

令和 3 年 5 月 29 日現在

機関番号：12601

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2020

課題番号：19K24042

研究課題名(和文) radiomics解析による定位放射線治療simulation modelの開発

研究課題名(英文) Development of a simulation model to predict the therapeutic effect of stereotactic radiosurgery using radiomics analysis

研究代表者

新谷 祐貴 (SHINYA, YUKI)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：20844616

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではradiomicsを用いて、定位放射線治療(ガンマナイフ)の治療反応性を予測するsimulation modelの開発を行った。研究代表者が所属する東京大学脳神経外科のガンマナイフ治療データ3800件の中から、転移性脳腫瘍1000例、髄膜腫500例を抽出し、治療時画像データ、線量計画データ、治療前後の臨床データを解析した。これらのデータをインプットし治療反応性を制御/非制御の二値変数としてアウトプットした。計695因子の画像特徴量を同定し、これらの画像特徴量および臨床情報を集積したデータベースを作成した。これらのデータベースを用いて、ガンマナイフ治療反応予測モデルを開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

定位放射線治療は低侵襲的かつ汎用性の高い脳腫瘍治療である。一方、治療効果を予測する高精度modelは確立していない。治療奏効率は概して70-90%と高いが、同一組織型腫瘍であっても治療反応性は異なり得る。ガンマナイフ後の再発例には手術が選択されるが放射線性変化として腫瘍硬化や癒着など手術成績悪化に繋がる変化が起きる。治療前にガンマナイフへの反応性を予測することが出来れば回避可能な未来である。治療反応性予測モデルの構築は『大規模データに裏打ちされた客観的かつ頑健なdecision making』を可能にし、脳腫瘍医療におけるprecision medicine実現に向けた大きな一歩となる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we developed a simulation model for predicting the response to stereotactic radiosurgery (SRS) using radiomics. We collected a total of 1000 cases of metastatic brain tumors and 500 cases of meningiomas from 3800 cases treated with SRS at the Department of Neurosurgery, the University of Tokyo. Then, we analyzed the treatment imaging data, dose planning data, and clinical data before and after treatment. Also, we input these data and output treatment response as a binary variable between controlled or uncontrolled. We identified a total of 695 imaging features and created a database of these imaging features and clinical data. Using these databases, we developed a prediction model for SRS treatment response.

研究分野：脳腫瘍

キーワード：脳腫瘍 radiomics 機械学習 定位放射線治療 ガンマナイフ

1. 研究開始当初の背景

低侵襲的かつ汎用性の高い脳腫瘍治療として定位放射線治療がある。中でも、ガンマナイフは頭部をフレーム固定下に細径ビーム状の放射線束を多方向から集中照射することが可能であり、0.5 mm 以下の高精度で選択的に病変の照射が行える。それゆえ、現在脳腫瘍の標準的治療の一翼を担う。本邦のガンマナイフ治療総数は 27 万件超(2019 年)、その 9 割が脳腫瘍に対するものである。一方ガンマナイフの最大の問題は高精度で治療効果を予測する model が確立していない点である。治療奏効率は概ね 7-9 割だが同一組織型の腫瘍であっても治療反応性は異なり得る。ガンマナイフ後の再発例には手術が選択されるが放射線性変化として腫瘍硬化や癒着など手術成績悪化に繋がる変化が起きる。治療前にガンマナイフへの反応性を予測することが出来れば回避可能な未来である。現在までに臨床的データから治療成績を予測する試みは幾度となく行われているものの、その精度は完璧とは程遠く、治療前の意思決定に影響を与えるような実用性は無かった。これまでの臨床研究では年齢や性別といった“患者因子”に主眼を置いて解析し、“腫瘍因子”としては“サイズ”や“局在”程度しか解析に含めていなかったが、近年、腫瘍は同一組織型であっても腫瘍間・腫瘍内における不均一性が存在することが判明しており、これら“腫瘍固有の特徴”を抽出し、解析に用いる事が出来れば、より高精度に予後予測が可能となるのは確実である。

2. 研究の目的

医用画像は個々の形質を特徴づけるマイニング可能なデータであり、この膨大な情報(画像特徴量)は数百種類以上の異なるデータとして抽出・定量化が可能である。この高次元の定量的特徴を用いて網羅的解析を行うことを radiomics と呼ぶ。本研究では radiomics によって得られる医用画像の膨大な特徴量を解析し、臨床データと融合させ、ガンマナイフの治療反応性を予測する simulation model を構築することを目的とした。ガンマナイフ治療反応性予測に関するものはこれまでに無く、本研究は世界に先駆けた独創的なものである。radiomics の手法を用いて各腫瘍固有の特徴量を用いた解析を行えば、腫瘍治療反応性を予測するモデルを確立出来ると考えた。

3. 研究の方法

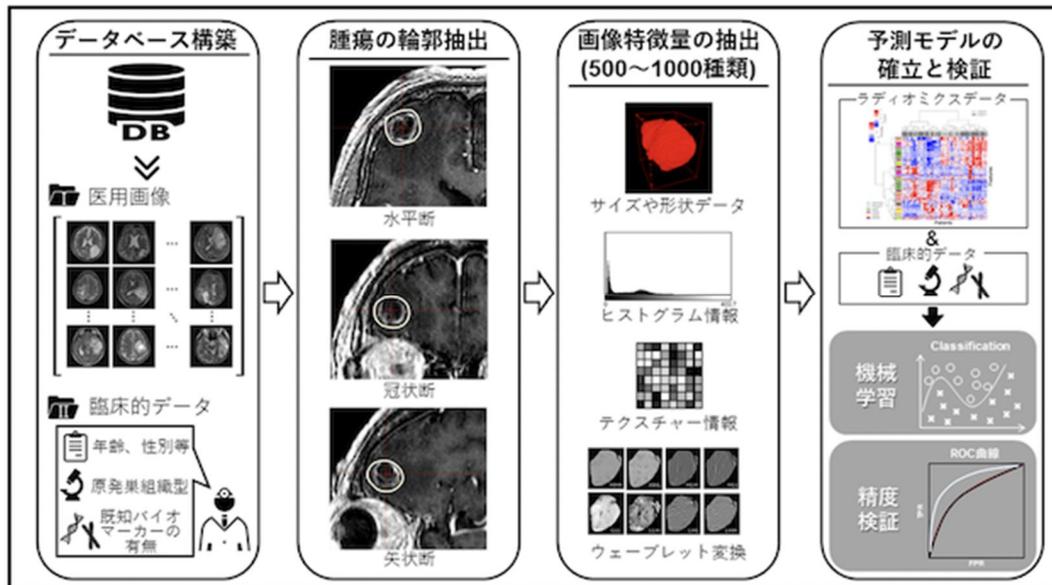
本研究は後方視的解析であり定量的な画像特徴量、臨床情報、治療効果の入力・解析が必要であった。具体的な研究手法は以下の通りである。

(1)ガンマナイフ症例を集積したデータベースから遡及的に情報収集を行う。機械学習は症例数が多い程精度・信頼性が増し、症例数が多い腫瘍ほどクリニカルインパクトが大きい。対象疾患は全脳腫瘍中最多である転移性脳腫瘍とした。また、良性脳腫瘍の中でも高頻度とされる髄膜腫も対象として加えた。患者データと治療データを含む臨床データ、治療時の画像データをインプットし、ガンマナイフ反応性を二値変数としてアウトプットした。

(2)医用画像を用い腫瘍輪郭を抽出(セグメンテーション)した。ガンマナイフは腫瘍輪郭を処方線量ラインで囲み治療計画を行うため、線量ラインごとの医用画像(DICOM データ)の抽出が可能であり、本研究ではこの治療計画画像をセグメンテーションに用いた。

(3)画像特徴量および臨床情報を集積したデータベースを作成した。セグメンテーション画像から腫瘍の形態的特徴量、画素値ヒストグラムの特徴量、画素値の空間的分布の均質・不均質性を定量化したテクスチャ特徴量を専用のソフトウェアを用いて抽出した。更にヒストグラム特徴量及びテクスチャ特徴量に関しては元画像だけでなく、フィルター処理を施すことで特定の構造やパターンを強調、低減させた画像からも抽出した。この際 wavelet 変換を用いた。

(4)機械学習手法を用いた radiomics 解析を行った。機械学習アルゴリズムは基本的には多変量解析とし、ロジスティック回帰、サポートベクターマシン、ナイーブベイズ、線形学習器であるカーネル法を用いたサポートベクターマシン、ニューラルネットワーク、ランダムフォレスト等様々な手法を試した。アウトカムとして時間依存変数を用いた場合は Kaplan-Meier 法による生命曲線解析手法に準じ、単変量解析としてはログランク検定、多変量解析としては Cox 比例ハザードモデルを用いた。予測モデルの精度はホールドアウト法や K-分割交差検定、リーブワンアウト交差検定等を用いて全サンプルデータを学習データとテストデータに分割し、receiver operating characteristics (ROC) 解析を行うことで検証した。



4. 研究成果

上記手法を用いて、転移性脳腫瘍、髄膜腫に対して、計 695 因子の画像特徴量を抽出した。これらの画像特徴量および臨床情報を集積したデータベース作成が達成された。これらのデータベースを用いて、機械学習手法 radiomics 解析を行い、ガンマナイフ治療反応予測モデルを開発した。本手法により、個々の脳腫瘍がもつ予後予測因子・変数の同定が行えた。現在、すでに約 90% の精度で「医用画像と臨床データのみから定位放射線治療ガンマナイフの反応性予測」が達成されており、さらなる高精度シミュレーションモデルの開発、他疾患への応用を進めている。radiomics は比較的新しい研究手法であり、医学の各分野において応用され始めているが、現在までにガンマナイフ治療反応性予測に関するものは存在しなかった。本研究にはガンマナイフ治療への深い理解・十分なデータベース・radiomics 解析手法の理解・解析が必須であり、本研究は世界に先駆けた唯一のものである。今回対象とした脳腫瘍はいずれも発生数が多く、特に転移性脳腫瘍は罹患数は数万人とも推測され、高齢化社会・分子標的薬などの新薬の台頭を背景とした癌患者の長命化を背景として年々増加している。このため、本研究の社会的インパクトは非常に大きいものと考えられた。

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 3件）

1. 著者名 Shinya Yuki, Hasegawa Hiroataka, Shin Masahiro, Sugiyama Takehiro, Kawashima Mariko, Katano Atsuto, Kashio Akinori, Kondo Kenji, Saito Nobuhito	4. 巻 13
2. 論文標題 Long-Term Outcomes of Stereotactic Radiosurgery for Trigeminal, Facial, and Jugular Foramen Schwannoma in Comparison with Vestibular Schwannoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 1140 ~ 1140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13051140	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 Shinya Yuki, Hasegawa Hiroataka, Shin Masahiro, Kawashima Mariko, Sugiyama Takehiro, Ishikawa Osamu, Koizumi Satoshi, Suzuki Yuichi, Nakatomi Hirofumi, Saito Nobuhito	4. 巻 Online ahead of print.
2. 論文標題 Rotational Angiography-Based Gamma Knife Radiosurgery for Brain Arteriovenous Malformations: Preliminary Therapeutic Outcomes of the Novel Method	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurosurgery	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) 10.1093/neuros/nyab066	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 Shinya Yuki, Hasegawa Hiroataka, Kawashima Mariko, Shin Masahiro, Takahashi Wataru, Kobayashi Hiroshi, Saito Nobuhito	4. 巻 163
2. 論文標題 Stereotactic radiosurgery as a primary treatment for metastatic skull base alveolar soft part sarcoma: a case report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acta Neurochirurgica	6. 最初と最後の頁 351 ~ 355
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00701-020-04496-2	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 Shinya, Hasegawa, Shin, Sugiyama, Kawashima, Takahashi, Iwasaki, Kashio, Nakatomi, Saito	4. 巻 11
2. 論文標題 Long-Term Outcomes of Stereotactic Radiosurgery for Vestibular Schwannoma Associated with Neurofibromatosis Type 2 in Comparison to Sporadic Schwannoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 1498 ~ 1498
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers11101498	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 Yajima Hirohisa, Shinya Yuki, Hasegawa Hirotaka, Shin Masahiro, Ueki Keisuke, Kawashima Mariko, Ishikawa Osamu, Saito Nobuhito	4. 巻 10
2. 論文標題 Peculiar Characteristics of Arteriovenous Malformations Arising in the Galenic Region	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diagnostics	6. 最初と最後の頁 481 ~ 481
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/diagnostics10070481	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10件(うち招待講演 0件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 新谷祐貴, 河島真理子, 辛正廣, 長谷川洋敬, 杉山雄大, 片野厚人, 岩崎真一, 櫻尾明憲, 中富浩文, 齊藤延人
2. 発表標題 NF2関連聴神経鞘腫に対する定位放射線治療: 孤発性聴神経鞘腫と比較検証した長期治療成績
3. 学会等名 第29回日本聴神経腫瘍研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yuki Shinya, Hirotaka Hasegawa, Masahiro Shin, Mariko Kawashima, Shunya Hanakita, Wataru Takahashi, Nobuhito Saito
2. 発表標題 The efficacy of rotational angiography-based gamma knife radiosurgery for arteriovenous malformations
3. 学会等名 15th Asian-Oceanian International Congress on Skull Base Surgery (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yuki Shinya, Hirotaka Hasegawa, Masahiro Shin, Takehiro Sugiyama, Mariko Kawashima, Wataru Takahashi, Shinichi Iwasaki, Akinori Kashio, Hirofumi Nakatomi, Nobuhito Saito
2. 発表標題 Stereotactic Radiosurgery for Vestibular Schwannoma Associated with Neurofibromatosis Type 2 in Comparison to Sporadic Schwannoma.
3. 学会等名 15th Asian-Oceanian International Congress on Skull Base Surgery (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 新谷祐貴、河島真理子、辛正廣、中富浩文、齊藤延人
2. 発表標題 頭蓋底髄膜腫に対する治療戦略 –当院ガンマナイフ治療の長期成績から–
3. 学会等名 日本脳神経外科学会第79回学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 新谷祐貴、河島真理子、辛正廣、長谷川洋敬、杉山雄大、片野厚人、岩崎真一、樫尾明憲、中富浩文、齊藤延人
2. 発表標題 NF2関連聴神経腫瘍に対するガンマナイフの長期治療成績 – 孤発性聴神経腫瘍との比較検証 –
3. 学会等名 第25回日本脳腫瘍の外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 新谷祐貴、辛正廣、長谷川洋敬、河島真理子、花北俊哉、田中將太、片野厚人、南谷優成、齊藤延人
2. 発表標題 頭蓋底脊索腫・軟骨肉腫に対するガンマナイフ治療
3. 学会等名 第25回日本脳腫瘍の外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 新谷祐貴、長谷川洋敬、辛正廣、河島真理子、高橋渉、石川治、齊藤延人
2. 発表標題 頭蓋内硬膜動静脈瘻に対する最適な治療選択 –ガンマナイフ治療の長期成績から–
3. 学会等名 第49回日本脳卒中の外科学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 新谷祐貴、長谷川洋敬、辛正廣、河島真理子、柏原康佑、片野厚人、鈴木雄一、南谷優成、石川治、中富浩文、齊藤延人
2. 発表標題 脳動静脈奇形に対するガンマナイフ治療～年齢階層別解析によって得られた長期成績～
3. 学会等名 第29回日本定位放射線治療学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 新谷祐貴、長谷川洋敬、辛正廣、河島真理子、中富浩文、齊藤延人
2. 発表標題 頭蓋底腫瘍に対するガンマナイフ治療の長期成績：包括的・横断的視点からの総説
3. 学会等名 第78回日本脳神経外科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 新谷祐貴、長谷川洋敬、辛正廣、河島真理子、高橋渉、杉山雄大、岩崎真一、樫尾明憲、中富浩文、齊藤延人
2. 発表標題 NF2関連聴神経鞘腫に対する定位放射線治療の長期成績 孤発性聴神経鞘腫380例との比較検討から示された知見ー
3. 学会等名 第28回日本定位放射線治療学会
4. 発表年 2019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
---------	---------