

主論文の要旨

続発性リンパ浮腫患者の皮下組織における水分貯留状況の予測 —超音波画像の有用性の検討—

医学系研究科 看護学専攻
丹羽 史織

① 緒言

乳がん術後の主な合併症として上肢の続発性リンパ浮腫が知られている。リンパ浮腫は、国際リンパ学会の制定したリンパ浮腫の病期分類である ISL (International Society of Lymphology) 分類によって進行度の分類がなされている。リンパ浮腫は進行すると、組織の線維化や脂肪化がみられ、その進行は不可逆的であると言われており、進行しないような適切な早期介入が必要とされる。また、この ISL 分類は、臨床では主に自覚症状と触診に頼って診断がなされており、リンパ浮腫の皮下組織の内部構造を実際に把握することが出来ていない状態で診断されている現状がある。

そこで、本研究では、リンパ浮腫患者の皮下組織における水分貯留状況を観察し、そのアセスメントツールとして超音波診断装置のみで、この水分貯留が示せるかどうかを明らかにすることを目的とした。

② 対象及び方法

乳がん術後に片側性のリンパ浮腫を発症した 20 名を対象とした。

研究 1 では、リンパ浮腫患者の水分貯留状況について視覚的に検証した。水分貯留状況の観察には、Magnetic Resonance Imaging (MAGNETOM Verio 3T : Siemens, Erlangen, Germany) を使用した。撮像方法として Double Echo Steady State を用いて三次元的に撮像した。

研究 2 では、超音波画像の画像解析手法として、テクスチャ解析と、仮想体積を用いたフラクタル解析を実施し、水分貯留を示せるかどうかを検証した。超音波診断装置 (Sonosite Edge II; Sonosite, Inc., FUJIFILM) を使用し、両側の肘頭近位および遠位 4 点から得られた超音波画像を用いた。超音波画像上の皮下組織内に ROI (Region Of Interest) を設定し、テクスチャ解析と仮想体積を用いたフラクタル解析の両者を算出した。研究 1 で得られた MR データを用いて、超音波画像を 3 群 (高信号域あり、高信号域なし、健側) に分け、これら 3 群間の超音波画像上の違いを検証した。3 群間の比較には Kruskal-Wallis 検定 (有意水準 $p < 0.05$) を行い、有意差が認められた場合には多重比較を行った。多重

比較の場合は Bonferroni の補正を行い、有意水準 $p < 0.0167$ とした。

③ 結果

被験者は乳がん術後に片側性のリンパ浮腫を発症した女性 20 名であった。ISL 分類では、20 名とも II 期前期であった。

【研究 1】

全ての被験者は同一のリンパ浮腫ステージにあったが、患側に皮下組織内に高信号域を認めるもの（9 名）と全く認めないもの（11 名）が混在していた。

【研究 2】

テクスチャ解析では、3 群間（高信号域あり、高信号域なし、健側）比較の結果、12 種類の特徴量で有意差が認められ、その後の検定により 7 種類の特徴量（空間濃度レベル依存法から得られる局所一様性・慣性、濃度レベル差分法から得られるコントラスト・角度別 2 次モーメント・エントロピー・平均・逆差分モーメント）において、高信号域ありで有意差が認められた。

また、仮想体積を用いたフラクタル解析では、これら 3 群間比較により、複雑度において高信号域ありで有意差が認められた。フラクタル特徴距離では、有意差は認められなかったものの、ユークリッド空間における分布の評価では、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った。

④ 考察

本研究では、すべての被験者がステージ II 期前期のリンパ浮腫であると診断されていたが、MR 画像の結果より、水分貯留を示す高信号域を認めるものと認めないものが混在することが明らかになった。ISL 分類は、主に自覚症状と触診に頼って分類がなされており、この結果より、内部構造の状態を反映しきれていない可能性が示唆された。

また、より簡便な方法でこのような水分貯留状況を捉える方法として、超音波診断装置の活用が考えられる。本研究では、超音波画像の定量的指標としてテクスチャ特徴量を用いた 7 種類の特徴量（空間濃度レベル依存法から得られる局所一様性・慣性、濃度レベル差分法から得られるコントラスト・角度別 2 次モーメント・エントロピー・平均・逆差分モーメント）と、仮想体積を用いたフラクタル解析の複雑度において有意差が認められた。これらは、人間に視認不可能なレベルの画像パターンにおいて、また視覚による超音波画像の違いにおいても、リンパ浮腫の水分分布を示すパラメータとしての有用性が示唆された。また、ユークリッド空間内の分布評価においても、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が、水なし、水ありになるにつれて、リンパ浮腫

特有の画像へと変化したため、ばらつきも小さくなったと考えられる。

⑤ 結語

本研究は、同一のリンパ浮腫ステージ（Ⅱ期前期）において、MR 所見より、水分貯留を認めるものと認めないものが混在することが明らかになった。また、超音波画像上の皮下組織における画像解析の結果、7種類のテクスチャ特徴量と仮想体積を用いたフラクタル解析の複雑度において、リンパ浮腫の皮下組織における水分貯留を定量的に捉えられる可能性が示唆された。

ABSTRACT

Predicting fluid accumulation in the subcutaneous tissue of patients with secondary lymphedema: examining the usefulness of ultrasound images

続発性リンパ浮腫患者の皮下組織における水分貯留状況の予測

－超音波画像の有用性の検討－

Shiori Niwa

Department of Nursing, Nagoya University Graduate School of Medicine

Background

Breast cancer-related lymphedema (BCRL) refers to chronic swelling of the arm that develops from breast cancer treatment, which is clinically staged according to the International Society of Lymphology (ISL) classification. However, diagnosing and staging lymphedema depends on the patient's subjective description of symptoms and the therapist's palpatory skills, rendering the detection of fluid accumulation or structural changes in the subcutaneous tissue susceptible to getting overlooked.

Without appropriate treatment, lymphedema becomes chronic leading to worsening of symptoms and impediments to a complete recovery; therefore, to evaluate lymphedema at an early stage, this study examined fluid accumulation in the subcutaneous tissue of BCRL and assessed the ability to discriminate the presence of subcutaneously accumulated fluid in BCRL using ultrasound (US) imaging.

Methods

The study included 20 women who were treated for unilateral breast cancer and subsequently developed BCRL (ISL stage II). The study comprises two parts. Study 1 examined the fluid accumulation in BCRL using a 3-Tesla magnetic resonance (MR) system under double-echo steady-state conditions. Study 2 involved image analysis (texture analysis and fractal analysis using virtual volume) of US images, along with examining for visualization of fluid accumulation in subcutaneous tissue of BCRL. The subcutaneous tissue was scanned using Sonosite Edge II US machine (Sonosite, Inc., FUJIFILM) using a 6–15 MHz linear transducer at four points

that were 5 cm proximal and distal (inside and outside) to the olecranon in both arms for each patient. ROI (Region of Interest) in the US image was set in the subcutaneous tissue, and texture analysis and fractal analysis using virtual volume were done. Using the MR data obtained in study 1, the US images were divided into three groups: with hyperintensity, without hyperintensity, and healthy side and their differences were examined. Since the data were non-normally distributed (Shapiro–Wilk test, $p = 0.004$), the Kruskal–Wallis test was used to determine between-group differences ($p < 0.05$); post-hoc analysis was done using Mann–Whitney U test with Bonferroni corrections ($p < 0.0167$).

Results

[Study 1] Despite all subjects having stage II lymphedema, they showed mixed results for hyperintensity on MR imaging: with ($n = 9$) and without ($n = 11$).

[Study 2] There were statistically significant between-group differences in texture analysis for 12/14 textural features ($p < 0.05$); post-hoc analysis ($p < 0.0167$) revealed significant differences in seven textural features. Likewise, there were significant between-group differences in fractal analysis using virtual volume ($p < 0.05$); post-hoc analysis ($p < 0.0167$) further revealed significant differences in $\log_{10}\mu$ (complexity). No significant differences were observed in the fractal feature distance. On evaluating the Euclidean space distribution, the variations decreased from healthy side to without hyperintense area and with hyperintense area.

Discussion

Although all subjects were classified as stage II lymphedema with pitting in the affected limb, they showed mixed results indicative of both with and without fluid accumulation on MR imaging. This suggests that the widely used ISL classification does not truly reflect lymphedema progression, so it is necessary to observe the internal structure of lymphedema using tools such as ultrasound.

According to the results of ultrasound image analysis, it was suggested that the fluid accumulation in subcutaneous tissue can be detected using for seven textural features and the complexity of the fractal analysis using virtual volume. Likewise, while evaluating the Euclidean space

distribution, the US images for the healthy side were greatly affected by the variation due to site and individual differences, whereas for both “with” and “without” hyperintense areas, the image became an image distinctive of lymphedema with increasing variations. Probably, the variation became smaller because of the change.

Conclusion

Despite being classified as stage II lymphedema, the patients showed mixed results for both with and without hyperintensity on MR imaging. Additionally, the results of image analysis techniques to identify quantitative indicators on US imaging in BCRL reveal the importance of seven textural feature and the complexity on fractal analysis using virtual volumes to indicate fluid accumulation in the subcutaneous tissue in lymphedema.