様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　５ 年　 ６ 月 １３ 日現在

機関番号：１３１０１
研究種目：若手研究
研究期間：2020～2022
課題番号：２０Ｋ１６６９３

研究課題名（和文）腫瘍周囲肺のテクスチャ解析を用いた肺癌の新しい予後予測法の確立

研究課題名（英文）Establishment of a new prognostic model for lung cancer using peritumoral texture analysis

研究代表者

山崎　元彦（Yamazaki, Motohiko）

新潟大学・医歯学系・講師

研究者番号：３０７７２０３２

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）：　テクスチャ解析とは画像の質感を定量評価する解析法で、これを用いて大量の特徴量を放射線画像から抽出する事をRadiomicsと呼ぶ。肺癌では原発巣のRadiomicsの有用性は数多く報告されているが、原発巣周囲肺のRadiomicsの意義は確立していない。
　本研究は、原発巣周囲肺のRadiomicsが肺癌の全生存率やEGFR遺伝子変異と有意に関連し、原発巣のRadiomicsと組み合わせる事で、予後や遺伝子変異の予測能が向上する事を明らかにした。さらに周囲肺のRadiomics特徴量が、癌の組織型、腫瘍内浸潤リンパ球、肺胞腔内腫瘍散布像といった様々な病理学的予後因子と関連する事も明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義
本研究によって原発巣周囲肺のRadiomicsの臨床的有用性が明らかとなり、原発巣のRadiomicsと併せて評価する事で、これまでよりも正確な肺癌のリスク分類が実現できると考えられた。周囲肺のRadiomicsと病理像との対比検討はまだ乏しいが、本研究によって周囲肺のRadiomicsが病理像を推定する一助となる事も示唆された。

研究成果の概要（英文）：Texture analysis refers to quantitative evaluation of image texture, and extracting many features from radiological images for diagnosis using texture analysis is called radiomics. Although utility of intratumoral radiomics has already reported, that of peritumoral radiomics is not well studied.
　This study revealed that peritumoral radiomics is significantly associated with overall survival and EGFR gene mutations in lung cancer. In addition, a combination of intratumoral and peritumoral radiomics is found to improve predictability of prognosis and EGFR gene mutations compared to intratumoral radiomics alone. Particularly, peritumoral radiomics within 3 mm from the tumor boundary was important for prediction and was associated with various pathological prognostic factors such as cancer histology, tumor infiltrating lymphocytes, and tumor spread through air spaces.

研究分野：胸部CT画像診断

キーワード：肺癌　テクスチャ解析　Radiomics　予後予測　EGFR遺伝子変異　腫瘍周囲肺

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様 式 C－19、F－19－1、Z－19（共通）

１．研究開始当初の背景

テクスチャ解析とは画像の質感を定量評価する解析法で、これを用いて大量の定量的特徴量を放射線画像から抽出する事を Radiomics と呼ぶ。Radiomics を用いた肺癌の CT 画像診断は、予後や組織分類の予測、薬剤の早期効果予測など、多方面で有効性が報告されている。

しかしこれまでの多くの Radiomics 研究は、肺癌原発巣のみを解析対象としていた。その一方、肺癌では原発巣だけでなく周囲肺の視覚的画像所見が予後に関連する事が示唆されている。例えば、原発巣周囲の引き連れが強い肺癌は予後不良であるという報告や、肺気腫や間質性肺炎を伴う肺癌は予後不良であるという報告などがある。

２．研究の目的

肺癌では原発巣だけでなく周囲肺の画像所見も予後に関連するという報告がある事を踏まえ、本研究は肺癌を対象に原発巣とその周囲肺野の Radiomics を組み合わせた予後予測モデルを構築し、原発巣のみの評価に比して上乗せ効果があるかを検証する。また、予後予測に重要な周囲肺野の Radiomics 特徴量と病理像との関連についても検討する。

３．研究の方法

①原発巣と周囲肺の Radiomics を用いた肺癌の予後予測

2012 年 7 月から 2018 年 1 月までに新潟大学病院で手術された 351 例の肺癌症例を対象とした。症例の選択基準は、術前 3 カ月以内に高分解能 CT（HRCT）が施行され、かつ臨床病期 IIb 期までの非小細胞肺癌とした。除外基準は、大量の胸水や無気肺などで腫瘍境界が不明瞭な症例や、術前治療を受けた症例とした。全 351 例をトレーニングコホート 191 例とテストコホート 160 例に分割し、トレーニングコホートで予後予測モデルを構築し、テストコホートでモデルの精度検証を行った。

2 名の放射線科医が画像解析ソフト（3D Slicer）で原発巣（GTV：gross tumor volume）をセグメンテーションした。トレーニングコホートのセグメンテーションは 6 年目の放射線科医が行い、テストコホートのセグメンテーションは 17 年目の放射線科医が行った。さらに原発巣周囲（PTV：peritumor volume）の Radiomics を評価するため、原発巣辺縁から 3㎜、6㎜、9㎜ までの肺野を含む 3 つの環状領域（それぞれ PTV3、PTV6、PTV9 と命名）を GTV から作成した。セグメンテーションを施行した後、解析ソフト（PyRadiomics）を用いて GTV と PTV から Radiomics 特徴量（テクスチャ所見、ヒストグラム所見、形状所見から構成される）を抽出した。特徴量の抽出数は、GTV が 107 個、PTV が 282 個（各 PTV で 94 個）であった。予後の指標には全生存率（OS：overall survival）を用い、次の 4 つの予後予測モデルを構築した：(1)GTV、(2)GTV＋PTV3、(3)GTV＋PTV6、(4)GTV＋PTV9。モデル構築には機械学習法であるランダムサバイバルフォレストを使用し、予後予測能を C 統計量で算出した。さらに各 Radiomics 特徴量の重要度も評価した。

②周囲肺の Radiomics 特徴量と病理像との対比

予後予測に最も重要な周囲肺野の Radiomics 特徴量と病理所見を対比した。具体的には、上記①の検討で予後予測に最も重要であった周囲肺野の Radiomics 特徴量を用い、その特徴量の値の上位 10 名と下位 10 名からなる 2 群（各群 10 例）を選択し、2 群間の病理所見を対比した。病理所見は 30 年以上の経験を有する病理専門医が評価し、CT 所見の情報を盲検化した状態で実施した。検討した病理所見は、癌の組織型、腫瘍内浸潤リンパ球の程度、肺胞腔内腫瘍散布像（STAS：tumor spread through air spaces）の有無、肺気腫、間質性肺炎、肺胞性肺炎の有無であった。腫瘍内浸潤リンパ球の程度は過去文献に基づき、腫瘍間質総面積に対する単核炎症細胞の占める面積と定義し、これを視覚的に次の 4 段階に分類した：スコア 1（0-25%）、スコア 2（26-50%）、スコア 3（51-75%）、スコア 4（76-100%）。

③原発巣と周囲肺の Radiomics を用いた肺癌 EGFR 遺伝子変異の予測

EGFR 遺伝子変異の有無は肺癌の重要な予後因子である事から、原発巣と周囲肺の Radiomics を用いた EGFR 遺伝子変異の予測能も検討した。対象は 2015 年 11 月から 2020 年 12 月の間に新潟大学病院で手術された原発性肺癌症例である。次の症例は除外した：(1) EGFR 遺伝子検査を実施していない、(2) 当院で術前 3 カ月以内に HRCT を実施していない、(3) 術中に転移を認めたため、原発巣を切除していない、(4) 術前に化学療法または放射線療法を受けている、(5) HRCT 上で腫瘍境界が不明瞭な症例。最終的に 478 例の原発性肺癌症例が対象となった。EGFR 遺伝子検査は、切除検体または気管支鏡下生検検体を用いて行われた。

17 年目の放射線科医が画像解析ソフト（3D Slicer）で GTV と PTV3 をセグメンテーションした。その後、解析ソフト（SlicerRadiomics） を用いて、GTV と PTV3 から Radiomics 特徴量（テ

クスチャ所見、ヒストグラム所見、形状所見から構成される）を抽出した。特徴量の抽出数は、GTV が 212 個、PTV3 が 186 個で、合計 398 個であった。さらに 15 年目の放射線科医が全症例からランダムに選択された 50 例をセグメンテーションし、17 年目医師の算出した特徴量との一致度をクラス内相関係数で評価した。一致度の低い特徴量（クラス内相関係数＜0.5 と定義）と重複した特徴量（スピアマン相関係数≧0.7 と定義）を除外し、残りの特徴量で次の 4 つの EGFR 遺伝子変異予測モデルを機械学習法（ランダムフォレスト）で構築した：(1)GTV、(2)GTV＋PTV3、（3）GTV＋PTV3＋臨床所見、(4) 臨床所見のみ。臨床所見は年齢、性別、Brinkman index、臨床病期を評価対象とした。さらに各 Radiomics 特徴量の重要度も評価した。

４．研究成果

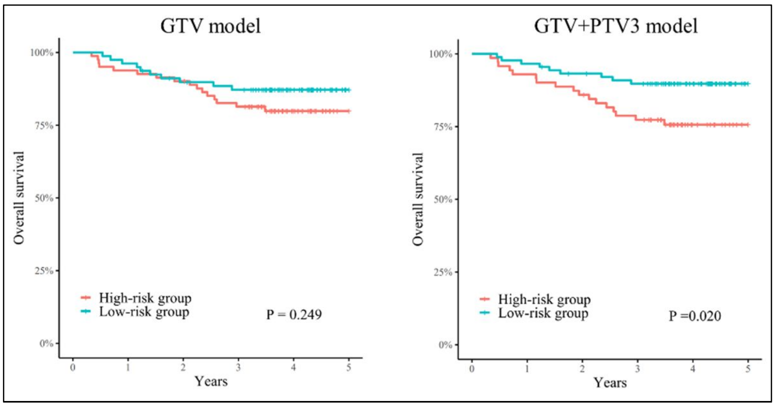
①原発巣と周囲肺の Radiomics を用いた肺癌の予後予測

テストコホートにおいて、GTV モデルの C 統計量は 0.616 であった。GTV＋PTV3 モデルの C 統計量は 0.666 で、GTV モデルよりも有意に高かった（P＝0.0268)。GTV＋PTV6 モデルおよび GTV＋PTV9 モデルの C 統計量は GTV モデルと有意な差はなかった（それぞれ P＝0.605、P＝0.533)。

テストコホートにおいて、GTV＋PTV3 モデルに臨床所見（年齢、性別、喫煙歴の有無、臨床病期）を追加した時の C 統計量は 0.664 であり、追加前のモデルに比し有意な差は認めなかった（P＝0.277)。

モデルが算出した患者個々の死亡リスクスコアに基づいて患者を高リスク群と低リスク群に分け、Kaplan Meier 分析を行った。結果として、GTV＋PTV3 モデルの方が GTV モデルよりもリスク分類能が良好であった（下図）。

全 Radiomics 特徴量の中で最も予後予測に重要なのは、PTV3 から抽出した GLDM_DependenceEntropy（不均一性を表すテクスチャ所見）であり、高値と予後不良が関連していた。



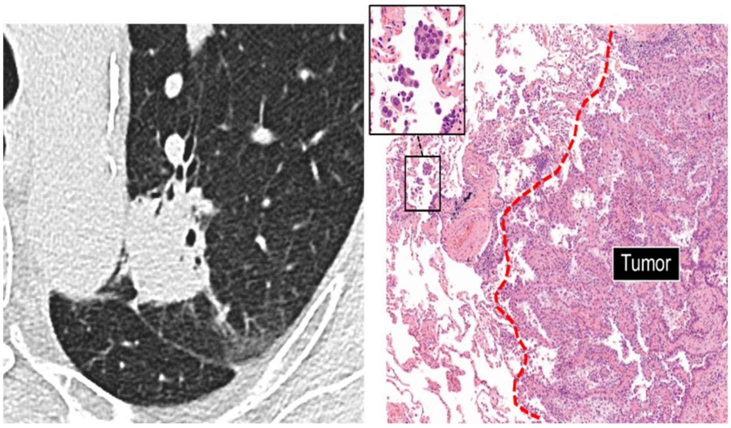
以上より、原発巣周囲 3mm 以内の肺野の Radiomics が予後予測に寄与し、原発巣単独の評価に対する上乗せ効果が認められた。特に周囲肺野の不均一性の上昇が予後不良に強く関連していた。一方で、周囲 6mm 以内と周囲 9mm 以内の肺野の Radiomics を追加しても、原発巣の評価に対する上乗せ効果は認められなかった。

②周囲肺の Radiomics 特徴量と病理像との対比

PTV3 から抽出した GLDM_DependenceEntropy の値の上位 10 名と下位 10 名からなる 2 群（各群 10 例）の病理所見を対比した。GLDM_DependenceEntropy が高い群は、浸潤性の組織型（100% [10/10] vs 50% [5/10], P＝0.033）、STAS の存在（50% [5/10] vs 0% [0/10]; P＝0.033)、肺胞性肺炎（60% [6/10] vs 0% [0/10]; P＝0.011 ）と有意に関係していた。腫瘍内浸潤リンパ球は、GLDM_DependenceEntropy が高い群で有意に高かった（スコア中央値，2.0 vs 1.3；P＝0.038)。

以上より、原発巣周囲の不均一性を表す Radiomics 特徴量は、様々な病理学的予後因子と関連している事が明らかとなった。

右図は PTV3 から抽出した GLDM_DependenceEntropy が高値を示し、病理学的に STAS が認められた症例である。

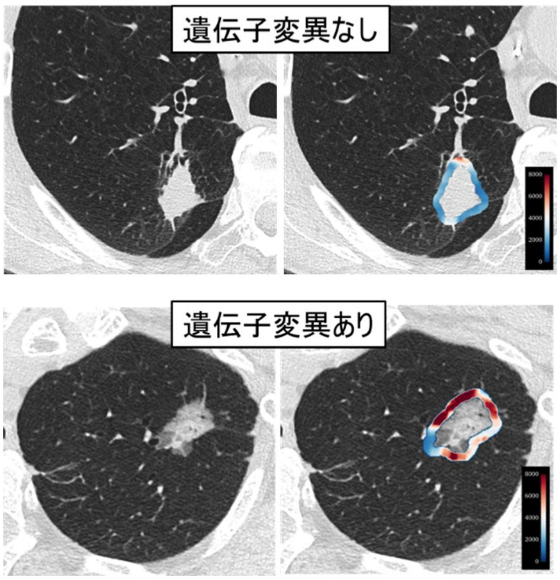


③原発巣と周囲肺の Radiomics を用いた肺癌 EGFR 遺伝子変異の予測

398 個の Radiomics 特徴量のうち、92 個は一致度が低いため除外され、274 個は重複と考えられたため除外された。最終的に 32 個の Radiomics 特徴量が残り（GTV14 個、PTV18 個)、これら特徴量で予測モデルを構築した。ランダムフォレストの out-of-bag データに対する EGFR 遺伝子変異予測能は、GTV モデルで area under the curve (AUC) が 0.730 であった。GTV＋PTV3 モ

デルの予測能はAUCで0.774であり、GTVモデルに比して有意に予測能が高かった（P＜0.001）。GTV＋PTV3＋臨床所見モデルのAUCは0.826とさらに向上し、臨床所見のみのモデルの予測精度（AUC＝0.777）よりも有意に高かった（P＝0.005）。

遺伝子変異の予測に最も重要なRadiomics特徴量はGTVから抽出した90パーセンタイルCT値（ヒストグラム所見）であり、次に重要なのがPTV3から取得したlarge area high gray level emphasis（テクスチャ所見）であった。いずれの特徴量も濃度の上昇に伴って値が増加する指標であり、両者ともに高値である事がEGFR遺伝子変異と有意に関連していた（いずれもP＜0.001）。



以上より、原発巣辺縁から3mm以内の肺野のRadiomics特徴量は、予後だけでなくEGFR遺伝子変異とも関連があり、原発巣の評価と統合する事で、原発巣のみの評価に比して予測能が有意に向上する事が明らかとなった。特に、周囲肺の濃度上昇を反映するRadiomics特徴量がEGFR遺伝子変異と強く関連していた。この結果は、原発巣周囲の引き連れ（血管集束）とEGFR遺伝子変異が関連していたという過去の報告に合致するものと考えられた。

右図はEGFR遺伝子変異陰性と陽性の症例を示したものである。PTV3から抽出したlarge area high gray level emphasisの値をカラーマップで示しているが、変異ありの症例の方が高い値である事が分かる。

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　1件）

１．著者名 Motohiko Yamazaki, Takuya Yagi, Masaki Tominaga, Kojiro Minato and Hiroyuki Ishikawa	４．巻 95
２．論文標題 Role of intratumoral and peritumoral CT radiomics for the prediction of EGFR gene mutation in primary lung cancer	５．発行年 2022年
３．雑誌名 British Journal of Radiology	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） 10.1259/bjr.20220374	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4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
２．発表標題 Role of peritumoral CT radiomics in the prediction of EGFR gene mutation in lung cancer
３．学会等名 European Congress of Radiology（国際学会）
４．発表年 2022年

１．発表者名 山崎元彦、八木琢也、冨永理喜、石川浩志
２．発表標題 Peri-tumoral CT radiomics as a predictor of postoperative survival in non-small cell lung cancer
３．学会等名 日本医学放射線学会総会
４．発表年 2022年

１．発表者名 山崎元彦、冨永理喜、八木琢也、石川浩志
２．発表標題 腫瘍周囲肺の定量的CT解析を用いた切除肺癌の予後予測
３．学会等名 新潟肺癌研究会総会
４．発表年 2022年

１．発表者名 冨永理喜、山崎元彦
２．発表標題 肺癌のRadiomicsについて -tumoral / peritumoral Radiomics
３．学会等名 肺癌研究会例会
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

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