

ACS 症例と S-AP 症例の virtual histology-IVUS による plaque の検討

会沢 彰¹, 小林 裕¹, 喜納 峰子¹, 山科 章², 高沢 謙二¹

【目的】ACS 症例と S-AP 症例を virtual histology (VH)-IVUS を用い比較検討する。【対象, 方法】2005 年 7 月から 2006 年 2 月の期間に当院で PCI の際, VH-IVUS を施行した連続 94 例 (ACS 群 35 例, S-AP 群 59 例, 平均年齢 65.5±8.95 歳)・VH-IVUS は 20 MHz Eagle Eye™ gold (Volcano 社製) を使用し, 0.5 mm/sec で auto pull-back を行った。病変解析は責任病変の MLA 部位より前後 1 cm を評価した。【結果】2 群間比較で, 患者背景, 冠危険因子に有意差は認められなかった。VH-IVUS の評価は, ACS 群, S-AP 群各々 FL (mm³) 126.17±7.72 vs 114.57±5.95 P=0.23, FF (mm³) 47.90±5.43 vs 35.43±4.18 P=0.07, DC (mm³) 7.87±1.70 vs 10.51±1.31 P=0.22, NC (mm³) 21.09±2.39 vs 18.19±1.84 P=0.33 と 2 群間比較において VH-IVUS 所見に有意差は認められなかった。【結語】今回の検討で, VH-IVUS による ACS 症例と S-AP 症例のプラーク組織性状評価では, 差は認められなかった。

KEY WORDS: virtual histology-intravascular ultrasound, vulnerable plaque, acute coronary syndrome, stable angina pectoris

Aizawa A, Kobayashi H, Kinou M, Yamashina A, Takazawa K: **The analysis of plaque components in acute coronary syndrome patients and stable angina pectoris patients using virtual histology-intravascular ultrasound.** J Jpn Coron Assoc 2008; 14: 96-99

I. はじめに

Falk らは急性心筋梗塞発症の責任冠動脈の約 70% は 50%未満の軽度あるいは中等度の狭窄病変であり, 70%以上の高度狭窄を来した病変は 15%にすぎないことを報告している¹⁾。近年, 冠動脈プラークの破裂・びらんと, それに引き続く血栓形成が急性心筋梗塞 (acute myocardial infarction; AMI), 不安定狭心症 (unstable angina pectoris; U-AP) などの急性冠症候群 (acute coronary syndrome; ACS) の主な原因と考えられている。近い将来に ACS を引き起こす可能性の高いプラークを「vulnerable plaque」と定義している^{2,3)}。臨床上この vulnerable plaque を心血管イベント発症以前に同定することが重要である。プラークの性状を観血的イメージングで評価する手段として血管内超音波検査 (intravascular ultrasound; IVUS), 血管内視鏡, 光干渉断層法 (optical coherence tomography; OCT) など様々なデバイスが使用されている。近年 radiofrequency backscatter signal のスペクトルを解析することにより, 組織性状を評価し, プラークの構成成分の同定を目的とした virtual histology intravascular ultra-

sound (VH-IVUS) が使用可能となった。VH-IVUS では組織成分を fibrous (FL), fibrofatty (FF), dense calcium (DC), necrotic core (NC) の 4 成分に分類してカラーマッピングする。

今回, われわれは冠動脈形成術 (percutaneous coronary intervention; PCI) 施行前の ACS 症例と stable angina pectoris (S-AP) 症例とを VH-IVUS を用い 2 群間でプラーク組織性状の比較を行い検討した。

II. 対 象

2005 年 7 月から 2006 年 2 月の期間に当センターにおいて VH-IVUS を用いて PCI を施行した連続 94 症例。ACS 症例 35 例 (37.2%), S-AP 症例 59 例 (62.8%) を 2 群に分類した。ACS 症例は AMI 17/35 例 (48.6%) であり, このうち ST 上昇型の AMI は 14/17 例 (82.4%), ST 非上昇型の AMI は 3/17 例 (17.6%) であった。U-AP は 18/35 例 (51.4%) であった (図 1)。

III. 方 法

1. VH-IVUS 手技

IVUS は Volcano™ 社製 20 MHz 3.5F 電子スキャン型 IVUS 用カテーテル (Eagle Eye™ gold) を使用した。

手技手順として通常右大腿動脈よりシース挿入。その後ヘパリン 120 単位/kg を投与し, 術中 1 時間毎に 1000 単位を追加投与した。通常の方法でガイディングカテーテル

¹ 東京医科大学八王子医療センター循環器内科 (〒193-0998 八王子市館町 1163), ² 東京医科大学病院第二内科 (本論文の要旨は第 20 回日本冠疾患学会学術集会, 2006 年 12 月・東京にて発表した)

(2007.7.7 受付, 2007.12.23 受理)

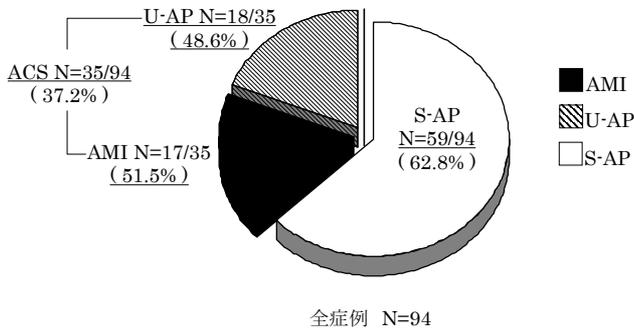


図1 対象患者
ACS: acute coronary syndrome, AMI: acute myocardial infarction, U-AP: unstable angina pectoris, S-AP: stable angina pectoris

を冠動脈に挿入, 硝酸イソソルビド 2.5 mg を冠動脈内投与し冠動脈造影を施行. 対象血管にガイドワイヤーを通過し, 病変拡張前に VH-IVUS を病変の遠位まで挿入し, Volcano™ imaging catheter pullback device を用いて 0.5 mm/sec で auto pullback を行い病変の記録をした. AMI 症例は, ガイドワイヤー通過後, 全例に血栓吸引カテーテルを用い血栓吸引を施行し, その後 VH-IVUS を用いて病変を記録した.

2. VH-IVUS 解析

VH-IVUS の解析には Volcano™ 社製 IVG3™ コンソール Ver. 1.3 を使用した. VH-IVUS は責任病変の minimal lumen area (MLA) より前後 1 cm を解析した. Gray scale IVUS で血栓を認めた際には可能な限り血栓を除外し, VH-IVUS の解析を行った.

各々の症例の lumen volume, external elastic membrane (EEM) volume, plaque volume, FL volume, FF volume, DC volume, NC volume の計測を行い, 2 群間の比較を行った. また個々の症例で, 全 plaque volume 中の 4 つの組織性状の体積比率を計算し, 2 群間で比較した.

3. 統計解析

JMP5.1.1 (SAS institute) を使用し解析を行った. 連続変数の表記は平均 ± 標準偏差とし, 独立した 2 群間の比較は t 検定または c² 検定を用いた. P<0.05 をもって統計学的有意とした.

IV. 結 果

全 94 例で男性 74 例 (78.7%), 女性 20 例 (21.3%) であった. そのうち ACS 群 (35 例) において男性 29 例 (82.9%), 女性 6 例 (17.1%), S-AP 群 (59 例) では男性 45 例 (76.3%), 女性 14 例 (23.7%) であった. 平均年齢は ACS 群 66.6±1.49 歳, S-AP 群 64.9±1.15 歳であった. 両群間において男女比, 年齢, 身長, 体重, body mass index (BMI) に有意差は認めなかった (表 1).

冠危険因子 (家族歴, 糖尿病, 高血圧症, 高脂血症, 喫煙) の比較において両群間で有意差を認めなかった. 対象血管も両群間に有意差を認めなかった (表 2). 入院時採

表 1 患者背景

	ACS 群 N=35	S-AP 群 N=59	P value
Male gender	29 (82.9%)	45 (76.3%)	0.44
Age (years)	66.6±1.49	64.9±1.15	0.37
Height (cm)	162.6±1.46	162.2±1.12	0.84
BW (kg)	62.20±1.83	63.69±1.41	0.51
BMI	23.42±0.51	24.08±0.39	0.39

BW: body weight, BMI: body mass index

表 2 対象血管, 冠危険因子

Target vessel	ACS 群	S-AP 群	P value
LAD	17 (18.28%)	25 (26.88%)	0.60
LCX	9 (9.57%)	12 (12.77%)	0.54
RCA	8 (8.51%)	22 (23.40%)	0.14
LMT	1 (1.06%)	0	0.15
Coronary risk factor			
FH	4 (4.26%)	8 (8.51%)	0.76
DM	14 (14.89%)	24 (25.53%)	0.94
HT	23 (24.47%)	42 (44.68%)	0.58
HL	24 (25.53%)	38 (40.43%)	0.67
Smoking	14 (14.89%)	23 (24.47%)	0.92

LAD: left anterior descending, LCX: left circumflex, RCA: right coronary artery, LMT: left main trunk, FH: family history, DM: diabetes mellitus, HT: hypertension, HL: hyperlipidemia

表 3 血液データ

	ACS 群	S-AP 群	P value
BS	129.71±8.87	127.48±6.83	0.84
HbA1c	5.97±0.19	6.00±0.15	0.91
T-CHO	193.11±7.41	194.00±5.71	0.92
HDL-C	43.10±2.70	45.28±2.08	0.52
LDL-C	130.74±6.86	123.15±5.29	0.38
TG	112.49±12.56	150.06±9.68	0.01
UA	5.87±0.27	5.84±0.21	0.91
CRP	0.41±0.07	0.28±0.057	0.16
CK	436.54±71.71	93.39±55.24	0.0003

血では CK が ACS 群で有意に高値であった (ACS 群 436.54±71.71 mg/dl vs S-AP 群 93.39±55.24 mg/dl, P<0.0003). また中性脂肪が S-AP 群で有意に高値であった (ACS 群 112.49±12.56 mg/dl vs S-AP 群 150.06±9.68 mg/dl, P<0.01) (表 3).

VH-IVUS における評価は, lumen volume, EEM volume, plaque volume, lesion length, に有意差は認められなかった. ACS 群, S-AP 群各々 FL (mm³) 126.17±7.72 vs

表4 VH-IVUS データ

	ACS群	S-AP群	P value
Lumen volume (mm ³)	113.01±5.17	105.23±5.02	0.23
EEM volume (mm ³)	316.26±14.53	283.08±11.19	0.07
Plaque volume (mm ³)	203.23±12.53	178.62±9.65	0.12
Lesion length (mm)	20.71±0.43	19.68±0.33	0.06
FL (mm ³)	126.17±7.72	114.57±5.95	0.23
FF (mm ³)	47.90±5.43	35.43±4.18	0.07
DC (mm ³)	7.87±1.70	10.51±1.31	0.22
NC (mm ³)	21.09±2.39	18.19±1.84	0.33

V. 考 察

冠動脈におけるプラークの構成成分は、病理学的にはコレステロールエステルに富む脂質コアを多量に含むものから、脂質に乏しく平滑筋細胞、コラーゲンなどの細胞外基質に富むものまで多様で様々な性状を示す。大きくは脂質に富み線維成分に乏しい lipid-rich プラークと平滑筋細胞を主体とした線維成分に富む線維性プラーク (fibrous plaque) に分けられる。AMI や U-AP などの責任病変には lipid-rich プラークが多く存在していることが報告されている⁴⁾。また AMI ではこのプラークの薄い線維性被膜の破裂 (プラーク破裂) が冠動脈血栓を形成し、冠動脈閉塞の原因と指摘している^{1,4)}。病理学的所見で破裂を来しやすいプラークの特徴としては、線維性被膜の菲薄化、脂質コアが大きい、被膜内の平滑筋細胞が少ない、マクロファージや T リンパ球などの炎症細胞浸潤が強い、血管新生に富む、などが報告される^{5,6)}。一方 ACS 症例の中にはプラークの内皮細胞が高度に傷害されたことによりできた「びらん」が原因で冠動脈の血栓性閉塞を来すと報告がある^{8,9)}。この頻度として van der Wal らは 40% と報告している⁷⁾。またプラーク破裂が lipid-rich プラークに発症するのに対し、プラークびらんは脂質や炎症細胞浸潤に乏しく、平滑筋細胞、プロテオグリカンがプラーク内に多く認められていた⁹⁾。臨床上これらプラークの破綻 (破裂、びらん) しやすい vulnerable plaque を同定することが重要となる。そこで今回新しく開発された VH-IVUS を用いて、ACS と S-AP でプラーク性状に差があるか否か検討した。

冠動脈造影は血管内腔のシルエットしか表現できないため vulnerable plaque の予測は困難である。本研究においても、造影上、潰瘍性病変などのプラーク破綻像などの所見を認めたのは、ACS 群 35 例中 5 例 (14.3%) と低率であり、造影所見のみでの vulnerable plaque の予測は従来の報告と同様困難であるものと考えられる。

従来の gray scale IVUS では偏心性プラーク positive remodeling, 低エコープラークが破綻を起こしたプラーク、もしくは破綻をしていなくてもイベントを引き起こしたプラークの特徴としていわれており^{8,9)}、病変形態によりプラークの不安定性を評価する指標とされる。今回の検討においても EEM volume において、S-AP 群に比較し ACS 群の EEM volume が大きい傾向を認めたことより、ACS 群には positive remodeling を呈している症例が多いものと考えられる。しかし gray scale IVUS による組織性状診断は石灰化に対する信頼性は高いが、血栓などの組織性状診断の信頼性は劣り、gray scale IVUS でも vulnerable plaque を同定することに課題が残されている。

VH-IVUS は、Nair らが 51 の剖検例より得られた左前下行枝の病理組織標本と VH-IVUS から分類された組織像とを比較し、この際の鑑別精度は FL 79.7%, FF 81.2%, DC 92.8%, NC 85.5% であった¹⁰⁾。他にも VH-IVUS によ

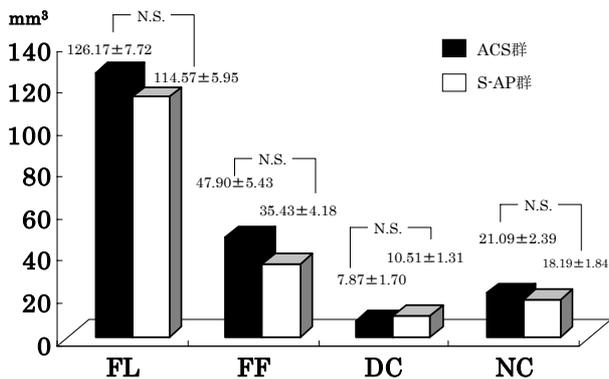


図2 VH-IVUS データ 2 群間のプラーク組織成分, 体積量による比較

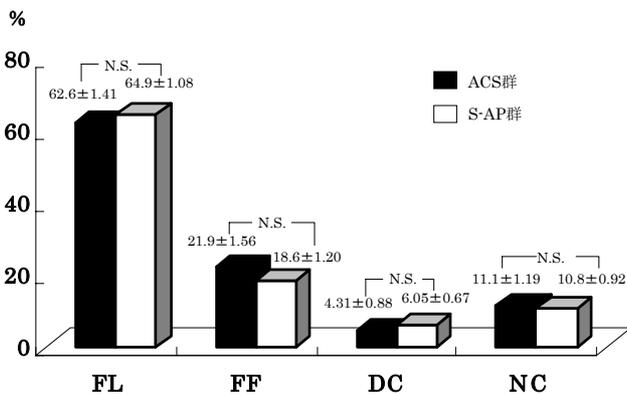


図3 VH-IVUS データ 2 群間のプラーク組織成分, 体積比率による比較

114.57±5.95 P=0.23, FF (mm³) 47.90±5.43 vs 35.43±4.18 P=0.07, DC (mm³) 7.87±1.70 vs 10.51±1.31 P=0.22, NC (mm³) 21.09±2.39 vs 18.19±1.84 P=0.33 と 2 群間において VH-IVUS 所見に有意差は認められなかった (表4, 図2)。また、4 つの組織性状の体積比率における 2 群間での比較においても有意差は認められなかった (図3)。

る同様の結果が報告されている¹¹⁾。しかし ACS 群の gray scale IVUS 上プラークの破綻を認めたのは 16/35 例 (45.7%) であった。そのうち 11/17 例 (64.7%) が AMI 症例であったにもかかわらず、今回のわれわれの研究では、ACS 群と S-AP 群の両群で VH-IVUS 上 FL, FF, DC, NC いずれも有意差が認められなかった。この結果より約半数近くで破綻後の変化を見ていることとなり、これが有意差を認められなかった要因と考えられる。また現在の VH-IVUS 解析ソフトでは血栓を解析できないこと、gray scale IVUS での血栓判定率が低いことも今回の結果に至った要因であると考えられる。

本研究では、AMI 症例は全例血栓吸引デバイスで血栓除去を行ったが、血栓吸引を行ってもすべての血栓が吸引できるわけではなく、血栓吸引後に病変部に血栓が残存することもしばしば経験する。反対に吸引血栓内にプラーク成分の一部が含有する可能性も十分考えられる。また gray scale IVUS を併用しても完全に血栓を評価することが難しく、VH-IVUS のトレースの際に完全に血栓除去ができていない可能性もあり、このことが有意差が出なかった要因の一つと考えられる。

一方、Granada らはブタの冠動脈モデルにて、プラーク成分の組織学的な各所見と VH-IVUS での各所見に相関を認めなかったとしており、その要因として、一部のプラーク成分では病理学的所見との適合性が不十分であったため識別が困難であったと推測している¹²⁾。今回のわれわれの結果も生態による違いはあるが、現在の VH-IVUS の解析は、多様なプラーク組織性状を十分に評価できない可能性があると考えられる。

今回の研究の限界として、この研究は 1 施設での経験でありレトロスペクティブケースマッチ研究のように計画的に症例をランダム化されておらず限りがある。今後プロスペクティブな大規模研究で確認する必要がある。

VI. 結 語

今回の検討において、VH-IVUS 所見での ACS 症例と S-AP 症例のプラーク組織性状評価では、差は認められなかった。

文 献

- 1) Falk E, Shah PK, Fuster V: Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; **92**: 657-671
- 2) Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, Badimon JJ, Stefanadis C, Moreno P, Pasterkamp G, Fayad Z, Stone PH, Waxman S, Raggi P, Madjid M, Zarrabi A, Burke A, Yuan C, Fitzgerald PJ,

- Siscovick DS, de Korte CL, Aikawa M, Airaksinen KEJ, Assmann G, Becker CR, Chesebro JH, Farb A, Galis ZS, Jackson C, Jang IK, Koenig W, Lodder RA, March K, Demirovic J, Navab M, Priori SG, Reikhter MD, Bahr R, Grundy SM, Mehran R, Colombo A, Boerwinkle E, Ballantyne C, Insull W Jr, Schwartz RS, Vogel R, Serruys PW, Hansson GK, Faxon DP, Kaul S, Drexler H, Greenland P, Muller JE, Virmani R, Ridker PM, Zipes DP, Shah PK, Willerson JT: From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation* 2003; **108**: 1664-1672
- 3) Muller JE, Tofler GH, Stone PH Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation* 1989; **79**: 733-743
- 4) Davis MJ, Thomas AC: Plaque fissuring-the cause of acute myocardial infarction, sudden ischemia death, and crescendo angina. *Br Heart J* 1985; **53**: 363-373
- 5) Davis MJ: The contribution of thrombosis to the clinical expression of coronary atherosclerosis. *Thromb Res* 1996; **82**: 1-32
- 6) Libby P: molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; **91**: 2844-2850
- 7) van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK: Site of rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994; **89**: 36-44
- 8) von Birgelen C, Klinkhart W, Mintz GS, Papatheodorou A, Herrmann J, Baumgart D, Haude M, Wieneke H, Ge J, Erbel R: Plaque distribution and vascular remodeling of ruptured and nonruptured coronary plaques in the same vessel: an intravascular ultrasound study in vivo. *J Am Coll Cardiol* 2001; **37**: 1864-1870
- 9) Kotani J, Mintz GS, Castagna MT, Pinnow E, Berzingi CO, Bui AB, Pichard AD, Satler LF, Suddath WO, Waksman R, Laird JR Jr, Kent KM, Weissman NJ: Intravascular ultrasound analysis of infarct-related and non-infarct-related arteries in patients who presented with an acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; **107**: 2889-2893
- 10) Nair A, Kuban BD, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Nissen SE, Vince DG: Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Circulation* 2002; **106**: 2200-2206
- 11) Nasu K, Tsuchikane E, Katoh O, Vince DG, Virmani R, Surmely JF, Murata A, Takeda Y, Ito T, Ehara M, Matsubara T, Terashima M, Suzuki T: 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* 2006; **47**: 2405-2412
- 12) Granada JF, Wallace-Bradley D, Win HK, Alviar CL, Builes A, Lev EI, Barrios R, Schulz DG, Raizner AE, Kaluza GL: In vivo plaque characterization using intravascular ultrasound-virtual histology in a porcine model of complex coronary lesion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; **27**: 387-393