

MRIによる不安定プラークの描出の現状について 頸動脈を中心に

山田 直明¹ 東 将浩¹ 長束 一行²
飯原 弘二³ 由谷 親夫⁴ 植田 初江⁴

要旨：MRIによる不安定プラークの非侵襲的な評価は近年特に注目されているところである。頸動脈のMRIのT1強調像における高信号は出血を伴うコア(lipid-rich necrotic core: LRNC)または血腫を表すと考えられている。ほとんど出血していないLRNCはT1強調像において強い高信号は示さず、線維組織とは必ずしも区別できない。T1強調像で高信号を示す頸動脈プラークは脳虚血症候を高い頻度で合併する。3T装置などの技術が進歩すればMRIの精度が向上することが期待され、冠動脈プラークのMRIも臨床的に可能な水準に達する可能性がある。

(J Jpn Coll Angiol, 2006, 46: 523-529)

Key words: atherosclerosis, ischemia, magnetic resonance imaging (MRI), brain, carotid artery

はじめに

MRIによる不安定プラークの描出は最近特に注目されているところである。不安定プラークの問題は第一に急性冠症候群、次に急性脳虚血にかかわる。しかしMRIによる冠動脈の撮像は技術的に困難が伴うために、われわれも十分臨床的な議論に耐えるデータを有していない。そこで本稿では頸動脈プラークを中心に述べる。まずMRI撮像法の基本的な事項を概説し、次にMRI所見がどのような病理組織を表しているかについて文献のおよび自験例により考察し、さらに脳および心筋虚血の危険因子となる可能性について述べる。

MRIでみえるもの

通常画像化されるのは水素原子核(プロトン)の発する磁気共鳴信号である。プロトンはほとんどすべての生体分子に含まれるが、MRIで画像化できるほど強い信号を出すのはほとんど自由水と中性脂肪のプロトン

である。プラークにはコレステロール結晶やタンパク質も多く含まれるが、これらに含まれるプロトンの信号は弱く、中性脂肪の量は少ない。したがってMRIでみるプラークのほとんどは自由水の信号である(Fig. 1)。

MRIの撮像法

MRIの撮像法はシーケンスの構造から大きくスピンエコー(SE)法とグラジエントエコー(GrE)法に分類される。一方コントラストの観点からはT1強調、T2強調、プロトン密度(PD)強調に分類される(Table 1)。注意しなければならないのは、同じT1強調法に入るT1強調SE法、MPRAGE(magnetization prepared rapid acquisition with gradient echo)、TOF MRA(time-of-flight magnetic resonance angiography)の間にもコントラストの強さにはかなり差があることである。さらに同じシーケンスであってもTR(repetition time)、TE(echo time)、TI(inversion time)などのパラメータによってコントラストが変わる。多くのシーケンスの中で国立循環器病センターにおいて通常用いているものは3D T2強調SE法(心電図同期：TR = 2 ~ 3RR, TE = 70 ~ 80ms, black-blood . fat-suppression併用)、MPRAGE(TE = 5ms, TI =

¹国立循環器病センター放射線診療部

²国立循環器病センター脳内科

³国立循環器病センター脳外科

⁴国立循環器病センター病理

2006年1月16日受理

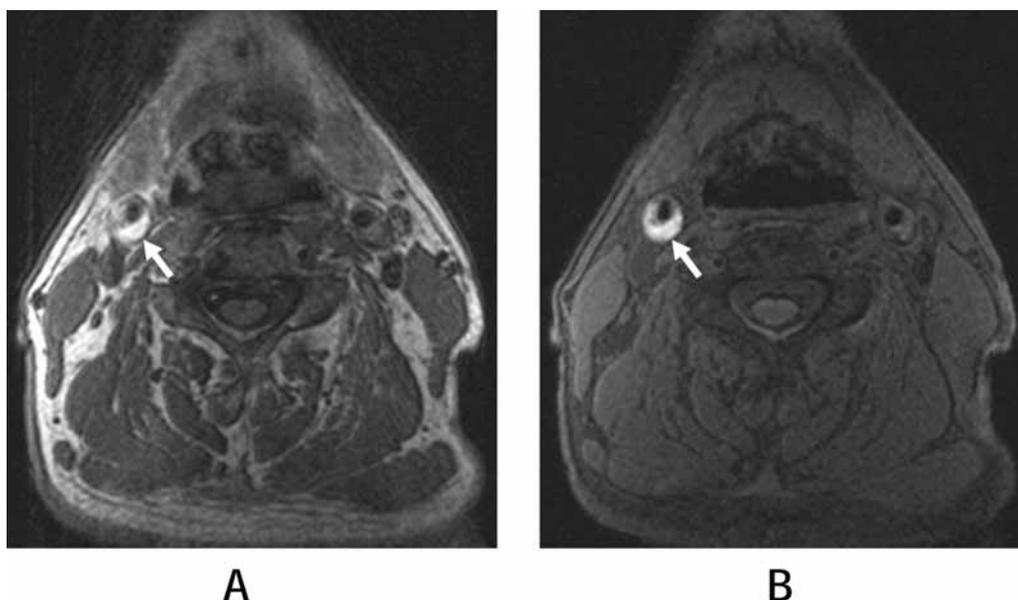


Figure 1 Fat suppression does not suppress high signal in carotid plaque.
 A: MRI (MPRAGE) without fat-suppression shows high signal of fat tissue.
 B: MRI with fat-suppression does not suppress high signal in the right carotid plaque (arrow).

Table 1 Representative sequences for carotid plaque imaging

	Sequence name	SE/GrE	Comments
T1WI	T1W SE	SE	ECG triggering, fat-suppression, and black-blood techniques are applicable
	MPRAGE	GrE	A heavily T1-weighted imaging, black-blood and fat-suppression technique are applicable
	TOF MRA	GrE	Source image of TOF MRA is mildly T1 weighted for stationary tissue with bright blood signal
T2WI	T2W SE	SE	ECG triggering, fat-suppression, and black-blood techniques are applicable
	PDWI	PDW SE	SE

Contrast of each sequence changes depending upon imaging variables in each sequence.

SE: spin-echo, GrE: gradient-echo, T1WI: T1-weighted imaging, T2WI: T2-weighted imaging, PDWI: proton-density weighted imaging, MPRAGE: magnetization prepared rapid acquisition with gradient echo, TOF MRA: time-of-flight magnetic resonance angiography

660ms, TR = 1500ms, fat-suppression併用), 3D TOF MRA(TR = 35ms, TE = 4.4ms)の3つである。いずれも三次元撮像であり, スライス厚1.25mm, FOV 180mm, matrix 256である。撮像時間はT2強調SE法で約10分, MPRAGEとTOF MRAはそれぞれ約5分である(Fig. 2)

MPRAGEについて少し説明する。われわれがプラークの撮像に用いているMPRAGEは血液信号がほとんど0になるようにTIを設定し脂肪抑制を併用しており,

Moodyらがdirect thrombus imagingと呼んでいるもの¹⁻³⁾と同じである。MPRAGEの本質は高速三次元T1強調法であって⁴⁾, 血栓に特異的な撮像法ではない。そのためわれわれはMPRAGEというシーケンス名を用いる。

MRIでは装置の磁場強度と表面コイルにより, その画質(特にS/N)が大きく変化する。われわれは1.5Tの臨床装置において標準の頸部用コイルで撮像している。現在大部分の研究は1.5T装置で行われているが, 3Tの技術が急速に進歩しており, 近い将来3T装置が主流に

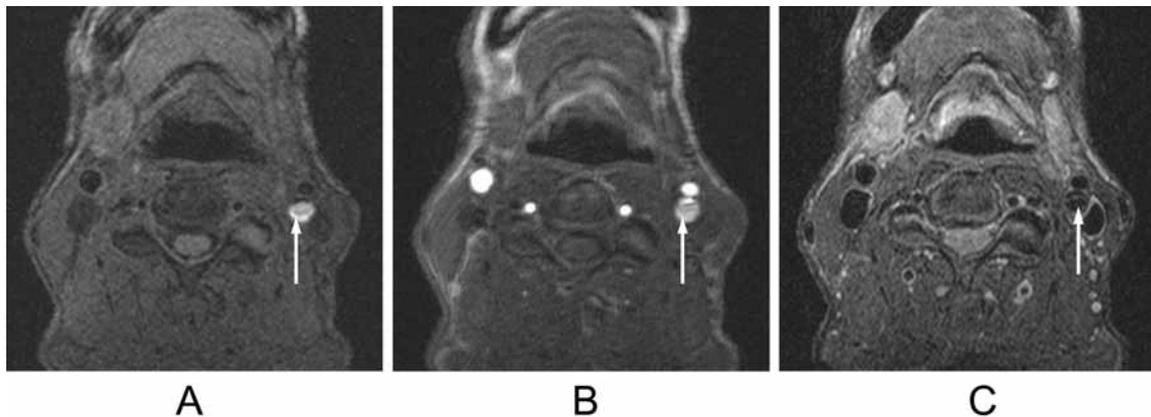


Figure 2 A standard imaging sequences of the carotid artery at the National Cardiovascular Center.

A: MPRAGE.

B: TOF MRA.

C: T2-weighted SE (TE = 84 ms).

Arrows: thick plaque of left internal carotid artery.

なる可能性がある。また表面コイル技術も進歩しており、小口径の頸動脈専用コイルを開発して研究している施設も多い。

現在MRIで得られる実質的な空間分解能は1mm程度である。報告によると面内分解能が0.4mmというものもあるが、その時のスライスの厚さは2~3mmであり、等方的に1mmを切る撮像法は報告されていない。また、高分解能撮像には数分以上を要することから、その間の呼吸や嚥下運動による動きを1mm以下に抑えることは簡単ではない。さらに拍動による動きも無視できない。このように考えると、0.5mm以下の空間分解能を有する画像を臨床の現場において安定的に獲得するためには、呼吸同期、心電図同期、その他の体動補正法の発展が必要である。

プラークの構成成分とMRI

プラークの病理学的な特徴については主として大動脈および冠動脈のプラークの知見をもとに構成された米国心臓学会 (American Heart Association: AHA) により報告された分類が標準的に用いられている^{5,6)}。しかし上記の空間分解能からみて、初~中期病変 (AHA type I-III) のMRIによる評価は現状では困難である。したがって以下は高度病変 (AHA type IV-VI) について記述する。

プラークの高度病変の主たる構成成分はlipid-rich necrotic core (LRNC)、線維性組織、出血または血栓、および石灰化である。それぞれがMRIでどのような信

号強度を有するかについてわれわれは頸動脈内膜剥離術 (carotid endarterectomy: CEA) を行って得られた標本について検討した。それによると、出血を伴うLRNCはT1強調像で高信号を示す傾向があった (Fig. 3)。ほとんど出血を伴わないLRNCはT1強調像、T2強調像ともに等信号または軽度高信号の傾向があった (Fig. 4)。また粘液性の細胞外基質 (extracellular myxomatous matrix, loose matrix) はT2強調像で著明な高信号を示す傾向があった。まとめてみると、出血を伴うLRNCはT1強調像で高信号を示したが、出血のほとんどないLRNCは線維組織と明確な分離は困難であった (Table 2)。多くの論文がT1強調像で高信号を示すのは出血または血栓によると述べている^{1,2,7)}。われわれの結果はそれらと矛盾しない。しかしFig. 3に示すように、高信号は必ずしも急性期または亜急性期の血腫あるいは血栓と呼べるものではないので「出血を伴うLRNC」という表現を用いた。

プラークの成分のT1強調像における信号強度について文献的にみると、LRNCが高信号を示したとするもの⁷⁻⁹⁾と最近の出血または血栓が高信号を示した^{2,7,10)}とするものがある。ここで出血とLRNCは明確に分離できるのだろうかという疑問が生じる。一説には冠動脈においては、新生血管からのプラーク内出血から赤血球膜のコレステロールが蓄積し、LRNCを増大するとされている¹¹⁾。この説に従えばLRNCの成長は出血の経過であることになる。しかし頸動脈においては過去に破

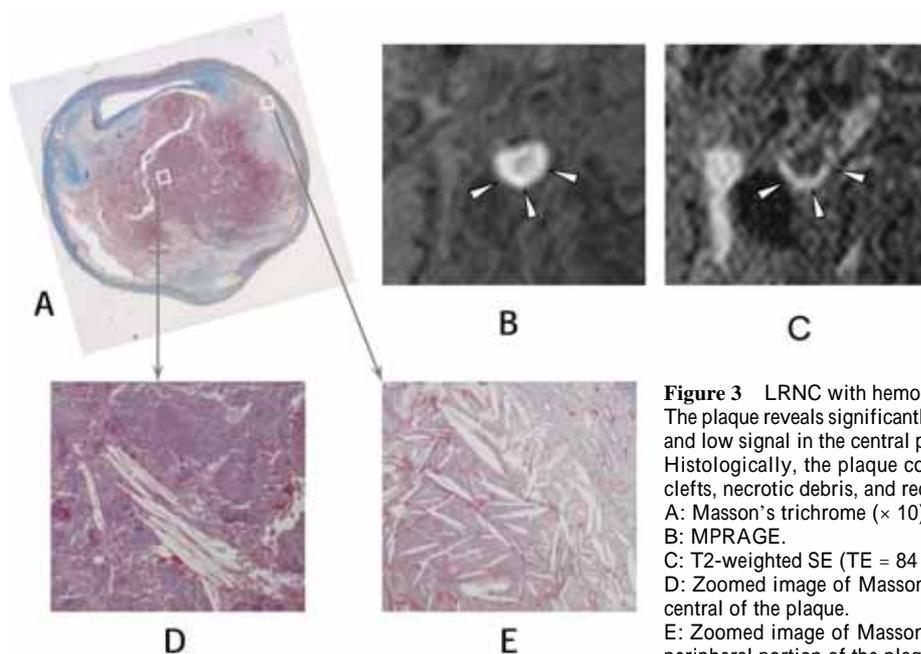


Figure 3 LRNC with hemorrhage.

The plaque reveals significantly high signal on MPRAGE, and low signal in the central portion on T2-weighted SE. Histologically, the plaque comprised many cholesterol clefts, necrotic debris, and red blood cells.

A: Masson's trichrome ($\times 10$).

B: MPRAGE.

C: T2-weighted SE (TE = 84 ms).

D: Zoomed image of Masson's trichrome ($\times 400$) from central of the plaque.

E: Zoomed image of Masson's trichrome ($\times 400$) from peripheral portion of the plaque.

LRNC: lipid-rich necrotic core

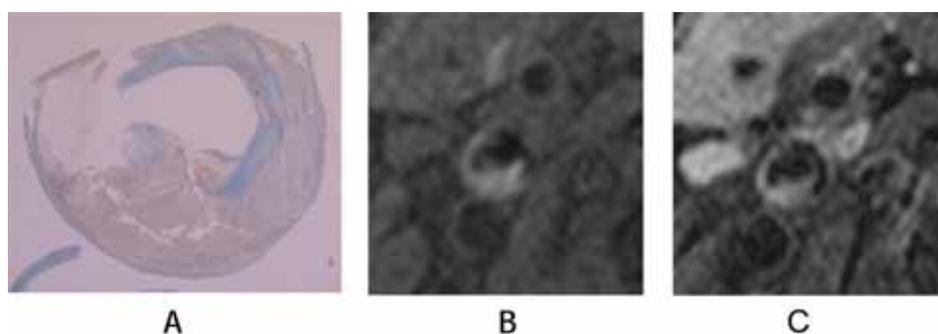


Figure 4 LRNC with little hemorrhage.

The plaque reveals mildly high signal on MPRAGE and T2-weighted SE. Histologically, the plaque is an almost pure LRNC, and comprised many cholesterol clefts and extracellular matrix.

A: Masson's trichrome ($\times 10$).

B: MPRAGE.

C: T2-weighted SE (TE = 84 ms).

LRNC: lipid-rich necrotic core

綻を繰り返した像が多くみられ、流血がLRNCに侵入することがプラーク内血液成分の主因である可能性が示されている¹²⁾。われわれの研究でもプラークの成分のT1強調像における高信号は出血と関係している可能性が高い。しかし出血とLRNCの境界は不明瞭である(Fig. 3)。LRNCを高信号とした文献では「出血を伴うLRNC」を「LRNC」に含めていたのではないと思われる。

プラーク破綻をMRIで描出できるかという点は多くの研究者の関心が集まる場所である。この点については脂肪抑制TOF MRAやいろいろな撮像法を組み合わせたMRIにより可能であったという論文が出されている^{13,14)}。しかし、これらを含めてYuanらのグループの論文はほとんどすべて観察者がMRIを主観的に判定した結果を病理組織と対比して検定したところ、よく一致

Table 2 MR signal intensity of representative plaque components

	T1WI	T2WI
LRNC with hemorrhage	High	Iso/Low
LRNC without hemorrhage	Iso/Mild high	Iso/Mild high
Fibrous tissue	Iso	Iso/Mild high
Loose matrix	Iso/low	High
Calcification	Low	Low
Thrombus	Variable depending upon age and circumferences	

Relative intensity as compared with adjacent muscle intensity.

したという論文である。さらに、その論文において示された代表例を詳しくみてみると、必ずしも臨床医が容易かつ客観的に判定できるとはいえず、臨床診断の方法としては未確立である。疫学における統計学的検定の重要性は確立しているが、主観的画像診断における検定の意義は根底から再考する必要がある。たとえば、訓練によって正解率は上がるが、どれほどの訓練をしたかについて現状では論文に記載の義務がないのである。

脳虚血症候

現在までMRI所見と脳虚血症候の関係を論じた論文は少数存在する^{3, 15)}。MPRAGEにおける高信号と脳虚血症候が関係することについてCEA予定症例を中心にMurphyらが最初に報告した³⁾。われわれが2001～2004年に頸動脈プラークのMRIを行った症例について、狭窄率をNASCET法により軽度(0～29%)、中等度(30～69%)、高度(70%以上)の群に分けて過去の脳虚血症候の頻度を調べたところでは、いずれの群においてもMPRAGEで高信号を示すものにおいて脳虚血症候の頻度が高かった¹⁶⁾(Fig. 5)。この結果はMurphyらの結果³⁾を支持し、一歩進めたものである。特に注目すべきは、軽度あるいは中等度狭窄の症例において、MPRAGE高信号を示すものは高信号を示さないものより脳虚血症候の頻度が高いことである。

現在、CEAの適応として確立しているのは、NASCET法で70%以上の狭窄率を有する症候性の症例で、かつ手術合併症(morbidity and mortality)が6%以下の術者になされる場合である^{17, 18)}。しかしこの基準にはプラークの性状診断は加味されていない。MRIによるプラークの性状診断と予後の関係が明らかになれば、将来CEAの適用基準が変更される可能性がある。

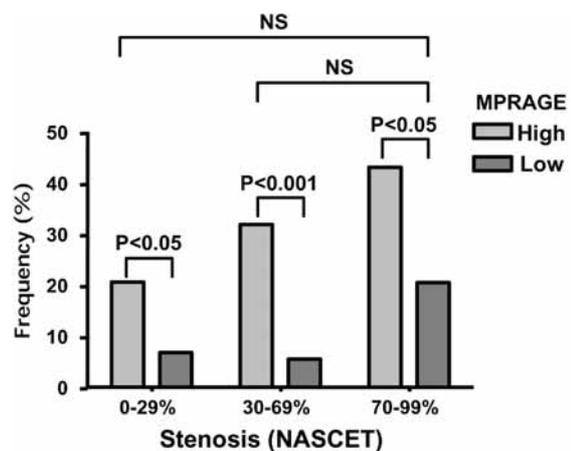


Figure 5 Association between signal hyperintensity on MPRAGE and previous ischemic events (Results from 394 carotid arteries of 223 patients).

Stenosis severity of carotid artery was measured by the NASCET method and classified into mild (0–29%), moderate (30–69%), and severe (70–99%) stenosis groups. Previous ischemic events within past 6 months of MR examination include ipsilateral ischemic stroke, transient ischemic attack, and amaurosis fugax.

心血管事象

不安定プラークによる急性虚血はもともと急性冠症候群において注目された。冠動脈のプラークのMRIも数年の歴史を有しており、ある程度可能であるが(Fig. 6)、臨床で安定して使用できる水準に達していない。心臓は拍動や呼吸により動くことが、その困難の主因である。

頸動脈のプラーク性状と心血管事象が関係することについて、エコーを用いた研究は数多くあるが、MRIではほとんどない。われわれの予備的な研究では頸動脈プラークのMPRAGE高信号は心血管事象と関係することが示されたが¹⁹⁾、今後さらに精度を高める必要がある。

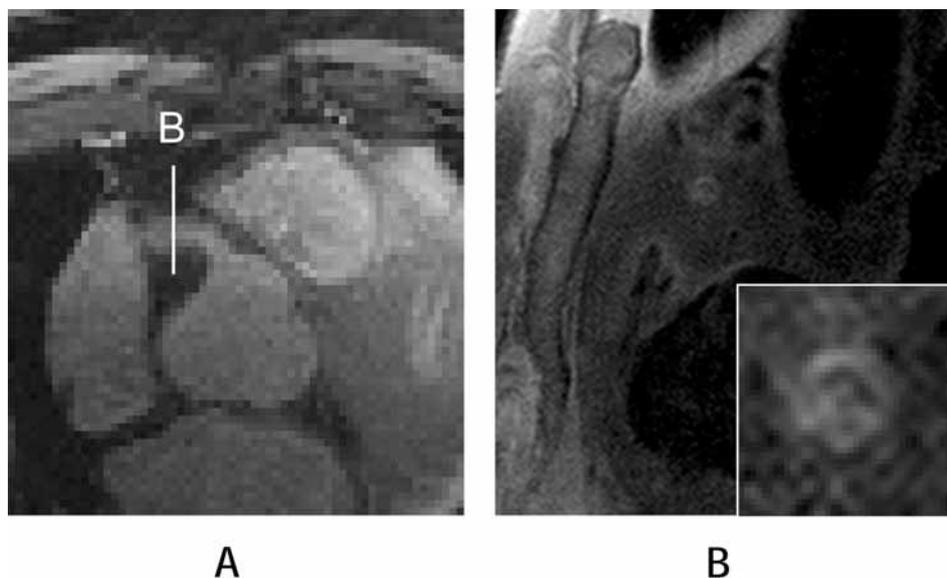


Figure 6 Intraplaque hemorrhage of the right coronary artery. The inset is a zoomed image of the RCA. The RCA has a traumatic intramural hematoma at the time of stenting procedure that is confirmed by intra-vascular ultrasound.
A: Non-contrast MRA around the orifice of the RCA.
B: Dark-blood SE of the RCA at 20 mm distant from the orifice.

終わりに

MRIのプラークにおける臨床的有用性の検討は緒に就いたところである。不安定プラークの特徴としてLRNCが大きいこと、線維性被膜が薄いこと、炎症の存在、粥腫内出血などが挙げられている。その中で本稿では出血がMRI信号強度に及ぼす効果を中心に議論した。また、出血がLRNCと必ずしも分離できないことについても議論した。今後の発展のためにはMRIと病理の対応について精度を高める必要があるが、MRIと病理は厳密に対応できないことも事実である。その前提のうえでMRIによる経過観察を積み重ね、プラークの消長を観察し、脳および心血管事象の発生率を評価し蓄積することにより、MRIの有用性を確立しなければならない。

文 献

- 1) Moody AR, Allder S, Lennox G et al: Direct magnetic resonance imaging of carotid artery thrombus in acute stroke. *Lancet*, 1999, **353**: 122–123.
- 2) Moody AR, Murphy RE, Morgan PS et al: Characterization of complicated carotid plaque with magnetic resonance
- direct thrombus imaging in patients with cerebral ischemia. *Circulation*, 2003, **107**: 3047–3052.
- 3) Murphy RE, Moody AR, Morgan PS et al: Prevalence of complicated carotid atheroma as detected by magnetic resonance direct thrombus imaging in patients with suspected carotid artery stenosis and previous acute cerebral ischemia. *Circulation*, 2003, **107**: 3053–3058.
- 4) Mugler JP 3rd, Brookeman JR: Three-dimensional magnetization-prepared rapid gradient-echo imaging (3D MP RAGE). *Magn Reson Med*, 1990, **15**: 152–157.
- 5) Stary HC, Chandler AB, Glagov S et al: A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb*, 1994, **14**: 840–856.
- 6) Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE et al: A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995, **15**: 1512–1531.
- 7) Yuan C, Mitsumori LM, Ferguson MS et al: *In vivo* accuracy of multispectral magnetic resonance imaging for iden-

- tifying lipid-rich necrotic cores and intraplaque hemorrhage in advanced human carotid plaques. *Circulation*, 2001, **104**: 2051–2056.
- 8)Rogers WJ, Prichard JW, Hu YL et al: Characterization of signal properties in atherosclerotic plaque components by intravascular MRI. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, **20**: 1824–1830.
- 9)Yuan C, Kerwin WS, Ferguson MS et al: Contrast-enhanced high resolution MRI for atherosclerotic carotid artery tissue characterization. *J Magn Reson Imaging*, 2002, **15**: 62–67.
- 10)Cappendijk VC, Cleutjens KB, Heeneman S et al: *In vivo* detection of hemorrhage in human atherosclerotic plaques with magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging*, 2004, **20**: 105–110.
- 11)Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP et al: Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med*, 2003, **349**: 2316–2325.
- 12)由谷親夫：プラーク内出血の原因に関する考察。2005, (私信)。
- 13)Hatsukami TS, Ross R, Polissar NL et al: Visualization of fibrous cap thickness and rupture in human atherosclerotic carotid plaque *in vivo* with high-resolution magnetic resonance imaging. *Circulation*, 2000, **102**: 959–964.
- 14)Kampschulte A, Ferguson MS, Kerwin WS et al: Differentiation of intraplaque versus juxtaluminal hemorrhage/thrombus in advanced human carotid atherosclerotic lesions by *in vivo* magnetic resonance imaging. *Circulation*, 2004, **110**: 3239–3244.
- 15)Yuan C, Zhang SX, Polissar NL et al: Identification of fibrous cap rupture with magnetic resonance imaging is highly associated with recent transient ischemic attack or stroke. *Circulation*, 2002, **105**: 181–185.
- 16)Yamada N, Higashi M, Otsubo R et al: Association between signal hyperintensity on T1-weighted magnetic resonance imaging of carotid plaques and ipsilateral ischemic events. *AJNR Am J Neuroradiol*, in press.
- 17)Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M et al: Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med*, 1998, **339**: 1415–1425.
- 18)Rothwell PM, Gutnikov SA, Warlow CP: Reanalysis of the final results of the European Carotid Surgery Trial. *Stroke*, 2003, **34**: 514–523.
- 19)Noguchi T, Yamada N, Higashi M et al: High-intensity signal in T1-weighted magnetic resonance imaging of carotid plaques is an independent predictor of coronary artery disease. *Circulation*, 2005, **112**: II-485 (Suppl, abstract from scientific sessions 2005).

Current Status of Magnetic Resonance Imaging of Unstable Atherosclerotic Plaque —Focused on Carotid Plaque—

Naoaki Yamada,¹ Masahiro Higashi,¹ Kazuyuki Nagatsuka,²
Koji Iihara,³ Chikao Yutani,⁴ and Hatsue Ishibashi-Ueda⁴

Departments of ¹Radiology, ²Medicine, ³Neurosurgery, and ⁴Pathology, National Cardiovascular Center, Osaka, Japan

Key words: atherosclerosis, ischemia, magnetic resonance imaging (MRI), brain, carotid artery

A current topic of concern is non-invasive visualization of unstable atherosclerotic plaques via magnetic resonance (MR) imaging. A high signal of T1-weighted MR imaging represents intraplaque hemorrhage or lipid-rich necrotic core (LRNC) with hemorrhage. LRNC with little hemorrhage does not reveal significant high signals on T1-weighted imaging, and is not always distinguished from fibrous tissue. A high signal on T1-weighted MR imaging is associated with previous cerebral ischemic events. However, further investigation should be done to determine whether the high signal is a risk for future cerebral ischemia or not. High signals of carotid plaque on T1-weighted imaging may be associated with cardiovascular events. Technological developments, such as 3T system and coil techniques, are expected to be useful to obtain more precise carotid MR images. Coronary plaque imaging is under development. (J Jpn Coll Angiol, 2006, **46**: 523–529)