

令和 6 年 6 月 13 日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K09371

研究課題名（和文）クラスタリング手法によるMRI画像解析—聴神経鞘腫の病態解明と先制医療の実現—

研究課題名（英文）Image analysis of vestibular schwannoma with clustering techniques

研究代表者

國枝 武治（Kunieda, Takeharu）

愛媛大学・医学系研究科・教授

研究者番号：60609931

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）：前庭神経鞘腫の自然歴は明らかになっておらず、予後予測には、定量的な画像診断を客観的に確立することが必須である。我々は、画像経過を観察した症例群を教師情報として、自動で腫瘍のセグメンテーションを行う手法を開発した。腫瘍体積や内部性状によっては、自動認識が不安定となったため、充実性腫瘍群に加えて、腫瘍体積が大きく、のう胞成分を多く含む腫瘍群を順次追加して深層学習を繰り返すことで精度改善を図った。学習に用いなかった症例についての自動解析で、比較的高い腫瘍認識の精度を得た。開発した自動認識アルゴリズムは、恣意性を排除した増大評価が可能となり、外来での適切な画像解析を自動化し、予後予測に知見を還元した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

前庭神経鞘腫に関する観察研究の多くは画像上での腫瘍最大径を基準とし、腫瘍増大の定義も一定ではなく、自然歴は明らかになっていない。恣意性がなく、自動化が可能な腫瘍認識法を開発した本研究の成果は、客観的な腫瘍体積増大指標だけでなく、多彩な経過をたどる腫瘍の正確な病態と自然歴といった学術的知見につながる。さらには、経過中に治療介入を行った症例についての解析から、治療介入の正当性だけでなく、脳神経系の機能的変容面からの腫瘍進展・進行に関する新たなバイオマーカーの探索が可能となる。最終的には、臨床面で不必要な検査を減らし、最適な治療介入時期を予測することで、医療の効率を最大限にできる先制医療を実現する。

研究成果の概要（英文）：Since natural history of vestibular schwannomas is not clarified, it is essential to establish quantitative image diagnosis objectively, for purpose of predicting their prognosis. We have developed a new method for automatic tumor segmentation using a group of cases, in whom tumor progression and clinical course has been followed, as training information. Automatic recognition was estimated as unstable, depending on tumor volume and internal characteristics. In addition to the solid tumor group, we successively repeated deep learning to improve accuracy by adding tumor groups with large tumor volumes and/or with cystic components. Automatic analysis of cases not used for learning process resulted in relatively high accuracy of tumor recognition. As a result, the developed automatic tumor recognition algorithm made it possible to evaluate tumor growth without arbitrariness, automated appropriate image analysis in the outpatient setting, and used the knowledge to predict prognosis.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：MRI画像解析 前庭神経鞘腫 セグメンテーション 深層学習 予後予測

1 . 研究開始当初の背景

内耳道から小脳橋角部に進展する神経鞘腫の多くは前庭神経由来であるが、発生母地を特定するのが困難で、聴神経鞘腫と総称される。典型的な経過として、めまい症状で発症し、聴力の低下を来す。従来は、腫瘍増大に伴う圧迫で聴力障害が起こると考えられていたが、様々な分子メカニズムが関与することが示唆されている。更に増大すると、顔面神経麻痺やその他の脳神経麻痺や小脳症状を呈するようになる。病理学的には良性に分類されて腫瘍増大や進展は緩徐であるが、増大して症候を呈する時間的経過は一定ではない。現在の治療としては、外科的摘出術、定位放射線治療、分割放射線照射、ないしは、それらの組み合わせが考えられ、症候性病変に対する治療介入に議論の余地はないが、無症候性や軽度の症状を呈している場合、治療のリスク・ベネフィットが判断に重要である。手術の技量、コンピューター支援、術中モニタリングの発展によって、一定未満のリスクで治療が可能となっている一方、正確な自然経過や病態の予測ができていない状況にあり、厳密にベネフィットをは評価されていない。発症時、もしくは、初期の無症候時に、腫瘍の病態と経過を予測することが個々の症例で可能となれば、不必要な検査を減じ、不必要なリスクを患者に負わせることはなくなる。そのためには、前庭神経鞘腫の正確な病態、自然歴、適切な治療介入の時期と方法を明らかにすることが求められる。

2 . 研究の目的

病理学的には良性で、緩徐な経過にて増大や症状進行を示す前庭神経鞘腫に関して、詳細な自然経過や症状出現の機序は明らかになっていない。理由の一つとして、症例毎の多様性の高さが臨床研究を困難にしていることが挙げられる。そのため、腫瘍の増大・進展を反映する、恣意性が少なく、客観性の高い指標を確立することを始まりとして、クラスタリング手法を用いた新たな MRI 画像解析法を個別の症例に適用して、正確な臨床経過の推移と症状出現・進行に関連する因子を明らかにする。その上で、確立した画像解析法の応用を新規の実症例で検証して、機械学習の手法を組み合わせることで、画像上で腫瘍が認められた初期段階において、腫瘍の病態、経過を予測して、適切な治療介入時期・手法を判断可能にすることを旨とする。これによって、不必要な MRI 検査の反復を減じて、効率を最大化できると同時に、症状出現や進行する前の先制医療を実現する。

3 . 研究の方法

新たな画像解析法を通じて、良性腫瘍の病態と自然歴を明らかにしようとする本研究には、複数年の症例収集・解析・追跡が必要であるが、前庭神経鞘腫の自然歴を明らかにするためには、腫瘍増大と症候性に着目して、臨床経過を反映する諸因子を整理することから始めた（本学臨床研究倫理審査委員会承認、2012021号）。

（1）後方視的研究として、定量的画像診断の確立が必須と考え、愛媛大学医学部附属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科と脳神経外科で自然歴と造影MRI画像の関連を示した症例群

(後方視群)において、腫瘍増大に関する正確な予後予測には、定量的な画像診断を客観的に確立することが欠かせないため、恣意性がなく、MRI画像から自動で腫瘍のセグメンテーションを行う手法を開発して、最も恣意性が少なく、経過を反映する画像上の指標を確立させた。

(2) 同時に、腫瘍増大・症状出現・進行に関する新たなバイオマーカー探索を目的として、各登録症例の術前症状、腫瘍の最大径・体積、症状の経過、といった臨床パラメータを集積する。特に、増大する腫瘍塊による圧迫が症候性の原因と考えられていたが、近年、様々な分子メカニズムが、症状の出現や進行に関与していることが示唆されていることから、外科治療介入にて病理標本を得られた症例において、複数の因子について免疫組織学的検討を行った。

(3) さらには、臨床経過が判明している後方視群において、MRI画像の各ボクセルが持つ画素値の多変量解析をするため、膨大なデータの可視化に優れた自己組織化マップの方法で、MRIクラスタリング画像を作成する。そして、長期間の経過観察を行った症例群を用いて、腫瘍増大の有無を機械学習の手法でSupport Vector Machineによる識別を行い、病理学的所見の差異や増大の有無で腫瘍を分類して予後予測に用いる方針であった。

4. 研究成果

本研究を本格的に始動した時点から、未曾有の COVID-19 感染拡大に対応する必要性から、研究室への出勤が制限され、他施設との解析データ交換だけでなく、共同研究検討を行うにあたって、これまでにない新たな手法やインフラ整備が必要となり、進捗に多大な影響があった。

(1) 定量的画像診断の確立

良性腫瘍の正確な予後予測には、定量的な画像診断を客観的に確立することが必須である。当初の2年間で、恣意性がなく、画像から自動で腫瘍のセグメンテーションを行う手法を開発して精度を検証した。3年目から、耳鼻咽喉科外来で画像と経過の観察をされた患者群を教師情報として用いて、腫瘍認識の自動認識が可能となった。しかし、この群は主に充実性腫瘍が中心で、腫瘍体積が大きくて症候性で外科的治療適応があるような症例や、のう胞成分が過半を占める症例も加えて検証を行うと、認識が安定しないことが判明した。4年目には、脳神経外科が診療・治療の主体となった症例群も含めて調整を行った。具体的には、充実成分が主体でも自動認識が不良のものを初めとして、腫瘍体積が大きいもの、のう胞成分を多く含むものを順次追加して、3D Residual U-Net モデルでの深層学習を繰り返すことで精度の改善を図った。学習に用いなかった300例以上のMRI画像について自動解析を行って、腫瘍の認識精度をDice係数で検討し、 0.825 ± 0.069 という比較的高い結果を得ることができた(国内学会発表)。開発した深層学習アルゴリズムは、恣意性を排除した体積での腫瘍増大評価を実現し、外来での適切なフォローアップに寄与するものと考えられた。

(2) 新たなバイオマーカーの探索

症候性の有無に関しては、増大のみが因子ではないとする先行研究があることから、今後は画像情報だけでなく、分子メカニズムに関連する因子を組み合わせることで、腫瘍の増大・症候化予測など実践的な応用に発展させる方針である。この目的のため、手術治療介入の有無によらず、初診時の画像を順調に蓄積して、症例データベースを確立できたので、経過中に症候性を呈して手術介入が必要になる因子の探索として、摘出標本の病理所見に注目した。特に、限られた症例数の標本で、Ki-67 (MIB-1)、B7 homolog 1 (PD-L1)、Platelet derived Growth Factor (PDGF)、Carcinoembryonic antigen (CEA)について免疫組織学的検証を行った。現状までの症例群において、増大に関連する因子は先行研究と同様に確認できたが、症候性に関連する因子の解析としては、一定の傾向は確認できなかった。

(3) クラスタリング画像作成と予後予測

前述の通りに進捗に大きな遅れが生じ、定量的画層診断の確立にも難渋したことから、現在、取り組んでいる段階である。今後、蓄積・構築したデータベースを利用して、増大の予測につながる解析手法を複数の手段を比較しながら検討し、当初計画の通りに前方視的研究へと進めていく。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Inoue Akihiro, Kohno Shohei, Nishida Naoya, Suehiro Satoshi, Matsumoto Shirabe, Nishikawa Masahiro, Ozaki Saya, Nakamura Yawara, Shigekawa Seiji, Watanabe Hideaki, Senba Hidenori, Matsuura Bunzo, Ohnishi Takanori, Kunieda Takeharu	4. 巻 190
2. 論文標題 Clinical utility of new three-dimensional model using a zero-echo-time sequence in endoscopic endonasal transsphenoidal surgery	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Neurology and Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 105743 ~ 105743
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clineuro.2020.105743	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 Inagaki Ryo, Inoue Akihiro, Miyazaki Yukihiro, Kanehisa Kota, Kunihiro Joji, Kondo Takuya, Katayama Eiji, Taniwaki Mashio, Shigekawa Seiji, Watanabe Hideaki, Kitazawa Riko, Kunieda Takeharu	4. 巻 14
2. 論文標題 Clinical utility of positron emission tomography leading to rapid and accurate diagnosis of intravascular large B-cell lymphoma presenting with the central nervous system symptoms alone: A case report and review of the literature	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Surgical Neurology International	6. 最初と最後の頁 89 ~ 89
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.25259/SNI_1175_2022	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 Inoue Akihiro, Matsumoto Shirabe, Ohnishi Takanori, Miyazaki Yukihiro, Kinnami Shingo, Kanno Kazuhisa, Honda Takatsugu, Kurata Mie, Taniwaki Mashio, Kusakabe Kosuke, Suehiro Satoshi, Yamashita Daisuke, Shigekawa Seiji, Watanabe Hideaki, Kitazawa Riko, Kunieda Takeharu	4. 巻 172
2. 論文標題 What is the Best Preoperative Quantitative Indicator to Differentiate Primary Central Nervous System Lymphoma from Glioblastoma?	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 World Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 e517 ~ e523
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2023.01.065	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 Inoue Akihiro, Watanabe Hideaki, Kusakabe Kosuke, Nishikawa Masahiro, Shiraishi Yasuhiro, Taniwaki Mashio, Takimoto Yoshihiro, Harada Mizusa, Furumochi Taichi, Shigekawa Seiji, Kitazawa Riko, Kido Teruhito, Ohnishi Takanori, Kunieda Takeharu	4. 巻 46
2. 論文標題 Role of amide proton transfer imaging in maximizing tumor resection in malignant glioma: a possibility to take the place of 11C-methionine positron emission tomography	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neurosurgical Review	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) 10.1007/s10143-023-02202-1	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 Inoue Akihiro, Watanabe Hideaki, Suehiro Satoshi, Nishida Naoya, Shiraishi Yasuhiro, Furumochi Taichi, Takimoto Yoshihiro, Ohnishi Takanori, Shigekawa Seiji, Kunieda Takeharu	4. 巻 36
2. 論文標題 Clinical utility of new bone imaging using zero-echo-time sequence in neurosurgical procedures: Can zero-echo-time be used in clinical practice in neurosurgery?	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Neuroradiology Journal	6. 最初と最後の頁 289 ~ 296
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/19714009221114447	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 Kunihiko Joji, Inoue Akihiro, Miyake Teruki, Nakaguchi Hironobu, Kitazawa Riko, Kunieda Takeharu	4. 巻 106
2. 論文標題 Clinical utility of spoiled-gradient echo 3D-T1 sequence in deciding appropriate treatment strategy for ACTH-producing pituitary adenoma; a case report and review of the literature	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Surgery Case Reports	6. 最初と最後の頁 108242 ~ 108242
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijscr.2023.108242	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 Takahashi Yuki, Oishi Naoya, Yamao Yukihiro, Kunieda Takeharu, Kikuchi Takayuki, Fukuyama Hidenao, Miyamoto Susumu, Arakawa Yoshiki	4. 巻 13
2. 論文標題 Voxel based clustered imaging by multiparameter diffusion tensor images for predicting the grade and proliferative activity of meningioma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Brain and Behavior	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) 10.1002/brb3.3201	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 井上 明宏、白石 泰宏、古用 太一、國枝 武治	4. 巻 52
2. 論文標題 特集 ITを駆使した術前シミュレーション-トラブル回避と時短手術習得 これからの新しい術前シミュレーション Zero-echo-time sequenceによるMRI bone like imagingを用いた新しい術前シミュレーション画像	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Neurological Surgery 脳神経外科	6. 最初と最後の頁 309 - 318
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1436204915	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 Ohtsuka Yoshihiro, Suehiro Satoshi, Inoue Akihiro, Ohnishi Takanori, Nishikawa Masahiro, Yamashita Daisuke, Yano Hajime, Choudhury Mohammed E., Ozaki Saya, Sampetean Oltea, Saya Hideyuki, Watanabe Hideaki, Tanaka Junya, Kunieda Takeharu	4. 巻 -
2. 論文標題 Berberine as a potential enhancer for 5-ALA-mediated fluorescence in glioblastoma: increasing detectability of infiltrating glioma stem cells to optimize 5-ALA-guided surgery	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 1 ~ 11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3171/2023.12.JNS231506	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2件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 中村和、大石直也、井上明宏、中村壮志、末廣諭、山田啓之、國枝武治
2. 発表標題 深層学習を用いたMRIにおける前庭神経鞘腫の自動セグメンテーション
3. 学会等名 第47回日本脳神経CI学会総会 シンポジウム3「AIによる中枢神経画像診断」、長崎
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 中村和、大石直也、井上明宏、中村壮志、末廣諭、山田啓之、國枝武治
2. 発表標題 深層学習を用いた自動セグメンテーションによる前庭神経鞘腫の体積評価
3. 学会等名 第83回日本脳神経外科学会学術総会、横浜
4. 発表年 2024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	山田 啓之 (Yamada Hiroyuki) (00403808)	愛媛大学・医学系研究科・准教授 (16301)	
研究分担者	大石 直也 (Oishi Naoya) (40526878)	京都大学・医学研究科・特定准教授 (14301)	
研究分担者	中村 壮志 (Nakamura Masashi) (50794468)	愛媛大学・医学部附属病院・助教(病院教員) (16301)	
研究分担者	井上 明宏 (Inoue Akihiro) (20593403)	愛媛大学・医学部附属病院・講師 (16301)	
研究分担者	末廣 諭 (Suehiro Satoshi) (50775012)	愛媛大学・医学系研究科・助教 (16301)	

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