

Atherosclerotic plaque analysis

寺島 正浩 スタンフォード大学医学部循環器内科

はじめに

動脈硬化プラークイメージングは、研究段階から、臨床の現場での応用段階にまで進歩している。なかでもハードウェアおよびソフトウェアの進歩はめざましく、高精度、高分解能での画像診断が可能となってきている。本稿では、それらプラークイメージングの臨床的重要性に関して概説するとともに、特にMRIによる動脈硬化プラークイメージングの臨床応用に焦点を当てて概説したい。

プラークイメージングの重要性

最近の病理学的、分子生物学的検討によって、急性冠症候群を引き起こしやすい、危険な動脈硬化性プラークのさまざまな組織学的特徴が明らかとなっている¹⁾(図1)。単に大きなlipid coreと薄いfibrous capという特徴のみでなく、血栓形成の有無、プラーク内出血の有無、ならびにerosion(びらん)というプラークの破綻とは異なる機序による急性冠症候群の発症も報告されている。これら複雑な不安定プラークの組織学的特徴を、

急性冠症候群発症以前に検出することを目標に、血中バイオマーカーや侵襲的ならびに非侵襲的画像診断を組み合わせさせた研究が行われている(High-Risk Plaque Initiative: Web site参照)。

プラークイメージングの最終的な目標は、心血管イベントの発症前に、危険なプラークを同定し、適切な治療を行うことによって、発症を予防することにある。そのためには、効果的な薬剤もしくは低侵襲治療法の開発が非常に重要となる。これらの動脈硬化プラークを標的とした治療法の効果判定法として、プラークイ

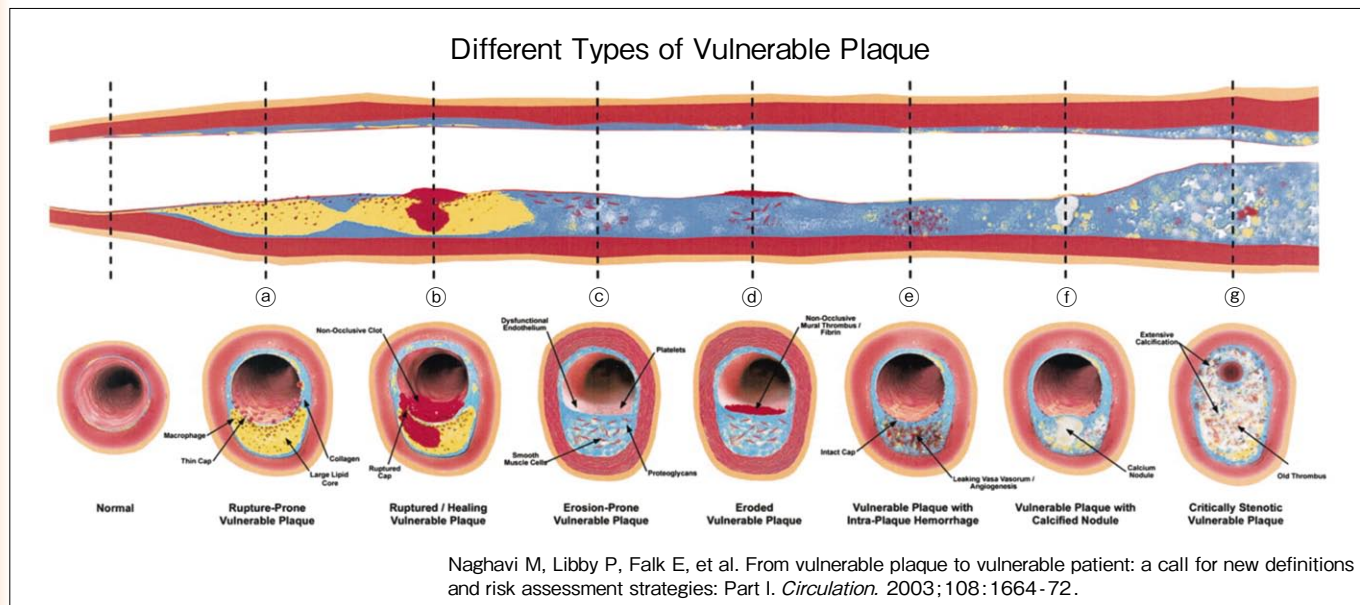


図1 不安定プラークの特徴

- a: 大きなlipid coreと薄いfibrous capを持ち、マクロファージの浸潤が認められる。
 - b: 血栓形成を伴うプラーク
 - c: 平滑筋細胞に富むプラークの表面でerosionの発生しているもの
 - d: erodedプラークに血栓形成を伴うもの
 - e: vasa vasorumの破綻によりプラーク内出血を来しているもの
 - f: 石灰化を伴うもの
 - g: 慢性高度狭窄の病変
- 最近の研究により、不安定プラークにもさまざまな組織学的特徴が認められることが報告されている。

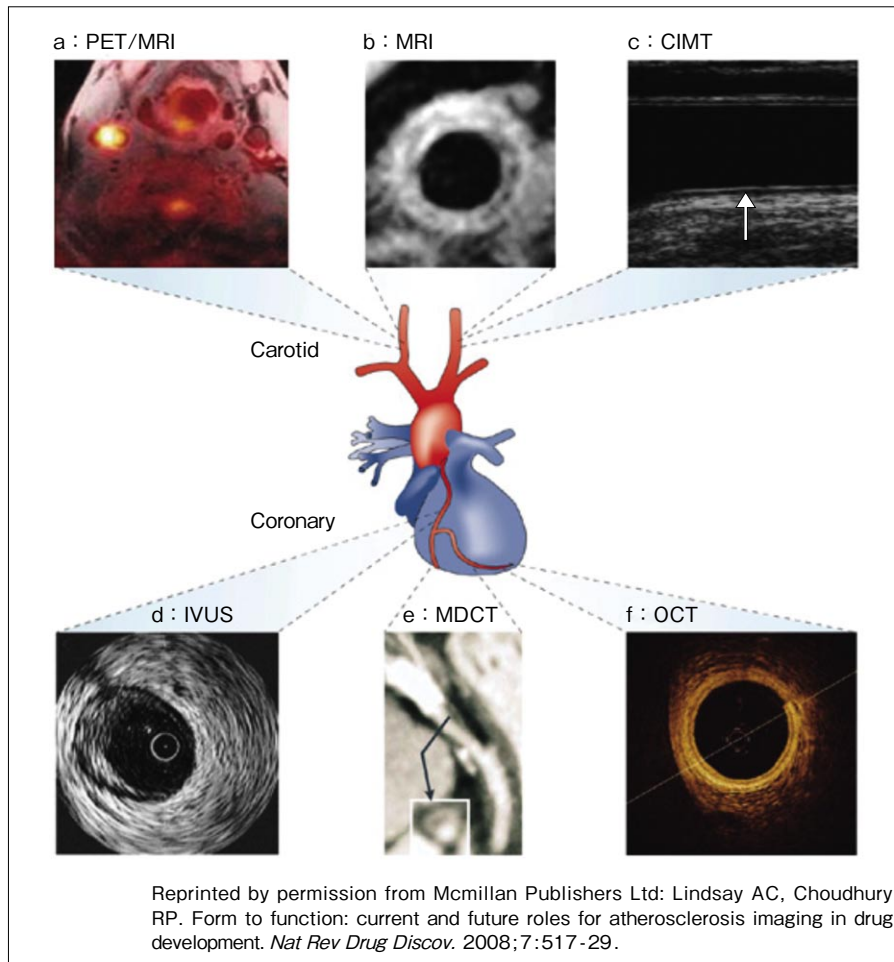


図2 さまざまなプラークイメージング技術

- a : PETを用い総頸動脈のプラーク画像。高輝度部位は、プラーク内の炎症部位へのFDG集積を反映している。解剖学的詳細は、MR画像との重ね合わせによる。
 b : 3T MRIによる頸動脈の画像。血管壁の信号の不均一性が認められる。
 c : 血管超音波による頸動脈内膜-中膜壁厚の測定
 d : 血管内超音波画像
 e : MDCTによる冠動脈の長軸像。非石灰化プラークの存在が認められる。
 f : Optical Coherence Tomography (OCT : 光干渉断層法) による冠動脈画像

イメージングは非常に重要視されてきている。さまざまな画像診断技術によるプラークイメージングが試みられており、そうした技術もしくはそれらの組み合わせにより、薬剤の治療効果判定が試みられている²⁾(図2)。具体的には、スタチンによる脂質降下療法によるプラーク性状変化を標的としたもの³⁾、ナノ粒子を用いたプラーク内血管新生抑制を標的としたもの⁴⁾、酸化鉄造影剤によるマクロファージの減少を標的としたものなど⁵⁾、さまざまなプラーク安定化療法をモニタリングする画像診断技術に関する研究などである。

MRIによるプラークイメージング

MRIは高度な軟部組織分解能を持ち、非侵襲的に、放射線の被ばくなくプラーク性状を診断できる可能性がある。線維性被膜と脂質コアに関しては、マルチコントラストMRIを用いて、造影剤を使用することなく検出可能である。すでにヒトにおいても、頸動脈および大動脈に関して多くの報告があり、これらの血管に対してはMRIによるプラークイメージングは臨床応用可能である。

Yuanらのグループは、MRIの持つ組織コントラストである、T1強調、T2強調、プロトン密度強調というマルチコントラスト撮像に、MRAのTOF (time-of-

flight) の技術を組み合わせて、頸動脈プラークの性状診断を行っている。TOF撮像により、線維性被膜の定性的評価が可能であり⁶⁾、マルチコントラスト撮像により脂質コアの検出と同定も可能であると報告している⁷⁾。さらに、詳細な組織所見との対比により、脂質コアの存在、または最近のプラーク内出血に関しては、感度85%、特異度92%の高精度にて検出可能であると報告している⁸⁾。Yuanらのグループは、同様の頸動脈MRI撮像技術を用いて、24か月間のスタチン投与による脂質降下療法にて、頸動脈プラークの容量は変化していないにもかかわらず、プラークの性状が変化し、プラーク全体に占める脂質コアの大きさ

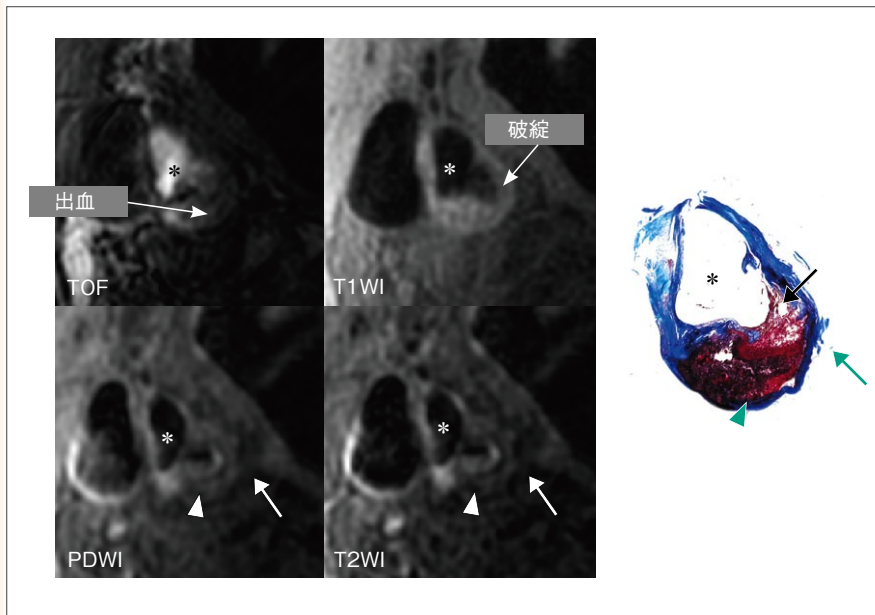


図3 マルチコントラストMRIにて撮像された頸動脈プラーク画像

fibrous capの破綻とプラーク内出血が認められる。プラーク内出血は、TOF画像およびT1強調像(T1WI)において高信号で認められ(→), プロトン強調像(PDWI)とT2強調像(T2WI)では高信号(Δ)と低信号(←)の混合した像を呈し、発症時期の混在する出血と思われる。Mallory trichrome染色にてプラーク内出血(▲)とfibrous cap破綻(←)が認められる。fibrous cap破綻部位に近いプラーク内出血は、T2WIにて低信号であり、より最近の出血と考えられる。
*は血管内腔を示す。

[画像ご提供：順天堂大学循環器内科・高谷典秀先生]

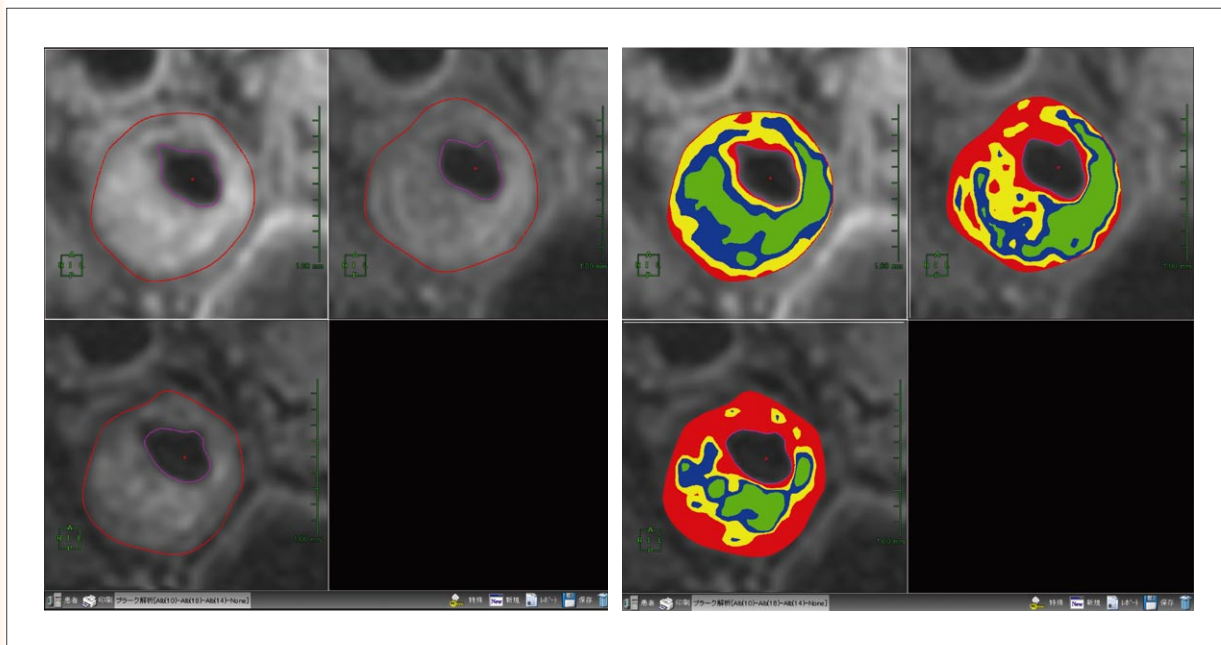


図4 MRIによる頸動脈プラーク解析

AZE社で改良中のMRIによる動脈硬化プラーク解析ソフトウェア。マルチコントラスト撮像から得られるMR信号情報をもとに、頸動脈プラークの性状診断を行うことを目標としている。

が41.4%減少したことを報告している⁹⁾。さらに、彼らのグループは、前向き試験において、頸動脈プラーク内出血が脳血管イベントと関連しているという報告をしている¹⁰⁾(図3)。また、われわれのグループとの共同研究により、彼らのプラークイメージングの技術を高磁場(3T)MRIに応用し、さらに高空間分解能で

の撮像が可能であることも明らかになっている¹¹⁾。このように、マルチコントラストMRI撮像による頸動脈プラーク性状診断は、臨床応用可能な段階まで技術的に進歩している。

しかし、プラーク性状解析には、解析を簡便に行うソフトウェアの開発が不可欠である。マルチコントラストMRI撮像

による画像のそれぞれの信号強度から、プラークの各種構成要素(脂質コア、線維性被膜、石灰化、プラーク内出血、血栓など)を簡便かつ正確に同定する必要がある。AZE社では、マルチコントラスト撮像にて得られたMR信号情報をもとに、プラークの性状診断を行うソフトウェアの改良を進めている(図4)。

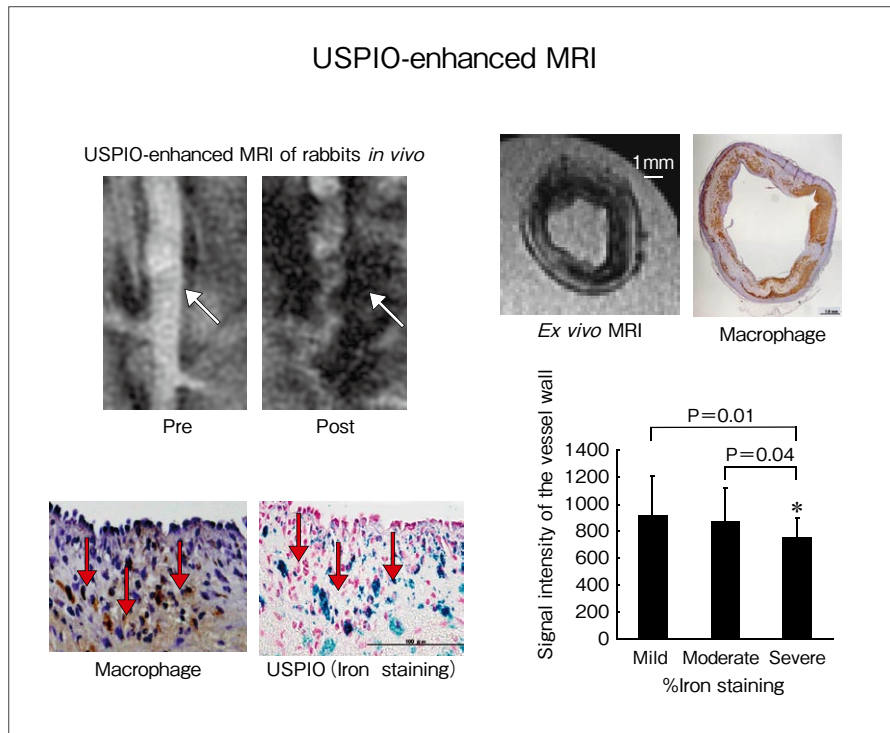


図5 酸化鉄MRI造影剤 (Untrasmall Superparamagnetic Iron Oxide : USPIO) を用いたマクロファージ浸潤の画像化

おわりに

プラークイメージングは、動脈硬化病変の診断において非常に重要な役割を果たすようになってきている。侵襲的ならびに非侵襲的な画像診断法を用いて、プラーク量を定量的に測定する試みや、プラークの性状診断を行う研究が盛んに行われている。しかし、心血管イベント発症前の不安定プラークを検出するという観点からは、非侵襲的画像診断に大きな期待が寄せられている。

MRIは、高分解能にて血管壁の直接描出が可能である。このMRIの特色は、動脈硬化病変(プラーク)を検出するには非常に有用であり、大動脈、頸動脈の生体内プラークイメージングに関しては、すでに臨床応用可能な段階にまで進歩している。さらに、MRIが本来持っている高度な軟部組織分解能を利用して、プラークの性状診断にまで迫ろうとしている。また、標的MRI造影剤の開発も行われており、分子・細胞レベルでのプラークの性状診断も可能となりつつある(図5)。

MRIを利用したプラークイメージングは、その高い非侵襲性から、治療効果の判定に応用されている。これらMRI

を用いたプラークイメージングおよび、それを助ける解析ソフトウェアの開発は、今後ますますその臨床的重要性を高めていくことが予想される。

●参考Web site

The High Risk Plaque Initiative : Bio-Image Study.
Available at : <http://www.hrpinitiative.com/hrpinit/research/bioimage.jsp>
Accessed November 6, 2008.

●参考文献

- 1) Naghavi, M., Libby, P., Falk, E., et al. : From vulnerable plaque to vulnerable patient ; A call for new definitions and risk assessment strategies ; Part I. *Circulation*, **108**, 1664~1672, 2003.
- 2) Lindsay, A.C., Choudhury, R.P. : Form to function ; Current and future roles for atherosclerosis imaging in drug development. *Nat. Rev. Drug. Discov.*, **7**, 517~529, 2008.
- 3) Takarada, S., Imanishi, T., Kubo, T., et al. : Effect of statin therapy on coronary fibrous-cap thickness in patients with acute coronary syndrome ; Assessment by optical coherence tomography study. *Atherosclerosis*, **202**, 491~497, 2009.
- 4) Winter, P.M., Caruthers, S.D., Zhang, H., et al. : Antiangiogenic synergism of integrin-targeted fumagillin nanoparticles and atorvastatin in atherosclerosis. *JACC Cardiovasc. Imaging*, **1**, 624~634, 2008.
- 5) Tang, T.Y., Howarth, S.P., Miller, S.R., et al. : The ATHEROMA (Atorvastatin Therapy : Effects on Reduction of Macrophage Activity) Study ; Evaluation using ultrasmall superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging in carotid disease. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **53**, 2039~2050, 2009.
- 6) Hatsukami, T.S., Ross, R., Polissar, N.L.,

et al. : Visualization of fibrous cap thickness and rupture in human atherosclerotic carotid plaque *in vivo* with high-resolution magnetic resonance imaging. *Circulation*, **102**, 959~964, 2000.

- 7) Cai, J.M., Hatsukami, T.S., Ferguson, M.S., et al. : Classification of human carotid atherosclerotic lesions with *in vivo* multicontrast magnetic resonance imaging. *Circulation*, **106**, 1368~1373, 2002.
- 8) Yuan, C., Mitsumori, L.M., Beach, K.W., et al. : Carotid atherosclerotic plaque ; Noninvasive MR characterization and identification of vulnerable lesions. *Radiology*, **221**, 285~299, 2001.
- 9) Underhill, H.R., Yuan, C., Zhao, X.Q., et al. : Effect of rosuvastatin therapy on carotid plaque morphology and composition in moderately hypercholesterolemic patients ; A high-resolution magnetic resonance imaging trial. *Am. Heart J.*, **155**, 584 e1~8, 2008.
- 10) Takaya, N., Yuan, C., Chu, B., et al. : Association between carotid plaque characteristics and subsequent ischemic cerebrovascular events ; A prospective assessment with MRI — Initial results. *Stroke*, **37**, 818~823, 2006.
- 11) Yarnykh, V.L., Terashima, M., Hayes, C.E., et al. : Multicontrast black-blood MRI of carotid arteries ; Comparison between 1.5 and 3 tesla magnetic field strengths. *J. Magn. Reson. Imaging*, **23**, 691~698, 2006.

【使用装置】

Signa HDx 3.0T system (GE社製)

【使用ワークステーション】

AZE VirtualPlace (AZE社製)