

▷臨床検査の未来を切り開く新しい検査(3)◁

超音波を用いた動脈硬化の定量法 —血管壁とプラークの硬さの評価—

長谷川 英之*¹ 金井 浩*²
市来 正隆*³ 手塚 文明*⁴

Ultrasonic Measurement of Arterial Wall for Quantitative Diagnosis of Atherosclerosis —Elasticity Imaging of Arterial Wall and Atherosclerotic Plaque—

Hideyuki HASEGAWA, PhD*¹, Hiroshi KANAI, PhD*²,
Masataka ICHIKI, MD*³ and Fumiaki TEZUKA, MD*⁴

To provide useful information for the diagnosis of atherosclerosis in addition to the imaging of morphology using B-mode ultrasonography, we have developed a method, namely, the *phased-tracking method*, to measure the small change in the thickness of the arterial wall due to the heartbeat. This change in thickness corresponds to strain due to the change in internal pressure, and the elasticity of the arterial wall is obtained by the simultaneous measurement of the change in thickness and pulse pressure. Furthermore, an elasticity image can be classified into tissue components using the reference data obtained by *in vitro* experiments because the elastic properties are different among the tissue components in the arterial wall. We have measured the elasticity distributions of lipids, blood clots, fibrous tissue, and calcified tissue *in vitro*. From these results, it was found that arterial tissues can be classified into soft tissues (lipids, blood clots) and hard tissues (fibrous tissue, calcified tissue) on the basis of their elasticity. However, it is difficult to differentiate lipids from blood clots and fibrous tissue from calcified tissue because the elasticity distributions of these components overlap each other. To overcome this problem, we proposed a tissue classification method in which, the elasticity distribution of each small region of interest (not a single pixel) in an elasticity image was used in the classification of lipids, blood clots, fibrous tissue, and calcified tissue, respectively. Tissue classification results obtained by this method showed good agreement with the pathological image of the corresponding section.

[Rinsho Byori 55 : 363~368, 2007]

*¹Department of Electronic Engineering, Graduate School of Engineering, Tohoku University, Sendai 980-8579

【Key Words】 phased-tracking method (位相差トラッキング法), small change in thickness of arterial wall (動脈壁の微小厚み変化), ultrasonic elasticity imaging (超音波弾性イメージング), tissue characterization (組織性状診断), atherosclerosis (動脈硬化症)

*^{1,2} 東北大学大学院工学研究科電子工学専攻 (〒980-8579 仙台市青葉区荒巻字青葉 6-6-05),

*³ JR仙台病院 (〒980-8508 仙台市青葉区五橋 1-1-5), *⁴ 仙台医療センター (〒983-8520 仙台市宮城野区宮城野 2-8-8)

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)により惹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1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1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(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、我々が開発した「位相差トラッキング法」では、心臓・血管壁の内部数百マイクロン(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〜数十マイクロンの厚み変化)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。

I. 「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拍内のマイクロン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 μ s)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マイクロン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度であれば、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度(変位にして約0.2マイクロン)程度であることが基礎実験により示されている⁵⁾。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もとに、2点間の変位の差から壁内各層(厚さ数百マイクロン)毎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。

II. 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_d 、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、 $E_r = \Delta p / (\Delta h / h_d)$ 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_d 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、 $E_\theta \approx 0.5 \times (r_d / h_d + 1) \Delta p / (\Delta h / h_d)$ と近似的に算出できる⁶⁾。この計測をプラーク内の全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、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 μ m毎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る。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

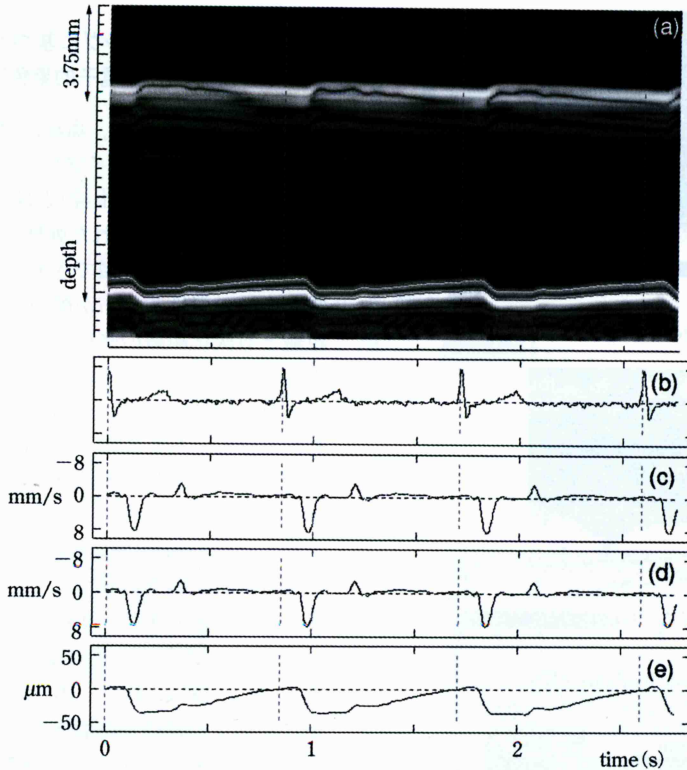


Figure 1 Example of measurement of small change in arterial wall thickness (31-year-old male, common carotid artery). (a) M-mode image. (b) Electrocardiogram. (c) Velocity at luminal side of posterior wall. (d) Velocity at outside. (e) Change in thickness of posterior wall.

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⁾。

III. 厚み変化波形の計測例

Fig. 1は上から、(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 程薄くなっているが、この 3 拍で分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。

IV. 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。**Fig. 2**は、*in vitro* 実験における

計測例である⁹⁾。**Fig. 2(a)**は、動脈壁内の微小領域ごとの厚み変化をイメージしたものである。内圧の上昇により、動脈壁の厚さが減少していることが分かる。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**Fig. 2(b)**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、**Fig. 2(c)**のように計測断面の病理組織像を作成した。**Fig. 2**では、線維化した内中膜領域を線維組織として同定し(**Fig. 2(b)**、(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)として抽出した(**Fig. 2(d)**)。

同様に、他の 17 例に関しても計測を行い、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(**Fig. 3**)⁹⁾。各々の組織に関する弾性率の平均値と標準偏差は、 89 ± 47 kPa (脂質)、 131 ± 56 kPa (血栓)、 1.0 ± 1.0 MPa (線維組織)、 2.3 ± 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。

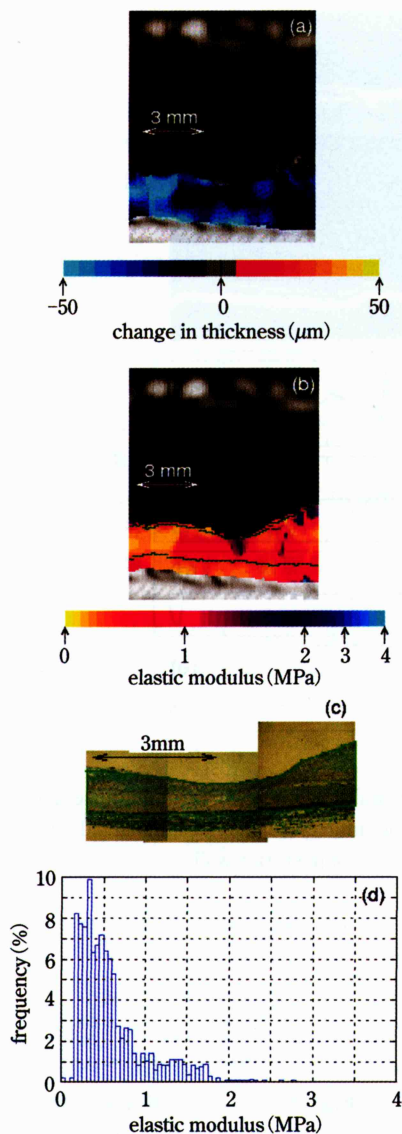


Figure 2 Example of *in vitro* experimental results. (a) Image of maximum regional changes in thickness during one cardiac cycle. (b) Elasticity image. (c) Pathological image of corresponding section. (d) Elasticity distribution in region between green lines in (b). In this example, fibrous tissue was identified by referring to pathological image in (c).

V. 弾性イメージングに基づく組織性状診断法 “電子的染色”

Fig. 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)から分かるように、柔らかい組織(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、我々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¹⁰⁾。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**Fig. 4**に示す¹¹⁾。**Fig. 4(a)**と**(b)**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。**Fig. 4(c)**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。**Fig. 4(c)**において、柔らかい組織(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、**Fig. 4(a)**から確認できる脂質と血栓の部位において**Fig. 4(c)**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分かる。**Fig. 4(d)**は、大きさ5(血管軸方向)×20(径方向) pixel (1,500 μm×1,500 μm)の画素群ごとに分類した結果である。画素群の同時確率に基づいて分類を行った方が、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分かる。**Fig. 4(d)**において、脂質、血栓、線維組織と分類された領域は、**Fig. 4(a)**の病理組織像と良く対応する。**Fig. 5**には、線維組織と石灰化組織を含む例の分類結果を示してあるが、**Fig. 5(d)**に示されるように、線維組織中の石灰化組織を検出できていることが分かる。**Fig. 4(b)**および**Fig. 5(c)**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。

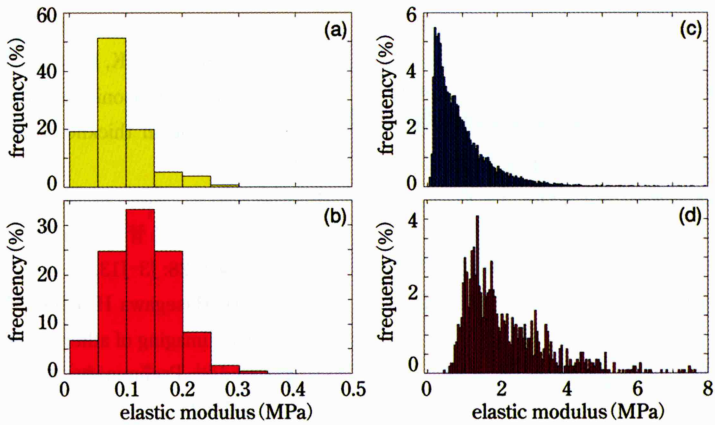


Figure 3 Elasticity distributions of tissue components. (a) Lipids. (b) Blood clots. (c) Fibrous tissue. (d) Calcified tissue.

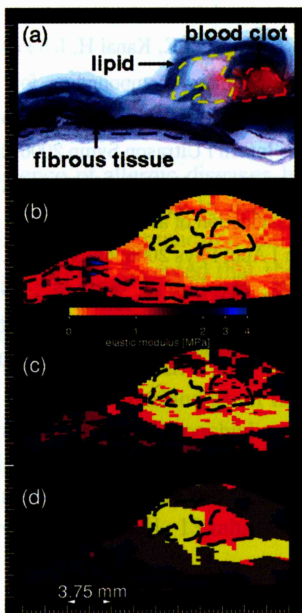


Figure 4 Tissue classification (iliac artery A). (a) Pathological image. (b) Elasticity image. (c) Single-pixel based tissue classification image (yellow: lipids, red: blood clots, cyan: fibrous tissue). (d) Tissue classification image using a ROI of $1,500 \mu\text{m} \times 1,500 \mu\text{m}$ (gray: not classifiable region).

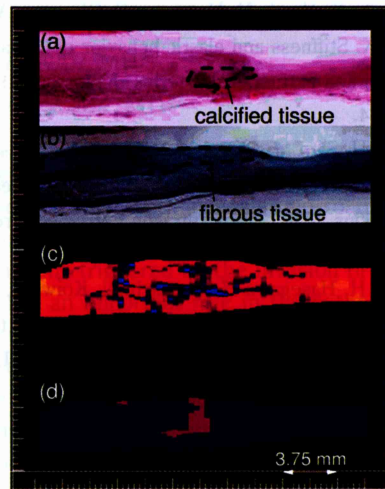


Figure 5 Tissue classification (iliac artery B). Pathological images with Hematoxylin-Eosin staining (a) and Elastica-Masson staining (b). (c) Elasticity image. (d) Tissue classification image using a ROI of $1,500 \mu\text{m} \times 1,500 \mu\text{m}$ (blue: fibrous tissue, purple: calcified tissue).

VI. 結 語

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・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得る計測法は未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得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* 1934; 54: 770-98.
- 2) Hayashi K, Handa H, Nagasawa S, Okumura A, Moritake K. Stiffness and elastic behavior of human intracranial and extracranial arteries. *J Biomech* 1980; 13: 175-84.
- 3) Kanai H, Sato M, Chubachi N, Koiwa Y. Transcutaneous measurement and spectrum analysis of heart wall vibrations. *IEEE Trans Ultrason Ferroelect Freq Control* 1996; 43: 791-810.
- 4) Kanai H, Hasegawa H, Chubachi N, Koiwa Y, Tanaka M. Noninvasive evaluation of local myocardial thickening and its color-coded imaging. *IEEE Trans Ultrason Ferroelect Freq Control* 1997; 44: 752-68.
- 5) Kanai H, Sugimura K, Koiwa Y, Tsukahara Y. Accuracy evaluation in ultrasonic-based measurement of microscopic change in thickness. *Electron Lett* 1999; 35: 949-50.
- 6) 長谷川英之, 金井 浩, 星宮 望, 小岩喜郎. 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* 2001; 28: J3-J13.
- 7) Kanai H, Hasegawa H, Ichiki M, Tezuka F, Koiwa Y. Elasticity imaging of atheroma with transcutaneous ultrasound - Preliminary study -. *Circulation* 2003; 107: 3018-21.
- 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* 2006; 53: 2050-64.
- 9) Hasegawa H, Tsuzuki K, Kanai H, Ichiki M, Tezuka F. Correlation estimator compounding for reduction of variance in elasticity imaging of arterial wall. *Proc 2006 IEEE Intern'l Ultrason Symp* 2006; 1266-9.
- 10) Inagaki J, Hasegawa H, Kanai H, Ichiki M, Tezuka F. Tissue classification of arterial wall based on elasticity image. *Jpn J Appl Phys* 2006; 45: 4732-35.
- 11) 都築健太郎, 長谷川英之, 金井 浩, 市来正隆, 手塚文明. 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* 2006; 106: 1-4.