

# 生体中の散乱体構造解析による超高精度超音波診断法の開発

Development of ultra-high-precision ultrasound evaluation  
by scatterer structure analysis in a living body

2177003



研究代表者 浜松医科大学  
(助成金受領時：千葉大学大学院 博士後期課程)

助教 田村和輝

## [研究の目的]

乳癌検診において、マンモグラフィで要精査患者を拾い上げた後に生検を行うことが一般的であるが、激しい痛みや感染症の危険性を伴う両検査の結果の多くは陰性である。よって、画像診断の根本的な欠点である“目視の診断”を脱することで疑陽性を解消することが急務である。申請者らは、現状の超音波（エコー）検査では活用されていない「生体内の物理的な特性および散乱源の構造と波動伝搬の詳細理解」によって新規の超高精度診断情報を取得する手法を開発している。

散乱媒質から返されるエコー信号から媒質の音響特性を推定し、生体構造を定量評価するQuantitative Ultrasound (QUS) が1980年代から提唱されている。これまでに、エコー信号の周波数領域での特徴を元に散乱媒質内の平均的な散乱体径や数密度を推定する手法や、散乱体の位置についても考慮する検討が進んでおり、体積密度で30%を超えるような高密度散乱体群においても散乱体径や散乱体密度、固有音響インピーダンス比の推定が可能となった。さらに、臨床用超音波診断装置の進歩によりこれまで取得が困難であった15 MHzを超える高周波超音波を用いた計測が可能になりつつある。しかし、この周波数帯域での実生体での推定結果の妥当性についての検証が十分に進んでいない。

本研究では、希少疾患にも対応可能な生体モデルを構築し、実際の超音波診断に適用可能な状態とすることで、集団検診レベルで乳癌を検出可能な、人にやさしい診断装置が実現することを目指した。

## [研究の内容, 成果]

二年間の研究助成により、音響特性マップを使用した散乱波の計算および加算確率密度関数を使用した脂肪肝構造の定量化の二つの小テーマに関して研究を行った。各小テーマに関して、概要と成果について述べる。

### 1. 音響特性マップを使用した散乱波の計算概要

本テーマでは、これまでエコー信号から推定されてきたQUSパラメータの妥当性を超音波顕微鏡で得られるミクロな音響特性を用いて検証する。また、摘出標本を用いて数値計算的に後方散乱係数(BSC)の特徴を計算可能になることが期待され、エコー信号の蓄積が難しい希少疾患への応用が期待される。本稿では基礎検討として、計算機内で再現した模擬的な音響特性マップを入力とし、近年提案されている高周波超音波向けの後方散乱係数算出法の妥当性を検証し、理論計算との整合性について検討した結果について述べる。検討の結果、提案手法を

用いることで後方散乱係数の算出とその評価用に構築した理論式が有用であることを確認した。

#### 理論：二次元音響特性を用いた BSC の算出

三次元空間において、散乱媒質から観測される後方散乱係数は式(1)で定義される。ここで  $k$  は波数、 $\Psi(2k)$  は複素振幅を示し、式(2)で定義される。これを様々な近似を用いて展開した結果が式(3)である。

$$BSC = \langle \Psi(2k) \Psi^*(2k) \rangle. \quad (1)$$

$$\Psi(2k) = \frac{k^2}{4\pi} \iiint_{V_0} \frac{\Delta z(r_0)}{z(r_0)} e^{-2ikr_0} dv_0. \quad (2)$$

$$BSC = \frac{k^4}{16\pi^2 V} \left\langle \left\langle \int_V \gamma_1 e^{-i2k \cdot r_1} dv_1 \right\rangle \left\langle \int_V \gamma_2 e^{-i2k \cdot r_2} dv_2 \right\rangle \right\rangle + \frac{k^4}{16\pi^2 V} \left\langle \left\langle \iint_{VV} (\gamma_1 - \langle \gamma_1 \rangle)(\gamma_2 - \langle \gamma_2 \rangle) e^{-i2k \cdot (r_{12})} dv_1 dv_2 \right\rangle \right\rangle. \quad (3)$$

式(3)は上段の項が干渉成分、下段が非干渉成分と定義される。干渉成分は散乱体の位置に由来した成分であり、散乱体が完全にランダムに配置している場合には考慮不要である。非干渉成分は散乱体の形に起因する項で、一つの散乱体の特性について設定される [1]。

本研究では、生体組織が高密度散乱体であることを仮定し、干渉成分を考慮した。また、超音波顕微鏡で取得された離散的かつミクロな音響特性マップを散乱体配置と関連付けるためには、散乱体が配置される空間を直交座標系で離散化したデータに対応させる必要があるため、式(2)を読み替えることにより得られる  $z$  の離散空間におけるフーリエ変換特性を利用する。

上式より三次元の音響特性のフーリエ変換から後方散乱係数を計算可能であることが明らかであるが、実測で三次元の音響特性を高精度に取得するのはコスト面で困難である。

そこで、二次元の音響特性マップ (2 DZM)

のみを用意し、式(4)を用いて後方散乱係数を算出した。本手法は散乱体配置への依存性を除くために配置の異なる複数の 2 DZM の平均的なスペクトルを利用することを前提としている。

$E[ ]$  は散乱体配置が異なる 2 DZM の二次元空間周波数のうち半径方向の一ラインの期待値を示し、 $L$  は 2 DZM の大きさ、 $Np$  は分割点数である。

$$BSC_{2DZM}(k) = \frac{k^3}{4\pi^2} E[|FT(2DZM)|^2] \frac{1}{L^2} \left( \frac{L}{Np} \right)^4. \quad (4)$$

#### 理論：二次元 BSC の理論式

三次元中にランダムに配置された球を仮定すると、任意断面には直径の異なる円が表れる。この分布を元に local monodisperse approximation (LMA) [2] を用いての後方散乱係数を算出した。LMA は、媒質内に大きさの異なる複数種の散乱体が存在する場合に、各散乱体径での後方散乱係数を計算し、半径で積分することで散乱体群としての後方散乱係数を算出する理論であり、式(5)で定義される。

$$BSC_{SFM}^{polyd}(k) = m \int_0^\infty p(r) \sigma_b(k, r) S(k, r, \phi) dr. \quad (5)$$

ここで、 $p(r)$  は 2DZM に含まれる円の半径の確率密度分布、 $m$  は各散乱体径での単位体積あたりの数密度の平均値を示す。 $\sigma_b$  は散乱体一つからの後方散乱係数を示しており、本報告では fluid infinite cylinder の二次元解を使用した。 $S$  は構造因子の二次元解を示し、散乱体同士の統計的な距離を同径関数でモデル化して算出した。

#### 模擬音響特性マップを用いた検証

ヒト慢性骨髄性白血病細胞の細胞核を模擬し、三次元の球分布をモンテカルロ法で作成した。散乱体径はガンマ分布 (平均 6.44  $\mu\text{m}$ , 幅パラメータ 45) で定義される分散を持っており、400  $\mu\text{m}$  立方の空間に散乱体の体積密度が 0.6%, 30% となるように配置することで二種の分布を作成した。作成した分布の任意断面を切り出

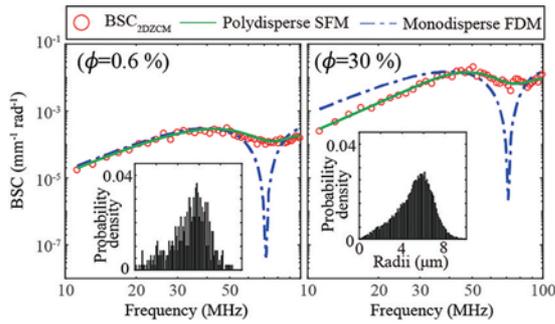


図1 低体積密度 (0.6%) 及び高散乱体密度 (30%) の散乱体分布の任意断面から推定された BSC (赤丸) と提案手法の理論線 (緑線) の比較

し、512 ポイント四方に離散化した。文献値より周辺媒質と散乱体の音響インピーダンス比を  $\gamma_z=0.11$  と設定した。最後に、超音波顕微鏡で取得した音響特性を用いることを想定して、生体組織の音響特性解析に用いる中心周波数 500 MHz の振動子の空間分解能を模擬した 2 DZM を構築した。

図 1 に、散乱体密度の異なる二種の 2 DZM から式 (4) を用いて算出した  $BSC_{2DZM}$  と、式 (5) および式 (6) で算出した理論値を示す。また、各グラフ内に散乱体半径の確率密度分布を併せて示す。図 1 から、散乱体半径分布の推定結果は体積密度の差異に依存していないことがわかる。また、2 DZM より算出した  $BSC_{2DZM}$  (赤丸) は、散乱体径に分散がある場合の理論線 (緑線) と強く一致していることから、2 DZM に対して式 (4) を適用することで複雑な散乱体構造を有する媒質において干渉成分を考慮した後方散乱係数を高精度に算出可能であることが確認された。

## 2. 確率密度関数を用いた脂肪肝構造の定量化概要

エコー信号を定量評価する手法として、振幅包絡特性 [3] に着目する方法が報告されているが、生体中の散乱源の数やスケールが装置の高周波化によってこれまでの概念と大きく異なるため、従来の振幅包絡解析手法では生体構造を十分に評価できていないと懸念されている。

本稿では高周波超音波で計測されたエコー信

号を用いて、肝臓中の管腔構造と肝臓脂肪化に伴い沈着する脂肪滴の特徴を反映した二つの異なる振幅特性を持つエコー信号をモデル化する手法を提案し、脂肪肝ラット試料を解析した結果について述べる。検討の結果、本研究により提案されたパラメータにより、より初期の段階で脂肪肝を定量的に検出可能であることが示唆された。

### エコー源モデルの設定

本研究では、正常肝構造由来の振幅包絡線分布  $p_L$  と脂肪滴由来のエコー信号の振幅包絡線分布  $p_F$  を  $\alpha$  で重みづけして足し合わせたモデル  $p_{mix}(x)$  を式 (1) で定義した。ここで、計測系の空間分解能内の散乱体数は、式 (2) の Nakagami 分布 [4] において分布の形状を示す  $\mu$  から分解能あたりの散乱体数として推定可能であるため [5]、 $p_L(\mu_L, \omega_L)$  と  $p_F(\mu_F, \omega_F)$  をそれぞれ別の Nakagami 分布でモデル化することを試みた。

$$p_{mix}(x) = (1-\alpha) p_L(\mu_L, \omega_L) + \alpha p_F(\mu_F, \omega_F). \quad (1)$$

$$p(x|\mu, \omega) = \frac{2\mu^\mu x^{(2\mu-1)}}{\omega^\mu \Gamma(\mu)} \exp\left(-\frac{\mu}{\omega} x^2\right) U(x). \quad (2)$$

### パラメータ推定手法

三次元 RF エコー信号を伝搬方向に包絡線検波して振幅包絡線を取得し、深度および方位の各方向について空間分解能の 3 倍の直方体領域を設定し、その領域のエコー信号振幅を二乗平均平方根で規格化し、推定対象とした。多成分の Nakagami 分布のパラメータ推定手法は EM アルゴリズムを使用した手法が提案されている [6] が、本研究では式 (1) で示した二成分 Nakagami モデルのうち正常肝構造の特性  $\mu_L$  は事前に一成分 Nakagami モデルを用いて取得可能な条件として固定し、振幅の規格化から  $\omega_L = 1 - \omega_F \alpha / (1 - \alpha)$  の条件を設けることで  $\mu_F$ ,  $\omega_F$ ,  $\alpha$  の値を最適化した。Kullback-Leibler (K-L) divergence により実データ  $p(x)$  と設定したモデル  $p_{mix}(x)$  の一致度を評価し  $D_{KL}$  が最小となる、すなわち評価対象の 2 つの分布が最

も近い性質となる際の各パラメータの最適条件を決定した。

#### ラット肝臓エコー信号の取得

健康ラット（コントロール，病理の評価による脂肪滴を持つ肝細胞の割合0%）および軽度脂肪肝モデルラット（同5~10%），重度（同100%）のラット肝（各3個体）を臨床用高周波プローブを模擬した15 MHz振動子を用いて取得したエコー信号を検討に用いた。

#### 推定結果

図2に三病態各三個体で関心領域を走査した場合の各関心領域のパラメータ推定結果を示す。横軸は $\alpha$ ，縦軸は(a)  $\mu_F$  (b)  $\omega_F$ の推定結果を示す。プロットの色は緑色系，青色系，赤色系がそれぞれ正常肝臓，微小脂肪沈着，重度脂肪肝の結果を示し，各点が各関心領域を示す。パラメータの推定には正常肝モデル平均値として算出された $\mu_L = \mu = 0.84$ を使用した。

推定結果(a)において， $\mu_F = 1.1$ 周辺に推定結果が集中しており，この領域において $\alpha$ と $\omega_F$ が反比例の関係になる(b参照)ことでRayleigh分布に近い状況となっている，すなわち空間分解能に対して密かつ均質な状態であることが分かる。

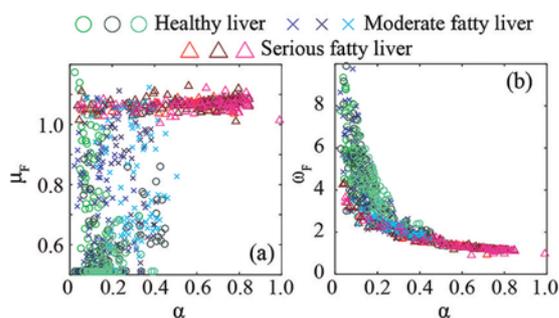


図2 3病態（9個体）のラット試料より推定されたパラメータの分布。色は病変進行度を示す。

また，グラフの原点から対角方向に対して，脂肪量の増加に対して比例して遠ざかる傾向が確認できる。これまでは $\mu_F$ のみに着目してきたが， $\alpha$ に着目することで脂肪量の推定精度を向上可能であることが示唆された。

#### [成果の発表，論文等]

##### 原著論文

1. Kazuki Tamura, Kenji Yoshida, Hitoshi Maruyama, Hiroyuki Hachiya, Tadashi Yamaguchi: Proposal of compound amplitude envelope statistical analysis model considering low scatterer concentration, Japanese Journal of Applied Physics, vol. 57, no. 7S1, 07LD19 (2018.7)
2. Kazuki Tamura, Jonathan Mamou, Alain Coron, Kenji Yoshida, Ernest J. Feleppa, Tadashi Yamaguchi: Effects of Signal Saturation on QUS Parameter Estimates Based on High-frequency-ultrasound Signals Acquired from Isolated Cancerous Lymph Nodes, IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control, 64(10), 1501-1513 (2017.10).

国際会議 筆頭著者発表 9件

国内学会 筆頭著者発表 7件

#### [参考文献]

- [1] M.F. Insana and Brown, D.G, Ultrasonic Scattering in Biological Tissues Chapter 4, CRC Press, 76-124, 1993.
- [2] J.S. Pedersen, J. Appl. Cryst. 27, 595-608, 1994.
- [3] M. Omura et al., Jpn. J. Appl. Phys., 55, 07KF14, 2016.
- [4] M. Nakagami, Statistical methods on wave propagation, 3-36, 1960.
- [5] P.-H. Tsui et al., Ultrasound Med. Biol., 33(4), 608-619, 2007.
- [6] Gonzalo Vegas Sánchez-Ferrero, Multi-Modality Atherosclerosis Imaging and Diagnosis, pp. 155-171, Springer (2014)