

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 20 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23360177

研究課題名(和文) 心臓壁心筋の興奮による収縮の波面伝播の超音波による計測と可視化に関する研究

研究課題名(英文) A Study on Ultrasonic Measurement and Visualization of Propagation of Myocardial Contraction Response

研究代表者

金井 浩 (Kanai, Hiroshi)

東北大学・工学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：10185895

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 15,200,000円、(間接経費) 4,560,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では非侵襲定量的な心筋組織性状診断のため、ヒト心臓心筋振動伝播の超音波 *in vivo* 計測に成功した。しかし計測された振動伝播が洞房結節より生じた電気的興奮に伴う収縮応答と示すには、興奮と収縮応答の時間的対応関係を明らかにする必要がある。そこでさらに本研究では、ラット摘出心筋で電気的興奮に伴う心筋の収縮応答の *in vitro* 計測を行い、その結果、収縮応答の伝播速度は 2.5m/s と算出された。この値は、従来の動物実験において知られている値に近く、振幅が数マイクロメートルと非常に小さいラット心筋の計測においても妥当性を示すことができた。以上、*in vivo* と *in vitro* 実験の対応を示した。

研究成果の概要(英文)：For realization of non-invasive regional myocardial tissue characterization, in the present study, we tried to elucidate the characteristic of the myocardial response to the electrical excitation by an *in vitro* experiment using an excised rat left-ventricular wall. To visualize such propagation phenomenon, whose propagation speed is up to several m/s, high frame rate ultrasound was used. Propagation of the myocardial vibration was visualized by estimating the delay time between vibration waveforms measured in the reference ultrasonic beam and each ultrasonic beam using the cross-correlation function between the vibration waveforms. From the estimated delay time, we visualized the propagation of myocardial vibration caused by the electrical excitation. Propagation velocities were estimated to be 2.5 m/s at the internal and external surfaces of the left-ventricular wall. These results correspond to the results obtained in *in vivo* experiments measured with high frame rate ultrasound.

研究分野：工学

科研費の分科・細目：電気電子工学・計測工学

キーワード：心臓疾患 医用超音波工学 心臓壁弾性特性 位相差トラッキング法 電気的興奮伝導 心筋収縮特性  
収縮応答伝播速度 超音波診断

## 1. 研究開始当初の背景

心臓の非侵襲的診断には、超音波エコー法・MRI 等があり、形態情報・収縮機能・血流分布・心臓ポンプ機能の診断が行われ、心筋の収縮・拡張特性の非侵襲計測が可能となっている。しかし、これらすべての手法の観察対象は、医師の肉眼によって確認できる程度の拍動に伴うゆっくりした動きであり、周波数成分は高々数 Hz 程度までの低周波成分のみ、振幅も数百マイクロン以上の大きなものを対象にしており、ダイナミックな特性を計測し診断に役立てる試みは従来なかった。

本研究者は、独自に開発してきた超音波計測法を用い、大動脈弁が閉鎖する収縮末期の僅か数十 ms の期間に、弁閉鎖に伴って発生した振動が心筋を伝播する生理学的な現象を発見している。さらに「僧帽弁閉鎖時においても同様な現象」を確認し、また「心電図 Q~R 波の間に心筋を伝導する電気的興奮に対応した心筋応答を超音波計測できること」を示している。

本研究者のこれまでの予備実験では、こうした波動伝播現象は、被験者全員に対して必ずしも得られる訳はなかった。その原因は2つ考えられ、(1)計測精度が依然十分ではなく、特に「電気的興奮伝導による心筋の応答特性」は、振動が数マイクロンと非常に小さく計測の空間分解能と時間分解能の更なる向上が必要であること、(2)被験者によっては、心疾患のためにそのような波動伝播現象がない可能性もあり、これらの原因を明確にして解決するため、さらに信頼性のある計測法を確立する必要がある。

## 2. 研究の目的

心不全・心筋梗塞等重篤な心臓疾患では、心臓壁の心筋細胞に障害が出ると言われているが、現状ではその特性変化をベッドサイドで計測できる非侵襲診断方法や装置がない。

そこで本研究では、心筋の特性に関する非侵襲的診断法の確立を最終的な目的とする。本研究者が開発した非侵襲的計測によって新たに見出した心筋の生理現象に基づき、本研究では

(1)心電信号に対応する電気的興奮伝導に対する心筋の応答性、

(2)心臓弁閉鎖に伴い発生する心音に対応した振動の心臓壁内伝播速度

の2つの現象各々に関する断層像を可視化する新しい計測システムを試作するために、その計測法の高精度化を進める。

## 3. 研究の方法

現有設備には、本研究者が代表者としてすでに科学研究費で構築した『医用超音波デジタル計測システム』があり、各超音波ビームに沿って心臓壁内に設定した多数点での変位・速度波形・厚み変化の同時計測が可能である。しかし、振動波形の計測に必要な高速走査によって、ビーム走査間隔が粗くなり、心臓細部の観察には空間分解能が不十分であった。そこで送信・受信時の特殊な超音波ビーム形成により、高速走査をしながら空間分解能も維持する必要がある。そのため本研究では、次のような手順で研究を遂行する。

- (1) 超音波ビームの高速走査を保ったまま、空間分解能を向上させる方法と実現(平成 23 年度)。
- (2) 心臓のファントムを用いて、計測システムによる波動伝播特性計測の精度評価(平成 24 年度)。
- (3) 動物の心臓への適用し、臨床上有意義で新しい診断情報を取得可能なことを示し、さらに、パルス状振動が伝播する現象・心筋の特性変化を解明(平成 25 年度)。

## 4. 研究成果

### (1) 原理

#### 位相差トラッキング法

本報告では長軸方向の 0.2 mm 間隔、72 点において、筋収縮による心筋表面の振動速度  $v(t)$  を計測した。計測には位相差トラッキング法を用いた。超音波診断装置のプロープから送信された超音波パルスは心筋表面で反射され、再びプロープに戻るまでに伝播距離による超音波の位相遅れが生じる。位相差トラッキング法では、対象物変位による位相差  $\Delta\theta$  を検出し、対象までの距離変化を決定する。超音波パルス送信間隔を  $\Delta T$  としたときの対象の平均速度  $v(t + \Delta T/2)$  は(1)式で表される。

$$v\left(t + \frac{\Delta T}{2}\right) = c_0 \frac{\Delta\theta(x; t)}{4\pi f_0 \Delta T} \quad (1)$$

ここで、 $c_0$  は生体内の音速、 $f_0$  は超音波の中心周波数、 $\Delta\theta(x; t)$  は、深さ  $x$  における時刻  $t$  から  $t + \Delta T$  間に生じる位相差である。

### Parallel Beam Forming

送信ビームには平面波を用い、その送信ビーム内に複数の受信ビームを形成することで送信回数を減少させる独自の Parallel Beam Forming (PBF) を用いている。送信回数  $M = 3$  回で 72 本のビームを形成し、3472 Hz の高フレームレートを実現している。これにより、数 m/s の心筋収縮応答の遅延の計測を可能にした。

### 心筋収縮の伝播速度 $c_s$ の算出方法

本研究では、72 本のビームにおいて心筋表面の振動速度波形を取得した。ビーム番号  $\alpha$  の速度波形  $v_\alpha(n) (= v_\alpha(n\Delta T))$  に対するビーム番号  $\beta$  の速度波形  $v_\beta(n)$  の遅延時間  $\tau$  を算出した。 $\tau_{ij}$  は速度波形  $v_\alpha(n)$  に対する  $v_\beta(n)$  の相互相関関数 (CCF)  $r_{\alpha\beta}(m)$  を最大とするラグ  $m$  ( $=$  サンプル数) から決定した。CCF は次式で定義される。

$$r_{\alpha\beta}(m) = \frac{1}{\sigma_\alpha \sigma_\beta N} \sum_{n=0}^{N-1} (v_\alpha(n) - \bar{v}_\alpha)(v_\beta(n+m) - \bar{v}_\beta) \quad (2)$$

ここで  $\sigma_\alpha$   $\sigma_\beta$  は  $v_\alpha(n)$  と  $v_\beta(n)$  の標準偏差、 $N$  は速度波形の総サンプル数であり、 $\bar{v}$  は速度の平均値である。算出された  $\tau_{ij}$  は、ビーム  $\beta$  の位置に対してプロットした。これを  $\beta + 1, \beta + 2, \dots, \beta + M$  について同様にを行い、最小二乗法によりその傾きの逆数から心筋収縮の伝播速度  $c_s$  を算出した。

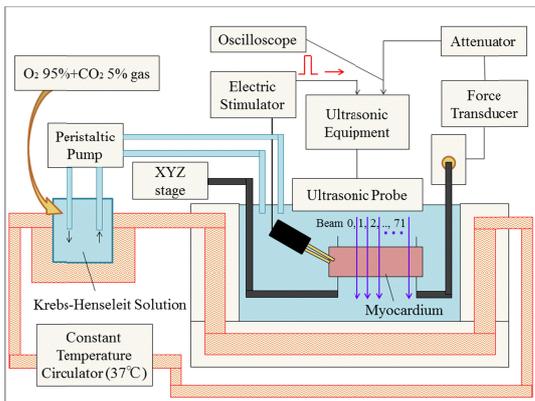


図 1 筋収縮伝播計測の実験系の模式図。

### (2) 実験方法

本報告では、計測には超音波診断装置 (Aloka 社製  $\alpha - 10$ ) の 10 MHz のリニアプローブを用いた。計測対象は 10 週齢 Sprague-Dawley rat の心臓より単離した左心室壁である。組織液は Krebs-Henseleit Solution とした。組織液の温度は 37 とし、混合ガス (酸素 95% , 二酸化炭素 5%) を十

分に溶かして使用した (図 1)。また、方形パルス 2 Hz、刺激電圧 3 V の電気刺激を与えた。

### (3) 収縮応答の遅延時間分布図の解析

図 2 は、心筋表面の beam4 で計測した振動速度波形  $v_4(\alpha = 4)$  に対する各地点での遅延時間  $\tau_{ij}$  を示している。遅延時間は、4 拍分の振動速度波形でそれぞれ算出し、その平均を用いた。また、ラテラル方向、深さ方向ともに 0.1 mm 間隔で算出した。その結果、電極から遠ざかるごとに遅延時間が増加し、収縮応答が伝播する様子を示した (図 2)。さらに、輝度が低い箇所は収縮応答の発生が遅いという結果が得られた。これは音響インピーダンスが低く、組織の弾性率が低いことを示す可能性がある。

図 3 は図 2 の同一ビームで計測した深さごとの遅延時間  $\tau_{ij}$  の平均値  $\hat{\tau}_i$  を計測ビーム位置  $x_i$  に対してプロットし、最小二乗法で近似直線を算出した。同一ビームで計測した深さ方向の遅延時間の平均値  $\hat{\tau}_i$  は次式で示される。

$$\hat{\tau}_i = \frac{1}{M+1} \sum_{i=0}^M \tau_{ij} \quad (3)$$

(3)式において、 $M$  は同一ビームにおける深さ方向の遅延時間の算出点数を示す。そして、収縮応答の伝播速度  $c_s$  は傾きの逆数に対応し、次の(4)式で示される。

$$c_s = \frac{x_i}{\tau_i} \quad (4)$$

その結果、収縮応答の伝播速度  $c_s = 2.5$  m/s と算出された。

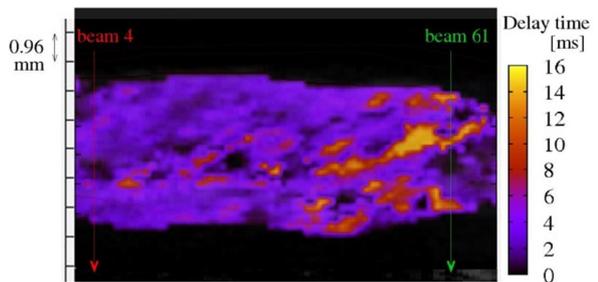


図 2 収縮応答の遅延時間分布図。

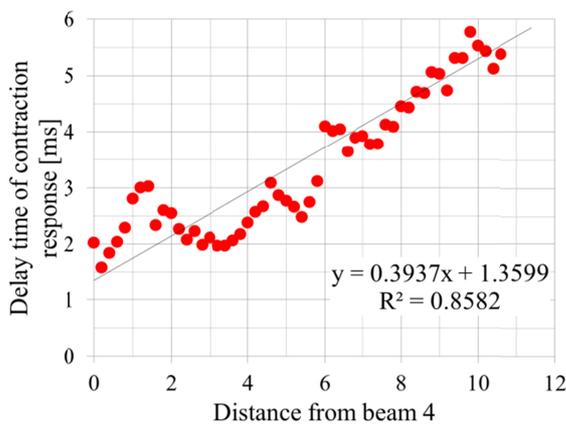


図 3 各ビーム位置における収縮応答の遅延時間。

#### (4) まとめ

本研究では、ラット摘出心筋を用いた *in vitro* 実験によって、電気的興奮に伴う収縮応答を振動速度波形として示し、収縮の遅延時間を算出することで収縮応答が伝播することを示した。

#### 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 12 件)

- (1) Motonao Tanaka, Tsuguya Sakamoto, Shigeo Sugawara, Yoshiaki Katahira, Haruna Tabuchi, Hiroyuki Nakajima, Takafumi Kurokawa, Hiroshi Kanai, Hideyuki Hasegawa, Shigeo Ohtsuki: "A new concept of the contraction-extension property of the left ventricular myocardium" *Journal of Cardiology* Vol. 63, pp. 313-319(2014) 査読有 [www.elsevier.com/locate/jjcc](http://www.elsevier.com/locate/jjcc)
- (2) Hiroki Takahashi, Hideyuki Hasegawa, and Hiroshi Kanai: "Improvement of Automated Identification of the Heart Wall in Echocardiography by Suppressing Clutter Component" *Japanese Journal of Applied Physics* Vol. 52, No. 7, pp. 07HF017-1-07HF017-7 (2013) <http://dx.doi.org/10.7567/JJAP.52.07HF17> 査読有
- (3) Akinlolu Ponnle, Hideyuki Hasegawa, and Hiroshi Kanai: "Suppression of Grating Lobe Artifacts in Ultrasound Images Formed from Diverging Transmitting Beams by Modulation of Receiving Beams" *Ultrasound in Medicine and Biology* Vol. 39, No. 4, pp. 681-691(2013) <http://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2012.10.019> 査読有
- (4) Hideyuki Hasegawa and Hiroshi Kanai: "High Frame Rate Echocardiography With Reduced Sidelobe Level" *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* Vol. 59, No. 11, pp. 2569-2575 (2012) [www.ecei.tohoku.ac.jp/~pdf-fullpaper/165hasegawa2012.pdf](http://www.ecei.tohoku.ac.jp/~pdf-fullpaper/165hasegawa2012.pdf) 査読有
- (5) Yasunori Honjo, Hideyuki Hasegawa, and Hiroshi Kanai: "Optimization of Correlation Kernel Size for Accurate Estimation of Myocardial Contraction and Relaxation" *Japanese Journal of Applied Physics* Vol. 51, No. 7, pp. 07GF06-1-07GF06-12 (2012) 査読有 DOI: 10.1143/JJAP.51.07GF06
- (6) Naoki Bekki, Yoshifumi Harada, and Hiroshi Kanai: "Bekki-Nozaki Hole in Traveling Excited Waves on Human Cardiac Interventricular Septum" *Journal of the Physical Society of Japan* Vol. 81, No. 6, pp. 073801-1-073 801-4 (2012) 査読有 DOI: 10.1143/JPSJ.81.073801
- (7) 本庄泰徳, 長谷川英之, 金井 浩: "二次元収縮弛緩特性計測を目指した心筋運動の高フレームレート計測" *電子情報通信学会論文誌 A* Vol. J94-A, No. 11, pp. 826-835 (2011) [www.ecei.tohoku.ac.jp/~hkanai/pdf-fullpaper/158ho-njo2011.pdf](http://www.ecei.tohoku.ac.jp/~hkanai/pdf-fullpaper/158ho-njo2011.pdf) 査読有
- (8) Motonao Tanaka, Tsuguya Sakamoto, Shigeo Sugawara, Hiroyuki Nakajima, Takeyoshi Kameyama, Haruna Tabuchi, Yoshiaki Katahira, Shigeo Ohtsuki, Hiroshi Kanai: "Physiological basis and clinical significance of left ventricular suction studied using echo-dynamography" *Journal of Cardiology* Vol. 58, No.3, pp. 232-244(2011) [www.elsevier.com/locate/jjcc](http://www.elsevier.com/locate/jjcc) 査読有
- (9) Hiroki Takahashi, Hideyuki Hasegawa, and Hiroshi Kanai: "Automated Identification of the Heart Wall Throughout the Entire Cardiac Cycle Using Optimal Cardiac Phase for Extracted Features" *Japanese Journal of Applied Physics* Vol. 50, No. 7, pp. 07HF16-1-07HF16-9 (2011) 査読有 DOI: 10.1143/JJAP.50.07HF16
- (10) Akinlolu Ponnle, Hideyuki Hasegawa, and Hiroshi Kanai: "Multi Element Diverging Beam from a Linear Array Transducer for Transverse Cross Sectional Imaging of Carotid Artery: Simulations and Phantom Vessel Validation" *Japanese Journal of Applied Physics* Vol. 50, No. 7, pp. 07HF05-1-07HF05-10 (2011) 査読有 DOI: 10.1143/JJAP.50.07HF05

- (11) Hiroshi Kanai and Motonao Tanaka: "Minute Mechanical-Excitation Wave-Front Propagation in Human Myocardial Tissue" Japanese Journal of Applied Physics Vol. 50, No. 7, pp. 07HA01-1-07HA01-7 (2011) 査読有  
DOI: 10.1143/JJAP.50.07HA01
- (12) Hideyuki Hasegawa and Hiroshi Kanai: "High-frame-rate Echocardiography Using Diverging Transmit Beams and Parallel Receive Beamforming" Journal of Medical Ultrasonics Vol. 38, No. 3, pp. 129-140 (2011) 査読有  
DOI:10.1007/s10396-011-0304-0

〔学会発表〕(計 5 件)

- (1) 藤田雄太, 田頭秀章, 長谷川英之, 福永浩司, 金井 浩: “In vitro 超音波計測による電氣的興奮に伴う心筋の収縮応答の可視化” 日本超音波医学会第 87 回学術集会, (May 9-11, 2014, 横浜)
- (2) 藤田雄太, 田頭秀章, 長谷川英之, 福永浩司, 金井 浩: “ラット摘出心筋を用いた電氣的興奮に伴う心筋の収縮応答の超音波計測” 第 73 回超音波エレクトロニクス研究会 73-1(November 28, 2013, 仙台)
- (3) 藤田雄太, 田頭秀章, 長谷川英之, 福永浩司, 金井 浩: “in vitro 実験における電氣的興奮に伴う心筋応答の遅延分布の可視化” 第 34 回超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム 3P5-11 ,pp.511-512 (November 20-22, 2013, 京都)
- (4) 藤田雄太, 田頭秀章, 長谷川英之, 福永浩司, 金井 浩: “電氣的興奮に伴う心筋収縮伝播の超音波による高時間分解能計測”日本音響学会 2013 年秋季研究発表会 1-4-3 , p.10 (September 25-27, 2013, 豊橋)
- (5) 藤田 雄太, 長谷川英之, 金井 浩: “ラット心筋を用いた電氣的興奮による筋収縮の伝播速度計測”日本音響学会 2013 年春季研究発表会講演論文集 3-4-3, pp. 1295 - 1296 (March 13-15, 2013, 八王子)

〔図書〕(計 1 件)

『医用画像解析ハンドブック』 オーム社 (2012) 長谷川英之・金井 浩執筆担当分: 5.2 心臓機能画像解析: 5.2.3 心臓および心臓・動脈壁組織性状の超音波計測 pp. 437-446

〔産業財産権〕

○取得状況 (計 2 件)

名称: ultrasonography  
発明者: 金井 浩・長谷川英之・福元剛智  
権利者: 松下電器産業・東北大学  
種類: 登録特許  
番号: US 8,465,426 B2  
取得年月日: 2013 年 6 月 18 日  
国内外の別: 米国

名称: ultrasonographic device  
発明者: 金井 浩・長谷川英之・鈴木隆夫  
権利者: 松下電器産業・東北大学  
種類: 登録特許  
番号: US 8,512,248 B2  
取得年月日: 2013 年 8 月 20 日  
国内外の別: 米国

〔その他〕

ホームページ  
<http://www.ecei.tohoku.ac.jp/~hkanai/index.html>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

金井 浩 (Kanai, Hiroshi)  
東北大学・大学院工学研究科・教授  
研究者番号: 10185895

(2)研究分担者

西條 芳文 (Saijo, Yoshifumi)  
東北大学・大学院医工学研究科・教授  
研究者番号: 00292277