

弾性率分布に基づく動脈壁組織分類の最適化

=超音波により計測された径方向ひずみの測定分散評価による最適化=

東北大学 都築 健太郎・長谷川 英之・金井 浩
 JR仙台病院 市来 正隆
 独国立病院機構 手塚 文明

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ぐ死因となっている。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plaquesの破裂が主な原因の一つである。そのため、動脈硬化性plaquesの組成や安定性の評価は、このような疾病的予防のために重要である^{(1)~(3)}。また、動脈硬化症は、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その早期診断に有用であると言える^{(4)~(6)}。本研究グループは、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⁽⁷⁾⁸⁾、動脈壁の超音波Bモード断層像上に局所弾性率を示す弾性率断層像の描出の描出を可能とした。この弾性特性計測法を用いて動脈壁を構成する各組織要素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⁽⁹⁾¹⁰⁾。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¹¹⁾。この手法では、単独の画素（=弾性率値）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）内の弾性率分布がどの組織要素の弾性率分布

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。

我々は本手法を用いてより高い弁別能を実現するために、本手法で用いる様々なパラメータについて検討を行っている。これまでの研究により、最適なROIサイズを $1,500\text{ }\mu\text{m} \times 1,500\text{ }\mu\text{m}$ と決定した¹²⁾。本稿では、均一な円筒管のファントムの径方向ひずみの測定分散を評価することによって尤度に対する閾値の最適化を行った¹³⁾。

2. 原理

2-1 関心領域内の弾性率分布による組織分類法

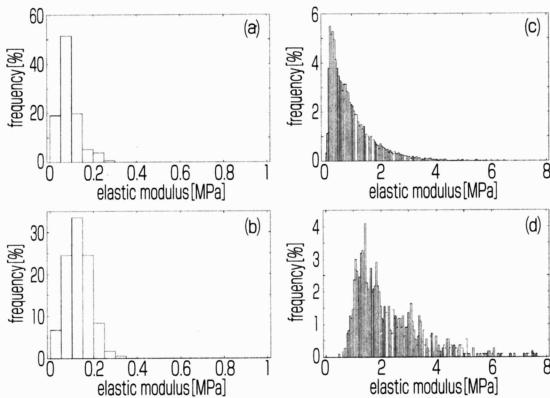
第1図にあらかじめ測定した各組織要素の弾性率分布の平均値と標準偏差、およびヒストグラムをそれぞれ示す。第1図より、脂質と血栓、線維組織と石灰化組織のそれぞれの弾性率分布は大きく重なっていることが分かる。また、これらの弾性率分布を軸変換することによって得られた各組織要素の確率密度分布を第2図に示す。これらのデータベースを用いて動脈壁の組織分類を行う。

本稿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。第3図に示すように、 M 本のビーム成分とその各ビームに沿った $75\text{ }\mu\text{m}$ 幅の N_m ($m=1, \dots, M$) 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

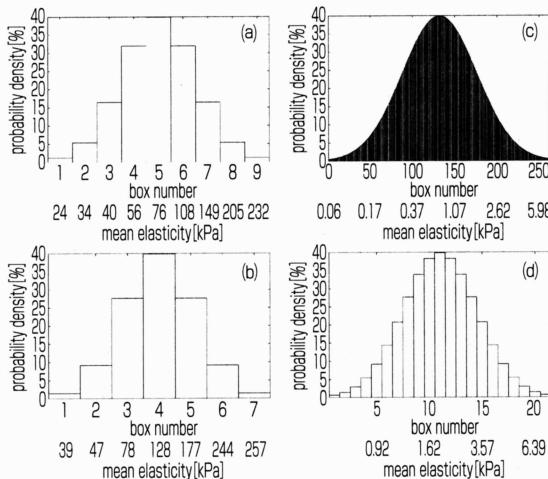
*本記事は第28回超音波シンポジウムで発表された論文に基づいております。

一タ群が組織*i*であるための尤度 $L_i(m, n)$ は、同時確率密度によって式(1)で表される^[1]。

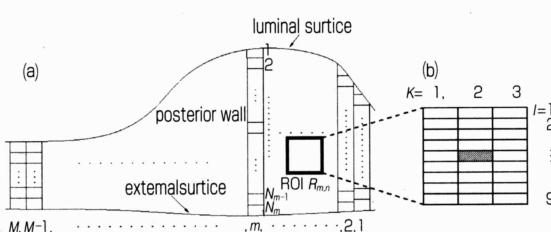
$$L_i(m, n) = \left(\prod_{(k, l) \in R_{m, n}} p_i(E_{k, l}) \right)^{1/N_0} \quad \dots(1)$$



第1図 各組織要素の弾性率ヒストグラム
(a) 脂質、(b) 血栓、(c) 線維組織、(d) 石灰化組織



第2図 各組織要素の確率密度分布
(a) 脂質、(b) 血栓、(c) 線維組織、(d) 石灰化組織



第3図 関心領域(ROI)の設定
(a) 弹性率断層像の模式図、(b) ROIの模式図

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*に対する確率密度、*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。これを避けるために、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、次式で表される。

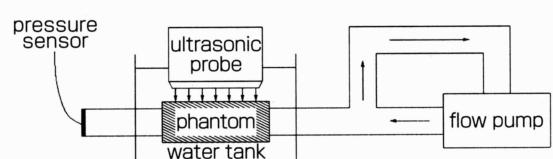
$$C(R_{m, n}) = \begin{cases} \arg \max_{1 \leq i \leq 4} L_i(m, n) & (\text{if } \max_{1 \leq i \leq 4} L_i(m, n) \geq T_{o, i}(R_{m, n})) \\ \text{unclassified} & (\text{otherwise}) \end{cases} \quad \dots(2)$$

2-2 径方向ひずみの測定方法

弾性率が一様な試料を用いて径方向ひずみの測定分散を評価することにより、尤度関数の最適閾値を決定する。第4図にファントム実験の模式図を示す。弾性的に一様な炭素粉末を含むシリコーンチューブ(内径：*r*₁=4 mm、外径：*r*₂=5 mm、弾性率：*E*=750 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^[4]。

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

ここで、 Δp は内圧変化量を表している。式(3)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測定された結果 $\hat{\Delta}\epsilon_r(r)$ を比較する。



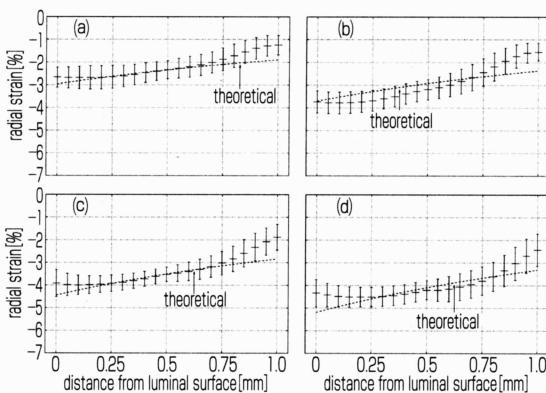
第4図 ファントム実験システム

3. 実験結果

3-1 ファントム実験結果

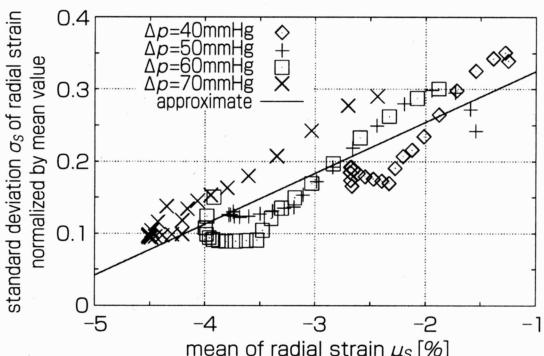
第5図(a)、(b)、(c)、(d)はそれぞれ、 $\Delta p=40, 50, 60, 70 \text{ mmHg}$ の内圧変化量を印加した場合の径方向ひずみの測定結果である。プロットは走査線60本分の平均値を、縦棒は標準偏差を示す。また、式(3)とともに算出した径方向ひずみ分布の理論値を第5図中の破線で示す。平均値と理論値はほぼ一致している。また、標準偏差は深さ、印加圧によらずほぼ一定の値を示した。

第6図に平均値 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。プロットは第5図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。第5図において、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第6図で確認できる。第



第5図 シリコーンチューブの径方向ひずみ分布の測定結果

(a) $\Delta p=40 \text{ mmHg}$, (b) $\Delta p=50 \text{ mmHg}$,
(c) $\Delta p=60 \text{ mmHg}$, (d) $\Delta p=70 \text{ mmHg}$



第6図 測定された径方向ひずみの平均値と平均値で正規化した標準偏差の関係

6図において、近似直線は次式で表される。

$$\sigma_s = 7.1\mu_s + 0.40 \quad \dots(4)$$

3-2 尤度 $L_i(m,n)$ に対する閾値 $T_{o,i}(R_{m,n})$ の決定

各ROI $R_{m,n}$ の尤度関数 $L_i(m,n)$ に対する閾値 $T_{o,i}(R_{m,n})$ はシリコー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(4)を用いて次のように表される。

$$\sigma_s(R_{m,n}) = 7.1\bar{\mu} + 0.40 \quad \dots(5)$$

$$\bar{\mu} = \frac{1}{N_0} \sum_{(k,l) \in R_{m,n}} \varepsilon_{\max}(k,l) \quad \dots(6)$$

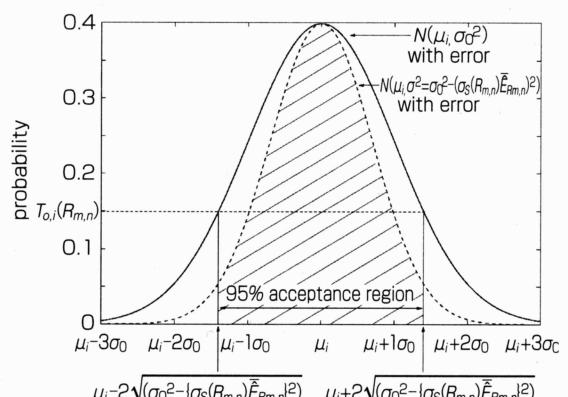
ここで、 $\varepsilon_{\max}(k,l)$ 、 $\bar{\mu}$ はそれぞれ $R_{m,n}$ 内の l 行 k 列目での拍動圧1周期中の径方向ひずみの最大値、 $R_{m,n}$ 内の最大径方向ひずみの平均値を表している。

第7図に尤度関数 $L_i(m,n)$ に対する閾値 $T_{o,i}(R_{m,n})$ 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 $\sigma_0^2(R_{m,n})$ は組織の弾性不均一性による分散 $\sigma^2(R_{m,n})$ と測定誤差の和として次式のように表すことができる。

$$\sigma_0^2(R_{m,n}) = \sigma^2(R_{m,n}) + \left\{ \sigma_s(R_{m,n}) \cdot \bar{E}_{R_{m,n}} \right\}^2 \quad \dots(7)$$

ここで、 $\bar{E}_{R_{m,n}}$ は $R_{m,n}$ 内の測定された弾性率 $|\hat{E}_{k,l}|$ の平均値を表している。したがって、測定分散によらない組織の弾性率不均一性のみによる弾性率の分散 $\sigma^2(R_{m,n})$ は次式で表せる。

$$\sigma^2(R_{m,n}) = \sigma_0^2(R_{m,n}) - \left\{ \sigma_s(R_{m,n}) \cdot \bar{E}_{R_{m,n}} \right\}^2 \quad \dots(8)$$

第7図 尤度 $L_i(m,n)$ に対する閾値 $T_{o,i}(R_{m,n})$ の決定法の説明図

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にのみ依存する各組織要素の確率密度関数 $N(\mu_i, (\sigma_{R_{m,n}})^2)$ に95%の採択域($-2\sigma(R_{m,n}) \sim +2\sigma(R_{m,n})$)を設定する。したがって、尤度関数 $L_i(m, n)$ に対する閾値 $T_{o,i}(R_{m,n})$ は、測定された各組織の確率密度関数 $N(\mu_i, \sigma_0^2)$ での採択域の境界 $-2\sigma(R_{m,n})$ 、 $+2\sigma(R_{m,n})$ における確率となる。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。

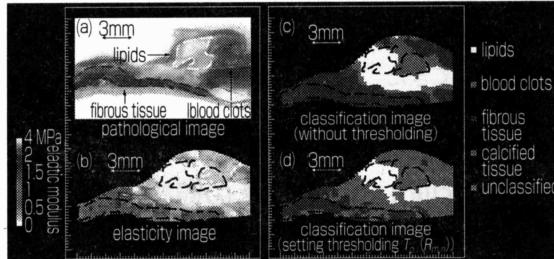
$$T_{o,i}(R_{m,n}) =$$

$$\frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_{0,i}} \exp\left[-\frac{(2\sqrt{\sigma_{i,0}^2(R_{m,n}) - |\sigma_s(R_{m,n})B_{i,R_{m,n}}|^2})^2}{2\sigma_{0,i}^2}\right] \quad \dots(9)$$

ここで、 μ_i と $\sigma_{0,i}$ はそれぞれ測定された弾性率分布の平均値、標準偏差を示している。

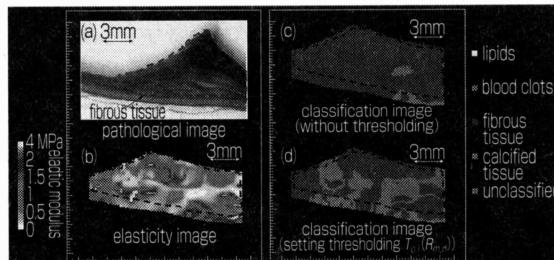
3-3 動脈壁の組織分類結果

第8図、第9図に閾値 $T_{o,i}(R_{m,n})$ 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。第8図(c)は、閾値 $T_{o,i}(R_{m,n})$ を設定しない場合の分類画像である。第8図(d)は閾値 $T_{o,i}(R_{m,n})$ を設定した分類画像であり、第8図(a)の病理染色画像と良く対応していることが示された。また、



第8図 組織分類例(A)

(a) 病理染色画像、(b) 弹性率断層像、(c) 分類画像(閾値 $T_{o,i}(R_{m,n})$ を設定しなかった場合)、(d) 分類画像(閾値 $T_{o,i}(R_{m,n})$ を設定した場合)



第9図 組織分類例(B)

(a) 病理染色画像、(b) 弹性率断層像、(c) 分類画像(閾値 $T_{o,i}(R_{m,n})$ を設定しなかった場合)、(d) 分類画像(閾値 $T_{o,i}(R_{m,n})$ を設定した場合)

第9図の例では、閾値 $T_{o,i}(R_{m,n})$ を設定しなかった第9図(c)において、実際には存在しない組織である血栓に分類されている部分が確認できるが、閾値 $T_{o,i}(R_{m,n})$ を設定することによって、第9図(d)に示されるように、全ての組織に対する尤度 $L_i(m, n)$ が著しく低かったこの部分は分類不能領域となっている。

4. おわりに

本稿では、尤度関数 $L_i(m, n)$ に対する閾値 $T_{o,i}(R_{m,n})$ を円筒管の径方向ひずみの測定分散を評価することにより最適化することができた。これにより、弾性率を用いた動脈壁組織分類の誤分類を減少させることができ、より正確な動脈壁の組織性状診断を行える可能性を示すことができた。

<参考文献>

- (1) E. Falk, P. K. Shah, and V. Fuster : Coronary Plaque Disruption, Circulation, Vol.92, 657-671 (1995)
- (2) M. J. Davies : Stability and Instability : Two Faces of Coronary Atherosclerosis, Circulation, Vol.94, 2013-2020 (1996)
- (3) J. Golledge, R. M. Greenhalgh, and A. H. Davies : The Symptomatic Carotid Plaque, Stroke, Vol.31, 774-781 (2000)
- (4) R. T. Lee, A. J. Grodzinsky, E. H. Frank, R. D. Kamm, and F. J. Schoen : Structure-Dependent Dynamic Mechanical Behavior of Fibrous Caps From Human Atherosclerotic Plaques, Circulation, Vol.83, 1764-1770 (1991)
- (5) H. M. Loree, A. J. Grodzinsky, S. Y. Park, L. J. Gibson, and R. T. Lee : Static Circumferential Tangential Modulus of Human Atherosclerotic Tissue, J. Biomech., Vol.27, 195-204 (1994)
- (6) P. C. G. Simons, A. Algra, M. L. Bots, D. E. Grobbee, and Y. van der Graaf : Common Carotid Intima-Media Thickness and Arterial Stiffness, Circulation, Vol.100, 951-957 (1999)
- (7) H. Kanai, M. Sato, Y. Koiwa, and N. Chubachi : Transcutaneous Measurement and Spectrum Analysis of Heart Wall Vibrations, IEEE Trans. UFFC, Vol.43, 791-810 (1996)
- (8) 長谷川英之・金井浩・星宮望・小岩喜郎：“不均一な壁厚を有する管の局所壁弾性率の計測法”、超音波医学、Vol.28、J3-J13 (2001)
- (9) J. Inagaki, H. Hasegawa, H. Kanai, M. Ichiki, and F. Tezuka : Construction of Reference Data for Tissue Characterization of Arterial Wall Based on Elasticity Images, Jpn. J. Appl. Phys., Vol.44, 4593-4597 (2005)
- (10) H. Hasegawa and H. Kanai : Modification of the Phased Tracking Method for Reduction of Artifacts in Estimated Artery Wall Deformation, IEEE Trans. UFFC, Vol.53, 2050-2064 (2006)
- (11) J. Inagaki, H. Hasegawa, H. Kanai, M. Ichiki and F. Tezuka : Tissue Classification of Arterial Wall Based on Elasticity Image, Jpn. J. Appl. Phys., Vol.45, 4732-4735 (2006)
- (12) K. Tsuzuki, H. Hasegawa, M. Ichiki, F. Tezuka and H. Kanai : Optimal Region-of-Interest Setting for Tissue Characterization Based on Ultrasonic Elasticity Imaging, Ultrasound Med. Biol., Vol.34, 573-585 (2008)
- (13) K. Tsuzuki, H. Hasegawa, H. Kanai, M. Ichiki and F. Tezuka : 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., (印刷中)
- (14) S. P. Timoshenko and J. N. Goodier : Theory of Elasticity, McGraw-Hill New York (1970)

(著者紹介はp.88に掲載)