

# 超音波診断装置における新世代の乳房 Real-time Tissue Elastographyの開発

Development of a New Generation of Breast Real-time Tissue Elastography in Diagnostic Ultrasound System

脇 康治 <sup>1)</sup>	Koji Waki	榎山 貴広 <sup>2)</sup>	Takahiro Kashiyama
須田 昌弘 <sup>2)</sup>	Masahiro Suda	藤原 洋子 <sup>1)</sup>	Yoko Fujihara
村山 直之 <sup>1)</sup>	Naoyuki Murayama		

<sup>1)</sup>株式会社日立製作所 ヘルスケアビジネスユニット 開発統括本部 アプリケーション開発部

<sup>2)</sup>株式会社日立製作所 ヘルスケアビジネスユニット 開発統括本部 ソフト開発部

乳腺エラストグラフィにおける客観性と再現性を向上させるため、新世代のReal-time Tissue Elastography\*(RTE)を開発した。新世代RTEは、新しい撮像方式、新しい自動フレーム選択、新しいAssist Strain Ratio、Strain Ratioにおけるゼロリジェクション機能から構成され、簡便な操作により検査者の主観を大きく取り除くことが可能になっている。

ファントム実験において、自動組み合わせによる計測は、検査者の手による計測に比べ、検査者内・検査者間での計測のばらつきを改善し、高い再現性を有していることが示された。

新世代RTEは、臨床使用においても再現性高く使用可能と考える。

We have developed new generation Real-time Tissue Elastography\* (RTE) to improve objectivity and reproducibility on the breast elastography. The new generation RTE is consists of new scanning method, new Auto Frame Selection, new Assist Strain Ratio and zero-rejection on Strain Ratio, It can greatly remove the subjectivity of the operator by simple and easy operation.

On the phantom study, the measurement by the automatic combination resulted in low variability on inter/intra operator comparing to the measurement by manual.

It was shown that it has high reproducibility. New RTE is expected to be available with high reproducibility in clinical use.

**Key Words:** Strain Elastography, Auto Frame Selection, Assist Strain Ratio, No Manual Compression, Zero-rejection

## 1. はじめに

エラストグラフィの実用化は、2003年に株式会社日立メディコ(現株式会社日立製作所 ヘルスケアビジネスユニット)がReal-time Tissue Elastography\*(以下、RTE)として、世界に先駆け製品化したことが始まりである。現在では、各社からStrainエラストグラフィとShear Waveエラストグラフィが製品化され、乳腺、肝臓を中心に臨床応用が進み、さらなる活用が期待される技術となっている。一方、同じ分類のエラストグラフィであっても、各社信号処理や表示方法の異なる技術で製品化されている背景もあり、2013年EFSUMB(European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology)とJSUM(The Japan Society of

Ultrasonics in Medicine)から、2015年にはWFUMB(World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology)から、エラストグラフィガイドライン<sup>1)~3)</sup>が制定され、今後は、世界的にエラストグラフィの標準化が進むことが予想される。

## 2. 現状の課題

Strainエラストグラフィは、病理組織画像の形状に沿った硬さ情報が得られることが大きな利点であり、正しい手技で撮像すれば、2mm程度の病変でも硬さの違いを画像化できるほど、高い感度と分解能を有することが報告されている<sup>4)</sup>。

一方、定量化手法としては、病変と正常組織との間でひずみの比を取る Strain Ratioが開発<sup>5)</sup>されているが、施設により閾値が異なっており、この背景には、撮像の手技、フレームの選択、ROI(Region of Interest)設定方法など、検査者依存の影響が考えられる。また実際の臨床現場では、研究用途から検査ルーチン用途へのニーズ変化に伴い、誰もが簡単に再現性高く使用できるものが求められるようになってきている。

### 3. 新世代乳房RTEの開発

エラストグラフィ検査は、撮像、フレーム選択、計測の3つのフェーズに分類(図1)されるが、撮像時には、どのような加圧手技で撮像をするのか、シネメモリからのフレーム選択は何を基準として選択するのか、どのように計測ROIを設定するのか等の検査者依存性が存在する。

今回われわれは、エラストグラフィ検査の各フェーズにおける検査者依存性を排除し、さらに簡便に使用できる新世代RTEの開発を行ったので報告する。

フェーズ	検査者依存の種類	開発内容
撮像時	どのような手技で撮像を行うかの検査者依存 初期圧・加振方法	開発技術1 新しい撮像方式
フレーム選択時	シネフレームからどのフレームを選ぶかの検査者依存	開発技術2 新しい自動フレーム選択
計測時	Strain RatioのROIをどこに設定するかの検査者依存	開発技術3 新しい Assist Strain Ratio 開発技術4 Strain Ratioにおけるゼロリジェクション

図1：検査者依存の種類と改善のための開発内容

#### 3.1 開発技術1：新しい撮像方式

エラストグラフィを撮像する上で、プローブの観察部位への接触圧、つまり初期圧が重要であることは確かめられており<sup>7)</sup>、図2のように初期圧が適正な場合には、脂肪と腫瘍の弾性率の差が大きいためコントラストが明瞭に表示され、初期圧が過度の際には、腫瘍と弾性率の差が小さく、硬さのコントラストが低下して表示される。質の高いエラストグラフィを撮像するためには、初期圧の抑制が課題となる。

WFUMBエラストグラフィガイドライン<sup>3)</sup>では、No Manual Compression、Minimal Vibration、Significant Compressionの3種類の手技分類が提唱されている。この3つの手技分類のうち、どれが最も検査者依存を低減できるかを検討した。微小振幅で加圧を行う Minimal Vibrationは連続して安定した変位を得やすい点で望ましいが、ある程度の技量を必要とするものであり、手技依存性の観点においては、自発的な加圧を行わない No Manual Compressionが望ましい。また図3は、プローブの先端に圧力センサを取り付け、4種類(3分類+未習熟者)の撮像手技を施行した際の表面圧(初期

圧)の変化であるが、No Manual Compressionが最も初期圧が弱くなる結果が示されている。これは、押すという意識が取り除かれた結果が初期圧に反映されたものと考えられ、No Manual Compressionが手技依存の改善とともに初期圧抑制にも効果的であると考えられた。

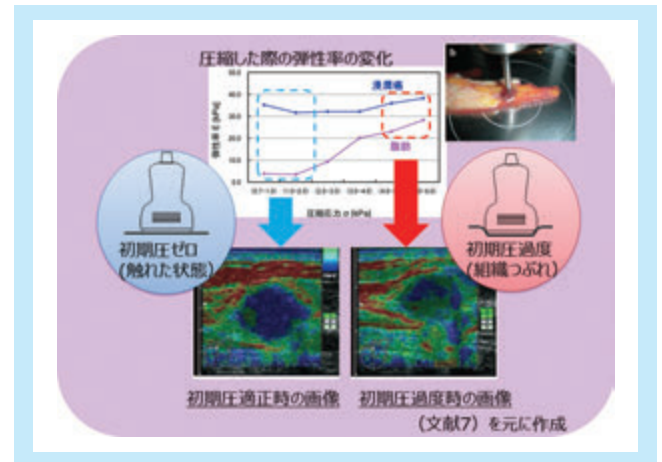


図2：初期圧とエラストグラフィの関係

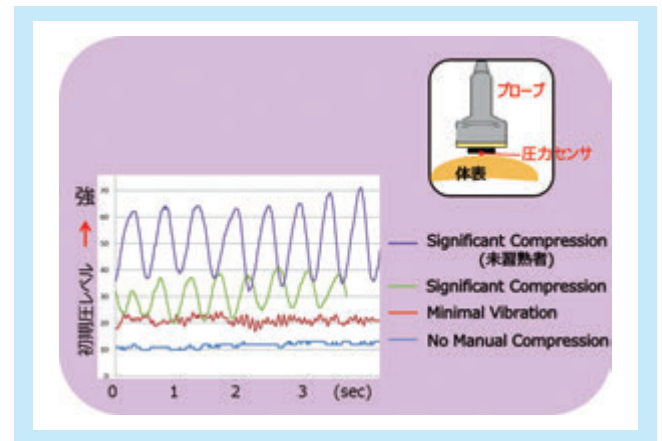


図3：圧力センサを付け描出した際の初期圧変化

一方、No Manual Compression下では、一定方向の組織変位を連続して得ることが難しいため、従来の撮像アルゴリズムで、安定した画像を得るにはある程度の経験が必要であった。そこで今回、エラストグラフィの画像構成方法を見直すこととし、経時的に画像の均質性を評価し、過去フレームから大きく変化したフレームを除外して、リアルタイム表示するアルゴリズムを開発した。新しいアルゴリズムによれば、図4に示す質の良いフレームと質の悪いフレームを確度高く識別して描出可能なため、No Manual Compression下

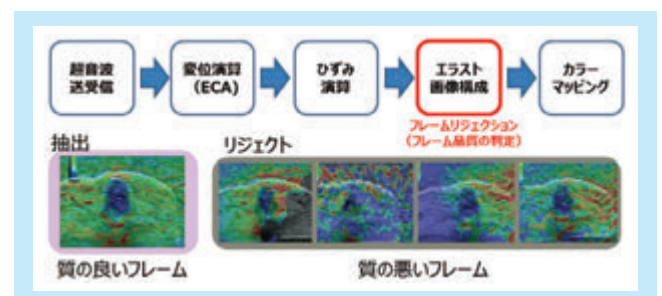


図4：No Manual Compressionに適した画像構成法の検討



でも再現性の高い画像を得ることが可能である。

### 3.2 開発技術2：新しい自動フレーム選択

エラストグラフィ撮像後、シネフレーム中から診断に適したフレームを選択する作業が必要になる。習熟者となれば、撮像時に頭の中でイメージした画像を1枚の診断フレームとして選び出す作業は比較的容易であるが、未習熟者においては、多くの時間を要する作業である。われわれは、従来から加圧レベルに応じた自動フレーム選択技術を有していたが、No Manual Compression時にフレーム選択精度が低下する課題があったため、今回新たなアルゴリズム検討を行った。

図5は、ファントムの腫瘍部周辺(色の付いた円部)と腫瘍部とのStrain Ratioの経時的な結果をグラフ化したものである。グラフを見るとStrain Ratioがばらついている時相があることが見て取れるが(図5 グラフ赤丸部)このようなケースでは画像左側のみ赤が表示され、ひずみが極端に偏った特徴を有していることが分かる。安定したStrain Ratioを行うためには、ひずみの偏りが大きいフレームは外し、左右均質なフレームを選ぶことが望ましい。

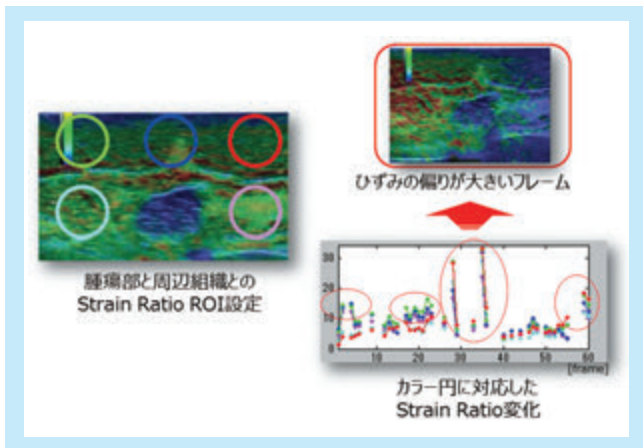


図5：経時的なStrain Ratioのばらつきと画像の関係

しかしながらひずみの偏りは、観察対象の大きさや構造により、常に左右均等になるとは限らず、フレームごとの偏りに基づいてフレームを選択するだけでは、診断に適したフレームを抽出できるとは言えない。

この課題を克服するため、フレームごとの偏り指標を算出し、図6下部のグラフの様に、その経時平均に近いフレームを

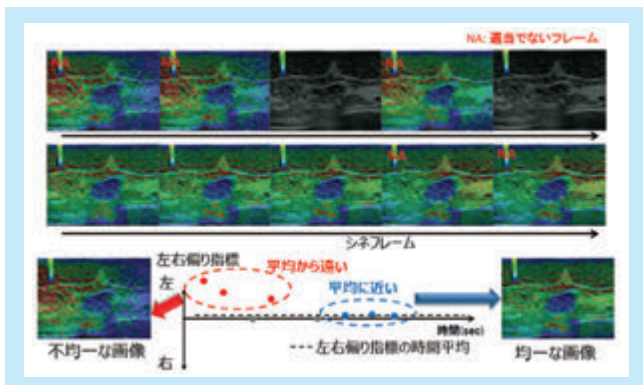


図6：左右偏り指標を利用した自動フレーム選択アルゴリズム

選択するアルゴリズムを開発した。経時平均を用いることにより、観察対象の大きさや構造の影響を省くことが可能になり、手振れの影響を受けたフレームを精度高く除外し、左右偏りの少ないフレームを選択することが可能である。さらに新しい自動選択アルゴリズムは、B mode画像とエラスト像の経時的な連続性も加味しているため、断面ズレや加圧手技の不連続による影響も除外してフレームの選択が可能である。

### 3.3 開発技術3：新しいAssist Strain Ratio

Medix Vol.58にて、FLR(Fat Lesion Ratio)の計測ROIを自動で設定する手法に関して報告<sup>8)</sup>したが、その後Assist Strain Ratio(以下、ASR)との機能名で製品化した。ASRは、熟練した医師の手によるマニュアルのFLRとの比較臨床試験が行われ<sup>9)</sup>、マニュアルでROIを設定した結果とほぼ同等な臨床成績が得られている。しかしながら、同試験において、脂肪への設定精度等の課題を見だし、さらなる改良を進めた。

新しいASRアルゴリズムは、腫瘍やシャドー部の境界識別能を高める処理を追加適用し、脂肪ROIの設定精度が改善している。図7は、ASRの脂肪部自動設定の処理の流れを示したものであるが、まずB mode画像から脂肪の境界マップを形成し、次に輝度、輝度勾配、ひずみ分布を主として、脂肪の確率マップを作成、最終的に脂肪領域内にROIを設定する。境界識別能を高めた効果により、境界マップ上で腫瘍部やシャドー部を明瞭に識別できていることが見て取れる。また新しいASRは腫瘍の直上など局所的に応力が集中する部分にはROIの中心を設定しないアルゴリズムとすることで、より計測の再現性が高くなっている。

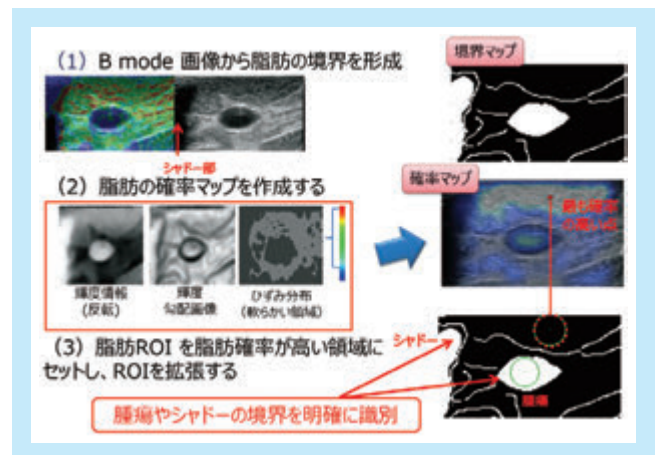


図7：境界検出能を高めた新しいAssist Strain Ratioアルゴリズム

### 3.4 開発技術4：Strain Ratioにおけるゼロリジエクションの開発

FLRは、式(1)に示されるが、腫瘍内に安定したひずみが得られず、ひずみのない領域が存在すると、分母のひずみ平均が小さくなり、FLRの値が極端に高値を示すケースがあった。

$$FLR = \frac{\text{Mean Strain of Fat}}{\text{Mean Strain of Lesion}} \quad (1)$$

これは、腫瘍が非常に硬い場合、腫瘍内部にひずみが得ら

れない領域が存在することが主因であるが、そのほか滑り等の影響により、ひずみが得られない領域が起こるケースも考えられる(図8)。

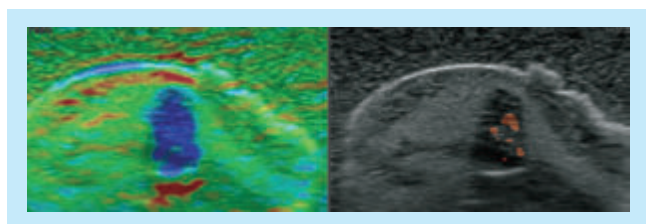


図8：エラストグラフィ(左)と安定したひずみが得られなかった領域(右茶部)

今回、FLRが極端に高くなるケースを改善し、計測の再現性を高めるため、Strain Ratio・Assist Strain Ratio計測時にひずみが得られない領域を除外して演算するゼロリジェクションを開発した。

ゼロリジェクションは、軟らかい腫瘍においては、従来と同等な計測結果を示すが、硬い腫瘍においてはStrain Ratioのばらつきを低減し、Assist Strain Ratioの再現性をさらに高める効果が期待できる。

#### 4. ファントム実験

本報の開発内容における改善効果を確認するため、乳房ファントムを用いた検証を行った。

乳房ファントムは、皮下脂肪、乳腺構造の中に軟らかいものから硬いものまでの3種類の腫瘍ターゲット(I~III)が内包されたものを用いた。試験は、2人のOperatorが、マニュアルでフレームの選択を行い、マニュアルでStrain Ratio計測を行うManual Strain Ratio(以下、MSR)とAuto Frame SelectionとAssist Strain Ratioを組み合わせた手法(以下、自動組み合わせ手法)を使用して、それぞれのターゲットを計測、比較した。撮像はともにNo Manual Compressionで行った。

表1は、MSRにおけるOperator A、Bの、各ターゲット10回計測時の平均、偏差と全計測のCoefficient of Variation(%CV)の平均であり、ばらつきの指標である%CVは、Operator Aで17%、Operator Bで13%の結果を示した。

表2は、自動組み合わせ手法におけるOperator A、Bの、各ターゲット10回計測時の平均、偏差と全計測の%CVの平均であり、%CVは、Operator Aで8%、Operator Bで7%の結果を示し、MSRの半分程度に抑えられていることが分かる。

表1：MSRにおける各ターゲット、各OperatorのStrain Ratio結果と%CV

	Operator A Mean ± SD	Operator B Mean ± SD
Target I	0.98 ± 0.15	1.04 ± 0.12
Target II	2.15 ± 0.37	2.10 ± 0.37
Target III	4.86 ± 0.44	4.43 ± 0.44
% CV(I~III)	17%	13%

表2：自動組み合わせ手法における各ターゲット、各OperatorのStrain Ratio結果と%CV

	Operator A Mean ± SD	Operator B Mean ± SD
Target I	0.92 ± 0.07	0.93 ± 0.06
Target II	2.15 ± 0.17	1.90 ± 0.16
Target III	4.86 ± 0.31	4.54 ± 0.22
% CV(I~III)	8%	7%

また図9の相関図では、MSRで計測した際のOperator間相関は0.93、自動組み合わせ手法によるOperator間相関は0.98と高くなっており、相関分布からも明らかに再現性の高い結果が見て取れ、本開発による改善効果が示された。

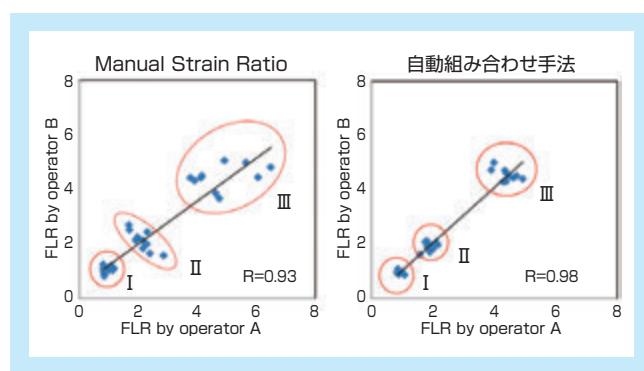


図9：MSR(左)と自動組み合わせ手法(右)のOperator間相関分布(ファントム)

#### 5. 考察および今後への期待

今回、エラストグラフィの検査者依存を低減するために、撮像・フレーム選択・計測のフェーズごとに機能開発を行った。本開発は、従来からの高い画質性能に加え、検査者の判断を最小化して使用可能なことから、臨床においても、高い客観性、再現性、簡便性をもってエラストグラフィ検査を実施可能なことが期待できる。

本開発による臨床研究は、エラストグラフィの標準化をめざして現在進行中である。

今後に関して、開発した新しいアルゴリズムは、他の領域においても十分に応用できるアルゴリズムと考えられることから、他領域への応用を検討していく。

#### 6. 謝辞

本改良の試作から実機搭載までの開発は、つくば国際プレストクリニック 植野映先生、川崎医科大学附属川崎病院 中島一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。

※ Real-time Tissue Elastographyは株式会社日立製作所の登録商標です。

## 参考文献

- 1) Cosgrove D, et al. : EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography. Part 2: Clinical Applications.
- 2) Nakashima K, et al. : JSUM Ultrasound Elastography Practice Guidelines Breast. J Med Ultrasonics. 2013 ; 40 : 359-91.
- 3) Barr RG, et al. : WFUMB GUIDELINES AND RECOMMENDATIONS ON THE CLINICAL USE OF ULTRASOUND ELASTOGRAPHY : PART 2 ; BREAST
- 4) Nakashima K, et al. : Comprehensive ultrasound diagnosis for intraductal spread of primary breast cancer. Breast Cancer. 2013 ; 20 : 3-12.
- 5) Waki K, et al. : INVESTIGATION OF STRAIN RATIO USING ULTRASOUND ELASTOGRAPHY TECHNIQUE. In: Proceedings of ISICE 2007 : The First International Symposium on Information and Computer Elements 2007. 2007 ; 449-52.
- 6) Ueno E, et al. : New quantitative method in breast elastography: fat lesion ratio (FLR). [abstract]. In : Proceedings of the radiological society of North America scientific assembly and annual meeting. Oak Brook, IL: Radiological Society of North America. 2007 ; 697.
- 7) Umemoto T, et al. : Ex vivo and in vivo assessment of the non-linearity of elasticity properties of breast tissues for quantitative strain elastography. Ultrasound Med Biol. 2014 Aug ; 40(8) : 1755-68.
- 8) Baba H, et al. : Development of Assist Strain Ratio for the Strain Ratio Measurement in Breast Elastography. MEDIX. 2013 ; 58 : 42-5.
- 9) Ueno E, et al. : A Preliminary Prospective Study to Compare the Diagnostic Performance of Assist Strain Ratio versus Manual Strain Ratio. J Med Ultrasonics. DOI : 10.1007/s10396-015-0633-5.