

観血的検査法：OCT

財田 滋穂, 赤坂 隆史

Takarada S, Akasaka T: **Assessment of coronary artery lesion using optical coherence tomography.** J Jpn Coron Assoc 2007; 13: 38-43

I. はじめに

冠動脈狭窄病変に対するカテーテル治療は、薬剤溶出性ステント (DES) が中心の時代になってきている。強力な抗血小板療法併用の必要性や急性冠症候群 (ACS) への適応が認められていないなどの制限はあるものの、DES の再狭窄率の低さは誰もが認識できるところである。このように、慢性冠動脈狭窄病変に対する治療法が確立しつつある反面、ACS の発症を予測し、予防するという方法はほとんど確立できていない。このことから今後は、プラークの詳細な形状かつ性状診断が ACS 発症を予測し、未然に防ぐ鍵をにぎっていると考えられる。

現在までの冠動脈画像診断の方法としては、血管内エコー (IVUS) や血管内視鏡、冠動脈 CT (MSCT)、冠動脈 MRI (magnetic resonance imaging) などが挙げられる。それらに加えて近年、近赤外線を用いて冠動脈を観察する OCT (optical coherence tomography) が開発され、臨床応用が各施設で行われている。OCT の魅力は何よりも約 10 μm という高画像分解能にあり、この分解能は IVUS の 10 倍にも達している。OCT にて冠動脈を観察すると、従来みることができなかった内膜・中膜・外膜の 3 層像を観察できるだけでなく、プラークの性状同定や線維性被膜の厚さ計測、そしてステント留置後の詳細な観察などができるようになってきている。本稿では OCT の基本的な原理から、現在当科で行っている臨床応用への取組みまでを紹介する。

II. OCT の歴史

OCT はプローブから近赤外線光を生体に照射し、生体深層にある細胞や組織などの屈折率の変化する境界からの後方散乱光を捕捉して、その広がった散乱光のうちでほぼ直進して反射する成分を検出し、Z 軸方向の反射強度分布を得る。さらに同時にプローブを面内 (X-Y 面) に走査して、二次元断層を映像化する技術であり、丹野らが世界に

先駆けて 1990 年に考案した^{1,2)}。その後 1991 年に、Massachusetts Institute of Technology の Huang らが、網膜と冠動脈を *in vitro* で観察した例を報告し³⁾、眼科の分野を中心に目覚ましい発展を遂げ、眼科の臨床現場で眼底の断層像を非侵襲的に得る検査方法として用いられている。

血管の分野では 2000 年よりヒトに対して使用した臨床研究が報告されており、海外では 2002 年頃から臨床現場で使用され始めている。

III. OCT の原理

OCT に使用されている近赤外線はコヒーレンス (干渉性) の悪い光であり、そのスペクトル形状は幅が広く連続的なものである。その一つひとつの信号の大きな山は波連と呼ばれており、この波連は相互に独立した位相と振幅をもっている。そして、波連同士が完全に重なった場合には信号が増強するものの、わずかに時間の遅れが生じると位相が相互に独立しているがゆえに干渉がほとんど観測されなくなる。OCT はこの特徴を利用し、測定物体の反射率の干渉度合いを可視化しようとするものである^{4,5)}。

OCT の基本システムは、主に光源、光ファイバー、ビームスプリッター、光検知器から構成されている。光源から出た光をビームスプリッターで分割し、一方は測定物体に、もう一方は参照鏡へあてられる。干渉が観測される反射光は、ビームスプリッターから参照鏡までの距離を d 、コヒーレンス長を Δd とすると、ビームスプリッターからの距離が $d \pm \Delta(1/2)d$ の位置に存在する反射面からの反射光のみになる。つまり、ビームスプリッターから参照鏡までの距離を変えれば、その距離に応じた物体内反射面からの反射光のみを選択的に検出することができ、物体内部の任意の位置での反射率を求めることができる。

その反射光はビームスプリッターで合流し、光検知器に入る。OCT の画像はこの光の時間的ずれ・強度を計測し、電気信号に変換することで画像化している (図 1)。

われわれが使用している、LightLab 社製のカテーテルは 0.016 インチ (0.41 mm) と細く、0.014 インチワイヤーをガイドとして冠動脈内に挿入したガイドカテーテルを介して挿入する。装置は、モニター、OCT イメージングエン

和歌山県立医科大学循環器内科 (〒 641-8509 和歌山市紀三井寺 811-1)

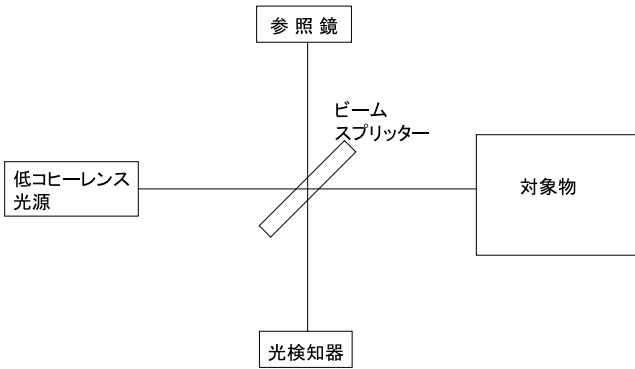


図1 OCTの原理
光源からの光は単一のファイバーを通じて送られ、参照鏡と対象物に分かれる。対象物は伝えられた光を反射し、同じファイバーを逆行する。干渉計では対象物から帰ってきた光とリファレンスアームからの光が結合する。作成された干渉パターンは対象物の物質的な特質についての情報を含んでいる。サンプルアームから組織の反射までの距離がリファレンスアームから走査鏡までの距離(位相)と同じとき、コヒーレンス干渉が起こる。

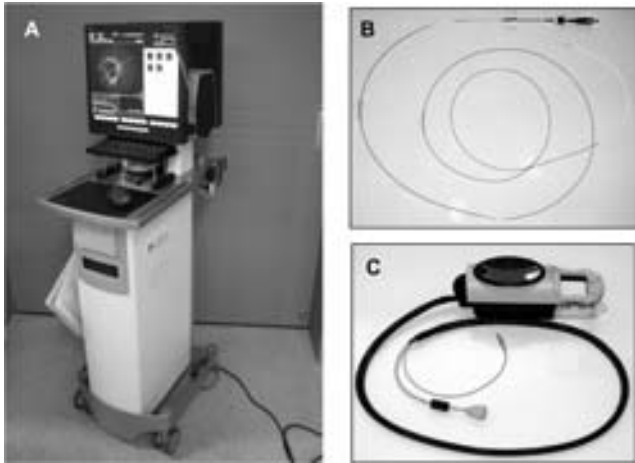


図2 OCTの基本的な装置
A: OCT system, B: OCT ワイヤー, C: プロブインターフェイスユニット。

ジン、プローブインターフェイスユニット、コンピューター、フットスイッチからなる。OCT イメージングエンジンは、プローブインターフェイスユニットを経由して光信号を送受信し、信号をデジタル化し、処理された情報をコンピューターに送ることにより最終的な画像を構築している(図2)。

IV. OCTによる冠動脈の正常像

現在、日常のカテーテル室では、冠動脈病変の病態を評価する目的で、プラークの形態学的診断や質的診断にIVUSや血管内視鏡が、生理学的診断にプレッシャーワイヤーやドップラーワイヤーが、さらに病理学的なアプローチとして virtual histology (VH)やIB(integrated backscatter)-IVUSなどが用いられている。本稿で紹介している

表1 IVUSとOCTの比較

	IVUS	OCT
太さ (mm)	0.83~1.07	0.41
分解能 (μm)		
axial	100~150	10~15
lateral	150~300	25~40
組織透過性 (mm)	4~8	1~2

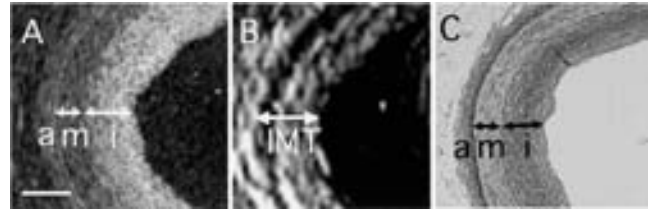


図3 冠動脈の正常像 (文献6より抜粋)
A: OCT, B: IVUS, C: 病理像 (HE 染色).
a: 外膜, m: 中膜, i: 内膜, IMT: 内膜・中膜複合体。

OCTは形態学的な点からはIVUSや血管内視鏡と共存していくアイテムとして期待が大きい。また、病理学的な観点からはVHがプラークの全体的な評価を行うのに対して、OCTはより詳細な評価が必要な場合に威力を発揮すると考えられる。

現在、血管の形態学的診断で最も高頻度で使用されているIVUSは、超音波の到達距離が4~8mmとある程度保たれるため、冠動脈の血管径(血管リモデリングの評価)や分枝の情報などを得るには優れている反面、分解能が低いために血管壁やプラークの詳細な質的診断には不向きな点がある。その点OCTは、分解能が10~15μmとIVUSの約10倍高く、病変の質的診断に大きな期待を寄せることができるが、冠動脈内腔壁から組織への深達距離は2mm程度と短く、血管全体の形状を把握するには不向きである(表1)。

実際のIVUSとOCTの画像を正常冠動脈で比較してみると、IVUSでは内膜と中膜の完全な分離は困難で、両者はintima-media thickness(IMT)としてあわせて観察されるが、OCTから得られる画像ではこの二層が明確に判別でき、かつ剖検例での検討では病理組織像と非常に高い相関が得られたことが報告されている⁶⁾(図3)。

V. OCTによる冠動脈の病変像

冠動脈疾患ではACSの予測、予防が残された大きな課題となっており、プラークの性状を正確に診断することが重要と考えられている。現在までプラークの組織性状を判断する方法として、IVUS信号を応用したVHやIB-IVUSなどが用いられてきたが、ACSの一つの特徴である血栓の判別や65μm以下の薄い線維性被膜の同定などの点でま

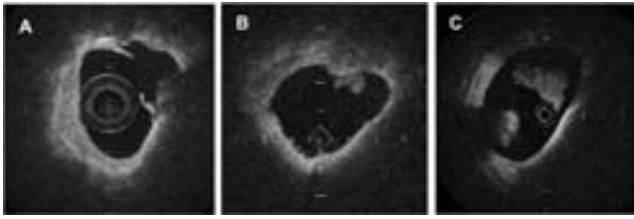


図4 ACS症例のOCT画像

A) プラーク破裂が原因と考えられるACS症例：線維性被膜の断裂と潰瘍形成を認める。断裂した線維性被膜の最薄部は40 μmと菲薄化しており、いわゆるthin fibrous cap atheromaの破裂と考えられる。
 B) プラークびらんが原因と考えられるACS症例：線維性被膜のびらんを認めるものの、プラーク内容物の欠損に伴う潰瘍形成はみられない。
 C) 責任病変付近に認められた冠動脈内血栓：近赤外線の強い減衰を伴う血栓の存在が確認され赤色成分の強い血栓と考えられる。

表2 不安定プラークの病理学的特徴

- ・陽性リモデリング
- ・偏心性プラーク
- ・黄色プラーク
- ・脂質成分に富んだプラーク
- ・菲薄化した線維性被膜
- ・血栓形成

まだまだ問題が多い。OCTでは線維性プラークや脂質プラーク、石灰化を伴うプラークなどはそれぞれ画像上の特徴をもっており、血栓などもプラークと鑑別がしやすい。また、ACSにおける病変部の観察において、プラーク破裂とプラークびらんの鑑別、血栓量などもOCTにて評価することができ(図4)、今日まで用いられてきたIVUSやMSCT, MRIなどと併用して多角的に冠動脈狭窄病変を評価することが期待される。

VI. 不安定プラーク判別へのアプローチ

ACSの多くが50%以下の狭窄度の病変から起こることが認識され、ACSを起ししやすい不安定プラークを、いかに破裂前に認識するかが現在の大きなテーマとなっている。病理学的には、脂質成分に富んだプラークが線維性被膜に覆われており、かつその被膜にマクロファージを中心とした炎症細胞集積を認め、種々のサイトカインやマトリクス分解酵素などの作用や炎症などの結果菲薄化したものが不安定プラークと考えられている⁷⁾。現在の冠動脈イメージングからは不安定プラークの特徴として表2のような所見があげられている。現段階では、陽性リモデリングやプラーク形状などは従来のIVUSで十分に評価でき、プラークの色調については血管内視鏡が威力を発揮する。しかし、プラークの詳細な組織性状や線維性被膜の菲薄程度、被膜のびらんや小さな解離、血栓形成の有無など

表3 OCTによる各プラークの画像特徴

	反射率(輝度)	均一性	周囲との境界
線維性プラーク	高い	均一	不明瞭
脂質性プラーク	低い	均一	不明瞭
石灰化プラーク	低い	不均一	明瞭

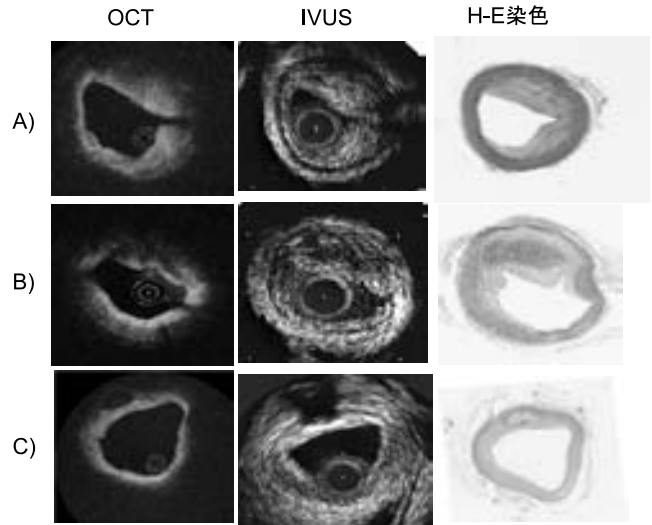


図5 各種プラークのOCT, IVUS, 病理像での比較

A) Fibrous plaque, IVUSではプラークの後方がlow echoicとなっており、これがattenuationによるものかlipidかが判別できない。OCTでは一様にechogenicに観察され、後方の性状まである程度判別できるが、深達度の限界があるため、プラークの全体像を把握するには完全ではない。
 B) Lipid plaque, OCTでは脂質コアはlow echoicでdiffuse borderに観察され、被膜の厚さなどプローベに近い部位が非常に鮮明に観察できるため、被膜の脆弱性を詳細に観察できる可能性がある(IVUSでは線維性被膜の正確な同定は困難である)。
 C) Calcificated plaque, IVUS画像では石灰化の後ろはacoustic shadowでほとんど観察できないが、OCTでは石灰化病変はlow echoicでsharp borderとして観察され、その後方まで観察でき、プラーク内の性状も高解像度を生かして分析できる可能性がある。

の正確な評価は従来のイメージングでは困難である。OCTはその分解能の高さを生かしてこれらの所見をより詳細に鑑別できる可能性がある。

1. プラーク組織性状の鑑別

プラーク組織性状は主に、線維性に富むもの(fibrous plaque)、石灰化の強いもの(calcified plaque)、脂質成分に富むもの(lipid plaque)の3つに分類することができ、それぞれOCTにおける画像特徴をもっている。線維質に富んだプラークは、内部は均一(homogeneous)で高輝度であり、脂質に富んだプラークは不均一で低輝度、かつ周囲との境界は不明瞭である。石灰化を伴うプラークは脂質性プラークと同様に不均一で低輝度ではあるが、周囲との境界は明瞭であるのが特徴である(表3, 図5)。IVUSそしてOCTを用いたプラークの性状を、病理学的診断と比較して検討すると、OCTでは十分に高い診断率を得ることが

でき、特に不安定プラークと考えられている lipid-rich plaque に関してはIVUSでの感度は59%であるのに対してOCTでは90~94%と高い検出率(感度)を得ることができる⁸⁾。

2. 菲薄化した線維性被膜 (thin fibrous cap)

薄い線維性被膜を伴うプラークは thin cap fibrous atheroma (TCFA)として、プラーク破裂を起こす危険性が高いと考えられている。病理学的には、一般的に 65 μm 以下を thin cap と定義している報告が多い。臨床現場で被膜厚を測定する方法としてIVUSが多く用いられているが、100~150 μm の分解能であるIVUSで 65 μm 以下の thin cap を識別するには限界がある。その点 OCT は分解能が 10~15 μm とIVUSの約10倍高いため、被膜厚を正確に計測することができると考えられる(図4)。久米、赤阪らは

剖検例から得た冠動脈プラークの線維性被膜厚がOCTでの計測と非常に良い相関が得られたことを報告している(図6)⁹⁾。

3. 血栓の鑑別

冠動脈に存在する血栓が赤色血栓か白色血栓かを鑑別するには、血管内視鏡が有効である。一方、OCTは直視的に血栓色を識別することはできないものの、赤血球成分によって近赤外線が減衰をきたすことがわかっている。その近赤外線の特徴を用いて減衰パターンを分析することにより、血栓の成分を同定できる可能性が報告されている¹⁰⁾。われわれも臨床例においてOCTのシグナルを定量化し、ピークの濃度と減衰曲線を比較したところ、血管内視鏡で同定した赤色血栓と白色血栓との間に、ピークのシグナル強度自体には差はなかった(赤色血栓 127±32 vs. 白色血栓

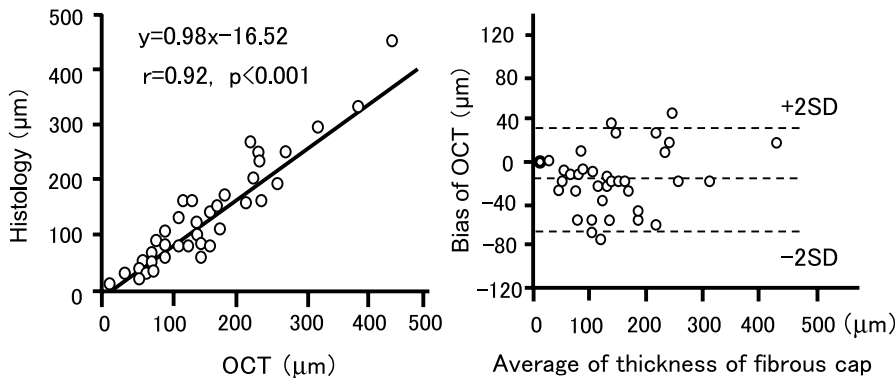


図6 OCTによる線維性被膜の計測(文献9より引用)
 病理解剖から得られたプラークの線維性被膜をOCTによる計測と比較したところ、良好な相関を得ることができ、正確に計測できることが証明できた。

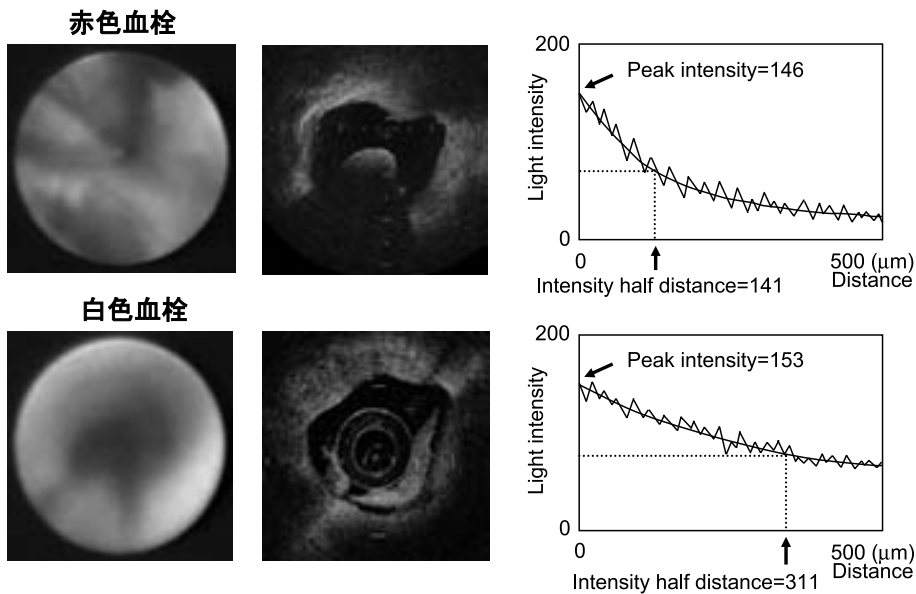


図7 OCTによる赤色血栓、白色血栓の鑑別
 血管内視鏡にて赤色血栓、および白色血栓と鑑別できた症例に、引き続いてOCTにて観察を行った。Peak intensityは赤色と白色で大きな差は認めなかったが、信号強度が半減するまでの距離(intensity half distance)は赤色141 μm、白色311 μmと2倍以上の差が認められた。

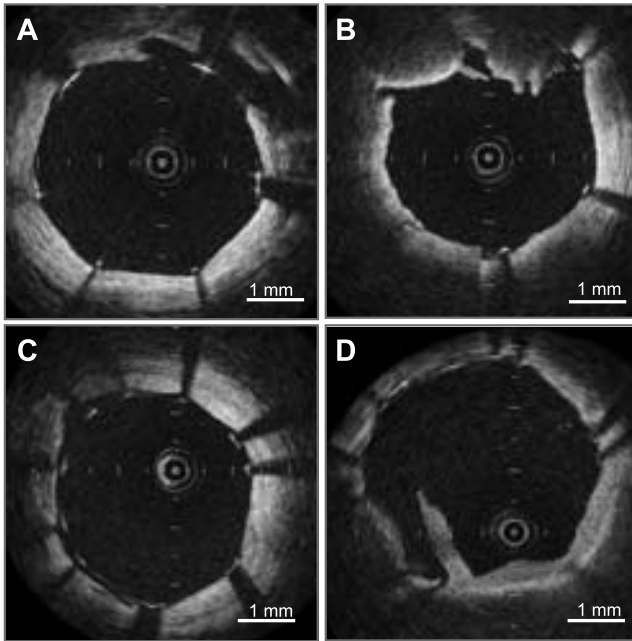


図8 冠動脈ステント留置後のOCT画像

A) Stent malapposition: プラーク破裂後の潰瘍形成のため、ステントの冠動脈壁への密着がみられない。

B) Tissue protrusion: プラーク組織がステントのストラットから冠動脈内腔へ突出しているのが観察される。

C) Inconsistent strut distribution: ステントストラットが均一に開大されていないため、一部内腔へ浮いている状態となっている。

D) Stent-edge dissection: ステントの先端で解離した内膜が内腔へ突出している。

134±38, $p=0.52$)が、減衰曲線の傾き(intensity half distance)に差が認められた(図4, 7)。当科での血管内視鏡所見との比較では、intensity half distanceのカットオフ値を250 μm とした場合、赤色血栓と白色血栓との鑑別の感度、特異度はそれぞれ95%, 88%であった。

4. DES 留置後の観察

冠動脈狭窄病変に対する治療はDES留置が中心となってきている。DES治療の成績を左右するエンドポイントの決定にも、高い解像度を有するOCTが力を発揮する。ステントストラットが適正にかつ均等に開大されているか、ステントの冠動脈壁への圧着がなされているか(malappositionの有無)、血栓やプラークのステントからの突出(protrusion)がないか、などが観察のポイントとなる。当科では、経皮的冠動脈形成術後の冠動脈造影所見でhazyな造影像がみられたり、一部狭窄が残存しているときは積極的にOCTによる詳細な観察を行うようにしている。現在まではIVUSを用いてステント留置後の観察を行っていたが、OCTを用いるようになってきてからは、IVUSよりも高頻度にmalappositionやprotrusionが同定されるようになり、確実なエンドポイントの決定を行えるようになった(図8)。特にACSにおける不安定プラークでは、ステントを高圧で開大してもストラットが完全に破裂部位の潰瘍底にまで圧着されにくく、安定プラークに比べ

malappositionが観察される頻度が高い。また、冠動脈内血栓が存在する頻度が高く、プラーク組織も脆弱であることよりtissue protrusionもきたしやすい。さらに、大きな脂質コアを有する偏心性プラークでは動脈壁のコンプライアンスに差があるため、不均等に開大される可能性がある。このような所見もOCTを用いることにより、さらに詳細に正確に評価できるようになった。

われわれはステント留置後慢性期の評価にも積極的にOCTを用いている。DESは従来のベアメタルステントと比べて新生内膜の被覆に乏しいことが多く、抗血小板療法中止時期に迷うことが多い。OCTはその解像度の高さからIVUSと比較しても、より詳細に新生内膜の厚さを測定できることが可能であり、各症例の新生内膜の被覆度合いに応じて抗血小板療法を調節することが可能であると思われる。

VII. OCTの問題点

OCTはその分解能の点から今後も大きな発展を期待されているデバイスではあるものの、現段階では臨床現場において安全に使用するに当たってまだいくつかの問題点がある。

現在の大きな問題点は、観察する部位に血液が存在すると、赤血球が多量の光散乱をもたらすため、画像が得られない¹¹⁾という点である。この問題を回避するために、ガイディングカテーテル、または観察部位近位部に留置したフラッシングカテーテルからのフラッシュにより血液を除去している瞬間に観察する方法、あるいは近位部にソフトバルーンを拡張することにより血流を遮断し、乳酸リンゲル液をフラッシュしている間に観察する方法をとらなければならない。そのため、観察する間は心筋が虚血にさらされていることになり、観察時間が限られるだけでなく、不整脈や血圧低下などの合併症の可能性も懸念される。また、バルーン閉塞をする場合、左冠動脈主幹部や右冠動脈近位部の観察に限界がある。現在、フレームレートを上げ、プルバックを高速にすることにより、数秒間のフラッシュで冠動脈全体を観察できる次世代のOCTも開発中であり、これが実現すれば臨床現場でより安全に評価を行うことが期待できる。

VIII. まとめ

慢性冠動脈疾患に対する治療は、DESの登場により、徐々にゴールに近づいてきているといっても過言ではない。しかしながら、ACS自体の発病率は減少せず、予測や予防という点ではまだまだ発展途上の段階である。今回紹介したOCTは、他の冠動脈病変評価方法の追随を許さない解像度をもったデバイスではあるものの、組織到達度や使用方法の煩雑さなどまだまだ改良すべき点は多く残っている。現在、多くのカテーテル室では、IVUSや血管内視鏡、VHなどがプラーク性状を評価するデバイスとして

使用されている。OCT は決してこれらのデバイスにとって代わるものではなく、それぞれの方法がお互いの欠点を補うように共存する形で使用されていくものと思われる。つまり、血管性状やプラーク性状、線維性被膜の厚さなどを OCT で評価し、血管リモデリングの評価や分枝の情報は IVUS で、そしてプラーク全体の構成成分は VH で評価するなど、一つのプラークを多角的に分析し、プラークに対する治療戦略に生かされていくことが期待される。また、現在の DES 時代においては、エンドポイントの決定や抗血小板療法の調節などに際しても、OCT は多くの情報をもたらす可能性を秘めており、本法が日常臨床においてより簡便に用いることのできるデバイスに成長してほしいものである。

文 献

- 1) 丹野直弘, 市村 勉, 佐伯昭雄: 光波反射像測定装置. 日本特許第 2010042 号
- 2) 丹野直弘: 光コヒーレンス断層画像化法と生体映像への応用. 光学 1999; **28**: 116-125
- 3) Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA, et al: Optical coherence tomography. *Science* 1991; **254**: 1178-1181
- 4) Brezinski ME, Tearney GJ, Bouma BE, Izatt JA, Hee MR, Swanson EA, Southern JF, Fujimoto JG: Optical coherence tomography for optical biopsy: properties and demonstration of vascular pathology. *Circulation* 1996; **93**: 1206-1213
- 5) Fujimoto JG, Brezinski ME, Tearney GJ, Boppart SA, Bouma B, Hee MR, Southern JF, Swanson EA: Optical biopsy and imaging using optical coherence tomography. *Nat Med* 1995; **1**: 970-972
- 6) Kume T, Akasaka T, Kawamoto T, Watanabe N, Toyota E, Neishi Y, Sukmawan R, Sadahira Y, Yoshida K: Assess-

ment of coronary intima-media thickness by optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound. *Circ J* 2005; **69**: 903-907

- 7) Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, Badimon JJ, Stefanadis C, Moreno P, Pasterkamp G, Fayad Z, Stone PH, Waxman S, Raggi P, Madjid M, Zarrabi A, Burke A, Yuan C, Fitzgerald PJ, Siscovick DS, de Korte CL, Aikawa M, Juhani Airaksinen KE, Assmann G, Becker CR, Chesebro JH, Farb A, Galis ZS, Jackson C, Jang IK, Koenig W, Lodder RA, March K, Demirovic J, Navab M, Priori SG, Reekter MD, Bahr R, Grundy SM, Mehran R, Colombo A, Boerwinkle E, Ballantyne C, Insull W Jr, Schwartz RS, Vogel R, Serruys PW, Hansson GK, Faxon DP, Kaul S, Drexler H, Greenland P, Muller JE, Virmani R, Ridker PM, Zipes DP, Shah PK, Willerson JT: From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: part I. *Circulation* 2003; **108**: 1664-1672
- 8) Kume T, Akasaka T, Kawamoto T, Watanabe N, Toyota E, Neishi Y, Sukmawan R, Sadahira Y, Yoshida K: Assessment of coronary arterial plaque by optical coherence tomography. *Am J Cardiol* 2006; **97**: 1172-1175
- 9) Kume T, Akasaka T, Kawamoto T, Okura H, Watanabe N, Toyota E, Neishi Y, Sukmawan R, Sadahira Y, Yoshida K: Measurement of the thickness of the fibrous cap by optical coherence tomography. *Am Heart J* 2006; **152**: 755.e1-755.e4
- 10) Kume T, Akasaka T, Kawamoto T, Ogasawara Y, Watanabe N, Toyota E, Neishi Y, Sukmawan R, Sadahira Y, Yoshida K: Assessment of coronary arterial thrombus by optical coherence tomography. *Am J Cardiol* 2006; **97**: 1713-1717
- 11) Fujimoto JG, Boppart SA, Tearney GJ, Bouma BE, Pitris C, Brezinski ME: High resolution in vivo intra-arterial imaging with optical coherence tomography. *Heart* 1999; **82**: 128-133