

内皮反応時の橈骨動脈壁粘弾性特性変化計測

=高周波超音波による動脈壁応力-ひずみ特性計測と粘弾性係数推定=

東北大学 池下 和樹・長谷川 英之・金井 浩

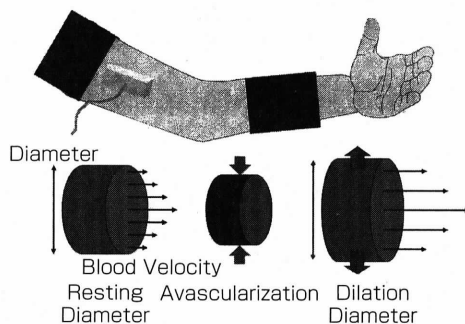
1. はじめに

近年、食生活の欧米化や高齢化社会の急速な進展に伴い、心筋梗塞や脳梗塞などの循環器系疾患の増加が大きな問題となっている。これらの循環器系疾患は、主に動脈硬化症に起因するといわれていることから、動脈硬化症を早期に診断することは、重大な疾病の予防や医療コストを低減させるためにも大変重要である⁽¹⁾。

血管壁は大別して内膜層、中膜層、外膜層の3層からなる。Rossらによって提唱された障害反応仮説によると、動脈硬化症は血管の内側から進行するとされている⁽²⁾。さらに、動脈硬化症の初期段階では、血管中膜を構成している平滑筋の形質の変化が起こることも報告されている⁽³⁾。そのため、動脈硬化症の極早期段階に変化が生じる、血管最内層を覆う内皮細胞の機能や、血管壁に粘弾性効果を与えている平滑筋の力学的特性の計測・評価を非侵襲的に行える手法が重要となる。

現在、超音波を用いた血管内皮機能の非侵襲的評価法として、内皮依存性血管弛緩反応(Flow-Mediated Dilation: FMD)に伴う血管内直径の増加を計測する手法がある(FMD法)⁽⁴⁾。この手法は、第1図のように被験者の上腕動脈において、安静時に対する駆血(5分間)解除後の内直径の増加率を計測するものである。

内直径の増加は、血管内膜の血管拡張物質(一酸化窒素: NO)等の生成機能が、駆血解除後の一時的な血流量の増加などによって活性化されることに



第1図 内皮依存性血管弛緩反応⁽⁴⁾

よると考えられる。そのため、内皮機能の評価として、血管内直径の増加率(%FMD)が指標となり、心血管のリスク因子や脳梗塞、糖尿病などと相関があることが報告されている^{(5)~(7)}。

本研究グループでは、より高感度かつ局所的な評価法として、位相差トラッキング法⁽⁸⁾を用いて、一酸化窒素(NO)の作用しない外膜を除いた動脈壁内中膜領域のみの厚み変化、弾性率変化を計測し、内皮依存性血管弛緩反応を評価する手法を提案している⁽⁹⁾。さらに、上腕動脈より血管径が細く、より大きなFMD反応が期待できる橈骨動脈において、血圧波形とひずみ波形の計測を行い応力-ひずみ特性の取得を行った⁽¹⁰⁾。本手法によって、従来は非侵襲的に*in vivo*計測することのできなかった、血管壁応力-ひずみ特性が初めて計測可能になるとともに、FMDによる粘弾性特性の変化をより詳細に検討可能となった⁽¹¹⁾。

本稿では、取得した応力-ひずみ特性から、血管壁の粘弾性体モデルとしてVoigtモデルを仮定し、最小二乗法を用いて弾性係数 E_v と粘性係数 η を推定

※本記事は第29回超音波シンポジウムで発表された論文に基づいております。

する。安静時10分間の計測値の分散により計測再現性を評価するとともに、内皮依存性血管弛緩反応時の粘弾性特性の経時的変化の計測を行った。

2. 原理

2-1 応力-ひずみ特性計測の原理

動脈壁の粘弾性特性を詳細に計測・解析するためには、応力-ひずみ特性 $(\tau(t)-\gamma(t))$ を計測する必要がある。血管壁において、応力 $\tau(t)$ とひずみ $\gamma(t)$ はそれぞれ、血圧 $p(t)$ と壁厚み変化 $\Delta h(t)$ に対応し、応力-ひずみ特性 $(\tau(t)-\gamma(t))$ を取得するためにはそれぞれの連続波形を計測する必要がある。本研究では、応力-ひずみ特性取得のために、血圧（応力）波形 $p(t)$ と、厚み変化（ひずみ）波形 $\Delta h(t)$ 取得のために必要な超音波RF信号を、左右の橈骨動脈で同時計測する。以下に橈骨動脈における、トノメトリ血圧計を用いた血圧（応力）波形 $p(t)$ 計測と、位相差トラッキング法を用いた内中膜領域の微小な厚み変化（ひずみ）波形 $\Delta h(t)$ 計測の原理を述べる。

橈骨動脈は、その名の示す通り橈骨に沿って走る動脈である。トノメトリ血圧計では圧力センサアレイを体表に押し当てることによって、背面を橈骨に支持されている橈骨動脈において血圧波形 $p(t)$ を取得する。本計測では、自動的に適切な血圧測定位置を設定し、長時間の安定した保持が可能な機構を持つトノメトリ血圧計を用いて、左橈骨動脈において血圧波形 $p(t)$ の連続計測を行う。

応力-ひずみ特性 $(\tau(t)-\gamma(t))$ 取得のために必要な内中膜領域の微小な厚み変化（ひずみ）波形 $\Delta h(t)$ は、右橈骨動脈において位相差トラッキング法を用いて計測する。厚み変化を取得するために、内腔-内膜境界（lumen-intima boundary：LIB）、および中膜-外膜境界（media-adventitia boundary：MAB）の速度を推定する。それぞれの速度 $v(t)$ は、隣り合う2つのフレーム間における超音波RF信号の複素相関から求められる、反射波の位相差 $\widehat{\Delta\theta}(t)$ によって推定される。推定された速度 $\widehat{v}(t)$ はフレーム間隔 T を用いて以下のように表される。

$$\widehat{v}(t) = -\frac{c_0}{2\omega_0} \frac{\widehat{\Delta\theta}(t)}{T} \quad \dots(1)$$

ここで、 ω_0 と c_0 はそれぞれ、超音波の中心角周波数および音速である。動脈壁の境界（LIBおよびMAB）

に相当する2点間の厚み変化 $\Delta h(t)$ は、それぞれの点の変位 $x_{LIB}(t)$ 、 $x_{MAB}(t)$ から、以下のように求められる。

$$\begin{aligned} \Delta \hat{h}(t) &= \hat{x}_{LIB}(t) - \hat{x}_{MAB}(t) \\ &= \int_0^t [\hat{v}_{LIB}(t) - \hat{v}_{MAB}(t)] dt \end{aligned} \quad \dots(2)$$

ここで、厚み変化 $\Delta h(t)$ は、時刻 t における、拡張期圧からの増分血圧 $\Delta p(t)$ によって生じる増分ひずみを表す。血管壁における応力 $\tau(t)$ と径方向ひずみ $\gamma(t)$ は、計測された厚み変化 $\Delta h(t)$ と血圧 $\Delta p(t)$ を用いて、円周方向弾性率 E_0^h の算出式¹²⁾を参照して、以下のように求める。

$$\tau(t) = \frac{1}{2} \left(\frac{r_0}{h_0} + 1 \right) \Delta p(t) \quad \dots(3)$$

$$\hat{\gamma}(t) = \frac{\Delta \hat{h}(t)}{h_0} \quad \dots(4)$$

ここで、 r_0 および h_0 はそれぞれ、心電図R波のタイミングにおける橈骨動脈内半径と動脈壁の厚さを表す。

2-2 最小二乗法を用いた

粘弾性係数推定法の原理

血管壁中膜を主に構成する平滑筋は内・外膜に比べ厚く、血管壁全体の粘弾性を司る。この平滑筋を含む内中膜領域を一つの粘弾性体と考え、内中膜領域における応力 $\tau(t)$ とひずみ $\gamma(t)$ との関係について粘弾性を表すモデルを仮定する。複雑な粘弾性モデルを用いた場合、パラメータの数が多くなりそれぞれの物理的意味が理解しづらくなるため、本研究では単純な二要素モデルを用いた。さらに、永久変形の残らない一心拍内の応力-ひずみ特性 $(\tau(t)-\gamma(t))$ を扱うため、MaxwellモデルではなくVoigtモデルを選択した。Voigtモデルを仮定した場合の応力 $\tau(t)$ とひずみ $\gamma(t)$ の関係式を以下に示す。

$$\hat{\tau}(t) = E_s \hat{\gamma}(t) + \eta \dot{\hat{\gamma}}(t) + \tau_0 \quad \dots(5)$$

ここで、 $\hat{\tau}(t)$ はVoigtモデルによってモデル化された応力を、 $\hat{\gamma}(t)$ 、 E_s 、 η はそれぞれ、計測したひずみ速度、静的弾性率と粘性率である。また、本研究で計測するひずみは最低血圧からの増分応力によるひずみであるため、式(5)では最低血圧に対応する応力 τ_0 を加えてある。式(5)をもとに、応力に関する実測値 $\tau(t)$ （血圧波形）とモデル $\hat{\tau}(t)$ との二乗誤差の時間平均値 α_i が最小となるように、静的弾性率 E_s 、粘

性率 η 、最低血圧に対応する応力 $\hat{\tau}_0$ を推定する。

$$\begin{aligned} \alpha_t &= E_t \left[\left\{ \tau(t) - \hat{\tau}(t) \right\}^2 \right] \\ &= E_t \left[\left\{ \tau(t) - E_s \hat{\eta}(t) - \eta \hat{\eta}(t) - \tau_0 \right\}^2 \right] \end{aligned} \quad \dots(6)$$

ここで、 $E_t[\dots]$ は一心拍中の平均操作を表す。 α_t を最小化する \hat{E}_s 、 $\hat{\eta}$ 、 $\hat{\tau}_0$ を求めるため、 α_t を E_s 、 η 、 τ_0 に関して偏微分して零とおいた。

$$\frac{\partial \alpha_t}{\partial E_s} = 0, \quad \frac{\partial \alpha_t}{\partial \eta} = 0, \quad \frac{\partial \alpha_t}{\partial \tau_0} = 0 \quad \dots(7)$$

これら3つの連立方程式を解くことによって、 α_t を最小とするパラメータ \hat{E}_s 、 $\hat{\eta}$ 、 $\hat{\tau}_0$ が求められる。

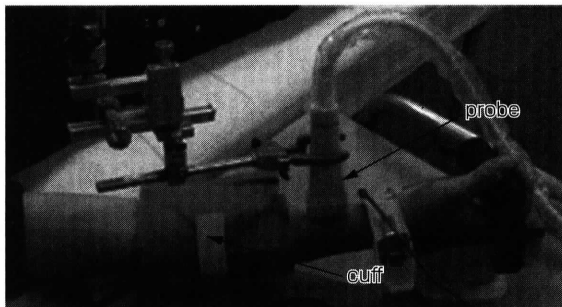
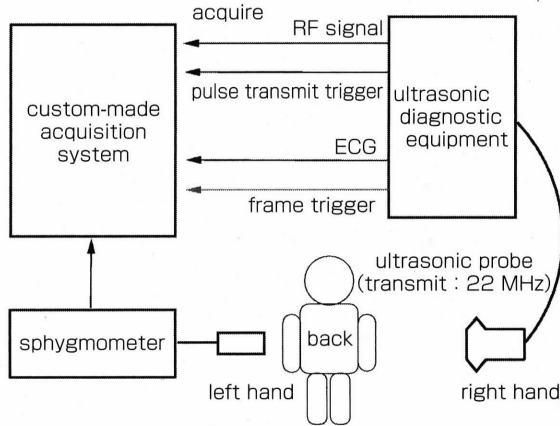
2-3 橈骨動脈におけるin vivo計測手順

橈骨動脈におけるin vivo計測の概略図を第2図に示す。橈骨動脈において後壁の内中膜層が明瞭に確認できる位置にxyzステージを用いてプローブを固定した。計測には、中心周波数22 MHz (波長70 μm) のリニアタイププローブを使用した。超音波ビームの本数は127本、フレームレートは約160 Hzである。約2秒間にわたって取得されたRF信号はサンプリング周波数66.5 MHzで標本化される。

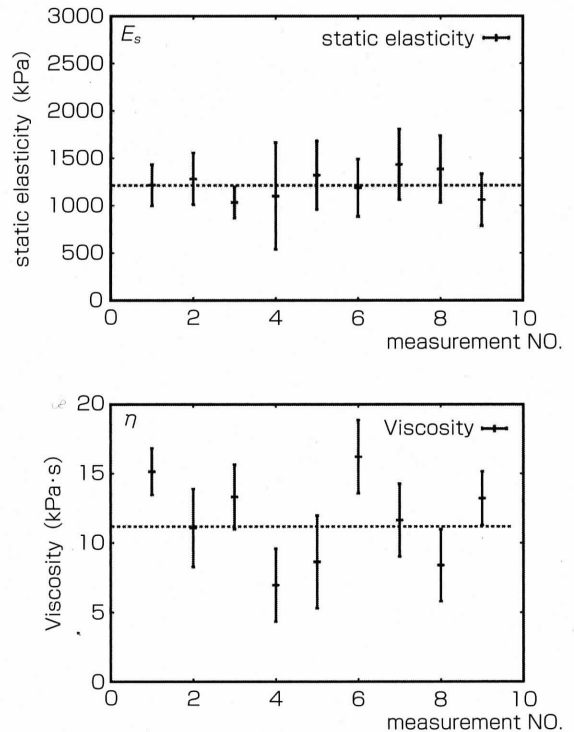
本稿では、健常男性(被験者:35歳)の右橈骨動脈において計測を行った。

まず、in vivo計測における計測再現性を評価するために、安静時の約10分間の心電図波形とRF信号、および血圧波形 $p(t)$ を約2秒間ずつ、1分間隔で計測し、それぞれのデータから得られた粘弾性定数(E_s 、 η)の平均値と標準偏差を算出した。

さらに、内皮依存性血管弛緩反応の計測として、FMD法の手順に則り、安静時の2分間のデータを20秒間隔で計測し、その後、右前腕部をカフ圧250 mmHgで5分間駆血し、駆血解除後の3分間の心電図とRF信号を約2秒間ずつ、約13秒間隔で計測した。血圧はトノメトリ血圧計を用いて左橈骨動脈上において同時計測し、RF信号取得時の血圧波形 $p(t)$ をフレームレートで標本化した。本計測で用いる血圧計は、最適なセンサ位置を決定するために常に血圧波形 $p(t)$ を取得する。そのため、駆血を行わない左橈骨動脈において血圧波形 $p(t)$ の計測を行った。



第2図 橈骨動脈における超音波計測



第3図 安静時における静的弾性率 E_s と粘性率 η の平均値と標準偏差(超音波ビーム30本)

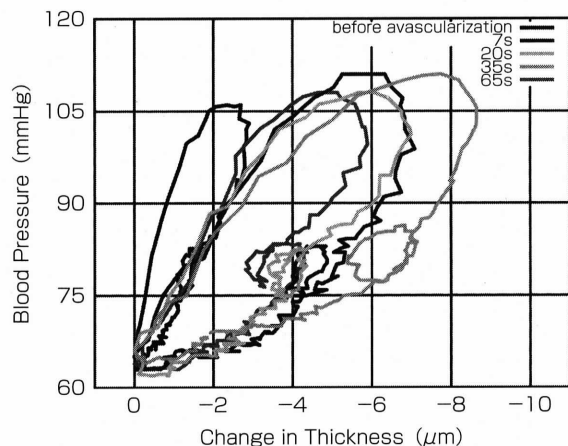
3. 実験結果

3-1 安静時におけるin vivo計測結果

安静時における再現性の評価のために、10分間1分間隔で、RF信号および血圧波形の取得を行った。第3図に静的弾性率 E_s 、粘性率 η の超音波ビーム30本における、平均値および標準偏差を示す。図中の点線は各パラメータの全体の平均値を表す。全体の平均値からの、各計測回の平均値の差の最大値は、静的弾性率 E_s が200 kPa、粘性率 η が5 kPa·sとなっていた。

3-2 内皮依存性血管弛緩反応時の粘弾性特性変化計測

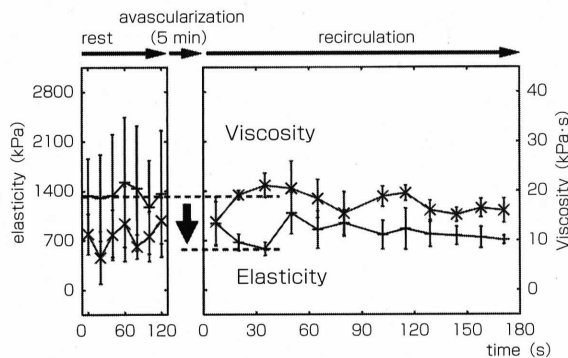
第4図に内皮依存性血管弛緩反応時の応力-ひずみ特性 $(\tau(t)-\gamma(t))$ の経時変化を示す。



第4図 内皮依存性血管弛緩反応時の応力-ひずみ特性 $(\tau(t)-\gamma(t))$ の経時変化

橈骨動脈壁応力-ひずみ特性 $(\tau(t)-\gamma(t))$ は、壁の持つ粘弾性からヒステリシスループを描き、その傾きや形状が血管反応時において徐々に変化していることが分かる。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。さらに、駆血解除後において、ループの面積が増加していることも分かる。Voigtモデルを仮定した場合、ループの面積は粘性と弾性の比 $(\omega\eta/E_s)$ に相当する。

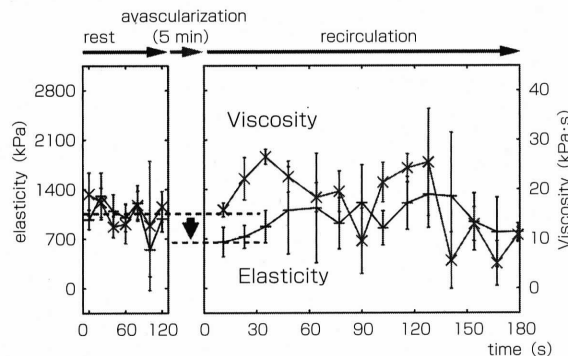
第5図は取得された応力-ひずみ特性 $(\tau(t)-\gamma(t))$ から推定された静的弾性率 E_s および粘性率 η の平均値と標準偏差（超音波ビーム5本）の時間推移であ



第5図 内皮依存性血管弛緩反応時における静的弾性率 E_s と粘性率 η の平均値と標準偏差（超音波ビーム5本）の時間推移

る。静的弾性率 E_s は駆血解除後35秒後に最小値をとり、安静時の平均値からの最大減少率は57%（770 kPa）となっていた。さらに、本手法によって非侵襲的に評価可能となった粘性率 η は、駆血解除後に増加し、安静時の平均値からの最大増加率は94%（10 kPa·s）となった。

第6図に同一被験者において第5図とは異なる日時に計測された静的弾性率 E_s および粘性率 η の平均値と標準偏差の時間推移を示す。



第6図 同一被験者における第5図とは異なる日時の計測結果

一回目と同様、駆血解除後において静的弾性率 E_s は駆血解除後11秒後に36%（360 kPa）の最大減少、粘性率 η は駆血解除後35秒後に73%（11 kPa·s）の最大増加が計測された。

内皮依存性血管弛緩反応時の一時的な静的弾性率 E_s の減少（770 kPa、360 kPa）、および粘性率 η の増

加 (10 kPa・s、11 kPa・s) は、安静時に計測された各パラメータのばらつきの最大値 (静的弾性率 E_s : 200 kPa、粘性率 η : 5 kPa・s) よりも大きい値となっていた。

4. おわりに

本稿では、非侵襲的に取得した応力-ひずみ特性から、最小二乗法を用いて粘性係数 η 、および弾性係数 E_s の推定を行った。推定された内皮依存性血管弛緩反応時の一時的な静的弾性率 E_s の減少、および粘性率 η の増加は、安静時のばらつきよりも大きく、本手法による内皮反応時の粘弾性特性の変化の非侵襲的計測、および定量的評価の可能性を示した。

<参考文献>

- (1) 都島基夫：動脈硬化症成因・診断・治療、メディカルレビュー社、東京、p.2 (1991)
- (2) R.Ross：Atherosclerosis-An Inflammatory Disease, N. Engl. J. Med., Vol.340, pp.115-126 (1999)
- (3) 松沢佑次：“概論-分子生物学的アプローチを中心に-”、日本臨床、Vol.51, pp.1951-1953 (1993)
- (4) M.C.Corretti, *et al.*：Guidelines for the Ultrasound Assessment of Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilation of the Brachial Artery, J. Am. Coll. Cardiol., Vol.39, pp.257-267 (2002)
- (5) D.R.Witte, *et al.*：Is the Association Between Flow-Mediated Dilation and Cardiovascular Risk Limited to Low-Risk Populations?, J. Am. Coll. Cardiol., Vol.45, pp.1987-1993 (2005)
- (6) P.C.Lavallee, *et al.*：Flow-Mediated Vasodilatation of Carotid and Brachial Arteries in Healthy Subjects and in Lacunar Stroke Patients, Ultrasound Med. Biol., Vol.32, pp.1165-1169 (2006)
- (7) R.Ravikumar, *et al.*：Comparison of Carotid Intima-Media Thickness, Arterial Stiffness and Brachial Artery Flow-Mediated Dilation in Diabetic and Nondiabetic Subjects (The Chennai Urban Population Study [CUPS-9]), Am. J. Cardiol., Vol.90, 45, pp.702-707 (2002)
- (8) H.Kanai, *et al.*：Transcutaneous Measurement and Spectrum Analysis of Heart Wall Vibrations, IEEE Trans. on Ultrason. Ferroelect. Freq. Control, Vol.43, pp.791-810 (1996)

- (9) T.Kaneko, H.Hasegawa and H.Kanai：Ultrasonic Measurement of Endothelium-Dependent Relaxation Response by High Accuracy Detection of Arterial Wall Boundary, Jpn. J. Appl. Phys., Vol.46, pp.4881-4888 (2007)
- (10) K.Ikeshita, H.Hasegawa and H.Kanai：Ultrasonic Measurement of Transient Change in the Stress-Strain Property of Radial Arterial Wall Caused by Endothelial-Dependent Vasodilation, Jpn. J. Appl. Phys., Vol.47, pp.4165-4169 (2008)
- (11) K.Ikeshita, H.Hasegawa and H.Kanai：Flow-Mediated Change in Viscoelastic Property of Radial Arterial Wall Measured by 22 MHz Ultrasound, Jpn. J. Appl. Phys., Vol.48, 07GJ10 (2009)
- (12) 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、Vol.28, pp.J3-J13 (2001)

【筆者紹介】

池下 和樹

東北大学 医工学研究科 医工学専攻
 生体超音波医工学研究分野
 金井・長谷川研究室 博士後期課程1年
 〒980-8579 仙台市青葉区荒巻字青葉6-6-05
 TEL：022-795-7195 FAX：022-263-9230

長谷川 英之

東北大学 医工学研究科 医工学専攻
 生体超音波医工学研究分野 准教授
 〒980-8579 仙台市青葉区荒巻字青葉6-6-05
 TEL：022-795-7079 FAX：022-263-9230

金井 浩

東北大学 工学研究科 電子工学専攻
 電子制御工学分野 教授
 〒980-8579 仙台市青葉区荒巻字青葉6-6-05
 TEL：022-795-7078 FAX：022-263-9444



初歩と実用シリーズ

マシンビジョン入門

定価：2,520円

「難しい」と言われるマシンビジョンについて、システムの構築と運用するための技術をやさしく解説した入門書です。

日本工業出版(株)

フリーダイヤル ☎ 0120-974-250 netsale@nikko-pb.co.jp