

# フラクタル解析に基づく冠動脈プラークの組織性状判別

## Tissue Characterization of Coronary Plaque Based on Fractal Analysis

† 古賀 崇了

Takanori Koga

† 田中 優毅

Yuki Tanaka

† 内野 英治

Eiji Uchino

† 末竹 規哲

Noriaki Suetake

‡ 廣 高史

Takafumi Hiro

† 松崎 益徳

Masunori Matsuzaki

† 山口大学

Yamaguchi University

‡ 日本大学

Nihon University

**Abstract:** A precise tissue characterization of coronary plaque based on fractal analysis by using radiofrequency (RF) signal is proposed. The RF signal is obtained by intravascular ultrasound (IVUS) method, which is used for the diagnosis of the acute coronary syndromes (ACS). In the proposed method, the RF signals reflected from the different tissues are supposed to have the different complexities. The effectiveness of the proposed method is verified by a series of experiments using IVUS RF signals obtained from the coronary arteries of a rabbit and a human patient.

### 1 はじめに

心臓の筋肉に酸素や栄養を送る冠動脈の疾患は、血管内に堆積したプラークが破綻し、血管が詰まることによって引き起こされる [1]。心筋梗塞はその代表例である。破綻し易い不安定プラークか、そうでない安定プラークかを判断するためには、プラークを構成する物質の組織性状（脂質・線維・石灰他）とその構造を詳細に把握する必要がある [2]。

冠動脈内のプラークの組織性状の判別は、血管内超音波 (Intravascular Ultrasound: IVUS) 法 [3] によって得られる radiofrequency (RF) 信号を解析することにより行われる [4]。代表的な解析手法として、RF 信号の局所的なエネルギーに着目した、Integrated Backscatter (IB) 法 [5] が挙げられる。IB 法は、簡便で広く用いられているが、超音波プローブとプラークの位置関係に応じて生じる超音波の減衰や反射などが原因で、判別結果が大きく左右される問題点を有している。

本報告では、精度の良いプラーク組織性状判別を実現するために、冠動脈プラークの各組織における構造の違いに着目した手法を提案する。提案手法は、「プラークの各組織から反射して得られる RF 信号には、それらの組織の構造的複雑さに関する情報が含まれている」という仮定を利用した方法である。提案手法では、RF 信号の複雑さを定量化する手段として、フラクタル解析 [6, 7] を用いる。フラクタル解析によって得られるフラクタル次元は、図形や信号波形などの複雑さを定量的に表す指標の一つである。ここでは、フラクタル次元の計算方法として、相関積分法を用いる。相関積分法によって得られた相関指数の収束性を特徴量として、 $k$  近隣法によるプラーク組織性状判別を行う。

提案手法は、RF 信号のエネルギーを基に組織性状判別をしないので、超音波の減衰や反射に対して頑健なプラーク組織性状判別が可能である。提案手法をウサギとヒトの冠動脈から得られた RF 信号に適用することによ

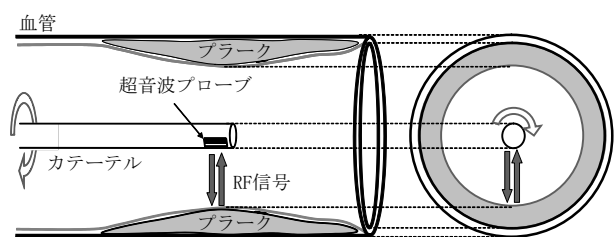


図 1: IVUS 法の概要

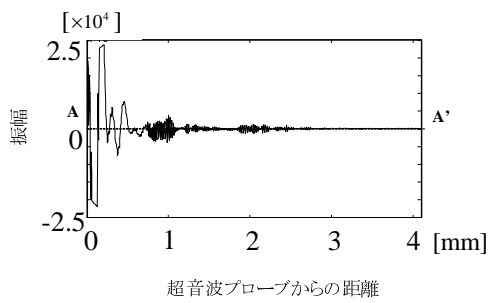
り、その有効性を示す。

### 2 冠動脈疾患と血管内超音波 (IVUS) 法

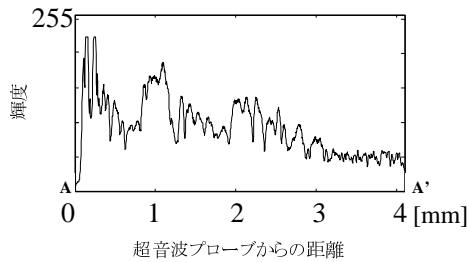
#### 2.1 冠動脈疾患の診断におけるプラーク組織性状判別の重要性

冠動脈疾患は、動脈硬化が原因となって引き起こされる心筋梗塞などの病気群である。動脈硬化は、主に、プラークの蓄積が原因となって引き起こされる。動脈硬化は、本来、数十年かけて病状が徐々に進行するが、冠動脈疾患を突然引き起こす場合がある。このように、突如として起こる動脈硬化性の冠動脈疾患を、急性冠症候群 (Acute Coronary Syndrome: ACS) と呼ぶ。ACS は、冠動脈に生じたプラークが突如として破綻し、血栓が形成されることによって、冠動脈が狭窄や閉塞して起こる病気群である。

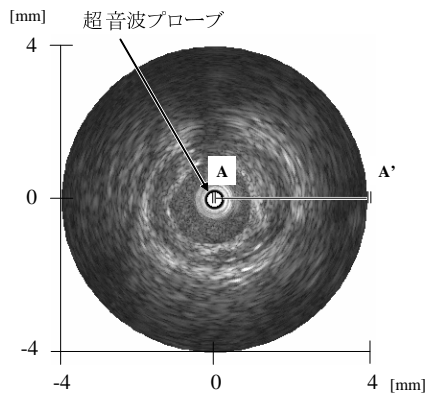
冠動脈内のプラークは、安定プラークと不安定プラークの 2 種類に大別することができる。安定プラークは、小さい脂質性組織が厚い線維性組織に覆われた、破綻しにくいプラークである。一方、不安定プラークは、大きな脂質性組織が薄い線維性組織に覆われた、破綻しやすいプラークである。ACS が発症する危険性がある冠動脈では、不安定プラークが存在することが多い。この不安定プラークが破綻することで、冠動脈内に血栓が形成され、冠動脈疾患が発症する。そこで、ACS の発症を未然に防ぐために、不安定プラークを早期に発見・識別し、適切な処置を施すことが重要となる。



(a)



(b)



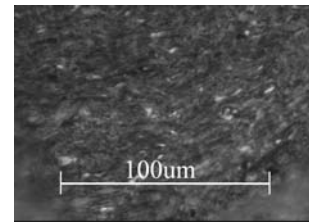
(c)

図 2: RF 信号と B モード画像. 図 (a)-(c) 中の記号 A-A' はそれぞれ対応する. (a) RF 信号. (b) RF 信号から得られる輝度信号. (c) B モード画像.

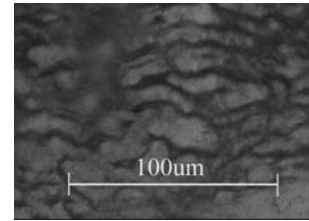
## 2.2 血管内超音波 (IVUS) 法と RF 信号

冠動脈内のプラークの状態を診断する代表的な手法として、血管内超音波 (Intravascular Ultrasound: IVUS) 法がある. IVUS 法は、図 1 に示すように、冠動脈内に超音波探触子 (プローブ) のついたカテーテルを挿入し、プローブから超音波を送受信することで冠動脈内部の状態を検査する方法である. 血管壁やプラークを構成する組織に当たって反射する超音波信号は、radiofrequency (RF) 信号と呼ばれ、組織の性状に応じた様々な情報を有している. したがって、RF 信号を解析することで、プラークの組織性状を判別することができる.

IVUS 法によって得られた RF 信号の一例を図 2(a) に示す. グラフの横軸は、RF 信号が戻ってきた時間を、超音波の血管内速度を基に、プローブからの距離に換算したものである. グラフの縦軸は RF 信号の振幅を



(a)



(b)

図 3: 各組織の顕微鏡写真. (a) 線維性組織. (b) 脂質性組織.

表す.

図 2(b) は、図 2(a) に示す RF 信号を輝度値に変換したものである. 輝度値に変換した RF 信号を血管周方向すべてについて表示することにより、図 2(c) に示す、B モード画像と呼ばれる血管断面画像を得ることができる.

## 3 フラクタル解析に基づく冠動脈プラークの組織性状判別

図 3(a), (b) にそれぞれ、線維性組織および脂質性組織の顕微鏡写真を示す. 線維性組織は、細い線維状組織が層状に重なりあって構成されている. 一方、脂質性組織は、塊状の組織が集まって構成されている. このように、プラーク組織の構造はその性状に応じて異なるので、各組織部位について観測される RF 信号は複雑さが各々異なると考えられる. 本章では、この仮定を元に、RF 信号の複雑さをフラクタル解析によって定量化し、その結果を特徴量としたプラーク組織性状判別法について説明する.

### 3.1 RF 信号のフラクタル解析

RF 信号は 1 変数の時系列信号として得られるので、フラクタル解析を行うために、高次元空間の力学系アトラクタとして再構成する必要がある. この際に使用する手法が、D. Ruelle と N. Packard らによって提案された、遅延座標系への変換である. 一定の遅延時間ごとの信号値を用いて、時系列信号を遅延座標系へ変換することにより、式 (1) に示す  $m$  次元ベクトルが得られる.

$$v(t) = (y(t), y(t + \tau), \dots, y(t + (m - 1)\tau)) \quad (1)$$

ここで  $\tau$  は遅延時間である.

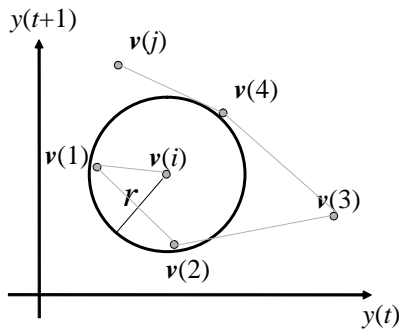


図 4: GP 法の概要 .

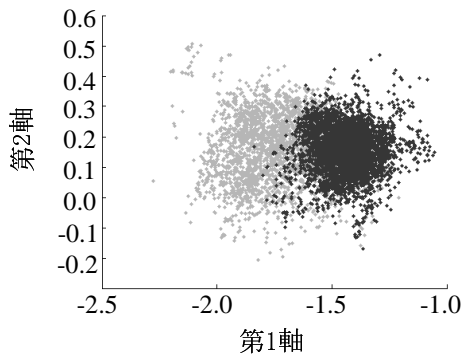


図 5: 相関指数を特徴ベクトルとした場合の分布例 (10次元ベクトルを線形判別分析によって2次元線形部分空間に射影したもの). 灰色の点と黒色の点はそれぞれ、脂質性組織と線維性組織の特徴ベクトルを表す .

次に, P. Grassberger と I. Procaccia らによって提案された, 相関積分法によりフラクタル解析を行う. 相関積分法は, GP 法またはGP アルゴリズム (Grassberger-Procaccia algorithm) とも呼ばれる. 遅延座標系に再構成されたアトラクタ上の点を  $v(t) \in \mathbf{R}^m$  とすると, 相関積分は次のように定義される.

$$C^m(r) = \lim_{N \rightarrow \infty} \frac{1}{N^2} \sum_{i,j=1, i \neq j}^N I(r - |v(i) - v(j)|) \quad (2)$$

ここで,  $I(t)$  はヘビサイド関数で,

$$I(t) = \begin{cases} 1 & (t \geq 0) \\ 0 & (t < 0) \end{cases} \quad (3)$$

である.

図 4 に GP 法の概要を示す. まず, 遅延座標系の  $m$  次元空間のアトラクタ上の1点  $v(i) (i = 1, 2, \dots, N)$  を注目点とする. 次に, 注目点  $v(i)$  を中心とした半径  $r$  の  $m$  次元球を考え, アトラクタを構成する点のうち, 注目点以外の  $N - 1$  個の点  $v(j) (j = 1, 2, \dots, N - 1$  ただし,  $i \neq j)$  が  $m$  次元球に内包されるか否かを調べる. この操作を, アトラクタ上の全ての点を注目点として行い, 式 (2) で定義される相関積分を得る. 半径  $r$  を変え

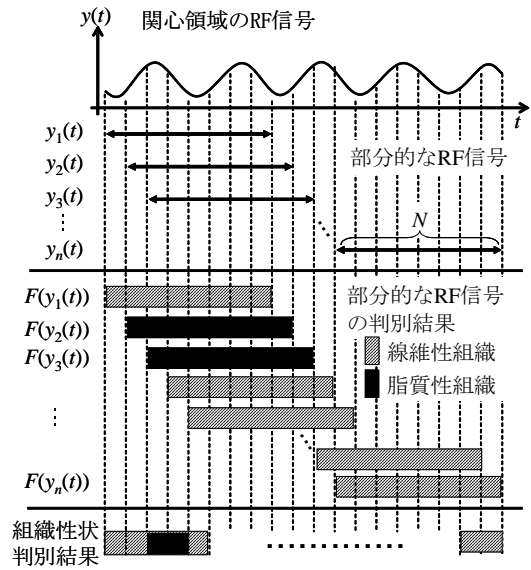


図 6: 提案するプラーク組織性状判別の手順 .

ながら相関積分  $C^m(r)$  を計算し, 横軸に  $\log r$ , 縦軸に  $\log C^m(r)$  を取った際のプロットデータの近似直線の傾きとして, 相関指数  $\nu(m)$  が得られる .

$$\nu(m) = \frac{\log C^m(r)}{\log r} \quad (4)$$

再構成する遅延座標系の次元  $m$  を上げながら相関指数  $\nu(m)$  を求めてゆき, 相関指数がある値に収束した場合, その収束値を相関次元  $D_c$  という.

相関積分法では, 式 (2) の定義より, アトラクタを構成するデータ点数  $N$  が大きいほど, 精度良く相関次元  $D_c$  を求めることができる. しかし, 実データでは得られるデータの数は有限である. 有限なデータを解析して推定される相関次元  $D_c$  が信頼できると結論付けるには式 (5) を満たすデータ点数  $N$  が最低限必要である.

$$N \geq 10^{D_c/2} \quad (5)$$

### 3.2 提案手法: k 近隣法による組織性状判別と判別結果の集約

本来, フラクタル解析では, 相関次元を特徴量として解析を行うが, 実データではノイズが重畳するなどの要因により, 正確な相関次元の推定が難しいことが予備実験によってわかった. また, 予備実験により, 線維性組織に対応する RF 信号は多くの直流成分を含む複雑な信号であり, 脂質性組織の RF 信号は単純な信号であることが確認された. さらに, 予備実験におけるフラクタル解析の結果, 脂質性組織においては, 相関次元を推定する際の相関指数の収束が低次元の状態空間で確認された. 一方, 線維性組織においては, 相関指数の収束が, 脂質性組織における場合と比較して, 高次元の状態空間

で確認された。以上の各組織における相関指数の収束挙動の差異に着目し、本報告では1次元から10次元までの遅延座標空間における相関指数を10次元の特徴ベクトルとして判別に用いることにした。

図5に、線形判別分析[8]によって2次元の線形部分空間に射影された特徴ベクトルの分布例を示す。線維性組織と脂質性組織から得られた特徴ベクトル分布は十分に分離しており、相関指数の収束挙動を特徴量として用いることは可能であると判断できる。

提案手法の具体的な処理手順を図6に示す。初めに、関心領域内のRF信号を $N$ 点のデータ長を持つ部分的な信号(フレーム)として切り出し、それらを $y_n(t)$ とする。各フレームに対して、前節で述べたフラクタル解析を行い、遅延座標系の次元 $m$ を変化させながら、各次元における相関指数を算出する。各フレームに対し、10次元分の相関指数を求め、それらを特徴ベクトルとして $k$ 近隣法による判別を行う。フレーム信号 $y_n(t)$ に対する判別結果 $F(y_n(t))$ は、 $N$ 点で構成される部分的なRF信号 $y_n(t)$ に対して与えられる。しかし、組織の性状判別はRF信号の各離散点において行う必要があるため、本提案手法では、図6に示すように、RF信号の各離散点について得られた部分的な判別結果を縦方向に多数決によって集約することで最終的な組織性状の判別を行う。多数決の際に投票数が線維性組織と脂質性組織で同数になる離散点については、直近の判別結果を最終的な判別結果として採用する。

## 4 実験結果

前章で述べた提案手法を用いて、ウサギと人間の冠動脈から得られたIVUS画像を構成するRF信号のフラクタル解析およびプラークの組織性状判別を行った。本章では、ウサギと人間のRF信号を用いた組織性状判別結果を示し、従来手法との比較と考察を行う。

### 4.1 実験条件

実験で用いたIVUS画像の採取においては、超音波の周波数を40MHzとし、RF信号を200MHzでサンプリングした。

フラクタル解析においては、関心領域のRF信号に対し、 $N=150$ 点分のデータを1フレームとして用いた。これは、予備実験において、さまざまなRF信号のフラクタル解析を行った結果、それらの相関次元がおおよそ3次元以内に収まるという結果を基に、 $D_c = 3$ として式(5)より、

$$N \geq 10^{3/2} = 31.62 \dots \quad (6)$$

の条件を満たし、かつ、 $m = 10$ 次元において遅延座標系への変換を行う際に失われる情報を考慮したデータ

点数となっている。

遅延座標系を構成する際の遅延時間は $\tau = 1$ 、 $k$ 近隣法における $k$ の値は、実験的に9と設定した。 $k$ 近隣法における訓練データは、数枚のIVUS画像からランダムにサンプリングしたデータを、各組織について1000点ずつ用いた。

実験結果の比較対象として、IB法を用いた。IB法では、組織の各部位から得られるRF信号を短い区間に分け、その区間ごとの総エネルギー量(IB値:RF信号の時間積分)を求め、その大きさによって組織の性状を判別する。具体的には、IB値は次式で計算される。

$$IBS(t) = 20 \log \left( \frac{\frac{1}{T+1} \sum_{i=t-T/2}^{t+T/2} y(i)^2}{\frac{1}{T+1} \sum_{i=t-T/2}^{t+T/2} y_0(i)^2} \right), \quad (7)$$

ここで、 $y_0(\cdot)$ はシステムが検知できる最小信号、 $T$ は時間の積分区間を表す。本実験では、 $y_0(\cdot) = 1$ 、 $T = 32$ とした。また、線維性組織と脂質性組織を判別する閾値の値を、複数のテスト用IVUS画像を用いた予備実験の結果から、 $IBS = 102$ と設定した。

以上の条件の下、医師によってあらかじめ組織性状が診断されたウサギのIVUS画像4例、ヒトのIVUS画像3例を用いて実験を行った。

### 4.2 ウサギの冠動脈プラークの組織性状判別結果

表1に、ウサギのIVUS画像4枚(IVUS画像1~4)に対するIB法(従来法)と提案手法による判別正解率を示す。全てのIVUS画像において、提案手法がIB法よりも良好な判別正解率を示している。

図7と図8に、IVUS画像2とIVUS画像4の組織性状判別結果の画像を示す。IB法による判別結果では、超音波プローブから遠い部位で誤判別を生じているのに対し、提案手法では関心領域全域において良好な判別結果が得られている。

以上の結果から、IB法を用いた場合と比較して、提案手法を用いた場合、ウサギの冠動脈プラークの組織性状判別において、良好な判別結果が得られることを確認した。

### 4.3 ヒトの冠動脈プラークの組織性状判別結果

表2に、ヒトのIVUS画像3枚(IVUS画像1~3)に対するIB法(従来法)と提案手法による判別正解率を示す。ヒトのIVUS画像には、線維性組織と脂質性組織の両方が含まれるので、それぞれの組織に対する判別正解率を示している。ほとんどのIVUS画像において、提案手法がIB法よりも良好な判別正解率を示している。

表 1: ウサギの冠動脈プラークの判別正解率 .

	IB 法	提案手法
IVUS 画像 1	85.5%	<b>92.7%</b>
IVUS 画像 2	76.2%	<b>84.3%</b>
IVUS 画像 3	63.2%	<b>88.1%</b>
IVUS 画像 4	61.5%	<b>94.6%</b>

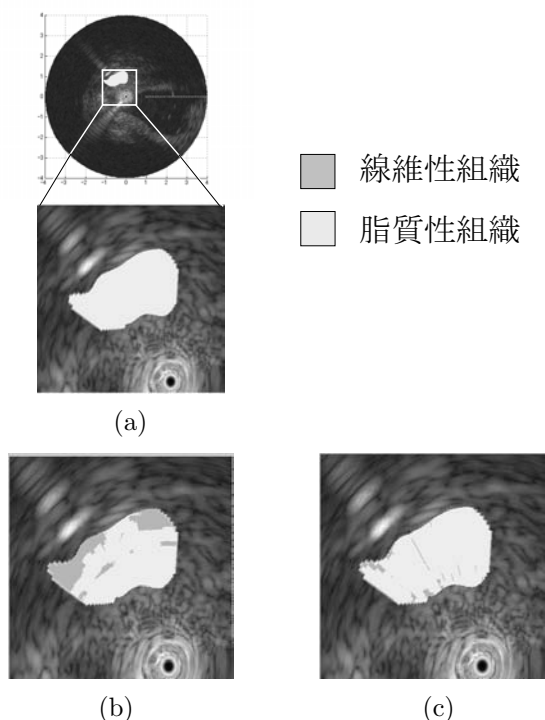


図 7: ウサギの冠動脈プラークの組織性状判別結果 (IVUS 画像 2) . (a) 望ましい判別結果 . (b) IB 法による判別結果 . (c) 提案手法による判別結果 .

図 9 と図 10 に , IVUS 画像 1 と IVUS 画像 3 の組織性状判別結果の画像を示す . IB 法による判別結果では , 超音波プローブから遠い線維性組織の領域ならびに超音波プローブから近い脂質性組織で誤判別を生じているのに対し , 提案手法では関心領域全域において良好な判別結果が得られている . これらは , 超音波プローブから遠い領域では超音波の減衰により IB 値が低くなり , 一方で , 超音波プローブから近い領域では IB 値が高くなるのが原因である .

以上の結果から , 従来の IB 法を用いた場合と比較し , 提案手法を用いた場合 , ヒトの冠動脈プラークの組織性状判別においても , 良好な判別結果が得られることを確認した .

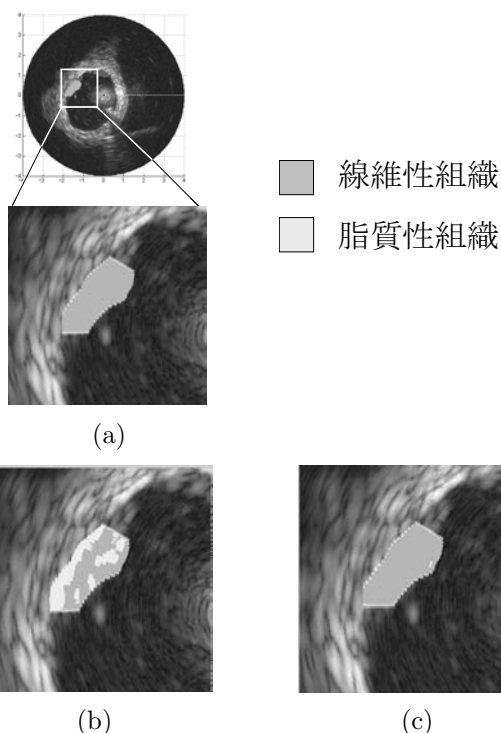


図 8: ウサギの冠動脈プラークの組織性状判別結果 (IVUS 画像 4) . (a) 望ましい判別結果 . (b) IB 法による判別結果 . (c) 提案手法による判別結果 .

## 5 おわりに

本報告では , IVUS 法によって得られる RF 信号を用いた冠動脈内プラークの組織性状判別において , フラクタル解析を基にした手法を提案した . 提案手法は , RF 信号の複雑さがプラークの各組織において異なるという仮定の下 , フラクタル解析に基づいて判別を行う , 新手法である .

提案手法の有効性を検証するため , ウサギと人間の冠動脈から得られた RF 信号を用いて , プラークの組織性状判別を行った . 代表的な従来手法である IB 法ならびに提案手法について , プラークの組織性状判別正解率による定量的評価 , および B モード画像上における判別プラーク組織形態による定性的評価を行った . その結果 , 提案手法は従来手法以上の性能を有することが示された . 特に , 従来手法では , 超音波プローブとプラーク組織の位置関係が原因で , 誤判別を生じる場合があった . 一方 , 提案手法では , この問題が解決され , 超音波プローブとプラーク組織の位置関係に依存しない頑健な組織性状判別が可能となった .

提案手法の問題点として , 以下の点が挙げられる . フラクタル解析を行う際には , 一定長の RF 信号を必要とするので , 微小な関心領域に対する判別を行うことができない . さらに , 最終的な判別結果を得る多数決にお

表 2: ヒトの冠動脈プラークの判別正解率 .

		IB 法	提案手法
IVUS 画像 1	線維性組織	91.5%	<b>96.3%</b>
	脂質性組織	58.7%	<b>91.7%</b>
IVUS 画像 2	線維性組織	65.0%	<b>78.4%</b>
	脂質性組織	90.4%	<b>99.2%</b>
IVUS 画像 3	線維性組織	61.7%	<b>84.8%</b>
	脂質性組織	<b>95.1%</b>	92.3%

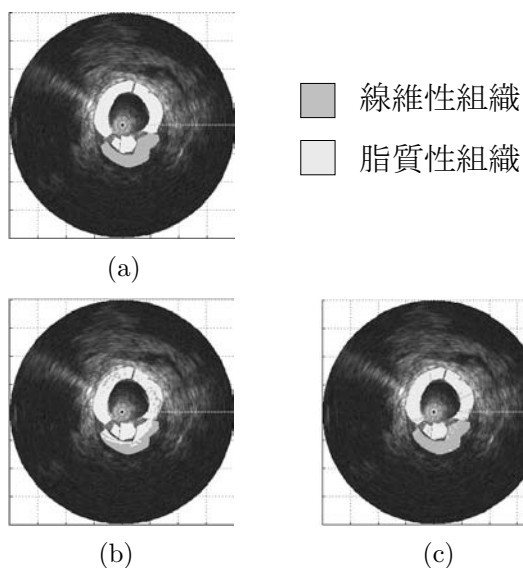


図 9: ヒトの冠動脈プラークの組織性状判別結果 (IVUS 画像 1) . (a) 望ましい判別結果 . (b) IB 法による判別結果 . (c) 提案手法による判別結果 .

いて、関心領域の中心と外側では投票数が異なるため、判別結果の信頼性が異なる .

今後の課題として、上記の問題点を解決し、提案手法の性能向上を図っていく予定である .

### 謝辞

本研究は、文部科学省知的クラスター創成事業“やまぐち・うべ・メディカル・イノベーション・クラスター”の援助の下に行われた .

### 参考文献

- [1] E. Falk, *et al.*, “Coronary plaque disruption,” *Circulation*, vol. 92, pp. 657–671, 1995.
- [2] G. J. Friedrich, *et al.*, “Detection of intralumenal calcium by intracoronary ultrasound depends on the histologic pattern,” *Am. Heart J.*, vol. 128, pp. 435–441, 1994.

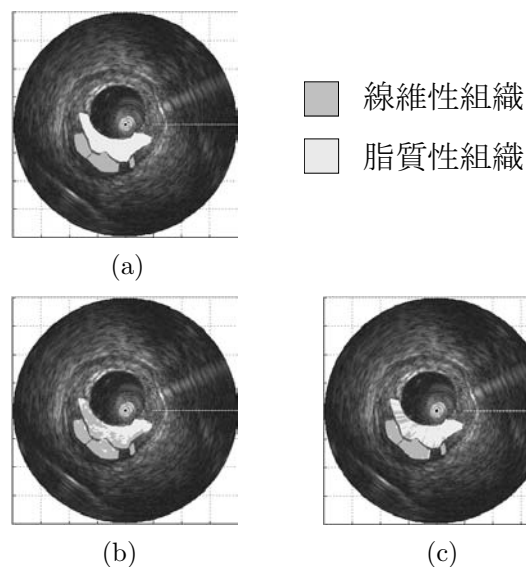


図 10: ヒトの冠動脈プラークの組織性状判別結果 (IVUS 画像 3) . (a) 望ましい判別結果 . (b) IB 法による判別結果 . (c) 提案手法による判別結果 .

- [3] J. B. Hodgson, *et al.*, “Clinical percutaneous imaging of coronary anatomy using an over-the-wire ultrasound catheter system,” *Int. J. Cardiac Imaging*, vol. 4, pp. 187–193, 1989.
- [4] J. M. Tobis, *et al.*, “Intravascular ultrasound imaging of human coronary arteries in vivo: Analysis of tissue characterizations with comparison to in vitro histological specimens,” *Circulation*, vol. 83, pp. 913–926, 1991.
- [5] M. Kawasaki, *et al.*, “In vivo quantitative tissue characterization of human coronary arterial plaques by use of integrated backscatter intravascular ultrasound and comparison with angioscopic findings,” *Circulation*, vol. 105, pp. 2487–2492, 2002.
- [6] 合原一幸 編: カオス時系列の基礎と応用, 産業図書株式会社, 2000.
- [7] J. Theiler: Lacunarity in a Best Estimator of Fractal Dimension, *Phys. Lett. A*, vol. 133, pp. 195–200, 1988.
- [8] R. O. Duda, *et al.*, *Pattern Classification*, John Wiley & Sons, 2001.

### 連絡先

内野英治 (うちの えいじ)  
 山口大学大学院理工学研究科  
 〒 753-8512 山口県山口市吉田 1677-1  
 Tel/Fax: 083-933-5699  
 E-mail: uchino@yamaguchi-u.ac.jp