

令和元年6月5日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10278

研究課題名(和文) ロボット支援腎部分切除術の基準解剖自動認識と腎機能予後判定一体評価システムの構築

研究課題名(英文) Automatic evaluation for anatomical landmark and prediction for renal function in robotic-assisted partial nephrectomy

研究代表者

高橋 哲 (Takahashi, Satoru)

神戸大学・医学研究科・非常勤講師

研究者番号：40311758

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)：研究の過程で保険適用ともなったロボット支援腎部分切除術は、これまで困難であった繊細な血管処理が可能となったが、それ故に手術前のシミュレーションの重要性がより高まってきた。このシミュレーションに最適な撮像法として、低エネルギーCT撮像法を開発し、従来のCTでは描出できなかった腎臓実質内を走行する動脈分枝を明瞭に描出する手法を確立した。また再発を防ぐために細い静脈内の微小な腫瘍塞栓を検出する重要性が理解されてきたため、これを描出するdual energy CTによる腫瘍栓描出法の改善法も示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年の機器の進歩により臨床応用が可能となったロボット支援腎部分切除術と、低エネルギーCTという二つの別々の技術を融合させることで、新しい術前診断の可能性について示すことができた。最新の手術技術の進歩は、低侵襲化が進むが故に、治療前のシミュレーションの重要性がますます高まってきており、新しい治療技術を広く安全に施行するために外科医を支える技術開発を行うことができたと考える。この手法により、多くのロボット支援腎部分切除術を受ける患者が、安全かつ有用な低侵襲治療を受けることができたようになったと考える。

研究成果の概要(英文)：Robotic-assisted partial nephrectomy, which is now covered by health-insurance, enables meticulous control of the tiny vessels. Thus, it has been growing interest and demands for preoperative non-invasive simulation with radiological imagings. We have established low-energy CT using low kVp X-ray tube for depicting intra-parenchymal branches of the renal vein on CT angiography. In addition, detailed analysis of small venous tumor thrombus is also vital for patients' prognosis. We also introduced low energy CT using low keV virtual mononergetic imaging for visualizing tiny tumor thrombus in the sinus branches of the renal vein.

研究分野：画像診断

キーワード：CT 低エネルギーCT 3D 腎がん 術前シミュレーション

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

1. 研究開始当初の背景

(1) 低侵襲的治療を求める動きが広がる今日においても外科的手術療法は放射線療法や化学療法と並ぶ悪性腫瘍治療における主軸の1つであり、根治を目指す場合の中心的治療法であることは論を待たない。外科療法の侵襲を小さくするため、様々な領域で体腔鏡下手術の適応が広がり、それを支援する手術支援ロボットの導入も急速に進んでいる。画像診断の進歩に伴って多くの小径腎癌が発見されるようになり、腎腫瘍は比較的早期で発見されることが増加してきた。腎癌はこれまで根治的治療法として根治的腎摘出術が行われてきたが、小径腎癌に対しては部分切除術により腎臓を温存することが試みられるようになり、根治的腎摘出術と癌制御において劣らないことが証明されるようになった。さらに温存されるネフロンが多くなるため、腎機能予後は根治的腎摘出術よりもすぐれて、生命予後はむしろ根治的腎摘出術よりも優れることが示されるに至り、現在では「小径腎癌 (T1 腫瘍) の治療の第一選択は腎部分切除術とする」ということが、本邦をはじめ NCCN、AUA、EAU など各国のガイドラインでもうたわれるようになってきた。

(2) 腎部分切除術に際しては、腫瘍核出手技を行う間の出血をコントロールするため、腎動脈の血流を一時的に遮断することが求められる。この阻血の影響により術後の腎機能が悪影響を受けることが知られており、いかに阻血の影響を最小限にするのが課題であった。これまでの開腹や通常の腹腔鏡下手術では細かな血管処理ができないため、腎動脈本幹で阻血を行っており、部分切除の際には「阻血時間を短くすること」が阻血の影響を抑える唯一の対応であった。近年保険適用されたロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術では、ロボット鉗子の自由関節と腹腔鏡による視野拡大の恩恵により、腎門部での腎動脈分枝に対する血管処理ができるようになった。そのため、腫瘍を栄養する血管のみをクランプして他の領域への腎血流を温存することができ、「阻血範囲を小さくして」部分切除術を行うことができるようになり、“**zero ischemia**” robotic-assisted partial nephrectomy により、温阻血期間も短くでき、術後の eGFR の低下も抑えられることがわかってきた。

(3) この“**zero ischemia**” surgery を成功させるためには、術前に腎動脈分枝の解剖学的形態、とくに支配領域を正しく評価して、どの血管分枝が腫瘍を栄養するかを把握することが不可欠である。現在はカテーテルを用いた古典的血管撮影で腎動脈解剖を評価することはなく、CT angiography (CTA) において評価することが一般的となっている。CTA は、経静脈的に投与された造影剤のある瞬間の分布をみる撮像であり、時間軸の情報・血流動態を把握することができず、形態学的评价のみ可能である。またこれまでの腎 CTA は動脈本数を主眼においてきたため、腎内分枝の評価を想定していないものであった。

(4) 当施設には第3世代2管球 CT と呼ばれる最新型の CT が、本邦の大学病院としてはじめて平成27年1月に導入され、圧倒的な低エネルギー CT 撮像が可能な機器における経験を積み重ねつつあった。

2. 研究の目的

(1) 理論上、腎実質内動脈分枝の描出能を高めるためには、実質の造影が始まる前に、血管の造影効果を最大限に高める必要がある。低エネルギー CT による腎実質内分枝の描出を目的とした腎動脈 CTA 撮像法を確立すべく、造影剤の投与方法やタイミング、画像収集パラメータについての基礎的検討を行い、これにより形態的に腫瘍栄養血管分枝を明瞭に安定して描出できる腎 CTA 撮像法を確立する。

(2) また腎部分切除術では血管支配域のみならず、腫瘍の腎臓内での位置、腎表面への突出の程度、腎杯との距離など、他の要因も手術の困難度に影響するため、この程度を評価する R.E.N.A.L nephrometry score が泌尿器科医の間で広く使われるようになってきた。特に腫瘍と腎杯との位置関係は、これまでの腎癌術前検査では十分評価されておらず、このスコア評価に適する撮像法の開発も急務である。腎 CTA に加えてこれらの項目も一期的に評価できる撮像法を確立する。

(3) ここで得られた最適な撮像法による腎 CTA により、腫瘍栄養血管を自動的に認識するソフトウェアの開発を目指す。血管支配領域を認識することで、そのまま部分切除後の残存腎体積を予測することができるため、温存腎機能予測にも応用可能である。また腎杯との位置関係など、他の基準となる解剖学的構造との三次元的な位置関係を評価する機能を追加することで、R.E.N.A.L score の自動算出も可能として、腎部分切除術の評価に必要な情報を一期的に評価できる環境の開発を目指し、これを広く泌尿器科術前の評価として使用できる環境を提供する。

(4) CT 撮像法の標準化は、諸外国に比べて圧倒的な数の機器が広く普及してしまった本邦においては、全く達成できていない画像診断領域の大きな課題である。本検討では、腎癌部分切除前評価に特化した撮像法の開発を通して、本邦の多くの施設の臨床現場に役立つ情報を提供できる。

3. 研究の方法

腎部分切除術に際して主治医が必要とする術前血管解剖評価、手術シミュレーション、手術難易度評価、術後機能予測という一連の情報を提供する one-stop shop 解析ソフトをめざすべく、まずは、その評価に適する撮像法の開発と標準化をはかり、当院のみならず他施設でも応用可能な手法を確立する。その上で、当院ですでに多数行われているロボット支援腎部分切除術症例

のデータを用いて、解析ソフトの開発を行う。完成したソフトを用いて、術前評価の補助をおこない、実際の手術所見との対比からその有用性を確認していく。DICOM 画像を処理する汎用性の高いシステムとなるため、他施設を含めた、多施設共同研究で実臨床での有用性を検討する。

(1) 撮像の最適化

腎実質内動脈分枝描出に特化した CT 撮像法の検討

70kVp での低エネルギーCTは、当院に導入された第3世代2管球CTにてはじめて実臨床応用が可能となったと言える技術であるが、既に平成27年導入後に撮像法の検討を行い、ある程度安定した画像が得られるようになってきている。この蓄積した種々の撮像法を後方視的に評価し、腎実質内動脈分枝病出に最適な撮像法の科学的確認を行う。

腎杯・腫瘍同時描出法の検討

R.E.N.A.L score の構成要素の一つでもある腫瘍と腎杯の距離を正確に描出するためには、腎実質の造影効果が低下してしまっている排泄相での評価が必要となるが、腎実質の造影効果の低下は腫瘍の描出を不明瞭としてしまう。Dual energy CT による仮想単色 X 線画像、あるいは直接低エネルギー撮像、さらに尿路に排泄された造影剤によるアーティファクトを低下させる高エネルギー撮像など種々の撮像法をこころみ、腎杯と腫瘍の距離測定に最適な排泄相の撮像法を確立する。

非造影 MRI の検討

CTA で腎実質内の血管分枝描出を妨げるのは、腎実質の造影効果である。造影剤を用いずに血管描出ができる MRA は、腎実質内の血管を描出することが期待されるが、これまでの撮像法では腎末梢までの精細な動脈の描出は非造影 MRA では困難であった。当院の術前評価の一環で施行されている MRI においても、非造影 MRA による腎動脈末梢描出能の向上をはかり、腎実質内動脈分枝の描出に最適なモダリティが CT であるか、MRI であるか、両者の可能性を確認する。

画像解剖学データベース化とファントム作成

蓄積された、臨床例における腎動・静脈血管解剖、腎盂・腎杯など尿路の画像解剖をデータベース化し、解剖バリエーションデータを検討するとともに、画像のボリュームデータを3次元プリンタに書き出しCTファントムを作成する。特にこの血管や実質のCT値を造影CTのものに近似させ、被ばく線量や逐次近似強度など撮像条件を検討する際の基準とする。

(2) 画像解析法の開発

腫瘍栄養血管評価

株式会社 LISIT と共同で血管追尾ソフトの開発をすすめている。通常の術前評価として膨大に蓄積されている CTA 画像をまず用いて、血管自動追尾機能の開発・検討をすすめる。(1)[A]での撮像法が確立すれば、より精度の高い画像で、自動追尾精度のさらなる改良・改善を図る。

温存腎機能評価

血管トレースができれば、血管支配領域が自動的に評価できる。これにより切除範囲、術中に温阻血に陥る領域、術中も血流が温存される領域を自動で認識できるようになり、術後に温存される腎機能（ネフロン）の体積から、腎機能の温存の程度を評価する機能を開発する。既に通常撮像法により膨大に蓄積された術前評価 CTA 画像があり、実際の術後腎機能の変化を Gold standard として検証できるため、ソフトの機能を評価、開発・改善に有利である。

R.E.N.A.L score 自動解析

R.E.N.A.L スコアは腫瘍の大きさ、実質からの突出の程度、腎杯との距離、腹側か背側か、腫瘍と腎門との位置関係の5つから決定される。これらの項目を自動的に評価できるように、腎実質全体、腫瘍、尿路の自動 segmentation 機能を開発する。これには異なる造影タイミングの画像の総合的な評価が必要で、非剛性での重ね合わせを要するが、これはある程度既存の技術であり、当院で現有するシーメンス社製画像解析ソフト開発環境である syngo via Frontier を用いて行う。

(3) 臨床応用

基礎検討での撮像は臨床例を対象としており、得られた画像は実際の術前評価として臨床で用いられる。解析ソフト開発中は視覚的評価で撮像法の有用性や血流支配の確認をおこなうが、解析ソフトのプロトタイプができ次第、適宜撮像した術前画像による解析を行って、視覚的評価、手術所見、術後経過との比較を行う。

(1) 精度確認

腫瘍支配血管の認識精度は、実際の手術でクランプできた血管との一致、クランプにより部分切除中に出血をコントロールできたか、について泌尿器科医の評価を確認する。また本ソフトが自動算出する R.E.N.A.L score と、泌尿器科医の視覚的評価によるスコアとの一致率を確認する。

(2) 手術時における有用性評価

手術時間(コンソール時間)や、血管支配動脈認識の精度が影響すると予想される術中出血量など他覚的数値を検討する。また合併症減少に寄与したか、導入前を歴史的対照群として比較検討する。

(3) 腎機能予測における有用性評価

本ソフトにより算出された動脈分枝支配領域にもとづく術後腎機能予測と、実際の患者の術後腎機能、eGFR や sCrn 値の推移、レノグラムによる評価と比較する。

(4) 多施設検討

本ソフトの有用性が確認できれば、他施設にもこのソフトを貸与し、上述の(1)～(3)の検討を多施設でおこなう。

4. 研究成果

(1) ロボット支援手術を前提とした包括的腎がん術前撮影プロトコルを、70kV という低エネルギー撮像法を用いることで確立できた。本手法により、腎実質内の末梢動脈分枝を描出できる CT angiography 画像が得られ、腎部分切除をより安全かつ正確に行うことができる画像処理・解析ができるようになった。

(2) 研究過程で明らかとなった腎部分切除症例における腎洞側における病変の浸潤、とくに腎静脈の細分枝への腫瘍浸潤が、病理学的進達度を T3a へと上方修正させてしまうにも関わらず、これまでの病理学的検討もふくめ多く見過ごされているという問題点は、腎部分切除の適用や R.E.N.A.L nephrometry score の根底を揺らがせる問題点である。

これを解決すべく、腫瘍の腎洞側への浸潤をより正確に診断しうる検査法の検討を行った。これにより静脈が均一に造影されるタイミングで、従来腎静脈腫瘍塞栓の評価の基準であった腎実質相および排泄相の撮影に、Dual energy CT による低エネルギー仮想単色 X 線画像 (40keV) を応用した場合と、不均一ながら腫瘍塞栓自体の造影効果が明瞭である造影早期の画像との比較を行った。その結果、従来の撮像法より、造影早期画像のほうが、微小な腫瘍塞栓の描出に有用であることを明らかにした。さらに安全に腎部分切除を行うことができるように、腎洞側での画像評価を正確に行う方法に関して、腫瘍の腎洞脂肪織との接し方、接する形状が重要である事を明らかにした。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 11 件)

1. 高橋 哲: 【Dual energy CT の現状と展望-次世代の標準的 CT に向けて-】 泌尿器. 臨床画像 31: 490-497, 2015 (査読なし)
2. 高橋 哲: 腎臓の造影 CT に何パターンかのプロトコルを準備しておけばよいのか? 臨床画像 31: 257-262, 2015 (査読なし)
3. Akashi M., Shibuya Y., Takahashi S., Hashikawa K., Hasegawa T., Kakei Y., Negi N., Sekitani T., Komori T.: Four-dimensional computed tomography evaluation of jaw movement following mandibular reconstruction: A pilot study. J Craniomaxillofac Surg 44: 637-641, 2016 (査読あり)
4. Nishii T., Kono A. K., Tani W., Suehiro E., Negi N., Takahashi S., Sugimura K.: Four-dimensional noise reduction using the time series of medical computed tomography datasets with short interval times: a static-phantom study. PeerJ 4: e1680, 2016 (査読あり)
5. 根宜 典行, 香川 清澄, 川光 秀昭, 高橋 哲: こだわりの CT 画像処理 各領域の画像処理エキスパートによる、"こだわり"と"こだわらない"CT 画像処理のポイント・ノウハウを伝授 4D 撮影および加算平均処理を用いた造影剤量低減への挑戦. 映像情報 Medical 48: 68-72, 2016 (査読なし)
6. Akashi M., Sekitani T., Ohtsuki Y., Kakei Y., Kusumoto J., Hasegawa T., Maeda M., Negi N., Hashikawa K., Shibuya Y., Takahashi S., Komori T.: Axial four-dimensional computed tomographic images to analyze crosswise differences in protrusive condylar movement in patients who underwent mandibulectomy and free flap reconstruction. J Craniomaxillofac Surg 45: 1778-1783, 2017 (査読あり)
7. Nishii T., Watanabe Y., Shimoyama S., Kono A. K., Sofue K., Mori S., Takahashi S., Sugimura K.: Tailored Duration of Contrast Material Injection in High-Pitch Computed Tomographic Aortography With a Double-Level Test Bolus Method. Invest Radiol 52: 274-280, 2017 (査読あり)
8. 上野 嘉子, 高橋 哲: 【新腎・泌尿器癌(上)-基礎・臨床研究の進歩-】 腎癌 腎癌の検査・診断 腎癌の診断 画像診断 腎良性病変の画像診断. 日本臨床 75: 187-192, 2017 (査読なし)
9. 高橋 哲: 【ここまで進んだ腎泌尿器疾患の画像診断】 よくわかる最新の画像診断技術 特徴と注意点 CT dual-energy imaging. 腎と透析 83: 800-805, 2017 (査読なし)
10. Akashi M., Hasegawa T., Takahashi S., Komori T.: Four-Dimensional Computed Tomography Evaluation of Condylar Movement in a Patient With Temporomandibular Joint Osteoarthritis. J Oral Maxillofac Surg 76: 304-313, 2018 (査読あり)
11. Sofue K., Itoh T., Takahashi S., Schmidt B., Shimada R., Negi N., Sugimura K., Murakami T.: Quantification of Cisplatin Using a Modified 3-Material Decomposition Algorithm at Third-Generation Dual-Source Dual-Energy Computed Tomography: An Experimental Study. Invest Radiol 53: 673-680, 2018 (査読あり)

[学会発表](計 15 件)

1. New and Updated Topics in Targeted Therapies for the Treatment of Advanced and Metastatic Renal Cell Carcinoma: What Radiologists Should Know. Ueno Y, **Takahashi S**, Sofue K, Tanaka U, Tamada T, Murakami T. Radiological Society of North America, 2108, Chicago, 2018
2. What Radiologists Need to Focus on Renal Imaging for Preventing Pathological Upstaging of Clinical T1 to Pathological T3 Renal Cancer Managed by Partial Nephrectomy. **Takahashi S**, Ueno Y, Negi N, Kagawa K, Tanaka U, Murakami T. Radiological Society of North America, 2108, Chicago, 2018
3. All roads lead to Rome: Which scanning parameter is optimal for non-contrast body CT? Takahashi S, Itoh T, Negi N, Kusaka A. European Congress of Radiology 2018, Vienna, 2018
4. Optimization of virtual monoenergetic imaging of dual-energy unenhanced body CT at 3rd generation dual-source dual-energy CT scanner: Phantom study. **Takahashi S**, Itoh T, Negi N, Kusaka A. European Congress of Radiology 2018, Vienna, 2018
5. Does Split-Bolus Injection Truly Influence the Ability of Renal and Urinary Lesion Detection at CT Urography? Multi-Center Prospective Randomized Comparison between Split-Bolus and Single-Bolus Injection Techniques, **Takahashi S**, Kitajima K, Sofue K, Tanaka U, Sugimura K, Yamashita Y, Ueno Y, Matsuura T, Takeuchi M, Matsuki M, Marugami N, Juri H, Yoshizako T, Honda Y, Namimoto T, Kashimura T, Nambu A. Radiological Society of North America, 2017, Chicago, 2017
6. Quantification of Cisplatin Concentration by using Material Decomposition Algorithm at 3rd Generation Dual Source Dual-Energy CT: An Experimental Phantom Study. Sofue K, Itoh T, Shimada R, Nishitani T, Negi N, Sugimura K, **Takahashi S**. Radiological Society of North America, 2017 Chicago, 2017
7. The Potential of Myocardial Extracellular Volume Fraction and the Aortic Valvular Calcification Load as the Biomarkers Provided from TAVI Planning CT: Comparison of High-Gradient versus Paradoxical Low-Gradient Severe Aortic Stenosis. Izawa Y, Nishii T, Toba T, Mori S, Tahara N, Kagawa K, Negi N, Shimoyama S, Kono A, **Takahashi S**, Sugimura K. Radiological Society of North America, 2017 Chicago, 2017
8. Minimum-phase renal dynamic CT for the comprehensive preoperative assessment of robotic partial nephrectomy using 3rd generation dual-source dual-energy CT. Tani W, **Takahashi S**, Tanaka U, Ueno Y, Kagawa K, Negi N, Kusaka A, Itoh T, Sugimura K, European Congress of Radiology 2017, Vienna, 2017
9. Is nephrographic phase essential in multi-phasic renal dynamic contrast enhanced dual-energy CT? Usefulness of low-keV monenergetic images for excretory phase. **Takahashi S**, Negi N, Tani W, Kagawa K, Sekitani T, Suehiro E, Itoh T, Tanaka U, Ueno Y. European Congress of Radiology 2017, Vienna, 2017
10. The Collateral Pathway to the Adamkiewicz Artery Visualized in Computed Tomography Angiography. Nishii T, Shimoyama S, Watanabe Y, Kono A, Kagawa K, Negi N, **Takahashi S**, Sugimura K. Radiological Society of North America, 2016.
11. How to Take Full Advantage of Dual Source CT for Daily Clinical Cardiovascular Imaging. Nishii T, Shimoyama S, Suehiro E, Tani W, Sekitani T, Watanabe Y, Kono A, Mori S, **Takahashi S**, Sugimura K. Radiological Society of North America, 2016.
12. Low-kV CT Can Reduce the Frequency of Acute Adverse of Intravenous Iodine Contrast Medium. Maebayashi T, **Takahashi S**, Nishii T, Kono A, Negi N, Kagawa K, Suehiro E, Tani W, Sekitani T, Kawamitsu H, Sugimura K. Radiological Society of North America, 2016.
13. High-pitch, Double-spiral CTA with Low Radiation Exposure for Assessment of Early Postoperative Patency of Coronary Artery Bypass Grafts. Shimoyama S, Nishii T, Watanabe Y, Kono A, Negi N, Mori S, **Takahashi S**, Sugimura K. Radiological Society of North America, 2016.
14. Is nephrographic phase essential in multi-phasic dynamic contrast enhanced dual-energy CT for the preoperative assessment of partial nephrectomy? **Takahashi S**, Negi N, Kagawa K, Sekitani T, Tani W, Suehiro E, Tanaka U, Sugimura K. European Society of Uroradiology, 2016.
15. Dilute concentration or reduce injection rate? Optimization of reducing iodine delivery rate for low-energy contrast enhanced body CT. **Takahashi S**, Negi N, Kagawa K, Nishii T, Ueno Y, Suehiro E, Kawamitsu H, Sugimura K. European Congress of Radiology, 2016.

(1)研究分担者 なし

(2)研究協力者 なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。