

# 動脈硬化診断と硬さ計測

長谷川英之<sup>1,2</sup>, 金井 浩<sup>2,1</sup>, 市来正隆<sup>3</sup>, 手塚文明<sup>4</sup>

(<sup>1</sup> 東北大学大学院医工学研究科, <sup>2</sup> 東北大学大学院工学研究科,

<sup>3</sup> JR 仙台病院, <sup>4</sup> 仙台赤十字病院)

## 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, 動脈硬化症に起因する心筋梗塞や脳梗塞などの循環器疾患の増加が問題となっている<sup>1-3</sup>。これらの重篤な疾病は, 動脈硬化性プラークの破綻により発症すると言われており, その易破裂性を診断することが重要である。血管内視鏡カテーテルを動脈内に直接挿入し病変部位を特定する観血的な診断法や, 造影剤を使用した X 線 CT, MRI などの画像診断法は, いずれも患者に与える肉体的, 精神的負担が大きいためから病変の経時的变化を反復的に診断する方法としては不向きである。それに対し, 超音波断層法は非侵襲であり, 反復診断に適しているが, やはり形状の診断が主である。

動脈硬化症による組織変性に伴い, 動脈壁の弾性特性は変化する<sup>4,5</sup>。また, プラークの易破裂性診断において壁の機械的特性は欠かせない要素である。このようなことから, 動脈壁の弾性特性を非侵襲的に評価することは有用である<sup>6</sup>。従来, 心拍による動脈径の変化を超音波により非侵襲計測し, 弾性特性を評価する試みが主であった<sup>7-9</sup>が, そのような場合, 動脈を壁厚の均一な円筒管と仮定する必要があり, 動脈硬化性プラークが生じ, 壁厚が不均一となった場合には適用できないという問題がある。本研究グループでは, このような問題を解決するため, 超音波を用いて心周期内における動脈壁のマイクロオーダーの“厚み変化(ひずみ)”を高精度に計測することによって, 動脈壁の局所弾性的特性を評価する手法を開発した<sup>10-13</sup>。

この手法では, 受信超音波の位相偏移および中心周波数に基づき動脈壁内の変位分布を推定し, その変位分布に基づきひずみを算出している。変位を推定する際, 推定の際に仮定した中心周波数と, 実際の受信超音波の中心周波数が異なる場合には変位の推定誤差が生じる。本稿では, このような誤差を低減するための手法について述べるとともに, 模擬血管および摘出血管を用いた実験結果を示す。

## 2. 原理

超音波診断装置の超音波プローブから送信された超音波パルスは, 微小振動している心臓・動脈壁で反射されて超音波プローブに戻るまでに, 伝搬距離による位相遅れが生じる。著者らが開発した位相差トラッキング法では, 深さ  $d$  における反射・散乱波の直交検波信号  $z(d; n) = z_r(d; n) + jz_i(d; n)$  から, 連続する 2 つのフレームにおいて送受信された超音波パルス間の位相差  $\Delta\theta_d(n) = \theta_d(n+1) - \theta_d(n)$  を複素相互相関関数  $\gamma_{d,n}$  により検出する<sup>10</sup>。

$$\gamma_{d,n} = \frac{\sum_{d \in R} z^*(d + x_d(n); n) \cdot z(d + x_d(n); n+1)}{\left| \sum_{d \in R} z^*(d + x_d(n); n) \cdot z(d + x_d(n); n+1) \right|} = e^{j\Delta\theta_d(n)} \quad (1)$$

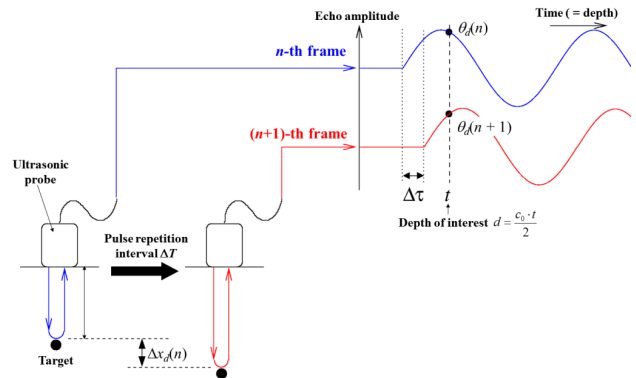


図 1: 位相差トラッキング法の原理説明図。

ここで,  $n$  はフレーム番号,  $x_d(n)$  は深さ  $d$  の点の変位である。また,  $*$  は複素共役を示す。(1)式により検出された位相差  $\Delta\theta_d(t)$  をもとに, 2 つのフレーム(時間間隔  $T$ ) 間の対象物変位  $\Delta x_d(n)$  ( $\Delta x_d(n)$  を  $T$  で除すれば  $T$  間の平均速度) が次のように求められる。

$$\Delta x_d(n) = -\frac{c_0}{4\pi f_0} \Delta\theta_d(n) \quad (2)$$

ここで,  $f_0$  は送信超音波の角周波数,  $c_0$  は音速であ

る．(2)式により得られたフレーム間変位  $\Delta x_d(n)$  を積算することにより変位  $x_d(n)$  が得られる．以上の処理を，各深さ  $d$  に適用することにより，超音波ビームに沿った変位分布  $\{x_d(n)\}$  が得られる．

著者らは，心拍 1 周期内の動脈壁の微小な厚み変化(数十マイクロン，ひずみとして数%)を計測するために，変位計測精度のさらなる向上を行った<sup>14)</sup>．(2)式を用いる場合，通常は送信超音波と受信超音波の中心周波数は同じと(もしくはある周波数を)仮定する．本来必要なのは受信超音波の中心周波数であるが，複数の散乱体が存在する場合には，散乱波は互いに干渉し中心周波数が変動する．これは，受信超音波信号の周波数スペクトルに，干渉によるディップが発生し見掛け上中心周波数が変化するためである．このような中心周波数変動の影響を低減するための誤差補正関数  $\beta_{d,k}$  を導入する．

$$\beta_{d,n} = \frac{c_0}{4\pi f_0} \frac{|\angle(\gamma'_{d,n} \cdot \gamma_{d,n}^*)|}{\Delta X} \quad (3)$$

$$\gamma'_{d,n} = \frac{\sum_{d \in R} z^*(d + x_d(n); n) \cdot z(d + x_d(n) + \Delta X; n+1)}{\left| \sum_{d \in R} z^*(d + x_d(n); n) \cdot z(d + x_d(n) + \Delta X; n+1) \right|} \quad (4)$$

ここで  $\Delta X$  は受信超音波信号の標本化周波数である． $\beta_{d,n}$  により誤差が補正された変位  $\Delta x_d(n)$  は(5)式で表される．

$$\Delta x_d(n) = \frac{1}{\beta_{d,n}} \frac{c_0}{4\pi f_0} \angle \gamma_{d,n} \quad (5)$$

(5)式で算出されたフレーム間変位  $\Delta x_d(n)$  をフレーム方向に積算することにより変位  $x_d(n)$  が得られる．深さ  $d$  方向 2 点の変位  $x_d(n)$  の差分もしくは変位  $x_d(n)$  の深さ  $d$  方向の空間勾配を推定することで壁のビーム方向の厚み変化(ひずみ)  $\varepsilon_{r,d}$  が得られる．

### 3. 摘出血管を用いた *in vitro* 実験

#### 3.1 実験システム

塞栓症患者のバイパス手術の際に摘出された大腿動脈を用いて *in vitro* 実験を行った．図 2 に示す循環系を模擬した水槽実験系において，拍動流ポンプを用いて血管内圧の変化を発生させた．

また，測定は超音波診断装置(ALOKA 社製 SSD-6500)の 10 MHz リニア型プローブを用いて行

い，受信超音波 RF 信号を 40 MHz，16 bit で A/D 変換した．超音波ビームの走査線数は 46，フレームレートは 286 Hz である．

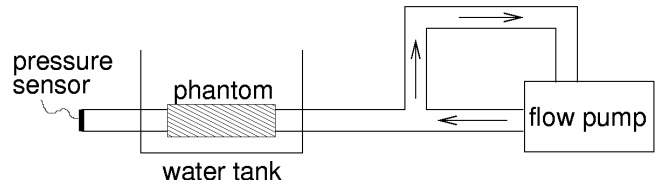


図 2: *in vitro* 実験システム．

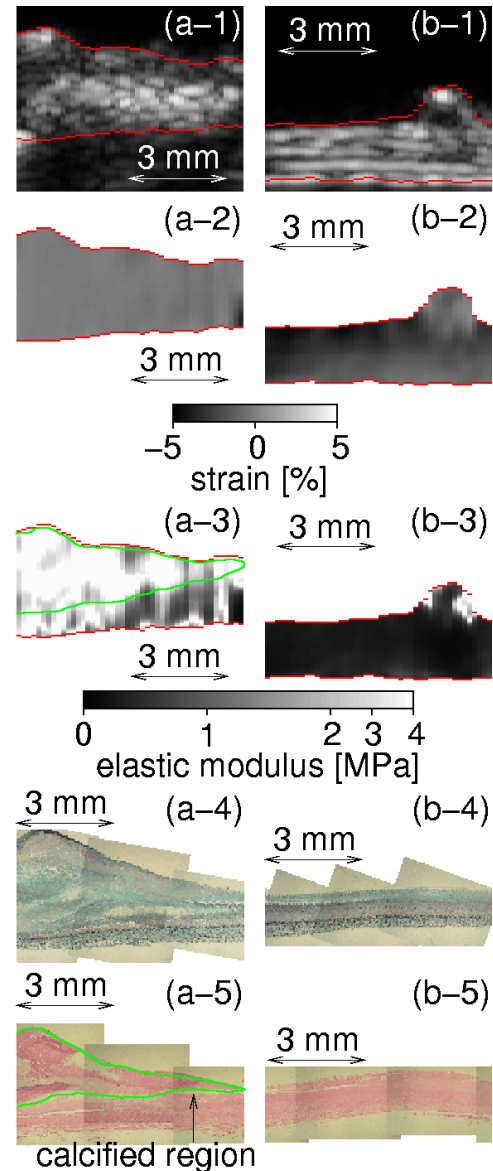


図 3: *in vitro* 実験結果．(1) 超音波 B モード断層像．(2) 径方向ひずみ像．(3) 弾性率断層像．(4) 顕微鏡像(エラスティカ - マッソン染色)．(5) 顕微鏡像(ヘマトキシリン - エオシン染色)．(a) 石灰化が見られた部位．(b) 線維組織からなる部位．

#### 3.2 実験結果

図 3(a-1)と 3(b-1)は超音波診断装置を用いて撮影

した B モード断層像である . 第 1 フレームにおいて手動で壁位置(図 3(a-1)と 3(b-1)それぞれにおいて 2 本の赤線に挟まれた領域)を設定し , 第 2 節で述べた手法により動脈壁内の変位分布を推定することにより得られたひずみ分布をイメージングした結果が図 3(a-2)と 3(b-2)である . 図 3(a-2)の部位はひずみが非常に小さい . 図 3(b-2)の部位はひずみが比較的大きく , 内腔(図 3(a), 3(b)の上が内腔側)からの距離の増加に伴いひずみが小さくなる , 円筒管壁のひずみ分布に対応する傾向が見られた .

また , 図 3(a-3)と 3(b-3)は , 内圧変化から円筒管壁の応力分布を算出し , 壁の弾性率分布を推定した結果である . 図 3(a-3)中に緑の線で示した領域には石灰化が見られた . 一方 , 図 3(b-3)の部位はほぼ均一に線維組織(平滑筋と膠原組織の混合組織)から構成されていた . これらの結果から , 本稿で述べた手法により得られた弾性率分布が組織性状を良く反映していることが分かる .

#### 4. ヒト頸動脈の *in vivo* 計測

##### 4.1 実験システム

図 4 はヒト頸動脈壁弾性特性の *in vivo* 計測結果である . 図 4(a)はプラークのある部位を , 図 4(b)は健常部位を計測したものである . 図 4(2)のひずみ像においてプラークではひずみ量が不均一であり , ひずみ量が小さい部位が見られ , それに対応して図 4(a-3)では弾性率が高くなっている . それに対し図 4(b)の健常部位においては , 図 4(b-2)に均一に 5%程度(心臓収縮期に壁厚みが減少しているため負号)のひずみ量が検出されている . このように本計測法を用いれば動脈壁局所の弾性特性の計測が可能であり , 喫煙・糖尿病・冠動脈疾患と頸動脈弾性特性との関係が示されるなど<sup>16-20)</sup> , 臨床における有用性も示されつつある .

#### 5. まとめ

本稿では , 心拍に伴う血管内圧の変化により発生する数十ミクロンの動脈壁の微小厚み変化を検出し , 動脈壁の弾性特性を非侵襲的に超音波計測する手法について述べた . 受信超音波信号の位相変化を高精度に検出することにより , 数十ミクロンという微小な壁の厚み変化を検出することが可能となった . 摘出血管を用いた *in vitro* 実験を行ったところ , 計測したひずみ・弾性特性分布と壁の組織性状が良

く対応した . 本手法を用いることにより動脈壁の局所弾性特性を非侵襲的に計測することが可能であり , 動脈硬化症の定量的診断への貢献が期待できる .

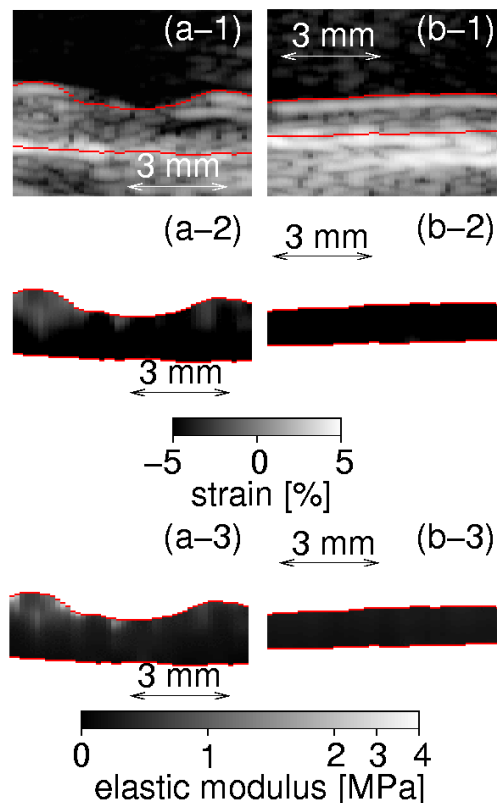


図 4: ヒト頸動脈の *in vivo* 計測結果 . (1) 超音波 B モード断層像 . (2) 径方向ひずみ像 . (3) 弾性率断層像 . (a) 動脈硬化性プラークが見られた部位 . (b) 健常な部位 .

#### 参考文献

- 1) E. Falk, P. K. Shah, and V. Fuster: Coronary Plaque Disruption, *Circulation*, **92** (1995) 657.
- 2) M. J. Davies: Stability and Instability: Two Faces of Coronary Atherosclerosis, *Circulation*, **94** (1996) 2013.
- 3) J. Golledge, R. M. Greenhalgh, and A. H. Davies: The Symptomatic Carotid Plaque, *Stroke*, **31** (2000) 774.
- 4) R. T. Lee, A. J. Grodzinsky, E. H. Frank, R. D. Kamm, and F. J. Schoen: Structure-Dependent Dynamic Mechanical Behavior of Fibrous Caps From Human Atherosclerotic Plaques, *Circulation*, **83** (1991) 1764.
- 5) H. M. Loree, A. J. Grodzinsky, S. Y. Park, L. J. Gibson, and R. T. Lee: Static Circumferential Tangential Modulus of Human Atherosclerotic Tissue, *J. Biomech*, **27** (1994) 195.
- 6) P. C. G. Simons, A. Algra, M. L. Bots, D. E. Grobbee,

- and Y. van der Graaf: Common Carotid Intima-Media Thickness and Arterial Stiffness, *Circulation*, **100** (1999) 951.
- 7) A. P. G. Hoeks, C. J. Ruissen, P. Hick, and R. S. Reneman: Transcutaneous Detection of Relative Changes in Artery Diameter, *Ultrasound Med. Biol.*, **11** (1985) 51.
- 8) T. Länne, H. Stale, H. Bengtsson, D. Gustafsson, D. Bergqvist, B. Sonesson, H. Lecerof, and P. Dahl: Noninvasive Measurement of Diameter Changes in the Distal Abdominal Aorta in Man, *Ultrasound Med. Biol.*, **18** (1992) 451.
- 9) P. J. Brands, A. P. G. Hoeks, M. C. M. Rutten, and R. S. Reneman: A Noninvasive Method to Estimate Arterial Impedance by Means of Assessment of Local Diameter Change and the Local Center-Line Blood Flow Velocity Using Ultrasound, *Ultrasound Med. Biol.*, **22** (1996) 895.
- 10) H. Kanai, M. Sato, Y. Koiwa, and N. Chubachi: Transcutaneous Measurement and Spectrum Analysis of Heart Wall Vibrations, *IEEE Trans. UFFC*, **43** (1996) 791.
- 11) 長谷川英之, 金井 浩, 中鉢憲賢, 小岩喜郎: 動脈壁厚変化の非侵襲的高精度計測による局所弾性特性の評価, *超音波医学*, **22** (1997) 851.
- 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弾性率の計測法, *超音波医学*, **28** (2001) J3.
- 13) H. Kanai, H. Hasegawa, M. Ichiki, F. Tezuka, and Y. Koiwa: Elasticity Imaging of Atheroma with Transcutaneous Ultrasound, *Circulation*, **107** (2003) 3018.
- 14) H. Hasegawa and H. Kanai: Reduction of Influence of Variation in Center Frequencies of RF Echoes on Estimation of Artery-Wall Strain, *IEEE Trans. UFFC*, **55** (2008) 1921.
- 15) S. P Timoshenko and J. N. Goodier: *Theory of Elasticity*, 3rd ed., McGraw Hill, New York (1970).
- 16) T. Yamagishi, M. Kato, Y. Koiwa, H. Hasegawa, and H. Kanai: Usefulness of Measurement of Carotid Arterial Wall Elasticity Distribution in Detection of Early-Stage Atherosclerotic Lesions Caused by Cigarette Smoking, *J. Med. Ultrasonics*, **33** (2006) 203.
- 17) H. Okimoto, Y. Ishigaki, Y. Koiwa, Y. Hinokio, T. Ogihara, S. Suzuki, H. Katagiri, T. Ohkubo, H. Hasegawa, H. Kanai, and Y. Oka: A Novel Method for Evaluating Human Carotid Artery Elasticity: Possible Detection of Early Stage Atherosclerosis in Subjects with Type 2 Diabetes, *Atherosclerosis*, **196** (2008) 391.
- 18) Y. Ogata, Y. Miyachi, K. Manaka, H. Hasegawa, H. Kanai, K. Itoh: Carotid Artery Elasticity Using the Phased-Tracking Method Is Useful as a Risk Factor for Coronary Artery Disease, *EUROSON 2009* (2009).
- 19) T. Yamagishi, M. Kato, Y. Koiwa, K. Omata, H. Hasegawa, and H. Kanai: Evaluation of Plaque Stabilization by Fluvastatin with Carotid Intima-Medial Elasticity Measured by a Transcutaneous Ultrasonic-Based Tissue Characterization System, *J. Atheroscler. Thromb.*, **16** (2009) 662.
- 20) A. Tokita, Y. Ishigaki, H. Okimoto, H. Hasegawa, Y. Koiwa, M. Kato, H. Ishihara, Y. Hinokio, H. Katagiri, H. Kanai, Y. Oka: Carotid Arterial Elasticity is a Sensitive Atherosclerosis Value Reflecting Visceral Fat Accumulation in Obese Subjects, *Atherosclerosis*, **206** (2009) 168.