

令和 6 年 6 月 19 日現在

機関番号：21601
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2018～2023
課題番号：18K08793
研究課題名（和文）コンピューターアシストを利用した、肺癌リンパ節転移の新たな画像評価法の開発

研究課題名（英文）Development of a new computer-assisted imaging evaluation method for lymph node metastasis in lung cancer.

研究代表者
星野 実加（HOSHINO, Mika）

福島県立医科大学・医学部・博士研究員

研究者番号：00464511
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：コンピューターアシストによる診断能の高い非侵襲的なリンパ節転移の画像評価方法の確立を目指し、過去5年間に外科的肺切除+縦隔リンパ節郭清の行われた原発性肺癌症例148例における262リンパ節を対象とし、PET-CTにおけるリンパ節のSUVmax, Hounsfield Unit (HU) の最低値, 平均値, 総ピクセル数を加え解析したところ、優れた診断能を示した。
次に、肺所属リンパ節全てを対象に前向き試験としての診断能検証を試みた。多数のリンパ節部分の画像抽出と解析が必要であり、解析に時間を要しているが、引き続き検証作業を継続中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

コンピューターアシストによる診断能の高い非侵襲的なリンパ節転移の画像評価方法が確立すれば、肺癌患者における適切な治療選択の助けとなる。また、侵襲的検査を回避することができ、患者の合併症のリスク低減につながる。本方法は肺癌患者にルーチンで施行されているCTおよびPETで応用可能な方法であり、追加の検査のコストがかからないという点でも意義のある研究であったと考える。
また、現在は、本研究開始当初と比較して肺癌治療の進歩もさることながら、画像解析におけるAIの開発も飛躍的に進歩しており、それらの技術をうまく利用しながら本研究結果を発展させることも可能であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：To establish a computer-assisted noninvasive imaging evaluation method for lymph node metastases with high diagnostic performance, 262 lymph nodes in 148 primary lung cancer patients who underwent surgical lung resection and mediastinal lymph node dissection in the past 5 years were included in this study. The results showed excellent diagnostic performance. Next, we attempted to validate the diagnostic performance of all lymph nodes in the lungs as a prospective study. The analysis is taking time because of the need to extract and analyze images of many lymph nodes, but we are continuing the verification work.

研究分野：呼吸器外科

キーワード：画像評価 コンピューターアシスト イメージプロセッシング

1. 研究開始当初の背景

世界的にみても肺癌は主要な癌である。肺癌におけるリンパ節転移の正確な診断は治療法に直結する重要な課題である(1)。従来から Computed tomography(CT)を用いて短径が 1cm 以上のリンパ節腫大を転移陽性とする診断基準が用いられるが、感度 52-75%、特異度 66~88%と診断能は必ずしも高くない(2-8)。Positron emission tomography (PET) -CT は CT 単独よりも若干精度が高いが、感度 74~85%、特異度 85~90%と大きな診断能の改善は見られない。さらに感染性疾患や肉芽種性疾患においても偽陽性率が高くなることも指摘されており、結核などの肉芽種性疾患が比較的高い本邦では注意が必要とされている。その他にも様々な方法で縦隔リンパ節の評価が検討されているが十分な診断能の改善は得られていない (9-15)。画像のみで診断が困難な場合には endobronchial ultrasound-guided trans-bronchial needle aspiration (EBUS-TBNA)や胸腔鏡下生検が行われるが、侵襲が高いことや合併症のリスクなどの問題がある。そのため、より精度の高い非侵襲的な方法が現在求められている。

一方、コンピューターアシストによる新しい医療画像の評価方法は人間の知覚では認識できない特徴をとらえ、さらには主観的な分析に影響されない方法として腫瘍分野における有用性が評価されつつある (16, 17)。

我々のグループでは Gray-level co-occurrence matrix (GLCM)(18)及び Semivariograms (SV)(19)というコンピューターアシストによるイメージプロセッシング技術に注目している。この技術は画像を隣接する画素値の集合体としてとらえ、行列データに変換後、指定した一定の距離の画素対の値から画像の一様性や方向性といった特徴を数値として求める技術である。GLCM 及び SV の併用により、縦隔リンパ節の診断能は感度 75%、特異度 90%、area under the curve(AUC) 0.89、サポートベクターマシンの交差検定では精度 70%であった(20)。

2. 研究の目的

本研究の目的はコンピューターアシストによるイメージプロセッシング技術を応用し、原発性肺癌におけるリンパ節転移の評価方法を飛躍的に向上させることである。コンピューターアシストによる診断能の高い非侵襲的なリンパ節転移の画像評価方法が確立すれば、肺癌患者における適切な治療選択の助けとなる。また、侵襲的検査を回避することができ、患者の合併症のリスク低減につながる。本方法は肺癌患者にルーチンで施行されている CT および PET で応用可能な方法であり、追加の検査のコストがかからないという特徴がある。以上より意義のある研究であると考えられる。

3. 研究の方法

(1) 肺門及び葉間リンパ節の画像評価方法の確立

当施設にて過去 5 年間に手術を施行した 400 症例の肺門及び葉間リンパ節を対象として、コンピューターアシストによる新しい画像評価技術を開発する。また、既に確立している縦隔リンパ節の画像評価方法に肺門及び縦隔リンパ節の画像評価方法を加え、肺所属リンパ節全てに対する画像評価方法を確立する。

CT は 64 multidetector CT systems (Toshiba Aquilion)で撮影されたものを使用する。また、撮影条件は 135kV, 180mAs 0.50s/0.5mm/0.5 × 64 with automatic tube current modulation, table feed, beam pitch 0.640625:1, CTDI vol 94.40-113, DLP.3615-3764mGys で 5mm スライス画像を使用する。リンパ節画像の抽出は経験年数 8 年の胸部外科医 1 人により上記条件で術前 3 ヶ月以内の単純もしくは造影 CT から肺門及び葉間リンパ節画像を抽出する。画像の抽出には picture archiving and communication system (PACS)を使用し、WindowWide:500, WindowLevel:50 の設定下でリンパ節画像を抽出する。当施設にて過去 5 年間に手術を施行した 400 症例を対象とする。

MathWorks の MATLAB®を用いて にて選択したリンパ節画像を、Grayscale を用いて行列化する。

行列化したデータに gray-level co-occurrence matrix (GLCM)を適用し、複数の特徴量(特徴を数値化した変数)を算出する。術後の病理診断画像と照らし合わせた際に最も診断能の高い特徴量の組み合わせを採用する。

行列化したデータに距離・方向・間隔を変数とした semivariograms (SV)を適応し、術後の病理診断画像と照らし合わせた際に最も診断能の高い変数を採用する。

リンパ節の SUVmax, Hounsfield Unit (HU)の最低値、平均値、総ピクセル数を計算する。

ロジスティック回帰分析にて の変数によってつくられる新しい画像評価方法の AUC の算出、ROC 曲線のプロットを行い、診断率を評価する。さらにサポートベクターマシンの交差検定で精度を検証する。

(2) 肺所属リンパ節全てに対する画像評価方法を確立

MATLAB®にプログラムデータとして既に確立している縦隔リンパ節の画像評価方法に肺門及び縦隔リンパ節の画像評価方法のプログラムを加え、肺所属リンパ節全てに対する画像評価方法を確立する。

当施設にて 1 年間に手術を施行予定の 50 症例の肺所属リンパ節を対象として、術前にリンパ節転移の有無を判断し、術後の病理所見と比較する。

肺所属リンパ節全てに対する画像評価方法の感度、特異度、精度、AUC の算出、ROC 曲線のプロットを行い、前向き試験として肺所属リンパ節全てに対する画像評価方法の診断能を検証する。

4. 研究成果

当院で過去 5 年間に外科的肺切除 + 縦隔リンパ節郭清の行われた原発性肺癌症例 148 例を対象とした。これらの症例における 262 リンパ節を解析対象とした。うち 100 個は転移陽性リンパ節、162 個は転移陰性リンパ節であった。これを上記の方法に従い PET-CT におけるリンパ節の SUVmax、Hounsfield Unit (HU) の最低値、平均値、総ピクセル数を加え解析したところ、minimum HU + average HU + total pixel number + SUVmax value (SUVmax) を用いてロジスティック回帰分析を行なった際、AUC = 0.89 であった。SUVmax をさらに SUVmax texture analysis としたところ、最も優れた AUC = 0.95 の診断能を示した。

その後、肺所属リンパ節全てを対象に前向き試験としての診断能検証を試みたが、いくつかの課題を実感した。CT や PET-CT 画像から多数のリンパ節部分を抽出し、それをひとつひとつ解析しなければならないという点が最大の課題と考えられた。理想的には CT や PET-CT 画像から自動的にリンパ節部分が抽出され（画像のセグメンテーション）、その後われわれの方法に従い計算され転移陽性と診断されるリンパ節が画像上視覚的に認識できるように表示されることが望ましい。リンパ節部分のセグメンテーションはまた別個の研究が必要であるためこれを人間が行うとしても、例えば CT 画像上でリンパ節だけをトリミングすれば同一 PC 上で計算結果が判明するような自動計算ソフトの開発が不可欠と考えられた。なお、検証作業は継続中である。

本研究開始当初と比較して肺癌治療の進歩もさることながら、画像解析における AI の開発も飛躍的に進歩している。それらの技術をうまく利用しながら本研究結果を発展できるような方策を探っていきたい。

< 引用文献 >

1. Stephen Edge S BD, et al. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York: Springer. 2009.
2. Glazer GM, et al. The mediastinum in non-small cell lung cancer: CT-surgical correlation. AJR American journal of roentgenology. 1984;142(6):1101-5.
3. Glazer GM, et al. Normal mediastinal lymph nodes: number and size according to American Thoracic Society mapping. AJR American journal of roentgenology. 1985;144(2):261-5.
4. Kiyono K, et al. The number and size of normal mediastinal lymph nodes: a postmortem study. AJR American journal of roentgenology. 1988;150(4):771-6.
5. McLoud TC, et al. Bronchogenic carcinoma: analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative lymph node mapping and sampling. Radiology. 1992;182(2):319-23.
6. Birim O, et al. Meta-analysis of positron emission tomographic and computed tomographic imaging in detecting mediastinal lymph node metastases in nonsmall cell lung cancer. The Annals of thoracic surgery. 2005;79(1):375-82.
7. Dales RE, et al. Computed tomography to stage lung cancer. Approaching a controversy using meta-analysis. The American review of respiratory disease. 1990;141(5 Pt 1):1096-101.
8. van Tinteren H, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. Lancet. 2002;359(9315):1388-93.

9. Webb WR, et al. CT and MR imaging in staging non-small cell bronchogenic carcinoma: Report of the radiologic diagnostic oncology group. *Radiology*. 1991;178(3):705-13.
10. Buccheri G, et al. Anti-CEA immunoscintigraphy and computed tomographic scanning in the preoperative evaluation of mediastinal lymph nodes in lung cancer. *Thorax*. 1996;51(4):359-63.
11. Huang D, et al. Clinical significance of ^{99m}Tc-tetrofosmin SPECT in the diagnosis of lung neoplasms and mediastinal lymph node involvement. *Chinese Journal of Lung Cancer*. 2007;10(1):25-8.
12. Fujimoto K, et al. Diagnosis of mediastinal lymph node metastasis from primary lung cancer on MR imaging with the STIR technique - Reevaluation of usefulness: Comparison with CT, conventional MRI and MRI with the STIR technique. *Japanese Journal of Lung Cancer*. 1994;34(6):911-22.
13. Imai K, et al. Accuracy of helical computed tomography for the identification of lymph node metastasis in resectable non-small cell lung cancer. *Surgery Today*. 2008;38(12):1083-90.
14. Miyamoto H, et al. [Usefulness of dynamic thin section CT in detecting lymph node metastasis of lung cancer]. *Kyobu geka The Japanese journal of thoracic surgery*. 1990;43(9):701-6.
15. Ishiwa N, et al. Evaluation of mediastinal lymph node metastasis of lung cancer by thin-section computed tomography. *Japanese Journal of Lung Cancer*. 2000;40(6):593-9.
16. Tourassi GD. Journey toward computer-aided diagnosis: role of image texture analysis. *Radiology*. 1999;213(2):317-20.
17. Kassner A, et al. Texture analysis: a review of neurologic MR imaging applications. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2010;31(5):809-16.
18. Haralick RM, et al. Textural features of image classification. *IEEE Trans Syst Man Cybern*. 1973;3:610-21.
19. Olea RA. *Geostatistics for Engineers and Earth Scientists*. Kluwer Academic Publishers. 1999.
20. Pham TD, et al. Texture analysis and synthesis of malignant and benign mediastinal lymph nodes in patients with lung cancer on computed tomography. *Scientific Reports*. 2017;7:43209.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0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 森谷 浩史, 箱崎 元晴, 蛭田 まほり, 熊坂 由紀子, 平井 健一郎, 福原 敦朗, 星野 実加	4. 巻 69
2. 論文標題 【胸部の最新画像情報2024】超高精細画像の臨床実用 肺野病巣の確定診断技術とCT仮想気管支鏡	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 臨床放射線	6. 最初と最後の頁 27~37
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 渡邊 謙, 高木玄教, 尾崎有紀, 井上卓哉, 山浦 匠, 福原光朗, 武藤哲史, 岡部直行, 長谷川剛生, 塩 豊, 鈴木弘行
2. 発表標題 コンピューターアシストを利用した肺癌縦隔リンパ節転移の画像評価法の開発
3. 学会等名 第35回日本呼吸器外科学会総会・学術集会
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	鈴木 弘行 (SUZUKI Hiroyuki) (30322340)	福島県立医科大学・医学部・教授 (21601)	
研究分担者	塩 豊 (SHIO Yutaka) (90433151)	福島県立医科大学・医学部・博士研究員 (21601)	

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