

超音波による血管壁の弾性率断層像イメージング

長谷川英之*・金井 浩*

Cross-Sectional Elasticity Imaging of Vessel Wall with Ultrasound

Hideyuki HASEGAWA,* Hiroshi KANAI*

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ている[1]。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変なトピックとなっている。冠動脈疾患には血管造影[2]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[3, 4]の評価、脂質低下療法[5, 6]の個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。MRI や血管内超音波術 (IVUS) は、粥腫病変部の形態を画像化する有効な手段である[7, 8]。また、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)[9]、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 [10, 11]が挙げられる。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特性であり、かつ壁厚・内径比によっても影響される。したがって、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。

著者らは、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”[12, 13]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計測する手法を開発した。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) の厚さの層ごとに、瞬時の厚み変化 (1 拍内での数～数十 μm の厚み変化) を $0.5 \mu\text{m}$ という高精度で計測でき

る。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）[14]から、脂質と線維組織（平滑筋と膠原線維から成る）が分類可能であることを示し、(2) この弾性率ライブラリを利用してすることで、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“電子的染色”[14]を行った例を示す。最後に、(3) 血管長軸方向の弾性率分布だけではなく、円周方向分布を計測するための超音波ビーム走査法および頸動脈における *in vivo* 計測例を示す。

2. 原理

2.1 動脈壁の厚み変化の計測法[12, 13]

従来の超音波エコー装置などで、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、(受信した波形の中で、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) 制約付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ミクロンオーダでトラッキングし変位計測を行う。この方法によって数～ 10 mm 前後の低周波の大振幅変位運動が重畠している心臓-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 100 Hz までの周波数帯域で再現性良く計測できる[12]。

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 点間に對応する層(初期厚さ $375 \mu\text{m}$ 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、 $0.5 \mu\text{m}$ という高い精度で計測できることが確認されている[15]。この計測精度は、厚さ

* 東北大学大学院工学研究科電子工学専攻

Department of Electronic Engineering, Graduate School of Engineering, Tohoku University

$375\text{ }\mu\text{m}$ の層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の計測精度が $0.5\text{ }\mu\text{m}$ であることを示している。本計測を動脈壁に適用する場合は、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 $7\sim10\text{ MHz}$ ）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経皮的に *in vivo* 計測されていない。本手法は、既に、心室中隔壁[12, 13, 16]、総頸動脈壁[14, 17]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、成果をあげている。

2・2 動脈壁の弾性率分布の算出法[18]

駆出期には動脈内圧が上昇し内腔が拡張する。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。この壁厚の変化は、血圧変化に伴う壁のひずみに対応するため、壁の厚み変化を計測し、血圧との関係から局所ごとの弾性率を算出する。血管壁厚が最も厚くなる心臓拡張期末期のタイミング t_0 での壁厚を h_d 、一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 ($\Delta h < 0$)。血圧の脈圧 (Δp) を（上腕において）同時に計測すると、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。

$$E_r = \frac{\Delta p}{|\Delta h|} \quad (1)$$

さらに、弾性特性の壁内等方性[19]と壁内腔面に垂直に圧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 を次式で近似的に算出できる[18]。

$$E_\theta \approx \frac{1}{2} \left(\frac{r_d}{h_d} + 1 \right) E_r \quad (2)$$

さらにこの計測を、血管壁と粥腫内の全ての微小領域に関して行うため、1本の超音波ビーム (m 番目のビーム) 上で、前壁・後壁各々に関して内膜側から外膜側までを厚さ $h_0 = 375\text{ }\mu\text{m}$ 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 $300\text{ }\mu\text{m}$ だけ重なっている。すなわち、厚さ $375\text{ }\mu\text{m}$ の層を、まず最も内腔側に設定し、その層のひずみの最大値 $\Delta \varepsilon_{m,n} = |\Delta h|/h_0$ 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 $375\text{ }\mu\text{m}$ の層の設定を、深さ方向（半径方向） $75\text{ }\mu\text{m}$ ごとに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 $E_{\theta,m,n}$ を次式で算出する。

$$E_{\theta,m,n} = \frac{1}{2} \left(\frac{\rho_{m,n,0}}{h_0 N_m} + \frac{N_m - n + 1}{N_m} \right) \frac{\Delta p}{|\Delta \varepsilon_{m,n}|} \quad (3)$$

$$(n = 1, \dots, N_m; m = 1, \dots, M)$$

ここで、 $\rho_{m,n,0}$ は、 m 番目の超音波ビーム上に設定した n 番目の層内側の曲率半径（心電図 R 波タイミングでの値）である。曲率半径を用いることで全ての層が同心円上にない

場合も対応できる。また、血管壁内の応力は、内膜側（第1層の内側面）から外膜側（第 N_m 層の外側面）へかけて線形に減少し、外膜側で大気圧に等しいものと仮定している。各層の厚さ (= $375\text{ }\mu\text{m}$) は、超音波パルスの半値幅から決定した。

さらに、図1の長軸断面 (long-axis plane) において、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 $300\text{ }\mu\text{m}$ 間隔でほぼ同時に送信することによって、血管軸方向 $18\text{ mm} \times$ 径方向 9.4 mm の領域に 60 点 $\times 125$ 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 $E_{\theta,m,n}$ を計測することにより、弾性率に関する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 $375\text{ }\mu\text{m}$ (= 1.8 波長) と $300\text{ }\mu\text{m}$ である。

2層のシリコーンゴムからなる管（各々の層の弾性率は静的実験で既知）に人工心臓を用いて拍動を与えたときの摸擬実験から、局所弾性率の計測精度は 0.1 MPa であり[18]、これは静的実験結果に対し 8% 程度の違いであった。

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 8% であった。この結果は、少なくとも表在血管においては、血管を取り巻く組織の影響が少ないことを示している。

さらに、超音波プローブの押し付け圧の影響を調べるために、別途、*in vivo* 実験において、超音波プローブを皮膚に押し付ける圧力を $8.0, 14.0, 33.2, 40.7, 54.5, 74.3\text{ mmHg}$ と変化させ、その各々の場合における総頸動脈の同一個所の直径の変化を調べたところ、 $6.8, 6.8, 6.6, 6.1, 6.0, 5.4\text{ mm}$ と変化した。したがって、押し付け圧を大きくすると、血管の断面は円から楕円に変化するが、 30 mmHg 以下の押し付け圧においては、計測された弾性率は影響を受けないと考えてよい。

2・3 短軸断面計測のためのビーム偏向法[20]

従来、頸動脈の診断に用いられているのはリニア走査法である。リニア走査の場合、図1に示す長軸断面 (long-

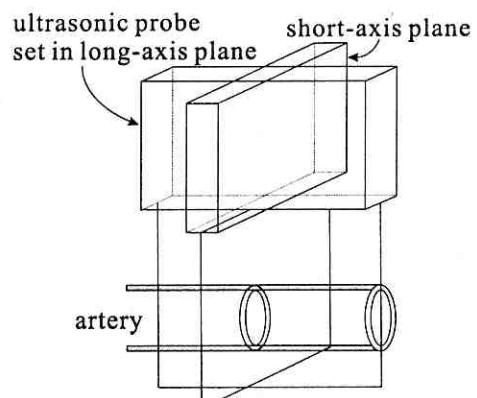


図1 長軸断面 (long-axis plane) と短軸断面 (short-axis plane)

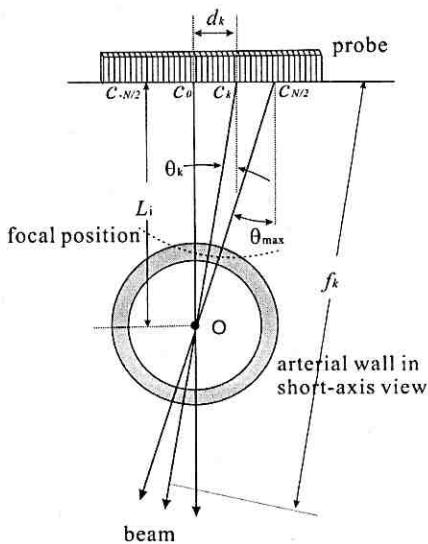


図2 短軸断面計測のための超音波ビーム走査法

axis plane)においては、血管を曲がりのない円筒管と仮定すると全てのビームが血管壁に直交するが、短軸断面(short-axis plane)においては血管中心軸を通るビームしか壁と直交させることができない。壁とビームが直交しない場合、壁の運動方向とビーム方向が異なるため、拍動により壁内の関心点がビームから外れ、正確にトラッキングできない。プラーカ全体にわたって易破裂性を診断するためには、短軸断面においても計測できることが有用である。そこで、短軸断面計測のためのビーム走査を提案した。本ビーム走査法では、図2に示すように超音波ビームを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 ($L_1=8.5\text{ mm}, L_2=9.5\text{ mm}, \dots, L_{13}=20.5\text{ mm}$)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_k 、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。

$$d_k = 0.4 \times k \quad [\text{mm}] \quad (4)$$

$$\theta_k = \arctan \frac{d_k}{L_i} \quad [\text{rad}] \quad (5)$$

$$f_k = \frac{L_i}{\cos \theta_k} - 3 \quad [\text{mm}] \quad (6)$$

ハイドロホンを用いて音場分布を計測したところ、前壁と後壁両方において同様な超音波音圧を得るために、電子フォーカスの焦点位置を血管前壁に設定する必要がある。そのため、(6)式の右辺において、ビーム照射中心位置 c_k から血管中心Oまでの距離から3 mmを引いている。また、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。

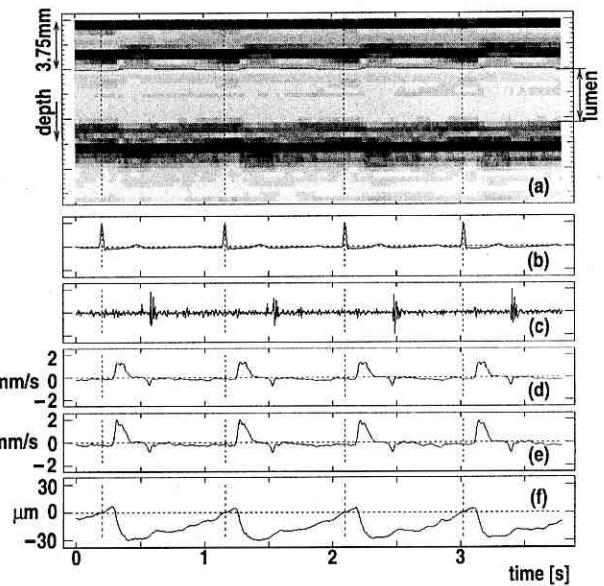


図3 厚み変化波形の計測例

(a) Mモード像、(b) 心電図、(c) 心音図、(d) 前壁外膜面の速度波形、(e) 内腔面の速度波形、(f) 前壁の厚み変化。

3. 計測結果

3・1 厚み変化波形の計測例

図3は上から、(a) 血管壁に動脈硬化性プラーカがない高脂血症患者(36歳男性)の総頸動脈のMモード像、(b) 心電図、(c) 心音図、(d) 血管前壁外膜面での微小振動速度波形、(e) 内腔面での微小振動速度波形、(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が約30 μm程薄くなっているが、この4拍で分かるように各信号とも再現性良く計測されている。

3・2 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カを含む腸骨動脈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4(1)のように計測した。各々の *in vitro* 計測終了後、エラスティカーマッソン染色を施した。2つの典型例を図4(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4(3)に示す。

また、10領域全てに関する弾性率分布を加算した結果を図4(4)に示す。脂質と線維組織の各々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

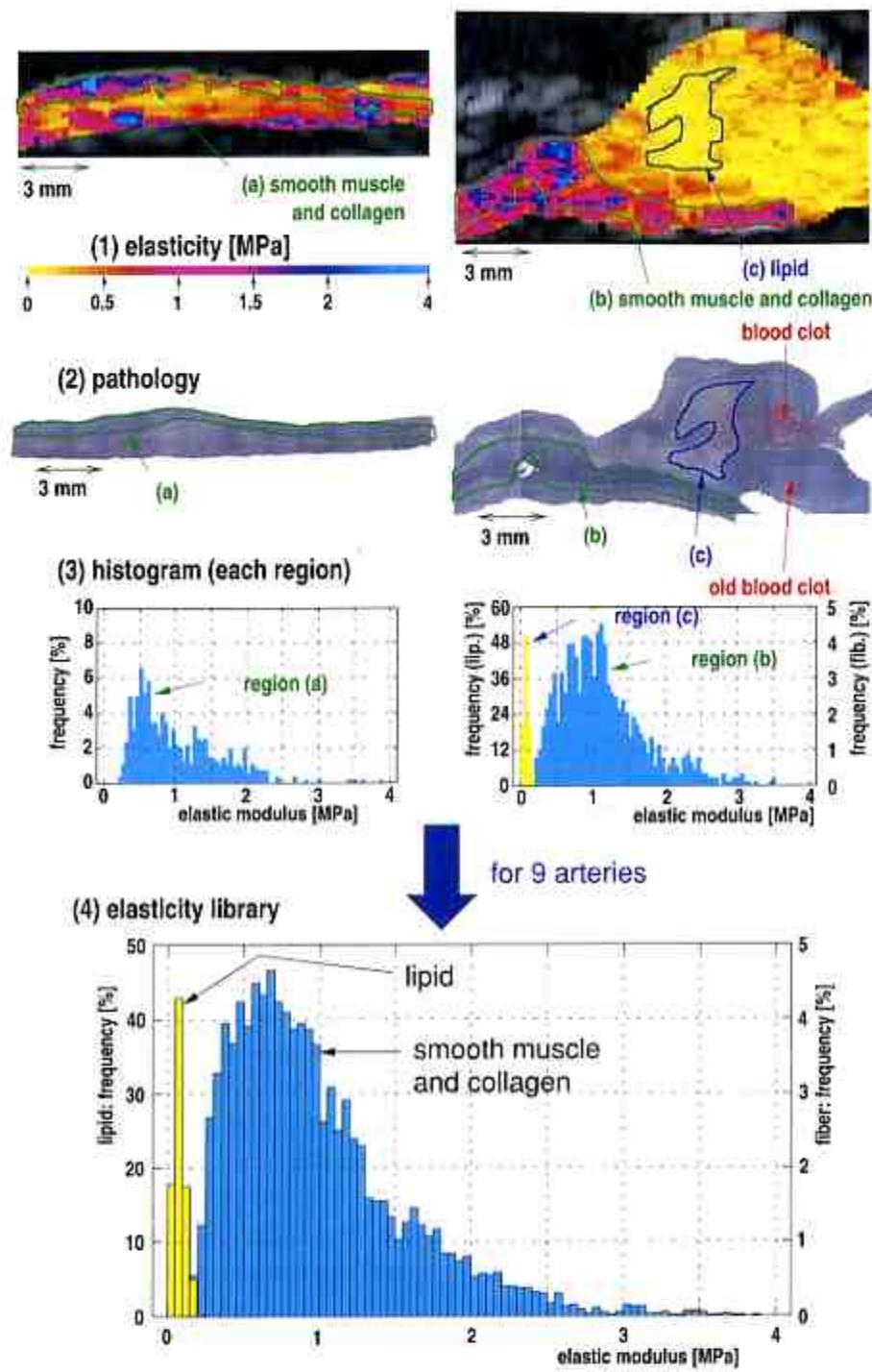


図4 弾性率ライブラリの作成結果
(1) 弾性率断層像、(2) 病理組織画像(エラスティカ-マッソン染色)、(3) 指定した領域ごとの弾性率分布、(4) 指定した全領域の弾性率分布を加算して作成した弾性率ライブラリ。

うして、動脈壁と病変部が経皮的に“電子的染色”される。

3・3 頸動脈壁の電子的染色例

図5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5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4に示した弾性率ライブラリをもとに、図5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、各々黄色と水色で着色(“電子的染色”)

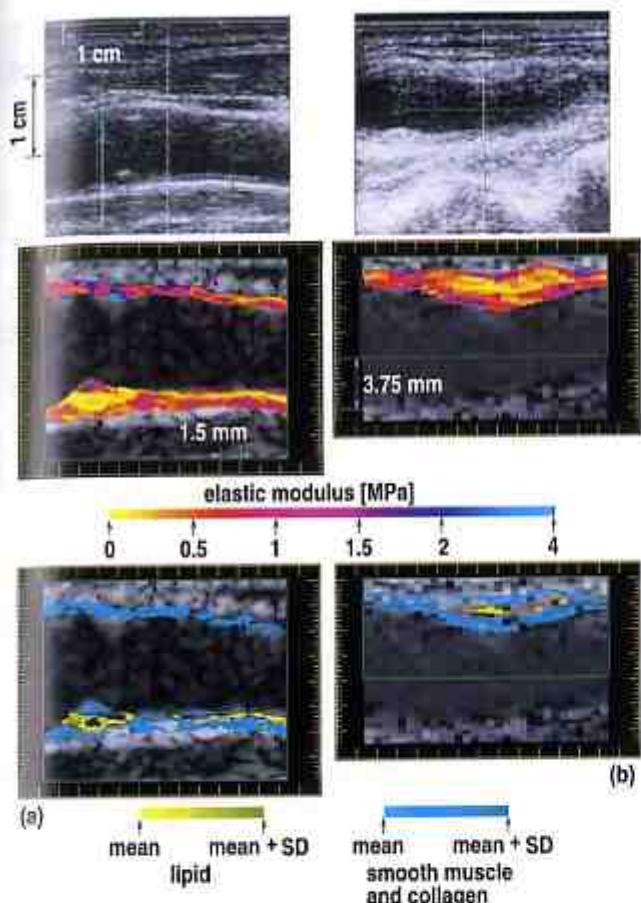


図 5 高脂血症患者の頸動脈において計測した弾性率断層像と電子的染色結果
(a) 66 歳男性, (b) 71 歳男性。

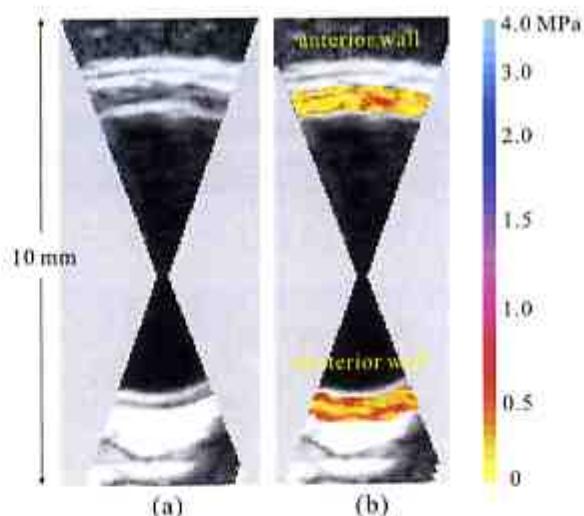


図 8 弾性率断層像の計測結果
(a) B モード断層像, (b) 弾性率断層像。

3・4 頸動脈壁短軸断面の計測例

健常者(29歳、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6に示す。図6(a)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6(b)は本ビーム走査法で得られたBモード断層像である。本実験では、 $L_s = 15.5 \text{ mm}$, $\theta_{max} = 21.2^\circ$ とした。両者を比較すると、図6(a)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面は描出されず、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6(b)では、全てのビームが壁に垂直に入射するため、丸で囲まれた部分でも反射強度が低下せず、血管内膜は全ての走査線において明瞭に描出されている。

計測位置 l_1 , l_1' におけるMモード像、後壁内膜側の速度波形、外膜側の速度波形、厚み変化波形を図7(1)と図7(2)にそれぞれ示す。リニア走査で計測を行った場合、ビーム位置 l_1 では超音波ビームと血管壁が直交していないため、拍動によりビームが関心点から外れ、図7(1-e)に示すように、ビームが直交するように走査した図7(2-e)とは異なる波形が得られている。また、反射強度の低下によるSN比の劣化により厚み変化の拍間の再現性が悪い。本ビーム走査法では、図7(2-e)に示すように再現性良く計測されている。以上のようにして本ビーム走査法を用いて計測した壁厚変化から算出した短軸断面の弾性率断層像を図8(b)に示す。本ビーム走査法により、壁局所弾性率の半径方向一軸方向分布だけでなく、半径方向一円周方向分布も検討でき、ブラーク全体にわたって易破裂性を診断する際に非常に効果的である。

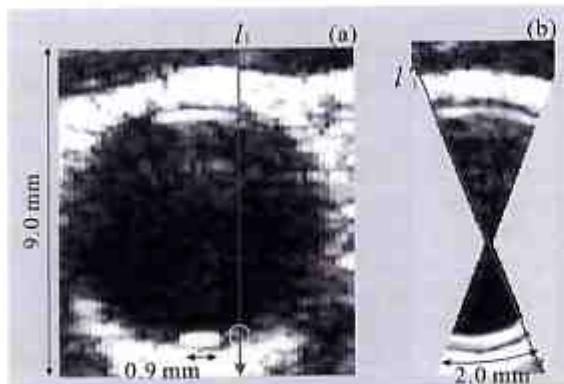


図 6 頸動脈短軸断面のBモード断層像
(a) リニア走査, (b) 本ビーム走査法。

した結果を図5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。

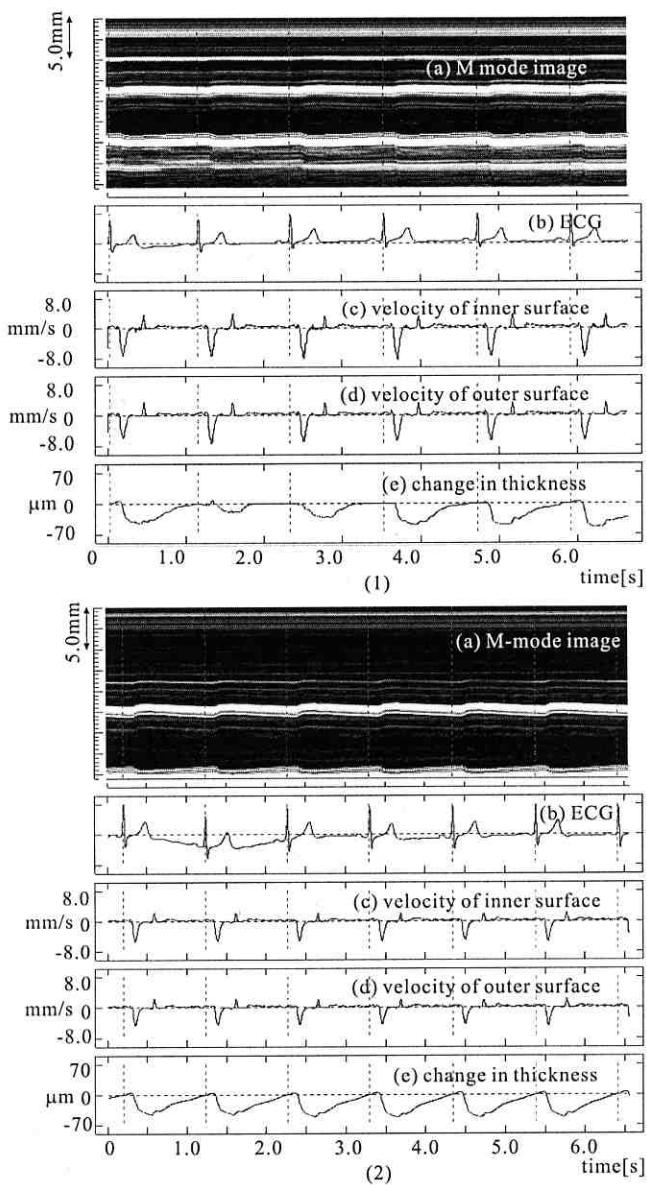


図7 ビーム m_1 と m_1' における壁厚変化の計測結果
(1) リニア走査, (2) 本ビーム走査法. (a) Mモード像, (b) 心電図, (c) 後壁内腔面の速度波形, (d) 外膜面の速度波形, (e) 後壁の厚み変化.

4. 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未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（電子的染色）[14]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”という問い合わせに対して新たな知見を加え得るものとして今後の臨床応用に多いに期待できる。

文 献

- 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.
- Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kucher MA, Burrows MT, Kahl FR, Santamore WP: Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction inpatients with mid-to-moderate coronary artery disease? Circulation. **78**: 1157-1166, 1988.
- 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.
- Falk E, Prediman K, Shah PK, Fuster V: Coronary plaque disruption. Circulation. **92**: 657-671, 1995.
- Brown G, Albers JJ, Fisher LD, Schaefer SM, Lin JT, Kaplan C, Zhao XQ, Bisson BD, Fitzpatrick VF, Dodge HT: Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. N Engl J Med. **323**: 1289-1298, 1990.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, McKillop JH, Packard CJ: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. N Engl J Med. **333**: 1301-1307, 1995.
- McConnell MV, Aikawa M, Maier SE, Ganz P, Libby P, Lee RT: MRI of rabbit atherosclerosis in response to dietary cholesterol lowering. Arterioscler Thromb Vasc Biol. **19**: 1956-1959, 1999.
- Potkin BN, Bartorelli AL, Gessert JM, Neville RF, Almagor Y, Roberts WC, Leon MB: Coronary artery imaging with intravascular high-frequency ultrasound. Circulation. **81**: 1575-1585, 1990.
- 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.
- Peterson RH, Jensen RE, Parnell R: Mechanical properties of arteries in vivo. Circ Res. **8**: 622-639, 1960.
- Hayashi K, Handa H, Nagasawa S, Okumura A, Moritake K: Stiffness and elastic behavior of human intracranial and extracranial arteries. J Biomech. **13**: 175-184, 1980.
- Kanai H, Sato M, Koiwa Y, Chubachi N: Transcutaneous measurement and spectrum analysis of heart wall vibrations. IEEE Trans UFFC. **43**: 791-810, 1996.
- Kanai H, Hasegawa H, Chubachi N, Koiwa Y, Tanaka M: Noninvasive evaluation of local myocardial thickening and its color-coded imaging. IEEE Trans UFFC. **44**: 752-768, 1997.
- Kanai H, Hasegawa H, Ichiki M, Tezuka F, Koiwa Y: Elasticity imaging of atherosoma with transcutaneous ultrasound -Preliminary study-. Circulation. **107**: 3018-3021, 2003.
- Kanai H, Sugimura K, Koiwa Y, Tsukahara Y: Accuracy evaluation in ultrasonic-based measurement of microscopic change in thickness. Electron Lett. **35**: 949-950, 1999.
- Kanai H, Koiwa Y: Myocardial rapid velocity distribution.

- Ultrasound Med Biol. **27**: 481–498, 2001.
17. Kanai H, Koiwa Y, Zhang J: Real-time measurements of local myocardium motion and arterial wall thickening. IEEE Trans UFFC. **46**: 1229–1241, 1999.
 18. 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壁弾性率の計測法. 超音波医学. **28**: J3–J13, 2001.
 19. Patel DJ, Janicki JS, Vaishnav RN, Young JT: Dynamic anisotropic viscoelastic properties of the aorta in living dogs. Circ Res. **32**: 93–107, 1973.
 20. Nakagawa N, Hasegawa H, Kanai H: Cross-sectional elasticity imaging of carotid arterial wall in short-axis plane by transcutaneous ultrasound. Jpn J Appl Phys. **43**: 3220–3206, 2004.

長谷川 英之 (ハセガワ ヒデユキ)

平成8年東北大学工学部卒業. 平成10年日本学術振興会特別研究員(DC1). 平成13年東北大学大学院工学研究科博士課程修了. 工学博士. 同年日本学術振興会特別研究員(PD). 平成14年東北大学大学院工学研究科助手. この間, 超音波による医用生体計測に関する研究に従事. 平成10年日本超音波医学会論文賞(菊池賞), 平成14年日本超音波医学会第3回奨励賞, 平成16年日本音響学会第21回栗屋潔学術奨励賞を受賞.

日本音響学会, 日本超音波医学会, 電子情報通信学会, IEEE の各会員.



金井 浩 (カナイ ヒロシ)

1981年東北大学工学部卒業, 1986年同大学院博士課程修了. 工学博士. 同年同大学助手, 講師, 助教授を経て, 2001年3月同大学院工学研究科電子工学専攻教授, 現在に至る. この間, 超音波による医用生体計測と音響振動に関するデジタル信号処理に関する研究に従事.

日本音響学会, 日本超音波医学会, 電子情報通信学会, 日本エム・イー学会, 日本循環器学会, 情報理論とその応用学会, IEEE の各会員.

