

令和 5 年 5 月 22 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K08160

研究課題名（和文）転移性肝腫瘍に対する人工知能（AI）を用いた治療効果予測の確立

研究課題名（英文）Establishment of artificial intelligence (AI)-based prediction of treatment efficacy for metastatic liver tumors

研究代表者

田村 明生（赤羽明生）（Tamura, Akio）

岩手医科大学・医学部・特任講師

研究者番号：90714444

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：大腸癌肝転移に対する術前薬物療法後に腫瘍内の壊死がinfarct-like necrosis(ILN)が優勢で残存細胞が少ない場合は腫瘍辺縁の境界が明確で造影効果がなく、ILNが優勢ながら残存腫瘍細胞が多い場合は腫瘍辺縁に造影効果があった。壊死の種類は、腫瘍辺縁の形態に関係し、その上で腫瘍辺縁の造影効果については残存腫瘍細胞の有無、dangerous haloの有無が関与しており、腫瘍の血管新生が造影効果に影響を与えていると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大腸癌肝転移には術前化学療法を反映する組織像が存在し、化学療法のレジメンによってその組織所見は異なることが明らかになった。画像診断的にもそれぞれの組織像に対応した画像所見があり、サイズ以外の治療効果を反映した様々な所見に基づくことで、より客観性のある化学療法の組織学的効果判定が可能と考えられた。

研究成果の概要（英文）：After preoperative drug therapy for colorectal cancer liver metastases, when intratumoral necrosis was predominantly infarct-like necrosis (ILN) with few residual cells, the tumor margins had clear boundaries and no contrast effect, while when ILN was predominant but residual tumor cells were numerous, there was a contrast effect at the tumor margins. The type of necrosis was related to the morphology of the tumor margins, and the presence or absence of residual tumor cells and the presence or absence of a dangerous halo were related to the contrast effect at the tumor margins, suggesting that tumor angiogenesis affected the contrast effect.

研究分野：放射線医学

キーワード：大腸がん肝転移 CT 人工知能 薬物治療

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

大腸癌肝転移 (Colorectal cancer liver metastasis; CRLM) に対する唯一の根治治療は肝切除である。術前化学療法は切除可能 CRLM に対して無増悪生存率を延長させることが報告されており、切除不能 CRLM に対しても術前化学療法によるダウンサイジングによって肝切除の適応が広がることが期待されている。

昨今、ペバシズマブをはじめとした分子標的薬の登場によって大腸癌患者の予後が大きく改善され、切除可能 CRLM に対しても同様の効果が報告されている。しかしペバシズマブの CRLM に対する治療効果は、必ずしも従来の細胞障害性化学療法剤の評価に用いられてきた RECIST によるサイズ計測のみでは判定できないことが問題となっている。これに対して、造影 CT による形態学的評価の有用性が検討されている。しかし造影 CT での形態学的評価には複数の読影者の教育が必要なうえ、主観的な観察のため施設間での再現性に課題があるため、今なお一般化するには至っていない。

### 2. 研究の目的

1) 化学療法後 CRLM の形態学的評価と組織像との対比  
現在蓄積中の症例をさらに増やすとともに、術前化学療法のレジメンの違いが造影 CT 所見にどのような影響を与えているか、病理組織像における壊死の性質にどのような違いがあるか両者を対比し検討する。

2) Radiomics を用いた CRLM の定量的評価の検討  
人工知能 (AI) による機械学習を行うためには、分析データの特徴を定量的に表現した特徴量と呼ばれる数値を抽出する必要があるため、蓄積された症例の画像解析を行う。術後病理組織標本上で得られた腫瘍壊死の割合、粘液の有無、梗塞型壊死との関連を検討する。

3) CT 画像に対するノイズ低減手法の検討  
これまでの我々の検討で、CT での腫瘍の不均一性の評価における弱点は、光子ノイズであることが示唆されている。ノイズは患者体格や CT 撮影装置の性能に左右され、腫瘍の不均一性評価の再現性を損なわせる要素である。申請者は平成 28 年度より遂行している若手研究 B (16K19845 研究代表者) 課題で、ワークステーション上でのノイズ低減手法を確立した (鎌田、田村 第 74 回放射線技術学会)。テキスト解析の精度をより高めるため、前回課題に引き続き、さらなるノイズ低減の可能性を模索する。

### 3. 研究の方法

1) 化学療法後 CRLM の形態学的評価と組織像との対比  
術前化学療法後に肝切除を受けた CRLM 患者を対象として、病理組織所見を盲検化した 2 名の放射線科医が術前に施行された Dynamic-CT に対して読影実験を行い、病理組織上の壊死、残存腫瘍との対比を行った。

2) Radiomics を用いた CRLM の定量的評価の検討  
上記 1) で抽出された画像特徴量をもとに Radiomics 研究を遂行する予定であったが、腫瘍のセグメンテーション作業に膨大な時間がかかりサンプル数を増やせない問題が生じたため、ディープラーニングを応用した完全自動化セグメンテーションツールの開発に着手した。まずは実行可能性の高い臓器セグメンテーション技術の開発を株式会社 PSP と進めた。

3) CT 画像に対するノイズ低減手法の検討  
人工知能応用画像再構成 (DLR) を用いることで線量を増価させることなく画質を改善させる可能性について、ファントム実験、臨床研究を行った。

### 4. 研究成果

1) 化学療法後 CRLM の形態学的評価と組織像との対比  
化学療法後に CRLM に対して初めて肝切除を行った 44 例 (男性 30 例, 年齢層 41 ~ 79 歳, 平均年齢 64.4 歳) を抽出し検討した。その結果、術前薬物療法後に腫瘍内の壊死が infarct-like necrosis (ILN) が優勢で残存細胞が少ない場合は腫瘍辺縁の境界が明確で造影効果がなく、ILN

が優勢ながら残存腫瘍細胞が多い場合は腫瘍辺縁に造影効果があった。壊死の種類は、腫瘍辺縁の形態に関係し、その上で腫瘍辺縁の造影効果については残存腫瘍細胞の有無、dangerous haloの有無が関与しており、腫瘍の血管新生が造影効果に影響を与えていると考えられた (<https://doi.org/10.1101/2021.10.27.21265582>)。

## 2) Radiomics を用いた CRLM の定量的評価の検討

腫瘍のセグメンテーション作業に膨大な時間がかかりサンプル数を増やせない問題が生じたため、ディープラーニングを応用した完全自動化セグメンテーションツールの開発に着手した。ベイズ型 3 次元 U-NET を用いて設計された Python 上のセグメンテーション技術の検証を行い、患者 100 名を対象としたディープラーニングツールと手動セグメンテーション間の脾臓体積の差の中央値は 2.3%、平均 Dice スコアは 0.95 (0.72-0.97) であった。引き続きディープラーニングツールの開発と大腸がん肝転移への応用を進めていく予定である。

## 3) CT 画像に対するノイズ低減手法の検討

高体格患者の腹部 CT において、線量不足に起因する画像ノイズの増加やコントラスト低下が生じることで肝腫瘍の検出能が低下する問題に対して、人工知能応用画像再構成 (DLR) を用いることで線量を増価させることなく画質を改善させる可能性について検討をすすめた。90 名の高体格患者から得られた低線量腹部造影 CT 画像に対してフィルタ補正逆投影法、逐次近似再構成法、DLR をそれぞれ用いて比較検討したところ、DLR を用いた場合は Body Mass Index (BMI) が増加しても画像ノイズの有意な増加は見られず、一方で低コントラスト分解能は有意に改善していた。71 名の患者に対して、通常線量の逐次近似再構成法撮影と DLR を併用した低線量撮影を実行し比較したところ、DLR を用いた低線量撮影では 40% 以上の被ばく低減を実行しつつ、ノイズの低減や低コントラスト分解能の向上が見られた。また肝細胞癌 (HCC) の描出能は向上していた。DLR を用いた低線量腹部造影 CT の実行可能性が示された (<https://doi.org/10.21037/qims-21-1216>)。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Tamura Akio, Mukaida Eisuke, Ota Yoshitaka, Nakamura Iku, Arakita Kazumasa, Yoshioka Kunihiro	4. 巻 12
2. 論文標題 Deep learning reconstruction allows low-dose imaging while maintaining image quality: comparison of deep learning reconstruction and hybrid iterative reconstruction in contrast-enhanced abdominal CT	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Quantitative Imaging in Medicine and Surgery	6. 最初と最後の頁 2977 ~ 2984
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/qims-21-1216	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 Tamura Akio, Mukaida Eisuke, Ota Yoshitaka, Kamata Masayoshi, Abe Shun, Yoshioka Kunihiro	4. 巻 94
2. 論文標題 Superior objective and subjective image quality of deep learning reconstruction for low-dose abdominal CT imaging in comparison with model-based iterative reconstruction and filtered back projection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The British Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 1357 ~ 1357
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1259/bjr.20201357	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 Mukaida Eisuke, Tamura Akio, Nishiya Masao, Katoh Kenichi, Sugai Tamotsu, Yoshioka Kunihiro	4. 巻 8
2. 論文標題 A case of hepatic intraductal papillary neoplasm of the bile duct	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BJR case reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1259/bjr.20210172	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 Tamura Akio, Ishida Kazuyuki, Sone Misato, Yoshioka Kunihiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Evaluation of peripheral enhancement on contrast-enhanced CT and corresponding pathological findings in colorectal liver metastases after preoperative chemotherapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 medRxiv	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/2021.10.27.21265582	査読の有無 無
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 Tamura Akio, Nakayama Manabu, Ota Yoshitaka, Kamata Masayoshi, Hirota Yasuyuki, Sone Misato, Hamano Makoto, Tanaka Ryoichi, Yoshioka Kunihiro	4. 巻 14
2. 論文標題 Feasibility of thin-slice abdominal CT in overweight patients using a vendor neutral image-based denoising algorithm: Assessment of image noise, contrast, and quality	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0226521	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20件(うち招待講演 2件/うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Akio Tamura, Kazuyuki Ishida, Eisuke Mukaida, Kotaro Fujita, Kenichi Kato, Kunihiro Yoshioka.
2. 発表標題 Surgery or Follow-up? That is the Question: The Diagnostic Dilemma of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms.
3. 学会等名 Radiological Society of North America (RSNA) 2022 : 108th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 向井田瑛佑、田村明生、加藤健一、吉岡邦浩、西谷匡央、上杉憲幸、菅井有、春日井聡、武田大樹、菅野将史、片桐弘勝、新田浩幸
2. 発表標題 下部胆管原発の癌肉腫の1例
3. 学会等名 第35回日本腹部放射線学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 向井田 瑛佑、藤田洸太郎、田村明生、加藤健一、吉岡邦浩、菅野将史、梅邑晃、片桐弘勝、新田浩幸、伊藤勇馬、西谷匡央、上杉憲幸、菅井有
2. 発表標題 肝硬化性血管腫の3例
3. 学会等名 第58回日本医学放射線学会秋季臨床大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田金恵、秋山有史、馬場誠朗、二階春香、遠藤史隆、田村明生、家子義朗、八重樫瑞典、梅邑晃、片桐弘勝、鈴木信、岩谷岳、新田浩幸、佐々木章
2. 発表標題 CT値を用いた骨格筋の脂肪浸潤解析による食道癌術前化学療法中のサルコペニアの評価
3. 学会等名 第44回 日本臨床栄養学会総会・第43回 日本臨床栄養協会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田村 明生
2. 発表標題 CT による手術支援画像、画像解析の最前線 それを支える技術とは
3. 学会等名 第47回日本外科系連合学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Akio Tamura, Eisuke Mukaida, Yoshitaka Ota, Shun Abe, Iku Nakamura, Yuta Ueyama, Kunihiro Yoshioka
2. 発表標題 Characteristics of Deep Learning Reconstruction: Application in Clinical Practice
3. 学会等名 Radiological Society of North America (RSNA) 2021 : 107th Annual Meeting. (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Eisuke Mukaida, Akio Tamura, Manabu Nakayama, Makoto Hamano, Kenichi Kato, Kunihiro Yoshioka, Kazuyuki Ishida
2. 発表標題 Classification of Malignant Features of IPMNs: Interobserver Agreement of CT Diagnosis
3. 学会等名 Radiological Society of North America (RSNA) 2021 : 107th Annual Meeting. (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Eisuke Mukaida, Akio Tamura, Manabu Nakayama, Makoto Hamano, Kenichi Kato, Kunihiro Yoshioka
2. 発表標題 Classification and detection of malignant features of IPMNs: Interobserver agreement of CT diagnosis
3. 学会等名 第80回日本医学放射線学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Misato Sone, Akio Tamura, Kazuyuki Ishida, Kenichi Kato, Kunihiro Yoshioka
2. 発表標題 Colorectal liver metastasis: Interobserver agreement and pathological correlation of CT morphologic criteria
3. 学会等名 第80回日本医学放射線学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yoshitaka Ota, Takayoshi Chiba, Yasuyuki Kokami, Yuta Ueyama, Takuya Chiba, Tadashi Sasaki, Akio Tamura
2. 発表標題 Image Quality of Deep Learning Reconstruction using Auto Exposure Control
3. 学会等名 第77回日本放射線技術学会総会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田村明生、加藤健一、石田和之、長谷川康、片桐弘勝、木村拓、新田浩幸、菅井有、吉岡邦浩、西谷匡央、佐藤綾香、向井田瑛祐
2. 発表標題 浸潤性膵管癌を取り囲むように存在した自己免疫性膵炎の一例
3. 学会等名 第34回日本腹部放射線学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村 育, 田村 明生, 太田 佳孝, 向井田 瑛佑, 吉岡 邦浩
2. 発表標題 Deep learning reconstructionによる日常臨床における線量低減CT撮影の実行：腹部造影CTにおけるハイブリッド逐次近似再構成法との比較
3. 学会等名 第145回日本医学放射線学会北日本地方会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 A Tamura, K Ishida, T Ito, M Sone, K Kato, K Yoshioka
2. 発表標題 Colorectal Liver Metastasis: Imaging Features and Pathologic Findings after Preoperative Chemotherapy.
3. 学会等名 Radiological Society of North America (RSNA) 2020 : 106th Annual Meeting. (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yoshitaka Ota, Takayoshi Chiba, Yasuyuki Kokami, Yuta Ueyama, Takuya Chiba, Tadashi Sasaki, Akio Tamura.
2. 発表標題 Basic Evaluation of Deep Learning Reconstruction for the Body in Area Detector CT.
3. 学会等名 第76回日本放射線技術学会総会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yasuyuki Kokami, Yoshitaka Ota, Takayoshi Chiba, Yuta Ueyama, Takuya Chiba, Tadashi Sasaki, Akio Tamura.
2. 発表標題 Examination of CT Value and Electron Density Relative to Water Measurement Accuracy of Dual Energy CT Using Deep Learning.
3. 学会等名 第76回日本放射線技術学会総会学術大会
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 Takayoshi Chiba, Yoshitaka Ota, Yasuyuki Kokami, Yuta Ueyama, Takuya Chiba, Tadashi Sasaki, Akio Tamura.
2. 発表標題 Effect of Rotation Time on Virtual Monochromatic X-ray Image of Dual Energy CT Using Deep Learning.
3. 学会等名 第76回日本放射線技術学会総会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 伊藤知欣、田村明生、曾根美都、加藤健一、吉岡邦浩、太田佳孝、石田 和之
2. 発表標題 肺結節体積計測における観察者間誤差と画像解析への影響
3. 学会等名 第143回日本医学放射線学会北日本地方会・第88回日本核医学会北日本地方会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田村明生
2. 発表標題 イメージインタープリテーション：NF1に合併した多発GIST
3. 学会等名 第56回日本医学放射線学会秋季臨床大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 S Abe, RT; A Tamura, MD; Y Ota, RT; M Kamata; M Sone, MD; K Yoshioka, MD
2. 発表標題 A Novel Imaging Protocol for Preoperative Arteriovenous 3D-CT for Pulmonary Surgery
3. 学会等名 Radiological Society of North America (RSNA) 2019 : 105th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 M Sone, MD; A Tamura, MD; E Mukaida; K Kato, MD; K Yoshioka, MD; K Ishida, MD
2. 発表標題 Pulmonary Nodules and Beyond: What Radiology Residents and Fellows Need to Know
3. 学会等名 Radiological Society of North America (RSNA) 2019: 105th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計5件

1. 著者名 田村明生	4. 発行年 2023年
2. 出版社 インナービジョン	5. 総ページ数 116
3. 書名 月刊インナービジョン2023年2月号 RSNA 2022受賞報告 To surgery or to follow up? That is the question: The dilemma of diagnosis of IPMNs. (IPMNの画像診断と鑑別について)	

1. 著者名 田村 明生、向井田 瑛佑、加藤 健一、石田 和之、西谷 匡央、菅井 有、新田 浩幸、吉岡 邦浩	4. 発行年 2022年
2. 出版社 金原出版	5. 総ページ数 124
3. 書名 臨床放射線 2022年5月号 67巻5号 特集 腹部の最新画像情報2022	

1. 著者名 田村明生、石田和之	4. 発行年 2022年
2. 出版社 バイエル薬品	5. 総ページ数 57
3. 書名 日獨医報第66巻第2号 大腸癌肝転移のための画像診断-薬物療法後の評価を中心に	

1. 著者名 田村 明生	4. 発行年 2021年
2. 出版社 インナービジョン	5. 総ページ数 112
3. 書名 月刊インナービジョン2021年4月号 RSNA 2020受賞報告	

1. 著者名 田村 明生	4. 発行年 2019年
2. 出版社 メジカルビュー	5. 総ページ数 115
3. 書名 臨床画像 2019年6月号 特集:肝・胆画像診断のトピックス	

〔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	石田 和之  (Ishida Kazuyuki)  (40444004)	獨協医科大学・医学部・教授   (32203)	

	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	向井田 瑛祐  (Mukaida Eisuke)	岩手医科大学・放射線医学講座・専門研修医   (31201)	
研究 協力者	曾根 美都  (Sone Misato)	岩手医科大学・放射線医学講座・専門研修医   (31201)	

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	太田 佳孝  (Ota Yoshitaka)	岩手医科大学・中央放射線部・診療放射線技師  (31201)	

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