

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：35303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10299

研究課題名(和文) 乳房超音波strain elastography自動化プログラムのエビデンス構築

研究課題名(英文) Evidence for Comprehensive Ultrasound Diagnosis Algorithm with the Auto Strain Ratio System

研究代表者

中島 一毅 (Nakashima, Kazutaka)

川崎医科大学・医学部・特任教授

研究者番号：10351909

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：超音波エラストグラフィのうち、日本発のStrain Elastographyは海外での認知度が低く、エラストグラフィといえはフランス発のShearwave Elastographyを指す。これは主観的評価(バイアス多)が中心であったことに起因する。今回の研究では客観的診断手法であるStrain Ratioから各種バイアス排除したAuto Strain Ratio Systemを開発、臨床試験による有用性評価、診断アルゴリズムの完成を目的とした。残念ながら研究が遅れており、まだ新診断アルゴリズムを用いた臨床試験の際中である。間もなく報告可能となるため、書籍として出版を予定している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

乳房超音波検査(US)は乳房精密検査の最初に行われる。これまでのUSでは乳房腫瘍を認めた場合、一部の病変以外は診断が確定せず生検されていた。良性病変であれば、本来、生検は不要であり、USだけで最終診断できる対象を増やすことが重要と考えた。

これにはエラストグラフィやドブラによる質的診断が重要である。そこで精度管理が可能なASRSをBモード、ドブラを総合的に診断するComprehensive Ultrasound(研究代表者が以前、概念を命名、論文報告済)のアルゴリズムを作成、有用性を証明する研究を企画した。本アルゴリズムが普及すれば、不要な生検が減らせ、患者負担の軽減に貢献すると思われる。

研究成果の概要(英文)：The strain elastography, made in Japan, is a popular elastography application in Japan. But not so in foreign Countries. In other countries, the Shearwave elastography is most popular for the elastography application, because the most American and EU clinician think that the strain elastography has more bias during the examination.

We must make a low bias, quality controllable strain elastography system to develop the reliability of strain elastography. At first we made a new low bias elastography system, Auto Strain Ratio System (ASRS), and then we performed a clinical trial to evaluate the reliability of this system compared to the traditional manual strain elastography. And this time, we make a diagnostic algorithm with ASRS. Unfortunately we have not performed the clinical trial. But now it's going on. We think the utility of ASRS and this algorithm will be demonstrated on not so far future.

研究分野：超音波医学、乳房診断学、精度管理、エラストグラフィ、ドブラ、造影超音波検査、乳房術後整容性、乳癌検診

キーワード：Auto Strain Ratio System Comprehensive Ultrasound エラストグラフィ 乳房腫瘍 超音波検査 血流評価 特異度向上と疑陽性率低減 組織像予測

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

## 1. 研究開始当初の背景

乳房超音波エラストグラフィは最も新しい乳房超音波のモードである。現在、エラストグラフィは Strain Elastography と Shearwave Elastography に大別される。Strain Elastography は日本が世界で初めて臨床応用したオリジナルのエラストグラフィであり、10 数年前の発売当初から、臨床的有用性は概ね認められていたが、診断手法が TSUKUBA SCORE と簡単であるが主観的判断な基準のみであったため、境界領域である SCORE 3 と SCORE 4 の判定にばらつきを生じていた。結果として最終診断に至るためには生検を必要とし、エラストグラフィだけで診断完結はできていなかった。また、最近では複数のメーカーが、理論の異なるエラストグラフィを同じ「エラストグラフィ」として搭載しており、ユーザー側からは区別が困難で、結果として精度管理ができておらず、診断結果にばらつきをもたらしていたことも、不要な生検数を減らすことの改善を阻んでいた。さらに、この生検数が減らないことにより、国内での認知に比べ、海外での認知度を下げてしまっていた。

一方で、もう一つのフランスで開発された Shearwave Elastography は客観的に計測数値で評価できること、エラストグラフィ計測のための振動を検査者ではなく、装置が照射する ARFI (超音波パルス波) で得ることから、本質的に検査バイアスが低いとされ、今では海外のエラストグラフィの主流となっている。また、ACR (米国臨床放射線学会) の理事である Wendy Berg 先生たちにより、多国籍多施設での前向き試験である BE1 が行われ、Shearwave Elastography の臨床的有用性を証明するとともに、大変複雑ではあるが、診断アルゴリズムが開発、証明されており、普及に拍車をかけた。

我々をはじめ、国内のエラストグラフィの臨床研究者は、Strain Elastography の方が臨床的に病理像を把握しやすく臨床的有用性は高いと感じている。すでにスキルを持つ検査者に限っては、Strain Elastography により不要な生検を省略することもできていると認識している。しかし、海外で受け入れられない上、国内でも普及しているとは言い難い。これは前記した Strain Elastography の精度管理と診断アルゴリズムが確定していないことが最も大きな原因であると考えた。つまり、精度管理可能な Strain Elastography の開発と診断アルゴリズムがあれば、Strain Elastography は国内、海外ともに普及し、不要な生検回避に貢献できると判断し、本研究を開始した。

## 2. 研究の目的

客観的でバイアスの少ない Auto Strain Elastography System (ASRS) の開発し、容易で不要な生検を回避できるような臨床的診断アルゴリズムの開発と証明を目標とした。

具体的にはエラストグラフィで重要な腫瘍の硬さを SCORE ではなく、数値として評価できる Strain Ratio (皮下脂肪の何倍硬いかを数値化した Strain Elastography の比) を用い、Strain Ratio 測定時に生じる検査者の人的バイアスを、エラストグラフィ測定時に振動エネルギーを加える用手的工程によるバイアスとして、保存された超音波動画のなかから計測に適した静止画を選択するバイアス、硬さを測定する対象と比のレファレンスとなる脂肪組織の硬さを図る ROI を選択するバイアスの3つのバイアスを抽出した。このすべてのバイアスを排除するため、以下の改良を加えたシステムを考案した。

- (1) エラストグラフィ測定時に振動エネルギーを加える用手的工程によるバイアスの排除のため、被検者、検査者の筋肉自体の不随意運動の振動エネルギーのみでエラストグラフィを測定できる、まったく用手的加振が不要な No Manual Compression の Strain Elastography をメーカーと共同開発した。
- (2) 保存された超音波動画のなかから計測に適した静止画を選択するバイアスを排除するため、研究代表者の過去のエラストグラフィデータの超音波動画を6ブロックにわけて時間経過をグラフ化、グラフがほぼ定常波となり安定する静止画を自動で選択するプログラムを開発した。これにより検査者は画像選択行程自体が不要となった。
- (3) 硬さを測定する対象と比のレファレンスとなる脂肪組織の硬さを図る ROI を選択するバイアスを排除するため、超音波 B モードの画像から対象 ROI を自動で設定するプログラムを開発した。これにより検査者は硬さを測定したい腫瘍を選択し、ボタンを押すだけとなった。

以上の過程のより、可及的にほとんどのバイアスを排除できるシステムを Auto Strain Ratio System (ASRS) と命名した。

今後、その客観性、再現性を証明すること。ASRS と B モード、エラストグラフィ、ドブラを総合的に診断する Comprehensive Ultrasound (研究代表者が以前、命名し、論文報告している) のアルゴリズムを作成し、有用性を証明し、普及させ、良性病変に対しする不要な生検数を減少させることを目的とした。

## 3. 研究の方法

これまでの研究で、前述した Auto Strain Elastography System (ASRS) の開発後、正確に硬さが検査されている実験用エラストグラフィファントムを作成し、ASRS による再現実験を行い、再現性が高いこと、硬さの推察値である ASRS が生体組織の硬さの範囲では、ほぼ比例する  $t$  ことを証明した。その後、単施設で、ASRS 値とこれまでの手作業による Strain Elastography との間に十分な相関があり、かつ再現性においては ASRS が勝ることを証明した。

その後の本研究は、以下の過程で行っている。

- (1) エラストグラフィ技術評価ファントムを作成したので、参加各施設での検査者の最低限の技術評価として、ファントムを使用したシミュレーションをおこない精度を確認。
- (2) 検査者には、通常の超音波検査として、Comprehensive Ultrasound (Bモード、ASRA によるエラストグラフィ、ドプラ) を実施してもらい、KEY 画像を記録。
- (3) 最終的診断結果はレポートベースで、超音波画像はKEY画像を静止画として研究施設に収集。
- (4) 収集したKEY画像を診断アルゴリズムにより診断、最終診断結果と比較することによりアルゴリズムの精度を評価する。必要に応じ、アルゴリズムの改変により、完成に近づけることも想定している。

#### 4. 研究成果

本研究のアルゴリズム、ASRS の診断基準を作成している際に、乳癌診断ガイドラインの大幅変更が行われ、同施設ないでも、報告様式の変更が行われた。診断結果を集めても、診断名が異なり、正確に評価できない状況となったため、参加予定の各施設で報告様式が新ガイドラインに統一される時期を待つ必要が生じた。さらに当初予定していた本システム搭載装置のハードウェア自体が大幅にバージョンアップされ、一部、システムの不都合が生じ、アプリケーション自体の調整が必要となった。また、当初、搭載可能装置が効果であり、研究参加施設予定施設に設置されるまでに時間がかかり、何度も多くの施設に参加依頼をする必要があった。

結果として研究開始自体が大幅に遅れており、まだデータの最終収集が終了していない。当院のこれまでの結果等は学会発表、論文報告しているが、現在、複数施設でのデータを収集であり、もう少し時間を要すると思われる。幸い今後、新たな研究費用は発生しないと思われるため、他施設データを最後まで収集し、診断アルゴリズムを完成させ、書籍により発表する予定である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 中島一毅	4. 巻 44(1)
2. 論文標題 超音波検査における組織硬度評価 超音波エラストグラフィ 臨床編(第2回) 乳房超音波エラストグラフィ	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 超音波検査技術	6. 最初と最後の頁 77-87
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.11272/jss.44.77">https://doi.org/10.11272/jss.44.77</a>	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 中島一毅	4. 巻 34(8)
2. 論文標題 乳房の超音波エラストグラフィ 2018年の解説	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨床画像	6. 最初と最後の頁 968-977
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 中島一毅	4. 巻 33(6)
2. 論文標題 領域別超音波検査・診断・治療のトピックス 表在領域のトピックス 乳腺領域超音波のトピックス ハードウェア、ソフトウェアの自動化による精度向上技術	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 INNERVISION	6. 最初と最後の頁 16-19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 中島一毅	4. 巻 46(2)
2. 論文標題 ドブラ法とエラストグラフィの有効活用術	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Medical Technology	6. 最初と最後の頁 131-136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 中島一毅	4. 巻 85(2)
2. 論文標題 画像診断 乳腺腫瘍の超音波診断	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 産科と婦人科	6. 最初と最後の頁 175-180
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kazutaka Nakashima , Akiko Mizutou , Sayaka Sakurai	4. 巻 45(2)
2. 論文標題 Auto strain ratio system for the quality control of breast strain elastography.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Medical Ultrasonics	6. 最初と最後の頁 261-268
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.1007/s10396-017-0830-5">https://doi.org/10.1007/s10396-017-0830-5</a>	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kazutaka Nakashima	4. 巻 45(2)
2. 論文標題 Auto strain ratio system for the quality control of breast strain elastography.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Med Ultrasonics	6. 最初と最後の頁 261-268
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10396-017-0830-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計13件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 辻本琴音, 中島一毅, 水藤晶子
2. 発表標題 乳腺超音波検査でのAuto Strain Ratio System
3. 学会等名 日本超音波医学会第92回学術集会・第42回日本乳腺甲状腺超音波医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中島一毅, 水藤晶子, 石田尚正, 太田裕介
2. 発表標題 Comprehensive Ultrasound による乳房病変病理像の診断予測は可能か?
3. 学会等名 日本超音波医学会第92回学術集会・第42回日本乳腺甲状腺超音波医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 櫻井早也佳, 中島一毅, 水藤晶子, 石田尚正
2. 発表標題 Comprehensive Ultrasound のための乳房造影超音波検査における工夫
3. 学会等名 日本超音波医学会第92回学術集会・第42回日本乳腺甲状腺超音波医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 水藤晶子, 中島一毅, 石田尚正
2. 発表標題 Comprehensive Ultrasound を活かした乳癌手術の実際
3. 学会等名 日本超音波医学会第92回学術集会・第42回日本乳腺甲状腺超音波医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中島一毅, 角田博子, 北条 隆, 小島康幸, 明石定子, 河内伸江, 松本広志, 吉田 崇, 渡辺隆紀, 木下貴之
2. 発表標題 超音波検査による乳がん術前化学療法早期判定基準の有効性に関する研究 - JABTS BC03 -
3. 学会等名 日本超音波医学会第92回学術集会・第42回日本乳腺甲状腺超音波医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中島一毅
2. 発表標題 Comprehensive Ultrasound
3. 学会等名 日本超音波医学会第91回学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中島一毅
2. 発表標題 肥満指数 (BMI) と乳がんの関連性, 超音波の役割
3. 学会等名 日本超音波医学会第91回学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中島 一毅
2. 発表標題 乳房超音波診断 特異度を上げるための工夫 -Comprehensive Ultrasound-
3. 学会等名 日本乳腺甲状腺超音波医学会第38回学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中島 一毅
2. 発表標題 Comprehensive Ultrasoundとは？
3. 学会等名 日本乳腺甲状腺超音波医学会第39回学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kazutaka Nakashima, Sayaka Sakurai, Akiko Miztou
2. 発表標題 Strain Elastography System with Quality Control - Auto Strain Ratio System
3. 学会等名 The 16th World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Congress ( 国際学会 )
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kazutaka Nakashima
2. 発表標題 Utilities and Interpretation of ABUS(New Vesion,Invenia)for Breast Ultrasound Screening
3. 学会等名 The 16th World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Congress ( 招待講演 ) ( 国際学会 )
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kazutaka Nakashima
2. 発表標題 The Difference between Conventional Doppler and New Advanced Doppler(Superb Micro-Vascular Imaging)and Contrast Harmonic Ultrasound and Contrast SMI on Breast Ultrasound
3. 学会等名 The 16th World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Congress ( 招待講演 ) ( 国際学会 )
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kazutaka Nakashima
2. 発表標題 Comprehensive Ultrasound Diagnosis for Breast Lesions - with High Resolution B Mode/Strain Elastography/High Sensitive Vascular Evaluation
3. 学会等名 The 16th World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Congress ( 招待講演 ) ( 国際学会 )
4. 発表年 2017年



〔図書〕 計2件

1. 著者名 日本乳癌学会	4. 発行年 2018年
2. 出版社 金原出版	5. 総ページ数 320
3. 書名 乳癌診療ガイドライン 疫学・診断編 2018年版	

1. 著者名 日本乳癌学会	4. 発行年 2019年
2. 出版社 金原出版	5. 総ページ数 88
3. 書名 乳がん検診精検報告書作成マニュアル	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	椎名 毅  (Shiina Tsuyoshi)  (40192603)	京都大学・医学研究科・教授   (14301)	
研究分担者	櫻井 早也佳  (Sakurai Sayaka)  (90771270)	川崎医科大学・医学部・講師   (35303)	