

200924017B

厚生労働科学研究費補助金

第3次対がん総合戦略研究事業

診断用機器および診断方法の開発に基づいたがん診断能向上に関する研究

平成19年度～21年度 総合研究報告書

研究代表者 森山 紀之

平成21（2010）年 4月

## 目 次

### I. 総合研究報告

診断用機器および診断方法の開発に基づいたがん診断能向上に関する研究

森山 紀之

----- 1

### II. 研究成果の刊行に関する一覧表

平成19年度 ----- 46

平成20年度 ----- 51

平成21年度 ----- 58

### III. 研究成果の刊行物・別刷

----- 63

厚生労働科学研究費補助金(第3次対がん総合戦略研究事業)  
総合研究報告書

診断用機器および診断方法の開発に基づいたがん診断能向上に関する研究

研究代表者 森山 紀之

国立がんセンター がん予防・検診研究センター センター長

研究要旨

本研究は、がん死亡数を減少させることを目的に、がん検診精度と効率の向上を目指すこと、および近年著しい進歩をとげたコンピューター技術の医療分野への導入により、新しい診断機器とこれらを用いた新しいがん診断法の実現を行うことである。これに加えて病院、施設間の画像情報を含む情報交換システムの統一と開発を行う。病理画像および臨床画像情報のレファレンスデータベース化では、より精度が高く効率の良いがん画像診断を行うことを目指す。

研究分担者

1. 森山紀之 国立がんセンター がん予防・検診研究センター センター長  
(H19.4.1～H22.3.31)
2. 藤井博史 国立がんセンター 東病院 臨床開発センター 部長  
(H19.4.1～H22.3.31)
3. 柿沼龍太郎 国立がんセンター がん予防・検診研究センター 室長  
(H20.4.1～H22.3.31)
4. 岩田良子 国立がんセンター 東病院 医長  
(H21.4.1～H22.3.31)
5. 黒木嘉典 栃木県立がんセンター 医長  
(H20.4.1～H22.3.31)
6. 仁木 登 徳島大学大学院 教授  
(H19.4.1～H22.3.31)
7. 松野吉宏 北海道大学病院 部長 (H19.4.1～H21.3.31)  
津田 均 国立がんセンター 中央病院 医長 (H21.4.1～H22.3.31)
8. 井野彰浩 独立行政法人国立病院機構九州がんセンター 医長  
(H19.4.1～H22.3.31)
9. 佐藤 均 東京医療保健大学 教授  
(H21.4.1～H22.3.31)
10. 村松幸男 国立がんセンター がん予防・検診研究センター 部長  
(H20.4.1～H21.3.31)

## A. 研究目的

### 1)診断用機器および診断方法の開発に基づいたがん診断能向上とがん検診精度向上に関する研究

CT、MRI、PET等の診断用Medical Electronics機器(ME機器)の開発を行い、これらの機器を用いた新しいがん診断方法の開発により、がん診断精度・効率の向上を実現しがん検診および臨床に応用する。新しい診断機器を用いた高精度がん診断を実施し効率の良い高精度がん検診の構築を行う。

### 2)代謝画像によるがん機能診断および高磁場MRIによるがん診断に関する研究

がんの機能情報の高感度かつ高分解能での可視化をめざして、核医学診断技術とMRI診断技術について臨床的および実験的に検討した。FDG PET検査では、撮像法(2次元収集と3次元収集の比較)や画像再構成法(OSEMのiteration numberの最適化)の工夫により、直腸癌や肺癌のリンパ節転移などの小病変の描出能の改善を目指した。また、分割収集法の有用性についても検証した。小動物用SPECTを用いた検討では、低酸素領域の腫瘍内局在やリポソームの腫瘍内不均等分布のin vivoイメージングを目指した。MRIでは、小動物イメージングに最適化したソレノイドコイルを製作し、臨床用装置との組み合わせにより、腫瘍の神経浸潤、脈管障害、精細管萎縮などを高分解能撮像する技術の開発を目指した。さらに、臨床機の特長である大開口を活用した複数匹同時撮像システムの開発も行った。

### 3)CTによって発見された肺結節の取り扱いに関する研究

我が国においては、肺がんによる死亡が男性で1位、女性で2位となっており、肺がん死亡を減らす事が大きな課題となっている。本研究の目的は、multislice CTによる低線量肺がん検診において発見される多数の肺結節の取り扱いのガイドラインを作成することである。平成20年度は、CTによる低線量肺がん検診で発見された肺がん結節の腫瘍倍加時間を平均直径法、修正直径法、体積法により比較検討する。平成21年度の研究の目的は肺がんCT検診で発見される肺結節と、喫煙、副流煙、

性別、年齢、肺がんの家族歴との関係について検討することである。

### 4)新しいCT画像を用いたがん診断能向上に関する研究

320列ADCT(Area detector row CT)は160mm幅を1回1秒以下で撮影でき、冠動脈、脳血管領域で解剖学的のみならず、機能的評価も可能な新しい診断として用いられている。悪性腫瘍切除後の軟部組織欠損に対し穿通枝皮弁を用いた再建術の術前検査として320列ADCTについて臨床的有用性を検討した。乳がんは女性のがんとして死亡率で5位に位置づけられている。腫瘍の治療として対応する一方で、美容的要素も治療に影響する疾患である。そのため乳腺全摘後の再建法が必要とされ、遊離腹直筋穿通枝皮弁(深下腹壁動静脈穿通枝を皮膚・脂肪ごと移植する方法)が用いられることが最近多い。腹直筋や神経を温存することで、ヘルニアなどの合併症が少なく、入院日数も減り、患者負担が軽減されている。従来、穿通枝検索に超音波検査が用いられていたが、客観性に乏しく、手術時に目的血管が使用できないことがあった。経静脈性造影CT検査では穿通枝の走行を術前に客観的に把握することができ、再現性に優れるために手術時間の短縮につながると考えられる。

### 5)画像診断に基づく消化器がん、肺がん、前立腺がんのclinical stagingの確立と治療法選択・効果判定・予後に関する研究

前立腺癌に対するPSAを用いた検診プログラムは広く普及し、これにより従来よりも早期の前立腺癌が多数見つかってきた。PSAによる前立腺癌検診の有用性はEuropean Randomized Study of Screening for Prostate Cancer(ERSPEC)の中間解析により死亡率減少が推察されており、今後の前立腺癌検診の中心になると考えられる。一方で、”The adverse effects of screening programs”、いわゆる検診の悪影響も懸念されている。前立腺癌におけるPSA検診の悪影響はPSA高値群の針生検陽性率は約50%程度であることや、発見がんには治療の必要のないinsignificant cancerが含まれることである。今回我々は不必要な針生検を減

小さく検診により発見された PSA 高値群の非造影 MRI による治療必要性に応じた層別化について研究した。

#### 6) コンピューター支援がん画像診断装置によるがん診断精度・効率向上に関する研究

大規模データに裏付けられた定量的な根拠に基づく肺がん・大腸(小腸)がん・肝がんの高性能診断アルゴリズムや肺がん・大腸がん・肝がんの高性能術前計画・術後評価アルゴリズムを作成し、これらを装置化して臨床応用することである。本研究の期待される成果を要約すると以下の通りである。

- ① 大規模マルチモダリティ画像データベース及びこれを効率的に利用する研究環境を構築。
- ② 肺がんの検出・鑑別用CADの開発と臨床運用。
- ③ 大腸(小腸)がんの検出用CADアルゴリズム開発と装置化。
- ④ 肝がんの鑑別用CADアルゴリズム開発と装置化。
- ⑤ がん・大腸(小腸)がん・肝がんの術前計画・術後評価アルゴリズム開発と装置化。

以上の成果により、肺がん・大腸(小腸)がん・肝がんを対象にした高度な診断や治療技術を臨床現場に提供することが期待できる。この装置開発によってがんの早期発見、早期治療を可能にしてがん死の減少を図って国民の健康に寄与する。

#### 7) 病理学的リファレンシャルデータベース構築に関する研究

蓄積されている病理標本のマクロ写真や組織切片を電子化画像として系統的に集積、整理し、病理リファレンスデータベースを構築整備して必要に応じ画像診断と併せてウェブ等で公開し、腫瘍病理診断の精度向上、標準化に広く役立てることを目的とする。病理診断の精度や施設間較差は常に問題となってきたが、これらの問題を克服する一つの有力なツールとして病理リファレンスデータベースの整備が必要とされてきた。コンテンツが充実すればがん診療の標準化、均てん化のための様々な教育、研修、診療、研究活動に用いることができる。そのための基盤づくりという意味で特色がある。

#### 8) 医用画像データベースの構築と発信に関する研究

世界的にみて、インターネット上での医学の遠隔教育、遠隔診断が進みつつある。しかし、その際に必要となる画像データベースの構築は、殆どなされていない。わが国においては、消化管がんの画像に関して最も進んでおり、世界を指導できる質の高い症例と画像が蓄積されているため、データベース化を推進する。一方、女性がんとして注目を浴びている乳腺腫瘍画像データベース、また九州に多い ATL をはじめ、種々の造血器腫瘍や骨髄転移性腫瘍を含む血液腫瘍画像データベースを構築する。一方、患者や家族の QOL の向上と精神腫瘍学への貢献を目指して、自然の風景・情景をとり入れた「癒し憩い画像データベース」の充実をはかり公開する。

#### 9) 高いセキュリティを保ち効率の良い遠隔画像診断を行うための技術開発に関する研究

遠隔画像診断技術を用いた遠隔画像読影システムは、高いセキュリティで効率の良い適法な情報管理、運用の仕組みが求められている。本研究は、医療情報を法律の適用範囲外のデータにする秘密分散技術を遠隔画像読影システムに組み込むことを目的とする。医療情報を法律の適用範囲外のデータにする秘密分散技術を遠隔画像読影システムに組み込むことは、本システムの実用化において大変重要な課題である。また内閣府、経済産業省において秘密分散技術の一つとして認められる電子割符技術を本システムに用いることは、セキュアなシステムの実用化に大きく近づくことになる。また、画像読影の精度や読影時間の短縮などの機能向上を図るため、本システムに画像読影を支援するCAD機能を組み込む構想があり、本システムの実用化が大いに期待できる。

#### 10) がん高危険群に対する画像診断法の最適化に関する研究

膵癌高危険群に対する画像診断法の最適化を図るために、任意型検診で用いられている腹部超音波検査や腫瘍マーカー検査による膵癌スクリーニングの現状と問題点について検討する。

## B. 研究方法

1)診断用機器および診断方法の開発に基づいたがん診断能向上とがん検診精度向上に関する研究

①高精度のがん検診を実施することによって、どの程度のがんがどの程度の頻度で発見可能であるかの実証を行った。検診実施は国立がんセンターがん予防・検診研究センターで平成16年2月より行われた。検診方法としてはPET、消化管上下部内視鏡、胃X線、注腸、マンモグラフィ、乳房超音波、腹部超音波、胸部2mm間隔でのヘリカルCT、喀痰細胞診、骨盤MRI、子宮頸部細胞診、腫瘍マーカー(CEA、CA-19-9、PSA、CA125)を組み合わせた検診が行われた。検診に用いられた画像検査機器は高性能の機器が用いられ、検査は高度に訓練された医師および技師によって行われた。画像読影に関しても高度の能力を有する診断医によるダブルチェックで行われた。がん検診の対象者は男・女40才以上を対象とした。本年度の研究では検診終了後1年間の経過観察が行われた平成16年2月から平成20年7月までの間の初回検診群7,610名について検診結果の解析を行った。

②マルチスライスCT(16列、64列)の画像情報に基づき新しい仮想内視鏡の表示ソフトウェアの開発を行った。臨床撮影については国立がんセンター中央病院に大腸術前精査の一環として行った。

③120マイクロメートルの解像度を有する人体応用型拡大CT(高精細CT)の開発を進め実際に人体に応用可能な拡大CTの臨床例に対する撮影を行った。臨床例としては肺の結節性病変、乳がん病変、骨腫瘍に対する撮影を行い画像の解析を病理標本との比較を基本として行った。病変の画像表示としてはMIP三次元画像を主体として病変の中心部、辺縁部の所見を解析し病理ルーペ像との対比を行った。

④肺がん、乳がんに対するトモシンセシスの応用としては臨床症状に対する撮影実験とこれから得られた画像情報に基づいたソフトウェアの開発を行った。肺がんについては国立がんセンター東病院、乳がんについては国立がんセンター中央病院を中心に研究を行った。

⑤マンモグラフィ画像に対するコンピューター支援

診断装置(CAD)の開発を行った。方法としては国立がんセンター中央病院、東病院の臨床症例を用いて開発とCADの診断についてのデータを集積し薬事承認を行った。

2)代謝画像によるがん機能診断および高磁場MRIによるがん診断に関する研究

FDG PET検査では、直腸癌リンパ節転移診断において再構成時のiteration numberの最適化を検討した。肺癌のリンパ節転移診断においてはVUE point画像と従来法(FORE+OSEM法)の画像とを比較し、描出率等を評価した。また、静止体の分割収集画像と連続収集画像について、バックグラウンドカウントの分散等を比較した。小動物SPECTを用いた検討では、In-111標識リポソームを担癌マウスに投与し、腫瘍内不均等分布の可視化を試みた。I-125標識PCOSを用いた腫瘍内低酸素領域のイメージングも試みた。MRI検査では、独自に開発した小動物用ソレノイドコイルを用いて、放射線照射を行ったラット頸動脈のMRアンギオグラフィの撮像、アドリアシンを投与したラットの精巣の高分解能撮像を行った。さらに複数のコイルの組み合わせにより大きなFOVで多数匹の齧歯類の同時撮像が可能な撮像系の開発を行った。

3)CTによって発見された肺結節の取り扱いに関する研究

平成20年度は、東京都予防医学協会「東京から肺がんをなくす会」における低線量CTによる肺がん検診で2002年9月から2007年12月までに発見された肺がんの中で2回以上検診CT画像が撮影された肺がん結節を用いた。肺がんの腫瘍倍加時間を平均直径法、修正直径法、体積法により算出した。平成21年度は、がん予防・検診研究センターにおいて、2004年2月から2006年12月末までの期間の受診者の肺結節情報をデータベースより抽出した。受診者の喫煙歴、副流煙歴、肺がんの家族歴などは研究データベースより抽出した。大きさ5mm以上の肺結節と、喫煙、副流煙、性別、年齢、肺がんの家族歴との関係について、多重ロジスティック回帰分析を行った。

4)新しいCT画像を用いたがん診断能向上に関する

## る研究

描出対象とした穿通枝は深下腹壁動脈と外側大腿回旋動脈である。深下腹壁動脈穿通枝検索の対象は乳腺全摘+DIEP flap予定の6例、中咽頭部切+舌垂全摘+腹直筋皮弁予定の1例、計7例である。男性1例、女性6例、年齢は平均51.3歳(33~76歳、体重は平均57.8kg(49.3~68.9kg))。320列ADCTにて、尺側皮静脈より造影剤350mgI/mlを4ml/sec.で135ml注入し、30, 40, 50, 60, 70, 75, 80秒後に臍下部2cmを中心に16cmの範囲を撮影した。使用CT装置は320列ADCT Aquilion ONEである。120 kVp、250 mAs、スライス厚0.5mm、1秒/回転、再構成0.5mmである。外側大腿回旋動脈穿通枝検索の対象は喉頭全摘+舌根全摘+遊離前外側大腿皮弁予定1例、中咽頭部切+舌垂全摘+遊離前外側大腿皮弁または腹直筋皮弁予定1例の男性2例である。年齢は平均71.5歳(67,76歳)、体重は平均52.6kg(52.1, 53.1kg)である。造影剤注入30, 36, 40, 50秒後に上前腸骨棘と膝蓋骨上縁の中点を中心に16cmの範囲を撮影した。

## 5)画像診断に基づく消化器がん、肺がん、前立腺がんのclinical stagingの確立と治療法選択・効果判定・予後に関する研究

対象は針生検施行された検診にて発見されたPSA高値群201例である。これらの症例に対し針生検前にMRIを撮像した。使用したMR機器は1.5テスラ商用機で、通常フェーズドアレイコイルを用い拡散強調画像(DWI)、ADC map, T2WIを含む画像を撮像した。DWIのb factorは0, 1500, 2000である。針生検は直腸超音波画像ガイド下で18G針により12-16本採取した。検討画像はDWI (b factor:1500/2000), ADC map, T2WIである。これにより対象を要治療群と経過観察群に分類し針生検の結果をGold standardとして検討した。

## 6)コンピューター支援がん画像診断装置によるがん診断精度・効率向上に関する研究

本研究は個人情報保護に準拠したCT・PET・MRIの大規模マルチモダリティ画像データベースを構築し、これを用いて肺がん・大腸がんの検出や診断アルゴリズム、大腸がん・肝移植の術前計

画・術後評価アルゴリズムを作成してコンピューター支援がん画像診断装置(CAD)の実用化を図る。このために①大規模モダリティ融合画像データベースの構築とこれを効率的に利用できるシステム環境の整備、②超高性能肺がん検出用CADの臨床システム開発、③超高性能肺がん鑑別診断法の確立とその臨床システム開発、④高性能大腸がん検出用CADの臨床システム開発、⑤大腸がん・血管・リンパ節の検出・解析法の確立と術前計画への臨床応用、⑥肝移植の術前計画・術後評価のためのがん・血管解析法の研究開発と臨床応用について取り組み、臨床現場に有用なCADを実現する。

## 7)病理学的リファレンシャルデータベース構築に関する研究

レファレンスデータベースの構築を継続発展させるための組織(“レファレンスデータベース編集委員会”と命名)づくりを行い、その組織の位置づけ、設置規定、活動方針を決定する。掲載の必要性を病理画像レファレンスデータベース編集委員会で討議したのち、典型例、教育的症例、希少例の選択、マクロ写真・組織切片の確認と臨床画像の有無の確認、病理画像の電子化、解説文書の作成、データベースとしての整備、の一連の作業を国立がんセンターがん対策情報センターと共同で系統的に進めていく。従来から継続的にデータベース構築を進めてきた分野である呼吸器・縦隔、肝胆膵、消化管等の腫瘍について引き続き症例登録を進める。また、ほとんど登録がなされてこなかったような領域、乳腺、女性生殖器、骨・軟部、脳等の腫瘍を対象に、教科書的な例や関連病変を網羅して、各疾患につき複数例の病理画像データベースを構築する。

## 8)医用画像データベースの構築と発信に関する研究

消化管腫瘍、乳腺腫瘍、血液腫瘍の各種がんの典型例、稀だが重要な例、がんと間違われやすい例などの画像をデータベース化した。疾患名、臓器、大きさ、各モダリティ、病理組織像などにて検索できるデータベースにするため、バージョンアップを常に行った。これらの画像データベースに

対する各症例の説明、インターネット上への公開を、日本語、英語、中国語、スペイン語の多言語で行った。

#### 9)高いセキュリティを保ち効率の良い遠隔画像診断を行うための技術開発に関する研究

電子割符アルゴリズム(ソフトウェア)を遠隔画像診断支援機能付ViewSend RADに実装し、高いセキュリティで効率の良い遠隔画像診断法を実現する。また、さらに高いセキュリティ機能を実現するために、顔認証アルゴリズムやGPS機能搭載電子割符アルゴリズムの技術調査を行って実用化の課題を明確にする。実装する秘密分散技術はグローバルフレンドシップ(株)の技術を採用する。また次の①、②、③により基本システムを検証する。

- ①遠隔読影においてセキュリティを強化した医療情報の移送方式を機能設計する。
- ②個々の情報を確実に非個人情報化して移送することができる基本システムを実験室に構築して前記機能を検証する。
- ③インターネットでつながる複数のデータベースセンターを構築して、電子割符アルゴリズムの基本機能を検証する。

#### 10)がん高危険群に対する画像診断法の最適化に関する研究

平成16年2月より平成19年12月末までの期間にがん予防・検診研究センターで総合がん検診を受けた7044名(男性:4081名、女性:2963名)を対象にしてCA19-9と腹部超音波検査の膵癌に対する診断精度について検討した。CA19-9の判定基準を判定1:~37U/ml,判定3:38~74U/ml,判定4:75U/ml~に分類し、また腹部超音波検査の判定基準を判定0から判定5までの6段階に分類し、両者と膵癌との関連性について検討した。腹部超音波検査の判定内容は判定0:膵評価不能および膵観察難、判定1:膵に異常なし。判定2:膵石や膵炎などの良性病変。判定3:膵管拡張、総胆管拡張、膵嚢胞性腫瘍性病変や膵異常エコー病変。判定4:膵癌の疑い病変。判定5:膵癌である。また膵を対象とした腹部超音波検査の最適化を図るために、飲水法を応用した超音波による膵臓の描出性についても検討した。

(使用機種:東芝USのアプリオ) 膵の超音波検査結果とCA19-9で判定3以上と診断された受診者に対して面談を行い、精査医療機関を紹介した。平成20年3月-末までの時点で精査結果報告書をもとに膵癌と確定診断されたものを“がん”とし、フォローアップ調査の結果は含まれていない。検診を受けるための条件は40歳以上の受診者で研究のための検診を受けることに同意された方で過去一年以内にがんと診断された方やがんの治療を受けた方は研究対象から除外した。

#### (倫理面への配慮)

人体を対象とした研究では各施設の倫理審査委員会の承認を得る。研究に使用する個人情報については情報が外部に漏れないように情報管理責任者を定めるとともに、人名、病名と個人とが関連づけられないようデータ情報、画像情報のみを分離して使用する。公開する画像に関しては個人が特定できないよう氏名、IDを消去して用いる。使用する標本に関しては診療目的で得られた標本のみを用い、包括的な研究同意書を得ることとした。研究に使用されるME機器のうち、人体に適用するものは薬事法で認められたものを主体として使用し、書面でのインフォームドコンセントを行う。薬事法で認められた機器以外を使用する場合には被検者より薬事法で認められていない機器であることの説明を行った上でインフォームドコンセントを書面で行い書面での同意を得る。個人情報を用いる研究では各施設の倫理審査委員会での審査、承認を得るものとする。

#### C. 研究結果

##### 1)診断用機器および診断方法の開発に基づいたがん診断能向上とがん検診精度向上に関する研究

①40才以上の男女を対象とし、消化管内視鏡、胃X線、注腸、マンモグラフィ、乳腺超音波、腹部超音波、胸部ヘリカルCT、喀痰細胞診、PET、骨盤MRI、子宮頸部細胞診、腫瘍マーカーを組み合わせた高精度がん検診およびこれにPETを加えた検診を実施し、1年間の経過観察が行われた初回受診者に対するデータ解析の結果、7,610人の検診で398人(5.2%)の高頻度でがんが発見



された(多重がん12例)。この発見率は予想をはるかに超える発見であった。発見された胃がん、大腸がんの内訳では発見胃がん、大腸がんの90%が早期がんであった。

②大腸仮想内視鏡による実際の臨床症例に対する検出能は進行がん30症例に対しては100%の検出能であり早期がん30症例については30症例中26例(86.7%)で検出が可能であった。隆起型早期大腸がんに対する検出能は21例すべてが検出可能であった。このことにより陥凹性病変に対する光源の方向を移動させながら大腸表面を表示するソフトウェアの開発を行った。

③大腸仮想内視鏡の画像表示方法として前もって希釈したバリウムを飲ませることによってバリウムが高吸収領域として大腸内に液状に残存させ、この部分をコンピューター上の画像情報から除くことによって液体残留に伴う死角をなくすことに成功した。

④フラットパネルディテクターを用いたトモシンセシスの肺がん・乳がん検診への応用への可能性についての研究ではX線CTの1/8~1/10の線量で6mm大のGGOを呈する結節の検出が可能であった。乳がんについては通常のマモグラフィで発見不能な乳がんが発見された。

⑤120マイクロメートルの解像度を有する人体応用型拡大CT(高精細CT)の開発では0.6mmの小焦点にもかかわらず人体の撮影が可能で出力を有するX線発生装置の開発に成功し、これを有するCTで肺野結節性病変整形外科領域腫瘍に対する撮影を行い、通常CTでは得られない微細構造の描出が可能であり優れた診断能を有することが明らかとなった。

⑥マンモグラフィCAD開発を行い良好な結果が得られた。本研究で得られた成績を基に薬事申請を行い国産では初のCADの薬事申請が取得できた。

## 2)代謝画像によるがん機能診断および高磁場MRIによるがん診断に関する研究

FDG PET検査において、OSEM再構成時のiteration numberを増加させることで直腸癌のリンパ節転移診断能が改善した。また、VUE point法により肺癌のリンパ節転移診断の成績が改善した。

分割収集画像は静止対象においても連続収集画像よりも画質の改善が示された。小動物用SPECTを用いた実験的検討では、RI標識リポソームのマウス移植腫瘍内の不均等分布が可視化できた(In-111, Tc-99mともに)。また、I-125標識PCOSを使った腫瘍内低酸素領域の分布もex vivoながら画像化できた。MRIに関しては、腭癌のマウス坐骨神経浸潤や、放射線照射によるラットの頸動脈の脈管障害、アドリアシンによるラット精巣の萎縮などを、独自に開発したソレノイドコイルと臨床用MRI装置との組み合わせで高分解能撮像することに成功した。また、複数動物の同時撮像系の開発も行った。

## 3)CTによって発見された肺結節の取り扱いに関する研究

半年毎の低線量CTによる肺がん検診で発見された肺がんのCT画像上の最大面積の直径にもとづく腫瘍倍加時間(volume doubling time: VDT)(直径法)を、肺がんの各スライス上の面積とスライス間隔による体積にもとづくVDT(体積法)と比較した。体積法によるVDTを基準とすると、直径法によるVDTは、腺がんの進展を過小評価している可能性が示唆された。また、腺がんの半年毎のVDTは一定ではなかった。

平成21年度は、肺がんCT検診で発見される肺結節と、喫煙、副流煙、性別、年齢、肺がんの家族歴との関係について検討した。「肺結節5mm以上群」対「肺結節なし群」の多重ロジスティック回帰分析では、有意差があったのは、年齢、30歳時の毎日の副流煙、肺がんの家族歴であった。「すりガラス様陰影5mm以上群」対「肺結節なし群」の多重ロジスティック回帰分析では、有意差があったのは、性別、年齢、肺がんの家族歴であった。

## 4)新しいCT画像を用いたがん診断能向上に関する研究

主要な穿通枝の同定を全例で行うことができた。また、潜在的に使用可能な他の穿通枝も複数存在した。深下腹壁動脈穿通枝の描出は造影剤注入40秒後が最も良好であり、横断面や再構成した矢状断像で穿通枝と深下腹壁動脈本幹との関係や腹直筋内の走行、再構成した冠状

断像で深下腹壁動脈分枝の描出、3D-VRで全体像を把握することができた。30・40秒では静脈穿通枝の描出は認められなかった。70～80秒後では、動脈に伴走する静脈穿通枝が良好に描出された。外側大腿回旋動脈穿通枝の描出は注入40秒後で比較的良好であった。例は深下腹壁動脈と外側大腿回旋動脈両者の穿通枝を検索するために、外側大腿回旋動脈穿通枝に対しては36,50秒後のみしか撮影できず、外側大腿回旋動脈穿通枝は描出されなかった。この症例では40秒後の撮影にて良好に描出された深下腹壁動脈穿通枝が選択された。

#### 5)画像診断に基づく消化器がん、肺がん、前立腺がんのclinical stagingの確立と治療法選択・効果判定・予後に関する研究

当研究初年度である平成20年度では前立腺癌を標的としたMRIは針生検後ではなく針生検前に施行するべきであること、また撮影条件の最適化によりhigh b factor DWIが臨床に十分な画質を達成することができることが判明した。これを元に前立腺癌診断基準を策定した。21年度では前年度の診断基準に準拠し臨床症例を前向きに検討した。201例の針生検の結果はSignificant cancerが76例 (37.8%)、Insignificant cancerが19例 (9.5%)、癌陰性が106例 (52.7%)であった。一方、MRIにて要治療群と診断された症例は126例 (62.7%)、経過観察群は67例 (37.3%)であった。MRIにて経過観察が推奨された75例中Insignificant cancerが6例、Significant cancerが2例認められた。Significant cancerの2例はいずれも5mm以下の病変でGS:7であった。

#### 6)コンピューター支援がん画像診断装置によるがん診断精度・効率向上に関する研究

平成19年度、20年度はコンピューター支援がん画像診断装置の実現に向けた基盤技術の開発に重点をおき、平成21年度は開発した要素技術の性能向上とそれらを統合したシステム化とそれらの有効性の評価を行った。各年度の研究成果の要点を以下に示す。

・平成19年度-平成20年度

##### ①大規模モダリティ融合画像データベースの構築

画像の収集には個人情報保護法に関わるために協力医療施設の倫理審査委員会の承認を得られるよう個人情報を保護するセキュリティ対策を施した大規模画像データベースの構築及び、臨床評価を実施できる体制の構築を行った。

##### ②肺がん検出用CADの臨床システム開発

胸部CT画像から骨、気管・葉気管支・区域気管支、肺動静脈、肺葉・肺区域、心臓、縦隔、横隔膜などの臓器構造の画像解析法の構築を行った。また、多様な肺がんの病態を定量的な画像解析に基づいて検出する手法の開発を進めた。

##### ③肺がん鑑別診断法の確立とその臨床システム開発

高精細CT画像を用いた肺がんの高性能鑑別診断の研究開発を進めた。これは結節の内部濃度や周辺臓器との関連を調査することによって悪性度の高いがん(再発や死)の因子を探索するシステム環境を作成した。また、時系列の高精細CT画像を用いた結節内部のCT値分布の経時的な変化を定量的に評価するアルゴリズムを構築した。

##### ④大腸がん検出用CADの臨床システム開発

大腸がん(ポリープ)の検出法の開発を進め、Stool tagging法の画像を対象にして高精度な大腸がん(ポリープ)検出の基本アルゴリズムを開発した。

##### ⑤大腸がん・血管・リンパ節の検出・解析法の確立と術前計画への臨床応用

造影CT画像・PET-CT画像・DW画像による大腸がんのセンチネルリンパ節抽出のための基本アルゴリズムの開発を行った。

##### ⑥肝移植の術前計画・術後評価のためのがん・血管解析法の研究開発

肝臓・肝区域、肝動脈・肝静脈・門脈の形態・機能情報を高精度に解析する手法の開発を進めており、肝動脈・肝静脈・門脈の形態を画像特徴から分類する基本アルゴリズムの開発を行った。

・平成21年度

##### ①大容量モダリティ融合画像データベースシステムの構築

医療施設ネットワークを介して医用画像データサーバから画像データを転送して研究開発用データベースを構築する技術は、これまでに開発している。これは、個人情報保護のための匿名化を

行うもので、現在8つ医療施設で運用しており、約2万件のCT画像データベース構築実績がある。医用画像はDICOM規格に従った画像(DICOM画像)で保存され、医用画像と付帯情報(撮影装置、撮影条件など)からなる。DICOM画像には検査部位の記述項目があるが、多くの医療施設においてこの項目の記述されていないのが現状である。そこで、CT画像、MRI、USなどの撮影装置、撮影条件で得られたDICOM画像が保管されている医用画像サーバから胸部CT検診の対象となる画像を自動選別法を開発し、テストデータ253例に適用した選別精度は99%を示し、その有効性を実証した。

### ②肺がん検出用CADの臨床システム開発

(1)胸部臓器の形態は個体によって多少変動がある。病変の形態は多様であり、臓器に比べて変動が大きい。本システムは多様な肺がんの病態を定量的な画像解析に基づいて検出する手法の開発を行い、限局性陰影、非限局性陰影、胸水、低吸収領域(LAV)を3次元的に識別して抽出する機能を開発した。

テストデータ50例に適用した結果、検出能91%、拾いすぎ個数は1症例当り1.3個の性能を可能にしている。

(2)経年撮影された同一受診者のCT画像の対応付け機能、病変の対応付け機能、病変の進展度の定量的評価機能を開発した。この処理手順は、まず、肺領域マッチングと病変周辺の領域マッチングを用いて病変を対応付ける。次に、経時間の病変の進展度を出現、増大、不変、減少、消失の5パターンに分類した評価する手法を開発し、テストデータに含まれる198結節を対象に評価した結果、96%の精度を得て有効性を確認した。

(3)人間工学的に基づいた医師の診断を支援する検出結果の情報提示機能、診断レポート入力・管理機能及びグラフィックス・ユーザインターフェースの操作機能を開発した。国立がんセンター中央病院、国立がんセンター東病院に設置して臨床運用を行い、臨床現場の医師から検出結果の情報提示、警告機能、診断レポート入力・管理機能、GUI機能の提案があり、これに基づいて開発を行い臨床評価を進めている。

### ③肺がん鑑別診断法の開発

鑑別診断のCADの主な開発課題として(1)肺結節の高精度セグメンテーション、(2)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と診断・病情報の解析・体系化、(3)根拠に基づく定量的かつ論理的な良悪性の鑑別診断支援技術の研究開発を進めた。

(1)セグメンテーションは、臨床現場で利用するために医師による肺結節の対話的な輪郭の修正機能を開発した。

(2)肺結節の解析として、濃度情報に注目し肺結節内のCT値ヒストグラムを用いて5つのタイプ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ )に定量的に分類する手法を開発した。径が3cm以下の肺がん446症例に適用した結果、濃度情報を用いたタイプ分類は予後の良さを反映する特徴として統計的に有意差が認められ、臨床現場から診断基準の一つとして期待できる結果を得た。

(3)肺結節の経時変化の解析として肺結節内の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つの変化パターン(一様増加、右上増加、変化無、右下減少、一様減少)に分類する手法を開発した。146症例(悪性:61, 良性:85)の経時画像に適用し、肺結節の体積のdoubling timeと比較して良好な鑑別結果を与える結果を得た。

### ④大腸がん・リンパ節の検出と術前計画への応用

(1)低線量マルチスライスCT画像を用いた大腸がん(ポリープ)の検出法の開発を進め、Stool tagging法の画像を対象にして高精度な大腸がん(ポリープ)検出の基本アルゴリズムとして、腹部CT画像から、直腸、S状結腸、下行結腸、横行結腸、上行結腸の5つの区分にセグメンテーションする手法を開発した。

(2)造影CT画像・PET-CT画像・DW画像による大腸がんのセンチネルリンパ節抽出のための基本アルゴリズムの開発を行った。抽出したリンパ節の形態・機能情報の分布の定量的な解析を進めた。

### ⑤肝移植の術前計画・術後評価のための画像解析

造影CT画像・PET-CT画像を用いて肝臓・肝区域、肝動脈・肝静脈・門脈の形態・機能情報を高精度に解析する手法の開発を進めた。この解析の基本アルゴリズムとして高精度な肝臓セグメンター

ション法を開発した。これは、coarse-to-fineステップからなり、3次元CT画像から抽出した肝臓内血管を覆う領域を用いて肝臓の概形を構築し、この概形表面を変形させて肝臓の詳細な凹凸形状を復元して周囲臓器との境界を決定する手法である。4例の評価データに適用した結果、94%の抽出精度を得て有用性を確認した。

## 7) 病理学的リファレンシャルデータベース構築に関する研究

### ① 病理リファレンスデータベース編集委員会の設置

国立がんセンターがん対策情報センターと共同で病理リファレンスデータベース編集委員会を組織し、ポリシーや活動方針の決定を行った。編集委員会の目的は「がんセンター中央病院と東病院で診断治療された腫瘍症例のリファレンスデータベース化を系統的に整備し、医療関係者に広く公開し、診療支援すること」と明記された。委員会組織とワーキンググループ、外部からのadvisory boardが設置された。

### ② 病理リファレンスデータベース構築

従来から継続的にリファレンスデータベースとして病理画像を登録してきた消化管、肝胆道系、呼吸器・縦隔の領域において、症例登録をさらに進めた。縦隔腫瘍は15例、胆管細胞がん3例が既にウェブ上に公開されている。また、胃癌取扱い規約に準拠した典型例の病理アトラスをバーチャルスライドにて作製した。従来ほとんど登録がなされてこなかった乳腺、女性生殖器、骨・軟部、脳腫瘍などを対象に、教科書的な腫瘍や関連病変を網羅して、各腫瘍につき複数例の病理画像データベース構築のための症例選択を開始した。わが国で症例が多く欧米では少ないような腫瘍(卵巣明細胞腺癌、子宮頸部腺系病変など)については特に重点的に多数症例を集積して画像と合せたデータベース公開を目指して作業を進めている。乳腺については、線維腺腫、乳管内乳頭腫、乳頭部腺腫、葉状腫瘍、非浸潤性乳管癌、非浸潤性小葉癌、粘液癌、浸潤性小葉癌などの典型的症例の画像取り込みを行った。

### ③ 国際共同研究の取り組み

中国天津医科大学との共同により、日本語、英

語だけでなく中国語圏に向けてのこれらのデータ画像公開について試験的に取り組みを開始した。

## 8) 医用画像データベースの構築と発信に関する研究

### ① 消化管医用画像データベース

種々の消化管腫瘍の典型例、非典型例、稀な例、および腫瘍と間違われやすい疾患や病変を含め、平成19、20、21年度の3年間に74症例、1,402画像(X線-344、内視鏡-437、超音波-70、CT-40、MRI-12、切除標本など-204、病理組織像-227、その他画像-68)を登録した。これまで日本語、英語、中国語、韓国語、スペイン語にて発信した。その結果、週平均1万5千件のアクセス(トップページからのアクセス数)があった。

### ② 乳腺腫瘍画像データベース

乳腺腫瘍の典型例、非典型例、稀な例、および腫瘍と間違われやすい疾患や病変を含め、30症例、334画像(MMC-84、US-41、MRI-67、細胞診-9、病理組織像-133)を登録し、日本語、英語にて発信した。これまで55,485人からのアクセスがあった。

### ③ 血液腫瘍画像データベース

血液腫瘍の典型例、非典型例、稀な例、および腫瘍と間違われやすい疾患や病変を含め、これまで42症例、291画像を登録発信した。これまで35,300人からのアクセスがあった。

### ④ 癒し憩い画像データベース

3年間に静止画54,671、動画3,481を登録した。週に約2.5万~3.0万件のアクセスがあった。また、パフレット、CD-ROM、DVD、画像集、冊子を作成し広報化を進めた。

## 9) 高いセキュリティを保ち効率の良い遠隔画像診断を行うための技術開発に関する研究

① 医療情報を個人情報保護法の適用範囲外のデータに処理することが可能な秘密分散技術として電子割符ソフトウェアを採用し、遠隔読影においてセキュリティを強化した医療情報の移送方式を機能設計した。

② 電子割符技術で特定個人が識別できない情報 $\alpha$ と情報 $\beta$ に分割し、移送経路を分け、且つ、中

継センターを経由させることで、個々の情報を確実に非個人情報化して移送することができる情報移送実験システムを構築し、検証した。

③前記②をさらに拡張して、インターネットでつながる複数のデータベースセンターに特定個人が識別できない情報 $\alpha$ 、情報 $\beta$ 及び情報 $\gamma$ に分割した電子割符データを保管し、どこからでも複号して原情報が得られるセキュアな情報移送システムを構築した。

④数回/分の間隔で顔画像から本人を認証するリアルタイム顔認証システムの動作確認を行った。

5)遠隔画像読影システム(ViewSend社)や、肺がん、心筋梗塞等の診断を支援するCADワークステーション(徳大)を組み込んだセキュアな新しい情報移送ネットワークシステムを構想し、組み込むための開発課題を明確にした。

#### 10)がん高危険群に対する画像診断法の最適化に関する研究

①40歳以上の受診者7044名の超音波検査とCA19-9の検査結果をもとにした精密検査で15名の膵癌(膵管癌:8名、内分泌腫瘍:6名、pseudo-papillary tumor 1名)が診断された。

②CA19-9に関して判定1:6568名(93.2%)、判定3:401名(5.7%)平均:46.8U/ml、判定4:75例(1.1%)平均:143.9U/mlであり、判定3において総合検診結果と精密検査結果から14名が癌と診断された。その内訳は胃癌6名、大腸癌2名、乳癌2名、肺癌2名、膵管癌1名、肝臓癌1名であった。また判定4から7名が癌と診断され、その内訳は胃癌4名、大腸癌2名、肺癌1名であった。CA19-9異常例476名中で癌は21名(4.4%)に発見されが、膵管癌は僅か1名(0.2%)であった。

③腹部超音波検査を施行した7044名から13名(0.18%)の膵癌が検出された。初回検診で6名(膵管癌4名、内分泌腫瘍1名、pseudo-papillary tumor 1名)繰り返し検診で7名(膵管癌2名、内分泌腫瘍5名)が膵癌と診断された。初回超音波診断の判定0,1,2と診断された6756名から4名の膵管癌と5名の内分泌腫瘍が検出されたが、7名は再度検診の超音波検査で診断された。判定3と初回に診断された275名から2名の膵管癌と1例の

pseudo-papillary tumorが検出された。判定4と初回に診断された10名から1名の内分泌腫瘍、判定5と初回に診断された3名から2名の膵管癌が検出された。

④腹部超音波検査による膵の描出性の検討では飲水法を加味しても膵尾部の描出が困難であったものは163名、膵の全体が描出困難であったものは15名であり、476名中178名(37.4%)が膵の描出困難を示した。今回の検討では膵尾部癌の2名は初回の超音波検査で検出されなかったが、CA19-9の上昇や膵尾部の観察が困難という理由で精密検査が施行され膵管癌と診断された。また内分泌腫瘍の5名は再度の超音波検査で検出された。

#### D. 考察

1)診断用機器および診断方法の開発に基づいたがん診断能向上とがん検診精度向上に関する研究

①高精度の検診により高い頻度で何らかのがんが発見されることが明らかとなりこれらの大部分が早期がんであることから高精度がん検診の重要性が確認できた。本研究で得られた発見がんと検診間隔、病期とのデータに基づいて今後何年間隔でどのような検査を行うかを明らかとすることが必要と考えられた。

②仮想内視鏡は今後高精細、低侵襲で効率よく多くの検査が行える方法として大腸検診に取り入れるべき検査方法と考えられた。

③CTで発見された肺病変のうち質的診断の困難なものに対し高精細CTで検査を行うことによって質的診断が向上し治療をどのように行うかの上で有用であった。骨病変についても同様に質的診断の上で有用であった。高精細CTは病変が発見された後の質的診断を非侵襲的に確約させることに有用と考えられた。

④胸部トモシンセシスは高精度の診断能を有しCTの1/8~1/10の被曝線量で検査が行えることより今後胸部領域での検査、検診への応用が必要と考えられた。乳がんに対してもマンモグラフィで発見不能ながんの発見も可能であり、今後乳がんの新しい検診、検査、精査に応用可能と考えられた。

⑤高精度のCADを診断の場に普及させることによってどのような場所においてもある程度以上の診断精度を保つことが可能であり診断の均てん化が得られる。今後CADを広く普及させることが必要と考えられる。

## 2)代謝画像によるがん機能診断および高磁場MRIによるがん診断に関する研究

FDG PET検査においては、撮像方法、画像再構成条件の至適化が、リンパ節転移等の小病変の描出能の改善に有用であることが示された。また、分割収集法により静止体の画像においても画質の改善が期待できることは興味深いがその原因は十分に解明できなかった。しかし、サイノグラム加算画像との比較により原因がより明らかになると考えられた。SPECT検査においては腫瘍内不均一性の画像化の可能性が示されたことから、放射線治療や化学療法に対する治療効果予測技術の開発や不均一性の情報を加味したがんの低侵襲治療法の開発が期待できる。MRI検査では、多数匹同時撮像技術を含めて人体用装置を用いた小動物イメージング技術が可能となってきた。このため、今後、小動物イメージング研究の成果を比較的容易に臨床にトランスレーションできるようになると考えられる。

## 3)CTによって発見された肺結節の取り扱いに関する研究

体積法と比較すると修正直径法はVDTを大きく算出する傾向が認められた。その理由として、直径法は、肺がん結節が球体であるという仮定で体積の計算を行なっているためと考える。実際の肺がんは、特に腺がんにおいては、球体として増大するわけではないことが、直径法と体積法のVDTの乖離の原因と考えられる。平成21年度の研究により、CT検診の受診者が5mm以上の肺結節を有することは喫煙や副流煙(30歳時での毎日の副流煙を除く)の有無に影響されない可能性が初めて示されたと考えられる。

## 4)新しいCT画像を用いたがん診断能向上に関する研究

国立がんセンター東病院ではこの研究を行う前

まで、術中のDoppler超音波のみで穿通枝検索が行われていた。Doppler超音波では、血管自体の描出はできても連続性についての情報は得られないことがあるため、手術時に目的の血管が使用できないこともあり、症例による差が大きく皮弁作成までに非常に時間がかかっていた。CTにより術前に穿通枝は既存の構造と対比して描出され、血管の連続性も明瞭に認識できるため、手術時の検索時間が短縮されたと考える。当検査法の短所は、被ばく、造影剤使用などの、CT検査において通常存在するもののみである。最近、MDCTにおける成績が発表されつつあり、MDCTより高速に撮影しているADCTの画像をどう評価していくかが課題と考える。ADCTでは数回の動脈相撮影が可能でタイミングの点でもMDCTより優れているが、最長16cmの撮影では上前腸骨棘や膝蓋骨との位置関係を把握するには短く、広い撮影範囲の実現が要求される。また、現在ADCTの撮影方法には選択肢が多く、低被ばくで良質の画像を獲得するパラメータを検索する必要がある。

## 5)画像診断に基づく消化器がん、肺がん、前立腺がんのclinical stagingの確立と治療法選択・効果判定・予後に関する研究

PSA検診は早期の癌を見つけることができるが問題点として針生検での癌陰性例の割合が50%程度であることや発見された癌の中には必ずしも治療が必要ではない症例も含まれることがあげられる。PSA高値群は大部分が針生検にて癌の有無を診断されており、不要な針生検の割合が高いのが現状である。今回の研究ではMRIによる層別化で経過観察群として75例(37.3%)診断することで不要な針生検を減少させることができる可能性が示唆された。しかし一方では経過観察群に2例のInsignificant cancerが含まれていた。これについては小さな癌であり、経過観察後に発見されても予後が期待されると推察された。適時発見を考慮するならば許容範囲かもしれない。今回の研究では針生検の偽陰性症例についての検討がなされていない。今後は針生検陰性症例について経過観察をし、解析しなければならない。また、実際にMRIにて層別化をする場合の診断基準や撮像条件の最適化も検討する必要がある。

## 6) コンピューター支援がん画像診断装置によるがん診断精度・効率向上に関する研究

本研究の特色は、CTによる胸部臓器の形態情報だけでなく、PETや拡散MRIによる機能情報も組み合わせた大規模モダリティ融合画像データベースによる定量的な根拠に基づくがん検出・診断アルゴリズムを研究開発することにある。最終年度である平成21年度は、臨床運用に向けたシステム化に重点をおいた研究開発を進めた。特に、肺がん検出用CADの臨床システム開発において次の三つの機能を実現した。

- ・限局性陰影、非限局性陰影、胸水、低吸収領域(LAV)を3次元的に識別して抽出する機能、
- ・経年撮影された同一受診者のCT画像の対応付け機能、病変の対応付け機能、
- ・人間工学的に基づいた医師の診断を支援する検出結果の情報提示機能、診断レポート入力・管理機能及びグラフィックス・ユーザインターフェースの操作機能

この臨床システムの性能は、検出能91%、拾いすぎ個数は1症例当たり1.3個であった。国内・国外の研究開発状況として、肺がんCT検診支援システムは厚生労働省の薬事承認を得たものはない。米国では企業2社がFDAの承認を得ているが、この検出性能は検出能80%、拾いすぎ個数症例当たり6~8個と低性能である。肺がんの病態の多様性より大規模画像評価ではさらに検出性能が低下することは必至であり、臨床現場で普及にはさらに性能向上が要求される。本研究で開発した肺がんCT検診CADシステムは、国立がんセンター中央病院、国立がんセンター東病院、帝京大学医学部の複数施設で薬事申請を目指した本格的な臨床評価の段階にきている。今後、大規模データに裏付けられた定量的な根拠に基づく手法の開発を推進させ、臨床現場に有用なコンピューター支援がん画像診断装置の実現を目指す。

## 7) 病理学的リファレンシャルデータベース構築に関する研究

病理リファレンスデータベース編集委員会が機能することでコンテンツの質保証、系統的整備が可能となり、今度一層の内容の充実が期待される。病理部門全体で典型例、治療方針選択に関する

例、稀少例の登録数が増えており、さらに利用価値が高まるものと思われる。各臓器がん取扱い規約に準拠したアトラスは、日常診療の参照に役立つものと考えられる。英語、中国語版ができればアジア地域のがん診療標準化に貢献できる可能性が高まる。

1963年以来、蓄積された国立がんセンターの病理アーカイブを資料として最大限に活用し、次世代の診療、教育、研究に生かせることは意義が大きい。臨床画像と病理マクロ、マイクロが揃ったレファレンスデータベースは他に類がなく、さらに内容が整備されれば、がんの標準的病理診断基準の普及や稀少例の共有を通じて画像診断医、病理診断医の自己研鑽や学生、医師に向けての講義、勉強会などに利用でき、日常診療のレベル全体の向上、がん病理診断の精度向上に資することができ、がん診療の標準化促進に役立つ。国立がんセンターのアーカイブを次世代の教育や診断の標準化に生かすことでナショナルセンターとしての国民、社会への貢献にもつながるものと考えている。

## 8) 医用画像データベースの構築と発信に関する研究

「消化管医用画像データベース」について3年間では、画像検索機能と表示法の充実化をはかり、疾患分類、部位、腫瘍の肉眼分類、大きさ、キーワード別とし、データベースの質が一層の向上を図った。また、「乳腺腫瘍画像データベース」と「血液腫瘍画像データベース」の構築とインターネット上への発信を実現し、日本語、英語にて発信した。また、患者やその家族や医療関係者のQOLの向上と精神腫瘍学への貢献のため「癒し憩い画像データベース」として、過去3年間に静止画54,617、動画3,481を公開した。その結果、構築を開始してからの総計は、静止画117,395、動画4,953となり、種々の検索機能を取り入れた。現在まで378,782人からのアクセス(トップページからのアクセス数)があった。これらの画像データベースは、国内で実演し好評を得た。なお「九州ウェブサイト大賞2009」では審査委員特別賞を得た。

## 9) 高いセキュリティを保ち効率の良い遠隔画像診

## 断を行うための技術開発に関する研究

MDCT画像を用いた遠隔画像読影システムに秘密分散技術の一つである電子割符アルゴリズムを組み込んで、高いセキュリティで効率の良い遠隔画像診断法を実現するため、システムに求められるネットワークの機能、性能を検証する情報移送ネットワークシステムを構築、試行した。この結果、遠隔画像読影システムに秘密分散技術を用いることにより高いセキュリティで効率の良い遠隔画像診断法が実現できることを確認した。しかしデータ転送速度に問題のあることが分かった。また遠隔画像読影システムにリアルタイム顔認証システムを用いて本人認証機能を強化してセキュアなシステムが実現できることを確認した。さらにオフラインでしか使用できない肺がん診断、心筋梗塞等の診断を支援するCAD システムを、ネットワークシステムの1機能として搭載し、遠隔地からネットワークを通じて実行できるセキュアな新しい情報移送ネットワークシステムを提案し、開発課題が明確になった。

## 10)がん高危険群に対する画像診断法の最適化に関する研究

CA19-9は膵癌などの胆道系の腫瘍マーカーとして知られているが、胃癌、大腸癌、卵巣癌などの癌腫や非定型抗酸症、子宮内膜症などの良性疾患でも陽性を呈することがある。今回の検討ではCA19-9の検診における陽性率は6.8%であったが、膵癌の発見は1名でその検出率はCA19-9異常例の0.2%と極めて低値であった。一方、CA19-9が異常であった476名のうち20名(4.2%)に総合検診の結果、膵以外の他臓器癌(胃癌10名、大腸癌4名、肺癌3例、乳癌2名、肝臓癌1名)が発見された。この頻度は04年2月から05年1月までにがん予防・検診研究センターの総合がん検診で発見された癌の検出率5.2%よりも低値であったが、CA19-9が異常値を示した場合には総合画像診断の必要性が示唆された。腹部超音波検査とCA19-9の組み合わせにより、7044名中15名(0.2%)に膵癌が発見された。一方、腹部超音波検査単独では初回検診で6名、繰り返し検診で7名の合計13名の膵癌が発見され、膵癌の診断には繰り返し検診が有用であることが

示唆された。繰り返し検診の超音波検査で診断された7名のうち5名は内分泌腫瘍(平均径:9.8mm)であり、2名は手術が可能な膵管癌であった。超音波検査で未検出であった2名はCA19-9の増加を契機に膵管癌と診断されたものであった。繰り返し検診の超音波検査で多くの内分泌腫瘍が発見された要因の一つは超音波機器のバージョンアップであったと推察された。

膵に対する超音波検査法の最適化には膵の描出性を向上させることが極めて重要である。飲水法は膵の描出性を向上させる一つの工夫であるが、今回の検討では37.4%は膵の描出が困難であった。今後は更なる超音波検査法の工夫やMRI検査の応用なども視野に入れるべきであることが示唆された。

## E. 結論

1)診断用機器および診断方法の開発に基づいたがん診断能向上とがん検診精度向上に関する研究

①高精度の検診により高い頻度で何らかのがんが発見されることが明らかとなりこれらの大部分が早期がんであることから高精度がん検診の重要性が確認できた。本研究で得られた発見がん検診間隔、病期とのデータに基づいて今後何年間隔でどのような検査を行うかを明らかとする。

②仮想内視鏡は今後高精細、低侵襲で効率よく多くの検査が行える方法として大腸検診に取り入れるべき検査方法と考えられた。

③CTで発見された肺病変のうち質的診断の困難なものに対し高精細CTで検査を行うことによって質的診断が向上し治療をどのように行うかの上で有用であった。骨病変についても同様に質的診断の上で有用であった。

④胸部トモシンセシスは高精度の診断能を有しCTの1/8~1/10の被曝線量で検査が行えることより今後胸部領域での検査、検診への応用が必要と考えられた。乳がんに対してもマンモグラフィで発見不能ながんが発見も可能であり、今後乳がんの新しい検診、検査、精査に応用可能と考えられた。

⑤高精度のCADを診断の場に普及させることによってどのような場所においてもある程度以上の



診断精度を保つことが可能であり診断の均てん化が得られる。

## 2)代謝画像によるがん機能診断および高磁場MRIによるがん診断に関する研究

核医学検査および高磁場MRI検査を用いて癌の機能的性状を画像化する技術に関して臨床的および基礎的検討を行った。FDG PET検査では、撮像条件および再構成条件の最適化により直腸癌や肺癌のリンパ節転移の描出能を改善することができた。また、静止体を対象とした分割収集により、従来の連続収集よりも画質が改善することが示された。小動物用SPECT装置を用いた検討では、マウス移植腫瘍内の放射性薬剤の不均等分布の可視化が可能となり、腫瘍内低酸素領域の分布やリポソームの腫瘍内分布のin vivoイメージングに成功した。MRI検査では、小動物用のソレノイドコイルを開発し、臨床用3.0T装置との組み合わせで、マウス坐骨神経への腫瘍浸潤、ラット頸動脈の放射線障害、ラット精巣の抗がん剤による萎縮などの高分解能撮像を可能とした。臨床機の特長である大開口を利用した複数匹同時撮像系も確立した。

## 3)CTによって発見された肺結節の取り扱いに関する研究

低線量CTによる肺がん検診で発見された肺がんの体積法での腫瘍倍加時間を基準とすると直径法での腫瘍倍加時間は腺がんの進展を過小評価している可能性が示唆された。CT検診の受診者が5mm以上の肺結節を有することは、年齢や肺がんの家族歴との関係があるが、喫煙や副流煙(30歳時の毎日の副流煙を除く)の有無に影響されない可能性が示唆された。体積法によるVDTを基準とすると、直径法によるVDTは腺がんの進展を過小評価している可能性が示唆される。また、腺がんの半年毎のVDTは一定ではない。CT検診の受診者が5mm以上の肺結節を有することは、年齢や肺がんの家族歴との関係があるが、喫煙や副流煙(30歳時の毎日の副流煙を除く)の関連は、有意な関連は認めない。

## 4)新しいCT画像を用いたがん診断能向上に関する

研究

320列ADCTは160mm幅を1回1秒以下で撮影でき、高い空間分解能を有している。悪性腫瘍切除後の軟部組織欠損に対する穿通枝皮弁を用いた再建術の術前検査として320列ADCTを行った。乳がん切除後の遊離腹直筋穿通枝皮弁作成における深下腹壁動静脈穿通枝、及び頭頸部がん切除後の遊離前外側大腿外側皮弁作成における前外側大腿回旋動脈穿通枝の微細な脈管が良好に描出された。穿通枝同定において、320列ADCT画像は有用な低侵襲診断法であり、皮弁作成、手術時間の短縮、ならびに術後合併症の軽減に大きく寄与するものと考えられる。

## 5)画像診断に基づく消化器がん、肺がん、前立腺がんのclinical stagingの確立と治療法選択・効果判定・予後に関する研究

PSAによる前立腺癌検診における問題点の一つである不要な針生検をMRIによるPSA高値群の層別化で減少させることができるか検討した。対象201例中75例(37.3%)がMRIにて生検の必要はなく経過観察が推奨されると診断された。この中に治療の必要があるSignificant cancerが2例含まれていたが、いずれも5mm以下の病変であった。MRIを使うことで不要な前立腺針生検を減少せしめ医療費抑制に寄与する可能性が示唆された。

## 6)コンピューター支援がん画像診断装置によるがん診断精度・効率向上に関する研究

本研究は、大規模データに裏付けられた定量的な根拠に基づくがん検出・診断アルゴリズムによって肺がん・大腸がんの検出や診断、大腸がん・肝移植の術前計画・術後評価を可能にするコンピューター支援がん画像診断装置の実用化を目指した研究開発を医学者と工学者との強力な連携関係によって進めた。モダリティ融合画像データベースの構築と検出・診断アルゴリズムの臨床評価を実施できる体制を推進させ、肺がんの検出と診断アルゴリズム、大腸がん・血管・リンパ節の検出アルゴリズム、肝移植の術前計画・術後評価のための画像解析アルゴリズムの基盤技術の研究開発とシステム化を行った。今後、臨床評価を重ねて要素技術の高性能化と統合化を進めることに

より、肺がん・大腸がんの検出や診断、大腸がん・肝移植の術前計画・術後評価を支援するコンピューター支援がん画像診断装置の実用化が期待される。

#### 7)病理学的リファレンシャルデータベース構築に関する研究

レファレンスデータベースの構築を継続・発展させる目的でレファレンスデータベース編集委員会を組織し、活動方針を決定した。呼吸器・縦隔、肝胆膵、消化器等の腫瘍症例の病理画像を新たにがん診療画像レファレンスデータベースとして公開するとともに、胃癌取扱い規約に準拠した典型例の病理アトラスをバーチャルスライドにて作成した。これまで登録のなかった他臓器腫瘍についても症例登録方針を決定し、各分野において症例の選定を開始した。また中国語版作成を目指した環境整備を開始した。

#### 8)医用画像データベースの構築と発信に関する研究

3年間で「消化管医用画像データベース」として73症例、1,393画像を追加発信した。また「乳腺腫瘍画像データベース」30症例、334画像、「血液腫瘍画像データベース」151症例、1,204画像も発信した。その結果、医療関係者特に医学生や研修医への教育用、医師の生涯教育用、医療関係者以外への啓蒙用などに活用できる体制を整えた。また、患者や家族のQOLの改善を目指して、「癒し憩い画像データベース」を構築し、静止画54,617、動画3,481をインターネット上で発信した。パンフレットやCD-ROM、DVDなどを作成し“がんと心”などの市民公開講座等で公開・実演した。

#### 9)高いセキュリティを保ち効率の良い遠隔画像診断を行うための技術開発に関する研究

高いセキュリティで効率の良い適法な情報管理、運用の仕組みが求められている遠隔画像読影システムにおいて、医療情報を確実に非個人情報化して移送することのできる完全秘密分散技術を組み込んだセキュアな新しい情報移送ネットワークシステムを提案し、実験システムを構築、試行して機能、性能を検証した。

#### 10)がん高危険群に対する画像診断法の最適化に関する研究

がん検診における膵癌検出率の向上には腹部超音波検査とCA19-9の併用と繰り返しの検診受診が有用であった。しかし、超音波検査で膵全体が描出されて画像評価が可能であった頻度は62.6%と低く、今後の対策としては膵観察難例に対する検査法の更なる工夫やMRIの応用なども検討する必要がある。

#### F. 研究発表

##### 1.論文発表

##### ①平成19年度:

- 1)寺内隆司、森山紀之:がん診療の最前線. PET/CTの現状. 最新医学, 62巻-3月増刊号 56(594)-66(604), 2007
- 2)森山紀之:医学工学の進歩とがん画像診断への応用. 最新医学, 62巻-6 6月号 7(1131)-10(1134), 2007
- 3)小坂愉賢、三森功士、森山紀之、渡邊昌彦、森 正樹:微小転移(乳癌 -基礎・臨床研究のアップデート-). 日本臨牀 65巻-6月増刊号 47-53, 2007
- 4)寺内隆司、柿沼龍太郎、森山紀之:PET検診は是か非か. MOOK肺癌の臨床 2007~2008 83-89, 2007
- 5)関順彦、江口研二、金子昌弘、大松広伸、柿沼龍太郎、松井英介、楠本昌彦、土田敬明、西山祥行、森山紀之:繰り返し低線量CT検診からわかること. Japanese Journal of Lung Center. Vol 47(6),P785-789, 2007
- 6)花井耕造、柿沼龍太郎、江口研二、松本徹、長尾啓一、金子昌弘、村松禎久、山口功、中村正義、津田雪之、萩原芳広、松本久美子、永野優子、五味志穂、森山紀之、土屋了介:肺がんCT検診認定技師(案)に関する検討. Japanese Journal of Lung Center. Vol 47(6),P777-782, 2007
- 7)Hiroshi Kondo, Masayuki Kanematsu, Satoshi Goshima, Toshiharu Miyoshi, Yoshimune Shiratori, Minoru Onozuka, Noriyuki

- Moriyama, Kyongtae T.Bae: MDCT of the Pancreas: Optimizing Scanning Delay with a Bolus Tracking Technique for Pancreatic, Peripancreatic Vascular, and Hepatic Contrast Enhancement. *AJR* 188:751-756, 2007
- 8) Shuji Yamamoto, Masahiro Suzuki, Kazushi Kohara, Gen Inuma, and Noriyuki Moriyama: Technical Aspects of X-ray Micro-computed Tomography: Initial Experience of 27- $\mu$  m Resolution Using Feldkamp Cone-beam Reconstruction. *日本放射線技術学会* 63(2): 257-260, 2007
- 9) Masayuki Kanematsu, Satoshi Goshima, Hiroshi Kondo, Yusuke Tsuge, Ryujiro Yokoyama, Kimihiro Kajita, Minoru Onozuka, Yuriko Suzuki, Marc Van Cauteren, Noriyuki Moriyama: Gadolinium-Enhanced Multiphasic 3D MRI of the Liver with Prospective Adaptive Navigator Correction: Phantom Study and Preliminary Clinical Evaluation. *AJR* 188:W309-W316, 2007
- 10) Wada N, Sakemura N, Imoto S, Hasebe T, Ochiai A, Moriyama N: Sentinel node biopsy in primary breast cancer: Radioactive detection and metastatic disease. *Eur J Surg Oncol* 33:691-695, 2007
- 11) Satoshi Goshima, Masayuki Kanematsu, Hironori Nishibori, Hiroshi Kondo, Yusuke Tsuge, Ryujiro Yokoyama, Toshiharu Miyoshi, Minoru Onozuka, Yoshimune Shiratori, Noriyuki Moriyama, Kyongtae T.Bae: Multi-detector row CT of the kidney: Optimizing scan delays for bolus tracking techniques of arterial, corticomedullary, and nephrographic phases. *European Journal of Radiology* 63:420-426, 2007
- 12) Kazumasa Inoue, Takashi Sato, Hideaki Kitamura, Masaaki Ito, Yoshiyuki Tsunoda, Akira Hirayama, Hideo Kurusawa, Takashi Tanaka, Masahiro Fukushi, Noriyuki Moriyama, Hirofumi Fujii: Diagnosis supporting algorithm for lymph node metastases from colorectal carcinoma on  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT. *Ann Nucl Med* 22: 41-48, 2008
- 13) Yasufumi Kato, Koji Tsuta, Kunihiko Seki, Akiko Miyagi Maeshima, Shunichi Watanabe, Kenji Suzuki, Hisao Asamura, Ryosuke Tsuchiya, Yoshihiro Matsuno. Immunohistochemical detection of GLUT-1 can discriminate between reactive mesothelium and malignant mesothelioma. *Mod. Pathol.*, 20(2): 215-220, 2007.
- 14) Tetsuya Okano, Tadashi Kondo, Kiyonaga Fujii, Toshihide Nishimura, Toshimi Takano, Yuichiro Ohe, Koji Tsuta, Yoshihiro Matsuno, Akihiko Gemma, Harumi Kato, Shoji Kudoh, Setsuo Hirohashi. Proteomic signature corresponding to the response to gefitinib (Iressa, ZD1839), an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor in lung adenocarcinoma. *Clin. Cancer Res.*, 13(3): 799-805, 2007.
- 15) Tomoya Fukui, Koji Tsuta, Koh Furuta, Shun-ichi Watanabe, Hisao Asamura, Yuichiro Ohe, Akiko Miyagi Maeshima, Tatsuhiro Shibata, Noriyuki Masuda, Yoshihiro Matsuno. Epidermal growth factor receptor mutation status and clinicopathological features of combined small cell carcinoma with adenocarcinoma of the lung. *Cancer Sci.*, 98(11): 1714-1719, 2007.
- 16) Kan Yonemori, Ukihide Tateishi, Hajime Uno, Yoko Yonemori, Koji Tsuta, Masahiro Takeuchi, Yoshihiro Matsuno, Yasuhiro Fujiwara, Hisao Asamura, Masahiko Kusumoto. Development and validation of diagnostic prediction model for solitary pulmonary nodules. *Respirology*, 12(6): 856-862, 2007.
- 17) Yukihiro Yoshida, Akiko Kokubu, Kenji Suzuki, Hidehiko Kuribayashi, Koji Tsuta, Yoshihiro Matsuno, Masahiko Kusumoto, Yae Kanai, Hisao Asamura, Setsuo Hirohashi, Tatsuhiro Shibata. Molecular markers and changes of computed tomography appearance in lung adenocarcinoma with ground-glass

- opacity. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 37(12): 907–912, 2007.
- 18)Noriko Yamada, Masahiko Kusumoto, Arafumi Maeshima, Kenji Suzuki, Yoshihiro Matsuno. Correlation of the solid part on high-resolution computed tomography with pathological scar in small lung adenocarcinomas. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 37(12): 913–917, 2007.
- 19)Akiko Miyagi Maeshima, Mutsuko Omatsu, Koji Tsuta, Hisao Asamura, Yoshihiro Matsuno. Immunohistochemical expression of TTF-1 in various cytological subtypes of primary lung adenocarcinoma, with special reference to intratumoral heterogeneity. *Pathol. Int.*, 58(1): 31–37, 2008.
- 20)Taichiro Ishizumi, Ukihide Tateishi, Shun-ichi Watanabe, Yoshihiro Matsuno. Mucoepidermoid carcinoma of the lung: High-resolution CT and histopathologic findings in five cases. *Lung Cancer*, in press.
- 21)Takashi Kohno, Yoshihiro Matsuno, Jun Yokota. Association of KRAS polymorphisms with risk for lung adenocarcinoma accompanied by atypical adenomatous hyperplasias. *Carcinogenesis*, in press.
- 22)井野彰浩、増成暁、西山憲一、黒岩俊郎: 食道表在癌の診断と内視鏡治療. *Japanese Journal of Clinical Radiology* Vol.52 No.11 臨床放射線, 1371–1381, 金原出版、2007
- 23)川本健二、井野彰浩、増成暁、牛尾恭輔、他: 小腸腫瘍に対するX線・CT・MRI診断. *Japanese Journal of Clinical Radiology* Vol.52 No.11 臨床放射線, 1484–1494, 金原出版、2007
- 24)井野彰浩、牛尾恭輔、増成暁、黒岩俊郎: 非上皮性腫瘍と鑑別の必要な疾患c.管外性腫瘍の浸潤. *早期大腸癌*Vol.12, ,70–78、2008
- 25)井野彰浩、北川晋二、牛尾恭輔: 大腸癌検診の現状と今後の課題. *治療(J. Therap.)* 別刷
- 26)藤井博史: 婦人科悪性腫瘍とPET検査. *産婦人科治療* 94 (suppl): 662–669, 2007
- 27)Fujii H, Yamagishi H, Ando Y, Tsukamoto N, Kawaguchi O, Kasamatsu T, Kurosaki K, Osada M, Kaneko H, Kubo A: Structuring of free-text diagnostic report. *Stud Health Technol Inform* 129: 669–673, 2007 (Best paper award)
- 28)Niho S, Fujii H, Murakami K, Nagase S, Yoh K, Goto K, Ohmatsu H, Kubota K, Sekiguchi R, Nawano S, Saijo N, Nishiwaki Y: Detection of unsuspected distant metastases and/or regional nodes by FDG-PET scan in apparent limited-disease small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 57 (3):328–333, 2007
- 29)藤井博史, 梅田泉, 山口雅之: 機能画像診断. *がん分子標的治療*5:268–274, 2007
- 30)Nasu K, Kuroki Y, Fujii H, Minami M, Hepatic pseudo-anisotropy: a specific artifact in hepatic diffusion-weighted images obtained with respiratory triggering. *MAGMA*. 20(4):205–11, 2007
- 31)藤井博史, 梅田泉, 山口雅之, 井上一雅, センチネルリンパ節シンチグラフィの現状と将来展望. *Rad Fan.* 5(12):47–50, 2007
- 32) Inoue K, Sato T, Kitamura H, Ito M, Tsunoda Y, Hirayama A, Kurosawa H, Tanaka T, Fukushi M, Moriyama N, Fujii H, Diagnosis supporting algorithm for lymph node metastases from colorectal carcinoma on <sup>18</sup>F-FDG PET/CT. *Ann Nucl Med.* 22(1):41–8, 2008
- 33)藤井博史, 梅田泉, 小島良紀, SPECT技術を用いた小動物イメージング. *RADIOISOTOPES.* 57(2):139–152, 2008
- 34)Takeda A, Kunieda E, Takeda T, Tanaka M, Sanuki N, Fujii H, Shigematsu N, Kubo A: Possible Misinterpretation of demarcated solid patterns of radiation fibrosis on CT Scans as tumor recurrence in patients receiving hypofractionated stereotactic radiotherapy for lung cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* (in press)
- 35)Tanaka C, Jacobsson H, Hatschek T, Torkzad MR, Boden K, Eriksson-Alm Y, Berg E, Fujii H, Kubo A, Blomqvist L: radiological