

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 31 日現在

機関番号：24403

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2012

課題番号：23656267

研究課題名（和文）超音波速度変化イメージングによる血管不安定プラークの無侵襲検出

研究課題名（英文）Non-invasive detection of unstable vessel plaque using ultrasonic velocity-change imaging

研究代表者 堀中博道（HORINAKA HIROMICHI）

大阪府立大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号：60137239

研究成果の概要（和文）：

血管内壁のプラークの剥離は心筋梗塞や脳梗塞をもたらす非常に深刻な問題である。剥がれやすさを判定するためにプラークの構成物質や構造を検出することは重要である。本研究では、超音波速度変化イメージング法を血管内部の脂質コアの検出に適用した。超音波速度変化画像装置を作製し、血管ファントムに適用した。超音波速度変化画像は血管ファントム内部の脂質分布領域を明確に示した。脈流の影響を抑制するための信号処理法を検討し、実験によってその効果を確認した。

研究成果の概要（英文）：

The detachment of blood vessel plaque is serious problem because it leads to the brain infarction and the heart infarction. The ultrasonic velocity-change imaging method was applied to tissue characterization of carotid artery plaque. Ultrasonic velocity-change images of lipid-rich area in the blood vessel phantom are constructed. Lipid-rich areas in the blood vessel phantom were clearly displayed by using ultrasonic velocity-change imaging method. The compensation method for heart beat was developed and was applied to construct the ultrasonic velocity-change image.

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 | 2,500,000 | 750,000 | 3,250,000 |

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：血管プラーク、超音波速度、無侵襲、医療診断装置、脳梗塞、心筋梗塞

1. 研究開始当初の背景

現在、血管診断には超音波探触子付カテーターが用いられており、さらに、外部から高分解化した超音波診断装置で検出する試みがある。いずれの場合でも、基本的に超音波

振幅画像が得られるので、形状は分かるが、そのままでは、組織状態の情報は検出しにくい。

我々は、生体内部の組織性状や薬剤分布を求めるために光と超音波を組み合わせた光

アシスト超音波速度変化イメージング法を提案し、装置を試作し、生体組織の光断層画像装置を研究してきた。その過程で、超音波速度の温度変化は物質によって大きく異なり、この性質を利用すれば物質識別ができることに気づいた。本研究では、生体深部に適用できる超音波による加温法を適用し、心筋梗塞、脳梗塞を予防するために血管プラークの識別に適用する。

2. 研究の目的

(1) 測定原理の実証

基本的な実験装置を作製し、基礎実験を行う。

(2) 実用性の確認

血管ファントムを作製し、様々なプラークのモデルに対して本方式を適用し、超音波速度変化画像を検出し、プラークの脂質領域が識別できることを示す。

3. 研究の方法

(1) 基礎実験

超音波加温装置を作製し、伝搬路における温度変化の時間的、空間的特性を求める。単素子の超音波アレイトランスデューサーを用いて、微小領域の加温による超音波パルスシフトを検出する。

(2) アレイトランスデューサーによる超音波速度変化画像測定

①血管ファントムを作製し、超音波速度変化画像装置を改造する（超音波加温装置と信号処理回路を付ける）。

②様々なプラークのモデルに対して、改造した装置を適用し、超音波速度変化画像を検出し、脂質性組織が検出できていることを確認する。

(3) 脈流下での超音波速度変化イメージの構築

実際の生体への応用においては、心臓の鼓

動による血管壁の移動が問題になると予想されるので、最後に心電同期システムの適当も検討する。

4. 研究成果

(1) 血管ファントムの作製

グラファイトを混入した寒天を円柱状に整形し、血管擬似ファントムとした。グラファイトは超音波に対する吸収割合を生体組織に合わせるために用いた。図1のように、円柱状の寒天の周囲を光に対する散乱物質（豆乳）を混入した寒天を充填した。脂質性プラークとして牛脂を寒天でコーティングしたものを用いた。

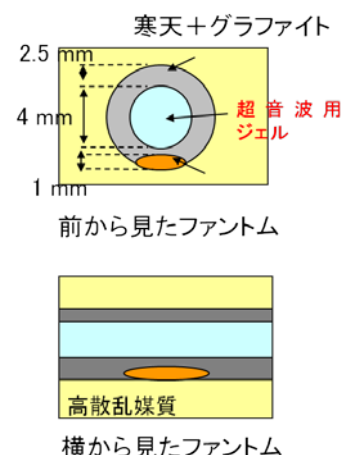


図1 血管擬似ファントム

(2) パルサーレーザによる測定原理の実証

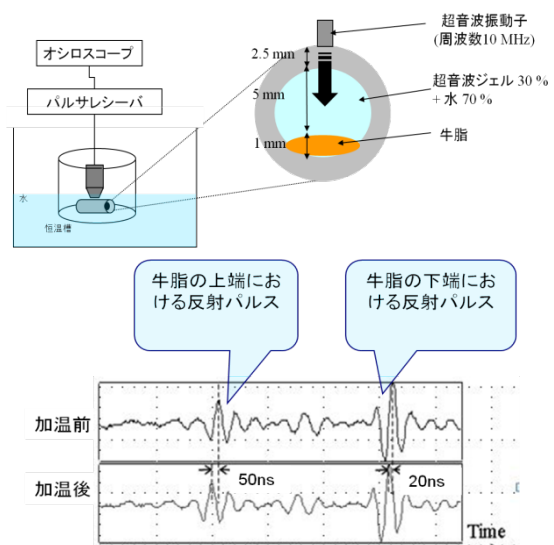


図2 パルサーレーザによるエコー波形の測定とエコーパルスシフト

作製した血管ファントムを温度調節可能な水槽の中に設置し、図2のようにパルサーレーシーバーを用いてエコー信号を測定した。模擬血管の血管壁の上下の境界、プラークの上下の境界からのエコー波形を検出し、周囲温度の変化による波形のシフトを求めた。牛脂の上端における反射パルスは温度変化によって $0.05 \mu s$ の変化を示した。これは水中を伝播する超音波速度が速くなったことに対応している。また、下端における反射パルスは $0.02 \mu s$ の変化を示した。これは牛脂中を伝播する超音波が遅くなったことを意味している。体温を想定し、 $24^{\circ}\text{C} \sim 32^{\circ}\text{C}$ まで変化させ、擬似プラーク部分における超音波のパルスシフトを観測した。1mmの厚さの擬似プラークで 3.8ns のパルスシフトが観測され、脂肪中の超音波の音速変化から予測される値 $-4.9\text{m/s}^{\circ}\text{C}$ とよい一致を示していた。

血管のような小さな構造においてもパルスシフトを検出することができ、水と脂肪の領域を区別することができた。下記の超音波速度変化画像の測定に用いる超音波診断装置は 13MHz であり、プラークの構成物質や構造を検出することが可能であることを示した。

(3) 血管プラーク画像診断装置の作製

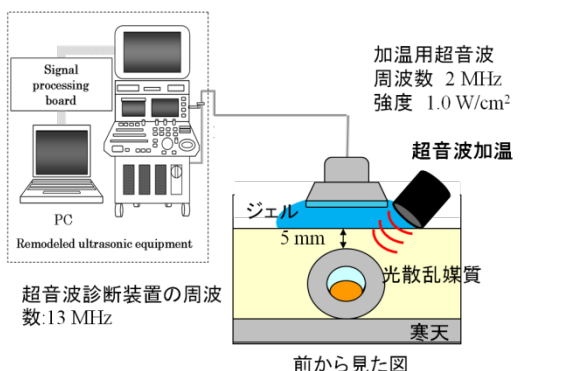


図3 作製した血管プラーク診断装置

血管プラークの診断の対象となる頸動脈は皮膚表面から 5mm 程度の深さにあり、近

赤外光による加温が可能な部位であることがわかる。試作した光アシスト超音波速度変化イメージング装置の構成を図3に示す。ハードウェアとしては、市販の超音波診断装置に信号処理ボードを付け加え、RF信号を出力できるように改造し、加温用の超音波トランスデューサーを加えた。また、ソフトウェアとしては、取得したRF信号から、光加温による超音波エコー波形のシフトを検出し、それを基に画像化を行うプログラムを作成した。パルス間隔の温度による変化割合は超音波速度変化割合に対応するので、パルス間隔の変化から超音波速度変化が算出される。

(3) 血管ファントムにおける超音波速度変化画像

血管ファントムに対して超音波 (2MHz , 1.0W/cm^2) を 60 秒間照射し、光照射前後において取得した超音波エコー波形よりパルスシフトをもとめ、超音波速度変化画像を構築した。また、繊維性プラークとして牛脂の代わりに鶏肉を挿入したファントムを用いて同様の実験を行った。

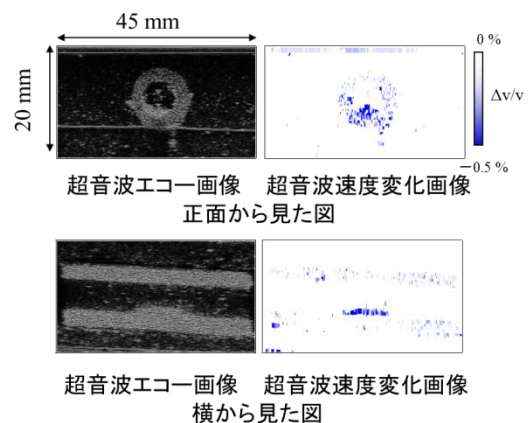


図4 血管擬似ファントムの超音波振幅画像、超音波速度変化画像

図4に脂肪によるプラークを内包する血管ファントムのBモード画像(強度画像)および超音波速度変化画像を示す。超音波速度変化画像は、加温によって超音波速度が遅くなった割合に応じて青く表示している。超音波

速度変化画像では、青い部分（超音波速度が遅くなった部分）が見られ、プラークの位置に対応している。図4のBモード画像ではファントムの構造は現れているが、脂肪の部分とその他の部分の識別はできない。

(4) 血流を想定した実験と脈動に対する対策

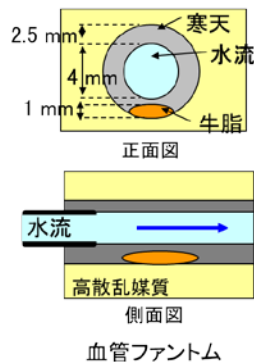


図5のように、血流を想定してチューブポンプを用いて血管ファントムに水を流し、超音波速度変化画像を検出した。

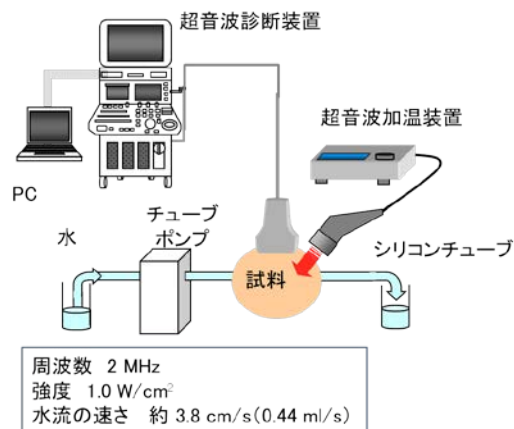


図5 血流の影響を検討するための血管ファントムと実験系

加温用超音波トランスデューサーを用いて加温し、加温後の水流による温度変化を利用して超音波速度変化を検出した。チューブポンプからは、脈流を想定して断続的に水が送られ、血管ファントム壁が移動する。そのような状況でも超音波速度変化画像を構築するために、超音波強度画像の相関を求め、脈動に対して全体として同じ状態の画像を抽出した。

水流を流した状態で2分間の加温（最大2℃程度）の後、加音源をOFFし、数秒間の温度変化から測定した超音波速度変化画像を図6に示す。プラークの存在する領域が明瞭に現れている。超音波振幅画像（通常のBモード画像では違いは見られない。

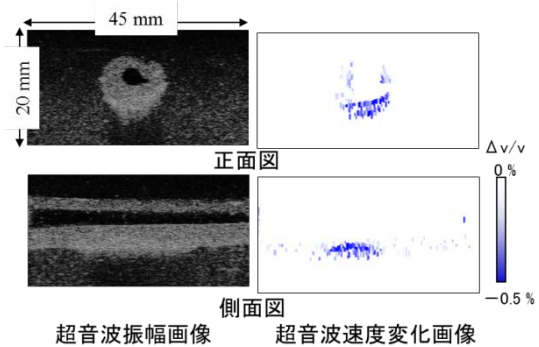


図6 脈流による模擬血管の振動、移動の影響を抑制した超音波速度変化画像

人の頸動脈での状態を模倣するためにより収縮性のある血管ファントムの作製を行った。まず、羊の腸を用いたファントムで実験を行った。しかし、弾力が有り過ぎ、支持にも問題があった。つぎに、円柱状の薄いゴム素材で血管ファントムを作製した。超音波速度変化画像を構築することができた。しかし、ゴムの場合には温度変化に対して脂肪と同じ傾向の超音波速度変化を示すので、血管ファントムの管壁と脂肪による模擬プラークの区別が付きにくい画像が得られた。本方式の実用化のためには、今後、羊、豚の腸を材料として血管ファントムを作製し、人の頸動脈の血流、管壁の変化、振動を再現した状態で実験を行う必要がある。

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2件）

- ① H. Horinaka, T. Matsunaka, Y. Ohara, Y. Maeda, Y. Izukawa, K. Mano, T. Matsuyama, K. Wada
Imaging of Visceral Fat in Living Rabbit

by Using Detection of Ultrasonic Velocity Change
Proceedings of 2011 IEEE International Ultrasonics Symposium, 2011
pp. 1357-1360, 10. 1109/ULTSYM. 2011. 0335 (査読有り)

- ② 佐野肇、櫻井大輔、和田健司、松中敏行、堀中博道
光アシスト超音波速度変化イメージング法による新しい生体画像装置の開発
日本赤外線学会誌 日本赤外線学会誌、
20巻、2号、2011、pp. 25-31 (査読有り)

[学会発表] (計 17 件)

- ① 真野和音、泉川悠、木村亮介、和田健司、松中敏行、堀中博道
内臓脂肪診断のための小型超音波速度変化イメージング装置の開発
第 60 回応用物理学会春季学術講演会 (2013 年 3 月 28 日、東京)
- ② 木村亮介、真野和音、泉川悠、和田健司、松中敏行、堀中博道
超音波速度変化を利用した血管プラークの無侵襲診断装置の開発 II
第 60 回応用物理学会春季学術講演会 (2013 年 3 月 28 日、東京)
- ③ 堀中博道、森川浩安
文部科学省 イノベーションシステム整備事業 大学等産学官連携自立化促進プログラム・成果報告会 (プレスリリース)
超音波速度の温度依存性を利用した新しい内臓脂肪診断の装置開発
(2013 年 3 月 25 日、大阪市)
- ④ 泉川悠、真野和音、木村亮介、和田健司、松中敏行、堀中博道
光アシスト超音波速度変化イメージングによる内臓脂肪肝診断のための小型装置の開発
光超音波 (光音響) 画像研究会 (2012 年 11 月 26 日、京都市)
- ⑤ Hiroyasu Morikawa, Yoshinari Matsumoto, Norifumi Kawada, Hirromichi Horinaka
Ultrasonic velocity-change imaging based on temperature as a novel non-invasive tool for assessment of hepatic steatosis
The 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (2012 年 11 月 15 日、ボストン)
- ⑥ Kazune Mano, Yu Izukawa, Ryosuke Kimura, Kenji Wada, Toshiyuki Mataunaka, Hirromichi Horinaka
Basic Study for Tissue Characterization of Carotid Artery Plaque using Ultrasonic Velocity-Change Imaging
The 33rd Symposium on Ultrasonic Electronics (USE2012) (2012 年 11 月 15 日、千葉市)
- ⑦ 木村亮介、真野和音、泉川悠、和田健司、松中敏行、堀中博道
超音波速度変化イメージングにおける呼吸・鼓動によるずれの抑制
第 73 回応用物理学会学術講演会 (2012 年 9 月 12 日、愛媛)
- ⑧ 泉川悠、真野和音、木村亮介、和田健司、松中敏行、堀中博道
光アシスト超音波速度変化イメージング法における鼓動、呼吸に対する補償電気学会研究会 (光応用・視覚研究会) (2012 年 8 月、大阪市)
- ⑨ 堀中博道、泉川悠、真野和音、木村亮介、和田健司、松中敏行
超音波加温による生体兔の脂肪肝の超音波速度変化画像
日本超音波医学会 (2012 年 5 月 25 日、東京)
- ⑩ 木村亮介、泉川悠、真野和音、和田健司、松中敏行、堀中博道
超音波速度変化による内臓脂肪診断装置の開発 III
第 73 回応用物理学会学術講演会 (2012 年 9 月 12 日、愛媛市)
- ⑪ 真野和音、泉川悠、小原郁也、前田義則、和田健司、松中敏行、堀中博道
超音波速度変化による内臓脂肪診断装置の開発 II
第 59 回 応用物理学関係連合講演会

(2012年3月28日、東京)

⑫ 堀中博道

超音波速度の温度依存性を利用した内臓脂肪診断装置の開発～医工連携研究～
バイオインターフェース先端マテリアルの創生」第2回シンポジウム(招待講演)
(2012年2月10日、大阪市)

⑬ 堀中博道、小原侑也、前田義則、泉川悠、
真野和音、和田健司、松中敏行

超音波加温による生体兔の脂肪肝の超音波速度変化画像

第33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(2011年11月8日、京都市)

⑭ 堀中博道、小原侑也、前田義則、
和田健司、松中敏行

レーザー・超音波複合イメージング法の現状と将来展望

レーザー学会第417回研究会(2011年9月7日、大阪市)

⑮ 真野和音、泉川悠、小原侑也、前田義則、
和田健司、松中敏行、堀中博道

超音波速度変化による内臓脂肪診断装置の開発Ⅱ

第72回 応用物理学関係学術講演会
(2011年8月30日、山形市)

⑯ 泉川悠、真野和音、小原侑也、前田義則、
和田健司、松中敏行、堀中博道

超音波速度変化による内臓脂肪診断装置の開発Ⅰ

第72回 応用物理学関係学術講演会
(2011年8月30日、山形市)

⑰ 堀中博道、小原侑也、前田義則、
和田健司、松中敏行

超音波速度変化イメージング法の脂肪肝診断への応用

日本超音波医学会第84回学術集会
(2011年5月27日、東京都)

[図書] (計0件)

[産業財産権]

出願状況 (計1件)

名称: 血管プラーク画像診断装置
発明者: 堀中博道
権利者: 大阪府立大学
種類: 特許権

番号: 特願 2011-209715

出願年月日: 2011年9月26日

国内外の別: 国内

取得状況 (計2件)

名称: 光アシスト超音波速度変化イメージングおよび光アシスト超音波速度変化画像表示

発明者: 堀中博道、松中敏行

権利者: 大阪府立大学

種類: 特許権

番号: 特願 2007-060562

取得年月日: 2011年12月27日

国内外の別: 国内

名称: 光トモグラフィ装置

発明者: 堀中博道、松中敏行

権利者: 大阪府立大学

種類: 特許権

番号: 特願 2007-060563

取得年月日: 2011年12月27日

国内外の別: 国内

[その他]

報道関連情報

病気の前兆 超音波で探知 “肝臓の脂肪見極め”

日本経済新聞 (p.16)

平成25年3月5日掲載

ホームページ掲載

<http://www.pe.osakafu-u.ac.jp/pe6/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

堀中 博道 (HORINAKA HIROMICHI)

大阪府立大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号: 60137239