



血管壁の病変部の硬さ分布・組成を体の外から調べる

東北大学大学院工学研究科
電子工学専攻教授
金井 浩

1. はじめに

急性心筋梗塞・不安定狭心症・突然死など(心血管イベント)は、動脈硬化の進行にともなって動脈の壁の内側に出来た病変(粥腫)の壁が、ある日突然破れ、病変内部(お粥状)の脂質が血管の中に流れ出て血栓を形成し、血管内腔を一時的に狭くしたり塞いだりすることで、下流側の組織や筋肉に栄養や酸素が十分行き渡らなくなることで発症すると考えられています。このような病変部の破裂が頸動脈で起きれば、急性脳梗塞になりますし、心臓の周囲の冠動脈で起きれば、急性心筋梗塞・不安定狭心症を発症します。一旦こうした重篤な病気を発症しますと、後遺症などのために長い期間にわたって治療が必要となる場合もあります。

したがって医学的には、こうした粥腫病変が、破裂しやすいか(易破裂性)、あるいは病変部を覆う線維性の膜がある程度硬くて安定であるか(安定性)を診断することが重要となっています。もし破裂しやすい状態であれば、急いで外科的措置を講じる必要があり、その判断のために、血を見ずに(非観血的に)、病院の外来で手軽に診断するための技術や装置が必要となっています。

頸動脈に関しては、皮膚から浅い部位にあるため、医用超音波装置で断層像を手軽に見ることはできるのですが、病変の易破裂性を判断することまでは難しいのが現状です。一方、冠動脈は、心臓が少し深いところにあること・冠動脈が細いこと・心臓の拍動が複雑であることから、その動脈硬化を体の外から調べることはなかなか難しいのが現状のため、冠動脈の病態を診るには、現在のところ、大腿部で動脈を切開し、カテーテルを動脈内に入れ、動脈内を心臓まで挿入して造影剤を冠動脈に流す血管造影検査が最も有効となっています。また、冠動脈の動脈硬化は、頸動脈の動脈硬化との相関が高いことも確認されています。

もし、粥腫病変の内部や病変を覆っている膜(線維性被膜)がどのような組織から構成されているかを、皮膚表面から非観血的に調べる技術が開発できれば、易破裂性・安定性を評価して心血管イベントの発症を抑制できるだけでなく、個人の粥腫病変がどの程度の早さで進行しているかを調べたり、血中のコレステロールを下げる脂質低下療法がその人にどれだけ効果があるかを評価することも可能となります。

従来、血管の硬さとして臨床の場で測定されてきたものには、心臓から全身に血液が送り出されるときに出る圧力(脈)が体を伝わる速度(脈波伝搬速度)や、そうした圧力の変化によって血管が拡張するときの直径変化を計測して、動脈壁の硬さを求めてはいましたが、これらは、血管の軸に沿った方向や、断面の円周方向での平均的な硬さしか表さないため、血管にできた粥腫病変の内部の物性にまで踏み込んで把握できませんでした。

私どもの研究室では、市販の超音波エコー装置を改造して得られた血管壁の情報をもとに、特別な処理を行うことによって、動脈の壁や病変内部の硬さに関する断層像を求める方法を開発してきました。さらに、硬さから、そこにある組織の種類もある程度決められそうだということが分かってきました。ここでは、これらの方法を説明して結果をお示ししたいと思います。

2. 動脈壁の一拍内での厚み変化の計測

血液は、ほぼ1秒1拍の割合で規則正しく心臓から全身に送り出されますが、そのときに出る圧力(脈)によって、血管の内部は、(普通の血圧測定で計られる)最低血圧から最高血圧に変化します。さらに、圧力が変化することで、血管の直径が広がることになります。

一方、生体組織は、最高血圧程度の圧力を受けたときにも、その形は変化しても、体積は変化しないこと(非圧縮性)が知られています。この性質を用いると、血管壁の輪切りの断面で考えると、内圧の上昇によって、内腔が広がると同時に、血管壁は薄くなることが想像できます。私どもは、1拍の中で、この血管の壁の薄くなる度合い(厚み変化)を、超音波を使って体の外から測ろうと考えました。血管壁が硬くなっていけば、厚み変化はあまり大きく生じません。一方、脂質のような柔らかい組織が多ければ、大きな厚み変化が生じます。もちろん、最高血圧と最低血圧の差(脈圧)の間に生じる厚みの変化ですから、血圧が高く、脈圧の大きな人にも対応できるように、血圧も計測し、最高血圧と最低血圧の差を求めます。その圧力差に対して、どれだけ厚み変化が生じるかを計測することによって、その部分の硬さ・柔らかさを出すことが出来るだろうと考えました。

しかし、従来の超音波エコー装置で、血管の断層像を

速度が生じ、4拍にわたって再現性があることが分かります。しかも、図(d)と(e)の速度波形の振幅に差があることが分かります。2点が単に平行移動していれば、同じ速度をもつはずですが、図(d)の外側の点の速度が、図(e)の内側の点の速度よりも僅かに小さいということは、この2点間に厚み変化があるためです。これらは速度の次元ですから、差を時間積分することによって、変位の次元にし、2点間の厚み変化を図(f)のように算出することができます。1拍の中で30ミクロンという非常に僅かの厚み変化を再現性良く計測できることが分かりました。現在までのところ、こうした微小な厚み変化は、MRIやCTも含め、他のいかなる手法によっても非観血的に計測することはできません。

いままでは、血管壁の表と裏の厚み変化を示しましたが、図2(a)では、壁内の組織の不均一性によって、血管壁の内部からも反射波が戻ってきていることが分かります。したがって、1本の超音波ビーム上で、血管壁の表と裏の間に多数の点を設定し、各々の点の変位や、隣り合う2点間の変位の差から厚み変化を計測することができます。送信している超音波パルスの長さがほぼ400ミクロンであるため、そのパルスより薄い層の厚み変化を計測することは出来ません。したがって、1本の超音波ビーム上で、点を75ミクロン間隔で設定し、さらに、375ミクロン離れた2点間で層を設定し、その中が均一に厚み変化を起こしていると仮定した場合の層の厚み変化を0.5ミクロンの精度で計測します。その層を血管の表から裏まで順番に75ミクロンずつ移動させながら、各々に関して厚み変化を計測することができます。さらに、図1に示すように、超音波ビームを血管の軸に沿って走査します。150ミクロン間隔で設定した約60本の超音波ビームから、約0.1ミリ秒間隔で順番に超音波を送信しその反射波を得て処理することによって、血管壁の軸方向に約20ミリメートル、深さ方向に10ミリメートルの領域に約7,500個の微小領域を設定し、各微小領域において、先の手法で厚み変化を計測することができます。

3. 血管壁と病変内部の硬さ・柔らかさの分布

こうして得られた厚み変化の1拍の中での最大値を、層の元の厚み(例えば375ミクロン)で割ることによって、歪みを出すことができます。さらに、最高血圧と最低血圧の差(脈圧)をこの歪みで割ることによって、設定した微小領域の平均的な硬さ・柔らかさ(弾性率)を算出できます。ただ、ここで血管壁が薄くなるのは、内圧が高くなって外側に押されたため(半径方向の縮み)だけではなく、内腔が広がって円周方向に引っ張られたこと(円周方向の伸び)によっても厚み変化が生じています。そこで、設定した微小領域の中では、円周方向の伸縮に対しても、また半

径方向の伸縮に対しても同程度の硬さ・柔らかさがあることを仮定します(弾性特性の壁内等方性)。また、病変部は複雑な形状をしていますが、微小領域ごとにみれば、その層の内腔側の面に垂直に圧力が働いているものと仮定します。こうして、円周方向の弾性率を、設定した微小領域各々で求めることができ、「硬さ・柔らかさ(弾性率)に関する断層像」をイメージングすることができます。血圧は、頸動脈で計測することが出来ませんので、通常の血圧測定と同様に上腕動脈でカフを用いて行っています。

弾性率の異なる2層のシリコーンゴム(各々のシリコーンゴムの弾性率は静的実験で既知)からなる管に人工心臓を用いて拍動を与えたときの模擬実験から、この弾性率の計測精度は、約0.1MPa(これは元々の弾性率の8%に相当)であることを確認しています。

また、病気で閉塞したために人工血管と置換する手術を受ける直前に、この手法で計測した腸骨動脈の平均弾性率と、手術で摘出した後に人工心臓を用いて拍動を与えて計測した平均弾性率が、各々0.96±0.48MPaと0.89±0.31MPaであり、両者の違いはやはり約8%でありました。この結果は、本計測には血管を取り巻く組織の影響が少ないことを意味しています。

4. 超音波による組織同定「電子染色」

塞栓症患者から摘出した動脈硬化粥腫病変部を含む腸骨動脈2例に関して、人工心臓によって患者の拡張圧と収縮圧とほぼ同じ血圧変化を与え、本手法で弾性率に関する断層像を図3Aのように計測しました。各々の計測後に染色を施し、顕微鏡でみた画像を図3Bに示します。こうした9例に関する染色画像において、「脂質」と「平滑

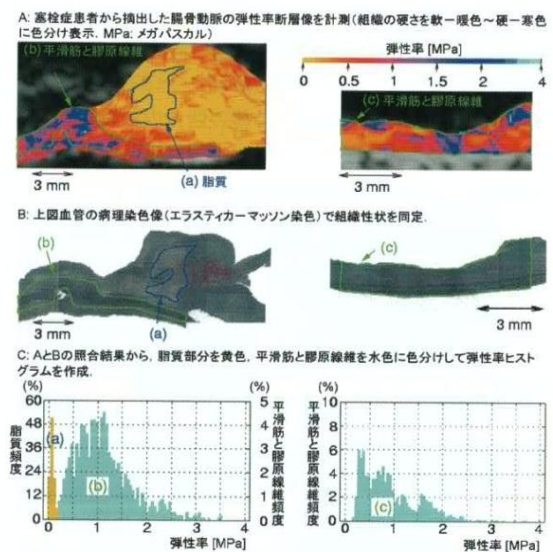


図3. 本手法による弾性率ライブラリの作成過程
(H.Kanai, H.Hasegawa, M.Ichiki, F.Tezuka, Y.Koiwa: Circulation Vol. 107, pp.3018-3021, 2003)

良く眺めても、確かに1拍の中で直径の変化が生じていることは分かりますが、厚みの変化が起きていることまでは分かりません。頸動脈では、内直径が約6ミリメートル、壁の厚さが約1ミリメートルであり、1拍の中での直径の変化は約300~400マイクロメートルあるのに対して、壁の厚さの変化はおよそ30マイクロメートル程度しかありません。

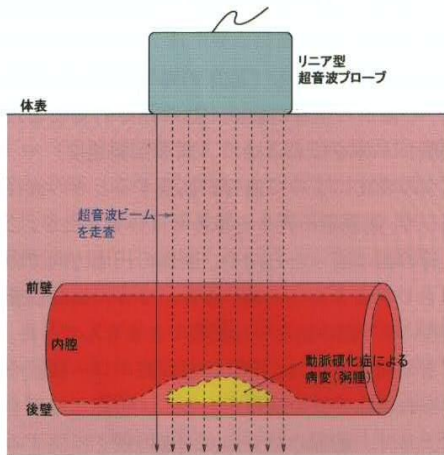


図1. 超音波によって、動脈の壁の1拍内での厚み変化を皮膚表面から計測する。

そこで私どもは、皮膚表面から動脈に送信した超音波パルスが、動脈壁で反射してまた皮膚まで戻ってくる時間（伝搬時間）から、動脈までの距離を高い精度で計測するための工夫を行いました。図1は、電気信号を超音波に変えて血管に送信する超音波プローブから、複数の超音波ビームが出ている様子を表しています。血管に達した超音波は、まず、血管の前壁の外側・内側で一部分が反射して、また超音波プローブに戻ります。さらに、後壁の内側・外側でも反射します。それらの反射してきた超音波を同じ超音波プローブで受けて、また電気信号に変換し、その伝搬時間を計測します。そのため通常は、受信した超音波の位相を用いて対象点の変位を求めますが、私どもは、さらに精度高く伝搬時間を計測するための工夫を行いました。これによって、通常の超音波エコー装置の超音波プローブを用いて（超音波の周波数は約7~10メガヘルツ）、対象物の変位や厚み変化を、サブマイクロメートルで計測できるようになりました。水槽中においたゴムの伸縮の様子を計測することで、そうした精度を確認しています。また、血管壁は、1拍の中で内圧の上昇によって広がると同時に壁が薄くなっており、そうした変位運動による対象点の位置の変化も追跡することができます。

この計測技術は、現在、心臓にも適用し、拍動に伴って複雑に動く心臓の壁の振動を再現性良く計測することに成功しています。1拍内に聴診器で「ドック・ドック」と聞こえる心臓の音の中で、2番目の「ドック」の音は、

心臓から全身に血液を送り出す大動脈と心臓との境にある大動脈弁が閉まることによって出る音（II音）です。この計測技術によって、その振動が、心臓の壁を伝わっていく様子を映像化することができるようになりました。この振動の伝搬速度から、心臓の筋肉（心筋）の硬さなどの情報も得られ、心筋が健康かどうかの診断に繋がる

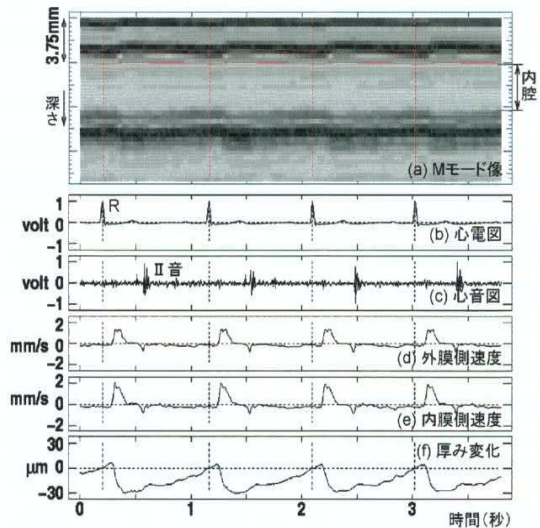


図2. 総頸動脈の厚み変化の計測例。(a)血管壁の前壁と後壁から戻ってきた超音波の反射波の振幅を濃淡で表示。さらに、前壁の表側と裏側に設定した2点の変位の追跡結果を赤線で重ね表示。(b)心電図。(c)心音波形。(d)前壁の外側の点の速度波形。(e)前壁の内側の点の速度波形。(f)前壁の厚み変化波形。

ものと期待されています。

図2は、実際に研究室の健康な学生の頸動脈に、上記の方法を適用して計測した結果を示しています。横軸は時間を表し、ほぼ4拍分のデータを示しています。図(a)は、縦軸が深さで、戻ってきた反射波の振幅を濃淡表示したもの（Mモード表示）で、血管の前壁と後壁からの反射が大きく戻ってきている様子が分かります。さらに、図(b)の心電図のパルス（R波）があるタイミングの直後で、僅かですが、図(a)の前壁が上（皮膚表面）方向へ、後ろの壁が下方向へ移動し、その後また元の位置に戻っている様子が分かります。これが、内圧の上昇に伴う血管の拡張です。心電図R波の直後に、血液が心臓から送り出されたためです。この拡張は、図(c)の心音に見られる大きなパルス（これが先に述べた大動脈弁の閉まる時に発生した振動）のタイミングまで続きます。図(a)の2本の赤の横線は、先に述べた方法で追跡した、血管の前壁の表と裏側に設定した2点の動きです。やはり血管の拡張にともなう深さの変化（変位）が現れています。

では、厚み変化はどうやって調べているかをご説明したいと思います。図(d)と(e)には、図(a)の2点の速度が波形で示されています。心電図のR波の直後に上向き

筋と膠原線維の混合組織」の10領域を指定しました。2例3領域に関する、弾性率分布（ヒストグラム）を図3Cに示します。また、10領域すべてに関する弾性率分布を図4に示します。「脂質」（黄色）と「平滑筋と膠原線維の混合組織」（水色）の分布は、約0.3 MPaを境にして、分けられることが分かります。すなわち、硬さ・柔らかさを計測することによって、その組織が、「脂質」と「平滑筋と膠原線維の混合組織」のいずれかであったかの識別ができるということです。この図4の分布を「弾性率ライブラリ」として登録しました。

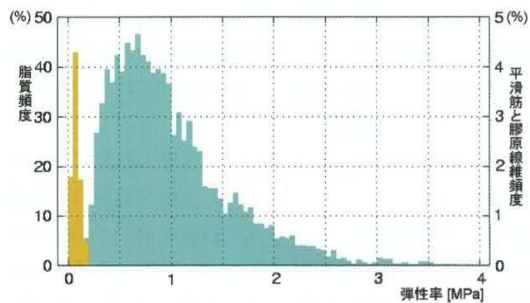


図4. 図3で示した摘出血管の計測を9例に関して行って作成した「脂質」の分布（黄色）と「平滑筋と膠原線維の混合組織」の分布（水色）を「弾性率ライブラリ」として登録する。

この弾性率ライブラリをもとに、本手法によって皮膚から非観血的に計測された弾性率に関する断層像上の各点を、「脂質」と「平滑筋と膠原線維の混合組織」、「それ以外の組織領域」に分類し、図5の下段のように、色別（脂質は黄色、平滑筋と膠原線維の混合は水色）に表示しました。こうして、動脈壁と粥腫病変部を超音波を用いて「電子染色」することができます。

図5の上段の左右には、高脂血症患者2名の総頸動脈にみられた粥腫病変を、通常の超音波エコー装置によってみた断層像を示します。従来の超音波エコー像からは、粥腫内の組成あるいはその易破裂性について推定することは不可能です。この画像内の緑の四角内に設定した各点において、上述の手法で得られた弾性率断層像を図5

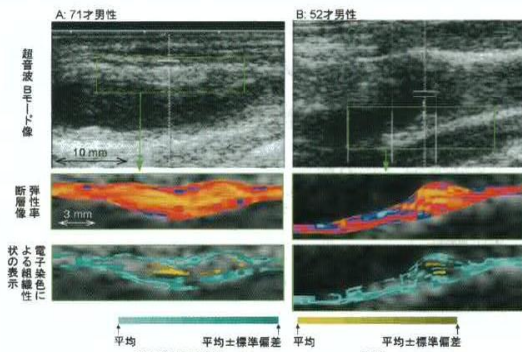


図5. 総頸動脈（2名高脂血症患者）の計測例。病変部の通常の超音波エコー断層像（上段）、弾性率断層像（中段）、超音波による組織同定結果（下段）

の中段に示します。この「弾性率断層像」は、まるで粥腫病変にメスで縦に割を入れたように粥腫内部の弾性値を観察した像を表しております。さらに、図4に示した弾性率ライブラリをもとに、図5の中段の各点での弾性率を、(1)「脂質」と(2)「平滑筋と膠原線維の混合組織」、「それ以外の組織領域」に分類し、(1)と(2)の領域に関しては、各々黄色と水色で着色した、「超音波による組織同定（電子染色）結果」を図5の下段に示します。図5の症例はいずれも頸動脈壁に粥腫病変がありますが、この弾性率断層像および弾性率ライブラリをもとに分類した結果から、粥腫の内面に非常に柔らかいもの（脂質に分類）が存在し、内腔面との境界を弾性的に硬い層（平滑筋と膠原線維の混合組織に分類）が覆っているという分類結果が得られています。

5. おわりに

従来の動脈病変の測定法として、血管内腔の狭窄を血流のイメージで表現する血管造影検査・磁気共鳴欠陥造影（MRアンギオグラフィー）・CT検査法などは、主として形態計測が中心でした。しかし、粥腫病変に関して、易破裂性・安定性や進展・退縮などを十分な精度で評価し得る計測法は未だに報告されてはおりません。このたび私どもが新たに開発した高精度計測法と組織の分類法は、粥腫内部の物性などを非観血的に測定し、組織同定を行う方法です。高齢者や心不全・心筋梗塞患者などのように重篤な状態にある患者に関しても安全に繰り返し計測し得るものであり、今後それらの臨床応用が大いに期待されています。

【著者略歴】

かな 金井 ひろし
 昭和33年11月29日生
 昭和52年3月 長野県松本深志高等学校卒業
 昭和56年3月 東北大学工学部通信工学科卒業
 昭和61年3月 東北大学大学院工学研究科電気及通信工学専攻博士課程後期3年の課程修了・工学博士
 昭和61年4月 東北大学情報処理教育センター 助手
 昭和64年1月 東北大学工学部電気工学科助手
 平成2年3月 東北大学工学部講師
 平成4年6月 東北大学工学部電気工学科助教授
 平成9年4月 東北大学大学院工学研究科電気・通信工学専攻に配置換
 平成13年3月 東北大学大学院工学研究科電子工学専攻電子制御工学講座教授 現在に至る