
 外国文献紹介

Diagnostic Accuracy of Optical Coherence Tomography and Integrated Backscatter Intravascular Ultrasound Images for Tissue Characterization of Human Coronary Plaques

(冠状動脈プラークに対する Optical Coherence Tomography (OCT) と Integrated Backscatter Intravascular Ultrasound (IB-IVUS) の組織性状診断精度)

Kawasaki M, Bouma BE, Bressner J, Houser SL, Nadkarni SK, MacNeill BD, Jang IK, Fujiwara H, Tearney GJ.

(JACC 2006 Jul 4;48(1):81-8. Epub 2006 Jun 9.)

循環器画像技術研究会

横浜市立大学附属市民総合医療センター 放射線部 石川 栄二

最近の冠動脈内イメージングは、超音波の代わりに近赤外線を用いた OCT や IVUS の RF 信号を解析して組織性状診断を可能とする IB-IVUS など多くの新しいイメージング・モダリティが開発されている。しかしながら、これらの画像の違いを理解するのは難しい。そこで OCT と IB-IVUS、従来型の IVUS の画像の違い、組織診断能について報告している文献を紹介する。紙面の都合上、文章と図表の一部、文献紹介を省略しているが、興味のある方は原文を一読することをお勧めしたい。

それぞれの画像の違いを理解する手助けとなれば幸いである。

目的 この研究の目的は、Optical Coherence Tomography (以下 OCT)、Integrated Backscatter Intravascular Ultrasound (以下 IB-IVUS)、および従来の Conventional Intravascular Ultrasound (以下 C-IVUS) による冠状動脈プラークの組織性状診断精度の検証と、各モダリティの利点と限界を評価することである。

背景 OCT による組織性状識別能は十分に確立されているが、OCT、C-IVUS、および IB-IVUS による比較検討はされていなかった。

方法 検死解剖 17 例から得た、冠状動脈 128 箇所 (冠状動脈 42 本) を調査した ; IVUS と OCT のイメージは病理組織構造の同じ断面で収集した。超音波信号は 40MHz のカテーテルを用いた IVUS システムで収集し、解像度 8bit、1GHz でデジタル化した。超音波信号の IB 値は高速フーリエ変換で計算した。

結果 病理組織像を gold standard として使用した。OCT による石灰化、繊維組織および脂質プールの識別感度は、それぞれ 100%、98% および 95% であった。OCT の特異性は、それぞれ 100%、94% および 98% であった (Cohen's kappa = 0.92)。IB-IVUS の感度は、それぞれ 100%、94% および 84% であった。IB-IVUS の特異性は、それぞれ 99%、84% および、97% であった (Cohen's kappa = 0.80)。C-IVUS の感度は、それぞれ 100%、93% および 67% であった。C-IVUS の特異性は、それぞれ 99%、61% および、95% であった (Cohen's kappa = 0.59)。

結論 OCT の光が透過する深さの範囲内では、OCT が冠状動脈プラーク組織性状の最も高い診断能を

持っていた。IB-IVUS は、繊維性病変と脂質プールの組織性状診断において、C-IVUS より高い能力を持っていた。

検死解剖と血管内視鏡の研究によると、急性冠症候群は脂質が豊富なプラーク（菲薄化した繊維性皮膜を伴う大きな脂質コア）のびらん又は破裂と、その後の血栓によって引き起こされる。従って、冠状動脈プラークの組織性状を識別する手法の開発や評価は重要である。

最近開発された、血管内 Optical Coherence Tomography (OCT) は、同軸性画像分解能 10 μm、横断層画像は 20 μm の分解能をもっており、高解像度な生体内組織の横断面像を提供する。冠状動脈における粥状硬化性プラークの OCT イメージは、IVUS より、さらに詳細な構造的情報を提供する。プラークの脆弱性を決定するため、病理組織学的所見との比較は、以前の研究で根拠付けられている。しかしながら、OCT や従来の血管内超音波法 (C-IVUS)、および IB-IVUS による同部位の病理組織像との比較は行われてはいなかった。

この研究の目的は、冠状動脈プラークの OCT、C-IVUS および、IB-IVUS 画像と病理組織像を比較して、各モダリティの利点と限界を評価することである。

方法

標本

私たちは OCT と IVUS 画像の比較のため、128 箇所 of 病的な冠状動脈（検死解剖症例 17 体から得た 42 本の冠状動脈）のサイトを調べた。このうち 10 人の患者が徴候的な心血管疾患 (59%) であった。冠状動脈は死後 8 時間以内に検死解剖し、直ちにリン酸緩衝生理食塩水に 4 で保管された。OCT と IVUS は、死亡から 48 時間以内に実施した。

OCT イメージング

Optical coherence tomography イメージは、秒間 4 フレーム (500 angular pixels × 250 radial pixels) で取得し、グレイスケールでデジタル保存された。この実験に使用される光源出力は中心波長 1,310nm、波長幅 65nm で、組織内では 10 μm の同軸性画像分解能を有する。私たちは、OCT イメージ上の計 128 部位に関心領域 (ROI 0.2 × 0.2mm) を設定し、関心領域中の組織性状による分類を Table 1 のように定義した。

Table 1. 各関心領域の組織タイプの定義

	OCT	IB-IVUS	Conventional IVUS
石灰化	不均一で周囲との境界は明瞭な低信号または高信号領域、または低信号と高信号が交互な領域	-23 to -30 dB	外膜と同等かそれ以上の高輝度エコーで音響陰影を伴う
繊維性組織	均一な高信号領域	-55 to -64 dB	石灰化プラークの高輝度エコーとアテロームのエコー輝度との中間輝度
脂質プール	不均一で周囲との境界は不明瞭な低輝度領域、過度に高輝度な線状帯を伴う	-65 to -72 dB -55 to -64 dB と重複	外膜よりも低い均一なエコー密度、石灰化を呈さない、
内膜過形成	血管内腔に隣接する高輝度な層構造	内腔表面で -65 to -72 dB	

IB-IVUS = 後方散乱血管内超音波; IVUS = 血管内超音波; OCT = 光干渉断層撮影; ROI = 関心領域.

IB-IVUS システムの設定とイメージング

C-IVUS イメージと IB 信号は 40MHz の血管内カテーテルと IVUS システム (ボストン・サイエンティフィック社製 ClearView) を使用して収集した。またアナログ・デジタル・コンバータを使用し、8bit、1GHz の解像度でデジタル保存して、オフラインで分析した。IB 値は組織から後方散乱した超音波信号を高速フーリエ変換し、測定したデシベルの平均出力として計算される。組織性状は、信号レベルに従って石灰化、繊維性組織、脂質プール、および内膜過形成に分類され、商業利用可能なソフトウェア (Noesys) によって色分けされる。私たちは OCT 画像の関心領域を IVUS 画像に相当する位置に設定した。カテーテルを冠状動脈に進め、auto-pullback device を使用し 0.5mm/sec で引き抜きを実施した。

すべての IB-IVUS 診断は、病理組織学的な診断を知らせていない、2人の熟練した読影者(K.S. と M.O.)によって実行された。2人の IB-IVUS 読影者の診断が同じであった IB-IVUS イメージの関心領域と病理組織学に基づく診断を比較した。

従来の IVUS イメージング

すべての C-IVUS イメージを正方形フレーム(512×512pixels)、8bit グレyscale (256段階、1=白、256=黒)でデジタル化し、その後の評価と分析のためパーソナルコンピュータに転送して保存した。IVUS gain の設定は研究期間中一定とし、IVUS イメージと一致する OCT イメージの位置に関心領域を設定した。

病理組織学的研究

OCT、IB-IVUS、C-IVUS の各関心領域を病理組織学的診断と比較検査した。その2日後に、10% 燐酸緩衝ホルマリン固定液で固定し、各画像と同部位の輪切りの動脈標本は、5時間のカルシウム除去、そしてパラフィン包埋を行い、動脈の長軸方向に垂直な4μmの横断面に薄切した。それらはヘマトキシリン・エオシン法とマッソン・トリクローム法で染色した。

統計的分析

数値データは平均±標準偏差で表記した。OCT 画像と IVUS 画像の一致の程度と観察者間の可変性は、Cohen's kappa 一致度テストで定量化した。0.61 から 0.80 の値は良い一致を示し、0.81 から 1.0 は優秀な一致を示す。異なる画像診断装置の予測能力の評価、感度、特異度、陽性予測値、陰性予測値は、それぞれの組織成分について計算した。

結果

各イメージング・モダリティの確実性

256段階(1=白、256=黒)で適切に gain 設定された IVUS を用いた石灰化、echo-lucent (低輝度)、中間輝度のグレイ・スケールレベルは、それぞれ 39 ± 17 、 217 ± 39 、 91 ± 26 であった。OCT、IB-IVUS そして C-IVUS 画像から選択された合計 128 の関心領域において、読影者 2 人が同一の診断をした関心領域はそれぞれ、121、114、108 領域であった。2人の読影者間で診断が一致した関心領域だけを病理組織と比較した。2人の OCT 読影者間の総合的な診断の一致は高かった (Cohen's $\kappa = 0.88$ [95%信頼区間 (以下 CI) 0.79~0.97])。IB-IVUS 読影者間と C-IVUS 読影者間の診断の一致は、それぞれ 0.78 (95% CI、0.67~0.88)、0.62 (95% CI、0.47~0.77) であった。

病理組織学的診断基準と画像診断との比較

病理組織を基準とした場合、OCT の石灰化、繊維性組織、脂質プール、および内膜過形成を識別する感度は、それぞれ 100%、98%、95%、および 86%であった。OCT の特異性は、それぞれ 100%、94%、98%、および 100%であった。同様に IB-IVUS の石灰化、繊維性組織、脂質プール、および内膜過形成を識別する感度は、それぞれ 100%、94%、84%、および 67%であった。IB-IVUS の特異性は、それぞれ 99%、84%、97%、および 99%であった。C-IVUS の石灰化、繊維性組織、および脂質プールの識別感度は 100%、93%、および 67%、特異性は 99%、61%、および 95%であった。OCT と病理組織学的診断との総合的な一致は非常に高かった (Cohen's $\kappa = 0.92$ 、95% CI 0.85~1.00)。IB-IVUS と病理組織学的診断との総合的一致は 0.80 (95% CI 0.69~0.92) であった。C-IVUS と病理組織学的診断との総合的一致は 0.59 (95% CI 0.42~0.77) であった。各イメージング・モダリティの代表的な同一断層面を Figure 1 と Figure 2 に示す。OCT と IB-IVUS による診断の総合的な一致は 0.77 (95% CI 0.65~0.90) であった。OCT と C-IVUS による診断の総合的な一致は 0.62 (95% CI 0.44~0.79) であった。IB-IVUS と C-IVUS が脂質プールと診断した中に、病理組織学的には多量の繊維性組織の中に少量の脂質の集積が証明された擬陽性が含まれていた。臨床的に無視できる量の脂質プールを含んだ病変は、IB-IVUS (n=3) では脂質プールとして、また C-IVUS (n=5) では低輝度として同定され、繊維性組織 (84%と74%) の陰性的中率を減少させた。

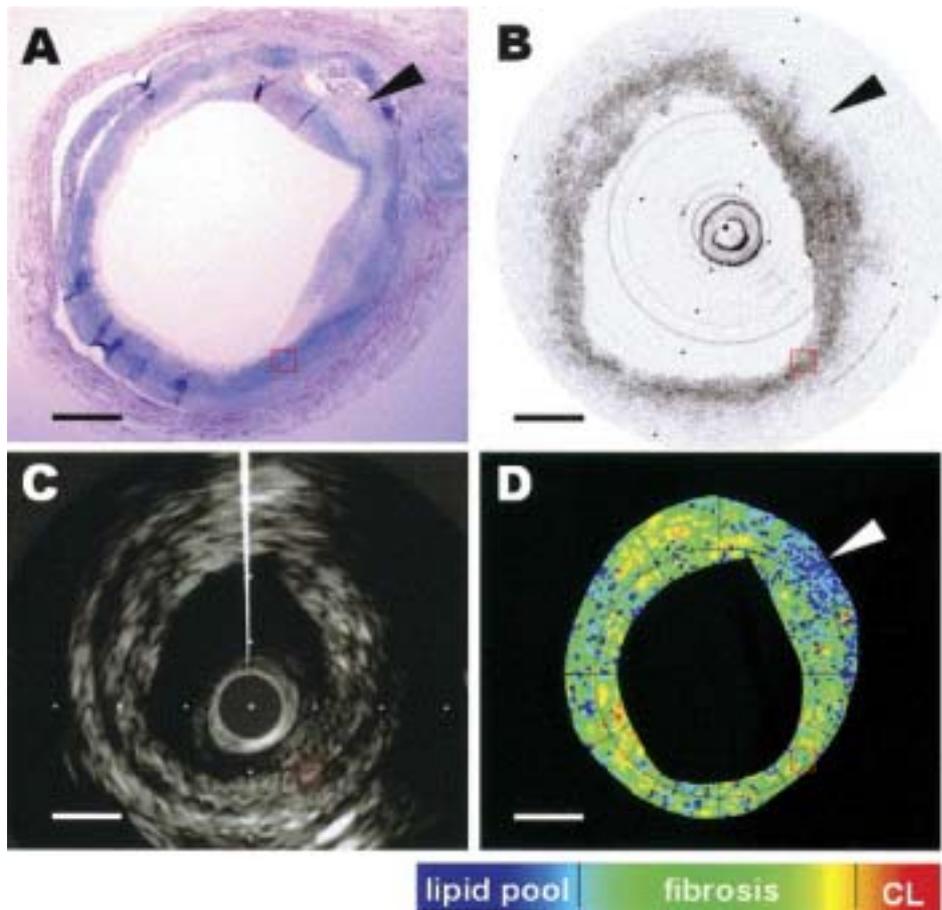


Figure 1. 各イメージング・モダリティの横断像。各イメージに、無作為に関心領域 (0.2×0.2mm) を設定 (赤の正方形) した。(A) 病理組織像 (マッソン・トリクローム染色)。(B) OCT 画像。(C) C-IVUS 画像。(D) IB-IVUS 画像。病理組織像で脂質プール (A の矢印) が検出されているが、OCT 画像では、境界不明瞭で信号強度の弱い均一な信号 (B の矢印) として検出されている。そして IB-IVUS では青い領域 (D の矢印) として検出された。従来の IVUS では、脂質プールを明確に識別することはできないと思われる。CL=石灰化 ; Bar=1mm

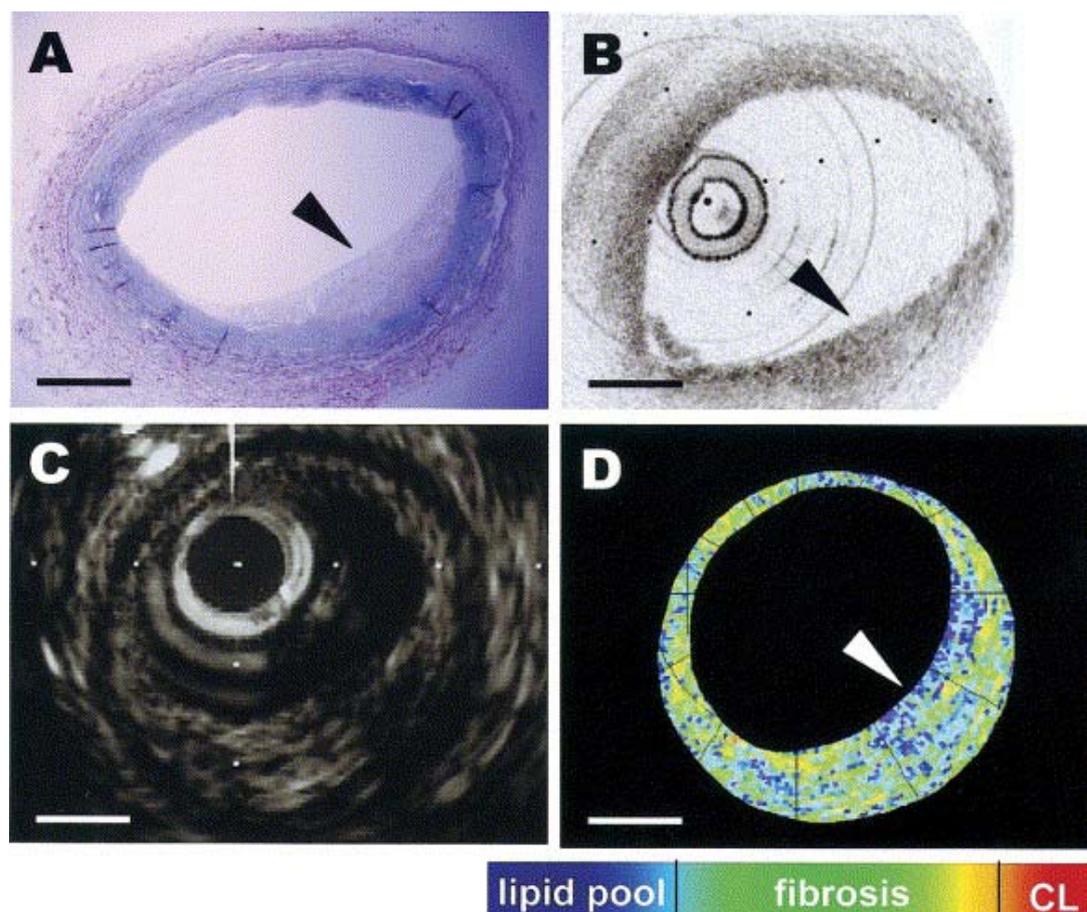


Figure 2. OCT と IB-IVUS の診断が矛盾した例。(A) 病理組織像 (マッソン・トリクローム染色)。(B) OCT 画像。(C) C-IVUS 画像。(D) IB-IVUS 画像。繊維性病変が OCT で、高い後方散乱 (高信号) の均一な領域として検出された (B の矢印)。しかしながら、IB-IVUS で繊維性病変 (D の矢印) は内膜過形成として間違っ て分類された。これは繊維性病変の組成が繊維性組織と微量の膠原 (コラーゲン) 線維から成っているためである。CL=石灰化 ; Bar=1mm

討論

OCT 診断と病理組織診断の比較

今回の研究で、2 人の OCT 読影者の診断は等しく、OCT 診断と病理組織学診断も非常に良く一致した。我々の以前の研究において、脂質が豊富なプラークの擬陰性診断と擬陽性診断が、OCT 画像と病理組織学的所見の比較において認められた。しかしながら、今回の研究では、脂質が豊富なプラークの偽陰性診断は認められなかった。これは、全ての関心領域が OCT の光が到達可能な深さに設定されたため、OCT (1.25 ~ 2.00mm) の光の到達可能範囲に限定された結果と考えることができる。さらに、関心領域 (0.2mm x 0.2mm) が小さく、臨床上重要な大きい脂質プールとわずかな脂質集積を区別することが困難であったため、脂質豊富なプラークの擬陽性診断を認めなかったと考えられる。

石灰化病変の比較

IVUS で音響陰影を伴う高輝度信号と病理組織で検出された石灰化の関連性は、組織を染色し薄切する際、カルシウムを除去する必要があったため正確な位置を同定することは出来なかった。したがって、組織石灰化の位置同定について、IVUS イメージの精度を判定する絶対的な基準はない。しかし、OCT は完全石灰化した病変や周囲の組織を音響陰影や透過不足から表示させることができる。「光学的生検」を提唱する Optical coherence tomography (OCT) イメージ

は正確に IVUS イメージを病理組織の特徴と比較することを可能にし、その結果として石灰化病変の位置を同定した。

内膜過形成の識別

基本的に、従来の IVUS は内膜過形成を識別することができない。従来の IVUS で内膜過形成を検出できるのは、再狭窄に対するステント留置術後に限られる。それは、ゆるやかに進行する内膜過形成が再狭窄の主要因であるためである。一方、OCT は内膜過形成を血管内腔に隣接した高信号な層として検出することができる。以前の IB-IVUS 研究において、内膜過形成と繊維性組織の IB 値は、かなり異なっていたが、内膜過形成と脂質プールは同様の IB 値を持っていた。したがって、内膜過形成と脂質プールの識別は関心領域の解剖学的な位置だけに基づいて行われた。脂質コアは繊維性皮膜の下に位置しているが、内膜過形成は、一般に、血管内腔の表面に見られ、繊維性皮膜で覆われていない。したがって、脂質プールを示す IB 値を伴う血管内腔表面の関心領域は脂質プールよりむしろ内膜過形成として識別された。今回の研究では、内膜過形成を描出する IB-IVUS の感度と陽性予測値は十分では無かった（67%と 80%）。疎な平滑筋細胞から成る内膜過形成と血管内腔の IB 値が類似しているため、内膜過形成の偽陰性診断が認められたと考えられた。

病理組織学的所見と IVUS 所見の違い

繊維性病変において、脂質プールの信号を呈する斑点状の位置は、診断上無視できる量の脂質プールとして診断された。炎症性の細胞が繊維性皮膜の 46%に観察され、32%の繊維性皮膜の shoulder に観察されたと報告されている。炎症性の細胞と線維芽細胞に富んだ繊維性組織の Integrated backscatter (IB) 値は、内膜過形成や脂質プールの IB 値と類似している傾向があった。したがって、IB-IVUS イメージで脂質プールの擬陽性診断が認められた。同じ傾向は C-IVUS イメージの診断で認識された。以前のレポートによると、非常に密な繊維性プラークは、高い反射率と減衰や音響陰影を起こし、石灰化として誤認識されるかもしれない。今回の研究では、この現象のため IB-IVUS (n=1) と C-IVUS (n=1) において石灰化として誤認識された関心領域があった。

C-IVUS と IB-IVUS の診断精度

既に報告されているように、IVUS は高い石灰化診断能がある。脂質プールと繊維性組織を区別するための IB-IVUS の診断精度は高かったが、脂質プールと繊維性組織の IB 値とエコー強度のクロスオーバーは IB-IVUS の診断精度の低下を引き起こした。加えて、繊維性組織の特異性と陰性予測値は、内膜過形成が繊維性組織として、また非常に密な繊維性組織は石灰化として誤診断されたため予想より少なかった。Hiro らは、エコー輝度と組織成分の不一致の理由は、観測者間のイメージ解釈の違いと、プラークの中で音響インピーダンスのミスマッチを起こす多様なタイプの組織であると報告した。以前の研究では、組織成分の予測値を評価するのに使用した IVUS イメージを 30MHz のトランスデューサを使用して収集していた。ある研究によると、内膜の病変は 30MHz のトランスデューサより 40MHz で検出し易いと記述している。今回の研究では、C-IVUS の予測の精度は以前のレポートに記述されている予測の精度と比べて、予想より良好であった。これは私たちが 40MHz のトランスデューサを使用し、2 人の読影者が同様の診断をした関心領域を用い、組織性状を識別する際の観測者の可変性を最小にしたためである。最近の IVUS 研究では、40MHz のトランスデューサによる脂質プールの診断が容認できる精度（感度 65%、特異性 95%）に達していることを示している。今回の研究は、それらのデータを裏付けている。

研究の制限

今回の研究には、いくつかの制限があった。第 1 に、OCT の光が到達可能な深さには限界があり、関心領域を OCT の光が到達可能な深さの範囲内に設定したため、イメージの比較は、血管壁表面の比較的近くを実施したに過ぎない。これは、OCT の精度を増加させたが、2 つの IVUS モダリティの精度を減少させたと思われる。臨床における、OCT の映像化は血液を生理食塩水に

置き換えることによつてのみ可能であるが、今回の研究におけるイメージは生理食塩水の中で実施された。さらに、今回の研究で使用された動脈の標本は生理的な圧力による拡張がない。したがつて、今回の研究の調査結果は臨床の状況には適用できないと思われる。第2に、今回の研究は従来法とIB法によつて得られたIVUSイメージとOCTイメージの比較に焦点を合わせた。OCTは、動脈壁全体の評価をする減衰スロープマッピングや自己回帰分析、ウェーブレット分析など、他のいくつかの高周波数信号分析の数学的モデルほど優れていないと思われる。第3に、粥状硬化性プラークは一般的に、多様な組織成分の重なりを含み、不均一であると思われる。したがつて、イメージング・モダリティによる組織分類の診断精度の評価は関心領域のサイズに影響される。私たちは比較を実施する際、比較的小さい関心領域を使用した。小さな関心領域に基づく診断は、動脈切片の横断面全体に適用できない。その上、診断精度を評価するための統計的検出力は、石灰化と内膜過形成を伴う標本と関心領域の少なさや分析に使用される動脈切片が互いの近くにあった場合を含み制限された。

結論

私たちは、病理組織像と同一部位におけるOCT、IB-IVUS、およびC-IVUSの詳細な比較を報告した。Optical coherence tomography (OCT) は、冠状動脈プラークの組織性状診断に最も有用であった。Integrated backscatter (IB) -IVUS は、繊維性病変と脂質プールの性状診断につてC-IVUSより有用であった。