課題番号	23 独先 10

【様式 5 独創的・先駆的研究】

学術研究助成金〔独創的・先駆的研究〕
実　績　報　告　書

令和　　6 年　4 月　30　日

氏　　名：　天野真紀

所属・資格：　医学部・放射線医学教室・助教

実施研究所：　医学部・総合医学研究所

1　研究課題

術前乳癌患者の腹臥位乳房 MRI を用いた背臥位 MRI 像生成の探索的研究

2　研究期間

令和　5 年度　～　令和　6 年度

※令和　　年度　～　令和　　年度（※特例措置により上記期間を変更している場合記入すること）

3　研究組織

研究代表者及び研究分担者

	氏　　名	部科校・資格	役割分担
研究代表者	天野真紀	医学部・助教	全体統括 画像提供・管理 臨床試験
研究分担者	山口健	理工学部・准教授	背臥位像生成法の開発
	渡邉 満洋	理工学部・教授	背臥位像生成法の開発
	関 弘翔	理工学部・助教	背臥位像生成法の開発
	粟飯原 萌	理工学部・助教	背臥位像生成法の開発・連携推進
	石橋　直也	医学部・准教授	精度検証・臨床試験
	天野　康雄	医学部・教授	画像提供・画像管理

連携組織

組　織　名	役　割　分　担

※**ホームページ等での公開（☑可・□否）**いずれかをチェックしてください。
否の場合は，理由書を別途添付のこと。

課題番号	23 独先 10

4　現在までの達成度

当初の研究目的に対する達成度について研究期間全体を 100%として，以下の区分より自己評価を行ってください。
＜区分＞①当初の計画以上に進展している。②概ね順調に進展している。③やや遅れている。

【区分：　③　　】・【達成度：　　40%】

5　研究目的

【目的】腹臥位造影乳房 MRI を背臥位像に変換し、背臥位での乳癌の位置と広がりを表示できる技術を開発すること。

【独創性】腹臥位乳房 MRI を用いて背臥位像を作成する試みは行われているものの、画像の信号強度に基づいた変換技術のみでは精度が低い。本研究では、理工学的多角的なアプローチで精度の高い背臥位像生成技術の構築を目指す。

【創造性】本法が完成すれば、乳房温存術の切除範囲決定を客観的に行え、断端陽性率低下が期待できる。乳房全摘から乳房温存への適応症例増加も見込める。

6　研究概要

【1．画像提供】

本研究では、これまでに日本大学病院乳腺外科で診療のために施行された腹臥位造影乳房 MRI 画像並びに、背臥位造影乳房 MRI を後方視的に収集し日本大学理工学部に提供する。

【2．背臥位像生成法の確立】　（渡邊・山口・関）

理工学的技術に、①乳房内をセグメンテーションして要素に分け重力方向の変化による変形を計算する有限要素法、②変形過程を動的に解析する軟体シミュレーションを用い、さらに、③ディープラーニングの手法による仮想画像の生成を加えて、多角的にアプローチする。

【3．乳房の変形度合いに関わる物性値の探索】　（天野（真））

患者毎に乳房の変形度合いは異なる。本研究で作成する背臥位像生成モデルには、症例毎に乳房の変形度合いに関連する物性値を当てはめ、精度の高いモデルを作成する。この物性値の候補として、年齢・BMI・マンモグラフィ上の乳房密度/乳房厚・腹臥位 MRI における乳房内の乳腺/脂肪比がを挙げ、乳房の変形度合いと比較し、有効な物性値を決定する。

【4．乳房セグメンテーションモデルの作成】　（関・天野（真））

本研究で作成する背臥位像生成モデルを実行するにあたっては、あらかじめ乳房構成を乳腺組織・脂肪・癌などにセグメンテーションする必要がある。ディープラーニングを用い、有効なセグメンテーションモデルの作成を目指す。

【5．精度検証】　（天野（真）・石橋）

日本大学病院では、乳房温存術予定症例に対し背臥位造影 MRI 像を乳房皮膚にプロジェクションマッピングして切除線決定を行っている。この症例を対象として、本法で生成される背臥位像の癌の位置を、プロジェクションマッピング用に実際に撮像された造影背臥位 MRI 像の癌の位置と比較する臨床試験を施行する。一般診療では乳房温存術後は放射線治療が行われ照射は位置精度管理が厳しい。この精度管理のノウハウを本法の精度検証に応用する。

課題番号	23 独先 10

7　研究結果（4,000 字以上記入のこと）

【１．画像提供】

本研究では、これまでに日本大学病院乳腺外科で診療のために施行された腹臥位造影乳房 MRI 画像（343 例）並びに、背臥位造影乳房 MRI（39 例）を後方視的に収集し、日本大学理工学部に提供した。さらに、ディープラーニングでは多くの画像を要するため、米国 NIH の画像データベース Cancer Imaging Archive より、腹臥位造影 MRI（Duke 大学、900 例）をダウンロードし、この中から本研究に使用可能な乳房 MRI 画像を抽出した。

【２．背臥位像生成法の確立】

理工学的多角的にアプローチする。

1.　　有限要素法　（渡邉）

有限要素法とは、複雑な形状や特性を有する物体や構造の挙動を微小要素に分割し、連続体として全体の挙動を扱う数値解析法の一種であり、構造や流体の解析によく用いられている。

本研究では、乳癌患者の体位の違いによる乳癌位置の変化を有限要素解析ソフトウェア（ANSYS，Abaqus）を用いてシミュレーションを行っている。解析モデルは、当初、乳房を皮膚、脂肪、乳腺、癌を構成要素とし、各要素の変位に着目して解析を進めていたが、計算時間が長いなど実用性を見込むことが難しいため、現在では、乳房を一つの構造体と捉え、乳房全体の形状変化が妥当かどうかを、文献値を用いてパラメーターを変えつつ検証・調整中である（図 1）。癌の大きさによる変形度合いへの影響も考えられ、癌の大きさを変えての検討も行っている。今後は、乳房を癌と非癌部にセグメンテーションしたモデルを用いて、個々の物性値を当てはめて、腹臥位 MRI によって位置を特定された乳癌が手術のための背臥位ではどこに位置するかを明確にする。

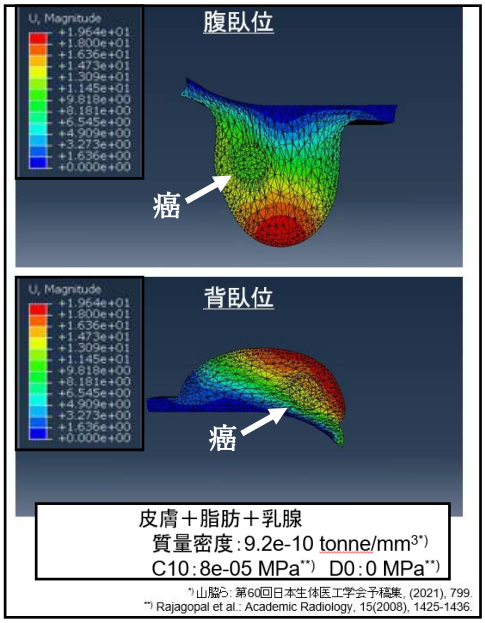


図 1

2.　　軟体シミュレーション　（山口）

背臥位の位置推定として、物理シミュレーションの 1 つであるソフトボディや流体などを用いる。このうち、本研究では、「Obi Softbody」のライブラリを用いて、乳房の腹臥位から背臥位への変換をシミュレーションしている。複数のパターンでシミュレーションを行い、より現実に近い組み合わせや粘性、粒子のサイズを検討中である（図 2）。今後は症例を増やし、Soft Body の細かさをさらに調整して精度の向上を目指す。また、使いやすさを念頭に User Interface の Windows など汎用性の高いシステムへの移動を検討する。

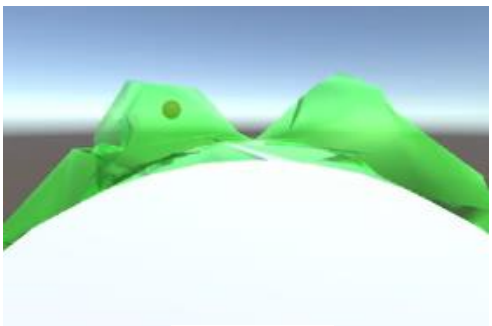


図 2

〔7　研究結果（つづき）〕

3.　　ディープラーニング　（関）

画像に写るウマとシマウマの相互変換を実現する Cycle GAN（敵対的生成ネットワーク）といった画像間スタイル変換の手法を基に、非造影乳房 MRI と造影乳房 MRI の信号強度の違いをスタイルと捉えつつ、解剖学的な一貫性を考慮した変換を実現するディープラーニングモデルを作成中である。

実際には、再現性が高い心臓の増強効果が強く学習されたために、これをトリミングして除いた画像で再度シミュレーションを行った。また、計算時間短縮のために解析不要な胸壁をトリミングして除いた画像も作成し、シミュレーションを繰り返し、精度を調整した。しかし、GAN の手法は、症例毎に癌の位置が異なる、乳房の変形に個人差があるなどの多様性のあるモデルには不向きであるとの結論に至った。そこで、あらたなディープラーニングである生成モデル（拡散モデル：Diffusion model）に着目して、解析モデル作成を開始した。開発に先立ち、日大病院の腹臥位・造影／非造影例で試行したところ、コントラストの再現性（増強効果）が CycleGAN より、Diffusion model で高く、増強効果の再現性は高いことが期待できると考えられた（図 3)。一方で、実際に撮像した MRI(本物)と比べると空間分解能が少し低い印象であった。本法は、ノイズを除去することで生成するため学習が安定するが、生成速度が遅いという欠点があり、本研究の当初は試さなかったが、精度の向上が認められた論文が出ていることからも高い品質が求められる本研究には適している可能性が高いと判断した。また、拡散モデルでは医用画像など膨大な次元をもつデータの扱いが難しいことから、BBDM と呼ばれるドメインの相互変換を直接学習する方法を採用を検討中である。

今後は解析を促進させ、最終的には、拡散モデルを用いた MRI のドメイン変換を採用し、Cycle GAN を用いた解析モデルとの比較を行う予定である。

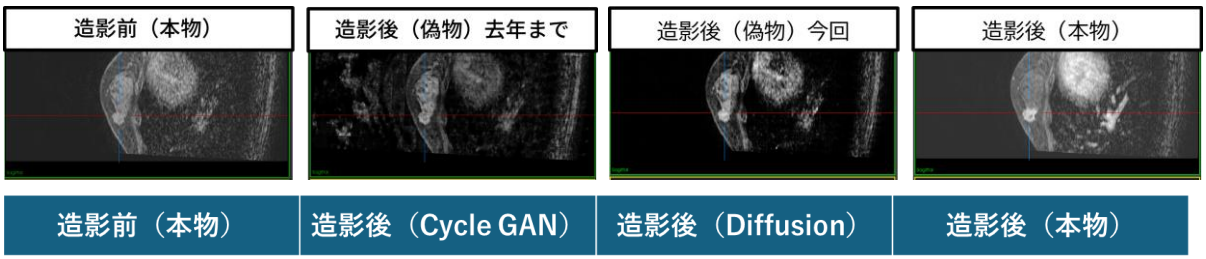


図 3

【3．乳房の変形度合いに関わる物性値の探索】　（天野（真））

患者毎に乳房の変形度合いは異なる。本研究で作成する背臥位像生成モデルには、症例毎に乳房の変形度合いに関連する物性値を当てはめ、精度の高いモデルを作成する。この物性値の候補として、年齢・BMI（Body Mass Index）・マンモグラフィ上の乳房密度/乳房厚・腹臥位 MRI における乳房内の乳腺/脂肪比がを挙げ、乳房の変形度合いと比較した。

対象は乳癌女性 42 人で、年齢は 35-76 歳、平均 53.2 歳であった。BMI は 16.8-34.9、平均 22.4

であった。乳房 MRI の T1 強調像で乳頭から大胸筋までの最小距離の差（mm）を腹臥位、背臥位で計測し、その両者の差（dDNPp-s）を乳房形状の変化と定義した。マンモグラフィ乳房密度は、まず、従来の 4 レベルの視覚評価を行い、次に研究助成金を用いて導入したマンモグラフィ専用ビューワ（mammodite, NetCam）を用いて自動および手動で定量化した。手動による定量では、乳腺内に介在する脂肪は除外した。さらに、マンモグラフィ撮影時の乳房厚も記録した。乳房形状の変化（dDNPp-s）と、年齢、BMI、マンモグラフィ乳房密度または乳房厚の相関性を統計学的に評価した。結果は、従来の 4 レベルでは、5 例が極めて高濃度、11 例が不均一高濃度、26 例が乳腺散在性を示し、脂肪性を示した患者はいなかった。自動および手動で定量された乳房密度（13.0-68.4%および 68.4%および 5.9-88.8%）は、4 レベル間で差があった（両者とも $p < 0.001$、$r = 0.675$ および 0.762）。手動によるマンモグラフィ乳房密度および乳房厚（16-76mm）は、dDNPp-s（16-76mm）と相関した（$p < 0.05, r = -0.368$、 $p < 0.01, r = 0.504$,）（図 4 ）。年齢は dDNPp-s と相関無し、BMI は相関あり（ $p < 0.05$）であった。

以上より、手動によるマンモグラフィ乳房密度と乳房厚、BMI は、背臥位像生成モデルの物性値に使用できる可能性が示唆された。

本検討は、第 83 回日本医学放射線学会総会（2024 年 4 月 12 日、横浜）で発表した。

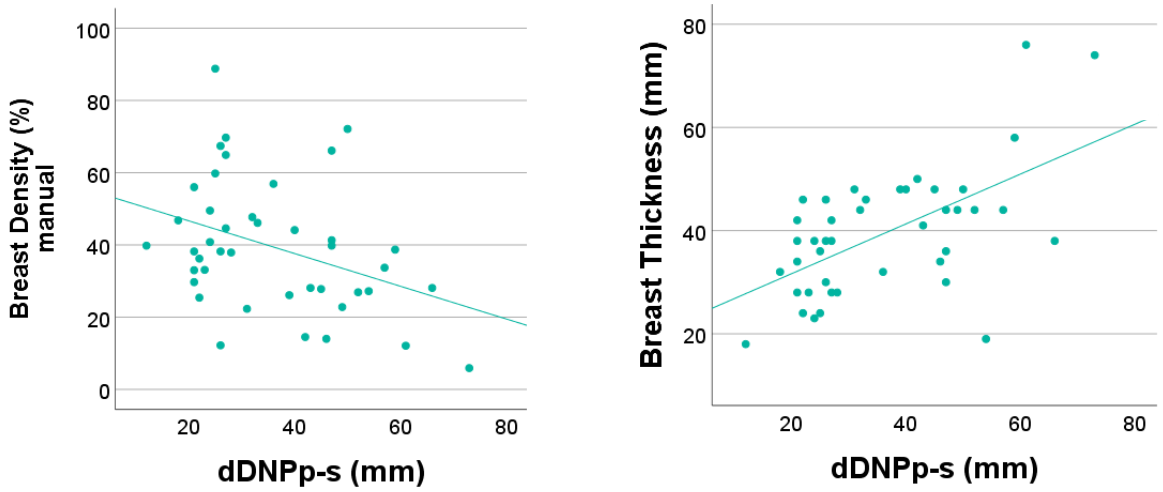


図 4

【４．乳房セグメンテーションモデルの作成】　（関・天野（真））

本研究で作成する背臥位像生成モデルを実行するにあたっては、あらかじめ乳房構成を乳腺組織・脂肪・癌などにセグメンテーションする必要がある。ディープラーニングを用いて精度の高いセグメンテーションモデルの生成することとした。まずは、ディープラーニングのための教師データを作成する必要があり、現在、日本大学病院で撮像された腹臥位 MRI を用いて教師データ作成に取り組んでいる。これには、3 D-slicer というプラットフォームを使用している。情報量の多い MRI 画像を用いたデータ解析で、研究助成金を用いて導入した高スペックのワークステーションで画像解析作業を行っている。