

令和 2 年 5 月 16 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10445

研究課題名（和文）分子イメージングによる腫瘍不均一性の評価法の開発

研究課題名（英文）Development and evaluation of an algorithm to analyze the heterogeneity of molecular images

研究代表者

佐々木 雅之（SASAKI, MASAYUKI）

九州大学・医学研究院・教授

研究者番号：40240907

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、分子イメージングの不均一性評価を43特徴量にて行うプログラムを作成した。基礎的検討にて、この方法には画像平滑化が影響するがその程度は特徴量によって異なっていた。また、被検体の体動が影響するが、影響を受けない特徴量もあった。臨床的にはパーキンソン病とレビー小体型認知症では、病理組織学的背景を反映したドパミン神経の領域単位の不均一性が鑑別診断に有用であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の特色は遺伝子変化に起因する腫瘍不均一性を、分子イメージングによって非侵襲的に評価する方法を確立することにある。分子イメージングを世界共通のバイオマーカーとするには、検査方法の標準化が重要であることが明らかとなった。また、分子イメージングの不均一性評価は、病理組織学的特徴の数値化の可能性とともにテーラーメイドの個別化医療の推進に寄与すると期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, an algorithm to analyze the heterogeneity of molecular images was developed. In phantom studies, the smoothing filter for image reconstruction affected the results to varying degrees between features. Body movements also affected the results. In a clinical study, some features of regional type analysis were useful for differentiating between Parkinson disease and diffuse Levy body disease. Based on these results, radiomics analysis was considered to be useful for the evaluation of the heterogeneity of molecular imaging reflecting the pathophysiological feature of neurodegenerative disorders. However, the standardization of the technology was suggested to be highly important to make the molecular imaging to be a reliable biomarker.

研究分野：放射線科学、核医学

キーワード：分子イメージング 不均一性 PET SPECT テクスチャ解析 radiomics

## 1. 研究開始当初の背景

悪性腫瘍の病態生理学的な不均一性は病巣間にも病巣内にも見られ、治療感受性の違いをもたらすことで個別化治療の障害となる。臨床では腫瘍の一部を採取して解析する組織検査が行われるが、侵襲的であるとともにすべての病巣の特徴を反映できないという欠点がある<sup>1)</sup>。一方、分子イメージングである PET/CT 検査は全身の代謝を非侵襲的に測定できる<sup>2)</sup>。近年、腫瘍内代謝の不均一性を定量的に評価し、良悪性の鑑別や治療効果予測などに用いる試みが始まっているが確立した方法はまだない。

不均一解析には、1)全体の中でそれぞれの占める割合を求める全体解析、2)一定の領域内での分布の傾向を解析する領域解析、3)隣り合うピクセル間の関係を解析する局所解析、に分類される<sup>3)</sup>。我々は全体解析の一つであるフラクタル解析にて肺癌の糖代謝不均一性を検討し、フラクタル次元が良悪性鑑別に有用であることを示した<sup>4)</sup>。一方、領域解析と局所解析はテクスチャ解析と呼ばれ、代謝の分布状況や空間的位置関係を評価することが可能である。

テクスチャ解析は数学的行列を用いて演算処理が必要であり、画像処理技術を用いた解析プログラムを自ら作成して確立する必要がある。また、テクスチャ解析では数学的に数十個の指標を算出することができるが、それぞれの指標が生物学的および病理学的な何を反映したものであるかはまだ明らかではない。このため、どの指標が疾患の鑑別診断や治療効果判定に有用であるかについての検討が必要である。また、分子イメージングは撮影技術によって画質が変化するとともに、呼吸性移動の影響を受けやすい特徴がある。このため、適切な解析方法と適切な画像再構成方法を確立することが急務である。

## 2. 研究の目的

本研究では、PET/CT 検査や SPECT/CT 検査などの分子イメージングにおいて不均一性解析の方法を確立することを目的とする。まず、不均一性を評価するテクスチャ解析に含まれる多くの行列と指標を整理し、計算方法が確立した指標を求めるプログラムを自作する。このプログラムは、DICOM 出力した画像に解析範囲を自動で設定し、必要な指標を求められものとする。また、基礎的実験として不均一性を模擬できるファントムを開発する。これらを用いて、分子イメージング検査のデータ収集方法、呼吸性移動の制御方法、画像再構成法が不均一性評価に及ぼす影響を検討する。最終的に臨床例を用いてどの不均一指標がどの分子病理学的特徴を反映し、鑑別診断や治療効果と関係しているかを検討する。

## 3. 研究の方法

### (1) 対象

#### デジタルファントムの作成

基礎的検討のシミュレーション画像解析のために、デジタルモデルを用いて全体が 3x3cm で内部を 15x15 ピクセルのモザイク状腫瘍を作成した。全ピクセルが均一で濃度 8 である HOMO、不均一なものとして異なる濃度 (8, 4, 2) がモザイク状・縞状・島状に分布する HETERO1~3、濃度 8, 4 が二分割・輪状・縞状・モザイク状に分布する HETERO4~7、の合計 8 種類である。

#### モザイク状模擬ファントムの作成

モザイク状の不均一腫瘍ファントムを作成した。ファントム容器は外径 5 x 5 cm、内部は 25 個のウェルに分割されている。各ウェルには 4 種類の 18F 溶液を異なるパターンで封入し、均一および 7 種類の不均一パターンを作成した。このファントムをヒトの体部を模擬した NEMA IEC ファントム内に設置し、背景には 5.3 kBq/mL の 18F 溶液を封入した。腫瘍と背景の放射能濃度は、8、4、2、1、である。

#### 球殻状模擬ファントムの作成

球形の均一および不均一腫瘍を模擬した球殻状ファントムを作成した。均一ファントムは直径 37mm の球、不均一球は 2 層構造をしており直径 60mm と 37mm の 2 種類である。これらをヒトの体部を模擬した NEMA IEC ファントム内に設置した。18F 溶液の放射能濃度比は、背景が 1、均一球全体と不均一球の外層が 4、内層が 2 である。

#### 神経変性疾患の症例

中枢神経疾患の中で類似した症状を呈する変性疾患であるパーキンソン病 (PD) とレビー小体型認知症 (DLB) の鑑別診断能を検討した。いずれも中脳のドパミン神経の変性によって運動機能の異常が生じるが、DLB では高次脳機能が低下する認知症の一つである。両者は運動症状のみが前面に出た場合には、診察のみによる鑑別は困難な場合が少なくない。

対象の内訳は、PD は 22 名、平均 70.4 歳 (48-82 歳)、DLB は 22 名、平均 75.0 歳 (66-83 歳) である。全例にドパミントランスポータ (DaT) -SPECT が実施され、44 例の 88 側の線条体を後ろ向きに検討した。なお、本観察研究は当該施設の倫理審査委員会による承認を得て実施した。

### (2) 使用装置と画像解析

#### PET 装置撮影と画像解析

PET/CT 装置は Biograph mCT (Siemens 社) を用いた。シンチレータは LS0、空間分解能は 4.4mm 半値幅、同時計数ウィンドウは 4.1 nsec、飛行時間差 (time-of-flight, TOF) 時間分解能は 540 psec である。データ収集は 60 分間、画像再構成は OSEM 法 (3i24s) にて行った。平滑化のガウシアンフィルタ半値幅を 0~10 mm と変えて検討した。

呼吸性移動を模擬するために、周期的に往復運動をする移動テーブル上にファントムを設置した。静止状態にて、移動状態 (振幅 2cm, 周期 6 秒) それぞれ 10 分間のデータ収集を行った。

#### SPECT 撮影と画像解析

SPECT/CT 装置は Infinia Hawkeye 4 (GE 社製) に拡張低エネルギー汎用型コリメータを装着し、データ収集は 30 分間行った。画像再構成法はフィルタ逆投影法で、前処理にはバターワースフィルタ、減弱補正はチャン法を用いた。散乱線補正は行っていない。

## 4. 研究成果

### (1) テクスチャ解析プログラムの作成

先ず始めに PET 画像の不均一を評価するテクスチャ解析のプログラムを作成した。local type 解析には濃度共起行列を用い 13 特徴量を、領域解析にはサイズゾーン行列を用い 11 特徴量を算出できる。

次に、分子イメージング画像の不均一を評価するための radiomics 解析プログラムを Matlab を用いて作成した。全体解析は SUV ヒストグラム解析の 3 特徴量、領域解析はランレングス行列の 13 特徴量とサイズゾーン行列の 13 特徴量、局所解析は濃度共起行列の 9 特徴量とネイバフッドデファレンス行列の 5 特徴量、の計 43 特徴量である。

一部の解析では既存のテクスチャ解析プログラムである LIFEx (<http://www.lifexsoft.org/>) を使用した。全体解析 10 特徴量はヒストグラム、変動係数、累積ヒストグラム曲線下面積、フラクタル、領域解析 22 特徴量はサイズゾーン行列とランレングス行列による方法、局所解析 9 特徴量は濃度共起行列、ネイバフッドデファレンス行列による方法である。

### (2) デジタルファントムの解析

デジタルファントムは、均一な HOMO、不均一な HETER01~7、の 8 種類を解析した。均一と不均一の判別は領域解析の 6 特徴量で可能であった。また、不均一パターンの判別では、特徴量によって区別できる不均一パターンが異なっていた。

次に画像のボケの影響を検討するために、ガウシアンフィルタ半値幅を変えた画像を解析した。均一と不均一を区別できた特徴量は、半値幅 0mm では 19 特徴量であったのに対し、半値幅 6mm では 15 特徴量であった。また、半値幅が大きくなると、サイズゾーン行列の特徴量は大きく変化したのに対し、濃度共起行列の特徴量の変化は比較的小さい傾向であった。以上の結果より、PET 画像の radiomics 解析では、ガウシアンフィルタ半値幅が結果に大きな影響をおよぼし、影響の程度は解析法によって異なることが明らかになった。

### (3) 模擬ファントムを用いた解析

PET/CT 装置にてモザイク状模擬ファントムを撮影し、画像再構成時の平滑化フィルタが解析結果に与える影響について検討した。均一ファントムでは半値幅を大きくすると、5 つの特徴量は減少し、5 つの特徴量は増大した。不均一ファントムでは、4 つの特徴量が半値幅の影響を受けにくかった。均一と不均一の判別は半値幅によって異なっていた。

PET/CT 装置にて球形模擬ファントムを用いて呼吸性移動の影響が解析結果に与える影響を検討した。静止状態では 8 特徴量にて均一と不均一を区別できた。移動状態ではすべての特徴量に変化した。2 特徴量にて均一と不均一を区別できた。以上の結果より、被検体の移動の影響を受けにくい特徴量があることが明らかになった。

### (4) 神経変性疾患の症例

臨床の分子イメージング画像を用いて、不均一性評価の鑑別診断における有用性を検討した。対象は PD と DLB の DaT-SPECT 画像の線条体である。

線条体集積は DLB が低く、左右差は PD が大きかった。また、尾状核/被殻比は DLB が低い傾向であった。臨床的に、PD では症状の左右差が大きいこと、DLB では神経変性が線条体内で一様に生じることと合致する結果であった。

テクスチャ解析では、単変量解析、ROC 解析、多変量解析によって領域解析の 5 特徴量で有意差が見られ、全体解析および局所解析では有意差のある特徴量はなかった。PD では線条体の中でも被殻の変性が顕著にみられ、DLB では線条体が一様に変性するといわれている。両者を鑑別するためには、いくつかのピクセルのまとまりで評価する領域解析が適していたと考えられ、空間的位置関係を見れない全体解析や隣り合うピクセル相互の関係を解析する局所解析では差が見れなかったものと考えられる。

### (5) まとめ

本研究において、分子イメージング画像の不均一性評価を行うプログラムを作成し、43 特徴量の radiomics 解析を行うことが可能となった。このプログラムを使用し、分子イメージングの

不均一性評価では、画像再構成時に使用するガウシアンフィルター半値幅が結果に大きな影響をおよぼし、影響の程度は解析法によって異なることが明らかになった。また、撮影中の被検体の移動は不均一性評価に影響するが、濃度共起行列の Entropy は影響を受けにくいということが明らかになった。また、神経変性疾患の PD と DLB の鑑別診断においては、radiomics 解析の中の領域解析が適していたと考えられ、病理組織学的背景を反映する結果が得られた。

<引用文献>

- 1) Gerlinger M, et al. N Engl J Med 2012; 366: 883-892.
- 2) Baba S, et al. Ann Nucl Med 2011, 25: 7016.
- 3) Haralick RM, et al. IEEE Trans Syst Man Cybern. 1973; 3: 610-621.
- 4) Miwa K, et al. Eur J Radiol. 2014; 83: 715-719.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 0件／うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Toshiki Takeshita, Taiki Magome, Keishin Morita, Yuji Tsutsui, Kazuhiko Himuro, Shingo Baba, Masayuki Sasaki
2. 発表標題 Influence of respiratory motion on radiomics analyses of intratumoral heterogeneity in PET/CT imaging
3. 学会等名 第74回 日本放射線技術学会総会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ayano Shoji, Keishin Morita, Toshiki Takeshita, Yuji Tsutsui, Kazuhiko Himuro, Shingo Baba, Masayuki Sasaki
2. 発表標題 Influence of a Gaussian filter on the evaluation of the PET heterogeneity
3. 学会等名 第74回 日本放射線技術学会総会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ayano Shoji, Keishin Morita, Toshiki Takeshita, Naoki Hashimoto, Saki Kimoto, Yuji Tsutsui, Kazuhiko Himuro, Shingo Baba, Masayuki Sasaki
2. 発表標題 A Gaussian filter influenced the evaluation of heterogeneity on PET images
3. 学会等名 65th Annual Meeting, Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 庄司彩乃、守田圭伸、橋本直樹、竹下利貴、木本沙希、筒井悠治、氷室和彦、馬場眞吾、佐々木雅之
2. 発表標題 ヒートマップを用いたPET不均一集積とテクスチャー特徴量の関係
3. 学会等名 第38回日本核医学技術会総会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ayano Shoji, Keishin Morita, Toshiki Takeshita, Go Akamatsu, Akira Maebatake, Yuji Tsutsui, Kazuhiko Himuro, Shingo Baba, Masayuki Sasaki
2. 発表標題 The influence of a post filter for evaluating heterogeneity on PET images
3. 学会等名 64th Annual Meeting, Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ayano Shoji, Keishin Morita, Naoki Hashimoto, Yuji Tsutsui, Kazuhiko Himuro, Shingo Baba, Masayuki Sasaki
2. 発表標題 The characteristics of parameters in texture analysis for evaluating heterogeneity
3. 学会等名 第37回日本核医学技術会総会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Aya Takashima, Natsumi Shimokawa, Yuji Tsutsui, Shingo Baba, Masayuki Sasaki
2. 発表標題 The usefulness of texture analysis analyzing heterogeneous uptake on DaT SPECT images for the differential diagnosis.
3. 学会等名 第75回 日本放射線技術学会総会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高島彩、下川夏実、勝部俊、椿悠馬、筒井悠治、馬場真吾、佐々木雅之
2. 発表標題 脳ドパミントランスポータSPECTによる鑑別診断におけるradiomics解析の有用性の検討.
3. 学会等名 第39回 日本核医学技術学会総会学術大会
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
研究 分担者	藪内 英剛  (YABUUCHI HIDETAKE)  (70380623)	九州大学・医学研究院・教授    (17102)	
研究 分担者	有村 秀孝  (ARIMURA HIDETAKA)  (20287353)	九州大学・医学研究院・教授    (17102)	