

非造影・非侵襲の「光超音波イメージング技術」によって手掌動脈の可視化と血管形状の定量解析に成功

概要

血管は血液の通り道であり、生体全体に酸素や栄養を届けるために大切な器官です。悪性腫瘍があれば腫瘍を栄養する異常血管の新生が惹起されるため、腫瘍周囲の血管の数や走行等の形態変化が起こります。本研究グループではこれまで光超音波イメージング技術を用いて乳癌とその腫瘍血管との関係について研究を行ってきました。

血管構造は悪性腫瘍だけではなく、これまで血液がどのようにその内腔を流れてきたかを反映している可能性があります。生活習慣に起因する動脈硬化など、局所の血管の状態は全身性の疾患やその兆候を反映している可能性があります。このような後天性疾患に関連する血管の変化を理解するためには、健常者の血管を解析して、同年齢の患者さんの血管と比較する必要があります。

しかしこれまでの血管イメージング法では、造影剤が必要であったり、被ばくのある X 線を用いたり、高価な MRI 検査を受けて画像を取得する必要がありました。あるいは造影剤が不要で侵襲性のない超音波診断装置のドップラー画像によっても血流を画像化することが可能ですが、その解像度には限界がありました。

本研究グループは、これまで乳癌の腫瘍関連血管の撮像に用いてきた光超音波イメージング技術のノウハウを手掌に適用し、血管構造の形状解析を行いました。手掌の主な動脈として、総掌側指動脈（手のひらを縦に走る 3 本の動脈）と固有掌側指動脈（親指を除く、各指の両側 8 本の動脈）に着目し、新たに開発した血管の半自動抽出（トレーシング）技術を駆使して血管走行の曲率を求める手法を開発しました。22 名の健常者から画像を取得し、年齢階層ごとにグループ分けして統計解析を行いました。その結果、加齢に伴って曲率が有意に大きくなることがわかりました。また、現段階では症例数が少なく統計解析には至りませんが、閉経期以降の女性に特異な曲率を示すデータが得られており、女性ホルモンが血管構造に影響していることを示唆するデータではないかと推察しています。今後も引き続きデータを蓄積し、データの信頼性を高めるとともに、健常血管、病的血管の鑑別法の検討や新しい診断手法の開発などを行う予定です。論文は学術誌 Scientific Reports に 1 月 15 日付で掲載されました。

本研究は、内閣府 総合科学技術・イノベーション会議が主導する革新的研究開発推進プログラム（ImPACT）の八木 隆行 プログラム・マネージャーの研究開発プログラム「イノベーションな可視化技術による新成長産業の創出」の一環として行われました。

1. 背景

三大疾病（がん、心筋梗塞、脳卒中）やその他の生活習慣病（糖尿病、高血圧など）の増加は世界的な問題であり、いずれもその病態形成には異常血管の新生や動脈硬化といった血管の変化が関連します。また皮弁移植術などの再建手術においては健常部位から摘出した組織を、患部を摘出した欠損部に移植し血管の吻合が行われますが、術前に正確な血管走行を確認することは安全で患者負担の少ない手術を行う上で重要です。従って、血管の性状、血管走行の状態を画像化することには大きな意味があります。血管の描出には造影剤を用いた血管造影検査がしばしば行われますが、これは生体への侵襲を伴うため、より簡便で非侵襲かつ高解像度の検査法が求められていました。

一方、光超音波イメージング技術は生体に安全な光を照射し、生体内にある光吸収体から生じる超音波を受信して画像化する技術です。典型的な光吸収体としてヘモグロビンがあり、ヘモグロビンの生体内分布を3Dで画像化することによって血管形状をとらえることができます。これまで本研究グループでは、この光超音波イメージング技術を用いた乳癌の診断法の開発を進めてきました。非侵襲・無被ばく・非造影という特長を有しており、患者にやさしい診断法と言えます。今回本研究グループは、病態形成に血管が関連する疾患の診断における光超音波イメージング技術の有用性（無被ばく・非造影下で血管構造の詳細な解析が可能であること）を実証するため、健常者手掌の血管撮影を目的とした探索的臨床研究を実施しました。

2. 研究手法・成果

今回本研究グループは乳房画像診断用として開発した装置をそのまま用いて、手掌の血管を撮影しました。その結果、皮膚直下には非常に多くの静脈が存在している様子が画像化できました。一方、動脈硬化などの生活習慣病にかかわる動脈は、表面近傍の静脈の陰に隠れてしまい、明瞭に観察できませんでした。そこで、本研究グループはコンピュータグラフィックスの分野でよく利用されるクロスシミュレーションを採用して皮膚の表面位置情報を求めました。これはデータ上の光超音波による手の血管像の上から仮想的に布を垂らすことによって皮膚位置を近似する手法です。

この手法によって求めた皮膚位置の近くにある静脈網をデータ上から削除することによって深部の血管の画像を明瞭に描出することに成功しました（図1）。またこの深部の血管データを抽出して曲率を求めた結果、加齢とともに曲率が大きくなる、すなわち加齢によって深部の血管が徐々に屈曲する傾向が見られました（図2）。動脈硬化が年齢とともに進行する様子など血管の構造変化が非侵襲的に定量解析できるようになったことが今回の成果と言えます。

症例数が少なく統計的意義付けは不十分ですが、興味深いことに、女性の場合は20～40代では曲率の変化が男性ほど大きくなく、50代で曲率が大きく変化する可能性が示唆されました。

今後のデータ蓄積が必要ですが、女性ホルモンと動脈硬化との関係を調べた先行論文もあり、このような特徴を見出すには、定量解析に耐えうる高精細な血管画像化能力が必須であることから今回の研究結果は、光超音波イメージング技術がその可能性を十分に有することを示すことができたと言えるでしょう。

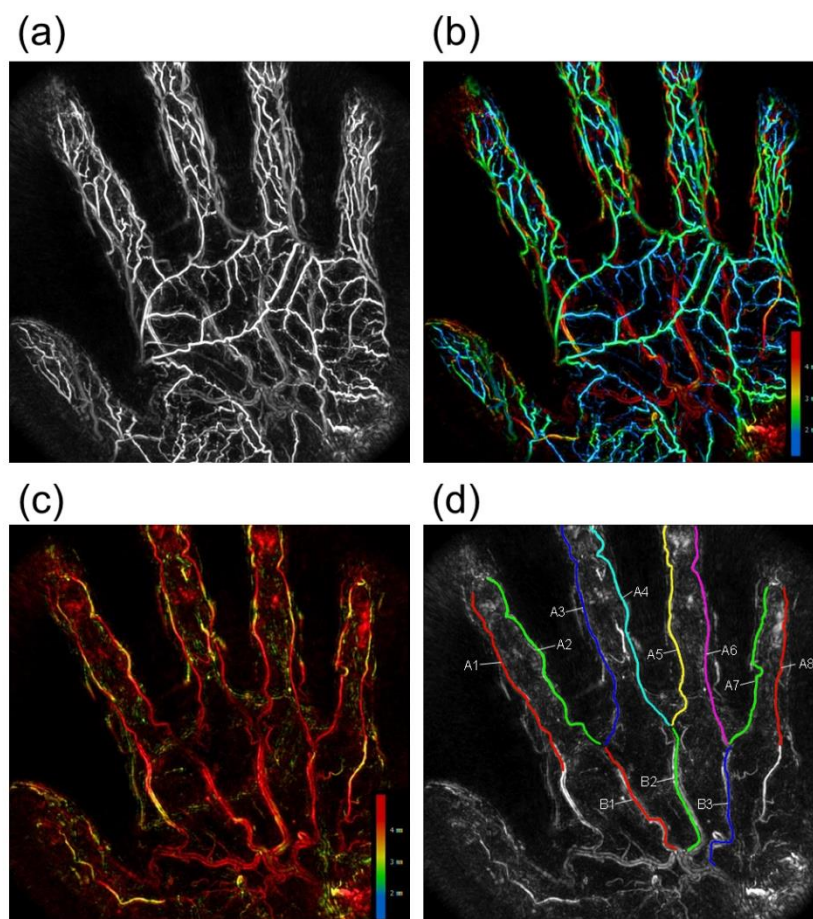


図1：光超音波イメージング技術を用いた手掌の血管画像（Scientific Reports 誌より引用）

(a) 得られた光超音波像のMIP（最大強度投影）画像、(b)皮膚表面の深さに応じて着色した図（青が表皮近く、赤が深い部分にある血管）、(c)表面近くの血管を画像上から削除し、深い位置にある血管を描出した画像、(d)血管をトレーシングして形状解析に用いた図

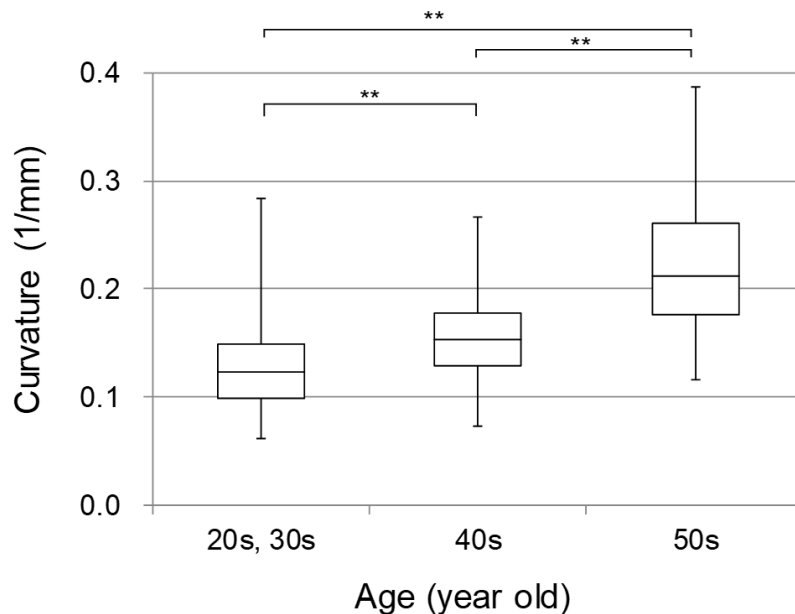


図2：手のひらの血管の曲率を各年齢群間（男女区別せず）で統計解析した結果
30代以下、40代、50代のグループで比較を行い、各群間で統計的に有意（ $p < 0.01$ ）な結果が得られた。

3. 波及効果、今後の予定

日本の糖尿病有病者、予備群はともに1000万人（平成28年厚生労働省「国民健康・栄養調査」より）、高血圧総患者数が1010万人（平成26年厚生労働省「患者調査の概況」より）と言われており、世界的にも非常に多くの方が生活習慣病に罹患しています。これらの疾患は動脈硬化と密接に関わります。安全で何度でも測定できる光超音波イメージング技術を使って、いち早く生活習慣病の兆候を発見して注意喚起することができれば、この中の多くの人々の生活習慣病発症を未然に防ぐことが可能になるかもしれません。

今後も健常者や患者さんのデータを蓄積して解析結果の信頼性を高めるとともに、光超音波イメージング技術の実用化に向けて取り組んで参ります。

4. 研究プロジェクトについて

内閣府 革新的研究開発推進プログラム（ImPACT）

プログラム・マネージャー：八木 隆行

研究開発プログラム：イノベティブな可視化技術による新成長産業の創出

研究開発課題：価値実証

研究開発責任者：戸井 雅和（京都大学大学院医学研究科 教授）

研究期間：平成27年4月～平成31年3月

<論文タイトルと著者>

タイトル：Label-free photoacoustic imaging of human palmar vessels: a structural morphological analysis

著者：Yoshiaki Matsumoto, Yasufumi Asao, Aya Yoshikawa, Hiroyuki Sekiguchi, Masahiro Takada, Moritoshi Furu, Susumu Saito, Masako Kataoka, Hiroshi Abe, Takayuki Yagi, Kaori Togashi and Masakazu Toi

掲載誌：Scientific Reports DOI : 10.1038/s41598-018-19161-z