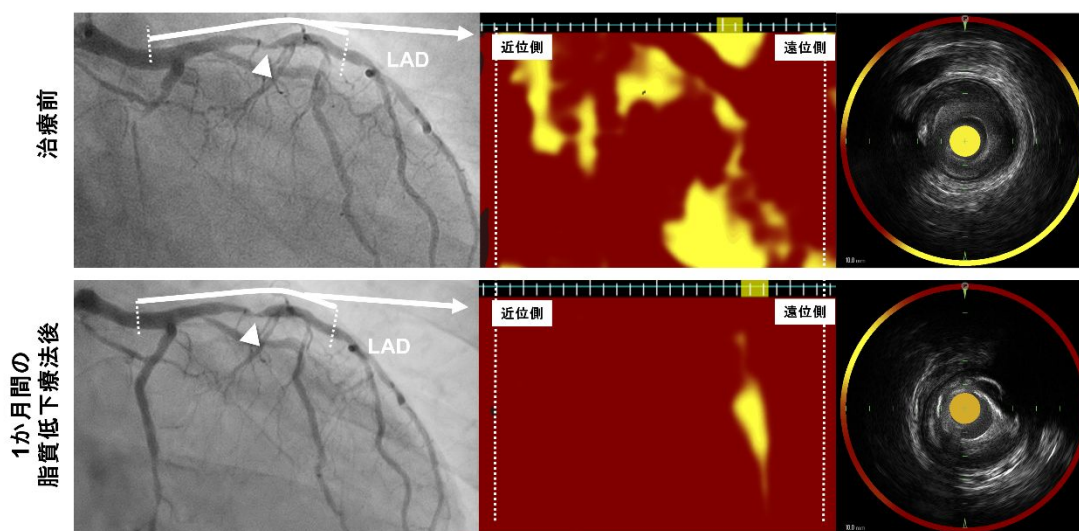


図4 近赤外線分光法(NIRS)画像でみた脂質低下療法の有効性  
1か月間の強化脂質低下療法にて冠動脈内の脂質成分(黄色信号)は減少した。

<引用文献>

- 西平 賢作 他、Thioredoxin in coronary culprit lesions: Possible relationship to oxidative stress and intraplaque hemorrhage. *Atherosclerosis*, 201 巻、2008、360-7
- 西平 賢作 他、Increased expression of interleukin-10 in unstable plaque obtained by directional coronary atherectomy. *Eur Heart J*, 27 巻、2006、1685-89
- 西平 賢作 他、Composition of thrombi in late drug-eluting stent thrombosis versus de novo acute myocardial infarction. *Thromb Res*, 126 巻、2010、254-7
- 山下 篤、西平 賢作 他、Detection of von Willebrand factor and tissue factor in platelets-fibrin rich coronary thrombi in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 97 巻、2006、26-8
- 西平 賢作 他、Organized thrombus in aspirated coronary materials can predict in-hospital mortality of patients with acute myocardial infarction. *Circ J*, 77 巻、2013、1275-80
- 西平 賢作 他、1. In vivo comparison of lipid-rich plaque on near-infrared spectroscopy with histopathological analysis of coronary atherectomy specimens. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 19 巻、2018、116

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Nishihira Kensaku, Yamashita Atsushi, Kataoka Yu, Shibata Yoshisato, Asada Yujiro	4. 巻 20
2. 論文標題 Visualization of oxidized low-density lipoprotein at lipid-rich plaque in a ST-segment elevation myocardial infarction case with heterozygous familial hypercholesterolaemia: insights from near-infrared spectroscopy and histopathological analysis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Heart Journal Cardiovascular Imaging	6. 最初と最後の頁 1316
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ehjci/jez156	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Honda Yasuhiro, Nishihira Kensaku, Kuriyama Nehiro, Yamashita Atsushi, Asada Yujiro, Shibata Yoshisato.	4. 巻 2
2. 論文標題 Visualization of a rapidly progressing lipid-rich plaque causing no-reflow phenomenon during percutaneous coronary intervention.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circulation Reports	6. 最初と最後の頁 71-72
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circrep.CR-19-0107	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Watanabe Yuki, Koyama Shohei, Yamashita Atsushi, Matsuura Yunosuke, Nishihira Kensaku, Kitamura Kazuo, Asada Yujiro	4. 巻 2
2. 論文標題 Indoleamine 2,3-dioxygenase 1 in coronary atherosclerotic plaque enhances tissue factor expression in activated macrophages	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis	6. 最初と最後の頁 726 ~ 735
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rth2.12128	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Yamashita Atsushi, Nishihira Kensaku, Gi Toshihiro, Maekawa Kazunari, Hatakeyama Kinta, Horiuchi Saki, Wada Kei, Shibata Yoshisato, Asada Yujiro	4. 巻 121
2. 論文標題 Pathological features of ruptured coronary plaque and thrombus interfaces: fibrin and von Willebrand factor as platelet scaffolds on rupture sites	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Thrombosis and Haemostasis	6. 最初と最後の頁 234 ~ 241
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0040-1716539	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nishihira Kensaku, Kuriyama Nehiro, Shibata Yoshisato	4. 巻 5
2. 論文標題 Impact of 1 month of intensive lipid-lowering therapy on plaque composition evaluated using near-infrared spectroscopy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Heart Journal - Case Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ehjcr/ytaa569	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Kitahara S, Kataoka Y, Miura H, Honda S, Fujino M, Hosoda H, Nakao K, Yoneda S, Otsuka F, Kanaya T, Nishihira K, Asami Y, Noguchi T, Yasuda S
2. 発表標題 The limitation of computed tomographic coronary angiography imaging to identify coronary lipid-rich atheroma in vivo: insights from computed tomographic coronary angiography and near-infrared spectroscopy analysis
3. 学会等名 AHA2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kensaku Nishihira, Yoshisato Shibata, Atsushi Yamashita, Nehiro Kuriyama, Yujiro Asada
2. 発表標題 Relationship between thrombus age in aspirated coronary material and mid-term major adverse cardiovascular events in patients with acute myocardial infarction
3. 学会等名 XVIII International Symposium on Atherosclerosis (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	植田 初江  (Hatsue Ueda)  (40522983)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・部長    (84404)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------