

令和 2 年 6 月 29 日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K01419

研究課題名(和文)せん断波伝搬の実時間映像化による高精度の組織弾性評価とその展開

研究課題名(英文)A novel approach to precise tissue elastography by using continuous shear wave elastography

研究代表者

紺野 啓 (KONNO, Kei)

自治医科大学・医学部・准教授

研究者番号：00323139

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)：本研究で用いるcontinuous shear wave elastography (C-SWE)は、加振法により生じる組織中のせん断波の持続的な伝搬を、リアルタイムに観察・評価できるせん断波エラストグラフィ(shear wave elastography; SWE)領域の新手法である。本研究では、骨格筋を対象に、本法の計測条件を明らかにし、計測精度および信頼性を確認した。ついで四肢の痙縮例を対象に、本法の運動器疾患評価における臨床的有用性について検討し、ボツリヌストキシン注入療法における筋組織弾性の経時変化の評価が可能で、効果判定に有用であることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、運動器疾患の診療に、床的有用性の明らかな新規の検査法を1つ追加することができた。従来のSWEはきわめて高価なハイエンド装置でしか行えないため、臨床に広く普及しているとは言い難いのに対し、本法は、極めて安価で簡素な装置の追加のみで、中位機種以下でもSWEが広く行えるようになる拡張性の高さを潜在的に有している。また本法は運動器以外の体表臓器にも広く応用が可能と考えられ、汎用性の高さも大きな特徴の一つである。こうした拡張性・汎用性の高さを最大限に生かすことができれば、体表領域の各種疾患に有用な新規の検査法が、临床上広く普及する可能性があり、その意義は極めて大きいと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Continuous shear wave elastography (C-SWE) is a novel approach to shear wave elastography to achieve realtime observation and assessment of continuous conduction of shear wave in the tissue using mechanical vibrator.

In this research, we established the measurement condition for C-SWE, measurement accuracy and reliability, and its clinical utility in assessment of the locomotory system disease, especially in cases with spasticity in the extremities.

研究分野：超音波による組織性状評価

キーワード：超音波 エラストグラフィ せん断波 弾性 組織性状評価

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

せん断波は組織を伝搬する振動波の一種(横波)で、その伝搬速度は組織の硬さ(ずり弾性率)に依存する。近年、超音波診断の分野で、種々の定性的・定量的組織弾性評価法が臨床応用されている。せん断波伝搬速度の計測はその代表的手法のひとつで、慢性肝疾患などで有用性が報告されている反面、精度や信頼性には疑問も呈されている。こうした現状は、計測に際して組織中のせん断波の伝搬特性が十分に考慮されていないことが主な原因と考えられる。また従来手法には専用ないしは高価なハイエンド装置が必要で、臨床における広い普及には限界があり、さらに従来法の代表的手法である ARFI 法では、安全性に対する懸念も示されるなどの問題が存在していた。

これに対し、本研究で用いる「超音波カラードブラによるせん断波伝搬の実時間映像化による組織弾性評価法(CD-SWI法)」(以後本法)は、研究分担者である山越の開発による新規の組織弾性評価法である。本法は加振器により体表から非侵襲的な振動を与えて(加振法)、生体組織に連続的なせん断波を発生させ、超音波診断装置に標準搭載のカラードブラ機能でリアルタイムに映像化する。このため高精度で信頼性の高い伝搬速度計測が可能である。用いる加振器は電動歯ブラシと同じもので、安価で安全性も高く、映像化に用いる超音波診断装置も汎用機で十分なことから、費用対効果が高く普及も容易である。さらに本法では、せん断波伝搬の空間的プロファイルの評価や、精密な弾性画像の描画、伝搬速度以外の計測により求められる物理パラメータ(減衰の計測により求められるずり弾性率など)を用いた組織性状評価などの様々な応用も期待できる。現時点での適応は体表臓器に限られるが、探触子・振動子を変えれば深部臓器への適応も可能で、今後、様々な臨床分野への展開も見込まれる。そこで本研究では本法の臨床応用の基礎を確立するとともに、多種多様な臨床応用の可能性を模索したいと考えた。

### 2. 研究の目的

- (1) せん断波の伝搬速度・空間的プロファイルの収集・計測における最適条件の決定  
体表領域の正常組織および各種の病的組織を対象に、部位、方向などの計測条件を変えて本法による組織弾性評価を行い、せん断波伝搬速度計測における計測条件を明らかにする。
- (2) せん断波伝搬を用いた2次元および3次元の弾性画像による組織弾性評価  
本法では、従来手法で実現が難しい定量性のある精密な弾性画像の描出が可能となる。本研究では体表臓器を対象に、超音波のBモードに相当する2次元の弾性画像について検討し、その有用性を評価する。より複雑な変化や微細な異常が捉えられる可能性のある3次元の弾性画像についても検討し、その有用性を評価する。
- (3) 伝搬速度以外の計測により求められる物理パラメータを用いた組織性状評価  
病的組織において生じる変化はさまざまだが、これを反映し得ると考えられる物理パラメータは、伝搬速度計測により求められるずり弾性率以外にも多数存在する。本研究では本法のさまざまな展開の可能性を探るため、減衰の計測により求められるずり粘性率など、他の物理パラメータによる組織性状評価の可能性とその有用性についても評価する。

### 3. 研究の方法

#### 研究対象:

本研究は自治医科大学倫理委員会の承認を得て、自治医科大学附属病院臨床検査部において超音波検査を施行する外来および入院患者および本研究について理解を示し自発的に研究に参加する健康成人を対象として行った。体表臓器のうち、組織としての特徴が際立ち、関節の稼働に伴い容易に条件を変化させられる骨格筋は、研究初期段階の探索的研究の対象として最も適していると考えられたため、まず骨格筋を対象に研究を開始した。

- (1) 加振方法と基本的計測条件の決定  
代表的な上肢帯および上肢筋を対象に、加振部位および方向、観察部位および方向を変えて本法による組織弾性評価を行い、骨格筋の観察に最も適した条件を模索し決定した。
- (2) 本法による筋組織硬度評価の精度、信頼性・再現性の検討

#### 基礎的検討

- ・カルボキシメチルセルロースの濃度を変えて硬さの異なるファントムの系(それぞれ6.0 wt%、6.5 wt%、7.0 wt%、7.5 wt%)を作製した。
- ・これらに本法と従来法(shear wave elastography; SWE)を用いてせん断波伝搬速度による弾性評価を行い、計測結果の精度、信頼性・再現性を比較検討した。
- ・臨床的評価の対象となる上肢では、異なる筋が骨を最深部として層を成して存在することから、ファントムの評価でも、計測ポイントを浅層(表面からの深さ0-2cm)と深層(表面からの深さ2-4cm)の2つに分けて評価を行った。
- ・計測はいずれも検者2名で異なる日時で3回行い、計測値の変動係数、級内相関係数を求めて精度、検者内および検者間信頼性について検討を行った。

#### 臨床的検討

- ・健康成人男性24人の浅層筋(僧帽筋と上腕二頭筋)および深層筋(棘上筋と上腕筋)を対象に本法を用いてせん断波伝搬速度の計測による組織弾性評価を行った。
- ・計測はいずれも検者2名で異なる日時で3回行い、計測値の級内相関係数を求めて精

度、検者内および検者間信頼性について検討を行った。

(3) その他の計測条件の検討

筋組織弾性評価時の肢位条件の検討

- ・健常成人男性 21 人の上腕二頭筋を対象に、仰臥位で肘関節の角度を変え（肘の他動屈曲 0°、30° および 60°）せん断波伝搬速度の変化を観察した。
- ・(2)- と同様の方法により、それぞれの条件下で計測値の級内相関係数を求めて、検者内および検者間信頼性を検討した。

筋組織評価時のプローブの圧迫による与圧効果の検討

- ・健常成人男性 18 名の上腕二頭筋を対象に、肘伸展 0° で、プローブの圧迫（予圧）による筋厚の減少を指標に圧迫の度合いを変化させ（筋厚の減少 0%、5%、10%、15%、20%、25%）せん断波伝搬速度の変化を観察した。
- ・(2)- と同様の方法により、それぞれの条件下で計測値の級内相関係数を求めて、検者内および検者間信頼性を検討した。

(4) 本法の臨床的有用性の検討

痙縮肢の筋組織弾性評価

- ・各種神経疾患に伴う上肢の痙縮例 8 例を対象に、本法により痙縮肢と非痙縮肢の筋組織弾性を評価し、患側と健側の差異について検討した。

痙縮肢に対するボツリヌストキシン注入療法の効果判定

- ・上記症例のうちボツリヌストキシン注入療法を施行した 3 例について、本法を用いた筋組織弾性評価により本療法の効果を経時的变化を含めて評価した。

#### 4. 研究成果

(1) 加振方法と基本的計測条件の決定

加振部位と方向

- ・腱または腱に近い部位での加振により、良好なせん断波が発生し伝搬速度の計測値が安定した。
- ・加振方向が筋束に対して平行な場合に、良好なせん断波が発生し計測値が安定した。筋束に対して角度がつくほど加振が不安定となり、直交する方向ではせん断波伝搬速度の計測が困難であった。

基本的計測条件

- ・浅部で、B モード上、筋束の走行が概ね水平な部位では、せん断波伝搬は良好で、安定した計測値が得られた。
- ・同一の筋の浅部と深部でせん断波の進行方向が異なる場合が観察された。
- ・垂直に走行する筋の計測や、観察用のプローブによる圧排が排除できない状態での計測では、せん断波の発生・伝搬は不良で、計測も困難なことが多かった。
- ・計測は各筋とも伸展・屈曲のない脱力状態で行ったが、計測値がばらつく場合、そこに一定の傾向を見出すことは困難であった。
- ・深部の筋では加振が不十分となりやすく、体表より概ね 5 cm 以深ではせん断波の発生が観察されなかった。

以上の結果より、本法を施行する際に適切な加振方法と計測条件が明らかとなった。まとめると本法における計測は原則的に、1) 筋を水平方向とし、2) 腱または腱に近い部位で加振を行い、3) 加振方向は筋束に対して平行とし、4) プローブによる圧迫を可能な限り排除して、5) 体表より 5cm 以浅の筋について行うのが適当であると考えられた。

(2) 本法による筋組織硬度評価の精度、信頼性・再現性の検討

基礎的検討

- ・本法によるファントムの伝搬速度は浅層 2.78-3.21m/s、深層 2.89-3.19m/s でいずれにおいても従来法 (SWE) (浅層 2.80-3.20m/s、深層 2.91-3.21m/s) とほぼ同等の値を示し、硬度の上昇とともに上昇する傾向および深層でより高い傾向も同等であった。
- ・本法の変動係数は 0.5-2.1% と良好で、従来法 (SWE) の 0.3-5.9% と比較しても同等以上と満足すべき結果であった。
- ・本法の検者内および検者間信頼性は ICC (1.1) 0.89-0.99、ICC (2.1) 0.96-1.00 と良好で、従来法 (SWE) の ICC (1.1) 0.90-0.99、ICC (2.1) 0.97-0.99 と比較しても同等であった。

臨床的検討

- ・本法による上肢筋の伝搬速度は浅層筋 3.66-3.78m/s、深層筋 3.69-3.78m/s で過去の報告例と同等の結果が得られた。
- ・本法の変動係数は 1.9-5.6% で、10% を大きく下回る良好な結果となった。
- ・本法の検者内および検者間信頼性は ICC (1.1) 0.73-0.92、ICC (2.1) 0.73-0.92 と比較的良好であった。

以上の結果より、本法の計測値は妥当なものと考えられ、本法による筋組織硬度評価の精度、信頼性、再現性も従来法と同等であることが示された。

(3) その他の計測条件の検討

筋組織弾性評価時の肢位条件の検討

- ・計測されたせん断波伝搬速度は2.9-3.9m/sで、いずれの検者でも他動屈曲30°で最も低値となった。
- ・ICC(1.1)は0.71-0.95で関節角度の増加とともに低下した。
- ・ICC(2.1)は、0.88-0.26で関節角度の増加とともに低下した。

以上の結果より、本法を用いた筋組織弾性評価においては、関節角度の小さい0-30°の範囲で計測を行うことが望ましいことが明らかとなった。

筋組織評価時のプローブの圧迫による与圧効果の検討

- ・計測されたせん断波伝搬速度は3.2-3.9m/sで、予圧の上昇に伴って上昇した。
- ・せん断波伝搬速度の計測値は筋厚0%と比較して15%、20%、25%で有意差を認めた( $P<0.01$ )。

以上の結果より、本法による筋組織硬度評価においては、1)計測時のプローブの圧迫による予圧効果が認められること、2)その程度を評価する場合に筋厚の減少が指標となり得ること、3)計測に際しては予圧が過大とならない範囲、すなわち筋厚の減少が10%以下にとどまる範囲で計測を行う必要があることが示された。

上記(1)-(3)の検討により、本法を用いた骨格筋のせん断波伝搬速度計測を、臨床応用可能な評価手法として確立することができたものと考えている。

(4) 本法の臨床的有用性の検討

痙縮肢の筋組織弾性評価

- ・痙縮肢におけるせん断波の伝搬は健側に比してより複雑であった。
- ・痙縮肢におけるせん断波の伝搬速度は $4.42 \pm 0.21$ m/sで、健側の伝搬速度 $3.63 \pm 0.10$ m/sに比して大きかった。
- ・両者間の差は約0.9m/sで過去の報告値とほぼ同等であった。

痙縮肢に対するボツリヌストキシン注入療法の効果判定

- ・患部のせん断波伝搬速度はボツリヌストキシン注入療法後1カ月で0.7m/s低下した。
- ・治療後1か月でいったん低下した患部のせん断波伝搬速度は、その後徐々に上昇し、3か月後には治療前の伝搬速度に復した。

上記検討結果より、上肢の痙縮は本法による筋組織弾性評価にて定量的に評価することが可能であり、また同症例に対するボツリヌストキシン注入療法の治療効果も定量的評価が可能であることが明らかとなった。

従来、痙縮の評価や同症例に対するボツリヌストキシン注入療法の効果の判定は、理学的評価に基づくあいまいな指標に頼らざるを得なかったが、本法はこれらの定量的評価を可能とするため、臨床的にきわめて有用と考えられる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 0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 紺野 啓	4. 巻 62
2. 論文標題 肝線維化の画像診断 超音波エラストグラフィを中心に	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨床検査	6. 最初と最後の頁 600-606
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 紺野 啓	4. 巻 9
2. 論文標題 超音波検査法の基礎 原理、モード、走査方式、アーチファクト	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Intensivist	6. 最初と最後の頁 3-8
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 紺野 啓	4. 巻 34
2. 論文標題 症状に基づいた消化器領域の超音波検査 - 画像の描出方法と所見の読み方 -	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Vita	6. 最初と最後の頁 50-56
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 紺野 啓	4. 巻 61
2. 論文標題 超音波による膈の描出のポイントと典型像	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 臨床検査	6. 最初と最後の頁 734-741
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 紺野 啓	4. 巻 32
2. 論文標題 臨床超音波医学の基礎 超音波診断装置を使用する際の注意事項	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 JOHNS	6. 最初と最後の頁 165-167
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 紺野 啓	4. 巻 9
2. 論文標題 超音波検査法の基礎 原理、モード、走査方式、アーチファクト	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Intensivist	6. 最初と最後の頁 3-8
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 -

〔学会発表〕 計17件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 紺野 啓
2. 発表標題 慢性肝疾患超音波検査のtips and tricks
3. 学会等名 日本超音波医学界第31回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 紺野 啓
2. 発表標題 初期臨床研修における腹部超音波教育：系統的超音波研修とPOCUS研修
3. 学会等名 日本超音波医学界第31回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堀口悠希, 金谷裕司, 倉品 渉, 紺野 啓, 谷口信行, 中山 希, 小久保大輔, 山越芳樹
2. 発表標題 連続せん断波エラストグラフィによる上腕二頭筋のせん断波伝搬速度計測
3. 学会等名 日本超音波医学界第31回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 紺野 啓
2. 発表標題 慢性肝疾患超音波検査のtips and tricks
3. 学会等名 日本超音波医学界第31回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 紺野 啓
2. 発表標題 初期臨床研修における腹部超音波教育：系統的超音波研修とPOCUS研修
3. 学会等名 日本超音波医学界第31回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堀口悠希, 金谷裕司, 倉品 渉, 紺野 啓, 谷口信行, 中山 希, 小久保大輔, 山越芳樹
2. 発表標題 連続せん断波エラストグラフィによる上腕二頭筋のせん断波伝搬速度計測
3. 学会等名 日本超音波医学界第31回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鯉淵晴美、藤井康友、佐藤祐介、望月 剛、山田俊幸、山本さやか、紺野 啓、谷口信行
2. 発表標題 超音波エネルギーが細菌のバイオフィルム形成阻害に及ぼす影響
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 伊賀賢一、金谷裕司、紺野 啓、竹下克志、谷口信行、山越芳樹
2. 発表標題 カラードブラセン断波映像法の加振周波数の低周波化による生体侵入深さの改善
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 金谷裕司、紺野 啓、竹下克志、谷口信行、山越芳樹
2. 発表標題 CDSWIによる僧帽筋・棘上筋・上腕二頭筋・上腕筋の筋弾性測定値の信頼性
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 中山 希、金谷裕司、紺野 啓、谷口信行、堀口悠希、山越芳樹
2. 発表標題 カラードブラセン断波映像法による骨格筋の伝播速度計測系
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 紺野 啓, 山本さやか, 鯉淵晴美, 谷口信行
2. 発表標題 せん断波伝搬速度計測の実態と伝搬状態可視化による精度向上効果についての検討
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 倉品渉, 金谷裕司, 飯島裕生, 笹沼秀幸, 紺野 啓, 谷口信行, 山越芳樹, 竹下克志
2. 発表標題 上腕二頭筋のせん断波伝搬速度測定における至適関節角度の検討
3. 学会等名 第30回日本超音波整形外科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 倉品渉, 金谷裕司, 飯島裕生, 笹沼秀幸, 紺野 啓, 谷口信行, 山越芳樹, 竹下克志
2. 発表標題 骨格筋の弾性評価におけるプローブ圧によるせん断波伝搬速度の違い -Color Doppler shear wave imaging での新しい評価-
3. 学会等名 第23回日本理学療法基礎学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 紺野 啓
2. 発表標題 呼吸器超音波検査に必要な基礎的知識
3. 学会等名 日本超音波医学会第90回学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 紺野 啓, 鯉淵晴美, 山本さやか, 宮本恭子, 谷口信行
2. 発表標題 小児型甲状腺嚢胞の長期観察例
3. 学会等名 日本超音波医学会第89回学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 山本さやか, 紺野 啓, 与那覇 翔, 金子松五, 鯉淵晴美, 谷口信行
2. 発表標題 甲状腺穿刺吸引細胞診後に甲状腺のびまん性腫脹をみとめた一例
3. 学会等名 日本超音波医学会第28回関東甲信越地方会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 与那覇 翔, 紺野 啓, 金子松五, 山本さやか, 宮本恭子, 鯉淵晴美, 谷口信行
2. 発表標題 四肢に発症した木村病の一例
3. 学会等名 日本超音波医学会第28回関東甲信越地方会学術集会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 紺野 啓	4. 発行年 2018年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 361
3. 書名 救急超音波テキスト point of careとしての実践的活用法	

1. 著者名 紺野 啓	4. 発行年 2018年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 154
3. 書名 外来での疾患別プライマリ・エコー プライマリ・ケアにおける超音波検査実践活用術	

1. 著者名 紺野 啓, 谷口信行	4. 発行年 2016年
2. 出版社 医療科学社	5. 総ページ数 189
3. 書名 新版 放射線医科学 - 生体と放射線・電磁波・超音波 -	

〔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	山越 芳樹 (YAMAKOSHI Yoshiki)  (10174640)	群馬大学・大学院理工学府・教授  (12301)	
研究分担者	谷口 信行 (TANIGUCHI Nobuyuki)  (10245053)	自治医科大学・医学部・教授  (32202)	