

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 16 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461790

研究課題名(和文)非小細胞肺癌の治療効果評価用三次元的CT体積測定法の検討とバイオマーカーの創出

研究課題名(英文)Biomarker and CT volumetry for the evaluation of NSCLC after chemotherapy

研究代表者

富山 憲幸 (NORIYUKI, TOMIYAMA)

大阪大学・医学系研究科・教授

研究者番号：50294070

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究はヘリカルCTから得られたボリュームデータとコンピュータ支援画像診断の最新技術を駆使し肺腫瘍の3次元体積を測定することにより腫瘍縮小効果を正確に評価し非小細胞癌の客観的治療効果測定法を検討することを目的とした。研究成果として研究実施計画に従ってまず非小細胞癌の連続ボリュームCTデータを取得。腫瘍全体を薄いスライス厚で撮影し腫瘍全体の連続画像を取得。3Dワークソフトを用いて腫瘍体積の3次元体積測定を開始した。測定はそれぞれ3人の放射線科医で行い腫瘍平均体積・標準偏差を計算。結果、腫瘍体積の3次元体積測定法は治療効果判定において再現性良く客観的な評価が可能であることが示された。

研究成果の概要(英文)：Our study aimed to calculate the volume of pulmonary nodule in a patient with non-small cell lung cancer (NSCLC) by using CT volumetry with volume data obtained by MDCT and to investigate its usefulness for the evaluation of treatment response of NSCLC after chemotherapy. CT images of all nodules were reconstructed with a slice thickness of 0.5 mm or 0.625 mm. All CT data were transferred to 3D workstation through PACS and nodule volumes were calculated using CT volumetric software by three radiologists. Dual energy technique was applied in some cases and blood supply in the nodules was quantified using contrast material information. CT volumetry was confirmed to be reproducible and reliable for the evaluation of treatment response of NSCLC after chemotherapy. Dual energy technique gave additional information in relation to some gene expressions of NSCLC.

研究分野：放射線診断学

キーワード：非小細胞肺癌 治療効果判定法 マルチスライスCT RECIST 三次元的体積測定法 ボリュームデータ

1. 研究開始当初の背景

抗がん剤に対する腫瘍の客観的な縮小効果を評価する試みは1960年代から開始されているが、代表的な定義は世界保健機関 (World Health Organization; WHO) が1979年にWHOハンドブックとして公表したものが最初である。しかし、WHO規準を用いるうちにいくつかの問題が生じてきた。これらの問題を解決するために、WHO規準の改訂版を策定することとなり、2000年に固形がんの治療効果判定のためのガイドライン (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors: RECIST) が発表された。その後、このRECISTは広く普及した治療効果判定法となった。2009年に改訂が行われ、現在の最新版はRECIST 1.1である。RECIST 1.1では腫瘍縮小効果の評価のために、腫瘍病変を一次的に測定する。腫瘍量の測定の精密性を向上させることそのものより、方法論の標準化と単純化が求められていたためだが、腫瘍縮小効果判定の指標とするには精度の上で難点があることは否めない。なぜなら、腫瘍は治療経過中で様々な形態をとりながら縮小することがあるため、評価時点で腫瘍サイズの測定方向が異なることがあり、測定する画像断面も全く異なることが起こり得る。また、腫瘍サイズを人が測定するため測定者間で測定誤差があり、たとえ同じ測定者であっても測定毎に誤差が生じる (Revel MP et al. Radiology 2004; 231: 453-458)。従来のCT装置には一回の息止めで撮像可能な範囲に制限があった。そのため、解析しようとするCT像のスライス間隔が1-2cmと大きく、サンプルとして大まかであったが、その状況にパラダイムシフトを引き起こしたのは、臨床現場へのヘリカルCTやマルチスライスCTの導入であった。マルチスライスCT装置は体軸方向に複数の検出器を配置することにより、1回の管球回転にて体軸方向に長い範囲のボリュームデータを得ることができ、撮像時間の大幅な短縮が得られるものである。米国で1998年に導入されたマルチスライスCTは世界的に急速に普及した。技術革新により、検出器の多列化は現在320列まで進み、全肺を0.5mm厚0.5mm間隔の連続画像で、しかも5-10秒程度の息止めしなくても撮像可能となった。このCT装置を用いると、X,Y,Z 3方向全て0.5mmの空間分解能からなるisotropic voxel imagingが可能となった。X,Y,Z 3方向全ての分解能が等しいことは3次元的な形態計測の信頼性が高いことを意味する。そのボリュームデータを3次元的に画像解析することで、より精度高く、より客観的な指標が導出可能となった。近年特に日本においては、ヘリカルCTやマルチスライスCTの普及と高機能化が急速に進み、ボリュームデータの取得が容易となった。また、コンピュータ支援画像診断 (computer assisted diagnosis: CAD)の進歩により、ボリューム

データを用いた様々な解析が可能となっている。特に肺腫瘍は周囲をCT濃度が大きく異なる肺組織に囲まれているため、腫瘍の抽出 (セグメンテーション) が容易であり、コンピュータ支援画像診断プログラムを用いることにより三次元的に体積を測定することができるようになった (Revel MP et al. Radiology 2004; 231: 453-458)。また、人が手で計測するのではなくコンピュータを用いて自動的に計算しているので、算出された腫瘍体積の再現性が大変高いことも大きな利点である (Revel MP et al. Radiology 2004; 231:459-466)。我々も、コンピュータ支援画像診断プログラムを用いた肺腫瘍の三次元的体積測定を腫瘍体積変化率の評価に導入し、再現性よく微小な体積変化の検知が可能であることを報告した (Honda O et al. Br J Radiol 2009;82:742-747)。このように、三次元的体積測定は、コンピュータを用いるため、測定者間の誤差が少なく、客観的に腫瘍全体の体積を測定できるため、腫瘍縮小効果の判定に大きく寄与できることが予想される。

また、最近では非小細胞肺癌の治療に分子標的薬が使用される機会が多くなっているが、現在最も注目されている薬剤が、血管新生阻害薬である。癌の成長に重要な役割を果たす血管新生において、血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) は重要な働きを担っている。抗悪性腫瘍剤の標的分子として様々な血管新生阻害剤の研究・開発が進んでいるが、アバスチン (一般名ベバシズマブ) は切除不能な進行・再発非小細胞肺癌を対象に承認を得て臨床応用されている唯一の血管新生阻害剤である。腫瘍の増殖には酸素と栄養素の供給が必須であり、数mm以上の腫瘍に成長するためには腫瘍血管の新生が不可欠である。腫瘍血管の支持細胞および基底膜は正常血管と比べ未熟であり、蛇行した漏出性のある血管である。また、腫瘍血管には内皮細胞に複数の間隙があるため、透過性が亢進し間質圧が上昇する。このため、抗がん剤が腫瘍に到達しにくくなり、効果が減弱する。アバスチンはVEGFに対するヒト化モノクローナル抗体であり、血中に存在するVEGFと結合することによりVEGFレセプターへの結合を阻害し、腫瘍血管新生を抑制する。また、腫瘍血管の退縮・新生抑制の他、残存血管を正常化させる作用があり、上昇している間質圧を下げることにより腫瘍内の抗がん剤のデリバリーを改善する。アバスチンなどの分子標的薬による治療では、腫瘍縮小が遅れて生じることが知られており、RECISTでは過小評価となることが問題となっている。

近年CTで実用化された最新技術にデュアルエナジー法がある。デュアルエナジー法とは、2種類のエネルギーレベルの異なるX線曝射を行い撮像する方法である。物質の減弱が平均エネルギーによって異なるため、物質

によってCT値の差が生じる。大阪大学医学部附属病院に設置されている最新のCT装置では80KVと140KVの2種類の電圧を高速スイッチングすることによってデュアルエナジー法を実現している。この方法を用いると、対象病変の造影剤情報を抽出でき(図1)、腫瘍血液量の定量的評価が可能である。この様に画像から導かれる機能を反映する定量的指標はイメージングバイオマーカーと呼ばれ、様々な臨床試験、臨床評価の指標となることが期待されている。本研究では、アバスチンを用いた非小細胞肺癌の治療効果判定に、デュアルエナジー法を用いたCTデータを検討することにより、造影剤量を定量化して腫瘍血液量を推定し、治療効果を評価するバイオマーカーを導出することを目的とする。腫瘍血液量の指標として、デュアルエナジー法を用いた腫瘍の造影剤情報に着目しその定量評価に注目するのは極めて独創的である。

2. 研究の目的

今回の研究の目的は、CTを用いた非小細胞肺癌の客観的治療効果判定法の検討であるが、まず従来の抗腫瘍効果である腫瘍縮小効果に関して、コンピュータ支援画像診断プログラムを用いた三次元的体積測定法による精度向上を検討し、次に血管新生阻害薬などの分子標的薬に対応すべく、治療効果を反映するイメージングバイオマーカーの導出を検討する。導出された指標において、血管新生阻害薬治療に対する反応性を客観的に評価可能と考える。この研究の結果、新薬の薬効評価のエンドポイント等各種臨床試験、実臨床にて利用可能な腫瘍血液量を定量化するイメージングバイオマーカーが導出されることが期待される。

3. 研究の方法

非小細胞肺癌病変の連続ボリュームCTデータを取得後、コンピュータ支援画像診断プログラムを用いて腫瘍体積の三次元的測定と再現性の評価のため、抗がん剤治療中の非小細胞肺癌症例100例を対象に治療前・1コース治療毎・治療終了後にCTを撮影する。CT装置は大阪大学医学部附属病院に設置されている検出器64列以上のマルチスライスCT(GEヘルスケア株式会社製、あるいは東芝メディカル株式会社製)を用いる。撮影条件は電圧120KV、電流はCT装置に内蔵されている自動被曝低減システムを用いて被曝線量を低減する。腫瘍全体を0.625mm以下の薄いスライス厚で撮影して、腫瘍全体の連続画像を取得する。得られたボリュームデータはPACSシステムを介して、サーバーに保管する。サーバーから3Dワークステーション(GEヘルスケア株式会社)(現有)に上記で取得したボリュームデータを転送し、ワークステーションに実装されている肺結節解析ソフト(Lung VCAR)を用

いて、腫瘍の体積を三次元的に測定する。すべての症例の測定はそれぞれ3人の放射線科医で行い、腫瘍平均体積・標準偏差を計算し相関検定を行い、測定者間の誤差を検証して再現性を評価する。RECIST 1.1に準じて腫瘍最大径を計測し、三次元的体積測定法との対比・精度検証のため、上記症例に対して治療前・1コース治療毎・治療終了後に撮影されたCT画像からRECIST 1.1に準じて腫瘍最大径を計測する。次に、腫瘍が球形であると仮定し、腫瘍最大径を直径として腫瘍の体積を計算する。このデータを三次元的体積測定法にて計算された結果と対比し、それぞれの症例において両測定の体積差を計算し、検討する。治療効果判定においても両測定法を対比する。まず、治療経過中に撮影されたCT画像からRECIST 1.1に基づいて腫瘍最大径を計測し、治療効果判定を行う。また上述の腫瘍形態が球形であるという仮定を治療効果判定にも適応し、RECIST 1.1を参考に三次元的体積測定法での治療効果評価を次のように定義する。CR:腫瘍の消失が4週以上持続、PR:腫瘍体積の $65.7\% (=1-0.7 \times 0.7 \times 0.7)$ 以上の縮小が4週以上持続、PD:腫瘍体積の $72.8\% (=1.2 \times 1.2 \times 1.2 - 1)$ 以上の増大、SD:PRにもPDにも該当しない変化。この定義に基づいて治療経過中に撮影されたCT画像から三次元的体積測定法にて計算された体積から治療効果を判定する。最後に両測定法による治療効果判定を対比・検討する。次に、三次元的体積測定法に基づく治療効果判定ソフトの開発と容易に使用可能な評価システムのinterfaceを構築する。上述の三次元的体積測定法にて計算された体積から治療効果を判定するソフトを自動アルゴリズムのプログラミングにより作成する。次に3Dワークステーションに実装してある肺結節解析機能に新規に開発した治療効果判定ソフトを統合させ、一連のシステムとする。連続ボリュームCTデータは三次元的体積測定法を用いて逐次解析し、RECIST 1.1と対比しながら、治療効果判定の精度検証を行う。その結果は大容量ハードディスクに保管する。

アバスチンで治療予定の切除不能な進行・再発非小細胞肺癌30症例を対象に、治療前・1コース治療毎・治療終了後にCTの最新機能であるデュアルエナジー法を用いた撮像を連続ボリュームCT撮影に追加する。デュアルエナジー法の撮像電圧は80KVと140KVを用いて、1回転中に2つの異なるX線を高速スイッチングさせながら腫瘍部分の撮像を行う。造影剤注入後の撮像タイミングは造影早期・中期・後期の計3回撮像する。造影剤の注入方法は注入時間一定法を用い、体重によって造影剤量を変化させる。データはサーバーおよび大容量ハードディスクに保管する。アバスチン治療前に診断確定のために採取された病理組織に対して免疫組織染色用抗体による染色を行う。5種類

の免疫組織染色用抗体を用いる。
デュアルエネルギー法から得られる造影剤量が、治療効果を反映するバイオマーカーとして利用可能かどうか精度検討するため、造影後のデータから腫瘍内の造影剤情報のみを抽出し、それらを画像・定量化する。治療前・1コース治療毎・治療終了後に撮影されたデュアルエネルギー法によるCTデータから、造影剤量（腫瘍血液量と相関）を専用ワークステーションで解析し定量化する。上述の撮像タイミングや造影剤注入方法で得られた複数のデータから、造影剤量を計算する。また、造影剤量測定部位としては腫瘍周囲（腫瘍周囲の5か所に径1cm関心領域を設定して測定）、腫瘍内部（腫瘍内部に径1cm関心領域を設定して測定）、腫瘍全体とする。免疫組織染色用抗体で染色した病理組織に対して、各種染色程度を5段階にスコア化する。評価するスコア化の部位は、腫瘍周囲と腫瘍内部の2部位において評価する。次に治療前のデュアルエネルギー法を用いたCTデータから計算された上記各部位の造影剤量と免疫組織染色で得られたスコアとの相関を検討する。治療前・1コース治療毎・治療終了後に撮影されたCT画像から、腫瘍最大径をRECIST 1.1に基づいて計測し、腫瘍体積を上述の三次元的体積測定法を用いて計算する。腫瘍最大径・腫瘍体積とデュアルエネルギー法から導出される各部位の造影剤量との相関を解析し、デュアルエネルギー法から得られる造影剤量が、治療効果を反映するバイオマーカーとして利用可能かどうか検討する。

4. 研究成果

腫瘍体積の3次元体的測定法は治療効果判定において、再現性良く客観的な評価が可能であることが示された。また、デュアルエネルギー法を用いた腫瘍血液量の定量的解析から得られた造影剤情報は、腫瘍血液量の定量的解析から得られた造影剤情報は、腫瘍のある遺伝子発現とも関連していることを解明した。以上の結果を学会・研究会発表にて情報発信した。

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0件)

〔学会発表〕(計12件)

Yanagawa M, Honda O, Kikuchi N, Hata A, Tomiyama N
Quantification of Pulmonary Nodule: Prediction of Malignancy and Prognosis. Radiological Society of North America 102th Scientific Assembly and Annual Meeting.
2016.11.27-2016.12.02 Chicago, U.S.A.

Yanagawa M, Jokoh T, Noguchi E, Ueda K, Masada M, Gyobu T, Hata A, Honda O, Tomiyama N.

Radiological Prediction About Tumor Invasiveness of Lung Adenocarcinoma on High Resolution CT.

Radiological Society of North America 101th Scientific Assembly and Annual Meeting.

2015.11.29-2015.12.04

梁川 雅弘

「肺癌の画像診断を再考する-MDCTとPET/CTの時代-」肺腺癌国際新分類のCT画像：形態学的評価から定量的評価

第56回日本肺癌学会学術集会

2015.11.14-2015.11.14

横浜

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

富山 憲幸 (TOMIYAMA, Noriyuki)

大阪大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号: 50294070

(2) 研究分担者

梁川 雅弘 (YANAGAWA, Masahiro)

大阪大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号: 00546872

本多 修 (HONDA, Osamu)

大阪大学・大学院医学系研究科・講師

研究者番号：80324755