

平成 22 年 4 月 30 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2009

課題番号：19500412

研究課題名（和文）

拍動時の歪み計測に基づく頸動脈プラーク性状の非侵襲的評価とその臨床的意義

研究課題名（英文） Noninvasive evaluation of the carotid plaque characteristics based on regional strain measurement using two-dimensional speckle tracking imaging

研究代表者

三神 大世 (Mikami Taisei)

北海道大学・大学院保健科学研究所・教授

研究者番号：90250456

研究成果の概要（和文）：筋性中動脈の局所ごとの壁伸展性を計測する手法は、これまで十分確立されていなかった。二次元スペックルトラッキング(2DST)法による総頸動脈壁の局所伸展性の評価が可能かどうか、また、その動脈硬化病変との関係を検討した。虚血性脳血管障害患者連続 100 例の頸動脈 200 側において、総頸動脈長軸像の遠位壁を 5 区域に分割し、各区域で IMT 計測と 2DST 法によるトラッキングの可否の判定とピークストレインの計測を行った。全 1000 区域中 885 区域 (88.5%) でストレイン計測が可能であり、プラーク部位 (IMT \geq 1.2mm) では、それがない部位に比し、壁厚方向ピークストレインが有意に低下していた(-3.53 \pm 2.79% vs. -4.67 \pm 2.85%, $p<0.0001$)。2DST 法は、頸動脈壁に生じた動脈硬化性病変の局所伸展性の評価に有用であると考えられた。

研究成果の概要（英文）： There has been no established method to measure distensibility of a specific area of medium-sized artery wall. We attempted to measure segmental strain of the carotid artery wall using ultrasonic 2-dimensional speckle tracking method and investigate the relationship to the local atherosclerotic lesions. Two-hundred carotid arteries of 100 patients with ischemic cerebrovascular disease were studied and the far wall of the common carotid artery in long-axis B-mode image was divided into 5 segments. In each segment, the longitudinal and radial peak strain and intima-media thickness (IMT) were measured. Strain measurements were possible in 885 of the 1000 segments (88.5%), and the radial peak strain was significantly reduced in the segments with plaque (IMT \geq 1.2mm, -3.53 \pm 2.79%) than those without (-4.67 \pm 2.85%, $p<0.0001$). Two-dimensional speckle tracking imaging may be useful to measure regional distensibility of the carotid atherosclerotic lesions.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,500,000	750,000	3,250,000
2008 年度	500,000	150,000	650,000
2009 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用システム
キーワード：超音波医科学、血管病態学

1. 研究開始当初の背景

(1) 粥状動脈硬化により、動脈壁の伸展性は一般に低下することが知られているが、臨床的に危険性の高い易破綻性プラークは壊死や出血などの軟弱な内容物をはらむと報告されている。このように、疾病に直結する粥腫部位をはじめ、動脈壁の伸展性は部位ごとに異なるはずであるが、従来はその評価法がなかったため、この点に関する知見はほとんど蓄積されていなかった。

(2) 二次元スペクトルトラッキング (2DST) 法が開発され、心筋の局所機能分析に応用されてきたが、この方法が動脈壁の局所動態の評価に有用か否かはわかっていなかった。

2. 研究の目的

2DST 法を用い、総頸動脈壁の拍動時の壁厚方向および長軸方向の歪みとその時相分析を行い、これらによる局所壁伸展性の評価が可能かどうか、また、これらが粥状動脈硬化病変とどう関係するかを検討した。

3. 研究の方法

(1) 対象

虚血性脳血管障害の精査・治療のために特定医療法人柏葉脳神経外科病院に入院し、GE 社製 Vivid7 超音波装置と 10MHz リニア型探触子を用いて、2007 年 11 月から 2008 年 2 月に頸動脈エコー検査を行い、良好な画像が得られた連続患者 100 例（頸動脈 200 側）を対象とした。男性 64 例、女性 36 例で、年齢は 30～94 歳、平均 72 ± 12 歳であった。当初の連続 20 例（頸動脈 40 側、男性 12 例、女性 8 例、43～94 歳、平均 71 ± 12 歳）で予備的検討を行い、その結果を踏まえて全 100 例での検討を行った。

(2) B モード像の計測と視覚的評価

GE 社製超音波診断装置 Vivid7 と 10MHz プローブを用い、総頸動脈の長・短軸 B モード像をフレーム数 39/sec、深さ方向に 19mm のズーム画像で記録した（予備的検討で定めた総頸動脈 2DST 解析の最適条件である）。その近位壁および遠位壁をそれぞれ 5 区域に分け、各区域において拡張末期の内膜中膜複合体厚 (IMT) を計測するとともに、下記の 2DST 解析を行った。また、初期の 20 例では、短軸像の壁全周を 6 区域に分け、同様の計測を

行った。IMT ≥ 1.2 mm をプラークと定義した。なお、全 100 例の検討では、長軸像遠位壁の各区域の輝度を、内膜および外膜エコーとの比較に基づき、視覚的に低・中・高の 3 段階に分類した。

(3) 2DST 法による歪み計測

GE 社製画像解析装置 EchoPac PC を用いて、2DST 法を行った。まず、視覚的に最も画質の良い 1 心拍を選択し、用手的に総頸動脈近位壁、遠位壁または短軸像の内膜面をトレースし、関心領域の厚みを適切に指定すると、解析プログラムが、微小領域の画像パターンを追跡することにより、動脈壁を自動的にトラッキングする。モニターに表示されるトラッキング画像を観察し、これが壁の動きに正しく追従することを視覚的に確認できれば、トラッキング成功と判定した。

解析プログラムは、長軸像では壁厚方向と長軸方向のそれぞれにつき、歪み (ストレイン) の程度を自動的に計測し、その時間的推移を区域ごとに曲線で表示する。このストレイン曲線から各区域のピークストレイン (St, %) と心電図 QRS の立ち上がりからピークまでの時間 (TP, ms) を計測した。動脈圧のピークは駆出期にあると考えられるが、脈波伝達速度を考慮し、QRS 開始後 150ms から T 波終了後 100ms までの時相における、基線からの最大偏位をピークと定義した。なお、長軸方向 St は、部位によって正負両方向に分布するため、検討には絶対値を用いた。

(4) 長軸方向と短軸方向への血管の動き
初期の 20 例のうち、短軸像 6 時方向にプラークを認めた 8 側の頸動脈について、そのプラーク内の視覚的に同定が容易な 3 点の収縮期開始から終了までの移動距離を求め、その平均値を長軸断面のずれの大きさの指標とした。また、長軸像でも同一プラークの 3 点で長軸方向の移動距離を計測し、その平均値を短軸断面のずれの指標とした。

4. 研究成果

[結果]

(1) 初期 20 例（頸動脈 40 側）において、トラッキング成功率は、長軸像近位壁では 110/200 区域 (55%)、遠位壁では 175/200 区域 (87.5%)、また短軸像では 125/200 区域 (62.5%) であり、長軸像遠位壁では、壁厚方

向 St はプラークありの区域 ($-3.77 \pm 1.98\%$) でなしの区域 ($-4.75 \pm 2.42\%$) より有意に大、絶対値としては有意に小であった ($p < 0.05$)。TP には両方向とも有意差を認めなかった。長軸像近位壁および短軸像においては、計測した各方向で St、TP に有意差を認めなかった。また、断面ずれの計測の結果、長軸断面のずれより短軸断面のずれが有意に大であった ($p < 0.0001$)。

(2) 全 100 例 (頸動脈 200 側) における長軸像遠位壁についての検討では、トラッキング成功率は 885/1000 区域 (88.5%) と良好であった。壁厚方向 St は、プラークありの 156 区域 ($-3.53 \pm 2.79\%$) で、なしの 729 区域 ($-4.67 \pm 2.85\%$) より有意に大 ($p < 0.0001$)、絶対値としては有意に小であった。壁厚方向 TP には両群間に有意差を認めなかった。長軸方向では、St、TP とも両群間に有意差がなかった。壁輝度上昇がある区域では、これがない区域に比し、長軸方向 St が有意に低下 (順に、 $2.07 \pm 1.51\%$ 、 $2.38 \pm 1.76\%$ 、 $p < 0.05$) していたが、長軸方向の TP、および壁厚方向の St と TP には有意差を認めなかった。

(3) 中期 20 例 (頸動脈 40 側) で実施した測定者間再現性の検討の結果、測定者間の相関は、壁厚および長軸方向 St では良好 (順に、 $r=0.91$ 、 $r=0.83$) であったが、壁厚方向 TP はこれに劣り ($r=0.77$)、長軸方向 TP では不良であった ($r=0.39$)。Bland-Altman 解析では、壁厚および長軸方向 St では比較的良好 (壁厚方向 St : $d=-0.42\%$ 、 $SD=1.45\%$ 、長軸方向 St : $d=0.04\%$ 、 $SD=1.48\%$) であったが、壁厚および長軸方向 TP では不良であった (壁厚方向 TP : $d=-8.65\text{ms}$ 、 $SD=47.4\text{ms}$ 、長軸方向 TP : $d=-3.60\text{ms}$ 、 $SD=98.9\text{ms}$)。

[考案]

(1) 本研究では、まず、長軸像と短軸像で描出される総頸動脈壁に 2DST 法を行った結果、長軸像遠位壁では十分なトラッキング成功率が得られることがわかった。また、壁厚および長軸方向の St の測定者間の再現性は良好であった。プラーク部位では非プラーク部位に比し壁厚方向の St の増大が、また、輝度上昇のある部位ではない部位に比し長軸方向 St の低下がみられた。収縮期の頸動脈内圧の増大により、頸動脈壁は伸展され、菲薄化する。壁厚方向 St は通常負の値を取り、プラーク区域におけるその増大は、壁伸展性の低下を意味すると考えられる。また、正負さまざまな値をとりうる長軸方向 St については、その絶対値を検討したが、輝度上昇部位でこれが低下したことは、その部が拍動に伴い伸縮しにくいことを表現すると考えら

れた。動脈硬化により石灰化、線維化した動脈壁の伸展性や柔軟性は一般に低下すると考えられるので、上記の結果はこれらを反映したものと考えられた。

(2) 総頸動脈遠位壁でのトラッキング成功率は全体に良好であったが、視野両端部分でトラッキング成功率がやや低い傾向がみられた。この理由として、画質が中央部に比べてやや劣ること、また、拍動により壁の一部が画面からはずれられる場合のあることが考えられた。一方、長軸像近位壁と短軸像ではトラッキング成功率が悪く、また、計測したすべての指標でプラーク部位と非プラーク部位間に有意差を認めなかった。硬い外膜の直下に位置し、超音波画像がその影響を受けやすい長軸像近位壁および短軸像 0 時方向、ならびに、壁に対して斜めに超音波が入射する 2、4、8、10 時方向では、内膜や中膜の構造が十分描出されないことが、その原因の一つと考えられた。また、本研究では、拍動に伴う短軸断面のずれが、長軸断面のずれより有意に大きいこともわかった。この断面ずれの大きさが、短軸像のトラッキング不良や計測誤差を招いた可能性もある。

(3) 粥状動脈硬化による動脈壁伸展性の評価には、これまで、PWV など脈波伝播速度の計測や頸動脈エコーに基づく stiffness parameter の計測が用いられてきた。しかし、これらの方法では動脈硬化の包括的な評価はできても、局所ごとの評価は困難であった。動脈壁の局所伸展性を知るための方法論としては、金井らの位相差トラッキングを用いた研究が注目される。彼らは、ビーム方向に $320 \mu\text{m}$ ごとに設定した 2 点間の距離変化を検出し、上腕で計測した血圧値に基づき、局所の弾性係数を求め、かつ、これらを二次元的にカラー表示する方法を開発した。また、彼らは、この方法を使い、242 例の臨床例の頸動脈壁の弾性係数を計測し、これが IMT、プラークスコア、PWV などと正相関すること、また、対象のリスクファクター数とともに増大することを示した。しかし、彼らは、プラークの有無やエコー輝度の高低など、頸動脈壁局所の形態や性状とその部位の硬さがどう関係するかについては検討していない。

(4) 本研究では、長軸像遠位壁については、壁厚方向 St と長軸方向 St の測定者間再現性は良好であり、かつ、プラーク部位や高輝度部位でこれらの指標が壁伸展性低下を示唆する変化を示した。以上の結果は、これらの指標が、臨床例における頸動脈壁局所伸展性の評価に有用である可能性を示唆する。一方、本研究では、ストレインのピーク時相の分析も併せ行ったが、その再現性は十分ではなく、

また、プラークや輝度上昇による有意の変化も認めなかった。現時点の 2DST 法では、次項に述べるように、頸動脈壁のような微細構造の評価に際し、十分な時間分解能を確保できないことが、その原因のひとつとしてあげられる。

(5) 本研究で用いた現状の 2DST 法の限界として、頸動脈壁のような微細な構造を評価するためには、フレーム数と画質との厳しいトレードオフが発生することがあげられる。このため、画質確保のために、フレームレートを 39Hz と少なめに設定せざるを得ず、動脈壁動態の時相的な評価を困難にした可能性がある。ROI の厚さを部位ごとに変えられないことも、この方法の問題点のひとつである。また、超音波法全体に共通する問題として、近位壁に石灰化があると、音響陰影や多重反射が遠位壁の画質を劣化させ、そのあらゆる分析を困難にする。今後、装置の進歩による画質や時間分解能の向上とともに、ROI 設定の自由度やトラッキングアルゴリズムなどソフトウェア面での改良が望まれる。

(6) 臨床的に危険性の高い易破綻性プラークは、壊死や出血などの軟弱な内容物をはらむと報告されている。このように、疾病に直結する一部の粥腫では、壁伸展性は逆に増大している可能性がある。本研究の枠組の中では、易破綻性プラークを同定するスタンダードの設定が困難であったため、この面での 2DST 法の有用性を評価することができなかった。頸動脈内膜剥離術症例の分析と術後の病理組織学的検討などにより、この点を解明することが、今後の重要な課題と考えられる。

(7) 以上、本研究の成績は、臨床例において、2DST 法による頸動脈壁でのストレイン計測が、動脈硬化性病変の局所伸展性の評価に有用であることを示すと考えられた。本法は、頸動脈以外の表在性筋性中動脈壁の局所伸展性の評価にも応用できる可能性がある。

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 2 件)

① Kaga S, Mikami T, Onozuka H, Omotehara S, Abe A, Yamada S, Okada M, Komatsu H, Inoue M, Yokoyama S, Nishida M, Shimizu C, Matsuno K, Tsutsui H: Right ventricular diastolic dysfunction in patients with left ventricular hypertrophy: analysis of right ventricular myocardial relaxation using two-dimensional speckle tracking imaging. J of Echocardiogr, 査読有, Vol.

7, 2009, 25-33.

② Onozuka H, Muraki M, Mikami T, Yoshimoto T, Yoshizumi T, Kitaguchi M, Sugawara T, Tokuda K, Kaneko S, Kashiwaba T, Yamada S, Tsutsui H, Kitabatake A, Prevalence and clinical significance of spontaneous echo contrast within the carotid artery in patients with ischemic cerebrovascular disease. J Ultrasound Med, 査読有, Vol 26, 2007, 169-177.

[学会発表] (計 5 件)

① Mikami T, Muraki M, Onozuka H, Yoshimoto T, Kitaguchi M, Sugawara T, Yoshizumi T, Shirasaki T, Fujimoto S, Tokuda K, Kaneko S, Kashiwaba T, Abe A, Yamada S, Tsutsui H: Clinical Significance of Bizarre Pulsatile Motion of Carotid Artery Plaque Visualized by Carotid Sonography. 17th Asian Pacific Congress of Cardiology. 2009. 5. 20. Kyoto, Japan.

② 阿部 歩, 三神大世, 岩井孝仁, 小野塚久夫, 村木睦子, 北口真弓, 吉本哲之, 金子貞男, 山田 聡, 筒井裕之: 二次元スペックルトラッキング法による総頸動脈の局所壁伸展性評価. 日本超音波医学会第 82 回学術集会. 2009. 5. 24. 東京.

③ 阿部 歩, 三神大世, 小野塚久夫, 岩井孝仁, 大久保真理亜, 村木睦子, 吉本哲之, 金子貞男, 柏葉 武, 山田 聡, 筒井裕之: 二次元スペックルトラッキング法による総頸動脈の局所壁伸展性評価の試み. 第 73 回日本循環器学会総会学術集会. 2009. 3. 22. 大阪.

④ 加賀早苗, 三神大世, 小野塚久夫, 井上真美子, 横山しのぶ, 清水 力, 松野一彦, 小松博史, 岡田昌子, 山田 聡, 筒井裕之: 左室肥大における右室機能障害の機序: 2D スペックルトラッキング法による検討. 第 19 回日本心エコー学会学術集会. 2008. 4. 11. 神戸.

⑤ 村木睦子, 三神大世, 吉本哲之, 北口真弓, 白坂智英, 藤本 真, 善積 威, 菅原智子, 徳田耕一, 金子貞男, 柏葉 武, 阿部歩, 小野塚久夫, 山田 聡, 筒井裕之: 頸動脈エコーによるプラーク局所の不自然な動きの評価とその臨床的意義. 日本超音波医学会第 81 回学術集会. 2008. 5. 24. 神戸.

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号：
出願年月日：
国内外の別：
○取得状況（計◇件）
名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

三神 大世 (MIKAMI TAISEI)
北海道大学・大学院保健科学研究院・教授
研究者番号：90250456

(2) 研究分担者

なし
研究者番号：

(3) 連携研究者

なし
研究者番号：