

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 25 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26630178

研究課題名(和文)超音波の後方散乱の周波数特性計測による赤血球凝集度評価に関する研究

研究課題名(英文) Estimation of red blood cell aggregation using frequency spectrum properties with a high-frequency ultrasound

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) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：赤血球凝集は血液粘性の決定要因の一つであり、血液性状に重要な役割を果たす。過剰な赤血球凝集は、血栓症、動脈硬化、糖尿病、脂質異常症等の循環器疾患を惹き起こすと考えられる。そのため赤血球凝集度評価は、これら疾患の極早期診断に有用と期待できる。本研究では、高周波超音波照射時の散乱波周波数特性を用いた非侵襲かつ定量的な赤血球凝集度の評価法を開発した。in vivo計測で健常者と糖尿病患者の間で赤血球からの散乱波のパワースペクトルに明確な差が現れた。一部の患者で、安静時と駆血時における散乱体サイズが健常者より著しく大きく推定された。これらから本手法による赤血球凝集度評価の臨床応用の可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We propose a noninvasive method for assessment of the degree of red blood cell (RBC) aggregation by the scattering property of RBCs in the vein. In this method, the scattering property of RBCs is extracted from the power spectrum of RBC echoes normalized by that from the posterior wall of the vein. In an experimental study using a phantom, the sizes of microspheres 5 and 20 micron in diameter were estimated to be 4.7 and 17.3 micron, respectively. In in vivo experimental study, the averaged scatterer diameters in three healthy subjects at rest and during avascularization were estimated to be 7 micron and 28 micron, respectively. In contrast, those in four diabetic patients receiving both antithrombotic therapy and insulin therapy were estimated to be 11 micron and 46 micron, respectively. These results show that the proposed method has high potential for clinical application to noninvasively assess RBC aggregation that may be related to the severity of diabetes.

研究分野：医用超音波工学

キーワード：赤血球凝集 超音波散乱 手背静脈 糖尿病 炎症 血液性状 正規化パワースペクトル レーリー分布

#### 1. 研究開始当初の背景

静脈血の凝集のし易さについて、従来から医師の間では、被験者によって差があることが知られていた。しかし、凝集の程度を、非侵襲に定量計測する方法がなかった。そこで申請者は、高周波超音波を用いて、赤血球凝集の程度の定量計測を非侵襲的に行うための計測原理を検討してきた(*Jpn. J. Appl. Phys.* 2011; **50**, 07HF02-1 - 8)。しかし、臨床応用段階までには幾つかの課題解決の必要があった。

#### 2. 研究の目的

本申請では、(1)これら未解決な課題を解決し、(2)超音波による赤血球凝集の非侵襲定量計測システムを構築し、(3)化学検査で炎症の程度が分かっている被験者に適用することで、(4)「静脈血の凝集のし易さ」の定量計測の医学的意義を示す。

#### 3. 研究の方法

- (1) 既に本研究者が行った予備実験において、血管壁などからの反射波のスペクトルを用いて、皮膚近くの静脈内の赤血球からの散乱超音波のスペクトルの特性を「正規化」して、散乱パワーの理論特性、さらに、散乱体の大きさの推定方法を検討する。そのため散乱体の直径の真値の既知なマイクロスフィアを用いた模擬実験を行う。
- (2) 手法の効率化を進め、臨床応用可能な超音波計測システムの設計製作を行う。
- (3) そのシステムを用いて臨床応用し、健常者と各種疾病を有する被験者の赤血球凝集に差があるかを検討し、医学的意義を明らかにする。
- (4) 同時に、血管内の散乱体の大きさの空間分布を算出するという非常に難しい課題に挑戦する。

#### 4. 研究成果

##### (1). はじめに

赤血球凝集は血液の粘性を決定する要因の一つであり、血液性状の評価に重要な役割を果たす[1,2]。過剰な赤血球凝集により微小血管での血流が損なわれるため、代謝調節によって生じる微小血管障害に悪影響を及ぼす可能性がある。加えて、赤血球凝集は肥満や糖尿病などの疾患による炎症によって増加する報告もあるため、赤血球凝集の評価により、炎症を引き起こす要因となる循環器疾患を早期に発見できると考えられる。

本研究では、超音波後方散乱特性による非侵襲かつ定量的な赤血球凝集度の評価手法を複数の健常者および糖尿病患者に適用し、本

手法の臨床応用の可能性を評価する。

##### (2). 雑音除去による受信RF信号のパワースペクトルの算出

計測された血液からの超音波 RF 信号のパワースペクトルには、赤血球凝集体の散乱特性だけでなく、伝搬媒質の減衰特性などの周波数成分が含まれる。これを除去するため、血管後壁からの RF 信号のパワースペクトル(参照スペクトル)を用いて正規化し、計測されたパワースペクトルから赤血球凝集体の散乱特性のみを抽出する。*in vivo* 計測において、参照スペクトルを算出する際には、時間窓内に複数のエコーが含まれないように、血管後壁の内腔 - 内膜境界からのエコーを用いて算出する必要がある。しかし、走査線によっては時間窓内に中膜 - 外膜境界からの反射波が含まれる場合がある。本研究では、時間窓で切り取られたエコーの時間波形における、中心部のパワーに対する尾部のパワーの比を用いて、内腔 - 内膜境界からの反射波だけを含まず走査線のみを選択し、参照スペクトルを算出する。さらに、算出の際にコヒーレント加算をすることで SN 比を向上している。図 1 に、インコヒーレント加算とコヒーレント加算により算出した参照スペクトルを示す。コヒーレント加算により、約 15 dB の SN 比が改善したことが分かる。

##### (3). 基礎実験による散乱体サイズ推定

計測対象を、直径が 5  $\mu\text{m}$ 、20  $\mu\text{m}$ 、50  $\mu\text{m}$  の 3 種類のマイクロ粒子 (Dantec Dynamics 製ポリアミド粒子) とし、参照スペクトルには水中のシリコン板からの反射波を用いた。図 2 に、15 回の計測における推定散乱体サイズの平均と標準偏差を示す。5  $\mu\text{m}$ 、20  $\mu\text{m}$  の粒子については平均が 4.7  $\mu\text{m}$ 、17.3  $\mu\text{m}$  となり、分散が小さく推定された。50  $\mu\text{m}$  の粒子は推定サイズ上限の 60  $\mu\text{m}$  に推定されたが、これは超音波吸収によるスペクトルのディップにより過大評価されたと考えられる。

##### (4). ヒト手背静脈における *in vivo* 計測

手背静脈を計測対象とし、安静時に 1 分間、駆血を行い 2 分間、それぞれ 10 秒間隔で RF 信号を取得した。健常者 3 名の推定散乱体サイズ経時変化を図 3 に示す。図 3 では、非同日に 3 回計測した平均値と標準偏差を表している。安静時では赤血球単体の 8 ~ 10  $\mu\text{m}$  に近いサイズに推定され、駆血時では凝集により散乱体サイズが増加した。

また、糖尿病患者 26 名を、1 型糖尿病と 2 型糖尿病で分類し、さらに 2 型糖尿病について、インスリン治療の有無と血栓溶解剤治療の有無で群分けをした。各糖尿病患者について、血液検査により得られた HbA1c の値と、本手法により推

定された駆血時(100秒から180秒)の平均散乱体サイズの関係を図4に示す。プロットの大きさは、糖尿病専門医が3段階で評価した血管合併症の程度による重症度を表しており、サイズが大きいほど重症度が高い。図4において、HbA1cと散乱体サイズに高い相関は見られなかった。これは、糖尿病患者が多くの合併症を併発していることにより、赤血球凝集度には血糖の高さを示す指標であるHbA1c以外の要因が影響しているためであると考えられる。一方で、インスリン治療と血栓溶解剤治療を両方受けている患者( )は、重症度が高いと考えられ、駆血時の平均散乱体サイズが大きな値を示した。これは、糖尿病の重症度の影響が赤血球凝集度に現れたことを示している。

(5). まとめ

パワースペクトルの正規化による散乱特性抽出において、参照スペクトルの算出法を改善し、散乱体サイズ推定のロバスト性を向上した。さらに、*in vivo* 計測において健常者と糖尿病患者に本手法を適用し、超音波散乱体サイズ推定による赤血球凝集度評価の臨床応用の可能性を示した。

文献

- 1) D. G. Paeng, R. Y. Chiao and K. K. Shung, *Ultrasound Med. Biol.*, **30** (2003) 45.
- 2) C. C. Huang and S. H. Wang, *Jpn. J. Appl. Phys.*, **45** (2006) 7191.

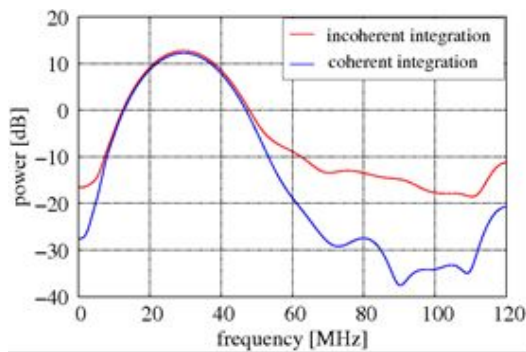


図1. 参照パワースペクトルの比較

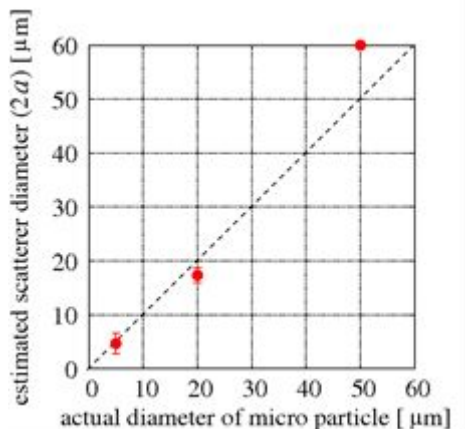


図2 推定散乱体サイズの平均と標準偏差。

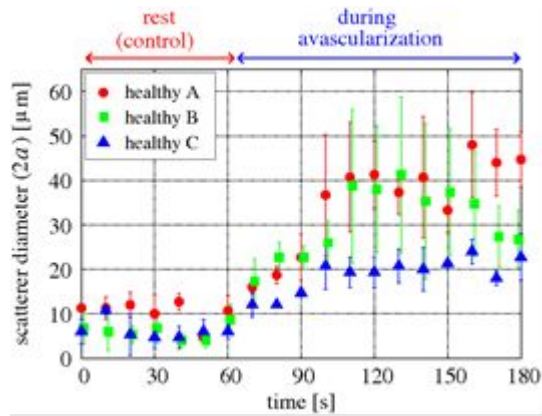


図3 健常者の散乱体サイズ経時変化。

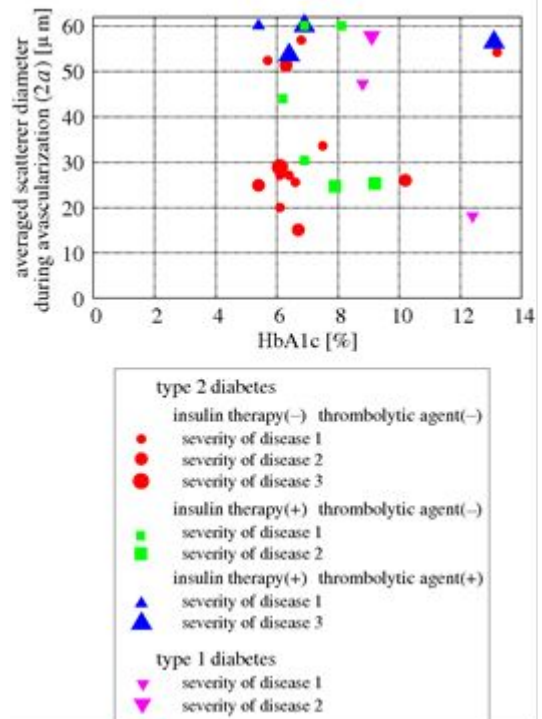


図4 糖尿病患者のHbA1cに対する駆血時の平均散乱体サイズの関係。

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9件)

Yukiya Miyachi, Hideyuki Hasegawa, and Hiroshi Kanai: "Automated detection of arterial wall boundaries based on correlation between adjacent receive scan lines for elasticity imaging" *Japanese Journal of Applied Physics* Vol. 54, No. 7, pp. 07HF18-1-07HF18-11(June 2015) 査読:有  
Yoshifumi Nagai, Magnus Cinthio, Hideyuki

Hasegawa, Martin Bengtsson, Mikael Evander, John Albinsson, and Hiroshi Kanai: "In vitro experiment using porcine artery for evaluation of ultrasonic measurement of arterial luminal surface profile" *Journal of Medical Ultrasonics* Vol. 41, pp. 431-437(October, 2014) 査読:有

Hideyuki Hasegawa and Hiroshi Kanai: "Comparison of spatial resolutions of parallel beamforming and diffraction tomography in high frame rate echocardiography" *Japanese Journal of Applied Physics* Vol. 53, No. 7, pp. 07KF02-1-07KF02-3 (June 2014) 査読:有

Mitsuki Sato, Hideyuki Hasegawa, and Hiroshi Kanai: "Correction of change in propagation time delay of pulse wave during flow-mediated dilation in ultrasonic measurement of arterial wall viscoelasticity" *Japanese Journal of Applied Physics* Vol. 53, No. 7, pp. 07KF03-1-07KF03-6 (June 2014) 査読:有

Kohei Nakahara, Hideyuki Hasegawa, and Hiroshi Kanai: "Optimization of feature extraction for automated identification of heart wall regions in different cross sections" *Japanese Journal of Applied Physics* Vol. 53, No. 7, pp. 07KF09-1-07KF09-9 (June 2014) 査読:有

Kaori Tachi, Hideyuki Hasegawa, and Hiroshi Kanai: "Measurement of shear viscoelasticity using dual acoustic radiation pressure induced by continuous-wave ultrasounds" *Japanese Journal of Applied Physics* Vol. 53, No. 7, pp. 07KF17-1-07KF17-6 (June 2014) 査読:有

Yoshifumi Nagai, Hideyuki Hasegawa, and Hiroshi Kanai: "Improvement of accuracy in ultrasonic measurement of luminal surface roughness of carotid arterial wall by deconvolution filtering" *Japanese Journal of Applied Physics* Vol. 53, No. 7, pp.

07KF19-1-07KF19-9 (June 2014) 査読:有  
Dai Asari, Hideyuki Hasegawa, and Hiroshi Kanai: "Improvement of myocardial displacement estimation using subkernels for cross correlation between ultrasonic RF echoes" *Japanese Journal of Applied Physics* Vol. 53, No. 7, pp. 07KF21-1-07KF21-7 (June 2014) 査読:有

Yuta Fujita, Hideyuki Hasegawa, and Hiroshi Kanai: "Ultrasonic visualization of propagation of myocardial vibration driven by electrical excitation of myocardium of rat in ex vivo experiment" *Japanese Journal of Applied Physics* Vol. 53, No. 7, pp. 07KF25-1-07KF25-7 (June 2014) 査読:有

[学会発表](計7件)

黒川祐作, 長谷川英之, 金井 浩: "超音波散乱体サイズ推定による赤血球凝集度の定量評価システムの開発"平成26年度電気関係学会東北支部連合大会, p. 136 (August 21-22, 2014,)「山形大学工学部(山形県山形市)」

黒川祐作, 長谷川英之, 金井 浩: "超音波散乱波の周波数解析による赤血球凝集度の定量評価"平成27年東北地区若手研究者研究発表会, (February 28, 2015,)「日本大学工学部(福島県郡山市)」

黒川祐作, 長谷川英之, 金井 浩: "高周波超音波の受信周波数特性による赤血球凝集度の定量評価"日本超音波医学会東北地方会第49回学術集会, (March 8, 2015,)「仙台市情報・産業プラザ(宮城県仙台市)」

黒川祐作, 長谷川英之, 金井 浩: "超音波散乱体サイズ推定による赤血球凝集度の生体定量計測"日本音響学会2015年春季研究発表会, pp. 88 (March 16-18, 2015,)「中央大学(東京)」

黒川祐作, 石垣 泰, 瀧 宏文, 八代 諭, 長澤 幹, 金井 浩: "高周波超音波の周波数解析を用いた赤血球凝集度のin vivo ロパス

ト計測”第36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、3P5-17(November 5-7, 2015,)「つくば国際会議場(茨城県つくば市)」

黒川祐作, 瀧 宏文, 金井 浩: “高周波超音波の後方散乱特性評価による赤血球凝集度の生体定量計測と臨床応用” 第79回超音波エレクトロニクス研究会79-7, 第368回音響工学研究会368-7(November 19, 2015,)「東北大学工学部(宮城県仙台市)」  
榊紘輝, 瀧 宏文, 金井 浩: “超音波散乱パワー特性の解析による赤血球凝集体サイズ推定に関する検討”平成28年東北地区若手研究者研究発表会, YS-14-A6 (March 1, 2016,)「日本大学工学部(福島県郡山市)」

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕  
出願状況(計 0件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

取得状況(計 0件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
取得年月日:  
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等  
<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

石垣 泰 (ISHIGAKI, Yasushi)

岩手医科大学・医学部・教授  
研究者番号: 50375002

長谷川英之 (HASEGAWA, Hideyuki)  
富山大学・理工学研究部・教授  
研究者番号: 00344698

瀧 宏文 (TAKI, Hirofumi)  
東北大学・大学院医工学研究科・講師  
研究者番号: 40467460

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号: