

平成 29 年 5 月 26 日現在

機関番号：16101
 研究種目：基盤研究(B)（一般）
 研究期間：2014～2016
 課題番号：26280107
 研究課題名（和文）大規模経時拡大CT画像データベースを用いた肺がんの悪性度・予後予測の研究開発

 研究課題名（英文）Lung cancer probability and prognostic prediction using a large-scale CT image database

 研究代表者
 河田 佳樹（Kawata, yoshiki）

 徳島大学・大学院理工学研究部・准教授

 研究者番号：70274264
 交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 12,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は大規模経時拡大CT画像を用いて肺がんの病態を解析し、悪性度推定法及び予後予測法を創出し、臨床システム開発を目的とした。このため、1. 経時拡大CT画像、臨床・病理診断情報、予後情報を集積した大規模経時拡大CT画像データベースの構築、2. データベースを活用した肺がん病態の時空間的な解析法の研究開発、3. 肺がん候補の悪性度推定法と予後予測法の創出、に取り組んだ。大規模経時拡大CT画像データベースの構築を推進した。CT検診で指摘される肺がん候補の悪性度推定・予後予測支援システムの技術基盤として期待できる成果を得た。

研究成果の概要（英文）：Purpose of this research was to develop prediction models for lung cancer probability and prognosis through quantitative analyses of a large-scale CT image database. We strove to the following three major research issues: (1) establishment of a large-scale CT image database in which thoracic CT images with a large field-of-view, clinicopathological information, and prognostic information were included, (2) development of CT features which can represent tumor phenotypes quantitatively, (3) development of prediction models for lung cancer probability and prognosis. Our achievements may accelerate the identification of reliable and meaningful quantitative imaging biomarkers to develop the core technologies of estimating lung cancer probability and prognosis using preoperative CT images.

研究分野：医用画像工学

キーワード：肺がんの画像診断法 肺がんの画像診断法 肺がん病態の時空間的な解析法 肺がん候補の悪性度推定法 肺がん候補の予後予測法

1. 研究開始当初の背景

我国のがんによる死亡数は年間 37 万人にのぼり、その中で肺がんは最も多く 7 万人を越えている。発見の遅れが肺がん罹患者における治療成績改善に対する障害となっており、肺がんの早期発見の重要性が指摘されている。近年、低線量で撮影された胸部 3 次元 CT 画像を用いて肺がん候補を高精度に発見する肺がん CT 検診が施行され、肺がん死亡率が X 線検査と比較して 20% 低下することが米国国立がん研究所の臨床試験により統計的に明らかにされている。この中で指摘される非がんの頻度が高い肺がん候補をどう扱うべきかが課題となっている。この課題解決のために肺がんの高精度な画像診断法の開発が求められている。

2. 研究の目的

本研究は、大規模経時拡大 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して悪性度推定法及び予後予測法を研究開発する。このため、(1) 経時拡大 CT 画像、臨床・病理診断情報、予後情報を集積した大規模経時拡大 CT 画像データベースの構築、(2) 大規模経時拡大 CT 画像データベースを活用した肺がん病態の時空間的な解析法の研究開発、(3) 肺がん候補の悪性度推定法と予後予測法の創出に取り組む。

3. 研究の方法

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の研究を進めており、肺がん候補の悪性度推定と予後予測に応用して良好な結果を得ている。本研究は、大規模経時拡大 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して悪性度推定法及び予後予測法を創出するものである。こ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研究センターの肺がん診断・治療を専門とする医学者、経時拡大 CT 画像の定量的解析を専門とする工学者と連携して実施した。

4. 研究成果

(1) 経時拡大 CT 画像、臨床・病理診断情報、予後情報を集積した大規模経時拡大 CT 画像データベースの構築：経時拡大 CT 画像、診断・病理情報、予後情報の提供について協力施設の倫理委員会から承認を受けて収集した。

(2) 大規模経時拡大 CT 画像データベースを活用した肺がん病態の時空間的な解析法の開発：胸部 CT 画像 (画素サイズ 0.6mm) から血管系・胸膜構造に焦点を当てた胸部臓器の構造解析法の開発した。

周囲既存構造の解析をもとに肺がんの領域の抽出法の開発を進めた (図 1)。

肺がんの位置・大きさ・濃度情報・辺縁性状・周囲既存構造の関係の定量的解析法として以下の項目の開発を進めた。

- ・肺がんの位置・大きさ・形を定量的に解析する手法、肺がん内部や境界部の濃度情報を定量的に表現する手法を開発した。

- ・肺がんの辺縁性状として凸凹表面形状や肺がん辺縁から周囲に向かって棘上の突出するスピキュラを定量的に解析する手法を開発した (図 2)。

- ・周囲既存構造の解析として肺血管・気管支・胸膜と肺がんの関与を定量的に解析する手法を開発した (図 3, 図 4)。

(3) 肺がん候補の悪性度推定法と予後予測法の創出：

肺がん候補の悪性度を高精度に推定する画像因子を調査し、この因子に基づく悪性度推定法の開発を行った。肺がんの病態の時空間解析の結果 (画像因子等) や診断・病理情報に基づいて肺がん候補を層別化し、LASSO regression model の統計的手法を用いてがん・非がんの区別に有効な因子を調査した。ROC 曲線下面積 (AUC) によって悪性度の予測精度を評価してブーストラップ法によってこれらの因子の妥当性を検証した。

肺腺がん 215 症例 (病期 IA) の術前に撮影された拡大 CT 画像の 3 次元画像解析によって胸壁接触、血管・気管支関与の定量化法を開発した。内部濃度の特徴として solid 容積のパーセンテージ、CT ヒストグラムベース特徴 (mean, standard deviation, skewness, kurtosis, entropy, 10th, 25th, 75th, 90th percentiles)、濃度共起行列 (GLCM) を用いたテクスチャー特徴 (correlation, energy, entropy, inertia, inverse

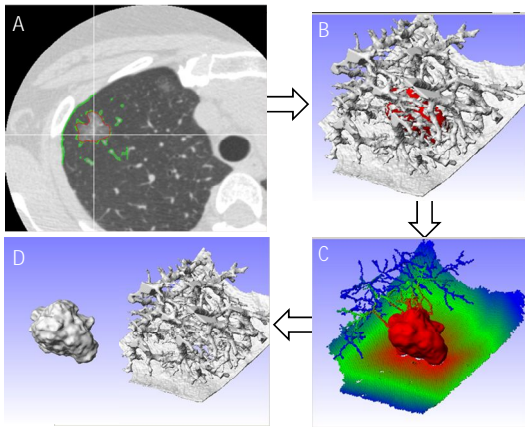


図 1 周囲既存構造の解析に基づく肺がん抽出 . A: 拡大 CT 画像 . B: 粗抽出結果 . C: 周囲既存構造の解析結果 . D: 肺がん(左)と周囲既存構造(右)の抽出結果.

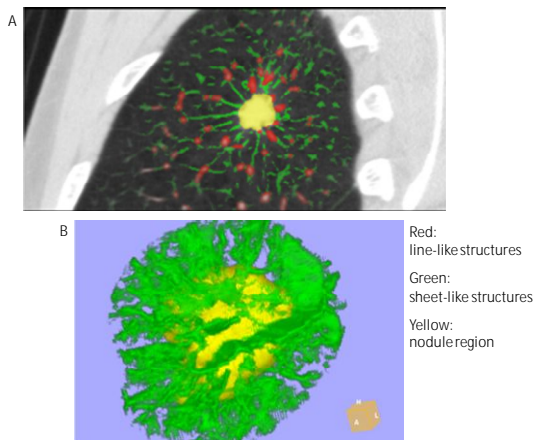


図 2 線・面構造解析に基づく肺がん辺縁から周囲に向かって棘上の突出するスピキュラの解析結果 . A: サジタル CT 像における肺結節と線・面構造の抽出結果の重ね合わせ表示結果 . B: 肺がん辺縁から周囲に向かって棘上の突出するスピキュラを含む面構造の 3 次元表示 .

difference moment) を用いた . 画像特徴 (肺がん体積, 胸壁接触, 血管・気管支関与, 内部濃度特徴) を共変量とし, LASSO Cox regression モデルを用いて予後に関連する特徴量を選択し, 再発リスクスコアモデルを構築した . Harrell's concordance index (c-index), 時間依存 ROC 曲線下面積 (AUC) を用いて再発の予測精度を評価し, ブーストラップ法によってこれらの因子の妥当性を検証した . LASSO Cox regression モデルによって GLCM energy, 周囲構造特徴が有用な因子として選択された . 再発リスクスコアモデルの c-index 値は 0.789 (95% confidence intervals

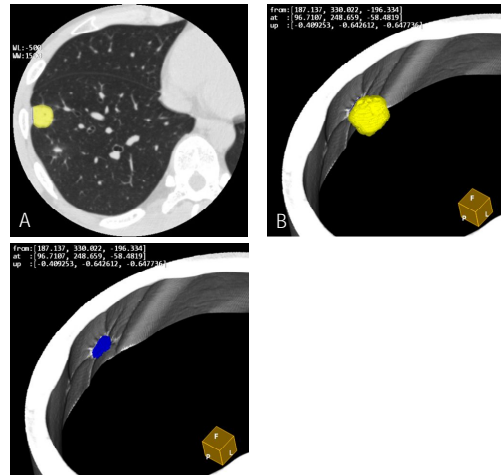


図 3 胸壁に隣接する胸膜の表面への結節の接触領域抽出例 . A: 黄色, 青色は, CT 画像上の肺結節および接触部をそれぞれ示す . B: 肺結節 (黄色) と接触部 (青) の関係の 3 次元表示 . C: 接触部 (青) の 3 次元表示 .

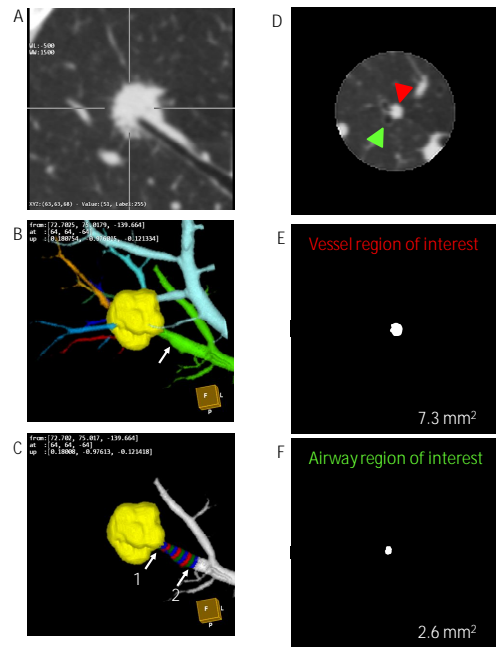


図 4 肺がんと血管・気管支・胸膜の関与の解析例 . A: 肺結節に接続された血管と気管支の CT 画像 . B: 肺結節に接続された血管の抽出結果 . 肺結節 (黄色) に接続する血管を異なる色によって表示している . C: 矢印の示す位置における B で表示された血管の解析例 . 血管にそって経路を青, 赤および緑の 3 色で示す . 各色の間隔の幅はおよそ 1mm . D: 矢印(2)によって示された位置の血管走行方向に垂直な平面における横断面像 . E: D の断面像における赤矢頭によって示された血管断面積 . F: D の断面像における緑矢頭によって示された気管支の内部の空気領域の断面積 .

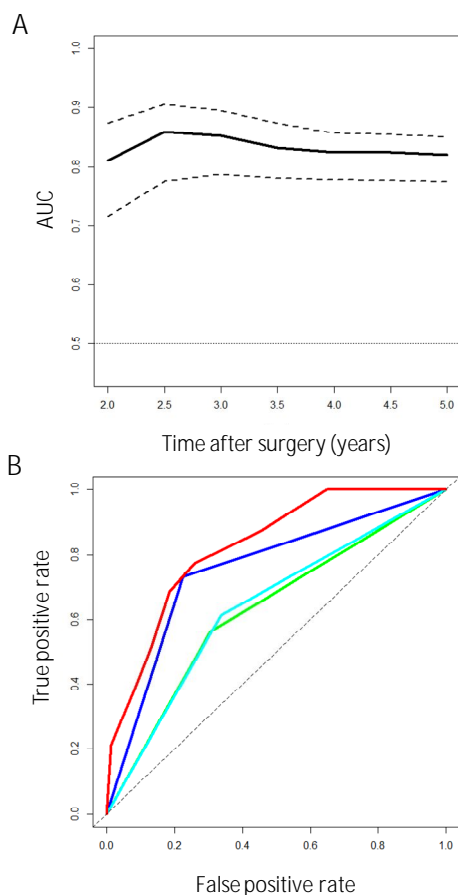


図5 Time-dependent ROC 曲線下面積 (AUC) による予測精度評価 . A: リスクスコアの Time-dependent AUC 曲線 . 点線 : 95% 信頼区間 . B: Time-dependent ROC 曲線 (術後 5 年) の比較 . 赤 : 再発リスクスコア . 青 : GLCM energy, 空色 : 血管・気管支関与, 緑 : 胸壁接触 .

(CIs) 0.740-0.828), AUC は 0.815 (95% CIs 0.753-0.854)を示した . GLCM energy 単独の c-index 0.712 (95% CIs 0.673-0.721)), AUC (0.747 (95% CIs 0.704-0.754))より有意に優れていた (図5) . 肺腺がん (病期 IA) の周囲構造特徴は再発リスク増加に関連し, 内部濃度特徴による再発予測精度の向上が示唆された (論文投稿準備中) .

本研究では, 大規模経時拡大 CT 画像データベースの構築を行い, 大規模経時拡大 CT 画像データベースを活用した肺がん病態の時空間的な解析法及び肺がん候補の悪性度推定法と予後予測法を研究開発した .CT 検診で指摘される肺がん候補の悪性度推定・予後予測支援システムの技術基盤として期待できる成果を得た .空間分解能 100 μ m に迫る次

世代 CT の実用化が加速している今日, 本研究の成果を発展させて次世代 CT イメージングによる肺がん画像診断支援法の開発に繋げる .

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 1 件)

[1] 河田佳樹, 鈴木秀宣, 仁木登: 胸部 CT 検診の CAD システムにおける 3 次元表示, 医学物理, Vol.35, No.3, pp.211-216, 2015. 11. (査読無)

(doi : doi.org/10.11323/jjimp.35.3_211)

〔学会発表〕(計 13 件)

(講演)

[1] 仁木登: (特別講演) 胸部 CT 画像解析と臨床利用, 第 17 回医用画像認知研究会, 2015.8.29, 京都キャンパスプラザ (京都府京都市) .

[2] 仁木登: 【招待講演】 CAD 工学的課題解決から臨床応用に向けて, 日本医用画像工学会大会 JAMIT, 2014.7.25, 東京慈恵会医科大学 (東京都港区) .

[3] N.Niki: 【invited talk】 CADe and CADx for lung cancer CT images, CARS International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery, 2014.6.27, Fukuoka International Convention Center (Hakata-ku, Fukuoka, Japan) .

(国際会議発表)

[4] Y.Kawata, N.Niki, H.Ohmatsu, K.Aokage, M.Kusumoto, T.Tsuchida, K.Eguchi, M.Kaneko: Preliminary study of visualizing membrane structures of spiculated pulmonary nodules in three-dimensional thoracic CT images, Proc. SPIE Medical Imaging, Vol.9788, 978819-1-6, 2016. 2.27-3.3, Town & Country Resort and Convention Center (San Diego, California, United States) .

[5] Y.Kawata, N.Niki, H.Ohmatsu, K.Aokage, M.Kusumoto, T.Tsuchida, K.Eguchi, M.Kaneko: Three-dimensional morphological analysis of spiculated pulmonary nodules in thoracic CT images, 1st AOWPFI & 8th JSPFI, p.137, P4-1-3, 2016.1.29-31, Awaji Yumebutai

International Conference Center (Awaji City, Hyogo, Japan).

- [6] Y.Kawata, N.Niki, H.Ohmatsu, K.Aokage, M.Kusumoto, T.Tsuchida, K.Eguchi, M.Kaneko: Nonlinear dimensionality reduction of CT histogram based feature space for predicting recurrence-free survival in non-small-cell lung cancer, Proc. SPIE Medical Imaging, Vol.9414, pp.94141N-1-7, 2015.2.21-26, Renaissance Orlando at SeaWorld (Orlando, Florida, United States).
- [7] Y.Kawata, N.Niki, H.Ohmatsu, K.Aokage, M.Kusumoto, T.Tsuchida, M.Satake, K.Eguchi, M.Kaneko, N.Moriyama : Recurrence-free survival prediction of non-small cell lung cancer based on a nonparametric Bayesian analysis of CT histograms, CARS International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery, S308, 2014.6.25-28, Fukuoka International Convention Center (Hakata-ku, Fukuoka, Japan).

(国内発表)

- [8] 河田佳樹, 仁木登, 楠本昌彦, 大松広伸, 青景圭樹, 石井源一郎, 松元祐司, 土田敬明, 江口研二: 拡大 CT 画像を用いた肺腺がん(病期 IA)の周囲構造特徴と再発リスクの関連, 第 24 回日本 CT 検診学会学術集会, 4-7, 2017.2.3-4, あわぎんホール (徳島県徳島市).
- [9] 河田佳樹, 仁木登, 大松広伸, 楠本昌彦, 青景圭樹, 土田敬明, 松元祐司, 江口研二, 金子昌弘: 拡大 CT 画像を用いた肺がんのコンピュータ支援診断, 第 9 回呼吸機能イメージング研究会学術集会, P-24, 2017.1.27-28, 京都大学 百周年時計台記念館 (京都府京都市).
- [10] 河田佳樹, 仁木登, 大松広伸, 青景圭樹, 楠本昌彦, 土田敬明, 江口研二, 金子昌弘: 拡大 CT 画像を用いた非小細胞肺がん(臨床病期 IA)のコンピュータ支援予後予測, 第 22 回日本 CT 検診学会学術集会, 5-4, 2015.2.13-14, 大阪国際会議場 (大阪府大阪市).
- [11] 河田佳樹, 仁木登, 大松広伸, 青景圭樹, 楠本昌彦, 土田敬明, 江口研二, 金子昌弘: 拡大 CT 画像を用いた肺がんのコンピュータ支援予後予測, 第 7 回呼吸機能

イメージング研究会学術集会, p.62, 25, 2015.2.7-8, 東京慈恵医科大学(東京都港区).

- [12] 河田佳樹, 仁木登, 大松広伸, 青景圭樹, 楠本昌彦, 土田敬明, 江口研二, 金子昌弘: 拡大 CT 画像を用いた肺がんのコンピュータ支援予後予測, 第 37 回日本生体医工学会中国四国支部大会, 2014.10.4, 岡山大学津島北キャンパス (岡山県岡山市).
- [13] 河田佳樹, 仁木登, 大松広伸, 青景圭樹, 土田敬明, 楠本昌彦, 江口研二, 金子昌弘, 森山紀之: 拡大 CT 画像を用いた肺がんのコンピュータ支援予後予測, 第 9 回京滋呼吸器リサーチフォーラム, 2014.4.5, 芝蘭会館 (京都府京都市).

6. 研究組織

(1)研究代表者

河田 佳樹 (KAWATA, Yoshiki)
徳島大学・大学院理工学研究部・准教授
研究者番号: 70274264

(2)研究分担者

仁木 登 (NIKI, Noboru)
徳島大学・大学院理工学研究部・教授
研究者番号: 80116847

楠本 昌彦 (KUSUMOTO, Masahiko)
国立研究開発法人 国立がん研究センター・東病院・科長
研究者番号: 90252767