

[研究助成 (A)]

人工知能を用いた CT テクスチャ解析による
消化器癌化学療法の効果予測Machine learning for CT texture analysis in chemosensitivity
of gastrointestinal cancer liver metastases : initial report

2201029



研究代表者	熊本大学病院 消化器外科	講師	宮本 裕士
共同研究者	熊本大学大学院 画像診断科	講師	中浦 猛

[研究の目的]

消化器癌に対する化学療法は新規薬剤の登場により、様々な選択肢が可能となった。反面、どの薬剤を選択すべきか悩むことが多く、有効な治療効果予測マーカーが必要である。肝転移は消化器癌の中で最も多くみられる転移形式の一つであり、治療前 CT の肝転移画像で各レジメンの治療効果予測が可能となれば、その病変に対する適切な治療法の選択が可能となり、さらに治療成績が改善することが期待される。近年、CT テクスチャ解析に人工知能（機械学習）を用いて、CT 画像による病変の性質をより深く認識する研究がなされつつある。しかし、治療前 CT を用いて化学療法の治療効果予測に関する研究は少ない。

本研究の目的は、消化器癌に対する人工知能を用いた CT テクスチャ解析により、化学療法の治療効果を予測し、個々の患者に最適な標準治療を同定することである。

[研究の内容, 成果]

A) 対象症例

当科で初回治療として全身化学療法を施行した肝転移を伴う切除不能大腸癌症例 174 例の内、

治療前 1 か月以内に解析可能な CT が撮影された 150 症例を対象とした。

B) CT テクスチャ解析 (図 1)

治療前 1 か月以内の CT を用いて画像ソフト 3D slicer を用いて肝転移巣の立体的な抽出を行い、それらを画像ピクセルの濃淡、その均一性・方向性などの 107 種類の因子におけるパラメーターに数値化した。肝転移巣は各症例で最もサイズが大きく、測定しやすい元を 1 つ選択して抽出した。数値化に関しては画像ソフト



図 1 3Dslicer を用いた治療前 CT 画像からの肝転移巣の抽出

Pyradiomics を使用した。

化学療法の治療効果判定は一般的に広く使用されている New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (RECIST version 1.1) の評価を用いた (Best overall response)。各症例を化学療法後の Responder (奏効例) (Complete Response (CR), Partial Response (PR)), Nonresponder (非奏効例) (Stable Disease (SD), Progressive Disease (PD)) に分けて、107 種のパラメーターごとに奏効、非奏効例の比較を Welch-t テストで行った。

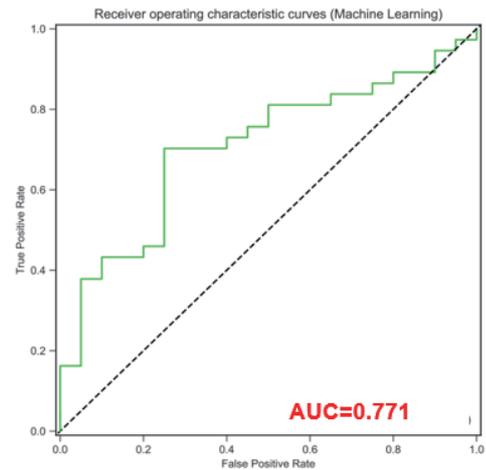


図2 機械学習を用いたCTテキスト解析の奏効度予測 AUC

C) 人工知能（機械学習）を用いた解析：

機械学習の方法としては eXtreme gradient boost (Gradient Boost と Random Forests を組み合わせた手法) を用いて解析した。

予測能の評価には 5 回検証法による AUC を用いて行った。

D) 少数例での Preliminary 解析

まずは少数例の症例で実行の可能性を検証した。初期に CT テキスチャ解析を行った 64 症例を Preliminary な解析を行った。107 個のパラメーターを用いて化学療法の治療効果 (Response/Nonresponse) に関して、まずは単変量解析を施行した。代表的 12 の CT テキスチャパラメーターを提示しているが (表 1),

表 1 代表的な 12 の CT テキスチャパラメーターの単変量解析

CT texture parameters	response	no response	p value	AUC
Minimum value	-192.35	-84.30	0.18	0.58
Mean value	55.36	43.90	0.34	0.45
Standard deviation	14.94	27.12	0.33	0.43
Maxvalue	269.70	172.62	0.23	0.46
Skewness (H)	-0.05	0.10	0.87	0.35
Kurtosis (H)	61.52	8.46	0.06	0.56
Entropy (H)	1.68	1.68	0.98	0.40
Energy (H)	0.17	0.18	0.51	0.49
Homogeneity	0.37	0.38	0.69	0.49
Contrast	0.73	1.57	0.38	0.44
Correlation	0.43	0.45	0.72	0.47
Dissimilarity	0.54	0.57	0.67	0.46

単変量解析では治療効果予測能精度は高くなく、AUC はすべて 0.58 以下であった。これらを機械学習を用いて解析を行ったところ、化学療法の治療効果予測能は AUC=0.77 まで改善された (図 2)。

E) 多数例での解析

次に、150 症例について本解析を行った。150 症例の患者背景を表 2 に示す。化学療法レジメンに関して、殺細胞性抗がん剤は L-OHP ベースが全体の 80% を占めていた。分子標的薬は Bmab が 54%、抗 EGFR 抗体薬 15% に使用されていた。

化学療法の治療効果に関して、Responder は 61%、Nonresponder は 39% であった (表 3)。

これら 150 症例を Training コホート 112 例 Validation コホート 38 例にランダム割り当てた。CT テキスチャ解析の 107 つの特徴量のうち、Training コホートの Responder, Non-Responder の両群間に影響のあるものを Boruta 法という統計学的手法で選択し、3 つパラメーターが選択された (図 3)。Random Forest で Validation コホートの Responder, NonResponder を予測したところ、今回も AUC=0.77 の成績が得られた。

表2 患者背景 (n=150)

Variables	N	(%)
All	150	
Age, years (range)	64	(33-86)
Gender		
Male	89	(59)
Female	61	(41)
EOCG-PS		
Grade 0	93	(62)
Grade 1	47	(31)
Grade 2	10	(7)
Timing of metastases		
Synchronous	126	(84)
Metachronous	24	(16)
Primary tumor location		
Right-sided colon	44	(29)
Left-sided colon	56	(37)
Rectum	50	(33)
Extrahepatic disease		
Yes	73	(49)
No	77	(51)
Primary tumor resection		
Performed	58	(39)
nonperformed	92	(61)
KRAS mutation status		
Wildtype	83	(55)
Mutation	39	(26)
Unknown	28	(19)
Cytotoxic chemotherapy		
Oxaliplatin-base	135	(90)
Irinotecan-base	15	(10)
Biotarget agents		
Bevacizumab	83	(55)
anti-EGFR antibody	31	(21)
None	36	(24)

PS: Performance Status
EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor

表3 対象症例における化学療法の奏効度 (n=150)

Objective response	N	
Complete response	1	1 %
Partial response	90	60 %
Stable disease	43	29 %
Progressive disease	16	11 %
Responder	91	61 %
Nonresponder	59	39 %

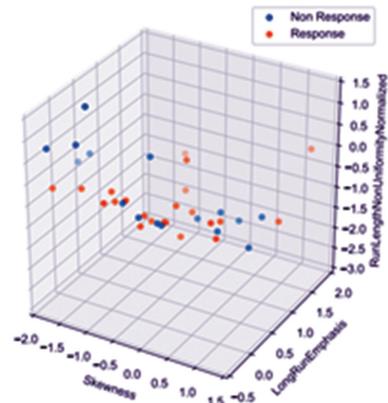


図3 Training コホートの解析で同定されたパラメーター

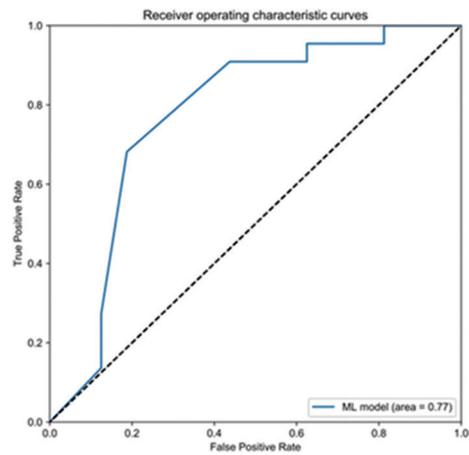


図4 Validation コホートでの治療効果予測能 (AUC)

[今後の研究の方向, 課題]

今回の研究の結果, 人工知能を用いた CT テクスチャ解析が化学療法の奏効非奏効の予測に有用であることが証明された。今後は以下の方向で研究を進める。

- ① 生存期間の予測に関して同様の検証を行う。
- ② 大腸癌の化学療法で用いられる分子標的薬である, 血管新生阻害薬の Bevacizumab, 抗 EGFR 抗体薬の 2 種類の分子標的薬を使用した患者ごとに同様の解析を行い, どちらの分子標的薬が有用なのかを予測可能にする。
- ③ 今回の研究の課題として, 治療前 CT から 3Dslicer を用いて肝転移巣を抽出する過程に時間を要した。抽出はセミオートマ

ティックに可能であったが、オートマ
ティックに可能であればより客観的な抽出
が可能となる。熊本大学工学部や企業と協
力し、ソフトウェアの開発・改良を行って
いく。

[成果の発表, 論文等]

未報告