

強力集束超音波治療における組織変化の超音波イメージングに関する研究

著者	山本 真理子
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第20078号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00135964

To establish the safety of High-intensity focused ultrasound (HIFU) therapy under ultrasonic monitoring and promote its popularization, real-time monitoring of HIFU-induced lesion formation was realized by detecting two-dimensional tissue deformation using deep learning processing.

For the popularization of HIFU therapy, ensuring its safety by establishing monitoring techniques is required. The monitoring of HIFU treatment of moving organs is realized by utilizing various interaction between ultrasound and living body. The coagulation area can be predicted by detecting the response to acoustic force. The lesion formation can be monitored by finding a boiling signal on the ultrasound image or detecting the decorrelation between successive ultrasound images. The therapeutic effect can be confirmed by detecting the increase in shear modulus. However, the accuracy of lesion formation monitoring is insufficient.

Conventional lesion formation monitoring was based on information processing and detected phenomena has not elucidated. In this study, to elucidate the phenomena induced by HIFU heating, the hypothesis that the characteristic false positive pattern of the conventional monitoring has related to the tissue strain, which was not paid attention before.

The hypothesis was tested both experimentally and theoretically. Experimentally, the porcine liver was heated for 10 s by HIFU and ultrasound data were acquired using high-frame rate plane wave imaging at 5 fr / s. The tissue displacement along imaging direction were detected via phase shift in IQ (In-phase quadrature) signals of successive ultrasound images. The detected displacement showed expansion pattern and detected tissue strain agreed well with the conventional lesion monitoring index. From these results, it was clarified that the tissue strain reflects the lesion formation, and that the lesion formation can be monitored by detecting the tissue strain.

Theoretically, tissue displacement was numerically calculated using theoretical values such as elastic modulus, density, and sound field intensity in the heated area and compared with experimentally detected displacements. The calculated displacement distribution had peaks on an ellipsoid sphere centered on the focal point, occurred from 4 s after HIFU exposure, and had peak-to-peak value of 108.7 μm and distance between peaks of 2.8 mm. These results agreed qualitatively with the experimental displacement. Therefore, it was theoretically supported that the tissue deformation reflects the lesion formation of HIFU therapy.

As described above, it was clarified that tissue in the treated area deforms and that the lesion formation can be detected by detecting the tissue deformation.

Furthermore, it was found that the inside of the displacement peaks corresponds to the treated area. Specification of the displacement detection required for lesion formation monitoring in the liver were estimated to be 1 μm in accuracy, 1 mm in spatial resolution, and 0.5 s in temporal resolution, under consideration of the irradiation focus size and maximum displacement.

Then, two-dimensional and sub-pixel displacement detection method based on deep learning techniques was developed for HIFU lesion formation monitoring. Specifically, the detection method consists of pre-process which divides ultrasound images into 32 pixels square images, deep learning network which inputs 32 pixels square ultrasound images and outputs two-dimensional displacement field, and post process which merges 32 pixels square images.

The proposed method almost achieved the accuracy required for lesion formation monitoring: it achieved the accuracy above 0.5 μm and 0.2 μm , the precision above 0.4 μm and 0.3 μm , and the spatial resolution of 1.1 mm and 0.8 mm, for the lateral and axial displacements, respectively when the pixel size was 67 μm and the signal noise ratio was 1%. In addition to it, as a result of evaluating the applicable conditions, it was found that the axial displacement of 13 μm or more can be detected when the distribution width is 0.4 mm or more, and the lateral displacement of 27 μm or more can be detected when the distribution width is 0.8 mm or more, and lateral displacement of 13 μm or more can be detected when the distribution width is 1.2 mm or more.

The tissue displacements were detected using proposed method from the ultrasound images of the porcine liver which was heated for 10 s by HIFU and the usefulness of the proposed method for lesion formation monitoring was confirmed. The displacement distribution that represents the lateral boundary of the treated area, which could not be detected by the Lucas-Kanade method, a conventional two-dimensional displacement detection method, was clearly detected. A slight contraction at the center of the focal point was also became detectable. The applicable condition of the proposed method corresponds to 0.8 s of temporal resolution. It is below the required specification though, it is capable of detecting thermal damages to important blood vessels.

In conclusion, it was clarified that tissue in the treated area deforms, and then the monitoring of the lesion formation was realized by developing the two-dimensional displacement detection method with high accuracy and high spatial resolution based on deep learning techniques. Together with existing methods, identification of the area to treat, detection of the lesion formation, and confirmation of the therapeutic effect were realized with practical accuracy. The proposed method improved the

safety of HIFU therapy and is expected to contribute to its popularization.

目次

第 1 章 緒論	1
1.1. はじめに	1
1.2. 強力集束超音波(HIFU)治療	1
1.2.1. 超音波の生体応用の歴史	1
1.2.2. 強力集束超音波治療の普及に向けて	3
1.3. 強力集束超音波治療のモニタリング	4
1.3.1. 超音波によるモニタリング方法の実現へ	4
1.3.2. 高精度な治療領域形成検知方法の実現	7
1.4. 本研究の目的および意義	8
1.5. 本論文の構成	9
第 2 章 治療領域における現象の解明(実験)	13
2.1. 加熱による組織の変化	13
2.2. 治療領域における組織の変形	14
2.2.1. 実験方法	14
2.2.2. 変位検出処理	15
2.2.3. 結果	16
2.2.4. 従来指標との比較	18
2.3. 考察	18
2.4. 結論	19
第 3 章 治療領域における現象の解明(数値解析)	22
3.1. 非連成熱弾性方程式による変形モデル	22
3.2. 音速の温度依存性による見かけの変形	23
3.3. モデルの妥当性	24
3.3.1. 生体熱拡散方程式	24
3.3.2. 熱弾性方程式	25
3.4. 結果	27
3.4.1. 数値計算結果	27
3.4.2. 実験との比較	29
3.5. 変形パターンと治療領域の関係	29
3.6. 変位検出の必要仕様	32
3.6.1. 変位検出を高精度化する場合	32
3.6.2. 照射領域を拡大する場合	32
3.7. 考察	35

3.8. 結論	35
第4章 Deep Learning を用いた高精度で空間分解能が高い2次元変位検出方法	40
4.1. 従来方法	40
4.1.1. オプティカルフロー検出技術の潮流	40
4.1.2. 超音波画像における変位検出技術	40
4.1.3. 本研究の比較対象	41
4.2. Deep Learning を用いた2次元変位検出方法	43
4.2.1. 設計方針	43
4.2.2. 処理の概要	44
4.2.3. 学習データの計算方法と構成	45
4.2.4. パラメータ最適化	50
4.3. 精度評価	51
4.3.1. 一様変位に対する精度評価	51
4.3.2. 空間分解能	53
4.3.3. 適用条件	54
4.3.4. 加熱組織を模擬した変形パターン	56
4.4. 考察	59
4.5. 結論	60
第5章 治療領域の2次元モニタリング	64
5.1. 実験方法	64
5.2. 結果	64
5.3. 考察	70
5.4. 結論	71
第6章 まとめ	74
6.1. まとめ	74
6.2. 今後の課題	74
付録	
1. 熱弾性方程式の解析解の導出	76
2. 物性値の文献値	79
3. 検出精度のデータセットサイズ依存性	81
4. 詳細データ	82
5. 加熱への応答としての膨張と収縮	86
6. Deep Learning ネットワークのパラメータ最適化	87

謝辭	89
研究業績	91

第 1 章 緒論

1.1. はじめに

物理エネルギーと人体の相互作用を利用して生体内部を画像化したり，治療する医用装置は多数実用化されている(Haidekker 2013). 放射線，磁場，超音波，電磁波などが物理エネルギーとして使われているが，約 20KHz 以上の非可聴域の音波・弾性波である超音波は，他の物理エネルギーよりエネルギー量が小さく，伝搬速度が 1500m/s 程度であることから装置が小規模で低コスト，時間分解能が高い，生体への侵襲性が低い，生体との相互作用が多様などの特徴を持つ(Szabo 2013).

小型可搬な超音波装置により，低侵襲かつ高い時間分解能で多様な機能が実現されている．たとえば， $10\text{mW}/\text{cm}^2$ 程度の強度の弱い超音波を使って，波動伝搬・散乱現象を利用した臓器形状の可視化，移動物体との間のドップラー現象を利用した血流計測，マイクロバブルの加振・圧壊を利用したドラッグデリバリーなどが実現されている． $10\text{W}/\text{cm}^2$ 程度の強度の超音波を使えば，音響放射圧を利用した組織の加圧変形にもとづくせん断弾性率分布の可視化を実現でき， $1000\text{W}/\text{cm}^2$ 程度の強度の超音波を使えば，組織に吸収され熱に変換されることを利用してがんなどの焼灼治療が可能である．

本研究は，強力集束超音波(High-intensity focused ultrasound:HIFU)を用いた焼灼治療，および，そのモニタリング方法を研究対象とした．

1.2. 強力集束超音波(HIFU)治療

1.2.1. 超音波の生体応用の歴史

HIFUとは，1MHz程度の周波数， $1000\text{W}/\text{cm}^2$ 程度の強度の超音波を，体表に密着させた 10cm 径程度の凹面セラミック探触子から照射し，生体内の疾患部位に集束させて，主に焦点で粘性散逸により超音波エネルギーが熱に変換されることを利用して，焦点位置にある疾患組織を変性壊死させる，開腹や穿刺などの侵襲性がない，高齢者にも適用可能ながんの治療方法である．

超音波を用いた医用撮像および治療技術の歴史と背景は以下のようである．すなわち，超音波撮像装置は，1880年，圧電現象の発見により超音波の送受信が可能になってから，1942年には最初の人体透過画像が得られている(Dussik 1941). 1960代までは，Aモード撮像法，Bモード撮像法(Howry 1952)，ドップラー法(Satomura 1957，

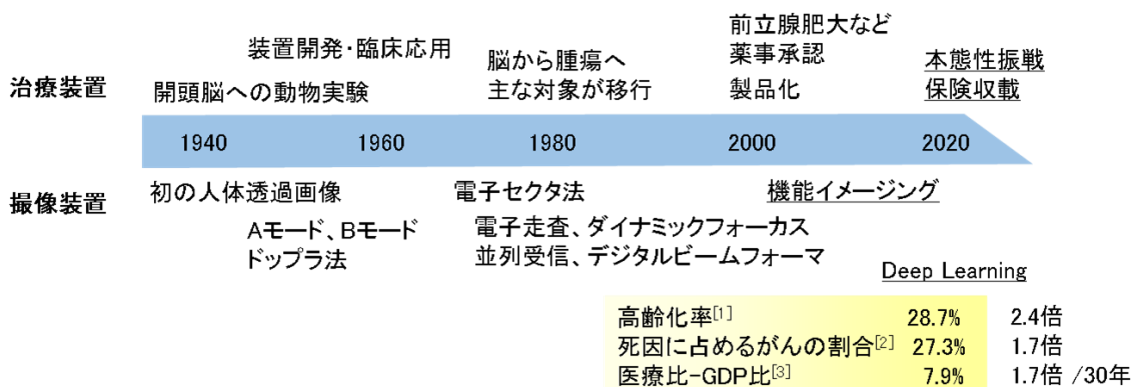


図 1.1 超音波の生体応用の歴史

1959)が研究および製品化され、主に腹部(胆石)、心臓に適用されてきたが(Ludwig 1949,1950), 1967 年の電子セクタ法考案を受けて 1971 年に製品化されると(Bom,Uchida 1071), 70 年代後半から 90 年代前半までは、現在の超音波撮像装置の基本機能となる機能の研究と製品化のドッグイヤーを迎え、電子走査、ダイナミックフォーカス、並列受信、デジタルビームフォーマなどが次々製品化されていった(Nemekawa 1982, Kasai 1985). この 20 年は、1970 前後の磁気共鳴画像(Magnetic resonance imaging : MRI)の初の画像化(Damadian 1971), コンピューター断層撮影(Computed tomography : CT)の発明(Hounsfield 1973)に端を発する、医用機器分野全体の研究と製品化が集中した時期でもあった. 2000 年前後には組織弾性、心壁の微小振動をはじめとする機能イメージングの研究が行われ(Kanai 1996, Shiina 2002), 2000 年代後半までに、音響放射圧による組織の加圧あるいは手動圧迫と画像処理による弾性率分布の可視化、せん波の生成・検出による弾性率分布の可視化など(Fahey 2004, Bercoff 2004), 複数の機能イメージングが研究・製品化された.

HIFU 治療は、1940 年代に開頭した動物の脳の深部のみ損傷を与えた動物実験から始まり(Lynn 1943), 1950 年代には装置開発と臨床研究が進み(Fry 1951), 最初の臨床応用が行われた. 初期の治療対象は脳であったが、外科技術の進歩や悪性腫瘍の罹患率増加などを背景に 1970 年代以降はその対象の中心を腫瘍に移し、2000 年前後の相次ぐ製品化を受けて(Sonoblade:Focus Surgery: 米国: 1996 年設立, Exablate: Insightec: イスラエル: 1999 年設立, FEPBY02:ChinaMedical Technologies:中国:2004 設立)その適用範囲を広げている(Haar 1995). 2021 年現在、良性腫瘍の子宮筋腫や前立腺肥大等は薬事承認されており、悪性腫瘍では、前立腺癌、肝癌、膵癌、乳癌、腫瘍以外では、本態性振戦が保険収載され、双胎児輸血症候群に対しても臨床研究が進行中である.

現在、悪性腫瘍の標準治療は、外科手術、化学療法、放射線治療であるが、HIFU

治療は、装置の小型安価性、非侵襲性、空間限局性、被ばくがないためくり返し実施可能という利点があり、悪性腫瘍の罹患率の増加や、高齢化、医療費の増加という背景からも、普及への期待は大きい。悪性腫瘍の罹患率は社会の高齢化に伴い増加する傾向があり、多くの先進国で死因の1位であり(厚生労働省 2019)、今後も世界中で加速すると予想されている。一例として、日本における 2019 年の高齢化率は 28.7% (内閣府 2019)、死因に占める癌の割合は 27.3%で(厚生労働省 2019)、直近 30 年でそれぞれ 2.4 倍、1.7 倍と倍増している。これに伴い、GDP と医療費の比は 2018 年で 7.91%と 30 年で 1.7 倍に増えている(厚生労働省 2018)。

1.2.2. 強力集束超音波治療の普及に向けて

このように、HIFU 治療は現在、原理の研究から臨床での普及へフェーズが移りつつある。HIFU の普及には、他の手法より優位な結果が得られる疾患を臨床研究により明らかにすること、モニタリングなどにより、治療効率と安全性を向上させることが重要だと考えられる。製品化されている HIFU 治療装置も、適応疾患と治療領域のモニタリング方法、および、装置と身体との接着方法によって特徴づけられる、異なる方式で実装されている。Focus Surgery 社の Sonoblate は、前立腺がんや前立腺肥大を対象とし、直腸に小型プローブを挿入して照射し、超音波診断装置でモニタしており、China Medical Technologies 社の FEP-BY02 は、腹部臓器の癌を対象とし、寝台の上下に設置したドーム型照射器により HIFU を照射し、超音波診断装置によりモニタしている。Insightec 社の Exablate は、子宮筋腫や乳癌、および、頭部を対象とし、前者は寝台に内臓した照射器、後者はヘルメット型の照射器により HIFU を照射し、MRI により温度をモニタしている(Rieke 2008)。

治療効率に関しては、薬事承認され日本で臨床適用数が最も多い前立腺肥大の例を挙げると、効率化がない場合、3 秒の 1 照射で形成される凝固組織のサイズは最大で短径 3 mm、長径 12 mm 程度で、平均腫瘍サイズを 20 cm³として、その約 1/350 と小さい。さらに、主に焦点より体表寄りの伝搬経路における非治療領域の熱障害を避けるため、照射の後に冷却時間を設ける必要があり、照射時間に冷却時間を加えると治療時間は 150 分程度かかる。

効率化技術の研究は、照射領域を広げる方法と、熱変換効率を上げる方法の 2 つのアプローチで進められている。前者は、基礎実験においては単盤であった照射プローブをアレイ化して電子スキャン可能にし、1 回の照射で焦点をほぼ同時に 6 点作成して、6 角柱の内部は熱伝導により高温分布を実現することで、実効焦点サイズを数倍に拡大する(Yoshizawa 2017)。後者は、HIFU 照射前に大振幅の短い事前照射を行って組織中に微小気泡を発生させ、続く HIFU 照射で、気体の体積弾性率が弾性体である組織より格段に大きい分、大振幅の振動を微小気泡におこさせ、その結果組織

も同振幅で振動させて、微小気泡を生成した領域でのみ選択的に粘性散逸すなわち発熱効率を増強する(Inaba 2010).

本稿では、HIFU 治療の普及に向けて、モニタリング技術の実現を目的とした。

1.3. 強力集束超音波治療のモニタリング

1.3.1. 超音波によるモニタリング方法の実現へ

HIFU 治療のモニタリングは具体的には、治療前に作用領域を特定でき、治療中にリアルタイムに治療領域の形成を検知でき、治療後に治療効果を判定できる必要がある。

現在実現されているモニタリング方法は、MRI を使った方法と超音波撮像装置を使った方法がある。MRI は温度を計測することができるため(Rieke 2008)、リアルタイム性を欠くことから体動の無い臓器に限られるものの、モニタ技術が確立している。この方法は、プロトンの磁気共鳴周波数の温度依存性を利用して温度を計測するもので、1°C オーダーの温度上昇を検知して治療前に作用領域を特定し、治療領域の形成と治療効果が得られた領域を、温度と細胞死の進行度の関係を加熱温度と時間の関数で定量化したサーマルドーズという指標により判断する(Saporeto 1984)。この方法は Insightec 社により実装されているが、磁化の緩和時間により時間分解能が 3 秒程度に制限されるため、体動のある臓器には適用できず、また、数秒で 50 度近く温度が上昇する通常の HIFU のシーケンスでなく、温度上昇の遅いシーケンスを採用して治療効率を犠牲にしている。

表 1.1 HIFU 治療のモニタリング技術の現状

	MRI	超音波撮像装置			
		加圧応答	沸騰検出	相関低下	弾性率測定
作業領域の特定	✓	✓			
治療領域形成の検知	✓		✓	✓	
リアルタイム性			✓	✓	
治療効果判定	✓				✓
課題	体動臓器 適用外		非検出多 安全性	検出精度 現象未解明	

一方、体動のある臓器は対象疾患も多く、リアルタイム性のある超音波によるモニタリング方法が必要である。超音波は 40°C 以上では温度を直接計測できないが(Simon 1998), 超音波のもつ作用の多様性を反映して、複数の測定機能によってモニタリングを実現している。具体的には、加圧応答により治療前に作業領域を特定し(Iwasaki 2017), 治療領域の形成は、沸騰(Uchida 2002)あるいは画像の相関の低下(Sasaki 2014)により検知し、治療効果を弾性率測定により判定している(Bercoff 2004)。

詳しくは、音場強度に比例して組織内に熱源すなわち作業領域が形成されるが、音場強度に比例して組織内に音響放射力(Acoustic radiation force : ARF)が生じ、組織が照射方向にシフトするため、治療開始前に HIFU を短時間照射して組織を加圧し、それに対する組織内の変位分布を検出することで作業領域を特定できる(Iwasaki 2017)。また、HIFU 治療中、温度が 100°C 付近になると沸騰やキャビテーションが生じるため、これを検出することで治療領域の形成を検知できる(Uchida 2002)。治療領域の形成は、画像の相関低下によっても検知できる(Sasaki 2014)。 60°C 相当以上の治療領域において隣接フレームの超音波画像の相関が低下することが知られている。治療効果は、治療領域では弾性率が増加するため、ARF により組織を加圧してせん断波を発生・伝搬させ、変位検出処理によりせん断波の伝搬を検出してその伝搬速度を定量化して弾性率に換算することで判定できる(Bercoff 2004)。ここで、弾性率測定は、せん断波を発生・伝搬させるための照射シーケンスの時間が有限であるため計測のリアルタイム性がなく、また、せん断弾性率の変化が温度上昇および組織変性より遅れて生じるため、治療領域形成の検知には適用できず、治療効果判定として使われている。なお、超音波の音速は温度に依存するため、超音波装置による温度計測が可能である(Simon 1998)が、 40 度以上で音速変化がゆるやかになるため適用範囲が 40°C 以下に限られており、HIFU の治療領域形成の検知には適さない。

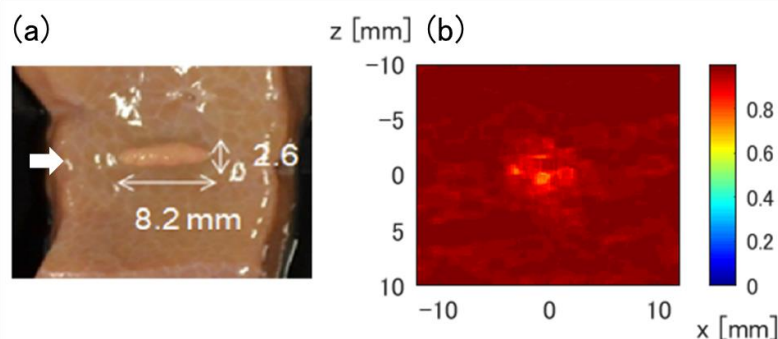


図 1.2 超音波画像の相関低下を用いた治療領域の形成の検知方法
(a) HIFU 照射断面の光学写真(変色部:治療領域), (b)従来の HIFU 治療領域モニタ指標(隣接フレームの超音波画像の相関係数の最小値の分布)

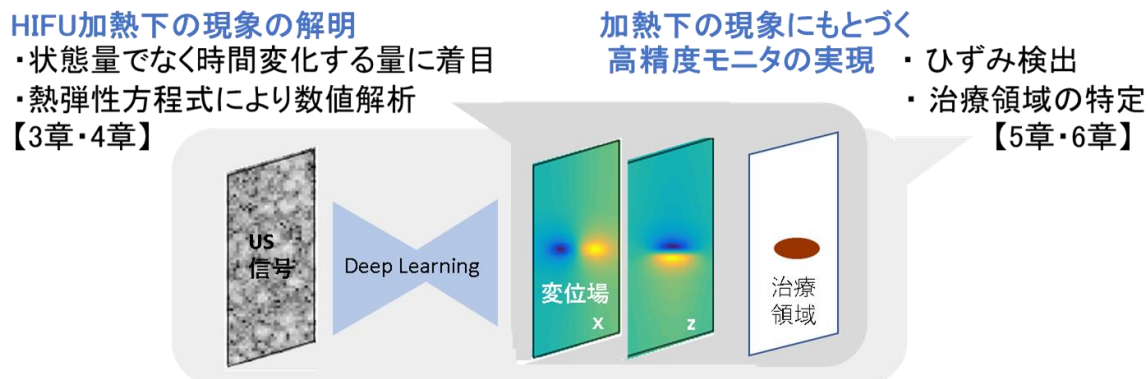


図 1.3 本研究のアプローチ

しかし、超音波を用いた作用領域の特定、治療領域形成の検知、治療効果判定のうち、治療領域形成の検知には課題が残っており、実用的に足る仕様を実現してモニタリング方法を実現させる必要がある。すなわち、沸騰を検出する方法は、Focus Surgery 社や China Medical Technologies 社の商用機で実装されているが、治療領域が形成されても沸騰をともしない場合も多いため、意図しない組織への加熱を防ぐ効果が十分でなく、沸騰が検出されなかった場合再照射するため、効率性にも限界がある。また、超音波画像における信号の相関低下のモニタは、60°C相当以上の領域を検出できるが、治療領域の誤検出や非検出が有意にあるという課題が残っている。しかし、この方法は、信号の違いを定量する様々な信号処理のうち治療領域に差異を検出可能な処理を特定するというアプローチにより実現されたもので、相関低下がどうい現象を反映しているかは明らかになっておらず、改善の方向性が見いだされていない。

沸騰の検出による方法は沸騰が起きない以上改善不可能であるが、相関低下による方法は誤検出・非検出領域が実際の治療領域より撮像方向に広く撮像と垂直方向に短く検出されるという特徴的なパターンを示しており、何らかの現象を反映していると推測できることから、アプローチを変えることで改善できる可能性がある。

1.3.2. 高精度な治療領域形成検知方法の実現

本稿では、HIFU 加熱下で組織におこる現象を明らかにし、その現象に基づいて、相関低下による方法をもとに治療領域形成の検知方法を再構築するというアプローチにより、モニタリング方法の実現を目指した。

HIFU 加熱下で組織におこる現象を明らかにするにあたり、HIFU の治療機序について知られていることは次のようである。HIFU 照射により生体内に熱源が形成され、

HIFU 照射による発熱項と血流による吸熱項をもつ熱拡散方程式で近似される温度場が形成され、熱エネルギーにより細胞内器官を構成するたんぱく質の水素結合が切断されて変性することで細胞死がおきる。

具体的には、超音波照射により生体内に熱源を形成できる機序は次のようである。すなわち、生体中を伝わる音波は弾性波で、応力はエネルギーを保存する垂直応力と散逸するせん断応力から成る。せん断応力を介した振動エネルギーの散逸は熱エネルギーとなって生体内で熱源を形成する。したがって、熱源は音場と同様に設計できる。振動エネルギーから熱エネルギーへの変換効率は、照射対象の吸収係数と照射周波数によって見積もられる。吸収係数は、実験的に調べられており正常な生体組織の吸収係数は周波数 1MHz において、0.02 から 0.1 Np/cm 程度、吸収係数-減衰係数比は 0.2 から 0.4 である。焦点距離は治療対象とプローブ位置により制約され、前立腺では 20 mm、HIFU 治療における照射周波数は、焦点における伝搬距離あたりの発熱量を最大にするという条件から焦点距離と吸収係数の積の逆数の 1/2 と決まり、前立腺では 4 MHz となる。

熱源により形成される生体内の温度場は生体熱伝導方程式により記述され、拡散係数の大きさから(約 10 s/mm²)、温度の空間分布は 1 mm 程度の分布が 10 秒程度で鈍化すると言え、焦点短径が 1 mm 程度の前立腺の場合、その半分の 5 秒程度までは音場分布とほぼ同じ、すなわち、空間的に限局した熱源を形成できる。焦点温度の時間変化は、拡散項と熱源がバランスする時刻、照射強度と焦点サイズにより決まり、代表値としては 5 秒以前は急激に増加し、それ以後は一定値に収束する。なお、以上は治療時間のうち加熱時間の評価であり、加熱時間以外、すなわち冷却時間は、血流による熱除去の時定数で決まり、1 分以上である。

細胞死のプロセスの確立した評価方法は、温度と細胞死の進行度の関係を加熱温度と時間の関数で定量化したサーマルドーズという概念で評価するというマクロな方法で、マイクロな知見や方法は現在複数の研究が進行中である。

具体的には、サーマルドーズは、加熱下の細胞の生存率は時間とともに指数関数的に減少し、加熱温度に対しては、細胞の死亡速度の対数と逆温度が直線になる関係にあることを(アレニウスプロット:加熱温度が 1 度上がるごとに、死亡速度が 43 度以下では 4 倍に、43 度以上では 2 倍になる)明らかにした *in vitro* 実験にもとづいて定義された量である(Saporeto 1984)。アレニウスプロットは活性化エネルギーが直線の傾きとして表れる、化学反応の反応速度論の描像と一致しており、細胞死という反応の進行度を、

$$TI = \int_0^t ds r^{T-43} , \quad \begin{cases} r = 2 & (T \geq 43) \\ r = 4 & (T < 43) \end{cases} \quad (1.1)$$

のような温度と時間の関数として評価し、 $TI=240$ 分で完了とみなす。43 度で 240 分、60 度では 0.05 秒に相当する。

ミクロな知見は、超音波撮像装置の歴史で述べた超音波を用いた機能イメージング技術の充実などを受けて、現在、蓄積されつつある。たとえば、B-mode 像上の目視による明らかな変化は確認できない(Bush 1993)。凝固によって超音波の音響インピーダンスなど音響特性がわずかに変化する(Bush 1993, Zhong 2007)。変化のリアルタイム性を欠くが、治療前後で弾性率が有意に変化する(Fahey 2004, Broses 2010)。肝細胞では細胞組織の構造が変化していることが H&E 染色により(Shishitani 2013)、細胞活動のためのエネルギー算生に必須なミトコンドリアの酵素の失活が NADH-diphorase 染色により確認されている(Wang 2013)。ラジオ波焼灼された肝臓の熱変性は、蛋白変性、脱水、収縮、気化などのプロセスを含み(Brace 2010, Ziemlewiecz 2020)、HIFU 加熱によるささみ肉の熱変性はミオシンミオシンの凝縮とゲル化、筋原線維の収縮、コラーゲンの変性と収縮のプロセスを含むことが報告されている(Brosses 2010)。このように加熱部におこる組織の変化は複数の現象の組み合わせであることは、マクロな細胞死の定量化であるサーマルドーズが時間の関数として定義されることと整合的である。

1.4. 本研究の目的および意義

HIFU 治療の普及に向けて、モニタリング方法の確立を目的に、超音波撮像装置を用いた高精度な HIFU 治療領域形成の検知方法の実現を試みた。具体的には、体動のある臓器の治療に必須な超音波撮像装置を用いた HIFU モニタリング方法に関して、HIFU 加熱下で組織におこる現象を明らかにし、その現象に基づいて、相関低下による方法をもとに治療領域形成の検知方法を再構築するという方針により検討を行った。本目的が実現されれば、治療モニタリングの、作用領域の特定、治療領域形成の検知、治療効果判定すべてが実用に適した精度で実現され、HIFU 治療の安全性および治療効率の向上に寄与し、低コストで体への負担の小さいがんの治療法である HIFU 治療の普及の一助となることが期待される。

1.5. 本論文の構成

第 1 章では、本研究の背景及び従来研究にふれながら、本研究の意義と目的を述べる。第 2 章では、HIFU 治療領域における現象を解明するための、HIFU 照射実験について説明する。従来の治療領域の検出方法がもつ特徴的な誤検出に、今まで着目されてこなかった組織の変形が関係しているという仮説をおいて、変形量を実験的に

検出して従来の指標と比較し、従来の指標があらわしていた現象を明らかにする。第 3 章では、HIFU 治療領域における現象を解明するための、数値解析について説明する。治療領域に生じる物性値の理論値を係数とする方程式によって治療領域に生じる変形量を求め、実験値と比較することで、実験的に検出される組織の変形が治療領域の形成を反映しているかを理論的に判断する。また、組織の変形を検出することで治療領域の形成を検知する場合に必要な、治療領域と変形パタンの対応と、変位検出処理の必要仕様を明らかにする。第 4 章では、第 2 章、第 3 章で明らかにした、HIFU 照射下の肝臓における現象をふまえて、それを 2 次元で高精度に検出する方法として、深層学習の導入を検討する。第 5 章では、第 4 章で検討した HIFU 治療領域の検出方法を第 2 章で述べた実験系に適用し、治療領域の形成の検知性能を評価する。第 6 章は結言であり、本研究で得られた成果をまとめる。

引用文献

- Bercoff J, Pernot M, Tanter M, and Fink M, "Monitoring thermally-induced lesions with supersonic shear imaging", *Ultrasonic Imaging*, vol. 26, pp.71-84, 2004.
- Brace C L, Diaz T A, Hinshaw J L, and Lee F T Jr., "Tissue contraction caused by radiofrequency and microwave ablation: A laboratory study in liver and lung", *J Vasc Interv Radiol*.vol.21, no.8, pp.1280–1286, doi:10.1016/j.jvir.2010.02.038, 2010.
- Brosses E S, Gennisson J-L, Pernot M, Fink M, and Tanter M, "Temperature dependence of the shear modulus of soft tissues assessed by ultrasound", *Phys. Med. Biol.* vol.55, pp.1701–1718, 2010.
- Bush N L, Rivens I, Haar G R, Bamber J C, "Acoustic properties of lesions generated with an ultrasound therapy system", *Ultrasound Med Biol*, vol.19 , pp. 789-801.DOI: 10.1016/0301-5629(93)90095-6, 1993.
- Damadian V R, "Tumor Detection by Nuclear Magnetic Resonance," *Science*, vol.171, pp.1151–1153, 1971.
- Dussik K T, "Über die Möglichkeit, hochfrequente mechanische Schwingungen als diagnostisches Hilfsmittel zu verwerten", *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* vol. 174, pp. 153–168, 1941.
- Fahey B J, Nightingale K R, Stutz D L, and Trahey G E, "Acoustic radiation force impulse imaging of thermally- and chemically-induced lesions in soft tissues: preliminary ex vivo results", *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 30, no. 3, pp. 321-328, 2004.
- Haar G T, "Ultrasound focal beam surgery", *Ultrasound Med. Biol.* Vol.21, pp.1089-1100, 1995.
- Haidekker M A, "Medical Imaging Technology", Springer, ISBN 978-1-4614-7073-1, 2013.
- Hounsfield N G, "Computerized transverse axial scanning (tomography). Part 1. Description of system", *British Journal of Radiology* vol. 46, pp.1016–1022, 1973.
- Howry H D, Stott A D, and Bliss R W, "The Ultrasonic Visualization of Carcinoma of the Breast and Other Soft-Tissue Structures", *Cancer* vol. 7, pp. 354–358, 1954.
- Inaba Y, Yoshizawa S, and Umemura S, "Coagulation of Large Regions by Creating Multiple Cavitation Clouds for High-intensity Focused Ultrasound Treatment", *Jpn. J. Appl. Phys.*, vol.49, pp.1-4, 2010.

- Iwasaki R, Takagi R, Nagaoka R, Jimbo H, Yoshizawa S, Saijo Y, and Umemura S, “Monitoring of high-intensity focused ultrasound treatment by shear wave elastography induced by two-dimensional-array therapeutic transducer”, *Jpn. J. Appl. Phys.*, vol.55, 07KF05, 2016.
- Iwasaki R, “A Study on Ultrasonic Imaging of Focused Region in High-Intensity Focused Ultrasound”, Doctoral dissertation, Tohoku university, Sendai, Japan. Sep [cited 2021 Mar 1], [updated 2017 Sep]. [117 pages], 2017.
- Kanai H, Sato M, Koiwa Y, and Chubachi N, “Transcutaneous measurement and spectrum analysis of heart wall vibrations”, *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelectr. Freq. Control.* Vol.43 no.5, pp.791-810, 1996.
- Ludwig D G and Struthers W F, “Considerations underlying the use of Ultrasound to detect Gallstones and Foreign Bodies in Tissue”, *Naval Medical Research Institute Reports*, Project #004 001, 1949.
- Ludwig D G and Struthers W F, “The velocity of sound through tissues and the acoustic impedance of tissues”, *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 22, 1950
- Lynn J G, Zwemer R L, Chick A J, and Miller A E, “A new method for the generation and use of focused ultrasound in experimental biology”, *J. General Physiology*, ol.26, no.2, pp.179-193, 1943.
- Rieke V, and Pauly K B, "MR thermometry", *J Magn Reson Imaging*, vol. 27, no.2, pp. 376-90. doi: 10.1002/jmri.21265, 2008.
- Saporeto S A, and Dewey W C, “Thermal dose determination in cancer-therapy”, *Intl. J. Rad. Onc. Bio. Phys.*, vol.10, no.6, pp.787-800, 1984
- Sasaki S, Takagi R, Matsuura K, Yoshizawa S, and Umemura S, “Monitoring of high-intensity focused ultrasound lesion formation using decorrelation between high-speed ultrasonic images by parallel beamforming”, *Jpn. J. Appl. Phys.* 53, 07KF10. 2014.
- Satomura S, “Ultrasonic Doppler method for the inspection of cardiac function”, *J. Acoust. Soc. Am.*, Vol. 29, pp.1181-1185, 1957.
- Satomura S, “Study of the flow patterns in peripheral arteries by ultrasonics”, *J. Acoust. Soc. Jpn.* Vol. 15, pp.151-158, 1959. (in Japanese).
- Shiina T, Nitta N, Ueno E, Bamber J C, “Real time tissue elasticity imaging using the combined autocorrelation method”, *J. Med. Ultrasonics*, vol.29, no. 3, pp.119-128, 2002.
- Shishitani T, Matsuzawa R, Yoshizawa S, and Umemura S, “Changes in backscatter of liver tissue due to thermal coagulation induced by focused ultrasound”, *J. Acoust. Soc. Am.*, vol.134, pp.1724-1730, 2013.

- Simon C, Vanbaren P, and Ebbini E S, "Two-dimensional temperature estimation using diagnostic ultrasound", *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, vol.45, no.4, pp.1088-99, doi: 10.1109/58.710592, 1998.
- Szabo T, "Diagnostic ultrasound imaging: inside out", Academic Press, 2013.
- Uchida T, Sanghvi N T, Gardner T A, Koch M O, Ishii D, Minei S, Satoh T, Hyodo A, Irie A, and Baba S, "Transrectal high-intensity focused ultrasound for treatment of patients with stage T1b-2NOMO localized prostate cancer: A preliminary report", *Urology*, vol.59, no.3, pp.394-398, 2002.
- Wall P D, Fry W J, Stephens R, Tucker D, and Lettvin J Y, "Changes produced in the central nervous system by ultrasound", *Science*, vol.114, no.686, 1951.
- Yoshizawa S., Takagi R., and Umemura S., "Enhancement of High-Intensity Focused Ultrasound Heating by Short-Pulse Generated Cavitation", *Appl. Sci.* vol.7, no.3, pp.288-292, DOI: <https://doi.org/10.3390/app7030288>, 2017.
- Wang Y-N, Khokhlova T, Bailey M, Hwang J H, Khokhlova V, "Histological and biochemical analysis of mechanical and thermal bioeffects in boiling histotripsy lesions induced by high intensity focused ultrasound", *Ultrasound Med Biol.* vol. 39, no.3, pp. 424–438, DOI:10.1016/j.ultrasmedbio.2012.10.012, 2013.
- Zhong H, Wan M, Jiang Y, and Wang S U, "Monitoring imaging of lesions induced by high intensity focused ultrasound based on differential ultrasonic attenuation and integrated backscatter estimation", *Ultrasound Med. Biol.* 33, no.1, pp. 82-94, 2007.
- Ziemlewicz T J, Hinshaw J L, Lubner M G, Knott E A, Willey B J, Lee F T Jr., and Brace C L, "Radiofrequency and microwave ablation in a porcine liver model: non-contrast CT and ultrasound radiologic-pathologic correlation", *Int J Hyperthermia*, vol.37, no.1, pp.799–807, DOI: 10.1080/02656736.2020.1784471, 2020.
- 内閣府, "令和元年版高齢社会白書(概要版)", 2019.
- 厚生労働省, "令和元年(2019)人口動態統計(確定数)の概況", 2019.
- 厚生労働省, "平成 30 年度 国民医療費の概況", 2018.

第 2 章 治療領域における現象の解明(実験)

HIFU 治療領域における現象を解明するため、従来の治療領域の検出方法がもつ特徴的な誤検出に、今まで着目されてこなかった組織の変形が関係しているという仮説において、HIFU 照射下における組織の変形を実験的に検出して従来の指標と比較し、従来の指標があらわしていた現象を明らかにすることを試みた。

2.1. 加熱による組織の変化

従来、治療領域は、超音波の音速の温度依存性を用いた温度計測や(Simon 1998), HIFU 治療前後の弾性率の変化を用いた治療効果判定など(Bercoff 2004), 温度や状態で一意に決まる物理量によりのモニタされてきた。しかし、ここでは超音波加熱下の組織におこる現象を解明することが目的であるため、そのような物理量の影響で変化する物理量までを考慮の範囲とした。

前述したように、加熱部におこる組織の変化は複数の現象の組み合わせであり、組織によっても加熱装置や加熱条件によっても異なる(Brace 2010, Liu 2014, 2017, Ziemlewicz 2020). 肝臓のラジオ波焼灼の場合、蛋白変性、脱水、体積変化、沸騰、弾性率変化などのプロセスを含む(Brosses 2010). これらの中から、湯煎による簡易実験や文献調査において、ブタ肝臓の体積変化が確認されたこと(Brace 2010, Rossmann 2014), 相関低下による方法が実際の治療領域より撮像方向に一回り大きく領域を検出することから(Sasaki 2014), 治療領域における画像の相関低下に、組織の変形が関係しているという仮説をおいた。加熱下の肝臓の体積変化に関しては、ラジオ波照射の中心と近傍で組織が収縮、辺縁で膨張するという研究や(Brace 2010) 加熱初期に膨張するという研究(Rossmann 2014), 一定温度以上で密度が低下するという研究が報告されている(Guntur 2013).

2.2. 治療領域における組織の変形

仮説を実験的に検証するため、HIFU 照射下の肝臓の超音波信号を取得し、HIFU 照射下の肝臓における組織の変形を検出した。

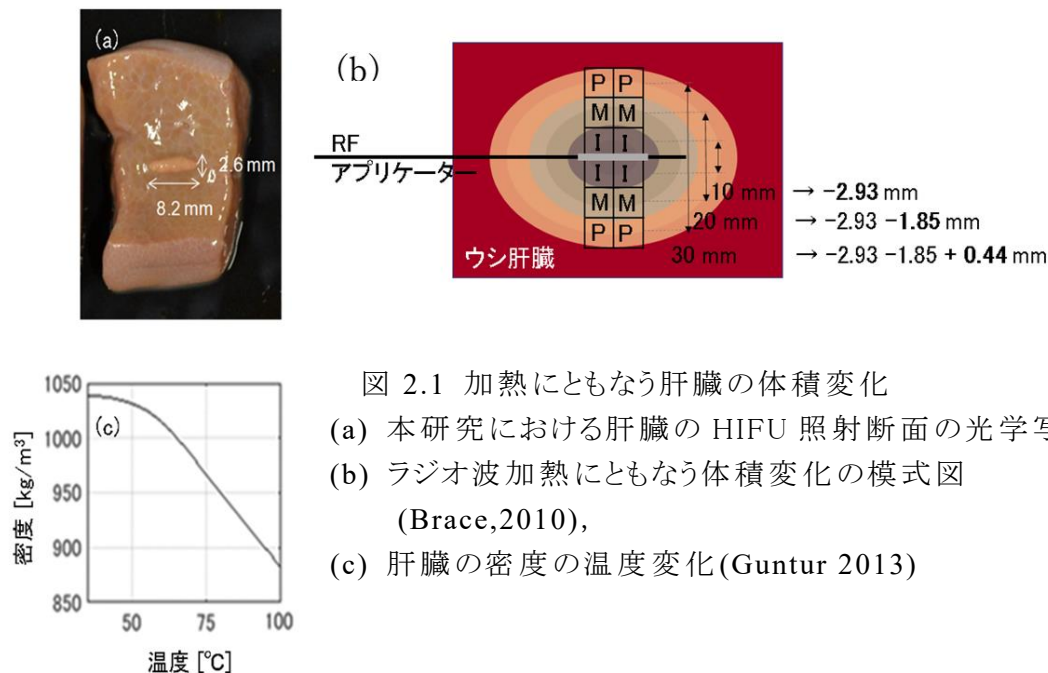


図 2.1 加熱にともなう肝臓の体積変化

(a) 本研究における肝臓の HIFU 照射断面の光学写真、

(b) ラジオ波加熱にともなう体積変化の模式図

(Brace,2010),

(c) 肝臓の密度の温度変化(Guntur 2013)

2.2.1. 実験方法

HIFU 焼灼中の試料を平面波送信により高速に撮像し、超音波信号を信号処理して組織の変位を検出した。撮像信号は先行研究の際取得したデータを用いた(Sasaki 2014)。装置構成を図 2.2 に示す。屠殺後 48 時間以内の豚肝臓を脱気水中に固定し、HIFU の探触子と撮像用探触子を直交するように設置して照射強度 1500 W/cm^2 で試料を照射し、超音波診断装置(Verasonics Ultrasound System; Verasonics Inc.)を使って焼灼断面の RF 信号を取得した。HIFU の探触子は、共振周波数 1.14 MHz 、開口径 70 mm 、焦点距離 70 mm ($F=1.0$) の凹面のセラミック振動子(株式会社富士セラミックス)を用いた。撮像用探触子は、送信周波数 7.5 MHz 、素子ピッチ 1λ 、192 チャンネル(128 チャンネルを使用)の(日立アロカメディカル(株)社製のリニア型超音波プローブ UST-5412)を用いた。以下、撮像プローブに平行な方向をラテラル方向、撮像方向をアキシャル方向とする。

撮像シーケンスは、HIFU 照射 195 ms 後撮像 5 ms のシーケンスを 10 秒間繰り返して超音波画像を取得した。詳しくは、撮像時間の 5 ms のうち HIFU 照射中断後 $400 \mu \text{ s}$ に撮像を開始し、6 度間隔の 7 方向平面波送信(Montaldo 2009)を行いコンパウンドして(Berson 1981)1 フレームとした。

2.2.2. 変位検出処理

取得した RF(Radio Frequency)信号をビームフォーミングして IQ(in-phase and quadrature)信号 $s(i,j,t)$ を作成し、フレーム t とフレーム $t-1$ の間のアキシャル方向の変位 $uz(i,j,t)$ を

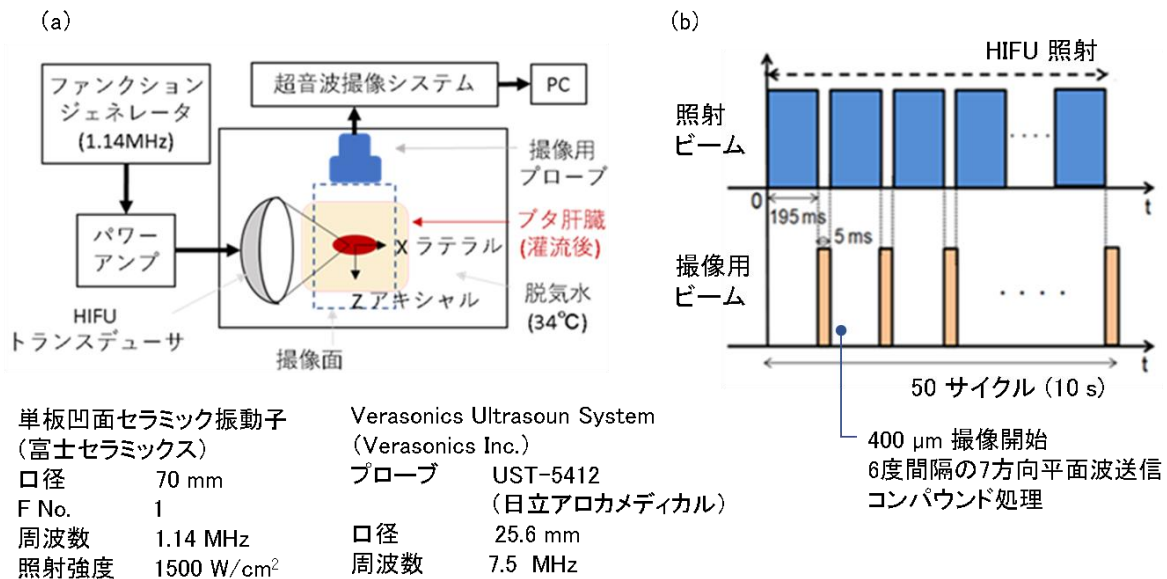


図 2.2 HIFU 照射実験の概要

(a) 撮像系の装置構成, (b) HIFU 照射・撮像シーケンス

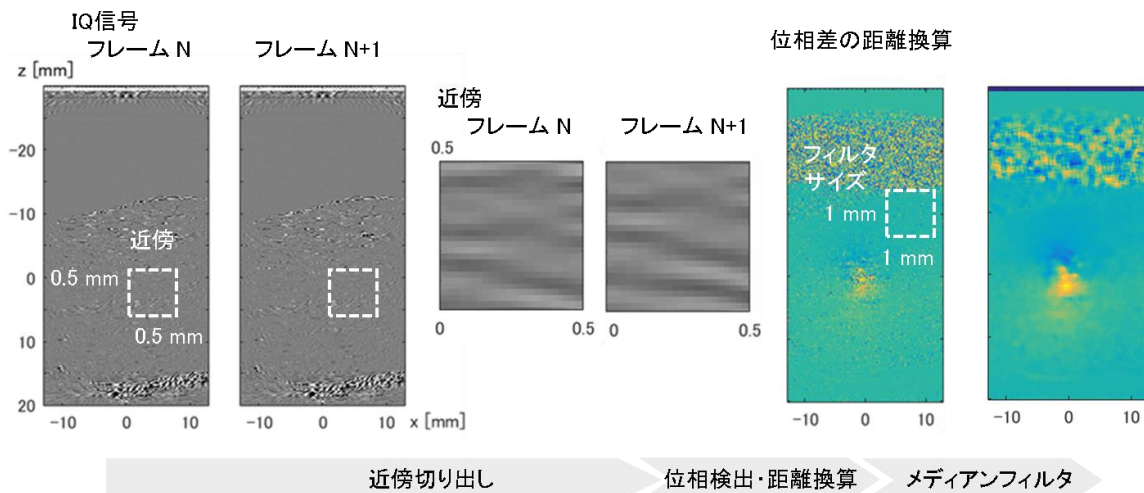


図 2.3 位相を用いた変位検出処理

$$\theta_d(i, j, t) = \arg \sum_{i'=-N_i/2}^{N_i/2} \sum_{j'=-N_j/2}^{N_j/2} s(i+i', j+j'+d, t) \cdot s^*(i+i', j+j', t-1) \quad (2.1)$$

$$du_z(i, j, t) = -2dz \frac{\theta_0(i, j, t)}{\theta_1(i, j, t) - \theta_{-1}(i, j, t)} \quad (2.2)$$

$$u_z(i, j, t) = \sum_{t'=t_0}^t \text{median}(du_z(i, j, t'), M_i, M_j) \quad (2.3)$$

により計算した(Simon 1998). 処理の流れを図 2.3 に示した. i はラテラル方向のピクセル番号, j はアキシャル方向のピクセル番号, t はフレーム番号である. 詳しくは, まず, フレーム $t-1$ とフレーム t の超音波画像からピクセル(i, j)を中心に, アキシャル方向にラグ d , サイズ $2N_i+1, 2N_j+1$ のウィンドウを設定して画像を切り出して複素自己相関関数を求め, その位相 $\theta_d(i, j, t)$ を検出する(式 2.1). 次に, 式 2.1 の結果を用いてフレーム間のアキシャル方向の変位 $du_z(i, j, t)$ を計算する(式 2.2). ここで dz はアキシャル方向のピクセルサイズである. 最後に, 式 2.2 の結果をサイズ M_i, M_j のメディアンフィルタでスムーズにし, 基準時刻 t_0 から着目時刻 t まで加算して, 基準時刻 t_0 からのアキシャル方向の変位 $u_z(i, j, t)$ を求める(式 2.3). ここで, dz は $\lambda/10(0.02 \text{ mm})$, $N_i=N_j=12$ (パッチサイズ 0.5 mm^2), $M_i=50, M_j=50$ (フィルタサイズ 1 mm^2), $t_0=2 \text{ s}$ に設定した.

2.2.3. 結果

実験データから式 2.1 から式 2.3 により求めた変位のアキシャル成分を図 2.4 に示す. 図 2.4(a)が照射終了後の照射断面の光学写真, 図 2.4(b)が照射 10 秒後の超音波画像, 図 2.4(c)が検出された変位のアキシャル成分である. HIFU 照射 10 秒後のアキシャル方向の変位の, 焦点中心を通るアキシャル軸上の分布を図 2.4(c1), 撮像面での分布を図 2.4(c2), HIFU 照射 2 秒後から 10 秒後までの, 焦点中心を通るアキシャル軸上の分布を図 2.4(c3)に示した. 図 2.4(a),(b)他において, HIFU を図左側から照射し, 図上側から超音波画像を撮像している. 座標は焦点中心を原点とした.

図 2.4(c)における変位は, フレーム間の変位を求めた後, それを HIFU 照射 2 秒後から加算して求めた. 加算を照射 2 秒後から行ったのは, HIFU 照射に伴う音響放射圧によって生じる組織変位の影響を除くためである. 音響放射圧により組織がラテラル方向に移動するが, 照射 2 秒後には力と変位がつり合っていることを確認している(Sasaki 2014). 超音波画像における-10 mm 近辺の明瞭な境界線は脱気水と肝臓サンプルの境界であり, 脱気水との境界の左半分にもや状に分布する輝度は, 画像再構成時の F ナンバーの影響により生じるノイズである.

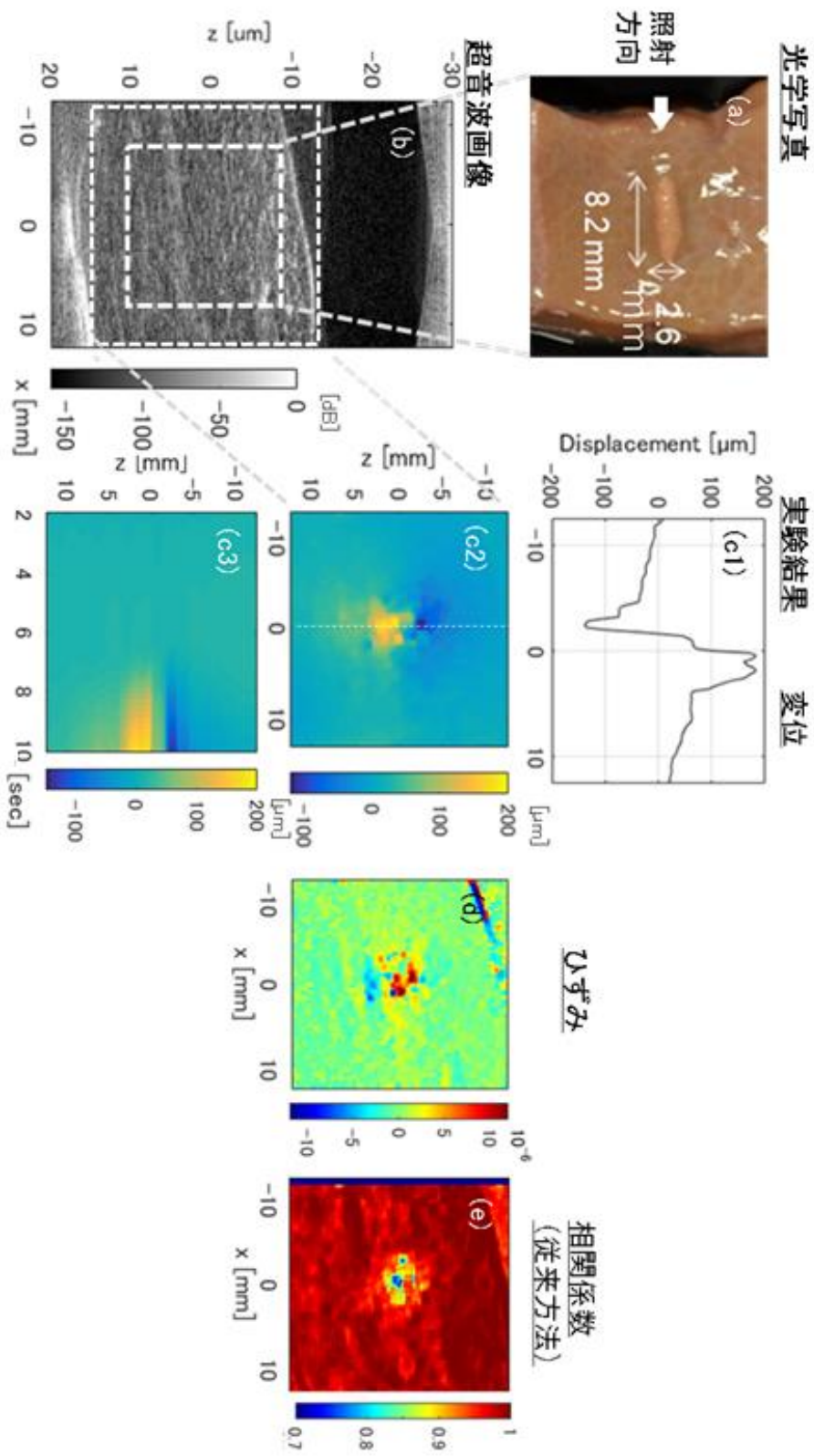


図 2.4 HIFUを照射した肝臓から検出された組織の変形

(a) 照射終了後の照射断面の光学写真, (b) 照射10秒後の超音波画像, (c) 検出された変位のアキシャル成分, (c1) HIFU照射10秒後のアキシャル方向の変位の分布, 焦点中心を通るアキシャル軸上の分布, (c2) 撮像面での分布, (c3) HIFU照射2秒後から10秒後までの, 焦点中心を通るアキシャル軸上の分布, (d) アキシャルひずみの分布, HIFU照射2秒後から10秒後までの, ピクセルごとに絶対値が最大の値, (e) 従来の治療領域の検出指標 (フレームごとに前フレームとの相関係数を計算し, 照射2秒後から着目時刻までのその最小値をとった値)

光学写真では治療領域に変色が認められ、アキシャル方向 2.6mm、ラテラル方向 8.2mm の治療領域が視認できるのに対して、超音波画像では焦点付近に輝度変化は見られない。一方、変位には、図 2.4(c1)-(c3)から、焦点を中心とした膨張パターンが生じ、アキシャル方向に $1/z$ 状に減衰し、収束値に差がある、という特徴がみられた。定量的には、最大値と最小値の差が $319.1\mu\text{m}$ 、ピーク間距離が 2.8 mm、時間変化の開始時刻はおよそ 7 秒後で、ピーク間距離は時間的にはほぼ一定であった。変位分布は、光学写真と比較すると光学写真の変色部分よりラテラル方向に短く、アキシャル方向に長かった。

HIFU 加熱により細胞死した細胞内では、細胞活動のエネルギー産生に必須であるミトコンドリアの酵素が失活していることが知られており、細胞の生死の最終的な判定は、上記酵素の活性を可視化する NADH-diphorase 染色により行われる。簡易的な判定方法としては、光学写真の変色部分を治療領域とみなす方法があり、本研究ではこの方法を用いた。光学写真の変色領域のアキシャル方向の幅が 2.6 mm であり、治療領域は、アキシャル方向の変位のピーク(ピーク間距離 2.8 mm)の内側に対応していた。ラテラル方向には、変位のピークによる境界検出ができずにアキシャル変位の分布は治療領域より短く分布している。

2.2.4. 従来指標との比較

フレームごとに前フレームからのアキシャル方向の変位を検出し、アキシャル方向微分をとってひずみとし、照射 2 秒後から着目時刻までの絶対値が最大の値の分布を図 2.4(d)に示し、従来の治療領域の検出指標、すなわち、フレームごとに前フレームとの相関係数を計算し、照射 2 秒後から着目時刻までのその最小値をとった値を図 2.4(e)に示した。図 2.4(d)と図 2.4(e)はよく一致した。

相関係数の分布と光学写真の変色領域はおおよそ、前者が後者をアキシャル方向に 2 倍に拡大した関係にあり(Sasaki 2014)。したがって、相関係数は、治療領域よりアキシャル方向に長く、ラテラル方向に短く分布している。

2.3. 考察

図 2.4(c)に示したように焦点を中心とした膨張に相当する変位分布が検出されたことから、HIFU 照射中、治療領域において組織が膨張し、周囲に膨張にともなう変位分布が発生することが明らかになった。

フレームごとに前フレームからのアキシャル方向の変位を検出し、アキシャル方向微分をとり、照射 2 秒後から着目時刻までのその最大値をとった値(図 2.4(d))と、従来の

治療領域の検出指標である画像の相関(図 2.4(e))がよく一致したことから、相関低下は組織のひずみを反映していることが明らかになった。相関係数は治療領域のモニタ指標としてよいことが検証されていることから、組織のひずみにより、治療領域の形成を検知できると言える。

従来方法においてアキシャル方向に誤検出領域が広がっていた原因は、治療領域の膨張にともない、治療領域の外側に生じた変位を検出していたと示唆された。従来法がひずみが大きい場所を検出しているのに対して、提案法は膨張の中心を検出可能であり、提案法は実際の変性領域の中心位置を正確に検出できる可能性が示唆された。また、従来法においてラテラル方向に広がっている非検出領域は、アキシャル方向の変位からは検出できないことが明らかになった。治療領域で組織の膨張が生じていることが明らかになったため、非検出領域は、ラテラル方向の変位分布を検出することで解決する可能性が示唆された。

2.4. 結論

従来法のもつ特徴的な誤検出に、従来着目されてこなかった組織の変形が関連するという仮説をおいて、HIFU 治療下の組織変位を実験的に検出した。ブタ肝臓に HIFU を 10 秒間照射し、平面波撮像により 5 fr/s で照射中の超音波信号を高速に取得して、隣接フレームの IQ 信号の位相差により撮像方向の変位を検出した結果、焦点中心の膨張パターンが検出された。また、従来方法による相関係数の低下とひずみ分布がよく一致し、治療領域の従来モニタ指標である相関低下は組織の変形を反映していること、組織の変形を検出することで治療領域の形成を検出できることが明らかになった。

引用文献

- Bercoff J, Pernot M, Tanter M, and Fink M, "Monitoring thermally-induced lesions with supersonic shear imaging", *Ultrasonic Imaging*, vol. 26, pp. 71-84, 2004.
- Berson M, Roncin A, and Pourcelot L, "Compound Scanning with an Electrically Steered Beam", *Ultrason. Imaging*, vol.3, pp.303-308, 1981.
- Brace C L, Diaz T A, Hinshaw J L, and Lee F T Jr., "Tissue contraction caused by radiofrequency and microwave ablation: A laboratory study in liver and lung", *J Vasc Interv Radiol*.vol.21, no.8, pp.1280–1286, doi:10.1016/j.jvir.2010.02.038, 2010.
- Brosses E S, Gennisson L J, Pernot M, Fink M, and Tanter M, "Temperature dependence of the shear modulus of soft tissues assessed by ultrasound", *Phys. Med. Biol.* vol.55, pp.1701-1718, 2010.
- Guntur S R, Lee K I, Paeng D, Coleman A J, Choi M J, "Temperature-Dependent Thermal Properties of ex Vivo Liver Undergoing Thermal Ablation", *Ultrasound in Med. & Biol.* Vol, 39. no.10, pp. 1771-1784, 2013.
- Iwasaki R, Takagi R, Nagaoka R, Jimbo H, Yoshizawa S, Saijo Y, and Umemura S, "Monitoring of high-intensity focused ultrasound treatment by shear wave elastography induced by two-dimensional-array therapeutic transducer", *Jpn. J.Appl. Phys.*, vol.55, 07KF05, 2016.
- Liu D, Brace C L, "CT imaging during microwave ablation: Analysis of spatial and temporal tissue contraction", vol.41, np.11, 113303, 2014.
- Liu D and Brace C L, "Numerical Simulation of Microwave Ablation Incorporating Tissue Contraction Based on Thermal Dose", *Phys Med Biol.*, vol.62, no.6, pp. 2070–2086. 2017.
- Montaldo G, Tanter M, Bercoff J, Benech N, and Fink M, "Coherent plane-wave compounding for very high frame rate ultrasonography and transient elastography", *IEEE Trans.Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control* vol.56, pp.489-506, 2009.
- Rossmann C, Garretto-Mayer E, Frank R, and Haemmerich D, "Dynamics of tissue shrinkage during ablative temperature exposures", *Physiol. Meas.* vol.35, no.1, pp.55-67, doi: 10.1088/0967-3334/35/1/55, 2014.
- Sasaki S, Takagi R, Matsuura K, Yoshizawa S, and Umemura S, "Monitoring of high-intensity focused ultrasound lesion formation using decorrelation between high-speed ultrasonic images by parallel beamforming", *Jpn. J.Appl. Phys.* 53, 07KF10. 2014.

Simon C, Vanbaren P, and Ebbini E S, "Two-dimensional temperature estimation using diagnostic ultrasound", IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control, vol.45, no.4, pp.1088-99, doi: 10.1109/58.710592, 1998.

Ziemlewicz T J, Hinshaw J L, Lubner M G, Knott E A, Willey B J, Lee F T Jr., and Brace C L, "Radiofrequency and microwave ablation in a porcine liver model: non-contrast CT and ultrasound radiologic-pathologic correlation", International Journal of Hyperthermia, vol.37, no.1, pp.799-807, doi: 10.1080/02656736.2020.1784471, 2020.

第 3 章 治療領域における現象の解明 (数値解析)

前章では, 治療領域の形成にともないその周辺の組織が変形しており, 組織の変形を検出することで治療領域の形成を検知できることが実験的に明らかになった. 本章では, この関係を理論的に裏づけることを試みた.

組織の変形と治療領域形成の関係を理論的に裏づけるため, 治療領域における物理量変化の理論値(密度, 弾性率, 熱物性値)から, その応答としての変位を数値的に求めた. 具体的には, 非連成熱弾性方程式により求めた変位と, 音速の温度依存性による見かけの変位の和によって前章の実験系で測定された変位を再現した. この数値計算結果と実験系で測定された変位を比較することで, 実験的に検出される組織の変形が治療領域の形成を反映しているかを理論的に判断した. また, 組織の変形を検出することで治療領域の形成を検知する場合に必要な, 治療領域と変形パターンの対応と, 変位検出処理の必要仕様を明らかにした.

3.1. 非連成熱弾性方程式による変形モデル

非連成熱弾性問題は, まず, 生体熱拡散方程式(Charny 1992)

$$\rho C_p \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla \cdot k \nabla T - w_b \rho_b C_b (T - T_a) + 2\alpha_u I \quad (3.1)$$

を差分法で実装して座標 r , 時刻 t での温度分布 $T(r, t)$ を求め, 熱弾性方程式

$$\mathbf{F} = \mathbf{K}\mathbf{u} - \int \mathbf{B}^T \mathbf{D} \boldsymbol{\alpha} dT dv \quad (3.2)$$

を有限要素法で実装して座標 r , 時刻 t での変位の増分 $\mathbf{u}(r, t)$ を求めた. 生体熱拡散方程式の ρ は密度で文献(Guntur 2013)から引用した値を設定(図 3.1(a)), C_p は比熱で文献(Guntur 2013)から引用した値を設定(図 3.1(b)), k は熱伝導率で文献(Guntur 2013)から引用した値を設定(図 3.1(c)), w_b は血液灌流率, ρ_b は血液の密度, C_b は血液の比熱, T_a は動脈血の温度で $w_b=0$ とした. A は吸収係数で文献(Goss 1979)から減衰係数 0.08 Nper/cm/MHz, 吸収-減衰比 0.31 を引用して 0.025 Nper/cm/MHz とした. I は音場強度分布で実験系を模擬して計算した. 熱弾性方程式の \mathbf{F} は節点力, \mathbf{u} が節点変位, \mathbf{K} は剛性行列, \mathbf{B} が \mathbf{B} マトリクス, \mathbf{D} が応力ひずみ行列で, 軸対称

四角要素を設定した. α は線膨張係数で文献(Guntur 2013)から引用した密度から換算した値を設定(図 3.1(a)), E はヤング率で温度依存性を一定と仮定して 9kPa とおいた(Brosses 2010). ε はひずみで, 境界条件は, 対称軸上は動径方向変位が 0, それ以外は外力 0 とした. なお, 本論の結果はこれらの物性値の設定に大きく依存するため, 引用した値以外の参考文献を付録で考察した(Bamber 1979, Rossmann 2014, Keangin 2011, Techavipoo 2002, 2004, Valdez 2015).

3.2. 音速の温度依存性による見かけの変形

超音波画像は音速で移動する超音波パルスの伝搬時間を距離に換算することで作成される. 信号を画像に変換する際, 音速は一定値を設定しているため, 音速の早い物体は短く, 音速の遅い物体は長く画像化される. 肝臓の音速は, HIFU 照射中の温度変化範囲である 35°C から 100°C までの間に 10% 以上変化するため, 音速の温度依存性による見かけの変位を無視することはできない. そこで, 温度分布と見かけの変位の関係

$$c(x, z, t) = c(T(x, z, t)) \quad (3.3)$$

$$c_0(x, z, t_0) = c(T(x, z, t_0)) \quad (3.4)$$

$$u_*(x, z, t) = \int_0^z dz' \left(\frac{1}{c(x, z', t)} - \frac{1}{c_0(x, z', t_0)} \right) c_* \quad (3.5)$$

を用いて, ラテラル位置 x , アキシヤル位置 z , 時刻 t でのアキシヤル方向の見かけの変位 $uz(x, z, t)$ を求めた(Simon 1998). t_0 は参照時刻で HIFU 照射 2 秒後, $T(x, z, t)$ はラテラル座標 x , アキシヤル座標 z , 時刻 t での温度で, 生体熱拡散方程式(式 3.1)により求めた値, $c(T)$ は温度 T での音速で, 文献(Broch 1998, Miller 2004, Tan 2018)から引

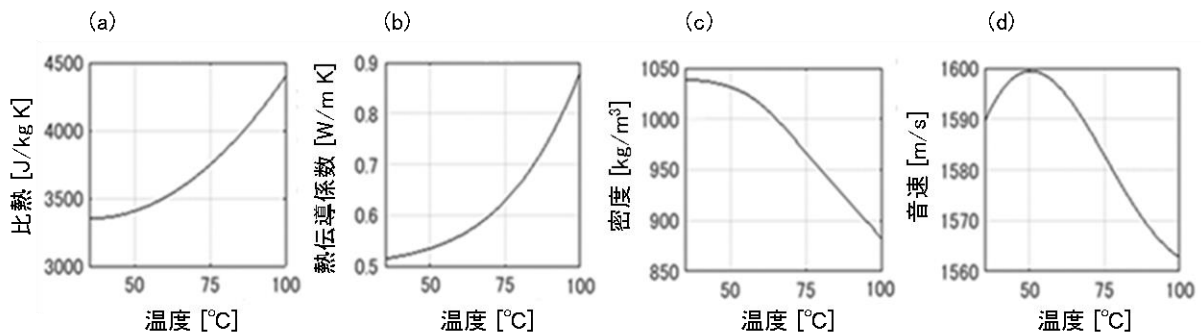


図 3.1 数値計算に用いた物理定数の温度依存性

(a) 比熱(Guntur 2013), (b) 熱伝導係数(Guntur 2013), (c) 密度(Guntur 2013), (d) 音速(Broch 1998, Miller 2004, Tan 2018)

用した(図 3.1(d)), $c(x,z,t)$ はラテラル座標 x , アキシャル座標 z , 時刻 t での音速, c^* は画像作成時に用いている音速で 1480 m/s である.

3.3. モデルの妥当性

前節の計算に用いたモデルは妥当性を評価し, 適切な離散化サイズを設定して計算した. 具体的には, 生体熱拡散方程式は温度の誤差が 0.00019°C 以下, 熱弾性方程式は変位の誤差が最大値の 0.3% 以下となる条件, すなわち離散化サイズ 0.1mm で計算した.

3.3.1. 生体熱拡散方程式

生体熱拡散方程式は直交座標系, 有限差分法により実装し, 陽解法, 熱流速一定条件で温度の時間変化を求めた. モデルの妥当性は, 発熱項がなく, ガウス分布する初期温度分布の場合を用いて評価した.

$$\rho C_p \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla \cdot k \nabla T \quad (3.6)$$

$$\nabla \cdot k = 0 \quad (3.7)$$

$$\kappa = \frac{k}{\rho C_p} \quad (3.8)$$

$$T(\mathbf{r}, t = 0) = 35 + 30 e^{-\frac{r^2}{\sqrt{2}}} \quad (3.9)$$

$$T(\mathbf{r}, t) = 35 + 30 \frac{r^2}{\sqrt{2} + 4\kappa t} e^{-\frac{r^2}{\sqrt{2} + 4\kappa t}} \quad (3.10)$$

$$\text{クーラン数 } C = \frac{6k}{\rho C_p} \frac{\Delta t}{\Delta r^2}$$

評価結果を図 3.2 に示した. 図 3.2(a)が解析解の時間変化, 図 3.2(b)が誤差の時間変化で, 最高温度が急激に小さくなる時間に誤差が最大になっている. 図 3.2(b)における複数のプロットは, クーラン数が違う場合で, クーラン数が 0.6 から離れるほどその最大誤差が大きくなっている. 図 3.2(a)および図 3.2(b)は, 離散化サイズ 0.2mm で計算した. 図 3.2(c)にクーラン数と誤差の関係を示す. クーラン数が 0.6 近辺で誤差が最小になっている. 通常クーラン数 1 が最適値だが, 3 次元格子上の計算であるため, 一辺

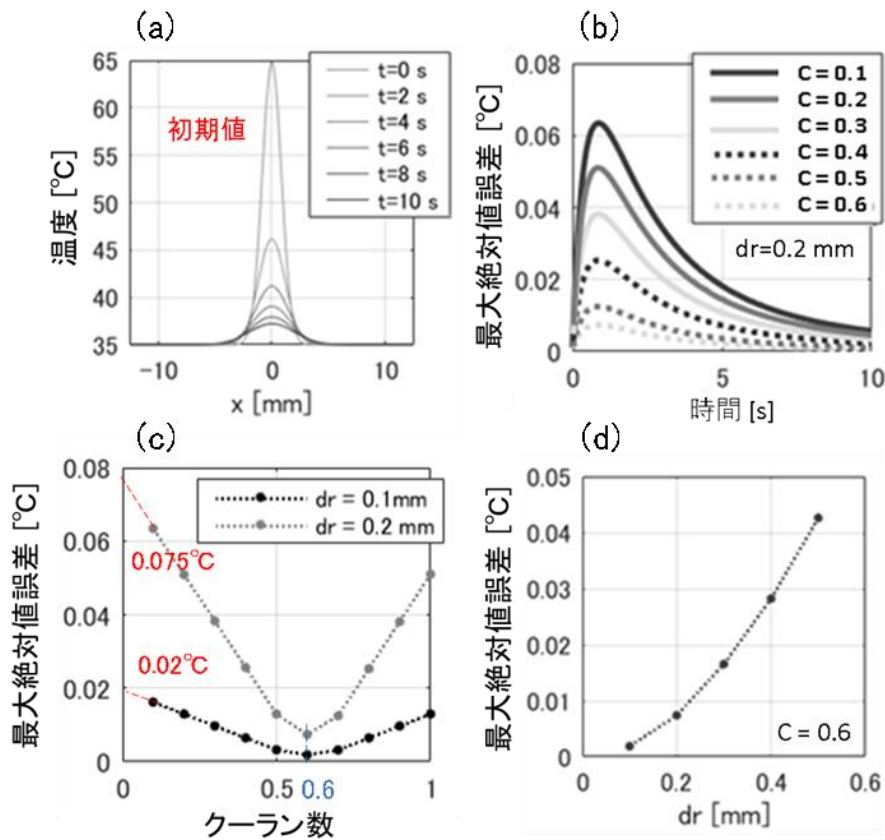


図 3.2 生体熱拡散方程式の計算モデルの妥当性の評価

(a) 解析解の時間変化, (b) 誤差の時間変化, (c) クーラン数と誤差の関係, (d) クーラン数が 0.6 の場合の, 誤差の離散化サイズ依存性

の長さ 1 の直方体の対角距離 $\sqrt{3}$ の逆数 0.58 で最小値になったと考えられる. 図中, 離散化サイズが 0.1mm と 0.2mm の場合を示した. クーラン数が 0.6 の場合の, 誤差の離散化サイズ依存性を図 10(d)に示す. 当然, 離散化サイズが小さいほど誤差が小さく, 離散化サイズが 0.1mm の場合, 誤差 0.0019°C 以下で温度が求まると評価された.

3.3.2. 熱弾性方程式

熱弾性方程式は, 円筒座標系で, 四角要素の有限要素法で実装して変位を求めた. モデルの妥当性は, 焦点領域での体積膨張を模擬した系, すなわち, 軸対称で, 正規化した距離において, 半径 1 の円筒内部に軸方向外向きの体積力を設定した場合を用いて評価した. 温度変化 dT を 0 とし, 熱応力を 0 とし, F に熱応力相当の体積力

を設定して焦点での熱応力を模擬している. 模擬境界条件は, 軸方向の変位を固定, その他を自由境界条件とした. 四角要素は正方形とした.

$$\mathbf{F} = \mathbf{K}\mathbf{u} - \int \mathbf{B}^T \mathbf{D}\boldsymbol{\alpha} \, d\mathbf{T} \, dv \quad (3.11)$$

$$d\mathbf{T} = 0$$

$$\rho f_r(r) = \begin{cases} 1 & (r < 1) \\ 0 & (r \geq 1) \end{cases}$$

$$u_z = 0 \quad (z = z_{min}, z = z_{max})$$

$$f_z = 0 \quad (z_{min} < z < z_{max})$$

$$u_r(r) = \begin{cases} \frac{1 - \nu_*^2}{6E_*} r(3 - 2r) & (r < 1) \\ \frac{1 - \nu_*^2}{6E_*} \frac{1}{r} & (r \geq 1) \end{cases} \quad (3.12)$$

$$E_* = \frac{E}{1 - \nu^2}, \quad \nu_* = \frac{\nu}{1 - \nu}$$

この場合の解析解は, エアリーの応力関数を用いて式 3.12 のように求まる(付録参照). 体積力の働いている距離 1 より内側では 2 次関数, 外側では $1/r$ に比例した形である. 離散化サイズを 0.2, 体積力が働いている円筒半径の $1/5$ にした場合の計算

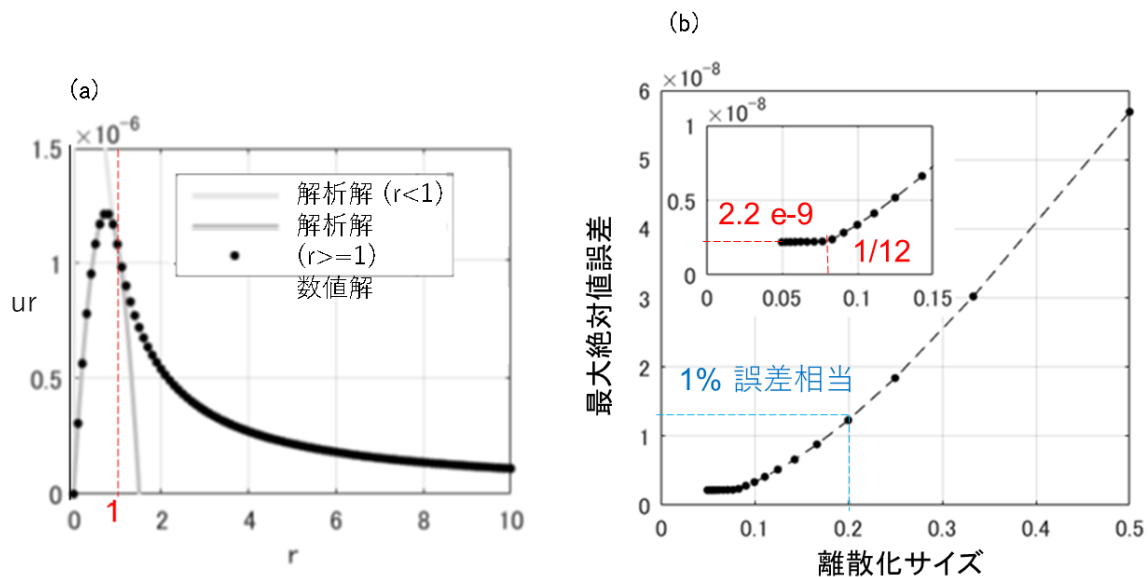


図 3.3 熱弾性方程式の計算モデルの妥当性

(a) 解析解と数値解の比較, (b) 最大絶対値誤差の離散化サイズ依存性

結果と解析解を図 3.3(a)に示す. 計算結果と解析解がよく一致しており, 目視では誤差は確認できないが, 最大誤差はピークの少し内側で生じている. 離散化サイズと最大誤差の関係を図 3.3(b)に示す. 離散化サイズが半径の 1/5 以上では誤差は離散化サイズにほぼ比例し, それ以下では 2.2×10^{-9} に収束した. 本研究で行った実験では, HIFU 照射ビーム半径は 0.75mm であるため, その 1/5 では誤差は, 変位のピークの 1%強となる. 実際に計算した条件は離散化サイズが 0.1mm で, 誤差は最大変位の 0.3%以下と評価された.

3.4. 結果

3.4.1. 数値計算結果

非連成熱弾性方程式と, 音速の温度依存性による見かけの変位により前章の実験系に生じる変位の測定値を数値的に再現した結果を図 3.4 に示す. 図左側から HIFU 照射し, 図上方向から撮像したと想定して, 座標は HIFU 焦点を原点とした. 図 3.4(a) が正規化した音場強度, 図 3.4(b) が生体熱拡散方程式(式 3.1)により求めた温度分布, 図 3.4(c1) が熱弾性方程式(式 3.2)により求めたアキシャル変位の分布, 図 3.4(c2) が式 3.3-3.5 により求めた, 音速の温度依存性のため生じる見かけの変位, 図 3.4(c4) がそれらを足した測定されるアキシャル変位, 図 3.4(c3) は測定されるアキシャル変位の, 焦点を通る撮像方向の 1 次元分布, 図 3.4(c5) はその時間変化である. ここで, 変位はアキシャル方向の変位とし, 温度場および変位分布は照射 10 秒後の値を示した. また, 各時刻での変位は, HIFU 照射後 2 秒後からのフレーム間変位の累積値で, 実験系の変位計測において ARF の影響を避けるため 2 秒後から累積を開始したのと同じ設定とした.

音場は短径 1.5mm の焦点を作り, 半値幅 2.4 mm 最大値が 92.3°C の, 音場より 1 周り広い温度場が形成された. それに伴い, 熱変位のアキシャル成分は, 密度が高温で減少することを反映して, ピークピーク値 $77.4 \mu\text{m}$ の, 膨張をあらわす対称な分布を示した. みかけの変位は, 高温で音速が遅くなることを反映して焦点を通るラテラル座標ではアキシャル方向に最大値 $20.6 \mu\text{m}$ の上り階段状の変位分布を示し, 50°C 近辺でピーク値を持つことを反映して, 焦点の端では最小値 $40.8 \mu\text{m}$ のアキシャル方向に下り階段状の変位分布がみられた. これらを足し合わせた測定される変位は, 熱膨張の影響が主に残り, 焦点中心の変位はピーク間の距離は 2.8 mm, ピークピーク値が $108.7 \mu\text{m}$, 時間変化はこのように照射 4 秒後から増加するという結果となった.

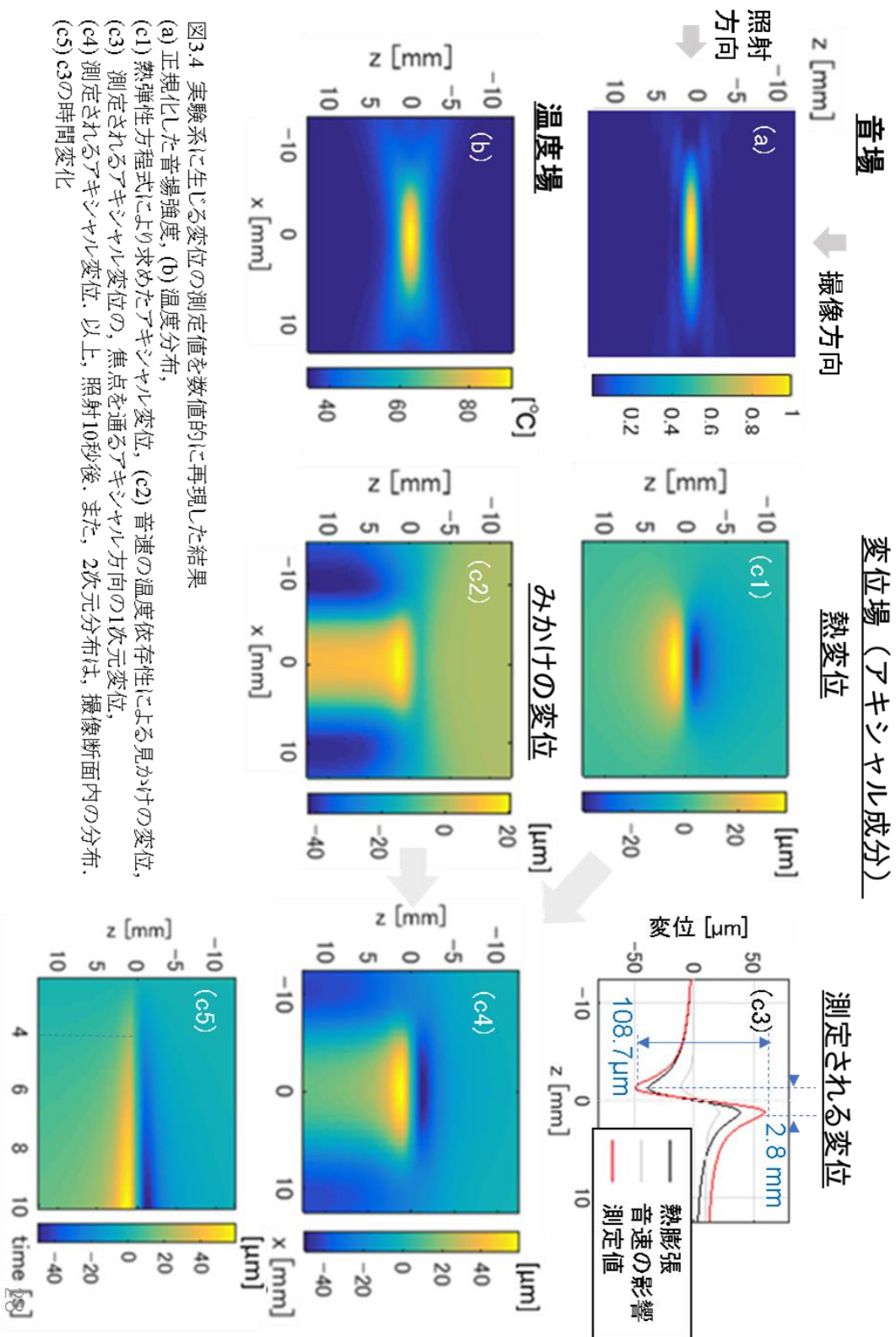


図3.4 実験系に生じる変位の測定値を数値的に再現した結果

- (a) 正規化した音場強度, (b) 温度分布,
- (c1) 熱弾性方程式により求めたアキシャル変位, (c2) 音速の温度依存性による見かけの変位,
- (c3) 測定されるアキシャル変位の, 焦点を通るアキシャル方向の1次元変位,
- (c4) 測定されるアキシャル変位. 以上, 照射10秒後. また, 2次元分布は, 撮像断面内の分布.
- (c5) c3の時間変化

3.4.2. 実験との比較

図 3.5 に数値計算と実験により得られた変位分布の比較を示す. 図 3.5(a)が照射後の照射断面の光学写真, 図 3.5(b)が照射 10 秒後の超音波画像, 図 3.5(c)は実験データから求めたアキシャル変位, 図 3.5(d)は数値計算により求めたアキシャル変位で, 図 3.5(c1)が焦点中心を通るアキシャル方向の 1 次元分布, 図 3.5(c2)が撮像断面における 2 次元分布, 図 3.5(c3)が焦点中心を通るアキシャル方向の 1 次元分布の時間変化, 図 3.5(d1)-(d3)も同様である.

HIFU 照射 10 秒後のアキシャル方向の変位は, 定性的な特徴が一致している. どちらも, 焦点を中心に膨張, $1/z$ 状に減衰, 収束値に差がある, という特徴がある. 一方, 定量的には違いがみられる. すなわち, ピークピーク値が実験値は計算値の 2.9 倍である. また, 撮像面内の分布は, ラテラル方向の変位分布が実験の方が短い. 時間変化の開始時刻も, 実験が約 7 秒後, 計算が約 4 秒後と差がみられた. 光学写真と比較すると, 治療領域, すなわち光学写真の変色部分のサイズは, 計算値とよく一致していた.

3.5. 変形パターンと治療領域の関係

以上により, 組織の変形が治療領域の形成を反映することが, 実験・数値両面で示された. そこで, 組織の変形を検出して治療領域を検知する処理を想定して, 変形パターンと治療領域の関係を考察した.

治療領域で実際は密度とヤング率が変化し, $0.3^{\circ}\text{C}/\text{s}$ の速度で加熱した場合, 弾性率が大きく変化し(Brosses 2010), 弾性率の変化とともに図 2.1(b)に示したように組織が濃く変色することが知られている(Brace 2010). しかし本研究の実験では, 図 3.5(a)の光学写真の変色部は, 色が淡く, 弾性率の大きな変化は確認されなかったこと, および, ヤング率の変化は, 温度だけでなく加熱速度にも大きく依存し, 加熱速度が上記文献と大きくことなること, 我々の実験の値として引用できる文献がないことから, ここまでの数値計算では, 密度の温度変化のみを反映した. 本節では, ヤング率の変化の影響を定性的に考察する.

治療領域での密度変化を模擬した, 円筒座標系で半径 1 の円筒内部に外向きの体積力 $F = \rho f_r$ がかかる系を考える. 弾性率, 距離, 密度, 体積力すべて正規化した値

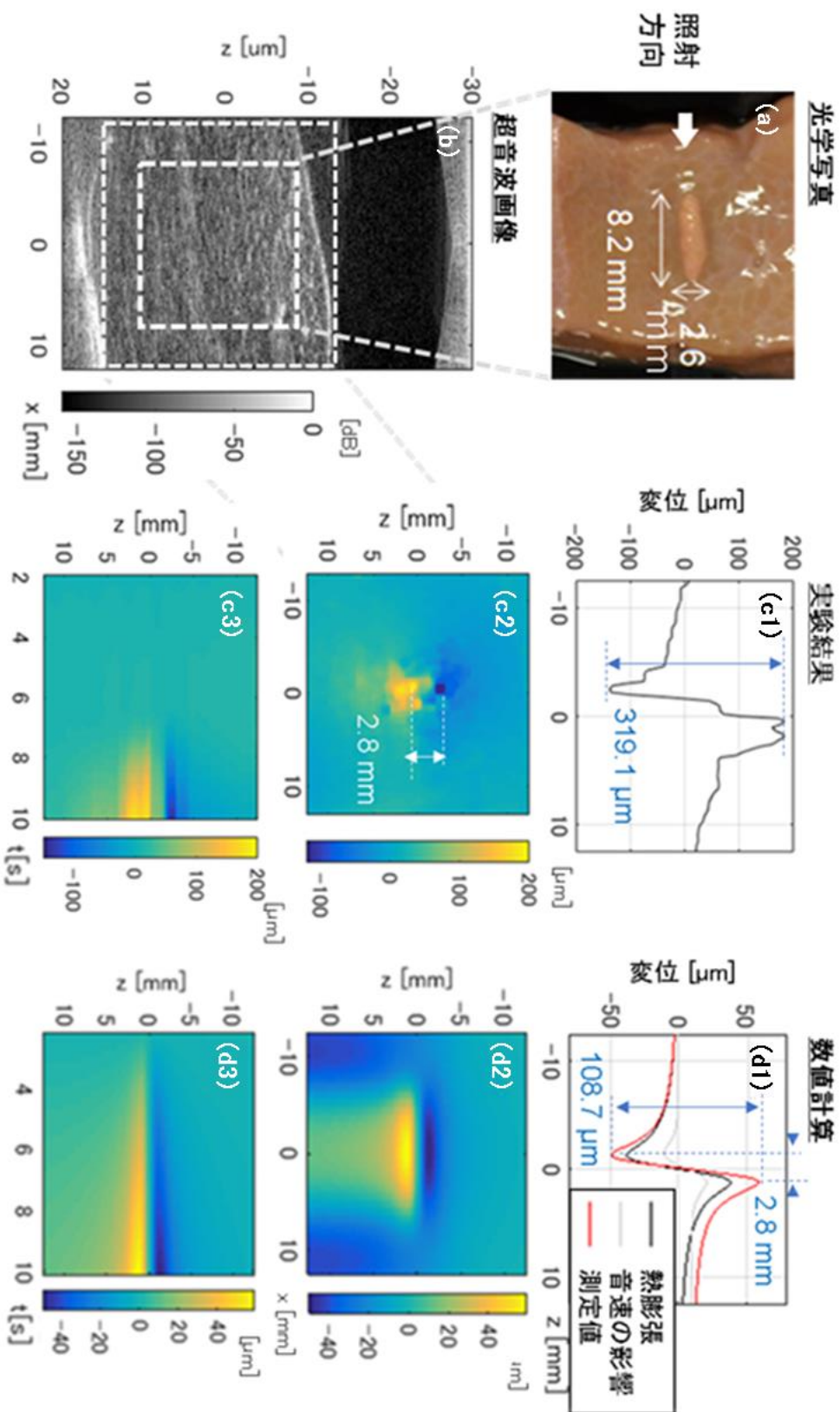


図3.5 数値計算と実験により得られた変位分布の比較
 (a) 照射断面の光学写真, (b) 超音波画像, (c) 実験データから求めたアキシヤル変位, (d) 数値計算により求めたアキシヤル変位,
 (c1) 焦点中心を通るアキシヤル方向の1次元分布, (c2) 撮像断面における2次元分布, (c3) c1の時間変化, (d1)-(d3)も同様. (c3),
 (d3)以外は照射10秒後.

として, 熱弾性方程式

$$\mathbf{F} = \mathbf{K}\mathbf{u} - \int \mathbf{B}^T \mathbf{D}\boldsymbol{\alpha} dT dv \quad (3.13)$$

$$dT = 0 \quad (3.14)$$

$$\rho f_r(r) = \begin{cases} 1 & (r < 1) \\ 0 & (r \geq 1) \end{cases}$$

$$u_z = 0 \quad (z = z_{min}, z = z_{max})$$

$$f_z = 0 \quad (z_{min} < z < z_{max})$$

を円筒座標系, 軸対称, 四角要素の FEM で実装して変位を求めた. 温度は焦点でシグモイド状に増加し, 臨界温度以上で密度はほぼ線形に減少し(Guntur 2013), 弾性率は指数的に増加する(Brosses 2010)ことを反映して, 外向き体積力は円筒内で一定, 弾性率は中心に向かって増加するテント関数として系をモデル化した. 計算の結果得られた径方向の変位分布を図 3.6(a)に, 計算において設定した径方向の体積力分布を図 3.6(b)に, 径方向の弾性率分布を図 3.6(c)に示す. 密度変化を模擬した体積力がかかる場合を黒の点線, 密度変化と弾性率変化の両方を考慮した場合を灰色で示した. 変位については, 密度変化と弾性率変化の両方を考慮した場合と, 密度変化のみ考慮した場合の差分を灰色の点線で示し, 弾性率変化の影響を明記した. 径方向 0 から 1 が密度変化する治療領域を模擬している.

変位は, 密度の変化のみを考慮した黒の点線の場合, ピーク位置は膨張している領域の少し内側に位置し, 弾性率の増加を考慮した灰色の線の場合, 考慮しない場合より変位量が全体的に減少し, ピークが外側にシフトした. 弾性率の影響をあらわす灰色の点線のピークは, 密度の変化のみを考慮した黒の点線のピークより内側にあるが,

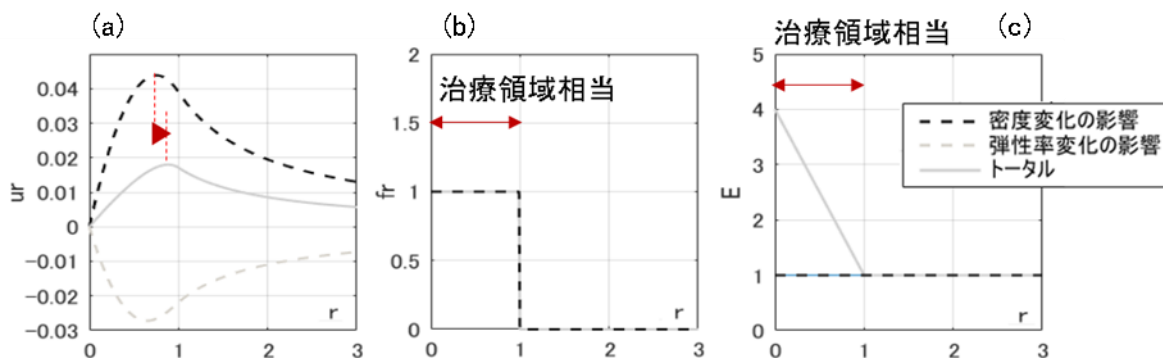


図 3.6 弾性率変化の影響の定性的評価

(a) 径方向変位, (b) HIFU 照射により生じる熱応力を模擬した引っ張り応力の径方向の分布, (c) 弾性率変化の径方向の分布

これは、弾性率が変化する領域の実効的な半径が、密度変化する領域のそれより内側にあることを反映していると考えられる。

このように、弾性率の変化まで考慮した場合、変位のピークは温度変化する領域の縁に生じており、治療領域は、おおよそ、変位のピークの内側にあるとしてよいと考えられる。この、変位分布のピークと治療領域の関係は、熱変性により密度が減少し、弾性率が増加する組織に適用できると考えられる。加熱凝固に伴う現象は、加熱手段、加熱シーケンス、対象組織によって多様であることが知られているが (Brace 2010, Liu 2014, Ziemlewicka 2020)、密度、弾性率などが変化することは共通しており、この変化が変位分布を生じさせることは、熱弾性方程式に示されたとおりである。そして、熱変性により密度が減少し、弾性率が増加する場合、膨張する領域のふちにピークを持つ変位分布が生じる。なお、HIFU による、強度数 kW/cm^2 の加熱シーケンスの場合、肝臓はこの条件を満たし、筋肉も熱変性温度以上で弾性率が増加することが知られている。

3.6. 変位検出の必要仕様

組織の変形を検出して治療領域を検知する処理を想定して、変位検出処理の必要な仕様を具体的に見積った。

3.6.1. 変位検出を高精度化する場合

変位を検出して治療領域を特定する場合、必要な仕様は、形成される治療領域のサイズ、治療終了時に生じる変位量、および治療領域形成に要すると評価した加熱シーケンスの加熱時間によって決まる。腹部臓器を想定した本研究における実験系では、図 3.5 に示したように、1.5 mm 幅の焦点サイズと同じオーダーの大きさの治療領域が、10 秒の加熱シーケンスによって形成され、それに伴って $\pm 100 \mu\text{m}$ オーダーの変位が生じるため、検出精度は $100 \mu\text{m}/10 \text{ 秒}/10 \text{ 段階}$ として $1 \mu\text{m}$ 、空間分解能は焦点サイズ/2 として約 1 mm、時間分解能は照射開始から治療領域形成完了までを 20 フレームで観察するとして 0.5 秒と見積もった。

3.6.2. 照射領域を拡大する場合

検出精度 $1 \mu\text{m}$ 、空間分解能 1 mm、時間分解能 0.5 秒という変位検出の仕様は、超音波による撮像における点像関数のサイズ、特にそのラテラル方向のサイズを考えると、空間分解能が厳しい仕様である。したがって、変位検出処理の精度を高くする方向の他に、空間分解能の根拠となる焦点サイズを拡大する方向も考えられる。そこで、

設定した焦点サイズを生成する送信重みおよび送信位相を求める方法を検討した。

信号処理理論の時間周波数解析におけるパルス設計を考えたとき、ガウス関数のフーリエ変換を考えるまでもなく、パルスの時間幅と周波数幅は反比例の関係にある。しかし、時間分解能、周波数分解能とも高いことが望ましい場面は多く、パルスの分布幅を時間、周波数両方で最小にするパルスを求めるという問題は古くから考えられている。信号処理における基本的な波形であるガウシアンやレイズドコサインもこの問題の解として導出されており、その他にも、パルスのエネルギーが一定の条件下で、時間軸上の区間 $\pm T/2$ に含まれるエネルギーと、周波数軸上の区間 $\pm W/2$ に含まれるエネルギーをともに最大化するパルス波形は、図 X に示すような *Prolate spheroidal wave function* として知られている。

超音波治療において、送信プローブのサイズが決まっている状況で、照射強度の許容値をなるべく有効に使って、広く強い音場を焦点に形成する送信重みを求めるという問題も、この問題と同様に考えることができる。すなわち、送信重みを時間軸上のパルス、フーリエ変換をビームフォーミング計算、焦点サイズを周波数軸上のパルス幅と読み替えればよい。具体的には、送信重みをベクトル

$$\mathbf{p} = [a_1 e^{i\theta_1}, a_2 e^{i\theta_2}, \dots, a_N e^{i\theta_N}]$$

であらわし、ビームフォーミング計算を行列

$$\mathbf{T} = \begin{bmatrix} \frac{e^{iks_{11}}}{S_{11}} & \dots & \frac{e^{iks_{1N}}}{S_{1N}} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{e^{iks_{M1}}}{S_{M1}} & \dots & \frac{e^{iks_{MN}}}{S_{MN}} \end{bmatrix}$$

であらわすと、焦点におけるビームの指向性は

$$\mathbf{b} = \mathbf{T}\mathbf{p}$$

であらわされる。ビーム幅 W 内のエネルギーを、対角行列

$$\mathbf{W} = \text{diag}[0, \dots, 0, 1, 1, \dots, 1, 0, \dots, 0]$$

を使って

$$J_1 = |\mathbf{W}\mathbf{b}|^2$$

とあらわすと、送信エネルギー一定の条件下で、ビーム幅 W 内のエネルギーを最大化する送信重みは

$$J = |\mathbf{W}\mathbf{T}\mathbf{p}|^2 - \lambda(1 - |\mathbf{p}|^2)$$

を最大化する関数 \mathbf{p} として求めることができる。 J を最大化する \mathbf{p} は

$$\mathbf{T}^\dagger \mathbf{W}^\dagger \mathbf{W} \mathbf{T} \mathbf{p} = \lambda \mathbf{p} \quad (3.15)$$

から、行列 $\mathbf{T}^\dagger \mathbf{W}^\dagger \mathbf{W} \mathbf{T}$ の固有ベクトルであることがわかる。ここで、行列 $\mathbf{T}^\dagger \mathbf{W}^\dagger \mathbf{W} \mathbf{T}$ がエルミート行列であることから固有値 λ は実数である。ここで式.3.15 に \mathbf{p} をかけると

$$\lambda = \frac{|\mathbf{W}\mathbf{T}\mathbf{p}|^2}{|\mathbf{p}|^2}$$

と変形できることから、 λ は送信エネルギーのうち焦点の幅 W 内に集約できる割合でもあることがわかる。したがって、 $\mathbf{T}^\dagger \mathbf{W}^\dagger \mathbf{W} \mathbf{T}$ の固有ベクトルは複数あるが、そのうち最大固有値に対応するベクトルが、送信エネルギーを焦点の幅 W 内にもっとも集約できる送信重み、第 2 固有値に対応するベクトルが、2 番目にエネルギーを集約できる送信重み、ということになる(Slepian 1961, Landau 1961, 佐藤 2021)。

送信周波数 1MHz, 送信素子数 64, 送信素子間隔 λ , 焦点距離 30 mm, W の幅を 1 点フォーカスした場合の主極幅の 1.5 倍として \mathbf{p} を求め、振幅を最大値で正規化した結果を図 15 に示す。送信エネルギーの焦点領域内への集約率が最も高いのが 0 次 Prolate spheroidal wave

function と同様に単峰型送信重み、次に集約率が高いのが、1 次

Prolate spheroidal wave function と同様にゼロ点を 1 つもつパルス型重みになっている。この結果は、本研究室において直感的に指摘されてきた方法と整合する。

この方法により送信重みを設計して焦点幅を広くすれば、焦点領域の膨張にとまらぬ組織の変形の空間周波数を低くすることができる。たとえば焦点の HIFU 照射垂直断

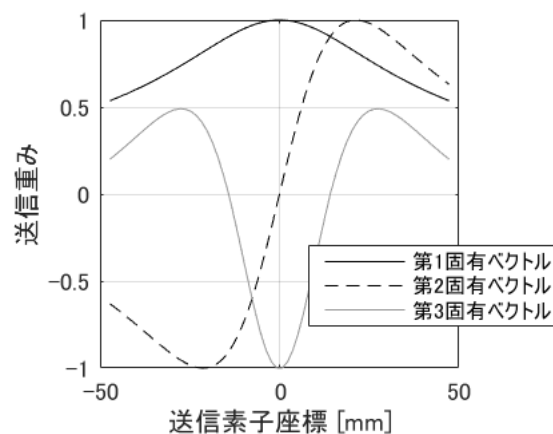


図 3.7 1 点フォーカスのビーム幅の 1.5 倍の範囲へのエネルギー利用効率の高い送信重み

面の直径を通常の 2 倍にすれば、治療領域の形成を検出するための変位検出の必要仕様が焦点サイズで決まることを考えると、通常の半分の空間分解能の処理で、治療領域の形成の検知に必要な処理を行うことができる。

3.7. 考察

治療領域に生じる密度の温度変化を反映して計算した変位分布と実験的に検出された変位分布が定性的に一致したことからは、組織の変形が治療領域の形成を反映していることが理論的にも裏づけられたと言える。すなわち、治療領域において組織の密度と弾性率が変化する組織では、治療領域の形成が特徴的な変位パターンとして表れる。ブタ肝臓のように、密度が減少し弾性率が増加する場合は、そのパターンは治療領域の外側にピークを持つ変位分布で、ピーク値は熱変性が進むに従って顕著になるという特徴を持つ。

定量的な実験と計算の違いは、次のように考察される。すなわち、ピークピーク値の違いは実際のヤング率が設定値より小さい場合、あるいは、密度の温度変化がより低い温度から減少をはじめめる場合に説明できる。また、ピークピーク値の違いおよびピーク間隔が実験の方が広いことは、脱水による影響が考えられる。たとえば、加熱部中心において脱水により体積が減少し、加熱部周辺において水分が増加し体積が増加した可能性が考えられる。変位分布のラテラル方向の短さは、HIFU 照射ビームが焦点領域におよぼす音響放射圧の影響と、変位検出処理における近傍計算の結果、変位量が小さく検出されることと、ノイズの影響があげられる。開始時刻が計算より実験が遅いことを説明できる要因は、同様に、変位検出処理における近傍計算の影響とノイズの影響が考えられる。

3.8. 結論

実験において検出され、治療領域の形成を検知する従来指標とよく一致したひずみと、治療領域形成の関係を理論的に裏付けるため、治療領域で生じる物理量の理論値の変化への応答として変位を計算した。具体的には、ブタ肝臓の HIFU 照射実験を模擬したパラメータを設定して、音場計算、熱弾性方程式、生体熱拡散方程式から成る非連成熱弾性方程式によって熱変位を、音速の温度依存性から見かけの変位を数値的に求め、測定される変位量を再現した。

その結果、焦点を中心とした楕円球上にピークを持つ変位分布が照射 4 秒前後から生じ、その大きさは照射 10 秒後で楕円球の短径が 2.8 mm、変位のピークピーク値が

108.7 μm という結果が得られ、実験値と定性的に一致したことから、組織の変形が治療領域の形成を反映していることが理論的にも裏づけられた。

また、組織の変形を検出して治療領域を検知する処理を想定して、組織の変形と治療領域の関係と、変位検出処理に必要なスペックを具体的に見積った。治療領域は変位のピークの内側に対応すると考えられ、この関係は、熱変性により密度が減少し、弾性率が増加する組織に適用可能と考えられた。さらに、治療領域検出のための変位検出の必要仕様を、照射焦点サイズおよび最大変位量から、肝臓の場合、精度 1 μm 、空間分解能 1 mm、時間分解能 0.5 s と見積もった。

引用文献

- Brace C L, Diaz T A, Hinshaw J L, and Lee F T Jr., "Tissue contraction caused by radiofrequency and microwave ablation: A laboratory study in liver and lung", *J Vasc Interv Radiol.* vol.21, no.8, pp.1280–1286, doi:10.1016/j.jvir.2010.02.038, 2010.
- Bloch S, "Ultrasonic tissue characterization: towards high-intensity fo-cused ultrasound treatment monitoring". MS thesis. University of Washington. Washington, 1998.
- Brosses E S, Gennisson L J, Pernot M, Fink M, and Tanter M, "Temperature dependence of the shear modulus of soft tissues assessed by ultrasound", *Phys. Med. Biol.* vol.55, pp.1701-1718, 2010.
- Charny C K, "Mathematical Models of Bioheat Transfer", *Advances in Heat Transfer*, Vol. 22, pp.19-155, 1992.
- Goss S A, Johnston R L, and Dunn F, "Comprehensive compilation of empirical ultrasonic properties of mammalian tissues", *J. Acoust. Soc. Am.* Vol.64, pp.423-457, 1978.
- Goss S A, Frizzell L A and Dunn F, "Ultrasonic absorption and attenuation in mammalian tissues", *Ultrasound Med. Biol.* Vol.5, pp.181-186, 1979.
- Goss S A, Johnston R L, and Dunn F, "Compilation of empirical ultrasonic properties of mammalian tissues. II", *J. Acoust. Soc. Am.* Vol.68, pp.93-108, 1980.
- Guntur S R, Lee K I, Paeng D, Coleman A J, and Choi M J, "Temperature-Dependent Thermal Properties of ex Vivo Liver Undergoing Thermal Ablation", *Ultrasound in Med. & Biol.* Vol, 39. no.10, pp. 1771-1784, 2013.
- Bamber J C, Hill C R, "Ultrasonic attenuation and propagation speed in mammalian tissues as a function of temperature", *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 5, no,2, pp. 149-157, 1979.
- Keangin P, Wessapan T, and Rattanadecho P, "Analysis of heat transfer in deformed liver cancer modeling treated using a microwave coaxial antenna", *Appl. Therm. Eng.* vol.31, no.16, pp.3243-3254, 2011.
- Landau H J and Pollak H O, "Prolate Spheroidal Wave Function, Fourier Analysis and Uncertainty - Part2", *The Bell System Technical Journal*, pp.65-84, 1961.
- Liu D, Brace C L, "CT imaging during microwave ablation: Analysis of spatial and temporal tissue contraction", vol.41, np.11, 113303, 2014.
- Liu D and Brace C L, "Numerical Simulation of Microwave Ablation Incorporating

- Tissue Contraction Based on Thermal Dose", *Phys Med Biol.*, vol.62, no.6, pp. 2070–2086. 2017.
- Martínez-Valdez R, Contreras V H, Vera A, and Leija L, "Sound Speed Measurement of Chicken Liver from 22°C to 60°C ", *Physics Procedia* vol.70, pp.1260–1263, 2015.
- Miller N R, Bamber J C, Haar G R, "Imaging of temperature-induced echo strain: preliminary in vitro study to assess feasibility for guiding focused ultrasound surgery", vol. 30, no.3, pp.345-356, 2004.
- Rossmann C, Garretto-Mayer E, Frank R, and Haemmerich D, "Dynamics of tissue shrinkage during ablative temperature exposures", *Physiol. Meas.* vol.35, no.1, pp.55-67, doi: 10.1088/0967-3334/35/1/55, 2014.
- Sasaki S, Takagi R, Matsuura K, Yoshizawa S, and Umemura S, "Monitoring of high-intensity focused ultrasound lesion formation using decorrelation between high-speed ultrasonic images by parallel beamforming", *Jpn. J. Appl. Phys.* 53, 07KF10. 2014.
- Simon C, Vanbaren P, and Ebbini E S, "Two-dimensional temperature estimation using diagnostic ultrasound", *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, vol.45, no.4, pp.1088-99, doi: 10.1109/58.710592, 1998.
- Slepian D and Pollak H O, "Prolate Spheroidal Wave Function, Fourier Analysis and Uncertainty - Part1", *The Bell System Technical Journal*, pp.43-63, 1961.
- Tan Q, Zou X, Ding Y, Zhao X, and Qian S, "The Influence of Dynamic Tissue Properties on HIFU Hyperthermia: A Numerical Simulation Study", *Appl. Sci.* vol.8, no.10, pp.1933-1947, <https://doi.org/10.3390/app8101933>, 2018
- Techavipoo U, Varghese T, Zagzebski J A, Stiles T, and Frank G, "Temperature Dependence of Ultrasonic Propagation Speed and Attenuation in Canine Tissue", *Ultrasonic Imaging*, vol.24, pp.246- 260, 2002.
- Techavipoo U, Varghese T, Chen Q, Stiles T A, Zagzebski J A, and Frank G R, "Temperature dependence of ultrasonic propagation speed and attenuation in excised canine liver tissue measured using transmitted and reflected pulses", *J. Acoust. Soc. Am.* vol.115, pp.2859-2865, 2004.
- Yamamoto M, Yoshizawa S, Umemura S, "Automatic Optimization of Phase to Drive Array Shift of the Transducer for High Intensity Focused Ultrasound", *Proceedings of 2012 IEEE International Ultrasonics Symposium 2012*.
- Ziemlewicz T J, Hinshaw J L, Lubner M G, Knott E A, Willey B J, Lee F T Jr. and Brace C L, "Radiofrequency and microwave ablation in a porcine liver model: non-contrast CT and ultrasound radiologic-pathologic correlation", *Int J Hyperthermia*,

vol.37, no.1, pp.799–807, 2020.

佐藤洋一, “パルスの不確定性”, 東邦大学メディアネットセンター情報通信理論,
<https://www.mnc.toho-u.ac.jp/v-lab/yobology/uncertainty/uncertainty.htm>. 2021.
(access date: 2021.7.7.)

第 4 章 Deep Learning を用いた高精度で空間分解能が高い

2 次元変位検出方法

HIFU の治療領域の形成と成長が組織の変形を検出することでモニタでき、そのためには、変位検出精度 $1 \mu\text{m}$ 、空間分解能 1mm 、時間分解能 0.5秒 の 2 次元変位検出が必要であることが明らかになった。変位検出やオプティカルフロー検出は非常に一般的な課題で、長い歴史と様々な方法があるが、超音波画像を使ったものでこの仕様を満たすものはなく、新たに開発する必要がある。そこで、深層学習を導入して精度と空間分解能を両立する超音波画像における変位検出方法の構築を試みた。

4.1. 従来方法

4.1.1. オプティカルフロー検出技術の潮流

変位検出は光学写真や一般画像のオプティカルフロー検出として広く研究されてきた。図 4.1 に示したように、オプティカルフロー検出技術は、輝度分布を使った方法が最も古く、1960 年代のテンプレートマッチングを用いた方法にはじまり (Anuta 1970)、1980 年代に輝度の勾配を用いる Lucas-Kanade 法とその改善があらわれ (Lucas 1981, Tomasi 1991)、ピクセル以下の検出精度を実現した。次に現れたのが動きをモデリングする方法で、カルマンフィルタをはじめ様々なフィルタを用いた方法が開発された (Fruhworth 1987, Duncun 1989)。2000 年以降になるとクラスタリング、つまり機械学習を用いた手法により高精度化されて変形を伴う動きの追跡も可能になった (Avidan 2004)。2010 年代後半からは、Deep Learning が登場し (Goodfellow 2016)、検出のルールを明示せずに変形や欠損、回転などにも対応するオプティカルフロー検出が可能になった (Ilg 2016, Sum 2018)。

4.1.2. 超音波画像における変位検出技術

超音波画像における変位検出は、生体内の動きの特徴によって、適切な方法が選ばれている。図 4.2 に示したように、生体内の動きは、その速さと空間分解能によって位置づけたとき、早くて広域的な動きから、遅くて込み入った動きまで様々で、心臓の血流のような早い動きにはドップラー (Namekawa 1982, Kasai 1985)、心臓の弁などそれより遅い動きにはテンプレートマッチング (speckle tracking) (O'Donnell 1994, Ebbini 2006)、体動などさらに遅く精度が必要な動きには位相差トラッキング (Kanai 1996、

処理タイプ	1960	1970	1980	1990	2000	2010	2020
輝度分布	テンプレートマッチング Lucas-Kanade Tomasi-Kanade (特徴点追跡)						
動きのモデリング	カルマンフィルタ モンテカルロフィルタ α - β - γ トラッカー						
クラスタリング	Mean-Shift			非剛体追跡 EMベースの追跡 SVMベースの追跡			
Deep Learning							Deep Learningベース

図 4.1 オプティカルフロー検出技術の潮流(呉 2021)

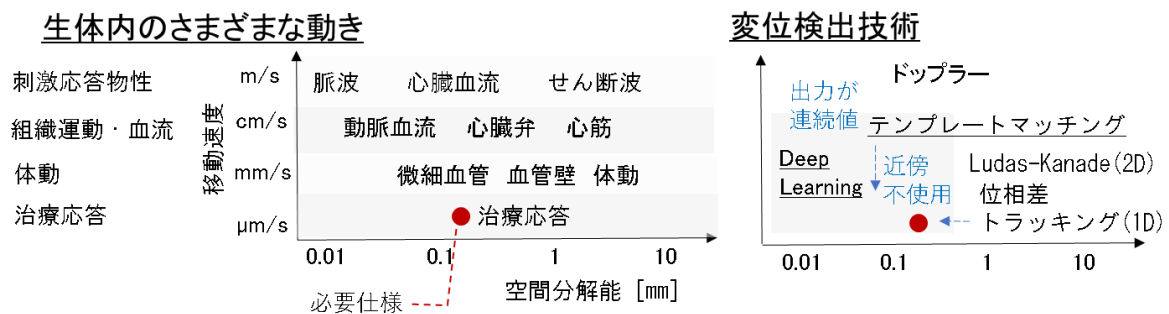


図 4.2 超音波画像における変位検出技術

Hasegawa 2008)や Lucas-Kanade 法(Yoshikawa 2006, 2017)が使われている. 位相差トラッキングは撮像方向の 1 次元変位, Lucas-Kanade 法は 2 次元変位の検出方法である. しかし, テンプレートマッチングも勾配法も検出座標を中心に切り出した周辺画素に一様性を仮定することから, 空間分解能が切り出しサイズオーダーに制約される. したがって, HIFU 加熱下の組織の変形など, 局所的な動きを計測するには, 空間分解能が十分ではない.

4.1.3. 本研究の比較対象

HIFU 治療のモニタリングを行うのに必要な仕様は空間分解能 1mm, 変位検出精度 1 μ m, 時間分解能 0.5 秒程度の 2 次元変位の検出方法で, Lucas-Kanade 法に近いが, 着目座標の近傍の情報を使っていることから, 特に空間分解能が不足している. オプティカルフロー技術の全体像から言って, 出力が連続値であるため高い精度が期待でき, 近傍情報を明示的には使わないため高い空間分解能が期待できる Deep Learning が有効である可能性が考えられる. そこで, 本研究では, Lucas-Kanade 法を

比較対象として、Deep Learning に基づく変位検出方法を検討した。

Lucas-Kanade 法とは、具体的には、変位前後の画像輝度 I, J およびその勾配と、変位の関係を書き下して変形し、変位前後の画像輝度 I, J とその勾配から、変位を求める式

$$\begin{bmatrix} u_x \\ u_z \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \sum_{x,z} I_x^2 & \sum_{x,z} I_x I_z \\ \sum_{x,z} I_x I_z & \sum_{x,z} I_z^2 \end{bmatrix}^{-1} (I - J) \begin{bmatrix} \sum_{x,z} I_x \\ \sum_{x,z} I_z \end{bmatrix} \quad (4.1)$$

を得たものである。変位が連続値で求まるためサブピクセルの高い精度で変位を求められる。しかし、着目位置の近傍に一樣な変位を仮定しているため、空間分解能に限界がある。また、Lucas-Kanade 法は、微分値に基づく処理であることからロバスト性に限界があり、画素ごとに近傍の微分量を求めるため計算量が多く、リアルタイム性も十分ではない。

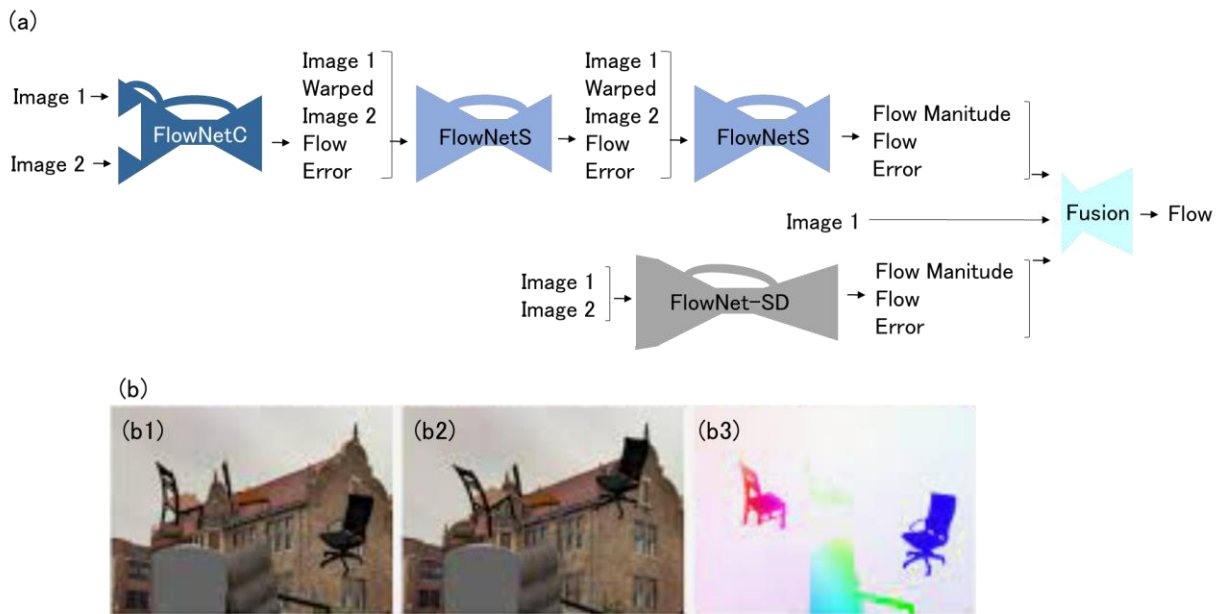


図 4.3 オプティカルフロー検出の従来方法 FlowNet2

(a) ネットワーク構成

(b) 入出力例. (b1)入力画像 1, (b2)入力画像 2, (b3)出力画像(変位)

4.2. Deep Learning を用いた 2 次元変位検出方法

Deep Learning の出力は連続値であるため、検出精度に制約はなく、パターンを学習するため、従来法のように着目座標の周辺に一様性を仮定せず、空間分解能に制約がない。そのため、Deep Learning を用いた変位検出方法は、検出精度と空間分解能を両立する可能性がある。また、並列化に適した処理であり、高速化が可能である。さらに、出力が 1 座標における変位であった従来法と異なり、入出力とも 2 次元画像であるため、出力としての変位場の滑らかさや急峻さなどの性質が学習データの構成によって非明示的に制約として課されることで、ロバスト性が向上する可能性がある。そこで、本研究では、変位を高い空間分解能、高精度で検出するために、Deep Learning を用いた変位検出方法を検討した。

4.2.1. 設計方針

Deep Learning に基づく変位検出方法で確立されたものは、FlowNet2 という CNN ベースのオートエンコーダーがある(Ilg 2016)。これは U-net (Ronneberger 2015)という画像処理一般で広くその性能が確立されているネットワークをオプティカルフローのために調整したもので、光学画像では、誤差 3 ピクセル、処理速度 512 ピクセル四方の画像 1 枚当たり 40 ms の性能を示している。

Deep Learning を用いた超音波画像における変位推定の研究は盛んではないが、主な研究としては、心臓(Evan 2020)や血管壁(Xiao 2020)の動きを検出する研究と、エラストグラフィの一部としての一連の報告(Tehrani 2020, Peng 2018, Kibria 2018, Gao 2019, Wu 2018, Hoerig 2018)がある。これらの研究は、本研究とは目標が異なる。臓器の動きを検出する研究は、ピクセル単位の変位量を対象としており、エラストグラフィのための研究は、サブピクセルの変位検出を対象とし実現しているが、変位分布の空間周波数が cm 単位のもののみである。

FlowNet2 を超音波画像に適用する場合、教師データセットサイズが発散するという問題がある。自動運転用のオプティカルフロー検出を行うネットワークには、物体のバリエーションと、回転運動と並進運動をカバーした学習データを与えるのに対して、超音波画像から変位を検出するネットワークには、スペックルパタンのバリエーションと変位場のバリエーションをカバーした学習データが必要であり、後者は前者よりバリエーションが膨大で、学習データ数の発散を回避する必要がある。

この問題を解決する方針は 2 通り考えられる。すなわち、変位パターンを限定するか(Tehrani 2020)、小さい画像を扱うかである。超音波画像へ FlowNet2 を適用した例であるエラストグラフィの例は前者の方針を採用し、cm オーダーの直径の塊状の、硬さの

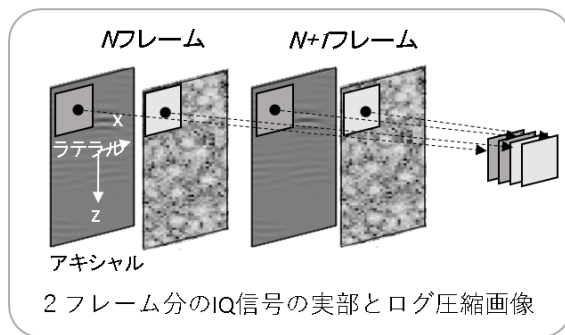
違う領域に、一様加圧を加えた場合の変位場に、変位パターンを限定することで、学習データの発散を回避している。これに対して、本研究では、変位分布を限定しない必要があると考えられるため、後者の方針を採用した。

4.2.2. 処理の概要

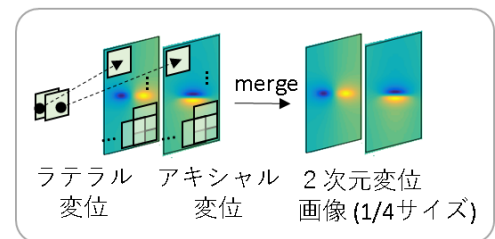
提案した, Deep Learning を用いた処理を図 4.4 に示す. 図 4.4 (a)が処理の全体像である. 処理は, 前処理・後処理とネットワークから成る. 方法の設計方針で述べたように, 学習データサイズの発散を回避するため, 変位場のバリエーションが少なくなるサイズまでネットワークの入出力画像のサイズを 32 ピクセル四方まで小さくした. これに伴い, 適用画像を 32 ピクセル四方に切り出す前処理および Deep Learning により推測した複数の 32 ピクセル四方の変位場から元のサイズの画像にマージする後処理を設けた.

(a)

前処理



後処理



(b)

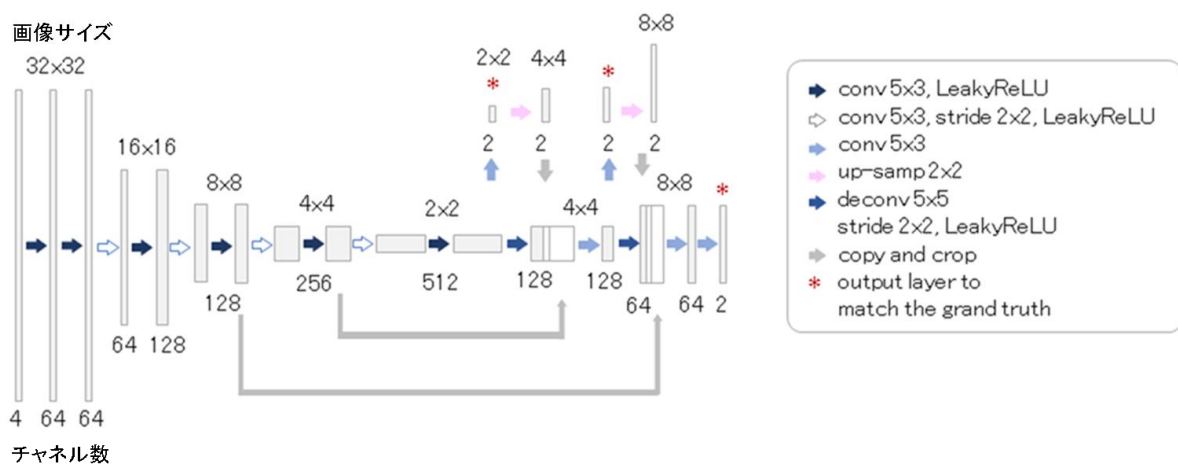


図 4.4 提案した, Deep Learning を用いた変位検出処理

(a) 処理の概要, (b) ネットワーク構成

詳しくは、前処理は、変位前および変位後の、Inphase-Quadrature (IQ) データを中心周波数 7.5 MHz, 帯域幅 3.25 MHz のバンドパスフィルタをかけてデノイズする。次に、変位前および変位後の IQ データおよびログ圧縮画像から、32 ピクセル四方部分を切り出し、ネットワークの入力とする。これをアキシャル方向ラテラル方向それぞれに 50% 画像が重複し、画像全体をカバーするようにくり返す。後処理は、ネットワークから出力された 32 ピクセル四方の 2 次元変位場画像をマージして、元の画像サイズの変位場画像を作る。マージ処理は、1 ピクセルに対して 4 点出力された変位量を平均し、2 次元ベクトル場にした後、 3×3 ピクセルのメディアンフィルタをかける処理とした。後者は 32 ピクセル四方へのブロッキングノイズへの対策である。図 4.4(b)がネットワークの詳細である。変位前後の画像を入力とし、複数の分解能の変位場を出力する、CNN ベースのエンコーダである。本ネットワークは、オプティカルフロー推定に広く使われているネットワークである FlowNet2 の一部である FlowNet-SD に、以下の変更を加えて構成した。

まず、入力画像サイズを小さくできるように、リスケール回回数を 6 回から 4 回に変更した。次に、入力信号を、2 フレーム分の RGB 信号 3 チャンネルから、2 フレーム分のログ圧縮画像および IQ データの実部に変更した。最後に、層数やたたみみ込みフィルタのカーネルサイズなどのパラメータを最適化した。

4.2.3. 学習データの計算方法と構成

学習データの仕様を、HIFU 照射下の組織の変形の特徴を反映して決定した。すなわち、HIFU 焦点の短径が 1.5 mm であることから、半値幅 1 mm の構造に相当する空間周波数 $1/4 \text{ mm}^{-1}$ 以下を含み、フレーム間変位が $\pm 10 \mu\text{m}$ 以下、モニタ対象の最大変位量が $\pm 100 \mu\text{m}$ オーダーで、最低 5 フレームでモニタすることを想定して、 $1 \mu\text{m}$ から $20 \mu\text{m}$ の変位量を含むことを必要条件とした。さらに、数値モデルで想定される変位分布以外の分布もありえることを考慮して一般性を加味し、空間周波数 $1/4 \text{ mm}^{-1}$ 以下、変位量 $\pm 40 \mu\text{m}$ 以下とした。

学習データは一様分布を模擬したデータと非一様変位を模擬したデータから構成した。学習データおよび後述の精度評価(図 24)に用いたデータの構成を表 4.1 に示す。学習データは、一様分布を模擬したデータと非一様変位を模擬したデータから構成した。一様変位は、散乱体強度の設定は 8,000 パタン(128 ピクセル四方のパタンとしては 500 パタン)、散乱体強度の設定 1 個につき、ラテラル方向変位、アキシャル方向変位をそれぞれ $0, \pm 0.2$ ピクセル, ± 0.4 ピクセル, ± 0.6 ピクセルの計 49 通りの変位を設定した。非一様分布は、散乱体座標および強度の設定は 35,200 パタン(128 ピクセル四方のパタンとしては 2200 パタン)、散乱体の設定 1 個につき 20 通りの変位を設定した。合計で 109 万 6000 サンプルである。なお、教師データにノイズは加えていない。

表 4.1 学習データおよび評価データの構成

	パターン数	
	散乱体分布	変位分布
学習データ		
一様変位	8×10^3	392×10^3 ($8 \times 10^3 \times 49$)
非一様変位	35.2×10^3	704×10^3 ($35.2 \times 10^3 \times 20$)
評価データ		
一様変位	320/setting	-

非一様変位は、空間周波数 $1/4\text{mm}^{-1}$ 以下の、32 ピクセル四方 (2.1 mm^2) の任意の変位場あらわすため、ベッセル関数のランダムな加重和を用いて設定した。

具体的には、座標系と散乱体の座標を

$$\mathbf{r} = \begin{bmatrix} x \\ z \end{bmatrix}, \quad \mathbf{r}_{sct} = \begin{bmatrix} x_{sct} \\ z_{sct} \end{bmatrix}$$

として

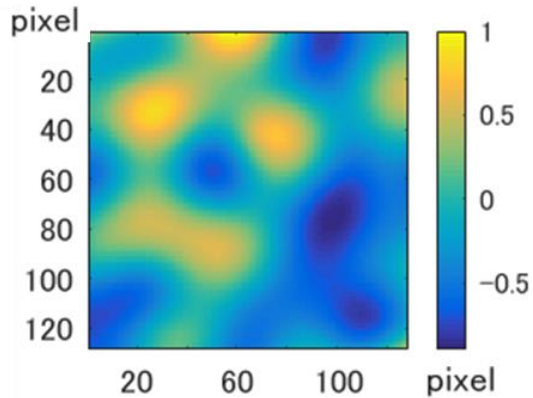
$$I_x(\mathbf{r}) = 0.6 a_x 66.7e^{-6} \frac{\sum_{n=0}^{10} c_{xn} J_n \left(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_{0xn}| / \frac{1e^{-3}}{2} \right)}{\max_{\mathbf{r}} \left| \sum_{n=0}^{10} c_{xn} J_n \left(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_{0xn}| / \frac{1e^{-3}}{2} \right) \right|}$$

$$I_z(\mathbf{r}) = 0.6 a_z 66.7e^{-6} \frac{\sum_{n=0}^{10} c_{zn} J_n \left(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_{0zn}| / \frac{1e^{-3}}{2} \right)}{\max_{\mathbf{r}} \left| \sum_{n=0}^{10} c_{zn} J_n \left(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_{0zn}| / \frac{1e^{-3}}{2} \right) \right|}$$

$$u_x(\mathbf{r}_{sct}) = \frac{x_{sct} - x_*}{|\mathbf{r}_{sct} - \mathbf{r}_*|} I_x(\mathbf{r}_{sct})$$

$$u_z(\mathbf{r}_{sct}) = \frac{z_{sct} - z_*}{|\mathbf{r}_{sct} - \mathbf{r}_*|} I_z(\mathbf{r}_{sct}) \quad (4.2)$$

により設定した。 I_x はラテラル変位の設定過程で用いるスカラー場、 J_n は n 次の 2 次元第 1 種ベッセル関数、 \mathbf{r}_{0xn} は 128 ピクセル四方内に一様乱数で設定した n 次ベッセル関数の原点、 c_{0xn} は n 次ベッセル関数の加算係数で正規乱数、 a_x は I_n の最大値を ± 0.6 ピクセル内に一様分布させるための一様乱数、 \mathbf{r}_* はスカラー場から変位を設定する際用いる仮の原点、アキシャル方向 z についても同様である。 I_x の一例を図 4.5 に示し



た. ベッセル関数の空間スケール 2 を 1mm にリスケールしたため, 空間周波数 1mm オーダーのランダムパターンが得られている.

図 4.5 ランダムな変位分布を計算するためのスカラー場 I_x 場の一例

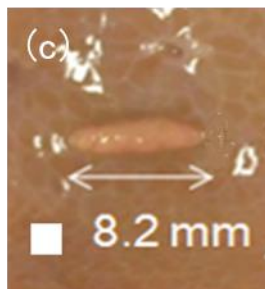
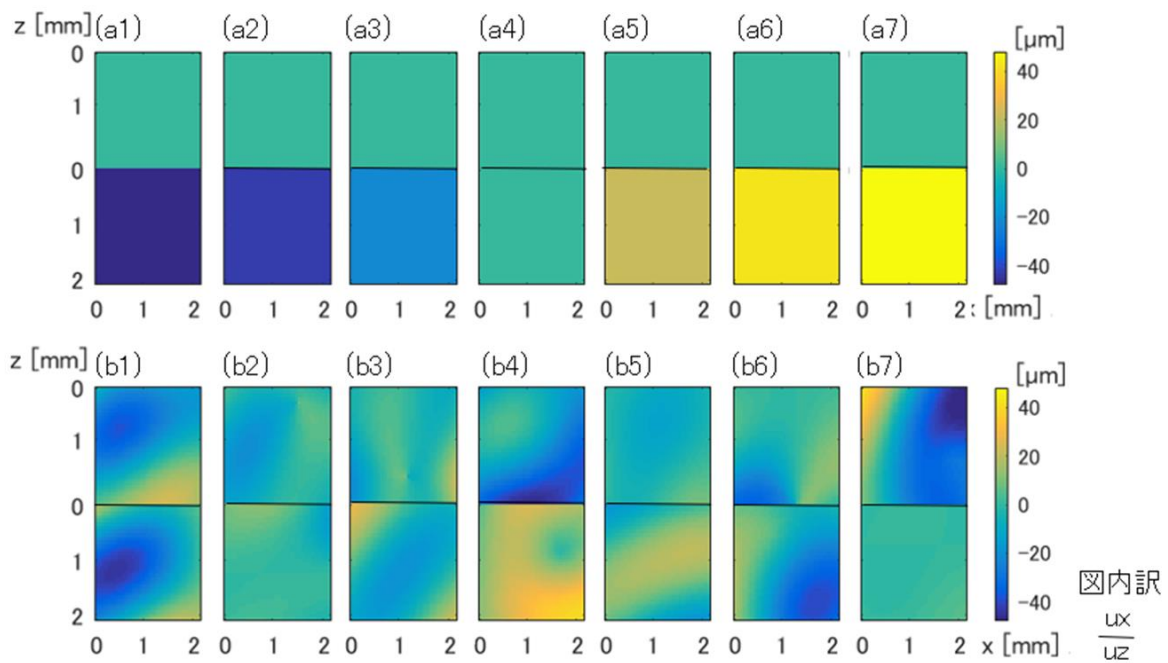


図 4.6 教師データの例

(a) 一様変位, (b) 非一様変位; (a1)-(a7): サンプル 1-7 ラテラル変位が 0 の例を示した.

(b1)-(b7): サンプル 1-7. (c) 教師データの寸法比較
背景: HIFU 照射断面の光学写真

なお、一様変位の場合、変位場の設定方法は下記のとおり自明である。

$$u_x(\mathbf{r}_{sct}) = \text{const.}$$

$$u_z(\mathbf{r}_{sct}) = \text{const.}$$

教師データの例を図 4.6 に示した。図 4.6(a)が一様変位、図 4.6(b)が非一様変位で、7 例ずつ図示した。一様変位の変位量は $0, \pm 13.3, \pm 26.7, \pm 40 \mu\text{m}$ ($0, \pm 0.2, \pm 0.4, \pm 0.6$ ピクセル) の 7 通り、2 次元で 49 通りで、図 4.6(a)にはラテラル変位が 0 の例を示した。教師データのサイズは 2.1 mm (32 ピクセル相当) で、光学写真の変色領域との大きさの比較を図 4.6(c)に示した。

超音波画像は、Field II (Jensen 1996)に記載の方法を自作して計算した。送信が平面波でコンパウンド処理を行っている点が引用文献と異なる。すなわち、まず、散乱体の座標と散乱強度を与えて、送受信の素子と散乱体ごとに受信信号を計算して Radio frequency (RF) データとした。次に、Delay and Sum 方式で整相して IQ データとした。最後に、IQ データをログ圧縮して超音波画像とした。各設定値は、後述する実験データの取得条件を模擬するように決めた。中心周波数 7.5 MHz 、サンプリング周波数 30 MHz 、4 波パルス、 $\text{FNo.}=1$ である。また、ピクセルサイズは、変位検出の従来法である Lucas-Kanade 法の性能が十分出る条件から、 $\lambda/3$ 四方とし[Yoshikawa 2017]、散乱体分布は撮像断面上の 2 次元平面上に密度 $1 \text{ 個}/\lambda^2$ でランダムに設定し、散乱体強度は一様乱数で設定した。以上の画像計算によれば、散乱体の散乱強度と座標を与えると IQ データとログ圧縮画像が得られる。

撮像面は撮像プローブの焦点 (30 mm) を中心に 32 ピクセル四方 (2.1 mm^2) として、周囲に点像関数の 5 倍 (1 mm) のマージンを加えた 3.1 mm^2 に散乱体を分布させて計算した。撮像面内の散乱体のみを考慮した。なお、変位場のバリエーション確保と計算効率のため、32 ピクセル四方の変位場と対応する超音波画像を計算するために、128 ピクセル四方のそれらを計算した後 16 分割した。計算範囲は 128 ピクセル四方 (8.5 mm^2)、散乱体の分布範囲は上記のマージンを加えた 10.5 mm^2 である。

学習データの一例を図 4.7 に示した。図 4.7(a)が入力画像、図 4.7(b)が出力画像で、図 4.7 (a1), (a2)が変位前後のログ圧縮画像、図 4.7(a3), (a4)が変位前後の IQ 信号の実部、図 4.7(b1), (b2)がラテラル変位とアキシャル変位である。スケールを mm で示したが、入力画像は 32 ピクセル四方、出力画像は 8 ピクセル四方である。

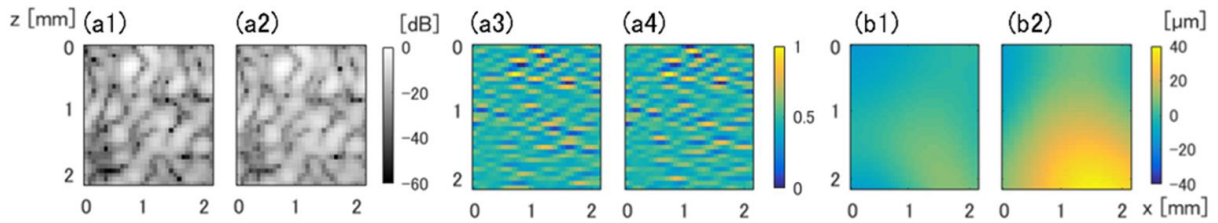


図 4.7 学習データの一例

(a) 入力画像, (b) 出力画像 ;(a1), (a2)変位前後のログ圧縮画像, (a3), (a4)変位前後のIQ信号の実部, (b1) ラテラル変位, (b2) アキシャル変位

表 4.2 Deep Learning ネットワークのパラメータ最適化

	1	2	3	4	5	6	7	8
入力画像								
ログ圧縮画像	✓	✓			✓	✓	✓	✓
IQ 信号実部	✓		✓		✓	✓	✓	✓
IQ 信号虚部	✓			✓				
ブロック内層数	2	2	2	2	2	3	2	2
カーネルサイズ	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	3,3	7,3
精度 [μm]	1.28	1.092	1.37	1.37	1.088	1.10	1.21	1.089

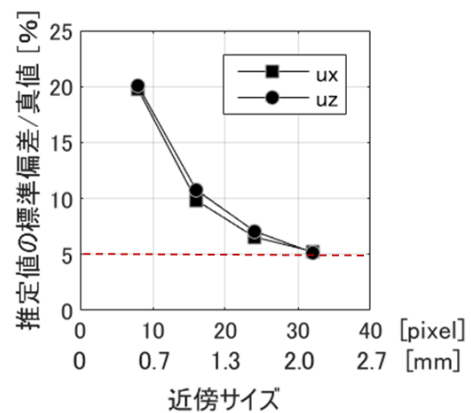
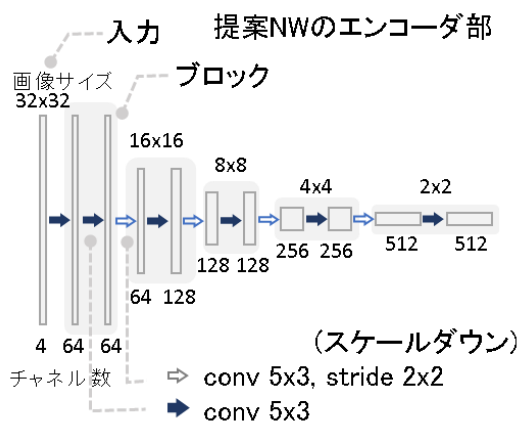


図 4.8 最適化パラメータの説明図 図 4.9 Lucas-Kanade 法の近傍サイズの最適化

4.2.4. パラメータ最適化

パラメータ最適化のため検討した条件と結果を表 4.2 に示した。パラメータとして変えた要素は、入力画像、ブロック内の層数、畳み込みのカーネルサイズである。各要素を図 4.8 を用いて説明する。図 4.8 は最終的に使用したネットワークの前半部分、エンコーダ部分で、2 フレーム分の画像を入力した後、畳み込み層が 10 層続いている。畳み込み層のうち、画像サイズが半分になる層はダウンサンプリングをしており、大きい画像で細かい特徴を抽出した後、小さい画像で特定のパタンの位置などの粗い特徴を抽出している。図 4.8 のネットワークでは、4 回、画像が半分になっており、ネットワーク内の最小の画像サイズを 2×2 ピクセルとして入力画像サイズは 32×32 ピクセルである。画像サイズが同じまま畳み込みを行っている部分をブロックと呼び、それぞれのブロック内では、その画像サイズ、分解能での特徴を抽出するために、複数の畳み込み層によって非線形フィルタが実現されている。ブロック内の層数が多いほどフィルタが複雑になるが、ここでは比較的シンプルな 2 層フィルタとなっている。各畳み込み層の畳み込みカーネルサイズは、この例ではラテラル方向 5 ピクセル、アキシャル方向 3 ピクセルとしている。

入力画像は 2 フレーム分のログ圧縮画像および IQ 信号の実部および虚部、ブロック内層数 2、畳み込みカーネルサイズ 5×3 を基本条件として、表 4.2 に示した 8 条件を、学習データ数 10^5 サンプル、学習回数 10 エポック、loss は MSE、バッチサイズ 32、学習率 10^{-4} 、最適化アルゴリズムは adam として学習した。表中の誤差は loss を変位 1 成分あたりの誤差に換算した。これは、FlowNet2 で使われている End Point Error の $1/\sqrt{2}$ にあたる。

パラメータの検討範囲は、次のように決定した。まず、入力画像は、情報量が多いほどよいと想定して基本条件を設定した。ブロック内層数は、入力画像サイズが 32 ピクセル四方と小さいことを考慮して、最大で 3 層とした。畳み込みカーネルサイズは、3 ピクセル四方が点像関数サイズに相当することと、点像関数内ではラテラル方向の位相変化がほぼないことを考慮して、ラテラル方向に長い 5×3 、あるいは点像関数サイズに相当する 3×3 を検討範囲とした。なお、図 4.8 の図では 4 回、画像サイズを半分にしてはいるが、5 回画像サイズを半分にするネットワークで、入力画像サイズを表 4.2 記載の 32×32 ピクセルの 2 倍、 64×64 ピクセルにした場合は、データセットサイズが作成不可能な大きさと判断し、検討対象外とした。詳しくは、入力画像スケールが 2 倍、入力画像面積が 4 倍になる結果、データセットサイズは、表 4.2 記載の条件に対応するデータセットサイズの 4 乗になると見積もり、作成不可能と判断した。

評価の結果、各条件では誤差は大差ないが、入力画像を 2 フレーム分のログ圧縮画像および IQ 信号の実部、ブロック内総数 2、リスケール回数 4、畳み込みカーネルサイズ 5×3 の場合が誤差が最も小さく、最適値として採用した。

入力画像が 3 枚より 2 枚がよい原因としては、ネットワークの情報処理能力にも影響されるが、検討した設定内ではデノイズ機能が十分実現されず、情報量が多いメリットよりノイズが多いデメリットが大きかった可能性が考えられる。ブロック内総数は、特徴量が複雑なほど大きい層数が必要になるため、スペックルパタンの持つ情報量がそれほど複雑でないため、少ない層数で十分であったと考えられる。カーネルサイズは、 3×3 が点像関数サイズに相当するため、点像関数内の情報量が IQ 信号を考慮するとラテラル方向の方が少ないことを考えても、2 倍近く広い領域までは考慮しても精度向上に寄与しないと解釈できる。

なお、パラメータを最適化したネットワークは、学習回数 200 エポック、loss は MSE、バッチサイズ 32、学習率は 10^{-4} から開始して 15 エポックごとに半減、最適化アルゴリズムは adam として、表 1 記載の学習データ全 109 万 6000 サンプルを学習し直した。

従来法として比較する際、Lucas-Kanade 法の近傍サイズは、変位分布の形、特にアキシャル方向の変位分布のピークを検出できる値を選んだ。一様変位に対して、近傍サイズを変えて、真値に対する誤差の割合を求めた結果を図 4.9 に示す。本研究ではサブピクセルの変位検出を検出範囲としたため、縦軸は ± 0.6 ピクセルの範囲の平均値である。当然のこととして、近傍サイズが大きいほど誤差が小さくなっている。近傍サイズは通常 1mm 程度とすることが多いが、本検討では、上記のとおり、変位分布の形、特にアキシャル方向のピーク位置を検出するために、アキシャル変位の誤差 5% を目安とし、空間分解能は犠牲にして、32 ピクセル(2.1 mm 相当)とした。

4.3. 精度評価

4.3.1. 一様変位に対する精度評価

表 4.1 下段に示した、一様変位した評価データを用いて検出精度を評価した。図 4.10 に結果を示す。従来方法のラテラル方向変位が図 4.10(a1)、アキシャル方向変位が図 4.10(a2)、提案方法のラテラル方向変位が図 4.10(b1)、アキシャル方向変位が図 4.10 (b2)である。両方法の正確度(真値とのずれ)を図 4.10(c1)、精度(標準偏差)を図 24(c1)にまとめた。なお、標準偏差が小さかったため、図 4.10(a)および(b)において、エラーバーは 5 倍拡大表示した。

従来法は、文献(Yoshikawa 2017)でも報告されているとおり、変位が大きいほど正確度と精度が低下している。文献(Yoshikawa 2017)で報告されているとおり、精度は点像関数の大きさを正規化したピクセルサイズと SNR で決まるため、ラテラル、アキシャル両方のピクセルサイズを点像関数の $1/3$ とした本設定では、両方向の性能が一致しており、真値とのずれは真値の 35%程度、標準偏差は真値の 5%程度である。

提案方法は、推定結果の平均値が真値とよく一致し、標準偏差も、アキシャル方向

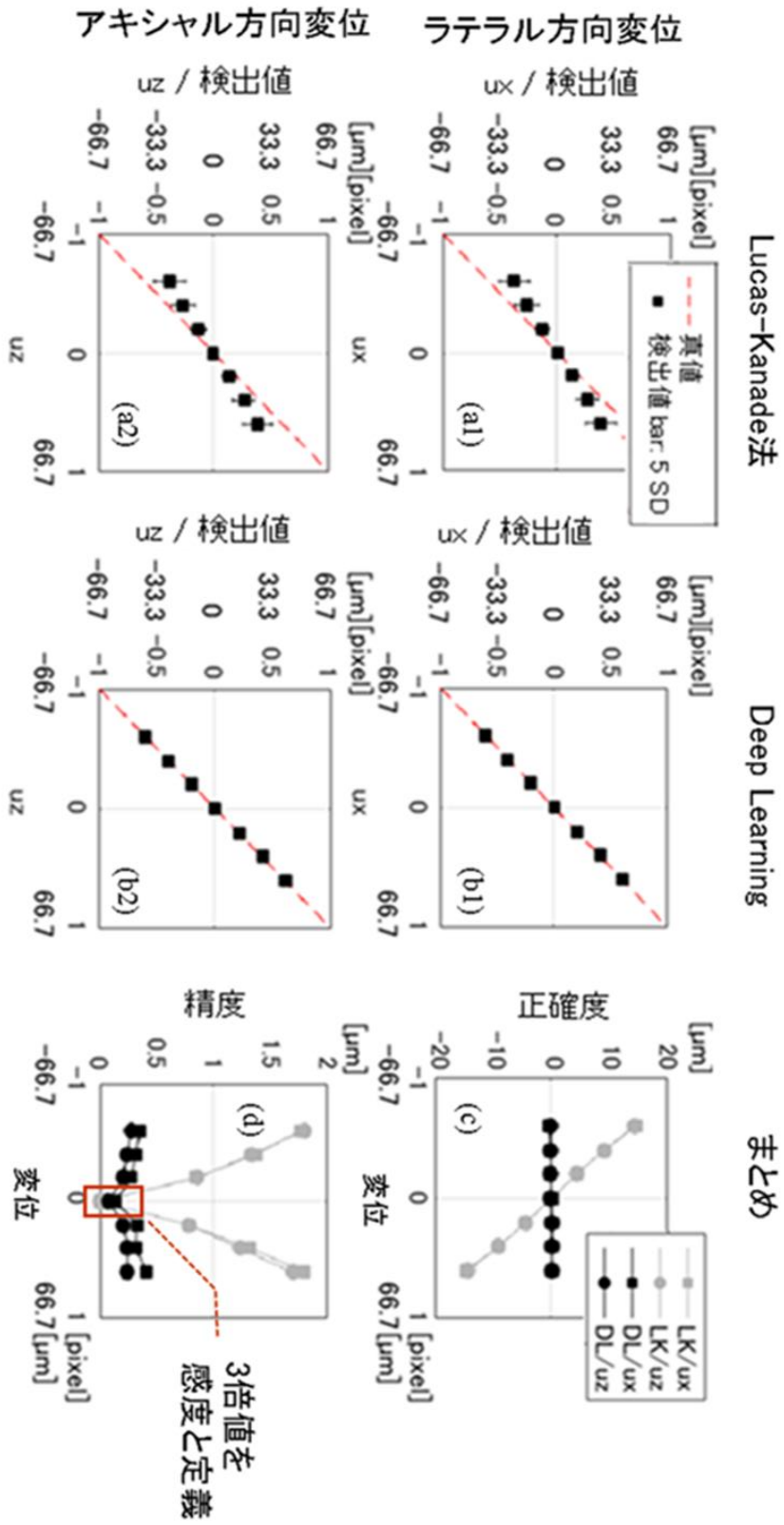


図4.10 一様分布を用いた検出精度の評価

(a) Lucas-Kanade法, (a1) ラテラル変位, (a2) アキシャル変位

(b) Deep Learningに基づく提案方法, (b1)ラテラル変位, (b2) アキシャル変位

(c) 正確度, (d) 精度

は十分小さい。方向依存性は精度にわずかにみられるが、ほぼ等方的であった。具体的には、平均値と真値のずれは $0.5 \mu\text{m}$ 以下、標準偏差は $0.4 \mu\text{m}$ 以下であった。

また、変位が 0 の場合の検出値の標準偏差は、感度に読み替えることができる。スペクトル分析で使われている 3 シグマ法という定義をもとに(Giomore 2008), 変位が 0 の場合の検出値の標準偏差の 3 倍を感度として評価した結果、従来法の感度は両方向とも $0 \mu\text{m}$, 提案方法はラテラル方向が $0.44 \mu\text{m}$, アキシャル方向が $0.24 \mu\text{m}$ となった。変位がない場合, Lucas-Kanade 法の感度が 0 になるのは文献で報告されているとおりである。

以上まとめると、提案方法は、ラテラル方向を正確度 $0.5 \mu\text{m}$ 以上、精度 $0.4 \mu\text{m}$ 以上、感度 $0.44 \mu\text{m}$, アキシャル方向を正確度 $0.2 \mu\text{m}$ 以上、精度 $0.3 \mu\text{m}$ 以上、感度 $0.24 \mu\text{m}$ で検出できる。Lucas-Kanade 法から正確度が 97%, 99%, 精度が 78%, 83% 改善し、HIFU の治療領域モニタに必要な精度である、正確度 $1\mu\text{m}$ 以上、精度 $1\mu\text{m}$ 以上を達成した。

4.3.2. 空間分解能

1 成分のみがガウス分布する変位をもつ画像を用いて、空間分解能を評価した。空間分解能を評価するために、本方法および従来方法をガウス分布する変位を模擬した評価データに適用した結果を図 4.11 に示す。最大変位が 0.6 ピクセル($40 \mu\text{m}$)の変位分布を用いた。図 4.11(a)が与えた変位、図 4.11(b)が検出した変位である。図 4.11(a1)が従来法へ与えたラテラル方向の変位、図 4.11(a2)がアキシャル方向の変位、図 4.11(a3)が提案法へ与えたラテラル方向への変位、図 4.11(a4)がアキシャル方向の変位で、変位の標準偏差は従来法が 2λ , 提案法が λ とした。この設定は、従来法では標準偏差 λ の場合ガウシアンが確認できなかったためである。検出結果の半値幅は従来法のラテラル方向が 2.1 mm , アキシャル方向が 1.9 mm , 提案法のラテラル方向が 1.1 mm , アキシャル方向が 0.8 mm であった。空間分解能はラテラル方向に 48%, アキシャル方向に 42% 改善した。

図 4.11(b)において、検出値は $40\mu\text{m}$ より小さい。参考までに、変位の分布幅と検出値の最大値の関係を図 4.11(c)に示した。提案方法による検出値は真値に漸近し、従来法による値は、図 4.11(c1)に示した正確度を反映した値に漸近している。

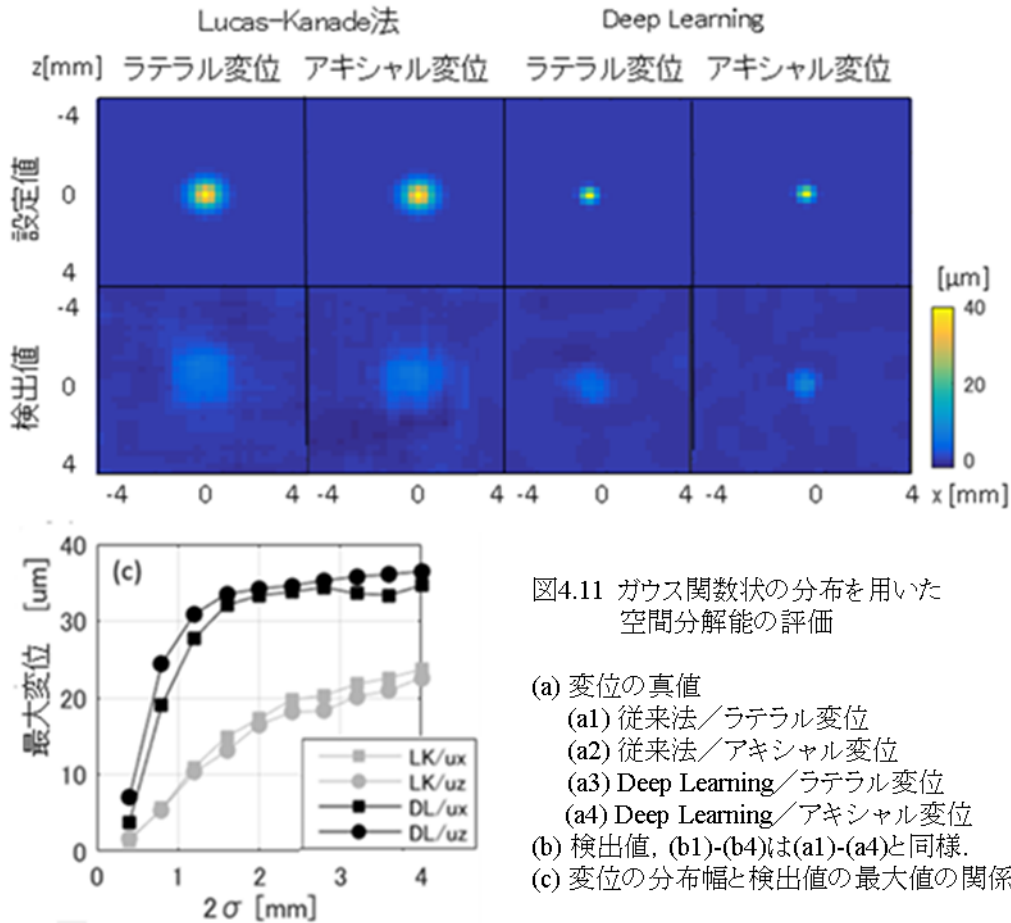


図4.11 ガウス関数状の分布を用いた空間分解能の評価

- (a) 変位の真値
 (a1) 従来法/ラテラル変位
 (a2) 従来法/アキシャル変位
 (a3) Deep Learning/ラテラル変位
 (a4) Deep Learning/アキシャル変位
 (b) 検出値, (b1)-(b4)は(a1)-(a4)と同様.
 (c) 変位の分布幅と検出値の最大値の関係

4.3.3. 適用条件

1成分のみがガウス分布する変位をもつ画像を用いて、実験データへの適用条件を評価した。適用条件は、ガウス分布が認められる変位量と変位の分布幅によって定義した。

図 4.12 に、実データへの適用条件を評価するために、本方法および従来方法をガウス分布する変位を模擬して、中心周波数 7.5MHz 帯域幅 3.25MHz のバンドパスフィルタをかけた 1%ガウシアンノイズを重畳した評価データに適用した結果を示す。図 4.12(a)がラテラル方向変位、図 4.12 (b)がアキシャル方向変位の評価結果で、図 4.12(a1)が最大 0.2 ピクセルの変位、図 4.12(a2)が最大 0.4 ピクセルの変位、図 4.12(a3)が最大 0.6 ピクセルの変位に対する結果である。図 4.12(a1)は 128 ピクセル四方、8.5 mm 四方サイズの推定された変位分布が 3 段 3 列分示されているが、図下方に示したとおり、上段から変位の分布幅が 0.4 mm, 0.8 mm, 1.2 mm ($\sigma = 1\lambda \sim 3\lambda$), 左列が真値、中列が従来法、右列が提案法である。図 4.12(c)は、変位が生じていな

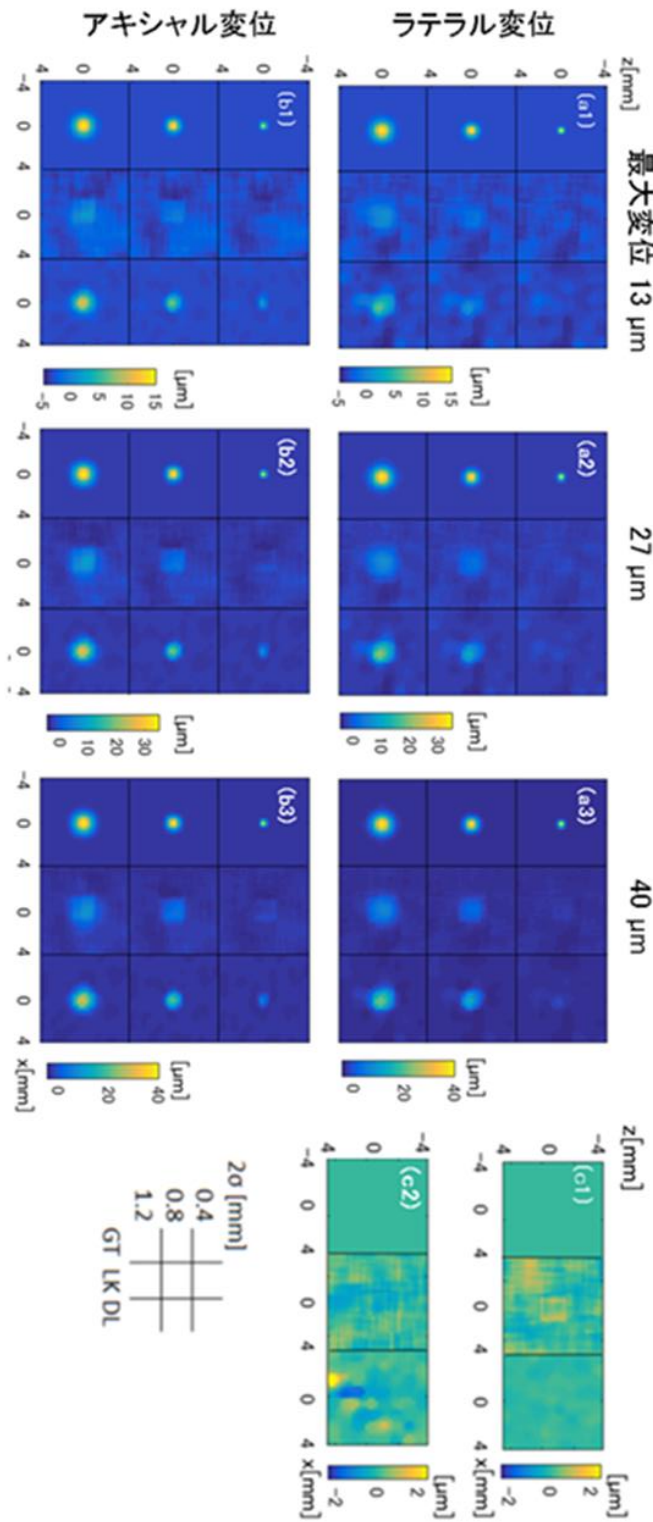


図4.12 カウス関数状の分布を用いた適用条件の評価
 (a) ラテラル変位, (b) アキシシャル変位
 (a1) 最大変位 0.2ピクセル(13.3μm)
 (a2) 最大変位 0.4ピクセル(26.7μm)
 (a3) 最大変位 0.6ピクセル(40μm)

図内内訳:
 上段: 変位の分布幅 0.4 mm ($\sigma=\lambda$)
 中段: 0.8 mm ($\sigma=2\lambda$)
 下段: 1.2 mm ($\sigma=3\lambda$)
 左列: 真値
 中列: Lucas-Kanade法
 右列: Deep Learning

(c) 変位が生じていない成分の検出結果の一例
 (c1) アキシシャル変位
 (c2) ラテラル変位

い成分の検出結果の一例で、図 4.12(c1)は、アキシャル成分変位の検出結果で、図 4.12(a2)最下段に対応する。図 4.12(c2)はラテラル方向の検出結果で、図 4.12(b2)最下段に対応する。図中の左が従来法、右が提案法の結果である。

従来法は、ラテラル方向変位は、図 4.12(a1)最下段、図 4.12(a2)および(a3)の下 2 段を視認可能と判断して、分布幅 1.2 mm 以上の場合、変位量 13 μm 以上、分布幅 0.8 mm の場合、変位量 27 μm (0.4ピクセル)以上の変位に適用可能と判断する。アキシャル方向も同様であった。提案法は、アキシャル方向の性能がよく、(b1)、(b2)、(b3)すべてが視認可能と判断して、分布幅 0.4 mm 以上、変位量 13 μm (0.2ピクセル)以上の変位に適用可能、ラテラル変位は、従来法と同等で、分布幅 1.2 mm 以上の場合、変位量 13 μm 以上、分布幅 0.8 mm の場合、変位量 27 μm (0.4ピクセル)以上の変位に適用可能と評価した。

これらの結果は、図 4.10 の結果と整合的である。従来法は、正確度の低さと、周辺画素に一様性を仮定する性質から生じる平均効果を反映して、検出値が真値より有意に小さい。一様変位による性能評価同様、適用条件もラテラル、アキシャル方向で同等である。提案法は、正確度、精度共、全体的に従来法より良いことと対応して、ラテラル成分、アキシャル成分とも、従来方法より適用条件が広い。細かくは、精度がアキシャル成分の方が良いことに対応して、アキシャル方向の適用条件が広い。

図 4.10 の結果と整合しない点もあり、一様変位で評価した精度が良いにもかかわらず、特に変位の分布サイズが小さい図の上段ほど、正確度が悪い。これは、精度と空間分解能のトレードオフとして理解できる。

図 4.12(c)に、変位が 0 の成分の検出結果の例を示す。提案法の結果は図 4.10(d)の変位 0 の場合の精度と整合し、精度がアキシャル方向 0.3、ラテラル方向 0.4 と異なるとおり、(c1)より(c2)の精度が劣る。従来法の結果は図 4.10(d)の変位 0 の場合の精度と整合しない。これは、図 4.10(d)の変位 0 の場合は 2 成分とも変位がないのに対し、図 4.12(c1)、(c2)は 1 成分がガウス状の変位を持つためである。

ノイズは、従来法は筋状、提案法は水彩画的という特徴を持っており、これはすべての条件において共通している。なお、図 4.12(a)、(b)それぞれの検出結果のノイズパターンが同じなのは、変位前画像が共通であるためで、共通のスペックルパターンを反映している。

4.3.4. 加熱組織を模擬した変形パターン

HIFU 加熱下の組織は膨張することを前章で明らかにした(Yamamoto 2021)。そこで、組織の膨張を模擬した変位パターンに対しても提案方法を適用し、不都合な性質がないか確認した。

$$\begin{aligned}\bar{x} &= \frac{x}{4e^{-3}} \\ \bar{z} &= z/1.5e^{-3} \\ \bar{r} &= \sqrt{\bar{x}^2 + \bar{z}^2} \\ u_x(x, z) &= \bar{r}^2 e^{1-\bar{r}^2} \frac{\bar{x}}{\bar{r}} \\ u_z(x, z) &= \bar{r}^2 e^{1-\bar{r}^2} \frac{\bar{z}}{\bar{r}}\end{aligned}\quad (4.3)$$

によって、HIFU加熱下の組織の膨張にともなう変位を、短径 3 mm、長径 8 mmの楕円状の分布であらわし、変位の絶対値の最大値を 13 μm 、27 μm 、40 μm に設定した。IQ信号にバンドパスフィルタをかけた標準偏差 1%のガウシアンノイズを付加している。

図 4.13 に、組織の膨張を模擬した変位パタンの検出結果を示す。図 4.13(a)がラテラル変位、図 4.13 (b)がアキシャル変位で、図内の内訳は、左列が与えた変位、中列が従来法である Lucas-Kanade 法、右列が Deep Learning に基づく方法の結果である。上段から、最大変位が 13 μm 、27 μm 、40 μm の場合を示した。

図 4.10 および図 4.12 から見出された検出精度および空間分解能と同様の傾向が確認でき、不都合な性質は確認されなかった。図の最下段では、提案方法の検出値が真値と一致していることが読み取れた。また、本例は 2 成分を持つ変位の例でもあるが、不都合な性質は確認されなかった。

性能評価結果を表 4.3 にまとめた。Lucas-Kanade 法と比較して、正確度が 97%、99%、精度が 78%、83%、空間分解能がラテラル方向に 48%、アキシャル方向に 42% 改善し、正確度 0.5 μm 以上、精度 0.4 μm 以上、空間分解能ラテラル方向 1.1 mm、アキシャル方向 0.8 mm となり、HIFU の治療領域モニタに必要な精度である、正確度 1 μm 以上、精度 1 μm 以上をおおよそ達成した。必要精度に未達なのはラテラル方向の空間分解能で、必要性能が 1 mm に対して、1.1 mm であった。

表 4.3 性能評価結果

	変位分布	Lucas-Kanade法		Deep Learning		必要性能
		ラテラル	アキシャル	ラテラル	アキシャル	
正確度 [μm]	一様変位	<14.5	<14.5	<0.5	<0.2	<1
精度 [μm]	一様変位	<1.8	<1.8	<0.4	<0.3	<1
空間分解能 [mm]	ガウス分布	2.1	1.9	1.1	0.8	<1
感度 [μm]	一様変位	0	0	0.44	0.24	-
適用条件						
変位量 [μm]	ガウス分布	>27	>27	>27	>13	-
分布幅 [mm]	ガウス分布	>0.8	>0.8	>0.8	>0.4	-

※ 計算時間/256ピクセル四方は、従来法が AMD Ryzen9 2900-X 12-core 16GB RAM CPU を用いて 3.3 秒、提案法は NVIDIA Geforce GTX 1050 Ti を用いて 0.6 秒

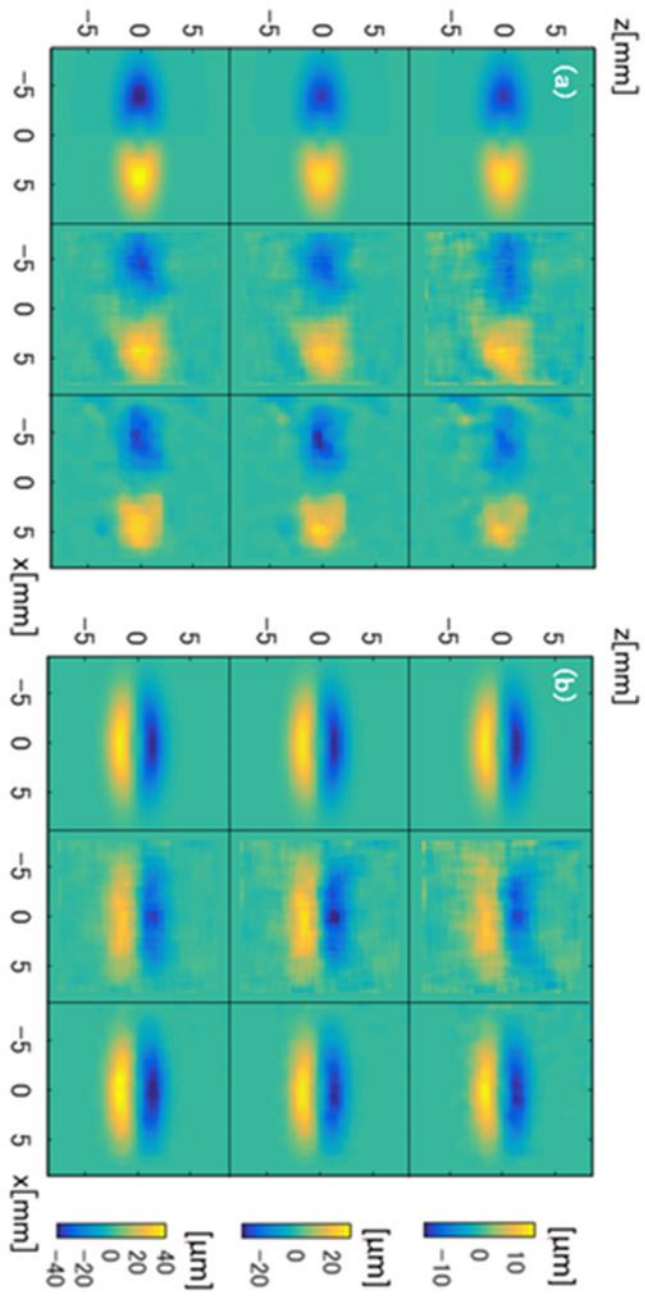


図4.13 組織の膨張を模擬した変位パターンの検出結果
 (a) ラテラル変位, (b) トルシヤル変位

図中内訳

	max u
	[μm]
GT	13.3
LK	26.7
DL	40.0

4.4. 考察

HIFU 治療のモニタのため、超音波画像からサブピクセル精度で 2 次元変位を検出する Deep Learning ネットワークを構築した。その結果、従来方法よりすべての性能が向上し、正確度 $0.5 \mu\text{m}$ 以上、精度 $0.4 \mu\text{m}$ 以上、空間分解能 1.1 mm 以上を実現して、HIFU 治療モニタに必要な性能である正確度 $1 \mu\text{m}$ 以上、精度 $1 \mu\text{m}$ 以上、空間分解能 1 mm 以上をおおよそ達成した。従来法とことなり、近傍に一様性を仮定せず平均効果がないという Deep Learning の性質を反映して、高い精度と空間分解能が実現されたと考えられる。

提案方法が高い空間分解能と精度を実現する臓器、変位量、撮像条件に、制約は少ないと考えられる。たとえば、提案方法は、肝臓の治療を想定して、散乱強度を正規乱数として学習データを作成したが、他の臓器など、散乱強度が不均一な超音波画像への拡張は容易である。すなわち、学習画像のサイズが 2.1 mm 四方と小さいため、散乱強度を非一様にして学習データを作成すればよい。また、散乱強度を一様に補正する前処理も有効であると考えられる。さらに、HIFU 治療を想定して最大変位量を $40 \mu\text{m}$ としたが、大変位への拡張も容易である。FlowNet2 と同様に、大変位を検出するネットワークと称変位を求めるネットワークを作成し、大変位を検出、補正後、小変位を求めるようネットワークを接続すればよい。また、拡張性という観点からは、本方法は 7.5 MHz 中心のリニアプローブという撮像条件を反映して学習データを作成したが、異なる撮像条件の場合、該当する撮像条件で学習データを作成すればよい。Deep Learning は課題を反映して学習データを作成することで高い精度を実現できるため、撮像条件ごとに学習データを作ることが妥当である。

提案方法の性能について、ラテラル方向の精度がアキシャル方向より劣ることに関しては、IQ データに含まれる情報量がアキシャル方向の方が多いため、自然な結果である。検出精度が一様変位で $1 \mu\text{m}$ 以上であるのに対してと非一様変位は有意にそれ以下である。これは、学習データの、学習させる一様変位の変位量の離散幅(現在 0.2 ピクセル)をより細かく設定すること、および、非一様変位のサンプルを増やすことで一定量改善する可能性が考えられる。ノイズの特徴が従来法は筋状で提案法は水彩画的であることについては、前者は、近傍の形状が正方形であることを反映しており、後者は、学習データを、一定の空間周波数を中心とした変位パターンから構成したことを反映しているためと考えられる。計算時間は、 256 ピクセル四方の画像に対して、従来法の場合、AMD Ryzen9 2900-X 12-core 16GB RAM CPU を用いて 3.3 秒、提案法は NVIDIA GeForce GTX 1050 Ti を用いて 0.6 秒であった。

提案方法の限界とその要因は次のようである。まず、切り出し、マージによるブロッキングノイズが生じる。これは、データ空間の設計を密にする、マージ処理を高精度化

(Luo 1996)するなどの対策が可能である。次に、学習データのうち一様変位の変位量が離散設定であるため、サンプリング幅に応じたブロッキングノイズが生じる可能性が考えられる。しかし、図 4.11 から図 4.13 に示した検出結果では問題は視認されなかった。

4.5. 結論

HIFU の治療領域モニタの実現のため、超音波画像を用いた、検出精度 $1 \mu\text{m}$ 、空間分解能 1 mm 、時間分解の 0.5 s の 2 次元変位検出を目標に、Deep Learning に基づく変位検出方法を提案した。具体的には、 32 ピクセル四方に分割した部分画像を入力し、変位を検出する Deep Learning ネットワークと、画像分割・画像マージを行う前処理と後処理から成り、任意の 2 次元変位を検出する処理を開発した。その結果、ピクセルサイズ $67 \mu\text{m}^2$ で作成した連続フレームの超音波画像から、ラテラル方向の正確度 $0.5 \mu\text{m}$ 以上、精度 $0.2 \mu\text{m}$ 以上、感度 $0.44 \mu\text{m}$ 、空間分解能 1.1 mm 、アキシヤル方向の正確度 $0.5 \mu\text{m}$ 以上、精度 $0.4 \mu\text{m}$ 以上、感度 $0.24 \mu\text{m}$ 、空間分解能 0.8 mm で 2 次元変位を検出可能になり、HIFU 治療モニタに必要な精度をおおよそ達成した。必要精度に未達なのはラテラル方向の空間分解能で、必要性能が 1 mm に対して、 1.1 mm であった。

引用文献

- Anuta E P, "Spatial registration of multispectral and multi temporal digital imagery using Fast Fourier Transform", IEEE T. Geosci. Electr., vol.8, no.4, pp.353-368, 1970.
- Avidan S, "Support vector tracking", IEEE Trans. Pattern Analysis and Machine Intelligence, Vol.26, no.8, pp.1064-1072. 2004.
- Duncan J, and Humphreys G W, "Visual search and stimulus similarity", Psychological Review, vol.96, no.3, pp.433-458. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.96.3.433>, 1989.
- Ebbini S E, "Phase-Coupled Two-Dimensional Speckle Tracking Algorithm". IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control, vol.53, no.5, pp.972-990, 2006.
- Evan E, Faraz K, Grenier T, Garcia D. "A pilot study on convolutional neural networks for motion estimation from ultrasound images", IEEE Trans. Ultrason., Ferroelectr. Freq. Control. vol.67, no. 12, pp.2565-2573, 2020.
- Fruhworth R., "Application of Kalman filtering to track and vertex fitting", Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A262, pp.444-450, 1987.
- Gao Z, Wu S, Liu Z, Luo J, Zhang H, Gong M, and Li S, "Learning the implicit strain reconstruction in ultrasound elastography using privileged information", Medical Image Analysis, vol.58, pp.101534, <https://doi.org/10.1016/j.media.2019.101534>, 2019.
- Goodfellow I, Gengio Y, and Courville A. "Deep Learning", The MIT Press, 2016.
- Giomore G, "Practical Gamma-ray spectrometry", John Wiley & Sons, Ltd; 2008.
- Hasegawa H. and Kanai H, "Simultaneous Imaging of Artery-Wall Strain and Blood Flow by High Frame Rate Acquisition of RF Signals", IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control, vol.55, no.12, pp.2626-2639. 2008.
- Hoerig C, Ghaboussi J, Michael F, and Insana M F, "Data-Driven Elasticity Imaging Using Cartesian Neural Network Constitutive Models and the Autoprogressive Method", IEEE Transactions on Medical Imaging, Vol.38, no.5, pp.1150-1160, doi: 10.1109/TMI.2018.2879495, 2018
- Ilg E, Mayer N, Saikia T, Keuper M, Dosovitskiy A, and Brox T, "FlowNet2.0: evolution of optical flow estimation with deep networks", arXiv:1612.01925, 2016.
- Jensen A J, "Field: A program for simulating ultrasound systems". The 10th Nordic-Baltic Conference on Biomedical Imaging Published in Medical & Biological Engineering & Computing. vol.34, no.1, pp.351-353. 1996.

- Kanai H, Sato M, Koiwa Y, and Chubachi N, "Transcutaneous measurement and spectrum analysis of heart wall vibrations. IEEE Trans. Ultrason., Ferroelectr. Freq. Control, vol.43, no.5, pp.791-810, 1996.
- Kasai C, Namekawa K, Koyano A, and Omoto R, "Real-Time Two-Dimensional Blood Flow Imaging Using an Autocorrelation Technique", IEEE Trans. Son. Ultrason., vol.SU-32, no.3, pp.458-464, 1985.
- Kibria G. M, Rivaz H, "Global ultrasound elastography using convolutional neural network", arXiv:1805.07493, 2018.
- Kibria M G, and Rivaz H, "Glunet: Ultrasound elastography using convolutional neural network," in Simulation, Image Processing, and Ultrasound Systems for Assisted Diagnosis and Navigation. Springer, pp. 21–28. 2018.
- Lucas D B, and Kanade T, "An iterative image registration technique with an application to stereo vision", Proceedings of Imaging Understanding Workshop. 1981, pp.121-130. 1981.
- Luo J, Chen C W, Parker K.J, and Huang T S. "Artifact reduction in low bit rate DCT-based image compression". IEEE Trans. Image Proc. vol.9, no.9, pp.1363-1368, 1996.
- Namekawa K, and Kasai C, "Imaging of blood flow using autocorrelation". Ultrason. Med. Biol., vol.8, pp.138, 1982.
- O'Donnell M, Skovoroda A R, Shapo B M, and Emelianov S Y, "Internal Displacement and Strain Imaging Using Ultrasonic Speckle Tracking", IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control, vol.41, no.3, pp.314-325,1994.
- Peng B, Xian Y, and Jiang J. "A convolution neural network-based speckle tracking method for ultrasound elastography". 2018 IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS). pp. 206–212, doi:10.1109/ULTSYM.2018.8580034, 2018.
- Rivaz H, Boctor E M, Choti M A, and Hager G D, "Real-time regularized ultrasound elastography," IEEE transactions on medical imaging, vol. 30, no. 4, pp. 928–945, 2010.
- Ronneberger O, Fischer P, and Brox T, "U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation", Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI), Springer, LNCS, Vol.9351, arXiv:1505.04597, pp.234-241, 2015.
- Sum D, Yang X, Liu M-Y, and Kautz J. "PWC-Net: CNNs for optical flow using pyramid, warping, and cost volume". arXiv:1709.02371, 2017.
- Tehrani A. K. Z, Rivaz H. "Displacement estimation in ultrasound elastography using pyramidal convolutional neural network". IEEE Trans. Ultrason., Ferroelectr. Freq.

- Control. Vol.67, no.12, pp.2629-39, 2020
- Tomasi C, and Kanade T, "Detection and Tracking of Point Features", Technical Report CMU-CS-91-132. 1991.
- Yamamoto M and Yoshizawa S. "Analysis of tissue displacement induced by high-intensity focused ultrasound exposure for coagulation monitoring", Jpn. J. Appl. Phys. 2021;60:040903.
- Yoshikawa H, Azuma T, Sasaki K, Kawabata K, and Umemura S, "Dynamic and Precise Visualization of Contrast Agent in Blood Vessels with Motion Correction". Jpn. J. Appl. Phys., 2006. 45(5B): p. 4754.
- Yoshikawa H, "Study on precise vascular imaging with ultrasound speckle tracking". Doctoral dissertation, Tohoku university, Sendai, Japan. 2017 Sep [cited 2021 Mar 1]; [updated 2017 Sep]. [143 pages]
Available from: <http://hdl.handle.net/10097/00125122>.
- Wu S, Gao Z, Luo J, Liu Z, Zhang H, and Li S, "Direct Reconstruction of Ultrasound Elastography Using an End-to-End Deep Neural Network", MICCAI 2018, pp 374-382, DOI: 10.1007/978-3-030-00928-1_43, 2018.
- Xiao C, Zhenzhou Li Z, Lu J, Wang J, Zheng H, Bi Z, Chen M, Mao R, and Lu M, "A new deep learning method for displacement tracking from ultrasound RF signals of vascular walls". Computerized Medical Imaging and Graphics. doi:10.1016/j.compmedimag.2020.101819.,2021
- 呉 海元, "コンピュータビジョン特論", 和歌山大学,
<http://web.wakayama-u.ac.jp/~wuhy/CV12.pdf>, 2021. (access date: 2021.7.7.)

第 5 章 治療領域の 2 次元モニタリング

前章では超音波画像から 2 次元変位を空間分解能 1.1 mm 以上、精度 0.5 μm 以上で検出する方法を実現した。本章では、この方法を HIFU 照射下の豚肝臓の実験データに適用し、HIFU の治療領域形成のモニタに対する臨床上的有用性を評価した。

5.1. 実験方法

第 2 章で述べた HIFU 照射下の実験系に、前章で提案した変位検出方法を適用して、治療領域の形成の 2 次元検知の性能を評価した。実験系と照射および撮像シーケンスは、図 5.1 に再掲したとおりで、HIFU をブタ肝臓に 10 秒間照射し、HIFU 照射断面を高速撮像して、照射中の超音波信号を取得している。

超音波信号を得た後、まず、整相加算して IQ 信号を作成し、デノイズした後、ログ圧縮画像と IQ 信号を作成した。次に、ログ圧縮画像と IQ 信号を、Deep Learning に基づいた 2 次元変位検出処理を適用して変位を求めた。この際、変位の検出を複数回行って、適用条件を満たす設定を決定した。すなわち、アキシャル変位は分布幅 0.4 mm 以上、変位量 13 μm 以上、ラテラル変位は、分布幅 1.2 mm 以上の場合、変位量 13 μm 以上、分布幅 0.8 mm の場合、変位量 27 μm 以上になるよう、フレーム間隔を設定して、提案方法の検出結果とした。

5.2. 結果

デノイズ前後の IQ 信号の周波数分布を図 5.2 に示す。取得した IQ 信号に直流成分を含むノイズが検出されたため、撮像周波数 7.5 MHz を中心、標準偏差 1.9 MHz のガウシアンフィルタと直流成分除去処理によりノイズを低減した。

提案方法において、適用条件を満たすフレーム間隔を探索した結果を図 5.3 に示す。(a)がラテラル変位で、(a1)-(a4)はフレーム間隔がそれぞれ 0.2 秒、0.4 秒、0.6 秒、0.8 秒(8.8-9.0 秒、8.8-9.2 秒、8.6-9.2 秒、8.6-9.4 秒)、(b)がアキシャル変位で、(b1)-(b4)は(a1)-(a4)と同様である。ラテラル変位が 10 μm 程度の(c2)はノイズが多いが、ラテラル変位が 20 μm 程度になった(c4)では変位場が明瞭に検出されているのが確認された。したがって、(c4)に相当する、フレーム間隔 0.8 秒の超音波画像を、HIFU 治療モニタの変位検出処理の入力とした。これは、分布幅 1.2 mm 以上の場合、変位量 13 μm 以上、分布幅 0.8 mm の場合、変位量 27 μm (0.4 ピクセル)以上という、ラテラ

ル変位の適用条件と整合的である。

4章で最適化し、図 4.9 に示した、Lucas-Kanade 法の近傍サイズの最適値を、実験データにおいて確認した結果を図 5.4 に示す。図 5.4(a)が図 4.9 の再掲で、Lucas-Kanade 法の精度の近傍サイズ依存性、図 5.4(b)が検出されたラテラル変位、図 5.4(c)がアキシャル変位である。図 5.4(b1), (c1)に近傍サイズ 1.1 mm (16 ピクセル) の場合、図 5.4(b2), (c2)に近傍サイズ 2.1 mm (32 ピクセル) の場合を示した。図 5.4(b2),(c2)の視認性がよく、図 4.9 で最適値とした近傍サイズ 2.1 mm が妥当だと確認された。

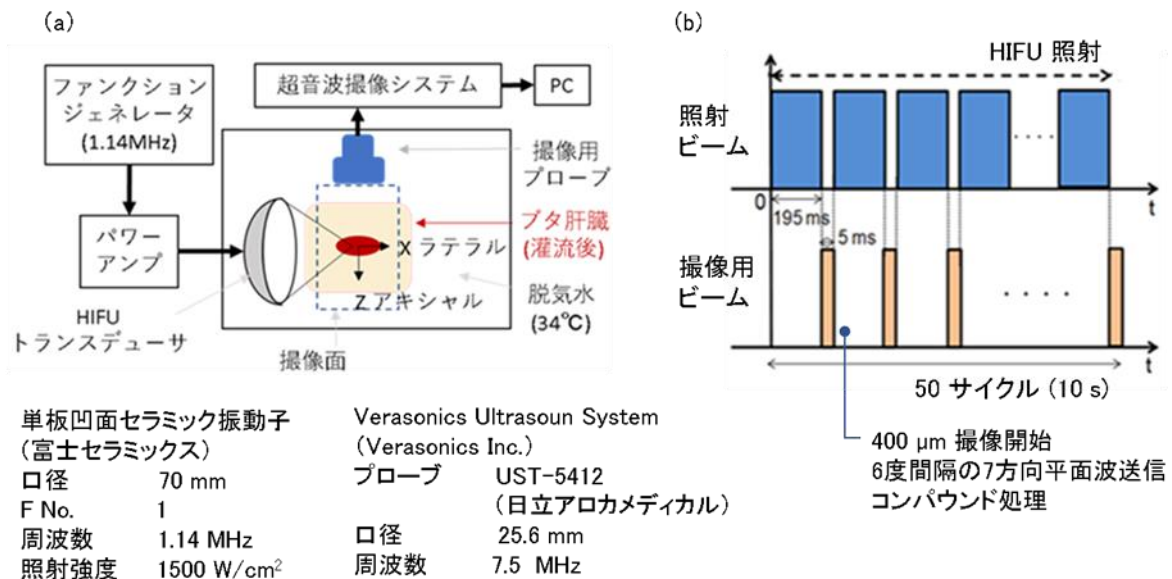


図 5.1 HIFU 照射実験の概要

(a) 撮像系の装置構成, (b) HIFU 照射・撮像シーケンス

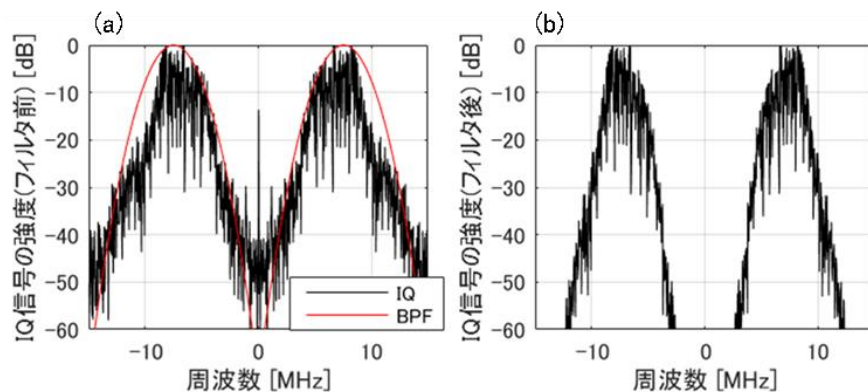


図 5.2 デノイズ前後の IQ 信号の周波数分布

(a) デノイズ前, (b) デノイズ後

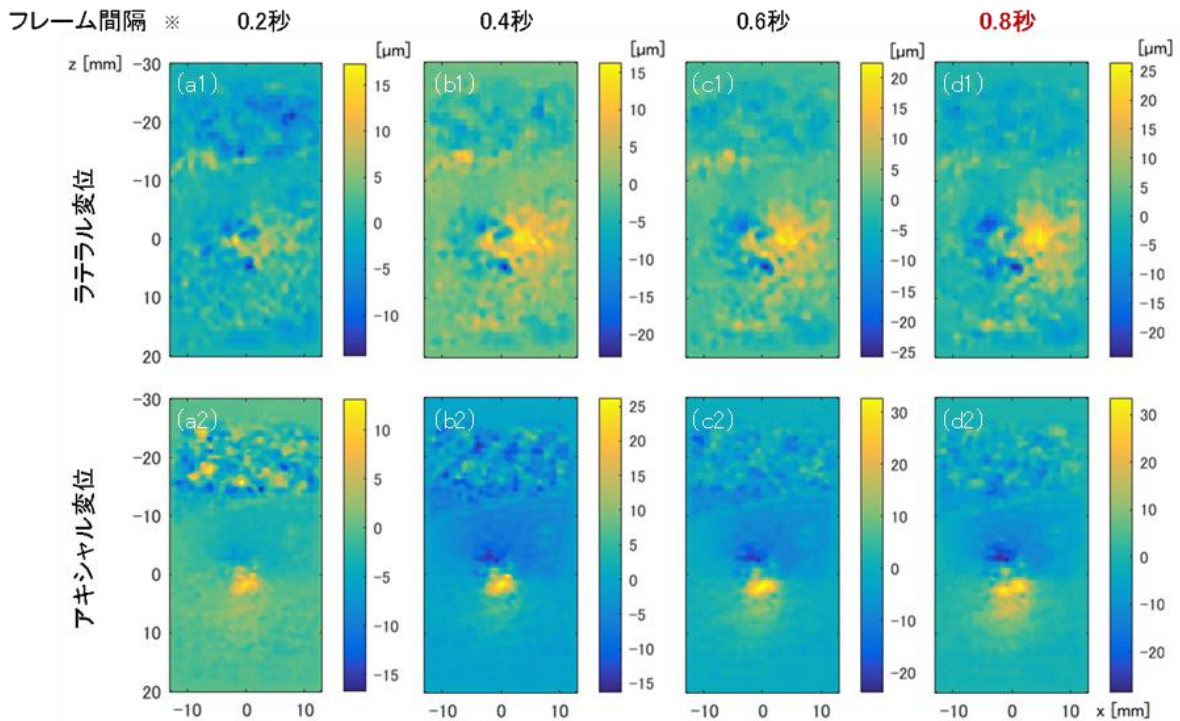


図 5.3 提案方法における, 適用条件を満たすフレーム間隔の探索

(a) ラテラル変位; フレーム間隔が (a1) 0.2 秒, (a2) 0.4 秒, (a3) 0.6 秒, (a4) 0.8 秒 (8.8-9.0 秒, 8.8-9.2 秒, 8.6-9.2 秒, 8.6-9.4 秒), (b) アキシャル変位; (b1)-(b4)は(a1)-(a4)と同様

図 5.5 に提案方法により HIFU 照射中の超音波画像から変位を検出した結果を示す. 図 5.5(a)が Lucas-Kanade 法, 図 5.5(b)が Deep Learning に基づく提案方法の結果で, 図 5.5(a1), (a2)はそれぞれラテラル変位とアキシャル変位, (b1), (b2)も同様である. 図 5.5(a), (b)の図内の内訳は, 左から, HIFU 照射 3 秒後, 5 秒後, 7 秒後, 9 秒後からそれぞれ 0.8 秒後の間の変位である. 図 5.5(c)に HIFU 照射 10 秒後の超音波画像, 図 5.5(d)に照射断面の光学写真, 図 5.5(e)にネットワークの入力画像としたログ圧縮画像を示した. 図 5.5(e1)が実験データ, (e2)が Deep Learning の学習に用いたデータである. 図 5.5(c)に境界がみられるように, 図の上 1/3 は水にあたり, 幅 10 mm 高さ 1.5 mm の焦点領域がラテラル方向 0 mm, アキシャル方向 0 mm を中心に存在する. 焦点領域のサイズは, 最大音場強度の 50%を閾値とした値である.

光学写真には, 焦点を中心に幅 8.2 mm 高さ 2.6 mm の変色領域が認められた. これを一回り拡大した領域が治療領域とみなされる. ログ圧縮画像からは, Deep Learning に用いた画像と実験データのスペックルサイズがほぼ同じであることが確認された. Deep Learning の学習データが実験データをよく模擬している.

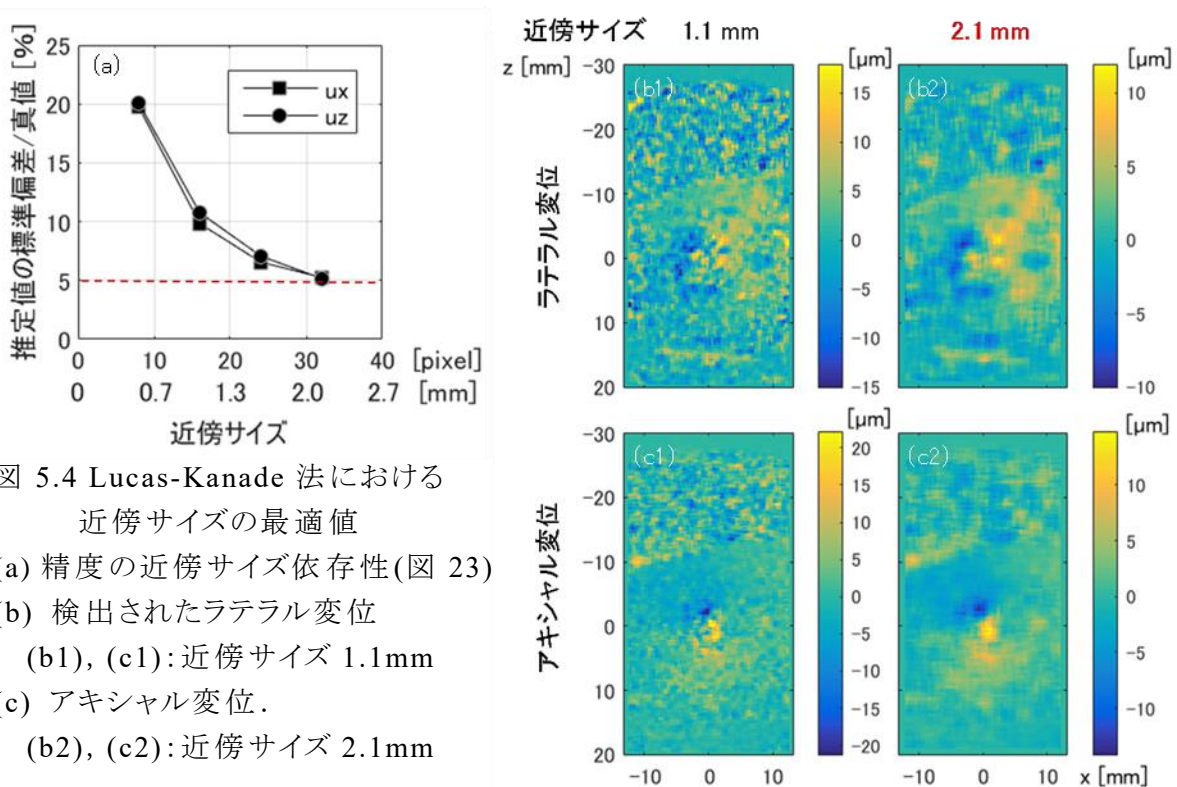


図 5.4 Lucas-Kanade 法における
近傍サイズの最適値
(a) 精度の近傍サイズ依存性(図 23)
(b) 検出されたラテラル変位
(b1), (c1): 近傍サイズ 1.1 mm
(c) アキシャル変位.
(b2), (c2): 近傍サイズ 2.1 mm

変位の検出結果からは、従来方法より、提案方法において精度、空間分解能の向上し、HIFU 探触子の焦点領域の周辺にラテラル成分およびアキシャル成分の変位が検出されていることが確認できた。先行研究で HIFU 照射約 7 秒後から治療領域の形成が開始されたと報告されている(Sasaki 2014)ことと整合して、HIFU 照射 7 秒後から焦点を中心とした膨張パターンが現れ、膨張する領域の拡大が認められた。

図 5.6 に、Deep Learning による変位検出方法の検出結果の例を示す。図 5.6(a)がサンプル 1 の HIFU 照射後 9 秒から 9.8 秒の間の変位、図 5.6(b)がサンプル 2 の HIFU 照射後 7 秒から 7.8 秒の間の変位である。図 5.6(a1)が超音波画像、図 5.6(a2)がラテラル変位、図 5.6(a3)がアキシャル変位、図 5.6(a4)がラテラル変位(a2)の図中点線部の 1 次元断面、図 5.6(a5)がアキシャル変位(a3)の図中点線部の 1 次元断面で、図 5.6(b1)-(b5)も同様である。

図 5.6(a)からは、提案方法により空間分解能と精度が向上した結果、焦点を中心とする熱膨張の境界が 2 次的に可視化可能になったことがわかる。図 5.6(a4), (a5)において、変位のピークが視認できる。さらに、膨張パターンの内側に、膨張パターンが反転したパターンが入り子になっているようにも見えるが、これが明瞭に確認されたのが図 5.6(b)である。図 5.6(b3)に示したアキシャル変位分布には膨張パターンと、膨張パターンの中心

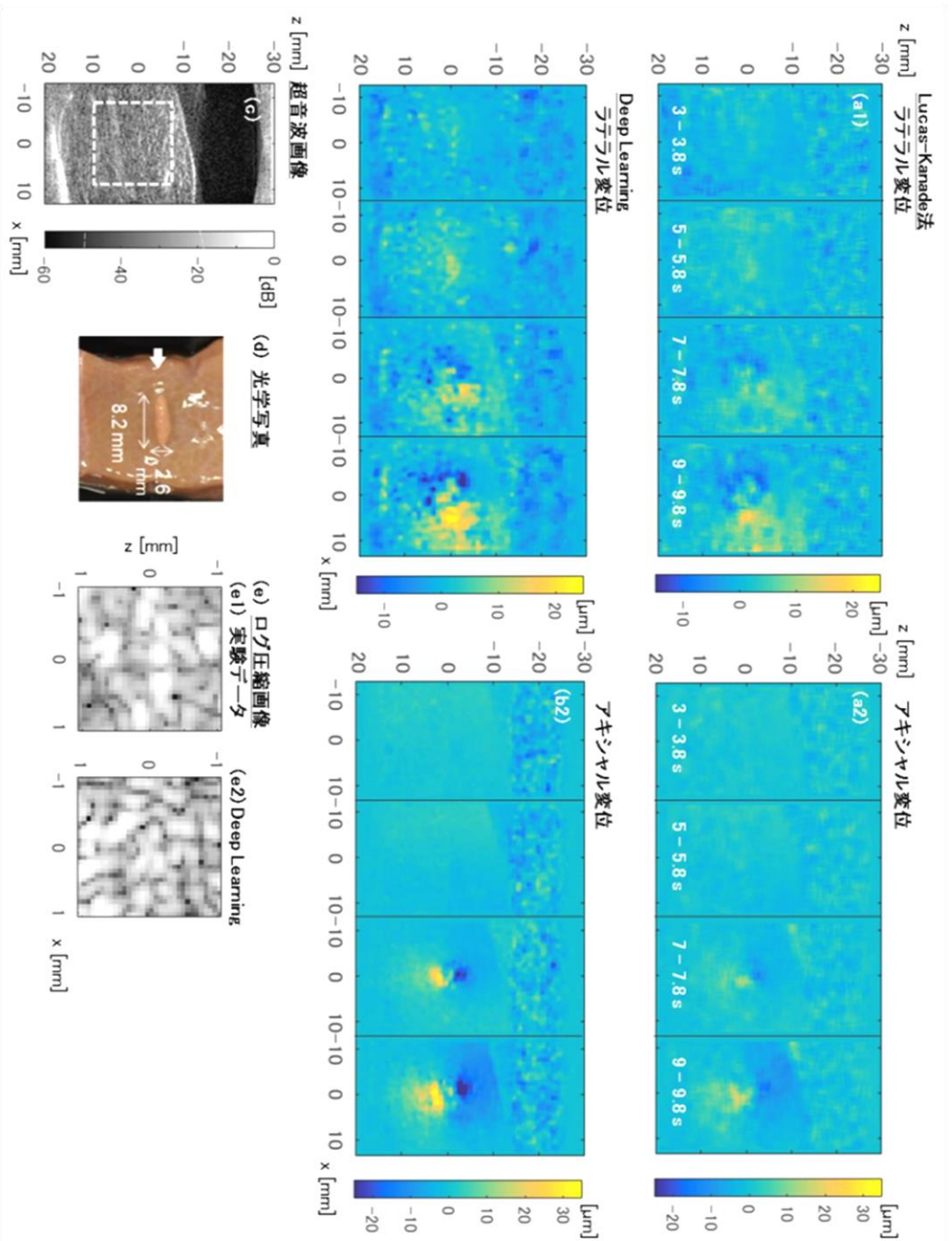


図5.5 提案方法によりHIFU照射中の超音波画像から変位を抽出した結果
 (a) Lucas-Kanade法, (b) Deep Learningによる方法の結果. (a1), (b1) ラテラル変位, (a2), (b2) アキシヤル変位
 図内内訳: HIFU照射3.5, 7.9秒後からそれぞれ10.8秒後の間の変位
 (c) 超音波画像(HIFU照射開始10秒後), (d) 光学写真, (e) ログ圧縮画像. (e1) 実験データ, (e2) Deep Learningの教師データ

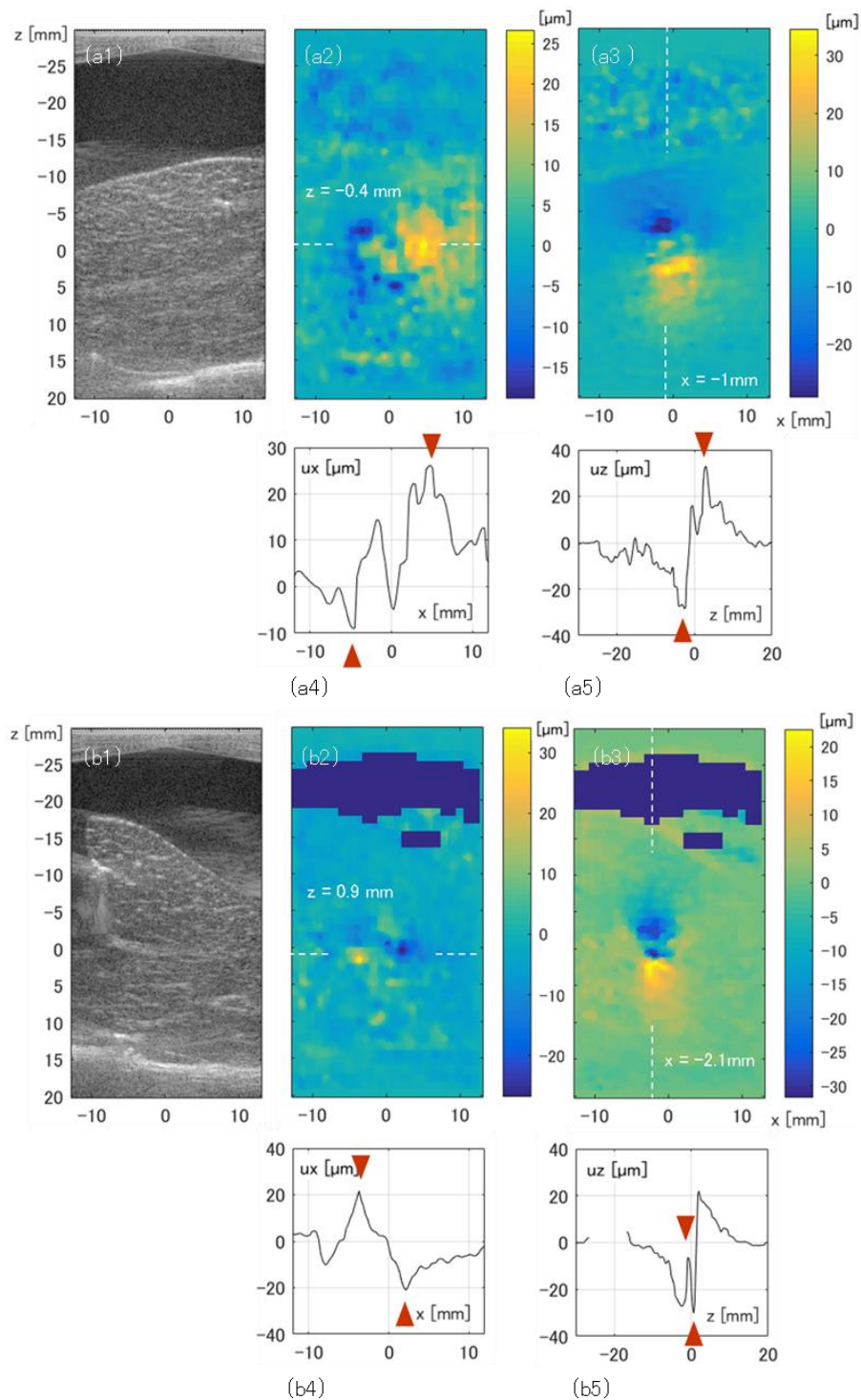


図 5.6 提案方法により HIFU 照射中の超音波画像から変位を検出した結果
 (a) サンプル 1; 照射 9-9.8 秒後の間の変位, (b) サンプル 2; 照射 7-7.8 秒後の間の変位
 (a1), (b1) 超音波画像, (a2), (b2) ラテラル変位, (a3), (b3) アキシヤル変位,
 (a4), (b4) ラテラル変位の 1 次元断面, (a5), (b5) アキシヤル変位の 1 次元断面

に収縮パターンが確認できる。収縮パターンはラテラル変位分布 (b2)にも明瞭に確認できる。

この反転パタンの原因としては、HIFU 加熱により治療領域中心に生じる弾性率の増加や、脱水による密度変化が考えられる。切片切り出ししていない肝臓に対して RF 加熱した例では、組織は膨張した後収縮し (Rossmann 2014)、加熱部の周辺が膨張し、中心が収縮することが知られている (Brace 2010)。HIFU 治療においては、水分の移動を評価した報告はないが、弾性率は、HIFU 加熱に対して時間遅延をともなって増加することが知られており、弾性率測定により治療効果判定がされているのは前述したとおりである (Bercoff 2004)。3 章 5 節における、弾性率の増加の影響の定性的な議論においても、弾性率の増加によって、熱膨張とは正負逆でピークが焦点中心寄りの変位分布成分が生じることを図 3.6(a)の灰色の点線は示している、図 3.6(a)の結果および収縮が加熱に対して時間遅延なく生じていることは、弾性率の増加のみでは、検出された収縮パターンを説明できず、脱水による密度変化など他の要因の考慮が必要であることを示しているが、図 5.6 において確認された、焦点中心における収縮パターンは弾性率の増加を含む、一定量以上の加熱に対する組織の反応を検出していると考えられることができる。なお、本論で引用した密度の温度依存性図 3.1(d)は、シリンダー容器につめた、ホモジナイズした肝臓を湯煎により加熱した結果で、水分の移動は起きない実験系であるが (Guntur 2013)、RF 加熱に対して加熱部の中心が収縮、加熱部の周辺が膨張するという研究 (Brace 2010)は、細胞間の水の移動が可能な系である。

5.3. 考察

本論で提案した Deep Learning に基づく、HIFU 治療に必要な精度と空間分解能をおおよそ満たした 2 次元変位検出方法により、HIFU 照射下のブタ肝臓の組織変形を検出した結果、Lucas-Kanade 法より空間分解能と精度の向上が確認され、これまで検出できなかった、治療領域のラテラル方向の境界を表す変位分布の検出が可能であることを確認した。さらに、熱膨張した治療領域の内部に、組織の収縮が生じていることも可視化された。

2 章と 3 章で示したように、HIFU 治療領域では組織が変形しており、組織の変形を検出することで治療領域の形成をモニタできることが明らかになっている。上記の結果から、Deep Learning に基づく変位検出方法は、HIFU の治療領域形成のモニタ方法として臨床上有用である可能性が示唆された。

本方法による HIFU 治療のモニタの適用範囲は、HIFU 照射により膨張あるいは収縮する組織である。膨張あるいは収縮が報告されている組織としては、肝臓と筋肉があげられる (Bercoff 2004)。

提案方法による治療領域のモニタの限界は 2 点ある。1 点は時間分解能である。H

IFU照射下の現象の可視化において、とくに、3章で求めた適用条件を満たすように入力画像の時間間隔を最適化することが有効であった。しかし、これは時間分解能の限界を意味する。HIFU照射後7秒から10秒までに長径0 mmから8.2 mmの治療領域が形成されるのに対して(Sasaki 2014)、本方法は、20 μm 程度の変位を精度よく検出でき、これは0.8秒の時間分解能に相当した。

この限界は、ラテラル変位の精度を得るため生じたもので、アキシャル変位の制約はより少なく、撮像頻度と同じ頻度、本実験では0.2秒ごとに変位を検出でき、治療領域の形成を検知できる。すなわち、2次元モニタリングの時間分解能は0.8秒、アキシャル方向の1次元モニタリングの時間分解能は0.2秒である。ラテラル変位も、0.8秒間の平均変位量を撮像頻度と同じ時間間隔ごとに検出可能である。2次元モニタリングの時間分解能は十分ではないが、重要血管の熱損傷など、治療の安全性の確保、および、治療効率確保のための治療領域と未治療領域の確認という目的には十分寄与すると考えられる。

提案方法による治療領域のモニタの限界のもう1点は、撮像方向とHIFU照射方向の位置関係に関する。本研究における実験系は、HIFU照射方向と垂直な方向から撮像を行ったが、実用時は、HIFU用プローブと撮像用プローブはともに体表に密着させるため、それらの成す角度は大きくて30度程度に小さくなる。組織の変形は、音響放射力の影響がないHIFU照射と垂直な方向がロバストで、変位検出の性能は、撮像方向が有意である。本論の実験においては、現象がロバストな方向と検出精度が高い方向が重なっているのに対して、実用時は現象がロバストな方向と検出精度が劣る方向が重なること、現象がロバストな方向の変位量が10秒で $\pm 100 \mu\text{m}$ オーダーであり、検出精度が劣る方向への提案方法の適用条件が20 μm オーダーであることを考慮すると、本論の実験時より実用時の装置配置の方が2次元モニタとしては望ましいとも考えられるが、図5.6(b3)に示したように、現象がロバストな方向の詳細な情報が、わずかな収縮を確度高く検出するなど有用な判断につながる場合もあることから、提案方法の検出精度の劣る方向(本論中、ラテラル方向)のさらなる精度改善があればより望ましい。

5.4. 結論

Deep Learningに基づく変位検出方法を、HIFU照射中のブタ肝臓の超音波画像に適用した。その結果、精度、空間分解能とも改善が確認され、従来の2次元変位検出方法であるLucas-Kanade法では検出できなかった、治療領域の2次元境界の可視化と、焦点中心での組織の収縮の可視化が可能になった。

提案した変位検出方法はHIFUの治療領域形成のモニタ方法として臨床上有用で

ある可能性が示唆された。このモニタリングは肝臓や筋肉をはじめとする、加熱時に変形する組織へ適用可能である。

引用文献

- Bercoff J, Pernot M, Tanter M, and Fink M, "Monitoring thermally-induced lesions with supersonic shear imaging", *Ultrasonic Imaging*, vol. 26, pp. 71-84, 2004.
- Brace C L, Diaz T A, Hinshaw J L, and Lee F T Jr., "Tissue contraction caused by radiofrequency and microwave ablation: A laboratory study in liver and lung", *J Vasc Interv Radiol*.vol.21, no.8, pp.1280–1286, doi:10.1016/j.jvir.2010.02.038, 2010.
- Guntur S R, Lee K I, Paeng D, Coleman A J, Choi M J, "Temperature-Dependent Thermal Properties of ex Vivo Liver Undergoing Thermal Ablation", *Ultrasound in Med. & Biol*. Vol, 39. no.10, pp. 1771-1784, 2013.
- Luo J, Chen C W, Parker K J, and Huang T S. "Artifact reduction in low bit rate DCT-based image compression". *IEEE Trans. Image Proc*, vol.9, no.9, pp.1363-1368, 1996.
- Rossmann C, Garretto-Mayer E, Frank R, and Haemmerich D, "Dynamics of tissue shrinkage during ablative temperature exposures", *Physiol. Meas.* vol.35, no.1, pp.55-67,doi: 10.1088/0967-3334/35/1/55, 2014.
- Sasaki S, Takagi R, Matsuura K, Yoshizawa S, and Umemura S, "Monitoring of high-intensity focused ultrasound lesion formation using decorrelation between high-speed ultrasonic images by parallel beamforming", *Jpn. J.Appl. Phys.* 53, 07KF10. 2014.

第 6 章 まとめ

6.1. まとめ

超音波画像の AI 処理による 2 次元の変形検出によって、HIFU 治療による治療領域形成のリアルタイムモニタリングを可能にした。

具体的には、実験結果から治療領域に組織膨張に起因する変形パターンがあることを発見し、実験データから計算した従来指標と組織のひずみ分布が一致すること、および、理論式により数値的に求めた、治療領域における物性値変化の応答としての変形と、実験により検出された変形が定性的に一致することを確認して、HIFU を照射した組織に生じる変形が治療領域の形成を反映していることを実験・理論両面で明らかにした。

また、変位を検出して治療領域を特定する、治療モニタリング方法を構築した。Deep Learning を用いた 2 次元変位の検出方法を提案して、ピクセルサイズ $67 \mu\text{m}^2$ の超音波画像に対して、 $1 \mu\text{m}$ オーダーの推定精度と 1mm オーダーの空間分解能を実現し、従来、1 次元方向しか検出できなかった治療領域の境界を 2 次元的に検出可能にするなど、現象を詳細に可視化可能にした。本手法は、治療領域において密度と弾性率が変化する任意の組織に適用できる。

本方法と既存の技術を組み合わせることにより、HIFU 治療モニタリングの、作用領域の特定、治療領域形成のモニタ、治療効果判定すべてが実用に適した精度で実現される。本方法は HIFU 治療の安全性および治療効率の向上に寄与し、HIFU 治療の普及の一助となることが期待される。

6.2. 今後の課題

本方法を実用化するには、体表に HIFU トランスデューサおよびイメージングプローブを設置した位置関係の場合の本方法の有効性、とくに HIFU 照射方向の音響放射圧の影響を確認する必要がある。また、すでに形成された治療領域が存在する組織に対して、照射領域における組織の変位分布から治療領域を検出する場合の検出精度の確認も必要である。

より大きい枠組みでは、HIFU 治療の普及には、治療モニタリングの実現の他に、治療効率の向上および、他の手法より優位な結果が得られる疾患を臨床研究により明らかにすることが重要である。治療効率の向上は、気泡を用いて熱変換効率を上げる方法と、6 点を連続照射するなど照射領域を広げる方法の研究が進んでいる。前者に本

研究の治療領域形成のモニタを適用するには、気泡が存在し、画像輝度が一様でない場合の本方法の変位検出精度を評価する必要がある。後者に本研究の方法を適用するには3次元高速撮像系が必要となるが、本方法には新たな課題はない。

付録

1. 熱弾性方程式の解析解の導出

弾性方程式の軸対称問題は円筒座標系で

$$\begin{aligned}\frac{\partial \sigma_{rr}}{\partial r} + \frac{\sigma_{rr} - \sigma_{\theta\theta}}{r} + \rho f_r &= 0 \\ \frac{\partial \sigma_{r\theta}}{\partial r} + \frac{2\sigma_{r\theta}}{r} + \rho f_\theta &= 0\end{aligned}\quad (A.1)$$

$$\varepsilon_{rr} = \frac{\partial u_r}{\partial r}$$

$$\varepsilon_{\theta\theta} = \frac{u_r}{r}$$

$$\gamma_{r\theta} = \frac{\partial u_\theta}{\partial r} - \frac{u_\theta}{r}$$

$$\sigma_{rr} = \frac{E_*}{1 - \nu_*^2} (\varepsilon_{rr} + \nu_* \varepsilon_{\theta\theta})$$

$$\sigma_{\theta\theta} = \frac{E_*}{1 - \nu_*^2} (\varepsilon_{\theta\theta} + \nu_* \varepsilon_{rr})$$

$$\gamma_{r\theta} = \frac{\sigma_{r\theta}}{G}$$

$$E_* = \frac{E}{1 - \nu^2}$$

$$\nu_* = \frac{\nu}{1 - \nu}$$

と書ける. σ_{rr} , $\sigma_{\theta\theta}$, $\sigma_{r\theta}$ は応力, ρ は密度, f_r , f_θ は体積力, ε_{rr} , $\varepsilon_{\theta\theta}$, $\gamma_{r\theta}$ はひずみ, E はヤング率, ν はポアソン比である. ここで, 外力 f_r , f_θ がポテンシャル V

$$\rho f_r = -\frac{\partial V}{\partial r}$$

$$\rho f_\theta = -\frac{1}{r} \frac{\partial V}{\partial \theta} = 0 \quad (A.2)$$

であらわされる保存力とすると

$$\begin{aligned}
\sigma_{rr} &= \frac{1}{r} \frac{\partial \phi}{\partial r} + V \\
\sigma_{\theta\theta} &= \frac{\partial^2 \phi}{\partial r^2} + V \\
\sigma_{r\theta} &= 0
\end{aligned} \tag{A.3}$$

で定義されるエアリーの応力関数 ϕ を用いて, 問題は

$$\begin{aligned}
\frac{d^4 \phi}{dr^4} + \frac{2}{r} \frac{d^3 \phi}{dr^3} - \frac{1}{r^2} \frac{d^2 \phi}{dr^2} + \frac{1}{r^2} \frac{d\phi}{dr} &= -(1 - \nu_*) \left(\frac{d^2 V}{dr^2} + \frac{1}{r} \frac{dV}{dr} \right) \\
\varepsilon_{rr} &= \frac{1}{E_*} \left\{ \frac{1}{r} \frac{d\phi}{dr} - \nu_* \frac{d^2 \phi}{dr^2} + (1 - \nu_*) V \right\} \\
\varepsilon_{\theta\theta} &= \frac{1}{E_*} \left\{ \frac{d^2 \phi}{dr^2} - \frac{\nu_*}{r} \frac{d\phi}{dr} + (1 - \nu_*) V \right\} \\
\gamma_{r\theta} &= 0 \\
u_r &= \frac{r}{E_*} \left\{ \frac{d^2 \phi}{dr^2} - \frac{\nu_*}{r} \frac{d\phi}{dr} + (1 - \nu_*) V \right\}
\end{aligned} \tag{A.4}$$

となる. 原点を含む半径 1 の円筒領域でのみ外向き一定の外力が働く系を想定し, θ をステップ関数として

$$\rho f_r = -\frac{\partial V}{\partial r} = \theta(1 - r)$$

V を

$$V(r) = (1 - r) \theta(1 - r)$$

と設定した場合, `mathematica` で解を求め, 境界条件

$$\begin{aligned}
u_r(0) &= 0 \\
u_r(r \rightarrow \infty) &\rightarrow 0
\end{aligned}$$

を考慮すると, 解析解

$$\begin{aligned}
& \phi(r) \\
& = \begin{cases} (1 - \nu_*) \left(\frac{r^3}{9} - \frac{r^2}{4} \right) + const. & (r < 1) \\ -(1 - \nu_*) \left[\frac{1}{72} - \frac{1}{12}(3r^2 + 1)\log x + \frac{1}{4}\{-r^2 + (r^2 + 1)\log x + 1\} - (1 - \nu) \frac{r^2}{4} \right] + const. & (r \geq 1) \end{cases} \\
& u_r(r) = \begin{cases} \frac{r}{E_*} \frac{1 - \nu_*^2}{6} (3 - 2r) & (r < 1) \\ \frac{1 - \nu_*^2}{6E_*} \frac{1}{r} & (r \geq 1) \end{cases} \quad (A.5)
\end{aligned}$$

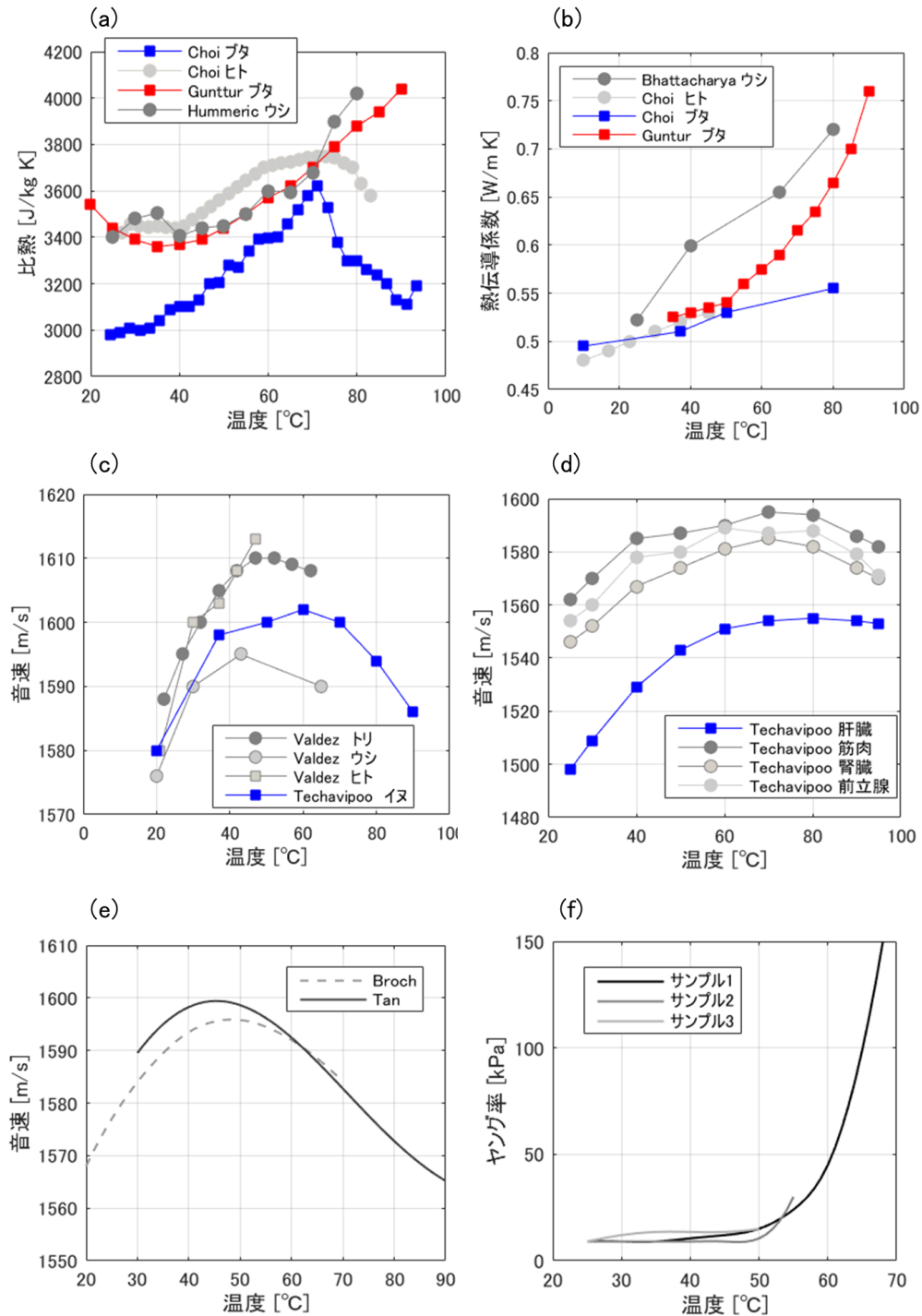
が得られる.

2. 物性値の文献値

3 章では、治療領域における現象を解明するため、数値解析を行った。この検討結果は、物性値の設定に依存する。生体の物性値についての文献は多くなく、計測条件によって大きくことなる。肝臓の物性値の文献も、*in vivo*, *in vitro* の別、*in vitro* でも切片かホモジナイズした試料の別、加熱方法や加熱速度など、計測条件がさまざまである。3 章の結論の妥当性の範囲をみつめる際の参考のために、各種文献値を付記した。

付録図 1(a)がブタ, ウシ, ヒトの肝臓の比熱(Choi 2013, Guntur 2013, Haemmerich, Rossmann 2014), (b)がブタ, ウシ, ヒトの肝臓の熱伝導係数, (c)がトリ, イヌ, ウシ, ヒトの肝臓の音速 (Valdez 2015, Techavipoo 2002, 2004), (d)がイヌの臓器別の音速 (Techavipoo 2002), (e)が Broch と Tan によるブタ肝臓の音速の近似式 (Broch 1998, Muller 2004, Tan 2018), (f)がウシ肝臓のヤング率の温度変化 (Brosses 2010)である。

図中, (f)の加熱速度は 1 分あたり 0.3°C など, いずれも加熱速度は HIFU より遅く, HIFU 照射における温度依存性を考える際は, サーマルドーズなどを考慮する必要があり, 文献値が HIFU 加熱にともなう物性値の温度変化を精度よくあらわしているとは言えないが, 比熱と熱伝導係数に関しては, 引用した値は, 文献の中では, 温度上昇が遅く, 拡散しやすい値となっており, 焦点のサイズを広く, 焦点温度を低く評価している可能性が考えられる。また, 音速の温度依存性に関しては, 引用した値は文献の中でもっとも温度依存性が大きく, 本論の結果は, 音速依存性を大きく見積もっている可能性が考えられる。

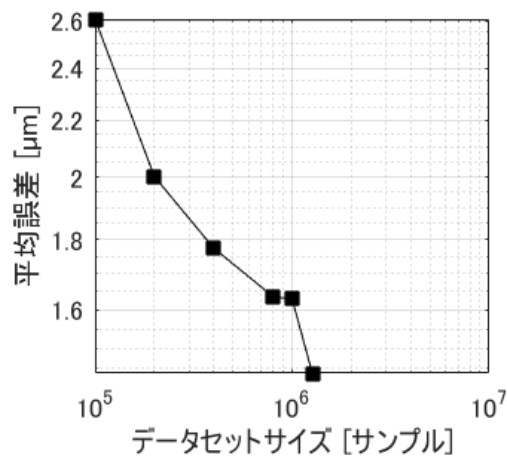


付録 図1 物性値の文献によるばらつき

- (a) 肝臓の比熱, (b) 肝臓の熱伝導係数, (c) 肝臓の音速,
 (d) イヌの臓器別の音速, (e) プタ肝臓の音速の近似式, (f) ヤング率の温度変化

3. 検出精度のデータセットサイズ依存性

提案した2次元変位検出方法の精度に、学習データセットの構成は直接影響する。データの構成や拡張性については4章で述べたが、データセットサイズを評価した結果を付録図2に示す。横軸はデータセットサイズ、バッチサイズ32、学習率 10^{-4} 、収束の傾向の確認が目的であるため、エポック数は少ないが20の条件で学習した際のvalidation lossを平均誤差に換算した値で、両対数プロットである。本検討の結果はHIFUモニタに有用な精度を実現したが、そこで用いた約100万サンプルでも誤差が収束しきっておらず、データセットサイズを増やすことで改善の余地があることが示唆された。



付録 図2 Deep Learning Network における
評価精度のデータセットサイズ依存性

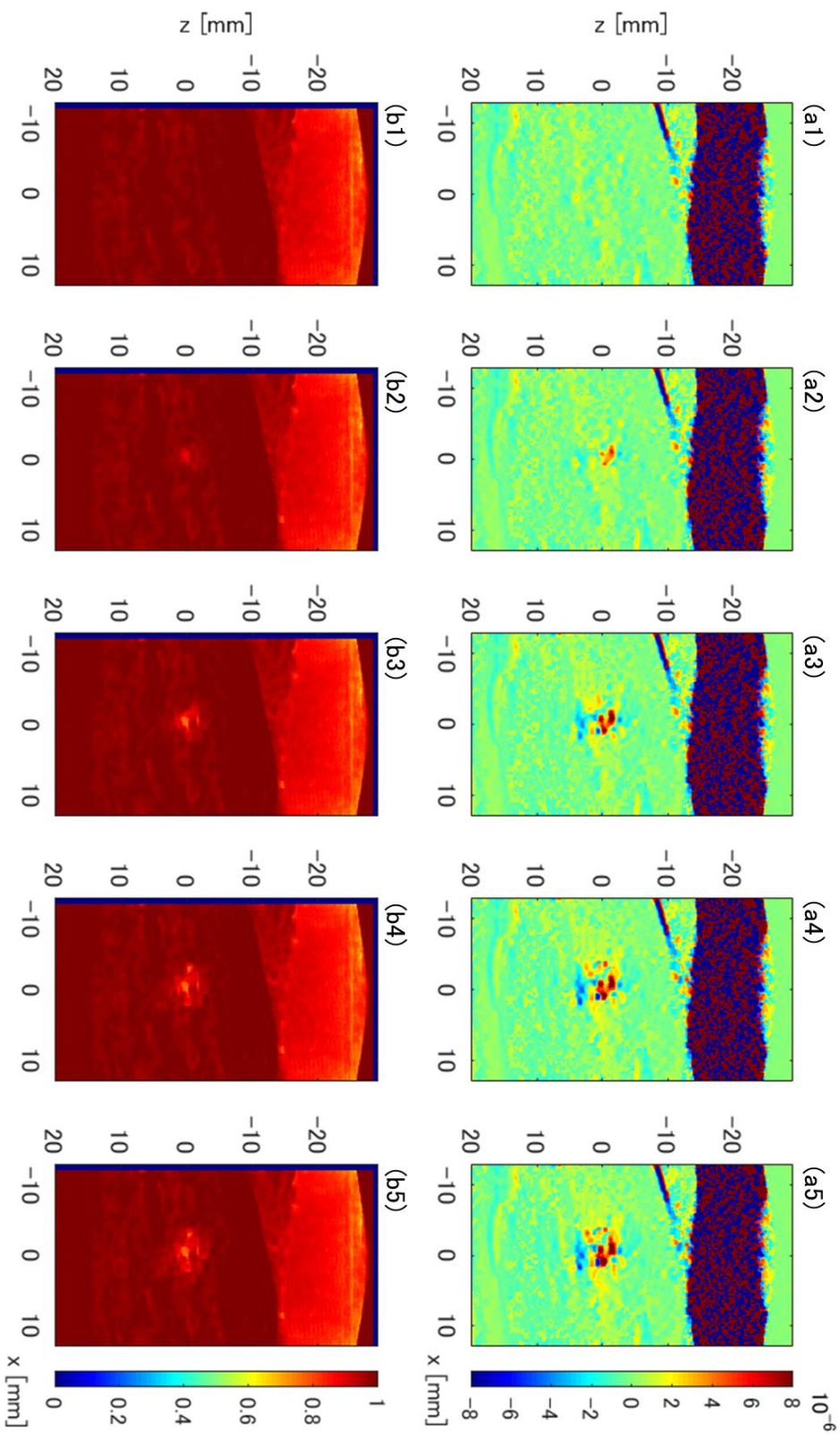
4. 詳細データ

冗長性回避のため、本文中に記載しなかったデータを付する。

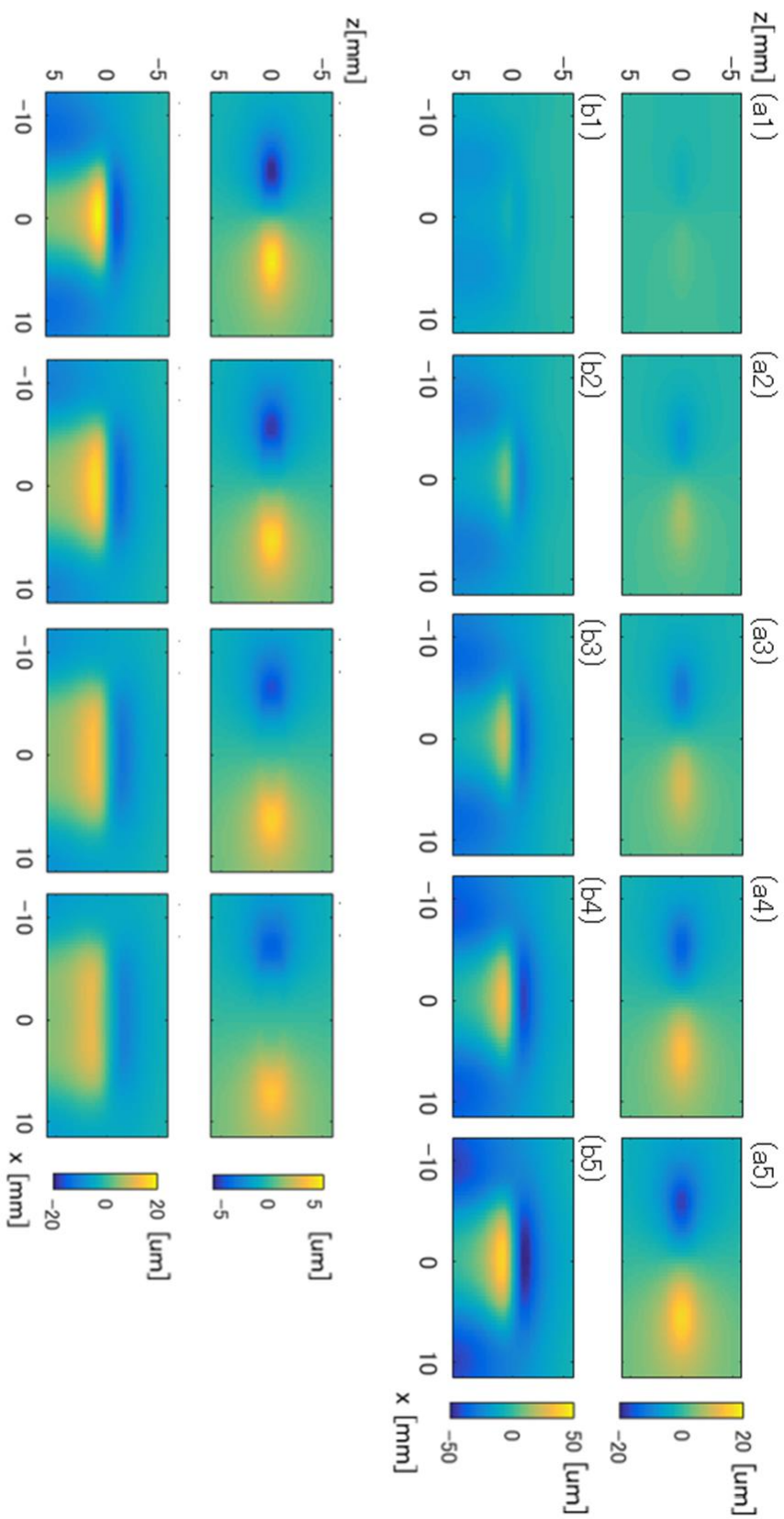
付録図 3 は、HIFU 加熱時に生じるアキシャル方向ひずみと従来のモニタ指標の一致を示す図である。付録図 3(a)がアキシャル方向のひずみを、絶対値が最大の値を保持した値、付録図(b)が従来のモニタ指標であるフレーム間相関係数の最小値で、図 8(d)と(e)にその一部を示している。(a1)-(a5)は照射後 6 秒, 7 秒, 8 秒, 9 秒, 10 秒の値で、(b1)-(b5)も同様である。

付録図 4 は数値計算による、HIFU 加熱下の組織の変形の時間変化で、(a)がラテラル変位、(b)がアキシャル変位。(a1)-(a5)は照射後 2 秒, 4 秒, 6 秒, 8 秒, 10 秒の変位で、(b1)-(b5)も同様である。(c)はラテラル変位の時間差分、(d)アキシャル変位の時間差分で、実際の測定におけるフレーム間変位にあたる。(c1)-(c4)は照射後 2-4 秒, 4-6 秒, 6-8 秒, 8-10 秒の間の変位を示した。(d1)-(d4)も同様である。

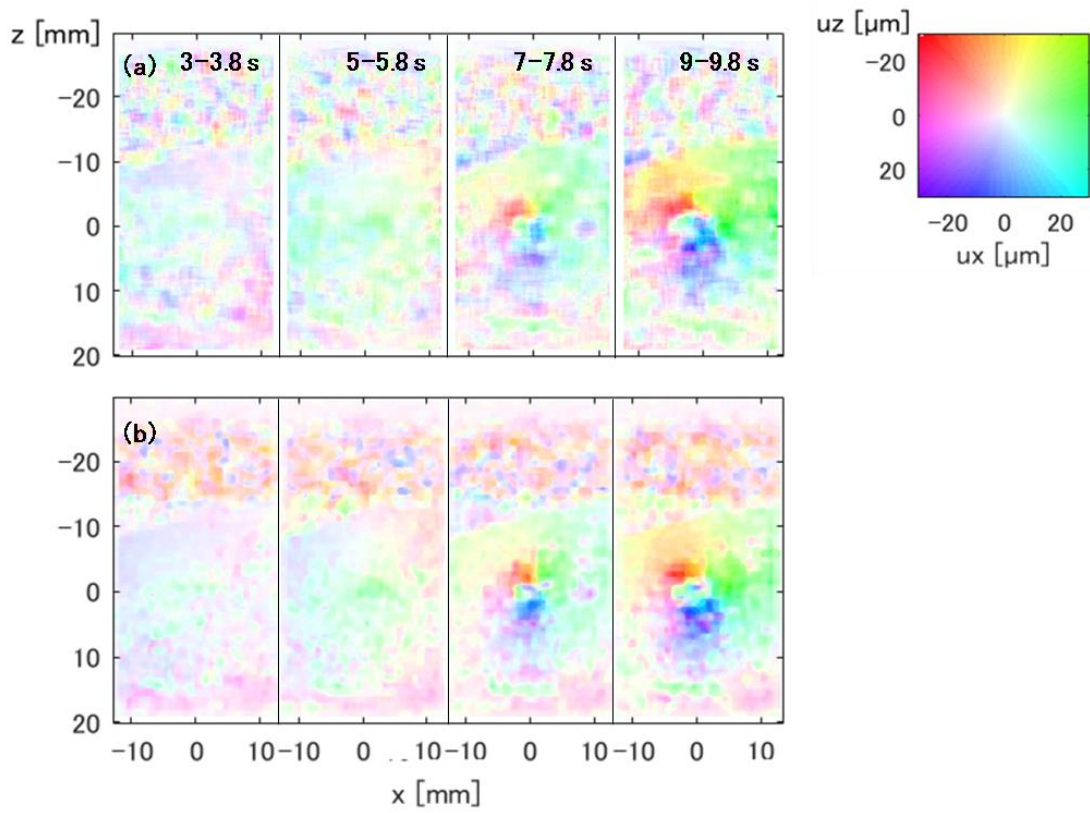
付録図 5 は、5 章の図 5.5(a), (b)に記載した、提案方法により HIFU 照射中の超音波画像から変位を検出した結果の 2 次元カラーマップ表示である。2 次元変位は通常、空間分解能が低くてよい場合はベクトル、本研究のように高い空間分解能が必要な場合は図 43(b3)に示した FlowNet2 の出力例のような 2 次元カラーマップで表示するが、本文中は、ラテラル変位とアキシャル変位を別の図に示した。2 次元カラーマップ表示は膨張パターンを視認しづらいため、および、Deep Learning の入力に IQ 信号が含まれており、アキシャル方向の情報量が多いという、超音波画像の特性が変位検出に及ぼす影響を明示的に評価するためである。付録図 5(a)が Lucas-Kanade 法による検出結果、(b)が Deep Learning に基づく提案方法による検出結果で、右上に 2 次元カラーマップを示した。ラテラル変位、アキシャル変位とも $\pm 30\mu\text{m}$ の範囲を表示している。付録図(b)の 7 秒から 7.8 秒の間の 2 次元変位分布は、原点を中心にカラーマップと同様の色分布になっており、膨張に相当する 2 次元変位が得られていることを示しているが、本文中 5 章の図 5.5(a), (b)に比較すると膨張パターンと視認しにくい。



付録図3 HIFU加熱時に生じるアキシャル方向ひずみと従来のモニタ指標の一致
 (a) アキシャル方向のひずみを、絶対値が最大の値を保持した値、(b) 従来のモニタ指標であるフレーム間相関係数の最小値
 (a1)-(a5): 照射後6秒, 7秒, 8秒, 9秒, 10秒の値、(b1)-(b5)も同様.



付録図4 数値計算による、HIPU加熱下の組織の変形
 (a) ラテラル変位, (b) アキシャル変位, (a1)-(a5): 照射後2秒, 4秒, 6秒, 8秒, 10秒. (b1)-(b5)も同様.
 (c) ラテラル変位の時間差分, (d) アキシャル変位の時間差分. (c1)-(c4): 照射後2-4秒, 4-6秒, 6-8秒, 8-10秒. (d1)-(d4)も同様.



付録図5 提案方法によりHIFU照射中の超音波画像から変位を検出した結果
(a) Lucas-Kanade法, (b) Deep Learningにより検出された2次元変位分布.
右上: カラーマップ.

5. 加熱への応答としての膨張と収縮

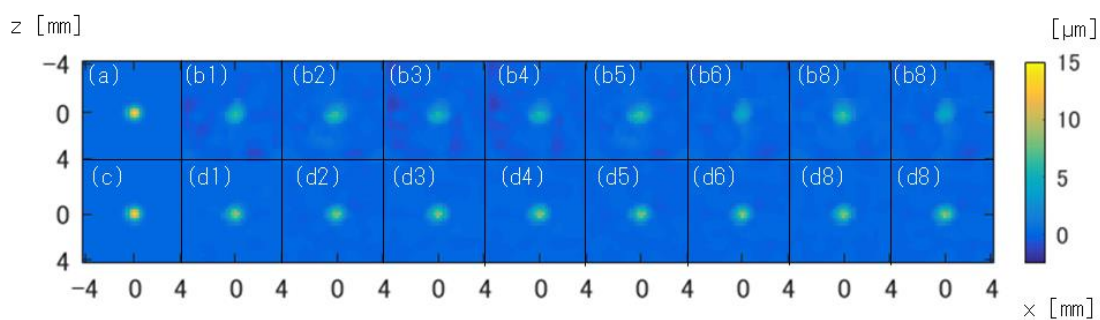
RF 治療下の肝臓が収縮することは広く知られている。加熱により生体組織におきる現象は細胞小器官の変性や水の移動など複数の反応の連続したプロセスであり、加熱装置やシーケンス、組織の種類によって加熱への組織の応答はさまざまであることもまた知られているが、一般的には、肝臓は加熱により収縮するという報告が多い。

それに対し、本論文では、HIFU 加熱において肝臓は膨張が主な反応であることを報告している。そこで、加熱プロセスの速い時間に肝臓が膨張することを示している文献を以下に引用した。本論文で引用した Guntur らの文献(Guntur 2013)は、ホモジナイズした肝臓の密度が加熱により減少することを報告しており、HIFU の加熱応答を数値計算により評価する複数の文献で引用されている(Tan 2018)。Rossmann らは加熱による肝臓の収縮率を求めているが、加熱開始後 200 秒までに、一定割合のサンプルが膨張しているデータが示されている(Rossmann 2014)。また、RF 治療に対する肝臓の体積変化と脱水量を評価している Brace らの研究は(Brace 2010)、加熱部の中心で肝臓が収縮し、加熱部の周辺で膨張することを報告している。

以上のように、長時間加熱後は肝臓の体積は減少するが、加熱初期は膨張するという報告が一定数あり、本報告で肝臓の膨張を検出したことは、先行研究と矛盾しないと考えられる。

6. Deep Learning ネットワークのパラメータ最適化

4章の表 4.2 に, Deep Learning ネットワークのパラメータ最適化の結果を示した. いずれの設定も, ネットワークの基本構造は同じであるため, 検出した変位画像は同質で視認できる有意な差はないが, 最適化結果の直感的な把握のために, 表 4.2 に示した各条件の場合の変位場の検出画像を付録図 6 に示す. 条件 5 にあたる(b5), (d5) が最適値の場合である.



付録図 6 Deep Learning のパラメータ最適化結果

- (a) 真値/ラテラル変位(分布幅:0.8 mm, $\sigma=2\lambda$, 最大変位 13.3 μm)
- (b) 検出値/ラテラル変位, (b1)-(b8):条件 1-8
- (c) 真値/アキシヤル変位(分布幅:0.8 mm, $\sigma=2\lambda$, 最大変位 13.3 μm)
- (d) 検出値/アキシヤル変位, (d1)-(d8):条件 1-8

引用文献

- Bhattacharya A, Mahajan R L, “Temperature dependence of thermal conductivity of biological tissues”, *Physiol Meas.* vol.24, no. 3, pp.769–83, 2003.
- Guntur S R, Lee K I, Paeng D G, Coleman A J, Choi M J. “Temperature-dependent thermal properties of ex vivo liver undergoing thermal ablation”, *Ultrasound Med Biol.* Vol.39, no.10, pp.1771–1784, 2013.
- Keangin Wessapan P T, Rattanadecho P. “Analysis of heat transfer in deformed liver cancer modeling treated using a microwave coaxial antenna,” *Applied Thermal Engineering*, vol. 31, no. 16, pp. 3243-3254, 2011.
- Martínez-Valdez R, Contreras V H, Vera A, and Leija L, "Sound Speed Measurement of Chicken Liver from 22°C to 60°C ", *Physics Procedia* vol.70, pp.1260–1263, 2015.
- Choi J, Morrissey M, and Bischof J C, “Thermal Processing of Biological Tissue at High Temperatures: Impact of Protein Denaturation and Water Loss on the Thermal Properties of Human and Porcine Liver in the Range 25–80 °C”, *Journal of Heat Transfer*, vol.135, no.6, p.061302, 2013.
- Rossmann C, Garretto-Mayer E, Frank R, and Haemmerich D, "Dynamics of tissue shrinkage during ablative temperature exposures", *Physiol. Meas.* vol.35, no.1,pp.55-67,doi: 10.1088/0967-3334/35/1/55, 2014.
- Rossmann C, and Haemmerich D, “Review of temperature dependence of thermal properties, dielectric properties, and perfusion of biological tissues at hyperthermic and ablation temperatures,” *Crit Rev Biomed Eng*, vol. 42, no. 6, pp.467–492, 2014.
- Techavipoo U, Varghese T, Zagzebski J A, Stiles T, and Frank G R. “Temperature dependence of ultrasonic propagation speed and attenuation in canine tissue”, *Ultrason. Imaging*, vol.24, pp.246-260 2002.
- Techavipoo U, Chen Q, Zagzebski J A, Frank G R. “Temperature dependence of ultrasonic propagation speed and attenuation in excised canine liver tissues measured using transmitted and reflected pulses”, *J Acoust Soc Am*, vol.115, no.6, pp.2859–2865, 2004.
- Tan Q, Zou X, Ding Y, Zhao X, and Qian S. “The Influence of Dynamic Tissue Properties on HIFU Hyperthermia: A Numerical Simulation Study”, *Appl. Sci.* vol.8, pp.1933
doi:10.3390/app8101933, 2018.

謝辞

本論文は筆者が東北大学大学院工学研究科博士課程後期3年の課程において行った研究をまとめたものである。研究の実施および執筆にあたり、多くの方々に貴重なご指導、ご支援をいただきました。心から感謝し深くお礼を申し上げます。

本研究の指導教官である吉澤晋准教授には、本研究の開始、推進、会社業務他との両立すべての面においてつねに推進力をいただきました。先生の明解で深い論理力、卓越した指導力は接点の少ない方にも明らかだと思いますが、ご指導頂く機会を長く得た今、先生には真に尊敬しかありません。このような方の医療分野でのますますのご活躍を今後拝見できることも、業界再編により自身の業務が変遷していく中、医療分野を大切に思ってきた者として大変幸せなことで、心からありがたく思っております。

本論文の主査である松浦祐司教授にお礼を申し上げます。会社業務他のため大学へ伺う機会が極めて限られていたにもかかわらず、こころよく主査としてのご指導を下さったことへの感謝の気持ちが研究を継続推進する力になりました。また、魅力的なご研究を拝見し、健康を早く回復させて、この機会にご指導をお願いしたいという欲が体調の回復を早めてくれました。

博士課程への進学を勧めて下さった梅村晋一郎名誉教授に、お礼を申し上げます。日立製作所にて医用超音波の研究に従事することになったタイミングで、超音波医療の楽しさを体現されたような先生に接することができたことは、大変幸運なことでした。

副査である金井浩教授と西條芳文教授には、論文審査会において的確で大変有意義なご指導を多く頂きました。10年以上前、はじめて参加した超音波医学会においてその際立った論理性に強い印象を受けた金井教授から、医療に寄与する、ターゲットを絞った研究へとブラッシュアップするようにご指導を頂いたことが、大変うれしく、今後もその姿勢を身にして大切にしていきたいと考えております。西條教授の、押さえるべきところをきちんと押さえるご指導には、医用工学講座が日本でもっとも充実した研究教育機関の1つである東北大学の深みを拝見した思いです。医療を志した者として、これほどの先生方にご指導をいただけたことは、研究人生の最もうれしく大切な記憶の1つです。

医用工学講座の充実著しい東北大学という研究環境を頂けたことは、大きなよこびであり常にモチベーションの源となりました。長谷川英之教授、長岡亮准教授(現富山大学)をはじめ、多くの魅力的な先生方との学会でのお話やご研究を仄聞すること

で、研究意欲が湧くことが度々でした。どうもありがとうございました。今後もご活躍も楽しく拝見してまいります。

日立製作所の元同僚であります、山川恵介さん、松崎和喜さん、高橋勲さん、後藤大雅さん(現富士フイルムメディカル株式会社)には、本研究実施時に会社業務を共にしていただきました。製品として新しい技術を世に送り出す企業活動において、技術的議論と、組織として事業を推進する楽しさを再認識させて頂きました。みなさまと業務を共にできたことを大変幸せに思っております。ありがとうございました。

継枝佐和子技術補佐員には、つねに穏やかに安定して研究の成功を願い、支えて頂きました。社会人博士として、また、COVID-19のため大学との接点が少なくなる中、継枝さんのサポートはとても大きなものでした。どうもありがとうございました。

研究室のOBの高木亮さん、後藤功太君、佐々木翔也君、佐々木博史君、岩崎亮介君には、研究室や学会での会話、研究論文の優秀さなど、さまざまな点で直接間接に力を頂きました。医療業界でこのようなみなさまが力を発揮されていかれる姿を大変うれしく拝見しています。

最後にふたたび、本研究にご指導、ご支援を下さったすべての皆さまに感謝を述べさせていただきます。体調他十分でなかった時期もあった中、本論の執筆が可能になったのは、多くの皆さまのお力添え、お気持ちがあつてのことです。心からお礼を申し上げます。皆さまのご健康とますますのご発展をお祈りいたします。どうもありがとうございました。

2021年9月

研究業績

学会発表

筆頭著者であるもの

- 1) Yamamoto M, Yoshizawa S, Umemura S, “Automatic Optimization of Phase to Drive Array Shift of the Transducer for High Intensity Focused Ultrasound”, 2012 IEEE International Ultrasonics Symposium, 2012.
- 2) 山本真理子, 梅村晋一郎, “素子ごとの受信信号の共分散行列を用いた強力集束超音波による焼灼領域のモニタ方法の検討”, 超音波研究会, 2014.
- 3) 山本真理子, 吉澤晋, “超音波ガイド下 HIFU 治療におけるリアルタイムかつ高精度な変性領域の可視化方法の初期検討”, 第 18 回日本超音波治療研究会, 2019.
- 4) 山本真理子, 吉澤晋, “Deep Learning を用いた強力集束超音波加熱における組織変位の推定方法の初期検討”, 日本超音波医学会第 60 回東北地方会学術集会, 2020.

筆頭著者以外のもの

- 1) 松浦 景子, 高木 亮, 山本 真理子, 柳沢 ゆかり, 吉澤 晋, 小玉 哲也, 梅村 晋一郎, “キャビテーション援用超音波治療・ノにおける組織変化検出を目的とした RF フレーム間の非相関解析”, 日本超音波医学会東北地方会第 49 回学術集会, 2015.

研究論文

筆頭著者であるもの

- 1) Yamamoto M and Yoshizawa S, “Analysis of tissue displacement induced by high-intensity focused ultrasound exposure for coagulation monitoring”, Jpn. J. Appl. Phys. Vol. 60, no.4, 040903, 2021.
- 2) Yamamoto M and Yoshizawa S, “Displacement Detection with Sub-pixel Accuracy and High Spatial Resolution Using Deep Learning”, J. Med. Ultrason.

in revision

筆頭著者以外のもの

- 1) Yoshizawa S, Matsuura K, Takagi R, Yamamoto M, and Umemura S, "Detection of tissue coagulation by decorrelation of ultrasonic echo signals in cavitation-enhanced high-intensity focused ultrasound treatment", *Journal of Therapeutic Ultrasound*, vol.4, no.1, DOI:10.1186/s40349-016-0060-0, 2016.

国際学会発表論文

- 1) Yamamoto M, Yoshizawa S, Umemura S, "Automatic Optimization of Phase to Drive Array Shift of the Transducer for High Intensity Focused Ultrasound", *Proceedings of 2012 IEEE International Ultrasonics Symposium*, 2012.