

総説

4. IVUS (Intravascular ultrasound)を用いた頸動脈プラーク診断とその有用性

和田 敬¹⁾、高山 勝年²⁾、明珍 薫²⁾、吉川 公彦¹⁾

1) 奈良県立医科大学 放射線科・IVR センター

2) 社会医療法人医真会八尾総合病院 放射線科・脳血管内治療科

連絡先:

和田 敬

奈良県立医科大学 放射線科・IVR センター 〒634-8521 奈良県橿原市四条町 840

TEL: 0744-29-8900

E-mail: twneuro@m5.kcn.ne.jp

●Key Words●

Intravascular ultrasound (IVUS), Carotid artery stenting (CAS), Plaque protrusion (PP)

本論文を、日本脳神経血管内治療学会機関誌「Journal of Neuroendovascular Therapy (脳神経血管内治療)」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致します。

要旨：

頰動脈狭窄病変に対するステント留置術（Carotid artery stenting: CAS）における虚血性合併症の予防する上で、術前のプラーク診断やステント留置・後拡張後のステント内腔へのプラークの突出（Plaque protrusion: PP）を評価することは非常に重要である。CAS 術中にこれらを施行できる血管内超音波（Intravascular ultrasound: IVUS）の有用性について述べる。

はじめに

血管内超音波（Intravascular ultrasound: IVUS）の臨床応用は、Yock らが 1988 年にヒト末梢血管の、1989 年にヒト冠動脈の IVUS 画像を報告してから始まり¹⁾、以来冠動脈領域をはじめ末梢血管領域から頰動脈狭窄病変に対するステント留置術（Carotid artery stenting: CAS）まで広く用いられるようになった。IVUS ではプラークを明瞭に観察でき、血管狭窄部位の内腔径、正常血管径を正確に測定することが可能であるため、プラークの局在や性状、バルーン径やステントの径およびサイズ、種類を決定するうえで有用な情報が得られる。また最近の報告では CAS 術中における後拡張後のステント内腔へのプラークの突出（Plaque protrusion: PP）が周術期虚血性合併症と強く関連していることが報告され²⁾、虚血性合併症予防には PP の正確な診断が求められる。本章では CAS における IVUS の有用性、特にプラーク診断ならびに PP の診断における有用性について述べる。

CAS で用いられる IVUS 機種

現在日本で一般的に使用されている IVUS コンソールおよびカテーテルは、ポ

ルケーノ社、ボストン・サイエンティフィック社、テルモ社の3社から供給されている³⁾。IVUS カテーテルは電子走査式と機械走査式とに大別される。ボストン・サイエンティフィック社の OptiCrossTM やテルモ社の View ITTM は機械走査式、ボルケーノ社の Eagle EyeTM や VisionsTM は電子走査式であり、それぞれの方式にメリット、デメリットがある。機械走査式 IVUS カテーテルは単一の transducer を 1800 rpm で回転させる方式で、高い周波数（40～45 MHz）を用いるため、電子走査式と比較して高い解像度の画像が得られる。現在、通常の経皮的冠血管インターベンション（percutaneous coronary intervention: PCI）で使用される IVUS カテーテルは主に機械走査式である。一方で、機械走査式は蛇行血管等では transducer の回転速度が不均一となり、時にゆがんだ画像（non-uniform rotational distortion: NURD）が描出されるというデメリットがある。電子走査式では transducer の周波数が 20 MHz であり、機械走査式と比較して解像度は劣るものの、セッティングが比較的簡便で、ガイドワイヤーをカテーテルの中心を通すことが可能なため画像にガイドワイヤーが入らない、NURD が生じない、カテーテルの先端から transducer までの距離を短くできる等のメリットがある。電子走査式は慢性完全閉塞病変の PCI や末梢血管で用いられることが多く、CAS においても電子走査式 IVUS が広く用いられている。本稿では主にボルケーノ社電子走査式 IVUS について述べる。

CAS における IVUS 使用の意義

通常の Grayscale IVUS では、正常動脈は輪状の層に囲まれた円腔状に描出される。動脈硬化により内膜が肥厚してくると、血管壁は3層構造として描出さ

れる。最内層は組織学的に内膜および内弾性板に相当し、最外層にはさらにエコー輝度の高い層が認められ、これが外膜および外弾性板に一致する。両者の間にエコー輝度が低く薄い層が認められ、これが中膜に相当する。プラーク内にエコー輝度の低い領域が認められる場合には、壊死性組織やプラーク内出血が含まれる **Soft plaque** であることが多いとされる。石灰化は極めてエコー輝度が高い領域として描出され、音響陰影を伴う。線維性プラークのエコー輝度は **Soft plaque** と石灰化プラークの中間程度である⁴⁾。**ChromaFlo** では内腔の血流を赤色で表示し、より明確に内腔（真腔）を観察評価することができる。また、**VH-IVUS (Virtual Histology-IVUS)** では、**IVUS** で得られるデータを周波数分析し、プラークの病理学的組織性状との対比を色分けして表示 (**Fibrous tissue (FI)**：緑色、**Fibro-Fatty (FF)**：黄緑色、**Dense Calcium (DC)**：白色、**Necrotic Core (NC)**：赤色) することができ、**Grayscale** と比較してより詳細なプラーク性状の評価が可能である⁴⁾。

CAS における **IVUS** 使用の一般的な意義は、

- ①病変の局在、長さや扁平度の評価、
- ②遠位および近位正常部の内腔径、最狭窄部 (**minimal lumen diameter: MLD**) の中膜径 (**media to media**) の正確な診断、
- ③プラーク性状 (石灰化や壊死、**lipid pool** の有無、線維化の程度、不安定プラークの存在) の診断、

を行うことであり、これらをもとにして適切なステントの種類、サイズと前・後拡張バルーンのサイズを決定する。我々の施設では、ステント径は近位正常部 (多くの場合総頸動脈遠位部内腔径) より小さくならない最小の径のステントを選択し、後拡張バルーンは遠位正常部内腔径の 80%以下の径のものを選択している。ステント留置・後拡張後では、

- ① 留置したステントの拡張不全、ステント内血栓、PPの検出、
 - ② ステント留置・血管拡張後の最小狭窄部径や狭窄部断面形状の評価、
 - ③ ステントの血管壁への密着性の評価、
- などが可能である。IVUSによるPPの検出と術後虚血性合併症の関係については後述する。

VH-IVUSによるプラーク診断

VH-IVUSは、冠動脈病理組織標本との対比では高い予測精度が得られることが報告されている。Nairらは、冠動脈病理標本(N=51)を対象に、VH-IVUSにおける4種類の組織分類(Fibrous tissue (FI)、Fibro-Fatty (FF)、Dense Calcium (DC)、Necrotic Core (NC))が実際の病理組織と合致しているかどうかについて検証し、それぞれ sensitivity 95.7, 72.3, 71.9, 86.5%, specificity は 90.9, 97.9, 96.6, 98.9%と良好な判別能力があることを報告した⁵⁾。

頸動脈での実際の病理所見との対比を検討した報告は少ないが、EdwardらはVH-IVUSを用いた頸動脈プラーク評価後に頸動脈内膜剥離術(Carotid endarterectomy: CEA)を施行した15例の検討で、VH-IVUSで評価したプラーク性状を以下の6つのカテゴリー、

- ・ Pathological intimal thickening: where the intimal media thickness was .600 mm, the fibrofatty plaque component was .10%, and there was confluent necrotic core or calcium that amounted to ,10% of the total plaque cross sectional area;

- ・ Fibroatheroma: where there was confluent necrotic core .10% of the total plaque cross-sectional area;

- ・ Calcified fibroatheroma: fibroatheromatous plaque with a confluent area of calcium;
- ・ Thin-cap fibroatheroma: where there was necrotic core .10% of the total plaque cross-sectional area, and the necrotic core was confluent against the lumen;
- ・ Calcified thin-cap fibroatheroma: thin-cap fibroatheromatous plaque with a confluent area of calcium;
- ・ Fibrocalcific: where there was a confluent area of calcium .10%, with necrotic core and fibrofatty plaque each .10% of the total plaque cross-sectional area.

に分類し、実際の病理学的組織性状と比較した⁶⁾。VH-IVUS の診断正確度は、Thin-cap fibroatheroma が 99.4%、Calcified thin-cap fibroatheroma が 96.1%、Fibroatheroma が 85.9%、Fibrocalcific が 85.5%、Pathological intimal thickening が 83.4%、Calcified fibroatheroma が 72.4%であり、実際の病理所見で Calcified fibroatheroma の診断正確性はやや低いものの、Thin-cap fibroatheroma または Calcified thin-cap fibroatheroma として認められ、脆弱性が高いとされる病変の診断正確性は高かったとしている。一方、Tamakawa らは CEA 術中に VH-IVUS を行い、実際のプラークの性状を比較した 6 例の報告で、病理所見でプラーク内出血 (2 例) やプラークに付着した血栓(1 例)なども安定した fibrous lesion として描出され、脆弱性の危険の過小評価となる問題点があること、実際の病理所見では塊状の石灰化、砂粒状石灰化など組織の硬さや安定度が異なる石灰化病変を、VH-IVUS では区別することはできず、注意が必要であることを指摘している⁷⁾。VH-IVUS によるプラーク性状評価はこれらを念頭において判断する必要がある。

CAS 術中に生じうる distal embolism の発生を VH-IVUS を用いて予測できるかどうかの検討もいくつかなされている。Matsumoto らは distal balloon protection 下での CAS を行った 25 例で、術中の VH-IVUS によるプラーク性状評価と吸引した debris 量との関係を比較検討し、total plaque volume ($R_s = 0.480$, $p = 0.015$) および fibro-fatty volume ($R_s = 0.561$, $p = 0.001$)が多いほど多量の debris が生じたと報告している⁸⁾。また、Yamada らは CAS 術中に VH-IVUS を施行した 45 例で術前後に MRI 拡散強調像 (diffusion-weighted imaging: DWI) を撮像し、VH-IVUS によるプラーク性状評価と同側新規虚血病変 (newly appearing ipsilateral silent ischemic lesions: NISIL) の有無の関係を検討した。NISIL 陽性群 ($n=18$) では NISIL 陰性群 ($n=27$) と比較して、fibrofatty area が有意に多く (32.7 ± 13.2 and $18.3 \pm 9.8\%$, respectively; $p < 0.001$)、fibrous area が有意に少なかった (59.2 ± 9.5 and $74.6 \pm 9.1\%$, respectively; $p < 0.001$) と報告している⁹⁾。

Tamakawa らは、CAS 術前に MRI plaque image(black blood 法)を行い、CAS 術中のステント留置直前に VH-IVUS を施行して、それぞれのプラーク性状評価を比較した 10 例の検討で、線維脂質化病変では black blood MRI と VH-IVUS との相関がよくみられたが、black blood MRI では石灰化の診断は困難であったとし、black blood MRI は線維脂質化プラークを高コントラストに描出できる反面、拍動によるアーチファクトを伴うこと、線維性皮膜や石灰化病変の描出が困難であることなどの欠点が存在し、VH-IVUS での評価は侵襲的であり繰り返し行うには不向きであるが、プラーク内の石灰化や線維性脂質の正確な部位などの有益な情報をカラーマッピングで得ることができ、再現性や客観性に優れるなどの利点があると結論している¹⁰⁾。

また、VH-IVUS では粥腫の性状を評価することにより、周術期徐脈や低血圧

出現の予測にも有用であると考えられている。Tamakawa らは、CAS 術中のステント留置直前に VH-IVUS を行い、プラーク性状を評価した 20 例の検討で、CAS 後の血圧低下（収縮期血圧 90mmHg 以下、または術前より 30mmHg 以上の低下）がみられた 8 例では、VH-IVUS での Dense Calcium (DC) の割合 (0-6%、平均 2.9%) は、CAS 後の血圧低下がみられなかった 12 例における DC の割合 (0-2%、平均 1.0%) と比較して高く、石灰化が豊富な病変において CAS 後の血圧低下が起こりやすい傾向が見られたとしている¹¹⁾。

CAS 術中の PP について

PCI 時にステント内腔にプラークの突出が起こる現象は **PP** や plaque prolapse と呼ばれ、その発生率は 4.95% から 22.5% で^{12, 13)}、周術期虚血性合併症との関連はないと報告されている¹⁴⁾。CAS 術中にも同様に PP が認められることがあるが、その発生率および周術期虚血性合併症との関連についての報告は少ない。Kotsugi らは、CAS 術中の PP について IVUS を使用して標準手技で CAS を施行した頸部頸動脈狭窄 354 病変を後方視的に解析し、PP 発生率は 2.6% (9 例) で 9 例の PP のうち 6 例 (66.7%) に脳梗塞が認められ、1 例が重症、5 例が軽症の脳梗塞であったとし、PP が起こった群で有意に脳梗塞の発生率が高く、PP が周術期虚血性合併症に強く関連すると報告している²⁾。正確な PP の診断が周術期虚血性合併症を抑制するために必要であると考えられる。

いままで IVUS を用いた CAS 術中の PP に関する論文は 2 論文^{15, 16)}があり、その発生率は 7.8-10% と報告されている。Kotsugi²⁾らの報告では IVUS と DSA の両方で認められる PP の発生率は 2.6% と過去の論文と比較して低かった

が、IVUSのみで観察されたPPは7.6%であり、以前報告とされた論文と同程度の発生率であった。Shinozaki¹⁶⁾らもPPの発生率はIVUSで7.8%、DSAで2.6%と報告しており、同様にPPはDSAよりもIVUSの方がより検出率が高いことを示している。

また、Kotsugi²⁾らはPPのリスク因子として不安定プラークとopen cell stent使用が関係していることを示した。—術前のプラーク診断（MRプラークイメージやVHVUS）で不安定プラークを示す場合には(Fig.1 B,E)、PPが起こりにくいclosed cell stentの使用が奨められる。

CASにおけるIVUSの有用性

CASにおけるIVUSおよびVH-IVUS使用の意義は前述した通りであるが、CAS術中にIVUSを使用する利点の一つは、正確な血管径を測定することにより、最適なステントサイズを選択できることである。正常血管径よりもより大きすぎるステントを選択すれば、過拡張になりPPを誘発する可能性が高くなると思われる。特にフィルタープロテクションデバイス使用時のプラーク破綻による目詰まりによるslow flow現象の危険因子の一つは大きい径のステントの使用であるといわれており¹⁷⁾、大きいステント径の使用は塞栓症を誘発することを示唆している。それゆえ、IVUSにより正確な血管径を測定、適切なステント径を選択することでPPやslow flow現象を抑制できる可能性があると思われる。さらにボルケーノ社電子走査式IVUSではステント留置後のステント内腔をChromaFlo IVUSで血流を評価できるので、通常のIVUSでは診断しにくいPPもより正確にPPの有無を診断できる。またDSAでは診断しにくいPPもIVUSと併用することによりさらにPPの診断能も向上すると思われる。

狭窄部に全周性の石灰化がある場合にはアーチファクトのため IVUS により内腔を正確に評価することは困難である。また IVUS の操作そのものによる遠位塞栓や血管損傷のリスクがある。高度全周性石灰化を伴っている病変では IVUS カテーテルが病変を通過しない場合もある。しかし我々の経験では、IVUS プロローベが石灰化病変通過時に断線し計測できな例はあるが、IVUS の操作そのものによる遠位塞栓や血管損傷や合併症などの例は経験していない。PP が起こった場合の対処方法であるが、Shinozaki らは PP 例に対して術中に発生した PP を stent-in stent により消失させることにより脳梗塞予防した例を報告している¹⁶⁾。Kotsugi²⁾らの報告でも Carotid Wallstent が保険認可後に術中に起こった PP の 4 例では PP が消失するまで Carotid Wallstent を用いて stent in stent が施行したが、2 例で脳梗塞が認められ (Fig.1)、内 1 例は重症の脳梗塞であった。そのため一度 PP が起こると脳梗塞になる可能性が高いため、まずは PP を誘発しないような手技を行うことが重要であると考えられる。

まとめ

CAS における IVUS はプラーク診断および術中の PP 診断に有用であり、CAS の虚血性合併症予防および CAS の治療成績向上のために必要なデバイスと考えられる。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

References:

1. Yock PG, Linker DT, Angelsen BA. Two-dimensional intravascular ultrasound: technical development and initial clinical experience. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2:296-304.
2. Kotsugi M, Takayama K, Myouchin K, et al. Carotid artery stenting: investigation of plaque protrusion incidence and prognosis. *J Am Coll Cardiol Intv* 2017; 10:824-831.
3. Hibi K, Honda Y, Kimura K, et al. Atherosclerosis: Progress in Diagnosis and Treatments. Topics: III. Progress in Diagnosis of Atherosclerosis ; 5. IVUS (intravascular ultrasound). *日内会誌* 2013; 102:344-353.
4. Honye J. Coronary Plaque Morphology Evaluated by Intravascular Ultrasound. *NICHIDOKU-IHO* 2008; 53:70-75.
5. Nair A, Kuban BD, Tuzcu EM, et al. Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Circulation* 2002; 106:2200-2206.
6. Diethrich EB, Margolis MP, Reid DB, et al. Virtual Histology intravascular ultrasound assessment of carotid artery disease: The Carotid Artery Plaque Virtual Histology Evaluation (CAPITAL) Study. *J Endovasc Ther* 2007; 14: 676-686.
7. Tamakawa N, Ishikawa T, Moroi J, et al. Analysis of Carotid Plaque Using Virtual Histology IVUS During Carotid Endarterectomy: Comparison with Pathological Findings. *Surg Cereb Stroke (Jpn)* 2011; 39:323-328.

8. Matsumoto S, Nakahara I, Higashi T, et al. Fibro-fatty volume of culprit lesions in Virtual Histology intravascular ultrasound is associated with the amount of debris during carotid artery stenting. *Cerebrovasc Dis* 2010; 29:468–475.
9. Yamada K, Yoshimura S, Kawasaki M, et al. Prediction of silent ischemic lesions after carotid artery stenting using virtual histology intravascular ultrasound. *Cerebrovasc Dis* 2011; 32:106–113.
10. Tamakawa N, Sakai H, Nishimura Y. Evaluating Carotid Artery Plaque using Virtual Histology IVUS. *J Neurosurg* 2007; 16:569-575.
11. Tamakawa N, Sakai H, Nishimura Y. Evaluation of carotid artery plaque and restenosis after carotid stenting using virtual histology IVUS. *Neurosonology* 2008; 21:12-17.
12. Hong MK, Park SW, Lee CW, et al. Long-term outcomes of minor plaque prolapsed within stents documented with intravascular ultrasound. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000; 51:22–26.
13. Agrawal M, Hakeem A, Ahmed Z, et al. Utility of frequency domain optical coherence tomographic evaluation of angiographically optimized stented lesions. *J Invasive Cardiol* 2016; 28:94–97.
14. Qiu F, Mintz GS, Witzenbichler B, et al. Prevalence and clinical impact of tissue protrusion after stent implantation: an ADAPT-DES Intravascular Ultrasound Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2016; 9:1499–1507.
15. Chiochi M, Morosetti D, Chiaravalloti A, et al. Intravascular ultrasound assisted carotid artery stenting: randomized controlled trial. Preliminary results on 60 patients. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2013

Jan 3 [E-pubahead of print].

16. Shinozaki N, Ogata N, Ikari Y. Plaque protrusion detected by intravascular ultrasound during carotid artery stenting. *J Stroke Cerebrovasc* 2014; 23:2622–2625.

17. Casserly IP, Abou-Chebl A, Fathi RB, et al. Slow-flow phenomenon during carotid artery intervention with embolic protection devices: predictors and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1466-1472.

Fig の説明 :

Fig. 1

症例 1 68 歳 女性 無症候性右内頸動脈狭窄症

(A) 術前 time of flight 法頸部 MRA で右内頸動脈起始部に高度狭窄が認められる (矢印)。

(B) MRI plaque imaging (2D T1 強調像 横断像)で狭窄部のプラーク内に高信号域が認められ、不安定プラークであることが示唆される (矢印)。

(C) 右総頸動脈造影側面像で内頸動脈起始部に高度狭窄が認められる (矢印)。

(D) 狭窄部遠位部の内頸動脈内腔像 内腔径は 4.9 mm X 4.9 mm を示し、後拡張バルーン径は 4mm を選択。

(E) 最小狭窄部の VH-IVUS 像 狭窄部周囲に necrotic core が認められ不安定プラークが示唆される。

(F) 総頸動脈内腔像内腔径は 6.8 mm X 6.4 mm を示し、Precise stent (7 mm x 40 mm)を選択。

(G) フィルタープロテクション下 (矢印) に 3.0 mm 径のバルーンカテーテルで前拡張を施行。

(H) 右総頸動脈造影側面像 ステント留置直前の造影。

至適な位置にステントが位置している。

(I) ステント留置直後の右総頸動脈造影側面像で残存狭窄が認められる (矢印)。

(J) 4.0 mm 径のバルーンで後拡張を施行。

(K) 後拡張直後の右総頸動脈造影で狭窄部に一致して造影欠損像が認められ PP が示唆される (矢印)。

(L) IVUS 所見においても同様に PP が認められる (矢印)。—(M) Carotid

Wallstent (Boston 社) 6 mm x 22 mm を stent-in stent で追加留置。(N) ステント留置後の右総頸動脈造影 (側面像) では PP の消失が認められる (矢印)。

(O) IVUS 像でも同様に PP の消失が認められる。

(P) 回収したフィルター内に多量の debris が認められる。

(Q) 術翌日の脳 MRI 拡散強調像 右大脳半球に症候性多数の虚血病変が認められる。

術後 minor stroke が認められたが、術後 30 日以内に神経症状は完全に消失した。

Fig.1











