

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：82502

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K08242

研究課題名(和文) USエラストグラフィの新しい粘性バイオマーカの妥当性・再現性の検討

研究課題名(英文) Validity and reproducibility of a new viscous biomarker for US elastography.

研究代表者

岸本 理和 (Kishimoto, Riwa)

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・QST病院・課長

研究者番号：00312364

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：超音波を用いた簡便で非侵襲的な肝疾患の診断は広く臨床で行われている。肝臓は粘弾性の性質を持つ組織であり、エラストグラフィで弾性は剪断波伝搬速度で表され、線維化を示すとされ、粘性はdispersion slope(DS)で表され、炎症の程度を示しているとされている。今回我々はDSの値の妥当性を粘弾性ファントムを用いて検証した。その結果、MRIで得られるDSは粘性を適切に表していると考えられたが、超音波で得られるDSは弾性の影響が大きく、純粋に粘性を表しているとは考えにくいという結果が得られた。超音波DSを用いて肝疾患の診断を行う場合には、注意が必要と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

メタボリック症候群に起因する慢性肝疾患が世界的に増加する中、画像バイオマーカを用いた肝疾患の診断が広く臨床で行われるようになり、肝生検といった侵襲的な検査を置換しつつある。しかし、装置や検者によって得られる測定値が異なることも経験され、その数値の妥当性や再現性に関する検証は充分行われていない。今回我々は粘性を表すdispersion slope(DS)の検証を行い、MRIによる粘性の評価は妥当性があるが、超音波による粘性の評価には問題があるという結果を得た。超音波DSに関する論文は多く発表され、肝疾患の診断にも使われているが、その数値の意義は慎重に考える必要があると思われた。

研究成果の概要(英文)：Easy, non-invasive diagnosis of liver disease using ultrasound is widely used in clinical practice. The liver is a tissue with viscoelastic properties. For elastography, elasticity is expressed as shear wave speed, which is considered to indicate fibrosis, and viscosity is expressed as dispersion slope (DS), which indicates the degree of inflammation. In the present study, we have validated the DS value using viscoelastic phantoms. The results showed that the DS obtained by MRI was considered to adequately represent viscosity, while the DS obtained by ultrasound was unlikely to represent pure viscosity due to the significant influence of elasticity. Caution was considered necessary when using ultrasound dispersion slope to diagnose liver disease.

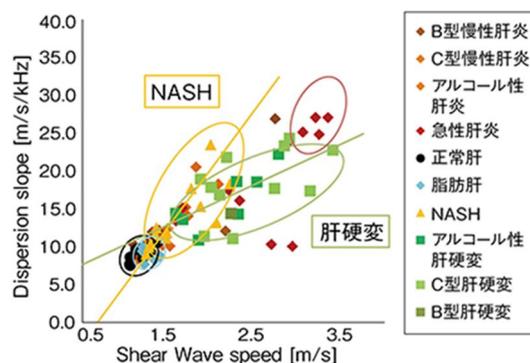
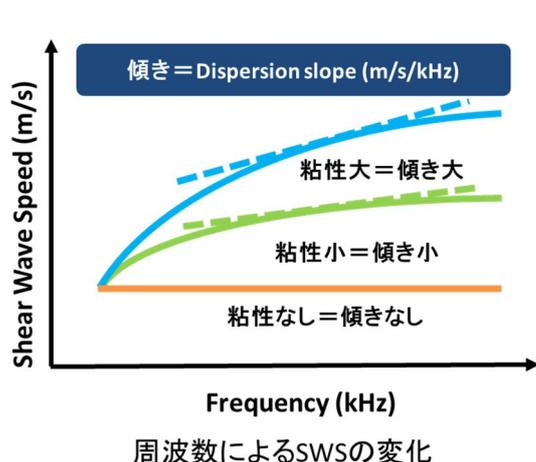
研究分野：画像診断

キーワード：エラストグラフィ 超音波 MR elastography US elastography dispersion slope shear wave speed shear wave elastography

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、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

磁気共鳴 (MR) や超音波 (US) 装置で非侵襲的に生体の硬さを測る MR/US エラストグラフィが可能となり、肝硬変や腫瘍性病変の診断に広く利用されている。生体組織は固体の性質と液体の性質を併せ持つ粘弾性体だが、現在の臨床装置では粘性成分を測定することができず、これを無視して弾性体として硬さを計算している。これに対し、粘性と正の相関を持つ新しいイメージングバイオマーカである Dispersion Slope (DS) が超音波装置で測定できるようになった。粘性は組織の炎症と関連するとされており、DS が肝炎の指標になるのではないかと臨床研究が進んでる。一方でこの測定法の信頼性に関する基礎的な検討は殆ど見当たらない。臨床応用の前に、その測定値の妥当性や信頼性を評価する必要があると考えた。



各肝疾患におけるSWS・Dispersion Slope
杉本勝俊, Innervision 2017(32.8)

2. 研究の目的

US エラストグラフィの新たな硬度バイオマーカである Dispersion Slope の妥当性や再現性を、粘弾性ファントムを用いて、MR エラストグラフィやレオメータで得られる粘弾性と比較することで評価する。これによりこの検査法の信頼性がどの程度かを理解した上で臨床に応用し、得られる数値の正しい解釈が可能となる。

3. 研究の方法

1) ファントム作成

画像バイオマーカの国際標準化委員会である QIBA (Quantitative Imaging Biomarkers Alliance) が定めている仕様を満たす粘弾性ファントムを 6 種類作成した。

2) MR エラストグラフィ (MRE) 測定

MAGNETOM Verio 3T (Siemens 社製) を用いて、MRE の測定を行った。使用したシーケンスは SE-EPI-MRE (W.I.P) で測定パラメータは以下の通りである。

MR system	MAGNETOM Verio 3T (Siemens)	
Sequence	SE-EPI-MRE (W.I.P)	
Vibration Frequency	[Hz]	60, 90
TR	[ms]	3000
TE	[ms]	92
FOV	[mm ²]	384*384
Matrix size	[pixe/2]	128*128
Number of slices		15
Slice thickness	[mm]	3.0

得られた弾性波画像から、三次元積分型公式(Integral Type Reconstruction Formula: ITRF)による解析を行い、貯蔵弾性率(G')と損失弾性率(G'')を算出し、これからから下記の式を用いて剪断波速度(Shear Wave Speed: SWS)を求めた。

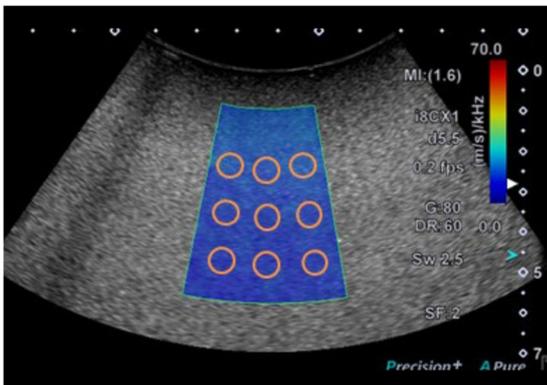
$$SWS = \sqrt{\frac{2(G'^2 + (G'')^2)}{(G' + \sqrt{G'^2 + (G'')^2})}}$$

加振周波数 60Hz, 90Hz の SWS から US エラストグラフィに準じて、MR エラストグラフィによる DS を以下の式で求めた。

$$DS_{mre}[(m/s)/kHz] = \frac{SWS(90Hz) - SWS(60Hz)}{0.03}$$

3) US エラストグラフィ測定

Canon 社製 Aplio i800 を用いて、Shear Wave elastography (SWE)の測定を行った。使用したプローブは i8CX1 で、深さ 3,4,5cm のところに 3 か所ずつ、計 9 個の ROI を置き、剪断弾性波 (shear wave speed: SWS) 及び DS_{swe} の測定を行い、平均、標準偏差を計算した。



4) 加振周波数 20 Hz のレオメータで求めた貯蔵弾性率(G')、損失弾性率(G'')と MR/US エラストグラフィで得られた DS との相関係数を調べた。

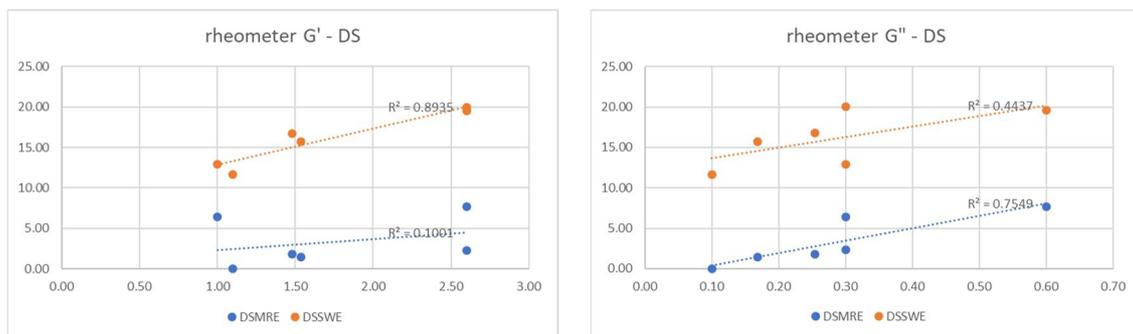
4. 研究成果

1) ファントム作成

異なる粘弾性を持つ6種類のポリアクリルアミドファントムを作成した。20Hz加振のレオメータで測定した、貯蔵弾性率(G')、損失弾性率(G'')、粘弾性比 $\tan \delta$ (G''/G')は以下の通りであった。

ファントム	貯蔵弾性率 G' (kPa)	損失弾性率 G'' (kPa)	粘弾性比 $\tan \delta$ (G''/G')
A	1.0	0.3	0.3
B	1.1	0.1	0.1
C	1.5	0.2	0.1
D	1.5	0.3	0.2
E	2.6	0.3	0.1
F	2.6	0.6	0.2

2) レオメータ(20Hz)で得られた貯蔵弾性率 G' 及び損失弾性率 G'' と MR エラストグラフィ、US エラストグラフィ (SWE) で得られた Dispersion Slope(DS) との関係を図に示す。



DSmre は貯蔵弾性率とは相関がなかったが ($R^2 = 0.1$)、損失弾性率とは正の相関があった ($R^2 = 0.75$)。一方 DSswe は貯蔵弾性率、損失弾性率双方と正の相関があり、貯蔵弾性率との相関の方が高かった ($R^2 = 0.89, 0.44$)。

3) 考察

MR で求めた DS は貯蔵弾性率とは相関がなく、損失弾性率と正の相関があり、粘性の性質を示していると考えられたが、US で得られる DS は貯蔵弾性率とより相関が強く、純粋に粘性だけを表しているとは考えにくいと思われた。DSswe は粘性を表し、炎症との関連があるとの報告があるが、今回の検討では、DSswe を用いる場合は、弾性を表す SWS と合わせた評価が必要と思われた。

US エラストグラフィでは数百 Hz 程度の周波数の剪断弾性波を解析しているとされており、今回 60 - 90Hz の剪断弾性波で解析した MRE よりも、理論上は SWS の傾きが小さくなるはずで、DS も MRE より SWE のほうが小さくなるはずなのだが、実際は SWE のほうが高い値となった。これは理論上は考えにくく、公表されていない SWE の測定アルゴリズムによるものと考えられる。数値の物理的意義の理解のためにも、超音波メーカーにはどの程度の周波数帯でどのように測定しているのか、公表されることを望む。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Usumura, M; Kishimoto, R; Ishii, K; Hotta, E; Kershaw, J; Higashi, T; Obata, T; Suga, M	4. 巻 16(5)
2. 論文標題 Longitudinal stability of a multimodal visco-elastic polyacrylamide gel phantom for magnetic resonance and ultrasound shear-wave elastography	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0250667
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0250667	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 Suga Mikio, Usumura Masashi, Kishimoto Riwa, Mizoguchi Takeru, Yamaguchi Tadashi, Obata Takayuki	4. 巻 -
2. 論文標題 Development of a viscoelastic phantom for ultrasound and MR elastography satisfying the QIBA acoustic specifications	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 2020 IEEE International Ultrasonics Symposium	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） 10.1109/IUS46767.2020.9251680	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 Kishimoto Riwa, Suga Mikio, Usumura Masashi, Iijima Hiroko, Yoshida Masahiro, Hachiya Hiroyuki, Shiina Tsuyoshi, Yamakawa Makoto, Konno Kei, Obata Takayuki, Yamaguchi Tadashi	4. 巻 49
2. 論文標題 Shear wave speed measurement bias in a viscoelastic phantom across six ultrasound elastography systems: a comparative study with transient elastography and magnetic resonance elastography	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Medical Ultrasonics	6. 最初と最後の頁 143 ~ 152
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10396-022-01190-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 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 2件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 黒川 要, 菅 幹生, 岸本 理和, 小島 隆行
2. 発表標題 損失正接が異なるファントムを対象としたMREとレオメータによる粘弾性測定結果の比較
3. 学会等名 第49回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Riwa Kishimoto
2. 発表標題 An Update on Ultrasound Biomarker Committees
3. 学会等名 第79回日本医学放射線学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 黒川 要, 菅 幹生, 岸本 理和, 小島 隆行
2. 発表標題 損失正接が異なるファントムを対象としたMRおよびSWEによるdispersion slopeの比較
3. 学会等名 第95回日本超音波医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 黒川 要, 菅 幹生, 岸本 理和, 小島 隆行
2. 発表標題 複数の粘弾性ファントムを用いた臨床用2D-MREシステムと研究用3D-MREシステムの比較
3. 学会等名 第50回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Riwa Kishimoto
2. 発表標題 Status of Japan-QIBA MRE-&- USE visco-elastic phantom
3. 学会等名 86TH IEC General Meeting（招待講演）（国際学会）
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	菅 幹生 (Suga Mikio) (00294281)	千葉大学・フロンティア医工学センター・准教授 (12501)	

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