

労作性狭心症における冠動脈狭窄度とプラーク形態 および細胞増殖能との関連について DCA 切除組織の病理組織学的検討

佐藤 哲史

広島大学医学部内科学第二講座 (主任: 山木戸道郎教授)

受付 平成 11 年 11 月 8 日

受理 平成 12 年 3 月 23 日

冠動脈粥腫切除術 (Directional coronary atherectomy, DCA) により採取された組織を用い, 労作性狭心症患者の冠動脈の狭窄度とプラークにおける組織形態および細胞増殖能との関連を病理組織学的に比較検討した。対象は, DCA を施行した労作性狭心症患者連続74例74病変のうち, 冠動脈形成術歴のない労作性狭心症患者28例28病変 (新規病変群) と冠動脈形成術後労作性狭心症患者46例46病変 (冠動脈形成術後群) である。臨床病態により安定狭心症 (SAP 群) と不安定狭心症 (UAP 群) に分類しそれぞれ検討した。新規病変群のプラーク形態における検討では, 内膜過形成, 血管新生, 出血, 炎症細胞浸潤等のプラーク変化の頻度は SAP 群に比し UAP 群に高く, また PCNA 陽性細胞は UAP 群に高率に認められた。冠動脈形成術後群における検討では, プラーク形態, プラーク増殖能のいずれも両群間に差は認められなかった。また冠動脈造影上の狭窄度により H 群 (狭窄度 $\geq 70\%$), L 群 ($< 70\%$) に分類しそれぞれ検討した。新規病変群における冠動脈狭窄度とプラーク形態およびプラーク増殖能との検討では, 両群間に差は認められなかった。また, 冠動脈形成術後群における検討でも両群間に差は認められなかった。以上より, 冠動脈造影上の狭窄度からはプラークの不安定化は予測不可能であった。また冠動脈造影上の狭窄度は高度でない場合においても病理組織学的に血管新生, 出血, 炎症細胞浸潤等の組織形態を伴う不安定なプラークが存在する可能性が明らかにされた。

Key words : Effort angina, Coronary angiography, Plaque morphology, Proliferating cell nuclear antigen (PCNA)

虚血性心疾患の多くは, 冠動脈壁に形成された限局性内膜肥厚, プラークを基盤に発生する。近年, プラークの破裂やびらんにより引き続き形成される血栓は急性心筋梗塞, 不安定狭心症, 虚血性突然死などの急性冠症候群 (acute coronary syndrome, ACS) の発症に密接に関与することが明らかにされている^{10,20)}。Moreno ら²³⁻²⁵⁾は, マクロファージや平滑筋細胞が冠動脈プラーク形成, 進展, 破綻に重要な役割を果たしており, 特に ACS にマクロファージが増加していると報告している。Fuster は不安定狭心症と急性心筋梗塞症例の冠動脈造影病変を検討した Ambrose らの論文を集めて, 高度狭窄病変から発症する ACS 症例は少ないと報告した¹¹⁾。しかし, これらの研究はすべて Retrospective study であり, 患者の選択にバイアスが

入っている可能性がある。したがって, 冠動脈造影にてプラークの破裂を予測できるかどうかは一致した見解が得られていない。現在, どのようなプラークが将来破綻し心筋梗塞を起こすかを予測するための試みがなされているが未だ明らかではない。今回, われわれは安定狭心症と不安定狭心症に対し冠動脈粥腫切除術 (Directional coronary atherectomy, DCA) を施行し, 採取された切除組織を病理組織学および免疫組織学的にプラーク形態とプラーク増殖能を評価し, 臨床病態, 冠動脈造影上の狭窄度との関連を検討した。プラーク増殖能は, 細胞増殖のマーカーとして知られている増殖細胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) を用い評価した。

対象と方法

対象

対象は、1993年5月～1995年5月までに土谷総合病院に入院しDCAを施行した労作性狭心症患者連続74例74病変のうち、経皮的冠動脈形成術(percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA), DCA等の冠動脈形成術歴のない労作性狭心症28例28病変(新規病変群)(平均年齢62±11歳, 男性26例, 女性2例)と冠動脈形成術後労作性狭心症46例46病変(冠動脈形成術後群)(平均年齢63±10歳, 男性40例, 女性6例, 平均観察期間201±286日)である。

労作性狭心症を冠動脈造影上の狭窄度と臨床病態により2群に分類しそれぞれ患者背景(性, 年齢, 肥満度(body mass index, BMI), 冠危険因子), 冠動脈造影所見およびプラーク形態, 細胞増殖能について比較検討した。冠動脈造影上の狭窄度による分類では, 定量的冠動脈造影法(quantitative coronary angiography, QCA)(POLYC2 LARC2 DCI, Coronary Quantification Software Package, Philips Medical Systems, The Netherlands)を用いて, 定量的に測定し狭窄度が強いH群(≥70% stenosis)と, 弱いL群(<70% stenosis)に分類した。臨床病態による分類では, 安定狭心症(SAP)群, 不安定狭心症(UAP)群に分類した。UAPは, Braunwaldの分類⁵⁾に従い, Class I B～III Bを対象とした。

方法

1. 免疫組織化学

一次抗体は, 平滑筋細胞を同定するためにHHF35抗体(anti- α -smooth muscle actin, Dako, Corp., Carpinteria, CA, USA), マクロファージを同定するために抗CD68抗体(KP1, Dako), またはHAM56抗体(Dako), リンパ球を同定するために抗CD45抗体(T29/33, Dako), 内皮細胞を同定するために抗CD31抗体(JC/70A, Dako)を使用した。また, 細胞増殖能の指標として抗proliferating cell nuclear antigen(PCNA)抗体(PC10, Dako)を使用した^{27,28)}。凍結切片をPBS/0.1% TritonX-100で5分間洗浄し, その後, 4℃のPBSで5分間, 2回洗浄した。内因性ペルオキシダーゼ活性を阻止するために, 室温で20分間0.3% H₂O₂・メタノール処理を行った後, 1分間70%エタノールに浸した。4℃のPBS/0.1% TritonX-100で, 3回洗浄した後, 非特異的反応を阻止するため, 一次抗体で反応させる前に, 正常馬血清(HHF35抗体, CD68抗体, CD45抗体, PC10抗体を用いる場合), あるいは山羊血清(HAM56抗体を用いる場合)をス

ライドガラスの上に滴下し, 室温で20分間放置した。一次抗体の反応時間は2時間(室温)とした。一次抗体反応後, 処理した切片は, 室温でビオチン化二次抗体と反応させた後, ABC complex 試薬(Avidin: Biotinylated enzyme Complex, Vectstaion® Elite ABC kit)と反応させた。ペルオキシダーゼの発色には3,3'-diaminobenzidine(DAB)を用い顕微鏡下に観察しながら反応させた。切片は, 引き続きメチルグリーンによる核染色を行った。

2. 組織学的及び免疫組織学的検討

プラーク形態として, 線維性硬化病変, 内膜過形成, 粥腫, 血栓, 石灰化, 血管新生, 出血, 炎症細胞浸潤(マクロファージ, リンパ球)の有無を検討した。すなわち膠原線維からなり細胞成分に乏しく見える線維性硬化病変¹⁴⁾, 豊富な結合組織と紡錘形および星形を呈するアクチン陽性細胞の無秩序な増殖を示す内膜過形成^{9,30)}, 壊死, コレステリン結晶, 泡沫細胞から成る粥腫, 血栓, 黒紫色に染まる石灰化¹⁴⁾, 出血またはヘモジデリン沈着を認めるプラーク内出血, 高倍率(200倍)で円管形成を伴う微小血管を3個以上認めた場合血管新生ありと同定した。また, 30個以上の免疫染色陽性細胞を認め, 集簇を形成していた場合, マクロファージ, リンパ球浸潤ありと同定した。細胞増殖能は, PCNA発現により評価し, PCNA陽性率と200倍3視野におけるPCNA陽性細胞の総数を症例間で比較した。PCNA陽性細胞は染色密度に関係なく核が染まっているものを陽性とした。また, 200倍3視野におけるPCNA陽性細胞総数を総細胞数で割ったものをPCNA陽性率とした。

3. 統計解析

得られたデータは百分率, mean±SD または median (25th percentile, 75th percentile) で示した。統計解析は, 正規分布した連続量に対してはt検定, 非正規分布の連続量に対してはMann-Whitney U-test, カテゴリー変数に対しては χ^2 検定を用い, p<0.05を統計学的有意とした。

結 果

1. 患者背景

対象患者の背景をTable 1に示す。性, 年齢, BMI, 冠危険因子(高血圧, 糖尿病, 喫煙)は, 新規病変群, 冠動脈形成術後群ともに両群間に差は認められなかった。また, 冠動脈造影所見でも新規病変群, 冠動脈形成術後群ともに責任冠動脈, DCA前の狭窄度, DCA後の狭窄度において両群間に差は認められなかった。しかし, DCA後の狭窄度は, 新規病変群, 冠動脈形

Table 1. Clinical characteristics

	Primary			Postangioplasty		
	SAP (n=9)	UAP (n=19)	p	SAP (n=37)	UAP (n=9)	p
Clinical data						
Male sex, n (%)	9 (100)	17 (89)	NS	31 (84)	9 (100)	NS
Age (years)	63.3±14.9	60.9±9.8	NS	64.4±8.9	56.7±10.0	NS
BMI (kg/m ²)	22.8±3.5	23.6±2.0	NS	24.2±3.2	22.9±3.7	NS
Hypertention, n (%)	7 (78)	8 (42)	NS	22 (59)	4 (44)	NS
Diabetes Mellitus, n (%)	4 (44)	4 (21)	NS	15 (41)	4 (44)	NS
Smoking, n (%)	5 (56)	8 (42)	NS	16 (43)	6 (67)	NS
Angiographic data						
Target vessels						
LAD, n (%)	5 (56)	12 (63)	NS	26 (70)	8 (89)	NS
LCX, n (%)	0 (0)	0 (0)	NS	1 (3)	1 (11)	NS
RCA, n (%)	4 (44)	7 (37)	NS	10 (27)	0 (0)	NS
Pre-DCA % stenosis*	74.2 (68.2, 78.3)	69.4 (59.4, 82.2)	NS	73.0 (66.6, 82.8)	72.3 (66.8, 77.9)	NS
Post-DCA % stenosis*	21.7 (6.0, 38.3)	12.1 (1.0, 18.0)	NS	19.8 (11.8, 31.7)	6.9 (0, 23.7)	NS

SAP: stable angina pectoris; UAP: unstable angina pectoris; BMI: body mass index.

LAD: left anterior descending coronary artery; LCX: left circumflex artery; RCA: right coronary artery.

DCA: directional coronary atherectomy; NS: not significant.

* Values represent median (25th and 75th percentiles).

Table 2. Coronary Plaque Components and Clinical Manifestation

Component, n (%)	Primary			Postangioplasty		
	SAP (n=9)	UAP (n=19)	p	SAP (n=37)	UAP (n=9)	p
Dense fibrous tissue	9 (100)	19 (100)	NS	34 (92)	7 (78)	NS
Intimal hyperplasia	3 (33)	16 (84)	<0.05	34 (92)	9 (100)	NS
Pultaceous debris	2 (22)	4 (21)	NS	13 (35)	6 (67)	NS
Thrombus	4 (44)	12 (63)	NS	20 (54)	5 (56)	NS
Calcification	5 (56)	13 (68)	NS	22 (59)	4 (44)	NS
Neovascularization	1 (11)	11 (58)	<0.05	14 (38)	4 (44)	NS
Hemorrhage	2 (22)	15 (79)	<0.01	13 (35)	1 (11)	NS
Macrophages	3 (33)	17 (89)	<0.01	18 (49)	4 (44)	NS
Lymphocytes	2 (22)	15 (79)	<0.01	10 (27)	3 (33)	NS
PCNA positive	2 (22)	14 (74)	<0.01	19 (51)	5 (56)	NS
PCNA positive cells/3HPF*	0 (0, 1.0)	28.0 (0, 82.0)	<0.01	1.0 (0, 7.0)	1.0 (0, 8.0)	NS
% index*	0 (0, 0.3)	7.4 (0, 22.8)	<0.01	0.6 (0, 2.4)	0.8 (0, 3.0)	NS

SAP: stable angina pectoris; UAP: unstable angina pectoris; NS: not significant.

PCNA: proliferative cell nuclear antigen.

* Values represent median (25th and 75th percentiles).

成術後群ともに SAP 群に比べ UAP 群で十分な拡張が得られた。

2. 臨床病態とプラーク形態および増殖能

典型的なプラーク形態を Fig. 1 に示す。臨床病態により、SAP 群と UAP 群に分類し比較検討した。新規病変群のプラーク形態における検討では、線維性硬化病変、粥腫、血栓、石灰化は両群間に差は認められな

かった。内膜過形成、血管新生、出血は、SAP 群 (33%, 11%, 22%) に比べ UAP 群 (84%, 58%, 79%) で有意に多かった。また、炎症細胞浸潤 (マクロファージ, リンパ球) も、SAP 群に比べ UAP 群で有意に多かった ($p < 0.01$) (Table 2 および Fig. 2)。プラーク増殖能における検討では、全 DCA 標本のうち 57% が PCNA 陽性であり、各群の陽性率は SAP 群

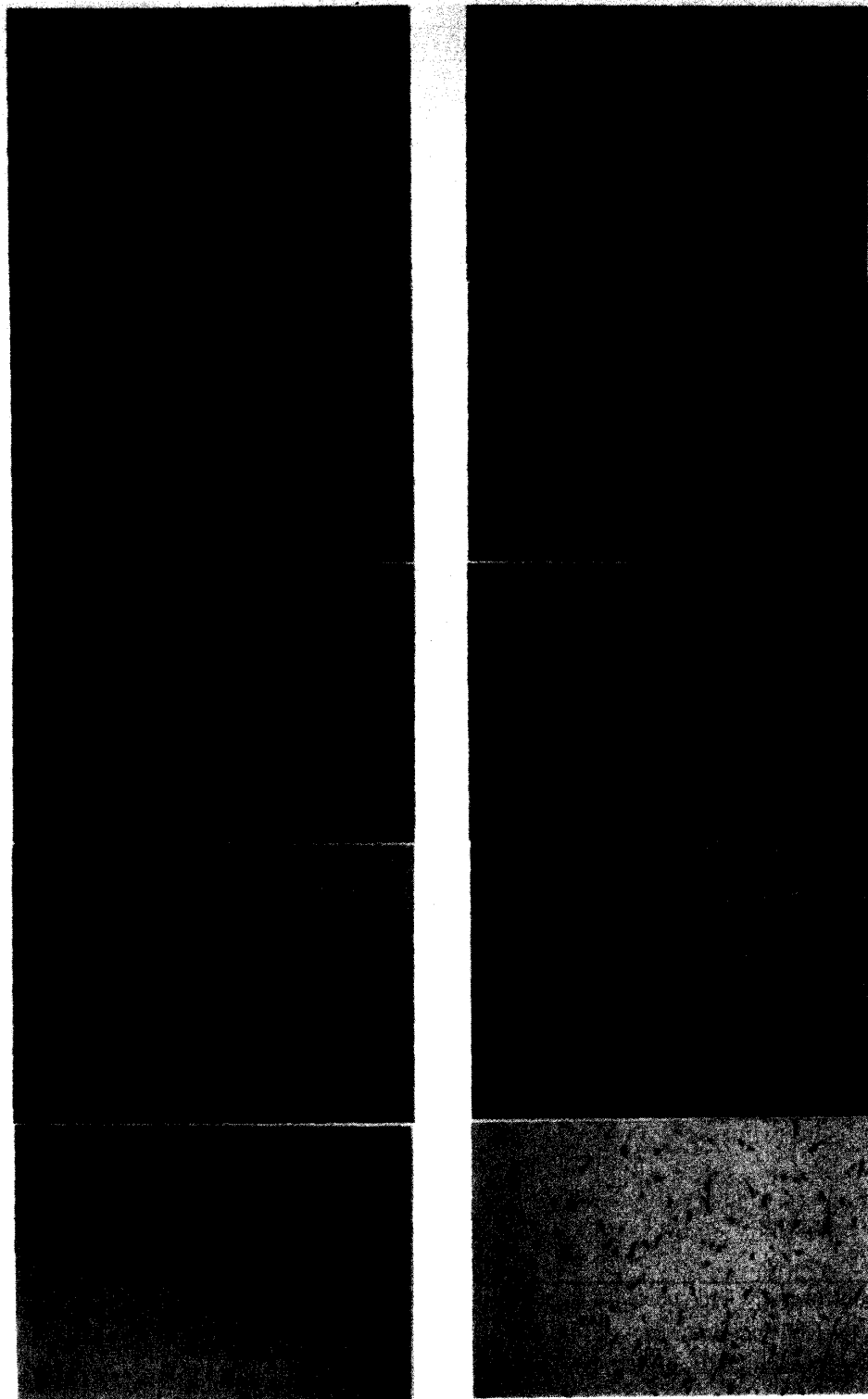


Fig. 1. Various components of coronary arterial plaque.

Panel A, dense fibrous tissue; Panel B, intimal hyperplasia; Panel C, pultaceous debris;

Panel D, thrombus (red stain); Panel E, calcification (dark purple stain);

Panel F, neovascularization (tube formation); Panel G, hemosiderin deposition; Panel H, macrophages;

Panel I, lymphocytes; and Panel J, immunostaining for PCNA. Brown nuclei indicate proliferation.

Panels A through G are stained with hematoxylin-eosin (HE); Panel H is immunostained with anti-human macrophage (CD68); and Panel I is immunostained with anti-human lymphocyte (CD45).

Original magnification, A through J, $\times 100$.

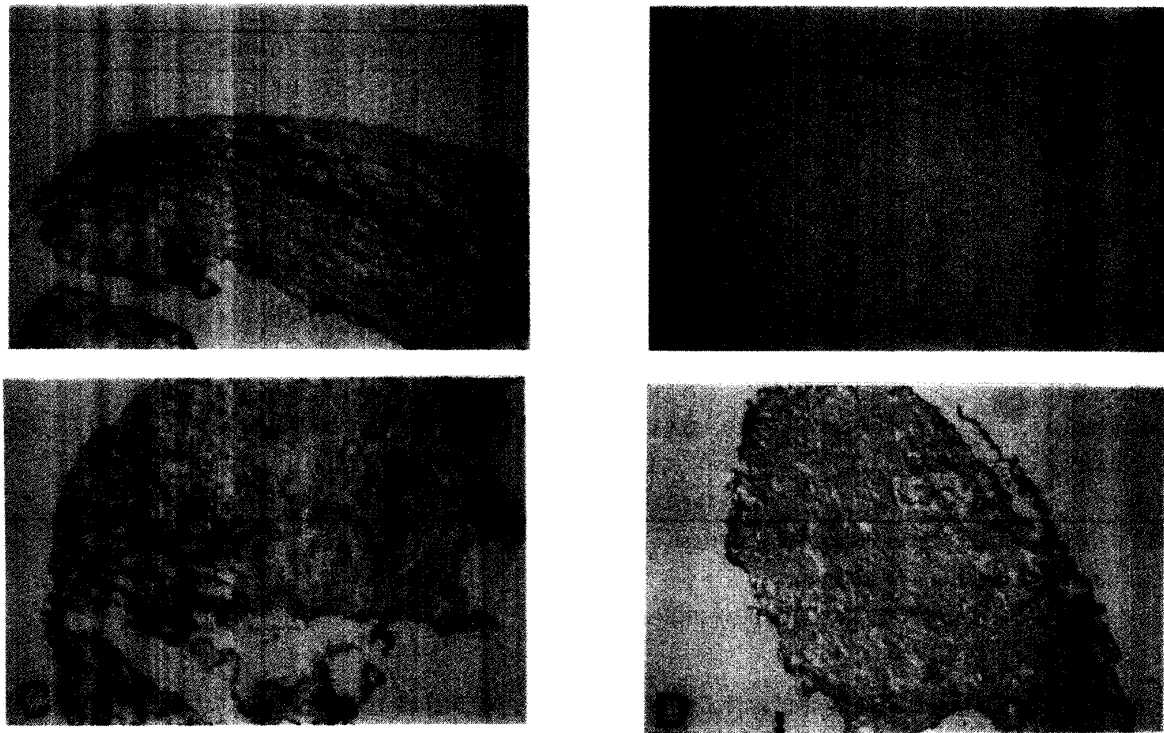


Fig. 2. Immunostaining for macrophages (CD68) and lymphocytes (CD45) in primary lesions.

Panel A and B, immunostaining for macrophages (CD68); panel C and D, immunostaining for lymphocytes (CD45). Panel A, an unstable angina-related plaque with macrophages; and panel B, a stable angina-related plaque without macrophage.

Panel C, an unstable angina-related plaque with lymphocytes; and panel D, a stable angina-related plaque without lymphocyte.

Original magnification, A through D, $\times 100$.

Table 3. Coronary Plaque Components and Angiographical Stenosis in Primary Lesions

Component, n (%)	Group L (n=13)	Group H (n=15)	p
Dense fibrous tissue	13 (100)	15 (100)	NS
Intimal hyperplasia	9 (69)	10 (67)	NS
Pultaceous debris	2 (15)	4 (27)	NS
Thrombus	5 (38)	11 (73)	NS
Calcification	7 (54)	11 (73)	NS
Neovascularization	7 (54)	5 (33)	NS
Hemorrhage	8 (62)	9 (60)	NS
Macrophages	8 (62)	12 (80)	NS
Lymphocytes	6 (46)	11 (73)	NS
PCNA positive	9 (69)	8 (53)	NS
PCNA positive cells/3HPF*	6.0 (0, 30.0)	2.0 (0, 66.0)	NS
% index*	2.4 (0, 8.4)	0.7 (0, 17.9)	NS

Group L: $< 70\%$ stenosis; Group H: $\geq 70\%$ stenosis.

PCNA: proliferative cell nuclear antigen.

* Values represent median (25th and 75th percentiles).

で22% (2/9), UAP群で74% (14/19)とUAP群がSAP群に比べ有意に高かった ($p < 0.01$)。また、200

倍3視野におけるPCNA陽性細胞数も、SAP群: 0 (0, 1.0), UAP群: 28.0 (0, 82.0)とUAP群で有意に多

Table 4. Coronary Plaque Components and Angiographical Stenosis in Restenosis Lesions

Component, n (%)	Group L (n=19)	Group H (n=27)	p
Dense fibrous tissue	19 (100)	27 (100)	NS
Intimal hyperplasia	19 (100)	24 (89)	NS
Pultaceous debris	8 (42)	11 (41)	NS
Thrombus	11 (58)	14 (52)	NS
Calcification	9 (47)	17 (63)	NS
Neovascularization	6 (32)	12 (44)	NS
Hemorrhage	6 (32)	8 (30)	NS
Macrophages	11 (58)	11 (41)	NS
Lymphocytes	8 (42)	5 (19)	NS
PCNA positive	8 (42)	16 (59)	NS
PCNA positive cells/3HPF*	0 (0, 2.0)	1.0 (0, 9.0)	NS
% index*	0 (0, 1.3)	1.0 (0, 3.3)	NS

Group L: <70% stenosis; Group H: ≥70% stenosis.

PCNA: proliferative cell nuclear antigen.

* Values represent median (25th and 75th percentiles).

かった ($p < 0.01$)。冠動脈形成術後群における検討では、プラーク形態、プラーク増殖能のいずれも両群間に差は認められなかった。

3. 冠動脈狭窄度とプラーク形態および増殖能

新規病変群における冠動脈狭窄度とプラーク形態および増殖能との関係を Table 3 に示す。冠動脈造影上の狭窄度が70%以上のH群と、70%未満のL群に分類し比較検討した。H群は、15例 (SAP群: 6例, UAP群: 9例), L群は、13例 (SAP群: 3例, UAP群: 10例)であった。プラーク形態による検討では、線維性硬化病変、内膜過形成、粥腫、血栓、石灰化、血管新生、出血、マクロファージ、リンパ球は両群間に差は認められなかった。また、プラーク増殖能による検討でも、PCNA陽性細胞数、PCNA陽性率ともに両群間で差は認められなかった。冠動脈形成術後群における冠動脈狭窄度とプラーク形態および増殖能との関係を Table 4 に示す。プラーク形態および増殖能のいずれも両群間に差は認められなかった。

考 案

今回、われわれは労作性狭心症患者のDCA切除冠動脈組織を、臨床病態別および冠動脈造影上の狭窄度別に、病理組織学的および免疫組織学的に比較検討した。われわれの検討では、内膜過形成、血管新生、出血が不安定狭心症で有意に多く認められ、また、炎症細胞浸潤 (マクロファージ、リンパ球)も、不安定狭心症に有意に多く認められた。線維性硬化病変、粥腫、血栓、石灰化は両群間で差は認められなかった。Depréら⁶⁾は、ACSと不安定狭心症にDCAを施行し採取

した切除組織を病理組織学的に検討した結果、安定狭心症に比べ不安定狭心症に血栓、粥腫、星形平滑筋細胞、血管新生が多く認められたと報告している。Escanedら⁹⁾は、線維性病変、内膜過形成、粥腫、マクロファージに不安定狭心症と不安定狭心症で差は認められなかったが、血栓、出血、石灰化は不安定狭心症に多く認められたと報告している。炎症細胞浸潤 (マクロファージ、リンパ球)は、Morenoら²³⁻²⁵⁾やArbustiniら⁴⁾の報告によると不安定狭心症に多く認められており、これはわれわれの検討と同様であった。また、動脈硬化巣に新生血管が認められることは以前より知られており、Kumamotoら¹⁷⁾は、冠動脈病変に炎症細胞浸潤、肉芽組織が認められる病変で、硝子化、石灰化を伴う病変よりも内膜新生血管が多く認められると報告しており、われわれの検討と同様であった。従来^{10,18)}では不安定狭心症は粥腫の破綻とそれに続く血栓症より発症すると報告されているが、今回、われわれの検討では粥腫、血栓ともにSAP群、UAP群に差はなかった。これは、Rosenscheinら²⁹⁾、Escanedら⁹⁾が報告したようにカテーテル術前のヘパリン静注および術中の持続ヘパリン点滴による血栓形成の抑制、手技中のアテロカテーテルによる血栓の破砕、血栓の自然溶解、または組織採取時の血栓の形成による可能性が考えられる。

増殖細胞のマーカーとして用いられるPCNAは細胞周期のG1期からS期に存在し、DNA複製においてleading鎖の合成を担うDNA polymerase δ の補助因子として知られている^{13,27,32)}。Taylorら³²⁾は、DCAにより採取した冠動脈新規病変と再狭窄病変の免疫組

織化学的検討で、PCNA 発現率は新規病変で25%と報告している。また、O'Brien ら²⁷⁾も、冠動脈新規病変と再狭窄病変との検討で新規病変で発現率は18%であったと報告している。われわれの検討では、冠動脈新規病変中57%に PCNA 陽性細胞を認め、SAP 群で22%、UAP 群で74%と UAP 群で PCNA の発現率が有意に高かった。われわれの PCNA 発現率は、従来の報告^{27,28,32)}と比較し比較的高度であったが、その理由として切片の種類に加え固定条件、凍結方法など諸種の理由により抗原性の保持が良好であったことによるものと思われる³³⁾。

再狭窄病変のプラーク形態の特徴として従来より内膜過形成と平滑筋の増殖が報告されているが^{4,18,21,30)}、われわれの DCA より得られたプラークを用いた検討でも冠動脈形成術後群に内膜過形成と PCNA の発現が高率に認められた。しかし、冠動脈形成術後群における臨床病態とプラーク形態との関連は認められなかった。

最近、破綻しやすいプラークについての病理学的特徴が多く文献で報告されている^{6,10,15,16,20)}。しかし、どのようなプラークが将来破綻し ACS を発症するかを従来の冠動脈造影法で検討した報告は少ない。Fuster¹¹⁾は不安定狭心症と急性心筋梗塞症例の冠動脈造影病変をみた論文を検討し、不安定狭心症の72%、急性心筋梗塞の65%が冠動脈狭窄度50%以下の症例から発症していると報告している。しかし、これらの研究はすべて Retrospective study であり、患者の選択にバイアスが入っている可能性がある。Ellis ら^{7,8)}は、CASS (Coronary Artery Surgery Study) で冠動脈造影を施行された過去に心筋梗塞の既往のない症例を選び追跡調査を行った結果、前壁心筋梗塞を起こすリスクは冠動脈造影上の内腔狭窄度が50%以上の症例で有意に高く、また、狭窄度が90~98%の症例で最も高かったと報告している。しかし、彼らは報告の中で、冠動脈狭窄度の評価を視覚的評価と QCA による評価で比較しており、特に中等度以上の狭窄では評価に変動があると報告しており、狭窄度の程度が過大評価されている可能性が考えられる。また、彼らの報告では心筋梗塞発症後の冠動脈造影を行っていないため、どの病変が責任病変かは検討されていない。われわれの研究では、プラーク形態、炎症細胞浸潤、細胞増殖能と冠動脈造影上の狭窄度との関連は認められなかった。しかし、冠動脈造影上の狭窄度が強い群において粥腫、血栓、炎症細胞浸潤が高い傾向にあり、これは、Kragel ら¹⁴⁾の剖検例の報告を支持するかもしれない。このことから従来の報告どおり^{1-3,12,19,22,26,31)}、

冠動脈造影上の狭窄度からはプラークの不安定化は予測不可能であり、ハイリスクなプラークを予測するには冠動脈造影以外の新たな画像診断を導入する必要性があると考えられる。

今回の検討では、新規病変における不安定プラークのプラーク形態の特徴は、従来の報告とほぼ同様であった。冠動脈造影上の狭窄度別による検討では、狭窄度にかかわらずプラーク形態に差は認められなかった。このことより冠動脈造影上の狭窄度からプラークの不安定化を予測するのは不可能であると思われる。また冠動脈造影上の狭窄度が高度でない場合においても病理組織学的に血管新生、出血、炎症細胞浸潤等の組織形態を伴う不安定なプラークが存在する可能性が明らかにされた。近年、血管内エコー法、血管内視鏡などの冠動脈内イメージング手法の普及によりプラークの破綻や血栓形成が解明されつつあり、血管内エコー法により、血管壁全体の構造の組織学的評価が可能となりつつある。今後、従来の冠動脈造影法とともに冠動脈内イメージング手法を加えることにより ACS 発症プラークの予測が可能になるのではないと思われる。

謝 辞

稿を終わるに臨み、御指導、御校閲を賜った広島大学医学部第二内科 山木戸道郎教授に対し、深甚なる謝意を捧げます。また、終始、御指導、御鞭撻を頂きました。今津通教博士に深謝いたします。

なお、本研究の要旨は、第61回日本循環器学会総会にて発表した。

参 考 文 献

1. Ambrose, J. A., Winters, S. L., Arora, R. R., Eng, A., Riccio, A., Gorlin, R. and Fuster, V. 1986. Angiographic evolution of coronary artery morphology in unstable angina. *J. Am. Coll. Cardiol.* 7: 472-478.
2. Ambrose, J. A., Tannenbaum, M. A., Alexopoulos, D., Hjendahl-monsen, C. E., Leavy, J., Weiss, M., Borricco, S., Gorlin, R. and Fuster, E. 1988. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 12: 56-62.
3. Ambrose, J. A. and Israel, D. H. 1991. Angiography in unstable angina. *Am. J. Cardiol.* 68: 78B-84B.
4. Arbustini, E., Servi, S. D., Bramucci, E., Porcu, E., Costante, A. M., Diegoli, M., Fasani, R., Morbini, P., Angoli, L., Campolo, L., Lucreziotti, S. and Specchia, G. 1995.

- Comparison of coronary lesions obtained by directional coronary atherectomy in unstable angina, stable angina, and restenosis after either atherectomy or angioplasty. *Am. J. Cardiol.* **75** : 675-682.
5. **Braunwald, E.** 1989. Unstable angina: a classification. *Circulation* **80** : 410-414.
 6. **Depré, C., Wijns, W., Robert, A. M., Renkin, J. R. and Havaux, X.** 1997. Pathology of unstable plaque: correlation with the clinical severity of acute coronary syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol.* **30** : 694-702.
 7. **Ellis, S., Alderman, E. L., Cain, K., Wright, A., Bourassa, M. and Fisher, L.** 1989. Morphology of left anterior coronary territory lesion as a predictor of anterior myocardial infarction: a CASS registry study. *J. Am. Coll. Cardiol.* **13** : 1481-1491.
 8. **Ellis, S., Alderman, E. L., Cain, K., Fisher, L., Sanders, W., Bourassa, M. and the CASS Investigators.** 1988. Prediction of risk of anterior myocardial infarction by lesion severity and measurement method of stenosis in the left anterior descending coronary distribution. *J. Am. Coll. Cardiol.* **11** : 908-916
 9. **Escaned, J., van Suylen, R. J., MacLeod, D. C., Umans, V. A. W. M., de Jong, M., Bosman, F. T., de Feyter, P. J. and Serruys, P. W.** 1993. Histologic characteristics of tissue excised during directional coronary atherectomy in stable and unstable angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* **71** : 1442-1447.
 10. **Falk, E., Shah, P. K. and Fuster, V.** 1995. Coronary plaque disruption. *Circulation.* **92** : 657-671.
 11. **Fuster, V.** 1994. Mechanism leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation.* **90** : 2126-2146.
 12. **Giroud, D., Li, J. M., Urban, P., Meier, B. and Rutishauser, W.** 1992. Relation of the site of acute myocardial infarction to the most severe coronary arterial stenosis at prior angiography. *Am. J. Cardiol.* **69** : 729-732.
 13. **Gordon, D., Reidy, M. A., Benditt, E. P. and Schwartz, S. M.** 1990. Cell proliferation in human coronary arteries. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **87** : 4600-4604.
 14. **Kragel, A. H., Reddy, S. G., Wittes, J. T. and Roberts, W. C.** 1990. Morphometric analysis of the composition of coronary arterial plaques in isolated unstable angina pectoris with pain at rest. *Am. J. Cardiol.* **66** : 562-567.
 15. **Kragel, A. H., Reddy, S. G., Wittes, J. T. and Roberts, W. C.** 1989. Morphometric analysis of the composition of atherosclerotic plaques in the four major epicardial coronary arteries in acute myocardial infarction and in sudden coronary death. *Circulation.* **80** : 1747-1756.
 16. **Kragel, A. H., Gertz, S. D. and Roberts, W. C.** 1991. Morphologic comparison of frequency and types of acute lesions in the major epicardial coronary arteries in unstable angina pectoris, sudden coronary death and acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* **18** : 801-808.
 17. **Kumamoto, M., Nakashima, Y. and Sueishi, K.** 1995. Intimal neovascularization in human coronary atherosclerosis: Its origin and pathophysiological significance. *Hum. Pathol.* **26** : 450-456.
 18. **Lafont, A. and Libby, P.** 1998. The smooth muscle cell: sinner or saint in restenosis and the acute coronary syndromes? *J. Am. Coll. Cardiol.* **32** : 283-285.
 19. **Little, W. C., Costantinescu, M., Applegate, R. J., Kutcher, M. A., Burrows M. T., Kahl, F. R. and Santamore, W. P.** 1988. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation.* **78** : 1157-1166.
 20. **Mann, J. M. and Davies, M. J.** 1996. Vulnerable plaque. Relation of characteristics to degree of stenosis in human coronary arteries. *Circulation.* **94** : 928-931.
 21. **Miller, M. J., Kuntz, R. E., Friedrich, S. P., Leidig, G. A., Fishman, R. F., Schnitt, S. J., Baim, D. S. and Safian, R. D.** 1993. Frequency and consequences of intimal hyperplasia in specimens retrieved by directional atherectomy of native primary coronary artery stenoses and subsequent restenoses. *Am. J. Cardiol.* **71** : 652-658.
 22. **Moise, A., Lespérance, J., Thérroux, P., Taeymans, Y., Goulet, C. and Bourassa, M. G.** 1984. Clinical and angiographic predictors of new total coronary occlusion in coronary artery disease: analysis of 313 nonoperated patients. *Am. J. Cardiol.* **54** : 1176-1181.
 23. **Moreno, P. R., Bernardi, V. H., López-cuéllar, J., Murcia, A. M., Palacios, I. F., Gold, H. K., Mehran, R., Sharma, S. K., Nemerson, Y., Fuster, V. and Fallon, T.** 1996. Macrophages, smooth muscle cells, and tissue factor in unstable angina. Implications for cell-mediated thrombogenicity in acute coronary syndromes. *Circulation.* **94** : 3090-3097.
 24. **Moreno, P. R., Bernardi, V. H., López-cuéllar, J., Newell, J. B., McMellon, C., Gold, H. K., Palacios, I. F., Fuster, V. and Fallon, J. T.** 1996. Macrophage infiltration predicts restenosis after coronary intervention in patients with unstable angina. *Circulation.* **94** : 3098-3102.

25. **Moreno, P. R., Falk, E., Palacios, I. F., Newell, J. B., Fuster, V. and Fallon, J. T.** 1994. Macrophages infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation*. **90** : 775-778.
26. **Nobuyoshi, M., Tanaka, M., Nosaka, H., Kimura, T., Yokoi, H., Hamasaki, N., Kim, K., Shindo, T. and Kimura, K.** 1991. Progression of coronary atherosclerosis: is coronary spasm related to progression? *J. Am. Coll. Cardiol.* **18** : 904-910.
27. **O'Brien, E. R., Alpers, C. E., Stewart, D. K., Ferguson, M., Tran, N., Gordon, D., Benditt, E. P., Hinohara, T., Simpson, J. B. and Schwartz, S. M.** 1993. Proliferation in primary and restenotic coronary atherectomy tissue. Implications for antiproliferative therapy. *Circulation Research*. **73** : 223-231.
28. **Pickering, J. G., Weir, L., Jekanowski, J., Kearney, M. A. and Isner, J. M.** 1993. Proliferative activity in peripheral and coronary atherosclerotic plaque among patients undergoing percutaneous revascularization. *J. Clin. Invest.* **91** : 1469-1480.
29. **Rosenschein, U., Ellis, S. G., Haudenschild, C. C., Yakubov, S. J., Muller, D. W. M., Dick, R. J. and Topol, E. J.** 1994. Comparison of histopathologic coronary lesions obtained from directional atherectomy in stable angina versus acute coronary syndromes. *Am. J. Cardiol.* **73** : 508-510.
30. **Schnitt, S. J., Safian, R. D., Kuntz, R. E., Schmidt, D. A. and Baim, D. S.** 1992. Histologic findings in specimens obtained by percutaneous directional coronary atherectomy. *Hum. Pathol.* **23** : 415-420.
31. **Stary, H. C., Chandler, B., Dinsmore, R. E., Fuster, V., Glasgow, S., Insull, W., Rosenfeld, M. E., Schwartz, C. J., Wagner, W. D. and Wissler, R. W.** 1995. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the committee on vascular lesions of the council on arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. **92** : 1355-1374.
32. **Taylor, A. J., Farb, A. A., Angello, D. A., Burwell, L. R. and Virmani, R.** 1995. Proliferative activity in coronary atherectomy tissue. Clinical, histopathologic, and immunohistochemical correlates. *CHEST*. **108** : 815-820.
33. **Ueda, H., Imazu, M., Hayashi, Y., Ono, K., Yasui, W. and Yamakido, M.** 1997. Comparison of proliferative activity in coronary plaques from patients with coronary ischemia. *Hiroshima J. Med. Sci.* **46** : 31-42.

Angiographical Stenosis and Plaque Morphology in Patients with Effort Angina

Tetsushi SATO

Second Department of Internal Medicine, Hiroshima University School of Medicine

(Director: Prof. Michio YAMAKIDO)

We studied the relationship histopathologically between the degree of coronary angiographical stenosis in effort angina and plaque morphology or proliferative activity in coronary tissues obtained by using directional coronary atherectomy (DCA). The DCA operated patients with effort angina (n=74) included the effort angina patients who had no history of coronary angioplasty (primary lesions; n=28) and those after coronary angioplasty (postangioplasty lesions; n=46).

All of these patients were divided into stable angina pectoris group (SAP group; n=46 (primary lesions; n=9, postangioplasty lesions; n=37)) and unstable angina pectoris group (UAP group; n=28 (primary lesions; n=19, postangioplasty lesions; n=9)) according to the clinical state. Frequencies of plaque formations (intimal hyperplasia, neovascularized lesions, hemorrhage, and lesions with macrophages clusters and lymphocytes clusters) and expression of PCNA positive cells in the primary lesions were higher in the UAP group than in the SAP group. Furthermore, all of subjects were also divided into the high grade group (H group; the degree of stenosis was over 70%, n=42 (primary lesions; n=15, postangioplasty lesions; n=27)) and the low grade group (L group; the degree of stenosis was under 70%, n=32 (primary lesions; n=13, postangioplasty lesions; n=19)) according to the degree of stenosis estimated by coronary angiography. We investigated the relationship among plaque morphology, clinical state and angiographical stenosis.

There were no significant differences in all of categories examined in both the primary and the postangioplasty lesions between H and L group. These results indicate that the unstable plaque with histopathological changes in plaque formations may exist despite of low degree of stenosis on coronary angiography.