

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 15 日現在

機関番号：24506

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25670689

研究課題名(和文) 波長計測限界を超えた超音波周波数解析技術による男性不妊症診断法の確立

研究課題名(英文) An Ultrasonic Seminiferous Tubule Imaging beyond Wavelength Limit

研究代表者

畑 豊 (HATA, YUTAKA)

兵庫県立大学・シミュレーション学研究科・教授

研究者番号：20218473

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：男性不妊症診断法に関して、健常な精細管(直径300ミクロン程度)が精子を含む可能性は非健常な精細管(100ミクロン程度)のそれよりも高いため、周波数限界を超えてこの直径を計測する超音波装置の研究を行った。(1)太い線状物質から反射する超音波の周波数は細い線状物質のそれよりも低いことが本研究の原理である。この普遍性を明らかにするために3種のソフトマターを用いて、その普遍性を明らかにした。金属においては同様の性質は成り立たなかった。(2)実際の臨床応用を目指して、精子を含む精細管を判定するために、取得データの持つ元々の解像度を保持したまま睾丸内の精細管を可視化するための画像化法を研究した。

研究成果の概要(英文)：The possibility that thick seminiferous tubules (300  $\mu\text{m}$  in diameter) include the sperm is higher than that of thin seminiferous tubules (100  $\mu\text{m}$  in diameter). Ultrasonic measurements usually employ Pulse-Echo method. The method calculates an object depth by detecting a received wave time. This spatial resolution of the method is determined by a wavelength of ultrasonic. (1) Our study group proposed a characteristic between ultrasonic reflection wave frequency and line thickness. Our research indicated that a frequency of thick lines (three soft matters) is lower than it of a thin line. This relation does not hold for metals. (2) An ultrasonic imaging technique is provided for seminiferous tubules in a testicle. By using the above characteristic, we make a cross-section image that indicates a distribution of seminiferous tubules beyond the wavelength limit. This image clearly locates the thick or thin lines.

研究分野：医用システム

キーワード：男性不妊症 超音波検査 波長限界 周波数解析 ファジィ論理 フーリエ変換 ウェブレット変換 医用計測システム

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 男性不妊症の原因の15%を占める無精子症は、閉塞性(精路に原因)と非閉塞性(精巣に原因)に大別され、後者であっても精巣内に精子がわずかに造られているケースがあり、これを回収し顕微授精に供することで挙児の可能性がある。通常、日本でも諸外国でも顕微授精を行うために精子はMicro-TESE (Microdissection Testicular Sperm Extraction)を用いて採取されている。Micro-TESEとは精子を形成する精細管を精巣内から採取し、精細管内の精子を探し出す手法である。精子回収可能群(直径は250から300ミクロン程度)と不可能群(100から150ミクロン程度)の判別は、実際の手術用顕微鏡下(約15倍から25倍の倍率での精細管観察による)手術で比較的太い精細管を取り出した後に精子の有無を倒立顕微鏡で観察し、精子が存在すればそれを回収して顕微授精を行う。しかし非閉塞性無精子症における精子回収可能群は4割に過ぎず、侵襲を伴う顕微鏡下精巣精子回収術を施行しても無駄に終わる症例が半数以上を占めている。

(2) 現在、精子回収可能群と不可能群の違いは実際の手術で精巣内の精細管を取り出した後に精子の有無を顕微鏡で観察することでしか判別できないため、術前に非侵襲的に精子回収予測できる装置開発が求められている。国内外を見渡しても非侵襲で検査できる装置はない。

## 2. 研究の目的

(1) 超音波計測においては波長より小さな組織を観察することは困難である。我々は、管状組織においては、反射周波数によってその径を計測できることを見出した。本研究ではこの原理を用いて目的とする径を有する精細管の有無を非侵襲的で計測する方法を世界に先駆けて開発する。

(2) 実際の臨床で使用できるように、上記(1)

で得られたデータを画像化する方法を開発する。

## 3. 研究の方法

(1) 本研究では、ナイロン(比重:1.14)、ポリフッ化ビニリデン(比重:1.78)、ポリプロピレン(比重:0.90)の異なる材質で構成された3種類の線状物質を計測対象に用いる。

研究方法は以下に示す手順で行った。なお、実験には5MHz超音波シングルプローブを使用した。まず、線状物質の超音波反射波を取得し、次の対象エコーを切り出し、切り出したものを周波数解析(フーリエ変換)したのち①ピーク周波数算出、② $f$ (周波数)- $\phi$ (直径)特性算出を行う。

(2) 本研究では、実際の検査への適用を考慮して、取得データの持つ元々の解像度を保持したまま睾丸内の精細管を可視化するための画像化法を提案する。精細管の代わりとして二種類の直径の異なるナイロン糸を用いた。取得データ本来の解像度を保持したBモード画像を以下の手順で構築する。①線形走査によって計測対象の反射波を取得する。②この反射波データにSTFTを施し、ピーク周波数を算出する。③ピーク周波数の値と反射波データの振幅値から複数のファジィ所属度を算出し、ファジィ所属度どうしを乗算して二種類のBモード画像を作製する。一つは健常な精細管画像HSI、もう一つは非健常な精細管画像USIである。HSIあるいはUSIは健常あるいは非健常な精細管の分布図を示す。

## 4. 研究成果

(1) 3種類の線状物質に対して、超音波装置より取得した反射波に周波数解析を行った。それらのうち、ポリフッ化ビニリデンの結果を図1に示す。それぞれの計測対象において、5回の測定および解析によって得た平均値である。これによって直径によって反射波の周波数帯域が推移していると示される。方法(1)①の結果として、先行研究のナイロン糸と同様にポ

リフツ化ビニリデンとポリプロピレンでも同様の結果が得られた。

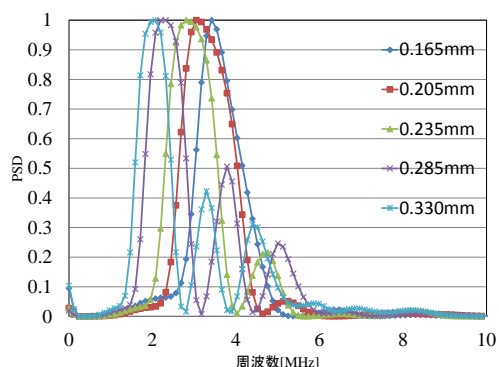


図1 ポリフツ化ビニリデン

これらのデータから方法(1)②の結果として $f$ - $\phi$ 特性を得た。これを図2に示す。

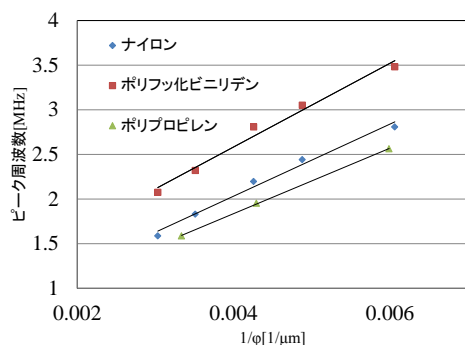


図2  $f$ - $\phi$ 特性

これより、周波数により直径の計測は可能であるが、 $f$ - $\phi$ 特性が密度に依存することが明らかになった。更にこの結果を用いて、密度—ピーク周波数の関係を図3に示す。

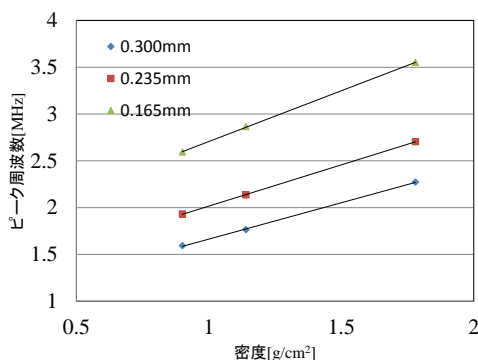
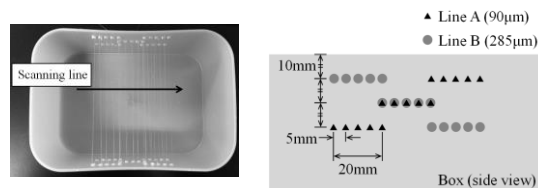


図3 密度—周波数特性

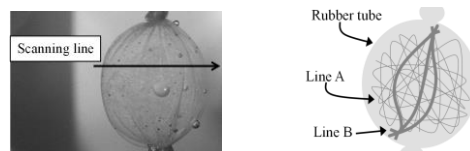
(2) 本研究では、糸A (直径90 $\mu$ m) および糸B (285 $\mu$ m) を非健全および健全な精細管の代わりに用いる。精度実験のために、図4に示す計測対象と睾丸を模したファントムとし

て、図4に示すものを作製した。使用するプローブの中心周波数は5.0MHzである。



(a) 外観 (b) 破損所属度画像

図4 精度実験のための計測対象



(a) 外観 (b) 破損所属度画像

図5 睾丸のファントム

取得データに短時間フーリエ変換を施し、ピーク周波数を取得した。ここで、以下の知識を導出する。

知識1: 精細管エコーの振幅値は他のエコーの振幅値よりもわずかに高い。

知識2: 精細管エコーの周波数はその直径に依存する差異を持つ。

知識3: ノイズエコーの周波数は重要なエコーのそれよりも高すぎる、もしくは低すぎる。これらから、以下のファジィ IF-THEN ルールが導出される。

ルール1: IF エコー振幅値が高い THEN  $\mu_a$  は高い。

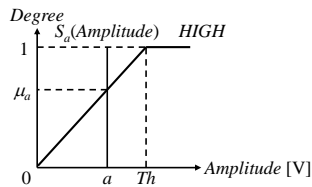
ルール2: IF エコーのピーク周波数が  $f_h$  に近い THEN  $\mu_h$  は高い。

これにより定義されるファジィメンバーシップ関数を図6に示す。各所属度を算出し、(1)式および(2)式により健全および非健全な精細管画像を作製する。

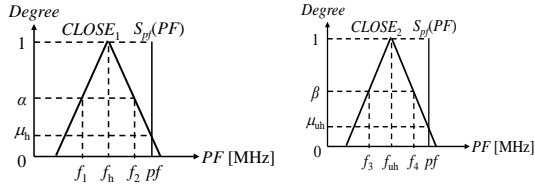
$$HSI(s,t) = \mu_a(s,t) \times \mu_h(s,t) \quad (1)$$

$$USI(s,t) = \mu_a(s,t) \times \mu_{uh}(s,t) \quad (2)$$

計測対象をスキャンし、取得した反射波データから作製したBモード画像を図7に示す。



(a) HIGH



(b) CLOSE<sub>1</sub>

(c) CLOSE<sub>2</sub>

図6 ファジィメンバーシップ関数

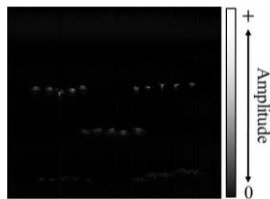
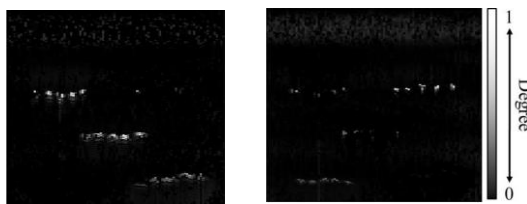


図7 計測対象のBモード画像



(a) HSI

(b) USI

図8 計測対象の周波数ピーク画像

次に、取得データに本手法を適用した結果得られたと HSI と USI を図 8 に示す。

精度を検証するために、HSI、USI から得られたナイロン糸エコーの深さ算出結果を表 1 に示す。HSI と USI はそれぞれ太いナイロン糸エコーと細いナイロン糸を分布図通り高精度に画像化できた。次に、図 5 のファントム実験結果について述べる。このファントムをスキャンし、取得した反射波データから作製した B モード画像を図 9 に示す。次に、取得データに本手法を適用した結果を図 10 に示す。このように、精細管の代わりにナイロン糸を用いた 2 つのファントムで実験を行った。精度を検証する実験では、この手法はナイロン糸エコーを分布図通り高精度に表示できた。

この結果を踏まえた鞏丸を模したファントム実験では、ナイロン糸エコーを正しく画像化することができた。

表1 ナイロン糸エコーの深さ算出結果

糸の高さ (mm)	上部の糸 (Line A/B)	中央の糸 (Line A/B)	下の糸 (Line A/B)
実験結果	26.5 / 24.1	39.6 / 38.0	52.0 / 53.0
真値	27.0 / 27.0	37.0 / 37.0	47.0 / 47.0
誤差	0.5 / 2.9	2.6 / 1.0	5.0 / 6.0

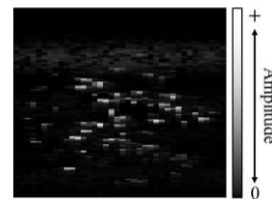
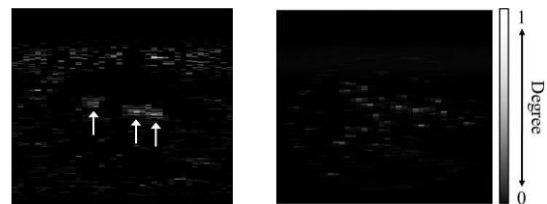


図9 鞏丸ファントムのBモード画像



(a) HSI

(b) USI

図10 鞏丸のファントムの周波数ピーク画像

### (3) 考察

極細線状有機物質の反射エコーはその直径の逆数と密度によってピーク周波数が変化することを示している。すなわち、次式を得る。

$$f \propto \frac{\rho}{\phi}$$

先行研究では、ナイロン糸のf-φ特性のみを利用して、鞏丸ファントムのエコーからピーク周波数を求めることで、ファントム内の糸の太さが推定できるシステムを構築した。しかし、本実験で得られたf-ρ特性より、密度の異なる線状物質は同じ径においてもピーク周波数が変化すると示された。すなわち、反射波の周波数から計測対象の径を逆算する際には、密度を既知とする必要がある。しかしな

がら、本研究の精細管の直径同定においては細い管の中に太い管があるかどうかを画像化すればよく、現在、実際のヒトの摘出睾丸で研究開発を行っている。

精子を含む精細管を判定するための画像化法に関しては、ファジィ論理を用いて、健全な精細管画像HSIと非健全な精細管画像USIを合成し、HSIあるいはUSIは健全あるいは非健全な精細管の分布図を画像化できた。今後、画像化法に関しては、連続ウェーブレット変換を用いた方法を開発し、総合的なシステムを研究開発する。その際、ファントム及びヒトの摘出睾丸を用いて実用化を進める。

## 5. 主な発表論文等

[学会発表] (計3件)

- ① 菊池 翔, 遠山雄太, 石川智基, 今脇節郎, 畑 豊, “アレイプローブを用いた精細管のための超音波画像化法,” 第58回システム制御情報学会研究発表講演会講演予稿集, 2014年5月21日, 京都テルサ, 京都府京都市.
- ② K. Tsukuda, T. Ishikawa, S. Imawaki, and Y. Hata, “A fuzzy ultrasonic imaging method for healthy seminiferous tubules,” Proc. of the 14th International Symposium on Advanced Intelligent Systems, 2013年11月15日, Daejeon, Korea.
- ③ K. Tsukuda, T. Ishikawa, and Y. Hata, “An ultrasonic imaging for seminiferous tubules beyond the wavelength limit,” Proc. of 2013 IEEE Int. Conf. on Systems, Man and Cybernetics, pp. 3760-3764, 2013年10月13, Manchester, UK.

[図書] (計1件)

- ① K. Tsukuda, T. Ishikawa, S. Imawaki, and Y. Hata, Advanced Intelligent Systems Advances in Intelligent Systems and Computing Volume 268, Springer International Publishing, “A fuzzy ultrasonic imaging method for healthy seminiferous tubules,” pp. 125-136, 2014.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

所属研究機関名：兵庫県立大学大学院  
部局名：シミュレーション学研究科  
教授 畑 豊 (HATA Yutaka)  
研究者番号：20218473

### (4) 研究協力者

石川智基 (ISHIKAWA Tomomoto)