

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患等総合研究事業

冠動脈不安定粥腫の同定とその効果的破綻予防、
治療法の開発に関する多施設共同研究

平成 16 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 山岸 正和

平成 17(2005)年 4 月

目 次

I. 総括研究報告	
冠動脈不安定粥腫の同定とその効果的破綻予防、治療法の開発に関する 多施設共同研究に関する研究-----	1
山岸正和 国立循環器病センター・内科心臓血管部門	
II. 分担研究報告	
1. トロポニン上昇と冠動脈血栓の関連—血管内視鏡による解析-----	2
水野杏一 日本医科大学北総病院循環器内科	
2. 血管内超音波法を用いた冠動脈粥腫の組織学的硬度の評価による不安定粥腫 同定法の開発に関する研究-----	3
椎名 毅 筑波大学システム情報工学研究科	
3. 不安定狭心症に対する冠動脈ステント留置の有効性 —血管内超音波による検討-----	4
細川博昭 独立行政法人国立病院機構豊橋東病院、循環器科	
4. 頸動脈プラークの病理とMRI, CTの対応に関する研究-----	5
山田直明 国立循環器病センター・放射線診療部	
5. アンジオテンシン変換酵素阻害剤が冠動脈粥腫の組織構造に与える効果に 関する研究-----	6
小宮山伸之 埼玉医科大学 循環器内科 教授	
6. 血管内超音波画像解析システムの作成と臨床応用-----	7
浦澤一史 北海道大学大学院医学研究科 循環病態内科学	
7. 血管内エコー法による冠動脈不安定プラーク同定に関する新手法の開発-----	8
廣 高史 山口大学医学部附属病院第二内科	
8. 積極的脂質低下療法のヒト冠動脈硬化病変に及ぼす効果：血管内超音波 法による研究 -----	9
高山忠輝 日本大学医学部内科学講座 循環器内科部門	
9. 冠動脈非有意粥腫の形成とその予後に関する臨床的背景因子の比較検討-----	10
森井 功 国立循環器病センター内科心臓血管部門	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表-----	11
IV. 研究成果の刊行物・別刷-----	12

厚生労働科学研究費補助金（循環器病等総合研究事業）

（総括）研究報告書

冠動脈不安定粥腫の同定とその効果的破綻予防、治療法の開発に関する多施設共同研究

（主任）研究者 山岸正和 国立循環器病センター・内科心臓血管部門

研究要旨：不安定狭心症、心筋梗塞などの急性冠症候群の発症基盤となる破綻する可能性の高い粥腫を未然に診断可能となれば臨床的にも大変意義深い。本多施設共同研究では、各個研究と共に、各施設において血管内超音波法により観察され、所定の基準に合致する冠動脈局所を暫定的な不安定粥腫として330例の登録を完了し、“前向き”追跡を開始した。また、各個研究においては、診断精度の向上、治療効果の評価および非侵襲的診断法開発などにおいての所定の成果を得た。

分担研究者

水野 杏一	日本医科大学北総病院循環器科教授
椎名 毅	筑波大学大システム情報工学科教授
細川 博昭	国立病院機構豊橋東病院循環器科副院長
山田 直明	国立循環器病センター放射線科医長
小宮山伸之	埼玉医科大学循環器内科教授
浦澤 一史	北海道大学循環病態内科学講師
廣 高史	山口大学医学部第二内科助手
高山 忠輝	日本大学医学部循環器内科助手
森井 功	国立循環器病センター内科医師

A. 研究目的

不安定狭心症、心筋梗塞などの急性冠症候群は、冠動脈に内在する動脈硬化粥腫の破綻とそれに続発する局所での血栓形成を基本病態として発症する。この際、破綻する可能性の高い粥腫を未然に診断可能となれば臨床的にも大変意義深い。しかし、かかる易破綻性粥腫は従来の検査手法では認識困難であり、より精度の高い診断手法の開発が求められてきた。血管内超音波法は侵襲的手技ではあるが、粥腫の比較的深部まで観察可能であり、また粥腫安定性の指標となる、粥腫線維性被膜厚、粥腫内部性状、粥腫弾性特性などが評価可能であることから、不安定粥腫診断法として注目されて来た。本共同研究では一定の基準に基づいて診断された不安定粥腫を“前向き”に経過観察することにより、粥腫不安定化の要因を探索し、不安定粥腫診断の効果的予防、治療法の立案に寄与しようとするものである。

B. 研究方法

各施設における診断的冠動脈造影、冠動脈形成術施行に際して、冠動脈硬化病変部位を血管内超音波法で観察し、以下の基準に合致する冠動脈局所を暫定的に登録した。

- (1) 血管造影法での狭窄率が50%未満の病変。
- (2) 血管内超音波像の指標に加えて、形態的

特徴として、既存の粥腫破綻、血栓の局在、石灰化の局在などを明記した。（倫理面への配慮）

血管超音波法による冠動脈評価は既に確立されたものである。本研究の遂行については、各施設での倫理委員会またはそれに準ずる組織で審査された。

C. 研究成果

平成16年度は330症例（男性274例、女性56例、平均年齢66.2才）が各施設から登録された。登録病変の血管内超音波指標の平均値は、全血管面積 16.0mm^2 、粥腫面積 9.3mm^2 、粥腫面積 58.7% 、病変長 9.0mm 、病変容積 65.1mm^3 、平均粥腫面積 8.3mm 、拡大リモデリング 37% 、偏心性病変 69% 、石灰化 29% であった。現在かかる病変の予後を追跡調査中である。また、各個研究においては、診断精度の向上、治療効果の評価および非侵襲的診断法開発などにおいての所定の成果を得た。

D. 考察

本年（初年）度は、各施設において血管内超音波法により観察され、所定の基準に合致する冠動脈局所を暫定的な不安定粥腫の“前向き”追跡を開始した。次年度以降も登録を継続する一方、登録症例の経時的観察を行い、最終的には登録症例数1500（3カ年）を目標として解析に供する。

E. 結論

共同研究参画施設から一定の基準に基づいて冠動脈病変が登録され、予後調査を開始した。

F. 知的財産権など

特願（2004-259488）

発明人 山岸正和

研究要旨 非ST上昇急性冠症候群におけるトロポニンTの上昇は心事故の予測因子であると言われている。我々はトロポニンTの上昇は責任病変に冠動脈血栓があるとの仮説をたて、血管内視鏡で確認を行った。多変量解析の結果、血栓の存在はトロポニンT上昇の唯一の独立した因子であった。

A. 研究目的

非ST上昇急性冠症候群は種々の病態が含まれているが、トロポニンTの上昇は急性心筋梗塞や突然死を発生し予後不良とされている。

一方、新しい抗血小板薬や抗凝固薬はトロポニン陽性非ST上昇急性冠症候群に効果があることが報告されている。これらより非ST上昇急性冠症候群のトロポニン陽性例は冠動脈に血栓の存在を示唆される。そこで、トロポニン陽性例の責任病変に血栓が存在するかを血管内視鏡を用い検討した。

B. 研究方法

非ST上昇急性冠症候群57例を対象とした。血液を心筋カテーテル直前に採血し、トロポニンをpoint-of-care-systemにて測定した。血管内視鏡により血栓、プラークを診断した。血栓は色調により赤色と白色に分類した。またプラークは色調により黄色と白色、形態により単純プラークと複雑プラークに分類した。

倫理面での配慮

すべての患者は倫理委員会で承認された内容の説明を受け、文書での同意にサインを行った。

C. 研究結果

トロポニン陽性例は22人、陰性例が35人であった。症状発生からカテーテルまでの時間はそれぞれ 15 ± 8.8 、 17.7 ± 8.7 まで有意な差は無かった。また、両群に冠危険因子等にも差が無かった。

冠動脈造影所見のうち、TIMIフロー2以下の例はトロポニン陽性例で7(32%)人、陰性例で3(9%)人でトロポニン陽性例がTIMIフロー2以下。すなわち、slow flowの例が多かった。一方、冠動脈の形態には両群間で差が無かった。血管内視鏡所見では、血栓はトロポニン陽性例は陰性例に比べ有意に多かった(86% vs. 34%、 $P < 0.0001$)。血栓の色調、黄色プラーク

の頻度、複雑病変の頻度等には両群間で差が無かった。

多変量解析の結果、血管内視鏡で診断された血栓の存在がトロポニン上昇の唯一の予測因子であった。

D. 結論

トロポニン上昇は非ST上昇急性冠症候群において冠動脈血栓の存在を強く示唆した。

研究要旨 IVUSで得られるエコー信号の解析により、冠動脈粥腫の弾性（組織硬度）を画像化することで、その不安定性を診断可能とするシステム（冠動脈壁弾性映像法）の開発を目指す。本年度は、試作したシステムを用いて、in vivoにて石灰化や脂質性の粥腫を含む症例について解析を行った。その結果、脂質性の粥腫部分では石灰化の部位に比較して拍動による局所変形率（歪み）が大きく、より柔らかい領域として描出され、本手法が不安定粥腫の検出手段として有望であることが確認された。

A. 研究目的

冠動脈粥腫の不安定性は、脂質や繊維化などの粥腫の組成や、繊維性皮膚の厚さなどの微細構築の違いに基づく組織学的硬度の違いにより評価できると考えられる。本研究では、血管内超音波法（IVUS）で得られるエコー信号から冠動脈粥腫の組織学的硬度の分布を画像化することで、脂質成分や線維化によるプラークの安定性を診断可能なシステム（冠動脈壁弾性映像法）を開発し、それによる急性冠症候群発症の予防に役立てることを目的とする。

これまで、臨床計測可能な装置を試作し、有効性を検証してきたが、さらに高速、高精度、かつ安定した画像計測を得るための装置の開発と、不安定粥腫の評価精度の向上を目指す。

B. 研究方法

血管径は拍動により変化するが、血管壁各部の歪み（局所的な伸縮率）は各部の弾性の違いに応じて異なる。そこで、異なる時相の2枚の超音波RFエコーフレームを比較することにより、局所的な変位を計測し、これを空間微分することによって歪み分布を求める。

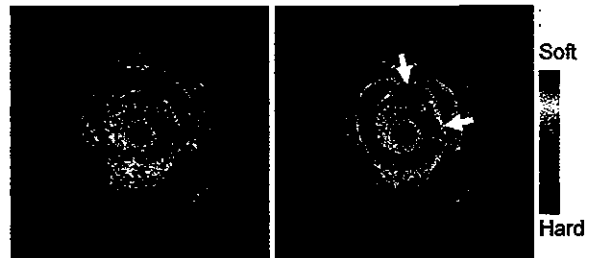
従来法の多くは、血管壁の動きが激しい場合や、IVUSのプローブに対する血管壁の回転などが原因で、十分な精度を得ることが困難であったが、本手法では、独自に開発した頑健な変位検出法と血管壁の各部位の断層面内の動きを2次元的にトレースすることにより、高精度で高空間分解な歪み分布計測を可能とした。さらに、この処理を各時相ごとに行うことで、歪みの時間変化を観察できる。一方で、拍動による時相の影響を受けずに冠動脈壁や粥腫の弾性を表す特徴量として、1心拍内における歪み値変動のパワー分布像を用いたストレインパワー表示法について提案したり。

さらに臨床計測における機能性を高めるため、装置の改良を行った。従来は8ビットの精度で、78フレーム（2心拍程度）のデータ記録が限界であったが、12ビットに高精度化し、大容量のメモリにより600フレーム（20秒）のデータ記録を可能とした。さらに、データ処理においても測定部位の移動を追跡すること

によりストレインパワー像の分解能の向上をはかった。

C. 研究結果

提案手法はファントム実験及び、脂質性、石灰化、繊維化の進んだプラークを含む冠動脈壁硬化症の臨床計測により検証された。図1に脂質性不安定プラークの計測結果例を示す²⁾。(a)は通常のBモード像、(b)はそれにストレインパワーをカラー表示したもので、赤が柔らかく、青が硬い部位を示す。この例では、内膜肥厚の見られる10時から3時付近は赤く表示され脂質性粥腫と考えられ、特に矢印で示した部位は可動性の大きい破綻しやすい部位であることを示唆するものと思われる。



(a) IVUS(B-mode) image (b) Strain power image

Fig.1: An example of imaging vulnerable plaque with lipid pool.

脂質性の粥腫部分では石灰化の部位に比較して拍動による局所変形率（歪み）が大きく、より柔らかい（可動性の大きい）領域として描出され、本手法が不安定粥腫の検出手段として有望であることが示された。

E. 研究発表

- 1) Shiina et.al, "Assessment of Vulnerable Coronary Plaque by Intravascular Elasticity Imaging" Proc. of IEEE Int. UFFC 50th Anniversary Joint Conference, pp.364-367,2004.
- 2) 椎名毅 他, "ストレインパワーイメージによる冠動脈不安定粥腫の評価," 第18回日本エム・イー学会秋季大会論文集, S1-0701, 2004

研究要旨：不安定狭心症に対する冠動脈ステント留置術をおこなった 30 例において、血管内超音波法によるプラーク所見と治療成績を検討した。その結果、特に不安定プラークに特徴的な所見は同定されなかった。プラークの不安定の如何に拘わらず、治療成績は良好であった。今後、更なる治療成績の向上のためには、不安定プラークを検出する技術の開発が期待される。

A. 研究目的

不安定狭心症はプラークの突然の破綻を原因として突然発症すると考えられ、不安定プラークの検出は発症予防に重要と考えられる。しかし、現在の診断法では不安定プラークを同定するのは今案であり、今後、新技術の開発が待たれるところである。今回、我々は不安定狭心症の為に冠動脈ステント留置術を受けた患者において、血管内超音波法(IVUS)によりプラークを観察し、その特徴と予後を検討したので報告する。

B. 研究方法

平成 16 年 4 月～平成 17 年 1 月までの間、冠動脈ステント留置に成功した 30 例(男性 21 例、平均年齢 70 才)において血管内超音波検査(IVUS)を行った。その内、14 例は不安定狭心症(Unstable angina ;UA 群)である。使用したステントは、Driver stent が 8 例、Cypher stent (Sirolimus Eluting stent) が 22 例である。

IVUS は術前、ステント後、慢性期(6 ヶ月後)に施行した。

C. 結果

1)UA 群(n=14)と Non-UA 群(n=16)では、冠危険因子を含む臨床的特徴に差は認めなかった。

2)術前のアンギオ所見では、両群において狭窄度、対照血管径に差は無かった。また、ステント留置後の狭窄度、血管径にも差は認めなかった。

3)全体で平均フォローアップ期間は 4 ヶ月であるが、全例で症状の再発はない。フォローアップアンギオを行った 10 例中では 1 例(10%)にのみ再狭窄を認め、TLR も行った。

4)術前 IVUS 所見：

	UA (n=14)	Non-UA (n=16)	
Soft plaque	7(50%)	5(1%)	
Lipid pool	1(7%)	0(0%)	
Calcification	6(43%)	10(63%)	
Positive Remodeling	8(57%)	7(43%)	
Vessel Diam. (mean:mm)		4.1	3.8

*UA vs. Non-UA :n.s.

5)ステント後 IVUS 所見：

UA	Non-UA
----	--------

(n=14) (n=16)

Min. Stent Area(mm²) 7.8 8.2

*UA vs. Non-UA :n.s.

6)慢性期には 5 例にのみ IVUS が施行された。ステント留置時に十分なステント内腔面積が 5mm²であった 1 例では、Cypher ステントを留置したにも拘わらず focal な再狭窄を認めた。その他 Cypher ステントでは Driver ステントと比べて殆ど内膜増殖が認められなかった。

D. 考案

不安定プラークの特徴を示唆する所見として粥腫被膜の菲薄化、内部に大量の脂質に富む等があるが、それらを現在の血管内超音波装置で検出することは難しい。今回の研究においても、我々はすでに破綻したと考えられるプラークを不安定狭心症において IVUS で検討したが、soft plaque、positive remodeling がより多く見られたが有意ではなかった。

しかし、本研究においては治療前のプラークの不安定の如何に拘らず、冠動脈ステント特に Cypher stent の治療成績は良好であった。症状発現にある程度余裕があり、早期に治療すれば予後も良好である可能性が示唆された。また、本研究は少数の経験であるが、Cypher stent においてもステント内腔面積は重要な再狭窄規定因子となっている可能性も示唆される。

本研究の症例は、不安定プラークであるが、比較的良好的経過を示した群であり、場合によってはプラークの不安定化に伴い、より予後の不良な急性心筋梗塞へ進展する可能性もあった推定される。今後、より早期にプラークの不安定化を診断する手段の開発、及びその安定化の手段の研究が必要であると考えられる。

E. 結語

- 1) 不安定プラークの同定は、現在の血管内超音波装置では困難である。
- 2) 比較的良性的経過を取った不安定プラークの冠動脈ステントによる治療成績は良好である。
- 3) 今後、不安定プラークの検出法の開発により、更なる冠動脈疾患の予防、治療成績の改善が期待される。

F.研究発表

なし。

研究要旨：頸動脈の内膜剥離術により摘出された 16 標本の MRI と CT を行い、病理組織と対比した。その結果、出血を伴う粥腫(Lipid rich core)が T1 強調像で高信号を示し、出血を伴わない粥腫は CT で低密度領域としてとらえられた。CT と MRI は不安定プラークの描出における有用性が期待される。

A. 研究目的

冠動脈においては中等度または軽度狭窄のプラークが破綻して急性冠症候群を引き起こすことが知られている。そのため急性冠症候群を惹き起こしやすいプラーク(不安定プラーク)を CT あるいは MRI により非侵襲的に描出することが期待されている。そのための基礎的研究として摘出標本の MRI を行い病理組織と対比した。冠動脈の標本は容易に得られないので、頸動脈の内膜剥離術により摘出された標本で検討した。

B. 研究方法

対象は内膜剥離術により得られた 16 症例の標本である。標本を生理食塩水につけて常温で MRI と CT の撮像を行った。その後標本をホルマリンで固定し脱灰後に Hematoxilin Eosin と Masson's trichrome で染色した。プラークの成分を lipid rich necrotic core (LRNC)、線維組織、血栓、および石灰化に分類した。LRNC はさらに出血を伴うものと、ほとんど出血を認めないものに分類した。

（倫理面への配慮）

本研究は手術で摘出された標本の研究であり、患者に利益も不利益も与えない。個人情報の秘密を守って行われた。

C. 研究結果

LRNC は出血を混じるものでは T1 強調で高信号 (T1 が短い) であり、混じらないものは低信号 (T1 が長い) であった。T2 強調では出血を混じるものは低信号 (T2 が短い) であり、混じらないものは高信号 (T2 が長い) であった。出血を混じらない LRNC と線維組織の緩和時間は同程度であり分離は困難であった (図)。

CT は出血を伴わない LRNC を低密度に描出したが、出血を伴う LRNC は線維組織と区別するのが困難であった。

D. 考察

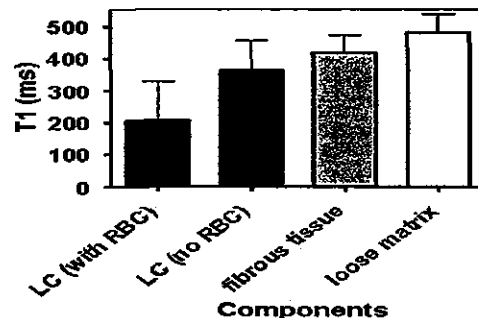
冠動脈においても出血によりプラークが成長し不安定化する可能性が示されている。本研究の結果

を冠動脈に応用すれば、出血の多い不安定なプラーク

を MRI により描出できる可能性がある。しかし冠動脈のプラークを MRI で描出するためには撮像技術をさらに発展させる必要がある。CT と MRI は相補的な関係にある。冠動脈においては CT によるスクリーニングが臨床で行われつつあり、本研究はその解釈の基礎を与える。

E. 結論

CT と MRI は不安定プラークの描出における有用性が期待される。



F. 研究発表

1. 論文発表

Yamada N, et al., Stroke, 35:2004. 262

2. 学会発表

Yamada N, et al. International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM) 2004 Proceedings.

研究要旨: 冠動脈疾患症例を対象にアンジオテンシン変換酵素阻害剤の6ヵ月投与が冠動脈粥腫の組織性状に及ぼす変化について、血管内超音波法の高周波信号解析によって得られるパラメータである integrated backscatter (IB)を用いて検討した。その結果、6ヵ月間でIBは増加し、同薬剤が冠動脈粥腫内の線維性組織の増加あるいは脂肪組織を減少させる効果がある可能性が示された。

A. 研究目的

これまでいくつかの大規模臨床試験においてアンジオテンシン変換酵素阻害剤 (ACE-I) が動脈硬化性心血管イベントを抑制し高リスク症例の予後を改善させることが示されている。アンジオテンシン II は血管壁における炎症や血栓形成を助長しうる事が報告されてきた。したがって、粥腫内の亢進した ACE 活性を抑制することにより粥腫を安定化し、その破綻を抑制しうる事が期待できる。一方、血管内超音波法 (IVUS) の高周波信号 (RF) 解析は粥腫のいくつかの組織性状を判別しうる事が報告されている。例えば、そのパラメータである integrated backscatter (IB) は脂質豊富な組織よりも線維性組織においてより高値となる。本研究では ACE-I が冠動脈粥腫の組織性状を変化しうるか否かを IVUS-RF 解析を用いて臨床的に評価することを目的とした。

B. 研究方法

IVUS を用いて PCI 操作に影響されない冠動脈枝において低エコープラークを探し、それらから RF 反射波を収集した。その後、対象患者はエナラプリル 5mg/日を投与される A 群 (6 例) と対照群 (8 例) に無作為に分けられた。両群ともにスタチンは投与されず、食事療法のみが行われた。6 ヶ月後に、同じプラーク部位から RF 反射波が収集された。RF 反射波を収集したプラーク断面においてそれぞれ数個の関心領域 (ROI) が設定された。すべての ROI において IB が計算され、ACE-I 投与前と 6 ヶ月後の間で比較された。また、RF を収集した断面を含む粥腫体積が計算され、投与前と 6 ヶ月後で比較された。なお、本研究の遂行にあたっては、本研究の目的、方法、予想される効果、予想される危険性、研究に同意しないこと、同意後の撤回の自由、プライバシーの保護、研究結果の開示と公表、費用負担と救済、の項目について対

象患者に十分な説明が行われ、同意が得られた患者のみを対象とした。

C. 研究結果

両群において、6 ヶ月間で粥腫容積には変化がなかったが、IB は A 群において有意に増加した (-53.5 ± 3.5 dB から -49.3 ± 4.9 dB; $p < 0.0001$)。一方、対照群では IB の変化はなかった。血清総コレステロール値や LDL コレステロール値は両群間で有意差はなく、6 ヶ月間の有意な変化もなかった。

D. 結論

本研究のこれまでの結果では、アンジオテンシン変換酵素阻害剤は 6 ヶ月間投与により、冠動脈粥腫の音響学的性状を変化させることが示された。IB の増加は粥腫内の線維組織成分の増加あるいは脂質成分の減少を意味しており、粥腫安定化の一つの過程を反映していると予想される。血管内超音波法の高周波信号解析法により検出できたこの粥腫安定化はアンジオテンシン変換酵素阻害薬による心血管イベント抑制効果の機序の一つを説明しうると思われる。

E. 研究発表

Yokoyama. M., Courtney. BK., Nakayama. T., Namikawa. S., Koizumi. T., Nameki. M., Komiyama. N.

Structural effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor on coronary atherosclerotic plaques as clinically assessed by intravascular ultrasound radio-frequency signal analysis. *Transcatheter Therapeutics* 2004.

(*Am J Cardiol* 2004; 94, 143E) (Washington DC, USA, Sep. 30, 2004).

研究要旨：血管内超音波（IVUS）画像は、経皮的冠動脈形成術（PCI）試行時に有用な動脈硬化巣の形体的、質的情報を提供する画像診断法である。本研究では、IVUS 画像を基に不安定な動脈硬化巣の検出を試みるものである。

A. 研究目的

急性心筋梗塞（AMI）は、動脈硬化巣の破綻に引き続き血栓が成長し、冠動脈血流を遮断してしまうことがその発症原因であることが知られるようになった。実際に、AMIの半数以上は50%狭窄以下の軽度～中等度狭窄の部位に生じることが報告されている。このようなAMIの発症を予防するためには、脂質含量が多く、線維性皮膜が薄く、炎症所見を有する冠動脈病変を精度良く検出する技術が必要となる。本研究の目的は、IVUS画像を基に各種画像処理を加えることで不安定プラークの特徴を明らかにし、将来破綻する可能性のある動脈硬化巣を検出するシステムを構築することにある。

B. 研究方法

狭心症症例においてIVUSを試行したのち、Atorvastatin 10mg/dayで6ヶ月間強力な脂質低下療法を行い、再度IVUSを試行して治療前後のIVUS画像を比較検討する。動脈硬化巣の質的（組織学的）変化を表す画像パラメータを決定する。IVUS画像処理はOff Lineで行い、画像処理にはNIH Imageを用いた。

C. 研究結果

治療前のIVUS画像では、動脈硬化巣内部にLipid poolと思われる低輝度部位が存在した。一方、治療後のIVUS画像では、低輝度領域は著しく縮小しており、線維性プラークと思われる中間輝度の組織で大部分が置き換わっていることが観察された。このような、動脈硬化巣の質的変化を表現する目的で、エコー輝度ヒストグラムを作成し、輝度ピーク数を比較したところ、治療前では輝度ピークが2つ存在したのに対して、治療後には輝度ヒストグラムは単峰性であった。また治療後の動脈硬化巣は輝度分散が治療前と比較して大きくなっていることが示された（図1, 2：輝度ピークを赤矢印で示す）。

D. 考察と次年度への展望

IVUS画像（Gray Scale）を基に、動脈硬化巣の

組織性状診断を行う試みはすでいくつかの報告がある。また、IVUSのRF信号を直接解析し、動脈硬化巣の組織診断を行う試みも報告されている。本研究で構築する画像処理システムは、ビデオテープに記録された過去のIVUS画像に対しても同様の処理を行いうることを目標としていることから、RF信号ではなく、あえてGray Scale画像を解析対象としている。次年度以降、今回Off Lineで行った処理をリアルタイムに処理できるソフトウェアを開発する予定である。

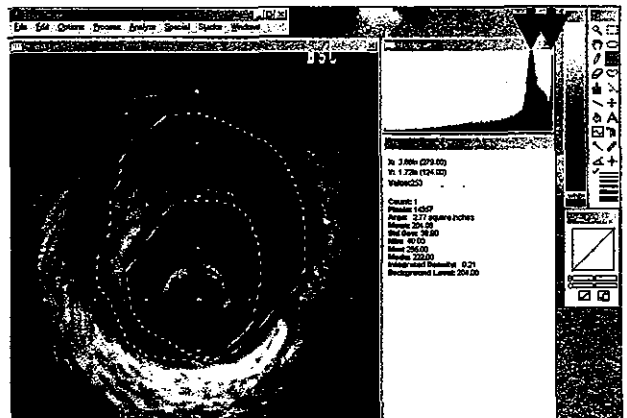


図1 治療前の冠動脈病変部 IVUS 画像

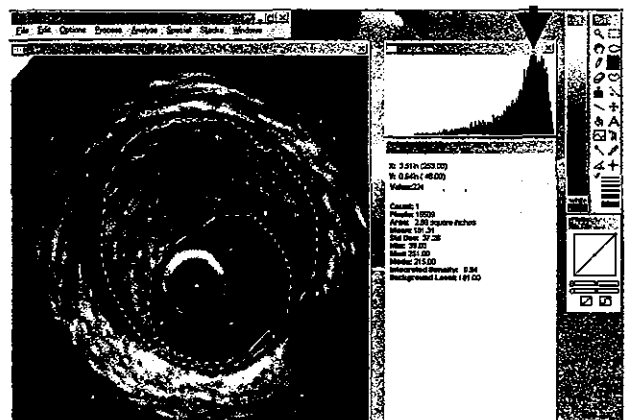


図2 脂質低下療法後の病変部 IVUS 画像

学会発表：なし 論文発表：なし

研究要旨 冠動脈プラークの組織性状や易破綻性を評価する手法の一つとして、血管内エコー法により得られたプラークからのRF超音波信号に対して Wavelet 解析を行った。その結果脂質コアの存在が、in vitro で sensitivity 83%, specificity 82%, in vitro で sensitivity 81%, specificity 85%の精度で同定可能であった。

A. 研究目的

脂質に富み線維性被膜が菲薄化したプラークは破裂しやすく急性心血管イベントの主要原因となる。そのため、破裂する前に易破綻性の不安定プラークを同定できるような画像診断技術を開発する必要性が近年高まってきている。血管内エコー法（IVUS）は、動脈壁の断面を詳細に表示できる画像診断法であるが、その画像上の定性的な輝度評価だけでは、プラークの組織性状評価を行うにあたって、大きな限界があることが指摘されてきた。

Wavelet 解析は時系列信号の局所的な幾何学的変化を評価することのできる新しい数学的手法である。この方法により複雑な信号の中に存在するある特別の局所的波形変化を抽出することができる。本研究の目的は、IVUS の高周波信号（RF 信号）の Wavelet 解析を行い、その脂質性動脈硬化プラーク同定に関する有用性を検討することにある。

B. 研究方法

1) In vitro での検討

10名の患者の剖検より得られた27片のホルマリン固定後非石灰化動脈硬化プラークを大腿動脈ならびに冠動脈から採取し、室温の生食内において40MHz IVUS カテーテルによりRF信号を得た。カテーテル中心の周り360度の血管垂直断面において、等しい角度（1.4度）で放射状ベクトル方向に並んだ計256個のIVUS RF信号をA/D変換器により記録した。その中より任意に選んだ85ベクトルのRF信号を検討対象とした。

2) Wavelet 解析

Wavelet 解析は Daubechies-2 wavelet を用いて以下の計算式により行った。

$$C(\text{scale}, \text{position}) = \int_{-\infty}^{\infty} f(t)\psi(\text{scale}, \text{position}, t)dt$$

(C: wavelet 係数、 $f(t)$ エコー信号)

3) In vivo での検討

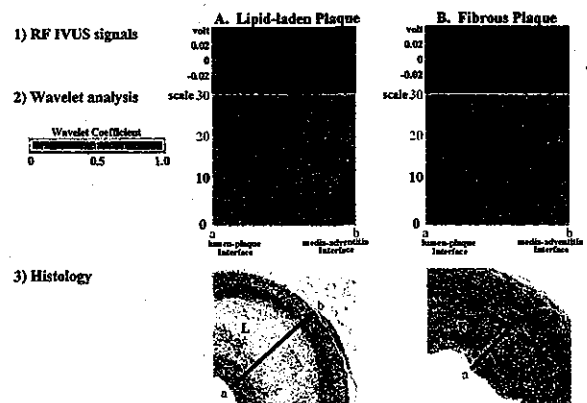
同様の解析を13名の冠動脈疾患患者（平均65±6歳、54-74歳）に対する方向性アテレクトミーにより得た29片の冠動脈プラーク切片について行った。

4) 病理組織学的検討

RF信号を得た同一部位のプラークに対して Masson's trichrome 染色を施した。

C. 研究結果

図に、脂質性プラークと線維性プラークからのIVUS RF信号のWavelet解析の結果の代表例を示す。脂質性プラーク（図左）に対して Daubechies-2 wavelet 関数を用いた Wavelet a 解析を行うと、スケール20から30にかけて、線維性プラーク（図右）ではみられない特異的な縞状パターンが明らかに認められた。



この方法により脂質コアの存在が、in vitro で sensitivity 83%, specificity 82%, in vitro で sensitivity 81%, specificity 85%の精度で同定可能であった。

D. 結論

本研究ではIVUS RF信号のWavelet解析によるin vitroならびにin vivoでのプラークの組織性状同定法の有用性について検討した。その結果Wavelet解析により脂質性プラークは80%以上の感度と特異度をもって同定が可能であった。この方法は冠動脈疾患の患者におけるプラークの不安定性の評価に有用であるかもしれない。今後、プラーク内のストレス分布を表示して検討するプログラムの開発と併せて、プラークの不安定性を評価できる臨床的に有用な手法の開発を進めていく予定である。

E. 研究発表

1. 論文発表

Murashige A, Hiro T, et al.

J Am Coll Cardiol 2005 (In Press)

2. 学会発表

Imoto K, Hiro T et al

American Heart Association, Scientific Session 2004, New Orleans, U.S.A 2004

研究要旨：脂質低下療法の人冠動脈硬化病変に及ぼす影響について、血管内超音波法を用いてプラーク容積および輝度の変化について検討した。6ヵ月後に再観察できたのは現時点で5例。プラーク輝度の有意な変化見られていないものの、未だ少数例であり、症例を増加する必要があると考えられた。

A. 研究目的

狭心症、心筋梗塞などの虚血性心疾患における危険因子制御への試みとして、スタチン系抗脂血症剤による血中コレステロール値の低下が計られ、その結果、虚血性心疾患発症の一次、二次予防効果としての本薬剤群の役割が示されてきた。スタチン系薬剤は血中コレステロール低下作用を示すが、これ以外にも他の抗脂血症治療薬には見いだせない独自の効果を有すると想定される。具体的には、動脈硬化粥腫発生部位での血管リモデリングの予防や、これと連関する粥腫安定化効果等である。しかし、従来の血管造影法では方法上の限界から、本薬剤群によりもたらされる臨床例における粥腫内効果に関しては明らかでないのが現状である。脂質低下療法による抗動脈硬化作用を臨床的に検討するには、血管壁断層像が実時間で観察可能な血管内エコー法が大変有効である。本研究者は従来から血管内エコー法を用いた臨床研究に従事し、血管造影法や他のスクリーニング検査で認識される以前から、動脈硬化病変が進展し、その後の臨床病態発症に重要な影響を与える可能性を指摘してきた。本研究ではスタチン系薬剤投与前後での血管内エコー法での観察により、本薬剤群の動脈硬化粥腫性状に及ぼす効果を”前向き”に検討しようとするものである。今回は、前年度に引き続き、スタチン系薬剤の投与前後における冠動脈粥腫の形態について検討した。

B. 研究方法

冠動脈形成術施行時に標的狭窄病変より少なくとも10 mm以上隔離した非狭窄病変を血管内エコー法（2.6Fr, 35MHz）により記録、登録した後、高脂血症（LDLコレステロール>140 mg/dl）合併例ではスタチン系薬剤の投与を開始した。開始後12ヶ月以上経過した時点で、再度冠動脈造影検査を施行し、この時血管内エコー検査を併せて実施し、登録された病変の形態変化を観察した。

血管内エコー探触子を標的冠動脈狭窄部位より十分遠位部まで進め、自動引抜装置を用いて連続的に記録した。血管内腔面積と、全血管面積を計測し、 $\text{粥腫面積率} = \{[(\text{全血管面積} - \text{内腔面積}) / \text{全血管}$

面積] × 100} を算出した。また、血管外膜エコー輝度を指標として、エコー輝度をビデオデンストメトリーにて計測した。期間中、5症例（男性4、女性1、平均年齢68±7歳）が再検査を受けた。再検査までの経過期間は6ヶ月から8ヶ月であった。血中LDL値はスタチン開始前142±18 mg/dlから再検査時には115±12 mg/dl ($p < 0.01$)と有意に低下した。しかし、面積狭窄率は登録時52±18%から42±19%と有意な変化を認めなかった。しかし、比較的低輝度エコー粥腫が、高輝度粥腫に変化していることが観察される症例もあったが、ビデオデンストメトリー法では、輝度は56±17から58±16であり、安定化は現在認められていない。

D. 結論

冠動脈非狭窄病変に認められる高輝度エコー粥腫はスタチン系薬剤による、LDLコレステロール低下療法によっても短期間では著明な退縮をみないが、少なくとも粥腫増大が抑制された可能性はある。輝度に関しても増加傾向はあるものの、定量的評価では有意な増加はないが、今後症例を積み重ねることで有意な変化が観察されることが期待される

E. 研究発表

論文発表

1. Yuxin Li, MD, Junko Honye, MD, Satoshi Saito*, MD, Tadateru Takayama MD, et al.: Variability in quantitative measurement of the same segment with two different intravascular ultrasound systems: In vivo and in vitro studies
Catheterization and Cardiovascular Interventions 62: 175-180, 2004
2. Yuxin Li, MD, Junko Honye, MD, Tadateru Takayama, MD et al.: Intravascular ultrasound evaluation of huge ruptured plaque in the left main coronary artery misinterpreted as an aneurysm by angiography.
Catheterization and Cardiovascular Interventions 66:314-316, (2004)
3. 高山忠輝、斎藤 穎、本江純子ほか：積極的脂質低下療法による冠動脈病変の安定化と退縮についての検討 循環器専門医 12(2), 2004

冠動脈非有意粥腫の形成とその予後に関する臨床的背景因子の比較検討

分担研究者 森井 功 国立循環器病センター内科心臓血管部門

研究要旨：冠動脈形成術施行時に血管内超音波検査により検出される冠動脈非有意粥腫の有無による群間比較では、臨床的背景因子に差はなかった。

A. 研究目的

糖尿病、高コレステロール血症、高血圧症をはじめとした冠危険因子を背景に形成された冠動脈粥腫の破綻と、それに続発する局所での血栓形成により心筋虚血や壊死を生じる病態は、今日、急性冠症候群と総称され、不安定狭心症や急性心筋梗塞の多くは、この機序により発症すると考えられている。急性冠症候群の約半数は突然発症し、内因性突然死の約4割は急性心筋梗塞によると推定されていることから、冠動脈粥腫の破綻を予知し、その発生を予知し未然に防ぐ効果的手法を確立することは重要な課題である。

急性冠症候群の剖検例をはじめとした病理学的検討によると、破綻した冠動脈粥腫は被膜が薄く、多くの脂質成分や炎症細胞成分を内包するとされている。また、発症前の冠動脈造影を解析した研究によると、その原因となる冠動脈粥腫は必ずしも高度狭窄病変ではなく、比較的軽度の狭窄を形成するものであることが多いとされている。したがって軽度なものであっても冠動脈粥腫数の増加は、急性冠症候群の発症確率を増加させる可能性がある。本研究ではこの仮説を検証するとともに、冠動脈粥腫数の増加にどのような臨床的因子が寄与するかを明らかにしたい。

B. 研究方法

経皮的冠動脈形成術施行時に血管内超音波検査を行った症例のうち、本研究への同意が得られ、解析可能な血管内超音波検査画像の得られた症例を対象に、標的病変以外にも明らかな粥腫を認められた群（総括研究登録群、以下登録群）と、粥腫を認めなかった群（総括研究非登録群、以下非登録群）の2群に分け、その背景因子ならびに予後を比較し、さらに予後に寄与する背景因子を検討する。

（倫理面への配慮）

本研究に用いた検査手技は全てすでに確立したものであり、これらを用いることによる被験者の不利益はないと考えられる。また、本研究の内容と実施については、本施設倫理委員会の審査・承認を得ている。被験者データの登録は、この承認

内容に沿って文書ないし口頭による承諾を得た上でを行い、第三者による被験者個人の特定が不可能とするため十分な匿名化を行っている。のであり、これらを用いることによる被験者の不利益はないと考えられる。また、本研究の内容と実施については、本施設倫理委員会の審査・承認を得ている。被験者データの登録は、この承認内容に沿って文書ないし口頭による承諾を得た上でを行い、第三者による被験者個人の特定が不可能とするため十分な匿名化を行っている。

C. 研究結果

経皮的冠動脈形成術施行例159例のうち、122例に血管内超音波検査を実施し、解析可能な画像が得られた101例を対象とした。登録群は57例、非登録群は44例であり、年齢、性別、主診断（急性冠症候群であるか否か）、陳旧性心筋梗塞および冠動脈形成術歴の有無、喫煙歴、高血圧、糖尿病、高コレステロール血症、虚血性心疾患家族歴および肥満の有無、病変枝数、左室駆出率、スタチン製剤、Ca拮抗薬、ACE阻害薬およびアンギオテンシンII受容体阻害薬服用の有無、標的病変の狭窄度、病変長、対照血管径およびACC/AHAタイプ分類、心血管事故発生率等、検討した全ての背景因子において両群間に差を認めなかった。

D. 考察

現時点では2群間の臨床的背景因子に差を認めなかったが、最終的な結論を得るには今後もさらに症例数ならびに背景因子を加えて解析する必要があると考える。

E. 結論

現時点の登録症例数においては冠動脈非有意粥腫の有無による群間比較では、臨床的背景因子に差はなかった。

G. 研究発表

未発表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shina T, Nitta N, Endo H, Yamagishi M	Assessment of vulnerable coronary plaque by intravascular elasticity imaging	Proc. of IEEE International Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control 50th Anniversary Joint Conference,		pp.364-367	2004年
Takano M, Inami S, Mizuno K.	Angioscopic follow-up study of coronary ruptured plaques in nonculprit lesions	J Am Coll Cardiol	45	pp 652-658	2005年
Inami S, Okamatsu K, Mizuno K	Effect of statins on circulating oxidized low-density lipoprotein patients with hypercholesterolemia	Jpn Heart J	45	pp 969-975	2004年
Li Y, Honye J, Takayama T, Kanmatsuse K	Variability in quantitative measurement of the same segment with two different intravascular ultrasound systems: In vivo and in vitro studies	Catheterization and cardiovascular Interventions	62	175-180	2004年
Li Y, Honye J, Takayama T, Satoshi S	Intravascular ultrasound evaluation of ruptured plaque in the left main coronary artery misinterpreted as an aneurysm by angiography.	Catheterization and cardiovascular Interventions	63	314-316	2004年
高山忠輝	積極的脂質低下による冠動脈病変の安定化と退縮についての検討	日本循環器学会専門医誌	12巻 第2号	207-211	2004年
Murashige M, Hiro, T 他	Detection of Lipid-laden Atherosclerotic Plaque by Wavelet Analysis of Radio-frequency Intravascular Ultrasound Signals: In Vitro Validation and Preliminary In Vivo Application	Journal of the American College of Cardiology	印刷中	印刷中	2005年

Assessment of Vulnerable Coronary Plaque by Intravascular Elasticity Imaging

Tsuyoshi Shiina¹, Naotaka Nitta², Hiroyuki Endo¹ and Masakazu Yamagishi³

¹ Graduate school of Systems and Information Engineering, University of Tsukuba, Tsukuba 305-8573, Japan

² Institute for Human Science and Biomedical Engineering, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, Tsukuba 305-8564, Japan

³ National Cardiovascular Center, Osaka, Japan

Abstract — Plaque rupture is regarded as one of main causes of acute coronary syndromes. To prevent plaque rupture and guide a pharmacological treatment, it is important to image the weak (fragile) part of atherosclerotic plaque. Our preliminary experiments revealed the feasibility of strain image using IVUS to discriminate between different types of plaque. In this paper, for the purpose of obtaining more fine and stable assessments of vulnerable plaque under interventional conditions, we propose a strain power image as an index of tissue deformability by analyzing the time-varying strain profiles obtained from the IVUS data. We also conducted *in vivo* test with a new acquisition device that allows us to capture a large scale of RF data. And its results demonstrated that the strain power imaging has the potential to evaluate the vulnerability of plaques

I. INTRODUCTION

Assessment of vulnerable coronary plaque is an essential procedure for prevention of the acute ischemic syndromes due to plaque rupture. In order to assess any risk factors of plaque rupture such as the lipid rich plaque and the vulnerability of fibrous cap, the intravascular elasticity imaging by intravascular ultrasound (IVUS) is an useful technique different from the conventional IVUS echograms because the plaque compositions such as lipid, fibrosis and calcification can be viscerally assessed by the difference of tissue stiffness[1]. We also previously reported the usefulness of intravascular elasticity (strain) imaging based on our method which had a high ability to precisely detect strain over a large dynamic range from RF data acquired during interventional procedures [2].

However, the spatial resolution and accuracy of the intravascular strain imaging became blurred when catheter rotation induced by heart beat was severe. Then,

for the purpose of obtaining more fine and accurate assessments of any plaques under interventional conditions, we newly propose the strain power imaging by analyzing the time-varying strain profiles. For each point or region of interest (ROI) on the instantaneous strain images obtained between consecutive pairs of echograms, strain profiles as a function of time are obtained by two-dimensionally tracking the ROI. Next, the strain power around heart beat frequency is calculated from the power spectrum of the strain profiles over a single cardiac cycle. The usefulness of the method was evaluated by using large amount of echogram frame data acquired during interventional procedure. In this paper, a concept of strain power imaging is proposed and some results using RF data acquired during interventional procedure are presented.

II. PRINCIPLE OF STRAIN POWER IMAGING

Plaque rupture is related to a fragility of the thin fibrous cap over lipid core. These fragile parts of vulnerable plaque are expected to be more deformable under variation of blood pressure and imaged as high strain area. In order to detect vulnerable location by evaluating the deformability of plaque, we propose strain power image by IVUS.

Since the change of artery diameter due to blood pressure induces local deformation (strain) of the arterial wall inside, which corresponds to elasticity, strain should discriminate the plaque type. However, the strain magnitude at any ROI periodically changes according to time-varying blood pressure due to heart beat and the instantaneous strain image represents different pattern at each phase of cardiac cycle. Therefore, the anatomically-correct region of plaque cannot be identified because of time-varying strain

distribution. Therefore, time-invariant intravascular strain imaging independently of heart beat is required for accurate identification of plaque expansion.

On the other hand, the spatial resolution and the accuracy of intravascular strain imaging also become blurred if the undesired catheter and artery rotations induced by heart beat is severe during interventional operation. Therefore, these rotations must be compensated laterally in measuring the radial displacement for accurate radial strain estimate.

In order to overcome the above two restriction, that is, the time-varying strain profile and the catheter and artery rotations, we propose a concept of the strain power imaging based on two-dimensional (2-D) search of any ROI in this study. This concept is briefly explained below.

We previously proposed a technique for estimating strain distribution, which is referred to as the combined autocorrelation method (CAM) [3]. CAM consists of two-step estimation, that is, coarse and fine estimation using the outputs of a quadrature detector between consecutive pairs of echograms. Consequently, CAM has a potential for rapid and accurate estimate radial strain over a wide dynamic range. For compensating the rotations, CAM was modified for coping with catheter and artery rotations, that is, the discrepancy of compared two scan lines is compensated by the 2-D correlation search in the radial and lateral directions. As a result, accurate radial displacement distribution $v_r(r, \theta, t)$ at time t can be measured, and instantaneous strain distribution $\varepsilon_r(r, \theta, t)$ between adjacent two frames can be also estimated without influence of catheter and artery rotations as follows:

$$\varepsilon_r(r, \theta, t) = \frac{\partial v_r(r, \theta, t)}{\partial r} \quad (1)$$

As mentioned above, this strain profile $\varepsilon_r(r, \theta, t)$ is time-varying according to heart beat, and the strain mapping also changes periodically in same dynamic range. For identifying the expansion of plaque independently of periodic change of strain, power spectrogram of the traced instantaneous strain profile at any ROI is introduced. Strain profile at any ROI mainly includes heart beat frequency component (about 1 Hz). Therefore, at any time, the magnitude of power spectrum around heart beat frequency should be time-invariant. Note that the strain profile at any ROI should be traced by using the 2-D search because the ROI moves to different position from the initial one according to heart beat. For the traced strain profile

$\hat{\varepsilon}_r(r, \theta, t)$, power spectrogram $p(r, \theta, t; 2\pi f)$ can be obtained as follows:

$$p(r, \theta, t; 2\pi f) = \left| \int_{-t_0/2}^{t_0/2} \hat{\varepsilon}_r(r, \theta, t+t') e^{-j2\pi f t'} dt' \right|^2 \quad (2)$$

where t_0 is the time duration of Fourier transform and should be determined by referring a single cardiac cycle time period (about 1 sec). Since this power spectrogram has a time-invariant main peak around heart beat frequency as mentioned above, we can obtain the time-invariant strain power image by mapping the power around heart beat frequency f_0 at any ROI as follows:

$$P(r, \theta, t) = \int_{f_c - \Delta f}^{f_c + \Delta f} p(r, \theta, t; 2\pi f) df \quad (3)$$

where Δf is the duration frequency for strain power imaging. Consequently, we can obtain high-resolution and stable strain images at low fluctuation of strain pattern independently of cardiac cycle and identify the expansion of plaque accurately and precisely.

III. IN VIVO EXAMINATION OF CORONARY ARTERIES

For evaluating the feasibility of the proposed strain power imaging, a prototype of the imaging system was developed for in vivo IVUS examination of coronary arteries. The system consists of a IVUS catheter with a center frequency of 40 MHz (Terumo Co. Ltd, Japan) and the custom-made A/D converter with huge deep memory (1.6GB) as shown in Fig.1. The successive frame data, which consists of 1024 RF scan lines, were acquired by this A/D converter at a frame rate of 30 Hz and a sampling rate of 240 MHz and 12 bits. The

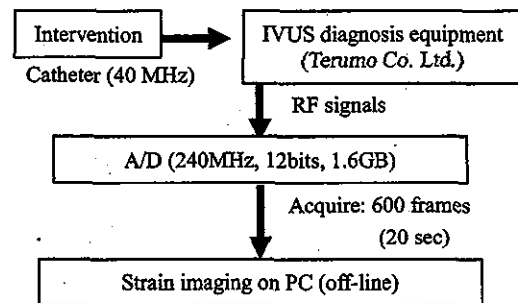


Fig.1: Elasticity imaging system with IVUS for clinical examination.

memory of 1.6 GB allows the capture of 600 frames, which corresponds to the duration of 20 second, for an investigation depth of 5 mm. Such deep memory is required for the movie display of multiple strain power images because one strain power images is constructed by at least 1 second duration as mentioned above with respect to eq.(2). The movie display can reveal the validness of time-invariant strain power imaging independently of heart beat.

In vivo tests during interventional procedure were conducted for several patients suffering from the coronary plaques. After acquiring RF data from the IVUS catheter using the custom-made A/D converter during interventional procedures, many frames of instantaneous strain image were calculated by applying the modified CAM for consecutive pairs of echograms. Based on all instantaneous strain images, strain profile during a cardiac cycle at each ROI was obtained by tracing the ROI throughout consecutive instantaneous strain images during a cardiac cycle using 2-D displacement vector calculated by the 2-D correlation search. Strain profiles were Fourier transformed by eq.(2), and the strain powers at all ROI calculated by eq.(3) were mapped as strain power image. By repeating the above processing at every key frame of instantaneous strain image, multiple strain power images can be obtained.

Figure 2 shows the B-mode image of the complex plaque type of the left coronary artery with fibro-cellular plaque and calcification. The area of fibro-cellular plaque is laid from 12 to 4 o'clock and the calcification can be seen as the high-intensity area with a shadow at 6 o'clock. Figure 3(a) and (b) show the instantaneous radial strain images obtained at the transition phase from diastole to systole and at the diastolic phase. These images were displayed by color-coding of the absolute value of strain between 0 and 1.5 %, which correspond to blue (hard) and red (soft), respectively, and superimposed on the B-mode image. The above strain threshold eliminated some artifact due myocardium and areas of blood. Consequently, the boundary between lumen and arterial wall appears more clearly than B-mode image. And the calcification in these images can be observed as the lower strain area than the fibro-cellular area. However, the strain distribution at the transition phase shown in Fig.3(a) is different from that at the diastolic phase shown in Fig.3(b) because strain distribution varies according to cardiac motion. Even if the optimum dynamic range for individual each strain image is selected, the same patterns cannot be always displayed because the vessel wall generally exhibits nonlinear elasticity.

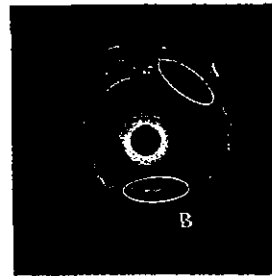


Fig.2: B-mode image of the left coronary artery with the complex type plaques of fibro-cellular plaque and calcification.

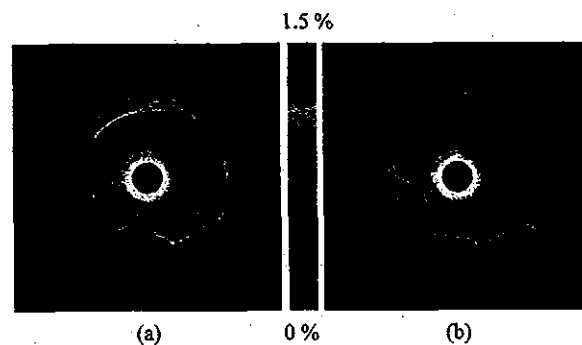


Fig.3: Instantaneous strain images during a cardiac cycle. (a) is obtained at the transition phase from diastole to systole and (b) is obtained at the diastolic phase.

In order to obtain the strain profiles of ROIs marked as A (fibro-cellular plaque) and B (calcification) in Fig.2 respectively, each ROI was traced by using the measured 2-D displacement vectors in estimating strain distribution. The obtained strain profiles, which is the averaged strain within each ROI, were plotted as a function of time, as shown in Fig.4(a). Although the amplitude of strain profile of the fibro-cellular plaque is entirely larger than that of the calcification, the same level of both profiles can be locally observed. Figure 3(a) and (b) were obtained at the phases indicated as "Fig.3(a)" and "Fig.3(b)" in Fig.4(a), respectively. Figure 4(b) indicates the power spectrum of strain profile shown in Fig.4(a). The fibro-cellular plaque can be clearly separated from the calcification as the difference of strain power around heart beat rate of 1Hz. Figure 5 shows the strain power image, which locally maps the strain power around heart beat rate of 1 Hz shown in Fig.4(b). We can evaluate the deformability of the soft fibro-cellular plaque and the hard calcification, and clearly identify the expansion area of calcification independently of heart beat in strain power imaging.

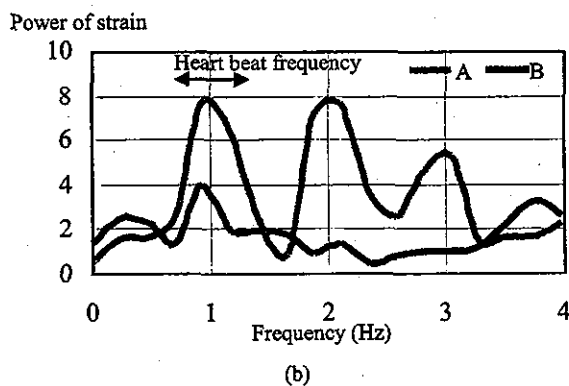
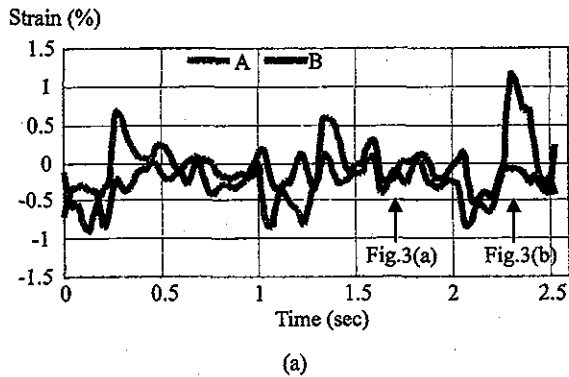


Fig.4: (a) Strain profile and (b) its power spectrum at ROI A and B marked in Fig.2.

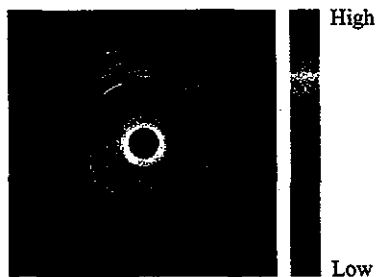


Fig.5: Strain power image of the left coronary artery with the complex type plaques.

Finally, Fig.6 shows the example of in vivo test for vulnerable coronary plaque. From the B-mode image shown in Fig.6(a), the existence of vulnerable plaque was predicted from 10 to 3 o'clock. Fig.6(b) indicates the strain power image. As predicted in B-mode image

strain power imaging is almost time-invariant and the vulnerable plaque can be observed as the soft area

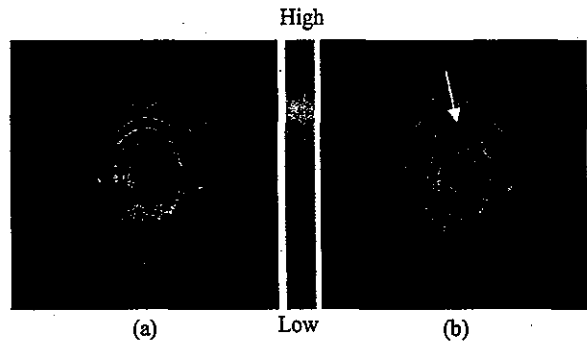


Fig.6: Strain power image for vulnerable coronary plaque. (a) indicates the B-mode and (b) shows the strain power image.

independently of heart beat motion. These results revealed that the strain power imaging is useful for stably discriminating different types of plaque without the influence of cardiac motion during intervention.

IV. CONCLUSIONS

In this paper, a strain power imaging based on the elasticity imaging using IVUS was proposed for diagnosing the plaque types of coronary arteries. A measurement system for clinical examination was developed and in vivo tests during interventional procedure were conducted for several patients. Results demonstrate that different types of plaque can be discriminated without the influence of cardiac motion by strain power imaging.

In future work, we must acquire more clinical data and investigate the statistical classification of plaques by strain power imaging. Moreover, strain power image must be compared with its histology for validating the usefulness of the proposed method.

Acknowledgement : This research is partly supported by grants of National Cardiovascular Center, Japan.

REFERENCES

- [1] J. A. Haar, C. L. de Korte *et al.*, "Characterizing Vulnerable Plaque Features with Intravascular Elastography" *Circulation* 108 2636-2641 2003
- [2] T Shiina, N Nitta, M Yamagishi, "Coronary Arteries Characterization Based on Tissue

Autocorrelation Processing." *Proc. of 1996 IEEE Ultrasonics Symp.* 1331-1336, 1996.

CLINICAL RESEARCH

Coronary Artery Disease

Angioscopic Follow-Up Study of Coronary Ruptured Plaques in Nonculprit Lesions

Masamichi Takano, MD, Shigenobu Inami, MD, Fumiyuki Ishibashi, MD, Kentaro Okamoto, MD, Koji Seimiya, MD, Takayoshi Ohba, MD, Shunta Sakai, MD, Kyoichi Mizuno, MD, PhD, FACC
Chiba, Japan

OBJECTIVES	Changes of ruptured plaques in nonculprit lesions were evaluated using coronary angiography.
BACKGROUND	The concept of multiple coronary plaque ruptures has been established. However, no detailed follow-up studies of ruptured plaques in nonculprit lesions have yet been reported.
METHODS	Forty-eight thrombi in 50 ruptured coronary plaques in nonculprit lesions in 30 patients were identified by angiography. The percent diameter stenosis (%DS) at the target plaques on quantitative coronary angiographic analysis and the serum C-reactive protein (CRP) level were measured.
RESULTS	The mean angioscopic follow-up period was 13 ± 9 months. Thirty-five superimposed thrombi still remained at follow-up, and the predominant thrombus color changed from red (56%) at baseline to pinkish-white (83%) at follow-up. The healing rate increased according to the angioscopic follow-up period (23% at ≤ 12 months vs. 55% at > 12 months, $p = 0.044$). The %DS at the healed plaque increased from baseline to follow-up ($12.3 \pm 5.8\%$ vs. $22.7 \pm 11.6\%$, respectively; $p = 0.0004$). The serum CRP level in patients with healed plaques ($n = 10$) was lower than that in those without healed plaques ($n = 19$; 0.07 ± 0.03 mg/dl vs. 0.15 ± 0.11 mg/dl, respectively; $p = 0.007$).
CONCLUSIONS	The present study demonstrated that: 1) ruptured plaques in nonculprit lesions tend to heal slowly with a progression of angiographic stenosis; and 2) the serum CRP level might reflect the disease activity of the plaque ruptures. (J Am Coll Cardiol 2005;45:652-8) © 2005 by the American College of Cardiology Foundation

Atherosclerotic coronary plaque rupture (or erosion) and subsequent thrombus formation in the culprit lesion are recognized to be the major motivating factors in acute coronary syndrome (ACS) (1-5). Intravascular ultrasound (IVUS) studies recently reported that a plaque rupture occurs not only in culprit lesions but also in other atherosclerotic plaques in patients with ACS, stable angina pec-

See page 659

toris (SAP), and silent myocardial ischemia (6-9). The concept of "pancoronary" or "multifocal plaque rupture" has been established. In the clinical setting, ruptured plaque in the culprit lesion is usually treated with percutaneous coronary intervention (PCI), and the natural course of ruptured plaque without PCI has not yet been reported. Previous pathologic studies have shown that healed plaques after a subclinical rupture tend to result in increased narrowing of the coronary lumen (10,11). Nevertheless, ruptured plaques in nonculprit lesions have not been well described as to whether they heal uneventfully with (or without) luminal narrowing or lead to an occurrence of acute coronary events in living patients.

Serum C-reactive protein (CRP), a predictor of acute myocardial infarction (MI), is expressed in human atherosclerotic lesions, and most CRPs show an increased expression at sites of plaque rupture (12-14). The serial changes in the serum CRP level in patients with multiple plaque ruptures have also not yet been elucidated.

Coronary angiography can provide direct images of the endoluminal surface and detailed information on plaque rupture (or healing), as well as on the existence and age of a thrombus. The purpose of this study was to investigate the natural course of ruptured plaques in nonculprit lesions in living patients.

METHODS

Patient population. Between September 1998 and December 2003, 327 patients were analyzed by coronary angiography. Thirty consecutive patients in whom two or three de novo native coronary arteries were evaluated by repeat angioscopic procedures and who had ruptured plaque(s) at nonculprit lesions were enrolled in this study. Written, informed consent approved by our institutional review boards was obtained from all study patients before catheterization.

Clinical demographics. The patient demographics were obtained by a hospital chart review. Stable angina pectoris was defined as a positive stress test and no change in the frequency, duration, or intensity of symptoms lasting < 4 weeks. Unstable angina pectoris (UAP) was new-onset

From the Department of Internal Medicine, Chiba-Hokuso Hospital, Nippon Medical School, Chiba, Japan.

Manuscript received June 3, 2004; revised manuscript received September 8, 2004, accepted September 13, 2004.

Abbreviations and Acronyms

ACS	= acute coronary syndrome
CRP	= C-reactive protein
%DS	= percent diameter stenosis
IVUS	= intravascular ultrasound
LAD	= left anterior descending coronary artery
LCx	= left circumflex artery
MI	= myocardial infarction
PCI	= percutaneous coronary intervention
QCA	= quantitative coronary angiogram
RCA	= right coronary artery
SAP	= stable angina pectoris
UAP	= unstable angina pectoris

severe angina, accelerated angina, or rest angina. Acute or recent MI occurred within ≤ 6 weeks, and a previous MI > 6 weeks. Patients with UAP, acute MI, and recent MI were categorized as ACS. Blood sampling was collected in the fasting state, immediately before each angioscopic procedure, except for CRP in patients with ACS. In ACS, the serum CRP level four weeks after onset was selected as the baseline level because of exclusion of the effects of myocardial necrosis.

A culprit lesion was identified by the combination of the electrocardiographic findings, left ventricle wall motion abnormalities (left ventriculography or echocardiography), scintigraphic defects, and angiographic lesion morphology. **Angiographic analysis.** All angiograms were analyzed with a computer-assisted, automated edge-detection algorithm (CMS, MEDIS, Nuenen, The Netherlands) by an angiographer blinded to the clinical and angioscopic findings, using a standard qualitative definition and quantitative coronary angiographic (QCA) measurements. The variability of the QCA measurements was analyzed repeat measurements of the target plaques. The variation in minimal lumen diameter was 0.09 ± 0.09 mm and that in %DS was $2.8 \pm 2.1\%$. A follow-up angiogram was obtained at the same angle as that in the baseline study.

Angioscopic imaging. The coronary angioscopic procedure has been previously reported (15). The proximal segments to the culprit lesion were observed by angioscopy before PCI for avoidance of mechanical damage due to the PCI procedure. The distal segments to the culprit lesion and the other coronary arteries were examined after PCI. The angioscopic and fluoroscopic images during the angioscopic observations were recorded on digital videotape for later

analysis. The exact position of the angioscopic catheter at the site of the target plaque was recorded on an angiogram to ensure a reliable comparison.

Definition and analysis of angioscopic findings. A ruptured plaque was defined as a complex plaque and/or a superimposed thrombus. A complex plaque was considered to be present when the surface of the lesion had an irregular appearance, including a fissure, flap, and ulceration. Based on the surface color, the plaque was classified as either yellow or white. A fissure was defined as a torn intima without floating into the lumen; a flap was a disrupted fragment floating into the lumen; and ulceration was a crater-like lesion suggesting a gap in the vessel wall (Fig. 1). A thrombus was defined as a coalescent red or pinkish-white, superficial, or protruding mass adhering to the vessel surface, but clearly a separate structure that remained despite being flushed with saline solution. Complete plaque healing was defined as a covering by the neointima and the disappearance of thrombus and complex plaque.

The intra-observer agreement on angioscopic images was measured by having an observer repeat assessment of 20 images (presented in random order) after one week. The inter-observer agreement was measured by comparing the assessment of 100 images by the two observers blinded to the clinical background. The intra-observer agreements for the evaluated angioscopic items (complex plaque, yellow plaque, and thrombus) were 95%, 95%, and 100%, respectively. The inter-observer agreements of those items were 93%, 98%, and 97%, respectively. The kappa values for intra-observer agreement of them were 0.94, 0.99, and 0.95, respectively. The kappa values for inter-observer agreement of them were 0.95, 0.96, and 0.94, respectively. When there was any discordance between the two observers, a third investigator read the images, and a consensus was obtained. **Percutaneous coronary intervention and clinical follow-up.** The PCI was performed for only the culprit lesions using a stent. Two kinds of antiplatelet agents—ticlopidine (200 mg/day) or cilostazole (200 mg/day), added to aspirin (81 to 200 mg/day)—were administered for at least six months. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors have not been approved for clinical use in Japan. Repeat PCI, bypass surgery, ACS, and death were all considered to be major outcome events.

Statistical analysis. Statistical analysis was performed with StatView 5.0 (SAS Institute, Cary, North Carolina). Categorical variables are presented as frequencies and compared

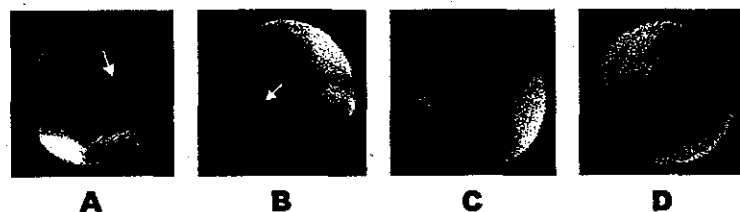


Figure 1. Angioscopic images of nonculprit ruptured plaques. (A) Yellow plaque with a fissure (arrow) and red thrombus. (B) Yellow plaque with a flap (arrow). (C) Yellow plaque with an ulceration (arrow) and red thrombus. (D) Yellow plaque with a pinkish-white thrombus (arrow).

Table 1. Patient Characteristics at Baseline (n = 30)

Age (yrs)	59.3 ± 9.1
Gender, male	25 (83%)
Risk factors for atherosclerosis	
Diabetes mellitus	8 (27%)
Hypertension	17 (57%)
Hyperlipidemia	27 (90%)
Cigarette smoking	22 (73%)
Obesity	11 (37%)
Family history	6 (20%)
Diagnosis for ischemic heart disease	
Acute coronary syndrome	17 (57%)
Previous myocardial infarction	10 (33%)
Stable angina pectoris	3 (10%)
Location of PCI vessel	
Right coronary artery	10 (33%)
Left descending artery	12 (40%)
Left circumflex artery	8 (27%)
Number of diseased vessel(s)	
1	14 (47%)
2	15 (50%)
3	1 (3%)
Serum LDL-C level (mg/dl)	151 ± 31
Serum CRP level (mg/dl)	0.22 ± 0.22
Number of ruptured plaques in nonculprit lesions	
1	19 (63%)
2	4 (13%)
3	5 (17%)
4	2 (7%)

Data are presented as the mean value ± SD or number (%) of patients.
CRP = C-reactive protein; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; PCI = percutaneous coronary intervention.

by the Fisher exact test. Continuous quantitative data are presented as the mean value ± SD. Continuous data were compared by the unpaired Student *t* test between the different categories and by the paired Student *t* test between the baseline and follow-up. Univariate logistic regression analysis was tested to determine clinical predictors for the healing of nonculprit ruptured plaques. Variables that achieved a significance of levels in a univariate logistic regression analysis were then selected for testing in a multivariate logistic regression analysis. A *p* value of <0.05 was considered to be statistically significant.

RESULTS

Clinical characteristics at baseline. The clinical characteristics of 30 patients at baseline are summarized in Table 1. Coronary angiography was performed in 73 arteries (2.4 arteries/patient): 25 right coronary arteries (RCA), 26 left anterior descending coronary arteries (LAD), and 22 left circumflex arteries (LCx).

Lesion characteristics at baseline. A total of 50 ruptured plaques were found in 36 arteries (19 in RCA, 8 in LAD, 9 in LCx). The lesion characteristics of the ruptured plaques are summarized in Table 2. The number of ruptured plaques in nonculprit lesions ranged from one to four per patient (1.67/patient) and 0.68/artery. The %DS of ruptured plaques was 16.3 ± 9.7%. Twenty-five (50%) of 50 plaques were recognized as complex lesions on the angiograms.

Table 2. Lesion Characteristics at Baseline

Ruptured Plaques in Nonculprit Lesions	n = 50
Distribution of ruptured plaques	
Right coronary artery	27 (54%)
Left anterior descending artery	13 (26%)
Left circumflex artery	10 (20%)
Angiographic measurements	
Reference diameter (mm)	3.07 ± 0.58
Minimal lumen diameter (mm)	2.63 ± 0.58
Percent diameter stenosis	16.3 ± 9.7
Angiographic morphology	
Wall irregularity	11 (22%)
Haziness or filling defect	12 (24%)
Ulceration	2 (4%)
No complexity	25 (50%)
Angioscopic findings	
Thrombus	48 (96%)
Red	28 (56%)
Pinkish-white	20 (40%)
Plaque	
Yellow plaque	46 (92%)
Fissure	22 (44%)
Flap	9 (18%)
Ulceration	6 (12%)

Data are presented as the mean value ± SD or number (%) of lesions.

Forty-eight ruptured plaques (96%) were accompanied by superimposed thrombi, and 56% were red thrombi. No superimposed thrombi could be detected in each plaque with a fissure and flap. There were 13 plaques in which the underlying ruptures were not visualized due to the superimposed thrombi. Forty-six ruptured plaques (92%) were diagnosed to be yellow plaques.

Table 3. Lesion Characteristics at Follow-Up

	Healed Plaques (n = 15)	Nonhealed Plaques (n = 35)
Distribution of ruptured plaques		
Right coronary artery	8 (53%)	19 (54%)
Left anterior descending artery	6 (40%)	7 (20%)
Left circumflex artery	1 (7%)	9 (26%)
Angiographic measurements		
Reference diameter (mm)	3.05 ± 0.45	3.07 ± 0.64
Minimal lumen diameter (mm)	2.53 ± 0.59	2.62 ± 0.63
Percent diameter stenosis	22.7 ± 11.6	19.1 ± 12.0
Angiographic morphology		
Wall irregularity	2 (13%)	9 (26%)
Haziness or filling defect	1 (7%)	8 (23%)
Ulceration	1 (7%)	1 (3%)
No complexity	11 (73%)	17 (51%)
Angioscopic findings		
Thrombus	0	35 (100%)
Red	—	6 (17%)
Pinkish-white	—	29 (83%)
Plaque		
Yellow plaque	7 (47%)	34 (97%)
Fissure	0	16 (46%)
Flap	0	4 (11%)
Ulceration	0	2 (6%)

Data are presented as the number (%) of lesions or mean value ± SD.