

令和 3 年 5 月 19 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07661

研究課題名(和文) MRIによる頭頸部癌の生物学的特性の画像化と人工知能による予後予測モデル開発

研究課題名(英文) Development of the prognosis prediction model in patients with head and neck cancer using tumor biological characteristics-reflected MRI data and the artificial intelligence-based analysis

研究代表者

藤間 憲幸 (Fujima, Noriyuki)

北海道大学・大学病院・講師

研究者番号：80431360

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の第一段階はMRIを用いて頭頸部癌における腫瘍の生物学的性状を反映させた画像情報を取得することであったが、拡散強調像、灌流画像の情報にそれぞれ後処理解析に施すことによって、腫瘍の細胞増殖能、腫瘍血流、低酸素の有無の情報を間接的に画像化することが可能であることを示した。本研究の第二段階は頭頸部癌患者に対する高精度の予後予測法の作成を行うことであったが、解析モデルの基本としては機械学習の解析手法を用いた。腫瘍の生物学的性状を反映させた画像情報に対して、機械学習の手法および解析パラメータを最適化することによって診断能の高い予後予測モデルの作成を達成することが可能であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本検討は非侵襲的な画像化が難しいとされていた腫瘍の生物学的性状を反映した画像情報を、非造影のMRI技術である動脈スピン標識法および多数のb値を用いた拡散強調像のみで画像化することに成功した。また、それらの腫瘍の機能的情報を含んだ画像情報に機械学習を基本とした解析技術を融合させることによって、頭頸部癌患者の予後予測を高い正診率にて施行することが可能であることを示した。これらの技術によって頭頸部癌患者が有する個々の腫瘍に対して精度の高い治療効果予測、患者に対して予後予測が可能であることが示唆され、頭頸部癌患者のいわゆる個別化医療のための判断材料となりえることが示された。

研究成果の概要(英文)：Firstly, we tried to depict the tumor biological characteristics which related to patient's prognosis using diffusion and perfusion-based MR technique in head and neck cancer. We successfully visualized the tumor growth rate, tumor perfusion and the presence of hypoxic area as tumor functional information. Next, we developed the prognosis prediction model in patients with head and neck cancer using the abovementioned MR-based tumor functional information. Machine learning technique was selected for the development of this diagnostic model. After the optimization of hyperparameters in machine learning model, high diagnostic accuracy to predict patient's treatment outcome could be successfully accomplished.

研究分野：画像診断

キーワード：MRI 人工知能 頭頸部癌

1. 研究開始当初の背景

進行期の頭頸部扁平上皮癌に対する根治的治療は全身化学放射線併用療法が標準的である。しかし、TNM 分類上で同じステージの症例であっても個々の腫瘍の生物学的性状に伴った治療反応性の差異が存在するため、最終的な治療結果も異なってくる。ゆえに標準治療を完遂しても完全寛解を得られない場合がある。特に残存腫瘍と治療後変化との区別が難しいケースなどは残存腫瘍の認識に遅れることがあり、これが追加治療の遅延、さらには患者予後の悪化につながる可能性がある。このような理由から患者個人レベルでの治療前や治療中における予後予測の重要性が認識されている。原発腫瘍の評価方法として画像検査はその全体像を把握することが出来る有用な評価方法である。ただし、従来の画像検査で得られる形態学的情報、特に TNM 分類のみでは高精度の予後予測は困難とされている。それに対し近年では新たな指標として腫瘍組織の生物学的性状を反映させたいわゆる機能情報の画像化が注目されている。腫瘍の機能的情報として例を挙げると、これまでに 18F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography (FDG-PET) によって得られる糖代謝の情報や MRI の灌流強調像による血流情報といった項目などが治療前の状態や治療中の変化率の程度に応じて予後予測因子になりうると報告されており、また撮像装置の普及率も比較的高い。しかし、PET 検査は治療中の評価に繰り返し施行する検査としては検査時間が長く、検査費用も高額なため不向きである。また、標準的な血液灌流強調像は造影剤を使用する場合が多く、患者への侵襲性の観点からは治療中に複数回、施行するには難しい場合があると考えられる。さらには、これらの既存の報告は、いずれも予後予測が完全に行なえるわけではなく、予後良好な群と不良な群とで有意な差が見られるのみで留まっている。これらの克服のためには腫瘍の生物学的性状をより強く反映した画像パラメータの非侵襲的な取得法の開発およびそれらの高度な解析による予後予測モデルの確立が重要であると考えられた。

2. 研究の目的

本研究は非造影の MRI を用いて完全に非侵襲的に頭頸部扁平上皮癌の生物学的性状をより反映させた高精度の腫瘍の機能情報を取得する手法を開発することを第一段階の目的とした。ただし、従来用いられている定量値に対する閾値設定による予後予測判別では腫瘍のもつ多様性に対応しきれないと判断し、今回はさらに機械学習による高次解析手法を応用し、より高精度な予後予測を行うことの出来るモデルを開発することを第二段階の目的とした。

3. 研究の方法

(1) 第一段階として頭頸部扁平上皮癌の治療予後により深く関連すると予測される機能情報として腫瘍の細胞増殖能、低酸素領域の有無、腫瘍血管の血管透過性の程度をそれぞれ画像化しようとおとしてみた。腫瘍の細胞増殖能の画像化には MRI による拡散強調像を用い、多数の拡散傾斜磁場(多数の b 値)を使用した拡散強調像から得られた信号解析を行った。解析手法としては tri-exponential model と diffusion kurtosis model を組み合わせた hybrid model を最適化して使用した。腫瘍内の細胞成分、血管外細胞外間隙、血管床それぞれの微細構造内を拡散する水分子はそれぞれ独立した拡散係数と拡散尖度をもつ仮定を行い、計算上で細胞成分を構成する水分子の拡散を抽出し高精度な細胞密度画像を取得した。これらの細胞密度の情報を主に用いて、実際の腫瘍の増大速度、病理組織があるものは Ki-67 の値と比較を行い、間接的に細胞増殖能を反映させた画像情報を取得した。低酸素領域の画像化には動脈スピン標識法 (ASL: Arterial Spin Labeling) および拡散強調像を用いた。前述した腫瘍の細胞増殖能および ASL によって算出された腫瘍内の循環血流量を算出し、これらの値のミスマッチの度合いから腫瘍の低酸素の有無を予測した。これは低酸素イメージングとして標準的な手法である 18F-fluoromisonidazole (FMISO) PET との比較によって精度検証を行った。腫瘍血管の血管透過性の画像化には ASL 法によって算出した腫瘍血流および ASL によって得られた腫瘍の内部信号の解析によって算出した。これはこれは造影剤を用いた血液灌流画像である dynamic contrast enhanced (DCE) perfusion 法によって得られる解析数値と比較して精度検証を行った。

(2) 腫瘍の生物学的性状(細胞増殖能、低酸素領域、血管透過性)を反映した定量画像取得のための MRI 撮像を標準的な根治的全身化学放射線併用療法が施行される頭頸部扁平上皮癌患者群に対して治療前に施行した。これらの定量画像によって得られた各情報量と治療後評価及び経過観察によって得られた実際の患者予後との関連性を解析し、それぞれのパラメータの数値情報による予後予測(治療後の完全寛解の有無、無病生存期間、全生存期間)をモデル化した。モデル化に際しては、各パラメータのもつ多様性を十分に発揮させるため、機械学習を用いた高次解析手法によって行った。機械学習のパラメータ調整、モデル構築を最適化させ最も効果的な予後予測システムを構築した。また、機能画像として重要な FDG-PET の画像情報およびその情報に対して高次解析を使用した予後予測モデルと比較することで今回の診断モデルの精度の高さの度合いを検証した。

4. 研究成果

(1) 腫瘍の細胞増殖能は tri-exponential model の拡散強調画像解析モデルおよび重回帰分析を用いることによって比較的高い精度 (相関係数 $r=0.7$) でのモデル作成が可能であった。腫瘍の低酸素領域においては Intravoxel incoherent motion 法によって算出された slow diffusion coefficient の値を主に用いた解析手法によって FMISO-PET の SUVmax (maximum SUV: standardized uptake value) 値と中等度の相関が得られた。血管透過性の算出に関しては ASL によって算出された腫瘍血流量および内部信号の解析値と DCE 法によって算出された血管透過性のパラメータが中等度の相関を示した。いずれの手法においても腫瘍のもつ生物学的性状を中等度以上の相関の度合いで画像が出来る可能性が示された。ただし、相関係数など正確性の指標としてはあくまで中等度までの相関にとどまっている。より高い精度による画像化のためには他の情報を含んだ MRI の撮像による情報量の底上げ、より高次元の解析手法を行うことによる画像情報抽出の効率化などが今後必要と考えられた。

(2) MRI によって算出された腫瘍の各種の定量画像に対して、機械学習を用いた解析を施行した。気概学習の分類器としては Support vector machine (SVM) が最も効果的な学習効果を有していた。MRI の定量画像を用いた予後予測の診断モデルを最も診断能が高い状態になるよう SVM のハイパーパラメータの調整することで実際の診断モデルを確立した。根治的放射線療法を受けた患者群に置いて、局所制御の有無を治療前より高い正診率で診断することが可能であることが示された。ただし、全生存期間の予測に関してはそれほど高い診断を得ることが出来ず、患者群をより詳細にグループ分けした上での予測モデルの構築、治療法による患者別などさらなる解析モデルの検討などの多方向の検討の必要性があることが示された。また今回作成したモデルの精度検証として、FDG-PET の画像情報を用いた診断モデルとの正診率を比較した。今回のモデルのほうが数値上、わずかに診断能が高値であったが、統計学的な有意差は認めなかった。より高精度な診断モデル構築のため、定量画像の情報量の増加、解析手法の高精度化が今後重要であろうと考えられる結果であった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件 / うち国際共著 5件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Fujima N, Andreu-Arasa VC, Meibom SK, Mercier GA, Salama AR, Truong MT, Sakai O	4. 巻 30
2. 論文標題 Deep learning analysis using FDG-PET to predict treatment outcome in patients with oral cavity squamous cell carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Radiology	6. 最初と最後の頁 6322-6330
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00330-020-06982-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Fujima N, Andreu-Arasa VC, Meibom SK, Mercier GA, Salama AR, Truong MT, Sakai O	4. 巻 -
2. 論文標題 Prediction of the Treatment Outcome using Machine Learning with FDG-PET Image-based Multiparametric Approach in Patients with Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Radiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.crad.2021.03.017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Fujima N, Shimizu Y, Yoshida D, Kano S, Mizumachi T, Homma A, Yasuda K, Onimaru R, Sakai O, Kudo K, Shirato H	4. 巻 11
2. 論文標題 Machine-Learning-Based Prediction of Treatment Outcomes Using MR Imaging-Derived Quantitative Tumor Information in Patients with Sinonasal Squamous Cell Carcinomas: A Preliminary Study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 E800
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cancers11060800	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 該当する
1. 著者名 Shima T, Fujima N, Yamano S, Kudo K, Hirata K, Minowa K.	4. 巻 75
2. 論文標題 Evaluation of non-Gaussian model-based diffusion-weighted imaging in oral squamous cell carcinoma: comparison with tumour functional information derived from positron-emission tomography.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Radiology	6. 最初と最後の頁 e15-397.e21
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.crad.2019.12.018	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujima N, Andreu-Arasa VC, Meibom SK, Mercier GA, Truong MT, Sakai O.	4. 巻 126
2. 論文標題 Prediction of the human papillomavirus status in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma by FDG-PET imaging dataset using deep learning analysis: A hypothesis-generating study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 108936
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejrad.2020.108936	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujima Noriyuki, Homma Akihiro, Harada Taisuke, Shimizu Yukie, Tha Khin Khin, Kano Satoshi, Mizumachi Takatsugu, Li Ruijiang, Kudo Kohsuke, Shirato Hiroki	4. 巻 19
2. 論文標題 The utility of MRI histogram and texture analysis for the prediction of histological diagnosis in head and neck malignancies	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Imaging	6. 最初と最後の頁 5.1 ~ 5.10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40644-019-0193-9	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 該当する

1. 著者名 Fujima Noriyuki, Hirata Kenji, Shiga Tohru, Yasuda Koichi, Onimaru Rikiya, Tsuchiya Kazuhiko, Kano Satoshi, Mizumachi Takatsugu, Homma Akihiro, Kudo Kohsuke, Shirato Hiroki	4. 巻 8
2. 論文標題 Semi-quantitative analysis of pre-treatment morphological and intratumoral characteristics using 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography as predictors of treatment outcome in nasal and paranasal squamous cell carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Quantitative Imaging in Medicine and Surgery	6. 最初と最後の頁 788 ~ 795
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/qims.2018.09.09	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 Fujima N., Hirata K., Shiga T., Li R., Yasuda K., Onimaru R., Tsuchiya K., Kano S., Mizumachi T., Homma A., Kudo K., Shirato H.	4. 巻 73
2. 論文標題 Integrating quantitative morphological and intratumoral textural characteristics in FDG-PET for the prediction of prognosis in pharynx squamous cell carcinoma patients	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Radiology	6. 最初と最後の頁 1059.e1 ~ 1059.e8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.crad.2018.08.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Fujima N, Andreu-Arasa VC, Meibom SK, Truong MT, Sakai O
2. 発表標題 Prediction of the human papillomavirus status in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma by FDG-PET imaging dataset using deep learning analysis
3. 学会等名 Head and Neck Cancer Symposium 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Noriyuki Fujima, Masami Yoneyama, Eunju Kim, Takuya Aoike, Suzuko Aoike, Kohsuke Kudo
2. 発表標題 Diffusion weighted T2-mapping for the determination of tissue characteristics in patients with head and neck squamous cell carcinoma
3. 学会等名 ISMRM 26th Annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

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
研究分担者	本間 明宏 (Homma Akihiro) (30312359)	北海道大学・医学研究院・教授 (10101)	

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
---------	---------