

Diagnosis

特集

弾性評価の新しい指標

東北大学大学院工学研究科 助手*1 教授*2 JR 仙台病院 副院長*3

長谷川英之*1 金井 浩*2 市来正隆*3

Hasegawa Hideyuki Kanai Hiroshi Ichiki Masataka

はじめに

動脈硬化症におけるさまざまな病態は、血管壁に生じた粥腫の物理的な脆弱性（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、脂質に富む粥腫の壁が破裂し、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、粥腫病変の易破裂性／安定性が医学上の大きなトピックとなっている。冠動脈疾患には血管造影が有効であるが、もし粥腫病変部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、心血管イベントの発症を抑制できるものと期待できる。しかし、血管の硬さとして臨床の場で従来測定されてきたものに

は、脈波伝搬速度（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、かつ壁厚・内径比によっても影響される。従って、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、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、最近開発された「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し得る^{3～6)}。本稿では、(1) あらかじめ病理組織標本と対応をとって得られた組織ごとの弾性率分布（弾性率ライブラリ）から、脂質と線維組織（平滑筋と膠原線維からなる）が分類

*1～2 〒980-8579 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉 6-6-05

*3 〒980-8508 宮城県仙台市青葉区五橋 1-1-5

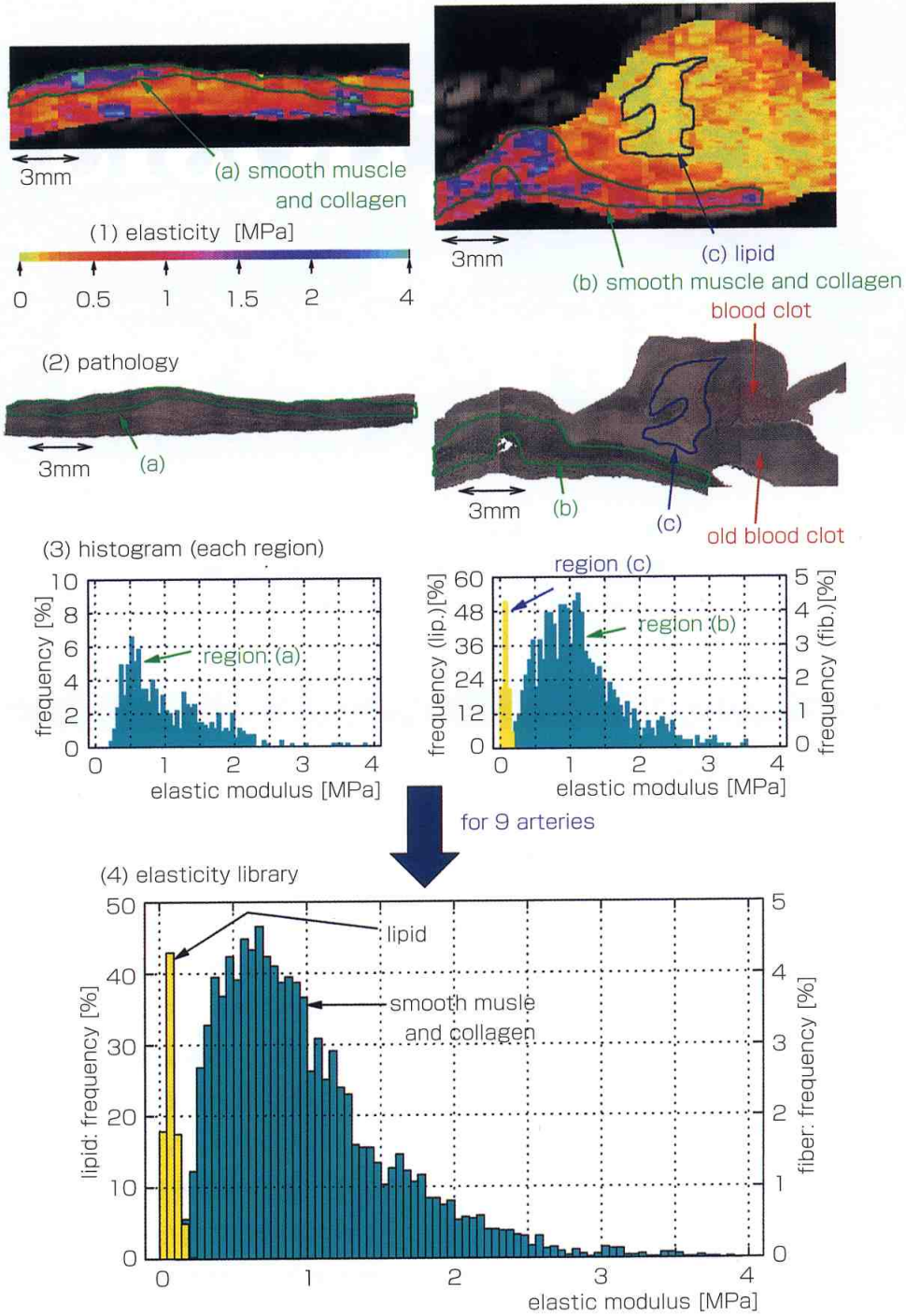


図1 弾性率ライブラリーの作成結果

- (1) 弾性率断層像。(2) 病理組織画像(エラスティカーマッソン染色)。
- (3) 指定した領域ごとの弾性率分布。
- (4) 指定した全領域の弾性率分布を加算して作成した弾性率ライブラリ。

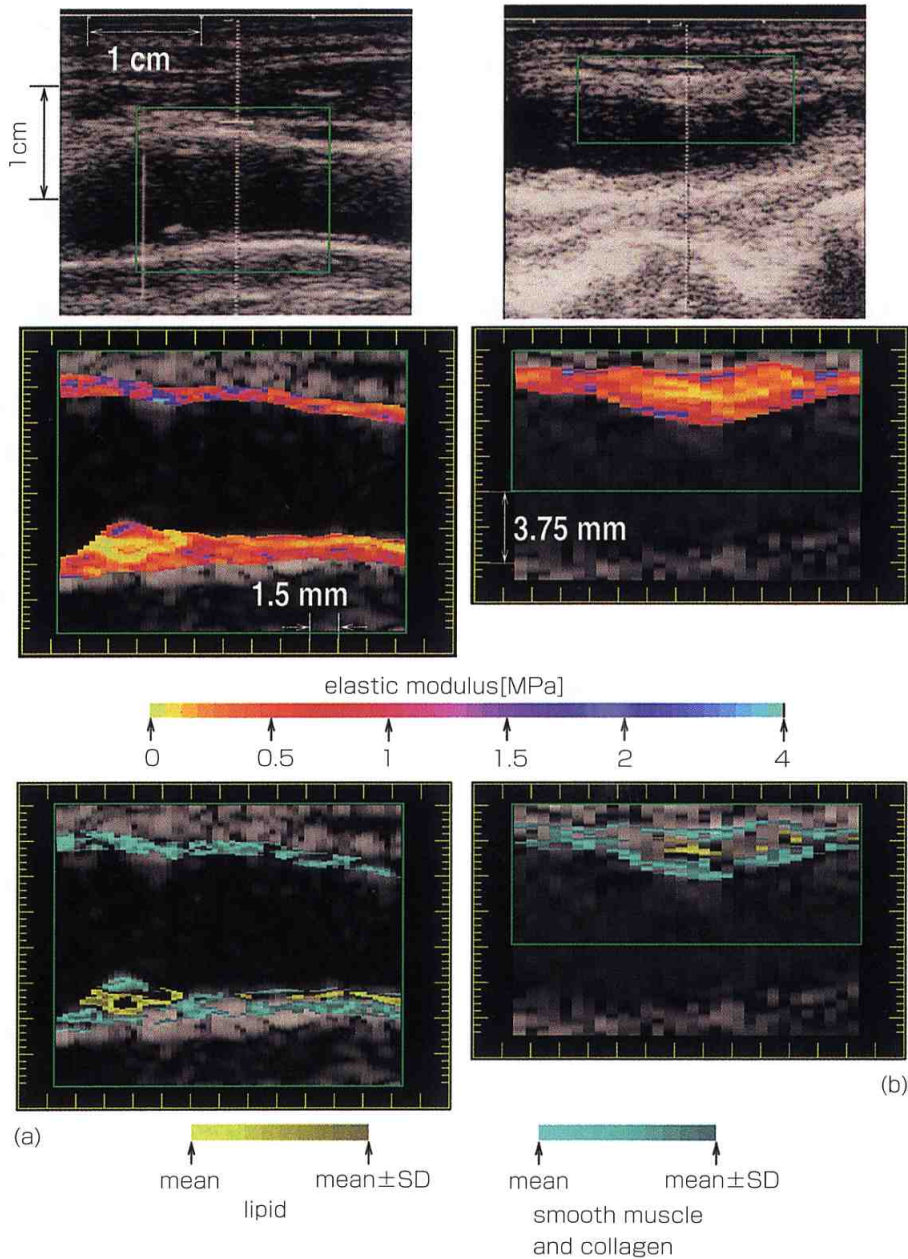


図2 高脂血症患者の頸動脈において計測した弾性率断層像と電子染色結果

(a) 66歳男性. (b) 71歳男性.

可能であることを示し、(2) この弾性率ライブラリを利用することで、経皮的に超音波を用いて得られた弾性率をもとに、動脈壁内の組織を、脂質、線維組織、およびそれ以外の組織に分類しカラー表示する“電子染色”⁷⁾を行った例を示す。

「位相相トラッキング法」の原理

従来の超音波エコー法などで、1拍内での心室壁や血管壁の厚みの微小変化を数 μ mという高精度で検出しようとするれば、拍動自体による数～数十mmの変位が大きく影響し計測は不可能と

なる。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 μ s）で胸壁上から送信した超音波パルスに対する、心臓壁／動脈壁内部の多数の設定点からの反射波の位相遅れを、（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）制約付き最小自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。この方法によって数～数十mm前後の低周波大振幅変位運動が重畳している心臓／血管壁の、筋収縮や圧力変化に起因する微小振動速度波形が、少なくとも100Hzまでの周波数帯域で再現性良く計測できる。さらに得られた各点の速度波形の時間積分から、それらの変位波形、および2点間の変位の差から壁内各層（厚さ数百 μ m）ごとの刻々の厚み変化を計測できる。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拡張末期のタイミングでの壁厚を h_d 、1拍内で厚みが最も薄くなる心収縮期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、 $E_r = \Delta p / (\Delta h / h_d)$ 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 を拡張末期での内半径とおけば、円周方向の弾性率 E_θ を、 $E_\theta \sim 0.5 (r_d / h_d + 1) \Delta p / (\Delta h / h_d)$ と近似的に算出できる⁶⁾。この計測を粥腫内の全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 μ 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横18mm×縦9.4mmの領域に60点×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 に関する断層像を得ることができ、深さ方向（血管の半径方向）と軸方向の空間分解能は、おおよそ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 μ mと高精度である⁵⁾。

弾性率ライブラリの作成結果

塞栓症患者から摘出した動脈硬化性プラークを含む腸骨動脈9例に関して、人工心臓によって患者の拡張圧と収縮圧とほぼ同じ血圧変化を与え、本手法で弾性率に関する断層像を図1(1)のように計測した。おおよその*in vitro*計測終了後、エラスティックマッソン染色を施した。2つの典型例を図1(2)に示す。9例に関する染色画像において、脂質と線維組織（平滑筋と膠原線維の混合組織）の10領域を指定した。2例3領域に関する、弾性率分布（ヒストグラム）を図1(3)に示す。

また、10領域すべてに関する弾性率分布を加算した結果を図1(4)に示す。脂質と線維組織のおおよそに関する弾性率の平均値と標準偏差は、 81 ± 40 kPa、 1.1 ± 0.66 MPaであり、これを

“弾性率ライブラリ”として登録した。

この弾性率ライブラリをもとに、本手法によって *in vivo* 計測された弾性率に関する断層像上の各点を、(1) 脂質、(2) 線維組織、(3) それ以外の組織領域に分類し、色別（脂質は黄色、線維組織は水色）に表示する。こうして、動脈壁と病変部が経皮的に“電子染色”される。

頸動脈壁の電子染色例

図2上段は、高脂血症患者2名の総頸動脈後壁・前壁に見られた粥腫のBモード像を示す。従来の超音波エコー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。この画像内の緑線四角内に設定した各点において、上述の手法で得られた弾性率断層像を図2中段に示す。この弾性率断層像は、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率を観察した像を示している。さらに、図1に示した弾性率ライブラリをもとに、図2中段の各点での弾性率を(1) 脂質、(2) 線維組織（平滑筋と膠原線維の混合組織）、(3) それ以外の領域で分類し、(1)と(2)の領域に関しては、おのおの黄色と水色で着色（“電子染色”）した結果を図2下段に示す。弾性率断層像および組織分類結果から、例えば粥腫の中心にある脂質/泡沫細胞層と考えられる軟らかい部分の存在とその弾性率、その周囲にある硬い線維組織と思われる層の厚さおよび硬さ、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明らかになっている。

結語

頸動脈における粥腫病変の有無は、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。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、局所病変である粥腫に関して、易破裂性、進展・退縮という諸問題を十分な精度で評価し得る計測法はいまだに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の分類法（電子染色）⁷⁾は、粥腫内部の機械的特性など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粥腫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得ることが期待でき、現在臨床応用への準備を進めている。

参考文献

- 1) Hallock, P. Arterial elasticity in man in relation to age as evaluated by the pulse wave velocity method. *Archives of Internal Medicine*. 54, 1934, 770-98.
- 2) Hayashi, K. et al. Stiffness and elastic behavior of human intracranial and extracranial arteries. *Journal of Biomechanics*. 13, 1980, 175-84.
- 3) Kanai, H. et al. Transcutaneous measurement and spectrum analysis of heart wall vibrations. *IEEE Transactions on Ultrasonics Ferroelectrics and Frequency Control*. 43, 1996, 791-810.
- 4) Kanai, H. et al. Noninvasive evaluation of local myocardial thickening and its color-coded imaging. *IEEE Transactions on Ultrasonics Ferroelectrics and Frequency Control*. 44, 1997, 752-68.
- 5) Kanai, H. et al. Accuracy evaluation in ultrasonic-based measurement of microscopic change in thickness. *Electronics Letters*. 35, 1999, 949-50.
- 6) 長谷川英之 ほか. 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*. 28, 2001, J3-13.
- 7) Kanai, H. et al. Elasticity imaging of atheroma with transcutaneous ultrasound -Preliminary study-. *Circulation*. 107, 2003, 3018-21.