

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 17 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590432

研究課題名(和文) 心筋架橋の解剖学的特性によるずり応力変化を介した粥状硬化と心筋梗塞発生機構

研究課題名(英文) Histopathologic significance of myocardial bridge on the occurrence of myocardial infarction using the perfused autopsied heart.

研究代表者

石川 由起雄 (ISHIKAWA, Yukio)

東邦大学・医学部・客員講師

研究者番号：30276894

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：心筋架橋(MB)は、冠状動脈の一部を被覆する心筋組織であり、左冠状動脈前下行枝(LAD)に多く生じる先天的亜型である。MBはLAD内血流動態を変化させ、その近位部に高度な内膜病変を惹起し、心筋梗塞の原因となることがある。本研究では、MBによるLAD狭窄率に与える影響を灌流固定した剖検心を用いて検討した。LADの狭窄率は従来の組織学的動脈硬化度に並行しており、MBの存在はその近位2.5cmの位置に高度な狭窄を起こさせ、心筋梗塞の原因となり得ることが実証された。

研究成果の概要(英文)：Myocardial bridge (MB) is an anatomical variant covering a part of the coronary artery. The existence of MB contributes a progression of atherosclerosis in the segment proximal to an MB, and this atherosclerotic evolution in cases with myocardial infarction was aggregated at 2.0 cm from the MB entrance. In this study, using perfused autopsy hearts, the association of the existence of MB with arterial stenosis proximal to an MB was investigated by statistical analyses. The arterial segment proximal to an MB demonstrated larger stenosis than that in the MB segment, and the largest stenosis was aggregated at 2.5 cm proximal to the MB entrance.

In non-infarcted heart, the presence of MB may enhance the atherosclerosis evolution at the decisive site (2.5 cm) proximal to MB entrance. It's considered that the presence of MB in the running course of the LAD contributes a strong stenosis in the LAD segment proximal to MB entrance, leading further to myocardial infarction.

研究分野：医学

キーワード：粥状動脈硬化症 冠状動脈 心筋架橋 内腔狭窄 灌流固定 剖検

1. 研究開始当初の背景

心筋架橋(myocardial bridge; MB)は、冠状動脈の走行途中の一部を被覆する心筋組織であり、主に左冠状動脈前下行枝(LAD)に観察される。日本人の約50%前後に検出される解剖学的亜型である。われわれは、これまでMBのLAD内膜病変に与える影響を、病理解剖例を用いて検討してきたが、MB直下のLAD内膜には粥状動脈硬化症の進展が抑制され、MB近位の内膜には硬化性病変の進展を認めた。この内膜病変の進展の差異は、LAD内血流の血行力学的変貌、すなわち心筋力の変化により生じることを明らかにしてきた。MBは心収縮期にLADを圧迫し、動脈内腔の血液を大動脈側へ逆流させ、MB近位部ではLADの拡張・内圧上昇を起こし、複雑な血流(乱流)により内皮細胞障害を招くために、全体的には低心筋力の影響を与える結果、脂質の内皮下浸入を容易にし、内膜硬化性病変の進展が起こると考えられる。さらに、左室前壁に発生した心筋梗塞症例の解析では、MBを有する場合には、MBの入口から近位2cmの部位に高度な病変が集中し、それが心筋梗塞発症に直結したと考えられ、その場合のMBは非梗塞例のMBに比較して、厚く長い心筋量の多いMBであった。

これら研究結果から、MBの存在は、LAD内血流の血行動態を変化させ、内膜の粥状動脈硬化症の分布に直接的に影響を与えていると思われた。また、MBの有する心筋量は、LAD圧迫力に影響し、心筋量が多い場合には、MB近位の一定部位に高度な内膜病変が生じ、心筋梗塞の原因になり得ると考えられた。しかし、これら解析データは、病理解剖例を用いた組織学的研究結果であり、採取したLAD組織は血流の無い状態でホルマリン固定して、その断面を観察したものであり、種々の変形した動脈も含まれていた。

2. 研究の目的

臨床的な冠状動脈内膜病変の評価は、冠状動脈造影による狭窄度により行われ、内膜病変の脂質沈着や石灰化の有無などの病変自体の質的評価は、動脈内エコー検査などによる観察が試みられているものの、迅速な検査としては汎用されていない。そこで、病理解剖例の冠状動脈においても、生前の冠状動脈圧で灌流固定を行い、動脈を十分に拡張させた状態で観察して、臨床的狭窄度と同等の評価を得られよう標本作製を試みた。すなわち、MBの狭窄度に与える影響を病理組織学的検討することにより、臨床的なMBの意義の解明を試みることにした。

3. 研究の方法

病理解剖により摘出した心臓に対し、左右冠状動脈入口にカテーテルを固定し、平均120cmの高さに固定した中性緩衝ホルマリンを滴下し、十分に固定した。この高さは85mmHgに相当し、ヒトの平均的な冠状動脈圧である。

固定後、LADの全長を心筋組織や外膜下脂肪組織を付着したまま採取し、大動脈の入口から5mm間隔に切り出し、パラフィン包埋した。1例につき、20-30個のブロックが作製された。

パラフィンブロックから薄切切片を得、HE染色およびEVG染色を施し、鏡検するとともに、EVG染色標本については画像解析に用いた。画像解析では、LADの横断面において、内腔面積、内弾性板より内腔側面積、内膜面積、中膜面積を計測。内腔面積を内弾性板の内腔側面積で割った比率を、100から除した比率を狭窄率、内膜面積を中膜面積で割った比率を動脈硬化度とした。

MBを有する症例の場合は、MBの開始位置(大動脈入口からの距離)、MBの長さ、MBの厚さ(鏡検にて最も厚い部位を計測)を測定した。

上記の組織学的解析を、病理解剖例に対し施行したが、合計150例について施行できた。その内訳は、MBあり93例、MBなし57例である。これら症例は、剖検時に年齢、性別、高血圧の有無、高脂血症の有無、糖尿病の有無について担当医より聴取した。また、心重量を灌流前に計測した。

これらデータを利用して、MBのLAD狭窄度に与える影響を検討するために、種々の統計学的解析を行った。

4. 研究成果

(1) 症例の背景

MBあり群は平均年齢 71.4 ± 11.6 歳、MBなし群のそれは 71.4 ± 13.4 ($P=0.991$)でした。両群の男女比にも有意差を認めず($P=0.850$)、高血圧および高脂血症の既往歴にも差異を認めない。糖尿病の既往に関しては、MBあり群にやや多かったものの、統計学的差異はみられなかった($P=0.081$)。心重量は、MBあり群の方が大きく、 $399 \pm 118\text{g}$ ($P=0.02$)であった(MBなし群; $355 \pm 103\text{g}$)。MBあり群のMBの解剖学的特性に関しては、開始位置 $5.16 \pm 1.29\text{cm}$ 、MBの長さ $1.99 \pm 1.08\text{cm}$ 、MBの厚さ $1217 \pm 1058 \mu\text{m}$ であった。

(2) MBの解剖学的特性

MBの開始位置が、より近位である場合には、MBは長く厚いものが多かった。また、MBが長いものは、厚さも大きい傾向が認められた。MBの長さとの相関係数は、 $r=0.454$ であった。

(3) LAD5mm間隔における動脈硬化度と狭窄度

各切片の動脈硬化度は、内膜病変の程度評価であり、狭窄度は内腔の広さに与える病変の影響度を表す指標である。この両者の相関関係を統計学的に検討したところ、有意な相関を示した(Pearson correlation test; $r=0.792$)。

(4) LAD全長における動脈硬化度と狭窄度の変遷

左冠状動脈の大動脈分岐部を起点(0.0cm)として、心尖部までのLAD全長における動脈

硬化度を、MBあり群とMBなし群を比較した。両群ともに3.0cmまでは動脈硬化度が増加するが、それ以降の末梢では低下傾向を示していた。しかし、MBあり群の動脈硬化度は、主にMBの存在する4.5-8.5cmにおいて、MBなし群のそれよりも低く、殊に4.5-7.5cmの範囲では有意差を認めた。また、狭窄度においても同様に比較検討したところ、入口から1.0cmまでは狭窄度が増加し、3.5cmまではほぼ横ばい傾向を示し、4.0cm以降は低下する傾向を認めた。MBあり群では、主にMBの存在する範囲で、MBなし群よりも低い値を示し、5.0-7.0cmにおいて統計学的有意差を認めた。

(5)MBあり群の動脈硬化度と狭窄度

MBを有する症例(n=93)におけるLADの動脈硬化度を、MB開始位置より近位、MB直下、MBの遠位部の3群に分けて比較したところ、MB直下およびMB遠位の動脈硬化度は、MB近位のそれより優位に低かった。また、狭窄度についても同様の比較を行ったところ、同様の結果を得た。

(6)危険因子の内膜病変に与える影響

MBなし群では、危険因子のある症例群の方が、動脈硬化度がやや高い傾向をみたが、統計学的有意差はなかった。狭窄度については危険因子の有無にて、差異がなかった。

MBあり群では、MB近位部の動脈硬化度および狭窄度の両者とも、危険因子のある場合には有意に高かった。しかし、MBのある部位から末梢部では、危険因子の存在は動脈硬化度も狭窄度にも影響していなかった。

(7)MB近位部の狭窄度に与える危険因子の影響

MBあり群(n=93)のLAD内腔狭窄度について、MBの開始位置を起点として、血流とは逆に大動脈側に向かって5mm間隔で平均値を算出。危険因子のある群と無い群を比較検討した。MB開始位置から近位部では、危険因子のある群では無い群に比較して、有意に高度な狭窄を示したが、特に1.5-3.5cmにおいて高い狭窄を認めた。

これに対し、MB開始位置より末梢側では、危険因子の有無による狭窄度の差異はなかった。

(8)最強内腔狭窄度50%以上の症例の解析

各LAD全長の5mm間隔切片において、最も狭窄度の高い部位が50%以上であった症例について種々の解析を行った。

MBなし群(n=38)では、大動脈分岐部から6.0cmまでに最強狭窄部が散在していたが、MBあり群(n=67)では大動脈起始部から3.0cmの位置に最強狭窄部位が集中していた。また、MBあり群では、ほとんどの症例で4.0cm以内の近位部に狭窄の強い部位が偏って認められた。このことから、MBの開始位置から、血流とは逆方向に5mm間隔で最強狭窄位置を検討したところ、2.5cmの位置に最強狭窄部が最も多く、次いで2.0cmの位置であった。すなわち、MBがある場合には、MBの2.0-2.5cm

近位に高度な病変が形成され、狭窄が高度になっていた。

(9)高度な狭窄性変化に影響を与える危険因子の多変量解析

最も高い狭窄度が50%以上の症例(n=105)について、MB、高血圧、高脂血症、糖尿病、年齢、性別の6因子を対象とした多変量解析を施行した。年齢 P=0.0050、糖尿病 P=0.0829、性別 P=0.2951 などの結果を得たが、独立した危険因子は年齢因子だけであった。

最強狭窄度が75%以上の症例について、同様の解析を行ったところ、6因子のうち独立した危険因子は糖尿病(P=0.0019)だけであった。いずれの解析においても、MBの有無は近位部の高度な病変形成における危険因子とはならなかった。

考察

これまでLADの内膜硬化性病変の進展に与えるMBの影響は、剖検例の解析や臨床的な冠動脈造影・動脈内超音波などで行われてきた。剖検例の解析では、LADの内膜病変の程度解析や動脈硬化度を指標とした病理組織学的検討が行われ、MB直下では粥状動脈硬化症の発生・進展が抑制され、その近位部には高度な病変が形成されることが観察されてきた。しかし、通常ホルマリン固定では、LAD内腔の形状に歪みが生じ、生体内における狭窄度の計測はできなかった。今回の研究では、MBの内膜病変に与える影響を、より臨床的解析に近づけるために冠動脈圧で灌流固定したLAD組織を用いて、動脈硬化度とともに狭窄度に与えるMBの役割を解析することとした。

150例の蒐集心のうち、93例(62%)にMBを認めた。検出方法はこれまでの非灌流固定例と同様であるが、高率の検出率であった。過去の諸外国の剖検例におけるMB検出率もかなりばらつきがあったが、今回の結果は日本人のMB頻度が増加したのではなく、対象が変わるとMB検出率も変わり得るものと考えられた。心重量は、MBあり群の方が有意に重かったが、これはMBの存在によりLAD支配域である左室前壁の心筋線維化が増加し、左心肥大傾向となったためかもしれない。しかし、今回の検索では病理組織学的な心筋線維化の程度範囲は行っておらず、正確な原因は不明である。

今回のMBの解剖学的特性に関する検討結果では、これまでの研究結果とほぼ同様であった。すなわち、MBの厚く長いものは開始位置がより近位であり、厚さと長さは有意に相関していた。これらの関係は、冠動脈の灌流固定の有無の影響を受けていないと思われた。

これまでMBのLAD内膜病変に与える影響を検討するにあたり、内膜全体の評価を行うために動脈硬化度(内膜面積/中膜面積の比率)を指標としてきた。しかし、臨床的には

冠状動脈の狭窄度が治療指針となっており、より臨床的データに近づけるために、内腔狭窄度を評価した。狭窄度の計測には、動脈の形状が生前のそれに一致していることが理想的であるが、剖検後の解析としては灌流固定標本を用いることが最善策と考えられる。冠状動脈の灌流固定は、心臓の大小はあるが、約 85mmHg で行い、これにより LAD 内腔の形状は、より円形に保たれた。MB の有無に関わらず、5mm 間隔で切り出した LAD の EVG 切片の画像解析では、動脈硬化度と狭窄度とは強い相関 ($r=0.792$) を示しており、これまでの非灌流固定標本の観察結果は、ほぼ狭窄度の解析に近似したデータといえた。

これを基に、MB による LAD 全長の狭窄度に与える影響を統計学的に検討したところ、MB 直下の狭窄度は、MB の近位部より有意に低下し、動脈硬化度の検討で得られた結果に、ほぼ一致していた。MB 直下の LAD は、一般に発育が悪く、内径が小さい傾向にあるが、それでも内膜病変の進展が抑制されているために狭窄度は小さく、近位部のそれより内腔は保たれていると思われる。

今回の蒐集例では、粥状動脈硬化症の危険因子の有無について、生前の既往歴から記録してきた。すなわち、高血圧、高脂血症、糖尿病の 3 疾患を危険因子として、危険因子の有無による LAD 全長における狭窄度を検討した。MB なし群 ($n=57$) では、LAD 全長の動脈硬化度および狭窄度に危険因子の有無が影響していなかったが、MB あり群 ($n=93$) では MB 近位部の動脈硬化度および狭窄度において、危険因子のある群で有意に高度となっていた。症例数が少ないとはいえ、MB の有無によって危険因子の影響の仕方が異なる可能性が示唆された。MB の存在は、心収縮期に LAD 内血流を逆流させ、MB 近位部において内圧の上昇、内腔拡張、局所的な内皮細胞の障害をもたらすと考えられているが、危険因子、特に高血圧症があると MB 近位部の内圧上昇に与える MB 心筋の収縮が、より強く内圧上昇を起こさせると考えられる。

これまでの心筋梗塞症例の解析では、MB を構成する心筋量が多く、そのために MB 近位の内膜病変が高度になり、さらに一定部位に病変を集中させると考えられた。今回の非梗塞症例では、内膜病変の程度が梗塞例よりも軽度のものが多いが、最強内腔狭窄度が 50%以上だった群では、MB 入口から 2.0-2.5cm の部位に高度狭窄病変が集中していた。この傾向は、梗塞症例とほぼ同等の結果であった。本研究で蒐集された症例の MB の厚さは平均 1217 μm であり、長さは平均 1.99mm であったが、この値は以前の梗塞症例の平均値よりも大きな値を示している。灌流固定による間質浮腫などの影響があったかもしれないが、MB を構成する心筋量としては大きな値であり、心収縮時の LAD 内血流の逆流も高度であった可能性がある。このような場合には、MB 近位の一定部位に (開始位置からの一定距離の部

位)、内膜障害の強く生じる部位が生じ、内膜病変が同部位に集中して発生・進展すると考えられる。

さて、冠状動脈の粥状動脈硬化症の進展には、上記の危険因子の他に、年齢・性が大きく関与していると報告されてきた。本研究では、高度な内腔狭窄を生じた症例群において、MB の有無を含めて、年齢、性別、高血圧、高脂血症、糖尿病の 6 因子のうち、LAD 内腔狭窄度への独立した危険因子を、多変量解析にて検討した。最強内腔狭窄度 50%以上の症例群では、年齢が有意な独立した危険因子となり、一方、最強内腔狭窄度 75%以上の症例群では、糖尿病が独立した危険因子となった。いずれにおいても、MB の存在は危険因子とはならなかった。すなわち、本研究では、MB の存在は近位部の高度な狭窄性病変の発生位置を決定するが、高度な病変形成には有意な関与を示していなかった。しかし、本研究では症例数が少ないため、MB の解剖学的特性による群分けを行うことができなかった。もし、MB の厚さや長さで極端に大きい群と小さい群に分けた場合には、何らかの影響があるかもしれない。

本研究では、灌流固定した LAD 組織を使用して、MB の LAD 内腔狭窄度に与える影響を、統計学的解析を行った。これまで報告してきた動脈硬化度に与える MB の関与とはほぼ同様の結果が得られ、臨床的に冠状動脈硬化症の程度指標として用いられている狭窄度と同義ではないものの、組織学的狭窄度に対する MB の役割が論じられるようになったと思われる。MB の解剖学的特性と、LAD 内膜病変の程度や発生位置との関連については、さらに、より多数例の解析が望まれる。臨床的に検出される MB は、厚さや長さが大きいものが多く、剖検例のように顕微鏡的計測で観察される小さな MB は臨床的意義を有さない。ある程度の厚さ・長さを有する MB の解析が、循環器科にとって有意義な結果をもたらさるうと思われる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 3 件)

Ishii T, Ishikawa Y, Akasaka Y. Myocardial bridge as a structure of "double-edged sword" for the coronary artery. *Ann Vas Dis*, 7:99-108, 2014. 査読有
DOI: 10.3400/avd.ra.14-00037.

Iuchi A, Ishikawa Y, Akasaka Y, et al. Association of variance in anatomical elements of myocardial bridge with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 227:153-158, 2013. 査読有
DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2012.1

1.036.

Ishikawa Y, Akasaka Y, et al.
Histopathologic profiles of coronary atherosclerosis by myocardial bridge underlying myocardial infarction. Atherosclerosis, 226;118-123, 2013.
査読有
DOI :10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.037.

〔学会発表〕(計2件)

深澤由里、石川由起雄、赤坂喜清、他。
圧負荷灌流固定した左冠状動脈前下行枝の内腔狭窄に対する心筋架橋の影響。
第104回日本病理学会総会、名古屋、名古屋国際会議場(2015年4月30日)
石川由起雄、李治平、赤坂喜清、他。両冠状動脈に心筋架橋を有し、両心室に梗塞を生じた1剖検例。
第102回日本病理学会総会、札幌、ロイトン札幌(2013年6月6日)

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・客員講師
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・教授
研究者番号：60202511