

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 10 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25870376

研究課題名(和文)超音波高フレームレート計測に基づく組織粘弾性イメージング技術の開発

研究課題名(英文)Development of tissue viscoelasticity imaging technology based on high frame rate ultrasound imaging method

研究代表者

山川 誠 (Yamakawa, Makoto)

京都大学・先端医工学研究ユニット・特定准教授

研究者番号：60344876

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：超音波による高フレームレート計測法を用いて生体組織を超音波プローブにより加振した際の参照体ひずみ分布と組織ひずみ分布の時間変化を計測して、生体組織の粘弾性特性を定量的に画像化でき、かつ粘弾性特性の周波数依存性を評価できる手法を開発した。また、プローブ加振した際に発生するせん断波を利用して組織弾性分布を定量的に画像化する手法を開発した。そして、これらの提案手法の有効性や精度、適用限界をシミュレーションやファントム実験により評価した。また、これらの手法を実装した組織粘弾性計測システムを構築した。

研究成果の概要(英文)：We proposed the tissue viscoelasticity imaging method which can measure tissue viscoelasticity quantitatively and can evaluate the frequency characteristic of tissue viscoelasticity. In this method, we vibrate a tissue with an ultrasound probe, and we measure the tissue strain distribution and strain distribution of reference area using high frame rate ultrasound imaging method. We also proposed the tissue elasticity imaging method using shear wave generated by probe vibration. We evaluated the validity, accuracy and limit of the proposed methods by simulations and phantom experiments. Furthermore, we developed the tissue viscoelasticity imaging system based on the proposed methods.

研究分野：医用超音波工学

キーワード：超音波 組織粘弾性イメージング 高フレームレート計測 ひずみ分布 せん断波

1. 研究開始当初の背景

生体組織の硬さはその病理状態と深く関連しており、診断において重要な指標となる。そのため、超音波を用いて組織の硬さ分布を画像化する研究が 1980 年代後半から行われており、2004 年に世界で初めて研究代表者らが開発した手法を基にした超音波診断装置が製品化された。これをきっかけに、現在では主要なメーカーの超音波診断装置には、組織弾性イメージング機能が盛り込まれている。また、市販の装置が臨床の場で使われるようになり、現在では多くの分野で組織弾性イメージングの有用性が示されている。

主な組織弾性イメージング手法としては、生体組織に圧迫を与えた際に生じるひずみ分布(硬い組織 ひずみ:小、軟らかい組織 ひずみ:大)を画像化する手法と、強力な超音波パルスによる音響放射圧で生じるせん断波の伝搬速度分布(硬い組織 伝搬速度:大、軟らかい組織 伝搬速度:小)を画像化する手法がある。

組織の弾性特性だけでなく粘性特性も含めた粘弾性特性を評価することで乳がん診断や慢性肝炎、脂肪肝などの診断精度を向上させる研究が行われている。組織の粘性特性を評価する手法として、現在多く研究されているのは粘性があると音響放射圧によって発生するせん断波の伝搬速度が周波数によって変化することを利用している。しかし、音響放射圧によって生じるせん断波の振幅は小さく、計測の際の SN 比が悪いため、現状では 10mm×10mm 以上の領域の平均的な粘性特性しか評価できず、画像化には至っていない。また、このせん断波が持っている周波数成分 100Hz~500Hz での周波数平均粘性特性しか評価できず、粘弾性特性の周波数依存性までは評価できていない。

一方、研究代表者らは、超音波プローブによる加振に伴う組織ひずみと参照体(粘弾性特性が既知の物質)ひずみの位相差および振幅比から組織の粘弾性特性を評価する手法を提案している。この手法の利点は、組織の粘弾性特性を画像化できる点と、加振周波数を変えることで粘弾性特性の周波数依存性が評価できる点である。ただし、研究開始当初の時点では通常の超音波ビーム送受信システムを用いており、超音波計測フレームレートは約 40fps であり、また計測面内で超音波ビーム走査をしているため面内での計測時間差もあり、粘弾性特性分布を計測できる加振周波数は約 2Hz 以下であった。

そのため、研究開始当初の時点では 2Hz~100Hz 周波数帯での組織の粘弾性特性を評価する手法がなかった。

2. 研究の目的

超音波による高フレームレート計測法を用いて、従来計測できなかった周波数帯域(2Hz~100Hz)での組織粘弾性特性を画像化、およびこの周波数帯域での周波数依存性

を評価できる手法を開発する。また、乳がん診断や慢性肝炎診断に適した組織粘弾性イメージングシステムを構築する。

3. 研究の方法

(1) 応力伝搬およびせん断波伝搬のシミュレーション評価

超音波プローブにより組織を加振した際、これまでより高い周波数で加振するとせん断波が発生し、ひずみ計測に影響を与える可能性がある。よって、有限要素法を用いて応力伝搬およびせん断波伝搬のシミュレーションを行い、ひずみ計測の際のせん断波の影響を評価する。

(2) プローブ加振によるせん断波速度分布計測法の開発

従来、せん断波速度分布計測による組織弾性イメージングでは、せん断波を発生させるために強力な超音波パルスによる音響放射圧を用いていた。しかし、強力な超音波を用いるため安全性に問題があった。そこで、本研究では、方法(1)での結果をもとに超音波プローブを加振した際に発生するせん断波を利用する。具体的には、プローブのパルス加振に伴うせん断波伝搬を高フレームレート計測法により計測し、方向フィルタにより深さ方向に伝搬するせん断波成分のみを抽出し、このせん断波の伝搬速度分布を推定する手法を提案し、シミュレーションおよびファントム実験により提案手法の有効性を検証する。

(3) 超音波高フレームレート計測法を用いた高精度組織粘弾性イメージング法の開発

従来、せん断波伝搬速度計測などに用いられていた平面波送信・受信フォーカスを用いた高フレームレート計測法をプローブ加振による組織粘弾性イメージングに適用することで従来の超音波送受信法を用いた組織粘弾性イメージングよりも高精度な粘弾性特性計測が可能な手法を提案し、その有効性をファントム実験により検証する。また、この提案手法により組織粘弾性特性の周波数依存性を評価できる周波数範囲をファントム実験により検証する。

(4) 提案手法を実装した組織粘弾性イメージングシステムの構築

超音波送受信法を自由に変更でき、かつ RF 信号データの取得が可能な超音波送受信システムに対して提案手法を実装し、かつ任意の周波数でプローブ自身を加振できるプローブ加振システムを作成することで、今回の提案手法を実装した組織粘弾性イメージングシステムを構築する。

4. 研究成果

(1) 応力伝搬およびせん断波伝搬のシミュレーション評価

有限要素法を用いたシミュレーションの結果、プローブ自身で生体組織を加振した際、圧迫・弛緩に伴う応力は音速と同じ速度で伝

わたることが確認された。提案手法による組織粘弾性計測では体表付近に置かれた参照体のひずみ波形と生体内のひずみ波形の位相差を計測して粘性特性を推定する。すなわち応力は瞬間的に伝わると仮定している。今回、応力が音速と同じ速度で伝わるといことがわかり、応力とひずみの時間遅延量に比べ応力の伝搬時間は3桁ほど小さく無視できることが確認され、提案手法での仮定が成り立つことが確かめられた。

また、プローブ加振によるせん断波の発生の有無に関しては、当初の予想通りせん断波が発生していることが確認された(図1)。また、せん断波の発生源としては、プローブの縁の部分で生じるせん断応力であることが確かめられた。ただし、加振周波数が低い場合は、周期に比べせん断波伝搬時間が早いため、組織粘弾性計測において影響が小さいことが確認された。一方、加振周波数が20~30Hz以上になると周期とせん断波伝搬時間が同じオーダーとなってくるため、組織粘弾性計測においてせん断波伝播の影響がでることが確認された。

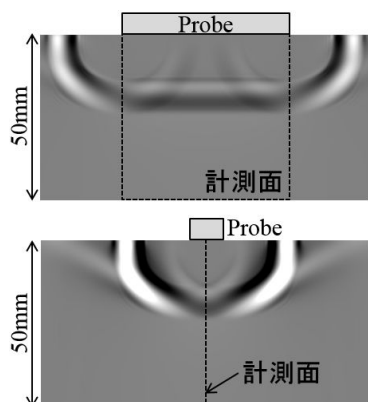


図1. プローブ加振に伴うせん断波の伝搬

(2) プローブ加振によるせん断波速度分布計測法の開発

(1)のシミュレーションの結果よりプローブの縁からせん断波が発生しており、特に計測面においては計測面に垂直な方向のプローブ両側の縁からのせん断波が主に計測できることがわかった。そこで、プローブのパルス加振により発生したせん断波を用いて組織弾性計測が可能かどうかシミュレーションおよびファントム実験により検証した。その結果、プローブのパルス加振により発生したせん断波を用いても定量的な組織弾性係数が計測でき組織弾性分布の画像化も可

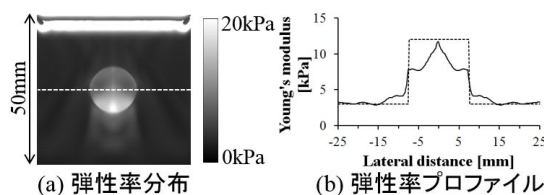


図2. プローブ加振に伴うせん断波を用いた組織弾性係数分布推定結果

能であることが確認された(図2)。ただし、プローブ加振の周波数が低いと加振中にせん断波が伝搬してしまい計測できる領域が狭くなってしまふ。そのため、プローブ加振によるせん断波計測では約50Hz以上のパルス加振が必要であることがわかった。

(3) 超音波高フレームレート計測法を用いた高精度組織粘弾性イメージング法の開発

リニアアレイ型超音波プローブを用い全素子同時駆動することで超音波を平面波状に送信し、各素子においてエコー信号を受信する。各素子で受信したエコー信号を用いて受信フォーカスすることでBモード像を生成する。そのため、計測フレームレートを10,000fps程度まで高めることができる。今回、この高フレームレート計測法を用い、プローブ加振時の参照体のひずみ分布および生体を模擬したファントムのひずみ分布の時間変化を計測した。高フレームレート計測することでBモード像の画質は低下するが、それでもひずみ分布を推定できることを確認した。また、従来型の送受信ビームフォーミングを用いたシステムでは組織粘弾性計測における位相差検出精度は0.2rad程度であったのに対し、高フレームレート計測法を用いた場合(1,000fpsの場合)約0.01radの位相差まで検出できることがシミュレーションにより確認された(図3)。

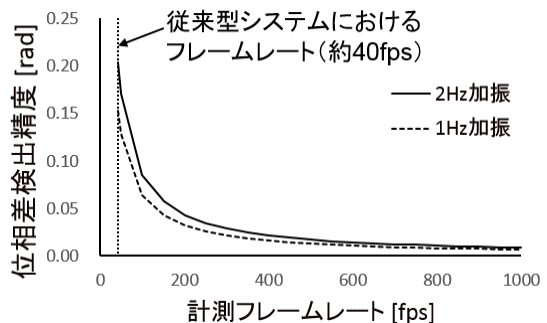


図3. 計測フレームレートと位相差検出精度の関係 (SNR=10dBの場合)

また、生体を模擬したファントム実験では、提案手法により組織粘弾性特性分布を定量的に画像化できることが確認された(図4)。

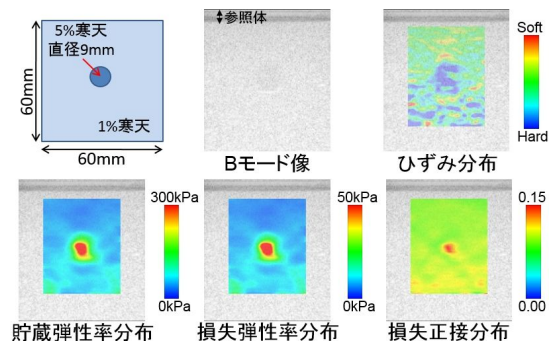


図4. 寒天ファントムの粘弾性特性分布推定結果 (2Hz加振)

なお、このファントムにおける内包物と周囲の損失正接差（位相差）は 0.10 であり、従来型のシステムでは損失正接分布により内包物を確認することはできなかった。ちなみに、この損失正接差 0.1 はブタの筋肉と皮下脂肪の損失正接差に相当する（図 5）。

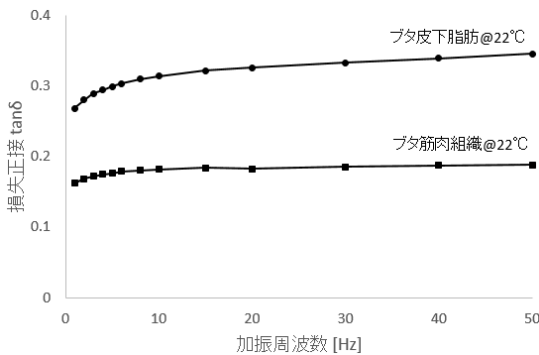


図 5. 機械的計測によるブタ筋肉及び皮下脂肪の粘性特性（損失正接）計測結果

さらに、同じファントムを用いてプローブ加振の周波数を変化させることで粘弾性特性の周波数依存性を評価できる周波数範囲の検証を行った（図 6）。その結果、15Hz 以下の加振周波数であれば提案手法により粘

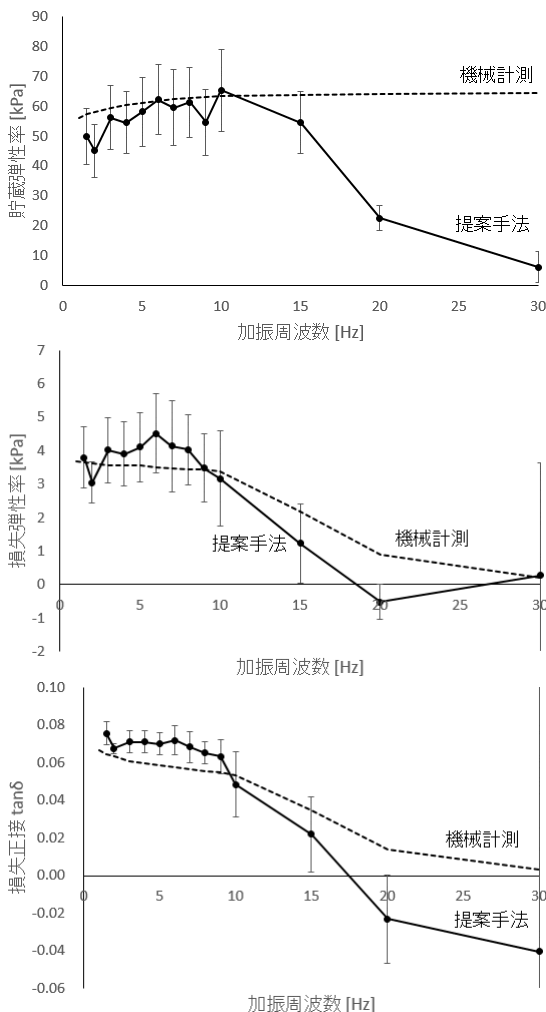


図 6. 1% 変位における粘弾性特性の周波数依存性評価結果

弾性特性が定量的に評価できることが確認された。これは(1)のシミュレーションによる評価結果と一致する。

また、(2)のプローブ加振に伴うせん断波を利用することで 50Hz 以上の周波数領域においても組織粘弾性特性の周波数依存特性を評価できる可能性が示唆された。よって、本研究課題で開発した手法は低周波領域における組織粘弾性特性と高周波領域における組織粘弾性特性の間をつなぐ技術となり得る。

(4) 提案手法を実装した組織粘弾性イメージングシステムの構築

超音波送受信法を自由に変更でき、かつ各素子の RF 信号データの取得が可能な超音波送受信システムに対して提案手法を実装した。また、従来作成したプローブ加振システムでは高周波で加振した際、プローブが横方向や奥行き方向にも振動してしまい精度よく粘弾性特性の計測ができなかった。そのため、ガイドレールや奥行き方向の固定機構を設けることでこれらの不要な振動を抑制し、かつ任意の周波数でプローブ加振できるプローブ加振システムを作成した。そして、これらを組み合わせることで提案手法を実装した組織粘弾性イメージングシステムを構築した（図 7）。

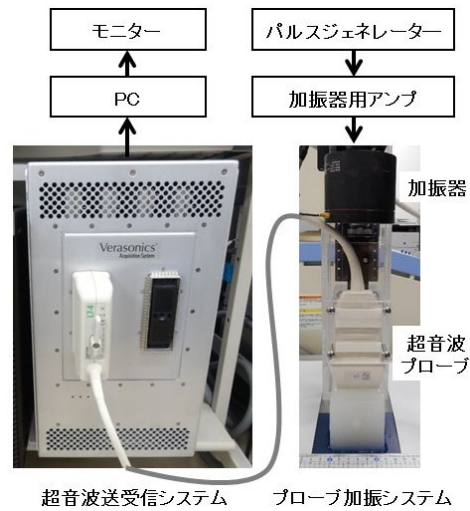


図 7. 組織粘弾性イメージングシステム

本研究課題において開発した超音波による組織粘弾性イメージング法およびシステムは、非侵襲的に組織の粘弾性特性分布を定量的に画像化できる現時点での唯一の方法であり、また組織の粘弾性特性分布の周波数特性を評価できる点でも他に類を見ない。よって、本提案手法およびシステムは今後、各生体組織の in vivo における粘弾性特性を解明する手法、および乳がんや脂肪肝・慢性肝炎の新しい診断法として期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 3 件)

山川誠, “せん断波伝搬による超音波エラス

トグラフィの原理”, Medical Imaging Technology, 査読無, Vol.32, No.2, pp.75-80, 2014.

DOI: 10.11409/mit.32.75

T. Kitazaki, T. Shiina, K. Kondo, M. Yamakawa, “Shear Wave Elasticity Imaging Using Inverse Filtering and Multiple-Point Shear Wave Generation”, in Proc. of 2014 IEEE International Ultrasonics Symposium, 査読有, pp.1121-1123, 2014.

DOI: 10.1109/ULTSYM.2014.0275

K. Kondo, M. Yamakawa, T. Shiina, “Coded Excitation Scheme for Acoustic Radiation Push Pulse Compression”, in Proc. of 2013 IEEE International Ultrasonics Symposium, 査読有, pp.341-343, 2013.

DOI: 10.1109/ULTSYM.2013.0088

〔学会発表〕(計 11 件)

山川誠, 椎名毅, “Ultrafast Imaging 法を用いた探触子加振による組織粘弾性計測の精度向上”, 第 88 回日本超音波医学会, 2015.5.22, グランドプリンスホテル新高輪(東京都港区).

近藤健悟, 山川誠, 椎名毅, “剪断波による組織粘弾性分布の可視化における課題と展望”, 第 88 回日本超音波医学会, 2015.5.23, グランドプリンスホテル新高輪(東京都港区).

山川誠, 椎名毅, “超音波プローブ加振による組織粘弾性イメージング”, 第 53 回日本生体医工学会大会, 2014.6.24, 仙台国際センター(宮城県仙台市).

山川誠, 椎名毅, “プローブ加振によるせん断波を用いた 2-D Transient elastography の基礎検討”, 第 87 回日本超音波医学会, 2014.5.9, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市).

五明美香子, 近藤健悟, 山川誠, 椎名毅, “Viscoelasticity Phantom and Its Quantitative Assessment Methods with Shear Wave”, 第 35 回超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム, 2014.12.4, 明治大学(東京都千代田区).

T. Kitazaki, K. Kondo, M. Yamakawa, T. Shiina, “Estimation of Tissue Viscoelasticity Using Inverse Filter and Multiple-Point Shear Wave Generation”, the Thirteenth International Tissue Elasticity Conference, 2014.9.9, Utah, USA.

小江啓介, 近藤健悟, 山川誠, 椎名毅, “受動励振による組織粘弾性評価の実験的検討”, 日本超音波医学会 平成 26 年度第 3 回基礎技術研究会, 2014.8.1, 北海道大学(北海道札幌市).

五明美香子, 近藤健悟, 山川誠, 椎名毅, “剪断波による組織粘性・弾性分布の画像化の検討”, 第 87 回日本超音波医学会, 2014.5.10, パシフィコ横浜(神奈川県横

浜市).

M. Gomyo, K. Kondo, M. Yamakawa, T. Shiina, “Mapping Viscoelastic Properties Using Acoustic Radiation Force”, the Twelfth International Tissue Elasticity Conference, 2013.10.4, Lingfield, UK.

近藤健悟, 井手口耕, 山川誠, 椎名毅, “非制御加振源からの剪断波による粘弾性計測法の検討”, 第 86 回日本超音波医学会, 2013.5.24, 大阪国際会議場(大阪府大阪市).

五明美香子, 近藤健悟, 山川誠, 椎名毅, “剪断波を用いた組織粘弾性の周波数依存性の評価”, 第 86 回日本超音波医学会, 2013.5.24, 大阪国際会議場(大阪府大阪市).

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称: 超音波診断装置

発明者: 山川誠, 椎名毅, 大坂卓司, 三竹毅

権利者: 同上

種類: 特許

番号: 特許願 2014-80516

出願年月日: 平成 26 年 4 月 9 日

国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等

<http://shiina-lab.hs.med.kyoto-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山川誠 (YAMAKAWA, Makoto)

京都大学・先端医工学研究ユニット・特定准教授

研究者番号: 60344876

(2) 研究協力者

椎名毅 (SHIINA, Tsuyoshi)

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号: 40192603

近藤健悟 (KONDO, Kengo)

京都大学・健康長寿社会の総合医療開発ユニット・特定助教

研究者番号: 50649233