

図5 抗糖尿病薬であるピオグリタゾンのIMT退縮作用

(文献<sup>4)</sup>より改変)

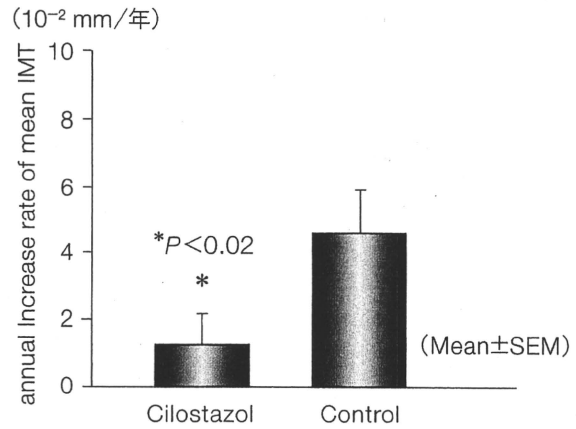


図6 シロスタゾールのIMT進展抑制作用

(文献<sup>5)</sup>より改変)

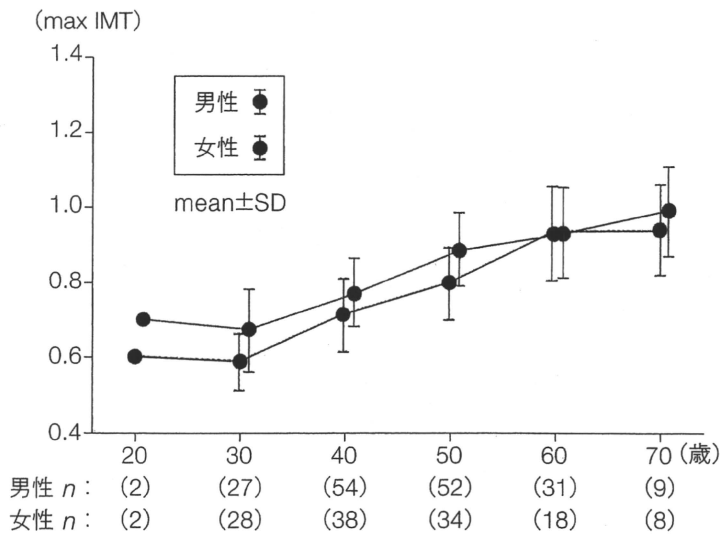


図7 健常者の年齢別IMTの基準値

(早期動脈硬化研究会ホームページより)

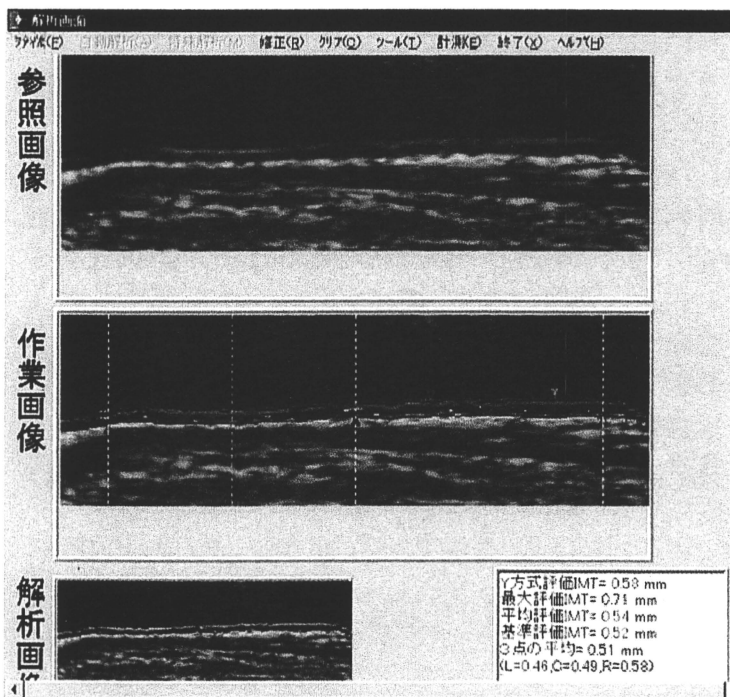


図8 IMTの自動計測ソフト

インティマスコープ(株式会社ソフトメディカル)。

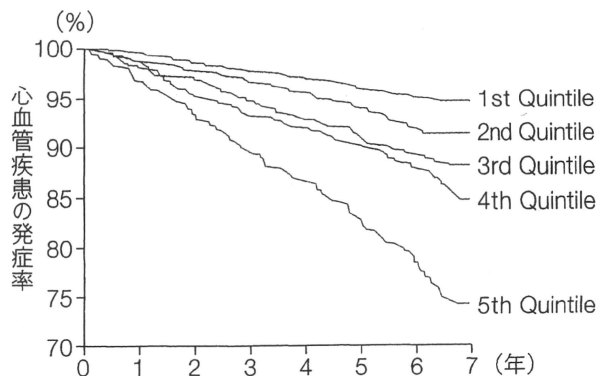


図2 IMTからの心血管疾患発症予測

IMTを計測し、5分割した後に7年間フォローした時の心血管疾患の発症率.

(文献<sup>1</sup>から改変)

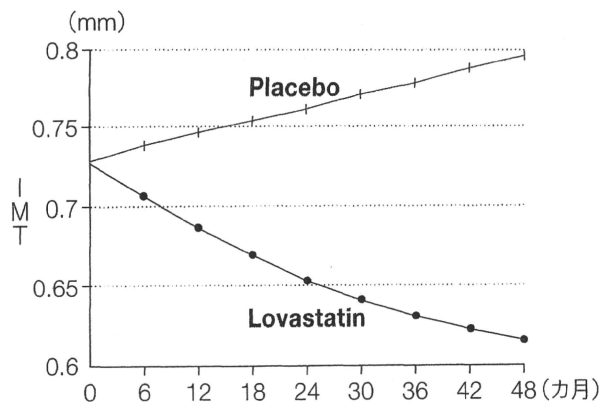


図3 ロバスタチン投与群とプラセボ群でのIMT経時的変化

ロバスタチン投与群では有意にIMTが薄くなっていく.

(文献<sup>2</sup>より改変)

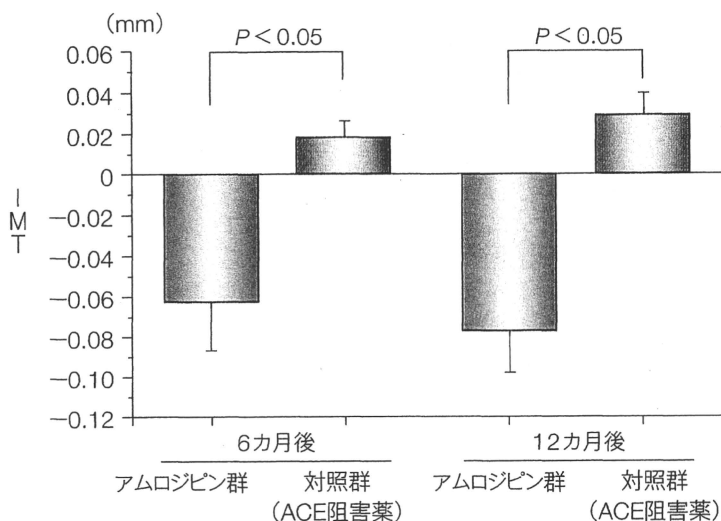


図4 Ca拮抗薬のIMT退縮作用

(文献<sup>3</sup>より改変)

### 日常臨床への応用と注意点

●しかしIMTを計測して日常臨床に応用していく場合に注意しておくべき点も多い。まずIMTは、健常者でも加齢により肥厚するというので、同じ値でも年齢により意味合いが異なる。正確に軽度の動脈硬化を判定しようとするならば、健常者の年齢別平均値(図7)と比較する必要がある。計測する場所も問題で、総頸動脈は計測が一番簡単で再現性も高いが、分岐部や内頸動脈のほうが動脈硬化の進行が早い場合が多い。また通常7.5MHz以上のリニアプローブで計測されているが、この周波数領域での物理的な分解能は0.1mmである。薬剤による

退縮効果は年に0.02~0.03と一桁単位が異なる。

●したがって、一点のサンプリングポイントで計測を行っても、経時的変化の差は出ない。しかし、多数のサンプリングポイントを計測し、平均値を求めることにより、再現性と精度を上げることが可能である。

●画像をコンピュータに取り込んで、自動的に多数のサンプリングポイントでの計測を可能にするソフト(図8)も販売されており、最近では超音波画像診断装置に組み込まれたものもある。このようなソフトや装置が普及すると近い将来個人個人で適切な抗動脈硬化治療が行われているのか、経時的に観察・評価が可能になる。

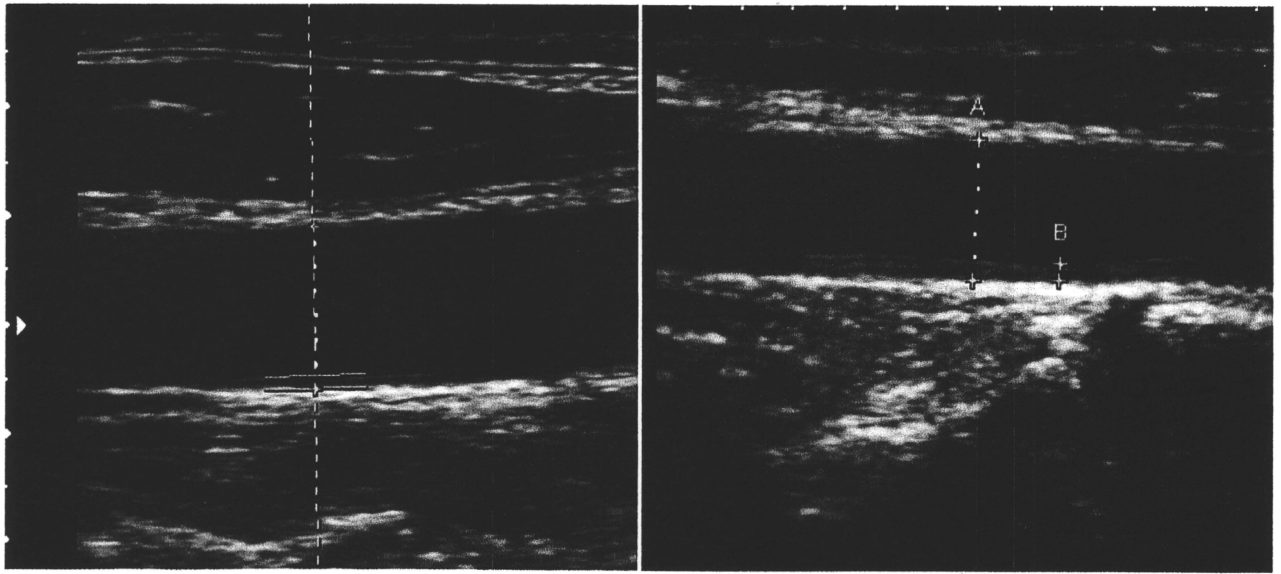


図9 同じ年齢とリスクを持つ症例での比較

左右の症例は同一症例ではないが、どちらも72歳男性。高血圧、脂質異常症のリスクを持ち、コントロールは良好。

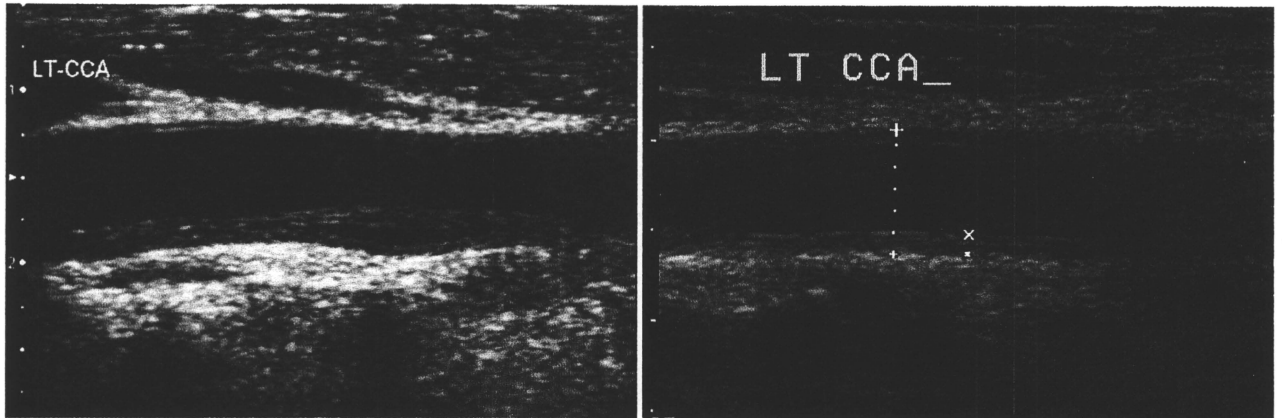


図10 治療介入による経時変化

左右とも同一症例であるが、5年間のスタチン投与で明らかにIMTが退縮している。

- 実例を示す。図9は同じ72歳の男性であるが、総頸動脈のIMTは明らかに異なる。背景因子として、両者とも高血圧、脂質異常症がある。それぞれ降圧薬とスタチンが投与され、コントロールも良好である。しかし、IMTには明らかな差がある。危険因子の罹病期間や、その他の因子の違いによるものかもしれないが、単なるリスクの評価のみでは分からない、動脈硬化の進展の程度がIMTにより判断できる。
- 図10は73歳の男性で同一症例であるが、スタチンで5年間治療した前後の総頸動脈である。明らかなIMTの退縮が認められている。リスクファクターは脂質異常症のみで、スタチン投

与のみでLDLコレステロールは90台に保たれていた。短期間の間隔では目に見えて変化しないが、4~5年経つとこのように明らかな差が現れる症例が見つかる。

〔文 献〕

- 1) O'Leary DH, et al : N Engl J Med 340 : 14, 1999.
- 2) Furberg CD, et al : Circulation 90 : 1679, 1994.
- 3) Koshiyama H, et al : J Cardiovasc Pharmacol 33 : 894, 1999.
- 4) Langenfeld MR, et al : Circulation 111 : 2525, 2005.
- 5) Mitsuhashi N, et al : Endocr J 51 : 545, 2004.

## MESとHITS

神吉秀明 (国立循環器病研究センター脳血管部門脳神経内科)

長束一行 (国立循環器病研究センター脳血管部門脳神経内科部長)

HITS (high intensity transient signal) とは

経頭蓋超音波ドプラ法 (transcranial Doppler ultrasonography ; TCD) 施行中に血流中の微小栓子が血流速度波形内で一過性の高輝度信号として検出されることがあり、その高輝度信号がHITSとよばれる<sup>1)</sup>。

そもそもTCDは、1982年にAaslidらが2.0MHzの低周波数のパルス超音波を用いて頭蓋内血管の血流信号を検出することに成功してから<sup>2)</sup>、一般に広く使用されるようになった。また、プローベが小さく軽量でヘッドバンドで固定できるため、長時間連続測定が可能である。さらに1990年、Spencerらが頸動脈内膜剥離術中に中大脳動脈領域でTCDにより血流信号とは異なるHITSを検出し、HITSと微小栓子との関連について報告したことがきっかけとなり<sup>3)</sup>、以降HITSの検出が盛んに行われるようになった。しかし、HITSは固形の栓子のみならず気泡などでも生じ、アーチファクトとの区別が難しいこともあり、HITSが気泡か血栓であるかを鑑別するのは重要である。

### MESとは

最近ではHITSではなく微小栓子信号MES (microembolic signal) を用いることも多い。しかし、日本脳神経超音波学会の微小栓子シグナル (HITS/MES) 検出ガイドラインによると、HITS

はMESよりもアーチファクトが存在していることを加味した広義な呼び方であり、HITSのほうが周知されている場合も少なくなく、微小栓子シグナルを表す言い方として具体的なMESとすでに周知されているHITSのどちらでも記載してもよい、またわかりやすくHITS/MESと記載するのもよいと記されている<sup>4)</sup>。

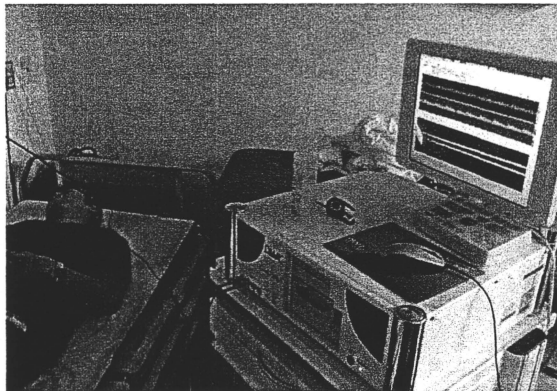
上記のガイドラインにはMES測定の際の①TCD装置の条件、②HITS/MESの特徴、③アーチファクトの記載、④HITS/MESの測定、⑤HITS/MESの記載について記されている。通常、2.0MHz以下のプローベを用い、30分～1時間程度の連続測定を行う。MESの定義としては血流方向と同一方向性に現れる短時間の強い信号で100msec以下のもの、chrip sound「ピュ、ポツ」などの特徴的な音を伴い、心周期にランダムに現れるものとされている。すべてのデータをデジタルデータとしてDAT (digital audio tape) に記録し、臨床条件を知らされていない検者による解析を受けると、より客観的な測定結果が出る。図1に実際のTCD施行中の状態を、図2にMESの検出を示す。

### 臨床におけるMESの有用性

こうしたMESの臨床応用は、特に塞栓性脳梗塞例で有用であり、頸動脈狭窄症や心原性脳塞栓症においてMESの検出率は高いものとなっている。症

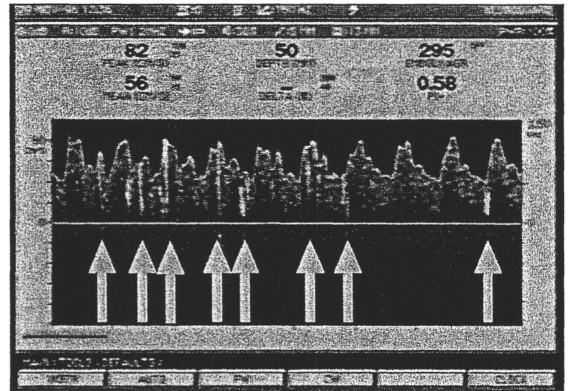


図1 TCD専用装置と頭部固定器具を用いた測定の実際  
Embo-dop: ドイツDWL社製



候性頸動脈狭窄症では無症候性頸動脈狭窄症よりMESの検出率は高値であると報告されている<sup>5)</sup>。また、別の報告で、無症候性の頸動脈狭窄症の患者においてTCDでMESを検出した場合には同側の脳梗塞や一過性脳虚血発作の発症率がMESを検出しない場合よりも高値であった<sup>6)</sup> ことから、MESの検出は頸動脈病変の治療方針の決定、特に不安定プラークを伴う頸動脈狭窄の症例において重要であると考えられる。生体内での血栓形成をリアルタイムで測定できるため、抗血栓薬の効果判定にTCDでのMESの検出の程度を利用することも可能である<sup>7)</sup>。また、片側のみにMESを検出する場合には頸動脈病変からの塞栓である可能性があり、両側性

図2 TCD装置によるMESの検出  
黄色矢印の部分がMESを示す。



にMESを検出する場合には心臓や大動脈からの塞栓の可能性があると推測することもできる。さらに、生理食塩水などと空気を用いたコントラスト剤の経静脈投与により右左シャントの存在の有無についても評価可能である。

## おわりに

日本人では高齢者、特に女性ではTCDの適切なウィンドウが見つからないことが多いことや検査手技自体、熟練者が少ないこともありあまり広まっていないが、TCDでMESを検出することは病態把握や治療方法の決定、治療効果判定に非常に重要であり、今後さらなる発展が期待される。

## 文 献

- 1)小川彰監,中川原譲二,佐々木真理編. 見て診て学ぶ脳卒中の画像診断 画像診断法の基礎から臨床応用まで. 大阪: 永井書店: 2008.
- 2)Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 1982; 57: 769-74.
- 3)Spencer MP, Thomas GI, Nicholls SC, Sauvage LR. Detection of middle cerebral artery emboli during carotid endarterectomy using transcranial Doppler ultrasonography. *Stroke* 1990; 21: 415-23.
- 4)日本脳神経超音波学会編. 脳神経超音波マニュアル 島根: 報光社: 2006.
- 5)Siebler M, Kleinschmidt A, Sitzer M, Steinmetz H, Freund HJ. Cerebral microembolism in symptomatic

and asymptomatic high-grade internal carotid artery stenosis. *Neurology* 1994; 44: 615-8.

- 6)Markus HS, Droste DW, Kaps M, Larrue V, Lees KR, Siebler M, et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial. *Circulation* 2005; 111: 2233-40.
- 7)Markus HS, King A, Shipley M, Topakian R, Cullinane M, Reihill S, et al. Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2010; 9: 663-71.

■大阪府内科医会 定例講演会

# 頸動脈エコーの実際と臨床意義

長束 一行 ● NAGATSUKA Kazuyuki

国立循環器病研究センター 脳神経内科



## はじめに

頸動脈エコーの分野は日進月歩で進歩しています。今日は頸動脈エコーで実際にどのようなことをしているのか、そこから出てくるデータが日常臨床でどういう意味をもっているかということをお話しします。

頸動脈エコーでは総頸動脈から分岐部、内頸動脈、外頸動脈、それから鎖骨下動脈も一部見えます。手順としては、短軸像でまず頸動脈を見ます。下から上にスキャンしていきますと、分岐部までずっと見ることができます。これで大雑把に狭窄やプラークがあるかないかをチェックして長軸に移っていきます(図1)。

長軸像では総頸動脈を描出し、頭側にスキャンしていくと分岐部が見えてきて、内頸動脈、外頸動脈と分かれてきます。次いでプローベを外側に少し移動すると、椎骨動脈は椎体の間に血管として見えてきます(図1)。

頸動脈エコーでは、いろいろなパラメーターが出てきます。最近一番有名なのはIntima-media thickness (IMT) という内中膜の厚みですが、これが一番初期にあらわれてくる頸動脈の動脈硬化の初期病変です。IMTが少し厚くなるとプラークと呼ばれるものになります。これがさらに大き

くなると血流に影響するような狭窄となっていきますし、ほかにも血流速度で左右差を見たりすることで病変の評価ができます。

## 内中膜の肥厚

今日は主にはこれら三つについてお話をします。まず内中膜の肥厚の話です。これは総頸動脈ですが、内中膜というのは外膜と血管腔の間に一層の層が見えます(図2)、これが内中膜で、IMTはこの内中膜の厚みを計測したものです。

IMTに影響を与える因子にはたくさんものがあります。年齢や性別、高血圧、高脂血症、糖尿病といった生活習慣病です。それから喫煙とアルコール、CRP、炎症反応です。その炎症反応のもとになるような炎症性疾患、クラミジアの抗体をもっているとか、歯周病など。肝炎のキャリアも、やはり慢性の炎症を引き起こしてIMTを厚くするというデータがあります。最近話題になっている睡眠時無呼吸も関係しているという報告が出ています。ストレスだけでもIMTの肥厚に影響しているというデータなどいろいろ出てきていて、いろいろな原因によって動脈硬化が進展してくるということが裏づけられてきています。

IMTでわかってきたこととして、まず粥状硬化のリスクファクターの影響を受けるということです。それから粥状硬化の疾患があると肥厚しているということがわかりますし、肥厚している群は将来、血管疾患が発症しやすいということです。

平成22年1月27日(水)、エーザイ株式会社 大阪コミュニケーションオフィス

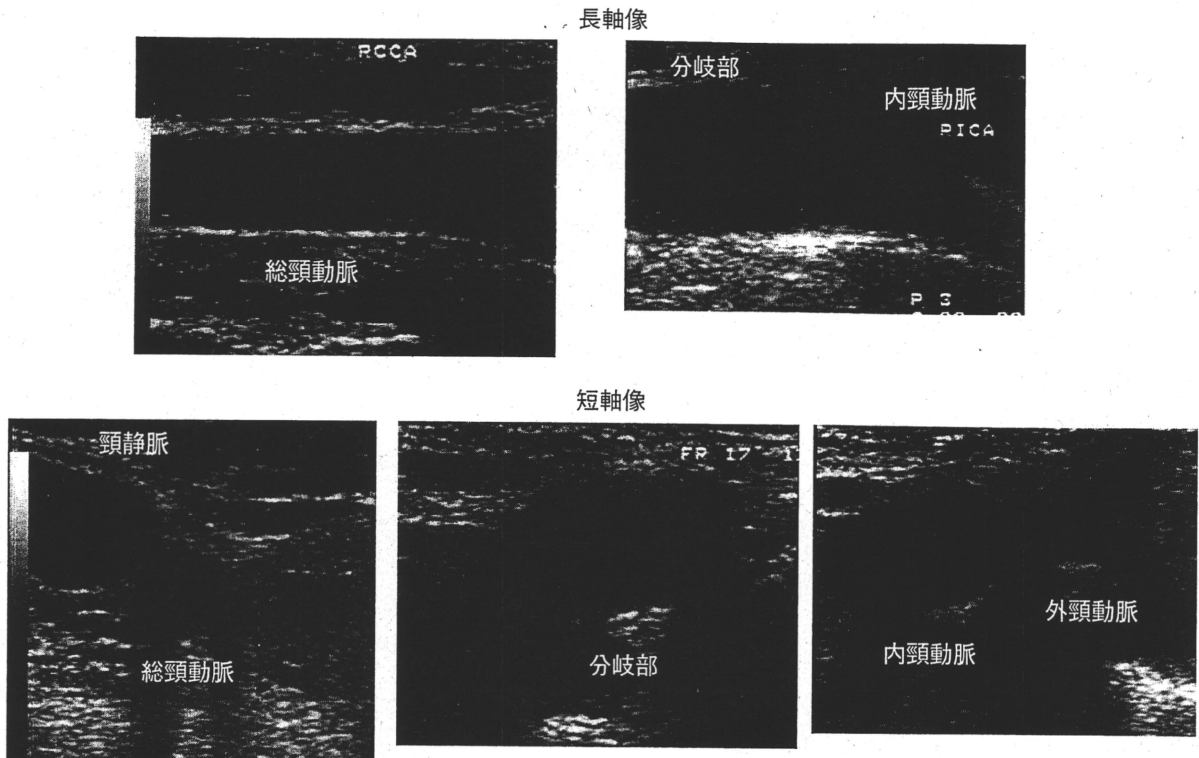


図 1 健康者の頸動脈短軸像と長軸像

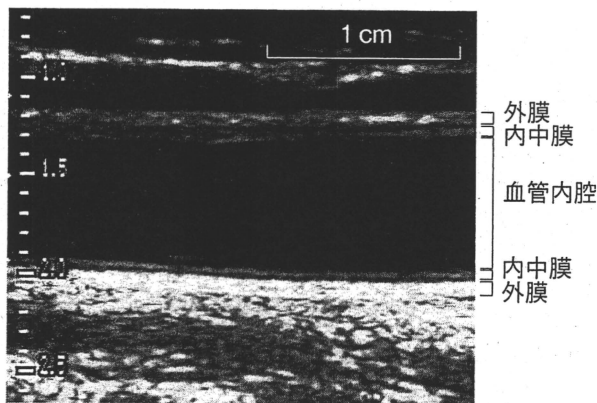


図 2 総頸動脈の IMT

限界は実は 0.1mm です。このようなもともとの精度を超えるような計測が可能になった理由は、画像をコンピュータに取り込んで、多数の点を自動的に計測し、その平均値を求めているためです。今、一部の機械では自動計測をする機能がついた超音波の装置も出てきていますので、このような機械が普及すると、外来で診ている患者さんに定期的に IMT の計測を行って、この人にはこの治療がうまくいっているとか、これがうまくいかなかったらまたこういう治療を加えてみようといった目安に使うことができるようになると思います。

## プラーク

またスタチンやカルシウム拮抗剤、最近では抗糖尿病薬でも退縮するというデータも出ています(図 3)。

これだけ見ると IMT さえはかれば何でもわかるし、患者さんの治療がうまくいっているかもわかるし、万能の武器だと思われそうですが、多少落とし穴があります。このグラフは偽薬を投与した症例とスタチンを投与した症例のデータですが、0.01mm 単位の変動で値が示されています(図 4)。しかし、普通の高周波リニアプローベの解像度の

IMT が少し厚くなってくるとプラークという呼び名になってきます。通常は盛り上がっている部分をさします。定義はいろいろなものがありますが、一番よく用いられているのが 1.1mm 以上をプラークとする定義です。健康人のデータを先ほど示しましたが、100 歳ぐらいになってもだいたい健康人だと 1mm ぐらいまでですので、それを超えたら異常値としましょうという約束事にな

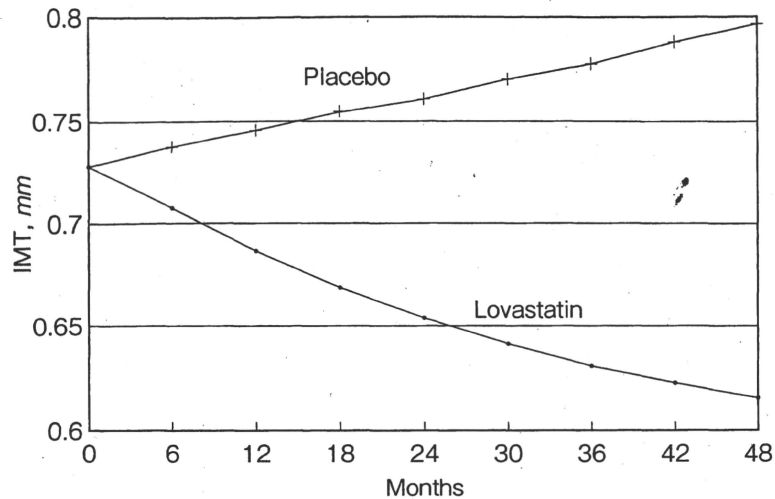


図3 スタチンのIMTに対する作用。偽薬投与群は経時的にIMTが肥厚していくのに比べ、スタチン投与群ではIMTが薄くなっている。(Furberg, CD et al: Circulation. 1994; 90: 1679-1687 より)

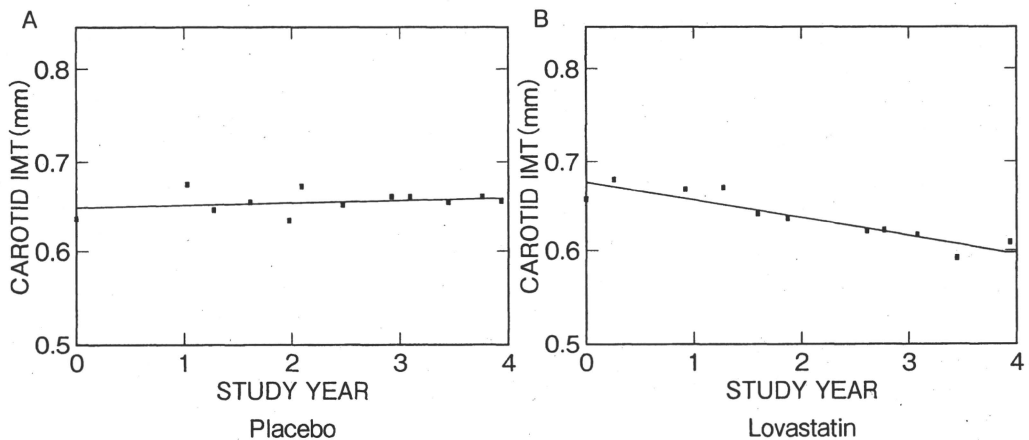


図4 スタチンのIMTに対する作用。偽薬群とスタチン投与群、一例ずつのデータ。非常に小さな単位で変化していることがわかる。(Furberg, CD et al: Circulation. 1994; 90: 1679-1687 より)

りました。

大きさや数を定量化する方法はいろいろありますが、われわれはプラークスコアといったものを使っています。プラークスコアは、頸動脈を四分分割して、そのなかの一番厚いプラークを全部足し算して、左右集めたものを合計したもので、数と大きさを同時に定量化できます(図5)。先ほど申し上げたような生活習慣病があると高くなりますし、動脈硬化性の疾患をもっていると大きくなるということで、動脈硬化を反映しています。

組織性状を見るときにエコー輝度というのが非常に役に立ちます。はっきり見えないような輝度

の低いものを低輝度プラーク。IMTや筋肉と輝度が等しいのが等輝度プラーク、骨に近いような白いものを高輝度プラークと呼んでいます(図6)。高輝度プラークは石灰化をプラークの中に起こしているものです。等輝度というのは繊維性の成分の多いものです。低輝度が一番危険だといわれていますが、血栓やアテロームが詰まっている部分は低輝度に見えるといわれています。低輝度プラークのほうが脳梗塞が発症しやすいという論文がたくさんあり、これが危険だと一般的には認識されています。

ただ等輝度プラークが安全かという、必ずし

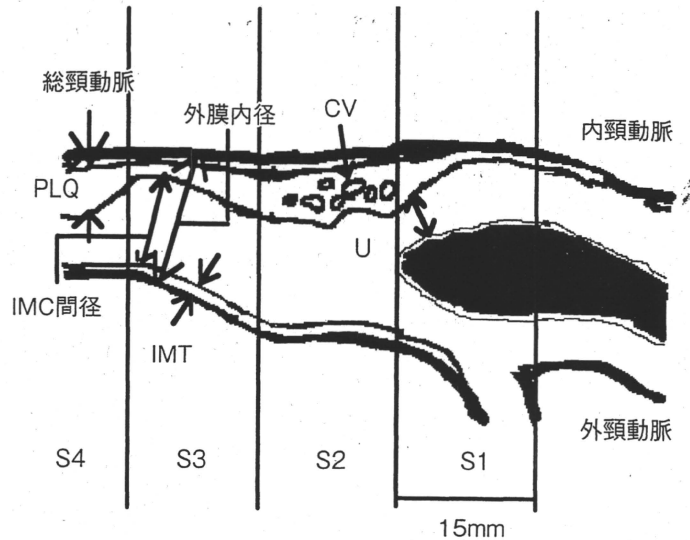


図5 プラークスコアの計測法

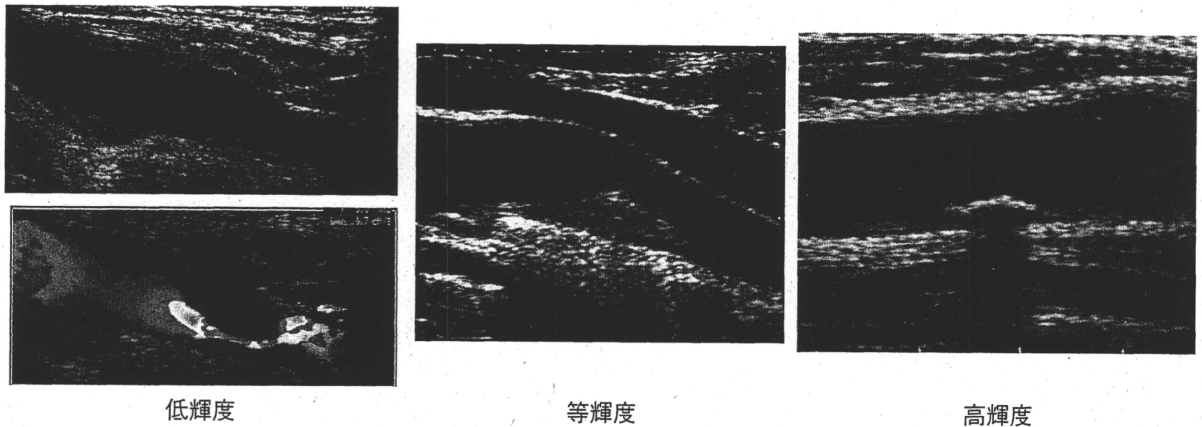


図6 プラークのエコー輝度の分類

もそうではないことがあります。冠動脈の粥状硬化と頸動脈の粥状硬化で一番違うところは、冠動脈は、まだ初期の小さな段階のプラークは、いきなりプラーク内出血を起こして急に大きくなって、そこで心筋梗塞を起こすことがよくあるらしいのですが、頸動脈は血管系が太いので、何回も破綻を繰り返さないと最終的に脳梗塞を起こしません。ですから破綻を繰り返して狭窄が強くなっていき、血流が障害されるようになってきて初めて脳梗塞を起こしてくるという違いがあります。

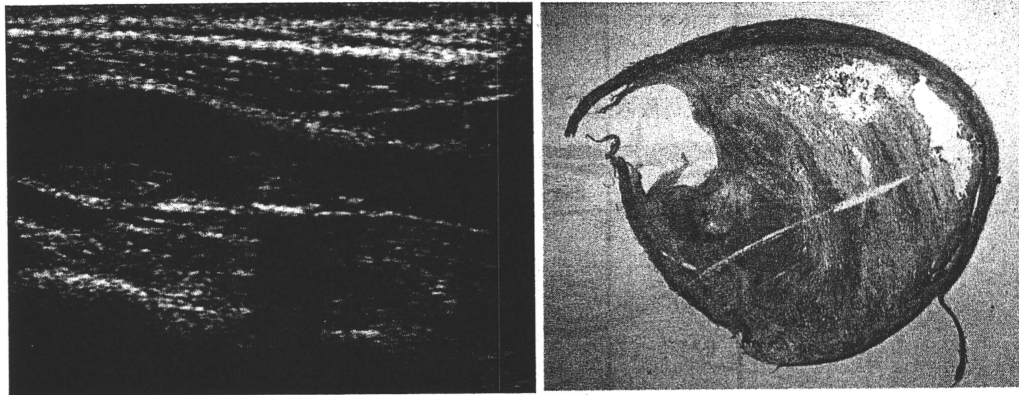
このプラークも、全体を見ると輝度はそんなに低くありませんが、組織を見ますとオニオンライスのように、タマネギを輪切りにしたような形になっています(図7)。この青いところは繊維

性の成分です。赤いところは粥腫ですが、これがサンドイッチになったような形になっています。これはプラークが破綻を繰り返してきた結果であり、狭窄率が低い時期にプラークが破綻しても生じた栓子は洗い流されて脳梗塞になりにくいのではないかと考えられています。

また、超音波でしか見られないものとしてリアルタイムな動きがあります。これまではプラークがぶよぶよ動くなどとは思われていなかったもので、かなり見落とされているものと思われます(図8)。特に脳梗塞急性期に、頸動脈に可動性のプラークがあると内科治療に抵抗して再発するため、注意が必要です。

均一、不均一も一つのマーカーになります。こ

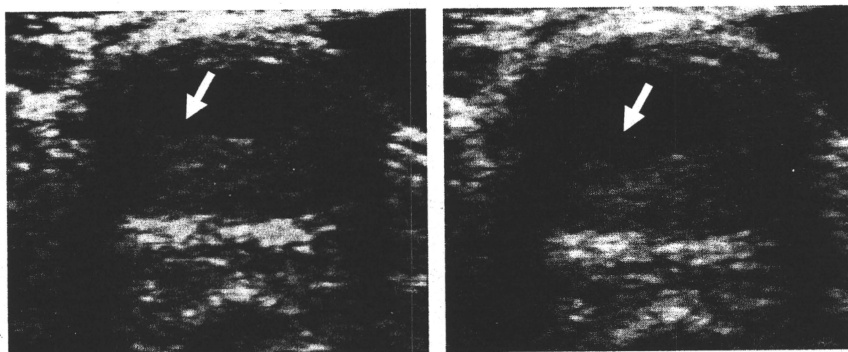




エコー画像

病理所見

図7 等輝度プラークとその病理組織



拡張期

収縮期

図8 局所的な可動性が認められたプラーク

これは均一で一部、輝度の低いところと比較的等輝度のところが混ざったようなものです。いろいろなプラークがありますが、こういった不均一なプラークを集めて、均一なプラークと不均一なプラークを比べると、同じ狭窄率のなかでも、不均一のほうが症候性の病変が多いことがわかっています。不均一なプラークというのは恐らく何回もプラークの破綻をきたして大きくなってきたようなプラークが多いので、症候性になりやすいといわれています。

表面性状については、平滑、壁不整、潰瘍形成に分類されます。潰瘍は定義上2mm以上の深さをもつものとされていますが、最近の診断機器は進歩し、2mm以下の潰瘍も十分診断可能となりました。

## 狭 窄

プラークがさらに大きくなると血流に影響を与える狭窄という状態になります。狭窄率を算出する場合に、面積狭窄率で計測されることが多いですが、面積狭窄率で75%の狭窄は径狭窄率では50%に相当し、数値が大きく異なるので注意が必要です。血栓内膜剥離術の適用を決めるのに一番よく使われているのがNASCET法という方法ですが、これは一番細いところの径と内頸動脈の遠位部の径の比をとる方法で、手術適用の有無を決める場合に一番よく使われています。もう一つは、もう少し簡単な同じ部分で狭窄率を径ではかるECSTという方法があり、NASCETのほうが狭窄率としてはかなり小さめに出ます。逆にこれが高いとかなり狭窄しているということになります(図9)。

もう一つは血流速度ではかる方法です。欧米はこれが主流で、ほとんど血流速度で評価しています。いろいろな国で基準がありますが、NASCETで70%以上の狭窄率がある場合には、狭窄直後の最大血流速度が2mを超えるという基準をわれわれは使っています。

頸動脈病変がどういうときに脳梗塞発症にかかわるかというのをいろいろ調べていますが、その病変のあった側の、病変によって起こる脳梗塞で一番影響が強いのは狭窄率の進行です。発症した人を後で振り返ると、ほとんどの人はその前に狭窄率が進行していることがありますので、繰り返して見ていてどんどん狭窄が強くなっていく場合には、専門の施設になるべく早く送っていただきたいと思っています。一部の例ですが、手術を拒否した症例で、内科療法のみで明らかに狭窄が改善する例もあります。高度狭窄で手術を拒否された方には、強力な Best Medical Treatment というのを行うことが重要です。

症候性の頸動脈病変はNASCET法で70%以上であると適用になります。ただ症候性という定義ですが、基本的には過去半年以内にTIAまたは軽度の脳梗塞があった場合であって、これを超えてしまいますと適用上は症候性ではなくなります。一方、無症候性頸動脈狭窄の手術適応はエビデンスではNASCET法で60%以上とされています。症候性より低い狭窄率から適応になっていますが、現在この程度で無症候性頸動脈狭窄の血行再建術を行う施設はあまりありません。それは

なぜかという、もともと60%以上の脳梗塞の発症率というのは、無症候の場合そんなに高くありません。5年で内科的に治療して11%。したがって1年に2%ぐらいです。それが外科的治療をすると1年で1%です。数字では半分ですが、手術をすることによって年間100人に2人起こる脳梗塞が100人に1人になる程度です。それぐらいの確率でやるので、しかも周術期の合併症が3%以下と、かなりうまい外科医に頼まないとういうデータが得られないことがわかっています。また最近では内科治療を強力に行うことで、血行再建をした場合とあまり脳梗塞の発症率に差がなくなるという報告も出てきています。

CEAを行う時期についても症候性の場合、2週間以内にやると内科的治療に比べて一番メリットが大きいというデータが出ています。これは裏返すと、高度狭窄があって脳梗塞が起こった場合にまた内科的にやっていると結構再発するという事です。短期間の間に再発しますので、だんだんメリットが少なくなっていくということの裏返しです。なぜそういうことが起こるかという、実はCEAをした標本を見てみると、何ヶ月にもわたって血栓が腔内に付着したり、破綻したプラークが修復されずに残っていることがわかってきています。

無症候性の頸動脈病変に対する治療ですが、実は大昔にアスピリンとプラセボのランダムイズドスタディが行われています。この報告では偽薬群とアスピリン群に有意差はついていません。ガイドラインでは、無症候性の頸動脈病変有意狭窄があれば、抗血小板剤を投与することがあたりまえですが、実は確実なエビデンスはないのです。しかし抗血小板剤を投与することは理論的には間違いではありませんので、大規模な臨床試験を行えば差がつくと思いますが、すでに倫理的に試験を行える状況ではないのです。

## 治 療

頸動脈病変を見つけた場合の治療ですが、まずIMTの肥厚やプラークの段階ではリスクコントロール、もとになっている高血圧や生活習慣病を

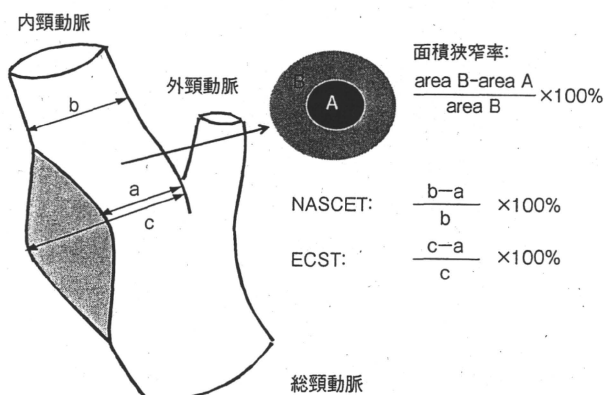


図9 狭窄率の計測法

しっかりコントロールすることが重要です。頸動脈エコーの写真を見せることも、治療に対するモチベーションを上げるうえで有効です。それから他の粥状硬化疾患がないかということに注意しておく必要があります。

無症候の NASCET 法で 50~70% ぐらいこの狭窄を見つけた場合は、脳血管障害がないかどうか、少なくともこういうものが無症候で脳梗塞を起こしていないかどうか、それから頭蓋内の血管に問題がないかを MRI や MRA で評価しておく必要があります。この程度の狭窄病変に対して抗血小板剤は投与してもあまり問題はないと思います。ただ十分に血圧をコントロールしておくことが重要です。抗血小板剤を入れると出血のリスクが必ず上がりますから、血圧のコントロールは必須です。無症候で 70% もしくは 80% 以上になってくると、血行再建の適用を専門の医療機関に相談してください。

症候性で 70% 以上、この場合は血栓内膜剥離術が有効であるということはよくわかっています。ただ一方で、血管内治療が症候性の場合に本当に有効かどうかというはっきりしたデータはまだ出ていません。むしろ一つのデータでは血栓内膜剥離術より明らかに劣ったというデータもありますので、症候性で 70% 以上の狭窄があれば無条件に血管内治療をしていいかどうかというのはまだ少し慎重に考える必要があると思っています。

## 血流速度

あと血流速度について少しお話ししておきますと、血流速度の左右差というのが検査をしているとよく問題になります。特に内頸動脈をはかっていると血流速度の左右差が結構出ます。実は内頸動脈の血流の左右差については、臨床的に意味があるというデータは今のところありません。というのは、内頸動脈の血流速度というのはなかなか

きれいな波形が得られない場合があります。これは内頸動脈を十分遠位部まで描出できない場合に起こります。唯一エビデンスがあるのは総頸動脈の拡張末期血流速度の左右差です。これが 1.4 以上になると内頸動脈閉塞があることが推測できます。

血流速度を計測するときに必ず気をつけていたかなければいけないのは角度補正です。角度補正を必ず 60 度以内にしないと誤差が非常に大きくなりますから、左右差の原因になったりもします。

## おわりに

以上が今日の内容です。皆さんもエコーの機械は心臓用とか腹部用にいろいろもっている方が多いと思いますけれども、ときに首にもあてていただいて何か変だなと思ったら専門の施設にすぐ送っていただいて結構です。こちらでどういう治療方針をしたらいいかという判断をしてお返ししますので、変だなと思ったら気軽に紹介してください。

いろいろところでハンズオンもしておりますので、そういうところでプローベを実際に手にとってなじんでいただくと意外と簡単に頸動脈は描出できます。スクリーニングという意味でもささっと見ていただいて、あまり細かい評価は必要ではありませんので、おかしいなと思ったら専門家に評価をお任せいただければいいと思います。

頸部の聴診も重要ですが、検査してみないとわからない場合も多いです。何の症状もなくとも、頸動脈の高度狭窄があったり閉塞している人がときどきいます。ですから少し時間があるときに、リスクの高い患者さんには年に一度でいいですから、首にもエコーをあてていただくといった習慣をつけていただければありがたいと思います。

## 頸動脈病変のイメージング\*

渡邊 彰弘\*\*

長束 一行\*\*

**Key Words** : carotid artery stenosis, rapid diagnosis, vulnerable plaque, carotid ultrasound, carotid endarterectomy

### はじめに

脳卒中診療における頸動脈病変としては、心臓内科や糖尿病内科などでのスクリーニングで行われる頸動脈超音波で偶然に発見される無症候性頸動脈狭窄症や、血行力学的脳梗塞 (hemodynamic ischemia)、動脈原性脳塞栓症 (artery to artery embolism) の原因疾患として非常に重要である症候性頸動脈狭窄症がある。その他これらアテローム硬化以外のものでは、頸動脈解離や高安病、心原性脳塞栓症急性期における可動性血栓などが挙げられる。

特に頸動脈狭窄症は虚血性脳卒中の15～20%を占める<sup>1)</sup>重要な疾患であり、内科的治療に加えて、頸動脈内膜剥離術 (carotid endarterectomy: CEA) や頸動脈ステント留置術 (carotid artery stenting: CAS) といった外科的治療法についてその有効性が確立しており、昨年改訂された脳卒中治療ガイドライン2009においても、CEAは症候性頸動脈中等度～高度狭窄 (50%以上) と無症候性頸動脈高度狭窄 (60%以上)、CASはCEAハイリスクを持つ症例について推奨されている。

最近TIAの重要性がクローズアップされてお

り、TIA発症から早期の診断、治療が奨められている。TIAの約10%に頸動脈狭窄を認め<sup>2)</sup>、CEAをTIA、minor stroke発症から2週間以内に行うのが有効であるといった報告<sup>3)</sup>や50%以上の症候性頸動脈狭窄を有する場合、頸動脈の血管評価や手術が遅れることで14日以内の脳梗塞発症の頻度が約20%に達する<sup>4)</sup>ことが言われており、頸動脈病変の早急な診断が重要と考えられる。

一方、無症候性頸動脈狭窄症に関しては、逆に抗血小板薬やスタチンなどの内科的治療の進歩により、近年においてはCEA、CASよりも内科的治療の方が有用であるといった報告<sup>5)</sup>もあり、無症候性頸動脈狭窄症の中でも高リスク群を選り分けることが重要となってきた。

本稿では、前半は症候性頸動脈狭窄症における早期評価についてそれぞれの検査法の特徴と検査選択法を述べることとし、後半は、プラークの不安定性 (vulnerability) の評価方法について、最近の知見を加えて述べる。

### I. 症候性頸動脈狭窄症の早期診断

頸動脈病変のスクリーニング検査としては非侵襲的なものとしては頸動脈超音波検査、magnetic

\* Imaging of Carotid Artery Disease.

\*\* 国立循環器病研究センター脳血管部門脳神経内科 Akihiro WATANABE, Kazuyuki NAGATSUKA: National Cerebral and Cardiovascular Center, Division of Neurology, Department of Stroke and Cerebrovascular Diseases

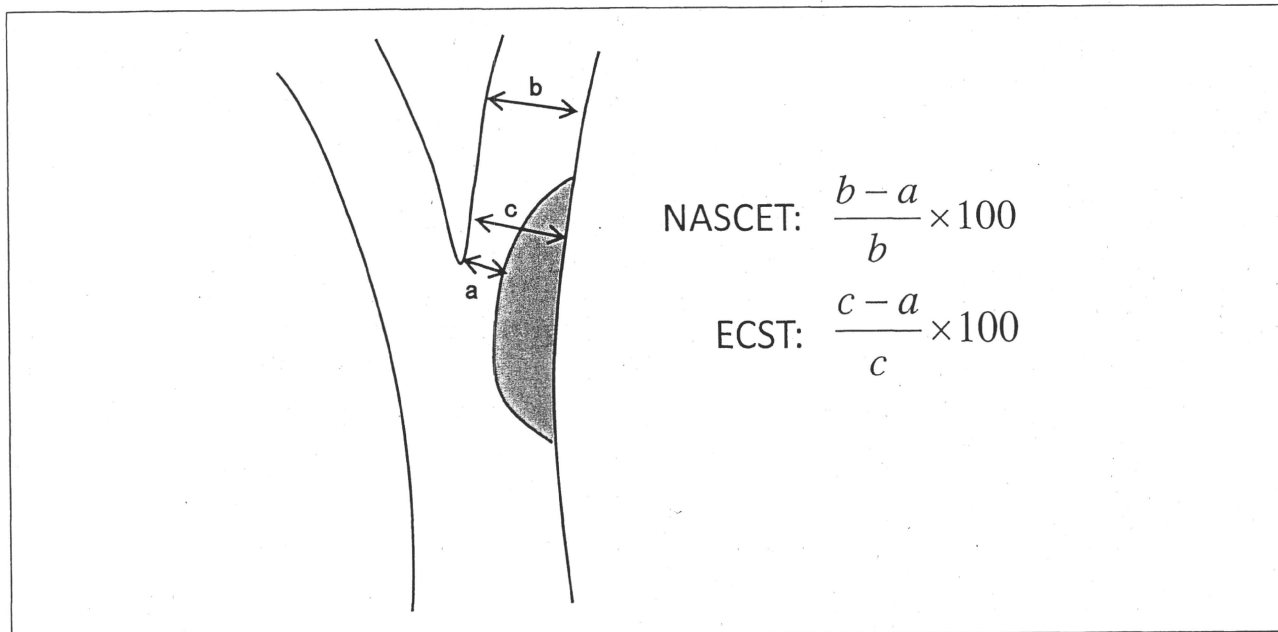


Fig. 1 carotid stenosis measurements by NASCET and ECST method

resonance angiography (MRA), 造影MRA, computed tomographic angiography (CTA) が用いられる。

頸動脈超音波検査はリアルタイム性に優れ、また簡便であることから繰り返し施行可能であり、第一選択の検査機器といえる。B modeによる狭窄度の計測 (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial : NASCET 法 / European Carotid Surgery Trial : ECST 法 (Fig. 1)) に加えて、流速の上昇からも狭窄度の推定が可能であり、収縮期最大流速が200cm/s以上ならNASCETで70%以上の狭窄が存在する<sup>6)</sup>とされている (Fig. 2)。ただし、内頸動脈の遠位部や蛇行した病変、高度石灰化を認める病変などは評価が難しいことや正確な流速測定などには熟練を要する。

MRAは一定の検出力でルーチンに行うことができる。2D, 3D time-of-flight (TOF) 法が広く行われていたが、現在では撮影時間が15~30秒と短いcontrast-enhanced MRA (CE-MRA) が主流となっている。高度狭窄病変の検出においては頸動脈超音波より感度において勝っている<sup>7)</sup>が、狭窄部を過大評価する可能性がありうる。

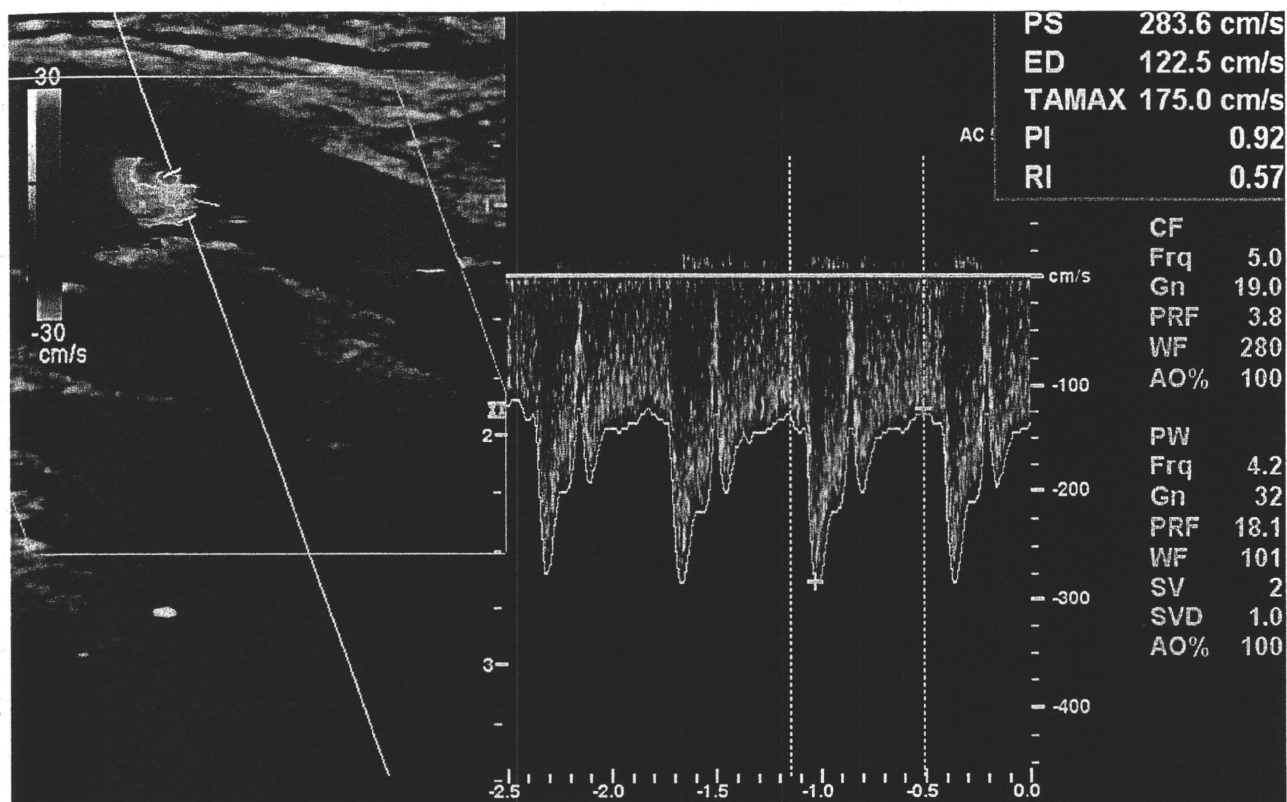
CTAは三次元画像で正確な狭窄度判定が可能であり、石灰化病変の評価に有効である (Fig. 3)。脳血管造影検査との比較においても、70%以上の高度狭窄の陰性的中率は100%と優れている<sup>8)</sup>。ま

た、CEAの際に必要な病変の高さや広がり、下顎骨との位置関係を把握することができる。ただし、大量の造影剤を使用するため、アレルギー歴のある場合や腎機能障害例では注意が必要である。

脳血管造影に関しては、正確な頸動脈狭窄の評価のゴールドスタンダードであるが、高度狭窄の血管造影時に約1%を超える不可逆的な合併症が発症する<sup>9)</sup>とされている。

実際の臨床においては頸動脈狭窄症が実際にあるのかどうか (検査の感度, 特異度), 次に, 頸動脈狭窄症があった場合, それが本当に症候の原因病変になっているのか (狭窄度計測の精度), また早急に治療方針を決定しないといけない状況でこれらすべての検査が必要なのかということが問題となる。最近のシステムティックレビューとメタアナリシスからの結果では70~99%狭窄の検出における, 検査ごとの感度は超音波0.89, CTA 0.76, MRA 0.88, CEMRA 0.94, 特異度は超音波0.84, CTA 0.94, MRA 0.84, CEMRA 0.93となっており<sup>10, 11)</sup>, American Heart Association : AHA / American Stroke Association : ASAの推奨では, 狭窄度評価のエラーを避けるために二つの非侵襲的検査 (頸動脈超音波検査とCTAもしくはMRA) を施行し, 同一所見を得ることとされている<sup>12)</sup>。TIAの診断・治療のシステムティックレビュー, 疫学研究をまとめた報告でも頸動脈病変の早急な





**Fig. 2** Peak systolic velocity in carotid stenosis

Peak systolic velocity is 283m/sec in stenotic lesion. It indicates that there is severe stenosis.

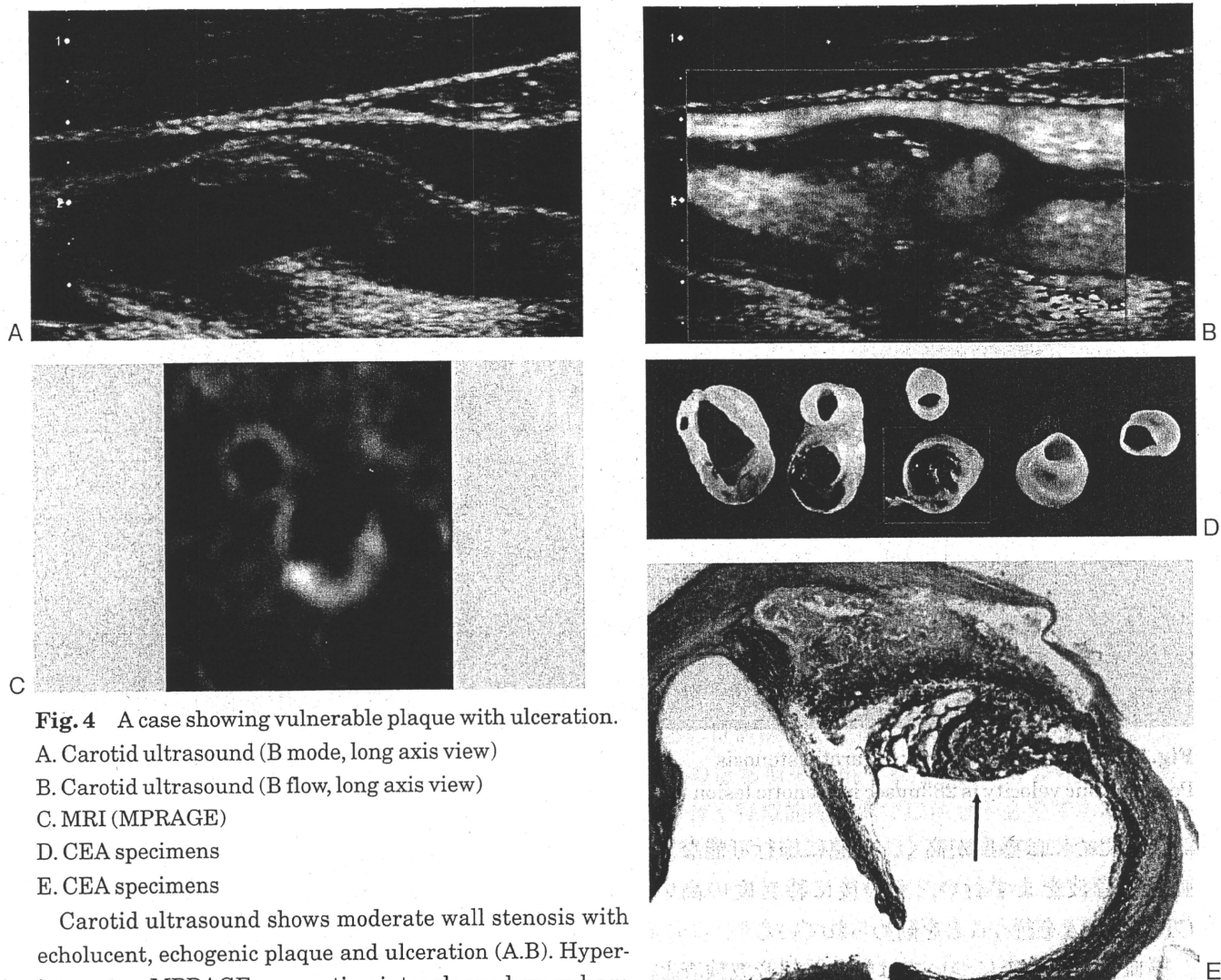
評価のためには感度が高く、早急に施行可能な頸動脈超音波をまず行い、その後に特異度の高いCTA, MRAを行うことを勧められている<sup>13)</sup>。

脳血管造影検査については頸動脈超音波検査とMRA, もしくはCTAとの結果が異なる場合などに推奨されるというAHA/ASA科学ステートメント<sup>12)</sup>や、ルーチン検査として脳血管造影検査はさけるべきである<sup>13)</sup>という報告もあり、その適応は限定的(頸動脈の偽閉塞が疑われ、治療方針に苦慮する場合など)となっている。

当院においては急性期脳梗塞で入院となった患者には入院当日(入院数時間以内)に頸動脈超音波による頸動脈病変のスクリーニングを行っており、そこで症候性頸動脈狭窄症が見つかった場合には、CTAによる病変の狭窄度評価と高位診断、MRA(MRI反転回転型T1強調法:magnetization prepared rapid acquisition with gradient-echo:MPRAGE)によるプラーク性状診断を行い、早急にCEAもしくはCASの適応を検討している。脳血管造影検査はルーチンでは行っていない。



**Fig. 3** Evaluation of carotid calcification by CTA  
CTA shows severe calcified lesion in carotid bifurcation and internal carotid artery.



**Fig. 4** A case showing vulnerable plaque with ulceration.

- A. Carotid ultrasound (B mode, long axis view)
- B. Carotid ultrasound (B flow, long axis view)
- C. MRI (MPRAGE)
- D. CEA specimens
- E. CEA specimens

Carotid ultrasound shows moderate wall stenosis with echolucent, echogenic plaque and ulceration (A,B). Hyperintense on MPRAGE, suggesting intraplaque hemorrhage (C). Thinning and ruptured fibrous caps overlie the ulceration with thrombus (D red frame, E arrow).

## II. 不安定プラークの検出

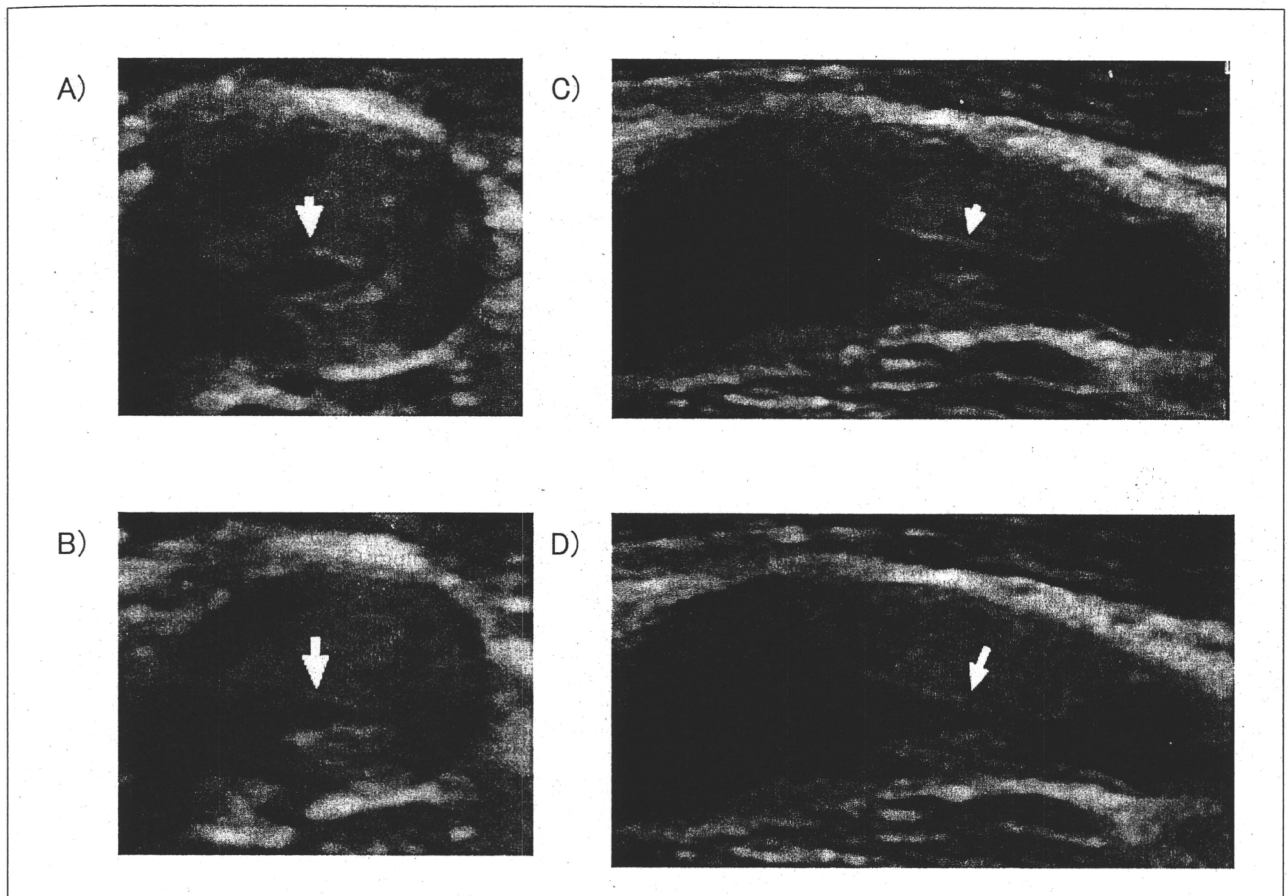
心臓の領域において用いられるプラークの不安定性 (vulnerability) という概念が頸部血管の領域においても注目されてきており、様々の評価法が出てきている。その組織学的な特徴として、CEA摘出病変の検討から、コレステロールエステルが多い大きな脂質コアの存在やプラーク内出血、線維被膜内の炎症性細胞浸潤が挙げられる<sup>14)</sup>。各検査における不安定プラークの評価法について以下に述べる。

### 1. 頸動脈超音波検査

頸動脈超音波検査では、以前よりエコー輝度と病理所見と比較検討がされており、低エコー輝度ではプラーク内出血、脂質コア、等エコー～やや

高エコー輝度では線維性病変、音響陰影を伴う高いエコー輝度では石灰化病変に対応するとされている。低エコー輝度を示す病変は、プラーク内出血や脂質コアより構成されていることから脆弱で塞栓源になりやすいとされており、症候性頸動脈狭窄症においては脳梗塞再発の危険性が高いと報告<sup>15)</sup>されている。また、低輝度プラーク (gray scale median 25以下) を示す症例ではCAS術中、術後の神経症状の発現頻度が有意に高かった (脳梗塞発症率: 7.1%対1.5%)<sup>16)</sup>とされており、治療に伴う合併症のリスク評価にも有用であると考えられる。

プラーク表面の性状についての評価も重要であり、潰瘍形成は脳梗塞発症のリスク因子である (Fig. 4)。また、線維性被膜についても、症候性



**Fig. 5** Jellyfish sign

- A. Carotid ultrasound (B mode, short axis view)
- B. Carotid ultrasound (B mode, short axis view)
- C. Carotid ultrasound (B mode, long axis view)
- D. Carotid ultrasound B mode, long axis view)

Carotid ultrasound shows severe wall stenosis and a mobile lesion (arrow) in the carotid plaque. The mobile component of the carotid plaque rose and fell in a manner inconsistent with arterial pulsatile wall motion.

頸動脈狭窄症の病理所見における線維性被膜の厚さについて検討した報告<sup>17)</sup>では、プラーク破綻している病変では、プラーク破綻していない病変に比べて線維性被膜が薄い ( $150\mu\text{m}$  VS  $250\mu\text{m}$ ) とされており、頸動脈超音波検査では線維性被膜は等エコー～やや高エコー輝度で描出され、CEAを施行された症候性、無症候性頸動脈狭窄症例について検討した報告<sup>18)</sup>では、少数例ではあるが症候性では無症候性に比べ線維性被膜は薄く、病理所見とエコー所見との一致率も良好であったとされている。頸動脈超音波検査による線維性被膜の評価が無症候性頸動脈狭窄症の外科的治療の適応の決定において有用である可能性が考えられる。

頸動脈超音波検査の利点として、そのリアルタイム性が挙げられ、プラークの可動性についても

評価可能であり、以前より虚血性脳卒中の危険因子として注目されて<sup>19)</sup>おり、最近の頸動脈狭窄症における可動性プラークをまとめた検討<sup>20)</sup>では、症候性頸動脈狭窄症において可動性プラーク (jellyfish sign) のある症例 (Fig. 5) では、比較的早期に再発するとしている。頸動脈超音波にて簡便にスクリーニングすることができ、脳梗塞発症リスクを鋭敏に捉えられる可能性が示されており、重要な所見であるものと考えられる。

その他に超音波造影剤を用いてプラーク内の新生血管の評価<sup>21)</sup>や3D超音波によるプラーク輝度の測定<sup>22)</sup>が不安定プラークの検出に有用であると報告が出ており、今後の発展が期待される。

このように頸動脈超音波検査による不安定プラークの描出については以前より多くのデータの蓄

積がなされおり、簡便かつ比較的成本のかからない検査法であることから、今後も不安定プラーク描出において重要な役割を占めるものと考えられる。

## 2. MRI

MRIで頸動脈プラークを描出するためには、血管内腔の信号を抑制するblack-blood法が用いられ、脂肪抑制が併用される。プラーク内出血、脂質コアはMRI T1強調法やMPRAGEでは高信号として描出され、Yamadaらの報告<sup>23)</sup>では、MPRAGE高信号を示す症例は高信号を示さない症例と比べて、高度狭窄例のみならず中等度、軽度狭窄例であっても同側の虚血性イベントの頻度が高くなるとしている。線維性被膜に関しては、厚いものはTOF (time-of-flight) 法では低信号帯として認められるが、MRIの空間分解能は1mm程度であり、不安定プラークに見られるような薄い、もしくは破綻したような線維性被膜の検出は困難であるものと考えられている<sup>24)</sup>。また、造影MRIでは基本的には脂質コアやプラーク内出血の部分は造影効果を示さず、新生血管が存在する部位や炎症細胞が浸潤している部位では強い造影効果を示すと報告されている<sup>25)</sup>。

しかしながらMRIの信号強度とプラークの不安定性の解釈にはまだ確立した一定の見解はなく、今後もその有用性について検討が必要であるものと考えられる。

## 3. その他の検査

multi-detector row CT (MDCT) とCEAでの標本との対比でHounsfield値 (HU) に基づいた報告がされており、石灰化組織、線維性組織、血栓を含む脂質コアをそれぞれ130HU、60HUをカットオフに3者を分類できるものとされている<sup>26)</sup>。また、18F-fluorodeoxyglucose PETにおける集積でプラーク内の炎症細胞浸潤が評価できるという報告もある<sup>27)</sup>。

## 終わりに

症候性頸動脈狭窄症において、迅速な診断が重要であり、その診断のプロセスに関してはある程度標準化されており、その概論については述べた。一方、頸動脈プラークの性状については現在もなお様々の方法を用いて報告がなされており、各施

設において可能な検査法を組み合わせることによって不安定プラークを検出していくことが望ましいものと考えられる。プラーク性状診断と予後の関係がより明らかになれば、今後の頸動脈狭窄症の治療方針、特にCEAなどの外科的治療の適応基準の変更がなされる可能性があるものと考えられる。

## 文 献

- 1) Chaturvedi S, Bruno A, Feasby T et al : Carotid endarterectomy—an evidence-based review : report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 65 : 794-801, 2005
- 2) Koton S, Rothwell PM : Performance of the ABCD and ABCD2 scores in TIA patients with carotid stenosis and atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis* 24 : 231-235, 2007
- 3) Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA et al : Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 363 : 915-924, 2004
- 4) Fairhead JF, Mehta Z, Rothwell PM : Population-based study of delays in carotid imaging and surgery and the risk of recurrent stroke. *Neurology* 65 : 371-375, 2005
- 5) Abbott AL : Medical (nonsurgical) intervention alone is now best for prevention of stroke associated with asymptomatic severe carotid stenosis : results of a systematic review and analysis. *Stroke* 40 : e573-583, 2009
- 6) Koga M, Kimura K, Minematsu K et al : Diagnosis of internal carotid artery stenosis greater than 70% with power Doppler duplex sonography. *AJNR Am J Neuroradiol* 22 : 413-417, 2001
- 7) Buskens E, Nederkoorn PJ, Buijs-Van Der Woude T et al : Imaging of carotid arteries in symptomatic patients: cost-effectiveness of diagnostic strategies. *Radiology* 233 : 101-112, 2004
- 8) Josephson SA, Bryant SO, Mak HK et al : Evaluation of carotid stenosis using CT angiography in the initial evaluation of stroke and TIA. *Neurology* 63 : 457-460, 2004
- 9) Leffers AM, Wagner A : Neurologic complications of cerebral angiography. A retrospective study of complication rate and patient risk factors. *Acta Radiol* 41 : 204-210, 2000
- 10) Wardlaw JM, Chappell FM, Best JJ et al : Non-invasive imaging compared with intra-arterial an-



- giography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis : a meta-analysis. *Lancet* 367 : 1503-1512, 2006
- 11) Chappell FM, Wardlaw JM, Young GR et al : Carotid artery stenosis : accuracy of noninvasive tests—individual patient data meta-analysis. *Radiology* 251 : 493-502, 2009
  - 12) Easton JD, Saver JL, Albers GW et al : Definition and evaluation of transient ischemic attack : a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council ; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia ; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention ; Council on Cardiovascular Nursing ; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke* 40 : 2276-2293, 2009
  - 13) Wardlaw JM, Stevenson MD, Chappell F et al : Carotid artery imaging for secondary stroke prevention : both imaging modality and rapid access to imaging are important. *Stroke* 40 : 3511-3517, 2009
  - 14) Redgrave JN, Lovett JK, Gallagher PJ et al : Histological assessment of 526 symptomatic carotid plaques in relation to the nature and timing of ischemic symptoms : the Oxford plaque study. *Circulation* 113 : 2320-2328, 2006
  - 15) Gronholdt ML, Nordestgaard BG, Schroeder TV et al : Ultrasonic echolucent carotid plaques predict future strokes. *Circulation* 104 : 68-73, 2001
  - 16) Biasi GM, Froio A, Diethrich EB et al : Carotid plaque echolucency increases the risk of stroke in carotid stenting : the Imaging in Carotid Angioplasty and Risk of Stroke (ICAROS) study. *Circulation* 110 : 756-762, 2004
  - 17) Redgrave JN, Gallagher P, Lovett JK et al : Critical cap thickness and rupture in symptomatic carotid plaques: the oxford plaque study. *Stroke* 39 : 1722-1729, 2008
  - 18) Devuyst G, Karapanayiotides T, Ruchat P et al : Ultrasound measurement of the fibrous cap in symptomatic and asymptomatic atheromatous carotid plaques. *Circulation* 111 : 2776-2782, 2005
  - 19) Meairs S, Hennerici M : Four-dimensional ultrasonographic characterization of plaque surface motion in patients with symptomatic and asymptomatic carotid artery stenosis. *Stroke* 30 : 1807-1813, 1999
  - 20) Kume S, Hama S, Yamane K et al : Vulnerable carotid arterial plaque causing repeated ischemic stroke can be detected with B-mode ultrasonography as a mobile component : Jellyfish sign. *Neurosurg Rev* 33 : 419-430, 2010
  - 21) Vicenzini E, Giannoni MF, Benedetti-Valentini F et al : Imaging of carotid plaque angiogenesis. *Cerebrovasc Dis* 27 (Suppl 2) : 48-54, 2009
  - 22) Heliopoulos J, Vadikolias K, Mitsias P et al : A three-dimensional ultrasonographic quantitative analysis of non-ulcerated carotid plaque morphology in symptomatic and asymptomatic carotid stenosis. *Atherosclerosis* 198 : 129-135, 2008
  - 23) Yamada N, Higashi M, Otsubo R et al : Association between signal hyperintensity on T1-weighted MR imaging of carotid plaques and ipsilateral ischemic events. *AJNR Am J Neuroradiol* 28 : 287-292, 2007
  - 24) Touzé E, Toussaint JF, Coste J et al : Reproducibility of high-resolution MRI for the identification and the quantification of carotid atherosclerotic plaque components: consequences for prognosis studies and therapeutic trials. *Stroke* 38 : 1812-1819, 2007
  - 25) Kawahara I, Morikawa M, Honda M et al : High-resolution magnetic resonance imaging using gadolinium-based contrast agent for atherosclerotic carotid plaque. *Surg Neurol* 68 : 60-65 ; discussion 65-66, 2007
  - 26) de Weert TT, Ouhlous M, Meijering E et al : In vivo characterization and quantification of atherosclerotic carotid plaque components with multidetector computed tomography and histopathological correlation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26 : 2366-2372, 2006
  - 27) Tawakol A, Migrino RQ, Bashian GG et al : In vivo 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging provides a noninvasive measure of carotid plaque inflammation in patients. *J Am Coll Cardiol* 48 : 1818-1824, 2006



## Imaging of Carotid Artery Disease

Akihiro WATANABE, Kazuyuki NAGATSUKA

National Cerebral and Cardiovascular Center, Division of Neurology, Department of Stroke and Cerebrovascular Diseases

Carotid artery stenosis is an important cause of ischemic stroke. Conventionally, much effort has been made to detect carotid artery stenosis in acute stroke patients and to measure precisely the degree of carotid artery stenosis. Moreover, early detection and early treatment are important in patients with symptomatic carotid artery stenosis. On the other hand, significant advances in medical interventions have meant that medical treatment alone can reduce the risk of stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis. This has led to some doubt regarding surgical benefits in this situation. Hence, for the prevention of ischemic events, it may be more effective to identify vulnerable plaque in asymptomatic patients.

In symptomatic patients, carotid ultrasound is an easy, rapid, and sensitive method of carotid artery imaging. It is recommended as the initial imaging modality, after which computed tomographic angiography (CTA) or magnetic resonance angiography (MRA) should be considered before carotid endarterectomy (CEA) or carotid

artery stenting (CAS). Intra-arterial angiography as a method of diagnosing carotid artery stenosis incurs risks of ischemic events and delays CEA or CAS, and should therefore be avoided.

Vulnerable plaque is particularly prone to local thrombosis and distal embolization leading to stroke. Morphological features associated with vulnerable plaque include a large lipid core, intraplaque hemorrhage, thin fibrous cap, macrophage accumulation, neovascularization, and mobility. Carotid ultrasound, CT, and MRA can help identify vulnerable plaque. Of these modalities, carotid ultrasound is the most widely studied and the easiest to perform and interpret.

A multimodal approach to studying carotid plaque appears to be a promising method to identify carotid stenosis and vulnerable carotid plaques. The current literature suggests that evaluation of not only degree of stenosis but also plaque vulnerability may change the eligibility criteria for CEA and CAS.