50MHz帯における超音波減衰特性による組織性状

正員 西村 敏博 (大分大学)

学生員 久保田 彰 (東京大学大学院)

非会員 千田 彰一 (香川医科大学総合診療部)

正員 吉原 宗三郎 (情報科学高等学校)

正員 斎藤 正男 (東京電機大学)

非会員 松尾 裕英 (四国電力)

A Tissue Characterization of the Ultrasonic Attenuation Coefficient
On 50MHz Band

Toshihiro Nishimura (University of Oita)

Sozaburo Yoshihara (Information Science High-School of Oita)

Akira Kubota (University of Tokyo)

Masao Saito (Tokyo Denki University)

Shoichi Senda (Kagawa Medical University)

Hirohide Matsuo (Shikoku Electric Power Company & Limited)

Abstract—In order to evaluate the property of a ultrasonic linear scattering, we measured the ultrasonic attenuation characteristics using the fundamental component of the transmitted ultrasonic signal through protein and hen liver. Energy is thought that is absorbed by hydrolysis in the constituents of the tissue and by the relaxation process at low frequency and by relaxation process of motions of side chain alone at high frequency. We describe a study on a protein and hen liver in the relaxation process of tissue characterization by analyzing the ultrasonic absorption spectrum and the attenuation when the temperature is changed. Results showed that the attenuation of a protein and hen liver were increased linearly each absorption between 30 and 70 MHz band.

キーワード：組織性状評価，超音波減衰特性，アミノ酸の加水分解，蛋白質側鎖の緩和吸収

1. はじめに

本研究は肝組織を構成する高分子構造が 50MHz 帯の超音波が透過するときの機械的結合である側鎖緩和のふるまいを知ることがを目的としている。

音波は気体、液体、固体の三態の状態を問わず、物質の中を伝搬する。その特性は媒体となっている物質の機械的な構造や化学的な性質を反映する。^{1) 2)} 従って音波の伝搬現象を基に、物質全般にわたってその機械的な構造や化学的な性質を探ることができる。また物質中の密度の揺らぎは音波として物質中を伝搬するという観点から考えると、音波と物質中の種々の自由度との分子構造としての結合を取り扱おうと考えれば、音波の

伝搬に関する研究が液体状態の物性を考察することになる。³⁾

音波の中でも超音波信号は、種々の音響情報を保有している。⁴⁾ 臨床領域で利用されている超音波情報は、後方散乱に基づくエコー信号の振幅および到達時間の二つであり、その2次元分布を断層像として抽出することにより定性的な診断に利用されている。⁵⁾ 超音波には、その他に減衰や位相回転量（音速）などの音響学的な指標が知られ、これらは密度と弾性の双方を含む組織の音響特性に基づいて変化する。こうした生体組織と超音波との相互作用によって変化する音響特性を、減衰、散乱、音速などの計測によって評価する超音波組織性状診断が報告されてきている。⁶⁾

超音波減衰は水分を多く含む組織では小さくなり、金属、カルシウム、線維性組織、脂肪を含

む組織では減衰が大きいことが報告されている。^{7) 8)} また超音波の音速は媒質や温度が変化することで変動することがわかっている。

生体組織の超音波減衰特性は組織性状評価の指標の一つとして多くの研究^{9~12)}が行われている。超音波の減衰係数である α [dB/mm]は一般に $\alpha = a f^b$ の式で表され、多くの生体では係数 b が1に近い値となり、周波数に関係なく、 $\alpha \cdot f^{-1}$ [dB/mm/Hz]がほぼ一定になることから、組織性状を表す指標として α/f を用いる研究¹³⁾が多く報告されている。

これに対し係数 b の値を測定する試みも行われているが、一般の超音波診断の周波数範囲(3-10MHz 程度)では周波数範囲が狭く b の値の推定精度に問題がある。また推定精度の向上を目指して数10-100MHzの周波数域における測定例が報告されている¹⁴⁾が、減衰量が良く調べられている一般の超音波医学診断の周波数範囲での計測値との連続性は明確ではない¹⁵⁾。これまで行われている研究論文の周波数帯が3.5MHz以下や数100MHz以上の超音波顕微鏡で使用する周波数帯であるのに対して、本論文は加水分解反応と側鎖緩和の両方が関与していると考えられている50MHz近傍の周波数帯を用いて基礎的実験を行い、これまでわかっている理論との検証を行った。これにより臨床におけるデータを解析する際に重要な超音波減衰の基礎特性を把握したことになると考えられる。これまでの論文で報告されている結果から水和平衡によるものではないかと推論をし、測定結果により生体組織の減衰機構のメカニズムに水和平衡が関与していることを追認できた。本研究はまた水、エコーゲル、蛋白質水溶液の音速特性を測定し、測定全般のデータの信頼性を検討している。濃度を変化させた蛋白質水溶液を用いて超音波吸収スペクトラムを測定し、周波数に依存した超音波減衰特性を求める。また温度変化をパラメータとして、蛋白質水溶液のゲル化に伴う超音波吸収の特性について測定し検討を行う。

2. 測定方法

本論文で用いた計測システムを図1に示す。超音波送受信部 PANAMETRICS MODEL5600 に広帯域の集束音波の探触子 (口径 0.25", 焦点距離 12mm) を接続した実験装置で測定を行う。受信信号はデジタルオシロスコープ PHILIPS PM3323 から GPIB を介してコンピュータに取り込み解析を行

っている。測定時、多重反射によるエコー波形を避けるため、該当するエコー波形のみをゲート選択して解析を行っている。図2に探触子と試料台の関係を示す。探触子と試料台の距離 d_f は焦点距離12mmに設定し、両者間は測定試料で満たした。

また音速特性¹⁶⁾の測定は、探触子と試料台の間にスライドガラスを挿入し、そのスライドガラスと試料台の間に各測定試料(水、エコーゲル、蛋白質水溶液)を封入した。スライドガラスと試料台での反射の測定(距離と時間)を行い、音速を算出した。測定時の温度は50 [deg.C] から20 [deg.C]へ変化させた。

液体の音速 C と体積弾性率 K は(1)式の関係がある。密度は体積と質量の比によって求めた。水の音速 C_w は温度 θ をパラメータとした級数展開で(2)式のように計算を行った。このように実験を行って基礎的な音響特性である体積弾性率を計算できる。また液体の微小振幅での速度 C_0 [m/S], 水の音速 V_0 [m/S], 密度 ρ_0 [kg/m³]とすると音源中心の音圧¹⁷⁾を P_0 は(3)式より求められる。

$$C = \sqrt{\frac{K}{\rho}}$$
..... (1)

$$C_w = 1403 + 5\theta - 0.06\theta^2 + 0.0003\theta^3$$
..... (2)

$$P_0 = \rho_0 C_0 V_0$$
..... (3)

このように(1)～(3)式を利用することで音響特性の基礎パラメータである音速や体積弾性率、音圧が計算できる。

Fig.1 Experimental System

Fig.2 Relation of Transducer and Mount

音速測定をすることで、試料の比重が算出でき、超音波の音響特性を検討する際に必要なデータとなる。

蛋白質水溶液¹⁹⁾における超音波減衰特性の測定では、探触子と試料台の間は試料である蛋白質水溶液で充たした状態で測定を行う。試料はゼラチンパウダーを脱気した蒸留水に溶かし、濃度2, 4, 8%の蛋白質水溶液としたものを用いている。蛋白質水溶液の減衰は、水の各電力密度スペクトラムと²⁰⁾の差を信号伝搬距離2.4cmで割ることにより正規化している。次に、減衰の周波数特性からその勾配を算出して得られる減衰定数を求めている。同時に、減衰の対数を周波数の対数の関数としてプロットして得られた曲線の勾配を求めている。これらの測定は温度を50 [deg. C] から25 [deg. C] まで5 [deg. C] 間隔で変化させて行っている。

送信するRF信号は往復透過法で行う方法があるがここでは水に対して数十倍の密度を持つ完全反射体の金属を使うことにより同等の実験結果を得られるため反射法で測定を行った。また測定装置によるジッタは存在しないことを確認して実験を行った。

3. 蛋白質水溶液の減衰特性の測定

減衰特性の測定において水は脱気した蒸留水を用いて、なるべくキャビテーション等の影響がない状態での測定を行った。また蛋白質水溶液においても脱気した蒸留水にゼラチンパウダーを用いて、万遍なく攪拌を行った。さらにキャビテーションの影響がないことを確認して実験は行っている。

水の反射波形に比較して、蛋白質水溶液の反射

波形は、振幅がかなり小さくなっている。これは、蛋白質水溶液内での超音波減衰が多く存在することによる。また振幅のピークにあたる場所が時間的に短くなっている。これは蛋白質水溶液における音速が水の音速に比べて速いことによる。図3と図4に温度を変化させて周波数分析した結果を示す。また蛋白質水溶液の濃度は、2%, 4%, 8%と変化させている。図3は25 [deg. C] における周波数分析結果であるが、図4の45 [deg. C] の場合と比較しても同様な傾向を示している。ただし、25 [deg. C] の場合の周波数特性は、

Fig.3 Power Spectrum of the Protein at 25deg.

Fig.4 Power Spectrum of the Protein at 45deg.

ピーク周辺でより平坦である。これにはいくつかの要因が考えられるが、試料の状態を観察するとゲル化が進んでいることがわかる。ゲル化が発生することにより高分子構造が変化していることを推論できる。つまり温度の低下でゲル化することで高分子構造が変化したことがわかる。

図5と図6に濃度を変化させた場合の周波数分析結果を示す。どちらの場合も50 [deg. C]

Fig.5 Power Spectrum of the Protein at 2% Concentration

Fig.6 Power Spectrum of the Protein at 8% Concentration

から 30 [deg. C] に温度を下げると数 dB 吸収が増えているのがわかる。図 5 で示した濃度 2 % の蛋白質水溶液の周波数分析と比較して、図 6 で示した濃度 8 % の蛋白質水溶液の周波数分析では、ピークの位置の変動が大きくなっている。これは図 6 に示した 8 % 濃度の蛋白質水溶液の場合でも、同様に温度が下がることによりゲル化が発生していることに起因すると推測できる。

図 7 に 30 [deg. C] における周波数に依存した超音波減衰特性を示す。この両対数グラフにおける k は線形性を示した 30MHz-70MHz の周波数帯の勾配を表す。この直線の勾配は減衰の大きさが周波数の何乗に依存するかという指標になる。濃度の違いによる減衰量に違いはあるが、濃度 4 % と 8 % の蛋白質水溶液はともにほぼ同じ勾配を持ち、超音波減衰が周波数の約 1.1 乗に比例して大きくなることがわかる。

4. 肝臓の減衰特性

さらに肝臓組織の超音波減衰を測定し、減衰係数が蛋白質などによる分子の吸収の依存性を示すかを考察する。

Fig.7 Attenuation Characteristics of The Protein at 30deg.C

鶏と牛の肝臓の 超音波減衰特性を測定し生体組織性状が温度の変化によって周波数にどのように依存しているかを測定した。

対象試料は新鮮で健康な鶏と牛の肝臓を用いた。それぞれの試料は生理食塩水とともにフードプロセッサでホモジナイズし、十分時間が経過した後の上澄み液を用いた。また温度は 20 [deg. C] から 40 [deg. C] まで 5 [deg. C] 間隔で変化させ、各温度における周波数に依存した超音波減衰特性を生理食塩水の減衰係数で正規化することで測定した。

図 8 に 20 [deg. C] での牛の肝臓における周波数依存の減衰特性と 20[deg. C] と 35[deg. C] での鶏の肝臓における周波数依存の減衰特性を示した。既報¹¹⁾では牛の肝臓の勾配 k が 1 ~ 1.5 であるが、本論文の検討では 1.25 であった。また既報と同様、低い周波数帯では勾配 k が小さい傾向を示した。直線の勾配を計算する際に 20degC の場合は 30MHz 近傍で直線からばらつきが大きくなっているが、これは加水分解反応の要因による超音波減衰が起き始めているためであると考えられる。ただし中心周波数による相違やその減衰への影響等を考慮しておかねばならない。また鶏の肝臓の勾配 k は、温度を上昇させるとわずかながら小さくなる傾向を示した。これは温度上昇により蛋白質等の分子間力が弱まって側鎖緩和に影響を及ぼしたと推察された。

Fig.8 Attenuation Characteristics of the Cow Liver and Hen Liver

5. 結論

本論文の結論を次に示す。水、エコーゲル、蛋白質水溶液の音速特性を測定し、測定データの信頼性を検討した。次に濃度を変化させた蛋白質水溶液を用いて超音波吸収スペクトラムを測定した。また温度変化をパラメータとして、蛋白質水溶液の周波数分析を行い検討した。

その結果、濃度が8%の場合、温度を下げることでゲル化の影響を受け、周波数軸上のピークの位置がずれることが推測された。

また4%と8%の濃度を変えて蛋白質水溶液の超音波減衰特性を測定した結果、30-70MHz帯では線形性を示した。超音波吸収の要因には加水分解反応と側鎖緩和が関与していることや側鎖緩和の程度が勾配 k の値に反映していることが多くの研究で明らかになっているが、それぞれの要因が周波数によってどのように依存しているかを明らかにしたものは少ない。これまでの論文結果からは数MHz～数十MHzまでは主因が化学的変化による水和平衡によるものではないかと推論されてきた。本論文の測定結果からも、30MHz以下の周波数帯の減衰特性が30MHz以上の周波数帯と連続する線形性が示されず、明らかに、違う要因が存在することを意味している。すなわち低い周波数帯では減衰機構のメカニズムに水和平衡が関与していると推定できた。また本実験結果より、30-70MHz帯での超音波吸収特性は線形性を示したことから、30-70MHz帯においては化学的な加水分解反応と、側鎖緩和が複雑に作用している状態ではなく、側鎖緩和のみが主因となり、加水分解反応はほとんど発生していないと推定される。

鶏の肝臓の勾配 k は温度を上昇させるとわずかながら小さくなる傾向を示した。これは温度上昇により蛋白質等の分子間力が弱まって側鎖緩和に影響を及ぼしたと考えられる。

謝辞：(株)日立メディコ主管技師長 神田浩博士、鹿児島大学竹内康人教授に本研究遂行上の御助言を頂いた。感謝します。

(平成11年12月17日受付, 同12年5月22日再受付)

文献

- (1) 能本乙彦 他：音波物性とその応用，オーム社，1969
- (2) 實吉純一 他：超音波技術便覧、(新訂版)，日刊工業新聞社，1984
- (3) F. Dunn, 平成3年度科学研究費補助金総合研究(A)「ソフトマテリアルの超音波データベース」研究成果報告書，49，1992
- (4) 野村浩康 他：液体および溶液の音波物性，名古屋大学出版会，1994
- (5) 千田彰一他，“超音波顕微鏡と組織診断”日本ME学会誌，BME Vol. 9, No. 2, p. 40-48, 1995
- (6) 上田光宏，“超音波組織診断”，日本超音波医学会編，超音波診断，医学書院，p. 48-52, 1994
- (7) 和田八三久・生嶋明，超音波スペクトロスコピー「基礎編」，培風館，1990
- (8) 和田八三久・生嶋明，超音波スペクトロスコピー「応用編」，培風館，1990
- (9) Mimbs JW, Yuhas DE, Miller JG, Sobel BE, "Detection of myocardial infarction in vitro based on altered attenuation of ultrasound", Circ Res 41, p. 192-198, 1977
- (10) A. Shiba, I. Yamada, and K. Murakami, "An Absolute integrated backscatter measurement system", J. Ultrasound in Medicine, AIUM proc., 10, 1991
- (11) R. J. Party and R. C. Chivers, "Data of the velocity and attenuation of ultrasound in mammalian tissues—a survey", Ultrasonic Tissue Characterization II edited. By M. Linzer, NBS Spec. Pub., p. 343-360, 1979
- (12) 明石尚之 他：生体超音波スペクトロスコピー・システムによるデキストラン水溶液の音響特性測定，電子情報通信学会 信学技報 US97-51(1997-09)，43-49

- (13) 志村孚城他 “PVA ゲルによる音響カブラ”，日本超音波医学会誌，超音波医学 Vol. 20 No. 12, p. 731-737, 1993
- (14) 鷹野譲他，“血管内エコー法による Radio Frequency 信号の解析に基づく動脈壁組織性状の定量的評価” 超音波医学 Vol. 21 No. 2, p. 84-92, 1994
- (15) 千田彰一 他：“超音波吸収スペクトラムによる組織性状評価の基礎的検討”，日超医講演論文集 58-203, 1991
- (16) 吉原宗三郎、西村敏博 他：“卵白とエコーゲルの超音波減衰特性の基礎的検討”，日超医講演抄録集 68-181, 1996
- (17) 吉原宗三郎、西村敏博 他：“30-70MHz の周波数帯における蛋白質水溶液の超音波減衰特性”，日超医講演抄録集69-178, 1997
- (18) 吉原宗三郎、西村敏博 他：30-70MHz の周波数帯における蛋白質水溶液の音響インピーダンス，日超医講演抄録集 70-337, 1997
- (19) 橋本裕介 他：VHF/UHF 帯における水の超音波減衰係数の測定，電子情報通信学会 信学技報 US97-50(1997-09), 37-42
- (20) H. Noguchi and J. T. Yang, “Biopolymers”, 10, 1971

西村 敏博 (正員) 1950 年 4 月 9 日生。大分大学工学部電気工学科に勤務。工学博士 (東京大学)。医用生体工学、超音波診断装置、完全埋込型人工心臓システム、心臓ペースメーカー、人工臓器のエネルギー転送システム、半導体電力変換工学などの研究教育に従事。電気学会医用生体工学技術委員会副委員長。調査専門委員会委員長、電子通信学会の正員、日本ME学会の評議員、日本超音波医学会の代議員、IEEE 正員。

吉原 宗三郎 (正員) 1962 年 12 月 23 日生。1987 年 3 月大分大学大学院工学研究科修士課程終了。工学修士。1992 年大分県教育センター情報処理教育部勤務。1999 年 4 月大分県立情報科学高等学校勤務、現在に至る。医用生体工学、自律神経系のモデル、超音波信号の解析の研究に従事。日本超音波医学会正員。

久保田 彰 (学生員) 1997 年大分大学電気電子工学科卒業。平成 11 年 東京大学大学院 工学系研究科電子情報工学専攻 修士課程修了。現在 東京大学 大学院 電子情報工学専攻博士課程在学中。画像情報処理と情報取得の研究に従事。平成 9 年電気学会九州支部長賞受賞。

斎藤 正男 (正員) 1933 年 6 月 27 日生。1956 年 東京大学工学部電気工学科卒業。東京大学工学部助教授を経て 1974 年東京大学医学部教授。東京大学名誉教授。東京電機大学教授。工学博士。医用生体工学の研究教育に従事。日本ME学会会長、国際ME学会会長、多数歴任。医療福祉関係の政府・民間の委員長を務めた。通産大臣賞他表彰多数。著書「生体工学」他多数、IEEE Fellow。

千田 彰一 (非会員) 1948 年 4 月 30 日生。1974 年 3 月和歌山県立医科大学医学部卒業。1978 年 3 月大阪大学大学院医学研究科修了。香川医科大学第二内科講師、総合診療部部長、助教授を経て、香川医科大学総合診療部教授、現在に至る。医学博士。循環器病学、超音波医学、心不全、高血圧、動脈硬化に関する研究に従事。日本循環器学会評議員、日本心臓病学会評議員、日本超音波医学会理事、日本ME学会評議員、日本心エコー図学会監事。

松尾 裕英 (非会員) 1935 年 2 月 16 日生。1959 年 3 月大阪大学医学部医学部卒業。1964 年 3 月同大学院医学研究科修了。1978 年 4 月同医学部講師。1981 年 4 月香川医科大学第二内科教授、現在、四国電力に勤務。医学博士。超音波による心臓病態生理、循環器ME学、心臓力学や虚血性心疾患に関する研究に従事。日本内科学会理事、日本循環器学会理事、日本心臓病学会副理事長、日本ME学会理事、日本超音波医学会理事長。