

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 13 日現在

機関番号：32202

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2016

課題番号：24790561

研究課題名(和文)位相差トラッキング法による局所血管弾性率の臨床的有用性の実証

研究課題名(英文)Evaluation of Clinical Usefulness of a Local Arterial Wall Elasticity by an Ultrasonic Phased-Tracking Method

研究代表者

小形 幸代(OGATA, YUKIYO)

自治医科大学・医学部・講師

研究者番号：10448847

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：頸動脈の位相差トラッキング法による弾性率を算出するための画像解析に関わる一連の作業をシステム化した。第1に頸動脈プラークの弾性率分布図と病理組織との比較を行った。弾性率分布図の解析を高性能に保つためにはフレームレートに制限があり、課題となることが明らかとなった。第2に高血圧症における位相差トラッキング法による頸動脈弾性率の有用性を検討した。IMTが肥厚し、プラークが多いほど血管弾性が悪く、弾性率が高い患者は脈波伝播速度が速くなるという結果が得られた。また、塩分摂取量および中心血圧は弾性率と正の相関がみられた。心血管イベントがある群では弾性率が高値であったが、有意差はみられなかった。

研究成果の概要(英文)：We made a measurement system of the carotid arterial wall elasticity using an ultrasonic phased-tracking method. It involved in a series of the work concerned with the analysis of the images. First, we compared the elasticity distribution image with pathological image. It clarified the problem that there is a restriction of the frame-rate for keeping the accuracy of analysis of the elasticity distribution at a high level. Second, we evaluated the availability of the carotid arterial wall elasticity by phased-tracking method in hypertension patients. The patients whose IMT was thicker and had much plaque had worse elasticity. And patients whose the value of the elasticity was higher had faster pulse wave velocity. Moreover, the intake of salt and the aortic brood pressure showed positive correlations with the elasticity. The elasticity was higher in the patients had cardiovascular event. However, no significant difference was found between that group and event free group.

研究分野：超音波医学

キーワード：頸動脈 弾性率 プラーク 位相差トラッキング

1. 研究開始当初の背景

近年、動脈プラークはその肥厚だけではなくバイオロジーの重要性が指摘されている。位相差トラッキング法は、超音波診断装置を用いて血管壁の内部を数百ミクロンの厚さの層ごとに瞬時的な厚み変化を高精度に計測することが可能であり、壁にかかる脈圧を考慮することで、血管壁の弾性率を抽出することができる画期的な測定法である。この測定法により、プラークの経時的変化やプラークの進展抑制について、従来の血管特性の指標と比較しながら、弾性率を用いて評価し有用性を確立する。頸動脈内膜切除術により得られた病理組織像と弾性率分布図を比較することで、プラーク内の物理的特性を証明する。高血圧症の24時間血圧変動と頸動脈弾性率の関係を明らかにし、心血管イベントの予測指標として局所壁弾性率の有用性の付加価値を明らかにする。また、従来の血管特性の指標と比較検討し、弾性率の有用性を確立する。上記の成果を用いて、弾性率と従来の頸動脈の動脈硬化指標 (IMT) を同時測定できるシステムを開発し一般臨床への応用を実現する。

2. 研究の目的

第一に、位相差トラッキング法による頸動脈弾性率を用いてプラークの物理的特性を究明し、プラークの経時的変化および治療による進展抑制を評価する。第二に、高血圧症を対象として頸動脈の局所壁弾性率と各種血管特性の指標との関連を検討し、心血管イベントの予測指標としての有用性を確立する。第三に、従来の頸動脈の測定法に付加する同時測定システムを開発し臨床応用を最終目的とする。

3. 研究の方法

研究1；位相差トラッキング法による弾性率の頸動脈プラークに対する有用性の実証では、第一に頸動脈プラークの弾性率の経時変化の観察を行う。第二に、頸動脈プラークの弾性率分布図と病理組織との比較検討をする。

研究2；高血圧症における位相差トラッキング法による弾性率の有用性の実証では、第一に、血圧の24時間変動と頸動脈弾性率の関係を明らかにする。第二に、血管特性の指標と頸動脈弾性率の関連を検討する。第三に、心血管イベントの追跡により頸動脈弾性率が予測因子として有用であるか検討する。

4. 研究成果

頸動脈の弾性率を算出するための画像解析に関わる一連の作業をシステム化した。

研究1；位相差トラッキング法による弾性率の頸動脈プラークに対する有用性の実証では、第一に頸動脈プラークの弾性率の経時変化の観察を行ったところ、短期の研究では弾性率の大きな変動はみられず、測定方法と

して信頼性の高い方法と考えられた。第二に、頸動脈プラークの病理組織像と弾性率分布図との比較検討を行った。治療技術の向上に伴い、頸動脈の高度狭窄に対する治療がこれまでの内膜剥離術から頸動脈ステント術が主体となった。そのため、病理検体の採取が困難であり、対象は1例であった。これに対して、病理組織像と弾性率分布図の比較を行った。図1に頸動脈プラークの肉眼像、図2に頸動脈プラークの病理像 (HE染色) を示す。プラークの主体は線維性のプラークであり、石灰化は目立たない。病理画像の右側には粥腫を認める。



図1 頸動脈プラークの肉眼像



図2 頸動脈プラークの病理像

図3に頸動脈プラークの断層像を示す。断層像ではプラークの内部は一部高輝度であるが、大部分が等輝度の線維性プラークである。

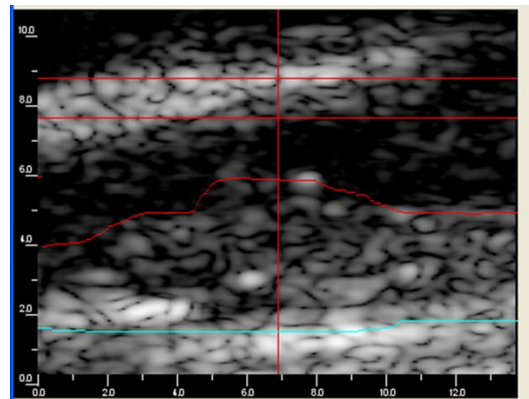


図3 頸動脈プラークの断層像

図4に頸動脈プラークの弾性率分布図を示す。これは、図3の画像に弾性率分布図を重ねたものである。図の最下段に帯状に弾性率の色の分布を示しており、黄色側が弾性率が低く軟らかいことを意味し、反対に青色側が弾性率が高く硬いことを示している。画像の範囲が広いとフレームレートが低下し、弾性率の分析能が低下するという欠点がある。この図では大部分が黄色く、非常に軟らかいプラークを意味しているが、図5のようにフレームレートを上昇させるために、観察範囲を縮小し、プラークを分割して画像をとりこみ解析してみると、プラークはオレンジ~ピンクを主体とする弾性率分布図となった。病理画像と対比させると、図5の弾性率分布図の方がより病理画像に近似している。図5の弾性率分布図の問題点は、一つのプラークを分割して画像を得るため、連続性に欠けるという点である。弾性率分布図の解析の信頼性を保つためにはフレームレートに制限があり、表示範囲と解析可能なフレームレートのバランスが今後の課題となることが明らかとなった。

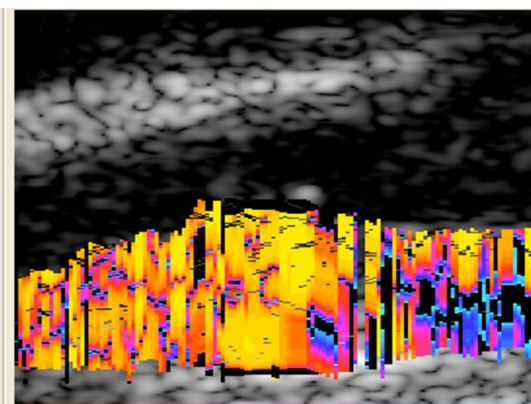


図4 頸動脈プラークの弾性率分布図(分割なし)

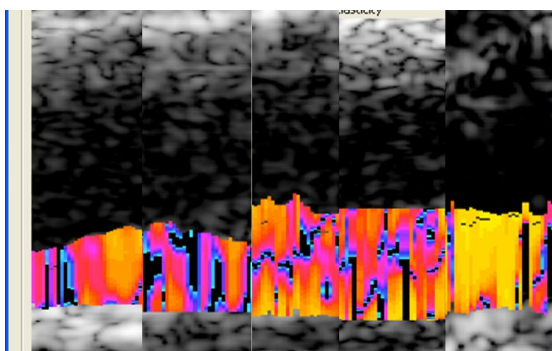


図5 頸動脈プラークの弾性率分布図(5分割して解析)

研究2；高血圧症における位相差トラッキング法による弾性率の有用性の実証では、222名のデータが収集された。患者背景を表1に示す。平均年齢61.6歳、男性の割合が44.5%の集団である。

n	222
Male(%)	44.5
Age(years)	61.6±9.2
BMI(kg/m ²)	24.3±3.4
sBP(mmHg)	130.7±16.8
dBp(mmHg)	78.1±9.7
HR(/min)	65.5±10.4
E0(kpa)	274.0±104.7
Mean IMT(mm)	0.71±0.13
Max IMT (mm)	1.14±0.58
Plaque score	2.0±3.5
aortic SP(mmHg)	125.7±15.1
aortic PP(mmHg)	44.0±11.0
AP(mmHg)	13.9±6.9
PWV(m/s)	1572.1±271.9
FMD(%)	5.1±2.6
塩分摂取量(g)	9.6±2.6
高感度CRP(mg/dl)	1383.5±3364.5

表1 患者背景

血管弾性率(E)と頸動脈のIMTやプラークスコアとの比較では、頸動脈弾性率はmean IMT、max IMTおよびプラークスコアと有意な正の相関がみられた(平均IMT; $r=0.20$, $p=0.003$ 、最大IMT; $r=0.26$, $p<0.001$ 、プラークスコア; $r=0.23$, $p<0.001$)。IMTの肥厚がみられるほど、またプラークが多いほど血管弾性が悪いという結果であった(表2)。

	r	t
mean IMT	0.201415082	0.003
max IMT	0.257806977	<0.001
plaque score	0.227815512	<0.001
aortic SP	0.302748471	<0.001
aortic PP	0.21057318	0.002
AP	-0.05137322	0.45
PWV	0.326881966	<0.001
FMD	-0.11905096	0.078

表2 E と頸動脈および各種血管機能検査との相関関係

他の血管機能検査であるPWV(脈波伝播速度)と血管弾性率には有意な正の相関がみられ($r=0.32$, $p<0.001$)。血管の特性としては血管弾性が不良であると脈波伝播速度が速いという結果であった。一方、血管内皮機能を示すFMD(血流依存性血管拡張反応検査)と血管弾性率の間に相関はみられなかった($r=-0.12$, $p=0.078$)。血圧については中心

血圧のうち aortic SP (中心収縮期圧)および aortic PP (中心脈圧)と血管弾性率の間に有意な相関がみられた (aortic SP; $r=0.30$, $p<0.001$, aortic PP; $r=0.21$, $p=0.002$)。しかし、血圧の日内変動 (表 3) と頸動脈弾性率の間には有意な関連は見出せなかった (表 4)。

24h sBP(mmHg)	129.8±11.2
24h dBP(mmHg)	78.0±8.2
早朝sBP(mmHg)	135.4±16.7
早朝dBP(mmHg)	81.9±11.9
睡眠sBP(mmHg)	118.7±12.9
睡眠dBP(mmHg)	70.1±8.2

表 3 血圧日内変動

	r	p
24h sBP	0.007612	0.91
24h dBP	0.08402	0.23
早朝sBP	0.077169	0.28
早朝dBP	0.06846	0.33
覚醒sBP	0.077543	0.27
覚醒dBP	0.081274	0.25
睡眠sBP	0.026104	0.71
睡眠dBP	0.050845	0.47
夜間血圧低下度	0.036376	0.61

表 4 E と血圧日内変動の相関関係

高血圧は長期的経過により腎障害の原因になることや、血管のプラークには血管の炎症が関わっていることが知られている。腎障害について尿中アルブミン、血管炎症については高感度 CRP を測定し血管弾性との関連について調べた。また、高血圧の生活習慣について塩分摂取量を測定し、血管弾性との関連を調べた。表 5 に血管弾性率と尿中アルブミン、高感度 CRP、塩分摂取量の相関関係を示す。塩分摂取量が血管弾性率と有意な相関がみられた ($r=0.20$, $p=0.002$)。塩分摂取量の増加から中心血圧上昇をきたし、血管弾性率が悪化することが示唆された。

	r	p
尿中アルブミン	0.028293	0.68
高感度CRP	0.036075	0.60
塩分摂取量	0.204636	0.002

表 5 E と尿中アルブミン・高感度 CRP・塩分摂取量との相関関係

心血管イベントについては、脳梗塞 (E 196.5kpa) 1 名、大動脈解離 (E 212kpa) 1 名、心筋梗塞 (E 206.5kpa、342.5kpa) 2

名、心不全 (725kpa) 1 名、不整脈による突然死 (398.5kpa) 1 名であった。

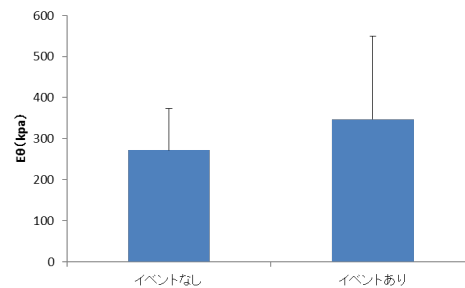


図 6 E と心血管イベント

心血管イベントがある群とない群に分け、血管弾性率を比較してみると、図 6 に示すように心血管イベントがある群の方が血管弾性率が高値であったが、有意差は認めなかった ($p=0.086$)。今回の短期の研究では弾性率と心血管イベントとの間に関連性はみられなかった。今後は、血管弾性率が心血管イベントに関連する臓器障害 (腎臓、心臓、脳) に影響を与えるか検討したい。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 3 件)

1. 生理機能検査の現状と新たな展開 早期動脈硬化における血管機能検査の現状と新たな展開 小形幸代、谷口信行、臨床病理 (0047-1860)60 巻 9 号 p887-894(2012.09)
2. 非侵襲的血管機能検査、小形幸代、映像情報 Medical (1346-1354)44 巻 5 号 p430-436(2012.05)
3. 硬さを極める 血管 位相差トラッキング法による血管弾性率の測定とエラストグラフィ、小形幸代、INNERVISION (0913-8919)26 巻 12 号 p30-32(2011.11)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕
ホームページ等; なし

6. 研究組織 (1) 研究代表者

小形 幸代 (Ogata, Yukiyo)
自治医科大学・医学部・講師
研究者番号：10448847

(2)研究分担者；なし

(3)連携研究者；なし
研究者番号：

(4)研究協力者；なし