



Title	デジタル/リアル ハイブリッドファントムの開発と標的同定におけるUS単独とUS-CT fusion imagingの比較
Author(s)	曾山, 武士
Description	配架番号 : 2250
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12352号
Issue Date	2016-06-30
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k12352
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/62545
Type	doctoral thesis
File Information	Takeshi_Soyama.pdf



学位論文

デジタル/リアル ハイブリッドファントムの開発と
標的同一化における US 単独と US-CT fusion imaging の比較
(Development of digital/real hybrid phantoms and
comparison of conventional ultrasonography and
ultrasonography-computed tomography fusion imaging
for target identification)

2016 年 6 月

北海道大学

曾山 武士

学位論文

デジタル/リアル ハイブリッドファントムの開発と
標的同一化における US 単独と US-CT fusion imaging の比較
(Development of digital/real hybrid phantoms and
comparison of conventional ultrasonography and
ultrasonography-computed tomography fusion imaging
for target identification)

2016 年 6 月

北海道大学

曾山 武士

目次

発表論文目録および学会発表目録	1 頁
緒言	2 頁
略語表	6 頁
パイロット実験	7 頁
実験 1	
実験方法	11 頁
実験結果	13 頁
考察	14 頁
小括および結論	15 頁
実験 2	
実験方法	16 頁
実験結果	18 頁
考察	20 頁
総括および結論	22 頁
謝辞	24 頁
引用文献	25 頁

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. 曾山武士 作原祐介

Digital/Simulator Hybrid Phantoms の開発と US-CT Fusion Imaging のバリ
デーション

日本超音波医学会第 87 回学術集会第 15 回奨励賞セッション 2013.5. 横浜

2. 曾山武士 作原祐介 阿保大介 Jeff Wang 工藤與亮 伊藤陽一 長谷川
悠 白土博樹

デジタル/シミュレーター ハイブリッドファントムの開発と US-CT Fusion
Imaging のバリデーション

第 43 回日本 IVR 学会総会 2014.6. 奈良

本研究の一部は以下の医学誌に発表した。

Soyama T、Sakuhara Y、Kudo K、Abo D、Wang J、Ito YM、Hasegawa Y、
Shirato H

Comparison of conventional ultrasonography and ultrasonography-computed
tomography fusion imaging for target identification using digital/real hybrid
phantoms: a preliminary study

Journal of Medical Ultrasonics 2016.2. Epub ahead of print

緒言

論文の背景

画像ガイド下での体幹部の経皮的穿刺は様々な理由で行われており、画像ガイドには B モードの超音波 (Ultrasonography; US) またはコンピュータ断層撮影 (Computed Tomography; CT) が用いられている。CT ガイドには空間解像度や客観性が高いという利点があるが、断面が横断像に限定され、放射線被曝があるという欠点がある¹。一方、US ガイドには簡便でリアルタイムに自由断像を描出でき、組織解像度も高く、放射線被曝がないという利点があるが²、術者の習熟度や、US の減衰による深部の描出不良、様々なアーチファクトなどによる制限がある³⁻⁵。

US ガイドの場合、US 画像上で標的の描出が不明瞭なとき、あるいは標的に似た構造が標的の近くにあるときなどには、CT 画像を参照することで標的の位置を確認することができる。しかし、US 画像は自由断像であるのに対し、CT 画像は横断像であることから、CT 画像と US 画像を空間的に関連させて位置関係を把握することは困難な場合がある。

US-CT fusion imaging は、US 装置に取り付けられた磁気発生器と US のプローブに取り付けられた磁気センサーを用いて、自由断像である US のプローブの位置と方向に合わせ、通常は横断像である CT の再構成画像をリアルタイムかつ同一モニター上に表示する (図 1)。そのため、CT の空間情報と客観性を US ガイドに付加するという利点がある^{1,3-5}。



図 1 US-CT fusion imaging

右側の US 画像の断面に合わせて、左側に CT の再構成画像がリアルタイムに表示される

テーマに関して、何がわかっていて何がわかっていないのか

US-CT fusion imaging は US ガイド下での標的同定や生検、肝臓の悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法などを行う際に、CT 上の標的とその周囲の構造を US 画像と同一断面でリアルタイムに表示させることができるため、いくつかの文献でその有用性が報告されてきた。例えば、肝細胞癌のラジオ波焼灼療法に関する報告では、標的はあらかじめ客観性の高い CT で同定されているが、治療の際はリアルタイム性が重視されるため、US-CT fusion imaging を併用した US 画像で標的を同定しながら穿刺し、ラジオ波焼灼療法を行っている^{1,4-9}。これらの報告では US 単独で治療標的を同定する場合と比較し、US-CT fusion imaging を併用することで標的をより正しく、より多く同定でき、追加治療の回数が減少すると報告されている。

しかし、US-CT fusion imaging との比較対象は、過去に CT 画像を参照しながら US 単独で標的を同定した成績（後ろ向き研究）であり、単独の研究として最もエビデンスレベルの高いランダム化比較試験を行って US-CT fusion imaging と US 単独での標的同定の精度を比較した報告はない。

本研究では何を明らかにしようとするのか

US-CT fusion imaging は US で標的らしき構造が複数描出され、その中から標的が同定困難な場合に使用が限られるため、臨床的にランダム化比較試験を行うには長期間を要する。さらに、既に臨床的な有用性がいくつか報告されている US-CT fusion imaging を使用するかしらないかで症例を 2 群に分けたランダム化比較試験を行うことは、倫理的に許容され難い可能性がある。このような状況を基礎実験で再現するには、CT 上で標的が 1 つ描出され、かつ US で複数の標的らしき構造が描出されるファントムが必要となる。そこで、実体ファントム（実験 1 以下ではリアルファントムと呼ぶ）を作成してパイロット実験を行ったが、実体ファントムが 1 つの場合は US での標的同定実験の際に被験者が標的の位置を記憶してしまうので、被験者が 2 回目以降の検討を行った際に記憶バイアスがかかる。これを回避するには多数の実体ファントムを作成するか、あるいは 1 名の被験者につき 1 回の検討に限定し、多くの被験者にて検討を行う必要がある。

工藤らは、患者の CT 画像を元に作成したデジタルファントム（デジタル処理によって作成された実際には存在しない画像）を使用して脳の灌流画像解析を行ったと報告している¹⁰。我々は US-CT fusion imaging における上記の問題を解決するため、デジタルファントムの技術を応用し、US で同定すべき標的を CT 上で任意に変更でき、かつ US で標的らしき構造が複数描出されるファントム（我々はこれをデジタル/リアル ハイブリッドファントムと命名した）を開発した。これにより、実体ファントム（リアルファントム）は 1 つであるのにもかかわらず、各々の被験者が記憶バイアスの影響を受けずに複数回の検討を行えるようにした（実験 1）。次に、デジタル/リアル ハイブリッドファントムを用いて US-CT fusion imaging と US 単独とのランダム化比較試験を行い、標的の同定の正確性や標的の同定に要する時間、標的誤認距離を比較することで、US-CT fusion imaging が US 単独と比し標的の同定の精度を向上させるかどうかを検討した（実験 2）。

本研究で何が明らかになったのか

パイロット実験では、食用寒天とヨード造影剤を用いて、CT 上で標的が 1 つ描出され、かつ、US で標的を含めて複数の標的らしき構造（偽病変）が描出されるファントムが作成可能であることが明らかになった。実験 1 では、デジタル/リアル ハイブリッドファントムを作成することで、1 つのリアルファントムを用いて US で同定すべき複数の標的のランダム化が可能になることが明らかになった。実験 2 では、US-CT fusion imaging は US 単独と比し標的の同定の正

診率が高く、標的同定に要する時間も短縮し、標的誤認距離も短くなることが客観的に明らかになった。

略語表

本文中および図中で使用した略語は以下の通りである。

CT	computed tomography
US	ultrasonography

パイロット実験

【目的】

Computed Tomography (CT) で標的が 1 つ描出され、かつ Ultrasonography (US) では 1 つの標的の他に複数の標的らしき構造（偽病変）が描出されるファントムが作成可能かどうかを検討した。

【方法】

内寸が縦 30cm×横 30cm×深さ 20cm の直方体のプラスチック製容器内に、通常の 2 倍に濃縮した食用寒天（かんてんばば、伊那食品工業）を満たした。その深さ 10cm の位置に、あらかじめ 2 倍濃縮した食用寒天で作成した直径 2cm の球状構造を、中心間距離を 3cm 空けて 3 個配置した。そのうちの 1 個は 300mg/ml のヨード造影剤を 5%混ぜて標的とし、他の 2 個はヨード造影剤を混入せず偽病変とした。更に、ランドマークとして幅 2cm の棒状構造を接続して作成した L 字型の構造（8cm×8cm、ヨード造影剤を 5%混入）を留置した（図 2）。球状構造は表面（境界面）が溶けてしまうと US で描出されなくなるので、図 2 の状態から寒天を容器に流し込む温度は 58℃（寒天が固まる直前の温度）とした。

作成したファントムの CT を撮像し、9 名の医師にファントムの CT 画像を提示した。そのうち 5 名の医師に US 単独で、残りの 4 名の医師に US-CT fusion imaging を併用して標的を同定させ、標的同定の正診率を算出した。尚、US-CT fusion imaging を併用した標的同定実験の前には、あらかじめ L 字型のランドマークを用いて、用手的に US と CT の断面の位置合わせを行った。

US 装置は EUB-7500（日立アロカメディカル社、東京）とマイクロコンベックスプローブ、fusion imaging は Real-time Virtual Sonography を使用した。この装置には磁気発生器と、US のプローブに磁気センサーが取り付けられており、US のプローブの位置と方向を検出し、US 画像と、US と同一断面に再構成された CT 画像を一つのモニター上にリアルタイムに表示するものである。



図 2 寒天とヨード造影剤で作成したファントム（作成の途中）
3つの球状構造のうち、矢印の球状構造（標的）にヨード造影剤を 5%混入した
L字型の構造は標的の位置情報をもたらすランドマーク（ヨード造影剤入）

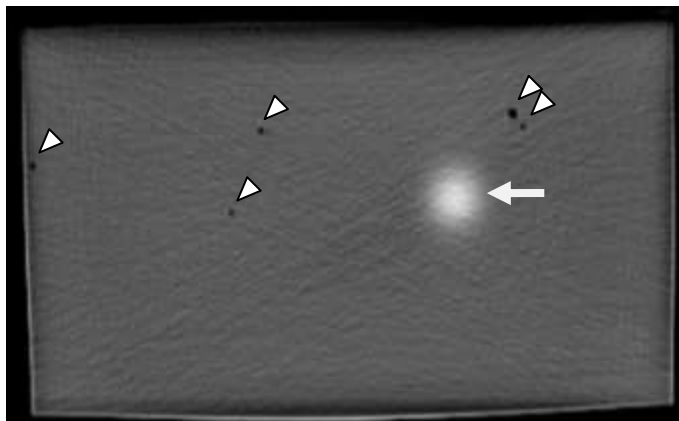


図 3 寒天とヨード造影剤で作成したファントムの CT 画像
標的（矢印）はヨード造影剤を混入されているため高吸収を示す
低吸収の粒状構造（矢頭）はファントム作成時に除去しきれなかった気泡

【結果】

1つのファントムの作成に約 12 時間を要した。完成したファントムの CT 画像には L 字型のランドマークと球状構造 1 つ（標的）のみが描出され、偽病変 2 つは描出されなかった（図 3）。このファントムを US で観察すると、球状構造が 3 つ描出され、位置情報なしでは 3 つの球状構造は全く区別がつかなかった。

US 単独群での 5 名の医師の正診率は 80%、US-CT fusion imaging 併用群で

の 4 名の医師の正診率は 100%であった（表 1）。

	正診率
US 単独	4/5
FI 併用	4/4

表 1 標的同定実験の結果

US は ultrasonography、FI は fusion imaging

【考察】

実体ファントムとして、US と CT の両方で描出される標的と、US でのみ描出される偽病変の両者を作成することが可能で、US では両者の区別がつかないことが確認された。そのため、この実体ファントムは標的同定の実験に用いることができると判断された。

パイロット実験の問題点は、第一に、標的の位置が固定されているため、同じファントムを使用して同一被験者に 2 回目の検討（最初に US 単独、次に US-CT fusion imaging 併用、またはその逆）を行うと、被験者が 1 回目の検討時の標的の位置を記憶している可能性が高いと予想されることである。この記憶バイアスを排除するには、標的の位置を検討毎に変更できるよう、標的の位置を変えたファントムを複数個作成する必要がある。しかし、寒天を用いたファントムの作成には 1 つにつき約 12 時間を要し、基本的な構造が同一なファントムを複数個作成することは技術的に非常に困難であることが予想された。次に、パイロット実験では US 単独群、US-CT fusion imaging 併用群ともに正診率が高かったが、偽病変の数を増やせば、US-CT fusion imaging の正診率は大きく下がることがなく（90%程度）、一方で US 単独での正診率は下がる（50%程度）と仮定した。この推定値を元に同一被験者が標的の位置を変更して US 単独と US-CT fusion imaging 併用の両方の検討を行うクロスオーバー試験を計画した場合、有意水準両側 5%の下で US-CT fusion imaging 併用群 20 名、US 単独群 20 名を解析すれば、検出力 0.80 以上を得られると算出された。また、寒天を用いて作成したファントムは実験を繰り返すことで容易に変形し、常温保存の結果、表面に真菌類の繁殖を認め、約 1 週間で継続使用が不可能となったことから、本実験のファントムは複数回の検討に耐えられる素材で作成する必要があると考えられた。

これらの問題点を 1 つの実体ファントムで全て解決するには、偽病変を含む複数の球状構造を内部に配置した実体ファントムを作成し、その上で標的の位

置を CT 画像上で任意に変更できるよう、デジタルファントム（デジタル処理によって作成された実際には存在しない画像）の技術を応用する必要があると考えられた。

【小括および結論】

- ・寒天とヨード造影剤を用いて、CT で標的が 1 つ描出され、かつ US では標的を含めて複数の標的らしき構造（偽病変）が描出されるファントムは作成可能であった。

- ・一方で問題点として、被験者が複数回の検討を行うためには記憶バイアスの影響を排除する（標的の位置を検討ごとに変更する）必要があり、統計学的解析を行うためには偽病変の数を増やす必要があり、更にファントムは複数回の検討に耐えられる素材で作成する必要があると考えられた。

- ・これらの問題を 1 つの実体ファントムで全て解決するために、デジタルファントムの技術を応用する必要があると考えられた。

実験 1

【目的】

Ultrasonography (US) で同定すべき標的 (1 つ) を Computed Tomography (CT) 上で任意に変更でき、かつ US では標的らしき構造が複数描出されるファントム (デジタル/リアル ハイブリッドファントム) を開発する。

【方法】

リアルファントムの作成

内寸として縦 30cm×横 30cm×深さ 20cm の直方体のアクリル製の容器を US の B モードに適したジェルで満たした。その深さ 3.5cm、8.5cm、13.5cm の位置に US の B モードで低エコー結節として明瞭に描出される直径 2cm の球状構造を、中心間距離を 3cm 空けて各々 9 個ずつ、計 27 個配置した。更に、容器内に直径 1cm のシリコン製の棒状構造を 2 本接続して作成した T 字型のランドマークと、US と CT の断面位置合わせ用の直径 1cm のシリコン製の棒状構造を留置した (図 4、図 5 OST 社、リアルファントム)。

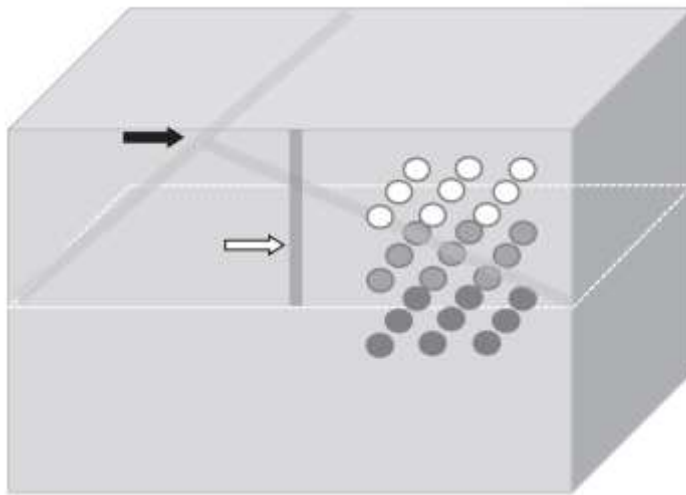


図 4 リアルファントムの立体図

白矢印は US と CT の断面位置合わせ用の棒状構造

黒矢印は T 字型のランドマーク

破線は深さ 10cm を表す

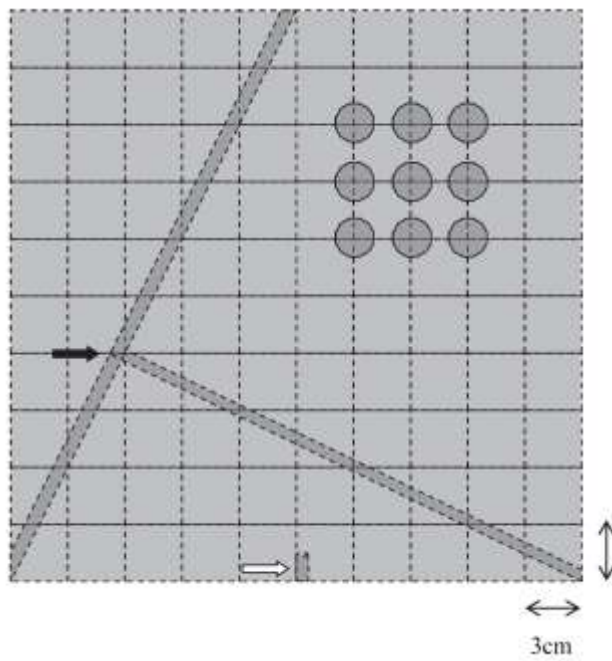


図 5 リアルファントムの鳥瞰図

白矢印は US と CT の断面位置合わせ用の棒状構造

黒矢印は T 字型のランドマーク

直径 2cm の球状構造を深さ 3.5cm と 8.5cm と 13.5cm に 9 個ずつ配置

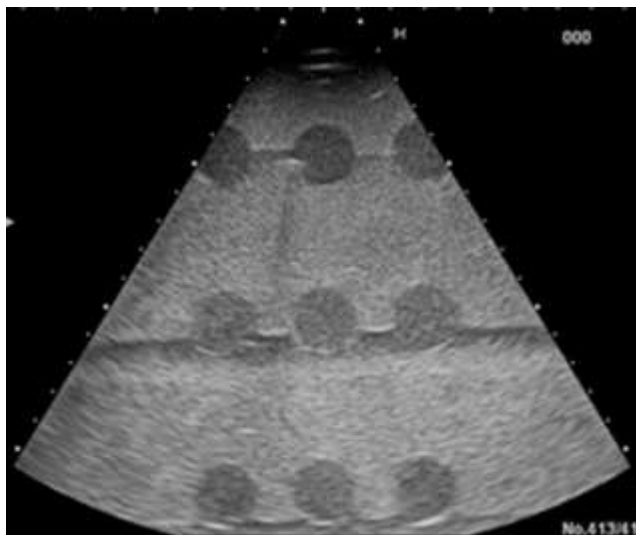
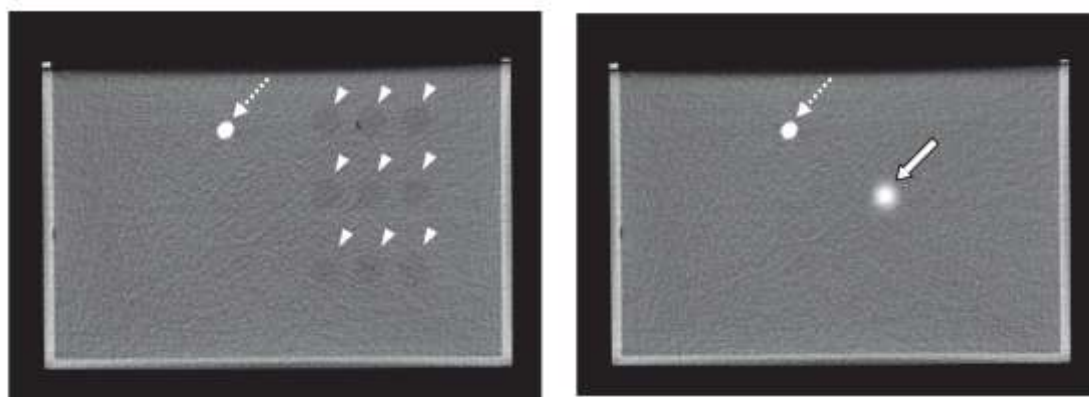


図 6 リアルファントムの US 画像

直径 2cm の球状構造が明瞭に描出される

デジタルファントムの作成

64 列の CT (シーメンス社、SOMATOM Definition AS) を使用してスライス厚 0.6mm でリアルファントムの CT を撮像し (図 7)、スライス厚 3mm で再構成したボリュームデータを元画像として用意した。まず、元画像内のジェル部分の全てのボクセルの中で、想定される CT 値の範囲外のもの (気泡を含む) を取り出し、想定される CT 値の範囲内のものに置き換えた。次に、27 個全ての球状構造を消去するために、これら球状構造の位置を特定し、これらの球状構造があった容積を同じ容積の何も構造物を含んでいない空の部位のジェルの画素値で埋めた。最後に、パイロット実験で撮像されたファントムの CT から高吸収の球状構造を切り離し、その位置とサイズを新たなリアルファントムに一致するように調整し、リアルファントム内の元々 27 個の球状構造があった位置にそれぞれ 1 度に 1 つだけ留置し (図 8 デジタルターゲット)、新たな画像を 27 パターン作成した。この過程で 26 個の低吸収の球状構造が消去され、1 個の高吸収の球状構造が留置された。このようにして、1 つのリアルファントムの CT 画像から、高吸収の球状構造の位置を変えながら作成された 27 パターンの CT 画像 (デジタルファントム) を創出した。尚、これら全ての画像処理は MATLAB というプログラミングソフト (MATLAB R2012b, Mathworks Inc., Natick, MA) 上で行った。



(左) 図 7 リアルファントムの CT 画像

破線矢印は T 字型のランドマーク、矢頭は直径 2cm の球状構造

(右) 図 8 完成したデジタルファントム (図 7 と同一断面)

破線矢印は T 字型のランドマーク、矢印はデジタルターゲット

【結果】

US の B モードでリアルファントムを観察すると、直径 2cm の低エコーの球状構造が明瞭に描出された (図 6)。

US-CT fusion imaging はリアルファントムの US 画像を US モニターの右側に、CT 画像のデジタルファントムを US モニターの左側に（リアルファントムの CT 画像の代わりに）表示することが可能であり、US 画像と CT 画像との間に位置ずれなどが無いことが確認された（図 9）。

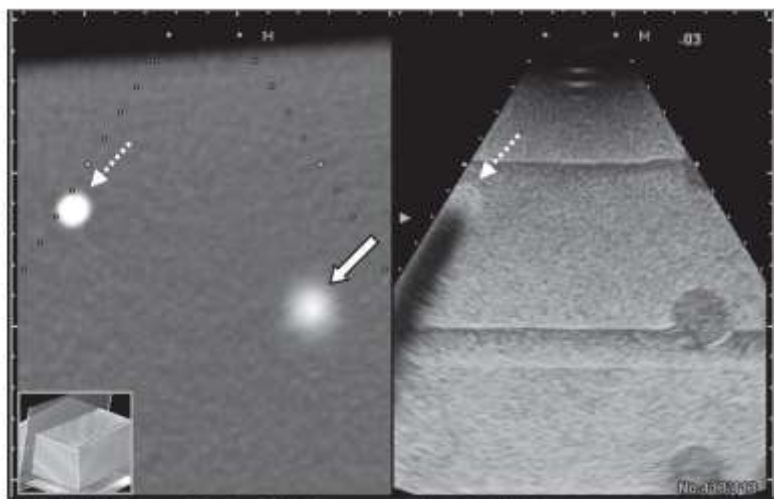


図 9 デジタル/リアル ハイブリッドファントム

左側はデジタルファントムの US-CT fusion imaging

右側はリアルファントムの US 画像

破線矢印は T 字型のランドマーク、矢印はデジタルターゲット

【考察】

我々はデジタル/リアル ハイブリッドファントムの開発に成功した。

デジタル/リアル ハイブリッドファントムは、US 装置に取り込む CT のボリュームデータ（デジタルファントム）を変更するだけで、US で同定すべき標的（デジタルターゲット）を任意に設定できるため、これを用いて US-CT fusion imaging と US 単独とのランダム化比較試験が可能となった。

これまで、US-CT fusion imaging の標的同定の精度を評価しようとした報告はいくつかある。Lee らは牛の肝臓内に鉛の小球を多数埋め込み、US-CT fusion imaging の標的にした¹¹。廣岡らは寒天ゲル内に 1ml のヨード造影剤を 6 ヶ所に注入し、US-CT fusion imaging の標的にした⁴。いずれの報告でも高吸収の標的は US-CT fusion imaging で明瞭に描出されたが、これらの標的は US で描出されなかったため、US 単独と US-CT fusion imaging の標的同定の精度を比

較することはできていない。

ランダム化比較試験を行うには、US と US-CT fusion imaging の両方で描出される標的が様々な位置に留置された多数のリアルファントムが必要になる。しかし、多数のリアルファントムを作成することは実現困難なため、我々は 1 つのリアルファントムとデジタル画像処理した 27 種類の CT 画像を組み合わせることで、27 種類の標的の位置をデジタルに任意に入れ替えてランダム化比較試験を行うことを可能にした。即ち、我々が開発したデジタル/リアル ハイブリッドファントムは、1 つのリアルファントムを用いての標的のランダム化を可能にし、US と US-CT fusion imaging の標的同定の精度に関するランダム化比較試験を可能にしたのである。

【小括および結論】

- ・デジタル/リアル ハイブリッドファントムは 1 つのリアルファントムで、US で同定すべき複数の標的のランダム化を可能にした。
- ・デジタル/リアル ハイブリッドファントムを用いることで、US 単独と US-CT fusion imaging の標的同定の精度に関するランダム化比較試験が可能になると考えられた。

実験 2

【目的】

実験 1 で作成したデジタル/リアル ハイブリッドファントムを用いて、Ultrasonography (US) - Computed Tomography (CT) fusion imaging が US 単独と比し、標的同定の精度を改善するかどうかを検討した。

【方法】

被験者

20 名の医師が被験者として実験に参加した。全員が医学部卒業後、2 年間の初期臨床研修を終えて約 3～6 年の臨床経験があった。しかし、中心静脈穿刺を除いて US ガイドの経験が 100 例以上ある者はおらず、US-CT fusion imaging を扱った経験のある者もいなかった。

US 装置

US 装置はパイロット実験と同じものを用いた。US と CT 断面の位置合わせは、基準点を用いた 1 断面法で用手的に行った。US の B モードの探査深度は、それぞれのセッション開始時は 15cm に設定した。

標的同定

実験 1 で作成したデジタル/リアル ハイブリッドファントムを用いた。B モードの US 画像には 27 個全ての標的が描出されたが、CT 画像には真の標的のみ描出された。トレーニングセッションでは被験者に US 装置の操作法について説明し、リアルファントムの CT 画像を提示しながらリアルファントムの構造について説明した(図 10)。被験者はランダムに 10 名ずつの 2 つの群に分けられ、一方は US 単独でのセッションを先行し、次に fusion imaging 併用でのセッションを行い、他方はその逆の順序でセッションを行った(図 11)。各セッションにおいて、被験者は 27 組の CT 画像(デジタルファントム)の中から 1 つを提示され、US 装置を操作して真の標的を同定し、US のモニター上でその位置を指し示すよう指示された。真の標的の位置を知る観察者が、被験者により指し示された標的の位置が正しいかどうかを判定した。



図 10 実験に用いた機器

白矢印は US 装置、黒矢印は磁気発生器

白矢頭はデジタルファントムを表示したパーソナルコンピューター

黒矢印はリアルファントム

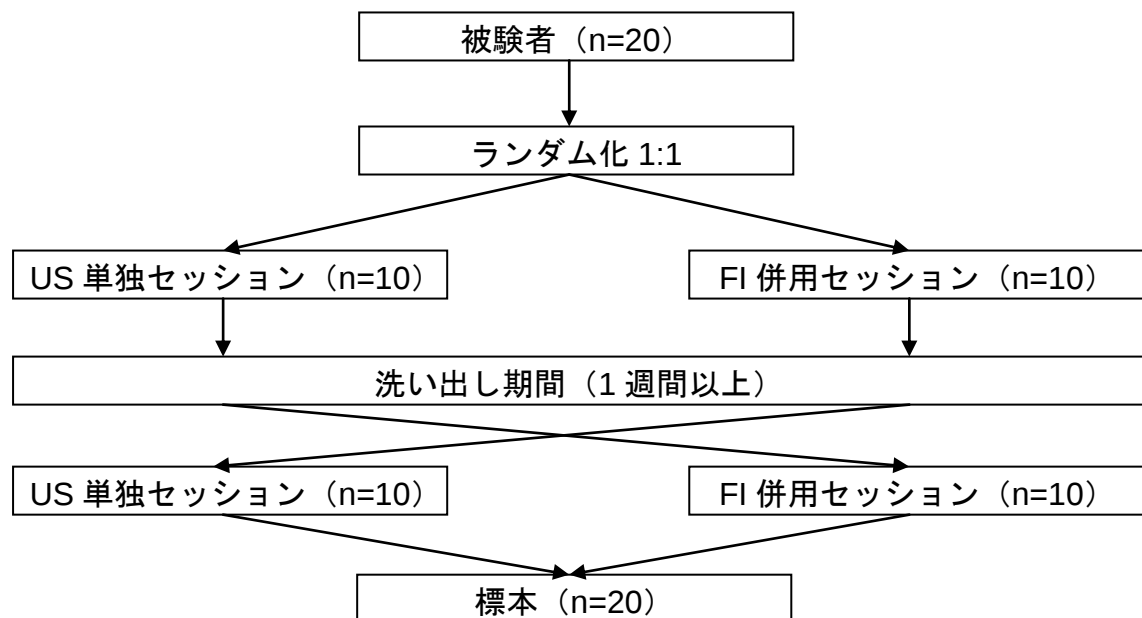


図 11 フローチャート

US は ultrasonography、FI は fusion imaging

US 単独のセッションでは、ハイブリッドファントム内のデジタルターゲットに相当する球状構造は、B モードの US のみを使用して、ランドマークと標的との相対的な位置に基づいて同定された。被験者は CT 画像を見直して、CT 画像上で標的の深さや標的とランドマークとの間の距離を計測することは許容されたが、US 画像上で直接距離を計測することは禁じられた。

US-CT fusion imaging のセッションでは、US と CT の画像は、リアルファントム内の棒状構造と T 字型のランドマークの交差点を用いて、観察者によりあらかじめ位置合わせが行われた。真の標的の同定は US のモニターの左側に表示される US-CT fusion imaging を参照しながら行われた。

全てのセッションは 2013 年の 8 月 23 日から 11 月 20 日の間に行われ、被験者は 2 つのセッションを 1 週間以上の間隔を空けて行った。いずれのセッションも、標的の深さを毎回ランダムに変更しながら 3 回の検討が行われ、標的位置も、各々の深さで選択されうる 9 ヶ所からランダムに選択された。各々の検討は 15 分間に制限された。標的の同定の正誤と、標的の同定に要した時間が観察者によって記録され、被験者が標的の位置を誤認した場合は、真の標的と誤認された標的との間の誤認距離が計算された。尚、US-CT fusion imaging のセッションでは標的の同定に要した時間から、位置合わせの時間を除外した。

統計学的解析

US 単独群と US-CT fusion imaging 併用群で、標的の同定の正診率をマクネマー検定で比較した。また、標的の同定に要した時間の平均と標的の誤認距離を t 検定で比較した。

全ての解析は標的の深さ毎に、XLSTAT (version 2013.5.06, Paris, France) と JMP pro10 (SAS, Cary, NC) を用いて行われた。 p 値 <0.05 を統計学的有意差ありと判定した。

【結果】

標的の同定の正診率 (実験の指示に正確には従わなかった被験者の結果を含む)

20 名の被験者全員が US 単独と US-CT fusion imaging のセッション (計 6 回の検討) を完遂した。しかし、2 名の被験者は実験の指示に正確には従わなかった。1 名は US-CT fusion imaging の検討で US のプローブを左右反転して使用していることに気づかず、1 名は US-CT fusion imaging の検討で標的の位置

を US のスクリーン上ではなく fusion imaging のスクリーン上で指差した。これら 2 名の結果を含めて、標的同定の正診率の平均は、US 単独で深さ 3.5cm、8.5cm、13.5cm の順にそれぞれ 45.0%、45.0%、30.0%、US-CT fusion imaging でそれぞれ 95.0%、90.0%、85.0%であった。

標的同定の正診率

実験の指示に正確には従わなかった 2 名の被験者の結果を除くと、標的同定の正診率の平均は US 単独で深さ 3.5cm、8.5cm、13.5cm の順にそれぞれ 44.4%、50.0%、27.8%、US-CT fusion imaging でそれぞれ 100.0%、88.9%、88.9%であった。US-CT fusion imaging を用いた標的同定の正診率は、US 単独での標的同定と比し有意に高かった（表 2 深さ 3.5cm、8.5cm、13.5cm の順にそれぞれ $p=0.002$ 、 $p=0.039$ 、 $p=0.003$ ）。これら指示に従った 18 名の結果は全 20 名の結果とほぼ同等であり、以後の結果は、実験の指示に正確には従わなかった 2 名の被験者の結果を除いた 18 名の結果で算出したものである。

標的同定に要した時間の平均

標的同定に要した時間の平均は US 単独で深さ 3.5cm、8.5cm、13.5cm の順にそれぞれ 143.7 ± 63.7 秒、 257.5 ± 189.0 秒、 244.2 ± 117.4 秒、US-CT fusion imaging でそれぞれ 76.8 ± 52.8 秒、 126.3 ± 116.2 秒、 125.8 ± 73.5 秒であった。3 つの異なる深さ全てにおいて、US-CT fusion imaging を用いた標的同定は US 単独での標的同定と比し有意に早かった（表 3 深さ 3.5cm、8.5cm、13.5cm の順にそれぞれ $p=0.003$ 、 $p=0.006$ 、 $p<0.0001$ ）。

標的誤認距離

深さ 3.5cm および 13.5cm においては、US 単独での標的誤認距離は 26.7 ± 27.7 mm および 33.0 ± 26.4 mm、US-CT fusion imaging では 0.0 ± 0.0 mm および 3.3 ± 9.4 mm であり、US-CT fusion imaging を用いた標的誤認距離が US 単独での標的誤認距離と比し有意に小さかった（表 4 深さ 3.5cm、13.5cm の順にそれぞれ $p=0.001$ 、 $p=0.0008$ ）。深さ 8.5cm では、US 単独と US-CT fusion imaging での標的誤認距離はそれぞれ 20.4 ± 22.4 mm、 5.3 ± 16.2 mm であり、統計学的有意差は認めなかった（表 4 $p=0.0516$ ）。

	US 単独	FI 併用	p 値
深さ 35mm	8/18	18/18	$p=0.002$
深さ 85mm	9/18	16/18	$p=0.039$
深さ 135mm	5/18	16/18	$p=0.003$

表 2 標的同定の正診率

US は ultrasonography、FI は fusion imaging

	US 単独	FI 併用	p 値
深さ 35mm	143.7 ± 63.7	76.8 ± 52.8	p=0.003
深さ 85mm	257.5 ± 189.0	126.3 ± 116.2	p=0.006
深さ 135mm	244.2 ± 117.4	125.8 ± 73.5	p<0.0001

表 3 標的同定に要する時間の平均±標準偏差（秒）

US は ultrasonography、FI は fusion imaging

	US 単独	FI 併用	p 値
深さ 35mm	26.7 ± 27.7	0 ± 0	p=0.001
深さ 85mm	20.4 ± 22.4	5.3 ± 16.2	p=0.0516
深さ 135mm	33.0 ± 26.4	3.3 ± 9.4	p=0.0008

表 4 標的誤認距離の平均±標準偏差（mm）

US は ultrasonography、FI は fusion imaging

【考察】

検討した 3 つの深さ全てで、US-CT fusion imaging を併用した標的同定の正診率は US 単独に比し有意に高かった（表 2）。US 単独では、被験者はリアルファントムの US 画像と CT 画像を関連付け、頭の中で標的位置の空間的把握を行う必要があるが、US と CT の断面が異なるため、この作業は複雑になる。US-CT fusion imaging によってリアルタイムに再構成された CT 画像は、より正確な標的の位置情報を操作者に提供するが、US 画像とは完全には一致しないため、US-CT fusion imaging の正診率は 100%には達しなかった^{12,13}。我々が作成したリアルファントム内では、隣り合う 2 つの球状構造の中心間距離は 3cm であったが、球状構造間の距離が大きいほど、US 単独と US-CT fusion imaging 併用のいずれにおいても標的はより正確に同定されたと予想される。

US 単独での標的同定の正診率は、深さ 13.5cm では、深さ 3.5cm および 8.5cm の正診率と比べて低かったが、US-CT fusion imaging では、深さ 8.5cm と 13.5cm で同程度の正診率をもたらした（表 2）。このことは、深さ 13.5cm に留置されたデジタルターゲットからランドマークまでの距離が、深さ 3.5cm と 8.5cm に留置されたデジタルターゲットからランドマークまでの距離と比べて大きいことによると考えられる（図 4、図 7）。US の B モードでは、標的から

遠く離れたランドマークを参照点として、標的の相対的な位置関係を正確に把握することは難しいため、デジタルターゲットからランドマークまでの距離が大きいほど標的同定の精度が低くなった可能性が考えられる。US-CT fusion imaging は、US の B モードとそれに対応する CT 画像を並べて表示することができ、元の CT ボリュームデータの空間情報を US の走査者に提供するので、US 画像と CT 画像に空間的な乖離がない限り、標的と参照点との距離は US-CT fusion imaging の正診率に影響しないのである。

標的同定に要する平均時間は、US-CT fusion imaging を用いた場合は、US 単独と比し有意に短かった。US 単独のセッションでは、被験者は US と CT の画像を頭の中で関連付け、リアルファントムの US 画像上での正しい標的の位置を決定するために、場合によっては CT 画像を見返し、標的の深さや標的とランドマークとの距離を計測しなければならなかったが、US-CT fusion imaging のセッションでは、US と CT の画像の位置合わせはあらかじめ完了していたため、標的同定に要する時間はより短くなったと思われる。更に、US-CT fusion imaging は標的同定の際の確信度を高め、リアルファントムの US 画像上に描出される複数の球状構造から標的を選択する時間を短縮させたのではないかとと思われる¹⁴。ただし、臨床的には US-CT fusion imaging 開始前の US と CT 画像の位置合わせにはある程度の時間を要するものであり、本研究においても、観察者はこの用手的操作を完了するのに 2~3 分を要していた。従って、US-CT fusion imaging は全体として標的同定のために US 単独よりも多くの時間を要するかもしれないが、この問題は、US 機器の自動位置合わせ装置の発達によって徐々に解決されつつあり^{12,13}、また、多少の時間延長があったとしても、正診率が高いことが臨床的にはより重要であると言える。

標的誤認距離の平均は、US-CT fusion imaging を併用した場合、US 単独と比し、検討された全ての深さで小さく、深さ 3.5cm と 13.5cm では統計学的に有意に小さかった（表 4）。標的の同定が不十分で誤認距離が大きいと、臨床的には、生検の際の検体採取が不十分という結果になる可能性があり、ドレナージの際は効果が不十分となりえる。また、悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法の際は、標的を誤認すると焼灼針が腫瘍の中心を穿刺しないことになり、腫瘍を取り囲むような十分な焼灼域が得られず、局所再発を起し易くなるため、標的の誤認は避けなければならない。加えて、ラジオ波焼灼療法後の残存腫瘍に対する追加治療の際に US-CT fusion imaging を用いると、標的誤認距離が短いために残存腫瘍の体積が小さくなることが期待できるため、US 単独で追加治療を行う場合と比べて、腫瘍の穿刺回数やラジオ波焼灼療法の治療セッション

数が減少する可能性がある¹⁵⁾。

本研究にはいくつかの制限がある。第一に、本研究で使⽤したリアルファントムは、標的となる球状構造と位置合わせやランドマークとして用いる直線構造のみを含む、単純化されたモデルであった。実際の⼈体解剖に似せた、より現実的なファントムを作成することが望ましいが、臓器毎に US の輝度値と CT 値を調整した素材を用いる必要があるため、作成には困難が予想される。第二に、我々は US の B モードで明瞭に描出される球状構造を標的として使⽤したが、標的の視認性が異なると、標的同定の正診率も異なる可能性がある^{7,8)}。よって、より臨床に近い検討を行うためには、US での描出が不明瞭な標的を含んだリアルファントムを用いた更なる検討が必要と思われる。第三に、本研究で使⽤したリアルファントムは静体であったが、実際の⼈体内の標的は呼吸、心拍動、消化管蠕動や不随意運動によって移動する動体である¹⁾。臨床的には US-CT fusion imaging の操作者はこれらの標的の動きを考慮する必要があるため、生理的な動きを真似たリアルファントムでの実験も必要とされる。第四に、本実験で使⽤したリアルファントム内の球状構造の規則的配置は、US 単独に比し US-CT fusion imaging の成績をより向上させた可能性がある。実臨床に近づけた実験環境を構築するためには、標的をより不整に配置する必要がある。

【総括および結論】

本研究全体から得られた新知見

- ・寒天とヨード造影剤を用いて、CT で標的が 1 つ描出され、かつ US では標的を含めて複数の標的らしき構造（偽病変）が描出されるファントムは作成可能であった。

- ・我々はデジタル/リアル ハイブリッドファントムの開発に成功し、1 つのリアルファントムで 27 種類の異なる位置の標的を創出した。これを用いてランダム化比較試験を行う事が可能であった。

- ・US-CT fusion imaging は US 単独と比し、標的同定の正診率を向上させ、かつ、標的同定に要する時間を短縮させることが客観的に明らかとなった。

新知見の意義

US-CT fusion imaging の有用性はこれまで後ろ向き研究でのみ報告されてきたが、新知見では、単独の研究として最もエビデンスレベルの高いランダム化比較試験を行って、US-CT fusion imaging が US 単独と比し標的同定の精度を

改善することを示した。

本研究で得られた新知見から今後どのような研究が展開されうるか

通常、US トレーニング用の人体を模したリアルファントムは CT に対応しておらず、CT を撮像すると全体的に低吸収となる。デジタル/リアル ハイブリッドファントムの技術を応用して、この CT 画像の各臓器の吸収値を調整し、人体の CT 様の画像を作成し、更にリアルファントム内の病変の吸収値を変更して標的とする（デジタルファントムを作成する）ことで、デジタルファントム（CT）内のデジタルターゲットを **Question** とし、US でリアルファントム内の標的を描出させた後、US-CT fusion imaging を **Answer** として提示することができる。このことは、Q&A 形式の新たな US トレーニングシステムを開発できることを示しており、この研究は基盤研究（C）デジタルファントムによる超音波画像診断トレーニングシステム構築のための基礎的検討（**Research Project Number:26461781** 筆頭研究者 作原 祐介）に基いて、現在進行中である。

今後の課題

US-CT fusion imaging の更なる改良に寄与するためには、より実際の人体解剖に近く、US での描出が不明瞭な球状構造を内部に留置されたハイブリッドファントムの開発が今後の課題である。

謝辞

本研究を結ぶにあたり、終始懇切なる指導を賜りました指導教官の北海道大学大学院医学研究科放射線医学分野 白土博樹教授に深い感謝の意を表します。

そして、本研究に関して、全体的なご指導、サポートをいただいた作原祐介助教に深く感謝いたします。また、実験構成から論文作成に関しての助言に至るまで様々なご指導と丁寧なサポートをいただいた工藤與亮准教授、統計学的な面からのアドバイスを多数していただいた医学統計学分野 伊藤陽一准教授に深く感謝いたします。

また、デジタルファントムを作成していただいた放射線医学分野 Jeff Wang、リアルファントム作成時に示唆に富むアドバイスをいただいた阿保大介助教、札幌厚生病院放射線科長谷川悠先生、今回の検討をボランティアで行っていただいた 20 名の医師に心より感謝申し上げます。

最後に、本論文は当該分野内外の先生方、その他の多くの方々のご指導とご協力に支えられ完成したものであり、ここに全ての方々への心からの感謝の意を表します。

引用文献

- 1 Hakime, A. *et al.* Clinical evaluation of spatial accuracy of a fusion imaging technique combining previously acquired computed tomography and real-time ultrasound for imaging of liver metastases. *Cardiovasc. Interv. Rad.* **34**, 338-344, (2011).
- 2 Sheafor, D. H. *et al.* Abdominal percutaneous interventional procedures: comparison of CT and US guidance. *Radiology*. **207**, 705-710, (1998).
- 3 Hirooka, M. *et al.* Abdominal virtual ultrasonographic images reconstructed by multi-detector row helical computed tomography. *Eur. J. Radiol.* **53**, 312-317, (2005).
- 4 Hirooka, M. *et al.* Virtual sonographic radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma visualized on CT but not on conventional sonography. *Am. J. Roentgenol.* **186**, S255-260, (2006).
- 5 Nakai, M. *et al.* Radiofrequency ablation assisted by real-time virtual sonography and CT for hepatocellular carcinoma undetectable by conventional sonography. *Cardiovasc. Interv. Rad.* **32**, 62-69, (2009).
- 6 Krucker, J. *et al.* Clinical utility of real-time fusion guidance for biopsy and ablation. *J. Vasc. Interv. Radiol.* **22**, 515-524, (2011).
- 7 Lee, M. W. *et al.* Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: fusion imaging guidance for management of lesions with poor conspicuity at conventional sonography. *Am. J. Roentgenol.* **198**, 1438-1444, (2012).
- 8 Makino, Y. *et al.* Ultrasonography fusion imaging system increases the chance of radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma with poor conspicuity on conventional ultrasonography. *Oncology-Basel*. **84 Suppl 1**, 44-50, (2013).
- 9 Makino, Y. *et al.* Usefulness of the multimodality fusion imaging for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Digest. Dis.* **30**, 580-587, (2012).
- 10 Kudo, K. *et al.* Difference in tracer delay-induced effect among deconvolution algorithms in CT perfusion analysis: quantitative evaluation with digital phantoms. *Radiology*. **251**, 241-249, (2009).
- 11 Lee, J. Y. *et al.* Clinical value of CT/MR-US fusion imaging for radiofrequency ablation of hepatic nodules. *Eur. J. Radiol.* **81**, 2281-2289, (2012).
- 12 Wein, W. *et al.* Automatic CT-ultrasound registration for diagnostic imaging and image-guided intervention. *Med. Image. Anal.* **12**, 577-585, (2008).
- 13 Mauri, G. *et al.* Virtual navigator automatic registration technology in abdominal application. *Conference proceedings : ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine*

- and Biology Society. Annual Conference* **2014**, 5570-5574, (2014).
- 14 Kelley, C. M. & Lindsay, D. S. Remembering Mistaken for Knowing - Ease of Retrieval as a Basis for Confidence in Answers to General Knowledge Questions. *J. Mem. Lang.* **32**, 1-24, (1993).
- 15 Toshikuni, N. *et al.* Advanced ultrasonography technologies to assess the effects of radiofrequency ablation on hepatocellular carcinoma. *Radiol. Oncol.* **47**, 224-229, (2013).