

血管内超音波

川崎 雅規

Kawasaki M: **Intravascular ultrasound**. J Jpn Coron Assoc 2007; 13: 34-37

I. 血管内超音波の歴史と臨床的有用性

血管内超音波(IVUS)装置の特徴は、多数の探触子を円形に並べるかあるいは探触子を回転させて超音波の情報を放射状に収集していることである。その発想は、1964年にKimotoらが超音波プローブを血管内で回転させ動物の下大静脈から肝臓と心房中隔の描出に成功したことが背景となっている¹⁾。その後、米国で開発と改良が続けられ、1988年にYockらは臨床で末梢の血管内超音波画像を得ることに成功した²⁾。さらに、経皮的冠動脈形成術(PCI)にIVUSが用いられ血管拡張のメカニズムが解明されるとともに、PCIにおけるIVUSの有用性が確立された。

IVUSを用いれば冠動脈の短軸断面の観察が可能で、血管面積、内腔面積、プラーク面積、プラークの偏心性、石灰化の程度と局在などを正確に評価することが可能である。内腔面積で求められる冠動脈の狭窄度に関して、Takagiらはfractional flow reserve (FFR)で証明される心筋虚血とIVUSで測定される内腔面積とを比較し、FFR<0.75を心筋虚血の基準とした場合、内腔面積3.0 mm²をカットオフとして、感度83.0%、特異度92.3%で心筋虚血を診断できると報告している³⁾。また、多断面の解析から血管リモデリングの程度や血管体積・プラーク体積を求めることができる。これらIVUSの指標の定義および標準的な測定方法に関してAmerican College of Cardiologyからコンセンサスレポートが報告されており参考となる⁴⁾。最近では大規模臨床試験における各種薬剤の効果判定にも積極的に用いられ、IVUSは今や冠動脈インターベンション治療戦略の決定や病変の病態解明などに欠かせない装置となった。

II. IVUSによる冠動脈プラークの組織性状

冠動脈プラークに関して、1978年にHorieらは急性心筋梗塞の主な原因は冠動脈粥腫の破裂とそれに伴う血栓形成による冠動脈閉塞・狭窄であることを報告した⁵⁾。後に結

果としての不安定狭心症や心筋梗塞ではなく、原因である冠動脈病変の病態を病的にとらえると、突然死を含む心筋梗塞や不安定狭心症が同じ病態であることが明らかになり急性冠症候群と名付けられた⁶⁾。大きな脂質プールと薄い線維性被膜からなる脆弱性プラークを検出することができれば、循環器学最大の課題の一つである急性冠症候群発症の予測と予防が可能となり、IVUSによる冠動脈プラークの組織性状診断法の開発に期待が高まることとなった。

一般的に従来のIVUS画像で冠動脈プラークの組織性状を診断するためには、超音波画像の輝度の違いにより、外弾性板より輝度の低いソフトプラーク、外弾性板と同等か高いハードプラーク、高輝度領域にエコー・シャドウを伴う石灰化に分類する方法が用いられる。脂質成分を多く含む不安定粥腫はソフトプラーク、線維性成分に富む粥腫はハードプラークに相当する。しかし輝度による分類は相対的かつ主観的なものであるため、当初、30 MHz以下の周波数を用いて脆弱性プラークを検出するには限界があると考えられていた。一方、Pratiらは40 MHzのカテーテルを用いる場合、脂質コアを検出する感度は65%、特異度は95%と報告している。これらのデータから陽性的中率と陰性的中率を計算すればそれぞれ79%、89%であり、限界があるといえども40 MHzのカテーテルを用いればグレイスケールIVUSを用いても約8割の診断精度で脂質コアを検出できることがわかる⁷⁾。今後40 MHz以上の超音波周波数を用いたカテーテルが臨床応用されれば、診断精度の向上に有用であると考えられる。また、従来のIVUS画像では中膜と内膜を分けて考えることに関してコンセンサスが得られていないが、正常冠動脈であれば血管壁の三層構造が観察でき、動脈硬化を伴っている場合でも、中膜のコラーゲンが少ない場合や内弾性板が断裂していない場合は内膜プラークと中膜を区別することができる⁸⁾。

III. 超音波信号解析による冠動脈プラークの組織性状

グレイスケールIVUSの画像は、得られた超音波信号に血管の形態的な情報を強調するためのさまざまな信号処理が施され構築されている。したがって、描画された画像の輝度は本来の超音波信号の情報を十分に反映しているとは

岐阜大学大学院医学研究科再生医科学循環病態学(〒501-1194 岐阜市柳戸1番1)

限らない。最近、それらの欠点を補うためのさまざまな新技術が報告されている。Komiyamaらは市販のIVUS装置から直接超音波信号を取り出しそれらを数学的手法で解析することを世界に先駆けて報告した⁹⁾。それによると、超音波信号の歪度や尖度に一定の閾値を設けた場合、Starry分類のIV、Vaといった脂質成分から構成されるプラークをいずれも陽性的中率92.3%、陰性的中率100%で診断できる。冠動脈脆弱性プラークの観血的検出法として現在臨床での使用が可能な装置は、血管内視鏡、光干渉波断層像(OCT)と、IVUS装置から直接取り出した超音波信号を解析するIntegrated backscatter IVUS (IB-IVUSTM)、IVUS Virtual HistologyTM (IVUS-VH)である。そのなかでも以下にIVUSを使用したIB-IVUS、IVUS-VHについて概説する。

IV. Integrated backscatter IVUS (IB-IVUSTM)

Integrated backscatter (IB)法は、超音波が目的とする構造物に反射する後方散乱波のエネルギーを求める方法である。各物質には音圧と粒子速度、すなわち物質内の音速と密度で規定される固有の音響インピーダンスがあり、その差が大きいほど二つの物質の境界面で後方に反射される超音波のエネルギーが大きくなる原理を利用している。これまでは心筋のviabilityの評価や心筋症の予後の評価など心筋の組織性状診断の一つとして利用されていたが、著者らはIB法をIVUSに応用し冠動脈プラークの組織性状診

断を可能とする二次元マップ法 (IB-IVUS) を報告した¹⁰⁾。

IB-IVUS法では、高速フーリエ変換によって実験的にプラークの各組織性状からのIB値が求められ、それらの値がカラーコード化され画像構築されており、最終的に各組織性状はfibrosis, lipid pool, dense fibrosis, calcificationに分類される。40 MHzのカテーテルを使用しBoston Scientific社製のIVUS装置 (Clear View, Galaxy) との接続のみで冠動脈プラークの組織性状診断が可能となることも特徴の一つである。IB-IVUSで冠動脈プラークを観察した後の約2年間のフォローアップで、プラーク全体に対する線

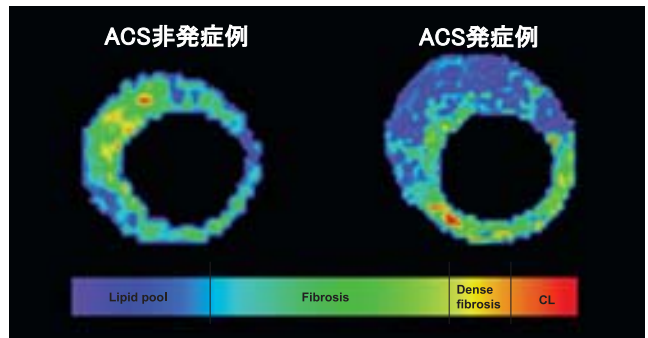


図1 IB-IVUS データを収集後約2年間のフォローアップで急性冠症候群を発症しなかった中等度狭窄病変は線維成分(緑～水色)が主体であったが、急性冠症候群を発症した中等度狭窄病変は脂質成分(青～紫)が主体のプラークであった。CL: calcification. (文献11より)

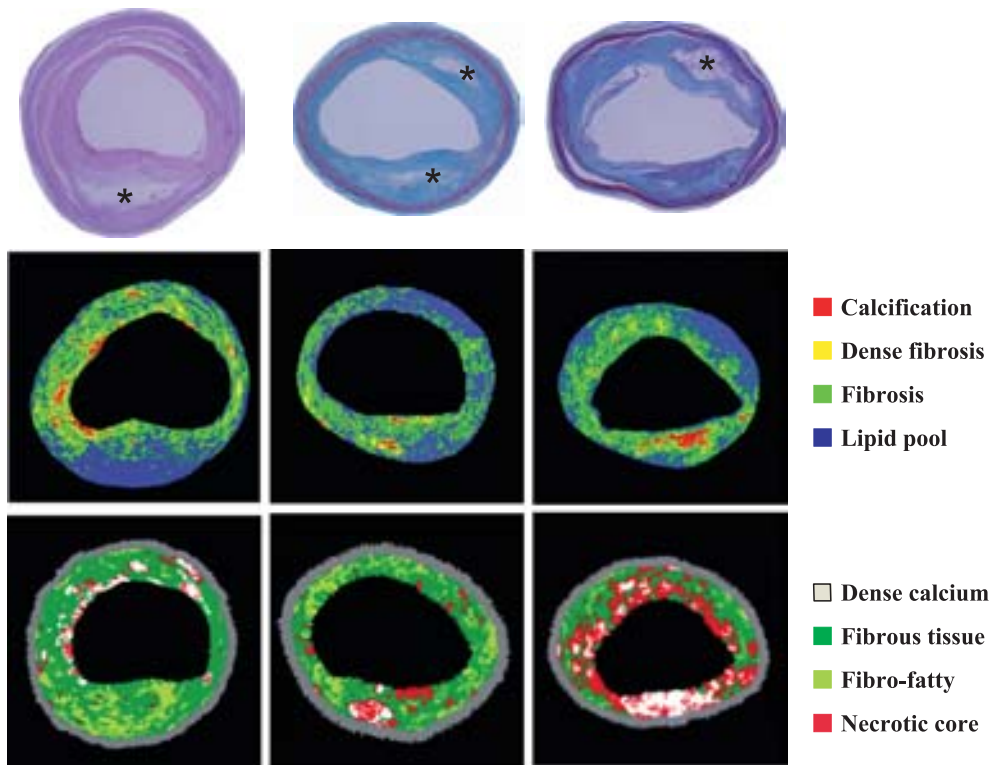


図2 同一冠動脈部位におけるIB-IVUS画像とvirtual histology画像
上段：病理組織画像，中段：IB-IVUS画像，下段：Virtual histology画像，*：脂質コア。

維成分割合が25%以下をカットオフとすると69%の陽性的中率、脂質成分割合が65%以上をカットオフとすると42%の陽性的中率で急性冠症候群を発症するプラークを診断できることが明らかになった¹¹⁾ (図1)。また、三次元のIB-IVUSを用いた検討ではアトルバスタチンの投与により冠動脈プラークの脂質成分が平均25%低下し、線維成分が平均15%増加したことが報告された¹²⁾。

V. IVUS Virtual Histology™ (IVUS-VH)

IVUS-VHはVolcano Therapeutics社から市販されている血管内超音波解析装置である。周波数20 MHzのカテテルを使用しており、40 MHzのカテテルと比較し超音波の減衰が小さいため石灰化病変をある程度の厚みをもって診断できる。また、電子セクター型であるためフラッシュルーメンが存在せず準備を迅速に行うことができるのも特徴の一つである。

冠動脈プラークの組織学的性状診断に関して、組織から反射した超音波信号から周波数スペクトラムを解析するという点ではIB-IVUSと同様である。IB-IVUSでは周波数スペクトラムを得る際に高速フーリエ変換が用いられているがIVUS-VHでは自己回帰法が用いられている。自己回帰法を用いると周波数スペクトラムは単に二次元上のパターンとしてだけではなく多次元式として得られるので、その回帰直線を求めることが可能である。そのようにして求められた回帰直線の切片や傾き、周波数スペクトラム上の最大パワーとその際の周波数、最小パワーとその際の周波数など8つのパラメーターが解析に使用されている。各組織性状はfibrous tissue, fibro-fatty, necrotic core, dense calciumに分類される(図2)。IB-IVUSと同様、急性冠症候群を発症するプラークの予測について臨床試験が進行中である。これまで急性冠症候群と安定狭心症の責任病変を比較した報告では、急性冠症候群の責任病変におけるnecrotic coreの出現率がそれぞれ22.6%、12.6%と急性冠症候群で有意に高率であったことが示された¹³⁾。また中等度～強度狭窄部位において、不安定プラークに多く認められるpositive remodeling病変ではintermediate/negative remodeling病変に比べてfibro-fattyの割合や面積が大きいことが報告された¹⁴⁾。

VI. IVUSによる力学的脆弱性の解析

冠動脈プラークは血管内の円周方向のストレスが大きいほど破裂しやすいことが報告されている。したがって、急性冠症候群の原因となる不安定プラークの検出には冠動脈プラークの組織性状のみならず力学的脆弱性も考慮する必要がある¹⁵⁾。IVUS elastography法は異なるエコーフレームを経時的に比較することにより、プラークの各点におけるひずみ分布を求め、相対的な弾性を可視化する方法である。椎名らは空間相関法を発展させた複合自己相関法を用いて心時相に影響されないストレインパワーをカラー表示

化する方法を報告した¹⁶⁾。これによりプラーク内の脂質性である柔らかい領域と線維性である硬い領域を鑑別することが可能となった。また、Imotoらは冠動脈の仮想形態から有限要素法によって解析し得られた結果を実際の三次元長軸IVUS像に応用し、冠動脈プラークが破裂をきたす限界の線維性被膜の厚みを計算する方法を報告した¹⁷⁾。その厚みは脂質コアの大きさや石灰化の存在、血管径、内腔径などのさまざまな条件により変化し、10 μm以下から200 μmであった。

VII. おわりに

今後IVUSは、OCTと組み合わせる方法、より高い周波数領域を用いる方法、などによりさらに進化を続けると思われる。現在、全世界の約8割のIVUSが日本国内で使用されているといわれている。われわれは、IVUSの情報を十分に生かす努力を忘れてはならないし、その情報を循環器学の発展のために最大限に活用する努力も忘れてはならない。

冠動脈造影上の狭窄度のみで冠動脈形成術の適応を考える時代は終わりつつあり、冠動脈プラークの組織性状も考慮しなければならない時代が到来している。もちろん動脈硬化病変を局所のみで考えるのではなく、全身の動脈硬化の一部として患者全体を診る必要があることは言うまでもない。

文 献

- 1) Kimoto S, Omoto R, Tsunemoto M, Muroi T, Atsumi K, Uchida R: Ultrasonic tomography of the liver and detection of heart arterial septal defect with the aid of ultrasonic intervenous probes. *ULTRASONICS* 1964; April-June: 82-86
- 2) Yock PG, Linker DT, Angelsen BA: Two-dimensional intravascular ultrasound: technical development and initial clinical experience. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; **2**: 296-304
- 3) Takagi A, Tsurumi Y, Ishii Y, Suzuki K, Kawana M, Kasanuki H: Clinical potential of intravascular ultrasound for physiological assessment of coronary stenosis: relationship between quantitative ultrasound tomography and pressure-derived fractional flow reserve. *Circulation* 1999; **100**: 250-255
- 4) Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, Bailey SR, Erbel R, Fitzgerald PJ, Pinto FJ, Rosenfield K, Siegel RJ, Tuzcu EM, Yock PG: American College of Cardiology clinical expert consensus document on standards for acquisition, measurement and reporting of intravascular ultrasound studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology task force on clinical expert consensus documents developed in collaboration with the European Society of Cardiology endorsed by the society of cardiac angiography and interventions. *J Am Coll Cardiol* 2001; **37**: 1478-1492
- 5) Horie T, Sekiguchi M, Hirokawa K: Coronary thrombosis in pathogenesis of acute myocardial infarction. Histopathological study of coronary arteries in 108 necropsied cases using serial section. *Br Heart J* 1978; **40**: 153-161

- 6) Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; **326**: 242–250
- 7) Prati F, Arbustini E, Labellarte A, Dal Bello B, Sommariva L, Mallus MT, Pagano A, Boccanelli A: Correlation between high frequency intravascular ultrasound and histomorphology in human coronary arteries. *Heart* 2001; **85**: 567–570
- 8) Maheswaran B, Leung CY, Gutfinger DE, Nakamura S, Russo RJ, Hiro T, Tobis JM: Intravascular ultrasound appearance of normal and mildly diseased coronary arteries: correlation with histologic specimens. *Am Heart J* 1995; **130**: 976–986
- 9) Komiyama N, Berry GJ, Kolz ML, Oshima A, Metz JA, Preuss P, Briskin AF, Paulina Moore M, Yock PG, Fitzgerald PJ: Tissue characterization of atherosclerotic plaques by intravascular ultrasound radiofrequency signal analysis: an in vitro study of human coronary arteries. *Am Heart J* 2000; **140**: 565–574
- 10) Kawasaki M, Takatsu H, Noda T, Sano K, Ito Y, Hayakawa K, Tsuchiya K, Arai M, Nishigaki K, Takemura G, Minatoguchi S, Fujiwara T, Fujiwara H: In vivo quantitative tissue characterization of human coronary arterial plaques by use of integrated backscatter intravascular ultrasound and comparison with angioscopic findings. *Circulation* 2002; **105**: 2487–2492
- 11) Sano K, Kawasaki M, Ishihara Y, Okubo M, Tsuchiya K, Nishigaki K, Zhou X, Minatoguchi S, Fujita H, Fujiwara H: Assessment of vulnerable plaques causing acute coronary syndrome using integrated backscatter intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**: 734–741
- 12) Kawasaki M, Sano K, Okubo M, Yokoyama H, Ito Y, Murata I, Tsuchiya K, Minatoguchi S, Zhou X, Fujita H, Fujiwara H: Volumetric quantitative analysis of tissue characteristics of coronary plaques after statin therapy using three-dimensional integrated backscatter intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2005; **45**: 1946–1953
- 13) Nasu K, Tsuchikane E, Katoh O, Vince DG, Virmani R, Surmely JF, Murata A, Takeda Y, Ito T, Ehara M, Matsubara T, Terashima M, Suzuki T: Accuracy of in vivo coronary plaque morphology assessment: a validation study of in vivo virtual histology compared with in vitro histopathology. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**: 2405–2412
- 14) Fujii K, Carlier AG, Mintz GS, Wijns W, Colombo A, Bose D, Erbel R, de Ribamar Costa J Jr, Kimura M, Sano K, Costa RA, Lui J, Stone GW, Moses JW, Leon MB: Association of plaque characterization by intravascular ultrasound virtual histology and arterial remodeling. *Am J Cardiol* 2005; **96**: 1476–1483
- 15) Cheng GC, Loree HM, Kamm RD, Fishbein MC, Lee RT: Distribution of circumferential stress in ruptured and stable atherosclerotic lesions: a structural analysis with histopathological correlation. *Circulation* 1993; **87**: 1179–1187
- 16) 椎名 毅, 新田尚隆, 植野 映, Bamber JC: 複合自己相関法による実時 Tissue Elasticity Imaging. *日本超音波医学会* 1999 ; **26** : 57–66
- 17) Imoto K, Hiro T, Fujii T, Murashige A, Fukumoto Y, Hashimoto G, Okamura T, Yamada J, Mori K, Matsuzaki M: Longitudinal structural determinants of atherosclerotic plaque vulnerability: a computational analysis of stress distribution using vessel models and three-dimensional intravascular ultrasound imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005; **46**: 1507–1515