

令和 3 年 6 月 18 日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K17208

研究課題名（和文）深層radiomicsを適用した放射線治療の予後予測モデルの開発

研究課題名（英文）Deep learning-based prognosis prediction in cancer patients

研究代表者

井上 達也（Inoue, Tatsuya）

順天堂大学・医学部・助教

研究者番号：00733362

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,800,000円

研究成果の概要（和文）：個別化医療の発展においては、患者毎に治療の効果を見極めることが重要となってくる。そのため、治療を実施する際に必須とする医療用データから予後を予測する手法が望まれる。本研究は放射線治療を実施した患者の臨床・画像データに対して、データからそのデータ特有の情報を抽出し予後と関連付けることが可能な深層学習を応用することで治療後の患者の予後を予測出来るモデルを開発し、その性能を検証した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在の癌治療は癌種や病期などに基づいて画一的に治療法が決定されている。しかし、放射線や抗がん剤を使った癌治療の効果は、例え同じ治療でも個々人が持つ背景に影響を受け、ある患者に有効であった治療法が別の患者にも効果的であるとは限らない。治療を実施する前に取得する画像データから治療の効果を予測出来ることは、患者毎に治療効果を最大化する治療方法の決定や開発に繋がることが期待される。

研究成果の概要（英文）：Accurate prediction of patient-specific response to the cancer treatment is important for personalized medicine. Imaging-based prediction methods can generally be categorized into 2 types: handcrafted-feature-based radiomics methods and automatically self-learned-feature-based deep learning methods, which has achieved state-of-the-art performances on image recognition recently. In this work, we generated various types of deep learning model such as multi-input model, multi-task model and multimodal model for the prediction of prognosis in patients with lung cancer or head and neck cancer, and investigated the performances.

研究分野：医学物理学

キーワード：深層学習 Radiomics 放射線治療 人工知能 予後予測

1. 研究開始当初の背景

精力的な疫学的・実験的研究により、人の癌の危険因子や原因遺伝子が次々と解明されてきているが、現在の癌治療は未だ癌種や病期などに基づいて画一的に治療法が決定されている。しかし、放射線や抗がん剤を使った癌治療の効果は、例え同じ治療でも個々人が持つ背景に影響を受け、ある患者に有効であった治療法が別の患者にも効果的であるとは限らない。従来の標準治療では効果が弱いと予測される患者を見極めることは、追加照射やアジュバント療法による治療効果の最大化を図る上で重要となる。

近年、CTやMRIなどの医用画像から得られる特徴的な情報量(例:腫瘍体積、腫瘍内の不均一性)と数理モデルを使って患者の予後を予測するという radiomics と呼ばれる学術分野が趨勢を極めている。Radiomics 特徴量を使って癌の病理診断、ひいてはある遺伝子に変異があるのかを生検などの侵襲的処置を必要とせず評価ができる可能性があることもその有用性が注目されている所以である。他にも様々な癌種に対する治療後の生存予測、浸潤・転移の有無、有害事象の発生確率を予測する研究も行われている。しかし、研究分野全体を見渡しても作成したモデルが臨床現場で治療方針決定の一助に使用できる予測精度に達しているとは言い難い。これは、モデル作成に使われる radiomics 特徴量が人間が定義した数式に基づいて腫瘍領域から算出されているため、真に腫瘍の特徴を捉えきれていないことが原因であると考えられる。現在の予測精度の限界を超えるためには人間の思慮が及ばないような、より高次で深淵な特徴量が必要となってくる。

人工知能の名を世に轟かせる要因の一つとなった深層学習は、与えられたデータからそれらに対応する答えを上手く説明できる特徴表現を自動で学習し、自ら作り出すことが出来る機械学習の一手法である。従来の radiomics 手法とは異なり、データに対応する答えに直結する膨大な特徴量を作成できる利点があることから、深層学習を radiomics 分野に応用すれば、より予測精度の高いモデルの作成につながる可能性が考えられる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、放射線治療を実施した肺癌、もしくは頭頸部癌患者の治療後の生存予測と遠隔転移予測を可能とする深層学習モデルを開発することである。

3. 研究の方法

本研究では、(1)肺癌患者の生存予測を行う深層学習モデルの開発と(2)頭頸部癌患者の転移予測を行う深層学習モデルの開発を行う。使用したデータは全て The Cancer Image Archive(TCIA: <https://www.cancerimagingarchive.net/>)より取得した。(1)では NSCLC-Radiomics データを、(2)では HNSCC データをそれぞれ使用した。これらのデータベースには患者の CT 画像、PET 画像、年齢や性別、癌の病期、病理型、治療後の生存期間などの臨床データが格納されている。モデル開発の前準備として先ず、深層学習モデルの入力データとして使用する CT 画像データ、及び PET 画像を任意の解像度に補間処理を行った後、任意のマトリックスサイズのパッチを抽出することが出来るプログラムを作成した。また、データ水増しを行えるように抽出するパッチの中心位置を任意で決定出来るようにした。

(1) 肺癌患者の生存予測を行う深層学習モデルの開発

表 1 に肺癌患者の生存予測モデルの作成に使用した患者データを示す。これらは化学放射線治療を行った非小細胞肺癌患者 303 名のデータから構成されており、モデルの学習用(243 名)と評価用(60 名)に無作為に分けた。次に各患者の CT 画像をボクセルサイズ $1 \times 1 \times 1 \text{mm}^3$ に補間処理を行った後、GTV の重心を中心としたマトリックスサイズ $64 \times 64 \times 64$ の領域を入力データとして抽出した。抽出した領域を入力データ、その患者の治療後 2 年時点における生存の有無を答えとなる出力データとして、予測モデルを作成した。予測モデルは CT 画像を入力データ、生存の有無を出力データとして学習させたノーマルモデル、CT 画像、臨床データ(年齢、病理型(腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌)、病期(ステージ I、II、IIIa、IIIb)、性別)を入力データ、生存の有無を出力データとして学習させたマルチインプットモデル、CT 画像を入力データ、生存の有無、病理型、病期を出力データとして学習させたマルチタスクモデルの 3 つのモデルを作成した。モデルアーキテクチャは畳み込み層、バッチ正規化層、ReLU 層、プーリング層、ソフトマックス層を持つ 3 次元畳み込みニューラルネットワークにより構築した。図 1-3 にはそれぞれのモデルのアーキテクチャを示す。ミニバッチ数は 32、エポック数は 100、損失関数には cross entropy を、最適化アルゴリズムには Adam(学習率 0.0001、1 次モーメント 0.9、2 次モーメント 0.999)を使用しモデルを学習させた。マルチタスクモデルでは 3 つの出力毎に算出した cross entropy の値を足し合わせたものを損失関数として使用した。

この他、同様の学習を行った 1,3,5 年時点での生存を予測するモデルも併せて作成した。

表 1 肺癌の患者データ

	Training (n=243)	Test (n=60)
Gender (M/F)	161/82	42/18
Age	68(33-91)	71(45-88)
Histology		
Adenocarcinoma	39	8
Squamous cell	113	35
Large cell	91	17
Stage		
I	39	8
II	23	8
IIla	76	16
IIlb	105	28

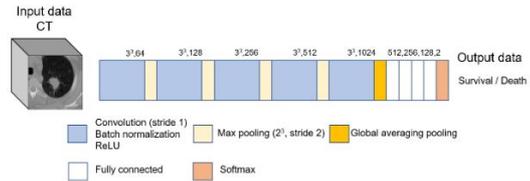


図 1 ノーマルモデル

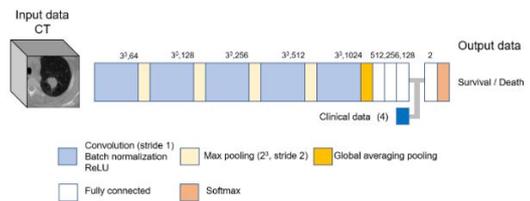


図 2 マルチインプットモデル

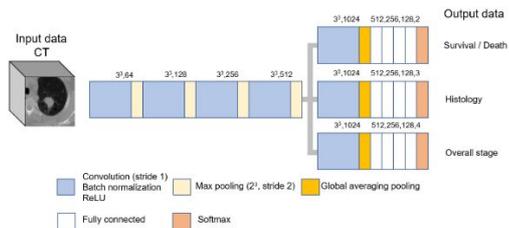


図 3 マルチタスクモデル

作成したモデルの予測性能は、ROC 曲線(Receiver Operatorating Characteristic curve)下面積 AUC(Area Under the Curve)、Accuracy (精度: 全体の予測が合っている割合 $(TP+TN)/(TP+TN+FP+FN)$)、Sensitivity (感度: 実際に陽性であったものを陽性と予測した割合 $TP/(TP+FN)$)、Precision (適合度: 陽性と予測したものが陽性だった割合 $TP/(TP+FP)$)、F1 値 (Precision と Sensitivity のバランスを評価する値)、Specificity (特異度: 実際に陰性であったものを陰性と予測した割合 $TN/(FP+TN)$)を算出することで評価した。ここで、TP は真陽性、TN は真陰性、FP は偽陽性、FN は偽陰性を示す。

(2)頭頸部癌患者の転移予測を行う深層学習モデルの開発

腫瘍の形態的情報が得られる CT 画像だけでなく、機能的情報が得られる PET 画像も同時に深層学習に適用することで予測精度の向上を検討した。この研究では HNSCC データに含まれる治療前 CT 画像と PET 画像を入力データ、治療後の遠隔転移の有無を出力データとして使用した。表 2 に使用した頭頸部癌患者のデータを示す。これらのデータは化学放射線治療を行った頭頸部癌患者、4 施設 75 名のデータから構成されており、モデルの学習用(転移あり: なし、20:20)とテスト用(転移あり: なし、15:20)に無作為に分けた。各患者の治療前 CT 画像および PET 画像をそれぞれボクセルサイズ $1 \times 1 \times 3\text{mm}^3$ に補間処理を行った後、GTV の重心を中心としたマトリックスサイズ $75 \times 75 \times 25$ の領域を入力データとして抽出した。データ水増しとして、腫瘍の重心から等方的に 25mm 離れた 14 点を中心に $75 \times 75 \times 25$ の領域も入力データとして併せて抽出した。抽出した領域を入力データ(1 患者あたり 30 の入力データ)、その患者の治療後の遠隔転移の有無を出力データとして、予測モデルを作成した。予測モデルは CT 画像を入力データ、遠隔転移の有無を出力データとして学習させた CT モデル、PET 画像を入力

表 2 頭頸部癌の患者データ

	None(n=40)	Meta(n=35)
Gender (M/F)	30/10	30/5
Age	62 (35-82)	62 (18-83)
Primary site		
Nasopharynx	5	7
Oropharynx	28	16
Hypopharynx	1	6
Larynx	5	6
Unknown	1	
Stage		
II	1	
IIb	2	
III	5	7
IV	6	3
IVa	23	17
IVb	3	8
Follow up	1548 (666-3345)	887 (194-2940)
Time to DM		447 (138-1554)

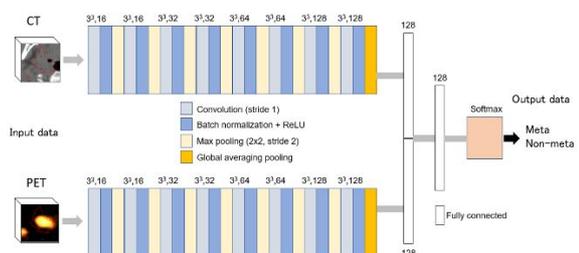


図 4 マルチモーダルモデル

データ、遠隔転移の有無を出力データとして学習させた PET モデル、CT 画像と PET 画像を入力データ、遠隔転移の有無を出力データとして学習させたマルチモーダルモデル、の 3 つのモデルを作成した。図 4 にマルチモーダルモデルのアーキテクチャを示す。学習方法、作成したモデルの性能評価は肺癌の生存予測モデルと同様の方法で行った。

本研究で行ったモデルの作成・解析はプログラムソフト Matlab 2020b (MathWorks 社) を、学習は NVIDIA 社の Quadro RTX8000 を 2 基搭載したワークステーション T7920 (Dell 社) 上で行った。

4. 研究成果

(1) 肺癌患者の生存予測

図 5 に肺癌患者の治療後 2 年時点における生存を予測するノーマル、マルチインプット、マルチタスク、3 つのモデルの ROC 曲線を示す。AUC の値はそれぞれ、0.61、0.61、0.68 であり、マルチタスクモデルが一番高かった。また、表 3 に肺癌患者の 2, 1, 3, 5 年生存予測の各評価指標を示す。2 年時点生存予測モデルを比較すると、精度と適合度、特異度はマルチインプットモデルが、感度と AUC はマルチタスクモデルがそれぞれ高い結果となった。1, 3, 5 年生存予測に関してはどのモデルもその精度は低い結果となった。2 年生存予測に関しては、出力データとして生存の有無だけでなく、病期と病理型を用いて習させたモデル、また入力データとして患者の臨床データを用いて学習させたモデルでは生存予測の精度を改善出来る可能性が示された。

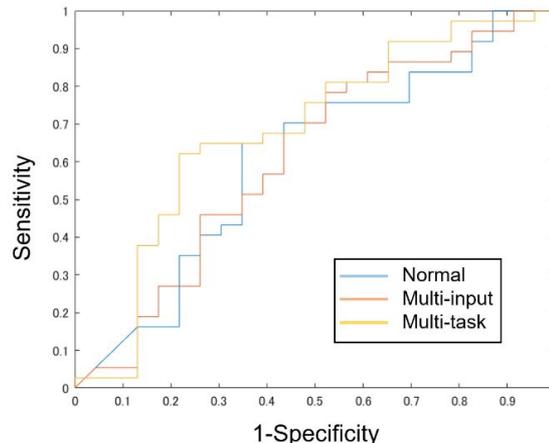


図 5 肺癌患者の生存予測モデルの ROC 曲線

表 3 肺癌患者の生存予測モデルの各評価指標

2-year	Accuracy	Sensitivity	Precision	F1	Specificity	AUC
Normal	0.65	0.61	0.54	0.57	0.68	0.61
Multi-input	0.7	0.4	0.58	0.52	0.78	0.61
Multi-task	0.68	0.78	0.56	0.65	0.62	0.68

3-year	Accuracy	Sensitivity	Precision	F1	Specificity	AUC
Normal	0.67	0.24	0.56	0.33	0.9	0.53
Multi-input	0.61	0.38	0.42	0.4	0.73	0.65
Multi-task	0.67	0.1	0.67	0.17	0.98	0.58

1-year	Accuracy	Sensitivity	Precision	F1	Specificity	AUC
Normal	0.46	0.25	0.22	0.23	0.56	0.4
Multi-input	0.38	0.3	0.2	0.24	0.41	0.42
Multi-task	0.59	0.25	0.33	0.29	0.76	0.47

5-year	Accuracy	Sensitivity	Precision	F1	Specificity	AUC
Normal	0.24	1	0.24	0.38	0	0.51
Multi-input	0.66	0.1	0.13	0.1	0.84	0.55
Multi-task	0.71	0.1	0.2	0.11	0.91	0.5

(2) 頭頸部癌患者の遠隔転移予測

表 4 に頭頸部癌患者の遠隔転移を予測するモデルの精度、感度、特異度、AUC を示す。特異度は PET モデルが一番高かったが、精度、感度、AUC の値はマルチモーダルモデルが一番高かった。CT、PET 両画像を入力データとして学習させた深層学習モデルは、CT 画像単体、PET 画像単体で学習させたモデルと比較して、その精度を改善出来る可能性が示された。

表 4 頭頸部癌患者の遠隔転移予測モデルの各評価指標

	Accuracy	Sensitivity	Specificity	AUC
CT	0.51	0.40	0.60	0.60
PET	0.69	0.40	0.90	0.72
Multimodal	0.77	0.73	0.80	0.79

本研究で作成した肺癌患者の生存予測を行うモデルも頭頸部癌患者の遠隔転移を予測するモデルも、その精度は臨床に適用出来る段階とは言い難い。特に 1, 3, 5 年生存時点における生存予測モデルに関しては作成した 3 つのモデルとも感度、もしくは特異度のどちらかが高く、どちらかは低いという結果となった。モデルの精度をより改善するためには今後いくつかの問題を解消していく必要が考えられる。頭頸部癌の遠隔転移予測を行うモデルでは CT 画像に加え、PET 画像をモデルの学習に使用することにより、その予測精度が高まったことから、肺癌の生存予測モデルにおいても PET 画像を用いることで精度の改善が見込まれる。更なる予測精度の向上に向けて、線量分布データを使用したモデルも併せて作成していく予定である。また、最もモデルの精度に影響を与える要因はモデルのアーキテクチャであると考えられる。今回は VGG を模したアーキテクチャを参照したが、他の Res-Net や U-net を使用したモデルにより精度が改善出来るかを検証していく。他にも、生存する患者数と死亡する患者数に差がある、データ不均衡問題が存在することもモデルの精度が低い要因と考えられる。今回は損失関数にクロスエントロピ

ーを使用したが、データ数に応じて重みを付与した損失関数を学習に使用することが必要と考えられる。また、肺癌モデルの方ではマトリックスサイズ $64 \times 64 \times 64$ のみしか学習に使用出来ていない。サイズの大きい腫瘍全体の情報はデータ内に収めれていないため、十分な予測精度を達成出来ない一因となっている可能性がある。今回は使用しているワークステーションのメモリの限界のためマトリックスサイズを増やすことが出来なかった。今回の研究ではボクセルサイズを $1 \times 1 \times 1 \text{mm}^3$ としたが、 $2 \times 2 \times 2 \text{mm}^3$ などに解像度を下げ、学習に使用出来る領域を広げることで、腫瘍周辺の領域情報も予測に使用し、精度が改善出来るかを検証していく。加えて、深層学習によって作成された特徴量を使った機械学習モデルを作成することも 1 つの有用な手法と考えられることから、今後はその複合モデルを作成していく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 井上達也
2. 発表標題 Exploratory study of important radiomics features for two-year survival classification model of non-small cell lung cancer patients
3. 学会等名 第117回日本医学物理学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上達也
2. 発表標題 ノイズ画像を用いた深層学習によるMVCT画像の画質改善
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第32回学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上達也
2. 発表標題 Prediction of distant metastasis in patients with head and neck cancer by multimodal deep learning from pretreatment PET/CT images
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第33回学術大会
4. 発表年 2020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
---------------------------	-----------------------	----

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