

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 22 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461818

研究課題名(和文) 肺癌診療における X 線 CT 検査利用の最適化

研究課題名(英文) Optimal application of advanced CT technology for the diagnosis and management of lung cancer.

研究代表者

久保 武 (KUBO, TAKESHI)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：20464216

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000 円

研究成果の概要(和文)：肺癌診断、治療計画における CT 新規技術の有用性、有効な使用方法について、動態解析、線量低減法の面から検討した。逐次近似画像再構成を応用した線量低減法を使用し、CT を用いた動態撮影により肺実質の構造の動きおよびその胸壁に対する相対的挙動の画像化方法を確立した。低線量画像が標準的線量画像に画質面で劣らないことを胸部 CT における代表的評価項目について示し、新規の線量低減法評価において低線量画像を比較対象にすることの妥当性を示した。

研究成果の概要(英文)：Effectiveness of advanced area detector CT technology to lung cancer management was assessed in terms of motion analysis and radiation dose reduction. Kinematic assessment was shown to be feasible by applying CT iterative reconstruction method. Low dose CT images can be applicable without decrease in diagnostic accuracy of common abnormality found in chest CT.

研究分野：放射線診断学

キーワード：エックス線 CT 肺癌 X線線量低減

1. 研究開始当初の背景

肺癌診療を含め、現在の医療現場において画像診断は不可欠であり、CT検査が大きな役割を担っている。

CT検査件数の増大傾向にあり、CTが診断用X線被ばくの大部分を占めるためにCTによる発癌の危険性に対する懸念が生じた。一般に、線量低減は、CT画質低下につながるが、種々の技術改良により大きな画質低下を伴わずに線量低下が可能となってきた。従って、患者の安全を確保するためには、それらの技術の利点、応用可能範囲、欠点などを熟知しそれを適切に使用することが求められてきた。

一方、X線CT画像を得るために必要とされるX線線量が減少することにより、新たな可能性が生まれてきた。臓器の機能、動きの動的評価がそのひとつである。例えば、造影剤注入時の増強効果の連続的計測により得られる血流情報は腫瘍の鑑別診断、治療効果判定などへの応用が期待される。また、胸郭および肺組織との相対的位置の連続的变化を観察することにより得られる胸膜可動性の情報は胸腔内癒着の予測に使用することができ、手術操作の困難な部位の予測に利用できると思われる。これは手術時に生じる危険性回避、危険に対する事前の備えを可能にする。そのことにより手術をより安全に行うために大きな助けになると考えられる。これらの情報は肺癌手術や化学療法の方針について決定するための指針となりうる。このような動的な評価は超音波、従来X線透視、MRIなどで行われていた。超音波は胸部においては空気が評価の妨げとなり、深部情報の取得に限界がある。X線透視では断層画像が得られないこと、MRIでは解像度の問題から末梢血管のような微小構造が評価できないことが限界であった。特に胸郭の場合はMRIで肺実質内の構造物が評価困難であることが適用を阻む要因であった。動的評価がCTで可能になった要因としてはX線検出器が大型化し、同時に広範囲の画像作成に必要なデータを取得することができるようになったことが大きい。このような検査に対するCT応用の問題点として、ある一定の時間連続でX線照射を行うため被ばく線量が高くなるため、被ばく線量を抑えながら、動態を解析可能な程度の画質を確保することが課題と考えられた。

X線CTでは、体の長軸方向に走査するというCT撮影装置の構造的な制約から、横断画像を中心として画像作成、読影が行われてきた。多列検出器を備えた最新のCT撮影装置においては、500~650マイクロメートルという薄いスライス画像を作成することができるために、画像の三次元的構造を利用した診断が可能で、それがより正確な病態把握・診断、そしてより適切な治療法線選択に繋がることが期待されていた。更に、肺癌診断における病変の体積や病変のCT値な

どの測定結果も3次元で解析することでより高精度になることが期待された。

さらに、低線量CTの技術を発展させて、胸部CTの被ばく線量をX線写真と同等のレベルまで低下させようという超低線量CT実現に向けての動きも見られた。このことによりX線CTが、より安全な検査として位置づけられることにつながり、肺癌診断、治療効果判定、治療後の経過観察におけるCTの利用を広げることになると考えられた。CTとX線写真とでは得られる情報の精密さに大きな違いがあるため、診断精度を大きく向上することが期待された。この狙いを実現するには、この超低線量CTによる肺病変の診断能が従来の標準的CT画像による診断能に劣らないことが示される必要があると考えられ、それを検証するための標準となりうる撮像条件を明らかにすることが必要と考えられた。

2. 研究の目的

(1) 線量低減技術について現状を分析し、利用可能な技術を再検討する。その結果から、動態解析を含めた、各利用目的に合致した技術の最適利用法を探索する。

(2) CTによる動態解析を可能にするための撮影条件設定、画像再構成法、視覚的評価方法と、データ解析手法を確立する。

(3) CTによる3次元データ評価の妥当性と2次元評価に対する優位性を検討する。

(4) 胸部低線量CTの線量、画質評価における標準となる設定を確立する。

3. 研究の方法

(1) 線量低減技術適応を前提とした標準線量として、過去の報告を精査し、診断能に問題がないと同時に、線量を最低限にする設定を推定する。

(2) 肺腫瘍手術後の連続撮影画像について、撮影条件、吸気・呼気を含んだ撮影が可能か、肺実質の評価にアーチファクトが妨げとならないか、各時相の画像全体から動態評価が可能かについて評価を行った。

(3) 肺結節性病変に対し、同一病変を3次元(任意多断面再構成)による観察で得られたCT所見、と2次元(横断像)で得られた画像所見とを比較する。CT画像解析によって得られた値を2次元解析によるCT測定値と比較し、再現性、診断能にどのような違いがあるか検討する。

(4) 低線量CTによる肺腫瘍、および非腫瘍性病変の検出能について検討する。低線量画像として報告されている中で、診断能について問題がないと思われる線量(50mAs)を検討

対象にして、胸部病変一般と、肺結節性病変の評価において従来の標準線量との間に差があるかどうかを検討する。

自動露出機構及び逐次近似画像再構成法は異なるCT撮影装置において原理は同一であるが、装置での設計の違いにより、画質・線量に影響をもたらす、検討結果同士の比較、解釈を難しくする要因となっている。このため、標準線量撮影(150mAs)と低線量撮影(50mAs)を、固定電流下で比較した結果を検討する。

肺病変一般については、気腫性病変の有無、すりガラス状濃度上昇、網状影、微細粒状影、気管支拡張、蜂巣肺、5mm以上の結節といった肺野の病変、大動脈瘤、冠動脈石灰化、心嚢液貯留、胸水、縦隔腫瘤、胸膜肥厚、縦隔リンパ節腫大の縦隔・胸膜病変について、それぞれ低線量画像と標準線量画像でその有無を5段階評価で記録し、それらを比較する。肺結節の性状について、病変の濃度、辺縁性状、石灰化の有無、辺縁分葉の有無、棘状影の有無および全体としての良性・悪性の可能性を評価項目とし、各々について5段階評価で記録し、それらを比較する。

4. 研究成果

(1) CT装置において使用可能な線量低減技術とその効果的使用法

近年のCT装置についての技術改良のうち、線量低減に大きく寄与したのものとして、自動露出機構(Automatic exposure control, AEC)及び逐次近似画像再構成法(Iterative reconstruction)の応用が重要な役割を果たしてきた。特に逐次近似画像再構成は従来のフィルタ補正逆投影法(filtered back projection, FBP)と比較しノイズ、アーチファクト低減に大きく貢献している。これらの技術の利用法やその効果について総説として発表した。

(2) CTにおける肺動態撮影

動きによるアーチファクトによる要素を避け、被ばく線量を下げたための条件として、被検者に1呼吸5秒のサイクルでの呼吸を指示し、100kVp、30mAの低電圧、低電流条件での撮影を行い、呼吸同期により連続撮影をすることで自然状態での吸気・呼気の時相を含んだ撮影ができていることが確認できた。逐次近似法を応用した画像再構成法により、動態撮影でフィルタ補正逆投影法ではアーチファクトが多く評価できない程度の線量においても肺実質内の観察が可能な画質が得られていた。

視覚的評価では、肺内の血管の動きを追跡しうる画質が確保できることが確認できた。撮影された画像データから冠状断の画像を作成、観察することで肺内の胸膜、横隔膜、血管などの胸壁に対する動きが視覚的に良好に評価できることが確認できた。

より客観的な動態評価を得るためのひとつ

の手法として経時的な画像データから、各時相における肺の動きを計算し、肺と胸膜の動きを視覚化する方法を検討した。初期検討ではあるが、実際の肺・胸膜の動きを内視鏡で観察した結果と良好に相関する可能性が示唆された。肺の動きは個人差・部位による差が大きいため、動きが正常であるかどうかの判断基準をより精密にすることが今後の課題と考えられた。

(3) CTによる3次元データ評価

3次元での肺結節評価には従来2次元での評価に用いられていたものと同様の評価項目が比較的高い再現性で評価できた。結節の全体形状については3次元のほうが捉えやすい利点があるが、3次元の形状を表現する表現法については従来の用語では不十分な点があると考えられ、今後の検討が必要と思われた。画像解析を用いた客観的評価では、測定した病変体積割合が、よりの確に予後や悪性を反映することが示された。

(4) 胸部低線量CTの標準設定

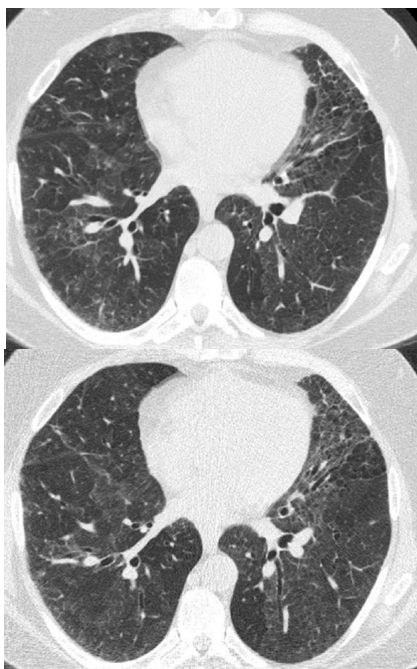
従来標準とされていた150mAsの画像と比較し、胸部CT検査で評価対象となる代表的な異常所見の有無、肺結節評価について診断結果に差がないことが確認できた。

胸部病変一般については、得られた3名の医師による所見(異常の有無についての5段階評価)の観察者内での変動に着目した。これを評価するために、各々の医師の標準線量画像、低線量画像による所見を比較対象とした。これらを比較する基準として、他の2名の標準線量画像における所見を採用した。評価対象の医師の所見と、基準とした標準線量画像の所見との乖離を全ての項目、患者について計算し、その違いに差があるかどうかを検討した。肺野の病変については、部位を特定することも評価するとともに、部位による診断能に差がないか検討するために両肺を6部位(両側各3部位)に分割し、それぞれについて異常の有無を記載し、所見の乖離についても別に検討した。各医師、異常の種類、肺内の部位ごとの検討で、標準線量画像と低線量画像に有意差がないことが示された。

同一の被検者で撮影された標準線量画像(左)と低線量画像(右) 縦隔条件画像



同一の被検者で撮影された標準線量画像（上）と低線量画像（下）、肺野条件画像



肺結節の性状については、標準線量画像、低線量画像の間で、肺結節の全体的印象（悪性・良性の可能性についての5段階評価）に読影者内で有意差がないことが示された。低線量画像の臨床評価において、従来標準とされていた線量との直接比較をする代わりに、低線量画像(50mAs以下)の画像との比較を行うことで充分であることが示唆され、今後、低線量技術の診断能評価が容易になるとともに、各技術同士の相対的優劣が判断しやすくなることが期待される。

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 18 件)

Tanizawa K, Handa T, Nakashima R, Kubo T, Hosono Y, Aihara K, Ikezoe K, Watanabe K, Taguchi Y, Hatta K, Oga T, Chin K, Nagai S, Mimori T, Mishima M. The prognostic value of HRCT in myositis-associated interstitial lung disease. *Respir Med.* 2013 May;107(5):745-52. doi: 10.1016/j.rmed.2013.01.014.

Maekawa K, Ito Y, Oga T, Hirai T, Kubo T, Fujita K, Imai S, Niimi A, Chin K, Ichiyama S, Togashi K, Mishima M. High-resolution computed tomography and health-related quality of life in Mycobacterium avium complex disease. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013 Jun;17(6):829-35. doi:

10.5588/ijtld.12.0672.

久保 武, びまん性肺疾患 気道疾患 気管支拡張. 画像診断

2014;34(11):s172-5.

久保 武, びまん性肺疾患 気道疾患 気管・中枢部気管支のびまん性壁肥厚・腫瘍. 画像診断 2014;34(11):s168-71.

久保 武, びまん性肺疾患 気道疾患 気管・中枢部気管支の限局性壁肥厚・腫瘍. 画像診断 2014;34(11):s164-7.

久保 武, びまん性肺疾患 気道疾患 肺野の含気増加・air trapping. 画像診断 2014;34(11):s160-3.

久保 武, びまん性肺疾患 気道疾患 小葉中心性粒状影・分岐状影. 画像診断 2014;34(11):s156-9.

Kubo T, Ohno Y, Kauczor HU, Hatabu H, Radiation dose reduction in chest CT--review of available options. *Eur J Radiol* 2014;83(10):1953-61.

久保 武, 早期肺癌の画像診断. *肺癌* 2014;54(6):854-61.

Ueki N, Matsuo Y, Togashi Y, Kubo T, Shibuya K, Iizuka Y, Mizowaki T, Togashi K, Mishima M, Hiraoka M, Impact of pretreatment interstitial lung disease on radiation pneumonitis and survival after stereotactic body radiation therapy for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2015;10(1):116-25.

Takeuchi Y, Miyagawa-Hayashino A, Chen F, Kubo T, Handa T, Date H, Haga H, Pleuroparenchymal fibroelastosis and non-specific interstitial pneumonia: frequent pulmonary sequelae of haematopoietic stem cell transplantation. *Histopathology* 2015;66(4):536-44.

Tanizawa K, Handa T, Nagai S, Hirai T, Kubo T, Oguma T, Ito I, Ito Y, Watanabe K, Aihara K, Ikezoe K, Oga T, Chin K, Izumi T, Mishima M., Clinical impact of high-attenuation and cystic areas on computed tomography in fibrotic idiopathic interstitial pneumonias. *BMC Pulm Med.* 2015;15:74

久保 武, 講座 画像診断 多発結節影. *呼吸* 2015;34 (5):473-478

久保 武, わかりやすい胸部画像診断 胸部X線をどう見るか. *日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌*

2015;25(2):180-185s

Shikuma K, Menju T, Chen F, Kubo T, Muro S, Sumiyoshi S, Ohata K, Sowa T, Nakanishi T, Cho H, Neri S, Aoyama A, Sato T, Sonobe M, Date H. Is volumetric 3-dimensional computed tomography useful to predict histological tumour invasiveness? Analysis of 211 lesions of cT1N0M0 lung adenocarcinoma.

Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2016 Feb 25. pii: ivw037.

Sokai A, Handa T, Chen F, Tanizawa K, Aoyama A, Kubo T, Ikezoe K, Nakatsuka Y, Oguma T, Hirai T, Nagai S, Chin K, Date H, Mishima M. Serial perfusion in native lungs in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung diseases after single lung transplantation. Clin Transplant. 2016 Jan 19. doi: 10.1111/ctr.12701.

Kubo T, Ohno Y, Takenaka D, Nishino M, Gautam S, Sugimura K, Kauczor HU, Hatabu H. Standard-dose vs. Low-dose CT protocols in the Evaluation of Localized Lung Lesions: Capability for Lesion Characterization. European Journal of Radiology Open 2016 (in press)

Kubo T, Ohno Y, Nishino M, Lin PJ, Gautam S, Kauczor HU, Hatabu H. Low dose chest CT protocol (50 mAs) as a routine protocol for comprehensive assessment of intrathoracic abnormality. European Journal of Radiology Open 2016 (in press)

〔学会発表〕(計 13 件)

Kubo T, Aoyama G, et al. Relationship between Characteristics of Pulmonary Nodules and Performance Improvement of Radiologists: Comparison between CADx with and without Reasoning. The 100th Annual Meeting of Radiological Society of North America (RSNA2014), Nov 30-Dec 5, 2014, Chicago, IL, United States.

Sakai K, Fujimoto K, Kubo T, et al. Which Nodule Does Shake Your Confidence?: 312 Pulmonary Nodules Gallery from a Reading Test by Eleven Radiologists. The 98th Annual Meeting of Radiological Society of North America (RSNA2013), Dec 1-6, 2013, Chicago, IL, United States.

Tokunaga K, Yamaoka T, Hamada A, Kubo T, Togashi K. Pulmonary vascular anomalies in adult; a pictorial review European Congress of Radiology. Mar 4 2015 Austria Center Vienna, Austria. 志熊 啓,毛受 暁史, 陳 豊史,久保 武, ほか 3D-CT による cT1NOMO 肺腺癌の解析 日本肺癌学会学術集会 2015 年 11 月 26 日 パシフィコ横浜(横浜市)

Sakamoto R, Sakai K, Omasa M, Hamaji M, Nakagomi K, Togashi K, Kubo T, et al. Pleural Sliding Mapping Derived from 4DCT Can Predict Pleural Adhesions.

The 101th Annual Meeting of Radiological Society of North America (RSNA2015), Nov 29-Dec 4, 2015, Chicago, IL, United States

Kubo T, Aoyama G, et al. What are Essential Imaging Findings and Clinical Information for the Diagnosis of Lung Nodules? An Analysis Based on a Large Database of Thin-slice CT Image. The 100th Annual Meeting of Radiological Society of North America (RSNA2015), Nov 29, 2015, Chicago, IL, United States

Sakamoto R, Kubo T. Pleural sliding mapping derived for detecting pleural adhesions. Asia Oceania Workshop of Pulmonary Functional Imaging. Jan 29, 2016 Awaji Yumebutai International Conference Center, Awaji, Hyogo, Japan 久保 武 早期肺癌の診断 画像診断 第 28 回日本肺癌学会ワークショップ、京都大学医学部芝欄会館 稲盛ホール、京都市、2013 年 6 月 29 日【招待講演】

久保 武 間質性肺炎 - 画像診断の考え方 NPO 法人 西日本呼吸器内科医療推進機構 平成 25 年 第 3 回 若手医師のための臨床に役立つ呼吸器セミナー 新梅田研修センター、大阪市、2013 年 8 月 3 日【招待講演】

久保 武 アレルギー性肺疾患(好酸球性肺炎, 過敏性肺臓炎, 薬剤性肺障害)・膠原病肺 第 49 回日本医学放射線学会秋季臨床大会 名古屋国際会議場、名古屋市、2013 年 10 月 13 日【招待講演】

久保 武 わかりやすい胸部画像診断. 第 24 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会、なら 100 年会館、奈良市、2014 年 10 月 25 日【招待講演】

久保 武 総合内科専門医による CPC. 112 回日本内科学会総会・講演会、京都市勤業館みやこめッセ、京都市、2015 年 4 月 12 日【招待講演】

久保 武 肺移植後患者の画像診断 第 7 回池添メモリアル・胸部画像診断セミナー、キャノン S タワー、東京都、2015 年 8 月 1 日【招待講演】

〔図書〕(計 1 件)

久保武(訳)ハリソン内科学 日本語版 第 4 版 第 253 章 呼吸器疾患の診断法 福井次矢 黒川清 監修 2013 年 メディカル・サイエンス・インターナショナル

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕
ホームページ等

6．研究組織

(1)研究代表者

久保武 (KUBO TAKESHI)

京都大学 医学研究科 助教

研究者番号：20464216