症例報告

Virtual Histology IVUS を用いた頸動脈プラークの評価

玉川紀之 酒井秀樹 西村康明

Evaluating Carotid Artery Plaque using Virtual Histology IVUS

by

Noriyuki Tamakawa, M.D., Hideki Sakai, M.D., and Yasuaki Nishimura, M.D.

from

Department of Neurosurgery, National Hospital Organization Toyohashi Medical Center

Carotid artery stenting (CAS) has become a widely-used option to treat patients with carotid stenosis. Although technical improvements have led to a decrease in complications related to CAS, distal embolism continues to be a problem. To ensure the safety of CAS, the plaque characteristics must be clearly understood before commencing with the procedure. While ultrasonography (US) is a non-invasive, highly effective method for evaluating the plaque characteristics, interpretation of the results is subjective and the assessment of high-positioned plaques is difficult.

We analyzed the suitability and efficacy of Virtual Histology IVUS (VH-IVUS) for the assessment of carotid stenosis.

This method was used in 10 patients with CAS ; they underwent color-mapping for 4 types of plaque components, i.e. fibrous-, fibro-fatty-, and calcium components, and necrotic core. The results of VH-IVUS analysis showed that soft- and calcified plaques tended to contain a greater amount of debris. We suggest that the evaluation of plaques by VH-IVUS yields highly reproducible and objective results that can be used to determine the necessity of protective devices, and as an aid in the selection of stents and the setting of the inflation pressure at time of PTA in patients undergoing CAS.

(Received August 7, 2006 ; accepted November 27, 2006)

Key words : Virtual Histology IVUS, carotid artery stenting, atheromatous plaque, ICA stenosis
Jpn J Neurosurg (Tokyo) 16 : 569-575, 2007

はじめに

近年、頸部頸動脈狭窄症例に対し、頸動脈ステント留置術 (carotid artery stenting ; CAS) が治療の選択肢の一つとして普及しつつある。最近の device の発達に伴い、CAS の合併症は減少しつつあるが、distal embolism による合併症は依然大きな問題として残されている。このため CAS の手技をより安全に行っていくには、頸動脈プラークの性状を術前に正確に把握し、治療法や de-

vice を選択することが重要である。プラークの性状評価をする検査法の中でも、経体表エコー検査 (ultrasonography ; US) は非侵襲的で大変有用性の高い検査法であり、その診断精度は年々向上しつつある。しかしながら従来の US では、その性状判定は検査施行者の主観的診断が主体となり、また日本人に多い高位プラークでは、十分なプラークの診断ができないこともある。そこで今回われわれは、冠動脈プラークの性状評価用に開発された Virtual Histology IVUS™ (VH-IVUS) を頸動脈

独立行政法人国立病院機構豊橋医療センター脳神経外科／〒440-8510 豊橋市飯村町字浜道上 50 [連絡先：玉川紀之]

Address reprint requests to : Noriyuki Tamakawa, M.D., Department of Neurosurgery, National Hospital Organization, Toyohashi Medical Center, 50 Hamamichikami, Imure-cho, Toyohashi-shi, Aichi 440-8510, Japan

Table 1 Summary of the patients with US, 3D-CT, black blood MRI and VH-IVUS findings

Case	Age	Sex	Symptom	Ultrasonography	3D-CT	Black blood MRI	VH-IVUS	Debris
1	74	male	asymptomatic	low echoic (homogenous)	n.e.	soft plaque (hemorrhage)	mixed	(++)
2	75	male	asymptomatic	n.e.	n.e.	soft plaque (hemorrhage)	mixed	(+)
3	67	female	asymptomatic	high echoic (acoustic shadow)	calc (+++)	n.e.	calcified rich	(+++)
4	68	male	symptomatic	n.e.	n.e.	soft plaque (hemorrhage)	lipid rich	(+)
5	75	male	symptomatic	high & low echoic (heterogeneous)	calc(+)	soft plaque (lipid+hemorrhage)	fibrous rich	(±)
6	63	female	asymptomatic	high echoic	calc (+)	hard plaque (fibrous plaque)	mixed	(±)
7	73	male	asymptomatic	low echoic (homogenous)	calc(-)	hard plaque (fibrous plaque)	fibrous rich	(±)
8	71	male	symptomatic	high & low echoic (heterogeneous)	calc(++)	soft plaque (lipid deposits)	mixed	(++)
9	59	male	asymptomatic	low echoic (homogenous)	calc(+)	soft plaque (lipid deposits)	lipid rich	(++)
10	79	male	symptomatic	high echoic (homogenous)	calc(++)	hard plaque (fibrous plaque)	mixed	(+)

n.e. ; not examined, calc ; calcification

Table 2 Total plaque analysis by VH-IVUS

Case	Plaque volume (mm ³)	Segment length (mm)	Fibrous (%) (green)	Fibro-fatty (%) (light green)	Calcium (%) (white)	Lipid core (%) (red)	VH-IVUS	Debris
1	234.8	9.3	62	35	1	2	mixed	(++)
2	240.4	15.6	76	22	1	1	mixed	(+)
3	564.7	28.9	51	25	6	7	calcified rich	(+++)
4	252.5	15.2	64	33	1	3	lipid rich	(+)
5	286.8	17.7	77	19	2	2	fibrous rich	(±)
6	403.0	18.5	64	23	2	10	mixed	(±)
7	260.2	11.3	60	30	2	9	fibrous rich	(±)
8	705.8	39.8	53	20	5	22	mixed	(++)
9	153.1	9.2	55	42	2	2	lipid rich	(++)
10	603.4	20.8	70	21	4	5	mixed	(+)

プラークの評価に応用し、病変の十分な評価が可能かどうか、US, 3D-CT, MRI などの他検査と比較検討して報告する。

対象および方法

2005年8月～2006年4月の間にCASを行った10例、10病変を対象とした。男性8例、女性2例、年齢は59～79歳であった（平均年齢70.3歳）。

使用機種は、IVUSカテーテル：Volcano社製Eagle Eye Gold/IVUS装置：Volcano社製IVG3オラクルイメージングシステムを使用した。VH-IVUSでは、IVUSから得られる生のエコー信号（RF信号）を区間ごとに時系列信号を区切り、その区間からのスペクトルをまず得て、そのスペクトルから約8種類のさまざまなパラ

メータ（最大出力、最大出力時の周波数、最小出力、最小出力時の周波数、線形回帰線の傾き、y切片、ミッドバンドの出力、integrated backscatter）を組み合わせてデジタル化を行う。これをあらかじめ経験的に作り上げた分類木（classification tree）に従って組織をピクセルごとに解析し、プラークを線維化（緑）、線維脂質化（黄緑）、壊死（赤）、石灰化（白）にカラーマッピングできるといわれている。

今回の検討では、全例CASの施行当日のステント留置直前にVH-IVUSを行い、プラーク性状を評価した。そしてVH-IVUS所見によりそれぞれのプラーク性状を、① fibrous rich, ② lipid rich, ③ calcified rich, ④ mixedの4つのパターンに分類した。全例においてPercutaneous GuardWire plus（Medtronic）によりdistal protectionを行い、後拡張の後Thrombuster IIによりde-

Fig. 1 Case 3

- A : Right carotid angiogram revealed 80% stenosis of the right proximal internal carotid artery.
 B, C : Three-dimensional computed tomography (3D-CT) analysis of the carotid plaque. Severe calcification was evident in the plaque. Components other than calcification were difficult to evaluate, and the location of calcification within the plaque could not be determined.
 D : Ultrasonography (US) showed severe calcification. The presence of shadowing (arrow) prevented adequate assessment of the plaque.
 E : VH-IVUS of the plaque. Note the 270° arc of calcification on the plaque surface. A fibro-fatty component was present at a site opposite the area of calcification (arrowheads).

bris 混入の血液を回収し、細胞分離用のフィルター (Falcon, Cell Strainer 2340) にてろ過した。フィルターに残存した debris を観察し、debris 量を多量, 中等量, 少量に分類した。また CAS の施行前に, US, 3D-CT, MRI (black blood 法) を併せて行い頸動脈プラークの評価をし, VH-IVUS との比較検討を試みた。

結果

これらの症例のプラークを VH-IVUS により分類すると, ① fibrous rich 2 例, ② lipid rich 2 例, ③ calcified rich 1 例, ④ mixed 5 例であった (Table 1)。CAS の際に得られた debris 量は, fibrous rich は 2 例とも少量, lipid rich は 1 例が少量もう 1 例が中等量, calcified rich の 1 例は多量, mixed はそれぞれ中等量 2 例, 少量 3 例であった。一方, US, 3D-CT, MRI との比較では, 石灰化病変において VH-IVUS は 3D-CT との相関がよくみられるが, black blood MRI では石灰化の診断は困難であった。一方, 線維脂質化病変においては, case 5 の

1 例を除いて black blood MRI との相関がよくみられた。US とは, だいたい VH-IVUS との相関がみられたが, 石灰化による描出不良, 解像度の問題などにより十分な情報が乏しく, 比較が正確に行えなかった。また VH-IVUS によるプラーク全体の解析において, それぞれの組織の比率と debris 量との検討を行った結果, プラーク全体において fibrous lesion が 60% 以下の場合 debris が多量になる傾向が認められた (Table 2)。これらにつき得られた debris が多量であった calcified rich (case 3), mixed (case 8), lipid rich (case 9) の 3 症例を提示する (Fig. 1~3)。

症例提示

【Case 3 : calcified plaque】

患者 : 65 歳, 女性

狭心症に対する CABG (coronary artery bypass grafting) 前のスクリーニング MRA にて右内頸動脈狭窄と診断された。脳血管撮影 (Fig. 1 A), 3D-CT (Fig. 1B, C),

Fig. 2 Case 8

- A : Left carotid angiogram showed 80% stenosis of the left proximal internal carotid artery.
 B, C : Black blood MRI of the plaque. T1 black blood (B) and T2 black blood (C) was visualized as high intensity area in the plaque (arrows). Diagnosis by black blood MRI was a soft plaque. The plaque intensity was heterogeneous. The arrow indicates a plaque on the left proximal internal carotid artery.
 D : 3D-CT showed slight calcification in the plaque.
 E : US of the left carotid artery. A heterogeneous high and low echoic plaque could be seen.
 F : VH-IVUS of the plaque. A lipid core lesion was evident in the plaque.

US (Fig. 1D) では強い石灰化をプラーク内に認めた。プラークの VH-IVUS 所見はプラークの表面に強い石灰化を認め (Fig. 1E) calcified rich と分類したが、プラークは石灰化のみではなく石灰化病変の対側、直下に fibro-fatty lesion が認められた。3D-CT では同様に強い石灰化を認めたが、石灰化の部位はプラークの表面であるのか、内部に存在するのか部位診断は不可能であった。US では石灰化による shadowing により評価不可能であった。

【Case 8 : mixed plaque】

患者 : 71 歳, 男性

感覚性失語にて発症し、MRI で左側頭葉に脳梗塞を認めた。MRA で右内頸動脈狭窄が疑われ、脳血管撮影で右頸部頸動脈に 90% 狭窄を認めた (Fig. 2A)。プラークの VH-IVUS 所見は lipid core lesion が狭窄部を中心に非常に多く、lipid core と fibrous lesion の mixed と分類した (Fig. 2E)。black blood MRI では soft プラークであり (Fig. 2B, C), 3D-CT では石灰化が局所的に認められ

た (Fig. 2D)。術中に得られた debris 量は多量であった。

【Case 9 : lipid rich plaque】

患者 : 59 歳, 男性

狭心症に対する CABG 前のスクリーニング MRA にて右内頸動脈狭窄と診断された。3D-CT では石灰化が軽度で認められ (Fig. 3A), black blood MRI では soft プラークの所見であった (Fig. 3B, C)。プラークの VH-IVUS 所見は全体に fibro-fatty の病変が強く lipid rich と分類した (Fig. 3D)。

考 察

頸部頸動脈狭窄症の治療は、これまで頸部内頸動脈剥離術 (carotid endarterectomy ; CEA) が第一選択となっていたが、最近では CAS による治療例が増加しつつあり、また CEA と遜色ない臨床成績を挙げるようになってきている¹¹⁾。経皮経管血管形成術 (percutaneous transluminal angioplasty ; PTA) による血管拡張は、バ

Fig. 3 Case 9

- A** : Right carotid angiogram showed 75% stenosis of the right proximal internal carotid artery.
B : 3D-CT showed slight calcification in the plaque.
C, D : Black blood MRI of the plaque. T1 black blood (**B**) showed iso- and T2 black blood (**C**) showed high intensity area in the plaque (arrow). Diagnosis by black blood MRI was a soft plaque. The arrow indicates a plaque on the right proximal internal carotid artery.
E : US of the right carotid artery. A homogeneous low echoic plaque could be seen.
F : VH-IVUS of the plaque. A fibro-fatty lesion was evident.

ルーンの拡張によって引き起こされる内膜の亀裂や中膜の過伸展により得られるが³⁾, この際にプラーク内の脂肪や血栓が流出して⁵⁾, embolismが発生し脳塞栓の合併症が起こることがCASの最大の合併症である⁴⁾⁶⁾⁷⁾. このため distal embolismを防ぐ方法として各種の protection deviceが開発され利用されているが, 完全にこれを防御できるシステムはいまだ確立されていない. 現時点でCASの手技の安全性を向上させるためにはプラーク性状の術前診断が重要であり, その結果を踏まえCEAの選択や protectionの方法の検討が必要である. プラークの性状評価には超音波検査が有用であるが, その際の観察のポイントとして, プラーク表面と内部の性状の評価が必要である. 表面性状としては, プラーク表面の不整性や潰瘍の有無を評価する. 一方, プラーク内部の組織性状はエコー信号の輝度分布により, 均質 (homogeneous) か不均質 (heterogeneous) かの2つに, またエコー輝度から分けられ, 低輝度 (low or hypo-), 等輝度 (iso-), 高輝度 (hyper-) プラークの3つに分類される

ことが多い. しかし従来のエコー診断では検者の主観的な判断が主体であり, 常に再現性の高い評価ができるとは限らない. またエコー輝度の定量化が難しく, 症例間の比較も困難である. しかし, エコーでのプラーク性状はCEAとCASの選択や protection法の検討の際に非常に重要な情報である. 特に不均質で低輝度プラークは不安定プラークであり, CASの手技中に micro embolismが発生しやすく注意を要するといわれている. このため, エコー画像の定量化で客観的評価が試みられるようになり, 最近では冠動脈治療においてはVH-IVUSやIntegrated Backscatter IVUS (IB-IVUS) などが開発され, プラーク性状のカラーマッピングが可能になってきた⁸⁾.

そこで, 今回われわれはVH-IVUSを頸動脈に応用し, プラークのカラーマッピングを試みた. その結果, プラークの表面および内部性状が視覚的に把握可能であり, エコー検査に精通していなくても客観的評価が可能であった. プラーク内部の組織性状は全例で不均質であったが, 得られたデータによる組織の定量的分類で,

われわれは、① fibrous rich, ② lipid rich, ③ calcified rich, ④ mixed の4つのパターンにプラークを分類できた。また、それらの治療の際の吸引できた debris 量を比較した結果、fibrous lesion がプラーク全体の60%以下の場合、debris が多量になる傾向があった (Table 2)。これにより debris 量は、従来いわれているように lipid rich の病変が多い傾向であることが再確認できた。

しかし術前に比較的 debris が少ないであろうと予測した calcified rich, mixed プラークにも予想以上に多量の debris が得られた。この所見を基に VH-IVUS のデータを吟味すると、calcified rich であってもプラークは不均質であり、石灰化の周囲や対側壁には予想以上に fibro-fatty な柔らかい病変が存在していることが確認できた。石灰化の強いプラークでは、PTA の際十分な拡張を得ようとして拡張圧を強くする傾向にあり、高い圧が石灰化のみならず fibro-fatty な病変にかかり、結果としてこの部位の脂肪や血栓が多量に流出するのではないかと考えられた。一方プラーク性状を評価する他の画像診断法としては、US, CT (3D-CT), MRI (black blood 法) などが行われている¹⁾²⁾⁹⁾¹⁰⁾。頸部体表エコーは安価、簡便で一般で普及しているが、屈曲蛇行の強い例や石灰化の強い例ではプラークの十分な情報を得ることができないことや、前述のように検者の技量により評価が異なったり、検者の主観的な評価になりやすいなどの欠点がある。3D-CT の空間分解能は高く、石灰化部は容易に評価できるが、①コントラストに劣る、②石灰化以外のプラーク内の評価が困難、③石灰化でもプラーク内での正確な部位の評価は不可能などの問題点が存在する。black blood MRI は、高コントラストにプラークを描出できるが、①血管拍動に伴うアーチファクトを伴ったり、線維性被膜が評価できない、②石灰化病変の描出が困難などの欠点が存在する。これらに対し VH-IVUS での評価では、侵襲的であり繰り返し行うには不向きであるが、プラーク内の十分な情報 (石灰化、線維性脂質の正確な部位診断など) をカラーマッピングで得ることができ、再現性や客観性に優れるなどの利点があり、非常に有用性は高かった。今回、われわれの検討では VH-IVUS を全例ステント留置術直前に行っており、治療法の選択に直接つながってはいない。しかしこの VH-IVUS のデータは、この後行われる CAS 手技中のバルーンやステントの選択、PTA 拡張圧の設定には非常に有用であった。また、フォローアップでの VH-IVUS のデータは、治療後の病変部の変化や再狭窄のメカニズムの解析に応用できる可能性があると考えられた。さらに今後 VH の technology が経体表エコーにも導入され

ば、その利用価値は大変高くなると予想され今後の開発が期待される。

結 語

1) VH-IVUS は頸動脈プラークの性状を客観的に再現性よく評価できた。

2) VH-IVUS のプラーク性状で、soft plaque もしくは calcified plaque と評価された症例では、CAS 時の debris 量が多い傾向にあった。

3) 今後 VH-IVUS によるプラーク性状の評価は、CAS の protective device の選択などに応用できる可能性が示唆された。

文 献

- 1) Alvarez-Linera J, Benito-Leon J, Escibano J, Campollo J, Gesto R : Prospective evaluation of carotid artery stenosis : Elliptic centric contrast-enhanced MR angiography and spiral CT angiography compared with digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 24 : 1012-1019, 2003.
- 2) Borisch I, Horn M, Butz B, Zorger N, Draganski B, Hoelscher T, Bogdahn U, Link J : Preoperative evaluation of carotid artery stenosis : Comparison of contrast-enhanced MR angiography and duplex sonography with digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 24 : 1117-1122, 2003.
- 3) Castaneda-Zuniga WR, Formanek A, Tadavarthy M, Vlodavcer Z, Edwards JE, Zollhofer C, Amplatz K : The mechanism of balloon angioplasty. *Radiology* 135 : 565-571, 1980.
- 4) Cohen JE, Lylyk P, Ferrario A, Gomori JM, Umansky F : Carotid stent angioplasty : The role of cerebral protection devices. *Neurol Res* 25 : 162-168, 2003.
- 5) Crawley F, Clifton A, Buckenham T, Loosemore T, Taylor RS, Brown MM : Comparison of hemodynamic cerebral ischemia and microembolic signals detected during carotid endarterectomy and carotid angioplasty. *Stroke* 28 : 2460-2464, 1997.
- 6) Kastrup A, Gröschel K, Krapf H, Brehm BR, Dichgans J, Schulz JB : Early outcome of carotid angioplasty and stenting with and without cerebral protection devices : A systematic review of the literature. *Stroke* 34 : 813-819, 2003.
- 7) Muller-Hulsbeck S, Jahnke T, Liess C, Glass C, Grimm J, Heller M : Comparison of various cerebral protection devices used for carotid artery stent placement : An *in vitro* experiment. *J Vasc Interv Radiol* 14 : 613-620, 2003.
- 8) Nair A, Kuban BD, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Nissen SE, Vince DG : Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Circulation* 106 : 2200-2206, 2002.
- 9) Nederkoorn PJ, van der Graaf Y, Hunink MG : Duplex ultrasound and magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography in carotid artery stenosis : A systematic review. *Stroke* 34 : 1324-1332, 2003.
- 10) Wardlaw JM, Chappell FM, Best JJ, Wartolowska K, Berry E ; NHS Research and Development Health Technology

Assessment Carotid Stenosis Imaging Group : Non-invasive imaging compared with intra-arterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis : A meta-analysis. *Lancet* **367** (9521) : 1503-1512, 2006.

11) Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT,

Mishkel GJ, Bajwa TK, Whitlow P, Strickman NE, Jaff MR, Popma JJ, Snead DB, Cutlip DE, Firth BG, Ouriel K : Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* **351** : 1493-1501, 2004.

要 旨

Virtual Histology IVUS を用いた頸動脈プラークの評価

玉川 紀之 酒井 秀樹 西村 康明

頸動脈ステント留置術 (CAS) を安全に行うには、頸動脈のプラーク性状を術前に正確に把握しておくことが重要である。プラーク性状の評価において、経体表エコー検査は非侵襲的で有用性は高いが、検査者による結果のばらつきや高位プラークの検査が難しいなど問題がある。今回われわれは、Virtual Histology IVUS™ (VH-IVUS) を頸動脈狭窄症に応用し、その有用性を検討した。

CAS10 例に VH-IVUS を行い、プラーク性状を線維化 (緑)、線維脂質化 (黄緑)、石灰化 (白)、壊死 (赤) の 4 種類の組織にカラーマッピングした。その結果、VH-IVUS はプラーク評価において再現性・客観性に優れた評価が可能な検査法と考えられた。

脳外誌 16 : 569-575, 2007