

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年5月7日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2012

課題番号：23650298

研究課題名（和文）動脈壁の内弾性板欠損の超音波による可視化と動脈硬化の極早期診断法に関する研究

研究課題名（英文）Study on visualization of defect of internal elastic lamina of arterial wall for diagnosis of very early-stage atherosclerosis

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

研究成果の概要（和文）：動脈硬化症の極早期段階に生じる内皮細胞の損傷による内腔表面粗さの計測において、内皮細胞のサイズが 10-20 μm であるのに対し、通常の超音波断層像の空間分解能は 0.1 mm 程度であり検出は難しい。本研究では、頸動脈の長軸方向変位を利用して表面粗さを高精度に計測する手法を開発した。基礎実験における鋸歯状の表面形状を有するファントムの計測から、提案手法により 10 μm 程度の表面粗さを計測できることを示した。さらに、ヒト頸動脈の *in vivo* 計測において本手法により 10-50 μm 程度の微小な表面粗さを計測することができた。

研究成果の概要（英文）：It would be useful to measure the minute surface roughness of the carotid arterial wall to detect the endothelial damage in the early-stage of atherosclerosis. In conventional ultrasonography, the axial resolution of a B-mode image depends on the ultrasonic wavelength of 150 μm at 10 MHz. Therefore, the surface roughness caused by atherosclerosis in an early stage cannot be measured using a conventional B-mode image obtained by ultrasonography because the roughness is 10-20 μm . We have realized accurate transcutaneous estimation of such a minute surface profile using the lateral motion of the carotid arterial wall, which is estimated by block matching of received ultrasonic signals. The proposed method was proved to be able to measure minute surface profile of about 10 μm by measuring a phantom, which had a saw tooth profile on its surface. Furthermore, the surface roughness of the carotid arterial walls of 10-50 μm were measured reproducibly for three healthy subjects (24-, 23-, and 23-year-old males).

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用システム

キーワード：動脈硬化症，医用超音波工学，内弾性板欠損，位相差トラッキング法，表面粗さ推定

1. 研究開始当初の背景

医療診断用超音波は非侵襲的で患者に与

える負担が少なく，疾患初期の経時的変化を断層画像により診る反復診断が可能である

ため、臨床の場合において様々な器官に適用されている。さらに、超音波画像は動脈硬化の診断を目指した血管壁の形状や動き、粘弾性の評価に利用されている[1]-[3]。脳梗塞や心筋梗塞など循環器系疾患の予防のためには、動脈硬化症の極早期診断が重要である。動脈硬化症の極早期段階では、内皮細胞や内弾性板の損傷により頸動脈壁内膜表面が粗くなることが報告されている[4]。内皮細胞1つの厚さは10-20 μm [5] であるため、この微小な表面粗さを診断するためには、内皮細胞の厚さと同程度の超音波診断装置の超音波ビーム方向の空間分解能が必要である。しかし、従来の超音波診断装置の超音波ビーム方向の空間分解能は150 μm (中心周波数: 10 MHzの場合)程度であり、動脈硬化症の極早期段階における微小な内膜表面粗さを計測することができない。

本研究では、頸動脈後壁の内腔側の超音波エコーを内膜表面からの反射エコーとして考え、内皮細胞や内弾性板の欠損により内膜表面が粗くなり、超音波エコーの変化が生じると考える。しかし、内膜層は超音波では観察できず、内弾性板からの反射エコーのみが観察できるというLockwoodらの報告もある[6]。したがって、*in vivo* 計測により得られた頸動脈後壁の内腔側の超音波エコーは、内弾性板からの反射エコーである可能性もあるが、動脈硬化症の極早期段階では内弾性板にも損傷が生じるため[4]、本研究における計測は動脈硬化症の極早期段階における診断に役立つものであると考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、動脈硬化症の極早期段階での診断のために、頸動脈壁内膜表面粗さの高精度超音波計測手法について検討を行う。複数の超音波ビーム位置において径方向変位の推定を行い、それらを結合し計測範囲を拡張する手法を提案する。さらに、ヒト頸動脈の*in vivo* 計測データに対して適用することで提案手法の有効性を示す。

3. 研究の方法

(1) 頸動脈壁表面粗さの高精度計測

本研究では、ある超音波ビーム位置において、表面粗さにより生じる超音波ビーム方向(z 軸方向)変位を計測する。1拍中に、血管径は超音波ビーム方向(z 軸方向)に拡張するとともに、心臓の収縮により大動脈弓部が引っ張られることにより、頸動脈壁は長軸方向(x 軸方向)へも変位する[7]。

図1は心臓の拍動により生じる変位を図示している。 m 番目の超音波ビームのラテラル方向位置を x_m と表す($x_m = m \cdot \delta x$, ここで、 δx はビーム間隔(ラテラル方向のサンプリング点間隔)である)。また、隣接フレーム間の

時間間隔を ΔT とする。第 n フレーム(t [s])と第 $(n+1)$ フレーム($(t + \Delta T)$ [s])の間における血管後壁表面の超音波ビーム方向(z 軸方向)変位 $\Delta d(x_m, n) \equiv \Delta d(m, n)$ は、第 n フレームにおける後壁表面の超音波ビーム方向位置 $z(x_m, n) \equiv z(m, n)$ と第 $(n+1)$ フレームにおける後壁表面の超音波ビーム方向位置 $z(x_m, n+1) \equiv z(m, n+1)$ の間の変位として次式のように得られる。

$$\Delta d(m, n) = z(m, n+1) - z(m, n) \quad (1)$$

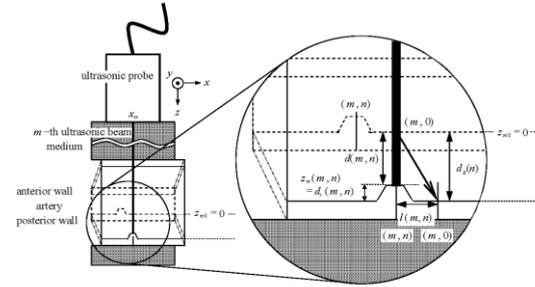


図1: 第0フレームから第 n フレームにおける血管壁変位の説明図。

心拍にともなう血圧変化による血管の拡張と表面粗さにより生じる、第 n フレームと第 $(n+1)$ フレームの間における受信超音波RF信号の位相偏移 $\Delta\theta(m, n)$ を用いることで、ある超音波ビーム位置 x_m における超音波ビーム方向変位 $\Delta d(m, n)$ は次式のように表される[8, 9]。

$$\Delta \hat{d}(m, n) = \frac{c}{2\omega_0} \Delta \hat{\theta}(m, n) \quad (2)$$

ここで、 c は生体中の音速(1540 m/s)、および $\omega_0 (= 2\pi f_0)$ は超音波の中心角周波数(中心周波数 $f_0 = 10$ MHz)である。第0フレームと第 n フレームの間における超音波ビーム方向変位 $\hat{d}(m, n)$ は、位相差トラッキング法により推定された瞬時変位 $\{\Delta \hat{d}(m, n)\}$ を累積することにより次式のように表される。

$$\hat{d}(m, n) = \sum_{n=0}^{n-1} \Delta \hat{d}(m, n) \quad (3)$$

図2(a)は頸動脈のBモード短軸断層像であり、頸動脈壁内膜面から得られるRF信号は横断方向に0.8 mmという範囲に制限される。そのため、内膜表面からのエコーが描画されるようにすれば、超音波プローブの位置を横断方向において血管中心から ± 0.4 mm以内に保持することができる。また、図2(b)は頸動脈のBモード長軸断層像である。超音波プローブの位置がラテラル方向に数mm変位した場合、超音波プローブの移動により生じるラテラル方向変位はブロックマッチングにより推定することができる。超音波プローブ

ブがラテラル方向に移動した際に、問題となるのは皮膚-血管間の媒質の音速が変化してしまう可能性があることである。仮に、超音波プローブの移動速度が 0.5 mm/s だった場合、フレームレート 160 Hz で計測すると、フレーム間におけるラテラル方向変位は 3 μm となる(位相差トラッキング法では、フレーム間変位を推定するため、フレーム間での音速変化について検討する必要がある)。開口幅が 3 mm 程度であるため、超音波の通過領域は(3 μm)/(3 mm) \times 100% = 0.1%程度変化すると考えられる。生体内の音速のばらつきは 5.8%程度(軟部組織: 1540 m/s, 脂肪: 1450 m/s [10]) であるため、5.8% \times 0.1% = 0.0058%の音速差が生じる。これより、皮膚から 15 mm の深さにおいて、音速変化の影響は 0.87 μm となり、本研究で計測したい表面粗さ(10 μm) と比較すると、十分小さいため無視することができる。

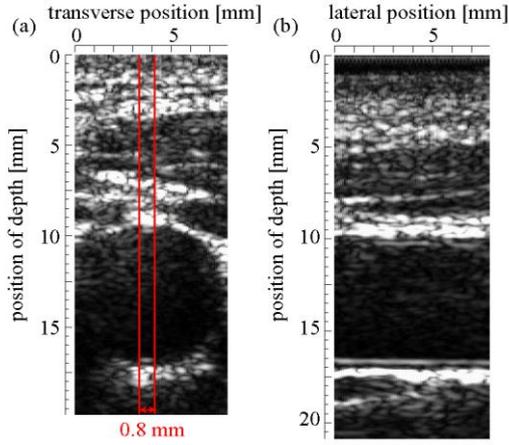


図 2: ヒト頸動脈の B モード断層像(24 歳健康常男性). (a) 短軸断層像. 赤線は血管壁の内膜表面からの RF 信号が得られた領域を示している. (b) 長軸断層像.

図 1 に示すように、推定された変位 $\hat{d}(m, n)$ は血管壁の拍動により生じる変位 $d_g(n)$ と表面形状(粗さ)により生じる変位 $d_s(m, n)$ を含んでおり、次式のように表される[11].

$$\hat{d}(m, n) = d_g(n) + d_s(m, n) \quad (4)$$

脈波の波長は 1 m 程度(脈波伝播速度は数 m/s, 主な周波数成分は数 Hz) であり、パルス繰り返し周波数は 13 kHz であるため、計測範囲(血管長軸(x) 方向の数 mm の範囲) よりも十分に長い。そのため、第 n フレームと第($n+1$) フレームの間にラテラル方向位置 $\{x_m\}$ において拍動により生じる瞬時超音波ビーム方向変位 $\{\Delta d_g(m+i, n)\}$ ($i=0, 1, 2, \dots, M-1$) は、超音波ビーム位置によらず一定と仮定することができる。拍動により生じる瞬時超音波ビーム方向変位 $\Delta d_g(n)$ は、位相差トラッキング法を用いて複数のビームにおいて推定さ

れた瞬時超音波ビーム方向変位 $\{\Delta d(m, n)\}$ を平均することにより、次式のように得られる。

$$\hat{d}_g(n) = \sum_{m=0}^{M-1} \Delta d_g(m, n) \quad (5)$$

$$\Delta \hat{d}_g(n) = \frac{1}{M} \sum_{m=0}^{M-1} \Delta \hat{d}(m, n) \quad (6)$$

ここで、 M は超音波ビームの本数、 $d(m, n)$ は m 番目の超音波ビームの位置 x_m における超音波ビーム方向変位、 $\hat{d}_g(n)$ は第 0 フレームから第 n フレームの間において拍動により生じる超音波ビーム方向変位である。

また、 m 番目の超音波ビームにおいて推定される表面形状 $z_m(x; z_{m0})$ は次式のように表すことができる[11].

$$\begin{aligned} \hat{z}_m(x; z_{m0}) &\equiv \hat{z}_m(x_m + \hat{l}(m, n); z_{m0}) \\ &= z_{m0} + \sum_{i=0}^n \Delta \hat{d}_s(m, i) \end{aligned} \quad (7)$$

$$\Delta \hat{d}_s(m, n) = \Delta \hat{d}(m, n) - \Delta \hat{d}_g(n) \quad (8)$$

ここで、 z_{m0} は初期高さ(m 番目の超音波ビームでの第 0 フレームにおける表面高さ) であり、詳しくは 3.2 節で述べる。 $\hat{l}(m, n)$ は推定された血管壁のラテラル方向変位である。

表面形状 $z_m(x; z_{m0})$ を得るため、血管壁のラテラル方向位置 x は、血管壁のラテラル方向変位 $l(m, n)$ を用いて $x = x_m + l(m, n)$ として推定しておく必要がある。ブロックマッチング[12,13]を用いることにより、第 0 フレームから第 n フレームにおいて、 m 番目の超音波ビームにより推定される血管壁のラテラル方向変位 $l(m, n)$ は次式のように表される[11].

$$\hat{l}(m, n) = \sum_{i=0}^n \Delta \hat{l}(m, i) \quad (9)$$

ここで、 $\Delta \hat{l}(m, n)$ は、フレーム間における血管壁の瞬時ラテラル方向変位である。瞬時ラテラル方向変位 $\Delta l(m, n)$ はブロックマッチングにより推定する。推定されたラテラル方向変位 $\hat{l}(m, n)$ を用いることにより、 m 番目の超音波ビームが第 n フレームにおいて交差する血管壁上の点のラテラル方向位置は $(m \cdot \delta x + \hat{l}(m, n)) \equiv (x_m + \hat{l}(m, n))$ として定義される。

(2) 表面粗さ計測範囲の拡張

ここまでは、1 本の超音波ビームのみを用いた表面形状の推定について述べてきた。しかし、血管壁のラテラル方向変位量は 1 mm 程度であり、これにより計測範囲が制限される。そのため、複数の超音波ビームを用いることにより、計測範囲を拡張する手法を提案する。式(7)のように、微小な表面形状 $z_m(x; z_{m0})$ は各超音波ビーム(m 番目の超音波ビーム) ごとに推定される。仮に血管壁のラテラ

ル方向変位量を 1 mm, 超音波ビーム間隔を 0.1 mm とすると, 0.9 mm の計測範囲が重なることになる(言い換えると, 9 本の超音波ビームの計測範囲が重なる). そのため, 表面粗さ高精度計測において, 計測範囲の拡張のために, 初期高さ z_{m0} を調整し, 隣接する超音波ビームにより推定された表面形状を結合させる. この目的のために, $(m-1)$ 番目と m 番目の超音波ビームにおいて推定された表面形状のうち, 計測範囲が重なっている区間に関して RMS 誤差 $\varepsilon_m(z_{m0})$ を次式のように評価する(図 4(a) および 4(b)).

$$\varepsilon_m(z_{m0}) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{n=0}^{N-1} [\hat{z}_m(x; z_{m0}) - \hat{z}_{(m-1)}(x; z_{(m-1)0})]^2} \quad (10)$$

ここで, z_{00} はゼロとした. 最適な初期高さ \hat{z}_{m0} は RMS 誤差 $\varepsilon_m(z_{m0})$ を最小とする z_{m0} とする. 複数のビームの計測範囲が重なる区間において, 表面形状 $z(x)$ は複数の計測結果の平均として次式のように算出する.

$$\hat{z}(x) = \frac{1}{M_{overlap}(x)} \sum_{m=0}^{M_{total}} \hat{z}_m(x; \hat{z}_{m0}) \quad (11)$$

ここで, M_{total} は超音波ビームの全本数であり, $M_{overlap}(x)$ はラテラル方向位置 x について表面形状を推定した超音波ビームの本数である. ラテラル方向位置 x において表面形状が推定されていないビームにおける表面形状 $\{\hat{z}_m(x; \hat{z}_{m0})\}$ はゼロとする.

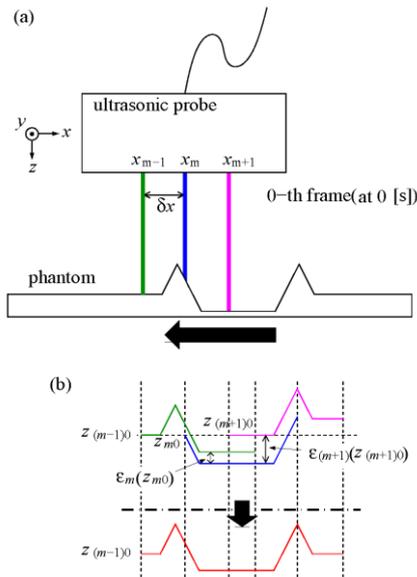


図 3: 表面形状計測範囲の拡張についての概略図. (a) 超音波 RF 信号の計測. (b) 計測範囲拡張前の表面形状(緑, 青, および桃線)と拡張後の表面形状(赤線).

4. 研究成果

(1) ファントムを用いた評価実験

基礎実験において, 表面に 10 本のノコギリ刃形状を持つシリコン対象物を用いた. 血管壁の動きを模擬するために, 自動ステージを用いて, 対象物をラテラル方向(± 1 mm)かつ超音波ビーム方向(± 0.5 mm)へ移動させた. 皮膚と血管壁の間の媒質を模擬するために, 豚肉片を超音波プローブと対象物の間に挟んだ. 肉片を挟まない場合と挟んだ場合において, それぞれの対象物の B モード断層像を図 4(a) および 4(b) に示した. それぞれの場合について, 表面形状の計測を 3 回行った. 3 回の計測で推定された表面形状 $\hat{z}(x)$ およびレーザ変位計(KEYENCE 社製, LT-9500, 測定部 LT-9010)により計測された表面形状を図 5(a) および 5(b) に示した. これらの結果より, 表面形状 $\hat{z}(x)$ の推定が 3 回にわたって再現性良く行われていることが分かる.

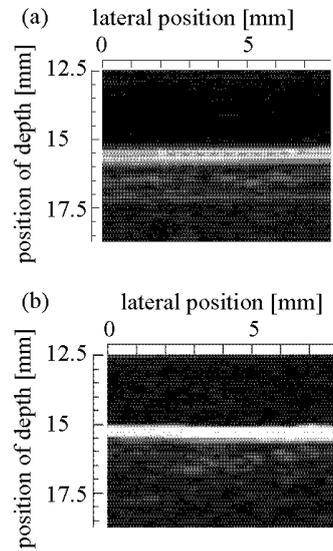


図 4: 表面に 10 本のノコギリ刃形状を持つシリコン板の B モード断層像. (a) 超音波プローブとシリコン板間が水のみの場合. (b) 超音波プローブとシリコン板間に肉片を挟んだ場合.

また, 推定されたノコギリ刃形状の山の周期が, レーザ変位計により計測されたものと良く対応していることも分かる. これらの結果は提案手法により対象物の表面形状が推定できることを示している. さらに, 図 5(a) および 5(b) 中の赤い矢印は対象物のラテラル方向変位の大きさ(1 mm)を図示している. 図 5(a) および 5(b) の結果は, 表面形状 $\hat{z}(x)$ の計測範囲が対象物のラテラル方向変位の大きさよりも拡張できたことを示している. 図 5(c)中の黒い実線は, 図 5(b)中の 1 回目の計測結果を示している. 赤い点と黒い実線は, それぞれの超音波ビームにおいて推定された表面形状 $\{\hat{z}_m(x; \hat{z}_{m0})\}$ およびその平均値

(表面形状 $z(x)$ に対応) を示している。さらに、図 5(d) は各位置 x における複数の計測結果の z 方向の標準偏差を示している。この結果から、提案手法を用いて、 $10 \mu\text{m}$ 程度の表面形状を計測できることが分かる。

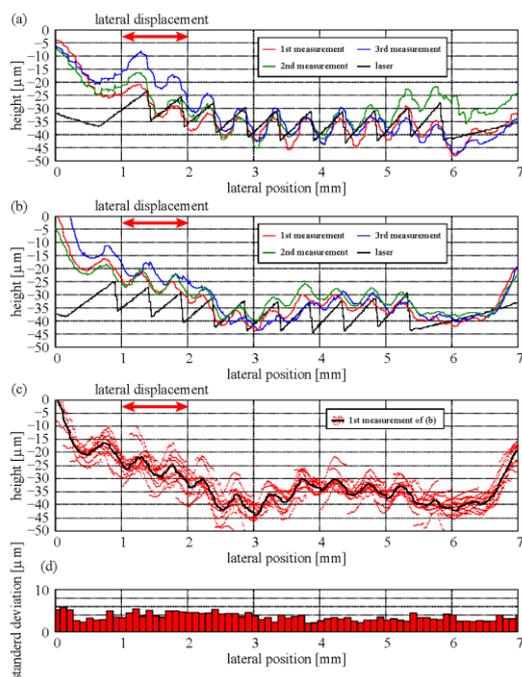


図 5: 3 回の計測において推定されたシリコン板の表面形状 $\{z(x)\}$ (赤, 緑, および青線) とレーザ変位計により計測された表面形状 (黒線). 赤い矢印は対象物のラテラル方向変位の大きさを示している. (a) 超音波プローブとシリコン板の間が水のみの場合. (b) 超音波プローブとシリコン板の間に肉片を挟んだ場合. (c) 肉片を挟んだ場合に推定された表面形状 (b) の赤線と同じ). 赤い点は各超音波ビームにより推定された表面形状 $\{\hat{z}_m(x; \hat{z}_{m0})\}$ を示す. (d) (c) の表面形状の標準偏差.

(2) ヒト頸動脈壁内膜表面粗さの *in vivo* 計測

3 被験者 (被験者 A: 24 歳健常男性, 被験者 B: 23 歳健常男性, および被験者 C: 23 歳健常男性) について, 2 心拍分の超音波 RF データを取得した. 図 6(a), 6(b), および 6(c) に, 健常男性 3 名から取得した頸動脈の B モード断層像を示した. フレームレートは 160 Hz である. 本実験では, 前節の水槽実験と同じ超音波診断装置の 10 MHz リニアプローブを用いて超音波 RF データを取得した.

図 7(a), 7(b), および 7(c) に示すように, 各被験者の頸動脈壁について, 微小な表面形状 $\{\hat{z}(x)\}$ が再現性良く計測されていることが分かる. また, 提案手法を用いて測範囲を 8 mm 程度まで拡張することができた.

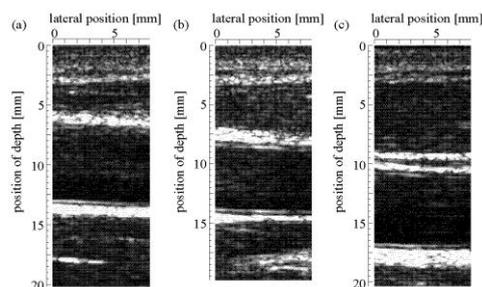


図 6: 被験者 A (24 歳健常男性), 被験者 B (23 歳健常男性), および被験者 C (23 歳健常男性) から取得した頸動脈の B モード断層像. 血流の向きは図の右から左向き.

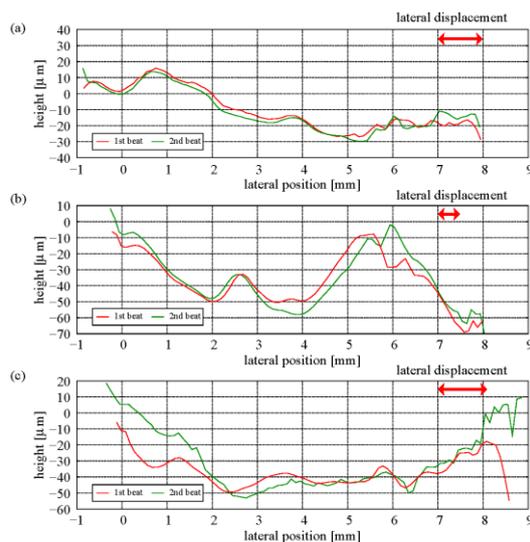


図 7: 各被験者から取得した頸動脈壁の表面形状. 赤い矢印は血管壁のラテラル方向変位の大きさを示している. (a) 被験者 A. (b) 被験者 B. (c) 被験者 C.

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 16 件)

1) Hideyuki Hasegawa and Hiroshi Kanai, “High Frame Rate Echocardiography With Reduced Sidelobe Level,” IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control, vol. 59, pp. 2569-2575, 2012. (査読有り)

DOI: 10.1109/TUFFFC.2012.2490

2) Kosuke Kitamura, Hideyuki Hasegawa, and Hiroshi Kanai, “Accurate Estimation of Carotid Luminal Surface Roughness Using Ultrasonic Radio-Frequency Echo,” Japanese Journal of Applied Physics, vol. 51, pp. 07GF05-1-07GF05-10, 2012. (査読有り)

DOI: 10.1143/JJAP.51.07GF08

3) Hiroshi Kanai and Motonao Tanaka, "Minute Mechanical-Excitation Wave-Front Propagation in Human Myocardial Tissue," Japanese Journal of Applied Physics, vol. 50, pp. 07HA01-1-07HA01-7, 2011. (査読有り)
URL:<http://jjap.jsap.jp/journal/JJAP-50-7S.html>

4) 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, pp. 826-835, 2011.

(査読有り) URL: <http://search.ieice.org/>

[学会発表] (計 25 件)

1) Yuta Fujita, Hideaki Tagashira, Hideyuki Hasegawa, Kohji Fukunaga, and Hiroshi Kanai, "Measurement and Analysis of Propagation of Myocardial Contraction Caused by Electrical Stimulation Using Myocardium of Rat," 7th International Symposium on Medical, Bio- and Nano-Electronics (March 7-8, 2013, Sendai).

2) Hideyuki Hasegawa and Hiroshi Kanai, "Ultrasound Elasticity Imaging of the Arterial Wall," Euromech 534 Colloquium (May 29-31, 2012, Saint Etienne, France).

3) Hideyuki Hasegawa, Hiroshi Kanai, "High Frame Rate Ultrasonography for Detailed Analysis of cardiovascular Dynamics," 18th International Symposium of Tohoku University Global COE Program Global Nano-Biomedical Engineering Education and Research Network Centre (March 5-6, 2012, Sendai).

4) 北村浩典, 長谷川英之, 金井 浩, "Expansion of Region of Accurate Estimation of Surface Roughness for Application to Carotid Luminal Surface," The 32nd Symposium on Ultrasonic Electronics (November 8-10, 2011, Kyoto).

5) 金井 浩, "Direct Measurement of Bekki-Nozaki(BN)Amplitude Holes in Nonlinear Waves on Cardiac Interventricular Septum(IVS)Wall," The 32nd Symposium on Ultrasonic Electronics (November 8-10, 2011, Kyoto).

[図書] (計 2 件)

1) Hideyuki Hasegawa, Jun Yamaguchi, Hiroshi Kanai, American Institute of Physics, Nonlinear Acoustics, pp. 251-254, 2012.

2) Hideyuki Hasegawa, Hiroshi Kanai, Imperial College Press, Nano-Biomedical Engineering 2012, pp. 191-200, 2012.

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

<http://www.ecei.tohoku.ac.jp/hkanai/>

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：101858995

(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

(3) 連携研究者

長谷川 英之 (HASEGAWA HIDEYUKI)

東北大学・大学院医工学研究科・准教授

研究者番号：00344698