

令和 3 年 5 月 22 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K15799

研究課題名（和文）線量分布と治療中CBCTの画像特徴量を用いたレディオミクス研究

研究課題名（英文）Radiomics study using image features of dose distribution and intra-treatment CBCT

研究代表者

名和 要武（Nawa, Kanabu）

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：00456914

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究はレディオミクス解析により、治療計画CT画像、線量分布、治療中CBCT画像等の医用画像が含む画像特徴量から、治療の奏効や予後を高精度に推定する新たなパターン認識システムを開発することを目的とした。特徴量を高精度に抽出する上で、医用画像の画質改善は必須の要素技術である。画像特徴量を抽出する際の前処理として、深層学習を用いてCBCTを画質改善する手法を構築した。また腫瘍の輪郭が画像特徴量に与える影響について精査した。線量分布から抽出された特徴量について線量計算アルゴリズムや計算グリッドサイズに対する依存性を検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

レディオミクス解析における画質改善の重要性を明らかにし、深層学習を用いた医用画像の画質改善の手法を構築した。また線量分布に対するレディオミクス解析について線量計算のパラメータに対する詳細な検討を行った。

研究成果の概要（英文）：We studied the radiomics analysis to establish the new pattern recognition system of accurately predicting the response and prognosis of treatment from image features in medical images such as planning CT, dose distribution, and intra-treatment CBCT. The image quality improvement of medical images is an essential technology for extracting features with high accuracy. As a preprocessing for feature extraction, we constructed a method to improve the image quality of CBCT using deep learning. We investigated the effect of tumor delineation for the values of extracted features. We also examined the dependence on the dose calculation algorithm and the calculation grid size for the features extracted from the dose distribution.

研究分野：医学物理

キーワード：レディオミクス解析 画質改善 機械学習 深層学習

## 1. 研究開始当初の背景

医療はかつて疾患中心であり、疾患の原因を究明したりその治療法を開発したりすることが主な目的であった。しかし疾患の状態は個人によって様々であり、同じ病気であっても同じ治療法を適用することが必ずしも正しくない。近年、患者個人の詳細な情報を医療に反映させた「個別化医療 (personalized medicine)」の重要性がますます認識されつつある。がん治療における個別化医療の研究では、これまで患者の情報として主に腫瘍部位の、

1) ゲノム情報

2) 蛋白質情報

の分子解析が注目されてきた。しかしこれらの情報については

・ 侵襲的に生検を行う必要がある

・ 腫瘍内部は非一様なのに、局所的な 1 点の情報しか取得できない

という問題が指摘されている。

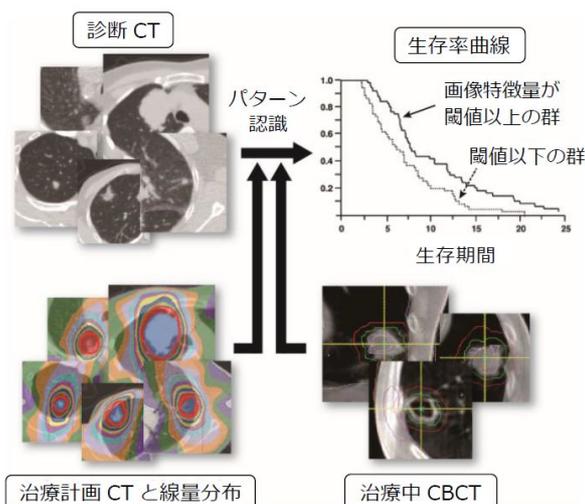
一方で、診断の際には CT 画像、MRI 画像、超音波画像、PET 画像など様々な医療画像が取得されている。これら医療画像は、(CT の場合は被ばくを伴うものの) 生検を必要としないという意味では比較的 low-invasive に取得することができる。また腫瘍内部の局所的な情報だけでなく、腫瘍全体の形態的な情報を多く含んでおり、有効な活用が期待されてきた。2014 年、これらの医療画像から抽出された「画像特徴量」を積極的に利用して、個別化医療を実現する解析法が提案され大きな注目を集めた。これは、放射線医学を意味する「Radiology」に、多量の情報を系統的に扱う科学を意味する接尾語「omics」を合わせて、「Radiomics (レディオミクス)」と呼ばれる。金字塔となったのは Nature Communication に掲載された論文 (Hugo J.W.L. Aerts, et al., Nature Communications 5, 4006 (2014)) である。当該論文では肺癌と頭頸部癌の患者 1,019 名の診断用 CT 画像を用いて、各患者の CT 画像ごとに腫瘍内部の CT 値の強度分布、腫瘍内部のきめ (texture) また腫瘍の大きさや形状について 440 種類の特徴量を導入した。これら医療画像が含む特徴量は、患者個人のゲノム情報や癌の組織学的情報を十分に含んでおり、患者の予後を定量的に推定できることが明らかとなった。すなわち、侵襲的な生検によって取得されるゲノム情報や組織学的情報なしに、低侵襲的に取得される医療画像情報のみで個別化医療が実現可能であるということ提案しており、世界的に大きな注目を集めている。

しかし当該論文で使用された医療画像は診断用の CT 画像のみであった。実際、患者の予後とより強い相関を持つのは、実際に処方された治療内容そのものである。患者の予後の推定精度を高め、より治療効果の高い個別化医療を実現するために、治療に直結した画像情報の利用こそが大きな課題であると言える。

## 2. 研究の目的

放射線治療における画像情報から抽出される特徴量を用いて、治療の奏功や患者の予後を高精度に推定するパターン認識システムを開発する。具体的に以下の 2 つの画像を新たに使用する：

- ・ 治療計画 CT 画像と線量分布
- ・ 治療中の Cone Beam CT (CBCT) 画像



## 3. 研究の方法

### (1) CBCT 画質改善

CBCT はコーン状の線束を用いることから散乱線によるノイズが顕著である。さらに治療中 CBCT についてはガントリー回転速度が一樣でないことに起因して画質は十分でない。CBCT から画像特徴量を正確に抽出する上で、その画質改善は必須の要素技術である。本研究は深層学習を用いた一般画像のドメイン変換として世界的に大きな注目を集めた敵対的ネットワーク (Generative Adversarial Network: GAN) を医療応用し、CBCT の画質改善を行った。

### (2) 治療計画 CT と MRI のレディオミクス解析

腫瘍に対するレディオミクス解析では、輪郭情報から抽出される「大きさ」や「形状」などの特徴量が、推定精度を向上させるうえで重要な役割を果たすという報告が数多くなされている。腫

瘍の形状に相当する肉眼的主要体積 (gross tumor volume: GTV) の囲みから抽出されるレディオミクス特徴量を用いて、初期の非小細胞肺癌を組織学的に腺がんと扁平上皮がんに分類する解析を行った。

また CT 画像のレディオミクス解析手法に知見を与える研究として、T1 強調及び T2 強調の造影 MRI 画像に対するレディオミクス解析から、悪性神経膠腫をグレード III とグレード IV に分類する研究を並行して行った。病理診断上、神経膠腫は悪性度に応じてグレードが 4 つに分類される。通常グレード分けは、患者へのリスクを伴う侵襲的な生検や、外科的切除術後の摘出組織に対する病理診断で決定される。しかし術前に MRI 画像の取得のみで、グレード分けを高精度に実施できれば、外科的手術の方針を正確に決定したり、術前に確定的な治療方針を患者や家族に説明したりできるなど、臨床上大きな利益となる。

### (3)線量分布からの画像特徴量抽出

線量分布として、実臨床で使用した前立腺がん患者および肺癌患者の治療計画を採用した。線量分布についてはこれまで、計画標的体積に対する線量の均一性 (Homogeneity Index) や集中性 (Conformity Index) などが治療の品質評価の指標として使用されているが、予後を推定するための画像特徴量として直接使用されることはなかった。患者の体内に 3 次的に分布する線量分布はレディオミクス解析を用いて多彩な画像特徴量を定義可能であり、予後をより高精度に推定する指標を提供し得る。

## 4. 研究成果

### (1)CBCT 画質改善

CBCT として治療前 CBCT と治療中 CBCT の両方の画質改善を研究した。無矛盾性を考慮した敵対的ネットワーク (CycleGAN) を用い、骨盤部の治療前 CBCT と高解像度の治療計画 CT のデータセットを教師データとして採用した。結果として、新規に入力する治療前 CBCT 画像に対して、解剖学的構造を保全しつつ、画質のみを治療計画 CT と同程度に高画質に変換することに成功した (図 1)。特に教師データは、同一患者の画像を含まなくても良いレベル (unpaired data set) まで一般化した。これにより、異なるモダリティで撮像された画像は一般に解剖構造が異なるという臨床の実状に合わせて、同技術が運用可能であることを明らかにした。本研究は海外誌 Medical Physics に掲載のうえ Editor's Choice にも選出されており、世界的に高い評価を受けている。

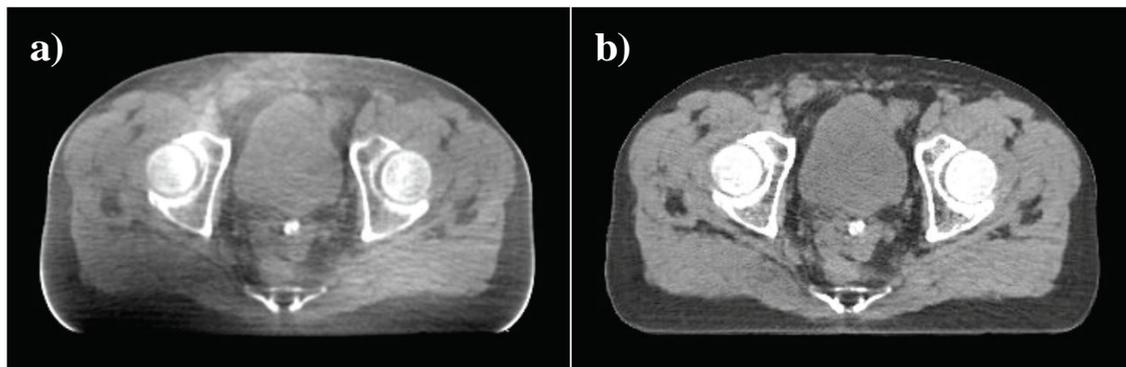


図 1 : a) CBCT 元画像と b) 深層学習により画質改善した画像

また治療中 CBCT の画質改善についても、上述の CycleGAN を応用した。前立腺がん患者の治療計画 CT と治療中 CBCT 画像について解析を行い以下の結果を得た：

- 1) CBCT は解剖構造を保全しつつ、治療計画 CT と類似した画質まで改善することが確認された (図 2)。
- 2) CT 値のヒストグラム評価では、CBCT はコントラストが明瞭でないことから単峰性の分布であったが、画質改善した画像では治療計画 CT と同様に二峰性となり、コントラストが改善していることが明らかとなった (図 3)。
- 3) 治療計画 CT を CBCT 元画像および画質改善した CBCT に対して変形画像位置合わせし、画質改善により治療計画 CT が安定的に変形できていることを、5 名の観察者実験により確認した。

本研究は日本放射線技術学会雑誌で誌上発表した。

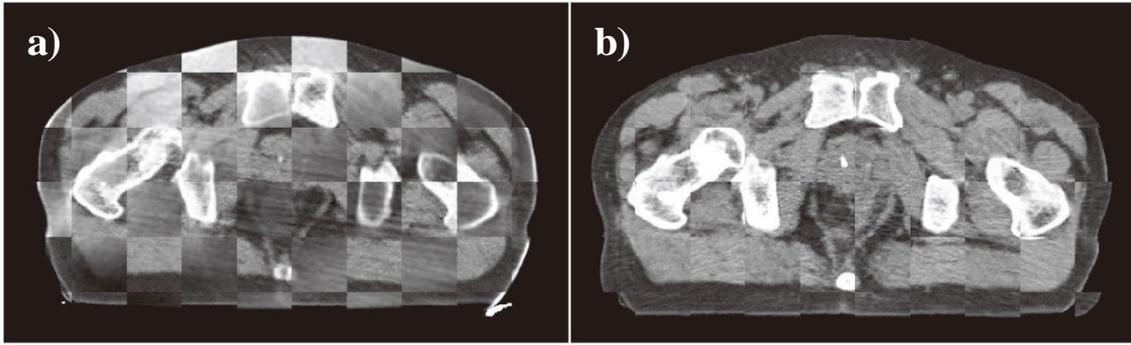


図 2 : a)治療中 CBCT 元画像と画質改善した画像、および b)画質改善した画像と治療計画 CT のチェッカボードによる比較。

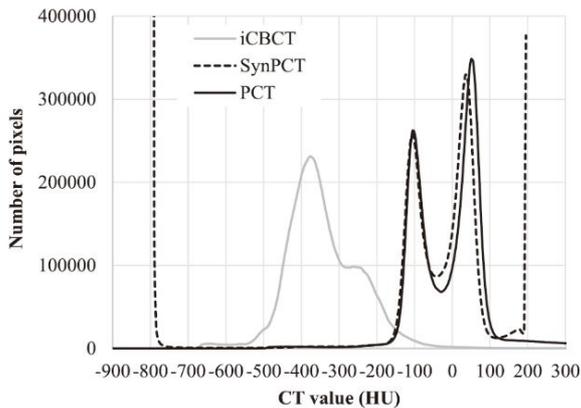


図 3 : 治療中 CBCT 元画像 (iCBCT)、画質改善した画像 (SynPCT) および治療計画 CT (PCT) の CT 値ヒストグラム。

## (2) 治療計画 CT と MRI のレディオミクス解析

GTV としては、放射線治療の実臨床で使用した囲み、治療計画装置 Pinnacle で自動抽出した後、医学物理士が手動で修正を加えた囲み、及び治療終了後に放射線腫瘍医 2 名が独立に描出した囲みの 4 種類を解析に用いた。結果的に、放射線腫瘍医が作成した囲みから、分類問題を最も精度良く解く特徴量が抽出できることが明らかとなった。また 4 種類のいずれの囲みを用いても分類精度は比較的高く、レディオミクス解析の堅牢性を明らかにすることになった。

また MRI のレディオミクス解析においては、腫瘍領域から約 6000 個の画像特徴量を抽出し、WMM テスト法及び LASSO-LR 法によって特徴量選択を行った。分類問題を解く予測モデルとして、線形回帰やサポートベクターマシンなど 5 種類の機械学習モデルを採用した。独立検証の結果、すべての予測モデルの AUC 値は 0.7 から 0.8 の間となり、T1 強調及び T2 強調の造影 MRI 画像の画像特徴量が悪性神経膠腫のグレード分けに利用できることが明らかとなった (図 4)。

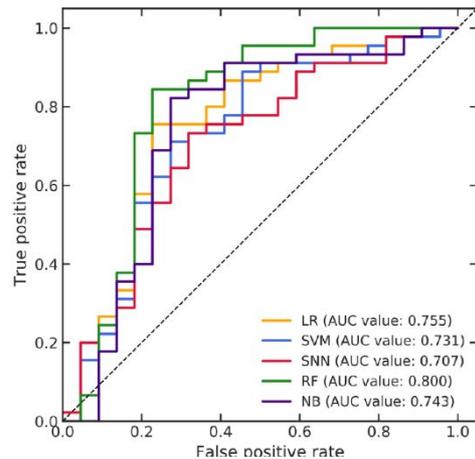


図 4 : 5 種類の予測モデルの ROC 曲線と AUC

## (3) 線量分布からの画像特徴量抽出

CT 画像のようなスライス情報からレディオミクス特徴量を抽出するプログラムをベースとして、3次元線量分布から画像特徴量を抽出する新たなプログラムを構築した。抽出された画像特徴量について、線量計算アルゴリズムや計算グリッドサイズに対する依存性を詳細に評価した。また肺がんの放射線治療における副作用である放射線肺臓炎のリスク推定をレディオミクス解析から行う手法について検討した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Imae Toshikazu, Kaji Shizuo, Kida Satoshi, Matsuda Kanako, Takenaka Shigeharu, Aoki Atsushi, Nakamoto Takahiro, Ozaki Sho, Nawa Kanabu, Yamashita Hideomi, Nakagawa Keiichi, Abe Osamu	4. 巻 76
2. 論文標題 Improvement in Image Quality of CBCT during Treatment by Cycle Generative Adversarial Network	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Radiological Technology	6. 最初と最後の頁 1173 ~ 1184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.6009/jjrt.2020_JSRT_76.11.1173	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kida Satoshi, Kaji Shizuo, Nawa Kanabu, Imae Toshikazu, Nakamoto Takahiro, Ozaki Sho, Ohta Takeshi, Nozawa Yuki, Nakagawa Keiichi	4. 巻 47
2. 論文標題 Visual enhancement of Cone beam CT by use of CycleGAN	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medical Physics	6. 最初と最後の頁 998 ~ 1010
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mp.13963	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakamoto Takahiro, Takahashi Wataru, Haga Akihiro, Takahashi Satoshi, Kiryu Shigeru, Nawa Kanabu, Ohta Takeshi, Ozaki Sho, Nozawa Yuki, Tanaka Shota, Mukasa Akitake, Nakagawa Keiichi	4. 巻 9
2. 論文標題 Prediction of malignant glioma grades using contrast-enhanced T1-weighted and T2-weighted magnetic resonance images based on a radiomic analysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 19411
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-55922-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kida Satoshi, Nakamoto Takahiro, Nakano Masahiro, Nawa Kanabu, Haga Akihiro, Kotoku Jun'ichi, Yamashita Hideomi, Nakagawa Keiichi	4. 巻 10
2. 論文標題 Cone Beam Computed Tomography Image Quality Improvement Using a Deep Convolutional Neural Network	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cureus	6. 最初と最後の頁 1 ~ 15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7759/cureus.2548	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Haga Akihiro, Takahashi Wataru, Aoki Shuri, Nawa Kanabu, Yamashita Hideomi, Abe Osamu, Nakagawa Keiichi	4. 巻 11
2. 論文標題 Classification of early stage non-small cell lung cancers on computed tomographic images into histological types using radiomic features: interobserver delineation variability analysis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Radiological Physics and Technology	6. 最初と最後の頁 27~35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12194-017-0433-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計25件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 10件)

1. 発表者名 青木 淳, 今江 禄一, 竹中 重治, 鍛冶 静雄, 木田 智士, 名和 要武, 松田 佳奈子, 竹内 幸浩, 三枝 茂輝, 佐々木 克剛, 一宇 佑太, 中川 恵一, 山下 英臣, 岩永 秀幸, 阿部 修
2. 発表標題 強度変調回転治療中に取得したCBCT画像に対する深層学習を用いた画質改善の試み
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第33回学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 S. Kida, S. Kaji, K. Nawa, T. Imae, T. Nakamoto, S. Ozaki, T. Ohta, Y. Nozawa and K. Nakagawa
2. 発表標題 Cone-beam CT image quality improvement with Cycle-Consistency Generative Adversarial Network (CycleGAN)
3. 学会等名 The 117th Scientific Meeting of the Japan Society of Medical Physics
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 T. Nakamoto, W. Takahashi, A. Haga, S. Takahashi, K. Nawa, T. Ohta, S. Ozaki, S. Tanaka, A. Mukasa, K. Nakagawa
2. 発表標題 Radiomics-Based Prediction of Malignant Glioma Grades Using T2-Weighted Magnetic Resonance Images
3. 学会等名 60th Annual Meeting and Exhibition, AAPM 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1 . 発表者名 A. Haga, W. Takahashi, S. Aoki, K. Nawa, H. Yamashita, J. Kotoku, O. Abe, K. Nakagawa
2 . 発表標題 Histology Classification in Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancers Using Radiomic Features
3 . 学会等名 60th Annual Meeting and Exhibition, AAPM 2018 ( 国際学会 )
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 S. Kida, T. Nakamoto, M. Nakano, K. Nawa, A. Haga, J. Kotoku, H. Yamashita, K. Nakagawa
2 . 発表標題 CBCT image quality improvement using a deep convolutional neural network
3 . 学会等名 The 115th Scientific Meeting of the Japan Society of Medical Physics
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 T. Nakamoto, W. Takahashi, A. Haga, S. Takahashi, K. Nawa, T. Ohta, S. Ozaki, Y. Nozawa, S. Tanaka, A. Mukasa, K. Nakagawa
2 . 発表標題 Prediction of malignant glioma grades based on a radiomic analysis
3 . 学会等名 先端医療シーズ開発フォーラム2019
4 . 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>東京大学医学部附属病院 放射線科 放射線治療部門  <a href="http://u-tokyo-rad.jp/">http://u-tokyo-rad.jp/</a></p>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------