

血液性状の非侵襲超音波診断に関する研究

長谷川英之

医工学研究科 医工学専攻
計測・診断医工学講座 准教授
工学研究科 電子工学専攻
電子制御工学講座 准教授
E-mail: hasegawa@us.ecei.tohoku.ac.jp

金井 浩

工学研究科 電子工学専攻
電子制御工学講座 教授
医工学研究科 医工学専攻
計測・診断医工学講座 教授
E-mail: hkanai@ecei.tohoku.ac.jp



1. はじめに

近年、欧米では循環器系の死因のひとつとして肺動脈血栓塞栓症が注目されている[1]。わが国ではまれな疾患として考えられてきたが、最近ではエコノミークラス症候群として広く知られ始め、その塞栓源として下肢深部静脈血栓も注目を集めている。下肢深部静脈血栓の危険因子としては凝固亢進、血流停滞、静脈壁障害の3つが挙げられる。特殊な場合を除いて、そのほとんどは血流停滞によって引き起こされる。エコノミークラス症候群も、長時間同じ姿勢(座位)でいることによる血流停滞のため深部静脈に血栓が生じ、立ち上がる際に血栓が遊離し、肺動脈に詰まり肺動脈血栓塞栓症を引き起こすものである。肺動脈血栓塞栓症は急性期の死亡率も高く診断も難しい病気である。そのため深部静脈血栓症の早期診断は、肺動脈血栓塞栓症の早期診断にもつながり、大変重要である。

医療診断用超音波は非侵襲的で患者に与える負担が少なく、初期患者の経時的変化を見る反復診断が可能のため臨床の場において様々な器官に用いられている。血管においては血管壁の形状、動き、弾性率の評価に超音波が利用され、動脈硬化の診断等が行われている。深部静脈血栓症の診断においても超音波による診断が行われているが、通常の深部静脈血栓症の診断には中心周波数 3.5 MHz 程度の超音波が用いられている[1]。これは対象となる静脈が深部にあることによるが、頸動脈等の動脈の計測には中心周波数 10 MHz 程度が用いられていることを考えると、この中心周波数 3.5 MHz は低く、分解能も低い。このような空間分解能の問題もあり、臨床では、深部静脈血栓における超音波診断は、血栓の形状の確認や、肺動脈血栓塞栓症の治療後、再び肺動脈血栓塞栓症を引き起こす塞栓源としての深部静脈血栓の有無を確認するために用いられており、深部静脈血栓症の早

期診断のためには用いられていない。本研究では超音波による深部静脈血栓症の早期診断を目指す。そのため、血栓形成に影響を及ぼし、血液の粘度を決めるひとつの要素であり血液レオロジーにおいて重要な役割を持つ赤血球凝集[2, 3, 4, 5]について着目する。

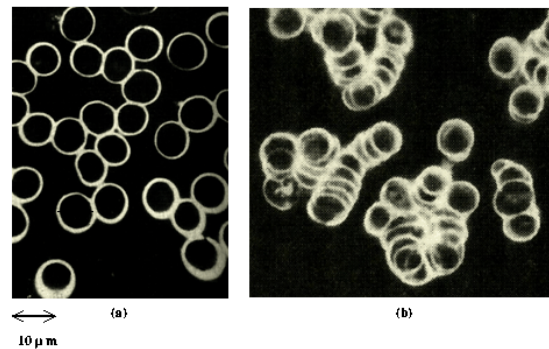


図 1. Microscopic images of red blood cells (RBCs) [6]. (a) Normal RBCs. (b) Aggregated RBCs.

図 1 に正常な赤血球と赤血球凝集体の顕微鏡像を示す[6]。正常な赤血球は、外膜に負の電荷を帯びているため赤血球同士の静電気力により、隣り合うことはあっても重なり合い、接着することはない。しかし、血液中の飽和脂肪酸やタンパク質が増加することで外膜は破壊され、静電気力が弱まるため、赤血球同士が重なり合い、赤血球凝集体を形成していく[7]。赤血球はその表面に酸素を保持し、体中の各器官に酸素を運ぶ役割を持っている[8, 9]。しかし赤血球凝集によって表面積が減少することで運べる酸素の量が減少し、各器官に十分な酸素が供給できなくなる[10]。このことから過剰な赤血球凝集は、動脈硬化や糖尿病、高脂血症、血栓症などの主要な疾患の要因となるため[2, 11, 12, 13]、赤血球凝集体の評価は重要な課題となっている[14]。

超音波による赤血球凝集の計測として、血栓付近の血管[15] や、正常な血管でも指圧により血

流を一時的に停滞させた状態において[16], 超音波像中の血管内に強い輝度を示す部分が観測されることが報告されている. これらはもやもやエコーと呼ばれ, 赤血球凝集との関係性が指摘されている. また循環中の赤血球は存在場所ごとの赤血球密度, 流速などの環境により刻々赤血球凝集度の平衡状態を変えているものと推測されている[16]. しかし, 赤血球密度は B モード像の輝度に関係するパラメータであるため, このようなパラメータに左右されない定量的な評価法が必要である.

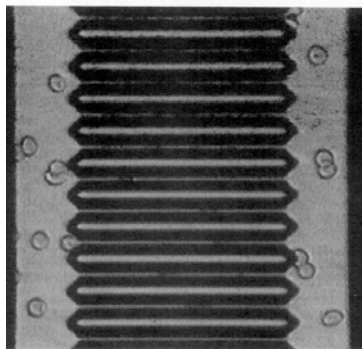


図 2. MC-Fan method [21].

Shung らは赤血球懸濁液を用いた模擬実験において血流を変化させることにより, 内腔中央部に高輝度部位が発生することに着目した[2, 3, 4]. また, 拍出量, 心拍数の変化や, 計測角度の依存性を調べることにより赤血球凝集の形成について調査がなされている.

Cloutier らは, シミュレーションおよび血液による実験で赤血球凝集とずり速度, ヘマトクリット値の関係について調査を行った[17, 18, 19]. また, パッキングファクターを用いることにより赤血球凝集と計測された後方散乱係数との関係性について検討を行っている[20].

また, 超音波以外の現在の赤血球凝集の計測方法としては, 図 2 に示す MC-FAN 法[21] がある. これはシリコンチップで形成された疑似毛細血管モデルを流れる血液を観測する方法であるが, 非侵襲かつ定量的な評価法ではない.

2. 原理

2.1 赤血球からの超音波後方散乱特性

赤血球は長径で $8 \mu\text{m}$ と大変小さい散乱体であり, 血液中の血漿成分との音響インピーダンスの差が小さいために, 血液からの受信 RF 信号の振幅

は大変小さくなるため B モード像上の輝度が低くなり, B モード像を用いた診断, 評価が困難である. そのため, 周波数特性に着目し, 血球からの超音波 RF 信号に高速フーリエ変換を適用し, 周波数領域において考える. 凝集の起きていない血液を径の小さい散乱体が無数に存在している状態とし, 凝集の起きた血液を径の大きい散乱体が存在している状態であると仮定する. つまり, 散乱体サイズの変化による散乱特性の変化を見ることで凝集度の評価を行う[21].

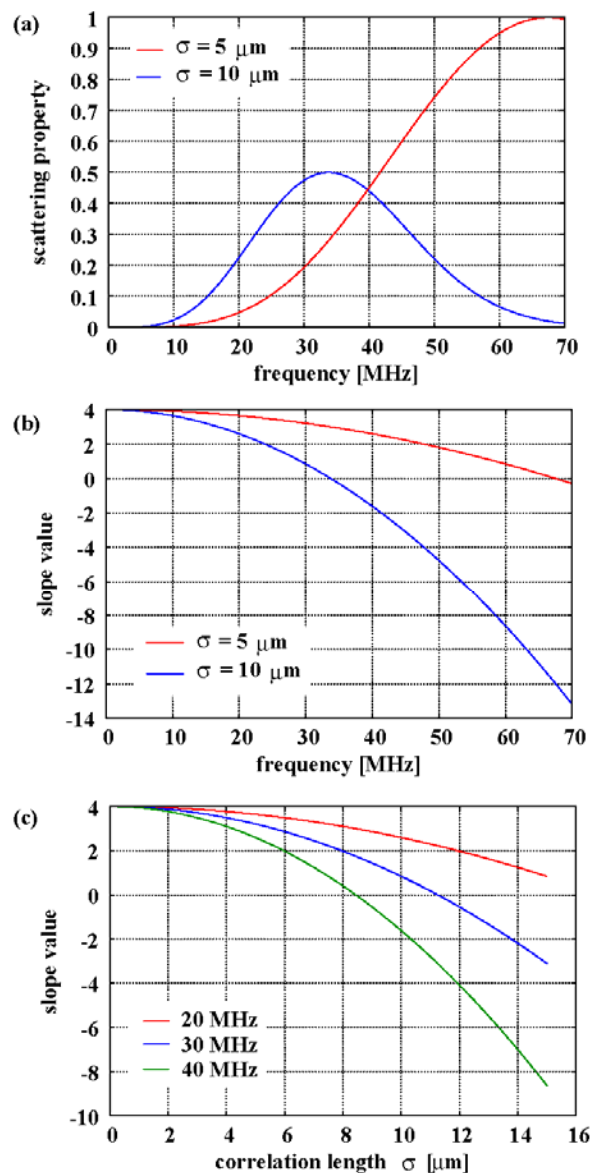


図 3. (a) Theoretical power spectrum of scattered ultrasonic echo. (b) Slope of logarithmic power spectrum. (c) Relationship between slope and scatterer size.

赤血球のような弱散乱体に超音波が入射した際の後方散乱成分 $S_i(f)$ は、相関長(散乱体サイズ) σ との間に以下の関係がある。

$$S_i(f) \propto k^4 \sigma^3 e^{-k^2 \sigma^2} \quad (1)$$

ここで、 k は波数である。

図3(a)に相関長 σ を $5 \mu\text{m}$ および $10 \mu\text{m}$ と仮定した時の式(1)の散乱成分 $S_i(f)$ 、(b)に対数周波数に対する対数散乱パワースペクトルの傾き $\partial \log_{10} S_i(f) / \partial \log_{10} f$ 、および(c)に相関長の変化に対する傾きをそれぞれ示している。図3(a)の散乱成分 $S_i(f)$ については相関長 σ が $5 \mu\text{m}$ の際の最大値で正規化を行った、式(1)および図3(a), (b), (c)より、相関長 σ 、つまり散乱体の直径が波長より十分小さい時、散乱体からの超音波散乱エコーはレイリー散乱に従い、散乱波のパワー $S_i(f)$ は周波数の4乗に比例する[20, 23, 25]。しかし、相関長 σ が大きくなるにつれ、散乱成分 $S_i(f)$ のピークは低周波数側にシフトし、散乱に関する成分は減少し、反射に関する成分が支配的になるため、スペクトルの傾きは減少する[19]。これより、対数周波数に対する対数散乱パワースペクトルの傾き $\partial \log_{10} S_i(f) / \partial \log_{10} f$ を計測することで散乱体サイズの推定が可能であることが確認できる。

また図3(b), (c)より、相関長 σ が大きくなることで、より低周波数で散乱成分の変動 $\partial \log_{10} S_i(f) / \partial \log_{10} f$ が変化していることが分かる。これより、高周波数超音波を用いた場合は、相関長 σ が小さい場合のパワースペクトルの傾き $\partial \log_{10} S_i(f) / \partial \log_{10} f$ を計測することが可能である。しかし、反射の成分が支配的になる相関長 σ の大きさも小さいため、相関長がある程度大きくなってしまくとパワースペクトルの傾き $\partial \log_{10} S_i(f) / \partial \log_{10} f$ は反射特性が支配的になると考えられる。逆に低周波数超音波を用いた場合は、高周波数超音波を用いた場合に比べ、パワースペクトルの傾き $\partial \log_{10} S_i(f) / \partial \log_{10} f$ を計測すること出来る相関長 σ の最大値は大きい。本論文では、赤血球が凝集し始める際のパワースペクトルの傾き $\partial \log_{10} S_i(f) / \partial \log_{10} f$ を計測するため、高周波超音波(中心周波数40 MHz)を用いて計測を行う。

2.2 正規化パワースペクトルによる後方散乱特性の計測法

散乱体からの受信RF信号 $e_s(t)$ のパワースペクトル $P_s(f)$ から散乱特性 $S_i(f)$ を抽出するために、超音波の波長に対して十分大きいと考えられるシ

リコン板からの反射波 $e_r(t)$ のパワースペクトル $P_r(f)$ によって散乱体から計測されたパワースペクトルの正規化を行い、トランスジューサの送受信に関する周波数特性 $G(f)$ を取り除き、シリコン板の反射特性に対する散乱体の散乱特性の比 $P_s(f)/P_r(f)$ を得る[26, 27]。

2.2.1 シリコン板からの反射波の計測

Tomey社製超音波診断装置UD-1000(中心周波数: 40 MHz, 波長: $40 \mu\text{m}$)の受信超音波出力を1 GHzで標準化した。周波数特性を求める際にハニシング窓を用い、窓幅は $1.024 \mu\text{s}$ (深さ方向 0.768mm)とした。

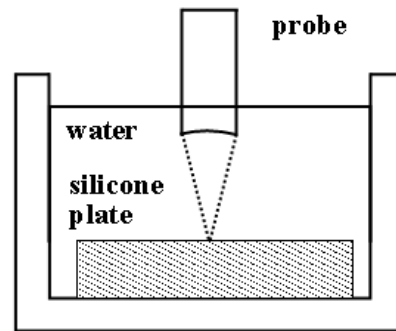


図4. Measurement of reflected ultrasound from a silicone rubber plate.

図4にシリコン板からの超音波反射信号 $e_r(t)$ の計測システムを示す。プローブとシリコン板表面までの距離は焦点距離に設定した。これは*in vivo*計測におけるプローブと血管内腔の中央までの距離と等しい。ここで、シリコン板からの反射特性に周波数依存性がないとし、正規化パワースペクトルを用いて散乱体からの散乱特性についてのみ考える。

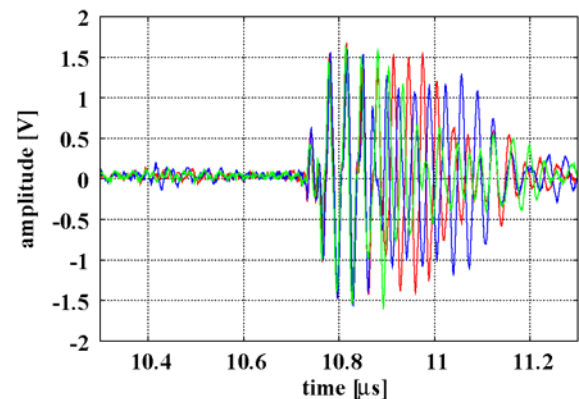


図5. Ultrasonic RF echoes from different positions on the surface of the silicone plate.

図5 にシリコン板からの反射RF 信号を示す。シリコン板からの反射波 $e_r(t)$ は表面からの反射波の他に内部からの散乱波も含んでいる。散乱波の影響を低減し、表面からの反射波のみを抽出するため、シリコン板の多数点の表面からの計測を行った。内部の散乱体の空間的な分布は場所によりランダムであるため、本論文では、機械式リニアスキャンプローブにより1000 点の異なる位置からのRF 信号を計測し、パワースペクトルの加算平均を行った。

図6 はシリコン板上1000 点において計測されたRF 信号のパワースペクトルの平均値 $P_r(f)$ および標準偏差を示している。散乱体からの平均パワースペクトル $P_s(f)$ をこの平均パワースペクトル $P_r(f)$ で正規化することにより正規化パワースペクトル $P_s(f)/P_r(f)$ を得る。

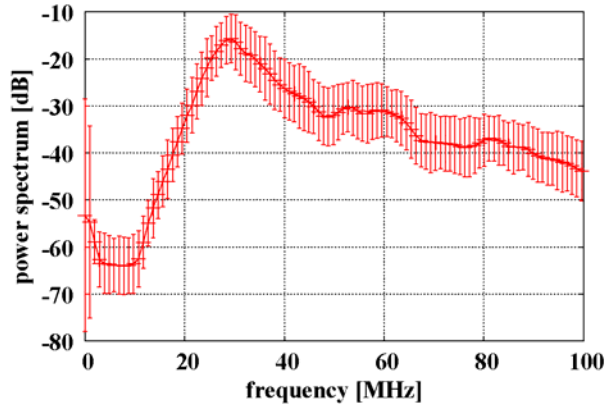


図6. Means and standard deviations of power spectra of echoes from silicone plate.

2.2.2 重み付き最小二乗法による傾き算出

本研究では有限の周波数帯域を持つパルス状超音波を用いているため、正規化に用いることのできる周波数帯域も制限される。そこで、各周波数における受信RF 信号のSN 比を考慮するため、正規化パワースペクトル $P_s(f)/P_r(f)$ の傾き a を求める際に重み付最小二乗法を用いる[28]。実測されたスペクトルと近似モデルとの二乗誤差を以下のように定義する。

$$\alpha = \sum_{i=0}^{N-1} w_i^2 \{y(f_i) - (ax_i + b)\}^2 \quad (2)$$

ここで、 $y(f_i)$ は実測された正規化パワースペクトル $\log_{10}\{P_s(f_i)/P_r(f_i)\}$ 、 x_i は対数周波数 $\log f_i$ 、 w_i は重み関数をそれぞれ示している。本研究では、重み

関数 w_i はシリコン板からのパワースペクトルを用いて以下のように定義する。

$$w_i = P_r(f_i) / P_{r,\max} \quad (3)$$

図7に重み関数 w_i を示す。これより、図6に示すシリコン板からの反射波の平均パワースペクトル $P_r(f)$ を用いて正規化パワースペクトルを算出し、図7の重み関数 w_i を用いて近似直線の傾き a を求める。

シリコン板からの反射波の反射特性は周波数特性は持たないものであるとすると、正規化パワースペクトル $P_s(f)/P_r(f)$ の周波数特性は散乱特性 $S_d(f)$ に依存する。レイリー散乱条件下では、散乱特性のパワー $S_i(f)$ は周波数の4 乗に比例するため[27]、横軸を対数周波数 $\log f_i$ とした場合、正規化パワースペクトルは傾き4 の直線に近似することが出来る。しかし、非レイリー散乱条件下では、スペクトルの傾き a は散乱体サイズが大きくなるにつれて減少していく。本研究では、散乱体サイズと不均一媒質内のガウシアン関数の相関長 σ とを対応させ、正規化パワースペクトル $\log_{10}\{P_s(f)/P_r(f)\}$ の傾き a の変化から散乱体サイズを推定することで赤血球凝集度の評価を行う。

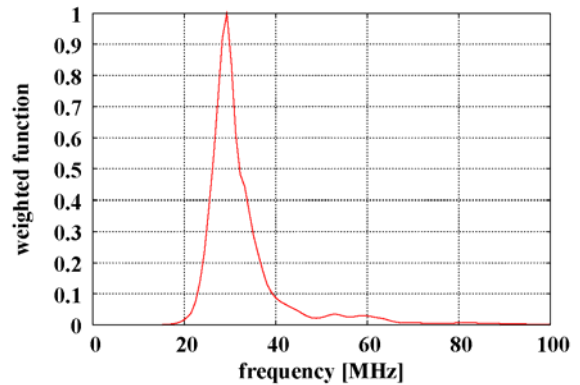


図7. Weighting function w_i .

3. マイクロスフェアを用いた模擬実験

3.1 実験方法および対象物

図8 にマイクロスフェアからの散乱波の計測システムを示す。シリコン板からの反射波の計測同様、トランスジューサの焦点付近のデータの計測を行い、雑音の影響を低減するため、1000 本のRF 信号のパワースペクトルについて加算平均を行った。図9(a) にハイドロフォン(FORCE 社製, MHA9-150) により計測された焦点における超音波信号、(b) に焦点と深さ方向 ± 4 mm における音場特性を示す。図9(b) より、焦点付近において、超

音波音圧やビーム幅はほぼ一定であり，超音波ビームは強く集束していることが分かる。

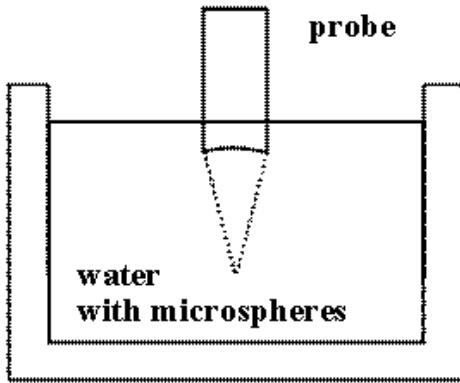


図 8. Measurement of echoes from microspheres.

表 1 に計測を行ったマイクロスフェアのサイズを示す。マイクロスフェアは赤血球および赤血球凝集を模擬しているため，径の異なる 4 種類のマイクロスフェアについてそれぞれ 3.00 g/l で水と混合し，計測を行った。この濃度は実際の血液中の赤血球濃度に比べ低い濃度となっている。これは高濃度状態でのマイクロスフェア同士の凝集を防ぐためである。シリコン板での計測同様に焦点付近の RF 信号に関して周波数特性を求めた。マイクロスフェアからの RF 信号の平均パワースペクトル $P_s(f)$ に対して図 6 の $P_r(f)$ を用いて正規化を行い，正規化パワースペクトル $\log_{10}\{P_s(f)/P_r(f)\}$ を得る。そして重み付最小二乗法により正規化パワースペクトルの傾きを算出した。

3.2 実験結果

図 10(a), 10(b) はそれぞれ，マイクロスフェアからの平均パワースペクトル $P_s(f)$ および正規化パワースペクトル $\log_{10}\{P_s(f)/P_r(f)\}$ を示している。図 10(a), 10(b) の数字はそれぞれ表 1 のマイクロスフェアの番号に対応している。図 10(b) の横軸は対数周波数 $\log_{10} f$ とし，図 7 によって決定された重み関数 w_i を用いた重み付最小二乗法によってパラメータを算出した。表 1 に正規化パワースペクトル $\log_{10}\{P_s(f)/P_r(f)\}$ の傾き a と切片の値を示した。図 11 に各マイクロスフェアについてそれぞれ 10 回計測を行った際の正規化パワースペクトル $\log_{10}\{P_s(f)/P_r(f)\}$ の傾き a の平均値と標準偏差を示す。表 1 および図 11 より正規化パワースペクトル $\log_{10}\{P_s(f)/P_r(f)\}$ の傾き a は散乱体サイズ

の増加に伴い減少していることが確認された。しかし，図 11 と図 3(c) とを比較した時，理論式から導かれる相関長 σ の変化に対する散乱成分 $S_i(f)$ の傾き変化と模擬実験による散乱体サイズの変化に対する正規化パワースペクトル $\log_{10}\{P_s(f)/P_r(f)\}$ の傾きの変化は異なっていた。これについては散乱体からの散乱エコーの反射成分についても考慮し，再検討する必要がある。

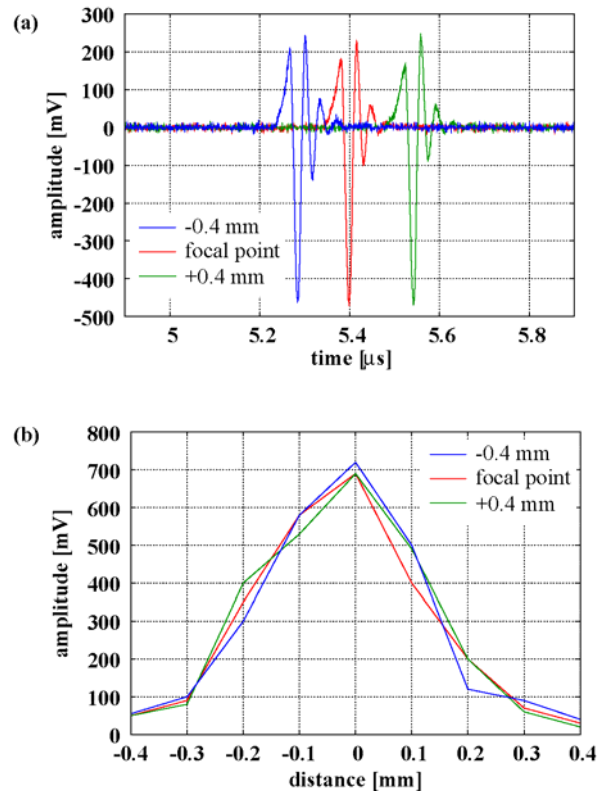


図 9. (a) Ultrasound pulses emitted from the probe, which were measured by a hydrophone placed in a water tank. (b) Distribution of maximum acoustic pressure in the range distance.

No.	material	particle diameter [μm]	slope [$1/\log_{10} f$]	intercept [dimensionless]
(1)	copolymer with Cl_2	5 ± 2	3.46	-27.2
(2)	copolymer with no Cl_2	11 ± 3	1.78	-14.8
(3)	copolymer with Cl_2	15 ± 5	1.47	-12.9
(4)	copolymer with no Cl_2	30 ± 10	0.02	-0.56

表 1. Diameters of microspheres and experimental results.

図 12 にマイクロスフェア(1) と(4) を混合させた時の正規化パワースペクトルの傾きの変化について示す。濃度は 3.00 g/l で一定とし，混合比について変化させた。図 12 よりマイクロスフェア(4)

の比率が高まるにつれ正規化パワースペクトルの傾きが減少していることが確認できた。

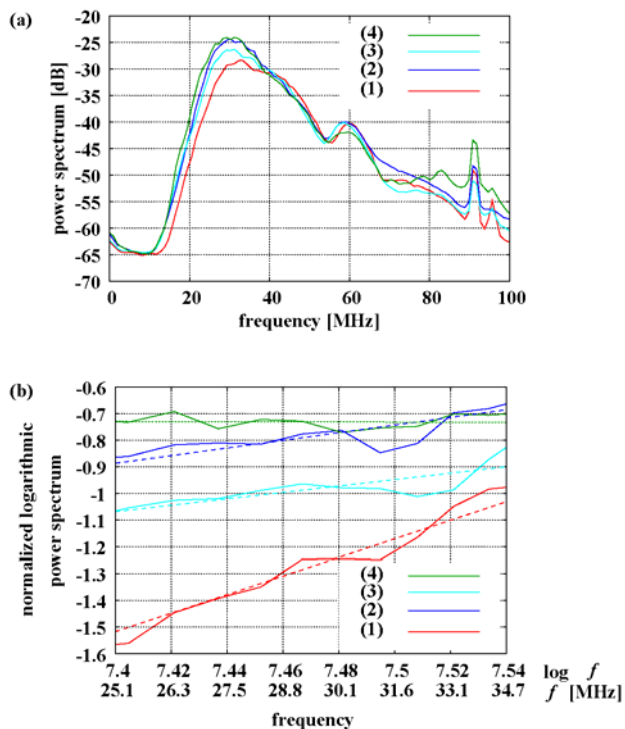


図 10. (a) Averaged power spectra of echoes from microspheres. (b) Normalized power spectra and their regression lines.

それぞれのマイクロスフェアを用いた模擬実験から、散乱体サイズの増加によって正規化パワースペクトル $\log_{10}\{P_s(f)/P_r(f)\}$ の傾き a が減少することが分かった。これは散乱体が小さい時はレイリー散乱の条件下にあり、周波数 f の 4 乗に比例するレイリー散乱の周波数特性が支配的だったが、散乱体サイズの増加により反射の成分が支配的になったため、レイリー散乱の周波数特性が周波数依存性のない反射特性に打ち消されていき傾きが減少したと考えられる。

またマイクロスフェア(1)と(4)を混合した際の正規化パワースペクトル $\log_{10}\{P_s(f)/P_r(f)\}$ の傾き a の変化より、レイリー散乱の周波数特性を示していた散乱体と反射特性が支配的である散乱体が混合された状態においてはその存在比により周波数特性が決定されることを示している。

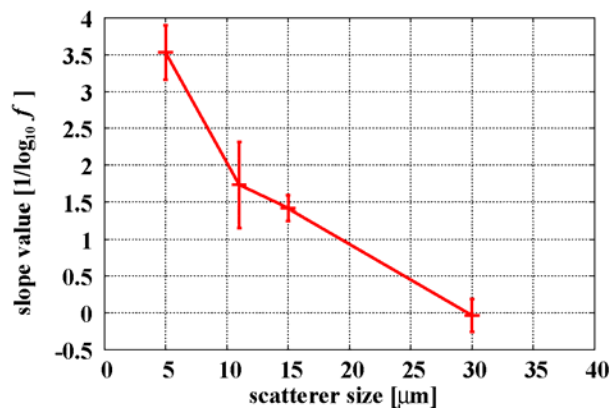


図 11. Slope of normalized power spectrum plotted as a function of scatterer size.

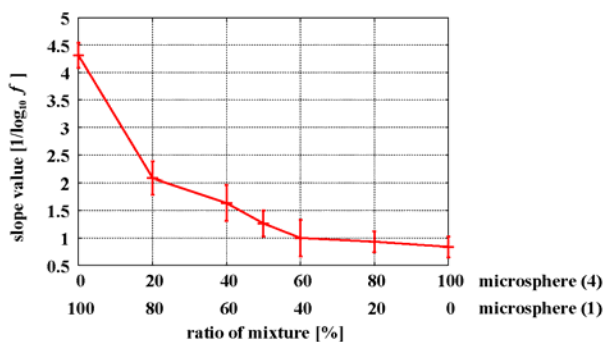


図 12. Slope of normalized power spectrum plotted as a function of ratio of mixed microspheres (1) and (4).

4. *in vivo* 実験

4.1 実験方法

血液はその 45%が赤血球、白血球、血小板などの血球成分で、残り約 55%は液体成分である血漿成分からなっている。また血球成分においては、健常者では赤血球が体積率で 96%を占めているため、血液からの超音波受信信号は、赤血球からの超音波信号が主成分であると考えられる。また、径の大きい血管内の赤血球は血流の影響により凝集が起こりにくいと考えられる[29, 30]。そこで生体中での赤血球凝集の計測のため、上腕をカフにより 250 mmHg の圧力で駆血することで、血流を完全に止め計測を行った。計測は 24 歳健常男性の手甲静脈に対して行い、まず最初に安静時のデータとして 2 分間、駆血を行い 5 分間、そしてカフを開放し、血流が戻った状態で 3 分間計測を行った。図 13 に 24 歳健常男性の手甲静脈の B モード像を示す。(1) は安静時、(2) は駆血開始時、(3) はカフ開放直前、(4) はカフ開放直後、そして(5) はカ

フ開放から 120 秒後の B モード像となっている。本論文で計測を行った手甲静脈は皮膚近くに表在する静脈であり、高周波の超音波の減衰を低減することが出来る。また十分大きい径を持ち、速い定常の血流であることから、安静時には凝集の起きていない赤血球からの超音波信号であると仮定することが出来る。そして、カフを用いて駆血を行い、血流の変化による正規化パワースペクトル $\log_{10}P_s(f)/P_r(f)$ の傾き a の変化の計測を行った。血液からの超音波 RF 信号は静脈内腔中央に焦点を合わせ、機械式リアプローブにより多数点の計測を行い、図 13 に示される窓幅で RF 信号を切り出して得られたパワースペクトルの加算平均を行った。

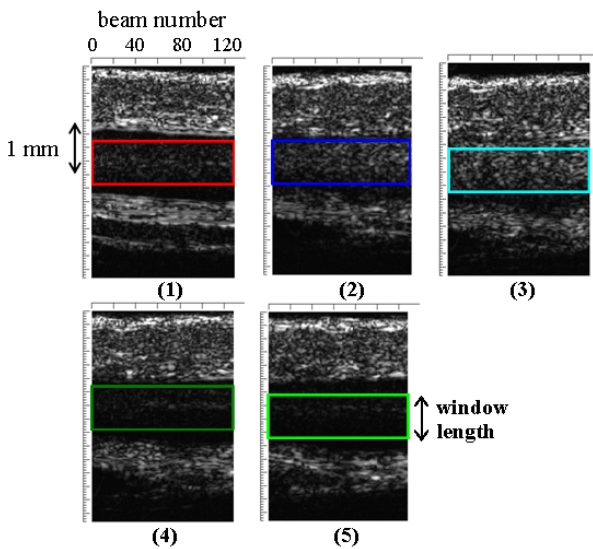


図 13. B-mode images of a dorsum manus of a 24-year-old male. (a) Rest. (b) Just after ischemia. (c) Just before recirculation. (d) Just after recirculation. (e) 120 s after recirculation.

4.2 実験結果

図 14 は 24 歳健常男性の手甲静脈からの RF 信号の平均パワースペクトル $P_s(f)$ と標準偏差を示している。図 14 より、安静時と駆血時の平均パワースペクトル $P_s(f)$ の標準偏差は同程度の値となっており、凝集による粒系分布の変動の影響は小さく、統計的に正しいスペクトルを得ることが出来ると言える。図 15 は正規化パワースペクトル $\log_{10}P_s(f)/P_r(f)$ と重み付最小二乗法によって得られる近似直線を示している。

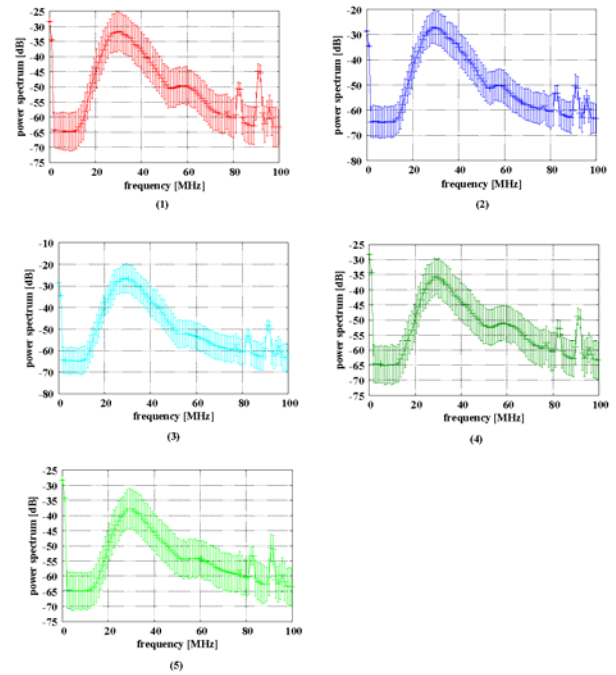


図 14. Means and standard deviation of power spectra of echoes from red blood cells. (a) Rest. (b) Just after ischemia. (c) Just before recirculation. (d) Just after recirculation. (e) 120 s after recirculation.

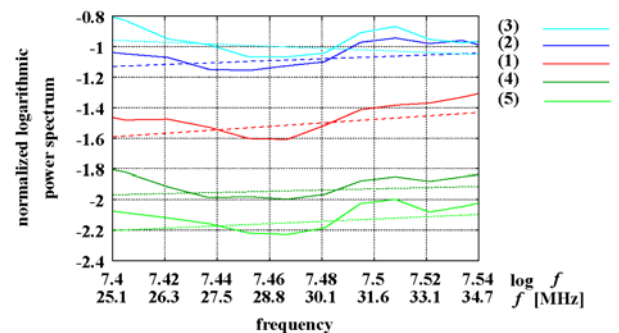


図 15. Normalized power spectrum of echoes from red blood cells. (a) Rest. (b) Just after ischemia. (c) Just before recirculation. (d) Just after recirculation. (e) 120 s after recirculation.

図 16 は駆血による正規化パワースペクトル $\log_{10}P_s(f)/P_r(f)$ の傾き a の時間変化を示している。安静時の正規化パワースペクトル $\log_{10}P_s(f)/P_r(f)$ の傾き a の値は第 3 節で述べた基礎実験におけるマイクロスフェア(3) (マイクロスフェア直径: 15 μm) の値と近い値となった。また、駆血を行うことで正規化パワースペクトル $\log_{10}P_s(f)/P_r(f)$ の傾き a の値は徐々に小さくなり、負の値となり安定した。そしてカフの開放によりもとの安静時の値に変化する結果となった。

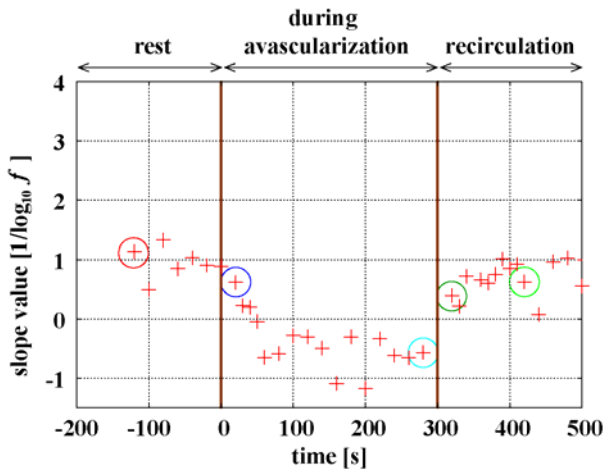


図 16. Time course of slope of normalized power spectrum during avascularization.

計測した静脈の血管径と血流速度より安静時には凝集は起きず、赤血球からの散乱の周波数特性を計測できる。赤血球単体は長径で $8 \mu\text{m}$ であり、この大きさはマイクロスフェア(1) (直径: $5 \mu\text{m}$) とマイクロスフェア(2) (直径: $11 \mu\text{m}$) の間の値となっている。また駆血時の正規化パワースペクトル $\log_{10}\{P_s(f)/P_r(f)\}$ の傾き a は本来取り得ない負の値となった。この結果より、生体中においては $\log_{10}\{P_s(f)/P_r(f)\}$ の傾き a は本来の散乱体サイズに対応した値よりも低い値をとることがわかる。この理由のひとつとして、生体中で超音波が伝搬する際の超音波減衰の影響が考えられる。図 17 に減衰による正規化パワースペクトルの変化の模式図を示す。例えば、生体中での超音波の減衰を 1 dB/MHz/cm [31]、血管までの深さを 1 mm とそれぞれ仮定すると、正規化パワースペクトル $\log_{10}\{P_s(f)/P_r(f)\}$ の減衰量は、周波数が 25 MHz の時に 5 dB 、 35 MHz の時は 7 dB となる。そのため、 $25\text{-}35\text{MHz}$ の周波数帯における正規化パワースペクトル $\log_{10}\{P_s(f)/P_r(f)\}$ の傾き a は 1.37 減少する。これにより、安静時の正規化パワースペクトル $\log_{10}\{P_s(f)/P_r(f)\}$ の傾き a がマイクロスフェアのものより小さくなり、駆血時の傾き a が負の値となったと考えられる。

前記の減衰による影響を確認するため、皮膚、血管前壁、後壁からの反射波の計測を行った。図 18 (a) に皮膚、前壁、後壁からの反射波の平均パワースペクトル、(b) に正規化パワースペクトル $\log_{10}\{P_s(f)/P_r(f)\}$ をそれぞれ示す。皮膚、前壁、後壁からの反射波の正規化パワースペクトル $\log_{10}\{P_s(f)/P_r(f)\}$ の傾き a はそれぞれ、 0.74 、 -0.36 、 -0.62 となった。皮膚、前壁、後壁は、ともに超音

波の波長より十分大きいと考えられるため、正規化パワースペクトル $\log_{10}\{P_s(f)/P_r(f)\}$ の傾き a は 0 に近い値となると考えられる。しかし、実際には、生体中でより深い位置にあるものほど正規化パワースペクトルの傾きは小さい値となり、減衰の影響により正規化パワースペクトル $\log_{10}\{P_s(f)/P_r(f)\}$ の傾き a が変化していることが分かる。皮膚と血管前壁との正規化パワースペクトル $\log_{10}\{P_s(f)/P_r(f)\}$ の傾き a の差は 1.1 となり上記の考察に近い値となっている。また、後壁の正規化パワースペクトル $\log_{10}\{P_s(f)/P_r(f)\}$ の傾き a は駆血による実験における駆血中の正規化パワースペクトル $\log_{10}\{P_s(f)/P_r(f)\}$ の傾き a に近い値となった。

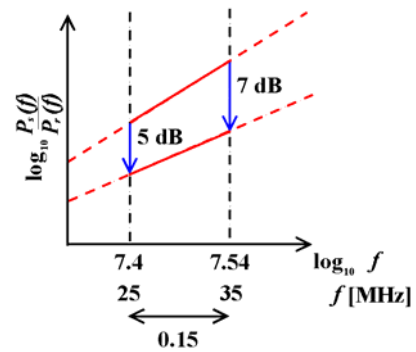


図 17. Influence of frequency dependent attenuation.

in vivo 実験において、正規化パワースペクトル $\log_{10}\{P_s(f)/P_r(f)\}$ の傾き a の値は、マイクロスフェアの結果や理論値よりも小さい値をとった。しかし、駆血による正規化パワースペクトルの傾きの変化が観測された。これらの結果は正規化パワースペクトルによる赤血球凝集度評価の可能性を示している。

6. まとめ

本論文では、非侵襲かつ定量的な赤血球凝集度の評価を目指し、血球からの超音波散乱波の後方散乱特性を計測し、正規化パワースペクトルによる凝集度評価について検討を行った。

まず、後方散乱特性の原理、正規化パワースペクトルによる後方散乱特性の計測法について述べ、また、正規化を行うためのシリコン板からの反射波の計測に関して述べた。さらに、受信超音波信号から散乱特性を抽出するためのパワースペクトルの正規化法について説明した。

上述の原理に基づき、マイクロスフェアを用いた模擬実験により正規化パワースペクトルの傾

きと散乱体サイズの関係について検討を行った。散乱体サイズが大きくなるにつれ、また、径の大きい散乱体の存在率が高まるにつれ、正規化パワースペクトルの傾きが減少していくことが分かった。

さらに、ヒト手甲静脈の *in vivo* 実験を行った。駆血により血流を停滞させた際の正規化パワースペクトルの経時変化を計測することにより、血流と凝集との関係性を示し、提案法により赤血球凝集度の評価を行える可能性を示した。

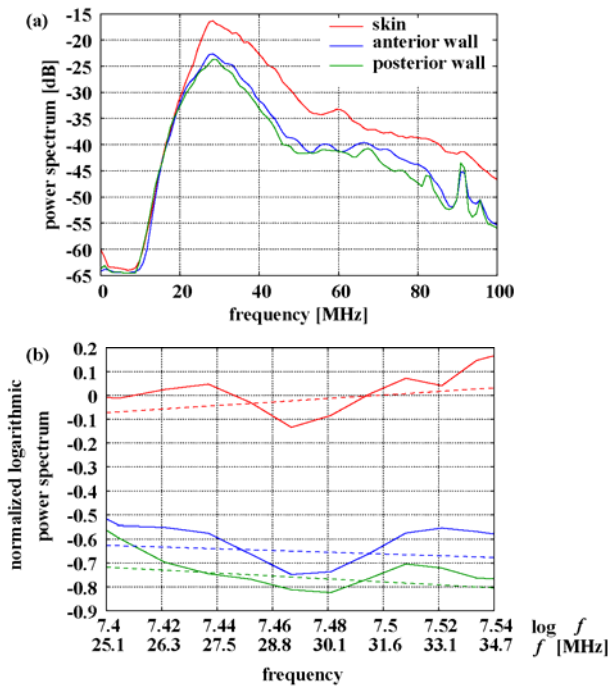


図 18. (a) Power spectra of echoes from skin surface, anterior wall, and posterior wall. (b) Normalized power spectra.

参考文献

[1] 伊東紘一編. 超音波医学最前線. 医歯薬出版株式会社, 東京, 148-153, 2004.
 [2] Paeng DG, Chiao PJ, and Shung KK. Doppler power variation from porcine blood under steady and pulsatile flow. *Ultrasound Med Biol* **27**, 1245-1254, 2001.
 [3] Paeng DG, Chiao RY, and Shung KK. Echogenicity variations from porcine blood I: 'Bright ring' under pulsatile flow. *Ultrasound Med Biol* **30**, 45-55, 2003.
 [4] Paeng DG, Chiao RY, and Shung KK. Echogenicity variations from porcine blood II: The 'bright ring' under oscillatory flow. *Ultrasound Med Biol* **30**, 815-825, 2004.
 [5] 村上謙吉. レオロジー基礎論. 産業図書, 東京, 161-162, 1991.
 [6] 氏家京子訳. 沈黙の血栓. 中央アート出版, 東京, 2000.

[7] 岡 小天. レオロジー—生物レオロジー—. 中央印刷, 東京, 251-256, 1974.
 [8] 栗原 毅著. 『血液サラサラ』のすべてがわかる本. 小学館, 東京, 16-19, 2002.
 [9] 渡部準之助. 血液をはかる. 日本規格協会, 東京, 1990.
 [10] Vander AJ, Sherman JH, and Luciano DS. Human physiology: The mechanisms of body function. McGraw-Hill, Boston, 1998.
 [11] Amararenea A, Gennisson JL, Rabhi A, and Cloutier G. Quantification of red blood cell aggregation using an ultrasound clinical imaging system. *IEEE Ultrason Symp*, 874-877, 2005.
 [12] Alt E, Banyai S, Banyai M, and Koppensteinerr R. Blood rheology in deep venous thrombosis: Relation to persistent and transient risk factors. *Thromb Res* **107**, 101-107, 2002.
 [13] Lee AJ, Mowwbray PI, Lowe GDO, Rumley A, Fowkes FGR, and Allan PL. Blood viscosity and elevated carotid intima-media thickness in men and women. The edinburgh artery study. *Circulation* **97**, 1467-1473, 1998.
 [14] Huang CC and Wang SH. Characterization of blood properties from coagulating blood of different hematocrits using ultrasonic backscatter and attenuation. *Jpn J Appl Phys* **45**, 7191-7196, 2006.
 [15] 榛沢和彦. 下肢静脈エコーの実際. 血栓止血誌 **19**, 39-44, 2008.
 [16] 菅田安男, 根本喜久郎. 表在静脈内に観測された血液エコーの駆血と摂食による増強. *Jpn J Med Ultrason* **31**, 179-182, 2004.
 [17] Savery D and Cloutier G. Anisotropy of ultrasonic backscattering by blood in shear flow: Monte Carlo simulations. *IEEE Ultrason Symp*, 1503-1506, 2002.
 [18] Fontaine I, Savery D, and Cloutier G. Simulation of ultrasound backscattering by red cell aggregates: Effect of shear rate and anisotropy. *Biop Soc* **82**, 1696-1710, 2002.
 [19] Fontaine I and Cloutier G. Modeling the frequency dependence (5-120 MHz) of ultrasound backscattering by red cell aggregates in shear flow at a normal hematocrit. *J Acoust Soc Am* **113**, 2893-2900, 2003.
 [20] Yua FTH and Cloutier G. Experimental ultrasound characterization of red blood cell aggregation using the structure factor size estimator. *J Acoust Soc Am* **122**, 645-656, 2007.
 [21] Saitoh N, Hasegawa H, and Kanai H. Estimation of scatterer diameter using ultrasonic backscattering property for assessment of red blood cell aggregation. *Jpn J Appl Phys* **48**, 07GJ08-1-07GJ08-5, 2009.
 [22] Kikuchi Y, Sato K, and Mizuguchi Y. Modified cell-flow microchannels in a single-crystal silicone substrate and flow behavior of blood cells. *Microvasc Res* **47**, 126-139, 1994.
 [23] Ueda M and Ozawa Y. Spectral analysis of echoes for backscattering coefficient measurement. *J Acoust Soc Am* **77**, 38-47, 1985.
 [24] Yagi S and Nakayama K. Acoustic scattering in weakly inhomogeneous dispersive media: Theoretical analysis. *Acoust Soc Jpn* **36**, 496-503, 1980.

- [25] Insana MF, Wagner RF, Brown DG, and Hall TJ. Describing small-scale structure in random media using pulse-echo ultrasound. *J Acoust Soc Am* **87**, 179-192, 1990.
- [26] Lizzi FL, Greenebaum M, Feleppa EJ, Elbaurn M, and Coleman DJ. Theoretical framework for spectrum analysis in ultrasonic tissue characterization. *J Acoust Soc Am* **73**, 1366-1373, 1983.
- [27] Lizzi FL, Astor M, Kalisz A, Liu T, Coleman DJ, Silverman R, Ursea R, and Rondeau M. Ultrasonic spectrum analysis for assays of different scatterer morphologies: Theory and very-high frequency clinical results. *IEEE Ultrason Symp*, 1155-1159, 1996.
- [28] 金井 浩. 音・振動のスペクトル解析. コロナ社, 東京, 66-67, 1999.
- [29] Yagi S and Nakayama K. Acoustic scattering in weakly inhomogeneous dispersive media: Experimental analysis. *Acoust Soc Jpn* **39**, 659-667, 1983.
- [30] Yagi S and Nakayama K. Absolute measurement of scattering characteristics of dispersive media using ultrasonic wideband pulse. *Acoust Soc Jpn* **43**, 777-785, 1987.
- [31] 甲子乃人. 超音波の基礎と装置. ベクトルコア, 東京, 25, 1994.