

称号及び氏名 博士（工学） 真野 和音

学位授与の日付 2016年3月31日

論文名 「超音波速度変化イメージング法による組織性状診断装置に関する研究」

論文審査委員 主査 堀中 博道

副査 平井 義彦

副査 秋田 誠司

論文要旨

従来の超音波診断装置は、生体内の音響インピーダンスが異なる境界で反射した超音波パルスを受信することにより、生体組織の構造を画像化している。近年では、従来の超音波診断装置で得られる生体内の構造情報だけでなく、生体内の代謝情報や機能情報が得られる組織性状診断技術の実現化への関心が高まっている。この技術を利用して、様々な疾患に対する新たな早期診断法や予後診断法の開発に発展することが期待されている。

超音波は、温度変化が生じた場合、伝搬媒質の種類に依存して速度変化割合が異なる。著者らはこの性質に着目し、外部からの加温によって生じる超音波の速度変化量を断層画像として表示する手法を提案し、これを超音波速度変化イメージング法と名付けた。超音波の速度は、生体の大部分を占める水中では温度の上昇により増加し、脂肪などの中では逆に大きく減少することが知られる。この差異をもとに本方式を適用することにより、生体中の脂肪分布の検出が可能になると考えられる。また、本方式は従来の超音波診断装置・技術が利用可能であり、装置構成が簡易であるという特長もある。本研究の目的は、医療診断における喫緊の課題である頸動脈中の不安定（脂質性）プラークの検出と脂肪肝の早期診断への超音波速度変化イメージング法の適用の提案および、その有効性を実証することである。

初めに、血管プラーク診断の重要性と課題および血管プラーク診断に関して本研究で得られた結果について述べる。血管プラークとは、血管内腔に突出した隆起性病変であり、

プラークが何らかの原因で剥がれると、心筋梗塞や脳梗塞を引き起こす可能性がある。血管から剥がれやすい状態のプラークは不安定プラークと呼ばれており、このプラークの不安定性は内部の脂質コアの大きさと分布に関係すると考えられている。初期段階にある不安定プラークを検出できれば、食事療法や薬剤投与によってプラークの状態を改善することができるため、有効な検出方法の開発が求められている。しかし、従来の超音波検査では、血管内に生じた隆起物の観察により血管プラークの存在を確認することはできるが、検出したプラークの安定性を識別することは困難である。一方、超音波速度変化イメージング法を適用した場合、血管プラーク内の脂質コアを検出することにより、プラークの安定性識別が行えると考えられる。本研究では、生体内で超音波速度変化を生じさせるために有効な加温法や鼓動や呼吸に起因した振動に対する補償法について検討を行い、プラークを含む血管ファントムに対して本方式を適用することにより脂質性プラークの検出に成功した。

次に、脂肪肝診断の重要性と課題および脂肪肝診断に関して本研究で得られた結果について述べる。脂肪肝とは、肝臓中に異常に脂肪が蓄積する疾患である。脂肪肝は放置すると肝がんや肝硬変に進行する可能性があり、近年では心疾患との関連にも注目されている疾患である。初期段階の脂肪肝を検出することができれば食事療法等で改善させることができるため、脂肪肝の早期発見はとても重要である。しかし、従来の脂肪肝検査法として挙げられる超音波検査やCT検査では、脂肪肝がある程度の段階まで進行した場合でなければ検出不能である。一方、脂肪肝に対しても超音波速度変化イメージング法を適用すれば、肝臓内に蓄積する脂肪によって超音波の速度変化量が大きく変化するため、従来の検査法では検出不能な初期の脂肪肝に対する新たな診断法として利用できると考えられる。本研究では、脂肪肝の *in vivo* 測定に本方式を適用し、正常肝と初期の脂肪肝の識別に成功した。また、脂肪量の定量評価についても検討を行い、人体の肝臓の深さに相当する生体ファントム深部領域で脂肪量を測定することにより、本方式の初期の脂肪肝診断への有効性を示した。

本論文は、以下の6章で構成される。

第1章では、現在行われている画像診断技術の問題点や新たな診断技術として求められている組織性状診断について述べ、本研究の背景と目的を示した。

第2章では、超音波速度変化イメージング法の基本原理や超音波信号の処理方法について示した。また、単純な構造のファントムに対して超音波速度変化画像を構築し、ファントムの構造に応じて超音波速度が変化することを確認した。

第3章では、超音波速度変化イメージング法による初期の頸動脈プラークの診断に関する検討についてまとめた。超音波照射による加温法を利用し、血流を再現した血管ファントムに対して本方式を適用したところ、プラークの不安定性を識別するために十分な2°C以上の温度変化量を与えられることがわかった。この結果をもとに、血管ファントムの超音波速度変化画像を構築することにより、血管プラークに模した脂肪領域を検出することに

成功した。

本章の後半では、光照射による生体加温の検討を行った。超音波加温に比べ、光加温は非接触に生体加温できることが特長である。まず、予備実験において、脂肪の光吸収ピーク波長に一致した発振波長の近赤外半導体レーザーを用いることにより、脂肪領域を効率的に加温できることを確認した。また、本方式では生体組織の温度変化による超音波の微小な速度変化量を検出する必要があるため、生体測定における鼓動・呼吸にもとづく変位の大きい部位に対しても本方式を適用できるように信号処理法を改良した。振動補償の効果を確認するために、鼓動による血管の膨張・収縮運動を再現した血管ファントムを作製し、光加温による血管ファントムの温度変化を利用して超音波速度変化画像を構築した。その結果、不安定プラークを模した約 **1 mm** 長の脂肪領域を検出することができた。さらに、頸動脈などへの臨床応用を考えて、加温部分と画像取得部分を一体化したコンパクトなプローブ構造を考案・試作し、生体ファントムで脂肪領域の検出が行えることを確認した。

第4章では、超音波速度変化イメージング法による初期の脂肪肝の診断に関する検討についてまとめた。本方式を脂肪肝診断に適用するには、表皮から約 **5 cm** の深さにある肝臓まで加温する必要がある。そこで、生体ファントムを用いて超音波加温を検証した結果、**5 cm** の深部組織に対して **1°C** 以上の温度変化が与えられることを確認した。また、**5%** 刻みで脂肪量の異なる脂肪肝ファントムを用いて行った実験より、脂肪量に応じた超音波速度変化量が検出されたことから、本方式により脂肪肝の脂肪量が定量的に推定できる可能性を示した。さらに、生体測定に適用できる超音波速度変化イメージング装置を作製し、家兎を用いた **in vivo** 測定を行った。正常肝を持つ家兎と初期の脂肪肝を持つ家兎に対して、肝臓の超音波速度変化画像を取得した。肝臓に脂肪が蓄積するにしたがって、肝臓内で生じた超音波速度変化量が減少していくことがわかり、病理検査によって求められた肝臓内の脂肪量と超音波速度変化量の高い相関 ($r = -0.90$ ($p < 0.005$)) も得られた。本章の後半では、超音波速度変化イメージング法による脂肪量の定量評価に関する検討をまとめた。実際の脂肪肝診断に本方式を適用する場合、初期状態の脂肪肝の進行度を診断することが重要である。しかし、生体組織内で生じる超音波速度変化量は脂肪量の他に温度変化量にも依存するため、生体組織内で生じる温度変化量を推定することにより脂肪量の定量評価をめざした。測定領域内の温度変化量を推定しやすくするため、超音波加温時に照射する超音波を音響レンズによって収束させ、超音波強度が生体深部に到達するまで減衰しないように調整することにより、生体組織の表面から深部までの温度変化量が一定になる加温条件を調べた。これにより、温度変化が一定の領域で生じる超音波速度変化量は脂肪量のみ依存するようになり、実験によって脂肪量 **10**, **20**, **30%** の脂肪肝ファントムの識別に成功した。また、音響レンズを用いることにより、生体深部まで安全基準内で効果的に超音波を照射できることも確認した。そこで、数値シミュレーションにおいて、血流のある実際の生体組織に対して、得られた条件で加温を行った場合の温度変化量を求めたところ、測定時間 **30 秒** の間に **0.5°C** 以上の温度変化量が得られることを見積もった。さらに、本方

式の臨床応用を実現させるために専用の診断装置を開発した。本装置は肋骨間の限られた設置スペースで行われる肝臓測定を想定し、加温と超音波信号の取得を1つのプローブで行えるように工夫されている。フェイズドアレイ技術を利用することにより5 cmの生体ファントム深部で約0.5℃の温度変化量が与えられることがわかった。本装置での測定領域内の温度変化量の分布を求めることにより、脂肪量10, 20, 30%の脂肪肝ファントム内で生じた1℃あたりの超音波速度変化量を求め、各ファントムの識別にも成功した。

第5章では、本研究によって得られた結果をまとめ、今後の課題について述べた。

審査結果の要旨

本論文は、超音波速度の温度係数が物質によって大きく異なることに着目し、頸動脈中の不安定（脂質性）プラーク、および、初期段階の脂肪肝の診断のために超音波速度変化イメージング法を適用することを提案し、その有効性を実証することを目的としており、以下の成果を上げている。

(1) 超音波速度変化イメージング法を生体の超音波画像における物質識別に適用するために、呼吸、鼓動下での超音波速度変化画像の構築のための移動補償プログラムを作成し、呼吸、鼓動を模した運動をするファントムを用いて有効性を確認した。

(2) 脳梗塞や心筋梗塞の原因となる可能性がある不安定プラークは、内部の脂質コアの大きさや形状に依存する。脂質コアの診断のために超音波速度変化イメージング法の適用を提案し、検証を行った。装置を試作し、脂質領域をもつ擬似血管プラークを内部に含む血管ファントムを作製した。脈動を模倣した運動の下で血管ファントムに対して本方式を適用し、安全基準内の近赤外光によってプラークの不安定性を識別するための温度変化量を与えられることを示した。温度変化による超音波エコーパルスのシフトから超音波速度変化画像を構築し、血管プラークに模した脂肪領域を検出することができた。

(3) 超音波速度変化イメージング法を初期の脂肪肝の診断に適用するには、表皮から数cmの深部における脂肪割合の定量評価が必要である。生体ファントムを用いて超音波加温を検証し、安全基準内の超音波を収束制御することで、深部組織に対して測定に必要な温度変化が与えられることを確認した。脂肪肝ファントム、麻酔下の家兎を用いて行った実験により、脂肪量に応じた超音波速度変化量が検出され、脂肪肝の脂肪量が定量的に評価できることを示した。さらに、臨床応用のために加温と超音波信号の取得を共通のプローブで行う脂肪肝診断の専用装置を開発し、脂肪肝ファントムの脂肪割合の検出に成功している。

以上の成果は、社会における必要性が極めて高い不安定プラークの診断、初期の脂肪肝の診断が可能な新しい医療診断装置の実現に大きく貢献するものと考えられる。また、申請者が自立して研究活動を行うのに必要な能力と学識を有することを証したものである。学位論文審査委員会は、本論文の審査ならびに最終試験の結果から、博士（工学）の学位を授与することを適当と認める。