

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：12608

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K12665

研究課題名（和文）生体組織音響特性に影響を与える因子の定量的検討に基づく肝疾患診断法の研究

研究課題名（英文）Quantitative diagnosis method of chronic liver disease based on acoustic characteristics of tissues

研究代表者

蜂屋 弘之（Hachiya, Hiroyuki）

東京工業大学・工学院・教授

研究者番号：90156349

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：慢性肝疾患の定量診断を目的に、肝組織の病変進行による超音波散乱特性変化とせん断波の伝搬特性変化を解析し、初期病変から安定に定量化診断できる手法について検討を行った。散乱波を用いる診断では、複数のレイリー分布を組み合わせて散乱波の振幅確率密度関数をモデル化し、病変変化に感度の高い分布関数の非整数次モーメントを用いることで、初期病変の検出精度を高めることが可能になった。せん断波を用いた定量診断では、生体組織中を伝搬するせん断波の伝搬速度・減衰の周波数特性を、せん断波の複素波数を用いて解析し、生体組織の病変変化に伴う粘弾性特性を求めると、初期病変を精度良く求めることができたことが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

われわれは、音響的構築が変化するとどのような信号変化が生じるのかを詳細に検討し、複数の音響特性を融合することで、組織線維構造の情報を抽出する新しい定量診断技術を開発してきた。しかし、初期病変の検出精度は不十分であった。本研究では、病変の進行による生体組織の音響的変化と超音波信号の関係を複数の方法で詳細に検討し、初期病変検出精度を向上させることができた。この成果は、「超音波定量診断学」の確立に寄与し、超音波医学分野の進歩に貢献している。

研究成果の概要（英文）：To realize the quantitative diagnosis of chronic liver disease, we analyzed changes in ultrasound scattering characteristics and shear wave propagation characteristics due to the progression of liver tissue lesions, and investigated a method for stably quantifying and diagnosing early stage of diseases. In diagnosis using scattered waves, multiple Rayleigh distributions are combined to model the amplitude probability density function of scattered waves, and the non-integer moment of the distribution function, which is highly sensitive to lesion changes, was used to improve the detection accuracy of early lesions. In quantitative diagnosis using shear waves, the frequency characteristics of the propagation speed and attenuation of shear waves in tissues are analyzed using the complex wave number of shear waves, and the viscoelastic characteristics associated with lesion changes in tissues was obtained. It became possible to detect early stage of diseases with high accuracy.

研究分野：医用超音波工学・超音波応用計測

キーワード：超音波医学 定量診断 shear wave エラストグラフィ 組織鑑別診断 レイリー分布 肝炎 びまん性肝疾患

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

超音波による医用画像は、安全かつリアルタイムな診断手法であるが、超音波画像診断は医師の経験や熟練が必要であり、診断についての定量性の向上が望まれている。定量診断が困難な原因の一つは、診断時に得られる超音波信号の変化と生体組織の音響特性の変化との関係が十分解明されていないことである。われわれは、これまでに、(a)生体組織構築の変化、(b)生体組織の音響的变化、(c)超音波信号の変化を明確に区別し、超音波により取得される情報を有効に利用する「超音波定量診断学」の構築を進めてきた。

定量診断手法の一つとして、肝臓からの超音波反射信号の振幅確率分布をモデル化する方法を提案し、そのモデルを用いると肝臓組織の線維化の程度を定量的な確率として求めることができることを示してきた。しかし、初期病変の検出感度については十分な検討が進んでいなかった。

2. 研究の目的

年間数万人が死亡する肝疾患は我が国の医療分野における主要な対象であり、特に肝線維化は肝発癌と密接に関連している。本研究では、慢性肝疾患により変化する複数の超音波生体組織の音響特性を用いて、臨床的に十分なロバスト性を持つ非侵襲な慢性肝疾患の定量診断手法を確立し、超音波定量診断学を構築することが本研究の目的である。

3. 研究の方法

本研究では、主に次の2点について検討を行った。

- (1) 超音波組織音響特性変化モデルに基づく慢性肝疾患の定量診断手法の初期病変の感度向上法の検討
- (2) 伝搬速度がおよそ 1,500m/s の MHz 帯の超音波（縦波）のみでなく、生体中の周波数数百 Hz 以下、速度 数 m/s のせん断波や減衰も考慮できる病変組織の生体組織模擬ファントムを用いた超音波信号と病変の関係の検討

びまん性肝疾患の音響特性変化モデルでは、肝組織の音響特性計測結果から得られた、びまん性肝疾患が正常肝組織と線維組織から組織が構成されているという知見を利用している。二つの組織からの反射信号はそれぞれレイリー分布に従う振幅確率分布で近似することができ、その二つを足すことにより、反射信号全体の振幅確率密度が構成されている。二つのレイリー分布のパラメータの推定には、反射信号の非整数次モーメントを入力として最適化しているが、初期病変においては、係数推定が不安定になる傾向があった。そこで、病変からの超音波エコー信号の入力モーメントを非整数次にまで広げた探索を行いながら、初期病変において振幅確率密度関数のモーメントがどのような挙動を示すのかを詳細に検討し、初期病変の発見に有効な方法を検討した。

本研究では、縦波による超音波エコー信号を用いた定量解析手法に加え、肝臓内を伝搬する横波（せん断波）により得られる情報について、生体組織の弾性特性とせん断波の伝搬特性の関係を実験とシミュレーションで解析することにより検討を加えた。生体中のせん断波は、肝病変による組織の炎症や線維化による生体組織の音響特性変化により、伝搬特性が変化する。線維化により組織の剛性は増大し、せん断波速度は増大する。生体組織は粘弾性体のため、せん断波の伝搬速度は周波数により変化する分散性があることが指摘されている。しかし、粘弾性体であれば、伝搬速度のみでなく、減衰の値も変化する。本研究では、生体組織の粘弾性特性とせん断波の伝搬速度、減衰の分散性の関係と、分散特性から生体組織の粘弾性特性を精度良く求める方法を、右図のようなファントムを用いた実験と粘弾性モデルを用いた解析を比較し検討した。実験における機械的加振周波数は、50 Hz から 200 Hz 程度まで変化させている。超音波の中心周波数は 6.5 MHz である。

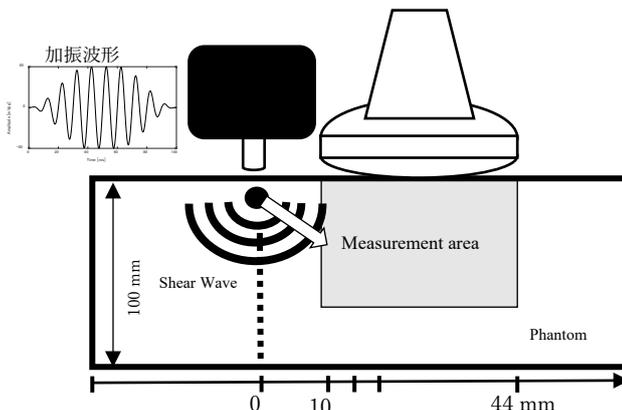


図1 機械的加振によるせん断波生成

4. 研究成果

(1) 超音波組織音響特性変化モデルに基づく初期病変の定量診断手法

肝臓からの超音波反射信号は、正常組織と線維組織からの散乱波で構成されている。それぞれの組織では、散乱点密度と反射係数が大きく異なっていることを用いて、超音波反射信号の振幅確率密度関数を二つのレイリー分布を組み合わせてモデル化している。

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

ここで、 $p_H(x), p_L(x)$ はそれぞれ線維組織、正常組織からの反射波の振幅確率密度を示すレイリー分布である。 α_H, α_L はそれぞれの成分比を示す重み係数であり、 $\alpha_L + \alpha_H = 1$ である。重み係数がそれぞれの組織の量に対応しているが、これらの係数は、超音波画像を作っている超音波エコー信号のモーメントから逆問題を解き推定を行っている。この推定演算は、初期病変のように病変の線維幅が、超音波のビーム幅よりも小さいときに推定精度が悪くなることが知られている。そこで、本研究では、超音波エコー信号の統計量であるモーメントそのものの変化を、非整数次モーメントも含め網羅的に検討し、初期病変に対して定量性のあるモーメントを求めた。図2は、多数枚の画像データから求めた1.7次モーメント、2.9次モーメントの値と、肝病変の線維幅の関係を示している。赤線は、正常肝臓のモーメントの値である。1.7次モーメントは各線維幅で統計的揺らぎが大きく、初期病変の検出は安定でない。一方、2.9次モーメントは、病変が進行し線維幅が大きくなるにつれ、モーメントの値が安定に増加しており、異なる線維幅との弁別も容易である。このようなモーメントを用いれば、初期病変でも安定に検出が可能であることがわかった。

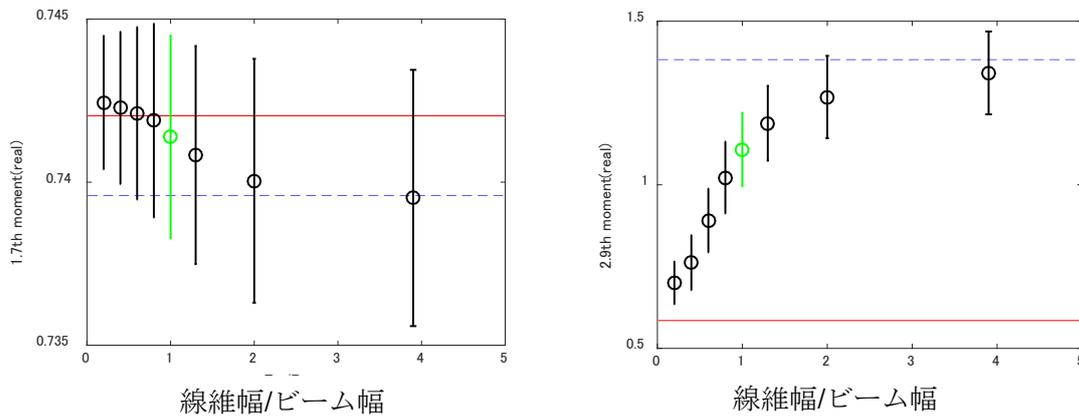


図2 線維幅と分布関数のモーメントの関係

(3) セン断波伝搬特性の検討

肝臓の線維化により、生体組織の剛性率が増加し、生体を伝搬するせん断波の速度が増加する。生体組織は粘弾性体であるから、速度だけでなく減衰も変化する。粘弾性モデルである Voigt モデルを用いると、せん断波の速度 c_s と減衰 α_x は、剛性率 G 、粘性率 μ 、密度 ρ より、次式のように求められることが知られている。

$$c_s = \sqrt{\frac{2(G^2 + (\omega\mu)^2)}{\rho(G + \sqrt{G^2 + (\omega\mu)^2})}}, \quad \alpha_x = \omega \sqrt{\frac{\rho(\sqrt{G^2 + (\omega\mu)^2} - G)}{2(G^2 + (\omega\mu)^2)}}$$

ここで、 ω は角周波数である。この式より、生体組織のような粘弾性体では、伝搬速度に周波数依存性があることに加えて、減衰係数にも剛性率と粘性率で決まる周波数依存性があることがわかる。この周波数特性を用いて、パルス状のせん断波が生体内を伝搬する様子をシミュレーションした。図3は正常肝臓に近い剛性率の組織に粘性がある場合、図4は線維化の進んだ肝臓に粘性がある場合にせん断波パルスがどのように伝搬するかを示している。同じ粘性率を与えているが、正常肝臓の剛性率の組織の方が、粘性の影響を強く受けていることがわかる。これは、粘性の増加する組織炎症などにより、せん断波速度・減衰が大きく変化する可能性を示している。

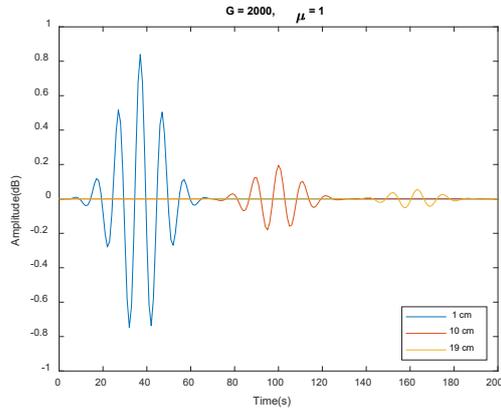


図3 正常肝臓に粘性を与えた時のパルス伝搬
 $G = 2000[\text{Pa}]$, $\mu = 1[\text{Pa} \cdot \text{s}]$

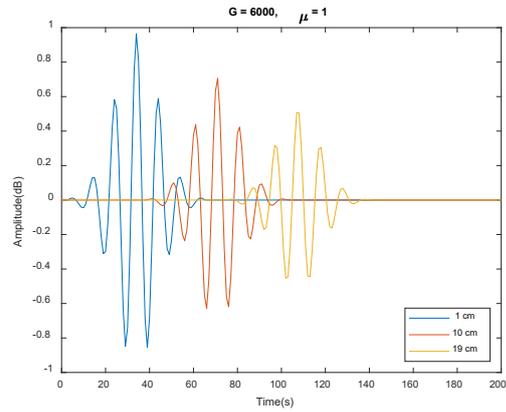


図4 線維化の進んだ肝臓に粘性を与えた時のパルス伝搬
 $G = 6000[\text{Pa}]$, $\mu = 1[\text{Pa} \cdot \text{s}]$

次に、機械的加振によりせん断波をファントム内に伝搬させ、伝搬波の伝搬速度の周波数依存性から、ファントムの剛性率、粘性率を推定する方法について検討を行った。

図1のように、超音波振動子と機械的加振装置を配置し、ファントム内の振動を検出した結果の一例を図5に示す。横軸の距離0の点が機械的加振点であり、加振開始後50ms後の、せん断波伝搬波面を示している。放射状に広がる波面の時間変化からせん断波の速度と減衰を評価する。速度と減衰の値から、剛性率と粘性率の推定を行うが、それぞれ別に推定を行うと精度が十分でない。伝搬速度と減衰を同時に評価するために、複素波数 k^* を用いる。

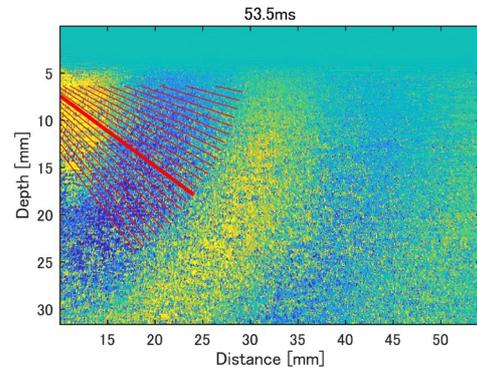


図5 ファントム内を伝搬するせん断波

$$k^* = \frac{\omega}{C_s(\omega)} - j\alpha_x(\omega) = \omega \sqrt{\frac{\rho}{G + j\omega\mu}}$$

波面伝搬の測定結果より求めた複素波数 k^* を

図6の○、△印で示す。x軸が実軸、y軸が虚軸である。4種類のファントムについてプロットされている。実線、点線は実験結果より推定した複素波数である。この推定結果から、せん断波の伝搬減衰の周波数特性を求めた結果を図7に示す。これまで伝搬速度のみにより、病変の進行が評価されていたが、複素波数の周波数特性に着目することにより、生体組織の粘弾性特性を安定に計測することが可能となった。

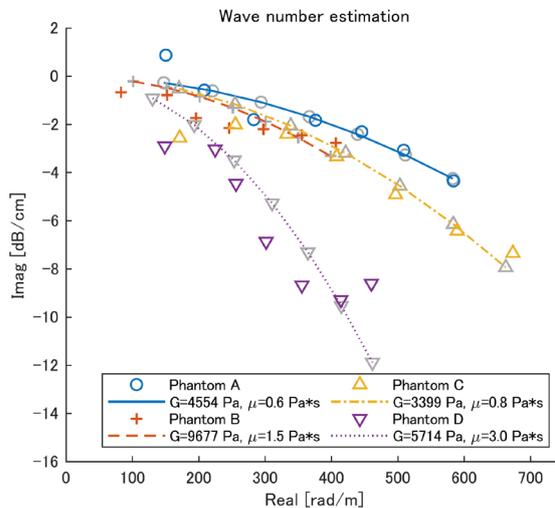


図6 せん断波複素波数の測定値と推定結果の比較

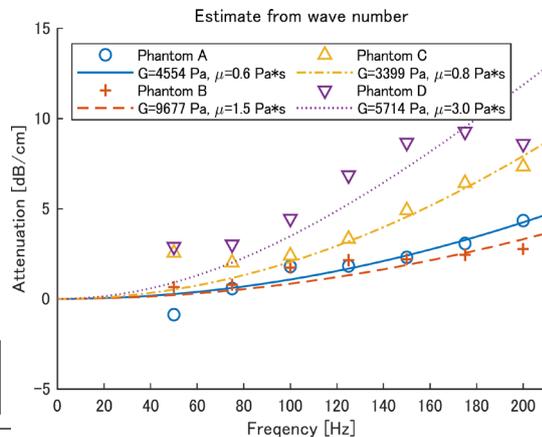


図7 せん断波減衰の周波数特性
 推定されたファントムの粘弾性特性から周波数特性が求められる

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 6件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Mori Shohei, Arakawa Mototaka, Kanai Hiroshi, Hachiya Hiroyuki	4. 巻 62
2. 論文標題 Quantification of limitations in statistical analysis of ultrasound echo envelope amplitudes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 SJ1045-1 ~ 13
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.35848/1347-4065/acc33e	査読の有無 無
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 Kishimoto Riwa, Suga Mikio, Usumura Masashi, Iijima Hiroko, Yoshida Masahiro, Hachiya Hiroyuki, Shiina Tsuyoshi, Yamakawa Makoto, Konno Kei, Obata Takayuki, Yamaguchi Tadashi	4. 巻 49
2. 論文標題 Shear wave speed measurement bias in a viscoelastic phantom across six ultrasound elastography systems: a comparative study with transient elastography and magnetic resonance elastography	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Medical Ultrasonics	6. 最初と最後の頁 143 ~ 152
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10396-022-01190-x	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Nitta Naotaka, Yamakawa Makoto, Hachiya Hiroyuki, Shiina Tsuyoshi	4. 巻 48
2. 論文標題 A review of physical and engineering factors potentially affecting shear wave elastography	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Medical Ultrasonics	6. 最初と最後の頁 403 ~ 414
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10396-021-01127-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 IIJIMA Hiroko, TADA Toshifumi, HACHIYA Hiroyuki, NISHIMURA Takashi, NISHIMURA Junko, YOSHIDA Masahiro, AIZAWA Nobuhiro, HIRATA Shinnosuke, KUMADA Takashi	4. 巻 48
2. 論文標題 Diagnosis of liver fibrosis based on quantification of factors associated with shear wave speed	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 超音波医学	6. 最初と最後の頁 193 ~ 199
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3179/jjmu.JJMU.A.191	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 ISONO Hiroshi、HIRATA Shinnosuke、YAMAGUCHI Tadashi、HACHIYA Hiroyuki	4. 巻 48
2. 論文標題 Analysis of fluctuation for pixel-pair distance in co-occurrence matrix applied to ultrasonic images for diagnosis of liver fibrosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 超音波医学	6. 最初と最後の頁 3~15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3179/jjmu.JJMU.K.18	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 Chuang Zhang, Shinnosuke Hirata and Hiroyuki Hachiya	4. 巻 59
2. 論文標題 Accuracy evaluation of quantitative diagnosis method of liver fibrosis based on multi-Rayleigh model using optimal combination of input moments	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 SKKE27-1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.35848/1347-4065/ab9352	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 Kazuki Tamura, Jonathan Mamou, Kenji Yoshida, Hiroyuki Hachiya, Tadashi Yamaguchi	4. 巻 59
2. 論文標題 Ultrasound-based lipid content quantification using double Nakagami distribution model in rat liver steatosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 SKKE23-1-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.35848/1347-4065/ab918e	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 Khanistha Leetang, Hiroyuki Hachiya and Shinnosuke Hirata	4. 巻 59
2. 論文標題 Improved alternate transmission of different codes in M-sequence pulse compression using phase-shifted complex M-sequences	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 086504-1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.35848/1347-4065/aba63e	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 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 齋藤慎一郎, 黒川 要, 菅 幹生, 吉田憲司, 山口 匡, 蜂屋弘之, 平田慎之介
2. 発表標題 機械的バースト加振shear wave elastography におけるせん断波伝搬ベクトルの計測
3. 学会等名 日本超音波医学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 齋藤 慎一郎, 黒川 要, 菅 幹生, 吉田 憲司, 山口 匡, 蜂屋 弘之, 平田 慎之介
2. 発表標題 高分子ゲルファントムの機械的バースト加振によるせん断波伝搬特性の周波数分散性
3. 学会等名 日本音響学会春季研究発表会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Shohei Mori, Mototaka Arakawa, Hiroshi Kanai, and Hiroyuki Hachiya
2. 発表標題 Examination of statistical limitation in statistics evaluation of ultrasound echo envelope amplitudes
3. 学会等名 The 43rd Symposium on Ultrasonic Electronics
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 戸田 優作, 平田慎之介, 蜂屋弘之
2. 発表標題 生体組織中のせん断波伝搬の周波数特性の検討
3. 学会等名 日本音響学会春季研究発表会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuki Ujihara, Kazuki Tamura, Shohei Mori, Dar-In Tai, Po-Hsiang Tsui, Hiroyuki Hachiya, Shinnosuke Hirata, Kenji Yoshida, Tadashi Yamaguchi
2. 発表標題 Amplitude Envelope Analysis for Characterization of Fibrous Tissue and Fat Droplets in Liver
3. 学会等名 the 2021 IEEE International Ultrasonics Symposium (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 張闡, 平田慎之介, 蜂屋弘之
2. 発表標題 横方向分解能を考慮した二成分マルチレイリーモデルによる肝病変定量評価精度の検討
3. 学会等名 電子情報通信学会 超音波研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kazuki Tamura, Jonathan Mamou, Hiroyuki Hachiya, Kenji Yoshida
2. 発表標題 Effective depth expansion for reliable fatty liver assessment using a double Nakagami distribution model
3. 学会等名 2020 IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Khanistha Leetang, Hiroyuki Hachiya, Shinnosuke Hirata
2. 発表標題 Evaluation of ultrasonic target detection by alternate transmission of different codes in M-sequence pulse compression
3. 学会等名 2020 IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS) (国際学会)
4. 発表年 2020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
---------	---------