

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 8 日現在

機関番号：15101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26861385

研究課題名(和文) 生体内における超音波せん断波(shear wave)の速度を決定する因子の解明

研究課題名(英文) Elucidation of the body's factors affecting shear wave velocity in thyroid

研究代表者

福原 隆宏 (Fukuhara, Takahiro)

鳥取大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：80403418

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：新しいエラストグラフィであるshear wave elastographyが、甲状腺結節の良悪性診断や慢性甲状腺炎の診断における補助診断として有用であることを示した。そして、甲状腺において、線維化組織が最もshear wave速度を速める事を明らかにし、悪性結節では線維化が進むためshear waveが速くなる事を解明した。さらに、生体内で測定のアーチファクトとなる要因を明らかにした。呼吸性運動や頸動脈拍動などの生理的要因はshear waveの測定にほとんど影響をせず、対象組織の不均一性や結節境界による波の屈折・反射がshear waveの測定を難しくする事を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：First, we verified the utility of shear wave elastography as an adjunct to differentiating thyroid nodules or diagnosing chronic autoimmune thyroiditis. Secondly, we clarified that the shear wave velocity (SWV) becomes fast in the fibrotic tissue in thyroid, so the shear wave velocity is fast in the malignant thyroid tissue that occurs severe fibrosis. Thirdly, we elucidated the artifacts in the measurement of SWV in thyroid region by comparing the SWV in vivo with that assessed in resected specimens. The measurement of SWV was negligibly affected by physical factors such as carotid artery pulsation or respiratory movements. The measurement of SWV was not rendered unstable by either heterogeneous pathology or the refraction or reflection of shear waves at the rounded surfaces of nodules. Heterogeneous pathology may attenuate shear waves.

研究分野：超音波

キーワード：超音波 shear wave 頭頸部癌 甲状腺 エラストグラフィ ARFI

### 1. 研究開始当初の背景

超音波診断装置は、近年著しく進歩しており、Bモードの画像は高解像度となり、細かな解剖構造まで描出可能となった。さらに、組織の性状評価が可能となり、カラードプラやパワードプラによる血流性状の評価に加え、組織の硬さを評価するエラストグラフィ (elastography) が開発された。

頸部において、腫瘍の硬さの情報は重要で、一般診療においても触診は不可欠である。この触診での硬さを客観的に画像化して評価しようとする方法が、エラストグラフィである。エラストグラフィは2000年代に入ってから積極的な臨床応用が始まった。初めに開発された従来のエラストグラフィは、組織を用手的に圧迫したときに生じる歪み程度によって組織を色分けし表現するものであった。

現在ではいくつかの方法により組織の硬さを表現することが試みられており、組織の歪み程度で表現される strain imaging と組織内に発生したせん断波 (shear wave) の伝達速度で表現される shear wave elastography に大別される。従来の strain elastography は、検査者の圧迫程度によって歪みが変わり、周囲組織との対比によって評価をおこなうため、頸部で使用するには以下の問題があった。1) 検査者の技術に左右される、2) 同一検査野でしか比較できない。3) 再現性に問題がある。4) 対象物が大きいと測定できない。

これに対し、近年 shear wave elastography が開発された。Shear wave elastography では用手的に歪みを起こす代わりに、音響放射圧を利用し、発生した超音波せん断波 (shear wave) の速度から組織弾性を表現する方法である。Shear wave 速度から計算される組織弾性は、対象組織のみによって規定され、具体的な数字として表される。しかし、実際の組織でどのようなアーチファクトが影響しているのかは不明である。このため、生体での組織の硬さを定量化するには、生体組織における shear wave 速度に影響を及ぼす要因の検討は不可欠である。

Shear wave elastography は新しい手法であり、これまでは肝臓の線維化を評価する方法として注目されてきた。一方、頸部でどのように利用できるか、shear wave 速度がどのような病理組織構造によって影響を受けるかは不明である。

更に、shear wave は遅い横波であり、様々な要因により影響を受けやすいと考えられる。生体における shear wave 速度の測定の際には、腫瘍を取り巻く組織構造に多種多様な形態が静的アーチファクトを生じ、頸動脈の拍動や呼吸運動、体動などは動的アーチファクトを生じる可能性が考えられる。これらの生体要因が shear wave 速度にどのくらい影響を及ぼすかは未解決の問題である。

頭頸部領域では、対象臓器が手術対象とな

り、摘出標本が得られる機会が多い。このため、摘出標本を詳細に検討する事が他領域に比べ可能という利点がある。頭頸部領域、特にこの度は甲状腺において、shear wave 速度と組織構造の関係を詳細に明らかにし、生体内で測定に影響する因子を解明すれば、超音波エラストグラフィにおいて、大きな利点を提供するものと考えられる。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、甲状腺病変の超音波診断における shear wave elastography の臨床的有用性を明らかにし、甲状腺病変の組織構造と shear wave 速度の関係を明らかにすることである。さらに、生体内で甲状腺の shear wave 速度の測定する場合に、どのような環境因子が影響するか、測定のアーチファクトを明らかにする。

### 3. 研究の方法

2011年以降、当科で甲状腺の超音波検査を施行した患者を対象とした。超音波診断装置は ACUSON S2000 (Siemens Medical System) を使用し、非選択の連続症例で shear wave elastography を施行した。以下の項目について、それぞれ研究方法を計画し、その結果を分析した。

#### (1) 甲状腺結節の良悪性診断における有用性について

甲状腺結節において測定した shear wave 速度を良性結節群と悪性結節群との間で比較した。さらに、組織型、結節の大きさ、Bモードの特徴、血流と関係性があるかどうかを調べた。

#### (2) 慢性甲状腺炎の診断における有用性について

慢性甲状腺炎で測定した shear wave 速度を正常甲状腺のコントロール群と比較し、その差を検証した。また ROC 曲線より cut-off 値を求め、診断精度を明らかにした。さらに自己抗体価や甲状腺の肥大程度と shear wave 速度の相関を評価した。

#### (3) 甲状腺病変の組織構造と shear wave 速度の関係について

甲状腺疾患を慢性甲状腺炎、良性結節、甲状腺乳頭癌に分け、正常甲状腺をコントロールとして shear wave 速度を比較した。さらに手術症例において、それら疾患の組織構造を組織の均質性、線維化程度で評価し、shear wave 速度との関連性を評価した。

#### (4) 甲状腺病変における線維化程度と shear wave 速度との関係について

これまでの研究成果で、甲状腺組織における線維化が shear wave 速度に影響する可能性が示唆されたため、手術による摘出標本を Masson T 染色で染色し、その線維化程度を評

価した。そして shear wave 速度と線維化程度にどれほど相関があるかを評価した。

(5)生体内で受けるアーチファクトについて  
手術で摘出した組織を術直後にゲルに埋没し、生体外での甲状腺病変の shear wave 速度を測定した(図1)。術前に生体内で5回連続 shear wave 速度を測定し、術後の摘出標本においても5回連続で shear wave 速度を測定した。そして測定した shear wave 速度と5回測定した時の変動係数を、生体内と生体外とで比較し、どのような因子が shear wave 速度の測定に影響しているかを検討した。

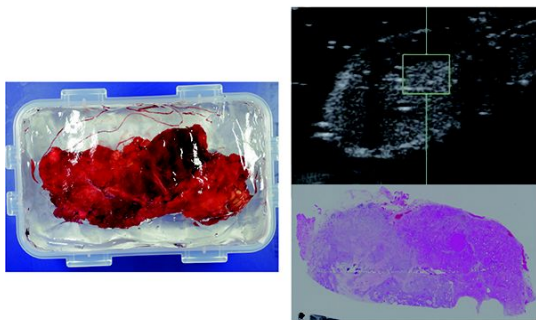


図 1

#### 4. 研究成果

(1)甲状腺結節の良悪性診断における有用性について

正常甲状腺、良性結節、悪性結節の shear wave 速度はそれぞれ、 $1.64 \pm 0.47$  m/s、 $1.88 \pm 0.62$  m/s、 $2.67 \pm 0.76$  m/s であった(図2)。悪性結節の shear wave 速度は有意に高かった。ROC 曲線の AUC は 0.809 であり、cut-off 値 2.01 m/s とした時の感度 85.7%、特異度 62%、陽性的中率 67.9%、陰性的中率 92.9%、正診率 67.9% であった。1 cm 前後の径の小さい結節では、shear wave 速度の測定値は安定せず、測定不可能と関係したのは粗大石灰化の有無であった。Shear wave elastography は甲状腺結節の良悪性診断の補助診断として有用である可能性が示された。

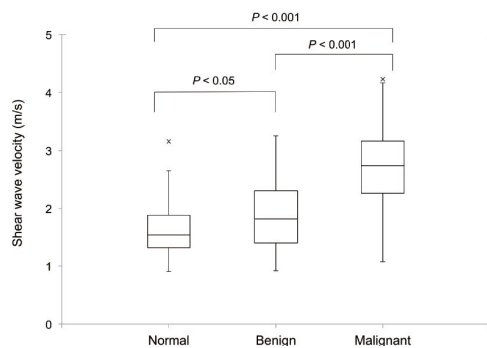


図 2

(2)慢性甲状腺炎の診断における有用性について

正常甲状腺と慢性甲状腺炎の shear wave 速度はそれぞれ、 $1.59 \pm 0.41$  m/s と  $2.47 \pm$

$0.57$  m/s であり、慢性甲状腺炎で有意に高かった。ROC 曲線(図3)の AUC は 0.899 であり、cut-off 値 1.96 m/s とした時の感度 87.4%、特異度 78.7%、陽性的中率 74.2%、陰性的中率 94.0%、正診率 85.1% であった。慢性甲状腺炎の shear wave 速度は、甲状腺肥大程度と抗 TPO 抗体とそれぞれ正の相関を示した。Shear wave elastography は慢性甲状腺炎の補助診断として有用である可能性が示された。

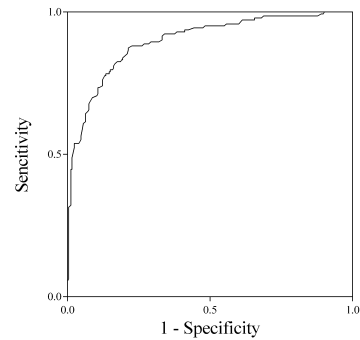


図 3

(3)甲状腺病変の組織構造と shear wave 速度の関係について

摘出標本を Masson T 染色で染色し、線維化程度で分類した(図4)。線維化なしの群、中程度の線維化群、高度線維化群で shear wave 速度を比較したところ、それぞれ  $1.72 \pm 0.62$  m/s、 $2.38 \pm 0.70$  m/s、 $2.79 \pm 0.45$  m/s であった。線維化程度で shear wave 速度が高くなる事が示された

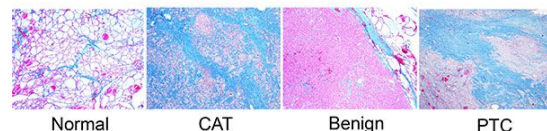


図 4

(4)甲状腺病変における線維化程度と shear wave 速度との関係について

Shear wave 速度を測定している部分の組織像を正確に評価するため、手術で摘出した組織を直接超音波評価し、測定部位の B モード像と標本の線維化程度を shear wave 速度と比較した。線維化程度は線維化が測定範囲の 50% 以上のものを高度線維化とし、50% 未満で線維化のあるものを中程度群とした。結果、線維化なしの群、中程度の線維化群、高度線維化群で shear wave 速度を比較したところ、それぞれ  $1.49 \pm 0.39$  m/s、 $2.13 \pm 0.66$  m/s、 $2.68 \pm 0.82$  m/s であった。線維化程度で shear wave 速度は増加した。甲状腺結節に関して線維化程度で比較すると、線維化のない良性結節と線維化のない悪性結節の shear wave 速度に差はなかった。悪性結節のうち線維化があるものは shear wave 速度が速くなっていった(図5)。

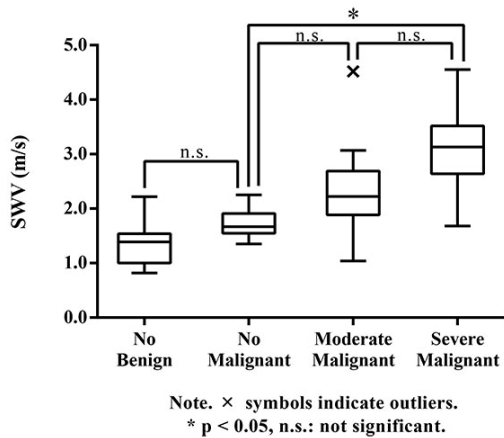


図 5

(5)生体内で受けるアーチファクトについて  
手術で切除した甲状腺組織を生体外のゲルの中で shear wave 速度を測定し、生体内の測定値と比較して、測定値に影響する因子について考察した。正常甲状腺と慢性甲状腺炎の生体内と生体外の 5 回測定の変動係数は、0.064 と 0.065、0.061 と 0.06 であり、ほぼ同じ値であった。この結果、生体内での呼吸性変動や動脈拍動などの生理的現象による測定値への影響はほとんどないと考えられた。

一方、結節性病変である、良性結節、悪性結節、転移性リンパ節における shear wave の測定値の変動係数は、生体の内外ともに正常甲状腺や慢性甲状腺の変動係数より大きくなった。これは結節表面の曲面境界による波の屈折・反射が測定値に影響したと考えられた。

また shear wave の測定ができなかったのは悪性病変であり、組織の不均一性が影響していると考えられた。さらに生体外では測定できる割合が増えている事から、組織の不均一性は shear wave を弱めると考えられた。

Shear wave の測定値は、全病変で生体外に比べ生体内の方が高く、血流や温度が shear wave 速度に影響していると考えられた。

## 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 5 件)

Fukuhara T, Miyoshi M, Fujii T, Miyake N, Taira K, Koyama S, Taguchi D, Fujiwara K, Kataoka H, Kitano H, Takeuchi H, Post-laryngectomy voice rehabilitation with a voice prosthesis in a young girl with advanced thyroid cancer. *Auris Nasus Larynx*, (査読有), 2016  
DOI: 10.1016/j.anl.2016.02.009

Fukuhara T, Matsuda E, Endo Y, Donishi R, Izawa S, Fujiwara K, Kitano H, Takeuchi H, Impact of fibrotic tissue on shear wave velocity in thyroid: an ex vivo study with

fresh thyroid specimens, *BioMed Research International*, (査読有), 2015

DOI: 10.1155/2015/569367

Fukuhara T, Matuda E, Endo Y, Takenobu M, Izawa S, Fujiwara K, Kitano H, Correlation between quantitative shear wave elastography and pathologic structures of thyroid lesions, *Ultrasound in Medicine & Biology*, (査読有), 41, 2015  
DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.05.001

Fukuhara T, Matsuda E, Izawa S, Fujiwara K, Kitano H, Utility of shear wave elastography for diagnosing chronic autoimmune thyroiditis, *Journal of Thyroid Research*, (査読有), 2015  
DOI: 10.1155/2015/164548

Fukuhara T, Matuda E, Fujiwara K, Tanimura C, Izawa S, Kataoka H, Kitano H, Phantom experiment and clinical utility of quantitative shear wave elastography for differentiating thyroid nodules, *Endocrine Journal*, (査読有), 61, 2014, 615-621

[学会発表](計 33 件)

1. Fukuhara T, Matsuda E, Kitano H, Takeuchi H: Assessment of artifacts in the measurement of shear wave velocity in the thyroid by comparing in vivo and ex vivo results, 86<sup>th</sup> Annual Meeting of American Thyroid Association, Denver, CO, USA, Sep. 21-25, 2016.
2. Matsuda E, Fukuhara T, Kitano H, Takeuchi H: Optimal measurement of shear wave velocity in the thyroid: axial versus sagittal direction, 86<sup>th</sup> Annual Meeting of American Thyroid Association, Denver, CO, USA, Sep. 21-25, 2016.
3. Fukuhara T, Matsuda E, Fujiwara K, Kitano H, Takeuchi H: Utility of a new type of elastography using acoustic radiation force impulse for diagnosing metastatic lymph nodes from head and neck squamous cell carcinoma: a preliminary study, American Head and Neck Society 9<sup>th</sup> International Conference on Head and Neck Cancer, Seattle, WA, USA, July. 16-20, 2016.
4. Fukuhara T, Matsuda E, Donishi R, Kitano H, Takeuchi H: Verification of artifacts in the measurement of shear wave velocity in the thyroid, Symposium, The 12th Congress of the Asian Federation of societies for Ultrasound in Medicine and Biology, Kyoto International Conference Center, Kyoto, May. 27-29, 2016.

5. Matsuda E, Fukuhara T, Kitano H, Takeuchi H: Shear wave velocity of salivary gland  
The 12th Congress of the Asian Federation of societies for Ultrasound in Medicine and Biology, Kyoto International Conference Center, Kyoto, May. 27-29, 2016.
  6. 福原隆宏, 北野博也, 竹内裕美, 頭頸部領域での超音波検査の活用法～頸部リンパ節転移診断における ARFI エラストグラフィの有用性～, 教育講演, 第 36 回日本乳腺甲状腺超音波医学会, 京都国際会館, 京都, 2016 年 5 月 29 日.
  7. 福原隆宏, 頭頸部領域の超音波検査, 基調講演, 日本超音波医学会第 89 回学術集会, 京都国際会館, 京都, 2016 年 5 月 28 日.
  8. 福原隆宏, 堂西亮平, 松田枝里子, 北野博也, 竹内裕美, 音響放射圧によるエラストグラフィの頭頸部癌リンパ節転移診断への有用性, シンポジウム, 日本超音波医学会第 89 回学術集会, 京都グランドプリンスホテル, 京都, 2016 年 5 月 28 日.
  9. 堂西亮平, 福原隆宏, 松田枝里子, 竹内裕美, 頭頸部嚢胞病変にたいする経皮的エタノール注入療法の現状と展望, パネルディスカッション, 日本超音波医学会第 89 回学術集会, 京都グランドプリンスホテル, 京都, 2016 年 5 月 28 日.
  10. 中島祥晴, 福原隆宏, 松田枝里子, 堂西亮平, 北野博也, 竹内裕美, 食道憩室を描出可能な音響放射圧 (ARFI) を利用したエラストグラフィ, 日本超音波医学会第 89 回学術集会, 京都国際会館, 京都, 2016 年 5 月 28 日.
  11. 福原隆宏, 頭頸部癌の超音波診療 頭頸部領域での超音波エラストグラフィの活用法, 平成 27 年度がんプロフェSSIONナル養成基盤推進プラン講演, 岩手医科大学, 盛岡, 2016 年 3 月 11 日.
  12. 福原隆宏, 松田枝里子, 遠藤由香利, 藤原和典, 三宅成智, 北野博也, 竹内裕美, 甲状腺組織に対する shear wave elastography の臨床的有用性, 第 44 回中国四国甲状腺外科研究会, 岡山コンベンションセンター, 岡山, 2016 年 1 月 30 日.
  13. Fukuhara T, Matsuda E, Fujiwara K, Koyama S, Kitano H: The utility of shear wave elastography using acoustic radiation force impulse in diagnosing chronic autoimmune thyroiditis, 1st Congress of Asia-Pacific Society of Thyroid Surgery, Seoul, Korea, Nov. 18-20, 2015.
  14. Fukuhara T, Matsuda E, Kitano H: Impact of fibrotic tissue on shear wave velocity in thyroid: an ex vivo study fresh thyroid specimens, Symposium, 1st Congress of Asia-Pacific Society of Thyroid Surgery, Seoul, Korea, Nov. 18-20, 2015.
  15. 松田枝里子, 福原隆宏, 北野博也, 竹内裕美, 超音波検査による多型腺腫とワルチン腫瘍の鑑別の検討, 第 35 回日本乳腺甲状腺超音波医学会, いわて県民情報交流センター「アイーナ」, 盛岡, 2015 年 9 月 20 日.
  16. 福原隆宏, 松田枝里子, 北野博也, 竹内裕美, Virtual Touch Imaging (VTI) による甲状腺結節の良悪性診断, 第 35 回日本乳腺甲状腺超音波医学会, いわて県民情報交流センター「アイーナ」, 盛岡, 2015 年 9 月 20 日.
  17. 福原隆宏, 松田枝里子, 堂西亮平, 北野博也, 頭頸部領域の摘出標本を用いた shear wave 速度に關与する病理像の解明, 日本超音波医学会第 88 回学術集会, グランドプリンスホテル高輪, 東京都港区, 2015 年 5 月 23 日.
  18. 松田枝里子, 福原隆宏, 堂西亮平, 北野博也, 慢性甲状腺炎における Quantitative shear wave elastography の有用性, 日本超音波医学会第 88 回学術集会, グランドプリンスホテル高輪, 東京都港区, 2015 年 5 月 23 日.
  19. 福原隆宏, 松田枝里子, 北野博也, 甲状腺結節良悪性診断における音響放射圧を利用したエラストグラフィの有用性, 第 34 回日本乳腺甲状腺超音波医学会, グランドプリンスホテル高輪, 東京都港区, 2015 年 5 月 24 日.
  20. 松田枝里子, 福原隆宏, 北野博也, 頸部に適した shear wave elastography の測定方向の検討, グランドプリンスホテル高輪, 東京都港区, 2015 年 5 月 24 日.
6. 研究組織
- (1) 研究代表者  
 福原 隆宏 (FUKUHARA TAKAHIRO)  
 鳥取大学・病院・助教  
 研究者番号: 80403418