

超音波による動脈壁の弾性特性と組織性状の非侵襲イメージングに関する研究

長谷川 英之, 金井 浩*

工学研究科 電子工学専攻 電子制御工学講座 教授
E-mail: hkanai@ecei.tohoku.ac.jp



1. はじめに

動脈硬化症における様々な病態は、血管壁に生じた動脈硬化性プラークの物理的な脆弱性(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、脂質に富むプラークの壁が破裂し、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、プラークの易破裂性/安定性は動脈硬化の診断における重要なポイントの1つである。CTやMRI、従来の超音波断層法などはいずれも動脈壁の形状の観察が主であるが、もしプラーク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、心筋梗塞や脳梗塞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(機械的特性の1つ)として臨床の場で従来測定されてきたものは、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 parameter [2]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、動脈硬化病変の局所弾性特性を評価でき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、我々が開発した「位相差トラッキング法」では、心臓・血管壁の内部数百マイクロン(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~数十マイクロンの厚み変化)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することができる [3-6]。

本研究では、超音波を用いて動脈壁の微小なひずみを非侵襲的に計測するための手法を開発するとともに、経皮的に計測したひずみ分布から得られる弾性率断層像を用いて動脈壁内の組織を同定する非侵襲組織性状診断法“電子的染色法” [7]について検討を行っている。

2. 原理

2.1 位相差トラッキング法の原理 [3,4]

Bモード像やMモード像などの従来の超音波エコー法を用いて、心1拍内のミクロンオーダーの血管壁の厚み変化を計測しようとしても、Bモード像などは反射超音波の振幅に基づいているため、波長以下の変化を捉えることは困難である。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 μs)で体表から送信した超音波パルスに対する、動脈壁内部の多数の設定点からの反射波の位相変化を、(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)制約付き最小二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マイクロンオーダーでトラッキングし変位計測を行う。この場合、例えば位相変化の検出精度が1度であれば、波長の360分の1の変位まで計測できることに対応し、Bモード像など従来の超音波エコー法よりも高精度である。位相差トラッキング法による位相変化の検出精度は、0.3度(変位にして約0.2マイクロン)程度であることが基礎実験により示されている [5]。また、最近では空間コンパウンド法 [8]を適用するなど、厚み変化の計測精度向上を図っている。

得られた各点の変位波形をもとに、2点間の変位の差から壁内各層(厚さ数百マイクロン)毎の厚みの時間変化を計測できる。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7.5~10 MHz)を経皮的に用いる。

2.2 弾性イメージングの原理

血管壁厚が最も厚くなる心臓拡張期末期のタイミングでの壁厚を h_d 、心1拍内で厚みが最も薄くなる心臓収縮期での厚み変化の最大値を Δh とする

($\Delta h < 0$). 脈圧 Δp をカフを用いて上腕で同時に計測すれば、そのときの血圧の範囲における血管壁の径方向弾性率 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 を心臓拡張期末期での内半径とすることにより、円周方向の弾性率 E_θ を、 $E_\theta = 0.5 \times (r_d / h_d + 1) \Delta p / (\Delta h / h_d)$ と近似的に算出できる [6]。この計測をプラーク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0.375 mm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0.375 mmの層の設定点を深さ方向に75 μm 毎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 (=0.375 mm) 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血管軸方向18 mm \times 径方向9.4 mmの領域に60点 \times 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 を算出することにより、弾性率 E_θ に関する断層像を得ることができる。弾性率断層像の深さ方向 (血管の半径方向) と軸方向の空間分解能は、各々0.375 mm (=1.8波長) と0.3 mmであり、深さ方向0.375 mmの領域が一律に厚み変化を起こすとしたときの計測精度は0.2 μm と高精度である [5]。

2.3 血管の短軸断面における計測への対応

動脈壁の厚み変化の計測において、血管壁と超音波ビームの直交性が保たれない場合、血管壁の厚み変化方向とビーム方向が異なることにより計測位置ずれが生じる。超音波ビームと血管壁が直交する範囲を広くするためには、リニア走査を使用する場合血管軸と平行にプローブを設置する長軸断面 (図1の long-axis plane) において計測を行なう必要がある。しかし、長軸断面だけでは病変部全体を計測することは困難であるため、長軸断面での計測に加え血管の中心軸と垂直な短軸断面 (図1の short-axis plane) での計測が必要となる。

リニア走査で血管短軸断面の計測を行なう場合、血管中心を通る超音波ビームのみが血管壁と直交している。それ以外のビームは、壁の運動方向とビーム方向が異なり、拍動によりビームが計測位置から外れるため壁位置を正確に追跡できない。

短軸断面において弾性率断層像を得るために、全てのビームが常に血管中心を通り血管拡張方向と一致するように設定する [9,10]。

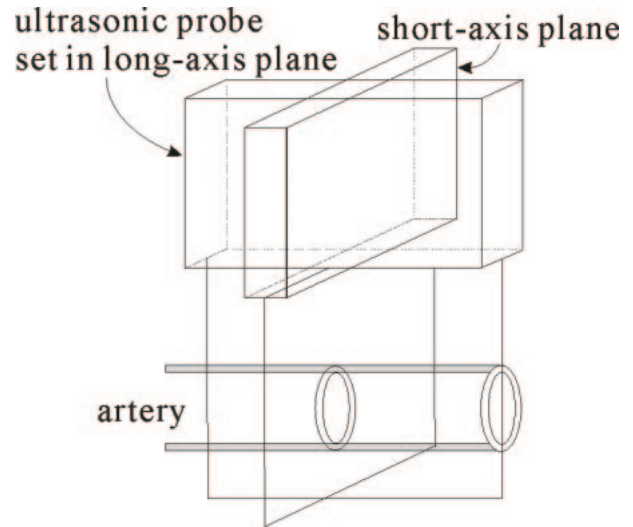


図1. Long-axis and short-axis planes of artery.

図2にビーム走査の概略図を示す。本手法では、超音波ビームを N 方向に照射し、それぞれのビームが血管中心 O を通り、常に血管壁に垂直に入射するように走査した。ビーム番号を k ($-N/2, \dots, 0, \dots, N/2$)、それぞれのビームの照射中心位置を c_k と表す。 c_0 はプローブの中心である。 c_0 から点 O までの距離を L_i ($L_1=8.5, L_2=9.5, \dots, L_{13}=20.5$ mm) とすると、 c_k から c_0 までの距離 d_k 、 k 番目のビームでの鉛直方向からの傾斜角度 θ 、各ビームの焦点距離 f_k はそれぞれ次のように設定した。

$$d_k = 0.4 \times k \quad [\text{mm}] \quad (1)$$

$$\theta_k = \arctan \frac{d_k}{L_i} \quad [\text{rad}] \quad (2)$$

$$f_k = \frac{L_i}{\cos \theta_k} + 9 \quad [\text{mm}] \quad (3)$$

(3)式の右辺において、焦点位置を血管後壁後方に定めるため、ビーム照射中心位置 c_k から血管中心 O までの距離に9 mmを加えている。これは超音波ビームの焦点位置を壁よりも深い位置に設定することで、ビーム径が大きくなり、血管の位置ずれによる影響を低減できるからである [11]。プローブから血管中心 O までの距離 L_i を変えることにより、被験者ごとに血管の深さが異なる場合にも対応できる。

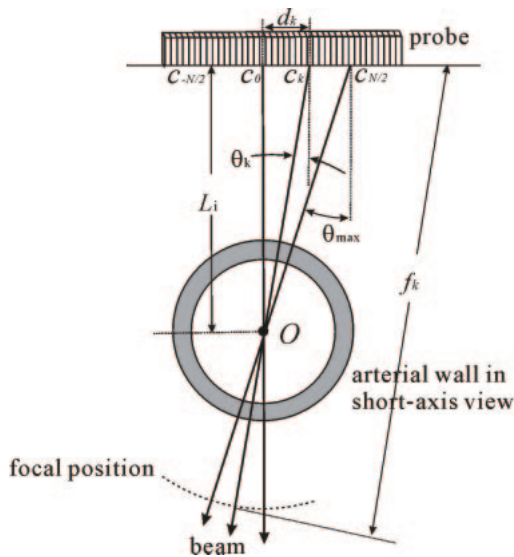


図 2. Illustration of beam steering.

3. 動脈壁厚み変化の計測例

図 3 上から, (a) 31 才男性健常者の総頸動脈の M モード像, (b) 心電図, (c) 血管後壁内腔側の微小振動速度波形, (d) 外膜側の微小振動速度波形, (e) 血管後壁の厚さの変化 $\Delta h(t)$ を示す. 血圧の上昇により血管壁が約 $30 \mu\text{m}$ 程薄くなっているが, この 3 拍で分かるように非常に微小な厚み変化が再現性良く計測されている.

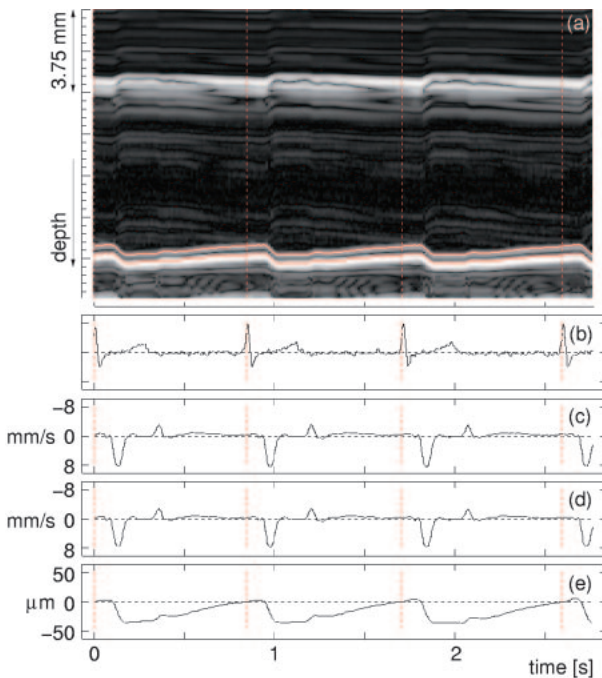


図 3. (a) M-mode image of carotid artery of 31-year-old healthy male. (b) Electrocardiogram. (c) Velocity of luminal boundary. (d) Velocity of media-adventitia boundary. (e) Change in thickness of posterior wall.

4. 動脈壁厚み変化の計測例

塞栓症患者の手術の際に摘出された, 動脈硬化性プラークを含む腸骨動脈 8 例, 大腿動脈 10 例に関して *in vitro* 実験を行った. *in vitro* 実験では, 水槽中に摘出血管を固定し, 拍動流ポンプにより内腔に拍動圧を印加した. 図 4 は, *in vitro* 実験における計測例である [12].

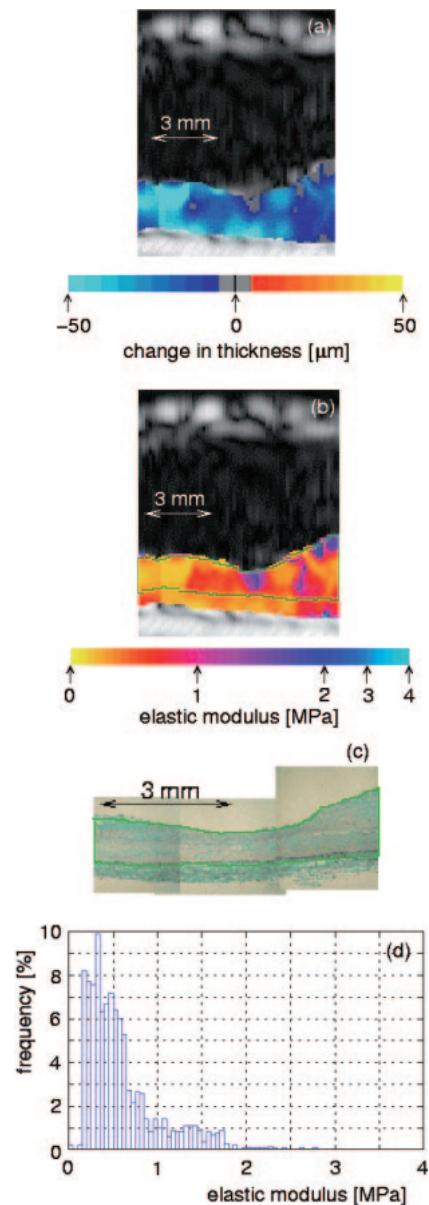


図 4. Example of *in vitro* experiment. (a) Image of change in thickness. (b) Elasticity image. (c) Pathological image of the corresponding section. (d) Elasticity distribution in the region surrounded by the green line in (b).

図 4(a)は、動脈壁内の微小領域ごとの厚み変化をイメージしたものである。内圧の上昇により、動脈壁の厚さが減少していることが分かる。この厚みの変化は、内圧変化によるひずみに対応するため、同時に計測した内圧を考慮することにより図 4(b)のように弾性率に関する断層像が得られる。*in vitro* 計測終了後、図 4(c)のように計測断面の病理組織像を作成した。図 4 では、線維化した内中膜領域を線維組織として同定し(図 4(b), 4(c)の緑線間の領域)、線維組織の弾性率分布(弾性率ヒストグラム)として抽出した(図 4(d))。

同様に、他の 17 例についても計測を行い、脂質、血栓、線維組織、石灰化組織の弾性率ヒストグラムを得た(図 5) [12]。各々の組織に関する弾性率の平均値と標準偏差は、 89 ± 47 kPa (脂質)、 131 ± 56 kPa (血栓)、 1.0 ± 1.0 MPa (線維組織)、 2.3 ± 1.2 MPa (石灰化組織)であり、これら弾性率分布を“弾性率ライブラリ”として登録した。

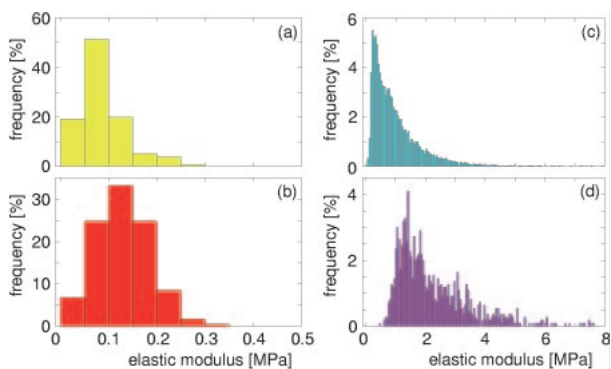


図 5. Elasticity distributions of tissue components. (a) Lipids. (b) Blood clots. (c) Fibrous tissue. (d) Calcified tissue.

5. 弾性イメージングに基づく組織性状診断法 “電子的染色”

図 5 に示した脂質、血栓、線維組織、石灰化組織の弾性率分布(弾性率ライブラリ)から分かるように、柔らかい組織(脂質、血栓)と硬い組織(線維組織、石灰化組織)は、計測された弾性率値に閾値を設けるだけで比較的容易に分類できそうである。しかし、脂質と血栓の弾性率分布が酷似しており、また、線維組織と石灰化組織の弾性率分布に重なりがあるため、これらの組織は弾性率に単純に閾値を設けて分類することは困難である。そのため、我々は関心領域内弾性率分布の尤度を用いた組織分類法を提案した [13]。この手法は、弾性率断層

像内のある単一画素の弾性率値のみで分類するのではなく、ある程度の大きさを持った関心領域(ROI)内の画素群の弾性率分布に関して尤度(同時確率)を評価することで脂質と血栓、線維組織と石灰化組織など、弾性率分布の重なりが大きい組織の分類を可能にする方法である。

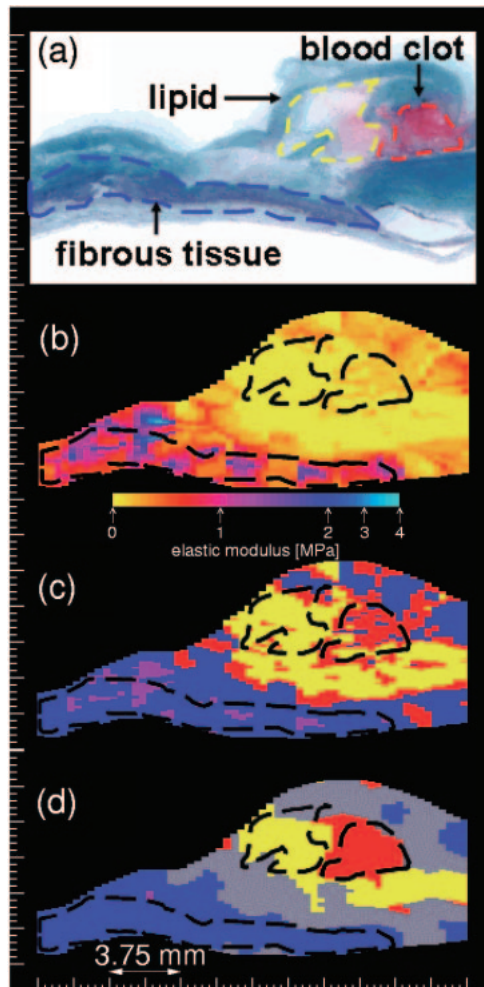


図 6. Example of tissue classification (iliac artery A). (a) Pathological image. (b) Elasticity image. (c) Pixel-by-pixel tissue classification image. (d) Tissue classification image (size of ROI: $1,500 \mu\text{m} \times 1,500 \mu\text{m}$). Yellow, red, blue, and purple show lipids, blood clots, fibrous tissue, and calcified tissue, respectively.

弾性率ライブラリに基づく電子的染色の 1 例を図 6 に示す [13]。図 6(a)と 6(b)はそれぞれ、同一断面の病理組織像と弾性率断層像を示す。図 6(c)は、単一画素ごとに分類を行った結果である。分類結果において脂質、血栓、線維組織、石灰化組織はそれぞれ黄、赤、青、紫に染色した。図 6(c)において、柔らかい組織(脂質、血栓)と硬い組織(線維組織、石灰化組織)はおおよそ分類できているが、図

6(a) から確認できる脂質と血栓の部位において図 6(c) では誤分類されている領域が多い. また, 線維組織領域においても石灰化組織と誤分類されている画素が多く存在していることが分かる. 図 6(d) は, 大きさ 5 (血管軸方向)×20 (径方向) pixel (1,500 μm ×1,500 μm)の画素群ごとに分類した結果である.

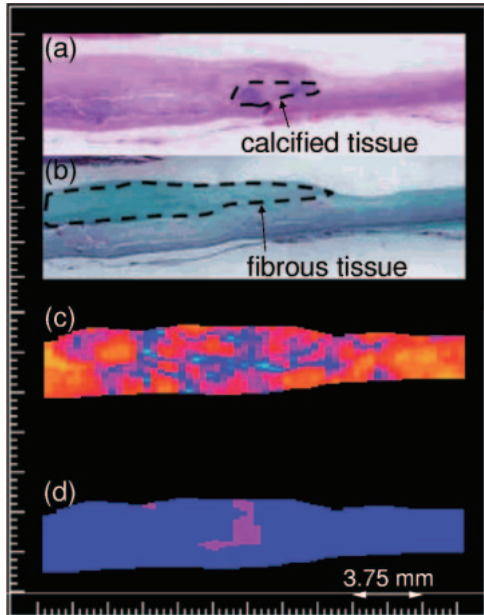


図 7. Example of tissue classification (iliac artery B). (a) Pathological image (hematoxylin-eosin staining). (b) pathological image (elastica-Masson staining). (c) Elasticity image. (d) Tissue classification image (size of ROI: 1,500 μm × 1,500 μm). Blue and purple show fibrous and calcified tissues, respectively.

画素群の同時確率に基づいて分類を行った方が, 単一画素ごとに分類した場合に比べ組織弁別能が向上することが分かる. 図 6(d)において, 脂質, 血栓, 線維組織と分類された領域は, 図 6(a)の病理組織像と良く対応する. 図 7 には, 線維組織と石灰化組織を含む例の分類結果を示してあるが, 図 7(d)に示されるように, 線維組織中の石灰化組織を検出できていることが分かる. 図 7(b)および図 7(c)に示すような弾性率断層像は, 動脈壁の厚み変化の経皮的計測と上腕での血圧計測により非侵襲的に描出可能であり, 上述した解析法と組み合わせることで, 非侵襲的な組織性状診断が期待できる.

6. 頸動脈短軸断面における *in vivo* 計測への適用

健康者(29才, 男性)の頸動脈短軸断面において超音波ビームを走査した各点において厚み変化を計測した. 心電図の R 波のタイミングで描画した頸動脈の B モード断層像を図 8 に示す. 図 8(1)は通常のリニア走査による B モード断層像である. 一方, 図 8(2)は 4 節に記したビーム走査法で得られた B モード断層像を示す. 本実験では, $L_f=15.5$ mm, $\theta_{\max}=21.2^\circ$ とした. 両者を比較すると, 図 8(1)では超音波ビームが血管壁と直交している領域でしか血管内膜は描出されず, 丸で囲まれた部分では内膜面はほとんど確認できない. 一方, 図 8(2)では, 全てのビームが壁に垂直に入射するため白丸で囲まれた部分においても反射強度が低下せず, 血管内膜はすべての走査線において明瞭に描出されている.

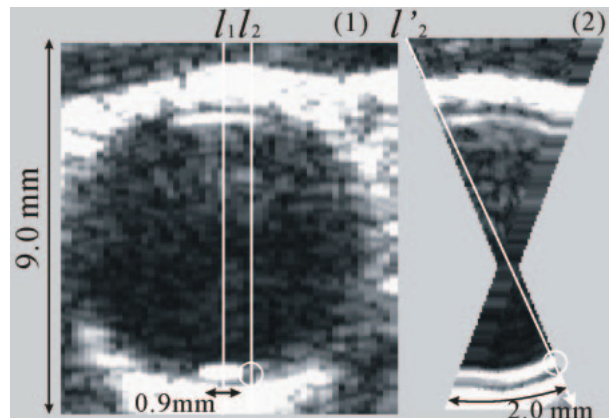


図 8. B-mode images in the cross-sectional plane of a carotid artery obtained by conventional linear scanning (a) and proposed beam steering (b).

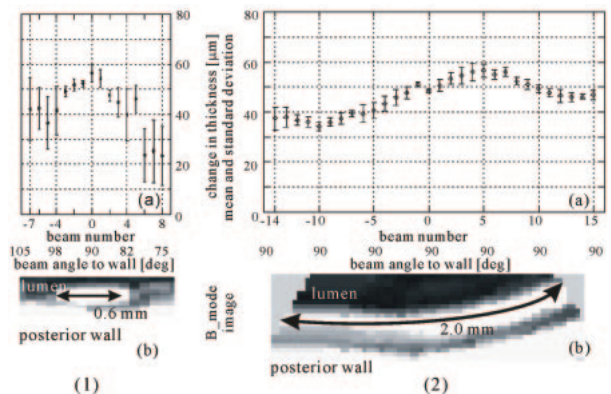


図 9. Experimental results obtained by conventional linear scanning (1) and proposed beam steering (2). (a) Means and standard deviations of measured change in thickness of the arterial wall. (b) B-mode image of the corresponding region in the short-axis plane.

図 9(1-a)に、図 8(1)に示した B モード断層像の血管中心軸周囲±1.2 mm の範囲(ビーム数: 16)において計測された 6 拍分の壁厚変化最大値の平均値と標準偏差を示す. 図 9(2-a)には、図 8(2)に示した B モード断層像の全走査線(ビーム数: 30)において計測された 6 拍分の壁厚変化の最大値の平均値と標準偏差を示す. 図 9(1-b), 図 9(2-b)はそれぞれ計測部位の B モード画像である. 図 9(1-a)より, リニア走査において標準偏差が小さく, 計測された血管壁厚変化の再現性が高いのは, 血管中心軸周囲の 6 ビーム(幅 0.9 mm)だけである(標準偏差/平均値の範囲は 2.6-6.4%). その他のビームでは標準偏差が大きく, 拍間の再現性が低い. 一方, 図 9(2-a)において, 本手法では標準偏差が全体的に小さいことから, 厚み変化が全走査線(幅 2.0 mm)において再現性良く計測されたことが分かる(標準偏差/平均値の範囲は 1.5-12.1%).

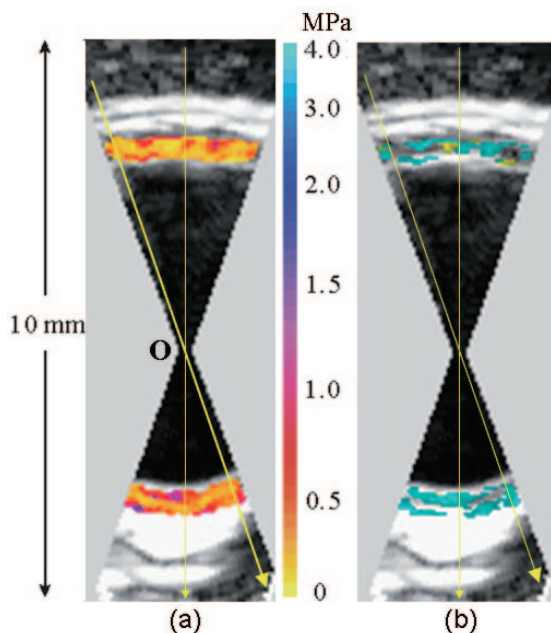


図 10. (a) Elasticity image of a carotid artery in the short-axis plane. (b) Tissue classification image. Cyan and yellow show fibrous tissue (mixture of smooth muscle and collagen) and lipids, respectively.

図 10(a)は, 計測された動脈壁の厚み変化と血圧から算出した頸動脈短軸断面における弾性率断層像である. 図 10(a)のように得られた弾性率断層像を, 第 6 節に示した弾性ライブラリに基づき組織に分類した結果が図 10(b)である. 図 10 に計測結果を示した被験者は健常者であり, 動脈壁はほぼ線維組織(平滑筋とコラーゲンの混合組織)から構成されていることが分かる(線維組織と分類された部位は水色で表示). 図 10 に示されるように, 超音波ビームを制

御して血管壁に対し垂直に入射するようにすることで, 血管長軸断面だけではなく短軸断面の計測も可能となり, 動脈硬化性プラークの機械的特性や組織性状を様々な断面において捉えるために有用である.

7. まとめ

従来の動脈病変の診断法として, 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・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, 局所病変である動脈硬化性プラークに関して, 易破裂性, 進展・退縮という諸問題を非侵襲的に評価することは未だに困難である. 新たに開発された高精度計測法と組織性状診断法“電子的染色”は, プラーク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. このような診断法が確立されてば, “現在行っている治療法が果たしてプラークを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る. 今後は, ひずみの計測精度の向上を図り, 組織弁別能を向上させるとともに, 動脈壁の内皮依存性弛緩反応を用いた極早期動脈硬化の診断法などについても検討を行う.

文献

- [1] Hallock P. *Arch Int Med* **54**, 770-798, 1934.
- [2] Hayashi K, et al. *J Biomech* **13**, 175-184, 1980.
- [3] Kanai H, et al. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* **43**, 791-810, 1996.
- [4] Kanai H, et al. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* **44**, 752-768, 1997.
- [5] Kanai H, et al. *Electron Lett* **35**, 949-950, 1999.
- [6] Hasegawa H, et al. *J Med Ultrason* **31**, 81-90, 2004.
- [7] Kanai H, et al. *Circulation* **107**, 3018-3021, 2003.
- [8] Hasegawa H and Kanai H. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* **53**, 2050-2064, 2006.
- [9] Nakagawa N, et al. *Jpn J Appl Phys* **43**, 3220-3226, 2004.
- [10] Kudo K, et al. *J Med Ultrason* **34**, 23-27, 2007.
- [11] Watanabe M, et al. *Jpn J Appl Phys* **41**, 3613-3618, 2002.
- [12] Hasegawa H, et al. *Proc 2006 IEEE Ultrason Symp* 1266-1269, 2006.
- [13] 都築健太郎ほか. 電子情報通信学会技術研究報告 **106**, 1-4, 2006.