

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 4 月 6 日現在

機関番号：14401  
 研究種目：若手研究（B）  
 研究期間：2011～2012  
 課題番号：23791417  
 研究課題名（和文）肺腺癌の集学的診断法確立のための3次元画像解析法とそのソフトウェアの開発  
 研究課題名（英文）Software development and three-dimensional quantitative analysis to establish multidisciplinary diagnosis for pulmonary adenocarcinoma  
 研究代表者  
 梁川 雅弘（YANAGAWA MASAHIRO）  
 大阪大学・医学系研究科・助教  
 研究者番号：00546872

研究成果の概要（和文）：開発ソフトウェアは、肺腺癌の充実成分およびすりガラス成分を自動抽出でき、3次元ラインフィルター法を用いて血管成分を除去することが可能である。結果として、肺結節内の血管成分以外の充実成分を、その分布に拘わらず、3次元的に測定することが可能である。血管成分以外の充実成分の3次元的な割合(%solid)は、予後を予測するために有用であり、特に63%以上であれば、有意な予後不良因子である。

研究成果の概要（英文）：A custom-developed software can segment solid portion and ground-glass opacity (GGO) using the previously-reported threshold selection method for segmenting gray-level images, and can eliminate vessels on CT using 3-dimensional multi-scale line filter for segmentation and visualization of curvilinear structures such as vessels, resulting in calculating a rate of pure solid portion volume to whole tumor volume (%Solid) regardless of distribution of solid portions in nodule. Three-dimensional %Solid of adenocarcinomas is feasible for estimating prognosis. Nodule with %Solid $\geq$ 63% significantly contributed to short overall and disease-free survival.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	1,900,000	570,000	2,470,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線医学

キーワード：肺腺癌、病理学的国際分類、病理学的浸潤部、病理学的非浸潤部、すりガラス成分、3次元画像解析

## 1. 研究開始当初の背景

肺癌の死亡率は上昇し、罹患率の増加と相まって、世界的規模での癌死の主要因となっている（World Cancer Report 2008, Lyon: International Agency for Research on

Cancer)。禁煙活動をはじめとする肺癌撲滅運動が行われているものの、急速な高齢化社会の進行などを考えても明らかなように、今後、肺癌が増加していくことは容易に予想される。近年、盛んになされている遺伝子研究

により、癌発症前の遺伝子診断や癌の遺伝子変異診断による治療法選択といったテーラーメイド医療を目指した研究もすすんでいるが、現状における臨床の場での肺癌診断の最前線として、画像診断の寄与するところは大きい。特に、肺癌の診断における CT (computed tomography) の重要性は、これまでの数多くの研究により明らかにされてきた。

肺癌のうち最も一般的な組織学的亜型は肺腺癌であり、全ての肺癌のおよそ半分を占めている。また、近年目覚ましく進歩する CT 装置の開発により、より早い段階で肺癌が検出されるようになり、早期治療、ひいては予後の改善 (Lancet 1999; 354: 99-105) につながるとされている。

さて、早期肺癌の CT 画像診断において重要となるのは、CT 画像上での「すりガラス成分」の評価である。「すりガラス成分」とは、放射線学的には、気管支や血管といった既存の解剖構造が透見できるような濃度の陰影のことを指し、病理学的には気管支肺胞上皮癌 [Bronchioloalveolar carcinoma (BAC)] のように腫瘍細胞が間質へ浸潤することなく、肺胞上皮置換性に増殖した部分、いわゆる「非浸潤部分」に相当する (Am J Surg Pathol 1994; 18: 431-438)。つまり、放射線学的に肺腺癌の悪性度を予測する上で、極めて重要な因子である。しかしながら、画像上で「すりガラス成分」の範囲を定量化することは難しく、これまでに多くの放射線学的研究がなされてきているものの、その手法のほとんどが平面画像データを用いた 1~2 次元解析であるため、その主観的要素は強く、観測者間での一致率の低下や診断結果の相違を引き起こす原因となりうる。従って、3 次元画像データを用いた普遍性のある「すりガラス成分 = 非浸潤部分」の定量化方法の確立は、

非常に重要であり、今後の早期肺癌の治療方針の統一化にも繋がると思われる。

## 2. 研究の目的

本研究は、当施設の CT 装置で撮像した肺癌手術症例を対象に、その 3 次元 CT 画像データを用いた「すりガラス成分」、すなわち、病理学的な「非浸潤部分」を画像学的に定量的に評価する方法を検証し、その解析用ソフトウェアを開発することにある。

## 3. 研究の方法

### (1) CT 画像データの抽出

当施設にて 2005 年度から 2010 年度までの肺癌手術症例で、術後肺腺癌の診断がついた症例の術前 CT を見直し、各症例の 0.625mm 厚 CT 画像の DICOM データを抽出する。

(2) アドオンタイプのソフトウェアである ORS visual (FDA 承認済み) を用いた検証

#### ① 「すりガラス成分」の閾値の設定

肺腺癌は、CT 画像にて「すりガラス成分 : GGO」、「濃いすりガラス成分 : Semiconsolidation」、「充実成分 : Solid」の 3 種類の成分から構成されている。しかしながら、これらの成分は、ある CT 値をもったグレイスケールの画像であるため、その境界を決定するには工夫を要する。本研究では、申請者が発表した先行研究 (Lung Cancer 2010, in press) で使用した「大津の判別分析法」を用いて [A threshold selection method from gray-level histograms. IEEE Trans. Syst., Man, Cybern. 1979; vol. SMC-9 (1): 62-66]、これらの 3 つの成分を CT 画像上で、定量的に分離するための基準を構築する (図 1)。基準の構築後、実際にソフトウェアを用いて切り出しをした CT 画像上の「すりガラス成分」と、それに相当する病理学上のいわゆる「非浸潤部分」との対比を行い、ソフトウェアの妥当性の検討を行う。

### 大津の判別分析法を用いた閾値決定の例

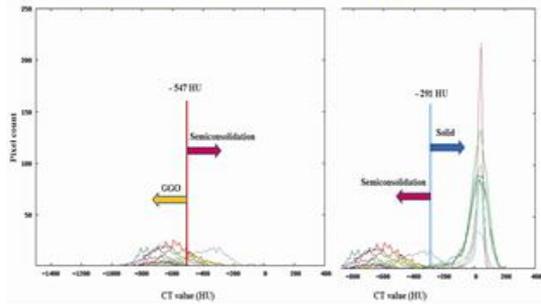


図1. 閾値決定の為のヒストグラム  
縦軸 pixel 数、横軸 CT 値 [HU]

②ソフトウェアを用いた腫瘍検出の完全自動化

先行研究 (Lung Cancer 2010; 70(3):286-294) では、腫瘍を正常肺実質から切り抜く際に手動的な方法を使用した為、このアプローチに主観的要素が介入してしまう欠点があった。本研究では、CT 値の profile curve (申請者が発表: Br J Radiol 2009; 82(979): 532-540) を応用し、腫瘍中心から 360° 方向に profile curve を作成することで、正常肺実質と腫瘍境界の閾値決定を行い、腫瘍そのものを自動抽出する方法を検証する。

### ③血管成分の除去

血管成分は、CT 画像上、肺腺癌の充実成分と同様の CT 値として観察されるため、正確な評価の為には、CT 画像上の腫瘍全体から、血管成分を除去する必要がある。特に、画像上、「すりガラス成分」に含まれる血管成分は、肺腺癌の充実部分、つまり病理学上の浸潤部分と誤解されてしまう可能性がある。本研究では、Line Filter の概念 (Med Image Anal 1998 ; 2 : 143-168) を使用して、3次元CT画像上で、管状に連続する血管構造のみを抽出し、その部分を切り抜く予定である。図2は、正常者の肺のCT画像にLine Filterを適用して、血管成分を抽出した例である。この概念を応用して、肺腺癌に含まれる血管成分の抽出を検討する。

### Line Filter法の使用による血管の抽出例

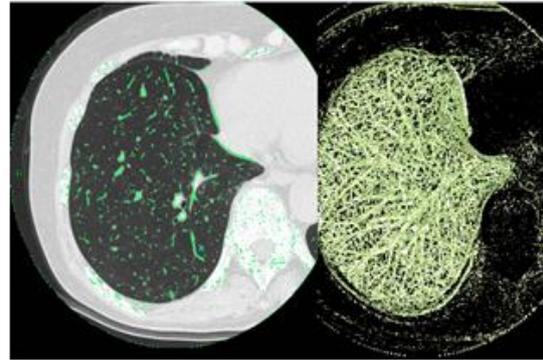


図2. Line Filter法により血管を抽出した正常者例 (左図:胸部CT水平断像、右図:抽出された血管成分)

④胸壁直下型の肺腺癌を検出する為の方法およびそのプログラミング

肺腺癌が、胸壁に接して存在する場合、腫瘍を自動検出する上で問題となるのは、腫瘍と胸壁の境界を決定する為の閾値設定である。現在、胸郭全体から肺野部分をまず切り出し、その後、切り出した肺野に含まれる腫瘍部分を、①および②の手法で切り出す。

### (3) 予後因子を含めたソフトウェアの検証

(1) で得た対象症例の病理学的な血管浸潤、リンパ管浸潤、胸膜浸潤を通常のヘマトキシリンエオジン染色のみならず、免疫染色法 (血管マーカー CD31、リンパ管マーカー D2-40 を使用) を加えて、その詳細な評価を当院病理医の協力を得て行う。尚、上記の病理学的浸潤の評価に、5年生存率、5年無病生存率のデータを加えたものを予後因子とし、開発ソフトウェアから得られた3次元解析の結果の中に予後予測因子がないかどうかをロジスティック回帰分析を用いて、また、生存時間分析に関してcox比例ハザードモデルを用いて、各々、単変量解析および多変量解析にて検討した。

### 4. 研究成果

(1) 開発ソフトウェアによる分類および定量結果

ソフトウェアによる GGO、semiconsolidation、

part-solid (GGO + semiconsolidation)、solid の分類の割合は、各々11、4、83、47であった。結節体積 (平均値 ml±標準偏差) は、2.46 ml ± 2.87 であった。最小値は0.033 ml、最大値は 16.971 ml であった。また、3D%Solid

(平均値%±標準偏差) は、49.1 ± 28.2 であった。最小値は0%、最大値は90.4%であった。

#### (2) 病理学的診断 (免疫染色を含む)

本研究にて対象とした患者の病理学的T分類は、pT1a / pT1b / pT2a (118/14/13) であった。病理学的リンパ節転移は、すべてpN0であった。病理学的ステージは Ia / Ib (132/13) であった。また、血管浸潤 (+/- = 0/145)、リンパ管浸潤 (+/- = 17/128)、胸膜浸潤 (+/- = 13/132) であった。

#### (3) ロジスティック解析：単変量解析および多変量解析

本研究では、対象症例に血管浸潤を認めなかったため、本因子に対する解析は不能であった。残りのリンパ管浸潤、胸膜浸潤に対しては、単変量解析にて有意差のあった項目を多変量解析にて解析した結果、リンパ管浸潤、および胸膜浸潤を予測するためには、3D%Solid が重要であり、そのオッズ比 (95%信頼区域) は、各々10.6 (1.12-99.5) (P = 0.038)、192.0 (1.79-20518.52) (P = 0.007) であった。尚、胸膜浸潤に関しては、肺結節が胸膜と隣接している 51 例のみを対象として解析した。

#### (4) Cox 比例ハザードモデルによる解析

3D%Solid において、生存および再発の差に最も大きく影響を与えた値を ROC 解析にて

検討し、63%をそのカットオフ値と決定した。上記の63%未満および63%以上の2群で分けた場合、63%以上の群では、Overall Survival (OS)、Disease-free Survival (DFS) がともに有意に短くなり、ハザード比 (95%信頼区域) は、各々7.57 (1.89-30.3) (P = 0.015)、6.75 (3.23-14.1) (P < 0.001) であった。

以下、生存曲線 (カプランマイヤー曲線) 図3と図4を示す。



図 3. OS

縦軸生存率、横軸年を示している。%Solid < 63%の5年生存率は98.8%、%Solid ≥ 63%の5年生存率は91.1%であり、2群間に有意差を認めた (P = 0.015)。

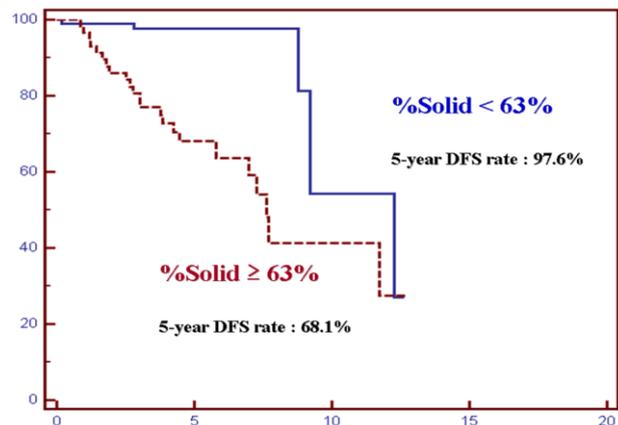


図 4. DFS

縦軸再発率、横軸年を示している。%Solid < 63%の5年生存率は97.6%、%Solid ≥ 63%の5年生存率は68.1%であり、2群間に有意差を認めた (P < 0.001)。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計3件)

- ① 3次元定量的CT画像解析による予後予測：肺腺癌（病理学的病期分類I期）での検討、第52回日本肺癌学会総会、2011年11月3日～4日、大阪
- ② Three-dimensional (3-D) quantitative analysis of preoperative CT images in pathological stage I pulmonary adenocarcinomas: Correlation with prognostic factors. Radiological Society of North America 97th Scientific Assembly and Annual Meeting (RSNA 2011)、2011年11月26日～12月2日、マコーミックプレイス・コンベンションセンター (USA)
- ③ 3次元定量的CT画像解析による予後予測：肺腺癌（病理学的病期分類I期）での検討、第71回日本医学放射線学会総会 2012年4月12日～4月15日 パシフィコ横浜 (横浜)
- ④ Management and Diagnostic Imaging for Minute Pulmonary Nodules with or without Ground-Glass Opacity Radiological Society of North America 98th Scientific Assembly and Annual Meeting (RSNA 2012)、2012年11月25日～12月1日、マコーミックプレイス・コンベンションセンター (USA)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況 (計0件)

名称：

発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

[その他]  
特になし。

6. 研究組織

(1) 研究代表者  
梁川 雅弘 (YANAGAWA MASAHIRO)  
大阪大学・医学系研究科・助教  
研究者番号：00546872

(2) 研究分担者  
なし

研究者番号：

(3) 連携研究者  
なし

研究者番号：