

# 超音波診断

企画：伊東紘一（自治医科大学）

## 第4回

## 血管壁の 弾性率断層像イメージング

東北大学大学院工学研究科電子工学専攻\*1  
 国立病院機構仙台医療センター臨床研究部\*2  
 JR仙台病院血管外科\*3  
 金井 浩\*1 / 長谷川英之\*1  
 手塚文明\*2 / 市来正隆\*3

## ●はじめに

急性心筋梗塞・不安定狭心症など心血管イベントは、動脈の粥腫病変が破綻し、粥腫内の凝固惹起性成分（膠原線維、異常脂質など）が血液と接触することによって形成される血栓による管腔の急激な閉塞で発症すると考えられている。一旦こうした重篤な病気を発症すると、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る。したがって、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る<sup>1)</sup>。もし破裂しやすい状態であれば、外科的措置を講じる必要があり、その判断のために、非観血的に、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る。

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ある。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、心臓から血液が送り出されるときに出る圧力（脈）が伝わる脈波伝搬速度<sup>2)</sup>や、そうした圧力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た<sup>3)</sup>。しかし、これらの指標は、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、粥腫病変の内部物性の不均一性までは把握できなかった。

もし「粥腫病変の内部に脂質があるかどうか」、その「脂質コアの大きさ」や「線維性被膜の薄さ・脆弱性」などを、皮膚表面から非観血的に調べる技術が開発されれば、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ること<sup>4)</sup>、スタチン系抗高脂血症薬による脂質低下療法・抗酸化療法<sup>5)</sup>が個々人の粥腫の安定化または退縮にどれだけ効果があるかを非侵襲的に評価することも可能となる。

我々は、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ため方法を開発してきた。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事も分かってきた。本稿ではその概要を紹介する。

●動脈壁の一拍内での厚み変化の計測<sup>6~8)</sup>

生体組織では、圧力変化を受けたときには、その形は変化しても、体積は変化しない（非圧縮性）。この性質によると、血管壁の輪切りの断面で考えた場合、「内圧の上昇によって、内腔が広がると同時に、血管壁が薄くなる」ことが想像できる。我々は、「1拍の中で発生している血管壁の厚み変化」を、超音波を使って体の外から測ろうと考えた。血管壁が硬くなっていれば、厚み変化はあまり大きくは生じない。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る。もちろん、脈圧で生じる厚み変化であるため、脈圧の個人差にも対応できるよう、血圧も計測する。厚み変化の計測で、その部分の硬さ・柔らかさを推定することが出来るだろうと考え、その計測法の開発を行ってきた。

しかし、従来の超音波エコー装置で、血管の断層像を良く眺めても、確かに1拍の中で生じる直

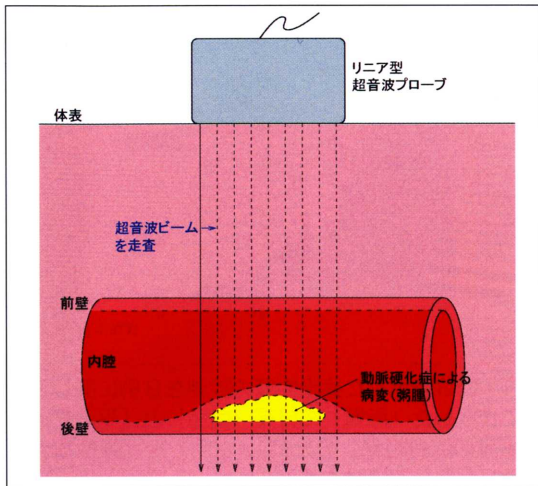


図1 超音波によって、動脈の壁の1拍内での厚み変化を皮膚表面から計測する

径変化は分かるが、厚み変化までは分からない。頸動脈では、内直径が約6mm、壁の厚さが約1mmであり、1拍の中での直径の変化は約300～400 μmであるのに対して、壁の厚みの変化はおおよそ30 μm程度しかない。

そこで我々は、皮膚表面から動脈に送信した超音波パルスが、図1のように動脈壁で反射してまた皮膚まで戻ってくる伝搬時間から、動脈までの距離を高い精度で計測するための工夫を行った。通常は、受信した超音波の位相を用いているが、我々は、さらに精度高く伝搬時間を計測するための工夫を行った<sup>6,7)</sup>。これによって、通常の超音波エコー装置の7～10MHzの超音波プローブを用いて、対象物の変位や厚み変化を、サブミクロンオーダーで計測できるようになった。水槽中においたゴムの伸縮を計測することで、その計測精度も確認している<sup>9)</sup>。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できる<sup>6,7)</sup>。

図2は、健常者の頸動脈に、この方法を適用して計測した結果を、ほぼ4拍分にわたって示している。aはMモード表示。bの心電図のR波タイミングの直後に、内圧の上昇に伴って僅かではあ

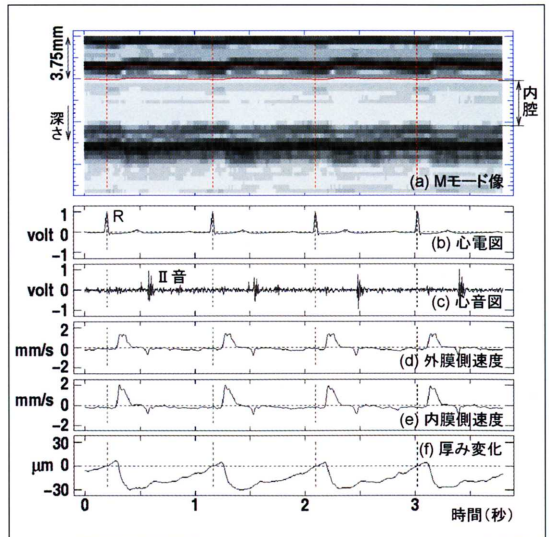


図2 総頸動脈の厚み変化の計測例

- 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

るが、aの前壁が皮膚表面方向へ、後壁が下方方向へ移動し、その後また元の位置に戻っている様子が分かる。この拡張は、cの心II音(大動脈弁の閉鎖)のタイミングまで継続する。aの2本の赤の横線は、血管の前壁の表と裏側に設定した2点の動きの追跡結果を示している。やはり血管の拡張とともに変位が現れている。

では、厚み変化をどうやって高精度に計測するかを述べる。dとeは、aの2つの赤い線上の点の速度を波形で示している。心電図のR波の直後に上向き(内腔側)の速度が生じ、4拍にわたって再現性がある。しかも、dとeの速度波形の振幅に差があることが分かる。2点が単に平行移動していれば、同じ速度をもつはずであるが、dの外側の点の速度が、eの内側の点の速度よりもわずかに小さいということは、この2点間に厚み変化があることを示している。これらは速度の次元であるから、速度差を時間積分することで、変位の次元とし、2点間の厚み変化をfのように算出できる。1拍の中

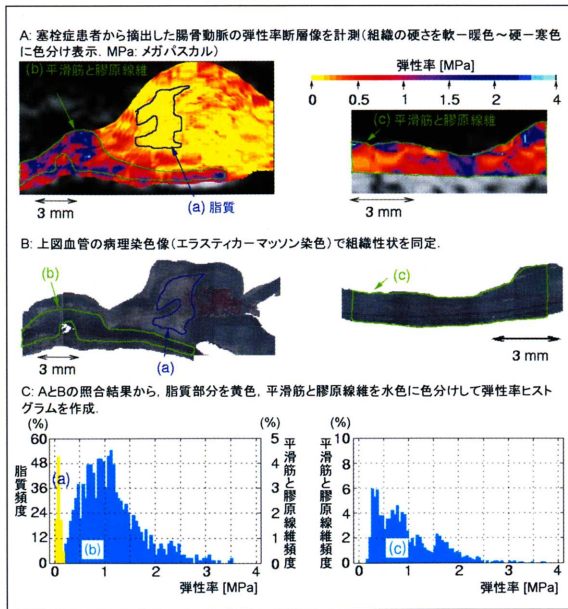


図3 本手法による弾性率ライブラリの作成過程<sup>13)</sup>

で、30  $\mu\text{m}$  (波長の数分の1以下) という非常に僅かな厚み変化を再現性良く計測している。現在のところ、こうした微小な厚み変化は、MRIやCT、通常のエコー装置も含め、他のいかなる手法によっても非観血的には計測することができない。

いままでは血管壁の表と裏の間の厚み変化を示してきた。図2a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。そこで、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。送信している超音波パルスの長さがほぼ400  $\mu\text{m}$  であるため、そのパルスより薄い層の厚み変化は計測出来ない。したがって、1本の超音波ビーム上で、点を75  $\mu\text{m}$  間隔で設定し、さらに、「375  $\mu\text{m}$  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  $\mu\text{m}$  の精度で計測する。その層を血管の表から裏まで順番に75  $\mu\text{m}$  ずつ移動させながら、各々に関して厚み変化を計測する。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することによって、血管壁の軸方

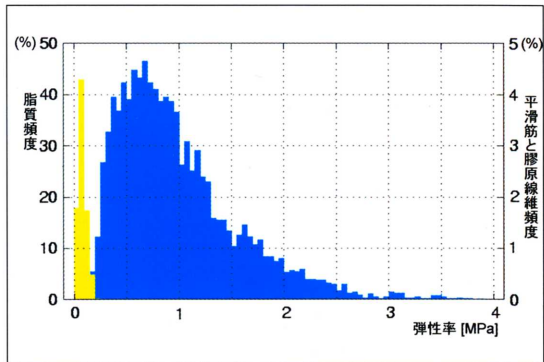


図4 図3で示した摘出血管の計測を9例に関して行って作成した「脂質」の分布(黄色)と「平滑筋と膠原線維の混合組織」の分布(水色)を「弾性率ライブラリ」として登録する<sup>13)</sup>

向20mm × 深さ方向10mm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る。

### ●血管壁と病変内部の硬さ・柔らかさの分布

各点に関して、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  $\mu\text{m}$ )で割ることによって、歪みを算出する。さらに、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)を算出できる。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る。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する(弾性特性の壁内等方性)<sup>11)</sup>。さらに、病変部は複雑な形状をしているが、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する。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

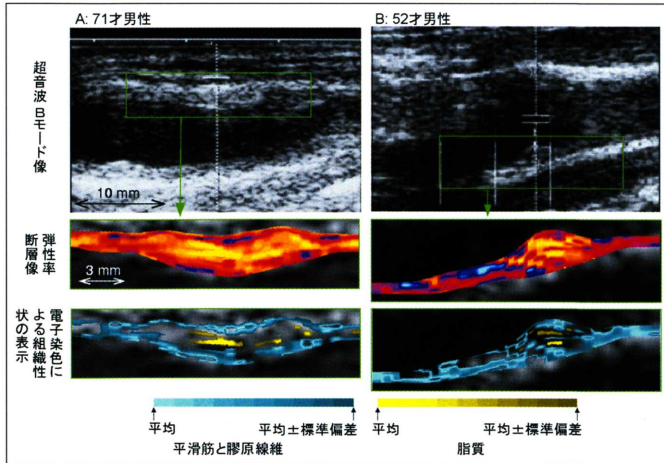


図5 総頸動脈(2名高脂血症患者)の計測例  
病変部の通常の超音波エコー断層像(上段)、弾性率断層像(中段)、超音波による組織同定結果(下段)。

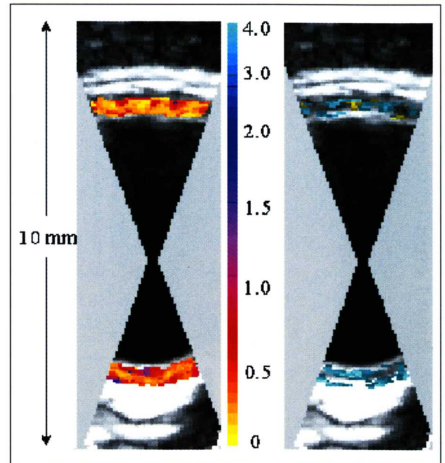


図6 短軸像におけるin vivo計測例(健常者)  
弾性率断層像(左)、超音波による組織同定結果(右)<sup>14)</sup>。

ことができ、「弾性率に関する断層像」をイメージングできる<sup>12)</sup>。血圧は、頸動脈で計測することが出来ないため、通常の血圧測定と同様、上腕動脈で計測する。

弾性率の異なる2層のシリコンゴム(各々のシリコ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る<sup>12)</sup>。

また、閉塞した動脈を人工血管と置換する手術前に、この手法で体表から計測した腸骨動脈の平均弾性率と、摘出手術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 $0.96 \pm 0.48\text{MPa}$ と $0.89 \pm 0.31\text{MPa}$ であり、両者の違いはやはり約8%であった<sup>13)</sup>。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る。

### ●超音波による組織同定「電子染色」<sup>13)</sup>

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、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

法で計測した弾性率に関する断層像を図3Aに示す<sup>13)</sup>。各々の計測後に染色を施した(図3B)。こうした9例に関する染色画像において、「脂質」と「平滑筋と膠原線維の混合組織」の10領域を指定した。2例3領域に関する、弾性率分布(ヒストグラム)を図3Cに示す。また、10領域すべてに関する弾性率分布を図4に示す<sup>13)</sup>。「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0.3MPaを境にして分けられる。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。この図4の各々の分布を「弾性ライブラリ」として登録した。

この弾性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」することができる。

図5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

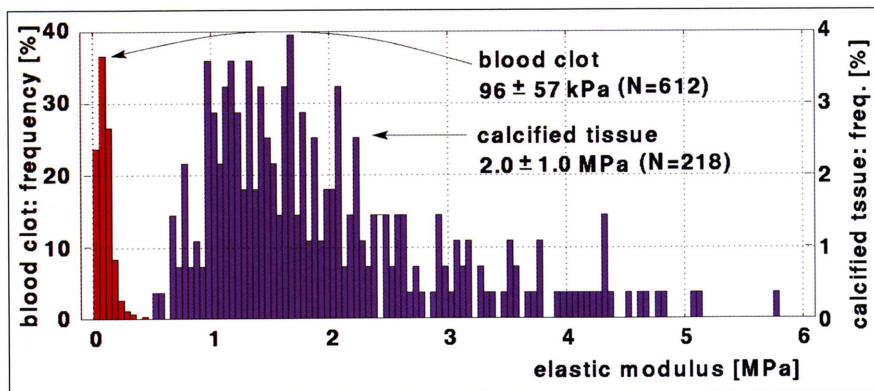


図7 図4と同様に、摘出血管に関して実験を行って作成した「血栓」の分布(赤色)と「石灰化組織」の分布(紫色)<sup>16)</sup>

石灰化組織は、数十から数百マイクロンの大きさの多数の石灰粒子が線維組織に含まれたものである。

装置によってみた断層像を示す<sup>13)</sup>。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ある。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の中段に示す。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いる。さらに、図4に示した弾性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下段に示す。図5の症例はいずれも頸動脈壁に粥腫病変があるが、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に分類)が覆っているという分類結果が得られている。

### ●短軸断面における弾性率断層像の描出<sup>14)</sup>

上記の計測は、リニア走査プローブを利用し、血管軸に平行な長軸断面においてであった。一方、この計測法を、血管軸に対し垂直な短軸断面での計測に適用した場合、血管中心を通る超音波ビー

ムの方向でのみ、超音波ビーム方向と血管壁厚変化の方向が一致し、それ以外のビームの方向では、壁の厚み変化方向と超音波ビームの方向が異なることから、計測位置ずれが生じて壁内の1点の厚み変化を正確に計測できない。そこで、リニアプローブにおいて、「走査するすべての超音波ビームの方向が、1拍中で常に短軸断面における血管中心を通り、血管拡張方向と一致する」ように、超音波ビームの走査方向を設定した<sup>14)</sup>。得られたRF信号に上記の方法を適用して、壁厚変化から弾性率を算出した結果を図6に示す。図6aは、こうして得られた弾性率断層像を。Bモード断層像上に重ねて表示している。図6bは、図5と同様に「脂質」と「平滑筋と膠原線維の混合組織」に分類された領域に関して、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」である。現在のところ、ビームの走査範囲は20度前後であるが、頸動脈に沿ってプローブを回転させることで、より広範囲にわたって弾性率断層像の計測が可能となる<sup>14)</sup>。

### ●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あった。

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いない。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といえる。

粥腫の脆弱性を規定する病理組織学的・機能的特徴として、(1) 脂質コアの大きさと成分、(2) 線維性被膜の薄さと脆弱性、(3) 被膜における平滑筋細胞のアポトーシスによる減少と膠原線維の分解、(4) 内皮細胞の障害と血管壁細胞の活性化細胞の浸潤、があげられる。本稿で紹介した方法は、この中の(1)と(2)の評価に繋がるものと考えられる。現在のところ、**図4**の分布に加えてさらに、血栓や石灰化組織の弾性率分布を求め(**図7**)<sup>15)</sup>、組織分類の精度を向上させるためのデータの積み上げを行っている。

また、上記の分類における「平滑筋と膠原線維の混合組織」に関して、平滑筋と膠原線維の含有

割合を同定するための見直しも得ている<sup>15)</sup>。これは上記(1)～(4)の規定要因の(3)の関する評価を目標としたものである。すなわち、粥腫内のマクロファージが産生したマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)は、粥腫安定性規定要因である膠原線維などの細胞外基質を分解し、線維性被膜を非薄化して粥腫を脆弱化させる可能性があるが、この基礎技術は、線維性被膜の平滑筋細胞数・膠原線維の含量の推定による粥腫安定化評価や脂質低下療法による膠原線維成分増加の有無の評価に利用できるものと考えられる。

さらに組織分類を高い精度で実現するために、弾性率ばかりでなく、粘性率の非侵襲計測を試みている<sup>16)</sup>。本稿で紹介した計測法は、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るが、われわれは本手法の精度を一層上げ、今後それらの臨床応用が早く実現できるよう望んでいる。

#### <参考文献>

- 1) Moreno PR et al: Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implication for plaque rupture. *Circulation* 90: 775, 1994
- 2) Hallock P: Arterial elasticity in man in relation to age as evaluated by the pulse wave velocity method. *Arch. Int. Med* 54: 770, 1934
- 3) Hansen F et al: Diameter and compliance in the human common carotid artery -variations with age and sex. *Ultrasound in Med & Biol* 21: 1, 1995
- 4) Falk E et al: Coronary plaque disruption. *Circulation* 92: 657, 1995
- 5) Shepherd J et al: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N. Engl. J. Med* 333: 1301, 1995
- 6) Kanai H et al: Transcutaneous measurement and spectrum analysis of heart wall vibrations. *IEEE Trans. on UFFC* 43: 791, 1996
- 7) Kanai H et al: Noninvasive evaluation of local myocardial thickening and its color-coded imaging. *IEEE Trans. on UFFC* 44: 752-768, 1997
- 8) H. Kanai et al: Real-time measurements of local myocardium motion and arterial wall thickening. *IEEE Trans. on UFFC* 46: 1229, 1999
- 9) Kanai H et al: Accuracy evaluation in ultrasonic-based measurement of microscopic change in thickness. *Electronics Letters* 35: 949, 1999
- 10) Kanai H et al: Myocardial rapid velocity distribution. *Ultrasound in Med & Biol* 27: 481, 2001
- 11) Patel DJ et al: Dynamic anisotropic viscoelastic properties of the aorta in living dogs. *Circ. Res* 32: 93, 1973
- 12) 長谷川英之ほか: 不均一な壁厚を有する管の局所弾性率の計測法. *超音波医学* 28: J3, 2001
- 13) Kanai H et al: Elasticity Imaging of Atheroma with Transcutaneous Ultrasound -Preliminary Study-. *Circulation* 107: 3018, 2003
- 14) Nakagawa N et al: Cross-Sectional Elasticity Imaging of Carotid Arterial Wall in Short-Axis Plane by Transcutaneous Ultrasound. *Japanese Journal of Applied Physics* 43: 3220, 2004
- 15) Inagaki J et al: Construction of Reference Data for Tissue Characterization of Arterial Wall Based on Elasticity Images. *Japanese Journal of Applied Physics* 44: 4593, 2005
- 16) Hasegawa H et al: Frequency Analysis of Strain of Cylindrical Shell for Assessment of Viscosity. *Japanese Journal of Applied Physics* 44: 4609, 2005