

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6297593号
(P6297593)

(45) 発行日 平成30年3月20日 (2018.3.20)

(24) 登録日 平成30年3月2日 (2018.3.2)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 B 8/14 (2006.01) A 6 1 B 8/14 Z DM
A 6 1 B 8/08 (2006.01) A 6 1 B 8/08

請求項の数 15 (全 16 頁)

(21) 出願番号	特願2015-553207 (P2015-553207)	(73) 特許権者	590000248
(86) (22) 出願日	平成26年1月15日 (2014.1.15)		コーニンクレッカ フィリップス エヌ ヴェ
(65) 公表番号	特表2016-503707 (P2016-503707A)		KONINKLIJKE PHILIPS N. V.
(43) 公表日	平成28年2月8日 (2016.2.8)		オランダ国 5656 アーエー アイン ドーフエン ハイテック キャンパス 5
(86) 国際出願番号	PCT/IB2014/058293		High Tech Campus 5, NL-5656 AE Eindhoven
(87) 国際公開番号	W02014/111860	(74) 代理人	100107766
(87) 国際公開日	平成26年7月24日 (2014.7.24)		弁理士 伊東 忠重
審査請求日	平成29年1月12日 (2017.1.12)	(74) 代理人	100070150
(31) 優先権主張番号	61/753,898		弁理士 伊東 忠彦
(32) 優先日	平成25年1月17日 (2013.1.17)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 運動の影響を削減する方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

対象の医療画像のシーケンスから取得される画像データにおける生理学的な運動の影響を削減する方法であって、

対象のターゲット領域の画像データを含む医療画像のシーケンスを、前記ターゲット領域に影響を及ぼす循環的な生理学的な運動が生じている間に取得するステップと、

前記生理学的な運動のサイクルを特定するために、前記シーケンスの少なくともいくつかの画像の或る領域における画像データの変化を利用するステップと、

特定された運動のサイクルのうち所定の範囲内の位相の間に取得される画像を特定するステップと、

前記ターゲット領域の特性を評価するために、特定された画像の画像データを処理するステップと、

を有する方法。

【請求項2】

前記取得するステップが、呼吸運動又は心臓運動により影響を受ける医療画像のループを取得するステップを更に有する、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記画像データを利用するステップが、各々の画像における同じ対応する位置の画像データを利用して、前記生理学的な運動のサイクルを特定するステップを更に含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 4】

前記画像データを利用するステップが、強度画像データを利用するステップを更に含む、請求項3に記載の方法。

【請求項 5】

前記処理するステップが、特定された画像の各々から前記ターゲット領域の画像データを処理するステップを更に含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 6】

前記取得するステップが、前記ターゲット領域を画像面に対して行き来するように動かすことによって前記ターゲット領域に影響を及ぼす生理学的な運動が生じている間に、画像面の2次元的な医療画像のシーケンスを取得するステップを更に含む、請求項1に記載の方法。

10

【請求項 7】

前記取得するステップが、取得の際に画像における強度又は位置を変動させて前記ターゲット領域に影響を及ぼす生理学的な運動が生じている間に、画像面の2次元的な医療画像のシーケンスを取得するステップを更に含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 8】

前記画像データを利用するステップが、前記画像データから運動情報マトリクスを抽出するステップを更に含み、前記運動情報マトリクスは、前記シーケンスからの少なくとも2つの閾値処理された画像の組み合わせを含むことにより前記運動により影響を受ける構造を特定する、請求項1に記載の方法。

20

【請求項 9】

前記画像データを利用するステップが、何れかのサイクルの位相の範囲内に取得されるトリガフレームを選択するステップを更に含み、前記トリガフレームは、前記画像から抽出され及び前記生理学的な運動のサイクルを特定するために使用される候補構造を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 10】

前記画像データを利用するステップが、前記トリガフレームの構造についての運動のサイクルの周波数とともに、前記トリガフレームの画像データ及び運動情報マトリクスの情報を利用して、前記画像における構造を選択するステップを更に含み、前記画像の画像データは運動カーブの確認に使用される、請求項9に記載の方法。

30

【請求項 11】

前記画像データを利用するステップが、前記画像のシーケンスにおける選択された構造の輝度又は位置の変化を利用して、運動カーブを特定するステップを更に含む、請求項10に記載の方法。

【請求項 12】

運動のサイクルを特定するために前記画像の画像データを利用するステップが、運動のサイクルの周波数と、循環的な生理学的現象の予測される範囲内の周波数とを比較するステップを更に含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 13】

前記ターゲット領域の特性が、灌流の時間-強度カーブに基づいて評価される、請求項11に記載の方法。

40

【請求項 14】

前記ターゲット領域の特性が、造影剤の再灌流の時間-強度カーブに基づいて評価される、請求項13に記載の方法。

【請求項 15】

時間-強度カーブを生成するために使用される超音波画像の時間シーケンスの画像データにおける呼吸運動の影響を削減する方法であって、

時間-強度カーブが生成されるべきターゲット領域の画像データを含む超音波画像のシーケンスを取得するステップであって、前記シーケンスは、前記ターゲット領域に影響を及ぼす呼吸運動が生じている間に取得される、ステップと、

50

前記呼吸運動のサイクルを特定するために、前記シーケンスの少なくとも幾つかの画像のうちの画像データにおける変化を利用するステップと、

特定された呼吸運動のサイクルのうち或る範囲内の位相を選択するステップと、

前記呼吸運動のサイクルの選択された範囲内の位相のうち何れかの位相で取得された前記シーケンスの画像の画像データを処理するステップと、

を有する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、超音波画像診断システムに関連し、特に、腫瘍の治療処置の進捗を評価するために超音波画像診断システムを利用することに関連する。

10

【背景技術】

【0002】

国際特許出願W02006/090309(Bruce et al.)(特許文献1)は、超音波造影剤を利用することで肝臓の損傷(又は肝病変)を検出するための超音波画像診断技術を記述している。造影剤のボラス(bolus)が体内に注入され、肝臓における造影剤の到着時間が検出される。造影剤のボラスが身体の血管を介して進行し、身体の特定の組織又は場所で見え始める場合に、画像のコントラストの上昇は、造影剤の「ウォッシュイン(wash-in)」と言及される。身体その場所での造影剤の注入が頭打ちになると、血液の流れにより造影剤がその場所から運び出されるにつれて減少し、その減少は、造影剤の「ウォッシュアウト(wash-out)」と言及される。上記の国際公開では、発明者等は、肝臓への血流が2つのソース(肝動脈(hepatic artery)及び門脈(portal vein))から到来することを考慮している。血流の速い動脈位相の間に、血流はHCC及び転移性の肝臓損傷に先ず灌流するので、発明者等は、血流の動脈及び後の門脈の位相の間に肝臓における造影剤の到着時間を検出することにより、そのような病変(lesion)を確認する。肝臓に対する造影剤の早期のウォッシュインに関する領域は、病変の兆候となり得る。

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

この手段及び/又は他の手段により病変又は転移が確認されると、一般に、医者により治療計画が指示される。治療は、例えば、加温/低体温療法、細胞毒性を有する化学療法、或いは、抗血管形成療法などを含んでよい。治療は、通常、単独のセッションでは実行されず、週又は月のような期間にわたって複数のセッションで実行される。各々の治療セッションにおいて、一般に、医者は患者に対する有効性を判断するために治療の進捗を評価することが好ましい。病変又は転移は、例えばそれらが小さくなっているか否かを確認するために画像診断されてもよい。しかしながら、しばしば治療の進捗は遅く、前回のセッション以来、病変又は転移において僅かな変化しか生じていない。そのような場合には、腫瘍の所定の属性を測定することにより、治療の進捗を定量的に評価することが望ましい。そのような測定は、腫瘍血管形成の退縮(regression of tumor angiogenesis)である。病変又は転移が細胞の壊死とともに縮小するにつれて、病変を助長するように伸びる微小血管系は、病変に対して低減した血液供給しか提供せず、自ずと縮小し始める。1つの定量化法は、この血管形成の退縮、病変の微小血管系のパフォーマンスの減少を評価することである。これを実行するのに好ましい技術は造影剤を用いることであり、造影剤を含む血管の取り込みの間に血流を鮮明に照らし、以後、造影剤のウォッシュアウト位相の間に輝度が減少する。この再灌流(reperfusion)についての時間-強度カーブの測定は、病変の壊死に対する治療処置の成功を正確に評価することを可能にする。しかしながら、造影剤のウォッシュイン及びウォッシュアウトについての必要な画像シーケンスを取得するには、造影剤のウォッシュイン及びウォッシュアウトの期間の間に、撮像プローブが、画像面における病変を動かずに撮像することを要し、その期間は100秒以上長く続く可能性がある。しかしながら、肝臓は身体の中で横隔膜の隣にあり、(横隔膜は)患者の呼吸運

30

40

50

動を生じさせ、撮像プロシジャの間にプローブの画像捕捉面に対する生体組織の運動を引き起こす。この運動は、プロシジャの最中に、病変(の部位)が画像面に対して行き来する動きを生じさせる。その結果、画像の中で病変及びその造影剤についての輝度が、造影剤のウォッシュイン及びウォッシュアウトに起因するだけではない病変の動きとともに変動してしまう。従って、灌流(perfusion)の評価に使用される画像を取得する場合において、これらの望まれない運動の影響を排除することが望ましい。

【0004】

運動の影響を排除する技術の1つはU.S.Pat.8,529,453(Averkiou et al.)(特許文献2)に記述されている。この技術は、ターゲットの生体組織(この場合には肝臓)の画像を取得することを含み、画像の中で横隔膜の部分を示す。画像における横隔膜のサイズ及び位置はランドマーク(又は目印)として使用される。所望のサイズ及び位置の横隔膜を含む画像は、灌流評価に使用されるが、横隔膜がサイズ及び/又は位置を変えた又は完全に消えている画像は以後の処理から排除される。これは、事実上、病変が画像面に合致して示される画像のみを処理の際に保持する。しかしながら、シーケンスに属する画像の認識及び削除は手作業であり、各々の画像及び横隔膜の表示についての個別的な検査及び評価を必要とする。従って、自動化プロセスで運動の影響を排除し、ロバスト性が高く、画像のユーザによる分析の負担を少なくすることが望ましい。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明の原理によれば、医療画像を処理するための方法が記述され、所定の生理学的機能に起因する運動(例えば、呼吸や心臓の動きに起因する周期的な運動)が確認され、以後に処理される画像から選択的に排除される。これは、好ましくは、運動サイクルの同じ範囲内の位相に属する画像フレームのみを処理することによって行われる。運動サイクルの同じ位相範囲内で取得される画像フレームのみを処理することにより、画像データは、その運動から、よりいっそう一様に影響を受け、異種の運動の影響がデータから大幅に排除され、灌流のような生体組織のパフォーマンスについてのいっそう正確な定量的評価を可能にする。本方法の医療用途は、肝臓、腎臓、膵臓、胸部、及び、前立腺の癌の評価を含む。

【0006】

一実施形態では、1つ及び好ましくは複数の運動サイクルの間に、画像のシーケンス(ループ)が取得される。例えば、安静時の大人の通常の呼吸速度は毎分8-16回であるので、1分間のループによる取得は、呼吸運動の約8-16サイクルにわたる画像を取得することになる。取得された画像にはそれらの取得時間がタグ付けされ、それらの時間は運動の位相又はフェーズに関連付けることが可能である。ループの間中続く運動及び画像の中で強く反射する構造が特定され、これは、ループの間における位置及び/又は輝度の周期的な変動により特定される。例えば、リフレクタ(reflector)が画像中の或る場所からスタートし、画像の第1系列にわたって別の場所へ移動し、画像の第2系列にわたって元の位置に戻り、画像の2つの系列を取得するまでの時間が、運動の1サイクルの時間である。第2の例として、リフレクタが画像の中で所与の輝度とともにスタートし、画像の第1系列の間に輝度を増やし、画像の第2系列の間に元の輝度に戻るよう輝度を減らす。この場合も、画像の2つの系列を取得するまでに必要な時間が、運動サイクルの時間である。特定される時間又は運動サイクルの時間は、それらが相関するか否かを判定するために、対象の生理学的機能についての典型的なサイクル時間と比較されてもよい。例えば、特定される運動サイクルが毎分5-20呼吸という予想される範囲外である場合、呼吸サイクルと別のサイクルとの測定がなされているので、このサイクル測定値は破棄される。

【0007】

ループの運動サイクルが特定されると、運動サイクルの所望の位相の間に取得されたこれらの画像は以後の処理に受け入れられるが、残りは破棄される。例えば、呼吸サイクルの25%の範囲の位相の間に取得された画像のみを処理に受け入れることが望ましいかもしれない。各々のサイクルの呼吸位相のこの範囲内に取得される画像は、時間-強度カーブ

10

20

30

40

50

及び再灌流測定などのような定量的測定のための処理に受け入れられる。

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図1】本発明の原理に従って構成される超音波画像診断システムをブロック図形式で示す。

【図2】灌流評価のための時間-強度カーブを算出する場合の図1のQLabプロセッサの処理を詳細に示す。

【図3】灌流評価のための時間-強度カーブを算出する場合の図1のQLabプロセッサの処理を詳細に示す。

【図4】a), b), c)は呼吸運動に起因して画像面が動くことにより腫瘍及び血管の見え方が変わる様子を示す。

10

【図5】本発明の原理による図1の超音波システムより実行されるような画像特徴定量化から呼吸運動の影響を除去するための第1方法をブロック図形式で示す。

【図6】本発明の原理による図1の超音波システムにより実行されるような画像特徴定量化から呼吸運動の影響を除去するための第2方法をブロック図形式で示す。

【図7】a), b), c), d)は本発明により呼吸カーブを取り出すために使用される運動情報マトリクスの形成の様子を示す超音波画像である。

【図8】本発明により呼吸カーブを用いる呼吸ゲーティングを示す。

【図9】本発明による呼吸ゲーティングを利用する場合及び利用しない場合に処理される肝臓転移についての時間-強度カーブを示す。

20

【発明を実施するための形態】

【0009】

図1を参照すると、本発明の原理に従って構成される超音波画像診断システムがブロック図形式で示されている。このシステムは、超音波送信ビームとともに画像診断される身体の2又は3次元領域をスキャンすることにより動作する。各々のビームは、身体を通る方向付けられた経路に沿って送信され、ビームは、送信される周波数成分に対応する線形及び非線形の成分(基本周波数及び高調波周波数)とともにエコー信号を返す。送信信号は、ビームが遭遇した造影剤マイクロバブルの非線形応答により変調され、これにより高調波成分のエコー信号を生成する。

【0010】

30

図1の超音波システムは送信機16を利用し、送信機16は、身体の中の散乱体からの高調波エコー成分の反射を得るために、選択された変調特性の波又はパルスを所望のビーム方向に送信する。送信機は、送信ビームの特性を決定する複数の制御パラメータに応じて動作し、制御パラメータは、送信ビームの周波数成分、それらの相対的な強度又は振幅、及び、送信信号の位相又は極性などを含む。送信機は、超音波プローブ10のアレイトランスジューサ12の要素に、送信/受信スイッチ14により結合される。アレイトランスジューサは、平面的(2次元)な撮像のための1次元アレイ、或いは、2次元又は立体的(3次元)な撮像のための2次元アレイとすることが可能である。2次元マトリクスアレイはxマトリクス(xMatrix)モードで動作することも可能であり、立体的な領域に方向付けられる単一面(xプレーン)がマトリクスアレイプローブによりスキャンされる。

40

【0011】

トランスジューサアレイ12は、トランスジューサの通過帯域内にある基本(線形)及び高調波(非線形)周波数成分を含むエコーを、身体から受信する。これらのエコー信号はスイッチ14によりビームフォーマ18に与えられ、ビームフォーマ18は、様々なトランスジューサ要素からのエコー信号を適切に遅延させてそれらを結合し、浅い深度から深い深度までビーム方向に沿って線形及び高調波信号のシーケンスを形成する。好ましくは、ビームフォーマは、デジタル化されたエコー信号で動作するデジタルビームフォーマであり、画像についての近接場ないし非近接場の深度の離散的なコヒーレントデジタルエコー信号のシーケンスを生成する。ビームフォーマはマルチラインビームフォーマであってもよく、これは、単独の送信ビームに応じて、空間的に別々の複数の受信スキャンラインに沿

50

って2つ以上のエコー信号シーケンスを生成し、特に3D画像診断に有用である。ビームフォーミングされたエコー信号は、アンサンプルメモリ22に与えられる。

【0012】

図1の超音波システムでは、様々な変調技術を利用して、各々のビーム方向に複数の波又はパルスが送信され、画像フィールドにおける各々のスキャンポイントについて複数のエコーが受信される結果となる。共通の空間位置に対応するエコーは、本願ではエコーのアンサンプル(集まり)として言及され、アンサンプルメモリ22に保存され、そこからエコーはともに取り出されて処理される。アンサンプルのエコーは、所望の非線形又は高調波信号を生成するために、非線形信号分離部24により様々な方法で合成される。例えば、異なる位相又は極性の変調とともに2つのパルスが画像フィールドの各ポイントに送信されることが可能である。2つのパルスから生じるエコーが超音波システムにより受信されて相加的に合成されると(additively combined)、異なる変調は、エコーのうち基本周波数成分を互いに相殺させ、高調波成分を互いに増強させる。これは、エコー信号の高調波成分を分離することになる。代替的に、2つのエコー信号が互いから減算されると、基本周波数成分が増強され、高調波成分が相殺される。これは、標準的なBモード画像の形成のために基本周波数成分を分離することになる。この変調は、「パルスインバージョン」と呼ばれ、位相、極性又は振幅の変調により実行可能であり、この点については米国特許第5,706,819号(Hwang et al.)、第5,951,478号(Hwang et al.)及び第5,577,505号(Brock Fisher et al.)に示されている。

10

【0013】

分離された信号は、不要な周波数成分を更に除去するためにフィルタ30によりフィルタリングされ、検出部32によりBモード又はドップラ検出に委ねられる。検出された信号は、画像スペckル成分(image speckle content)を減らすために非線形信号合成部34に与えられる。信号は、画像プロセッサ36において、2次元画像、3次元画像、スペクトル画像、パラメトリック画像又は他の所望の画像を形成するために処理され、画像がディスプレイ38に表示される。スペckル削減処理を要しない検出された基本(線形)信号は、画像形成及び表示のために画像プロセッサ36に直接的に与えられてもよい。

20

【0014】

図1のシステムにおいて、超音波画像データはQLab画像プロセッサ40にも与えられ、これは、時間-強度カーブ及び造影剤ウォッシュイン及びウォッシュアウト特性を生成する。QLabプロセッサにより生成される時間-強度カーブ及び特性は画像プロセッサに与えられ、これらは超音波画像とともにディスプレイ38で数値又は図形により表示されてもよい。時間-強度カーブの生成に相応しい標準的なQLabプロセッサは、マサチューセッツ州アンドーバーのフリリップスヘルスケア(登録商標)により入手可能である。

30

【0015】

標準的なQLabプロセッサは既知の時間-強度カーブを生成し、これは灌流曲線又は再灌流曲線とも言及される。例えば、米国特許第5,833,613号(Averkiou et al.)、国際特許公開第WO2005/099579号(Rafter)及び国際特許公開第2005/054898号(Garg et al.)を参照されたい。これらの刊行物が示すように、組織の或る地点(画像の中の地点)における造影剤の増進は、身体内の地点に造影剤が届く間に観察される。ある地点における造影剤の量は、各々の地点における造影剤マイクロバブルから返ってくるエコーの強度により示され、造影剤が組織の方に押し流される場合の低パワー(Low MI)トランスミッション(low power transmission)により取得される画像のシーケンスの中にある。時間-強度カーブは、フレーム毎にエコーの時間シーケンスを返す組織の各地点に関する、コントラスト強度の増加とコントラストエージェント(造影剤)のウォッシュアウトの間の以後の減少とにより形成されることが可能である。観察される組織全体の時間-強度カーブの定性的表現は、画像の各地点における時間-強度カーブのパラメータを表現する色で、生体組織画像の各地点を着色することにより形成されることが可能である。グラッグ等(Garg et al.)の願は、心筋のパラメトリック画像を形成することを示し、例えば、画像の各々の地点の色彩は、心筋の各々の地点において時間-強度カーブにより到達するピークレベル

40

50

を表現する。或いは、ピークの代わりに再灌流の速度を示すために、時間-強度カーブの傾斜が使用されてもよい。この点については、例えば、米国特許第6,692,438号(Skyba et al.)を参照されたい。

【0016】

本発明の実施形態では、造影剤が、身体の転移の場所に到達し、増加し、その後押し流される場合に、造影剤灌流エコーデータが、画像のシーケンス(ループ)にわたって取得される。エコーの強度値は、造影剤が存在しないベースラインレベルから始まり、以後上昇し、頭打ちになり、造影剤が押し流されるにつれて減少する。そして、曲線近似又は曲線当てはめのアルゴリズムは、このデータ変動を、次式のように定義されるエラー関数に当てはめる：

$$I(t)=A[\operatorname{erf}\{(t-t_0)/T\}+I_0]$$

ここで、 $I(t)$ は時間 t における線形強度であり、 A はベースラインオフセットに関する最大強度であり、 T はウォッシュイン時間に線形に比例するウォッシュイン時間パラメータであり(例えば、5%-95%の時間)、 I_0 はベースラインオフセットであり、 t_0 は時間オフセットである。ウォッシュイン時間は、好ましくは、ノイズの多い画像データではなく、当てはめられた曲線(フィッティングカーブ)から取得される。好ましくは、データが、取得される線形関係を維持するように、造影剤エコーデータは、この処理に先行してデータ圧縮を受けない。別のアプローチは、(ウォッシュインの部分だけでなく)時間-強度カーブの全体を、例えば次式で定義される対数正規分布のような適切な数学的モデルに当てはめることである：

【0017】

【数1】

$$I(t)=\frac{A}{\sqrt{2\pi}\sigma(t-t_0)}e^{-\frac{[\ln(t-t_0)-\mu]^2}{2\sigma^2}}+C$$

ここで、 μ 及び σ は正規分布の平均及び標準偏差であり、その正規分布から対数変換が得られる。曲線は、 μ を変化させることにより水平方向にスケールアップされることが可能であり、 σ を変化させることにより歪度(skewness)の観点から変形することが可能である。曲線より下の領域は A であり、 t_0 は時間オフセットであり、 C はベースライン強度オフセットである。対数正規近似曲線はウォッシュイン時間を取得するために使用される。

【0018】

図1の超音波システムは、転移についての灌流の定量的測定値、ウォッシュイン時間比率(wash-in time ratio:WITR)と呼ばれるパラメータを算出することが可能である。WITRは図2のブロック図に示されるようにして算出される。ブロック72により示されるように、造影剤のウォッシュイン及びウォッシュアウトの間における転移又は病変についての時間的画像シーケンスから、転移についての関心領域であるROI_{MET}について、造影剤強度値が算出される。上述したように、これらの値は、ウォッシュインの間に取得される各々の画像シーケンスについて、転移のROIについてのピクセル値(画素値)を合成することにより算出されることが可能である。ボックス74において、組織の正常な実質(parenchyma)のROI_{PAR}について、強度値が算出される。これは、肝臓転移の画像の中で正常組織の領域をトレーシング(追跡)し、次のトレーシングで正常組織の灌流の画素値を使用することによりなされる。従って、これらの値は正常組織の灌流値である。ボックス76において、ROI_{MET}の灌流値に時間-強度カーブが当てはめられ、ボックス78において、ROI_{PAR}の灌流値に時間-強度カーブが当てはめられる。この当てはめは必須ではないが、これにより、時間-強度カーブから抽出される様々な血行動態パラメータ(hemodynamic parameter)の優れた推定値が得られる。これらのパラメータはデータから直接的に測定されてもよいが、データ中のノイズが、測定値の精度、すなわち曲線近似の好適性を妨げるおそれがある。例えば、上述したような誤差関数又は対数正規分布を利用することにより、各々のカーブについてウォッシュイン時間パラメータWITが見出される。これは、転移及び正常実質の双方についてのウォッシュイン時間パラメータWIT_{MET}及びWIT_{PAR}をそれぞれ決定する。ポ

10

20

30

40

50

ックス70に示されるように、ウォッシュイン時間比率は、 WIT_{MET} を WIT_{PAR} で除算することにより、2つのウォッシュインパラメータから算出される。正常組織のウォッシュイン時間パラメータで WIT_{MET} を正規化することによる効果は、ボラスのサイズ、心拍出量及び超音波システムの設定等のようなプロシジャにおける変動の影響を削減又は排除することであり、それらは治療セッション毎に変動する可能性がある。こうして、血管形成により示される転移の成長又は縮小についての比較可能な定量的測定値が、患者が処置を受けている週又は月の期間にわたる各々の治療セッションについて生成されることが可能になる。

【0019】

図3には、ボラス注入速度、患者の心拍出量又は機器の設定による変動の影響を削減又は排除する転移血管形成の別の定量的測定が示される。ボックス76及び78に示されるように、転移及び実質の各々のROIについて、時間-強度カーブが当てはめられる。ボックス82及び84において、各々の時間-強度カーブの範囲が正規化される。有益な正規化スケールは0ないし1である。ボックス80において、2つの正規化された曲線 $T-I$ カーブ $_{MET}$ 及び $T-I$ カーブ $_{PAR}$ の間の差分として、差分カーブ $T-I$ カーブが算出される。時間-強度カーブのこのような形成についての更なる詳細は米国特許第8,529,453号(Averkiou et al.)に見受けられ、これはリファレンスに組み入れられる。

【0020】

上述したように、造影剤のウォッシュイン及びウォッシュアウトの典型的な期間は、100秒以上長い間にわたって続く可能性がある。これは、各々の強度値が病変の同じ領域のものであるように、画像データを取得する者(又は医師)は、100秒間動かない病変の同じ画像を維持しなければならないことを意味する。例えば、(データの)取得の最中にプローブが動くと、病変が画像面から出てしまい、取得されるデータは使えなくなってしまう。たとえ、プローブが患者の身体に対して固定的に維持されても、患者の呼吸運動に起因して、病変は、表示されるプローブフィールドに対して依然として動く可能性がある。これは図4a、図4b、図4cの超音波画像により示されている。これらは、画像に対する白いポイントで示される肝臓の病変の画像であり、画像の中で肝臓の直下で円2の上に見える主要な血管(門脈及び肝動脈)とともに示される。これらの画像は、ある画像から次の画像にかけて同じ生体組織が画像の中で連続的に表示されるように、超音波技師が患者の腹部にプローブを動かさずに保持しようと努めながら取得される。しかしながら、画像は患者の呼吸の影響を受け、呼吸運動は、病変及び所望の画像を、プローブの画像面に対して出入するように動かしてしまう。このことは、これらの画像において、肝動脈について示される変動により明確に示されている。図4aでは、門脈を通る画像カット面(又は画像断面)は、血管の中央領域を通っており、画像の中で大きく見えていることが分かる。しかしながら、図4bでは、血管の中央部分は画像面から出てしまい、血管を通る別のカット面が画像面に移動したことにより、血管がかなり薄れて見える。図4cでは、プローブの画像面からほとんど完全に出てしまっているので、血管はかろうじて見えるにすぎない。これに応じて、白いポイントで示される病変のサイズ及び位置は、画像毎に異なる。呼吸運動による不都合な影響を克服する方法の1つは、呼吸サイクルに対して画像の取得をゲート制御する

(又は合わせる)ことである。呼吸信号は、例えば、患者の胸部の周囲における歪又は圧力センサを有する弾性のある帯(又はベルト)のような既存の手段により取得することが可能である。別の技術は、患者の胸部を介してセンサ同士の間で微小信号を送信し、患者の胸部のインピーダンス変動を測定することである。これら及び他の技術は、呼吸サイクルの循環的な信号を生成し、画像の取得を、呼吸サイクルの同じ位相(又はフェーズ)に合わせるために使用可能である。

【0021】

本発明の原理によれば、呼吸ゲート制御は、本発明の一実施形態を示す図5のブロック図に示されるように、画像取得後のプロセスにより実行される。ステップ50において、連続的な一連の画像(画像シーケンス)が、1つ以上の運動サイクルの間に取得される。この画像ループは、上記の造影剤のウォッシュイン及びウォッシュアウトについての100+秒

10

20

30

40

50

の間を取得される一連の画像とすることが可能であり、何百もの画像あるいは何千もの画像さえ含んでいてよい。当然に、このように多数の画像を手作業で処理することは骨の折れる仕事であり、不正確になりがちな仕事である。この長い画像ループは、毎分13回の呼吸による名目的な呼吸速度において、20以上の呼吸サイクルをカバーする。この長いループは、毎秒1回の名目的な心拍速度において、100以上の心拍サイクルをカバーするであろう。従って、このループは、生理現象による多くの運動サイクルにより影響を受ける(又は乱される)。

【0022】

ステップ52において、循環的な運動が特定(又は確認)される。これを行う方法の1つは、図4の画像を参照することにより理解される。円2の上にある主要な肝臓血管は、造影剤が投与されており、画像の中で非常に鮮明なリフレクタとなっており、画像の中で最も明るい構造となっていることが、これらの画像から分かる。図4aにおいてそうであるように、画像の断面が動脈の中央を通る場合には、静脈が最も大きく明るく見えており、他の画像ではそれほど鮮明でない。肝動脈の輝度より低いこれらの画像の画素値の閾判定又はデシメーションは、画像の中央から肝動脈の画素を抽出し、各々の画像においてこの構造の輝度を示すように画素値が加算又は統合される。血管がプローブ画像面の断面に対して完全に(出入りして)動くたびに示される静脈のピーク輝度の循環は、画像面を動かす呼吸運動の周期を示し、運動サイクルの期間は、時間タグ(time-tagging)により示されるそのような2つの画像の取得の間の時間である。特定される運動サイクルとともに、運動のうち所望の位相又は位相範囲の間に取得される画像が、ステップ54で特定される。例えば、呼吸サイクルごとに、ピーク輝度の画像の各々と、ピーク輝度の画像に先行及び後続する5つの画像とを、使用することが決定されてもよい。そして、各々の呼吸サイクルについてのこれら11枚の画像は、ステップ56に示されるようにかん流評価処理のために選択される。呼吸サイクルのうち非所望の位相の間に取得された画像は、処理から除外される。その結果、灌流測定値は、呼吸運動の作用の影響を比較的受けないであろう。

【0023】

図6は、本発明の好ましい形態をブロック図形式で示す。この図ではステップ50により取得された画像シーケンスを利用して、画像シーケンスに含まれる運動情報が取得され、運動情報は、「運動情報マトリクス(motion information matrix: MIM)」と言及される。図7a-図7bは運動情報マトリクスを形成するための方法例を示す。図7aは肝臓の超音波画像を示し、図7bは、図7aの画像を含むループ中の全ての画像フレームの平均である画像を示す。図7aのようなループの各々のフレームが平均フレーム(図7b)から減算され、所定の閾値を上回る画素強度には1が割り振られ、他の全てに0の値が割り振られる。このプロセスは、図7cに示されるような各々の画像における輝度構造のバイナリ画像をもたらす。結果のバイナリ画像は、図7dに示されるように、MIMを形成するためにともに加算され、画像ループにおいて容易に特定されることが可能でありかつ運動の影響を受ける可能性がある構造の画像を形成する。

【0024】

次のステップ62は、ループからのトリガフレームの選択である。トリガフレームは、最終的に処理される画像の中に含まれるものである。例えば、病変が画像の中で高い強度又は大きなサイズで鮮明に特定されるものであってよい。或いは、ループの中で先行して及び/又は連続して取得される画像に仮想的に合致するよう見え、運動による影響が無い又はほとんど無い画像であってもよい。トリガフレームは、検査により、ユーザにより指定されてもよいし、或いは、自動的な方法で選択されてもよく、自動的な方法は、例えば、一連のフレームのペア各々の差分をとり、最も小さな差分画像をもたらすフレームペアの一方を利用することである。ステップ64により示されるように、運動判定のための候補構造が、運動カーブの形成のトリガフレームから抽出される。この抽出は上述したようにトリガフレームから生成されるバイナリフレームを含んでもよい。トリガフレームから抽出される構造は、運動により大きく影響を受けるものを選択するために、MIMOの構造と比較される。例えば、広い強度範囲又は特定の場所の範囲にわたって変化するMIMOの構造が

10

20

30

40

50

選択されてもよい。変動が生理学的機能のものに対応することを突き止めるために、変動の頻度(又は周波数)が、生理学的現象の頻度(又は周波数)と比較されてもよい。匹敵しない場合(相違する場合)、その構造は無視され、MIMの他の構造が運動判定に選択される。選択を支援するため、MIMの構造は、運動の影響を示す尤度に従ってランキングされることが可能である。運動抽出のために最も関心のある領域であると見受けられる構造は、バイナリマスクとして使用され、バイナリマスクは呼吸又は他の人体の動きに関するカーブを抽出するために使用される。構造のマスクは、ループの各々の画像における対応する位置に適用され、マスク内の一連の平均強度値は、循環運動を表すループの間に強度変化を示す画像フレームから抽出される。これらの平均強度値は、近似的な呼吸カーブをもたらすように、時間の関数として(或いは等価的にフレーム番号順に)プロットされる。初期プロットは、平均カーブに当てはめられ、図8の呼吸カーブ100により示される滑らかに変動する呼吸カーブをもたらす。滑らかに変動するカーブを生成するために、既存の曲線近似技術が使用されてよく、例えば、近似曲線の山及び谷に適合させる区分的キュービックエルミート補間多項式(piecewise cubic Hermit interpolating polynomial)を使用してもよい。

10

【 0 0 2 5 】

図8は、600個の画像フレームのループにわたる、構造についての呼吸運動の平均強度変動から形成される呼吸カーブ100を示す。呼吸サイクル100は、600個の画像フレームを取得する間に生じる21個の呼吸サイクルを示すことが分かる。プロットの上側にある小さな円110は、ループの個々のフレームのうちの一部を示す。それらの円は、呼吸サイクルの
 ポイントに対応して、呼吸カーブ上に示される。画像フレームが灌流プロセスに受け入れられることになる期間である各々の呼吸サイクルの位相範囲を表現するために、閾値102がカーブ100に適用される。例えば、呼吸カーブのうち低いピーク(谷)は患者が完全に吸い込んだ時点であり、呼吸カーブの高いピーク(山)は患者が完全に吐き出した時点であると仮定する。医師は、完全に吐き出す時点の近辺で全て取得された画像フレーム(例えば、患者が完全に吐き出した直前ないし直後)を利用することを決定してもよい。そして、システムは、図示されるように閾102を適用し、この例の場合、各々の呼吸サイクルのうち、例えば各サイクルの約30%を含むように見える位相範囲を表現する。この呼吸位相範囲の間に取得される画像フレームは、円110により表現され、これらは、図6のステップ66に示されるように、後の処理のために選択される。ステップ68で処理される画像フレームは或る一群のフレームであり、そのフレーム群は、全て、呼吸運動の同じ位相範囲内で取得され、処理される画像の各々における大きさ及び位置が概して同じに現れる画像における構造及び病変に概して空間的に互いに対応している。これは、時間-強度カーブ生成及び灌流評価のような生理学的な測定及び機能についての正確な定量化をもたらす。そのような定量化のためのデータは、トリガフレームを用いて受け入れられる画像から選択されてもよい。病変は、トリガフレームの中で関心領域(ROI)として特定され、受け入れられた画像フレームの各々におけるROIの場所からデータが抽出される。上述したように及び欧州特許第2234544(B1)のように、このデータは時間-強度カーブを生成するように処理され、その出願の内容は本願に組み入れられる。

20

30

【 0 0 2 6 】

多数の肝臓癌患者から医学的に取得される画像ループに上記の技術が適用された。図9は、呼吸位相ゲーティングを行う場合及び行わない場合の双方についてこれらのケースの何れかにおいて生成される時間-強度カーブを示す。再灌流の時間-強度カーブを生成するために、画像のうちの関心領域の強度データが、対数正規関数に当てはめられた。R²乗値及び誤差値の二乗平均平方根を用いて、近似の適否が定量化された。時間-強度カーブ120は、ゲーティングを行うことなく全ての画像フレームのデータから生成され、画像のROIにおいてサンプリングされる強度値の非常に振動する特性140の影響を被り、生体組織の呼吸運動に起因して病変以外の画像のサンプリングに起因して大きなスパイクを含んでいる。本発明によるゲーティングが適用される場合、動きの少ない位相範囲近辺で取得される画像フレーム110のみが使用される。強度データの振動する影響は大幅に減少しており

40

50

、その理由は、病変についての大きさ及び位置ROIが処理に受け入れられる画像フレーム10に関していっそう一樣になるので、よりいっそう一樣なサンプリングが病変の領域内でなされるからである。

【0027】

本発明の実施形態で使用される数式は付録Aに示されており、本発明の方法における利用形態が示される。

【0028】

本願は2013年1月17日付けで出願された米国仮特許出願第61/753,898号による優先的利権を享受し、その出願はリファレンスに組み入れられる。

【0029】

【数2】

10

付録 A

ステップインデックス	説明	数式及び説明
1	ビデオをインポートする。	$I_{ori} = I(x, y, z)$ xはフレームの行である。 yはフレームの列である。 zはフレームの数である。
2	高速処理のためビデオのフレームを2の因子でデシメートする。	$I_{ori} = I(x, y, \hat{z})$ $\hat{z} = \left\{ 2n + 1 : n \text{ is an integer; and } 0 \leq n \leq \left\lfloor \frac{(z-1)}{2} \right\rfloor \right\}$
3	高速処理のためビデオフレームを圧縮する。	$I_{comp} = I(\hat{x}, \hat{y}, \hat{z})$ 画素強度値は \hat{x}, \hat{y} に対応し、 画素座標は区分一定補間により算出される(最近接補間)。
4	圧縮されたビデオ I_{comp} から平均フレームを算出する。	$I_{ave} = \frac{\sum_{i=1}^{\max(\hat{z})} I_{comp}(\hat{x}, \hat{y}, i)}{\max(\hat{z})}$
5	平均値に対して各フレームを減算する。	$I_{mov} = I_{comp}(\hat{x}, \hat{y}, \hat{z}) - I_{ave}(\hat{x}, \hat{y}) \quad \forall \hat{z}$
6	I_{mov} のうち所定の閾値未満の画素強度をゼロに設定し、閾値以上の画素を1に設定する。	$I_{zero}(I_{mov} \leq threshold) = 0$ $I_{thre}(I_{zero} \neq 0) = 1$

20

30

7	ゼロで囲まれるフレームから画素を除去する。	$I_{clean} = (I_{thre} \neq \text{non zero intensity pixels surrounded by zero values})$
8	接続される画素のうちn番目に大きなグループを各フレームから取り出す。	$I_{larg} = (I_{clean} \supset n^{\text{th}} \text{ largest group of connected pixels})$
9	4画素幅正方形構造要素とともに I_{lavg} の各フレームについてモルフォロジー演算を実行する。	$I_{close} = (I_{larg} \otimes S) \ominus S$ $S = \begin{matrix} 1 & 1 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & 1 & 1 \end{matrix}$
10	I_{close} の全てのフレームをともに加える。	$I_{sum} = \sum_{i=1}^{\max(z)} I_{close}(x, y, i)$
11	MIMを取得するためにハイキュービック補間を利用して I_{sum} フレームをオリジナルの解像度 I_{ori} に再設定する。	$MIM = \text{resize}(I_{sum})$
12	オリジナルビデオの平均フレームを生成する。	$I_{ave_ori} = \frac{\sum_{i=1}^{\max(z)} I_{ori}(x, y, i)}{\max(z)}$
13	ユーザーにより選択されたTフレームを I_{ave_ori} から減算する。	$I_{mov_ori} = I_{ori}(x, y, Z_{trigger}) - I_{ave_ori}$
14	I_{man_ori} についてステップ6-7を反復する。	$I_{mov_ori} \rightarrow I_{clean_ori}$
15	接続される画素のうちk番目に大きなグループを I_{clean_ori} から取り出す。	$I_{larg_ori} = (I_{clean_ori} \supset k^{\text{th}} \text{ largest groups of connected pixels})$
16	4画素幅正方形構造要素とともに I_{lavg_ori} の各フレームについてモルフォロジー演算を実行する。	$I_{close_ori} = (I_{larg_ori} \otimes S) \ominus S$ $S = \begin{matrix} 1 & 1 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & 1 & 1 \end{matrix}$
17	I_{close_ori} の各構造の輪郭の x,y座標を取り出し、それらをメジアンフィルタに通す。	$x_{filt}[i] = \text{median}(x[i], (i) \in w)$ $y_{filt}[j] = \text{median}(y[j], (j) \in w)$ <p>wはメジアンフィルタのウィンドウサイズである。</p>
18	x_{filt} 及び y_{filt} ベクトルからC-ROIを再構築し、それらを I_{C-ROI} に保存する。	$x_{filt}, y_{filt} \rightarrow I_{C-ROI}$

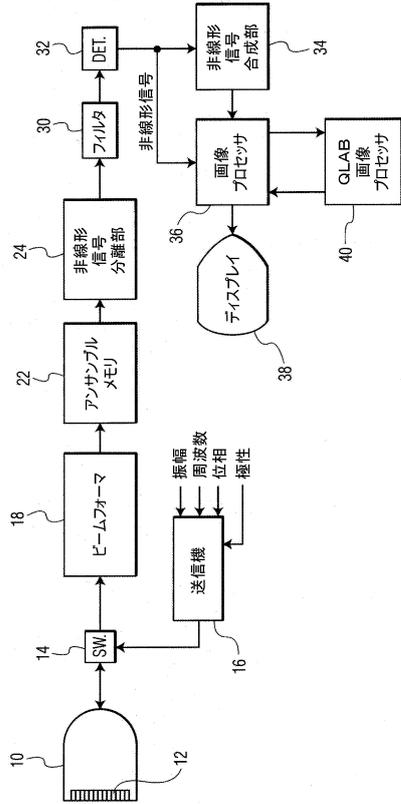
10

20

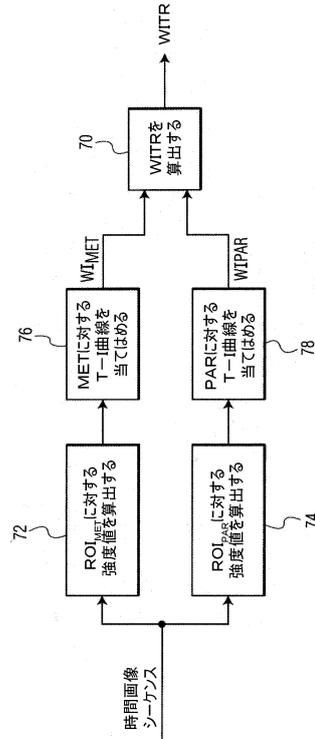
30

19	<p>$I_{ori}(x,y,z)$の2次元に関し(すなわち、フレームに関し)、I_{C-ROI}のC-ROIの各々の重心付近の中心に関して$M \times M$画素正方形に含まれる全画素強度を取得する。</p>	$V^q(i) = \sum I_{ori}(x_{square}, y_{square}, i)$ <p>x_{square}, y_{square} は各々のC-ROIの重心付近の$M \times M$正方形に対して指定される座標である。 i:フレームインデックス q:C-ROIインデックス</p>	
20	局所加重スキュープロットスムージング(RLOESS)及び2次多項式モデルを用いて $V(i)$ に含まれるデータを平滑化する。	$V^q(i) \rightarrow V^q(i)_{smooth}$	
21	各 $V(i)$ に高速フーリエ変換(FFT)を実行し、各 $V(i)$ に含まれる最大周波数(F_{major})を取り出す。	$F^q(k) = \sum_{i=1}^N V^q(i)_{smooth} \omega_N^{(j-1)(k-1)}$ $F^q_{major} = \max(F^q(k))$	10
22	各構造の F_{major} を比較し、ユーザが除去することを希望する運動範囲内に存在するか否かを検査する。基準を満たさない構造を I_{C-ROI} から除去する。	$I_{C-ROI} \rightarrow I_{freq_filt}$	
23	I_{freq_filt} とともに要素毎にMIMマトリクスの乗算を行う。	$I_{intersect} = MIM \odot I_{freq_filt}$	
24	$I_{intersect}$ の各ROIに含まれるマトリクスエレメントの平均値を算出する。	$M(i) = \frac{\sum I_{intersect}(i)}{N(i)}$ <p>i:各ROIを識別する。 $N(i)$:各ROIの中にある画素数。 $\sum I_{intersect}(i)$:$I_{intersect}$の各ROI(i)に含まれるマトリクスエレメントの合計。</p>	20
25	最高の $M(t)$ のROIを選択し、結果のROIを I_{E-ROI} のバイナリ画像として保存する。	I_{E-ROI}	
26	オリジナルビデオのフレームに関し、 I_{E-ROI} に含まれる平均強度を取り出す。結果のベクトルがICとして保存される。	$I_{ROI-intersect} = I_{ori}(x,y,z) \odot I_{E-ROI}(x,y) \quad \forall z$ $IC(z) = \frac{\sum I_{ROI-intersect}(x,y,z)}{N} \quad \forall z$ <p>x', y', i及びI_{E-ROI}の交差点点についての行及び列の座標: N:E-ROIの画素数</p>	30
27	ICの山及び谷を見出すことによりICをゲート制御し、山、谷或いはその他の任意のIC間の部分についてのユーザ指定割合に収まるフレームを維持する。	$I_{ori}(x,y,z) \rightarrow I^1_{gated}(x,y,\hat{z})$ <p>\hat{z}:ゲート制御の後に保持されるフレームのインデックス i:サイクル運動位相のインデックス</p>	

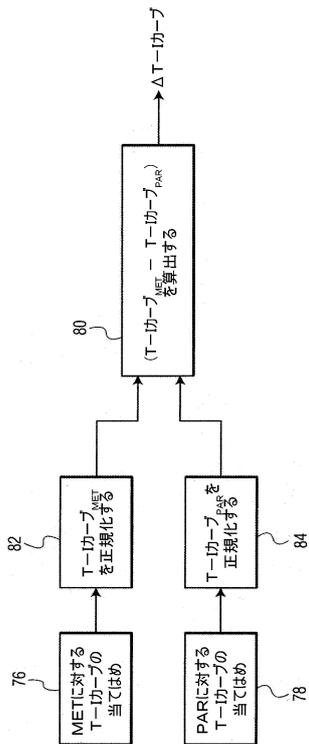
【図1】



【図2】



【図3】



【図4】

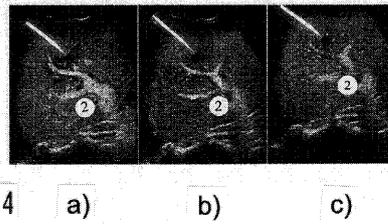
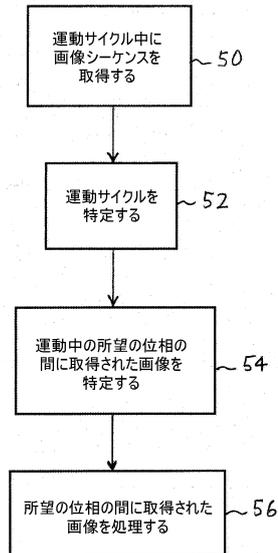
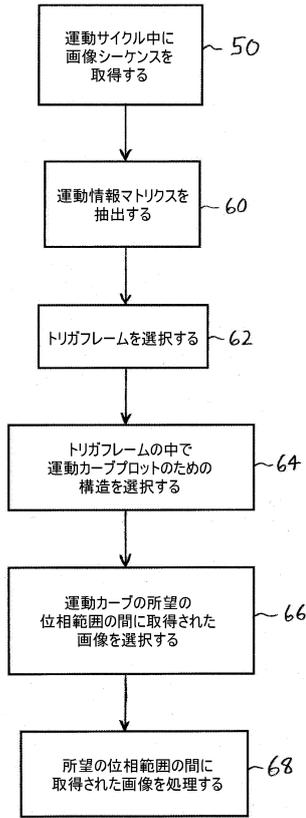


FIG. 4 a) b) c)

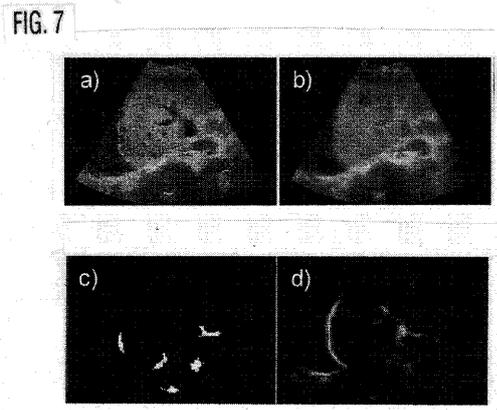
【図5】



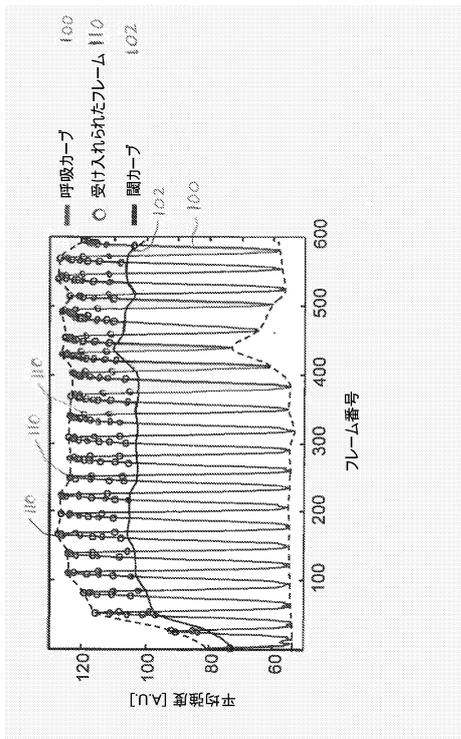
【図6】



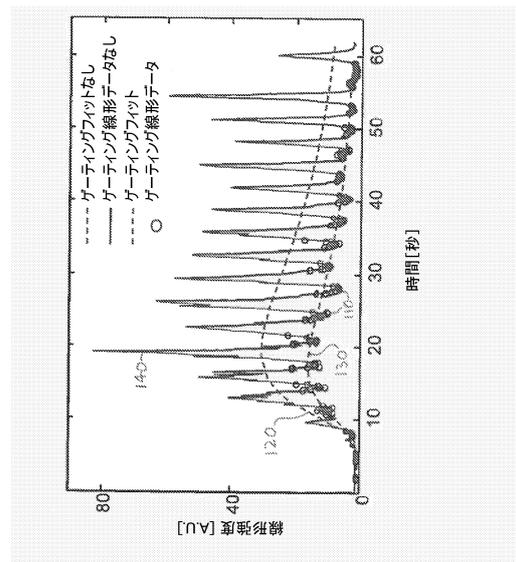
【図7】



【図8】



【図9】



フロントページの続き

(74)代理人 100091214

弁理士 大貫 進介

(74)代理人 100112759

弁理士 藤村 直樹

(72)発明者 アヴェルキオ, ミハラキス

オランダ国, 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン, ハイ・テク・キャンパス 5

(72)発明者 クリストフィデス, ダミアノス

オランダ国, 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン, ハイ・テク・キャンパス 5

審査官 永田 浩司

(56)参考文献 特表2011-509790(JP, A)

国際公開第2009/093212(WO, A1)

特開2000-210283(JP, A)

特表2007-517637(JP, A)

国際公開第2005/070299(WO, A1)

特開平09-164138(JP, A)

欧州特許出願公開第00770352(EP, A1)

特開2003-210456(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61B 8/00 - 8/15