

Strain Histogram計測機能の開発と 肝臓領域への臨床応用

Development of Strain Histogram Measurement Function and Clinical Applications in Hepatic Region

外村 明子 Akiko Tonomura
飯村 隆志 Takashi Iimura
元木 満 Mitsuru Motoki

脇 康治 Kouji Waki
村山 直之 Naoyuki Murayama
三竹 毅 Tsuyoshi Mitake

株式会社日立メディコ USシステム本部

2003年に超音波を用いた組織弾性映像法である Real-time Tissue Elastography^{*1}を製品化し、主に腫瘍性病変に対する研究がさまざまな部位で行われてきた。近年、びまん性疾患に対する臨床研究も開始され、C型慢性肝炎・肝硬変においては線維化の進行とともに組織弾性像がまだらになる傾向が認められた。今回、われわれはこのまだらな画像を客観的に評価するため、Strain Histogram 計測機能を開発し、超音波診断装置 HI VISION Ascendus、Preirus^{*2}および Avius^{*3}へ搭載した。本稿ではこの Strain Histogram 計測機能と肝臓領域への臨床応用について報告する。

The Real-time Tissue Elastography^{*1}, the tissue elasticity imaging method using ultrasound, was developed as a product in 2003, and studies have been conducted mainly on tumorous lesions in various regions. Recently, clinical studies on diffuse diseases have been started and it was found that the tissue elasticity images tend to become patchy as fibrosis progresses in chronic hepatitis C or liver cirrhosis. This time, we developed the Strain Histogram Measurement Function in order to evaluate these patchy pattern images objectively, and incorporated it into the ultrasound systems HI VISION Ascendus, Preirus^{*2} and Avius^{*3}. This paper reports on the Strain Histogram Measurement Function and its clinical applications in hepatic region.

Key Words: Elastography, image feature, fibrosis, chronic hepatitis C, Liver Fibrosis Index

1. はじめに

びまん性疾患の一つである肝炎は、ウイルス感染などが原因となって破壊された肝細胞が再生を繰り返して線維化した病変部が徐々に拡がり、肝硬変へと進行する疾患である。線維化はその程度により、F0：線維化なし、F1：軽度、F2：中等度、F3：高度、F4：肝硬変の5つのstageに分類される。表1のC型肝炎における10年間の推定発癌率に示す通り、stageの進行とともに発癌のリスクが高くなるため、どの

stageにあるかを早期に診断し、最適な治療を施す必要がある¹⁾。一般的に線維化の程度は肝生検を行い組織学的に評価するのが最も正確な検査方法と言われており、国内では病理組織標本からstage分類を行う新犬山分類法が用いられ、表2に示す通り線維化(stage)をF0からF4、活動性(grade)

表1：C型肝炎における10年間の推定発癌率

病期	10年間の推定発癌率	簡便な目安	
F1(軽度)	5%	血小板数	17~20万個
F2(中等度)	10~15%	血小板数	14~17万個
F3(高度)	30~50%	血小板数	12~14万個
F4(肝硬変)	60~70%	血小板数	10万個以下

〔C型肝炎に起因する肝がんの撲滅を目指して〕(日本肝臓学会, 平成19年度)

表2：新犬山分類

線維化の程度 stage	壊死・炎症所見の程度 grade
F0：線維化なし	A0：壊死・炎症所見なし
F1：門脈域の線維性拡大	A1：軽度の壊死・炎症所見
F2：線維性架橋形成	A2：中等度の壊死・炎症所見
F3：小葉のひずみを伴う 線維性架橋形成	A3：高度の壊死・炎症所見
F4：肝硬変	

〔慢性肝炎診療のためのガイドライン〕(日本肝臓学会, 平成19年度)

をA0からA3の各段階に分けて表記する²⁾。しかしながら、肝生検は痛みや出血のリスクを伴い入院が必要な場合もある侵襲性の高い検査であることから、被検者への身体的かつ精神的負担が大きく、繰り返し検査には適さないため、これに代わる非侵襲的な検査方法が望まれている。表1に示す血小板数や血清マーカーを指標とする血液検査は、侵襲性の低い検査方法であるが、個々によるばらつきも多く、肝疾患以外の要因での数値の変動も大きい。

一方、われわれは、超音波を用いた組織の弾性情報を画像化する技術である Real-time Tissue Elastography^{*1}(以下 RTE)を世界に先駆けて2003年に製品化した³⁾。以来、この技術は、乳腺⁴⁾⁵⁾⁶⁾、甲状腺⁷⁾、前立腺⁸⁾⁹⁾をはじめとしてさまざまな領域で臨床研究が行われている。特に、腫瘍性病変に対する臨床の有用性が認められつつあり、乳腺領域では組織弾性像をスコア分類する Tsukuba Elasticity Score⁴⁾が広まり、ひずみ比を計測する Strain Ratio⁵⁾⁶⁾など、より客観的に評価する手法が検討されている。われわれは、このRTEを肝臓領域へ適用し、非侵襲的に肝臓の線維化を評価可能であるか検討した。

肝炎を発症し線維化が進行すると組織の硬さに局所的なばらつきが生じるため、RTEを適用すると組織弾性像内で相対的にひずみが小さい領域(カラーマップ1の時には青色の領域)が増え、画像のまだらが大きくなる傾向が得られた。組織弾性像から線維化を評価するため、目視でスコア分類する Liver Elasticity Scoreが検討され、スコア分類した結果が病理診断の線維化ステージや血液線維化マーカーと有意に相関することが認められている¹⁰⁾。しかしながら、組織弾性像を目視で判定すると、検者の主観や経験値によって同じ画像を分類しても結果にばらつきが生じる可能性がある。そこで、組織弾性像の定量的解析を行い、客観的に評価する手法を検討した。

2. Strain Histogram計測機能の開発

線維化の進行に伴って組織弾性像が変化するポイントは、以下の3点である。

- ①色のばらつきが大きくなる
- ②相対的に低ひずみ領域が増加する
- ③まだらな画像パターンになる

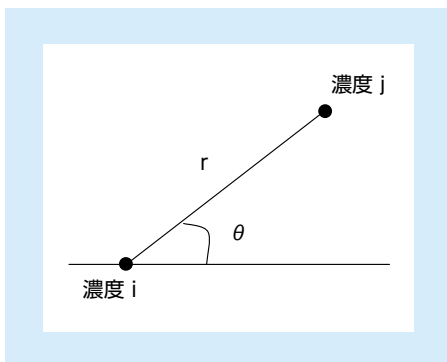


図1：濃度共起行列

そこで、①の色のばらつきを見るため、圧迫前後のひずみを相対値に変換した後の0から255までのストレインデータを用いて、そのヒストグラムからデータの分布を評価することとし、②の低ひずみ領域の拡がりを見るため、その面積と形状を評価することとした。さらに、③の画像パターンを見るために、テクスチャ(模様)を評価する際に用いられる濃度共起行列を使ったテクスチャ特徴量¹¹⁾を評価することとした。この濃度共起行列とは図1に示すように、画像の濃度iの点から一定の変位 $\delta = (r, \theta)$ だけ離れた点の濃度がjである確率 $P_{\delta} = (i, j)$ を要素とする行列であり、画素の階調数がNであれば、N×Nの大きさの行列となる。図2に $r=1$ 、 $\theta=90^\circ$ 、 $N=4$ の場合の濃度共起行列の例を示す。赤い点線で囲まれた部分の濃度共起行列の主対角線上に値が集中するほど、濃度差が小さい濃度対が多いことを示す。この行列を用いてテクスチャ特徴量を求めることができる。

組織弾性像の上記①～③を効率的に評価するため、ヒストグラム表示機能および合計11種類の特徴量抽出が可能な Strain Histogram計測機能の開発を行った。本計測機能で得られる特徴量は以下の通りである。

(1) 相対ひずみ平均値(MEAN)

解析領域内の相対ひずみ値の平均値。軟らかい領域と比較して硬い領域のひずみは小さくなることから、MEANが小さいほど硬い領域が多く含まれていることを示す。

$$MEAN = \sum_{s=0}^{255} ds \cdot nds / N$$

ただし、ds：相対ひずみ値 nds：相対ひずみ値がdsのデータ数 N：総データ数

(2) 相対ひずみ標準偏差(SD)

解析領域内の相対ひずみ値の標準偏差。ひずみ値のばらつきを評価する。

$$SD = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{s=0}^{255} nds \cdot ds^2 - Mean^2}$$

(3) 低ひずみ領域の占める面積比率[%](%AREA)

解析領域に対する低ひずみ領域の占める面積。ひずみの小さい領域が増えると増加する。

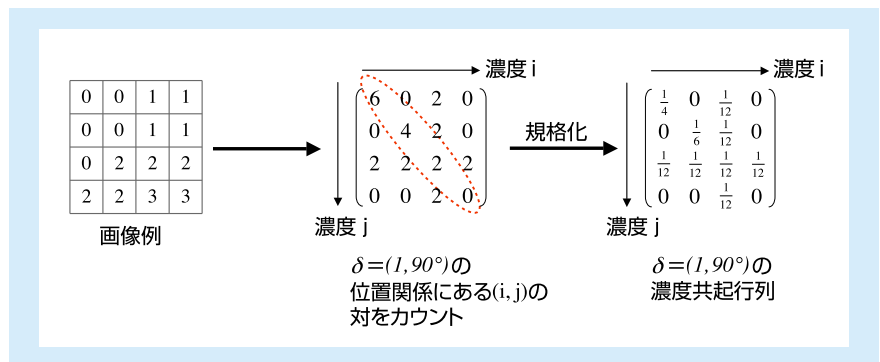


図2：濃度共起行列の例

$$\%AREA = \frac{\sum_{s=0}^{th} nds}{N} \times 100$$

ただし、th：二値化の閾値(低ひずみ成分が含まれる領域を抽出するための閾値)

(4) 複雑度 (COMP)

低ひずみ領域の面積に対して輪郭がどの程度複雑であるかを示す。図形が相似であれば複雑度は等しく、真円の場合に最も小さい値となる。

$$COMP = \frac{\sum_{i=0}^R \frac{(L_i)^2}{S_i}}{R}$$

ただし、L：低ひずみ領域の周囲長 S：低ひずみ領域の面積 R：低ひずみ領域の個数

(5) ヒストグラムの尖度 (KURT)

ヒストグラム上の平均値からの拡がりを評価する。

$$KURT = \frac{\sum_{s=0}^{255} (ds - Mean)^4 \cdot \frac{nds}{N}}{SD^4}$$

(6) ヒストグラムの歪度 (SKEW)

ヒストグラムが対称的な形状からどの程度ひずんでいるかを評価する。

$$SKEW = \frac{\sum_{s=0}^{255} (ds - Mean)^3 \cdot \frac{nds}{N}}{SD^3}$$

(7) Contrast (CONT)

濃度共起行列の値が主対角線から離れて分布する際に高値となり、画像上の濃度対の濃度差が大きいことを示す。

$$CONT = \sum_{i=0}^{255} \sum_{j=0}^{255} (i-j)^2 \cdot P_0(i, j)$$

ただし、 $P_0(i, j)$ ：濃度共起行列 δ ：変位

(8) Entropy (ENT)

濃度共起行列の全ての要素が同じ値の時に最大値となり、画像上にさまざまな濃度値の画素が存在する場合は高値となる。

$$ENT = - \sum_{i=0}^{255} \sum_{j=0}^{255} P_0(i, j) \cdot \log \{P_0(i, j)\}$$

(9) 逆差分モーメント (IDM)

濃度共起行列の値が主対角線上の特定の要素に集中する場合は高値となり、画像上に濃度差が小さく特定の濃度値の点が多く存在することを示す。

$$IDM = \sum_{i=0}^{255} \sum_{j=0}^{255} \frac{1}{1+(i-j)^2} \cdot P_0(i, j)$$

(10) 角二次モーメント (ASM)

濃度共起行列の特定の要素に集中する場合は高値となり、

画像上に特定の濃度値の濃度対が多く存在することを示す。

$$ASM = \sum_{i=0}^{255} \sum_{j=0}^{255} \{P_0(i, j)\}^2$$

(11) Correlation (CORR)

一定の変位 δ の位置関係にある濃度対の濃度値が比例している場合は高値となり、 δ 方向の周期性パターンを示す。

$$CORR = \frac{\sum_{i=0}^{255} \sum_{j=0}^{255} i \cdot j \cdot P_0(i, j) - \mu_x \cdot \mu_y}{\sigma_x \cdot \sigma_y}$$

$$\text{ただし、} \mu_x = \sum_{i=0}^{255} i \cdot P_x(i)$$

$$\mu_y = \sum_{j=0}^{255} j \cdot P_y(j)$$

$$\sigma_x^2 = \sum_{i=0}^{255} (i - \mu_x)^2 \cdot P_x(i)$$

$$\sigma_y^2 = \sum_{j=0}^{255} (j - \mu_y)^2 \cdot P_y(j)$$

病理診断によってF1からF4に確定診断をされた症例に対しRTEを施行し、本計測機能にて解析を行った例を図3に示す。stageの進行とともにヒストグラムにおいては低ひずみのデータが多く存在する傾向が認められた。また、11種類の特微量のうち、特にstageとの相関が高かった4つの特微量ではMEANがstageの進行とともに減少し、SD、%AREA、COMPは進行とともに増加する傾向が認められ、肝臓の線維化評価の可能性が示唆された¹²⁾¹³⁾。

3. 肝臓領域への臨床適用

本計測機能の臨床的有用性を評価するため、後述6の共同研究施設にて臨床研究に先立ち、研究の内容を十分に説明し、同意を得たC型慢性肝炎および肝硬変の症例295例と健康者15例の計310例(F0(ボランティア15例を含む):16例、F1:84例、F2:97例、F3:65例、F4:48例)に対し、超音波診断装置EUB-8500およびHI VISION 900を用いて、右肋間より肝右葉を観察した。この際、プローブによる圧迫は行

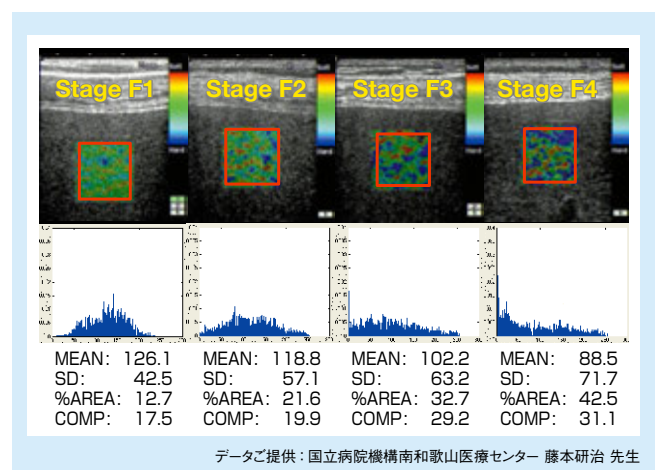


図3：臨床適用例

わずに心拍動によるひずみを利用してRTEを施行し、各症例につき3から5フレームを解析用を選択して特徴量の抽出を試み、その平均値を各症例の最終データとした。さらに、これら310例のデータを教師データとして、肝線維化stage推定値を目的変数、特徴量を説明変数として重回帰分析を行い、それぞれの説明変数にかかる係数である偏回帰係数を算出し、その結果導出された重回帰式により得られる肝線維化stage推定値をLiver Fibrosis Index(以下LF Index)とした¹⁴⁾¹⁵⁾。図4にLF Indexを算出する重回帰式と、LF Indexと病理診断により得られたstageと比較した結果を示す。LF Indexとstageの間には良好な相関関係が認められた。

本計測機能Strain Histogram計測は、オプション機能としてHI VISION Ascendus、Preirus^{®2}およびAvius^{®3}に搭載されている。図5に計測画面を示す。

4. 撮像および解析時のポイント

肝臓領域でRTEを施行する際、プローブによる圧迫は行わずに心拍動によるひずみを利用しているが、右肋間走査にて肝右葉を観察すると、横方向の変位が少なく、RTEの演算に必要な深度方向の変位を検出するのに適している。図6に

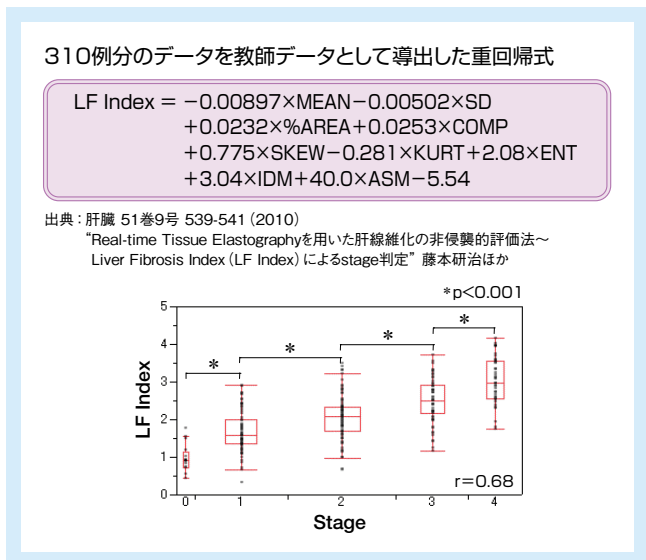


図4：Liver Fibrosis Index

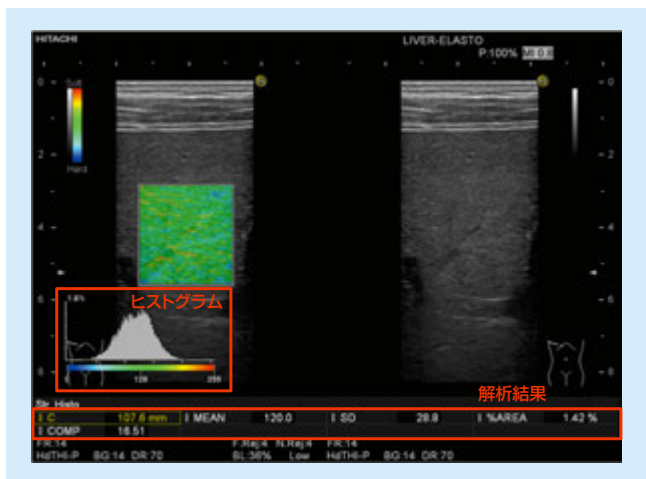


図5：Strain Histogram計測画面

撮像および解析時のポイントを示す。解析時のポイントとして、『深度方向にひずみが生じて構築されたフレームを選択する』とあるが、HI VISION Ascendus、PreirusおよびAviusに搭載されているStrain Graphにて確認すると、図7に示すように、一心拍中に一度心臓によって圧迫された肝臓が弛緩する時相(図中の青矢印)があり、その時相のひずみが最も大きく、安定した組織弾性画像を構築することが可能と考えられ、解析するフレームを選択する際にStrain Graphを参考にとすると効果的である。また、血管壁周辺や肝表面の多重エコーや、図8に示すような肋骨のシャドーなどによるアーチファクトは、計測に影響を及ぼす可能性があるため、極力RTEのROIからは避けることが望ましい。

走査

- ・B像で肝実質が深部まで描出されていることを確認する
- ・B像で拍動により肝実質が横方向に動かない(ズレない)ことを確認する
- ・被検者に息止めをしてもらい、心拍動にあわせて周期的に組織弾性像が描画されることを確認する

ROI設定

- ・太い血管は避ける(無エコー領域のアーチファクトを避けるため)
- ・肋骨等によるシャドーは避ける(無エコー領域のアーチファクトを避けるため)
- ・肝表面の多重エコーは避ける(多重エコーによるアーチファクトを避けるため)
- ・深部など組織弾性像が欠ける領域は避ける(ペネトレーション不足であるため)

解析

- ・深度方向にひずみが生じて構築されたフレームを選択する
- ・アーチファクトが生じていないフレームを選択する

図6：撮像時および解析時のポイント

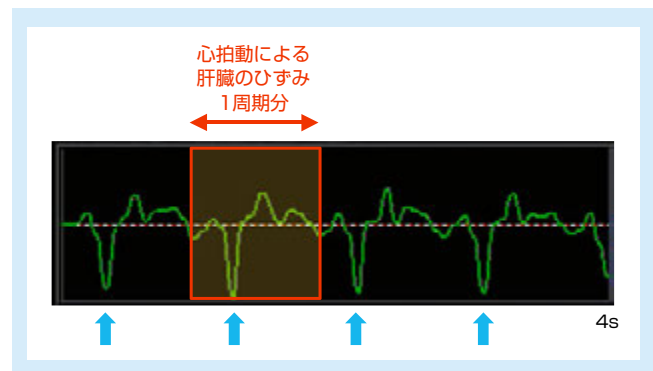


図7：肝エラスト施行時のStrain Graph

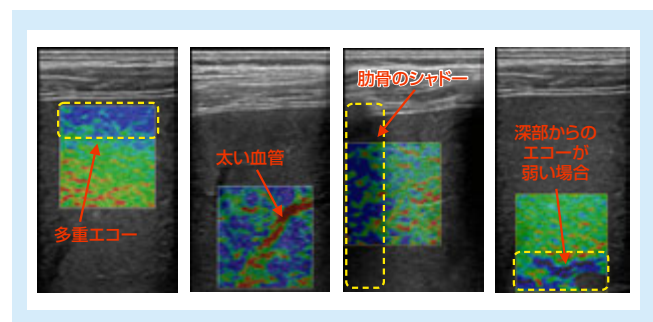


図8：アーチファクト例

5. まとめ

われわれは組織弾性像を解析し、特徴量を抽出する Strain Histogram 計測機能を開発し、HI VISION Ascendus、Preirus および Avius にオプション機能として搭載した。肝臓での応用としては、肝炎を発症して線維化が進行すると、組織弾性像がまだらになる傾向が得られており、目視で分類する手法が検討されていたが、これをより客観的に分類するため、組織弾性像から画像の特徴量を抽出する手法として本計測機能が有用であるかを検討した。その結果、抽出された特徴量および重回帰分析によって算出された LF Index は病理診断により得られた stage との相関が認められ、本計測機能の有用性が示唆された。

今後は、本計測機能を用いて症例数を重ね、LF Index の有用性を検証していく必要がある。また、肝臓以外でも、脾疾患¹⁶⁾¹⁷⁾、深部静脈血栓症¹⁸⁾への応用が報告されており、他分野での臨床応用が期待される。

6. 謝辞

本計測機能の試作から実機搭載までの開発は、南和歌山医療センター藤本研治先生、加藤道夫先生、近畿大学工藤正俊先生、辰巳千栄先生、矢田典久先生、上嶋一臣先生、京都大学椎名毅先生との共同研究に基づいたものであり、ここに感謝いたします。

※1 Real-time Tissue Elastography、※2 HI VISION Preirus および Preirus、※3 HI VISION Avius および Avius は株式会社日立メディコの登録商標です。

参考文献

- 1) C型肝炎に起因する肝がんの撲滅を目指して、社団法人日本肝臓学会、平成19年度
- 2) 慢性肝炎診療のためのガイドライン、社団法人日本肝臓学会、平成19年度
- 3) Matsumura T, et al. : Development of Real-time Tissue Elastography. MEDIX 41 : 30-35, 2004.
- 4) Itoh A, et al. : Clinical application of US elastography for diagnosis. Radiology, 239(2) : 341-350, 2006.
- 5) Ueno E, et al. : New quantitative method in breast elastography : Fat Lesion Ratio (FLR). Abstracts of RSNA 2007 ; LL-BR2123-H04, 2007.
- 6) Waki K, et al. : Investigation of Strain Ratio Using Ultrasound Elastography Technique. Proc.ISICE : 449-452, 2007.
- 7) Fukunari N : More Accurate and Sensitive Diagnosis for Thyroid Tumors with Elastography - Detection and Differential Diagnosis of Thyroid Cancers -. MEDIX Suppl. : 16-19, 2007.

- 8) Miyagawa T, et al. : Real-time Elastography for the Diagnosis of Prostate Cancer : Evaluation of Elastographic Moving Images. Jpn J Clin Oncol, 39(6) : 394-398, 2009.
- 9) Tsutsumi M, et al. : Real-Time Balloon Inflation Elastography for Prostate Cancer Detection and Initial Evaluation of Clinicopathologic Analysis. AJR, 194 : W471-W476, 2010.
- 10) Fujimoto K, et al. : Non-invasive evaluation of Hepatic Fibrosis in patients with Chronic Hepatitis C using Elastography. MEDIX Suppl. : 24-27, 2007.
- 11) R.M. Haralick, et al. : Textural Features for Image Classification. IEEE Trans. on SMC, Vol.3 : 610-621, 1973.
- 12) Tatsumi C, et al. : Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using serum fibrotic markers, transient elastography (FibroScan) and real-time tissue elastography. Intervirology, 51 Suppl. 1 : 27-33, 2008.
- 13) Morikawa H, et al. : Real-time tissue elastography as a tool for the noninvasive assessment of liver stiffness in patients with chronic hepatitis C. J Gastroenterol, [Epub ahead of print], 2010.
- 14) 藤本研治, ほか : Real-time Tissue Elastography を用いた肝線維化の非侵襲的評価法～ Liver fibrosis index (LF Index) による stage 判定. 肝臓, 51(9) : 539-541, 2010.
- 15) Tatsumi C, et al. : Non-Invasive Evaluation of Hepatic Fibrosis for Type C Chronic Hepatitis. Intervirology, 53 : 76-81, 2010.
- 16) 廣岡芳樹, ほか : 脾臓疾患に対する超音波エラストグラフィの有用性. 胆と脾, 30(7) : 715-721, 2009.
- 17) Hirooka Y, et al. : Diagnosis of pancreatic disorders using contrast-enhanced endoscopic ultrasonography and endoscopic elastography. Clin Gastroenterol Hepatol., 7 : S63-S67, 2009.
- 18) 藤井忍, ほか : 下肢深部静脈血栓症における超音波エラストグラフィを応用した血栓評価について. 超音波検査技術, vol.35, No.1 : 15-21, 2010.