

氏名	ししたに たかし 獅子谷 卓
授与学位	博士(工学)
学位授与年月日	平成24年3月27日
学位授与の根拠法規	学位規則第4条第1項
研究科, 専攻の名称	東北大学大学院工学研究科(博士課程)電気・通信工学専攻
学位論文題目	熱変性による生体組織の音響特性変化を用いた 超音波治療の効果判定に関する研究
指導教員	東北大学教授 梅村 晋一郎
論文審査委員	主査 東北大学教授 梅村晋一郎 東北大学教授 金井 浩 東北大学教授 西條 芳文

論文内容要旨

第1章 はじめに

強力集束超音波法(High Intensity Focused Ultrasound, HIFU)は、目的の生体組織に強力な超音波を照射し、熱的に壊死させることで治療する方法である。開腹的手術をすることなく非表在性組織の治療が可能である一方、治療中や治療後の組織を直接視認することができない。そこで、時間分解能、空間分解能、および経済性を両立した、非侵襲な治療効果モニタリングおよび判定方法が求められている。

これらの要求に応える方法に、超音波診断画像のひとつである Brightness mode 像(B-mode 像)を用いた方法がある。これまでに、加熱によって生じる気泡からのエコーに注目した熱変性判定法の報告はあるが、気泡を生じることなく熱変性が引き起こされた場合の判定は困難とされてきた。本研究では、後者の条件に注目し、B-mode 像とそれを構成する RF データを用いた熱変性判定法を議論する。

第2章 強力集束超音波(HIFU)照射と、その超音波診断画像(B-MODE)の変化

熱変性による生体組織の B-mode 像の変化を測定するために、*in vitro* の生体組織に対して B-mode 像を取得しながら HIFU 照射を行い、熱変性を引き起こさせた。生体試料は、市販のトリ胸肉および脱気済みの生理食塩水で灌流したブタ肝臓を用いた。B-mode 像は、中心周波数 7.5 MHz のリニア・プローブを用いて取得した。HIFU の照射条件は、微小気泡が生じない強度を選択した。

トリ胸肉では、熱変性した領域に対応する領域の B-mode 像上で輝度の増加が見られた。一方、ブタ肝臓の B-mode 像は、輝度が増加した場合と、その変化が見られない場合があった(Figure 1 (a), (b))。B-mode 像を構成する RF データの周波数スペクトルを比較したところ、前者の輝度が増加した場合は微小気泡が発生していることが確認できた。後者の場合で輝度の変化を強調して比較するために、HIFU 照射前後の B-mode 像の差分像に対してメディアン・フィルタを適用したところ、熱変性した領域に対応する領域の輝度がわずかに減少していることが分かった(Figure 1 (c))。変化が生じた画像の周囲との比較から、この輝度変化は、熱変性によって組織の後方散乱が減少したために生じていた。また、HIFU 照射前後の B-mode 像に対して変位補償および規格化を行った相互相関係数の分布を求めたところ、熱変性した領域では輝度だけでなく、画像のテクスチャが変化していることが分かった。

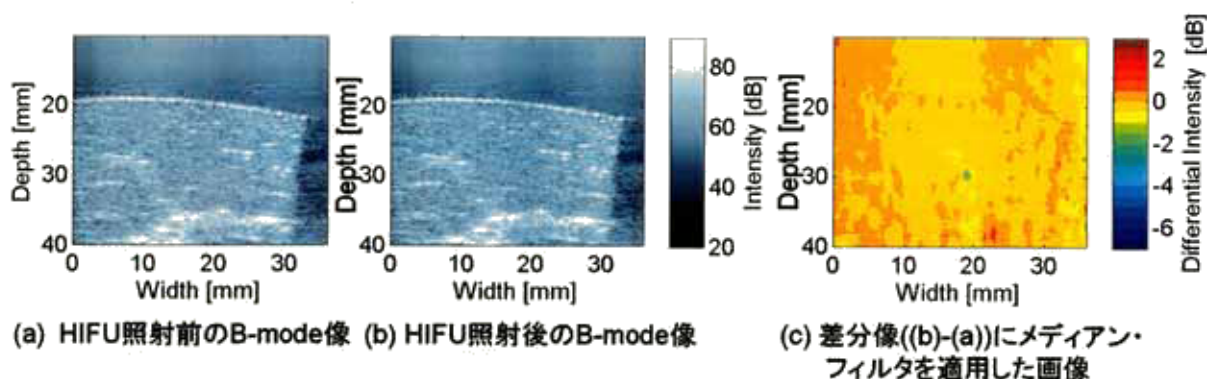


Figure 1 HIFU 照射前後のブタ肝臓の B-mode 像および差分像

第3章 超音波顕微鏡を用いた音響インピーダンス・マップの測定

B-mode 像の輝度およびテクスチャは、試料内の散乱体分布を反映しており、その分布は音響インピーダンスの分布と対応する。そこで、超音波顕微鏡を用いて、生体試料の断面の音響インピーダンス・マップを測定し、熱変性の前後のそれを比較した。トリ胸肉の音響インピーダンス・マップは、熱変性した試料の断面をプラスチック製のシャーレに密着させ、その界面での反射波の振幅分布から測定した。その結果、熱変性した領域の音響インピーダンスは、熱変性していない領域に比べて低いことが分かった。

ブタ肝臓では、熱変性後に断面を切り出した場合、その周囲が歪むことがわかった。そこで、断面を薄い耐熱フィルムに密着させたまま HIFU 照射を行い、熱変性させ、その断面のまま音響インピーダンス・マップを測定する方法を提案した。その結果、熱変性後の音響インピーダンスは、熱変性前に比べて増加していることが分かった。音響インピーダンスは音速と密度の積で表されるが、ブタ肝臓の縦波音速は熱変性によって増加することが報告されており、定性的に一貫する。

第4章 音響インピーダンス・マップを用いた B-mode 像シミュレーション

第3章で測定した音響インピーダンス・マップを用いて、B-mode 像のシミュレーションを行った。B-mode 像のシミュレーションは、第2章で用いた超音波診断装置の点拡がり関数(Point Spread Function, PSF)をモデル化し、音響インピーダンス・マップに畳み込むことで行った。

シミュレーションで得た B-mode 像の輝度を熱変性の前後で比較すると、トリ胸肉では輝度が減少し、ブタ肝臓では輝度が増加した。この結果は、実際の B-mode 像で得た輝度の変化と矛盾した。その原因として、超音波顕微鏡で測定された音響インピーダンス・マップは、超音波顕微鏡の空間分解能によって平均化される効果が考えられた。

第5章 生体試料の縦波音速の測定

第3章の音響インピーダンス・マップ測定では、熱変性によって生体組織の音響インピーダンスが変化していることが分かった。ブタ肝臓での変化は先行研究での縦波音速の変化と定性的に一貫したが、トリ胸肉での報告は見つけられなかった。そこで、熱変性の前後のトリ胸肉の縦波音速を測定した。

熱変性したトリ胸肉は、湯せんによって用意した。縦波音速の測定は、離散フーリエ変換(Discreet Fourier transform, DFT)を用いたパルス・エコー法を用いて行い、温度は $26.5 \pm 0.5^\circ\text{C}$ とした。また、位相の不連続による伝搬時間の誤差を除くため、周波数分散が十分小さいと仮定し、直線近似を行うことで伝搬時間を決定した。その結果、縦波音速は熱変性後の試料の方が遅いことが分かった。これは、音響インピーダンス・マップで見られた変化と定性的に一貫する。

第6章 病理標本観察による熱変性による組織構造の変化

病理標本を用いた光学顕微鏡による生体組織の観察は、組織のミクロな構造を数 μm オーダで観察できる。HIFU 照射によって熱変性したトリ胸肉およびブタ肝臓に対し、Elastika-Masson-Trichrome 法(EMT 法)で染色した病理標本を作成し、その構造を比較した。

トリ胸肉の組織構造は熱変性後、筋束に比べて結合組織が占める面積が増加し、全体に疎の構造に変化していた(Figure 2 (a), (b))。一方、ブタ肝臓の組織構造は熱変性後、肝細胞に比べて類洞が占める面積が減少し、全体に密の構造に変化していた(Figure 2 (c), (d))。

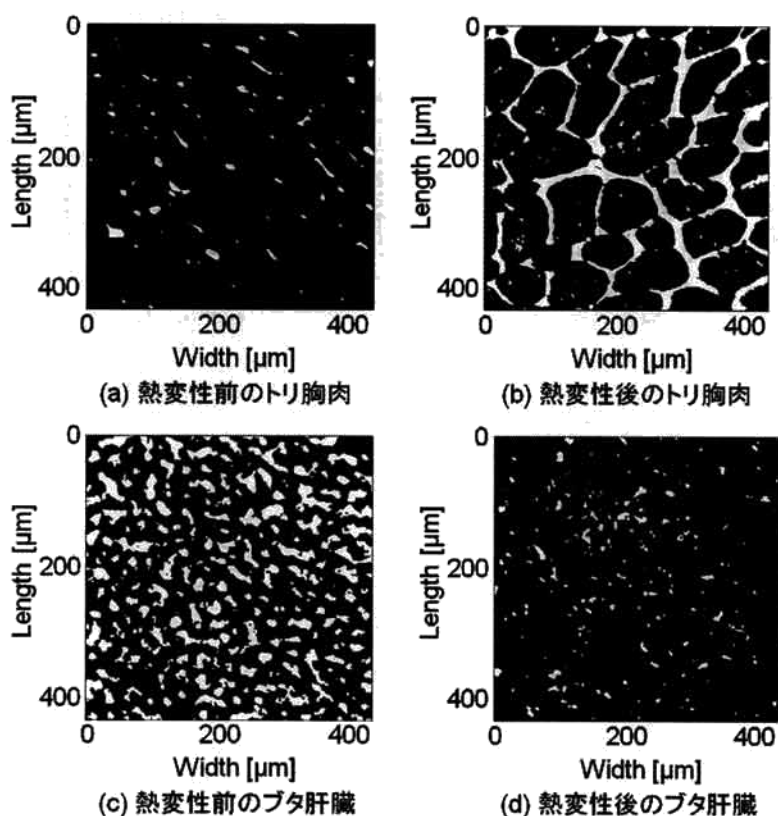


Figure 2 熱変性前後のトリ胸肉およびブタ肝臓の病理標本写真

組織構造の変化が B-mode 像に与える影響を調べるために、病理標本から得られる生体組織の構造に、音響インピーダンス・マップ測定から推測される音響インピーダンスを与えたモデルを作成した。組織構造は、細胞(筋束または肝細胞)と生理食塩水(結合組織または類洞)の 2 成分で構成されるとし、細胞の音響

インピーダンスは2成分モデルに占める面積占有率から推測した。

このモデルの空間周波数スペクトルを熱変性の前後で求め、第2章のB-mode像の取得で用いた空間周波数領域で比較した。熱変性前と比べた熱変性後の周波数スペクトルは、トリ胸肉では増加し(Figure 3 (a))、ブタ肝臓では減少した(Figure 3 (b))。これらの変化は、実際のB-mode像で見られた輝度の変化と定性的に一貫する。すなわち、熱変性の前後でB-mode像の輝度が変化した原因は、生体組織の構造が熱変性によって変化したことである。

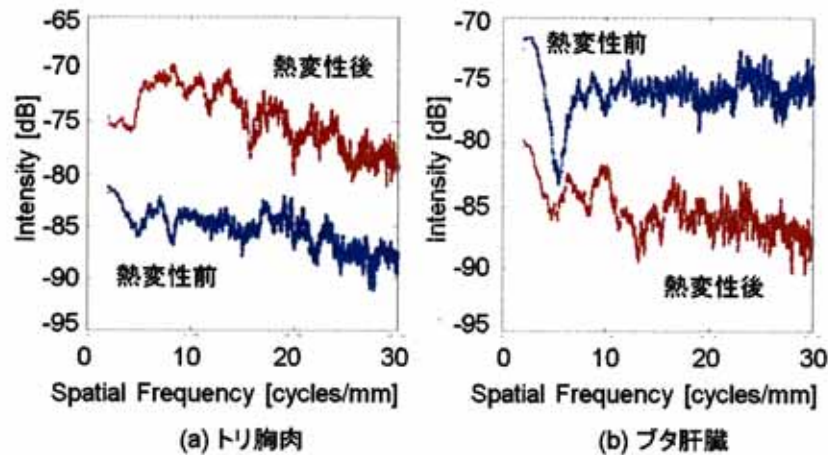


Figure 3 病理標本に音響インピーダンスを与えた組織モデルの空間周波数スペクトル

第7章 おわりに

微小気泡の発生を伴わない比較的穏やかなHIFU照射条件によって生体組織に熱変性を引き起こさせた場合でも、超音波B-mode像の輝度の変化から熱変性した領域を判定できることを実験的に示した。熱変性を引き起こした試料の音響インピーダンス・マップおよび病理標本を用いて、細胞と間隙の2成分で表現される音響インピーダンス分布モデルを求めた。このモデルの空間周波数スペクトルを求めたところ、熱変性の有無によるスペクトルの変化は、B-mode像の輝度の変化と定性的に一致した。熱変性によるB-mode像の輝度の変化は、生体組織の構造の変化によって生じたことが示された。

論文審査結果の要旨

強力集束超音波(High Intensity Focused Ultrasound, HIFU)を用いた低侵襲治療システムは、従来の外科的治療法に比べて低侵襲かつ低費用の治療法を提供することにより、予後の生活の質の向上や医療費の抑制に貢献する医用工学的技術である。安全かつ効果的な治療システムを提供するためには、治療効果の判定を非侵襲かつリアルタイムに行う方法が必要である。著者は、超音波診断画像のひとつである Brightness mode 像(B-mode 像)とそれを構成する RF データを用い、熱変性した生体組織の判定する方法について実験および検討を行なった。本論文は、その成果をまとめたもので、全編7章から構成される。

第1章は緒言であり、HIFU システムにおける治療効果判定法の現状を述べ、超音波 B-mode 像を用いた方法の有用性と、本研究における着目点を述べている。

第2章は、HIFU によって生体組織に熱変性を引き起こしたときの B-mode 像の変化を述べている。微小気泡の発生を伴わない比較的穏やかな HIFU 照射条件においても、その輝度の変化から熱変性した領域を判定できることを実験的に示すことで、超音波 B-mode 像による熱変性領域の判定が実現可能であることを示した。このことを複数種類の生体組織について示すとともに、臓器の種類に依存して、熱変性による B-mode 像の輝度の増減の符号が異なることを示した。

第3章は、超音波顕微鏡を用いた音響インピーダンス・マップの測定について述べている。熱変性によって脆弱化する生体組織に対する音響インピーダンス・マップの測定方法および絶対校正方法を提案し、その有用性を示した。また、臓器の種類に依存して、熱変性による音響インピーダンスの増減の符号が異なることを示した。

第4章は、音響インピーダンス・マップを用いた B-mode 像のシミュレーションについて述べている。音響インピーダンス・マップを散乱体分布として用い、モデル化した超音波診断装置の点拡がり関数と畳み込むことで B-mode 像の形成をシミュレーションする方法について述べ、実際に測定した音響インピーダンス・マップからのシミュレーション像を示した。

第5章は、熱変性による縦波音速の変化について述べている。熱変性によって縦波音速が減少する生体試料があることを実験的に示し、それが音響インピーダンス・マップから得られる結果と定性的に一致することを示した。

第6章では、生体組織の病理標本を用いて、熱変性による組織構造の変化と音響特性の対応を示し、2章で述べた B-mode 像の輝度の変化を説明できることを示した。まず、熱変性によって生体組織に占める間隙の割合の変化が、縦波音速の変化に直接寄与していることを明らかにした。次に、病理標本から得られる組織形態と超音波顕微鏡から得られる音響特性を組み合わせることで、超音波顕微鏡よりも分解能の高い音響インピーダンス・マップを作成し、その空間周波数スペクトルの増減が実際の B-mode 像における輝度の増減に対応することを示した。

第7章は結言であり、本研究の結論と今後の展望を述べている。

以上要するに本論文は、熱変性による生体組織の音響特性および超音波 B-mode 像の変化を、その組織構造の変化に結び付けて説明することに、世界に先駆けて成功したもので、超音波工学および医用工学の発展に寄与するところが少なくない。

よって、本論文は博士(工学)の学位論文として合格と認める。