

血管壁計測の新技術

長谷川英之¹⁾/金井 浩²⁾/市来正隆³⁾/手塚文明⁴⁾

(KEYWORDS) 位相差トラッキング法, 超音波弾性イメージング, 組織性状診断

1. はじめに

動脈硬化症における様々な病態は、血管壁に生じた動脈硬化性プラークの物理的な脆弱性(易破裂性)により引き起こされると考えられている。特に急性心筋梗塞・不安定狭心症・突然死など心血管イベントの発症は、脂質に富むプラークの壁が破裂し、血栓形成による血管内腔の一時的な狭窄あるいは閉塞に起因すると考えられており、プラークの易破裂性/安定性は動脈硬化の診断における重要なポイントの一つである。CTやMRI、従来の超音波断層法などはいずれも動脈壁の形状の観察が主であるが、もしプラークの機械的特性を計測し、易破裂性を経皮的に評価できれば、心筋梗塞や脳梗塞の発症を抑制できるものと期待できる。しかし、血管の硬さ(機械的特性の一つ)として臨床の場で従来測定されてきたものは、脈波伝搬速度(pulse wave velocity; PWV)¹⁾、動脈の内径変化の計測から算出された動脈壁の弾性率や stiffness parameter²⁾などの、血管長軸方向や横断面円周方向での平均的弾性特性であり、動脈硬化病変の局所弾性特性を評価できる臨床応用可能な方法は開発されていなかった。これに対し、われわれが開発した「位相差トラッキング法」では、心臓・血管壁の内部数百 μm (超音波の波長オーダー)の厚さの層ごとの瞬時的な厚み変化(1拍

内での数~数十 μm の厚み変化)を経皮的に高精度に計測でき、壁にかかる脈圧を考慮することで、血管壁の層別の弾性率を描出することができる³⁻⁶⁾。

本稿では、位相差トラッキング法について概説するとともに、経皮的に計測できる弾性率断層像から動脈壁内の組織を同定する非侵襲組織性状診断法“電子的染色法”⁷⁾について述べる。

2. 「位相差トラッキング法」の原理^{3,4)}

Bモード像やMモード像などの従来の超音波エコー法を用いて、心1拍内の μm オーダーの血管壁の厚み変化を計測しようとしても、Bモード像などは反射超音波の振幅に基づいているため、波長以下の変化を捉えることは困難である。これに対し位相差トラッキング法では、パルス送信間隔(100~250 μs)で体表から送信した超音波パルスに対する、動脈壁内部の多数の設定点からの反射波の位相変化を、(受信した波形の振幅はパルス送信間隔で変わらず、位相のみが変化するという)制約付き最小二乗法を用いて高精度に検出することによって、各測定点の変位をサブ μm オーダーでトラッキングし変位計測を行う。この場合、例えば位相変化の検出精度が 1° であれば、波長の360分の1の変位まで計測できることに対応し、Bモード像など従来の超音波エコー法よりも高精度である。位相差トラッキング法による位相変化の検出精度は、 0.3° (変位にして約0.2 μm)程度であることが基礎実験により示されている⁵⁾。

1) HASEGAWA Hideyuki 東北大学大学院工学研究科電子工学専攻

2) KANAI Hiroshi 同・教授

3) ICHIKI Masataka JR 仙台病院・副院長

4) TEZUKA Fumiaki 仙台医療センター臨床研究部・部長

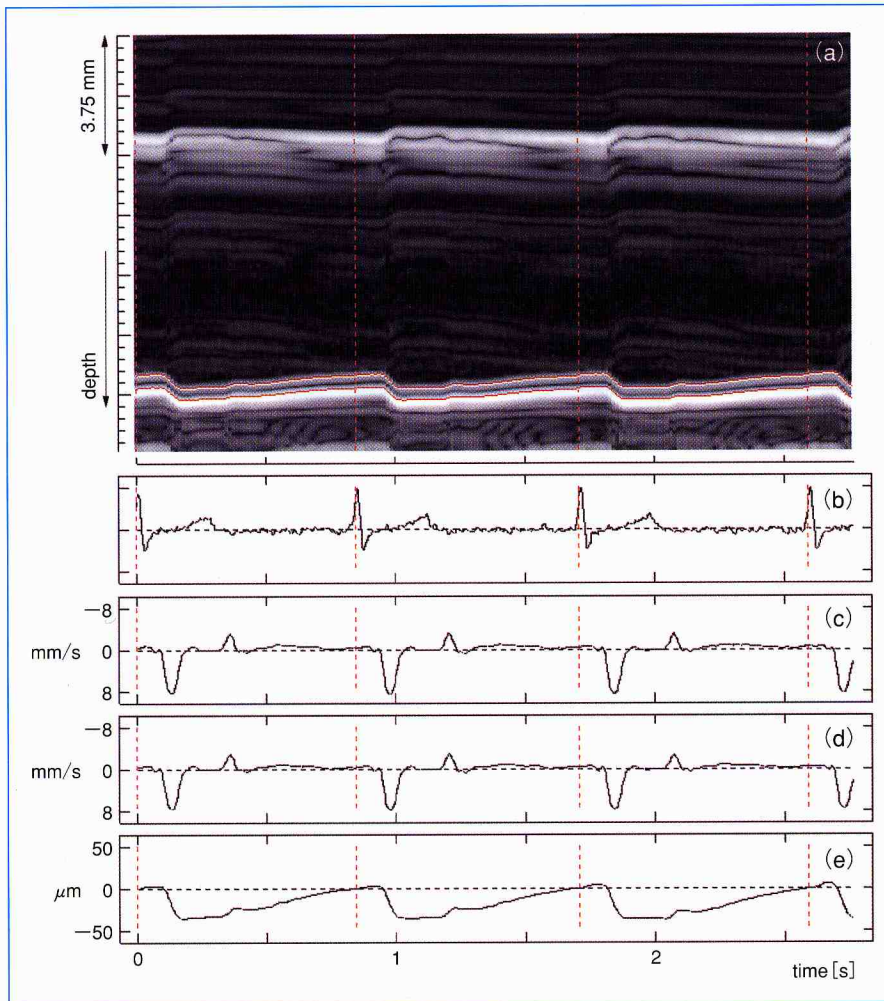


図1 動脈壁の厚み変化の計測例(31歳健常男性, 総頸動脈)
 a: Mモード像. b: 心電図. c: 後壁内腔側の速度波形. d: 後壁外膜側の速度波形.
 e: 後壁の厚み変化.

また, 最近では空間コンパウンド法⁸⁾を適用するなど, 厚み変化の計測精度向上を図っている.

得られた各点の変位波形を基に, 2点間の変位の差から壁内各層(厚さ数百 μm)ごとの厚みの時間変化を計測できる. 本計測を動脈壁に適用する際には, 通常の超音波エコー装置のリニア型超音波プローブ(中心周波数7.5~10 MHz)を経皮的に用いる.

3. 弾性率イメージングの原理

血管壁厚が最も厚くなる心臓拡張期末期のタイミングでの壁厚を h_a , 心1拍内で厚みが最も薄くなる心臓収縮期での厚み変化の最大値を Δh とする($\Delta h < 0$). 脈圧 Δp をカフを用いて上腕で同

時に計測すれば, そのときの血圧の範囲における血管壁の径方向弾性率 E_r は,

$$E_r = \Delta p / (|\Delta h| / h_a)$$

で与えられる. さらに, ポアソン比=0.5と弾性特性の壁内等方性を仮定し, r_a を心臓拡張期末期での内半径とすることにより, 円周方向の弾性率 E_θ を,

$$E_\theta \doteq 0.5 \times (r_a / h_a + 1) \Delta p / (|\Delta h| / h_a)$$

と近似的に算出できる⁶⁾. この計測をプラーク内のすべての微小領域について行うため, 1本の超音波ビーム上で, 厚さ0.375 mmの層を最も内腔側の点に設定し, その層の厚み変化の最大値 Δh および上腕動脈でのカフ圧による脈圧 Δp から,

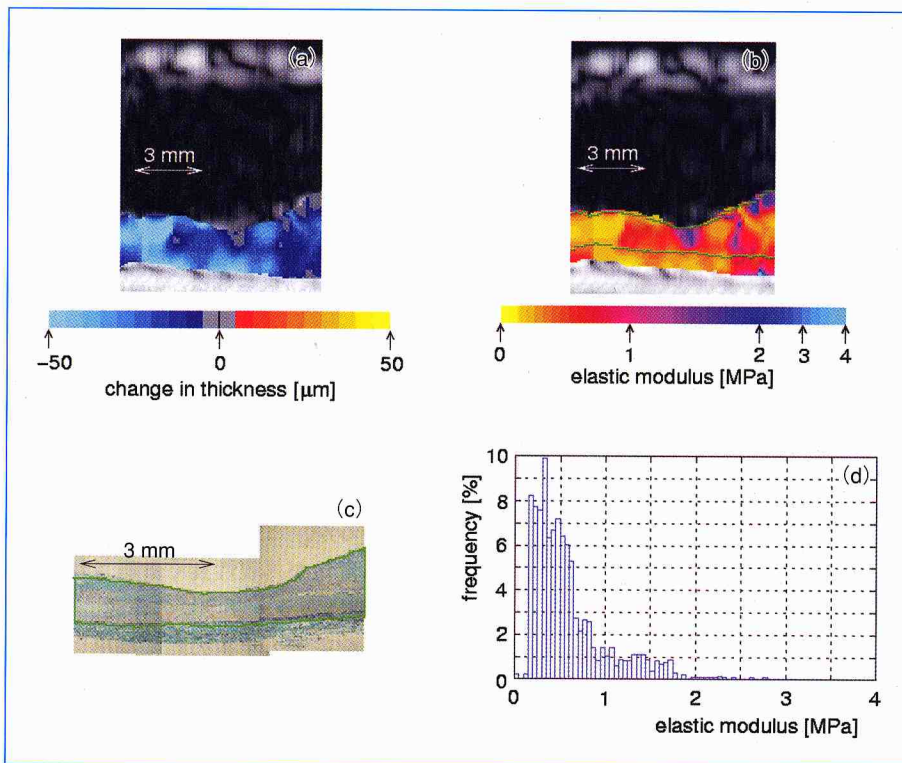


図2 *in vitro* 計測の例

a : 動脈壁内局所ごとの厚み変化のイメージ. b : 弾性率断層像. c : 病理組織像.

d : b の緑線間の領域の弾性率ヒストグラム(この例では c の病理組織像を参照して線維組織を同定).

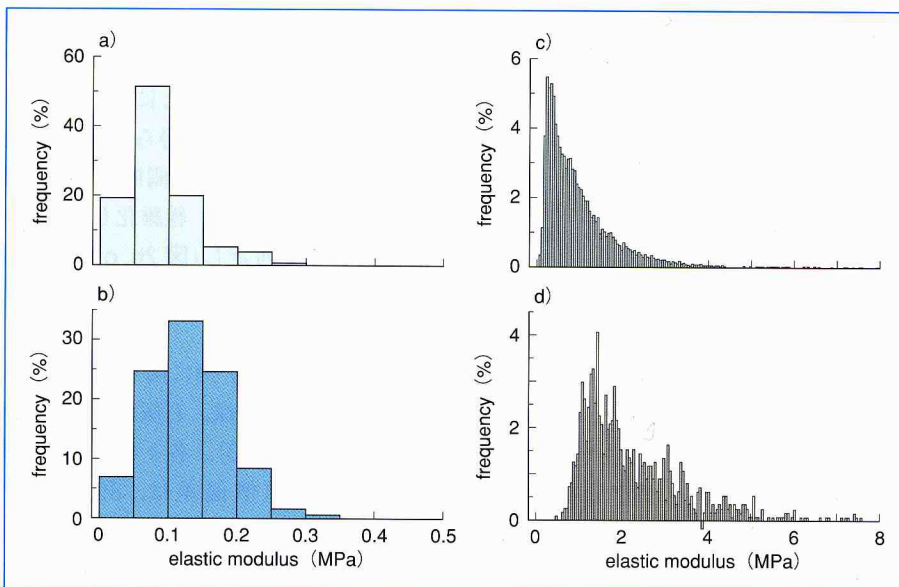


図3 動脈壁内各組織の弾性率分布

a : 脂質. b : 血栓. c : 線維組織. d : 石灰化組織.

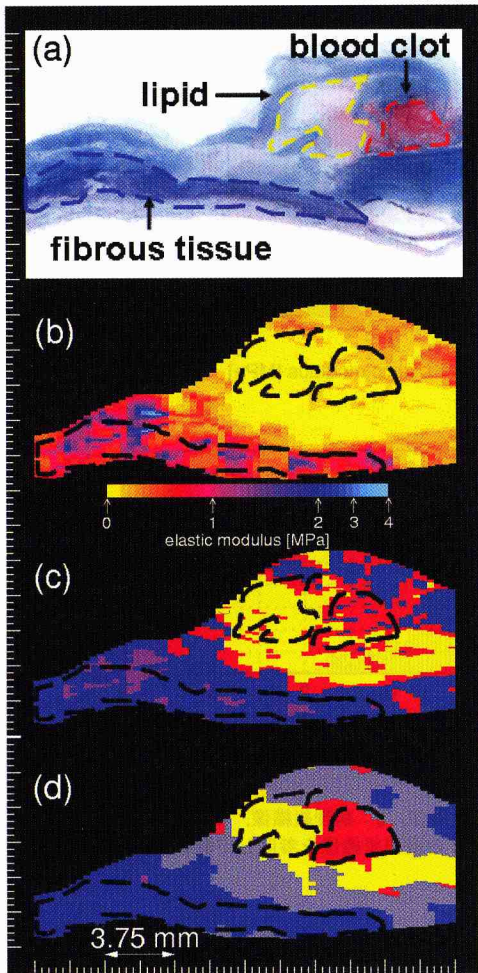


図4 電子的染色の一例

- a : 病理組織像。
- b : 弾性率断層像。
- c : 単一画素ごとの分類(黄: 脂質, 赤: 血栓, 青: 線維組織, 紫: 石灰化組織)。
- d : 画素群の同時確率に基づく分類結果(灰色は分類不能領域)。脂質, 血栓, 線維組織の分類結果が病理組織像と良く対応している。

円周方向弾性率 E_{θ} を算出する。厚さ 0.375 mm の層の設定点を深さ方向に 75 μm ごとにシフトしながら各深さにおいて円周方向弾性率 E_{θ} を算出することにより、深さ方向の弾性率分布が得られる。ここで、層の厚さ(=0.375 mm)は、超音波パルスの半値幅から決定した。

さらに血管軸に沿って、リニア型プローブから 60 本の超音波ビームをほぼ同時に送信することによって、血管軸方向 18 mm \times 径方向 9.4 mm の領域に 60 点 \times 125 点を設定し、各設定点におい

て上述の方法で弾性率 E_{θ} を算出することにより、弾性率 E_{θ} に関する断層像を得ることができ、弾性率断層像の深さ方向(血管の半径方向)と軸方向の空間分解能は、各々 0.375 mm (=1.8 波長)と 0.3 mm であり、深さ方向 0.375 mm の領域が一様に厚み変化を起こすとしたときの計測精度は 0.2 μm と高精度である⁵⁾。

4. 厚み変化波形の計測例

図 1 に上から、a : 31 歳男性健常者の総頸動脈の M モード像, b : 心電図, c : 血管後壁内腔側の微小振動速度波形, d : 外膜側の微小振動速度波形, e : 血管後壁の厚さの変化 $\Delta h(t)$ を示す。血圧の上昇により血管壁が約 30 μm ほど薄くなっているが、この 3 拍でわかるように非常に微小な厚み変化が再現性良く計測されている。

5. 弾性率ライブラリの作成

塞栓症患者の手術の際に摘出された、動脈硬化性プラークを含む腸骨動脈 8 例, 大腿動脈 10 例に関して *in vitro* 実験を行った。*in vitro* 実験では、水槽中に摘出血管を固定し、拍動流ポンプにより内腔に拍動圧を印加した。図 2 は、*in vitro* 実験における計測例である。図 2a は、動脈壁内の微小領域ごとの厚み変化をイメージングしたものである。内圧の上昇により、動脈壁の厚さが減少していることがわかる。この厚みの変化は、内圧変化によるひずみに対応するため、同時に計測した内圧を考慮することにより図 2b のように弾性率に関する断層像が得られる。*in vitro* 計測終了後、図 2c のように計測断面の病理組織像を作成した。この例では、線維化した内中膜領域を線維組織として同定し(図 2b, c の緑線間の領域)、線維組織の弾性率分布(弾性率ヒストグラム)として図 2d を抽出した。

同様に、他の 17 例についても計測を行い、脂質, 血栓, 線維組織, 石灰化組織の弾性率ヒストグラムを得た(図 3)。各々の組織に関する弾性率の平均値と標準偏差は、89 \pm 47 kPa (脂質), 131 \pm 56 kPa (血栓), 1.0 \pm 1.0 MPa (線維組織), 2.3 \pm 1.2 MPa (石灰化組織)であり、これら弾性率分布を“弾性率ライブラリ”として登録した。

6. 弾性イメージングに基づく組織性状診断法 “電子的染色”

図 3 に示した脂質, 血栓, 線維組織, 石灰化組

織の弾性率分布(弾性ライブラリ)からわかるように、軟らかい組織(脂質, 血栓)と硬い組織(線維組織, 石灰化組織)は、計測された弾性率値に閾値を設けるだけで比較的容易に分類できそうである。しかし、脂質と血栓の弾性率分布が酷似しており、また、線維組織と石灰化組織の弾性率分布に重なりがあるため、これらの組織どうしは弾性率に単純に閾値を設けて分類することは困難である。そのため、われわれは関心領域内弾性率分布の尤度を用いた組織分類法を提案した⁹⁾。この手法は、弾性率断層像内のある単一画素の弾性率値のみで分類するのではなく、ある程度の大きさを持った関心領域内の画素群の弾性率分布に関して尤度(同時確率)を評価することで脂質と血栓、線維組織と石灰化組織の分類を可能にする方法である。

弾性ライブラリに基づく電子的染色の1例を図4に示す¹⁰⁾。図4aと4bはそれぞれ、同一断面の病理組織像と弾性率断層像を示す。図4cは、単一画素ごとに分類を行った結果である。分類結果において脂質、血栓、線維組織、石灰化組織はそれぞれ黄、赤、青、紫に染色した。図4cにおいて、軟らかい組織(脂質、血栓)と硬い組織(線維組織、石灰化組織)はおおよそ分類できているが、図4aから確認できる脂質と血栓の部位において図4cでは誤分類されている領域が多い。また、線維組織領域においても石灰化組織と誤分類されている画素が多く存在していることがわかる。図4dは、大きさ5(血管軸方向)×20(径方向)pixel(1,500 μ m×1,500 μ m)の画素群ごとに分類した結果である。画素群の同時確立に基づいて分類を行ったほうが、単一画素ごとに分類した場合に比べ組織弁別能が向上することがわかる。図4dにおいて、脂質、血栓、線維組織と分類された領域は、図4aの病理組織像と良く対応する。図4bに示すような弾性率断層像は、動脈壁の厚み変化の経皮的計測と上腕での血圧計測により非侵襲的に描出可能であり、上述した解析法と組み合わせることで、非侵襲的な組織性状診断が期待できる。

7. おわりに

従来の動脈病変の診断法としては、血管内腔の狭窄度を評価する血管造影検査・MR アンギオグ

ラフィー・CT 検査法などの形態計測方法が主として用いられているが、局所病変である動脈硬化性プラークに関して、易破裂性、進展・退縮という諸問題を十分な精度で評価しうる計測法はいまだに報告されてはいなかった。新たに開発された高精度計測法と組織性状診断法“電子的染色”は、プラーク内部の機械的特性を非侵襲的に計測し、組織同定を行う方法であり、高齢者や心筋梗塞患者などの重篤な状態にある患者についても安全に繰り返し計測できる。この計測法は、“現在行っている治療法が果たしてプラークを線維層優位なものとし、安定化させているのか否か”という問いに対して新たな知見を加えうることが期待できる。

文 献

- 1) Hallock P : Arterial elasticity in man in relation to age as evaluated by the pulse wave velocity method. Arch Int Med 54 : 770-798, 1934
- 2) Hayashi K, Handa H, Nagasawa S, et al : Stiffness and elastic behavior of human intracranial and extracranial arteries. J Biomech 13 : 175-184, 1980
- 3) Kanai H, Sato M, Chubachi N, et al : Transcutaneous measurement and spectrum analysis of heart wall vibrations. IEEE Trans Ultrason Ferroelect Freq Control 43 : 791-810, 1996
- 4) Kanai H, Hasegawa H, Chubachi N, et al : Noninvasive evaluation of local myocardial thickening and its color-coded imaging. IEEE Trans Ultrason Ferroelect Freq Control 44 : 752-768, 1997
- 5) Kanai H, Sugimura K, Koiwa Y, et al : Accuracy evaluation in ultrasonic-based measurement of microscopic change in thickness. Electron Lett 35 : 949-950, 1999
- 6) 長谷川英之, 金井浩, 星宮望, 他 : 不均一な壁厚を有する管の局所壁弾性率の計測法. 超音波医学 28 : J3-J13, 2001
- 7) Kanai H, Hasegawa H, Ichiki M, et al : Elasticity imaging of atheroma with transcutaneous ultrasound—Preliminary study. Circulation 107 : 3018-3021, 2003
- 8) Hasegawa H, Kanai H : Modification of the phased-tracking method for reduction of artifacts in estimated artery wall deformation. IEEE Trans Ultrason Ferroelect Freq Control 53 : 2050-2064, 2006
- 9) Inagaki J, Hasegawa H, Kanai H, et al : Tissue classification of arterial wall based on elasticity image. Jpn J Appl Phys 45 : 4732-4735, 2006
- 10) 都築健太郎, 長谷川英之, 金井浩, 他 : 関心領域内の弾性率分布による動脈壁組織分類. 電子情報通信学会技術研究報告 106 : 1-4, 2006