

# 超音波推進のための 原動力を探る

## 超音波血管壁弾性計測技術の現況 工学面からのアプローチ

長谷川英之<sup>1</sup>

池下和樹<sup>1</sup>

市来正隆<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 東北大学大学院工学研究科  
<sup>2</sup> J R 仙台病院

手塚文明<sup>3</sup>

金井 浩<sup>1</sup>

<sup>3</sup> 仙台医療センター



長谷川氏

要旨・動脈硬化症診断において、血管壁の弾性特性は重要な指標の一つである。本稿では、超音波を用いた血管壁弾性特性の非侵襲的計測法について概説するとともに、それを用いた血管壁組織性状推定法、血管内皮機能評価法について述べる。

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（PWV<sup>1</sup>）、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 parameter<sup>2</sup>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・血管壁の内部数百ミクロン（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拍内での数ミクロン程度の厚み変化）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。

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<sup>7</sup>、電子的染色法<sup>7</sup>、および一時的な駆血により誘発される血管弛緩反応

時の弾性特性変化の計測による血管内皮機能評価法について述べる。

### 「位相差トラッキング法」の原理<sup>3,4</sup>

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 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、各測定点の位相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。

位相差トラッキング法による位相変化の検

### ●Summary

#### Methods for Ultrasonic Measurement of Elasticity of Vessel Walls

Elasticity of the vessel wall is one of the useful markers in diagnosis of atherosclerosis. This paper briefly describes methods for non-invasive ultrasonic measurement of vessel-wall elasticity and their applications to tissue characterization and evaluation of the endothelium function of the arterial wall.

出精度は、 $0.3$ 度(変位にして約 $0.2$ ミクロン)程度であることが基礎実験により示されている。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(厚さ数百ミクロン)毎の厚みの時間変化を計測できる。また、最近では空間コンパウンド法を用いるなど、厚み変化の計測精度向上を図っている。

### 弾性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ムミングでの壁厚を $h_1$ 、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 $\Delta h$ とする( $\Delta h > 0$ )。脈圧 $\Delta p$ 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、 $E_r = \Delta p / (\Delta h / h_1)$ で与えられる。さらに、ポアソン比 $\nu = 0.5$ と弾性特性の壁内等方性を仮定し、 $r_1$ 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 $E_\theta$ を、 $E_\theta = 0.5 \times (r_1 / h_1 + 1) \Delta p / (\Delta h / h_1)$ と近似的に算出できる。

計測範囲内の血管壁すべての微小領域の弾性特性を推定し、 $2$ 次元の弾性イメージングを得る場合には、 $1$ 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 $\Delta h$ および上腕動脈でのカフ圧による脈圧 $\Delta p$ から、円周方向弾性率 $E_\theta$ を算出する。厚さ $0.375$ mmの層の設定点を、深さ方向に $75$ μm毎にシフトしながら各深さにおいて円周方向弾性率 $E_\theta$ 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( $\approx 0.375$ 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、超音波ビームを走査し、各ビーム位置において前述の方法で弾性率 $E_\theta$ を算出することにより、弾性率 $E_\theta$ 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( $\approx 1.8$ 波長)と $0.3$ mmである。

### 動脈壁の厚み変化の計測例

図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よく計測されている。

### 弾性に基づく非侵襲的組織性状診断法「電子的染色」

(1)動脈壁のひずみ・弾性率の計測例と弾性ライブラリの作成

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2(a)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図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、図2(c)のように計測断面の病理組織像を作成した。図2では、線維化した内中膜領域を線維組織として同定し(図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(図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。各々の組織に関する弾性率の平均値と標準偏差は、 $88 \pm 47$  kPa(脂質)、 $131 \pm 56$  kPa(血栓)、 $10 \pm 10$  MPa(線維組織)、 $23 \pm 12$  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。

### (2)組織性状の推定例

脂質、血栓、線維組織、石灰化組織の弾性率分布(弾性率ライブラリ)から分かるように、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、線維組織と石灰化組織の弾性率分布にそれぞれ重なりがあるため、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(同時確率)を用いた組織分類法を提案した。

この手法は、弾性率断層像内のある単一面



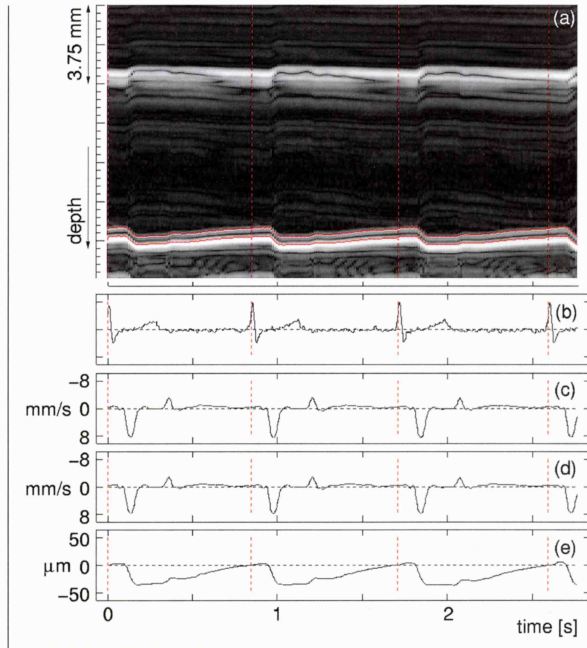
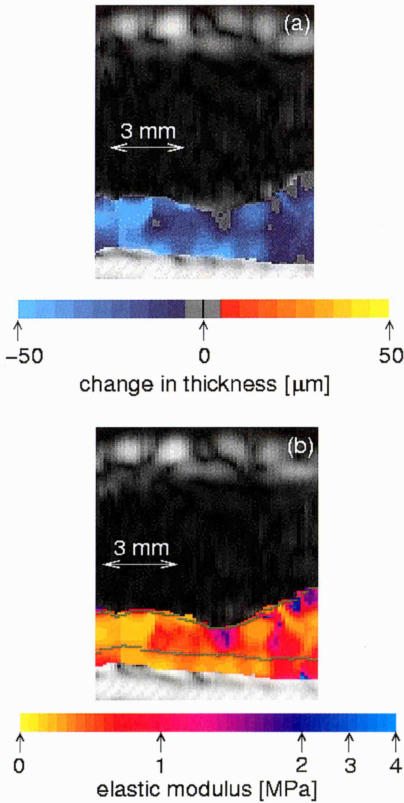


図1 Example of measurement of small change in thickness of arterial wall (31-year-old male, common carotid artery). (a) M-mode image. (b) Electrocardiogram. (c) Velocity at luminal side of posterior wall. (d) Velocity at outside. (e) Change in thickness of posterior wall

図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)

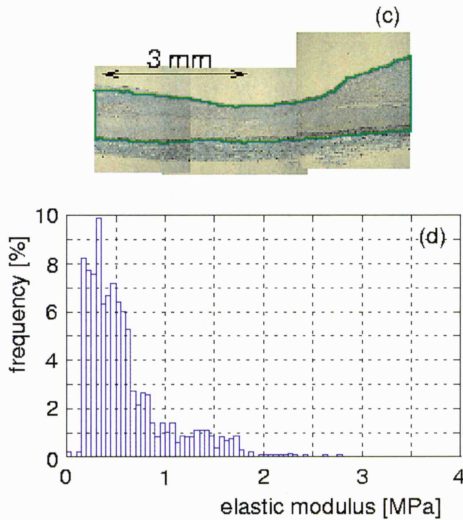


図3 (d)は、大きさ5 (血管軸方向) × 20 (径方向) pixel (1500 μm × 1500 μm) の画素群ごとに分類した結果である。画素群の同時確率に基づいて分類を行った方が、単一画素ごとに分類した場合に比べ組織弁別能力が向上することが分かる。図3 (d)において、脂肪、血栓、線維組織と分類された領域は、図3 (a)の病理組織像とよく対応する。図3 (b)に示すような弾性率断層像は、動脈壁の厚み変化の経皮的計測と上腕での血圧計測により非侵襲的に描出可能であり、前述した解析法と組み合わせることで、非侵襲的な組織性状診断が期待できる。

### 橈骨動脈における内皮依存性血管弛緩反応の計測

現在、血管内皮機能評価法として内皮依存性弛緩反応 (FMD) に伴う血管内径の拡張を超音波で計測する手法がある。本稿では、33歳健康男性の橈骨動脈において壁の厚み変化波形および血圧波形を、安静時に約2分間、約20秒間隔で計測、その後、前腕部をカフ圧250 mmHgで5分間駆血し、駆血解除後の約3分間、約13秒間隔で計測した。

図4 (a)に、同一被験者において計測された橈骨動脈内径 (従来法) および橈骨動脈壁内中膜領域弾性率の時間推移を示す。駆血解除後 (内皮反応時) に一時的な壁の弛緩、その後の一時的な内径の増加、さらにそれぞれ徐々に回復していく様子が見て取れる。

次に、内径および弾性率の時間推移に加えて、内皮反応時の動脈壁の応力一ひずみの関係をより明らかにするために、計測時の一心拍内の血圧と内中膜層の厚み変化の関係を

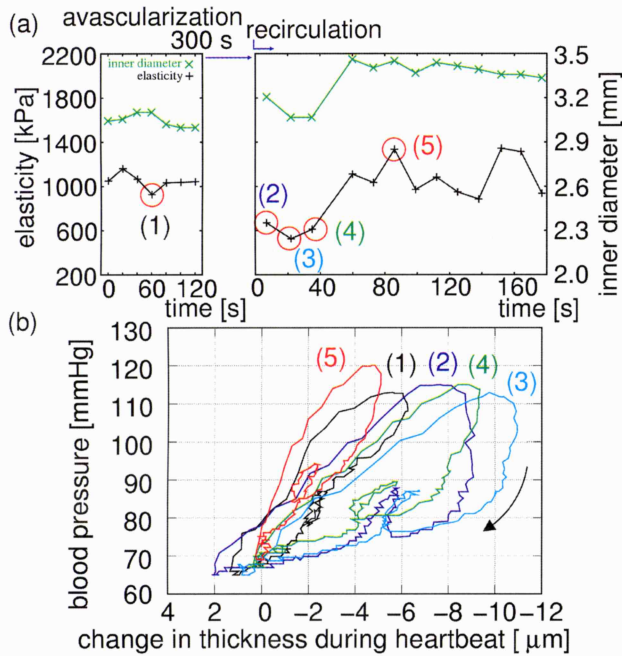


図4 (a) Measured transient changes in diameter and elasticity due to flow-mediated dilation (FMD). (b) Relationships between blood pressure and change in wall thickness during one cardiac cycle at 5 different time moments

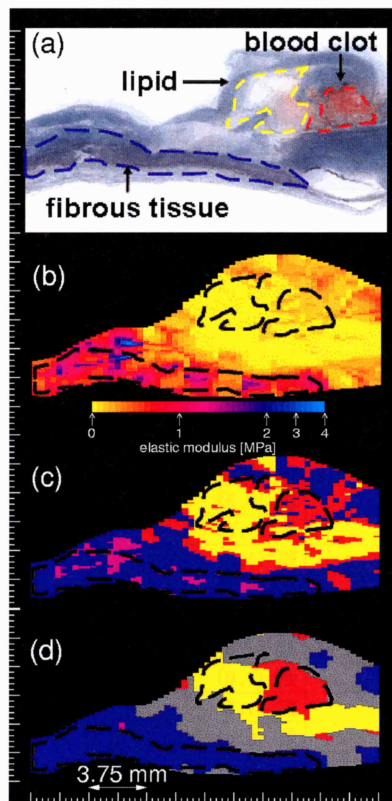


図3 Example of tissue classification. (a) Pathological image. (b) Elasticity image. (c) Single-pixel based tissue classification image (yellow: lipids, red: blood clots, cyan: fibrous tissue). (d) Tissue classification image using a ROI of 1500  $\mu\text{m}$  x 1500  $\mu\text{m}$  (gray: not classifiable region)

参考文献

- 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.
- 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.
- Kanai H, Sato M, Chubachi N, Koita Y. Transcutaneous measurement and spectrum analysis of heart wall vibrations. *IEEB Trans Ultrason Ferroelect Freq Control* 1997; 44: 752-68.
- Kanai H, Sugimura K, Koita Y, Tsukihara Y. Accuracy evaluation in ultrasonic-based measurement of microscopic change in thickness. *Electron Lett* 1999; 35: 949-50.
- 長谷川英之, 鈴木 星宮, 小岩 善一郎, 金井 浩, 星宮 善之. 局所弾性率の計測法. *超音波医学* 2001; 28: 3-13.
- Kanai H, Hasegawa H, Ichiki M, Tezuka F, Koita Y. Elasticity imaging of atheroma with transcutaneous ultrasound - Preliminary study. *Circulation* 2003; 107: 3018-21.
- Ishihara K, Hasegawa H, Kanai H. Ultrasonic measurement of transient changes in the stress-strain property of radial arterial wall caused by endothelium-dependent vasodilation. *Jpn J Appl Phys* 2008; 47 (in press).
- Hasegawa H and Kanai H. Modification of the phased-tracking method for reduction of artifacts in estimated artery wall deformation. *IEEB Trans Ultrason Ferroelect Freq Control* 2006; 53: 2050-64.
- 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 Internl Ultrason Symp* 2006 (in press).
- 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.
- Tsuzuki K, Hasegawa H, Kanai H, Ichiki M, Tezuka F. Optimal region-of-interest settings for tissue characterization based on ultrasonic elasticity imaging. *Ultrasound Med Biol* 2008; 34 (in press).
- Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Chahrouh F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: A report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 257-67.

プロットし、その時間推移を計測した(図4(b))。血圧と厚み変化の関係は、図4(a)の赤丸で囲まれた5つの計測時点において得られたものであり、FMDにより、ループの傾きや形状が徐々に変化している。曲線の傾きは弾性率と対応しており、内皮反応時において徐々に小さく(軟らかく)なっていることが分かる。また、粘性に依存するループの面積は、駆血解除後に面積が大きくなり、その後徐々に減少していくことが観測された。このように、本稿で紹介した超音波計測法により、内皮反応時の動脈壁粘弾性特性の変化をより詳細に検討できる。

### 超音波の有用性目立つ動脈壁の特性計測

従来の動脈硬化診断では、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・超音波断層法などが形態計測方法として用いられているが、本稿で紹介したように動脈壁の特性(弾性特性や内皮の機能など)の計測においては超音波が大変有用である。超音波は非侵襲的でもあるため、繰り返し測定を行うことも容易であり、動脈壁の特性の変化を注意深く経時的に観察することにより、形状には表れないごく早期の変化の検出が期待できる。

※ ※  
長谷川英之(はせがわ・ひでゆき) ●73年栃木県生まれ。96年東北大学卒。98年日本学術振興会特別研究員(DC1)。01年同大学院工学研究科博士課程修了。同年日本学術振興会特別研究員(PD)。02年東北大学大学院工学研究科助手、05年同講師、07年同准教授、現在に至る。