

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 11 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23560499

研究課題名(和文) In-vivo計測のためのボクセルベース音響放射圧加振映像法の創出

研究課題名(英文) Development of voxel based vibro-Doppler imaging method for in-vivo measurement

研究代表者

三輪 空司 (MIWA, Takashi)

群馬大学・理工学研究院・准教授

研究者番号：30313414

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：生体組織の硬さを生体外部から非侵襲的に定量評価できれば、癌や肝硬変など組織弾性が変化する疾病のステージ評価や予後の改善に重要な役割を果たす。しかし弾性波は生体組織中を反射、屈折を繰り返しながら複雑に伝播していくので空間分解能や推定精度の低下させる要因となる。

本研究では弾性波源を含めた計測システムの高精度化を行い、局所伝播速度推定法を新規に開発し、速度の周波数依存性や異方性の情報等、本手法を用いることにより初めて可能になる弾性波速度分布推定法を提案した。また、その有効性を寒天ファントム実験で明らかにし、in-vivo実験により臨床応用への可能性を示唆した。

研究成果の概要(英文)：Quantitative measurement of shear wave velocity for living tissue might give valuable information in medical diagnoses. In this report, a novel imaging method based on low frequency vibration wave (LFVW) is proposed.

In order to improve the accuracy, we introduce 3-D Doppler signal acquisition and 3-D LFVW-wave number vector filtering. By this algorithm, propagation characteristics of each LFVW can be evaluated in tissue where standing wave, reflected wave and refracted wave exist at the same time. In order to estimate small displacement of the tissue, we introduce arc-tangent based tissue displacement estimation at the vibration frequency.

Experiments in two-layered phantom show that LFVW velocity can be estimated with standard deviation of less than 5% for the window aperture of 1 cm. It is demonstrated that 500 Hz shear wave is successfully measured for muscle of upper-arm in-vivo.

研究分野：工学

科研費の分科・細目：電気電子工学・計測工学

キーワード：計測システム 超音波

1. 研究開始当初の背景

乳がん、前立腺がん、子宮筋腫の筋腫核などの病変は正常組織内に「しこり」として発現し、周辺組織との相対的な「硬さ」の違いを触診で診断することが重要な確定情報になる。また肝硬変では組織硬さの定量評価が疾病ステージの評価に役立つ。このような硬さ情報を生体外から非侵襲的に得るために、従来、静圧印加時の組織のひずみ計測による方法や生体外から振動を加え、組織中で励起されるずり弾性波の伝播速度を超音波で映像化する方法が開発され、他の医用映像技術では得られない確定診断に直接結びつく情報が得られる方法として、臨床研究が特に欧米で盛んに行われている。

しかし従来法の中で比較的定量性が高いと考えられている、ずり弾性波を用いた映像系での空間分解能は 10mm 程度であり、また精度についても肝臓等比較的均質と考えられている組織での測定値のばらつきが大きい。この理由として、生体内のずり弾性波は複雑な組織構造により伝播ベクトルの方向を常に変えながら伝播しているにもかかわらず、従来法ではこの伝播の複雑さを考慮していないこと、弾性波の反射により定在波が生じていると伝播速度推定精度が低下してしまうこと、組織弾性の非線形性により波形歪みがあると伝播速度の分散性のために推定誤差を生じてしまうこと、が挙げられる。

2. 研究の目的

我々は、図 1 のようなずり弾性波の伝播を超音波ドップラ技術を用いた方法で映像化するシステムを開発してきた。この研究過程で、1)ずり弾性波は生体組織中では従来考えられてきた以上に複雑に伝播し、伝播速度の推定精度が大幅に低下してしまうこと、2)組織境界面での反射による定在波の発生は推定精度へ大きく影響すること、3)弾性特性の非線形性により波形歪が生じると伝播速度の分散性により推定精度が低下することを明らかにしてきた。

この問題を解決するため、三次元の高速度ドップラ計測システムを開発し、さらに、本システムにより得られた変位分布の微小 ROI に対して二次元フーリエ変換を行い波数スペクトル領域において、定在波の原因となる複数の波を分離し、そのスペクトル分布のピークから伝播速度を求め、速度推定における

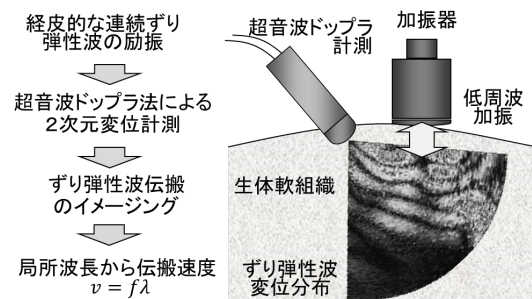


図 1 加振映像法の概念図

反射波の影響を低減する手法を提案する。本手法は、連続波を使うため周波数依存性、非線形性、異方性などの情報取得も期待できる。さらに in-vivo 実験を行うことで、その有効性を明らかにする。

3. 研究の方法

本研究における速度推定精度劣化要因として、まず、ずり弾性波の多重反射波や三次元的なずり弾性波の伝搬による伝搬方向と計測面のズレがあるが、これ以外にも加法性ノイズや生体ノイズの影響を考慮する必要がある。一方、スペクトル解析の特徴から推定精度と空間分解能(アレサイズ)は一般に逆比例の関係となり、高空間分解能化に際してより高周波のずり弾性波を用いる必要があるが、高周波での脂肪層等による減衰が問題となる。さらに、研究代表者は既に低周波加振によるずり弾性波の伝搬計測が可能な超音波ドップラ計測システムを独自に開発しているが、PC へのデータ転送に 1 計測点あたり 10 秒程度かかる等、現システムでは準リアルタイム計測に適していない点も解決すべき課題である。これらの問題点を解決するために計測ハードウェアの試作や、推定アルゴリズムの研究開発に着目する。

(1) 計測ハードウェア開発

本研究において開発するずり弾性波の 3 次元伝搬計測装置の仕様を、5MHz 帯の 4 素子の超音波トランスデューサアレイを 20ms 毎に切り替え、秒速 2cm 程度の速度でアレイをスキャンし、1 秒程度の計測時間で深さ 1-4cm、スキャン幅 3cm、アレイ素子間隔 5mm の三次元空間の変位を計測、データ転送可能とするものとする。このため高感度アナログ直交検波回路を新たに開発し、AD 変換ボードにより PC 内に高速にデータ転送することで従来のリアルタイム計測の問題を解決する。また、4 素子の超音波トランスデューサアレイやその切替え回路等を新たに自作し、リニアアクチュエータを用いてアレイを数秒でスキャンする三次元ずり弾性波変位計測装置を開発する。

(2) ソフトウェア開発

伝播速度分布推定法

ドップラ信号から組織変位を高精度に推定する手法として、高空間分解能化に必須となる高周波加振時の推定精度の劣化の要因である計測系の点広がり関数や等価的な超音波散乱体の影響を取り除くアルゴリズムを開発する。

波数フィルタリング法

伝搬方向による速度の違い(異方性)や、周波数による速度の違い(分散性)を評価する手法といったより臨床応用を考慮した技術開発を行う。

ハイブリッドシミュレータ

これらの信号処理法の開発のために、様々な形状の速度構造における従来装置でのファントム実験や数値シミュレーション

より得られる変位情報と、その変位を受けて計測されるドップラ信号を模擬し、変位推定誤差や加法性ノイズ、生体ノイズ等様々な誤差要因に対して提案する速度推定アルゴリズムの空間分解能や速度推定精度のロバスト性評価を行うシミュレータの開発も行う。

4. 研究成果

(1) ずり弾性波速度計測システム

図2に開発したシステムのブロックダイアグラムを示す。本システムは4素子の超音波トランスデューサアレイを機械的にスキャンし、三次元的な分解能を得ている。FPGA (Field Programmable Gate Array)をベースとした超音波パルス発生回路により、中心周波数5 MHz、バースト長4の超音波パルスを繰り返し周期0.1 msで発生させる。トランスデューサ2素子が同時計測され、時分割で計4チャンネルを計測する。トランスデューサアレイのスキャン速度は秒間1 cmであり、これにより3 mm*40 mm*40 mmの領域を約4秒で計測する。

本計測システムにより得られる信号は、三次元ボクセル内の無数の超音波散乱体からの反射波が重畳したRF信号を直交検波したものであり、超音波散乱体が静止していれば0である。一方、反射体が動けばドップラ信号が表れ、数マイクロオーダーの微小変位に比例した位相変化をする。したがって、受信信号の位相からアークタンジェント法により変位プロファイルを推定し、さらに、連続する200回の超音波パルスにより得られる変

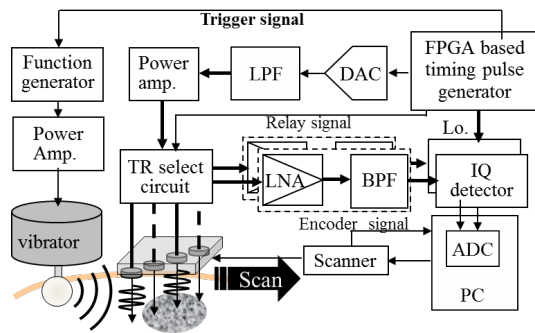


図2 開発したシステムのブロック図

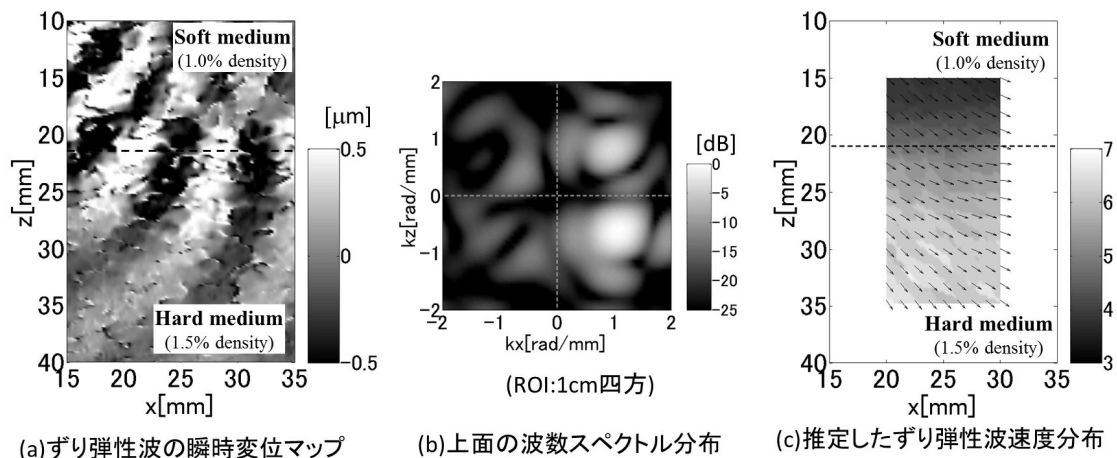
位プロファイルの時間方向にフーリエ変換し、加振周波数成分を取り出せば、各ボクセルにおいて加振周波数におけるずり弾性波の複素振幅を求めることができる。

さらに、複素変位分布内に微小ROIを設定し、二次元フーリエ変換することより波数スペクトルが得られる。均質な媒質にずり弾性波が伝搬しているとき、その微小ROIにおいて得られる波数スペクトルは、ずり弾性波の波数ベクトル(伝搬方向、波長)に対応する点にピークを持ち、ROIサイズに依存した広がりを持つスペクトル分布を示す。得られたピーク波数から、容易に局所伝搬速度が推定できるが、このROIを移動させながら得られる局所伝搬速度分布から伝搬速度マップ、さらにはピークをもつ方向から伝搬方向マップも作成可能である。定在波があれば、波数スペクトル上では異なる位置に複数のピークが表れ、波数領域で両者を分離することができる。ROIサイズを広げれば、波数スペクトル上での分解能は向上するため、より近接した方向からの二つの波を分離することができるが、空間的な分解能は低下する。

(2) 寒天ファントムによる速度分布推定

図3(a)に本システムを用い2層寒天ファントムにおいて得られた750 Hzのずり弾性波の瞬時変位マップを示す。1層目は重量比1%の寒天2層目は1.5%の寒天を使用し、超音波散乱体として1.5%のグラファイト粉末も用いている。1層目の厚みは2 cmである。2層目において速度が速くなるため、2層目の波長が長くなっており、伝搬方向が屈折している様子も見られる。また1層目では境界の反射により定在波が見られ波長の評価は困難である。

図3(b)に1 cm四方をROIとして得られる波数スペクトルを示す。右下に見えるピークは加振器からの直達波が示す波であり、右上のピークが境界からの反射波のピークと思われるが、比較的大きな振幅の反射波となっているが、両者は良く分離しており、容易に直



(a)ずり弾性波の瞬時変位マップ

(b)上面の波数スペクトル分布

(c)推定したずり弾性波速度分布

図3 寒天ファントムによる実験結果

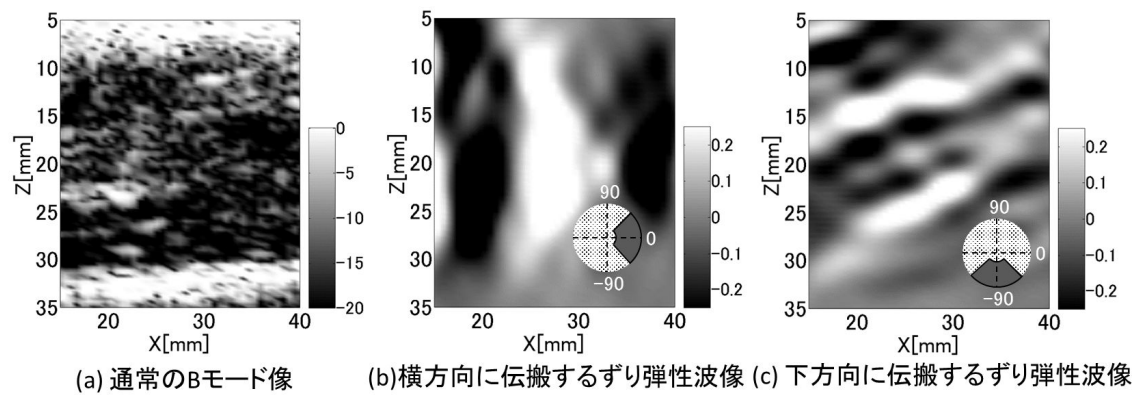


図4 上腕二頭筋を対象とした加振映像法と波数フィルタリングによる異方性評価

達波のピークを推定することが可能である。この ROI を移動させながらピークスペクトルの波数から速度を推定し得られた速度マップを図 3(c) に示す。1 層目は平均 3.9 m/s、2 層目は 5.5 m/s であり、標準偏差はそれぞれ、4.5%、4.4% であった。したがって、強い反射により定在波の存在する条件でも、精度よく伝搬速度を推定することができる。

(3) IN-VIVO 実験での速度分布推定

本システムを用い in vivo 計測を試みた例を示す。対象は上腕部の二頭筋に加振源となる球体を接触させ、計測を行った。図 4(a) は受信信号の直流成分の強さをプロットしており、超音波エコー法での B モード像に対応する。30 mm 以深に見られる強い反射波は骨からの反射波と考えられ、10 mm 以浅はトランスデューサからの反射波である。したがって、10 mm から 30 mm が筋肉に対応すると考えられる。

また周波数 500 Hz で加振した際に得られるずり弾性波像は、in vivo 計測では非常に複雑な伝搬を示していた。そこで、速度分布を得る際の波数スペクトルにおいて、波数フィルタリング処理を施し、特定の方向に伝搬するずり弾性波の像を抽出した結果を図 4(b)、(c) に示す。各図はそれぞれ、横方向（筋肉繊維方向）と縦方向に伝搬する波の成分に対応する。図 4(b) よりずり弾性波の波面が垂直となり、筋肉繊維方向に伝搬するずり弾性波が計測できた。また、図 4(c) の縦方向に伝搬する波と比較すると繊維方向の波は波長が長く、筋肉繊維方向の伝搬速度が速いすなわち硬くなるという繊維の異方性情報も得られていると考えられる。

さらに、図 4(b) において筋肉繊維方向の伝搬速度を求めることができるが、計測時に腕に錘を持たせ筋肉を収縮させる負荷を与えることにより、負荷と筋肉伝搬速度との関係を図 5 に示す。これにより負荷が大きくなるにつれ伝搬速度が速い、すなわち筋肉が硬くなる結果が得られ、本システムにより生体組織の硬さ情報を定量的に推定できたと考えられる。

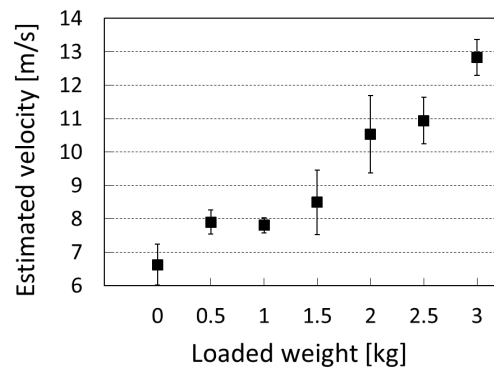


図5 二頭筋の伝搬速度と負荷の関係

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 13 件)

T. Miwa, Improvement of horizontal resolution by Doppler image under forced vibration, Key Engineering Materials, 596, 152-157 (2013). 査読有.

[DOI:10.4028/www.scientific.net/KEM.596.152]
Y. Yamakoshi, K. Kotani, N. Taniguchi and T. Miwa, Characterization of skin dermis micro-circulation in flow-mediated dilation using optical sensor with pressurization mechanism, Med. Biol. Eng. Comput., (2013). 査読有.
 [DOI:10.1007/s11517-012-1017-2]

T. Miwa, Y. Yoshihara, and Y. Yamakoshi, Velocity filter based tissue elasticity imaging for low frequency vibration wave method, Key Engineering Materials, 534, 267-272 (2013). 査読有.

[DOI:10.4028/www.scientific.net/KEM.534.267]

T. Miwa and Y. Yamakoshi, Anisotropy evaluation of in-vivo tissue elasticity measurement by using wavenumber filtering, Key Engineering Materials, 534, 262-266 (2013). 査読有.

[DOI:10.4028/www.scientific.net/KEM.534.262]

- Y. Yamakoshi and T. Miwa, Observation of microhollows produced by bubble cloud cavitation, *Jpn. J. Appl. Phys.*, 51, 07GF28-1-5 (2012). 査読有.
[DOI: 10.1143/JJAP.51.07GF28]
- T. Miwa, Y. Yoshihara, K. Kanzawa, R. K. Parajuli, and Y. Yamakoshi, Tissue viscoelasticity measurement system by simultaneous multiple frequency excitation, *Jpn. J. Appl. Phys.*, 51, 07GF13-1-5 (2012). 査読有.
[DOI:10.1143/JJAP.51.07GF13]
- T. Miwa and Y. Yamakoshi, Simulator for application of shear wave velocity measurement system to arbitrary tissue elasticity distribution, *Key Engineering Materials*, 497, 161-168 (2012). 査読有.
[DOI:10.4028/www.scientific.net/KEM.497.161]
- T. Miwa, K. Kanzawa, R. Tomizawa, and Y. Yamakoshi, Phantom experiments on shear wave velocity measurement by virtual sensing array spectrum estimation, *Key Engineering Materials*, 497, 153-160 (2012). 査読有.
[DOI:10.4028/www.scientific.net/KEM.497.153]
- T. Miwa, R. K. Parajuli, R. Tomizawa, and Y. Yamakoshi, Shear wave velocity estimation by virtual sensing array spectrum analysis, *Jpn. J. Appl. Phys.*, 50, 07HF07-1-9 (2011). 査読有.
[DOI: 10.1143/JJAP.50.07HF07]
- Y. Yamakoshi and T. Miwa, Effect of ultrasonic wave irradiation sequence in micro hollow production produced by bubble cavitation, *Jpn. J. Appl. Phys.*, 50, 07HF01-1-5 (2011). 査読有.
[DOI:10.1143/JJAP.50.07HF01]
- T. Miwa, Y. Nakano and Y. Yamakoshi, Tx and Rx modulation MIMO radar system with orthogonal codes, *IEICE Trans. Commun.*, E94-B, 546-553 (2011). 査読有.
[DOI: 10.1587/transcom.E94.B.546]
- T. Miwa and Y. Yamakoshi, Interdigital ring coupler sensor for parameter estimation of moving objects, *Key Engineering Materials*, 459, 190-193 (2011). 査読有.
[DOI:10.4028/www.scientific.net/KEM.459.190]
- T. Miwa and Y. Yamakoshi, Dynamics simulation of microbubbles in ultrasonic wave field considering the secondary Bjerknes force, *Key Engineering Materials*, 459, 271-276 (2011). 査読有.
[DOI:10.4028/www.scientific.net/KEM.459.271]
- [学会発表](計 10件)
- 三輪空司、マイクロ波による RC 構造物中の腐食鉄筋探査の一検討、電子情報通信学会 SANE 研究会、仙台、2013 年 11 月 22 日。
- 茂木優人、三輪空司、掘削時前方探査レーダのためのバケット一体型八木宇田スロットアンテナの設計、電子情報通信学会 SANE 研究会、仙台、2013 年 11 月 22 日。
- T. Miwa and A. Kaneko, Improvement of cross range resolution in B-mode image by US Doppler measurement with forced vibration, *超音波シンポジウム*, 千葉, 2012 年 11 月 14 日。
- T. Miwa and A. Kaneko, Super-resolution Imaging using forced vibration, *Int. Conf. on Advanced Micro Device Engineering*, Kiryu, 2012 年 12 月 7 日。
- 吉原由貴、神澤高貴、ラジクマルパラジュリ、三輪空司、山越芳樹、層構造を有する生体組織のずり弾性波伝搬、日本超音波医学会関東甲信越地方大会、東京、2011 年 10 月 30 日。
- 中居大輔、神澤高貴、ラジクマルパラジュリ、三輪空司、山越芳樹、生体内ずり弾性波映像化における FDTD シミュレーション法の有用性、日本超音波医学会関東甲信越地方大会、東京、2011 年 10 月 30 日。
- T. Miwa, R. K. Parajuli, Y. Yamakoshi, Novel tissue elasticity imaging by 3D low frequency vibration wave measurement, *World Congress of Ultrasound in Medicine and Biology*, Vienna 2011.8.29.
- T. Miwa, Y. Yamakoshi, Tissue Elasticity imaging based on wave number filtering, *Int. Conf. on Advanced Micro Device Engineering*, Kiryu, 2011.12.8.
- 吉原由貴、富沢良介、ラジクマルパラジュリ、三輪空司、山越芳樹、マルチスペクトラム同時加振によるずり弾性波映像化、第 84 回日本超音波医学会、東京、2011 年 5 月 27 日。
- 神澤高貴、富沢良介、ラジクマルパラジュリ、三輪空司、山越芳樹、生体内ずり弾性波映像化のためのマルチスペクトル 3 次元計測システム、第 84 回日本超音波医学会、東京、2011 年 5 月 27 日。
- [図書](計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況（計 1 件）

名称：映像装置及び映像形成方法
発明者：三輪空司
権利者：三輪空司
種類：特許
番号：特願 2013-099248
出願年月日：2013 年 5 月 9 日
国内外の別： 国内

取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

6．研究組織

- (1)研究代表者
三輪 空司 (MIWA TAKASHI)
群馬大学・理工学研究院・准教授
研究者番号：30313414
- (2)研究分担者： なし
- (3)連携研究者： なし