

令和 3 年 6 月 17 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07718

研究課題名（和文）深層学習を用いた転移性脳腫瘍の予後予測と放射線治療方針決定システムの開発

研究課題名（英文）Prognosis prediction of metastatic brain tumors using deep learning and development of a radiotherapy decision-making system

研究代表者

吉武 忠正（Yoshitake, Tadamasa）

九州大学・医学研究院・講師

研究者番号：40452750

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）：当初、当院で放射線治療を行った転移性腫瘍の患者500例を対象とし、多層ニューラルネットワークを用いてモデルを構築し、予後予測・治療方針決定アルゴリズムの決定を検討していたが、当初の計画よりも対象症例の背景のばらつきが大きく、計画遂行が困難であった。そのため、付随研究として、婦人科癌の放射線治療における骨盤内リンパ節領域を50例の教師データからディープラーニングを用いた自動抽出システムの構築を行った。5例のテストケースによる検証を行い、本システムを用いて得られた輪郭と放射線治療医が作成した輪郭とを比較検証し、ダイス係数は0.85と高い類似度を得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究はニューラルネットワークを用いて骨盤リンパ節領域の輪郭抽出を行うアルゴリズムを構築し、放射線治療医の作成した輪郭と比較し、良好な一致率であり、その有用性を明らかにすることが可能であった。本研究の成果を他部位に応用することで、放射線治療医の仕事量軽減や放射線治療医間の輪郭のばらつきを抑えることが可能となり、放射線治療医の負担軽減や治療の均てん化が可能となる。

研究成果の概要（英文）：Initially, we planned to build a multilayer neural networks model to determine the algorithm for predicting prognosis and deciding the treatment plan using 500 patients with metastatic tumors who underwent radiotherapy at our hospital. However, it was difficult to carry out the plan due to a larger variation in the background of the cases. Therefore, as an alternative study, we constructed an automatic extraction system using deep learning from 50 cases of supervised data for pelvic lymph node regions in radiotherapy for gynecological cancer. Verification using five test cases was conducted to compare and validate the contours obtained using this system with those created by radiooncologists, and a high degree of similarity was obtained with a Dice coefficient of 0.85.

研究分野：放射線治療

キーワード：放射線治療 転移性脳腫瘍 ディープラーニング

1. 研究開始当初の背景

脳転移に対する放射線治療法として、さまざまな臨床情報をもとに全脳照射、定位照射、全脳照射 + 定位照射を症例毎に選択している。実際の臨床において最適な照射法は複数の放射線治療医で議論を行い、決定しているが、意見の相違を経験することも少なくない。更には、常勤の放射線治療医が一人や、非常勤医の施設も多く、定位照射を施行不能な施設もあり、最適な放射線治療法を決定することは困難である。

脳転移に対する放射線治療成績には患者側因子として年齢、Eastern Cooperative Oncology Group の Performance Status、神経症状の有無、脳転移の個数やサイズなどが関連しており、予後予測因子として利用されている(文献1)。一方、放射線治療医はその他の患者側因子、病変側因子を総合的に判断して全脳照射、定位照射、全脳照射 + 定位照射など様々な治療方針を選択しているが、複雑に要因が関連しており、熟練した放射線治療医でも方針決定に苦慮することが少なくない。

ニューラルネットワークは脳の神経回路網に似た計算方式をコンピュータ上で再現しようとする試みである。脳内の情報処理機構を単純化した構造をもっていて、脳内の神経細胞をニューロンと呼ばれる素子としてモデル化し、多数のニューロンを配置結合させることにより、ネットワークを構築させることで複雑で高度な情報の処理を実現させる。ニューラルネットワークは学習を行わせることで医学や生命科学において線形判別関数で適切に捉えることができない事象の境界の決定を可能にし、従来パターン認識を超える認識を可能にする。

従来のニューラルネットワークでは望むべく入出力関係を構築するため、ニューロン間のシナプスの重み付けを学習させる必要があり、誤差逆伝播法という学習方式を用いるが、繰り返し学習させるため膨大な時間がかかる、ネットワーク内の層数、中間素子数を試行錯誤的に決定しなければならない、学習によって必ずしも出力の誤差最小点に達するとは限らないなどの欠点があった。近年、図1のような多層構造のネットワークモデルが提唱されており、学習により中間層のニューロン数が自動的に決定される、高速な学習が可能となる、学習の集束が必要でなく追加の学習が容易となるなど優れた汎化能力を有する(文献2)。

具体的にはまず図2に示すようにC1、C2、C3のような特徴量から決定される識別パターンのクラス分類を行うが、動径基底関数を用いることによって中間層で必要なクラス分類の個数を推定する、出力素子をひとつだけもつ階層型ニューラルネットワーク(モジュール)を必要と推定されるクラス分類の個数用意し、各モジュールごとに対応する1つのクラスとそれを分離するように学習させる、非線形変換で正規分布で識別境界を決定することが困難なパターンを正規分布に近似させるなどの手法を用いることによって上述のような利点をもった多層型のニューラルネットワークを構築可能である(文献3)。

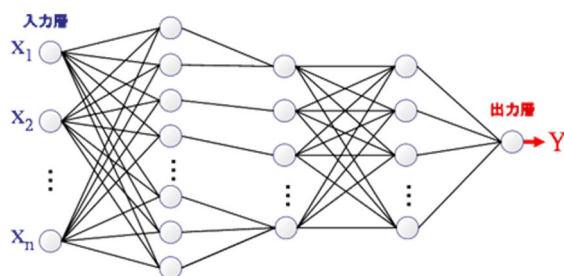


図1 多層構造のニューラルネットワークモデル

【参考文献】

1. Gersternecker. et al : Congestive predictors of understanding treatment decisions in patient with newly diagnosed brain metastasis . Cancer 2015, 12:2013-19.
2. Kondo et al.: Medical image diagnosis of lung cancer by revised GMDH-type neural network self-organizing multi-layered artificial neural architecture. 電子通信学会技術報告.IE, 画像工学 2012 20:1-6.
3. Ishihara et al.: A Modular-type Neural Network with RBF Output Units. 日本神経回路学会雑誌 1999, 4:203-217.

2. 研究の目的

脳転移に対する放射線治療方針は全脳照射、定位照射、全脳照射 + 定位照射など様々で、放射線治療医は患者側因子、病変側因子を総合的に判断して治療方針を選択しているが、複雑に要因が関連しており、熟練した放射線治療医でも方針決定に苦慮することが少なくない。近年、人工知能技術の急速な進歩に伴い、深層学習いわゆるディープラーニングが可能となってきている。本研究では、電子カルテ、画像診断画像等のビッグデータを用いてディープラーニングを行い、脳転移に対する放射線治療後の予後予測および放射線治療方針決定システムの開発を目的とす

る。

本研究はニューラルネットワークを用いた脳転移に対する放射線治療方針決定のためのアルゴリズムを確立しその有用性を評価することを目的とした。

(3)本研究で何をどのように、どこまで明らかにしようとするのか、

過去の脳転移の放射線治療例で治療方針決定に影響があった因子のデータのみで治療方針の決定が可能であることをニューラルネットワークを用いて、まず明らかにする。新たな症例においての validation ではニューラルネットワークを用いた因子のデータのみでの治療方針決定と実際の臨床医が臨床情報をみて決定した治療方針に差がないかを比較実験を行い、差がないことを明らかにする。

3. 研究の方法

2005年から13年に当院で放射線治療を行った転移性腫瘍の患者515例を対象とした。患者側因子としては、年齢、性別、REOGのPerformance Status、出現後から治療開始までの期間、神経症状の有無、病変側因子としては、原発病名、病理組織型、病変の個数、最大容量、最小容量、容量の中央値、部位(脳幹病変の有無)、形態、内部性状(充実性、嚢胞性、出血の有無)、進展様式(髄腔内播種の有無)、手術の有無、全身療法の有無、頭蓋外病変の有無を登録する。治療方針の分類に関しては全脳照射(20Gy/5Fr, 30Gy/10Fr, 37.5Gy/15Fr, 36-39Gy/12-13Fr, 40Gy/20Fr) 定位放射線治療(SRS(Stereotactic radiosurgery)、SRT(Stereotactic radiotherapy))、全脳照射+SRS or SRT(局所boost照射)に分類。治療方針ごとに統計解析(単変量、多変量解析)を行い、治療方針に関連する因子を抽出。ニューラルネットワークに関しては学内の保健学科の専門に行っている講座と協力し、関連因子の入力を行って最適な中間層素子数の決定や、モジュールを用いた多層型のモデルを構築し、出力として臨床的に決定された治療方針との誤差が最小に達するよう改良を行う。

まず年間に依頼される転移性脳腫瘍の放射線治療50症例を対象とし、放射線治療専門医3名(経験年数10年以上)と放射線科レジデント2名がカルテ、画像から決定した治療方針と臨床データのみで決定した治療方針での一致率を検討する比較実験を行う。

次に臨床データのみでの放射線治療方針決定、画像・カルテから決定した治療方針とニューラルネットワークを用いて治療因子から決定した治療方針の比較を行う。年間50例を目標に症例を集積し、比較実験を行う。治療方針が一致しなかった症例に関して、ニューラルネットワークのシナプスの重み付けに関して変更を検討し、ニューラルネットワークを用いた治療方針決定の有用性の検証を行う。

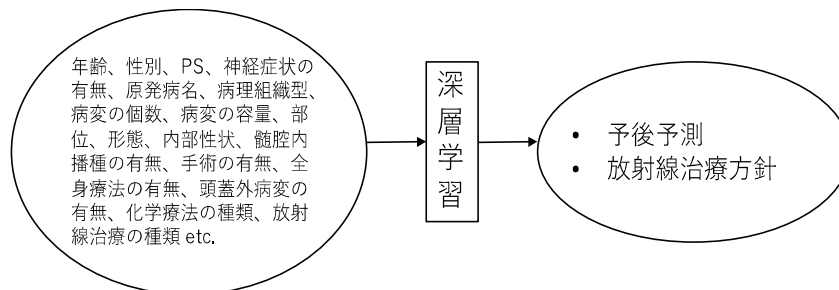


図2 本研究のシエーマ

4. 研究成果

2005年から2014年に当院で放射線治療を行った転移性腫瘍の患者500例を対象とし、患者側因子としては、年齢、性別、RTOGのPerformance Status、出現後から治療開始までの期間、神経症状の有無、病変側因子としては、原発病名、病理組織型、病変の個数、最大容量、最小容量、容量の中央値、部位(脳幹病変の有無)、形態、内部性状(充実性、嚢胞性、出血の有無)、進展様式(髄腔内播種の有無)、手術の有無、全身療法の有無、頭蓋外病変の有無、治療因子として化学療法の種類、全脳照射(20Gy/5Fr, 30Gy/10Fr, >30Gy/10Fr)、定位放射線治療、全脳照射+定位放射線治療を調査・登録している。多層ニューラルネットワークに関しては、関連因子の入力を行って最適な中間層素子数の決定や、モジュールを用いた多層型のモデルを構築し、予後予測・治療方針決定アルゴリズムの決定を検討していたが、当初の計画よりも対象症例の背景のばらつきが大きく、計画遂行が困難であった。成書や文献等、また積極的に学会発表の聴講を行い、深層学習に関する知見を深め、付随研究として、婦人科癌の放射線治療における骨盤内リンパ節領域を50例の教師データからディープラーニングを用いた自動抽出システムの構築を行った。5例のテストケースによる検証を行い、本システムを用いて得られた輪郭と放射線治療医が作成した輪郭とを比較検証し、ダイス係数は0.85と高い類似度を得られた(図3)。令和2年5月8-18日に開催された第33回高精度放射線外部照射部会学術大会(Web形式)において発表した。

	RO (cm3)	DL (cm3)	DSC
テストデータ1	364.20	361.63	0.88
テストデータ2	412.57	399.48	0.86
テストデータ3	442.05	481.90	0.84
テストデータ4	341.53	393.92	0.83
テストデータ5	536.02	502.13	0.85
平均値	419.27	427.81	0.85

図 3 ダイス係数 (RO: 放射線治療医の設定した領域, DL: DL により得られた領域)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 NAKASHIMA TAKA AKI, NONOSHITA TAKESHI, HIRATA HIDENARI, INOUE KOUJI, NAGASHIMA AKIRA, YOSHITAKE TADAMASA, ASAI KAORI, SHIOYAMA YOSHIYUKI	4. 巻 34
2. 論文標題 Adverse Events of Concurrent Radiotherapy and ALK Inhibitors for Brain Metastases of ALK-Rearranged Lung Adenocarcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 In Vivo	6. 最初と最後の頁 247 ~ 253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/invivo.11767	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 Hirose Taka aki, Arimura Hidetaka, Fukunaga Jun ichi, Ohga Saiji, Yoshitake Tadamas, Shioyama Yoshiyuki	4. 巻 21
2. 論文標題 Observer uncertainties of soft tissue based patient positioning in IGRT	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Applied Clinical Medical Physics	6. 最初と最後の頁 73 ~ 81
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/acm2.12817	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 3.Hirose TA, Arimura H, Ninomiya K, Yoshitake T, Fukunaga JI, Shioyama Y.	4. 巻 10
2. 論文標題 Radiomic prediction of radiation pneumonitis on pretreatment planning computed tomography images prior to lung cancer stereotactic body radiation therapy.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 20424
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-77552-7	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 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 吉武忠正、浅井佳央里、松本圭司、白川友子、稲盛真人、中島孝彰、樋渡昭雄、佐々木智成、西江昭弘、秦暢宏、塩山善之
2. 発表標題 再発膠芽腫に対するペバシズマブ併用定位放射線治療の治療成績
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会 第32回学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉武忠正
2. 発表標題 肺定位放射線治療における近似症例を利用した治療計画支援システムの検証
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会 第31回学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉武忠正、浅井佳央里、松本圭司、白川友子、稲盛真人、中島孝彰、佐々木智成、西江昭弘、長谷川悠、塩山善之
2. 発表標題 ディープラーニングを用いた骨盤内リンパ節領域の自動抽出システムの構築と検証
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第33回高精度放射線外部照射部会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中島孝彰、吉武忠正、浅井佳央里、白川友子、松本圭司、稲盛真人、佐々木智成、西江昭弘、塩山善之
2. 発表標題 多発脳転移に対するIMRT (SIB法)を用いた全脳照射の治療成績
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会 第32回学術大会
4. 発表年 2019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	浅井 佳央里 (Asai Kaori) (40635471)	九州大学・医学研究院・助教 (17102)	

6. 研究組織（つづき）

	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	松本 圭司 (Matsumoto Keiji) (40467907)	九州大学・医学研究院・助教 (17102)	
研究分担者	塩山 善之 (Shiroyama Yoshiyuki) (10323304)	九州大学・医学研究院・教授 (17102)	
研究分担者	大賀 才路 (Ohga Saiji) (90380427)	九州大学・大学病院・助教 (17102)	
研究分担者	野元 諭 (Nomoto Satoshi) (90258608)	九州大学・医学研究院・准教授 (17102)	
研究分担者	平田 秀成 (Hirata Hidenari) (90721267)	九州大学・大学病院・医員 (17102)	
研究分担者	本田 浩 (Honda Hiroshi) (90145433)	九州大学・大学病院・教授 (17102)	

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