

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07640

研究課題名（和文）すりガラス結節の長期経過の解明とその早期予測の可能性

研究課題名（英文）Elucidation of the long-term course of ground glass nodules and the possibility of early prediction thereof

研究代表者

石川 浩志（Ishikawa, Hiroyuki）

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：90377151

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,100,000円

研究成果の概要（和文）：すりガラス型結節を呈する肺腺癌は進行するにつれて、部分充実型結節、充実型結節へと変化していくことが知られている。この進行を画像で早期にとらえられるようにすることを目的として、すりガラス型結節を示す症例を含む肺腺癌症例のCT画像に対して定量的画像解析を行った。その結果、腫瘍の遺伝子変異、病理所見、予後などとの関連性や予測可能性が示され、すりガラス型結節の進行可能性や進行速度を予測するための足掛かりとなる成果が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究結果からすりガラス型結節の進行の有無や速度を直接的に予測することはできないが、すりガラス型結節を含む早期肺腺癌に定量的画像解析を行い病理所見や予後等との関連ならびに予測の可能性が示されたことで、非常に長い経過観察が必要となっているすりガラス型結節のマネージメントにおいても定量的画像解析が重要な役割を果たせる可能性が示されたことで今後のさらなる発展が期待できる。

研究成果の概要（英文）：It is known that lung adenocarcinomas presenting as ground-glass nodules change to partial solid nodules and then solid nodules as they progress. In order to detect this progression early in images, quantitative image analysis was performed on CT images of lung adenocarcinoma cases, including cases showing ground-glass nodules. The results showed correlations and predictability with tumor gene mutations, pathological findings, and prognosis, providing a stepping stone to predicting the possibility and rate of progression of ground-glass nodules.

研究分野：放射線診断学

キーワード：すりガラス結節 肺腺癌 CT 定量的画像解析

1. 研究開始当初の背景

肺癌は国内の癌死亡の第一位を占めており、その状況を打開すべく多角的な研究が行われている。肺癌の早期発見・早期診断の領域では、欧米における2つのランダム化比較試験(N Engl J Med 2011、同 2020)で低線量CT肺癌検診の有効性が示されているが、大量に検出される小結節の取り扱いが課題となっている。中でも充実成分の無いすりガラス型結節に関しては、肺腺癌の浸潤前病変である異型腺腫様過形成～上皮内腺癌の可能性が高く、その後時間をかけて微少浸潤性腺癌～浸潤性腺癌へ進行する可能性があることから、年余にわたる長期間の経過観察が基本戦略となっている。CTで発見される肺結節に関する Fleischner Society のガイドライン(MacMahon et al. Radiology 2017)では、6mm未満のすりガラス型結節は経過観察不要とされているが、5mm以下のすりガラス型結節の10%が増大し、1%が浸潤性腺癌～微少浸潤性腺癌であるという報告があり(Kakinuma et al. Radiology 2015)、6mm未満のすりガラス型結節を放置することの安全性が確立しているわけではない。また、6mm以上のすりガラス型結節は1,3,5年後の経過観察が推奨されているが、その先の方針はエビデンス不十分として示されていない。すりガラス型結節の多発症例では対応がさらに複雑である。これらの状況から、すりガラス型結節については少なくとも長期的な方針を示すのに十分な知見が得られているとはいえ、10年、20年にわたる経過を解明する必要がある。また、従来の研究は視覚的評価によるものが多く、緩徐な変化を適確に捉えるためには客観的評価法の導入が望まれる。

2. 研究の目的

すりガラス型結節は肺腺癌の前浸潤性病変の可能性が高く、浸潤性病変への進行は非常に緩徐であることが知られている。10年～20年に及ぶ経過観察例から画像経過と臨床的影響を解明する。また、CTの視覚的評価には限界があることから radiomics による定量的画像解析によって導き出される特徴量の変化から将来の進行/非進行の早期予測が可能か否かが明らかにする。

また、すりガラス型結節の切除例を対象とし、一連の画像に対する定量的画像解析で導き出された特徴量の変化と病理進行度の関連性について明らかに、特徴量の変化の病理学的背景を明らかにする。

3. 研究の方法

新潟大学医歯学総合病院で外科的に切除されたすりガラス結節を含む肺癌切除例を対象に、一連のCT画像に対して視覚的評価を行うとともに定量的画像解析を通して結節の特徴量を抽出し、臨床所見、病理所見ならびに予後との関連性を検討した。

定量的画像解析による小型のすりガラス型結節の進行予測を最終的な目的としていたが、研究を進めていく過程で、肺結節の定量的画像解析においては結節本体のみならず結節周囲の肺実質の解析も重要であることがわかってきた。そこで、小型のすりガラス型結節の経過予測に焦点を絞る前に、すりガラス型結節を含む肺腺癌を対象として関心領域を結節本体のみならず結節周囲の肺実質にも設定して定量的解析を行い、その有用性を検討することとした。

4. 研究成果

充実成分のないすりガラス型結節は病理学的に肺腺癌の前浸潤性病変である異型腺腫様過形成や上皮内腺癌の可能性が高く、微少浸潤性腺癌、浸潤性病変へと緩徐に進行していくことが知られている。また、この病理学的な進行に対応する形で、CTでは結節の視覚的な性状がすりガラス型結節から部分充実型結節、さらには充実型結節へと変

化していくことが知られている。また、これらの経過を経ずに最初から進行した形での浸潤性腺癌として発症する症例も経験され、その場合には視覚的に充実型結節を呈する。まずはこれらの視覚的画像所見の変化に関する知見を踏まえ、研究代表者は研究分担者、研究協力者とともに肺癌のCT所見に関する解説論文を執筆した。さらに研究代表者は分担執筆者として肺癌のCT所見に関する図書を執筆した。

前述の通り、すりガラス型結節を呈する肺癌の進行に関する視覚的評価には限界があることを踏まえ、定量的画像解析によるすりガラス型結節の進行予測の可能性に関する検討を始めたが、進めていく過程で肺癌をはじめとする肺結節の定量的画像解析においては結節そのものに加えて結節周囲の肺実質の解析を併せて行うことが予想以上に重要である可能性が認識されてきた。本研究の主対象として想定していた小型のすりガラス型結節においては背景肺の状態によって進行速度が異なる可能性や画像所見や画像上の経時的変化が修飾されてしまう可能性が十分に予想されることから軽視できないと考えたが、まだ小型の病変を対象を絞って結節周囲を含めた検討を行うのは方法が十分に確立しておらず時期尚早である可能性があったため、まずは対象を小型すりガラス型結節に限定せず、早期の肺腺癌切除例を対象として検討を行うことで次に述べる2つの成果を得た。

まず、1つ目として術前のCT画像に定量的画像解析を行い結節並びに結節周囲から導き出される特徴量と腫瘍の遺伝子変異の関連を検討した結果、CTで遺伝子変異の状態を予測できる可能性が示唆された。この成果は研究分担者らとともに学会発表ならびに雑誌論文にて報告した(Yamazaki et al. Br J Radiol 2022)。

次に、すりガラス型結節を呈する症例を含めた肺腺癌患者のCT画像に定量的画像解析を適用することで、結節並びに結節周囲から導き出された特徴量と手術後の患者予後、病理所見などとの関連が明らかとなり、CTで治療後の予後を予測できる可能性も示唆された。この成果は研究分担者らとともに雑誌論文に報告した(Tominaga et al. Acad Radiol, in press)。

これらの検討に時間を割いた結果、小型のすりガラス型結節の進行予測に焦点を絞った定量的画像解析による進行予測の検討に本格的に取りかかることができなかつたが、新たな検討により重要な知見を得ることができた。当初予定した研究のベースとして十分な成果が得られたことから引き続き結節内外の定量的画像解析による小型すりガラス型結節の進行予測に関する研究を継続していく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4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 2件）

1. 著者名 Tominaga Masaki, Yamazaki Motohiko, Umezumi Hajime, Sugino Hideaki, Fuzawa Yuma, Yagi Takuya, Ishikawa Hiroyuki	4. 巻 -
2. 論文標題 Prognostic Value and Pathological Correlation of Peritumoral Radiomics in Surgically Resected Non-Small Cell Lung Cancer	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Academic Radiology	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） 10.1016/j.acra.2024.01.033	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 Yamazaki Motohiko, Yagi Takuya, Tominaga Masaki, Minato Kojiro, Ishikawa Hiroyuki	4. 巻 95
2. 論文標題 Role of intratumoral and peritumoral CT radiomics for the prediction of EGFR gene mutation in primary lung cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The British Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 20220374
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1259/bjr.20220374	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 石川浩志	4. 巻 42
2. 論文標題 肺結節・腫瘍の画像診断に強くなる 序説にかえて：肺結節・腫瘍の画像診断 総論	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 画像診断	6. 最初と最後の頁 479-484
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 山崎元彦、高村佳緒理、富永理喜、湊恒二郎、八木琢也、佐藤卓、石川浩志	4. 巻 42
2. 論文標題 肺結節・腫瘍の画像診断に強くなる 原発性肺腺癌	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 画像診断	6. 最初と最後の頁 485 - 495
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 石川浩志
2. 発表標題 肺癌の病期診断 (T/N因子診断)
3. 学会等名 第83回日本医学放射線学会総会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Yamazaki M, Yagi T, Tominaga M, Ishikawa H
2. 発表標題 CT Radiomics-based clustering in lung cancer: a comparison with comprehensive genomic profiling.
3. 学会等名 108th Annual Meeting of the Radiological Society of North America (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石川浩志
2. 発表標題 肺癌と鑑別を要する良性肺結節
3. 学会等名 第81回日本医学放射線学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山崎元彦、八木琢也、富永理喜、石川浩志
2. 発表標題 Peri-tumoral CT radiomics as a predictor of postoperative survival in non-small cell lung cancer
3. 学会等名 第81回日本医学放射線学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yamazaki M, Yagi T, Ishikawa H
2. 発表標題 Role of peri-tumoral CT radiomics for the prediction of EGFR gene mutation in lung cancer.
3. 学会等名 European Congress of Radiology 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山崎元彦、八木琢也、石川浩志
2. 発表標題 人工知能技術を活用した肺腺癌の術後予後予測能の検討
3. 学会等名 第44回新潟肺癌研究会総会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 石川浩志、山崎元彦、他(分担執筆)/高橋 雅士(編集)	4. 発行年 2023年
2. 出版社 メジカルビュー社	5. 総ページ数 528
3. 書名 胸部 画像診断の勘ドコロNEO	

〔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	八木 琢也 (Yagi Takuya) (20899158)	新潟大学・医歯学総合病院・助教 (13101)	

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
研究分担者	山崎 元彦 (Yamazaki Motohiko) (30772032)	新潟大学・医歯学系・講師 (13101)	
研究分担者	佐藤 卓 (Sato Suguru) (50749992)	新潟大学・医歯学総合病院・助教 (13101)	

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