

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 21 日現在

機関番号：12608

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25282153

研究課題名(和文)超音波組織変化モデルを用いた慢性肝疾患の非侵襲的線維化診断手法の実用化

研究課題名(英文)Quantitative diagnostic method for liver fibrosis using multi-Rayleigh model of ultrasound B-mode image

研究代表者

蜂屋 弘之(Hachiya, Hiroyuki)

東京工業大学・理工学研究科・教授

研究者番号：90156349

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、線維化を伴うびまん性肝疾患を対象に、超音波診断装置によって得られるエコー信号を用いて定量的な解析手法を開発し、臨床的に十分なロバスト性を持つ慢性肝疾患の非侵襲的線維化診断が可能な実用システムを構築することである。そのため、本研究では、1.病変組織の組織構造変化と超音波エコー信号のモデル化、2.組織変化モデルを用いた臨床超音波画像の理解、3.超音波組織変化モデルに基づく慢性肝疾患の線維化定量診断手法の検討、を行った。開発したマルチレイリーモデルを用いることにより、臨床超音波画像から、定量的に線維化を評価でき、同じ分解能をもつ線維確率画像に変換できることを示した。

研究成果の概要(英文)：The development of a quantitative diagnostic method for liver fibrosis using an ultrasound B-mode image is highly required because of its real-time observation and noninvasive properties. To approximate the probability density function (PDF) of echo amplitudes from a heterogeneous tissue such as liver fibrosis, we proposed a new PDF model which is called a multi-Rayleigh model. From the multi-Rayleigh model, fibrosis parameters, such as the amount of fibrotic tissue and its progressive ratio, can be extracted. To visualize fibrotic tissues, a probability imaging method for tissue characteristics based on the multi-Rayleigh model was proposed, and to improve the evaluation accuracy, a removal method for nonspeckle signals was proposed. We showed that the information on fibrotic tissue can be extracted more accurately using the fibrotic probability than using the conventional method. We conclude that the proposed method is valid for the quantitative diagnosis of liver fibrosis.

研究分野：医用超音波，超音波応用計測

キーワード：医用超音波 定量診断 組織鑑別診断 びまん性肝疾患 肝炎 振幅確率密度分布 レイリー分布 線維化診断

### 1. 研究開始当初の背景

慢性肝炎は肝細胞癌への高危険群であり早期に確実に診断する必要がある。超音波医用画像は、安全かつ実時間に体内の情報を取得できる方法として大きな成果をあげ、慢性肝疾患の診断でも広く普及している。しかし、超音波画像を用いた診断には医師の経験や熟練を必要とする。疾患による生体組織変化を定量的評価しようとする試みもあるが、臨床的な定量診断手法は、確立したものが無い。

われわれは、これまでに、超音波により取得される情報をすべて利用した次世代の定量診断技術の構築を進めてきた。その中では、「a)生体組織構築の変化」、「b)生体組織の音響的变化」、「c)超音波画像の変化」を明確に区別し、それぞれの関係を系統的に検討して、最終目的である「超音波画像(信号)」から「生体組織構築の変化」を定量的に求める方法を体系化しようとしている。

これまでに、不均一な生体組織音響特性の高精度計測法の開発、病変による音響特性変化と病変による組織の物理的变化との間の明確な相関関係の発見、音響特性の検討結果から、病変組織の計算モデルを構築し、超音波画像中に表れる特徴を求めた。この結果から肝病変の定量診断の基礎検討を行い、臨床的なデータについても、有効性を示していた。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、従来成果を背景に、超音波診断技術を用いて、新たな超音波組織変化モデルによる慢性肝疾患の非侵襲的線維化診断手法を確立することである。臨床的に十分な口バラスト性を持つ非侵襲線維化定量診断手法を確立するために、

- (1) 病変組織の組織構造変化と超音波エコー信号のモデル化
- (2) 組織変化モデルを用いた臨床超音波画像の理解
- (3) 超音波組織変化モデルに基づく慢性肝疾患の線維化定量診断手法の検討

を行い、超音波医用分野での「超音波定量診断学」への発展を図る。

### 3. 研究の方法

- (1) 病変による生体組織変化と超音波エコー信号のモデル化

超音波画像は、散乱体が均質に分散し、散乱点密度が高い臓器の場合、スペックルパターンと呼ばれる斑紋状の特徴的な画像となるが、病変の進行とともにこのパターンが変化する。レイリー分布によりこのような画像の振幅確率密度を表現できることが知られているが、われわれは肝炎や肝硬変などのような線維化が肝臓全体に進行するびまん性肝疾患では、複数のレイリー分布を組み合わせるマルチレイリーモデルを用いることで、超音波反射信号の振幅分布を極めてよく表現

できることを臨床データを基に示してきた。これらの検討をもとに、新たに拡張したマルチレイリーモデルによる手法を検討する。これは慢性肝疾患による組織変化を「正常組織 + 線維組織 + 血管」によりモデル化するもので、臨床画像の振幅分布が、モデル化によってよく近似されている。このモデルにより、画像に表れる特徴量の変化から生体組織変化の定量的な評価を行う方法を確立する。

- (2) 組織変化モデルを用いた臨床超音波画像の理解

病変の組織構造の変化を表す画像と臨床画像の比較を系統的に行い、画像に表れる特徴量の変化について検討する。

生体組織が病変により変化していく様子をシミュレーションする計算モデルを利用して、慢性肝疾患の組織構造の変化と画像中に含まれる情報の比較を系統的に行う。この検討結果を、逆問題としての定量診断手法確立のための基礎データとする。

- (3) 超音波画像の理解に基づく定量診断手法の確立

臨床画像から生体組織の音響構造変化を定量的に求める逆問題について検討し、病変の定量診断手法の確立を行う。

特定の病変については、臨床画像から定量的な情報を求める方法について初期検討が行われている。この結果では、正常、軽度、重度の臨床超音波画像から線維化部分を抽出結果が、生検による組織検査の結果と良く一致することが示されている。このような処理を、軽度の病変でも安定に行うための手法について考察を進める。これまでいくつかの手法を提案しているため、高度化した計算機シミュレーションにより得られた進行するさまざまな病変の各段階での超音波画像から頑健な処理手法を検討する。

### 4. 研究成果

これまでの基礎検討や、本研究のシミュレーションによる検討より、線維化の進展とともに正常肝臓の振幅分布であるレイリー分布から徐々に変化していくことが明らかとなった。本研究では、さらに、この振幅分布を定量的なモデルで表現することを考える。病変肝臓組織の音響特性計測の結果も考慮すると、肝炎の進行に伴う肝臓の組織変化は、正常組織が、徐々に線維組織によって維持される結節構造に変化すると考えられる。この結節構造の内部は、正常な組織が脱落しているため反射の小さな低エコー領域となる。

そこで、このような反射信号の構成要素を、正常組織、線維組織、結節内部の低エコー領域と考え、ある関心領域を設定すると、そこからの反射信号の振幅分布は、次式のようにそれぞれの振幅分布の和として表現できることが期待できる。

$$p_{mix3}(x) = \alpha_L p_L(x) + \alpha_M p_M(x) + \alpha_H p_H(x),$$

ここで、 $p_H(x), p_M(x), p_L(x)$  はそれぞれ線維組織、正常組織、低エコー組織からの反射波の振幅分布を示すレイリー分布である。 $\alpha_H, \alpha_M, \alpha_L$  はそれぞれの成分比を示す重み係数であり、 $\alpha_L + \alpha_M + \alpha_H = 1$  である。

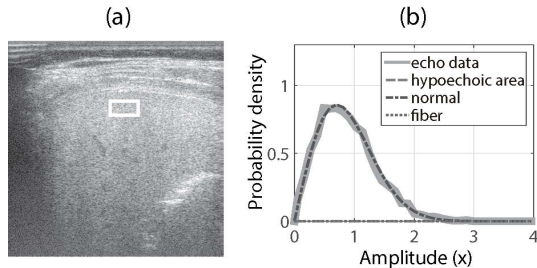


図1 線維化のない肝臓超音波画像と振幅分布

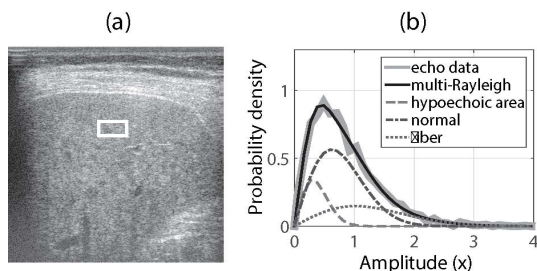


図2 線維化の進行した肝臓の超音波画像と振幅分布

図1、図2に線維化のない肝臓と線維化の進行した肝臓の超音波画像の振幅分布 (echo data) を本モデルで近似した結果を示す。図1では一つのレイリー分布のみで振幅分布を表現できており、線維成分、低エコー成分はほとんどない。一方、図2では、線維組織成分、低エコー組織成分が現れ、この和によって、超音波画像の振幅分布はよく近似できる。このモデルを用いると振幅  $x$  の画素が線維組織である確率は

$$\begin{aligned} p_{fib}(x) &= \frac{\alpha_H p_H(x)}{\alpha_L p_L(x) + \alpha_M p_M(x) + \alpha_H p_H(x)} \\ &= \frac{\alpha_H p_H(x)}{p_{mix3}(x)}, \end{aligned}$$

と表現できる。

同様に、この画素が正常組織である確率や低エコー組織である確率も求める事ができる。図3に、線維化のない肝臓超音波画像(a)と、線維化が軽度(b)、中度(c)、重度(d)の肝炎超音波画像と、それぞれの画像を本手法を用いて線維確率画像に変換した結果を示す。図3(a)では、線維確率の高い部位はほとんどないが、病変の進行とともに、線維確率の高い部位が段階的に増加していることがわかる。本手法は、肝臓の各部位が線維組織かどうかを定量的な確率として求めることができる上に、その確率を従来の超音波画像と同等の分解能で描画できる。

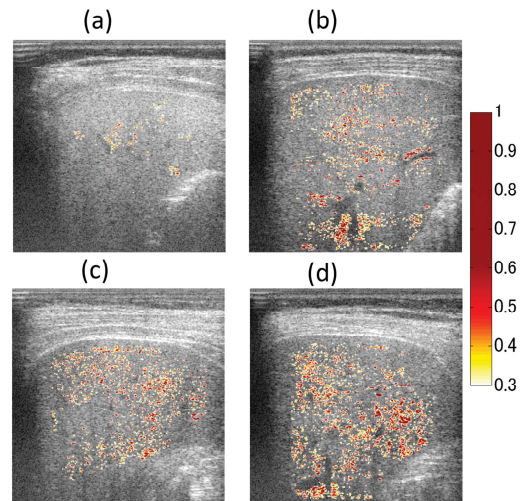


図3 本研究により定量化された肝臓の線維確率画像 (a) 線維化なし (b) 軽度 (c) 中度 (d) 重度の画像を示す。

本研究により、新たな超音波組織変化モデルが示され、慢性肝疾患の非侵襲的線維化診断手法を確立することができた。

#### 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8件)

Shohei MORI, Minori Ohashi, Shinnosuke HIRATA, Hiroyuki HACHIYA, Stability evaluation of parameters estimation of multi-Rayleigh, Japanese Journal of Applied Physics, 査読有, 55, 2016, 掲載確定.

Shohei Mori, Shinnosuke Hirata, Tadashi Yamaguchi, Hiroyuki Hachiya, Effect of Non-speckle Echo Signals on Tissue Characteristics for Liver Fibrosis using Probability Density Function of Ultrasonic B-mode image, Physics Procedia, 査読無, 70, 2015, 1173-1176

DOI: 10.1016/j.phpro.2015.08.252

Hiroshi Isono, Shinnosuke Hirata, Hiroyuki Hachiya, Quantitative analysis of ultrasonic images of fibrotic liver using co-occurrence matrix based on multi-Rayleigh model, Journal of Applied Physics, 査読有, 54, 2015, 07HF15-1-5

DOI: 10.7567/JJAP.54.07HF15

Shohei Mori, Shinnosuke Hirata, Tadashi Yamaguchi, Hiroyuki Hachiya, Probability image of tissue characteristics for liver fibrosis using multi-Rayleigh model with removal of nonspeckle signals, Journal of Applied Physics, 査読有, 54, 2015, 07HF20-1-8

DOI: 10.7567/JJAP.54.07HF20

Takuma Oguri, Kazuki Tamura, Kenji Yoshida, Jonathan Mamou, Hideyuki Hasegawa, Hitoshi Maruyama, Hiroyuki Hachiya, Tadashi Yamaguchi, Estimation of scatterer size and acoustic concentration in sound field produced by linear phased array transducer, Journal of Applied Physics, 査読有, 54, 2015, 07HF14-1-5  
DOI: 10.7567/JJAP.54.07HF14

Shohei Mori, Shinnosuke Hirata, Hiroyuki Hachiya, Effect of the beam width on quantitative estimation of liver fibrosis using ultrasonic images, Journal of Applied Physics, 査読有, 53, 2014, 07KF23-1-5  
DOI: 10.7567/JJAP.53.07KF23

Tatsuya Higuchi, Shinnosuke Hirata, Tadashi Yamaguchi, Hiroyuki Hachiya, Liver tissue characterization for each pixel in ultrasound image using multi-Rayleigh model, Journal of Applied Physics, 査読有, 53, 2014, 07KF27-1-5  
DOI: 10.7567/JJAP.53.07KF27

Tatsuya Higuchi, Shinnosuke Hirata, Tadashi Yamaguchi, Hiroyuki Hachiya, Quantitative Evaluation of Liver Fibrosis Using Multi-Rayleigh Model with Hypochoic Component, Journal of Applied Physics, 査読有, 52, 2013, 07HF19-1-6  
DOI: 10.7567/JJAP.52.07HF19

[学会発表](計 51 件)

Minori Ohashi, Shinnosuke Hirata, Hiroyuki Hachiya, Experimental analysis of estimation method of scatterer parameters in multi-Rayleigh model using contrast phantom, The 36th Symposium on Ultrasonic Electronics, Nov. 5, 2015, Tsukuba.

Shohei Mori, Shinnosuke Hirata, Hiroyuki Hachiya, Tadashi Yamaguchi, Evaluation of fibrotic probability image by multi-Rayleigh model for ultrasound image of liver using automatic region of interest selection, 2015 IEEE International Ultrasonics Symposium, Nov. 21, 2015, Taipei.

磯野洋, 平田慎之介, 蜂屋弘之, エコー信号振幅分布モデルを組み合わせたテクスチャ解析による肝組織性状定量化の試み, 日本超音波医学会学術集会 第 88 回学術集会, 2015 年 5 月 22 日, 東京

森翔平, 平田慎之介, 山口匡, 蜂屋弘之, 臨床画像に含まれる非スペックル成分を考慮した肝線維化定量手法の推定精度の検討, 電子情報通信学会・日本音響学会 超音波研究会, 2015 年 6 月 19 日, 熊本

Shohei Mori, Shinnosuke Hirata, Tadashi Yamaguchi, Hiroyuki Hachiya, Probability image of tissue characteristics

based on multi-Rayleigh model for liver fibrosis by removing non-speckle signal, The 35th Symposium on Ultrasonic Electronics, Dec. 3, 2014, Tokyo

Shohei Mori, Shinnosuke Hirata, Hiroyuki Hachiya, Quantitative estimation of liver fibrosis considering effect of resolution of ultrasound in B-mode image, 7th Forum Acusticum, Sep. 7, 2014, Krakow (Poland)

Xiaoying Yang, Shinnosuke Hirata, Hiroyuki Hachiya, Ultrasound B-mode image simulation in heterogeneous media based on acoustic Finite-Difference in time domain method(2), 2014 Autumn Meeting of Acoustical Society of Japan, Sep. 3, 2014, Sapporo

磯野洋, 平田慎之介, 蜂屋弘之, スライス方向分解能を考慮したテクスチャ解析による肝組織性状定量化の試み, 電子情報通信学会超音波研究会, 2014 年 6 月 23 日, 東京  
樋口達矢, 平田慎之介, 山口匡, 金山侑子, 矢野雅彦, 蜂屋弘之, 非スペックル成分除去による肝エコー信号のモデル化精度の高度化, 日本超音波医学会第 87 回学術集会, 2014 年 5 月 9 日, 神奈川

Tatsuya Higuchi, Shinnosuke Hirata, Tadashi Yamaguchi, Hiroyuki Hachiya, Imaging method of tissue characteristics based on multi-Rayleigh model for fibrotic liver, The 34th Symposium on Ultrasonic Electronics, Nov. 20, 2013, Kyoto

Tatsuya Higuchi, Shinnosuke Hirata, Tadashi Yamaguchi, Hiroyuki Hachiya, Quantitative evaluation method of liver fibrosis using multi-Rayleigh model with three echo envelope components, 2013 IEEE International Ultrasonics Symposium, Jul. 21, 2013, Prague (Czech Republic)

森翔平, 平田慎之介, 蜂屋弘之, 超音波画像を用いた肝線維化の定量推定におけるビーム幅の影響評価シミュレーション, 電子情報通信学会超音波研究会, 2013 年 11 月 11 日, 金沢

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

蜂屋 弘之 (HACHIYA, Hiroyuki)  
東京工業大学・大学院理工学研究科・教授  
研究者番号: 90156349

### (2) 研究分担者

平田 慎之介 (HIRATA, Shinnosuke)  
東京工業大学・理工学研究科・助教  
研究者番号: 80550970

### (3) 連携研究者

山口 匡 (YAMAGUCHI TADASHI)  
千葉大学・フロンティア医工学センター・教授  
研究者番号: 40334172