

総説

血管壁組織性状の超音波診断を目指して

金井 浩¹ 長谷川英之¹ 渡辺 優¹ 小岩喜郎² 手塚文明³ 市来正隆⁴
 伏見悦子⁵ 砂川和宏^{1,6}

¹東北大学大学院工学研究科

²東北大学大学院医学系研究科

³国立仙台病院臨床研究部

⁴JR 仙台病院外科

⁵平鹿総合病院第2内科

⁶株式会社 松下通信仙台研究所

Towards Transcutaneous Characterization of Atherosclerotic Plaque

Hiroshi KANAI¹, Hideyuki HASEGAWA¹, Masaru WATANABE¹, Yoshiro KOIWA², Fumiaki TEZUKA³,
 Masataka ICHIKI⁴, Etsuko FUSHIMI⁵, Kazuhiro SUNAGAWA^{1,6}

¹Graduate School of Engineering, Tohoku University

²Graduate School of Medicine, Tohoku University

³Institute of Clinical Research, Sendai National Hospital

⁴Department of Surgery, JR Sendai Hospital

⁵Second Department of Internal Medicine, Hiraka General Hospital

⁶Matsushita Communication Sendai R&D Labs. Co., Ltd.

Minute changes in thickness of less than 100 μm in the arterial wall cannot be measured by conventional B-mode or M-mode imaging. This paper describes a novel noninvasive method (phased tracking) for measuring such minute changes in arterial wall thickness during one cardiac cycle. A method for evaluation of the regional elastic modulus in the circumference direction, E_{θ} , from the resulting change in wall thickness is also described. The method was used for two in vivo studies: (1) E_{θ} was determined in two groups consisting of 31 healthy subjects and 95 subclinical subjects with normal wall thickness of the carotid arteries, and the value in the subclinical group was found to be larger than that in the healthy group. (2) For subjects with hyperlipemia, the spatial distribution of E_{θ} was evaluated for carotid atherosclerotic plaque. Soft inclusions were found in every plaque, and there were differences in elasticity from the surrounding hard tissues. This novel method is a potentially useful diagnostic technique for analysis of both early-stage atherosclerosis and plaque vulnerability.

Key words : phased tracking method, atherosclerosis, regional elastic modulus, ultrasound, plaque rupture, plaque vulnerability

はじめに

心血管系の疾患において、外来レベルで非観血的かつ数十ミクロンという高精度で、心筋や血管壁の内部構造や微小領域の機能的な状態が把握できるならば、実地診療の側面からも益するところが非常に大きいものと期待できる。言い換えるならば、生体内で拍動を繰り返す心臓壁や血管壁について、その収縮の様子や線維化などの組織変化が、非侵襲的にちょうど顕微鏡で覗き込むように観察できるとしたら、いかに多くの診療上の情報が得られることであろうか。我々は工学・医学の密接な連携を保ちつつこの12年

間に互ってこの命題に取り組んできたが、原理的に目処が付いたと言える段階に達した^{9,11-13)}。

動脈硬化病変は、壁厚増加や粥腫形成の形態的变化とともに、血管の弾性特性(硬さ)の変化で表現されてきた。しかし、これまで血管の硬さとして臨床の場で測定されてきたものは、脈波伝播速度あるいは stiffness parameter などの、血管長軸方向や横断面での平均的で、かつ壁厚・内径比によっても影響される指標に限られていた⁸⁾。すなわち壁厚値の正確な計測が困難であったことから、局所の壁自体の単位当たりの弾性値については把握できなかったと言えよう。

Reprint request

金井 浩：〒980-8579 仙台市青葉区荒巻字青葉05 東北大学大学院工学研究科電子工学専攻

Hiroshi KANAI : Graduate School of Engineering, Tohoku University, Aramaki-aza-Aoba 05, Aoba-ku, Sendai 980-8579, Japan

これに対して著者らが最近開発した『位相差トラッキング法』は、心臓・血管壁の内部数百ミクロンの厚さの層ごとの瞬時的な厚み変化速度を高精度に計測する方法であり、壁にかかる圧を考慮することでその層別の弾性値を把握し得るものである^{9,11-13}。本論文においては、まず、これまで考えられてきた壁厚増加⁷⁾ではなく、血管壁の弾性変化こそが臨床的に把握しうる動脈硬化の最も早期の変化であることを実験的に検討した結果を示す。

また、動脈硬化症における様々の病態は血管壁に生じた粥腫の物理的な脆弱性（易破裂性）により惹き起こされると考えられ、この「粥腫病変の易破裂性」が医学上の大きなトピックとなっている。例えば、心筋梗塞・不安定狭心症・突然死などにも冠血管内粥腫の易破裂性の関与が大きいと考えられており、分子生物学的なアプローチを含め様々の方向から積極的な検討がなされている^{4-6,16,17,22}。しかしながら、個々の患者の粥腫の易破裂性を、その内部物性にまで踏み込んで把握し得る方法については開発されてこなかった。著者らが開発した『位相差トラッキング法』は、この新しい測定・評価の可能性を示すものである。本論文ではこれらの手法の原理と *in vivo* 実験結果に関して述べる。

原理

1. 「位相差トラッキング法」の原理

超音波計測の基本となる「超音波による心臓壁・動脈壁の微小運動速度波形の非侵襲的高精度測定法」に関しては、我々は既に独自の手法を開発した^{11,13}。従来のエコー法などでは心室壁や血管壁の微小変化を検出する時、それを高精度で検出しようとすればするほど拍動自体による十数mmの変位が大きくなり影響し計測は不可能となる。すなわち、従来の計測法に固執する限り、心臓壁・動脈壁の変位・厚み変化を数ミクロンという高精度では計測できない。これに対し我々が開発した超音波計測法は、胸壁上から送信したパルス状超音波に対する、心臓壁内部/動脈壁内部の多数の測定点からの反射波の位相遅れを制約付き最小自乗法を用いて高精度に計測し¹³、これを基に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心臓壁・動脈壁の変位計測を行う。この方法によって1cm前後の低周波大振幅変位運動が重畳している心臓壁/血管壁の、本来の筋収縮に起因する微小振動が、少なくとも100Hzまでの周波数帯域で計測でき¹⁰、さらに得られた壁内各点での速度波形の時間積分から、それら設定点の位置の時間的変化、並びに2点間の位置の差から壁内各層（厚さ数百ミクロン）毎の刻々の厚み変化をサブミクロンという精度で計測できる¹¹。本計測を動脈壁に適用する際には、通常のリニア型超音波プローブ（中心周波数7.5MHz）を用い、直交検波波形の標準化周波数は10MHzに設定している。

2. 弾性特性の算出

壁厚が最も厚くなる拡張末期のタイミングでの壁厚を h_d 、

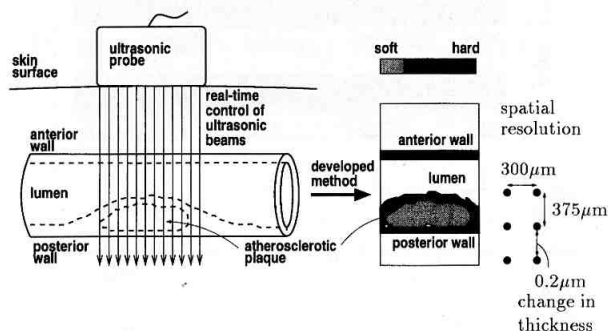


Fig.1 Schema of measurement and display of the elastic modulus for each point in the region of interest. The spatial resolution for each point is shown at the bottom right.

一拍内での厚み変化の最大値を Δh とする ($\Delta h < 0$)。血圧の脈圧 (Δp) を同時に求めると、血圧の範囲における血管壁の径方向平均弾性率 (E_r) は、次式で与えられる。

$$E_r = \frac{\Delta p}{\Delta h / h_d} \dots \dots \dots (1)$$

これをもとに、ポアソン比 $\nu \approx 0.5$ と等方性を仮定することによって、円周方向の弾性率 E_θ を次式のように算出することができる¹⁰。

$$E_\theta \approx \frac{1}{2} \left(\frac{r_d}{h_d} + 1 \right) \frac{\Delta p}{\Delta h / h_d} \dots \dots \dots (2)$$

ここで、 r_d は拡張末期のタイミングでの内半径である。

3. 頸動脈の粥腫病変内部の弾性特性の断層像の描出

この計測と算出を粥腫内の全ての微小領域について行う。すなわち、Fig.1 に示すように、一本の超音波ビーム上で、内膜面から深さ方向に0.375mm間隔に測定点を設定し、各層間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、壁内各微小領域ごとの円周方向弾性率 E_θ を算出する。

さらに、血管軸に沿って30点を設定し、それらを通るように、リニア型プローブから30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横18mm×縦9.4mmの領域に30点×25点を設定し、各設定点において、上述の手法で厚み変化 Δh と円周方向局所弾性率 E_θ を計測して得られた弾性率断層像を得ることができる。深さ方向（血管の半径方向）と軸方向の空間分解能は、各々375 μ m (=1.8波長)と300 μ mである。

実験方法

1. 弾性率の計測

動脈系に有意病変を認めず、頸動脈壁厚動脈系に有意病変を認めず、頸動脈壁厚 (T_h) に増加を認めなかった某企業男性社員126例（年齢46.1 \pm 10.7歳, mean \pm SD）を対象とし、安静仰臥位で左総頸動脈に関して、本手法によって動脈壁厚変化 Δh の計測を行った。動脈壁の厚さ (T_h) は

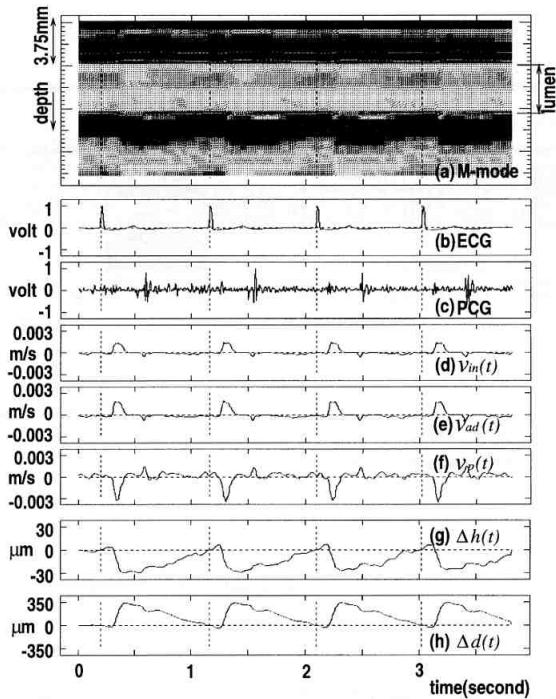


Fig.2 In vivo experimental results for the common carotid artery of a 36-year-old male patient with hyperlipemia who has normal arterial wall thickness. (a) Three tracking results (intimal side and adventitial side of the anterior wall and intimal side of the posterior wall) overlaid on the M-mode image, (b) ECG, (c) phonocardiogram (PCG), (d) velocity signals in $V_{in}(t)$ in the intimal side of the anterior wall, (e) velocity signals in $V_{ad}(t)$ in the adventitial side of the anterior wall, (f) velocity signals in $V_p(t)$ in the intimal side of the posterior wall, (g) change in thickness, $h(t)$, of the anterior wall, and (h) change in diameter, $d(t)$, of the lumen.

血管壁エコーの内膜中膜複合体の厚さ (IMT) とし、その瞬時的な変化は内膜中膜複合体の内外側の2点でのビーム方向速度成分の時間積分による位置変化の差から算出した。この場合の厚み変化の測定下限は $0.2\mu\text{m}$ である¹⁰⁾。円周方向壁弾性値 (E_θ) については、式(2)によって算出した。各被験者における危険因子を総合的に表現するため、定期健康診断データより、年齢、性、喫煙歴、心肥大、総コレステロール/HDL、糖尿病、高血圧を独立変数とした Framingham Study の関係式¹⁾ から10年間の虚血性心疾患発症確率 (%) を求めた (危険率)。すべての検診データが正常の者31名を正常群、なんらかの異常値を示した者95名をリスク群とした。

2. 粥腫内弾性特性の断層像の計測

総頸動脈から内頸動脈起始部に粥腫 (30~60%狭窄) を認めた症例を対象とした。各症例についてベッド上安静仰臥位で、頸動脈分岐部を中心に2~3方向より血管の超音波長軸イメージを描出、病変を明瞭に描出し得る最適の長軸ビーム方向で計測した。同時にカフ法にて上腕動脈血圧を測定し、各点において E_θ を算出し、 E_θ の値を B モード断層像上に重ねてカラー表示を行った。

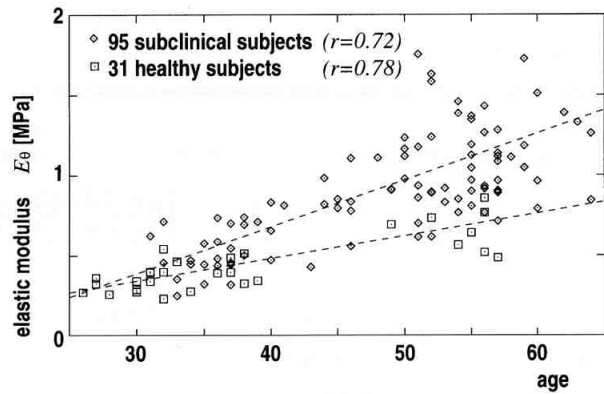


Fig.3 The measured elastic moduli, E_θ , vs., age in 95 subclinical subjects (risk group) and 30 healthy subjects. Even though both groups have normal wall thickness, the elasticity of the arterial wall is much larger in the risk group. The difference of the wall elasticity becomes larger in the elder subjects, e.g., the elasticity of the risk group is twice that of normals at 60 year old.

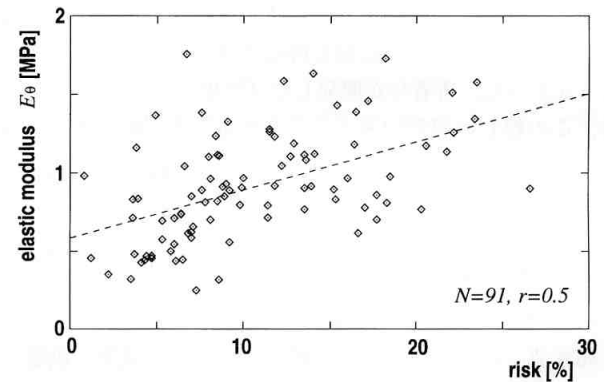


Fig.4 The measured arterial wall elastic modulus, E_θ , and risk index. There is a linear relationship between the two parameters. The risk index is the key determinant of arterial wall elasticity.

in vivo 実験結果

Fig.2 は上から、血管壁に粥腫のない高脂血症患者 (36歳男性) の頸動脈の M モード像、心電図、血管前壁内腔面・外膜面・後壁内腔面での各々微小振動波形、血管前壁の厚さの変化 $\Delta h(t)$ 、血管内径の時間的な変化 $\Delta d(t)$ を示す。血圧の上昇により血管壁は約 30 ミクロン程薄くなっているが、この3拍で分かるように各信号とも再現性良く測定されている。

1. 弾性特性の計測

健康人およびリスク群各々の群の最高/最低血圧は、mean \pm SD として $125.5/74.9 \pm 10.0/11.1$ mmHg, $136.2/86.7 \pm 14.9/11.3$ mmHg である。また、壁厚自体については、正常群 0.54 ± 0.1 mm, リスク群 0.57 ± 0.1 mm で、両群間に有意差はなかった。Fig.3には、血管壁弾性 E_θ [MPa] と年齢の関係を示す。2群各々に関しては、正常群: $E_\theta = -0.01 + 0.01 \times \text{年齢}$ ($r = 0.78, p < 0.00001$) リスク群: $E_\theta = -0.46 + 0.03 \times \text{年齢}$ ($r = 0.72, p < 0.00001$) となり、リスク群で勾配が大であり、60歳では約2倍に達していた。

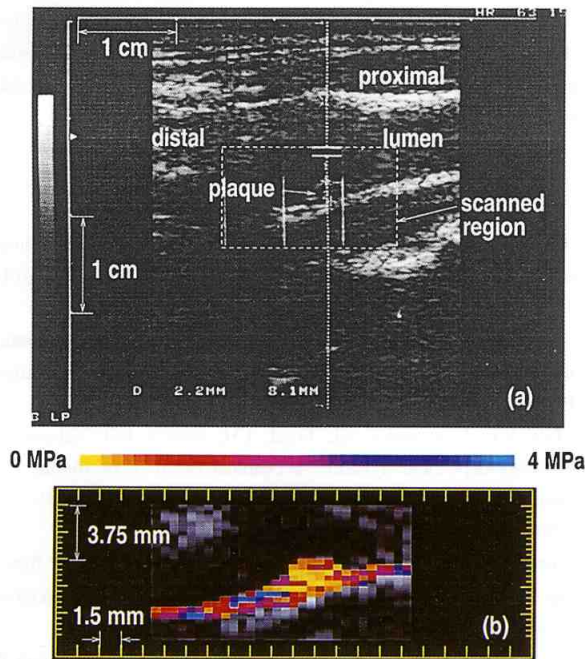


Fig.5 (a) B-mode cross-sectional image from a 52-year-old male patient with hyperlipemia. There is an atherosclerotic plaque on the posterior wall of the common carotid artery. (b) Cross-sectional image of the elastic modulus, E_0 . The soft tissue (yellow) is included in the plaque and is surrounded by hard tissue (red or blue).

さらに、血管壁弾性 E_0 [MPa]、と危険率[%]の関係をみると Fig.4 のように正の相関が認められた。

$$E_0 = 0.50 \times \text{危険率} + 0.59 \quad (r = 0.72, p < 0.00001)$$

2. 頸動脈壁内粥腫

Fig.5a は、高脂血症患者 (52 歳男性) の総頸動脈後壁にみられた粥腫の B モード像を示す。この従来の超音波像からは粥腫内の組成あるいはその易破裂性について推定することは不可能である。リニア型超音波プローブから 30 本の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横 18mm×縦 9.4mm の領域に 30点×25 点 (合計 750 点) を設定し、各設定点において、上述の手法で厚み変化 Δh と局所弾性率 E_0 を計測し、得られた弾性率断層像を Fig.5b に示す。この弾性イメージはまるで粥腫にメスで縦に割を入れたように粥腫内部の弾性値を観察した像を表している。

考 察

1. 動脈壁の弾性率計測に関する考察

本論文ではまず、冠動脈病変と相関があるとされる頸動脈壁³⁾について、壁固有の弾性を高精度計測法で測定し、虚血性心疾患発症確率との定量的関係を検討した。動脈壁の厚さに差を認めない subclinical な状態の被験者を対象とした本研究においては、危険率に相関した壁弾性の増大が認められた。臨床的に把握し得る最も早期の変化は、壁厚

変化ではなく血管壁の物性変化であるという仮説を立証したと言えよう。

病態生理学的にみると、動脈硬化は左室機能および心内膜下冠灌流に影響する¹⁸⁾とともに、頸動脈洞を介する高圧受容体反射異常にも関与すると実験的には主張されているが、臨床的な立証は今後の課題であろう。日常臨床の立場からは subclinical であっても危険因子の程度に応じて血管変化が壁弾性異常として生じており、生活習慣を含めての危険因子に対する教育・指導が大切であることが示されたと言えよう。さらに、高血圧や高脂血症など危険因子の是正は動脈硬化病変の早期段階から始めるべきであり、本手法によりその早期変化を外來レベルで反復して非観血的に測定し得ることは、治療の有用性を評価する上でも有用であると考えられる。

2. 粥腫病変計測結果に関する考察

剖検で得たヒト腹部大動脈の粥腫標本についての圧縮弾性値と組織所見の対応から、Leeらは、組織性状すなわち主として細胞によるもの、線維成分によるもの、そして石灰化しているものでは大きく弾性値が異なっており、弾性値と組織性状に密接な関係があることを報告している¹⁵⁾。本実験での Fig.5の症例は頸動脈後壁に粥腫があるが、この弾性率断層像からは粥腫の内面に非常に柔らかいものが存在しその内腔面を弾性的な硬い層が覆っており、内部での柔らかい層は脂肪層、外部は強靱な線維性のものと考えられる。柔らかい部分が易破裂性にそのまま関与するか否かは今後検討すべき問題であるが、弾性値の不均一な境界こそが異常なストレスの作用する箇所であろうと我々は考えている。この報告で示した弾性率断層像からは、例えば粥腫の中心にある脂質/泡沫細胞層と考えられる柔らかい部分の存在とその弾性値、その周囲にある硬い線維組織と思われる層の厚さ、そして境界部の状態など、従来の方法では決して得られない情報が新たに明らかになっている。

おわりに

頸動脈における動脈硬化・粥腫病変の有無は、その重症度が一致するか否かは明らかではないにしても脳動脈病変や冠動脈病変の有無と相関するという報告が多い^{2,19,20)}。従来の動脈病変の測定法としては血管内腔の狭窄を血流のイメージで表現する血管造影検査・MR アンギオグラフィー・CT 検査法などが報告されているが、局所病変たる粥腫について、その易破裂性、その進展・退縮という諸問題について十分な精度で評価し得る計測法は未だに報告されていない。

本論文で示したように、新たに開発した超音波ドプラによる生体微小振動の高精度計測法は、粥腫内部の物性などを非侵襲的に測定する方法であり、高齢者や心不全、心筋梗塞患者などのように重篤な状態にある患者でも安全に繰り返し計測し得るものである。本研究で培った有機的研究体制での更なる研究開発によって、局所病変たるアテロー

ムについて弾性特性をリアルタイムで算出し、その安定性/不安定性、あるいはその進展・退縮に関して、十分な精度で非侵襲的に評価を行なえる新しい計測法と装置を実現するために現在さらに研究開発を行っている。

このように本計測法によって粥腫内物性が簡便にかつ短時間で（現段階では数分間で弾性特性に関するカラー断層像画像の描出可能）定量的数値として得られることは、『現在行っている治療法が果たして粥腫を安定化させ、線維層優位のものにしているのか否か』という問いに対して新たな知見を加え得るものと期待できる。組織の内部物性と病理所見の対応については、心筋ではすでに確認しているが²¹⁾、動脈粥腫については未だに行っていない。今後の検討が必要である。

文 献

- Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, Kannel WB: An updated coronary risk profile - a statement for healthy professionals. *Circulation* 83: 356-362, 1991
- Chambers BR, Norris JW: Outcome in patients with asymptomatic neck bruits. *N. Engl. J. Med.* 315: 860-865, 1986
- Crouse III JR, Craven TE, Hagaman AP, Bond MG: Association of coronary disease with segment-specific intimal-medial thickening of the extracranial carotid artery. *Circulation* 92: 1141-1147, 1995
- Falk E: Coronary thrombosis: pathogenesis and clinical manifestations. *Am J Cardiol* 68: 28B-35B, 1991
- Falk E, Shah PK, Fuster V: Coronary plaque disruption. *Circulation* 92: 657-671, 1995
- Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P: Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 94: 2493-2503, 1994
- Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ: Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 316: 1371-1375, 1987
- Hansen F, Mangell P, Sonesson B, Lanne T: Diameter and compliance in the human common carotid artery - variations with age and sex. *Ultrasound in Med & Biol* 21: 1-9, 1995
- 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動脈壁弾性率の評価. *超音波医学* 24:851-860, 1997
- 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:J3-J13, 2001
- Kanai H, Hasegawa H, Chubachi N, Koiwa Y, Tanaka M: Noninvasive evaluation of local myocardial thickening and its color-coded imaging. *IEEE Trans on UFFC* 44: 752-768, 1997
- Kanai H, Koiwa Y, Zhang J: Real-time measurements of local myocardium motion and arterial wall thickening. *IEEE Trans on UFFC* 46: 1229-1241, 1999
- Kanai H, Sato M, Koiwa Y, Chubachi N: Transcutaneous measurement and spectrum analysis of heart wall vibrations. *IEEE Trans on UFFC* 43: 791-810, 1996
- Kanai H, Sugimura K, Koiwa Y, Tsukahara Y: Accuracy evaluation in ultrasonic-based measurement of microscopic change in thickness. *Electronics Letters* 35: 949-950, 1999
- Lee RT, Grodzinsky AJ, Frank EH, Kamm RD, Schoen FJ: Structure-dependent dynamic mechanical behavior of fibrous caps from human atherosclerotic plaques. *Circulation* 83: 1764-1770, 1991
- Loree HM, Kamm RD, Stringfellow RG, Lee RT: Effects of fibrous cap thickness on peak circumferential stress in model atherosclerotic vessels. *Circ Res* 71: 850-858, 1992
- Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT: Macrophage infiltration in acute coronary syndromes - implication for plaque rupture. *Circulation* 90: 775-778, 1994
- Ohtsuka, S, Kakihana M, Watanabe H, Sugishita Y: Chronically decreased aortic distensibility causes deterioration of coronary perfusion during increased left ventricular contraction. *J Am Coll Cardiol* 24: 1406-1414, 1994
- Riley WA, Freedman DS, Higgs NA, Barnes RW, Zinkgraf SA, Berenson GS: Decreased arterial elasticity associated with cardiovascular disease risk factors in the young - Bogalusa heartstudy. *Arteriosclerosis* 6: 378-386, 1986
- Salonen JT, Salonen R: Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 87 (Suppl II) : II-56-II-65, 1993
- 杉村公史郎, 金井 浩, 中鉢憲賢, 塚原保夫, 小岩喜郎, 鎌田英一, 手塚文明: 心筋の局所厚み変化の非侵襲的計測による心筋障害の評価. *超音波医学* 25: 625-631, 1998
- van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK: Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 89: 36-44, 1994