

画像所見に基づく、機械学習技術による、 脳腫瘍の術前病理診断予測方法の確立

佐々木 光

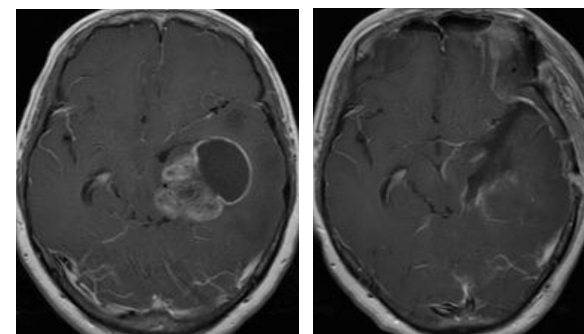
東京歯科大学市川総合病院 脳神経外科 教授
慶應義塾大学医学部 脳神経外科 講師

2023年1月19日

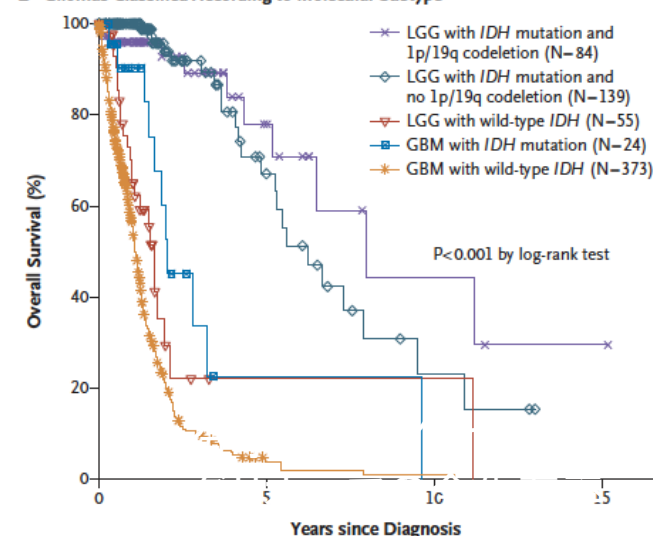
しんけい こうしゅ
神経膠腫(グリオーマ)

- 原発性脳腫瘍発生頻度: 約22人/10万人/年
- グリオーマは代表的浸潤性悪性脳腫瘍であり、
原発性脳腫瘍の約25%

WHO Grade II	Astrocytoma (星細胞腫)	Oligodendroglioma (乏突起膠腫)
	77.2%	92.5%
WHO Grade III	Anapl. Astro.	Anapl. Oligo.
	43.2%	62.6%
WHO Grade IV	Glioblastoma	
	15.5%	



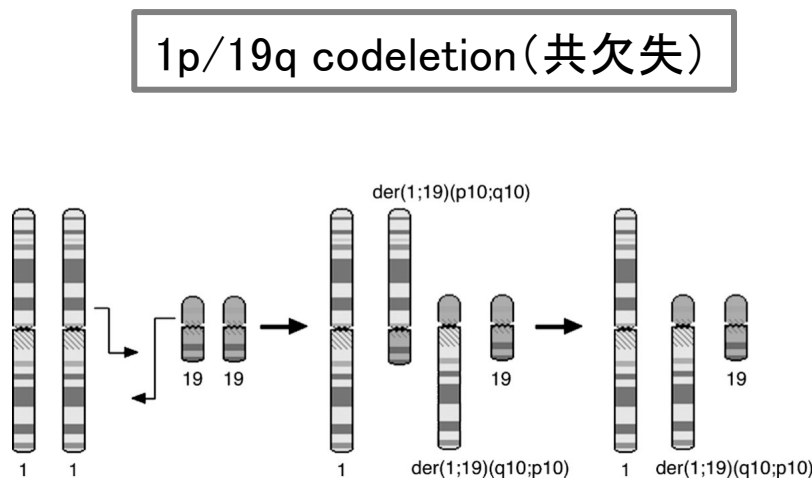
B Gliomas Classified According to Molecular Subtype



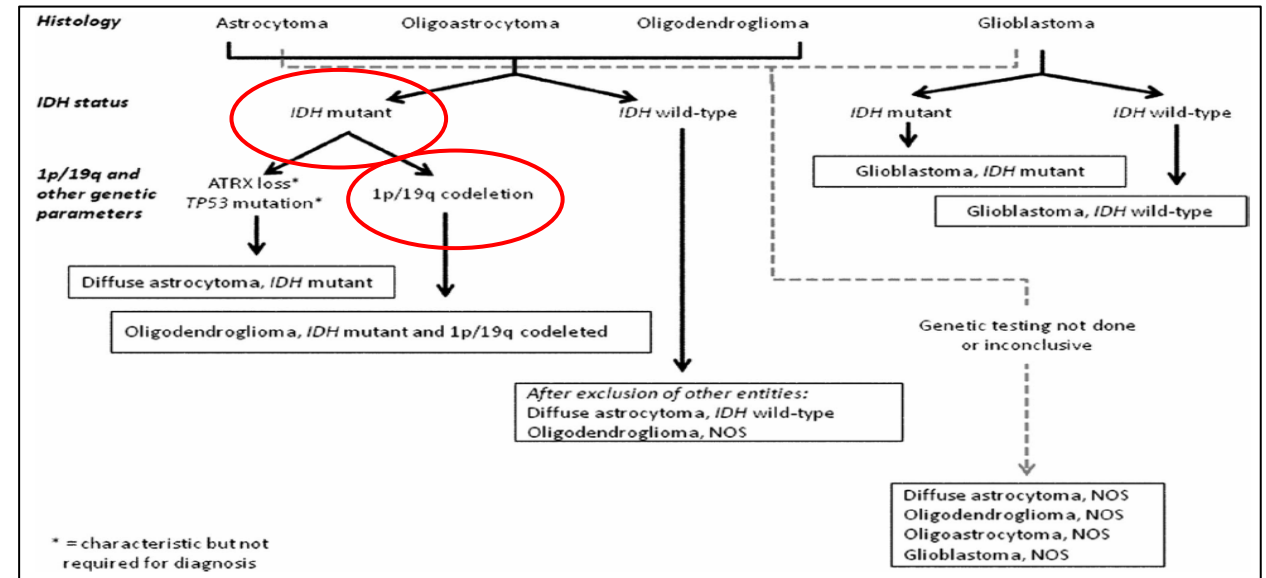
グリオーマの生存曲線は右肩下りであり、ほとんどの例で致死的

グリオーマの分子分類と化学療法反応性の予測

- ◆2016年のWHO病理分類では細胞組織形態による分類に加え、分子生物学的マーカー(遺伝子・染色体異常)の有無による分子診断の統合診断が導入された。
- ◆分子生物学的マーカーの中で特に**染色体1番短腕と19番長腕の同時欠失(共欠失)「1p/19q共欠失」**、**イソクエン酸デヒドロゲナーゼの変異「IDH変異」**は、化学療法反応性や予後と相関するため、治療方針に大きく影響する。



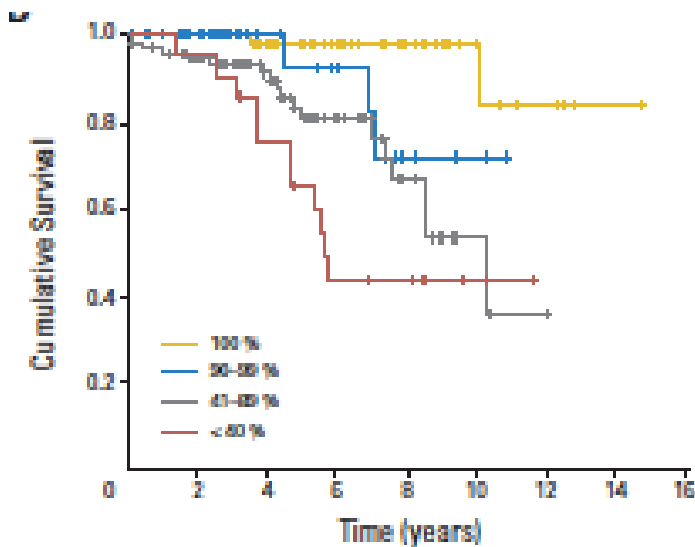
Griffin CA, et al.
J Neuropathol Exp Neurol
65: 988-94, 2006



Louis DN et al(eds) : WHO Classification of
Tumours of the Central Nervous System, Revised
4th Ed, IARC Press, Lyon, 2016

従来技術とその問題点

- ◆神経膠腫では放射線治療や化学療法必要性、量などの治療方針が、開頭手術で得られた腫瘍組織の病理診断に基づいて決定される。
- ◆神経膠腫においては、手術による摘出率が生命予後と相関する(図)。一方で、機能温存が極めて重要である。分子診断の進歩にもかかわらず、画一的な手術が行われている。
- ◆他臓器であれば低侵襲性の生検が可能であるが、脳の場合は、生検のためにも開頭を要する。通常、生検のための開頭手術は許されない。(本来、生検により病理診断を確認し、その診断に基づいて最適化された手術、補助療法の戦略が策定されることが望ましい)
- ◆そのため、脳神経外科医は、開頭するからには可能な限りの範囲で脳腫瘍を摘出することを余儀なくされる。脳腫瘍を摘出する場合には、機能障害のより高いリスクが伴う。

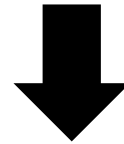


Sanai N et al. Neurosurgery 62:753-64, 2008

従来技術とその問題点

- 例えば、他臓器癌に対して広く応用されている術前化学療法という戦略は、神経膠腫に対しては用いられない。

理由: 他臓器癌では、内視鏡手技(管腔臓器)や局所麻酔による生検(表面臓器)により、組織診断が比較的容易。一方神経膠腫では、生検にも開頭を要する(開頭するのであれば摘出すべき)。



◆ 神経膠腫の現在の治療手順

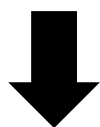
最初は開頭手術で可能な限りの腫瘍摘出(分子診断に関わらず可能な限りの摘出; 合併症のリスク)

→ 摘出片で病理、分子診断(病理、分子診断は術後に初めて判明)

→ 病理、分子診断に基づいて、放射線治療・化学療法

開発の経緯

- 神経膠腫においては、生検をするにも開頭を要するため、開頭手術前に病理・分子診断を確認することは困難。
- 一方、神経膠腫の画像所見は、各腫瘍型に比較的特徴的。(例えばGrade 4の膠芽腫はリング状の造影剤増強効果で、多くの例で鑑別可能)



画像所見に基づく術前分子診断 という発想に至り、いくつかの報告を行ってきた

- ✓ ルーチンの撮影で得られる画像所見の組み合わせによる
1p/19q scoring system の開発

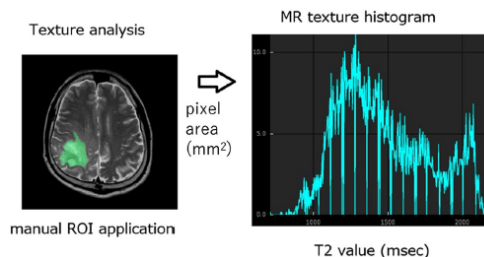
Nishiyama Y et al. Neurosurg Rev 37:291-9, 2014

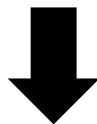
Kanazawa T et al. Neurosurg Rev 42:433-41, 2019

- ✓ 市販のソフトウェアを用いた定量的テクスチャー*解析

Kanazawa T et al. Neurosurg Rev 43:1211-9, 2020

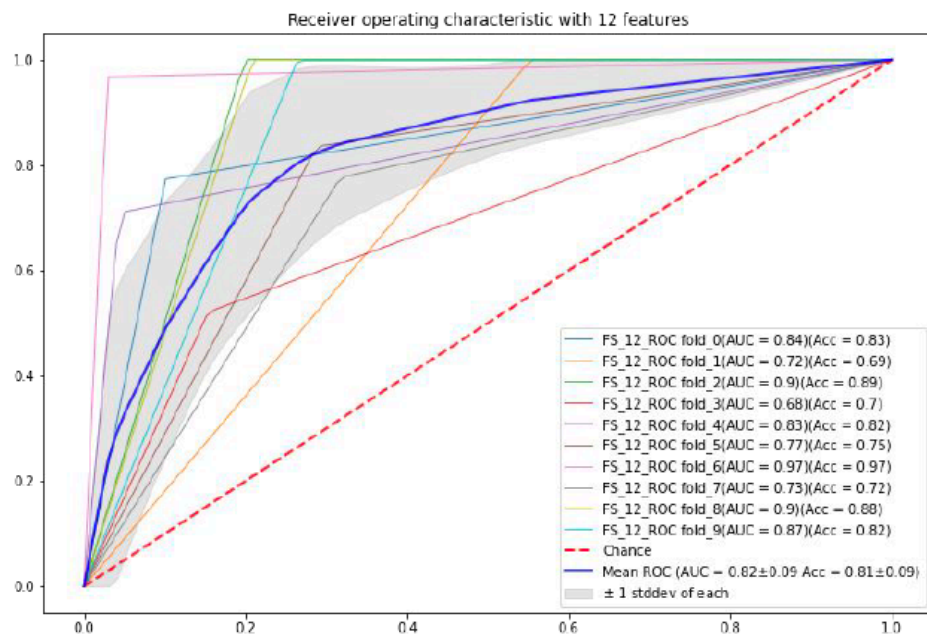
* テクスチャー: 質感、触感、均質さ





- ◆ 精度、定量性、汎用性の高い、機械学習の技術を用いての、術前画像に基づく1p/19q共欠失・IDH変異の予測法確立と臨床実装

画像所見に基づく、機械学習技術による、 脳腫瘍の術前病理診断予測方法の確立

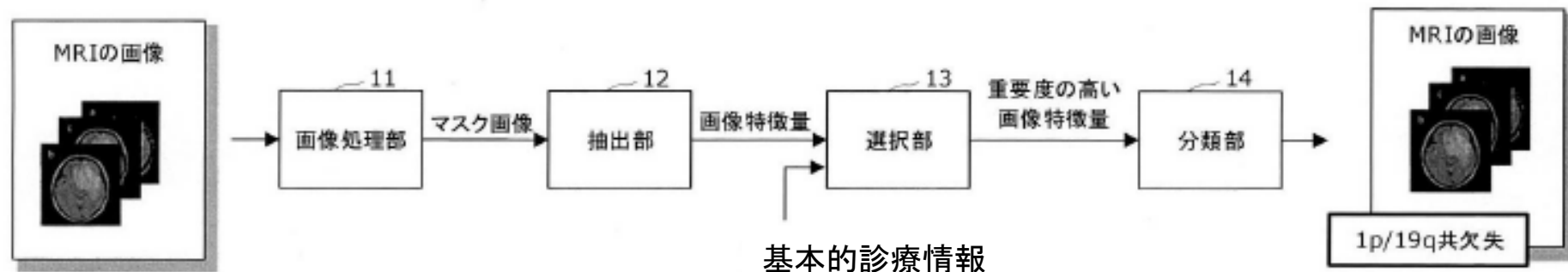


PCT出願(2022.4月)
国際公開(2022.10月)

1p/19q共欠失予測
AUC 0.81(10%交差検証)

新技術の内容

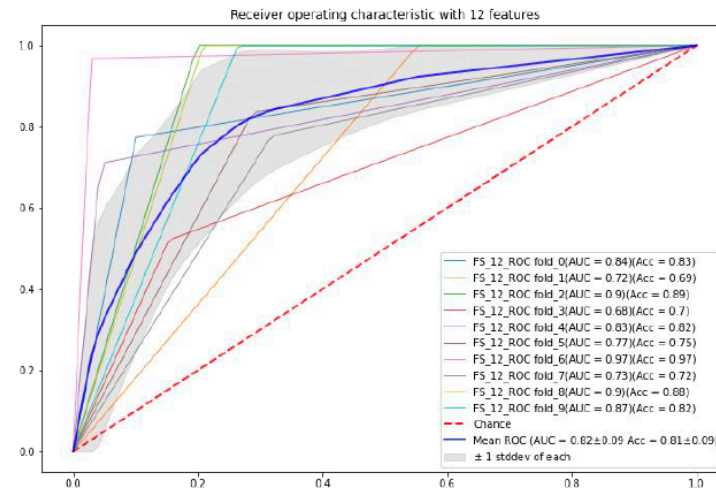
- ◆ MRI画像から神経膠腫に係る病変部位およびその辺縁を切り出すマスク画像を抽出し、数千の画像特徴量を抽出する。基本的診療情報と合わせて、1p/19q共欠失やIDH変異と相関がある画像特徴量を重要度に応じて選択して分類部に送り、神経膠腫の病変部が当該遺伝子変異を有するか否かを分類する。
- ◆ 画像特徴量から病変部位を分類することにより、外科的頭蓋開頭手術を経ずに病変部組織が1p/19q共欠失を有するか否かを推定することで、患者の治療戦略および手術方針を術前に同意・計画することができる。



画像診断支援装置の構成の概要を示すブロック図

新技術の内容

CT, MRIから神経膠腫が疑われる成人患者において、基本臨床情報とMRI画像、さらにMRI画像上の関心部位を入力することにより、腫瘍における当該分子マーカーの有無が出力される。



1p/19q共欠失、IDH変異とともに、予測精度80%以上
既報告の競合技術と比べて、最高の予測精度

Fukuma, et al. Scientific Reports 9:20311, 2019
Matsui, et al. Journal of Neuro-Oncology 146:321-7, 2020



脳神経外科医による画像に基づく病理診断の予測を支援

新技術の特徴・従来技術との比較

従来技術

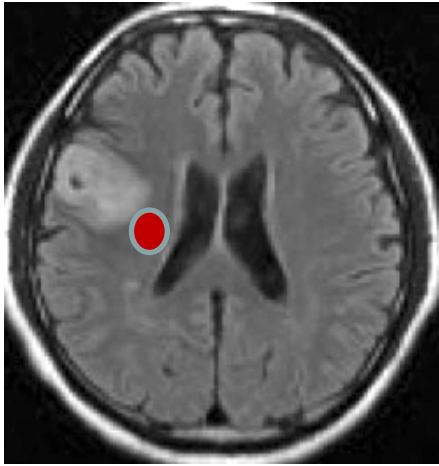
- 病理診断に基づく治療戦略の立案
(開頭後の摘出組織の病理診断に基づく治療方針の立案).
(開頭するまで決められない)
- 神経学的合併症のリスクを伴う、分子診断に関わらず画一的な最大限の摘出

新技術

- 画像診断に基づく治療戦略の立案
(術前画像診断に基づく、手術戦略も含めての最適な治療方針の立案)
(取る前に柔軟な治療戦略を患者に提示)
- 手術におけるリスク低減、機能予後・生命予後の改善が期待される

神経膠腫治療戦略のパラダイムシフト

従来の治療



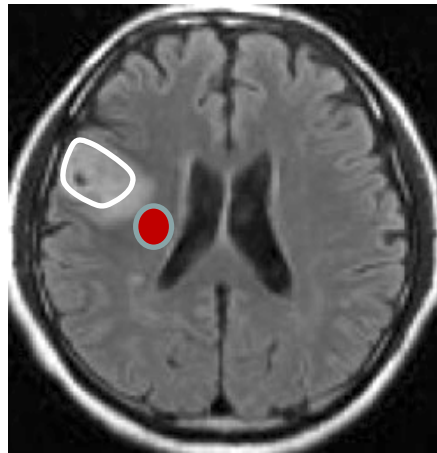
運動野・運動線維に近接する神経膠腫

赤丸: 錐体路(運動線維)
白線: 摘出範囲



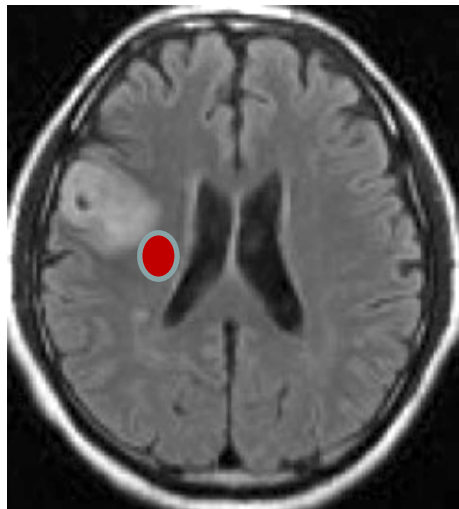
全摘を企図し、
術後左麻痺、車椅子

Or

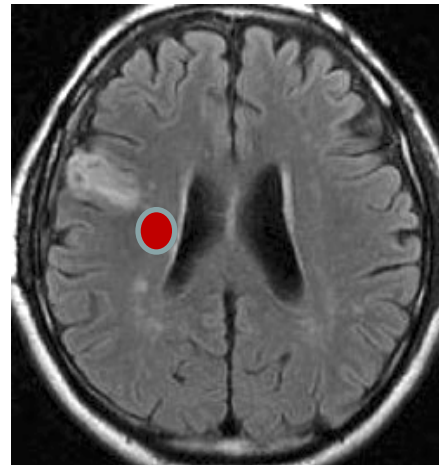


部分摘出にとどまり、腫瘍残存。
いずれ再発。

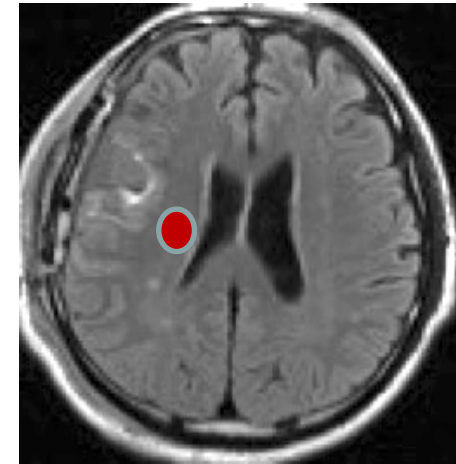
新技術を用いての治療



画像所見による、
分子マーカーと
化学療法反応性予測。



化学療法による、
腫瘍の縮小



全摘出。
13年以上再発なし。

赤丸: 錐体路(運動線維)

想定される用途

しんけい こうしゅ

対象：画像、診療情報から神経膠腫が疑われる患者

位置付け：病理・分子診断術前予測の補助装置

入力：MRI画像、基本的診療情報、マスク画像作成

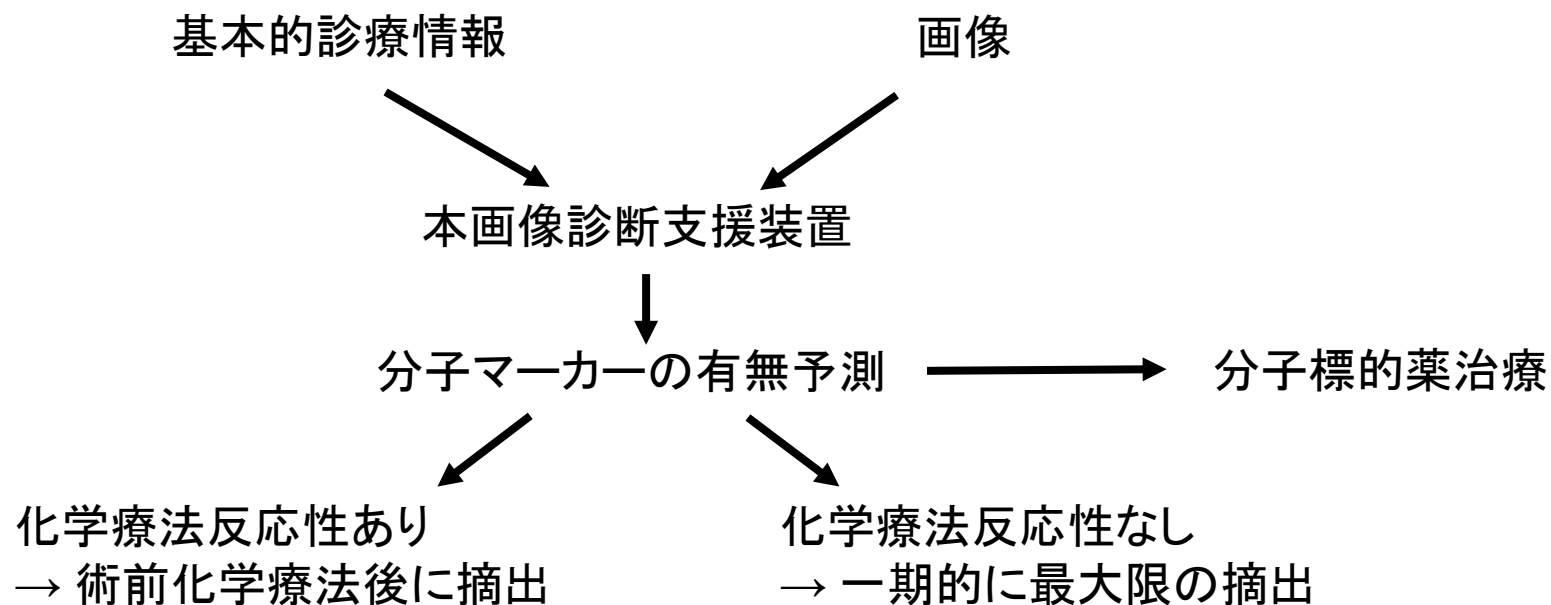
出力：腫瘍における、IDH変異、1p/19q欠失の有無

想定される用途

用途と期待される効果

- ◆ 脳神経外科医による病理・分子診断の予測を支援し、分子マーカーの有無に基づき、個々の腫瘍に最適化された、手術摘出戦略・術後治療戦略を、術前に立案

→ 手術前に柔軟な治療戦略を患者に提示、
手術リスクの低減、機能・生命予後の改善



実用化に向けた課題

- 現在、対象とする症例数や施設数を増やしても(ほとんどの大手MRIメーカーによる画像が含まれる)、1p/19q共欠失、IDH変異の予測精度(ともに80%以上)は低下していない。そのため、装置のプログラムのプロトタイプはほぼ完成と考えている。

今後、

- ✓ 本装置では、1p/19q共欠失やIDH変異と相関がある画像特徴量を重要度に応じて選択する選択部を備えるが、その選択方法について最終決定を行う。
- ✓ 対象とするMRIメーカーや撮像条件などに関して、予測精度に影響する因子を確認する。それにより、最終的な適用条件を設定する。
- ✓ 関心領域の設定などの部分において、ユーザビリティを高める必要がある。

企業様への期待

共同研究/ライセンスアウト

(1) MRIや画像解析ソフトに関係する企業様

- ・開発面でのアドバイスとユーザービリティの改善
その結果、本技術製品の使用頻度向上や普及促進が期待できる
- ・最終的に製造販売を担っていただける、もしくは製造販売先を担う企業を探す活動を一緒にしていただける企業様が望ましい

(2) 神経膠腫に対する分子標的薬を開発中の製薬企業様

- ・新しい診療プロトコルの策定協力
- ・DTxに積極的で、自社で本プログラムを社会実装していただける企業様など

本技術に関する知的財産権

- ・ 発明の名称 : 画像診断支援装置、画像診断支援方法、および画像診断支援プログラム
- ・ 国際出願番号 : PCT/JP2022/018405
- ・ 出願人 : 慶應義塾
- ・ 発明者 :
佐々木光、中屋雅人、藤原宏和、橋本正弘、小林達明、金澤徳典
- ・ 国際調査報告 :
日本特許庁による調査において、全ての請求項に対して、新規性、進歩性、産業上の利用可能性が認められている。

国際調査機関の見解書

国際出願番号

PCT/JP2022/018405

第V欄	新規性、進歩性及び産業上の利用可能性についてのPCT規則43の2.1(a)(i)に基づく見解並びにその見解を裏付ける文献及び説明		
1. 見解			
新規性 (N)	請求項	1-16	有
	請求項		無
進歩性 (IS)	請求項	1-16	有
	請求項		無
産業上の利用可能性 (IA)	請求項	1-16	有
	請求項		無

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2022年10月27日(27.10.2022)



(10) 国際公開番号

WO 2022/225004 A1

(51) 国際特許分類:
A61B 5/055 (2006.01) G06T 7/00 (2017.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2022/018405

(22) 国際出願日: 2022年4月21日(21.04.2022)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2021-072344 2021年4月22日(22.04.2021) JP

(71) 出願人: 慶應義塾 (KEIO UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒1088345 東京都港区三田二丁目15番45号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 佐々木 光(SASAKI, Hikaru); 〒1608582 東京都新宿区信濃町35番地 慶應義塾大学医学部内 Tokyo (JP). 金澤 徳典(KANAZAWA, Tokunori); 〒1608582 東京都新宿区信濃町35番地 慶應義塾大学医学部内 Tokyo (JP). 中屋 雅人(NAKAYA, Masato); 〒1608582 東京都新宿区信濃町35番地 慶應義塾大学医学部内 Tokyo (JP). 藤原 広和(FUJIWARA, Hirokazu); 〒1608582 東京都新宿区信濃町35番地 慶應義塾大学医学部内 Tokyo (JP). 橋本 正弘(HASHIMOTO, Masahiro); 〒1608582 東京都新宿区信濃町35番地 慶應義塾大学医学部内 Tokyo (JP). 小林 達明(KOBAYASHI, Tatsuki); 〒1608582 東京都新宿区信濃町35番地 慶應義塾大学医学部内 Tokyo (JP).

お問い合わせ先

慶應義塾大学

研究連携推進本部 知的資産部門

TEL 03-5427-1439

e-mail toiawasesaki-ipc@adst.keio.ac.jp