

令和元年5月20日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K09184

研究課題名(和文) 間質性肺炎における3次元CT構築画像と病理組織型の比較検討

研究課題名(英文) Comparison of 3D constructed CT images and pathological findings of interstitial pneumonia

研究代表者

大久保 仁嗣 (Ohkubo, Hirotsugu)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・講師

研究者番号：70408144

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：ボリュームレンダリング法を用いて間質性肺炎のCT画像を再構築したところ、病理スライドのルーペ像とはほぼ一致した所見が得られた。UIPの症例では病理学的な特徴とされる時間的空間的不一致が確認された。またUIPでは水平断CTの蜂窩肺は、胸膜面に垂直な索状構造物の所見としてみられた。また牽引性気管支拡張の周囲に生じるスリガラス病変が通常型間質性肺炎では特徴的であることを確認した。非特異的間質性肺炎と分類不能型の症例では時間的空間的不一致は確認されなかった。多施設共同研究で症例数を増やし、現在CT画像を最終診断名でラベル化し機械学習(deep learning)させる研究へと進んでいる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、CT画像での判別が難解である間質性肺炎のCT画像から3次元画像を構築することで、将来の新しい間質性肺炎の診断方法に貢献したといえる。CTからの情報を病理所見と照らし合わせてその正確性を追求した。得られた結果は、予後不良である間質性肺炎のより優れた診断法につながり、治療選択においても意義のあるものへとつながっていくと考える。また、近年脚光を浴びている人工知能(AI)の研究へと発展させ、近未来の間質性肺炎診断にむけての研究を展開している。

研究成果の概要(英文)：Our 3D constructed CT images using volume rendering method showed similar findings of the pathology (loupe findings) of interstitial lung disease. Heterogeneity was discovered in the 3D constructed CT images using volume rendering method, that was typical for usual interstitial pneumonia (UIP). Furthermore, honeycomb lung was found to be a funicular structure that was vertical from pleura. We found traction bronchiectasis surrounded by ground glass opacity was an important finding in UIP. In non-specific interstitial pneumonia, heterogeneity was not found in the 3D constructed CT images. We recruited larger cohort by multi-center study. The trial using deep learning method was ongoing for the diagnose of interstitial pneumonia.

研究分野：呼吸器内科学

キーワード：間質性肺炎 3次元構築画像 ボリュームレンダリング 人工知能 ディープラーニング

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

コンピュータ支援診断 (CAD: Computer-Aided Diagnosis) とはコンピュータ情報処理技術を用いて画像情報の定量や解析を行い、その結果を診断に利用しようとする手法である。特発性肺線維症における CAD は、歴史的には全肺平均 CT 値測定が始まりである (Beinert T et. al. Pneumologie.1995;49:678-83.)。肺の CT 値は正常で -820 HU 程度であるが、間質性肺炎で肺間質に炎症・線維化が生じると全肺平均 CT 値は -750 ~ -500 HU 程度に増加する。私たちの解析では特発性肺線維症 29 症例の全肺平均 CT 値は平均 -712 HU であり、健常者の -824HU と比べ有意に高値であった。全肺平均 CT 値よりも間質性肺炎の病態を反映する指標として CT 値ヒストグラムの歪度 (skewness) と尖度 (kurtosis) の報告がある (Alan C et.al. Radiology. 2003;228:407-14)。私たちは、既存解析システムから間質性肺炎の CT 画像に適する独自のアルゴリズムを作り、正常肺体積 (CT 値が -950HU ~ -700HU と定義)、スリガラス濃度体積、全肺体積を求め、それらが既報の指標よりもさらに病態を良く反映することを明らかにした (2013 年呼吸器学会総会にて発表)。特発性肺線維症においては、CT 画像から得られる全肺体積や正常肺濃度体積が、肺機能検査の努力肺活量や肺拡散能に強い相関を示すことを明らかにした。さらに正常肺濃度体積/全肺体積比は予後予測ステージ (GAP index)、労作性低酸素血症に対する特異度と感度は、現在のゴールドスタンダードであるパーセント努力肺活量よりも優ることを明らかにした。私たちはボリュームレンダリング法で間質性肺炎患者の CT 画像を再構築し、3 次元で局所肺構造を可視化させることに成功した。この技術が間質性肺炎の病型診断に有用である可能性を考え、その検証のための研究の立案に至った。さらに私たちは、近年脚光を浴びているディープラーニング (deep learning) とよばれる機械学習が、間質性肺炎の分類に有用であるかという仮説をもとに研究を行った。

2. 研究の目的

(目的 1) UIP パターンを呈する特発性肺線維症における HRCT 画像から算出した正常肺濃度体積/全肺体積比が特発性肺線維症のステージングに有用かどうかを明らかにする。

(目的 2) 特発性肺線維症における HRCT 画像から算出した正常肺濃度体積/全肺体積比が予後予測に有用かどうかを明らかにする。

(目的 3) ボリュームレンダリング法が、病理診断のある慢性線維化性間質性肺炎の分類に有用かを明らかにする。

(目的 4) deep learning が慢性線維化性間質性肺炎の診断に有用かどうかを明らかにする。

3. 研究の方法

上記の 4 つの目的を達成するため、おのおの倫理審査委員会の承認をうけ、対象症例の HRCT 解析研究を行った。

4. 研究成果

私たちは HRCT で UIP (通常型間質性肺炎) パターンを呈する 27 人の特発性肺線維症を対象とし、HRCT 画像から算出した正常肺濃度体積/全肺体積比 (NL% : the normally attenuated lung volume as a percentage of whole-lung volume on HRCT) が日本の重症度分類および GAP stage を予測するうえで有用であることを証明し論文報告した (PLoS One. 2016;11(3):e0152505.)。

次いで 175 人の特発性肺線維症患者において NL% を算出し、単変量解析で予後予測因子であることを証明した [hazard ratio, 0.949; 95% confidence interval (CI), 0.936-0.964; $p < 0.0001$]。予後予測能の指標である C index は、放射線科医師による線維化スコアに勝ることを明らかにした。さらに世界的に有用と認知されている GAP index に NL% を加えることで、GAP index 単独よりも C index がより高くなることを証明し論文報告した (Intern Med.2018;57(7):929-937)。

私たちは間質性肺炎患者の HRCT 画像データからボリュームレンダリング法を用いて画像を再構築し、3 次元で局所肺構造を可視化する研究を行った。外科的生検症例、肺癌合併間質性肺炎で肺葉切除術または肺部分切除術を行った症例の数は 20 例と十分ではないが、その範囲内でボリュームレンダリング法の有用性を実証しようとして試みた。現在までに調べた症例では病理スライドのルーペ像と、ほぼ一致した所見が CT 画像からの 3 次元構築画像で得られた。UIP の症例では病理学的な特徴とされる時間的空間的不一致が確認された。また UIP では水平断 CT の蜂窩肺は、胸膜面から直行した索状構造物の所見としてみられた。牽引性気管支拡張の周囲に生じるスリガラス病変が UIP で特徴的であることを確認した。非特異の間質性肺炎と分類不能型の症例では時間的空間的不一致は確認されなかった。

多施設共同研究で症例数を増やし、CT 画像を最終診断名でラベル化し機械学習 (deep learning) させる研究へと進んだ。膠原病を除く慢性線維化性間質性肺炎の CT 画像診断における人工知能の有用性に関する多施設共同研究 (Artificial Intelligence for Fibrotic Interstitial Pneumonia on Computed Tomography ; AIFIC study) を参加施設の倫理審査委員会に承認され開始した。なお本研究は名古屋市立大学、京都大学、神戸市立医療センター中央市民病院、NHO 姫路医療センター、産業医科大学、東北大学、茨木東病院の 7 施設の倫理審査委員会の承認のうえで開始となった。計 188 症例の膠原病を除く慢性線維化性間質性肺炎の臨床情報、CT 画像が集積され、名古屋大学大学院 情報学研究科との共同研究で CT 画像の機械学習 (deep learning) の研究が開始となった。Semi-supervised spherical K-means 法で正常肺と異常肺を区別し、異常肺をパッチ化する手法で deep learning を行った。この実験では、特発性肺線維症の人工知能による診断的中率は 90% 前後と良好であった。しかし、ROC 曲線を用いた特異度・感

度に関しては良好とはいえず実用化に至る水準に達しなかった(2018年8月25日)。画像抽出ソフト(ITK-snap)を用いてアノテーション学習手法で実験を試みたが、アノテーション学習の正確性が低いことがわかりこの実験は先送りの方針となった(2018年10月)。2018年9月にWalshらが、肺のスライスをランダムにディープラーニングさせる手法が、放射線科医師の診断と特異度・感度ともに良好に一致することを学術誌(Lancet Respir Med.2018)および欧州呼吸器病学会(2018年9月パリ開催)で報告した。それを受け、同様の手法を用いて本研究対象者188症例のCT画像をディープラーニングさせる実験を開始した。これはWalshらの報告は学習が放射線学的分類であり、本研究は診断名であり、報告とは異なる実験である。この実験は手法的には容易に可能であったが、残念ながら人工知能による診断的中率、ROC曲線を用いた特異度・感度に関しては実用化に至る水準に達しなかった(2018年12月末)。症例数が少ないことも原因である可能性がある。現在、再度アノテーション学習手法を用いての追加実験を行っている最中である。

5. 主な発表論文等

【論文】

- 1) Nakano A, **Ohkubo H**, Fukumitsu K, Fukuda S, Kanemitsu Y, Takemura M, Maeno K, Ito Y, Oguri T, **Niimi A**. Remarkable Improvement in a Patient with Idiopathic Pulmonary Fibrosis after Treatment with Nintedanib. Intern Med. 2019 Apr 15;58(8):1141-1144. doi: 10.2169/internalmedicine.1890-18.
- 2) **Ohkubo H**, Taniguchi H, Kondoh Y, Yagi M, Furukawa T, Johkoh T, Arakawa H, Fukuoka J, **Niimi A**. A Volumetric Computed Tomography Analysis of the Normal Lung in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: The Relationship with the Survival. Intern Med. 2018 Apr 1;57(7):929-937. doi: 10.2169/internalmedicine.9508-17.
- 3) **Ohkubo H**, Nakagawa H, **Niimi A**. Computer-based quantitative computed tomography image analysis in idiopathic pulmonary fibrosis: A mini review. Respir Investig. 2018 Jan;56(1):5-13. doi: 10.1016/j.resinv.2017.10.003.
- 4) **Ohkubo H**, Okayama M, Fukumitsu K, **Niimi A**. Summer-type hypersensitivity pneumonitis in a patient with rheumatoid arthritis on methotrexate and tacrolimus. Respirol Case Rep. 2016 Oct 13;4(6):e00194. doi: 10.1002/rcr2.194.
- 5) **Ohkubo H**, Miyazaki M, Oguri T, Arakawa A, Kobashi Y, **Niimi A**. A rare case of IgG4-related disease involving the uterus. Rheumatology (Oxford). 2015 Jun;54(6):1124-5. doi: 10.1093/rheumatology/kev024.
- 6) **Ohkubo H**, Kawaguchi Y, **Niimi A**. Corticosteroid Treatment for Acute Respiratory Distress Syndrome. Intern Med. 2015;54(12):1463-4. doi:10.2169/internalmedicine.54.4521.
- 7) **Ohkubo H**, Kanemitsu Y, Uemura T, Takakuwa O, Takemura M, Maeno K, Ito Y, Oguri T, Kazawa N, Mikami R, **Niimi A**. Normal Lung Quantification in Usual Interstitial Pneumonia Pattern: The Impact of Threshold-based Volumetric CT Analysis for the Staging of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. PLoS One. 2016 Mar 31;11(3):e0152505. doi: 10.1371/journal.pone.0152505.
- 8) **Ohkubo H**, Fukumitsu K, **Niimi A**. Refractory Interstitial Lung Disease of Dermatomyositis: A Proposal for a Prospective Trial for Establishing Evidence. Intern Med. 2015;54(17):2099-100. doi: 10.2169/internalmedicine.54.5035.

〔雑誌論文〕(計 8 件)

【国際学会】

- 1) **Hirotsugu Ohkubo**, Kensuke Fukumitsu, Satoshi Fukuda, Yoshihiro Kanemitsu, Masaya Takemura, Ken Maeno, Yutaka Ito, **Akio Niimi**. Comparison of clinical characteristics and prognosis in patients with idiopathic pulmonary upper lobe predominant pulmonary fibrosis and idiopathic pulmonary fibrosis. European Respiratory Society international congress 2018, Paris, France
- 2) Miura Yoko, **Hirotsugu Ohkubo**, Akio Niimi, Satoshi Kanazawa. Nintedanib Attenuates Histopathology of Interstitial Pneumonia in a Transgenic Mouse Model of Arthritis. American Thoracic Society Conference, 2018, San Diego, USA
- 3) **Hirotsugu Ohkubo**, Yoshihiro Kanemitsu, Hiroyuki Taniguchi, Yasuhiro Kondoh, Taiki Furukawa, **Akio Niimi**. Quantitative assessment of erector spinae muscles by CT in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. European Respiratory Society International Congress 2017, Milan, Italy
- 4) **Hirotsugu Ohkubo**, Mitsuaki Yagi, Yasuhiro Kondoh, Takeshi Johkoh, Hiroaki Arakawa, **Akio Niimi**, Hiroyuki Taniguchi. Volumetric CT analysis of normal lung as a predictor of mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. European Respiratory Society International Congress 2016, London, UK

【国内学会】

- 1) **大久保仁嗣**, 金光禎寛, 近藤康博, 谷口博之, 古川大記, 八木光昭, 新実彰男, IPFにおいてCTから測定した脊柱起立筋面積は呼吸不全死亡に関与する、第58回日本呼吸器学会学術講演会, 2018 大阪
- 2) **大久保仁嗣**, 谷口博之, 近藤康博, 上甲 剛, 荒川浩明, 古川大記, 八木光昭, 福岡順也, 新実彰男, 特発性肺線維症におけるCT画像から算出された正常肺体積%と予後との検討、第57回日本呼吸器学会学術講演会, 2017, 東京
- 3) **大久保仁嗣**, 半田知宏, 知の未来 Future Directions with rising son and daughter 間質性肺炎 real worldにおける問題点と実践 (シンポジウム座長)、第56回日本呼吸器学会学術講演

- 会,2016,京都
- 4) **大久保仁嗣**、IPF の予後評価と画像診断(新しいステージ分類をめざして)(シンポジウム、シンポジスト)、第 56 回日本呼吸器学会学術講演会,2016,京都
 - 5) **大久保仁嗣**、福光研介、武田典久、福田悟史、浅野貴光、市川博也、土方寿聡、國井英治、川口裕子、上村剛大、高桑 修、竹村昌也、前野 健、伊藤 穰、小栗鉄也、中村 敦、新実彰男、特発性肺線維症の急性増悪に対するピルフェニドン併用ステロイド治療の有用性、第 55 回日本呼吸器学会学術講演会,2015,東京
 - 6) **大久保仁嗣**、福光研介、武田典久、福田悟史、浅野貴光、市川博也、國井英治、川口裕子、上村剛大、高桑 修、竹村昌也、前野 健、伊藤 穰、小栗鉄也、中村 敦、新実彰男、特発性肺線維症における CT 画像肺体積分析の臨床的有用性、第 55 回日本呼吸器学会学術講演会,2015,東京

〔学会発表〕(計 10 件)

【図書】

膠原病・リウマチ・アレルギー研修ノート

出版社：診断と治療者

発行年：2016 年

備考：分担執筆

〔図書〕(計 1 件)

6 . 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：新實 彰男

ローマ字氏名：NIIMI, akio

所属研究機関名：名古屋市立大学

部局名：大学院医学研究科

職名：教授

研究者番号(8桁)：30252513

(2) 研究分担者

研究分担者氏名：難波 大夫

ローマ字氏名：NANIWA, taio

所属研究機関名：名古屋市立大学

部局名：大学院医学研究科

職名：講師

研究者番号(8桁)：40381793

(2) 研究分担者

研究分担者氏名：森山 悟

ローマ字氏名：MORIYAMA, satoru

所属研究機関名：名古屋市立大学

部局名：大学院医学研究科

職名：研究員

研究者番号(8桁)：50551264