

令和 3 年 5 月 27 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K20705

研究課題名（和文）超音波を用いた生体組織構造推定と粘弾性計測を融合した慢性肝疾患の定量診断法の開発

研究課題名（英文）Quantitative evaluation of chronic liver by fusion of viscoelasticity measurement and tissue structure estimation

研究代表者

森 翔平（MORI, Shohei）

東北大学・工学研究科・助教

研究者番号：50815149

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、肝組織の機械的特性計測法と組織構造推定法を融合した慢性肝疾患の定量診断法の開発を目指し、機械的特性計測法および肝組織構造推定法について検討した。機械的特性計測において、粘弾性を局所的に計測する上で必要となる、局所的な超音波加振系を構築した。肝組織構造推定では、超音波エコー信号の振幅包絡分布特性に着目した評価により、慢性肝疾患において近年の主要な課題となっている、線維化と脂肪沈着が混在した複雑な組織性状を定量評価するための見通しを得た。本成果に基づき肝組織の局所的な機械的特性と形態的性質を同時に評価する手法を確立することで、慢性肝疾患の早期定量診断の実現が期待できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

慢性肝疾患の超音波診断は、低侵襲性・リアルタイム性・簡便性の観点から有用であり、定量診断法について様々な研究が進められているが、肝生検に代わる確定診断法はいまだに確立されていない。この理由のひとつに、生体組織の音響特性が複雑であることが挙げられる。本研究は、複数の音響特性を同時に計測して複合的に評価することで、慢性肝疾患の安定な定量診断法を確立しようとするものであり、その社会的意義は大きい。さらに、本研究は定量診断法の開発に留まらず、生体組織構造と音響特性の関係を基礎から明らかにするという超音波医学分野の根幹にも貢献するものであり、学術的意義も大きいと言える。

研究成果の概要（英文）：For a quantitative and early diagnosis of chronic liver disease, we examined a mechanical property measurement method and a tissue structure estimation method of liver tissue. In the mechanical property measurement, a local excitation method was constructed for the local measurement of viscoelasticity. In the estimation of liver tissue structure, the possibility of discrimination of the fibrotic liver tissue and fatty liver tissue based on the analysis of envelope statistics property was evaluated. This study demonstrated the possibility of the simultaneous evaluation of the mechanical property and the morphometric characteristics of liver tissue by ultrasound.

研究分野：医用超音波工学

キーワード：超音波医学 定量診断 肝炎 びまん性肝疾患 粘弾性

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

自覚症状に乏しい慢性肝疾患に対する超音波画像診断は、リアルタイム性・低侵襲性・簡便性の点から有用である。近年では、超音波エラストグラフィ法や減衰計測法など、超音波を用いて肝疾患を定量評価するための様々な手法が開発されている。これらの技術は既に診断装置に実装され臨床応用が進められており、慢性肝疾患の診断における有用性が示されているものの、初期病変でのわずかな組織性状変化を超音波で安定かつ十分な精度で検出する方法についてはいまだに確立されていない。

本研究者は、超音波による慢性肝疾患の早期定量診断の実現を目指し、これまでに、肝線維化に伴う組織構造変化を推定する肝組織構造推定法を提案した。この方法は、慢性肝疾患の進行で変化する肝組織構造そのものを推定・可視化できる、これまでにない新しい定量手法であるが、初期病変の安定な検出法の確立には課題が残っていた。

### 2. 研究の目的

本研究は、これまで開発を進めてきた肝組織構造推定法に、超音波エラストグラフィ法による粘弾性計測法を組み合わせることで、慢性肝疾患の進行に伴う肝組織の機械的特性(粘弾性)変化と組織構造変化の二つの指標から複合的に病変を評価し、安定でロバスト性の高い定量診断を実現することを目的とした。そのための基礎検討として、両手法を組み合わせる際に課題となる、(1)局所的な機械的特性(粘弾性)計測法、および、(2)肝線維化だけでなく肝脂肪化も含めた慢性肝疾患への肝組織構造推定法の適用可能性について詳細な検討を行った。

### 3. 研究の方法

#### (1) 局所的な機械的特性(粘弾性)計測法に関する検討

肝疾患の極早期段階に生じるわずかな組織性状変化を捉えるため、局所的な機械特性計測法について検討した。機械特性を計測する方法としては、計測対象を超音波で加振し、加振に伴い生じる計測対象の動的変化から対象の粘弾性特性を評価する方法に着目した。この方法で局所的な粘弾性特性を推定するには、計測対象を局所的に加振する必要がある。そこで、2つの超音波振動子から加振用超音波を送信して対象を挟み込むように加振することで、局所的な加振を実現した。構築した加振超音波系が形成する音場についてハイドロフォンで計測した。

#### (2) 肝脂肪化も含めた慢性肝疾患への肝組織構造推定法の適用可能性に関する検討

本研究者はこれまでに肝線維化に伴う組織構造変化を推定する方法を提案してきた。この方法では、超音波で計測した振幅包絡分布特性(輝度分布特性)を、正常組織を表す振幅包絡分布モデル、線維組織を表す振幅包絡分布モデル、結節などの低エコー部を表す振幅包絡分布モデルの、3つの特性を組み合わせたマルチレイヤーモデルにより近似することで、線維化率やその進展度を推定できる。このマルチレイヤーモデルは正常組織や線維性肝組織を定量的に評価することを目的に開発したモデルであるが、慢性肝疾患において近年の主要な課題となっている非アルコール性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis: NASH)では、線維化だけでなく脂肪沈着も伴う。そこで、正常組織と脂肪肝組織それぞれにマルチレイヤーモデルによる評価法を適用し、脂肪沈着の有無による振幅包絡特性の変化を検討した。

### 4. 研究成果

#### (1) 局所的な機械的特性(粘弾性)計測法に関する検討

構築した超音波加振系と音場計測系を図1に示す。局所的な超音波加振を実現するため、2つの超音波振動子から同時に集束超音波を送信する加振系を構築した。2つの超音波振動子は、焦点が一致するように配置した。構築した加振系による超音波加振の局所性を評価するため、超音波振動子の焦点位置を中心に、 $x$ 方向と $y$ 方向にハイドロフォンを走査し、各位置でハイドロフォンの受信音圧を計測した。計測結果を図2に示す。双方向から計測対象を挟み込むように加振用超音波を送信することで、 $x$ 方向に狭い指向性を持つ音場を形成できた。この結果は、 $x$

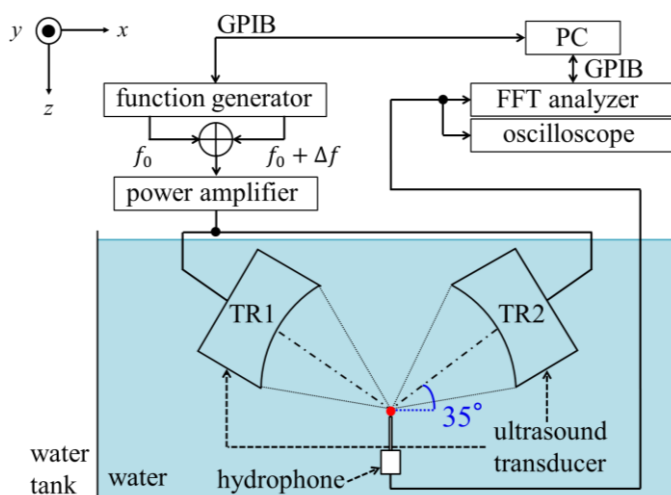


図1 加振用超音波音場の計測実験系。

方向については計測対象が局所的に加振されることを示唆しており、この加振方法を用いることで、 $x$  方向に局所的な粘弾性計測を実現できる見通しを得た。

(2) 肝脂肪化も含めた慢性肝疾患への肝組織構造推定法の適用可能性に関する検討

図 3 に (a) 正常肝と (b) 脂肪肝の超音波断層像を示す。これらのデータについて、線維性肝組織の振幅包絡分布モデルであるマルチレイリーモデルによる近似を行った。マルチレイリーモデルで近似した結果、近似精度が低かった領域、すなわち、線維性肝組織と振幅包絡分布特性が大きく異なる領域を黄色で示した。

図 3(a) からわかるとおり、正常肝においてはほとんどの領域をマルチレイリーモデルで表現できた。

一方で、図 3(b) からわかるとおり、脂肪肝については、マルチレイリーモデルでの近似精度が低い領域が多く、脂肪肝の振幅包絡分布特性は線維性肝組織と大きく異なる特性を有していることが分かった。マルチレイリーモデルは、超音波定量診断の分野で一般的に用いられる振幅包絡分布モデルよりも高次の 4 自由度モデルである。そのため、研究開始当初は、脂肪性組織と線維性肝組織の振幅包絡分布特性が異なるとしても、線維性肝組織を表す高次のマルチレイリーモデルを用いて脂肪性組織をある程度は表現できると予想していた。本成果で得られた、高次のマルチレイリーモデルを用いても脂肪性肝組織の振幅包絡分布特性を表現できないという結果は、振幅包絡分布特性に基づいて評価を行うことで、線維性組織と脂肪性組織を明確に弁別できる可能性を示唆している。以上から、振幅包絡分布特性に基づき、NASH のような線維化と脂肪沈着が混在した複雑な組織性状を定量的に評価できる見通しを得た。

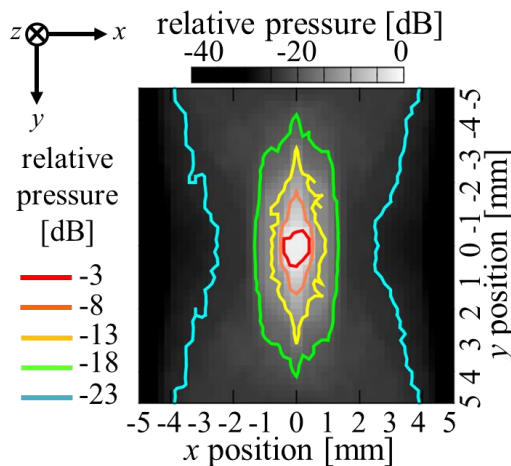


図 2 加振用超音波音場の計測結果。

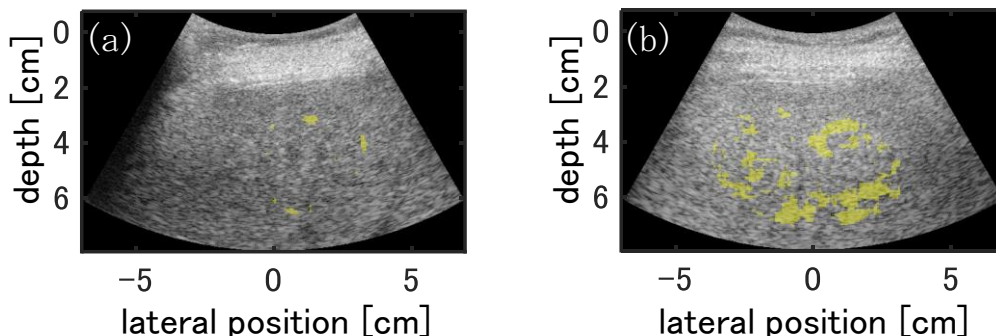


図 3 (a) 正常肝, (b) 脂肪肝の超音波断層像. 黄色: マルチレイリーモデルでは表現できない領域.

(3) 得られた成果の国内外における位置づけとインパクト

超音波画像診断装置を用いて慢性肝疾患を定量的に診断する手法として、近年では超音波エラストグラフィ法による粘弾性計測、および、肝臓内減衰の計測に関する研究が国内外を問わず主流となっている。これらの計測法は既に診断装置に実装されて臨床応用が進められており、慢性肝疾患診断における有用性が示されているが、慢性肝疾患の初期病変を臨床的に十分な精度で安定に検出する方法はいまだに確立されていない。一方、超音波画像の振幅包絡分布特性（輝度分布特性）に着目した生体組織性状評価法についても古くから研究が進められており、一部の診断装置に実装もされている。

本研究では、振幅包絡分布特性による生体組織構造推定法と超音波エラストグラフィ法による粘弾性計測を融合した新しい診断法を確立するための基礎検討を行った。粘弾性計測の局所性および組織構造推定法の慢性肝疾患への適用可能性についてそれぞれ詳細に検討を行い、局所的な粘弾性を計測するための見通しと、慢性肝疾患による組織構造変化を推定するための見通しを得た。本成果に基づき肝組織構造と粘弾性特性を同時に計測・評価する方法を確立することで、肝組織の形態的性質と機械的特性を合わせて定量評価できるようになり、いまだに確立されていない、初期病変で生じるわずかな組織性状変化を敏感かつ安定に検出できる超音波定量診断法の実現が期待される。

#### (4) 今後の展望

今後は、本成果に基づき、肝組織の局所的な粘弾性特性と組織構造を同時に計測・推定する手法を開発し、肝組織の形態的性質と機械的特性を複合的に評価することで、初期病変を安定に検出できる超音波定量診断法を確立する。これにより、超音波を用いた安全かつ簡便な慢性肝疾患の確定診断の実現が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 H. Kawamura, S. Mori, M. Arakawa, H. Kanai	4. 巻 59
2. 論文標題 Measurement of viscoelasticity of anisotropic viscoelastic phantom by dual ultrasound excitation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 SKKE24-1-10
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.35848/1347-4065/ab8bc0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Y. Sato, K. Tamura, S. Mori, D.-I. Tai, P.-H. Tsui, K. Yoshida, S. Hirata, H. Maruyama, T. Yamaguchi	4. 巻 60
2. 論文標題 Fatty liver evaluation with double-Nakagami model under low-resolution conditions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 SDDE06-1-9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.35848/1347-4065/abf07d	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 荒川 元孝, 川村 響, 福澤 徳美, 森 翔平, 金井 浩
2. 発表標題 双方向超音波加振による音響放射力の音場ならびに変位分布の計測
3. 学会等名 日本超音波医学会第93回学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 福澤 徳美, 川村 響, 森 翔平, 荒川 元孝, 金井 浩
2. 発表標題 双方向超音波加振を用いた粘弾性推定手法による異方向性粘弾性の推定
3. 学会等名 日本超音波医学会第93回学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 福澤徳美, 森 翔平, 荒川元孝, 金井 浩
2. 発表標題 双方向超音波加振による音響放射力の音場と対象物表面における変位分布の計測
3. 学会等名 2020年度電気関係学会東北支部連合大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 福澤徳美, 森 翔平, 荒川元孝, 金井 浩
2. 発表標題 双方向超音波加振による音場・変位分布計測と異方性対象物の粘弾性特性推定
3. 学会等名 日本音響学会2020年秋季研究発表会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 福澤徳美, 森 翔平, 荒川元孝, 金井 浩
2. 発表標題 双方向超音波加振を用いた音場・変位分布計測と異方性ファントムの粘弾性特性推定
3. 学会等名 14th International Symposium on Advanced Biomedical Ultrasound
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 氏原 裕貴, 佐藤 悠佑, 田村 和輝, 森 翔平, Tsui Po-Hsiang, 山口 匡
2. 発表標題 NASH 肝臓の臨床エコーデータにおける振幅包絡特性評価モデルの適用性の基礎検討
3. 学会等名 日本音響学会2021年春季研究発表会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------