

冠動脈プラークイメージング—VH-IVUS と MDCT —

田口 功¹, 井上 晃男¹, 野出 孝一²

Taguchi I, Inoue T, Node K: **Coronary artery plaque imaging: VH-IVUS and MDCT.** J Jpn Coron Assoc 2011; 17: 121-126

I. はじめに

冠動脈に関する画像情報は、冠動脈造影によって血管内腔を観察することから始まり、次第に冠動脈壁およびプラークも同時に観察しうるモダリティーが導入されるようになった。冠動脈疾患の本態は血管壁やプラークにあり、その量や質を評価して病態や薬物等の治療効果を評価することが重要である。そしてそれが、急性冠症候群の発症予測、ひいては冠動脈疾患の予後改善につながる。冠動脈疾患治療の理想は、冠動脈バイパス術(coronary artery bypass graft: CABG)や経皮的冠動脈形成術(percutaneous coronary intervention: PCI)ではなく、虚血発作を起こしうる病変を早期に発見し、可能な限り薬物等の低侵襲、低コストでそれを予防することである。さらに早期から冠動脈の内皮を含めた血管機能の維持、プラーク発生の予防ができれば、なお望ましいと思われる。

現在、全ての症例に対して前述のごとき治療は難しいが、画像診断手法の進歩によりプラークの量や質を評価しうるようになってきた。

II. 冠動脈プラークイメージングモダリティー

血管内超音波法(intravascular ultrasound: IVUS)は、超音波を用いて血管断面を描出するイメージングデバイスであり、PCIを行ううえで、その戦略検討や仕上がり確認のための重要なデバイスである。グレースケールIVUSでは組織性状評価において限界があるため、最近ではIVUSから得られる時系列エコー信号の周波数解析を行い、組織性状を評価するようになった。プラークの各部分からの超音波信号のスペクトルを求め、1つのスペクトルから8つの特性値を抽出し、その値の大小の組み合わせで組織性状を判断する virtual histology-IVUS(VH-IVUS, Volcano 社)¹⁾やそのスペクトル形状と既知組織のスペクトル形状の類似性を、ニューロ学習理論を用いて組織性状を判断する iMAP(Boston Scientific 社)、さらには

プラークの各部分から得られる超音波信号強度を解析しマッピングした integrated backscatter 法(IB-IVUS, TERUMO 社)²⁾がある。

血管内視鏡は直接血管壁の表面を内腔側から肉眼的に観察しうる唯一の方法である。それにより得られるプラーク表面の色調などから不安定プラークが推察される^{3, 4)}。また、血管内視鏡は血栓の検出に優れており白色・赤色血栓およびそれらの混合血栓に分類される。さらに、ステント留置後に、どの程度ステントが新生内膜によって被覆されたかを評価するのに有用である⁵⁾。

光干渉断層法(optical coherence tomography: OCT)は近赤外線を用いた断層図表示装置であり、既存のデバイスの中で最も優れた画像分解能を有し、それはIVUSの約10倍の10-20 μm とされている。そのため、高いプラーク性状の識別能に加え、冠動脈壁内の微細構造の解析やプラーク内におけるマクロファージ集積度までも推定できるツールとして期待されている⁶⁾。しかし、OCTの深達能はIVUSの4分の1程度しかないため、プラーク深層は描出しがたいのが欠点であるが、表層付近の観察においては非常に有用性が高い。したがって本法は不安定プラークにおいては脂質コア(lipid core)の大きさは評価が難しいが、周囲の線維性被膜(fibrous cap)の厚さの評価には最も優れている。また本法は薬剤溶出ステント(drug eluting stent: DES)留置後の新生内膜の被覆の評価にも広く使用されている⁷⁻¹⁰⁾。

非侵襲的方法としてはcomputed tomography(CT)とmagnetic resonance imaging(MRI)がある。2004年に登場した64列 multidetector-row CT(MDCT)によってCTによる冠動脈の有意狭窄病変の検出率は90%近い感度および特異度を示すまでに至った。さらにMDCTでは冠動脈プラークの量的、質的評価にまで研究が進んでおり、それは現在使用可能となっている320列CTに引き継がれつつあり、今後の進歩が期待される。MRIの用途はCTと同様と考えてよい。現在ではその精度においてCTに劣るものの、高度石灰化の存在下でも血管内腔の描出が妨げられない、放射線被ばくを伴わない、非造影剤検査が可能である、などのCTに対する優位性を有する点

¹ 獨協医科大学心臓・血管内科(〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林880番地)、² 佐賀大学医学部循環器内科

が魅力である。また近年プラーク不安定化に関与する炎症マーカーなどを標識し、MRIで検出する分子イメージング(molecular imaging)といった手法も検討されており、臨床応用される日も近い¹¹⁾。今後のさらなる進歩が期待される。本稿ではVH-IVUSとMDCTを中心に詳細を解説する。

III. VH-IVUS

VH-IVUSは前述の手法から、プラーク構成成分を線維性成分: fibrous, 脂質成分: fibro fatty, 壊死性成分: necrotic core, 石灰化成分: dense calcium, の4種類に分類し、それぞれ緑, 黄緑, 赤, 白の4色で表示できるシステムである。不安定プラークはfibro fatty, necrotic coreが多く、安定プラークはfibrousが主体と考えられる。

Stoneら¹²⁾は、急性冠症候群697例の心血管イベント再発を約3年間観察した。全体の再発率は20.4%で、そのうち12.9%は初回イベントと同じ部位を責任病変とし、11.6%は初回イベントとは異なる部位を責任病変としていた。さらに、後者11.6%のイベント再発時の責任病変が、初回イベント時にVH-IVUSの評価でどのような特徴を有していたかを検討したところ、血管断面におけるプラーク占有率が70%以上、最小血管内腔面積が4.0 mm²以下、そしてVH-IVUSで定義したthin-cap fibroatheromaであることであった。VH-IVUSによるthin-cap fibroatheromaは、塊状のnecrotic coreが10%以上、necrotic coreが血管内腔に接している角度が30度以上、かつ、これらが3フレーム以上連続していることと定義された¹³⁾。VH-IVUSによる評価が将来の心血管イベントを予測しうることを示した研究である。

Serruysら¹⁴⁾は、薬物介入によるプラークの変化をVH-IVUSで評価しており、lipoprotein associated phospholipase A2 inhibitorによりプラークの退縮は認められなかったもののnecrotic coreの減少が観察され、本薬が不安定プラークの安定化をもたらすことが示唆された。つまりこの研究では、プラークの量的変化だけでは判断し得ないプラーク安定化という質的变化をVH-IVUSで評価し得る可能性を示している。

われわれは、急性冠症候群患者の非責任病変をVH-IVUS評価し、ストロングスタチン投与後約3週間という短期間からプラーク退縮が認められ、それがfibro fattyの減少によるものであることを報告した¹⁵⁾。

急性心筋梗塞の急性期血行再建術を血栓吸引のみで施行し、その後責任病変のプラークを18カ月間にわたりVH-IVUSにより経時的に観察した72歳男性例を示す。本例は右冠動脈閉塞部に対する血栓吸引による再灌流成功後、遠位部に巨大血栓像を認めたためステント留置せず、抗凝固療法を施行した。3週後の冠動脈造影では責任病変は50%狭窄以下に改善し、血栓像が消失していたためスタチンによる厳格な薬物療法にて経過観察した。そ

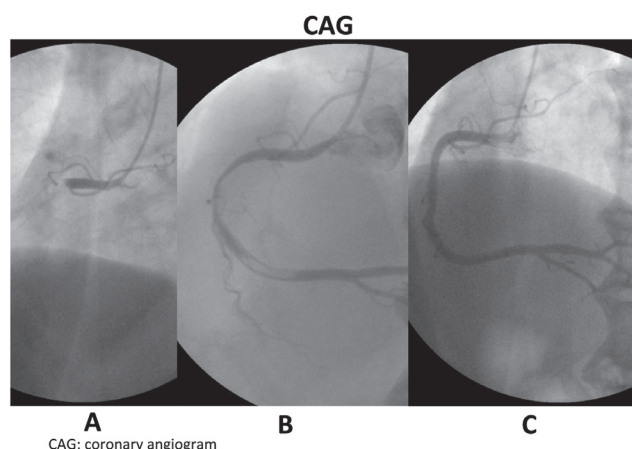


Fig. 1 A: 入院時初回冠動脈造影。右冠動脈の完全閉塞を認める。B: 入院時最終造影。冠血流良好、吸引不能の巨大血栓の存在によりステント留置は回避した。C: 入院3週後の造影。血栓は消失し50%以下の狭窄病変を認めた。

の後狭窄は6カ月後に軽度進行したが18カ月後には改善した(Fig. 1)。VH-IVUSでは3週, 6カ月, 18カ月後で内腔容積係数: 12.1, 6.6, 7.1 mm³/mm, プラーク容積係数: 9.8, 10.5, 7.3 mm³/mmと変化した。一方でプラーク構成成分ではfibrous: 31, 67, 65%, fibro fatty: 69, 7, 24%, necrotic core: 0, 26, 9%と変化した。Dense calciumは経過中わずかに認めるのみであった(Fig. 2, 3)。経過を通じてLDL-Cを60 mg/dl以下に下げ、他の危険因子も厳格に管理した。本症例では、陽性リモデリングを呈する部位におけるfibro fatty中心の不安定プラークの破綻により急性心筋梗塞が発症し、6カ月後には、fibrousが増加し、fibro fattyが減少したものの一時的にnecrotic coreの増加を認めた。プラーク容積には変化を認めなかったが、陽性リモデリングの改善で血管容積が小さくなったため、その分、内腔容積が減少した。18カ月後には、さらに血管容積は小さくなるが、necrotic coreの減少とともにプラークが退縮し、内腔容積は増加した。本症例では厳格な薬物治療の下での、破綻後の不安定プラークの自然経過がVH-IVUSにより観察された。

陽性リモデリングが進行することにより、プラークの進展にもかかわらず血管内腔容積が保たれている現象も観察されており、VH-IVUSは生体内における動脈硬化進展・退縮のメカニズムの解明に示唆を与えてくれる画像診断法と思われる。

IV. MDCT

64列MDCTの登場により、非侵襲的冠動脈造影法が実地循環器臨床において急速に普及しつつあり、その診断能は、感度, 特異度, 陽性的中率, 陰性的中率がそれぞれ, 85-99%, 64-90%, 64-91%, 83-99%であると報告されている¹⁶⁻¹⁹⁾。さらに、プラークの性状判定の試みもなされている。

VH-IVUS and CAG

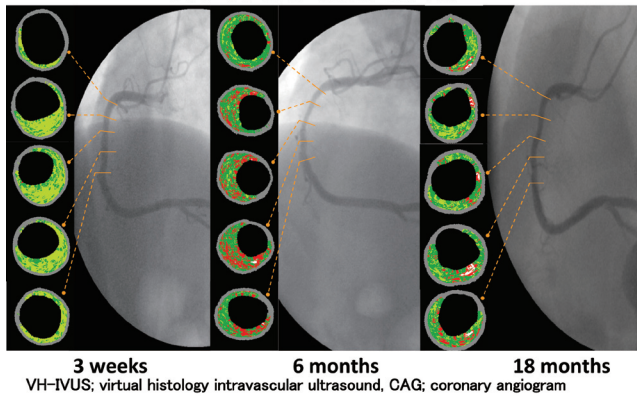


Fig. 2 左から入院3週後、6カ月後、18カ月後の冠動脈造影およびVH-IVUS画像。6カ月後では3週後に比べ冠動脈造影上狭窄病変の進行とVH-IVUS上necrotic coreの増加を認める。18カ月後には、狭窄病変の軽度改善、necrotic coreの減少を認める。

1. 三次元画像—volume rendering (VR) —

VR表示された三次元画像は、冠動脈を含む心臓の全体像をあらゆる方向から立体的に把握するのに優れた表示法である。心筋や周囲の構造物が同時に描出され、冠動脈と心筋の関係を把握しながら評価が行えるため、冠動脈奇形や心筋ブリッジなども観察される。ただし、VRは画像データの全てが反映されるため、対象とする病変前方に別の構造物がある場合、観察が困難になり、また、各パラメーターにより画像が変化するため、冠動脈狭窄率や冠動脈壁の評価といった局所の観察にはふさわしくない。

2. Angiographic view

Angiographic viewは冠動脈と心筋を残しmaximum intensity projection (MIP)表示したもので、冠動脈の走行を観察するのに優れた表示法であり冠動脈造影に類似した画像が得られる。石灰化の分布も容易に把握することができ、さらにはあらゆる方向から冠動脈全体を観察することができるという、冠動脈造影にはない特徴も有している。この表示法は石灰化のような高いCT値をもつものが強調されて表示されてしまう点に留意する必要がある。

3. Curved planar reconstruction (CPR), stretched CPR

CPR, stretched CPRは対象とする冠動脈を長軸方向に壁の情報を含めて連続的に表示する方法であり、蛇行した冠動脈の近位から遠位までを同一平面上で観察できる。CPRには三次元的な情報が保持され、stretched CPRには長軸方向の長さが絶対値で表示されるといった特徴がある。しかし、CPR, stretched CPRは最小の厚みとなることから、それらは必然的に冠動脈の中心軸を通る任意断面を表示していることになるため、複数方向から観察して冠動脈全体を把握することが必要となる。さらに次に挙げる短軸断面画像と相補的に観察することによって、冠動脈狭窄の程度、長さ、形態といった内腔に関す

Change of each plaque composition

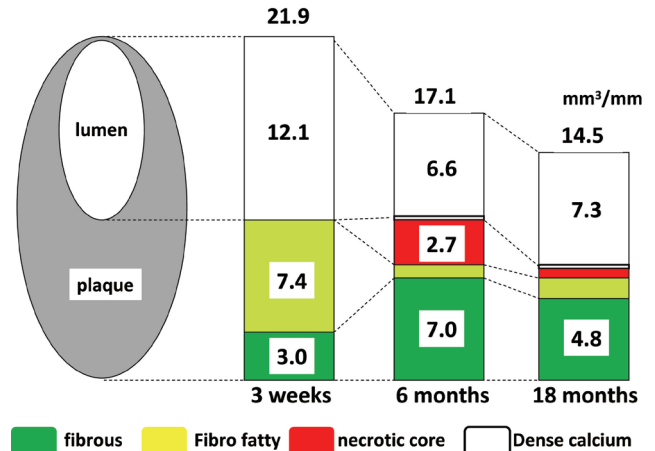


Fig. 3 入院3週後、6カ月後、18カ月後のVH-IVUS評価による、総血管容積、内腔容積、プラーク容積、および各プラーク成分の経時的変化を示す。

Fibro fattyが主要成分であった3週後に比べ6カ月後では総血管容積の減少、内腔容積の減少を認めたが、プラーク容積は変化がなかった。プラーク構成成分の変化ではfibrousが増加し、fibro fattyは減少したがnecrotic coreはむしろ増加した。18カ月後には、総血管容積の減少に伴いプラーク容積も減少し、内腔容積の増加を認め、fibrousとともにnecrotic coreも減少した。

る評価だけでなく、血管リモデリングなどの壁に関する評価も正確に行えるようになる。

4. 短軸断面画像

短軸断面画像は、冠動脈を内腔および壁の両面から、それに直交する方向で評価するのに優れた表示法である。IVUS像と同様、血管が断面でとらえられるうえに、周囲の構造物も同時に描出されるため、病変部の形態やプラークの分布する方向を正確に確認することができる。同時にそれはプラークの性状や血管リモデリングなどの定量評価をある程度可能にしている。

5. 観察手順

VR, angiographic viewで全体の観察および狭窄病変の一次検出を行い、狭窄が疑われた部位および冠動脈本幹に対してCPRで壁の状態も含めて詳細に観察し、さらに病変局所は短軸断面画像によって狭窄度等を判定するのが標準的である。

6. 冠動脈石灰化スコアについて

冠動脈石灰化スコアは冠動脈全体のプラーク量を反映するもので、石灰化の存在が直接に狭窄病変や不安定プラークを示すものではない。しかし、石灰化スコアの増加に伴い冠動脈疾患有病率やイベント発生率が高くなることが知られており、2007年にACC/AHA合同委員会は石灰化スコアを、1)無症候性患者に対する心血管疾患のリスク評価、2)非典型的な胸部症状を有する患者に対する冠動脈疾患の評価、を目的とすることを推奨している²⁰⁾。Möhlenkampら²¹⁾は冠動脈石灰化スコアに高感度C

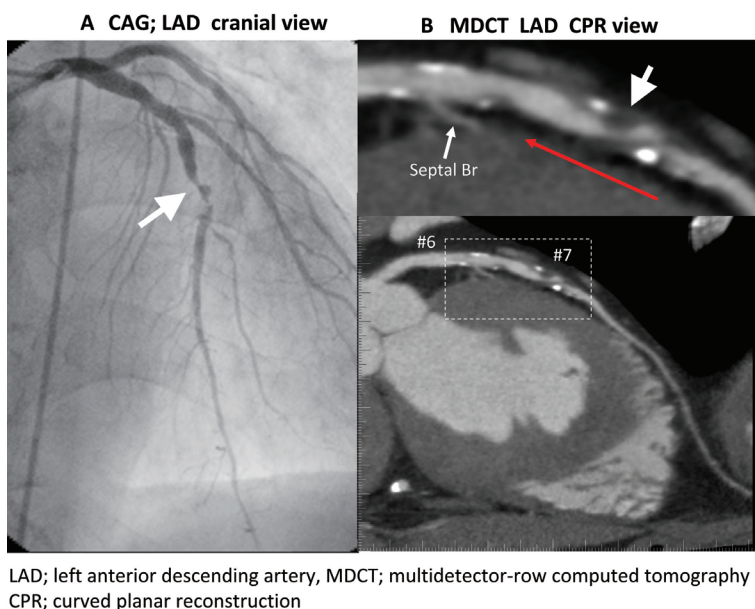


Fig. 4 冠動脈造影と MDCT (CPR) の対比

A: 冠動脈造影にて責任病変として左前下行枝に潰瘍形成 99% 狭窄病変を認める. B: 同部位の MDCT 画像では石灰化と低 CT 値を示すプラークを認める.

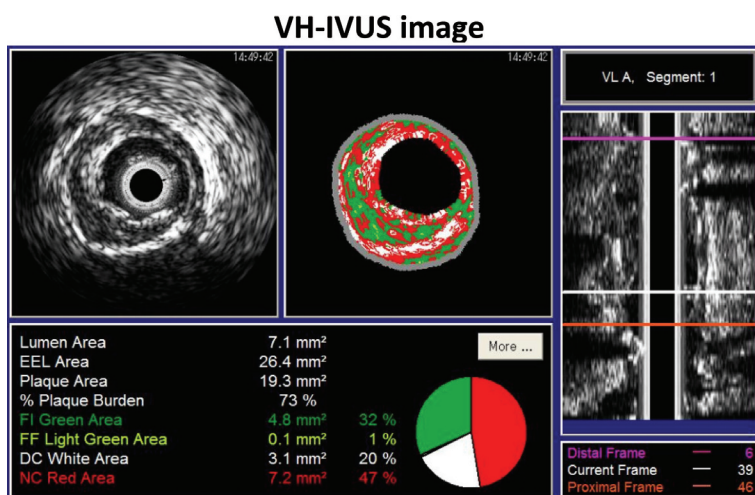


Fig. 5 Fig. 4 で示した病変部位の VH-IVUS 画像

Dense calcium 成分を認めるとともに necrotic core がプラークの半分を占め血管内腔に 180 度以上接している.

反応性蛋白 (high sensitivity C reactive protein: hsCRP) を組み合わせることにより, より有力な予測因子になると報告した. さらに興味深いことに hsCRP は冠動脈石灰化スコアがきわめて低い人において特に役割を果たすと述べている. このことは, 冠動脈の石灰化と炎症は, その機序と時間経過において全く同じものではなく, 心血管イベントをもたらす冠動脈病変の形態も一律ではないため, イベント予測には, 画像やバイオマーカーを含めた複数の因子を考慮することの必要性を物語っているものと考えられる.

7. CT 上の不安定プラーク

現在, さまざまな研究から CT 上の不安定プラークの

特徴は, positive remodeling, 低 CT 値, 無石灰化もしくは微小石灰化を有するものと考えられている. これは, Möhlenkamp ら²¹⁾ の報告による「冠動脈病変の予後予測における hsCRP は冠動脈石灰化スコアがきわめて低い人において特に役割を果たす」点と矛盾しない. つまり, 石灰化スコアが小さいうえに, 低 CT 値を示す病変は, hsCRP を上昇させるような炎症性の不安定プラークを意味することになると思われる. しかし, CT 値はさまざまな要因に影響を受けるため, そのカットオフ値の設定は研究段階である. Kodama ら²²⁾ は, CT 値だけではなく, その分布を加味した解析法 (labeling 法) を開発し, VH-IVUS との比較にて良好な結果を報告している. Fig. 3-5

- Minamiguchi H, Mintz GS, Nagata S: Incomplete neointimal coverage of sirolimus-eluting stents. angioscopic findings. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**: 2108–2111
- 6) Yabushita H, Bouma BE, Houser SL, Aretz HT, Jang IK, Schlendorf KH, Kauffman CR, Shishkov M, Kang DH, Halpern EF, Tearney GJ: Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography. *Circulation* 2002; **106**: 1640–1645
- 7) Grube E, Gerckens U, Buellesfeld L, Fitzgerald PJ: Intracoronary imaging with optical coherence tomography. A new high-resolution technology providing striking visualization in the coronary artery. *Circulation* 2002; **106**: 2409–2410
- 8) Matsumoto D, Shite J, Shinke T, Otake H, Tanino Y, Ogasawara D, Sawada T, Paredes OL, Hirata K, Yokoyama M: Neointimal coverage of sirolimus-eluting stents at 6-month follow-up: evaluated by optical coherence tomography. *Eur Heart J* 2007; **28**: 961–967
- 9) Bouma BE, Tearney GJ, Yabushita H, Shishkov M, Kauffman CR, Gauthier DD, MacNeill BD, Houser SL, Aretz HT, Halpern EF, Jang IK: Evaluation of intracoronary stenting by intravascular optical coherence tomography. *Heart* 2003; **89**: 317–321
- 10) Gonzalo N, Serruys PW, Okamura T, Beusekom HM, Garcia-Garcia HM, Soest G, Giessen W, Regar E: Optical coherence tomography patterns of stent restenosis. *Am Heart J* 2009; **158**: 284–293
- 11) Wilensky RL, Song HK, Ferrari VA: Role of magnetic resonance and intravascular magnetic resonance in the detection of vulnerable plaques. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47** (8 suppl): C48–C56
- 12) Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, Mehran R, McPherson J, Farhat N, Marso SP, Parise H, Templin B, White R, Zhang Z, Serruys PW: A Prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011; **364**: 226–235
- 13) Rodriguez-Granillo GA, Garcia-Garcia H, McFadden E, Valgimigli M, Aoki J, de Feyter P, Serruys PW: In vivo intravascular ultrasound-derived thin-cap fibroatheroma detection using radiofrequency data analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; **46**: 2038–2042
- 14) Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Buszman P, Erne P, Verheye S, Aschermann M, Henrikus D, Bleie O, Dudek D, Botker HE, von Birgelen C, D'Amico D, Hutchinson T, Zambanini A, Mastik F, van der Steen A, Vince DG, Ganz P, Hamm CW, Wijns W, Zalewski A: Effects of the direct lipoprotein-associated phospholipase A2 inhibitor darapladib on human coronary atherosclerotic plaque. *Circulation* 2008; **118**: 1172–1182
- 15) Toi T, Taguchi I, Yoneda S, Kageyama M, Kikuchi A, Tokura M, Kanaya T, Abe S, Matsuda R, Kaneko N: Early effect of lipid-lowering therapy with pitavastatin on regression of coronary atherosclerotic plaque. *Circ J* 2009; **73**: 1466–1472
- 16) Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, Gitter M, Sutherland J, Halamert E, Scherer M, Bellinger R, Martin A, Benton R, Delago A, Min JK: Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease. Results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by coronary computed tomographic angiography of individuals undergoing invasive coronary angiography) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; **52**: 1724–1732
- 17) Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, Paul M, Clouse ME, Shapiro EP, Hoe J, Lardo AC, Bush DE, de Roos A, Cox C, Brinker J, Lima JAC: Diagnostic performance of coronary angiography by 64-Row CT. *N Engl J Med* 2008; **359**: 2324–2336
- 18) Meijboom WB, Meijs MF, Schuijf JD, MD, Cramer MJ, Mollet NR, Mieghem CA, Nieman K, van Werkhoven JM, Pundziute G, Weustink AC, de Vos AM, Pugliese F, Rensing B, Jukema JW, Bax JJ, Prokop M, Doevendans PA, Hunink MG, Krestin GP, de Feyter PJ: Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography. A prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol* 2008; **52**: 2135–2144
- 19) Leschka S, Alkadhi H, Plass A, Desbiolles L, Grunenfelder J, Marincek B, Wildermuth S: Accuracy of MSCT coronary angiography with 64-slice technology: first experience. *Eur Heart J* 2005; **26**: 1482–1487
- 20) Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, Budoff MJ, Eisenberg MJ, Grundy SM, Lauer MS, Post WS, Raggi P, Redberg RF, Rodgers GP, Shaw LJ, Taylor AJ, Weintraub WS: ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain. *Circulation* 2007; **115**: 402
- 21) Möhlenkamp S, Lehmann N, Moebus S, Schmermund A, Dragano N, Stang A, Siegrist J, Mann K, Jöckel KH, Erbel R, Nixdorf H: Quantification of coronary atherosclerosis and inflammation to predict coronary events and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol* 2011; **57**: 1455–1464
- 22) Kodama T, Kondo T, Orihara T: Comparison between labeling method of MDCT and virtual histology of IVUS for non-calcified plaque analysis. *Circ J* 2009; **73** (Suppl I): 228
- 23) 廣 高史, 平山篤志: 虚血性心疾患における冠動脈画像診断の進歩: 血管内エコーによる画像診断. *冠疾患誌* 2010; **16**: 68–72