

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 23 日現在

機関番号：37114

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2013

課題番号：22592106

研究課題名(和文) 頸部腫瘍超音波像を利用した画像診断所見の統一定量化システムの開発

研究課題名(英文) Development of quantitative common finding system for the ultrasonic diagnosis of neck mass

研究代表者

三輪 邦弘 (MIWA, KUNIHIRO)

福岡歯科大学・歯学部・講師

研究者番号：10136509

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円、(間接経費) 960,000円

研究成果の概要(和文)：複雑度を応用した数値(MCV)を利用して頸部腫瘍性病変の内部エコー性状評価を行い、MCVが悪性と良性とを区別する定量的な指標となるかを検討することである。病理学的に診断された頸部の悪性腫瘍27例、良性腫瘍(嚢胞を含む)23例、計50例を対象として超音波画像を取得した。画像は256グレイスケールであり、それを16階調像に再構成した。病変の確定診断は頸部腫瘍摘出術後の病理組織で行った。頸部腫瘍ではMCVの合計値は良性病変よりも悪性病変で高値を示した。

MCVは頸部腫瘍性病変の超音波像における悪性と良性の鑑別に有用な指標であると考えられた。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to evaluate the ultrasonographic internal architecture of cervical mass lesions with the modified complexity value (MCV), and to determine whether the MCV is a valid diagnostic parameter in the differentiation between malignant and benign mass lesions. The fifty enlarged cervical mass lesions (malignant tumor; 27, benign lesion including cyst; 23) were examined with a linear ultrasound scanner. Two hundred fifty six gray scale images were reconstructed in the 16 gray scale ones. Definite diagnosis of the nodes was obtained by histological examination following cervical mass enucleation. The sum of MCV values of the malignant mass lesions was higher than that of the benign ones. The MCV of cervical mass ultrasonogram is an useful parameter for differentiation between malignant and benign enlargement in the cervical mass lesions.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・病態科学系歯学・歯科放射線学

キーワード：定量化 複雑度 組織性状診断 超音波像 頸部腫瘍

1. 研究開始当初の背景

(1)主観的な超音波画像所見では読像経験による診断は可能であっても、その診断に至る客観的な根拠がない (Objective evidence based imaging diagnosis の欠如)。

(2)デジタル化された高性能高精細画像診断装置に翻弄され、装置性能に依存した手法による画像分析が趨勢である。装置性能に依存しない究極的かつ定量的診断法の追求が必要である。

(3)人為的に千差万別の診断画像が取得できる超音波診断装置を用いて、従来の主観的読像法から脱却する画像所見の完全定量化を確立する手法を考えた。

(4)上記(3)を利用して、超音波画像所見(均一性、粗雑性など)の数量化を主眼にリンパ節を想定したファントムと口腔癌の転移リンパ節の超音波画像を定量解析し、走査環境の違いによる画像所見を評価した「平成 19~21 年度科学研究費補助金：基盤研究 C (代表：三輪邦弘)」。

(5)この独創的な研究成果を医学と理工学分野における超音波診断の最先端学術雑誌に投稿し、原著論文として公表した。

2. 研究の目的

(1)超音波診断装置を用いて、皮下周囲組織環境が異なる頸部腫瘍性病変(患者の同意確約済)の超音波像で良悪性を判定し、マクロ病理組織像での細胞構築パターンと超音波像の MCV との関係を見いだす

(2)リンパ節微小転移巣や腫瘍性病変の血管構築を定量化するために、心拍(拡張期、収縮期)に同期したドプラ血流パターン像の恒常的取得法を開発する。

3. 研究の方法

(1)頸部腫瘍性病変の超音波像を解析する条件を設定するために、健常人(ボランティア：同意確約済)の頸部リンパ節 B モード像を取得する。B モード原画像(256 階調)は 16 階調像(視覚判断に支障がない最低階調)、ドプラモード像では血流分布像(暖色カラー輝度)を 8 階調に再構築する。

(2)取得したリンパ節 B モード像を利用して、MCV を応用した新たな算出式を作成する。

(3)頸部腫瘍性病変(患者の同意確約済)の超音波像を取得する。

(4)腫瘍性病変の超音波像内に大きさが異なる ROI を設定する。

(5)腫瘍性病変像のなかで、病変摘出後に良悪

性が判定された細胞構築域に可及的に一致する超音波 B モード像の領域を限定して MCV を算出する。

(6)腫瘍性病変像の血流分布構築の数値化するために、心拍に同期した血流像の樹枝状分布を構成する画素値を計測する。

4. 研究成果

(1)健常人の反応性腫脹リンパ節像内に最大となる楕円形の関心領域(ROI)内の画像は 128, 64, 32, 16, 8, 4, 2 階調層で再構成処理され、5 名の画像診断医(経験 1~20 年)によって主観的に原画像の所見と比較された。その結果、16 階調層以上の再構成像が所見に差がないと判定されたために、画素構築の主観的パターン認識を最も単純化していると判断し、16 階調層を分析対象とした。

(2)テクスチャ解析法である複雑度の算出式を独自に改良した Modified Complexity Value (MCV) を世界で初めて定義し、頸部腫脹リンパ節の超音波画像に適用して信憑性を確認した。

画像解析式の定義

2 値化されたグレイ画像の幾何学的な図形の特徴として数量化する一方法として複雑度(Complexity)を用いた評価法がある¹⁷⁾。図形の複雑さを表す特徴量である複雑度は図形の周囲長の 2 乗を面積で除した値で表される。その値は図形が複雑になるほど大きくなり、円形に近づくほど小さくなる。今回、各ステップで構成される画像の特徴を数量評価するために、各階調の同一輝度画素が辺のみで繋がっている画素成分(連結成分)を面積(Area)とし、この連結成分画素と異なる輝度画素に接している最外郭画素を周囲長(Length)として複雑度を求めた。複雑度は Area と Length が非常に小さな値から大きな値の範囲にあるために常用対数値(Modified complexity value、以下 MCV と略す)で算出した。

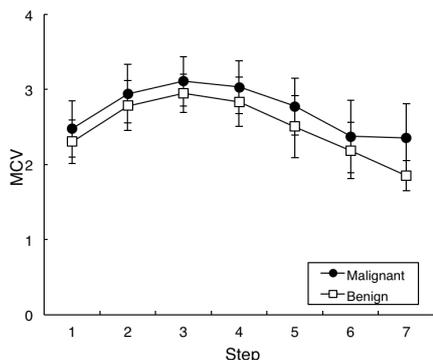
$$\text{Modified complexity value (MCV)} = \log \frac{(\text{Length})^2}{\text{Area}}$$

MCV の最小値は正方形の 1 画素の像で Area=1, Length=4 (辺数), MCV=4log2 (基底値) である。また、ROI 内では同一輝度で構成される画素域の形が相似形であれば MCV は大きさに関係なく同値である。

(3)頸部腫瘍性病変の未治療例で、腫瘍摘出術前に超音波診断法を施行し、摘出術後に病理組織標本で悪性あるいは良性(嚢胞を含む)と診断された超音波像の内部性状を評価した。画像輝度階調域の入り組み度合いを比べるために、全ステップの MCV 合計値を比較し、病変摘出後に良悪性が判定された細胞構築域に可及的に一致する超音波 B モード

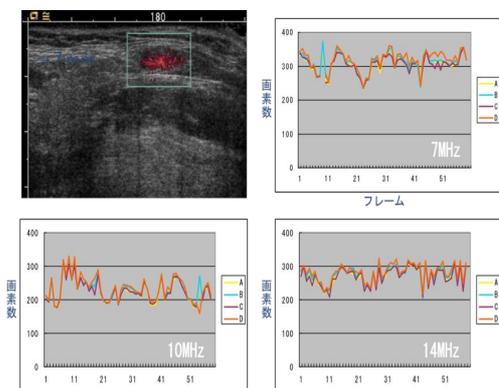
像の領域を限定して輝度階調層別に MCV を求めた。

その結果、16 階調で再構築した腫瘍像は S9 以下の階調層で構成されていたが、すべての画像が共有する階調は S7 以下であった。S8 以上は悪性病変像が良性病変像よりも多かった。悪性病変像と良性病変像のすべての共有ステップにおける MCV の合計値を比較すると悪性病変像が良性病変像より有意に高かった ($p=0.001$)。また、ステップ別に比較した MCV は全ステップで悪性病変像が良性病変像よりも高く、S5, S7 で有意差 (S5; $p=0.023$, S7; $p=0.011$) を示した (下図)。



(4) 心拍 (拡張期, 収縮期) に同期したドブラ血流パターン像の恒常的取得法を確立するために、被験者体動と走査者手動を抑制した 6 秒間の動画撮像した。撮像した動画をコンピュータへ取り込み、画像解析ソフト Image J によるカラー階調像の画素分析を行った。

その結果、特定のドブラ周波数で血流周辺部での画素数が心拍と連動して表示され、ドブラ周波数が低くなると血流周辺部での画素数の変動が大きかった。また、走査対象が体表に近く、ドブラ周波数が高くなると各フレーム像での画素数の変動が小さく、走査対象が体表から遠ざかると高いドブラ周波数では画素数が急減した (下図)。



近年、超音波診断は超音波の物理的パラメータを計測することによって組織性状を定量的に診断することが可能となった。B モード像は媒質による吸収、散乱および多重反射などの影響を受けているために、被検体のみの散乱・反射分布だけを純粋に表しているわけ

ではない。干渉ノイズ (スペックル) が発生して組織構造とは関係のないスペックルパターンが画像の支配的紋様となるといわれている。散乱体をモデル化して探触子の中心周波数が高くなるとスペックル領域は発生しにくくなる。

瀰漫性肝疾患 (脂肪肝、肝硬変) および寒天ファントム超音波像のパラメータ分析では ROI の深度、周波数、画像表示法 (拡大率) の違いによって分析結果が変動したが、走査断面の違いは分析結果に影響を及ぼさなかったと述べている。

超音波診断でも多様な画像処理法を応用した定量的手法が報告されているが、超音波診断装置で得られる臨床像の輝度階調値は偏って分布しているといわれている。甲状腺橋本病例と健常例の超音波像を数段階のグレイ階調で分割表示し、その内部性状を反映する領域の輝度ヒストグラムの形状を定量的に比較して臨床的有用性を示している文献もある。頸部腫瘍の超音波診断では形態指標を診断基準とした報告はあるが、腫瘍実質部超音波像による性状変化について確立された定量的診断指標に関する報告はない。

超音波像を用いて生体組織性状を定量的に評価するためには、その構成画素の輝度分布が特定の尺度によって数値化される必要がある。乳腺腫瘍の超音波像について画像輝度の定量解析法の一手法である輝度ヒストグラム解析を用いて、その形の特徴から良悪性腫瘍像の内部性状を詳細に検討しその有用性を示した文献がある。

一般に頸部表在性腫瘍の超音波画像所見は視覚的に対象臓器の形態や濃淡差を見ながら、その特徴や相違点を描出していく。その手法は経験や知識などの主観的知見によって裏付けられた視覚的な画像情報を極力利用することによって行われる。そのために微妙な濃淡差や徐々に移行する形態や性状の変化などに接すると不安定な所見となることが多い。体表臓器では超音波断層法による形態や性状の評価が多く行われている。耳下腺や顎下腺などの超音波診断では画素輝度が比較的安定している最大断面像における主観的評価が主体となっている。甲状腺疾患の超音波像について内部性状 (均一、不均一) の主観的所見が観察者間で 20% 程度不一致であったという論文もある。超音波画像所見が不安定であれば診断能の向上にも限界が生じる。そこで、不安定な主観的所見ではなく一定の客観的指標に基づいた診断所見が必要である。頸部リンパ節の超音波診断ではリンパ節の大きさ、形態、内部性状、血流信号などの定性的所見による評価が行われて、頸部転移リンパ節の内部壊死巣を超音波像、CT 像、MRI 像を用いて評価し、壊死巣の描出能を比較した文献もある。

頸部腫瘍のなかで、リンパ節への癌転移は局所的に偏在する場合 (peripheral), 節内

に中心的に分布する場合 (central) など多様である。リンパ節像を構成する階調層の範囲も変化した。多様な転移巢の構築がリンパ節超音波像にどのように反映されているかを定量化することでリンパ節への癌転移を早期に検知することが可能になる。リンパ節内全体に転移巢が広がる generalized metastasis や局所的に転移巢が発現する localized metastasis が MCV とどのように関わっているのかという点については不明である。リンパ節の最大断面像が転移性変化 (特に初期変化) の全容を把握している可能性は少ないが、MCV などのパラメータを利用した広範囲な画素構築の定量化は画像の基本的病態変化の特徴を捉えるために有効な手段と考えられる。これを腫脹リンパ節の全方位画素構築像に適用することによって、内部構築の変化を全容的に診断できることが期待される。

頸部腫瘍性病変の超音波像では内部性状について低エコーか高エコーか、均一か不均一か、あるいはその中間という所見がなされてきた。また、頸部腫瘍性病変の超音波像の内部性状は heterogeneity と roughness による輝度変化で評価されてきた。頸部腫瘍超音波像の内部性状を heterogeneity と roughness による輝度変化で数量評価した文献がある。Heterogeneity は輝度の強さを表すために、輝度の高低の偏りを評価することができる。Roughness は輝度の粗雑さを表し、その分布が均一性を評価すると考えられる。MCV のバラツキ度合いが均一性あるいは不均一性を表しているといえる。

本研究では heterogeneity がステップの広がり、roughness が MCV を表していると考えられる。悪性像の MCV がすべてのステップで良性像よりも高値を示していることから、悪性腫瘍では隣接する階調輝度層の境界面が増えることが考えられる。S5 から S7 での悪性像の MCV が良性像と比べて有意に大きかったことは頸部悪性腫瘍像が主観的にも比較的容易に診断することができることを示している。

悪性と良性とを区別する主観的な性状所見の一つである粗雑さが腫瘍像全体にどのように反映されているかを知るために、悪性腫瘍群と良性腫瘍群の全ステップの MCV 合計値を比較した。その結果、MCV は悪性腫瘍群が良性腫瘍群より有意に高く、悪性像が良性像に比べて視覚的に粗雑な印象で評価されることと一致した。また、悪性群は良性群に比べて高輝度ステップでの MCV が多く、腫瘍像内の高輝度画素構築も粗雑性に寄与していると考えられる。

腫瘍像の MCV の標準偏差は S5 を除くすべてのステップで悪性が良性よりも高かった。S5 での MCV の標準偏差は悪性が良性よりも低かったが、その平均値は悪性が良性よりも有意に高かった。悪性腫瘍の MCV 平均値がすべてのステップで良性腫瘍のそれよりも高値

を示していることから、悪性腫瘍では隣接する階調輝度層の境界面が増えることが考えられる。高輝度ステップ S7 における悪性の MCV が良性のそれと比べて有意に大きかったことは悪性腫瘍の超音波像は高輝度エコーの分布パターンがその区別に有用であることを示している。S6 では悪性と良性の MCV 平均値がやや接近して有意差を認めなかったが、S6 から有意差を認めた S7 にいたる MCV の変化が悪性と良性を判別する輝度構築を表していることが考えられる。

腫瘍内部のドプラ血流像は局所的に偏在する場合、節内全体に散在的あるいは占有的に分布する場合など多様である。今回、これらの血流像が MCV にどのように関わっているのかという点については検討していないが、パラメータを利用した広範囲な画素構築の定量化は画像の基本的病態変化の特徴を捉えるために有効な手段となる可能性がある。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 8 件)

Kami YN, Chikui T, Shiraishi T, Inadomi D, Nishioka M, Yuasa K and Yoshiura K, A new method for displaying the lingual artery using high-resolution three-dimensional phase-contrast magnetic resonance angiography. Int J Oral Maxillofac Surg. 査読有, Vol. 42, No. 11, 2013, pp. 1494-8
DOI: 10.1016/j.ijom.2013.04.011

Shiraishi T, Chikui T, Inadomi D, Kagawa T, Yoshiura K and Yuasa K, Evaluation of diffusion parameters and T2 values of the masseter muscle during jaw opening, clenching, and rest, Acta Radiol. 査読有, Vol. 53, No. 1, 2012, pp. 81-86
DOI: 10.1258/ar.2011.110136

Kagawa T, Yuasa K, Fukunari F, Shiraishi T and Miwa K, Quantitative evaluation of vascularity within cervical lymph nodes determined by Doppler US in patients with oral cancer: Relation to lymph node size, Dentomaxillofacial Radiology. 査読有, Vol. 40, No. 7, 2011, pp. 415-421
DOI: 10.1259/dmfr/18694011

Shiraishi T, Chikui T, Yoshiura K and Yuasa K, Evaluation of T2 values and apparent diffusion coefficient of the masseter muscle by clenching, Dentomaxillofacial Radiology. 査読有, Vol. 40, No. 1, 2011, pp. 35-41
DOI: 10.1259/dmfr/15607259

Fukunari F, Okamura K, Zeze R, Kagawa T, Hashimoto K and Yuasa K, Cervical lymph nodes with or without metastases from oral squamous carcinoma: a correlation of MRI

findings and istopathologic architecture, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 査読

有, Vol.109, No.6, 2010, pp.890-899

DOI:10.1016/j.tripleo.2009.12.007

Chikui T, Shiraiishi T, Tokumori K, Inadomi D, Hatakenaka, M, Yuasa K and Yoshiura K, Assessment of the sequential change of the masseter muscle by clenching; A quantitative analysis of T1, T2 and signal intensity of the balanced steady-state free precession, Acta Radiologica, 査読

有, Vol.51, No.6, 2010, pp.669-678

DOI:10.3109/02841851003702180

[学会発表](計4件)

三輪 邦弘, 香川 豊宏, 白石 朋子, 堀尾 千佳, 橋本 麻利江, 湯浅 賢治, 頬顎部皮下腫瘍における超音波カラードブラ像の血流様態, 日本歯科放射線学会第33回関西・九州合同地方会, 2013.12.14, じゅうろくプラザ, 岐阜

三輪 邦弘, 堀尾 千佳, 白石 朋子, 香川 豊宏, 橋本 麻利江, 米津 康一, 湯浅 賢治, 口腔・頬顎部表在腫瘍性病変のドプラモード超音波診断に有用な走査法, 日本歯科放射線学会第17回臨床画像大会, 2012.10.25-27, 大阪国際会議場, 大阪

三輪 邦弘, 香川 豊宏, 白石 朋子, 湯浅 賢治, 米津 康一, 田畑 修, 橋本 憲一郎, 岡村 和彦, 口腔癌における顎部腫脹リンパ節超音波像の所見, 日本歯科放射線学会第31回関西・九州合同地方会, 2011.12.10, 今池ガスビル, 名古屋

三輪 邦弘, 香川 豊宏, 湯浅 賢治, Spherical cystic phantomによる表在部超音波Bモード像の評価, 日本歯科放射線学会第51回学術大会, 2010.4.23-25, 鶴見大学記念館, 横浜

[図書](計1件)

三輪 邦弘 他, アークメディア, 口腔画像診断学, 2010, 96-98.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

三輪 邦弘 (MIWA, Kunihiro)

福岡歯科大学・歯学部・講師

研究者番号: 10136509

(2) 研究分担者

湯浅 賢治 (YUASA, Kenji)

福岡歯科大学・歯学部・教授

研究者番号: 40136510

香川 豊宏 (KAGAWA, Toyohiro)

福岡歯科大学・歯学部・講師

研究者番号: 00258592

木原 由香 (KIHARA, Yuka)

福岡歯科大学・歯学部・診療放射線技師

研究者番号: 20425309

(3) 連携研究者

岡村 和彦 (OKAMURA, Kazuhiko)

福岡歯科大学・歯学部・准教授

研究者番号: 00224056