

血管壁硬さ分布の経皮的評価法と電子染色

金井 浩 長谷川英之

◎粥状動脈硬化症の治療では、粥腫の壁の易破裂性 / 安定性の非侵襲的評価法の開発が望まれている。その一手段として壁の弾性特性の計測があるが、従来は動脈壁の弾性特性のイメージングまでには至らなかった。われわれは、超音波を用いて経皮的に弾性率断層像の空間分布をイメージングできる手法を開発した。この生体顕微計測法は、重篤な患者でも安全に繰り返し計測しうるものであり、粥腫内物性が簡便にかつ短時間で得られる。弾性率分布を計測する空間分解能は、血管壁の内部 $375\ \mu\text{m}$ (超音波の波長オーダー) の厚さの層ごとに、瞬時的な厚み変化 (1 拍内での数~数十 μm の厚み変化) を $0.5\ \mu\text{m}$ という高精度で決定できる。あらかじめ病理染色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) を利用すると、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、①脂質、②平滑筋・膠原線維、③それ以外の組織に分類しカラー表示する“電子染色”が可能となる。

Key word : 粥状動脈硬化、位相差トラッキング法、電子染色、弾性率ライブラリ、粥腫易破裂性、経皮的超音波計測

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、脂質に富む動脈硬化病変 (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¹⁾。冠動脈疾患には血管造影が有効であるが、もし粥腫病変部の構成成分や易破裂性の経皮的評価法が開発されれば、粥腫病変部の進行や退縮²⁾の評価、脂質低下療法³⁾の個人々人への効果の評価を可能とし、心血管イベントの発症を抑制できるものと期待できる。

従来、血管の硬さとして臨床の場で測定されてきたものには、脈波伝搬速度 (PWV)⁴⁾あるいは stiffness parameter、動脈の内径変化⁵⁾の計測から算出された動脈壁の弾性率が評価されているが、これらは、血管長軸方向や横断面円周方向での平均的弾性値であり、粥腫の易破裂性を、その内部物性にまで踏み込んで把握できなかった。本稿では、汎用の医用超音波診断装置を利用し、著者

らが開発した“位相差トラッキング法”^{6,7)}をもとに特別な処理を行うことによって、動脈壁内の弾性率の空間分布を経皮的に決定する手法を述べる^{8,9)}。

● 動脈壁の 1 拍内での厚み変化の計測法の原理^{6,7)}

従来の超音波エコー機器などで、心室壁や血管壁に 1 拍内に発生する厚みの微小変化を、数 μm という高精度で検出しようとすれば、拍動自体による数~十数 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 ($200\ \mu\text{s}$) 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 (受信した波形のなかで、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)、制約つき最小二乗法を用いて高精度に計測することによって、各測定点の変位をサブマイクロ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~10mm 前後の低周波の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、すくなくとも 100Hz ま

Imaging of elasticity distribution in arterial wall by transcutaneous ultrasound and electronic staining

Hiroshi KANAI and Hideyuki HASEGAWA :
東北大学大学院工学研究科電子工学専攻

での周波数帯域で再現性よく計測できる⁶⁾。

また、同一の超音波ビーム上に設定した2点間の変位の差から、壁内2点間に対応する層(初期厚さ375 μm に設定)の刻々の厚み変化波形を計測できる。水槽中のゴムの伸縮実験から、その厚み変化は、0.5 μm という高い精度で計測できることが確認されている¹⁰⁾。この計測精度は、厚さ375 μm の層のなかが均一に厚み変化を起こしていると仮定した場合の層の厚み変化の計測精度が0.5 μm であることを示している。本計測を動脈壁に適用するさいには、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7MHz)を経皮的に用いる。このような微小な厚み変化は、現在までのところ、他のいかなる手法によっても *in vivo* では計測できない。本手法は、すでに心室中隔壁^{6,7,11)}、総頸動脈壁¹²⁾内の局所ごとの瞬時的な変位と厚み変化の *in vivo* 計測に応用され、成果を上げている。

血管壁と粥腫病変内部の弾性率分布決定の原理⁸⁾と計測精度

図1-Bに模式的に示すように、駆出期には血管内圧が上がり内腔が拡張する。血管壁の体積が一定である(ポアソン比0.5)と仮定すると、内腔の拡張に伴って壁は薄くなる。その薄くなる程度を計測することによって、局所ごとの弾性率を算出する。

血管壁厚がもっとも厚くなる心拡張末期のタイミング t_0 での壁厚を h_d 、1拍内で厚みがもっと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(上腕において)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。また、弾性特性の壁内等方性¹³⁾と壁内腔面に垂直に応力が働くことを仮定し、 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 を近似的に算出できる⁸⁾。

さらにこの計測を、血管壁と粥腫内のすべての微小領域に関して行うため、図1-AとFに示すように、1本の超音波ビーム(m 番目のビーム)上で、前壁・後壁それぞれに関して内膜側から外膜側までを厚さ375 μm の N_m 個の層に分ける。深さ方向

(半径方向)に隣り合った層は互いに300 μm だけ重なっている。すなわち、厚さ375 μm 層を、まずもっとも内腔側に設定し、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、円周方向弾性率を算出する。厚さ375 μm の層の設定を、深さ方向(半径方向)75 μm ごと外膜側に移動しながら、 m 番目の超音波ビーム上の n 番目の層における円周方向弾性率 $E_{\theta,m,n}$ を算出することができる。ここで各層の厚さ(375 μm)は、超音波パルスの波連長の半値幅から決定している。

さらに図1-Aに示すように、血管軸に沿ってリニア型プローブから $M=60$ 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=7,500点を設定し、各設定点において、上述の手法で厚み変化 Δh と円周方向弾性率 $E_{\theta,m,n}$ を計測し、図1-Cに示すような弾性率に関する断層像を得ることができる。図1-Fに示すように深さ方向(半径方向)と軸方向の空間分解能は、それぞれ375 μm (=1.8波長)と300 μm である。

弾性率の異なる2層のシリコンゴム(それぞれのシリコンゴムの弾性率は静的実験で既知)からなる管に人工心臓を用いて拍動を与えたときの模擬実験から、局所弾性率の計測精度は0.1MPaであり⁸⁾、これはもともとの弾性率の8%程度であった。

また、腸骨動脈の摘出前の *in vivo* 計測結果と、摘出後の *in vitro* 計測における平均弾性率が、 $0.96 \pm 0.48\text{MPa}$ と $0.89 \pm 0.31\text{MPa}$ であり、両者の違いはやはり約8%であった。この結果は、血管を取り巻く組織の影響が少ないことがわかる。

電子染色の原理⁹⁾

塞栓症患者から摘出した動脈硬化粥腫病変部を含む腸骨動脈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-D左のように計測した。それぞれの *in vitro* 実験終了後、エラスティカ・マッソン染色を施した。2つの典型例を図1-D中央に示す。9例に関する染色画像において、①脂質と、②平滑筋と膠原線維の混合

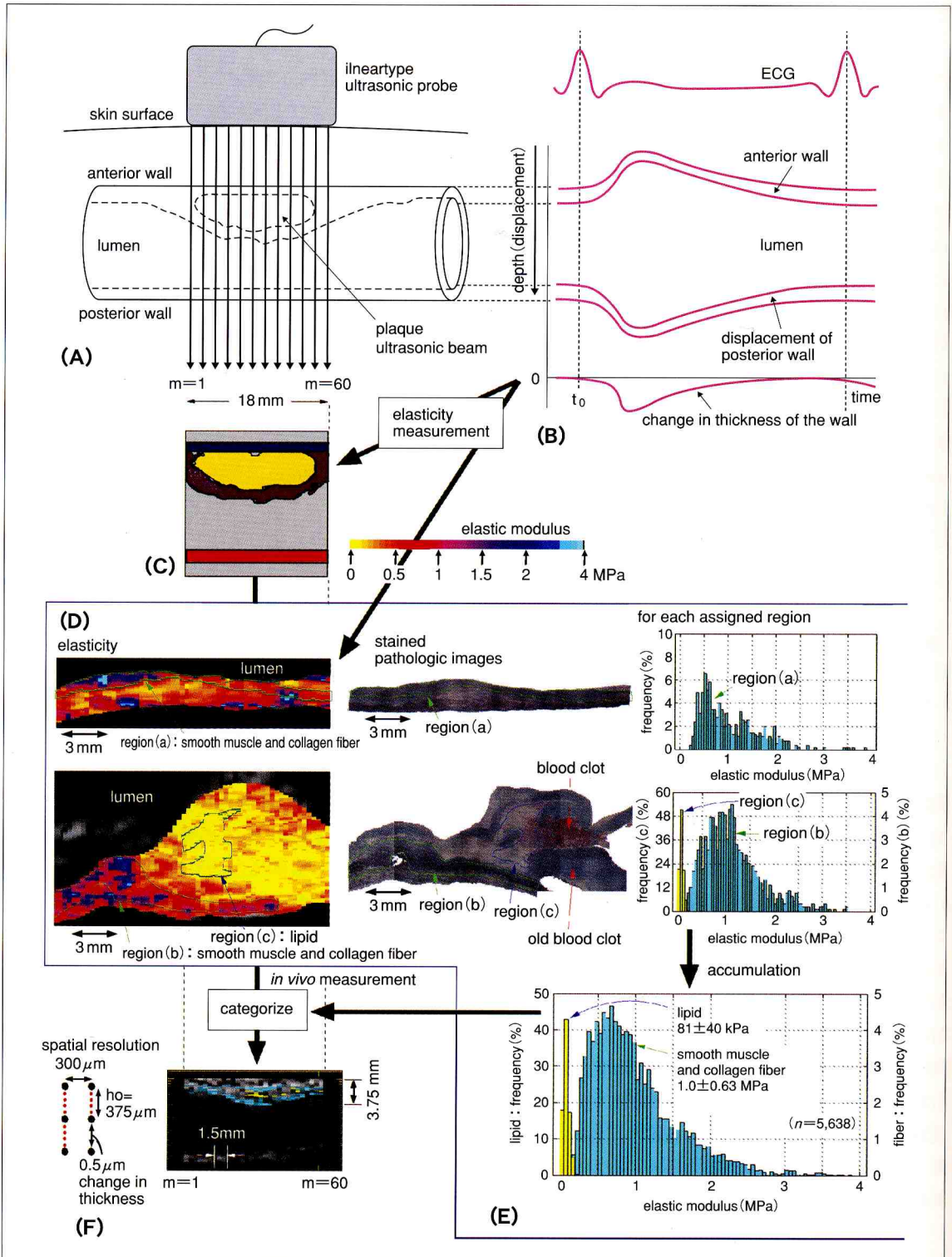


図1 血管壁の弾性率計測と電子染色の概略(文献⁸⁾より)

(A): 超音波ビームの走査, (B): 1 拍内での壁の動きのトラッキングと壁の厚み変化の算出, (C): 各点での弾性率の算出, (D): 抽出した2つの腸骨動脈に関する弾性率断層像(左), EM染色結果(中央), 指定領域内の弾性率ヒストグラム(右), (E): 9個の腸骨動脈の標本内の10個の領域に関する弾性率ヒストグラムを弾性率ライブラリとする, (F): 弾性率ライブラリに基づく電子染色結果と空間分解能.

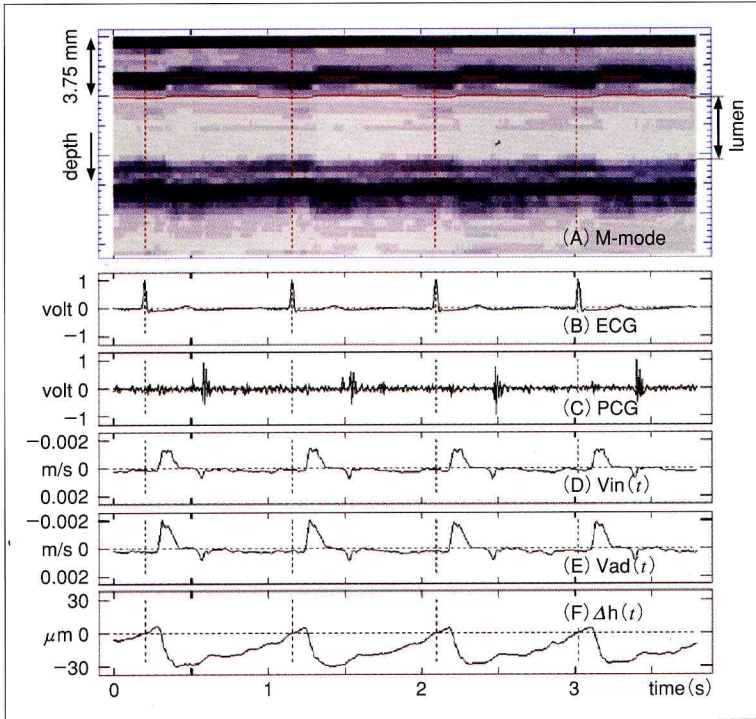


図2 総頸動脈(高脂血症患者)の *in vivo* 計測例

(A): Mモードに壁変位運動トラッキング結果を赤線で重ね表示, (B): 心電図, (C): 心音波形, (D): 前壁内膜側速度波形, (E): 前壁外膜側速度波形, (F): 前壁の厚み変化波形.

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-D右に示す. また, 10領域すべてに関する弾性率分布を図1-Eに示す. ①脂質と, ②平滑筋と膠原線維の混合組織のそれぞれに関する弾性率の平均値と標準偏差は, $81 \pm 40 \text{ kPa}$, $1.1 \pm 0.66 \text{ MPa}$ であり, これを“弾性ライブラリ”として登録した.

この弾性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平滑筋と膠原線維の混合, ③それ以外の組織領域に分類し, 図1-Fのように色別(脂質は黄色, 平滑筋と膠原線維の混合は水色)に表示する. こうして, 動脈壁と粥腫病変部が経皮的に“電子染色”できる⁹⁾.

● 厚み変化波形の計測例

図2は, 上から, (A): 血管壁に粥腫のない高脂血症患者の総頸動脈のMモード像, (B): 心電図, (C): 心音波形, (D): 血管前壁内腔面での微小振

動波形, (E): 外膜面での微小振動波形, (F): 血管前壁の厚さの変化 $\Delta h(t)$ を示す. 血圧の上昇により血管壁は約 $30 \mu\text{m}$ ほど薄くなっているが, この4拍でわかるように各信号とも再現性よく測定されている.

● 弾性率断層像の計測と電子染色の例⁹⁾

図3-Aは, 高脂血症患者2人の総頸動脈後壁・前壁にみられた粥腫のBモード像である. 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ける, 上述の手法で得られた弾性率断層像を図3-B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.

さらに, 図1-Eに示した弾性ライブラリをもとに, 図3-Bの各点での弾性率を①脂質, ②平滑筋と膠原線維の混合, ③それ以外の領域で分類し,

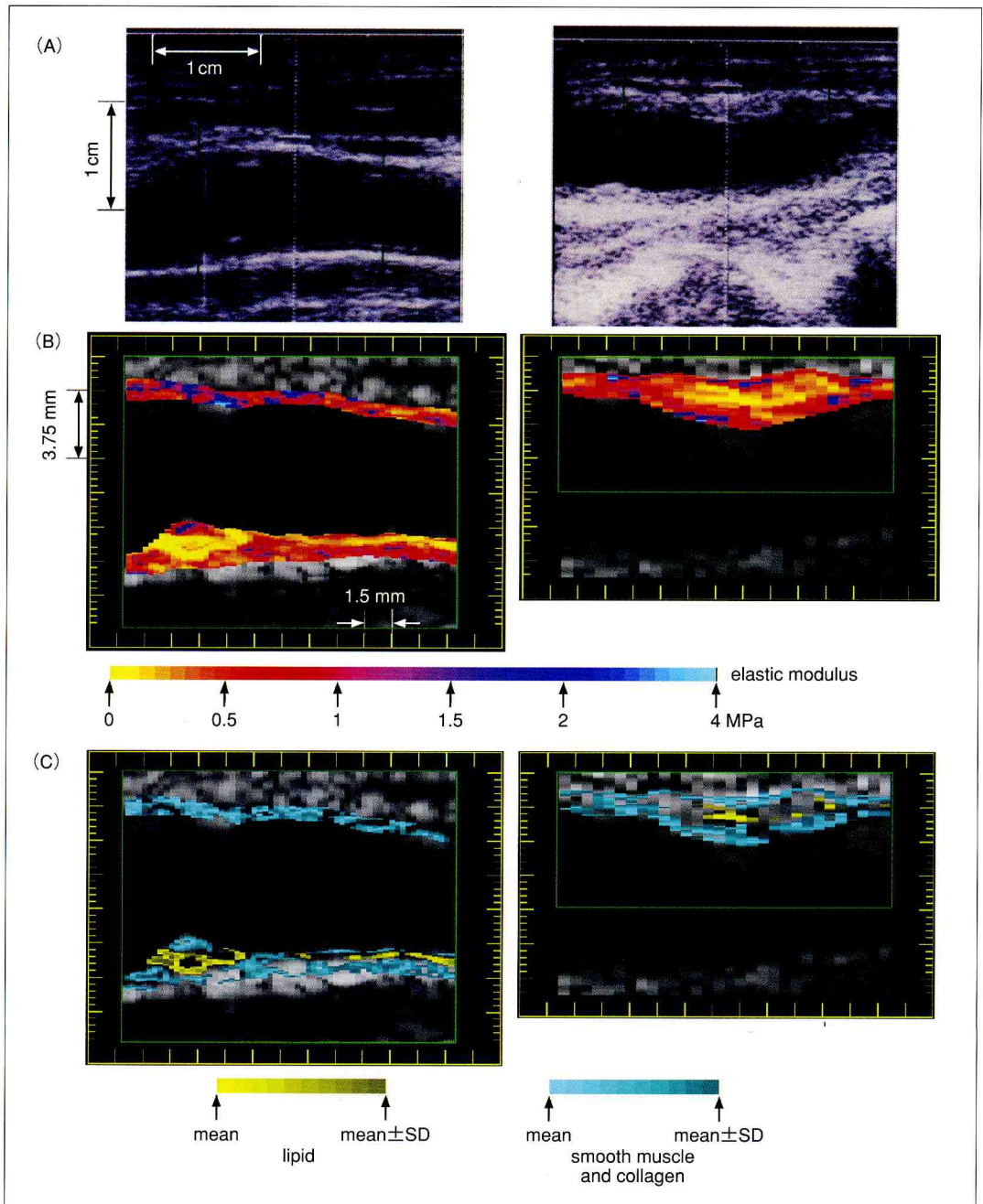


図3 総頸動脈(高脂血症患者2人)の *in vivo* 計測例(文献⁸⁾より)
 (A): 病変部の通常の超音波エコー断層像, (B): 弾性率断層像, (C): 電子染色結果.

①と②の領域に関しては、それぞれ黄色と水色で着色(電子染色)した結果を図3-Cに示した。図3の症例はいずれも頸動脈壁に粥腫があるが、この弾性率断層像および弾性率ライブラリをもとに分類した結果から、粥腫の内面に非常に柔らかいも

の(脂質に分類)が存在し、その内腔面境界を弾性的に硬い層(平滑筋と膠原線維の混合に分類)が覆っているという分類結果が得られている。粥腫病変の外側の一部は、強靱な線維性の被膜と考えることができる。

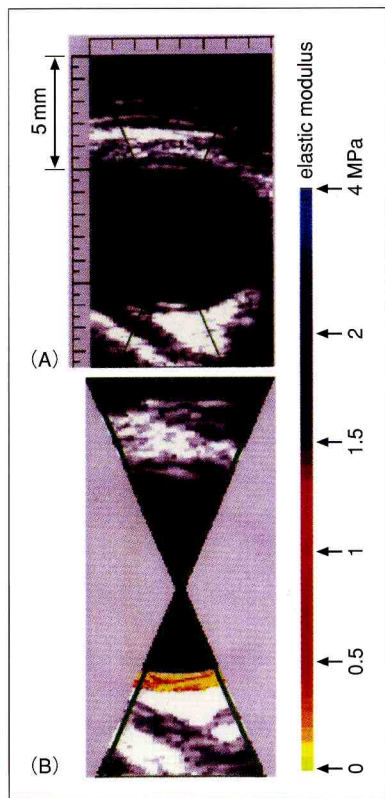


図4 短軸像における *in vivo* 計測例 (健常者) (文献¹⁴)より

(A): 通常の超音波エコー断層像,
(B): 弾性率断層像

短軸断面における弾性率断層像の描出¹⁴⁾

上記の計測は、リニア走査プローブを利用し、血管軸に平行な断面においてであった。一方、この計測法を、血管軸に対し垂直な面(短軸断面)での計測に適用した場合、血管の中心を通る超音波ビームの方向でのみ、超音波ビーム方向と血管壁厚変化の方向が一致し、それ以外のビームの方向では、壁の厚み変化方向と超音波ビームの方向が異なる。したがって、計測位置ずれが生じて壁内の1点の厚み変化を正確に計測できない。そこで、リニアプローブにおいて、走査するすべての超音波ビームの方向が、1拍中でつねに短軸断面における血管の中心を通り、血管拡張方向と一致するように設定した。得られたRF信号に上記の方法を適用して、壁厚変化から弾性率を算出した結果を図4に示す。図4-Aは通常のリニア走査で得られたBモード断層像である。図4-Bは図4-Aで示

されている緑線の範囲に関して得られた弾性率断層像である。現在のところ、ビームの走査範囲は±20度前後であるが、頸動脈に沿ってプローブを回転させることで、より広範囲にわたって弾性率断層像の計測が可能となる¹⁴⁾。

おわりに

頸動脈における粥腫病変の有無は、その重症度と一致するかどう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。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・CT検査法などの主として形態計測方法が報告されているが、局所病変たる粥腫については、易破裂性、進展・退縮という諸問題を十分な精度で評価しうる計測法はいまだに報告されてはいなかった。あらたに開発された高精度計測法と組織の分類法(電子染色)⁹⁾は、粥腫内部の物性などを非侵襲的に測定し、組織同定を行う方法であり、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に関しても安全に繰り返し計測しうるものであり、今後それらの臨床応用におおいに期待できる。

文献

- Moreno, P.R. et al.: Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implication for plaque rupture. *Circulation*, **90**: 775-778, 1994.
- Falk, E. et al.: Coronary plaque disruption. *Circulation*, **92**: 657-671, 1995.
- Shepherd, J. et al.: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N. Engl. J. Med.*, **333**: 1301-1307, 1995.
- Hallock, P.: Arterial elasticity in man in relation to age as evaluated by the pulse wave velocity method. *Arch. Int. Med.*, **54**: 770-798, 1934.
- Hansen, F. et al.: Diameter and compliance in the human common carotid artery -variations with age and sex. *Ultrasound Med. Biol.*, **21**: 1-9, 1995.
- Kanai, H. et al.: Transcutaneous measurement and spectrum analysis of heart wall vibrations. *IEEE Trans. UFFC*, **43**: 791-810, 1996.
- Kanai, H. et al.: Noninvasive evaluation of local myocardial thickening and its color-coded imaging. *IEEE Trans. UFFC*, **44**: 752-768, 1997.
- Kanai, H. et al.: Elasticity imaging of atheroma with transcutaneous ultrasound -preliminary study. *Circulation*, **107**: 3018-3021, 2003.
- Kanai, H. et al.: Accuracy evaluation in ultrasonic-based measurement of microscopic change in thick-

- ness. *Electronics Letters*, **35** : 949-950, 1999.
- 10) Kanai, H. and Koiwa, Y. : Myocardial rapid velocity distribution. *Ultrasound Med. Biol.*, **27** : 481-498, 2001.
 - 11) Kanai, H. et al. : Real-time measurements of local myocardium motion and arterial wall thickening. *IEEE Trans. UFFC.*, **46** : 1229-1241, 1999.
 - 12) 長谷川英之・他 : 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.
 - 13) Patel, D. J. et al. : Dynamic anisotropic viscoelastic properties of the aorta in living dogs. *Circ. Res.*, **32** : 93-107, 1973.
 - 14) Nakagawa, N. et al. : Cross-sectional elasticity imaging of carotid arterial wall in short-axis plane by transcutaneous ultrasound. *Jpn. J. Applied Physics*, **43**, 2004 (in press).

* * *