

令和 6 年 5 月 24 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K08149

研究課題名（和文）超高精細形態画像と機能画像の統合解析による早期肺癌の次世代予後予測モデルの確立

研究課題名（英文）Establishment of a next-generation prognostic model for early-stage lung cancer by integrated analysis of ultra-high-resolution morphological and functional images.

研究代表者

岩野 信吾（Iwano, Shingo）

名古屋大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：90335034

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、高精細CTとFDG-PET/CTの3次元画像解析・AIによって原発性肺癌の浸潤性・予後を統合的に予測できるバイオマーカーを探索した。コロナ禍の影響で研究期間が5年間に延長したが、以下の4つの知見について学会発表・学術論文として公表した。

1) 造影dual-energy CTによる3次元ヨード密度計測によって肺癌の予後予測が可能である。2) PET/CTの定量データによって非小細胞肺癌の縦隔リンパ節転移診断が可能となる。3) 超高精細CT所見に基づいて原発性肺癌の胸壁浸潤を診断できる。4) 肺癌の5mm厚のCT画像からバーチャル高精細CT画像を生成する人工知能を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

この研究成果は、原発性肺癌の診断と予後予測を飛躍的に向上させる新しい方法を提供しました。高精細CTとFDG-PET/CTを活用し、AIを用いて得られたデータから、より正確な診断と予後予測が可能となりました。特に、造影dual-energy CTや超高精細CTによる新たな診断法や、AIによる画像生成技術の開発は、医療現場での迅速かつ的確な治療方針の決定に寄与し、患者の生存率向上と医療費の削減に大きく貢献します。

研究成果の概要（英文）：In this study, we searched for biomarkers that can predict the invasiveness and prognosis of primary lung cancer in an integrated manner by 3D image analysis and AI of high-definition CT and FDG-PET/CT. The study period was extended to five years due to the Corona disaster, but the following four findings were published as conference presentations and scientific papers.

1) 3D iodine density measurement by contrast-enhanced dual-energy CT can predict the prognosis of lung cancer; 2) quantitative PET/CT data can diagnose mediastinal lymph node metastasis in non-small cell lung cancer; 3) chest wall invasion of primary lung cancer can be diagnosed based on ultra-high-resolution CT findings; 4) 5 mm artificial intelligence to generate virtual high-resolution CT images from 5 mm thick CT images of lung cancer.

研究分野：放射線医学

キーワード：原発性肺癌 高精細CT PET/CT

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

原発性肺癌の TNM 臨床病期分類 (cTNM) は胸部 CT を基本に決定される。さらに手術が行われた症例については病理組織学的所見を加えた病理病期分類 (pTNM) が決定される。最新の cTNM 分類では T 因子の規定について、CT 上の充実成分径によって T 因子・病期が細かく規定されている。これは、末梢型肺癌の多くを占める肺腺癌がスリガラス影と充実成分が混在した部分充実型結節を呈することが多く、その充実成分が予後に影響する病理学的浸潤成分に相当することが明らかになったためである。しかし現実には充実成分径と病理学的浸潤径が一致せず、cTNM と pTNM が乖離する症例がしばしば存在する。これは従来型 CT の空間分解能の限界による計測誤差に加え、形態診断だけでは腫瘍の機能を完全には診断できないことが原因である。

従来型 CT の高精細 CT はスライス厚 0.5mm - 2mm で撮影されるのが一般的である。超高精細 CT はスライス厚 0.25mm で生体をスキャンすることができ、さらに画像再構成マトリクスを 1024 とすることで最大 0.14mm の空間分解能が得られ、従来型 CT よりも飛躍的に 3 次元の空間分解能が向上している。一方で、腫瘍の糖代謝を反映する機能画像 FDG-PET は CT より空間分解能は劣るものの、小型肺癌の浸潤性や予後の診断に優れていることを応募者は報告している。これらの超高精細形態・機能画像の統合的画像診断によって、より精度の高い肺癌の浸潤性や予後予測が可能になると考えられる。

2. 研究の目的

本研究では肺癌の高精細・超高精細 CT 画像、FDG-PET 画像について Computer-aided diagnosis (CAD) と AI を用いた 3 次元画像解析を行い、以下の 4 点の解明を目的とした。

- 1) 肺癌の縦隔リンパ節診断における PET の新しいバイオマーカーの確立
- 2) 高精細 CT の 3 次元画像解析による予後予測バイオマーカーの探索
- 3) 超高精細 CT による胸壁浸潤癌の診断
- 4) 肺癌の画像生成 AI の開発と臨床応用

3. 研究の方法

研究代表者の所属する名古屋大学医学部附属病院は東海地方の呼吸器疾患の診療・研究の中心施設であり、臨床・病理データの蓄積に関しては当地方で随一であり、年間 300 例以上の肺癌の手術が行われている。呼吸器内科・外科では月間 40 例以上の胸部 3D-CT が撮影されている。研究代表者は放射線診断専門医としてこれらの CT 画像を全て読影して読影レポートを添付し、各科との共同研究も行っている。

2006 年以降のこれらの膨大な 3D-CT と FDG-PET/CT の DICOM 画像データはすべて PACS サーバーに保管されており、研究代表者はこれらに常時アクセスできる権限を有している。所属する大学院生も放射線科医であり、研究の過程で開発された CAD を用いた臨床症例の読影実験を行うことが可能な環境である。手術により病理病期診断が得られやすく、長期間の臨床経過を追うこ

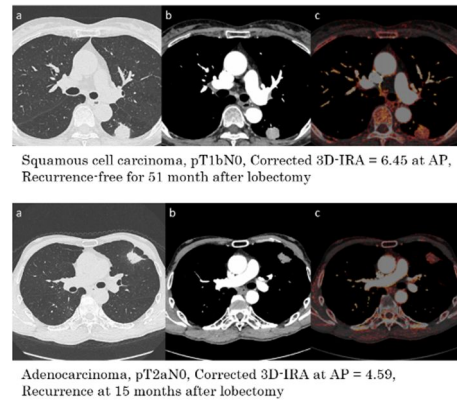
とのできる原発性肺癌を主な対象疾患とした。

2019年11月に名古屋大学医学部附属病院に臨床診断用の超高精細CTが設置され、肺癌の術前検査にも使用されることになり、この超高精細CT画像データの解析も可能となった。名古屋大学医学部附属病院生命倫理審査委員会の承認を受けて、PACSサーバーおよび電子カルテから肺癌のCT、PET/CT、病理・臨床経過の統合データベースを作成し、それらを利用して肺癌の浸潤性・予後に関する新しいバイオマーカーを探索し、算出された定量的指標と、病理所見や臨床経過（術後再発）を比較した。さらにDeep Learningにより過去の5mm厚の画像から高精細な3次元画像を生成するAIの開発をおこなった。

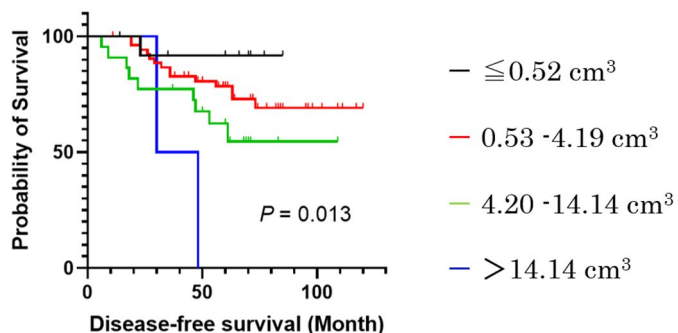
4. 研究成果

当初は3年間の研究期間を設定していたが、2020年から2023年にかけて新型コロナウイルス感染症のパンデミックにより、学会活動が制限されたため、最終的な研究期間は5年間となった。その間に主に以下の4つの知見について学会発表および論文執筆を行った。

(1) 造影CTにおいてdual-energy撮影を行うことで肺結節内の平均ヨード密度を計算することができる。研究代表者らはこのヨード密度が肺癌の組織型や浸潤性に関連することを、これまでの研究で明らかにしていたが、それが予後と関連するかについては検討されたことがなかった。そこで直径3cm以下の小型肺癌について腫瘍内のヨード密度が予後予測因子となることを120例の観察研究で明らかにした。本研究成果はCancer Imaging誌（2021年）に掲載された。



(2) CT上で腫瘍の一部がすりガラス影を呈する部分充実型肺癌において、その内部の充実成分体積が予後予測因子となることを研究代表者らは報告している。その中で特に0HU以上の高吸収域の体積が予後に強く相関することが示されていた。そこですりガラス影のない充実型の肺腺癌についても同様の知見が得られるか3次元CT画像解析を行い、やはり0HU以上の高吸収域の体積が予後に深く関連することを明らかにした。

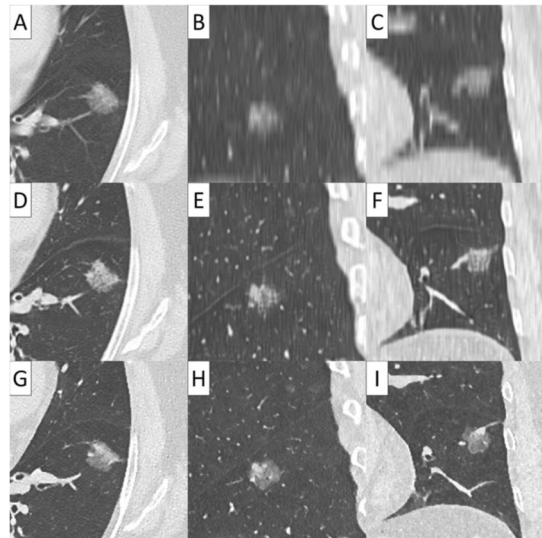


本研究成果はQuant Imaging Med Surg誌（2023年）に掲載された。

(3) FDG-PET/CTは肺癌のリンパ節転移や遠隔転移の診断に有用で臨床病期診断に必須の検査とされている。これまでのPET/CT検査では、定量的指標としてSUVmax値が主に用いられてきたが、近年では腫瘍体積を考慮したMetabolic Tumor Volume (MTV)やTotal Lesion Glycolysis (TLG)が新たな指標として提唱されている。そこで本研究では縦隔リンパ節転移の診断能についてMTVやTLGを検討し、TLGがSUVmaxよりも診断に有用であることを示した。

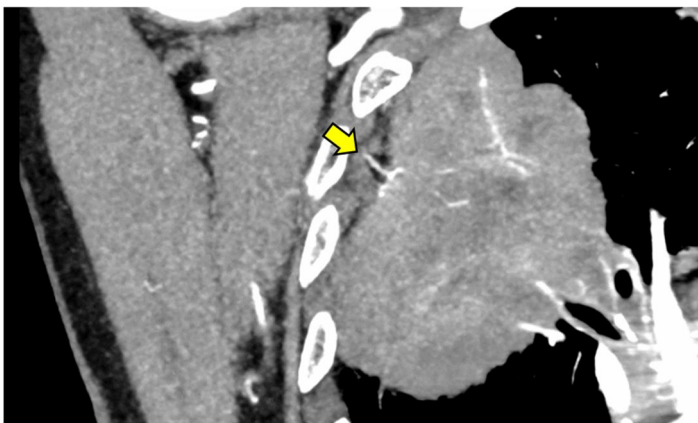
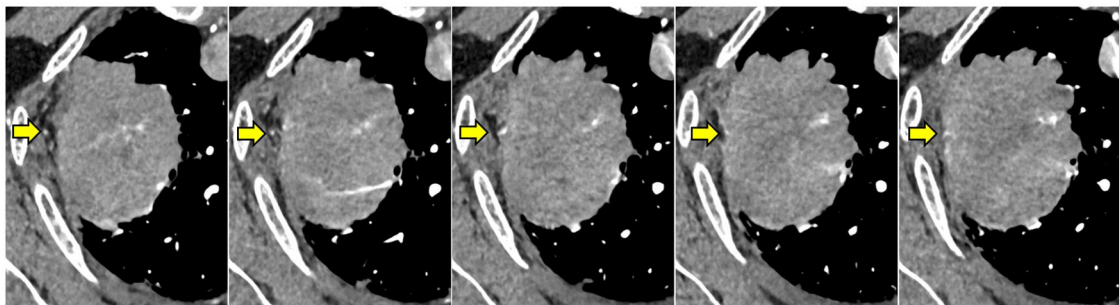
本研究成果は BMC cancer 誌 (2021 年) に掲載された。

(4) 現行の TNM 分類においては肺癌の T 因子は高精細 CT で撮影した腫瘍内の充実成分のサイズによって規定される。ただしスクリーニング検査のために一般的に用いられている 5mm 厚の CT 画像では空間分解能の低さから正確に充実成分径を計測することができない。そこで Deep Learning を用いて、5mm 厚の画像から擬似的な高精細 CT 画像 (virtual thin-section CT) を生成する AI を開発し、この AI によって正確に充実成分径を計測することができることを明らかにした。



本研究成果は Scientific Reports 誌 (2023 年) に掲載された。

(5) 肺癌の胸壁浸潤は、肋骨破壊を伴っていれば診断はさほど難しくないが、壁側胸膜浸潤にとどまっている場合の画像診断は困難であった。そこでスライス厚 0.25mm、1024 マトリクスの超高精細 CT を用いて胸壁浸潤癌が診断できるかどうかを検討した。その結果、超高精細 CT で胸壁から腫瘍に分布する血管が認められた場合、胸壁浸潤の可能性が高いことを明らかにした。



Coronal view

本研究成果について第 81 回日本医学放射線学会総会 (2022 年) で発表し、CYPOS 賞を受賞した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Iwano Shingo, Kamiya Shinichiro, Ito Rintaro, Kudo Akira, Kitamura Yoshiro, Nakamura Keigo, Naganawa Shinji	4. 巻 13
2. 論文標題 Measurement of solid size in early-stage lung adenocarcinoma by virtual 3D thin-section CT applied artificial intelligence	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 21709
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-48755-5	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 Kato Taketo, Iwano Shingo, Hanamatsu Yuki, Nakaguro Masato, Emoto Ryo, Okado Shoji, Sato Keiyu, Noritake Osamu, Nakanishi Keita, Kadomatsu Yuka, Ueno Harushi, Ozeki Naoki, Nakamura Shota, Fukumoto Koichi, Takeuchi Tamotsu, Karube Kennosuke, Matsui Shigeyuki, Chen-Yoshikawa Toyofumi Fengshi	4. 巻 13
2. 論文標題 Prognostic impact of highly solid component in early-stage solid lung adenocarcinoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Quantitative Imaging in Medicine and Surgery	6. 最初と最後の頁 5641 ~ 5652
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/qims-23-36	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 Momoki Yohei, Ichinose Akimichi, Nakamura Keigo, Iwano Shingo, Kamiya Shinichiro, Yamada Keiichiro, Naganawa Shinji	4. 巻 19
2. 論文標題 Development of automatic generation system for lung nodule finding descriptions	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 0300325 ~ 0300325
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0300325	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 Iwano Shingo, Kamiya Shinichiro, Ito Rintaro, Nakamura Shota, Naganawa Shinji	4. 巻 21
2. 論文標題 Iodine-related attenuation in contrast-enhanced dual-energy computed tomography in small-sized solid-type lung cancers is associated with the postoperative prognosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Imaging	6. 最初と最後の頁 7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40644-020-00368-1	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 Nakamura S, et al.	4. 巻 82
2. 論文標題 Micro-computed Tomography Images of Lung Adenocarcinoma: Detection of Lepidic Growth Patterns	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nagoya J Med Sci	6. 最初と最後の頁 25-31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18999/nagjms.82.1.25.	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 Iwano S, et al.	4. 巻 19
2. 論文標題 Postoperative Recurrence of Clinical Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancers: A Comparison Between Solid and Subsolid Nodules	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Imaging	6. 最初と最後の頁 33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40644-019-0219-3.	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 Iwano S, et al.	4. 巻 44
2. 論文標題 Utility of Metabolic Parameters on FDG PET/CT in the Classification of Early-Stage Lung Adenocarcinoma: Prediction of Pathological Invasive Size	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clin Nucl Med	6. 最初と最後の頁 560-565
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/RLU.0000000000002591.	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 Nakanishi Keita, Nakamura Shota, Sugiyama Tomoshi, Kadomatsu Yuka, Ueno Harushi, Goto Masaki, Ozeki Naoki, Fukui Takayuki, Iwano Shingo, Chen-Yoshikawa Toyofumi Fengshi	4. 巻 21
2. 論文標題 Diagnostic utility of metabolic parameters on FDG PET/CT for lymph node metastasis in patients with cN2 non-small cell lung cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 983
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-021-08688-6	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5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 岩野信吾、伊藤倫太郎、神谷晋一郎、中村彰太、芳川豊史、長縄慎二
2. 発表標題 胸壁浸潤癌の超高精細CT所見の検討
3. 学会等名 日本医学放射線学会第172回中部地方会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Shingo Iwano, Rintaro Ito, Shinichiro Kamiya, Nakamura Shota, Toyofumi Yoshikawa, Shinji Naganawa
2. 発表標題 CT findings of lung cancer involving the Chest Wall
3. 学会等名 第82回日本医学放射線学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岩野信吾、伊藤倫太郎、神谷晋一郎、中村彰太、芳川豊史、長縄慎二
2. 発表標題 小型胸壁浸潤癌の胸部CT所見
3. 学会等名 第14回呼吸機能イメージング研究会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Shingo Iwano, Shinichiro Kamiya, Rintaro Ito, Akira Kudo, Yoshiro Kitamura, Keigo Nakamura, Shinji Naganawa
2. 発表標題 Measurement of Solid Size in Early-Stage Lung Adenocarcinoma by Virtual Thin-Section CT-applied Artificial Intelligence
3. 学会等名 ECR 2022（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岩野信吾、神谷晋一朗、伊藤倫太郎、工藤彰、北村嘉郎、中村佳児、長縄慎二
2. 発表標題 AIによる肺癌のCT画像の高精細化
3. 学会等名 第13回呼吸機能イメージング研究会学術集会
4. 発表年 2022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	中村 彰太 (Nakamura Shota) (20612849)	名古屋大学・医学部附属病院・講師 (13901)	
研究分担者	伊藤 信嗣 (Ito Shinji) (50597846)	名古屋大学・医学部附属病院・講師 (13901)	
研究分担者	伊藤 倫太郎 (Ito Rintaro) (80813336)	名古屋大学・医学系研究科・特任助教 (13901)	

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
---------	---------