

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25年 5月15日現在

機関番号：22604

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2012

課題番号：21300191

研究課題名（和文） 高精細画像化を実現する血管内超音波法のための超細径プローブシステムの開発

研究課題名（英文） Development of Probe System with Super-small Diameter for Intravascular Ultrasound Performing Much Detailed Imaging

研究代表者

田川 憲男（TAGAWA NORIO）

首都大学東京・大学院システムデザイン研究科・教授

研究者番号：00244418

研究成果の概要（和文）：本研究では、血管内超音波法（IVUS: Intravascular Ultrasound）の安全性と性能の向上を目指し、超小型超音波モータの開発を通して IVUS プローブの超細径化技術を提案するとともに、それによる高精細画像化のために必要となる超音波送受信システムを、ハードウェア方式ならびに送受信方式の両面から検討し、実現可能性の高いシステムとして提案した。また、得られたエコー信号に対する新たな信号処理技術を開発し、更なる高画質化を可能とした。

研究成果の概要（英文）：In this study, we aim to improve the safety and the performance of intravascular ultrasound (IVUS), we proposed a technique to construct an IVUS probe with super-small diameter through the development of the ultra-small ultrasound motor. Additionally, we proposed an actually available ultrasound transmitting/receiving system required for much detailed imaging using the proposed IVUS probe, which is examined from both aspects of hardware and transmitting/receiving schemes. We also developed several signal processing techniques for observed echo signals, and enabled further high quality imaging.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	4,700,000	1,410,000	6,110,000
2010年度	4,200,000	1,260,000	5,460,000
2011年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2012年度	2,300,000	690,000	2,990,000
年度			
総計	13,500,000	4,050,000	17,550,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用システム

キーワード：超音波医科学、血管内超音波法

1. 研究開始当初の背景

近年、心臓病は癌につぐ日本人の死因となっており、特に虚血性心疾患の原因となる動脈硬化の血管内超音波法（IVUS: Intravascular Ultrasound）による検出の重要性が強く認識されてきている。そこで本研究では、IVUS プローブの細径化による診断

範囲の拡大と生体安全性の向上、高精細・高機能画像化による高精度かつ高機能な診断の実現を目指し、基礎から応用に至る広範な研究が国内外で精力的に進められている。

一方、当該研究者はこれまでに、IVUS への適用も視野に入れて、直径 1mm 以下、長さ 5mm 以下のマイクロ超音波モータの開発

に取り組んでおり、学会発表等で高い評価を得ている。また、超音波が生体内を伝搬する際に生じる高調波を利用して、解像度の高い画像を得る生体ハーモニック画像化 (THI: Tissue Harmonic Imaging) の高 S/N 化を、FM パルス圧縮法を利用しながら IVUS への適用を念頭に置いたシステムとして進めており、実験により画像化に十分な振幅の 2 次高調波の計測に成功している。これらの成果に基づき、本研究では高精細画像化を実現可能な超細径プローブの開発を目指すこととした。

2. 研究の目的

(1) 本研究では、機械走査型 IVUS プローブの開発を目的とする。実用化されている一般的なシャフト回転型では、プローブ先端に置かれる超音波振動子や音響ミラーを伴う回転部の回転ムラによる画像歪みが問題であった。そこで、既に開発を進めているマイクロ超音波モータの IVUS への適用に必要なトルク・回転数の制御技術を検討する。

(2) 血管壁内の高精細画像化のためには、生体組織を送信波が伝搬する際に生成される高調波を利用する THI が有効である。高調波は微弱であるため、FM チャープ信号を用いるパルス圧縮法を適用して S/N の向上を図ることができる。血管壁は振動子の近くに存在するため、血管壁の画像化にパルス幅の広い FM チャープ信号を利用して S/N を稼ごうとすると、送信・受信を単一の振動子で兼ねる方式では送信波と受信波の分離が困難である。そこで、送信と受信を別の振動子を用いて効率的にエコー取得を行う超音波送受信システムを開発し、パルス圧縮 THI による高精細画像化を目指す。

(3) 上記 (1) と (2) の成果として得られる高調波高解像度画像の更なる S/N 改善のために、基本波エコーの有効活用が重要となる。これまでに当該研究者が、光学画像に対して提案しているベイズ推論に基づく複数解像度画像の統合法を基礎として、基本波の有する高 S/N 性と高調波の高解像度性の統合による高精細画像化手法の確立を目指す。

(4) 超音波画像には、スペckルと呼ばれる微小散乱体からのエコーの干渉パターンが存在し、目的信号の検出を困難にする。また、高い周波数成分ほど減衰が大きくなる周波数依存減衰 (FDA: Frequency Dependent Attenuation) 特性が生体内にも存在し、画質劣化を引き起こす。これらへの対処は、一般の超音波画像においても重要な課題であるため、IVUS への適用も視野に入れながら、

汎用性の高い新たな抑圧手法を検討する。

(5) 一般の臓器だけでなく、血管壁に対しても硬さ計測は重要な課題である。近年の組織硬さ計測では定量性を重視し、ずり弾性波の音速計測に基づく弾性率の画像化が主流である。その代表的な方法に、ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse) 画像化法が挙げられるものの、大きなエネルギーを組織に加えることから安全性が懸念されている。そこで本研究では、安全で血管壁の深部まで画像化可能な新たな方式を考案し、その基礎研究として、実現可能性の評価・検討を実施する。

3. 研究の方法

(1) これまでに開発を進めているマイクロ超音波モータは、ステータであるコイル状音響導波路に屈曲波を伝搬させ、その導波路の内部にロッドを挿入するか、または中空ロッドの内部に導波路を挿入して、そのロッドをロータとする。この超音波モータの駆動原理には、まだ不明な点が多いため、数値シミュレーションにより解析を行う。また、その結果を用いながら、回転数制御等の方法を検討する。

(2) 指向性の強い高調波の受信を効果的に行うためには、送信用と受信用の圧電デバイスが同一線上にあり、同じ方向を向いていることが望ましい。そこで、送信用の PZN-PT に受信用の PVDF を貼りつけるインライン型を採用する。PVDF は受信帯域が広いため、基本波と高調波の同時受信に適しており、また圧電効率の高い PZN-PT からの送信波を透過させることができるため、インライン型配置を実現可能とする。PVDF はさらに、整合層の役割も果たす。そこで、整合層及び受信センサとしての総合的な送受信感度を最適とする PVDF の厚さを検討する。一方で、この送受信システムでは、送信波と直近からのエコーとの干渉が問題となる。そこで、PZN-PT の裏面に参照用 PVDF を貼付し、両面の PVDF を電気的に適切に結線することで、アナログ的に送信信号を除去した受信が可能となる。しかしこの方法では、参照用 PVDF を透過した送信波のエコーが参照用 PVDF で受信されると、重大なアーチファクトが生じてしまう。これを回避する手法を開発する。

(3) 2 次高調波による画像化を考える。2 次高調波が、基本波成分を 2 倍の帯域に拡張して 2 倍の中心周波数を持つように周波数シフトした理想的なものであれば、その自己相関関数、すなわちパワースペクトルを基本波から推定でき、これを事前知識とするウィナーフィルタを構成することで、2 次高調波

画像の S/N 向上が期待できる。実際には、高調波の生体内での生成特性を考慮する必要があるため、高調波エコー信号を非正常確率過程とみなすことになり、時間領域におけるベイズ推定として実現する。

(4) スペックル抑圧法の研究は、これまでに数多く行われており、周波数コンパウンド法、空間コンパウンド法、フィルタリング法に大別される。本研究では、周波数コンパウンド法が異なる帯域を有する複数の超音波探触子を必要とする点、及び空間コンパウンド法が体表面の広い領域からの計測と得られた画像の正確なレジストレーションを必要とする点を回避する新たな手法を開発する。近年、確率共鳴と呼ばれる現象の工学応用が、様々な分野で研究されている。この現象は、神経系の信号伝搬や固視微動等の生体現象として知られており、適切な雑音を微弱信号系に加えることで、微弱信号が強調され、検出しやすくなることから、信号処理から機能デバイスまで広く適用可能である。今回は、送信波が生成する音場に不規則な変動を加えることで、空間的にはランダム性を有するが時間的には確定的であるスペックルパターンに、時間的不規則性を強制的に加え、時間平均処理を通してのスペックル抑圧を目指す。音場への不規則性の与え方やその程度について検討を加えながら、性能評価を行う。

一方、FDA は広帯域探触子を用いた画像化、あるいは高い周波数帯を利用する THI において、特に問題視される。FDA の影響を受けたエコーを計測した後に、増幅器によって減衰を補正した場合、S/N の低下が懸念される。そこで本研究では FM チャープ信号を用いるパルス圧縮法を想定し、FDA を受けて計測されたエコーが高圧縮性にとって望ましい FM チャープ信号となるように送信波形を計算して、これを用いて画像化を行う FDA 補正手法を検討する。本手法は複数回の送受信が必要であるため、反復回数に対する FDA 補正性能を評価する。

(5) 生体内部の広い領域を硬さ計測の対象とする場合、興味領域の組織を振動させてずり弾性波を生成しなければならず、ARFI のように強いエネルギーを集束照射する必要がある。本研究では、従来の静的な硬さ画像化法（生体表面から機械的に圧力を加え、その前後で採取されたエコーを解析することで、定性的に硬さ画像を得る方法）等の適用により、硬さを定量的に計測すべき腫瘍等の領域が事前に特定されているという前提で、硬さ境界において効率的に生じることが期待される粗密波からずり弾性波へのモード変換を利用する新たな硬さ画像化方式を検討する。この方式によれば、比較的小さなエネル

ギーによって局部的にずり弾性波を生成・計測することが可能であり、特定箇所のみではあるが、定量的な硬さ計測が生体への安全性を確保しながら実現可能であると期待できる。また、腫瘍等の硬さを局部的に正確に計測するためには、数 MHz 帯の高い周波数が使用されるべきである。今回は、硬さ境界における上記モード変換の特性を詳細に調べ、以降の具体的な硬さ画像化手法の構築に向けた基礎的検討を行う。

4. 研究成果

(1) マイクロ超音波モータの駆動原理を、有限要素法コード PZFlex を用いて解析した結果、コイル型ステータを伝搬する屈曲超音波の波長がコイル一周に比べて長いときに通常の進行波型モータとは逆に回転する理由は、フラフープ運動が主要な駆動原理となっているためであることがわかった。この駆動原理は、超音波モータとして新規な発見である。また、この駆動原理を利用し、駆動源に屈曲型振動子を用いる外径 0.8 mm 及び長さ 0.3 mm のモータの試作に成功した。これは、当初の目標であった外径 1 mm をクリアし、超細径超音波プローブの実現に大きく貢献するものである。また、モータの回転方向を周波数により制御可能であることが確認できたことから、実用面においても貴重な研究成果である。

本モータを通常の進行波型モータの原理で駆動させる場合、すなわち屈曲波の周波数が高い場合、駆動力はコイル型ステータ上の屈曲波伝搬に起因してロータとの間に生じる摩擦力となる。ゆえに、回転速度は屈曲波振幅、すなわち駆動電圧の大小によって制御される。しかし、本モータには予圧がなく、ステータとロータの間に常に隙間が存在するため、屈曲波振幅が小さい低速回転時に摩擦力が不十分であり、回転が不安定になることがわかった。そこで、駆動電圧にパルス変調を施し、電圧印加期間の位相関係の変化により回転速度を制御する方法を検討した。外径 1 mm 以下のモータを用いた実験により、電圧制御に比べて幅広い速度レンジの制御が可能であることを明らかにした。この結果は、IVUS プローブの実現のみならず、マイクロ超音波モータ全般に対して有意義なものである。

(2) 参照用 PVDF (送信用 PZN-PT の画像化用送信方向とは反対側に貼付した PVDF) を通って外部に送出される送信波のエコーを受信しないよう、この送信波を音響ミラーで逃がす方法と、画像化用送信波を音響ミラーで曲げて送信する方法 (不要な方の送信波はプローブ軸方向に向ける) の両タイプを考案し、PZFlex によるシミュレーションにより評価

した。その結果、微弱な高調波エコーの定量的計測のためには、上記両手法とも、画像化用送信波の画像化用 PVDF による直接受信の除去が不十分であることがわかった。そこで、直接受信の除去を不要とするものとして、送信波を短く分割して個別に送信し、得られる各エコーを統合して画像化を行う方式（分離統合画像化法）を考案した。本方式では、各送信の帯域を狭くできるため、THI でしばしば問題とされる基本波と高調波の周波数領域での重なりを回避するためにも有効である。この重なり回避のための一般的な手法であるパルスインバージョン法（位相を反転させた 2 回の送信によるエコーを加算することで、基本波を抑圧する手法）は、画像化対象が少し動くだけで画像が大きく劣化するのに対し、分離統合画像化法は対象の動きに頑健であることを、シミュレーション及びファントム実験を通して確認した。本方式と類似の考え方に基づく研究は一部の研究者によって進められており、そこでは実時間性を重視している。本提案方式についても、今後実時間画像化を目指した工夫が重要になると考える。

(3) 今回は、基本波の有する統計的特性を 2 次高調波の画像化に利用することの有効性を確認する第一段階の研究として、2 次高調波が理想的に生成されることを仮定し、走査ラインごとの処理として、ベイズ推定に基づく 2 次高調波画像化手法を検討した。ベイズ推定で重要となるのは、未知信号の事前確率 (prior) の決定であり、そのためには未知信号の自己相関関数の知識が必要となる。計測される 2 次高調波そのものから自己相関関数を見積もることも可能であるが、そもそも 2 次高調波の正確な計測が S/N の面で困難であることから、この方法は適切ではない。このことを、まずシミュレーションで確認した。そして、高い S/N で計測が可能な基本波成分に着目し、その自己相関関数をガウス型と仮定して安定に求め、これを時間ラグ方向に半分に圧縮することで、理想的な 2 次高調波の自己相関関数を定義した。さらに、基本波（送信波）の伝搬距離に依存する 2 次高調波の生成特性を、計測された 2 次高調波から算出した。この結果は、一般的な理論で導かれる特性にほぼ一致していることも確認した。以上の結果に基づいて、時間領域での処理としてベイズの 2 次高調波画像化法を構築し、シミュレーションならびに実験を通して、その有効性、特に単純にハイパスフィルタを用いて抽出した 2 次高調波による画像化に比べての十分な有意性を確認した。現存の実システムにおいては一般に、探触子に近い領域では基本波、遠い領域では高調波と使用する成分を切り替えて画像化していることから、

将来の実用化が期待できる手法の提案が行えたと考えている。今後は、ラインごとではなく、領域ごとの処理として、また以前のフレーム情報も活用可能な処理として拡張することが重要である。

(4) スペックルに時間的不規則性を与える具体的方法として、今回は固定フォーカス式探触子を機械的に振動させる方法と、電子フォーカス式探触子の送信ビームのフォーカス点を空間的に振動させる方法の 2 つを検討した。前者では、得られた複数のエコー (RF 信号) に探触子の位置補正を適用した後に平均化処理を行うことで、スペックルのみを抑圧し、信号成分の劣化を避けることができる。一方後者では、そのような位置補正は不要である。いずれにしても、フォーカス点異なる送信ビームに対するエコー信号の平均化処理となるため、完全には信号成分の劣化を防ぐことはできず、探触子あるいはフォーカス点の振動幅が小さいほど、信号の劣化は少ないと考えられる。そこで最初は、搬送波の 1 波長内で上記 2 つの不規則振動を与えるシミュレーションを行ったところ、スペックル抑圧がほとんど確認できなかった。そこで次に、送信パルス幅 1 から 3 程度の範囲で不規則振動を与えた結果、両手法とも 10 dB 程度のスペックル抑圧が可能であること、及びこれ以上振動幅を増やしても抑圧の程度は変わらないことを確認した。また、この振動幅内であれば、信号の劣化はほとんど確認されなかった。以上の評価は RF 信号の段階で処理を行ったのち検波したものである。続いて、先に検波処理を行ったのち、上記平均化処理を行ったところ、こちらの方が大きなスペックル抑圧性能を示した。その詳細な理由の解明は今後の課題であるが、低サンプリングレートで高性能を発揮できることから、さらなる研究が期待される。本手法では多数回のエコー取得が必要ではあるものの、エコー観測毎にそれを加えた平均結果を出力することで、動きが小さい臓器に対してはオンライン画像化が可能である。血管壁への応用ではその手法が使えないものの、脈拍と同期をとる処理に拡張することで、十分適用可能と考える。

FDA は一般に、指数関数で表現され、その肩の項が $\alpha (f/f_0)^\beta$ でモデル化される。ここで、 f_0 は基準周波数であり、 f は減衰を考える周波数である。最初のシミュレーションでは、 $\beta=1.0$ として計算モデルを定義し、FDA 補正も $\beta=1.0$ として実行した。その結果、生体の一般的な減衰定数 α を用いた場合、1 回の補正処理で望ましいエコーが計測できることがわかった。一方、実際の生体では $\beta=1.5$ 程度であることが多い。そこで、計算モデルでは $\beta=1.5$ を採用し、補正処理では参照用計測

エコーの特性に最適にフィットする β の値を用いる方法と、 $\beta=1.0$ を仮定する方法の比較を行った。その結果、後者の方が少ない反復で望ましい結果が得られた。減衰が完全に周波数と伝搬距離のみに依存するのであれば、前者の性能が良いものと期待されるため、今回の結果は非常に興味深いものであり、今後の研究が重要となる。

(5) 硬さ境界での粗密波からずり弾性波へのモード変換の特性を、様々な条件について PZFlex を用いたシミュレーションにより調べた。まず、境界での硬さの不連続性とモード変換の効率に関しては、直感的に想像できるとおり、硬さの違いが大きいほどずり弾性波が生じやすいことがわかった。周波数と変換効率については、粗密波の収束性の観点からは高い周波数ほど望ましいものの、興味領域までの伝搬に際しての減衰が大きくなるため、粗密波送信電圧や興味領域の深さに応じて適切な周波数が存在する可能性が確認できた。また、硬さ境界への粗密波の入射角と効率の関係も評価したところ、入射角が大きいほど効率が高くなることがわかった。今後、これらの基礎データに基づき、実際に硬さ境界でずり弾性波の音速を計測する方法を構築する必要がある。そのためには、いくつかの困難がある。まず、生体への安全性を考慮して、通常の画像化に使用する程度の強度を有する疎密波を用いる場合、ずり弾性波の振幅はおおよそ ARFI の場合より 1、2 桁小さなものとなる。したがって、同期をとった複数回の粗密波送信を行う等の工夫が必要である。さらに、数 MHz 帯の周波数を用いる場合、ずり弾性波の波長が数 μm のオーダーとなり、これは弾性波計測に用いるトラッキングビームの分解能以下の数値となる。そこで、ビート波を生成してその音速を計測するといった工夫も必要になる。これらの課題を解決していくことで、生体に安全な硬さ計測、特に IVUS による血管壁の硬さ計測に大きな貢献ができると考える。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

- ① K. Nii, N. Tagawa, K. Okubo, S. Yagi, An FEM Study for Generating Shear Wave by Mode Conversion of Longitudinal Wave at Elasticity Boundary in a Living Body, Japanese Journal of Applied Physics, 査読有, Vol. 52, No. 7, 2013 (掲載決定)
- ② T. Yamamura, M. Tanabe, K. Okubo, N. Tagawa, A Method for Improving Signal-to-Noise Ratio of Tissue

Harmonic Imaging Based on Bayesian Inference Using Information of Fundamental Echoes, Japanese Journal of Applied Physics, 査読有, Vol. 51, No. 7, 2012, pp. 07GF01-1-11

DOI:10.1143/JJAP. 51. 07GF01

- ③ M. Tanabe, T. Yamamura, K. Okubo, N. Tagawa, Medical Ultrasound Imaging Using Pulse Compression Technique Based on Split and Merge Strategy, Japanese Journal of Applied Physics, 査読有, Vol. 49, No. 7, 2010, pp. 07HF15-1-5
- DOI:10.1143/JJAP. 49. 07HF15

[学会発表] (計 25 件)

- ① H. Suzuki, N. Tagawa, K. Okubo, A Study on Ultrasound Speckle Reduction Based on Stochastic Fluctuation of Transmitted Ultrasound Beam, IEEE International Ultrasonics Symposium, 21-25 July 2013, Prague, Czech Republic. (採択済み)
- ② T. Hiraoka, N. Tagawa, K. Okubo, I. Akiyama, Reduction of Frequency Dependent Attenuation for Wide-Band Ultrasound Imaging in a Living Body, IEEE International Ultrasonics Symposium, 21-25 July 2013, Prague, Czech Republic. (採択済み)
- ③ K. Nii, K. Okubo, N. Tagawa, S. Yagi, Shear Wave Generation for Elasticity Imaging via Mode Conversion from Longitudinal Waves as Elasticity Boundary, International Tissue Elasticity Conference, 2-5 October 2012, Deauville, France.
- ④ K. Koumoto, K. Nii, N. Tagawa, K. Okubo, I. Akiyama, Wide Band Pulse Compression Imaging with Transmission Compensation for Frequency Dependent Attenuation, IEEE International Ultrasonics Symposium, 7-10 October 2012, Dresden, Germany.
- ⑤ M. Tanabe, T. Yamamura, K. Okubo, N. Tagawa, A Novel Imaging Method of Coded THI Using Multi Chirp Signals, IEEE International Ultrasonics Symposium, 18-21 October 2011, Orlando, Florida, USA.
- ⑥ T. Yamamura, M. Tanabe, K. Okubo, N. Tagawa, Noise Reduction of Tissue Harmonic Images Using Information of Fundamental Echo, IEEE International Ultrasonics Symposium, 18-21 October 2011, Orlando, Florida, USA.
- ⑦ T. Omura, M. Tanabe, K. Okubo, N. Tagawa, Study on Rotation Speed Control of Coiled Stator Ultrasonic Motor Using

Pulse Width Modulation, IEEE International Ultrasonics Symposium, 18-21 October 2011, Orlando, Florida, USA.

- ⑧ R. Tanaka, M. Tanabe, K. Okubo, N. Tagawa, Visualization of Flexural Wave Propagation in Helical Coiled Ultrasonic Waveguide, IEEE International Ultrasonics Symposium, 20-23 September 2009, Rome, Italy.
- ⑨ M. Tanabe, K. Okubo, N. Tagawa, Development of Transducer System for Tissue Harmonic Imaging of Long Coded Signal, IEEE International Ultrasonics Symposium, 20-23 September 2009, Rome, Italy.
- ⑩ 田邊将之、大久保寛、田川憲男、ヘリカルコイルを用いた超小型超音波モータの試作、電子情報通信学会・超音波研究会、2010年1月18日、大阪

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

ホームページ等

<http://www.sd.tmu.ac.jp/t-lab/tagawalab/Welcome.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田川 憲男 (TAGAWA NORIO)

首都大学東京・大学院システムデザイン研究科・教授

研究者番号：00244418

(2) 研究分担者

大久保 寛 (OKUBO KAN)

首都大学東京・大学院システムデザイン研究科・准教授

研究者番号：90336446

(3) 連携研究者

西條 芳文 (SAIJO YOSHIFUMI)

東北大学・大学院医工学研究科・教授

研究者番号：00292277