

令和 2 年 6 月 8 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10352

研究課題名(和文) 定量的画像解析に基づく小型肺腺癌のCT画像評価法の確立

研究課題名(英文) Establishment of CT diagnosis of small adenocarcinoma of the lung based on quantitative image analysis

研究代表者

石川 浩志 (Ishikawa, Hiroyuki)

新潟大学・医歯学総合病院・講師

研究者番号：90377151

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,000,000円

研究成果の概要(和文)：薄層CTですりガラス濃度を示す肺腺癌を対象に定量的画像解析を行い、上皮内腺癌～微少浸潤性腺癌と浸潤性腺癌を非常に良好に鑑別することができた。また、画像診断の経験の多少に関わらず、再現性が保たれることが明らかとなった。さらに、定量的画像解析は肺腺癌の術後予後の推測にも有用であり、視覚的に評価したパラメータを用いた解析より肺腺癌の術後再発を正確に予測することができた。さらに、人工知能による予測能を評価したところ、放射線診断医が計測した古典的指標に基づく予測と比較して、同等かそれ以上であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肺腺癌の治療法の選択や予後の予測において、上皮内腺癌～微少浸潤性腺癌と浸潤性腺癌の鑑別は重要である。この鑑別は薄層CTにより非侵襲的に行われることが期待されているが、視覚的評価のみでは限界があった。今回、定量的画像解析を用いることで良好な鑑別能が示され、新たな可能性を示すことができた。また、定量的画像解析による予後予測能も視覚的評価より優れている可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：Adenocarcinoma in situ and minimally invasive adenocarcinoma were accurately differentiated from invasive adenocarcinoma of the lung using quantitative CT image analysis, which appeared as ground-glass opacity at high-resolution CT. Reproducibility of quantitative analysis was maintained regardless of experience of CT image interpretation. Quantitative image analysis and automatic feature extraction using artificial intelligence can stratify the postoperative prognosis and may have equal or greater prognostic accuracy than conventional features evaluated by experienced thoracic radiologists.

研究分野：医歯薬学

キーワード：肺腺癌 薄層CT テクスチャ解析

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

1995年に発表された小型肺腺癌に関する野口らの分類は治療後の予後と非常に良好な相関を示すことから、その後の肺腺癌診療に大きな影響を与えた。特に、野口分類の type A、B に相当する肺胞上皮置換型の発育形式のみならなる 2cm 以下の肺腺癌は転移がなく、術後の 5 年生存率が 100%とされた。さらに、その後の画像病理対比研究で肺胞上皮置換型の発育領域は薄層 CT 上のすりガラス濃度領域に対応することが明らかとなり、薄層 CT 像から、野口分類、さらには患者予後まで予測できるようになった。これらの研究成果は治療戦略に影響を与え、すりガラス濃度が全体ないし大部分を占める肺腺癌では、標準術式である肺葉切除ではなく、区域切除などの縮小手術や、手術が不可能な症例では病変部に高線量を集中させる定位放射線治療での根治が期待されており、その候補となる患者を選択するうえで治療前の CT 画像評価は一段と重要になっている。肺腺癌の病理分類は野口分類のコンセプトを維持しつつ改良が重ねられ、2015 年の WHO 分類第 4 版では、肺胞上皮置換型発育を主体とする肺腺癌は、上皮内腺癌、微少浸潤性腺癌、浸潤性腺癌である置換型腺癌に分類された。現状では上皮内腺癌と微少浸潤性腺癌は縮小手術や定位放射線治療での根治が期待されている。

肺腺癌の薄層 CT 像は視覚的な評価から、結節の全体がすりガラス濃度からなるすりガラス型結節、結節の一部をすりガラス濃度が占める部分充実型結節、すりガラス濃度成分を伴わない充実型結節の 3 つに分類され、すりガラス型結節 部分充実型結節 充実型結節へ年単位で変化することが示されており、その変化は病理学的には上皮内腺癌 微少浸潤性腺癌 浸潤性腺癌への進行に相当すると考えられている。典型的には上皮内腺癌がすりガラス型結節、置換型腺癌が部分充実型結節を呈するが、実際は重なりが存在する。また、2015 年 WHO 分類で記載された微少浸潤性腺癌は病理学的な浸潤巣が最大径 5mm 以下のものと定義されているが、薄層 CT での診断基準は確立していない。縮小手術などの局所治療による根治を期待するには、病変を上皮内腺癌の時点で検出し微少浸潤性腺癌(浸潤は出現しているが転移の可能性はない)への進行をとらえ、転移の可能性がある浸潤性腺癌に進行する前に治療介入を行うのが妥当であり、その鍵を握るのが微少浸潤性腺癌の画像所見であるといえる。

代表者らはこれまでに肺の結節性・腫瘍性病変について研究を重ねてきたが、それらの研究では画像評価を視覚的に行ってきた。しかし、上皮内腺癌、微少浸潤性腺癌、浸潤性腺癌を画像で鑑別するには視覚的に認識しきれない軽微な所見や微妙な経時変化を検出する必要があると考え、定量画像解析の導入に至った。

2. 研究の目的

小型肺腺癌の薄層 CT 像は病理組織像と良好な相関を示すことから病理亜分類や予後を推定しうるが、縮小外科手術や定位放射線治療による根治の可能性を期待するには、上皮内腺癌の段階で検出し、微少浸潤性腺癌への進行を確実にとらえ、浸潤性腺癌に進行する前に治療を行うのが妥当である。そのためには微少浸潤性腺癌の薄層 CT 像を明確にする必要があるが、CT 画像の視覚的評価のみでは限界があると考えられるため、定量的画像解析によりそれらの鑑別を目指す。

3. 研究の方法

(1) 肺腺癌組織分類の鑑別

テクスチャ解析による上皮内腺癌～微少浸潤性腺癌と浸潤性腺癌の鑑別：2011 年 4 月から 2015 年 3 月に代表者の施設で外科的に切除された肺腺癌症例のうち代表者らの施設で CT が撮影され、最大径 3cm 以下で薄層 CT 上すりガラス型結節あるいは部分充実型結節を呈する 101 例 115 病変を対象とした。病理診断は特定の病理専門医が 2015 年 WHO 分類に基づいて行った。定量画像解析は 2 名の放射線診断専門医が行い、画像解析ソフトウェアで 1mm スライス薄層 CT で腫瘍を全スライスにわたってコンツールリングし、CT 値ヒストグラムを作成した。腫瘍内の各ボクセルの CT 値やヒストグラムの形態から腫瘍体積、腫瘍重量、腫瘍の平均 CT 値、分散、Skewness(歪度：分布の非対称性を示す指標)、Kurtosis(尖度：頻度分布の鋭さを示す指標)、エントロピー(分布の乱雑さの尺度)、Uniformity(分布の均一性)、Contrast、パーセントイル CT 値 (10th, 25th, 50th, 75th, 90th, 95th)、等の定量的指標を算出した。上皮内腺癌～微少浸潤性腺癌と浸潤性腺癌で定量的指標に差があるかどうか、単変量解析、多変量解析を行い、鑑別に有用な定量的指標を抽出し、それに基づく鑑別診断能を算出した。

テクスチャ解析結果の再現性、客観性の評価：肺腺癌の CT 所見のレクチャーを受けた 2 名の医学生が、の対象症例のうち 60 例 70 病変について 同じ方法で解析を行い、その結果を放射線診断専門医の結果と比較した。

(2) 肺腺癌の術後再発予測

肺腺癌の亜分類は予後との相関を示すことから、定量的画像解析が予後予測にもつながると考え、下記の検討を追加した。

テクスチャ解析による予測能の評価：2000年4月から2011年4月に代表者らの施設で外科的に切除された149例の病理病期Ⅰ期の肺腺癌症例（腫瘍最大径 3cm かつ充実成分径 > 5mm）を対象とした。術前薄層CTからエントロピーやパーセンタイルCT値等の指標を算出し、無再発生存率との関連や術後5年の再発予測力を評価した。また、テクスチャ解析に基づく予後予測能と放射線診断医が計測した充実成分径に基づく予後予測能を比較した。

人工知能による予測能の評価：2000年4月から2013年4月に代表者の施設で外科的に切除された330例の臨床病期Ⅰ期の肺腺癌切除例（腫瘍最大径 3cm）を対象とし、畳み込みニューラルネットワークのAlexNetを用いて画像の特徴を抽出し、random survival forestにより無再発生存率との関連や術後5年の再発予測力を評価し、放射線診断医が計測した充実成分径等の古典的指標に基づく予測力と比較した。また、人工知能が予測した再発率に基づいて患者を2群に分類し、無再発生存曲線を比較した。

4. 研究成果

(1) 肺腺癌組織分類の鑑別

テクスチャ解析による上皮内腺癌～微少浸潤性腺癌と浸潤性腺癌の鑑別：単変量解析では、上皮内腺癌～微少浸潤性腺癌の群と浸潤性腺癌の群との間で、すべての検討項目で有意な差を認めた。浸潤性腺癌は上皮内腺癌～微少浸潤性腺癌に比して腫瘍体積、腫瘍重量、腫瘍の平均CT値、分散、エントロピー、パーセンタイルCT値（10th, 25th, 50th, 75th, 90th, 95th）が有意に高く、残りの因子は有意に低かった。多変量解析では90パーセンタイルCT値とエントロピーで有意差を示した。多変量解析で独立した因子と判明した90パーセンタイルCT値とエントロピーに関してROC解析を行ったところ、90パーセンタイルCT値の最適カットオフ値は-182.5HU、エントロピーの最適カットオフ値は9.33（特異度0.75、感度0.85）で、2個の因子を組み合わせた場合のROC曲線下面積は0.90と、非常に正確であった。90パーセンタイルCT値とエントロピーは、浸潤性腺癌の方が上皮内腺癌～微少浸潤性腺癌に比して高値を示した。90パーセンタイルCT値は腫瘍が有する全ボクセル濃度の中でも高い値であり、その大小が浸潤部の量を正確にあらわす指標であると考えられた。エントロピーは高値であるほど腫瘍内の濃度が不均一であることを表す。肺腺癌では上皮内腺癌、微少浸潤性腺癌、浸潤癌と進行するにつれてすりガラス濃度内の高濃度部分の割合が増加していく事が知られており、エントロピーの上昇はすりガラス濃度の中に高濃度部分が混在して不均一になっていく腺癌の進行過程を反映していると考えられた。結論として、90パーセンタイルCT値とエントロピーを用いることで、上皮内腺癌～微少浸潤性腺癌と浸潤性腺癌を非常に良好に鑑別することができた。

テクスチャ解析結果の再現性、客観性の評価：定量画像解析による上皮内腺癌～微少浸潤性腺癌と浸潤性腺癌の鑑別において、放射線診断専門医、医学生ともに単変量解析ではすべての検討項目で2群間に有意差を認め、浸潤性腺癌の方が腫瘍体積、腫瘍重量、腫瘍の平均CT値、分散、エントロピー、パーセンタイルCT値（10th, 25th, 50th, 75th, 90th, 95th）が有意に高く、残りの因子は有意に低かった。多変量解析では90パーセンタイルCT値とエントロピーで有意差を示し、90パーセンタイルCT値とエントロピーに関してROC解析を行ったところ、2群を非常に良好に鑑別することができ、放射線診断医と医学生の間で有意差は認められなかった。解析項目の一致度もほぼ全項目で良好であった。これらの結果は定量的画像解析の客観性や再現性を示す点で重要と考えられた。

(2) 肺腺癌の術後再発予測

テクスチャ解析による予測能の評価：テクスチャ解析結果に基づく多変量解析では75パーセンタイルCT値と円形率が高値である病変は有意に術後再発率が高かった（ $P < 0.01$ ）。テクスチャ解析（75パーセンタイルCT値＋円形率）は充実成分径に比して有意に再発予測力が高く（曲線下面積＝0.76 vs. 0.52； $P < 0.01$ ）、テクスチャ解析は充実成分径より肺腺癌の術後再発を正確に予測可能であった。

人工知能による予測能の評価：経過観察期間中央値6.83年で44例に再発を認めた。人工知能に基づく予後予測能(c-index)は放射線診断医の評価に基づく予測能より有意差は認められないものより良好であった。人工知能により5年無再発率20%以下と予測された群は、20%超と予測された群より、無再発生存率が有意に高かった（92.9% vs. 78.4%； $P < 0.01$ ）。結論として、AIに基づく術後予後予測は放射線診断医が評価した古典的指標に基づく予後予測と比較して同等か、あるいはより正確であると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Takuya Yagi, Motohiko Yamazaki, Riuko Ohashi, Rei Ogawa, Hiroyuki Ishikawa, Norihiko Yoshimura, Masanori Tsuchida, Yoichi Ajioka, Hidefumi Aoyama	4. 巻 36
2. 論文標題 HRCT texture analysis for pure or part-solid ground-glass nodules: distinguishability of adenocarcinoma in situ or minimally invasive adenocarcinoma from invasive adenocarcinoma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 113-121
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11604-017-0711-2	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 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 山崎元彦、八木琢也、石川浩志、青山英史
2. 発表標題 すりガラス肺腺癌に対するHRCTテクスチャ解析：AIS-MIAと浸潤癌の鑑別能の検討
3. 学会等名 第77回日本医学放射線学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山崎元彦、八木琢也、石川浩志、青山英史、佐藤征二郎、小池輝元、土田正則、大橋瑠子
2. 発表標題 CTテクスチャ解析を用いたAIS-MIAと浸潤癌の鑑別能に関する検討：医師と医学生による評価
3. 学会等名 第42回新潟肺癌研究会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 八木琢也、山崎元彦、小川玲、石川浩志、吉村宣彦、青山英史、佐藤誠二郎、小池輝元、土田正則、大橋瑠子
2. 発表標題 HRCTの定量解析を用いた肺腺癌組織分類の鑑別
3. 学会等名 第41回新潟肺癌研究会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山崎元彦、八木琢也、石川浩志、青山英史
2. 発表標題 テクスチャ解析を用いた肺腺癌の再発予測に関する検討
3. 学会等名 第137回日本医学放射線学会北日本地方会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Motohiko Yamazaki, Takuya Yagi, Hiroyuki Ishikawa, Hidefumi Aoyama
2. 発表標題 CT-Based Radiomics Signature: A Potential Postoperative Prognostic Marker for Patients with Lung Adenocarcinoma.
3. 学会等名 RSNA 2017 - 103rd Scientific Assembly and Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山崎元彦、八木琢也、石川浩志、吉村宣彦、青山英史
2. 発表標題 肺腺癌の組織分類鑑別能の検討: 医学生のテクスチャ解析と放射線科医の視覚評価との対比
3. 学会等名 第25回日本CT検診学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山崎元彦、八木琢也、石川浩志、吉村宣彦
2. 発表標題 A comparison of the prognostic accuracy between convolutional neural network and conventional evaluation in clinical stage I lung adenocarcinoma
3. 学会等名 第79回日本医学放射線学会総会
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
研究協力者	八木 琢也 (Yagi Takuya)		
研究協力者	大橋 瑠子 (Ohashi Riuko)		
連携研究者	山崎 元彦 (Yamazaki Motohiko) (30772032)	新潟大学・医歯学総合病院・助教 (13101)	
連携研究者	梅津 哉 (Umezu Hajime) (50251799)	新潟大学・医歯学総合病院・准教授 (13101)	