総説

頸動脈プラークイメージングの現状と展望

菱川 朋人^{*1} 飯原 弘二^{*2} 山田 直明^{*3} 植田 初江^{*4}
 長束 一行^{*5} 宮本 享^{*6} 伊達 勲^{*1}

Carotid Artery Plaque Imaging : Present Status and New Perspectives

by

Tomohito Hishikawa, M.D. ^{*1}, Koji Iihara, M.D. ^{*2}, Naoaki Yamada, M.D. ^{*3}, Hatsue Ueda, M.D. ^{*4},
 Kazuyuki Nagatsuka, M.D. ^{*5}, Susumu Miyamoto, M.D. ^{*6}, and Isao Date, M.D. ^{*1}

from

^{*1}Department of Neurological Surgery, Okayama University Graduate School of Medicine
 Department of ^{*2}Cerebrovascular Surgery, ^{*3}Radiology, ^{*4}Pathology, and ^{*5}Cerebrovascular Division,
 National Cerebral and Cardiovascular Center Hospital

^{*6}Department of Neurosurgery, Kyoto University Graduate School of Medicine

At present, the management of carotid artery (CA) stenosis depends largely on the degree of stenosis. CA plaque imaging is a modality, which assesses the nature of CA plaques objectively and less invasively, that has developed remarkably in recent years. The use of CA plaque imaging in the management of CA stenosis not only reveals the degree of stenosis but it can make the selection of treatment more appropriate by taking the plaque character into consideration. In this manuscript, we introduce ultrasound, intravascular ultrasound, angiography, magnetic resonance imaging (MRI), positron emission tomography (PET) and computed tomography (CT) and describe the present situation and new perspectives of CA plaque imaging.

(Received May 28, 2010 ; accepted July 5, 2010)

Key words : carotid artery plaque, imaging, vulnerability

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 19 : 836-843, 2010

はじめに

頸動脈狭窄症に対する内膜血栓剝離術 (carotid endarterectomy: CEA) の有効性は、いくつかの無作為比較試験で証明された⁹⁾¹⁰⁾¹³⁾²⁹⁾。これらの科学的根拠に基づく現存の手術適応は、狭窄率、症状の有無、周術期合併症率によってのみ規定されている。一方で冠動脈病変においては、急性心筋梗塞の68%が50%以下の狭窄であるとの報告¹¹⁾から、狭窄率だけでなくプラーク性状、言い

換えれば vulnerable plaque の評価が重要視されている。同様に頸動脈病変においても、虚血イベントが高度狭窄のみに限定されないことから³⁾¹²⁾³⁵⁾、近年種々の modality を駆使した頸動脈プラーク性状評価 (頸動脈プラークイメージング) が施行されている。このプラーク性状評価と相まって「不安定プラーク」という表現が頻用されている。この「不安定プラーク」は包括的な terminology であり、病理学的な vulnerability を基盤とし、症候化に至りやすいプラークや外科手技中に塞栓性合併症をきた

^{*1}岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経外科 / 〒700-8558 岡山市北区鹿田町 2-5-1 [連絡先: 菱川朋人]

Address reprint requests to: Tomohito Hishikawa, M.D., Department of Neurological Surgery, Okayama University Graduate School of Medicine, 2-5-1 Shikata-cho, Kita-ku, Okayama-shi, Okayama 700-8558, Japan

国立循環器病研究センター^{*2}脳神経外科, ^{*3}放射線診療部, ^{*4}病理部, ^{*5}脳血管内科

^{*6}京都大学大学院医学系研究科脳神経外科

しやすいプラークなどの要素を包含している。頸動脈プラークイメージングは、これらのプラークの不安定性を構成する要素を客観的にかつ非侵襲的に評価する役割を担っている。

本論文では、最初に病理学的な vulnerable plaque について概説し、超音波検査（頸動脈エコー）、血管内超音波（intravascular ultrasound: IVUS）、脳血管造影、magnetic resonance imaging (MRI)、positron emission tomography (PET)、computed tomography (CT) における頸動脈プラークイメージングの現状と展望について述べる。

病理学的な vulnerable plaque

病理学的な vulnerable plaque とは、「血栓を形成しやすく、急速に進行する可能性の高いプラーク」と定義される²⁵⁾。Naghavi ら²⁵⁾は、冠動脈病変において autopsy study を基に vulnerable plaque の基準を提唱している。大項目として、①active inflammation（活動性の高い炎症）、②thin cap with a large lipid core（大きな脂質コアを有する薄い被膜）、③endothelial denudation with superficial platelet aggregation（血管内皮の脱落と表面への血小板凝集）、④fissured/injured plaque（プラークの損傷）、⑤severe stenosis（高度狭窄）、小項目として①superficial calcified nodule（表面の石灰化と結節）、②yellow color on angioscopy（血管内視鏡で黄色調を呈するプラーク）、③intraplaque hemorrhage（プラーク内出血）、④endothelial dysfunction（血管内皮機能不全）、⑤expansive remodeling（広範なりモデリング）を提唱した。Redgrave ら³²⁾が検討した大規模な The Oxford Plaque Study では、症候性頸動脈病変と炎症（マクロファージの浸潤）の有意な相関が報告されている。Kolodgie ら²⁰⁾は、赤血球膜蛋白に含まれる大量の free cholesterol が necrotic core の増大の源泉であり、また出血によりマクロファージが誘導され fibrous cap の菲薄化をもたらすなどプラーク内出血が vulnerability を高める主要因としている。これら種々の報告から、vulnerable plaque の病理所見の特徴は、①large necrotic core with intraplaque hemorrhage（プラーク内出血を有する大きな壊死性コア）、②inflammation（macrophage infiltration）（炎症〔マクロファージの浸潤〕）、③thin fibrous cap（薄い線維性被膜）に集約される。

各 modality におけるプラークイメージング

① 超音波検査（頸動脈エコー）

超音波検査はその非侵襲性ならびに簡便性の点で、最

も頻繁に臨床で使用されているプラークイメージングの 1 つである。プラーク性状を評価する主なパラメーターはエコー輝度（echogenicity）と均一性（heterogeneity）であり、これら 2 つを組み合わせで判断する。エコー輝度は低輝度（hypoechoic, echolucent）、等輝度（isoechoic, echogenic）、高輝度（hyperechoic, calcified）に分類され、均一性は均一（homogeneous）、不均一（heterogeneous）に分類される。Polak ら³¹⁾は、65 歳以上の低輝度プラークは脳卒中発生の独立した危険因子であると報告している。また AbuRahma ら¹⁾は、プラークの不均一性は狭窄率よりも虚血イベントにより相関していると論じている。エコー輝度と均一性以外に、超音波検査の利点はリアルタイムに可動性が把握できる点にある²⁴⁾。可動性は不安定プラークの重要な要因である。

超音波検査は外来で繰り返し施行可能で、狭窄率の測定やプラークの形態変化の把握や薬物の効果判定には有用であるが、欠点はその主観性にある。通常の超音波検査は gray scale で描出され、その読影は検者の主観に委ねられる。近年、客観性を高めるため信号強度を定量化し積分する integrated backscatter という手法も報告されている²⁴⁾。

② 血管内超音波（IVUS）

頸動脈病変における IVUS の有用性は、特にステント留置術（carotid artery stenting: CAS）において論じられている。Reid ら³³⁾によれば CAS 中の IVUS の有用性として、①正確な血管径の把握、②完全なステント留置の把握、③遠位塞栓の予知を挙げている。手技中にこれらの情報が得られることは、安全に CAS を施行するうえで重要であるが、経皮的な頸動脈エコーと同様に、その主観性に問題があり、必ずしも実際の病理組織を反映していないといった課題も提起されている²⁸⁾。この主観性を克服すべく開発されたのが、Virtual-histology (VH)-IVUS である²⁶⁾。VH アルゴリズムでは、エコー強度に周波数を加味し、プラークの構成成分を fibrous tissue（緑）、fibro-fatty（黄緑）、necrotic core（赤）、dense calcium（白）の 4 種類に自動的に分類・表示する。各成分において VH 画像は高い精度で病理組織と合致することが報告されている²⁶⁾。元来、冠動脈用に開発され、冠動脈領域では確立された modality として臨床使用されており、その有用性を論じた報告も多数存在する¹⁸⁾¹⁹⁾²⁷⁾。VH-IVUS の頸動脈病変への応用も報告されているが⁷⁾²²⁾、われわれ¹⁵⁾は CEA 摘出標本を用いて *ex vivo* で VH 画像と病理組織の比較検討を行った。結果、VH では病理組織に比較して necrotic core は有意に過小評価されていた

Table 1 Medians (interquartile range) of the necrotic core area for IPH scores 1, 2, and 3 in histological sections

	Necrotic core area (%)	p value
IPH score 1	32.7 (IQR, 24.9-46.4)	
IPH score 2	46.9 (IQR, 41.4-53.5)	<0.0001
IPH score 3	53.1 (IQR, 47.8-65.4)

Fig. 1 Histological section showing a large amount of necrotic core rich in IPH (A) (Masson trichrome staining). However, virtual histology analysis of the matched section (B) showed an extremely small area of necrotic core (red) (green: fibrous, light green: fibro-fatty, white: dense calcium).

(median 8.0% [interquartile range 5.0-13.0%] vs. 50.0% [40.0-63.0%], $p < 0.0001$). 病理組織では necrotic core の増大にプラーク内出血が有意に関与していた ($p < 0.0001$) (Table 1). 代表例を Fig. 1 に示す. これらの結果は頸動脈プラークにおけるプラーク内出血評価の重要性を示唆しているものと考えられる. また, 冠動脈用に開発された現存の VH アルゴリズムでは出血成分が欠如しており, これが necrotic core を過小評価する原因と推定される. VH-IVUS を頸動脈病変に適応するためには, 頸動脈用に出血成分を加味した新しいアルゴリズムが必要と考えられる.

③ 脳血管造影

脳血管造影は狭窄率の測定, 潰瘍の有無, 病変の高位, 頭蓋内側副路の把握に有用であり, 以前は gold standard の検査であった. CEA における無作為比較試験のサブ解析において, 脳血管造影における潰瘍の存在の重要性が報告されている. Eliasziw ら⁸⁾は North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) において, Rothwell ら³⁴⁾は European Carotid Surgery Trial (ECST)

において, 潰瘍の存在は脳卒中発生率を有意に上昇させると報告している. しかしながら, 現在は脳血管造影自体の侵襲性の問題から, 特に CEA の周術期は 3D-CT angiography で代用している施設も多いと思われる. またプラークイメージングの観点から, 脳血管造影から得られる所見は血管内腔のみの情報に限定され, プラーク自体の性状評価には限界があると思われる.

④ MRI

MRI は非侵襲性, 高い普及率, 軟部組織の良好なコントラスト, 被曝しない点などからプラークイメージングに適しており, 日常診療で汎用されている modality である.

Spagnoli ら³⁸⁾は, プラーク内出血が虚血イベントに有意に関連することを報告しており, その他にもプラーク内出血検出を主眼とした MRI の有用性を論じた報告が多数存在する²⁾⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾²³⁾³⁹⁾⁴⁰⁾⁴⁴⁾⁴⁵⁾. Yuan ら⁴⁵⁾は, T1 強調法, T2 強調法, proton density, 3D TOF による multiple contrast technique を用いて, 感度 85%, 特異度 92% という高い necrotic core ならびにプラーク内出血の検出

Table 2 Percentages of histologic sections with high and low signals on MPRAGE in IPH score 1, 2 and 3

	High	Low	p value
IPH score 1	14.3%	85.7%	<0.0001
IPH score 2	25.0%	75.0%	
IPH score 3	64.3%	35.7%

Fig. 2 An example of plaque with high signal intensity

A : An MPRAGE image showing the plaque.

B : A photomicrograph of a histological section stained with Masson trichrome showing a large amount of necrotic core with IPH.

Asterisks indicate the internal carotid artery lumen.

Fig. 3 An example of plaque with lower signal intensity

A : An MPRAGE image showing the plaque.

B : A photomicrograph of an internal carotid artery section stained with Masson trichrome shows that the plaque mainly consists of fibrous tissue.

Asterisks indicate the internal carotid artery lumen.

Fig. 4 A schematic illustration showing one-dimensional (A) and two-dimensional (B) therapeutic strategies for carotid artery stenosis.

率を報告している。Moody ら²³⁾は、T1 強調法 (direct thrombus imaging) のみを用いる single contrast technique で、感度、特異度ともに 84% でプラーク内出血が検出可能であったと報告している。われわれはプラークイメージングに高速三次元 T1 強調法の一つである MPRAGE (magnetization prepared rapid acquisition with gradient echo) 法を用いている¹⁶⁾。これは Moody ら²³⁾が報告した撮像法とほぼ同様である。Yamada ら⁴⁴⁾はこの MPRAGE 法を用い、プラーク内最大信号強度が胸鎖乳突筋の 200% 以上を高信号と定義し、過去の虚血イベントとの相関を検討した。中等度、高度狭窄で高信号は低信号に比べ有意に多くの過去の虚血イベントを認めた。さらに高信号を呈するプラークの相対危険度は中等度狭窄で 7.548 倍、高度狭窄で 1.982 倍であった。これは高度狭窄ではその狭窄率自体が症候化のリスクになるが、中等度狭窄は症候化にプラーク性状が関与していることを示しており、プラークイメージングの重要性を考えるうえで大変興味深い。われわれ¹⁶⁾は、その背景となる病理所見を検討するために、CEA 摘出標本を用い、MRI と病理組織の比較検討試験を行った。CEA 対象群のため高度狭窄例が検討対象となるが、高信号は低信号に比べ有意に necrotic core が大きく (median 51.2% [interquartile range 43.3–66.8%] vs. 49.0% [33.2–57.6%], $p=0.029$)、プラーク内出血の程度も有意に強かった ($p<0.0001$)

(Table 2)。高信号、低信号を示す代表症例を提示する (Fig. 2, 3)。MPRAGE 法はプラーク内出血を伴う necrotic core の増大の検出に有用である。

炎症も plaque vulnerability の重要な要素であるが、Kooi ら²¹⁾や Trivedi ら⁴²⁾は ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide (USPIO) 投与により、USPIO が macrophage に取り込まれることで MR での可視化が可能となり、プラーク内の炎症の把握に有用であると報告している。

Fibrous cap の厚さや破綻の評価についても報告されている。Hatsukami ら¹⁴⁾は 3D multiple overlapping thin slab angiography (MOSTA) sequence を用い、fibrous cap を①intact, thick, ②intact thin, ③ruptured に分類し、MRI と病理組織を比較している。結果、MRI は高い精度で fibrous cap の形態を判定できるとしている。

このように MRI に関しては multifactorial に検証が行われているが、最大の課題として各施設で撮像条件が千差万別であることが挙げられる。撮像法は sequence の構造から大きく spin echo 法と gradient echo 法に分類される。プラーク内出血検出の観点からは gradient echo 法は spin echo 法より優れているとの報告がある⁴⁾³⁰⁾が、多くの施設が spin echo 法を採用している。Multiple contrast technique と single contrast technique のどちらで性状評価を行うかも課題である。Multiple contrast technique では necrotic core, loose matrix や fibrous tissue などのプラークの構成成分を評価できるが³⁶⁾、複数の画像を組み合わせる点で、その客観性が問題となる。Single contrast technique は T1 強調画像を用い、主に血栓特異的な撮像法であるが²³⁾、言い換えればプラーク内出血以外の評価に乏しい。他、1.5 T と 3.0 T の MRI を比較した報告⁴³⁾や Siemens 社、Philips 社と General Electric (GE) 社を比較した報告³⁷⁾が存在する。このように、頸動脈プラークイメージングとしての MRI は急速に発展してきたが、その反面、臨床現場では評価項目や撮像条件において混沌としているのが現状である。一方で、近年 CAS の遠位塞栓予防の device の選択に MRI でのプラーク性状の分析を反映させるなど、頸動脈狭窄症に対する management において MRI の需要はますます高まっている。MRI を有益にかつ適切に内科治療、外科治療に介入させるためには撮像条件の標準化が重要と思われる。

⑤ PET

Tawakol ら⁴¹⁾は¹⁸F-Fluorodeoxyglucose (FDG)-PET を用いて検討を行い、プラークの炎症と FDG uptake の

有意な相関を報告している。しかしながら PET によるプラークイメージングは解像度に限界があり、また PET 検査自体の保険適応の問題から、本邦ではまだ普及していないのが現状である。

⑥ CT

de Weert ら⁶⁾は multidetector CT を用いて、病理組織との比較を行っている。total plaque area, calcification, fibrous tissue については良好に検出されたが、lipid core については石灰化が少ない症例にのみ検出が可能であったと報告している。

おわりに

現在の頸動脈狭窄症に対する外科治療適応は、狭窄率を軸とした一次元的な適応である (Fig. 4A)。頸動脈プラークイメージングにより症候学的な危険性 (無症候性病変であれば将来の症候化の危険性、症候性病変であれば再発の危険性) が予知できれば、本来内科治療適応である中等度、軽度狭窄例が外科治療ヘシフトする可能性があり、一方で無症候性高度狭窄例において症候学的に危険性の少ない例はスタチンなどの薬物治療の進歩に伴い、より積極的に内科治療を行うことができる。つまり狭窄率の軸にプラーク性状の軸を加えることにより二次元的な治療適応を議論することが可能となる (Fig. 4B)。さらにプラークイメージングによる外科手技中に塞栓合併症をきたしやすい危険なプラークの検出は、外科治療の手技選択 (CEA もしくは CAS, CAS における distal protection の選択) の一助となる。今後、プラークイメージングを駆使して頸動脈プラークの本質に迫ることにより、頸動脈狭窄症への対応がより論理的に展開されることが期待される。

文 献

- 1) AbuRahma AF, Wulu JT, Crotty B: Carotid plaque ultrasound heterogeneity and severity of stenosis. *Stroke* **33**: 1772-1775, 2002.
- 2) Altaf N, MacSweeney ST, Gladman J, Auer DP: Carotid intraplaque hemorrhage predicts recurrent symptoms in patients with high-grade carotid stenosis. *Stroke* **38**: 1633-1635, 2007.
- 3) Barnett HJM, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, Rankin RN, Clagett GP, Hachinski VC, Sackett DL, Thorpe KE, Meldrum HE: The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. *N Engl J Med* **339**: 1415-1425, 1998.
- 4) Cappendijk VC, Cleutjens KBJM, Heeneman S, Schurink

- GWH, Welten RJTJ, Kessels AGH, van Suylen RJ, Daemen MJAP, van Engelshoven JMA, Kooi ME: *In vivo* detection of hemorrhage in human atherosclerotic plaques with magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging* **20**: 105-110, 2004.
- 5) Chu B, Kampschulte A, Ferguson MS, Kerwin WS, Yarnykh VL, O'Brien KD, Polissar NL, Hatsukami TS, Yuan C: Hemorrhage in the atherosclerotic carotid plaque: A high-resolution MRI study. *Stroke* **35**: 1079-1084, 2004.
- 6) de Weert TT, Ouhlous M, Meijering E, Zondrvan PE, Hendriks JM, van Sambeek MRHM, Dippel DWJ, van der Lugt A: *In vivo* characterization and quantification of atherosclerotic carotid plaque components with multidetector computed tomography and histopathological correlation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **26**: 2366-2372, 2006.
- 7) Diethrich EB, Margolis MP, Reid DB, Burke A, Ramaiah V, Rodriguez-Lopez JA, Wheatley G, Olsen D, Virmani R: Virtual histology intravascular ultrasound assessment of carotid artery disease: The Carotid Artery Plaque Virtual Histology Evaluation (CAPITAL) Study. *J Endovasc Ther* **14**: 676-686, 2007.
- 8) Eliasziw M, Streifler JY, Fox AJ, Hachinski VC, Ferguson GG, Barnett HJM: Significance of plaque ulceration in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *Stroke* **25**: 304-308, 1994.
- 9) European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group: MRC European Carotid Surgery Trial: Interim results for symptomatic patients with severe (70-99%), or with mild (0-29%), carotid stenosis. *Lancet* **337**: 1235-1243, 1991.
- 10) Executive Committee for Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study: Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* **273**: 1421-1428, 1995.
- 11) Falk E, Shah PK, Fuster V: Coronary plaque disruption. *Circulation* **92**: 657-671, 1995.
- 12) Golledge J, Greenhalgh RM, Davies AH: The symptomatic carotid plaque. *Stroke* **31**: 774-781, 2000.
- 13) Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, Thomas D: MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group: Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: Randomised controlled trial. *Lancet* **363**: 1491-1502, 2004.
- 14) Hatsukami TS, Ross R, Polissar NL, Yuan C: Visualization of fibrous cap thickness and rupture in human atherosclerotic carotid plaque *in vivo* with high-resolution magnetic resonance imaging. *Circulation* **102**: 959-964, 2000.
- 15) Hishikawa T, Iihara K, Ishibashi-Ueda H, Nagatsuka K, Yamada N, Miyamoto S: Virtual histology-intravascular ultrasound in assessment of carotid plaques: *Ex vivo* study. *Neurosurgery* **65**: 146-152, 2009.
- 16) Hishikawa T, Iihara K, Yamada N, Ishibashi-Ueda H, Miyamoto S: Assessment of necrotic core with intraplaque hemorrhage in atherosclerotic carotid artery plaque by MR imaging with 3D gradient-echo sequence in patients with high-grade stenosis. *J Neurosurg* [epub ahead of print, April 9, 2010. DOI: 10.3171/2010.3.JNS091057].
- 17) Kampschulte A, Ferguson MS, Kerwin WS, Polissar NL, Chu B, Saam T, Hatsukami TS, Yuan C: Differentiation of intraplaque hemorrhage versus juxtaluminal hemorrhage/

- thrombus in advanced human carotid atherosclerotic lesions by *in vivo* magnetic resonance imaging. *Circulation* **110**: 3239-3244, 2004.
- 18) Kawaguchi R, Oshima S, Jingu M, Tsurugaya H, Toyama T, Hoshizaki H, Taniguchi K: Usefulness of virtual histology intravascular ultrasound to predict distal embolization for ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* **50**: 1641-1646, 2007.
 - 19) Kawamoto T, Okura H, Koyama Y, Toda I, Taguchi H, Tamita K, Yamamuro A, Yoshimura Y, Neishi Y, Toyota E, Yoshida K: The relationship between coronary plaque characteristics and small embolic particles during coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* **50**: 1635-1640, 2007.
 - 20) Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, Fowler DR, Kruth HS, Weber DK, Farb A, Guerrero LJ, Hayase M, Kutys R, Narula J, Finn AV, Virmani R: Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med* **349**: 2316-2325, 2003.
 - 21) Kooi ME, Cappendijk VC, Cleutjens KBJM, Kessels AGH, Kitslaar PJEHM, Borgers M, Frederik PM, Daeman MJAP, van Engelsehoven JMA: Accumulation of ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide in human atherosclerotic plaques can be detected by *in vivo* magnetic resonance imaging. *Circulation* **107**: 2453-2458, 2003.
 - 22) Matsumoto S, Nakahara I, Higashi T, Iwamuro Y, Watanabe Y, Takezawa M, Murata D, Yokota T, Kira J, Yamada T: Fibro-fatty volume of culprit lesions in virtual histology intravascular ultrasound is associated with the amount of debris during carotid artery stenting. *Cerebrovasc Dis* **29**: 468-475, 2010.
 - 23) Moody AR, Murphy RE, Morgan PS, Martel AL, Delay GS, Alder S, MacSweeney ST, Tennant WG, Gladman J, Lowe J, Hunt BJ: Characterization of complicated carotid plaque with magnetic resonance direct thrombus imaging in patients with cerebral ischemia. *Circulation* **107**: 3047-3052, 2003.
 - 24) 長束一行: 頸動脈の超音波検査. *J Jpn Coll Angiol* **44**: 715-720, 2004.
 - 25) 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, Airaksinen KEJ, 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, Reikhter MD, Bahr R, Grundy SM, Mehran R, Colombo A, Boerwinkle E, Ballantyne C, Insull Jr W, 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 1. *Circulation* **108**: 1664-1672, 2003.
 - 26) Nair A, Kuban BD, Tuzcu M, Schoenhagen P, Nissen SE, Vince G: Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Circulation* **106**: 2200-2206, 2002.
 - 27) Nasu K, Tsuchikane E, Katoh O, Vince G, Virmani R, Sarmely 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 or *in vivo* virtual histology compared with *in vitro* histopathology. *J Am Coll Cardiol* **47**: 2405-2412, 2006.
 - 28) Nissen SE, Yock P: Intravascular ultrasound. Novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation* **103**: 604-616, 2001.
 - 29) North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* **325**: 445-453, 1991.
 - 30) Ota H, Yarnykh VL, Ferguson MS, Underhill HR, DeMarco JK, Zhu DC, Oikawa M, Dong L, Zhao X, Collar A, Hatsukami TS, Yuan C: Carotid intraplaque hemorrhage imaging at 3.0-T MR imaging: Comparison of the diagnostic performance of three T1-weighted sequences. *Radiology* **254**: 551-563, 2010.
 - 31) Polak JF, Shemanski L, O'Leary DH, Lefkowitz D, Price TR, Savage PJ, Brant WE, Reid C: Hypoechoic plaques at US of the carotid artery: An independent risk factor for incident stroke in adults aged 65 years or older. *Radiology* **208**: 649-654, 1998.
 - 32) Redgrave JNE, Lovett JK, Gallagher PJ, Rothwell PM: Histological assessment of 526 symptomatic carotid plaques in relation to the nature and timing of ischemic symptoms. The Oxford Plaque Study. *Circulation* **113**: 2320-2328, 2006.
 - 33) Reid DB, Diethrich EB, Marx P, Wrasper R: Intravascular ultrasound assessment in carotid interventions. *J Endovasc Surg* **3**: 203-210, 1996.
 - 34) Rothwell PM, Gibson R, Warlow CP: Interrelation between plaque surface morphology and degree of stenosis on carotid angiograms and the risk of ischemic stroke in patients with symptomatic carotid stenosis. *Stroke* **31**: 615-621, 2000.
 - 35) Rothwell PM, Gutnikov SA, Warlow CP: The European Carotid Surgery Trialists' Collaboration: Reanalysis of the final results of the European Carotid Surgery Trial. *Stroke* **34**: 514-523, 2003.
 - 36) Saam T, Ferguson MS, Yarnykh VL, Takaya N, Xu D, Polissar NL, Hatsukami TS, Yuan C: Quantitative evaluation of carotid plaque composition by *in vivo* MRI. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **25**: 234-239, 2005.
 - 37) Saam T, Hatsukami TS, Yarnykh VL, Hayes CE, Underhill H, Chu B, Takaya N, Cai J, Kerwin WS, Xu D, Polissar NL, Neradilek B, Hamar WK, Maki J, Shaw DW, Buck RJ, Wyman B, Yuan C: Reader and platform reproducibility for quantitative assessment of carotid atherosclerotic plaque using 1.5T Siemens, Philips, and General Electric scanners. *J Magn Reson Imaging* **26**: 344-352, 2007.
 - 38) Spagnoli LG, Mauriello A, Sangiorgi G, Fratoni S, Bonanno E, Schwartz RS, Pirpiras DG, Pistolesse R, Ippoliti A, Holmes DR Jr: Extracranial thrombotically active carotid plaque as a risk factor for ischemic stroke. *JAMA* **292**: 1845-1852, 2004.
 - 39) Takaya N, Yuan C, Chu B, Saam T, Polissar NL, Jarvik GP, Isaac C, McDonough J, Natiello C, Small R, Ferguson MS, Hatsukami TS: Presence of intraplaque hemorrhage stimulates progression of carotid atherosclerosis plaques. A high-resolution magnetic resonance imaging study. *Circulation* **111**: 2768-2775, 2005.
 - 40) Takaya N, Yuan C, Chu B, Saam T, Underhill H, Cai J, Tran N, Polissar NL, Isaac C, Ferguson MS, Garden GA, Cramer SC, Maravilla KR, Hashimoto B, Hatsukami T:

Association between carotid plaque characteristics and subsequent ischemic cerebrovascular events. A prospective assessment with MRI—Initial results. *Stroke* **37**: 818–823, 2006.

- 41) Tawakol A, Migrino RQ, Bashian GG, Bedri S, Vermylen D, Cury RC, Yates D, LaMuraglia GM, Furie K, Houser S, Gewirtz H, Muller JE, Brady TJ, Fischman AJ: *In vivo* ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging provides a noninvasive measure of carotid plaque inflammation in patients. *J Am Coll Cardiol* **48**: 1818–1824, 2006.
- 42) Trivedi RA, Mallawarachi C, U-King-Im JM, Graves MJ, Horsley J, Goddard MJ, Brown A, Wang L, Kirkpatrick PJ, Brown J, Gillard JH: Identifying inflamed carotid plaques using *in vivo* USPIO-enhanced MR imaging to label plaque macrophage. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **26**: 1601–1606, 2006.
- 43) Underhill HR, Yarnykh VL, Hatsukami TS, Wang J, Balu N, Hayes CE, Oikawa M, Yu W, Xu D, Chu B, Wyman B, Polissar N, Yuan C: Carotid plaque morphology and composition: Initial comparison between 1.5- and 3.0-T magnetic field strengths. *Radiology* **248**: 550–560, 2008.
- 44) Yamada N, Higashi M, Otsubo R, Sakuma T, Oyama N, Tanaka R, Iihara K, Naritomi H, Minematsu K, Naito H: Association between signal hyperintensity on T1-weighted MR imaging of carotid plaques and ipsilateral ischemic events. *Am J Neuroradiol* **28**: 287–292, 2007.
- 45) Yuan C, Mitumori LM, Ferguson MS, Polissar NL, Echelard D, Ortiz G, Small R, Davies JW, Kerwin WS, Hatsukami TS: *In vivo* accuracy of multispectral magnetic resonance imaging for identifying lipid-rich necrotic cores and intraplaque hemorrhage in advanced human carotid plaques. *Circulation* **104**: 2051–2056, 2001.

要 旨

頸動脈プラークイメージングの現状と展望

菱川 朋人 飯原 弘二 山田 直明 植田 初江
長束 一行 宮本 享 伊達 勲

現在の頸動脈狭窄症の治療方針は、主に狭窄率によって決定される。頸動脈プラークイメージングは、プラークの本質を客観的にかつ非侵襲的に追究する手法であり、近年その発展は目覚ましい。狭窄率に加えプラークイメージングが頸動脈狭窄症の治療選択に介入することにより、プラーク性状を勘案したより論理的な治療展開が期待される。本論文では超音波、血管内超音波、脳血管造影、magnetic resonance imaging (MRI)、positron emission tomography (PET)、computed tomography (CT) について概説し、頸動脈プラークイメージングの現状と展望について述べる。

脳外誌 19: 836–843, 2010