

「血管内イメージングの最前線」

新しいIB-IVUS装置の開発と三次元画像の構築

川崎 雅規*

Masanori KAWASAKI, MD*

岐阜大学医学部附属病院循環病態学

要約

integrated backscatter intravascular ultrasoundは、超音波の後方散乱波から各組織の音響特性インピーダンスの微小な差を解析する方法である。冠動脈プラークの各組織性状はlipid pool, fibrosis, dense fibrosis, calcificationに分類される。最近、IB-IVUSはテルモ社製IVUS装置(VISIWAVE)に搭載され、汎用性とフォーマットの統一性が高まった。解析速度は格段に向上し(30画像/秒)、解析されるvector lineは256本/周から512本/周となり、最小解析範囲が改良された。画像の3次元化では、曲座標の情報は専用のプログラムで直座標に変換され、画像を構成するそれぞれのボクセルはIB値を示しており、ボクセルの数を計算することで、プラーク全体に対する各組織性状の割合を求めることができる。

<Keywords> 血管内超音波
組織性状
冠動脈プラーク

後方散乱波
三次元画像

J Cardiol Jpn Ed 2012; 7: 136 – 141

はじめに

1978年、Horieらは病理学的検討により、急性心筋梗塞の主な成因は冠動脈プラークの破裂とそれに伴う血栓形成による冠動脈閉塞であることを世界に先駆けて報告した¹⁾。その後、冠動脈病変を病理学的にとらえると、結果としての不安定狭心症、急性心筋梗塞、突然死が同じ病態であることが明らかになり、急性冠症候群という概念が提唱された²⁾。大きな脂質プールと薄い線維性被膜からなる不安定プラークを検出することができれば急性冠症候群発症の予測と予防の可能性が高まり、intravascular ultrasound (IVUS)による冠動脈プラークの組織性状診断法の開発に期待が高まることとなった。これまで不安定プラーク検出のためのさまざまな手法が報告されているが、その中の一つintegrated backscatter (IB)法は、超音波が目的とする構造物に反射する後方散乱波のエネルギーを求める方法である。IB法は当初、心筋のviabilityの評価に利用されていたが、経胸壁心エコー装置(Sonos 5500, Philips Medical)を用いて頸動脈プラークに依

用し³⁾、次に冠動脈における組織性状診断が可能となった⁴⁾。本稿ではIB-IVUSの開発の経緯と3次元化について概説したい。

2次元IB-IVUS画像の開発

各物質には音圧と粒子速度、すなわち物質内の音速と密度で規定される固有の音響インピーダンスがあり、その差が大きいほど二つの物質の境界面で後方に反射される超音波のエネルギーが大きくなる。IB法はこの原理を利用している。生体内では各組織の音響特性インピーダンスの差は大きくないが、微小な違いを分析すれば生体内での組織性状診断が可能となる。われわれは、IB法をIVUSに応用し、冠動脈プラークの組織性状診断を可能とする2次元マップ(IB-IVUS)を報告した⁴⁾。IB-IVUSでは、高速フーリエ変換による演算を用い冠動脈プラークの各組織性状からのIB値が実験的に求められ、それらの値が2次元カラーコードマップとして表示される。IVUSにおけるデータ収集、測定、報告書に関するコンセンサスレポート⁵⁾に、dense fibrosisは石灰化と誤って判断されることがあると記載されているため、fibrosisとcalcificationでクロスオーバーしたIB値はdense fibrosisと表され、各組

*岐阜大学医学部附属病院循環病態学
501-1194 岐阜市柳戸1-1
E-mail: masanori@ya2.so-net.ne.jp

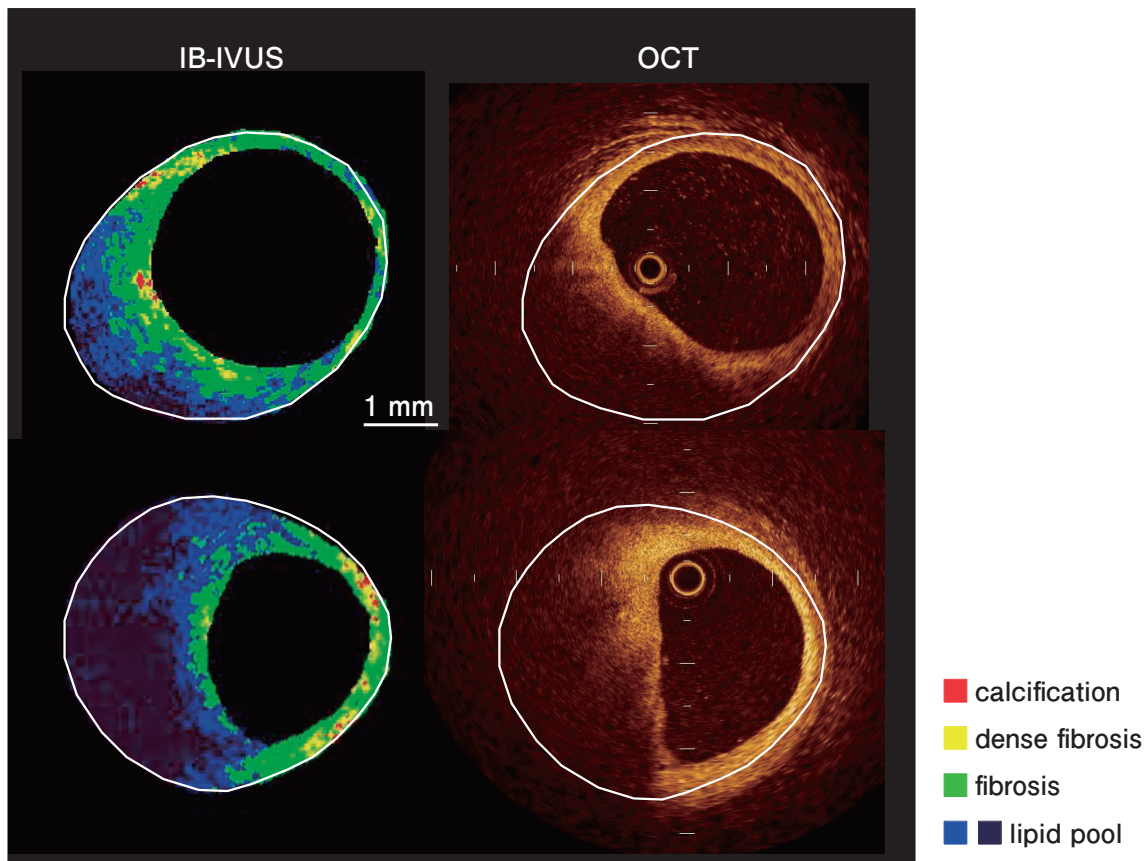


図1 IB-IVUS画像とOCT画像の比較.

織性状はlipid pool, fibrosis, dense fibrosis, calcificationに分類される。それぞれの組織性状を区別するための最も適切なカットオフ値はreceiver operating characteristic curve analysisによって決定されている。

その後われわれは、信号収集・解析・マッピングという過程を一つのシステムに統合し、オンラインでほぼリアルタイム(5秒で1画面)に解析できる装置を開発し市販した(IB-IVUS, YD)。開発では冠動脈病理画像内724部位でのIB値と組織性状の比較で、calcification, fibrosis, 細胞外脂質や泡沫細胞を含むlipid poolのIB値は、それぞれ -19.2 ± 7.5 , -37.0 ± 4.9 , -53.5 ± 3.7 dBと各組織間に有意差を認めた。これらの値は、あらかじめ求めた超音波のエネルギーをすべて反射すると想定した金属からの後方散乱エネルギーを0 dBとして補正した値である。使用した超音波カテーテルはBoston Scientific社製のAtlantis (40 MHz)で、市販のIVUS装置(Clear View, Galaxy)と接続して用いた。

IB-IVUSの画像は従来のグレースケールIVUS画像のコントラストに似ている。これは「フーリエ変換で各周波数成分に分解されたエネルギーは必ずそれら周波数成分のなかに含まれており、スペクトルに表される以前のエネルギーに等しい」という「パーシバルの定理」で示されるように、グレースケールIVUSのエコー輝度がある程度プラークの組織性状を反映していることの証明でもある。実際、Pratiらは従来のIVUS装置と40 MHzの超音波カテーテルを用いた場合、脂質コアを検出する感度は65%、特異度は95%と報告している。IVUSで脂質コアと診断される部位が病理標本で脂質コアと診断される確率は陽性的中率で示され、報告から算出すると79%である。すなわち40 MHzのカテーテルを用いれば従来のグレースケールIVUSを用いても約8割の診断精度で脂質コアを検出できることがわかる⁶⁾。しかし、グレースケールIVUSでは低輝度領域の境界を明確に示すことはできず、読影者間の判断の相違、すなわちinter-observer variabilityと

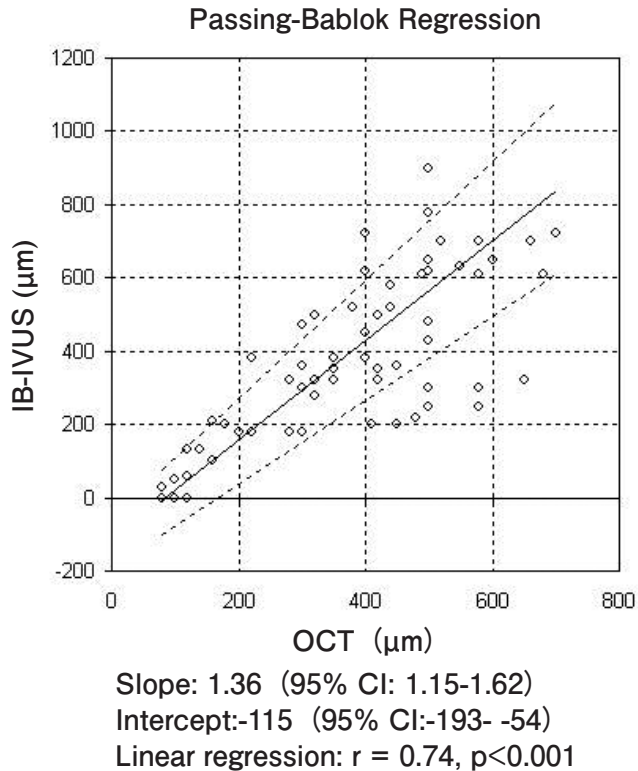


図2 IB-IVUS画像とOCT画像で測定した線維性被膜の厚みの比較.

という問題がある。IB-IVUSでは統計学的手法で各組織間の閾値が定められ、約90%の感度・陽性適中率で各組織性状を区別することができる。その後IB-IVUSはテルモ社製IVUS装置 (VISIWAVE) に搭載され、汎用性とフォーマットの統一性が高まった。解析速度は格段に向上し (30画像/秒)、解析されるvector lineは256本/周から512本/周となり、最小解析範囲が改良された。

IB-IVUSで求められるfibrosisの相対的な割合は、マッソントリクローム染色を施された病理標本内で、特定の色調に染まる領域との比較という厳密な条件下においても、実際の病理標本でのfibrosisの割合と良好な相関があった ($r = 0.67$)⁷⁾。また、IB-IVUS画像のノイズによる線維性被膜の凹凸を補正するために、9ピクセルのIB値を平均するsmoothingを施して測定した線維性被膜の厚みは、optical coherence tomography (OCT) で測定した線維性被膜の厚みと良好な相関を認めた ($r = 0.74$)⁸⁾ (図1, 2)。一方、測定値のばらつきは比較的大きかった ($-2 \pm 147 \mu\text{m}$)⁸⁾。

3次元IB-IVUS画像の開発

IB-IVUSではカテーテルの中心から放射線状に照射された

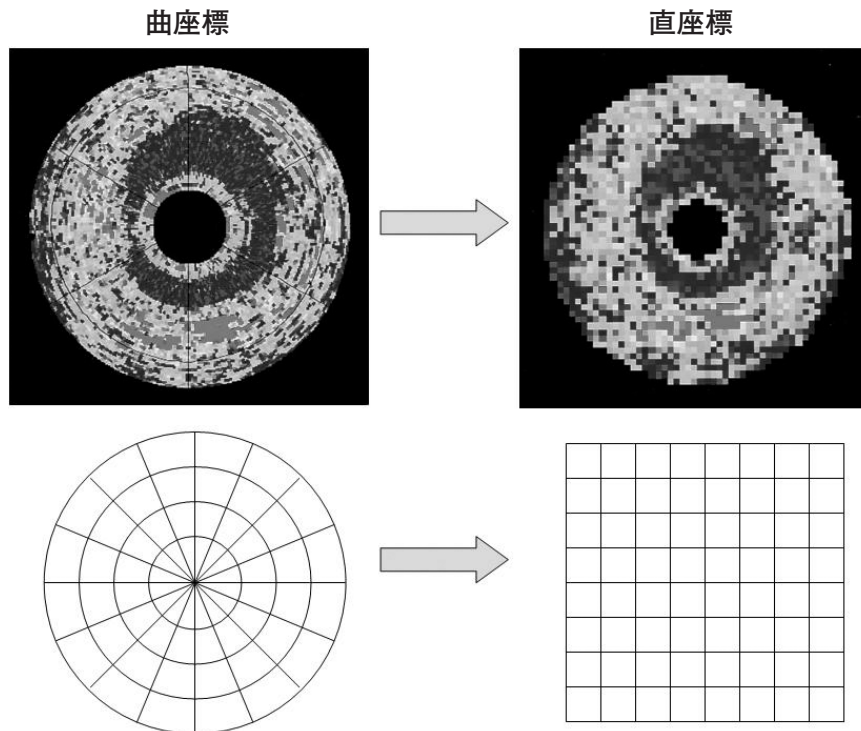


図3 3次元画像構築のための座標変換.

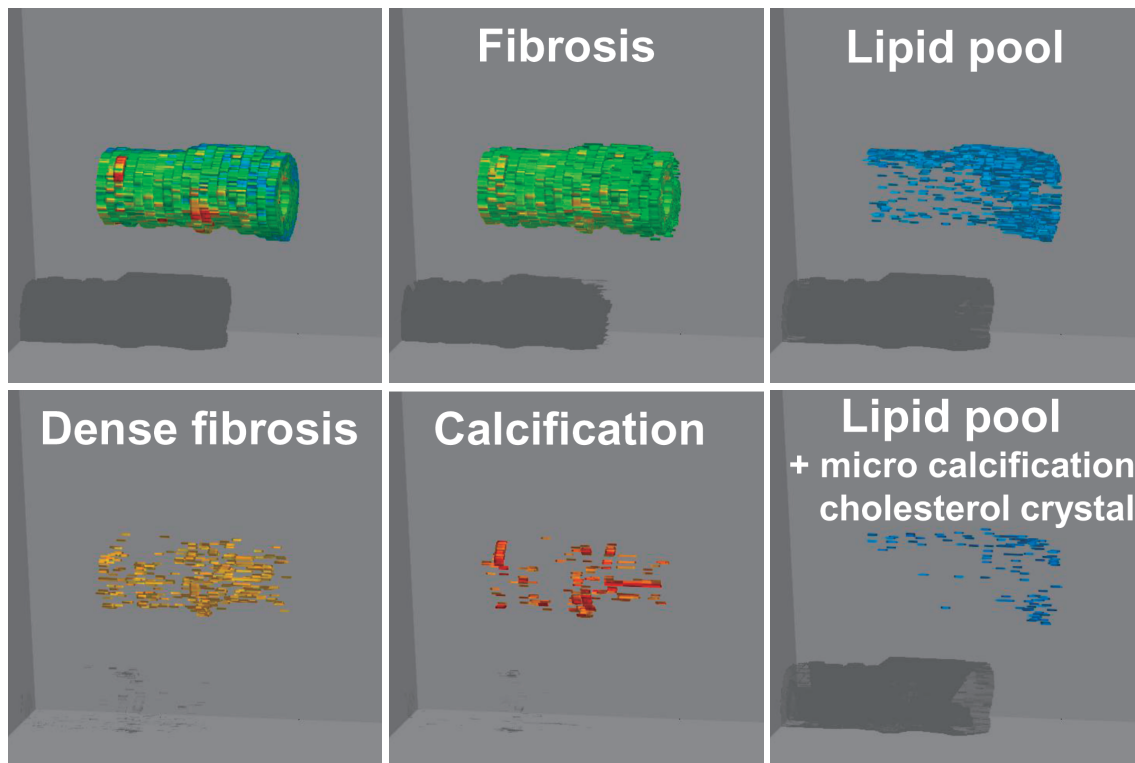


図4 3次元IB-IVUS画像。
各組織成分の立体的分布や体積割合を把握することができる。

超音波信号が解析される。これらの曲座標の情報は専用のプログラムで直座標に変換され、市販のソフトウェアで3次元画像が構築される(図3)。3次元画像を構成するそれぞれのボクセルはIB値を示しており、ボクセルの数を計算することで、プラーク全体に対する各組織性状の割合を求めることができる(図4)。各組織性状のボクセル数はソフトウェアが自動的に計算する。これは、従来のグレースケールIVUSやOCTの3次元画像が、プラークをヒトの視覚で判断しそのパターンからプラークの組織性状を認識しているのに対して、3次元IB-IVUSでは各ボクセル一つ一つがプラークの組織性状を示しているという点で、前者とは性質が決定的に異なっている。また、カラーコードの設定を変更することで留置されたステントなどの広がりも3次元的に表示することも可能である(図5)。3次元IB-IVUS画像を応用して、冠動脈プラークに及ぼすスタチンの効果を検討した結果、安定狭心症患者においてアトルバスタチン20 mg/日の6カ月間の投与により、プラークの体積に変化はなかったが脂質成分は平均25%減少し、線維成分は平均15%増加したことが明らかになった⁹⁾。

このように、薬剤の冠動脈プラークに対する効果を判定することにも応用できる。

おわりに

これまで、IVUSは大規模臨床試験における各種薬剤の効果判定にも積極的に用いられ、冠動脈インターベンション治療戦略の決定や動脈硬化の病態解明などに欠かせない装置となった。しかしIVUS画像上のプラーク面積のみで冠動脈硬化を評価する時代は終わりつつあり、病変の評価にプラークの組織性状も考慮すべき時代が到来している。経皮的冠動脈形成術の対象となる病変の治療のみでは、責任病変からの不安定狭心症は抑制できても($p = 0.028$)、死亡($p = 0.79$)や非責任病変からの急性冠症候群の発症($p = 0.17$)を抑制できないことが明らかになっているように¹⁰⁾、冠動脈硬化病変を局所のみで考えるのではなく全身の動脈硬化の一部として患者全体を診る必要があることは言うまでもない。

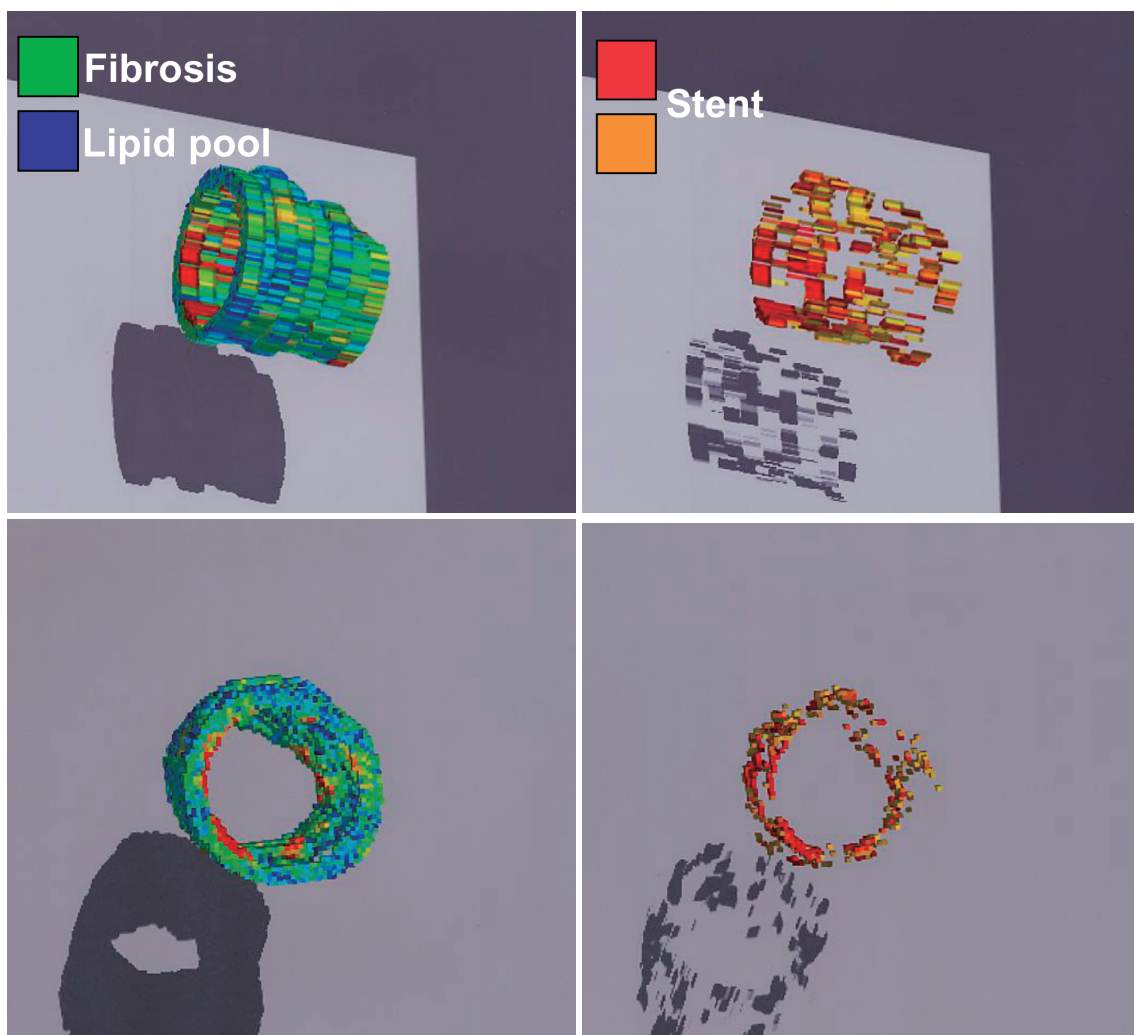


図5 冠動脈に留置したステントを描出した3次元IB-IVUS画像.

文 献

- 1) Horie T, Sekiguchi M, Hirosawa K. Coronary thrombosis in pathogenesis of acute myocardial infarction. Histopathological study of coronary arteries in 108 necropsied cases using serial section. *Br Heart J* 1978; 40: 153-161.
- 2) Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndrom. *N Engl J Med* 1992; 326: 242-250.
- 3) Kawasaki M, Takatsu H, Noda T, Ito Y, Kunishima A, Arai M, Nishigaki K, Takemura G, Morita N, Minatoguchi S, Fujiwara H. Non-invasive tissue characterization and two-dimensional color-coded map of human atherosclerotic lesions using ultrasound integrated backscatter: Comparison between histology and integrated backscatter images before and after death. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 486-492
- 4) Kawasaki M, Takatsu H, Noda T, Sano K, Ito Y, Hayakawa K, Tsuchiya K, Arai M, Nishigaki K, Takemura G, Minatoguchi S, Fujiwara T, Fujiwara H. In vivo quantitative tissue characterization of human coronary arterial plaques by use of integrated backscatter intravascular ultrasound and comparison with angiographic findings. *Circulation* 2002; 105: 2487-2492.
- 5) Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, Bailey SR, Erbel R, Fitzgerald PJ, Pinto FJ, Rosenfield K, Siegel RJ, Tuzcu EM, Yock PG. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1478-1492.
- 6) Prati F, Arbustini E, Labellarte A, Dal Bello B, Sommariiva L, Mallus MT, Pagano A, Boccanelli A. Correlation between high frequency intravascular ultrasound and his-

- tomorphology in human coronary arteries. *Heart* 2001; 85: 567-570.
- 7) Okubo M, Kawasaki M, Ishihara Y, Takeyama U, Yasuda S, Kubota T, Tanaka S, Yamaki T, Ojio S, Nishigaki K, Takemura G, Saio M, Takami T, Fujiwara H, Minatoguchi S. Tissue characterization of coronary plaques: comparison of integrated backscatter intravascular ultrasound with virtual histology intravascular ultrasound. *Circ J* 2008; 72: 1631-1639.
 - 8) Kawasaki M, Hattori A, Ishihara Y, Okubo M, Nishigaki K, Takemura G, Saio M, Takami T, Minatoguchi S. Tissue characterization of coronary plaques and assessment of thickness of fibrous cap using integrated backscatter intravascular ultrasound. Comparison with histology and optical coherence tomography. *Circ J* 2010; 74: 2641-2648.
 - 9) Kawasaki M, Sano K, Okubo M, Yokoyama H, Ito Y, Murata I, Tsuchiya K, Minatoguchi S, Zhou X, Fujita H, Fujiwara H. Volumetric quantitative analysis of tissue characteristics of coronary plaques after statin therapy using three dimensional integrated backscatter intravascular ultrasound (3D IB-IVUS). *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1946-1953.
 - 10) Nishigaki K, Yamazaki T, Kitabatake, Yamaguchi T, Kanmatsuse K, Kodama I, Takekoshi N, Tomoike H, Hori M, Matsuzaki M, Takeshita A, Shimbo T, Fujiwara H: Japanese Stable Angina Pectoris Study Investigators. Percutaneous coronary intervention plus medical therapy reduces the incidence of acute coronary syndrome more effectively than initial medical therapy only among patients with low-risk coronary artery disease a randomized, comparative, multicenter study. *JACC Cardiovasc Interv* 2008; 1: 469-479.