

症例報告 (第28回徳島医学会賞受賞論文)

脂質低下療法による頸動脈プラーク安定化の評価：超音波 integrated backscatter を用いたカラーマッピングシステムの開発と臨床応用

坂東美佳¹⁾, 山田博胤¹⁾, 西尾進²⁾, 玉井利奈²⁾, 平田有紀奈²⁾, 弘田大智²⁾, 中川摩耶²⁾, 林修司²⁾, 冨田紀子¹⁾, 發知淳子¹⁾, 小笠原梢¹⁾, 高島啓¹⁾, 山崎宙¹⁾, 坂東左知子¹⁾, 伊勢孝之¹⁾, 仁木敏之¹⁾, 上田由佳¹⁾, 山口浩司¹⁾, 岩瀬俊¹⁾, 竹谷善雄¹⁾, 添木武¹⁾, 若槻哲三¹⁾, 佐田政隆¹⁾, 兼松康久³⁾, 里見淳一郎³⁾, 永廣信治³⁾

¹⁾徳島大学病院循環器内科, ²⁾同 超音波センター, ³⁾同 脳神経外科
(平成24年6月8日受付) (平成24年6月15日受理)

虚血性心疾患および虚血性脳疾患において、頸動脈プラークの組織性状がその発症に関連しているという報告が多くみられる。頸動脈エコー検査において、プラークの組織性状はエコー輝度により肉眼的に評価される。われわれはプラーク性状を定量評価するために、超音波後方散乱信号 (integrated backscatter: IB) を解析して、その性状に応じたカラー表示を行うソフトウェアを開発した。プラーク組織性状のアルゴリズムの作成に当たっては、頸動脈内膜剥離術施行の8例において、摘出プラーク標本を手術前の頸動脈エコーデータを用いて、プラーク内の石灰化、線維、脂質に対応するIB値を計測した。また、本試作ソフトウェアの臨床的有用性を検討するため、頸動脈プラークを有する3例を対象に、脂質低下療法前後でのプラーク性状の変化を評価した。その結果、本試作プログラムを用いることで、頸動脈プラークの性状変化を定量的に評価することが可能で、脂質低下療法によるプラーク性状の安定化を可視化することが可能であった。

背景

動脈硬化性疾患の診療においては、その終末像ともいえる心筋梗塞、脳梗塞および閉塞性動脈硬化症の高リスク患者を早期に検出し、リスクを軽減させ、発症を予防することが重要である。このような虚血性心疾患および

虚血性脳疾患において、頸動脈プラークの組織性状が、それらの発症に関連しているという報告が多くなされている^{1,2)}。動脈プラークの性状が評価できる非侵襲的画像診断としては、頸動脈エコー検査、CT検査およびMRI検査が用いられている^{3,4)}。このうち頸動脈エコー検査においては、プラークの組織性状はプラーク内のエコー輝度によって肉眼的、主観的に評価されており、定量的、客観的な評価法が求められている⁵⁾。このような目的のためにプラーク内組織のエコー輝度値あるいは超音波後方散乱信号 (integrated backscatter: IB) 値を利用した報告が散見される⁶⁻⁸⁾。前者の densitometry によるエコー輝度の定量は、装置のゲイン設定等で容易にその値が変化するなどの限界が指摘されている⁶⁾。一方で、後者のIBを用いたこれまでの報告では、頸動脈プラーク断面の平均IBを用いた検討が多く、脂質成分に富むプラークのIB値は線維性プラークのIB値と比べて低値であり^{7,8)}、IB値が低いプラークを有する例はそうでない例と比べてその後の心血管イベント発生が多いことも報告されている²⁾。

超音波検査により得られるIB値を用いた動脈硬化プラークの組織性状の検討としては、血管内超音波法を応用した冠動脈プラークの組織性状評価 (IB-IVUS法) が開発され、臨床応用されており、最近では多施設大規模試験でも用いられるほど普及している。このような背景からも、頸動脈プラークの組織性状がIB-IVUS法と同様

に頸動脈エコー検査を用いることで評価できれば、臨床的に有用であると考えられる。実際にこれまでも、そのような試みはあるが、手動的にIB値を計測してマッピングする方法であったため、解像度が不良であり実用化には至っていない^{9,10)}。

そこで、われわれは頸動脈エコー検査で得られる頸動脈プラークの超音波後方散乱信号を解析して、その性状のカラー表示を行うソフトウェアの開発を試みた。また、その試作ソフトウェアを用いて、脂質低下療法の治療前後でのプラーク性状の変化を3症例において検討したので報告する。

方 法

頸動脈プラークの組織性状カラー表示プログラムの作成

GEヘルスケア社製超音波診断装置Logic7および10MHzリニアプローブ10Lを用いて頸動脈断層図を記録し、そのデータをRAWデータとしてデジタル保存した。このRAWデータから、超音波断層図上の各ピクセルのIB値を取得するカスタムソフトウェアを作成した。

次に、2010年6月から2011年2月に臨床上の必要性から当院脳神経外科で頸動脈内膜剥離術(CEA)を施行した8例(男性8人、平均年齢70±6歳)において、手術直前に頸動脈エコーデータを取得した。術中に得られた頸動脈剥離内膜組織はホルマリン固定、パラフィン包埋後、短軸断面切片を作成してHematoxylin-Eosin染色(HE染色)、Masson Trichrome染色(MT染色)、Sirius Red染色(SR染色)を施行した。各染色標本を参考にして、プラークの局所組織をlipid, fibrosis, calcificationに分類した。この染色標本と同じ断面の断層エコー図を選択し、病理組織の各組織性状に対応する部位のIB値を各10カ所ずつ計測した。

一方で、脂質異常症を認め、頸動脈エコー検査を施行した別の25例において、本法を用いて頸動脈断層エコーデータを取得し、非狭窄部位の血管内におけるエコー減衰率を計測した。それらの平均値より、減衰率は2.5dB/mmに設定した。また、同一断面の血管内腔の平均IB値が-70dBとなるように全体のIB値の補正を行った。これらの補正を行った後、プラーク内の各組織性状に対応するIB値の範囲を決定し、それぞれの組織に対応するIB値を示すピクセルを組織毎に色分けして表示するプログラムを完成させた。

臨床評価

臨床的な目的のために施行した頸動脈エコー検査にて頸動脈プラークを認め、脂質異常を伴っていたためにスタチンの投与が施行された3例を対象とした。全例で、スタチン投与前およびスタチン投与約1年後に頸動脈エコー検査を行い、頸動脈プラークの最大面積が得られる断面のRAWデータを取得し、前記で試作したプログラムを用いて頸動脈プラークにおける組織性状のカラーマッピングを試みた。

結 果

頸動脈プラーク組織のIB値

CEA施行前における頸動脈プラーク組織の補正IB値を図1に示す。Lipidの補正IB値は -74.7 ± 4.6 dB, fibrosisは -60.9 ± 4.3 dB, calcificationは -40.7 ± 7.7 dBであった。カットオフ値 -51.7 dBによりcalcificationとfibrosisを感度、特異度ともに100%で分離、 -68.1 dBをカットオフ値とするとfibrosisとlipidを感度96.2%、特異度93.7%で分離することができた。この結果から、プラークのカラーマッピングのIB閾値をcalcification： -52 dB \leq IB：赤、fibrosis： -68 dB \leq IB < -52 dB：緑、lipid：IB < -68 dB：青で表示することとした。

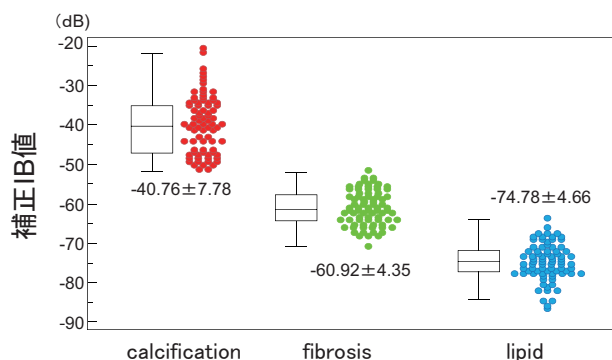


図1 頸動脈内膜剥離術の摘出組織における各組織成分のIB値

臨床評価

対象とした3症例のプラーク性状評価のまとめを表1に示す。

症例1(図2)

61歳、男性。7年前に労作性狭心症と診断され、右冠

表1 3症例のプラーク性状評価のまとめ

症例	年齢	性別	観察開始時				経過観察時			
			プラーク面積 (mm ²)	脂質 (%)	線維 (%)	石灰化 (%)	プラーク面積 (mm ²)	脂質 (%)	線維 (%)	石灰化 (%)
1	61	男性	21.0	18.9	57.1	24.0	17.0	1.5	53.9	44.6
2	84	男性	37.8	12.1	74.8	13.1	32.1	5.7	65.4	28.8
3	70	女性	23.1	1.4	52.5	46.1	21.1	0.7	39.0	60.3

観察開始時

12ヵ月後

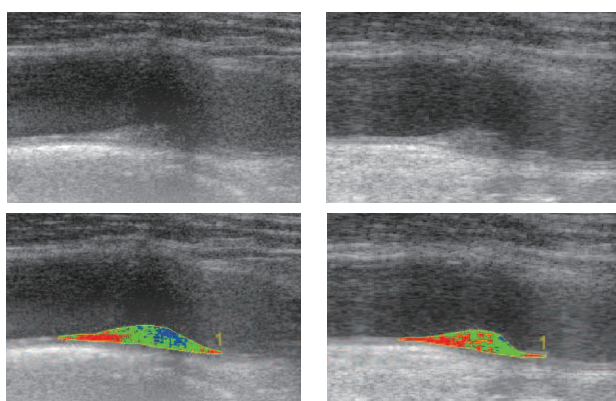


図2 症例1における頸動脈プラークの観察開始時(左)および経過観察時(右)の加工前エコー画像(上段)および試作ソフトウェアによるプラーク組成のカラーマッピング(下段)を示す。

動脈近位部の90%狭窄に対して、経皮的冠動脈形成術が施行されている。それ以降は定期的な通院をしていなかった。200X年12月、突然の胸痛を自覚し、近医に救急搬送され急性心筋梗塞と診断された。即時当院に搬送され、右冠動脈近位部の再閉塞に対して経皮的冠動脈形成術を施行された。入院中に動脈硬化の評価のために施行された頸動脈エコー検査で左右の総頸～内頸動脈に多数のプラークを認めた。血清LDLコレステロールは125mg/dl、血清HDLコレステロールは37mg/dlと脂質代謝異常も認めたことから、プラバスタチン10mg/日による治療が開始された。左総頸動脈にみられたプラークについて、治療前と治療開始12ヵ月後にわれわれが開発したソフトウェアを用いてプラーク組織性状の評価を行った。治療開始前のプラーク面積は21.0mm²、脂質成分は18.9%、線維成分は57.1%、石灰化成分は24.0%であったが、12ヵ月後のプラーク面積は17.0mm²と減少し、脂質成分は1.5%と減少、線維成分は53.9%に減少してい

た。経過観察時の血清LDLコレステロールは64mg/dl、血清HDLコレステロールは40mg/dlであった。

症例2(図3)

84歳、男性。糖尿病、高血圧症、気管支炎、肺線維症の既往がある。200X年11月頃より労作時の胸痛が頻回に出現するようになった。同年12月に近医で施行された冠動脈造影で左前下行枝近位部に75%の狭窄、左回旋枝中部に90%の狭窄が指摘された。201X年2月に左前下行枝近位部に対する冠動脈形成術が施行され、胸部症状は消失した。入院時の頸動脈エコー検査で両側総頸動脈に高度のプラークおよび石灰化を認めた。本例の右総頸動脈に観察されたプラークについて、試作ソフトウェアを用いてプラーク組織性状の評価を行った。観察対象としたプラークの面積は37.8mm²、脂質成分は12.1%、線維成分は74.8%、石灰化成分は13.1%であった。血液検査にて、血清LDLコレステロール48mg/dl、血清HDL

観察開始時

13ヵ月後

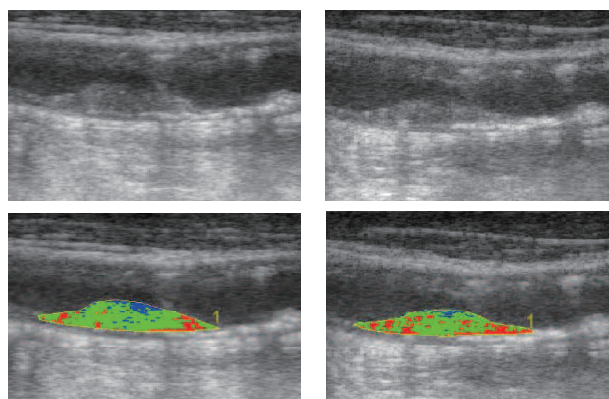


図3 症例2における頸動脈プラークの観察開始時(左)および経過観察時(右)の加工前エコー画像(上段)および試作ソフトウェアによるプラーク組成のカラーマッピング(下段)を示す。

コレステロール37mg/dlと冠動脈疾患既往例に対する脂質管理目標はほぼ満たされていたことから、入院前より内服していたロスバスタチン5mg/日の内服を継続し、13ヵ月後に経過観察の頸動脈エコー検査を施行した。経過観察時のプラーク面積は32.1mm²と減少し、脂質成分は5.7%と減少、線維成分は65.4%に減少していた。

症例3 (図4)

70歳、女性。既往歴に一過性脳虚血発作、高血圧症、脂質異常症がある。200X年7月中旬、安静時に胸痛を自覚し、当院を受診した。心エコー検査にてびまん性の左室壁運動低下を認めたことから虚血性心疾患が疑われ、冠動脈造影が施行された。その結果、左冠動脈主幹部および左冠動脈回旋枝に高度狭窄を認めたため、冠動脈バイパス術の予定となった。入院時の頸動脈エコー検査にて、右総頸動脈分岐部から外頸動脈にかけて高度のプラークおよび石灰化を認めた。本プラークの面積は23.1mm²、脂質成分は1.4%、線維成分は52.5%、石灰化成分は46.1%であり、石灰化成分に富む経過の長いプラークであると考えられた。血清LDLコレステロール値が135mg/dlと管理目標に達していなかったことから、ロスバスタチン5mg/日の投与が開始された。11ヵ月後の経過観察時に血清LDLコレステロール値は93mg/dlに低下しており、頸動脈エコー検査では、観察対象のプラーク面積は21.1mm²と減少し、脂質成分は0.7%とさらに減少、石灰化成分は60.3%に増加していた。

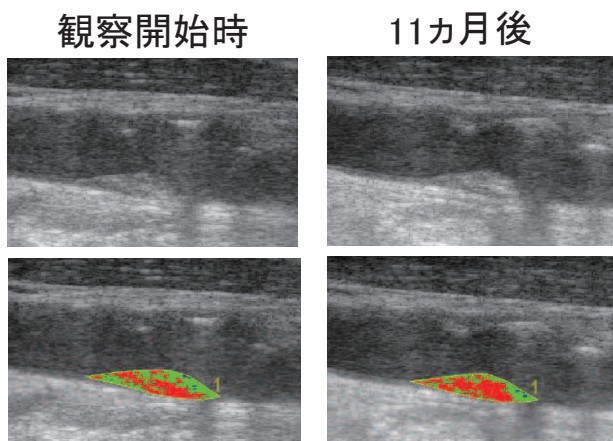


図4 症例3における頸動脈プラークの観察開始時(左)および経過観察時(右)の加工前エコー画像(上段)および試作ソフトウェアによるプラーク組成のカラーマッピング(下段)を示す。

考 察

IB-IVUSシステムを用いた冠動脈プラークの組織性状評価法はほぼ確立され、多施設大規模試験でも用いられるほど普及し、冠動脈の不安定プラークの検出や、各種薬剤によるプラーク安定化の評価などに用いられている。頸動脈エコープラークにおいて、同様の評価法が確立すれば、臨床的有用性が高いと考えられる。しかしながら、IB-IVUS法と頸動脈エコー法を比較すると、IB-IVUS法ではプローブとプラークの間には血液のみが存在しているのに対して、頸動脈エコー法では皮膚、筋肉、血管などさまざまな組織が存在し、プラーク周辺の音場が不均一である可能性が高い。また、現状のデジタル超音波診断装置では、組織で反射してプローブが受信したRF信号は瞬時にデジタル的な処理が施されるため、組織性状を反映すると思われるIB値と組織との関係の線形性が失われている(IB-IVUS法では無処理の信号を利用している)。われわれはこのような問題点を解決するため、処理前のIB値が取得できる装置を用いて、IB値の減衰補正を行い、血管内腔のIB値を一定とする補正を行った。

プラーク組織のIB値について、剖検例での頸動脈および大腿動脈において、IB値によりcalcification, fibrosis, lipidに区別できるという報告がある¹¹⁾。また、CEA症例での検討では、IB値を用いてfibrosisとcalcificationの分離は可能であるのに対し、lipidとfibrosisには重なる範囲がみられるとの報告があり¹²⁾、今回のわれわれの検討でも同様の結果が得られている。IB-IVUS法では、fibrosisとcalcificationにIB値のオーバーラップを認めることから、境界域のIB値を示す部位をdense fibrosisとして色付けしている。今回の検討では、頸動脈プラークのfibrosisとcalcificationのIB値のオーバーラップは見られないものの、lipidとfibrosisが重なる範囲があり、同領域をfibro-lipidとして定義する方法も考えられる。

脂質低下療法によりIB-IVUS法で観察した冠動脈プラークの組織性状が、lipidからfibrosisに置き換わるという報告がある¹³⁾。今回われわれが試作したソフトウェアで解析したところ、頸動脈プラークにおいても同様の現象が生じることが確認できた。本ソフトウェアを用いれば、プラークの断面積のみならず、プラーク断面における各組織成分の分画を算出することができ、プラーク安定化の詳細な評価が可能となるであろう。

本法の限界

CEA例において石灰化が強いプラークでは、音響反

射が生じるため、石灰化よりも遠位が音響陰影となることから同部位の超音波組織性状診断は不可能である。今回の評価では、このような部位の組織性状評価は行っていない。これは超音波の特性上、避けることができない現象であるが、われわれが試作したソフトウェアでは石灰化の裏が脂質成分を表す青色で表示されることがあり、注意しておく必要がある。石灰化を伴わない比較的早期の病変では、これらの問題は生じない。

今回、ソフトウェアの試作に用いたCEA例の標本では、血栓やプラーク内出血を認めなかったことから、それらの組織のIB値は評価できなかった。これまでの報告からこれらの部位のIB値は低値であると思われ、われわれのソフトウェアでは脂質成分と同じ青色で表示される可能性が高い。これらの所見は、いずれにしても脂質成分と同様に不安定プラークであることには違いないので、臨床的には大きな問題とはならないかもしれない。

また、プラーク内の組織性状は、厳密にはそれぞれの組織の3次元的な容積で評価するほうが望ましい。今回のシステムでは、プラークの最大断面積となる部位の1断面の評価しか行っていない。近年3次元エコーシステムが市場に出てきており、今後、本システムも3次元的に解析できるよう発展が望まれる。

結 語

われわれが試作した頸動脈エコーデータ解析ソフトウェアを用いると、頸動脈プラークの組織性状を高解像度でカラー表示し、各組成の分画を定量化することが可能である。また、本法を用いると、薬剤介入によるプラーク性状の変化を定量的に評価できたことから、今後、臨床的に有用なツールになりうると考えられた。

文 献

- 1) Gronholdt, M. L., Nordestgaard, B. G., Schroeder, T. V., Vorstrup, S., *et al.*: Ultrasonic echolucent carotid plaques predict future strokes. *Circulation*, 104 : 68-73, 2001
- 2) Honda, O., Sugiyama, S., Kugiyama, K., Fukushima, H., *et al.*: Echolucent carotid plaques predict future coronary events in patients with coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 43 : 1177-1184, 2004
- 3) Yuan, C., Mitsumori, L. M., Beach, K. W., Maravilla, K. R., *et al.*: Carotid atherosclerotic plaque : noninvasive MR characterization and identification of vulnerable lesions. *Radiology*, 221 : 285-299, 2001
- 4) Saba, L., Caddeo, G., Sanfilippo, R., Montisci, R., *et al.*: CT and ultrasound in the study of ulcerated carotid plaque compared with surgical results : potentialities and advantages of multidetector row CT angiography. *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, 28 : 1061-1066, 2007
- 5) Takiuchi, S., Rakugi, H., Honda, K., Masuyama, T., *et al.*: Quantitative ultrasonic tissue characterization can identify high-risk atherosclerotic alteration in human carotid artery. *Circulation*, 102 : 766-770, 2000
- 6) Baroncini, L. A., Pazin Fiho, A., Murta Junior, L. O., Martins, A. R., *et al.*: Ultrasonic tissue characterization of vulnerable carotid plaque : Correlation between videodensitometric method and histological examination. *Cardiovascular Ultrasound*, 4 : 32, 2006
- 7) Waki, H., Masuyama, T., Mori, H., Maeda, T., *et al.*: Ultrasonic tissue characterization of the atherosclerotic carotid artery-histological correlates of carotid integrated backscatter. *Circulation Journal*, 67 : 1013-1016, 2003
- 8) Yamada, K., Kawasaki, M., Yoshimura, S., Enomoto, Y., *et al.*: Prediction of silent ischemic lesions after carotid artery stenting using integrated backscatter ultrasound and magnetic resonance imaging. *Atherosclerosis*, 208 : 161-166, 2010
- 9) Nagano, K., Yamagami, H., Tsukamoto, Y., Nagatsuka, K., *et al.*: Quantitative evaluation of carotid plaque echogenicity by integrated backscatter analysis : correlation with symptomatic history and histologic findings. *Cerebrovasc. Dis.*, 26(6) : 578-583, 2008
- 10) Kawasaki, M., Takatsu, H., Noda, T., Ito, Y., *et al.*: Non-invasive Quantitative Tissue Characterization and Two-Dimensional Color-Coded Map of Human Atherosclerotic Lesions Using Ultrasound Integrated Backscatter. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 38(2) : 486-492, 2001
- 11) 嶋田裕史, 伊藤美智子, 井上亨, 藤本茂 他: Integrated Backscatter 解析を用いた頸動脈プラークの定量的超音波輝度測定. *神経超音波医学*, 18(1) : 24-28, 2005
- 12) Kawasaki, M., Sano, K., Okubo, M., Yokoyama, H., *et al.*: Volumetric quantitative analysis of tissue characteristics of coronary plaques after statin therapy using three dimensional integrated backscatter in-

- travascular ultrasound (3D IB-IVUS). *J. Am. Coll. Cardiol.*, 45 : 1946-1953, 2005
- 13) Otagiri, K., Tsutsui, H., Kumazaki, S., Miyashita, Y., *et al.* : Early intervention with rosuvastatin decreases the lipid components of the plaque in acute coronary syndrome : analysis using integrated backscatter IVUS (ELAN study). *Circ. J.*, 75 : 633-641, 2011

Effect of statin therapy on carotid artery plaque assessed by integrated backscatter color mapping : Development of imaging analytical software and its application on 3 cases

Mika Bando¹⁾, Hirotsugu Yamada¹⁾, Susumu Nishio²⁾, Rina Tamai²⁾, Yukina Hirata²⁾, Daichi Hirota²⁾, Maya Nakagawa²⁾, Shuji Hayashi²⁾, Noriko Tomita¹⁾, Junko Hotchi¹⁾, Kozue Ogasawara¹⁾, Akira Takashima¹⁾, Hiromu Yamasaki¹⁾, Sachiko Bando¹⁾, Takayuki Ise¹⁾, Toshiyuki Niki¹⁾, Yuka Ueta¹⁾, Koji Yamaguchi¹⁾, Takashi Iwase¹⁾, Yoshio Taketani¹⁾, Takeshi Soeki¹⁾, Tetsuzo Wakatsuki¹⁾, Masataka Sata¹⁾, Yasuhisa Kanematsu³⁾, Junichiro Satomi³⁾, and Shinji Nagahiro³⁾

¹⁾Department of Cardiology, Tokushima University Hospital, ²⁾Ultrasound center, Tokushima University Hospital, ³⁾Department of Neurosurgery, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

Background : The carotid plaque vulnerability is related to myocardial and cerebral infarction. We intended to develop an imaging system which enables to visualize tissue characteristics in the carotid plaques based on ultrasound integrated backscatter (IB). And to test its clinical efficacy, effect of the statin therapy on the plaques was evaluated with our software. Methods and Results : Carotid ultrasound examination was performed and ultrasonographic RAW data of the plaques were obtained from 8 patients undergoing carotid artery endarterectomy. Tissue characteristics in the plaques of resected examples were compared with preoperative ultrasonic images and the tissue IB values corresponding to the specimens were determined for developing our imaging system. Using this system, Color-coded maps of plaques in the three patients were constructed before and after lipid lowering therapy. We could demonstrate that lipid fraction in each plaque decreased and fibrous or calcification fraction increased in the follow-up study. Conclusions : Changes in histology of carotid plaques by statin could visualized with our imaging system. This technique may become a useful tool for the management of atherosclerosis.

Key words : IBS (integrated backscatter), carotid plaque, CEA (carotid endarterectomy)