〈原 著〉

Integrated backscatter 解析を用いた超音波診断法による 動脈壁内膜中膜複合体の加齢による変化の検討

滝内 伸 楽木 宏実 増山 理* 柳谷 良裕
森口 孝一 檜垣 實男 荻原 俊男

〈要 約〉 動脈壁の加齢変化として動脈硬化があり、その評価として B mode 法や Doppler 法による形態・血流動態評価が行われている。しかしプラークの組織性状を臨床上定量的に評価した報告はない。本研究では、超音波後方散乱信号を画像処理せず組織本来の音響特性を反映するとされる Integrated backscatter (IBS) の解析を、一般にその病理所見が大きく異なる若年健常者の頸動脈と、複数の動脈硬化危険因子を持つ高齢者の頸動脈について比較することにより、プラークの組織性状診断への臨床的有用性を検討した。対象は、若年健常者 8 名 (27 部位, 平均 25 歳) 及び高齢者 11 名 (55 部位, 平均 75 歳)。総頸動脈分岐部近傍にて B mode 像及び IBS 像を記録し、内膜中膜複合体厚 (IMT) と、同部位の IBS 値を計測した。相対値である IBS 値の補正対象物として血管内腔の IBS 値を用いた。IMT 及び補正 IBS 値は高齢者 (IMT: 1.08 ± 0.07 mm, IBS: 11.7 ± 0.8 dB) において若年健常者 (IMT: 0.54 ± 0.03 mm, IBS: 6.9 ± 0.7 dB) と比べいずれも有意に高値であった。同一被検者内の補正 IBS 値は、若年健常者においては SD が小であった (1.7 ± 0.3 dB) のに対して、高齢者においては同程度の IMT でも SD が大であり (4.2 ± 0.9 dB) 有意に幅広い分布を示した。既に病理標本による検討から、同様の IMT を示す領域において IBS 値により、線維性、粥腫性プラークの鑑別が可能であることが認められている。高齢者の動脈硬化病変において、IBS 値が高値でかつ分散が大であったことは、線維性プラーク成分が多いものの、粥腫成分も含めた組織性状の多様性を反映するものと考えられる。本法は高齢者における動脈硬化病変の非侵襲的かつ定量的な評価法となりうることを示唆された。

Key words: 動脈硬化, 超音波, 組織性状診断, integrated backscatter, 内膜中膜複合体

(日医誌 2000; 37: 137—142)

緒 言

動脈壁の加齢変化として動脈硬化を認め、そのうち粥腫性動脈硬化は血管内膜への脂質の沈着、マクロファージの浸潤や平滑筋細胞の増殖などにより、血管壁の肥厚、血管弾性の低下が生じ、やがて血管の狭窄、閉塞をきたし、脳梗塞や心筋梗塞、閉塞性動脈硬化症など重篤な合併症を引き起こす。梗塞病変では粥状硬化巣の内膜損傷部位に血栓が認められ、血栓形成は粥腫性動脈硬化病巣の破綻により惹起されると考えられている。動脈硬化症の診断は、非侵襲的には超音波検査によりなされ、その需要は高解像度超音波断層法の開発とその診断精度の向上とともに高まっている。これまでの超音波検査法としては、血管内腔径、内膜中膜複合体厚 (IMT) の測定やプラークの検出など形態診断のための B モード断層

法と、血流速の測定や血流パターンの検出など血流情報診断のための超音波ドプラ法の二つがある。頸動脈の IMT の肥厚の程度やプラークスコアなどの指標と脳血管イベント発症頻度の相関が報告されているが^{1)~3)}、粥腫破綻の発症に関連するプラーク内脂質含量など組織性状を超音波を用いて定量的に評価する指標は確立されていない。

超音波後方散乱信号 (backscatter) を後処理や圧縮などの画像を歪ませる各種のファクターの影響を受けることなく、組織本来の radio-frequency 信号として抽出し、そのパワースペクトラムの積分値として解析する方法 (integrated backscatter (IBS) analysis) が心筋などの組織性状診断において応用されている⁴⁾⁵⁾⁸⁾¹⁶⁾。同方法の動脈硬化病変に対する適用も近年検討されており、摘出大動脈切片における検討では、線維硬化性成分で高 IBS 信号として、粥腫性成分において低 IBS 信号として描出され、IMT 計測のみでは鑑別できなかった両者の定量的組織性状診断が可能であるという知見が我々の施設を含め報告されている^{6)7)9)~11)13)}。しかし、臨床例においては同方法の有用性や指標などは未だ確立されてい

S. Takiuchi, H. Rakugi, Y. Yanagitani, K. Moriguchi, J. Higaki, T. Ogihara: 大阪大学大学院医学系研究科加齢医学

*T. Masuyama: 同 病態情報内科学

受付日: 1999. 1. 13, 採用日: 1999. 9. 7

い。今回我々は、健常者と高齢者において頸動脈の内膜中膜複合体の IBS 値を計測することによりその加齢による影響を観察し、IBS 解析の臨床的意義を検討した。

方法と対象

対象は、動脈硬化の危険因子（高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙）を複数有する70歳以上の高齢者11名（男性4人、女性7人、平均年齢 75 ± 4 歳）及び健常コントロー

ルとしての若年者8名（男性5人、女性2人、平均年齢 25 ± 1 歳）。各被検者で頸動脈エコー検査上、内頸動脈と外頸動脈の分岐部を起点に近位側に向かって5mm毎に区分し、各領域で血管壁厚の最も厚い部位をエコーの検査対象とした。良好なエコーの描出と IBS 解析のための関心領域が設定できる以上の壁厚（0.4mm 以上）を持つことを条件に検査を実施し、各被験者で4～8部位の解析をした。総数では、高齢者で55部位、若年者で27

図1 Data flow of Acoustic Densitometry

図2 Conventional B mode (A), IBS imaging (B) and Waveform of IBS signal from intima-media complex and cavity (C)

部位であった。

超音波装置は Hewlett-Packard 社 SONOS 2500, 探触子は 7.5MHz の linear array transducer を用い, IBS 解析にはその内臓ソフトである Acoustic Densitometry を用いた。Acoustic Densitometry は従来オフラインのデンシトメトリ装置でビデオ画像を解析していたビデオデンシトメトリ解析と異なり, 通常の B mode 画像データと IBS 画像データをリアルタイム表示することができ, そのデータを線形処理できるソフトウェアである。図 1 に Acoustic Densitometry 内における超音波データのフローチャートを示す。目標部位からの反射エコー信号は, phased array transducer の個々の素子により受信され, 受信された信号が増幅され, 中間周波数との混合, 適切な遅延時間の加算を経て集束ビームが得られる。この中間周波数信号は, 通常の超音波画像処理プロセスを経てスキャンコンバーターへ送られるか, または IBS 処理プロセスへ送られる。IBS 処理プロセスでは特別なハードウェアを用いることにより, スキャンコンバーターによる変換とモニタ画面でのリアルタイム表示に先立って, 各走査線上の integrated backscatter 出力の算出が行われる。

B mode 画像データと IBS 画像データを optical M.O. disc に保存し, IMT 測定部位と同部位の IBS 変換画像で関心領域を設定し, IBS 値の絶対値を求めた⁸⁾ (図 2)。IBS 値の補正には関心領域に隣接した血管内腔の IBS 値を用い, その差を求め補正 IBS 値とした。TGC ゲインや transmit power などのゲイン設定については全症例について同一設定とした。今回の評価対象領域のうち, B mode 断層エコー上明らかな石灰化病変を有する部位およびその acoustic shadow 内に位置する部位は IBS 値が装置のダイナミックレンジを超えるため検討から除外した。

統計学的検討は 2 群間の平均値の差の検定に Student の unpaired t 検定を用い, $p < 0.05$ をもって有意差ありとした。症例間での補正 IBS 値の散らばりの程度を検討するために, 症例毎に平均値 (代表値) と標準偏差を求め, それぞれの 2 群間での平均値を比較した。

成 績

表 1 に若年健常コントロール群と高齢者群の背景を示す。高齢者群においては全例, 高血圧, 糖尿病, 高コレステロール血症, 喫煙の動脈硬化の主要危険因子を複数有する症例であった。健常コントロール群においては, 喫煙を 3 例認める他は, 危険因子を有する症例はなかった。

表 1 若年健常者群と高齢者群の患者背景

	若年健常群 (n=8)	高齢者群 (n=11)
% 高血圧	0	82
% 高コレステロール血症	0	45
% 糖尿病	0	18
% 喫煙歴	38	36

図 3 Intima-media thickness and calibrated IBS value between young healthy control and elderly subjects

† : $p < 0.01$ vs Young. Values are expressed mean $\pm$ SE

IMT: intima-media thickness, C-IBS: calibrated-IBS value

表 2 補正 IBS 値の同一症例内での平均値と標準偏差について若年健常者群と高齢者群におけるそれぞれの平均値 $\pm$ 標準誤差の比較

	若年健常群	高齢者群
同一症例内平均値	7.2 $\pm$ 0.6	10.6 $\pm$ 1.0 †
同一症例内標準偏差	1.7 $\pm$ 0.3	4.2 $\pm$ 0.9 †

† : $p < 0.01$ vs 若年健常例

IMT の平均値は, 高齢者群で有意に高値を示した (図 3)。補正 IBS 値の平均値においても, 高齢者群で有意に高値を示した (図 3)。

補正 IBS 値の各症例間での分布について標準偏差の平均値を表 2 に示す。平均値は, 全測定値での平均値 (図 3) と同様に高齢者群において有意に高値を示した。標準偏差は, 高齢者群で有意に大きく相対的にみて散らばり具合が大であった。

考 察

頸動脈は粥状動脈硬化の好発部位であり, 同部の動脈硬化度の評価は脳血管のみならず, 冠動脈をはじめとする全身の動脈硬化度推定の指標となりうる。また, 頸動

脈は比較的浅層を走行する太い血管であるため、評価しやすいという特徴をもつ。近年の超音波装置の開発により、高距離分解能を持ち、時間追従性のよいB mode断層画像が得られるようになったこと及びカラードブラ法が開発され、血流が二次元画像で評価可能となったことにより、動脈硬化病変評価における頸動脈エコー法の占める役割は大きくなっている。頸動脈エコーの確立されている指標としては、IMTやプラークスコアなどがあり、それぞれ脳梗塞のリスクや虚血性心疾患の発症と関連するという報告がある^{1)~3)}。アテローム性梗塞病変の発症機序として粥腫の破綻が関与しており、その発症はプラーク内の脂質含量や線維被膜の厚さに依存するといわれる。そのため、IMTの測定やプラークの数という形態学的評価のみでは、プラーク病変の安定性についての評価は困難である。また、IBS解析によるプラーク組織性状診断は、病理学的検討との対比から有用性が指摘されていたが臨床応用には至っていなかった^{6)7)9)~13)}。

今回使用したHewlett Packard社製SONOS 2500に搭載されているAcoustic Densitometryはconventional B modeとIBSが同時にリアルタイム表示可能なシステムである。そのため、従来のオフライン解析による組織性状診断法と比べリアルタイム性が向上し、より臨床的に応用可能なシステムとなった。我々は本装置を用いた摘出大動脈壁切片における検討から、線維性プラーク、粥腫性プラーク(脂質成分の多い病変)、正常組織における補正IBS値と、血管壁厚の計測を組み合わせることにより3病変を高い精度で鑑別しえることを報告してきた。それぞれの鑑別方法として即ち正常組織とプラークについては、過去の報告と同様にIMTによって識別可能であった。IBS値については、病理標本での検討では補正対象物が異なるため、それぞれの病理組織に相当するIBS値を本研究でのIBS値と直接比較することはできないが、正常血管標本でのIBS値に対する値は、線維硬化性病変の血管標本で約+5dB、粥腫性病変の血管標本ではほぼ同程度であった。すなわち血管壁肥厚を示す病変において、その補正IBS値が高値であれば線維性成分の多いプラークであり、低値であれば脂質含量の多いプラークであった。その精度については、specificityが82%であり、sensitivityが81%であった⁶⁾⁷⁾。我々のデータにおいて、高齢者の内膜中膜複合体の補正IBS値が高値であったことはそのプラーク組成に線維性成分の多いことを意味すると考えられる。また、高齢者で同一症例内で補正IBS値のばらつきが大きかったことは、高齢者のプラーク病変は線維性成分が多いものの粥腫性成分も含まれその組成の多彩さを反映するものと考えら

れた。

今回使用したIBS測定の為のシステムは臨床使用は容易であるものの、そのダイナミックレンジの狭さ(0~44dB)や距離分解能の低さなど残された問題点もいくつかある。IBS値は相対値であるために何らかの補正対象物で正規化する必要がある¹⁴⁾、その対象物として今回は、Naitoらによる拡張型心筋症の超音波組織性状診断に関する報告より¹⁵⁾、補正対象物を血管内腔にしたが、後方散乱信号が血液によるものかノイズであるのかは論議のある点である。血管外膜(約56dB)についてはIBS値が高値であり今回使用した装置のダイナミックレンジでは測定できず、また、肝臓、腎臓、甲状腺などの実質臓器も補正対象物として候補にあげられるが、加齢やさまざまな因子による病理的な変化を生じる可能性もあり注意を要する。最近、さらにダイナミックレンジを拡大した超音波装置や、血球のドップラー信号からIBSを得る新しいシステムも開発されており、今後の検討が待たれる。また距離分解能についての問題点より、健常例などの比較的薄い内膜中膜複合体からのIBS信号の解析については関心領域を血管壁内に設定できない場合があり、症例によっては後方散乱波がintegrateされる情報となりうるかという点での限界がある。しかしながら、実際の臨床で内膜中膜複合体のIBS解析が重要となる対象は、肥厚した動脈壁であり、正常組織は過去の検討よりIMT計測で除外できるということから、距離分解能については深刻な問題点ではないと考えられる。また、ゲイン設定や測定手技の習熟程度により測定値が左右されることもある。現状では、各施設の検者の経験に依存しており、その基準化も必要である。

プラーク組織性状診断としてのIBS解析の臨床的意義: IBSデータは非侵襲的で反復性のあるデータであることより、生検とは異なる。また、そのワンポイントにおける病理組織診断というよりむしろ経時的なデータの変遷を追跡しうるという利点がある。また、二次元像で観察できることより、線維性から粥腫性など多種多彩なプラーク成分が同一症例、同一部位に混在する複雑な病態を視覚的かつ立体的に定量評価できるという点も利点である。今後加齢に伴う病変の組織性状の変化や、動脈硬化に影響を及ぼす可能性のある薬剤の長期効果のフォローアップなどにも有用と考えられる。

現在、頸動脈超音波検査における粥腫破綻による脳血管イベントは、限局した内膜肥厚即ちプラークの潰瘍形成の有無、偏心性などの形態評価やソフトプラークなどのエコー輝度による評価である程度推測できうる。しかし、本法を用いることでプラーク形成以前の内膜中膜肥

厚のみを示す状態でハイリスク群を識別しうる可能性があり、より早期のスクリーニング検査として有用と考えられる。更に、将来血管内超音波への導入が可能となれば粥腫の安定性の評価を含めた intervention の適応決定などにも応用しうるものと考えられる。

おわりに

頸動脈超音波検査の手法として IBS 解析を利用した動脈硬化プラークの超音波組織性状診断の有用性について検討し、加齢に伴う組織性状の多様化、即ち線維硬化性病変と粥腫性病変の混在と考えられる相違を IBS の値により推定できることが示唆された。臨床応用に向けて、いくつかの問題点は残されているものの、技術や装置の開発の進展により高齢者においても非侵襲的に動脈硬化病変の進展を追跡できる新たな定量的アプローチ法として確立されることが期待される。

文 献

- 1) O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Bond MG, Wolfson SK, et al.: Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1992; 23: 1752—1760.
- 2) Salonen JT, Salonen R: Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 1245—1249.
- 3) Handa N, Matsumoto M, Maeda H, Hougaku H, Ogawa S, Fukunaga R, et al.: Ultrasonic evaluation of early carotid arteriosclerosis. *Stroke* 1990; 21: 1567—1572.
- 4) Miller J, Perez JE, Sobel BE: Ultrasonic characterization of myocardium. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 28: 85—110.
- 5) Perez JE, Barzilai B, Madaras EI, Glueck RM, Saffitz JE, Johnston P, et al.: Applicability of ultrasonic tissue characterization for longitudinal assessment and differentiation of calcification and fibrosis in cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 88—95.
- 6) 滝内 伸, 檜垣實男, 萩原俊男: 動脈硬化の評価。超音波で心筋をみる(堀 正二編), 最新医学社, 大阪, 1998, p106—108.
- 7) Takiuchi S, Rakugi H, Honda K, Higaki J, Ogihara T: Quantitative ultrasonic tissue characterization of atherosclerotic intima using acoustic densitometry. *J Hypertens* 1998; 16 (suppl 2): S108.
- 8) Takiuchi S, Ito H, Iwakura K, Taniyama Y, Nishikawa N, Masuyama T, et al.: Ultrasonic tissue characterization predicts myocardial viability in early stage of reperfused acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 356—362.
- 9) Shepard RK, Miller JG, Wickline SA: Quantification of atherosclerotic plaque composition in cholesterol-fed rabbits with 50-MHz acoustic microscopy. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 1227—1234.
- 10) Wickline SA, Shepard RK, Daugherty A: Quantitative ultrasonic characterization of lesion composition and remodeling in atherosclerotic rabbit aorta. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 1543—1550.
- 11) Recchia D, Sharkey AM, Bosner MS, Kouchoukos NT, Wickline SA: Sensitive detection of abnormal aortic architecture in Marfan syndrome with high-frequency ultrasonic tissue characterization. *Circulation* 1995; 91: 1036—1043.
- 12) de Kroon MGM, van der Wal LF, Rijsterborgh H, Bom N: Backscatter directivity and integrated backscatter power of arterial tissue. *Int. J Cardiac Imaging* 1991; 6: 265—275.
- 13) Barzilai B, Saffitz JE, Miller JG, Sobel BE: Quantitative ultrasonic characterization of the nature of atherosclerotic plaques in human aorta. *Circulation Research* 1987; 60: 459—463.
- 14) Recchia D, Wickline SA: Ultrasonic tissue characterization of blood during stasis and thrombosis with a real-time linear-array backscatter imaging system. *Coronary Artery Disease* 1993; 4: 987—994.
- 15) Naito J, Masuyama T, Mano T, et al.: Ultrasonic myocardial tissue characterization in patients with dilated cardiomyopathy: value in noninvasive assessment of myocardial fibrosis. *Am Heart J* 1996; 131(1): 115—121.

Abstract

Clinical Implications of Ultrasonic Tissue Characterization for Atherosclerotic Carotid Intima-Media

Shin Takiuchi, Hiromi Rakugi, Tohru Masuyama*, Yoshihiro Yanagitani,
Koichi Moriguchi, Jitsuo Higaki and Toshio Ogihara

Current imaging modalities, such as ultrasonic tissue characterization, have enabled accurate determination of the composition of atherosclerotic plaque of excised aortic tissue. The aim of this study is to compare integrated backscatter (IBS) echo signals of the intima-media complex of human carotid arteries between young and elderly subjects, and to evaluate the ability of ultrasonic tissue characterization. We compared the difference in ultrasonic parameters between the carotid arteries of young healthy subjects ($n = 27, 25 \pm 1$ y.o.) and elderly subjects ($n = 55, 75 \pm 4$ y.o.). Intima-media thickness (IMT) and calibrated IBS value (C-IBS : Tissue IBS-vessel lumen IBS value) were measured. The IMT values of young and elderly subjects were 0.54 ± 0.03 and 1.08 ± 0.07 mm, respectively ($p < 0.01$). C-IBS of elderly subjects (11.7 ± 0.8 dB) was significantly higher than that of young subjects (6.9 ± 0.7 dB). Significantly wider standard deviation of C-IBS value in each individual was observed in elderly subjects (mean $\pm$ SE of individual standard deviation in C-IBS : 4.2 ± 0.9 dB) compared with that in young subjects (1.7 ± 0.3 dB). This might reflect varied composition of atherosclerotic plaques in elderly subjects. IBS analysis would become a promising method to distinguish plaque composition quantitatively and to assess the stability of plaques in clinical setting.

Key words : *Atherosclerosis, Ultrasound, Tissue Characterization, Integrated Backscatter, Intima-Media Thickness*
(Jpn J Geriatr 2000 ; 37 : 137—142)

Department of Geriatric Medicine, *The Department of Internal Medicine and Therapeutics, Osaka University Graduate School of Medicine