

令和元年6月15日現在

機関番号：12103

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K08689

研究課題名(和文)放射光肺動脈造影による微小肺腫瘍の自動検出

研究課題名(英文) Automatic recognition of minute lung cancer using synchrotron radiation pulmonary angiography

研究代表者

松下 昌之助 (Matsushita, Shonosuke)

筑波技術大学・保健科学部・教授

研究者番号：70359579

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：高空間分解能、高濃度分解能、高時間分解能を有する放射光肺動脈造影で肺腫瘍を自動的に検出するための条件について検討した。多くの微小な腫瘍状陰影(500 μ m以上)のなかで肺動脈や肺静脈に比べて造影剤の発現が遅延し、かつ、その消失が遅延することが重要で、さらに自重を有することによる腫瘍状陰影の独立した移動、辺縁への濃度勾配がないことが腫瘍であることの要点であった。2回目の血管造影時に残像がある場合は、さらに可能性が高まった。この背景には腫瘍血管が粗に構成されていることが考えられた。入手可能な独自および市販のソフトウェアでは自動判定はできなかった。今後AIを応用した画像診断など導入が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本の肺癌死亡数は癌の中で最多であり、その早期発見は予後を大きく改善する。胸部CTは2～3 mmの微小腫瘍を発見できるが癌の診断が難しい場合も多い。放射光微小血管造影法は500 μ mの肺腫瘍陰影の診断が可能である。今回この判定の自動化について検討した。微小腫瘍の判定には造影剤の出現と消失の遅延が最も重要な因子であり、その他自重による独自の位置移動、円形画像中の濃度分布が有用であった。しかし自動判定をするには、位置の固定、注目点の指定、区域細分割、濃度計測、時間分割、判断決定を同時に行わなければならない、従来のソフトウェアの組み合わせでは自動化は困難であった。今後AIを用いた開発が必要と考えられた。

研究成果の概要(英文)：Synchrotron radiation pulmonary angiography have high spatial, density and time resolution. The requisites to identify the true minute lung cancer among many round candidates were examined using this method. Among them, delayed appearance and delayed disappearance of round images compared with pulmonary vasculature were most reliable factors. The next factor was independent movement due to with its own weight. The third was distribution of contrast material in the round shape. Tumor and involved nodes were sufficiently stained from their center to edge, whereas, bending vasculature showed contrast material gradation from center to edge, which was identified only under the use of high sensitive image receptor like HARP tube. Accessible several digital imaging software were not applicable for the automatic recognition of tumor in this system. Application of AI (artificial intelligence) is expected for this purpose.

研究分野：心臓血管外科

キーワード：放射光 肺癌 血管造影 HARP受像管 造影剤

1. 研究開始当初の背景

日本の肺癌死亡数は癌の中で最多であり、その早期発見は予後を大きく改善する。早期発見とは、できるだけ肺癌が小さいときに発見することである。腫瘍径が増大すれば、転移や浸潤播種などにより根治的治療が困難になる。現在最も肺腫瘍の検出力の高い胸部 CT (高分解能 CT) は、病変部を拡大し、高周波強調で再構成した 2mm 以下の薄いスライス厚の CT 画像である。この場合腫瘍のサイズは 2~3 mm 大である。また、質的診断がつかない場合もあり、その場合は経過観察となる。

我々は、放射光を用いた肺微小血管造影で 1 mm 以下の肺腫瘍を検出する方法を報告した¹⁾。放射光由来の X 線は高輝度、直進性を有し、その結果高い空間分解能を示す。また、高い増倍率 (約 1000 倍) を有する高感度受像器 (HARP (High-gain Avalanche Rushing amorphous Photoconductor) 受像管、NHK 放送技術研究所) を X 撮像に用いると、高い濃度分解能を示すことができる。これを用いて造影剤のクリアランスを検討した結果、腫瘍は、最大 28 秒におよぶ遅延した造影剤のクリアランスを示し、この方法による造影剤のクリアランスの差で腫瘍を同定できる可能性が出てきた。しかし、多くの手作業が必要であり、この方法の普及には自動化を目指す必要を感じた。

2. 研究の目的

放射光肺血管造影の担癌ラットモデルにおいて、肺腫瘍の判定を自動化する。また、その実現のための条件を検討する。

3. 研究の方法

(1) 放射光の撮像条件

放射光血管造影は高エネルギー加速器研究機構 (KEK) の放射光施設 (PF、PF-AR) で行った。PF では 2.5 GeV、PF-AR では 6.5 GeV の電子・陽電子ストレージリングから偏光磁石を用いて放射光を発生させ、モノクロメーターを用いて単色 X 線に変換した。放射光由来の X 線は、高輝度性、直進性により通常の X 線より高い空間分解能が期待できる。X 線は実験動物を透過後、蛍光板により可視光に変換され、HARP 受像管 (増倍率は最大約 1,000 倍) で撮像される。これにより高い濃度分解能が得られる。時間分解能は 30 msec/frame である。

(2) 腫瘍モデル

雄性 SD ラットに C6 細胞 (ラット glioblastoma cell) を頸静脈より 10^6 cells/個体を注入した。また、雄性 Wistar rat に RCN9 細胞 (ラット大腸癌細胞) を同数、注入した。腫瘍成育促進のため、免疫抑制剤 FK-506 の腹腔内投与を併用した。3 週間後に放射光血管造影を行った。ラット右頸静脈より造影剤 (30%、非イオン性ヨード造影剤) を 2 ml/sec/回で injector を用いて投与した。撮像後は、肺を摘出し病理切片標本とし、画像と対比させた。

(3) 画像解析

得られた肺血管造影動画（ハイビジョン、M2TS ファイル）を画像解析ソフトを用いて 1 枚ずつの静止画像（jpeg ファイル）に変換した。その後、画像解析ソフトウェア「ImageJ」を用いて肺動脈、肺静脈、腫瘍にそれぞれ ROI（Range of Interest：濃度測定領域）を設定し、その濃度変化を経時的に計測した。

4. 研究成果

(1) 腫瘍の同定方法として、下記の 1 例を示す（図 1、2）。撮像 3 週間前に C6 細胞を移注した SD ラットの右肺動脈造影（図 2 ではラットは横向き。左側が頭側、右側が尾側。）において、肺動脈で造影剤が検出された 1 心拍後から、腫瘍陰影には造影剤が流入してきた。動脈性拍動に同期しながら、腫瘍の造影剤濃度は増加を始めた（遅延時間 $T1$ 、拍動周期 $T1$ 、第二拍動周期 $T2$ 、 $T1=T2$ ）。造影剤の最大濃度は肺動脈、腫瘍とも同レベルであるが、そのピークに到達する時間は異なった（肺動脈のピーク時間： $P1$ 、腫瘍のピーク時間： $P2$ ）。また、肺動脈の造影剤濃度が注入前のレベルに戻ったとき、腫瘍の造影剤濃度はまだ高いレベルにあった（造影剤クリアランスの遅延）。このときの濃度差（黑白間の 256 分割の差）を $L1$ と表示すると、 $L1$ の量を腫瘍判定の指標の 1 つすることができる。

(2) まとめて、このような表を得ることが出来た場合、腫瘍の遅延時間 $T1$ 、肺動脈と腫瘍の最大造影剤濃度到達時間の差（ $= P2 - P1$ ）、造影剤クリアランス時の腫瘍における残存造影剤濃度差（ $L1$ ）をもとに判定することで、腫瘍の診断ができると考えられる。

(3) 一方、これらのデータはすべてマニュアル（手動）で行われた。研究計画の当初、動脈を画像上で認識し、ROI を安定化させるソフトウェアの応用を企図した。日立製作所中央研究所に依頼したこのソフトウェア（血管断端濃度の二値化による形状把握と ROI の追跡プログラム）は、ヒトの末梢動脈の同定と濃度計測には有効であったが、造影剤が希釈されるラットの肺動脈（血液成分は混合静脈血）の構造の同定はできなかった。

(4) このため、今回の結果を踏まえて、どのようなプロセスが自動化に必要なか考察した。その結果、以下のプロセスを経ることが必要と考えられた。

それぞれのファイル画像は、呼吸運動および心拍動の影響により血管などの部位が 1 ファイル毎、大きく移動している。そのため、すべての画像ファイルで血管等が同じ位置に来るような位置固定化措置が必要である。

次に、画像から肺動脈、肺静脈などの血管系を同定する。さらに腫瘍を疑わせる円形像を見いだす。

肺動脈、肺静脈、腫瘍疑いの円形像の適切な部位に ROI を設定する。

それぞれの ROI に対し、経時的に濃度を計測し、その変化を図示（XY 表示）する。

前述した計測値（ $T1$ 、 $T2$ 、 $P1$ 、 $P2$ 、 $L1$ ）値を確定する。

上記に基づいて、腫瘍であることの likelihood を示す。

(5) 最近画像診断において機械支援 (AI) の応用が急速に進んでいる。それは一般に、病変の検出支援 (CADe: Computer Aided Detection) と病変の性状判別などの診断支援 (CADx: Computer Aided Diagnosis) に分けられる。画像の検出では、機械学習における順伝播型人工ディープニューラルネットワークの一種である畳み込みニューラルネットワーク (Convolutional Neural Network: CNN) が用いられるようになり、検出力が上がっている。また、診断支援では SVM (Support Vector Machine) という「教師あり学習」に用いられる機械学習アルゴリズムにより、画像のパターン認識が深められている。自動検出、自動計測のアルゴリズムと AI 判定の両者を有機的に応用することにより、今回抽出された指標から、放射光血管造影の特徴である微小早期肺癌の自動診断ができるようになることを期待する。

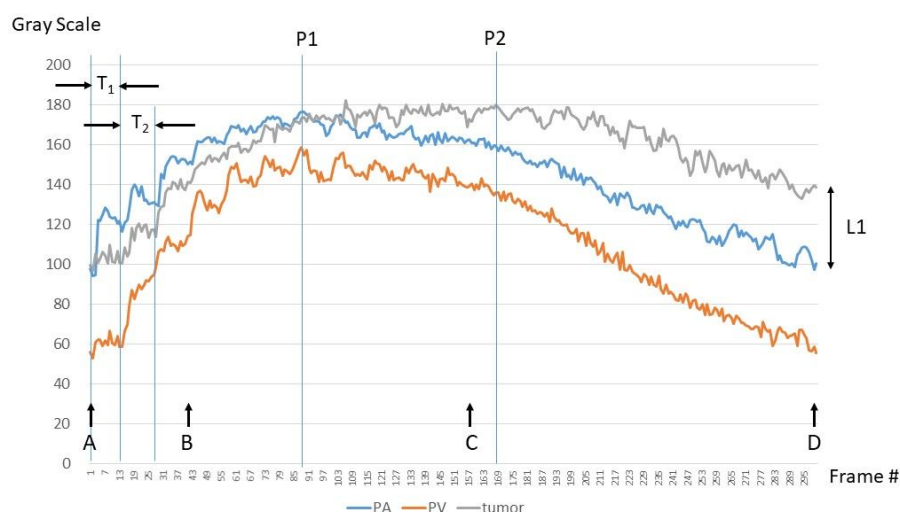


図1 肺動脈 (PA)、肺静脈 (PV)、腫瘍 (Tumor) の造影剤濃度の経時変化

X軸は frame 数 (30 msec/frame)、Y軸は各 ROI (PA, PV, tumor) の濃度の 256 段階 gray scale。黒を 256、白を 1 とした。上方になるほど造影剤濃度が高い。

腫瘍陰影の特徴として、肺動脈に遅れて濃度が増加する (T1 時間)、動脈拍動の影響を受ける。造影剤濃度が peak になる時間が肺動静脈 (P1 時間) と腫瘍 (P2 時間) で異なり、腫瘍では肺血管系に比べて遅延する。肺動静脈の造影剤濃度が造影前の値に戻ったときでも、腫瘍陰影の造影剤濃度はなお濃い (L1 較差)。このように、時間分解能と濃度分解能を用いると、T1, P2-P1, L1 を指標として腫瘍の鑑別ができる。

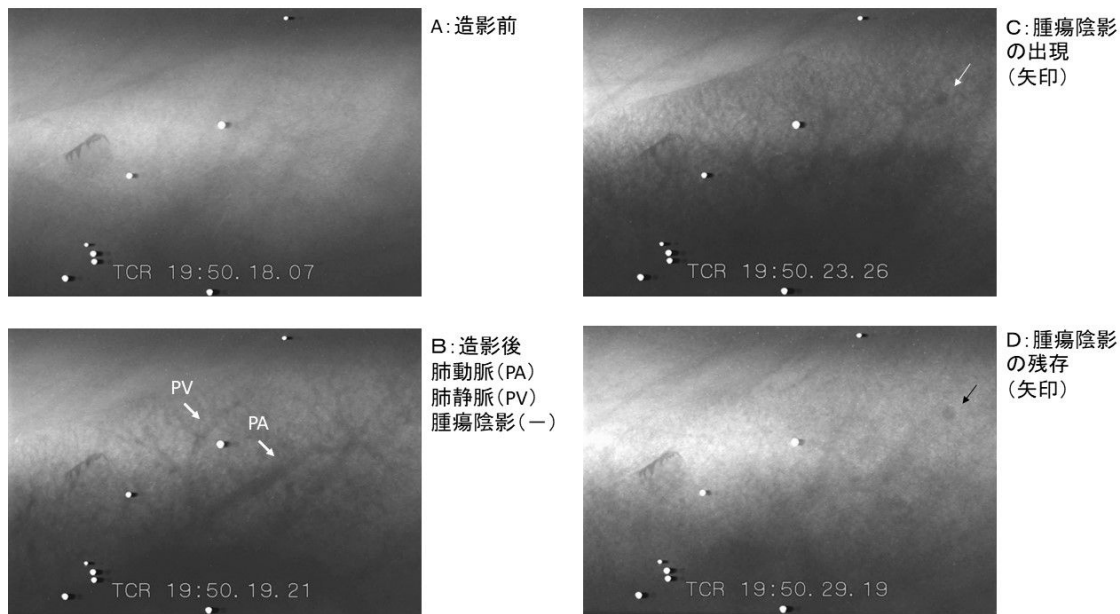


図2 図1のA, B, C, Dの画像 (KEK, PF)。

造影剤注入前 (A)。造影剤注入直後では、肺動脈、肺静脈は描出されるが、腫瘍陰影は描出されない (B)。その後、腫瘍陰影が描出される (C)。肺動脈、肺静脈の造影剤が排出されたあとも、腫瘍陰影が残存する (D) このことより、腫瘍陰影の濃度変化は、腫瘍血管の病理学的特徴 (血管透過性の亢進) により肺血管系とは同一でないことが示唆される。また、このため鑑別が可能になる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計2件)

- 1) Tokunaga C, Matsushita S. et al. A new method for visualizing pulmonary artery microvasculature using synchrotron radiation pulmonary microangiography: the measurement of pulmonary arterial blood flow velocity in the high pulmonary blood flow rat model. Acta Radiologica 2018; 59(12):1482–1486.
- 2) 松下昌之助 . 放射光位相イメージングの特徴を生かした様々な応用 . 表面と真空 . 2019;62(2): 1.

〔その他〕

新聞記事 : 「転移がん 超早期発見挑む」(京都新聞 2017年7月7日)

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：平松 祐司

ローマ字氏名：Hiramatsu Yuji

所属研究機関名：筑波大学

部局名：医学医療系

職名：教授

研究者番号（8桁）：30302417

研究分担者氏名：坂本 裕昭

ローマ字氏名：Sakamoto Hiroaki

所属研究機関名：筑波大学

部局名：医学医療系

職名：准教授

研究者番号（8桁）：30611115

研究分担者氏名：徳永 千穂

ローマ字氏名：Tokunaga Chiho

所属研究機関名：筑波大学

部局名：医学医療系

職名：講師

研究者番号（8桁）：30451701

研究分担者氏名：兵藤 一行

ローマ字氏名：Hyodo Kazuyuki

所属研究機関名：高エネルギー加速器研究機構

部局名：物質構造研究所

職名：准教授

研究者番号（8桁）：60201729

<参考文献>

- 1) Ito H, Matsushita S, et al. Focusing on delayed clearance for identifying small-sized metastatic lung tumors using synchrotron radiation angiography with a highly sensitive receiver. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2014;62: 553-559.