

平成 28 年 6 月 24 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25242049

研究課題名(和文)超音波ビスコエラストグラフィ：複合励振による組織粘弾性の定量的可視化技術の開発

研究課題名(英文)Ultrasound viscoelastography: development of quantitative imaging of tissue viscoelasticity based on fusion of static and dynamic tissue excitation

研究代表者

椎名 毅 (SHIINA, TSUYOSHI)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：40192603

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 35,800,000円

研究成果の概要(和文)：超音波エラストグラフィは、組織の弾性を可視化する方法として実用化した。歪みを得る静的手法は定性的であり、剪断波を用いる動的手法も音速の不均一によりアーチファクトが生じやすいなどの課題が残されている。また、粘性を独立に測定する方法は未だ実用化していない。本研究は、組織性状の可視化により疾患の診断精度の向上を図るため、静的・動的における励振法を複合化することで、それらの利点である定量性、実時間と高精度を併せ持ち、さらに弾性と粘性をともに画像化できる超音波ビスコエラストグラフィの開発を目指した。そのために各種の要素技術を開発し、また生体組織のファントムを用いた実験により、臨床適用の可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：Ultrasound elastography is now widely used in many clinical fields for visualization of tissue hardness. Although its basic principles are categorized into two methods, there remain problems to be solved: strain image by static method is qualitative, while shear wave imaging by dynamic method is subjective to artifact due to inhomogeneous speed of shear wave. Moreover, imaging of tissue viscosity has not been put in practice. In this research, we aim to develop the viscoelastography, that is, technology of quantitative imaging of viscosity and elasticity of tissue for improvement in diagnosis of diseases such as cancer and chronic hepatitis by integration of static and dynamic excitation of tissue

研究分野：生体医工学

キーワード：医用超音波システム 組織粘弾性 医用イメージング がん診断 肝疾患診断

1. 研究開始当初の背景

がんや、動脈硬化、肝硬変のように組織硬化を伴う疾患は多く、組織弾性（硬さ）の評価は、早期診断や良悪性の鑑別診断に有用となる。超音波エラストグラフィは、組織の弾性の分布を可視化することで、質的な診断を可能とするものとして開発され、乳腺診断を中心に実用化が進んでいる。エラストグラフィの原理としては、用手的なプローブ圧迫や、拍動により生じた体内組織の歪みの大小から組織弾性を評価する静的手法と、体表からの加振や音響放射力(ARFI)で体内に剪断波(shear wave)を発生させ、その伝搬速度を測って弾性率を推定する動的手法が用いられている。

静的手法は、装置が簡便で実時間性に優れるが、歪み自体は応力により変化するため定性的であることが課題である。動的手法は、剪断波速度が得られる点では定量的であるが、単純な TOF(Time of Flight)での速度計測のため剪断波の反射、屈折の影響を受け易くアーチファクトの原因になりやすい。このように、静的・動的手法ともに課題が残されている。一方で、力学的特性としては、弾性と並んで粘性も重要な要素であり、臨床的にも、動脈硬化性プラーク、乳腺腫瘍や慢性肝炎の一部は、粘性の違いが診断情報として有用なことが示唆され、粘性の重要性は近年注目されてきたが、in vivo での粘性の評価や画像化の手法は未だ、実用化していない。

このため、組織の力学的特性をより正確に評価するためには、静的・動的における励振法を複合化することで、それら利点を併せ持ち、簡便、定量的、実時間で高精度に、弾性ととも粘性を画像化する技術を開発することが必要と考えた。

2. 研究の目的

静的手法での歪み計測と、動的手法による剪断波の生成を組み合わせることで、それぞれの利点を併せ持つ弾性率のイメージングと、さらに粘性率のイメージングを可能とする新しい組織粘弾性の可視化手法である超音波ビスコエラストグラフィを開発し、臨床応用の可能性について検討する。

3. 研究の方法

従来のエラストグラフィでは、静的手法での用手的圧迫による歪み計測や、動的手法での ARFI による励振と TOF 法での剪断波速度の推定という何れかが用いられてきた。本研究ではその枠組みにとらわれず、様々な組織の励振とそれに伴って得られる組織からの超音波信号を用いて組織弾性および粘性をより高精度に計測し画像化するため、幾つかの要素技術として、以下の項目について取り組んだ。

(1) 静-動的手法の統合による粘性・弾性分布像の再構成

静的手法で得られる歪分布について、参照点での剪断波速度を用いて定量化をはかり弾性率分布を推定する手法を検討した。

測定断面内に数点の参照点 (r_1, r_2, \dots, r_N) を設け、静的手法で得た参照点での歪みを $\epsilon_R(r_k)$ とする。一方、動的手法で push パルスによる音響放射圧で剪断波を発生させ、参照点でのヤング率 $E_R(r_k)$ を得る。主たる変形はビーム方向とみなし、参照点での応力を次式で求める。

$$\sigma_R(r_k) = \epsilon_R(r_k) E_R(r_k) \quad (1)$$

次に、測定断面の任意の点 r の応力の分布 $\sigma(r)$ を、参照点での値 ($\sigma_R(r_1), \sigma_R(r_2), \dots, \sigma_R(r_N)$) から推定する。この応力 $\sigma(r)$ と測定した歪み分布 $\epsilon(r)$ とから次式で、ヤング率分布 $E(r)$ を推定する。

$$E(r) = \sigma(r) / \epsilon(r) \quad (2)$$

(2) 準静的手法での剪断波生成による粘・弾性分布の再構成

動的手法では、音響放射力を用いて剪断波を生成しているが、プローブの発熱や体内へ照射する超音波エネルギーの増加の問題となる。これを回避するため、体表から用手的あるいは低周波の機械振動で剪断を発生させ、組織の硬さを可視化する手法を検討した。

即ち、図 1 に示すようにプローブ自身を加振するもので、プローブの辺が体表と接触する部分から生じた剪断波が合成され、深さ方向に伝播する成分を測定する点は、肝臓の硬度計として実用化している Transient Elastography (TE) と類似しているが、TE が 1 次元の計測のため画像として得られないのに対して、2次元の画像分布として得られることから、ここでは **2D- Transient elastography** と称する。

(3) 剪断波の時空間分布からの高精度弾性率像再構成

従来の動的手法での弾性像の再構成は、剪断波の伝搬方向を仮定し、単純に TOF から速

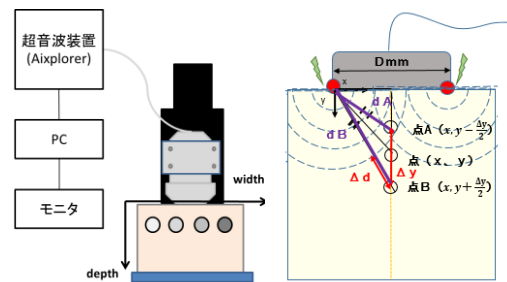


図 1 2D- Transient elastography

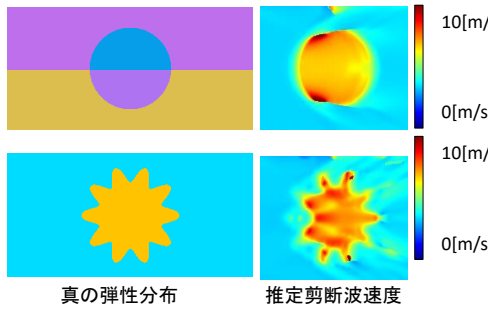


図2 剪断波速度の推定における反射、屈折の影響

度を求める方法であるが、剪断波の音速は組織により約1~10m/sと大きく異なるため、図2のように反射、屈折等によるアーチファクトが生じやすい点が課題となっている。そこで、音響放射力で複数点に生成した剪断波に逆フィルタ処理を用いて集束させることで、短時間の計測でも生体内での反射や屈折の影響を受けずに速度分布が得られる方法を検討する。また、腫瘍ファントムや組織試料について計測を行い有効性を検証した。

(4) 粘弾性イメージング法の検討

剪断波伝搬速度の周波数依存性を評価し、組織の粘性および弾性のイメージングを試みる。音響放射力による剪断波生成の場合、深さ方向 y の粒子速度が、方位方向 x へ伝搬する状態を考えると、ある深さ y での、方位方向 x と時間 t (フレーム) での粒子速分布 $v(x, t)$ を考える。これを、時間方向にフーリエ変換し、位相分布 $\theta(x, f)$ で表され、次式により位相速度 $c_s(x, f)$ が求まる。

$$c_s(f) = \frac{2\pi f}{\frac{\partial \theta}{\partial x}} \quad (3)$$

生体組織は複雑な粘弾性特性を示すが、多くの場合、簡単な Kelvin-Voigt モデルを仮定し、次式の関係から、剪断波位相速度 c_s の周波数特性のフィッティングにより剪断弾性係数 G 、剪断粘性係数 μ を求める。

$$c_s = \sqrt{\frac{2\{G^2 + (2\pi\mu f)^2\}}{\rho\{G + \sqrt{G^2 + (2\pi\mu f)^2}\}}} \quad (4)$$

(5) 組織構造が粘弾性評価に及ぼす影響の検討

薄膜や血管のような円管構造の場合、速度分散が生じ見かけの粘性が現れるため、漏れラム波でのモデリングにより、高精度な剪断波速度の推定が可能であることを確認した。血管ファントムでの計測を行い、シミュレーシ

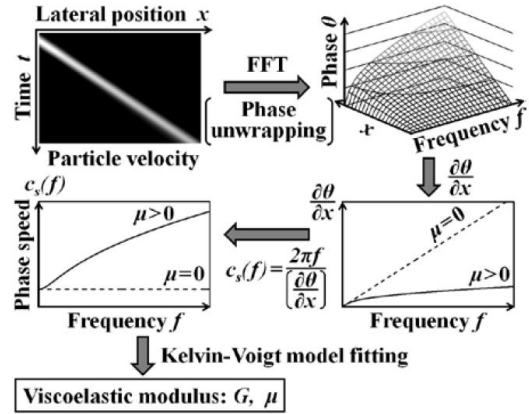


図3 剪断波による粘弾性の計測

との結果を比較した。

4. 研究成果

(1) 静-動的手法の統合による粘性・弾性分布像の再構成

図4に示す腫瘍も模擬した直径10mmの周囲より硬い円柱状の内包物を含むファントムに対して、プローブ(中心周波数5MHzのリニア

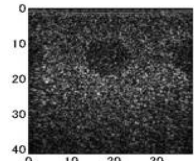
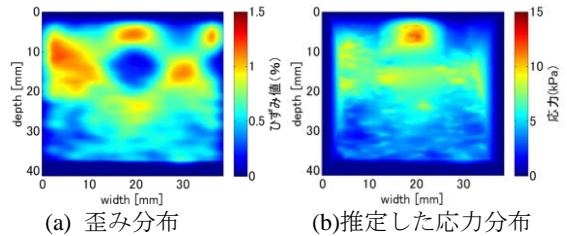
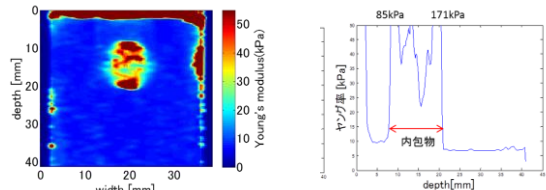


図4 腫瘍ファントムのBモード像

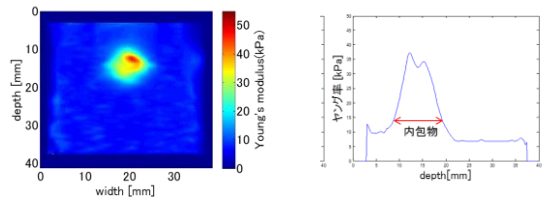


(a) 歪み分布

(b) 推定した応力分布



(c) 動的的手法(TOF)での弾性率とプロフィール



(d) (a)と(b)より求めた弾性率とプロフィール

図5 静-動的手法の統合による弾性分布像の再構成

アレイ) を深さ方向に圧迫して $800\mu\text{m}$ の変位を与え、変形前後の RF 信号を記録した。これから静的手法で求めた歪み分布を図 5(a) に示す。次に、音響放射力で剪断波を生成して、従来の動的手法(TOF)で得られた弾性率の分布を(c) に示す。剪断波は内包物境界では反射、屈折を生じ、単純な TOF 法では誤差を生じやすく、その結果(d)では、内包物の境界の上下で極端に高い値を示している。そこで、内包物とその近傍を除く一様な領域に参照点を取り、その点での応力から、内包物の近傍を含めた応力分布を推定したものを(b)に示す。また、(a)(b)から求めたヤング率の分布を(d)に示す。また、(d)と(e)の右に、画像中央の走査線上のプロファイルを示す。

これらの結果から、提案手法ではアーチファクトが抑えられ直径 10mm の内包物の形状が適切に表示されていることがわかる。

(2) 準静的手法での剪断波生成による弾性分布の再構成

図 1 の計測システムでプローブを $50\text{--}250\text{Hz}$ の間で正弦的に加振して剪断波を生じさせ、高速フレームレート(5kHz)で信号を得た。図 6 は計測結果の一例で、内包物の形状が捉えられているが、深部で低い値になるなど、アーチファクトが観察される。これは、剪断波の伝搬の様子を示す動画では周囲媒質を通過して剪断波が内包物の下に漏れ出すことが観察されたため、その影響と思われる。一方、一様なファントムで計測した結果では、図 6(c) に示すように、ほぼ一様に描出されている。また、加振周波数を変えて計測した結果を図 6(d) では、周波数が異なってもほぼ一定の結果がえられているが、低周波では分散が大きくなっているのがわかる。

今回、各走査線ごとに1次元的に計算を行っているが、走査線間で2次元的に処理し剪断波の速度を求めることで、より精度を向上させることが、今後の課題であると言える。

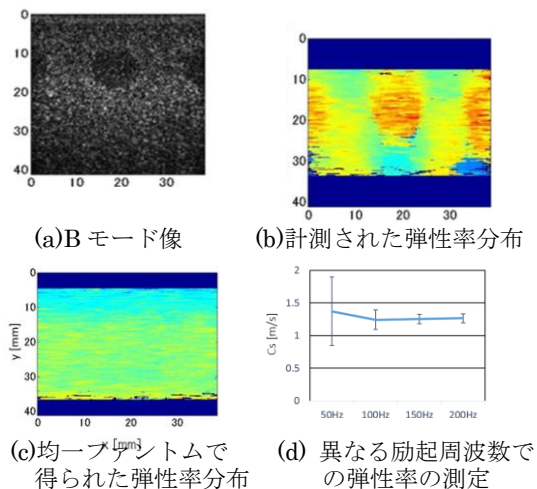


図 6 2D-Transient elastography による弾性計測

(3) 剪断波の時空間分布からの高精度弾性率像再構成

TOFのように剪断波の伝搬方向を仮定しない方法として、受信した剪断波を逆伝搬させることで、仮想的に任意の音源に再集束させる time-reversal の考えを用いる。即ち、音響放射力で複数点に生成した剪断波に逆フィルタ処理を用いて任意の点に集束させることで、生体内での反射や屈折の影響を受けずに速度分布が得る方法。多点励起逆フィルタ法を開発した。

即ち、受信波形を周波数変換した、受信ベクトル $R(\omega)$ は伝搬行列 $H(\omega)$ と加振ベクトル $E(\omega)$ の積で表すことができる。

$$R(\omega) = H(\omega) \cdot E(\omega). \quad (4)$$

ここで、剪断波を点 j に集束させるには、次式のベクトル $R_j^{IF}(\omega)$ に対し、

$$R_j^{IF}(\omega) = (0, \dots, 1, \dots, 0). \quad (5)$$

逆フィルタ $\tilde{H}^{-1}(\omega)$ を用いることで、最適な集束 $\Psi_j(\omega)$ は次のように表される。

$$\Psi_j(\omega) = H(\omega) \cdot \tilde{H}^{-1}(\omega) \cdot R_j^{IF}(\omega). \quad (6)$$

図 7 は、シミュレーションで求めた理想的な条件での集束波形である。回折限界論によれば、集束点の半値幅 W は剪断波の半波長に相当する。このため、剪断波速度 c_s は、剪断波の波長 λ と周波数 f から求めることができる。

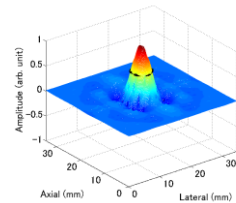


図 7 剪断波の集束

$$c_s = f\lambda = 2fW \quad (7)$$

図 8 に示すような、腫瘍を模擬したファントムを用いて、提案手法で 24 点で加振して、弾性分布を計測した。(b)の上は従来の TOF 法によるもので図 5(c)と同様、腫瘍上下の境界付近に極端に高い値が表れている。これに対し、(b)下の提案手法で得られた弾性分布では、腫瘍部の形状を適切に捉えている。また、弾性値も公称値に近い値が得られており、従来法に比較し高精度な画像再構成が可能ことが確認された。

また、図 9 は、鳥の砂肝とささみを内包した組織ファントムで計測した例であるが、Bモード像と比較しても、儒来訪に比べ、提案手法がゼラチンより硬い組織の領域をより正確に描出されているのがわかる。

(4) 粘弾性イメージング

図 10 は、上記の剪断波の集束法を用いて、剪断波速度の周波数依存性を求めたものである。これから 3.(4) で述べ

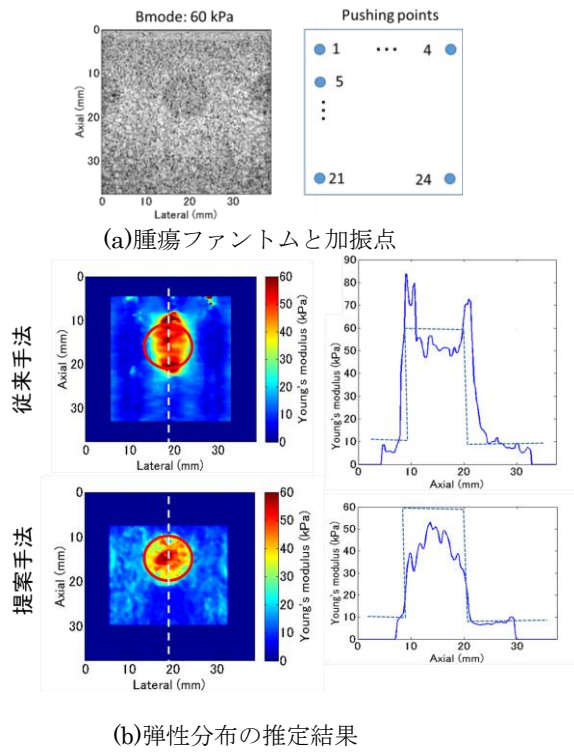


図 8 多点励起逆フィルタ法 (腫瘍ファントム)

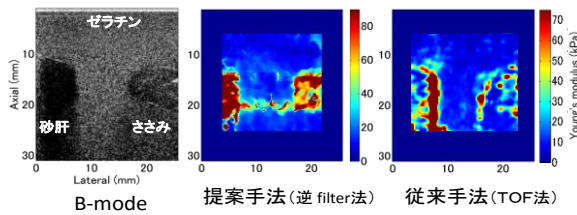


図 9 多点励起逆フィルタ法 (組織ファントム)

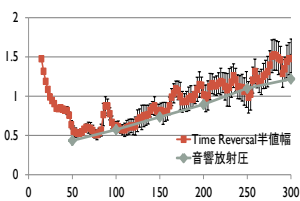


図 10 剪断波速度の分散特性

たように粘性と弾性が求まるが、空間平均を広くとらないと十分な SN が得られないため、画像として求めるには難しい。

そこで、精度よく粘弾性の分布を得ることに目的に、従来の手法に比べ、表 2 に示すようにフレーム当たりの push パルスの送信回数や加算フレーム数を増加させたイメージングシステム(SWVE : Shear Wave Visco-Elastography)を構築し、SN の向上を図った。

表 2 粘弾性イメージングシステム

フレーム数:129	Push Pules
フレームレート:5000Hz	パルス長:76.8 μ s
中心種は数:5MHz	パルス間隔:91 μ s
	加振点:7-10 点/ライン \times 20 ライン

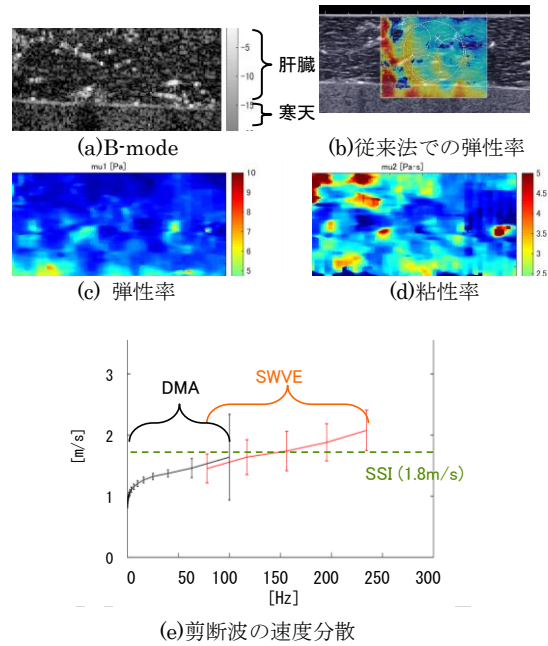


図 11 豚肝臓の粘弾性イメージング

豚肝臓の測定結果を図 11 に示す。(b) は、既存の装置(SSI 社製 Aixplorer)で弾性率の分布を計測したもので、粘性との分離はできない。これに対し、(c)(d)は提案手法 SWVE で求めた弾性率と粘性率の分布を示す。また、(e)のグラフは、提案手法では、77-280Hz で分布が得られている。これに対して DMA は動的粘弾性測定装置で 0.1-100Hz の範囲で機械的に測定した値である。両者は、100Hz 付近で重なっており、提案手法の測定値が信頼できるものであることを示唆している。

(c)の弾性率はほぼ均一であるが、(d)の粘性は複雑な分布をしている。粘性値の測定精度、組織性状と粘性の関係については、今後、より多くの計測結果を通して詳細な検討が必要と思われる。

(5)組織構造が粘弾性評価に及ぼす影響の検討

組織弾性のイメージングは、ファントムで評価する場合、一様な媒質か、腫瘍モデルのように円柱や球状の内包物を含む場合での検討が大部分である。しかし、生体内での音速の不均一性は、剪断波の反射や屈折によるアーチファクトの他にも粘弾性の評価に影響を及ぼすことが考えられる。ここでは、薄膜や血管などの組織構造が及ぼす影響を検討した。

即ち、厚みが波長程度の薄板状の媒質の場合に、剪断波の伝搬をシミュレーションで解析した結果、速度分散が生じることが確認され、また漏れラム波でモデリングすることによって、剪断波速度と弾性が正確に推定できることを検証した。また、血管を模擬して図12のように寒天1.5%と2%のチューブ状ファントムを作製した(厚みは2mm, チューブの内径は8mm)。そして同じ寒天濃度のバルク・ファントムに対する超音波装置の計測値(1.5%は5.3m/s, 2%は7.3m/s)と漏れラム波でモデリングして得られた推定値を比較した。チューブでは(b)に示すように円周方向に伝わる剪断波成分が現れるので、この成分を除去することによって漏れラム波でモデリングし、推定した速度は、計測値とほぼ一致した。これから、動脈壁の弾性率推定においても漏れラム波を用いた方法が有効であることが検証された。

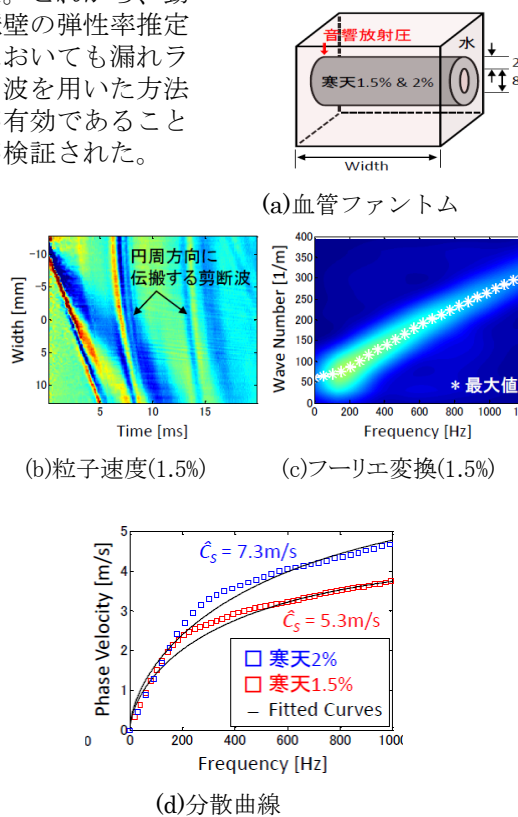


図12 血管ファントムによるせん断波速度の推定

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 15 件)

- ① T. Kitazaki, K. Kondo, M. Yamakawa, T. Shiina, "Shear Wavelength Estimation based on Inverse Filtering and Multiple-point Shear Wave Generation," Jpn. J. Appl. Phys., 査読有, Vol. 55, 2016, pp. 07KF10-1-6 DOI: 10.7567/JJAP.55.07KF10
- ② J. Jang, K. Kondo, T. Namita, M. Yamakawa, T. Shiina, "Study on the Application of Shear-wave Elastography to Thin-layered

Media and Tubular Structure: Finite-element Analysis and Experiment Verification," 査読有, Vol. 55, 2016, pp. 07KF10-1-8 DOI: 10.7567/JJAP.55.07KF08

- ③ M. Gomyo, K. Kondo, M. Yamakawa, T. Shiina, "Mapping Viscoelastic Properties by Multi-Line Acoustic Radiation Force," Proc. Of SPIE, 査読有, Vol. 9419, 2015, pp. 9419A-1-8. DOI:10.1117/12.2082456
- ④ 椎名毅, "超音波エラストグラフィ開発の現状・動向," 査読無, Medical Imaging Technology, Vol. 32, 2014, pp. 63-68. DOI: 10.11409/mit.32.63

[学会発表] (計 18 件)

- ① (招待講演):T. Shiina, Real-time Tissue Elastography: theory and usefulness for breast cancer diagnosis, 12th International Workshop on Breast Imaging (IWDM2014), Gifu, June, 29, 2014.
- ② (基調講演):T. Shiina, "Theory and practice of ultrasound tissue elasticity imaging in breast cancer diagnosis," MICCAI 2013 Workshop on Breast Imaging Analysis, Nagoya, Sept 26, 2013.
- ③ T Kitazaki, K. Kondo, M. Yamakawa, T. Shiina, Estimation of Tissue Viscoelasticity Using Inverse Filter and Multiple Point Shear Wave Generation, the 13th International Tissue Elasticity Conference, Snowbird, Sept 9, 2014.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

椎名 毅 (SHIINA TSUYOSHI)
京都大学・医学研究科・教授
研究者番号: 40192603

(2) 研究分担者

山川 誠 (YAMAKAWA MAKOTO)
京都大学・医学研究科・特定准教授
研究者番号: 60344876

近藤 健悟 (KONDO KENGO)

京都大学・医学研究科・特定助教
研究者番号: 50649233

戸井 雅和 (TOI MASAKAZU)

京都大学・医学研究科・教授
研究者番号: 10207516

工藤 正俊 (KUDO MASAOSHI)

近畿大学・医学部・教授
研究者番号: 10298953