

	はせがわ ひでゆき
氏 名	長谷川 英之
授 与 学 位	博士 (工学)
学位授与年月日	平成 13 年 3 月 26 日
学位授与の根拠法規	学位規則第 4 条第 1 項
研究科, 専攻の名称	東北大学大学院工学研究科 (博士課程) 電子工学専攻
学位論文題目	動脈硬化症の診断を目指した動脈壁の局所弾性特性の超音波による非侵襲的計測に関する研究
指 導 教 官	東北大学教授 星宮 望
論 文 審 査 委 員	主査 東北大学教授 星宮 望 東北大学教授 阿部健一 東北大学教授 櫛引淳一 東北大学助教授 小岩喜郎 東北大学助教授 金井 浩

論文内容要旨

第 1 章 緒論

動脈硬化症は心筋梗塞や脳梗塞等の重篤な疾患の主たる原因であり、その早期診断は臨床的に大変重要である。特に、心筋梗塞や脳梗塞は、動脈硬化性プラークの破裂により発症すると言われており、動脈硬化性プラークの易破裂性を診断することが重要となってきた。しかし、従来の X 線 CT や MRI 等の検査法では、内腔狭窄度に関する情報が主であるというのが現状である。また、動脈硬化の進展・縮退を判断するためには、繰り返し計測を行い、経時変化を見ることが重要であり、簡便で非侵襲的な手法が望ましいと考えられる。そこで本研究では、超音波による動脈壁の弾性特性の非侵襲的計測が、動脈硬化症の診断に有用な手法の一つであると考え、その計測法に関する基礎的研究を行った。

第 2 章 動脈壁厚の微小変化の計測法に関する検討

従来、動脈壁の弾性特性は主に脈波速度法や拍動に伴う動脈径の変化の計測により非侵襲的に評価されてきた。これらの手法では、それぞれ伝搬速度を計測した 2 点間 (数十 cm) 及び円周全体の平均的な特性を評価することが可能であり、動脈硬化症診断の一つの指標として有用である。しかし、動脈硬化病変のみの局所弾性特性を計測する場合には、従来法よりも空間分解能を向上させる必要がある。そこで、超音波を用いて拍動に伴う微小な動脈壁厚変化を局所ごとに計測し、壁の局所弾性率を計測する手法に関する基礎的検討を行った。拍動に伴う動脈壁の厚み変化は、その振幅が数十 μm と微小なため、従来計測されておらず、その計測法に関する検討が必要である。動脈壁の厚みは 0.5 mm ~ 数 mm 程度である。動脈壁の厚み変化を計測する際には、動脈壁を薄い層に分割し、各層ごとの厚み変化を算出すれば、より局所ごとに壁弾性特性を算出できるが、その空間分解能は超音波パルスのパルス長に依存する。本手法では、動脈壁の振動速度を計測することにより動脈壁の厚み変化を算出しており、その振動速度は受信信号を直交検波した複素信号から推定される。そこで水中に静止させたガラス板からの反射波の検波信号の振幅から、検波信号の半値幅を算出したところ、 $0.46 \mu\text{s}$ であった。この結果から、厚み変化を算出する 2 点の間隔は標本点 5 点間隔 ($=0.5 \mu\text{s}$, 標本化周波数 10 MHz) と決定した。また、拍動に伴う動脈壁の厚み変化はその振幅が数十

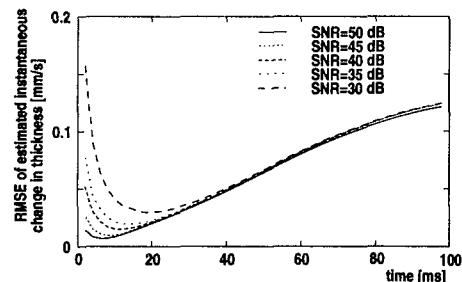


図 1: 位相偏移の推定区間長と厚み変化速度の推定誤差との関係。

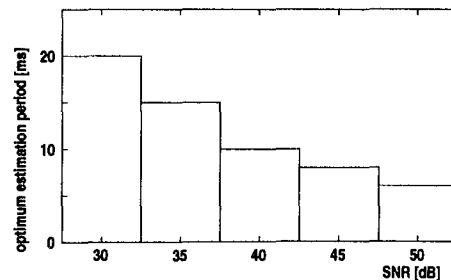


図 2: S/N に対する最適な推定区間長。

μm と微小であるため、受信信号の S/N の低下の影響を受けやすい。そこで、時間的・空間的平滑化を行うことが有効であると考えられるが、平滑化を行うことにより時間・空間分解能が劣化するため、最適な平滑化範囲について検討を行った。時間的な平滑化に関しては、シミュレーション実験により位相偏移の最適な推定区間長を検討した。動脈壁の厚み変化は、動脈壁の内側と外側の 2 点 A, B において、位相偏移を推定することにより算出した振動速度 $v_A(t)$, $v_B(t)$ の差 $v_h(t) = v_A(t) - v_B(t)$ を時間積分することにより得られる。そこで、推定した位相偏移の誤差を評価するために、厚み変化速度 $v_h(t)$ の 2 乗平均誤差と推定区間長との関係を示したものが図 1 である。時間分解能との兼ね合いから図 2 に示すように S/N により推定区間長の最適値が決定することが明らかとなった。さらに、血管軸方向の平滑化区間に関してはヒト頸動脈における *in vivo* 計測結果から検討を行った。図 3 は、平滑化区間と厚み変化速度の拍間の再現性との関係を示したものであるが、平滑化区間 $\pm 150 \mu\text{m} \sim \pm 300 \mu\text{m}$ において既に標準偏差が 1/2 程度に低下し、再現性の改善が見られることが分かる。この結果から、空間分解能の劣化を極力抑えるために、計測時の超音波ビームの走査間隔に相当する $\pm 300 \mu\text{m}$ を血管軸方向の平滑化区間と決定した。さらに、基礎実験においてゴム板の厚み変化を計測し、その理論値からの 2 乗平均誤差を算出したところ、 $0.2 \mu\text{m}$ であり、数十 μm の動脈壁厚変化の計測に十分な精度を有していることが分かる。これらの検討から、本計測法により動脈の半径方向 $375 \mu\text{m}$ 、軸方向 $600 \mu\text{m}$ の局所ごとに、 $0.2 \mu\text{m}$ の精度で動脈壁の厚み変化を計測できることを示した。

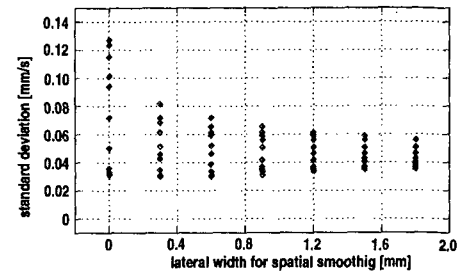


図 3: 平滑化区間と厚み変化速度の拍間の標準偏差との関係。

第 3 章 動脈壁厚変化を用いた局所弾性率の算出法

動脈壁の弾性特性を評価するために、計測された動脈壁厚変化から動脈壁の局所弾性率を算出する手法を検討した。本研究では、動脈硬化性プラークの易破裂性診断を目指しており、動脈硬化性プラークの局所領域ごとの弾性特性を計測する必要がある。従来の脈波速度法や拍動に伴う動脈径の変化の計測により評価される弾性特性は、それぞれ伝搬速度を計測した数十 cm 間及び円周全体の平均的な特性である。したがって、動脈硬化性プラークの局所領域ごとに弾性特性の計測を行うためには空間分解能を向上させる必要がある。また、動脈を壁厚の均一な円筒管と仮定しているため、動脈硬化性プラークのように壁厚が不均一な場合に適用するのは困難であると考えられる。そこで、動脈壁厚変化から壁厚が不均一な動脈壁の局所領域ごとの弾性率を算出する手法を提案した。シリコンゴム管を模擬血管として用いた基礎実験において、シリコンゴム管の壁厚が不均一な場合には、従来のように径変化から算出した弾性率 E_{θ}^d (図 4) では、図中の破線で示される静的実験結果からの誤差が大きくなり、壁厚変化から提案した手法を用いて弾性率 E_{θ}^h を算出した場合 (図 5) には誤差が小さいことを示した。壁厚が不均一な場合においても、円周上の各点において円周方向の張力は一定であるため、壁厚の薄い部位は円周方向に伸展しやすく、厚い部位は伸展しにくい。したがって、径変化は超音波入射位置 (図 5 中の θ) により異なり、径変化から算出されるひずみにより得られる弾性率も図 4 に示すように入射位置 θ により異なるものと考えられる。また、従来法では壁全体の弾性率しか算出できないが、本手法では層ごとに弾性率を算出することが可能であり、動脈硬化性プラークの局所領域ごとの弾性率の計測に適用することができる。

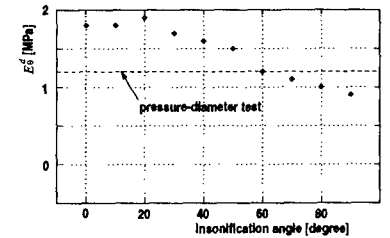


図 4: 弾性率 E_{θ}^d の算出結果。

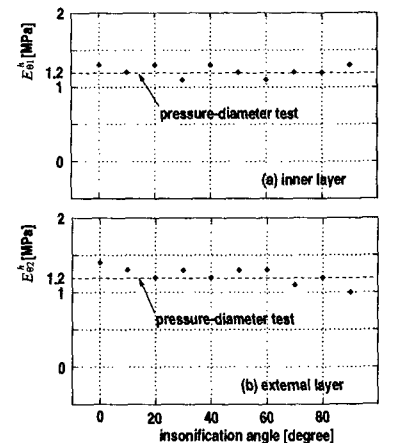
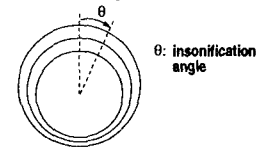


図 5: 弾性率 E_{θ}^h の算出結果。(a) 内側の層の計測結果。(b) 外側の層の計測結果。

第4章 超音波による動脈壁弾性特性の計測結果と病理との対応

前章までにおいて検討・評価した手法を用いて動脈壁の弾性特性を計測し、計測部位の病理組織との対応を行った。まず、家兎を対象とした計測を行い、動脈壁の弾性特性と病理組織との対応を定量的に検討した。ここでは、コレステロール食を負荷して動脈硬化を作成した家兎と、普通食で飼育した健全な家兎の胸部及び腹部大動脈の弾性特性の計測を行った。その結果、コレステロール食を負荷した家兎の動脈壁の弾性率が高いことが分かった。計測部位の病理組織標本を検討したところ、硬化の主な原因は中膜の線維化であると考えられることから、病理組織画像から線維化の面積比を算出したところ、線維化部分の面積比と壁弾性率との間に正の相関が見られた。また、摘出されたヒト腸骨動脈を用いた *in vitro* 実験においては、動脈壁の弾性特性の空間分布の計測を行った。計測された弾性特性の空間分布と、計測部位の病理組織標本との比較を行ったところ、線維化した内膜および膠原線維の多い外膜の弾性率が高く、組織の差異が良く反映された結果が得られたものと考えられる。線維化の面積比と壁弾性率との相関を検討したところ (図 6)、両者の間に相関が見られた ($r=0.32, p=0.01$)。一方、図 7 に示されるように線維化の面積比と反射波の振幅との間の相関は低く ($r=0.08, p=0.56$)、本手法により壁弾性特性を計測することで、従来の B モード断層像の輝度による評価に比べ定量的に組織性状を診断できる可能性が示唆される。

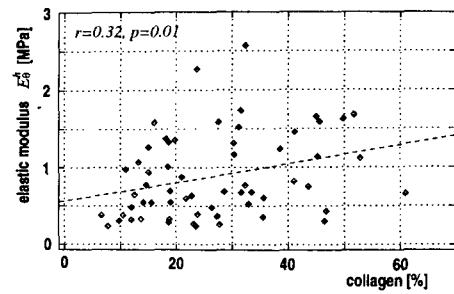


図 6: 線維化部分の面積比と壁弾性率との関係。

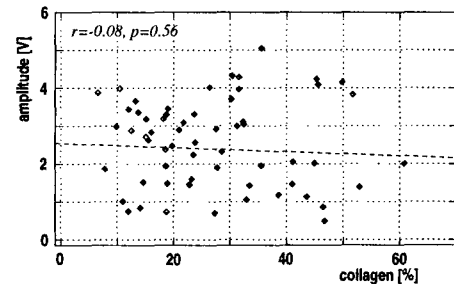


図 7: 線維化部分の面積比とエコー強度との関係。

第5章 ヒト頸動脈における壁弾性特性の *in vivo* 計測

本計測法により非侵襲的に動脈壁の弾性特性を計測できることを示すために、ヒトの動脈における *in vivo* 計測を行った。ここでは、動脈硬化性プラークのあるヒト頸動脈において計測を行い、動脈硬化性プラークの弾性率の空間分布を算出した。また、健全者の動脈壁と、動脈硬化性プラークの弾性率のヒストグラムを比較したところ (図 8 および図 9)、動脈硬化性プラークでは、200 kPa 以下の非常に軟らかい部位と 2 MPa 以上の硬い部位の増加が見られ、脂質の沈着および壁の線維化等を反映しているものと考えられる。本章で得られた結果により、動脈壁の弾性特性の非侵襲的・定量的計測の可能性が示されたのではないかと考えられる。

第6章 結論

以上に記したように、本研究では動脈硬化症の非侵襲的診断を目指し、超音波を用いて拍動に伴う動脈壁の微小な厚み変化を計測することにより、壁の局所弾性率を算出する手法を提案し、理論的・実験的検討を行い本計測法の有効性を示した。これらの成果により、従来計測することができなかった動脈硬化性プラークの局所弾性特性の空間分布を計測することが可能となり、動脈硬化性プラークの易破裂性診断の有用な情報が得られるという、臨床応用上極めて有益な計測法を実現できる可能性が示されたものと考えられる。

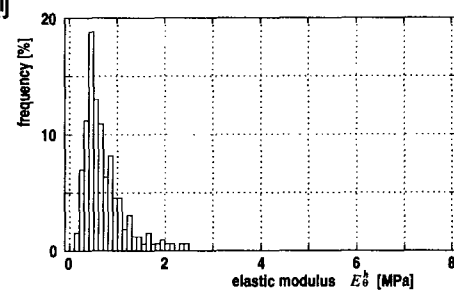


図 8: 健全者の動脈壁の弾性率のヒストグラム。

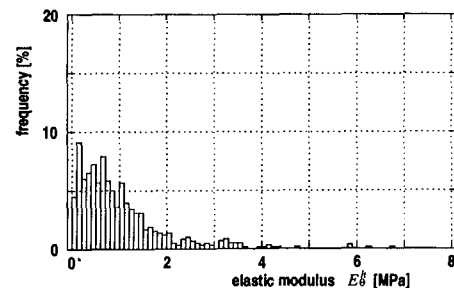


図 9: 動脈硬化性プラークの弾性率のヒストグラム。

論文審査結果の要旨

心筋梗塞・脳梗塞などの重篤な循環器疾患の発症は、動脈壁にできる脂質に富んだ動脈硬化性プラーク(粥腫)の破綻によって形成された血栓が、血管内腔を閉塞することに起因すると考えられており、動脈硬化病変部の安定性の非侵襲的評価法の開発が望まれている。動脈壁の病変部の安定性評価には、壁の弾性特性の計測が必要であるが、従来は、動脈壁の弾性特性を局所領域ごとに計測することができなかった。著者は、超音波を用いて、拍動に伴って発生する動脈壁の十数ミクロンの微小な厚み変化と弾性率を、数百ミクロンの局所領域ごとに計測できる手法を開発した。本論文は、それらの成果をまとめたもので、全文6章よりなる。

第1章は緒論である。

第2章では、拍動に伴う動脈壁の微小な厚み変化の計測法における精度を実験的に検討している。動脈壁の厚み変化計測における位相偏移算出時の受信信号に含まれる雑音を低減するために、平滑化処理を導入し、各S/Nに関して平滑化に用いる窓幅の最適値を実験的に求めている。また、厚み変化計測時の空間分解能に関する検討から、血管壁上で半径方向、軸方向各々375ミクロン、600ミクロンの大きさの局所領域ごとに、その厚み変化を0.2ミクロンの精度で計測できることを示している。

第3章では、第2章の手法で計測された動脈壁の厚み変化から、動脈壁の局所領域ごとの円周方向弾性率を算出するための方法を提案し、シリコーンゴムを用いた基礎実験によって、その有効性を評価している。従来の手法は、直径変化から壁弾性率を算出しているため、壁厚が不均一な場合には適用できないが、本手法は、動脈硬化性プラークのように壁厚が不均一な場合にも局所領域ごとの弾性率を算出できる点で優れた手法である。

第4章では、第3章の手法を用いて動脈壁の弾性率の計測を行い、病理組織との対応を検討している。家兎の露出させた胸部大動脈・腹部大動脈を対象とした実験では、病理組織画像から算出した線維化の割合と本手法で計測した壁弾性率の間に正の相関が得られている。また、ヒトから摘出された腸骨動脈による *in vitro* 実験では、計測された弾性率の空間分布が、病理組織標本における内膜と外膜の組織の差異を反映している。これらは本計測法の有効性を示す有益な結果である。

第5章では、本論文で提案した計測法をヒト頸動脈に適用し、動脈硬化性プラークの弾性率の空間分布を非侵襲的に *in vivo* 計測している。その結果、動脈硬化症患者と健常者には、得られた弾性率の頻度分布に差異が認められた。これは、臨床応用の可能性を示す重要な成果である。

第6章は結論である。

以上要するに本論文は、超音波を用いて動脈壁の弾性特性を局所領域ごとに高精度に計測するための手法を開発し、その臨床応用の可能性を示したもので、超音波計測工学、医用工学に寄与するところが少なくない。

よって、本論文は博士(工学)の学位論文として合格と認める。