

平成30年6月16日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09901

研究課題名(和文) 間質性肺炎のCTのコンピュータ解析システムの研究

研究課題名(英文) Computer-aided quantification of interstitial lung abnormalities on computed tomography

研究代表者

岩澤 多恵 (Iwasawa, Tae)

横浜市立大学・医学研究科・客員教授

研究者番号：40625175

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：我々がこれまで開発してきたCTの定量解析システムを改良して、肺表面の線維化を測定し、本手法が慢性線維化性間質性肺炎の分類に有用であることを示した(Iwasawa T, et al, Eur J Radiol 2017, 90(17),106-113, Iwasawa T, et al. Jpn J Radiol. 2018 36(3):165-180)。岩澤、後藤、岩男は本手法の特許を出願した(PCT/JP2017/007668)。また、我々のCT解析システムが、低線量CTも解析できることを確認し、国際学会等(ECR2018)で発表した。

研究成果の概要(英文)：The subject of this study was to recognize feasibility of Gaussian Histogram Normalized Correlation (GHNC) system, which is a quantifying system for CT images of interstitial pneumonias. Iwasawa, Gotoh, and Iwao have improved GHNC and developed the method for extracting subpleural region and quantifying the subpleural fibrosis. We found the subpleural fibrosis can differentiate idiopathic pulmonary fibrosis and non-specific interstitial pneumonia (Iwasawa T, et al, Eur J Radiol 2017, 90(17),106-113, Iwasawa T, et al. Jpn J Radiol. 2018 36(3):165-180). Iwasawa, Gotoh, and Iwao filed a patent for this method (PCT/JP2017/007668). We also evaluated low-dose CTs and CTs obtained different CT scanners using GHNC(Takehara S, et al, ECR2018), and we recognized feasibility of GHNC. We are investigating the cases of Japan Idiopathic Interstitial Pneumonia Registry (NEJ-030) using GHNC.

研究分野：放射線医学

キーワード：CT computer-aided diagnosis lung pulmonary fibrosis

### 1. 研究開始当初の背景

間質性肺炎とは、間質と呼ばれる肺の構造が病変の首座となる疾患の総称であり、このうち、原因が特定できないものを特発性間質性肺炎と呼ぶ<sup>1</sup>。特発性間質性肺炎はまれな疾患だが、間質性肺炎は、リウマチや皮膚筋炎など各種膠原病にも合併し、2次性間質性肺炎を含めると決してまれな疾患ではない。また肺癌患者の10%にも間質性肺炎が合併し、手術や抗がん剤治療で、間質性肺炎が急性増悪することがあるため、問題となっている<sup>2</sup>。特発性間質性肺炎はいくつかのタイプに分類できる。慢性に経過する間質性肺炎の代表は、特発性肺線維症(以下 IPF)と、特発性非特異性間質性肺炎(以下 NSIP)である<sup>1</sup>。NSIPはステロイドや免疫抑制剤などへの反応が期待できるが、IPFはこれまで根本的な治療薬はなかった。しかし、近年抗線維化薬が開発され、IPFについても疾患の進行を抑制できる可能性が示され<sup>3,4</sup>、現在は、IPFについても早期診断と適切な治療介入が求められている。

間質性肺炎の診断において、HRCTは重要な検査である。CT所見を定量評価することは間質性肺炎の患者の重症度の把握や予後予測に重要である<sup>5,6</sup>。間質性肺炎の診断には、臨床症状やCT所見、病理所見をもとに、呼吸器内科、放射線科、病理の協議が必要とされている<sup>1</sup>。しかし、CTの画像評価についても、医師の評価は一致率が充分でない<sup>7</sup>。このため、コンピュータによる客観的で、観察者間でのぶれの少ない評価方法が求められている。

### 2. 研究の目的

岩澤は横浜国大後藤研究室と協力して、間質性肺炎のCT画像解析システム; Gaussian Histogram Normalized Correlation segmentation system (GHNCシステム)を開発してきた<sup>8-11</sup>(図1)。

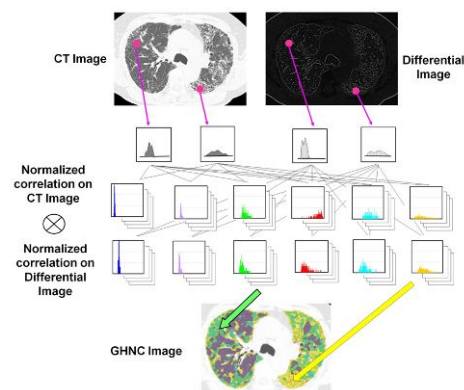


図1 GHNCの原理

GHNCはCT値と、微分画像の画素値の局所ヒストグラムを利用して、肺を各病変に分類する手法である。あらかじめ抽出したサンプルとの正規化相関を利用して、肺を分類する。

本研究の目的は、GHNCの汎用性を高め、より広く臨床に用いるための改良を行うことである。具体的には以下の4項目について検討した。

(1)これまで我々はIPFの症例を用いて、GHNCの有用性の検証を行ってきた。本研究では、NSIPについてもGHNCが病変を正しく評価できるか検討する。

(2)GHNCが、IPFの画像パターンであるUIPパターンと、NSIPパターンを区別できるかを検討する。

(3)これまで我々は主にキヤノンメディカル社製のCTを用いて検討してきた。GHNCを広く臨床に用いるために、各メーカーの装置で撮影したCT画像を、GHNCが評価できるか検討する。

(4)近年、逐次近似法の応用により、CTの低線量化が著しい。GHNCが低線量CTにも対応できるか検討する。

### 3. 研究の方法

(1)特発性肺線維症(IPF)と非特異性間質性肺炎(NSIP)の病理とGHNCの比較検討。神奈川県立循環器呼吸器病センターで外科的肺生検を行ったIPF 36例、fibrosing NSIP 43例、合計の79症例について、病理とGHNCの解析結果を比較した。

生検部位のCT値、微分画像の画素値を測定し、これらの値、およびGHNCの解析結果とUIP、NSIPの病理像とを比較し、病理像と関連する画像の特徴量があるか、検討した。

(2)GHNCによるUIPパターンとNSIPパターンの鑑別方法の開発

UIPパターンは辺縁優位、NSIPパターンは気管支血管束に沿って広がるという、CT上の特徴がある。今回、GHNCに辺縁の病変を抽出測定する機能を追加した(図2)。これを用いて、GHNCがUIPとNSIPを鑑別できるか検討した。

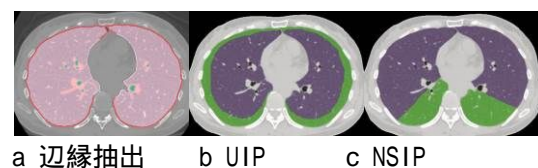


図2 辺縁の測定の実際

UIPは辺縁部分(図2bの緑の領域)に主に病変が広がる。一方NSIPでは気管支血管束に沿って広がる(図2cの緑の領域)。したがって、図2aの赤線で示した辺縁領域に含まれる病変の割合はUIPパターンでは100%となるが、NSIPパターンでは25%となり、両者の鑑別ができるのではと考えた。

(3)GHNCの解析結果が放射線科医師の診断に及ぼす影響

GHNCなどのコンピュータ解析は、医師の補助的手段として利用することが期待される。

そこで、GHNC の結果が放射線科医師の診断に影響するか、読影実験により評価した。

5 名の比較的若い、胸部の画像診断の経験の浅い放射線科医師が、60 症例の CT 画像を、互い独立に、診断名を知らない状態で、評価した。CT のみで評価した場合と、GHNC の解析結果を見ながら評価した場合について、ROC 解析で比較を行った。

#### (4) 辺縁抽出法の、間質性肺炎の存在診断へ応用

喫煙者の 10-15% 程度になんらかの間質性変化があるとされ<sup>12</sup>、わずかに異常影があるが、間質性肺炎と診断すべきか、迷う場合がある。我々はこの辺縁抽出法が、間質性肺炎の有無の判定に応用できるか、IPF40 例と、年齢を一致させたと間質性肺炎がない症例 30 例について、後方視的に検討した。

#### (5) 装置の異なる CT 画像への応用

GHNC は CT 画像における CT 値、や微分画像の画素値で解析するが、異なるメーカーの装置や再構成関数では、とくに微分画像が大きな影響を受ける。

我々は GHNC が異なるメーカーの装置の画像でも解析できるか検討するために、琉球大学、横浜市大の協力を得て、前向きに症例を集積し、GHNC で解析できるか検討した。

#### (6) 低線量 CT への応用

近年、CT の低線量化が進んでおり、とくに逐次近似法を利用した、1mmSV 以下の超低線量 CT が検診などに広く用いられるようになってきている。

GHNC がこうした、超低線量 CT が通常線量と同様に解析可能か検討した。

### 4. 研究成果

#### (1) IPF と fibrosing NSIP の病理と GHNC の比較検討。

IPF と fNSIP の病理像を比較すると、牽引性気管支拡張( $p=0.008$ )、空間的・時間的の不均一性( $p<0.001$ )・蜂蜜肺( $p<0.001$ )は有意に IPF に多くみられ、UIP パターンの特徴と考えられた。一方、細胞浸潤や器質化肺炎は fNSIP に多くみられた( $p<0.001$ )。

CT と病理を比較すると、CT 値は線維化が多くても細胞浸潤が多くても上昇し、IPF と fNSIP を区別できなかったが、GHNC で H-パターン(牽引性気管支拡張を伴うような線維化や蜂蜜肺)の領域は空間的・時間的の不均一性と相関し、UIP パターンの特徴をとらえていると考えられた(図 3)。

これまで中間質性肺炎をコンピュータで解析した研究は複数あるが<sup>13</sup>、そのほとんどは放射線科医師の肉眼所見との比較であり、病理組織と、コンピュータ解析とを直接比較したものは我々の調べた範囲ではなかった。実際の症例の画像、GHNC の解析結果、病理組織を比較すると、GHNC が線維化を抽出できてい

ることがわかる。(図 4) この結果は(2)の結果とともに Eur J Radiol に発表した<sup>14</sup>。

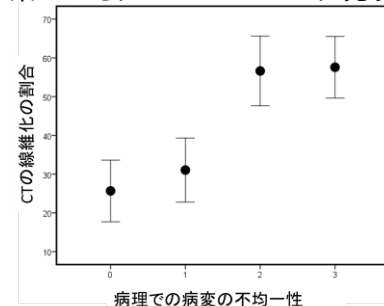


図 3 病理と GHNC の比較

横軸は病理における病変の不均一性を 4 段階でカウントしたものを、縦軸は H-パターンの占める割合を表示している。

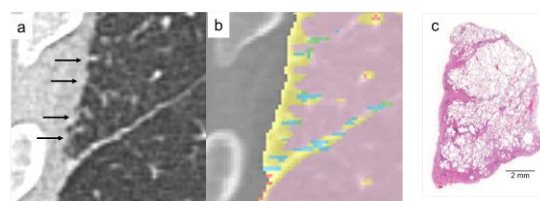


図 4 IPF における a)CT, b)GHNC の解析結果、c)病理像の比較

GHNC で黄色に表示されているのが、H-パターンの領域である。病理の線維化(c)とよく対応しているのがわかる。

#### (2) GHNC による UIP パターンと NSIP パターンの鑑別方法の開発

IPF 36 例、fibrosing NSIP 43 例、合計の 79 症例の GHNC の解析結果を比較したところ、肺全体の H-パターンの割合には有意差はなかったが、肺の辺縁の H-パターンの割合は IPF 群で有意に多かった。

図 5 に IPF と NSIP の GHNC の解析結果を示す。IPF では内部に正常肺が残っていても、3D 画像で見ると、表面は黄色の H-パターンに広範囲におおわれる。

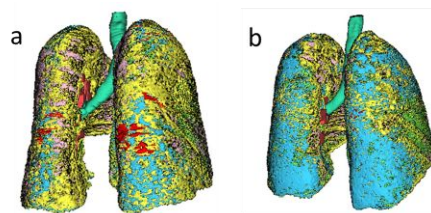


図 5 a) IPF と b) NSIP の GHNC の解析結果 黄色の H-パターン(牽引性気管支拡張を伴うような線維化や蜂蜜肺)が多いが、NSIP では均一な網状影に対応する水色の R-パターンが多く、H-パターンは少ない。

我々は、GHNC の結果と生命予後を Cox 解析で比較した。

年齢、性別と肺表面 2mm の領域に占める H-パターンの割合を比較すると、肺表面の H-パターンの割合は独立した因子であった(オッズ

比 1.072,  $p=0.001$  )。

図6に病理の結果と、GHNCの解析結果のカプランマイヤーカーブを示す。GHNCの解析結果は、病理と同様に患者の生命予後と関連していることがわかる。

IPFの診断において、男性、高齢(60歳以上)、喫煙者といった臨床背景はきわめて重要で、このような症例で、なんらかの間質性肺炎をCTで認めた場合にはIPFと診断してもよいと言われている。GHNC解析はIPFの診断精度を高めるうえで有用と考えられた。

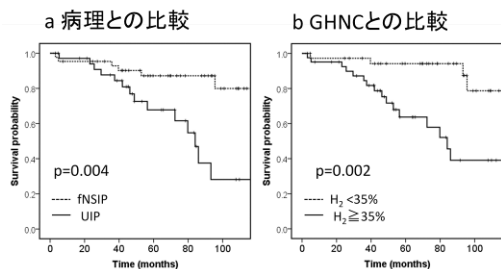


図6 GHNCの解析結果と予後との関連  
肺表面2mmの領域に占めるHパターンの割合と予後に優位な相関がみられた。

また、本研究でGHNCの解析についてInter-observer errorをIntra-class correlation analysisで検討したところ0.992-0.999であった。これは放射線科医師の診断一致率が解析で0.5前後と報告されているのに比べ、きわめて良好な結果と言える。

この結果は学会発表するとともにEur J Radiolに発表した<sup>14</sup>。

(3)GHNCの解析結果が放射線科医師の診断に及ぼす影響

5名の若手放射線科医師が神奈川県立循環器呼吸器病センターで外科的肺生検を施行した60症例のCT画像について、UIPパターンかどうか診断した。対象となった60例は、もともと臨床的に診断が困難なため生検が施行されており、蜂巣肺が広範囲に広がるような典型的なUIP-CTパターンの症例は含まれない。

若手医師は、GHNCの解析結果がない場合、UIPの症例をfNSIP判断することが目立ったが、GHNCを参照すると、UIPと診断できる症例が増え、確信度も高まった。ROC解析の結果、曲線下面積(AUC)がGHNCなし0.731からGHNCあり0.829へと有意に上昇した( $P=0.0396$ )。

図4に示したように、早期のUIPでは、病変が肺の辺縁に限局し、かつ、UIPでは虚脱線維化が中心で、病変がつぶれて体積が少なくなるため、通常のCT画像では見逃す可能性がある。一方、図5に示すように3Dで肺表面をカラー表示すると、病変の存在が視認しやすくなると考えられた。

この結果は2016年の国際学会で発表し、現

在論文準備中である。

(4)辺縁抽出法の、間質性肺炎の存在診断へ応用

IPF40例と、年齢を一致させたと間質性肺炎がない症例30例について、後方視的に検討した結果を示す。

図7に正常肺のGHNCの解析結果を示す。GHNCでは正常の末梢血管や縦隔の辺縁が病変と誤認識されるが、肺の表面を抽出することでこれらが除去されることがわかる。図8に示すように、3D表示でみると、間質性肺炎のない症例では肺表面には黄色のHパターンはほとんど認められない。



図7 正常肺の解析結果

a) CT b)GHNC解析結果 c)辺縁抽出(赤線)ピンクは正常肺、黄色は線維化(Hパターン)を示す

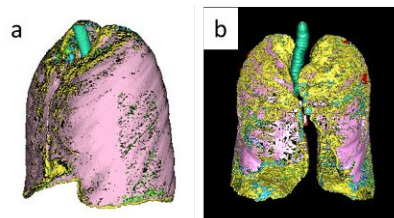


図8(a)正常肺、(b)IPFのGHNCの解析結果(3D表示)

これまで報告されている肺全体の平均CT値や-700HU以上のCT値を示す領域の肺全体に占める割合(%HAA)と、ROC解析で比較した結果、表面2mmの領域のHパターンの占める割合はAUC0.994で、従来法に比較して、間質性肺炎の有無をより正確に鑑別できた。

以上の結果はJpn J radiolに論文や総説として発表するとともに<sup>15,16</sup>、特許を申請した。

(5)装置の異なるCT画像への応用

琉球大学よりGE社のCT画像、横浜市大よりシーメンス社のCT画像の提供していただき、GHNCで解析を行った。いずれの装置の画像もGHNCで解析可能であった。この結果は2018年4月の日本医学放射線学会で発表した。

(高原ら)

(6)低線量CTへの応用

倫理委員会の承認を得て、書面による同意書を得たうえで、神奈川県立循環器呼吸器病センターで、何らかの理由で、胸部CTを撮影する患者51例で、1mmSV以下の超低線量CTを追加撮影し、通常線量と、超低線量CTをGHNCで解析した。

通常線量と、超低線量CTの解析結果は良好

に相関した。超低線量 CT では、3%程度、すりガラス影などの病変を多く表示する傾向はあったが、間質性肺炎の有無を ROC で解析した結果、AUC は通常線量 0.941 と、超低線量 CT 0.951 であり、差はみられなかった。この結果は髙原らが国際学会で発表し (ECR2018)、現在論文準備中である。本研究で、GHNC は超低線量 CT にも対応可能なことが示された意義は大きい。超低線量 CT と GHNC を組み合わせることで、たとえば、間質性肺炎の薬剤効果判定を、低侵襲かつ客観的に行える可能性が示された。現在 IPF には根本的な治療薬はないが、本手法は IPF の医薬品開発にも応用できる可能性がある。

これらの一連の研究により、GHNC の汎用性を示すことができた。現在 GHNC は全国で 93 施設が参加した間質性肺炎の大規模なレジストリー研究 (Japan Idiopathic Interstitial Pneumonias Registry, (<http://junko.kanagawa-pho.jp/jips/others/index.html>)) において、CT を定量的に解析する手法として採用された。

#### <引用文献>

1. Travis WD, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(6):733-748.
2. Chida M, et al. Incidence of acute exacerbation of interstitial pneumonia in operated lung cancer: institutional report and review. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;18(4):314-317.
3. Azuma A, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171(9): 1040-1047.
4. Richeldi L, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014; 370(22): 2071-2082.
5. Lynch DA, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med.* 2018;6(2):138-153.
6. Ley B, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: CT and Risk of Death. *Radiology.* 2014;130216.
7. Walsh SL, et al. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study. *Lancet Respir Med.* 2016.
8. Iwao Y, et al. Integrated lung field

segmentation of injured region with anatomical structure analysis by failure-recovery algorithm from chest CT images. *Biomedical Signal Processing and Control.* 2014;12:28-38.

9. Iwasawa T, et al. Assessment of prognosis of patients with idiopathic pulmonary fibrosis by computer-aided analysis of CT images. *J Thorac Imaging.* 2009;24(3):216-222.
10. Iwasawa T, et al. CT analysis of the effect of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur J Radiol.* 2014;83(1):32-38.
11. Iwasawa T, et al. Low-Normal Lung Volume Correlates With Pulmonary Hypertension in Fibrotic Idiopathic Interstitial Pneumonia: Computer-Aided 3D Quantitative Analysis of Chest CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2014;203(2):W166-173.
12. Araki T, et al. Development and Progression of Interstitial Lung Abnormalities in the Framingham Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(12):1514-1522.
13. Jacob J, et al. Mortality prediction in idiopathic pulmonary fibrosis: evaluation of computer-based CT analysis with conventional severity measures. *Eur Respir J.* 2017;49(1).
14. Iwasawa T, et al. The importance of subpleural fibrosis in the prognosis of patients with idiopathic interstitial pneumonias. *Eur J Radiol.* 2017; 90(17): 106-113.
15. Iwasawa T, Takemura T, Ogura T. Smoking-related lung abnormalities on computed tomography images: comparison with pathological findings. *Jpn J Radiol.* 2018;36(3):165-180.
16. Iwasawa T, Iwao Y, Takemura T, et al. Extraction of the subpleural lung region from computed tomography images to detect interstitial lung disease. *Jpn J Radiol.* 2017;35(11):681-688.

#### 5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 2 件)  
Iwasawa T, Takemura T, Okudela K, Gotoh T, Iwao Y, Kitamura H, Baba T, Ogura T. The importance of subpleural fibrosis in the prognosis of patients with idiopathic interstitial pneumonias *Eur J Radiol.* 2017 90;17:106-113 (査読あり)

Iwasawa T, Takemura T, Ogura T.  
Smoking-related lung abnormalities on  
computed tomography images: comparison  
with pathological findings  
Jpn J Radiol. 2018 Mar;36(3):165-180 (査  
読あり)

〔学会発表〕(計 6件)

Iwasawa T, Takemura T, Baba T, Ogura T,  
and Gotoh T.  
Smoking related interstitial lung  
disease; A puzzling problem in  
interstitial pneumonias  
Scientific Assembly and Annual Meetings of  
Radiological Society of North America  
2016 (Certificate of Merit 受賞)

岩澤多恵 松井健太郎 馬場智尚 小倉  
高志、藤田亮 後藤敏行  
間質性肺炎のコンピュータ解析における解  
析者間の一致度の検討  
第9回呼吸機能イメージング研究会 2017

藤田亮 岩澤多恵 松井健太郎 馬場智  
尚 小倉高志、  
間質性肺炎のCTの放射線科医師の診断能  
の評価  
第9回呼吸機能イメージング研究会 2017

Fujita R, Iwasawa T, Aoki T, Matsui K,  
Baba T, and Ogura T.  
Improvement in the diagnosis of  
international pulmonary fibrosis with a  
computer-aided diagnosis system for  
computed tomography images  
8th International Workshop on Pulmonary  
Functional Imaging, 2017 Seoul, Korea

Takehara S, Iwasawa T, Baba T, Ogura T,  
Mari S. Oba  
Comparison of ultra-low-dose computed  
tomography (ULDCT) and standard-dose  
computed tomography (SDCT) for the  
detection of interstitial lung disease  
European Congress of Radiology, 2018

Takehara S, Iwasawa T, Matsui K,  
Tsuchiya N, Murayama S, Ogura T,  
Computer-based Computed Tomography  
Analysis for Detecting Interstitial Lung  
Disease; A prospective study.  
第77回日本医学放射線学会、2018

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 1件)

名称：肺野病変の診断支援装置、該装置の制

御方法及びプログラム

発明者：岩澤 多恵、後藤敏行、岩男悠真  
権利者：地方独立行政法人神奈川県立病院機  
構・国立大学法人横浜国立大学  
種類：特許  
番号：PCT/JP2017/007668  
出願年月日：平成29年2月28日  
国内外の別：国内(海外はPCT出願)

取得状況(計 0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者  
岩澤 多恵 (IWASAWA, Tae )  
横浜市立大学・医学研究科・客員教授  
研究者番号：40625175

(2)研究分担者

(3)連携研究者  
後藤 敏行 (GOTOH, Toshiyuki)  
横浜国立大学・環境情報学府・教授  
研究者番号：30234991  
(平成29年4月より退職のため研究協力者)

村山 貞之 (MURAYAMA, Sadayuki )  
琉球大学・医学系研究科・教授  
研究者番号：60239548

酒井 文和 (SAKAI, Fumikazu)  
埼玉医科大学・医学部国際医療センター  
放射線科・教授  
研究者番号：30153852

井上 登美夫 (INOUE, Tomio )  
横浜市立大学・医学研究科・教授  
研究者番号：80134295

(4)研究協力者

小倉高志 (OGURA, Takashi)  
北村英也 (KITAMURA, Hideya)  
馬場智尚 (BABA, Tomohisa)  
武村民子 (TAKEMURA, Tamiko)