

## 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31日現在

機関番号：12608

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22500433

研究課題名（和文） 生体組織の音響特性変化に基づく肝病変定量診断システムの開発

研究課題名（英文） Quantitative Diagnosis Method of Hepatic Disease based on Acoustic Characteristics of Tissues

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

研究成果の概要（和文）：

本研究では、病変肝からの超音波エコーの振幅分布を、線維組織、正常組織、結節内部のような低輝度部位、それぞれに対応する計3種類のレイリー分布の組み合わせで表現するモデルを用いて、病変肝の線維化の程度を推定する新しい定量診断手法を開発した。計算機シミュレーション、生体疑似試料、臨床データによる検討を行ったところ、本手法により診断精度が向上することが示され、実用的な臨床システムを構築することができた。

研究成果の概要（英文）：

In this study, we developed a new quantitative diagnosis technique to estimate degree of fibrosis of the hepatitis liver using a model that expresses the amplitude distribution of the ultrasonic echo from a fibrotic liver tissue. In the model, the amplitude distribution is composed by three kinds of Rayleigh distribution corresponding to normal, fibrosis, nodule tissues. Using computer simulation, the tissue phantom, the clinical data, it was shown that the new quantitative technique is valid for the quantitative diagnosis of liver hepatitis.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012年度	700,000	210,000	910,000
年度			0
年度			0
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

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，組織鑑別診断，びまん性肝疾患，レイリー分布，スペックル

## 1. 研究開始当初の背景

超音波断層装置を用いた医用診断は大きな成果をあげ、超音波診断装置は非常に普及している。しかし、断層画像を用いた診断には医師の経験や熟練を必要とする。生体の音

響特性を利用し定量的な診断情報を得ようとする試みも行われてはいるが、生体組織の大きな特徴である不均一な構造は十分に考慮されておらず、有用な定量診断情報は得られていない。一方、肝炎などの肝臓疾患は、

B型肝炎ウイルスやC型肝炎ウイルスの持続感染の状態にある人が、それぞれ100万人以上いると推定されており、定量診断技術の開発は急務であり、極めて重要である。

超音波画像は肝臓疾患の診断や治療効果判定に有効であり、われわれは、肝臓疾患の定量診断を実現するために、音波にとって不均質媒質である生体組織構造と音響特性の関係を体系的に明らかにするとともに、次世代の超音波定量診断技術の開発を行ってきたが、実用化にはより頑健な推定手法の開発が不可欠であった。

## 2. 研究の目的

本研究では、超音波診断装置の大きな特徴であるリアルタイム性を最大限利用し、これまで行ってきた生体組織の音響特性の検討結果と超音波信号の処理方法の検討結果とを総合した肝臓病変の定量診断システムを構築し、臨床のデータとモデル実験・シミュレーションデータを統合した特性評価を行い、臨床的実用システムを開発することを目的とした。これは、われわれが構築を進めている「超音波定量診断学」の中で、肝疾患を具体的な病変として取り上げ、臨床的展開を図るものである。

## 3. 研究の方法

本研究では、

- (1) 病変組織の組織構造変化による超音波エコー信号のモデルと定量診断手法の検討
- (2) 疑似生体試料と計算機シミュレーションによる診断手法の検討
- (3) 臨床データによる診断手法の検討
- (4) 検討結果を用いて、処理パラメータや判定基準についての最適化
- (5) 診断能力についての最終評価

を行った。

以上より、生体組織の音響特性変化に基づく肝病変定量診断法の臨床的評価を行い、実用的なシステムの構築をめざした。

## 4. 研究成果

超音波パルスを肝臓のようなランダムな音波散乱体からなる組織に送波し、その反射信号の振幅分布を求めると、振幅確率密度関数がレイリー分布になることが知られている。一方、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からの反射信号の振幅分布はレイリー分布から逸脱することが、我々の従来の研究より明らかとなっている。本研究では、まず、病変肝からのエコー振幅分布を、複数のレイリー分布を組み合わせて表現することを提案した。検討の結果、線維組織と正常組織に加え、血

管内部や結節内部のような低輝度部位に対応する計3種類のレイリー分布を組み合わせると、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が明らかとなった。

(a)



(b)

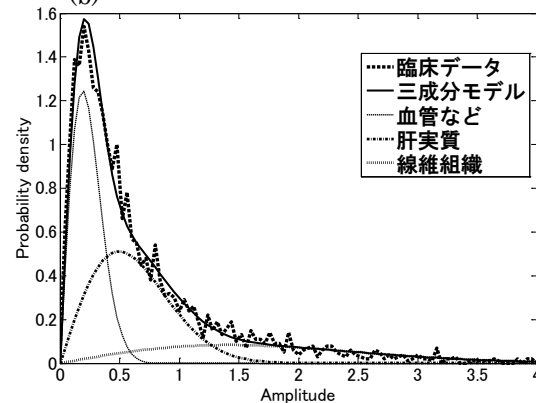


図1 肝硬変超音波画像(a)と振幅分布の近似結果(b)

このモデル（マルチレイリーモデル）は、肝臓の超音波散乱体を正常組織と線維組織、低輝度領域の和として記述するもので、このモデルを用いると、肝臓内の線維化の量と進展度を数値として定量化することができる。われわれが提案していた従来の指標が、正常からの逸脱度だったのに対して、本手法は生体組織そのものの音響特性を直接定量化した重要な手法である。

次に、このモデルを用いて、エコー信号の振幅分布から対象の線維化の程度を推定するアルゴリズムについて検討を行った。定量化手法では、得られた指標値と実際の生体組織の状況が対応しているかを検証することが重要であるが、病変組織を模した生体組織の散乱体分布と画像を計算機シミュレーションにより作成し、ファントムを用いて得られたデータ、臨床データなどと比較し、提案した定量化手法による組織中の線維の量と質の推定精度について検討した。この結果、新しい振幅分布モデルを基礎とした肝病変の定量診断手法は、従来の手法と比較して、

定量性が向上しており、特に、初期病変に対する安定度が優れていることが示された。

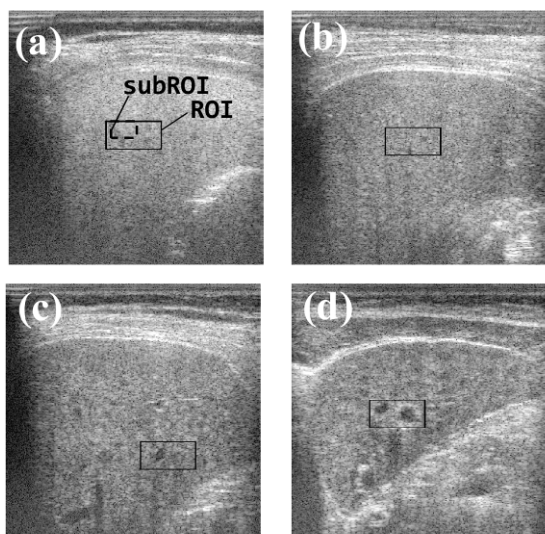


図2 肝炎臨床画像:(a) 線維化なし(正常) (b)軽度 (c) 重度 (d) 肝硬変

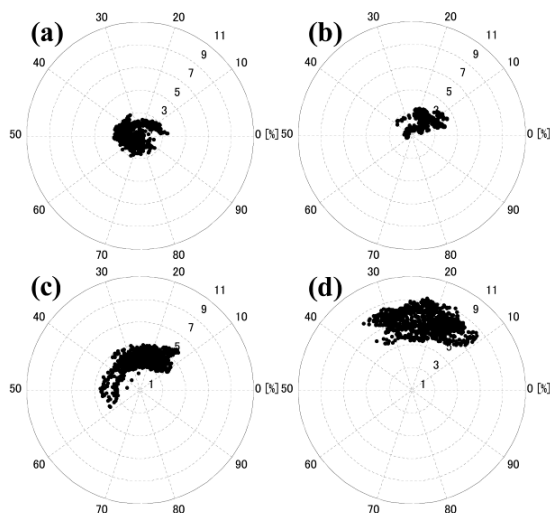


図3 線維化の定量評価結果:(a) 線維化なし(正常) (b)軽度 (c) 重度 (d) 肝硬変

臨床データに適用した結果を示す。図2は肝臓の超音波画像である。臨床データ(正常、軽度、重度、肝硬変)に対して、本手法により評価した結果を図3に示す。結果は極座標表示されており、半径方向が線維化の程度、円周方向が線維量に対応する。円の中心が正常肝臓のレイリー分布である。病変の進行にともなう線維化の進展が、適切に評価されていることがわかる。

以上より、高度化した振幅分布モデルにより、進行する病変の各段階の超音波画像から、安定な線維化の定量化を実現することができた。

今後、初期の臨床データに対する安定性の

向上について継続的に検討することが重要である。

## 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9件)

(1) Atsushi Koriyama, Wataru Yasuhara, Hiroyuki Hachiya, Experimental Evaluation of Quantitative Diagnosis Technique for Hepatic Fibrosis Using Ultrasonic Phantom, Jpn. J. Appl. Phys., 査読有り, Vol. 51, No. 7, p. 07GF09 (5 pages), 2012.

DOI: 10.1143/JJAP.51.07GF09

(2) 蜂屋弘之, 超音波定量診断技術の現状と課題, IEICE Fundamentals Review, 査読有り, Vol. 5, No. 3, pp. 244-252, 2012.

DOI: 10.1587/essfr.5.244

(3) Yu Igarashi, Tadashi Yamaguchi, Hiroyuki Hachiya, Stability of Quantitative Evaluation Method of Liver Fibrosis Using Amplitude Distribution Model of Fibrotic Liver, Jpn. J. Appl. Phys., 査読有り, Vol. 50, No. 7, p. 07HF17 (4 pages), 2011.

DOI: 10.1143/JJAP.50.07HF17

(4) 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モデルの評価, 電子情報通信学会論文誌A, 査読有り, Vol. J94-A, No. 11, pp. 882-885, 2011.

<http://ci.nii.ac.jp/naid/110008762185>

(4) Tadashi Yamaguchi, Hiroyuki Hachiya, Proposal of a parametric imaging method for quantitative diagnosis of liver fibrosis, Journal of Medical Ultrasonics, 査読有り, Vol. 37, No. 4, pp. 155-166, 2010.

DOI: 10.1007/s10396-010-0270-y

(日本超音波医学会論文賞)

(5) Yu Igarashi, Hiroshi Ezuka, Tadashi Yamaguchi, Hiroyuki Hachiya, Quantitative Estimation Method for Liver Fibrosis Based on Combination of Rayleigh Distributions, Jpn. J. Appl. Phys., 査読有り, Vol. 49, No. 7, p. 07HF06 (6 pages), 2010.

DOI: 10.1143/JJAP.49.07HF06

[学会発表] (計47件 内招待講演3件)

(1) 樋口達矢, 平田慎之介, 山口匡, 蜂屋弘之, マルチレイリーモデルを用いた肝病変における線維組織画像化の検討, 日本音響学会 春季研究発表会, 2013年3月15日, 東京.

(2) 粟井康裕, 平田慎之介, 山口匡, 蜂屋弘之, 病理組織像から生成した超音波画像を

用いた線維量抽出手法の検討, 日本音響学会 春季研究発表会, 2013年3月14日, 東京.

(3) Yuki Tanaka, Shinnosuke Hirata, Tadashi Yamaguchi, Hiroyuki Hachiya, Quantitative diagnosis for liver fibrosis using co-occurrence matrix of echo signal, The 33rd Symposium on Ultrasonic Electronics (USE2012), Nov. 14, 2012, Chiba.

(4) Tatsuya Higuchi, Shinnosuke Hirata, Tadashi Yamaguchi, Hiroyuki Hachiya, Estimation algorithm of Multi-Rayleigh model parameters for quantitative diagnosis of liver disease, The 33rd Symposium on Ultrasonic Electronics (USE2012), Nov. 15, 2012, Chiba.

(5) 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 (USE2011), Nov. 9, 2011, Kyoto.

(6) Atsushi Koriyama, Wataru Yasuhara, Hiroyuki Hachiya, Experimental evaluation of quantitative technique for hepatic fibrosis using ultrasonic phantom, The 32nd Symposium on Ultrasonic Electronics (USE2011), Nov. 9, 2011, Kyoto.

(7) Wataru Yasuhara, Tadashi Yamaguchi, Hiroyuki Hachiya, Ultrasound Image Interpretation for Fibrotic Liver Based on Simulation Model of Tissue Structure Change, The 32nd Symposium on Ultrasonic Electronics (USE2011), Nov. 9, 2011, Kyoto.

(8) 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 秋季研究発表会, 2011年9月22日, 松江.

(9) 郡山惇之, 安原航, 蜂屋弘之, 肝炎線維化評価手法のファントムによる定量精度検討, 日本音響学会 秋季研究発表会, 2011年9月22日, 松江.

(10) 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 秋季研究発表会, 2011年9月21日, 松江.

(11) 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, 2011年5月29日, 東京.

(12) 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, 2011年5月29日, 東京.

(13) 蜂屋弘之, 超音波による定量診断技術の進展(招待講演), 日本音響学会 春季研究発表会, 2011年3月10日, 東京.

(14) 郡山惇之, 五十嵐悠, 蜂屋弘之, ファントムを用いた肝炎線維化定量手法の実験的検討, 日本音響学会 春季研究発表会, 2011年3月9日, 東京.

(15) 五十嵐悠, 山口匡, 蜂屋弘之, 肝病変定量診断手法に用いる病変肝振幅分布変化モデルの近似精度の検討, 日本音響学会 春季研究発表会, 2011年3月9日, 東京.

(16) Wataru Yasuhara, Yu Igarashi, Hiroyuki Hachiya, Ultrasonic Image Interpretation and Computer-Aided Diagnosis based on Simulation Model of Tissue Structure Change, Second International Symposium on the Project "Computational Anatomy", Mar. 6, 2011, Nagoya.

(17) Wataru Yasuhara, Yu Igarashi, Tadashi Yamaguchi, Hiroyuki Hachiya, Scatterer distribution model for B-mode image of various fibrotic livers, The 31st Symposium on Ultrasonic Electronics (USE2010), Dec. 8, 2010, Tokyo.

(18) 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, 山口匡, 蜂屋弘之, 超音波医学会関東甲信越地方会, 2010年10月30日, 東京.

(19) 五十嵐悠, 山口匡, 蜂屋弘之, 振幅分布モデルに基づく肝炎線維化の定量評価の安定性解析, 超音波医学会関東甲信越地方会, 2010年10月30日, 東京.

(20) 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, IEEE International Ultrasonics Symposium, Oct. 12, 2010, San Diego.

## 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・フロンティアメディカル工学研  
究開発センター・准教授  
研究者番号：40334172