

学位論文題名

高周波広帯域リニア電子走査型超音波探触子の開発と
循環器領域におけるその臨床・研究応用

学位論文内容の要旨

超音波法は生体内部の形態・動き・血流の評価に極めて有用であり、今日の臨床医学全般に大きな貢献を果たしている。我々は、循環器領域での臨床・研究応用をめざして高周波広帯域の超音波探触子と高速スキャンを行うことのできる独自の超音波診断システムを開発した。本論文には、本システムの開発経過の概要とその特性を評価した成績を示すとともに、その臨床的ならびに研究的意義について検討した結果について述べる。

本研究には日立メディコ社製のフルデジタル超音波診断装置(EUB8000)を使用した。下記の探触子の開発とともに、装置本体にも改造を加え最適化した。本装置に付属する市販型の7.5MHzおよび10MHzの電子リニア型探触子に加え、本研究プロジェクトにより、深度1cm以下では12.5MHzおよび15MHz近傍の周波数を利用する2本の電子リニア型探触子(12.5MHzおよび15MHz探触子)を開発した。これらの探触子を用いて以下の検討を行った。

新たに開発した高周波リニア電子走査型探触子の周波数特性、距離および方位分解能を評価した結果、-6dBでの周波数帯域は、市販型10MHz探触子では6~12MHzであったが、12.5MHz探触子では、7~13MHz、15MHz探触子では9~17MHzであった。距離分解能については、10MHz探触子では困難だった0.2mm間隔の2本のワイアの分離が、15MHz探触子では可能であり、方位分解能についても、水平に0.25mm間隔の2本のワイアを、10MHz探触子は分離し得なかったが、15MHz探触子ではそれが可能であった。すなわち、15MHz探触子は従来の探触子に比べ、距離分解能、方位分解能ともに優れていることが示された。ただし、画質の改善はこのような探触子の高周波化だけでなく、送受信のデジタル制御による分解能の改善や音響ノイズの低減にも影響された可能性がある。また、デジタルビームフォーマの並列受信ビーム同時処理により、小動物の心臓の観察など小さな構造を観察する場合には、実用的な視野で約300、最大656フレーム毎秒と極めて良好な時間分解能での撮像が可能であった。

探触子の周波数と画質との関係を知るための予備的検討として、剖検例から得た冠動脈摘出標本を脱気水に浸し、7.5MHz探触子と10MHz探触子を用いて、血管の断面像を描出した。画質の視覚的比較とともに、エコー図から計測した血管内腔面積と病理標本からの実測値との間で相関回帰分析を行いその精度を比較した。冠動脈摘出標本10箇所を観

察において、10MHz 探触子では、7.5MHz 探触子より優れた画質と計測精度を有することが確認された。

さらに臨床例における有用性を検討するために、健常男性 17 例を対象とし、2 名の検者がそれぞれ 7.5, 10, 15MHz の 3 種類の探触子を用いて右上腕および橈骨動脈を観察した。2 検者各々が記録した画像から血管内径、近位壁と遠位壁の内膜中膜複合体厚 (IMT) を計測、3 種類の探触子で測定した値の検者ごとの平均値を算出した。また、検者間での再現性を変動係数 (CV) を用いて検討した。7.5MHz 探触子では、壁構造の認識が困難であったが、10MHz 探触子では遠位壁の壁構造が部分的に描出された。15MHz 探触子では遠位壁のほぼ全部位の壁構造が認識でき、近位壁でも多くの場合これが可能であった。上腕動脈と橈骨動脈の内径と IMT についての CV は、探触子の周波数が高くなるほど小さくなる傾向を認めた。また、上記対象に 15MHz 探触子を用いて内皮依存性血管拡張反応 (FMD) の計測を行った。1 名の計測者が日を変えて 2 回計測した駆血前後の血管内径とその変化率の CV は十分低値であり、再現性は良好であると考えられた。

小動物を用いた実験的研究における有用性を検討するために、55 週齢の ApoE 欠損マウス (Apo E-KO) とコントロールマウス (C57BL/6J) に対して、12.5MHz 探触子を用いて経胸壁エコー法を施行した。高フレームレートの胸骨左縁左室長軸および短軸断層図を VTR に記録し、また、断層法ガイド下に、左室腱索レベル、バルサルバ洞およびその直上の大動脈レベルで M モード法を施行した。VTR 再生像をもとに大動脈基部の動脈硬化度を視覚的に評価し、スコア化 (AASAO) を行った。また、左室腱索レベルでの M モード法により、左室拡張および収縮末期径 (LVDd, LVDs)、左室後壁厚 (LVPWT)、左室内径短縮率 (%FS) を、バルサルバ洞レベルでの M モード法により大動脈径 (AoD) を、さらに ST junction 直上の大動脈レベルの M モード法により大動脈径変化率 (%SEAO) を計測した。心エコー法終了後、作成した上行大動脈の病理標本を用いて、大動脈基部と ST junction 直上の大動脈の最大壁厚 (各々 WTar, WTaa) を計測した。Apo E-KO の AASAO は、C57BL/6J より有意に大、%SEAO と LVDd は有意に小、LVPWT は有意に大であり、AoD, %FS は両群間に有意差を認めなかった。病理学的検討では、Apo E-KO の WTar および WTaa は、C57BL/6J より有意に大であった。Apo E-KO の大動脈切片では、進行した動脈硬化性病変が認められ、ASSAO と組織標本で計測した WTar との間には良好な正相関が、%SEAO と WTaa との間には有意の負相関が認められた。

すなわち、12.5MHz 探触子では、Apo E-KO に生じた動脈硬化性病変による形態学的ならびに機能的変化を正確に評価できると考えられた。また、Apo E-KO では、左室内径の縮小と壁厚の増大が認められ、動脈硬化とともに生じた高血圧による求心性リモデリングを捉えたものと考えられた。なお、本検討で 12.5MHz 探触子を使用したのは、15MHz 探触子ではマウスの皮膚表面から胸郭での減衰が大きく、良好な心臓大血管の画像を得られない場合が多かったためである。

我々が開発した高周波広帯域電子走査型超音波探触子は、従来から用いられてきた探触子に比べて、距離・方位方向ともに均整のとれた高い空間分解能をもち、循環器領域における臨床診断と小動物を用いた実験的研究に極めて有用性が高いと考えられた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 北 畠 頭
副 査 教 授 安 田 慶 秀
副 査 教 授 玉 木 長 良

学 位 論 文 題 名

高周波広帯域リニア電子走査型超音波探触子の開発と 循環器領域におけるその臨床・研究応用

本論文では、循環器領域での臨床・研究応用をめざして独自に開発した高周波広帯域のリニア電子走査型探触子を中心とする超音波診断システムを用い、その工学的特性とともに、臨床的ならびに研究的意義について検討した。

本研究には、探触子の開発とともに最適化した改造型の日立メディコ社製超音波診断装置 EUB8000、市販型の 7.5MHz および 10MHz のリニア電子型探触子と本研究プロジェクトで開発された 12.5MHz および 15MHz リニア電子型探触子を用いて以下の検討が行われた。

開発した探触子の工学的特性については、-6dB での周波数帯域は、12.5MHz 探触子では 7~13MHz、15MHz 探触子では 9~17MHz であり、15MHz 探触子の距離分解能は 0.2mm 以下、方位分解能は 0.25mm 以下といずれも良好であることが示された。

高周波化の有用性を検討する目的で行われた 7.5MHz 探触子と 10MHz 探触子を用いた予備的検討、冠動脈摘出標本の描出では、高周波化により画質と計測精度の改善が得られることが示された。さらに臨床例において、健常例を対象として 2 名の検者がそれぞれ 7.5、10、15MHz の 3 種類の探触子を用いて上腕および橈骨動脈の観察を行い、血管内径、近位壁と遠位壁の内膜中膜複合体厚 (IMT) 計測における検者間での再現性の検討が行われた。探触子の周波数が高くなるほど画質が改善し、15MHz 探触子では壁構造の認識が良好で、内径と IMT についての検者間差異も、探触子の周波数が高くなるほど小さくなる傾向が示された。

小動物を用いた実験的研究における有用性を検討するために、高コレステロール血症とヒト類似の動脈硬化症を自然発症する ApoE 欠損マウスと対照マウスに対し

て、12.5MHz 探触子を用いて経胸壁エコー法が行われた。断層法で大動脈基部の硬化度を、壁輝度増強の程度と範囲に基づきスコア化し、Mモード法により大動脈伸展率を計測、心臓については、左室拡張末期径、後壁厚および内径短縮率の、また、エコー後に得た上行大動脈の病理標本からその壁厚の計測が行われた。

ApoE 欠損マウスでは対照に比し、大動脈の硬化度スコアは有意に高値を示し、大動脈伸展率は有意に低下していた。病理標本から実測した大動脈壁厚と心エコーによる硬化度スコアとの間には有意の正相関が、大動脈壁厚と伸展率の間には有意の負の相関がみられ、心エコーによる画像評価と計測が、病理標本で評価した大動脈病変の程度と相関していることが示された。さらに、ApoE 欠損マウスでは、対照マウスに比し、左室拡張末期径は有意に小さく、左室壁厚は有意に増大しており、高血圧に伴う左室のリモデリングを検出したものと考えられることが報告された。

以上の結果より、開発した高周波広帯域電子走査型超音波探触子は、従来の探触子に比べて、距離・方位方向ともに均整のとれた高い空間分解能をもち、循環器領域における臨床診断と小動物を用いた実験的研究に極めて有用であると結論された。

公開発表では、まず、副査の安田慶秀教授から、本探触子による血管評価が実地臨床で具体的にどう役立つかの質問があり、これに対して、内皮依存性血管拡張反応を用いた動脈硬化性病変の早期診断や従来困難であった細い血管の炎症を含む多様な病変への応用が期待される旨の回答がなされた。次いで副査の玉木長良教授からのさらなる高周波化と画質向上の可能性を問うた質問に対しては、数十 MHz の血管内超音波や数百 MHz の超音波顕微鏡も開発されているが、高周波による減衰の問題から、体表アプローチでは 15MHz 近傍が現状での限界であること、また本研究における画質や時間分解能の改善は、探触子だけでなく、パラレルプロセッシング技術など装置本体側のデジタル信号処理技術の向上も大きく関与したと考えられる旨の回答がなされた。いずれも概ね適切な回答であると考えられた。

本論文は、独自に開発した高周波広帯域探触子の優れた空間分解能と、その循環器領域の臨床的・研究的有用性を明確に示した点で高く評価され、今後、血管疾患の早期発見や治療効果の判定などの臨床面、また遺伝子欠損・導入マウスなどを用いた研究応用の面でも威力を発揮すると期待される。

審査員一同は、その成果を高く評価し、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。