

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業

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 18 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 山岸 正和

平成 19 (2007) 年 4 月

研究報告書目次

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		
山岸正和 金沢大学大学院医学系研究科・循環器内科	1
II. 分担研究報告		
1. プラーク破綻後の急性冠症候群進展と病変形態の関連　－血管内視鏡による解析－		
水野杏一 日本医科大学千葉北総病院循環器内科	2
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』		
椎名 毅 筑波大学大学院システム情報工学研究科	3
3. 『Tissue characterization による冠動脈不安定粥腫の同定とその予後の検討』		
細川博昭 国立病院機構豊橋医療センター循環器科	4
4. 頸動脈プラークの MRI 所見が心血管事象の危険因子となる可能性について		
山田直明 国立循環器病センター・放射線診療部	5
5. 『メタボリック症候群におけるピオグリタゾンによる冠動脈粥腫退縮効果の検討』		
『急性冠症候群におけるピオグリタゾンによる冠動脈粥腫安定化の検討』		
小宮山伸之 埼玉医科大学 循環器内科	6
6. 『急性心筋梗塞症例への早期スタチン投与が与える影響の検討』		
浦澤一史 時計台記念病院 循環器センター	7
7. 『血管内エコー法によるプラーク内ストレス分布のカラーマッピング法の開発』		
廣 高史 山口大学第二内科	8
8. 『IVUS による冠動脈プラークの経時的質的变化についての検討-VH-IVUS による検討-』		
高山忠輝 日本大学医学部 循環器内科	9
9. 『冠動脈非有意粥腫の形成に関する患者背景の比較検討』		
大塚頼隆 国立循環器病センター内科心臓血管部門	10
10. 『心臓 CT 検査を用いた冠動脈不安定粥腫の同定』		
角辻 暁 野崎徳州会病院心臓センター	11
III. 研究会成果の刊行に関する一覧表	12
IV. 研究成果の刊行物・別刷	15

厚生労働科学研究費補助金（循環器病等生活習慣病対策総合研究事業）

（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 金沢大学大学院医学系研究科・循環器内科

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 932 例（男 760 例、女 172 例、平均年齢 67.2 才）の登録を完了し、“前向き”追跡を行った。その結果、78 例に虚血性イベントの発生をみた。かかる部位では、イベント非発生部位に比し、動脈硬化粥腫容積が有意に大であるとの成績を得た。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。

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 国立病院機構豊橋医療センター研究部長
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 時計台記念病院心臓センター長
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
大塚頼隆 国立循環器病センター内科医師
角辻 暁 野崎徳州会病院心臓センター長

表 1

（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）
血管内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で審査された。

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。血管内超音波法は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、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、表 1 の基準に合致する冠動脈局所を暫定的に登録した。

C. 研究成果

平成 18 年度は 932 例（女性 172 例、平均年齢 67.2 才）が各施設から録された。登録病変の

血管内超音波指標の平均値は、全血管面積 $14.9 \pm 5.5 \text{ mm}^2$ 、粥腫面積 $9.1 \pm 3.7 \text{ mm}^2$ 、粥腫面積 $63.2 \pm 11.2\%$ 、病変長 $7.2 \pm 3.1 \text{ mm}$ 、病変容積 $55.5 \pm 33.2 \text{ mm}^3$ 、平均粥腫面積 $9.3 \pm 3.1 \text{ mm}^2$ 、拡大リング 27%、偏心性病変 64%、石灰化 41%であった。経過中 78 例で虚血性イベントの再発をみた。興味あることに、イベント再発部では粥腫容積が有意に大であるとの成績を得た。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として 932 例の登録を完了し、“前向き”追跡を開始し、予後についての情報を収集した。

E. 結論

予後調査の結果、局所動脈硬化粥腫容積が大であるほど、経過中、虚血性イベントの再発を認め易いとの成績を得た。今後はかかる粥腫の非侵襲的診断への応用が期待されよう。

研究要旨 プラーク破綻は急性冠症候群の発症原因としてもっとも重要であると考えられているが、すべてのプラーク破綻が急性冠症候群に進展するわけではない。どのようなプラーク破綻が急性冠症候群に進展するのかを、責任病変部と非責任病変部の両方にプラーク破綻をもつ症例で血管内視鏡所見を比較することにより検討を行った。結果、プラークの黄色調と血栓の量が重要な因子であることが判明した。

A. 研究目的

プラーク破綻は急性冠症候群の発症原因としてもっとも重要であると考えられているが、責任病変部以外にも破綻したプラーク (multiple plaque ruptures) が存在することが報告されている。急性冠症候群に進展したプラーク破綻と、無症候性（非責任病変部）のプラーク破綻との間にはどのような違いがあるのか詳しいことは未だ解っていない。そこで我々は、両者の性状の違いについて血管内視鏡を用いて検討を行った。

B. 研究方法

血管内視鏡にて責任病変部と非責任病変部の両者にプラーク破綻像を認めた急性冠症候群の患者 18 例を対象とした。破綻したプラーク病変を、その黄色度で 4 段階に分類しスコア化した (0=white, 1=light yellow, 2=yellow, 3=intensive yellow)。さらに内膜の不整度 (0=a smooth surface, 1=a mild irregularity, 2=a severe irregularity) と冠動脈血栓 (0=non, 1=a small amount, 2=a large amount) についても、その程度によってスコア化し、責任病変部と非責任病変部の破綻したプラークの性状を比較した。

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

責任病変部 18 箇所と非責任病変部 20 箇所の内視鏡所見を各々の症例毎に比較したところ、責任病変部の黄色度と血栓量のスコアが有意に大きく (黄色度: $p=0.0006$, 血栓量: $p=0.0013$)、内膜の不整度については両群間で差を認めなかった ($p=0.41$)。さらに責任病変部と関連する因子について、冠危険因子、冠動脈造影所見、血管内視鏡所見に対してロジスティック解析を用いて検討したところ、単変量解析の結果、血管内視鏡所見の黄色度と血栓の量の 2 項目のみが有意な因子であった (黄色度スコア: odds ratio 11.58, 95% CI 2.71 to 49.48, $P=0.0009$; 血栓量スコア: odds ratio 43.06, 95% CI 4.57 to 405.54, $P=0.001$)。多変量解析ではこの 2 項目は有意とならなかったが、これは黄色度と血栓の量に有意な相関 ($r=0.75$; $P<0.0001$) が認められたことによると考えられた。

D. 結論

プラークの破綻後、急性冠症候群へ進展するかどうかを決める重要な因子は、プラークの黄色度と血栓量であり、黄色度がプラーク破綻後の血栓形成と強く関連していることが示唆された。

研究協力者：岡松健太郎

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
『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』

分担研究者 筑波大学大学院システム情報工学研究科 椎名 毅
金沢大学大学院医学系研究科 山岸正和

研究要旨 粥腫の力学的脆弱性を血圧変動による易変形性として捉えることで、不安定プラークが評価可能と考え、IVUS で得られるエコー信号より、血管組織各部の硬さを画像化する冠動脈壁弾性映像法を検討した。1 心拍内における歪み値変動のストレインパワー像により易変形性の部位を安定に可視化する手法を開発し、さらにプローブ偏心補償や血圧変化のモニタによるより定量化法を検討した。これらの結果を基づくシミュレーション解析と *in vivo* および *in vitro* 計測により、冠動脈不安定プラークの検出と易破綻部位同定への有効性が示された。

A. 研究目的

冠動脈粥腫の破綻は、ACS(急性冠症候群)の主因となることから、その破綻危険性を客観的に評価することがACSの予防と適切な治療のためには重要と言える。本研究では、力学的な脆弱性を直接表す組織弾性の分布を血管内超音波法 (IVUS) を用いて画像化することで、プラークの安定性を評価するシステム (冠動脈壁弾性映像法) の開発とその実用化を目指すものである。

B. 研究方法および結果

破綻しやすい不安定プラークは、脂質性のコアが薄い線維性被膜に覆われた力学的脆弱性の高いものと考えられる。これは、血圧変動による組織の変形し易さ (deformability) をもとに評価可能と考え、本研究では、IVUS で得られるエコー信号より、血管組織各部の局所変形率 (歪み) を画像化する冠動脈壁弾性映像法の手法を検討した。

16 年度は、血管壁組織の微小な変動を高速、高精度で得る手法と、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。

17 年度は、石灰化、線維化、脂質性などの様々なタイプのプラークを含む臨床例(約 70 例)に適用し、ストレインパワー像による冠動脈不安定プラークの検出と歪みの集中する部位として易破綻部位の同定に、有効であることが示された。

一方で、臨床計測において精度低下の要因となるプローブの偏心の影響、線維性被膜厚による測定感度との関係、実際に易破綻部位の特定の可能性を定量的に評価する必要性から、有限要素法による血管モデルを用いたシミュレーション解析を行った。

この結果、極端に偏心した場合でも補正可能であることが示された。また、線維性被膜厚が小さく 100 μ m 程度になると急激に歪みが大きくなり、不安定化すると同時にプラークの角の部分が特に歪みが大きく易破綻部位となることが示唆された。

18 年度は、ストレインパワーの値自体は血圧値に依存する定性的なものであることから、血圧変化を

用いて弾性係数を得るなど定量化を図る手法について検討した。その解析結果を臨床データで検証するため、拍動流での水圧と IVUS 計測を同時に行える実験システムを構築し、摘出冠動脈を用いた計測を行った。図 1 にその 1 例を示す。(a)の組織切片像では 2 時-3 時付近に表層と深部の 2 層の高度石灰化とその間にある necrotic core が認められるが、b)組織弾性像でも石灰化は硬く、NC 部はやや軟らかく描出されているのが確認された。

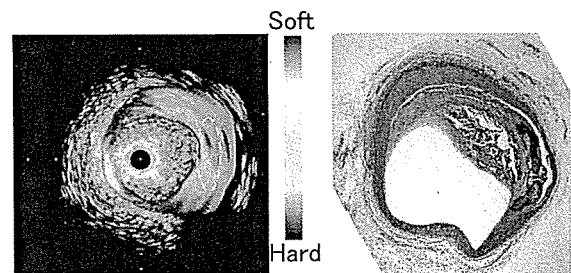
C. 結論と今後の課題

IVUS を用い、拍動による血管組織の変形に基づくストレインパワー像により、易変形性の部位を安定に可視化する手法を開発した。また、臨床データ解析により、冠動脈不安定プラークの検出と易破綻部位の同定への有効性が示された。

今後の課題としては、弾性係数測定による定量化が *in vivo* 計測においても可能と思われるが、血圧測定点に患部とのズレの問題等の解決、軸方向のプローブの動き補償のための 3 次元計測、粘性や非線形性など高次特徴量の抽出の試み、線維性被膜厚の直接的計測の試みなどが残されている。

D. 研究発表

1) 吉牟田, 新田, 椎名, 川尻, 山岸:血管内超音波 (IVUS) による冠動脈組織性状評価, CARDIAC PRACTICE, 17(4), pp. 55-62, 2006



(a) 組織弾性像 (b) 組織切片像

図 1 摘出冠動脈による計測結果

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
個別研究題目『Tissue characterization による冠動脈不安定粥腫の同定とその予後の検討』

分担研究者 国立病院機構豊橋医療センター循環器科
細川 博昭

研究要旨：血管内超音波診断装置では血管や内腔の計測とプラーク性状の大まかな質的診断が可能であるが、プラーク性状の定量的診断は難しい。そこで超音波反射波の RF 信号の周波数解析を行い、プラークの質的診断を行うための様々な技術が開発されている。本研究では、冠動脈形成術実施例を対象に IB-IVUS(YD,LTD.)、VH IBUS(Volcano Corp)を用いて、経時的に冠動脈非有意粥腫の質的評価を行い、急性冠症候群発症の予測の可否や各種薬剤投与の有無、患者背景の違いによるプラーク性状変化の有無、その差異を検討することを目的とした。その結果、IB-、VH-IVUS 両者において、粥腫性状をある程度評価可能との成績を得た。

A. 研究目的

本研究では、冠動脈形成術実施例を対象に冠動脈非有意粥腫の質的評価を IB-IVUS (YD, LTD.)、VH IBUS (Volcano Corp)を用い経時的に行い、急性冠症候群発症の予測の可否や各種薬剤投与の有無、患者背景の違いによるプラーク性状変化の有無、その差異を検討することを目的とした。

B. 研究方法

冠動脈形成術施行時に血管内超音波検査を施行し、冠動脈非有意粥腫について IB-IVUS あるいは VH IBUS あるいはその両方を施行した。6ヶ月または12ヶ月後の確認造影検査の際に、対象とした冠動脈非有意粥腫につき IB-IVUS あるいは VH IBUS あるいはその両方を再度施行し、そのプラーク性状の変化の有無につき投与薬剤、患者背景等を含む違いについて検討する。

C. 研究結果

現在、2005年12月21日より2007年3月17日までの間に冠動脈形成術施行に際し血管内超音波検査を施行した症例のうち45例に IB-IVUS あるいは VH IBUS あるいはその両方を施行した。IB-IVUS を施行した症例は11例、VH IBUS を施行した症例は12例、両方を施行した症例は22例であった。VH IBUS を施行した1例は画像収集が不完全であったため解析不可能例であった。

D. 考察と次年度への展望

現時点では、1症例目の6ヶ月目のフォローアップ造影検査がまだ施行されていないのが現状であるが、IB-IVUS、VH IBUS 両者において、冠動脈粥腫性状の評価がある程度可能との成績をえた（図1）。

図 1

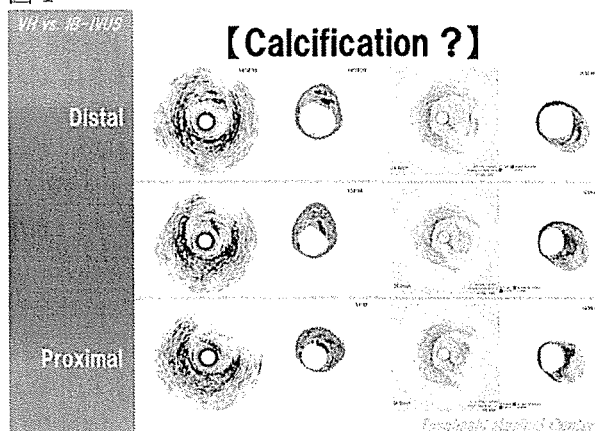
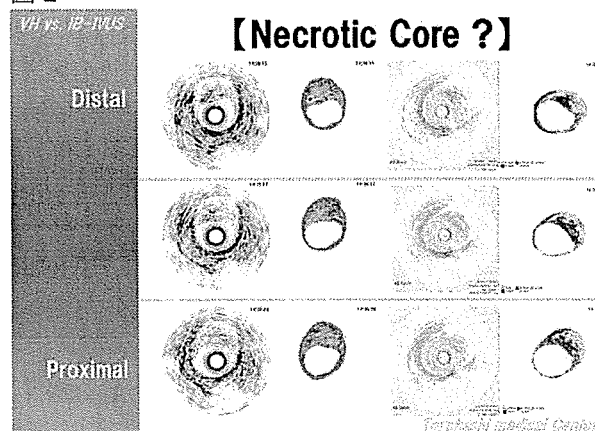


図 2



研究要旨：虚血性脳血管障害が疑われて頸動脈の MRI が行われた 245 症を対象として最大 30 ヶ月経過観察して、MRI 所見が将来の心血管事象の発生と関係があるか否かを検討した。その結果、T1 強調像において高信号を示す頸動脈プラークを有する症例は心血管事象を高頻度に合併し、かつその独立危険因子と見なしうる可能性が示された。

A. 研究目的

分担研究者は前年度の研究において、MRI の T1 強調法で高信号を示す頸動脈プラークを有する患者は MRI 施行前後 6 ヶ月以内の心血管事象の頻度が高いことを報告した。本年度の研究はこの研究を進展させ最高 30 ヶ月の経過観察を行い、心血管事象の発生率を調査した。

B. 研究方法

対象は虚血性脳血管障害が疑われて頸動脈の MRI が行われた 245 症例である。MRI に用いた装置、シーケンスおよび信号強度評価法は前年度と同じである。経過観察において評価した心血管事象は心臓死、心筋梗塞、緊急冠血流再開術、および不安定狭心症による再入院である。経過観察は診療録を見直す方法で行っており、追跡調査は行わなかった。

（倫理面への配慮）

本研究は臨床記録の回顧的研究である。臨床記録から必要な情報のみ個人情報をも無名化して収集した。

C. 研究結果

左右いずれかに高信号のプラークを認めた症例は 89 例あり、いずれにも認めなかった症例は 156 例であった。高信号を示した群と示さなかった群の比較では、年齢、性別、糖尿病や高血圧の有病率、喫煙率等において差がなかった。高脂血症のみ高信号群で有意に高かった。生化学検査では LDL-C、高感度 CRP、および ICAM-1 において高信号群が高値を示したが、HDL-C、HbA1c、VCAM-1 においては有意差はなかった。またアスピリンやスタチンの服用率にも差はなかった。

心血管事象の発生率は高信号群において低信号群よりも有意に高かった（無病率は低かった：図）。多重ロジスティック解析の結果高感度 CRP（相対危険度 1.55, $p < 0.01$ ）と T1 強調像における高信号（相対危険度 2.01, $p < 0.01$ ）が心血管事象の独立危険因子と見なされた。

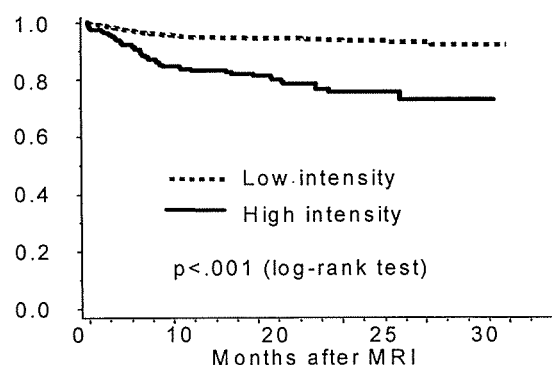
D. 考察

我々は頸動脈プラークの MRI 所見が脳血管事象と高い相関を有することを報告した（Yamada N. American J Neuroradiology, Feb 2007）。さらに本研究において MRI 所見が心血管事象の独立危険因子と成りうることを示した。よって MRI 所見の全身の動脈硬化病変への有用性が期待できる。冠動脈プラーク自体の MRI による危険性の評価は近い将来実現することが期待される。

E. 結論

頸動脈 MRI は心血管事象の危険因子を表現する可能性がある。

図. Cumulative Events Free Survival Curve



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
個別研究題目『メタボリック症候群におけるピオグリタゾンによる冠動脈粥腫退縮効果の検討』
『急性冠症候群におけるピオグリタゾンによる冠動脈粥腫安定化の検討』

分担研究者 埼玉医科大学 循環器内科
小宮山伸之

研究要旨：高血圧を有するメタボリック症候群を合併した安定狭心症例を対象に、ピオグリタゾンの冠動脈粥腫退縮効果（粥腫容積減少と粥腫組織性状変化）をバルサルタンと比較して検討している。また、急性冠症候群症例を対象に、ピオグリタゾンの易破綻性粥腫安定化効果（粥腫容積減少と粥腫組織性状変化）を検討している。

研究の背景

ピオグリタゾンは PPAR γ アゴニストでありインスリン感受性を増強して血糖をコントロールする薬剤である。本薬剤にはこの他に抗動脈硬化作用も認められており、最近の研究では心血管イベント抑制効果や頸動脈プラークの退縮効果も報告されている。これまで我々は、2 型糖尿病または耐糖能障害を合併し安定狭心症を有する症例を対象としてピオグリタゾン 30mg /日 投与群と対照群に無作為に分け、経皮的冠動脈形成術（PCI）直後に PCI の影響のない非有意狭窄病変部を血管内超音波法（IVUS）にて観察し、いわゆるソフトプラークを標的病変として粥腫容積、各症例の血清脂質プロファイル、高感度 CRP の 6 カ月間の変化を検討した。その結果、ピオグリタゾン投与により、LDL コレステロール値は 6 カ月間で有意な変化がなかったが、粥腫容積は有意に減少し（-6.7%）、高感度 CRP は減少傾向であった。これらの結果を受けて、以下の 2 つの発展的テーマを設定し、研究を開始した。現在、研究継続中である。

I. メタボリック症候群におけるピオグリタゾンによる冠動脈粥腫退縮効果の検討

目的：メタボリック症候群は動脈硬化症の危険因子として注目されているが、その基本的な病態はインスリン抵抗性であると考えられている。ピオグリタゾンはまさにインスリン抵抗性改善効果を有するものであり、同症候群における冠動脈硬化抑制効果を検証することを目的とした。

方法：高血圧を有するメタボリック症候群を合併する安定狭心症 100 例を対象にする。それらをピオグリタゾン 30mg /日 投与群とバルサルタン 80mg /日 投与群に無作為に分け、各症例において、PCI 直後に PCI の影響のない非有意狭窄病変部を IVUS にて観察し、いわゆるソフトプラークを標的病変と定め、IVUS 画像のビデオ記録と高周波信号（RF）解析を行う。8 ヶ月後に標的病変を再度 IVUS で観察し画像をビデオ記録し RF 解析を行う。各症例は 12 カ月後まで観察する。

1 次エンドポイント：IVUS 測定による標的病変の粥腫容積の変化と RF 解析による粥腫組織成分の変化

2 次エンドポイント：主要心血管イベント、血清炎症マーカー・血清脂質プロファイルの変化

II. 急性冠症候群におけるピオグリタゾンによる冠動脈粥腫安定化の検討

目的：急性冠症候群は冠動脈粥腫破綻による血栓形成が主な病因であると考えられているが、同時に複数の易破綻性粥腫、いわゆる vulnerable plaque が存在するといわれている。一方、ピオグリタゾンには高感度 CRP 減少にみられる抗炎症作用があると考えられ、そのような粥腫の安定化に効果を示すことが期待される。本研究ではそれを検証することを目的とした。

方法：左室収縮能が保たれている（駆出率 40%以上）急性冠症候群 100 例を対象にする。それらをピオグリタゾン 30mg /日 投与群と対照群に無作為に分け、各症例において、PCI 直後に PCI の影響のない非有意狭窄病変部を IVUS にて観察し、いわゆるソフトプラークを標的病変と定め、IVUS 画像のビデオ記録と高周波信号（RF）解析を行う。8 ヶ月後に標的病変を再度 IVUS で観察し画像をビデオ記録し RF 解析を行う。各症例は 12 カ月後まで観察する。

1 次エンドポイント：IVUS 測定による標的病変の粥腫容積の変化と RF 解析による粥腫組織成分の変化
2 次エンドポイント：主要心血管イベント、血清炎症マーカー・血清脂質プロファイルの変化

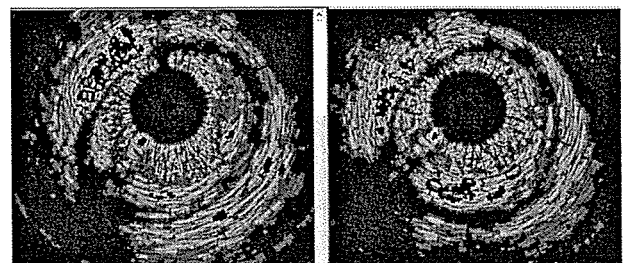


図 ピオグリタゾン投与による冠動脈粥腫性状の変化（Integrated Backscatter (IB)画像）（左：投与前。右：8 カ月後、5 時から 7 時にかけて IB 値が増加した）

参考： http://www.ebm-library.jp/circ/index_top.html

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
個別研究題目『急性心筋梗塞症例への早期スタチン投与が与える影響の検討』

分担研究者 時計台記念病院 循環器センター
浦澤一史

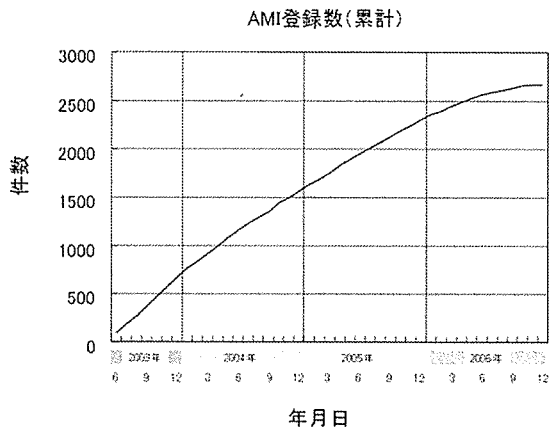
研究要旨：当科研修関連病院（26 施設）の参加を得て研究を開始した。病院搬入時 LDL コレステロール 70mg/dl 以上の症例を、無作為に 2 群に割り振り、Atorvastatin 10mg または Pravastatin 10mg の投与を開始し、1 年間経過を追うことで、MACE 発生率の違いを比較検討する。

北海道 AMI 症例登録制度

道内の北海道大学大学院循環病態内科学教室の教育・研修関連施設（26 施設）に搬入される急性心筋梗塞症例を全例登録し、冠危険因子、血液生化学データ、治療内容等について分析を行い、北海道における AMI 症例の地域特性を明らかにする。登録は平成 15 年 6 月より開始された。

AMI 症例登録制度経過報告

AMI 登録制度を開始してから 4 年が経過した。登録件数は現在も、月平均で 90~100 症例、年間では約 1,000 症例の登録が行われている（下図参照）。



Pravastatin or Atorvastatin Evaluation in Japan (PROVE-J) 試験プロトコル

急性心筋梗塞で搬入された症例の中から同意を得られた症例について入院時 LDL コレステロールを基に 2 群に無作為に割り付けし、Atorvastatin 投与群と Pravastatin 投与群に無作為に割り付けを行う。観察期間は 6 ヶ月間。1 次エンドポイントは冠動脈疾患死、突然死、非致死的心筋梗塞、不安定狭心症、冠動脈血行再建術とする。また、2 次エンドポイントとして高感度 CRP の変化、リンパ球表面抗原の評価を加えた。

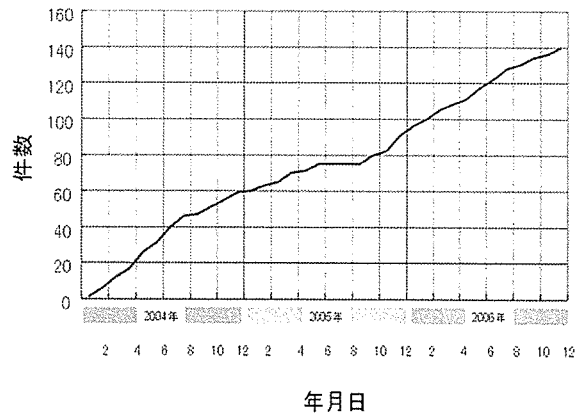
PROVE-J 試験経過報告

PROVE-J 試験が開始されてから約 3 年が経過したが、この間の登録数は 150 例程度と、予想を大きく下回っている。目標症例数 500 症例を達成すべく、登録期間をさらに延長し、各施設へさらなる協力をお願いしているところである。現在までに 6 ヶ月目のフ

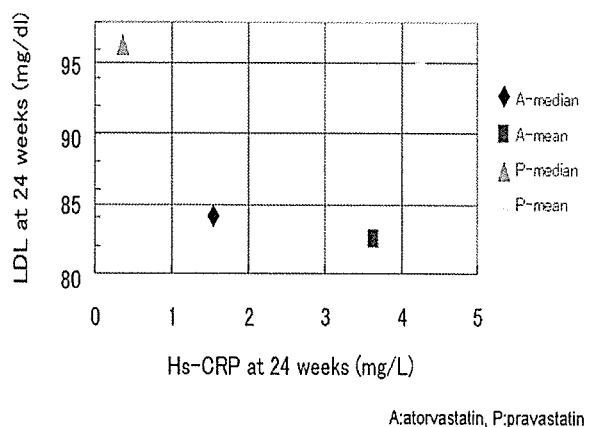
ォローアップが終了した症例に関する中間解析にお

いて、LDL コレステロールと高感度 CRP 値の間には明らかな相関が無い可能性が示唆されていることから、症例数を増やしてさらなる検討が必要と思われる（下図参照）。

PROVE-J登録件数(累計)



Hs-CRPとLDL(6ヶ月目)



学会発表：

第 69 回日本循環器病学会（平成 17 年 3 月 19 日 横浜）
第 70 回日本循環器病学会（平成 18 年 3 月 24 日 名古屋）

研究要旨：冠動脈プラークの破綻とシェアストレスの関連性の研究：3次元血管内エコー法を用いた検討した。破綻する前の推定血管内腔形状モデルで、本法を行ったところ、プラーク表面のある箇所シェアストレスが集中している点が認められ、その部分はプラークが破綻した部位にしばしば一致しており、その一致率は80%であった。

A. 研究目的

プラークの破裂は心血管イベントにおける重要な病態であることが知られている。プラークの破綻は物理的な現象であり、血圧に起因するプラーク内引っ張り応力がプラーク表面の一点に過重に掛かることがその一因として考えられている。しかしながら、血流に起因するシェアストレスとプラークの破綻との関係を *in vivo* で検討した報告はない。本研究は3次元血管内エコー法を用いて得られた血管内腔形状を元にして、血管内壁にかかるシェアストレスの分布をカラー表示するプログラムを開発し、プラークの破綻との関係を検討することにある。

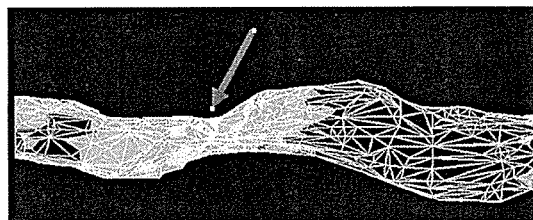
B. 研究方法

まず3次元血管内エコー法から血管内腔形状を抽出し、その後有限要素法を用いた構造力学シミュレーションプログラムにより、シェアストレスの分布をカラー表示するプログラムをまず開発した。計算を簡易化するために、血流は定常層流であると仮定した。血管内腔形状を抽出する対象症例は、実際にプラークが破綻している箇所を確認した症例とした。プラークが破綻する前のプラーク形状は外挿法を用いて補間して推定した。

（倫理面への配慮）血管内エコー法については、その保険適用基準にのっとり、通常の心臓カテーテル検査を行った患者のデータを利用したもの

であり、特別に検査を行って得たものではない。その心臓カテーテル検査についても、血管内エコー法を行うことを含めてあらかじめ同意を得たものである。

C. 研究結果



破綻する前の推定血管内腔形状モデルで、本法を行ったところ、プラーク表面のある箇所にシェアストレスが集中している点（図矢印の赤い部分：赤い部分はシェアストレスが大きいこと、青い部分は小さいことを指す）が認められ、その部分はプラークが破綻した部位にしばしば一致しており、その一致率は80%であった。

D. 考察

シェアストレスの絶対値は、プラーク組織を破綻させるほど大きなものではない。従って、シェアストレスは内分泌器官とされる血管内皮の細胞機能を修飾し、間接的にプラーク破綻のトリガーとなっている可能性がある。その因果関係についてさらに研究を進めていく必要がある。

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
個別研究題目『IVUSによる冠動脈プラークの経時的質的变化についての検討-VH-IVUSによる検討-』

分担研究者 日本大学医学部 循環器内科
高山忠輝

研究要旨：脂質低下療法の一環として冠動脈病変に及ぼす影響について、IVUS を用いてプラーク容積および VH-IVUS について検討した。慢性期に vulnerability の指標とされる necrotic core の割合に有意な変化はなかったが、減少傾向であった。今後も検討を要すると思われた。

A. 研究目的

近年、IVUS の新しい解析法として、スペクトラム解析を導入し、Tissue characterization を行う virtual histology が一般に使用できるようになった。しかし、径時的なプラーク性状の変化についての検討は少ない。そこで、今回 VH-IVUS を初回インターベンション時と慢性期 follow up 時に施行し観察を行いその径時変化について比較検討した。

B. 研究方法

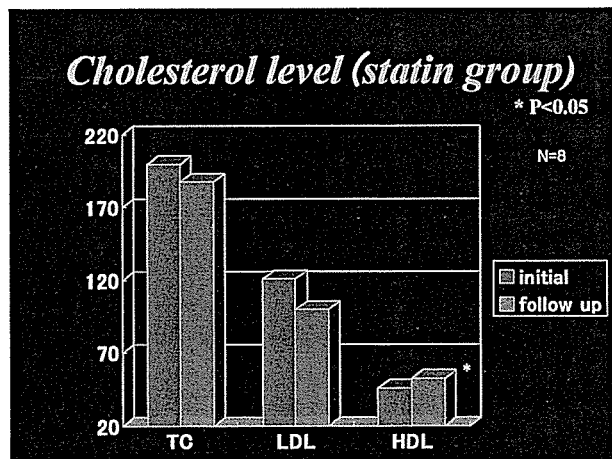
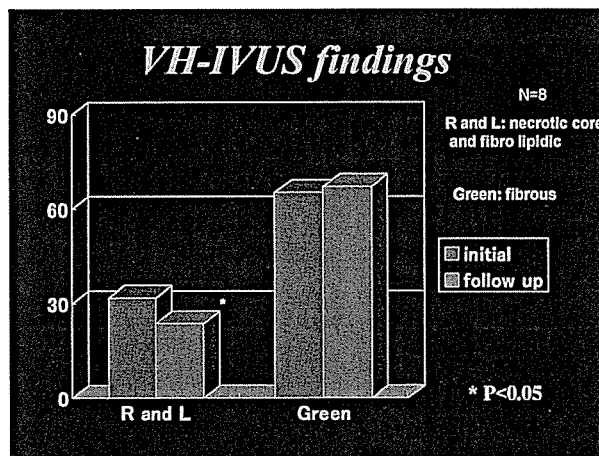
冠動脈インターベンションを施行した虚血性心疾患患者で初回インターベンション時と慢性期 follow up 時に観察し得た 12 例を対象とした。冠動脈造影上、中等度以下の非責任病変に対し VH-IVUS を行いその径時変化について血清脂質と比較検討した。

C. 研究結果

スタチン療法が行われている 8 例と行われていない 4 例で比較検討した。スタチン療法グループでは、LDL-C は 89mg/dl、非スタチン群では 109mg/dl であった。VH-IVUS では、スタチングループで necrotic core が減少傾向を示したが有意ではなかった。Necrotic core と fibrolipidic の割合の合計では、有意な改善が認められた。プラーク体積は両群で有意な変化は見られなかった。

D. 考察と結語

スタチン療法による、冠動脈プラークの性状変化は、necrotic core の減少傾向が認められた。これは、スタチン療法によるプラークの安定化を示す所見ではあるが、有意ではなかった。しかし、Necrotic core と fibrolipidic の割合の合計では、有意な改善が認められた。プラークの安定化についての評価は、現時点では血管内視鏡に頼っている状態であるため、普及している IVUS による検討を今後も症例を積み重ねる必要があると考えられた。



論文発表：

Rationale and design for a study using intravascular ultrasound to evaluate effects of rosuvastatin on coronary artery atheroma in Japanese subjects: COSMOS study (Coronary Atherosclerosis Study Measuring Effects of Rosuvastatin Using Intravascular Ultrasound in Japanese Subjects)
Circulation journal .2007/02: 71(2):271-275

What is the optimal management for preventing saphenous vein graft diseases?:early results of intravascular angioscopic assessment.
Circulation journal.2007/02:71(2):286-287

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
個別研究題目『冠動脈非有意粥腫の形成に関する患者背景の比較検討』

分担研究者 国立循環器病センター内科心臓血管部門
大塚頼隆

研究要旨：急性冠症候群は比較的軽度の狭窄を呈する冠動脈粥腫の破綻に基づいて生じるとされている。そのため、このような粥腫の存在自体が急性冠症候群の発症確率を増加させる可能性がある。本研究は冠動脈形成術実施例を対象に、冠動脈非有意粥腫を有する症例にどのような患者背景の特徴があるかを明らかにすることを目的とした。その結果、本対象において冠動脈非有意粥腫を認める例では、心筋梗塞既往例、非喫煙例が多く、急性冠症候群の発症に寄与すると考えられている CRP はむしろ低値を示す例が多かった。

A. 研究目的

急性冠症候群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。したがって軽度な狭窄を形成する非有意粥腫であっても、その存在自体が急性冠症候群の発症確率を増加させる可能性がある。本研究ではこのような冠動脈非有意粥腫を有する症例にどのような患者背景の特徴があるかを明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

冠動脈形成術施行時に血管内超音波検査を行い同検査画像が解析可能であった症例を、冠動脈非有意粥腫あり群、同なし群の 2 群に分け、各種患者背景の比較検討を行う。

C. 研究結果

2004/4/1 から 2006/07/30 までの冠動脈形成術実施例 1752 例において、1076 例に血管内超音波検査を行った。そのうち解析可能症例は 767 例であり、冠動脈非有意粥腫あり群 398 例、同なし群 369 例であった。結果は表. に示す通りで、冠動脈非有意粥腫を認める例では、心筋梗塞既往例、非喫煙例が多く、急性冠症候群の発症に寄与すると考えられている CRP はむしろ低値を示す例が多かった。

D. 考察と次年度への展望

本研究の対象とした冠動脈形成術実施例で、心筋梗塞既往例に冠動脈非有意粥腫が多かったことは、過去に急性心筋梗塞に罹患した例が、その後の経過において別の部位に新たな冠動脈有意粥腫を生じたため、今回冠動脈形成術適応となり、そのような症例において粥腫の発生

頻度が高いことを意味していると考えられる。また非喫煙者が多かったことは、一見粥腫の進展に関して相反するとも考えられるが、初回冠動脈イベントに際して禁煙したためと考えられる。また CRP が中央値(0.15mg/dl)より低値を示した症例が多かったが、これについても、アスピリン、スタチンの既治療例であるためと考えられ、本研究からもこれらの薬物には 2 次予防効果があると考えられる。

	粥腫あり群		粥腫なし群		p-値
	総数398例	%	総数369例	%	
年齢70歳以上	187	47	167	45	0.63
男性	323	81	307	83	0.46
主診断					
急性冠症候群	155	39	169	46	0.05
急性心筋梗塞	88	22	86	23	0.69
不安定狭心症	69	17	85	23	0.05
既往歴					
陳旧性心筋梗塞	99	25	66	18	0.02
冠危険因子					
喫煙	205	52	246	67	0.00
高血圧	319	80	275	75	0.06
糖尿病	204	51	193	52	0.88
肥満	93	23	91	25	0.68
高脂血症	295	74	259	70	0.23
検査値					
A1 C5.8以上	155	39	162	44	0.15
LDL140以上	56	14	60	16	0.43
HDL40以下	177	44	169	46	0.67
hsCRP0.15以上	171	43	198	54	0.00
薬物療法					
スタチン	255	64	206	56	0.02
カルシウム拮抗薬	161	40	156	42	0.56
ACEまたはARB	224	56	184	50	0.09

表. 冠動脈非有意粥腫有無別の患者背景の比較

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
個別研究題目『心臓 CT 検査を用いた冠動脈不安定粥腫の同定』

分担研究者 角辻 暁 野崎徳州会病院心臓センター

研究要旨

冠動脈不安定粥腫の同定は急性心筋梗塞など致命的・重篤な心血管イベントを予防するために重要なポイントである。最近の心臓 CT 検査の進歩により冠動脈粥腫を心臓 CT にて評価することが可能となりつつある。本研究では、非侵襲的な冠動脈粥腫診断の可能性を探るため、血管内超音波法で確認し得た冠動脈粥腫の心臓 CT 検査による描出を試みた。その結果、少なくとも血管造影法で狭窄病変として認識される部位については CT 法でも病変として認識可能であった。血管内超音波法による粥腫形態との対比でもある程度の相関をみた。

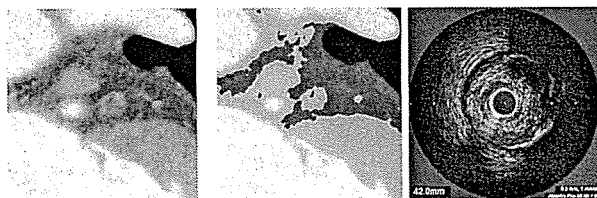
A. 研究目的

冠動脈不安定粥腫の同定は急性心筋梗塞など致命的・重篤な心血管イベントを予防するために重要なポイントである。最近の心臓 CT 検査の進歩により冠動脈粥腫を心臓 CT にて評価することが可能となりつつある。本研究では、非侵襲的な冠動脈粥腫診断の可能性を探るため、血管内超音波法で確認し得た冠動脈粥腫の心臓 CT 検査による描出を試みた。

B. 研究方法

冠動脈に有意狭窄病変を認め、血管形成術を施行した症例を対象とした。狭窄病変を予め血管内超音波法で同定後、心臓 CT 検査を施行した。また、同定された冠動脈粥腫の予後を検討した。

C. 研究結果



血管造影法において認められる狭窄病変部は心臓 CT 法でも高頻度で動脈硬化粥腫を確認し得た。粥腫の形態においても血管内超音波法との対比において、比較的一致するとの所見を得た(図)。

D. 考察

今回は、急性心筋梗塞など致命的・重篤な心血管イベントを予防するために重要なポイントである冠動脈不安定粥腫の非侵襲的な同定を、心臓 CT 検査法を用いて行おうとしたものである。最近の CT 検査法の技術的進歩により、短時間で精度の高い冠動脈病変の検出が可能となりつつある。今回の検討により、血管造影法で指摘しえる狭窄病変については、かなりの感度で CT 法でも検出し得るとの成績を得た。今後は、冠動脈粥腫の性状について、血管内超音波法との対比などから検討することが肝要と思われる。

E. 研究発表

Sumitsuji S, Ihara M, Nakaoka H, Yamazaki K, Okatsu M, Nojima Y, Kishida K, Nagai Y. Detectability and applicability of multi-slice computed tomography for percutaneous coronary intervention for chronic total occluded lesions. The 70th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, March 25, 2006, Nagoya

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
椎名毅	超音波	遠藤真広、西臺 武弘	放射線物理学	オーム社	東京	2006	202頁
山岸正和	IVUS elastography	本江純子 斎藤 聡	IVUS マニュアル	中山書店	東京	2006	301
高山忠輝	IVUSによる冠動脈病変の安定と退縮について	本江純子 斎藤 穎	IVUS マニュアル	中山書店	東京	2006	244-249
寺島充康 山岸正和	IVUSによる不安定プラークの診断とその根拠	堀 正二	冠動脈疾患の New Concept	中山書店	東京	2006	65-71
野末 剛 川尻 剛照 井野 秀一 山岸 正和	冠動脈内エコーで何を評価できるか	小川 久雄	慢性冠動脈疾患の臨床	中山書店	東京	2006	134-143

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
A. Itoh, E. Ueno, E. Tohno, H. Kamma, H. Takahashi, T. Shiina, M. Yamakawa, T. Matsumura	Breast Disease : Clinical Application of Ultrasound Elastography for Diagnosis	Radiology	Vol.231, No.2	pp.341-350	2006
N.Nitta, K.Homma, T.Shiina	Preasure Gradient Estimation Based on Ultrasonic Blood Flow Measurement	Japanese Journal of Applied Physics	Vol.45, No.5 B	pp.4740-4748	2006
Katsuda Y, Asano A, Murase Y, Chujo D, Yagi K, Kobayashi J, Mabuchi H, Yamagishi M	Association of Genetic Variation of the Adiponectin gene with Body Fat Distribution and Carotid Atherosclerosis in Japanese Obese Subjects	J Atheroscler Thromb	Vol.14 No.1	19-26	2007
Nohara A, Kawashiri MA, Claudel T, Mizuno M, Tsuchida M, Takata M, Katsuda S, Miwa K,	High Frequency of a Retinoid X Receptor {gamma} Gene Variant in	Arterioscler Thromb Vasc Biol	Vol.27	923-928	2007

Inazu A, Kuipers F, Kobayashi J, Koizumi J, Yamagishi M, Mabuchi H	Familial Combined Hyperlipidemia That Associates With Atherogenic Dyslipidemia				
Takata M, Inazu A, Katsuda S, Miwa K, Kawashiri MA, Nohara A, Higashikata T, Kobayashi J, Mabuchi H, Yamagishi M	CETP (cholesteryl ester transfer protein) promoter -1337 C>T polymorphism protects against coronary atherosclerosis in Japanese patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia	Clin Sci (Lond)	Vol.111 No.5	325-31	2006
Gojo S, Kyo S, Nishimura S, Komiyama N, Kawai N, Bessho M, Sato H, Asakura T, Nishimura M, Ikebuchi K	Cardiac resurrection after bone-marrow-derived mononuclear cell transplantation during left ventricular assist device support	Ann Thorac Surg	Vol.83 No.2	661-2	2007
Yoshida T, Kobayashi Y, Nakayama T, Kuroda N, Komiyama N, Komuro I	Stent deformity caused by coronary artery spasm	Circ J	Vol.70 No.6	800-1	2006
Funabashi N, Komiyama N, Asano M, Komuro I	Endocardial fibrosis in subacute non-Q wave myocardial infarction demonstrated by multislice computed tomography	Int J Cardiol	Vol.109 No.3	430-1	2006
Koizumi T, Yokoyama M, Namikawa S, Kuriyama N, Nameki M, Nakayama T, Kaneda H, Sudhir K, Yock PG, Komiyama N, Fitzgerald PJ	Location of focal vasospasm provoked by ergonovine maleate within coronary arteries in patients with vasospastic angina pectoris	Am J Cardiol	Vol.97 No.9	1322-5	2006
Ishibashi F, Yokoyama S, Miyahara K, Dabreo A, Weiss ER, Iafrazi M, Takano M, Okamatsu K, Mizuno K, Waxman S	Quantitative colorimetry of atherosclerotic plaque using the L*a*b* color space during angiography for the detection of lipid cores underneath thin fibrous caps	Int J Cardiovasc Imaging			2007
Takano M, Ohba T, Inami S, Seimiya K, Sakai S, Mizuno K	Angioscopic differences in neointimal coverage and in persistence of thrombus between sirolimus-eluting stents and bare metal stents after a 6-month implantation	Eur Heart J	Vol.27 No.18	2189-95	2006
Seimiya K, Inami S, Takano M, Ohba T, Sakai S, Takano T, Mizuno K	Significance of plaque disruption sites in acute coronary syndrome	J Nippon Med Sch	Vol.73 No.3	141-8	2006
Li Y, Fukuda N, Kunimoto S, Yokoyama S, Hagikura K, Kawano T, Takayama T, Honye	Stent-based delivery of antisense oligodeoxynucleotides targeted to the PDGF	J Cardiovasc Pharmacol	Vol.48 No.4	184-90	2006

J, Kobayashi N, Mugishima H, Saito S, Serie K	A-chain decreases in-stent restenosis of the coronary artery				
Li Y, Honye J, Takayama T, Saito S	Generalized spasm of the right coronary artery after successful stent implantation provoked by intracoronary administration of ergonovine	Int J Cardiol			2006
Sato Y, Ichikawa M, Nakanishi K, Matsumoto N, Yoda S, Kasamaki Y, Takayama T, Koyama Y, Inoue F, Takahashi M, Uchiyama T, Saito S	Multidetector computed tomography of a saphenous vein graft aneurysm	Heart Vessels	Vol.21 No.2	135-6	2006
Sato Y, Inoue F, Kunimasa T, Matsumoto N, Yoda S, Tani S, Takayama T, Uchiyama T, Tanaka H, Furuhashi S, Takahashi M, Koyama Y, Saito S	Diagnosis of anomalous origin of the right coronary artery using multislice computed tomography: evaluation of possible causes of myocardial ischemia	Heart Vessels	Vol.20 No.6	298-300	2005
Takayama T, Hiro T, Yamagishi M, Daida H, Saito S, Yamaguchi T, Matsuzaki M	Rationale and design for a study using intravascular ultrasound to evaluate effects of rosuvastatin on coronary artery atheroma in Japanese subjects: COSMOS study (Coronary Atherosclerosis Study Measuring Effects of Rosuvastatin Using Intravascular Ultrasound in Japanese Subjects).	Circulation journal	Vol.71 No.2	271-275	2007
Hata M, Sezai A, Niino T, Yoda M, Wakui S, Chiku M, Takayama T, Honye J, Saitoh S, Minami K	What is the optimal management for preventing saphenous vein graft diseases?: early results of intravascular angiographic assessment.	Circulation journal	Vol.71 No.2	286-287	2007
Tanaka M, Goto Y, Suzuki S, Morii I, Otsuka Y, Miyazaki S, Nonogi H	Postinfarction cardiac rupture despite immediate reperfusion therapy in a patient with severe aortic valve stenosis	Heart Vessels	Vol.21 No.1	59-62	2006
Yamada N, Higashi M, Otsubo R, Sakuma T, Oyama N, Tanaka R, Iihara K, Naritomi H, Minematsu K, Naito H	Association between signal hyperintensity on T1-weighted MR imaging of carotid plaques and ipsilateral ischemic events	AJNR Am J Neuroradiol	Vol.28 No.2	287-92	2007
Sakai H, Oyama N, Kishimoto N, Takahashi M, Urasawa K, Tsutsui H	Revascularization of Malignant Coronary Instent Restenosis Resulting From Takayasu's Arteritis Using Sirolimus-Eluting Stents	Int Heart J	Vol.47 No.5	795-801	2006

Breast Disease: Clinical Application of US Elastography for Diagnosis¹

Ako Itoh, MD
 Ei Ueno, MD, PhD
 Eriko Tohno, MD, PhD
 Hiroshi Kamma, MD, PhD
 Hideto Takahashi, PhD
 Tsuyoshi Shiina, PhD
 Makoto Yamakawa, PhD
 Takeshi Matsumura, MS

Purpose:

To evaluate the diagnostic performance of real-time free-hand elastography by using the extended combined auto-correlation method (CAM) to differentiate benign from malignant breast lesions, with pathologic diagnosis as the reference standard.

Materials and Methods:

This study was approved by the University of Tsukuba Human Subjects Institutional Review Board; all patients gave informed consent. Conventional ultrasonography (US) and real-time US elastography with CAM were performed in 111 women (mean age, 49.4 years; age range, 27–91 years) who had breast lesions (59 benign, 52 malignant). Elasticity images were assigned an elasticity score according to the degree and distribution of strain induced by light compression. The area under the curve and cutoff point, both of which were obtained by using a receiver operating characteristic curve analysis, were used to assess diagnostic performance. Mean scores were examined by using a Student *t* test. Sensitivity, specificity, and accuracy were compared by using the standard proportion difference test or the Δ -equivalent test.

Results:

For elasticity score, the mean \pm standard deviation was 4.2 ± 0.9 for malignant lesions and 2.1 ± 1.0 for benign lesions ($P < .001$). When a cutoff point of between 3 and 4 was used, elastography had 86.5% sensitivity, 89.8% specificity, and 88.3% accuracy. When a best cutoff point of between 4 and 5 was used, conventional US had 71.2% sensitivity, 96.6% specificity, and 84.7% accuracy. Elastography had higher sensitivity than conventional US ($P < .05$). By using equivalence bands for noninferiority or equivalence, it was shown that the specificity of elastography was not inferior to that of conventional US and that the accuracy of elastography was equivalent to that of conventional US.

Conclusion:

For assessing breast lesions, US elastography with the proposed imaging classification, which was simple compared with that of the Breast Imaging Recording and Data System classification, had almost the same diagnostic performance as conventional US.

© RSNA, 2006

¹ From the Department of Breast and Endocrine Surgery, Tsukuba University Hospital (A.I.), and Institutes of Clinical Medicine (E.U., E.T.), Basic Medical Sciences (H.K.), Community Medicine (H.T.), and Systems and Information Engineering (T.S., M.Y.), University of Tsukuba, Tsukuba, Japan; and Research and Development Center, Hitachi Medical Corporation, Kashiwa City, Japan (T.M.). Received September 30, 2004; revision requested December 3; revision received February 21, 2005; accepted March 15; final version accepted June 21. Address correspondence to A.I., Department of Surgery, Hitachi General Hospital, 2-1-1 Jonan-Cho, Hitachi City, Ibaraki-ken, 317-0077, Japan (e-mail: ako.itou@ibabyo.hitachi.co.jp).

Generally, breast cancer tissue is harder than the adjacent normal breast tissue. This property serves as the basis for some examinations, such as palpation, that are currently being used in the clinical assessment of breast abnormalities, as well as for elastography.

The principle of elastography is that tissue compression produces strain (displacement) within the tissue and that the strain is smaller in harder tissue than in softer tissue. Therefore, by measuring the tissue strain induced by compression, we can estimate tissue hardness, which may be useful in diagnosing breast cancer.

Elastography has been used clinically to examine a variety of breast lesions in patients, and it has been concluded that this modality may be useful for differentiating malignant from benign masses (1).

During elastography, it is assumed that the main displacement of tissue occurs in the longitudinal direction (ie, in the direction of the beam). This condition can be largely met by applying compression with a well-controlled stepping motor. With freehand compression, however, the influence of probe movement on the skin's surface in the lateral direction (so-called creep or slip) must be suppressed. A high-speed algorithm for estimating strain distribution is required for real-time measurement. In addition, an ideal elastography system will have a large dynamic range of strain for stable measurements that does not depend on the speed and extent of compression.

Three methods—that is, the spatial correlation method, the phase-shift tracking method, and the combined autocorrelation method (CAM)—have been introduced for measuring tissue

strain at elastography. Although a head-to-head comparison of these methods is lacking, each method appears to have certain advantages and disadvantages (Table 1).

The spatial correlation method uses an ordinary two-dimensional pattern-matching algorithm to search for the position that maximizes the cross correlation between regions of interest (ROIs) that are selected from two images (one obtained before and the other obtained after deformation). This method can be used to demonstrate displacement in two dimensions (longitudinal and lateral), but the processing time is lengthy, which is a disadvantage for real-time assessment. The phase-shift tracking method is based on an autocorrelation method that is well known as a principle of color Doppler ultrasonography (US). As a result, this method can be used to rapidly and precisely determine longitudinal tissue motion because of phase-domain processing. Because of errors that are related to aliasing, the phase-shift tracking method fails when used to measure large displacements. In addition, this method poorly compensates for movement in the lateral direction, which is a disadvantage for freehand compression.

To overcome this problem, we developed a third method—the CAM (2–4). This method enables rapid and accurate detection of longitudinal displacement by using phase-domain processing without aliasing. Because lateral and elevational tissue movements are inevitable during palpation-like freehand manipulation of the probe, we modified the CAM to better demonstrate tissue displacement in these directions (5).

The dynamic range of strain that is estimated by using the extended CAM is 0.05%–5.00% (optimal dynamic range, 0.50%–2.00%); this method can com-

pensate for up to about 4 mm of lateral slip (5). We have further developed this system for clinical breast examination.

Thus, the purpose of our study was to evaluate the diagnostic performance of real-time freehand elastography by using the extended CAM to differentiate benign from malignant breast lesions, with pathologic diagnosis as the reference standard.

Materials and Methods

Patients

This study was approved by the University of Tsukuba Human Subjects Institutional Review Board, and all patients provided informed consent. All data collection, analysis, and information submitted for publication were controlled by authors who were not employees of Hitachi Medical, which provided the equipment used for this study. We performed real-time freehand US elastography in 135 consecutive women who underwent evaluation for breast lesions (76 benign lesions and 59 malignant lesions) at Tsukuba University Hospital between March 22, 2002, and September 26, 2003; lesions were detected at conventional B-mode US and were classified as category 2–5 lesions according to the Breast Imaging Recording and

Published online before print
10.1148/radiol.2391041676

Radiology 2006; 239:341–350

Abbreviations:

ANDI = aberrations of normal development and involution
BI-RADS = Breast Imaging Recording and Data System
CAM = combined autocorrelation method
DCIS = ductal carcinoma in situ
ROI = region of interest

Author contributions:

Guarantors of integrity of entire study, E.U., E.T., T.S.; study concepts/study design or data acquisition or data analysis/interpretation, all authors; manuscript drafting or manuscript revision for important intellectual content, all authors; approval of final version of submitted manuscript, all authors; literature research, A.I., E.U., T.S.; clinical studies, A.I., E.U., E.T., H.K., T.S.; experimental studies, E.U., T.S., M.Y., T.M.; statistical analysis, E.U., H.T., T.S.; and manuscript editing, A.I., E.U., T.S.

See Materials and Methods for pertinent disclosures.

Table 1

Comparison of Different Methods for Measuring Strain

Method	Processing Speed	Precision	Measureable Range of Strain	Sensitivity to Lateral Slip
Spatial correlation	Slow	Moderate	Large	Robust
Phase-shift tracking	Fast	High	Small	Weak
CAM	Fast	High	Large	Robust

Data System (BI-RADS) criteria for US (6). Lesions were defined as areas in the breast tissue that were hypoechoic or isoechoic (compared with the subcutaneous fat) on B-mode images and included both mass-forming lesions and non-mass-forming lesions. At B-mode imaging, lesions that were clearly cystic or those that appeared as fat islands were not included.

Analyses were based on data from 111 patients in whom lesions measured no more than 30 mm in diameter and for whom cytologic or histologic diagnoses were obtained. Eight patients with lesions larger than 30 mm (one with a benign lesion and seven with malignant lesions) were excluded because these larger lesions could be diagnosed by using conventional diagnostic methods, such as cytology or biopsy. Furthermore, 16 patients (all with benign lesions) were excluded because no pathologic diagnosis was available. Overall, the remaining 111 patients had a mean age of 49.4 years (age range, 27–91 years). The 52 patients with breast cancer had a mean age of 52.9 years (age range, 29–91 years), and the 59 patients with benign lesions had a mean age of 47.4 years (age range, 27–73 years). This difference was not statistically significant according to the Welch test, which was used because pretest results (Bartlett test) did not show equal variance between groups. The diameter of malignant lesions (mean, 16.6 mm \pm 6.1 [standard deviation]; range, 6–30 mm) was determined to be significantly greater than that of benign lesions (mean, 12.6 mm \pm 6.2; range, 4–30 mm) by using the Student *t* test based on the pretest of variance equality (Bartlett test) ($P < .001$).

In all patients with benign or presumed benign lesions, we obtained follow-up data for a period of more than 1 year (ie, from the time of diagnosis to January 2005).

Pathologic Diagnoses

All diagnoses were made by a pathologist (H.K.) who had 20 years of experience in the pathologic analysis of breast cancer samples obtained with fine-needle aspiration cytology, needle biopsy,

excisional biopsy, or radical surgery, all of which were performed according to the established criteria (7,8). Lesions were first classified as malignant or benign. The most prevalent malignant lesions were further divided into three subgroups according to the criteria of Japanese Breast Cancer Society (7). These subgroups included ductal carcinoma in situ (DCIS), invasive ductal carcinoma of nonscirrhous type, and invasive ductal carcinoma of scirrhous type. Similarly, the most prevalent benign lesions were divided into three subgroups on the basis of histologic features; these subgroups included intraductal papilloma, fibroadenoma, and aberrations of normal development and involution (ANDI) without fibroadenoma (eg, duct papillomatosis, sclerosing adenosis, and lobular hyperplasia) (7,8).

Equipment

Conventional US was performed by using a digital electronic scanner with a frequency range of 9–13 MHz (HDI 5000; Philips Medical Systems, Bothell, Wash) and an annular-array mechanical sector scanner with a frequency of 7.5 MHz (SSA-250A; Toshiba Medical Systems, Tochigi, Japan). Color Doppler US was performed in a subset of patients by using a digital electronic scanner with a speed range of 3.5 cm/sec (HDI 5000; Philips Medical Systems). Examinations were performed by a surgeon (E.U.) who had 26 years of experience in breast US or by a radiologist (E.T.) who had 20 years of experience in breast US. All elasticity images were obtained with a system that consisted of a digital US scanner (EUB-6500; Hitachi Medical, Tokyo, Japan) that was remodeled exclusively for this study and an external personal computer (Dell, Round Rock, Tex); images were collected by a surgeon (A.I.) who had 5 years of experience in breast US. The US probe was a 7.5-MHz liner electronic probe (EUP-L53; Hitachi Medical) equipped with a handmade stabilizer that could press evenly against a wide area, thereby minimizing the creep and rotation of the probe on the skin's surface. None of the patients in

this study experienced adverse events from either conventional US or elastography.

Imaging Methods

Conventional US.—First, conventional US images of the breast were obtained. During our conventional examination, we obtained B-mode images first, and then color Doppler US was performed in patients with mass-forming lesions (104 of 111 lesions) to evaluate the vascularity of the mass, which was one of the BI-RADS criteria for US. Lesion size was defined as the diameter of the hypoechoic lesion at B-mode US.

Images were assigned to one of five categories according to the BI-RADS criteria for US (6): category 1, negative findings; category 2, benign findings; category 3, probably benign findings; category 4, findings suspicious for malignancy; and category 5, findings highly suggestive of malignancy.

Categories were assigned by either the surgeon (E.U.) or the radiologist (E.T.), both of whom were board certified by the Japanese Society of Ultrasonics in Medicine. These investigators determined the BI-RADS category of each lesion, with knowledge of the results of physical examination and mammography but without knowledge of the final pathologic diagnosis.

Elastography.—On the same day, we next obtained elasticity images as motion images, with the patient in the supine position and with the stabilizer-equipped probe oriented perpendicular to the chest wall. The probe was applied to the breast and was moved slightly inferior and superior to obtain the elasticity images.

Importantly, to obtain images that were appropriate for analysis, we applied the probe with only light pressure, which we defined as a level of pressure that maintained contact with the skin and permitted imaging conditions for which the association between pressure and strain was essentially proportional. We avoided using higher levels of pressure, which manifest nonlinear properties of tissue elasticity; in such circumstances, the association between pressure and strain is no longer proportional. It should be

noted, however, that the examiner did not have to maintain a specific level of pressure and that the dynamic range of pressure that was appropriate for elasticity images was wide enough to be controlled with freehand compression. Therefore, the examiner was able to gauge the proper pressure by monitoring the real-time elasticity image while mov-

ing the probe. Specifically, if pressure increased above a certain level, the pattern of the elasticity image started to change drastically as the pressure increased; therefore, we did not use images that were obtained above this level of pressure.

In terms of the ROI used for obtaining elasticity images, we set the top of the

ROI to include subcutaneous fat and the bottom of the ROI to include a pectoral muscle; lateral borders were set more than 5 mm from the lesion's boundary. The ROI needed to be set to include sufficient surrounding breast tissue because elasticity in this system is displayed relative to the average strain inside the ROI. Ideally, elasticity images are obtained by comparing two images—that is, the one obtained before and the one obtained after compression (described later in more detail). In clinical use, however, multiple frames are acquired, and many elasticity images are generated by comparing two adjacent frames during compression and relaxation by continuously moving the probe. The displacement of these two adjacent frames is usually small (< 0.5 mm). In addition, the process of detecting strain was equivalent to the compensation of the displacement. Consequently, elasticity images were produced by comparing an almost identical area on the two images.

The echo signals acquired by using the US scanner were captured by the external computer and were used to calculate of tissue strain with the CAM. First, the amount of tissue displacement induced by compression was calculated with a two-step process. The first step was the rough estimation of displacement by using the correlation of the envelope (ie, the amplitude) of the radio-frequency signals obtained before and after compression. The purpose of this first step was to avoid the error of aliasing and to determine the approximate displacement in the resolution of the half wavelength.

The second step was the fine estimation of displacement, which precisely determined the displacement from the phase difference of the two echo signals before and after compression. Although the second step resembled that of the Doppler US method, the CAM ensured that aliasing errors did not occur because, as a result of the first step, the difference between the true and estimated displacement was reduced to within a half wavelength. Thus, we were able to obtain a fine estimation of displacement without aliasing error.

Next, strain distribution was ob-

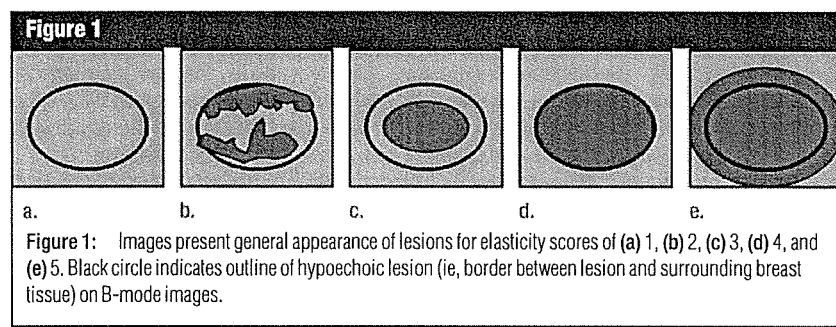


Figure 1: Images present general appearance of lesions for elasticity scores of (a) 1, (b) 2, (c) 3, (d) 4, and (e) 5. Black circle indicates outline of hypoechoic lesion (ie, border between lesion and surrounding breast tissue) on B-mode images.

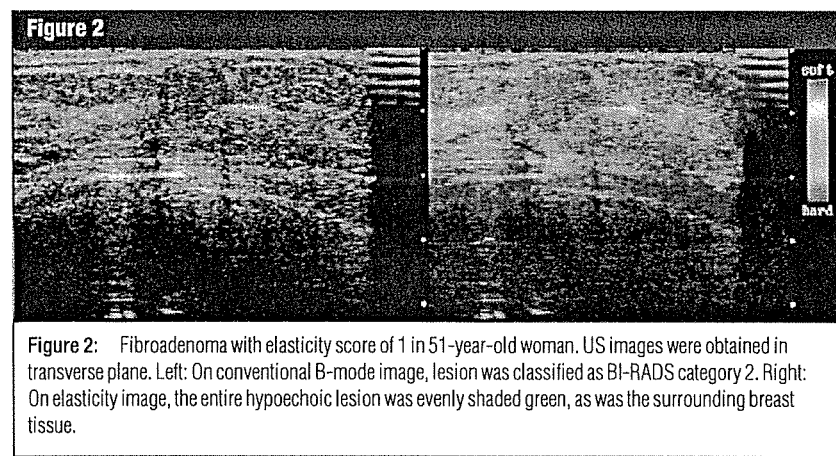


Figure 2: Fibroadenoma with elasticity score of 1 in 51-year-old woman. US images were obtained in transverse plane. Left: On conventional B-mode image, lesion was classified as BI-RADS category 2. Right: On elasticity image, the entire hypoechoic lesion was evenly shaded green, as was the surrounding breast tissue.

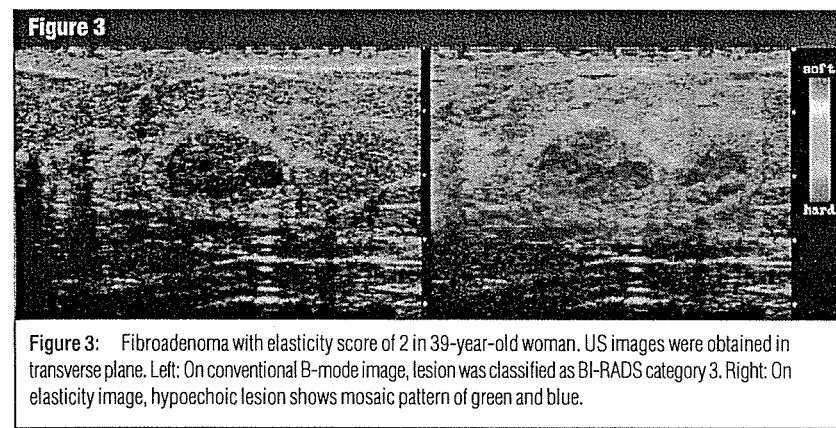


Figure 3: Fibroadenoma with elasticity score of 2 in 39-year-old woman. US images were obtained in transverse plane. Left: On conventional B-mode image, lesion was classified as BI-RADS category 3. Right: On elasticity image, hypoechoic lesion shows mosaic pattern of green and blue.