

令和 3 年 6 月 2 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K17207

研究課題名（和文）光音響イメージングによる、リンパ管の新しい3次元イメージング手法の研究開発

研究課題名（英文）Research and development of a new 3D imaging method for lymphatic vessels by photoacoustic imaging

研究代表者

梶田 大樹 (KAJITA, Hiroki)

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・特任助教

研究者番号：30723267

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：光音響イメージングによるリンパ管の描出法や、画像診断の体系を確立することを目指し、シリコンチューブを用いたファントム試験、健常者とリンパ浮腫患者を対象とした臨床試験に取り組んだ。ファントム試験では、インドシアニングリーン（ICG）が1000倍に希釈されると、赤外線カメラによる蛍光観察では検出できたICGが、光音響イメージングでは検出されなかった。臨床試験では蛍光観察において、ICGの注射後 数分以内の早期に出現した所見は、光音響イメージングでも明瞭に描出される傾向を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

四肢のリンパ管の画像検査は、主に四肢のリンパ浮腫の評価の際に求められる。現在、臨床的に最も用いられているのはICG蛍光造影であり、リンパ浮腫の病態評価や手術計画にも応用されている。本研究を通じてICG蛍光造影と光音響イメージングの所見の間の対応関係に関する示唆が得られ、それぞれに利点と欠点があることが考察された。すなわち、ICG蛍光造影はハンドヘルドカメラを用いて自由度の大きい観察ができるが2次元の表面の検査にとどまってしまうのに対し、光音響イメージングを併用すれば、早期に蛍光が観察された領域を高精細な3次元画像として描出できることを活かし、より綿密な手術計画を実現できる可能性が期待された。

研究成果の概要（英文）：Aiming to establish a lymphatic vessel visualization method by photoacoustic imaging and a system for diagnostic imaging, we worked on a phantom test using a silicon tube and a clinical test for healthy subjects and lymphedema patients. In the phantom test, when indocyanine green (ICG) was diluted 1000-fold, ICG that could be detected by fluorescence observation with an infrared camera was not detected by photoacoustic imaging. In clinical trials, fluorescence observation showed that findings that appeared early within minutes after injection of ICG tended to be clearly visualized by photoacoustic imaging.

研究分野：形成外科学

キーワード：リンパ管イメージング

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

光音響イメージングとは、非侵襲的に微細な血管の3次元画像が得られる、新たな画像診断技術である。研究代表者は本技術をリンパ管の撮影に応用し、ヒトのリンパ管を高解像度の3次元画像で記録した（図1）。さらに、リンパ管が周期的にリンパ液を送り出す動画をリアルタイムで3次元的に記録することにも成功した（図2）（引用文献②）。一方で、光音響イメージングによるリンパ管の撮像には、リンパ管を良好に描出するために必要な条件があきらかでないという課題があった。

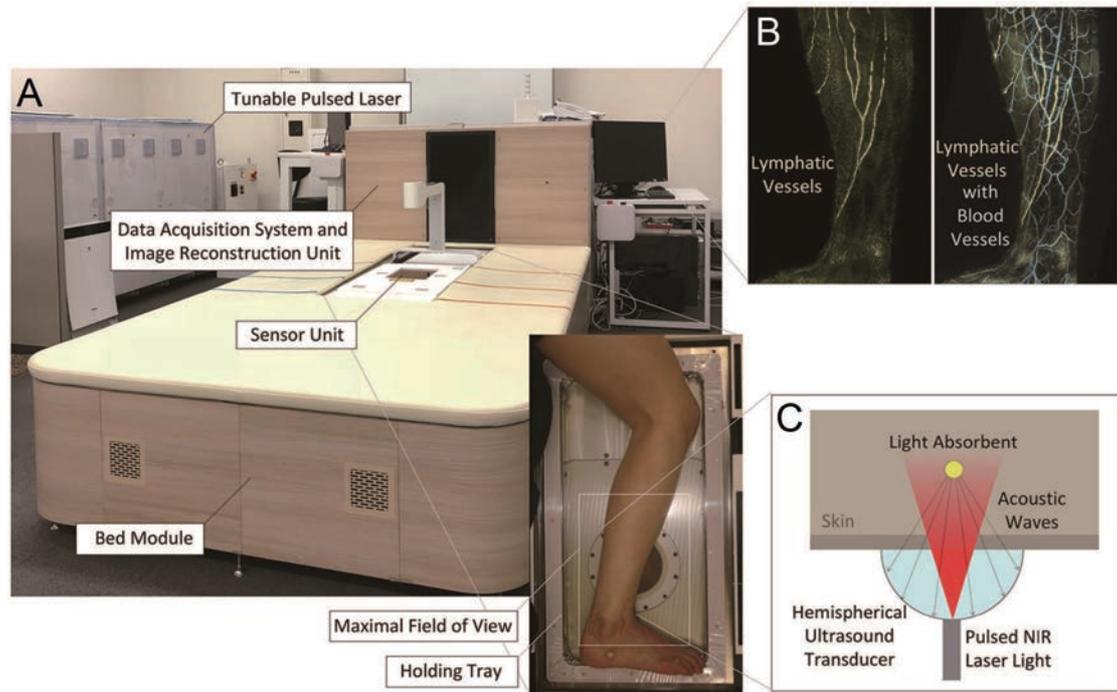


図1 A 光音響イメージング装置、B 光音響画像、C 光音響効果
（引用文献①より引用）

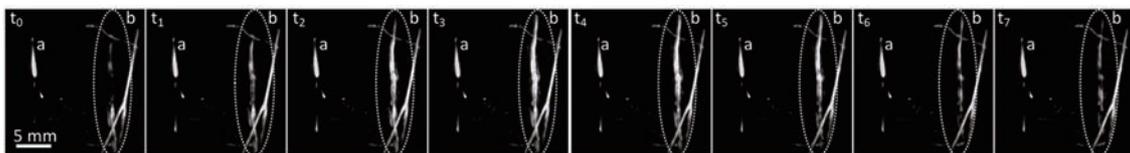


図2 リンパ液が流れる様子を示す1秒間隔で撮影された画像
（引用文献①より引用）

2. 研究の目的

本研究では、これまでの研究を発展させ、すでにリンパ外科の領域で普及しているインドシアニングリーン（ICG）を用いた蛍光リンパ造影との比較を通じ、光音響イメージングによるリンパ管の描出法や、画像診断の体系を確立することを目的とした。

3. 研究の方法

光音響イメージングによるリンパ管の描出法や、画像診断の体系を確立することを目指し、以下の研究に取り組んだ。

(1) ファントム試験: 内径 0.1 から 1.0mm のシリコンチューブにヒトアルブミン製剤を溶媒とする ICG 溶液を容れて撮影を行った。ICG は 5mg/mL を原液とし、各濃度に希釈して、それぞれについて撮影を行った。

(2) 臨床試験: 健常者および四肢のリンパ浮腫患者を対象に、手足への ICG 注射後の蛍光観察および光音響イメージングの撮影を行った。

(3) 画像解析: 臨床試験で得られた蛍光観察の画像と光音響画像について比較した。健常者については、描出されたリンパ管の本数を比較した。

4. 研究成果

(1) 研究の主な成果

① ファントム試験： 浅いイントラリポス内における観察において、1000 倍に希釈されると、赤外線カメラによる蛍光観察では検出できた ICG が、光音響イメージングでは検出されなかった。

② 臨床試験： 蛍光観察において、ICG の注射後 数分以内の早期に出現した dermal backflow は、光音響イメージングでも明瞭な 3 次元の網状像として描出される傾向を認めた。反対に、数十分以上を経過してから出現した dermal backflow（主にいわゆる diffuse pattern）については、光音響イメージングでは描出されない傾向をみとめた。集合リンパ管の存在を示唆する linear pattern についても同様の傾向を認め、蛍光観察で認められた linear pattern については光音響イメージングでも描出された（引用文献③）。蛍光観察では dermal backflow によって観察が困難な場合においては、光音響イメージングでのみ観察可能な集合リンパ管が見られた場合もあった。

③ 画像解析： ICG の注射後 早期における蛍光観察画像は、光音響イメージングにおける比較的深部の画像に近い傾向を認めた。蛍光観察ではリンパ管の体表からの深さを知ることはできないが、光音響画像では、画像を 3 次的に解析することで、各リンパ管の体表からの深さを求めることが可能であった（引用文献④）。健常者とリンパ浮腫患者との比較では、集合リンパ管が位置する深さは、リンパ浮腫患者で優位に大きいことが示された。

健常者 15 人の下腿内側の画像においては、足関節部において蛍光画像で 2.0 ± 1.1 本、光音響画像で 3.6 ± 1.2 本のリンパ管が観察された。下腿近位においては、蛍光画像で 2.6 ± 1.6 本、光音響画像で 6.5 ± 2.6 本のリンパ管が観察された。描出されたリンパ管の本数について、いずれも統計学的に有意 ($P < 0.05$) な差が見られた（引用文献⑤）。

(2) 得られた成果の国内外における位置づけとインパクト

本研究成果は、光音響イメージング技術の臨床応用の観点、およびリンパ管イメージングの観測の両者において、世界に類を見ない先駆的な内容として評価されており、研究代表者や研究協力者は国内外からの多くの招待講演の依頼に応え、いくつかの受賞の機会にも恵まれている。

(3) 今後の展望

今後は、光音響イメージング技術の社会実装に向けて、引き続き臨床応用および有用性の検証に取り組んでいきたい。

<引用文献>

① Kajita Hiroki, Suzuki Yushi, Sakuma Hisashi, Imanishi Nobuaki, Tsuji Tetsuya, Jinzaki Masahiro, Aiso Sadakazu, Kishi Kazuo, Visualization of Lymphatic Vessels Using Photoacoustic Imaging, The Keio Journal of Medicine, 印刷中、2021

② Suzuki Yushi, Kajita Hiroki, Imanishi Nobuaki, Aiso Sadakazu, Kishi Kazuo, Observation of a Lymphatic Pump in a Human by Using Photoacoustic Imaging, Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open, 8 巻、2020、e2914

③ Kajita Hiroki, Oh Anna, Urano Moemi, Takemaru Masashi, Imanishi Nobuaki, Otaki Marika, Yagi Takayuki, Aiso Sadakazu, Kishi Kazuo, Photoacoustic lymphangiography, Journal of Surgical Oncology, 121 巻、2020、48-50

④ Kajita Hiroki, Suzuki Yushi, Takatsume Yoshifumi, Oh Anna, Takemaru Masashi, Watanabe Shiho, Imanishi Nobuaki, Jinzaki Masahiro, Aiso Sadakazu, Kishi Kazuo, "Correlations between Tracer Injection Sites and Lymphatic Pathways in the Leg: A Near-Infrared Fluorescence Lymphography Study", Plastic & Reconstructive Surgery, 146 巻、2020 年、234e-235e

⑤ Suzuki Yushi, Kajita Hiroki, Konishi Nobuko, Oh Anna, Urano Moemi, Watanabe Shiho, Asao Yasufumi, Imanishi Nobuaki, Tsuji Tetsuya, Jinzaki Masahiro, Aiso Sadakazu, Kishi Kazuo, Subcutaneous Lymphatic Vessels in the Lower Extremities: Comparison between Photoacoustic Lymphangiography and Near-Infrared Fluorescence Lymphangiography, Radiology, 295 巻、2020、469-474

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kajita Hiroki, Oh Anna, Urano Moemi, Takemaru Masashi, Imanishi Nobuaki, Otaki Marika, Yagi Takayuki, Aiso Sadakazu, Kishi Kazuo	4. 巻 121
2. 論文標題 Photoacoustic Lymphangiography	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 48 - 50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jso.25575	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Suzuki Yushi, Kajita Hiroki, Konishi Nobuko, Oh Anna, Urano Moemi, Watanabe Shiho, Asao Yasufumi, Imanishi Nobuaki, Tsuji Tetsuya, Jinzaki Masahiro, Aiso Sadakazu, Kishi Kazuo	4. 巻 295
2. 論文標題 Subcutaneous Lymphatic Vessels in the Lower Extremities: Comparison between Photoacoustic Lymphangiography and Near-Infrared Fluorescence Lymphangiography	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Radiology	6. 最初と最後の頁 469-474
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1148/radiol.2020191710	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kajita Hiroki, Suzuki Yushi, Takatsume Yoshifumi, Oh Anna, Takemaru Masashi, Watanabe Shiho, Imanishi Nobuaki, Jinzaki Masahiro, Aiso Sadakazu, Kishi Kazuo	4. 巻 146
2. 論文標題 Correlations between Tracer Injection Sites and Lymphatic Pathways in the Leg: A Near-Infrared Fluorescence Lymphography Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Plastic & Reconstructive Surgery	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/prs.0000000000007012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Suzuki Yushi, Kajita Hiroki, Imanishi Nobuaki, Aiso Sadakazu, Kishi Kazuo	4. 巻 8
2. 論文標題 Observation of a Lymphatic Pump in a Human by Using Photoacoustic Imaging	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/GOX.0000000000002914	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kajita Hiroki, Suzuki Yushi, Sakuma Hisashi, Imanishi Nobuaki, Tsuji Tetsuya, Jinzaki Masahiro, Aiso Sadakazu, Kishi Kazuo	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Visualization of Lymphatic Vessels Using Photoacoustic Imaging	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Keio Journal of Medicine	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2302/kjm.2020-0010-0a	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki Yushi, Kajita Hiroki, Kono Hikaru, Okabe Keisuke, Sakuma Hisashi, Imanishi Nobuaki, Aiso Sadakazu, Kishi Kazuo	4. 巻 9
2. 論文標題 The Direct Observation of Lymphaticovenular Anastomosis Patency with Photoacoustic Lymphangiography	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/gox.0000000000003348	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計13件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Anna Oh, Marika Otaki, Hiroki Kajita, Nobuaki Imanishi, Yoshifumi Takatsume, Keisuke Okabe, Hisashi Sakuma, Sadakazu Aiso, Kazuo Kishi
2. 発表標題 Three-dimensional Analysis of Dermal Backflow in Patients with Lymphedema Using Photoacoustic Lymphangiography
3. 学会等名 Lymphology 2019 - ISL XXVII World Congress 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Anna Oh, Hiroki Kajita, Nobuaki Imanishi, Yoshifumi Takatsume, Yasufumi Asao, Takayuki Yagi, Sadakazu Aiso, Hisashi Sakuma, Kazuo Kishi
2. 発表標題 Photoacoustic Lymphangiography: A New Imaging Modality for the Evaluation of Lymphedema
3. 学会等名 Lymphology 2019 - ISL XXVII World Congress 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 梶田 大樹, 岡部 圭介, 今西 宣晶, 辻 哲也, 仲村 勝, 陣崎 雅弘, 相磯 貞和, 貴志 和生
2. 発表標題 光超音波イメージングによるヒトリンパ管のin vivo解析
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡部 圭介, 梶田 大樹, 辻 哲也, 矢澤 真樹, 佐久間 恒, 呉 アンナ, 貴志 和生
2. 発表標題 光超音波イメージングを併用したリンパ浮腫治療の実際
3. 学会等名 第4回日本リンパ浮腫治療学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 梶田 大樹, 呉 アンナ, 今西 宣晶, 鈴木 悠史, 竹丸 雅志, 岡部 圭介, 佐久間 恒, 渡部 紫秀, 辻 哲也, 関口 博之, 浅尾 恭史, 八木 隆行, 陣崎 雅弘, 相磯 貞和, 貴志 和生
2. 発表標題 光超音波イメージングで得られるリンパ管画像の実際
3. 学会等名 第4回日本リンパ浮腫治療学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 梶田 大樹
2. 発表標題 新しい画像診断技術: 光超音波イメージングによるリンパ管の可視化
3. 学会等名 第99回慶應医学会総会・シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroki Kajita, Anna Oh, Hisashi Sakuma, Keisuke Okabe, Nobuaki Imanishi, Yoshifumi Takatsume, Yasufumi Asao, Takayuki Yagi, Sadakazu Aiso, Kazuo Kishi
2. 発表標題 The Application of Photoacoustic Imaging to the Lymphatic Vessels
3. 学会等名 PRS KOREA 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroki Kajita, Anna Oh, Hisashi Sakuma, Keisuke Okabe, Nobuaki Imanishi, Yoshifumi Takatsume, Yasufumi Asao, Takayuki Yagi, Sadakazu Aiso, Kazuo Kishi
2. 発表標題 The Introduction of Photoacoustic Lymphangiography
3. 学会等名 PRS KOREA 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Anna Oh, Hiroki Kajita, Eri Matoba, Hisashi Sakuma, Keisuke Okabe, Nobuaki Imanishi, Yoshifumi Takatsume, Yasufumi Asao, Takayuki Yagi, Sadakazu Aiso, Kazuo Kishi
2. 発表標題 Evaluation of patients with lymphedema using photoacoustic imaging
3. 学会等名 PRS KOREA 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 梶田 大樹, 鈴木 悠史, 竹丸 雅志, 今西 宣晶, 陣崎 雅弘, 相磯 貞和, 貴志 和生
2. 発表標題 光超音波で見る下肢のリンパ管・細静脈の加齢による変化
3. 学会等名 第8回加齢画像研究会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 梶田 大樹, 呉 アンナ, 鈴木 悠史, 八馬 遼, 斎藤 英雄, 杉本 麻樹, 高詰 佳史, 岡部 圭介, 今西 宣晶, 相磯 貞和, 貴志 和生
2. 発表標題 光超音波イメージング画像のリンパ管・細静脈マッピングにおけるAugmented Reality技術の適用
3. 学会等名 第46回日本マイクロサージャリー学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木悠史, 梶田大樹, 呉アンナ, 渡部紫秀, 高詰佳史, 今西宣晶, 佐久間恒, 関口博之, 浅尾恭史, 八木隆行, 相磯貞和, 貴志和生
2. 発表標題 光超音波で見る圧迫下における四肢の皮下リンパ管・静脈のflow-dynamics
3. 学会等名 第46回日本マイクロサージャリー学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroki Kajita, Anna Oh, Yushi Suzuki, Nobuaki Imanishi, Masashi Takemaru, Marika Otaki, Hisashi Sakuma, Tetsuya Tsuji, Hiroyuki Sekiguchi, Yasufumi Asao, PhD, Masahiro Jinzaki, MD, Takayuki Yagi, Sadakazu Aiso, Kazuo Kishi
2. 発表標題 Photoacoustic Lymphangiography: The Promising Imaging Modality for Lymphatic Vessels
3. 学会等名 RSNA 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	鈴木 悠史 (SUZUKI Yushi)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------