

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 21 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25870345

研究課題名(和文) 乳がんスクリーニングのための超音波を用いた微小石灰化検出

研究課題名(英文) Small calcification detection using ultrasonography for breast cancer screening

研究代表者

灌 宏文(TAKI, Hirofumi)

東北大学・工学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：40467460

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)：現在乳がん検診に用いられているマンモグラフィーは0.2mmの微小石灰化を検出できるが、乳腺組織が豊富な若年女性では微小石灰化の検出能が大きく劣化する。若年女性を含めた安全・安価な乳がん検診実現のため、本研究では適応型信号処理と周波数領域干渉計法を用いた高精度超音波微小石灰化描出法を開発した。従来のB-mode像上で微小ガラス球エコーが雑音に埋もれ検出できない条件下において、開発した手法により微小ガラス球を選択的に描出することに成功した。この研究結果から、マンモグラフィーに近い検出感度を有する超音波乳がん検診法が実現可能であることが示された。

研究成果の概要(英文)：Mammography detects small calcifications that accompany breast cancer; however, it is not effective in young women with rich mammary glands. In this study, we propose an imaging method based on frequency domain interferometry (FDI) to improve the performance of US in depicting small calcifications. The proposed method selectively depicts small calcifications, because it suppresses the contribution of undesired echoes when their waveforms differ from the waveform of a small calcification echo. We applied the method to the raw data obtained with a calcification phantom and a commercial US device (7.5 MHz linear array). The results show that the proposed FDI imaging method has the potential to depict small calcifications of 0.2 mm in diameter that are difficult to distinguish in the conventional B-mode images. Findings from this study indicate that the FDI imaging method has high potential in improving the performance of US in the depiction of small calcifications.

研究分野：複合領域

キーワード：医用画像 医用超音波システム 乳がん 乳がん検診

1. 研究開始当初の背景

超音波診断における石灰化検出能を改善する方法は複数報告されている。ティッシュハーモニックイメージングはコントラスト分解能を改善することにより石灰化検出能を向上させるが、X線を用いた手法の石灰化検出能と比較し大きく劣る (H. Özdemir, et al., 2008)。空間コンパウンド法は複数の方向から観測を行うことで画質を向上させるが (S. Huber, et al., 2002) 超音波診断で石灰化検出の指標となる音響陰影が減弱するため診断時に注意が必要であり、また石灰化検出能の改善度は低い。誤警報確率一定法 (CFAR) は B-mode 画像上で高輝度の領域を抽出するが (N. Kamiyama, et al., 2008)、微小石灰化のエコー強度は大きくないため検出が困難である。相関を用いた手法は微小石灰化を超音波が通過する際の波形変化を用いて石灰化検出を行うが、均一媒質中では B-mode 像上で描出困難な 0.2mm の銅円筒を描出できる反面、不均一媒質中では検出能が大きく劣化し、乳房内の微小石灰化検出は困難である。

適応型信号処理を用いた周波数領域干渉計法は本研究代表者が提案した手法であり、出力電力最小化法により雑音を最大限抑圧し、高分解能で雑音が抑圧された血管画像の取得に成功している (H. Taki, et al., 2012)。この研究結果から、本手法を医用超音波の微小石灰化検出に適用することにより、石灰化検出能の大幅な改善が期待できると考える。

2. 研究の目的

現在乳がん検診に用いられているマンモグラフィーは 0.2mm の微小石灰化を検出できるが、乳腺組織も微小石灰化と同様に高輝度で描出されるため、乳腺組織が豊富な若年女性では微小石灰化の検出能が大きく劣化する (R.E. Hendrick, 2010)。一方医用超音波は放射線被ばくがなく乳腺組織により石灰化の描出能が劣化することはないが、石灰化の検出限界は数 mm 程度であり、乳がんの早期発見に用いることは難しい (E. G. Grant, et al., 1999)。

本研究は、周波数領域干渉計法と適応型信号処理を組み合わせることによる雑音抑圧効果を使用し、医用超音波診断装置によりマンモグラフィーと同等の微小石灰化検出能を実現することを目的としている。周波数領域干渉計法とは受信信号をフーリエ変換し周波数成分に分解した後、各周波数成分に適切な位相補正を行い加算することにより観測距離に焦点形成する手法である (H. Luce, et al., 2001)。本手法は信号処理で焦点形成するため任意の距離に焦点を形成可能であり、1回の送受信により全ての深さを測定可能である。また、適応型信号処理である Capon 法と組み合わせることにより空間分解能が改善することは本研究代表者が確認しており、国際学術誌に成果が掲載されてい

る (H. Taki, et al., 2012)。本研究代表者は Capon 法の別の特徴である雑音抑圧に注目し、周波数領域干渉計法と Capon 法を組み合わせた高感度超音波微小石灰化検出法を開発することが目的である。超音波診断による微小石灰化検出が実現できれば、乳腺組織が豊富な若年女性を含めた安全・安価な乳がん検診の実施が可能となる。

3. 研究の方法

周波数領域干渉計法とは受信信号をフーリエ変換し周波数成分に分解した後、各周波数成分に適切な位相補正を行い加算することにより観測距離に焦点形成する手法である (図 1)。本手法は信号処理で焦点形成するため、任意の距離に焦点を形成可能であり 1回の送受信により全ての深さを測定可能である一方、得られる画像の質は使用する周波数帯域に依存する。信号成分が十分含まれる帯域を選択するため、Faran の微小球からのエコー信号の周波数特性を調べ、実験で得られたエコー信号と比較し適切な使用周波数帯域を選定する。Faran の式は各周波数成分が球面のベッセル関数を用いて記述されているため、特殊関数の高精度計算が可能な富士通 SSL サブルーチンライブラリを使用し、パルス波を送信した場合の受信信号を計算機上で作成する。さらに、直径 0.1, 0.2, 0.3mm の微小ガラス球をゼラチン内に包埋し、超音波診断装置で測定し各ガラス球からのエコー信号を得る。計算機上で得られたエコー信号と実験で得られたエコー信号を比較し、両者の周波数特性を調べることで、適切な使用周波数帯域を選定することができる。

次に、選定した周波数帯域を用いた提案法の石灰化検出能を詳細に調べる。受信信号に白色雑音や生体組織からの信号を加え、微小

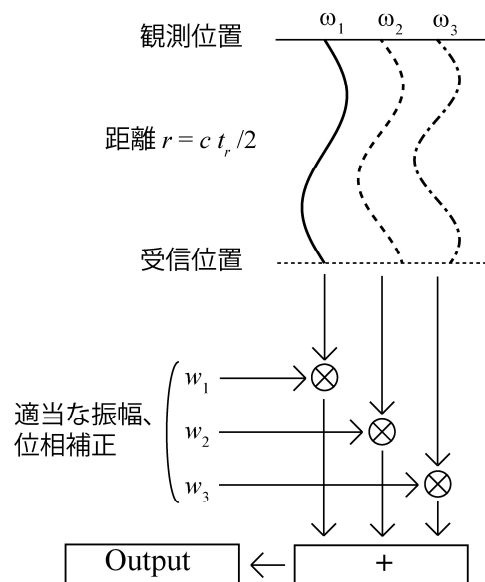


図 1 周波数領域干渉計法の概念図。

石灰化が単独で存在する場合の提案法の検出能を検討する。雑音強度により使用する周波数帯域を変化させる手法を用いることが適当であると考えられるため、様々な雑音強度における検出能と使用帯域を比較し、使用周波数帯域の最適化を進めていく。

最後に、微小石灰化エコーと通常組織エコーが混在する場合の微小石灰化検出法を検討する。通常組織エコーと微小石灰化エコーの間には相関があるため、白色雑音に埋没した場合と比較し提案法の検出能が低下すると考えられる。通常組織エコーと微小石灰化エコーが重なっている超音波信号モデルを構築し、この信号から微小石灰化エコーを抽出することを目指す。また、組織移動による医用超音波イメージングの精度劣化を評価し、微小石灰化検出に対する体動の影響を検討する。さらに、バスタティック送受信を用いた医用超音波検査の精度改善と微小石灰化検出への適用可能性についても評価する。

4. 研究成果

(1) 微小石灰化検出法の開発

周波数領域干渉計法と適応型信号処理を組み合わせた微小石灰化検出法の開発に成功した(学会発表[1])。本手法は微小石灰化エコーを参照波とし、この参照波と同じ波形を持つエコーを保持する、という拘束条件下で、出力電力が最小となる位相・振幅補正を各周波数成分に与えて加算する。そのため、微小石灰化エコーと異なる波形をもつ雑音や通常組織エコーを選択的に抑圧し、微小石灰化エコーを抽出することができる。

本研究では、直径 0.2 mm の微小ガラス球を用いて微小石灰化ファントムを作成した。0.2 mm の微小ガラス球を 20%ゼラチンの深さ 19 mm に配置し、商用の超音波診断装置で微小ガラス球エコーを取得し、11 回ガラス球エコーを取得し、これらを平均し微小石灰化エコー、すなわち参照波とした。また、超音波診断装置で得られた微小石灰化ファントムの超音波断層像に信号対雑音比が 0 dB となるよう白色雑音を付加した。このとき白色雑音の最大振幅は微小ガラス球エコーの最大振幅より大きく、微小ガラスエコーが白色雑音に埋没し超音波画像上でガラス球を確認できない(図 2)。そのため、誤警報確率一定法などの超音波信号強度が大きい領域を選択する石灰化検出法では本ガラス球エコーを検出できない。

図 3 は図 2 の超音波信号に対して、提案する微小石灰化検出法を適用し得られた超音波画像である。図のように雑音に埋没した微小ガラス球エコーが描出できている。この結果から、微小石灰化エコーが白色雑音のように信号間相関のない不要エコーと同時に受信される場合、不要エコーの最大振幅より小さい微小石灰化エコーでも検出できることがわかった。

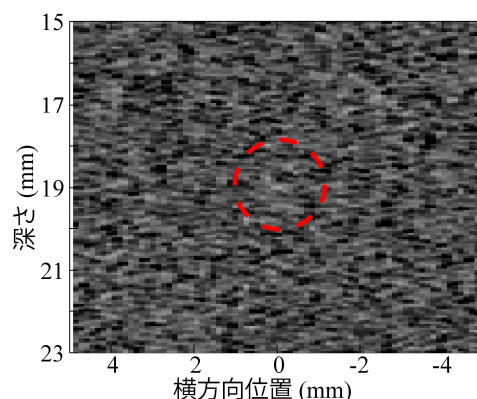


図 2 0.2 mm 微小ガラス球の超音波断層像。赤破線の中央に微小ガラス球が存在。

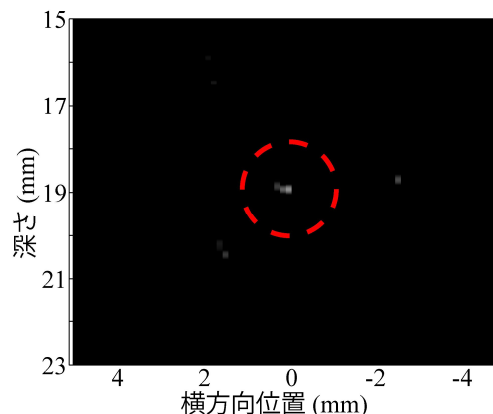


図 3 提案法により描出された 0.2 mm 微小ガラス球。赤破線の中央に微小ガラス球が存在。

(2) 複数超音波エコー存在下での特定信号の抽出

通常組織エコーは微小石灰化エコーと相関があるため、白色雑音存在下と比較し微小石灰化エコーの検出が難しい。通常組織エコーと微小石灰化エコーがほぼ同時に受信される場合でも微小石灰化エコーを検出する必要があるため、2 つの相関のある超音波エコーが重なっている場合にその 2 つの信号を分離・同定することが必須である。本研究では提案する微小石灰化検出法を修正し、2 つの相関のある超音波が重なっている場合について 2 つの波を分離・同定することに成功した(雑誌論文[3])。

骨粗鬆症の早期診断のために骨伝導波に関する研究が進められているが、この骨伝導波は高速波と低速波の 2 つの超音波の和で表される。骨伝導波をこの 2 波に分離し同定することにより骨の特性を推定できるが、これは通常組織エコーと微小石灰化エコーが混在する条件下で微小石灰化エコーを抽出することと全く同じ課題である。骨伝導波のモデルは確立しているため、実験で得られた骨伝導波に提案法を適用し、2 波の分離・同定

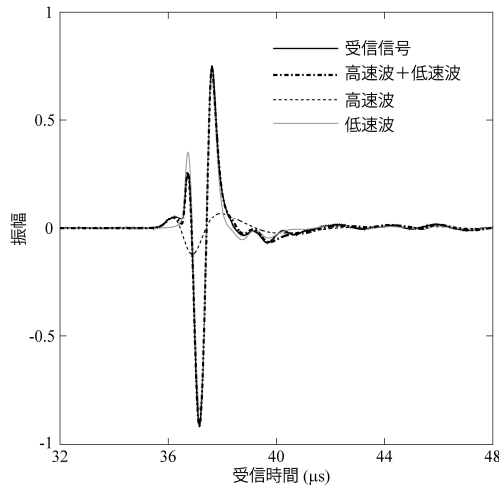


図4 骨伝度波の2波分離結果。

を行った。

図4は実験で得られた骨伝導波と、同定された高速波、低速波である。ただし、海綿骨の厚さは6 mmであり、送信超音波の中心周波数は1 MHz、パルス長は中心周波数の1波長分である。高速波と低速波の和が受信信号とよく一致しており、高速波、低速波の高精度分離・同定が実現できている。このことから、提案法により生体組織内に存在する微小石灰化検出が可能であることが示された。

(3) 安定した微小石灰化描出のための最適設定の探索

生体組織は不均一媒質であり、生体組織を伝搬中に超音波波形が変化する。微小石灰化エコー電力を安定して推定するため、周波数領域干渉計法と適応型信号処理に基づくイメージング法において推定電力が安定する手法を開発した(雑誌論文[2]、学会発表[2])。

周波数平均は異なるエコー間の相関を抑制するため相関のある複数エコーが存在する条件下で提案法が動作する。周波数平均に用いる帯域幅を使用帯域の半分以上とする場合、使用帯域の中央部分の周波数成分が周波数平均化後の相関行列の全対角項へ加算され、推定電力の抑圧効果を低減する。そのため、描出したい所望エコーの波形が変化し参照波形といくらか異なる場合でも、安定して推定電力を求めることが可能となる。

図5は医用超音波診断装置で得られた健康者の頸動脈超音波断層像と、その超音波信号に提案法を適用し得られた断層像である。中心周波数7.5 MHz、-6 dB帯域幅が2.6 MHzの超音波パルスを送信した。従来の超音波断層像と比較し血管壁をはるかに鮮明に描出できており、また血管壁の横方向連続性も従来法と同等である。この結果から、生体組織伝搬による微小石灰化エコーの波形変化が生じた場合でも、安定して微小石灰化エコーを検出可能であることが示された。

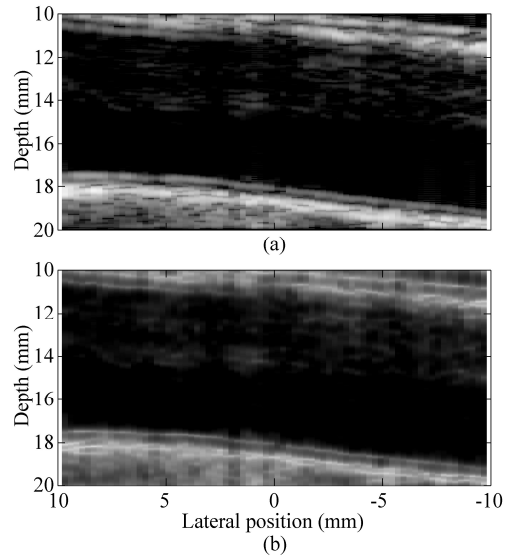


図5 従来法で描出された頸動脈超音波断層像(a)と、提案法により描出された断層像(b)。

(4) バイスタティック送受信での有効性検討

一般的な医用超音波検査では、送信ビームと受信ビームはほぼ同じ方向に形成される。一方バイスタティック送受信とは、送信素子と受信素子の位置が異なる送受信方法である。バイスタティック送受信の特色を検討し、高精度超音波イメージング法を開発した(雑誌論文[4]、学会発表[3])。

球面波を送信した場合、送信素子位置と受信素子位置を焦点とし伝搬距離を長軸長とした楕円上に反射点が存在する。送信素子位置と受信素子位置をわずかにずらして得られた楕円と元の楕円との交点から、反射点の到来方向推定が可能となる。本手法のRange-point-migration法と呼ぶ。

本手法を超音波イメージングに適用し、超音波断層像の描出精度が向上することを胎児模型により確認した。月齢7カ月の胎児模型を使用し、その3次元形状を光学3次元デジタル化により計測した。デジタル化の空間分解能は8 μmである。中心周波数が2 MHz、パルス長が中心周波数の2波長である超音波パルスを送信し、128素子のリニアアレイを用いた。

図6はデジタル化により得られた胎児模型の3次元画像である。また、図7はバイスタティック送受信で得られた胎児模型脚部の超音波断層像である。バイスタティック送受信で得られた胎児体表面とデジタル化で得られた体表面は良く一致しており、バイスタティック送受信で高精度超音波断層像が描出できることがわかった。今後は微小石灰化検出への適用方法について検討する。

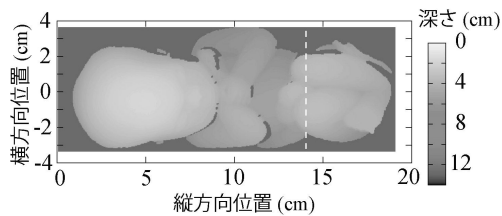


図6 デジタイザで得られた月例7カ月胎児模型表面の3次元位置情報。破線は超音波断層像の取得位置。

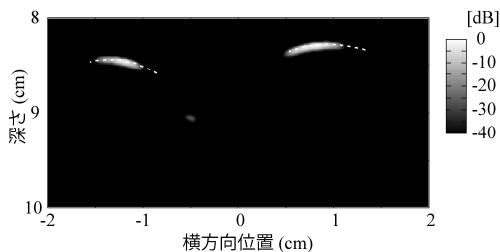


図7 バイスタティックイメージングで得られた脚部超音波断層像。ただし、破線はデジタイザで得られた胎児模型の体表面である。

(5) 微小石灰化検出に対する体動の影響検討

本研究代表者は相互相関を用いた微小石灰化エコー検出法を提案していた。相互相関を用いた検出法と適応型信号処理を用いた検出法を組み合わせることにより、微小石灰化エコーの検出精度を改善できる可能性がある。本研究では体動による超音波信号間の相互相関への影響を検討した(雑誌論文[1])。

体動がある場合、時間が経過するに従い組織が変形するだけでなく、測定面がずれていく。これは超音波信号間の相互相関を低下させる影響があり、相互相関を用いた組織速度推定への誤差要因となる。本研究代表者は同じフレーム内での信号間相関の低下から組織変形と測定面がずれていく効果を推定し、本項かによって生じるフレーム間相互相関の低下を補償する手法を開発した。

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 4件)

- [1] Hirofumi Taki, Makoto Yamakawa, Tsuyoshi Shiina, and Toru Sato, Compensation technique for the intrinsic error in ultrasound motion estimation using a speckle tracking method, Jpn. J. Appl. Phys., 2015, in press (査読有)。

- [2] Hirofumi Taki, Kousuke Taki, Makoto Yamakawa, Tsuyoshi Shiina, Motoi Kudo and Toru Sato, High-range-resolution imaging using frequency domain interferometry with stabilization techniques for real-time vascular ultrasound, Jpn. J. Appl. Phys., in press, 2015 (査読有)。

- [3] Hirofumi Taki, Yoshiki Nagatani, Mami Matsukawa, Katsunori Mizuno, and Toru Sato, Fast characterization of two ultrasound longitudinal waves in cancellous bone using an adaptive beamforming technique, J. Acoust. Soc. Am., Vol. 173, No. 4, pp. 1683-1692, 2015 (査読有)。
<http://dx.doi.org/10.1121/1.4916276>

- [4] Hirofumi Taki, Shinya Tanimura, Takuya Sakamoto, Tsuyoshi Shiina and Toru Sato, Accurate ultrasound imaging based on range point migration method for the depiction of fetal surface, J. Med. Ultrasonics, Vol.42, No.1, pp.51-58, 2015 (査読有)。
 DOI 10.1007/s10396-014-0574-4

〔学会発表〕(計 3件)

- [1] Hirofumi Taki, Guillaume Haïat, Makoto Yamakawa, Tsuyoshi Shiina, and Toru Sato, Small calcification depiction in ultrasonography using frequency domain interferometry, IEEE Ultrason. Symp., Hilton Hotel Chicago, Chicago, USA, September 3-6, 2014.

- [2] Hirofumi Taki, Kousuke Taki, Makoto Yamakawa, Tsuyoshi Shiina, Motoi Kudo, Toru Sato, Stabilization technique for real-time high-resolution vascular ultrasound using frequency domain interferometry, IEEE Eng. Med. Biol. Soc., Sheraton Chicago Hotel and Towers, Chicago, USA, August 26-30, 2014.

- [3] 瀧 宏文, 谷村 真弥, 阪本 卓也, 椎名 毅, 佐藤 亨, 散乱点重畳法を用いた少数回送受信による高精度胎児体表イメージング, Annual Scientific Meeting of the Japan Society of Ultrasonics in Medicine, 87-基-048, パシフィコ横浜, 横浜, 5月9-11日, 2014年。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

瀧 宏文 (TAKI HIROFUMI)

東北大学・大学院工学研究科・助教

研究者番号: 40467460