

令和 5 年 6 月 5 日現在

機関番号：82606

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17252

研究課題名（和文）高精細CT・深層学習画像再構成を用いた骨差分ヨード画像の開発

研究課題名（英文）Development of Bone Subtraction Iodine Imaging Using High-Resolution CT and Deep Learning Image Reconstruction

研究代表者

檜山 貴志（HIYAMA, Takashi）

国立研究開発法人国立がん研究センター・東病院・医長

研究者番号：40807278

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、骨差分ヨード画像を用いることで、従来のCTでは困難であった骨内の造影効果を描出し、腫瘍の進展範囲をより正確に評価することができた。また、金属アーチファクトが重なるような部位では、腫瘍と周囲組織のコントラストを増強させ、金属アーチファクト自体を差分し不明瞭化させることで、腫瘍の進展範囲をより正確に描出できた。この技術により、より正確な腫瘍進展の評価ができる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

CTは簡便、短時間で全身を撮影でき、がん診療において不可欠な検査である。しかし、CTではコントラスト分解能が低いため、骨浸潤や硬膜浸潤の評価は困難で、MRIに頼らざるを得なかった。本研究では造影前後のCT画像をサブトラクションして、造影剤（ヨード）が入った部位のみを描出する骨差分ヨード画像を作成した。これにより骨浸潤の範囲が描出できるようになった。本研究により、CTでのがんのステージがより正確になり、適切な治療を選択できることが期待できる。

研究成果の概要（英文）：In this study, bone subtraction iodine imaging allowed us to visualize contrast enhancement within bone, which is difficult with conventional CT, and more accurately assess the extent of tumor invasion. In addition, in areas where metallic artifacts overlap, we were able to more accurately delineate the extent of tumor spread by improving the contrast between the tumor and surrounding tissues and subtracting the artifact itself. This technique is expected to provide a more accurate assessment of tumor extension.

研究分野：放射線医学

キーワード：高精細CT 深層学習 サブトラクション 頭頸部がん BSI画像

1. 研究開始当初の背景

CTにおけるがん画像診断の限界

がんは日本の死亡原因の第一位であり、治療においては正確な病期診断が必要である。CTは全身の画像を短時間で撮影できるため、がんの局所評価・遠隔転移評価に不可欠な検査であり、MRIよりも頻用されている。しかし、CTのコントラスト分解能は低く、実臨床では骨内や骨に隣接する硬膜などの軟部組織に対する評価は困難であり、MRIに頼る必要があった。

ヨード（造影剤）分布画像

CTでコントラスト分解能を改善する方法として、ヨード造影剤を用いた造影CTがある。しかし、造影CTでも骨内や硬膜の造影効果は骨のアーチファクト等により評価困難である。この問題は造影剤のみの分布を表す画像を作成することで解決可能と考えられる。

造影剤の分布を画像化する方法として、Dual-energy CTとサブトラクション法がある。Dual-energy CTは2種類の電圧を使用し、ヨードを検出する方法であるが、骨組織とヨードを区別するには至っておらず、骨内の造影効果の評価はできない。

一方、造影前後のCT画像を差分するサブトラクション法を応用した骨差分ヨード（bone subtraction iodine: BSI）画像では、骨内や軟部組織内の造影剤の分布も描出可能であり、造影MRIに類似した画像が得られる。さらに、空間分解能の高い高精細CTや深層学習画像再構成を組み合わせることにより、BSI画像の画質改善が期待される。

2. 研究の目的

本研究の目的はBSI画像を開発・改良し、頭頸部がん深達度評価（下顎骨浸潤、硬膜浸潤、軟部組織浸潤など）をBSI画像で行い、診断能を検証し、CTの新たな画像法として確立させることである。

3. 研究の方法

造影前後のCT画像からサブトラクション画像を作成し、以下の項目を検討した。

(1) 上咽頭癌頭蓋底浸潤の診断能評価（引用文献）

病理学的に上咽頭癌と診断され、造影CT検査を行った連続した47人を対象とし、造影MRI又はvolume dataが撮影されていない3人を除外し、最終的に44人が評価対象となった。BSI画像はヨード造影剤100mlを注入速度2.5 mL/秒で投与し、造影剤注入後7秒、70秒でvolume scanを撮像し、差分することで取得した。画像評価は盲検化された放射線診断専門医2名が行った。最初に、通常の造影CT（Conventional CT: CCT）単独で蝶形骨体部、斜台、左右翼状突起、左右錐体尖の6か所で5段階評価を行い、4週間以降にCCTにBSI画像を加えて、再評価した。最終scoreは2人のコンセンサスによって得た。頭蓋底浸潤の標準参照として、造影MRIを用いて、T1強調像低信号かつ造影効果を有する所見を浸潤ありとして判定した。CCT単独とCCT+BSI画像の診断能を感度・特異度、ROC曲線にて評価した。感度と特異度はスコア3以上を陽性とした結果から算出し、McNemarテスト、generalized estimating equationsにて比較検討を行った。診断能はROC曲線とAUCにて両者を比較した。

(2) 舌癌の描出能改善効果の検討（引用文献）

病理学的に舌癌と診断され、造影CT検査を行った連続した84例を対象とした。うち、舌癌治療歴があるもの、MRIが撮影されていないものなどを除外した57例が最終的な評価対象となった。画像は盲検化された放射線診断専門医2名によって評価された。最初に金属アーチファクト低減処理を併用した造影CT（Single Energy Metal Artifact Reduction CT: sCT）のみ、1カ月の期間を開けてsCTにBSI画像も参照して、アーチファクトの5段階評価（アーチファクトスコア）、画像ノイズ、コントラスト雑音比（contrast-to-noise ratio; CNR）による定量的評価、腫瘍描出能の5段階評価（腫瘍描出スコア）を行った。腫瘍が描出された症例では、腫瘍サイズおよび腫瘍深達度（depth of invasion; DOI）を測定した。造影MRIも同様に評価した。アーチファクトスコアおよび腫瘍描出スコアは、ウイルコクソンの符号順位和検定にて評価した。多重比較にはボンフェローニ補正を適用した。画像ノイズとCNRは対応のあるt検定を使用して評価した。各モダリティでの検出可能または測定可能な症例数は、2検定を使用して比較した。Shapiro-Wilk検定で腫瘍サイズとDOIが正規分布していないことが示されたため、腫瘍の大きさとDOIに関する、画像測定と病理学的測定値の相関関係はスピアマン相関関係を使用して評価した。

4. 研究成果

(1) 上咽頭癌頭蓋底浸潤の診断能評価 (引用文献)

すべての部位を総合した場合、CCT + BSI 画像の感度 (93%) は、CCT 単独 (79%) よりも、有意に高く ($P = 0.02$)、部位別では、斜台において CCT + BSI 画像のほうが有意に高かった ($P = 0.03$, 表 1)。また、特異度に関しても、すべての部位を総合した場合、CCT + BSI 画像の特異度 (96%) は、CCT 単独の特異度 (86%) よりも有意に高く ($P = 0.01$)、部位別では、蝶形骨体・翼状突起基部において CCT + BSI 画像のほうが有意に高かった (斜台: $P = 0.04$, 翼状突起: $P = 0.01$)。

ROC 解析では、CCT + BSI 画像の複合診断の方が、CCT 単独に比べ、AUC の向上が認められた (CCT 単独 AUC=0.90, CCT+BSI 画像 AUC = 0.98, $P < .0001$, 図 1)。

本研究の結果から、BSI 画像を併用して CCT を評価したほうが、CCT 単独で上咽頭癌の頭蓋底浸潤を評価するよりも高い診断能が得られ、BSI 画像を併用することで、CCT と MRI を併用した診断能により近くなることが示された。CCT+BSI 画像では骨破壊なしに骨内に浸透性に広がる病変を検出できることで感度が向上し、また、骨硬化性変化内の造影効果の有無を判定できることで、特異度を向上させることができた。BSI 画像が有用であった代表的な症例を図 2 に示す。上咽頭癌のステージング評価 (特に MRI 禁忌の症例) や放射線照射の治療計画の際に役立つ可能性が示された。

表 1 CCT, CCT+BSI 画像の診断能の結果

		真陽性	真陰性	偽陰性	偽陽性	感度 (%)	P 値	特異度 (%)	P 値	陽性的中率 (%)	陰性的中率 (%)
蝶形骨体	CCT 単独	18	14	4	8	82 (60-95)	0.625	64 (41-83)	0.039‡	69	78
	CCT+BSI 画像	20	21	2	1	91 (71-99)		95 (77-100)		95	91
斜台	CCT 単独	11	22	9	2	55 (32-77)	0.031†	92 (73-99)	1.000	85	71
	CCT+BSI 画像	17	22	3	2	85 (62-97)		92 (73-99)		89	88
翼状突起基部	CCT 単独	17	60	1	10	94 (73-100)	0.157	86 (75-93)	0.012†	63	98
	CCT+BSI 画像	18	68	0	2	100 (81-100)		97 (90-100)		90	100
錐体尖部	CCT 単独	20	59	4	5	83 (63-95)	0.221	92 (83-97)	0.306	80	94
	CCT+BSI 画像	23	61	1	3	96 (79-100)		95 (87-99)		88	98
全部位総合	CCT 単独	66	155	18	25	79 (68-87)	0.016†	86 (80-90)	0.010†	73	90
	CCT+BSI 画像	78	172	6	8	93 (85-97)		96 (91-98)		91	97

脚注: カッコ内の数値は 95%信頼区間を示す。CCT = conventional CT, BSI = bone subtracted iodine

† $P < 0.05$, generalized estimating equations による。

‡ $P < 0.05$, McNemar's test による。

図 1 . CCT と CCT+BSI 画像の全部位を統合した結果の ROC 曲線と ROC 曲線下面積 (AUC: area under the curve) を示す。CCT+BSI 画像の AUC (AUC=0.98, $P < 0.001$) は CCT 単独の AUC (AUC=0.90) よりも有意に大きい。

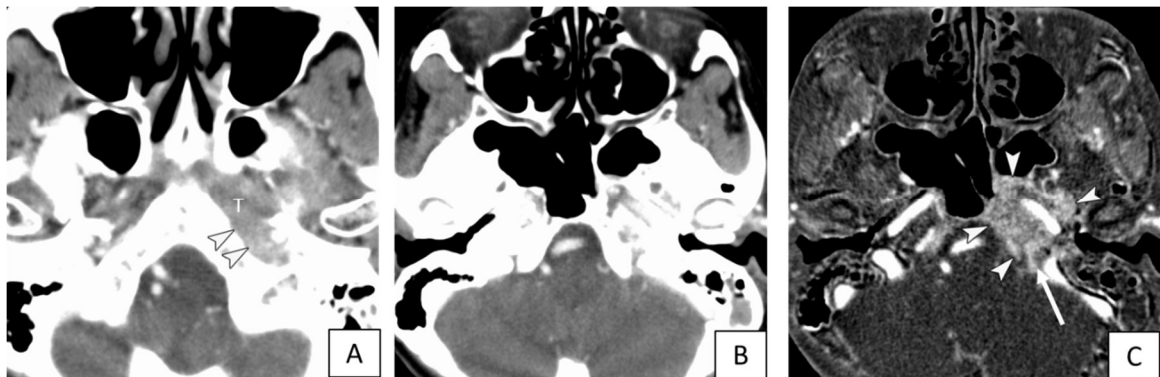
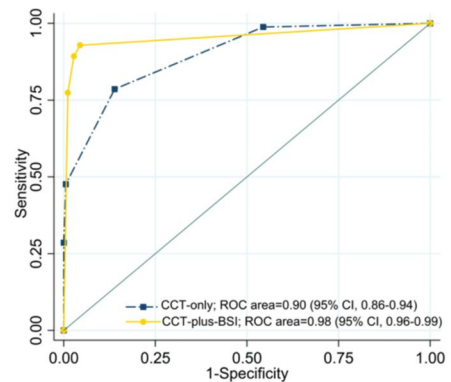


図 2 . BSI 画像が有用であった症例。A, B) CCT . 腫瘍 (T) が描出されており、破裂骨への進展を認める (矢頭)。この直上のレベル (B) では頭蓋底骨への浸潤は指摘困難である。C) BSI 画像 . 腫瘍の進展が明瞭に描出されており (矢頭)、頸静脈孔への進展も描出されている (矢印)

(2) 舌癌の描出能改善効果の検討 (引用文献)

アーチファクトスコアの中央値 (四分位範囲) は、BSI 画像 (3 [2~4]) の方が sCT (2 [1~3])

よりも有意に高かった ($p < 0.001$, 図 1). 画像ノイズには有意な差を認めしたが (平均 \pm 標準偏差; sCT: 48.3 ± 27.8 HU, BSI 画像: 28.2 ± 9.63 HU, $p < 0.0001$), CNR には有意差はなかった (sCT: 2.45 ± 1.15 , BSI 画像: 2.70 ± 1.26 , $p = 0.31$). 腫瘍描出スコアの中央値 (四分位範囲) は, sCT, sCT + BSI 画像, MRI でそれぞれ 1 (1~3), 3 (2~4), 4 (4~5) であり, ボンフェローニ補正を伴うウィルコクソンの符号順位検定により, モダリティ間の有意な差が明らかとなった ($p < 0.001$).

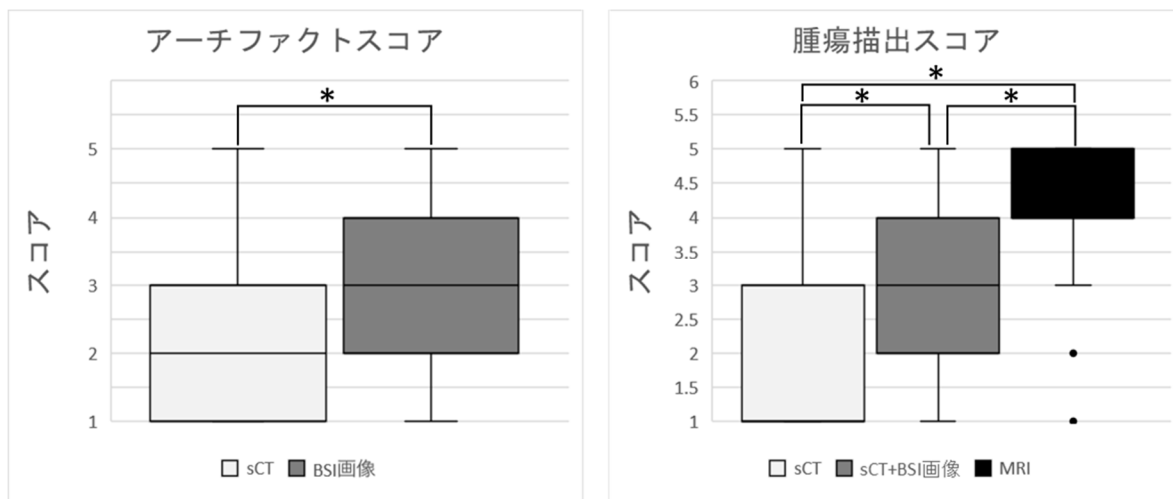


図 3 アーチファクトスコアと腫瘍描出スコアの箱ひげ図. ボックスは各モダリティのスコアの 25 パーセンタイルと 75 パーセンタイルに対応している. ひげは最大値と最小値を示す. ボックス内の線は中央値を表す. 腫瘍描出スコアにおける sCT と MRI の中央値は, それぞれ 1 と 4 である. * $p < 0.001$.

sCT + BSI 画像の検出可能な症例数は, sCT よりも優位に多かった (36/57 症例 [63.2%] 対 21/57 症例 [36.8%], $p < 0.05$). いずれの評価者でも腫瘍サイズが測定可能であった症例数は, sCT で症例数 17/57 (29.8%), sCT + BSI 画像で症例数 30/57 (52.6%), MRI で症例数 46/57 (80.7%) であり, sCT と sCT + BSI 画像の間では有意な差はなかった ($p = 0.396$). いずれの評価者でも DOI が測定可能であった症例数は, sCT で症例数 17/57 (29.8%), sCT + BSI 画像で症例数 33/57 (57.9%), MRI で症例数 49/57 (86.0%) であり, モダリティ間で有意な差を認めた ($p < 0.05$). 腫瘍サイズと DOI の両方について測定可能な症例数は, sCT で症例数 17/57 (29.8%), sCT + BSI 画像で症例数 29/57 (50.9%), MRI で症例数 46/57 (80.7%) であり, sCT と sCT + BSI 画像の間では有意な差はなかった ($p = 0.07$).

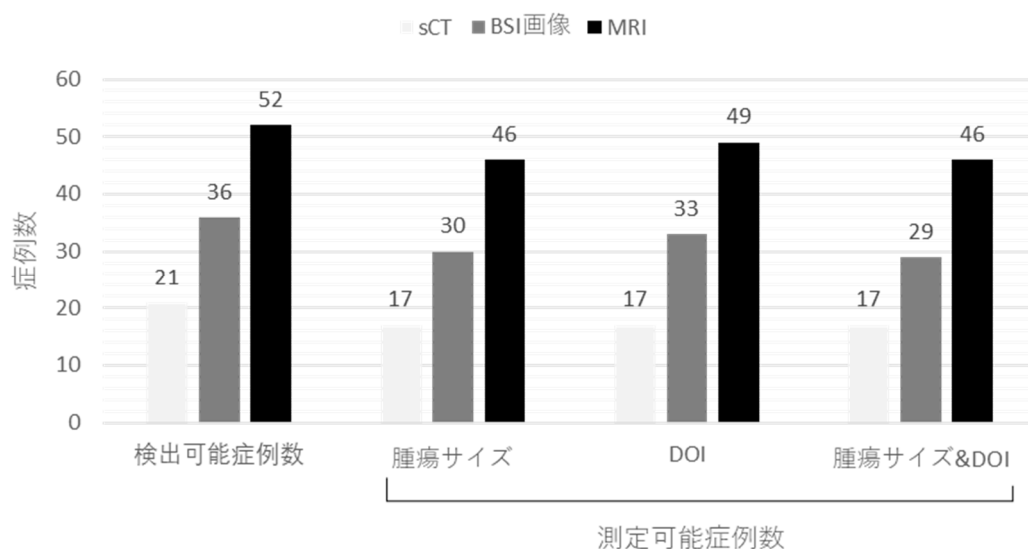


図 4 各モダリティにおける検出可能症例数と測定可能症例数. 測定可能症例数には腫瘍サイズ, 腫瘍深達度 (depth of invasion; DOI), および腫瘍サイズと DOI の両方が測定可能な症例数が含まれる.

各評価者の放射線学的測定値と病理学的測定値の相関分析では、腫瘍サイズにおいては、sCT、sCT + BSI 画像、および MRI でそれぞれ 0.83~0.88、0.78~0.84、および 0.78~0.90 であり、DOI においては、それぞれ 0.85~0.94 と 0.80~0.96 であった。

舌癌のステージングには腫瘍サイズと DOI の評価が必須となっているが、CT では補綴物による金属アーチファクトにより、しばしば評価ができない。BSI 画像を用いることで、検出可能な症例数、および腫瘍サイズと DOI が測定可能な症例数が増加したことが示された。BSI 画像では腫瘍と背景組織のコントラストを強調できることと、アーチファクトを差し引くことで金属アーチファクトを不明瞭化させることによって、描出能が改善した。BSI 画像が有用であった代表的な症例を図 5 に示す。MRI 禁忌である症例、口腔内補綴物や動きによるアーチファクトにより MRI で評価できない症例に有益である可能性が示された。

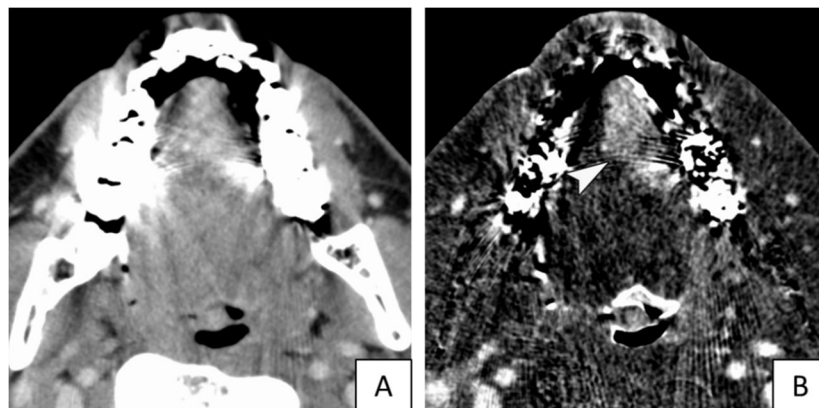


図 5 BSI 画像が有用であった症例。A) sCT では腫瘍は同定できない。B) BSI 画像では腫瘍が明瞭に描出されており、腫瘍サイズや腫瘍深達度の測定が可能である。

総括

BSI 画像により、骨内の造影効果を描出することや金属アーチファクトを不明瞭化し、腫瘍と周囲組織のコントラストを増強させることで、腫瘍の進展範囲をより正確に描出できることが明らかとなった。この技術をさらに発展させることで、より正確な腫瘍進展の評価ができるようになることが期待される。

引用文献

Hiyama T, Kuno H, Sekiya K, et al. Bone Subtraction Iodine Imaging Using Area Detector CT for Evaluation of Skull Base Invasion by Nasopharyngeal Carcinoma. *AJNR Am J Neuroradiol* 2019;40:135-141

Hiyama T, Kuno H, Sekiya K, et al. Subtraction iodine imaging with area detector CT to improve tumor delineation and measurability of tumor size and depth of invasion in tongue squamous cell carcinoma. *Jpn J Radiol* 2022;40:167-176

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 7件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Hiyama Takashi, Kuno Hirofumi, Sekiya Kotaro, Tsushima So, Oda Shioto, Kobayashi Tatsushi	4. 巻 40
2. 論文標題 Subtraction iodine imaging with area detector CT to improve tumor delineation and measurability of tumor size and depth of invasion in tongue squamous cell carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 167 ~ 176
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11604-021-01196-4	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 Masuoka Sota, Hiyama Takashi, Kuno Hirofumi, Morishita Yohei, Sakashita Shingo, Kobayashi Tatsushi	4. 巻 11
2. 論文標題 A case of Epstein-Barr virus-positive mucocutaneous ulcer of the hypopharynx: a mimicker of hypopharyngeal squamous cell carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Cancer Conference Journal	6. 最初と最後の頁 71 ~ 74
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13691-021-00523-w	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 檜山 貴志	4. 巻 38
2. 論文標題 頭頸部癌におけるCT-質の高い読影につなげる画像収集—	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 臨床画像	6. 最初と最後の頁 396-407
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Hiyama Takashi, Kuno Hirofumi, Sekiya Kotaro, Oda Shioto, Kobayashi Tatsushi	4. 巻 41
2. 論文標題 Imaging of Malignant Minor Salivary Gland Tumors of the Head and Neck	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 RadioGraphics	6. 最初と最後の頁 175 ~ 191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1148/rg.2021200062	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 檜山 貴志	4. 巻 -
2. 論文標題 320列面検出器CTを用いた骨差分モード画像の開 発と上咽頭癌頭蓋底浸潤の評価	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 University of Tsukuba Repository	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) なし	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 久野 博文, 檜山 貴志, 小林 達伺	4. 巻 45
2. 論文標題 舌癌の術前画像診断	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 頭頸部癌	6. 最初と最後の頁 392-396
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Hiyama T, Kuno H, Nagaki T, Sekiya K, Oda S, Fujii S, Hayashi R, Kobayashi T.	4. 巻 38
2. 論文標題 Extra-nodal extension in head and neck cancer: how radiologists can help staging and treatment planning	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese journal of radiology	6. 最初と最後の頁 489-506
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11604-020-00929-1	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 檜山 貴志	4. 巻 35
2. 論文標題 エキスパートによる RSNA2019ベストリポート 領域別最新動向:CT&MRIの技術と臨床を中心に頭頸部	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 INNERVISION	6. 最初と最後の頁 5-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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8件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 檜山 貴志
2. 発表標題 頭頸部癌におけるCT 質の高い読影につなげる画像収集と読影のポイント
3. 学会等名 第34回頭頸部放射線研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 Sota Masuoka MD, Takashi Hiyama MD, PhD, Hirofumi Kuno MD, PhD, Kotaro Sekiya DDS, PhD, Shingo Sakashita MD, PhD, Tatsushi Kobayashi MD
2. 発表標題 Where is the primary tumor? Imaging approach for cervical lymph node metastases from an unknown primary tumor.
3. 学会等名 Radiological Society of North America（国際学会）
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 Shioto Oda, Takashi Hiyama, Hirofumi Kuno, Hisashi Fujiwara, Kobayashi Tatsushi, Shingo Sakashita
2. 発表標題 Imaging of Cervical Esophageal Carcinoma: Anatomy, TNM staging, and Pre- and Post-treatment Evaluation.
3. 学会等名 European congress of radiology（国際学会）
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 Takashi Hiyama, Shioto Oda, Hirofumi Kuno, Tatsushi Kobayashi
2. 発表標題 Subtraction Iodine Imaging Using Area Detector CT for Improving Tumor Delineation and Measurability of Size and Depth of Invasion in Tongue Squamous Cell Carcinoma
3. 学会等名 Radiological Society of North America（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masafumi Sakai, Takashi Hiyama, Hirofumi Kuno, Toshitaka Ishiguro, Tsukasa Saida, Tomohiko Masumoto
2. 発表標題 Diagnostic approach from associated extraorbital head and neck findings in patients with orbital pathology
3. 学会等名 Radiological Society of North America (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 檜山貴志
2. 発表標題 各領域研究の進歩1：頭頸部
3. 学会等名 Advanced Medical Imaging 研究会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takashi Hiyama, Hirofumi Kuno, Kotaro Sekiya, Shioto Oda, Tatsushi Kobayashi
2. 発表標題 Imaging of minor salivary gland carcinomas: "Not minor" malignant tumors throughout the head and neck region
3. 学会等名 108th Radiological Society of North America (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 檜山貴志
2. 発表標題 頭頸部癌の病期分類 画像診断のポイント：口腔・咽喉頭
3. 学会等名 頭頸部放射線研究会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Takashi Hiyama	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 221
3. 書名 Chapter 4. Diagnostic Imaging of Oral Cavity Cancer. In Diagnostic Imaging in Head and Neck Cancer. 2020; 51-73.	

〔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
---------	---------