

3. 組織弾性評価の進歩

金井 浩/長谷川英之 東北大大学院工学研究科電子工学専攻
 手塚 文明 国立病院機構仙台医療センター臨床研究部
 市来 正隆 JR仙台病院血管外科

従来、動脈壁の硬さは脈波伝搬速度や、1拍内での血圧変化によって血管が拡張するときの直徑変化を計測して求めていた。しかし、これらの指標は、血管の軸に沿った方向や、断面の円周方向での平均的な硬さしか表さないため、血管壁や粥腫病変の内部物性の不均一性までは把握できなかった。

われわれは、市販の超音波エコー装置を改造して得られた血管壁の情報をもとに、以下の特別な処理によって、動脈の壁や病変内部の硬さ（弾性特性）に関する断層像を求めるための方法を開発してきた。さらに、硬さから、そこにある組織の種類も、ある程度判断が可能であることもわかつってきた。本稿では、その概要を紹介する。

動脈壁の弾性率断層像の計測

生体組織は、圧力変化を受けたとき、変形はしても体積は変化しない（非圧縮性）。この性質によると、血管壁の輪切りの断面では、「内圧の上昇によって内腔が広がると同時に、血管壁が薄くなる」ことが想像できる。われわれは、「1拍中で生じている血管壁の厚み変化」を、超音波を使って体の外から測ろうと考えた。血管壁が硬ければ、厚み変化は大きくは生じない。一方、脂質のような柔らかい組織では大きな厚み変化が生じる。もちろん、脈圧で生じる厚み変化であるため、血圧も計測する。厚み変化の計測で、その部分の硬さ、柔らかさを推定できるだろうと考え、その計測法の開発を行ってきた。

しかし、従来の超音波エコー装置の血管の断層像では、1拍中に生じる直徑変化はわかるが、厚み変化まではわからない。頸動脈は、内直徑が約6mm、壁の厚さが約1mmであり、1拍の中での直徑の変化は約300～400μmであるのに対し、壁の厚みの変化はおよそ30μm程度しかない。

そこでわれわれは、皮膚表面から動脈に送信した超音波パルスが、動脈壁で反射して戻ってくる伝搬時間から、動脈までの距離を高い精度で計測するための工夫を行った¹⁾。これによって、通常の超音波エコー装置の7～10MHzの超音波

プローブを用いて、対象物の変位や厚み変化を、サブミクロンオーダーで計測できるようになった。

図1は、健常者の頸動脈にこの方法を適用した結果を4拍分にわたって示している。aはMモード表示。bの心電図のR波タイミングの直後に、内圧の上昇に伴ってわずかに、aの前壁が皮膚表面方向へ、後壁が下方向へ移動し、その後、また元の位置に戻っている様子がわかる。この拡張は、cの心Ⅱ音のタイミングまで継続する。aの2本の赤の横線は、血管の前壁の表と裏側に設定した2点の動きの追跡結果を示している。やはり、血管の拡張に伴う変位がわずかに現れている。

dとeは、aの2つの赤い線上の点の速度を波形で示している。心電図のR波の直後に、上向きの速度が生じている。しかも、dとeの速度波形の振幅に差がある。2点が平行移動していれば、同じ速度を持つはずであるが、dの外側の点の速度が、eの内側の点の速度よりもわずかに小さいということは、この2点間に厚み変化があることを示している。これらは速度の次元であるから、速度差を時間積分することで、変位の次元とし、2点間の厚み変化をfのように算出できる。1拍の中で、30μm（波長の数分の1以下）という非常にわずかな厚み変化を再現性良く計測している。現在のところ、こうした微小な厚み変化は、ほかのいかなる手法によっても非観血的には計測することができない。

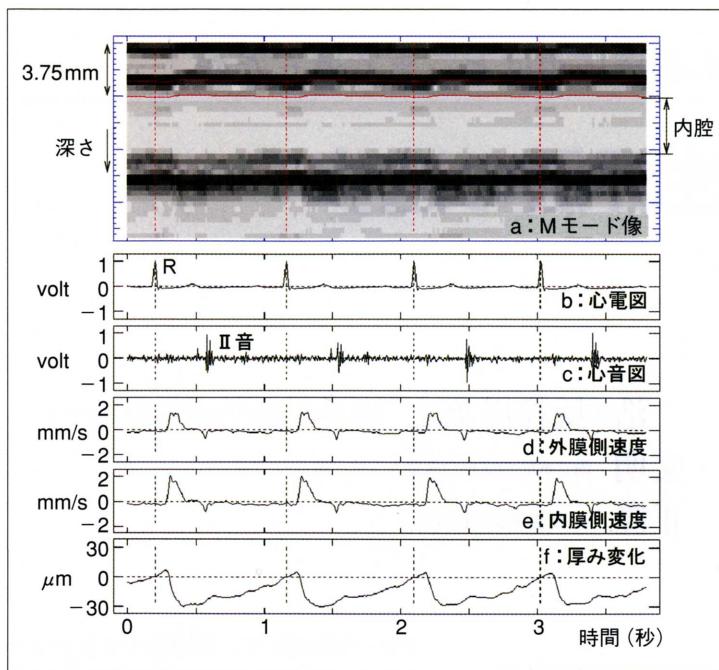


図1 総頸動脈の厚み変化の計測例

- a : Mモード像。血管壁の前壁と後壁から戻ってきた超音波の反射波の振幅を濃淡で表示。さらに、前壁の表側と裏側に設定した2点の変位の追跡結果を赤線で重ねて表示。
- b : 心電図
- c : 心音波形
- d : 外膜側速度。前壁の外側の点の速度波形
- e : 内膜側速度。前壁の内側の点の速度波形
- f : 前壁の厚み変化波形

さらに、壁内の硬さの不均一性を検出するために、1本の超音波ビーム上で、血管壁の表と裏の間に $75\text{ }\mu\text{m}$ 間隔で多数の点を設定し、各々の点の変位や、隣り合う2点間の変位の差から、厚み変化を計測する。送信している超音波パルスの長さが約 $375\text{ }\mu\text{m}$ であるため、「 $375\text{ }\mu\text{m}$ 離れた2点間で層を設定し、その中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を $0.5\text{ }\mu\text{m}$ の精度で計測する。その層を、血管の表から裏まで $75\text{ }\mu\text{m}$ ずつ移動させながら、各々に関して厚み変化を算出する。さらに、超音波ビームを血管の軸に沿って走査することによって、血管壁の軸方向 20mm 深さ方向 10mm の領域に約7500個の微小領域を設定し、各微小領域において、先の手法で厚み変化を計測する。

各点に関して、こうして得られた厚み変化の1拍の中での最大値を、層の元の厚み（例えば $375\text{ }\mu\text{m}$ ）で割ることによって歪みを算出する。さらに、脈圧をこの歪みで割ることによって、設定した微小領域の平均的な硬さ（弾性率）が算出できる。ただし、ここで血管壁が薄くなる

のは、内圧が高くなつて外側に押されたため（半径方向の縮み）だけではなく、内腔が広がつて円周方向にも引っ張られたこと（円周方向の伸び）によって生じる。ここでは、設定した微小領域の中での弾性特性の等方性を仮定する。さらに、複雑な形状の病変部も、微小領域ごとに見れば、その層の内腔側の面に垂直に圧力が働いていると仮定する。こうして円周方向の弾性率を、設定した微小領域各々で求め、「弾性率に関する断層像」をイメージングできる²⁾。血圧は、上腕動脈で計測する。

二層のシリコンゴムからなる管に、人工的に拍動を与えた模擬実験では、この弾性率の計測精度が約 0.1 MPa （元の弾性率の8%相当）であることを確認している²⁾。

また、この手法で計測した腸骨動脈の平均弾性率と、摘出手術後に人工的に拍動を与えて計測した同じ部位の平均弾性率の差は、約8%であった³⁾。この結果は、本計測には、血管を取り巻く組織の影響が少ないことを意味している。

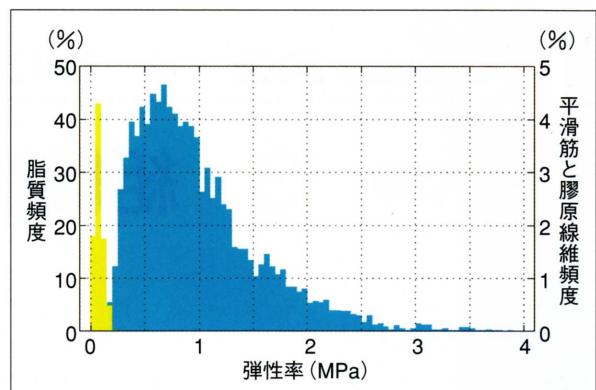


図2 摘出手術の計測を9例に関して行って作成した脂質の分布（黄色）と平滑筋と膠原線維の混合組織の分布（水色）を「弾性率ライブラリ」として登録³⁾

超音波による 組織同定：電子染色

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2例に、人工心臓によって患者と同じ拡張圧と収縮圧を与え、本手法で計測した弾性率断層像を求めた³⁾。その後、病理染色を施し、染色画像において、「脂質」と「平滑筋と膠原線維の混合組織」を指定した。また、9例10領域すべてに関する弾性率分布を図2に示す³⁾。「脂質」（黄色）と「平滑筋と膠原線維の混合組織」（水色）の分布は、約 0.3 MPa を境にして分けられる。すなわち、硬さ・柔らかさを計測することによって、その組織が、「脂質」と「平滑筋と膠原線維の混合組織」のいずれであったかの識別ができる。図2の分布を「弾性ライブラリ」として登録した。

図3aは、高脂血症患者2名の総頸動脈に見られた粥腫病変を、通常の超音波エコー装置によって見た断層像を示す³⁾。この画像内の緑の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3 bに示す。この「弾性率断層像」は、まるで粥腫病変にメスで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2の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組織」、「それ以外の組織領域」に分類し、①と②の領域に関して各々黄色と水色で着色した超音波による組織同定結果を図3 cに示す。図3の2症例は、いずれも頸動脈壁に粥腫病変があるが、この弾性率断層像および分類結果から、粥腫の内面に非常に柔らかいもの（脂質に分類）が存在し、内腔面との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。

上記の計測は、リニア走査プローブを利用し、血管軸に平行な長軸断面においてであったが、血管軸に対し垂直な短軸断面での計測に適用した場合でも、超音波ビームの走査方向を工夫することで、弾性率断層像や組織同定結果を求めることが可能である⁴⁾。

◎

粥腫の脆弱性を規定する病理組織学的・機能的特徴として、①脂質コアの大きさと成分、②線維性被膜の薄さと脆弱性、③被膜における平滑筋細胞のアポトーシスによる減少と膠原線維の分解、④内皮細胞の障害と血管壁細胞の活性化細胞の浸潤、が挙げられる。本稿で紹介した方法は、この中の①と②の評価につながるものと考えられる。現在のところ、図2の分布に加え、血栓や石灰化組織の弾性率分布を求め⁵⁾、組織分類の精度を向上させるためのデータの積み上げを行っている。

また、上記の分類における「平滑筋と膠原線維の混合組織」に関して、平滑筋と膠原線維の含有割合を同定するための見通しも得ている⁵⁾。これは、上記①～④の規定要因の③に関する評価を目標としたものである。粥腫内のマクロファージが産生したマトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）は、粥腫安定性規定要因である膠原線維などの細胞外基質を分解し、線維性被膜を菲薄化して粥腫を脆弱化させる可能性があるが、この基礎技術は、線維性被膜の平滑筋細胞

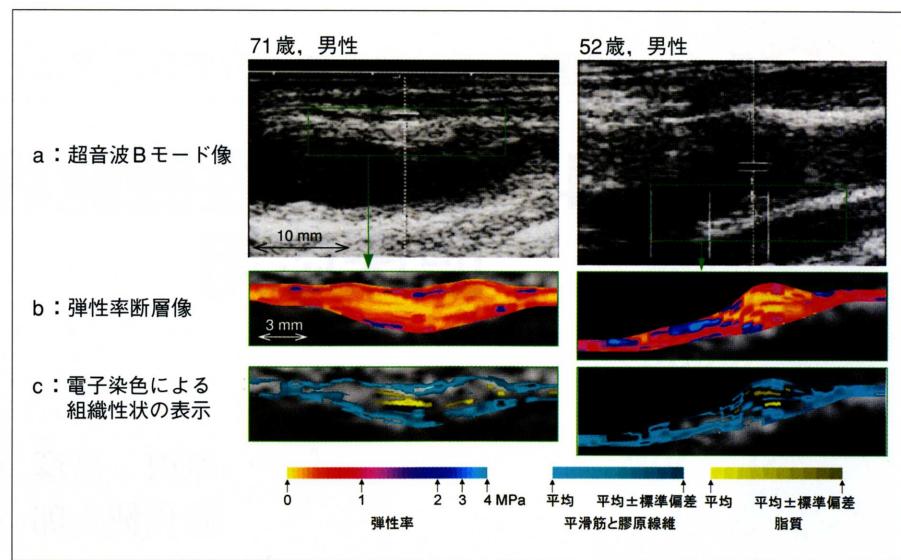


図3 総頸動脈（2名の高脂血症患者）の計測例
病変部の通常の超音波エコー断層像(a)、弾性率断層像(b)、超音波による組織同定結果(c)

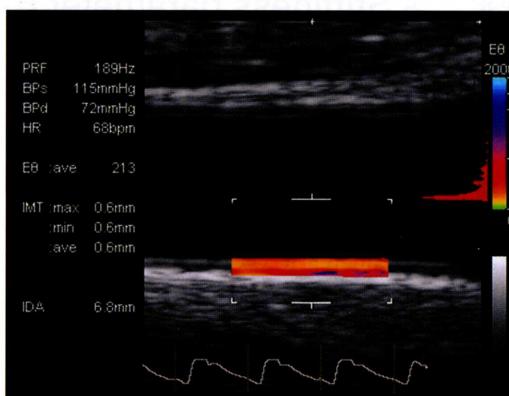


図4 松下電器産業 ヘルスケア社によるリアルタイム計測装置で描出された健常者の総頸動脈の弾性率断層像

右のヒストグラムは、測定部位内の円周方向弾性率の頻度分布を示す（単位はkPa）。下の波形は内直径変化の計測結果である。左の数字は、上から、繰り返し周波数、上腕で計測した収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、測定部位内の円周方向弾性率の平均値(kPa)、内中膜厚み、内直径である。

●参考文献

- 1) Kanai, H., et al. : Real-time measurements of local myocardium motion and arterial wall thickening. *IEEE Trans. on UFFC*, **46**, 1229～1241, 1999.
- 2) 長谷川英之・他：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**, J3～J13, 2001.
- 3) Kanai, H., et al. : Elasticity imaging of atherosoma with transcutaneous ultrasound ; Preliminary study. *Circulation*, **107**, 3018～3021, 2003.
- 4) Nakagawa, N., et al. : Cross-sectional elasticity imaging of carotid arterial wall in short-axis plane by transcutaneous ultrasound. *Japanese Journal of Applied Physics*, **43**, 3220～3226, 2004.
- 5) Inagaki, J., et al. : Construction of reference data for tissue characterization of arterial wall based on elasticity images. *Japanese Journal of Applied Physics*, **44**, 4593～4597, 2005.
- 6) Sugimoto, M., et al. : Change in elasticity caused by flow-mediated dilation measured only for intima-media region of brachial artery. *Japanese Journal of Applied Physics*, **44**, 2005 (in press).
- 7) Hasegawa, H., et al. : Frequency analysis of strain of cylindrical shell for assessment of viscosity. *Japanese Journal of Applied Physics*, **44**, 4609～4614, 2005.