

令和 4 年 6 月 21 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K15625

研究課題名（和文）治療時患者変動を考慮したRadiomicsベース放射線治療予後予測法の開発

研究課題名（英文）Development of a methodology for predicting radiation therapy prognosis based on a radiomics with variability of patients in the treatment

研究代表者

仲本 宗泰（Nakamoto, Takahiro）

北海道大学・保健科学研究院・助教

研究者番号：10808877

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究はRadiomics（レディオミクス）に基づく放射線治療時の患者変動を考慮した予後予測システムの開発を目的とした。本研究では放射線治療前および治療中に取得される医用画像から患者変動を含んだRadiomics特徴量を抽出した。そして、抽出した患者変動を含んだRadiomics特徴量を基に治療後の予後および予後に関連する因子を予測するシステムを開発した。開発したシステムを用いることで患者変動を考慮した放射線治療予後予測の可能性を示唆することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究において治療時の患者変動を含んだRadiomics特徴量と放射線治療予後との関係を学習させてモデリングすることにより治療時患者変動を考慮した上で予後が予測できる可能性を示した。また、本研究で開発したシステムを用いて予測した予後の結果を治療計画時や治療中にフィードバックすることで患者個々の変動や特徴に最適化されたオーダーメイド放射線治療の実現が期待できる。必要なデータは放射線治療を行なう上で取得される医用画像と予後情報のみであるため、提案したシステムで構築したモデルを用いれば他施設でも簡便に予後を予測することが可能で臨床的な意義が高い。

研究成果の概要（英文）：The purpose of the study was to develop a system for predicting radiation therapy prognosis based on a radiomics with patient's variability in the treatment. Radiomic features with patient's variability were extracted from multi-modal medical images acquired in and before the radiation therapy. We developed system for predicting radiation therapy prognosis and factors related to the prognosis using the radiomic features with patient's variability. We have been suggested that the radiomics-based system with the patient's variability would be feasible for predicting the radiation therapy prognosis.

研究分野：医学物理学

キーワード：Radiomics 予後予測 放射線治療 患者変動

1. 研究開始当初の背景

がん治療を行う上で治療後の予後・効果が最善となるような治療方針を選択し治療計画を設計することが極めて重要である。放射線治療分野では、過去の症例データ及び放射線治療計画データを積極的に利用した機械学習・パターン認識に基づく放射線治療後の予後を予測する手法が提案されてきた。また近年、大量の医用画像情報に基づいて疾患の遺伝子型、組織型及び患者の予後等を系統的に解析する“Radiomics”と呼ばれる研究分野が欧米を中心に進められている。しかし、これらの手法は画像取得時または計画時の治療直前情報に基づいて予後を予測する手法であり、治療計画時と治療時との間の腫瘍の統計的変動により実際の予後が予測した予後と大きく異なる可能性がある。したがって治療前および治療中の患者の腫瘍の統計的変動を考慮することで精度良く予後の予測が可能であると考えられる。また、予測した予後を治療計画時や治療中にフィードバックすることで患者個々の変動や特徴に最適化されたオーダーメイド放射線治療の実現が可能となる。

2. 研究の目的

オーダーメイド放射線治療実現のための枠組みとして治療時の患者統計的変動を考慮した Radiomics に基づく予後予測法の基礎的な検討を目的とする。本研究で提案する手法は過去の治療前および治療計画時の画像と治療中に取得される画像及び予後情報で構成される大規模な放射線治療データベースを構築し、患者統計変動と予後または予後因子との関係を Radiomics により系統的に解析することによって短時間で統計変動を考慮した放射線治療後の治療成績・予後を予測できる特色を持つ。

3. 研究の方法

(1) 放射線治療前における患者変動を考慮した Radiomics に基づく予後因子予測法の開発
放射線治療前における患者統計変動に着目し、放射線治療前に精査目的で取得された医用画像を収集しデータベースを構築した。さらに、放射線治療前の画像から抽出される Radiomics 特徴量を用いて予後に関連する因子(悪性度、遺伝子情報)を予測可能であるか検証した。解析は神経膠腫および肺がんを原発とする転移性脳腫瘍を対象とした。治療前に精査目的で撮像された神経膠腫および肺がん転移性脳腫瘍患者の MR (magnetic resonance) 画像を収集し治療前の患者変動を含んだ医用画像データベースを構築した。収集した各患者の MR 画像は T1 強調、T2 強調など複数のシーケンスで撮像されたもので構成した。データベース内の全ての画像上の腫瘍領域内から Radiomics 特徴量を抽出した。Radiomics 特徴量として腫瘍のサイズ/形状、腫瘍内の信号強度やテクスチャなどを定量化した特徴量を採用した。次に機械学習を用いて抽出した Radiomics 特徴量から神経膠腫では悪性度 (図 1)、転移性腫瘍では原発巣である肺がんの EGFR (epidermal growth factor receptor) 遺伝子変異の予測モデルを構築した。機械学習は様々な手法を適用した。

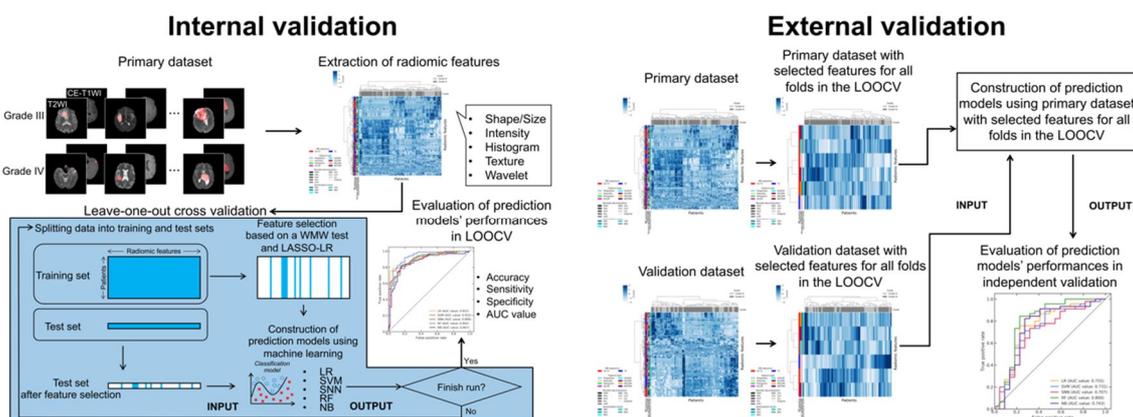


図 1 神経膠腫における治療前患者変動を考慮した Radiomics に基づく悪性度予測法のフロー。

(2) 放射線治療中における患者変動を考慮した Radiomics に基づく予後予測法の開発

放射線治療中における治療ビーム照射前に毎回撮像される CBCT (cone-beam computed tomography) 画像および予後に関するデータで構成されるデータベースを構築した。対象は化学放射線治療を受けた食道扁平上皮がんの症例とした。画像データとして治療計画 CT 画像、腫瘍輪郭情報および治療中に位置合わせのために毎回撮像される CBCT 画像を収集した。予後に関するデータとしては全生存期間などを収集した。CBCT 画像から Radiomics 特徴量を抽出するため治療計画 CT 画像および治療計画 CT 画像に付帯されている腫瘍輪郭をリファレンスとした CBCT 画像の DIR (deformable image registration) を行なった。DIR 後の CBCT 画像から腫瘍内の Radiomics 特徴量を計算し、これを全症例の CBCT 画像シリーズに対して行なうことで治療期間中における統計的変動を含んだ Radiomics 特徴量シリーズを抽出した。次に各症例における CBCT 画像シリーズから抽出した Radiomics 特徴量の統計的変動の定量化について検討した。放射線治療中における Radiomics 特徴量の変動は初回の治療時に撮像された CBCT 画像の Radiomics 特徴量を基準とした 1 週間隔で撮像される CBCT 画像の特徴量との相対誤差を計算することにより定量化した。また、各週における特徴量を直線フィッティングした時の勾配も用いた。最後に定量化した Radiomics 特徴量の変動を用いて予後予測が可能であるか検証した。予後は全生存期間を用いた。予後予測モデルは L1 ノルム正則化項付きのコックス回帰により構築した。構築した予測モデルに特徴量の変動を入力することによって計算されるリスクスコアに基づいて患者を高リスク群と低リスク群に層別化した。そして、層別化した 2 群においてカプランマイヤー法によって生存曲線を求めログランク検定により 2 群の生存曲線に有意差 ($p < 0.05$) が生じるか検証した (図 2)。

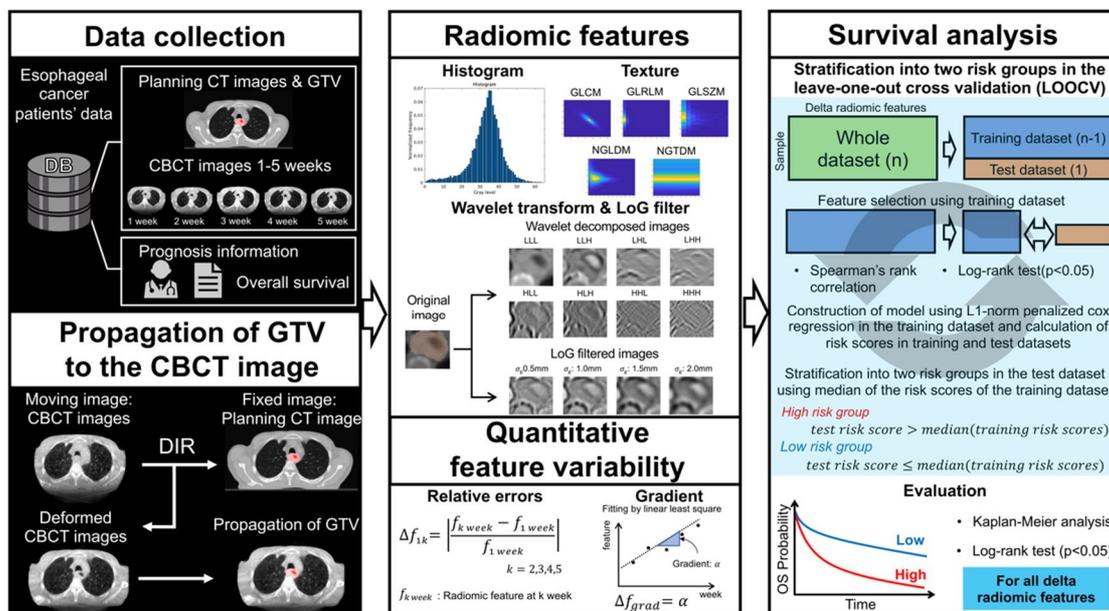


図 2 放射線治療中における患者変動を考慮した Radiomics に基づく予後予測法のフロー。

4. 研究成果

(1) 放射線治療前における患者変動を考慮した Radiomics に基づく予後因子予測法の開発

構築した予後因子予測モデルは交差検証にて評価を行ない治療前に取得された画像から抽出される Radiomics 特徴量を用いて神経膠腫の悪性度と転移性脳腫瘍に基づく原発肺がんの遺伝子変異を十分な精度で予測できる可能性を示すことができた。神経膠腫の悪性度 (Grade III, IV) の予測において、Internal validation で Leave-one-out cross validation (LOOCV) を用いて 5 つの機械学習で構築した予測モデルの検証を行ない、Receiver operating characteristic (ROC) 曲線の Area under the curve (AUC) 値が最大となった予測精度が高いモデルはサポートベクターマシンの用いたモデルであった (図 3)。また、モデルの汎化性を検証するため別のデータセットを用いて External validation も行なった。External validation で AUC 値が最大となった予測精度が高いモデルはランダムフォレストを用いたモデルであった (図 4)。Internal/External validation とともに最高予測精度を示すモデルの AUC 値が 0.8 以上となり予後因子である悪性度を十分に予測できる可能性を示すことができた。

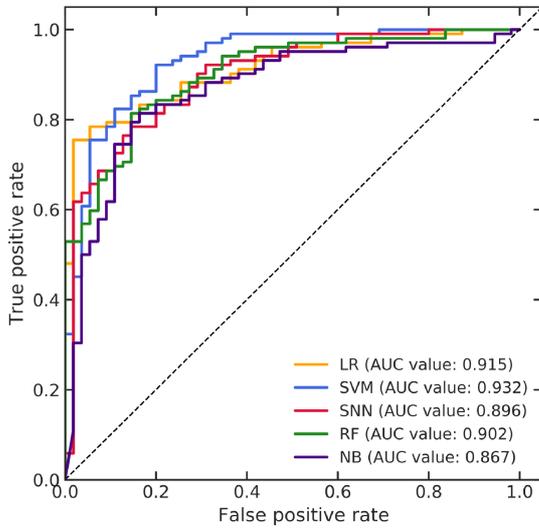


図 3 Internal validation における 5 つの予測モデルの ROC 曲線および AUC 値.

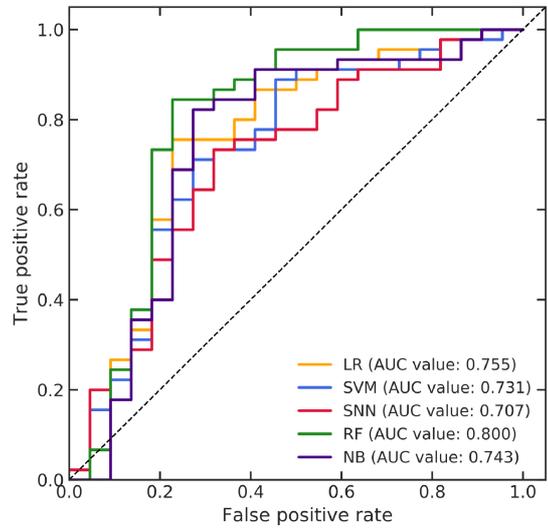


図 4 External validation における 5 つの予測モデルの ROC 曲線および AUC 値.

(2) 放射線治療中における患者変動を考慮した Radiomics に基づく予後予測法の開発

放射線治療中に撮像される CBCT 画像シリーズから Radiomics 特徴量を抽出することにより治療中の患者変動を含んだ特徴量シリーズを抽出することができた。そして、これらの特徴量シリーズを用いて特徴量変動を定量化した。定量化した特徴量変動を用いて予後予測が可能であるか LOOCV で検証した。検証した結果、高リスク群と低リスク群間の生存曲線においてログランク検定により有意差 ($p < 0.05$) を示すモデルを構築する Radiomics 特徴量の変動が存在することが確認できた (図 5, 6)。これらの変動は予後予測のために有用な画像バイオマーカーであるといえる。以上より、Radiomics 特徴量の変動を用いて予測モデルを構築することによって予後予測システムの開発を行ない、食道扁平上皮がん患者の予後を十分に予測できる可能性を示すことができた。

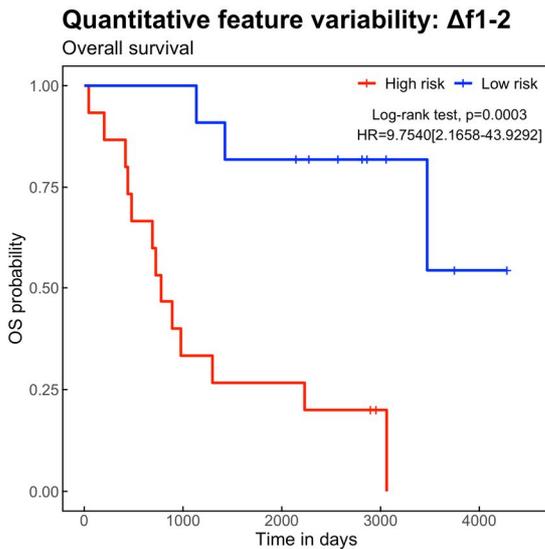


図 5 1 週目を基準とした 2 週目の CBCT 画像から抽出された特徴量の定量的変動を用いて構築した予測モデルにより層別化された 2 群のカプランマイヤー生存曲線 (ログランク検定 $p < 0.05$) .

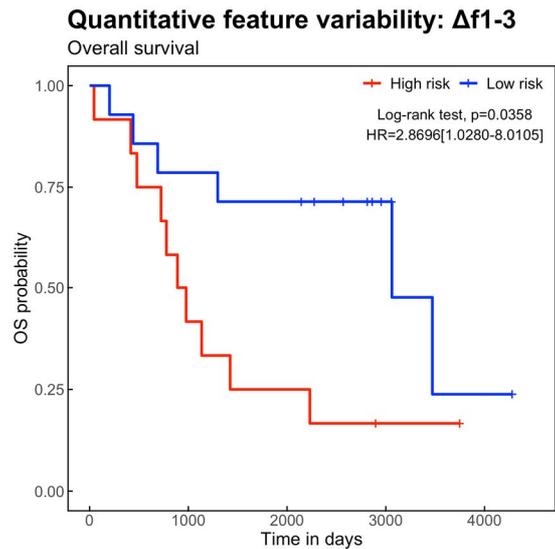


図 6 1 週目を基準とした 3 週目の CBCT 画像から抽出された特徴量の定量的変動を用いて構築した予測モデルにより層別化された 2 群のカプランマイヤー生存曲線 (ログランク検定 $p < 0.05$) .

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Nakamoto T, Takahashi W, Haga A, Takahashi S, Kiryu S, Nawa K, Ohta T, Ozaki S, Nozawa Y, Tanaka S, Mukasa A, Nakagawa K	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 Takahashi S, Takahashi W, Tanaka S, Haga A, Nakamoto T, Suzuki Y, Mukasa A, Takayanagi S, Kitagawa Y, Hana T, Nejo T, Nomura M, Nakagawa K, Saito N	4. 巻 105
2. 論文標題 Radiomics analysis for glioma malignancy evaluation using diffusion kurtosis and tensor imaging	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Radiation Oncology Biology Physics	6. 最初と最後の頁 784-791
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ijrobp.2019.07.011	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 -

1. 著者名 仲本 宗泰, 芳賀 昭弘, 高橋 渉	4. 巻 38
2. 論文標題 Radiomics入門	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 医学物理	6. 最初と最後の頁 129 ~ 134
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11323/jjimp.38.3_129	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19件（うち招待講演 0件/うち国際学会 10件）

1. 発表者名 Nakamoto T, Takahashi W, Haga A, Takahashi S, Kiryu S, Nawa K, Ohta T, Ozaki S, Nozawa Y, Tanaka S, Mukasa A, Nakagawa K
2. 発表標題 Imaging biomarker analysis for grading malignant gliomas based on a few conventional magnetic resonance imaging sequences
3. 学会等名 2020 Joint AAPM COMP Meeting（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nakamoto T, Takahashi W, Amano Y, Nawa K, Ohta T, Ozaki S, Nozawa Y, Yamashita H, Nakagawa K
2. 発表標題 Prediction of EGFR mutation status in lung adenocarcinomas through brain metastases using an MRI-based radiomics
3. 学会等名 19th Asia-Oceania Congress of Medical Physics (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takahashi W, Nakamoto T, Haga A, Takahashi S, Tanaka S, Aoki S, Kiritoshi M, Ogita M, Yamashita H, Nakagawa K
2. 発表標題 MRI-based radiogenomics analysis of 1p/19q codeletion in grade II and III gliomas
3. 学会等名 38th Annual meeting of European Society for Radiotherapy and Oncology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakamoto T, Takahashi W, Haga A, Takahashi S, Nawa K, Ohta T, Ozaki S, Tanaka S, Mukasa A, Nakagawa K
2. 発表標題 Radiomics-based prediction of malignant glioma grades using T2-weighted magnetic resonance images
3. 学会等名 The American Association of Physicists in Medicine 60th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高橋 渉, 仲本宗泰, 芳賀昭弘, 高橋慧, 田中将太, 山下英臣, 中川恵一
2. 発表標題 MRI画像に基づくラディオミクスによる神経膠腫1p/19q共欠失の非侵襲的解析
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

〔図書〕 計1件

1. 著者名 有村 秀孝, 角谷 倫之 編 (分担執筆: 仲本宗泰)	4. 発行年 2021年
2. 出版社 オーム社	5. 総ページ数 338
3. 書名 レディオミクス入門	

〔産業財産権〕

〔その他〕

東京大学医学部附属病院 放射線科 放射線治療部門 http://u-tokyo-rad.jp/index.html

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