

動脈硬化の画像診断

高谷 典秀 代田 浩之

要 旨：動脈硬化の基本的な評価項目である狭窄度評価には血管造影に加えてCTが高い精度を持って行われるようになってきている。またプラーク描出においては非侵襲的な超音波、MRIやPET、さらに侵襲的な方法として血管内超音波、OCTや血管内視鏡等を用いた不安定プラーク描出の試みも盛んに行われている。今後はmolecular imagingなどを利用した、より動脈硬化の病態に迫る画像診断が注目される。(J Jpn Coll Angiol, 2008, 48: 456-461)

Key words: atherosclerosis, imaging

動脈硬化の画像診断は、脳梗塞や心筋梗塞といった虚血性疾患の診療においては欠くことのできない領域であり、不安定プラークといった概念とともに新たな評価方法が出現してきている。

まず、動脈硬化の基本的な評価項目である狭窄度に対しては、冠動脈造影や脳血管造影などの侵襲的な血管造影がgold standardとして利用されてきた。しかし、近年computed tomography (CT)やmagnetic resonance imaging (MRI)による撮影が高い精度を持って行われるようになってきており、特に冠動脈CTはその高い陰性的中率から一部の冠動脈造影検査に取って代わり虚血性心疾患診断における有用性が一般的になりつつある。

また、実際の虚血イベントにつながる不安定プラークをいかに描出するかは、現在動脈硬化性疾患を診断、治療するうえで大変重要なテーマとなっている。Bモード超音波は特に頸動脈プラークの描出において利用され、intima media thickness(IMT)に代表される定量的な評価に加え、エコー輝度により、粥腫成分が主体の低輝度病変、線維性成分が主体の高輝度病変などの質的評価が可能である。またBモード超音波の利用が困難な冠動脈プラークやcarotid artery stenting(CAS)を行う際の頸動脈プラークの評価には血管内超音波(intravascular ultrasound: IVUS)を用いることで同様にプラークの質的評価が行われ、最近ではoptical coherence tomography

(OCT)や血管内視鏡等の手法を用いた不安定プラーク描出の試みも盛んに行われている。一方、MRIは頸動脈を中心に用いられ、その高い濃度分解能により非侵襲的にプラークの組織性状を行うことが可能であり、脳虚血イベントの予測などにもその能力が期待されている。さらにmolecular imagingと呼ばれるような特殊な造影剤を利用したMRIやpositron-emission tomography (PET)を用いることで、炎症といった動脈硬化の病態に迫る研究が最近のトピックスとして挙げられる。

本稿では各種modalityを用いた動脈硬化診断について紹介する。

超音波

IMTに代表されるBモード超音波を用いた頸動脈動脈硬化の評価は広く普及している。プラーク性状の評価にはエコー輝度により、粥腫成分が主体の低輝度病変(echolucent)、線維性成分が主体の高輝度病変(echorich)や音響陰影を伴う石灰化病変などの評価が可能とされ、実際に低輝度病変は将来の脳梗塞リスクであることが報告されている¹⁾。最近では頸動脈プラークのfibrous cap厚をBモード超音波で計測する試みも行われているが、再現性の検討などまだ課題は残っている²⁾。また、造影剤を用いることでより詳細なプラーク形状や表面性状、IMT測定精度向上、新生血管の描出などリスクの高い

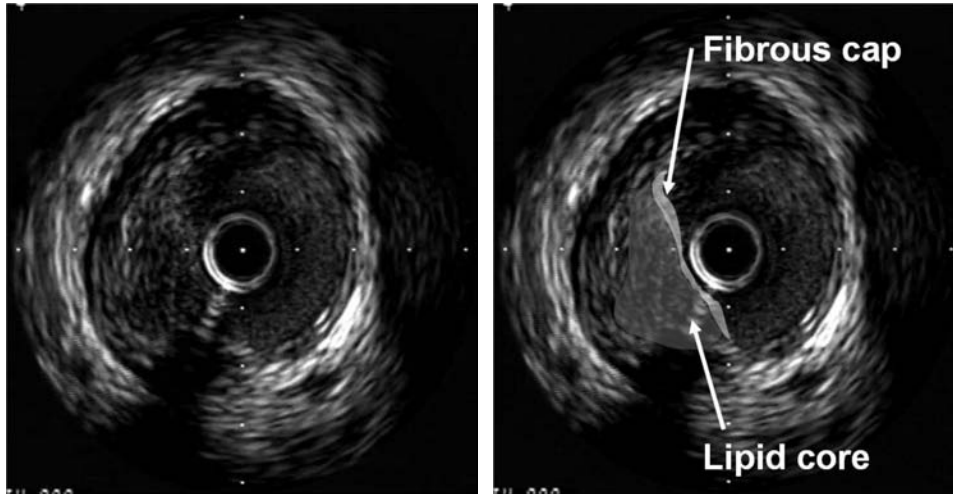


Figure 1 A case of eccentric plaque detected by IVUS. The echolucent region is assumed to be a lipid-rich necrotic core owing to the high-risk plaque in spite of the moderate stenosis ratio.

プラークの検出に役立つ可能性も指摘されている³⁾。

IVUSは特にBモード超音波の利用が困難な冠動脈プラークやcarotid artery stenting(CAS)を行う際の頸動脈プラークの評価に適しており、冠動脈の内腔狭窄が50%以下でも低輝度で大きく偏在性のプラークが急性冠症候群のリスクになることが示されている(**Fig. 1**)⁴⁾。また、最近ではintegrated backscatter⁵⁾, wavelet analysis⁶⁾, virtual histology⁷⁾等の手法を用いて、lipid-rich, fibrous, calcifiedなどの組織性状評価が可能となっており、今後これらの手法を用いたリスク評価が期待される。

Computed tomography (CT)

冠動脈CTはもともとカルシウムスコアなどの定量的評価を利用して将来の冠動脈イベントと関連があることが指摘されていたが、多列化に伴う分解能の上昇によりまず狭窄度の評価が行われるようになり、その高い陰性的中率から臨床でも広く使用されるようになった。最近ではさらにプラークの定性・定量評価が試みられている。超音波と同様にプラークのCT値により、ソフトプラーク、ハードプラークを分けることが可能で、IVUSによる評価との比較がすでに報告されている⁸⁾。Coronary treeにおける低輝度のソフトプラークの存在とその後の心血管イベントについて比較した研究では、ベースラインで低輝度プラークを認める群で優位に急性冠症候群の発生頻

度が高いことが報告されている⁹⁾。一方、IVUSを用いた輝度によるプラーク解析との対比ではそのCT値にはかなりのオーバーラップがあり、明確にCT値のみで分けることは困難であるとの指摘もある。また冠動脈形成術の術前病変評価にも有用性が指摘されており、石灰化の広がりや病変長、プラーク量の把握によりデバイス選択などインターベンション戦略への応用が期待される。

Magnetic resonance imaging (MRI)

MRIを用いた不安定プラークの評価は、頸動脈プラークを対象にした研究が進んでいる。超音波に比べて高い軟部組織の濃度分解能があるため、線維組織、lipid core、プラーク内血腫などの定性さらには定量評価が可能である。撮影方法としては、3D time of flight(TOF)、T1強調、T2強調、プロトン密度(PD)強調画像を用いたいわゆるmulticontrast MRIが基本となる。Saamらはプラークの組織学的性状をmulticontrast MRIによるシグナルパターンを利用した診断基準を背景に、頸動脈を用いたin vivoでの定量評価を報告している¹⁰⁾。このようにいくつかのシーケンスを用いることで、詳細なプラーク内組織評価が可能となるが、一方で撮像時間の長さや限定された撮影範囲などの問題がある。Moodyらはプラーク内血腫の検出に限定したmagnetic resonance direct thrombus imaging(MRDTI)と呼ばれる短時間で撮影可能な手法を

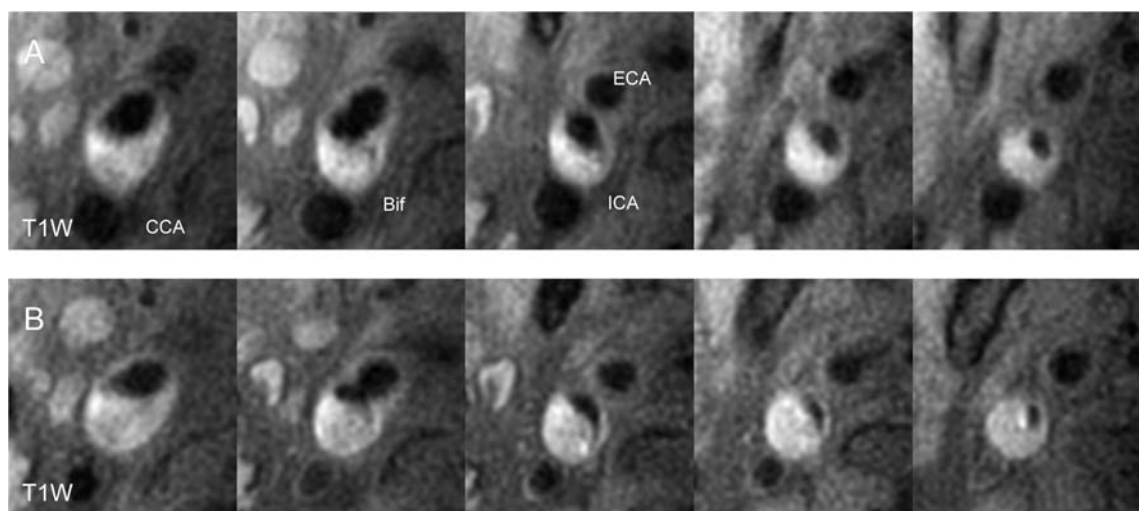


Figure 2 Representative T1-weighted images of the progression of atherosclerosis with intra-plaque hemorrhage in the right carotid artery. Each column in the figure presents matched cross-sectional locations in the carotid artery from the baseline MRI (row A) and the MRI obtained 18 months later (row B). The area of the lumen was decreased, and the area of the wall was increased in each section at second examination.

CCA: common carotid artery, Bif: bifurcation, ICA: internal carotid artery, ECA: external carotid artery

報告しており、臨床での有用性が期待される。プラーク内血腫は超音波など他のモダリティーではlipid coreとの区別を付けることが難しく、MRIが活用されていくことが考えられる。実際に、頸動脈プラークに血腫を認める場合、認めないプラークと比較して有意な内腔狭窄やプラーク容積の増大が観察されており(Fig. 2)¹¹⁾、また中等度の頸動脈狭窄症例を前向きに観察した試験では、ベースラインにおけるプラーク内血腫、薄いもしくは破綻したfibrous cap、大きなnecrotic coreなどが将来の脳虚血性イベントと関連していることが明らかとなっている(Fig. 3)¹²⁾。今後より大規模な試験による検証が必要ではあるが、中等度狭窄以下の症例でもより不安定なプラークを抽出することで侵襲的治療の適応が広がる可能性が考えられている。一方でこのようなプラークが積極的内科治療の適応でもあり今後画像を用いたリスク層別化の臨床データ集積が期待される。冠動脈におけるMRIを用いたplaque imagingは時間・空間分解能などの問題からいまだ研究段階であるが、3Tを利用することにより評価可能な動脈硬化撮像が得られるようになってきている(Fig. 4)。

また、最近では炎症や新生血管にかかわるマクロファージ¹³⁾やインテグリン¹⁴⁾などの分子マーカーを標的とした、いわゆるmolecular imagingに関する報告が増え

てきており今後の新たな展開が期待される。

Optical coherence tomography (OCT)

OCTは近赤外線を光ファイバーから照射し画像化する装置で、分解能が従来のIVUSと比べても約10倍(10 μ m)と著しく高く、より詳細な組織評価が期待されている。Ex vivoにおける検討では、各fibrous/fibrocalcific/lipid-richプラークの検出、またマクロファージの局在や定量、石灰化、巨細胞、コレステロールクリスタルなどの描出が可能とされ、最近ではヒト冠動脈におけるin vivoの試験でもex vivoと同様な画像特性を持つことが示されており、実際に不安定プラーク検出の手段として有望視されている¹⁵⁾。実際にOCTによる観察を行うと、ACSの症例では安定狭心症患者に比べて、thin-cap fibroatheroma (TCFA)の割合が高く¹⁶⁾、またfibrous capにおけるマクロファージの浸潤も有意に高いことが報告されている¹⁷⁾。最近OCTとintegrated backscatter IVUS、通常のIVUSを用いてプラークの組織性状評価の正確性を比較した試験が報告された。この試験では17人の剖検症例における冠動脈を用いて、128カ所の組織標本を対象として各モダリティーの診断能を評価したところ、感度、特異度ともにOCTが優れていることが示された¹⁸⁾。一方でOCTの問題

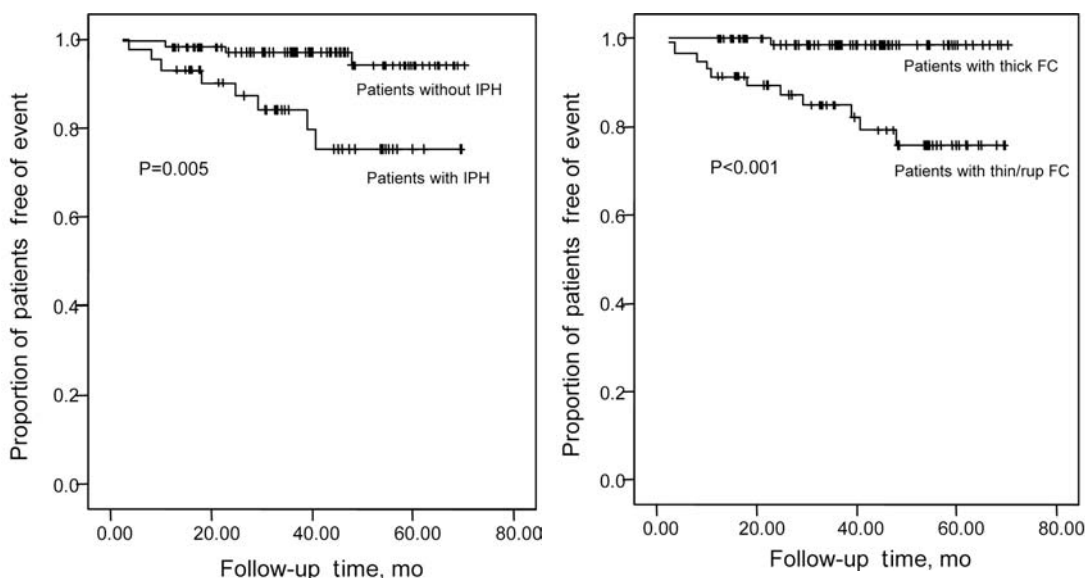


Figure 3 Kaplan-Meier survival estimates of the proportion of patients remaining free of ipsilateral cerebrovascular events for subjects with (lower curve) and without (upper curve) intraplaque hemorrhage and thin/ruptured fibrous cap. IPH: intraplaque hemorrhage

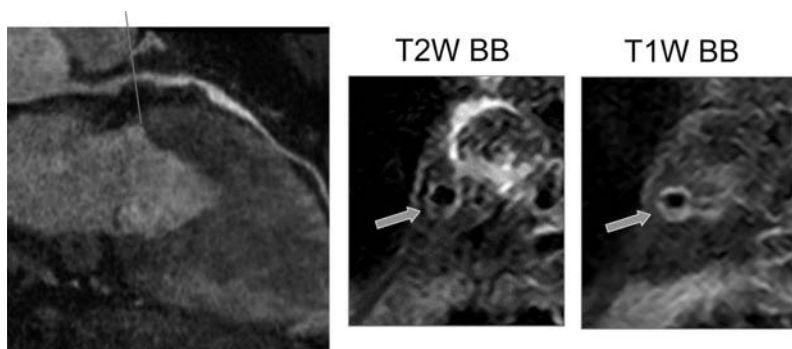


Figure 4 Coronary plaque imaging with 3T MRI. T1- and T2-weighted images at the proximal region of the LAD. The eccentric plaque is observed at the region indicated by an arrow. The plaque shows iso-hypo-intensity on T1W and hypo-intensity on T2W images, suggesting a plaque without hemorrhage.

点としては、散乱や吸収のため動脈壁とカテーテル間の血液を除去するために、冠動脈内の血流遮断が必要なことが挙げられる。そのため左主幹部など血流遮断が容易ではない部位の観察は困難である。また内腔表面から約2mm程度の表層部分しか観察することが出来ないため、プラーク内深部の診断能が劣ることが知られている。

血管内視鏡

血管内視鏡は主に冠動脈におけるプラーク表面を観察する手法として発達してきた。冠動脈内血栓の検出

においてはgold standardとされており、その色彩によってplatelet-richやfibrin-richなどの区別も可能である¹⁹⁾。また破綻したプラークを高い特異度および感度で検出できることも報告されている²⁰⁾。一方、破綻していない不安定プラークを検出する際は、黄色のプラークがFCの薄いlipid-richな病変を反映するといわれ、157例を12カ月追跡した小規模な試験ではあるが、血管内視鏡によって認められた黄色のプラークが将来のACS発生と関連するという報告もある²¹⁾。侵襲的でありOCT同様冠動脈内の血流遮断が必要な点が問題点の一つである。今後は色彩の

定量化などの試みを行い、より正確に不安定プラークの検出が可能となることが期待される。

Positron-emission tomography (PET)

Ruddらは¹⁸F fluorodeoxyglucose (FDG) PETにより、頸動脈プラークにおいて陽性所見を示すことを報告し、陽性所見は有症状側の頸動脈で高く、また組織学的にはマクロファージの浸潤を認めた²²⁾。動脈硬化の動物モデルを用いた検証でも、マクロファージの浸潤とFDG取り込みが高い相関を示しており²³⁾、PETにより動脈硬化の炎症を評価することが出来る可能性が考えられる。また、最近ではPETとMRIを同時に撮影し、前出のMRIによるプラーク性状の評価とPETによる炎症の評価を同時に行うことで、リスクの高いプラークの抽出がより確実になることが期待される²⁴⁾。活動性の高い炎症の存在はプラークの不安定化要因として重要視されており、PETを用いた炎症の検出は有力なツールであるが、現在のところ冠動脈への応用は難しく、頸動脈を中心とした末梢動脈の評価に重点が置かれる。

おわりに

主要なモダリティによる動脈硬化撮像についての概略を解説した。多くの症例で中等度狭窄以下の病変からACSや脳虚血イベントが生じており、狭窄度評価を超えた不安定プラーク抽出の試みは重要である。一方、頸動脈や冠動脈といった対象動脈によって有用な手法は異なり、また各手法にそれぞれ利点欠点があるため今後の研究が重要である。今のところ不安定プラークを検出し介入によって予後を改善するというで確立された手法はない。今後はより大規模な前向き試験を用いた有用性の検討が必要と考えられる。

文 献

- Polak JF, Shemanski L, O'Leary DH et al: Hypochoic plaque at US of the carotid artery: an independent risk factor for incident stroke in adults aged 65 years or older. *Cardiovascular Health Study. Radiology*, 1998, **208**: 649–654.
- Devuyst G, Karapanayiotides T, Ruchat P et al: Ultrasound measurement of the fibrous cap in symptomatic and asymptomatic atheromatous carotid plaques. *Circulation*, 2005, **111**: 2776–2782.
- Feinstein SB: Contrast ultrasound imaging of the carotid artery vasa vasorum and atherosclerotic plaque neovascularization. *J Am Coll Cardiol*, 2006, **48**: 236–243.
- Yamagishi M, Terashima M, Awano K et al: Morphology of vulnerable coronary plaque: insights from follow-up of patients examined by intravascular ultrasound before an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2000, **35**: 106–111.
- Kawasaki M, Takatsu H, Noda T et al: In vivo quantitative tissue characterization of human coronary arterial plaques by use of integrated backscatter intravascular ultrasound and comparison with angioscopic findings. *Circulation*, 2002, **105**: 2487–2492.
- Murashige A, Hiro T, Fujii T et al: Detection of lipid-laden atherosclerotic plaque by wavelet analysis of radiofrequency intravascular ultrasound signals: in vitro validation and preliminary in vivo application. *J Am Coll Cardiol*, 2005, **45**: 1954–1960.
- Nair A, Kuban BD, Tuzcu EM et al: Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Circulation*, 2002, **106**: 2200–2206.
- Schroeder S, Kopp AF, Baumbach A et al: Noninvasive detection and evaluation of atherosclerotic coronary plaques with multislice computed tomography. *J Am Coll Cardiol*, 2001, **37**: 1430–1435.
- Pohle K, Achenbach S, Macneill B et al: Characterization of non-calcified coronary atherosclerotic plaque by multi-detector row CT: comparison to IVUS. *Atherosclerosis*, 2007, **190**: 174–180.
- Saam T, Ferguson MS, Yarnykh VL et al: Quantitative evaluation of carotid plaque composition by in vivo MRI. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, **25**: 234–239.
- Takaya N, Yuan C, Chu B et al: Presence of intraplaque hemorrhage stimulates progression of carotid atherosclerotic plaques; a high-resolution magnetic resonance imaging study. *Circulation*, 2005, **111**: 2768–2775.
- Takaya N, Yuan C, Chu B et al: Association between carotid plaque characteristics and subsequent ischemic cerebrovascular events: a prospective assessment with MRI—initial results. *Stroke*, 2006, **37**: 818–823.
- Amirbekian V, Lipinski MJ, Briley-Saebo KC et al: Detecting and assessing macrophages in vivo to evaluate atherosclerosis noninvasively using molecular MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, **104**: 961–966.
- Winter PM, Morawski AM, Caruthers SD et al: Molecular imaging of angiogenesis in early-stage atherosclerosis with $\alpha_v\beta_3$ -integrin-targeted nanoparticles. *Circulation*, 2003, **108**: 2270–2274.
- Tearney GJ, Jang IK, Bouma BE: Optical coherence tomography for imaging the vulnerable plaque. *J Biomed Opt*,

- 2006, **11**: 021002.
- 16) Jang IK, Tearney GJ, MacNeill B et al: In vivo characterization of coronary atherosclerotic plaque by use of optical coherence tomography. *Circulation*, 2005, **111**: 1551–1555.
- 17) MacNeill BD, Jang IK, Bouma BE et al: Focal and multifocal plaque macrophage distributions in patients with acute and stable presentations of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 2004, **44**: 972–979.
- 18) Kawasaki M, Bouma BE, Bressner J et al: Diagnostic accuracy of optical coherence tomography and integrated backscatter intravascular ultrasound images for tissue characterization of human coronary plaques. *J Am Coll Cardiol*, 2006, **48**: 81–88.
- 19) Ishibashi F, Aziz K, Abela GS et al: Update on coronary angiography: review of a 20-year experience and potential application for detection of vulnerable plaque. *J Interv Cardiol*, 2006, **19**: 17–25.
- 20) Siegel RJ, Ariani M, Fishbein MC et al: Histopathologic validation of angioscopy and intravascular ultrasound. *Circulation*, 1991, **84**: 109–117.
- 21) Uchida Y, Nakamura F, Tomaru T et al: Prediction of acute coronary syndromes by percutaneous coronary angiography in patients with stable angina. *Am Heart J*, 1995, **130**: 195–203.
- 22) Rudd JH, Warburton EA, Fryer TD et al: Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [¹⁸F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circulation*, 2002, **105**: 2708–2711.
- 23) Ogawa M, Ishino S, Mukai T et al: ¹⁸F-FDG accumulation in atherosclerotic plaques: immunohistochemical and PET imaging study. *J Nucl Med*, 2004, **45**: 1245–1250.
- 24) Davies JR, Rudd JH, Fryer TD et al: Identification of culprit lesions after transient ischemic attack by combined ¹⁸F fluorodeoxyglucose positron-emission tomography and high-resolution magnetic resonance imaging. *Stroke*, 2005, **36**: 2642–2647.

Imaging of Atherosclerosis

Norihide Takaya and Hiroyuki Daida

Department of Cardiology, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan

Key words: atherosclerosis, imaging

In addition to the angiography, the computed tomography has recently been used to evaluate stenosis, a basic atherosclerotic endpoint, with high accuracy. The visualization of vulnerable plaque has also been performed using ultrasound, computed tomography, magnetic resonance imaging, positron-emission tomography, optical coherence tomography, and angioscopy. In the future, imaging that reveals the pathology of atherosclerosis will become an even more important challenge. This review article introduces the imaging of atherosclerosis for each modality.

(*J Jpn Coll Angiol*, 2008, **48**: 456–461)