

小特集—波動で測るかたさ・ねばり—

波動で測る血管の粘弾性

—超音波による血管壁・血液の性状評価—*

荒川元孝, 金井 浩 (東北大学)**

1. はじめに

心疾患や脳血管疾患などの循環器系疾患は、世界の死因の第1位である。その主要因として、動脈硬化症が挙げられる。図-1に示すように、動脈硬化症は、極早期段階では、血管内皮機能が低下した後、内膜中膜複合体 (Intima-Media Complex: IMC) の肥厚、プラーク (粥腫) の形成、血管の狭窄の順で進展し、最終的には血管の閉塞、すなわち重篤な循環器系疾患の発症に至る。動脈硬化症の極早期段階においては、症状は可逆的であり、投薬や生活習慣の改善等により正常な状態になりうる。このため、できるだけ早い段階における動脈硬化症の診断と監視が重要となる。

従来、動脈硬化症の評価には、血管内超音波や X 線イメージングが用いられてきた。しかし、これらの方法は侵襲的であり、繰り返しの診断には適さない。非侵襲的な診断法として、脈波伝搬速度 (Pulse Wave Velocity: PWV) [1] や足関節上腕血圧比 (Ankle Brachial Index: ABI) [2] などが用いられてきた。しかし、これらの指標は、広い範囲における平均的な値となるため、動脈硬化症が局所的に進行する場合には、進行の発見が遅れることになる。

超音波を用いた方法として、総頸動脈の内膜中膜複合体厚さ (Intima-Media Complex Thickness: IMT) は、動脈硬化症の早期診断の指標として用いられてきた [3]。しかし、通常の超音波断層像 (Bモード像) は形状の情報を与えるのみであり、器質的な評価を行うことはできない。

また、動脈硬化症の早期段階において、血管内

皮機能に障害が現れ、血管拡張物質 (一酸化窒素: NO) の発生が減少する。この段階では、病変は可逆的であるため [4]、できる限り早い段階で血管内皮機能の評価することが重要である。従来、血管内皮機能の評価するために、血流依存性血管拡張反応 (Flow-Mediated Dilatation: FMD) による上腕動脈の血管径の増加を、超音波により計測する手法が用いられてきた [5]。しかし、この直径の増加は健常者においても約 6%以上と小さく [6, 7]、血管内皮機能を正確に評価することは難しい。

また、血液性状も動脈硬化症の関係しており、赤血球集合が血栓の形成要因の一つと考えられている [8-10]。しかしながら、定性的な評価に留まっている。

このような背景から、筆者らは、超音波を用いた血管壁の粘弾性特性、並びに血液性状の定量計測方法に関する研究を進めてきた。本解説では、それらの紹介を行う。

2. 血管壁の粘弾性特性の評価方法

2.1 心拍動を利用した弾性率計測法

2.1.1 原理

心拍動に伴い、動脈壁は拡張する。血管の拡張に伴い、血管壁の厚さは数十 μm 薄くなる。この厚さ変化量は、動脈壁が硬いほど小さい。

動脈壁が非圧縮性 [11] かつ等方性で、軸方向のひずみ変化は無視できると仮定すると、弾性率 E_{θ}^h は式 (1) で表される [12-14]。

$$E_{\theta}^h = \frac{3}{8} \left(1 + \frac{2r_0}{h_0} \right) \frac{\Delta p}{-\Delta h/h_0} \quad (1)$$

ここで、 r_0 は拡張末期における動脈の内半径、 h_0 は動脈壁内の厚さ方向の 2 点間距離、 Δh はその 2 点間の 1 拍内での厚み変化、 Δp は脈圧である。脈圧 Δp は、最高血圧と最低血圧の差であり、血圧計により計測される。

* Viscoelasticity of arterial wall measured by ultrasound.

** Mototaka Arakawa and Hiroshi Kanai (Tohoku University, Sendai, 980-8579) e-mail: arakawa@ecei.tohoku.ac.jp
[doi:10.20697/jasj.77.7.448]

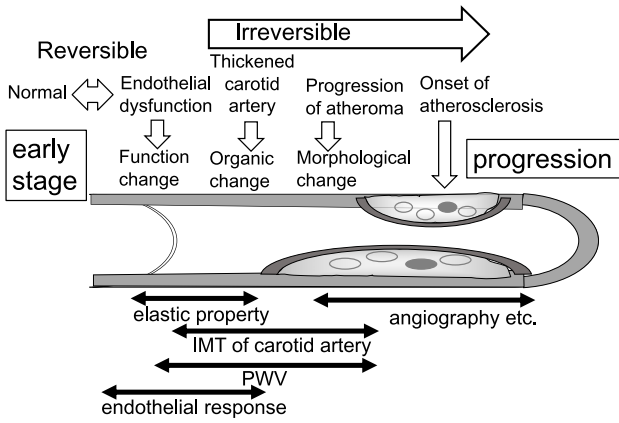


図-1 動脈硬化の進展と評価方法
(石垣泰先生 (岩手医科大学) が作成した図面を改変)

動脈壁の厚み変化 $\Delta h(t)$ は、内膜側の変位 $x_{in}(t)$ と外膜側の変位 $x_{ad}(t)$ の差で表される。従って、動脈壁の外膜側と内膜側の微小速度 $v_{in}(t)$, $v_{ad}(t)$ をそれぞれ求め、それらの差を時間積分することで求められる。

$$\begin{aligned} \Delta h(t) &= x_{in}(t) - x_{ad}(t) \\ &= \int_0^t \{v_{in}(t) - v_{ad}(t)\} dt \end{aligned} \quad (2)$$

動脈壁の速度は、取得した radiofrequency (RF) 信号に位相差トラッキング法 [15] を適用することで求められる。超音波プローブから動脈壁上に中心角周波数 $\omega_0 = 2\pi f_0$ (f_0 : 中心周波数) の超音波パルス ΔT 間隔で送信する。時刻 t における超音波プローブと動脈壁との間の距離 $x(t)$ は、次式で表される。

$$x(t) = \frac{c_0 \tau(t)}{2} \quad (3)$$

ここで、 c_0 は生体内の音速 (例えば, 1,540 m/s), $\tau(t)$ は超音波プローブと動脈壁間の往復伝搬時間である。受信信号を直交検波したときの位相 $\theta(t)$ は、次式で表される。

$$\theta(t) = \omega_0 \tau(t) = \frac{2\omega_0 x(t)}{c_0} \quad (4)$$

時刻 t と、パルス送信間隔 ΔT だけ経過した時刻 ($t + \Delta T$) における受信信号の位相差 $\Delta\theta(t + \Delta T/2)$ は次式で表される。

$$\begin{aligned} \Delta\theta\left(t + \frac{\Delta T}{2}\right) &= \theta(t + \Delta T) - \theta(t) \\ &= \frac{2\omega_0}{c_0} \Delta x\left(t + \frac{\Delta T}{2}\right) \end{aligned} \quad (5)$$

ここで、 $\Delta x(t + \Delta T/2) = x(t + \Delta T) - x(t)$ は、 ΔT 間の変位を表す。以上より、位相差 $\Delta\theta$ の計測により、弾性率 E_θ^h を求めることが可能となる。

2.1.2 実験

超音波診断装置 (アロカ社製 SSD-6500) に中心周波数が 7.5 MHz のリニアアレイ超音波プローブを接続して、20 代健常男性被験者 A の右総頸動脈に対し計測を行った結果を図-2 に示す。図-2 の (a) は B モード断層像, (b) は心電図波形, (c) は速度波形, (d) は変位波形, (e) は厚み変化, (f) はひずみ像, (g) は弾性率像を示す。心拍動に伴う血管壁の最大変位は 400 μm 程度であり、厚さは最大で 100 μm 程度薄くなった。ひずみ及び弾性率の平均値と標準偏差は、それぞれ -0.085 ± 0.015 , $219 \pm 42 \text{ kPa}$ となり、被験者が健常者のため、ばらつきは小さかった。

プラークを有する患者に対する計測では、IMC 内の深さ方向に複数の計測点を設定することにより、弾性率の 2 次元分布を計測することが可能である [16]。

2.1.3 研究動向

弾性率断層像から組織の弾性率分布を解析し、動脈壁の組織性状を診断する手法を開発した [17]。弾性率の精度検証は、シリコンゴムファントムを用い、レーザーにより計測した外径変化から算出した弾性率と比較することにより行った [18]。また、パルスインバージョン法を用いることにより、多重反射成分を低減し、ロバスト性を改善できることを示した [14]。

2.2 血管壁の粘弾性特性計測法

2.2.1 原理

応力に対するひずみの応答を計測できれば、弾性率を求めることができる。それらを同位置で同時に計測し、応力に対するひずみ応答の遅れ、すなわち、応力-ひずみ特性におけるヒステリシス特性を計測できれば、弾性率だけでなく、粘性率も求めることが可能である。

当初、超音波プローブ前後のプローブから等距離の位置に圧力センサを設置し、超音波プローブにより直径変化を、圧力センサにより血圧波形を計測すると共に、圧力センサと超音波プローブの時間差を補正していた [19]。しかし、脈波伝搬速度は血圧に依存することから、その時間差の正確な補正は困難である。

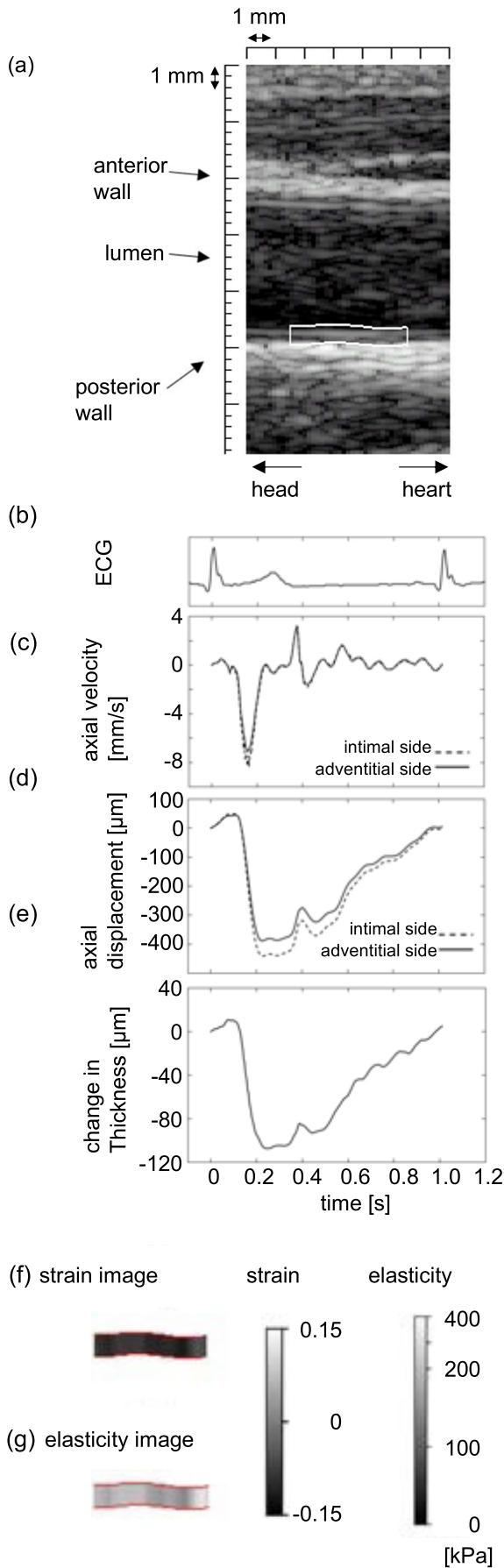


図-2 右総頸動脈における 1 心拍中の計測結果
 (a) B モード断層像, (b) 心電図, (c) 速度, (d) 変位,
 (e) 厚み変化, (f) ひずみ像, (g) 弾性率像

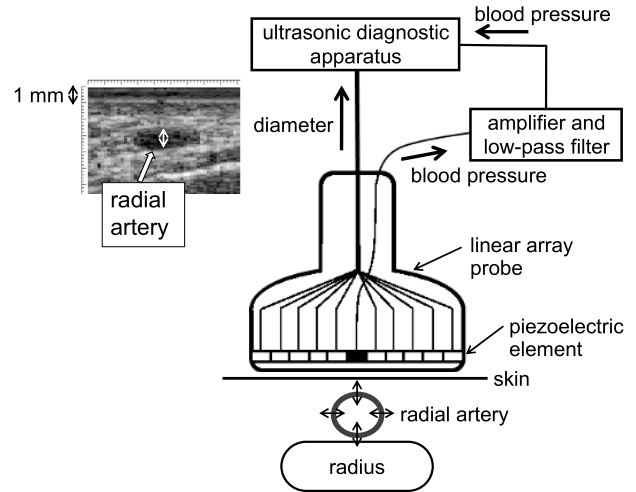


図-3 開発した超音波プローブを用いた橈骨動脈における
 血圧と血管径の同位置同時計測の実験構成の概念図

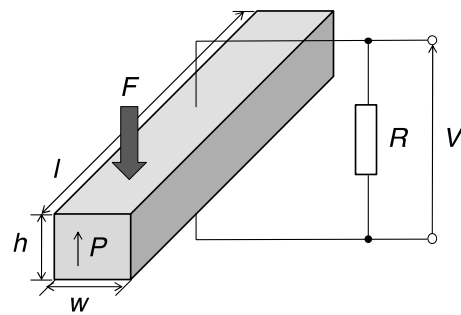


図-4 圧電素子に力 F を加えたときの電圧 V 発生の概念図

そこで、血圧と血管系の同位置計測を実現するために、新しい超音波プローブを開発した。その概念を図-3 に示す。動作中心周波数が 7.5 MHz、素子数 192 の市販のリニアアレイプローブを用意し、プローブの中心 1 素子を超音波診断装置の送受信から切り離すように改造した。中心圧電素子は血圧を、残り 191 素子は超音波により血管径を計測するために使用する。

血圧波形の周波数成分は主に 12 Hz 以下であり [20]、超音波プローブの周波数帯 (通常、数 MHz ~ 10 MHz) よりも遥かに低い。複数の圧電素子を用いれば、出力電圧を高められるが、直径変化の計測に利用できる圧電素子が減少してしまう。そこで、図-4 のように圧電素子に力 F を加えたときの負荷抵抗 R の両端の出力電圧を考える。六方晶系の点群 $6mm$ に属するチタン酸ジルコン酸鉛 $[Pb(Zr,Ti)O_3, PZT]$ に対しては、自発分極の方向に印加される力に対する出力電圧の伝達関数 $G(f)$ の周波数特性 (f : 周波数) は以下のように表される [21]。

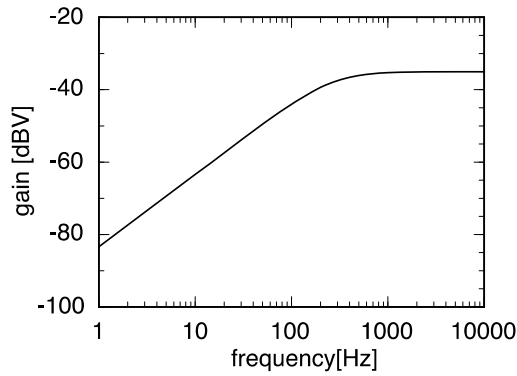


図-5 圧電素子から出力される電圧の周波数特性の数値計算結果

$$G(f) = \frac{j\omega R \frac{e_{33}^E}{c_{33}^E}}{1 - j\omega R \frac{c_{33}^D}{c_{33}^E} C_d} \quad (6)$$

ここで、 $\omega = 2\pi f$ は角周波数、 c_{33}^E, c_{33}^D はそれぞれ電界一定下並びに電気変位一定下の弾性定数、 e_{33} は圧電定数、 C_d は電気容量である。

実験で用いるリニアプローブの圧電素子1素子における出力電圧を調べたところ、図-5のようになった。ここで、 c_{33}^E を $1.28 \times 10^{11} \text{ N/m}^2$ 、 e_{33} を 25.9 C/m^2 、比誘電率 $\epsilon_{33}^S/\epsilon_0$ を 2,021、密度 ρ を $7,500 \text{ kg/m}^3$ 、出力回路の入力抵抗を $10 \text{ M}\Omega$ 、圧力差（すなわち収縮期血圧と拡張期血圧の差）を 50 mmHg とした。約 100 Hz 以下の周波数において、 20 dB/decade の傾きで大きくなった。 5 Hz において 0.3 mV の電圧が発生すると見積もられる。このため、出力電圧を増幅すれば1素子のみでも血圧波形を計測可能であることが分かった。

圧電素子を用いて血圧計測を行うとき、圧電素子で発生する電荷は外部回路で電流として取り出されるので、出力は血圧波形の微分波形となる。従って、出力回路の負荷抵抗における電圧波形を $\tau = 0$ から t まで積分することにより、力 $f(t)$ は得られる [21]。

$$f(t) = \frac{c_{33}^E}{R e_{33}} \int_0^t V(\tau) d\tau \quad (7)$$

血圧波形 $\hat{p}(t)$ を得るために、式 (7) の $f(t)$ は、通常の血圧計により計測される収縮期血圧 p_{sys} と拡張期血圧 p_{dias} を用いて、次式で校正される。

$$\hat{p}(t) = \frac{p_{\text{sys}} - p_{\text{dias}}}{f_{\text{max}} - f_{\text{min}}} \{f(t) - f_{\text{min}}\} + p_{\text{dias}} \quad (8)$$

ここで、 f_{max} と f_{min} は、それぞれ $f(t)$ の最大値

と最小値である。

2.2.2 実験

開発した超音波プローブを超音波診断装置（日立アロカ社製 ProSound F75）に接続した。位相差トラッキング法 [15] により血管の直径変化を測定した。標準化周波数を 40 MHz 、フレームレートを 252 Hz とした。また、心電図を超音波診断装置で測定した。

血圧を測定するために、中心の圧電素子からの出力電圧を増幅率 100 倍のアンプ、カットオフ周波数 30 Hz の低域通過フィルタに通し、超音波診断装置の外部パルス入力端子に入力した。血圧の成分を通すように、低域通過フィルタのカットオフ周波数は、商用電源の成分 (50 Hz) を抑圧するように設定した。これより、直径と血圧を同時に測定した。血圧波形は、測定波形を積分することにより求めた。血圧の絶対値を得るために、通常の血圧計を用いて収縮期血圧 p_{sys} と拡張期血圧 p_{dias} を測定し、圧電素子により計測される電圧を、式 (8) を用いて校正した。

20 代男性被験者 B の左手橈骨動脈に対して、開発したプローブを用いて血圧と血管径を同時に測定した。超音波診断装置による B モード像により、血圧測定のための血管の位置を確認できる。このため、中心素子の位置が血管の真上に来るように、容易に調整可能である。また、同時に、トノメトリ法により右手橈骨動脈で血圧波形を計測した。

図-3 左に被験者 B に対する B モード像を示す。B モード像は中心素子以外の 191 素子で形成されているが、中心素子を取り除いた影響はみられない。図-6(a) には被験者 B に対する、(a) 心電図、(b) 式 (8) により得られる血圧波形 $\hat{p}(t)$ (実線)、トノメトリ法により計測した血圧波形 (点線)、及び血管径の変化 (一点鎖線) を示す。単一の圧電素子により得られた血圧波形 $\hat{p}(t)$ は十分な S/N を有している。収縮期において血圧と血管径の増加はほぼ同時であった。血圧計により計測した p_{sys} 、 p_{dias} はそれぞれ 137 mmHg 、 75 mmHg であった。血圧と血管径は、ともに 1 心拍後に元の値に戻った。また、プローブにより得られた血圧波形は、トノメトリ法によるものとほぼ一致した。

図-6(c) は、図-6(a) に示す心電図における二つの R 波間の血圧と血管径の関係を示す。血圧の増加に比例して血管径は大きくなり、血圧が減少す

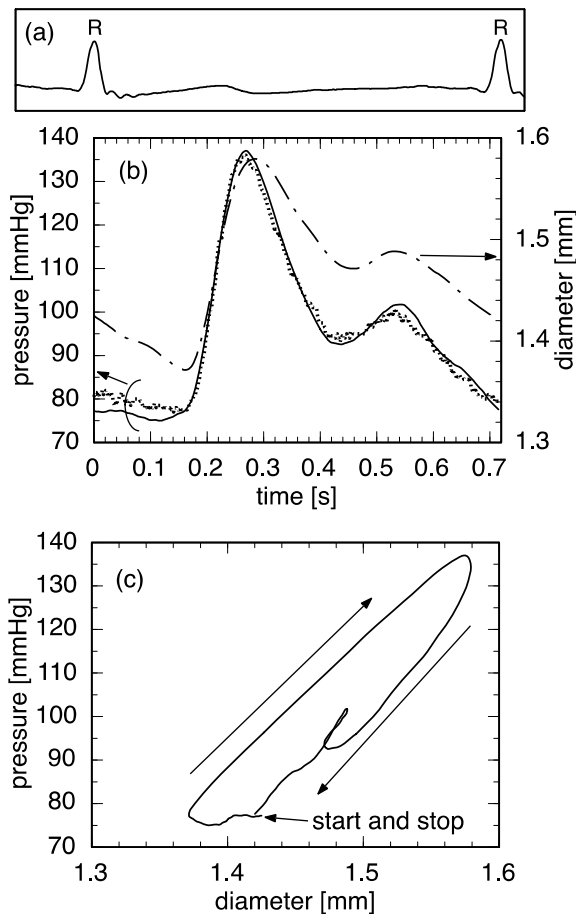


図-6 被験者 B に対する, (a) 心電図, (b) 血圧波形 (実線: 開発プローブ, 点線: トノメトリ法) と血管径波形 (一点鎖線), (c) 血圧と血管径の関係

ると, 血管径は血圧変化より遅れて元に戻った。これは粘性の影響と考えられる。

粘弾性パラメータである圧力-ひずみ弾性係数 E_p と圧力-ひずみ粘性係数 η_p を, 生体組織の最も基本的な粘弾性モデルであるフォークトモデルに基づき, 最小二乗法により推定した。推定方法は文献 [19] に詳しい。この結果 E_p は 1.84×10^2 kPa となり, η_p は 1.06 kPa·s となった。

2.2.3 研究動向

安静時においては, 一度, 血圧の校正を行えば, 数分間安定した血圧波形並びに粘弾性特性が得られることを示した [22]。しかしながら, 本手法により血圧波形を得るためには, プローブによる血管への押圧により, 血圧値が変動するという問題がある。そこで, 安定した血圧値を得るために, 電圧値によらない血圧計測法として, PWV を用いた計測方法を検討し, FMD 反応中の血圧計測において有用性を示している [23]。今後, FMD 反応に伴う粘弾性特性計測法の検討を進める予定で

ある。

3. 血液性状の評価方法

血液性状を示す指標の一つとして, 赤血球集合が挙げられる。赤血球集合とは, 血流の低ずり速度状態で生じる赤血球同士の可逆的な接着現象である。過度な赤血球集合は, 血液の粘性やヘマトクリットの上昇, 炎症, 糖尿病などとの関連性が指摘されている [24, 25]。赤血球集合の亢進は, 血管内の超音波 B モード断層像上におけるエコー輝度の上昇, すなわち “もやもやエコー” として観察可能であるが [8, 9], その評価は定性的である。我々は, 赤血球集合度の定量的な評価法を提案してきた [26–28]。

3.1 原理

本手法では, 血管内腔からの RF 信号に対して算出した散乱パワースペクトルを解析し, 単一球散乱体に対する理論散乱スペクトルの周波数特性の傾きと整合することにより, 散乱体のサイズ推定を行う。血管内腔からの反射信号 $P_s(f, d_0)$ には, 赤血球からの散乱特性 $S(f)$ の他に, 超音波トランスデューサの送受信特性 $G(f)$, 超音波プローブの音圧特性 $H(f, d_0)$, 印加信号の周波数特性 $X(f)$, 伝搬減衰特性 $A_S(f, d_0)$ が含まれる。ここで, f は周波数, d_0 はプローブからデータ取得位置までの距離である。血管内腔からの反射信号 $P_s(f, d_0)$ を, 血管後壁からの反射信号 $P_r(f, d_0)$ により正規化することにより, 散乱特性 $S(f)$ のみを抽出する。

$$\begin{aligned}
 & 10 \log_{10} \frac{P_s(f, d_0)}{P_r(f, d_0)} \\
 &= 10 \log_{10} \frac{|S(f)G(f)H(f, d_0)X(f)A_S(f, d_0)|^2}{|R(f) \cdot G(f)H(f, d_0)X(f)A_R(f, d_0)|^2} \\
 &\approx 10 \log_{10} \frac{|S(f)|^2}{|R_0|^2} \quad (9)
 \end{aligned}$$

ここで, $A_R(f, d_0)$ は $P_r(f, d_0)$ を計測するときの伝搬減衰特性, $R(f)$ は血管後壁における反射係数である。 $A_S(f, d_0)$ と $A_R(f, d_0)$ は等しく, $R(f)$ に周波数依存性はない ($R(f) = R_0$) と仮定した。点散乱体からの理論散乱反射パワースペクトル [29] の計算結果を図-7 に示す。散乱体の大きさが大きくなるほど, 反射パワースペクトルが大きくなると共に, 周波数特性の傾きが小さくなる。

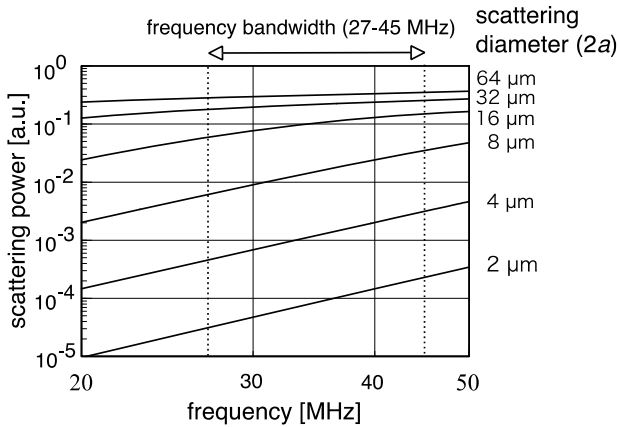


図-7 点散乱体からの理論散乱特性

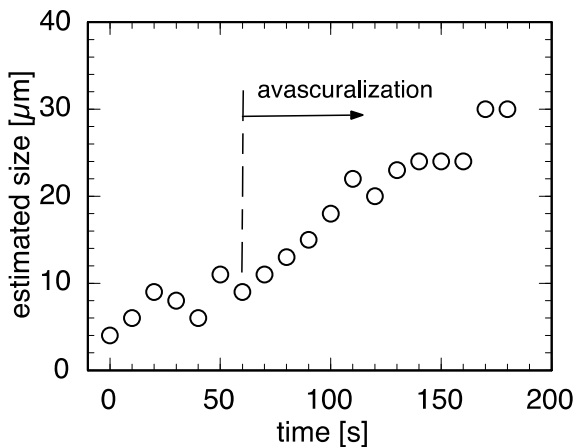


図-8 駆血に伴う赤血球集合体サイズ変化の測定結果

3.2 実験

手背静脈を計測対象とし、非駆血時に60秒間、駆血を行い120秒間、それぞれの区間において10秒間隔でRF信号を取得した。超音波診断装置(トーマー社製UD-8000)に、中心周波数40MHz(波長38μm)の超音波プローブを取り付けて使用した。20代健常男性被験者Cに対する散乱体サイズ推定結果の経時変化を図-8に示す。駆血により、ずり速度が低下し、赤血球集合が充進し、推定される集合体の大きさが大きくなった。

3.3 研究動向

赤血球集合は糖尿病との関連が指摘されていることから、ブドウ糖摂取の前後における血糖値と静脈内腔のエコー輝度の経時変化を記録する実験を行い、両者の間に正の相関関係を得た[30]。また、安定な赤血球集合体サイズを得るために、血管内腔と血管後壁の間の血液の伝搬減衰の影響を補正する必要があること[31]、IMC可視範囲内でも輝度分布があり、短軸計測によりずれの影響を低減できることを示した[32]。

4. おわりに

本稿では、動脈硬化症の早期診断を目指して、我々が研究を進めている、動脈壁の粘弾性特性計測法並びに赤血球集合度の評価について概説した。

謝辞

第3章の赤血球集合度評価の共同研究者である岩手医科大学糖尿病・代謝内科の石垣泰教授、八代諭博士に感謝いたします。また、日頃から議論いただく、東北大学金井・荒川研究室の森翔平博士をはじめ、学生各位に感謝いたします。

文献

- [1] D. A. McDonald, *Blood Flow in Arteries*, 2nd ed. (Edward Arnold, London, 1974), p. 284.
- [2] J. I. Weitz, J. Byrne, G. P. Clagett, M. E. Farkouh, J. M. Porter, D. L. Sackett, D. E. Strandness, Jr. and L. M. Taylor, "Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review," *Circulation*, **94**, 3026-3049 (1996).
- [3] 日本超音波医学会 用語・診断基準委員会 頸動脈超音波診断ガイドライン小委員会, "超音波による頸動脈病変の標準的評価法 2017" (2017).
- [4] R. Ross, "Atherosclerosis — an inflammatory disease," *N. Engl. J. Med.*, **340**, 115-126 (1999).
- [5] M. C. Corretti, T. J. Anderson, E. J. Benjamin, D. Celermajer, F. Charbonneau, M. A. Creager, J. Deanfield, H. Drexler, M. Gerhard-Herman, D. Herrington, P. Vallance, J. Vita and R. Vogel, "Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery," *J. Am. Coll. Cardiol.*, **39**, 257-265 (2002).
- [6] C. D. Black, B. Vickerson and K. K. McCully, "Noninvasive assessment of vascular function in the posterior tibial artery of healthy humans," *Dyn. Med.*, **2**, 1 (2003).
- [7] Ø. Rognmo, T. H. Bjørnstad, C. Kahrs, A. E. Tjønnna, A. Bye, P. M. Haram, T. Stølen, S. A. Slørdahl and U. Wisløff, "Endothelial function in highly endurance-trained men: effects of acute exercise," *J. Strength Cond. Res.*, **22**, 535-542 (2008).
- [8] S. Beppu, Y. Nimura, H. Sakakibara, S. Nagata, Y.-D. Park and S. Izumi, "Smoke-like echo in the left atrial cavity in mitral valve disease: Its features and significance," *J. Am. Coll. Cardiol.*, **6**, 744-749 (1985).
- [9] X.-F. Wang, L. Liu, T. O. Cheng, Z.-A. Li, Y.-B. Deng and J.-E. Wang, "The relationship between intracardiovascular smoke-like echo and erythrocyte rouleaux formation," *Am. Heart J.*, **124**, 961-965 (1992).
- [10] T. Ito and M. Suwa, "Left atrial spontaneous echo contrast: Relationship with clinical and echocardiographic parameters," *Echo Res. Pract.*, **6**, R65-R73 (2019).
- [11] T. E. Carew, R. N. Vaishnav and D. J. Patel, "Compressibility of the arterial wall," *Circ. Res.*, **23**, 61-68 (1968).
- [12] D. J. Patel, J. S. Janicki, R. N. Vaishnav and J. T. Young, "Dynamic anisotropic viscoelastic properties of the aorta in living dogs," *Circ. Res.*, **32**, 93-107

- (1973).
- [13] H. Hasegawa and H. Kanai, "Strain imaging of arterial wall with translational motion compensation and error correction," *Proc. IEEE. Int. Ultrason. Symp.*, pp. 860–863 (2007).
- [14] Y. Miyachi, M. Arakawa and H. Kanai, "Accuracy improvement in measurement of arterial wall elasticity by applying pulse inversion to phased-tracking method," *Jpn. J. Appl. Phys.*, **57**, 07LF08 (2018).
- [15] H. Kanai, M. Sato, Y. Koiwa and N. Chubachi, "Transcutaneous measurement and spectrum analysis of heart wall vibrations," *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, **43**, 791–810 (1996).
- [16] H. Kanai, H. Hasegawa, M. Ichiki, F. Tezuka and Y. Koiwa, "Elasticity imaging of atheroma with transcutaneous ultrasound—preliminary study—," *Circulation*, **107**, 3018–3021 (2003).
- [17] 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.*, **44**, 4593–4597 (2005).
- [18] S. Akiyama, S. Mori, M. Arakawa and H. Kanai, "Accuracy verification of ultrasonic elasticity measurement within intima-media complex visible range using phantom experimental system," *Jpn. J. Appl. Phys.*, **60**, SDDA07 (2021).
- [19] Y. Sakai, H. Taki and H. Kanai, "Accurate evaluation of viscoelasticity of radial artery wall during flow-mediated dilation in ultrasound measurement," *Jpn. J. Appl. Phys.*, **55**, 07KF11 (2016).
- [20] D. W. Holdsworth, C. J. D. Norley, R. Frayne, D. A. Steinman and B. K. Rutt, "Characterization of common carotid artery blood-flow waveforms in normal human subjects," *Physiol. Meas.*, **20**, 219–240 (1999).
- [21] M. Arakawa, K. Kudo, K. Kobayashi and H. Kanai, "Blood pressure measurement using piezoelectric effect by an ultrasonic probe," *Sens. Actuators A Phys.*, **286**, 146–151 (2019).
- [22] T. Saito, S. Mori, M. Arakawa, S. Ohba, K. Kobayashi and H. Kanai, "Estimation of viscoelasticity of radial artery via simultaneous measurement of changes in pressure and diameter using a single ultrasound probe," *Jpn. J. Appl. Phys.*, **59**, SKKE04 (2020).
- [23] Y. Shoji, S. Mori, M. Arakawa, S. Ohba, K. Kobayashi and H. Kanai, "Estimation of viscoelasticity of radial artery during flow-mediated dilatation using a single ultrasound probe based on blood pressure measurement via pulse transit time method," *Jpn. J. Appl. Phys.*, **60**, SDDE03 (2021).
- [24] 磯貝行秀, "赤血球の集合と変形," *医用電子と生体工学*, **19**, 489–497 (1981).
- [25] R. B. Paasey, J. Harkness, M. Hartog and T. Chadwick, "The effect of improvement in diabetic control on plasma and whole blood viscosity," *Diabetologia*, **19**, 345–349 (1980).
- [26] T. Fukushima, H. Hasegawa and H. Kanai, "Estimation of scatterer diameter by normalized power spectrum of high-frequency ultrasonic RF echo for assessment of red blood cell aggregation," *Jpn. J. Appl. Phys.*, **50**, 07HF02 (2011).
- [27] Y. Kurokawa, H. Taki, S. Yashiro, K. Nagasawa, Y. Ishigaki and H. Kanai, "Estimation of size of red blood cell aggregates using backscattering property of high-frequency ultrasound: In vivo evaluation," *Jpn. J. Appl. Phys.*, **55**, 07KF12 (2016).
- [28] H. Sakaki, M. Arakawa, S. Yashiro, Y. Todate, Y. Ishigaki and H. Kanai, "Ultrasound scattering by aggregated red blood cells in patients with diabetes," *J. Med. Ultrason.*, **46**, pp. 3–14 (2019).
- [29] P. M. Morse and H. Feshbach, *Methods of Theoretical Physics* (McGraw-Hill, New York, 1953).
- [30] A. Fukase, K. Nagasawa, S. Mori, M. Arakawa, S. Yashiro, Y. Ishigaki and H. Kanai, "Correlation between red blood cell aggregation and blood glucose level," *Proc. 2019 IEEE. Int. Ultrasonics Symp.*, pp. 45–47 (2019).
- [31] K. Nagasawa, A. Fukase, S. Mori, M. Arakawa, S. Yashiro, Y. Ishigaki and H. Kanai, "Evaluation method of the degree of red blood cell aggregation considering ultrasonic propagation attenuation by analyzing ultrasonic backscattering properties," *J. Med. Ultrason.*, **48**, pp. 3–12 (2021).
- [32] A. Fukase, K. Higashiyama, S. Mori, M. Arakawa, S. Yashiro, Y. Ishigaki and H. Kanai, "Stabilization of red blood cell aggregation evaluation using short-axis view of vein of ultrasound," *Jpn. J. Appl. Phys.*, **60**, SDDE08 (2021).
-