

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：13901

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2022～2023

課題番号：22K21111

研究課題名（和文）超音波画像を用いたリンパ浮腫患者の皮下組織の水分貯留アセスメント指標の開発

研究課題名（英文）Development of a subcutaneous tissue water retention assessment index for lymphedema using ultrasound imaging

研究代表者

丹羽 史織 (Niwa, Shiori)

名古屋大学・医学系研究科（保健）・助教

研究者番号：80963545

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000 円

研究成果の概要（和文）：本研究は乳がん術後リンパ浮腫患者を対象に、超音波診断装置で皮下組織におけるリンパ液貯留状況を判定することを念頭に、その基礎段階として、超音波画像解析技術を用いて、リンパ液貯留を示す画像の特徴の抽出を試みた。リンパ浮腫患者の両上肢の超音波画像を取得し、その皮下組織部分に画像解析の手法（仮想体積を用いたフラクタル解析）を用いて解析を行った。その結果、仮想体積を用いたフラクタル解析の "complexity" が、皮下組織のリンパ液貯留の有無の検出に有効な指標であることを、新たに発見した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

リンパ浮腫の皮下組織の状況をリアルタイムに描写するアセスメントツール開発をすることが喫緊の課題である。本研究ではリンパ浮腫患者のリンパ液貯留を示す画像の特徴の抽出を試みた。将来的には、超音波診断装置のみでリンパ浮腫の皮下組織の水分貯留状況を簡便に判定できるプログラムが実現することにより、最適なケア選択・提供につながっていく。本研究結果は、そのための基礎データとなった。

研究成果の概要（英文）：In this study, we attempted to extract features of images showing lymphatic retention using ultrasound image analysis technology as a basic step toward determining lymphatic accumulation in the subcutaneous tissue using an ultrasound diagnostic system in patients with postoperative lymphedema from breast cancer. Ultrasound images of both upper limbs were acquired for a patient with lymphedema after breast cancer surgery, and image analysis techniques such as fractal analysis using virtual volume were used to analyze the subcutaneous tissue. As a result, we found that the "complexity" of fractal analysis using virtual volume is an effective index for detecting the presence of lymphatic accumulation in the subcutaneous tissue.

研究分野：看護学

キーワード：リンパ浮腫 超音波診断装置 乳がん

1. 研究開始当初の背景

我が国における乳がん罹患率は、年々増加の一途をたどっており、乳がん術後リンパ浮腫の発症者数は、今後さらに増加することが予想される。リンパ浮腫はそれ自体が生命を脅かすものではないものの、感染リスクや身体機能損失、ボディイメージ変容、QOLの低下といった障害をもたらすことが多い¹。リンパ浮腫は進行度によって分類され、それらの進行度に合わせたケアが推奨されている²が、現在臨床では皮下組織の内部構造を実際に把握することなく、問診と触視診のみに基づいて分類されている。これまでに、同一のケアを受けている乳がん術後リンパ浮腫の患者の皮下組織をMRIにて観察した結果、同じ早期にある患者でも水分貯留を認める者と、水分貯留を認めない者が混在することを報告した³。つまり、皮下組織の構造が異なる状態であるにもかかわらず、同一のケアを推奨して実施しているということである。

リンパ浮腫の適切な早期介入のために簡易的・即時的・客観的な診断機器が必要とされるが、現在そのような医療機器は存在しない。そこで、看護師が扱いやすい超音波診断装置で、リンパ浮腫の皮下組織の水分貯留状況をリアルタイムに描写し、最適なケア選択・提供の為にアセスメントツール開発をすることが喫緊の課題である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、超音波診断装置のみでリンパ浮腫患者の皮下組織における水分貯留を簡便に定量的に判定できるアセスメント支援ツールの確立を目指し、その第一歩として、リンパ浮腫患者の皮下組織の超音波画像に仮想体積を用いたフラクタル解析等の画像解析の手法を用いて、水分貯留を反映するパラメータを抽出することである。

リンパ浮腫のように皮下組織内に不均一に拡散した水分状況は、超音波の特性上、判定が容易ではないと言われてきた。そこで、本研究では、人間の視覚認知と類似した評価結果を与える仮想体積を用いたフラクタル解析を用いることで、これまで困難であった皮下組織内に不均一に拡散した水分状況をとらえることができると考えられる。

3. 研究の方法

(1) データの取得方法

超音波画像：超音波診断装置はSonosite Edge (FUJIFILM Sonosite, Inc.)、プローブは表在用のリニアプローブHFL50xe(帯域幅6~15MHz)を使用した。測定部位は、肘頭より近位5cmの外側と内側、肘頭より遠位5cmの橈側と尺側の4点とし、画像を記録した。

水分貯留の観察：MRI(MAGNETOM Verio 3T:Siemens, Erlangen, Germany)を用いた。脂肪抑制を併用しての撮像となる為、水分貯留を認める部位は高信号域が観察される。また、超音波画像の断面と一致したMR画像を抽出するため、DICOMビューアHoros(HorosProject DICOM image viewing and measuring, <http://horosproject.org/>)を用いて、MR画像のマーキングを基準とし、任意のMR画像の断面を表示するように再構成を行った。超音波画像の断面に相当する位置におけるMR画像の高信号域の有無を複数の観察者(5名)の合議により判定し、その結果をもとにそれぞれの部位における超音波画像を「高信号域なし」、「高信号域あり」、「健側」に分類した。

(2) 画像解析

超音波画像は、画像処理ソフトウェアImage J(<https://imagej.net/Fiji>)を用いて、皮下組織内に任意の関心領域を設定し、専用のソフトウェアを用いて、それぞれの特徴量を算出した。

本研究では、仮想体積と呼ばれる方法⁴を用いて、これらの画像をフラクタル解析した。この方法は、濃度変動(濃淡)のフラクタルブラウン関数⁵に着目した方法で、今、一边を r とする格子でこれらの画像を分割することを考える。

この格子の四隅の濃度を図1に示すように $f(x,y)$ 、 $f(x+r,y)$ 、 $f(x,y+r)$ 、 $f(x+r,y+r)$ とし、この中で最も低い濃度を $f(x,y)$ とすると、残り三隅との濃度差は、それぞれ、 $f(x+r,y)-f(x,y)$ 、 $f(x,y+r)-f(x,y)$ 、 $f(x+r,y+r)-f(x,y)$ と表すことができる。ここで、この三つの濃度差を高さとする仮想的な体積を考え(図1において、太線で示された六面体)、その仮想体積の平均値を $V(r)$ とすると、

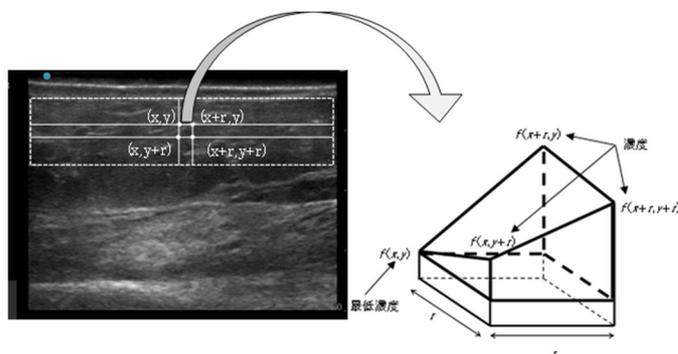


図1 仮想体積の概念図

$$V(r) = \mu r^a \quad (1)$$

つまり、

$$\log_{10} V(r) = a \log_{10} r + \log_{10} \mu \quad (2)$$

$$\therefore a = H+2$$

ここでの $H+2$ 及び $\log_{10} \mu$ は、それぞれハースト指数及び complexity と呼ばれるパラメータであり、本研究ではこれらを評価項目とした。

(3) 統計学的分析

3 群間（高信号域あり、高信号域なし、健側）比較には、Kruskal-Wallis 検定を行い、有意差が認められた場合には、その後の検定として多重比較を行った。多重比較の場合は Bonferroni の補正を行い、結果を検証した。

また、ユークリッド空間において、「健側」、「高信号域なし」、「高信号域あり」と分類した画像にどのような特徴を有するかを検証するため、空間分布パターンの解析法の一つである MORISITA の I 指数⁶を用いて定量評価した。((3)式)

$$I_{\delta} = q \sum_{j=1}^q x_j(x_j - 1) \quad (3)$$

q : 区画数

x_j : j 番目の区画内の個体数

この指数は分布がランダムな場合には = 1、集中分布の場合は >1、一様分布の場合は <1 となる。

(4) 倫理的配慮

研究対象者には、参加は自由意志であり拒否における不利益はないこと、ならびに本研究の目的と内容を参加者へ説明し口頭と書面にて同意を得た。本研究は、名古屋大学医学部生命倫理審査委員会（承認番号：2015-0058、2019-0339-4）、および研究協力施設の倫理審査委員会（承認番号：1323）の審査、承認を受けて行った。

4. 研究成果

(1) 対象者

被験者は乳がん術後リンパ浮腫と診断された患者 21 名であった。平均年齢(± 標準偏差)は 56.2 ± 8.5 歳であった。21 名すべての被験者は片側乳房に対する外科的治療を受けており、その後リンパ浮腫を発症していた。浮腫持続年数は 41.8 ± 31.3 か月であった。国際リンパ学会の制定したリンパ浮腫の病気分類である ISL 分類は、21 名とも 期前期であった。

(2) 高信号域の特定

MR 画像の結果を複数の観察者(5名)の合議によって判定し、すべての超音波画像を高信号域の有無に基づいて 3 群に分けた。3 群の内訳については「高信号域あり」38 枚、「高信号域なし」130 枚、「健側」168 枚であった。

(3) 高信号域分類による 3 群比較

$H+2$ 、 $\log_{10} \mu$ (complexity) の両者に対して、高信号域の有無で分けられた 3 群において、Kruskal-Wallis 検定をした結果、両者とも 3 群間で有意差が認められた(表 1)。

表 1. 高信号域分類間におけるフラクタル解析の結果

	Affected side		Unaffected side (n=168)	p-value
	With hyperintense area (n=38)	Without hyperintense area (n=130)		
$H+2$	2.506±0.069	2.529±0.118	2.567±0.137	0.020*
Complexity	12.501±0.207	12.640±0.232	12.600±0.220	0.004*

*Kruskal-Wallis test= $p < 0.05$.

(4) 3 群の多重比較

Kruskal-Wallis 検定の結果から有意差の認められた $H+2$ 、 $\log_{10} \mu$ (complexity) において群間比較を行った。 $H+2$ では、どの群間においても有意差は認められなかった。 $\log_{10} \mu$ (complexity) では、「高信号域あり」と「高信号域なし」、「高信号域あり」と「健側」では有意差が認められ、「高信号域なし」と「健側」では有意差が認められなかった(表 2)。

表 2. 高信号域分類による 3 群間比較の漸近有意確率

	With hyperintense area vs. without hyperintense area	With hyperintense area vs. unaffected side	Without hyperintense area vs. unaffected side
$H+2$ Complexity	0.445 0.001*	0.023 0.011*	0.027 0.161

*Mann-Whitney U test= $p < 0.017$.

(5) ユークリッド空間における分布の評価

高信号域の有無で分類した 3 群の分布状況を図 2 に示す。この図 2 に示されるように、これら 3 群は、ユークリッド空間内で、互いに独立して存在するのではなく、混在した状態で分布した。しかし、「健側」、「高信号域なし」、「高信号域あり」の順に、分布のばらつきは小さくなり、ある領域に収束する傾向を示した。そこで、この結果を定量的に検証するため、 I 指数による評価を行ったところ、「高信号域あり」の I 指数は 0.0980、高信号域なしの I 指数は 0.0851、健側の I 指数は、0.0725 となり、分布のばらつきが小さくなること示された。

(6) 考察

高信号域分類による 3 群比較

複雑度に関しては、水ありと水なし、水ありと健側では有意差が認められ、水なしと患側には有意差が認められなかった。したがって、仮想体積を用いたフラクタル解析の複雑度は、皮下組織の水分貯留の有無の検出に有効であると示唆された。

ユークリッド空間における分布の評価

ユークリッド空間内の分布評価において、健側、水なし、水ありの順に I 指数は増加した。これは分布の集中度の上昇、つまり、ばらつきの減少を意味している。このように画像の違いによって分布が異なる理由として、健側の超音波画像は、部位や個人差によるばらつきが大きく影響したと考えられる一方、水なし、水ありとなるに従って、リンパ浮腫特有の画像へと変化したため、画像自体に部位や個人差による相異がなくなり、ばらつきも小さくなったと考えられる。また、これらの評価結果は視覚認知による結果とも、よく一致している。以上のことから、仮想体積によるフラクタル解析を実施することにより、視覚認知と類似したリンパ浮腫の評価が可能であることが示唆された。

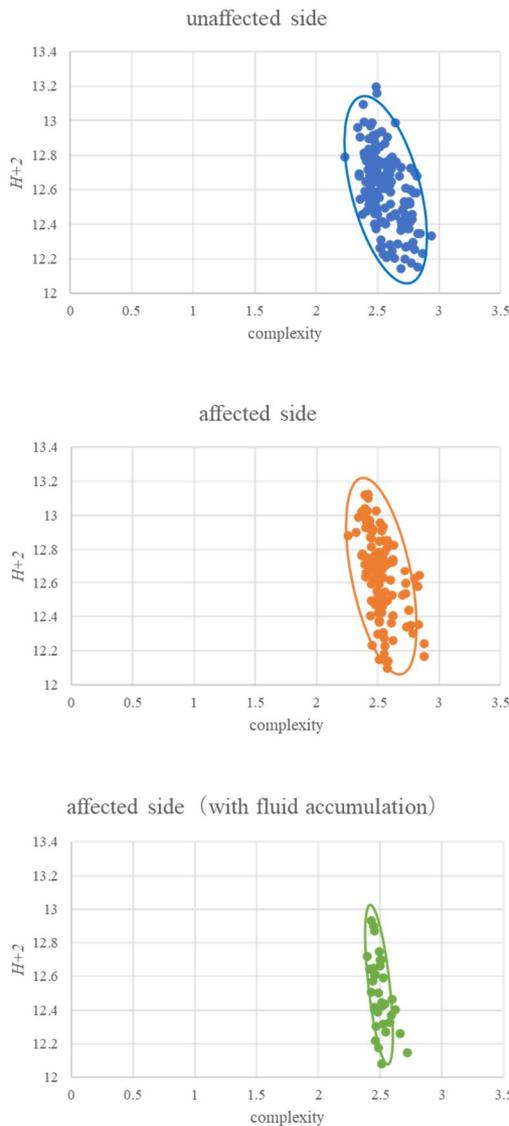


図 2 ユークリッド空間における分布状況

<引用文献>

1. Velanovich V, Szymanski V. Quality of life of breast cancer patients with lymphedema. *American Journal of Surgery* 1999;177 (3) :184-87. DOI: 10.1016/s0002-9610 (99) 00008-2
2. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2020 consensus document of the international society of lymphology. *Lymphology* 2020;53(1): 3-19.
3. Niwa S, Mawaki A, Nakanishi K, et al. Breast cancer -related Lymphedema with the presence or absence of accumulation of Fluid: MR Findings in ISL stage II Cases. *Struct Funct* 2020;18(2):88-94; doi: 10.11172/keitaikinou.18.88
4. Kakemura A, Higashi T, Irie K. Characteristics variables of texture by using virtual volume. *IEICE* 1997;J80-D-II:2411-20 [in Japanese].
5. Pentland AP. Fractal-based description of natural scenes. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence* 1984.;PAMI-6:661-674.
6. Morisita M: Festschrift in Honour of Morisita Masaaki. Vol. II. Shisakusha Publishing Co., Ltd., Tokyo. 1979: 585

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Niwa Shiori, Hisano Fumiya, Mawaki Ayana, Nakanishi Keisuke, Watanabe Sachiyo, Fukuyama Atsushi, Kikumori Toyone, Shimamoto Kazuhiro, Imai Kuniharu, Fujimoto Etsuko, Oshima Chika	4. 巻 21
2. 論文標題 Exploring Indicators of Subcutaneous Tissue Fluid Accumulation in Breast Cancer-Related Lymphedema Patients Using Fractal Analysis with Virtual Volume	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Lymphatic Research and Biology	6. 最初と最後の頁 432 ~ 438
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1089/lrb.2022.0062	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 丹羽史織、大島千佳	4. 巻 55
2. 論文標題 超音波画像解析によるリンパ浮腫診断を目指して	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 月刊 細胞	6. 最初と最後の頁 48-51
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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2件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 中西啓介・丹羽史織・久野史椰・間脇彩奈・竹野ゆかり・本田育美・菊森豊根・大島千佳・藤本悦子
2. 発表標題 名古屋大学リンパ浮腫ケア研究チームの活動と今後の展望
3. 学会等名 第15回がんのリンパ浮腫研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 丹羽史織
2. 発表標題 医用画像を用いた健常者および患者における生体内情報の評価
3. 学会等名 第27回日本体力医学会東海地方会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2023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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------