

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5 月 2 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590388

研究課題名（和文）心筋梗塞の危険因子となる心筋架橋の特定と冠状動脈責任病変の病理組織学的解析

研究課題名（英文）Histopathologic analyses of myocardial bridge and coronary lesion predisposing to myocardial infarction.

研究代表者

石川 由起雄（ISHIKAWA YUKIO）

東邦大学・医学部・准教授

研究者番号：30276894

研究成果の概要（和文）：左冠状動脈前下行枝の支配域に心筋梗塞を有する剖検心を病理組織学的に検討した。同動脈の心筋架橋は45%に認められ、その厚さ・長さは非梗塞症例に比較して有意に大きく、内膜の不安定プラークは架橋の近位2-5cmの位置に集中して観察された。心筋架橋は冠状動脈圧迫による血行力学的変貌を介して、より近位の特定部位に梗塞の原因病変を生じさせ、心筋梗塞の解剖学的危険因子となっていた。

研究成果の概要（英文）：The significance of myocardial bridge on myocardial infarction was investigated by histopathology using autopsied hearts having myocardial bridge. The myocardial bridge was detected in 45 % cases in the left anterior descending coronary artery within 150 hearts. The thickness and length of myocardial bridge were significantly larger in the hearts with infarction than those in the hearts without infarction. Unstable plaque-related lesions were mainly located in the intima 2-5cm far from the ostium of myocardial bridge. The myocardial bridge has a role as an anatomical risk factor for an occurrence of myocardial infarction via hemodynamic alteration in the segment proximal to the myocardial bridge.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・人体病理学

キーワード：心筋架橋、心筋梗塞、粥状動脈硬化症、血行力学、危険因子

1. 研究開始当初の背景

心筋架橋は、心外膜下脂肪組織を走行する冠状動脈の一部を、心筋組織が被覆する解剖学的亜型である。殊に、左冠状動脈前下行枝（LAD）に観察され、日本人の約45%に見出される。心筋架橋は心収縮時にLAD圧迫によ

る内腔血液逆流を起こし、心弛緩時には架橋下動脈の内腔拡張不全及び遠位方向への血流加速が生じ、LAD内膜に与える血流の血行力学的変貌が発生する。したがって、心筋架橋下LAD内膜には高ずり応力の負荷により、粥状動脈硬化症の発生・進展が抑制されるが、

一方、架橋の近位部では高度の動脈硬化性病変が発生する。これは心筋架橋より近位では、低ずり応力の影響を受けている内皮細胞の透過性が亢進し、脂質の内皮下浸入が生じ、粥腫の形成が進展した結果である。

この心筋架橋の存在による LAD 内腔血流のずり応力変化は、心筋架橋自体の解剖学的特性に左右されている。すなわち、心筋架橋の厚さ・長さは、心筋架橋近位部の動脈硬化度と架橋下の動脈硬化度の差を規定しており、さらに梗塞心の中筋架橋の厚さ・長さは非梗塞心のそれに比して、有意に大きい傾向があった。しかし、このような解剖学的特性が梗塞発生とどのように関わっているか、近位部の内膜病変の位置や病変種に如何に関わっているかは、未だ不明である。

2. 研究の目的

上記の背景をふまえて、以下の点を解明することを目的とした。

- (1) LAD 領域の心筋梗塞発症に関与する心筋架橋の解剖学的特性を同定する。
- (2) 心筋架橋の近位部内膜病変について、発生位置の特色、病変種の特徴を検討し、心筋架橋の存在による病変形成への影響を明らかにする。
- (3) 心筋架橋の近位部における内膜病変のうち、不安定プラークの発生頻度、架橋のない剖検心との比較、好発部位の同定を検討する。

3. 研究の方法

研究目的遂行のための材料及び方法をまとめる。

(1) 材料

LAD 支配域に心筋梗塞を有する剖検心を 150 例蒐集。LAD を脂肪組織及び心筋組織とともに、全長を採取し、大動脈入口から心尖部末梢まで 5mm 間隔で切り出す。各組織を HE 及び EVG 染色し、心筋架橋の有無を鏡検にて判定する。

(2) 方法

心筋架橋の有無により、2 群に分けて検討する。架橋を有する場合には、心筋架橋の厚さ、長さ、LAD 内における開始位置を測定する。全長の LAD について、EVG 染色切片を画像としてコンピューターに取り込み、内膜面積と中膜面積を計測し(Visual Measure 32, Sendai, Japan)、その比を動脈硬化度と定義した。架橋近位部の内膜病変を観察し、各切片における最も進行した病変を判定した。この内膜病変判定には、抗 α -SMA 抗体、抗マクロファージ抗体、抗 apoB 抗体による免疫染色し、細胞の同定及び脂質沈着を確認した。また、内膜病変の判定は、AHA の進行度分類にしたがって行う。すなわち、initial lesion, fatty streak, preatheroma, atheroma, complicated lesion に分類し、さらに

atheroma 以上の進行病変については、いわゆる不安定プラークの判定を行い、石灰化優位の隆起性病変、肩部の泡沫細胞集積巣、病変内出血、病変亀裂(破裂)、血栓付着の有無を観察した。

対照として、心筋梗塞がなく心筋架橋のある年齢・性の一致した 100 例を過去の剖検症例から選び、同様の検討を行う。

これら観察結果を基に統計学的検討を行う。

4. 研究成果

(1) 心筋架橋の解剖学的特性

150 例の梗塞例のうち、LAD に心筋架橋のあった症例は、67 例であった。平均の厚さは、 0.81 ± 0.44 mm、平均の長さは、 19.0 ± 12.9 mm、平均の開始位置は、 4.8 ± 1.1 cm であった。また、厚さ X 長さの値(MMV)は、16.1(最大値 67.5、最小値 0.8、中央値 11.3)であった。心筋梗塞のない対照症例 100 例との比較では、厚さと長さは有意に梗塞例で大きく、MMV に関しても、有意に大きかった。すなわち、梗塞例の心筋架橋は、心筋量が有意に大きいと言える。しかし、開始位置に関しては、対照例 100 例と比較して、有意な差異を認めなかった。

(2) LAD 全長の動脈硬化度と内膜病変

梗塞群のうち、心筋架橋のあった 67 例にはステントあるいはバイパス術を施行した症例が、21 例あった。また、心筋架橋のない 83 例のうち、同様の症例は 30 例含まれていた。これらは内膜病変の観察ができないので、これらを除いた架橋群 46 例、架橋のない 53 例について、全長の内膜病変程度を検討した。

動脈硬化度は、梗塞例における架橋の有無で比較した。架橋の無い群では、入口から 2.5 cm まで硬化度が増加し、その後徐々に減少する傾向を示した。一方、架橋群では、入口から 2.0 cm まで増加し、その後は急激に減少した。また、入口から 1.5 cm の動脈硬化度は、架橋群で有意に高かった。架橋群の主に架橋のある部位では、架橋の無い群よりも動脈硬化度は低かった。

心筋架橋のあった群は、主に架橋の存在する部位で、内膜病変程度が低く、梗塞症例であっても架橋下内膜の病変進展は抑制されていた。また、主に架橋のあった 3.0-7.0cm の間では、架橋の無い群よりも有意に病変程度は低かった。心筋梗塞がなく架橋のあった対照 100 例と梗塞があり架橋のあった 46 例との比較では、入口から 9.0cm まで、梗塞群の方が、病変程度が大きかった。

(3) 不安定プラーク関連病変の発生頻度

梗塞のあった両群における同病変の発生頻度を急性心筋梗塞例及び陳旧性梗塞例に分けて比較検討した。

急性心筋梗塞は、架橋の無い群 19 例、架橋のあった群 13 例について、4.5 cm までの

近位部で比較検討した。石灰化病変は架橋の無い群で、有意に頻度が高く、内膜病変亀裂は、架橋のある群で有意に多かった。しかし、泡沫細胞集簇巣や内膜病変内出血は両群間で有意差を認めず、また血栓付着の頻度も差異を認めなかった。石灰化病変の有意差は、架橋の無い群の平均年齢が高いことの起因する可能性が示された。病変亀裂の差異は、架橋のある群では、近位部の血行力学的負荷の差による可能性がある。

陳旧性梗塞は、架橋の無い群 31 例、架橋群 28 例について、同様に比較検討した。5 種の病変の頻度は架橋の有無によって差異を認めなかった。陳旧性梗塞では、梗塞発生後の内膜変化が加わっているために、有意差が無くなったと考えられる。しかし、隆起性病変の肩部の泡沫細胞集簇巣の頻度は、架橋群に多かった。

(4) 不安定プラーク関連病変の分布

5 種の病変の有無について、入口から 4.5 cm までの近位部での発生頻度を、架橋の有無による比較を行った。

石灰化病変は、架橋群ではより近位に分布しており、泡沫細胞集簇巣も、架橋群の方がより近位に分布する傾向を示した。いずれも統計学的に有意差を認めた ($P < 0.05$)。病変内出血は架橋群の方が、より近位に位置していたが統計学的差異を認めなかった。病変亀裂も架橋群では、有意に近位部に分布していたが、血栓付着位置は架橋の有無による相違を認めなかった。また、最も病変頻度の高い位置は、いずれの群も架橋群の方が近位に位置していた。

これらの病変位置は、架橋の存在により、近位部に移動していたと言える。

(5) 不安定プラーク関連病変と心筋架橋との関連

上記の結果から、さらに心筋架橋の近位におけるこれら病変位置を検討した。梗塞のある架橋群について、架橋の開始位置からみた病変位置を 5 mm 間隔で検索すると、最も頻度の高い位置は、石灰化病変は架橋から 2.5 cm、泡沫細胞集簇巣は 5.0 cm、病変内出血は 4.0 cm、病変亀裂は 3.5 cm、血栓付着は 2.0 cm であった。すなわち、いずれの病変も心筋架橋の開始位置から 2.0 cm 以上離れた近位部に多く発生していた。

(6) 考察

心筋架橋による LAD 近位部の内膜病変の質的变化及び分布変化について、心筋梗塞症例を対象に検討した。

梗塞群の心筋架橋は、非梗塞群に比較して、有意に厚く長く、架橋を形成する心筋量は梗塞発生に関与していた。これは架橋の心筋量が大きい場合、心収縮期の LAD 圧迫力が大きく、動脈内腔の血液逆流も多くなり、LAD 近位部の血行力学的変化が大きくなったため

と思われる。血液逆流は、近位部の LAD 内腔の血圧上昇に寄与し、特定部位に内膜病変の発生を促している可能性があり、その病変が心筋梗塞の発症に直接的に寄与していると考えられる。

そこで LAD 内膜病変の質的検討を行った。すなわち心筋梗塞の責任病変としての血栓を生じやすい病変、言い換えれば不安定プラークの発生頻度及び生じやすい部位について、心筋架橋の影響があるか否かを検討した。急性心筋梗塞群では、心筋架橋のある群で石灰化病変の発生頻度は低く、病変の亀裂の頻度は高かった。一般に、石灰化病変は加齢により増加するが、今回の架橋群の平均年齢は低く、架橋の無い群ではより石灰化病変が増加したものと考えられた。しかし、内膜病変の亀裂は、血流の影響を受けて生じることが知られており、心筋架橋による近位部内腔血流の血行力学的変化が亀裂の生じやすさに関与した可能性がある。一方、陳旧性心筋梗塞ではこれら内膜病変の頻度に有意な差異を認めなかったが、これは梗塞発生後の内膜病変の改築が進行したためと考えられる。

内膜病変の発生部位の検討では、架橋の無い群に比較して、より近位側に生じる傾向を認めた。事実、心筋架橋の開始位置を起点とした 5 mm 間隔の病変発生頻度をみると、架橋より 2.0 cm 以上離れた近位部に好発する傾向が認められた。この結果は、心筋架橋による血液逆流に起因する内膜障害部位が、架橋位置より 2.0 cm 以上近位に生じている可能性を示唆している。

以上の研究結果は、心筋架橋の存在が心筋梗塞の責任病変の位置を規定しており、二次的に梗塞発生に関与していたことを示している。これまでの報告では、架橋の厚さ・長さが大きい場合には、粥状動脈硬化症の発生をみない若年者においても、虚血性心疾患の原因になり得るとされてきたが、これとは別に、硬化性病変の生じる年齢に達しても、近位部の硬化性病変の発生位置に直接関わることで、梗塞の責任病変形成に寄与していることが判明した。しかしながら、梗塞発生に関与する架橋の解剖学的特性の同定には至らず、さらなる症例蒐集による検討が、要求される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 4 件)

① Ishikawa Y, Akasaka Y, Akishima-Fukasawa Y, Iuchi A, et al.

Histopathologic profiles of coronary atherosclerosis by myocardial bridge underlying myocardial infarction.

Atherosclerosis (印刷中) [査読あり]

② Nakanishi R, Rajani R, Ishikawa Y, Ishii T, Berman DS.

Myocardial bridging on coronary CTA: an innocent bystander or a culprit in myocardial infarction?
J Cardiovasc Comp tomogr, 6;3-13, 2012.
PMID: 22264630 [査読有り]

③ Ishikawa Y, Kawawa Y, Kohda E, Shimada K, Ishii T.
Significance of anatomical properties of a myocardial bridge in coronary heart disease.
Circ J, 75:1559-1566, 2011.
DOI. org/10.1253/circj.CJ-10-1278 [査読有り]

④ Takamura K, Fujimoto S, Nanjo S, Nakanishi R, Hisatake S, Namiki A, Ishikawa Y, Ishii T, Yamazaki J.
Anatomical characteristics of myocardial bridge in patients with myocardial infarction by multi-detector computed tomography. Circ Y, 75:642-648, 2011.
DOI.org/10.1253/circj.CJ-10-0679 [査読有り]

[学会発表] (計6件)

- ① 井内亜美、石川由起雄、赤坂喜清、深澤由里、下川伶子、木下利雄、小竹遥香、石井壽晴：左冠状動脈前下行枝の内膜病変に与える心筋架橋被覆部の解剖学的環境の影響。第101回日本病理学会総会、2012、4、27。東京(新宿、京王プラザホテル)。
- ② 石川由起雄：教育講演「心筋架橋による心筋梗塞の発生」。第139回東邦医学会定例会、2012、2、10。東京(東邦大学)。
- ③ 石川由起雄、赤坂喜清、鈴木高祐、藤原美恵子、向井清、新野史、田中道雄、森永正二郎、小沼純子、下川伶子、緒方謙太郎、川原穰、杉浦仁、品川俊人、滝本寿朗、飯田(柳田)真岐、澁谷和俊、高橋啓、宇月美和、深澤(秋嶋)由里、石井壽晴：心筋梗塞発生の基盤となる心筋架橋が左冠状動脈前下行枝の内膜病変進展に及ぼす意義。第100回日本病理学会総会、2011、4、30。横浜(みなとみらい、パシフィコ横浜)。
- ④ 石川由起雄：心筋梗塞発症の原因となる心筋架橋の解剖学的特性の特定と冠状動脈内膜病変の解析。第64回東邦医学会総会、2010、11、12。東京(東邦大学)。
- ⑤ 石川由起雄、石井壽晴：心筋梗塞の解剖学的危険因子としての心筋架橋の解剖学的特性。第50回日本脈管学会総会、2009、10、30。東京(新宿、ハイアットリージェンシー東京)。
- ⑥ 石川由起雄、赤坂喜清、鈴木高祐、藤原美恵子、小川高史、山崎一人、新野史、

田中道雄、緒方謙太郎、森永正二郎、川原穰、杉浦仁、滝本寿郎、小松明男、品川俊人、瀧和博、佐藤英章、山田和昭、柳田一飯田真岐、下川伶子、石井壽晴：心筋梗塞の新たな危険因子としての心筋架橋の解剖学的特性。第98回日本病理学会総会、2009、5、1。京都(京都宝ヶ池国際会館)。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石川由起雄 (ISHIKAWA YUKIO)
東邦大学・医学部・准教授
研究者番号：30276894

(2) 研究分担者

赤坂喜清 (AKASAKA YOSHIKIYO)
東邦大学・医学部・准教授
研究者番号：60202511

(3) 連携研究者

なし