

冠動脈プラークエコー輝度と冠動脈コンプライアンスとの関係

佐々木 修, 西岡 利彦, 一色 亜美, 井上 芳郎, 薬袋 路子, 金田 亜紀,
外山堅太郎, 佐藤 俊一, 湯原 幹夫, 真崎 暢之, 安藤 敏行, 神山 哲男,
桐村 正人, 伊藤 博之, 丸山 義明, 吉本 信雄

【目的】血管内超音波法を用いて冠動脈エコー輝度とコンプライアンスとの関係を調べる。【方法】15個の新規冠動脈プラークの血管内超音波画像と冠動脈内圧とを同時記録し、コンプライアンスおよび stiffness index β を算出した。冠動脈プラークエコー輝度は NIH イメージを用いて測定した。【結果】冠動脈プラークエコー輝度は冠動脈コンプライアンスと有意な負の相関 ($r=-0.43$, $p=0.010$) を示し、stiffness index β と有意な正の相関 ($r=0.43$, $p=0.011$) を示した。重回帰分析では、冠動脈プラークエコー輝度は冠動脈コンプライアンスの有意 ($p=0.011$) な独立した規定因子であったが、冠動脈コンプライアンスの約 18%しか説明し得なかった。【結論】単回帰・重回帰のいずれにおいても、冠動脈プラークエコー輝度は冠動脈コンプライアンスとの間には有意であるが疎な相関関係が認められた。

KEY WORDS: coronary compliance, plaque echo-intensity

Sasaki O, Nishioka T, Isshiki A, Inoue Y, Minai M, Kaneda A, Toyama K, Sato S, Yuhara M, Masaki N, Ando T, Kamiyama T, Kirimura M, Ito H, Maruyama Y, Yoshimoto N: **Relationship between coronary plaque echo-intensity and coronary compliance.** J Jpn Coron Assoc 2007; 13: 1-5

I. はじめに

近年増加する虚血性心疾患に対する診断および治療的心臓カテーテル法の進歩は著しいものがあり、その補助としての血管内超音波法 (IVUS) は有用な imaging modality である^{1,2)}。IVUS 画像は血管壁および冠動脈プラークのジオメトリーに関して重要な定量的情報を提供してくれるものであるが、プラーク性状の評価についてはいまだ十分ではなく³⁾、近年 virtual histology IVUS, elastography などが開発・臨床応用されてきており、期待されている^{4,5)}。

従来のグレースケール IVUS を用いた検討では、エコー輝度の高いプラークは線維化が進んでいて硬く (ハードプラーク)、エコー輝度の低いプラークは脂質に富みかつ線維化が進んでいない、軟らかいプラーク (ソフトプラーク) ではないかと考えられてきた。一方、冠動脈コンプライアンスは血管の弾性を示す指標の一つとされており、冠動脈リモデリングおよび臨床病態との関連性も報告されている⁶⁾ が、IVUS 画像における冠動脈プラークエコー輝度とコンプライアンスとの関連性を詳細に検討した報告はない。そこで、今回われわれはこれらの関係について検討した。

II. 対象と方法

1. 対象患者および対象冠動脈病変

対象は、当院において診断および治療的心臓カテーテル検査を受け、本研究の承諾が得られた安定労作性狭心症患者、連続 13 人 (男性 10 人、平均年齢 61.1 ± 7.4 歳)、13 冠動脈の 15 病変である。対象は原則として責任病変としたが、狭窄度が同程度で、責任病変か非責任病変かを特定できない場合は、同一冠動脈内で複数の病変を対象とした。過去にカテーテルインターベンションを実施したことのある病変、高度石灰化やアーチファクトにより定量的 IVUS 計測ができなかった病変、イメージングカテーテルがウエッジするような内腔面積が 1.5 mm^2 以下の病変は、検討から除外した。

2. 方法

通常の診断的冠動脈造影検査終了後にヘパリン 5000 単位を追加静注し、冠動脈造影にて中等度以上の動脈硬化病変の存在が疑われる部位に対して、6 Fr または 7 Fr ガイディングカテーテルと 0.014 インチガイドワイヤーを用いて IVUS を施行した。冠攣縮を予防し血管の最大拡張を得るために、 $100 \sim 200 \mu\text{g}$ のニトログリセリンを IVUS イメージング直前に冠動脈内投与した。透視下に病変の遠位部までイメージングカテーテルを進めた後、自動プルバックシステム (0.5 mm/秒) にてカテーテルを引き抜きつつ IVUS 画像を s-VHS ビデオテープに記録すると同時に、冠

埼玉医科大学総合医療センター心臓内科 (〒350-8550 埼玉県川越市鴨田辻道町 1981) (本論文の要旨は第 19 回日本冠疾患学会学術集会, 2005 年 12 月・大阪にて発表した)
(2006.5.1 受付, 2006.9.6 受理)

動脈内圧を記録した。用いたIVUSシステムは、イメージングコンソールがCLEARVIEW ULTRA (Boston Scientific)、イメージングカテーテルが40 MHz Atlantis plus 2.9 Fr (Boston Scientific)である。また、冠動脈内圧には、通常のwater-filled法によるガイディングカテーテル先端圧を用いた。

a. IVUS計測

カテーテル検査終了後、IVUSの計測を2001年のACCの勧告⁷⁾に従ってオフラインで実施した。まず、狭窄部を含み直径1 mm以上の側枝には含まれた冠動脈セグメントを設定した。このセグメント内で狭窄部より近位において最も内腔面積が大きい部位を近位対照部(proximal reference)、遠位において最も内腔面積が大きい部位を遠位対照部(distal reference)と定めた。さらに、近位対照部、遠位対照部、両者の中間部および最も内腔面積が小さな主狭窄(worst stenosis)の合計4断面において以下の計測をした。

- ・外弾性板面積(EEM CSA, mm²): 中膜と外膜の境界により囲まれた面積
- ・内腔面積(lumen CSA, mm²): 内腔の境界により囲まれた面積
- ・プラーク+中膜面積(plaque plus media CSA, mm²): EEM CSA-lumen CSA
- ・プラーク面積率(plaque burden): (EEM CSA-lumen CSA)/EEM CSA
- ・最大プラーク+中膜厚(maximum plaque plus media thickness): 内腔中心を通過して内腔周囲縁から外弾性板への最長距離
- ・最小プラーク+中膜厚(minimum plaque plus media thickness): 内腔中心を通過して内腔周囲縁から外弾性板への最短距離
- ・Eccentricity index: (最大プラーク+中膜厚)/(最小プラーク+中膜厚)

収縮期および拡張期の内腔径(LD)は内腔断面を正円と仮定して算出した。

b. 冠動脈リモデリング

冠動脈リモデリングの指標としてremodeling index (RI)を[主狭窄EEM CSA/近位対照部EEM CSA]として算出し⁸⁾、リモデリングのカテゴリーは以下のように定義した。

- Positive remodeling; RI>1.05
- Intermediate remodeling; 0.95<RI<1.05
- Negative remodeling; RI<0.95

c. 冠動脈コンプライアンス

冠動脈のコンプライアンスおよびより血圧依存性の少ない指標と考えられているstiffness index β を、近位対照部、遠位対照部、両者の中間部および主狭窄の合計4断面において、収縮末期および拡張末期の内腔面積(lumen CSA)、血圧、内腔径(LD)を用いて以下のように算出し

た^{9,10)}。

$$\text{コンプライアンス} = \{(\text{lumen CSA 変化} / \text{拡張末期 lumen CSA}) / (\text{収縮末期血圧} - \text{拡張末期血圧})\} \times 10^3$$

$$\text{Stiffness index } \beta = \{ \ln(\text{収縮末期血圧} / \text{拡張末期血圧}) / (\text{LD 変化} / \text{拡張末期 LD}) \}$$

d. プラークエコー輝度の計測

冠動脈プラークのエコー輝度測定は、NIHイメージを用いてオフラインで実施した。すなわち、血管断面から血管内腔を除いたプラーク部分の平均エコー輝度を256輝度階調(black=0, white=255)で表示した。なお、本研究の全期間を通じてIVUSのゲインセッティングなどの条件は同一に保たれていた。

e. 統計

すべての計測値は平均±標準偏差で示し、p<0.05の場合を有意差ありとした。2変数の相関関係にはPearsonの相関係数を用い、コンプライアンスまたはstiffness index β の独立した規定因子の検索には重回帰分析を用いた。

III. 結 果

1. 患者背景

表1に、年齢・性別・冠危険因子・責任血管等の患者背景を示す。

2. プラーク+中膜面積およびプラーク面積率と冠動脈コンプライアンス

対象としたプラークのプラーク+中膜面積は平均5.0±1.8(0.66~8.51)mm²、プラーク面積率は平均41.8±15.3(18.6~92.7)%,コンプライアンスは平均3.0±4.7(0.2~22.7)mmHg⁻¹、stiffness index β は平均27.1±21.9(0.8~89.1)であった。プラーク+中膜面積とコンプライアンスの間にはr=0.44, p=0.012の有意な正の相関があったが、プラーク面積率とコンプライアンスの間には有意な相関関係は認められなかった(r=-0.23, p=0.192)。また、プラーク+中膜面積とstiffness index β との間にはr=-0.65, p<0.0001の有意な負の相関があったが、プラーク面積率とstiffness

表1 患者背景 (n=13)

年齢 (平均±SD)	61.1±7.4
性別 (男/女)	10/3
冠危険因子	
高血圧	8
高脂血症	7
糖尿病	4
喫煙歴	5
責任血管	
左冠動脈前下行枝	8
左冠動脈回旋枝	2
右冠動脈	5

index β との間には有意な相関関係は認められなかった ($r=0.30$, $p=0.083$).

3. 冠動脈リモデリング、プラークの偏心性と冠動脈コンプライアンス

Remodeling index は、平均 0.71 ± 0.37 (0.28~1.40) であり、positive remodeling が5例、intermediate remodeling が3例、negative remodeling が7例であった。Eccentricity index は平均 3.73 ± 2.56 (1.26~11.3) であった。Remodeling index とコンプライアンスとの間には有意な相関関係は認められず ($r=0.301$, $p=0.0836$)、eccentricity index とコンプライアンスとの間にも有意な相関は認められなかった ($r=-0.04$, $p=0.836$)。また、remodeling index と stiffness index β との間には有意な相関関係は認められず ($r=-0.22$, $p=0.206$)、eccentricity index と stiffness index β との間にも有意な相関関係は認められなかった ($r=-0.13$, $p=0.484$)。

4. プラークエコー輝度と冠動脈コンプライアンス

図1にプラークエコー輝度と冠動脈コンプライアンスとの関係を示す。プラークエコー輝度とコンプライアンスの間には有意な負の相関関係 ($r=-0.43$, $p=0.010$) が認められ、冠動脈プラークエコー輝度の上昇とともにコンプライアンスは低値となった。また、図2のように、プラークエコー輝度と stiffness index β との間には有意な正の相関関係

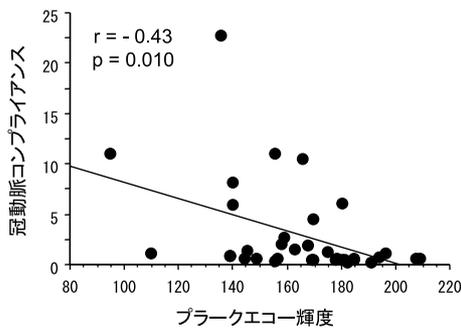


図1 冠動脈コンプライアンスとプラークエコー輝度との関係
冠動脈コンプライアンスとプラークエコー輝度の間には有意な負の相関関係 ($r=-0.43$, $p=0.010$) が認められた。

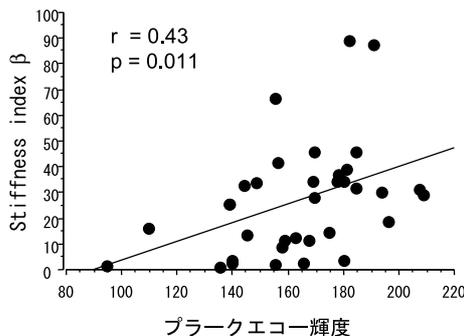


図2 Stiffness index β とプラークエコー輝度との関係
Stiffness index β とプラークエコー輝度の間には有意な正の相関関係 ($r=0.43$, $p=0.011$) が認められた。

係 ($r=0.43$, $p=0.011$) が認められ、冠動脈プラークエコー輝度の上昇とともに stiffness index β は上昇した。図3に血管内超音波画像およびコンプライアンス, stiffness index β の実例を提示した。

5. 重回帰分析

コンプライアンスまたは stiffness index β を従属変数とし、プラークエコー輝度、プラーク+中膜面積、プラーク面積率、remodeling index, eccentricity index, 年齢を独立変数とした重回帰分析を実施した結果を表2に示す。コンプライアンスの有意な規定因子はプラークエコー輝度、

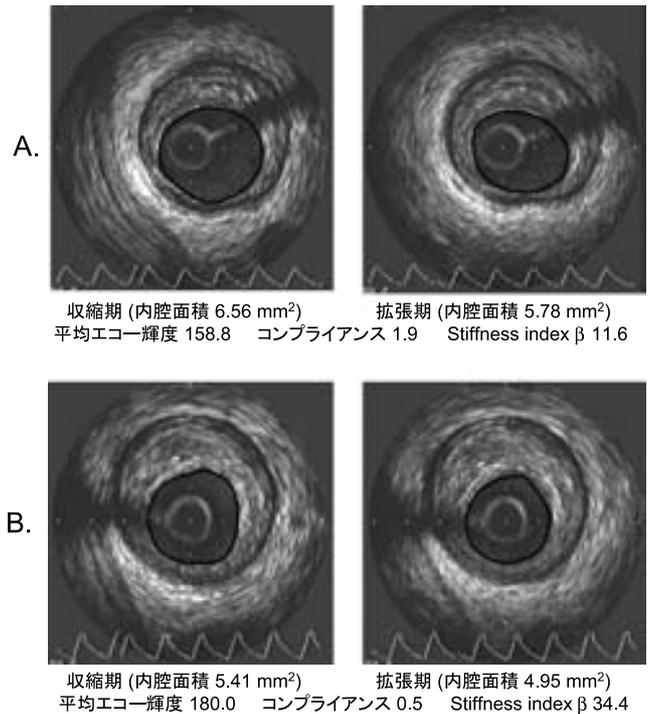


図3 血管内超音波画像およびコンプライアンス, stiffness index β の実例

A: 比較的平均プラークエコー輝度の低い例
B: 比較的平均プラークエコー輝度の高い例
Aではコンプライアンスは1.9とBの0.5よりも高値を示し、stiffness index β は11.6とBの34.4より低値を示した。

表2 重回帰分析結果

	コンプライアンス p 値	Stiffness index β p 値
プラークエコー輝度	0.011	0.019
プラーク+中膜面積	0.005	0.001
プラーク面積率	0.025	NS
Remodeling index	0.016	NS
Eccentricity index	NS	NS
年 齢	NS	NS

プラーク+中膜面積, プラーク面積率, remodeling index であり, stiffness index β の有意な規定因子はプラークエコー輝度とプラーク+中膜面積であった. ただし, 重回帰分析にてコンプライアンスとプラークエコー輝度との相関係数と標準回帰係数の積である寄与率は 0.18 であり, プラークエコー輝度単独ではコンプライアンスの約 18%しか説明できなかった.

IV. 考 察

血管内超音波検査において, 心拍周期中の血管内圧の変化に伴って血管内腔面積の変化が観察される. このような冠動脈の弾性, 伸展性についての指標として, コンプライアンス, stiffness index β といったものが提唱されており, これらとプラークの不安定性, 臨床症状との関係などが注目されている. しかし, これらの冠動脈の弾性, 伸展性の指標と冠動脈プラークエコー輝度との関係については, いまだ体系的な研究はなされていない.

1. 冠動脈病変重症度(プラーク+中膜面積, プラーク面積率)とコンプライアンス

従来^{9,10)}ではプラーク+中膜面積, プラーク面積率とコンプライアンスは逆相関を示すと報告されており, 本研究とは逆の結果となっている. 考えられる要因としては中谷らの報告⁹⁾では対象患者が正常冠動脈であったこと, Alfonso らの報告¹⁰⁾ではプラーク+中膜面積とコンプライアンスとの間に $r=-0.38$ の有意な負の相関関係が得られたものの, 重回帰分析では有意差が認められなかったことなどが考えられる.

2. 冠動脈リモデリング, プラークの不安定性とコンプライアンス

これまでの報告では, 安定狭心症患者よりも不安定狭心症患者において代償性拡大を伴うことが多く, かつ冠動脈の伸展性も増加していることが示されており^{6,11)}, 冠動脈コンプライアンスは冠動脈プラークの不安定性を反映している可能性がある. 本研究においては remodeling index とコンプライアンスおよび stiffness index β との間には有意な相関関係が得られなかったが, 重回帰分析では remodeling index はコンプライアンスの独立した規定因子であることが示され, これまでの報告とも矛盾しない結果となっている.

3. プラークエコー輝度とコンプライアンス

従来, 外膜よりエコー輝度の低い粥腫をソフトプラーク, 外膜よりエコー輝度の高い粥腫をハードプラークと漠然と呼んでいるが, これに対する批判もあり³⁾, ソフトプラークとハードプラークの間には冠動脈伸展性に差がないとする報告¹²⁾もある. しかしながら, in vivo でプラークエコー輝度とコンプライアンスとの関係を体系的に検討した報告はない. 本研究では, プラークエコー輝度とコンプライアンスとの間に負の相関関係が認められ, プラークエコー輝度と stiffness index β との間には正の相関関係が

認められ, また, プラークエコー輝度はコンプライアンスの有意な独立した規定因子であることが示された. これらの結果は, 従来経験的に用いられてきた, ソフトプラークとハードプラークという概念がある程度の真実を含んでいることを示している. しかし, 両者の相関を示す散布図(図 1)から明らかなように, プラークエコー輝度とコンプライアンスとが 1 対 1 の関係を示すわけではなく, 同じプラークエコー輝度に対応するコンプライアンスの幅は広い. また, 重回帰分析でプラークエコー輝度がコンプライアンスの独立した規定因子であることが明らかとなったが, コンプライアンス全体の約 18%しか説明し得ないため, エコー輝度のみによって冠動脈の伸展性を論じることは, 困難と考えられた.

4. 本研究の限界

高度石灰化病変, 再狭窄病変, イメージングカテーテルがウエッジするような高度狭窄病変を除外しているため, 本研究の結果はこれらの病変には適用できない可能性がある. また, 同一の IVUS イメージングコンソールとイメージングカテーテルを用いて, 同一条件下でイメージングした場合にしか, 本研究のような結果は得られない可能性が高い.

V. 結 論

In vivo のグレースケール IVUS 上, エコー輝度の高いプラークでは血管の伸展性が悪く, エコー輝度の低いプラークでは血管の伸展性が良い傾向が認められ, 冠動脈プラークエコー輝度は冠動脈コンプライアンスの独立した規定因子の一つであった. しかし, 両者の関係は 1 対 1 ではなく, 冠動脈プラークエコー輝度のみから冠動脈コンプライアンスを推定することは困難であると考えられた.

文 献

- 1) Fitzgerald PJ, Oshima A, Hayase M, Metz JA, Bailey SR, Baim DS, Cleman MW, Deutsch E, Diver DJ, Leon MB, Moses JW, Oesterle SN, Overlie PA, Pepine CJ, Safian RD, Shani J, Simonton CA, Smalling RW, Teirstein PS, Zidar JP, Yeung AC, Kuntz RE, Yock PG for the CRUISE Investigators: Final results of the Can Routine Ultrasound Influence Stent Expansion (CRUISE) Study. *Circulation* 2000; **102**: 523-530
- 2) Oemrawsingh PV, Mintz GS, Schlij MJ, Zwinderman AH, Jukema JW, van der Wall EE: Intravascular ultrasound guidance improves angiographic and clinical outcome of stent implantation for long coronary artery stenoses: final results of a randomized comparison with angiographic guidance (TULIP Study). *Circulation* 2003; **107**: 62-67
- 3) Hiro T, Leung CY, De Guzman S, Caiozzo VJ, Farvid AR, Karimi H, Helfant RH, Tobis JM: Are soft echoes really soft? Intravascular ultrasound assessment of mechanical properties in human atherosclerotic tissue. *Am Heart J* 1997; **133**: 1-7
- 4) de Korte CL, Pasterkamp G, van der Steen AFW, Woutman

- HA, Bom N: Characterization of plaque components with intravascular ultrasound elastography in human femoral and coronary arteries in vitro. *Circulation* 2000; **102**: 617–623
- 5) Fujii K, Carlier SG, Mintz GS, Wijns W, Colombo A, Böse D, Erbel R, de Ribamar Costa J Jr, Kimura M, Sano K, Costa RA, Lui J, Stone GW, Moses JW, Leon MB: Association of plaque characterization by intravascular ultrasound virtual histology and arterial remodeling. *Am J Cardiol* 2005; **96**: 1476–1483
- 6) Jeremias A, Spies C, Herity NA, Pomerantsev E, Yock PG, Fitzgerald PJ, Yeung AC: Coronary artery compliance and adaptive vessel remodelling in patients with stable and unstable coronary artery disease. *Heart* 2000; **84**: 314–319
- 7) 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). *J Am Coll Cardiol* 2001; **37**: 1478–1492
- 8) Nishioka T, Luo H, Eigler NL, Berglund H, Kim CJ, Siegel RJ: Contribution of inadequate compensatory enlargement to development of human coronary artery stenosis: an in vivo intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 1996; **27**: 1571–1576
- 9) Nakatani S, Yamagishi M, Tamai J, Goto Y, Umeno T, Kawaguchi A, Yutani C, Miyatake K: Assessment of coronary artery distensibility by intravascular ultrasound: application of simultaneous measurements of luminal area and pressure. *Circulation* 1995; **91**: 2904–2910
- 10) Alfonso F, Macaya C, Goicolea J, Hernandez R, Segovia J, Zamorano J, Banuelos C, Zarco P: Determinant of coronary compliance in patients with coronary artery disease: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 1994; **23**: 879–884
- 11) Takano M, Mizuno K, Okamatsu K, Yokoyama S, Ohba T, Sakai S: Mechanical and structural characteristics of vulnerable plaques: analysis by coronary angiography and intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2001; **38**: 99–104
- 12) Reddy KG, Suneja R, Nair RN, Dhawale P, Hodgson JM: Measurement by intracoronary ultrasound of in vivo arterial distensibility within atherosclerotic lesions. *Am J Cardiol* 1993; **72**: 1232–1237