

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 25 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26282140

研究課題名(和文) 動脈壁内膜側粗さの超音波高精度計測による動脈硬化症の極早期診断の応用に関する研究

研究課題名(英文) A Study on Ultrasound Accurate Measurement of Luminal Surface Roughness of Human Carotid Artery for Early Diagnosis of Atherosclerosis

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) 10,300,000円

研究成果の概要(和文)：循環器系の疾患の主因は動脈硬化症と考えられている。血圧が高い状態が続くと、血管内腔側表面が粗くなり、動脈硬化症の極早期段階となることが報告されている。表面粗さは10-20 $\mu\text{m}$ 程度のオーダーであるが、従来の超音波診断装置における超音波ビーム方向の空間分解能は超音波の波長である150 $\mu\text{m}$ 程度であり、空間分解能が不足している。そのため、マイクロオーダーの空間分解能を持つ超音波計測手法が必要とされる。

本研究では、超音波信号の位相情報を用いた高空間分解能な表面形状計測手法を開発し、年齢の異なる2グループの被験者の血管表面形状を計測し、得られた表面形状を定量的に比較することで本手法の有効性を評価した。

研究成果の概要(英文)：The diagnosis of atherosclerosis in the early stage is crucial for preventing degeneration of arteries. In the early stage of atherosclerosis, the arterial wall becomes rough due to endothelial cell proliferation and degeneration of the internal elastic layer. For the early diagnosis of atherosclerosis, our group has proposed a method to estimate the micron-order luminal surface roughness of the carotid artery. In the present study, a technique was developed that suppresses error in estimating surface roughness caused by the movement of a carotid artery during one cardiac cycle. The average surface roughness of the carotid artery estimated by the proposed method was 2.33  $\mu\text{m}$  in three young subjects (from 20 to 30 years old) and 3.36  $\mu\text{m}$  in three older subjects (from 50 to 65 years old). These results show the high potential of the proposed method for accurate estimation of the minute surface roughness of the carotid artery.

研究分野：医用超音波工学

キーワード：動脈硬化症 血管表面の粗さ 超音波計測 循環器系疾患 位相情報 波長オーダー 定量計測 非侵襲的診断

### 1. 研究開始当初の背景

1990年以降、血液中の低比重リポ蛋白(LDL)コレステロールが、動脈内側を裏打ちする一層の内皮細胞の間隙を通して内膜・中膜に入り、酸化変性し、それを食べたマクロファージの死骸が粥腫となって動脈硬化症が始まると医学的に解明されてきた。病変部が肥大化し突然破裂すると、血栓を形成し、急性脳梗塞、急性心筋梗塞などを発症するため、動脈硬化症を早期に診断治療することが重篤な循環器系疾患の予防には不可欠である。従来の画像診断法(CT, MRI, 超音波エコー, PET等)の進歩により病変部の形態等の診断は可能になったが、動脈硬化症の極初期段階で起こる内皮細胞や内弾性板の欠損に対応する「動脈内側の表面粗さの診断」は、世界的に全く試みられてこなかった。

病理学的には、動物実験による顕微鏡下での観察で、内皮・内弾性板の欠損部から動脈硬化が始まるという研究がある。超音波エコーでヒト頸動脈を観察しても、確かに内膜部分の不連続は分かるが、表面粗さの定量計測はできない。一方、頸動脈は、1拍内の血圧変化(70~120mmHg)による直径変化と同時に、軸方向にも移動する。すなわち「1本の超音波ビーム下で観察すると、血管壁のみが血管軸方向に移動している」。その移動距離と超音波ビーム上の反射波の位相を用いれば、超音波ビームの走査で生じてしまう途中の媒質の音速のばらつきの影響を全く受けずに、壁の(波長未満の)微小な表面粗さを高精度に推定できることを、本研究者は発見し、基本原理は国際会議で発表し、挑戦的萌芽研究で予備的検討を進めてきた。

申請者の予備的実験によれば、(1)超音波計測の空間分解能を向上させる必要がある。さらに、(2)拍動により血管が拡張する半径方向は、推定する粗さ方向と一致するため、半径方向の拡張の相殺が必要である。さらに、(3)動脈内側の1点だけでなく、面状に表面粗さを計測し可視化する必要がある。(4)臨床実験を通して、本計測の医学的意義を明らかにする必要がある。本研究では、これらの課題を解決する。

### 2. 研究の目的

動脈硬化症に関して、近年、血液中の過剰LDLコレステロールが、動脈内側を裏打ちする内膜の間隙を通して内膜・中膜領域に入り、惹起された炎症が動脈硬化症に至るまでのメカニズムが解明されてきた。また、病理学では、内膜の内弾性板欠損部分から動脈硬化が始まるという動物実験結果がある。通常の画像診断法(CT, MRI, 超音波エコー, PET等)により、動脈硬化病変部の診断は可能になったが、空間分解能の点では、内弾性板欠損を生体で直接観察はできない。そこで本研究では、この課題を解決し、動脈壁の内膜表面に沿った粗さの非侵襲的高精度推定を実現し、「内弾性板欠損の可視化と診断」という

新しい医学診断分野の開拓し、まだ修復可能である極早期段階での動脈硬化症の診断と治療に結び付けることを目的とする。

### 3. 研究の方法

上記の目的達成のため、本研究では、既に本研究者グループが予備実験として発表した計測原理に関し、まず空間分解能を向上させ動脈壁内側面に沿って粗さ分布が可視化できるように拡張した上で、臨床応用可能なシステムに構築する。そこで、

(1) 逆フィルタを設計し、超音波ビーム方向と超音波ビームの走査方向の空間分解能の向上を図る。

(2) 拍動による半径方向の動きを相殺し、動脈壁内側の曲面に沿って粗さを推定できる計測システム的设计・製作し、

(3) 模擬実験による精度評価、計測限界を見極めた上で、

(4) ヒト生体へ適用し、動脈壁表面粗さ計測の医学的意義を示し、新しい医療応用への実現を目指す。

### 4. 研究成果

循環器系の疾患が、日本における主な死因の一つとなっており、それらの疾患の主因は動脈硬化症と考えられている。ここで、動脈硬化症の極早期段階において、血管内腔側表面が粗くなることが報告されている<sup>1)</sup>。表面粗さは10-20 $\mu\text{m}$ 程度のオーダであるが、従来の超音波診断装置における超音波ビーム方向の空間分解能は超音波の波長である150 $\mu\text{m}$ 程度であり、空間分解能が不足している。そのため、ミクロンオーダの空間分解能を持つ超音波計測手法が必要とされる。本研究では、超音波信号の位相情報を用いた高空間分解能な表面形状計測手法により年齢の異なる2グループの被験者の血管表面形状を計測し、得られた表面形状を定量的に比較することで本手法の有効性を評価する。

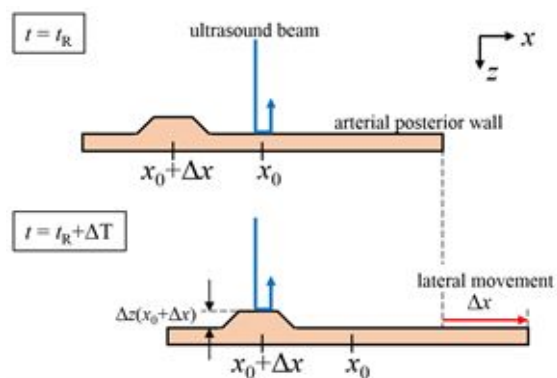


図 1. ラテラル方向変位を用いた血管表面形状計測の模式図

(1)位相差とブロックマッチングを用いた微小表面形状計測

位相差トラッキング法によってミクロンオーダの分解能でビーム方向変位を計測す

ることができる。皮膚と血管前壁間の組織は音速が不均一であり、プローブ走査によって計測誤差が発生してしまうため、血管が心筋の収縮により心臓方向に引っ張られる運動を用いることで、プローブを固定して計測する。図1に血管のラテラル方向変位を用いた表面形状計測の模式図を示す。時間 $\Delta T$ の間に血管がラテラル方向に $\Delta x$ だけ動いたとき、計測位置も $\Delta x$ だけ動くので、この2点間におけるビーム方向変位を求めることができる。

ラテラル方向変位 $\Delta x$ は、超音波RF信号のブロックマッチングにより推定する。ブロックマッチングでは、隣接フレームで相関窓を2次元的に動かし、相関値が最大なる位置を追跡する。この手法では2次元的なトラッキングを行っているため、水平移動成分をラテラル方向変位 $\Delta x$ とした。

*in vivo* 計測において、脈波の流入により血管径が拡張し、それによってビーム方向変位が発生してしまう。脈波の波長に対して計測範囲は十分に小さいため、拍動によるビーム方向変位は全計測位置において同一だと考えられる。そこで、全計測点におけるビーム方向変位を空間平均することで拍動成分のみを推定し、これを取り除くことができる。

### (2)*in vivo* 計測結果

被験者 A~F の6名に対して本手法を適用し、血管表面形状を推定した。各被験者において、従来の超音波 B-mode 画像では空間分解能が不足しているため表面形状を観察することはできないことが分かる。しかし本手法により推定された表面形状では、超音波の波長以下の振動成分が見られ、高空間分解能な計測ができたことが分かる。また、各被験者において2回同部位の計測を行っているが、2回計測間の相関値は0.9以上であり、RMS差は十分小さな値となったため、高い再現性を示したと言える。

被験者6名のうち、20-30歳の被験者を若年群、50-65歳の被験者を高齢群と分類し、グループ間において表面粗さを比較した。定量比較にあたり、表面形状の粗さを定量評価できる、表面形状における基準からのばらつきを指標を導入した。基準は、表面形状を移動平均したものとした。

各被験者の2回計測における粗さの平均値をその被験者の表面粗さとし、グループ内3名の表面粗さの平均値をそのグループの表面粗さとした。提案指標により6名の被験者の血管表面粗さを評価した。2つのグループの表面粗さをみると、若年層と高齢層の表面粗さはそれぞれ $2.23\ \mu\text{m}$   $2.75\ \mu\text{m}$ となった。加齢により血管壁の損傷が蓄積し、血管粗さが増大すると予想されるため、この結果は定性的に妥当である。

### (3)まとめ

本論文では、高精度に血管内腔側微小表面

形状を計測する手法について述べた。また、2つの年齢層のグループに属する6名の被験者に対して本手法を適用させ、定量評価指標によって血管粗さを評価した。その結果、若年層と高齢層の表面粗さはそれぞれ $2.23\ \mu\text{m}$ 、 $2.75\ \mu\text{m}$ となった。これにより、本手法の有効性を示すことが出来た。

### 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10件)

1. Takuma Asai, Hirofumi Taki, Hiroshi Kanai: "Near Real-time Measurement of Myocardial Contraction and Relaxation Based on High-frame-rate Ultrasound with a Graphical Processing Unit System," IEEJ Transactions on Electronics, Information and Systems, Vol. 137, No. 4, pp. 573-578 (April, 2017). 査読有り
2. Motonao Tanaka, Tsuguya Sakamoto, Shigeo Sugawara, Yoshiaki Katahira, Kaoru Hasegawa, Hiroyuki Nakajima, Takafumi Kurokawa, Hiroshi Kanai, Hideyuki Hasegawa: "Deformability of the pulsating left ventricular wall: A new aspect elucidated by high resolution ultrasonic methods," Journal of Cardiology DOI:10.1016/j.jjcc.2016.02.009, Vol. 69, No. 2, pp. 462-470 (February, 2017) 査読有り
3. Yasuharu Shinoda, Hideaki Tagashira, Shenuarin Bhuiyan, Hideyuki Hasegawa, Hiroshi Kanai, Chen Zhang, Feng Han, Kohji Fukunaga: "Corticosteroids Mediate Heart Failure-Induced Depression through Reduced  $\sigma_1$ -Receptor Expression," PLoS ONE, doi:10.1371/journal.pone.0163992, vol. 11, no.10, pp. 1-19 (October, 2016). 査読有り
4. Yoshiko Saito, Ikuko Susukida, Yoshiro Uzuka, Hiroshi Kanai: "Noninvasive early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in patients with hematologic malignancies using the phased tracking method," Cancer Medicine, DOI: 10.1002/cam4.813 vol. 5, no. 9, pp. 2276-2285 (August, 2016) 査読有り
5. Rimuljo Hendradi, Achmad Arifin, Hiro Shida, Suhendar Gunawan, Mauridhi Hery Purnomo, Hideyuki Hasegawa, Hiroshi Kanai: "Analysis and methods to test classification of normal and pathological heart sound signals," Journal of Theoretical and Applied Information Technology, Vol. 90, no. 1, pp. 222-236 (August, 2016). 査読有り
6. Yasuharu Shinoda, Hideaki Tagashira, Md Shenuarin Bhuiyan, Hideyuki Hasegawa,

- Hiroshi Kanai, Kohji Fukunaga: “Haloperidol aggravates transverse aortic constriction-induced heart failure via mitochondrial dysfunction,” Journal of Pharmacological Sciences, vol. 131, no. 3, pp. 172-183 (July 2016). 査読有り
7. Yasumasa Sakai, Hirofumi Taki and Hiroshi Kanai: “Accurate evaluation of viscoelasticity of radial artery wall during flow-mediated dilation in ultrasound measurement,” Japanese Journal of Applied Physics, Vol. 55, No. 7S1, pp. 07KF11-1—07KF11-6 (July, 2016). 査読有り
8. Yusaku Kurokawa, Hirofumi Taki, Satoshi Yashiro, Kan Nagasawa, Yasushi Ishigaki and Hiroshi Kanai: “Estimation of size of red blood cell aggregates using backscattering property of high-frequency ultrasound: In vivo evaluation,” Japanese Journal of Applied Physics, Vol. 55, No. 7S1, pp. 07KF12-1—07KF12-8 (July, 2016). 査読有り
9. Yuta Mochizuki, Hirofumi Taki and Hiroshi Kanai: “Three-dimensional visualization of shear wave propagation generated by dual acoustic radiation pressure,” Japanese Journal of Applied Physics, Vol. 55, No. 7S1, pp. 07KF13-1—07KF13-5 (July, 2016). 査読有り
10. 宮下 進, 室月 淳, 室本 仁, 小澤克典, 長谷川英之, 金井 浩: “位相差トラッキング法,” Jpn J Med Ultrasonics, vol. 43, no. 3, pp. 483-490 (2016). 査読有り

〔学会発表〕(計2件)

1. 木所一祥, 瀧 宏文, 金井 浩: “ヒト頸動脈壁内腔側表面粗さの超音波微小変位計測における推定誤差抑制に関する研究” 日本超音波医学会第89回学術集会, 89-血-011 (May 27-29, 2016, 京都・京都国際会議場)
2. 藤原晃佳, 瀧 宏文, 金井 浩: “血管壁に傾斜のある場合の頸動脈内腔側粗さの超音波による高精度推定” 日本音響学会2017年春季研究発表会, 1-9-15 (March 15-17, 2017, 川崎・明治大学生田キャンパス)

〔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

瀧 宏文 (Taki, Hirofumi)  
 東北大学・大学院医工学研究科・特任准教授  
 研究者番号：40467460

高瀬 圭 (Takase, Kei)

東北大学・大学院医学系研究科・教授  
 研究者番号：60361094

(3)連携研究者

( )

研究者番号：

(4)研究協力者

( )