

超音波による動脈壁の弾性特性と組織性状の非侵襲イメージングに関する研究

長谷川 英之^{1,2)}, 金井 浩^{*2,1)}

1) 医工学研究科 医工学専攻 計測・診断医工学講座

2) 工学研究科 電子工学専攻 電子制御工学講座 教授

E-mail: hasegawa@us.ecei.tohoku.ac.jp, hkanai@ecei.tohoku.ac.jp



1. はじめに

近年、食生活の欧米化や高齢化社会の急速な進展に伴い、心疾患や脳血管疾患は悪性新生物に次いで死亡率が高くなっている[1]。動脈硬化症はこれらの疾患の主な要因であり、特に急性心筋梗塞症は動脈硬化性プラークの破裂が主な原因の一つである[2]。そのため、動脈硬化性プラークの組成や安定性の評価は、このような疾病の予防のために重要である[3-5]。また、動脈硬化症により、動脈壁の弾性率が変化するという特徴があるため、弾性率を測定することは早期診断に有用であると言える[6-8]。

現在、直接的なプラーク形態映像法として、磁気共鳴映像法(MRI)や血管内超音波法(IVUS)が用いられている[9,10]。一方、拍動に伴って生ずる動脈の直径の変化を超音波により非侵襲に測定する手法も提唱されており[11-14]、直径変化から動脈壁の弾性率に関連のある様々なパラメータは求められている[15-17]。しかしながら、これらの研究は、動脈を壁の厚みが一様な円筒管と仮定しているため、動脈硬化症によって生ずるプラークの弾性率は推定することができない。そこで本研究グループでは、拍動に伴う数十ミクロンの微小な動脈壁の厚み変化を位相差トラッキング法[18,19]を用いて超音波計測し、壁厚が均一でない動脈壁における微小領域の弾性率を算出している[20]。

本研究グループでは、拍動に伴う数十ミクロンの動脈壁の微小厚み変化の超音波計測法を開発し[18,19]、動脈壁のBモード像上に局所弾性率を示す弾性率断層像を描出している。この弾性率断層像から動脈壁を構成する組織の弾性率分布を解析することにより、血管壁の組織性状診断のための基礎データを構築してきた。これまでに、動脈置換手術の際に塞栓症患者から摘出された大腿動脈を用いた *in vitro* 実験によるデータ収集とその解析に

より、動脈壁の脂質、血栓、線維組織(平滑筋と膠原線維の混合組織)、石灰化組織について各々弾性率分布を得ている[21,22]。

得られた各組織の弾性率分布を用いてより正確な動脈壁組織分類を行うために、我々は、関心領域内の弾性率分布を用いた分類法を提案した[23]。この手法は、単独の画素のみで分類を行うのではなく、複数個の画素を持つ関心領域(ROI)内の弾性率がどの組織の弾性率分布に類似しているかを尤度を用いて定量的に評価し、組織分類を行う。この手法により、脂質と血栓、線維組織と石灰化組織などのように弾性率分布に重なりがある組織間での組織弁別能の向上が期待できる。しかし、ROIの大きさや、著しく低い最大尤度を示す場合に分類不能とするための尤度に対する閾値に関する検討が必要である。

2. 原理

2.1 位相差トラッキング法の原理

Bモード像やMモード像などの従来の超音波エコー法を用いて、心1拍内のミクロンオーダーの血管壁の厚み変化を計測しようとしても、Bモード像などは反射超音波の振幅に基づいているため、波長以下の変化を捉えることは困難である。これに対し位相差トラッキング法では、パルス送信間隔(100~250 μ s)で体表から送信した超音波パルスに対する、動脈壁内部の多数の設定点からの反射波の位相変化を、(受信した波形の振幅はパルス送信間隔で変わらず、位相のみが変化するという)制約付き最小二乗法を用いて高精度に検出することによって、各測定点の変位をサブミクロンオーダーでトラッキングし変位計測を行う。この場合、例えば位相変化の検出精度が1度であれば、波長の360分の1の変位まで計測できることに対応し、Bモード像な

ど従来の超音波エコー法よりも高精度である．位相差トラッキング法による位相変化の検出精度は、0.3度 (変位にして約0.2ミクロン)程度であることが基礎実験により示されている [19]．また、最近では空間コンパウンド法 [22]を適用するなど、厚み変化の計測精度向上を図っている．

得られた各点の変位波形をもとに、2点間の変位の差から壁内各層 (厚さ数百ミクロン)毎の厚みの時間変化を計測できる．本計測を動脈壁に適用する際には、通常の超音波エコー装置のリニア型超音波プローブ (中心周波数7.5～10 MHz)を経皮的に用いる．

2.2 弾性イメージングの原理

血管壁厚が最も厚くなる心臓拡張期末期のタイミングでの壁厚を h_d 、心1拍内で厚みが最も薄くなる心臓収縮期での厚み変化の最大値を Δh とする ($\Delta h < 0$)．脈圧 Δp をカフを用いて上腕で同時に計測すれば、そのときの血圧の範囲における血管壁の径方向弾性率 E_r は、 $E_r = \Delta p / (\Delta h / h_d)$ で与えられる．さらに、(ポアソン比)=0.5と弾性特性の壁内等方性を仮定し、 r_d を心臓拡張期末期での内半径とすることにより、円周方向の弾性率 E_θ を、 $E_\theta \approx 0.5 \times (r_d / h_d + 1) \Delta p / (\Delta h / h_d)$ と近似的に算出できる [6]．この計測をプラーク内の全ての微小領域について行うため、1本の超音波ビーム上で、厚さ0.375 mmの層を最も内腔側の点に設定し、その層の厚み変化の最大値 Δh および上腕動脈でのカフ圧による脈圧 Δp から円周方向弾性率 E_θ を算出する．厚さ0.375 mmの層の設定点を深さ方向に75 μm 毎にシフトしながら各深さにおいて円周方向弾性率 E_θ を算出することにより、深さ方向の弾性率分布が得られる．ここで、層の厚さ (=0.375 mm)は、超音波パルスの半振幅から決定した．

さらに血管軸に沿って、リニア型プローブから60本の超音波ビームをほぼ同時に送信することによって、この画像内の点線四角の血管軸方向18 mm×径方向9.4 mmの領域に60点×125点を設定し、各設定点において上述の方法で弾性率 E_θ を算出することにより、弾性率 E_θ に関する断層像を得ることができる．弾性率断層像の深さ方向 (血管の半径方向)と軸方向の空間分解能は、各々0.375 mm (=1.8波長)と0.3 mmであり、深さ方向0.375 mmの領域が一様に厚み変化を起こすとしたときの計測精度は0.2 μm と高精度である [19]．

2.3 動脈壁内組織 (脂質・血栓・線維組織・石灰化組織)の弾性率データベース“弾性ライブラリ”の構築

循環系を模擬した水槽システムに動脈置換手術の際に摘出された動脈を設置し、その内腔に拍動流ポンプにより拍動圧を印加する．その際の動脈壁厚み変化 Δh と、動脈内圧を計測する．弾性率 E_θ^h は次式より算出される[20]．

$$E_\theta^h \approx \frac{1}{2} \left(\frac{r_0}{h_0} + 1 \right) \frac{\Delta p(t)}{-\Delta \epsilon_r(t)} \quad (1)$$

ここで、 r_0 は動脈内半径、 h_0 は動脈壁厚、 Δp は内圧変化量、 $\Delta \epsilon_r$ は増分ひずみ (= $\Delta h / h_0$)を表している．こうして得られた深さ75 μm × 血管軸方向150 μm ごとの弾性率データから、図1(b)のような動脈壁の弾性率断層像を得る．

図1のように、目的とする組織の、弾性率断層像における領域を計測断面の病理染色画像を参照して同定し、目的の組織に対応する領域内の弾性率を手動で抽出する．抽出された弾性率に基づき、50 kPa 間隔の弾性率ヒストグラムを作成した．

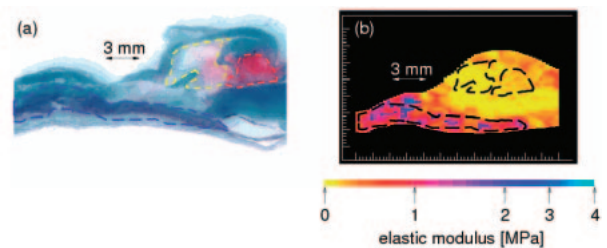


図1. (a) Pathological image. (b) Elasticity image.

図2に各組織の弾性率ヒストグラムを示す (平均±標準偏差: 脂質 89±47 kPa, 血栓 131±56 kPa, 線維組織 1022±1040 kPa, 石灰化組織 2267±1228 kPa)．図2より、脂質と血栓、線維組織と石灰化組織の弾性率分布はそれぞれ大きく重なっていることが分かる．

また、これらの確率密度分布を算出するために、弾性率分布を正規分布となるように弾性率軸の軸変換を行った．例として線維組織の軸変換の概略図を図3に示す．

まず、正規分布を各組織の抽出点数に応じた箱数でヒストグラム化し、全箱数 $B_{i,\max}$ のヒストグラムを各組織ごとに用意する．次に、図3(a)で示される構築された弾性率データを図3(b)のように昇順に配列し、図3(c)の各箱 B_i ($B_i = 1, \dots, B_{i,\max}$)に格

納する．このとき，各箱 B_i に格納される弾性率データ数は各箱 B_i における正規分布の振幅に従って決定される．図 4 は弾性率値とその弾性率値が格納される組織 i の確率密度分布の箱番号 B_i との関係を示している．図 2 の弾性率分布は弾性率が大きいほど分布が広がっているため， B_i が大きくなればその箱に含まれる弾性率の範囲は大きくなる．したがって，実線で表される各箱 B_i に格納された弾性率値の平均値を直線で結んだ曲線は非線形となる．こうして得られた各組織の確率密度分布(データベース)を用いて，動脈壁の組織分類を行う．

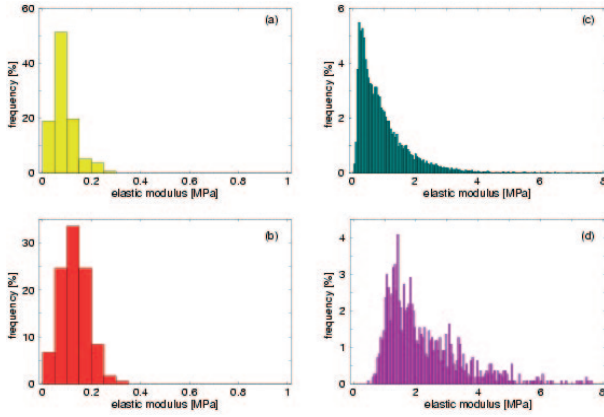


図 2. Elasticity distributions of (a) lipids, (b) blood clots, (c) fibrous tissue, (d) calcified tissue.

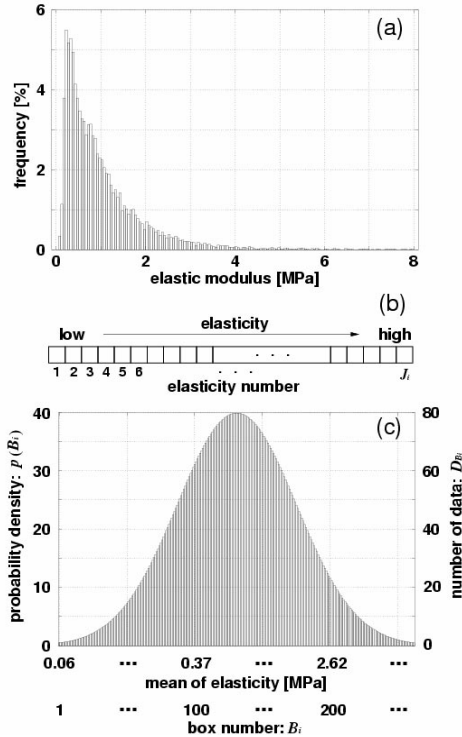


図 3. Example of axis transformation applied to measured elasticity distributions.

2.4 関心領域内の弾性率分布を用いた組織分類

本論文で用いる関心領域内の弾性率分布を用いた組織分類法では，弾性率断層像上に設定した関心領域(ROI) 内の弾性率データ群が各組織 i ($i = 1$: 脂質, 2: 血栓, 3: 線維組織, 4: 石灰化組織) の弾性率分布に対して示す尤度 $L_i(m, n)$ を指標として分類を行う． M 本のビームとその各ビーム ($m = 1, \dots, M$) に沿った $75 \mu\text{m}$ 幅の N_m 個の層で構成される弾性率断層像上に，関心領域 $R_{m,n}$ (ROI の中心点が m 番目のビームの上から n 番目のサンプル点) を設定する．その中に含まれる弾性率データ群が組織 i であるための尤度 $L_i(m, n)$ は，同時確率密度によって (2) 式で表される[23]．

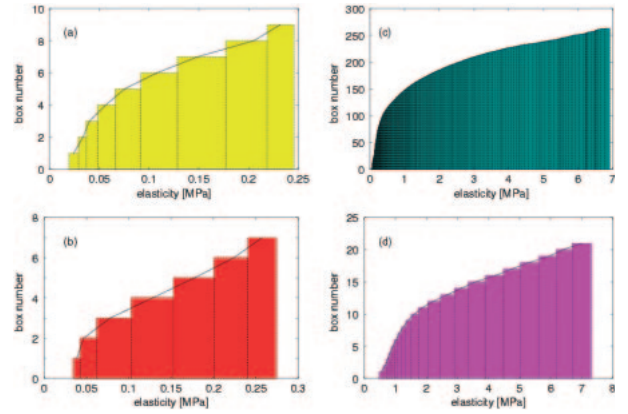


図 4. Relationships between elasticity E_o^h and box number B_i for (a) lipids, (b) blood clots, (c) fibrous tissue, and (d) calcified tissue.

$$L_i(m, n) = \left(\prod_{(k,l) \in R_{m,n}} p_i(E_{k,l}) \right)^{1/N_0} \quad (i=1,2,3,4) \quad (2)$$

ここで， $p_i(E_{k,l})$ は ROI の中の l 行 k 列目の弾性率 $E_{k,l}$ の組織 i における確率密度， N_0 は関心領域 $R_{m,n}$ 内の画素数である． $1/N_0$ で示される指数部分は，尤度 $L_i(m, n)$ の値が ROI のサイズ N_0 に依存してしまうのを防ぐための相乗平均を表している．関心領域が最も高い尤度を示した組織 i へ，その中心の画素を分類する．しかしこの分類法では，全ての組織 $i = 1, 2, 3, 4$ に対して極端に低い尤度を示す場合でも，その中で最も高い尤度を示す組織に分類を行ってしまう．これを避けるため，尤度 $L_i(m, n)$ に閾値 $T_{o,i}(R_{m,n})$ を設けることで分類不能領域を設定する．したがって，関心領域 $R_{m,n}$ が属する分類カテゴリ $C(R_{m,n})$ は，次式で表すことができる．

$$C(R_{m,n}) = \begin{cases} \arg \max_{1 \leq i \leq 4} L_i(m,n) & (\text{if } L \geq T_o) \\ \text{Otherwise} & \end{cases} \quad (3)$$

3. 最適な関心領域サイズの検討 [24]

図 5 に前章において示した分類法で得られた分類結果を示す．これらの分類では，尤度関数に対する閾値 T_o は設定していない．

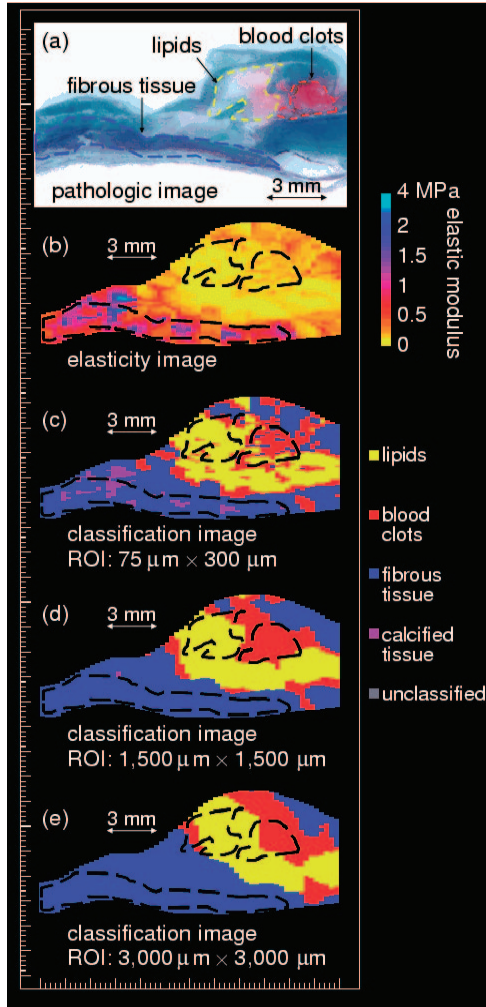


図 5. Pathological image (a), Elasticity image (b), and tissue classification images obtained with ROI sizes of 75 μm $\times$ 300 μm (1 pixel) (c), 1500 μm $\times$ 1500 μm (d), and 3000 μm $\times$ 3000 μm (e).

図 5(c) は ROI を 1 画素として画素単位の分類を行った結果であるが，誤分類されている領域が多い．図 5(d) は ROI の大きさを 5 (血管軸方向) $\times$ 20 (血管径方向) = 100 画素 (1,500 μm $\times$ 1,500 μm)，すなわち， $N_0 = 100$ として分類した結果である．図 5(d) の結果は図 5(c) の結果に比べ高い弁別能を示

した．また，図 5(e) は ROI の大きさを 10 (血管軸方向) $\times$ 40 (血管径方向) = 400 画素 (3,000 μm $\times$ 3,000 μm) として分類した結果であるが，ROI が過度に大きいと組織分類分解能が劣化しているのが分かる．

各 ROI サイズの弁別能を定量的に評価するために，病理染色画像をもとに正しい分類画像を作成し，認識率 $R_r(S_{\text{ROI}})$ を評価した．認識率 $R_r(S_{\text{ROI}})$ は，正しく分類された画素数と病理染色画像をもとに得られた分類画像中の全画素数 N との比として次式のように定義する．

$$R_r(S_{\text{ROI}}) = \frac{\sum_i N_i}{N} \times 100[\%] \quad (4)$$

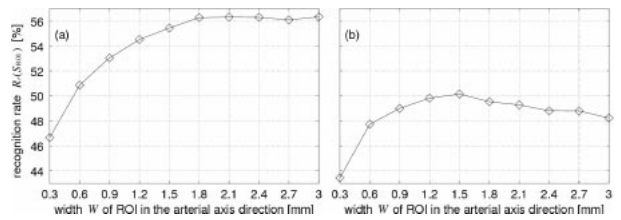


図 6. Recognition rates plotted as a function of ROI size. (a) Specimens composed of only one tissue type. (b) Specimens composed of different types of tissues.

ここで， N_i は組織 i に正しく分類された画素数， S_{ROI} は ROI のサイズを示している．図 6 は ROI の大きさ(形は正方形)による認識率の変化を全てのサンプルに関して示したものである．ここで，横軸は ROI の動脈軸方向の長さ $W = (S_{\text{ROI}})^{1/2}$ を表している．ただし，単位画素での結果も示すために， $W = 0.3$ mm の場合のみ ROI は正方形ではなく 75 μm $\times$ 300 μm である．図 6(a) は，1 種類の組織のみ含まれているサンプルに関する各 ROI の大きさにおける認識率を示している．ROI サイズを大きくしていくことにより，組織分類の分解能は劣化し，分類結果が単一に近づくため，1 種類の組織のみ含まれているサンプルの場合には認識率 $R_r(S_{\text{ROI}})$ は単調に増加する．しかしながら，図 6(b) に示すような複数の組織が含まれているサンプルの場合には， $S_{\text{ROI}} = 1,500 \mu\text{m} \times 1,500 \mu\text{m}$ の時に認識率 $R_r(S_{\text{ROI}})$ は最大値をとっている．これは，ROI サイズを大きくしすぎると占める領域が小さい組織の分類ができなくなってしまう，認識率 $R_r(S_{\text{ROI}})$ が劣化するためである．

使用した超音波の空間分解能(超音波パルスおよびビームの半値幅から決定)は，800 μm (ビーム幅) $\times$ 600 μm (パルス長)であり，最も高い認識率を示し

た ROI の大きさ($1,500 \mu\text{m} \times 1,500 \mu\text{m}$) は、超音波空間分解能(ビーム幅： $800 \mu\text{m} \times$ パルス幅： $600 \mu\text{m}$) の約 4 倍であった。

超音波分解能内の各点における弾性率測定結果は相関を持つと考えられるため、ROI の大きさを超音波分解能より小さく設定した場合、ROI 内の弾性率分布は非常に狭くなると考えられる。その例を図 7 に示す。図 7(a) は図 5 の動脈の病理染色画像に対応した分類画像、図 7(b) はその中のある小領域を表している。ROI が図 7(b) における超音波分解能よりも小さい場合($600 \mu\text{m} \times 600 \mu\text{m}$) の弾性率分布は図 7(c) の紫線のようになる。ここで、黄色と赤色の点線はそれぞれ脂質、血栓の弾性率分布を示す。図 7(b) のように例えば血栓である部分でも、脂質と血栓の弾性率分布には重なりがあるため、図 7(c) のように、ROI の弾性率分布が狭く、かつ ROI の弾性率分布がそのような重なる範囲に存在する場合、組織を分類するのは難しい。これに対し、ROI の大きさを超音波分解能の約 4 倍である $1,500 \mu\text{m} \times 1,500 \mu\text{m}$ にした場合は、超音波分解能より広い範囲のデータも含まれるため、図 7(d) の緑線のように弾性率分布は広くなり、また、血栓の分布の方に広がる確率が高いため、血栓に正しく分類される。

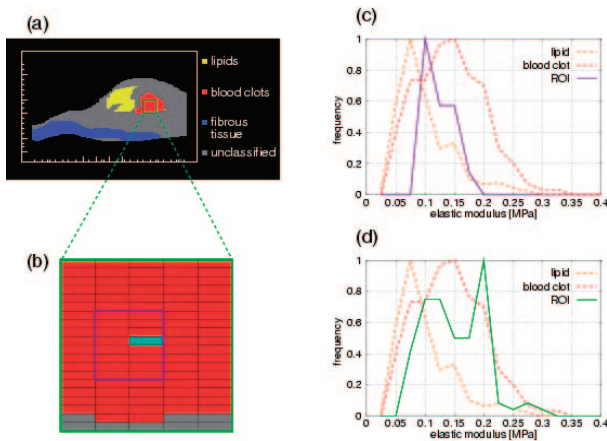


図 7. (a) Tissue classification image obtained by referring to pathological image. (b) Enlarged view of an ROI. (c) Elasticity distribution in the ROI (size of the ROI: $600 \mu\text{m} \times 600 \mu\text{m}$). (d) Elasticity distribution in the ROI (size of the ROI: $1,500 \mu\text{m} \times 1,500 \mu\text{m}$).

しかし、図 8 のように複数の組織が ROI 内に同程度に分布している場合、分布を広くしたとしても、弾性率がどの組織にも偏らない場合も考えられ、提案法でも分類が難しい。このような場合は、分類不能領域と分類することが必要である。

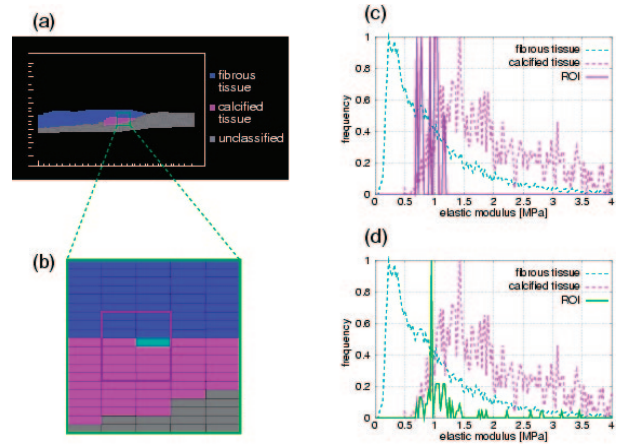


図 8. (a) Tissue classification image obtained by referring to pathological image. (b) Enlarged view of an ROI. (c) Elasticity distributions in the ROI (size of the ROI: $600 \mu\text{m} \times 600 \mu\text{m}$). (d) Elasticity distribution in the ROI (size of the ROI: $1,500 \mu\text{m} \times 1,500 \mu\text{m}$).

4. 尤度関数に対する最適閾値の検討 [25]

4.1 シリコンチューブを用いたファントム実験による径方向ひずみの計測分散の評価

尤度関数 $L_i(m, n)$ に対する閾値 $T_{o,i}(R_{m,n})$ を決定するために、円筒管の径方向ひずみの測定分散を評価する。水槽システムに、均一な円筒管型の炭素粉末を含むシリコンチューブ(内径： $r_i = 4 \text{ mm}$, 外径： $r_o = 5 \text{ mm}$, 弾性率： $E = 750 \text{ kPa}$)を設置し、その内部に拍動流ポンプにより拍動圧を印加する。その際に生じた径方向ひずみを 7.5 MHz リニアアレイプローブを用いて超音波計測する。径方向位置 r における径方向ひずみ $\Delta\epsilon_r(r)$ の理論値は次式で与えられる[26]。

$$\Delta\epsilon_r(r) = -\frac{3}{2} \frac{r_i^2 r_o^2}{r_o^2 - r_i^2} \frac{\Delta p}{E} \frac{1}{r^2} \quad (5)$$

ここで、 Δp は内圧変化量を表している。式(5)で得られた理論値 $\Delta\epsilon_r(r)$ と実際に位相差トラッキング法で超音波計測された結果 $\Delta\epsilon_r(r)$ を比較する。

図 9 (a), (b), (c), (d) はそれぞれ、 $\Delta p = 40, 50, 60, 70 \text{ mmHg}$ の内圧変化量を印加した場合の径方向ひずみの測定結果である。プロットは走査線 60 本分の平均値を、縦棒は標準偏差を示す。また、式(5)をもとに算出した径方向ひずみ分布の理論値を図 9 中に破線で示す。平均値と理論値は良く対応している。また、標準偏差は深さ径方向位置 r , 印加圧によらずほぼ一定の値を示した。

図 10 に平均値 μ_s と平均値 μ_s で正規化した標準偏差 σ_s の関係を示す。プロットは図 9 に示される全ての測定データを、直線はこれらのプロットの近似直線をそれぞれ表している。図 9 において、標準偏差の値はどの内圧を印加した場合でもほぼ同じ値を示したことから、平均値 μ_s と正規化した標準偏差 σ_s は正の相関があることが図 10 で確認できる。また、図 10 において、近似直線は次式で表される。

$$\sigma_s = 7.1 \cdot \mu_s + 0.40 \quad (6)$$

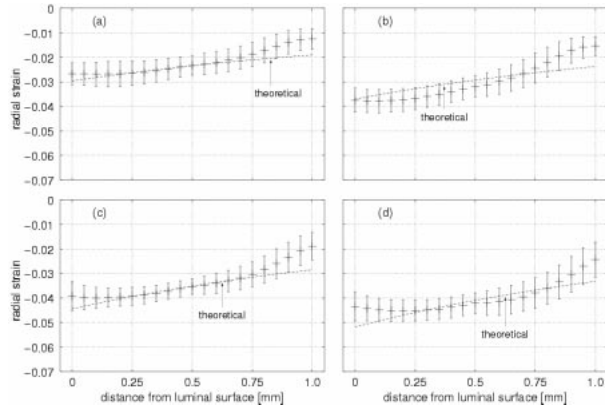


図 9. Estimated strains of the phantom, plotted as a function of the distance from the lumen. (a) $\Delta p=40$ mmHg. (b) $\Delta p=50$ mmHg. (c) $\Delta p=60$ mmHg. (d) $\Delta p=70$ mmHg.

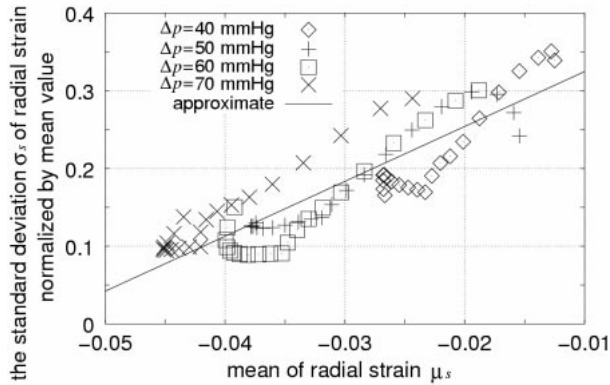


図 10. Relationship between mean μ_s and standard deviation σ_s normalized by mean μ_s of the measured strains of the phantom.

4.2 尤度に対する最適な閾値の決定

各 ROI $R_{m,n}$ の尤度関数 $L_f(m, n)$ に対する閾値 $T_{o,f}(R_{m,n})$ は、シリコンチューブを用いたファントム実験で得られた結果をもとに決定する。 $R_{m,n}$ 内の径方向ひずみ測定から得られた正規化された標準偏差 $\sigma_s(R_{m,n})$ は、式(6)を用いて次のように表される。

$$\sigma_s(R_{m,n}) = 7.1 \cdot \bar{\mu}(R_{m,n}) + 0.40 \quad (7)$$

$$\bar{\mu}(R_{m,n}) = \frac{1}{N_0} \sum_{(k,l) \in R_{m,n}} \varepsilon_{\max}(k, l) \quad (8)$$

ここで、 $\varepsilon_{\max}(k, l)$ 、 $\bar{\mu}(R_{m,n})$ はそれぞれ $R_{m,n}$ 内の l 行 k 列目での拍動圧 1 周期中の径方向ひずみの最大値、 $R_{m,n}$ 内の最大径方向ひずみの平均値を表している。

図 11 に尤度関数 $L_f(m, n)$ に対する閾値 $T_{o,f}(R_{m,n})$ の決定方法の説明図を示す。 $R_{m,n}$ において、測定された弾性率 $\{\hat{E}_{k,l}\}$ の分散 σ_0^2 は次式で表される。

$$\sigma_0^2(R_{m,n}) = E_{(k,l) \in R_{m,n}} \left[\hat{E}_{k,l}^2 \right] - \left(\bar{\hat{E}}_{R_{m,n}} \right)^2 \quad (9)$$

ここで、 $E_{(k,l) \in R_{m,n}}[\cdot]$ と $\bar{\hat{E}}_{R_{m,n}}$ はそれぞれ $R_{m,n}$ 内に含まれるデータの平均値、 $R_{m,n}$ 内の弾性率値 $\{\hat{E}_{k,l}\}$ の平均値を表している。測定された弾性率 $\{\hat{E}_{k,l}\}$ は弾性率の真値 $\{E_{k,l}\}$ と誤差 $\{\Delta E_{k,l}\}$ (ランダムエラー $\{e_{k,l}\}$ とバイアスエラー $\{b_{R_{m,n}}\}$ の和) で次式のように表すことができる。

$$\hat{E}_{k,l} = E_{k,l} + \Delta E_{k,l} \quad (k, l) \in R_{m,n} \quad (10)$$

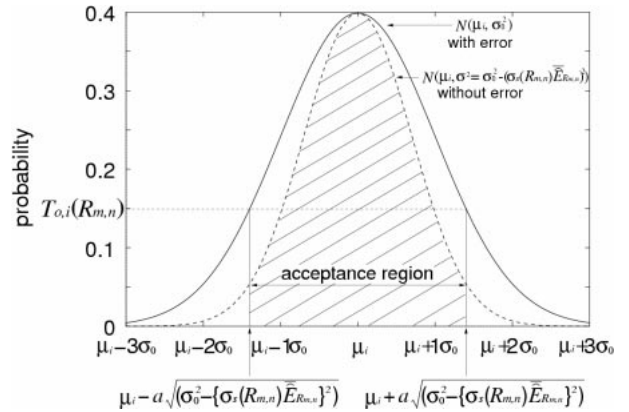


図 11. Illustration of a method for determining threshold $T_{o,f}(R_{m,n})$ to likelihood function $L_f(m, n)$.

したがって、測定された弾性率 $\{\hat{E}_{k,l}\}$ の平均値 $\bar{\hat{E}}_{R_{m,n}}$ は次のように変形できる。

$$\bar{\hat{E}}_{R_{m,n}} = \bar{E}_{R_{m,n}} + b_{R_{m,n}} \quad (11)$$

ここで、 $\bar{E}_{R_{m,n}}$ と $b_{R_{m,n}}$ はそれぞれ $R_{m,n}$ 内の弾性率の真値 $\{E_{k,l}\}$ の平均値と、バイアスエラー $b_{R_{m,n}} = E_{(k,l) \in R_{m,n}}[\Delta E_{k,l}]$ を表している。式(11)を代入することにより、式(9)は次のように変形される。

$$\begin{aligned} \sigma_0^2(R_{m,n}) = & E_{(k,l) \in R_{m,n}} \left[\left(E_{k,l} - E_{(k,l) \in R_{m,n}}[E_{k,l}] \right)^2 \right] + E_{(k,l) \in R_{m,n}} \left[(e_{k,l} - \bar{e}_{R_{m,n}})^2 \right] \\ & + 2 E_{(k,l) \in R_{m,n}} [E_{k,l} \cdot e_{k,l}] + 2 b_{R_{m,n}} E_{(k,l) \in R_{m,n}} [e_{k,l}] \end{aligned} \quad (12)$$

ここで、 $\{e_{k,l}\}$ はランダムエラーであるため、 $R_{m,n}$ 内の平均値 $\bar{e}_{R_{m,n}}$ は 0 となる。 $R_{m,n}$ 内の弾性率の測定誤差 $\{e_{k,l}\}$ の分散 $(\sigma_e(R_{m,n}))^2$ は、式(7) で定義された $\sigma_s(R_{m,n})$ を用いて次のように定義する。

$$(\sigma_e(R_{m,n})) = (\sigma_s(R_{m,n}) \cdot \bar{E}_{R_{m,n}})^2 \quad (13)$$

したがって、弾性率測定の測定誤差に依存しない、 $R_{m,n}$ 内の組織の弾性不均一性のみに依存する弾性率の分散を $(\sigma(R_{m,n}))^2$ とおくと、式(12) は次のように変形できる。

$$\sigma_0^2(R_{m,n}) = (\sigma(R_{m,n}))^2 + (\sigma_s(R_{m,n}) \cdot \bar{E}_{R_{m,n}})^2 + 2 \sum_{(k,l) \in R_{m,n}} E_{k,l} [E_{k,l} \cdot e_{k,l}] \quad (14)$$

ここで、弾性率の真値 $\{E_{k,l}\}$ を、 $R_{m,n}$ 内での平均値 $\bar{E}_{R_{m,n}}$ とその平均値との差分 $\{\Delta E_{k,l} = E_{k,l} - \bar{E}_{R_{m,n}}\}$ の和で表現すると、式(14) の右辺の第 3 項は次のように計算できる。

$$2 \sum_{(k,l) \in R_{m,n}} E_{k,l} [E_{k,l} \cdot e_{k,l}] = 2 \bar{E}_{R_{m,n}} \cdot \sum_{(k,l) \in R_{m,n}} E_{k,l} [e_{k,l}] + 2 \sum_{(k,l) \in R_{m,n}} [\Delta E_{k,l} \cdot e_{k,l}] = 0 \quad (15)$$

ここで、 $\Delta E_{k,l}$ と $e_{k,l}$ は無相関であると仮定している。したがって、式(14) の測定誤差を除いた弾性率の分散 $\sigma(R_{m,n})^2$ は次式で表すことができる。

$$\sigma^2(R_{m,n}) = \sigma_0^2(R_{m,n}) - (\sigma_s(R_{m,n}) \cdot \bar{E}_{R_{m,n}})^2 \quad (16)$$

これらの関係を用いて、測定誤差を除いた組織の弾性不均一性のみに依存する各組織の確率密度関数 $N(\mu, \sigma_i^2(R_{m,n}))$ に採択域 $(-a\sigma_i(R_{m,n}) \sim +a\sigma_i(R_{m,n}))$ を設定する。この場合、尤度関数 $L_i(m, n)$ に対する閾値 $T_{o,i}(R_{m,n})$ は、採択域の境界 $-a\sigma_i(R_{m,n})$, $+a\sigma_i(R_{m,n})$ において、測定された各組織の確率密度関数 $N(\mu, \sigma_{0,i}^2)$ が示す確率となる。よって尤度関数 $L_i(m, n)$ に対する閾値 $T_{o,i}(R_{m,n})$ は次式で表される。

$$T_{o,i}(R_{m,n}) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_{0,i}} \exp \left[-\frac{\left(a\sqrt{\sigma_0^2(R_{m,n}) - (\sigma_s(R_{m,n}) \cdot \bar{E}_{R_{m,n}})^2} \right)^2}{2\sigma_{0,i}^2} \right] \quad (17)$$

ここで、 $\sigma_{0,i}$ は測定された各組織の弾性率分布の標準偏差を示している。

尤度関数 $L_i(m, n)$ に対する閾値 $T_{o,i}(R_{m,n})$ の算出例を図 12 に示す。図 12(a) は、本手法で得られた腸骨動脈(A) の分類画像(ROI サイズ: 1,500 $\mu\text{m} \times 1,500 \mu\text{m}$)、図 12(b) と図 12(c) は、図 12(a) 中の ROI A と ROI B の尤度関数 $L_i(m, n)$ に対する閾値

$T_{o,i}(R_{m,n})$ の算出過程をそれぞれ示している。図 12(b), (c) の実線と点線はそれぞれ、測定された弾性率分布と弾性不均一性のみによる弾性率分布を表している。ROI A, B は本分類法によりそれぞれ線維組織、血栓に分類されている。弾性不均一性のみによる弾性率分布に 95% の採択域を設定すると ROI A, B の尤度関数 $L_i(m, n)$ に対する閾値 $T_{o,i}(R_{m,n})$ はそれぞれ 0.23, 0.15 と算出される。ここで、ROI A と ROI B では尤度関数 $L_i(m, n)$ に対する閾値 $T_{o,i}(R_{m,n})$ の値に差異が見られた。ROI A は本分類法で線維組織に分類されているため、血栓に分類された ROI B よりも ROI 内の平均弾性率 $\bar{E}_{R_{m,n}}$ は高くなると考えられる。これにより、ROI 内の平均弾性率 $\bar{E}_{R_{m,n}}$ の値が高くなれば、式(16) の弾性不均一性のみによる弾性率分布の分散 $\sigma^2(R_{m,n})$ は小さくなり、尤度関数 $L_i(m, n)$ に対する閾値 $T_{o,i}(R_{m,n})$ は高い値を示す。これは、弾性率が高い場合はひずみが小さく、弾性不均一性によるひずみの分散の絶対値は小さくなり、弾性不均一性による分散の測定分散に対する比が小さくなるため、分類が難しくなることを示している。したがって、平均弾性率が高い組織(線維組織、石灰化組織)の尤度関数 $L_i(m, n)$ に対する閾値 $T_{o,i}(R_{m,n})$ は、平均弾性率が低い組織(脂質、血栓)の尤度関数 $L_i(m, n)$ に対する閾値 $T_{o,i}(R_{m,n})$ より高くなる。

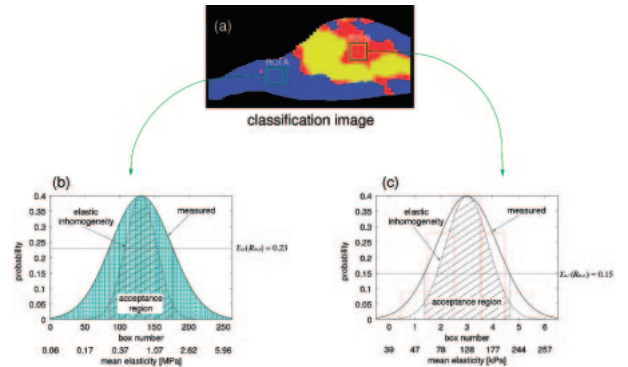


図 12. Example of determination of threshold $T_{o,i}(R_{m,n})$ to likelihood function $L_i(m, n)$.

4.3 閾値 $T_{o,i}(R_{m,n})$ を設定した場合の分類結果

図 13, 14 に閾値 $T_{o,i}(R_{m,n})$ を設定した場合の組織分類結果を示す。この際の ROI サイズは 1,500 $\mu\text{m} \times 1,500 \mu\text{m}$ である。

図 13(c) は、図 5(d) と同じ図で閾値 $T_{o,i}(R_{m,n})$ を設定しない場合の分類画像である。図 13(d)-13(g) は、

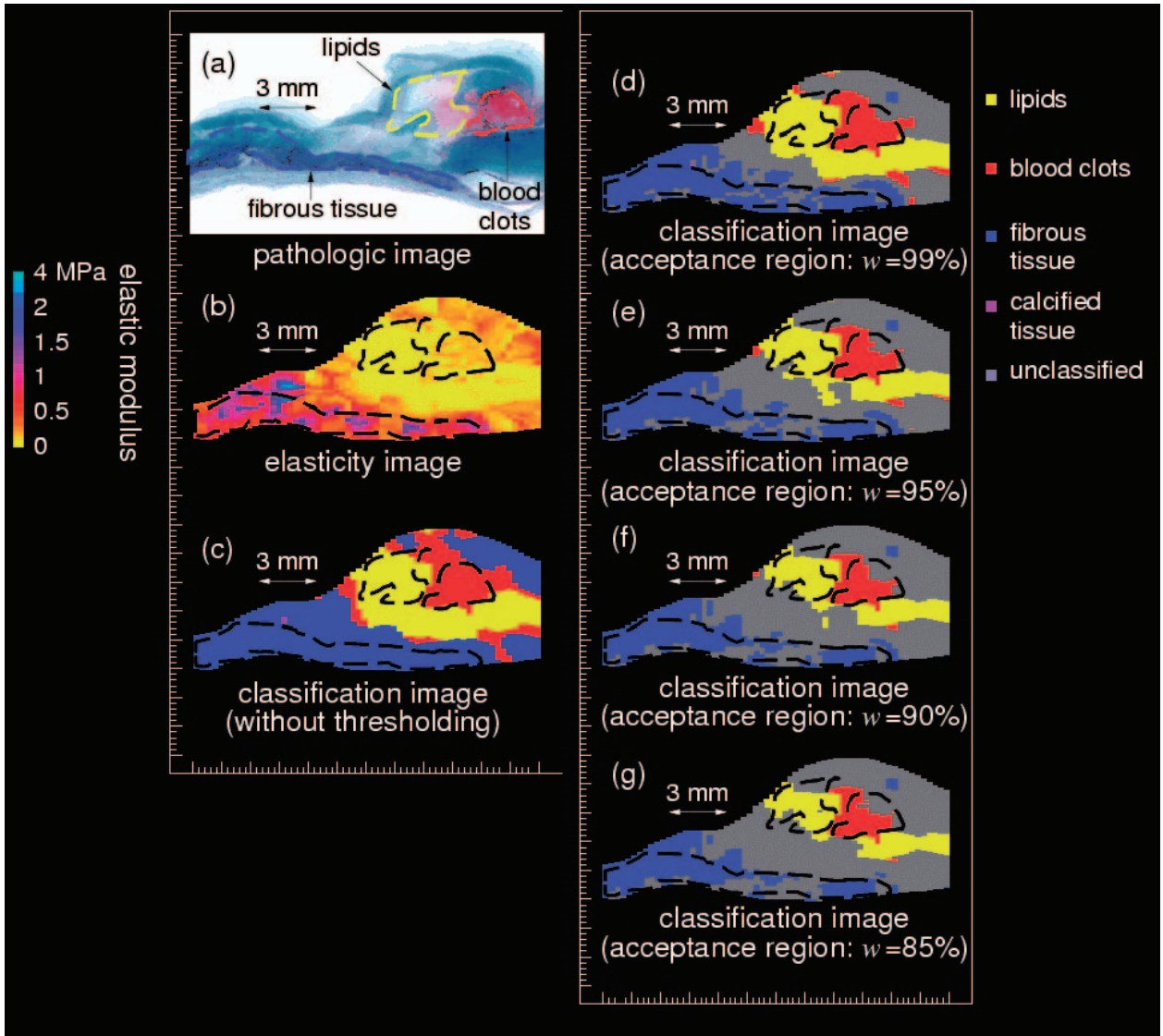


図 13. Results of tissue classification for iliac artery (A). (a) Pathological image. (b) Elasticity image. Tissue classification images obtained with (c) no thresholding, (d) $T_{o,i}(R_{m,n})$ at $w=99\%$, (e) $T_{o,i}(R_{m,n})$ at $w=95\%$, (f) $T_{o,i}(R_{m,n})$ at $w=90\%$, and (g) $T_{o,i}(R_{m,n})$ at $w=85\%$.

それぞれ採択域の面積比 $w = 99\%, 95\%, 90\%, 85\%$ の閾値 $T_{o,i}(R_{m,n})$ を設定した分類画像である。図 13(d)-(g) より採択域の面積比 w が 95% 以下では分類画像がほとんど変化しないことが確認でき、これらの分類画像は図 13 に示す病理染色画像と良く対応している。同様に図 14 に異なる動脈標本の分類結果を示す。閾値 $T_{o,i}(R_{m,n})$ を設定していなかった図 14(c) では、実際には存在しない組織である血栓に誤分類されている部分が確認できるが、図 14(e) に示す採択率 $w = 95\%$ のときの閾値 $T_{o,i}(R_{m,n})$ を設定した分類画像では、血栓に誤分類されていた部分が分類不能と判断されている。

採択率の面積比 w における認識率 $R_r(w)$ を式(4)と同様に次のように定義する。

$$R_r(w) = \frac{\sum_i N_i}{N_t} \times 100[\%]$$

ここで、 N_i は分類不能領域を除く全画素数を表している。15 は、採択率の面積比 w による認識率 $R_r(w)$ の変化を示したものである。図 15 により、閾値を設けない場合 ($w = 100\%$) に比べ閾値を設定した場合 ($w \leq 99\%$) に大きく分類能が向上し、 $w = 99\%$ 以下では徐々に増加する傾向が確認できる。図 13～図 15 から、採択域は $w = 95\%$ 以下で十分な効果が得られることが分かる。

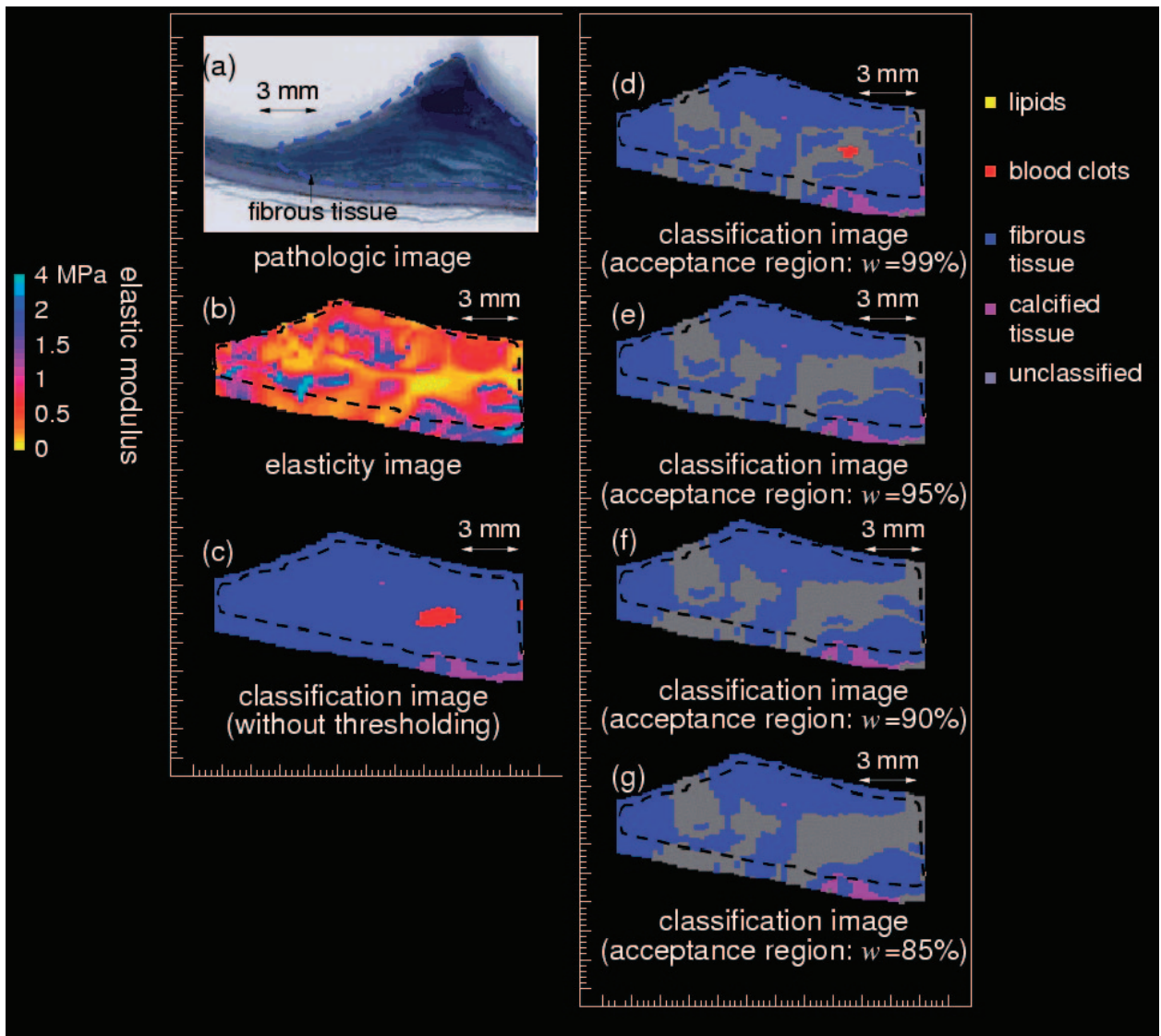


図 14. Results of tissue classification for iliac artery (B). (a) Pathological image. (b) Elasticity image. Tissue classification images obtained with (c) no thresholding, (d) $T_{o,i}(R_{m,n})$ at $w=99\%$, (e) $T_{o,i}(R_{m,n})$ at $w=95\%$, (f) $T_{o,i}(R_{m,n})$ at $w=90\%$, and (g) $T_{o,i}(R_{m,n})$ at $w=85\%$.

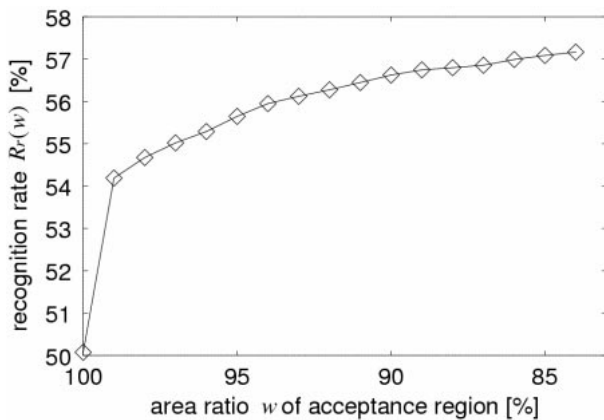


図 15. Recognition rate $R_r(w)$ plotted as a function of acceptance region w .

5. まとめ

超音波弾性イメージングによる組織分類を向上させるため、本稿ではまず最適な関心領域サイズの検討を行った。各関心領域サイズの組織分類結果より、関心領域のサイズが超音波分解能の約4倍の大きさである $1,500 \mu\text{m}$ (血管軸方向) $\times$ $1,500 \mu\text{m}$ (血管径方向) のときに組織認識率が最大となった。関心領域が超音波分解能よりも小さければ、分布の重なりが大きい組織間(脂質と血栓、線維組織と石灰化組織)での弁別が困難となることが分かった。また、関心領域が大き過ぎる場合は、組織分類の分解能が劣化することにより、複数の組織を有する動脈の場合に組織認識率が劣化することが分かった。

さらに、尤度に対する最適閾値の検討を行った。弾性率分布が様なファントムを用いて測定分散を評価することによって、動脈壁組織の弾性不均一性のみによる弾性率分布を関心領域ごとに算出した。この弾性不均一性のみによる分布を用いることで得た尤度に対する最適閾値を設定し、確率の低い測定結果を分類不能とすることで、閾値を設定しない分類結果に比べ、誤認識率の低い分類結果を得ることができた。

本研究において行った、非侵襲的な超音波計測により得られた弾性率に基づく動脈壁組織分類法の最適化により、より正確な組織性状診断を行うことができ、動脈硬化症の進展度、プラークの安定性の評価において非常に有用な手法になると期待される。

文 献

- [1] 人口動態統計月報（概数）平成 18 年 8 月分 [Online]. 厚生労働省. <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/m2006/08.html>
- [2] Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, and Fallon JT. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implication for plaque rupture. *Circulation* **90**, 775-778, 1994.
- [3] Falk E, Shah PK, and Fuster V. Coronary plaque disruption *Circulation* **92**, 657-671, 1995.
- [4] Davies MJ. Stability and instability: Two faces of coronary atherosclerosis. *Circulation* **94**, 2013-2020, 1996.
- [5] Golledge J, Greenhalgh, and Davies AH. The symptomatic carotid plaque. *Stroke* **31**, 774-781, 2000.
- [6] Lee RT, Grodzinsky AJ, Frank EH, Kamm RD, and Schoen FJ. Structure dependent dynamic mechanical behavior of fibrous caps from human atherosclerotic plaques. *Circulation* **83**, 1764-1770, 1991.
- [7] Loree HM, Grodzinsky AJ, Park SY, Gibson LJ, and Lee RT. Static circumferential tangential modulus of human atherosclerotic tissue. *J Biomech* **27**, 195-204, 1994.
- [8] Simons PCG, Algra A, Bots ML, Grobbee DE, and Graaf Y. Common carotid intima-media thickness and arterial stiffness. *Circulation* **100**, 951-957, 1999.
- [9] McConnell MV, Aikawa M, Maier SE, Ganz P, Libby P, and Lee RT. MRI of rabbit atherosclerosis in response to dietary cholesterol lowering. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **19**, 1956-1959, 1999.
- [10] Potkin BN, Bartorelli AL, Gessert JM, Neville RF, Almagor Y, Roberts WC, and Leon MB. Coronary artery imaging with intravascular high-frequency ultrasound. *Circulation* **81**, 1575-1585, 1990.
- [11] Hoeks APG, Di X, Brands PJ, and Reneman RS. Comparison of the performance of the RF cross correlation and Doppler autocorrelation technique to estimate the mean velocity of simulated ultrasound signals. *Ultrasound Med Biol* **19**, 727-740, 1993.
- [12] Länne T, Stale H, Bengtsson H, Gustafsson D, Bergqvist D, Sonesson B, Lecerof H, and Dahl P. Noninvasive measurement of diameter changes in the distal abdominal aorta in man. *Ultrasound Med Biol* **18**, 451-457, 1992.
- [13] Brands PJ, Hoeks APG, Rutten MC, and Reneman RS. A noninvasive method to estimate arterial impedance by means of assessment of local diameter change and the local center-line blood flow velocity using ultrasound. *Ultrasound Med Biol* **22**, 895-905, 1996.
- [14] Meinders JM, Brands PJ, Willigers JM, Kornet L, and Hoeks APG. Assessment of the spatial homogeneity of artery dimension parameters with high frame rate 2-D B-mode. *Ultrasound Med Biol* **27**, 785-794, 2001.
- [15] Bergel DH. The static elastic properties of the arterial wall. *J Physiol* **156**, 445-457, 1961.
- [16] Peterson LH, Jensen RE, and Parnell J. Mechanical properties of arteries in vivo. *Circ Res* **8**, 622-639, 1960.
- [17] Hayashi K, Handa H, Nagasawa S, Okamura A, and Moritake K. Stiffness and elastic behavior of human intracranial and extracranial arteries. *J Biomech* **13**, 175-184, 1980.
- [18] Kanai H, Sato M, Koiwa Y, and Chubachi N. Transcutaneous Measurement and Spectrum Analysis of Heart Wall Vibrations. *IEEE Trans Ultrason Ferroelect Freq Contr* **44**, 791-810, 1996.
- [19] Hasegawa H, Kanai H, and Koiwa Y. Modified phased tracking method for measurement of change in thickness of arterial wall. *Jpn J Appl Phys* **41**, 3563-3571, 2002.
- [20] Hasegawa H, Kanai H, Hoshimiya N, and Koiwa Y. Evaluating the regional elastic modulus of a cylindrical shell with nonuniform wall thickness. *J Med Ultrason* **31**, 81-90, 2004.
- [21] Inagaki J, Hasegawa H, Kanai H, Ichiki M, and Tezuka F. Construction of reference data for tissue characterization of arterial wall based on elasticity images. *Jpn J Appl Phys* **44**, 4593-4597, 2005.

- [22]Hasegawa H and Kanai H. Modification of the phased tracking method for reduction of artifacts in estimated artery wall deformation. *IEEE Trans Ultrason Ferroelect Freq Contr* **53**, 2050-2064, 2006.
- [23]Inagaki J, Hasegawa H, Kanai H, Ichiki M, and Tezuka F. Tissue classification of arterial wall based on elasticity image. *Jpn J Appl Phys* **45**, 4732-4735, 2006.
- [24]Tsuzuki K, Hasegawa H, Ichiki M, Tezuka F, and Kanai H. Optimal region-of interest settings for tissue characterization based on ultrasonic elasticity imaging. *Ultrasound Med Biol* **34**, 573-585, 2008.
- [25]Tsuzuki K, Hasegawa H, Kanai H, Ichiki M, and Tezuka F. Threshold setting for likelihood function for elasticity-based tissue classification of arterial wall by evaluating variance in measurement of radial strain. *Jpn J Appl Phys* **47**, 4180-4187, 2008.
- [26]Timoshenko SP and Goodier JN. *Theory of Elasticity*. McGraw-Hill Kogakusha, Tokyo, 1970.