症例報告

フルバスタチン投与後に頸動脈プラークの退縮を認めた
1 症例—3 次元超音波検査による評価—

水野昌宣 森 潔史 大庭英樹 金 正門 寺山靖夫

岩手医科大学神経内科学講座

Case report: Reduction of carotid plaque after fluvastatin using three – dimensional
(3D) ultrasonography

Masanori MIZUNO, Kiyofumi MORI, Hideki OBA, Masato KIN, Yasuo TERAYAMA

Department of Neurology, Iwate Medical University

Randomized trials have established that treatment with statin (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitor) can reduce the progression of vulnerable carotid plaque. However, detection and evaluation of carotid plaque using conventional 2D (two-dimensional) carotid ultrasonography is not sufficient to evaluate the three-dimensional extent of carotid plaque. We experienced a case of carotid plaque in which the use of statin and 3D (three-dimensional) ultrasonography was proved to be superior to the conventional 2D method for evaluation and quantitative measurement of carotid plaque with high reliability.

The patient was a 43-year-old man with hypertension, atrial fibrillation and a history of lacunar infarction. He was referred to our hospital because of left carotid bruit. 3D ultrasonography revealed vulnerable plaque in the left common carotid artery. The volume of the plaque was calculated to be 0.31mm³. Fluvastatin, 20 mg daily, was started. Three months later, the plaque volume had diminished to 0.12 mm³, and the 2D characteristics of the plaque were improved, although the serum LDL cholesterol level was not changed before (157mg/dL) and after (152mg/dl) fluvastatin. These data suggest that 3D ultrasonography is a valid and useful tool that is superior to the conventional 2D method for evaluation and quantitative measurement of carotid plaque with high reliability.

The present study indicates that fluvastatin improves the morphology of atherosclerotic carotid plaque, reducing its volume within 3 months.

Key words : 3D (three-dimensional), ultrasonography, statin, carotid plaque

1. はじめに

これまでの頸動脈超音波検査は2次元での画像が主流であり、本来3次元構造物である頸動脈プラークを評価するには充分とは言えない。GE社のVOLSON 730 Expertは、3D 4D probe (GE Healthcare®)を装着することにより頸動脈の内空構造を3次元画像で観察可能になった (Fig. 1)。我々は、この装置を用いて頸動脈プラークを、3次元画像で計測し内科的治療の評価を行っている。体積測定値に関する再現性は良好で、岩手医科大学神経内科に通院または入院した症例で頸動脈病変を有する15例の任意のプラークを15個選び体積を3回計測し、検者間の信頼性の相関係数を用いて検討したところ、3人の検者のintra-rater reliabilityは、相関係数0.994以上 ($p < 0.001$)、inter-rater reliabilityも相関係数は0.993以上 ($p < 0.001$)であった (第32回日本脳卒中学会総会で報告した)。

HMG-CoA 阻害剤 (スタチン) には、コレステロール低下作用以外に、抗血栓作用、プラーク安定化作用、抗炎症作用、血管内皮機能改善作用、神経保護作用といった多面的作用が報告される²⁾。フルバスタチンは通常臨床用量では他のスタチンに比し平滑筋細胞の増殖を抑えるのに必要な薬剤量が最も多く血液中に存在し³⁾、血管への移行性も強く“バスキュラススタチン”としてプラークの内科的治療に期待がよせられる¹⁻⁴⁾。

今回、我々は3次元頸動脈超音波検査装置 (以下、3D エコー装置) を用いて、フルバスタチン投与後に血清 LDL-コレステロール (LDL-C) 値の正常化に関係なく頸動脈プラークが退縮した症例を経験したので、その機序に検討を加え報告する。

2. 方法

3D エコー装置として GE 社の VOLSON 730 Expert を用

Reprint request

水野昌宣 : 〒020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1 岩手医科大学神経内科学講座

Masanori Mizuno : Department of Neurology, Iwate Medical University, 19-1, Uchimarui, Morioka, Iwate, 020-8505, Japan.

[Received March 7, 2008 ; Accepted May 26, 2008]

いた。同装置に、3D 4D probe を装着することにより頸動脈の内空構造を3次元に観察が可能になった。計測法は、2次元で頸動脈がきれいに描出される部位にプローブを固定し、約1から2秒間、オートスキャンすることにより、Multi Planer View と呼ばれる画像が得られ (Fig.2)、この画像デー

Fig. 1
Three-dimensional image of normal carotid bifurcation (VOLSON 730, GE Co. Ltd.)

This is a 3D image of normal control (24 year-old male). In this way, we can watch cervical arterial lumen configuration.
CCA: common artery, ICA: internal carotid artery, ECA: external carotid artery

タは volume data として本体のハードディスクに保存され、保存されたデータから、3D 画像やプラークの体積測定が可能になる。プラークの体積測定法は、Multi Planer View による、プラーク画像をトレースすることにより、その体積が算出される。本症例はフルバスタチンの投与前、投与3か月後、投与6か月、投与後9か月、投与後12か月に計測を行った。

3. 症例

43 歳、男性。

家族歴；特記事項なし。

既往歴；当科で高血圧症、心房細動、ラクナ梗塞で加療中。数年前よりワルファリン 2mg (PT-INR は2から3の間にコントロール良好)、アスピリン 100mg/日、ロサルタン 25mg/日を服用している。BMI (Body mass index) は22であった。また、甲状腺機能に異常はみられない。

生活歴；喫煙・飲酒歴なし。

現病歴；近医にて左内頸動脈の雑音を指摘され2次元での頸動脈超音波装置にて左内頸動脈高度狭窄を指摘され当科紹介となった。神経学的に明らかな異常を認めなかった。3D エコー装置にて左総頸動脈プラークを示した (Fig.3)。プラークは低輝度で潰瘍を伴い脳梗塞発症のリスクと考えられた。フルバスタチン 20mg/日の経口投与を開始し、Fig.4 に治療経過を示した。フルバスタチン投与前のプラーク体積は 0.31cm^3 であり、投与3ヶ月後に 0.12cm^3 となったが、その後大きな変化はみられなかった。形状は、投与前の形状を保ちつつ全体的に縮小した。LDL-C 値は、投与前と3

Fig2.
The following photographs are images called Multi Planer View

The 3D image of the plaque was reconstructed using 3 planes of 2D images automatically. Stereometry of plaque chooses one screen of Multi Planer View and traces a plaque lesion with a manual and a volume is calculated in the lower right of a screen.

Fig3.

We showed a two-dimensional image and a three-dimensional image of the left common carotid artery of the disease example.

Fig4.

The following figures compare two dimensions and three-dimensional carotid artery plaque after fluvastatin administration with serum LDL cholesterol level in the disease example.

ヶ月後では157mg/dlから152mg/dlと大きな変化は認めず、6ヶ月以降より低下し、正常化を呈した。また、左内頸動脈には全周性にプラークを認め高度狭窄を呈しているが、プラーク病変自体をマニュアルトレースする方法では体積の計測が困難であった(3Dエコー装置による全周性プラークの計測法は、第26回日本脳神経超音波学会総会で再現性について発表した)。

4. 考察

3Dエコー装置にてフルバスタチン投与後より頸動脈プラークの体積の退縮を認めた1症例を経験した。フルバスタチン投与3ヶ月後においては血清LDL-C値に変動を認めず、プラークはその形状をほぼ保ちながら退縮していた。さらにフルバスタチン投与後からプラークの輝度が低輝度から

等輝度に変化しプラークの安定化がみられた。スタチンはそのコレステロール低下作用により心血管疾患の1次2次予防に有用であるとされ、さらに多くの大規模研究や基礎的研究から抗血栓作用、プラーク安定化作用、抗炎症作用、血管内皮機能改善作用、神経保護作用などの多面的作用の存在が示唆されている。特に近年食生活の欧米化とともに増加しつつある頸動脈プラークの治療に大きな期待が寄せられているが、その効果を臨床的に確認した報告は少ない。

頸動脈超音波検査はプラークを観察する検査としては最も簡便で迅速な方法であるが、その解像度と2次元と制約があるため客観的かつ定量的検査法としては不十分であった。3Dエコー装置ではプラークを十分な解像度と立体像としてとらえることが可能であるが、この方法を用いたプラーク計測の報告はごくわずかであり、スタチン投与前後のプ

ラークの変動の詳細を報告したものはこれまでに存在しない。

本症例においては、LDL-C 値の変動がないにも関わらずプラーク体積が縮小した機序が問題となるが、フルバスタチンは、血管への移行性も強く“バスキュラースタチン”として直接プラーク病変に作用しスタチンの多面的作用によりプラークの安定化および退縮がみられたものと思われる^{5,6)}。このことはまさにスタチンが脂質異常症の改善に関係なく直接血管内皮細胞に作用しプラークの安定化に有効なことを示唆した貴重な症例と思われる。

スタチンはHMG-CoA還元酵素の働きを阻害するため、肝臓でのコレステロール生合成が低下し、これを契機としてコレステロール恒常性維持を目的とした肝臓でのLDL受容体発現が上昇する。その結果、血液から肝臓へのLDL-Cの取り込みが促進されることが知られている。つまりプラーク退縮とLDL-C値の改善の時期に解離がみられたのはこのような作用機序によるものと考えられた。

今後、スタチンは、脳梗塞再発予防の主流である抗血栓療法とは異なったアテローム硬化症の改善や進行予防に期待がもたれ十分なデータの蓄積が望まれる。

本論文の内容に関しては、第26回日本脳神経超音波学会総会（2007年7月10日）で発表した。

文 献

- 1) Forbat SM, Naoumova RP, Sidhu PS, Neuwirth C, MacMahon M, Thompson GR, et al: The effect of cholesterol reduction with fluvastatin on aortic compliance, coronary calcification and carotid intimal-medial thickness: a pilot study. *J Cardiovasc Risk* 5: 1-10, 1998
- 2) Hedblad B, Wikstrand J, Janzon L, Wedel H, Berglund G: Low-Dose Metoprolol CR/XL and Fluvastatin Slow Progression of Carotid Intima-Media Thickness. *Circulation* 103: 1721-1726, 2001
- 3) Ichihara A, Hayashi M, Ryuzaki M, Handa M, Furukawa T, Saruta T: Fluvastatin prevents development of arterial stiffness in haemodialysis patients with type 2 diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 17: 1513-1517, 2002
- 4) Kawasaki M, Takatsu H, Noda T, Sano K, Ito Y, Hayakawa K, et al: In Vivo Quantitative Tissue Characterization of Human Coronary Arterial Plaques by Use of Integrated Backscatter Intravascular Ultrasound and Comparison with Angioscopic Finding. *Circulation* 105: 2487-2496, 2002
- 5) 森下竜一: Vascular statin を理解するースタチンの使い分けの時代へー. *血管医学* 5: 78-85, 2004
- 6) Takemoto M, Liano JK: Pleiotropic Effects of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21: 1712-1719, 2001