

## [研究助成 (A)]

## 人間と機械の調和で実現する仮想臨床試験

## Virtual clinical trial based on a realistic computational phantom

2191019



研究代表者	金沢大学 医薬保健研究域	准教授	田中 利恵
共同研究者	Dept. of Radiology, Duke University	Professor	Ehsan Samei

## [研究の目的]

医療機器開発には長い時間を要する。これは提案手法の有用性・優位性を証明するために、多くの症例データを必要とするためである。そこで本研究では、人間をコンピュータシミュレーションで再現した仮想人体ファントム(Computational phantom)を対象に、医療機器の性能や有用性を評価する「仮想臨床試験」の開発に取り組んだ(図1)。実現すると、人体を侵襲(被ばく)させることなく、様々な条件下での計測、データ収集、処理を行えるため、可変パラメータについてより多くの条件で最適化・検証できるようになる。また、動物実験では再現できない病変(サイズ・位置)でも作成でき、それらの確かな正解データにもとづいて、より詳細な評価が可能となる。さらに、実際の臨床研究では、「仮想臨床試験」の結果をもとに、評価対象を絞った検証が可能となるため、研究フェーズから実用化フェーズまでの時間短縮が可能となる。申請者らが開発を手掛けてい

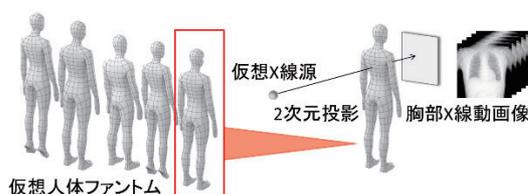


図1 仮想臨床試験の概念図

る「低線量 X 線動画イメージングによる肺機能診断法」<sup>1)</sup> を題材に、「仮想臨床試験」の実現可能性を検証したので報告する。

## [研究の内容, 成果]

「低線量 X 線動画イメージングによる肺機能診断法」は、呼吸状態をパルス X 線で連続撮影する新しい胸部 X 線撮影法である<sup>1)</sup>。透過 X 線の強弱となってあらわれる肺密度変化にもとづく肺機能評価や、肺癌の呼吸性動態にもとづく胸壁浸潤判定などを可能にする<sup>2-5)</sup>。しかし、症例数やゴールドスタンダード(=正解データ)に制約があり、撮影方法・解析パラメータの最適化ならびに診断能・計測能の解明には至っていない。そこで、仮想人体ファントムを対象とした「仮想臨床試験」により、これらの解明に取り組んだ。

「仮想臨床試験」の実現の鍵となるのが、いかに精巧な仮想人体を再現できるかどうかにある。また、評価対象技術の診断能、適用範囲、個体差の影響や最適化問題を解明するには、バリエーションに富んだ疾患モデルと、可変パラメータを自由に調整できる解析ツール、さらには、実際の臨床データの物理的特性に近いデータの再現も必須となる。そこで本研究では、共同研究者である Samei らが開発した仮想人体

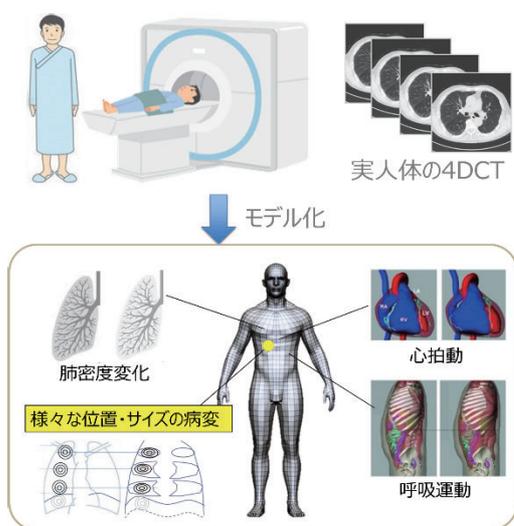


図2 仮想人体ファントムの概要

ファントム<sup>6)</sup>と、申請者らが「低線量 X 線動画イメージングによる肺機能診断法」の開発過程で得た知見を融合することで、これらの技術課題の解決を図った。実人体の4次元CTをもとに作成された仮想人体ファントムは、①任意の呼吸数・心拍数での動作、②呼吸にともなう肺の電子密度変化の再現、③任意のサイズ・位置での病変作成が可能であり(図2)、仮想X線源から2次元投影することで、様々な肺機能を示す胸部X線動画画像が作成される。

本研究では、仮想人体ファントムの胸部X線動画画像を対象に、「肺野内ピクセル値変化にもとづく肺機能評価」と「肺癌の動きにもとづく胸壁浸潤判定」の診断能予測を目的とした2つの「仮想臨床試験」を実施した。以下に、その手順を記す。

## 1. 方法

### 1.1 仮想人体ファントムの作成 (正常モデル)

仮想人体の仕様を決定するために、申請者らが保有する約500例の呼吸器疾患患者の胸部X線動画画像を対象に、横隔膜・胸郭などの運動量を調査した。得られた情報を仮想人体ファントム生成プログラムに設定し、呼吸中の仮想人体を作成した。生成プログラムには、アメリカ国立医学図書館およびデューク大学が保有す

る4次元CTデータを基に、人体の全身解剖が定義されている<sup>6)</sup>。肺内には、肺気道、静脈、動脈の血管系(第5世代程度まで)が含まれ、肺密度は呼吸時の肺容積に応じて変化する。以下にその詳細を記す。本研究では、平均的な成人男性の体型(50パーセント身長175cm、体重73kg)にて、心肺機能(心拍数60拍/分、呼吸数6回/分)、努力呼吸状態(横隔膜移動量4cm、前後方向の胸壁移動量1.5cm、10秒間/呼吸、吸気時の肺密度 $0.26\text{ g/cm}^3$ )となる設定で再現し、正常モデルとした。

### 1.2 仮想人体ファントムの作成 (疾患モデル)

作成した仮想人体ファントム(正常モデル)の一部を、病変組織に置換することで疾患を再現した。また病変のサイズや位置、呼吸時の横隔膜・胸郭運動量に変化をつけることで、疾患の重篤度にバリエーションをつけた。本研究では、疾患モデルとして肺気腫モデルと肺癌モデルを作成した。

肺気腫は、酸素と炭酸ガスの交換を行っている「肺胞」の組織が壊れ、肺にたまった空気を押し出せなくなる病気である。肺胞が弾力性を失ってしまうため、呼気時でも空気が呼出されずに貯留する。そこで、作成した仮想人体ファントム(正常モデル)の左右の上・中・下の各肺ならびに横隔膜レベルに、直径20~140mmの空気球を挿入することで、肺気腫を再現した(図3)<sup>7)</sup>。一方、肺癌については、左右の上・中・下の各肺ならびに縦隔部に、直径30mmの脂肪球を挿入し、視認性の高い充実性の肺結節を再現した(図4)<sup>8,9)</sup>。肺癌モデルについては、挿入位置を胸壁ならびに縦隔に接するように数ミリ単位で調整し、胸壁浸潤あり/なし両

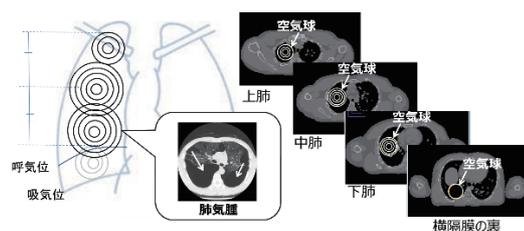


図3 肺気腫モデルにおける空気球の挿入位置

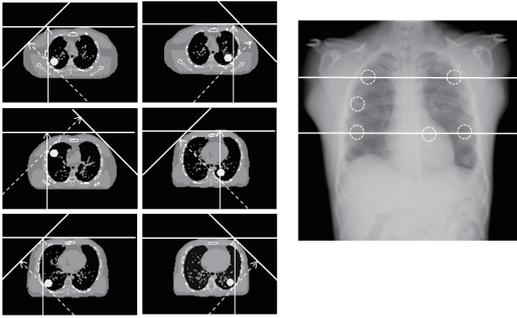


図4 肺癌モデルにおける脂肪球の挿入位置

方の状態を再現した。

### 1.3 胸部 X 線動画像の作成

実際に患者を撮影するのと同じ幾何学的配置の仮想空間で、仮想 X 線源から仮想人体ファントムを 2 次元投影することで、仮想人体ファントムの胸部 X 線動画像を作成した。さらに、横隔膜や心臓の裏側の異常検出に最適な投影方向を検討するために、正面方向に加え、斜位や側面方向での投影を行った。最終的に、1 呼吸 (10 秒間) を 150 フレームで構成する胸部 X 線動画像 (32 bit-Real 形式, マトリックスサイズ 512×512 pixels, ピクセルサイズ 0.834 mm) を取得した。

### 1.4 仮想臨床試験 (肺気腫モデル・肺癌モデル)

疾患サイズ・位置の違いが提案法の診断能に与える影響を解明するために、仮想人体ファントム (疾患モデル) の胸部 X 線動画像を対象に、以下の指標を計測した。

肺気腫モデルについては、肺野内ピクセル値の変化の減少として検出される最小の肺気腫病変を検証する仮想臨床試験を実施した。まず、胸部 X 線動画像上での空気球を挿入した位置とその周辺に、それぞれ関心領域 (Region of interest: ROI) を設定し、ROI 内の平均ピクセル値を計測した。計測した平均ピクセル値の最大吸気-呼気間の変化率 ( $\Delta$ ピクセル値%) を算出し、挿入位置ごとに  $\Delta$ ピクセル値% の減少として検出される最小の空気球の大きさを検証した。さらに、肉眼での評価を容易にするために、 $\Delta$ ピクセル値% の大きさに応じたカラー (透明度) で表現した機能画像を作成した (以

降, カラーマッピング画像と称す)。

一方、肺癌モデルにおいては、肺癌の胸壁浸潤の診断能評価を目的とした仮想臨床試験を実施した。肺癌の胸壁浸潤は、4DCT 検査によって実施され、肺癌と胸壁との位置関係によって推定されている。そこで、胸部 X 線動画像で観察される呼吸時の肺癌の動きから、肺癌の胸壁浸潤判定が可能であるかどうかを検証した。そこでまず、肺癌の動きを定量化するために、呼吸による肺癌の動きをテンプレートマッチング法により自動追跡し、移動量ならびに移動ベクトルを算出した。そして、既知の移動量・移動ベクトル (正解データ) との誤差を算出し、すべての挿入位置について、投影方向 (正面, 斜位) ごとに比較検討した。また、肺癌の移動量ならびに移動ベクトルにもとづく胸壁浸潤判定が可能かどうかを検証した。さらに、胸部 X 線動画像上の肺癌の動きを観察し、肺癌の胸壁浸潤判定に最適な投影方向について検証した。

## 2. 結果および考察

### 2.1 仮想臨床試験 (肺気腫モデル)

肺気腫モデルでは、空気球の直径が大きくなるほど、下肺ほど、 $\Delta$ ピクセル値% は大きくなった (図 5)。また、無気肺による  $\Delta$ ピクセル値% の減少は、残存する正常肺厚の関数として定義された。いずれの部位においても、残存する正常肺が 80 mm 以下で  $\Delta$ ピクセル値% は減少した。肺野濃度の変化は肺密度変化に起因することから、呼吸生理学的に矛盾しない結果といえる。また、カラーマッピング上でカ

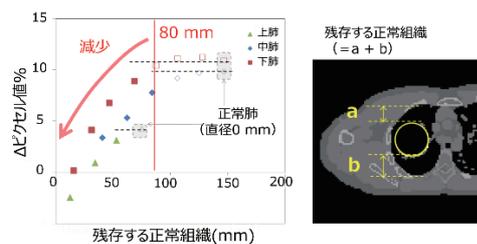
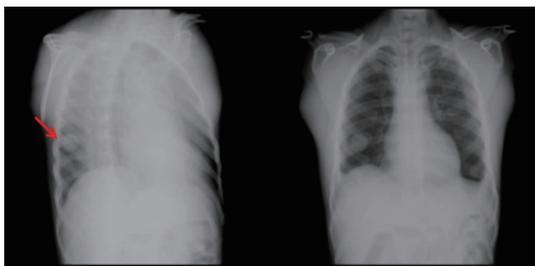


図5 残存正常組織と  $\Delta$ ピクセル値% の関係

ラー強度の減少として視認することができた。しかし、横隔膜の裏側については、最大直径の空気球であっても $\Delta$ ピクセル値%の減少として検出できなかった<sup>6)</sup>。このことから、2次元投影像上で横隔膜や縦隔の裏側となる病変については、提案技術では検出できない、すなわち適応外である可能性が高い。臨床研究において、検出可能と予測された病変サイズ・位置付近を評価対象とすることで、診断能評価の効率化が期待される。

## 2.2 仮想臨床試験（肺癌モデル）

肺癌モデルについては、正面像・斜位像のいずれにおいても、縦隔部を除くすべての肺癌の胸壁浸潤あり／なしの判定が可能であった<sup>7-9)</sup>。斜位像・正面像で肺癌の動的解析に大きな違いはみられなかったことから、斜位像でも正面像でも実施可能であると考ええる。しかし、下肺の胸壁に接する部分の肺癌モデルにおいては、正面像よりも斜位像のほうが、胸壁と肺癌の間に隙間の評価が容易であった（図6）。このことから、下肺に位置する肺癌の浸潤判定には、接線方向での追加撮影が有用であると考ええる。



肺癌に対し接線方向で撮影することで、肺癌と胸壁との間にスペースが確認できる（矢印）

図6 胸壁浸潤判定に斜位像が有用だった一例

## 3. 結語

人間をコンピュータシミュレーションで再現した仮想人体ファントム（Computational phantom）を対象に、医療機器の性能や有用性を評価する「仮想臨床試験」の開発に取り組んだ。申請者らが開発を手掛けている「低線量X線動画イメージングによる肺機能診断法」を題材に、「仮想臨床試験」の実現可能性が示

された。

## 【今後の研究の方向、課題】

今回は、呼吸器疾患に限定した検証にとどまったが、疾患モデルを設計できれば多疾患での検証も可能である。今後は、多臓器・多疾患での応用を検討していく必要がある。臨床試験の効率化を図る新しい研究スタイルとして期待できる。

## 【参考文献】

- 1) R. Tanaka. Dynamic chest radiography: flat-panel detector (FPD) based functional X-ray imaging. *Radiol Phys Technol.* 9(2) : 139-153, 2016
- 2) R. Tanaka, T. Tani, N. Nitta, T. Tabata, N. Matsutani, S. Muraoka, T. Yoneyama, S. Sanada. Detection of pulmonary embolism based on reduced changes in radiographic lung density during cardiac beating using dynamic flat-panel detector: an animal-based study. *Academic Radiology*, 26 (10) : 1301-1308, 2019
- 3) R. Tanaka, T. Tani, N. Nitta, T. Tabata, N. Matsutani, S. Muraoka, T. Yoneyama, S. Sanada. Pulmonary function diagnosis based on respiratory changes in lung density with dynamic flat-panel detector imaging: An animal-based study. *Investigative Radiology*, 53(7) : 417-423, 2018
- 4) R. Tanaka, I. Matsumoto, M. Tamura, M. Takata, K. Kasahara, N. Ohkura, D. Inoue, Y. Matsuura. Comparison of dynamic flat-panel detector-based chest radiography with nuclear medicine ventilation-perfusion imaging for the evaluation of pulmonary function: a clinical validation study. *Med Phys.* 47 (10) : 4800-4809, 2020
- 5) M. Tamura, I. Matsumoto, D. Saito, S. Yoshida, M. Takata, R. Tanaka, H. Takemura. Dynamic chest radiography: Novel and less-invasive imaging approach for preoperative assessments of pleural invasion and adhesion. *Radiology Case Reports.* 15(6) : 702-704, 2020.
- 6) W. P. Segar, J. Bond, J. Frush, S. Hon, C. Eckersley, C. H. Williams, J. Feng, D. J. Tward, J. T. Tatnanather, M. I. Miller, D. Frush, E. Samei. Population of anatomically variable 4D XCAT adult phantoms for imaging research and optimization. *Med Phys.* 40(4) : 043701, 2013

- 7) R. Tanaka, E. Samei, W. P. Segars, E. Abadi, H. Roth, H. Oda, K. Mori. Dynamic chest radiography for pulmonary function diagnosis: A validation study using 4D extended cardiac-torso (XCAT) phantom. Proc. SPIE 10948, Medical Imaging 2019: Physics of Medical Imaging, 109483I-1-8
- 8) R. Tanaka, E. Samei, W. P. Segars, E. Abadi, I. Matsumoto, M. Tamura, N. Ishihara, T. Yamashiro. Prediction of pleural invasion of lung cancer with dynamic chest radiography: A simulation study. Proc. SPIE 11312, Medical Imaging 2020: Physics of Medical Imaging, 113122Z-1-9
- 9) R. Tanaka, E. Samei, W. P. Segars, E. Abadi, I. Matsumoto, M. Tamura, M. Takata, T. Yamashiro. Preoperative assessment of pleural invasion and adhesion of lung tumors with dynamic chest radiography: A virtual clinical trial. MedPhys, 48 (4): 1616-1623, 2021.

[成果の発表, 論文等]

- [1] R. Tanaka, I. Matsumoto, M. Tamura, E. Samei, W. P. Segars, E. Abadi, N. Ishihara, T. Yamashiro. Development of Prediction System for pleural invasion of lung cancer with dynamic chest radiography: A preliminary study. 第76回日本放射線技術学会総会学術大会 (2020年5月23日-6月14日, WEB開催)
- [2] T. Sugiura, R. Tanaka, E. Samei, W. P. Segars, E.

- Abadi. Scaling of respiratory changes in lung density on dynamic chest radiographs with CT value: A computational phantom study. 第76回日本放射線技術学会総会学術大会 (2020年5月23日-6月14日, WEB開催)
- [3] N. Ishihara, R. Tanaka, E. Samei, W. P. Segars, E. Abadi. Estimation of Lung Volume Changes from Dynamic Chest Radiography in Two Projections: A Computational Phantom Study. 第76回日本放射線技術学会総会学術大会 (2020年5月23日-6月14日, WEB開催)
- [4] N. Ishihara, R. Tanaka, W. P. Segars, E. Abadi, E. Samei. Estimation of lung volume changes from frontal and lateral views of dynamic chest radiography using a convolutional neural network model: A computational phantom study. International society for optics and photonics (SPIE) Medical imaging 2021 (Feb 13-18, 2021, Web)
- [5] T. Sugiura, R. Tanaka, W. P. Segars, E. Abadi, E. Samei. Correlation of respiratory changes in lung density on dynamic chest radiographs with changes in the CT value: A computational phantom study. International society for optics and photonics (SPIE) Medical imaging 2021 (Feb 13-18, 2021, Web)

上記 [参考文献] の 7)-9) も, 本研究の成果論文である。