

生涯教育コーナーを読んで単位取得を!

日本医師会生涯教育制度ハガキによる申告（5単位）

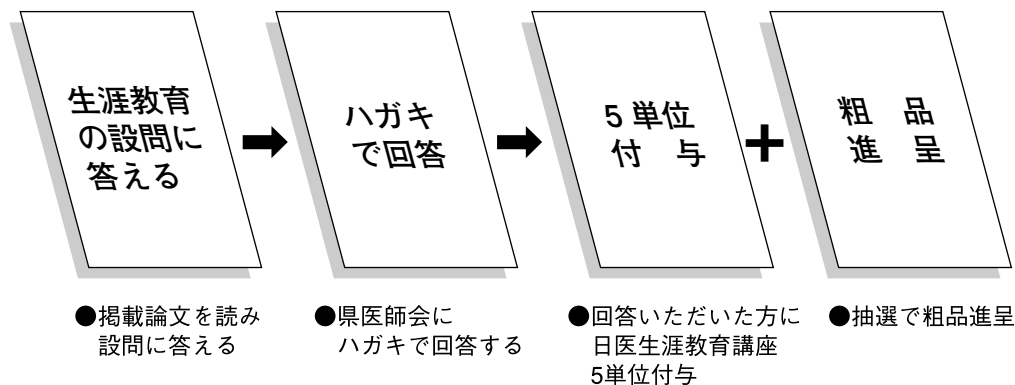
日本医師会生涯教育制度は、昭和62年度に医師の自己教育・研修が幅広く効率的に行われるための支援体制を整備することを目的に発足し、年間の学習成果を年度末に申告することになっております。

沖縄県医師会では、自己学習の重要性に鑑み、本誌を活用することにより、当制度のさらなる充実を図り、生涯教育制度への参加機会の拡大と申告率の向上を目的に、新たな試みとして、当生涯教育コーナーの掲載論文をお読みいただき、各論文の末尾の設問に対しハガキで回答（ハガキは本巻末にとじてあります）された方には日医生涯教育講座5単位を付与することに致しております。

つきましては、会員の先生方より一層のご理解をいただき、是非ハガキ回答による申告にご参加くださるようお願い申し上げます。

なお、申告回数が多い会員、正解率が高い会員につきましては、粗品を進呈いたします。ただし、該当者多数の場合は、抽選とさせていただきますので予めご了承ください。

広報委員会



動脈硬化の診断

～冠動脈プラークの不安定性～

北部地区医師会病院 循環器科 村重 明宏

【要旨】

動脈硬化の画像診断は以前の狭窄度による評価から動脈硬化そのものの形態や構造の評価へと進み、さらには組織性状の評価や生理活性の評価へと発展している。すなわち形態評価から質的評価へと変化してきている。現在、血管内エコーによりオフラインではfibrous capの厚みが測定でき、脂肪性プラークと線維性プラークの鑑別もある程度可能となった。またCT、MRIがプラークの組織性状診断にも応用されつつある。

I. はじめに

近年、動脈硬化は単なる加齢上の変化ではなく血管壁の内皮障害により惹起される局所の炎症性変化であるとの概念が浸透してきた。また冠動脈疾患における急性心筋梗塞、不安定狭心症、突然死の基本病態はプラークと呼ばれる内膜の肥厚性病変の破裂による血栓形成が原因と考えられるようになった。この発症メカニズムや病態の解明により動脈硬化の評価法そして治療法は大きく変化してきている。その中でも現在特にプラークの易破綻性に関する評価が注目されており、本稿では血管内エコー法を中心にプラークの易破綻性の診断に関して概説したい。

品化され、血管造影検査の延長として低侵襲に行うことが出来るようになった。探触子も40MHzまで高周波化し画質の向上も進んでいる。

(1) プラーク形態の評価

IVUSによる短軸断面像を解釈する上で、まず血管構造の理解が重要である。図1に正常冠動脈のIVUS像を示す。これは16歳の女子の冠動脈エコー像であり内側から高、低、高輝度の順番で3層からなる血管壁画像が描出されている。組織像との比較でこの3層は、基本的には血管壁の内膜と内弾性板、中膜と外弾性板、外

II. 血管内エコー法

血管内エコー法 (IVUS) は1988年より臨床応用され、直径約3Fのカテーテルを直接動脈内に挿入し血管壁の短軸断面の構造を描出する方法である。カテーテルの細径化により、現在5Fのガイディングカテーテルに対応したもので製

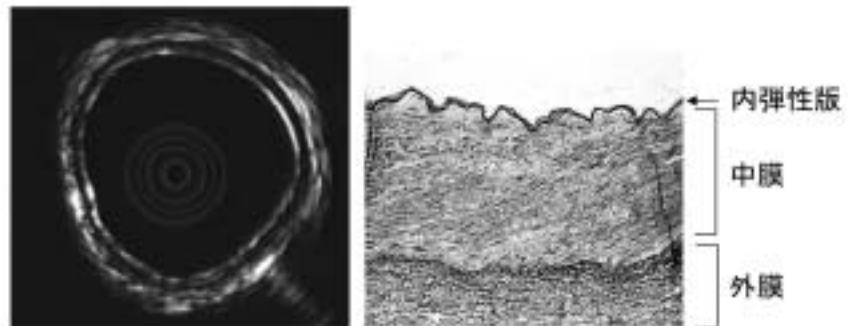


図1 正常冠動脈のIVUS像とその組織像

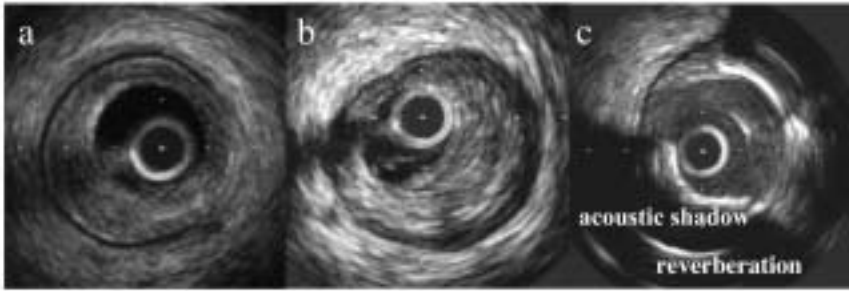


図2 動脈硬化のIVUS像

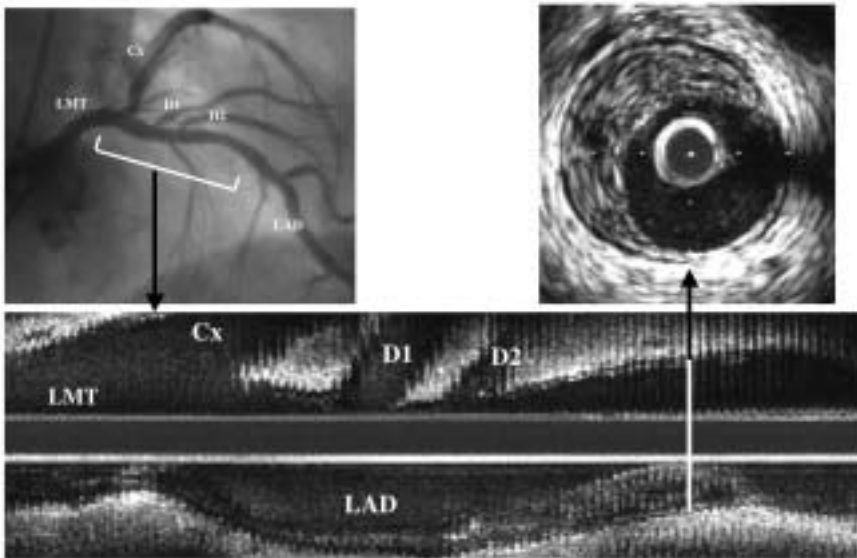


図3 IVUSの長軸再構築像(3D-IVUS)

CAG上は明らかな狭窄病変は認められないが、IVUSにてプラークを認めIVUS長軸再構築像によりプラークの長軸方向の分布が確認できる。
(LMT：左冠動脈主幹部、LAD：左前下行枝、Cx：回旋枝、D1：第1対角枝、D2：第2対角枝)

膜にそれぞれ一致している。しかし、必ずしもエコー画像が正確に組織像を反映しているわけではない。この症例において、内膜は内皮細胞の薄い一層より構成されているにもかかわらず、IVUS像では内側の高輝度層が実際の組織より厚く描出されている。これは内膜と中膜を境とする内弾性板からのエコーが強いために画像上のにじみ (blooming) が出現し、それが内側の高輝度帯として描出された結果である。

動脈硬化は、10～20歳代から始まるといわれており、粥状硬化により内膜が局所的に肥厚し、次第に粥腫を形成していく。まず動脈硬化の進行とともに内膜の肥厚が進み内弾性板の断裂が生じ、内弾性板の反射エコーが消失する。その結果、エコー画像の最内側層は先に述べた

bloomingによるにじみとは異なり、中～低輝度層として肥厚した内膜を反映する(図2a)。

また動脈硬化がさらに進行すると中膜の線維化がおこりその部位が高輝度領域になるとともに、その内側の内弾性板の消失により内膜と中膜との境界が不明瞭となる。結果、エコー画像は肥厚した内膜と中膜により中～低輝度の内側層を形成し、外膜の高輝度層との2層エコーとなる(図2b)。

以上のようにIVUSにより冠動脈の壁構造が詳細に同定できるようになり、血管あるいは粥腫の定量的評価が可能となった。しかし上記のように動脈硬化が進むと中膜の同定は困難であることより中膜と外膜の境界線をトレースしたものを血管総断面積として、それから内腔面積を引いたものを

Intima-Media Complex (内膜中膜複合体)の面積として血管評価の指標に用いている。そしてこのIntima-Media Complexは実際のプラーク断面積よりも過大評価となるが、一般的にはプラーク断面積と呼ばれ粥腫の大きさの評価に利用されている。また、IVUSによる短軸断面を3次元再構築することで長軸方向の動脈硬化の分布も観察できる(図3)。

(2) プラーク組織性状の評価

近年、急性心筋梗塞や不安定狭心症は血管内腔の狭窄度とは関係なくプラークの破裂により生じた血栓によって起こる同一病態(急性冠症候群)であると考えられるようになった。そのため動脈硬化病変は血管の内腔狭窄を生じるだけの病変ではなく、「血管壁」の病変であると



の病態理解が広まり、血管壁の組織性状診断の重要性が強調されるようになった。将来、急性冠症候群の責任病変になることが予測されるプラーク (vulnerable plaque) をいかに診断するか、すなわちプラークの易破綻性の診断が注目されるようになった。

IVUSによる組織性状評価において最も信頼できるのは石灰化病変の同定である。外膜より輝度が高く後方にacoustic shadowを引く領域を有するものをcalcified plaqueと呼ぶ (図2c)。IVUSによる石灰化プラークの検出率はmicrocalcificationを除くと90%以上ありCAGによる検出率の2倍以上の感度であり石灰化の分布の把握にはIVUSは有用である。しかしacoustic shadowによって隠れた部位は情報がなくなるため石灰化の定量的測定には限界があり、エコーに共通した欠点である。

また従来より、脂肪性プラークと線維性プラークの鑑別もエコー輝度により行われてきた。外膜のエコー輝度を基準として、輝度は高いがacoustic shadowを引かないものを線維性プラーク、外膜より輝度の低いものを脂肪性プラークとして分類されている。しかしこの輝度分類はIVUSの画像の印象から分類されたにすぎず、IVUS像とその同一断面組織像を比較した著者らの検討では、高輝度プラークと線維性プラーク、および低輝度プラークと脂肪性プラークが対応するsensitivityはそれぞれ50%程度にすぎないことが判明している¹⁾。

易破綻性プラークの診断において、その組織学的特徴は脂質コアが大きく (プラークの40%以上を占めるもの) それを覆う線維性被膜 (fibrous cap) が薄く、また炎症細胞浸潤の著明なことである。そこで、菲薄化したfibrous capと発達した脂質コアを有するプラークの同定が必要となる。プラーク組織性状は先に述べたようにエコー輝度からの鑑別には限界があり、現在IVUSを用いた様々な定量的組織性状同定法が提唱されている。特に画像処理される前の未処理の生エコー信号 (高周波反射信号) を解析する試みが多くなされている。以下に

IVUSを用いた代表的解析法を示す。

Angle-dependent echo-intensity analysis

著者らは、プラークのエコー輝度は超音波入射角度によって変化し、その変化率が組織性状によって異なることに着目して組織性状評価を試みた²⁾。結果、fibro-acellular areaであるfibrous capは他のプラーク組織と比べ明らかに角度依存性の値が異なっていた。そしてプラークエコー輝度の超音波入射角度依存性をカラーマッピングすることでfibrous capをカラー表示する方法を開発した。これにより0.1mmのオーダーでfibrous capの厚さが測定できるため、プラークの不安定性の評価に役立つのではないかと期待される。

Wavelet analysis

最近注目されている信号解析方法の一つにwavelet解析がある。解析エコー信号のなかに含まれている特殊な信号パターンを抽出する方法である。waveletとはある数学的条件を満たした小さな波の形のことで、色々なwavelet (波の形) が提唱されている。wavelet解析とは解析する信号にwaveletと同じ波の形がどれくらい含まれているかを調べる方法といっても良い。そしてこのwavelet解析はフーリエ変換などと異なり時間情報が消えないため場所の特定が可能で、waveletのスケールを変えることで低周波数領域も対象となり、従来不可能とされていた周波数分解能と空間分解能の両立を可能とする解析方法なのである。

著者らは剖検により得られた動脈硬化性プラークから血管エコー画像と、そのRF信号を取り出しこのwavelet解析を行った。その結果、Daubechies-2 waveletが脂質性プラークの検出に関して最も有用なwaveletであることが示された。図4に脂質性プラークと線維性プラークからのIVUS RF信号のwavelet解析結果の代表例を示す。そして脂質性プラークに対してDaubechies-2 wavelet関数を用いたwavelet解析を行うと、明らかに特異的なパターンが認

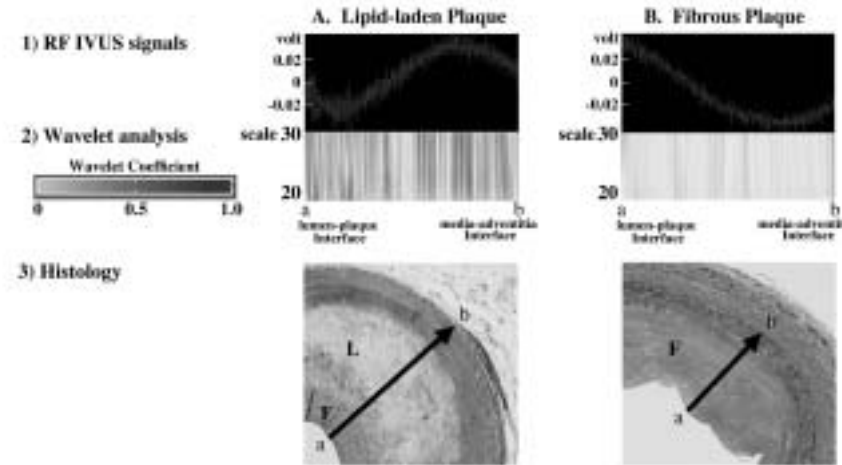


図4 in vitroでのプラークRF信号のwavelet解析
Wavelet解析の結果、脂質性プラークからのRF信号に特徴的なパターンが認められた。
(文献3より改変)

められた。それによる脂質性プラークの検出感度は83%、特異度は82%であった。次にこのwavelet解析を臨床でIVUSを行った生体の冠動脈プラークに対して試みた。そして、この冠動脈プラークは経皮的アテレクトミー (DCA) により切除し組織学的にも検討した。その結果、in vitroと同様の81%の感度および85%の特異度で実際に生体の脂質性プラークを同定可能であった³⁾。今後、新たなwaveletが作られれば、感度・特異度はさらに改善するかもしれない。

さらに、fibrous capに特異的なwaveletを用いることでfibrous capを描出し、厚さを計測することも可能となりつつある⁴⁾。

Integrated backscatter analysis

この方法は組織を50-100 μmの小さな領域に分け、その領域ごとにエコー信号の総パワーエネルギー値 (IB値) を求める方法である。かつて心筋の組織性状評価に対して試みられた解析方法として知られている。Kawasakiらはプラークの各部分のIB値を測定し、カラーマッピングすることにより、プラーク内の線維成分と脂肪成分を色分けして表示することを可能にした⁵⁾。現在、IB-IVUSとしてシステムが統合された装置として存在する。

Attenuation-slope mapping

プラーク各部位の超音波減衰に関する指標を算出し、カラーマッピングする方法である。Komiyaらは組織からのRFエコー信号のス

ペクトログラムの形が正規分布からどう歪み、また尖度がどう変化するかによって、90%以上のsensitivityをもってlipid-rich areaを同定することができると報告している⁶⁾。

Autoregressive spectral analysis

NairらはRF信号の区間ごとの周波数スペクトルにおける種々の特性値をマッピングする方法を開発した。現在、Virtual Histology™ (Volcano Therapeutic社製) として存在する。現在、臨床現場で信頼性の評価が行われている⁷⁾。

IVUS elastography

これは脂肪に富んだ組織は柔らかく繊維性組織は硬いことより、血管内圧を変化させた時の組織の歪み度 (ストレイン) をIVUS像から算出し組織同定を行おうというものである。

Ⅲ. その他の画像診断

IVUS以外でCT、MRIはプラークの組織性状診断にも応用されつつあり、将来の不安定プラークの診断において重要なmodalityに発展する可能性がある。また血管内視鏡により血管壁表面が直接観察できるようになり視覚的にもプラークの評価が可能となった。超音波の代わりに赤外線光を用いたOptical Coherence Tomography (OCT) は分解能が10-30 μmであり、詳細なプラーク表面の構造評価が行へ実用化が期待されている。

Ⅳ. 有限要素法によるプラーク内ストレス分布解析

プラークの破綻には、プラーク内での局所ストレス集中が関与していることが示されている。そこで筆者は有限要素法を用いたプラーク長軸断面のストレス分布解析によりプラーク表面のストレス集中に影響を及ぼす局所因子 (プラークの形態、大きさ、リモデリングならびに組織性状) について検討した。シミュレーショ



ンの結果、均一な丘状の線維性プラークでは、ストレスはプラークの頂上部と両肩部に集中していた。また、プラーク内の深在性の石灰化はストレスへの影響を及ぼさず、プラークの表在性石灰化の存在は近傍のfibrous capにかかるストレスを軽減させることが判明した。さらには、fibrous cap厚が一定であれば、脂質コアの大きさはストレスには影響を与えず、fibrous capが菲薄化すると、ある厚さ以下から劇的にストレスは大きくなり、fibrous capが破綻に至る臨界点は粥腫の形態や表在性石灰化の存在により様々に変化した。すなわち、fibrous capが同じであっても、プラークの易破綻性はプラークごとに異なることが示されたのである⁸⁾。

V. まとめ

以上のように動脈硬化の診断は、以前の狭窄度による評価から動脈硬化そのものの形態、そして本稿で述べた組織性状の評価へと進み、さらには血管内皮機能や炎症マーカーなど生理活性の評価へと発展している。すなわちプラークの形態評価から質的評価へと変化してきている。

冠動脈イベントの多くはACSによるものであり、その多くが狭窄度50%未満の病変におけるプラークの不安定化が原因で生じるのであれば、心血管イベントの予防という面からみると

現在の狭心症に対するPCIの適応では十分な成果は望めないと考えられる。事実、軽度から中程度の安定狭心症患者を対象にアトロバスタチンによる強力なコレステロール低下療法とPCIによる治療を比較したAtorvastatin Versus Revascularization Treatment study (AVERT)では、虚血イベント発生率がアトロバスタチン群でPCI群より有意に少ないことが示された(図5)⁹⁾。

今後、プラークの組織性状や、プラーク安定化に関与する血管内皮機能などプラークそのものの評価が行われ、ACSを起こすリスクの高い易破綻性プラークをターゲットにした新たな治療戦略が必要となる。そして、その治療法の一つとして、不安定であると判断されたプラークに対してのPCIやコレステロール低下療法が重要な役割を果たすことが期待される。

参考文献

- 1) Hiro T, Leung CY, Russo RJ, et al: Variability in tissue characterization of atherosclerotic plaque by intravascular ultrasound: a comparison of four intravascular ultrasound systems. *Am J Card Imaging*. 10:209-218, 1996
- 2) Hiro T, Fujii T, Matsuzaki M, et al: Detection of fibrous cap in atherosclerotic plaque by intravascular ultrasound by use of color mapping of angle-dependent echo-intensity variation. *Circulation* 103:1206-1211, 2001
- 3) Murashige A, Hiro T, Fujii T, et al: Detection of lipid-laden atherosclerotic plaque by wavelet analysis of radio-frequency intravascular ultrasound signals: In vitro validation and preliminary in vivo application. *J Am Coll Cardiol* 45: 1954-1960, 2005
- 4) Hiro T, Murashige A, Fujii T, et al: Cross-sectional visualization of fibrous cap in atherosclerotic by use of radio-frequency intravascular ultrasound signals. *Circulation* 108: IV-373, 2003
- 5) Kawasaki M, Takatsu H, Noda T, et al: In vivo quantitative tissue characterization of human coronary arterial plaques by

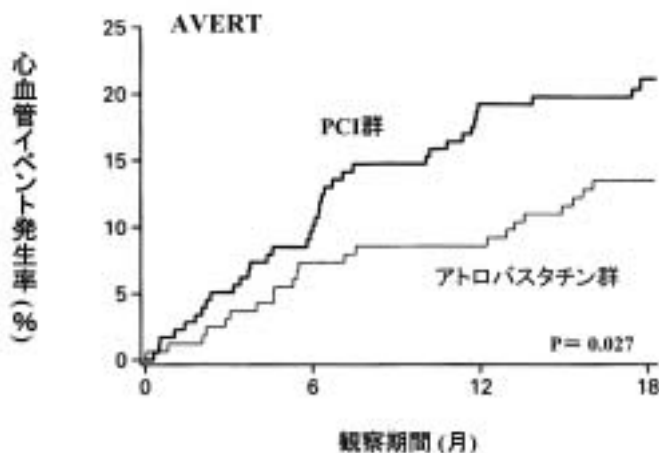


図5 コレステロール低下療法とPCIの心血管イベント発生率 (文献9より改変)



use of integrated backscatter intravascular ultrasound and comparison with angioscopic findings. *Circulation* 105: 2487–2492, 2002

6) Komiyama N, Berry GJ, Kolz ML, et al: Tissue characterization of atherosclerotic plaques by intravascular ultrasound radiofrequency signal analysis: an in vitro study of human coronary arteries. *Am Heart J* 140: 565–74, 2000

7) Nair A, Kuban BD, Tuzcu EM, et al: Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radio-frequency data analysis. *Circulation* 106: 2200–2206, 2002

8) Imoto K, Hiro T, Murashige A, et al: Longitudinal structural determinants of atherosclerotic plaque vulnerability: A computational analysis of stress distribution using vessel models and three-dimensional intravascular ultrasound imaging. *J Am Coll Cardiol* 46: 1507–1515, 2005

9) Pitt B, Waters D, Brown WV, et al: Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 341: 70–76, 1999

著者紹介



沖縄北部地区医師会病院 循環器科
村重明宏

生年月日：
昭和45年3月12日
出身地：
山口県
出身大学：
鳥取大学医学部
平成8年卒

専攻・診療領域
循環器内科
心血管インターベンション
IVUSによる組織性状評価

その他・趣味等
車、読書

QUESTION!

次の問題に対し、ハガキ（本巻末綴じ）でご回答いただいた方に、日医生涯教育講座5単位を付与いたします。

問題：動脈硬化について正しいのはどれか。

- 1) 血管内エコーによる石灰化の評価は困難である。
 - 2) 冠動脈プラークの組織性状評価はエコー輝度分類により確立されている。
 - 3) 易破綻性プラークの組織学的特長は厚い線維性被膜（fibrous cap）である。
 - 4) 急性心筋梗塞や不安定狭心症はプラークの破裂により生じた血栓によって起こる急性冠症候群と言われる同一病態である。
- a (1, 3, 4), b (1, 2), c (2, 3), d (4のみ), e (1~4のすべて)

CORRECT ANSWER!

2月号 (Vol.43)
の正解

問題：今回、リハビリ入院期間中の変形性膝関節症に対し、有効と考えられ呈示した装具を2つ選んで下さい。

- ①足底板
- ②長下肢装具
- ③車いす
- ④膝装具
- ⑤短下肢装具

正解 ①、④