

論文種別：総説

OCT/OFDI を用いた頸動脈プラーク診断

三浦 正智 (みうら まさともし) ^{1), 2)}

山田 清文 (やまだ きよふみ) ³⁾

1) 兵庫医科大学 脳卒中センター

2) 熊本赤十字病院 神経内科

3) 兵庫医科大学 脳神経外科

Corresponding Author:

Kiyofumi yamada M.D., Ph.D.

Department of Neurosurgery, Hyogo College of Medicine

1-1 Mukogawacho, Nishinomiya, Hyogo, Japan 663-8501

Telephone: +81-798-45-6455, **Fax:** +81-798-45-6457

E-mail: yamadakiyofumi@gmail.com

キーワード：頸動脈狭窄症、頸動脈ステント留置術、optical coherence tomography (OCT)、optical frequency domain imaging (OFDI)

「本論文を、日本脳神経血管内治療学会機関誌 JNET Journal of Neuroendovascular Therapy に投稿するにあたり、筆頭著者、共著者によって、国内外の他雑誌に掲載ないし投稿されていないことを誓約します。」

OCT/OFDI を用いた頸動脈プラーク診断

要旨

光干渉断層法 (optical coherence tomography: OCT) は血管内イメージング技術の一つである。高解像度であることから、血管内の形態学的特徴を詳細に観察可能で、冠動脈分野では実用的な臨床診断装置として応用されている。頸動脈分野では現時点では保険適応ではなく、研究ツールとして用いられている。我々は、これまでに OCT をもちいた頸動脈病変の形態学的特徴や頸動脈ステント留置術への応用についての多数の報告を行ってきた。本稿では、OCT の頸動脈病変への応用とその有用性について概説する。

1. はじめに

血管内イメージング技術の一つである、光干渉断層法 (optical coherence tomography: OCT) システムは、光工学を応用した技術である。OCT は 10~20 μm という高い解像度を有し、同じく血管内イメージングである IVUS (Intravascular ultrasound) の約 10 倍の解像度を有する (Figure 1)。OCT を用いることで、血管内の形態的特徴をより詳細に観察することが可能となった。現在では、第 2 世代 OCT システムとして、frequency domain OCT; FD-OCT ならびに optical frequency domain imaging: OFDI が開発され、冠動脈分野では保険適応として認められ、実用的な臨床診断装置として使用されるようになってきている。

頸動脈狭窄症に対する OCT は、冠動脈分野と同様にその有用性は高く、これまでに我々は、OCT を用いた頸動脈狭窄症に関する報告を多数行ってきた^{1 2 3 4 5}。今回、われわれは OCT を用いた頸動脈狭窄症に対する画像評価について概説する。

2. 装置と手技

1) OCT の原理

OCT は近赤外線レーザー光と光ファイバー技術を応用した血管画像診断装置である⁶。光源から照射された近赤外線 (周波数 = 1300nm) は分光器により標的と反射ミラーに分配され、標的と反射ミラーに到達し、反射された光を干

涉させ、光情報を解析することで画像を構築する。

2) OCT カテーテル構造

OCT カテーテルは先端が 2.6Fr ~ 2.7Fr で 6Fr 以上のガイドングカテーテルに対応可能である。モノレールチップで、0.014 inch ガイドワイヤー対応のため頸動脈ステント留置術時の Distal protection デバイスを利用するの評價可能である。

3) 使用方法

OCT の近赤外線は赤血球により減衰するため、ガイドングカテーテルから希釈造影剤(2倍希釈)または低分子デキストランをフラッシュし、血液を除去した状態で撮像する。造影剤は、3~4 ml/sec の速度でインジェクターを使用して注入する。プルバックスピードは 18 ~ 40 mm/sec、最大プルバック長は 150 mm であり短時間(約 3~4 秒)で撮像可能である。プルバックはカテーテル全体ではなく、カテーテル内腔のイメージングコアが引き抜かれるため、狭窄病変に対して撮影(プルバック)時に傷つけるといった懸念はない。

3 . 頸動脈プラーク性状評価

OCT では血管壁の内膜、中膜、外膜を識別可能 (Figure 2. A) である。またプラークの組織学的鑑別(線維性、石灰化、脂質)、新生血管、血栓、潰瘍病変、fibrous cap なども識別可能である (Figure 2 B-E)。頸動脈病変における OCT と IVUS との比較検討では、血栓、潰瘍病変、新生血管ともに OCT は検者間の一致率が高く、血栓ならびに新生血管は OCT でより検出可能(血栓; OCT vs. IVUS, 44% vs. 2.9%, $p < .001$. 新生血管; OCT vs. IVUS, 38% vs. 0%, $p < .001$) だった²。

線維性プラークはプラーク内に存在する境界明瞭で均質な高輝度組織として観察でき、一方、脂質性プラークは、プラーク内に存在する境界が不明瞭な低輝度で減衰を伴う組織として観察される (Figure 2. B)。また石灰化病変は低輝度で周囲の線維性組織との境界が明瞭な領域として観察できる (Figure 2. C)。

また OCT は不安定プラーク (Vulnerable plaque) に関連する所見を観察可能である。-血栓は内腔に突出した構造物として観察され、赤血球成分主体の赤色血栓は、血小板主体の白色血栓と比較して近赤外線の減衰の程度が強いため、赤色血栓では背部の減衰陰影がより強く描出される (Figure 2. D)。我々の検討では血管腔内の-血栓は症候性頸動脈狭窄症で多く認められた(症候性 vs. 無症

候性, 76.5% vs. 11.8%, $p < .001$)²。

さらに OCT はプラーク破裂の前駆病変である thin-fibrous cap の同定も可能である (Figure 2. F)。冠動脈領域は thin-fibrous cap が $65 \mu\text{m}$ 未満でプラーク破裂と関連するとの報告があるが⁷、頸動脈病変において、Shindo らは thin-fibrous cap が $130 \mu\text{m}$ 未満の時、プラーク破綻のリスクが高いと報告した³。頸動脈ステント留置術前の OCT 評価を行なった 36 例 (Ruptured Plaques 24 例、Non-ruptured Plaques 12 例) について検討し、Ruptured Plaques の fibrous cap 径は Non-ruptured Plaques よりも有意に小さく (Ruptured vs. Non-ruptured, $80 \mu\text{m}$ vs. $175 \mu\text{m}$, $p < .001$)、ROC (Receiver Operating Characteristic curve) 解析の結果、fibrous cap が $130 \mu\text{m}$ 未満は、プラーク破裂のリスクであることを報告した (Figure 3.)。

プラークの不安定性に關与すると考えられている新生血管は、OCT ではプラーク内に観察される微細な管腔構造として観察される (Figure 2. E)。新生血管はプラークの増大やプラーク内出血に関連していると考えられており、冠動脈分野では OCT を用いた新生血管評価が多数報告されている⁸⁻¹⁰。プラーク内の新生血管は OCT 上、3 スライス以上に渡って観察される管腔構造によって定義される。頸動脈ステント留置術を施行した 36 例の自験例の OCT 評価では、34 例 (94%) にプラーク内新生血管が観察され、そのうち狭窄が進行性した頸動脈狭窄症 17 例では、狭窄非進行例の 16 例と比較して新生血管の個数が有意に多く (狭窄進行例 vs. 狭窄非進行例, 10.2 ± 4.8 vs. 3.7 ± 2.8 , $p < .0001$)、新生血管がプラークの増大に関連している可能性が示唆される結果だった (Figure 4, Table1)。

4 . 頸動脈ステント留置術への応用

OCT の強みとして、血管内腔表層の高解像度評価であり、この点において、ステント留置後のステントの状態 (position)、ステント内への Plaque protrusion の有無の評価に優れている。Figure 5 に代表症例を提示する。症候性右内頸動脈狭窄症 (NSACET; 84%) に頸動脈ステント留置術を施行した。ステント留置術前の OCT では、多数の新生血管 (Figure 5 B, yellow arrows) と fibrous cap (最小径 $61 \mu\text{m}$) (Figure 5 B, white arrow) を有する病変を認めた。Proximal protection 下に Carotid Wallstent™ を留置した。ステント留置術直後の OCT では、ステントの圧着は良好で、ステント内への明らかな Plaque

protrusion も認めないことを確認した (Figure 5 D)。また OCT の 3D 構成でもステントの留置位置を確認し、視覚的にステントの位置や Plaque protrusion の有無も確認可能だった (Figure 5 E)。術後も新規神経脱落兆候もなく経過良好だった。

Figure 6 に Plaque protrusion の代表例を提示する。ステント留置直後の確認造影ではステント内に造影欠損がみられ、IVUS でも確認可能だった。さらに追加した OCT では、同部位は背部の減衰陰影が強く、赤血球成分が主体であることが示唆された。同症例のように他モダリティでも同定可能な Plaque protrusion 症例は少なく、OCT 評価でのみ Plaque protrusion が確認できる症例も多い。我々の検討でも、OCT は IVUS と比較して有意に Plaque protrusion の検出率が高かった (OCT vs. IVUS, 17.6% vs. 0%, $p = 0.03$)。

また、ステントの効果判定にも OCT 評価は有用である。Shindo らは、不安定プラークに対する二重メッシュステント使用後の OCT 評価について報告し、従来、ステント留置術には適さない不安定プラークを有する症例に対して二重メッシュステント留置術を行なった症例について、OCT による評価で Plaque protrusion は認めず、術後 MRI でも新規虚血病変の出現は認めなかった⁴。また、我々は、二重メッシュステント連続 9 例と従来ステント 37 例について検討し、二重メッシュステント群で有意に Plaque protrusion の割合が少なかった (44% vs. 88%, $p = 0.02$) ことを報告した (Figure 7, Table 2)¹¹。OCT 評価では、二重メッシュステントはその二重構造によって Plaque のはみ出しが外周と内周のステント間で抑えられていることも確認できた (Figure 7. F)。

5 . 新生内膜と再狭窄病変

OCT は冠動脈分野では、ステント留置後の新生内膜、再狭窄病変の評価にも利用されている。冠動脈分野でのステント留置術後の新生内膜にはパターン (Heterogeneous, Layered, Low backscatter) による分類がなされているが、これらと臨床成績への影響ははっきりしていない^{12 13 14}。

頸動脈病変の場合、ステント留置術の再狭窄率は 2.0-3.5% と決して多くはなく¹⁵、また再狭窄を来す病態もいまだはっきりしていない。我々が経験した短時間でステント内再狭窄を来した病変に対する OCT 評価では、再狭窄部内部は不均一な新生内膜で覆われ、その一部に新生血管を確認できた (Figure. 8)。ス

テント留置後は頸部エコーや MR ブラークイメーキングなどはステント金属の影響で新生内膜の評価は難しいが、OCT であれば、ステント内腔の新生内膜の評価も可能であると考えられる。

5 . OCT の Limitation

以上のように OCT にはその解像度から様々な評価が可能であるが、いくつかの Limitation が存在する。一つに撮影時に造影剤をフラッシュして血液を除去した状態で撮像するため、造影剤使用量が増加する懸念がある。腎機能低下症例には造影剤の代わりに低分子デキストランで代用する。二つ目は、高度狭窄病変に対して行う場合に、カテーテル通過が困難な場合やカテーテル通過によって、狭窄部末梢が wedge した状態となって、撮影時に造影剤をフラッシュしても血液が除去できず、うまく観察できないこともある。3つ目に高解像度ではあるものの OCT の近赤外線は深達度が浅く、表層のみの観察に限定される点である。最後に、OCT は頸動脈病変では保険適応でないため、OCT 施行にかかる費用は大きな課題の一つである。

6 . 将来への展望

OCT に関する技術革新が現在も進行しており、解像度をより高めたものやフレームレートやプルバックスピードを上昇させたものなどが開発され、今後の臨床への応用が期待されている。

また、保険適応ではないものの頭蓋内動脈への応用した報告も散見される^{16 17}。

7 . まとめ

OCT は病理組織像に近い血管内情報を得ることができる有用なツールである。冠動脈病変のみならず頸動脈病変においてもその有用性についての知見は徐々に蓄積されてきている。保険診療外であることなどの解決すべき問題も存在するが、血管内 OCT 技術は今もなお進化し続けており、頸動脈病変や頭蓋内血管に応用されることも期待される。

< 利益相反 >

筆頭著者および共著者に全員に利益相反はありません。

References:

1. Yoshimura S, Kawasaki M, Yamada K, et al. OCT of human carotid arterial plaques. *JACC Cardiovascular imaging* 2011;4:432-6.
2. Yoshimura S, Kawasaki M, Yamada K, et al. Visualization of internal carotid artery atherosclerotic plaques in symptomatic and asymptomatic patients: a comparison of optical coherence tomography and intravascular ultrasound. *AJNR American journal of neuroradiology* 2012;33:308-13.
3. Shindo S, Fujii K, Shirakawa M, et al. Morphologic Features of Carotid Plaque Rupture Assessed by Optical Coherence Tomography. *AJNR American journal of neuroradiology* 2015;36:2140-6.
4. Shindo S, Fujii K, Shirakawa M, et al. Three-Dimensional Optical Frequency Domain Imaging Evaluation of Novel Dual-Layered Carotid Stent Implantation for Vulnerable Carotid Plaque. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association* 2016;25:e31-2.
5. Yamada K, Yoshimura S, Miura M, et al. Potential of New-Generation Double-Layer Micromesh Stent for Carotid Artery Stenting in Patients with Unstable Plaque: A Preliminary Result Using OFDI Analysis. *World neurosurgery* 2017;105:321-6.
6. Tearney GJ, Regar E, Akasaka T, et al. Consensus standards for acquisition, measurement, and reporting of intravascular optical coherence tomography studies: a report from the International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography Standardization and Validation. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1058-72.
7. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2000;20:1262-75.
8. Nishimiya K, Matsumoto Y, Uzuka H, et al. Accuracy of optical frequency domain imaging for evaluation of coronary adventitial vasa vasorum formation after stent implantation in pigs and humans - a validation study. *Circulation journal : official journal of the Japanese*

Circulation Society 2015;79:1323-31.

9. Aoki T, Rodriguez-Porcel M, Matsuo Y, et al. Evaluation of coronary adventitial vasa vasorum using 3D optical coherence tomography--animal and human studies. *Atherosclerosis* 2015;239:203-8.

10. Nishimiya K, Matsumoto Y, Takahashi J, et al. In vivo visualization of adventitial vasa vasorum of the human coronary artery on optical frequency domain imaging. Validation study. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 2014;78:2516-8.

11. Yamada K, Yoshimura S, Miura M, et al. Potential of new generation double-layer micromesh stent for carotid artery stenting in patients with unstable plaque approximately A preliminary result using OFDI analysis approximately. *World neurosurgery* 2017.

12. Gonzalo N, Serruys PW, Okamura T, et al. Optical coherence tomography patterns of stent restenosis. *American heart journal* 2009;158:284-93.

13. Legutko J, Gil RJ, Buszman PE, et al. An optical coherence tomography study of neointimal morphology and strut coverage at different time intervals from implantation of biodegradable polymer-coated sirolimus-eluting stents. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 2017.

14. Fujii K, Hao H, Imanaka T, et al. In-stent thin-cap fibroatheroma after drug-eluting stent implantation: ex-vivo evaluation of optical coherence tomography and intracoronary angioscopy. *JACC Cardiovascular interventions* 2014;7:446-7.

15. Wholey MH, Wholey M, Mathias K, et al. Global experience in cervical carotid artery stent placement. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 2000;50:160-7.

16. Matsuda Y, Chung J, Lopes DK. Analysis of neointima development in flow diverters using optical coherence tomography imaging. *Journal of neurointerventional surgery* 2017.

17. Given CA, 2nd, Ramsey CN, 3rd, Attizzani GF, et al. Optical coherence tomography of the intracranial vasculature and Wingspan stent in

a patient. Journal of neurointerventional surgery 2015;7:e22.

Figure legends

Figure 1. Comparison of imaging for carotid artery

OCT/OFDI has provided high-resolution images of intraplaque microstructure that could not be visualized by previous imaging modalities.

IVUS: intravascular ultrasound

NIR: near-infrared

OCT: optical coherence tomography

OFDI: optical frequency domain imaging

Figure 2. Lesion Morphology on OCT/OFDI

A: Normal vessel wall or intimal thickening, B: Fibroatheroma, C: Calcification, D: Thrombus, E: Plaque Rapture and fibrous cap, F: Neovascularization

Figure 3. Representative measurements of nonruptured and ruptured fibrous cap thickness

In these specimens, the thickness of the fibrous cap measured 160 μ m for a nonruptured lipid-rich plaque (A), and 90 μ m for a ruptured plaque (B)

Figure 4. Example of intra-plaque neovascularization assessment on OFDI

A) Digital subtraction angiography prior to carotid artery stenting.

B) OFDI sagittal image

C1-3) Neovascularization is defined as a signal-voiding tubular structure that is clearly identified on ≥ 3 continuous cross-sectional OFDI images (arrows). Cross-sectional OFDI images are evaluated at 0.1-mm intervals.

Figure 5. Representative case of Carotid artery stenting

術前の血管造影にて症候性右内頸動脈病変（NSACET; 84%）（A）を確認。ステント留置術前の OCT では、多数の新生血管（B, yellow arrow）と fibrous cap（最小径 61 μ m）（B, white arrow）を有する病変を認めた。Carotid Wallstent™ を留置した（C）。ステント留置術直後の OCT では、ステントの圧着は良好で、ステント内への明らかな Plaque protrusion も認めないことを確認した（D）。また OCT の 3D 構成でもステントの留置位置を確認し、三次元的にステントの位置や Plaque protrusion の有無も確認した（D）

Figure 6. Plaque protrusion

症候性右内頸動脈狭窄症（NASCET 95%）に対して、ステント留置術を施行。Carotid Wallstent™ を留置の確認造影ではステント内に造影欠損像を認めた（A）。同部位は IVUS での Plaque protrusion を認め（B）、OCT 評価では明らかな不整形の Plaque protrusion として観察できた（C, D）。

Figure 7. Representative images of negative plaque protrusion (PP) using dual-layered carotid stent

(A) DSA before CAS. (B) T1-weighted MRI of carotid plaque indicating unstable plaque. (C) (D) TOF-MRA of carotid plaque indicating hemorrhagic plaque. (E) DSA after CAS. The stenotic lesion was successfully dilated. (F) OFDI image after CAS, showing no PP.

Figure 8. Assessment of in-stent restenosis lesion by OFDI

A: DSA after CAS using Wallstent.

B: OFDI reveal good apposition of the stent to the vascular wall.

C: Five month later, he is detected in-stent restenosis which is 77% at NASCET criteria.

D: OFDI showed heterogeneously layered structure inside of the stent strut. Multiple NVs were visible in intraluminal of restenosis lesion (arrows).

Table 1. Analysis of carotid plaque morphology in OFDI

	Progressive n = 16	Non progressive n = 20	<i>p</i> value
Number of NV, n (%)	16 (100)	18 (90)	0.492
Number of NV, mean \pm SD	10.2 \pm 4.8	3.7 \pm 2.8	< 0.0001

Table 2. Degree of plaque protrusion

	CASPER stent n = 9	Conventional stent n = 37	<i>p</i> value
Plaque protrusion (PP), n (%)	4 (44)	32 (86)	0.022
Mean PP area, mm ²	0.09 ± 0.14	0.29 ± 0.27	0.011

	Angiography	IVUS	OCT/OFDI
Resolution (μm)	100 - 200	100 - 200	10 - 20
Image Source	X - ray	Ultrasound	NIR-light
Plaque morphology			
Thrombus	+/-	+	++
Neovascularization	-	-	+
Ulceration	+/-	+	+
Calcification	+/-	+	+/-
Lipid	-	+/-	+/-
Poststenting			
Plaque protrusion	+/-	+/-	++
Neointima	+/-	+	+













