様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９、Ｚ－１９　（共通）

科研費 KAKENHI

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

平成　２６　年　　５　月　２７　日現在

機関番号：　１６１０１

研究種目：　基盤研究(C)

研究期間：　2011～2013

課題番号：　２３５００５１８

研究課題名（和文）拡大ＣＴ画像を用いた小型肺結節の定量的な経時変化の解析に基づく経過観察支援

研究課題名（英文）Computer-aided diagnosis of lung cancers based on quantitative analysis of time-interval changes on thoracic CT images

研究代表者

河田　佳樹（Kawata, Yoshiki）

徳島大学・ソシオテクノサイエンス研究部・准教授

研究者番号：７０２７４２６４

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　4,000,000円、（間接経費）　　1,200,000円

研究成果の概要（和文）：　難治がんである肺がん克服のためには検診による早期発見の重要性が指摘されている．近年，CTを導入した肺がんCT検診が施行され，高い肺がん検出率であることが示されつつある．しかし，CTで検出される小型肺結節は数多く，良性病変の頻度が圧倒的に高いことが適切な診断を困難にさせている．本研究では，小型肺結節の大規模データベースを用いて肺結節の大きさ，濃度情報，辺縁性状，周囲既存構造やこれらの３次元的な経時変化と診断・病理情報の解析・体系化の研究開発を展開した．濃度情報に焦点を当てCT値ヒストグラムを用いて肺がんを5タイプ分類する手法を提案し，その有用性を検証した．

研究成果の概要（英文）：Lung cancer is the most common cause of cancer death worldwide. CT is the modality of choice for lung imaging because this modality is the most sensitive way for imaging lung in vivo currently. Some evidences suggested that CT with a low-dose imaging protocol may improve pulmonary nodule sensitivity relative to radiography. While this study does show the efficacy of CT based screening, physicians often face the problem of deciding an appropriate management strategies for maximizing patient survival and preserving lung function. This study focuses on a framework within which CT value histograms is used to represent internal structures of pulmonary nodules, aiming at classifying patients between those at high risk of disease progression (high-risk group) and those at low risk of disease progression (low-risk group).

研究分野：　総合領域

科研費の分科・細目：　人間医工学・医用生体工学・生体材料学

キーワード：　肺がん　CT画像　CT値ヒストグラム　経過観察支援

１．研究開始当初の背景

我が国のがんによる死亡数は年間３２万人にのぼり，その中で肺がんは最も多く６万人を越えている．肺がんは発見時の悪性度により予後が大きく左右される疾患であり，肺がんの早期発見の重要性が指摘されている．近年，肺がん検診に CT を導入した検診が施行されている．これは低線量で撮影された胸部３次元CT 画像を用いて小型肺結節を高精度に発見する検診法であり，大きさ 3mm 程度の小型肺結節が検出できて肺がんの早期発見が可能となっている．発見された肺結節は, 通常線量で拡大撮影した拡大 CT 画像によって精密検査や経過観察検査を行い，悪性を強く疑う肺結節に対して生検による病理診断で最終的にがん・非がんを確定している．しかし，生検は侵襲的であり，検診者の精神的・身体的負担が大きい．このため，不要な生検を最小限に抑え，肺結節の診断をより早く確定させ適切な治療を導くために非侵襲的な拡大CT 画像による小型肺結節の定量的な診断法の確立が求められている．

CT 画像の特徴として肺結節の大きさ，濃度情報，辺縁性状，周囲既存構造やこれらの経時変化が考えられる．米国胸部放射科専門医から構成される Fleischner Society からは肺結節の大きさ（短径と長径の平均値）や喫煙リスクを考慮した診断基準が提案されている．また，日本CT 検診学会より肺結節の大きさに加えて濃度情報を考慮した診断基準が提案されている．しかしながら，CT 検診で検出される小型肺結節は多様であり，スライス上の目視評価による肺結節の大きさを主とした基準では科学的根拠として十分でなく標準的なガイドラインとして広く普及するまでに至っていない．

２．研究の目的

難治がんである肺がん克服のためには検診による早期発見の重要性が指摘されている．近年，CT を導入した肺がん CT 検診が施行され，高い肺がん検出率であることが示されつつある．しかし，CT で検出される小型肺結節は数多く，良性病変の頻度が圧倒的に高いことが適切な診断を困難にさせている．このため，CT 検診で発見される小型肺結節の非侵襲的で検診者の精神的・身体的負担の少ない高精度な診断法が求められている．本研究の目的は（１）小型肺結節２千症例の大規模の拡大 CT 画像，経過画像と診断・病理情報からなるデータベース構築，（２）肺結節の大きさ，濃度情報，辺縁性状，周囲既存構造とこれらの経時変化の解析法の開発，（３）４次元 CT を用いた呼吸などの生理学的変動と肺結節の経時変化の識別法の開発,（４）肺結節の経時変化と診断・病理情報の体系的な解析による科学的根拠に基づいた定量的かつ論理的な経過観察支援法の開発である．

３．研究の方法

肺結節の CT 画像を用いた経過観察基準に大きさが主として用いられている．経時変化の１つの特徴として肺結節の体積が倍増するための時間 doubling time が知られる．しかし， CT 検診で検出される小型肺結節は多様な病態をもち，大きさだけではその病態の表現は不十分である．我々は小型肺結節の濃度情報に注目し，肺結節内の CT 値ヒストグラムによって濃度情報の経時変化を定量的に５つのパターン（一様増加，右上増加，変化無，右下減少，一様減少）に分類する手法を提案し，予備実験により肺結節の大きさと濃度情報の経時変化を反映する特徴量として期待される結果を得た．小型肺結節の大規模データベースを用いて肺結節の大きさ，濃度情報，辺縁性状，周囲既存構造やこれらの３次元的な経時変化と診断・病理情報の解析・体系化の研究開発を展開することにより，科学的根拠のある定量的かつ論理的な肺がんの経過観察支援法の創出が期待できると考えた．このため，本研究は,（１）小型肺結節２千症例の大規模の拡大 CT 画像，経過画像と診断・病理情報からなるデータベース構築,（２）肺結節の大きさ，濃度情報，辺縁性状，周囲既存構造とこれらの経時変化の解析法の開発,（３）４次元 CT を用いた呼吸などの生理学的変動と肺結節の経時変化の識別法の開発,（４）肺結節の経時変化と診断・病理情報の体系的な解析による科学的根拠に基づいた定量的かつ論理的な経過観察支援法の開発の研究課題に取り組んだ．これらの概要は次の通りである．

（１）小型肺結節２千症例の大規模の拡大CT 画像，経過画像と診断・病理情報からなるデータベース構築：研究分担者の医療機関の倫理審査委員会で承認を得てマルチスライス CT で撮影された拡大 CT 画像, 経時的に拡大 CT 撮影された経過画像，診断・病理情報からなる小型肺結節の大規模データベースを構築する．

（２）肺結節の大きさ, 濃度情報, 辺縁性状, 周囲既存構造とこれらの経時変化の解析法の開発：拡大 CT 画像による胸部臓器の高精度３次元構造解析法，多様な肺結節を高精度にセグメンテーションする手法，経過画像による肺結節の大きさ・濃度情報・辺縁性状・周囲既存構造の３次元的な経時変化の解析法を研究開発する．

（３）４次元 CT を用いた呼吸などの生理学的変動と肺結節の経時変化の識別法の開発：呼吸などの生理学的変動が肺結節に与える影響を定量的に解析し，生理学的変動による肺結節の変化と肺結節の経時変化を識別する手法を研究開発する．

（４）肺結節の経時変化と診断・病理情報の体系的な解析による科学的根拠に基づいた定量的かつ論理的な経過観察支援法の開発：経時変化の解析法を用いて診断・病理情報や再発・死因の予後データとの関連を調査

して体系化する．小型肺結節の大規模データベースを用いた解析・体系化に基づいて定量的かつ論理的な経過観察支援法を研究開発する．

これらの研究推進には医工学領域の連携が不可欠であり，研究組織は国立がんセンターの肺がん診断・治療を専門とする医学者，拡大 CT 画像の定量的解析を専門とする工学者，大規模データベースの構築のため研究支援者からなる．研究課題別に開発チームを構成し，４カ月に１度のペースで合同会議を開催して連携を密にして研究開発を推進した．

４．研究成果

肺がん候補の CT 画像診断の主な基準として目視評価による肺がん候補の大きさ，濃度情報が用いられている．指摘される肺がん候補は多様な病態をもち，CT 画像上の肉眼的診断では限界がある．我々は経時拡大 CT 画像データベースを用いて肺がんの病態を時空間で解析する肺がんの定量解析法を研究開発した．小型非小細胞肺がん（径 3cm 以下）の濃度情報に焦点を当て CT 値ヒストグラムを用いて肺がんを 5 つのタイプ（α, β, γ, δ, ε）に分類する手法を提案した．臨床病期 IA の非小細胞肺がん 450 症例を用いて提案の分類法の有効性を次の観点から検証した．

(1)拡大 CT 画像からの肺がん抽出精度の影響：2 名の異なるオブザーバーが独立に抽出した 2 種類の肺がん画像群からタイプ分類を行い，各群の分類結果の一致度を統計的に評価した．5 タイプ分類の結果は有意に一致し，再現性の高い分類法であることが示された．

(2)肺がん予後との関連：予後との関連を臨床情報（年齢，性別，喫煙歴），画像情報（肺がんの体積，5 タイプ分類，スピキュラ，胸膜接触，血管・気管支関与の有無），病理情報（病理病期分類，リンパ管侵襲や血管浸潤の有無，組織型）を共変量とした多変量 Cox 比例ハザードモデルを用いて分析した．5 タイプ分類，病期分類，リンパ管侵襲が有意でかつ独立した予後因子として認められた．

これらの結果は，経時拡大 CT 画像の定量的な解析から肺がんの予後因子となると国立がん研究センターの専門医等から高い評価を受けている．

５．主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計　3 件）

[1] 松廣幹雄, 鈴木秀宣, 河田佳樹, 仁木登, 上野淳二，中野恭幸，小川惠美子，室繁郎，大松広伸，森山紀之：胸部マルチスライス CT 画像における葉間裂抽出法，電子情報通信学会論文誌，査読有，Vol.J.96-D，No.4，pp.834-843，2013.（http://ci.nii.ac.jp/ naid/110009596331）

[2] Y.Nakaya, Y.Kawata, N.Niki, K.Umetani, H.Ohmatsu, N.Moriyama: A method for determining the modulation transfer function from thick microwire profiles measured with x-ray microcomputed tomography, Medical Physics, 査読有，Vol.39, No.7, pp.4347-4364, 2012. (http://dx.doi.org/ 10.1118/1.4729711)

[3] Y.Kawata, N.Niki, H.Ohmatsu, M.Kusumoto, T.Tsuchida, K.Eguchi, M.Kaneko, N.Moriyama: Quantitative classification based on CT histogram analysis of non-small cell lung cancer: Correlation with histopathological characteristics and recurrence-free survival, Medical Physics, 査読有，Vol.39, No.2, pp.988-1000, 2012. (http://dx.doi.org/10.1118/1.3679017)

〔学会発表〕（計　6　件）

[1] Y.Kawata, N.Niki, H.Ohmtsu, et al.: Potential usefulness of a topic model-based categorization of lung cancers as quantitative CT biomarkers for predicting the recurrence risk after curative resection, Proc. SPIE Medical Imaging, 2014.2.15-20, Town & Country Resort and Convention Center (San Diego, California, United States).

[2] Y.Kawata, N.Niki, et al.: Stochastic tracking of small pulmonary vessels in human lung alveolar walls using synchrotron radiation micro CT images, Proc. SPIE Medical Imaging, 2013.2.9-14, Disney Coronado Springs resort 国際会議場(Lake Buena Vista, Florida USA).

[3] Y.Kawata, N.Niki, H.Ohmatsu, et al. Tracking time interval changes of pulmonary nodules on follow-up 3D CT images via image-based risk score of lung cancer, Proc. SPIE Medical Imaging, 2013.2.9-14, Disney Coronado Springs resort 国際会議場(Lake Buena Vista, Florida USA).

[4] Y.Kawata, N.Niki, H.Ohmtsu, et al.: Image-based computer-aided prognosis of lung cancer: Predicting patient recurrent-free survival via a variational Bayesian mixture modeling framework for cluster analysis of CT histograms, Proc. SPIE Medical Imaging, 2012.2.4-9, Town & Country Resort and Convention Center (San Diego, California, United States).

[5] Y.Nakaya, Y.Kawata, N.Niki et al.: A method for modulation transfer function determination from blood vessel profiles measured in computed tomography, Proc. SPIE Medical Imaging, 2012.2.4-9, Town & Country Resort and Convention Center (San Diego, California, United States).

[6] 河田佳樹：【招待講演】胸部 3 次元 CT 画像を用いた肺がんの鑑別診断支援，電子情報通信学会技術研究報告医用画像, Vol.111, No.389, pp.171-172，2012 年 1 月 19 日，ぶんかテンブス館（沖縄県那覇市）.

〔図書〕（計　2　件）
[1] 仁木登，河田佳樹，鈴木秀宣：第 6 章コンピュータ支援検出／診断　2　CT 画像，実践医用画像解析ハンドブック，総頁数 835（pp.605-614），株式会社オーム社，2012 年.
[2] 仁木登，河田佳樹，鈴木秀宣：II.画像処理と解析　2.X 線 CT 画像　2.3 肺，医用画像ハンドブック，総頁数 777（pp.576-582），日本医用画像工学会，2012 年.

６．研究組織

(1)研究代表者
河田　佳樹（Kawata, Yoshiki）
徳島大学・大学院ｿｼｵﾃｸﾉｻｲｴﾝｽ研究部・准教授
研究者番号：70274264

(2)研究分担者
仁木　登（Niki, Noboru）
徳島大学・大学院ｿｼｵﾃｸﾉｻｲｴﾝｽ研究部・教授
研究者番号：80116847

大松　広伸（Ohmatsu, Hironobu）
国立がん研究センター・東病院・副科長
研究者番号：40415518