

令和 3 年 6 月 18 日現在

機関番号：82406

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07340

研究課題名(和文) 組織酸素飽和度イメージング機能付き超音波診断装置の実用化に向けた包括的研究

研究課題名(英文) Comprehensive research for practical use of ultrasonic diagnostic equipment with tissue oxygen saturation imaging function

研究代表者

山崎 民大 (Yamasaki, Tamio)

防衛医科大学校 (医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・外科学・講師)

研究者番号：90536210

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：実臨床の超音波検査実施時に、超音波プローブに装着し波長の異なる近赤外光を用いて超音波画像と対比させた光測定データを収集した。これまでに乳腺症、乳腺良性疾患、乳腺悪性疾患等の患者さんから同意が得られ光測定データの収集を行った。悪性腫瘍の解析では、全ての症例で正常乳腺組織に比べて病変部の酸素飽和度が下がっている事が示された。一方、良性腫瘍や乳腺症症例では、組織酸素飽和度の低下は悪性腫瘍における低下に比べて軽微であり、良悪性の鑑別に一定の有用性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

超音波検査はそのリアルタイム性や非侵襲性等から幅広い診療科で活用されており、乳がん診療に於いても既に必須の検査デバイスとなっているが、一方で偽陽性が多いことや再現性に乏しく検査手技の標準化が困難といった課題も指摘されているが、近年はカラードプラーやエラストグラフィ等補助診断ツールが付加された超音波画像診断装置が開発され技量格差から生じる溝は埋まりつつある。本研究の成果として病変周囲の組織酸素飽和度の測定に成功した事、測定された組織酸素飽和度は病変の良悪性診断に役立つ事が示された。この組織酸素飽和度情報をより強力な補助診断ツールとして活用出来れば、更なる診断精度の向上が期待できる。

研究成果の概要(英文)：At the time of actual clinical ultrasonic examination, we collected optical measurement data that was attached to an ultrasonic probe and compared with ultrasonic images using near-infrared light with different wavelengths. So far, consent has been obtained from patients with mastopathy, benign mammary gland disease, malignant mammary gland disease, etc., and optical measurement data has been collected. Analysis of malignant tumors showed that in all cases, the oxygen saturation of the lesion was lower than that of normal mammary gland tissue. On the other hand, in cases of benign tumors and mastopathy, the decrease in tissue oxygen saturation was slighter than that in malignant tumors, indicating a certain usefulness in distinguishing between benign and malignant tumors.

研究分野：外科学

キーワード：乳癌 近赤外光イメージング 組織酸素飽和度

1. 研究開始当初の背景

酸素飽和度イメージング技術は、酸素化ヘモグロビンと脱酸素化ヘモグロビンの光吸収特性が異なることを利用して赤色光と近赤外光という様に波長の異なる 2 つ以上の光を照射して検出されたそれぞれの光強度を用いてヘモグロビン濃度を算出しその分布を断層画像として再構成する技術の事であり、身近な例としてパルスオキシメーターが知られているが、近年特に注目を集めている光マンモグラフィーは、拡散光トモグラフィーを利用したもので、情報の多様性・低侵襲性・安全性等から次世代の乳癌診断技術として非常に期待されている。拡散光トモグラフィーは、酸素モニターや光マッピングの短所である絶対値表示ができないという欠点を克服し近赤外光を用いて生体組織の断層画像を得る技術であるが、この技術の達成の為に意味のある多くの測定データを収集することと測定データから画像を再構成するアルゴリズムの開発と強化といった 2 つの重要な課題を解決しなければならない。即ち超大量の測定データを収集し、その中から意味のあるデータのみを抽出して拾い上げ、それを高速で繰り返し演算可能となる超ハイスpek PC を有していないと実現出来ないのが現状である。

一方、乳癌に限らず悪性腫瘍はその組織周辺に低酸素領域を伴っている事が以前から知られており腫瘍の悪性度との関連性が議論されて来た。乳癌診療の現場において良悪性の鑑別が困難であったり微小病変を認識出来なかったりといった事をしばしば経験し既存の画像診断に限界を感じていた申請者は、組織低酸素領域という直接的な生体情報を検知する事が乳癌の診断に繋がるのではないかと着想した。そこで拡散光トモグラフィーを利用して組織の低酸素領域を検出する事を計画したが、臨床応用にはリアルタイム性の実現が必須であるため前述の課題に直面した。そして、出来るだけ少数の厳選測定データを用いつつ演算アルゴリズムも同時に強化すれば通常の PC でも高速演算が可能となり、リアルタイム性と汎用性が一気に実現されるのではないかと考えるに至った。

2. 研究の目的

超音波画像診断装置の補助診断ツールとして、「光データから酸素飽和度分布をイメージングする画像再構成技術」を応用して乳腺腫瘍内の組織酸素飽和度を選択的にイメージングし酸素飽和度低下領域を検出する技術を創出し、これを良悪性鑑別の為の新たな補助診断ツールとして活用し診断精度の向上に寄与する事を目的とする。

3. 研究の方法

乳がん患者の直交する 2 方向からの超音波エコー画像をもとに、乳房内の構造を疑似的に 3 次元モデル化し、乳房内の光伝播シミュレーションを行う方法を構築し、数値シミュレーションによってそれまで画像再構成に用いてきた乳房の均質なモデルとの違いを検討した。

4. 研究成果

超音波エコー画像から患者乳腺の測定領域を抽出し、腫瘍部分と、皮膚・脂肪・筋肉層を切り分けてセグメンテーションを行った(図 1)。このことを、直交する 2 方向で取得したエコー画像について行って(図 2)、2 つのセグメンテーション画像から疑似的な 3 次元乳房構造モデルを作成した(図 3)。

乳房の超音波エコー画像のセグメンテーション

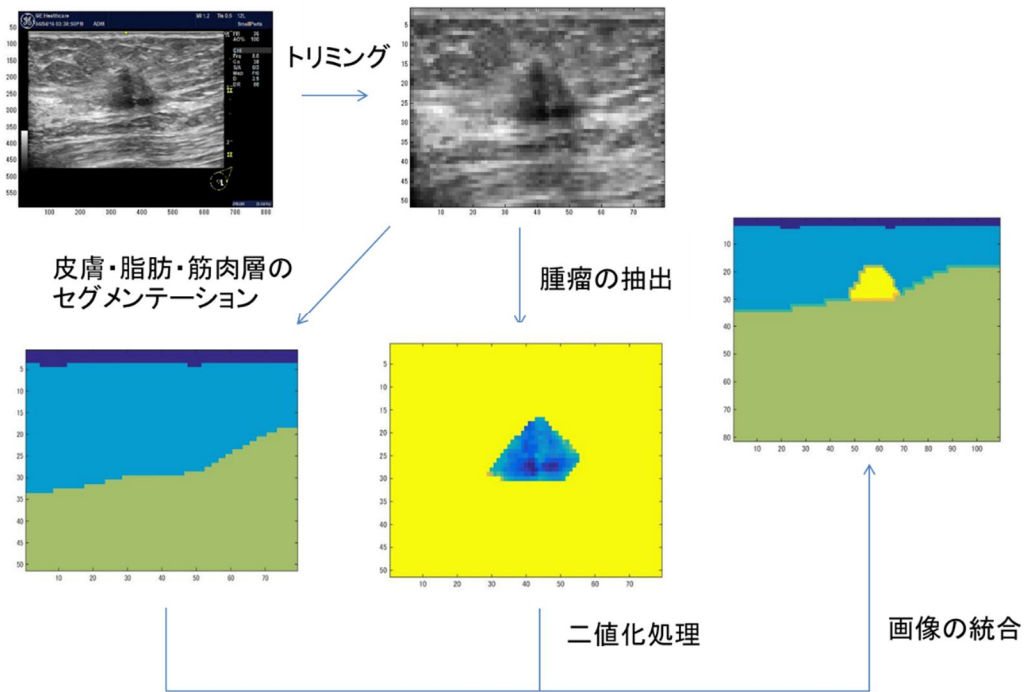


図1 光伝播シミュレーションモデル作成のためのセグメンテーション

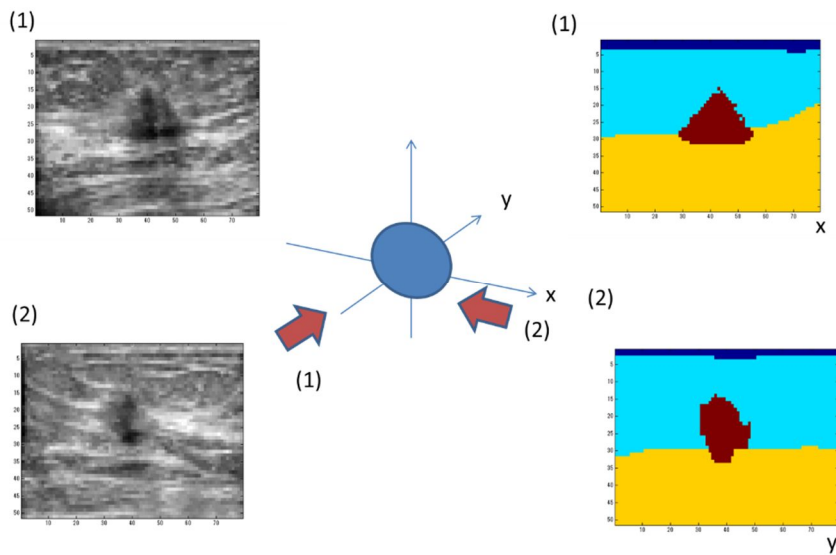


図2 直交する2方向での超音波エコー画像のセグメンテーション

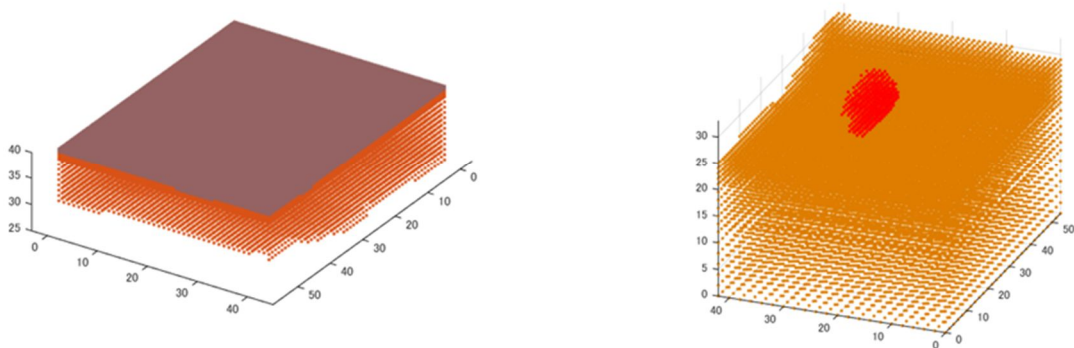


図3 2方向のセグメンテーション画像から作成した疑似的な3次元乳房構造モデル(光伝播シミュレーションのための有限要素法モデル)。皮膚および脂肪層(左)とその下に位置する腫瘍(赤で表示)と筋肉層(右)

さらに、皮膚・脂肪・筋肉層と腫瘍に関して、文献を参考にして、それぞれの光の吸収と散乱に関する特性値を割り当てて(表1)当初に臨床計測で用いていた超音波エコー装置と光照射・測定システムを用いて、光の照射と測定を行った場合の検出光を、有限要素法による乳房内の光伝播シミュレーションを行って評価した。乳房内を均質な(脂肪)層として仮定した場合の測定結果と比較すると検出される光量が大きく異なることが明らかとなった(図4)。

表1 皮膚・脂肪・筋肉層と腫瘍の換算散乱係数(μ_s')および吸収係数(μ_a)[mm^{-1}](波長750nm). S. L. Jacques, Optical properties of biological tissues: a review, Phys Med Biol, 58 (2013) R37-R61.を参考にした

| | μ_s' | μ_a |
|--------|----------|---------|
| skin | 2.585 | 0.2357 |
| fat | 1.095 | 0.0054 |
| muscle | 0.893 | 0.0053 |
| tumor | 1.095 | 0.0217 |

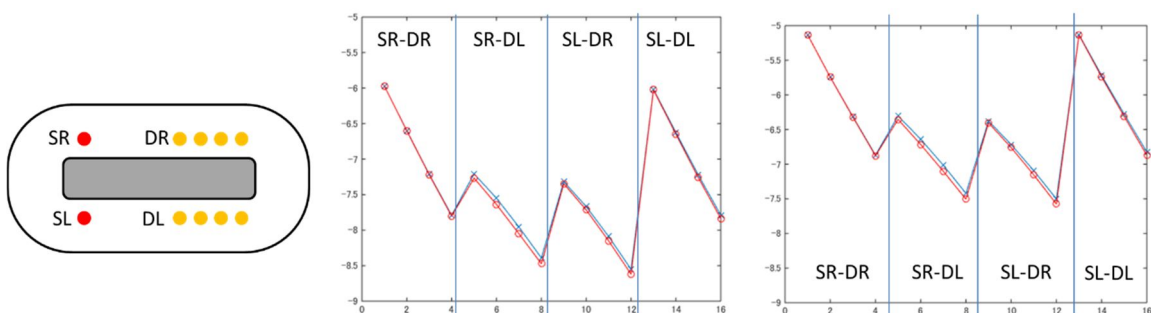


図4 超音波エコーと光照射・測定のためのプローブの光照射位置(赤丸で表示)と測定位置(黄色)(左) およびその照射と測定位置の組み合わせにおける測定光量のシミュレーション結果: セグメンテーションを用いた疑似的3次元モデルを使用した場合(中央)と乳房内を均質と仮定した3次元モデルを使用した場合(右)。縦軸の光量は常用対数値(単位は任意)

以上の方法によって、超音波エコー画像から、乳房内の皮膚や脂肪、筋肉層をセグメンテーションし、3次元構造モデルを作成して光伝播シミュレーションに用いることによって、より正確な光伝播シミュレーションが可能になり、超音波エコー画像と光の同時計測による腫瘍のヘモグロビン濃度(光吸収係数)の測定が高精度化できると考えられる。

また、ナノ秒パルスレーザー光等の照射に伴って生じる熱膨張によってヘモグロビンが発生する超音波を利用した手法であり、近年乳がんのイメージング等への応用が報告されている光音響イメージングに関して、光伝播シミュレーションとスパースモデリングを応用するなどした定量的な画像再構成法についても合わせて研究し、学会発表をおこなった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Yamagishi Yoji, Yamasaki Tamio, Ishida Jiro, Moriya Tomoyuki, Einama Takahiro, Koiwai Tomomi, Fukumura-Koga Makiko, Kono Takako, Hayashi Katsumi, Ueno Hideki, Yamamoto Junji, Tsuda Hitoshi | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 Utility of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Fusion Imaging for Prediction of Metastasis to Sentinel and Nonsentinel Nodes in Patients with Clinically Node-Negative Breast Cancer | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Annals of Surgical Oncology | 6. 最初と最後の頁 - |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1245/s10434-020-08269-0 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 - |
| 1. 著者名 YAMAGISHI Yoji, KOIwai Tomomi, YAMASAKI Tamio, EINAMA Takahiro, FUKUMURA Makiko, HIRATSUKA Miyuki, KONO Takako, HAYASHI Katsumi, ISHIDA Jiro, UENO Hideki, TSUDA Hitoshi | 4. 巻 19 |
| 2. 論文標題 Dual time point 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography fusion imaging (18F-FDG PET/CT) in primary breast cancer | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 BMC Cancer | 6. 最初と最後の頁 1146-1157 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12885-019-6315-8 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Tanaka Ryo, Yamagishi Yoji, Koiwai Tomomi, Kono Takako, Fukumura-Koga Makiko, Einama Takahiro, Yamasaki Tamio, Sato Kimiya, Ueno Hideki, Kishi Yoji, Tsuda Hitoshi | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 Comparison between AJCC 8th prognostic stage and UICC anatomical stage in patients with primary breast cancer: a single institutional retrospective study | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Breast Cancer | 6. 最初と最後の頁 - |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12282-020-01115-x | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Suzuki Takafumi, Yamagishi Yoji, Einama Takahiro, Koiwai Tomomi, Yamasaki Tamio?, Fukumura?koga Makiko, Ishibashi Yusuke, Takihata Yasuhiro?, Shiraishi Takehiro, Miyata Yoichi, Iwasaki Toshimitsu, Shinto Eiji, Sato Kimiya?, Ueno Hideki, Yamamoto Junji, Kishi Yoji, Tsuda Hitoshi | 4. 巻 20 |
| 2. 論文標題 Membrane mesothelin expression positivity is associated with poor clinical outcome of luminal?type breast cancer | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Oncology Letters | 6. 最初と最後の頁 1~1 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3892/ol.2020.12055 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 山崎 民大 |
| 2. 発表標題 乳腺疾患における近赤外光イメージングを用いた 組織酸素飽和度測定の取り組み（第3報） |
| 3. 学会等名 第26回日本乳癌学会総会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Okawa, S., Hirasawa, T., Tsujita, K., Kushibiki, T., Fujita, M., and Ishihara, M. |
| 2. 発表標題 Photoacoustic tomography reconstructing absorption coefficient and effect of regularization minimizing p-norm |
| 3. 学会等名 Proceedings of SPIE 11240 (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 大川晋平, 平沢 壮, 榎引俊宏, 藤田真敬, 石原美弥 |
| 2. 発表標題 光音響技術による光吸収係数分布のイメージングとその診断・治療支援への応用可能性 |
| 3. 学会等名 第40回日本レーザー医学会総会 |
| 4. 発表年 2019年 |

〔図書〕 計0件

〔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 | 石原 美弥 (ISHIHARA Miya) (30505342) | 防衛医科大学校 (医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・医用工学・教授) (82406) | |

6. 研究組織（つづき）

| | 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 | 大川 晋平 (OKAWA Shimpei) (20432049) | 防衛医科大学校（医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・医用工学・助教 (82406) | |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
| | |