

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 13 日現在

機関番号：35303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25461855

研究課題名(和文)乳房超音波エラストグラフィに対する精度管理システムの開発

研究課題名(英文)Quality Control System for Breast Ultrasound Elastography

研究代表者

中島 一毅 (Nakashima, Kazutaka)

川崎医科大学・医学部・准教授

研究者番号：10351909

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：次の5段階で研究を実施した。乳房超音波エラストグラフィの有用性と精度管理の必要性の啓蒙として国内コンセンサスにもとづく国内ガイドラインと国際メンバーによる国際ガイドラインを作成・報告。精度管理が可能であるアプリケーション(AP)を開発メーカーと協同開発。オリジナルエラストグラフィ評価用ファントムを作成、検証実験により精度を確認。AP前向き臨床試験を実施し感度、特異度、相関性などを検証、結果を複数の国際学会で報告、現在論文作成、投稿中。精度管理教育用の完全人乳房解剖を有する中島式エラストグラフィファントムを開発、学会総会時に検証実験を行い有用性を確認した。本結果も論文報告予定である。

研究成果の概要(英文)：We performed our research by these 5 steps. 1: To enlighten the quality control of breast elastography, we made "JSUM Ultrasound Elastography Practice Guideline: Breast" and "WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 2: breast". 2: An elastography application was made with a US maker. 3: We made an original elastography phantom, and evaluate the application. 4: A clinical prospective study with this application was performed. The result was presented at the world medical ultrasound society, and the paper is submitted. 5: A anatomical elastography ultrasound breast phantoms(called Nakashima Style) were made. We have an experiment at the Japan Association of Breast Cancer Screening and confirmed the utility of the phantom for elastography quality control.

研究分野：乳房超音波検査、エラストグラフィ、精度管理

キーワード：Ultrasound Elastography, Quality Control Phantom

1. 研究開始当初の背景

癌組織では血管と細胞の密度が増加するにつれてその硬さが増し、この硬化は早期の癌でもすでに始まっているとされ、この硬さの情報を診断に用いようという考えは、超音波を用いて組織の弾性(硬さ)を検出し非侵襲的・客観的に評価するための新しい画像診断の手法として発展し、1991年にテキサス大学の Ophir らによりエラストグラフィ(Elastography)という名称で発表された。さらに2001年に椎名(京都大学)らにより超音波診断装置に組み込める組織弾性イメージング手法が開発され、世界で初めて日本で実臨床レベルの超音波エラストグラフィが臨床応用されることになった。その後、超音波診断装置自体のハードウェアの進歩と伴に、ソフトウェアであるエラストグラフィ技術も向上し、単純な悪性、良性の鑑別のみならず、組織の硬さの分布を描出する画像を構成し、病変および病変周囲の病理像を推定手段としての臨床応用が考案され、研究が進んできた。すでに一部のエラストグラフィは高精細化しており、細かい乳管内病変の硬さを病変の存在しない乳管と区別できる硬さの分布診断が可能となっている。このような乳管レベルの繊細なエラストグラフィが可能である現状を世界に発信していくためには、この高精細なエラストグラフィの安定化、標準化とともに、その精度を評価、管理できる手法の開発が必要である。

2. 研究の目的

癌組織は正常組織よりも「硬さ:Stiffness」が増しているとされ、この「硬さ」の情報を画像化して診断に応用した技術がエラストグラフィである。日本で世界最初に臨床応用され、特に乳房領域では触診の概念が古くから存在したことから、臨床的に普及してきている。

海外からも多くの装置が発表されているが、開発の方向性がまちまちで「硬さ」の評価法が標準化されておらず、臨床現場に混乱を招いている。今後、国内で開発されたエラストグラフィをより高性能な臨床ツールとして発展させ世界に普及させるためには「硬さ」評価の標準化と精度管理が喫緊の研究課題である。本研究によりエラストグラフィの精度管理システムならびに標準化のためのファントムを開発する。

3. 研究の方法

最終的に次の5ステップで研究を実施した。

- (1) 乳房超音波エラストグラフィの有用性と精度管理の必要性の国内外へ啓蒙としてガイドライン作成
- (2) 精度管理、標準化が可能であるアプリケーション(AP)の作成
- (3) エラストグラフィ精度管理用のオリジナルファントムを作成と、本ファントムによる開発 AP の実験的精度評価

- (4) 開発 AP の前向き臨床試験による臨床的精度評価(倫理委員会承認必要)
- (5) 撮像技術精度管理のための教育・技術評価用ファントムの作成

4. 研究成果

ステップ(1): 日本超音波医学会において国内での研究実績のある先生方を招聘し国内コンセンサスとして「JSUM Ultrasound Elastography Practice Guideline: Breast」を作成・報告した。また、世界超音波医学会においても同様に世界中から研究実績のある先生方とともに、世界コンセンサスとして「WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 2: breast.」を発表し、エラストグラフィにおける精度管理の重要性を国内外に啓蒙した。ガイドライン刊行後、世界からエラストグラフィに関する研究報告が急増している。

ステップ(2): 研究初年度に精度管理、標準化が可能であるアプリケーションをメーカーと協同開発。エラストグラフィに限らず、超音波検査でもっともバイアスが大きくなり、精度を低下させるのは、検査者の手技である。具体的には、撮像手法(探触子の皮膚へのあて方、圧迫の程度、撮像時の探触子の動き)、診断に用いる静止画の選定、測定すべき部位の選定の3点におけるバイアスである。そこで、撮像手法のバイアスを排除するために、完全に探触子を静止した状態で画像化できるエラストグラフィプログラムを開発した。また、静止画選択時のバイアス排除のため、動画を6ゾーンに分割し、各ゾーンのひずみのズレが安定化している静止画を自動的に選択するプログラムを開発した。さらに、硬さを測定する部位の選択バイアスを排除するため、研究代表者の撮像し、部位を選択した画像を500以上収集し、研究代表者の選択パターンを組み込んだAIプログラムを作成した。以上の3過程により、撮像から硬さの測定までがフルオートで行われる、完全自動化プログラムが完成した。完全自動化されているため、標準化、精度管理が容易である。

ステップ(3): 完成したアプリケーションを評価するため、正確な硬度の判明しているターゲットを、乳腺組織、脂肪組織に相当する比較的軟らかい基材の中に埋め込んだ構造をもつ、エラストグラフィ性能の精度評価用ファントムを作成し、数回の検証実験を行い、本アプリケーションの実験的精度を確認した。ターゲットの硬さによりエラストグラフィから得られる硬さの相対値、Strain Ratio はリニアに相関していた。

ステップ(4): 2014~2015年に川崎医科大学附属川崎病院にて倫理委員会の承認後、前向き臨床試験を複数医師により実施。感度、特異度、相関性などを検証した。これはBI-RADS カテゴリー3以上の腫瘍に対し、B

モードの正常を考慮せずに、エラストグラフィ像と Strain Ratio のみで良悪性の区別が可能であることを、高い特異度で証明した。

研究結果は、2015年にフロリダで開催された世界超音波医学会総会、2016年に京都で開催されたアジア超音波医学会総会、2017年にウィーンで開催された欧州放射線医学会にて報告し、高い評価を得た。現在、研究結果を論文として作成し、英文誌に投稿中。

ステップ(5)：精度管理教育・撮像技術評価用として、人乳房と同じ大きさで、解剖模型としても使用可能な程度の解剖学的構造をもち、エラストグラフィで硬さを評価できる複数ターゲット病変を有する中島式エラストグラフィファントムを開発した。本ファントムを用いて、日本乳がん検診学会総会時に試験的講習を行い、一定の評価、技術の改善効果を得られることを確認した。本結果は2016年に久留米で開催された日本乳がん検診学会総会にて報告しており、今後、論文化の予定。本中島式エラストグラフィファントムは次期臨床研究「**乳房超音波 strain elastography 自動化プログラムのエビデンス構築**」で使用予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 3 件)

Shiina T, Nightingale KR, Palmeri ML, Hall TJ, Bamber JC, Barr RG, Castera L, Choi BI, Chou YH, Cosgrove D, Dietrich CF, Ding H, Amy D, Farrokh A, Ferraioli G, Filice C, Friedrich-Rust M, Nakashima K, Schafer F, Sporea I, Suzuki S, Wilson S, Kudo M: WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 1: basic principles and terminology. *Ultrasound Med Biol.* 41(5):1126-1147,2015

Barr RG, Nakashima K, Amy D, Cosgrove D, Farrokh A, Schafer F, Bamber JC, Castera L, Choi BI, Chou YH, Dietrich CF, Ding H, Ferraioli G, Filice C, Friedrich-Rust M, Hall TJ, Nightingale KR, Palmeri ML, Shiina T, Suzuki S, Sporea I, Wilson S, Kudo M. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 2: breast. *Ultrasound Med Biol.* 41(5):1148-1160,2015

Ferraioli G, Filice C, Castera L, Choi BI, Sporea I, Wilson SR, Cosgrove D, Dietrich CF, Amy D, Bamber JC, Barr R, Chou YH, Ding H, Farrokh A, Friedrich-Rust M, Hall TJ, Nakashima

K, Nightingale KR, Palmeri ML, Schafer F, Shiina T, Suzuki S, Kudo M: WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 3: liver. *Ultrasound Med Biol.* 41(5):1161-1179,2015

〔学会発表〕(計 15 件)

Nakashima K, Sakurai S, Mizutou A: Strain elastography with quality control : auto strain ratio system. European Congress of Radiology 2017, 2017年3月, Vienna(Austria)

中島一毅, 中川美名子, 白井秀明, 尾羽根範員, 河本敦夫, 桜井正児, 今野佐智代, 梶原崇恵: 超音波検診の精度管理: 従事者の技術教育と技術評価法-「エラストグラフィを用いた撮像技術向上プログラム」研究の報告. 第26回日本乳癌検診学会学術集会, 2016年11月, 久留米シティプラザ(福岡県久留米市)

中島一毅, 角田博子, 北條隆, 小島康幸, 明石定子, 河内伸江, 松本広志, 吉田崇, 渡辺隆紀, 武井寛幸: 超音波検査による乳がん術前化学療法早期判定基準の有効性に関する研究. 日本超音波医学会第89回学術集会, 2016年5月, 国立京都国際会館他(京都府京都市) 水藤晶子, 中島一毅, 櫻井早也佳:

Comprehensive ultrasound と SMI・造影 SMI 併用による乳房腫瘍診断の経験. 日本超音波医学会第89回学術集会, 2016年5月, 国立京都国際会館他(京都府京都市)

Nakashima K: New Strain Elastography Application-Auto Strain Ratio System. Asian Symposium on Advanced Ultrasound Technology 2015, 2015年10月, Taipei(Taiwan)

Nakashima K: How to perform breast elastography. 2014 Asian Breast Cancer Conference, 2014年10月, Taipei(Taiwan)

中島一毅: Aplio で乳房を診る 高解像度 B mode と Strain Elastography, SMI 診療に活かす. 日本超音波医学会第42回関西地方会学術集会, 2015年9月, 大阪国際会議場(大阪府大阪市)

桜井正児, 河本敦夫, 鶴岡雅彦, 松原馨, 小柳紀子, 小穴奈緒美, 青木淑子, 神谷亜矢子, 森田孝子, 遠藤登紀子, 中島一毅: 体表超音波制度管理ファントムの開発と普及. 第34回日本乳腺甲状腺超音波医学会学術集会, 2015年5月, グランドプリンスホテル高輪(東京都港区)

中島一毅: Comprehensive Ultrasound, 発想の背景と目的. 第34回日本乳腺甲状腺超音波医学会学術集会, 2015年5月,

グランドプリンスホテル高輪(東京都港区)

中島一毅：乳房超音波検診の精度管理．第34回日本乳腺甲状腺超音波医学会学術集会,2015年5月,グランドプリンスホテル高輪(東京都港区)

中島一毅,椎名毅,桜井正児,榎戸克年,遠藤登喜子,角田博子,高田悦雄,梅本剛,伊藤吾子,植野映：エラストグラフィの精度管理とガイドライン．第34回日本乳腺甲状腺超音波医学会学術集会,2015年5月,グランドプリンスホテル高輪(東京都港区)

中島一毅,水藤晶子,石田尚正,林次郎,猶本良夫：Comprehensive ultrasound - 包括的超音波診断- コンセプトと具体例．第32回日本乳腺甲状腺超音波医学会学術集会,2014年5月,パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

中島一毅：組織弾性評価手法の現状と将来動向 乳腺領域における組織弾性評価法．日本超音波医学会第87回学術集会,2014年5月,パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

Nakashima K：JSUM ultrasound elastography practical guideline:breast. The Japan Society of Ultrasonics in Medicine(日本超音波医学会第87回学術集会),2014年5月,パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

Nakashima K：Guideline for breast elastography in Japan. 2014 Japan -Taiwan Joint Conference, 2014年5月,Taipei(Taiwan)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

中島 一毅 (NAKASHIMA, Kazutaka)
川崎医科大学・医学部・准教授
研究者番号：10351909

(2)研究分担者

猶本 良夫 (NAOMOTO, Yoshio)
川崎医科大学・医学部・教授
研究者番号：00237190

(3)連携研究者

椎名 毅 (SHIINA, Tsuyoshi)
京都大学・医学部・教授
研究者番号：40192603

(4)研究協力者

なし()