

令和 5 年 6 月 27 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K12103

研究課題名(和文)超音波パワードブラC-mode像作成システムの開発と関節リウマチへの臨床応用

研究課題名(英文) Development of Ultrasonic C-mode imaging system using power Doppler method and clinical application for evaluation of disease activity in rheumatoid arthritis

研究代表者

藤井 康友 (Fujii, Yasutomo)

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号：00337338

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、既存の超音波装置への導入が簡便でかつ安価なプローブ位置情報検知機能を搭載したC-mode画像作成システムを開発し、従来の評価法では不十分な関節リウマチの疾患活動性をより適切に評価することである。関節リウマチの好発部位である手足指関節は走査範囲が小さいため、探触子を煽るだけで十分な範囲の走査が可能である。我々が前もって作成した比較的安価な試作システムに改良工夫を加えることにより、探触子の単純な走査で位置情報に関して評価に耐えうると思われる結果が得られた。並行して行った関節エコー所見を中心とした臨床データの解析は大きな進捗がみられ、数本の論文の出版・学会発表に至っている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々が前もって作成した比較的安価な試作システムに改良工夫を加えることにより、探触子の単純な走査で位置情報に関して評価に耐えうると思われる結果が得られたことは、C-mode法という、「古くて新しい」画像診断法の他領域への応用および再評価につながる可能性がある。また、並行して行った関節エコー所見を中心とした臨床データの解析結果(出版論文)はリウマチのシステムティックな早期診断のみならず、新しい治療法の層別化に寄与するものであり、ここ数年ドラスティックに変化しているリウマチ臨床に貢献するものと確信している。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to develop a cheap C-mode image making system equipped with a probe which can detect positional information, evaluating disease activity of the rheumatoid arthritis (RA) that is insufficient by the conventional rating system more appropriately. Because a scanning range is small as for the hands and feet knuckle joint which is an area of predilection for RA, only tilting of a probe made it possible to scan enough area in the affected lesion. Adding improvement on the trial manufacture system, which we had made before, could provide fair positional information of a probe by the simple scanning. Big progress is seen, and the analysis of the clinical data mainly on the joint echo that ran side by side leads to publication, the presentation at the meeting of several articles.

研究分野：臨床検査

キーワード：関節リウマチ 関節エコー

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

関節リウマチの治療法は生物学的製剤の登場により近年劇的に変化し、適切な治療により寛解導入および関節破壊の阻止が可能となった。一方で、無症候性滑膜炎の検出は、DAS28 や Boolean 基準といった従来の病期活動性評価法では不十分であり、画像診断法を用いて積極的に滑膜炎の有無を評価する必要がある。CT や MRI よりも安価で簡便かつ高分解能を有する超音波には、パワードプラ法を用いて感度よく正確に関節内病的血流を検出することで病期活動性を明らかにし、適切な強度の治療につなげることが求められている。現在パワードプラ法による病的血流の評価は、深さ方向のパワードプラ B-mode 法により評価されており、罹患関節全体を俯瞰しその病的血流を正確に評価できているとは言い難い。一方、超音波ビームと直交する面の画像である C-mode 法でのパワードプラ像は罹患関節全体を俯瞰し血流の空間分布を把握することが可能で、より正確な病期活動性の評価が期待できる。この方法が開発できれば、関節リウマチへの適切な治療介入、それにともなう患者 QOL の向上および医療資源の有効利用が可能となると思われる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、既存の超音波装置への導入が簡便でかつ安価なプローブ位置情報検知機能を搭載した C-mode 画像作成システムを開発し、従来の評価法では不十分な関節リウマチの疾患活動性をより適切に評価することで、関節リウマチ患者の QOL 向上や医療資源の有効利用に貢献することにある。関節リウマチ患者において C-mode 法を応用した報告は見当たらず、本研究は独創的で挑戦的な研究といえる。本研究の成果により、関節リウマチへの適切な治療介入、それにともなう患者 QOL の向上および医療資源の有効利用が可能となると思われる。

さらには、後述の「リウマチ調査」では豊富な臨床データと C-mode 法パワードプラ像による血流評価を横断的かつ縦断的に紐付けして解析が行えることから、本研究は関節リウマチの無症候性滑膜炎の病態解析に寄与できるものと期待される。また、本画像作成システムは既存の装置への導入が容易であることから臨床現場での普及効果が大きいと考えられる。関節のみならず他臓器・他疾患への適応が可能で、日常診療へのインパクトは大きい。例えば、慢性炎症性疾患であるクローン病や潰瘍性大腸炎においては、従来の B-mode 像と比較して、より詳細かつ俯瞰的に罹患腸管内の血流を把握することにより疾患活動性の評価が期待できる。

3. 研究の方法

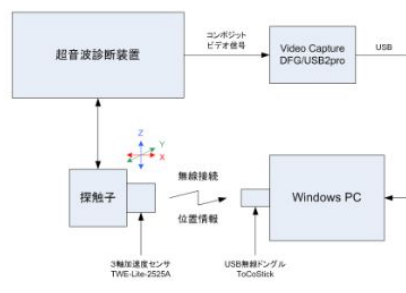
関節の良好な C-mode 像を得るためのプローブ位置情報検知システムの開発・改良

我々は研究開始時既に、既存の超音波装置に容易に適應できる安価で簡便なシステムを試作している状況であった。その概要は、磁気位置センサーを用いず、カメラの手ぶれ検知やゲームコントローラのモーション検知に使用されている比較的安価な「加速度センサー」を超音波プローブに設置する、というものであった。その電圧信号をパソコンで受信することでプローブの向きの情報を採取する。その情報と装置内に保存された超音波シネ画像と同期させることでプローブの相対的位置情報が取得でき、超音波画像の3次元化が可能となる。

C-mode 像作成ソフトは、乳癌診断に応用したノウハウをもとに、「LabVIEW 開発システム」を用いた。

使用した超音波装置はハイエンド超音波装置（東芝社製 Aplio 300）で、より血流感度の高い超音波パワードプラ法（Superb Micro-vascular Imaging; SMI）を備えている。

試作システムをそのまま正常指関節に適應し、探触子を煽るだけで得られる位置情報に関する検討を行った。臨床に耐えうる十分な結果が得られなかったため、より高精度のセンサーを用いて水平方向の位置情報取得について、探触子の走査速度を考慮した検討を追加した。



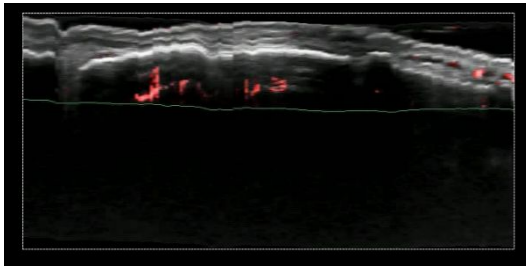
関節リウマチの活動性評価における超音波所見の有用性に関する検討

京都大学医学部附属病院リウマチセンターで毎年5月から11月にかけて、同センター通院中の関節リウマチ患者さんのほぼ全例に対して行われる「リウマチ調査」に、開発した C-mode 画像構築システム適應し、その臨床的有用性を明らかにする予定であったが、コロナ禍の影響で画像構築システム開発が遅れ、さらに、そのような状況で免疫抑制状態の関節リウマチ患者さんを C-mode 画像構築システム適應にリクルートすることは難しく、この計画は頓挫した。代わりに、関節リウマチ患者さんを C-mode 画像構築システム適應にリクルートすることが可能となる時期

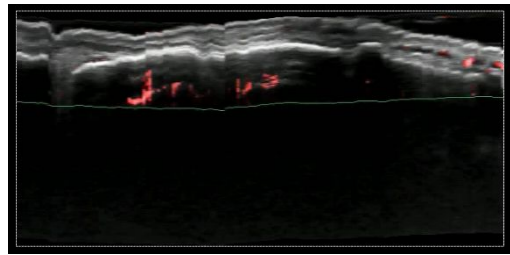
なるまでに、これまでのリウマチ調査で蓄積していた通常の関節エコーのデータをまとめるとした。その成果は、C-mode を適応した場合での有用性と比較対照となるため、必須のデータとなるからである。

4. 研究成果

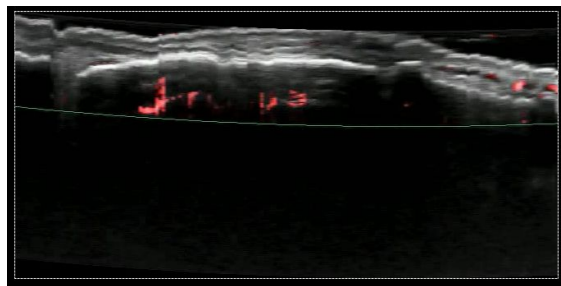
試作機を作成した結果から、試作機で用いた安価なセンサーでも重力方向の位置情報(=探触子を煽る)が精度よく得られるものの、探触子を比較的ゆっくりと水平方向に動かした場合、水平方向の位置データは精度よく得ることが難しいことがわかった。関節リウマチの好発部位である手足指関節は走査範囲が小さいため、探触子を煽るだけで十分な範囲の走査が可能である。よって、試作システムをそのまま正常指関節に適用し、探触子を煽るだけで得られる位置情報に関する検討を行った。臨床に耐えうるシステムを目指し、より高精度のセンサーを用いて水平方向の位置情報取得について、探触子の走査速度を考慮した検討を追加したところ、探触子を煽るだけの比較的単純な走査であれば、位置情報に関して評価に耐えらると思われる結果が得られた。



補正無しの切り出し画像(人差指)



2枚の断層像毎に位置合わせを行った画像



探触子の上下動を多項式関数で当てはめて補正した像

このことより、指関節に限らず比較的小さいボリュームで煽るのみでの描出が可能な臓器を対象とする場合は、臨床適用が可能と思われた。C-mode 法は、臨床的有用性が明らかにされることがなかったためか、これまで日の目をあびてこなかった「古くてなじみのない画像」といえる。既存の超音波装置に安価で設置できるシステムの開発は、C-mode 画像診断法の他領域への応用および再評価につながる可能性がある。引き続き精度の向上を目指し、臨床例への適用を検討していきたい。

また、並行して行ったこれまでに蓄積されていた通常の関節エコー所見を中心とした関節リウマチの臨床データの解析は大きな進捗がみられ、数本の論文の出版・学会発表に至っている。その内容は、

関節リウマチ患者さんの痛みに合わせて超音波検査の有用性、

縦断研究による関節リウマチ患者の再燃予測における超音波検査の有用性、およびそのデータを機械学習に落とし込むことで再燃予測モデルを構築する研究、

など多岐にわたった。

は、関節リウマチ痛みに基づく観察関節の絞込により患者の検査の簡素化効率化につながることを明らかにした成果である。

は患者データや関節エコー結果および血液検査結果を有機的に結びつけることで、関節リウマチ患者のより正確な予後予測および超音波検査の簡素化につながる可能性を示唆するものであった。

の成果により、これを中心となってまとめた大学院生が日本超音波医学会で発表し、「若手奨励賞」を受賞した。

また、に関する2つの論文のうちの1編は、日本超音波医学会雑誌に掲載され、学会論文賞(伊東賞)を受賞することとなった。

研究期間中、コロナ禍の影響で、画像構築システム開発が遅れてしまい、また画像構築システ

ムの臨床例への適応を行うことができなかった。その間にまとめた通常の超音波所見から得られた成果をもとに、我々が開発した C-mode 画像システムの改良および臨床応用の有用性について検討していく予定である。これらの成果が、関節リウマチのシステムティックな早期診断のみならず、新しい治療法の層別化に寄与することが期待され、ここ数年ドラスティックに変化しているリウマチ臨床に貢献するものと確信している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 5件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Matsuo Hidemasa, Tabuchi Yuya, Yukimatsu Risako, Imamura Akari, Shimizu Madoka, Inagaki Maiko, Tsuji Yuko, Nakabo Shuichiro, Tsuji Hideaki, Nakajima Toshiki, Hashimoto Motomu, Ito Hiromu, Morinobu Akio, Fujii Yasutomo	4. 巻 48
2. 論文標題 Positive rate and prognostic significance of the superb microvascular imaging signal in joints of rheumatoid arthritis patients in remission with normal C-reactive protein levels and erythrocyte sedimentation rates	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Medical Ultrasonics	6. 最初と最後の頁 353 ~ 359
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10396-021-01102-5	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 -
1. 著者名 Ishie Shinichiro, Ito Hiromu, Nakabo Shuichiro, Tsuji Hideaki, Nakajima Toshiki, Tsuji Yuko, Inagaki Maiko, Furu Moritoshi, Hashimoto Motomu, Murata Koichi, Murakami Kosaku, Nishitani Kohei, Tanaka Masao, Fujii Yasutomo, Matsuda Shuichi	4. 巻 32
2. 論文標題 Region specificity of rheumatoid foot symptoms associated with ultrasound-detected synovitis and joint destruction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 127 ~ 135
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/14397595.2021.1912905	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 Nakabo Shuichiro, Tsuji Yuko, Inagaki Maiko, Tsuji Hideaki, Nakajima Toshiki, Murakami Kosaku, Terao Chikashi, Hashimoto Motomu, Furu Moritoshi, Tanaka Masao, Ito Hiromu, Fujii Takao, Mimori Tsuneyo, Fujii Yasutomo	4. 巻 31
2. 論文標題 Severe joint deformity and patient global assessment of disease are associated with discrepancies between sonographic and clinical remission: A cross-sectional study of rheumatoid arthritis patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 334 ~ 342
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/14397595.2020.1751922	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 該当する

1. 著者名 Matsuo H., Imamura A., Shimizu M., Inagaki M., Tsuji Y., Nakabo S., Hashimoto M., Ito H., Tanaka S., Mimori T., Fujii Y.	4. 巻 46
2. 論文標題 Prediction of recurrence and remission by superb microvascular imaging method in rheumatoid arthritis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Med Ultrasonics	6. 最初と最後の頁 131-138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10396-019-00978-8	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 該当する

1. 著者名 Kawahara R, Nakabo S, Shimizu M, Yamamoto H, Sasai T, Nakamura Y, Funakoshi S, Gon Y, Taniguchi M, Nakajima T, Hiwa R, Hashimoto M, Tomizawa T, Azukizawa M, Nishitani K, Murata K, Tanaka M, Ito H, Mimori T, Fujii Y.	4. 巻 28
2. 論文標題 Feasibility to reduce the number of the joints tested by musculoskeletal ultrasonography, by focusing on the joints with patients' complaint: cross-sectional observational study of rheumatoid arthritis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mod Rheumatol.	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2019.1680095	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 該当する

1. 著者名 Yamamoto Hiroko, Nakajima Toshiki, Kawahara Rie, Nakabo Shuichiro, Hashimoto Motomu, Yamamoto Wataru, Masuda Izuru, Ito Hiromu, Mimori Tsuneyo, Fujii Yasutomo	4. 巻 22
2. 論文標題 Evaluation of risk factors for atherosclerosis using carotid ultrasonography in Japanese patients with rheumatoid arthritis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Rheumatic Diseases	6. 最初と最後の頁 1312 ~ 1318
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1756-185X.13591	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 該当する

1. 著者名 Matsuo Hidemasa, Kamada Mayumi, Imamura Akari, Shimizu Madoka, Inagaki Maiko, Tsuji Yuko, Hashimoto Motomu, Tanaka Masao, Ito Hiromu, Fujii Yasutomo	4. 巻 12
2. 論文標題 Machine learning-based prediction of relapse in rheumatoid arthritis patients using data on ultrasound examination and blood test	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-11361-y	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 該当する

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 今村朱里、田淵裕也、橋本求、松尾英将、藤井康友
2. 発表標題 2種のDopplerモードとそれらのgain変化の比較による臨床的緩解RA患者の手指関節の評価法最適化の検討
3. 学会等名 第67回日本臨床検査医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松尾英将、行松理沙子、田淵裕也、今村朱里、橋本求、伊藤宣、藤井康友
2. 発表標題 関節リウマチ患者の深寛解評価における関節超音波検査の有用性
3. 学会等名 第67回日本臨床検査医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松尾英将、青木沙央梨、橋本求、伊藤宣、松田秀一、鎌田真由美、藤井康友
2. 発表標題 関節超音波検査・血液検査データを組み合わせた機械学習による関節リウマチの再燃予測
3. 学会等名 日本超音波医学会第93回学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 今村朱里、松尾英将、田淵裕也、清水円、稲垣舞子、辻侑子、橋本求、伊藤宣、藤井康友
2. 発表標題 関節リウマチ患者の再燃予測に有用な関節エコー検査部位の探索
3. 学会等名 日本超音波医学会第92回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名	松尾英将、今村朱里、清水円、稲垣舞子、辻侑子、中坊周一郎、橋本求、伊藤宣、田中司朗、三森経世、藤井康友
2. 発表標題	関節リウマチ患者の予後予測に有用な関節エコー検査部位およびカットオフ値の検討
3. 学会等名	第66回日本臨床検査医学会学術集会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	清水円、中島俊樹、河原理恵、山本博子、橋本求、中坊周一郎、富澤琢也、山本渉、伊藤宣、藤井康友.
2. 発表標題	関節リウマチ患者における肘関節エコー評価の重要性
3. 学会等名	日本超音波医学会第91回学術集会奨励賞ノミネート
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	河原理恵、中坊周一郎、清水円、中島俊樹、山本博子、橋本求、富澤琢也、山本渉、伊藤宣、藤井康友.
2. 発表標題	関節リウマチ患者の訴えに基づく観察により関節エコー検査を簡素化する試み.
3. 学会等名	日本超音波医学会第91回学術集会、奨励賞受賞
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	Fuji Y, Nakabo S, Tsuji Y, Inagaki M, Tsuji H, Nakajima T, Hashimoto M, Mimori T.
2. 発表標題	A Certain Fraction Of Active Established Rheumatoid Arthritis Patients With Significant Joint Destruction Is Misclassified As Boolean Remission: A Cross-section Study Using Ultrasonography.
3. 学会等名	30th EUROSON Congress of the EFSUMB (国際学会)
4. 発表年	2018年

1. 発表者名 松尾英将、藤井康友
2. 発表標題 関節リウマチ診療に貢献する超音波検査
3. 学会等名 第69回日本臨床検査医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022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	田川 憲男 (Tagawa Norio) (00244418)	東京都立大学・システムデザイン研究科・教授 (22604)	
研究分担者	橋本 求 (Hashimoto Motomu) (60512845)	大阪市立大学・大学院医学研究科・教授 (24402)	

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
---------	---------