



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	マウス後肢リンパ浮腫モデルにおける新たな評価法としての3Dスキャナーの有用性に関する研究
Author(s)	徐, 東經
Description	配架番号 : 2992
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16899号
Issue Date	2026-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16899
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/99744
Type	doctoral thesis
File Information	SEO_Dongkyung.pdf, 全文



学 位 論 文

マウス後肢リンパ浮腫モデルにおける新たな評価法としての
3D スキャナーの有用性に関する研究

**(A Study on the Utility of 3D Scanners as a Novel Evaluation
Tool in a Mouse Hindlimb Lymphedema Model)**

2 0 2 6 年 3 月

北 海 道 大 学

徐 東經

Dongkyung SEO

学 位 論 文

マウス後肢リンパ浮腫モデルにおける新たな評価法としての
3D スキャナーの有用性に関する研究

**(A Study on the Utility of 3D Scanners as a Novel Evaluation
Tool in a Mouse Hindlimb Lymphedema Model)**

2 0 2 6 年 3 月

北 海 道 大 学

徐 東經

Dongkyung SEO

目 次

発表論文目録および学会発表目録	1 頁
要旨	2 頁
略語表	5 頁
緒言	6 頁
方法	12 頁
結果	26 頁
考察	35 頁
総括および結論	39 頁
謝辞	41 頁
利益相反	42 頁
引用文献	43 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論文に発表した。

1. Dongkyung Seo, Riri Ito, Kosuke Ishikawa, Takahiro Miura, Yuhei Yamamoto, Yasuhito Onodera, Soichiro Nishioka, Yoichi M. Ito, Kanako Fuyama, Taku Maeda
3D scanner's potential as a novel tool for lymphedema measurement in mouse hindlimb models
Scientific Reports (2025 年 1 月 掲載)

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. 徐 東経;伊藤梨里;石川耕資;三浦隆洋;山本有平;小野寺康仁;伊藤陽一;前田 拓
マウス後肢リンパ浮腫の新たな評価法としての 3D スキャナーの有効性
第 33 回日本形成外科学会基礎学術集会, 2024 年 10 月 18 日・東京
2. Seo, Dongkyung;Ito, Riri;Ishikawa, Kosuke;Miura, Takahiro;Yamamoto, Yuhei;Onodera, Yasuhito;Nishioka, Soichiro;Ito, Yoichi M.;Fuyama, Kanako;Maeda, Taku
3D Scanner's Potential as a Novel Tool for Lymphedema Assessment in Mouse Hindlimb Models
PRS Korea 2024, 2024 年 11 月 19 日・韓国ソウル
3. 徐 東経;伊藤梨里;石川耕資;三浦隆洋;山本有平;小野寺康仁;伊藤陽一;前田 拓
マウス後肢リンパ浮腫の新たな評価法としての 3D スキャナーの有効性
第 48 回北大形成外科アカデミー, 2024 年 12 月 14 日・札幌

要旨

【背景と目的】

マウスモデルにおけるリンパ浮腫の評価には、これまで主に接触式の手法（ノギスによる足底厚測定や糸による周径測定）が広く用いられてきた。しかしこれらの方法は、測定者の技術や習慣に依存するため客観性に欠け、再現性に乏しい点が課題とされていた。一方、非接触型の画像評価技術（CTやMRI）は客観性と精度に優れるものの、機器のコストの高さや操作の煩雑さ、放射線被曝の問題があった。

本研究では、これらの課題を克服することを目的とし、民生用 3D スキャナーを用いたマウス後肢リンパ浮腫モデルの新しい評価法を検討した。特に、専用設計した回転型スキャン装置とオープンソースソフトウェア（3D Slicer）を組み合わせることで、従来の方法と比較して測定者間のばらつきが少なく、再現性・操作性に優れた定量評価法の確立を目指した。加えて、最も正確とされている μ CT を参照としつつ、3D スキャナーによる面積・体積測定の妥当性、操作時間、トレーニング効果なども多角的に解析した。

【材料と方法】

本研究では、マウス後肢リンパ浮腫モデルにおける新規定量評価法の確立を目的として、市販の 3D スキャナーを用いたスキャン方法と解析手順の検討を行った。生後 8 週齢、雄の C57BL/6N マウスを用いた。リンパ浮腫モデルとして当科で開発したシリコンスプリントを用いた後肢リンパ浮腫モデルを用いた。

3D スキャンは、3D プリンターで作製した専用のスキャナー固定装置を用いて行った。装置はスキャナー本体、回転モーター、マウス用台座などを留置できるように構成されており、一定の速度（3～4 rpm）でマウス後肢を 360 度回転させることにより、全周囲からのデータ取得を可能とした。スキャンデータはスキャナー制作会社が提供するソフトウェアを用いて仮想データに変換後、フリーソフトである 3D Slicer に読み込んで解析を行った（スキャン法）。

比較検討は、従来の広く用いられる測定法である、糸による周径測定法（シルク法）およびノギスによる足底厚測定法（ノギス法）との比較を行うことにした。

Gold-standard である μ CT により測定した計測値を真値とみなした。

3D スキャン及び従来の方法は個体あたり 3 回ずつ測定を行い、 μ CT は 1 回のみ測定を行った。測定過程はビデオで録画し、測定時間の解析に用いた。

これら各手法における観察者内の再現性、観察者間の再現性、手法間の精度、測定時間、トレーニング効果の評価を行った。統計学的手法として、観察者内の再現性の評価のため ICC（Intraclass Correlation Coefficient）、観察者間の再現性の評価のため箱ヒゲ図、手法間の精度評価のために Bland-Altman 解析、測定者の熟練度に対する解析のために線型回帰解析を行った。断面積及び容積に対する精度の評価のため、 μ CT での測定値と 3D スキャナーでの測定値を Bland-Altman 解析を用いた。

評価対象となったマウスは、浮腫の重症度に応じて3群（正常、軽度、中等度）に分類し、各群での測定精度および再現性も分析対象とした。さらに、スキャン処理に必要な時間、再現性に及ぼす影響についても多角的に検討した。

【結果】

測定者内信頼性に対する ICC 値は 0.75～0.99 の範囲で、‘良好’から‘極めて高い’信頼性を示した。直接的な測定者間信頼性の評価は困難だったが、CT を基準とした測定精度の比較により、測定者ごとの誤差傾向を確認した。従来の方法では一部測定者で周径の過小・過大評価が見られたのに対し、3D スキャン法では平均誤差がゼロに近く、信頼区間も狭かった。CT と比較した各手法の精度とばらつきを評価した結果、シルク法・ノギス法では誤差幅が広く、再現性に乏しい一方、スキャン法では誤差が小さく信頼区間も狭いことが確認された。特に浮腫が重度になるにつれ、従来法は誤差が増加したのに対し、スキャン法はすべての重症度において比較的一貫した再現性を示した。新規パラメーター（断面積・体積）の可能性として、CT との比較により、断面積では平均誤差 0.55mm^2 、体積では平均誤差 -15.85mm^3 であった。平均測定時間は、シルク法 68 秒、ノギス法 18 秒、スキャン法 45 秒であった。スキャン法はノギス法よりは長いが、再現性の高い安定した測定が可能であった。トレーニングによる測定時間や精度の向上は全手法で限定的であった。

【考察】

本研究では、マウス後肢リンパ浮腫モデルに対する新たな定量的評価法として、3D スキャナーを用いた非接触型測定法の有用性を検証した。従来の評価法（ノギス法・シルク法）は、簡便である一方、測定者依存性や再現性の低さ、浮腫の重症度による測定精度の低下など、数多くの課題を抱えていた。今回使用した 3D スキャナーは、民生用でありながらも高精度のスキャンを可能とした。さらに、新しいパラメーターとして、断面積や体積などの空間的データも高精度に計測できた。

スキャン法は、従来法と比較して測定誤差が小さく、再現性が高く、手技の熟練度や測定者の個性や習慣に依存せず、測定者間および測定回数間のばらつきを最小限に抑えることが可能であり、浮腫評価の標準化に寄与する。さらに、一度のスキャンで数多くのパラメーターを測定可能であり、リンパ浮腫の経時変化を観察するのに適した方法と考える。

本研究で提案した 3D スキャナーを用いた手法は、低コスト・高精度・非侵襲という条件を満たし、リンパ浮腫モデルにおける新たな標準評価法としての可能性を有している。今後は、本手法は他の小動物や臨床への応用に拡張し、さらなる有効性の検証が期待される。

【結論】

スキャン法は、高い精度、優れた再現性、測定者依存性の低減、そして複数の評価指標を一度のスキャンで取得可能といった多くの利点を備えている。さらに、この技術

は非侵襲的であり、特別なトレーニングをほとんど必要とせず、放射線被曝のリスクもないため、従来の手法と比較してより安全かつ利用しやすい。浮腫の重症度にかかわらず、詳細かつ一貫性のある体積評価を可能とする点からも、3D スキャナーはリンパ浮腫研究における信頼性の高い優れた評価ツールとしての可能性を示している。

略語表

本文中および図中で使用した略語は以下のとおりである。

3D	three dimensional
CAD	computer-assisted design
CT	computed tomography
ICC	intraclass correlation coefficient
LoA	limit of agreement
MRI	magnetic resonance imaging
rpm	rotation per minute
STDV	standard deviation
μCT	micro-computed tomography

緒言

【背景】

リンパ浮腫は、リンパ節郭清や放射線治療、感染、あるいは先天異常などによりリンパ流が障害され、組織間隙にリンパ液が慢性的に貯留することで発症する(Rockson, 2001)。特に乳癌や子宮癌、前立腺癌といった悪性腫瘍のリンパ節郭清術後に発症する二次性リンパ浮腫は、慢性炎症、線維化、皮膚硬化、反復する蜂窩織炎などを引き起こし、身体的・精神的 QoL (Quality of Life) を著しく低下させる。乳癌における上肢リンパ浮腫の発症率はおよそ 20% とされる一方で、頭頸部癌や外陰癌、前立腺癌などでは報告によっては、最大で 90% の割合でリンパ浮腫が発症するとの報告もある(Plinsinga et al., 2024)。リンパ浮腫は、原因を問わず、発症すると自然軽快することはほとんどなく、徐々に進行し、単なる浮腫にとどまらず、免疫機能の破綻による易感染性や悪性腫瘍の易転移性という観点からの問題も抱えている。根本的な治療法はいまだ確立されておらず、現時点では保存的・外科的介入を組み合わせた対症療法が中心である(Park et al., 2020)。こうした難治性疾患としての性質から、近年ではその発症機序や治療法の開発を目的とした動物実験を用いた基礎研究が盛んに行われている(Azhar et al., 2020)。

Hsu らによる近年のレビューでは、マウス、ラット、ウサギ、ブタ、ヒツジ、イヌ、サルなど、多様な種を用いたリンパ浮腫モデルが報告されており、評価部位も後肢、前肢、尾部、耳介、頭頸部などに及ぶ(Hsu et al., 2022)。それぞれのモデルは、目的とする病態の再現性、手術操作の難易度、動物福祉、コスト、免疫系や遺伝背景の整備状況などに応じて選択されている。特にマウスは、解析可能な分子や遺伝子が豊富に揃っており、トランスジェニックモデルを用いた病態の解析や治療効果の研究が容易であるため、炎症、リンパ管新生、線維化といった病態の分子レベルでの解析に極めて有用である(Mieczkowski et al., 2022; Azhar et al., 2020)。さらに、比較的低コストでの研究が可能なため、多数の解析サンプルを容易に得ることができる点や、再現性の高い手術操作が可能な点などの点から、最も汎用性の高いモデルのひとつとして確立されている。

当教室においてもこれまで、マウス後肢リンパ浮腫モデルを開発し(Oashi et al., 2012; Iwasaki et al., 2017)、リンパ浮腫の病態の解析(Oashi et al., 2013)や治療介入法の検討を行ってきた(Shioya et al., 2016; Hoshino et al., 2023)。リンパ浮腫の進行や治療効果を正確に把握する上で、時系列的な重症度の経過を評価することは基本的かつ極めて重要な指標であり、肉眼的な浮腫の程度を定量化し、再現性ある形で追跡評価できる手法の確立は、研究の信頼性を大きく左右する。臨床においては、罹患した四肢の周径をメジャーで計測したり、放射線科学的な方法で評価するなどの手法が用いられている(Vargo et al., 2024)。動物実験においても、実臨床に倣った方法が広く取り入れられているが、小動物モデルにおいては評価対象のサイズが極めて小さく、

測定の再現性や正確性の確保が大きな課題となる。このため、単純な周径測定に加え、肢体の体積変化や面積を評価する手法などと工夫がされ、これら測定方法間の正確性を検討した文献も報告されているなど(Frueh et al., 2016), 小動物モデルにおける浮腫評価はいまだ議論が続いている重要な課題の一つである(Wiinholt et al., 2020; Bucan et al., 2022)。

伝統的に、リンパ浮腫の肉眼的な定量評価には、罹患肢の厚みを直接ノギスで測定するノギス法（図 1A）や、絹糸などを用いて周径を計測するシルク法が用いられてきた（図 1B）(Yoshida et al., 2015; Frueh et al., 2016)。これらの手法は比較的簡便であり、小動物モデルにおいても導入しやすい点が利点とされている。しかしながら、測定対象のサイズが非常に小さいため、測定の際に適切で繊細な技術を要する。また、いずれの方法も測定部位が四肢全体の一部に限られており、

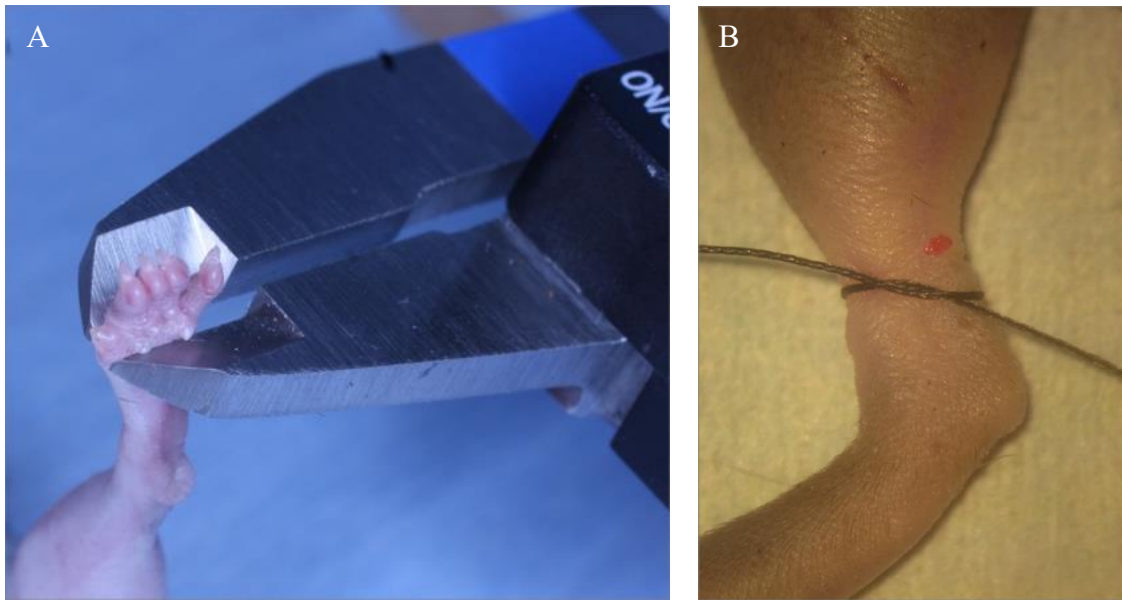


図1 伝統的に用いられてきたリンパ浮腫評価法

下肢の一部をサンプリングしており、測定部位が必ずしも患肢全体の重症度を反映しているとは限らない。

A：ノギス法

B：シルク法

リンパ浮腫の進行度や改善速度が部位ごとに異なる場合には、罹患肢全体の病態を適切に反映しきれないという問題がある。この課題を補うため、臨床写真を用いて患肢の面積を測定する方法（Planimetric assessment：面積法, 図 2A）や、水中置換法を用いて肢体の容積を評価する方法（Plethysmometry：容積法, 図 2B）などの方法

も用いられてきた(Frueh et al., 2016; Bucan et al., 2022)。前者は非侵襲的かつ視覚的な評価が可能である一方で、撮影時の体位変化やカメラアングルのわずかな差異によって測定精度が大きく左右されることが懸念されており、後者についても、小動物モデルにおいては水滴や泡の付着などわずかな誤差が全体の容積値に大きな影響を与えるため、測定の再現性や精密性に限界があると指摘されている(Bucan et al., 2022)。このように既存の方法は、物体への接触を前提としており、小動物特有の対象部位の小ささや、浮腫のために容易に変形するなどといった特徴から、測定者の測定技術や熟練度により測定者内のみならず測定者間でばらつきが大きくなるといった問題がある。

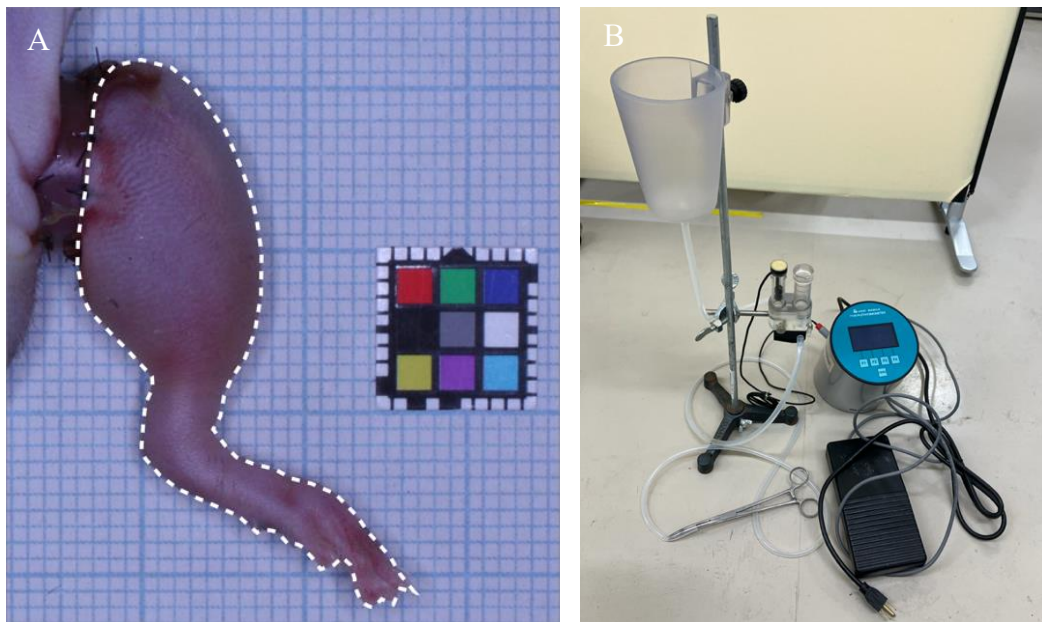


図2 患肢全体を評価する既存法

A：面積法

B：Plethysmometer

これら従来の評価手法における再現性や精度、全体評価の限界は、マイクロコンピュータ断層撮影 (micro-computed tomography; μ CT)、磁気共鳴撮影 (magnetic resonance imaging; MRI)、超音波検査など放射線学的な評価で克服できるとされており、正確な測定法としてはスタンダードとされている(Wiinholt et al., 2020)。これらの手法は高価な装置の使用を前提とし、撮影および画像解析に要する時間や操作の煩雑さといった運用面での課題を抱えている。加えて、前臨床研究の現場においては、トランスジェニック動物や病原体感染モデル動物を使用する場合、動物実験施設内での隔離区域の設定やバイオセーフティ基準の遵守が求められることが多く、

その結果として、動物を区域外へ搬出して画像撮影を行うことが困難な場合がある。このような状況下では、CT(computed tomography)やMRIなどの放射線学的画像評価を実施するためには施設内に対応可能な撮影装置が常設されていることが前提となり、物理的・運用的ハードルが非常に高い。また、 μ CTにおいては、繰り返し撮影による放射線被曝のリスクが避けられず、放射線を用いたリンパ浮腫モデルでは実験結果へ影響を及ぼしうる(Jorgensen et al., 2018)。したがって、施設環境に依存せず、どのような環境でも安全、簡便で低コスト、かつ非侵襲的に評価できる技術の導入が求められている。

3D スキャン技術は、対象物の表面形状を高精度に取得し、デジタルデータとして三次元的に再構築するための技術であり、これまで主に工業設計や品質管理、建築、ロボティクスなどの産業分野において活用されてきた。生体に対する 3D スキャンは、当初はアパレル業界における体型計測や衣類のフィッティング最適化などを目的として導入され、その後、医療分野にも応用が拡大している(Bindahman et al., 2012)。実際、形成外科領域では乳房の形態評価、美容外科領域では顔面の術前シミュレーション、歯科領域では歯牙や咬合関係のスキャンなど、3D スキャナーの精密性と再現性を活かした応用例が増加している(Koban et al., 2018; Koban et al., 2022)。これらの活用は、従来の視診や二次元評価では捉えきれなかった微細な変化を把握するための手段として注目されており、定量的で客観的な評価法の一環として医療現場において確実に定着しつつある(Olmos et al., 2023)。

こうした 3D スキャン技術は、かつては高価かつ専門的な機器を用いたため普及が進まなかったが、近年では技術革新とコストの低下により、スマートフォンやタブレット端末といった民生用デバイスへの搭載例も現れ、また十分な性能を持った市販の 3D スキャナーも多く発売され一般に普及しつつある技術となった。これらは、シンプルな操作で高精度な三次元情報を取得できるため、市販品でありながら研究・臨床の現場においても実用可能なレベルの精度を有している。3D スキャン技術の普及は、これまで専門機器なしには実現不可能だった三次元的評価が、容易に実施できる環境が整い、動物実験にも拡張される可能性を示唆している。特に、3D スキャナーの非接触性、高再現性、操作の簡便さ、測定者依存性の低さといった特性は、前臨床研究における評価過程の標準化や信頼性向上に大きく寄与すると考えられる。一方で、3D スキャナーの応用実績は依然としてヒトでの応用に限定されており、マウスのような極小スケールの個体に対する使用実績はない。これは、体表のサイズや反射特性、動きによる誤差の影響など、小動物特有の技術的課題が背景にあると考えられる。しかしながら、民生用デバイスの進化によって、これまで困難とされていた小動物への三次元スキャンの実装が現実的な選択肢となってきた。

本研究では、このような技術的・発想的進展に着目し、小動物モデルにおける非侵襲的かつ定量的な形態評価手法として、民生用 3D スキャナーの応用可能性を検討した。とくに、マウス後肢リンパ浮腫モデルを対象に、3D スキャナーを用いた新たな評価手法を導入し、従来の方法との比較を通じて、その信頼性・再現性・操作性に

について検証することを目的とした。本研究を通じて、3D スキャナーが小動物における形態評価の補助的な手段として有用である可能性を示すことを試みる。

【目的】

1. 3D スキャナーを用いたマウス後肢リンパ浮腫計測手法および測定プロトコルの整備

民生用 3D スキャナーを用いてマウス後肢リンパ浮腫モデルに対する三次元的形態評価を可能とするための測定手法および計測プロトコルを整備する。対象物のサイズや表面特性、動物の体動など、小動物特有の課題を考慮した上で、再現性と実用性を兼ね備えた評価手順の確立を目指す。

2. 既存評価法と比較した信頼性・再現性の検証

本手法の評価精度を検証するため、シルク法やノギス法といった従来の肉眼的評価法と比較し、観察者内および観察者間の信頼性（intra-rater/inter-rater reliability）ならびに再現性について分析する。3D スキャナーによる評価が測定者依存性の少ない手法であるかを検討する。

3. μ CT との比較による測定精度の検証

さらに、 μ CT による評価を基準とし、各手法における測定値の一致性と系統的誤差を Bland-Altman 解析などを用いて比較検討する。これにより、3D スキャナーを用いた定量的評価法の精度と妥当性を明らかにし、小動物モデルにおける形態評価の実験的信頼性を多面的に検討する。

1.1 方法

1.1.1 動物実験計画

本研究は、「動物の愛護及び管理に関する法律」（昭和48年法律第105号）、「研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針」（平成18年文部科学省告示第71号）、「実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準」（平成18年環境省告示第88号）およびその他関連法令に基づき、「国立大学法人北海道大学動物実験に関する規程」（平成19年4月1日海大達第61号）に従って実施された。本研究は、北海道大学動物実験委員会により承認された動物実験計画「リンパ浮腫治療の次なる一手～活性化大網培養上清を用いたリンパ浮腫の早期改善」（承認番号：23-0133）の一環として行った。

1.1.2 動物実験施設

本研究は、北海道大学大学院医学研究院附属動物実験施設において実施した。使用動物の飼育は、同施設3階にある小動物飼育実験エリアの小動物飼育室にて行い、人工蛍光照明による12時間明暗サイクル下で、固形飼料および自動給水ノズルを用いた標準的な飲食管理のもとに飼育した。動物実験操作は、同階の解析実験エリアに設置された共同生体試料解析室2（A3-402）にて行った。 μ CT画像撮影は同施設2階にあるイメージング室（A2-401）にて行った。

1.1.3 使用動物・機器・試薬

8週齢の雄性C57BL/6Nマウス(ブリーダー：Japan SLC, Inc., Hamamatsu, Shizuoka, Japan；販売：Sankyo Labo Service Corporation, Inc., Sapporo, Japan)購入し、実験開始前に1週間の予備飼育期間を設けて環境に馴化させた後、9週齢時に実験に供した。

全ての処置および外科的操作は、イソフルラン（Forane[®] Inhalant Liquid; AbbVie Inc., Tokyo, Japan）2.5%の吸入による全身麻酔下で、実験動物用麻酔装置（Laboratory Animal Anesthesia System; Shinano Manufacturing Co., Ltd., Tokyo, Japan）を用いて実施した。手術前日には、サージカルクリッパー（3M Surgical Clipper; 3M Health Care, Borken, Germany）およびチオグリコール酸を含有する除毛フォーム（Ask Hair Remove; Manet Co., Tokyo, Japan）を用いて体毛を除去した。

手術は、手術用顕微鏡(S100/OPMI[®] pico; Carl Zeiss Surgical GmbH, Oberkochen, Germany)を用いて、4倍から10倍の視野を適宜調整しながら行った。縫合糸は、6-0 ナイロン糸(Bear Medic Corporation, Tokyo, Japan)および10-0 ナイロン糸(Keisei Medical Industrial Co., Ltd., Tokyo, Japan)を用いた。

注射は、27ゲージの注射針付シリンジ(Myjector, syringe with an injection needle, for insulin; Terumo, Tokyo, Japan)を用いて行った。鼠径・膝窩リンパ節を可視化するため、2%パテントブルー(Wako Pure Chemical Industries Ltd., Osaka, Japan)溶液を用いた。

写真は、デジタル一眼レフカメラ(EOS Kiss X8; Canon Inc., Tokyo, Japan)にマクロレンズ(EF 50 mm f/2.5 Compact Macro Lens, Canon Inc.)および接写専用ストロボ(Macro Ring Lite MR-14EX, Canon Inc.)を装着して撮影した。

実験動物の足部厚の測定には、デジタルベニアキャリパー (Digital Caliper Mini 2 100 mm; Shinwa Rules Co., Ltd., Niigata, Japan) を用いた。下肢周径には 5-0 絹糸, プラスティックテープ (Transpore white; 3 M, Maplewood, MN, USA)を用いた。

3D スキャンは民生用の 3D スキャナー (Revopoint MINI; Revopoint 3D Technologies Inc., Shenzhen, China) 及び製造会社が配布する付属アプリ (Revo Scan; Revopoint 3D Technologies Inc., Shenzhen, China) を用いた。付属アプリはタブレットコンピュータ (iPad pro 3rd generation; Apple Inc., Cupertino, CA, USA) を用いて起動した。

CT 撮影のために、小動物用の μ CT (IVIS Spectrum CT imaging system, PerkinElmer, Inc., Hopkinton, MA, USA) を用い、撮影条件はボクセルサイズ 75 μ m, 視野範囲 6 $\times$ 6 $\times$ 3 cm, アルミフィルター厚 440 μ m, ビニング 2, 推定被ばく線量 13.2 mGy であった。

3D スキャンデータ及び CT スキャンデータなどデジタルデータはパーソナルコンピュータ (M2 MacBook Air, Apple Inc., Cupertino, CA, USA) を用いて解析した。

1.1.4 パイロット実験及び 3D スキャンプロセスの標準化

1.1.4.1 リンパ浮腫モデルの採用

当教室が報告したマウス後肢リンパ浮腫モデル(Iwasaki et al., 2017)は、シリコンスプリントを用いた急性リンパ浮腫モデルであり、リンパ浮腫の誘導に放射線照射を要さず、リンパ浮腫の発症が比較的早く、その自然経過が良く知られている。そのため、本研究の評価対象として適切と考え採用した。

1.1.4.2 3D スキャナー選定

小動物の細かい体表構造のスキャンのため、消費者向けに市販されている民生用 3D スキャナーの中から、マウスにも応用可能な高精度モデルの選定を試みた。スキャナー選定にあたっては、Amazon Japan 上で 5 万～20 万円帯の購入可能な 14 機種を対象に、各社の公式ウェブサイトおよびマニュアルより仕様情報を収集し、精度・解像度・対応可能な最小物体サイズなどの指標を比較検討した (表 1)。

3D スキャナーの性能において特に重要となるのは、「精度 (accuracy)」と「解像度 (resolution)」である。前者は実物の寸法と計測値との最大誤差 (例: ± 0.02 mm) で表され、後者はスキャナーが捉えることが可能な最小サイズを意味し、通常は点群密度やスキャン細密度 (例: 0.1 mm) として記載される。しかし、全ての製品において解像度が明示されているわけではないため、選定にあたっては精度と最小対応物体サイズの情報を参考とした。

最終的に本研究で使用したスキャナーは、精度 ± 0.02 mm というこの価格帯の機種としては最上位の性能を有しており、対応可能な物体サイズも 10 mm 程度とマウス

の後肢（全長 30 mm 以下）に十分対応し得る仕様を備えていた。小動物モデルにおけるリンパ浮腫の評価において理論的に適応可能と判断した。

表 1 オンラインストアで用意に購入可能な民生用 3D スキャナーのスペック

商品名	精度 (±mm)	解像度(mm)	最小物体サイズ(mm)
3DMakerpro Lynx	0.1	0.3	100
3DMakerpro Mole	0.05	0.1	15
3DMakerpro Moose	0.03	0.07	150
3DMakerpro Moose lite	0.05	0.1	150
BCDYH Mole	0.05	0.1	15
Bisofice CR-ScanLizard	0.05	0.1	15
Creality CR-Scan Ferret	0.1	0.16	150
Creality CR-Scan Ferret Pro	0.1	0.16	150
Revopoint Mini	0.02	N/A	10
Revopoint Pop3	0.05	N/A	20
Revopoint Range	0.1	0.3	50
Einstar Shining 3D	0.1-3	N/A	N/A

1.1.4.3 実験動物及びスキャナー留置方法及び測定過程の標準化

本研究における 3D スキャンの再現性および測定精度を高めるため、スキャナー本体および実験動物（マウス）の配置方法について段階的な検討と改良を行った。マウスの保持には、当初、段ボール素材を用いて自作した腹帯型の簡易保持台を用いた（図 3A）。これは両側後肢を外側に出す構造で、留置台と実験動物を立位体位での保持を試みたが、スキャン中固定性を保持することが困難であった。そのため、CAD（Computer-aided design）を用いてマウス留置のための台をデザインし 3D プリンターでプリントした（図 3B）。

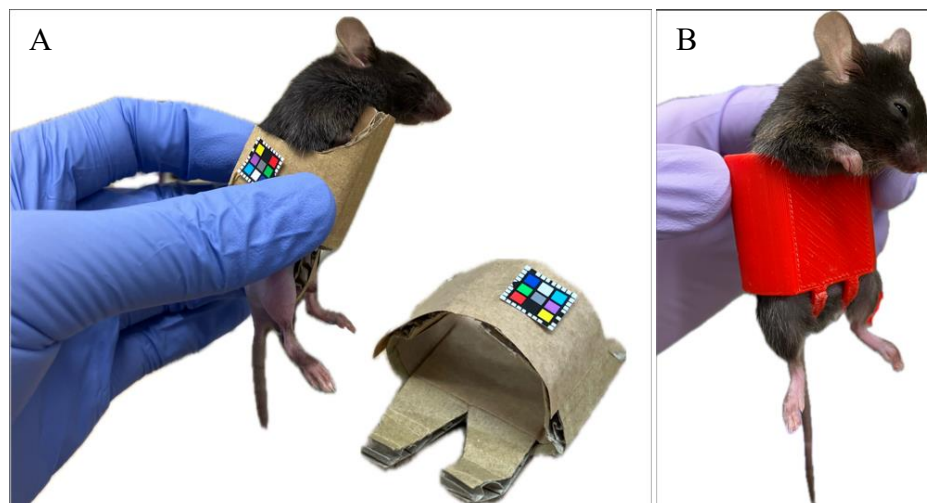


図3 マウスの保持帯のデザイン
 A：ダンボールで簡易的にデザインした保持帯
 B：CADを用いてデザインしたマウス保持帯

使用したスキャナーには、製品付属の三脚およびスキャン対象物体を載せる回転式ターンテーブルが含まれており、製品のマニュアルに記載されたスキャン時の適正距離は10から20 cmであった。初期設定では、付属の三脚を用いてスキャナーを固定し、メジャーを用いて距離を100～200 mmに調整した上でターンテーブルを配置し、そこにマウス留置台を載せて撮影することとした（図4A）。

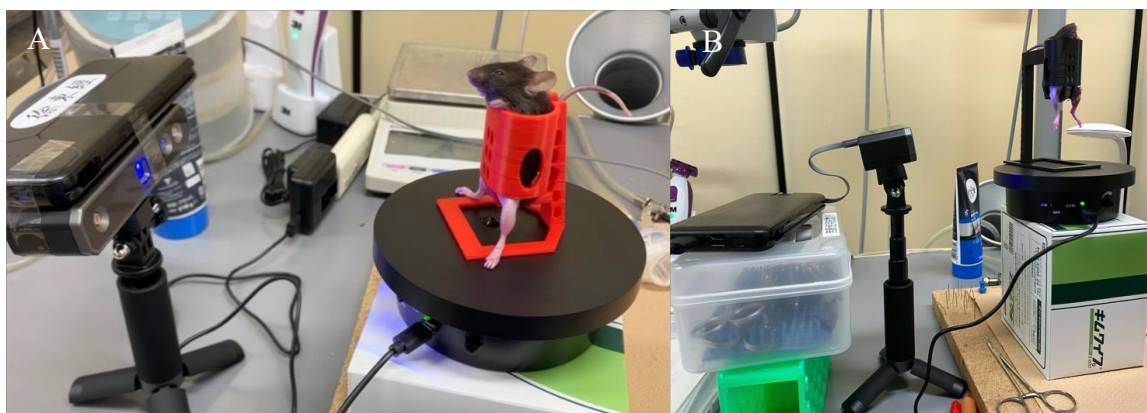


図4 付属しているターンテーブルと三脚を用いたマウススキャン
 A：ターンテーブルとスキャナーを平行に配置しスキャン
 B：マウスの保持帯を高く位置させ下から見上げる形でスキャン

この方法で、多くの場合スキャンが可能であったが、足底のスキャンデータが抜ける点、不明な理由でスキャンされない場合が生じた点が問題と考えた。特に足底部

の情報を取得するためには、立位ではなくマウスを空中に「ぶら下げる」体位で保持する構造とし、下方からのスキャンを実現した（図 4B）。しかしこの設計では、マウスを支える支柱がスキャナーの視野に干渉し、死角が生じる問題があった。そのため、スキャナーを固定するための設置台についても新たに設計を行い、支柱がスキャン範囲に入らないよう全体の位置関係を最適化した。また、付属したターンテーブルは回転速度が遅く、モーター出力も不十分であったため、別途モーター(N2O DC gear box motor, Chancsmotor, Hebei, China)および回転数調整ノブ(Walfront Motor Speed Controller, Walfront, Wuhan, China)を購入し、それらを設置できるようにシステム全体をカスタマイズした。

測定システムの最終形態は、マウスの腹部をプレートで支え、プレートを吊り下げアームと連結し、スキャナーソケットはマウスの後肢より 13 cm 離れた位置より、水平、-30 度、-45 度、-60 度下より見上げる角度で挿入できるように工夫した。（図 5）。

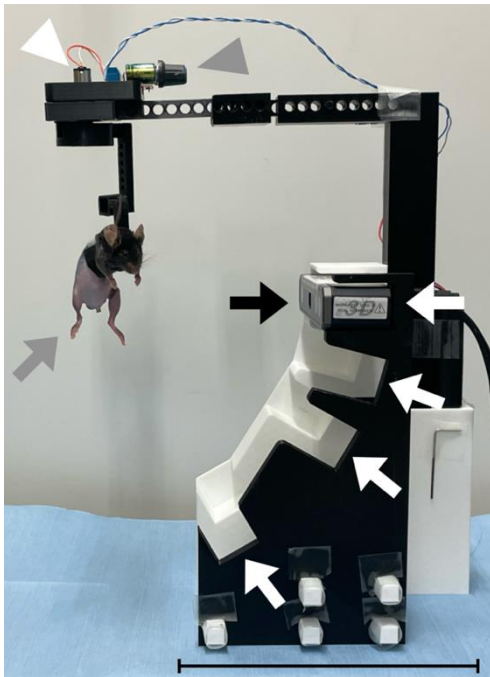


図 5 マウス後肢リンパ浮腫評価用 3D スキャナーエンクロージャーシステム
白矢頭：モーター，灰色矢頭：回転数調整用コントローラー，黒矢印：3D スキャナー，白矢印：3D スキャナーを取り付けるソケット（配置は 0 度，-30 度，-45 度，-60 度，ワームズアイビュー），灰色矢印：モーターから吊り下げられたプレートに設置されたマウス（胴体に対応する凹溝あり），3D スキャナーとの距離は 13 cm，スケールバー：15 cm

1.1.4.4 測定感度改善方法の検討

本研究で使用した民生用 3D スキャナーは、一般的な市販機種と同様に、物体表面に格子状またはドット状の光パターンを照射し、その歪みを複数のセンサーで検出する **Structured Light** 方式を採用している。この方式は高い空間解像度を有し、微細な表面構造の計測に優れる一方で、対象物の色調、明度、反射特性などといった表面状態の影響を強く受けるという特性がある。

マウス後肢リンパ浮腫モデルにおいては、浮腫の経時的変化に伴い、皮膚の発赤やうっ血、色素沈着などによって体表面の色調が変化する。また、剃毛処置後、毛根が成長期に入り、皮膚表面の明度が低下し、可視光線によるスキャン精度が不安定化する場面が散見された。これらの要因は、**Structured Light** 方式における投光パターンの反射効率を低下させ、スキャンデータの欠損やノイズを引き起こす要因となる。

以上を踏まえ、スキャン感度の改善を目的に、対象表面の明度を均一かつ高く保つための工夫を行った。具体的には、生体に対して安全性が高く、ロッククライミングや重量挙げなどのスポーツ場面で手掌の滑り止めとして使用されるマグネシウムカーボネート系のチョーク（Setouchi Magnesio Climbing; Sanyou Clay Industry Co., Ltd., Okayama, Japan）に着目した。このパウダーをマウスの後肢全体に薄く塗布することで、表面の散乱反射を増強し、光パターンの認識精度を大幅に改善することができた（図 6）。この処置は、病態や測定後の皮膚状態に影響を及ぼすことなく、測定データの安定性と再現性を向上させる上で有用な手段となった。また、本方法は低コストかつ簡便であり、特別な装置や薬品を必要としないことから、将来的な標準化においても有用性が高いと考えられる。



図 6 チョーク塗布

マウス体表の明度をコントロールすることができる。

1.1.4.5 測定対象とするパラメーターの検討

3D スキャナーによる形態データからは、足部厚 (paw thickness)、周囲長 (circumference)、断面積 (cross-sectional area)、体積 (volume) などといった複数のパラメーターを抽出可能である。本研究では、これらのうち実験的意義が高く、かつ実用性・精度の観点から妥当と考えられる指標を選定し、その再現性と精度を μ CT との比較を通じて評価した。

まず足部の厚みは、学会発表や先行研究においてリンパ浮腫の経時的評価指標として最も頻繁に採用されていることから、本研究でも主要な定量パラメーターとして採用した。また、下肢の周囲長は、当教室で過去より持続的に採用されてきた評価指標であり、比較可能性と研究蓄積の観点から選定した。

一方で、Planimetry は文献的には報告されているものの、実際の実験研究では応用例が少ないことから採用を見送った。その代替として、3D スキャンで得られた下肢の断面積を CT 画像の断面と比較することで、その有効性を評価する方針とした。

体積評価に関しては、過去に当教室でも plethysmography を採用していたが(Shioya et al., 2016)、測定誤差が大きいとの報告が多く、また CT との比較研究が既に発表されていることから、今回はスキャナーでの体積測定を中心に据えた(Bucan et al., 2022)。ただし、将来的な臨床・前臨床研究において体積測定が再評価される可能性があるかと判断し、検討対象としては残すこととした。

このように、測定パラメーターの選定においては先行研究、施設内の研究慣習、文献的有用性、データの客観性・精度・再現性の観点から多面的に評価し、それぞれに最適な指標を用いて比較検証を行った。

1.1.4.6 3D データ処理の条件及び方法の検討

3D スキャナーで取得された初期データは、一般的に点群データ (point cloud data) として収集される (図 7A)。これは、対象物表面の各座標点 (X, Y, Z) を三次元的に記録したものであり、直接的な形状解析や定量評価には適していない。そのため、測定誤差やノイズの影響を最小限に抑えつつ、解析に耐えうる 3D モデルへ変換するためのメッシュ化 (Mesh 処理) が必要となる (図 7B)。

メッシュ化は通常、以下のようなステップを経て実行される。まず、複数の角度から取得された点群を統合し、三次元的に整合性のあるモデルを構築する。ターンテーブルを用いて取得された複数のスキャンフレームを結合することで、対象物全体の構造を一体化する工程である。これは、視点ごとの誤差補正や重複領域の整合性確保において重要である。次に、センサー誤差や背景の干渉によって発生した外れ値やノイズを除去する工程を行う。適切なフィルター設定により、測定誤差の原因となる点群を排除し、後続のメッシュ生成における形状破綻を予防できる。その後、得られた点群データをもとに、製造会社ごとのアルゴリズムを用いて三角ポリゴンによる表面メッシュが生成される。さらに、表面の滑らかさを確保するスムージング処理や、未スキャン領域や欠損部位の補完を行うことで、連続し、かつ閉じた表面を構築し、解析に適した 3D 形状が得られる。

点群統合やノイズ除去の際には、しきい値や処理強度などの細かな設定が可能であるが、一般向けに販売されている 3D スキャナーのソフトウェアでは、専門的知識を有しないユーザーでも扱えるよう、これらの処理が自動化されていることが多い。本研究では、他分野の研究者による再現性や導入の容易さを重視し、自動化機能（アプリケーション上 One click-edit）及び欠損部の埋め込みは Plane mode のみを用いた。

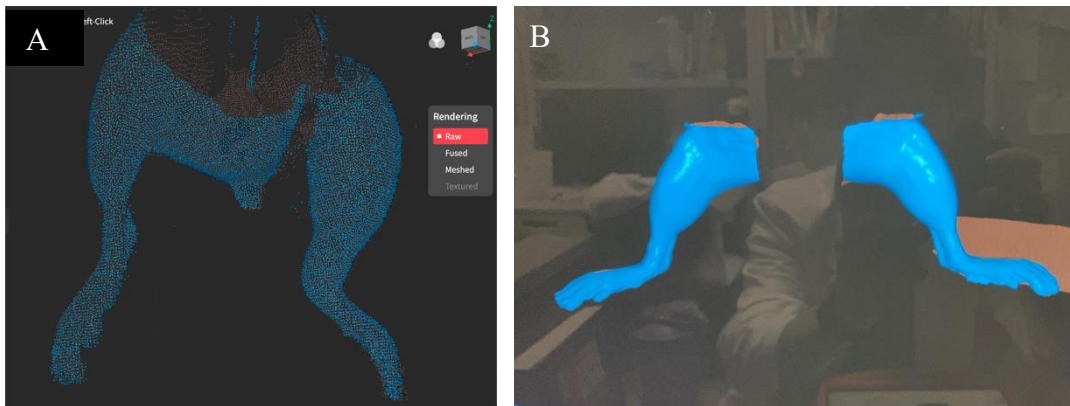


図 7 スキャンデータの処理過程

A：点群データ

B：メッシュ処理後のデータ

1.1.4.7 CT 撮影条件の検討

本研究で使用した μ CT 装置には、スキャン条件が解像度ごとにプリセット化されており、いくつかのモードが選択可能であった（表 2）。高解像度モード（High）は、微細構造の描出には優れる一方で、撮影時間の大幅な延長や被写体への被曝量の増加、データサイズの肥大化などの制約があった。また、標準モード（Standard）は撮影時間の短縮やデータ管理の容易さといった利点はあるものの、細部の描出が不十分となり、正確な輪郭抽出や断面積評価に支障をきたす可能性がある。

これらの点を総合的に勘案した結果、中等度の空間解像度と時間効率のバランスが取れた Medium モードが、マウス後肢の体積評価において最も適切であると判断した。本研究では、得られた断面画像から断面積や体積の解析を行うことを目的としており、撮影対象のサイズや必要とされる精度との整合性からも Medium モードが適していた（図 8）。

表2 μ CT のプリセットと条件表

CT Acquisition Mode	Voxel Size (μ m)	Resolution	FOV LxWxH (cm)	Filter	No. of Views	Binning	Est. Dose (mGv)	Total Time (sec)	File Size (MB)
Standard-One Mouse	150	425	12x12x13	440 Al	720	4	52.8	140	256
Standard-Two Mice	150	425	12x12x13	120 Cu	720	4	23.0	150	256
Fast	300	850	12x12x13	440 Al	360	4	13.2	90	32
Medium Res	75	225	6x6x3	440 Al	720	2	13.2	210	512
High Res (for imaging the bottom 2 cm of the field of view)	40	150	2.4x2.4x2.0	120 Cu	1440	1	46.0	300	360
High Res Top (for imaging the top 2 cm of the field of view)	40	150	2.4x2.4x2.0	120 Cu	1440	1	46.0	300	360

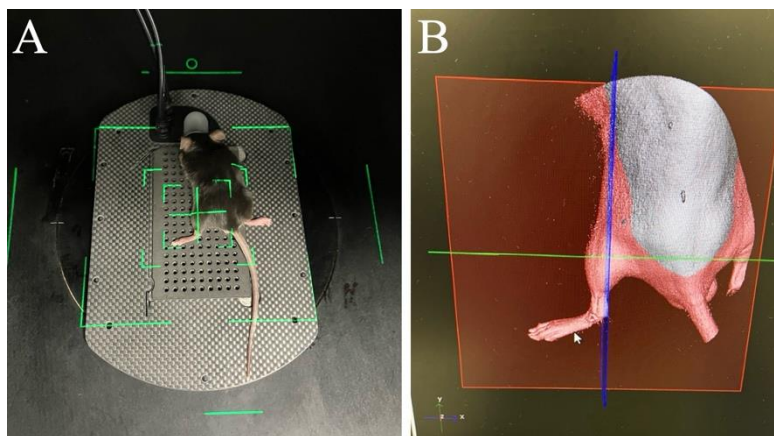


図8 μ CT 撮影

A : μ CT の撮影

B : 撮影で得られた画像

1.1.4.8 デジタルモデル解析ソフトウェアの選定

3D スキャナーによって取得されたオブジェクトデータの解析を行うにあたり、本研究では、安定的かつ再現性のある定量評価を可能とする解析ソフトウェアの選定を行った。使用するソフトウェアには、研究者の立場から無償で利用可能であり、高性能なワークステーションを必要とせず、一般的なスペックのパーソナルコンピュータでも快適に動作すること、さらに、不規則な生体形状に対しても直感的な操作で解析が可能であること、という三点を要件として設定した。

これらの条件を満たす候補として、ユーザーフレンドリーなインターフェースを備えた Fusion 360 (Autodesk 社) および 3D Slicer (Brigham and Women's Hospital 主導のオープンソースプロジェクト) が検討対象となった。

Fusion 360 は CAD を目的として作られたソフトウェアであり、優れたモデリング機能と視覚的操作性を有している一方で、無償ライセンス版では扱える仮想オブジェクト数に制限があり、また精密な不規則形状を扱う際には一定以上の計算資源を必要とするため、動作に時間を要した。加えて、医療画像解析に特化した機能が乏しく、本研究の目的に対する適合性が低いと判断された。

一方、3D Slicer は、もともと医用画像解析向けに開発されたオープンソースソフトウェアであり、不定形構造の容積測定への使用実績を有している。実際に、既存文献においても 3D Slicer を用いた肺癌容積測定例が報告されており (Velazquez et al., 2013), 信頼性の高い前例が存在する。加えて、本ソフトウェアは比較的軽量であり、一般的なノート型パソコンでも快適に動作することが確認された。以上の理由から、本研究では 3D Slicer を用いて、3D スキャンデータの読み込み、位置調整、しきい値処理、断面積および体積の算出といった一連の解析処理を実施することとした。

1.1.5 本実験

1.1.5.1 測定パラメーター及び測定ポイントの設定

1.1.4.5 節で述べたように、下肢周径、足部厚、断面積、容積の 4 つを主要な解析パラメーターとして設定した。以下に、それぞれの評価方法と測定手順について詳述する。

1.1.5.1.1 下肢周径（シルク法）

既報を参考に (Yoshida et al., 2015; Hoshino et al., 2023), マウス後肢の踵より近位 5 mm の位置（測定ポイント A）において実施した。測定方法としては、まず、湿潤させた 5-0 絹糸を使用し、外科用実体顕微鏡下（S100/OPMI® pico）で対象部位に糸を平行に密着させ、皮膚との間に隙間が生じないように注意深く巻き付けた。糸の巻き付け後、糸を半結紮して固定し、結紮部を避けるように切断した。切断した絹糸は、粘着テープ（Transpore white; 3M, Maplewood, MN, USA）上に丁寧に貼り付けた後、デジタルノギス（Digital Caliper Mini 2 100 mm; Shinwa Rules Co., Ltd., Niigata, Japan）を用いてその長さを正確に測定した。この測定値をもって、対象個体の後肢における足部周径（circumference）を評価した。

1.1.5.1.2 足部厚（ノギス法）

後肢の踵から遠位 9 mm の位置（測定ポイント B）において、足背と足底間の厚みを測定した。測定には、デジタルノギス（Digital Caliper Mini 2 100 mm; Shinwa Rules Co., Ltd., Niigata, Japan）を用い、測定精度向上のため、外科用実体顕微鏡（S100/OPMI® pico; Carl Zeiss Surgical GmbH, Oberkochen, Germany）下で観察しながら実施した。測定時は、対象肢を過度に圧迫しないよう細心の注意を払い、かつノ

ギスのアームが足背・足底の皮膚に正確に接触するよう位置合わせを行った。測定値は、ノギスに表示された最小単位まで記録し、後の解析に用いた。

1.1.5.1.3 3D スキャン (3D スキャン法) 及びスキャンデータの解析

1.1.4.3 節で作製したマウス後肢スキャンシステムを用いて、各個体の後肢を 3D スキャンした。取得されたスキャンデータは、1.1.4.6 節に示した条件に従って Mesh 化処理を行い、1.1.4.8 節で述べた解析ソフトウェア (3D Slicer) により読み込んだ。その後、1.1.5.1.1 節および 1.1.5.1.2 節で定義した測定ポイント A および B に基づき、周径および足部厚を解析した。断面積については、測定ポイント A における横断面を抽出して算出した。また、容積評価は、後肢に装着したシリコンスプリントより遠位部位を測定範囲として定義し、同ソフトウェアにより体積を算出した (図 9A)。

1.1.5.1.4 μ CT

μ CT 撮影は、IVIS Spectrum CT イメージングシステム (PerkinElmer, Inc., Hopkinton, MA, USA) を用い、イソフルラン麻酔下に腹臥位でマウスを固定して実施した。撮影パラメーターは、ボクセルサイズ $75\ \mu\text{m}$ 、視野範囲 $6 \times 6 \times 3\ \text{cm}$ 、アルミフィルター厚 $440\ \mu\text{m}$ 、ビニング値 2、推定被ばく線量 $13.2\ \text{mGy}$ とした。得られた CT 画像は、3D Slicer を用いてセグメンテーションを行い、上記で述べたパラメーターを測定した。この測定値を真値とみなした (図 9B)。

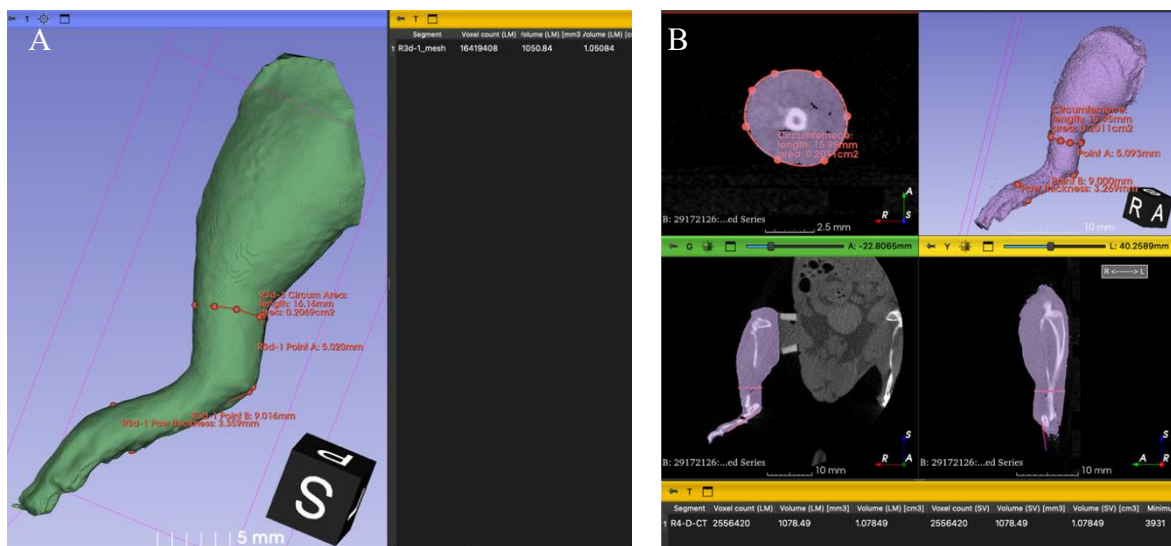


図 9 3D Slicer ソフトウェア上でのパラメーター測定

A : 処理後のスキャンデータでのパラメーター測定

B : CT 画像を用いたパラメーター測定

1.1.5.2 測定時間の定義

測定時間は、観察者の作業開始から測定完了までの一連の流れをスマートフォン（iPhone SE3, Apple Inc., Cupertino, California, USA）で記録し、手技ごとの操作負担の違いを客観的に把握することを目的とした。各測定法における測定時間の定義は以下の通りとした。

1.1.5.2.1 シルク法

観察者が外科用実体顕微鏡の接眼レンズに視線を合わせた瞬間を測定開始時点とし、絹糸を皮膚表面に密着させて巻き付け、真っ直ぐに整えたうえで粘着テープに貼り付けた時点を測定終了時点と定義した。

1.1.5.2.2 ノギス法

観察者がノギスを手に取った瞬間を測定開始時点とし、足部厚を計測し、得られた値を記録表に書き込んだ時点を測定終了時点と定義した。

1.1.5.2.3 3D スキャン法

スキャンング用アプリケーション上で「開始」ボタンを押下した瞬間を測定開始時点とし、スキャン終了後に点群データを簡易的に確認し、ファイル名を記入して保存を完了した時点を測定完了と定義した。

1.1.5.3 観察者トレーニング

本研究においては、測定の客観性と再現性を確保するため、測定を担当する3名の観察者（いずれも本論文の著者には含まれない）に対し、事前に統一的なトレーニングを実施した。いずれの観察者も、本研究で用いる測定技術に関する事前経験を有していなかった。

トレーニングは、対象とする後肢リンパ浮腫モデルとは異なる個体を使用して行われた。具体的には、シルク法およびノギス法についてそれぞれ10回ずつの練習測定を実施し、3D スキャナーを用いた測定についても3回の試行スキャンを行った。トレーニングにあたっては、著者が各手技について実演を行った後、各観察者の操作に対して適宜フィードバックを行い、手技の標準化を図った。トレーニング段階で取得された測定データはすべて練習用と位置づけ、解析対象からは除外した。

本プロセスにより、観察者間の測定手技の均質化を図るとともに、以降のデータ収集における精度および一貫性の向上を目指した。

1.1.5.4 重症度の定義

リンパ浮腫の重症度は、当教室での報告を参考に(Iwasaki et al., 2017; Hoshino et al., 2023), 術後の経過日数に基づいて以下の3段階に分類した。浮腫は術後3～4日目にピークに到達することから、非手術群を浮腫が認められない非浮腫群、術後3～4日目の群を重症群、および術後9～11日目の群を中等度群と定義した。

1.1.5.5 統計学的検討

本研究では、民生用 3D スキャナーの前臨床動物実験における定量的評価ツールとしての妥当性を多面的に検証するため、統計学的観点から以下の 3 点に焦点を当てた評価計画を立案した。すなわち、(1) 測定再現性、(2) 測定精度、(3) 操作性の 3 側面である。

1.1.5.5.1 測定の再現性 (reliability) の検証

3D スキャナーの特徴の一つとして、操作者の技量や熟練度に左右されにくい、安定した測定結果の得られる信頼性の高さが仮説として挙げられる。本研究では、観察者内信頼性 (intra-rater reliability)、観察者間信頼性 (inter-rater reliability)、浮腫重症度ごとの再現性の検証という 3 軸に基づいて測定の再現性を評価した。観察者内信頼性は同一観察者が同一標本を複数回測定し、ICC (intraclass correlation coefficient) により測定内変動を評価した。これは、方法ごとの一貫性の指標として重要である。これらの信頼性評価には、Koo ら (2016) の提案した ICC の解釈基準 (ICC < 0.5 : Poor, 0.5 ~ 0.75 : Moderate, 0.75 ~ 0.9 : Good, 0.9 ~ 1.0 : Excellent) を採用して解析を行った (Koo and Li, 2016)。観察者間信頼性は、複数の観察者による同一標本の測定結果の一致度を評価する。ただし、実験の現実的な運用上、複数名の観察者が同時に測定を行うことは困難であるため、真値との比較により、観察者間の癖や技術により偏り、ばらつきがあると仮説をたて、3D スキャナーでそれらが減少することを示す形式を採用した。これにより、測定工程のばらつきを排除し、解析工程における観察者依存性の有無を検討した。浮腫の進行程度にかかわらず安定した再現性が得られるかを確認するため、正常・中等度・重度と異なる重症度別の評価も行うことにした。

1.1.5.5.2 測定の精度 (accuracy) の検証

測定値の「正確性」を検証するにあたり、Gold standard とされる μ CT による測定値を真値と仮定し、各評価手法との誤差を比較することにした。精度評価では以下の点を考慮した。

方法間比較には Bland-Altman 解析を使用した。これはあくまで「一致性」の可視化を目的としており、優劣を示す手法ではない。したがって、手法間の精度の優劣を比較する目的では、 μ CT との偏差 (mean bias, limits of agreement) を主要指標とした。

優劣の評価項目には、周径 (circumference)、足部厚 (paw thickness) とした。容積評価については、既存の Plethysmography による方法に関して、測定誤差が大きく、再現性に乏しいとする報告が複数存在しており、さらに μ CT との比較研究も既に報告されている。したがって、本研究での優劣の評価項目としての Plethysmography は除外し、スキャナーと μ CT の直接比較に基づく容積評価の精度検討を行った。また、新しい評価項目としての断面積については、 μ CT との比較により精度を検証した。

1.1.5.5.3 操作性 (ease of use) の検討

3D スキャナーの操作性の高さは、観察者の訓練状況に依存せず安定した測定結果を得られるという仮説に基づいて検討した。操作の習熟効果 (training effect) を評価するため、各観察者の測定回数と所要時間・測定誤差との関係性を時間軸で解析することにした。

1.1.5.5.6 データの収集

1.1.5.5.1 節で述べた通り、同一個体を用いた観察者間信頼性の評価には、全観察者が同時に測定を行う必要があるが、現実的な運用上の制約がある。また、リンパ浮腫誘導後 3～4 日目に相当する急性期においては、数時間単位で浮腫の程度が大きく変化するため、同一個体を用いた観察者間比較には時間的な変動が強く影響する。このため、本研究では同一個体に対する観察者間比較は行わず、浮腫の重症度によって「非浮腫群」「中等度浮腫群」「重度浮腫群」の 3 群に分類した上で、各群において異なる個体を用い、観察者特異的な測定傾向や精度の違いを間接的に評価する設計とした。

具体的には、3 名の観察者が、それぞれの群から 3 個体ずつを選定し、各個体に対してシルク法、ノギス法、3D スキャン法の 3 種の手法を用いて、それぞれ 3 回ずつの繰り返し測定を実施した。これにより、観察者内信頼性および観察者間の測定傾向を多角的に評価可能なデータを収集した。

1.2 結果

1.2.1 観察者内再現性

各手法における ICC を算出した。従来法であるシルク法およびノギス法においても概ね良好な再現性 (ICC 0.75~0.89) が得られたが、スキャン法では全項目において 0.99 前後の極めて高い ICC が得られた (表 3)。特に、面積および容積の測定において、スキャン法は一貫して高い再現性を示した。足部厚測定では、ノギス法に比べ、スキャン法の方が再現性が高く、測定者間のばらつきが小さいことが示された。これらの結果は、民生用 3D スキャナーが、小動物モデルにおいても高い測定再現性を確保できる有力なツールである可能性を示唆している。

表 3 各測定者における各測定項目の観察者内再現性 (ICC 値)

観察者	周径測定		足部厚測定		断面積	容積
	シルク法	スキャン法	ノギス法	スキャン法	スキャン法	スキャン法
1	0.757	0.993	0.743	0.787	0.994	0.997
2	0.966	0.990	0.516	0.794	0.991	0.996
3	0.890	0.994	0.833	0.882	0.993	0.985

スキャン法を用いた周径、足部厚、断面積、容積の測定はいずれも高い再現性 (ICC > 0.99) を示した。一方、従来法 (シルク法およびノギス法) では再現性にばらつきが見られ、特に観察者 2 において、ノギス法による足部厚測定では低い ICC (0.516) が認められた。

これらの結果は、民生用 3D スキャナーを用いることで、従来法に比べて高精度かつ安定した測定が可能となることを示唆している。

1.2.2 観察者間再現性

本研究では、各観察者が異なる個体に対して測定を行ったため、直接的な観察者間信頼性を評価することはできなかった。しかし、従来法および 3D スキャン法による四肢測定値と、 μ CT による参照値との比較分析により、観察者特有の測定傾向およびそれが測定精度に与える影響について洞察を得ることができた (図 10)。

周径測定においては、観察者間で差異が認められた。シルク法を用いた場合、観察者 1 および観察者 2 は、いずれも真値と比較してわずかに過大評価する傾向を示し、それぞれ平均差は 0.51 mm (95%信頼区間: 0.14~0.87 mm)、0.45 mm (95%信頼区間: 0.08~0.81 mm) であった。これは、測定の際に絹糸を緩めに縛って測定していることを反映している。これに対し、観察者 3 は逆に過小評価する傾向を示し、平均差は -0.55 mm (95%信頼区間: -0.92~-0.19 mm) であり、強く縛って測定する癖があることを示す。3D スキャナーを用いることで、この差が抑えられている。

足部厚の測定結果においても、ノギス法と 3D スキャン法との間で異なる傾向が認められた。ノギス法では、観察者 1 が平均差 -0.58 mm (95%信頼区間： $-0.67 \sim -0.48$ mm) と顕著な過小評価傾向を示し、観察者 3 は平均差 0.18 mm (95%信頼区間： $0.08 \sim 0.27$ mm) とわずかな過大評価傾向を示した。一方、3D スキャン法では、測定の一貫性が向上し、特に観察者 3 においては、平均差がほぼゼロであり、 μ CT 基準とほぼ一致する結果が得られた。

各観察者における信頼区間もより狭くなり、観察者 1： $-0.19 \sim -0.06$ mm, 観察者 2： $-0.22 \sim -0.09$ mm, 観察者 3： $-0.06 \sim 0.06$ mm という結果であった。

これらの結果から、3D スキャナーを使用することにより、周径測定および足部厚測定のいずれにおいても、観察者依存性が低減されることが示唆された。

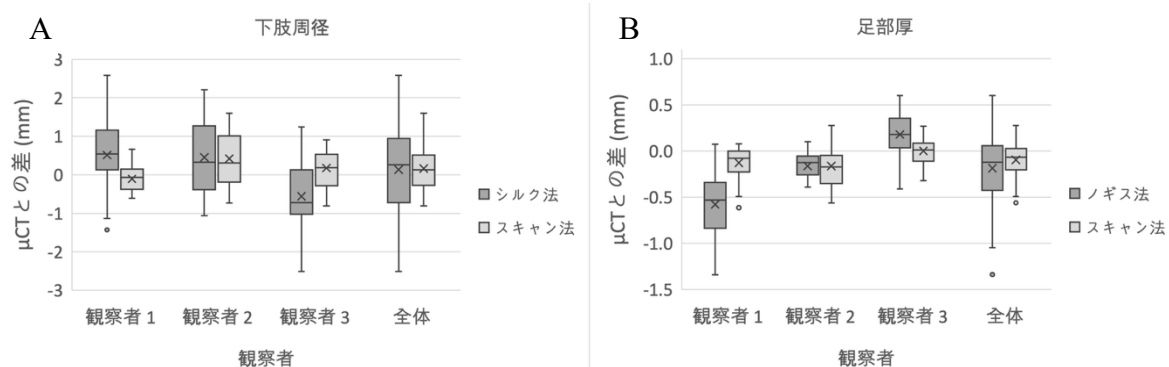


図 10 測定者間における測定値の差異に関する比較解析

A：シルク法およびスキャン法による四肢周径測定と μ CT 基準値との比較：3 名の測定者による結果をボックスプロットで示す。シルク法に比べ、スキャン法はばらつきが小さい。

B：ノギス法およびスキャン法による足底厚の測定と μ CT 基準値との比較：3 名の測定者による結果をもとに、ノギス法とスキャン法による足底厚の測定値を比較。スキャン法による測定値は CT 基準値により近く、ばらつきも小さく信頼区間も狭い。

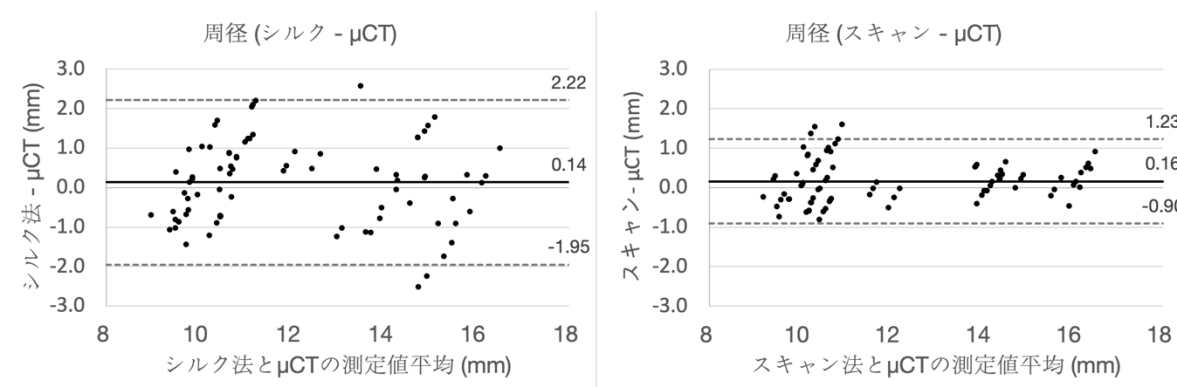
1.2.3 方法間の比較

シルク法及びノギス法はスキャン法に比して平均バイアスは大きな差はなかったが、測定値のばらつきである LoA (Limits of Agreement：一致限界) が大きく、特に浮腫の重症度によるバイアスの大きさ及びばらつきが一定ではなかった。

一方、スキャン法は、いずれの浮腫重症度においても標準偏差が小さく、LoA が狭い結果を示し、再現性の高さを裏付けた。バイアスが常に最小というわけではないものの、全体としての測定の安定性が高く、操作者依存性も低い点から、より一貫性のある実用的な評価手法であると考えられた

1.2.3.1 方法間の総合評価

各種浮腫評価手法と μ CT による測定値との差を Bland-Altman 解析することで、方法間の優位性を評価した。プロットには真値との差の平均と LoA が示され、測定の精度とばらつきが可視化されている。周径測定において、シルク法では平均差が 0.14 mm と比較的小さいものの、LoA は -1.95 mm から 2.22 mm と広く、測定値のばらつきが大きく、推定精度が低いことが示唆された（図 11）。一方、スキャン法は平均差が 0.16 mm とほぼ同等であるにもかかわらず、LoA は -0.90 mm から 1.23 mm と狭く、測定の一貫性が高く、CT 標準からの逸脱が少ないことが示された。この平均値の精度の違いには、特にシルク法において必要となる体位の差が影響した可能性がある。これらの結果は、スキャン法がシルク法に比べて優れた信頼性を有するこ



とを示している。

図 11 周径測定における一致度の評価

A：シルク法と CT 基準値の比較で、シルク法による周径測定値と CT 基準値との一致度を可視化した。

B：スキャン法と CT 基準値の比較で、スキャン法と CT 基準値との間の周径測定の一貫度を評価した。平均差が小さく、一致限界も狭いことから、スキャン法は CT 基準に対してより一貫した結果を示すことが確認された。

足部厚の測定において、ノギス法では平均差 -0.18 mm、LoA は -0.97 mm から 0.06 mm であり、CT と比較して明らかな過小評価と高いばらつきが認められた（図 12）。対照的に、スキャン法では平均差 -0.09 mm、LoA は -0.46 mm から 0.26 mm と、変動幅が小さく、CT 基準に対するバイアスも軽微であった。両手法とも CT に対して過小評価傾向を示したが、スキャン法は一貫してばらつきが少なく、バイアスも小さい結果となった。

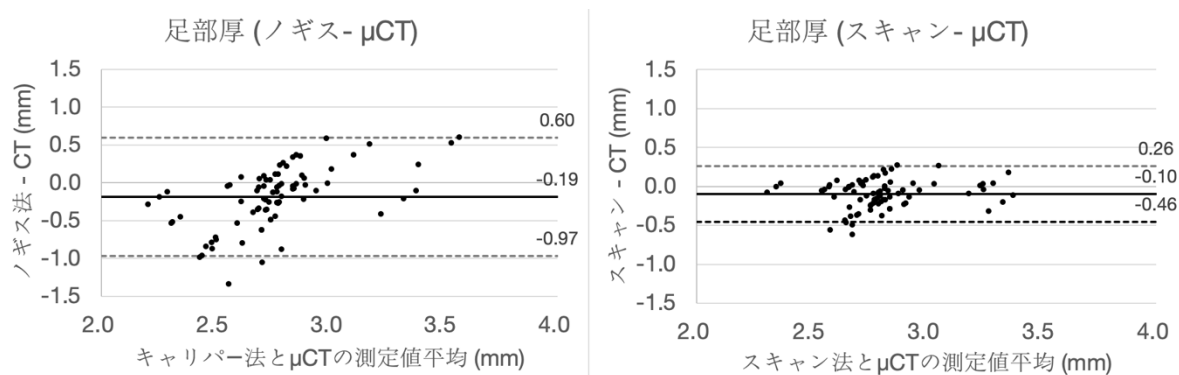


図 12 足背厚測定における一致度の評価

A：ノギス法と CT 基準値の比較では、ノギス法による足背厚の測定値と CT 基準値との比較を示した。

B：スキャン法と CT 基準値の比較では、スキャン法による足背厚の測定値と CT 基準値との一致度を評価した。プロットでは過小評価の傾向が軽度であり、一致限界も狭く、測定結果の一貫性および信頼性が高いことが示された。

1.2.3.2 重症度が測定に与える影響の検討

さらに、浮腫の重症度ごとに各手法の測定性能の違いを検討した結果（表 3），シルク法は無浮腫および高度浮腫群においては比較的バイアスが小さく、測定精度において一部優位性を示した。しかし、中等度浮腫群ではバイアスが増加し、特に高度浮腫群において標準偏差および LoA が大きくなり、再現性と精度が低下する傾向が見られた。

表3 浮腫重症度別における測定方法による Bias, STDV(standard deviation), および LoA (単位: mm)

シルク法- μ CT 法	Bias	STDV	Lower LoA	Upper LoA
None	-0.02	0.85	-1.68	1.65
Moderate	0.59	1.06	-1.49	2.07
Severe	-0.16	1.14	-2.39	2.07
スキャン法- μ CT	Bias	STDV	Lower LoA	Upper LoA
None	-0.14	0.41	-0.95	0.67
Moderate	0.45	0.67	-0.87	1.77
Severe	0.18	0.32	-0.45	0.81

ノギス法- μ CT 法	Bias	STDV	Lower LoA	Upper LoA
None	-0.15	0.23	-0.60	0.30
Moderate	-0.11	0.37	-0.83	0.61
Severe	-0.30	0.53	-1.34	0.75
スキャン法- μ CT	Bias	STDV	Lower LoA	Upper LoA
None	-0.14	0.22	-0.58	0.30
Moderate	-0.05	0.14	-0.33	0.24
Severe	-0.10	0.17	-0.43	0.22/

1.2.4 新しいパラメーターとしての断面積, 後肢容積

新規手法による断面積測定と CT 画像との比較において, Bland-Altman 解析では平均バイアスが 0.55mm^2 とわずかな過大評価を示した。標準偏差は 1.03mm^2 であり, LoA は -1.48mm^2 から 2.57mm^2 の範囲に分布しており, 一定のばらつきが認められた。しかしながら, ICC は 0.977 と非常に高く, 系統的なバイアスや変動幅の存在にもかかわらず, 一貫性の高い信頼性を示した (図 13A)。

一方, 後肢容積の測定に関しては, スキャン法により μ CT と比較して平均 -15.85mm^3 という有意な過小評価が示された。標準偏差は 47.58 と大きく, LoA は -109.11mm^3 から 77.40mm^3 と分布しており, 過小評価と過大評価の両方が生じる可能性が示唆された。それにもかかわらず, 本手法は ICC が 0.982 と極めて高く, 容積評価においても非常に高い再現性を有することが確認された (図 13B)。

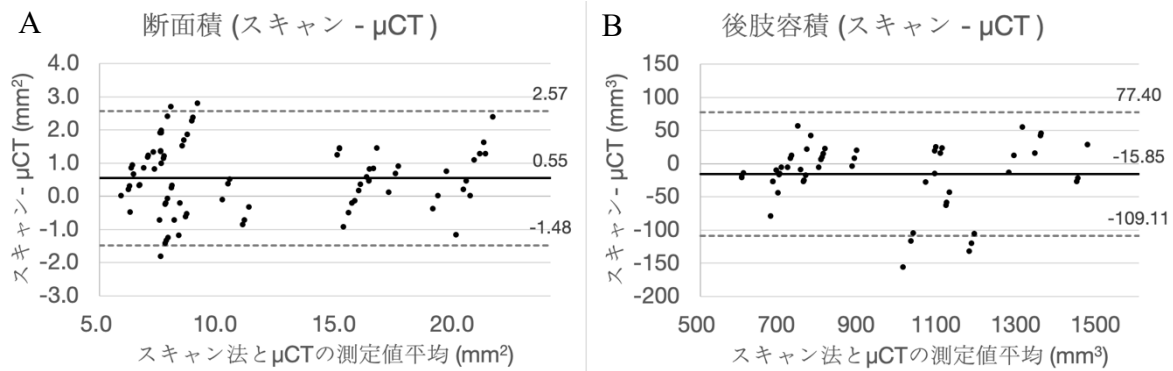


図 13 浮腫評価における新たなパラメーター

A：断面積と μ CT 基準との比較

B：後肢体積と μ CT 基準との比較

1.2.5 操作の熟練効果の検討

操作の熟練による影響（トレーニング効果）は、「測定に要する時間」と「真値との差（測定精度）」の 2 側面から、測定時間の短縮傾向および精度の向上傾向を観察者ごとに線形回帰分析を用いて解析した（表 4, 表 5）。スロープ（slope）は試行回数に応じた時間または精度の変化量を示しており、p 値はその統計学的有意性を、決定係数（ R^2 ）は分析モデルで説明できるデータの割合を示している。

表 4 各観察者における訓練効果の検討（所要時間）

時間	手法	平均(秒)	スロープ(秒/試行回数)	p	決定係数 (R^2)
観察者 1	Silk	83.04	-0.953	0.110	0.094
	Caliper	22.48	-0.109	0.584	0.012
	Scanner	51.26	0.190	0.620	0.010
観察者 2	Silk	60.63	-1.034	**0.007	0.260
	Caliper	19.67	-0.168	0.337	0.037
	Scanner	39.30	0.075	0.588	0.012
観察者 3	Silk	60.67	-0.606	0.108	0.100
	Caliper	12.00	0.034	0.688	0.007
	Scanner	44.93	-0.463	0.055	0.140

表 5 各観察者における訓練効果の検討（精度）

測定誤差の絶対値	手法	平均(mm)	スロープ(mm/試行回数)	p	決定係数 (R^2)
観察者 1	Silk	0.886	0.010	0.504	0.018
	Caliper	0.583	0.007	0.416	0.027
	Scanner	0.294	-0.003	0.566	0.013
観察者 2	Silk	0.883	0.045	**0.0012	0.347
	Caliper	0.169	-0.003	0.301	0.043
	Scanner	0.604	-0.048	***0.0001	0.641

観察者 3	Silk	0.900	-0.011	0.456	0.022
	Caliper	0.241	-0.006	0.194	0.066
	Scanner	0.423	0.004	0.570	0.013

表 4, 表 5 は, 各観察者が各測定法を用いて実施した全 27 試行における訓練効果を, 測定に要する時間および精度の変化に着目して示している。傾き (slope) は試行回数の増加に伴う時間または精度の向上 (あるいは悪化) を表しており, p 値は統計学的有意性を示す。R²値は, この解析で説明可能なデータの割合を示している。時間に関して中等度の相関が認められたことから, 各観察者が手技に習熟することで徐々に効率性が向上し, 経験の蓄積に伴いスピードおよび精度の向上が期待できることが示唆された。各観察者における詳細なグラフは, 図 15 および図 16 に示した。

1.2.5.1 測定時間

測定に要した時間は, 評価手法によって大きく異なった (図 14)。シルク法では平均測定時間が 68 秒であり, 最短 32 秒, 最長 146 秒であった。一方, ノギス法はより迅速で, 平均 18 秒, 範囲は 8 秒から 42 秒であった。スキャン法の所要時間は 27 秒から 83 秒の範囲にあり, 平均 45 秒であった。

熟練効果に関しては, 全ての観察者において統計的有意差が得られたわけではないものの, シルク法では繰り返し測定を行うことで測定時間が徐々に短縮される傾向が認められ, すべての観察者において 1 回あたり約 1 秒の短縮傾向がみられた。これは, シルク法が 3 つの手法の中で最も操作が煩雑である可能性を示している。

ノギス法については, 測定時間のばらつきが大きく, 試行回数に伴う時間短縮は 1 秒未満であったことから, 比較的習得が容易であることが示唆された。同様に, スキャン法も時間短縮の傾向は 1 秒未満であり, 初回からすでに一定の操作性が確立されていたことが確認された (図 15)。

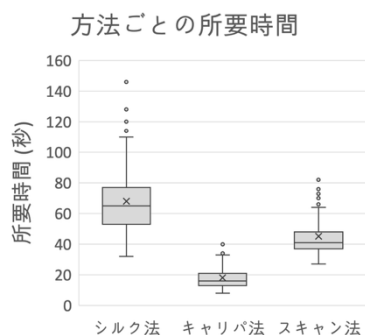


図 14 方法ごとの所要時間

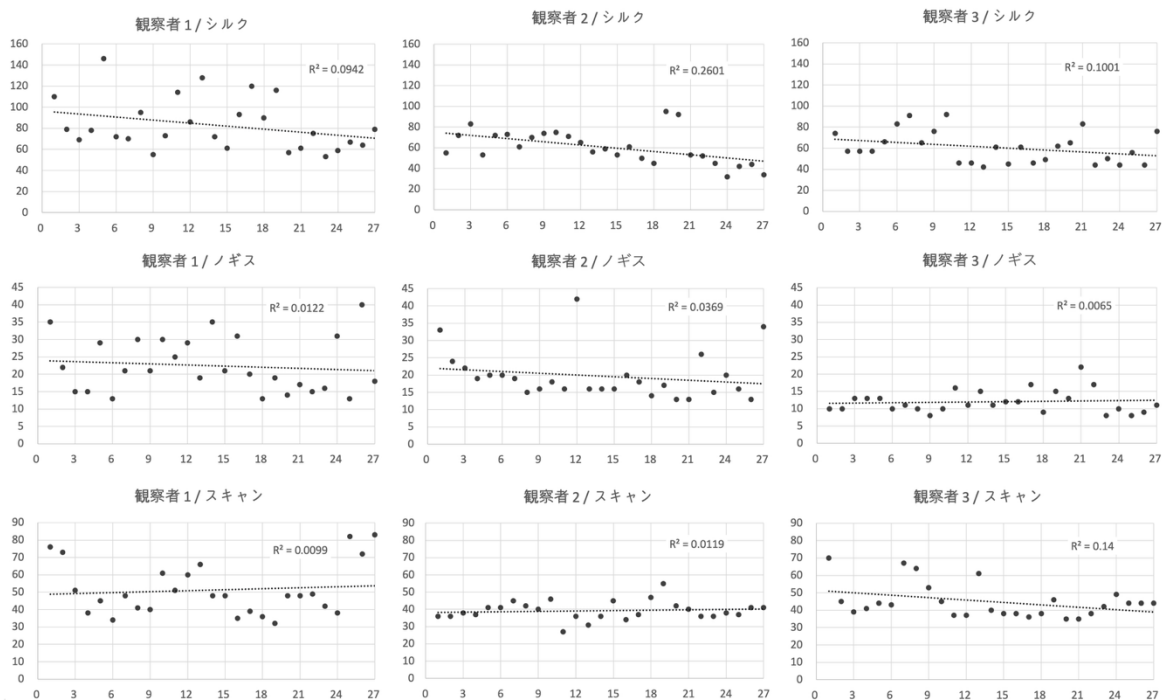


図 15 方法ごとの所要時間

各観察者が既存の方法で測定に要する時間は経時的に低くなる傾向を一部示しているものの、有意な熟練効果を示してはなかった。スキャン法では一定の傾向を認められず、熟練に回数を重ねる必要がないことが示唆された。

(X 軸：測定回数, Y 軸：所要時間, 秒)

1.2.5.2 測定精度

測定精度の観点では、従来法において一部の観察者で測定精度が徐々に低下する傾向が認められ、精度の維持が課題であることが示唆された。一方、スキャン法ではほとんどの観察者で初回から精度が安定しており、測定回数が進んでも大きな変動は認められなかった。ただし、観察者 2 においては初回 10 回までのばらつきが比較的大きかったが、その後は精度が安定し、全体として LoA の範囲内に収束していた (図 16)。

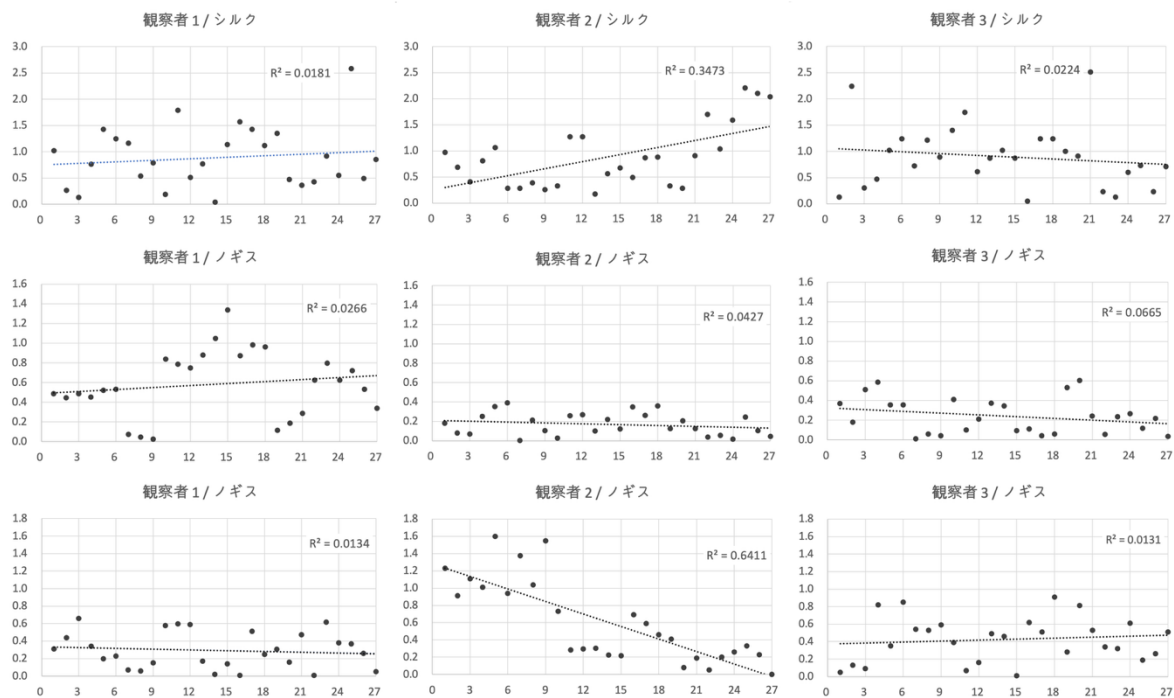


図 16 測定の熟練に伴う精度の変化

各観察者が既存の方法における測定での精度は時間経過してもばらつきが大きく出ているのに対して、スキャン法ではそのばらつきが初回から制御されている。
(X 軸：測定回数, Y 軸：絶対誤差)

1.3 考察

1.3.1 接触法と非接触法に基づく後肢リンパ浮腫評価法の特徴

マウス後肢のリンパ浮腫評価に用いられる手法は、対象への直接的な接触の有無により、「接触法」と「非接触法」に大別される。従来の評価法は接触法に分類され、特別な機器を必要としない点から、コスト面では優れている。しかしながら、これらの手法は評価点が後肢全体の一部に限定されるため、観察者依存性やサンプルバイアスといった重大な制約を有する。これらの評価法では観察者ごとの測定傾向や癖が顕著に現れ、信頼性や再現性にも観察者特有の違いが生じている。すなわち、これらの手法は測定者の技量や一貫性に依存しており、本質的に観察者依存性を有する手法であるといえる。

手技的な要因としては、測定部位の角度ずれ（斜位）や、糸の締め付け強度のばらつき、キャリパーの圧力のかけ方の不均一性などが挙げられる。こうした変動を抑えるために、British Standard Institution では各測定を 3 回繰り返して平均値を用いることが従来より一般的とされている。

また、被験体側の要因としては、姿勢や皮下組織の軟らかさ、あるいは浮腫の分布の不均一性（限局性の収縮や円錐状の腫脹など）が挙げられる。さらに、足関節部での重症度は、アキレス腱と外果・内果の間に形成される溝（medial/lateral grooves）が影響するにもかかわらず、従来の周径測定ではこの凹凸を正確に反映できないという限界がある(Charles et al., 2016)。

一方、非接触法は四肢全体を対象に評価が可能である点から、理想的なリンパ浮腫評価法とされるが、限界がある。たとえば、写真を用いた Planimetry では、撮影角度や被写体の姿勢、ランドマークの設定により影響を受けやすいことが弱点である。また、体積測定法（Plethysmography）は、理論上は最も適切な評価法とされるが、小型動物においてはランドマークの設定が困難であり、また前回測定時に付着した微量の水分にも感度を示すなど、実用面での限界も存在する(Bucan et al., 2022)。

これらの制約を克服する手法として放射線画像診断が挙げられるが、高コストおよび被曝の問題がその適用を制限する要因となっている。

1.3.2 測定の方法からの 3D スキャナーの分類と原理

3D スキャナーは、従来の測定手法と同様に「接触型」と「非接触型」に大別される。非接触型スキャナーには、主に 3 つの方式が存在する。

代表的な接触型のスキャナとしては、座標測定機（coordinate measuring machine : CMM）があり、物体表面に機械的なプローブを直接接触させることで三次元座標を逐次取得し、ミリメートル以下の高精度な形状把握が可能である。接触型スキャナは、物体の表面の光学的な乱れの影響を受けず、剛体の工業部品などの精密測定において有用である。一方で、生体組織のような軟部組織に対しては、接触による形状変化や変形が避けられず、測定精度が著しく低下する。また、接触点を逐次取得する方式であるため、形状が複雑かつ柔軟な対象物に対しては、測定にかかる時間や労力も現実的ではない。

非接触型のスキャナは、レーザーなどの光源を対象物に照射し、反射してセンサーに戻るまでの時間を測定することで、各点までの距離を算出する技術であるタイム・オブ・フライト（ToF）方式や、対象物に規則的なパターン（例えば格子状）を投影し、複数の光学カメラでそのパターンの歪みを検出することで対象の三次元形状を再構成する structured light scanning 方式、対象物の周囲から多数の写真を撮影し、それらの画像を統合することで3Dモデルを構築する方法であるフォトグラメトリー（photogrammetry）方式などがある(Cui et al., 2010; Galantucci et al., 2014; Kantaros et al., 2023)。

これらの技術は、接触を伴わずに高精度な立体情報を取得できる点から、被測定対象に物理的負荷をかけることなく、再現性の高い計測が可能となる。特に生体組織や小動物など、変形や損傷のリスクを避けたい対象に対して有効な計測手段と考えられる。このような理由から、浮腫を呈する小動物モデルの後肢評価においては、接触型スキャナーの使用は適さず、本研究で用いたような非接触型スキャナーが、現時点で最も適した計測手段であると考えられた。

1.3.3 従来法との比較による 3D スキャン法の観察者依存性の低減効果

本研究により、3D スキャン法は従来法と比較して観察者依存性が低く、かつ再現性が高いことが示された。従来法では、観察者の専門的訓練や実務経験に加え、糸の巻き付けの強さやキャリパー圧のかけ方といった個人的な習慣や癖、さらには事前の測定結果に基づく認知バイアスの影響を受けやすいことが明らかとなった。加えて、従来法における観察者内一致性にもばらつきが見られ、観察者に高く依存することが示された。一方、3D スキャン法は観察者間での測定結果のばらつきが少なく、再現性の高い結果が得られた。さらには習熟に要する訓練が比較的少なく、経験の有無を問わず広い層の操作者においても一定の精度で利用できる可能性が示唆された。また、スキャン法は浮腫の重症度にかかわらず測定精度が安定していたのに

対し、従来法では浮腫の重症度が増すほど測定精度のばらつきが大きくなる傾向が認められた。これは、浮腫によって軟部組織が増大し、絹糸の張力やキャリパー圧の一定性を保つことが困難になるためと考えられる。以上のことから、3D スキャン法は観察者依存性の低減と再現性の向上の両面において、従来法よりも優れた計測手法であるといえる。スキャン法はトレーニングをほとんど必要とせず、経験や熟練度が異なる多様な操作者にも適用可能である。また、顕微鏡下での操作を必要とせず、単一のスキャンで複数のパラメーターを同時に取得できる点からも、作業負担が少なく、時間効率にも優れると考えられる。スキャン法は断面積や体積といった定量的指標の計測において高い精度を示しており、特に四肢の体積評価において有用性が高い。体積はリンパ浮腫評価において最も理想的な指標とされており、スキャン法は放射線被曝を伴わず、またプレチスモグラフや μ CT と比較して低コストでこの評価を実現できる点で、特筆すべき利点を有している。

1.3.4 3D スキャン法の制約と今後の課題

これらの利点にもかかわらず、3D スキャナーにはいくつかの制約が存在する。一般消費者向けの 3D スキャナーは入手しやすくなっているものの、価格は 1,000 米ドルを超えることが多く、絹糸とノギスだけで測定可能な従来の周径計測法と比べて、導入コストは明らかに高い。また、スキャンデータから 3D モデルを生成する過程は計算負荷が高く、本研究で使用した一般的なノートパソコン（M2 MacBook Air, Apple Inc.）では、1 脚分のスキャンからモデル化までに 11~59 秒を要した。さらに、各後肢の 3D モデルにはおよそ 10 メガバイトのデータ容量を必要とした。操作効率を上げるには、スキャンソフトウェアの扱いに習熟することが重要である。

また、放射線画像と異なり、3D スキャナーには内部構造の指標が存在せず、標準化されたランドマークの設定が困難であることから、体積評価には精緻なランドマーク設定が求められる。高度に制御された環境下においても、スキャン失敗は稀ながら観察され、本研究では失敗の明確な定義を設けていないため、失敗率の定量的評価は行っていない。スキャン失敗の原因は主に 3 つに分類された。1 つ目は対象表面の明るさによるものであり、製品マニュアルにも記載されているように、血流亢進や毛包によって反射光が弱まり、スキャン精度が低下する。これは表面にパウダーを追加することで容易に対応可能である。2 つ目は浅い麻酔による姿勢の変化であり、四肢の震えなど軽微な動きはスキャンに影響しないが、股関節や膝関節の屈曲はスキャン失敗の要因となる。この場合は麻酔を深くすることで回避できる。3 つ目は、予測困難な対象物認識の失敗である。適切な距離に対象物を配置してもスキャナ

一が対象を認識しない場合があり、これは第 1 世代機器に時折見られる不安定性に起因していると考えられる。いずれも、スキャンソフトを再起動するか、対象の再配置により対処可能であった。

さらに、本研究の設計上の限界として、観察者間信頼性の直接的な評価は行っていない点が挙げられる。すなわち、各観察者が異なる個体を評価しており、同一個体に対する観察者間比較ができなかった。また、本研究は 1 時点での横断的評価であり、同一個体内での経時的変化を反映していない点も制約である。

1.3.5 臨床応用における 3D スキャナーの有用性と将来展望

臨床においては、リンパ浮腫の重症度評価に水置換法、周径測定、超音波検査、その他の放射線画像診断法が広く用いられており、これらは研究領域においても同様に応用されている。また、3D スキャニング技術の臨床応用例が紹介されており、本研究で得られた知見と共通する利点および制約が示されている (Yahathugoda et al., 2017; White et al., 2020)。

本技術の主な利点としては、高い再現性と精度、非侵襲性、リンパ浮腫の重症度に依存しない測定安定性、さらに皮膚への直接接触を必要としない衛生的な性質が挙げられる。また、1 回のスキャンから複数のパラメーターを抽出可能であり、操作訓練の必要性が最小限に抑えられ、術者依存性が低減される点も大きな利点である。これにより、複数の観察者間においても一貫した測定結果が得られる可能性が高い。

一方で、本技術にはスキャナー自体のコストやデータ処理に要する時間といった制約も存在する。しかしながら、近年の技術的進歩により、機器内での処理を可能にする統合型システムの開発や、価格の低廉化、電子カルテとの統合ソフトウェアの進展などにより、これらの課題は徐々に解消されつつある。これらの背景から、3D スキャニング技術は今後さらに幅広い領域での応用が期待される。

2. 総括および結論

2.1 本研究から得られた新知見

本研究では,市販の3Dスキャナーを用いたマウス下肢リンパ浮腫の定量評価法を確立し,その有用性と精度を従来法および μ CTと比較する形で実証した。具体的には,3Dスキャナーによる測定が,周径や足背厚,断面積,体積といった多次元的なパラメータの抽出を可能とし,従来法(シルク法・ノギス法)と比較して精度と再現性に優れることを明らかにした。特に,Bland-Altman解析およびICCの結果から,スキャン法はCTに匹敵する信頼性と精度を有し,観察者間のばらつきが少なかった。また,非侵襲的かつ接触を伴わない点により,測定に伴う生体への影響が最小限であることも確認された。さらに,断面積や体積といった新たな指標の導入により,リンパ浮腫の重症度をより多角的に捉える可能性が示された。

2.2 新知見の意義

本研究で確立した3Dスキャナーを用いた浮腫評価法は,実験的動物モデルにとどまらず,将来的に実臨床への応用が期待される点で大きな意義を持つ。特に臨床の現場では,浮腫を伴う部位に疼痛や過敏が認められることも多く,接触を伴う評価法が患者の負担となる場合がある。その点において,本手法は非接触で評価可能であり,患者の苦痛を最小限に抑えながら,下肢全体を一括して立体的かつ定量的に把握できるという大きな利点を有する。また,一度のスキャンで多項目の評価指標を取得できるため,検査時間の短縮や記録の標準化にも貢献しうる。さらに,評価者に依存しない再現性の高い結果が得られることから,医療従事者間での比較や経時的な病態変化のモニタリングにも適したツールとなり得る。これらの点から,疼痛を伴うリンパ浮腫患者に対する新たな評価法として臨床応用の可能性を拓く成果であると位置づけられる。

2.3 今後の展開

本研究で確立した3Dスキャナーによる浮腫評価法は,マウス下肢モデルにおいてその有効性と再現性を示したが,今後はこの技術をより広範な動物種やヒト臨床への応用へと展開させていくことが重要である。特に,リンパ浮腫患者を対象とした研究を通じて,本手法の信頼性・妥当性を検証し,従来の評価法(巻尺法,体積測定,

超音波など)との直接比較を行うことで、臨床診療への導入に向けた科学的根拠を強化していく必要がある。

また、本手法の利点である非接触・短時間・多項目同時測定という特性を活かし、術後浮腫のモニタリングや保存的治療の効果判定といった応用的活用も視野に入る。さらに、医療従事者が日常診療で容易に使用できるよう、スマートフォンやタブレット端末と連動した簡便な操作系や、解析の自動化を実現するソフトウェアの開発も今後の展開における重要な課題である。

2.4 今後の課題

本研究で開発・評価した3Dスキャナーによるリンパ浮腫評価法は、高精度かつ再現性に優れる非接触測定法としての有用性を示したが、今後の実用化・汎用化に向けては以下の課題が残されている。まずは、解析処理の時間と手間の削減が必要である点が挙げられる。現状ではスキャン後のデータ抽出や解析には一定の知識と作業時間を要するため、臨床現場で迅速かつ簡便に活用するには、ワークフローの自動化・省力化が求められる。また、機器やシステムのコスト面の最適化が挙げられる。マウスのような小動物ではなく、ヒトでは、大型で高機能スキャナーや専用解析ソフトが必要になる可能性があり、施設間格差が生じる可能性がある。廉価で性能を維持できる機材の導入や、オープンアクセス型の解析プラットフォームの構築が今後の課題となり、これらを電子カルテシステム上で把握できるようにするなどソフトウェア面での導入に障壁があると考ええる。

謝辞

本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金（JSPS KAKENHI, 課題番号：22K16994）の助成を受けて実施されました。

本研究全体にわたりご指導・ご助言を賜りました北海道大学大学院医学研究院機能再生医学分野形成外科学教室の山本有平教授, 舟山恵美准教授, 前田拓講師, 石川耕資助教, 三浦隆洋助教, ならびに同教室の皆様に深く感謝申し上げます。

また, μ CT の使用に関して多大なるご協力と的確なご助言を賜りました, 北海道大学医理工学グローバルセンターの小野寺康仁准教授および西岡蒼一郎研究員に, 心より感謝申し上げます。

データ収集および統計解析に関して多大なるご助力いただきました北海道大学医学統計学教室の伊藤陽一教授ならびに布山佳菜子研究員にも, 厚く御礼申し上げます。

研究活動全般において温かいご支援をいただきました, 形成外科学教室の澤口恵美学術研究秘書, 早瀬さやか教室秘書に対しても, 深謝の意を表します。

動物実験に際し, 施設の運営およびマウスの飼育管理に尽力いただきました, 北海道大学大学院医学研究院附属動物実験施設の土佐紀子助教ならびに技術職員の皆様に, 心より感謝申し上げます。

最後に, 本研究が実施可能であったのは, これまで同教室において築かれてきた研究環境と, その礎を支えてこられた全ての教室員のご尽力の賜物です。この場を借りて, 改めて深甚なる謝意を表します。

利益相反

開示すべき利益相反状態はない。

引用文献

- Azhar, S.H., Lim, H.Y., Tan, B.K., and Angeli, V. (2020). The Unresolved Pathophysiology of Lymphedema. *Front Physiol* 11, 137.
- Bindahman, S., Zakaria, N., and Zakaria, N. (2012). 3D body scanning technology: Privacy and ethical issues. Paper presented at: Proceedings Title: 2012 International Conference on Cyber Security, Cyber Warfare and Digital Forensic (CyberSec).
- Bucan, A., Wiinholt, A., Dalaei, F., Gerke, O., Hansen, C.R., and Sorensen, J.A. (2022). Microcomputed tomography versus plethysmometer and electronic caliper in the measurements of lymphedema in the hindlimb of mice. *Sci Rep* 12, 12267.
- Charles, J.P., Cappellari, O., Spence, A.J., Hutchinson, J.R., and Wells, D.J. (2016). Musculoskeletal Geometry, Muscle Architecture and Functional Specialisations of the Mouse Hindlimb. *PLoS One* 11, e0147669.
- Cui, Y., Schuon, S., Chan, D., Thrun, S., and Theobalt, C. (2010). 3D shape scanning with a time-of-flight camera. Paper presented at: 2010 IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition.
- Frueh, F.S., Korbel, C., Gassert, L., Muller, A., Gousopoulos, E., Lindenblatt, N., Giovanoli, P., Laschke, M.W., and Menger, M.D. (2016). High-resolution 3D volumetry versus conventional measuring techniques for the assessment of experimental lymphedema in the mouse hindlimb. *Sci Rep* 6, 34673.
- Galantucci, L.M., Lavecchia, F., Percoco, G., and Raspatelli, S. (2014). New method to calibrate and validate a high-resolution 3D scanner, based on photogrammetry. *Precision Engineering* 38, 279–291.
- Hoshino, Y., Osawa, M., Funayama, E., Ishikawa, K., Miura, T., Hojo, M., Yamamoto, Y., and Maeda, T. (2023). Therapeutic Potential of the Prolyl Hydroxylase Inhibitor Roxadustat in a Mouse Hindlimb Lymphedema Model. *Lymphat Res Biol* 21, 372–380.
- Hsu, J.F., Yu, R.P., Stanton, E.W., Wang, J., and Wong, A.K. (2022). Current Advancements in Animal Models of Postsurgical Lymphedema: A Systematic Review. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 11, 399–418.

Institution, B.S. (1994). Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results: basic methods for the determination of repeatability and reproducibility of a standard measurement method. ISO 5725 part 2.

Iwasaki, D., Yamamoto, Y., Murao, N., Oyama, A., Funayama, E., and Furukawa, H. (2017). Establishment of an Acquired Lymphedema Model in the Mouse Hindlimb: Technical Refinement and Molecular Characteristics. *Plast Reconstr Surg* 139, 67e–78e.

Jorgensen, M.G., Toyserkani, N.M., Hansen, C.R., Hvidsten, S., Baun, C., Hejbol, E.K., Schroder, H.D., and Sorensen, J.A. (2018). Quantification of Chronic Lymphedema in a Revised Mouse Model. *Ann Plast Surg* 81, 594–603.

Kantaros, A., Ganetsos, T., and Petrescu, F.I.T. (2023). Three-Dimensional Printing and 3D Scanning: Emerging Technologies Exhibiting High Potential in the Field of Cultural Heritage. *Applied Sciences* 13.

Koban, K.C., Hartnagl, F., Titze, V., Schenck, T.L., and Giunta, R.E. (2018). Chances and limitations of a low-cost mobile 3D scanner for breast imaging in comparison to an established 3D photogrammetric system. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 71, 1417–1423.

Koban, K.C., Perko, P., Li, Z., Xu, Y., Giunta, R.E., Alfertshofer, M.G., Kohler, L.H., Freytag, D.L., Cotofana, S., and Frank, K. (2022). 3D Anthropometric Facial Imaging - A comparison of different 3D scanners. *Facial Plast Surg Clin North Am* 30, 149–158.

Koo, T.K., and Li, M.Y. (2016). A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *Journal of Chiropractic Medicine* 15, 155–163.

Mieczkowski, M., Mrozkiewicz-Rakowska, B., Kowara, M., Kleibert, M., and Czupryniak, L. (2022). The Problem of Wound Healing in Diabetes-From Molecular Pathways to the Design of an Animal Model. *Int J Mol Sci* 23.

Oashi, K., Furukawa, H., Nishihara, H., Ozaki, M., Oyama, A., Funayama, E., Hayashi, T., Kuge, Y., and Yamamoto, Y. (2013). Pathophysiological characteristics of melanoma in-transit metastasis in a lymphedema mouse model. *J Invest Dermatol* 133, 537–544.

Oashi, K., Furukawa, H., Oyama, A., Funayama, E., Hayashi, T., Saito, A., and Yamamoto, Y. (2012). A new model of acquired lymphedema in the mouse hind limb: a preliminary report. *Ann Plast Surg* 69, 565–568.

Olmos, M., Matta, R., Buchbender, M., Jaeckel, F., Nobis, C.P., Weber, M., Kesting, M., and Lutz, R. (2023). 3D assessment of the nasolabial region in cleft models comparing an intraoral and a facial scanner to a validated baseline. *Sci Rep* 13, 12216.

Park, K.E., Allam, O., Chandler, L., Mozzafari, M.A., Ly, C., Lu, X., and Persing, J.A. (2020). Surgical management of lymphedema: a review of current literature. *Gland Surgery* 9, 503–511.

Plinsinga, M., Singh, B., Bloomquist, K., Bernas, M., Geyer, D., Devoogdt, N., Koelmeyer, L., Piller, N., Reul-Hirche, H., Rockson, S. et al. (2024). Incidence of cancer-related lymphoedema: a protocol for a living systematic review with meta-analysis. *BMJ Open* 14, e086293.

Rockson, S.G. (2001). Lymphedema. *Am J Med* 110, 14.

Shioya, R., Furukawa, H., Murao, N., Hayashi, T., Oyama, A., Funayama, E., Yamamoto, Y., and Saito, N. (2016). Prevention of Lymphedematous Change in the Mouse Hindlimb by Nonvascularized Lymph Node Transplantation. *Ann Plast Surg* 76, 442–445.

Vargo, M., Aldrich, M., Donahue, P., Iker, E., Koelmeyer, L., Crescenzi, R., and Cheville, A. (2024). Current diagnostic and quantitative techniques in the field of lymphedema management: a critical review. *Med Oncol* 41, 241.

Velazquez, E.R., Parmar, C., Jermoumi, M., Mak, R.H., van Baardwijk, A., Fennessy, F.M., Lewis, J.H., De Ruyscher, D., Kikinis, R., Lambin, P. et al. (2013). Volumetric CT-based segmentation of NSCLC using 3D-Slicer. *Sci Rep* 3, 3529.

White, B.N., Lu, I.M., Kao, L.S., Dixon, J.B., Weiler, M.J., Frank, N.D., Binkley, J., Subhedar, P., Okoli, J., Buhariwalla, K. et al. (2020). An infrared 3D scanning device as a novel limb volume measurement tool in breast cancer patients. *World J Surg Oncol* 18, 278.

Wiinholt, A., Gerke, O., Dalaei, F., Bucan, A., Madsen, C.B., and Sorensen, J.A. (2020). Quantification of tissue volume in the hindlimb of mice using microcomputed tomography images and analysing software. *Sci Rep* 10, 8297.

Yahathugoda, C., Weiler, M.J., Rao, R., De Silva, L., Dixon, J.B., Weerasooriya, M.V., Weil, G.J., and Budge, P.J. (2017). Use of a Novel Portable Three-Dimensional Imaging System to Measure Limb Volume and Circumference in Patients with Filarial Lymphedema. *Am J Trop Med Hyg* 97, 1836–1842.

Yoshida, S., Hamuy, R., Hamada, Y., Yoshimoto, H., Hirano, A., and Akita, S. (2015). Adipose-derived stem cell transplantation for therapeutic lymphangiogenesis in a mouse secondary lymphedema model. *Regen Med* 10, 549–562.