

頸動脈ステント留置術における IVUS Virtual Histologyの役割

靄見有史¹⁾ 宮地 茂¹⁾ 吉田 純¹⁾ Arihito TSURUMI, Shigeru MIYACHI, Jun YOSHIDA

1) 名古屋大学大学院医学研究科脳神経病態制御学
〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町65

I. はじめに

Virtual Histology (VH) は、intravascular ultrasound (IVUS) で得られるデータを周波数分析し、粥腫の組織組成予測を断面画像として出力する。VHでは組織組成を線維性組織 (Fibrous : FI)、脂質性組織 (Fibro-Fatty : FF)、石灰化組織 (Dense Calcium : DC)、壊死性組織 (Necrotic Core : NC) に分類する (図1)^{21, 22, 27)}。

IVUSは血管狭窄部位の内膜、中膜径を測定可能であり、拡張バルーンやステントの種類を決定するうえで有用な情報を得られるほか、血管拡張後の狭窄部断面形状の評価も可能であり、血管形成術において果たす役割が高い検査である。VHはIVUSのデバイスを用いてほぼ同時に容易に施行可能な検査であり、粥腫の組織組成と臨床経過との相関関係が示唆されていることから、今後の血管形成術において一層臨床応用の進む検査であると考えられる。

II. CASにおけるIVUS, VHの有用性

頸部頸動脈狭窄症の検査としてDSAは病変の

狭窄度、長さ、高位、潰瘍・血管内血栓の有無を評価するうえで有用である。

一方、IVUS, VHは、

- ①病変の動脈硬化の性状 (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,
- ②DSAでは正常に見えるような全周性の粥腫の存在する部分を含めた病変の長さや扁平度, 最狭窄部 (minimal lumen diameter : MLD) の中膜の径 (media to media) の診断,
- ③粥腫の性状をもとにした前・後拡張バルーンの種類および拡張圧の決定,
- ④中膜間径や病変の長さによるステントのサイズと前・後拡張バルーンのサイズの決定,
- ⑤ステント留置後のステントの拡張不全, ステント内血栓, 粥腫の突出の検出,
- ⑥粥腫の性状による周術期徐脈や低血圧の予測, などのような有用性があり, DSAを補完する imaging deviceとしてさまざまな情報を与えてくれる。

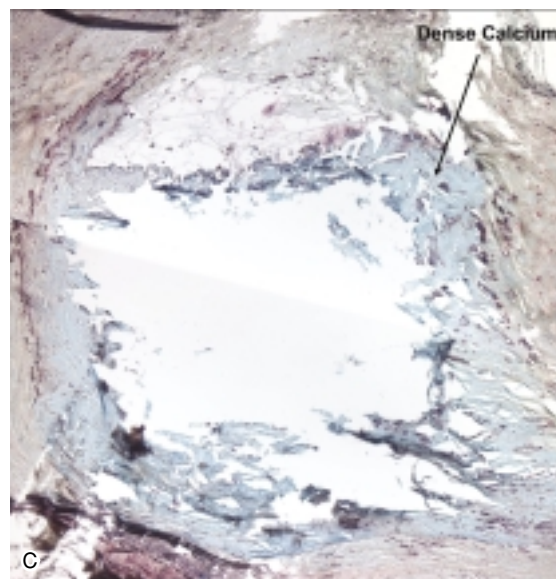
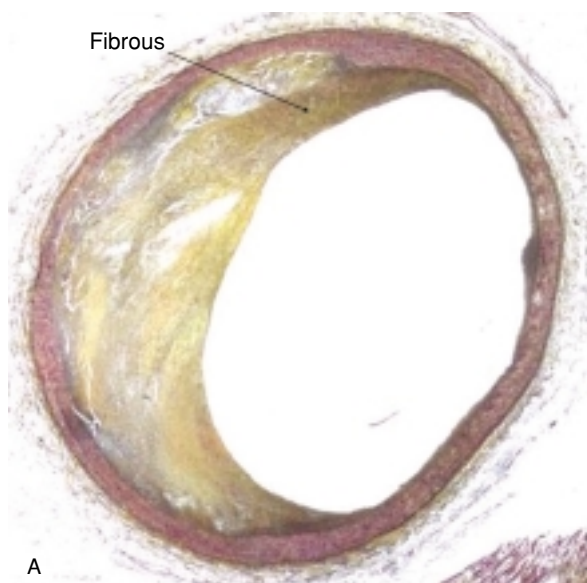
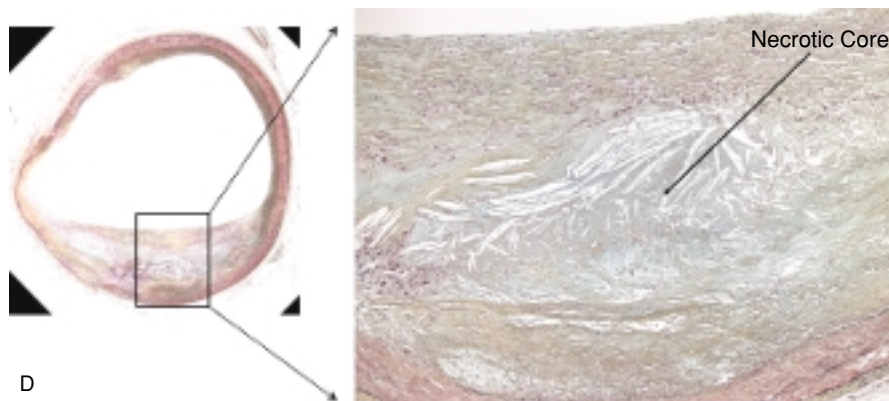
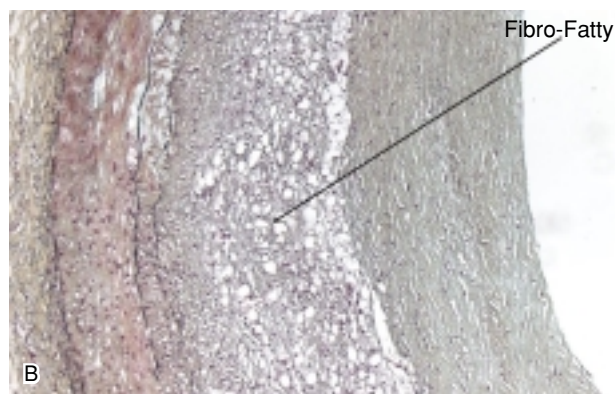


図1 動脈硬化病変の四つの分類



A：線維性組織 (Fibrous tissue：FI)。線維内に脂質蓄積の徴候のない密に集まった膠原線維の塊の組織である。マクロファージの浸潤は認めない。Movat染色では暗い黄色に染まる。VHでは緑色で示される。

B：脂質性組織 (Fibro-Fatty：FF)。脂質の沈着を伴う粗に集まった膠原線維の塊の組織である。この組織は細胞の集合であり、コレステロールの裂溝あるいは細胞壊死はみられない。細胞外基質の増加が認められる。Movat染色で青緑色に染まる。VHでは黄色で示される。

C：石灰化組織 (Dense Calcium：DC)。カルシウムの集積した組織。Movat染色で紫色に染まる。通常、病理組織切片では抜け落ちてしまうが、カルシウム結晶は境界部でははっきり見える。VHでは白色で示される。

D：壊死性組織 (Necrotic Core：NC)。泡沫細胞と壊死したリンパ球の遺残を含んだ高度に脂質の蓄積した壊死組織である。膠原線維は認めず、規則的な配列も弱い。コレステロールの裂溝と微小石灰化を明瞭に認める。VHでは赤色で示される。

(G Vince, A Nair, ATL, Valeano: Therapeutics, Clevelandより一部改変)

Ⅲ. VHの精度

IVUSで得られる後方散乱を伴った生データをスペクトル解析することによって粥腫の組織組成を予測するのがVirtual Histology (VH) である。IVUSで取り込まれたIVUS周波数スペクトラムを八つのパラメーター (①y切片, ②最大パワー, ③中心周波数, ④最小パワー, ⑤最大パワーの周波数, ⑥最小パワーの周波数, ⑦線形回帰線のスロープ, ⑧Integrated back scatter) を用いて数値化させ分類し, その結果を組織所見と対比させてVHはつくられている²⁷⁾。

VHは, Nairらにより死後24時間以内の剖検で得られた冠動脈左前下行枝を摘出後2時間以内にIVUS周波数分析を行い, 病理組織標本と比較することにより始まった¹³⁾。FI, FF, DC, NCそれぞれ79.7%, 81.2%, 92.8%, 85.5%の予測精度を得ている¹⁴⁾。

その後, 体内における精度検証として方向性冠動脈粥腫切除術 (directional coronary atherectomy: DCA) によって得られた病理組織標本とDCA前後に行ったIVUS VHを比較することにより四つの組織組成全部でさらに高い予測精度が得られている¹⁷⁾。

VH対応のIVUSカテーテルと従来のIVUSカテーテルの幾何学的精度も検証されている。VH対応のIVUSカテーテルとVH非対応の従来のIVUSカテーテルを比較すると, IVUSカテーテルの種類に合わせて機械の調整を行うことにより血管径の計測等の幾何学的測定精度に差はなく, 正確に血管径を測定可能であることが示されている²⁰⁾。

VH以外にもIVUSを用いた血管の組織診断を得ようとする試みとして, IVUSの後方散乱を分析したintegrated backscatter法によるもの¹¹⁾や, 血管の拍動に伴う伸展度を解析して組織の硬さを分析するIVUS elastography法⁵⁾が開発されてきた。いずれの方法もいまだ冠動脈や大腿動脈以外の血管における精度検証がなされていない点が課題であり, 頸部頸動脈を含めた剖検での精度検証の結果が待たれる。

Ⅳ. IVUS, VH画像の見方

IVUS, VH画像を図2 Bに示す。上左にIVUS gray scale血管短軸断面像および血管内膜(intima)を示す黄色ライン, 血管中膜(media)を示すオレンジラインが表示される。上中央にVirtual Histology断面像がgray scaleに重ね合わせる形で表示される。線維性組織FIが緑色, 脂質性組織FFが黄色, 石灰化組織DCが白色, 壊死性組織NCが赤色で示される。下左に同部の組織構成比率が%表示と円グラフで示される。右上にはIVUS gray scaleの血管長軸断面像および短軸断面部位が示される。

Ⅴ. 冠動脈疾患におけるIVUS, VHのエビデンス

不安定狭心症と安定狭心症に対して経皮的冠動脈形成術を施行した症例の解析では, 安定狭心症群に比べて不安定狭心症群において有意に脂質性組織FFの占める割合が高かった¹⁵⁾。また病理組織標本, VHともに, 急性冠動脈症候群acute coronary syndrome, ACS患者群における



図2 標準的なIVUSおよびVH像

症候性左内頸動脈狭窄。

A：CAS前左総頸動脈撮影側面像。内頸動脈起始部に潰瘍を伴う。

B：最狭窄部のIVUS，VH。血管内膜付近に石灰化成分DC（白）と随伴する壊死性成分NC（赤）を認める。

C：CAS後の側面像。内頸動脈起始部の完全拡張を得たが、一部潰瘍への血流残存を認める（矢印）。術後遅延性低血圧を生じた。

necrotic coreの出現頻度は安定狭心症患者群よりも有意に高率であった¹⁷⁾。いずれの解析も粥腫の組織診断がその後の動脈閉塞の予測につながる可能性を示唆するものである。

IVUS，VHでは血管撮影で診断できない動脈硬化性病変の進行度を診断できる可能性が示されている。冠動脈閉塞を起こした症例の閉塞前後の血管撮影を比較したところ、66%の患者で閉塞前の血管撮影における閉塞した部分の狭窄率は50%未満であった¹²⁾。剖検で得た左主幹動脈の病理組織検査では粥腫の増大に合わせて代償的に冠動脈は外腔に向けて大きくなり（positive remodeling）、動脈の内弾性板で囲まれた領域のうち40%を粥腫が占めるまでは血管内腔狭窄をきたさないことが報告された⁷⁾。

Positive remodelingとVHでの組織組成の関係

を解析すると、冠動脈においてpositive remodelingのある部位でのFF，FIの構成比率はpositive remodelingのない部位と比較して有意に高く、脂質性組織の多い動脈硬化性病変においてpositive remodelingが起きやすいと報告されている⁶⁾。

動脈硬化が進行しても代償的に血管が拡張するため、動脈硬化が重症化するまで血管撮影における血管狭窄は現れず、血管撮影における血管の狭窄率とその後の血管閉塞は相関しない。この点IVUS，VHでは血管狭窄はきたしていないが動脈硬化の重症度が高く、将来急性冠動脈症候群をきたし得る病変を予測できると期待されている。

VI. CAS時のIVUS，VHの使用手順

まず通常のIVUS gray scaleを行い、病変遠位部の血管径、最狭窄部の中膜径、病変近位部の血

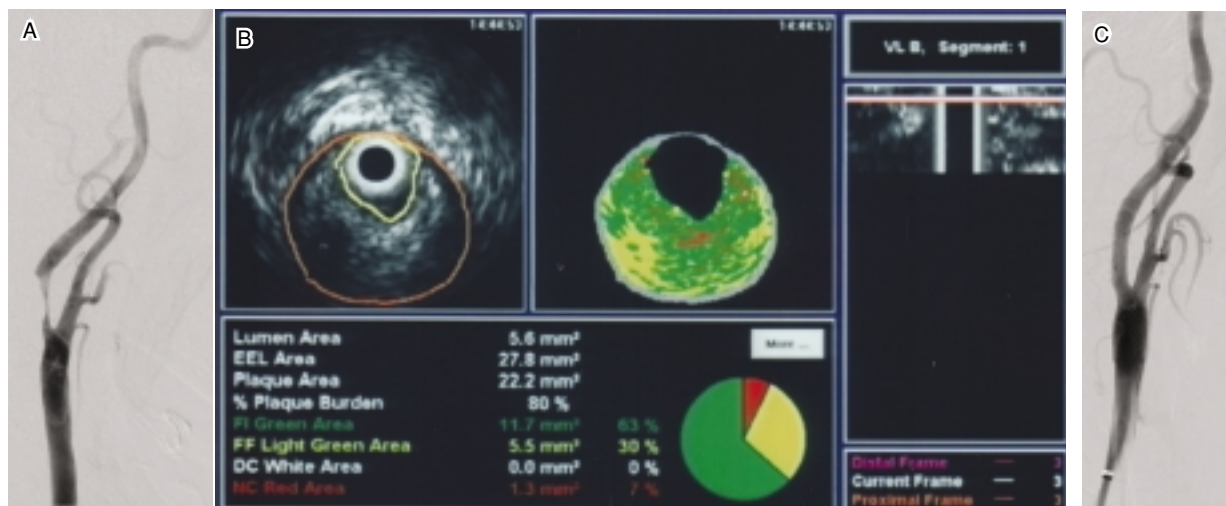


図3 比較的線維性成分の多いプラーク例

無症候性右内頸動脈狭窄。

A：CAS前右総頸動脈撮影側面像。

B：IVUS，VH。線維性成分FI（緑）と脂質性成分FF（黄）で大部分を占める。FIがFFの約2倍の構成比率を示す。

C：CAS後の側面像。周術期徐脈と術後の遷延性低血圧を生じた。

管径を測定する。それぞれ，protection balloonの径，前・後拡張バルーンの径，ステント径の決定の参考にする。

再度IVUSカテーテルを病変の遠位部に進め，トラックバックⅡ（Volcano）にて0.5cm/秒で心電図同期下にVHを行う。VHの解析を行い，前・後拡張用バルーンの選択や，周術期徐脈，低血圧の予測の参考とする（図3～5）。例えば，VHにて線維性成分や石灰化が全周性にみられるようないわゆる硬い病変にはrated burst pressureの高いバルーンカテーテルを用いて十分な後拡張を行うことにしている。

ステントを留置し，protection解除を行ったら病変部の血管撮影を行い，十分な拡張が得られていることを確認する。Protection解除後に適宜，IVUS gray scaleを行い，ステントの密着性，変形，

拡張の偏りのほか，ステント内血栓やステント内粥腫突出の有無を評価する。

ここでは通常VHを行わないが，血栓形成などによる造影欠損がみられる場合にはVHによる評価を行うことがある（図6）。Protection解除前にこれら进行评估している施設もある。

VII. CASにおけるIVUS，VHの今後

1. CASに伴うステント血栓症に対するIVUS，VHを用いた評価

ステント血栓症とは，CASなどのステント留置後にステント内部や周囲に血栓が生じて血流障害をきたす疾患をさす。

冠動脈ステント留置術では，チクロピジンとアスピリンの併用を中心とした適切な抗血小板療法と十分なステント拡張を行っても，約1%の症例

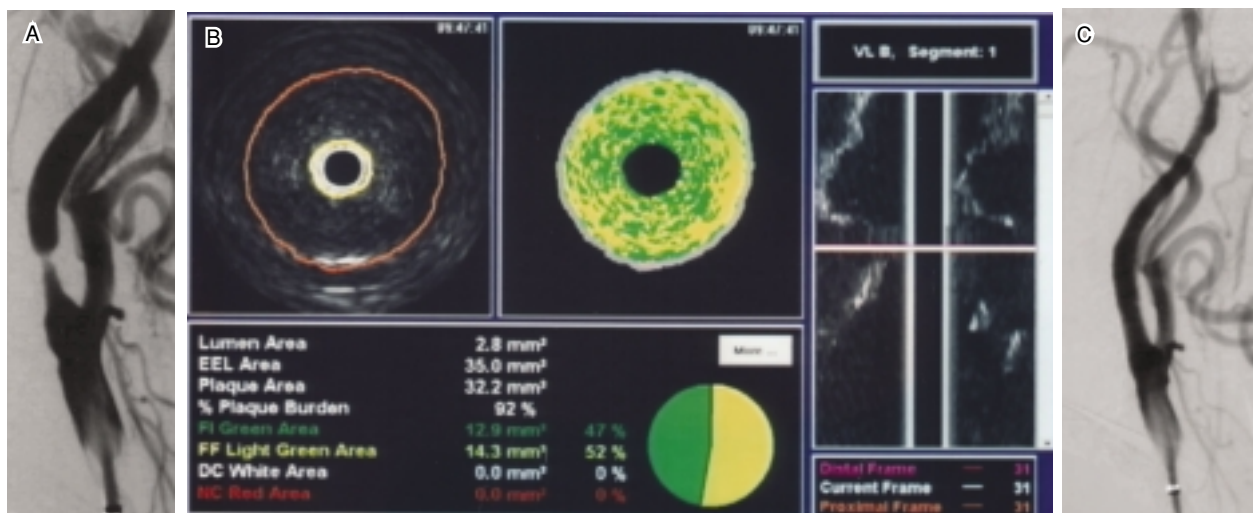


図4 脂質性成分の多いプラーク例

症候性右内頸動脈狭窄。

A：CAS前右総頸動脈撮影側面像。

B：IVUS, VH. 線維性成分FI (緑)と脂質性成分FF (黄)が細かく混じり合い、半分ずつを占める。比較的soft plaqueと考えられる。

C：CAS後の側面像。内頸動脈起始部の完全拡張を得た。本例では周術期徐脈、低血圧とも認めていない。

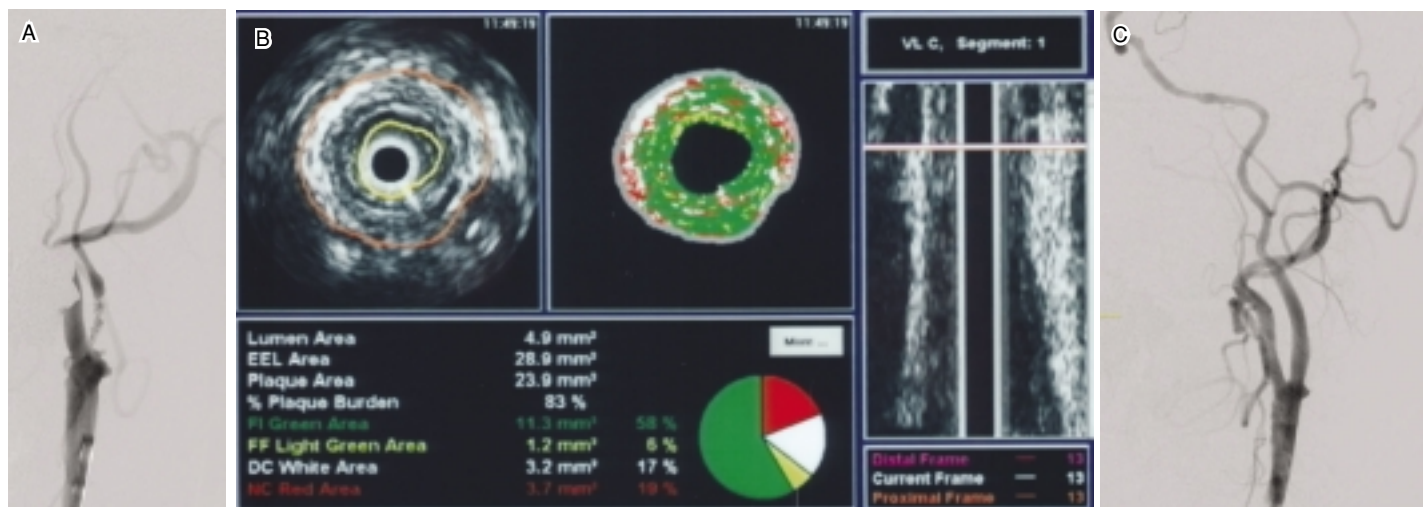


図5 石灰化および壊死性成分の多いプラーク例

症候性左内頸動脈狭窄。

A：CAS前左総頸動脈撮影正面像。左内頸動脈起始部に潰瘍を伴う99%狭窄。末梢の虚脱を伴う。

B：IVUS, VH. 中膜付近に全周の3/4にわたる石灰化DC (白)と、DC周囲の壊死性成分NC (赤)を認める。

C：CAS後の正面像。術後遷延性低血圧を生じた。

でステント血栓症を生じている¹⁾。冠動脈ステント留置術と比べてCAS後のステント血栓症発生

率は0.4%と低いが、術前に血管内血栓を認める症例ではステント留置後ステント血栓症が発生し

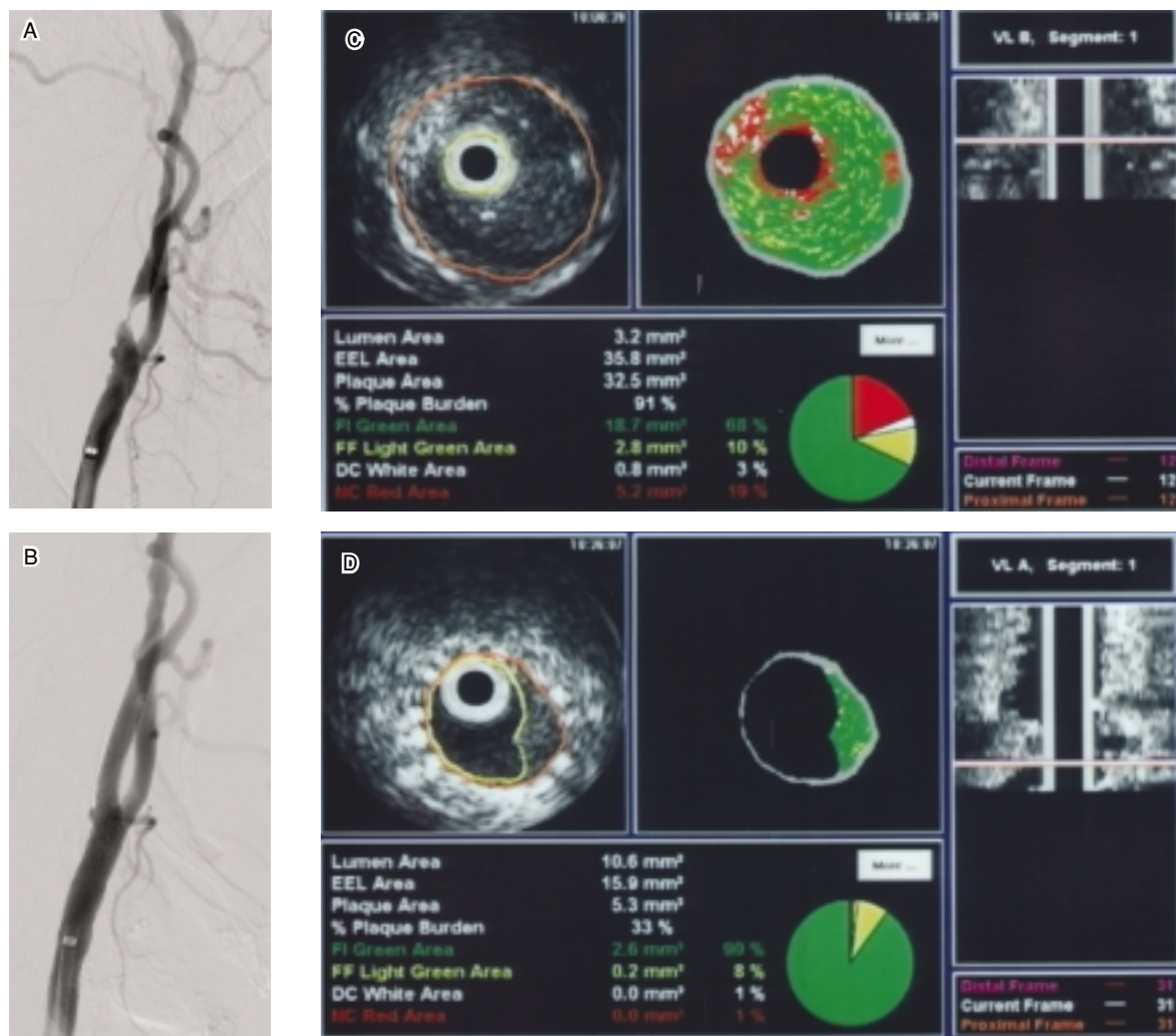


図6 スtent内血栓形成例

症候性右内頸動脈狭窄。

A：CAS前右総頸動脈撮影側面像。内頸動脈起始部に90%狭窄。

B：CAS後右総頸動脈撮影側面像。内頸動脈の完全拡張を得た。

C：CAS前IVUS，VH。線維性成分FI（緑）が多い。

D：CAS後IVUS，VH。Stent内部に突出物を認める。Stent内突出物は線維性成分（緑）様に写っているが、血栓との鑑別はできない。

やすいため、注意が必要である²⁴⁾。

実際、NASCET^{2, 19)}に組み込まれた症例の血管撮影をみると、1.8%（2,863例中53例）の頸部頸動脈狭窄症の狭窄部に血管内血栓を認めている。

頸部頸動脈狭窄部に血管内血栓を認める患者の30日間の脳卒中または死亡率はCEA群で12.0%，内科的治療群で10.7%といずれも高い²⁵⁾。

Stent内血栓を起こさないための注意点とし

ては、冠動脈ステント留置術では後拡張を高い圧力で行うことによる十分なステントの拡張がステント血栓症を減少させる⁴⁾とされている。また冠動脈ステント留置術では、血管撮影上十分に拡張しているように見えるステントでも正円形に拡張されていなかったりステントが血管内膜に密着していない部分があったりすることがIVUSによって判明し、バルーンによる拡張追加を要する症例が80%ほど存在する¹⁶⁾ため、CASにおいてもDSAに加えてIVUS gray scaleによって確認する必要がある。また、自己拡張型ステントでは特にステントのproximal端でステントと総頸動脈の間に隙間ができることがあるため、IVUSによって密着性を確認することは重要である。

IVUSではDSAでも描出されないような小さいステント部血栓・塞栓を描出可能である²⁶⁾が、自験例でステント内の血栓・塞栓に対してVHを行った例では血栓とplaque突出の鑑別は困難であり、今後の課題と思われる(図6)。

2. CASにおけるIVUSによる低血圧、徐脈の予測の可能性

頸部頸動脈狭窄に対するステント留置術は術後頸動脈洞反射により低血圧をきたすことが多いため、CASにおいては術後低血圧を起こしやすい症例をあらかじめ把握して厳重な周術期管理を行う必要がある。

術後低血圧の独立した危険因子として、①血管撮影にて頸動脈分岐部から最狭窄部までの距離が10mm以下であること、②狭窄が偏心していること、③頸動脈エコー検査にて粥腫が線維性であること、④頸動脈分岐部の石灰化がみられること、

が挙げられる¹⁸⁾。ほかに、女性であること、80歳より高齢であることはそれぞれ独立したCAS後24時間以上遷延する低血圧の危険因子である。心筋梗塞の既往は短期間(24時間未満)低血圧の独立した危険因子である²³⁾。

低血圧のほかにもCAS周術期には徐脈をきたすことが多く、特に後拡張時に徐脈をきたしやすい。初発頸動脈高度狭窄病変に対する前拡張またはステント留置直前の予防的アトロピン投与は、徐脈出現時の投与に比較して術中徐脈発生率および周術期心疾患合併症発症率が低いとされている³⁾。

IVUS、VHでは頸動脈エコー検査よりもより詳細に粥腫の性状を診断することができるため、術後低血圧、徐脈の予測をより高精度に行うことができるかと期待されている。

VIII. まとめ

冠動脈狭窄症に対して広く応用されているステント留置術は、頸部頸動脈狭窄症においても今後の健康保険収載、filter deviceの導入、薬剤溶出性ステント(drug eluting stent)の応用、CREST^{8~10)}の結果報告などによりさらに普及していくと考えられる。IVUS、VHはCASをより安全・確実に行ううえでDSAを補完する検査であり、有用なデバイスの一つと考えられる。

文 献

- 1) Baim DS, Carrozza JP Jr: Stent thrombosis. Closing in on the best preventive treatment. *Circulation* 95: 1098-1100, 1997
- 2) 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* 339:

- 1415-1425, 1998
- 3) Cayne NS, Faries PL, Trocciola SM, et al: Carotid angioplasty and stent-induced bradycardia and hypotension: Impact of prophylactic atropine administration and prior carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 41: 956-961, 2005
 - 4) Colombo A, Hall P, Nakamura S, et al: Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 91: 1676-1688, 1995
 - 5) de Korte CL, Pasterkamp G, van der Steen AF, et al: Characterization of plaque components with intravascular ultrasound elastography in human femoral and coronary arteries in vitro. *Circulation* 102: 617-623, 2000
 - 6) Fujii K, Carlier SG, Mintz GS, et al: Association of plaque characterization by intravascular ultrasound virtual histology and arterial remodeling. *Am J Cardiol* 96: 1476-1483, 2005
 - 7) Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, et al: Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 316: 1371-1375, 1987
 - 8) Hobson RW 2nd, Brott T, Ferguson R, et al: CREST: carotid revascularization endarterectomy versus stent trial. *Cardiovasc Surg* 5: 457-458, 1997
 - 9) Hobson RW 2nd: CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stent Trial): background, design, and current status. *Semin Vasc Surg* 13: 139-143, 2000
 - 10) Hobson RW 2nd: Update on the Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stent Trial (CREST) protocol. *J Am Coll Surg* 194: S9-14, 2002
 - 11) 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* 105: 2487-2492, 2002
 - 12) Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, et al: Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation* 78: 1157-1166, 1988
 - 13) Nair A, Kuban BD, Obuchowski N, et al: Assessing spectral algorithms to predict atherosclerotic plaque composition with normalized and raw intravascular ultrasound data. *Ultrasound Med Biol* 27: 1319-1331, 2001
 - 14) Nair A, Kuban BD, Tuzcu EM, et al: Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Circulation* 106: 2200-2206, 2002
 - 15) Nakamura R, Ito K, Koide M, et al: Coronary artery plaque assessment using Volcano Therapeutics' Virtual Histology intravascular ultrasound and temperature guide wire *J Cardiol* 48: 85-92, 2006
 - 16) Nakamura S, Colombo A, Gaglione A, et al: Intracoronary ultrasound observations during stent implantation. *Circulation* 89: 2026-2034, 1994
 - 17) Nasu K, Tsuchikane E, Katoh O, et al: Accuracy of in vivo coronary plaque morphology assessment: a validation study of in vivo virtual histology compared with in vitro histopathology. *J Am Coll Cardiol* 47: 2405-2412, 2006
 - 18) Nonaka T, Oka S, Miyata K, et al: Prediction of prolonged postprocedural hypotension after carotid artery stenting. *Neurosurgery* 57: 472-477, 2005
 - 19) North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 325: 445-453, 1991
 - 20) Rodriguez-Granillo GA, Bruining N, Mc Fadden E, et al: Geometrical validation of intravascular ultrasound radiofrequency data analysis (Virtual Histology) acquired with a 30 MHz boston scientific corporation imaging catheter. *Catheter Cardiovasc Interv* 66: 514-518, 2005
 - 21) 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. *Circulation* 89: 2462-2478, 1994
 - 22) 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. *Circulation* 92: 1355-1374, 1995
 - 23) Trocciola SM, Chaer RA, Lin SC, et al: Analysis of parameters associated with hypotension requiring vasopressor support after carotid angioplasty and stenting. *J Vasc Surg* 43: 714-720, 2006
 - 24) Tsumoto T, Terada T, Tsuura M, et al: Carotid artery stenting for stenosis with intraluminal thrombus. *Neuroradiology* 48: 54-59, 2006
 - 25) Villarreal J, Silva J, Eliasziw M, et al: Prognosis of patients with intraluminal thrombus in the internal carotid artery *Stroke* 29: 276, 1998
 - 26) Wehman JC, Holmes DR Jr, Ecker RD, et al: Intravascular ultrasound identification of intraluminal embolic plaque material during carotid angioplasty with stenting. *Catheter Cardiovasc Interv* 68: 853-857, 2006
 - 27) 吉田 純, 宮地 茂: 脳血管内治療の Do's & Don'ts 第2版, 医学書院, 東京, 2006, p299-301