

were damaged during plaque excision. From the remaining 207 nonmobile plaques, 20 symptomatic plaques were randomly extracted for histologic comparison. After the histologic examination, the study excluded 3 of the 20 nonmobile plaque specimens because they were too damaged. The remaining 35 plaque specimens, comprising 18 mobile plaques and 17 nonmobile plaques, were used in this study.

**Clinical data.** We reviewed clinical data of the 35 patients with excised plaques. Their symptoms at admission were classified into four categories: amaurosis fugax, transient ischemic attack (TIA), transient symptom associated with infarction (TSI), and stroke. Amaurosis fugax was defined as a transient ipsilateral blindness or visual field defect. TIA was defined as a transient neurologic symptom that lasts <24 hours without any evidence of brain infarction confirmed by diffusion-weighted images (DWI) in magnetic resonance imaging. TSI was defined as a transient neurologic symptom that lasts <24 hours with evidence of brain infarction, which is supposed to have higher in-hospital recurrent ischemic rate than TIA.<sup>10</sup> Stroke was confirmed by positive findings in the territory of the ipsilateral carotid artery on DWI. Progressive symptoms were also recorded when the patient experienced a recurrence and worsening of neurologic symptoms after admission, with an increase of ischemic lesions confirmed by DWI.

The degree of carotid stenosis was measured by digital subtraction angiography according to the method used in the North American Carotid Surgery Trial.<sup>11</sup> The other clinical data recorded were age, sex, treatment for hypertension, treatment for diabetes, treatment for hyperlipidemia, smoking within the preceding year, statin administration, and aspirin administration. Median intervals from the last ischemic event to CEA and then from the last ultrasound imaging to CEA were also examined.

**Ultrasound imaging.** All patients underwent preoperative carotid ultrasound scanning  $\leq 1$  month before CEAs using a commercially available, real-time 2-dimensional device equipped with a 7.5-MHz transducer. B-mode scans, B-mode scans with color Doppler imaging, and pulsed-Doppler scans were routinely performed. If a stroke physician suspected the presence of mobile plaques on duplex ultrasound imaging, the images would be recorded as video files. Two skilled stroke physicians, who had no previous knowledge of the patient's clinical information, including a coauthor (K.N.), reviewed video files and made a final diagnosis of mobile plaques. The findings of the mobile plaques were defined and classified as follows:

1. Mobile components that are localized at the surface of the plaque and that rise and fall in a manner inconsistent with or exceeding arterial pulsatile wall motion (jellyfish sign<sup>12</sup>),
2. Mobile components inside the plaque that change slowly and irregularly like viscous liquid (liquefaction sign),
3. Movements localized within an ulcer's inner surface (Fig 1; Video 1, online only), and

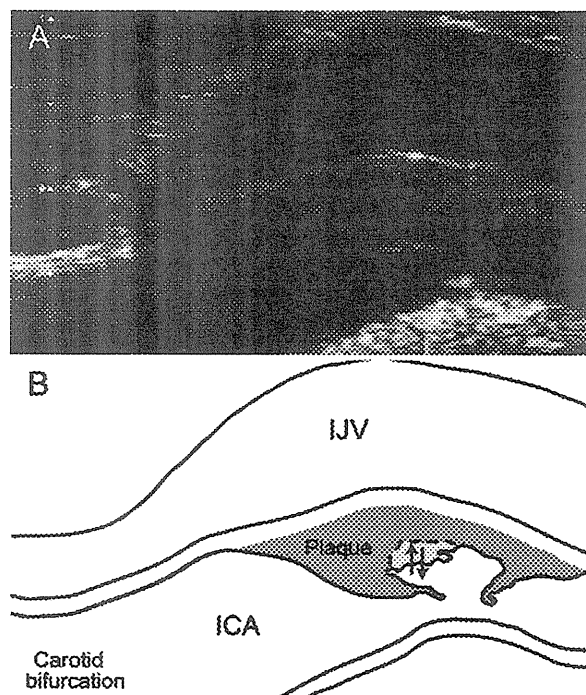
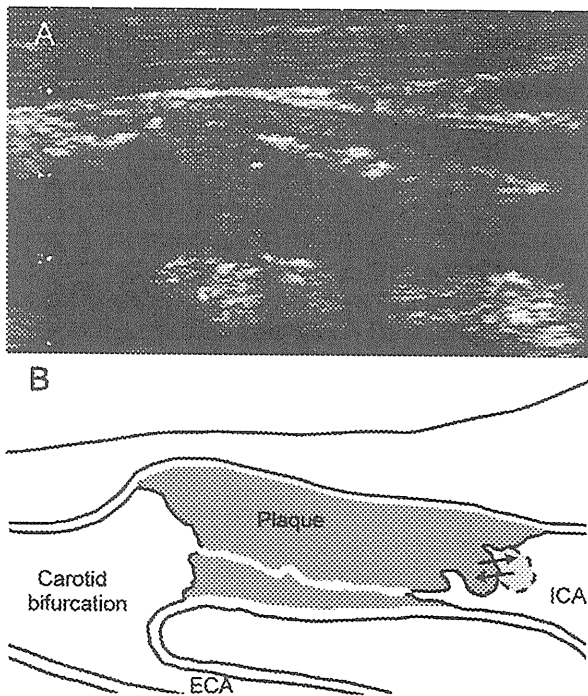


Fig 1. A, A longitudinal duplex ultrasound image of a mobile plaque demonstrates an ulcerated plaque in the extracranial internal carotid artery. B, A schema representing the mobile component in the plaque: an ulcer's inner surface rose and fell according to the pulsation, as indicated with arrows, which was defined as "movements localized within an ulcer's inner surface" (see also Video 1, online only). ICA, Internal carotid artery; IJV, internal jugular vein.

4. Movements of protuberances (Fig 2; Video 2, online only).

**Plaque excision.** General anesthesia was initiated, and CEA was performed using an operating microscope and somatosensory evoked potential monitoring to selectively place the shunt. For some cases with a mobile plaque, each surrounding artery (including the common, external, and internal carotid arteries) was clamped as soon as it was exposed to minimize the risk of distal embolism caused by the manipulation of the internal carotid artery. Upon cross-clamping, the common carotid artery was incised with scalpels to determine the dissection plane, usually made at the level of the internal elastic membrane, under the operating microscope. A microdissector was inserted meticulously, not to disturb the cleavage plane, until the distal end of the plaque and the patent lumen of the distal internal carotid artery were ascertained. The distal and proximal edges of the plaque were cut and finally pulled out from the orifice of the external carotid artery. In this way, most of the carotid plaque could be removed en bloc with minimum surgical trauma. If a cut penetrated the surface of the specimen to the lumen, it could be judged in the histologic examination that the cleavage resulted from surgical trauma, not plaque rupture.



**Fig 2.** A, A longitudinal duplex ultrasound image demonstrates a massive mobile plaque almost occluding the internal carotid artery (ICA) and a protuberance from the distal end of the plaque. B, A schema representing the shaking movement of the protuberance (arrows): the original video also revealed a mobile component inside the plaque that changed slowly and irregularly like viscous liquid (liquefaction sign, see also Video 2, online only). ECA, External carotid artery.

**Histopathology.** The excised plaques were immediately fixed in Histochoice fixative (Amresco, Cleveland, Ohio) for 48 hours and decalcified by ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA). To preserve the immunoreactivity, we used Histochoice for fixation and EDTA for decalcification of specimens before embedding in paraffin blocks.<sup>13</sup> Each plaque was sectioned transversely at the carotid bifurcation, and further sections were taken at 5-mm intervals along the length of internal carotid arteries for embedding in paraffin.<sup>14</sup> Adjacent 5- $\mu$ m transverse sections were stained with hematoxylin and eosin, elastin van Gieson, Masson trichrome, and von Kossa. When a certain section seemed near the plaque rupture site, additional subserial slices were performed to avoid skipping focal instability. For immunohistochemistry analyses, we performed immunostaining for T cell (CD3, DAKO, Glostrup, Denmark), macrophages (CD68, DAKO). Immunostaining with glycoprotein A (CD235a, DAKO) was also performed to detect intraplaque hemorrhage.<sup>15</sup> An experienced cardiovascular pathologist (H.I.) histologically examined all sections without any knowledge of clinical details and findings of carotid ultrasound imaging.

The histologic features of plaques assessed in this study were minimum cap thickness, prevalence of the rupture of

fibrous cap and ulceration, necrotic core size, quantity of inflammatory cells (including macrophages and lymphocytes), degree of intraplaque hemorrhage, and prevalence of mural thrombus. Minimum cap thickness was defined as the thinnest part of the fibrous cap in total cross-sections of each plaque measured by a manometer attached to the microscope.<sup>16</sup> Plaque rupture, a break in the fibrous cap, was recorded when there was clear interaction between the lipid core and the lumen, usually at a point of thinning and inflammation and when the break in the cap did not seem to have been created during surgery (Fig 3, A). A necrotic core was defined as an amorphous material containing cholesterol crystals (Fig 3, B).<sup>17</sup>

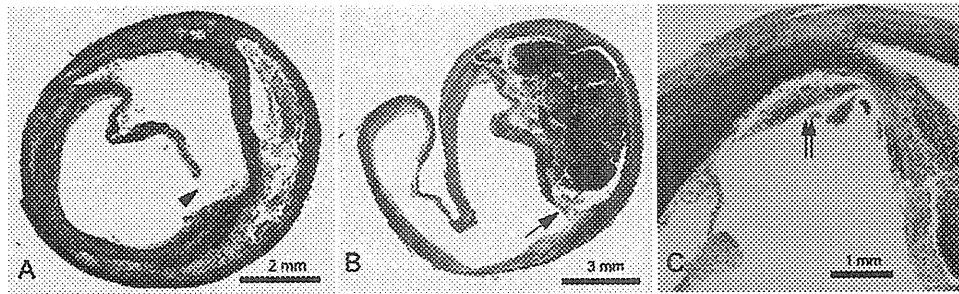
To measure the area of necrotic core, we sampled three cross-sections: on the carotid bifurcation, 5 mm distal to the bifurcation, and 10 mm distal to the bifurcation. On each cross-section, the necrotic core and the entire plaque area were measured by WinROOF 5.0 morphometry software (Mitani Co, Kanazawa, Japan), and the ratio of the mean cross-sectional area of the necrotic core to that of the entire plaque area was calculated. We also measured the actual area of the fibrous cap for mobile and nonmobile plaques on the three cross-sections, and the median value of the fibrous cap area in each plaque was calculated.

A "recent" intraplaque hemorrhage was recorded when an area of erythrocytes within the plaque caused disruption of plaque architecture, whereas an "old" intraplaque hemorrhage was recorded when evidence showed organized hemorrhage with the accumulation of hemosiderin-laden macrophages or iron deposits on plaque connective tissue.<sup>18</sup> Old intraplaque hemorrhage was also recorded when the ratio of the glycoprotein A-positive area to the whole plaque area was  $>40\%$ . Plaque inflammation with macrophage and lymphocyte infiltration was recorded according to the number of CD68-negative or CD3-positive cells: infiltration of  $>20$  inflammatory cells in the fibrous cap was defined as positive inflammation to the fibrous cap. Mural thrombus was defined as a fibrin organization of the endothelium or the fibrous cap of plaques (Fig 3, C).

**Statistical analysis.** Patients with mobile plaques and those with nonmobile plaques were compared for baseline characteristics, the prevalence of progressive symptoms, and plaque histologic features using a *t* test, the Wilcoxon rank sum test, or the Fisher exact test, as appropriate. Two-sided values of  $P < .05$  were considered significant. Statistical analysis was performed with JMP 7.12 software (SAS Institute, Cary, NC).

## RESULTS

Patients displaying mobile plaques and nonmobile plaques exhibited no significant difference in age, sex, diabetes mellitus, hyperlipidemia, smoking, coronary artery disease, administration of statins, administration of aspirin, or degree of stenosis (Table I). All statins were administered with the usual doses (atorvastatin  $\leq 20$  mg, pravastatin  $\leq 20$  mg, or pitavastatin  $\leq 2$  mg), and no patients received high-dose statin therapy. Hypertension was observed more frequently in patients with nonmobile plaques.



**Fig 3.** An example of histologic features of a mobile plaque (the same plaque as shown in Fig 1). **A**, A photomicrograph of the carotid bifurcation (Masson's trichrome staining, original magnification  $\times 1$ ) demonstrates complete disruption of the fibrous cap (*arrowhead*). **B**, Another cross-section (Masson's trichrome staining, original magnification  $\times 1$ ) demonstrates a large necrotic core with a fresh intraplaque hemorrhage (*asterisk*), which was covered with thin fibrous cap (*arrow*). **C**, A photomicrograph (Masson's trichrome staining, original magnification  $\times 2$ ) shows intramural fibrin deposit, indicating mural thrombus (*double arrow*).

**Table I.** Clinical characteristics at the time of carotid endarterectomy of study patients

Characteristics	Mobile plaques (n = 18)	Nonmobile plaques (n = 17)	P
Age, mean (SD), year	70.8 (11.5)	66.2 (8.7)	.19
Female, No. (%)	3 (16.7)	1 (5.9)	.60
Stenosis, mean (SD), %	73.2 (24.4)	76.5 (15.2)	.63
Risk factors, No. (%)			
Hypertension	11 (61.1)	17 (100)	.01
Diabetes mellitus	4 (22.2)	7 (41.2)	.29
Hyperlipidemia	11 (61.1)	12 (70.6)	.72
Smoking	9 (50.0)	13 (76.5)	.16
Medications, No. (%)			
Statin	7 (38.9)	7 (41.2)	1.00
Aspirin	10 (55.6)	13 (76.5)	.29
Interval to CEA, median (IQR) days			
From last ischemic event	12.5 (7.5-26.75)	33 (13.5-70.5)	.01
From last ultrasound study	3 (1-8.25)	9 (3.5-21.5)	.03
MRI-DWI positive, No. (%)	14 (77.8)	14 (82.4)	1.00

DWI, Diffusion-weighted image; IQR, interquartile range; MRI, magnetic resonance imaging; SD, standard deviation.

The median interval from the last ischemic event to CEA was 12.5 days (maximum, 41 days) in patients with mobile plaques, and the interval between the onset of symptoms and CEA, as well as that between ultrasound imaging and CEA, was significantly longer in patients with nonmobile plaques. No patients in this study had atrial fibrillation or other embolic sources. The incidence of the acute cerebral infarction detected with preoperative DWI did not show significant difference between mobile and nonmobile plaques (77.8% vs 82.4%,  $P > .99$ ).

**Clinical symptoms.** The first ischemic symptoms among the 18 patients with mobile plaques were cerebral infarct in 11 patients, TSI in 5, TIA in 1, and amaurosis fugax without positive DWI finding in 1. Symptoms among 17 patients with nonmobile plaques included cerebral infarct in 6, TSI in 6, TIA in 3, and amaurosis fugax without positive DWI finding in 2. Progressive symptoms after admission were observed in six patients (33.3%) with mobile plaques, whereas no progression was seen in the patients with nonmobile plaques ( $P = .02$ ).

**Histologic features.** All histologic features in mobile plaques and nonmobile plaques are summarized in Table II. The ratio of the mean cross-sectional area of the necrotic core to that of the entire plaque area was significantly larger in mobile plaques than in nonmobile plaques (mean, 0.660 vs 0.417,  $P < .0001$ ).

Plaque ruptures were seen in 83% of mobile plaques. The median minimum cap thickness was 80  $\mu\text{m}$ , which is smaller than that considered to be the critical value of minimum cap thickness for cap rupture.<sup>16</sup> There were no significant differences in the prevalence of cap rupture (83% vs 82%) or median minimum cap thickness (80 vs 100  $\mu\text{m}$ ) between mobile plaques and nonmobile plaques. The median area of the fibrous cap was, however, significantly smaller in the mobile plaques than in nonmobile plaques (9200 vs 15,900  $\mu\text{m}^2$ ;  $P = .02$ ).

Although mural thrombus was more prevalent in mobile plaques (89%) than in nonmobile plaques (59%), the difference was not significant ( $P = .060$ ). There was also no significant difference between mobile and nonmobile

**Table II.** Histologic features of mobile and nonmobile plaques

Feature	Mobile plaques (n = 18)	Nonmobile plaques (n = 17)	P
Fibrous cap			
Plaque rupture, No. (%)	15 (83)	14 (82)	>.99
Minimum cap thickness, median (IQR) $\mu\text{m}$	80 (60-162.5)	100 (60-250)	.33
Fibrous cap area, median (IQR) $\mu\text{m}^2$	9200 (6300-13,100)	15,900 (9000-21,800)	.02
Mural thrombus, No. (%)	16 (89)	9 (59)	.06
Ratio of necrotic core area, mean (SD)	0.660 (0.098)	0.417 (0.176)	<.0001
Inflammation of fibrous cap, No. (%)			
Macrophages	17 (94)	16 (94)	1.00
Lymphocytes	12 (67)	12 (71)	1.00
Intraplaque hemorrhage, No. (%)			
Fresh	11 (61)	9 (53)	.74
Previous	11 (61)	10 (59)	1.00

IQR, Interquartile range; SD, standard deviation.

plaques in the prevalence of cap inflammation or intraplaque hemorrhage.

## DISCUSSION

One of our results showed that progressive symptoms occurred more frequently in patients with mobile plaques than those with nonmobile plaques. This result is in line with unstable neurologic presentations depicted in previous case reports of symptomatic mobile plaques.<sup>5,8</sup> A recent study also concluded that the jellyfish sign, which is an ultrasonographic appearance of mobile plaques, was an important predictive factor for repeated ischemic stroke.<sup>12</sup> These findings, along with our results, promoted us to confirm the hypothesis that some histologic differences may exist between mobile and nonmobile plaques, even if both are symptomatic plaques.

There are several reports about mobile plaques in large arteries, including the carotid artery,<sup>2-8,19,20</sup> and some reports have described the histology of mobile plaques. Nakajima et al<sup>5</sup> reported the pathologic findings of a mobile plaque in the brachiocephalic artery that caused fatal recurrent strokes and pointed out that plaque disruption was a cause of the mobility. Arning et al<sup>6</sup> also found a mural thrombus in the histology of a mobile carotid plaque. Our results are compatible with previous pathologic reports about mobile plaques. However, the features of plaque rupture and mural thrombus may not be sufficient to describe the specific histopathology of a mobile plaque, because according to our result, the prevalence of plaque disruption or mural thrombus of mobile plaques is not significantly higher than that of nonmobile plaques. The findings of the present study suggest that the existence of a large, soft, lipid-rich necrotic core is also important for the mechanism of plaque mobility.

This speculation conforms with the results on intravascular ultrasound elastography, a recently developed technique to assess the elasticity of plaque tissue using intravascular ultrasound imaging by measuring the "strain" or small movement of plaque tissue under an applied force.<sup>21,22</sup> The authors of those studies demonstrated that

the strain could distinguish lipid-rich components from hard and fibrous components. Mobile structures on carotid plaques may be caused not only by the mural thrombus formed by a fibrous cap rupture but also by a large, lipid-rich necrotic core exposed into the blood lumen.

Several pathologic reviews have reinforced the evidence that a large necrotic core is one of the important features of so-called vulnerable plaque.<sup>23-27</sup> Studies on aortic plaques,<sup>28,29</sup> an in vivo study on magnetic resonance imaging,<sup>30</sup> and histologic studies of carotid plaque<sup>16,31</sup> have also shown that a large necrotic core was strongly associated with thrombosis, fibrous cap rupture, fibrous cap thinning, or neurologic symptoms. Moreover, when the large lipid-rich necrotic core is exposed to blood lumen by plaque rupture, the mural thrombus or debris from the lipid core may become a persistent source of embolism, which may result in an unstable ischemic stroke. On the other hand, Redgrave et al<sup>16</sup> showed that thinning of the fibrous cap covering the necrotic core is another important factor for plaque vulnerability. These authors advocated critical cap thickness (minimum cap thickness <200  $\mu\text{m}$  and a representative cap thickness <500  $\mu\text{m}$ ) as a marker for ruptured plaque.

Using these criteria, the fibrous cap of both groups in our study is extremely thin. One possible reason that we did not find a significant difference in minimum fibrous cap thickness in the two plaques is that mobile and nonmobile plaques had an almost equally high prevalence of cap rupture. Given that the actual fibrous cap area was smaller in mobile plaques than in nonmobile plaques (Table II), it is possible that the overall thickness of fibrous caps in mobile plaques is smaller than that in nonmobile plaques.

To our knowledge, only one recent study demonstrated the histologic features of mobile carotid plaques, although it did not include a controlled group in histologic assessment. Kume et al<sup>12</sup> examined histologic features of 15 plaques with ultrasonographic jellyfish sign, and the results showed that the proportional area of the fibrous cap correlated negatively with jellyfish-positive plaque surface movement rate. Our results regarding the fibrous cap area

coincides with their results. They could not, however, document significant correlation between atheromatous lesion area and the plaque motion rate, which is inconsistent with our results. This may be attributed to the differences in a patient population, in definitions of ultrasonographic and histopathologic findings, and in research designs between the two studies. The large necrotic core can still be one of the representative features of mobile plaques because the present results were conducted in a controlled study.

Our study has some limitations. First, the number of the cases we studied was small, and not all of the nonmobile plaques were examined. Larger studies are necessary to confirm higher prevalence of mural thrombus and thinner fibrous cap in mobile plaques.

Second, because nonmobile plaques had a longer duration until CEA, stabilization of the plaque, which can occur within approximately 90 days after the presenting neurologic symptom,<sup>31,32</sup> could have led us to underestimate some of the histologic factors of nonmobile plaques. However, one study showed that the prevalence of a large lipid core and mural thrombus was not influenced by the span of time since the last ischemic events.<sup>31</sup> Spagnoli et al<sup>33</sup> also revealed that a fresh thrombus can present several months after the first cerebrovascular event.

Third, we only studied symptomatic plaques and did not include asymptomatic plaques. Our study, therefore, did not answer the question of whether mobile plaques are more "vulnerable" than nonmobile plaques as long as the word "vulnerable" means the tendency for fibrous cap rupture and the potential of subsequent embolic stroke. That was not, however, the purpose of this study. Further studies including both symptomatic and asymptomatic patients might be essential to determining whether mobile plaques are more "vulnerable" than nonmobile plaques.

A higher prevalence of mobile plaques is shown in this report (9.3% of excised plaque) than in previous study.<sup>1</sup> The most recent study demonstrated an even higher prevalence (19%) of mobile plaques.<sup>12</sup> This high prevalence of mobile plaques may be explained by the evolution of the duplex ultrasound imaging system and sheds light on the clinical importance of mobile plaques.

## CONCLUSIONS

In this study, we have clarified the histologic difference between mobile and nonmobile symptomatic carotid plaques. This result may partly explain unstable neurologic presentations of patients with mobile carotid plaques and may add information to the debate regarding the management of mobile plaques. Further studies on the histopathology and natural history of the mobile carotid plaque are needed to establish the most effective acute management for symptomatic mobile plaques.

We especially appreciate Dr Kimitoshi Satou for helpful advice on the study design. We also wish to thank Sumiko Matsushima and Laura Dickinson for preparing this man-

uscript, and Toshie Urano and Mayumi Oka for collecting patient records.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: TF, KI  
Analysis and interpretation: TF, KN, HI  
Data collection: TF, KN, TH  
Writing the article: TF  
Critical revision of the article: KI, SM  
Final approval of the article: KI, HI  
Statistical analysis: TF  
Obtained funding: Not applicable  
Overall responsibility: TF

## REFERENCES

- Szendro G, Sabetai MM, Tegos TJ, Dhanjil S, Lennox AF, Nicolaidis AN. Mobile carotid plaques: the natural history of two asymptomatic and non-operated cases. *J Vasc Surg* 1999;30:357-62.
- Cho YP, Kwon TW, Kim GE. Sonographic appearance of a free-floating atheromatous plaque in a patient with acute stroke. *J Clin Ultrasound* 2002;30:317-21.
- Ferrero E, Gaggiano A, Ferri M, Nessi F. Mobile floating carotid plaque post-trauma. Diagnosis and treatment. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009;8:496-7.
- Ko PT, Lin SK, Chang YJ, Ryu SJ, Chu CC. Carotid floating plaques associated with multiple cerebral embolic strokes. Case reports. *Angiology* 1997;48:255-61.
- Nakajima M, Yasaka M, Minematsu K. Mobile thrombus from a ruptured plaque in the brachiocephalic artery. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2008;17:423-5.
- Arning C, Herrmann HD. Floating thrombus in the internal carotid artery disclosed by B-mode ultrasonography. *J Neurol* 1988;235:425-7.
- Combe J, Poinsard P, Besancenot J, Camelot G, Cattin F, Bonneville JF, et al. Free-floating thrombus of the extracranial internal carotid artery. *Ann Vasc Surg* 1990;4:558-62.
- Choukroun FM, Labrousse LM, Madonna FP, Deville C. Mobile thrombus of the thoracic aorta: diagnosis and treatment in 9 cases. *Ann Vasc Surg* 2002;16:714-22.
- Di Tullio MR, Russo C, Jin Z, Sacco RL, Mohr JP, Homma S. Aortic arch plaques and risk of recurrent stroke and death. *Circulation* 2009;119:2376-82.
- Ay H, Koroshetz WJ, Benner T, Vangel MG, Wu O, Schwamm LH, et al. Transient ischemic attack with infarction: a unique syndrome? *Ann Neurol* 2005;57:679-86.
- Fox AJ. How to measure carotid stenosis. *Radiology* 1993;186:316-8.
- Kume S, Hama S, Yamane K, Wada S, Nishida T, Kurisu K. Vulnerable arterial plaque causing repeated ischemic stroke can be detected with B-mode ultrasonography as a mobile component: jellyfish sign. *Neurosurg Rev* 2010;33:419-30.
- Alers JC, Krijtenburg PJ, Vissers KJ, van Dekken H. Effect of bone decalcification procedures on DNA in situ hybridization and comparative genomic hybridization. EDTA is highly preferable to a routinely used acid decalcifier. *J Histochem Cytochem* 1999;47:703-10.
- Bassiouny HS, Davis H, Massawa N, Gewertz BL, Glagov S, Zarins CK. Critical carotid stenoses: morphologic and chemical similarity between symptomatic and asymptomatic plaques. *J Vasc Surg* 1989;9:202-12.
- Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, Fowler DR, Kruth HS, Weber DK, et al. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med* 2003;349:2316-25.
- Redgrave JN, Gallagher P, Lovett JK, Rothwell PM. Critical cap thickness and rupture in symptomatic carotid plaques: the Oxford plaque study. *Stroke* 2008;39:1722-9.
- Lovett JK, Gallagher PJ, Rothwell PM. Reproducibility of histological assessment of carotid plaque: implications for studies of carotid imaging. *Cerebrovasc Dis* 2004;18:117-23.
- Bassiouny HS, Sakaguchi Y, Mikucki SA, McKinsey JF, Piano G, Gewertz BL, et al. Juxtalumenal location of plaque necrosis and neo-

- formation in symptomatic carotid stenosis. *J Vasc Surg* 1997;26:585-94.
19. Lozano P, Gomez FT, Julia J, M-Rimbau E, Garcia F. Recurrent embolism caused by floating thrombus in the thoracic aorta. *Ann Vasc Surg* 1998;12:609-11.
  20. Mochizuki S, Takayama S, Nishiyama T, Kakizawa H, Shikaura K, Sakamoto M, et al. Two cases of protruding atherosclerotic plaque with mobile projections in the aortic arch. *Intern Med* 1993;32:777-80.
  21. de Korte CL, Pasterkamp G, van der Steen AF, Woutman HA, Bom N. Characterization of plaque components with intravascular ultrasound elastography in human femoral and coronary arteries in vitro. *Circulation* 2000;102:617-23.
  22. de Korte CL, Siervogel MJ, Mastik F, Strijder C, Schaar JA, Velema E, et al. Identification of atherosclerotic plaque components with intravascular ultrasound elastography in vivo: a Yucatan pig study. *Circulation* 2002;105:1627-30.
  23. Falk E. Stable versus unstable atherosclerosis: clinical aspects. *Am Heart J* 1999;138:S421-5.
  24. Shah PK. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:15S-22S.
  25. Nighoghossian N, Derex L, Douek P. The vulnerable carotid artery plaque: current imaging methods and new perspectives. *Stroke* 2005;36:2764-72.
  26. Golledge J, Greenhalgh RM, Davies AH. The symptomatic carotid plaque. *Stroke* 2000;31:774-81.
  27. Gutstein DE, Fuster V. Pathophysiology and clinical significance of atherosclerotic plaque rupture. *Cardiovasc Res* 1999;41:323-33.
  28. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 1993;69:377-81.
  29. Felton CV, Crook D, Davies MJ, Oliver MF. Relation of plaque lipid composition and morphology to the stability of human aortic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1337-45.
  30. Cappendijk VC, Kessels AG, Heeneman S, Cleutjens KB, Schurink GW, Welten RJ, et al. Comparison of lipid-rich necrotic core size in symptomatic and asymptomatic carotid atherosclerotic plaque: initial results. *J Magn Reson Img* 2008;27:1356-61.
  31. Redgrave JN, Lovett JK, Gallagher PJ, Rothwell PM. Histological assessment of 526 symptomatic carotid plaques in relation to the nature and timing of ischemic symptoms: the Oxford plaque study. *Circulation* 2006;113:2320-8.
  32. Russell DA, Wijeyaratne SM, Gough MJ. Changes in carotid plaque echomorphology with time since a neurologic event. *J Vasc Surg* 2007;45:367-72.
  33. Spagnoli LG, Mauriello A, Sangiorgi G, Fratoni S, Bonanno F, Schwartz RS, et al. Extracranial thrombotically active carotid plaque as a risk factor for ischemic stroke. *JAMA* 2004;292:1845-52.

Submitted Aug 25, 2010; accepted Oct 18, 2010.

*Additional material for this article may be found online at [www.jvascsurg.org](http://www.jvascsurg.org).*

## Ⅱ. 末梢動脈へのアプローチ

## 頸動脈超音波法の活用

独立行政法人大阪医療センター脳卒中内科 永野 恵子  
国立循環器病研究センター病院脳神経内科 部長 長束 一行

## はじめに

頸動脈病変の意義は、大きく二つ、脳血管障害の直接的な原因となり脳血管障害のマーカーであること、冠動脈を含む全身の動脈硬化のマーカーであることがあげられる。頸動脈病変の評価法としては、超音波検査、血管撮影、CTA、MRIがあるが、病変の形態と質的診断が同時に可能で、低侵襲で繰り返し行える頸動脈超音波検査がまず第一に行うべき検査といえる。本稿では頸動脈超音波検査の活用法とその意義について述べる。

頸動脈超音波検査による  
頸動脈の評価

頸動脈超音波検査では総頸動脈から頸動脈洞、内頸動脈を観察する(図①)。検査方法としては、Bモード法、カラードプラ法で病変の有無・形態を観察した後、パルスドプラ法で血流パターンを観

察し、血流波形、血流速度の測定を行う。評価可能な項目としては、内膜中膜複合体厚(intima-media thickness; IMT)、プラーク、狭窄率があげられる。

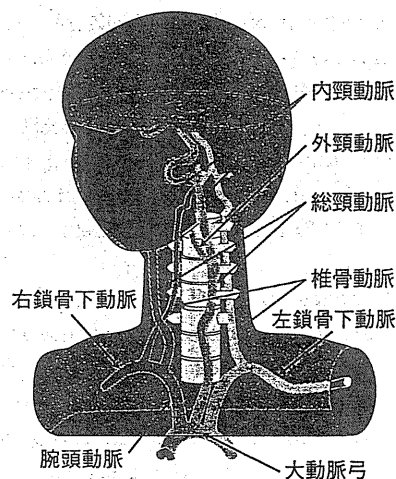
## 1. 頸動脈超音波検査の対象例

脳梗塞や一過性脳虚血発作、一過性黒内障の患者、無症候であっても頸動脈に血管雑音を聴取する例においては頸動脈病変の有無の評価が必須である。そのほか、冠動脈疾患、下肢閉塞性動脈硬化症、胸腹部大動脈瘤、糖尿病、脂質異常症、透析患者などに頸動脈狭窄症が5~20%合併するといわれており、これらの患者に対してもスクリーニング検査として有用である<sup>1)</sup>。

## 2. 内膜中膜複合体厚: IMTの評価

Bモード上で頸動脈を描出すると、血管内腔に二層構造の膜様にみえる部分があり、これがIMTである(図②)。総頸動脈のIMTは1.0mm以下を正常とし、年齢とともに0.01mm-0.015mm/年増加する。加齢のほか、高血圧症、脂質

代謝異常症、糖尿病、喫煙など、既知の動脈硬化危険因子や、慢性的な炎症、睡眠時無呼吸など多彩な因子により肥厚することが知られており、早期動脈硬化の指標として用いられる。頸動脈のIMTは短時間ではほぼ対象者全員の測定が可能な非侵襲的検査であるという点から、欧米の疫学研究Cardiovascular Health Study (CHS), Atherosclerosis Risk in Communities Study

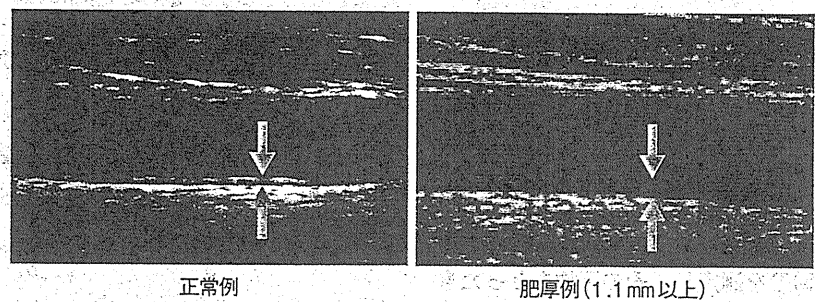


図① 頸動脈および関連血管の走行

(ARIC), Rotterdam Studyなど, さまざまな大規模臨床疫学研究に好んで用いられてきた<sup>2-5)</sup>. これらIMTと心血管イベントの関連についての研究のメタアナリシスでは, 頸動脈IMTは年齢, 性別で補正しても心筋梗塞の相対リスクは総頸動脈IMTの1SD増加で1.26倍(95%CI, 1.21-1.30), 0.1mm増加で1.15倍(95%CI, 1.12-1.17), 脳卒中のリスクは総頸動脈IMTの1SD増加で1.32倍(95%CI, 1.27-1.38), 0.1mm増加で1.18倍(95%CI, 1.16-1.21)に上昇し, 心血管イベントの発症を予測できることが示された(図③)<sup>6)</sup>.

よる動脈硬化進展抑制の効果判定にも活用されている. 特に, スタチン(HMG-CoA還元酵素阻害薬)による頸動脈病変の進展阻止効果や退縮効果について多

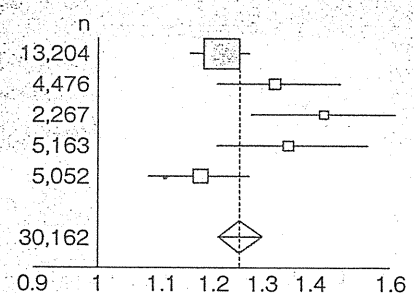
くの報告が海外からなされている<sup>7)</sup>. ただし, これらの研究はいずれもわが国で許可されているスタチン投与量をはるかに超えている. わが国では通常用



図② 総頸動脈の内膜中膜複合体厚(intima-media thickness; IMT)

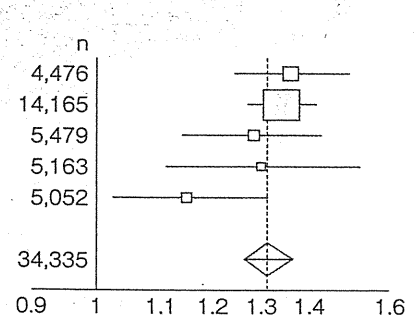
**A** 1SD CCA-IMT 増加における心筋梗塞発症のハザード比

研究名	ハザード比	95%信頼区間	n
Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC)	1.22	[1.16-1.28]	13,204
Cardiovascular Health Study (CHS)	1.33	[1.21-1.48]	4,476
Rotterdam Study	1.44	[1.28-1.62]	2,267
Malmö Diet and Cancer Study subcohort (MDCS)	1.36	[1.21-1.54]	5,163
Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS)	1.18	[1.08-1.28]	5,052
<b>TOTAL</b>	<b>1.26</b>	<b>[1.21-1.30]</b>	<b>30,162</b>



**B** 1SD CCA-IMT 増加における脳卒中発症のハザード比

研究名	ハザード比	95%信頼区間	n
Cardiovascular Health Study (CHS)	1.37	[1.25-1.51]	4,476
Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC)	1.35	[1.28-1.43]	14,165
Rotterdam Study	1.29	[1.15-1.44]	5,479
Malmö Diet and Cancer Study subcohort (MDCS)	1.31	[1.12-1.53]	5,163
Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS)	1.16	[1.03-1.32]	5,052
<b>TOTAL</b>	<b>1.32</b>	<b>[1.27-1.38]</b>	<b>34,335</b>



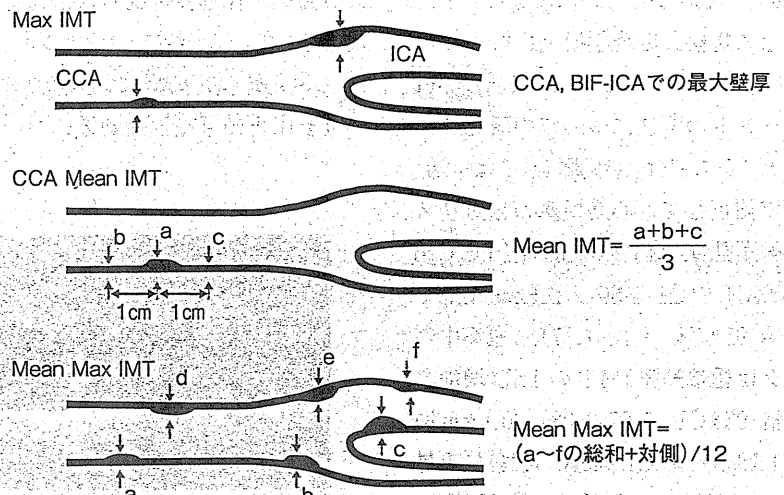
図③ 年齢・性別で補正したあとのIMT増加と心筋梗塞・脳卒中発症の関連

(文献10より引用)



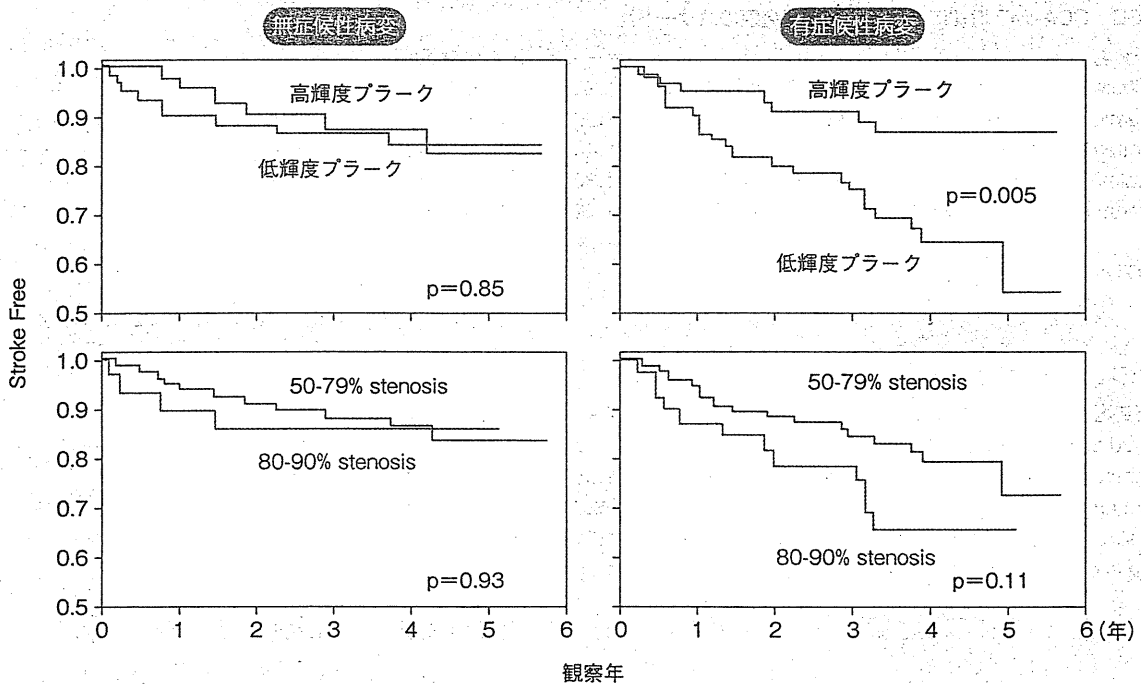
量のスタチンによる脳卒中二次予防の効果を検討する Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke (J-STARS) 研究が進行中である。この研究でも頸動脈IMTの変化を追跡しており、今後その結果が期待される。

IMTの測定法については、現在統一された基準はない。プラーク病変部を含めた最も厚い部分を測定したmax IMTは再現性が高く、簡便ではあるが、0.1mmまでの精度しかない。Mean IMTはmax IMTとその両サイド1cmの部位でIMTを測定し、その平均をとったものであるが、精度が高く、最大肥厚部の広がり进行评估するのに有効である。



図④ IMT計測法

CCA: 総頸動脈, BIF: 頸動脈洞(頸動脈分岐部), ICA: 内頸動脈



図⑤ 頸動脈のプラーク輝度と同側脳梗塞の発症

(文献8より引用)

Mean max IMTは総頸動脈、頸動脈洞、内頸動脈の左右、近位・遠位側壁の最大壁厚の平均である(図④)。

最近ではIMTを自動計測できるソフトウェアが開発され、手動計測によるバラツキを少なくしたり、0.1mm以下の厚さを算出表示できるよう工夫されている。

### 3. 狭窄性病変の診断

動脈硬化が進むと局所的に血管内腔に突出した隆起性病変=プラークが生じる。一般的には1mmを超える厚みを有するものと定義されている。プラークの輝度や形態に注意しながら頸動脈を観察する。

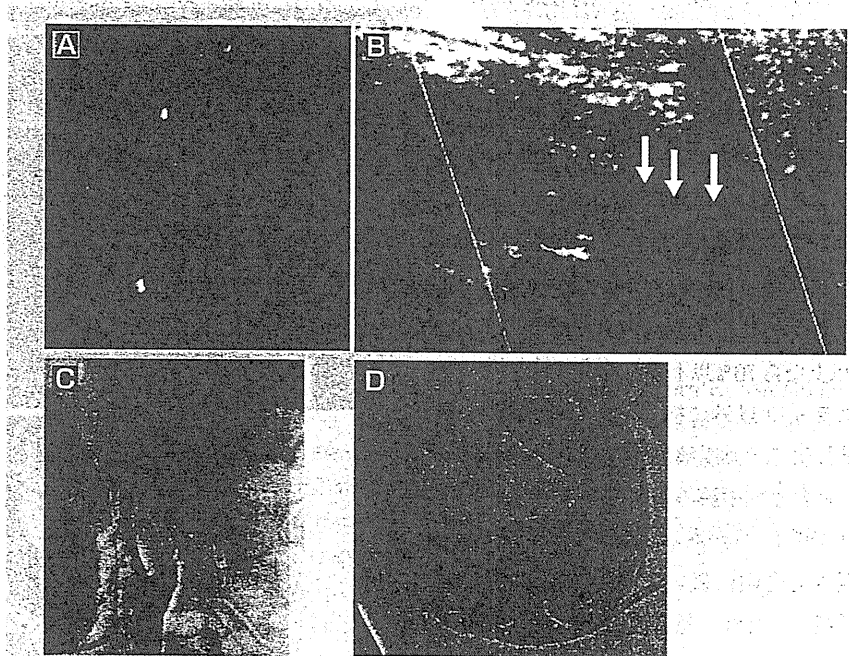
低輝度プラークは、いわゆる不安定プラークとして、狭窄度やほかの動脈硬化危険因子とは独立した同側脳梗塞発症の危険因子であることが知られている(図⑤)<sup>9)</sup>。超音波検査では高輝度プラークは石灰化、等輝度プラークは線維組織、低輝度プラークは粥腫や血腫を反映すると、定性的にその組織性状を推定できる。さらに近年、パソコンに画像を取り込んでの解析方法(gray scale median)やintegrated backscatter解析(IFS analysis)を用いた定量的輝度評価法が用いられている。われわれはIFS解析を用いてプラーク輝度を評価し、プラークのIFS値と病理組織標本を比較した。IFS値は動脈硬化性粥腫病変や血腫において、線維性組織や石灰化病変よりも低値を示し、狭窄度の同等な有症候性病変は無症候性病変よりその

IFS値は低値であることを示した<sup>9)</sup>。これら定量的評価により、脳梗塞を発症しやすい“危険なプラーク”をより早期に評価し、急性期の狭窄性病変のリスク評価、内膜剥離術(CEA)・ステント留置術などの治療方針の選択へ今後応用されると考えられる(図⑥)。

また、最近では、Kanaiらは、位相差トラッキング法を用いて血管壁の弾性特性をとらえ、プラーク内の性状を平滑筋や線維の成分と脂質の成分を分け

て表示する電子染色を開発した<sup>10)</sup>。超音波造影剤を用い、プラークの新生血管やvasa vasorumを評価し、その脆弱性を評価する試みもなされている<sup>11)</sup>。さらなる超音波検査での質的診断の向上が期待される。

そのほか、均一性やプラーク表面性状、可動性についての表現も重要であり、不均一なプラークや潰瘍性病変も脳梗塞発症の危険性が高いことが知られている<sup>12,13)</sup>。



図⑥ 不安定プラークの画像評価

- A: MRI 拡散強調画像  
右大脳半球に新鮮な梗塞巣を認める
- B: Aと同患者の頸動脈超音波検査図  
右内頸動脈に低輝度プラークによる高度狭窄を認め、脳梗塞の原因と考えられた
- C: 脳血管造影検査
- D: 狭窄部の病理所見  
Lipid richなプラークを認めた

さらに頸動脈病変が進み、狭窄率が高くなるにつれ、脳梗塞の発症頻度は高くなることが知られている。脳梗塞の危険性の評価には狭窄度による評価が最も一般的でかつ直接的である。狭窄性病変に対して頸動脈超音波検査を定期的に行うことでどの時期にCEAやステント留置術などの外科的介入を行うかを検討することができる。症候性ではNASCET法で70%以上の狭窄があれば、外科的治療法を検討する<sup>14)</sup>。

狭窄率の計測は面積で測る方法、血管径で測る方法があり、どの方法で算出されているかに注意を払う必要がある(図7)。ただし超音波で計測した場合、狭窄率を過小評価したり、音響陰影を伴う石灰化病変により内腔の観察が困難な場合もあるため、最高収縮期血流速度による評価も併用するべきである。最高収縮期血流速度が150 cm/sec以上ならNASCET法で50%以上、200 cm/sec以上なら70%以上狭窄が疑われる<sup>15)</sup>。

プラーク以外に検出可能な頸動脈の所見として、動脈解離や大動脈炎症候群でみられる内中膜の著明な肥厚所見(マカロニサイン)がある(図8)。これらは病態さえ念頭に置いていればひとめで診断がつくため、超音波検査が非常に有用である。

■文 献

1) Browse NL, Mansfield AO, Bishop CCR et al: Carotid Endarterectomy: A Practical Guide. Butterworth-Heinemann Medical, Oxford, 98-105, 1997

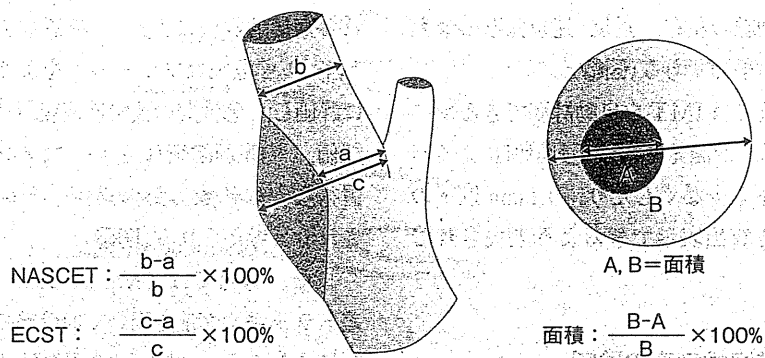


図7 狭窄率の計測法

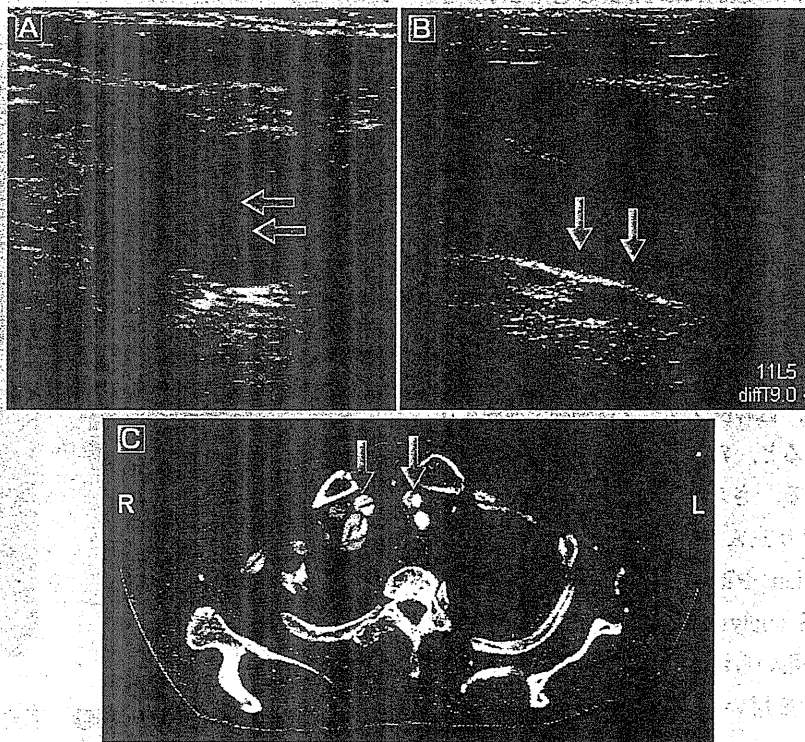


図8 動脈解離の超音波所見

- A: 頸動脈超音波検査(短軸像)  
 Flapを認める  
 B: 頸動脈超音波検査(長軸像)  
 C: 造影CTでの頸動脈の解離所見(矢印)

- 2) O' Leary DH, Polak JF, Kronmal RA et al: Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 340 (1): 14-22, 1999
- 3) Chambless LE, Heiss G, Folsom AR et al: Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 146 (6): 483-494, 1997
- 4) Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ et al: Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 96 (5): 1432-1437, 1997
- 5) Iglesias del Sol A, Bots ML, Grobbee DE et al: Carotid intima-media thickness at different sites: relation to incident myocardial infarction: The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 23 (12): 934-940, 2002
- 6) Lorenz MW, Markus HS, Bots ML et al: Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 115 (4): 459-467, 2007
- 7) Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ et al: ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation* 106 (16): 2055-2060, 2002
- 8) Grønholdt ML, Nordestgaard BG, Schroeder TV et al: Ultrasonic echolucent carotid plaques predict future strokes. *Circulation* 104 (1): 68-73, 2001
- 9) Nagano K, Yamagami H, Tsukamoto Y et al: Quantitative evaluation of carotid plaque echogenicity by integrated backscatter analysis: correlation with symptomatic history and histologic findings. *Cerebrovasc Dis* 26 (6): 578-583, 2008
- 10) Kanai H, Hasegawa H, Ichiki M et al: Elasticity imaging of atheroma with transcutaneous ultrasound: preliminary study. *Circulation* 107 (24): 3018-3021, 2003
- 11) Staub D, Patel MB, Tibrewala A et al: Vasa vasorum and plaque neovascularization on contrast-enhanced carotid ultrasound imaging correlates with cardiovascular disease and past cardiovascular events. *Stroke* 41 (1): 41-47, 2010
- 12) AbuRahma AF, Wulu JT Jr, Crotty B et al: Carotid plaque ultrasonic heterogeneity and severity of stenosis. *Stroke* 33 (7): 1772-1775, 2002
- 13) Handa N, Matsumoto M, Maeda H et al: Ischemic stroke events and carotid atherosclerosis. Results of the Osaka Follow-up Study for Ultrasonographic Assessment of Carotid Atherosclerosis (the OSACA Study). *Stroke* 26 (10): 1781-1786, 1995
- 14) Clinical alert: benefit of carotid endarterectomy for patients with high-grade stenosis of the internal carotid artery. National Institute of Neurological Disorders and Stroke Stroke and Trauma Division. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) investigators. *Stroke* 22 (6): 816-817, 1991
- 15) 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 (2): 413-417, 2001

## 頸動脈超音波検査

土井尻遼介 長束一行

## SUMMARY

頸動脈超音波（エコー）は非侵襲的な検査であり、リアルタイム性にすぐれ、簡便であることからくり返し施行可能であり、脳卒中診療だけでなく、高血圧など動脈硬化のリスクファクターを有する患者に対しても有用な検査法の一つである。動脈硬化の指標としては内中膜厚、プラークが広く知られている。頸動脈狭窄は脳卒中発症のリスクとなり、外科的な治療方針にもなりうるため慎重な評価が必要である。また治療効果判定のための surrogate endpoint としても注目を集めていて、頸動脈エコーを用いて降圧薬により頸動脈病変の改善をきたした報告もあいついでいる。高血圧患者、脳卒中患者が増加しているなかで、頸動脈エコーの需要は今後ますます増えることが予想される。

## KEY WORDS

IMT, プラーク, 頸動脈狭窄, 末梢血管抵抗, 降圧薬, 高血圧

## はじめに

わが国において高血圧の有病率は高く、2000年（平成12年）に実施された第5次循環器疾患基礎調査によれば、30歳以上の日本人男性の47.5%、女性の43.8%が収縮期血圧140 mmHg以上、または拡張期血圧90 mmHg以上、あるいは降圧薬服用中であり、高血圧者の総数は男女計で約4,000万人である<sup>1)</sup>。高血圧が脳血管障害の最大の危険因子であることは周知の事実であり、また、高血圧は頸動脈病変を進展させ、その頸動脈狭窄もまた、脳血管障害の原因となる。頸動脈超音波（エコー）は体表から容易に観察することができ、動脈硬化の程度、血流を評価可能である。また近年、高血圧治療により頸動脈病変進展予防、あるいは退縮させることができる可能性が示唆される報告があいついでおり、高血圧治療のモニタリングとしても有用な検査法となりうる。

## 1. IMT

動脈壁は、内腔側から内膜、中膜、外膜の3層からなっているが、超音波検査では内膜と中膜を分けて描出することはできない。このため、動脈の内膜と中膜をあわせたものを内中膜複合体（intima-media complex : IMC）とよび、その厚さを内中膜厚（intima-media thickness : IMT）として計測することがおこなわれている。IMTの測定は基本的には長軸で拡張末期に計測し、遠位壁（far wall）で測定することが推奨されている<sup>2)</sup>。IMTの計測の際、画像の解像度を上げる工夫が必要であり、超音波ビームと血管壁のなす角度をできるだけ垂直にすること、画像の深度設定は3 cm程度にすることがあげられる。超音波ビームと壁のなす角度が垂直なほど壁がきれいに描出される要因として、超音波分解能が方位分解能より距離分解能のほうがよいためとされている。深度設定が必要な理由として、頸動脈エコー検査は通常7 MHz以上のリニアプローブを用いて検査するが、7~10 MHz

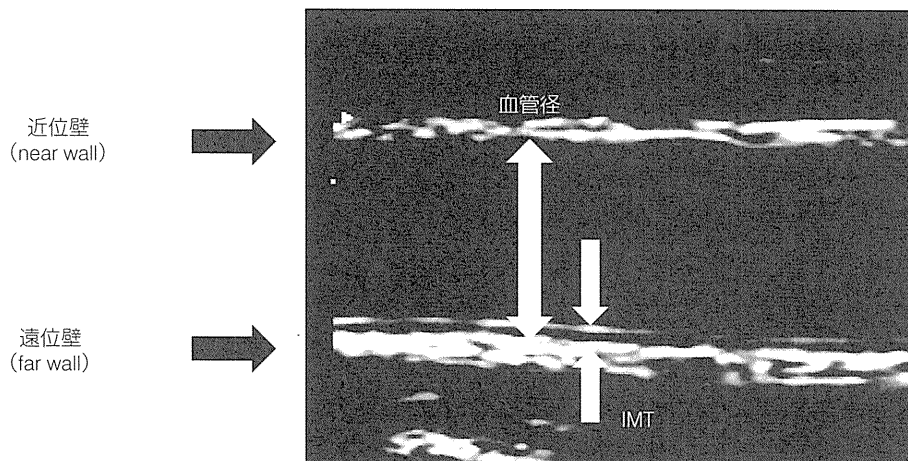


図 1. IMT, 血管径

IMT は far wall で測定することが望ましい。血管径は外膜間距離を計測する。

程度のリニアプローブで得られる分解能は 0.1 mm である。超音波診断のディスプレイの解像度は、縦方向に 300 画素程度であるため、深度設定を 3 cm 前後にすることで 1 画素が 0.1 mm となりディスプレイによる描出精度の劣化を防止できる (図 1)。

IMT の計測法として、max-IMT と mean-IMT が用いられることが多いが、それぞれ長所と短所があるので適宜使い分けることが必要である。max-IMT は通常プラークを含め最も厚い部分を 1 ヲ所計測する方法である。とくに総頸動脈の遠位壁の max-IMT は再現性が高く、他施設との比較に際し最も安定した指標であるため計測しておくことが便利であり、簡便に動脈硬化のスクリーニングをするためには最適な方法である<sup>3)</sup>。一方、mean-IMT は 2 点以上の IMT の平均値であり、計測ソフトを用いた方法やわが国の Kawamori らにより報告された IMT 評価法がある。Kawamori らの方法は一側最大のプラークの高さと前後 1 cm の計 3 ヲ所と反対側最大プラークの 3 ヲ所、合計 6 ヲ所を平均する方法である。mean-IMT は自動計測ソフトなどの利用により精密な計測が可能で、分解能以下の単位まで評価可能であり、薬剤による IMT、プラーク退縮効果の評価などに際しては有用である。65 歳以上の高齢者では総頸動脈、内頸動脈の max-IMT がそれぞれ 1.18 mm 以上になると心血管イベントが高くなるという報告<sup>4)</sup>、総頸動脈の IMT は心筋梗塞群では 1.17 mm、脳卒中群では 1.22 mm、正常コントロール群では 1.02 mm と 1.2 mm 以上は脳血

管イベントと関連があるという報告<sup>5)</sup>がある。IMT と高血圧には強い関連があり、24 時間の平均収縮期血圧、脈圧と IMT 肥厚との正の相関関係があることが報告されている<sup>6)</sup>。IMT は簡便に計測でき、リスク評価、治療効果判定にも使用できる有用な指標であるが、目的に応じた計測が必要であり、計測上のピットホールを考慮しておく必要がある。

## 2. プラーク

外膜より 1.1 mm 以上の厚みをもつ部分をプラークと定義している。1.1 mm 以上をプラークとするという基準は、健常者では高齢になっても IMT がこの値を超えることがなかったことから便宜上定義されたものである<sup>7)</sup>。したがって、1.1 mm より厚い部分が必ず病理的な粥腫に相当するという意味ではない。プラークの量的診断をする方法にプラークスコア<sup>7)</sup>があり、頸動脈分岐部を中心に 1.5 cm 間隔で長軸方向に頸動脈を 4 分割し、そのあいだに認められるプラークの高さの総和をしたものである。1.1~5.0 を軽度動脈硬化、5.1~10.0 を中程度動脈硬化、10.1 以上を高度動脈硬化に分類する。またプラークの性状診断によりプラークの病理組織、脆弱性を推測できると考えられており、とくに病理組織と関連があるといわれている指標としてエコー輝度があげられる。エコー輝度は低輝度、等輝度、高輝度と 3 群に分けることが多く、低輝度は血栓や粥腫、等輝度は線維性組

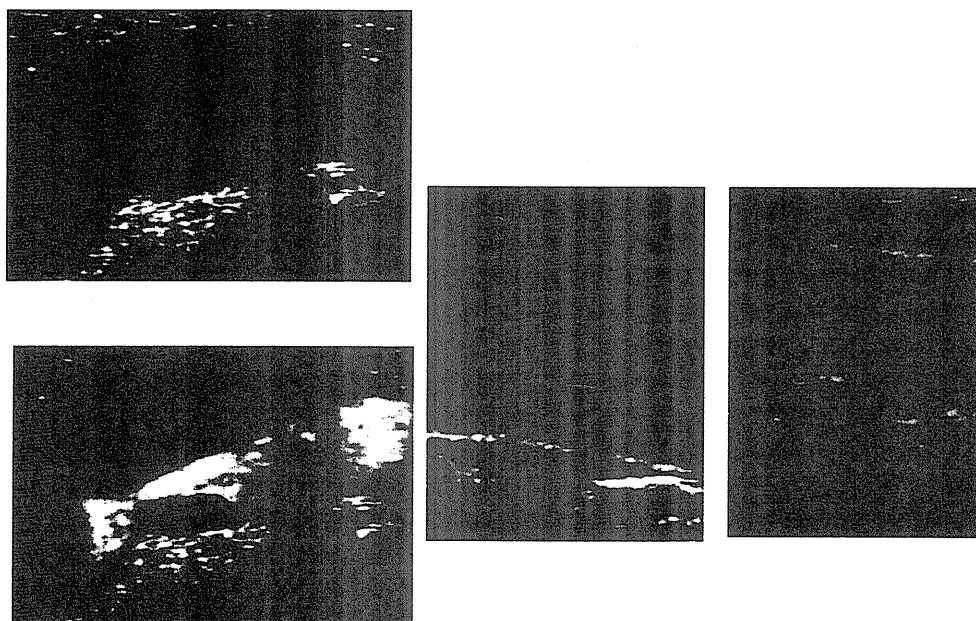


図 2. プラーク  
左から順に低輝度, 等輝度, 高輝度を示す。

織, 高輝度は石灰化と対応しているとされている(図2)。潰瘍病変, 可動性病変は脳梗塞発症のリスクとなりうるため, 注意深い観察を要する<sup>3)</sup>。

### 3. 頸動脈狭窄

プラークが大きくなると狭窄率としての評価も必要となる。一般に狭窄率が50%を超えると, 血流に影響が出だすとされている。頸動脈狭窄は大きく症候性, 無症候性に分けられ, 内膜剝離術(carotid endarterectomy: CEA)およびステント留置術(carotid artery stenting: CAS)といった外科的血行再建術の適応を考えるうえで重要である。血行再建術の適応を決めるうえでの症候性は過去6ヵ月以内に一過性脳虚血発作(transient ischemic attack: TIA)または脳梗塞をきたした責任病変であり, 無症候性はこれまで虚血発作をきたしたことがないか, 過去6ヵ月以前にTIAまたは脳梗塞をきたした病変となっている<sup>8)</sup>。症候性病変に関しては, 70%以上の狭窄症例では6%以下の周術期合併症で手術がなされた場合は最良の内科的治療よりも脳卒中再発予防効果がすぐれているといわれている。一方, 無症候性病変は大規模試験で血行再建術の有効性が示された後の内科治療の

進歩により, 脳卒中発症率が年々低下していることが最近報告され, 最良の内科的治療での狭窄側の虚血性脳卒中発症率は年間0.34%ときわめて低いというデータが出ており<sup>9)</sup>, 無症候性頸動脈狭窄での外科的血行再建術の適応については一定の見解が得られていないのが現状である。さらに無症候性病変でも経頭蓋超音波ドプラ法(transcranial doppler ultrasonography: TCD)で微小栓子信号(microembolic signals: MES)が検出された症例では脳卒中発症率が高いといった報告<sup>10)</sup>, 狭窄部のエコー性状が低輝度プラークの場合はハザード比が6.43倍, 低輝度プラークに加えてMESが観察された場合はハザード比が10.61倍と脳卒中発症率が高値という報告<sup>11)</sup>もあり, 無症候性の場合にはプラーク性状評価を必ずおこない, あわせてTCDモニタの評価をおこなうことが治療選択に役立つ。また, 手術適応にはNorth American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET)法による狭窄率の計測が用いられる場合が多いが, 超音波で計測する場合, 遠位の内頸動脈径が見えにくく正確に計測できないことがある。このような問題点を補うためには血流速度による狭窄率の推測法を併用することが望ましい。狭窄率の推定にはいろいろな方法や基準値が報告されているが, われわれの施設では

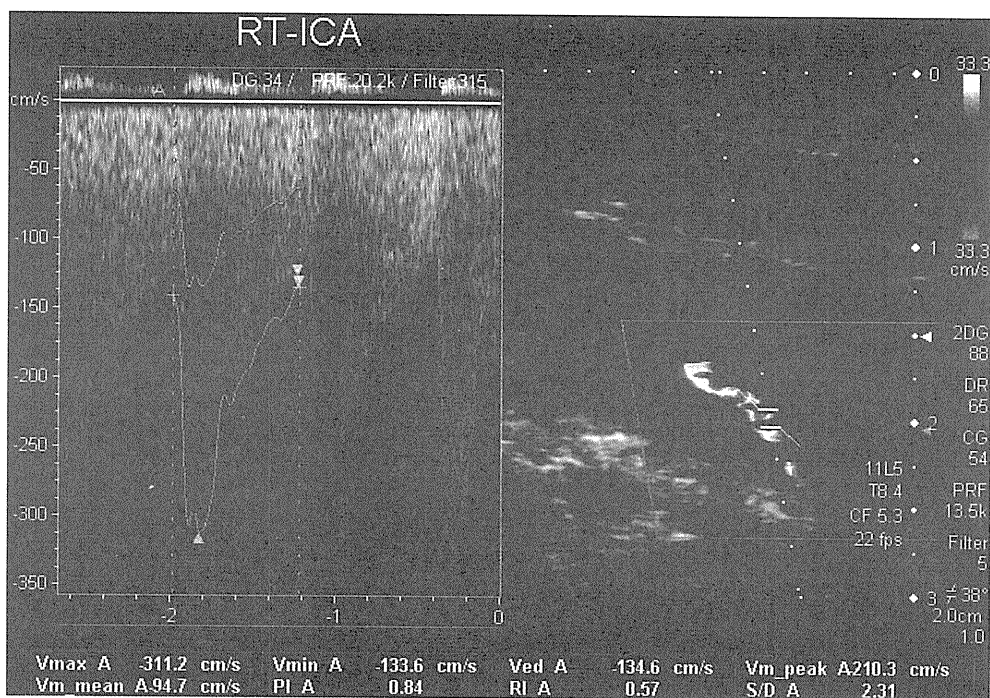


図 3. 頸動脈狭窄

長軸で計測する超音波の NASCET は高度狭窄では正確に計測できないことがある。そこで、血流速度の推測法を併用すると、収縮期最高血流速度 200 cm/s 以上で、NASCET70%以上の狭窄があると推測できる。

Koga ら<sup>12)</sup>が報告している収縮期最高血流速度が 200 cm/s 以上であれば、NASCET 法で 70%以上の狭窄が存在するという基準を用いている (図 3)。

#### 4. 末梢血管抵抗

頸動脈エコーで末梢血管抵抗を反映する指標としては拍動係数 (pulsatility index : PI), 抵抗係数 (resistance index : RI) がある<sup>3)</sup>。算出式は  $PI = (Vs - Vd) / TAMX$  ( $Vs$ : 収縮期最高血流速度,  $Vd$ : 拡張末期血流速度,  $TAMX$ : 時間平均血流速度),  $RI = (Vs - Vd) / Vs$  となっている。末梢血管抵抗が高くなると PI 値は上昇し、低くなると PI 値は低下する。正常な場合脳の末梢血管抵抗は低いので、PI 値は低い値を示す。PI 値の評価には、末梢血管抵抗だけではなく、徐脈、大動脈閉鎖不全など中枢側の変化も影響するため注意を要する。RI 値も PI 値と同様、末梢血管抵抗が高くなると上昇するが、PI 値は 1 心拍の情報に対し、RI 値は 1 心周期を通じて血流方向が toward または away のどちらか一方のみのドプラ

血流波形が得られる場合に適応される値である点が PI 値と異なる点である。PI に関する過去の報告では糖尿病性細動脈障害では TCD での頭蓋内動脈の PI 値が高値であり、末梢血管抵抗が高くなっているという報告がある<sup>13)</sup>。われわれは細動脈硬化に起因する穿通枝梗塞や脳出血において頸動脈エコーでの総頸動脈や内頸動脈の PI 値が粥状硬化を基盤とするアテローム血栓性脳梗塞と異なるかどうかについて、多施設で後ろ向き調査した。その結果、脳出血はアテローム血栓性脳梗塞よりも有意に総頸動脈 PI (オッズ比 3.3,  $p \leq 0.001$ ), 内頸動脈 PI (オッズ比 6.9,  $p \leq 0.001$ ) が高値であり、細動脈硬化の進展を反映する指標であると考えている<sup>14)</sup>。

#### 5. 薬剤による頸動脈病変への影響

近年降圧薬による IMT, プラーク退縮効果についての報告があいついでいる。Ca 拮抗薬関連では AAA study (Amlodipine vs. ARB atherosclerosis study) においてアムロジピン群で有意に IMT が退縮した ( $-0.046$



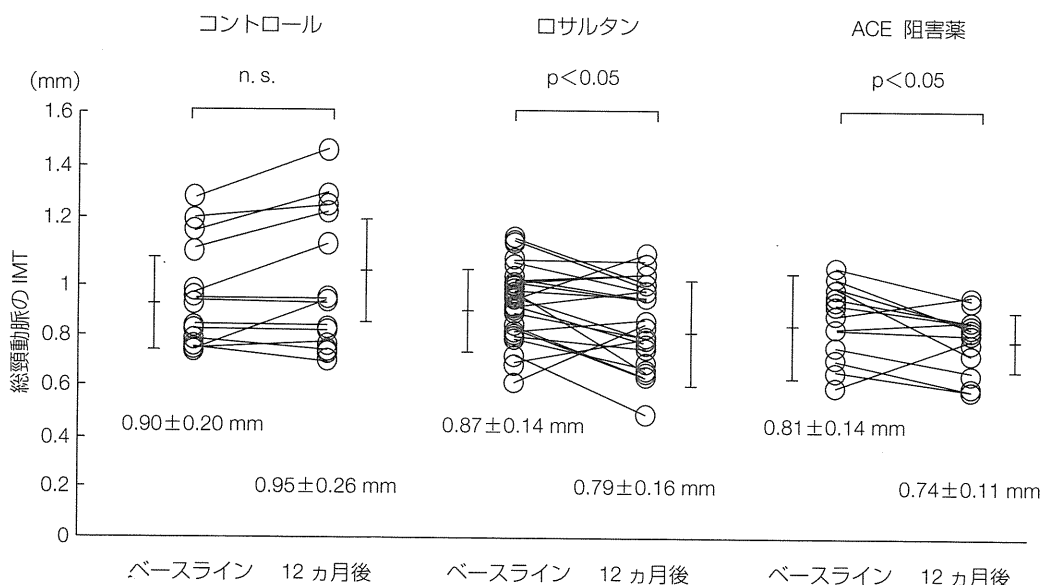


図 4. 降圧薬による IMT 退縮効果

ロサルタンまたは ACE 阻害薬での IMT 退縮効果をコントロール群と比較した。12ヵ月後にはロサルタン群、ACE 阻害薬群で有意に IMT 退縮効果を認めている。

mm) という報告<sup>15)</sup>、血管造影検査で冠動脈疾患が認められた高血圧症例 825 例を対象としたアムロジピン (5~10 mg/日) 群とプラセボ群の無作為二重盲検比較試験のうちサブグループの頸動脈 IMT を 3 年間のフォローアップ期間に観察した PREVENT 試験 (Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial) において、アムロジピン群では、 $-0.012$  mm ( $-0.004$  mm/年) IMT の退縮効果を認めたという報告<sup>16)</sup>がある。ARB と頸動脈硬化との関連ではカンデサルタンでは 12ヵ月後にはプラークスコアが  $-0.41$ 、IMT が  $-0.072$  mm 退縮、24ヵ月後にはプラークスコアが  $-0.77$ 、IMT が  $-0.132$  mm 退縮<sup>17)</sup>したという報告、ロサルタンでも IMT が  $-0.078$  mm 退縮 (図 4)<sup>18)</sup>したという報告がある。また、近年 3D 超音波検査法による頸動脈プラークの体積測定と、この方法を利用した薬物治療評価もおこなわれているが、従来の 2D 法による IMT や最大面積狭窄率に比較してより早期にプラークの体積の縮小を確認することが可能で、新たな治療評価の指標となりうる可能性がある<sup>19)</sup>。カンデサルタン、アムロジピンにより頸動脈径が縮小されたという報告もあり、MITEC 試験 (Media Intima Thickness Evaluation with Candesartan cilexetil) ではカンデサルタン群で

$-0.029$  mm 縮小した<sup>20)</sup>。このように、頸動脈エコーは動脈硬化、脳卒中のリスク評価のみならず薬剤による治療反応性の評価にも利用できる有用な検査法であると考えられる。

### おわりに

高血圧に関連した最近の知見も交え、頸動脈エコーの概論について述べた。高血圧を基盤とする動脈硬化の評価法として頸動脈エコーは簡便に検査でき、ごく初期の動脈硬化から頸動脈狭窄、末梢血管抵抗、薬剤反応性の評価と多岐にわたる。高血圧患者を診たら一度は頸動脈エコーをおこなうことをお勧めする。その際、頸動脈狭窄症例を見つけた際は専門医へ相談、紹介していただきたい。



### 文献

- 1) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会：高血圧治療ガイドライン 2009, 日本高血圧学会, 東京, 2009, pp. 1-7
- 2) 長東一行ほか：Neurosonology 19 : 49, 2006

- 3) 日本脳神経超音波学会機関誌 *Neurosonology* 編集委員会：脳神経超音波マニュアル，報光社，島根，2006. pp.29-32. p.296. p.308
- 4) O'Leary DH *et al* : *N Engl J Med* **340** : 14, 1999
- 5) del Sol AI *et al* : *Stroke* **32** : 1532, 2001
- 6) Mancia G *et al* : *J Hypertens* **19** : 1981, 2001
- 7) Handa N *et al* : *Stroke* **21** : 1567, 1990
- 8) Chaturvedi S *et al* : *Neurology* **65** : 794, 2005
- 9) Marquardt L : *Stroke* **41** : e11, 2010
- 10) Spence JD *et al* : *Arch Neurol* **67** : 180, 2010
- 11) Topakian R *et al* : *Neurology* **77** : 751, 2011
- 12) Koga M *et al* : *AJNR Am J Neuroradiol* **22** : 413, 2001
- 13) Lee KY *et al* : *Stroke* **31** : 1111, 2000
- 14) 土井尻遼介ほか： *Neurosonology* **24** (Suppl) : 62, 2011
- 15) Ikeda H *et al* : *Diabetes Res Clin Pract* **83** : 50, 2009
- 16) Pitt B *et al* : *Circulation* **102** : 1503, 2000
- 17) Ono H *et al* : *Hypertens Res* **31** : 271, 2008
- 18) Sonoda M *et al* : *Int Heart J* **49** : 95, 2008
- 19) Ainsworth CD *et al* : *Stroke* **36** : 1904, 2005
- 20) Baguet JP *et al* : *Vasc Health Risk Manag* **5** : 175, 2009

特集

頸動脈治療の新たな展開

# 頸動脈超音波診断の進歩

Progress of the Diagnosis by Using Carotid Ultrasonography

KEY WORDS

頸動脈超音波  
3D 超音波  
他画像参照システム

国立循環器病研究センター脳血管部門脳神経内科, 同 部長\*

神吉 秀明 *Hideaki KANKI*

長束 一行\* *Yazuyuki TSUKAYA*

超音波装置が進歩することで多様な検査が可能となっており、脳卒中領域、特に頸動脈領域において超音波を用いた検査が重要になってきている。多様な検査の中で最近注目されている3D超音波検査を用いることで、より詳細なプラーク評価が可能となっている。また、他にも多様な検査が可能となっており、頸動脈領域への応用も検討されている。このように頸動脈領域における超音波検査は今後も更なる進歩が期待される。

超音波検査の特徴は、非侵襲的で簡易に行えること、ベッドサイドで繰り返し施行できること、血流方向が同定可能で血流速度が測定可能であること、リアルタイムに動きを観察できることなどがあり、その重要性はこれまでに多くの領域で多数報告されてきた。そもそも超音波検査の医療分野への応用は、実際には1940年代にDussikらの報告から始まり、以降Bモードが1970年代に、カラードブラが1980年代に導入され、経頭蓋超音波ドプラ法(TCD)が1982年に登場したことで、脳卒中領域でも超音波検査が臨床応用されはじめた<sup>1)</sup>。

脳卒中領域における超音波検査としては、具体的には頸動脈超音波検査や経頭蓋超音波検査、TCD、経胸壁心臓超音波検査、経食道心臓超音波検査、下肢静脈超音波検査などがある。その中でも頸動脈超音波検査は、一般的な動脈硬化のスクリーニングから急性期脳卒中における病型診断にまで対象が幅広く、測定項目として内中膜肥厚(IMT)、プラーク性状、狭窄率、血流速度、血流のパターンなど多様であり、その検査結果は非常に重要である。さらに、近年は超音波装置を用いての診断だけでなく、血栓溶解療法と組み合わせるなど治療への応用もされてきており<sup>2)</sup>、より超音波への注目が集まってきている。

また、時代の経過とともに超音波装置が急速に進歩しており、超音波検査でさまざまな評価が可能となった。具体的には、Bモードを含めた画質の向上やパルスドプラ、パワーDプラなどのドプラ計測の向上、3次元(3D)や4次元(4D)での超音波検査や超音波造影剤を用いての血流評価、CTやMRIなどの画像データをあらかじめ超音波装置に取り込んでおいてから、GPSシステムのように磁場装置を用いて画像データを参照しながら超音波検査を行う他画像参照システムの導入、組織の硬さをリアルタイムで画像描出するエラストグラフィの導入などがあげられる。



その中で3D超音波検査は、当初は産科や消化器の領域で用いられていたが、最近では頸動脈領域にも応用され、その有用性が報告されてきている。そもそもプラークは3次元の構造物であることから、従来の2次元(2D)の超音波検査では、プラーク変化、特に複雑な立体構造をもつ病変などを詳細に経時的にモニタリングするには、長軸像や短軸像を組み合わせても正確に再現性をもって描出することは困難である。そこで、正確性と再現性をもつと考えられる3D超音波検査による頸動脈プラークの評価が試されることとなった。

従来は2Dプローベを手動で走査することで3D画像を再構築していたが、心臓領域ではすでにリアルタイム3Dプローベが開発され実用化

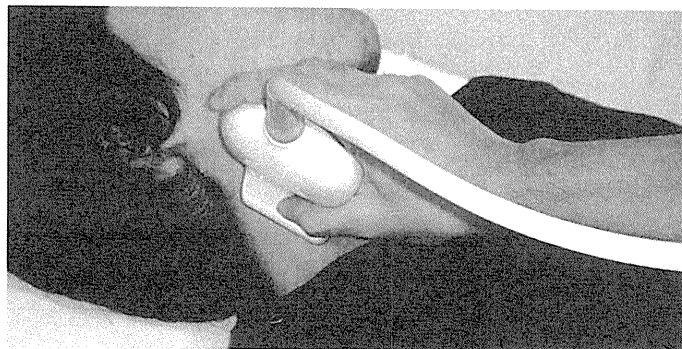


図1 3D超音波検査の測定の実態 3D専用プローベであるRSP6-16-D(中心周波数14MHz)を使用

されており、さらに最近高周波数の3Dプローベが開発されたことにより、頸動脈にも応用可能となってきた。具体的な3D超音波検査の方法としては、プローベを対象者の一定部位に当てておき、機械的に一定の速さで走査して得られるX軸、Y軸、Z軸の3つの軸から各データを抽出し、その後オフラインで3D画像を構築することで目的とする画像が得られるものである。実際に当院では、超音波装置にはGE Healthcare製Logic E9と3D専用プローベであるRSP6-16-D(中心周波数14MHz)を使用している(図1)。プローベ内の探触子が高速に機械的に動き3D画像を得て、その後volume rendering法を用いてオフラインで3D画像の構築を行うことで、目的とする3D超音波画像が得られる(図2)。

実際に3D超音波検査を用いたAinsworthらによると、3D超音波の使用により動脈硬化の指標である頸動脈プラークの体積が経時的に評価可能となり、抗動脈硬化薬(この論文ではアトルバスタチン)の効果がより鋭敏に評価可能であり、プラークの進展方向(縦方向と円周方向)にそれぞれの評価が可能で、従来の

超音波検査での壁肥厚変化の測定のみに限局したものより、プラークの進展と退縮をより鋭敏に反映すると報告している<sup>3)</sup>。また、森らが、3D超音波装置を用いてフルバスタチン投与下でのプラーク体積の有意な縮小が計測可能であったこと、測定器本体のみでリアルタイムに頸動脈プラークの立体構造が把握可能であり、簡便性を損なうことなくプラーク体積が測定可能であったと報告し<sup>4)</sup>、大浦らは、シロスタゾール投与下で頸動脈プラークの体積とその形態学的変化を経時的に測定するとシロスタゾールの有効性(プラーク退縮)が評価可能であり、3D超音波検査が頸動脈プラークの評価・定量的測定において従来の超音波検査より有用であると報告している<sup>5)</sup>。その他、プラーク潰瘍を対象としたところ2D超音波検査より3D超音波検査を用いたほうがより高率に潰瘍を発見することができ、3D超音波検査で複雑な立体構造をもつプラークの性状評価がより実現可能になったとの報告<sup>6)</sup>や、内頸動脈狭窄症例で3D超音波を用いることでdigital subtraction angiography(DSA)とほぼ一致する評価が可能であったと