

# 動脈硬化・脳梗塞診療における頸動脈エコー検査の役割—現状および今後の展望について—

橋本弘行 恵谷秀紀 河野友裕 安井麻里子 玄 富 翰 多賀谷昌史

IRYO Vol. 64 No. 5 (311-316) 2010

## 要旨

頸動脈エコー検査は、すでに多くの大規模研究において、動脈硬化危険因子（高血圧、糖尿病、脂質異常症など）の管理による動脈硬化進展抑制効果の判定手段として用いられており、検査方法の統一化を図るべく関連学会から試案が発表され始めている。

この10年間の臨床研究では、動脈硬化進展に対する炎症反応の関与や脳梗塞を引き起こす頸動脈狭窄（不安定プラーク）の特徴をテーマとした報告が多い。不安定性の指標としてプラーク輝度を定量評価するようになり、また、第2世代超音波造影剤によりプラーク内新生血管を描出することが報告され始めている。さらに、頸動脈プラークの分子イメージングに関する動物実験も報告され始めている。

近年、一部の動脈硬化危険因子の治療薬には、従来の危険因子管理を介した抗動脈硬化作用以外に、抗炎症作用によるプラーク安定化などの多面的作用があることが知られており、今後、これらの薬剤による動脈硬化治療戦略に本検査が応用されることが期待される。

キーワード 頸動脈, 動脈硬化, 不安定プラーク, 脳梗塞, 超音波

## はじめに

病理学的検討により、動脈硬化進展のメカニズムに炎症反応が関与することが明らかになり、本検査を用いた研究においても、各種炎症マーカー血中濃度と、頸動脈硬化重症度・その進展速度・不安定プラークとの関連が報告されている。近年、脂質異常症治療薬であるスタチンやイコサペント酸エチル、チアゾリジン系糖尿病薬に、抗炎症作用などの多面的作用があることも確認され、今後、炎症マーカーが新たな動脈治療の指標あるいは直接の標的になる

可能性が示されており、本検査はその判定手段として一役を担うと思われる。

頸動脈硬化が狭窄率50-70%以上へ進行した場合、頸動脈内膜剥離手術や頸動脈ステント留置術の適応があるため、狭窄率の測定が重要となる。しかし、狭窄を呈するようになって、必ずしも将来脳梗塞を発症する不安定プラークとはいえ、侵襲的治療を必要とする患者をより効率よく選択するために、狭窄率以外の不安定プラークの特徴を明らかにすることが求められている。

本稿では、これらの点に着目して、1) 頸動脈エ

国立病院機構大阪医療センター 脳卒中内科

別刷請求先：橋本弘行 労働者健康福祉機構 大阪労災病院 高血圧卒中内科 〒591-8025 大阪府堺市長曾根町1179-3  
(平成21年9月24日受付, 平成22年2月12日受理)

Ultrasound Imaging of Carotid Artery for Assessment of Atherosclerosis and Cerebral Infarction: Current Imaging Methods and New Prospects

Hiroyuki Hashimoto, Hideki Etani, Tomohiro Kawano, Mariko Yasui, Boo-Han Hyun and Masafumi Tagaya, NHO Osaka National Hospital

Key Words: carotid artery, atherosclerosis, vulnerable plaque, cerebral infarction, ultrasound

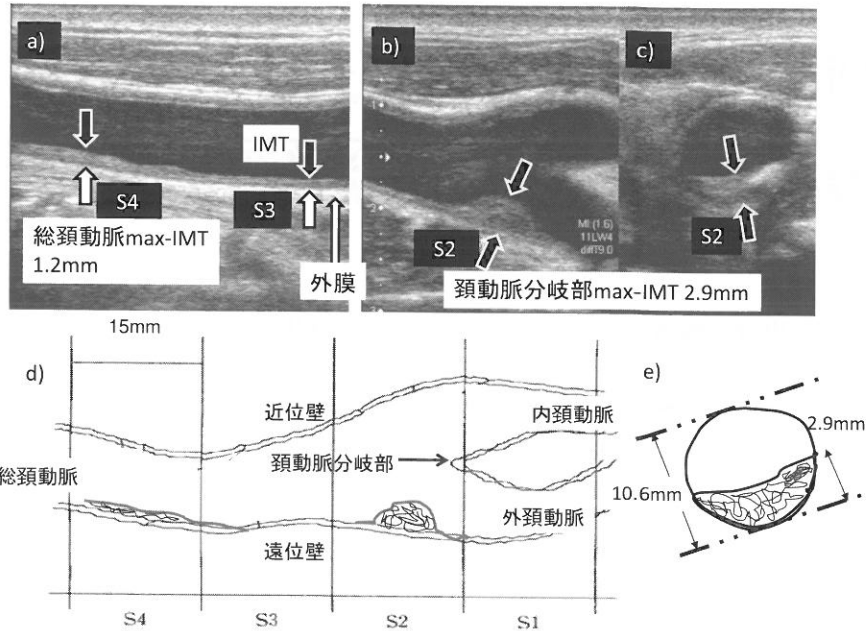


図1 頸動脈硬化重症度の指標 (IMT, Plaque score)

a, b, d) 長軸像, c, e) 短軸像. max-IMT=1.2 (日本脳神経超音波学会ガイドラインに準じる). Plaque score=1.2+2.9+ (対側の各プラークの厚みの総和). 頸動脈分岐部を岐点として図に示しているように15mm 毎の区分を設けた.

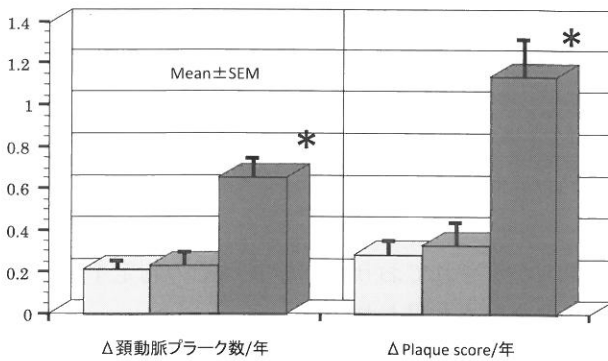


図2 高感度CRP血中濃度別にみた経年的頸動脈硬化進展速度

従来のCRP測定方法では感度以下となる低値0.12mg/dlに、進展速度上昇の域値がある。

■ lowest tertile, ■ 0-0.04mg/dl, middle tertile, 0.05-0.11mg/dl, ■ highest tertile, 0.12-1.66mg/dl. \*P<0.05. 文献1)より改変引用。

コー検査目的に関する最近の話題, 2) 頸動脈硬化・頸動脈プラーク性状の検査方法の現状と, 3) 今後臨床応用が期待される方法について紹介する。

## 検査目的に関する最近の話題

### 1. 動脈硬化治療のSurrogate marker

頸動脈硬化は、頸動脈内膜中膜厚：intima-me-

dia thickness (IMT, 図1a) を指標として、これまで、既知の動脈硬化危険因子 (高血圧, 糖尿病, 脂質異常症など) に対する治療効果判定のための surrogate marker として用いられてきた。大規模介入試験でも、危険因子管理状態が不良であると IMT 増加速度が速いことが報告されている。

しかし、既知の動脈硬化危険因子を管理しても動脈硬化進展は完全には抑制できない。著者等は、これらの危険因子を管理できている場合には、高感度で測定した観察開始時のC-reactive protein (CRP) 血中濃度がその後の頸動脈硬化の経年的進展速度と関連することを初めて報告した (図2)<sup>1)</sup>。高感度とは、0.01mg/dl 単位でCRP血中濃度を測定することであり、以前から小児のCRP測定に用いられていた。近年、一般的にCRPを測定する際にも高感度で測定されるまでに普及している。また、炎症の初期において、白血球が血管内皮下へ侵入する際に血管内皮表面に出現する接着因子の一つである Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) 可溶性成分の血中濃度と経年的進展速度の関連<sup>2)</sup>などを報告してきた。

今後、これらCRPやICAM-1など、炎症に関連するマーカーの血中濃度が新たな動脈硬化治療の指標、さらには標的になる可能性が報告されている。

例えば、チアゾリジン系糖尿病薬であるピオグリタゾン（アクトス®）による治療では、血糖管理から予測される以上のIMT退縮を認め、同薬が血管内皮からの接着因子分泌抑制効果を持つことが推測されている<sup>3)</sup>。

## 2. 頸動脈不安定プラーク

頸動脈硬化が進展し狭窄を呈するようになった頸動脈プラークは、頸動脈を閉塞（血栓性メカニズム）したり、プラークの一部が剥がれて末梢側へ流入し頭蓋内の動脈を閉塞（塞栓性メカニズム）させることにより、アテローム血栓性脳梗塞を引き起こす。

近年、どのような特徴を持つプラークが、将来、脳梗塞を引き起こす不安定プラークであるかを見極める研究がさかんに行われている。本検査を用いた研究では、プラーク輝度（低輝度プラークが不安定である）を定量的に評価するようになったほか、超音波測定機器、超音波造影剤の進歩により、不安定プラークの特徴といわれているプラーク内の新生血管の描出が可能であることが報告され始めている。これらについては後述する。

## 3. 心血管疾患発症予測

頸動脈硬化重症度（IMT厚、狭窄率）のほか、頸動脈プラークの不安定性についても、心血管疾患発症の危険度と相関があることが報告されている。さらに、初回検査時のIMT厚や狭窄率よりも追跡検査までの進展速度のほうが、将来の虚血性心疾患、脳梗塞、末梢動脈疾患のイベント発症を強く予測することが報告されている<sup>4)</sup>。不安定性については、初回検査時のプラーク輝度よりも6-9カ月後に行った追跡検査時の輝度が低下しているほうが、その後の数年間において心血管疾患を発症する確率が高いことが報告されている<sup>5)</sup>。このように、経時変化を追跡することが重要であり、早期頸動脈硬化では2-3年に1回、40-50%以上の狭窄頸動脈では6カ月毎の検査が推奨される<sup>6)</sup>。

### 頸動脈硬化・頸動脈プラーク性状の検査方法の現状

すでに、IMTを測定する意義は確立しているため、日本脳神経超音波学会<sup>7)</sup>および日本超音波医学会<sup>8)</sup>で測定ガイドライン（案）が作成された。日本

脳神経超音波学会は1.1mm以上を異常肥厚（プラーク）と定義し、総頸動脈遠位壁においてプラークを含めた最も厚い部分のIMT（max-IMT）を記載することを提案している（図1a）。

そのほか、早期頸動脈硬化の指標として、各プラークの厚みを加算したPlaque score（図1）が用いられている<sup>9)</sup>。頸動脈硬化進展例では、狭窄率測定やプラーク性状評価が重要であり、プラーク輝度を定量的に評価する報告を数多く認める。

従来より、B-mode画像上の頸動脈プラーク輝度の視覚的定性評価では、低輝度（黒くみえる）が不安定であることが知られている。近年、これを定量的に評価するようになり、B-mode画像構築する前の超音波の生信号を解析するIntegrated ultrasonic backscatter（IBS）と、生信号情報から人為的に画像構築したB-mode画像を市販のパーソナルコンピュータへ取り込んで測定するGray-scale median（GSM）が臨床研究で用いられている。IBSはGSMよりも厳密な定量的評価方法であるが、検査可能な機種が限定されることもあり、海外の臨床研究ではGSMが汎用されている。

体表から照射され生体内の組織（皮下脂肪、筋肉、頸動脈など）で反射されてきた超音波信号（Backscatter）の強度（単位はデシベル）をデジタル化し、エコー輝度として表示したものがB-mode画像である。コンピュータ画像の中の最も小さい領域である各Pixel（画素）に、デジタル化された輝度値（Gray-level、完全な黒から完全な白にわたる輝度を示す）が割り当てられる。コンピュータで使用される情報の最小単位はビットとよばれ、通常、人間の眼で識別できる限界として用いられている8ビットGray-scale（GS）のB-mode画像では、0が完全な黒で255（ $2^8$ ）が完全な白となる。血液および頸動脈外膜のGSがそれぞれ0、190になるように補正したB-mode画像上においてプラークを囲み（図3b）、その中に含まれる各pixelが示すGSの中央値がGSMである（図3d）。GSM、IBSの測定方法の詳細については、われわれが行っている方法<sup>6)10)</sup>などを参照していただきたい。

すでに、GSMあるいはIBSを用いて、プラーク輝度と、動脈硬化危険因子、動脈硬化進展速度、脳梗塞、虚血性心疾患との関連について検討した数多くの報告がある。しかし、これらの指標の限界として、プラーク全体を一括して評価しておりプラークの非均一性（Heterogeneity）についての情報が欠

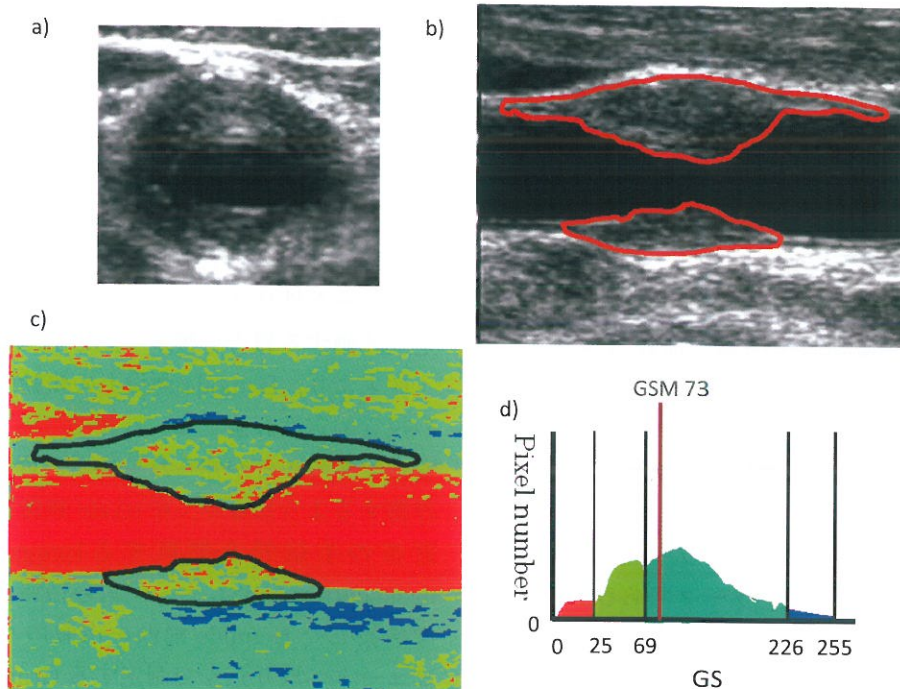


図3 補正後B-mode画像におけるプラーク内GSの評価。

a) プラーク短軸像. b) 長軸像. 関心領域としてプラークを囲む (赤枠). このプラークではGSM73. c) プラーク内GSの分布. d) 各組織成分に相当するGSを示すPixel数がプラーク内の全Pixel数に占める割合を測定する. このプラークでは, ■ 血液 (GS:0-24)6.6%, ■ 脂肪 (25-68)37.2%, ■ 線維・平滑筋 (69-225)55.9%, ■ 石灰 (226-255)0.3%. 参考文献10) (出版社 S. Karger AG) より改変引用.

ける点が挙げられる (図4). これに対して, プラーク内の各Pixelが示すGSの分布を評価する試みも報告されている. 著者等も, 40-99%の無症候性狭窄を示す297頸動脈 (250例) について, GSMに加えてプラーク内の各成分がプラーク全体に占める割合 (図3 d) を測定し前向きに観察した. 平均22カ月間追跡し8例が狭窄頸動脈を責任血管とするアテローム血栓性脳梗塞を発症した. GSMについては統計学上有意な所見を得るに至らなかったが, 脂肪成分含有率が高い群, 石灰成分含有率が低い群で, 将来, 脳梗塞を発症することが多く, プラークの非均一性の評価が無症候性狭窄における不安定プラークの検出に役立つことを示した<sup>10)</sup>.

### 今後臨床応用が期待される 頸動脈プラーク性状の検査方法

病理学的検討では, プラーク表面の線維性被膜が薄くプラーク内に新生血管が存在する方がプラーク破裂が ocorrência やすく, また, 内部に出血や脂肪成分を多く含むプラーク (本検査では低輝度となる) が

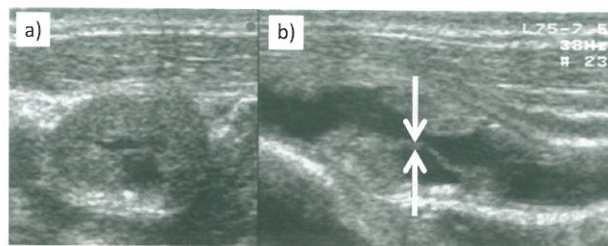


図4 プラーク輝度の非均一性 (Heterogeneity)

a) 短軸像. b) 長軸像. 末梢側に低輝度部位があり不安定と推測されるがGSMではこれを反映することはできない. 矢印は視覚的に同定できる線維性被膜の最大厚 (0.10mm). 文献6) より改変引用.

不安定であることが明らかになっている. これまで, プラーク線維性被膜厚 (図4 b), プラークの歪み, プラークの体積などを測定した報告がみられるが, その報告件数は少なく測定意義はまだ定まっていない. 一方, 新生血管の描出については, 海外ではこのわずか数年間に, 超音波造影剤を用いて描出可能であることが複数報告されており期待される検査手段となっている. 近年, 各分野とも分子イメージングの進歩が著しいが, 頸動脈については, 本検査を

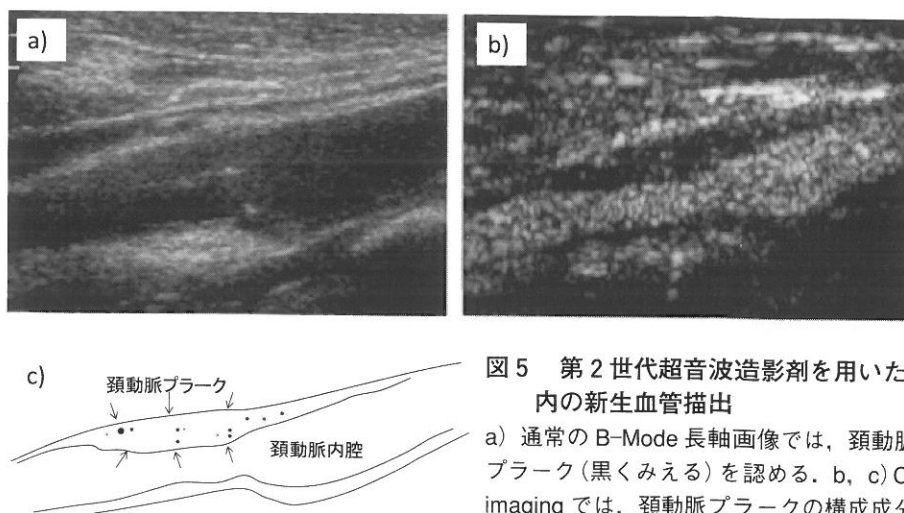


図5 第2世代超音波造影剤を用いた頸動脈プラーク内の新生血管描出

a) 通常のB-Mode長軸画像では、頸動脈近位壁に低輝度プラーク(黒くみえる)を認める。b, c) Contrast harmonic imagingでは、頸動脈プラークの構成成分からの反射信号を消去しているため、頸動脈プラークがさらに黒くぬける。一方、頸動脈内腔は超音波造影剤投与による増強効果を示している(白くみえる)。また、プラーク内へ流入した造影剤からの信号がいくつかの点状の高輝度成分(白くみえる)として描出される。文献11)より改変引用(動画像も参照可能)。

人体へ応用した報告はなく、すでに報告があるMRIやPET, SPECT検査よりも遅れをとっている。しかし、本検査においても、現在用いられている血管系を循環する造影剤とは異なり、特定の組織に特異的に結合する造影剤(組織特異性造影剤)が新たに開発されつつあり、プラークの血栓・分子イメージングに応用できると思われる。

### 1. プラーク内新生血管の描出

近年、第2世代超音波造影剤の開発および測定機器の進歩により、プラーク内の微小な新生血管や組織血流が描出できることが報告され始めている。

第2世代超音波造影剤は、低い音圧(Mechanical Index)で超音波を照射して検査した場合、振動(膨張・収縮)して共振現象をおこすが崩壊しないため、持続的に血流信号の増強を得ることができる。2010年1月現在、日本では唯一ベルフルプタン(Sonazoid®)が認可されているが、その保険収載は肝腫瘍性病変の造影に限られている。欧米ではそのほかにも数種の造影剤が市販されている。

この造影剤を用いた新技術である Contrast harmonic imagingでは、組織からの反射信号を消して、選択的に造影剤からの反射信号情報のみを画像構築できる。低い音圧で超音波を連続送信することによりリアルタイム(ライブのような)の画像を得ることができる(図5)<sup>11)</sup>。

本法にて頸動脈プラーク内へ入り込む小血管(Vasa vasorumあるいは新生血管)が描出される。脳梗塞もしくは一過性脳虚血発作を発症した患者では、超音波造影剤による頸動脈プラーク輝度の増強効果が強く<sup>12)</sup>、スタチン投与後に外膜側からのVasa vasorumが退縮することが報告されている<sup>13)</sup>。

### 2. 頸動脈プラークの血栓・分子イメージング

動物実験では、フィブリノーゲンやICAM-1に対する抗体を結合したリポゾーム(脂質人工膜の一種で、抗体などと容易に結合させやすくエコー輝度増強効果を持つ)を豚に投与した場合、リポゾームが動脈硬化プラークに接着し、動脈硬化病変部位の輝度が増強されることが報告されている<sup>14)</sup>。そのほかにも、血栓の分子イメージングのために、抗血小板薬を運搬する造影剤が開発されており、今後、超音波領域でもプラークの血栓や炎症部位を選択的に標的とした血管イメージング、さらには治療への臨床応用が期待される。

## まとめ

頸動脈硬化・プラークを指標にした動脈硬化・脳梗塞の診療では、経時変化の追跡が重要であり、そのためには定量評価を行う必要がある。

すでに普及しているIMT・プラーク厚測定につ

いては、測定方法の統一を図る試案が示されている。プラーク輝度の定量評価の意義も定まっており、超音波機器メーカーによる測定ソフトの機器内標準装備が望まれる。

一方、超音波測定機器や超音波造影剤の進歩は著しく、本検査を用いて動脈硬化危険因子の治療薬における多面的作用に着目した研究が進み、動脈硬化・脳梗塞の新たな治療戦略が切り開かれることが期待される。

---

[文献]

- 1) Hashimoto H, Kitagawa K, Hougaku H et al. C-reactive protein is an independent predictor of the rate of increase in early carotid atherosclerosis. *Circulation* 2001 ; 104 : 63-7 .
- 2) Kondo K, Kitagawa K, Nagai Y et al. Associations of soluble intercellular adhesion molecule-1 with carotid atherosclerosis progression. *Atherosclerosis* 2005 ; 179 : 155-60.
- 3) Langenfeld MR, Forst T, Hohberg C et al. Pioglitazone decreases carotid intima-media thickness independently of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results from a controlled randomized study. *Circulation* 2005 ; 111 : 2525-31.
- 4) Sabeti S, Schlager O, Exner M et al. Progression of carotid stenosis detected by duplex ultrasonography predicts adverse outcomes in cardiovascular high-risk patients. *Stroke* 2007 ; 38 : 2887-94.
- 5) Reiter M, Effenberger I, Sabeti S et al. Increasing carotid plaque echolucency is predictive of cardiovascular events in high-risk patients. *Radiology* 2008 ; 248 : 1050-5 .
- 6) 橋本弘行, 多賀谷昌史, 恵谷秀紀. 超音波による頸動脈プラーク診断の現状と展望-早期頸動脈硬化におけるプラーク出現・進展から狭窄頸動脈のプラーク破綻まで-. *日独医報* 2008 ; 53 : 184-202.
- 7) 日本脳神経超音波学会頸動脈エコー検査ガイドライン作成委員会. 動脈硬化疾患のスクリーニング法に関する研究班共編: 頸動脈エコーによる動脈硬化性病変評価のガイドライン (案). *Neurosonology* 2002 ; 15 : 20-33.
- 8) 日本超音波医学会頸動脈超音波診断ガイドライン小委員会. 超音波による頸動脈病変の標準的評価法 (案). *Jpn J Med Ultrasonics* 2009 ; 36 : 501-18.
- 9) Handa N, Matsumoto M, Maeda H et al. Ultrasonic evaluation of early carotid atherosclerosis. *Stroke* 1990 ; 21 : 1567-72.
- 10) Hashimoto H, Tagaya M, Niki H et al. Computer-Assisted Analysis of Heterogeneity on B-Mode Imaging Predicts Instability of Asymptomatic Carotid Plaque. *Cerebrovasc Dis* 2009 ; 28 : 357-64.
- 11) Coli S, Magnoni M, Sangiorgi G et al. Contrast-enhanced ultrasound imaging of intraplaque neovascularization in carotid arteries: correlation with histology and plaque echogenicity. *J Am Coll Cardiol* 2008 ; 52 : 223-30.
- 12) Xiong L, Deng YB, Zhu Y et al. Correlation of carotid plaque neovascularization detected by using contrast-enhanced US with clinical symptoms. *Radiology*. 2009 ; 251 : 583-9 .
- 13) Feinstein SB. Contrast ultrasound imaging of the carotid artery vasa vasorum and atherosclerotic plaque neovascularization. *J Am Coll Cardiol* 2006 ; 48 : 236-43.
- 14) Demos SM, Alkan-Onyuksel H, Kane BJ et al. In vivo targeting of acoustically reflective liposomes for intravascular and transvascular ultrasonic enhancement. *J Am Coll Cardiol* 1999 ; 33 : 867-75.