

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 12 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461918

研究課題名(和文) 頸部リンパ節転移に対する治療計画支援システムの開発

研究課題名(英文) Development of treatment planning system for neck node metastases

研究代表者

村上 龍次 (MURAKAMI, RYUJI)

熊本大学・大学院生命科学研究部・教授

研究者番号：90295147

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：リンパ節転移に対する予防的治療範囲の決定を目指して、頭頸部癌の原発部位毎に所属リンパ節区分に基づく転移の分布を評価した。稀な部位へのリンパ節転移を有する症例は予後不良であった。リンパ節の評価が治療方針の決定だけでなく、予後予測に繋がる可能性を見出した。コンピュータを用いた画像診断支援として、腫瘍および正常臓器を抽出し、腫瘍内輝度分布の3次元解析による鑑別法を開発した。また、複数の要因による重み付けを加味した予後予測法を考案した。これらの臨床的知見とコンピュータ技術の融合は頭頸部癌におけるリンパ節転移の診断能向上に寄与し、標準的治療範囲を提供する治療計画支援システムとして期待される。

研究成果の概要(英文)：To decide the treatment areas for neck node metastases, we assessed nodal involvements based on the neck node level and elucidated the distribution from each site of head-and-neck cancers. The extensive nodal involvement at uncommon levels was a sign of disease progression. The finding of extensive nodal involvement was one of the important predictors of survival. Concerning the computer technology, we devised 3D segmentation for tumor and normal organs, differentiation using luminance distribution, and multivariate-analysis for survival. The combination of these medical findings and computer technologies can contribute to accurate diagnosis of neck node metastases and should be applied for treatment planning system providing the standard treatment areas.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：頭頸部癌 頸部リンパ節転移 所属リンパ節区分 予後予測因子 コンピュータ支援 予防的頸部郭清術 全頸部照射

1. 研究開始当初の背景

頭頸部癌に対する治療方針の決定には、リンパ節転移の評価が重要であり、局所進行例には、潜在的リンパ節転移を考慮した予防的頸部郭清術や全頸部照射が行われている。しかし、多くの症例において術後の病理標本にリンパ節転移は認められない。そればかりか、術後の合併症として、副神経麻痺による肩の痛みが問題となる。また、予防的放射線治療として行われる全頸部照射では、皮膚炎や粘膜炎だけでなく、唾液腺障害による口腔乾燥症が必発である。郭清や照射を省略できる所属リンパ節区分が明らかとなれば、治療範囲の縮小による有害事象の軽減が期待できる。

悪性腫瘍の進行度を評価する TNM 分類は、画像診断や癌治療の進歩とともに改訂が繰り返されてきた。他部位と比較して、頭頸部は視診や触診による評価が有用であり、嚥下や体動によるアーチファクトのため画像診断の普及が遅れていた。2002 年の改定以降は画像所見が必須となり、T 分類は原発部位毎に詳細な規定となったが、N 分類は触診による評価の時代から変更されていない。さらに、上顎洞・口腔・中咽頭・下咽頭・喉頭と同じ N 分類が用いられている。リンパ節の分布は所属リンパ節区分によって規定されているが、現行の N 分類は同側頸部における分布を区別していない (図 1)。

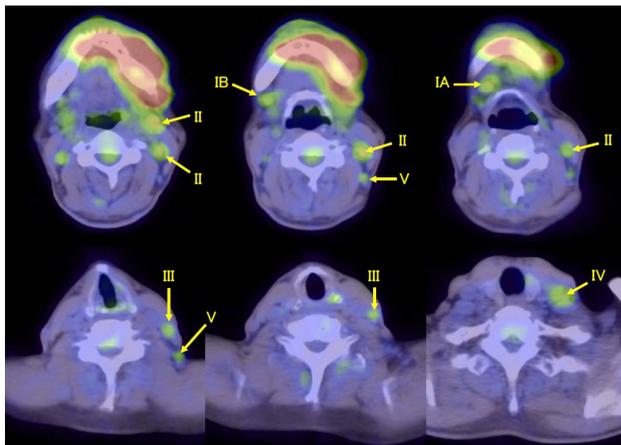


図 1 所属リンパ節区分に基づくリンパ節の分布

腫瘍画像の解析およびその治療応用を目指して、我々は、CT や MRI の形態画像だけでなく、灌流画像、拡散強調画像、PET を含めた機能画像を用いた研究を行ってきた。腫瘍の大きさや内部性状、周囲組織との関係性を評価し、治療効果や再発形式、予後を判定する指標 (バイオマーカー) を得ている。さらに、各種指標の組み合わせや複数の画像を組み合わせる融合画像の応用によって、診断精度が向上することを明らかにした。また、頸部リンパ節転移に関して、PET-CT 融合画像による評価法を開発し、診断能の改善を得ている。

一方、腫瘍画像の解析には、観察者間変動が存在する。ダブルチェックによる判定結果

の統合が必要と考えられるが、観察者の経験や主観に左右されない評価法の開発が望まれる。画像評価の標準化として、我々はコンピュータによる診断支援の可能性を検討してきた。

以上の背景および研究成果を踏まえ、腫瘍画像によって、潜在的リンパ節転移の範囲を判定し、手術や放射線治療における標準的治療範囲を提供する治療計画支援システムの開発を考案した。

2. 研究の目的

腫瘍画像から得られる所見をバイオマーカーと考え、所属リンパ節区分に基づくリンパ節の分布に関する指標の開発を本研究の目的とした。さらに、得られた指標の検出や判定などの評価において、観察者の経験や主観に左右されない標準化を図るためにコンピュータ支援を導入し、治療すべき所属リンパ節区分 (標準的治療範囲) を提供する治療計画支援システムの実現を目指した。

3. 研究の方法

同じ N 分類が用いられている頭頸部において、リンパ節転移が低頻度である上顎洞と喉頭を除いた口腔・中咽頭・下咽頭を検討対象とした。原発巣別に手術症例および放射線治療症例におけるリンパ節転移の分布を所属リンパ節区分に基づいて評価した (図 1)。原発巣の画像所見 (T 因子) として、局在 (亜部位)、腫瘍径、腫瘍体積、MRI 信号、増強効果、FDG 集積などを解析し、治療範囲 (治療すべき所属リンパ節区分) への応用を検討した。同時に、コンピュータ支援による 3 次元腫瘍体積抽出および 3 次元的变化量の自動解析を用いて、リンパ節転移に関する指標の検出法や判定法の高精度化・標準化を目指した。

4. 研究成果

(1) 口腔癌に関する検討

初回手術 105 例および根治的放射線治療 47 例を検討対象とした。所属リンパ節区分に基づくリンパ節転移は、全ての亜部位において、レベル b およびレベル c に高頻度であった (表 1)。すなわち、口腔癌ではレベル b あるいはレベル c へのリンパ流が示唆され、これらの領域に対する予防的治療を検討すべきである。

原発巣の進展が著しい症例 (局所進行例) において、リンパ節転移の数が多く、稀な部位への転移も観察される傾向にあったが、N 因子 (リンパ節転移の有無や分布) を予測する指標として、T 因子 (局在、大きさ、MRI 信号、増強効果、FDG 集積など) に統計学的有意な関連性は指摘できなかった。検討症例において、T 因子と N 因子は独立した指標であり、N 因子の評価は、画像所見に基づいて直接的に判定すべきと考えられた。

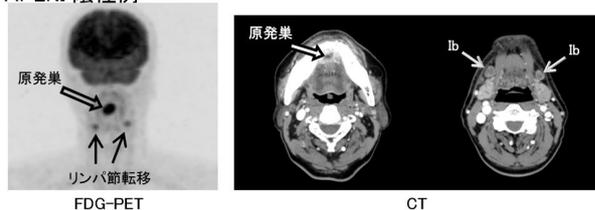
表1. 口腔癌の亜部位別リンパ節転移の頻度

原発巣の 亜部位	リンパ節転移の頻度 (%)					
	a	b				
頬粘膜	-	79%	50%	21%	7%	-
上歯肉	-	52%	65%	4%	9%	-
下歯肉	20%	57%	48%	4%	2%	2%
硬口蓋	-	27%	72%	18%	-	-
舌	9%	64%	73%	27%	9%	-
口腔底	23%	77%	46%	31%	15%	-
全 152 例	11%	60%	60%	16%	7%	1%

リンパ節転移の分布として頻度の低い、レベル a およびレベル b を進展 (extensive nodal involvement: ENI) と定義すると ENI の所見は有意な予後予測因子であり、ENI 陽性例は予後不良であった (図 2)。予後予測因子として、ENI は現行の N 分類よりも有用と考えられた。

口腔癌の予防的治療範囲として、レベル b およびレベル c は必須と考えられる。他の領域は省略の可能性があり、さらに、ENI 陽性例は治療抵抗性で予後不良であることを考慮の上、治療方針を決定する必要がある。

A. ENI 陰性例



B. ENI 陽性例

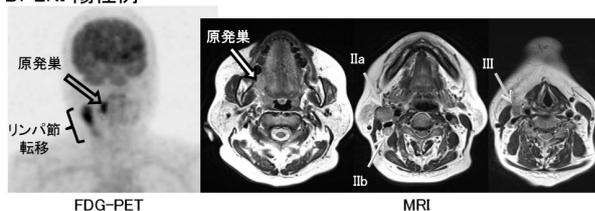


図 2 リンパ節転移を有する症例であっても、ENI 陰性例 (A) には長期予後が得られた。一方、レベル c への転移を伴う ENI 陽性例 (B) では、早期に再発が観察され、予後不良であった。

(2) 中咽頭癌に関する検討

初回手術 31 例および根治的放射線治療 58 例を検討対象とした。手術例 (病理学的) および放射線治療例 (臨床的) におけるリンパ節転移の分布は、レベル c に最も高頻度であり、レベル d、レベル e の順であった (表 2)。リンパ節転移陽性例では、全てにレベル c への転移を認め、中咽頭からレベル d へのリン

パ流が示唆された。つまり、中咽頭癌ではレベル c に対する予防的治療を検討すべきである。

表 2. 中咽頭癌におけるリンパ節転移の頻度

初回治療	リンパ節転移の頻度				
	b				
手術	3%	81%	39%	10%	-
放射線治療	7%	83%	33%	10%	2%

(3) 下咽頭癌に関する検討

初回手術 30 例および根治的放射線治療 45 例を検討対象とした。原発巣が存在する全ての亜部位において、所属リンパ節区分に基づくリンパ節転移は、レベル c に最も高頻度であり、レベル d、レベル e の順であった (表 3)。レベル c 陰性例にもレベル d への転移が存在し、下咽頭からレベル c およびレベル d へのリンパ流が示唆された。また、レベル c 陽性例はレベル d への転移を有し、さらに、レベル e あるいはレベル f 陽性例は予後不良が示唆された。

下咽頭癌の予防的治療範囲として、レベル c およびレベル d は必須と考えられる。さらに、レベル e あるいはレベル f 陽性例は治療抵抗性で予後不良であることを考慮の上、治療方針を決定する必要がある。

表 3. 下咽頭癌の亜部位別リンパ節転移頻度

原発巣の 亜部位	リンパ節転移の頻度				
	a	b			
輪状後部	-	-	71%	43%	29%
梨状陥凹	-	2%	64%	55%	33%
咽頭後壁	-	-	20%	-	-
全 75 例	-	1%	59%	47%	28%

(4) コンピュータを用いた画像診断支援

腫瘍および正常組織の抽出に成功し、腫瘍内輝度分布の 3 次元的解析による鑑別診断法を開発した。脳腫瘍 40 例の MRI データを用いた鑑別診断の実験では、コンピュータ支援によって、正診率は 67.5% から 95.4% に改善した。本手法は、リンパ節の良悪性鑑別にも応用が期待される。予後予測についても標準化が必要と考え、複数の予測因子を検討し、重み付けを加味した生存割合を分類木やノモグラムなどの図表として出力する方法を考案した。

さらに、より精度の高い病巣検出や予測を目指して、近年注目を集めている認識・機械学習器 (Convolutional Neural Network: CNN) や、なにか注目すべき物体を効率的に検出する手法 (Objectness) などについて基礎検討を行った。

(5)今後の展望

通常のTNM分類に加えて、所属リンパ節区分に基づくリンパ節の分布を評価することは個別化治療に繋がる。コンピュータ支援によって、病巣の検出や鑑別など画像診断の精度改善が得られる。これらの知見や技術の融合は頭頸部癌におけるリンパ節転移の診断能向上に寄与し、標準的治療範囲を提供する治療計画支援システムとしての応用が期待される(図3)。

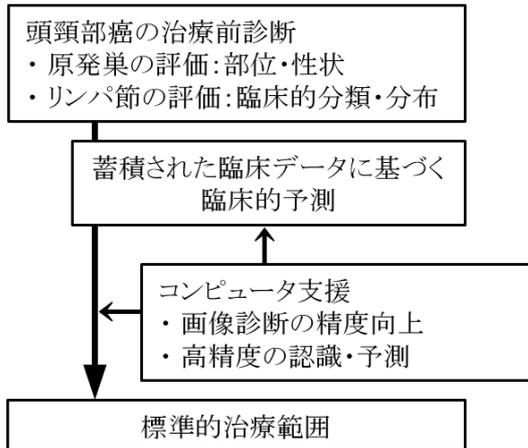


図3 治療計画支援システムの概念図

(6)まとめ

所属リンパ節区分に基づいてリンパ節転移の分布を評価し、標準的治療範囲を検討した。

予防的治療範囲として、口腔癌ではレベル b およびレベル c、中咽頭ではレベル c、下咽頭癌ではレベル c およびレベル d が必須と考えられた。

今回の検討症例では、T因子(原発巣の性状)の評価によってN因子(リンパ節転移の有無や分布)を判定することはできなかった。

稀な部位へのリンパ節転移を有する症例は予後不良であり、リンパ節の評価は予後予測に繋がる可能性が示唆された。

コンピュータ支援によって、病巣検出、鑑別診断、予後予測の精度が改善することを確認した。

これらの臨床的知見とコンピュータ技術の融合は頭頸部癌におけるリンパ節転移の診断能向上に寄与し、標準的治療範囲を提供する治療計画支援システムとしての応用が期待される。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計17件)

Toya R, Murakami R, Saito T, Murakami D, Matsuyama T, Baba Y, Nishimura R, Hirai

T, Semba A, Yumoto E, Yamashita Y, Oya N. Radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma: Predictive value of interim survival assessment. J Radiat Res 査読有、印刷中
DOI: 10.1093/jrr/rrw038

山崎俊彦、大島 辰之輔、相澤清晴. 各クラスへの中間出力値を用いた多クラス認識のための確信度処理. 映像情報メディア学会誌、査読有、2015; 69(8): J257-J260
DOI: 10.3169/itej.69.J257

Matsuoka Y, Yoshida R, Nakayama H, Nagata M, Hirose A, Tanaka T, Kawahara K, Nakagawa Y, Sakata J, Arita H, Hiraki A, Shinohara M. The tumour stromal features are associated with resistance to 5-FU-based chemoradio-therapy and a poor prognosis in patients with oral squamous cell carcinoma. APMIS 査読有、2015; 123(3):205-214
DOI: 10.1111/apm.12344

Yoshida R, Nakayama H, Nagata M, Hirose A, Tanaka T, Kawahara K, Nakagawa Y, Matsuoka Y, Sakata J, Arita H, Hiraki A, Shinohara M, and Ito T. Overexpression of nucleostemin contributes to an advanced malignant phenotype and a poor prognosis in oral squamous cell carcinoma. Br J Cancer 査読有、2014; 111(12):2308-2315
DOI: 10.1038/bjc.2014.539

Nakagawa Y, Nakayama H, Nagata M, Yoshida R, Kawahara K, Hirose A, Tanaka T, Yuno A, Matsuoka Y, Kojima T, Yoshitake Y, Hiraki A, and Shinohara M. Overexpression of fibronectin confers cell adhesion-mediated drug resistance (CAM-DR) against 5-FU in oral squamous cell carcinoma cells. Int J Oncol. 査読有、2014; 44(4):1376-1384
DOI: 10.3892/ijo.2014.2265

甲斐祐大、甲斐直樹、藤田祐次郎、丸山雅人、中口裕二、倉岡杏希子、齊藤哲雄、村上龍次. 胸部の画像誘導放射線治療における画像照合の不確かさに関する検討. 日本放射線技術学会雑誌、査読有、2014; 70(1): 1311-1317
DOI: 10.6009/jjrt.2014_JSRT_70.11.1311

Tsujita N, Kai N, Fujita Y, Hiai Y, Hirai T, Kitajima M, Yamashita Y, Murakami R. Interimager Variability in ADC Measurement of the Human Brain. Magn Reson Med Sci 査読有、2014; 13(2): 81-87
DOI: 10.2463/mrms.2012-0098

Yamasaki T, Chen T, Hirai T, Murakami R. Classification of cerebral lymphomas and glioblastomas featuring luminance distribution analysis. *Comput Math Methods Med* 査読有、2013; 619658
DOI: 10.1155/2013/619658

Iwashita K, Hirai T, Kitajima M, Shigematsu Y, Uetani H, Iryo Y, Azuma M, Hayashida E, Ando Y, Murakami R, Yamashita Y. Added Value of High-b-Value ($b = 3000 \text{ s/mm}^2$) Diffusion-Weighted Imaging at 3 T in Relation to Fluid-Attenuated Inversion Recovery Images for the Evaluation of Cortical Lesions in Inflammatory Brain Diseases. *J Comput Assist Tomogr* 査読有、2013; 37(3): 338-342
DOI: 10.1097/RCT.0b013e318288a661

Uetani H, Akter M, Hirai T, Shigematsu Y, Kitajima M, Kai Y, Yano S, Nakamura H, Makino K, Azuma M, Murakami R, Yamashita Y. Can 3T MR angiography replace DSA for the identification of arteries feeding intracranial meningiomas? *AJNR Am J Neuroradiol* 査読有、2013; 34(4):765-772
DOI: 10.3174/ajnr.A3284

[学会発表](計24件)

Semba A, Murakami R, Saito T, Mastuyama T, Mastuyama K, Toyofuku T, Oya N. Lymph Node Staging Based on the Neck Node Level in Patients with Hypopharyngeal Carcinoma treated with Radiation Therapy. 日本放射線腫瘍学会 第28回学術大会、2015年11月19日~21日「ベトナム文化ホール・前橋商工会議所会館(群馬県・前橋市)」

Murakami R, Nakayama H, Toya R, Hiraki A, Nagata M, Kawahara K, Hirai T, Yamashita Y. Pattern of Lymph Node Involvement and Prognosis in Patients with Stage III-IV Oral Cancer Treated With Concurrent Chemoradiation Therapy. 第57回米国放射線腫瘍学会(ASTRO 2015)2015年10月18日~21日「サンアントニオ(米国)」

Semba A, Murakami R, Murakami D, Toya R, Hirai T, Saito T, Matsuyama T, Toyofuku T, Oya N. Assessment of the Neck Node Levels in Patients with Hypopharyngeal Carcinoma. 第57回米国放射線腫瘍学会(ASTRO 2015)2015年10月18日~21日「サンアントニオ(米国)」

脇山 怜, 内山良一, 中村英夫, 平井俊範, 村上龍次. テント上悪性星細胞腫の予後予測と予後因子の分析. 第43回日本放射線技術学会秋季学術大会、2015年10月8日~10日「金沢市文化ホール(石川県・金沢市)」

Murakami R. Geometrical Uncertainties Present in the Process of Radiation Therapy. 第74回日本医学放射線学会総会、2015年4月16日~19日「パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)」

Semba A, Murakami R, Toya R, Saito T, Matsuyama T, Fukugawa Y, Toyofuku T, Oya N. Nodal level involvement in patients with hypopharyngeal carcinoma. 第74回日本医学放射線学会総会、2015年4月16日~19日「パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)」

山崎俊彦. One-vs-All SVMによる多クラス画像認識における認識結果に対する「確信度」解析. 2014年度映像メディア処理シンポジウム(IMPS 2014)、2014年11月12日~14日「ラフォーレ修善寺(静岡県・伊豆市)」

T. Maeda, T. Yamasaki, K. Aizawa. Multi-stage object classification featuring confidence analysis of classifier and inclined local naive Bayes nearest neighbor. 2014 IEEE International Conference on Image Processing (ICIP), pp. 5177-5181. 2014年10月27日~30日「パリ(フランス)」

緒方裕香, 村川彩希, 内山良一, 村上龍次. 非等方拡散フィルタと解剖学的位置情報を用いたMR画像における顎下腺の抽出法. 第42回日本放射線技術学会秋季学術大会、2014年10月9日~11日「札幌コンベンションセンター(北海道・札幌市)」

Yamasaki T, Maeda T, Aizawa K. SVM is not always confident: telling whether the output from SVM is true or false by analyzing its confidence values. 2014 IEEE 16th International Workshop on Multimedia Signal Processing (MMSP) 2014年9月22日~24日「ジャカルタ(インドネシア)」

Toya R, Murakami R, Murakami D, Baba Y, Nishimura R, Matsuyama T, Saito T,

Semba A, Yumoto E, Yamahita Y, Oya N. Radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: Predictability of treatment outcomes at interim re-assessment. 第 56 回米国放射線腫瘍学会 (ASTRO 2014) 2014 年 9 月 14 日~17 日「サンフランシスコ(米国)」

Murakami R, Kai N, Fujita Y, Toya R, Hirai T, Nakayama H, Yamashita Y, Shinohara M. Prognostic impact of the nodal level involvement in advanced oral cancer treated with preoperative concurrent chemo- radiation therapy. 第 56 回米国放射線腫瘍学会 (ASTRO 2014) 2014 年 9 月 14 日~17 日「サンフランシスコ(米国)」

Semba A, Murakami R, Toya R, Saito T, Matsuyama T, Hukugawa Y, Toyohuku T, Murakami D, Oya N. Assessment of nodal level involvement in patients with oropharyngeal carcinoma treated with definitive radiation therapy. 第 73 回日本医学放射線学会総会、2014 年 4 月 10 日~13 日「パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)」

Murakami R, Fujita Y, Kai N, Nakaguchi Y, Maruyama M, Kakei K, Saito T, Toya R. Interobserver and intraobserver variability in image registration for image guided radiation therapy. 第 55 回米国放射線腫瘍学会 (ASTRO 2013) 2013 年 9 月 22 日~25 日「アトランタ(米国)」

Murakami R, Kai N, Fujita Y, Nakayama H, Nagata M, Saito T, Toya R, Hirai T. Assessment of cervical nodal-level involvement in patients with advanced oral cancer treated with preoperative concurrent chemoradiation therapy. 第 55 回米国放射線腫瘍学会 (ASTRO 2013) 2013 年 9 月 22 日~25 日「アトランタ(米国)」

〔図書〕(計 4 件)

村上龍次．チームで行う放射線科診療．保健学科教育の立場から、2015 JCR News 208 (2015) 6-7

村上龍次．図解 診療放射線技術実践ガイド 第 3 版、脳・脊髄腫瘍、文光堂 (2014) 878-883

村上龍次．小線源治療部会ガイドラインに基づく密封小線源治療 診療・物理 QA

マニュアル、9 章 管腔臓器、C 胆管、金原出版 (2013) 152-155

内山雄介，大原有紗，北島美香，小島和行 村上龍次 画像診断ガイドライン 2013 年版、頭頸部、金原出版 (2013) 94-125

6 . 研究組織

(1)研究代表者

村上 龍次 (MURAKAMI Ryuji)
熊本大学・大学院生命科学研究部・教授
研究者番号：9 0 2 9 5 1 4 7

(2)研究分担者

平井 俊範 (HIRAI Toshinori)
宮崎大学・医学部・教授
研究者番号：4 0 2 7 4 7 2 4

内山 良一 (UCHIYAMA Yoshikazu)
熊本大学・大学院生命科学研究部・准教授
研究者番号：5 0 3 2 5 1 7 2

東家 亮 (TOYA Ryo)
熊本大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：6 0 4 5 2 8 9 3

中山 秀樹 (NAKAYAMA Hideki)
熊本大学・大学院生命科学研究部・教授
研究者番号：7 0 3 8 1 0 0 1

村上 大造 (MURAKAMI Daizo)
熊本大学・医学部附属病院・助教
研究者番号：7 0 3 9 8 2 1 2

八木 雅和 (YAGI Masakazu)
大阪大学・国際医工情報センター・特任准教授 (常勤)
研究者番号：4 0 3 6 2 6 8 6

山崎 俊彦 (YAMASAKI Toshihiko)
東京大学・大学院情報理工学系研究科・准教授
研究者番号：7 0 3 7 6 5 9 9