

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：15101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K20246

研究課題名(和文) 頭頸部癌リンパ節転移診断への超音波せん断波(shear wave)の応用

研究課題名(英文) Utility of shear wave speed measurement to diagnose metastatic lymph node of head and neck squamous cell carcinoma

研究代表者

福原 隆宏(FUKUHARA, TAKAHIRO)

鳥取大学・医学部・講師

研究者番号：80403418

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：音波によって組織内にせん断波を派生させ、せん断波(shear wave)の伝達速度から組織弾性を評価する頭頸部リンパ節転移診断法を評価した。生体内では、頭頸部扁平上皮癌の転移リンパ節の35%程度しかshear waveの速度測定ができなかった。生体内ではshear waveの測定が難しいことが判明したため、音響圧迫によって生じた組織のずれを組織弾性へ反映させる手法での頭頸部リンパ節転移診断の評価に切り替えた。この手法は再現性が高く、感度が良いことを明らかにした。さらに6段階のリンパ節評価を考案し、従来の手法による転移リンパ節診断より優れた手法であることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：First, we evaluated the utility of shear wave elastography as an adjunct to diagnose lymph node metastasis of head and neck cancer. The results showed that the shear wave velocities of around 35% of metastatic lymph nodes could be measured in vivo. We, therefore, focused on strain imaging using acoustic radiation force impulse (ARFI) in the next phase. Secondly, we clarified that the novel strain imaging namely ARFI imaging has high sensitivity and high specificity to diagnose metastatic lymph node of head and neck squamous cell carcinoma. The ARFI imaging also showed high reproducibility. Then we invented a new scoring system of the ARFI imaging to diagnose metastatic lymph node of head and neck cancer and clarified the correlation between the images of each score and the pathological structure of metastatic lymph nodes. Finally, our study showed the novel strain imaging (ARFI imaging) is superior to other conventional elastography.

研究分野：頭頸部癌

キーワード：頭頸部癌 超音波 頸部リンパ節転移 ARFI shear wave エラストグラフィ

1. 研究開始当初の背景

超音波診断装置は、近年著しく進歩しており、Bモードの画像は高解像度となり、細かな解剖構造まで描出可能となった。さらに、組織の性状評価が可能となり、ドプラ法による血流性状の評価に加え、組織の硬さを評価するエラストグラフィ (elastography) が考案された。

頭頸部腫瘍の悪性診断に腫瘍の硬さの情報重要であり、触診は不可欠である。しかし、触診による硬さを定量的に評価することは困難であった。硬さを客観的に評価するために、1990年代より硬さを画像化する超音波エラストグラフィが提案された。超音波エラストグラフィは、組織を手動的に圧迫したときに生じるBモード画像の歪みの割合を色分けして表現するものであり、周囲組織との相対評価しか出来ない短所があった。これを補うため、近年開発されたのが shear wave エラストグラフィである。Shear wave エラストグラフィでは手動的に歪みを起こす代わりに、音波の組織圧迫により発生したずり波である超音波せん断波 (shear wave) の組織伝達速度から組織弾性を表現する。しかしこの理論は、対象組織の密度とポアソン比が均一物質と仮定されており、実際の組織でどのような影響が出ているかは不明であった。このため、生体での組織の硬さを定量化するには、生体組織における shear wave 速度に影響を及ぼす要因の検討は不可欠であった。

shear wave は遅い横波であり、様々な要因により影響を受けやすいと考えられる。生体における shear wave 速度の測定の際には、腫瘍を取り巻く組織構造に多種多様な形態が静的アーチファクトを生じ、頸動脈の拍動や呼吸運動、体動などは動的アーチファクトを生じる可能性が考えられる。これらの生体要因が shear wave 速度にどのくらい影響を及ぼすかは未解決の問題である。

頭頸部領域では、対象臓器が手術対象となり、摘出標本が得られる機会が多い。このため、摘出標本を詳細に検討する事が他領域に比べ可能という利点がある。我々は、先行研究にて、甲状腺領域における shear wave elastography の有用性と、生体内で受けるアーチファクトを明らかにした。本研究では頭頸部領域において、shear wave 速度と組織構造の関係を詳細に明らかにし、生体内で測定に影響する因子を解明して、頸部リンパ節転移診断の新たな手法として確立することを目標とした。

2. 研究の目的

本研究では、頭頸部領域において、shear wave 速度と組織構造の関係を詳細に明らかにし、生体内で測定に影響する因子を解明することであり、さらに shear wave elastography による頭頸部扁平上皮癌の転移リンパ節診断の確立を目指す。

3. 研究の方法

2011年以降、当科で甲状腺の超音波検査を施行した患者を対象とした。超音波診断装置は ACUSON S2000 (Siemens Medical System) を使用し、非選択の連続症例で shear wave elastography を施行した。以下の項目について、それぞれ研究方法を計画し、その結果を分析した。

(1) 頸部転移リンパ節内を伝達する shear wave 速度の測定が生体内で受けるアーチファクトについて

頭頸部癌患者の術前超音波検査において、転移リンパ節の shear wave 伝達速度を測定し、その値を求めた。さらに術後の切除標本を模擬臓器内に固定し、再度 shear wave 伝達速度を測定した (図1)。生体内の結果と摘出後生体外での結果を比較し、生体内で発生するアーチファクトを評価した。

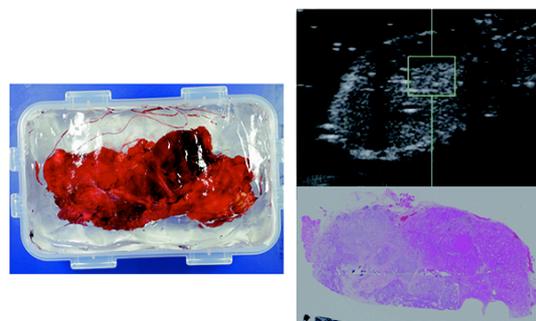


図1

(2) 頸部転移リンパ節の病理組織像と shear wave 伝達速度の関係について

摘出した転移リンパ節を模擬臓器内で、shear wave 伝達速度を測定し、摘出標本の病理像と比較した。これにより shear wave 速度と病理組織構造の関係を明らかにした。

(3) 音響放射圧 (ARFI) で生じる組織のずれを評価する新手法について

音響放射圧 (ARFI) によって生じる組織のずれを測定し、測定対象内で相対的に色付けする手法によって組織の弾性を測定する新手法を採用した。画像はグレースケールで表現し、ずれが小さいほど黒色に、大きいほど白色に表現される設定で、転移リンパ節がどのように描出されるかを調べ、画像をスコア化した。

(4) 頭頸部リンパ節の ARFI エラストグラフィによる評価方法について

先の研究で決定したスコアに従って、転移リンパ節とコントロールとして良性のリンパ節を評価した。さらに手術症例では、その病理像とスコアを比較し、病理像と ARFI エラストグラフィの関係性を比較検討した。

(5) 従来のエラストグラフィとの比較、再現性の検討について

さらに従来のエラストグラフィの測定結果と新しい ARFI エラストグラフィの結果を比較し、転移リンパ節診断の精度を比較した。さらに同部位で3回測定を行い、3回のスコアが一致しているかどうかを調べ、ARFI エラストグラフィの再現性を評価した。

4. 研究成果

(1)頸部転移リンパ節内を伝達する shear wave 速度の測定が生体内で受けるアーチファクトについて

手術で切除した甲状腺組織を生体外のゲルの中で shear wave 速度を測定し、生体内の測定値と比較して、測定値に影響する因子について考察した。先行研究で生体の生理的アーチファクトは測定値にほぼ影響しないことが判明しているため、組織学的な検討を中心にを行った。

結果、摘出標本として測定した頭頸部扁平上皮癌転移リンパ節26個のうち、生体内で測定可能であったのは9個のみであり、測定可能であったのは全体の35%のみであった。摘出後は23個で測定可能となり、測定可能である確率は88%まで上昇した。これは結節表面の曲面境界による波の屈折・反射が測定値に影響した他、組織の不均質性によって shear wave が組織内で減衰することが原因と思われる。また、生体内の方が測定できない可能性が高く、血流や温度が shear wave 速度の測定に影響していると考えられた。

(2)頸部転移リンパ節の病理組織像と shear wave 伝達速度の関係について

摘出標本を使用し、模擬臓器内で shear wave 速度を測定したのち、各部位の病理構造を評価した。同一の扁平上皮癌転移リンパ節の中でも、測定部位によって shear wave の速度が異なった(図2)。

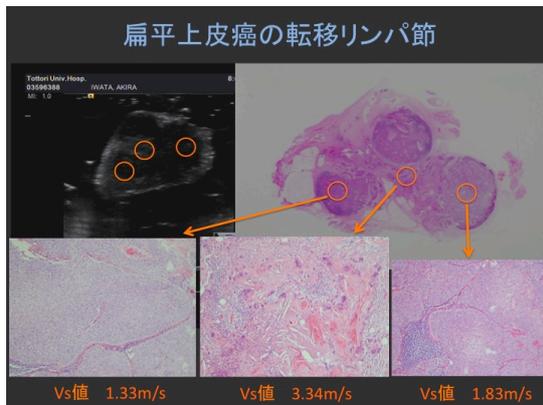


図2

線維化の有無によって shear wave 速度が変わっていると考えられた。このため、組織の線維化程度を mild, moderate, severe の3段階に分け、3群で shear wave 速度を比較した(図3)

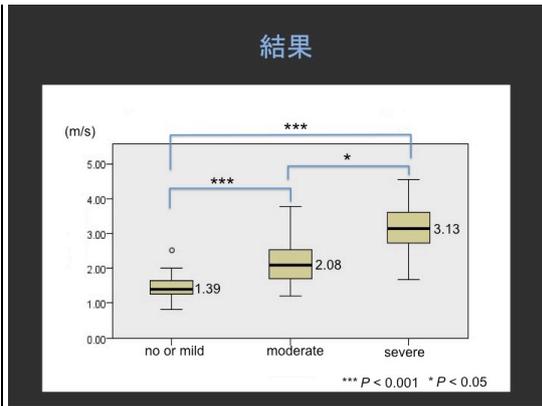


図3

(3)音響放射圧 (ARFI) で生じる組織のずれを評価する新手法について

ARFI エラストグラフィは、従来のエラストグラフィと違い、音波によって組織へ圧を加える。音波の圧迫は組織の各部位に詳細に加わるため、細やかな組織変化を検出しやすいと考えられる。実際にリンパ節の一部に転移した転移巣の検出や、これまで検出できなかったような小さな病変で、転移診断が可能であることを確認した(図4)。

用手圧迫エラストグラフィと ARFIエラストグラフィの比較

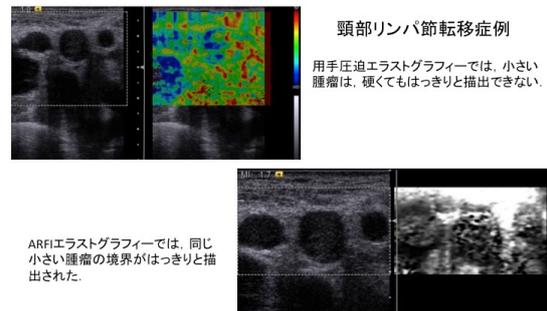


図4

(4)頭頸部リンパ節の ARFI エラストグラフィによる評価方法について

ARFI エラストグラフィの画像をスコア化し、cut-off 値を決定して、診断精度を検証した。頭頸部扁平上皮癌のみではなく、甲状腺結節についても画像のスコア化を行なった。まずはこれまでに結果の出ている甲状腺結節において、ARFI エラストグラフィの有用性について検討した。甲状腺は、甲状腺結節に対する従来エラストグラフィの4段階分類と同様に、ARFI エラストグラフィも4段階のスコア化とした。その結果、スコア2と3の間で良悪性を判定した時、従来のエラストグラフィの感度・特異度・正診率は63.2%、66.3%、65.6%であり、一方、ARFI エラストグラフィは、感度・特異度・正診率は80.0%、86.3%、85.0%であった。ARFI エラストグラフィはこれまでのエラストグラフィと比べ、甲状腺結節の悪性診断

に優れていた。

次に、頭頸部扁平上皮癌の転移リンパ節について検討を行った。転移リンパ節の ARFI エラストグラフィのスコアは6段階評価とした(図5)。扁平上皮癌の転移リンパ節65個と良性のリンパ節24個を対象として検討を行った。良悪性のcut-offをスコア3と4の間とした時に、結果がもっとも良くなり、感度98%、特異度88%、陽性的中率95%、陰性的中率96%、正診率96%の結果であった。

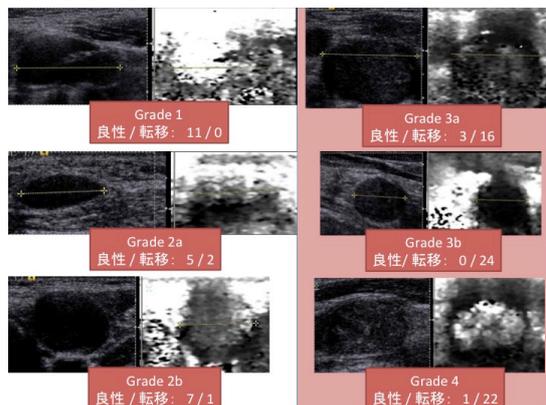


図5

(5)従来のエラストグラフィとの比較、再現性の検討について

従来のエラストグラフィは、頸部リンパ節に対しても4段階評価を採用した。従来のエラストグラフィのcut-offは、スコアの3と4の間が最も結果が良く、感度65%、特異度75%、陽性的中率86%、陰性的中率48%、正診率68%の結果であった。頸部転移リンパ節診断において、ARFI エラストグラフィは従来のエラストグラフィより優れていた。

加えて、ARFI エラストグラフィでは、同一部位で3回測定を行い、3つの画像をスコア化し、スコアの一致率を調べた。結果、良悪性合わせて89個のリンパ節評価のうち、87個で評価した3回のスコアが一致した。その一致率は98%であった。

(6)ARFI エラストグラフィのスコアと病理組織の関係について

ARFI エラストグラフィにおいて、手術で摘出した転移リンパ節と良性リンパ節に関して、病理像と ARFI エラストグラフィのスコアとを比較した。転移リンパ節で黒く映る部分は線維化組織であり、壊死部は白く写っていた。このため転移リンパ節でも内部が白く映るものもあったが、良性との鑑別は厚い線維被膜による黒く映るカプセルを持つかどうかであった。良性リンパ節の中には、腫脹期間が長く、被膜が厚く線維化したものが、転移リンパ節との鑑別がつかなかった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 9 件)

①Fukuhara T, Matsuda E, Donishi R, Koyama S, Miyake N, Fujiwara K, Takeuchi H. Clinical efficacy of novel elastography using Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) for diagnosing of malignant thyroid nodules. Laryngoscope Investigative Otolaryngology, (査読有), accepted, 2018

② Fukuhara T, Matsuda E, Hattori Y, Donishi R, Ehara H, Fujiwara K, Takeuchi H. Usefulness of ultrasound for assessing the primary tumor of hypopharyngeal carcinoma. Laryngoscope Investigative Otolaryngol, (査読有), 60(4): 220-226, 2017

③ Fukuhara T. Suitable ultrasonographic approach to assessing vocal cord movement: Reply. World J Surg, (査読有), 44(2): 1215, 2017

④ Shimode Y, Tsuji H, Fukuhara T, Kawakami O, Tsutsumiuchi T, Noda T, Yamada K, Kishimoto K, Nakata S, Terauchi R, Nakano M, Nojima T, Takeuchi H. Examination of selective low-pressure fine needle aspiration cytology under ultrasound guidance. Yogan Acta Medica, (査読有), 60(3): 209-212, 2017

⑤ Fujiwara K, Fukuhara T, Koyama S, Donishi R, Kataoka H, Kitano H, Takeuchi H. Ultrasound guided transoral videolaryngoscopic surgery for retropharyngeal lymph node metastasis of papillary thyroid cancer. Case Reports in Oncology, (査読有), 10(2): 649-655, 2017

⑥ Fukuhara T, Donishi R, Matsuda E, Koyama S, Fujiwara K, Takeuchi H. A novel lateral approach to the assessment of the vocal cord movement by ultrasonography. World J Surg, (査読有), 42(1): 130-136, 2017

⑦ Fujiwara K, Kawamoto K, Shimizu Y, Fukuhara T, Koyama S, Kataoka H, Kitano H, Takeuchi H. A novel reflex cough testing device. BMC Plum Med, (査読有), 17(1):19. doi: 10.1186/s12890-017-0365-y., 2017

⑧ Fukuhara T, Donishi R, Koyama S, Miyake N, Matsuda E, Fujiwara K, Hiroya Kitano, Takeuchi H. Significant amelioration of tracheal stenosis following Lenvatinib in a patient who has anaplastic thyroid carcinoma with bronchomediastinal infiltration: A case report. Case Reports in Oncology, (査読有), 10(1): 175-181, 2017

⑨ Fukuhara T, Morisaki T, Kataoka H, Miyake N, Taira K, Koyama S, Fujiwara K, Kitano H, Takeuchi H. Modifications to the fenestration approach for arytenoid

adduction under local anesthesia. Journal of Voice, (査読有), 31(4): 490-494, 2017

[学会発表] (計 36 件)

1. 福原隆宏, 松田枝里子, 堂西亮平, 小川 絢女, 竹内裕美, 甲状腺結節の診断におけるエラストグラフィの有用性, 第 91 回日本超音波医学会, 神戸国際会議場, 神戸, 2018 年 6 月 8 日
2. Fukuhara T, Donishi R, Koyama S, Miyake N, Fujiwara K, Takeuchi H, Physiological artifacts in the measurement of shear wave velocity in Head and Neck region, Podium, The 119th Annual Meeting of the ORL Society of Japan, Yokohama, Jun 2, 2018
3. Fukuhara T, Matsuda E, Donishi R, Ogawa A, Takeuchi H, The utility of 6 points VTI score system for Virtual Touch Imaging (VTI) to evaluate the metastatic lymph nodes from head and neck squamous cell carcinoma, Podium, The 13th Congress of the Asian Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology, Seoul, Korea, May 23, 2018.
4. 福原隆宏, 堂西亮平, 松田枝里子, 竹内裕美, 頸部リンパ節非腫瘍性疾患における超音波診断, シンポジウム, 第 40 回日本乳腺甲状腺超音波医学会, 京王プラザホテル, 東京, 2018 年 3 月 25 日
5. 福原隆宏, 堂西亮平, 松田枝里子, 竹内裕美, 頭頸部扁平上皮癌のリンパ節転移診断に有用な ARFI imaging, 第 40 回日本乳腺甲状腺超音波医学会, 京王プラザホテル, 東京, 2018 年 3 月 24 日
6. 福原隆宏, 堂西亮平, 小山哲史, 三宅成智, 藤原和典, 北野博也, 竹内裕美, 新しいエラストグラフィによる頸部リンパ節転移診断, 第 28 回日本頭頸部外科学会, 栃木県立総合文化センター, 宇都宮, 2018 年 1 月 25 日
7. Fukuhara T, Donishi R, Matsuda E, Fujiwara K, Kitano H, Takeuchi H, Novel techniques for head and neck ultrasonography, Symposium, 14th Taiwan-Japan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Kaohsiung, Taiwan, Dec. 2, 2017
8. Fukuhara T, ENT- Head and Neck Ultrasonography in Taiwan and Japan, Symposium, 19th Annual Meeting of Japan Study Group for Head and Neck Ultrasonography, Naha, Nov. 3, 2017
9. Fukuhara T, Hands-on Seminar/ Ultrasonography and FNA/Core Needle Biopsy, 2nd Congress of Asia-Pacific Society of Thyroid Surgery, Naha, Nov. 2, 2017
10. Fukuhara T, Miyake N, Koyama S, Fujiwara K, Kitano H, Takeuchi H, Elastography for differentiating thyroid nodules, Symposium, 2nd Congress of Asia-Pacific Society of Thyroid Surgery, Naha, Nov. 2, 2017
11. 福原隆宏, 三宅成智, 藤原和典, 武内裕美, ARFI エラストグラフィによる腺腫様結節に合併した小さな甲状腺癌の検出, 第 50 回甲状腺外科学会, コラッセ福島, 福島, 2017 年 10 月 21 日
12. Fukuhara T, ARFI elastography (ARFI imaging) for diagnosing cervical lymph node metastasis from head and neck squamous cell carcinoma, Pre-Congress symposium, The 16th World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Congress, Taipei, Taiwan, Oct. 13, 2017
13. Fukuhara T, Elastography; Hjands-on, The 16th World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Congress, Taipei, Taiwan, Oct. 13, 2017
14. Fukuhara T, Utility of intraoperative ultrasonography for head and neck surgery, Symposium, The 16th World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Congress, Taipei, Taiwan, Oct. 14, 2017
15. Fukuhara T, Matsuda E, Koyama S, Miyake N, Fujiwara K, Takeuchi H, Clinical efficacy of acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging in the diagnosis of thyroid nodules, Podium, 3rd World Congress of Thyroid Cancer, Boston, WA, USA, July 28, 2017
16. 福原隆宏, 堂西亮平, 小山哲史, 三宅成智, 藤原和典, 竹内裕美, 音響放射圧によるエラストグラフィの頭頸部癌リンパ節転移診断への有用性, 第 41 回頭頸部癌学会, ウェスティン都ホテル, 京都, 2017 年 6 月 9 日
17. 福原隆宏, 堂西亮平, 松田枝里子, 竹内裕美, 耳鼻咽喉科機能評価における超音波診断の応用, シンポジウム, 日本超音波医学会第 90 回学術集会, 栃木県総合文化センター, 宇都宮, 2017 年 5 月 26 日
18. 福原隆宏, 堂西亮平, 松田枝里子, 竹内裕美, 腺腫様結節に併発した甲状腺癌診断に対する ARFI imaging の有用性, 第 38 回日本乳腺甲状腺超音波医学会, ホテルニューイタヤ, 宇都宮, 2017 年 5 月 27 日
19. Fukuhara T, Ehara H, Hattori Y, Matsuda E, Donishi R, Kitano H, Takeuchi H, Usefulness of ultrasound for assessing the primary site of

- hypopharyngeal carcinoma, Podium, 97th Annual Meeting of ABEA, San Diego, CA, USA, April 27, 2017
20. Fukuhara T, Matsuda E, Donishi R, Kitano H, Takeuchi H, An investigation of micro metastases of papillary carcinoma in head and neck region, Poster, The 12th Asia Oceania Thyroid Association Congress, Seoul, Korea, March 17, 2017
 21. 福原隆宏, 頭頸部領域での超音波検査の活用法～超音波エラストグラフィによる頭頸部がん診断～, 第 17 回大山腫瘍カンファレンス, ANA クラウンプラザホテル, 米子, 2017 年 11 月 24 日
 22. 福原隆宏, 堂西良平, 松田枝里子, 遠藤由香里, 藤原和典, 山崎愛語, 三宅成智, 北野博也, 竹内裕美, ARFI imaging による甲状腺結節診断の有用性と shear wave elastography との関連性, 第 49 回日本甲状腺外科学会, コラッセ福島, 福島, 2016 年 10 月 27 日
 23. 福原隆宏, 堂西良平, 松田枝里子, 遠藤由香里, 藤原和典, 山崎愛語, 三宅成智, 北野博也, 竹内裕美, ARFI imaging によって病変が明らかとなった甲状腺乳頭癌症例, 第 49 回日本甲状腺外科学会, コラッセ福島, 福島, 2016 年 10 月 27 日
 24. 福原隆宏, 松田枝里子, 北野博也, 竹内裕美, 頭頸部癌リンパ節転移診断における ARFI imaging の有用性の検証 (予備試験), パネル, 第 37 回日本乳腺甲状腺超音波医学会, ウェスタ川越, 川越, 2016 年 10 月 15 日
 25. 福原隆宏, 松田枝里子, 北野博也, 竹内裕美, 甲状腺における shear wave elastography のアーチファクトの解明, ワークショップ, 第 37 回日本乳腺甲状腺超音波医学会, ウェスタ川越, 川越, 2016 年 10 月 15 日
 26. Fukuhara T, Matsuda E, Kitano H, Takeuchi H, Assessment of artifacts in the measurement of shear wave velocity in the thyroid by comparing in vivo and ex vivo results, Poster, 86th Annual Meeting of The American Thyroid Association, Denver, CO, USA, Sep. 21-25, 2016
 27. Matsuda E, Fukuhara T, Kitano H, Takeuchi H, Optimal measurement of shear wave velocity in the thyroid: axial versus sagittal direction, Poster, 86th Annual Meeting of The American Thyroid Association, Denver, CO, USA, Sep. 21-25, 2016
 28. 福原隆宏, 頭頸部超音波検査の臨床, 招待講演, 第 41 回耳鼻咽喉科臨床家フォーラム中四国フォーラム, 海峡メッセ, 下関, 2016 年 9 月 18 日
 29. 福原隆宏, 超音波エラストグラフィによる頭頸部癌リンパ節転移診断, 第 16 回大山腫瘍カンファレンス, ANA クラウンプラザホテル, 米子, 2016 年 9 月 8 日
 30. 福原隆宏, 松田枝里子, 北野博也, 竹内裕美, 甲状腺結節良悪性診断における用手圧迫エラストグラフィと ARFI エラストグラフィの診断精度の比較, 日本超音波医学会第 52 回中国地方会, ビッグハート出雲, 出雲, 2016 年 9 月 3 日
 31. 福原隆宏, 頭頸部の超音波, 領域講習講義, 第 54 回鳥取県地方部会, 鳥取大学医学部, 米子, 2016 年 7 月 24 日
 32. Fukuhara T, Matsuda E, Fujiwara K, Kitano H, Takeuchi H, Utility of a new type of elastography using acoustic radiation force impulse for diagnosing metastatic lymph nodes from head and neck squamous cell carcinoma: a preliminary study, Podium, AHNS 9th International Conference on Head and Neck cancer, Seattle, WA, USA, July 16-20, 2016
 33. 福原隆宏, 北野博也, 竹内裕美, 頭頸部領域での超音波検査の活用法～頸部リンパ節診断における ARFI エラストグラフィの有用性～, 教育講演, 第 36 回日本乳腺甲状腺超音波医学会学術集会, 京都国際会議場, 京都, 2016 年 5 月 29 日
 34. Fukuhara T, Matsuda E, Kitano H, Takeuchi H, Verification of artifacts in the measurement of shear wave velocity in the thyroid, Symposium, The 12th Congress of the Asian Federation of societies for Ultrasound in Medicine and Biology, Kyoto, 2016. 5. 28
 35. 福原隆宏, 堂西良平, 松田枝里子, 北野博也, 竹内裕美, 音響放射圧によるエラストグラフィの頭頸部癌リンパ節転移診断への有用性, シンポジウム, 日本超音波医学会第 89 回学術集会, 京都グランドプリンスホテル, 京都, 2016 年 5 月 28 日
 36. 福原隆宏, 頭頸部領域の超音波検査, 基調講演, 日本超音波医学会第 89 回学術集会, 京都国際会館, 京都, 2016 年 5 月 28 日
6. 研究組織
(1) 研究代表者
福原 隆宏 (FUKUHARA, Takahiro)
鳥取大学・医学部・講師
研究者番号: 80403418