

UCLA

UCLA Previously Published Works

Title

Current and future perspective of IVUS tissue characterization of atherosclerotic plaque

Permalink

<https://escholarship.org/uc/item/014880zs>

Journal

Shinzo, 31(6)

ISSN

0586-4488

Authors

Hiro, Takafumi

Fujii, Takashi

Tobis, Jonathan M

et al.

Publication Date

1999

DOI

10.11281/shinzo1969.31.6_467

Copyright Information

This work is made available under the terms of a Creative Commons Attribution License, available at

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Peer reviewed

研究会

第 32 回 河口湖心臓討論会

血管内エコー法による
動脈硬化プラークの
組織性状診断

廣 高史* 藤井崇史*
Jonathan M. Tobis**
松崎益徳*

*山口大学医学部第 2 内科
(〒 755-8505 宇部市小串 1144)
**カリフォルニア大学 (アメリカ)

Current and future perspective of IVUS tissue characterization of atherosclerotic plaque

Takafumi Hiro*, Takashi Fujii*,
Jonathan M. Tobis**, Masunori Matsuzaki*.

*The Second Department of Internal Medicine,
Yamaguchi University School of Medicine.

**University of California, USA.

Key words

intravascular ultrasound
atherosclerosis
plaque
tissue characterization

§ 抄録

血管内エコー法(IVUS)では、以前より病理学的分類としての線維性 hard plaque と脂肪性 soft plaque に対応させるかのように、プラークのエコー輝度に応じて高輝度のものを hard plaque, 低輝度のものを soft plaque とする分類が用いられている。しかし、著者らの検討によれば、プラークの線維領域および脂肪領域が、それぞれ必ず高輝度、低輝度に描出されるわけではなく、かなりの割合で逆に描出されることが判明した。また、IVUS の機種によって画像が有意に違うことや、プラークの物理的硬度と比較しても低輝度ほど“soft”であるわけではないこともわかった。この限界を克服するため、これまでに RF 信号を直接スペクトル解析する方法などが注目されているが、著者らは Fractal 解析やプラークのエコー輝度が超音波入射角度に依存性であることを利用して、組織性状を推定する方法を提唱してきた。その中で画像の Fractal 次元が線維領域で有意に低いことや、エコー輝度の超音波入射角度依存性が fibrous cap に特に強く認められることが判明した。これらの画像処理法は、今後プラークの不安定性の定量評価に応用できる可能性を示唆していると考えられた。その他、三次元や長軸再構築像などを含めて IVUS 技術は年々革新しており、動脈硬化プラークの組織性状診断の分野における IVUS の新たな未来が期待される。

(心臓 31: 467~481, 1999)

はじめに

血管内エコー法(IVUS)が 1988 年に初めて人間に応用されて以来¹⁾, すでに 10 年が経過した。IVUS は *in vivo* で血管壁の断面やその性状を描出することのできる唯一の方法と言われる。図 1 に典型的な動脈硬化プラークの IVUS 像を示すが、外側から高輝度の外膜、低輝度の中膜、そして再び高輝度の内膜が描出され、6 時から 10 時にかけて偏心性の内膜肥厚すなわちプラークが認められる。では、このプラークの IVUS 像からどのような情報が得られるのであろうか。本稿では、IVUS による動脈硬化プラークの組織性状診断の現状と将来について、著者らが最近得た知見を中心に概説する。

1. IVUSによる動脈硬化プラークの定性的組織同定

エコーは音響インピーダンスの異なる 2 つの物質の「境界面」にそのインピーダンスの違いに応じた強度で生じる。したがって、エコー輝度というものは相対的なものではあるものの、音響インピーダンス値などの基礎的研究より、血管壁内では石灰化領域やコラーゲン線維、弾性線維は高輝度に、また平滑筋や脂肪組織は低輝度に描出されると当初推察された²⁾。その組み

合わせからプラークの組織成分で IVUS で同定できると期待できるのが、

- 1) calcified area,
- 2) microcalcification,
- 3) fibro-acellular area (fibrous cap: コラーゲン線維の並列束で、かつ他の組織成分を含有しない部分)
- 4) fibro-cellular area (myofibroblast などの細胞成分がコラーゲン線維とともに多くみられる領域)
- 5) fibro-fatty area (脂肪空胞がコラーゲン線維とともに多くみられる領域)

そして

- 6) lipid area (脂肪泡沫細胞, 壊死部, コレステリン結晶などの混合集積)

の 6 つである。

この分類をさらに組み合わせて、1) + 2) で calcified area 1, 3) + 4) で fibrous area, 5) + 6) で fatty area と単純に分類することもできる。

さて、プラークの IVUS 像を記述するときに、次のような分類が現在に至るまで最もよく用いられている²⁾。すなわち、外膜の輝度と比較して、輝度が高くかつ acoustic shadow を引く領域を主として有するも

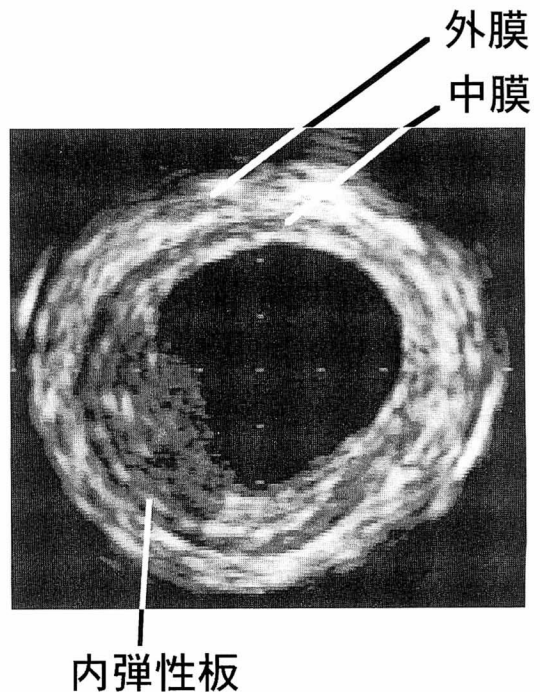
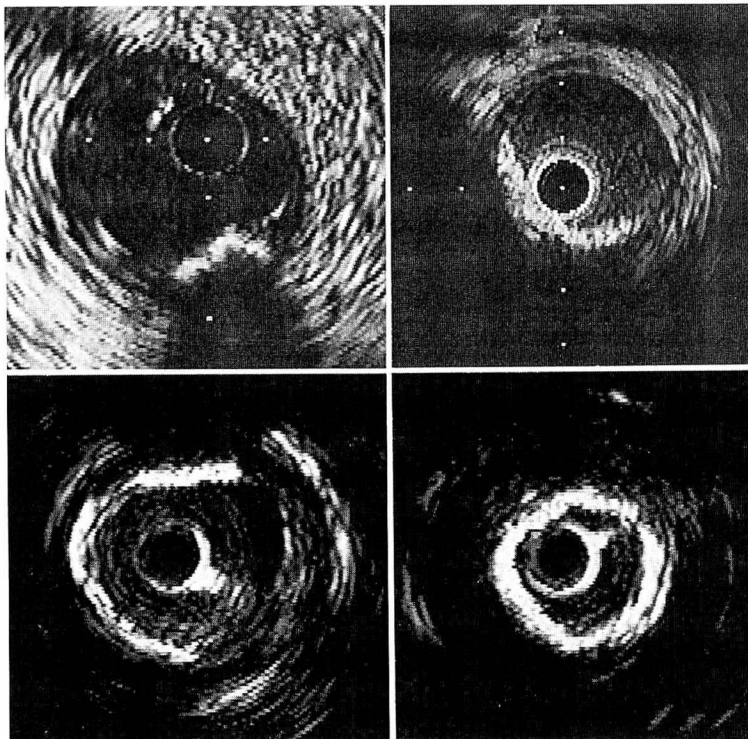


図 1 非石灰化動脈硬化プラークの IVUS の 1 例
6 時から 10 時にかけて外膜の輝度より低輝度のいわゆる soft plaque を認める。



◀ 図 2 IVUS における種々の石灰化プラーク像

のを calcified plaque, 輝度は高いが acoustic shadow は引かないものを hard plaque, 外膜より輝度の低いものを soft plaque と呼ぶ分類である。

図2に種々の calcified plaque の IVUS 像を示す。石灰化プラークの同定は IVUS の最も得意とするところであるが, IVUS の分解能以下の大きさである microcalcification までは同定はできない³⁾⁴⁾。一方, hard plaque や soft plaque という名称は, IVUS 画像の印象から名付けられたものではあるが, 前者は組織学的に fibrous hard plaque, 後者は fatty soft plaque に対応しているが如く用いられている場合がしばしばある。図1のプラークをみると, 外膜の輝度より明らかに低く soft plaque と呼ぶことができる。図3に示した図1の動脈の同一断面での組織像をみると, 脂肪領域はプラークの底部 1/4 をしめる程度で残りはむしろ線維成分優位であり, 組織学的には fibrous plaque であった。これは soft plaque が必ずしも fatty plaque を示していないことを表しているが, そこで著者らはこの輝度分類が組織分類にどれだけよく対応しているかについて検討した⁵⁾⁶⁾。その結果, microcalcification を除く石灰化領域の同定率は 90 % 以上であったのに対し, IVUS hard plaque および IVUS soft plaque が組織学的な fibrous plaque および fatty plaque のそれぞれを示す sensitivity は 50 % 程度にすぎないことが判明した。すなわち, fibrous plaque であっても低輝度に, fatty plaque であっても高輝度に描出されることがしばしばあることが示されたのである。

2. 動脈硬化プラークの物理的硬度と IVUS 像との関係

Soft plaque は物理的な硬度の観点からも, soft なのであろうか。超音波の反射強度は2つの物質の音響インピーダンスの相対的な差により決定されると述べたが, その音響インピーダンスは, 物質の密度と音速で決まる。そして, 音速は主として物質の密度と硬さ (stiffness) で決定される。したがって, エコー輝度は物質の硬さと密接な関係があると推定できる。

著者らは μm および g 単位でプラークの stress-strain curve を得ることのできるマイクロ硬度計を用いてプラークの硬さを求め IVUS 像との関係をみた (図4)⁶⁾。まずプラークを分離して台座に据付け, platen により上から一定距離圧縮してそのとき発生する圧力を計測し, stress-strain curve を得た。この際圧縮直後は一過性に stress は跳ね上がりやがて平衡状態となるが, その時点での stress, いわゆる static stress と strain の関係を求めた。いずれのプラークの stress-strain curve も指数関数に fitting でき ($r >$

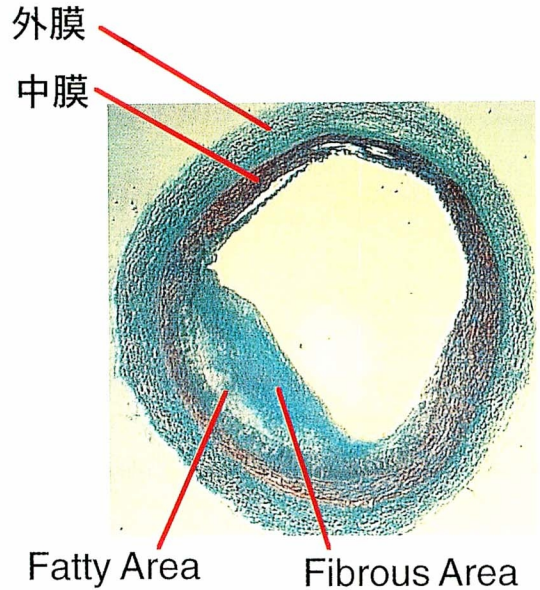


図3 図1の組織像 (Masson's Trichrome stain)

0.97) (図4), その指数の係数を硬さ係数 (k) とした。IVUS で分類した各プラークの硬さ係数を比較した結果を図5に示す。硬さ係数 k は hard plaque, soft plaque とともに calcified plaque (shadow を伴う高輝度の plaque) より有意に低く, 腹壁脂肪組織より明らかに高かったが, 両者間に差はなかった。つまり物理的にも IVUS hard plaque および IVUS soft plaque はそれぞれ hard および soft とは限らないという結果であった。

以上のように, 輝度だけではプラークの組織性状や物理的硬度を診断するには限界があることがわかったわけであるが, その理由として, エコーは音響インピーダンスの異なる2つの物質の「境界面」に生じるので, 線維領域は比較的均一なため内部では音響インピーダンスの mismatch 部位が少なく思ったほど全体は高輝度にならず, 一方脂肪領域は不均一なため思ったほどは低輝度にならないことが一因と思われる。

3. IVUS 画像の機種差

IVUS の組織同定能についてももう一つ注意すべきことは, IVUS 画像の機種差である。そこである時点で4社の IVUS 装置を用い同一動脈断面でそれぞれの IVUS 像を得て, 画質や組織性状同定能を比較した⁵⁾⁷⁾。その例を図6, 図7に示す。図6では, 機種によって同じプラークが hard plaque にも soft plaque

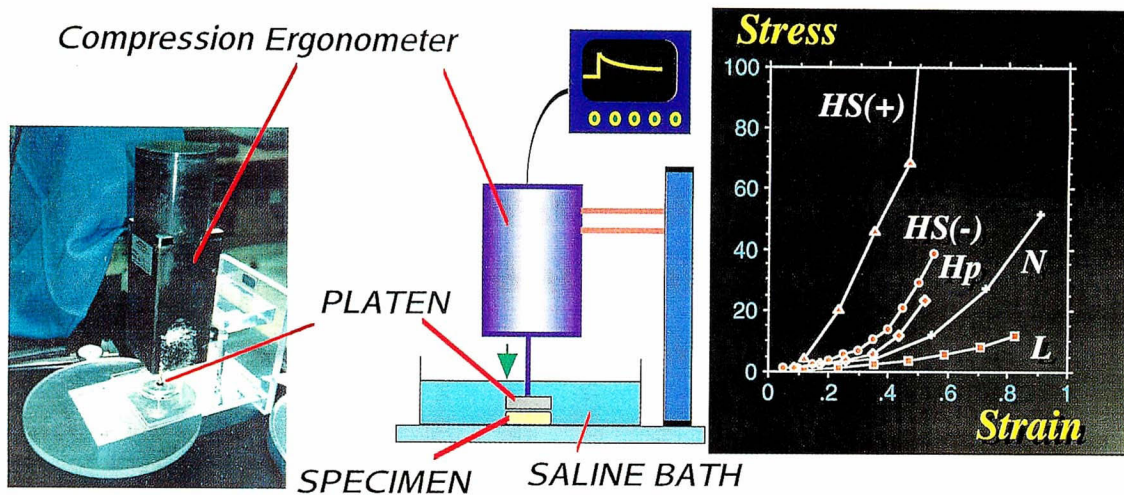


図 4 Ultrasensitive compression ergonometer によるプラークの硬度測定

HS(+) : Hyperechogenic plaque with shadowing
 HS(-) : Hyperechogenic plaque without shadowing
 Hp : Hypoechogenic plaque
 N : Normal wall
 L : Adipose tissue

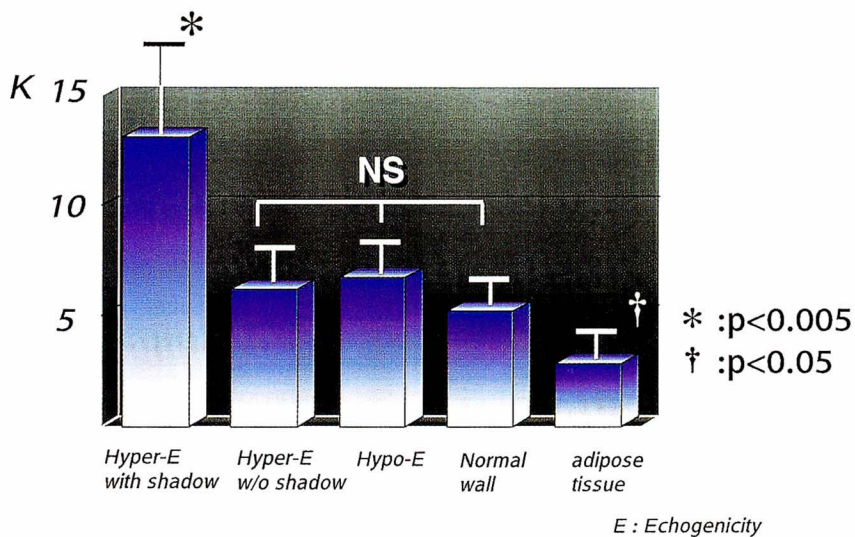


図 5 IVUS 上の輝度により分類した各プラークの硬度の比較

にもなりうることを示している。また図 7 に示すように、IVUS がその同定を得意とする calcified area ですら、機種によって acoustic shadow を引かない高輝度領域として描出される場合があることが判明した。年々新機種が発表されているのその機種差を一般化できるものではないが、少なくとも過去の IVUS に関する

文献を読むに当たってはどの機種を用いて得られたデータなのかを留意する必要があること、あるいは多施設試験や異なる機種で患者を follow するときにもこの機種差を考える必要があることを示唆している。

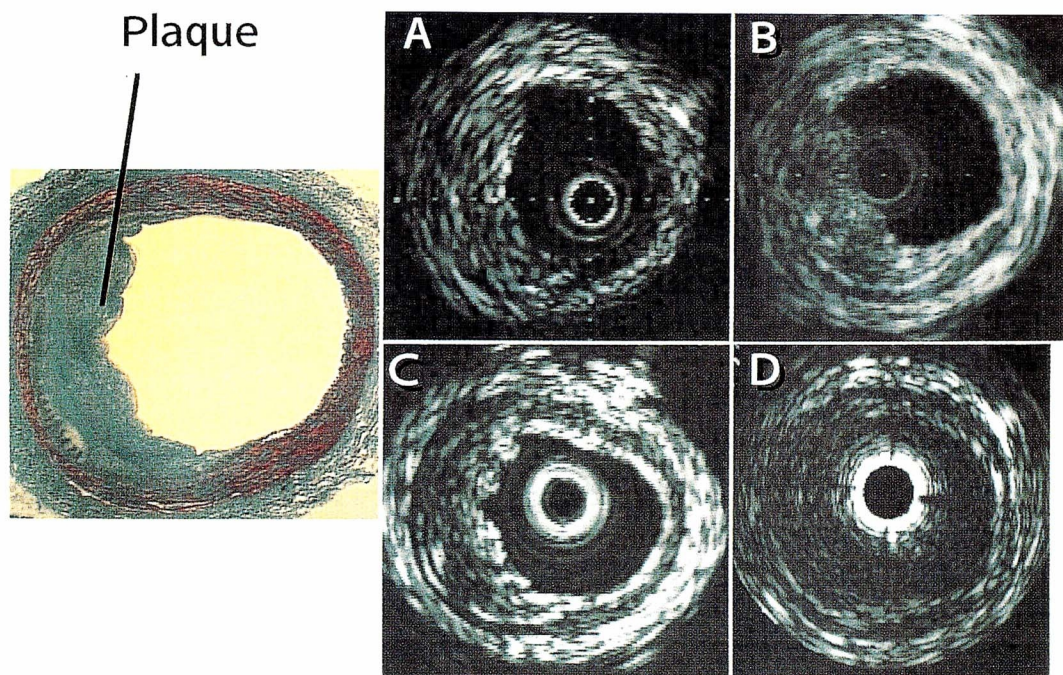


図 6 同一の非石灰化プラークにおける IVUS 像の機種差

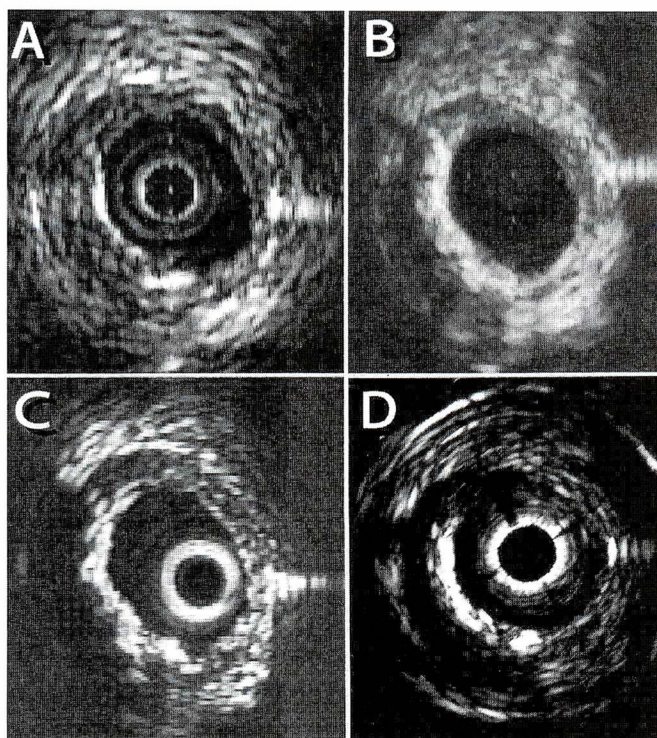


図 7 同一の石灰化プラークにおける IVUS 像の機種差

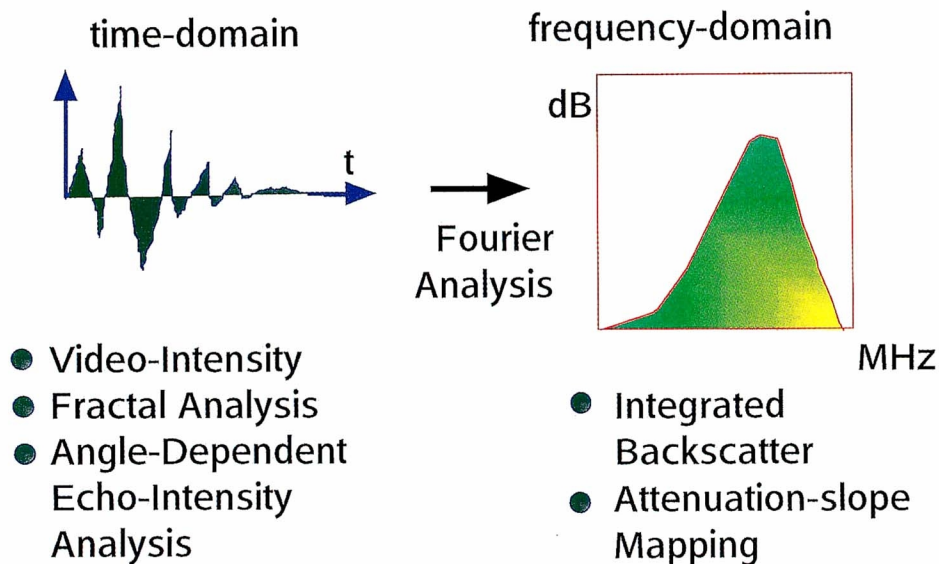


図 8 定量的組織同定法の分類

4. IVUSによる動脈硬化プラークの定量的組織同定

以上のように、IVUSでの輝度によるプラークの分類は石灰化領域の同定を除いては大きな限界があると言え、hard plaque, soft plaqueという表現を用いるよりは、石灰化プラークまたは非石灰化プラークと呼ぶか、あるいはそのまま高輝度プラーク(hyperechoic plaque: acoustic shadowの有無を付記)および低輝度プラーク(hypoechoic plaque)と呼ぶ方がより客観的記述的であると思われる。

さて、IVUSの組織同定能をさらに改善するため、これまでにコンピュータによる画像処理や数学的手法を用いた様々な定量的組織同定法が提唱されてきた。IVUSの定量的組織同定法は大きく分けて、time-domain analysisとfrequency-domain analysisに大別される(図8)。エコー信号は画像上空間的に構成されているが、もともとは反射して帰ってきた時系列超音波信号を空間に構成したものである。その信号(RF信号)そのもの、ないしビデオ画像そのものの解析をtime-domain analysisと呼び、通常の輝度による解析もこれに属する。一方、RF信号からFourier解析を通じてパワースペクトルを求め、そのパターンを解析することをfrequency-domain analysisと呼ぶ。これはスペクトルのグラフの横軸がfrequencyとなるためにこのように呼ばれている。Frequency-domainの解析には、心筋の組織性状診断にもよく用いられているintegrated backscatter値や、attenuation-slope

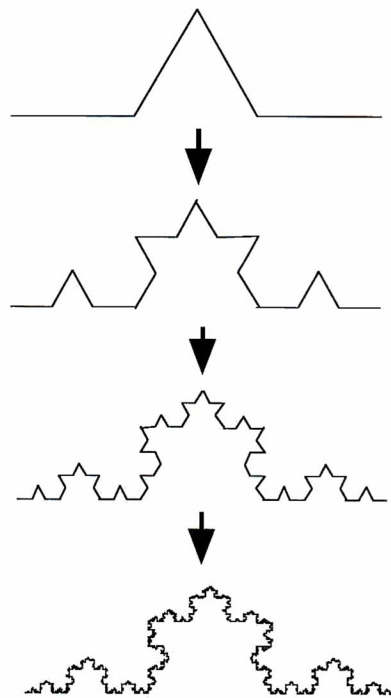


図 9 Koch curve

mapping などがある⁸⁾⁹⁾。いずれも RF 信号を取り出す装置を要し市販されているどの IVUS 装置でもできる方法ではない。そこで著者らは、通常の IVUS 装置

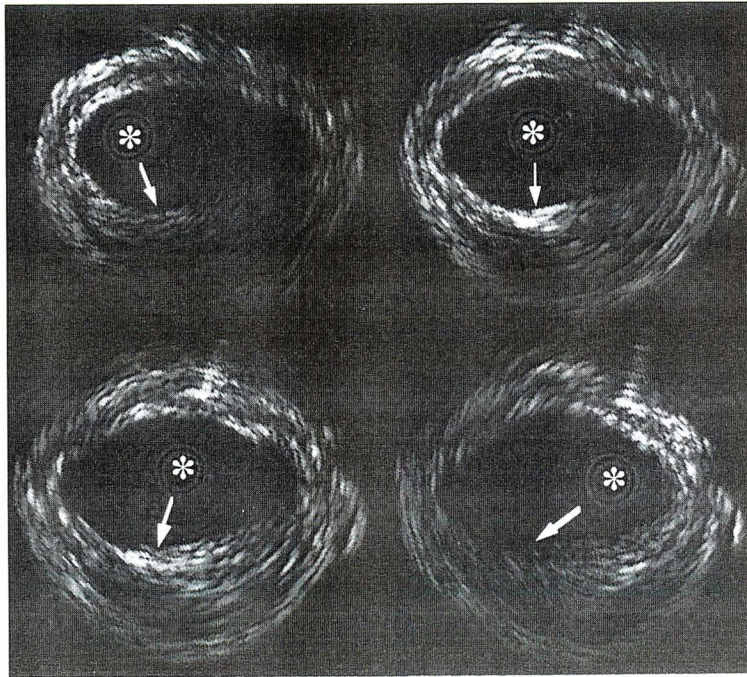


図 10 プラークのエコー輝度の超音波入射角度依存性の 1 例
* IVUS カテーテル。

で可能な time-domain analysis の範囲で模索した結果, fractal analysis および angle-dependent echo-intensity analysis が線維領域や脂肪領域の同定に有用であることを報告した。次にこれらを概説する。

5. IVUS 画像の Fractal analysis

Fractal はフランスの数学者 Mandelbrot により 1975 年に提唱された概念で, 次に示すある数学的特徴をもった構造物をさす。その性質としてあげられるのが“自己相似性”である。その代表例が図 9 に示す Koch curve である。その作成法はまず線分を 3 等分し, 真ん中の線分の長さを 1 辺にもつ正三角形を描き底辺を削除する。このとき長さは最初の線分の $4/3$ 倍になるが, 新しくできた図形の 4 辺の線分についてさらに同様の操作を加える。これを無限に繰り返すと, 一部の形が全体の形と同じとなる Koch curve となる。一部の形が全体の形と同じとなるこの性質を自己相似性と呼ぶ。この曲線の驚くべきことは, 上に述べた操作を 1 回加えるごとに長さが $4/3$ 倍になるのであるから, 無限回繰り返すと二つの点(最初の線分の両端)の間の曲線の距離が無限大になるということである。その意味で Fractal のことを, 一定の長さや面積

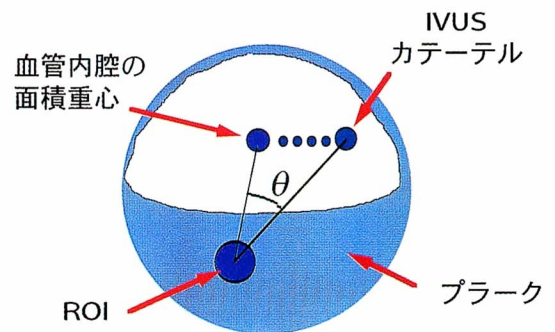


図 11 超音波入射角度算定法

をもたない構造物と解説する文献もある。

自己相似は Fractal の重要な特徴ではあるが, 自己相似性が Fractal の定義ではない。たとえば単なる直線も一部と全体の形は同じであるが, Fractal ではない。Fractal の定義は, ある構造物があって, ある数学的手続きによってその構造物から求めた値, すなわち Fractal 次元の値が通常次元数よりも大きくかつ非整数であるとき, その構造物を Fractal と呼ぶとされている(実は統一された定義がまだないようであるが,

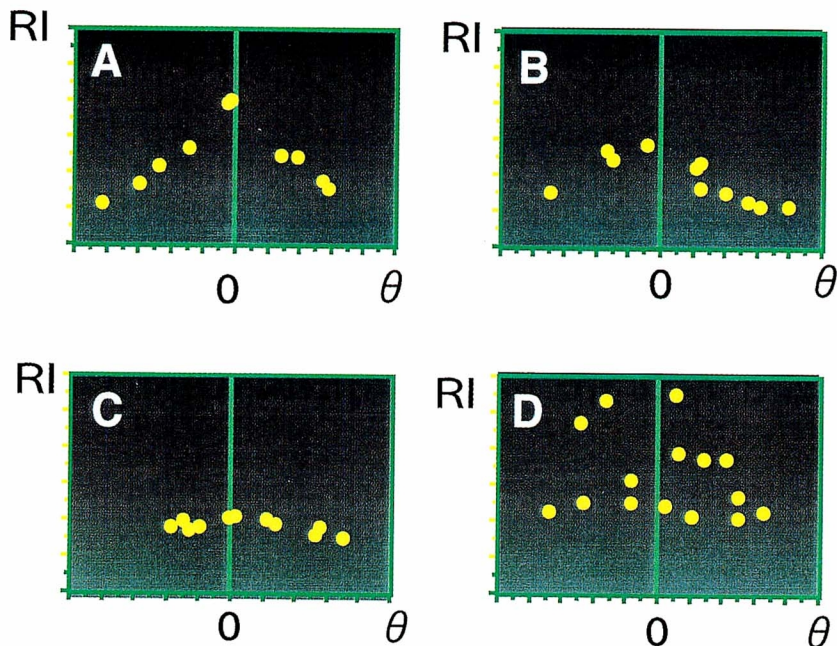


図 12 プラークのエコー輝度の超音波入射角度依存性のパターン
RI: 外膜輝度に対する相対的輝度, θ : 図 11 で定義した超音波入射角度.

この定義が最も一般的であろう). Koch curve の Fractal 次元は 1.26 であるが, この次元数は, その構造物がいかに複雑な構造物かをさすとされている. Koch curve の Fractal 次元が 1.26 ということは, 通常の次元数が 1 の単純な直線よりは複雑な図形であるが, 2 次元の平面空間の情報をすべて記述できるほどは複雑ではないと考えれば直観的に理解しやすい.

Fractal は数学の世界だけのものではなく, 自然界に実に多く存在する. クリスマスツリーは枝をとるとそれもまた小さなクリスマスツリーとなり Fractal である. 植物だけでなく, 山々の稜線も, 島々の形, リアス式海岸線もまた Fractal である. さらに生体では, 腸の絨毛や, 気管支分岐, ニューロンの樹状突起, 冠動脈分岐なども Fractal である. さらに心拍変動の Fractal 性も指摘されている. そして, プラークの組織性状も拡大しても同様にみえることから, Fractal である可能性が推察される.

そこで著者らは, IVUS のプラーク像の輝度を Z 軸にとって 3 次元表示し, その表面がいかに不整かをその Fractal 次元を求めて組織性状と比較した. その結果, IVUS 画像の Fractal 次元は脂肪領域ほど高値となることが判明した. このことは線維領域は比較的均一であるが, 脂肪領域は種々の成分が混在していて複

雑であることと直観的に一致する所見である.

6. 動脈硬化プラークのエコー輝度の超音波入射角度依存性を用いた組織同定法

IVUS による定量的組織同定法としても一つ, 著者らはエコー輝度の超音波入射角度依存性に着目して検討した. IVUS カテーテルが動脈内腔の中心にない場合, その位置によってプラークのエコー輝度に変化することは, IVUS の一つの限界として以前より指摘されていた. Picano らは大動脈プラークについて, 10 MHz の超音波画像装置を用いてこの性質が組織によって異なることを報告し, この性質が定量的組織同定に応用できる可能性を示唆した¹⁰⁾. 著者らはこの性質が実際の IVUS 装置で線維および脂肪領域の組織同定に利用可能かどうかを検討した¹¹⁾.

図 10 にその例を示す. 同一断面のプラークのエコー輝度が, 星印に示す超音波カテーテルの位置により変化することがわかる. 非石灰化プラークについて任意の部位に ROI を設定し, 血管内腔に IVUS カテーテルを挿入して IVUS 上同一断面内でカテーテルを移動させることにより, プラーク各部の ROI の輝度の変動と, カテーテル中心-ROI-内腔面積重心からなる角度との関係を調べた (図 11). その結果 4 つのパター

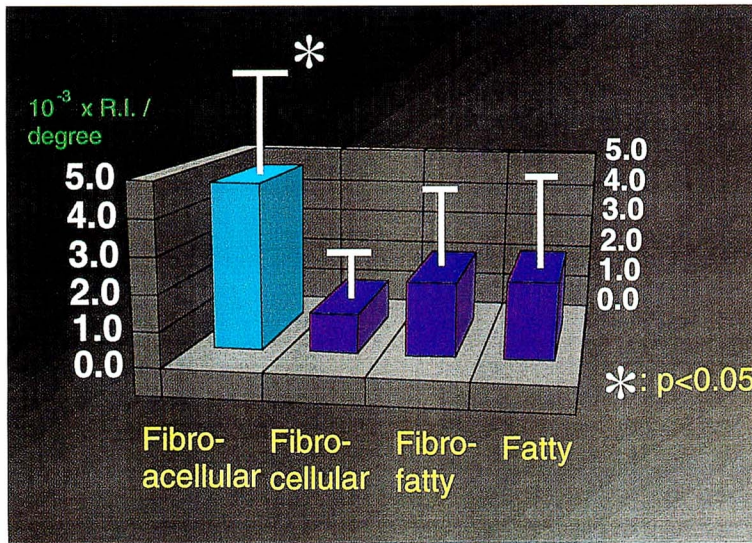


図 13 プラークの各組織成分のエコー輝度の超音波入射角度依存性の比較

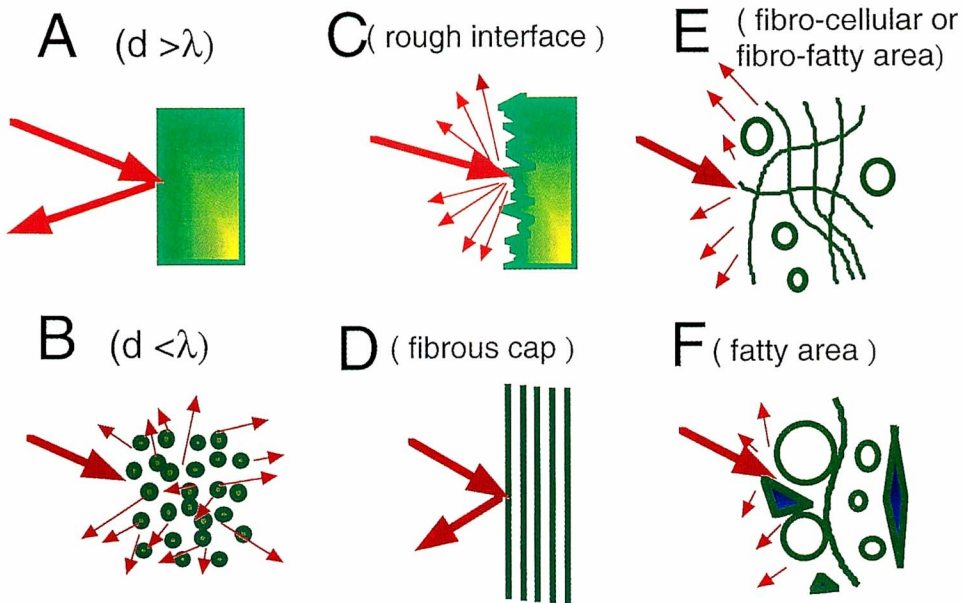


図 14 組織成分によりエコー輝度の超音波入射角度依存性に差異がある理由についての考察

ンに大きく分けられることが判明した。図 12 に示すように、エコー輝度が角度により大きく変化する部位 (A)、少し変化する部位 (B)、あまり変わらない部位 (C)、角度と関係なく輝度が変動する部位 (D) に分けられた。エコー輝度角度依存性は、その傾きにより求めた。その傾きの求め方は、まず輝度がピークになる角

度 θ_{max} を仮に決め、その右側にある点の群を左側に折り返して、通常の回帰分析を行い、次に θ_{max} を少しずつずらして、同様のことを行い相関係数が最大になるところでの傾きを、エコー輝度角度依存性の値とした。図 12 の D のように、 θ_{max} をいずれの値にしても相関がない例については便宜上傾きを 0 とした。

図 13 に各組織成分のエコー輝度角度依存性の比較を示すが、fibro-acellular area すなわち fibrous cap のエコー輝度が、他の fibro-cellular, fibro-fatty, および fatty area に比し強い角度依存性を示した。

エコーの超音波入射角度依存性は、図 14 の A のように超音波の波長より大きな物質に顕著に現れるが、B のように小さな物質はレイリー散乱と呼ばれる散乱を起こす。しかしながら、C のように大きな物質であっても表面が不整のときは散乱を示し、一方 D のように細い物質でも規則正しく並んでいると角度依存性を示す。Fibrous cap は、その D のようにコラーゲンが規則正しく通常プラークの表面に平行に並んでおり、角度依存性を示したと考えられる。一方、E や F のように fibro-acellular や、fibro-fatty あるいは fatty な area ではコラーゲン線維が走っていても錯綜しており、また細胞や脂肪の混在により角度依存性を示さなかったと考えられた。

著者らは最近、このプラークの各部位のエコー輝度の超音波入射角度依存性をカラーマッピングすることにより、fibrous cap (fibro-acellular area) をカラー表示で描出する方法の開発に成功した¹²⁾。この方法により fibrous cap 厚が測定できるため、acute coronary syndrome による plaque vulnerability や instability の評価に役立つことが期待される。

7. 血管内エコー法による動脈硬化プラークの組織性状診断の将来

以上をまとめると、IVUS による動脈硬化プラークの組織性状診断のトピックは線維領域と脂肪領域の鑑別同定である。現状ではそれは on-line, すなわちカテ室でリアルタイムにはまだまだ困難であるが、off-line ではある程度可能になってきた。

IVUS の技術は年々進歩しており、細小化¹³⁾、高周波数化、phased array などの走査方式の進歩などの他、3次元表示、長軸方向表示などの新表示法、あるいは画像解析技術にも発展がみられ、ますます IVUS の新たな未来が期待されている。

§ 文献

- 1) Yock PG, Johnson EL, Linker D : Intravascular ultrasound : Development and clinical potential. *Am J Card Imag* 1988 ; **2** : 185-193
- 2) Gussenhoven EJ, Essed CE, Lancee CT, et al : Arterial wall characteristics determined by intravascular ultrasound imaging : An *in vitro* study. *J Am Coll Cardiol* 1989 ; **14** : 947-952
- 3) Friedrich GJ, Moes NY, Muhlberger VA, et al : Detection of intralumenal calcium by intracoronary ultrasound depends on the histologic pattern. *Am Heart J* 1994 ; **128** : 435-441
- 4) Gutfinger DE, Leung CY, Hiro T, et al : *In-vitro* atherosclerotic plaque and calcium quantitation by intravascular ultrasound and electron beam computed tomography. *Am Heart J* 1996 ; **131** : 899-906
- 5) Hiro T, Leung CY, Russo RJ, et al : Variability in tissue characterization of atherosclerotic plaque by intravascular ultrasound : A comparison of four intravascular ultrasound systems. *Am J Card Imag* 1996 ; **10** : 209-218
- 6) Hiro T, Leung CY, DeGuzman S, et al : Are "soft echoes" really soft? : Intravascular ultrasound assessment of mechanical properties in human atherosclerotic tissue. *Am Heart J* 1997 ; **133** : 1-7
- 7) Hiro T, Leung CY, Russo RJ, et al : Variability of a three-layered appearance in intravascular ultrasound coronary images : A comparison of morphometric measurements with four intravascular ultrasound systems. *Am J Card Imag* 1996 ; **10** : 219-227
- 8) Takano Y, Mizushige K, Fujita N, et al : Arterial Wall Tissue Characterization by Analysis of Radio Frequency Signal Using Intravascular Ultrasound. *Jpn Med Ultrasonic* 1994 ; **21** : 84-92
- 9) Bridal SL, Fornes P, Bruneval P, et al : Correlation of ultrasonic attenuation (30 to 50 MHz) and constituents of atherosclerotic plaque. *Ultrasound in Medicine & Biology* 1997 ; **23** : 691-703
- 10) Picano E, Landini L, Distanto A, et al : Angle dependence of ultrasonic backscatter in arterial tissues : A study *in vitro*. *Circulation* 1985 ; **72** : 572-576
- 11) Hiro T, Leung CY, Farvid AR, et al : Angle dependence of intravascular ultrasound imaging and its feasibility in tissue characterization of human atherosclerotic tissue. *Am Heart J* 1999 ; **137** : 476-481
- 12) Hiro T, Fujii T, Nakamura H : Detection of fibrous cap in atherosclerotic plaque by intravascular ultrasound using color mapping tech-

nique of angle-dependent echo-intensity variation. *J Am Coll Cardiol* 1998(abstract) ; **31** : 496 A

- 13) Hiro T, Hall P, Maiello L, et al : Clinical feasibility of an 0.018 inch intravascular ultrasound imaging device. *Am Heart J* 1998 ; **136** : 1017-1020

§ 討論

司会：菱田 仁(藤田保健衛生大学医学部
循環器内科)

菱田(藤田保健衛生大学) 超音波 tissue characterization のなかでも、新しい数学的手法を導入した画像解析のお話ですけれども、たいへん感銘いたしました。Fractal 理論についてもわかりやすくご説明いただきました。

Thomas(クリーブランドクリニック財団) 新しいアプローチにより、IVUS を使っての組織性状診断が可能になるというお話で、たいへん感銘を受けました。ただ、このように画像を処理して組織をみるときは、一部装置に依存するとおっしゃったわけですが、IVUS 画像それ自体、縦方向と横方向とで分解能が違うことも影響すると思います。ちなみに RF データを使った分析はやられたのでしょうか。

廣(山口大学) 私どもは RF ボードを入れようと思っているんですけど、予算の関係でまだ実現していません。実際は RF 信号でやりたいと思っています。ビデオ画像というのは、単純にエコー強度をリニアに増幅して画像化しているのではなくて、会社によって違うそれぞれ独自の増幅・処理法を用いて構築しておりますので、この画像は真実なのかと言われると確かに問題はあります。しかしながら、処理されて実際の状態から修飾されているとしても、それが組織とちゃんと対応していれば一応いいだろうと。機種による違いですけれども、angle dependence の study においては、25 MHz の、インターセラピー社のがいちばん sensitivity がいい、そして次がシービスでヒューレットパッカードはあまり angle dependence がなかったというように、処理されたビデオ画像に差がある感じです。一方、キメこまやかさという点では、ヒューレットパッカードの機種が優れ、Fractal 解析ではいいデータが出ております。私がおり

ました UCI では 4 つの機種を用いて同じ動脈の像を比較したんですけれども、画質の違いは明らかにあります。ですから、それぞれの目的に応じて機種を選ぶ必要があると確かに感じております。そういう意味でも RF 信号はぜひ使いたいと思っています。

菱田 ところで、どんな器械で得られた画像にしろ IVUS 画像というものが本当にどこまで組織を反映しうるのかという問題があると思うんです。Tissue characterization では、かなり微細な構造をみようと思いますが、超音波の波長よりも寸法の小さい構造物は、構造物そのままの形で画像には出てこないわけですね。例えば、スペックル・パターンを呈する。つまり、IVUS の組織画像というのは直接的には組織構造を表現せず、スペックル・パターンが主体であるので、画像解析を細かくやっても、あまり新しい情報は得られないんじゃないかと思っていたんです。今日の先生のお話を聞いて、どうもそうじゃないということなのですが、その辺りいかがでしょうか。

廣 ほとんどすべての方法のピクセルの大きさを計算しておりますけれども、50~70 μm の大きさです。IVUS の分解能は 100 μm 前後ですから、サンプリング定理から言って、その半分くらいのものでいいだろうということですから、ピクセルの大きさを選ぶことは大事で、冠動脈の plaque は小さいので、分解能との戦いは当然あります。そういう意味でも RF 信号の方がいいんじゃないかと思っています。

菱田 ビデオ画像のピクセルの大きさも一つの要因ですけれども、そもそも超音波を用いて作った画像自体が実際の微細構造とどこまで対応しうるかという…。

廣 画像上の一つ一つの点を輝度について考えますと、一つの境界面よりも深部にある点の輝度は、反射や attenuation の影響で、本来より低い輝度になってしまうわけです。だから、画像上の輝度の強さと実際の反射の強さは当然一致してないと思います。むしろ、そういう減衰や反射の問題があっても、画像上の形からアプローチすればある程度分析できるんじゃないかというのが、今回の研究じゃないかと思っています。ですから、画像上の点が組織の何と対応するかということになると、おのずと限界があると思います。それは

RF 信号でも同じだと思います。

竹中(東京大学) 非常に面白い、わかりやすい話がありありがとうございました。マイケルクライトンの小説を読んでいるようでもあって、非常に楽しめました。先生のロジックはわかりやすく、ある程度ついていけたと思うんですが、要は脂肪と線維組織を鑑別したいということだと思うんです。そのためのいちばん大きな前提として線維組織はユニフォームで、脂肪組織はノンユニフォームということがあり、それを Fractal と言うんでしょうか。冠動脈の場合は、要するに plaque rupture を予知できるかということが非常に大事だと思うんですが、脂肪がここにある、その上に線維組織があるというだけじゃなくて、その線維組織が非常に薄いかどうかわかる程の分解能をもっているか、その辺のことを教えてください。

廣 実際、臨床応用に際して重要な plaque の vulnerability を知るには、lipid core があって、それをくんでいるものがどれだけの厚さで、かつストレスに弱い部分がどこかというところまで推察できれば非常にいいと思われれます。そういう意味でも立体的構築がわかるようになればいいわけです。まず angle dependency なんですけど、これは fibro-acellular の部分だけは認められますが、細胞成分が出てくると消失してしまいますので、lipid core をくんでいる厚さまではなかなか言えないわけです。

それが一つあるのと、プローブの位置は血管内に限られますので、いちばん大事な辺縁について、どの程度の angle dependency の情報量があるかというのはまだあまり調べておりません。そういう実用度ということからいきますと、まだまだ道は険しいと思っております。本当は、病理組織像で Fractal 次元を測りたいんですけども、カラー画像の Fractal 次元を測ることは、実は今のところ不可能です。

小柳(九州医療センター) 画像が非常にきれいだったんですが、取り出した冠動脈であるからきれいなのでしょう。実際生体内でやっているとときでもあれだけきれいな画像が出るのでしょうか。

廣 剖検例から取り出して圧力をかけて膨らませたものや、あるいはホルマリン固定してから

のものです。ホルマリン固定しますと、internal elastic membrane の辺りは非常にきれいにみえます。一応ホルマリン固定しても plaque のエコー性状は変わらないという報告があります。画質の向上は、全体を振動しないようにいかに固定するかにかかっています。固定しているからきれいにとれているんですが、生体内では常に動いておりますので、あれほどよくはとれないと思います。

友池(山形大学) 血管をシャープにみるという目的からすれば、今使われている周波数でいいのかどうか。それから、小さな素子を回転させてスキャンする divergence 系でやってもらえるので、分解能があまり期待できない。フォーカシングしてスキャンニングされると、もっとシャープになると思うんですけども。その辺はいかがなものでしょうか。

廣 まず周波数に関しましては、ちょうど7月から40 MHz が使えるようになります。40 MHz の分野は、ヨーロッパで昔からよくやられております。分解能が向上して、確かにキメこまやかで非常にきれいにみえるんですけども、赤血球による散乱の問題が出てきます。そのため、実際使う場合はフラッシュをしながらみたほうがいいということになります。血流による散乱のため血管壁がぼやけてしまうのです。組織の中でももちろん散乱します。その上、周波数が上がれば必然的に減衰もしやすくなり、後ろであればあるほど非常に低輝度になってしまいます。おそらく time gain compensation などを使って調整して、きれいにみせていると思います。そんなわけで、周波数は、冠血管の中では30 MHz 前後が限界ではないかと思っております。それこそプローブを血管内で動かす技術があつて内膜に当てることができれば、50、60あるいは500 MHz というもっと高い周波数も使えるようになり、超音波顕微鏡を *in vivo* で応用できるようになるのではないかと期待しております。

次に、分解能は三つあります。一つは深度分解能、そしてそれに対して直角の横方向分解能、そして方位分解能があります。そして横方向の分解能は、プローブの大きさと周波数に関係していると言われています。Divergence については、ビーム幅が小さくなればなるほど、プローブから離れれば離れるほど

隣のビームとの間隔が開いてきますので、これはどうしようもない限界ではないかと思えます。しかし、今後何か breakthrough となるような技術は当然出てくると思えます。ところで、最近では IVUS を使って plaque の面積やその変動についてたくさんのデータが出、また、intervention のメカニズムについてもわかってきました。そのお陰で、intervention をやっているもののラーニングカーブも十分成熟したために、IVUS は要らないという声も聞くようになりました。そういう意味でも tissue characterization の能力を増さないかぎり、21 世紀には IVUS の有用性はどの程度あるか危惧せざるを得ない状況もあり、その辺の技術開発を期待しているところです。

菱田 今、超音波顕微鏡の話が出ましたけれども、日本では、超音波顕微鏡は、組織の音響学的特性を調べるための基礎的研究の道具というふうにみられていますね。2、3 年前、南カリフォルニア大学の超音波顕微鏡を研究している先生にどういう目的でやっているかとお聞きしたんです。そうすると、臨床例で、超音波顕微鏡プローブをカテーテルの先につけて心筋の近くにもって行って、組織診断するためにやっているという返事でした。そのときは突拍子もない話に思えましたが、技術の進歩で夢ではなくなるんじゃないかと思えます。そうなれば、超音波顕微鏡によって tissue characterization も今よりずっと実用的に役立つものになるんじゃないかと思えます。私、思いますのに、現在、tissue characterization がなかなか進歩しない一つの理由は、超音波顕微鏡というのは、非常に薄い組織の層を C モード・スキャンしますね。それに対して臨床における tissue characterization というのは、深さ方向の情報をとってくるものですから、ある特定の部分の情報だけを取り出せない、つまり通り道に影響を受けてしまうというところに非常に難しいところがある。そういうことを考えますと、将来的に超音波顕微鏡を臨床応用可能にするというのが究極の解決策のような感じもしているんです。もう一つ、話題は変わりますが、廣先生に質問があります。よく coronary intervention をやってる方に聞くんですが、acute coronary syndrome において plaque の不安定さ

というのが問題になっていますね。それで fibrous-cap の状態を知るには plaque の中にある lipid pool の認識も必要で、それが IVUS で簡単にわかると思っただけでなかなか難しいということなんです。脂肪組織がなぜそんなにわからないのか、結局、脂肪組織というのは lipid pool という言葉から受ける印象のように均質な形では存在しないということなんです。

廣 Lipid pool という表現からしますと、何か液状のものがたまっているということになります。しかし、実際剖検例で冠動脈を何百例も切ってみましたけど、液状のものが浸出してくるようなことはほとんどなかったのです。液状化して均一なものは、大腿動脈ではよくみられますけども、冠動脈ではあまりないんです。そういう意味で、lipid pool というよりむしろ lipid core というべきで、脂肪を貪食した泡沫細胞、壊死物質やコレステロール血漿、細胞外脂質、そういうものが混在していることが多いのです。私も lipid pool という言葉を、それぞれの方がどのような定義で使われているか混同するときもありますので、lipid core と表現したほうがいいんじゃないかと思っております。

Thomas ちょっとコメントします。クリーブランドで今、新しい特性とフォーカシング機能をもった 60 MHz のプローブが使えるようになり、実際の組織像に近い非常に上質な画像が得られるようになりました。質問があります。IVUS は日本で臨床応用されているんですか。保険適用はあると思うんですけれども、カテーテルのコストも払ってもらえますか。アメリカでは、経費節減ということで、3、4 年前と比べて IVUS の使用が今すごく減っているんです。日本はどうでしょうか。

廣 健康保険が支払ってくれます。しかしながら、私どもは intervention したときには、常に IVUS を併用するようにしております。その IVUS の有用性ということが世界的に問題になっています。IVUS を使うことが cost/effectiveness を高め、あるいは患者の予後を改善するかという大規模試験がアメリカを中心にたくさん行われており、ちょうど今ごろ最終的な答えが出ている時期だと思います。Cost/effectiveness も患者の予後も改善するというものも、そうでないものもありま

す。有用性をどんな criteria でもって、つまり intervention で言えばエンドポイントをどこにとるかといったことがまだまだ未熟なためにいいデータが出ないことも考えられ、今すぐに IVUS の有用性を語るのは早計の感があります。でも、現実にはステントもどんどん新しいのが出てきますし、あるいは新しい病態への挑戦ということがありますと、やはり IVUS をみる習慣をつけたほうがいいと思います。最終的にはラーニングカーブで不要になるかもしれないけれども、自分で感じた、あるいは血管造影でみた所見が実際どうなっているかを IVUS で学んでいく姿勢がまだまだ必要だと思っております。

菱田 最後に Thomas 先生にお伺いしたいんですが、IVUS の coronary intervention 以外への使い道についてはどうお考えですか。

Thoman 現在でも IVUS が臨床的に役立っている分野がいくつかあります。一つは一見冠動脈が正常にみえても、臨床症状として狭心症などがあれば精査が必要で、冠動脈造影で見逃された plaque が疑われます。例えば、非常に diffuse な動脈硬化ですと、アンギオで見てもわからないことがあります。組織性状診断というのは、なかなか複雑かつ魅力のある分野ですが、最終的に必要なことは、それを何に応用できるかです。組織性状診断下で lipid rich がわかるようになるならば、もっと stable な plaque とどう扱いが変わるのかということです。現在では、動脈硬化があるとわかれば、脂肪低下の食事療法とか、スタチン系の薬剤を使って積極的に治療するとか、plaque の性状決定をせずに、とにかく血中の脂肪を減らす、今はそういう状況です。現在では IVUS は研究のためのものであって、少なくともカテーテルの値段が下がらないと無理だと思うんです。理想を言えば、再使用できるものができるといいわけですね。今は何百ドルもするものを 1 回使用で捨てているわけですから、IVUS には二つの方式があって、ローティエティング(機械走査方式)のほうが画質がいい。しかし、phased array(電子走査方式)も画質は悪くなく、また全然動かさないわけですから、再使用も容易になるんじゃないかと。そうすれば、例えば何千ドルもかかるカテーテルであっても、30 回、40 回使えばコスト的には安くなります。それが可能

になれば、臨床的にもラボでも IVUS をもっと使うようになるんじゃないでしょうか。少なくともクリーブランドではこの 3、4 年で IVUS の使用というのは半分に減りました。ステント留置に際しても、高圧拡張では IVUS がなくてもできるので、本当に IVUS を使うのはまれで、主に研究の場合です。

菱田 ありがとうございます。

廣 Phased array の方式についてですが、エンドソニックスという会社が作ったいちばん初期のモデルはほとんど役に立たなかったと思います。最近はかなり画質の向上がみられますが、まだ、機械走査方式のシービスやヒューレットパッカードほどではありません。ただし、周波数はまだ 20 MHz を使っています。それは、プローブは 64 素子から成っていますので、エネルギーの関係から 30 MHz は使えないという技術者からの答えでした。でも phased array では機械的回転が必要ありませんので、ジョイントを付けたり、いろいろなことに使えると思いますので、この方式の発展も期待しているところです。

菱田 時間になりました。IVUS というのは最初申しましたように、intervention をやっている先生方が扱っていて、我々 noninvasive な cardiologist には手が出しにくいところがあるんですが、先ほど Thomas 先生からお話がありましたように、費用が安くなれば、invasive ではありますが intervention 以外にも臨床的有用性があると思います。エコーをやっている先生も、今日の廣先生のようにもっと積極的にこの分野に参加なさっていたきたい。そうすれば、また新しい進歩が期待できると思います。ではこのセッションを終わります。

§ 司会者のまとめ

近年盛んな coronary intervention の際に、冠動脈造影のみでは満足な情報が得られないために、血管内エコー法(IVUS)が開発されて実用化した。したがって、IVUS を用いると血管壁の構造とその変化を定量的に知ることができる。即ち、血管や内腔の大きさ、形、壁の厚さ、層構造、解離の有無などである。その結果、coronary intervention による血管形成のメカニズムが明らかとなり、技術の発展や学習に役立ってきた。しかし、一旦技術的にプラトーに達してしまうと、IVUS の必要性が減ずることが予想される。そこで、

IVUS で可能と考えられる新たな分野として tissue characterization が注目されるようになり、最近関心の高い不安定プラークの診断やプラーク破裂の予知に役立つことが期待されている。そして、心筋 tissue characterization にならって、IVUS による血管壁の tissue characterization の研究がなされつつある。廣先生は、画像解析を用いた冠動脈プラークの tissue

characterization の新しい研究成果をお話し下さり、大変興味深く、また、感銘した。しかしながら、それでもまだ心筋の tissue characterization と同様に、臨床的要求に充分答えられるものではないように思われる。

Breakthrough はどこにあるのか？ *In vivo* の超音波顕微鏡なのか？ まだまだ今後の課題は大きい。