

**科技部補助**  
**大專學生研究計畫研究成果報告**

計 畫 ： 名 稱	糖尿病性脂肪肝之前瞻性研究-結合量性超音波與人工智慧
-----------------	----------------------------

報 告 類 別 ： 成果報告

執行計畫學生：林宗曄

學生計畫編號：MOST 110-2813-C-040-095-E

研究期間：110年07月01日至111年02月28日止，計8個月

指導教授：廖尹吟

處 理 方 式 ： 本計畫可公開查詢

執 行 單 位 ： 中山醫學大學醫學影像暨放射科學系(所)

中 華 民 國 111年03月18日

# 目錄

## 第一章 簡介

1.1 研究計畫摘要.....	3
1.2 研究動機與研究問題.....	3
1.3 文獻回顧與探討.....	6

## 第二章 研究方法與步驟

2.1 受試者資料擷取.....	8
2.2 研究方法	
2.2.1 超音波中心頻率偏移斜率.....	9
2.2.2 灰階值共生矩陣與紋理參數.....	11
2.2.3 訊號雜訊比參數.....	14
2.2.4 Nakagami 參數.....	14
2.2.5 肝腎對比.....	15
2.2.6 線性判別分析.....	16
2.2.7 接收者操作特徵曲線.....	16
2.2.8 模糊 C-means.....	17

## 第三章 結果

3.1 紋理參數分辨糖尿病脂肪肝之能力.....	19
3.2 SNR 分析糖尿病脂肪肝之能力.....	23
3.3 肝腎對比診斷糖尿病脂肪肝之分析能力.....	26
3.4 CFDS Slope 分析糖尿病脂肪肝能力.....	28
3.5 FCM 群聚分析.....	30

第四章 結論..... 33

參考文獻

# 簡介

## 1.1 摘要

脂肪肝是臨床常見慢性肝疾病之一，且有機率進展為肝炎、肝纖維化。而有研究發現第二型糖尿病患者通常伴隨脂肪肝，而糖尿病與脂肪肝同時存在時，轉變為肝纖維化的機率將大幅增加，但在臨床上對於糖尿病的照護準則中，卻始終未提到脂肪肝的部分。目前臨床上最常用於檢查脂肪肝的儀器是超音波，但依靠人眼來判定脂肪肝，涉及到個人主觀的評斷標準，誤診的機率較大。因此本研究以糖化血色素區分不同嚴重程度的糖尿病患者，並收取其肝臟超音波原始訊號和影像，首先，利用中心頻率偏移斜率的變化顯示脂肪肝在超音波訊號衰減的差異，並且利用紋理特徵參數表現脂肪肝的回音結構均質性，採用訊號雜訊比、Nakagami 討論脂肪肝內回散射訊號的統計模型，結合多種超音波特徵參數影像建立超音波定量參數，避免單一物理量的偏頗，並且利用人工智慧萃取最佳化特徵與分類，預期成果可得到最佳超音波定量指標辨別糖尿病患者脂肪肝與單純性脂肪肝。

**關鍵字：**脂肪肝、第二型糖尿病、糖化血色素、超音波定量參數、人工智慧。

## 1.2 研究動機與研究問題

根據衛生福利部國民健康署統計，目前全國約有200多萬名糖尿病的患者，且每年大概增加25,000名的患者，除此之外，108年統計的前十大死因中，糖尿病位居第五，每年有近萬人因糖尿病而死亡。糖尿病可分為第一型糖尿病(Type 1 diabetes mellitus, T1DM)與較為常見的第二型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)。T1DM與先天的遺傳、自體免疫系統異常有關，胰臟中的胰島素合成細胞被破壞，導致胰島素無法被製造；T2DM是最為常見的糖尿病類型，與遺傳、肥胖相關，其胰臟並未失去分泌胰島素功能，主要是因為胰島素阻抗(Insulin resistance)，細胞無法正常利用胰島素，以及胰島素分泌不足，造成血液糖分過多，而兩者最主要差別在於年齡，T1DM通常發病於兒童，而T2DM大多是後天因素導致，較常見於成年人。

在人體代謝過程中，肝臟在分解脂質類食物上扮演著極其重要的角色，肝臟通過分泌、合成、儲存以及氧化游離脂肪酸，控制著脂肪酸與三酸甘油脂的含量。由於現代人攝取過量的高熱量、高油脂、高糖分飲食、飲酒過量、運動量不足，形成肥胖、代謝症候群、糖尿病、心血管疾病，而肝臟無法代謝體內過多的脂肪，造成三酸甘油脂的脂肪液滴過度堆積，導致非酒精性脂肪肝病( Non-alcohol fatty liver disease, NAFLD )，並且有可能轉變為非酒精性脂肪肝炎( Non-alcohol steatohepatitis, NASH )以及肝硬化( Cirrhosis )，如圖 1。正常人的肝臟，每 100 公克大約含有 5 克的脂類，其中包含膽固醇酯( Cholesterol ester )、膽固醇( Cholesterol )、游離脂肪酸、磷脂( Phospholipid )，以及三酸甘油脂，當肝細胞內的三酸甘油脂含量超過整體肝重量的 5%，或經切片後，每單位肝組織面積有三分之一以上呈現脂肪變性時，則可稱之為脂肪肝。脂肪肝在臨床上可分為 4 種嚴重度，輕度代表脂肪含量佔肝臟整體重量 5% - 10%，中度代表脂肪含量佔肝臟整體重量 10% - 25%，重度代表脂肪含量佔肝臟整體重量 30% 以上。Day 和 James 在 1998 年的研究中提出二次打擊假說( Two-hit hypothesis )[1]，解釋肝細胞脂肪變性以及肝發炎的過程，第一次打擊(First hit)是由於胰島素阻抗造成脂肪在肝臟過度累積，不過單純的脂肪累積並不會造成實質的肝損害，但若胰島素過度的增加、游離脂肪酸無法有效調控脂肪酸以及三酸甘油脂，將會造成氧化壓力( Oxidative stress )，導致細胞氧化還原的紊亂，產生過氧化物、自由基；第二次打擊( Second hit )則是因為氧化壓力會使肝細胞膜上的脂質過氧化( Lipid peroxidation )，在這個過程中產生的氧自由基將會攻擊肝細胞，造成細胞激素( Cytokine )異常以及星狀細胞( Stellate cell )活化，形成脂肪肝炎，如果肝臟長期受到損傷反覆發炎，將會進一步導致肝纖維化或肝硬化，最後導致肝癌。

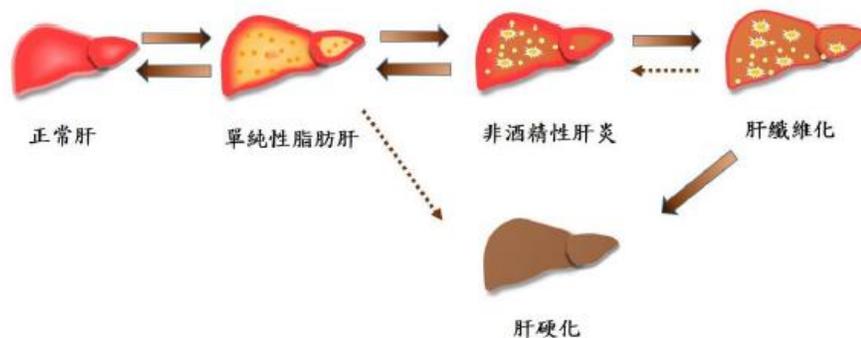


圖 1、脂肪肝病程變化

有許多研究指出第二型糖尿病與 NAFLD 有高度相關性[2]，因為兩者都與胰島素阻抗有關聯，研究證實罹患 NAFLD 病人得到糖尿病的風險增加 5 倍，而罹患糖尿病的患者更容易得到 NAFLD，且同時罹患 NAFLD 與糖尿病的病人，更容易引發心血管疾病、NASH、肝硬化。國際上許多學者開始呼籲大家重視 NAFLD 的嚴重性，目前全球有近 20 億人罹患 NAFLD，聯合國的永續發展目標(UN Sustainable Development Goals ) [3]更指出，在未來十年內，NAFLD 將取代慢性肝炎，成為肝臟健康照護的頭號殺手，也將會增加醫療系統的負擔。當糖尿病患者同時罹患 NAFLD 時，糖尿病患者的健康問題將更嚴重，但在照顧糖尿病患者時，卻忽略了 NAFLD 這方面的威脅，特別是目前的糖尿病照顧準則中並未提到相關的建議。近年來有愈來愈多研究重視糖尿病患者的脂肪肝病程，不過卻缺乏脂肪肝脂肪堆積之有效評估，例如：糖尿病的嚴重程度與脂肪肝病程之關係、脂肪堆積程度之量化。肝臟組織切片( Liver biopsy, LB )是診斷脂肪肝的黃金標準，同時也是唯一可以直接評估 NASH 與肝纖維化的程度，並定量肝臟的脂肪含量。但 LB 存在幾項缺點，第一，由於 NAFLD 的病變範圍不是均勻性，而採樣的樣本僅佔肝臟總體積的五萬分之一，因此有可能會出現誤診的情況；第二，LB 是侵入性的檢查，除了導致患者不適之外，更可能出現併發症及死亡。整體而言，LB 在臨床上較不被考慮。在影像診斷學上，核磁共振( Magnetic resonance imaging, MRI )、電腦斷層( Computed tomography, CT )、超音波( Ultrasound )較常被採用為診斷脂肪肝的工具。其中，MRI 的優點為利用核磁共振頻譜( Magnetic resonance spectroscopy )定量脂肪肝以及診斷纖維化的程度[4]，其特異性達 92-97 %、敏感度達 92-100 %，擁有極高的準確率，缺點為造影時間長、費用昂貴；CT 的優點為造影時間短且診斷脂肪肝的特異性為 100%，但是敏感性只有 52 % [5]，患者需接受輻射劑量，有可能誤判為其他瀰漫性肝病，或者因為肝臟鐵元素含量增加導致誤判；超音波優點為即時性造影、無輻射劑量，缺點為技術依賴性高，不同操作者、醫師都會導致診斷結果不同，脂肪肝的診斷特異性超過 82 %，敏感度為 82-94 %，不過由於其成本低且具備便利性，近年來利用超音波診斷脂肪肝的比例大為增加。

因此，本研究將著重於如何在糖尿病病人的臨床照顧中，發展有效的超音波量化特徵並結合人工智慧，建立脂肪肝評估流程、分類與平台。脂肪肝是一系列不同程度的肝臟病變，反映了不同的嚴重程度，而目前針對肝臟內的脂肪堆積、胰島素阻抗、發炎狀態、纖維化各有不同的藥物研究，未來在臨床上也需要有相對應的分類，譬如以糖尿病的糖化血紅素( Glycated hemoglobin, HbA1c )對應不同的NAFLD 或與其他的生化指標(如高密度脂蛋白、低密度脂蛋白和三酸甘油脂等)之組合，採用分類的方式必須有臨床可行性。透過本研究，可建立糖尿病病患的脂肪肝病程，包含脂肪肝的輕度至重度的分布比例為何，和是否有肝纖維化的現象。並且提升民眾與醫療人員對於糖尿病病人的脂肪肝認知，提供未來針對糖尿病病人脂肪肝照護相關研究的重要流行病學與臨床資訊。

### 1.3 文獻回顧與探討

2019年發表的研究表示，合併糖尿病和NAFLD將會大幅增加肝纖維化的風險，甚至進一步發展出嚴重的肝纖維化或肝硬化，這種雙向關聯基礎的分子發病機制，若可以進一步了解，將能夠透過阻止NAFLD的進程來預防糖尿病的發展。傳統超音波診斷，只能區分有無脂肪肝，無法定量脂肪堆積的程度、肝炎以及纖維化。近年來，臨床研究上大多使用半定量( Semi-quantitative )的方式來評估脂肪肝，如：Ballestri 提出Ultrasonographic Fatty Liver Indicator ( US-FLI ) [6]，並以Brunt提出的病理切片的diagnostic criteria為基礎[7]，發現超音波US-FLI和病理切片的診斷結果具有高度的一致性( $\kappa = 0.805-0.882$ )，但是只有在肝臟脂肪含量 $>20\%$ 時才有鑑別性，且傳統二維超音波B-mode( Brightness mode )易受設定條件、操作者熟練度而影響判讀。有研究針對不同操作者和同一操作者的診斷結果進行探討，即便由同一個操作者操作，診斷結果的一致性也只有約 $50\%$ ，結果顯示人為判讀的方式導致偽陽性和偽陰性的判讀機率是較高的[8]。為了降低因人為造成的誤判率，有研究提出腹部超音波的電腦輔助診斷系統( Computer aided diagnosis, CAD )提升診斷的準確率[9]，但B-mode影像仍受系統雜訊、時間增益補償( Time gain compensation, TGC )等等的設定條件影響。

亦有學者採用影像的紋理分析來辨別脂肪肝的回音紋理結構變化，目前有 3 種紋理分析的方法較常被應用於超音波影像，分別是灰階共生矩陣( Gray-level co-occurrence matrix, GLCM ) [10]、紋路頻譜( Texture spectrum ) [11]、交叉-對角線紋路矩陣( Cross-diagonal texture matrix )。Haralick 利用 GLCM 的方法，提出 14 種用於紋理分析的參數，後續也有學者證實其中有利於分辨脂肪肝的參數為 entropy 與 sum entropy [12]，並非所有紋理參數都適合用來診斷脂肪肝，必須再結合其他參數做判讀。有研究提出採用超音波原始訊號分析可以克服不同儀器設定參數的差異，超音波訊號衰減與肝臟脂肪濃度亦呈現高度相關，計算衰減係數的方法則可由頻域 ( Frequency domain ) 或時域 ( Time domain ) 取出超音波訊號來估算，在時域上，是利用組織具有不同衰減係數而導致其超音波訊號強度衰減不同來推估其衰減大小；在頻域上，則是利用頻率與衰減係數的相關性，以功率頻譜 ( Power spectrum ) 變化來評估組織衰減係數，例如：頻譜差異法與頻譜偏移法。然而，衰減參數只可檢測正常肝臟與脂肪肝差異 [13]，卻無法辨別脂肪肝與肝纖維化的差異 [14]，此外，組織的聲速變化與纖維化較無關係，與水分較有關係 [15]。

許多學者開始研究逆散射訊號機率特性與組織特性之間的關係。在這過去幾十年的研究過程，學者所利用的統計模式，主要包括了雷利 ( Rayleigh ) 分布、Rician 分布、K 分布、Homodyned-K 分布、Nakagami 分布、複合 Nakagami 分布等數學統計模型，其中又以 Nakagami 分布最廣為採用 [16]。在 2000 年後，相關統計模型參數更是被用來開發超音波散射統計參數影像，並應用至組織特性定量與臨床輔助診斷，最具代表性的影像技術，屬超音波 Nakagami 參數影像。透過統計模型與訊息理論的運用，來解析來自肝臟散射訊號的隨機性與無法預測性，達成脂肪肝與肝纖維化的量化目的。超音波夏農熵影像，根據熵的散射物理內涵，已證實可以反映肝臟組織中散射子排列結構的不確定性程度，藉此達到定量脂肪肝程度的效果。而近期所發展的訊息理論熵影像與加權熵靈敏度增強技術，也是目前新的超音波定量技術，且透過臨床實驗證實可判定脂肪肝嚴重程度 [17]。

# 研究方法與步驟

## 2.1 受試者資料擷取

使用 Terason 3000 (Model 3000, Terason, Burlington, MA, USA) 商用超音波儀器儀掃描的探頭為中心頻率 2.8 MHz (Model 5C2A, Terason) 的弧型陣列 (Curve array) 式探頭，由 128 個陣列所組成，其橫向解析度約為 1 mm，軸向解析度為 0.6 mm，可收取超音波原始訊號 (Raw data)，以供後續的參數分析。本研究儀器參數設定，1、Depth of focus：1cm；2、Image depth：15cm；3、Central frequency：2.8MHz；4、Number of focus：1 個。

— **受試者招募**：將與中國醫藥大學附設醫院的新陳代謝科與肝膽腸胃科合作招募，讓病人充分了解此研究計畫內容、目標，實驗對象必須經過臨床醫師評估，其本人與法定代理人皆須同意，並簽署人體試驗同意書，才可進行超音波影像收案，總共收取 26 筆糖尿病患者伴隨脂肪肝及 14 筆單純脂肪肝患者的肝臟超音波影像。

— **納入條件**：年齡介於 18-75 歲，經糖化血色素(HbA1c)檢查，了解 2-3 個月的血糖控制情況，HbA1c 大於或等於 6.5 %，即確診為第二型糖尿病，且疑有脂肪肝之患者。

— **排除條件**：有飲酒習慣者，且每日攝取酒精大於 20 公克、一個月內有感染性疾病或其他手術者、半年內曾接受肝臟治療、手術、無法配合超音波檢查，如：無法閉氣、以及孕婦。

— **實驗設計與方法**：要求受試者須禁食 8 小時，且在檢查前 2 個小時避免劇烈運動，並填寫病史問卷，之後請受試者平躺於檢查床上，並將上衣掀至整個腹部露出，實驗操作員為超音波技術員，於腹部探頭上擠上的超音波傳導膠，避免探頭與人體間阻抗過大，將從肋間掃描肝臟，收取肝實質與橫膈膜影像，須避免收取到肝臟內血管影像，預防後續參數分析時影響實驗結果，以及從右肋間掃描肝臟與腎臟，收取肝腎對比影像。診斷後，將請醫師利用 US-FLI 進行評分，總分 $\geq 2$ 時，則被判定為脂肪肝，並分類為正常、輕度以及重度脂肪肝。

## 2.2 研究方法

### 2.2.1 超音波中心頻率偏移斜率( Center frequency down shift, CFDS )

當音波在組織間傳遞，會隨著介質差異、深度進行不同程度的吸收、散射。有研究提出，音波頻率與組織中的衰減是成線性正比的關係(式 1)[18]， $\alpha_0$  為入射音波對應中心頻率 $f_c$ 的衰減值，單位為 $dB/cm$ ； $\beta$ 為衰減係數，單位為 $dB/cm/MH$

$$\alpha(f) = \alpha_0 + \beta(f - f_c) \quad \dots\dots\dots (式 1)$$

$$p(z) = p(0)e^{-\alpha z} \quad \dots\dots\dots (式 2)$$

$z$ 。以及式 2， $p(0)$ 為音波入射時的壓力； $p(z)$ 為穿過 $z$ 距離，產生的的壓力。

根據以上公式得知，音波所產生的壓力，將會隨著距離上升，導致強度成指數下降，所以在超音波回散射封包訊號中，時域上的訊號也是如此，便可利用距離造成的衰減差異進行衰減值的運算。而音波的衰減，會由於組織的阻抗不同，導致不同的衰減(如表 1)，由於腹部大部分由軟組織組成，根據式 3，脂肪與軟組織聲阻抗的較高差異，可得到較高的回聲訊號，且在音波穿透脂肪時也會造成高衰

$$R_c = \frac{Z_2 - Z_1}{Z_p + Z_1} \quad \dots\dots\dots (式 3)$$

表 1、人體組織的聲阻抗以及衰減係數

Material	聲阻抗 Z( rayls )	Attenuation coefficient $\frac{dB}{cm \cdot MHz}$
Fat	$1.34 \times 10^6$	1.0 – 2.0
Liver	$1.65 \times 10^6$	0.6 – 0.9
Kidney	$1.63 \times 10^6$	0.8 – 1.0
Muscle	$1.71 \times 10^6$	3.3
Bone	$7.8 \times 10^6$	20

減，而衰減值與頻率變化有直接的關聯，所以本研究將以頻率變化的角度進行衰減的計算。

Oosterveld 等人提出一項準確的生物模型[19]，假設組織只造成簡單且均勻地散射，並忽略了音波繞射(Diffraction effect)與散射子的形狀(Shape of scatters)，從這項研究，不僅可瞭解頻域上衰減的變化方式，以及探索介質對超音波吸收與散射模式，還可測量組織對超音波的脈衝響應。由式 4 可以得知， $x(t)$ 為回散射訊號、 $e(t)$ 為超音波函數， $h(t)$ 為組織的脈衝響應，代表回散射訊號與超音波函數、組織的脈衝響應隨時間  $t$  變化的線性轉換  $G$  相等[19-20]。在超音波系統，假設入射音波  $e(t)$ 為 Power spectral density(PSD)為高斯波形，表示頻譜的變異 $\sigma_s^2$ 與距離深度是恆定關係，且頻率與衰減呈線性關係，可將式 4 改寫為式 5， $S_e(f)$ 代表  $e(t)$ 的 PSD， $z$ 為深度。在超音波訊號中由不同頻率所組成，而低頻繞射能力好，可傳遞到更深層，較不容易被衰減；相對地，高頻較易被衰減，則距離越深，將會導致頻譜中心往低頻偏移。因此在不同的深度下，會有不同的衰減程度，產生不同組合的頻譜。尤其入射音波的 PSD 為高斯波形，可將式 5 改寫成式 6。式 6 中， $f_c$ 為入射音波的中心頻率， $\sigma_s$ 為頻譜的標準差，在高斯波形時， $\sigma_s$ 則為頻譜的頻寬，最

$$x(t) = G((e(t), h(t, \tau))) \dots\dots\dots (式 4)$$

$$S_{xx}(f, z) = S_e(f) e^{-4\beta fz} \dots\dots\dots (式 5)$$

$$S_{xx}(f, z) = e^{-4\beta fz} e^{-\frac{(f-f_c)^2}{2\sigma_s^2}} \dots\dots\dots (式 6)$$

$$\beta(\text{dB} / \text{cm} / \text{MHz}) = -\frac{8.686}{4\sigma_s^2} \times \frac{df_c(z)}{dz} \dots\dots\dots (式 7)$$

終，中心頻率的變化與衰減係數的關係可以由式 7 得知。從式 7 可以發現中心頻率將隨著深度改變，且與衰減係數成正比。本研究為了量化衰減係數，簡化式子，改

$$\beta(\text{dB} / \text{cm} / \text{MHz}) \propto -\frac{df_c(z)}{dz} \dots\dots\dots (式 8)$$

寫成式 8，利用中心頻率偏移斜率( Center frequency down shift, CFDS ) 與衰減成正比的關聯，定量音波穿透脂肪後造成衰減程度。

### 2.2.2 灰階值共生矩陣( Gray-level co-occurrence matrix, GLCM )與紋理特徵

影像中，物體的結構特徵，也稱之為紋理，是利用灰階( Gray level )的大小、出現次數來形成，因此兩畫素( Pixel )呈現一定的關係。GLCM 利用畫素之間的距離( $d$ )、角度( $\theta$ )來計算出 2 個畫素之間成對出現的總次數，轉換為另一個 2 維矩陣，反映影像在空間特性的變化，再將其正規化，即可得到機率密度函數  $p$ ，再由  $p$  來描寫灰階值的空間特性。舉例如下，圖 2，假設有一個  $3 \times 3$  的灰階影像，如圖 2(a)，此處所舉的例子為 2 與 2 成對出現的次數，並將 GLCM 的條件設定為  $d = 1$ ， $\theta = 90^\circ$ (垂直方向)，並將其出現次數填入  $i = 2, j = 2$  的位置中，便可得到該影像的 GLCM，如圖 2(b)。本研究將採用  $d$  為 1 個像素點與角度  $\theta$  為  $0^\circ$ 、 $45^\circ$ 、 $90^\circ$ 、

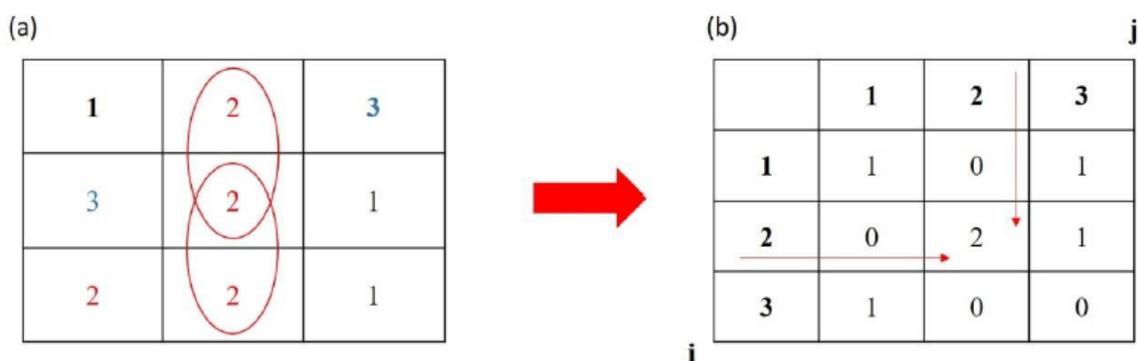


圖 2、灰階影像轉為灰階值共生矩陣示意圖

$135^\circ$ ，進行紋理特徵參數計算，在運算過程中，將利用滑動視窗的方式，在超音波

B-mode 影像中局部計算出紋理特徵，將得到之參數填入對應滑動視窗的中心位置，滑動視窗將以每單位像素移動，便可得到局部紋理參數的新矩陣。

本研究將從 Haralick 提出的紋理特徵參數中，挑選可能與脂肪肝影像有相關性的參數進行運算。其公式與定義如下：

$p(i, j|d, \theta)$ ：  $p(i, j|d, \theta)$  為正規化後的 GLCM，灰階值級數分別為  $i$  與  $j$  對應到的元素值。由正規化之前的  $\frac{p(i, j|d, \theta)}{N}$  運算得到， $N$  為兩灰階值發生的總次數。

$p_x(i)$ ：為正規化 GLCM 第  $x$  行的所有機率值總和。

$p_y(i)$ ：為正規化 GLCM 第  $y$  列的所有機率值總和。

熵值(Entropy, ENT)：測量灰階值分布隨機性的參數，代表影像紋理複雜的情況。熵值越大，灰階值越複雜；熵值越小，則反之。

$$ENT = -\sum_i \sum_j p(i, j|d, \theta) \times \log \{p(i, j|d, \theta)\} \dots\dots\dots (式 9)$$

對比度(Contrast, CON)：對比度越大，紋理溝紋較深，圖像較為清晰，亮暗對比明顯；對比度越小，則反之。

$$CON = \sum_{n=0}^{N_g-1} n^2 \times \left\{ \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{\substack{j=1 \\ |i+j|=k}}^{N_g} p(i, j|d, \theta) \right\} \dots\dots\dots (式 10)$$

逆差異動量(Inverse Difference Moment, IDM)：值越大，紋理較清晰，規律性較強；值越小，則反之。

$$IDM = \sum_i \sum_j \frac{1}{1+(i-j)^2} \times p(i, j|d, \theta) \dots\dots\dots (式 11)$$

二階度動量(Angular Second Moment, ASM)：也稱能量(Energy)，是圖像灰階分布均勻性的度量，值越大，圖像的分布越均勻，紋理較粗；值越小，則反之。

$$ASM = \sum_i \sum_j \{p(i, j|d, \theta)\}^2 \dots\dots\dots (式 12)$$

相關函數(Correlation)：描述圖像在行與列的相關性，反映灰階值沿特定方向的延伸長度，是灰階值線性關係的度量。若延伸長度越長，則值越大；若延伸長度越短，則反之。

$$Correlation = \frac{\sum_i \sum_j (i \times j) \times [p(i, j|d, \theta) - \mu_x \mu_y]}{\sigma_x \sigma_y} \dots\dots\dots (式 13)$$

總和平均數( Sum Average, SAV )：代表影像亮暗程度。值越大，影像則越亮；越小，則反之。

$$SAV = \sum_{i=2}^{2N_g} i \times p_{x+y}(i) \dots\dots\dots (式 14)$$

總和變異數( Sum Variance, SVA )、總和熵( Sum Entropy )：代表灰階值變化的大小，當脂肪存在，會使整體灰階值提升，卻會降低動態範圍，脂肪肝可能有較高的變異值。由於計算過程中須用到 Sum Entropy，將一起探討與脂肪肝有無關係。

$$SVA = \sum_{i=2}^{2N_g} (i - Sum\ Entropy)^2 \times p_{x+y}(i) \dots\dots\dots (式 15)$$

$$Sum\ Entropy = - \sum_{i=2}^{2N_g} p_{x+y}(i) \times \log \{ p_{x+y}(i) \} \dots\dots\dots (式 16)$$

相關性的資訊測量( Information Measure of Correlation, IMC )：評估 i 與 j 概率分佈之間的相關性(量化紋理的複雜性)。若分佈獨立的情況下，沒有任何相關性，則值將為 0；若分佈均勻且有依賴性的情況下，則值最大為  $\log_2(N_g)$ ，接近於 1。下列式中，HX 與 HY 分別是  $P_x$  與  $P_y$  的熵值。

$$HXY = - \sum_i \sum_j p(i, j | d, \theta) \times \log ( p(i, j | d, \theta) ) \dots\dots\dots (式 17)$$

$$HXY_1 = - \sum_i \sum_j p(i, j | d, \theta) \times \log \{ p_x(i) \times p_y(j) \} \dots\dots\dots (式 18)$$

$$HXY_2 = - \sum_i \sum_j p_x(i) \times p_y(j) \times \log \{ p_x(i) \times p_y(j) \} \dots\dots\dots (式 19)$$

$$IMC_1 = \frac{HXY - HXY_1}{\max \{ HX, HY \}} \dots\dots\dots (式 20)$$

$$IMC_2 = (1 - \exp[-2.0 \times (HXY_2 - HXY)])^{0.5} \dots\dots\dots (式 21)$$

### 2.2.3 訊號雜訊比 (Signal to noise ratio, SNR) 參數

由於脂肪的存在，會使音波的回散射訊號的散射子強度、密度不同，因此本研究將運用此特性，利用SNR 作為脂肪濃度的定量指標，代表脂肪造成回散射訊號中散射子分布的改變。

因組織的阻抗差異，導致音波反射過程中，造成回散射訊號的起伏不同，其代表組織內的散射分布，也就是散射子的密度，但散射子並不是均勻地分布在組織中，只能藉由密度描述。當體積的散射子密度達到一定程度時，SNR 將恆定 1.91，其訊號的機率密度函數呈現 Rayleigh distribution；當散射子密度上升，SNR 大於 1.91，機率密度函數呈現 post-Rayleigh distribution，當散射子密度降低，SNR 小於 1.91，機率密度函數呈現 pre-Rayleigh distribution，可有效反映回散射訊號組成成分以及局部體積散射子的密度。SNR 公式如式[21]，R 為封包訊號，E 為計算平均值，std 為標準差，利用此公式將局部訊號轉換成 SNR 參數。

$$SNR = \frac{E(R)}{std(R)} = \frac{[E(R)]^2}{E[R - E(R)]^2} \dots\dots\dots (式 22)$$

### 2.2.4 Nakagami 參數

超音波背散射訊號封包的機率密度函數根據以下 Nakagami 統計模型的公式而取得：

$$f(r) = \frac{2m^m r^{2m-1}}{\Gamma(m)\Omega^m} \exp\left(-\frac{m}{\Omega} r^2\right) U(r) \dots\dots\dots (式 23)$$

$\Gamma(\cdot)$  和  $U(\cdot)$  分別為 gamma function 和 unit step function。另外定義  $E(\cdot)$  為統計的平均值，R 值為背散射封包，再利用下面的公式計算出 scaling parameter  $\Omega$  和 Nakagami 分佈的 Nakagami 參數  $m$ 。

$$\Omega = E(R^2) \dots\dots\dots (式 24)$$

$$m = \frac{[E(R^2)]^2}{E[R^2 - E(R^2)]^2} \dots\dots\dots (式 25)$$

Nakagami 參數  $m$  是形狀參數，由背散射封包的機率密度函數決定。當單位體積內的散射子濃度和狀態不同時，計算出來的  $m$  值也會有所不同，當  $m$  值小於 1 時，可以表示單位體積內的散射子濃度較少； $m$  值等於 1 時，則代表單位體積內的散射子濃度較多且呈現隨機分佈； $m$  值大於 1 時，雖然散射子濃度也較多，但會有周期性的分佈或是局部累積較多的散射子。當  $m$  值從 0 變化至 1 時，封包統計會由前-雷利分布趨近於雷利分布；如果  $m$  值大於 1，則表示背散射統計傾向於後-雷利分布。Nakagami 分佈簡單的數學運算和多樣化的特性，使得我們可以利用 Nakagami 分佈做為描述超音波背散射統計的模型。

### 2.2.5 肝腎對比 ( Contrast to Noise ratio, CNR )

在臨床脂肪肝檢查時，肝腎對比是個非常重要的指標，若肝腎對比一旦發現時，受檢者即被診斷為脂肪肝，人眼雖然可辨別出嚴重脂肪肝的肝腎對比，但對於輕度脂肪肝辨別的準確性則有待商榷。本研究將使用肝腎對比，觀察是否可辨別糖尿病脂肪與單純性脂肪肝其中之差異。為了使肝腎對比得以量化，將肝臟與肝臟周圍的器官組織進行回音亮度的比對，臨床上最常使用之器官為腎臟，本計畫將量化肝臟實質與腎臟皮質的回音強度作為分類參數，稱為肝腎對比參數( Contrast to Noise ratio, CNR )，計算原理為肝臟的訊號強度與腎臟皮質訊號強度的比值，如式 26。

$$CNR = \frac{ROI\_Liver}{ROI\_Kidney} \dots\dots\dots (式 26)$$

### 2.2.6 線性判別分析 (Linear Discriminant Analysis, LDA)

由於紋理特徵參數的多樣性，導致在後續建立脂肪肝定量診斷標準時的比重過高，本研究提出使用線性判別分析 (Linear Discriminant Analysis, LDA) 將同一種計算基礎的參數進行縮減，而紋理特徵參數皆是灰階相互關係矩陣以不同的統計方式計算得出，彼此之間的依賴性較高，所以本研究利用 LDA 將不同物理意義的紋理特徵參數進行串連。LDA 是當個體有較多代表性的參數時 (多維度參數)，利用低維度投影的方式，使同一族群間的個體參數相互靠近，而不同族群的個體差異性拉大的原理，改變個群組之間的平均值 (群組之間的距離) 與相互差距 (同一群組內個體的差異)，進而減少不同群組之間的代表性參數數量，卻可以有效率的區別不同群組之間的差異性，進而簡化代表參數的複雜性。所以在這邊會利用 LDA 來將三個不同物理意義的紋理特徵參數進行簡化，並重新定義新的參數為 LDA-Texture。

### 2.2.7 接收者操作特徵曲線 (Receiver Operating Characteristic Curve, ROC Curve)

將兩個階段的各個定量參數計算結果進行糖尿病脂肪肝與單純性脂肪肝的群組分類，搭配使用獨立樣本 t 檢定 (Independent sample t-test) 判斷兩群組之間是否有差異性，得到該參數對於兩群組的表現情形，\*代表兩個群組之間具有顯著差異 ( $p < 0.05$ )，\*\*代表兩個群組之間具有高度顯著差異 ( $p < 0.01$ )，\*\*\*代表兩個群組之間具有極度顯著差異 ( $p < 0.001$ )。並將分類結果以 ROC curve 進行分析能力的討論，ROC curve 主要是利用 Sensitivity 和 1-Specificity 雙軸顯示出分類機制的 Sensitivity 與 Specificity 能力，即可評估所有超音波定量參數對於兩群組之間的辨別能力，以 ROC curve 計算各參數的曲線下面積 (Area Under Curve, AUC)、準確度 (Accuracy)、Sensitivity、Specificity，作為評估該超音波定量參數的分析能力的指標，計算方式主要由以下幾個參數所構成：真陽性 (True positive, TP)、真陰性 (True negative, TN)、偽陽性 (False positive, FP)、偽陰性 (False negative, FN)。在本研究中，TP 為 US-FLI 確診為糖尿病脂肪肝，超音波定量參數分類為糖尿病脂肪肝；TN 為 US-FLI 確診為單純性脂肪肝，超音波定量參數分類為單純

性脂肪肝；FP：US-FLI 確診為單純性脂肪肝，超音波定量參數分類為糖尿病脂肪肝；FN 為 US-FLI 確診為糖尿病脂肪肝，超音波定量參數分類為單純性脂肪肝。

$$\text{Accuracy} = \frac{(TP + TN)}{TP + TN + FP + FN} \dots\dots\dots (\text{式 } 27)$$

$$\text{Sensitivity} = \frac{TP}{TP + FN} \dots\dots\dots (\text{式 } 28)$$

$$\text{Specificity} = \frac{TN}{TN + FP} \dots\dots\dots (\text{式 } 29)$$

藉由上式將分析能力的指標各別算出，Accuracy所代表的是該參數對於診斷依據的分類情形是否有一致性，對於診斷標準的群組的分類情形是否相同；Sensitivity為針對診斷依據判定為陽性（糖尿病脂肪肝）者的準確度；相對來說，Specificity則為針對診斷依據判定為陰性（單純性脂肪肝）者的準確性，可以得知該參數是對於陽性或陰性的分析結果較為優良，抑或是較為缺乏；AUC的值越大者代表的意義為該參數的分析能力就越高，準確性越好。

### 2.2.7 模糊 C-means ( Fuzzy C-means, FCM)

將三個參數兩兩之間進行FCM的分析。FCM是由K-means 演算法所擴展而來的，目前已經成為群聚分析演算法中最普遍使用的方法。FCM 主要是利用參數的資料點至族群中心的歐幾里得距離做為分群的依據。由於參考依據是個參數的資料點彼此之間分布的歐幾里得距離，因此當參數存在不同類型的分佈，會表現出不同的密、尺度，往往會影響到FCM 群聚分析之成效。因此，為了避免因密、尺度所造成的問題，將所有超音波參數進行正規化：

$$\text{正規化定量參數} = \frac{\text{定量參數值} - \text{平均定量參數值}}{\text{定量參數值標準差}} \dots\dots\dots \text{(式 30)}$$

在超音波參數在所有族群中的參數值與此超音波參數所有族群平均值的差再除上其族群參數值的標準差便可得到該參數的正規劃數據，再所有超音波參數數據都正規化後，就等同使所有參數的密、尺度相同，便可進行FCM的分析，探討脂肪肝定量標準是否有使用到三個定量參數的必要性，並且佐證定量參數之間足以互相補足，提升診斷效率。

# 結果

## 3.1 紋理參數分辨糖尿病脂肪肝之能力

灰階強度會隨著深度越深而衰減越多，而使糖尿病脂肪肝與單純性脂肪肝的差異減少，灰階強度的改變將影響到GLCM的分布情形，而紋理參數是透過GLCM所計算的統計參數，所以兩者的紋理參數勢必有所不同。

因此，本研究將選用十個紋理特徵參數對其人體灰階影像進行計算，利用一個大小為 $1 \times 1 \text{ cm}^2$ 的ROI在肝臟實質上圈選(圖2上白色方框)，深度選在2-3公分左右，降低灰階強度隨深度衰減造成之影響，提取出ROI進行紋理參數的計算並進行各個參數分析能力之比較。

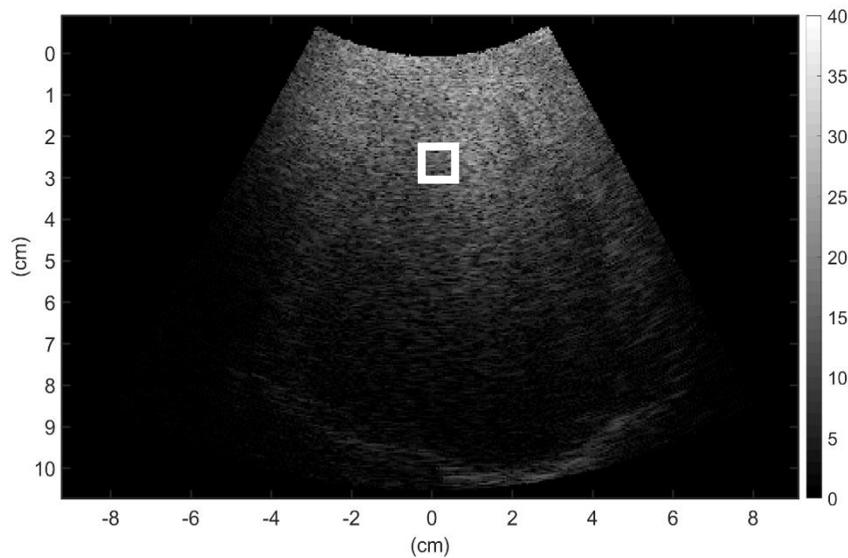


圖 2、灰階影像示意圖

在表 2 中，以診斷結果為依據，將人體資料的紋理特徵參數數據分布分為糖尿病脂肪肝(DM)、非糖尿病脂肪肝(NDM) 群組，圖 3 顯示各個紋理參數的分布情形，並由 t-test 的結果可知 Correlation、 $IMC_1$ 、 $IMC_2$  在兩群組之間有顯著差異( $p < 0.05$ )，為了比較其 3 項紋理參數的分析能力，我們利用 ROC Curve 進行比較。

表 2、紋理特徵參數數據分布

	DM	NDM	p-value
ENT	1.8964 ± 0.4897	2.0938 ± 0.1725	> 0.05
CON	0.6595 ± 0.0522	0.7050 ± 0.0612	> 0.05
IDM	0.9927 ± 0.0026	0.9919 ± 0.0020	> 0.05
ASM	0.2520 ± 0.1622	0.2063 ± 0.0306	> 0.05
Correlation	0.6595 ± 0.0522	0.7050 ± 0.0612	< 0.05
SAV	6.2738 ± 1.8155	6.7715 ± 1.6655	> 0.05
SVA	27.2214 ± 15.3726	31.2285 ± 17.4191	> 0.05
Sum Entropy	1.5446 ± 0.3795	1.7184 ± 0.1229	>0.05
$IMC_1$	-0.3660 ± 0.0331	-0.3877 ± 0.0291	< 0.05
$IMC_2$	0.7216 ± 0.1346	0.7825 ± 0.0362	< 0.05
LDA-Texture	0.8526 ± 0.0711	0.9115 ± 0.0656	< 0.05

DM：糖尿病脂肪肝

NDM：非糖尿病脂肪肝

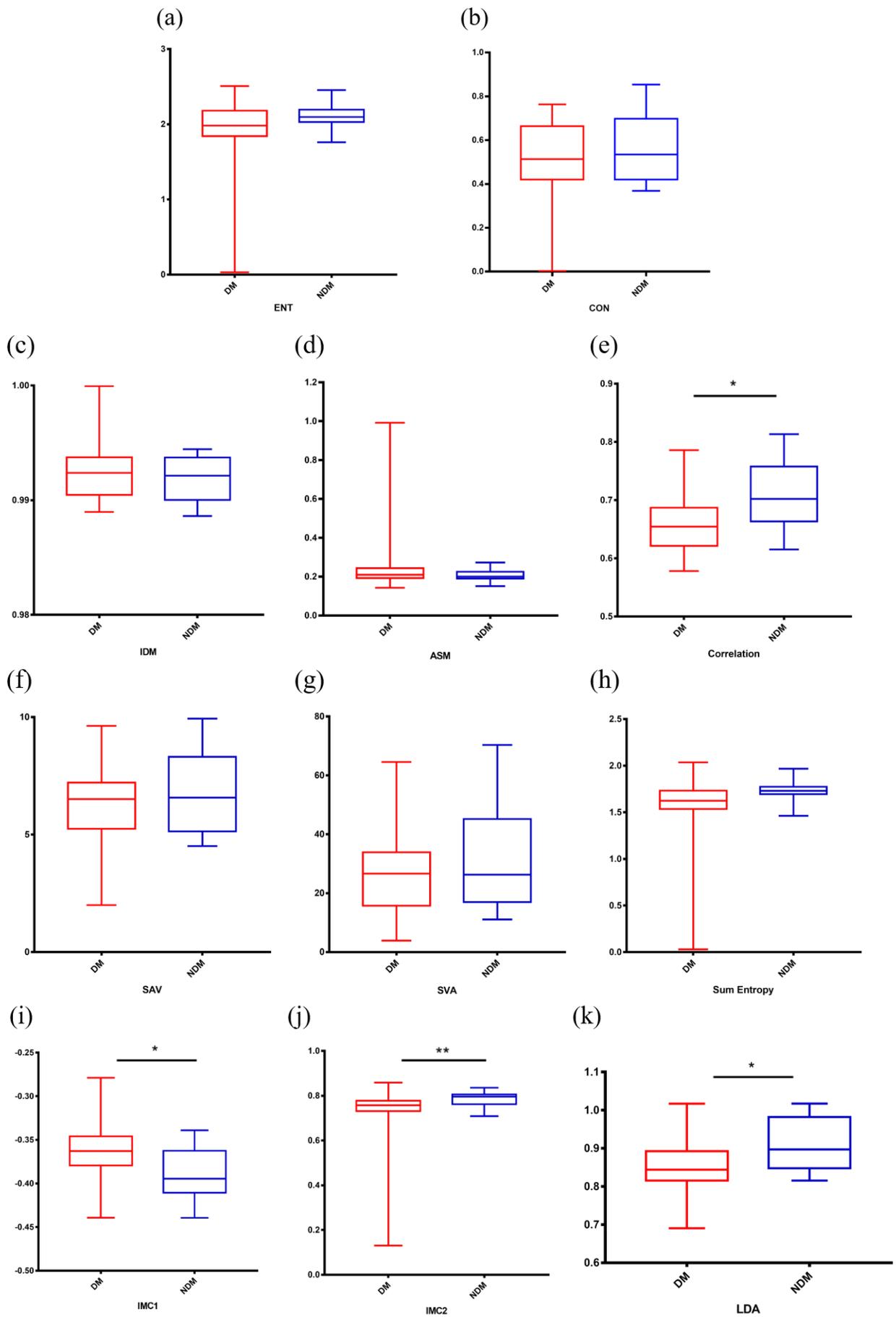


圖 4、紋理特徵參數分布情形

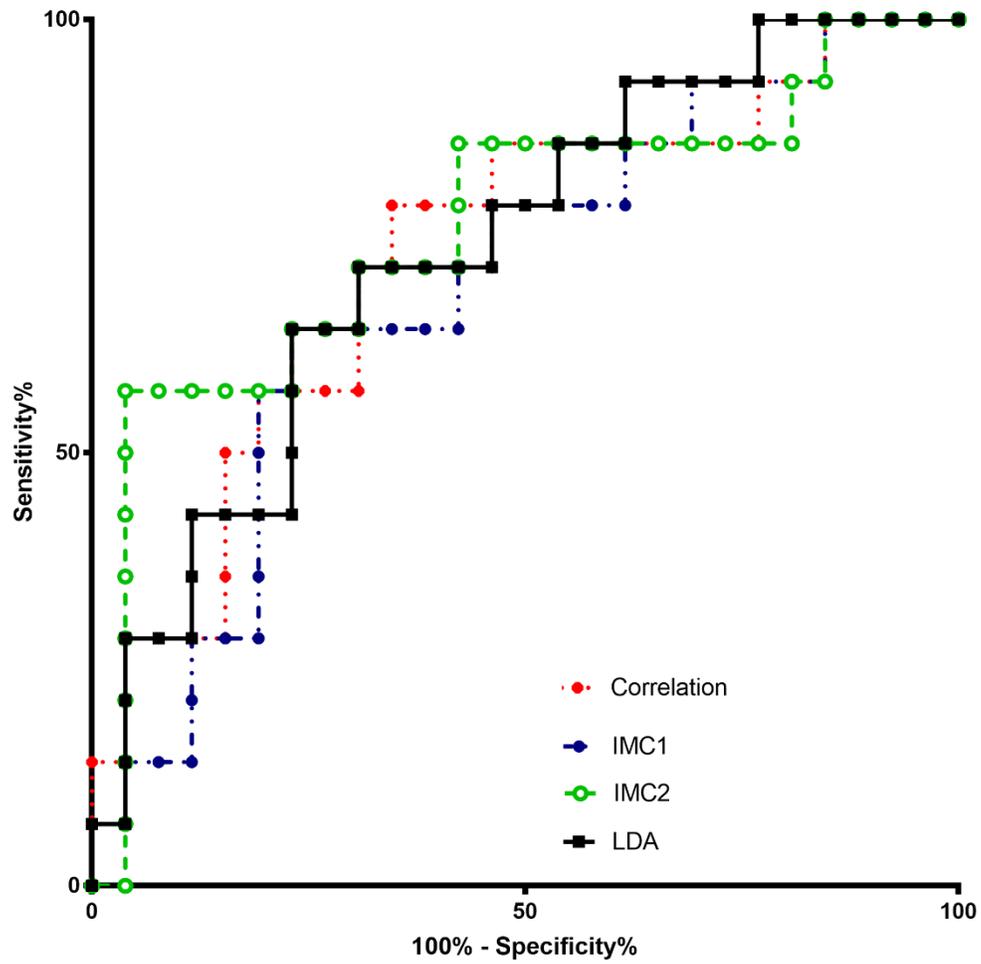


圖 5、紋理特徵參數的 ROC Curve

表 3、紋理特徵參數的分析能力

	<i>AUC</i>	<i>Accuracy (%)</i>	<i>Sensitivity (%)</i>	<i>Specificity (%)</i>
Correlation	0.73	72.0	78.6	65.4
IMC <sub>1</sub>	0.69	70.6	64.3	76.9
IMC <sub>2</sub>	0.76	76.6	57.1	96.2
LDA-Texture	0.74	70.5	64.3	76.9

根據各個紋理參數的ROC Curve(圖4)，可以看出Correlation、 $IMC_1$ 、 $IMC_2$ 的AUC高低，分別是0.73、0.69及0.76，而各個紋理參數的分析能力如表3，Accuracy、Specificity最好的為 $IMC_2$ ，但 $IMC_2$ 的Sensitivity為其中最低的；而Sensitivity最高的為Correlation。

而本研究將Correlation、 $IMC_1$ 、 $IMC_2$ 利用節2.5的方式，使三個參數維度縮減為一個維度的代表值，降低紋理參數的複雜程度，即可得到LDA-Texture。在LDA的參數分布，DM群組的數據分布為 $0.8526 \pm 0.0711$ ，NDM群組的分布為 $0.9115 \pm 0.0656$ ，且兩個群組之間仍有顯著差異( $p < 0.05$ ) (表2)；根據圖4來看，AUC比Correlation、 $IMC_1$ 高，但卻比 $IMC_2$ 低；AUC值為0.74，略低於 $IMC_2$ ，而Accuracy、Sensitivity、Specificity都與 $IMC_1$ 能力相近。雖然經過整合後的LDA參數，在AUC、Accuracy、Sensitivity、Specificity並沒有高於 $IMC_2$ ，但LDA-Texture的Sensitivity卻高於 $IMC_2$ ，代表3個紋理參數經過整合後，有互相補足參數的缺陷，避免單一參數對診斷的偏頗，而LDA-Texture參數對於辨別單純性脂肪肝有較高的診斷能力。

### 3.2 SNR分析糖尿病脂肪肝之能力

人體的SNR參數影像分布情形如下圖5，白色方框為選取的ROI，正常的肝臟SNR數值愈低，呈現藍色；反之，若肝臟內含的脂肪濃度愈多，脂肪會增加散社子的密度，使SNR數值愈高，呈現紅色。

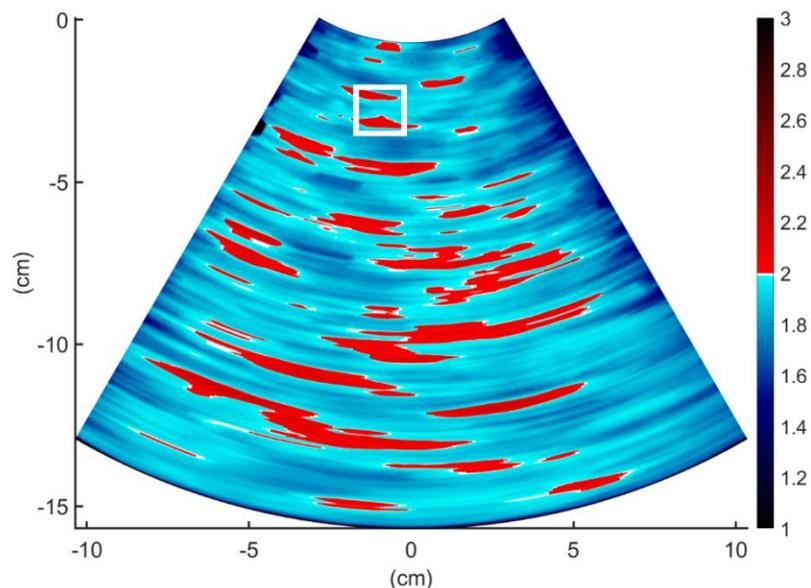


圖6、人體SNR參數影像示意圖

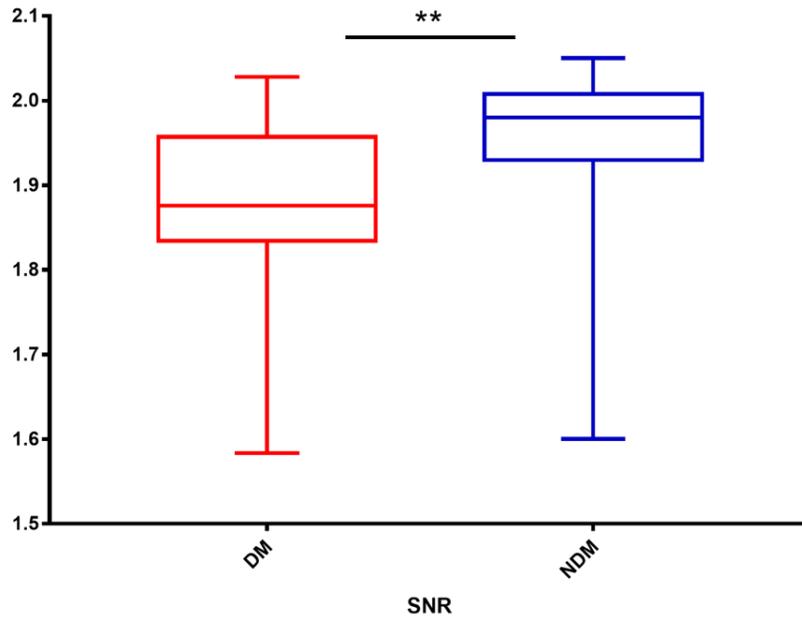


圖 7、SNR 參數分布情形

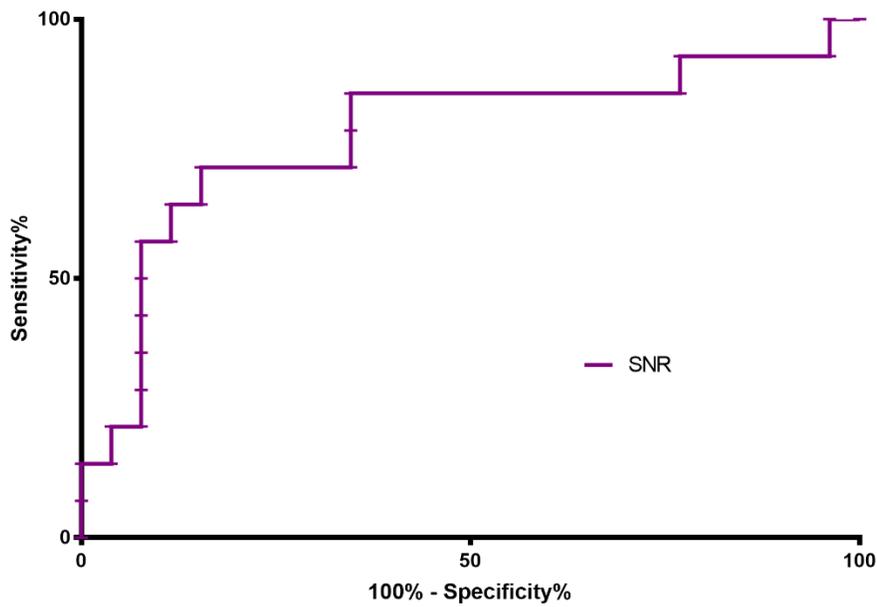


圖 8、SNR 參數的 ROC Curve

表 4、SNR 參數的分析能力

	<i>AUC</i>	<i>Accuracy (%)</i>	<i>Sensitivity (%)</i>	<i>Specificity (%)</i>
<i>SNR</i>	0.78	78.0	71.4	84.6

將人體資料的 SNR 參數數據進行統計分析，圖 6 為 SNR 參數的數據分布，DM 群組的 SNR 為  $1.8751 \pm 0.0991$ ，NDM 群組的 SNR 為  $1.9478 \pm 0.1149$ ，由此可知，單純性脂肪肝群組的 SNR 高於糖尿病脂肪肝群組，代表單純性脂肪肝臟，散射子密度會大於糖尿病脂肪肝臟，且 t-test 結果顯示兩群組之間的 SNR 值有顯著差異 ( $p < 0.01$ )。在糖尿病脂肪肝的 SNR 參數影像，平均 SNR 值約在 1.91 附近，或者低於 1.91，代表糖尿病脂肪肝的回散射訊號分布情形趨近於前雷利分布至雷利分布；在單純性脂肪肝的 SNR 參數影像，平均 SNR 值大部分在 1.91 之上，反映出單純性脂肪肝內的脂肪量比糖尿病脂肪肝還要多，而使回散射訊號呈現後雷利分布。根據圖 7，SNR 的 ROC Curve，其 AUC 達 0.78，且從表 4 中得知，SNR 的 Accuracy、Sensitivity、Specificity 分別為 78%、71.4%、84.6%，而 Specificity 高達 85%，代表 SNR 參數對於辨別單純性脂肪肝有較高的診斷能力。

有研究使用 Nakagami analysis 分析小鼠體內的脂肪含量，其中 Nakagami 參數能反映出散射子的濃度，且與膽固醇、三酸甘油酯濃度有正向的表現[22]，所以本研究將 Nakagami 參數與 SNR 參數做相關性的評估。圖 8 (a) 為人體 Nakagami 參數影像，(b) 則為同一案例的 SNR 參數影像，以滑行窗格將兩張參數影像數據計算局部相關係數，形成相關係數的影像，並將整張相關係數影像進行平均計算，其結果為圖 8 (c)，整張影像的平均相關係數為  $0.83 \pm 0.13$ ，由此證明，Nakagami 與 SNR 兩者皆能代表回散射訊號的分布情形，且具有高度的相關性，所以本研究選擇 SNR 參數，作為辨別糖尿病脂肪肝與單純性脂肪肝的參數之一。

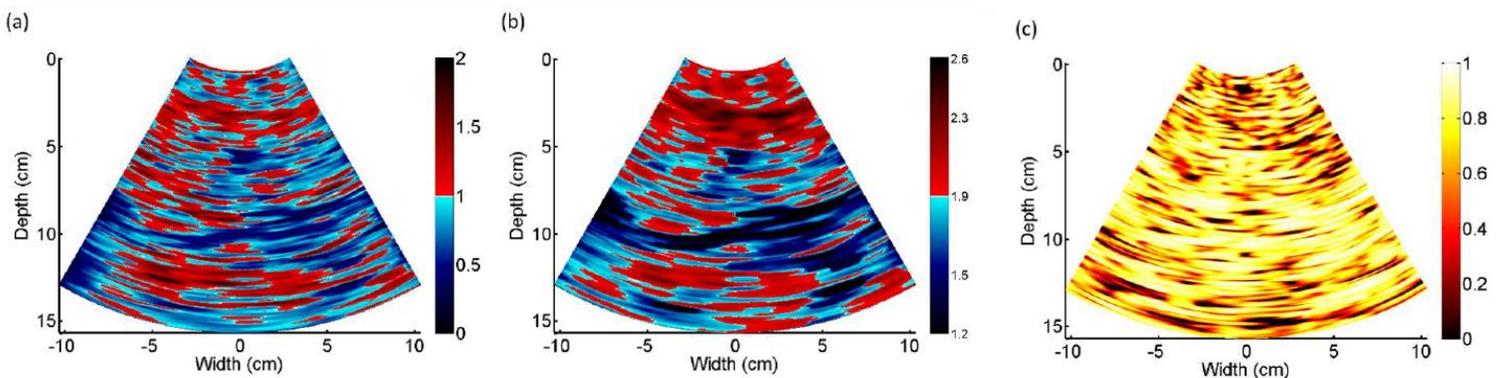


圖 9、(a) Nakagami 參數影像 (b) SNR 參數影像 (c) 相關係數影像

### 3.3 肝腎對比診斷糖尿病脂肪肝之分析能力

在臨床上肝腎對比對於診斷脂肪肝，是非常重要的指標，用於辨別患者是否罹患脂肪肝，因此，本研究提出使用 CNR 參數來觀察糖尿病脂肪肝與單純性脂肪肝之間，是否存在著人眼無法判斷出來的微小差異。

首先，利用肝臟腎臟之影像，分別在腎臟最上緣與腎臟最下緣作為分析的深度，並在肝臟實質與腎臟實質圈選 ROI，共圈選 4 個 ROI，如圖 3 所示，ROI\_Liver 圈選在肝臟實質上、ROI\_Kidney 圈選在腎臟皮質上，分別計算肝臟與腎臟 ROI 內的平均灰階強度，並將肝臟的灰階強度除以腎臟的灰階強度，藉以作為肝腎對比的量化依據，即為 CNR 參數。

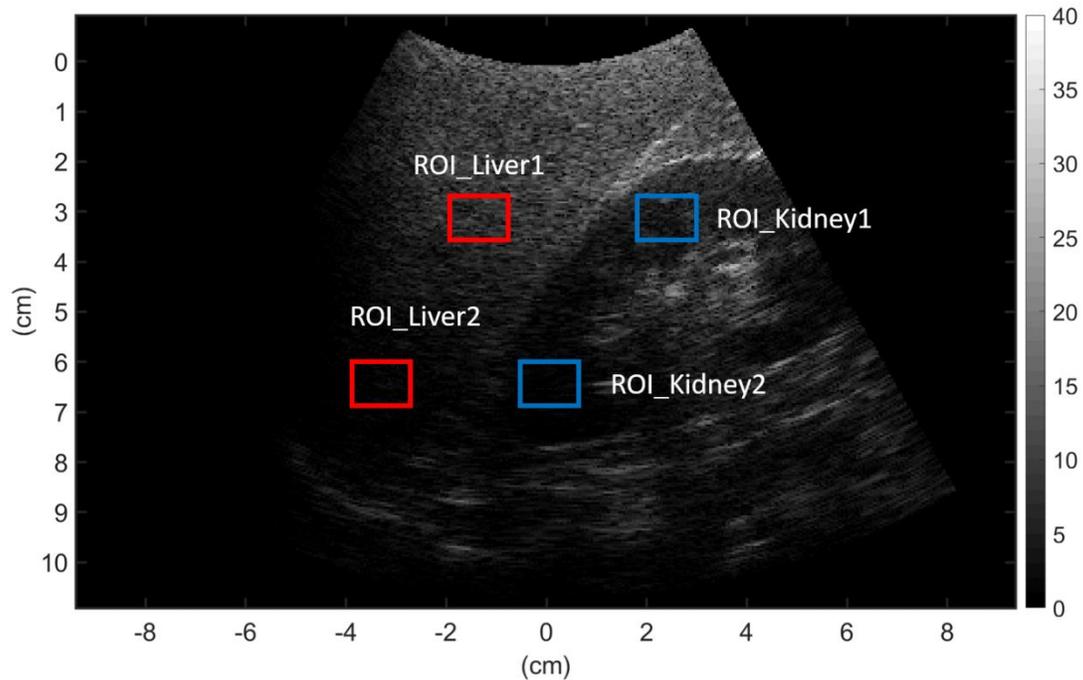


圖 10、CNR 參數影像

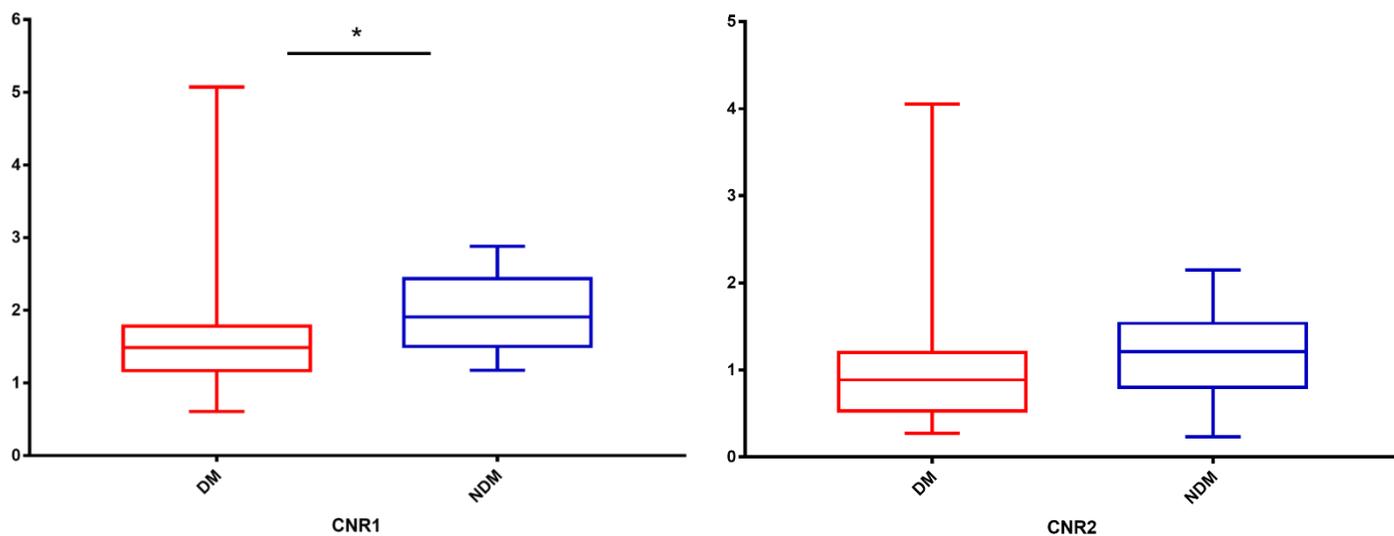


圖 11、CNR 參數分布情形 (a) CNR1 (b) CNR2

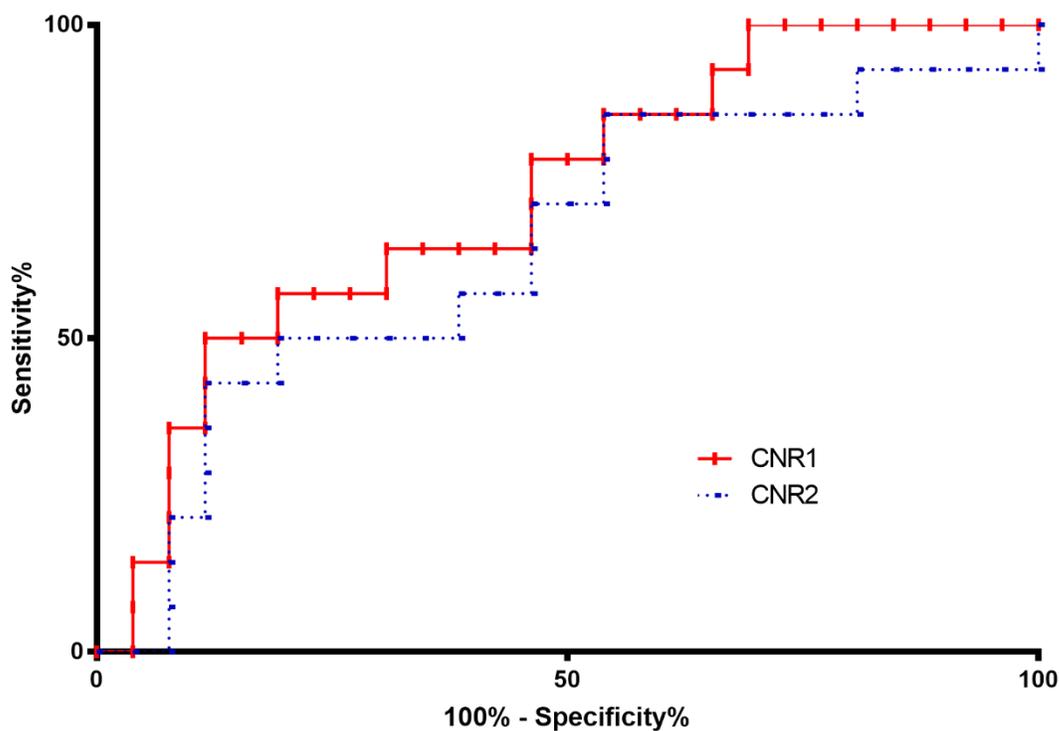


圖 12、CNR 參數的 ROC Curve

表 5、CNR 參數的分析能力

	<i>AUC</i>	<i>Accuracy (%)</i>	<i>Sensitivity (%)</i>	<i>Specificity (%)</i>
<i>CNR1</i>	0.73	69.2	50.0	88.5
<i>CNR2</i>	0.65	65.7	42.9	88.5

將 CNR 分為糖尿病脂肪肝與單純性脂肪肝，並將人體資料的 CNR 參數數據作統計分析，圖 11 為 CNR 參數的數據分布，(a)圖為 CNR1 之數據分布，DM 群組的 CNR 為 $1.6133 \pm 0.8347$ ，NDM 群組的 CNR 為 $1.9718 \pm 0.5587$ ，兩群組之間具有顯著差異( $p < 0.05$ )；(b)圖為 CNR2 之數據分布，DM 群組的 CNR 為 $1.0300 \pm 0.8200$ ，NDM 群組的 CNR 為 $1.1982 \pm 0.5604$ ，但兩群組之間並無顯著差異。

依據圖 12，CNR1 的 AUC 為 0.73，CNR2 的 AUC 則為 0.65，且根據表 5，CNR1 的 Accuracy、Sensitivity 分別為 69.2%、50% 皆大於 CNR2 的 65.7% 以及 42.9%，但兩者的 Sensitivity 太低，無法正確辨別是否為糖尿病脂肪肝；反之，兩者的 Specificity 皆高達 88.5%，對於辨別單純性脂肪肝之能力相當好。以整體的分析能力來看，CNR1 的分析能力大於 CNR2，代表當深度增加時，CNR 的分析能力會隨之下降，以及 CNR 參數的診斷效能反映出對單純性脂肪肝的診斷能力較高。

### 3.4 CFDS Slope 分析糖尿病脂肪肝能力

首先，將人體資料進行 CFDS 參數影像成像，如圖 13，在 CFDS 參數影像中，靠近皮膚表淺處的顏色分布以紅、黃居多，代表中心頻率在表淺處的變化不明顯；隨著音波穿透深度的增加，而使訊號強度衰減，中心頻率會逐漸往低頻偏移，顏色分布以深藍、淺藍居多。利用人體灰階影像圈選 ROI，如圖 14，取出其座標位置，再套用到 CFDS 參數影像，取得 CFDS 參數資料，再計算其斜率。

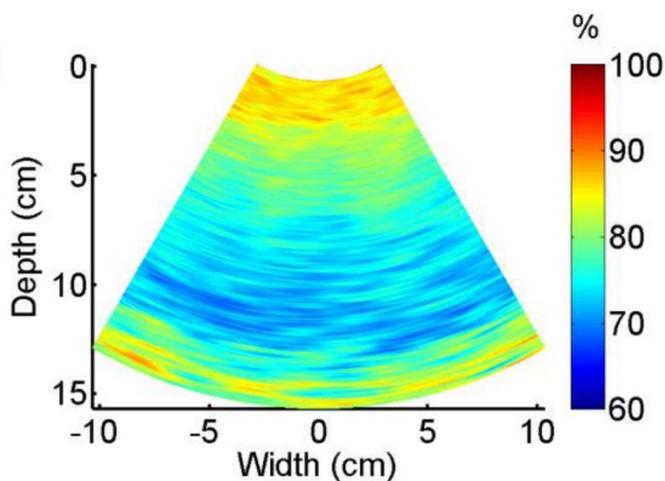


圖 13、CFDS 參數影像示意圖

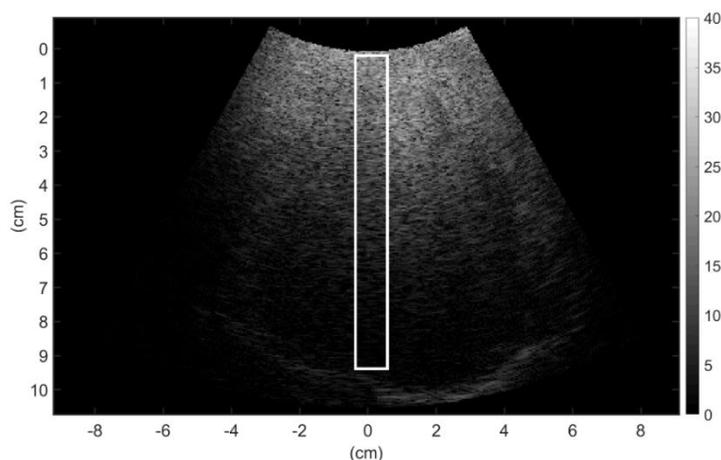


圖 14、人體灰階影像圈選 ROI 示意圖

將人體資料進行 CFDS 參數成像後，再進行斜率的計算，CFDS Slope 的參數分布如圖 15，DM 群組的數據為 $-0.0915 \pm 0.0552$ ，NDM 群組的數據為 $-0.1256 \pm 0.0337$ ，兩群組之間並無顯著差異( $p > 0.05$ )。根據圖 16，CFDS Slope 的 AUC 為 0.68；且根據表 6，CFDS Slope 的 Accuracy、Sensitivity、Specificity 分別為 68.0%、78.6%、57.7%，雖然 t-test 結果並無顯著差異，不過其 Accuracy 接近 70%，且對糖尿病脂肪肝的病人辨別能力接近 80%，但對單純性脂肪肝病人的辨別能力卻不到 60%，反映 CFDS Slope 參數對於診斷糖尿病脂肪肝的診斷能力較高。

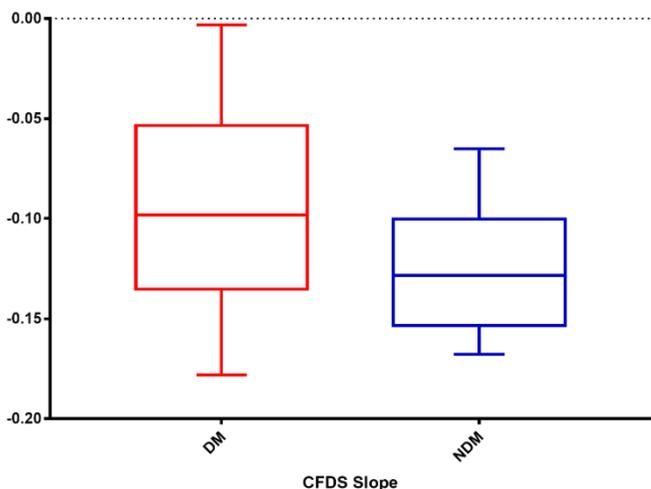


圖 15、CFDS Slope 參數分布情形

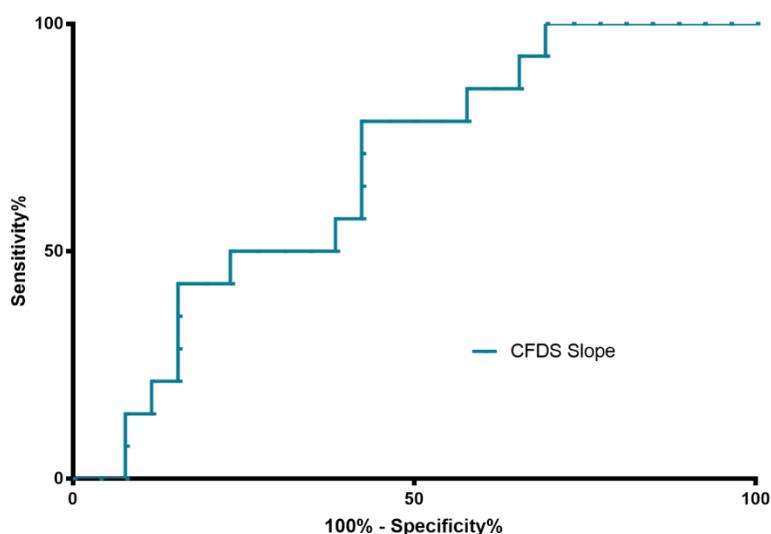


圖 16、CFDS Slope 的 ROC Curve

表 6、CFDS Slope 參數的分析能力

	<i>AUC</i>	<i>Accuracy (%)</i>	<i>Sensitivity (%)</i>	<i>Specificity (%)</i>
<i>CFDS Slope</i>	0.68	68.0	78.6	57.7

### 3.5 FCM 群聚分析

經過上述的結果可知 LDA Texture、SNR、CNR、CFDS Slope 的診斷能力，而其中 Accuracy 最高的為 SNR，達 78%；而 Sensitivity 最高的為 CFDS Slope，達 78.6%；以及 Specificity 最高的為 CNR1，達 88.5%，各個參數都各有優缺，而本研究之目標是將選取 3 個診斷能力較高的參數，利用各個參數所代表的不同意義，使其互相搭配，進而提升診斷能力，避免使用單一參數而導致診斷過於主觀。所以本研究使用 FCM，先將不同的參數兩兩結合並進行分析，驗證參數之間是否有互補性，可使診斷能力提升，再從其中選出 3 個參數，得出最終 3-FCM 參數。圖 17 (a)至(f) 為分別將 LDA Texture、SNR、CNR、CFDS Slope 參數兩兩進行 FCM 的結果，紅色菱形代表糖尿病脂肪肝的資料點；藍色圓形則代表單純性脂肪肝的資料點，並且分別以實線、虛線將資料點各自連接，代表 FCM 分類為同一群組，並計算兩兩參數進行 FCM 之後的分析能力。

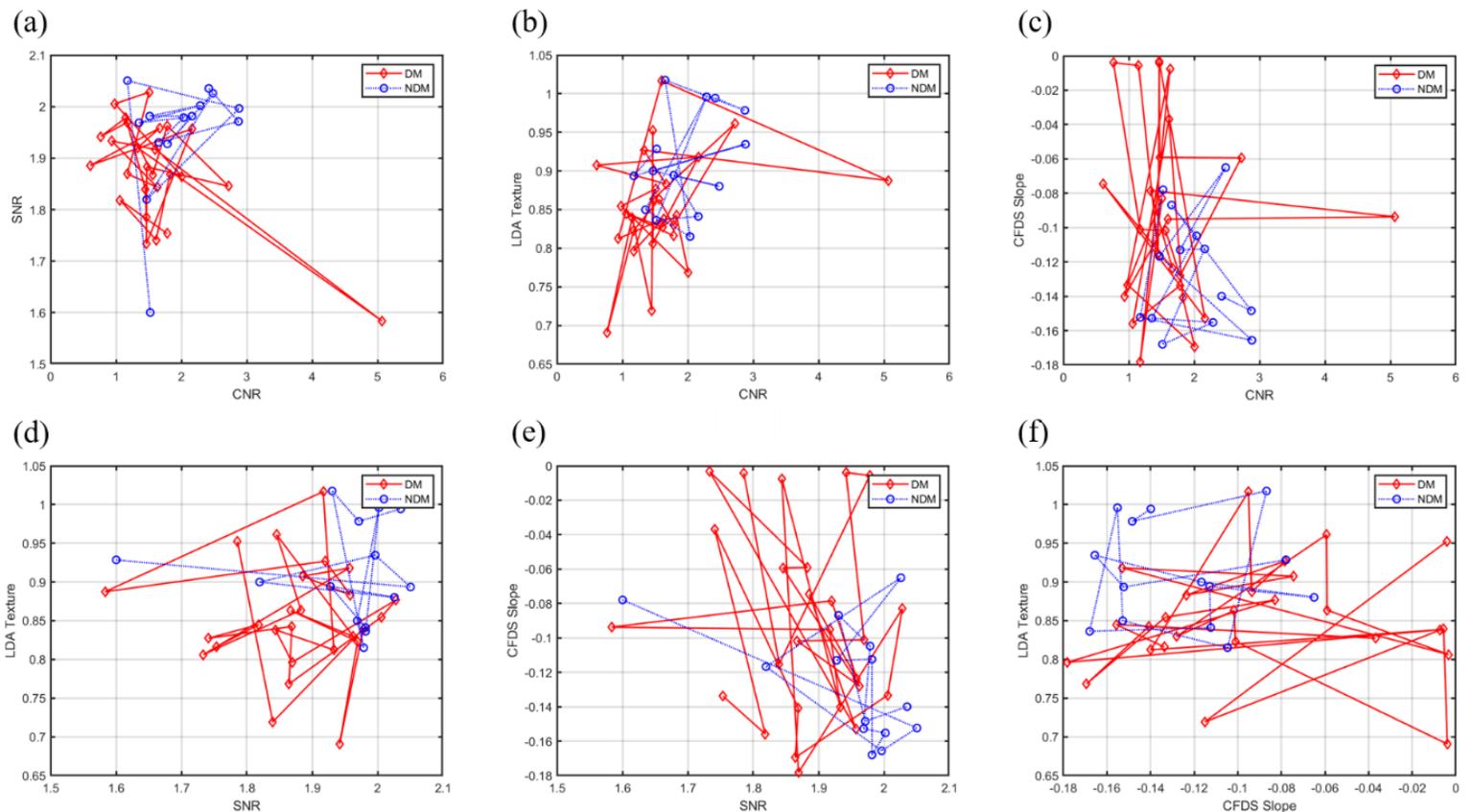


圖 17、FCM 群聚分析結果

表 7、FCM 兩兩參數分析能力

Parameter		Accuracy (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)
CNR1	SNR	78.8	72.5	85.0
	LDA Texture	80.0	72.5	87.5
	CFDS Slope	69.9	50.9	88.9
SNR	LDA Texture	60.6	34.55	86.7
	CFDS Slope	71.3	70.0	72.5
LDA	CFDS Slope	52.5	52.5	52.5

表 7 為 LDA Texture、SNR、CNR、CFDS Slope 4 種參數互相搭配後的 FCM 分析能力，其中 Accuracy 最高的為 CNR1 與 SNR 的組合，達 80%；Sensitivity 最高的為 CNR1 與 SNR 以及 CNR1 與 LDA Texture，達 72.5%；Specificity 最高的為 CNR1 與 CFDS Slope 的組合，達 88.9%。

除此之外，可以觀察到 LDA Texture 與 CFDS Slope 的組合，其 Accuracy、Sensitivity、Specificity 皆為 52.5%，不僅沒有互相補足參數的缺點，反而參數的整體分析能力還因此降低；且 CNR1 與 CFDS Slope 的組合，雖然其 Specificity 是所有參數裡最高的，但其 Sensitivity 的能力僅有 50.9%，所以本研究，將再利用 FCM 方式，從 4 個參數中取 3 個參數進行搭配，以及將 4 個參數搭配，觀察其診斷能力如何。

表 8 為 3 個參數進行 FCM 的分析能力，FCM1 為 SNR、CNR1、LDA Texture 的分析能力；FCM2 為 SNR、CNR1、CFDS Slope 的分析能力；FCM3 為 SNR、LDA Texture、CFDS Slope 的分析能力；FCM4 為 CNR1、LDA Texture、CFDS Slope 的分析能力。表 9 則為 SNR、CNR1、LDA Texture、CFDS Slope 4 個參數進行 FCM 的分析能力。透過表 8，可以觀察到 FCM3 的 Accuracy、Sensitivity 是表中最底的，並且跟表 7 作比對，可發現當 SNR、LDA Texture 以及 LDA Texture 與 CFDS Slope

S Slope 搭配在一起時，對於診斷的能力並無提升的效果。而 FCM4 與 4-FCM，這兩種參數有最高的 Accuracy，而 Sensitivity、Specificity 則為互補的狀態。

表 8、FCM 3 個一組的參數分析能力

	<i>Accuracy (%)</i>	<i>Sensitivity (%)</i>	<i>Specificity (%)</i>
FCM1	78.8	70.0	87.5
FCM2	78.8	87.5	70.0
FCM3	67.5	47.5	87.5
FCM4	80.0	87.5	72.5

表 9、FCM 4 個參數綜合的參數分析能力

	<i>Accuracy (%)</i>	<i>Sensitivity (%)</i>	<i>Specificity (%)</i>
4-FCM	80.0	72.5	87.5

## 第四章 結論

脂肪肝對於國人來說是常見的肝臟代謝性疾病，無論是酒精性脂肪肝，抑或是非酒精性脂肪肝，若控制不佳，輕則導致肝炎，重則導致肝癌，而脂肪在肝臟的代謝異常，將會引發胰島素抗性，造成血糖升高，罹患第二型糖尿病。糖尿病也是現代人常見的慢性病之一，糖尿病除了會導致失明、腎臟病、心血管疾病外，且因為糖尿病患者絕大多數是因為肥胖導致，而導致高血壓、高血脂、高血糖，進而使脂肪代謝出現問題，異常堆積在肝臟，也會引發脂肪肝，所以糖尿病與脂肪肝互為因果關係、互相影響。不過，在臨床上照顧糖尿病患者時，卻忽視了非酒精性脂肪肝的威脅，許多研究利用超音波回聲訊號所帶有的組織特性來評估脂肪肝，但尚未有相關研究是以定量組織對超音波的聲學特性來辨別糖尿病脂肪與單純性脂肪肝。

本研究選擇紋理參數、SNR、CNR、CFDS Slope 來代表脂肪肝不同的聲學特性。紋理參數，以灰階影像作為基礎，進行影像灰階值的統計計算，反映不同脂肪濃度所導致的結構性變化；SNR，代表脂肪所形成脂肪內散射子的密度，反映脂肪於肝臟內的分布情形；CNR，以灰階影像作為基礎，分別進行肝臟與腎臟灰階值的統計計算，得出其比值，反映脂肪肝的嚴重程度；CFDS Slope，藉由中心頻率的變化情形，反映脂肪所造成聲波強度的衰減。

LDA Texture、SNR、CNR、CFDS Slope 其分析能力都各有優缺點，所以使用 FCM 方式探討定量參數之間是否有互補性，可否互相搭配提升診斷能力。FCM 結果顯示，比起單一定量參數的診斷能力，參數兩兩搭配時，是可有效提升診斷的能力，不過，搭配後的結果，Accuracy、Sensitivity、Specificity 浮動範圍太大，所以本研究採用 3 個參數以及 4 個參數合併，來提升診斷的穩定性。過程中，我們發現當 SNR、LDA Texture 以及 LDA Texture 與 CFDS Slope 搭配在一起時，會使診斷的能力因而下降，但當其他參數與 CNR 搭配時，確實可有效提升診斷能力，驗證這 4 個定量參數都各具有辨別糖尿病脂肪肝與單純性脂肪肝的意義，可互相補足其他參數的弱點。而最終本研究以 4 個參數使用 FCM 後得到的參數，4-FCM 作為

辨別糖尿病脂肪肝與單純性脂肪肝的參數，Accuracy 為 80.0%、Sensitivity 為 72.5%、Specificity 為 87.5%，證明糖尿病脂肪肝與單純性脂肪肝的辨別標準，對於臨床資料已經具有初步使用於臨床的可能性。

## 參考文獻

- [1] Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology*. 1998 Apr; 114(4):842-5.
- [2] Anstee QM, McPherson S, Day CP. How big a problem is non-alcoholic fatty liver disease? *BMJ*. 2011 Jul 18;343:d3897.
- [3] Lazarus, J.V., Colombo, M., Cortez-Pinto, H. et al. NAFLD — sounding the alarm on a silent epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 17, 377–379 (2020).
- [4] Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D, Browning JD, Reingold JS, Grundy S, Hobbs HH, Dobbins RL: Magneticresonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism* 2005, 288(2):E462-468.
- [5] Park SH, Kim PN, Kim KW, Lee SW, Yoon SE, Park SW, Ha HK, Lee MG, Hwang S, Lee SGet al: Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: use of CT for quantitative and qualitative assessment. *Radiology* 2006, 239(1):105-112.
- [6] Ballestri S, Nascimbeni F, Baldelli E, Marrazzo A, Romagnoli D, Targher G, Lonardo A. Ultrasonographic fatty liver indicator detects mild steatosis and correlates with metabolic/histological parameters in various liver diseases. *Metabolism*. 2017 Jul;72:57-65.
- [7] Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol*. 1999 Sep;94(9):2467-74.
- [8] W. C. Yeh, Y. M. Jeng, C. H. Li, P. H. Lee, and P. C. Li. Liver steatosis classification using high-frequency ultrasound. *Ultrasound Med. Biol.*, 2005:31:599–605.
- [9] U. R. Acharya, et al. Data mining framework for fatty liver disease classification in ultrasound: a hybrid feature extraction paradigm. *Med. Phys.*, 2012:39:4255–4264.

- [10] R. M. Haralick, K. Shanmugam, and I. Dinstein. Textural features for image Classification. *IEEE Trans. Syst. Man. Cybern.*, 1973:3:610-621.
- [11] Hung, M. Pham, S. Arasteh, B. -. Kuo and T. Coleman, "Image Texture Classification Using Texture Spectrum and Local Binary Pattern," *2006 IEEE International Symposium on Geoscience and Remote Sensing*, Denver, CO, USA, 2006, pp. 2750-2753.
- [12] D. Gaitini, et al. Feasibility study of ultrasonic fatty liver biopsy: texture vs. attenuation and backscatter. *Ultrasound Med. Biol.*, 2004:30:1321–1327.
- [13] Z. F. Lu, J. A. Zagzebski, and F. T. Lee. Ultrasound backscatter and attenuation in human liver with diffuse disease. *Ultrasound Med. Biol.*, 1999:25:1047-1054.
- [14] T. Lin, J. Ophir, and G. Potter. Correlation of ultrasonic attenuation with pathologic fat and fibrosis in liver disease. *Ultrasound Med. Biol.*, 1988:14:729-734.
- [15] T. Lin, J. Ophir, and G. Potter. Correlations of sound speed with tissue constituents in normal and diffuse liver disease. *Ultrasonic imaging*, 1987:9:29-40.
- [16] Shankar PM. A general statistical model for ultrasonic backscattering from tissues. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2000;47:727-736.
- [17] Lin YH, Liao YY, Yeh CK, Yang KC, Tsui PH. Ultrasound entropy imaging of nonalcoholic fatty liver disease: association with metabolic syndrome. *Entropy*. 2018;20:893.
- [18] Fink M, Hottier F, Cardoso J: Ultrasonic signal processing for in vivo attenuation measurement: short time Fourier analysis. *Ultrasonic Imaging* 1983, 5(2):117-135.
- [19] Oosterveld B, Thijssen J, Hartman P, Romijn R, Rosenbusch G: Ultrasound attenuation and texture analysis of diffuse liver disease: methods and preliminary results. *Physics in Medicine and Biology* 1991, 36(8):1039.
- [20] Baldeweck T, Laugier P, Herment A, Berger G: Application of autoregressive spectral analysis for ultrasound attenuation estimation: interest in highly attenuating medium. *Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control*, *IEEE Transactions on* 1995, 42(1):99-110.

[21] Tuthill TA, Sperry RH, Parker KJ: Deviations from Rayleigh statistics in ultrasonic speckle. *Ultrason Imaging* 1988, 10(2):81-89.

[22] Ho M-C, Lee Y-H, Jeng Y-M, Chen C-N, Chang K-J, Tsui P-H: *Relationship between ultrasound backscattered statistics and the concentration of fatty droplets in livers: an animal study. PloS one* 2013, 8(5):e63543.