

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 24 年 5 月 21 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22700506

研究課題名（和文） 脂肪沈着を考慮した肝疾患の定量診断法の開発

研究課題名（英文） Quantitative diagnosis method of liver diseases
in consideration of fatty deposition

研究代表者

山口 匡（YAMAGUCHI TADASHI）

千葉大学・フロンティアメディカル工学研究開発センター・准教授

研究者番号：40334172

研究成果の概要（和文）：本研究は、超音波を用いて肝臓の線維化および脂肪沈着についての定評評価を実現することを目的としている。超音波顕微鏡システムを用いて多数のラット肝臓の物理的・音響的特性を計測・解析した結果、組織性状と各種物性との相関関係を確認することができた。また、計算機シミュレーション、擬似生体試料および臨床現場で超音波診断装置を用いて取得したエコーデータについて複数の信号処理を施したところ、線維と脂肪の特徴を検出することが可能となった。両成果の融合により、びまん性肝疾患における肝臓の質的評価が可能になると考えられる。

研究成果の概要（英文）：The aim of this research is the realization of a quantitative diagnosis method of liver diseases using ultrasound. As a result of measuring and analyzing of physical and acoustic characteristics of rat livers using ultrasonic microscope systems, the correlation of tissue properties and various physical properties was confirmed. Moreover, the detection of the echo signal from fat and fiber tissues became possible, when some signal processing methods were given to echo data acquired at computer simulations, tissue mimicking phantoms, and clinical data sets using ultrasonic diagnostic equipment. The qualitative evaluation of the tissues in diffuse liver disease is actualized by fusion of both results.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2011年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

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、音響特性、生体物性、超音波顕微鏡、組織性状診断、定量診断、肝炎

1. 研究開始当初の背景

近年、メタボリック症候群の罹患者増加が社会問題となっている。その診断基準の一つとして内臓脂肪量が広く知られているが、臨床現場においては肝臓に脂肪が多量に付着した状態である脂肪肝、特に炎症を伴う非アルコール性脂肪肝炎（NASH）やアルコール飲酒の影響が認められる脂肪肝炎（ASH）との関係が重要視されている。脂肪肝は肝機能を低下するのみならず肝炎を生じる原因となり、さらに高血圧や心疾患のリスクを高めることでも危険視されている。また、アジア圏、特に日本においては C 型肝炎のキャリアおよび患者数が 150～200 万人と極めて多く、肝炎からの進行病変である肝硬変および肝癌による死亡者数は年間で 3 万人を超えており、これらの肝疾患の初期段階における病変の発見および進捗の認識法の確立が強く望まれ、超音波による検診が有効であると期待されている。

臨床現場で収集される超音波エコー信号は、生体組織固有の音響特性を反映して、送信信号が反射した結果として得られるものである。本研究代表者を含む多数の研究グループの研究成果により、正常な肝臓であれば、エコー信号の振幅値を統計解析することにより、線維化の程度を評価することが可能となってきた。また、肝臓の硬さ（弾性特性）を計測することで線維症の進行度を判定するソフトウェアや装置が研究・市販されているが、これらは脂肪性疾患においては正常に動作しないことが知られている。

そこで、超音波エコー信号の計測・解析手法を高精度化することで、現状に比して高精度に生体の物理的性質を推定し、質的評価を達成することが望まれている。

2. 研究の目的

肝臓中に沈着した脂肪および線維組織のそれぞれについて、固有の音響的性質を詳細に計測・解析し蓄積するとともに、それらが混在した状況におけるエコー信号の特性について解析することで、脂肪と線維組織のそれぞれの同時検出が可能になるのではないかと考えられる。

本研究では、動物モデル、計算機シミュレーション、擬似生体試料および臨床データを用い、「脂肪・線維の物理的性質の計測・解析」および「脂肪・線維の特徴を検出するエコー信号解析法の提案」について並行して検討を行い、病変の進行に伴って肝臓中に生成される線維組織および脂肪の沈着を早期に

発見するとともに、それらの量や分布状況を定量的に捉えるための基盤となるデータの蓄積および信号解析手法の確立を行う。

3. 研究の方法

(1) 脂肪・線維の物理的性質の計測・解析

通常飼育の正常肝ラットおよび病変の生じた脂肪肝ラットと肝炎・肝硬変ラットの三種の動物モデルにおける肝臓を対象とし、同一の生体試料を数百 Hz～数十 MHz の超音波振動子を用いて観測することでエコー信号群を蓄積し、各々の観測信号から特に脂肪に特化した特徴を検出する。並行して線維の特性について検討する。音響特性の計測には、研究室で立ち上げた生体音響特性計測システムを用いる。

また、より高分解能での計測が可能な超音波顕微鏡システムを構築し、上記の既存システムで計測した各種肝臓試料を 10 μ m 程度の厚みに薄切し、100 MHz 程度の超音波を用いて計測を行う。

さらに、音響的性質の計測・解析を行った生体試料に対し、外部からの機械的な圧力を加えた際に観測される歪みについて計測し、硬さについての機械的な性質を検討する。その結果を音響的性質と比較することで、両計測結果の妥当性を検証するとともに、各組織固有の総合的な物性情報を蓄積する。

(2) 脂肪・線維の特徴を検出するエコー信号解析法の提案

これまでに提案してきた複数の信号解析法を改良し、線維と脂肪をそれぞれ検出する新たな計測法・信号解析法を確立する。組織弁別のパラメータとしては、局所的な音波減衰率、伝搬速度差、信号成分の独立性などがあり、これらは上述の物性情報と密接な関係にあることが知られている。

エコー信号の集合体として構成される超音波断層像においてはスペckルと呼ばれるノイズ信号が観察され、このスペckルパタンの特性は主に肝臓中の生体組織構造の均質性と照射超音波の音場特性との関係によって決定されることが知られている。そこで、スペckルの乱れが正常な肝臓に比して高散乱体密度の生体組織（線維など）の混在によるものか、低散乱体密度または無エコー領域の生体組織（血管内部や嚢胞など）の混在によるものかを高精度に判定する手法を複数考案し、計算機シミュレーションおよび擬似生体試料による検証を行った後に臨床データに適用する。

また、同一の生体組織を複数の周波数を用いて観測し、その結果として得られるエコー信号の周波数依存性を基準として、線維組織または脂肪の混在を判定することを試みる。脂肪肝の判定については独自に考案した減衰評価パラメータを用いることとする。

4. 研究成果

(1) 脂肪・線維の音響的性質の計測・解析

生体音響特性を計測可能な二種のシステムにおいて、中心周波数の異なる複数の超音波振動子を用いてラット肝臓の生体組織音響特性を計測・解析した。特に安定した計測が可能であった 1 MHz、25 MHz、80 MHz の超音波での計測結果から、ラット肝臓に脂肪沈着および線維化が生じた際の減衰・音速・音響インピーダンスについて、複数症例について計測・解析を行ったところ、図 1 に示すように肝臓の性状に比して 3 つの音響特性に差異が確認され、パラメータ間での相関が確認された。

併せて実施した生体組織標本での病理的組織観察および生体物性（弾性）の機械計測においても、音響特性が示すのと同様の性状依存の差異が確認されている。これらの総合的な計測・解析結果はこれまでに多く報告されておらず、有用な成果であると言える。また、より高周波数を用いることで計測の分解能を向上されることを検討しており、計測試料数の増加と併せて今後の課題となっている。

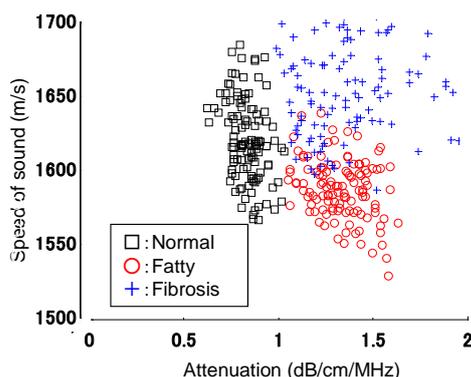


図 1: 正常肝、脂肪肝、硬変肝における減衰と音速の関係（80 MHz での計測結果）

(2) 脂肪・線維の特徴を検出するエコー信号解析法の提案

計算機シミュレーションおよび各種擬似生体試料において収集されたエコー信号について解析を行ったところ、スペックルを呈するに十分な散乱体密度を持つ均質媒質（正

常肝）に、それに対して低散乱体密度な微小領域（血管内部や嚢胞など）または高散乱体密度な微小領域（線維など）が混在した場合、混在される微小領域のサイズおよび散乱体密度に応じて 2 つの分布関数の特性が系統的に変化することが確認された。

その結果を利用し、多数の臨床データについて解析を行ったところ、スペックル中に血管のように低エコーを呈する部位が混在した場合はスペックルの乱れが生じても病変と判定せず、線維のように高エコーを呈する部位が混在した場合、すなわち散乱体が高密度な部位が混在した場合のみに病変が存在することをロバストに判定することが可能となった。

また、複数周波数を用いて肝臓を超音波診断装置で観測し、それらの大局的・局所的な差異を検出する手法を適用したところ、スペックルに埋もれて目視が困難な線維組織の構造や、脂肪肝における脂肪沈着の程度が周波数依存のパラメータとして検出可能であることが示された。図 2 は、病理学的に肝臓への脂肪沈着量が異なると判定された 8 例のヒト脂肪肝において、それぞれ 6 種の異なる周波数でエコー信号を取得し、本研究で提案したエコー信号解析法により各々の減衰係数を算出法した結果を示している。脂肪の量およびサイズと照射音波の波長の関係により、各症例において周波数による減衰の変化に差があることが確認できる。

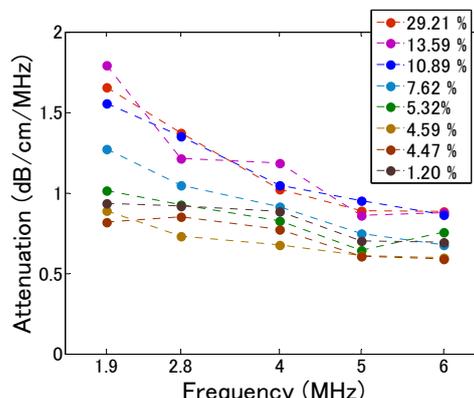


図 2: 脂肪肝における脂肪沈着量とエコー信号の深度減衰の周波数依存性との関係

現状においては、臨床データに対して複数の異なる解析法を適用することで、線維化と脂肪沈着とをそれぞれを個別に判定している状態にある。しかし現在、物理的性質の計測・解析で蓄積した各生体組織の物理的特性（生体組織の硬さに関連したパラメータである体積密度など）と臨床エコー信号の解析

結果との対応付けを進めているところであり、この結果を用いることで肝臓中の脂肪および線維の物理的特性をエコー信号から同時に推定できる手法が確立される。

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4件)

1. 岩科智之、須鎗弘樹、山口匡、肝エコー信号の独立性に着目した病変情報抽出法、電子情報通信学会論文誌、査読有、Vol. 94, No. 11, pp. 817-825, 2011.
2. 五十嵐悠、山口匡、蜂屋弘之、肝病変定量診断のための病変肝振幅分布モデルの評価、電子情報通信学会論文誌、査読有、Vol.94、No. 11、pp. 882-885、2011.
3. Yu Igarashi、Tadashi Yamaguchi、Hiroyuki Hachiya、Stability of Quantitative Evaluation Method of Liver Fibrosis Using Amplitude Distribution Model of Fibrotic Liver、Japanese Journal of Applied Physics、査読有、Vol. 50、No. 7、07HF17、2011.
4. 山口匡、肝臓の超音波組織解剖学へのパターン認識の応用、Medical Imaging Technology、査読有、Vol. 28、No. 3、pp. 163-168、2010.

[学会発表] (計33件)

1. Tadashi Yamaguchi、Satoki Zenbutsu、Ultrasound Assisted Quantitative Diagnosis and High-precision Surgery for Liver diseases、2012 RISP International Workshop on Nonlinear Circuits、Communications and Signal Processing、2012年3月6日、ホノルル(米国)-invited-
2. 田中由紀、安原航、山口匡、蜂屋弘之、肝病変散乱体モデルによる超音波画像を用いたテクスチャ情報の検討、日本音響学会平成24年春季研究発表会、2012年3月13日、東京
3. 武文麗、藤田紘資、神山直久、山口匡、散乱体密度を指標とした肝線維化評価法の精度評価、日本音響学会平成24年春季研究発表会、2012年3月13日、東京
4. 成澤亮、竹内陽一郎、井上健太、山口匡、超音波顕微鏡を用いた音響インピーダンス計測によるラット肝組織の弾性評価、日本音響学会平成24年春季研究発

表会、2012年3月13日、東京 -学生優秀賞-

5. 樋口達矢、山口匡、蜂屋弘之、血管を考慮した振幅分布モデルに基づく肝炎線維化評価指標の検討、日本音響学会平成24年春季研究発表会、2012年3月13日、東京
6. 安原航、山口匡、蜂屋弘之、肝病変散乱体モデルを用いた超音波画像の定量評価、日本音響学会平成24年春季研究発表会、2012年3月13日、東京
7. 井上健太、竹内陽一郎、西條芳文、小林和人、Jonathan Mamou、山口匡、複数周波数を用いたラット肝の超音波計測による散乱体構造と音響特性の関係性の検討、日本音響学会平成24年春季研究発表会、2012年3月13日、東京
8. Xiangxin Meng、Naohisa Kamiyama、Tadashi Yamaguchi、Evaluation of fatty liver based on frequency characteristic of echo attenuation、The 32nd Symposium on Ultrasonic Electronics、2011年11月09、京都
9. Ryo Narisawa、Yoichiro Takeuchi、Tadashi Yamaguchi、Measurement of tissue physical properties of rat liver using multi-modality measurement system、The 32nd Symposium on Ultrasonic Electronics、2011年11月9日、京都
10. Yoichiro Takeuchi、Ryo Narisawa、Hiroyuki Hachiya、Yoshifumi Saijo、Kazuto Kobayashi、Tadashi Yamaguchi、Acoustic characteristics measurement of rat liver by multi-frequency ultrasound、The 32nd Symposium on Ultrasonic Electronics、2011年11月9日、京都
11. Jonathan Mamou、Emi Saegusa-Beecroft、Alain Coron、Michael L. Oelze、Masaki Hata、Junji Machi、Eugene Yanagihara、Pascal Laugier、Tadashi Yamaguchi、Ernest J. Feleppa、Detection and localization of small metastatic foci in human lymph nodes using three-dimensional high-frequency quantitative ultrasound methods、The 32nd Symposium on Ultrasonic Electronics、2011年11月10日、京都 -奨励賞-
12. 成澤亮、竹内陽一郎、山口匡、複数モダリティによるラット肝臓の生体物性計測、平成23年度第3回アコースティッ

- クイメーキング研究会、2011年10月26日、東京
13. 孟祥シン、神山直久、山口匡、エコー減衰の周波数特性に着目した脂肪肝評価、平成23年度第3回アコースティッククイメーキング研究会、2011年10月26日、東京
 14. Jonathan Mamou、Emi Saegusa-Becroft、Alain Coron、Michael L. Oelze、Masaki Hata、Junji Machi、Eugene Yanagihara、Pascal Laugier、Tadashi Yamaguchi、Ernest J. Feleppa、Three-Dimensional Quantitative High-frequency Characterization of Freshly Excised Human Lymph nodes、IEEE International Ultrasonics Symposium 2011、2011年10月19日、オランダ(米国) -invited-
 15. 安原航、山口匡、蜂屋弘之、病理組織画像を用いた肝病変組織構造シミュレーション手法の検討、日本音響学会平成23年秋季研究発表会、2011年9月22日、島根
 16. 山口匡、竹内陽一郎、成澤亮、蜂屋弘之、複数モダリティを用いた生体物性評価の基礎的検討、日本音響学会平成23年秋季研究発表会、2011年9月21日、島根
 17. Tadashi Yamaguchi、Naohisa Kamiyama、Hiroyuki Hachiya、Liver fibrosis characterization based on quantification of heterogeneity of scatterer distribution、13th World Congress of the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology、2011年8月27日、ウィーン(オーストリア)
 18. 角春郎、神山直久、蜂屋弘之、山口匡、散乱体密度を指標としたびまん性肝疾患の線維化進行度の評価、日本超音波医学会第84回学術集会、2011年5月29日、東京
 19. 安原航、五十嵐悠、山口匡、蜂屋弘之、組織構造変化モデルに基づくシミュレーション画像を用いた肝線維化定量指標の検討、日本超音波医学会第84回学術集会、2011年5月29日、東京
 20. 孟祥シン、神山直久、丸山紀史、石橋啓如、今関文夫、横須賀収、山口匡、エコー減衰の周波数特性に着目した脂肪肝評価、日本超音波医学会第84回学術集会、2011年5月29日、東京
 21. 竹内陽一郎、成澤亮、川平洋、山口匡、複数周波数を用いた生体組織の音響特性計測、日本超音波医学会第84回学術集会、2011年5月29日、東京
 22. 山口匡、エコー信号の統計的性質を基準としたびまん性肝疾患の線維化の評価、日本超音波医学会第84回学術集会、2011年5月28日、東京 -invited-
 23. 山口匡、エコー信号の統計的性質を基準とした肝線維量の定量化、日本超音波医学会関東甲信越地方会第22回学術集会、2010年10月30日、東京 -invited-
 24. 山口匡、超音波を用いた肝病変組織構造の可視化、日本音響学会2011年春季研究発表会、2011年3月10日、東京 -invited-
 25. 角春郎、五十嵐悠、蜂屋弘之、山口匡、散乱体密度を指標としたびまん性肝疾患の線維化進行度の推定、日本音響学会2011年春季研究発表会、2011年3月9日、東京
 26. 松山陽子、神山直久、山口匡、エコー信号の減衰の周波数特性に着目した脂肪肝評価法の検討、日本音響学会2011年春季研究発表会、2011年3月9日、東京
 27. Yoichiro Takeuchi、Tadashi Yamaguchi、Development of Measuring System for Acoustic Characteristic of Tissues、2011 RISP International Workshop on Nonlinear Circuits, Communications and Signal Processing、2011年3月1日、天津(中国)
 28. Ryo Narisawa、Mikio Suga、Tadashi Yamaguchi、Multi-modal Measurements for Evaluation of Tissue Elasticity、2011 RISP International Workshop on Nonlinear Circuits, Communications and Signal Processing、2011年3月1日、天津(中国)
 29. Haruo Sumi、Hiroyuki Hachiya、Tadashi Yamaguchi、Estimation of Scatterer Density for Evaluation of Liver Fibrosis、2011 RISP International Workshop on Nonlinear Circuits, Communications and Signal Processing、2011年3月1日、天津(中国)
 30. 山口匡、蜂屋弘之、Detection and visualization of the diseased tissue structure in liver、第49回日本生体医工学会大会、2010年6月25日、大阪

31. 角春郎、山口匡、蜂屋弘、散乱体密度を指標としたびまん性肝疾患の線維化評価法の提案、日本超音波医学会 関東甲信越地方会 第 22 回学術集会、2010 年 10 月 30 日、東京 -奨励賞-
32. Tadashi Yamaguchi、Satoki Zenbutsu、Naohisa Kamiyama、Jonathan Mamou、Yu Igarashi、Hiroyuki Hachiya、Quantification of the heterogeneity of the scatter distribution for liver-fibrosis characterization using echo-signal envelope analysis、2010 IEEE International Ultrasonics Symposium、2010 年 10 月 12 日、サンディエゴ (米国)
33. Tadashi Yamaguchi、Naohisa Kamiyama、Jonathan Mamou、Hiroyuki Hachiya、Liver fibrosis characterization based on quantification of heterogeneity of scatterer distribution、7th International Conference on Ultrasonic Biomedical Microscanning、2010 年 9 月 15 日、松島

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 1 件)

名称：超音波診断装置及び超音波診断プログラム

発明者：山口 匡、神山直久

権利者：千葉大学

種類：特許

番号：特願 2011-32654

出願年月日：2011 年 2 月 17 日

国内外の別：国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山口 匡 (YAMAGUCHI TADASHI)

千葉大学・フロンティアメデイカル

工学研究開発センター・准教授

研究者番号：40334172