

—ストレイン法でみる血管評価—

近年の研究で、急性心筋梗塞や不安定狭心症などの心血管イベントの発症の大部分は、プラークの破綻に伴う血栓形成によるものであることが明らかになり、急性冠症候群の予防および治療の観点から、破綻しやすい不安定プラークの評価の重要性が指摘されるようになった。本稿では、不安定プラークの力学的脆弱性の指標として血圧変動により生ずる組織のストレイン(変形率)の分布を画像化し、それによる不安定プラークの検出や易破綻部位の評価について概説してみたい。

椎名 毅

筑波大学大学院
システム情報工学研究科

Shiina, Tsuyoshi



1987年東京大学大学院工学系研究科修了。現在、筑波大学大学院教授、医用生体システム、特に、非侵襲的生体計測と画像化の研究に従事。最近は、組織の硬さを画像化する、超音波組織弾性イメージング開発を進め、IVUSによる不安定プラークの評価や、新しい癌画像診断技術として実用化に取り組んでいる。

■ 不安定プラーク破綻とイベント

従来、虚血性心疾患は冠動脈内に生じた粥腫(プラーク)が堆積して内腔の狭窄が70~80%以上になると狭心症となり、完全に閉塞すると急性心筋梗塞に至るものと考えられ、このような理解に基づき、経皮的冠動脈形成術(PTCA)などの冠動脈インターベンションが成果を上げてきた。しかしその一方で、冠動脈の高度狭窄でなくとも急性心疾患が発生しうることから、近年の研究成果により、不安定狭心症や急性心筋梗塞のほとんどは図1に示すように、プラーク破綻plaque ruptureを引き金とした血栓形成により、冠動脈内腔が狭窄および閉塞されて生じる、いわゆる急性冠症候群(ACS)であることが明らかとなってきた。

プラークを構成する主な成分は、脂質成分、線維成分、石灰化成分、細胞成分(平滑筋細胞・マクロファージ・Tリンパ球など)などであるが、これらのうち、主として線維成分と平滑筋細胞からなり脂質成分が乏しい線維性プラークfibrous plaqueは、安定的であり、急性疾患を誘発しにくい。これに対し、図1に示すように、中心部に多量のコレステロールなどを含む脂質コアlipid coreを有し、薄い

線維性被膜fibrous capに覆われた脂質性プラークlipidrich plaqueは、線維性被膜の一部に亀裂が生じて容易に破綻し、急性の心血管障害を誘発しやすい不安定プラークとなる¹。

また、最近では、スタチン系の高脂血症治療薬が、脂質成分の減少による安定化に効果的なことが示されている²。

このため、心血管イベント抑制には、プラークの形成予防、破綻予防(安定化)、血栓形成予防が鍵になるが、その中でも破綻予防の点からは、不安定プラークを早期に検出し、適切な治療につなげることが重要といえる。

■ ストレインによる不安定性の評価

不安定プラークは、図1に示したように脂質コアが薄い線維性被膜に覆われている状態であり、線維性被膜が十分に厚い場合は、破綻の可能性は低く安定である。このことから、不安定性の評価には、脂質コアの存在と、線維性被膜の薄さの双方を把握する必要がある。

脂質コアの存在診断は、いわゆる組織性状診断の一つである。IVUSでは、脂質成分は線維成分や

Key Sentence

- 急性冠症候群の予防と適切な治療には、不安定プラークの早期検出が重要である。
- 薄い線維性被膜に覆われた脂質コアは、破綻しやすい不安定なプラークになる。
- 拍動による組織の変形率を示すストレインは、相対的な柔らかさや可動性の指標となる。
- IVUS elastography は、冠動脈プラーク不安定性の新たな評価法として期待されている。

図1 動脈硬化の進行とイベント

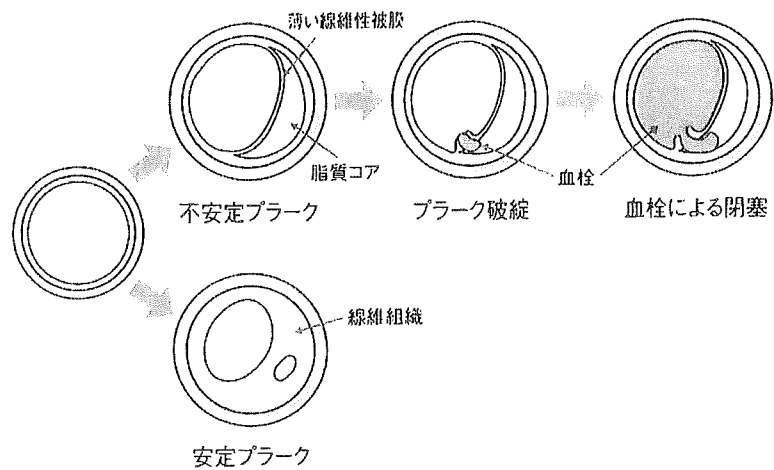


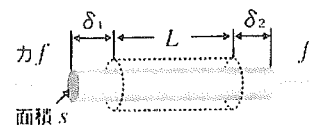
図2 組織弾性とストレイン

ひずみ(ストレイン) = 単位長さ当たりの変化量

(a) 垂直ひずみ(伸縮率)

$$\text{垂直ひずみ: } \epsilon = \frac{\delta_1 + \delta_2}{L}$$

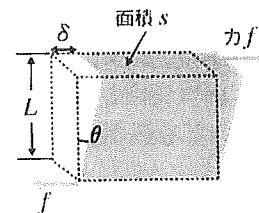
$$\text{ヤング率: } E = \frac{f/s}{\epsilon}$$



(b) せん断ひずみ(変形率)

$$\text{せん断ひずみ: } \epsilon = \frac{\delta}{L} = \theta$$

$$\text{剛性率: } G = \frac{f/s}{\epsilon}$$



石灰化に比べて画像輝度の低い (echolucent) 部分として描出されることを利用したり、さらにエコー強度を積分したIB (integrated backscatter) を用いてより定量化を試みている例もある³⁾。しかし、コントラストが十分でないことやエコー強度と組成と

の関連づけが明確でないなど課題が残されている。これに対して、組織の硬さ(弾性)をもとに鑑別しようとするIVUS elastography(血管内超音波エラストグラフィ)の研究がなされている^{4) 8)}。これは、癌などで硬化した病変部の早期検出や進展範囲の

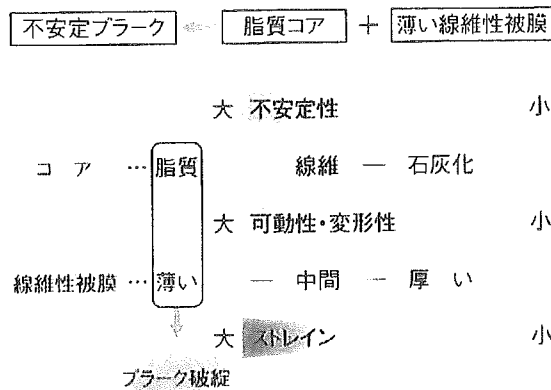


図3 ストレインによる不安定プラークの評価

同定を目的として開発された組織弾性イメージング法を応用したものである^{9, 11}。

IVUS elastography は、拍動による血圧変動により血管組織が変形する割合であるストレイン(ひずみ)を画像化している。ストレインは、図2に示すように、大きく分けて垂直ひずみと、せん断ひずみがあるが、IVUS elastographyで通常表示するものは、垂直ひずみすなわち伸縮率の方である。これは、図2のように、一定の応力(=単位面積当たりに作用する力)では、硬い(ヤング率が大きい)ものほど変形しにくい、すなわちストレインが小さいことを利用している。したがって、図3に示すように脂質成分は、線維成分、石灰化成分などに比べると最も柔らかく、ストレインが大きくなりやすい。実際には血管組織内の応力分布に依存するため、組織に固有な弾性特性としては、弾性係数(ヤング率や剛性率)を得る必要がある。しかし、これには、血圧値と形状を条件に加えて、逆問題的に推定する必要から複雑になり、処理時間もかかる。このため、多くは、ストレインを弾性の相対的な指標として用いている。すなわち、近傍での応力の変化が急峻でないとすれば、ストレインの大きな部分は変形しやすく、相対的に柔らかいことを示しているといえる。

一方、線維性被膜の厚みの評価については、冠動脈や頸動脈ともに250 μm 程度以下になると不安

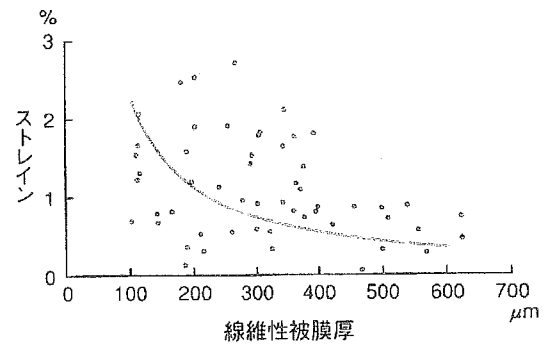


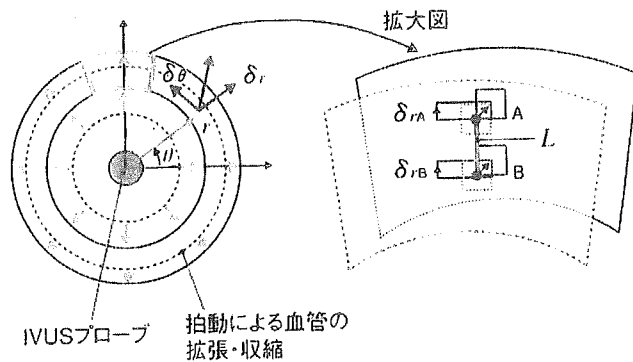
図4 *in vitro*計測で得られたプラーク線維性被膜厚とストレインとの関係

(文献12)より一部改変)

定になるとの報告がなされている^{12, 13}。したがって、厚みの計測には少なくとも10 μm の精度が必要であるが、IVUSに用いる約40MHzの超音波では、波長40 μm 程度であるので、空間分解能的にむずかしいといえる。このため、ここでも、ストレインを利用することが考えられる。つまり、脂質コアの場合、線維性被膜が薄いほど血圧変動による可動性が高くなることが予想される。実際、Schaarらは、約50例の摘出したプラークを有する冠動脈に対し、ストレインと線維性被膜の厚みの関係を測定し、図4に示すように一定の関係があることを示した¹²。これによると、線維性皮膜の厚みが薄くなるとストレインが急増することがわかる。これは、ストレインが弾性そのものではなく、可動性・変形性を表している点を逆に利用するものといえる。

結局、図3に示すように、脂質コアかつ線維性被膜が薄い場合に、ストレインが増大するため、これを指標にして不安定性を評価可能ということになる。また、ストレインの大きな部位は、それだけ変形が大きく破綻が生じやすい部位ともいえる。実際、破綻部位はプラークの角の部分で多く発生することが知られているが、ストレインは力学的な脆弱性を表すので、将来的には、より具体的に破綻危険度の高い部位を特定できる可能性も秘めているといえよう。

図5 IVUS elastographyの原理



δ_{rA} : 点Aでの半径方向の変位
 δ_{rB} : 点Bでの半径方向の変位
 L : AB間の距離
 AB間での半径方向のストレイン : $\epsilon = \frac{\delta_{rA} + \delta_{rB}}{L}$

■ IVUS elastography

ここでは、IVUS elastographyの原理と、臨床計測の実例を通して、プラーク性状評価への応用の現状と課題について概説してみたい。

動脈圧の変動により血管径は変化するが、血管壁各部の局所的なストレインは各部の弾性の違いに応じて異なる。前項で示したように破綻しやすい不安定プラークは、柔らかい脂質性の粥腫が薄い線維性の被膜に覆われたものと考えられるが、これは、拍動による変形の大きな部位として捕らえることができる。血管内超音波エラストグラフィは図5に示すように拍動による血管径が変化する過程で、時刻*t*と、*t* + Δt での二つのフレームを取り上げ、それらのRFの超音波エコー信号を比較することで、血管壁の各点(*r*, θ)の時刻*t*における変位ベクトル(δ_r, δ_θ)を計測する。ここで、 $\delta_r(r, \theta, t)$ 、 $\delta_\theta(r, \theta, t)$ は、それぞれ半径方向、円周方向の変位を示す。

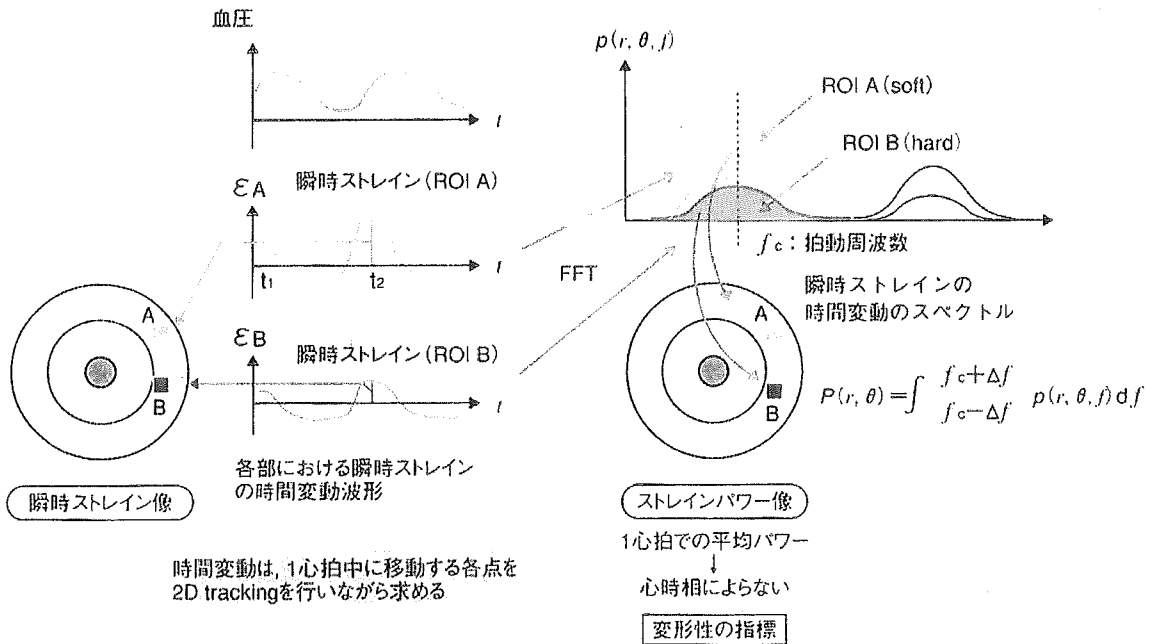
これまで、この局所変位を求める信号処理法としては、空間相関法やドブラ法(自己相関法)を応用した手法が提案されてきた^{4,6)}。空間相関法は比較的大きな変位量を検出できるが、演算時間が多い点や誤ピークが多数出現する点で問題があり、一方、ドブラ法は高速に精度良く変位推定を行えるが、エイリアシングにより検出できる変位量が波長により制限を受ける点で問題があった。

これに対して、椎名らは、空間相関法とドブラ法の利点を融合し、実際の臨床計測で見られるような、波長以上の比較的大きな変位に対しても高速かつ高精度に、安定した計測を可能とするCA法(複合自己相関法)を開発した^{7,8,10,11)}。

ストレインは、図5に示すように2点間の変位の差分を、2点間の距離で割って求めるため、血管全体の動きは相殺されるが、短軸の場合のストレインは、血管の伸縮の方向に従って、半径方向と円周方向に分けられる。プラークがなく血管を一様な円管とみなせる場合を除いて、組織の伸縮を正確に把握するには、半径方向と円周方向のストレインを得るのが理想的である。しかし、半径方向がビーム軸方向となるIVUSの原理上、方位方向である円周方向の変位 δ_θ の計測精度は、半径方向 δ_r に比べ極端に低下するため、雑音に弱いストレインの算出には適さない。このため、 δ_r の計測の際に δ_θ も得られるが、ストレインの算出は、通常、次式により半径方向のみを求めている。

$$\epsilon_r(r, \theta, t) = \frac{\partial \delta_r(r, \theta, t)}{\partial r} \dots \dots \dots (1)$$

このストレインは、血管壁内の応力分布に依存するが、その近傍での応力の変化が急峻でないとすれば、血管断面のストレイン像は、各時刻での硬さの分布を相対的に示しているといえる。一方で、拍動の時相によって変化するので、これを瞬時ス



時間変動は、1心拍中に移動する各点を2D trackingを行いながら求める

図6 瞬時ストレインとストレインパワー

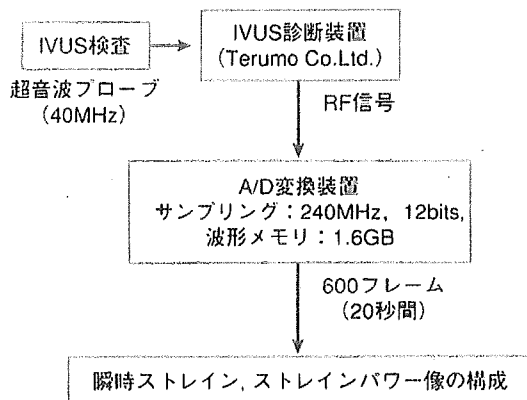


図7 IVUS elastographyによる冠動脈プラーク評価システム

トレン像と呼ぶことにする。この瞬時ストレインにより臨床上評価する場合は、どの時相で見ると異なり、特に図6に示すように、血圧変化がなくなる最大および最小血圧近傍では部位によらず

0に接近しノイズレベル以下になってしまう。そこで、われわれは拍動による時相の影響を受けずに冠動脈壁やプラークの弾性を表す特徴量として、1心拍内における歪み値変動のパワーを算出しその分布像を得るストレインパワー像を提案した。

これは、図6に示すように、血管壁内の各点 (r, θ) での瞬時ストレインを追跡して時系列信号 $\epsilon(r, \theta, t)$ を求めると、例えば脂質コア(点A)のような柔らかい部位では、瞬時ストレインの1心拍内の変動振幅は、線維性などのより硬い部分(点B)よりも大きくなる。

変動の主要な部分は心拍周波数成分であるため、瞬時周波数の変動のスペクトル $p(r, \theta, f)$ を求め、心拍周波数近傍のパワーを式(2)のように局所ごとに算出することによって、心拍に影響されないストレインパワー値 $P(r, \theta, t)$ を求めることができる^{14, 15)}。

$$P(r, \theta) = \int_{f_c - \Delta f}^{f_c + \Delta f} p(r, \theta, f) df \dots\dots\dots (2)$$

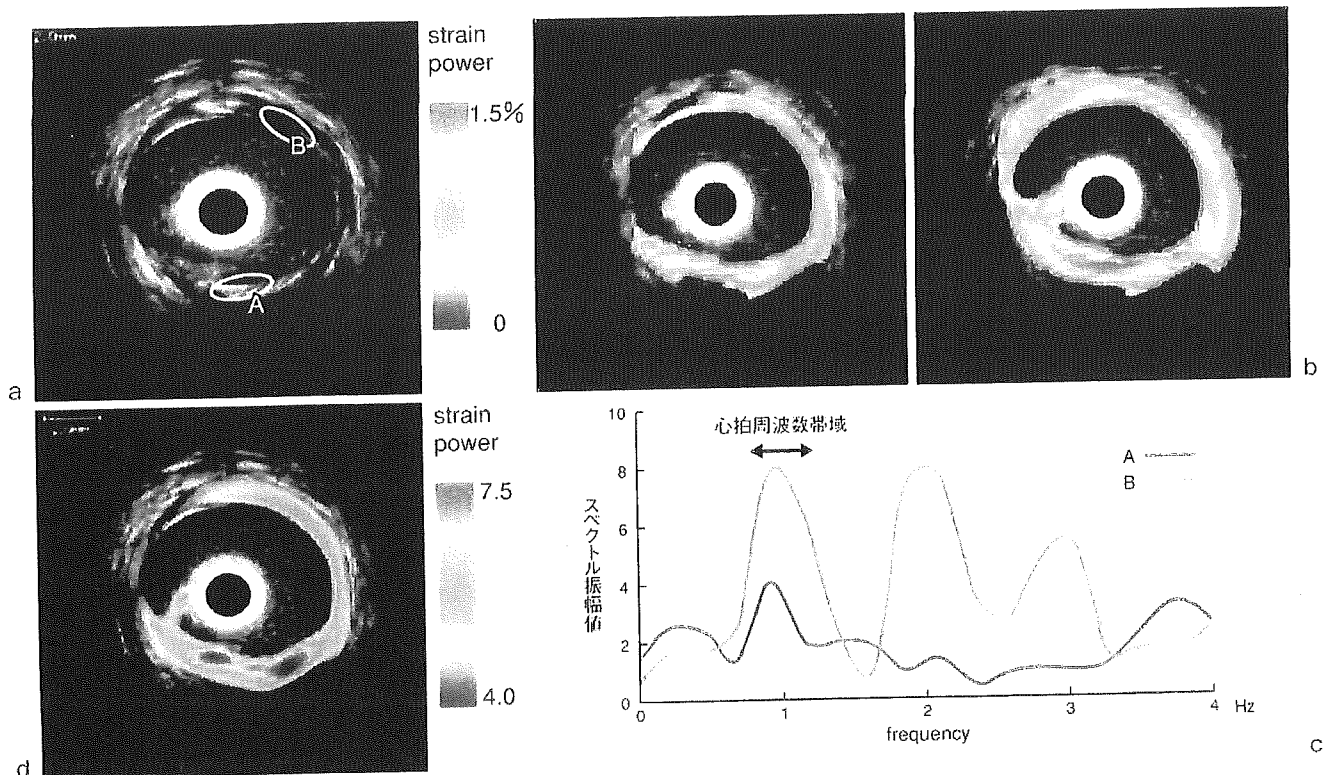


図8 冠動脈のIVUSによるBモード、瞬時ストレイン像、およびストレインパワー像

複合したプラークを有する症例。

a: IVUS (Bモード像), b: 異なる心時相における瞬時ストレイン像, c: 領域A, Bにおける瞬時ストレインのスペクトル(矢印は心拍周波数近傍の積分範囲), d: ストレインパワー像。

ここで、 f_c は心拍周波数、 Δf は f_c まわりのパワー計算幅である。

■ IVUS elastography による冠動脈プラークの評価

前項で示した手法を冠動脈プラークの性状評価に適用し、不安定プラークの鑑別の可能性を検討するため、臨床データを解析できる装置を開発した。これは図7に示すように、(株)テルモ製の中心周波数40MHzのIVUSプローブを用い、RFでの超音波エコー信号を計測するため、240MHz、12bitでA/D変換し、1.6GBの大容量のメモリを搭載したボードを内蔵している、これにより、連続して600フレーム(約20秒)のデータを取得でき、拍動の各時相における歪み分布の時間変化を観察可能とした。臨床データの取得は、通常の冠動脈インターベンション中に行われるが、実施医療機関での倫理委員会での承認、および患者への十分なインフォームドコンセントのもとに実施された。

図8aは線維化および石灰化したプラークを含む症例の冠動脈のIVUS (Bモード像)である。コントラストは十分ではないが、動画として観察すると、10時方向から5時方向にわたって柔らかい細胞成分を含む線維化、5時方向から7時方向にわたって硬い石灰化を含む線維化を生じている様子が推測できる。図8bは二つの異なる心時相における瞬時ストレインを示し、右側は左に比べ血圧が急速に変化する時相に相当する。ストレインの高値を赤、低値を青で表示し、Bモードに重ねて表示している。右側では石灰化の部分が青く、硬い組織であることが描出されているが、左側では血圧差が小さいため不鮮明である。また、9時方向が不鮮明になっているのは、ガイドワイヤによる陰の影響である。図8cは、図8aにとった二つの微小領域について瞬時ストレインの時系列からスペクトルを求めたものである。領域Aは、石灰化の部位、Bはそれより柔らかく線維・細胞成分からなると思われる部位にとった。スペクトルは、心拍周波数の1Hz近傍にピークをもち、石灰化の部位は、より小さなバ

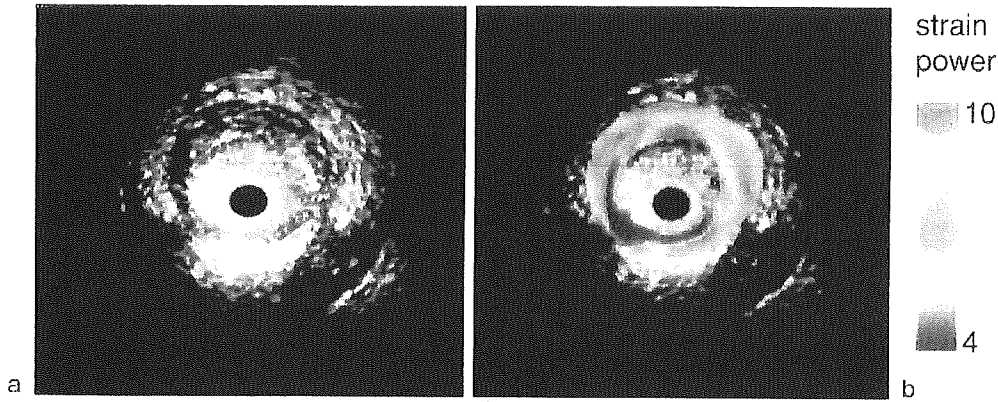


図9 冠動脈のIVUSによるBモードおよびストレインパワー像
脂質性の不安定プラークを有する症例。
a: IVUS (Bモード像),
b: ストレインパワー像.

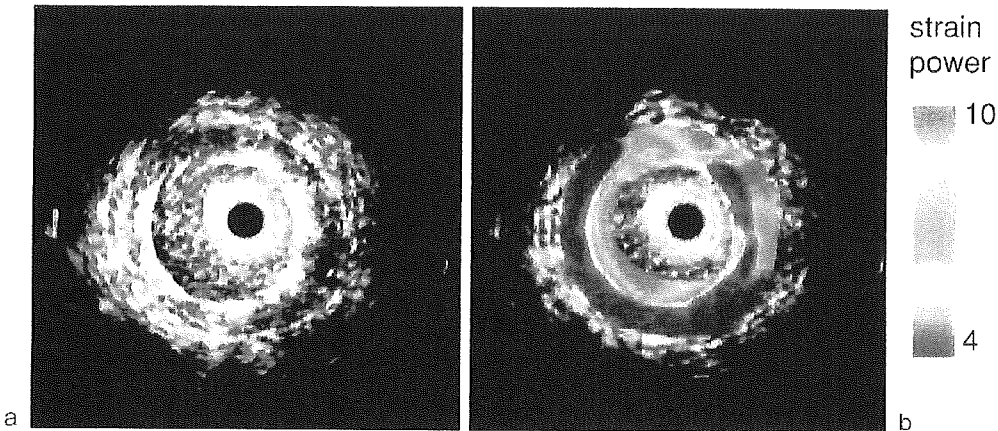


図10 スtent挿入部位のBモードおよびストレインパワー像
a: IVUS (Bモード像),
b: ストレインパワー像.

ワーとなっていることがわかる。同様の処理を各部位について行って、ストレインパワー像を求めたものを図8dに示す。ここでも、パワーの高値を赤に、低値を青でBモード像に重ねて表示してある。細胞成分および石灰化を含む二つの線維化領域が明瞭なコントラストで識別できることがわかる。

次に図9は、10時から3時付近にかけて肥厚した脂質性不安定プラークを有する症例の結果を示す。同じく、図9aは通常のBモード像、図9bはそれにストレインパワーをカラー表示したものである。脂質性プラークの部位に対応して赤く可動性の大きい領域として描出され、歪みパワー像などの組織弾性イメージングが不安定プラークを検出手段として有望であることが示されている。

最後に、ステント挿入部位での処理例を図10に示す。図10aのIVUS像では、高輝度に描出されるステントの断面の内側に、5時から10時近傍に肥厚した部位が認められる。図10bのストレインパワー像

ではステントの部分は青く硬いことが明確であり、その内側の部位は赤く相対的にはあるが柔らかい組織が肥厚していることがわかる。これは、明らかに硬いステントが適切に表示されていることで、傍証的な意味があるといえる。

これから、ストレインパワー像により、1心拍の平均的な特性として心時相によらず、異なるプラーク組成が識別される可能性が示唆されたといえる。一方で、*in vivo*での計測であり、今後は剖検例など*in vitro*計測と比較して検証を重ねる必要がある。

■ 結論

硬さに基づくプラークの組織性状の違いを可視化するIVUS elastographyの原理と、不安定プラーク性状評価への応用について示してきたが、変形性という間接であるが硬さの指標を画像化することで、脂質性プラークなどの不安定性を評価する

手段となりうることが示された。一方で、易破綻性の指標としては、硬さそのものより、プラークでの角の部位などは、変形性の高い部位であり、その意味ではより直接的な指標となる可能性も出てくる。

今後検討すべき点として、易破綻性と組織弾性および病理組織学的な対応づけが重要といえる。また、不安定プラークにおいて特に破綻しやすい部位の検出を可能とするためには、測定法の一層の高分解能化と血圧値を同時計測することによる定量化、さらにシミュレーション解析による線維

性皮膜や脂質コアの力学的特性と実際の不安定性との関連の把握に努める必要がある。

謝辞 本稿で紹介した研究内容の一部は、平成15～17年度国立循環器病センター循環器病研究委託費(15公-5)および平成16年度からの厚生労働省科学研究費の補助を受けた。また、臨床データの提供を頂いた同センターの山岸正和先生、および解析に協力頂いた産業技術総合研究所の新田尚隆氏に感謝の意を表したい。

■文献

- 1) 上田真喜子ほか：急性冠症候群の病態生理から見た治療戦略。Medical Tribune 32(43): 26, 1999
- 2) 小宮山伸之：スタチンによる冠動脈プラークの安定化。呼吸と循環 53(1), 2005
- 3) 特集「冠動脈粥状硬化病変を診る」。Heart View 7(11), 2003
- 4) Shapo, BM et al: Displacement and strain imaging of coronary arteries with intraluminal ultrasound. IEEE Trans Ultrason Ferroelect Freq Contr 43(2): 234-246, 1996
- 5) 田波治彦ほか：血管内エコー法による血管壁弾性率分布のイメージング。日本音響学会講演論文集, 1127-1128, 1999
- 6) de Korte, CL et al: Characterization of plaque components with intravascular ultrasound elastography in human femoral and coronary arteries in vitro. Circulation 102(6): 618-623, 2000
- 7) 新田尚隆ほか：IVUSによる冠動脈壁組織性状診断—in vivo計測による試み—。第21回日本医用画像工学会大会抄録集, 296-298, 2002
- 8) Shiina, T et al: Coronary arteries characterization based on tissue elasticity imaging—in vivo assessment—. Proc. of 2002 IEEE Ultrasonics Symp, 1811-1814, 2002
- 9) Ophir, J et al: A quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. Ultrason Imaging 13: 111-134, 1991
- 10) 椎名 毅ほか：複合自己相関法による実時間 Tissue elasticity imaging. 日本超音波医学会誌 26: 57-66, 1999
- 11) Yamakawa, M et al: High-speed freehand tissue elasticity imaging for breast diagnosis. Jpn J Appl Phys 42(5B): 3265-3270, 2003
- 12) Schaar, JA et al: Characterizing vulnerable plaque features with intravascular elastography. Circulation 108: 2636-2641, 2003
- 13) Hatsukami, TS et al: Visualization of fibrous cap thickness and rupture in human atherosclerotic carotid plaque in vivo with high-resolution magnetic resonance imaging. Circulation 102: 959-964, 2000
- 14) Shiina, T et al: A new method for determining vulnerable atherosclerotic plaque by intravascular ultrasound elasticity imaging, imaging of vulnerable atherosclerotic plaque —The evolving of new imaging technique—. Abstract of the 68th annual scientific meeting of Japanese Circulation Society, SY3-5, 2004
- 15) Shiina, T et al: Assessment of vulnerable coronary plaque by intravascular elasticity imaging, Proc. of IEEE International Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control 50th Anniversary Joint Conference, Montreal, 2004

B-11

ストレインプワー像による不安定プラークの組織性状評価

椎名 毅¹、新田尚隆²、中谷 敏³、山岸正和³

¹筑波大学大学院システム情報工学研究科

²産業技術総合研究所人間福祉医工学研究部門

³国立循環器病センター内科心臓血管部門

超音波を用いて、動脈プラークの組織学的硬度を画像化することにより、その不安定性を診断可能とする手法について開発した。これまで、IVUS による冠動脈、および経食道心エコーによる大動脈のプラークを評価し、拍動による変動率の強度に相当するストレインプワー像を構成することで、脂質性に富む部位と石灰化等とを硬さの違いにより識別することができ、本手法が不安定粥腫の検出手段として有望であることが確認された。

特集

冠動脈を診る
— 壁の性状を識る —

識る

7-d

Expertise

冠動脈イメージングの新技术

IVUS Elastography

IVUS Elastography

椎名 毅 (筑波大学大学院システム情報工学研究科)
山岸正和 (国立循環器病センター心臓血管内科)

急性冠症候群の予防および治療の観点から、破綻しやすい不安定プラークの評価の重要性が指摘されるようになった。本稿では、不安定プラークの力学的な脆弱性の指標として血圧変動により生ずる組織のストレイン(変形率)の分布を画像化するIVUS elastographyの原理と、臨床計測の実例について紹介する。

急性冠症候群と不安定プラーク

近年の研究結果により、不安定狭心症や急性心筋梗塞のほとんどは、プラーク破綻(plaque rupture)を引き金とした血栓形成により、冠動脈内腔が狭窄および閉塞されて生じる、いわゆる急性冠症候群(acute chest syndrome; ACS)であることが明らかになってきた。

プラークのなかでも線維成分と平滑筋細胞から成り脂質成分が乏しい線維性プラーク(fibrous plaque)や石灰化したものは安定的で急性疾患を誘発しにくい。これに対し中心部に多量のコレステロールなどを含む脂質コア(lipid

core)を有し、薄い線維性被膜(fibrous cap)に覆われた脂質性プラーク(lipid-rich plaque)は、線維性被膜の一部に亀裂が生じて容易に破綻し、急性の心血管障害を誘発しやすい不安定プラークとなる¹⁾(図1)。また、最近では、スタチン系の高脂血症治療薬が、脂質成分の減少による安定化に効果的なことが示されている。このため、不安定プラークを早期に検出し、適切な治療に繋げることが重要といえる。

IVUS elastography

不安定プラークは、脂質コアが薄い

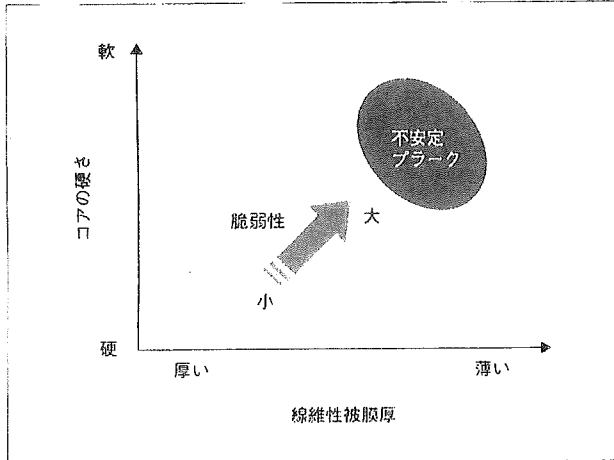


図1 不安定プラークとなる条件

線維性被膜に覆われている状態であり、線維性被膜が十分に厚い場合は、破綻の可能性は低く安定である。このことから、不安定さの評価には、図1に示すように脂質コアの存在と、線維性被膜の薄さの双方を把握する必要がある。

脂質コアの存在診断は、いわゆる組織性状診断の1つである。IVUSでは、脂質成分は線維成分や石灰化に比べて画像輝度の低い (echolucent) 部分として描出されることを利用したり、さらにエコー強度を積分したIB (integrated backscatter) を用いて、より定量化を試みている例もある。しかし、通常のIVUSで得られるBモード像はコントラストが十分でないことや、エコー強度自体は散乱 (反射) 特性を反映したものであり、脂質や線維成分といった組成との直接的な関連づけが明確でないなど課題が残されている。これに対して、組織の硬さ (弾性) を基

に鑑別しようとするIVUS elastographyの研究がなされている^{3,5)}。これは、癌などで硬化した病変部の早期検出や進展範囲の同定を目的として開発された組織弾性イメージング法を応用したものである^{2,6)}。

すなわち、触診のように体表からわずかに圧迫した際の組織の変形を考えると、組織の局所的な変位の大部分はビームに平行な方向であるので、図2のようなバネを繋げたモデルで表すことができる。ここで、組織の変形前後の画像を比較することにより、各点の変位量を求めることができる。この変位は、超音波プローブに対しての移動量のため、臓器全体の動きを含んでいる。これは、図2でいえばバネの並行移動した分も含んでいることになるので、バネの両端に相当する2点間の変位量の差をとることにより、収縮量が求まる。これを2点間の距離で割ることで、そのバネの変形率が求まる。こ

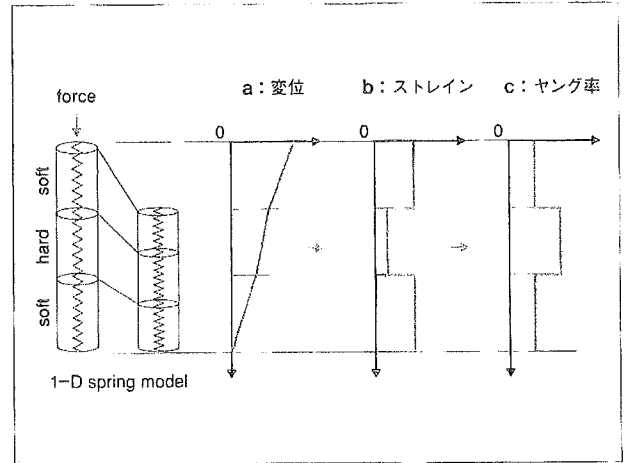


図2 組織変形に対するバネモデル

の変形率を、ひずみとよぶ。このひずみはバネの強さを表す指標で、ひずみが大きいものは、同じ力で変形しやすい、つまり軟らかいバネであり、小さいものは変形しにくい硬いバネということになる。実際にはバネの強さは連続的に変わると考えると、図2のように変位を空間微分することでひずみ分布を得る。組織変形もこれと同じ考えで、ひずみの大小を、組織の硬さに置き換えて捉えている。一方で、同じバネでも加える力が大きいと、ひずみも大きくなるので、ひずみそのものは、硬さの相対的な指標である。そのため、ひずみと同時に、圧迫の強さ (応力) を求めておくことで、図2cにあるようにその組織に固有な弾性特性である弾性係数 (ヤング率) を得る試みもある。しかし、一般に体内における応力分布を求めるのは難しく、いくつかの仮定の下に複雑な逆問題を解く必要がある。

触診に代わるものとして、筆者らが開発した超音波組織弾性イメージング装置は、現時点ではひずみ分布像をリアルタイムで得るものであるが、癌腫瘍のように周囲組織に比べ硬くなる病変の検出には効果的で、乳がん腫瘍の診断装置として実用化している⁷⁾。

IVUS elastography は、乳腺などで手で圧迫する代わりに拍動による血管組織の変形を利用している。循環器領域では、心筋ストレイン法のように、ひずみをストレインとよぶことが多いようであるが、手による圧迫か、拍動による血圧変化であるかの違いはあるが、基本的には同じで、図3に示すように拍動による血管径が変化する過程で、時刻 t と、 $t + \Delta t$ での2つのフレームを取り上げ、それらの rf の超音波エコー信号を比較することで、血管壁の各点 (r, θ) の時刻 t における変位ベクトル $(\delta r, \delta \theta)$ を計測する。ここで、 $\delta r(r, \theta, t)$ 、 $\delta \theta(r, \theta, t)$ は、それぞれ半径方向、円周方向の変位を示す。

これまで、この局所変位を求める信号処理法としては、空間相関法やドプラ法(自己相関法)を応用した手法が提案されてきた。空間相関法は比較的大きな変位量を検出できるが、演算時間が多い点や誤ピークが多数出現する点で問題があり、一方、ドプラ法は高速に精度よく変位推定を行えるが、エイリアシングにより検出できる変位量が波長により制限を受ける点で問題があった。

これに対して、筆者らは、空間相関

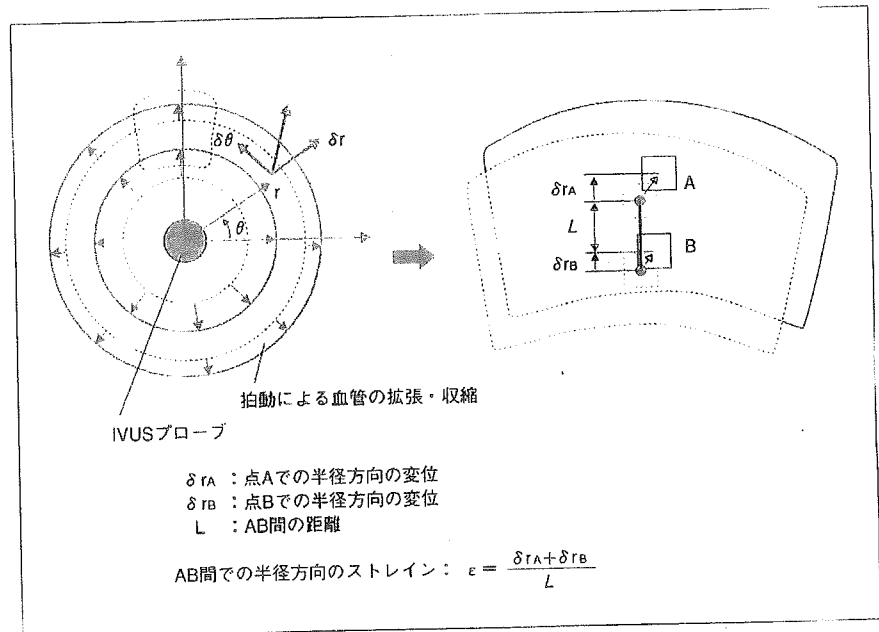


図3 IVUS elastographyの原理

法とドプラ法の利点を融合し、実際の臨床計測で見られるような、波長以上の比較的大きな変位に対しても高速かつ高精度に、安定した計測を可能とするCA法(複合自己相関法)を開発した^{6,7)}。

ストレインは、図3に示すように2点間の変位の差分を、2点間の距離で割って求めるため、血管全体の動きは相殺されるが、短軸の場合のストレインは、血管の伸縮の方向に従って、半径方向と円周方向に分けられる。ブラークがなく血管を一様な円管とみなせる場合を除いて、組織の伸縮を正確に把握するには、半径方向と円周方向のストレインを得るのが理想的である。しかし、半径方向がビーム軸方向となるIVUSの原理上、方位方向である円

周方向の変位 $\delta \theta$ の計測精度は、半径方向 δr に比べ極端に低下するため、雑音に弱いストレインの算出には適さない。このため、 δr の計測の際に $\delta \theta$ も得られるが、ストレインの算出は、通常、次式により半径方向のみを求めている。

$$\epsilon_r(r, \theta, t) = \frac{\partial \delta r(r, \theta, t)}{\partial r} \dots \text{①}$$

このストレインは、血管壁内の応力分布に依存するが、その近傍での応力の変化が急峻でないとすれば、血管断面のストレイン像は、各時刻での硬さの分布を相対的に示しているといえる。一方で、拍動の時相によって変化するので、これを瞬時ストレイン像とよぶことにする。この瞬時ストレインにより臨床評価する場合は、どの時相で

みるかで異なり、血圧変化がなくなる最大および最小血圧近傍では部位によらず0に接近しノイズレベル以下になってしまう。そこで、われわれは拍

動による時相の影響を受けずに冠動脈壁やプラークの弾性を表す特徴量として、1心拍内における歪み値変動のパワーを算出しその分布像を得るストレ

インパワー像を提案した。

これは血管壁内の各点 (r, θ) での瞬時ストレインを追跡して時系列信号 $\varepsilon(r, \theta, t)$ を求めると、例えば脂質コアのような軟らかい部位では、瞬時ストレインの1心拍内の変動振幅は、線維性などのより硬い部分よりも大きくなる。変動の主要な部分は心拍周波数成分であるため、瞬時周波数の変動のスペクトル $p(r, \theta, f)$ を求め、心拍周波数近傍のパワーを式2のように局所ごとに算出することによって、心拍に影響されないストレインパワー値 $P(r, \theta)$ を求めることができる。

$$P(r, \theta) = \int_{f_c - \Delta f}^{f_c + \Delta f} p(r, \theta; f) df \quad (2)$$

ここで、 f_c は心拍周波数、 Δf は f_c 周りのパワー計算幅である。

IVUS elastographyによる冠動脈プラークの評価

臨床データを解析できる装置として、(株)テルモ製の中心周波数40MHzのIVUSプローブを用い、 r, θ での超音波エコー信号を計測するため、240MHz、12bitでA/D変換し、連続して600フレーム(約20秒)のデータを取得できるシステムを開発した。臨床データの取得は、通常の冠動脈インターベンション中に行われるが、実施医療機関の倫理委員会での承認、および患者への十分なインフォームドコンセントの下に実施された。

図4aは線維化および石灰化したフ

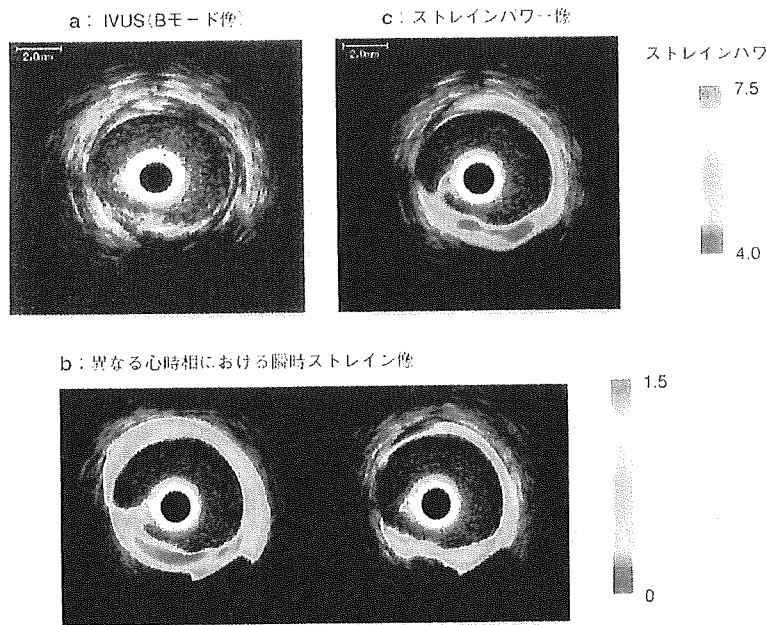


図4 冠動脈のIVUSによるBモード、ストレインパワー像
 複合したプラークを有する症例

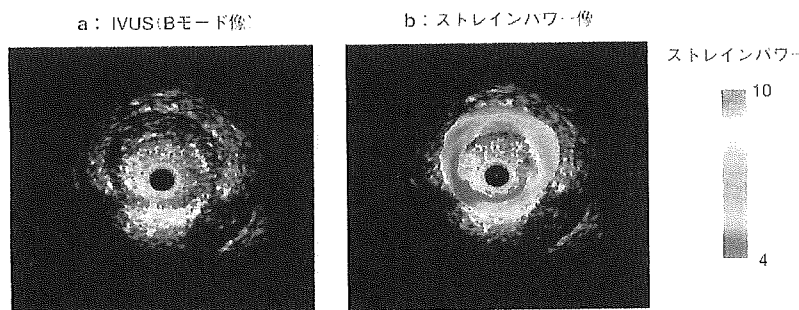


図5 冠動脈のIVUSによるBモードおよびストレインパワー像
 脂質性の不安定プラークを有する症例

ラークを含む症例の冠動脈のIVUS (Bモード像) である。コントラストは十分ではないが、動画として観察すると、10時方向から5時方向にわたって軟らかい細胞成分を含む線維化、5時方向から7時方向にわたって硬い石灰化を含む線維化を生じている様子が推測できる。図4bは2つの異なる心時相における瞬時ストレインを示し、右側は左に比べ血圧が急速に変化する時相に相当する。ストレインの高値を赤、低値を青で表示し、Bモードを重ねて表示している。右側では石灰化の部分が青く、硬い組織であることが描出されているが、左側では血圧差が小さいため不鮮明である。また、9時方向が不鮮明になっているのは、ガイドワイヤによる陰の影響である。ストレインパワー像を求めたものを図4cに示す。パワーの高値を赤に、低値を青でBモード像に重ねて表示してある。

細胞成分および石灰化を含む2つの線維化領域が明瞭なコントラストで識別できることがわかる。

次に、図5は、10時から3時付近にかけて肥厚した脂質性不安定プラークを有する症例の結果を示す。同じく、図5aは通常のBモード像、図5bはそれにストレインパワーをカラー表示したものである。脂質性プラークの部位に対応して赤く可動性の大きい領域として描出され、歪みパワー像などの組織弾性イメージングが不安定プラークの検出手段として有望であることが示されている。

前述より、ストレインパワー像により、1心拍の平均的な特性として心時相によらず、異なるプラーク組成が識別される可能性が示唆されたといえる。一方で、*in vivo*での計測であり、今後は剖検例など*in vitro*計測と比較して検証を重ねる必要がある。

結論

硬さに基づくプラークの組織性状の違いを可視化するIVUS elastographyの原理と、不安定プラーク性状評価への応用について示してきたが、変形性という間接であるが硬さの指標を画像化することで、脂質性プラークなどの不安定性を評価する手段となりうることが示された。一方で、易破綻性の指標としては、硬さそのものより、プラークでの角の部位など、変形性の高い部位であり、その意味ではより直接的である可能性も出てくる。また、不安定プラークにおいて特に破綻しやすい部位の検出を可能とするためには、1層の高分解能化と血圧値を同時計測することによる定量化、線維性被膜や脂質コアの力学的特性と実際の不安定性との関連の把握に努める必要がある。

文献

- 1) 上田真喜子, 斎藤 直: 急性冠症候群の病態生理から見た治療戦略, *Medical Tribune* 32: 26, 1999.
- 2) de Korte CL, Pasterkamp G, van der Steen AF, Woutman HA, Bom N: Characterization of plaque components with intravascular ultrasound elastography in human femoral and coronary arteries *in vitro*, *Circulation* 102: 617-623, 2000.
- 3) Shapo BM, Crowe JR, Skovoroda AR, et al: Displacement and Strain Imaging of Coronary Arteries with Intraluminal Ultrasound, *IEEE Trans Ultrason Ferroelect Freq Contr* 43: 234-246, 1996.
- 4) Shiina T, Nitta N, Yamagishi M: Coronary Arteries Characterization Based on Tissue Elasticity Imaging-*in vivo* Assessment, *Proc of 2002 IEEE Ultrasonics Symp* 1811-1814, 2002.
- 5) 新田高隆, 遠藤浩幸, 椎名 登, 山岸正樹: 血管内コホ 法を用いた冠動脈弾性イメージング, *電子情報通信学会論文誌* J87-D-II: 78-87, 2004.
- 6) 椎名 登, 新田高隆, 植野 映, Bamber JC: 複合自己相関法による実時間 Tissue Elasticity Imaging, *日本超音波医学会*, 26: 57-66, 1999.
- 7) Yamakawa M, Shiina T: Strain Estimation Using the Extended Combined Autocorrelation Method, *Jpn J Appl Phys* 40: 3872-3876, 2001.
- 8) Shiina T, Nitta N, Yamagishi M: A New Method for Detecting Vulnerable Atherosclerotic Plaque by Intravascular Ultrasound Elasticity Imaging, *Imaging Vulnerable Atherosclerotic Plaque-The Evolving of New Imaging Technique*, Abstract of the 68th annual scientific meeting of Japanese Circulation Society, SY3-5, 2004.

05(JS)-2 画像診断の進歩：血管超音波 elastography

○椎名 毅¹, 新田尚隆², 山岸正和³

1 筑波大学 大学院システム情報工学研究科

2 産業技術総合研究所 人間福祉医工学研究部門

3 国立循環器病センター 心臓血管内科部門

Progress of Medical Imaging - Intravascular Ultrasound Elastography-

T.Shiina¹, N.Nitta², M.Yamagishi³

1 Graduate School of Systems and Information Engineering, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan

2 National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, Tsukuba, Japan

3 National Cardiovascular Center, Osaka, Japan

Abstract: Most cases of acute coronary syndrome occur suddenly, even when the stenosis is not so serious, then plaque rupture is regarded as one of main causes. To prevent plaque rupture and guide a pharmacological treatment, it is important to image the weak (fragile) part of atherosclerotic plaque and to determine between high-risk and low-risk plaques. Intravascular Ultrasound Elasticity Imaging has the potential to differentiate between plaque types. Preliminary experiments revealed that it is feasible to discriminate between fatty, fibrous, calcified material by this technique. Plaque rupture is related to a fragility of the thin fibrous cap over lipid core. Its fragile part of vulnerable plaque is expected to be imaged as more deformable area with high strain

Keywords : Intravascular ultrasound, atherosclerotic plaque, tissue elasticity, Vulnerable Coronary Plaque

1. はじめに

虚血性心疾患は、以前は冠動脈内に生じたプラークによる内腔の狭窄が主因と考えられ、経皮的冠動脈形成術 (PTCA) などの冠動脈インターベンションが成果を挙げた。しかしその一方で高度狭窄でなくとも急性心疾患症が発生することから、近年の研究結果により、不安定狭心症や急性心筋梗塞のほとんどは、プラーク破綻 (plaque rupture) を引き金とした血栓形成により、冠動脈内腔が狭窄及び閉塞されて生じる、いわゆる急性冠症候群 (ACS) であることが明らかとなってきた。特に、脂質が薄い線維被膜に覆われたプラークは破綻し易い不安定プラークとなると考えられている。このため急性冠症候群の予防には、安定度を決定している脂質、線維化、石灰化などの異なるプラーク組成を正確に識別し、プラークの安定度に関して適切な診断を下す必要がある。

現在までに、心臓カテーテルでの低侵襲的な方法として、冠動脈内視鏡、OCT、血管内エコー

(IVUS) など様々な手法で冠動脈プラークの性状を診断する技術が開発されているが、特に近年では、組織の硬さという力学的特性から、より直接的に破綻しやすい不安定プラークを検出する方法として、血管内超音波 elastography (IVUS elastography) の研究が注目されている。ここでは、血管内超音波エラストグラフィの原理と、臨床計測の実例を通して、プラーク性状評価への応用の現状と展望について概説してみたい。

2. 血管超音波 elastography の原理

不安定プラークは、図1に示したように脂質コアが薄い線維性被膜に覆われている状態であり、線維性被膜が十分に厚い場合は、破綻の可能性は低く安定である。このことから、不安定さの評価には、脂質コアの存在と、線維性被膜の薄さの双方を把握する必要がある。血管内超音波 elastography は、拍動による血圧変動により血管組織が変形する割合である歪みを画像化している。これは、一定の応力では、硬い (ヤング率が

大きい)ものほど変形しにくい、すなわち歪み小さいことを利用している。したがって脂質成分は、繊維成分、石灰化成分などに比べると最も柔らかく、歪みが大きくなりやすい。

一方、繊維性被膜の厚みの評価については、冠動脈や頸動脈ともに250 μ m程度以下になると不安定になるとの報告がなされている。IVUSに用いる約40MHzの超音波では空間分解能的に難しいが、脂質コアかつ繊維性被膜が薄い場合には、歪みが増大するため、やはり歪みを指標にして不安定性を評価可能ということになる。また、歪みの大きな部位は、それだけ変形が大きく破綻が生じやすい部位とも言える。実際、破綻部位はプラークの角の部分で多く発生することが知られているが、歪みは力学的な脆弱性を表すので、将来的には、より具体的に破綻危険度の高い部位を可視化する手段と可能性も秘めていると言えよう。

3. 冠動脈プラークの評価

通常の冠動脈インターベンション中に、IVUSで得られるエコー信号を利用した。中心周波数40MHzのIVUSプローブを用いて、240MHz、12bitでA/D変換したものを連続して600フレーム(約20秒)のデータを取得し、歪み分布を得た。一方、歪みは拍動に伴う血圧変化による変動するため、1心拍内における歪み値変動のパワーであるストレインプワー像を求めた。これにより、1心拍での平均的な変形率が安定に表示される。

図2は、10時から3時付近にかけて肥厚した脂質性不安定プラークを有する症例の結果を示す。(a)は通常のBモード像、(b)はそれにスト

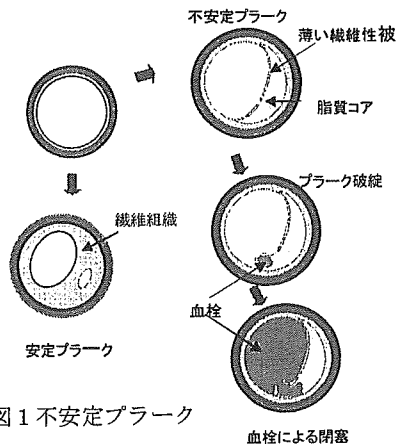


図1 不安定プラーク

レインプワーをカラー表示したものである。脂質性プラークの部位は、赤く可動性の大きい領域として描出されており、血管内 elastography が不安定プラークを検出手段として有望であることが示されている。

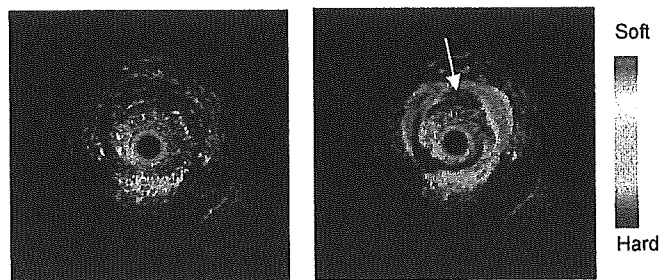
4. 結論

硬さに基づくプラークの組織性状の違いを可視化する血管内超音波 elastographyについて概説し、臨床データの解析により歪みという間接であるが硬さの指標を画像化することで、脂質性プラークなどの不安定性を評価する手段となりうることを示された。また、易破綻性の指標としては、硬さそのものより、プラークでの角の部位など、変形性の高い部位であり、その意味ではより直接的である可能性も出てくる。

今後、検討すべきなものとしては易破綻性と組織弾性および病理組織学的な対応づけが重要であり、*in vitro*計測と比較して検証を重ねる必要がある

参考文献

- [1] C.L. de Korte, et al: "Characterization of Plaque Components With Intravascular Ultrasound Elastography in Human Femoral and Coronary Arteries In Vitro". *Circulation*, pp. 618-623, 2000.
- [2] T.Shiina, et al.: "Assessment of Vulnerable Coronary Plaque by Intravascular Elasticity Imaging,"*Proc. of IEEE International Symposium*, pp.364-367, 2004.



(a) IVUS(B-mode) image (b) Strain power image

図2 冠動脈のIVUSによるBモードおよびストレインプワー像: 脂質性の不安定プラークを有する症例

Detection of Lipid-Laden Atherosclerotic Plaque by Wavelet Analysis of Radiofrequency Intravascular Ultrasound Signals

In Vitro Validation and Preliminary In Vivo Application

Akihiro Murashige, MD, Takafumi Hiro, MD, PhD, Takashi Fujii, MD, PhD, Koji Imoto, MD, Takashige Murata, MD, Yusaku Fukumoto, MD, Masunori Matsuzaki, MD, PhD

Yamaguchi, Japan

OBJECTIVES	This study examined the feasibility of using a wavelet analysis of radiofrequency (RF) intravascular ultrasound (IVUS) signals in detecting lipid-laden plaque.
BACKGROUND	Wavelet analysis is a new mathematical model for assessing local changes in a geometrical profile of time-series signals.
METHODS	Radiofrequency IVUS signals of 85 arbitrarily selected vectors were acquired from 27 formalin-fixed noncalcified atherosclerotic plaques from human necropsy with a digitizer at 500 MHz with 8-bit resolution by use of a 40-MHz IVUS catheter. Wavelet analysis of these RF signals was performed using a Daubechies-2 wavelet to obtain a color-coded map of the correlation coefficient with the wavelet reconstructed over the x-y plane of the wavelet scale and the distance from the IVUS catheter. The plaque segment was then examined histologically after being stained with Masson's trichrome stain. This technique also was applied in vivo in 29 human coronary plaque segments. These segments were excised subsequently by directional coronary atherectomy and processed for histologic analysis.
RESULTS	In the in vitro study, histologic examination revealed lipid-laden segments in 29 vectors. When performing a wavelet analysis with the Daubechies-2 wavelet, the color-coded mapping revealed a different pattern in lipid-laden plaques compared with other types of plaque. Using this wavelet analysis, lipid-laden plaque could be detected with a sensitivity of 83% (24 of 29) and a specificity of 82% (46 of 56). In the in vivo study, fatty plaque could be detected with a sensitivity of 81% (13 of 16) and a specificity of 85% (11 of 13) with this method.
CONCLUSIONS	Wavelet analysis of RF IVUS signals enabled in vitro as well as in vivo detection of lipid-laden plaque. This method may be useful in assessing plaque vulnerability in patients with coronary artery disease. (J Am Coll Cardiol 2005;45:1954-60) © 2005 by the American College of Cardiology Foundation

Because lipid-rich plaques with thin fibrous caps have been shown to be vulnerable to rupture as a major cause of acute coronary events (1,2), several attempts have been made to develop an imaging modality to identify such plaques before

See page 1970

they rupture. Intravascular ultrasound (IVUS) imaging provides a detailed arterial cross section with accurate morphometric representation of atherosclerotic plaque dimensions in vitro and in vivo (3-15). However, subsequent studies have demonstrated significant limitations in tissue characterization by IVUS intensity patterns alone, especially in

discriminating fibrous and fatty tissues (16-19). To overcome these limitations, many authors (19-24) have proposed methods of quantitative tissue characterization to discriminate fibrous and fatty plaque. However, none of these methods has been sufficiently well recognized as of yet for the appropriate equipment to be installed in commercially available IVUS machines.

Wavelet analysis is a new mathematical model for assessing local changes in the geometrical profile of time-series signals (25). Wavelet analysis is one of the time-frequency domain analyses of signals. This method discriminates a local unique wave pattern within a complex signal. The purpose of this study was to investigate the feasibility of using wavelet analysis of radiofrequency (RF) IVUS signals to detect lipid-laden plaque. The reliability of this method was first examined with in vitro atherosclerotic plaque segments from human necropsy. The parameters evaluated in this in vitro model were applied to an in vivo clinical setting and tested against the histology of the coronary segments excised with directional coronary atherectomy. The histology of the excised tissue was compared with the results of the wavelet analysis of RF IVUS signals.

From the Division of Cardiovascular Medicine, Department of Medical Bioregulation, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Yamaguchi, Japan. This work was partly supported by a grant-in-aid for scientific research of the Ministry of Education, Japan (grant No. 13670715). Health and Labour Sciences research grants: Comprehensive Research on Cardiovascular Diseases from Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan, and Knowledge Cluster Initiative of the Ministry of Education, Japan. This study was presented in part at the 75th scientific sessions of the American Heart Association, Chicago, Illinois, 2002. Drs. Murashige and Hiro contributed equally to this work.

Manuscript received June 13, 2004; revised manuscript received October 19, 2004, accepted October 25, 2004.

Abbreviations and Acronyms

IVUS = intravascular ultrasound
 RF = radiofrequency

METHODS

In vitro IVUS study. Twenty-seven formalin-fixed non-calcified atherosclerotic plaques that were obtained from human femoral and coronary arteries excised from 10 patients at necropsy were imaged using a 40-MHz Atlantis Plus IVUS catheter (CVIS/Boston Scientific, Sunnyvale, California) in saline at room temperature. Eight of these patients died of heart failure with ischemic cardiomyopathy or old myocardial infarction, and two died of noncardiac events. The imaged arteries had plaques with a thickness >0.5 mm. The lumen area of the examine vessel was 10.48 ± 5.78 mm² (range, 1.57 to 25.2 mm²).

Calcified plaques were not studied in the present study because calcified tissue is identified readily by visual inspection with high sensitivity and specificity (13). The current concern for tissue characterization of plaque is how to discriminate between fibrous and fatty tissue. An acoustic reference point was determined by suturing a surgical needle into the wall of the artery perpendicular to the long axis. This technique ensured that the same cross section was imaged for all studies and that the ultrasound images corresponded exactly to the cross section chosen for histologic analysis.

The entire length of the artery was imaged initially by visual inspection using conventional IVUS video monitoring to find an optimal portion of atherosclerotic plaque that provided no significant change in tissue composition or structure within at least a 0.5-mm length of the artery. Care was taken to position the catheter centrally and coaxially. The ultrasound images were recorded on super VHS tape. **Data acquisition.** We sampled in vitro cross-sectional images of 27 noncalcified plaques in 21 atherosclerotic formalin-fixed artery specimens (coronary: n = 9; femoral: n = 12) with a commercially available IVUS machine (Clear-View Ultra System, CVIS/Boston Scientific) and a 40-MHz IVUS catheter. The RF IVUS signals of 256 radial vectors, which completely surrounded (360°) the catheter center with an equal angle span (1.4°), were obtained from these plaques using an analog-to-digital converter installed inside the IVUS machine (Fig. 1). The analog-to-digital board was specially designed and installed by the IVUS manufacturer. Each cross section comprised these 256 RF IVUS signals, which were sampled in real time at 500 MHz in 8-bit resolution with a digitizer and then stored on hard disk for further analysis. Each cross-sectional IVUS image also was recorded on videotape. On a video screen, a radial line from the catheter center was superimposed on a conventional cross-sectional IVUS image to enable recognition of the location of each vector. The vectors analyzed

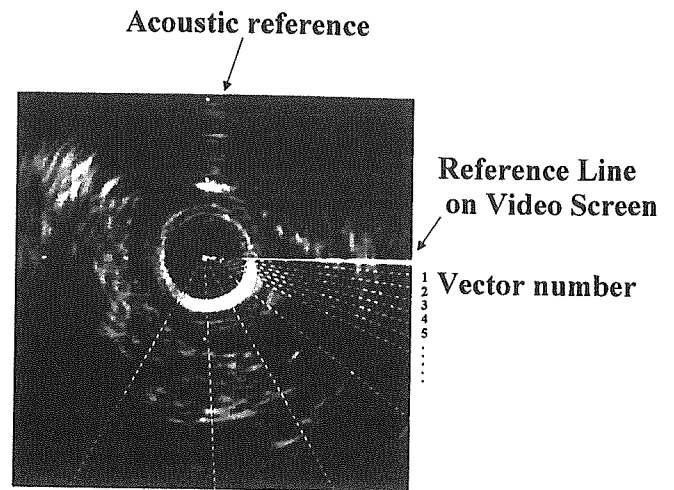


Figure 1. Acquisition of radiofrequency intravascular ultrasound signals. There are 256 radial vectors of radiofrequency signal sampled around the intravascular ultrasound catheter.

were first obtained from the thickest portion of the plaque imaged. We next selected another two or more vectors at least 15 degrees away from the vector first selected. In other words, there were at least 10 vectors in between these vectors. Only the plaque portions, the thickness of which was more than 0.5 mm, were selected. The RF signals were excluded when the signals were from the regions with significant nonuniform rotational distortion, calcification, or drop-out in the conventional IVUS image. A total of 85 vectors were analyzed from all plaques imaged.

Wavelet analysis. We analyzed the IVUS RF signals offline by wavelet analysis (25) using MATLAB data processing software (The MathWorks, Natick, Massachusetts). Wavelet analysis is a signal-processing tool that enables the detection of a special geometric pattern within a localized area of a signal. A wavelet is a short segmental waveform of limited duration that has an average value of zero. Wavelet patterns that meet various mathematical

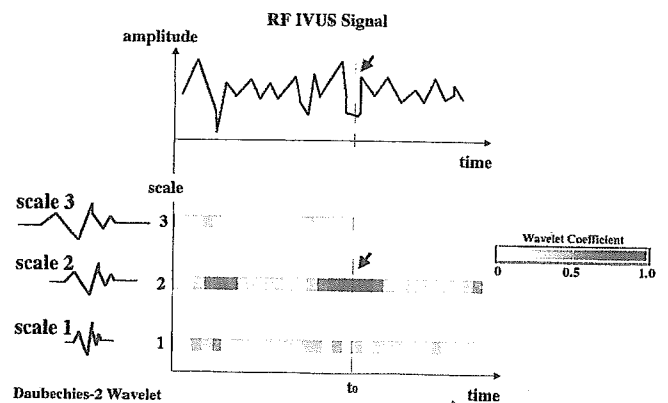


Figure 2. Procedure of wavelet analysis. In this example, a wavelet is stretched twice and three times. At a time of t_0 , a high value of wavelet coefficient is provided (arrow), suggesting that a special wave pattern similar to the wavelet of scale 2 is included within the signal at the time. IVUS = intravascular ultrasound; RF = radiofrequency.

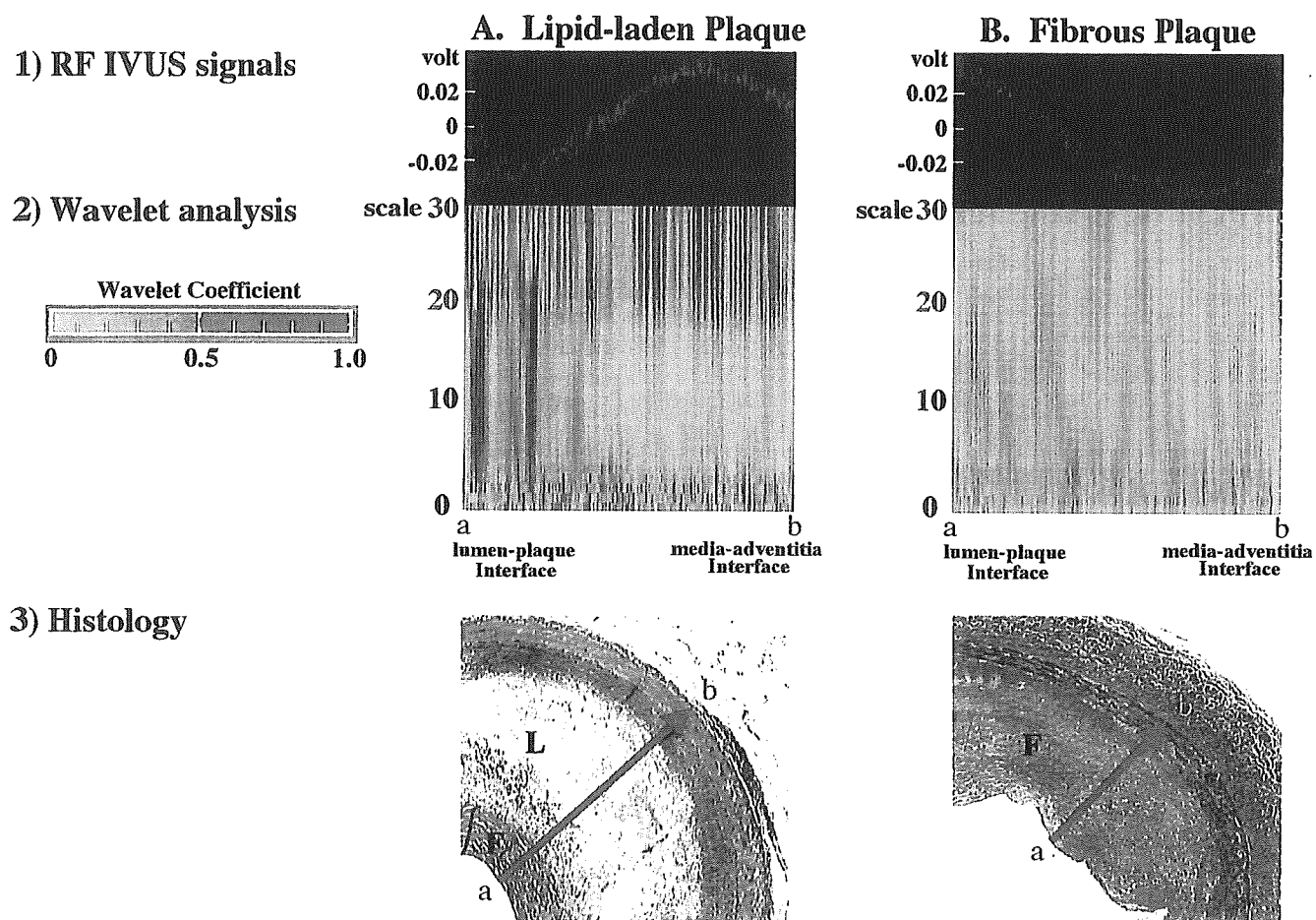


Figure 3. Representative examples of in vitro wavelet analysis of radiofrequency (RF) intravascular ultrasound (IVUS) signals from a lipid-laden plaque (A) and from a fibrous plaque without a lipid core (B). The upper panels show RF signals, the middle panels show the results of wavelet analysis, and the lower panels show the histologic specimen of the corresponding arterial cross section with Masson's trichrome. In the time-scale domain color-coded mapping of wavelet analysis, an apparently different pattern of pink area from an RF signal vector of a lipid-laden plaque is observed between scale 20 and scale 30, compared with the fibrous plaque. F = fibrous area; L = lipid core.

criteria have been proposed for comparison, such as Daubechies, Meye, and Mexican hat. Wavelet analysis involves the breaking up of a signal into shifted and scaled versions of the original (or mother) wavelet. The continuous wavelet transform is defined as the sum over time of the signal multiplied by scaled, shifted versions of the wavelet function:

$$C(\text{scale}, \text{position}) = \int_{-\infty}^{\infty} f(t)\psi(\text{scale}, \text{position}, t)dt$$

This results in many wavelet coefficients, C , which are a function of scale and position. Multiplying each coefficient by the appropriately scaled and shifted wavelet yields the constituent wavelets of the original signal. Wavelet analysis then produces a time-scale view of a signal. "Scaling a wavelet" means stretching (or compressing) it. The greater the scale factor, the more the wavelet is stretched. This scale is related to the frequency of the signal. "Shifting a wavelet" simply means delaying (or hastening) its onset.

To obtain a wavelet analysis, the following steps are performed (Fig. 2)

1. Take a wavelet and compare it to a section at the start of the original signal.
2. Calculate C , the coefficient between the section and the wavelet, which represents how closely correlated the wavelet is with this section of the signal. The higher C is, the greater the similarity. The results will depend on the shape of the wavelet selected.
3. Shift the wavelet to the right and repeat steps 1 and 2 until the whole signal is covered.
4. Scale (stretch) the wavelet and repeat steps 1 through 3.
5. Repeat steps 1 through 4 for all scales.

This process produces wavelet coefficients (C) that are a function of scale and position. The commercially available program for wavelet analysis used in this study automatically selected the minimal scale of the wavelet to correspond to the minimum sampling interval.

After taking these steps, the coefficients are produced at different scales by different sections of the signal. The coefficients constitute a regression of the original signal performed on the wavelets. The results can be repre-

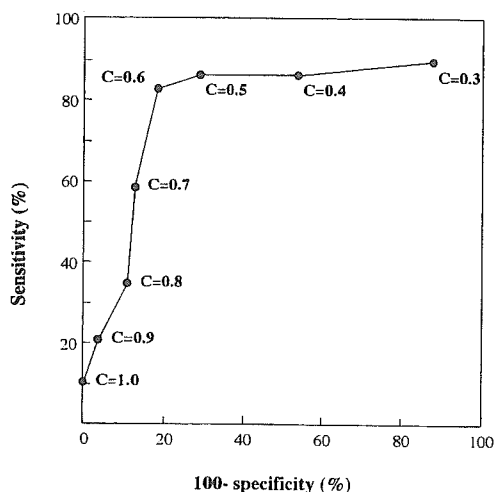


Figure 4. Receiver operating curve analysis was performed with varying degrees of the wavelet coefficient in terms of the capability of the in vitro detection of lipid-laden plaque. This analysis revealed that the optimal value of this wavelet coefficient to discriminate a lipid-laden plaque was 0.6. C = the wavelet coefficient.

sented graphically, in which the x-axis represents position along the signal (time), the y-axis represents scale, and the color at each x-y point represents the magnitude of the wavelet coefficient C. In this map, correlation coefficients are shown using a blue-pink scale, in which pink represents higher values of the coefficient and blue represents lower values.

Preliminary in vivo application. The same technique was applied in vivo to 29 coronary plaque segments from 13 patients (65 ± 6 years; range, 54 to 74 years) with coronary artery disease (7 patients with stable angina, 6 with acute coronary syndrome). The RF IVUS signals were obtained from the thickest part of the plaque imaged. These segments were excised by directional coronary atherectomy (FLEXI-CUT/Guidant, Indianapolis, Indiana) and processed for histologic analysis. Plaque segments were excluded, which were insufficiently debulked by the atherectomy, leaving a residual plaque area of more than one-third of the original plaque area. In the histologic preparation, the specimens were stained with hematoxylin-eosin stain and Azan stain. This study was approved by the institutional review committee, and patients gave informed consent.

Histologic study. In the in vitro study, after the arteries were imaged by IVUS, the needle for acoustic reference was removed, and the needle site marked with India ink. The specimens were processed for histology and stained with Masson's trichrome stain. The IVUS and the histologic examinations were performed by different observers. A plaque was defined as lipid-laden by visual inspection, when a lipid-core was $>50\%$ of the total plaque area. A lipid core was defined as a contiguous area of lipid-containing foam cells, extracellular lipids, cholesterol crystals, a lipid pool, or necrotizing material. A plaque was defined as fibrous when it had no distinct lipid core but had a fibrocellular matrix with dense collagen bands. The thickness of the lipid core

had to be >0.3 mm and $>50\%$ of the total plaque area to be included in this study.

In the in vivo study, the directional coronary atherectomy specimens were stained with hematoxylin-eosin and Azan stains. This study only included typical fatty-dominant or fibrous-dominant plaques. The fatty-dominant plaques contained a lipid core $>80\%$ of total plaque area. The fibrous-dominant plaques contained a fibrous area $>80\%$ of total plaque area.

Statistical analysis. Values were expressed as means \pm standard deviation. Receiver operating curve analysis was performed to discriminate the optimal criteria in the interpretation of the results of this wavelet analysis.

RESULTS

In vitro study. The mean thickness of plaque examined in this study was 1.42 ± 0.47 mm. Histologic examination revealed that 29 of 85 vectors of RF signals analyzed were from a lipid-laden plaque. Representative examples of wavelet analysis of RF IVUS signals from a lipid-laden plaque and from a fibrous plaque are shown in Figure 3. Wavelet analysis of the RF signals with a Daubechies-2 wavelet function provided an apparently different pattern in the color-coded mapping between scale 20 and scale 30. In this time-scale graphic representation of wavelet analysis of RF IVUS signals from a plaque with a lipid core, a different pattern of pink mapping was observed that was not observed from a fibrous plaque without a lipid core. A lipid-laden zone frequently was present, when the wavelet coefficient (C) was more than a certain value compared with a wavelet whose scale is between 20 and 30. The ROC analysis revealed that the optimal value of this wavelet coefficient was 0.6 to discriminate a lipid-laden plaque (Fig. 4). Using this criteria, the lipid-laden plaque was detected in this in vitro setting with a sensitivity of 83% (24 of 29) and a specificity of 82% (46 of 56) (Table 1). Many other wavelet approaches (approximately 50 types) were analyzed, and none provided the sensitivity and specificity of the Daubechies-2 method.

In vivo study. Histologic examination from the directional coronary atherectomies revealed that 16 of 29 coronary segments were fat-dominant (lipid-laden). No apparent fatty area was observed histologically in the remaining 13 segments. In the lipid-laden plaques, the wavelet analysis with the Daubechies-2 wavelet function revealed a similar

Table 1. Sensitivity and Specificity of Wavelet Analysis of Radiofrequency Intravascular Ultrasound Signals for Detecting Lipid-Laden Plaque

Histology		Wavelet Coefficient	
		≥ 0.6	< 0.6
Lipid core (+)	in vitro (n = 29)	24/29 (83%)	5/29 (17%)
	in vivo (n = 16)	13/16 (81%)	3/16 (19%)
Lipid core (-)	in vitro (n = 56)	10/56 (18%)	46/56 (82%)
	in vivo (n = 13)	2/13 (15%)	11/13 (85%)