

令和 5 年 4 月 18 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K08116

研究課題名(和文) Radiomics技術を用いてCT画像のみから肺機能画像を作成する手法の開発

研究課題名(英文) Development of radiomics-based pulmonary ventilation imaging

研究代表者

角谷 倫之 (Kadoya, Noriyuki)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：20604961

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)：我々は肺癌の放射線治療において、患者毎に肺機能に応じた正常肺への線量低減により重篤な副作用を低減する目的で、肺機能画像を用いたオーダーメイド放射線治療法の開発を行ってきた。今までは肺機能画像を取得するために追加検査が必要であり、かつその検査も容易に行う事ができなかった。そこで、我々は、高度な医用画像処理技術(radiomics)と機械学習を組み合わせた肺機能値予測手法を開発し、その有効性を評価した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々は肺癌の放射線治療において、患者毎に肺機能に応じた正常肺への線量低減により重篤な副作用を低減する目的で、肺機能画像を用いたオーダーメイド放射線治療法の開発を行ってきた。今までは肺機能画像を取得するために追加検査が必要であり、かつその検査も容易に行う事ができなかった。そこで、我々は放射線治療予後予測研究に既に用いているradiomics技術に注目し、この技術で肺野内のCT値情報から膨大な高次元画像特徴量を抽出することができ、これまで不可能であったCT画像のみから局所的な換気能力の違いを捉えることができ、高精度な肺機能画像を簡便に作成することが可能ではないかという着想で本研究を行った。

研究成果の概要(英文)：In this study, we developed and tested the feasibility of pulmonary function value prediction method that combines advanced medical image processing (radiomics analysis) and machine learning.

研究分野：医学物理学

キーワード：放射線治療 機械学習 深層学習 肺癌 肺臓炎

### 1. 研究開始当初の背景

高齢化に伴い手術非適応の患者が増加している。そのうち放射線治療の役割が高い肺は患者の状態に応じた低侵襲な照射法の開発が急務である。そのため、肺機能画像を治療計画に応用し、より安全なオーダーメイド放射線治療の実現は極めて重要である。高機能の肺領域を避けて照射することで肺の障害を減らすことができ、より安全に放射線治療を実施できることが報告されており、我々のグループにおいても肺機能ベースの放射線治療では、従来の治療法より肺臓炎を低減できることを示した(Kanai T, Kadoya N, et al Phys Med 2018)。この肺機能画像を取得する方法にはいくつかの方法がある。核医学の画像、さらにはヘリウムガス造影 MRI、キセノンガスを用いた CT 画像などがある。しかし、これらは、時間がかかる、低分解能、コストが高い、装置がないなどの理由により普及していない。これらの問題の解決策として、近年では四次元 CT と画像変形技術を組み合わせた肺機能画像作成法の開発も盛んに行われており、我々はこれまでにこの手法において国内をリードしてきた(角谷倫之他, 特願 2016-214226)。しかし、この手法では四次元 CT 画像取得時の患者呼吸の不安定さや画像変形精度の限界が原因で正確な肺機能画像を取得できない障壁があり、臨床応用のためにはまだ解決すべき問題が多くある。そこで、我々は新たなアプローチとして膨大な画像特徴量を扱うレディオミクス技術に注目し、肺野内の CT 値から膨大なデータを取り出すことで、これまで実現不可能であった CT 画像のみから肺機能値を高精度に予測できるのではないかと、という学術的な問いに至った。

### 2. 研究の目的

本研究では、レディオミクス技術と CT 画像のみから肺機能値を推定する手法の開発を目的として以下の課題を行う。

- (a) 呼吸機能検査値と相関がある radiomics 特徴量の探索:
- (b) 最適な肺機能値を予測するモデルの決定: 相関がある radiomics 特徴量を機械学習に入力し、肺機能を予測するモデルを構築する。

### 3. 研究の方法

本研究は東北大学病院倫理委員会の承認を得て、2012 年 12 月から 2021 年 12 月の間に肺癌に対する SBRT を施行した 227 人の患者を後ろ向きに解析した。

まず、胸部息止め CT 画像から抽出したレディオミクス特徴量を用いて呼吸機能検査 (Pulmonary function test: PFT) による肺機能値を推定する手法の開発を試みた。体幹部定位放射線治療 (SBRT) 前に胸部息止め非造影 CT 撮影を実施し、かつ CT 撮影日と PFT 検査日が 1 年以内である 94 人を解析対象とした。解析対象とする肺機能値は、FEV1、FVC、FEV1/FVC であり、これらの推定モデルをそれぞれ開発した。

本研究のワークフローとして、まず、胸部息止め CT 画像に対して、MATLAB R2020a (MathWorks, Natick, MA, USA) を用いて肺のセグメンテーションを行った。本検証では、異なるセグメンテーション方法を用いて 2 つの手法 (手法 1-1、手法 1-2) を作成した。手法 1-1 は肺組織に焦点を当て、CT 値 < -250 HU の領域を抽出した閾値法により作成した。手法 1-2 では、手法 1-1 のセグメンテーションに加え、穴埋め処理によりセグメンテーションを行った。穴埋め処理では、3 次元の 6 連結ピクセル近傍を用いることによって、肺組織近傍の微小血管も含まれるようにセグメンテーションを行った。この 2 つの手法を試みた理由として、肺機能については、肺組織だけでなく、周囲の微小な血管走行も関与していると考えられるため、微小血管をセグメンテーションに含めるか否かが肺機能値の推定に影響すると仮定したためである。どちらのセグメンテーションも主幹気管支と肺葉枝を除外し、臨床経験のある医学物理士がセグメンテーションを作成し、別の医学物理士が視覚確認を行った。

次に、胸部息止め CT 画像において、前述したセグメンテーション内におけるレディオミクス特徴量を抽出した。前処理として  $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$  でリサンプリングを行った。レディオミクス特徴量は合計 107 個の特徴量 (Shape: 14, Intensity: 18, Texture: 75) を抽出した。また、Texture においては主に画像の不均質性に関係する特徴量があり本研究では、注目ボクセルと隣り合うボクセルの濃度値の関係を示す gray level co-occurrence matrix (GLCM)、注目ボクセルの近傍と同じ濃度値のボクセルがどの程度存在するかを示す neighbouring gray level dependence matrix (NGLDM)、ある一方向における同じ濃度値のボクセルの連続性を示す gray level run length matrix (GLRLM)、ある領域における同じ濃度値のボクセルの連続性を示す gray level size zone matrix (GLSZM)、注目ボクセルとその近傍の平均濃度値との差の関係を示す neighbouring gray tone difference matrix (NGTDM) を使用した。これらは、Image Biomarker Standardization Initiative (IBSI) に準拠したレディオミクスソフトウェア (PyRadiomics; Harvard Medical School, Boston, MA, USA) を用いて抽出した。

レディオミクス特徴量の絞り込みとして、本研究では、107 個の特徴量を解析対象としているが、その全ての特徴量をモデリングに使用することは予測モデルの多重共線性を招き、真に有用な特徴量の特定が不確実になる恐れがある。そこでそれを防ぐため、スピアマンの順位相関係数

(Spearman R)を総当たりで算出し、 $R < 0.8$  を示す特徴量のみを推定モデルに適用することとした。

次に、選択された特徴量と PFT データを用いて、それぞれの手法 (手法 1-1、手法 1-2) において、FEV1、FVC、の推定値を算出し、FEV1 を FVC で除した値を FEV1 / FVC の推定値とした。本研究では、一つ抜き交差検証 (leave-one-out cross-validation : LOOCV) を用いた。学習に関しては、ラッソ回帰 (A least absolute shrinkage and selection operator : LASSO) を用いてモデルを作成した (使用ソフトウェア : R-studio version 1.2.5033) 。ラッソ回帰は特徴量の選択とその重みづけが可能である。ラッソ回帰による推定値を式 (1) に示す。レディオミクス研究では、この手法で推定された値は Rad score と呼ばれ、本研究ではこの Rad score が FEV1 や FVC の推定値を示す。

$$Rad\ score = \sum_{i=1}^n \beta_i \times feature_i \quad (1)$$

ここで $\beta_i$ は特徴量  $i$  の重み付けの係数、 $feature_i$ は特徴量  $i$  の値を示す。ラッソ回帰では、最小二乗法に過学習を抑制する正則化項を加え、その最小を求めることで 0 を含めた係数の算出を行う (係数が 0 となった特徴量は排除され、0 以外の特徴量が残る) 。正則化項の最適値を決定するために、トレーニング/バリデーション群において 5 分割交差検証を使用した。また、ラッソ回帰の前処理として、すべてのレディオミクスの特徴量を平均 0、標準偏差 1 になる値 (以下、z-score という) に変換した。これは、レディオミクス特徴量は特徴量により値のオーダーが異なり (例えば CT 値であれば最大 3 千程度であるが、肺体積であれば 6 千程度) 同じ係数でも影響力に差が生じるため、それを緩和するために行った。比較として、従来用いられている身長、年齢、性別を用いた計算手法と比較した (以下、従来法という) 。

前述の通り、手法 1-1 及び手法 1-2 では、推定モデルにより FEV1 及び FVC の推定値を算出し、FEV1/FVC の推定値は、推定された FEV1 の値を FVC で除算することにより算出した。

#### 4 . 研究成果

Spearman R による特徴量の選択において、107 個の特徴量から手法 1-1 では 19 個 (Shape : 5、強度 Intensity:2、Texture : 12) 手法 1-2 では 20 個 (Shape : 6、Intensity : 4、Texture : 10) が、それぞれ選択された。手法 1-1、手法 1-2 とともに、FEV1 と FVC の推定に Shape が最も使用され、次いで Intensity、Texture も推定に使用された。

すべての PFT データにおいて、手法 1-1、手法 1-2 の相関係数は従来法よりも高い値であった。特に、FEV1 /FVC では、その相関係数の差が最も大きく従来法 ( $r = 0.21$ ,  $p = 0.048$ )、手法 1-1 ( $r = 0.62$ ,  $p < 0.01$ )、手法 1-2 ( $r = 0.71$ ,  $p < 0.01$ ) であった。さらに、手法 1-2 は FEV1 と FVC の係数が最も高く、それぞれ 0.77 ( $p < 0.01$ )、0.82 ( $p < 0.01$ ) であった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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 Kadoya Noriyuki, Tanaka Shohei, Kajikawa Tomohiro, Tanabe Shunpei, Abe Kota, Nakajima Yujiro, Yamamoto Takaya, Takahashi Noriyoshi, Takeda Kazuya, Dobashi Suguru, Takeda Ken, Nakane Kazuaki, Jingu Keiichi	4. 巻 in press
2. 論文標題 Homology based radiomic features for prediction of the prognosis of lung cancer based on CT based radiomics	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medical Physics	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mp.14104	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 Ieko Yoshiro, Kadoya Noriyuki, Sugai Yuto, Mouri Shiina, Umeda Mariko, Tanaka Shohei, Kanai Takayuki, Ichiji Kei, Yamamoto Takaya, Ariga Hisanori, Jingu Keiichi	4. 巻 101
2. 論文標題 Assessment of a computed tomography-based radiomics approach for assessing lung function in lung cancer patients	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Physica Medica	6. 最初と最後の頁 28 ~ 35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejmp.2022.07.003	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1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Ieko Y, Kadoya N, Abe K, Tanaka S, Takagi H, Kanai T, Ichiji K, Yamamoto T, Ariga H, Jingu K
2. 発表標題 Evaluation of CT-Based Radiomics Features for Predicting Parameters Measured Using a Pulmonary Function Test
3. 学会等名 2020 Joint AAPM   COMP Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 有村 秀孝、角谷 倫之	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	

1. 著者名 角谷 倫之 (監修)	4. 発行年 2020年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 264
3. 書名 詳説 非剛体レジストレーション 放射線治療領域	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 特許権	発明者 角谷倫之、梅田真梨子、菅井裕斗、田中祥平、神宮啓一	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願 2 0 2 1 - 0 6 0 2 6 8 号	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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	市地 慶 (Ichiji Kei) (90743443)	東北大学・医学系研究科・講師  (11301)	
研究分担者	神宮 啓一 (Jingu Keiichi) (00451592)	東北大学・医学系研究科・教授  (11301)	
研究分担者	山本 貴也 (Yamamoto Takaya) (30733159)	東北大学・医学系研究科・講師  (11301)	

	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
研究協力者	家子 義朗 (Ieko Yoshiro)		

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
研究協力者	田中 祥平  (Tanaka Shohei)		
研究協力者	勝田 義之  (Katsuta Yoshiyuki)		

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