

令和元年6月7日現在

機関番号：17401
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2016～2018
課題番号：16K10287
研究課題名(和文) 多層検出器CTによるがん治療効果の画像バイオマーカーおよび予後予測システムの開発

研究課題名(英文) Development of imaging bio-markers and prognosis prediction systems for cancer treatment using multi-layer CT

研究代表者
中浦 猛 (Nakaura, Takeshi)

熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・特任講師

研究者番号：90437913
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：多層検出器CTでは従来のCTと比較してヨード密度・電子密度画像などを取得することが可能であり、腫瘍に対する多くの有益な情報を得ることができた。これらの基礎的な検討についてはEuropean RadiologyやEuropean Journal of Radiologyなどの一流雑誌に掲載されている。これらのデータをもとに肺癌の分化度の鑑別に応用したところ、従来のCTを上回る結果が得られており、画像バイオマーカーとして有望であると思われた。これらは国内外で学会発表を行った。予後についての検討は早期肺癌については非常に再発率が低く、現在もデータ収集中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多層検出器CTは日常臨床に導入されて日が浅く、その基本的な性能は広く認知されていなかったが、我々の検討で様々な領域に有用であることが証明された。また、機械学習の元データとしても有用性が高く、画像バイオマーカーとして有望なことについても解明できた。しかし、近年の早期癌の再発率の低下もあり、癌治療後の予後についてまでは研究期間内では証明する事ができなかった。

研究成果の概要(英文)：Multi-layer detector CT was able to acquire iodine density and electron density images etc. in comparison with conventional CT, and could obtain a lot of useful information for the tumors. These basic reviews are published in leading journals such as European Radiology and European Journal of Radiology. When applied to the differentiation of lung cancer based on these data, results superior to those of conventional CT are obtained, and it seems to be promising as an imaging biomarker. These were presented at home and abroad conferences. Prognostic evaluation for early lung cancer is still being collected for a very low recurrence rate.

研究分野：放射線診断学

キーワード：Dual Energy CT 機械学習

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

1. 研究開始当初の背景

がん治療薬による固形がんの治療効果は腫瘍の縮小効果をもとに判定するのが一般的であるが、分子標的治療薬などの治療効果は正しく評価できない問題が指摘されている。このような問題を解決するために PET などの機能画像を定量的な画像バイオマーカーとして利用する提案もあるものの、機器の普及度や標準化の点で問題がある。

多層検出器 CT は日常臨床に導入されて日が浅く、その基本的な性能は広く認知されていなかった。しかし、従来の CT と比較してヨード密度・電子密度画像などを取得することが可能であり、腫瘍に対する多くの有益な情報を得ることは十分可能であることが予測されていた。

2. 研究の目的

1) がん治療における治療効果判定

がん治療薬の主な目的は患者生存期間の延長であり、本来であれば治療の意義を判定するためには患者生存期間自体を指標とするべきである。しかし、がん治療薬の効果や副作用は癌の DNA や患者体質などによる個人差が非常に大きく、臨床使用においては治療の中止や治療法の変更などを常に考慮する必要があるため、患者生存期間自体を指標とすることは一般的に困難である。

そのため、治療開始後短期間に評価でき患者生存と関連性が高い腫瘍縮小効果が治療効果の判定基準として用いられるようになり、現在最も広く用いられる RECIST (固形がんにおける効果判定規準) ver. 1.1 では造影 CT または MRI で計測した「標的病変の最長径の総和」を判定基準としている。

2) 造影 CT など形態画像診断による治療効果判定の問題点

しかし、分子標的治療薬のようにがんの増殖を抑えることが特徴の薬剤などでは腫瘍の縮小効果が得られない場合でも生存期間の延長が得られる場合も多く、腫瘍縮小効果のみでは正しく治療効果が評価できない問題が指摘されている。これらの治療法では positron CT (PET) による腫瘍糖代謝の評価、拡散強調 MRI 画像による細胞密度の評価、Perfusion CT/MRI 画像による腫瘍血流の評価などの有用性が報告されており、Quantitative Imaging Biomarker Alliance (QIBA) といわれる画像診断装置が提供する画像情報をバイオマーカーとして使用しようとする活動もある。RECIST ver. 1.1 ではこれらの機能画像による評価も検討されたが、これらは十分に標準化・一般化されていないという理由で採用されず、多くの施設で用いられている標準的な撮影法で撮影された造影 CT による計測が推奨されている。

このように CT はその簡便性や診断能、客観性の高さからがん治療効果判定において中心的な役割を果たしているが、従来の CT 値は対象の電子密度や平均原子番号、X 線のエネルギーなどが複合的に作用して決定されるため、造影剤を用いて大まかな血流分布を推定することは可能であったが、通常の撮影では定量的な機能情報を得ることはできなかった。

3) 多層検出器 CT を使った機能画像

多層検出器 CT は形態情報と同時に機能情報を得ることができる近未来の CT として現在盛んに研究されている技術である。この CT の特徴は X 線の信号を検出する検出器を多層構造にすることにより、一度の撮影で多数の X 線エネルギー画像を同時に得る事 (multi-energy imaging) が可能なことで、その解析により対象の密度、平均原子番号、造影剤分布の定量などの機能画像が可能となる事が報告されている。また、治療前や効果判定時の標準的な撮影方法で機能画像が可能となる事も、臨床的に有用である。われわれはこれらの定量画像は腫瘍の治療効果判定に有用な可能性があると考えた。

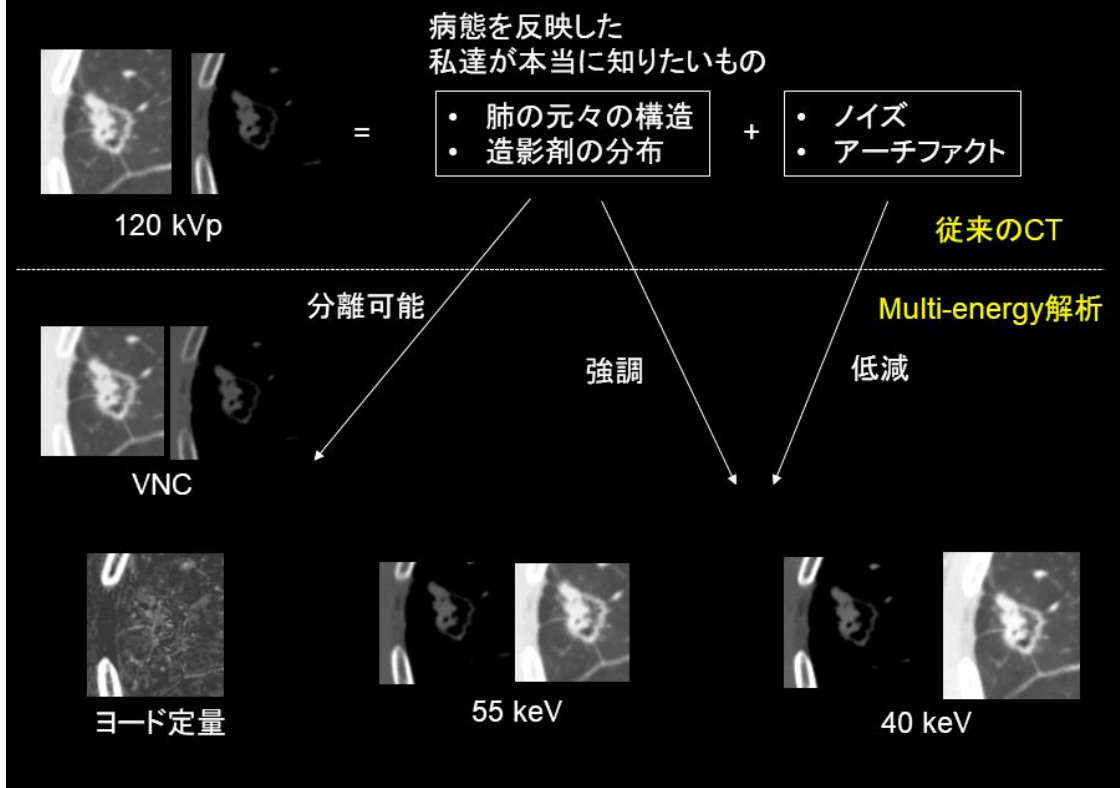
本研究の目的は多層検出器 CT による機能画像と従来の腫瘍縮小効果判定を組み合わせる事により、再現性の高い新たな画像バイオマーカーや予後予測システムを開発である。

3. 研究の方法

最初に多層検出器 CT で人型ファントムと造影剤ファントムを用いた被ばくおよび画質、定量画像の精度の評価を行い、十分な精度での定量評価に必要な被ばく線量と撮影条件、画像処理条件を決定する。この時点での成果を一旦投稿する。

次に実際のがん治療患者の CT を撮影し、dual energy 解析を行い、腫瘍の悪性度や予後に影響をおよぼす予測因子とその組み合わせを検討し、多層検出器 CT を用いた定量的画像バイオマーカーと治療効果予測システムを提案する。下記の図は通常の CT と dual energy CT による評価を比較したものである。

Multi-energy解析による肺腫瘍の分析



4. 研究成果

多層検出器 CT では従来の CT と比較してヨード密度・電子密度画像などを取得することが可能であり、腫瘍に対する多くの有益な情報を得ることができた。これらの基礎的な検討については European Radiology や European Journal of Radiology などの一流雑誌に掲載されている。これらのデータをもとに肺癌の分化度の鑑別に応用したところ、従来の CT を上回る結果が得られており、画像バイオマーカーとして有望であると思われた。これらは国内外で学会発表を行った。予後についての検討は早期肺癌については非常に再発率が低く、現在もデータ収集中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 5 件)

1. Dual-layer dual-energy computed tomography for the assessment of hypovascular hepatic metastases: impact of closing k-edge on image quality and lesion detectability.
Nagayama Y, Iyama A, Oda S, Taguchi N, Nakaura T, Utsunomiya D, Kikuchi Y, Yamashita Y.
Eur Radiol. 2018 Oct 30. doi: 10.1007/s00330-018-5789-0. (査読あり)
2. Dual-layer detector CT of chest, abdomen, and pelvis with a one-third iodine dose: image quality, radiation dose, and optimal monoenergetic settings.
Nagayama Y, Nakaura T, Oda S, Taguchi N, Utsunomiya D, Funama Y, Kidoh M, Namimoto T, Sakabe D, Hatemura M, Yamashita Y.
Clin Radiol. 2018 Dec;73(12):1058.e21-1058.e29. doi: 10.1016/j.crad.2018.08.010. Epub 2018 Sep 17. (査読あり)
3. Image quality characteristics for virtual monoenergetic images using dual-layer spectral detector CT: Comparison with conventional tube-voltage images.
Sakabe D, Funama Y, Taguchi K, Nakaura T, Utsunomiya D, Oda S, Kidoh M, Nagayama Y, Yamashita Y.
Phys Med. 2018 May;49:5-10. doi: 10.1016/j.ejmp.2018.04.388. Epub 2018 Apr 17. (査読あり)

読あり)

4. Dual-layer DECT for multiphasic hepatic CT with 50 percent iodine load: a matched-pair comparison with a 120 kVp protocol.
Nagayama Y, Nakaura T, Oda S, Utsunomiya D, Funama Y, Iyama Y, Taguchi N, Namimoto T, Yuki H, Kidoh M, Hirata K, Nakagawa M, Yamashita Y.
Eur Radiol. 2018 Apr;28(4):1719-1730. doi: 10.1007/s00330-017-5114-3. Epub 2017 Oct 23. (査読あり)
5. Dual-Layer Computed Tomography in Cardiovascular Imaging
Nakaura T, Oda S, Utsunomiya D, Tokuyasu S, and Yamashita Y
Cardiovasc Imaging Asia. 2018 Apr;2(2):49-57. (査読あり)

〔学会発表〕(計 4 件)

1. 第 76 回日本医学放射線学会総会 「日常臨床における iQon Spectral CT の有用性：低電圧 CT と比較して」 中浦猛 (招待講演) 2017 年
2. 第 77 回日本医学放射線学会総会 「CT texture analysis to distinguish moderate/poor- and well differentiate adenocarcinoma of the lung: Usefulness of machine learning based on spectral CT imaging.」 中浦猛 2018 年
3. 55th radiation society of Thailand meeting 「Dual/spectral CT: an overview of the current status for use in body imaging」 中浦猛 (招待講演)(国際学会) 2018 年
4. 13th MDCT user meeting 「Texture analysis / machine learning in evaluation of lung lesion」中浦猛 (招待講演) (国際学会) 2017 年

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名： 船間 芳憲
ローマ字氏名： Funama Yoshinori
所属研究機関名： 熊本大学
部局名： 大学院生命科学研究部 (保)
職名：教授
研究者番号 (8 桁)： 30380992

研究分担者氏名： 宇都宮 大輔
ローマ字氏名： Utsunomiya Daisuke
所属研究機関名： 横浜市立大学
部局名： 医学研究科
職名： 教授
研究者番号 (8 桁)： 30571046

研究分担者氏名： 木藤 雅文
ローマ字氏名： Kidoh Masafumi
所属研究機関名： 熊本大学
部局名： 大学院生命科学研究部 (医)
職名：特任助教
研究者番号 (8 桁)： 40744909

研究分担者氏名： 尾田 済太郎
ローマ字氏名： Oda Seitaro
所属研究機関名： 熊本大学
部局名： 大学院生命科学研究部 (医)
職名：特任助教
研究者番号 (8 桁)： 80571041

研究分担者氏名： 幸 秀明

ローマ字氏名： Yuki Hideaki
所属研究機関名： 熊本大学
部局名： 大学院生命科学研究部（医）
職名： 特任助教
研究者番号（8桁）： 90710434

研究分担者氏名： 平田 健一郎
ローマ字氏名： Hirata Kenichiro
所属研究機関名： 熊本大学
部局名： 大学院生命科学研究部（医）
職名： 特任助教
研究者番号（8桁）： 60759562

(2)研究協力者

研究協力者氏名：
ローマ字氏名：
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。