

令和 4 年 6 月 22 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08124

研究課題名（和文）MRIとテクスチャー解析を応用した腎線維化の低侵襲的定量評価法の開発

研究課題名（英文）Non invasive estimation of renal fibrosis using MRI and texture analysis

研究代表者

石神 康生 (Ishigami, Kousei)

九州大学・医学研究院・教授

研究者番号：10403916

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）：腎腫瘍の悪性度および予後をFDG-PET/CTでの集積に着眼して解析した。腎細胞癌のサブタイプに関わらず、SUVmaxが10を超えるものは独立した予後不良因子であることを明らかにした。この研究結果は、CANCER DIAGNOSIS & PROGNOSISに英文原著論文として発表した。

前立腺癌の悪性度の層別化がMRIでのテクスチャー解析で可能か検討した。MRI画像から層別化に有効であった9つの画像特徴量を抽出した。これらの因子を用いることで前立腺癌のgrade診断で高い診断能が得られることが分かった。この研究結果は、Prostateに英文原著論文として発表した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腫瘍の悪性度を低侵襲的な画像検査で推定することは治療方針を決定する上でも重要である。今回の研究では、従来FDG-PET/CTでのFDG集積が乏しいとされている腎細胞癌でのFDG集積に着眼し、FDG集積の高い腎細胞癌の予後が不良であることを明らかにした。従来の形態学的なアプローチに加え、低侵襲的な機能診断が腎細胞癌の予後予測に有用な事を明らかにした。次に、前立腺癌の悪性度を通常のMRIでの形態診断に加え、radiomicsと呼ばれる画像で得られる定量評価（特徴量）から推定可能であることが示された。この新たな診断アプローチは、人工知能（AI）診断への将来展開という点でも意義があると考えられる。

研究成果の概要（英文）： We analyzed the parameters provided by preoperative 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) for prognostic prediction of renal cell carcinoma (RCC). We compared the high and low standardized uptake values (SUV) groups two groups according to recurrence/metastasis to determine prognosis-influencing factors. The SUV of the PET/CT scan were independent predictors of prognosis after adjusting for confounders regardless of the tumor subtypes.

We also investigated the potential of stratification of prostate cancer patients into low- and high-grades using multiparametric magnetic resonance (MR) radiomics. The results suggested that the proposed approach with multiparametric MR radiomics in conjunction with 2-dimensional joint histogram computed with dynamic contrast-enhanced images could have the potential to stratify prostate cancer patients into low- and high grades.

研究分野：腹部画像診断

キーワード：腎腫瘍 悪性度評価 前立腺腫瘍 FDG-PET/CT MRI テクスチャー解析 Radiomics

1. 研究開始当初の背景

慢性腎臓病における腎線維化は腎機能の予後と相関しており、腎線維化の診断と定量化は重要である。腎線維化の定量的評価は腎生検しかないが、病勢のモニターには適していない。臨床的にも、腎生検に代わる腎線維化の低侵襲的定量的評価は喫緊の重要課題である。

画像診断での慢性腎臓病の評価は造影剤使用の制限のために腎容積の計測やドップラー超音波など限定的である。また、臨床研究での MRI による腎線維化の定量的評価では、腎生検の結果をゴールドスタンダードとすることがしばしば困難である。

核磁気共鳴画像 (MRI: magnetic resonance imaging) の T1 値、拡散強調像による apparent diffusion coefficient (ADC) 値などは線維化のバイオマーカーとして有用な可能性がある。また、テクスチャー解析による特徴量も画像による有望な定量的評価法である。MRI による定量的評価と腎摘出標本の病理組織による腎線維化の程度とを対比させれば、信頼性の高い定量的評価法が明らかになると考えられる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、慢性腎臓病患者の腎線維化を MRI で診断可能か検証し、腎生検に代わる新たな定量的評価法を開発することである。すなわち、腎線維化の定量的評価として MRI の T1 値計測やテクスチャー解析を応用して腎線維化を低侵襲的に評価する方法を開発することが研究の目的である。

3. 研究の方法

腎術前症例を評価対象にすることで非腫瘍部の組織所見から線維化の程度のゴールドスタンダードが得られるようにする。そのうえで、腎線維化の定量的評価として MRI の T1 値計測やテクスチャー解析を応用して腎線維化を低侵襲的に評価する方法を開発することを当初の研究方法としていた。その理由として、T1 値は通常のイメージングでは得られない情報を得られると考えられたからである。また、ロッキングパルスを用いて撮像される腎の T1 値計測は動物実験での先行研究があったので、生体への応用も可能と考えて着手した。

まず、現在は撮像パラメーターの至適化に取り組んだ。膝関節の関節軟骨の評価で使用されていた従来の撮像法では、膝の関節液を抑制する目的で Inversion Recovery (IR) パルスが入っている。そのため、Shot Interval が長くなり、比例してスキャン時間も長くなる。結果的に Spin Lock Time: 0, 20, 40ms の 3points を 3 回の息止めに分けて行う必要があり、解析する際に位置ずれの問題が懸念される。そこで、IR の代わりに Saturation Recovery (SR) を用いて、shot interval を短縮することで 1 回の息止めで撮像する方法を採用した。

しかしながら、息止めの撮像法では、アーチファクトによる画質の劣化が認められ、定量的評価に足る画像を得ることが出来なかった。これは、従来通りの T1 (500Hz の強いロッキングパルス) を用いると、スキャンをする前のシミングの時点でしっかりとしたデータを得ることが出来なかったことが原因と考えられた。強度を 2 分の 1 に下げた 250Hz のロッキングパルスを用いてみると、シミングも問題なく、アーチファクトも目立たない画像が得られるのではないかと考え、検討したが、残念ながら不十分な画質であった。

このように、T1 値計測を可能とする MRI 撮像法の導入がベンダーの事情により、遅れてしまったことに加え、生体での新たな MRI 撮像法であるために、評価に足る画質にまで至らなかった。この問題を克服するために、撮像法を改めて工夫したが、新型コロナウイルスの流行のため、ボランティアでの MRI 撮像も再開できなかった。

MRI の撮像条件、画質から当初計画していた研究での画像解析が困難だと判断した。また、新型コロナウイルスの pandemic により、沖縄県への出張、研究も困難であった。そこで、腎腫瘍での画像による予後因子の解析と前立腺腫瘍の画像による分化度診断にテクスチャー解析を応用する研究も行った。その他にも、MRI 以外のモダリティ (PET/CT など) を用いた腎の研究を並行して行った。また、テクスチャー解析を用いた画像診断の研究を立ち上げた。

4. 研究成果

腎腫瘍の grade および予後について FDG-PET/CT での集積に着眼して解析した。腎細胞癌では淡明細胞型腎癌が最も頻度が高いが、淡明細胞型、非淡明細胞型のサブタイプに関わらず、SUVmax が 10 を超える群では予後 (術後の無再発生存率) 不良であった。SUV 高値は淡明細胞型腎細胞癌、腎細胞癌全体においても独立した予後不良因子であることを明らかにした。この研究結果は、CANCER DIAGNOSIS & PROGNOSIS に英文原著論文 (査読あり) として発表した。

Togguchi M, Ishigami K, Goya M, Saito S, Murayama S, Nishie A.

Efficacy of Pre-operative 18F-FDG PET/CT in Prognostic Prediction in Patients With

Renal Cell Carcinoma. *Cancer Diagn Progn.* 2022 Mar 3;2(2):216-222. doi: 10.21873/cdp.10097.

前立腺癌での low-grade、high-grade 腫瘍の層別化を multiparametric MRI でのテクスチャー解析 (radiomics) と造影ダイナミック MRI のヒストグラムとの組み合わせで可能か検討した。MRI 画像から層別化に有効であった 9 つの画像特徴量を抽出した。これらの 9 つの特徴量を用いた前立腺癌の grade 診断は、training dataset で ROC 解析の Az 値が 1.00、test dataset では Az 値が 0.985 と高い診断能が得られることが示された。この研究結果は、Prostate に英文原著論文 (査読あり) として発表した。

Urakami A, Arimura H, Takayama Y, Kinoshita F, Ninomiya K, Imada K, Watanabe S, Nishie A, Oda Y, Ishigami K.

Stratification of prostate cancer patients into low- and high-grade groups using multiparametric magnetic resonance radiomics with dynamic contrast-enhanced image joint histograms. *Prostate.* 2022 Feb;82(3):330-344. doi: 10.1002/pros.24278.

その他、テクスチャー解析を用いた以下の研究を英文原著論文 (査読あり) として発表した。

Maemoto H, Ishigami K, Iraha S, Arashiro K, Kusada T, Ganaha F, Murayama S.

Analyses of size and computed tomography densitometry parameters for prediction of keloid recurrence after postoperative electron beam radiation therapy. *Skin Res Technol.* 2020 Jan;26(1):125-131. doi: 10.1111/srt.12775.

Tomori Y, Yamashiro T, Tomita H, Tsubakimoto M, Ishigami K, Atsumi E, Murayama S.

CT radiomics analysis of lung cancers: Differentiation of squamous cell carcinoma from adenocarcinoma, a correlative study with FDG uptake. *Eur J Radiol.* 2020 Jul;128:109032. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.109032.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Ushijima Yasuhiro, Asayama Yoshiki, Nishie Akihiro, Takayama Yukihisa, Kubo Yuichiro, Ishimatsu Keisuke, Ishigami Kousei	4. 巻 44
2. 論文標題 Cryoablation for Secondary Renal Cell Carcinoma After Surgical Nephrectomy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 CardioVascular and Interventional Radiology	6. 最初と最後の頁 414 ~ 420
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00270-020-02709-w	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 Tomori Yukari, Yamashiro Tsuneo, Tomita Hayato, Tsubakimoto Maho, Ishigami Kousei, Atsumi Eriko, Murayama Sadayuki	4. 巻 128
2. 論文標題 CT radiomics analysis of lung cancers: Differentiation of squamous cell carcinoma from adenocarcinoma, a correlative study with FDG uptake	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 109032 ~ 109032
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejrad.2020.109032	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 Maemoto H, Ishigami K, Iraha S, Arashiro K, Kusada T, Ganaha F, Murayama S.	4. 巻 26(1)
2. 論文標題 Analyses of size and computed tomography densitometry parameters for prediction of keloid recurrence after postoperative electron beam radiation therapy.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Skin Res Technol.	6. 最初と最後の頁 125-131
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/srt.12775.	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 Urakami Akimasa, Arimura Hidetaka, Takayama Yukihisa, Kinoshita Fumio, Ninomiya Kenta, Imada Kenjiro, Watanabe Sumiko, Nishie Akihiro, Oda Yoshinao, Ishigami Kousei	4. 巻 82
2. 論文標題 Stratification of prostate cancer patients into low and high grade groups using multiparametric magnetic resonance radiomics with dynamic contrast enhanced image joint histograms	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Prostate	6. 最初と最後の頁 330 ~ 344
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/pros.24278	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 TOGUCHI MASAFUMI、ISHIGAMI KOUSEI、GOYA MASATO、SAITO SEIICHI、MURAYAMA SADAYUKI、NISHIE AKIHIRO	4. 巻 2
2. 論文標題 Efficacy of Pre-operative 18F-FDG PET/CT in Prognostic Prediction in Patients With Renal Cell Carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Diagnosis & Prognosis	6. 最初と最後の頁 216 ~ 222
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/cdp.10097	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0件

〔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	村山 貞之 (Murayama Sadayuki) (60239548)	琉球大学・医学(系)研究科(研究院)・教授 (18001)	
研究分担者	伊良波 裕子 (Iraha Yuko) (50305207)	琉球大学・医学部附属病院・講師 (18001)	
研究分担者	與儀 彰 (Yogi Akira) (80510718)	琉球大学・医学(系)研究科(研究院)・助教 (18001)	
研究分担者	加留部 謙之輔 (Karube Kennosuke) (20508577)	琉球大学・医学(系)研究科(研究院)・教授 (18001)	
研究分担者	齋藤 誠一 (Saito Seiichi) (80235043)	琉球大学・医学(系)研究科(研究院)・教授 (18001)	

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