

—動脈硬化をエコーで診る—

弾性イメージング

頸動脈の内膜中膜複合体厚 intima media thickness (IMT) の測定、プラークの大きさ・形状の観察など、動脈硬化のスクリーニングにおいて超音波診断は欠かせないものとなっている。しかし、プラークの易破裂性などを評価するためには、断層像による動脈壁の形状の観察だけでなくその機械的特性・組織性状の評価が重要である。本稿では、超音波を用いて動脈壁の弾性特性を非侵襲的に計測するとともに、得られた弾性率分布を用いて壁の組織性状を推定する手法について述べる。



長谷川 英之

はせがわ ひでゆき

◆平成8年東北大学工学部卒業。平成13年同大学院博士後期3年の課程修了。博士(工学)。同年日本学術振興会特別研究員(PD)。平成14年東北大学大学院工学研究科助手、平成17年同講師、平成19年同准教授、現在に至る。医用超音波計測に関する研究に従事。



金井 浩

かない ひろし

◆昭和56年東北大学工学部卒業、昭和61年同大学院博士課程修了。工学博士。同年同大学情報処理教育センター助手、昭和64年同大学工学部助手。専任講師を経て、平成4年6月同助教授。平成9年4月同大学院工学研究科助教授、平成13年同教授、現在に至る。超音波による医用生体計測と音響振動に関するデジタル信号処理に関する研究に従事。

東北大学大学院工学研究科電子工学専攻

長谷川 英之
金井 浩

はじめに

動脈硬化症におけるさまざまな病態は、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、血栓が形成されること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。

（「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拍内のミ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 μsec)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)制約つ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ミ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° 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 $0.2\mu\text{m}$)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 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7.5~10MHz)を経皮的に用いる。

（弾性率イメージングの原理）

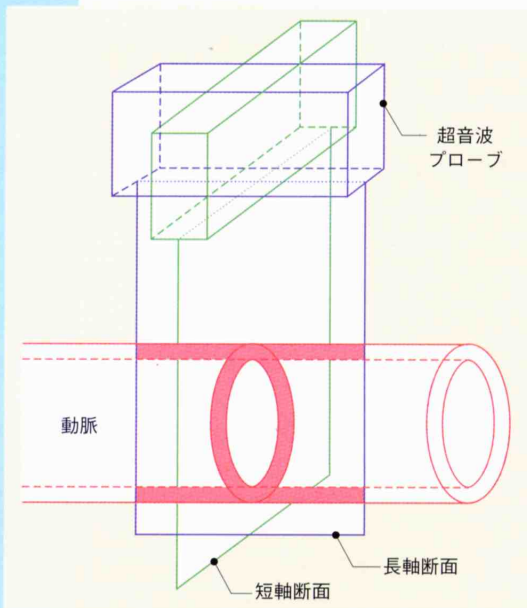
血管壁厚が最も厚くなる心臓拡張期末期のタ

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⁾。この計測をブラン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 0.375mm 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 0.375mm の層の設定点を深さ方向に $75\mu\text{m}$ 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(=0.375mm)は、超音波パルスの半値幅から決定した。

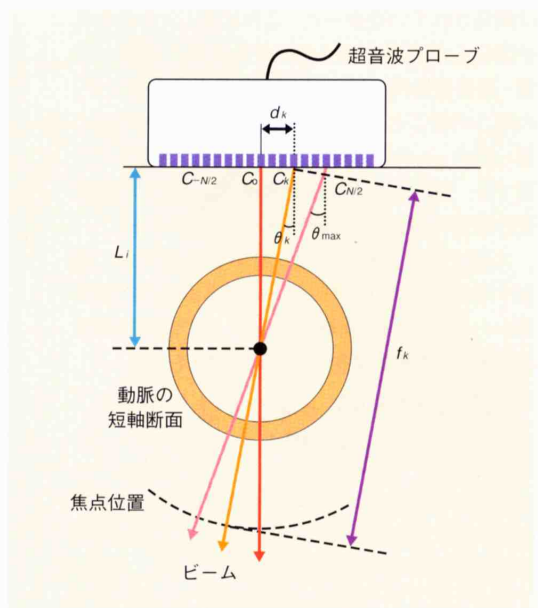
さらに血管軸に沿って、リニア型プローブから60本の超音波ビームをほぼ同時に送信することによって、この画像内の点線四角の血管軸方向 $18\text{mm} \times$ 径方向 9.4mm の領域に 60×125 点を設定し、各設定点において上述の方法で弾性率 E_θ を算出することにより、弾性率 E_θ に関する断層像を得ることができる。弾性率断層像の深さ方向(血管の半径方向)と血管軸方向の空間分解能は、おのおの 0.375mm (=1.8波長)と 0.3mm であり、深さ方向 0.375mm の領域が一様に厚み変化を起こすとしたときの計測精度は $0.2\mu\text{m}$ と高精度である⁵⁾。

（血管の短軸断面における計測への対応）

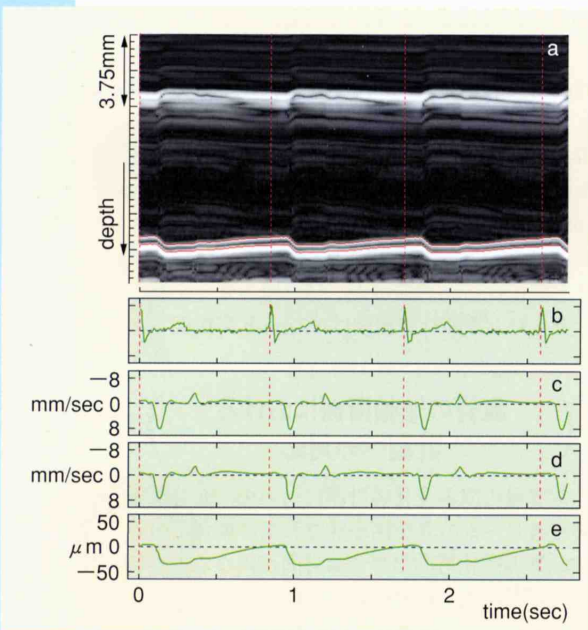
動脈壁の厚み変化の計測において、血管壁と超音波ビームの直交性が保たれない場合、血管壁の厚み変化方向とビーム方向が異なることにより計測位置ずれが生じる。超音波ビームと血管壁が直交する範囲を広くするためには、リニア走査を使用する場合、血管軸と平行にプローブを設置する長軸断面(図1)において計測を行う必要がある。しかし、長軸断面だけでは病変部全体を計測することは困難であるため、長軸断面での計測に加え血管の中心軸と垂直な短軸断面(図1)での計測が必要となる。



【図1】 血管の長軸断面(long-axis plane)と短軸断面(short-axis plane)



【図2】 ビーム走査の概略図



【図3】 動脈壁の厚み変化の計測例(31歳健康常男性, 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。

リニア走査で血管短軸断面の計測を行う場合、血管中心を通る超音波ビームのみが血管壁と直交している。それ以外のビームは、壁の運動方向とビーム方向が異なり、拍動によりビームが計測位置から外れるため壁位置を正確に追跡できない。短軸断面において弾性率断層像を得るために、すべてのビームが常に血管中心を通り血管拡張方向と一致するように設定する⁹⁾。

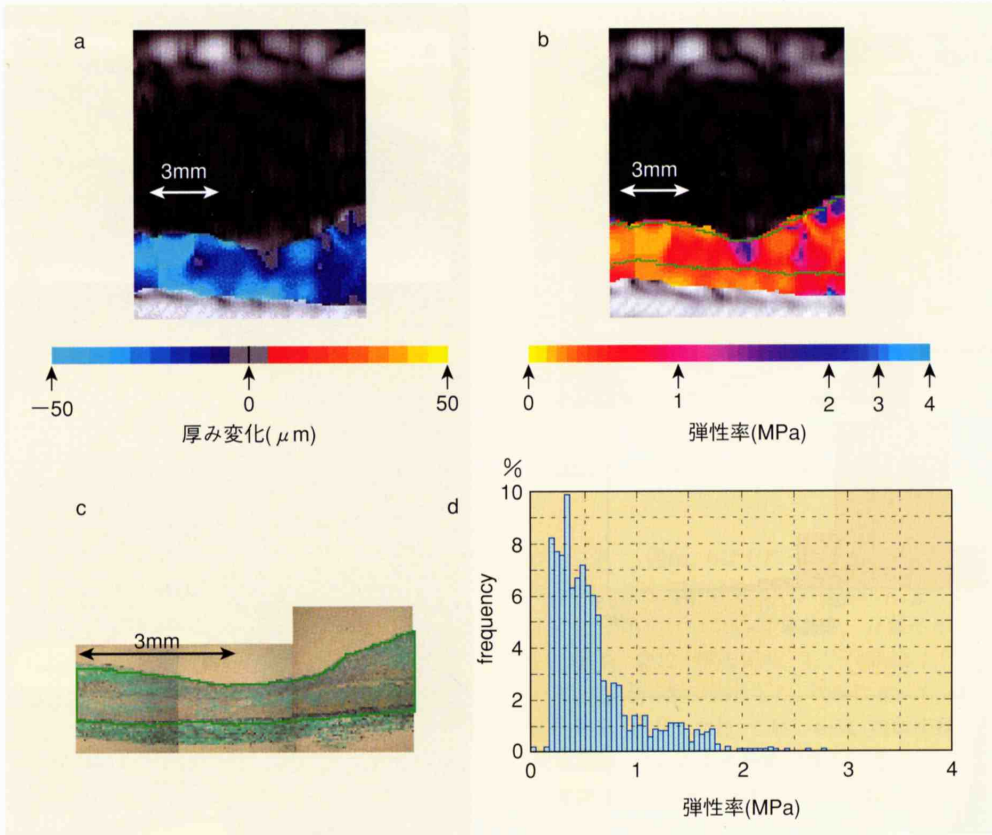
図2にビーム走査の概略図を示す。本手法では、超音波ビームを N 方向に照射し、それぞれのビームが血管中心 O を通り、常に血管壁に垂直に入射するように走査した。ビーム番号を $k(-N/2, \dots, 0, \dots, N/2)$ 、それぞれのビームの照射中心位置を c_k と表す。 c_0 はプローブの中心である。 c_0 から点 O までの距離を $L_i(L_1 = 8.5, L_2 = 9.5, \dots, L_{13} = 20.5\text{mm})$ とすると、 c_k から c_0 までの距離 d_k 、 k 番目のビームでの鉛直方向からの傾斜角度 θ 、各ビームの焦点距離 f_k はそれぞれ次のように設定した。

$$d_k = 0.4 \times k (\text{mm}) \dots \dots \dots (1)$$

$$\theta_k = \arctan \frac{d_k}{L_i} (\text{rad}) \dots \dots \dots (2)$$

$$f_k = \frac{L_i}{\cos \theta_k} + 9 (\text{mm}) \dots \dots \dots (3)$$

(3)式の右辺において、焦点位置を血管後壁後方に定めるため、ビーム照射中心位置 c_k から血管



【図4】 *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)。

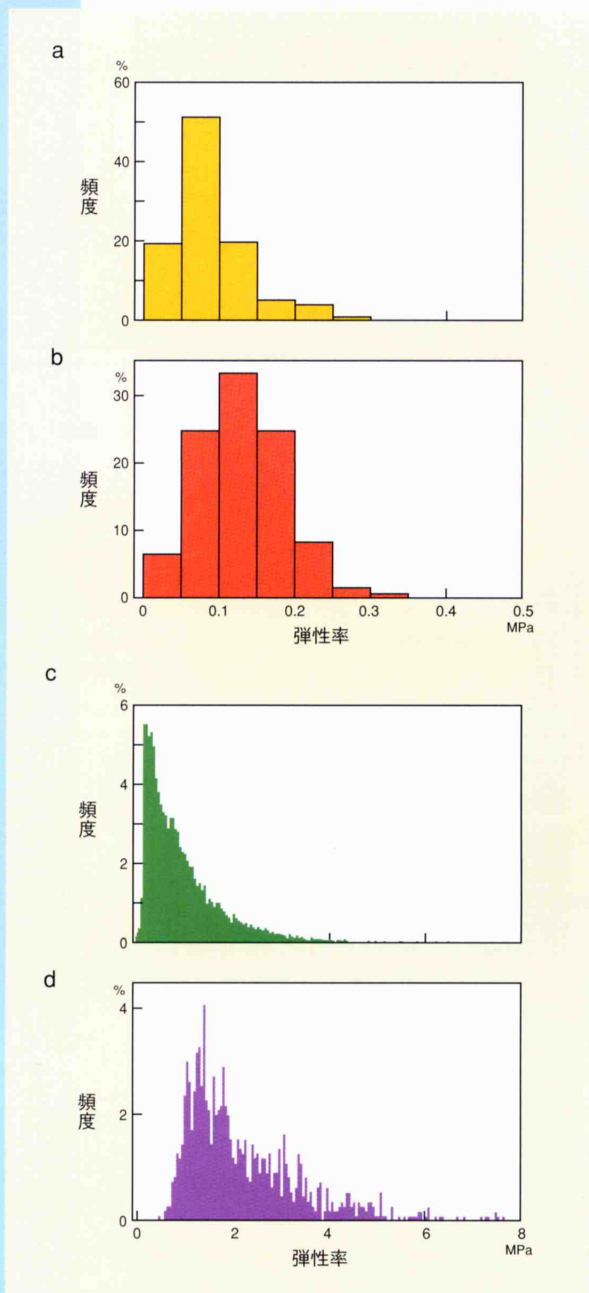
中心Oまでの距離に9mmを加えている。これは超音波ビームの焦点位置を壁よりも深い位置に設定することで、ビーム径が大きくなり、血管の位置ずれによる影響を低減できるからである¹⁰⁾。プローブから血管中心Oまでの距離 L_i を変えることにより、被験者ごとに血管の深さが異なる場合にも対応できる。

（ 厚み変化波形の計測例 ）

図3は上から、31歳男性健常者の総頸動脈のMモード像(a)、心電図(b)、血管後壁内腔側の微小振動速度波形(c)、外膜側の微小振動速度波形(d)、血管後壁の厚さの変化 $\Delta h(t)$ (e)を示す。血圧の上昇により血管壁が約 $30\mu\text{m}$ 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。

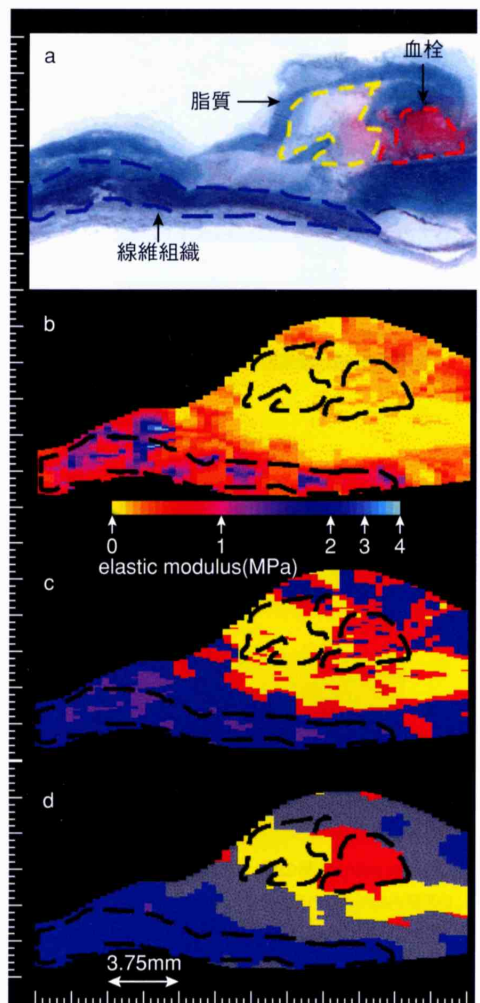
（ 弾性率ライブラリの作成 ）

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4は、*in vitro*実験における計測例である¹¹⁾。図4a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4b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4cのように計測断面の病理組織像を作成した。図4では、線維化した内中膜領域を線維



【図5】 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.

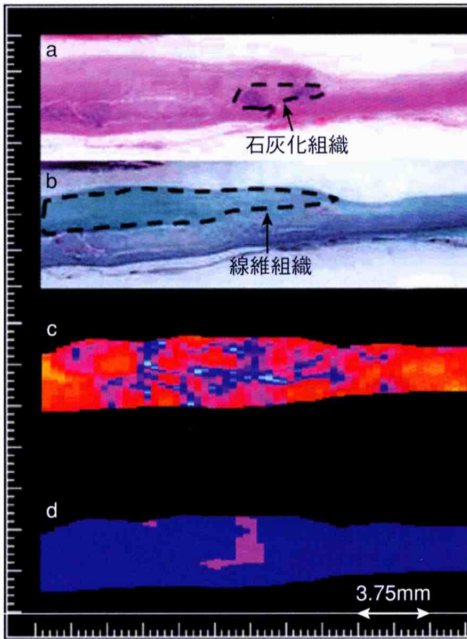


【図6】 電子的染色の1例(腸骨動脈A)

a: 病理組織像, b: 弾性率断面画像, 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よく対応している.

組織として同定し (図4b, 4c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 (図4d).

同様に, 他の17例についても計測を行い, 脂質 lipid, 血栓 blood clot, 線維組織 fibrous tissue, 石灰化組織 calcified tissue の弾性率ヒストグラムを得た (図5)¹¹⁾. おのおのの組織に関する弾性率の平均値と標準偏差は, $189 \pm 47 \text{ kPa}$ (脂質), $131 \pm 56 \text{ kPa}$ (血栓), $1.0 \pm 1.0 \text{ MPa}$ (線維組織), $2.3 \pm 1.2 \text{ MPa}$ (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.



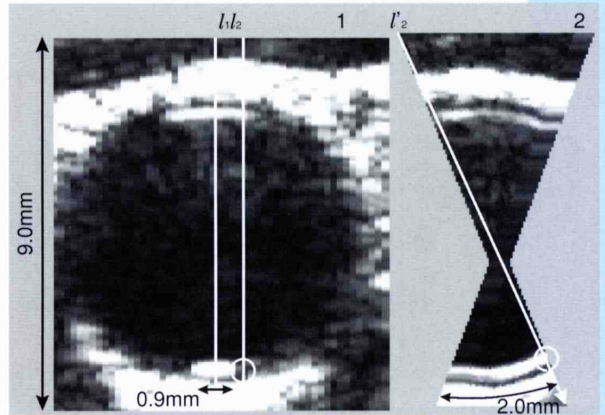
【図7】 電子的染色の1例(腸骨動脈B)

a: 病理組織像(HE染色), b: 病理組織像(elastica masson染色), c: 弾性率断層像, d: 画素群の同時確率に基づく分類結果(青: 線維組織, 紫: 石灰化組織). 線維組織, 石灰化組織の分類結果が病理組織像とよく対応している.

（ 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5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^{12, 13)}. 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



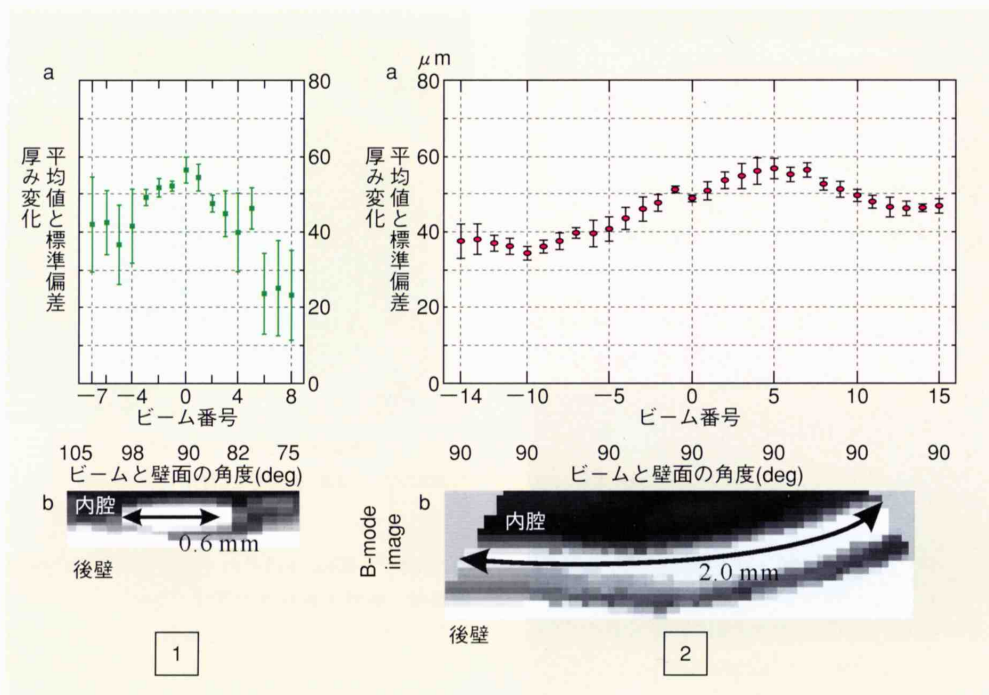
【図8】 ヒト頸動脈短軸断面の計測結果

1: 通常のリニア走査, 2: 本手法で得られたBモード像.

6に示す¹³⁾. 図6a, 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. 図6c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6c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6aから確認できる脂質と血栓の部位において図6c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6dは, 大きさ5(血管軸方向)×20(径方向)pixel(1,500×1,500 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わかる. 図6dにおいて, 脂質, 血栓, 線維組織と分類された領域は, 図6aの病理組織像とよく対応する. 図7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, 図7d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わかる. 図7bおよび図7c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.

（ 頸動脈短軸断面における in vivo計測への適用 ）

健常者(29歳, 男性)の頸動脈短軸断面におい



【図9】 ヒト頸動脈短軸断面における厚み変化の計測結果

1：通常のリニア走査での結果，2：本手法で得られた結果。
a：壁厚変化の最大値の平均値と標準偏差，b：Bモード像。

超音波ビームを走査した各点において厚み変化を計測した。心電図のR波のタイミングで描画した頸動脈のBモード断層像を図8に示す。図8-1は通常のリニア走査によるBモード断層像である。一方、図8-2は「血管の短軸断面における計測への対応」の項で述べたビーム走査法で得られたBモード断層像を示す。本実験では、 $L_i = 15.5\text{mm}$ 、 $\theta_{\max} = 21.2^\circ$ とした。両者を比較すると、図8-1では超音波ビームが血管壁と直交している領域でしか血管内膜は描出されず、白丸で囲まれた部分では内膜面はほとんど確認できない。一方、図8-2では、すべてのビームが壁に垂直に入射するため反射強度が低下せず、血管内膜はすべての走査線において明瞭に描出されており、白丸で囲まれた部分でも血管内腔-内膜境界からのエコーは明瞭に描出されている。

図9-1に、図8-1に示したBモード断層像の血管中心軸周囲 $\pm 1.2\text{mm}$ の範囲(ビーム数：16)において計測された6拍分の壁厚変化最大値の平均値と標準偏差を示す。図9-2は、図8-2に示したBモード断層像の全走査線(ビーム数：30)におい

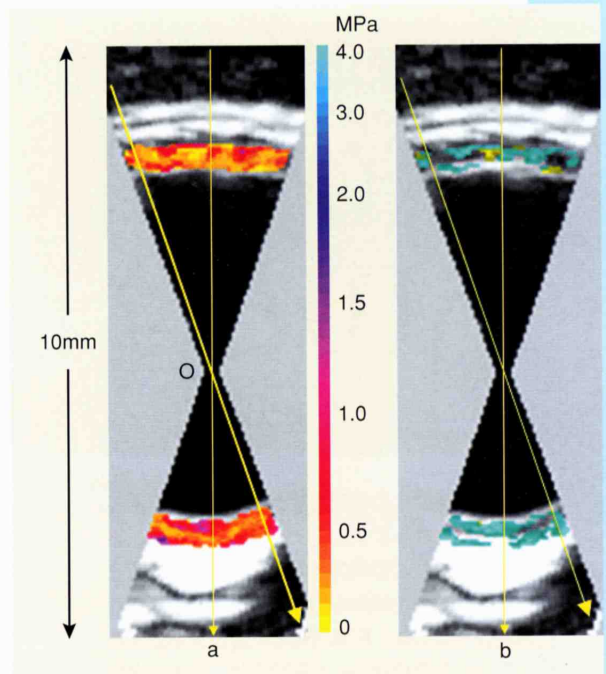
て計測された6拍分の壁厚変化の最大値の平均値と標準偏差を示す。図9-1b、9-2bはそれぞれ計測部位のBモード画像である。図9-1aより、リニア走査において標準偏差が小さく、計測された血管壁厚変化の再現性が高いのは、血管中心軸周囲の6ビーム(幅0.9mm)だけである(標準偏差/平均値の範囲は2.6~6.4%)。その他のビームでは標準偏差が大きく、拍間の再現性が低い。一方、図9-2aにおいて、本手法では標準偏差が全体的に小さいことから、厚み変化が全走査線(幅2.0mm)において再現性良く計測されたことがわかる(標準偏差/平均値の範囲は1.5~12.1%)。

図10aは、計測された動脈壁の厚み変化と血圧から算出した頸動脈短軸断面における弾性率断層像である。図10aのように得られた弾性率断層像を、「弾性率ライブラリの作成」の項に示した弾性ライブラリに基づき組織に分類した結果が図10bである。図10に計測結果を示した被験者は健常者であり、動脈壁はほぼ線維組織(平滑筋とコラーゲンの混合組織)から構成されていることがわかる(線維組織と分類された部位は水色で表

示)。図10に示されるように、超音波ビームを制御して血管壁に対し垂直に入射させることで、血管長軸断面だけでなく短軸断面の計測も可能となり、動脈硬化性プラークの機械的特性や組織性状をさまざまな断面において捉えるために有用である。

(まとめ)

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これまで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る方法である。



【図10】 ヒト頸動脈の短軸断面弾性率断層像(a)と組織分類像(b)

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 et al : Stiffness and elastic behavior of human intracranial and extracranial arteries. J Biomech 13 : 175-184, 1980
- 3) Kanai, H et al : Transcutaneous measurement and spectrum analysis of heart wall vibrations. IEEE Trans Ultrason Ferroelect Freq Control 43 : 791-810, 1996
- 4) Kanai, H 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 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-J13, 2001
- 7) Kanai, H et al : Elasticity imaging of atheroma with transcutaneous ultrasound —Preliminary study—. Circulation 107 : 3018-3021, 2003
- 8) Hasegawa, H et al : 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) Nakagawa, N et al : Cross-sectional elasticity imaging of carotid arterial wall in short-axis plane by transcutaneous ultrasound. Jpn J Appl Phys 43 : 3220-3226, 2004
- 10) Watanabe, M et al : Optimization of condition on ultrasonic beam for measurement of small change in thickness of arterial wall. Jpn J Appl Phys 41 : 3613-3618, 2002
- 11) Hasegawa, H et al : Correlation estimator compounding for reduction of variance in elasticity imaging of arterial wall. Proc 2006 IEEE Intern'l Ultrason Symp, 1266-1269, 2006
- 12) Inagaki, J et al : Tissue classification of arterial wall based on elasticity image. Jpn J Appl Phys 45 : 4732-4735, 2006
- 13) 都築健太郎ほか：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