

虚血性心疾患における冠動脈画像診断の進歩： 血管内エコーによる画像診断

廣 高史, 平山 篤志

Hiro T, Hirayama A: **New technologies in intravascular ultrasound imagings.** J Jpn Coron Assoc 2010; 16: 68-72

I. はじめに

血管内エコー(intravascular ultrasound; IVUS)は、人間に初めて臨床応用されて早 20 年となる。当初白黒画像ではあるものの、プラークや血管の断面積ひいてはそれらの容積を正確に測定できるツールとして、また石灰化やプラークの破綻像が直接描出されるツールとして広く認められ、冠動脈インターベンションや動脈硬化の病態を解明する手段として、今では心臓カテーテル検査を行っている本邦の施設の 6 割以上が冠動脈造影に加えて、この検査も同時に行っている時代となった。そして、プラークの組織性状も描出したいというニーズに応じて、次々と IVUS によるプラーク組織性状診断法(カラー IVUS)が市販されるようになった。IB-IVUSTM, VH-IVUSTM, iMapTMなどがそれである。私達も、その新奇技術開発のいくつかに関わったが、本稿では、その中で新しい組織性状診断法とプラークの表面に加わるシェアストレスイメージングの開発研究の概要を紹介したい。

II. IVUS による新奇組織性状診断法の開発： Neural network 理論を用いた方法

IVUS による組織性状診断の分野では、より精度の高い診断能をほこる信号解析法を探るために、新奇なアイデアが次々と提唱されている。生体組織イメージングにおける組織性状診断の分野では、すでに病理学的に得られる正解があるためにその正解にいかに近い解答を得るかにつけるわけであるが、得られた情報からその信号をどの組織に割り当てるかという意味では、「クラス分類」というものに属する信号解析であるといえる。

そのクラス分類の大きな潮流として、ニューラルネットワークという概念がある。上記の市販されている方法ではクラス分類は、あらかじめ用意した何か特別な信号と

の相関をみてクラス分類をする方法であった。方法の基本は、エコー信号の周波数エネルギースペクトルを用いているということである。スペクトルとは、各周波数の正弦波と調べたいエコー信号との相関を周波数ごとにプロットしたものと考えられる。IB-IVUS はそのスペクトルの総和、すなわちプラークの各部分部分から帰ってくる信号のパワーの総和をみて、その値のみから組織性状を診断する方法であり、VH-IVUS はスペクトルから 8 つの特性値を引き出し、その大小の組合せから組織性状診断を行う方法である。また iMap はスペクトルの形から組織性状診断を行うものである。いずれにおいても、各値(総パワー値、8 つのパラメータの組合せ、スペクトルの形)については、あらかじめ既知の組織(これを「教師データ」と呼ぶ)から得られたエコー信号から経験的にふるいをかける値を得て、組織性状診断に結びつけるという方法である。

一方、ニューラルネットワークは全く異なったアプローチである。与えられた信号の中から、さながら脳神経系の情報処理のように、自然に特徴を抽出してクラス分類を行っていく方式である。それには、自己組織化マッピング法、学習ベクトル量子化法、k 近隣法などがある。

自己組織化マップ(self-organizing map; SOM)は、Kohonen により 1982 年頃に発表された教師なし学習ニューラルネットワークで¹⁾、入力パターン群をその類似度に応じて分類する能力を自律的に獲得していくニューラルネットワークである(図 1)。この方法は、解析すべき信号から得られた図 1 のようなたくさんの情報をもったベクトル $x(x_1, x_2, \dots)$ を二次元の平面に射影して、ある競合規則に従って、その平面上で似ているもの同士が自然に集まるようなプログラムによって行われる。組織性状診断では、病理学上の正解(教師)を必要としたが、この方法は似たような情報が自然に集まり、病理組織の種類に呼応するかのように特別なクラス(群)が自動的に見つかるという手法である。学習ベクトル量子化法(learning vector quantization; LVQ)法は、SOM を教師ありに改良したものである。LVQ は SOM と比較してクラスの境界

日本大学医学部内科学系循環器内科学分野(〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1)

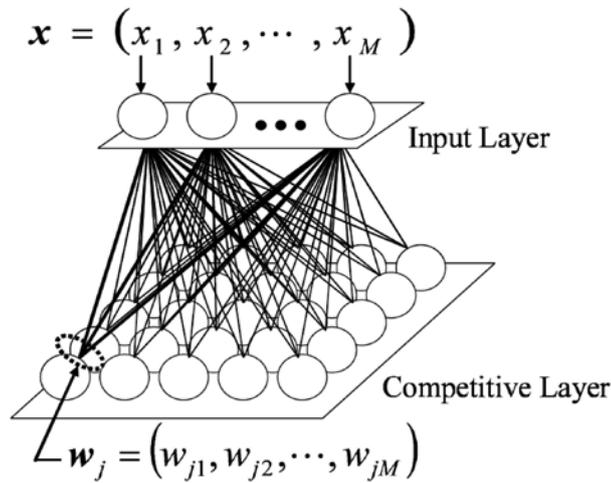
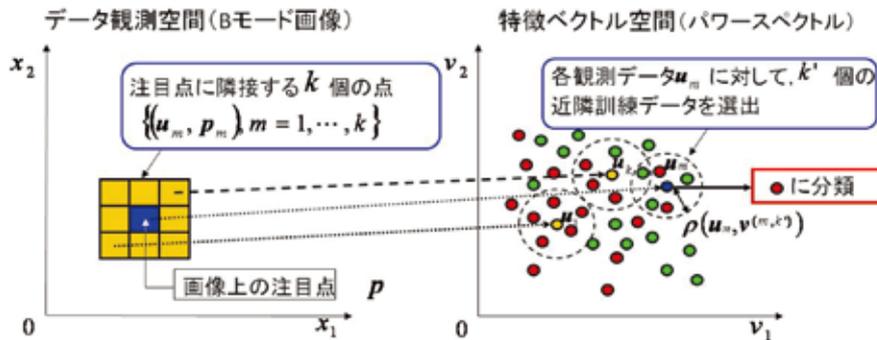


図1 ニューラルネットワークの原理



$$l = \arg \max_j \sum_{m=1}^k \sum_{n=1}^N U(u_m, v_n, i_n, j)$$

$$U(u_m, v_n, i_n, j) = \begin{cases} 1 & \|v_n - u_m\| \leq \rho(u_m, v^{(m,k)}) \text{ and } i_n = j \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases}$$

図2 ニューラルネットワーク理論を用いたカラー IVUS イメージング
 関心領域の周辺の情報も加味して、k-NN法を実施し、選出したすべての訓練データの
 クラス情報を多数決するもの(文献3から改変引用)。

を明確に生成することができるとされる。

一方「k 近隣法(k-nearest neighbor; k-NN)」は、クラス情報が既知の教師データとしての訓練ベクトルをあらかじめ準備しておき、クラスが未知の入力ベクトルに対して1番目からk番目に類似した訓練ベクトル群のもつクラス情報に基づいて、入力ベクトルのクラスを決定する。調べたい信号から得られる情報が、すでに教師を利用して学んだデータのどれが一番近いかを一定の領域を設けて、その中で多数決で決める方法といえる(図2)。

さて、これらの方法では調べたい部分だけのデータ(「特徴ベクトル」とも呼ぶ: スペクトルなどから得られた様々な情報を一つのベクトル $x(x_1, x_2, \dots)$ として表現したもの)のみを用いてクラス分類を行っていた。しかし、

教師データから得られた各既知組織の特徴ベクトルの分布に大きく重なりがある場合、LVQでは明確なクラス境界を決定することは困難である。また、大量の教師から得られた訓練ベクトルを取得できる環境においては、k-NNによる分類もある程度は可能であるが、その特徴ベクトルの分布の重なりが広範囲にわたる場合は、k-NNを用いても適切な分類は困難であることが多いとされている。

そこで私達はデータ観測点の位置とその隣接情報を考慮したクラス分類法を提案した^{2,3)}。提案するクラス分類法の構造を図3に示す。提案するクラス分類法は、隣接した観測点の特徴ベクトルは同じクラスに属する可能性が高いという仮定に基づき、観測点の特徴ベクトルだけでなく、その隣接観測点から取得した特徴ベクトル集合

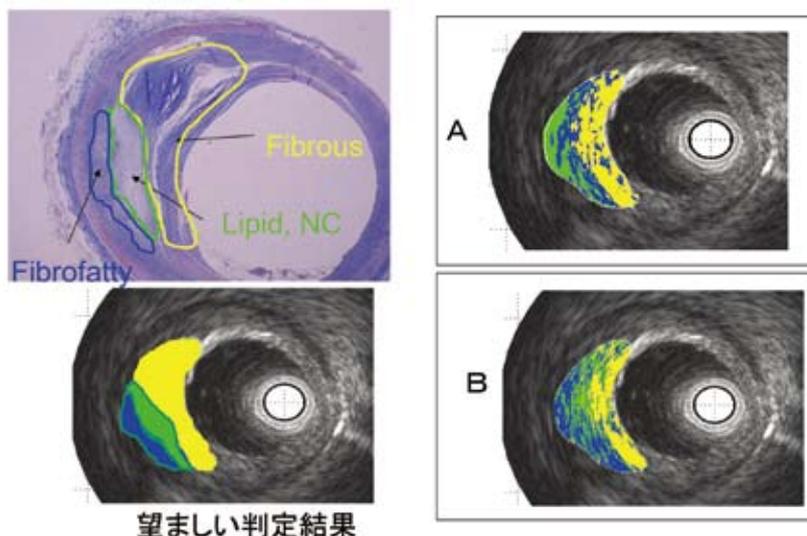


図3 新手法のIVUS組織性状診断への応用
 左上は組織像，左下は望ましい判定結果を示す。青がfibrofatty，緑がlipid core，黄色がfibrousな領域である。従来法(A)では超音波の減衰により青と緑が逆転しているが，新手法(B)ではより正確な組織性状同定がなされている(文献3から改変引用)。

の情報も同時に使用し，新たに入力された特徴ベクトルのクラスを決定するというものである。これは，数 μm 単位でどんどん変化するほどプラークの組織は乱雑ではないという仮定に基づくものである。「組織」という限り，同じような細胞成分の集合体が一定の塊として存在しているはずだという仮定である。このアルゴリズムでは，クラス決定の際，クラスごとに個別に訓練ベクトル集合を構築し，観測点とその隣接点にて取得した各特徴ベクトルに対して，各クラスの訓練ベクトル集合との積算最短ユークリッド距離を算出する。これにより，異なるクラス間の分布に重なりがある場合においても，精度のよい分類が可能になる。本法は現在特許出願中である。この方法により，血管内エコーの分野でもより精度の高い診断が可能となりつつある(図3)。

III. IVUSによる流体力学的アプローチ：

Shear stress imaging

シェアストレスは動脈硬化進展における重要な物理的因子のひとつであるといわれている。シェアストレスは流れによって血管の表面がずれる方向に力がかかるため生まれ，ずり応力とも呼ばれるものである。これは血管内皮細胞を滑るように，あるいは変形させるように働く。その値(τ)は $\tau = \rho \cdot dv/dx$ で表される。すなわち血流速度(v)を血管壁からの距離(x)で微分したものに，血液の粘性度(ρ)を掛けることで算出される。

シェアストレスの低い血管壁においては，プラークの形成と血管リモデリングが生じやすいことが知られている^{4,5)}。実際に，動脈硬化性プラークはしばしば血管分岐

部の外側や曲がった血管の小弯側に存在し，このような部位では比較的シェアストレスは小さい。一方，いくつかのex vivo研究においてシェアストレスが高くなることが，プラーク破綻に関係していることが報告されている⁶⁾。しかしながら，in vivoでこのような関係についての報告は少なかった。IVUSはin vivoで冠動脈プラークや血管壁の二次元情報，さらには三次元の高画質断層像を得ることができるが，KramsらはIVUSと冠動脈造影を用いて，血管壁に沿った冠動脈内のシェアストレスの三次元カラー表示法を提唱した⁷⁾。この手法は高性能ではあるが，シェアストレスの計算に膨大な時間と複雑な技術が必要とするため，私達はいくつかの市販アプリケーションを組み合わせて，計算時間も少ないユーザーフレンドリーなプログラムで，シェアストレスの分布をカラー表示化するより簡便な手法を開発した⁸⁾。

IVUSから得られた血管の三次元内腔情報は，まずコンピュータ流体力学解析のために必要なメッシュポリゴン構造体に変換した。このメッシュポリゴン形成は二つのステップを経て行った。血管内腔の鋳型情報抽出は，短軸画像も参考にしながら，三次元IVUSの長軸画像の内腔トレースを行って描出した。これはIVUSカテーターの中心を軸として，10度ごとに長軸面を回転させながら行った(計36本の長軸方向の血管内腔鋳型)(図4)。IVUSカテーターからの情報では，すべての側枝の鋳型を描出することは困難であるため，まず分岐部におけるそれぞれの側枝の血管径と分枝角度を計測した。それから，主枝のシェアストレス計算に影響が及ばないように，側枝の内腔を計測した径と角度を参考にそこから少なく

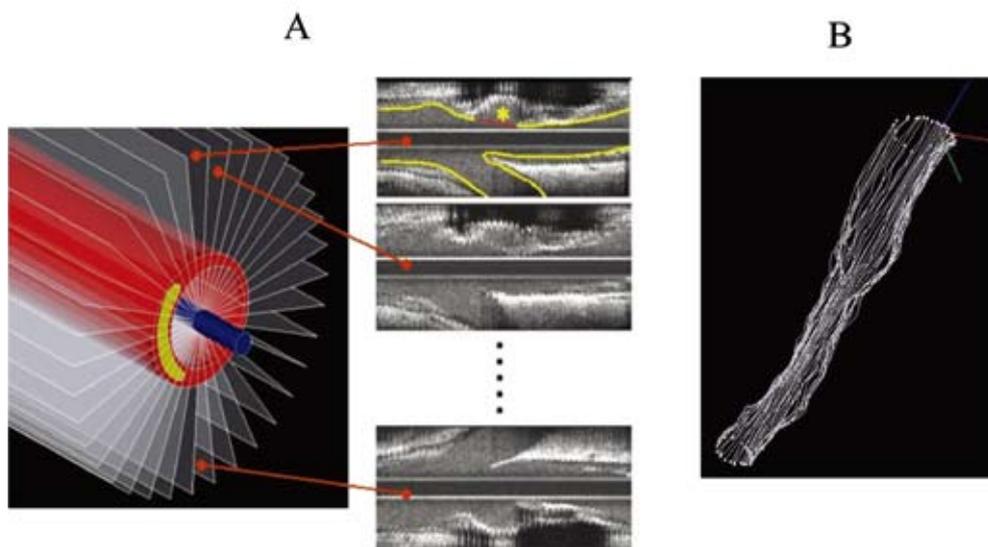


図4 IVUSによる内腔形状の抽出
 A: IVUS カテーテルの中心を軸として10度ごとに長軸面を回転させながら、計18のIVUS長軸画像からトレースを行って獲得した。破綻部位における内腔形状は外挿法で補間した。B: 抽出した内腔形状の一例(文献8から引用)。

とも100 mmの長さの側枝があると仮定した。破裂前の血管内腔形状は、破裂部位に残存する線維性被膜の内腔断端を外挿しながら構築を行った。被膜表面がトレースできないほど変形している場合、その病変は除外した。三次元内腔情報は、そこからメッシュポリゴン構造作成のために、別の市販プログラムへ転送した(Pro-modeler 2003; CD-Adapco Japan, Kanagawa)。次にこの内腔形状ファイルは、血管内腔を流れる血液の速さ、血流方向ベクトル、プラーク表面に加わる壁伸展血圧やシヤーストレスの分布を計算するために、市販アプリケーション(Star LT; CD-Adapco Japan)にさらに転送して、有限要素法による流体力学解析を実行した。サブユニットの空間分解能はおよそ 0.01 mm^2 とした。構造は自動的に四面体を用いてメッシュ化した。この計算において、以下のような様々な仮定を行った。つまり、1)流入条件は定常層流、2)血管入口部における流入速度は一定の 30 cm/sec 、3)流出口は圧抵抗なし、4)血管壁にスリップなし、などである。詳細な血管内の流れの特性は、質量保存の法則によって得た⁸⁾。また、動脈壁には弾性がなく、血液は非圧縮で均一とし、密度 1050 kg/m^3 、粘性度 $0.003 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ のニュートン物性と仮定した。一定の流入条件は、直径の2倍長の下流のシヤーストレスの分布に影響を与えるといわれているが、今回解析したプラークは、少なくとも流入口から直径の3倍長はなれたところに位置しているものを選択した。観察した血管に分岐がある場合、それぞれの分岐に向かう流量は、分岐入口部の断面積の値によって分割した。このように、多くの仮定を用いているために、シヤーストレスの絶対値について考えることに

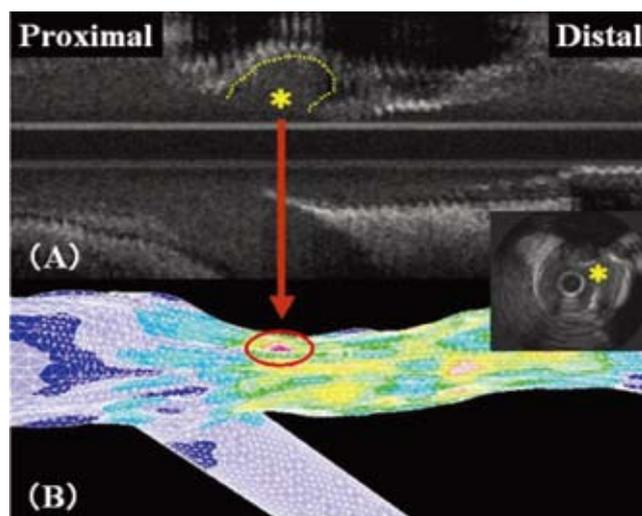


図5 シヤーストレスの局所上昇点とプラーク破綻部位との一致例不安定狭心症症例(60歳男性)の左冠動脈前下行枝。(A)IVUS長軸画像。プラーク破綻像がプラーク近位側に認められる(*印)。(B)シヤーストレス分布のカラー表示。シヤーストレスの局所の上昇がプラーク表面上に認められ(赤丸)、プラーク破綻部位と一致している(文献8から引用)。

は問題があるが、実際いくつかの仮定変更を行って調べたが、その分布や相対値については大きな違いはなく、その結果を定性的に評価できるシステムであると私達は考えている(たとえば脈動流ではなく定常層流と仮定しているが、シヤーストレスの分布には大きな違いはないと考えている)。

この結果、破綻した冠動脈プラークのある血管の内腔

形状においては、カラー表示により、シェアストレスや壁伸展血圧が局所的に高くなっている部位が明らかに限局して認められた。代表的な症例を図5に示す。ちなみにシェアストレスの局所集中部位での最高値をプラークの表面全体における最低値で除したものは、全ての症例において7.4以下であった。なお壁伸展血圧の局所分布については、血管壁に沿うように長軸方向に段階的な変化が観察されはしたが、局所的な集中像は認められなかった。シェアストレスの局所の上昇部位はプラークの破裂部位と明らかに一致していた($\kappa=0.79$)。この結果は三次元のIVUSプラーク画像とコンピューター解析を用いたシェアストレスのカラー表示化により、プラーク表面上のシェアストレスの局所の上昇が冠動脈プラーク破綻に関与していることを初めてin vivoで示したものである。シェアストレスの計算のために多くの仮定を用いており、数々の制約があるものの、プラーク表面に加わるシェアストレスのカラー表示法が、プラークの破綻部位を予測する有用な手段となりえる可能性をも示唆している。

IV. 血管内エコーの未来

最近、IVUSの10倍の分解能を有するOCT(optical coherence tomography)が市販されるようになった。これは近赤外線を用いてプラーク内の組織を描出するものであるが、深達度が短いためにIVUSのようなプラークの底部の観察は困難である。そこで私達は、1本のカテーテルでIVUSとOCTを同時に可能にするhybrid catheterの開発に取り組んでいる。

また私達は、より精緻な三次元的イメージング法を用いてプラークの破綻を立体的に観察したり、組織性状や構造力学的なアプローチとは別の全く新しい角度からプラークの不安定性を評価するシステムを構築することを行いつつある。血管内エコー法の技術分野は決してやり尽くされた研究領域ではなく、まだまだ新奇の技術開発研究が今なお推し進められている分野である。

- 1) Kohonen T: Self-organized formation of topologically correct feature maps. *Biol Cybern* 1982; **43**: 59-69
- 2) Kubota R, Kunihiro M, Suetake N, Uchino E, Hiro T, et al: Intravascular ultrasound-based tissue classification of coronary plaque into fibrosis or lipid by k-nearest neighbor method. *Proceedings of International Conference on Soft Computing and Human Sciences—New Horizon Beyond the 20th Anniversary of BMFSA— (SCHS2007)*, 2007, 93-96
- 3) 久保田良輔, 国広真実, 末竹規哲, 内野英治, 橋本弦太, 廣高史, 松崎益徳: 観測空間の情報を取り入れたk近隣クラス分類法とその血管内超音波データ分類への応用. 第23回ファジィシステムシンポジウム講演論文集, TE1-4, 2007, 553-554
- 4) Asakura T, Karino T: Flow patterns and spatial distribution of atherosclerotic lesions in human coronary arteries. *Circ Res* 1990; **66**: 1045-1066
- 5) Ku DN, Giddens DP, Zarins CK, Glagov S: Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation. Positive correlation between plaque location and low oscillating shear stress. *Arteriosclerosis* 1985; **5**: 293-302
- 6) Loree HM, Kamm RD, Stringfellow RG, Lee RT: Effects of fibrous cap thickness on peak circumferential stress in model atherosclerotic vessels. *Circ Res* 1992; **71**: 850-858
- 7) Krams R, Wentzel JJ, Oomen JA, Vinke R, Schuurbiens JC, de Feyter PJ, Serruys PW, Slager CJ: Evaluation of endothelial shear stress and 3D geometry as factors determining the development of atherosclerosis and remodeling in human coronary arteries in vivo. Combining 3D reconstruction from angiography and IVUS (ANGUS) with computational fluid dynamics. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; **17**: 2061-2065
- 8) Fukumoto Y, Hiro T, Fujii T, Hashimoto G, Fujimura T, Yamada J, Okamura T, Matsuzaki M: Localized elevation of shear stress is related to coronary plaque rupture: A three-dimensional intravascular ultrasound study with in vivo color mapping of shear stress distribution. *J Am Coll Cardiol* 2008; **51**: 645-650