

smaller in diameter. The percentage of ground-glass opacity area on high-resolution CT images (50% as a cutoff value) was applied as a new indicator for selection of a surgical procedure. From 1997 to 2004, 179 patients were enrolled in this study. Preoperative factors such as size, location, and percentage of the ground-glass opacity area on the HRCT were used as additional indicators for determining the type of lung resection (wide wedge resection, segmentectomy, or lobectomy). Other indicators from high-resolution CT findings (percentage of ground-glass opacity in tumor and intraoperative lavage cytology of the resection margin) were also considered when making decisions regarding surgical procedure. He concluded that this management algorithm seems to be feasible for preventing both local recurrence and excessive resection of normal lungs.

Nasser Altorki, MD, (Weil Medical College of Cornell University, New York, NY) summarized the results from 333 patients who underwent surgery in 35 institutes as a cooperative study of the I-ELCAP. More than 50% were female, and 63% had tumors smaller than 1.5 cm in diameter. Histologically, 65% were adenocarcinoma and more than 80% were pathologically stage IA. Less than 5% and 8% of patients had pathologically N1 and N2 diseases, respectively. Of the patients, 10% showed multiple lesions. One third of the patients had non-solid or part-solid lesions, most of which were 1.5 cm or smaller in diameter.

### NON-SURGICAL TREATMENT

Fumio Imamura, MD, (Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, Japan) presented their experience of brachytherapy for peripheral lesions through 21G percutaneous needles through applicators using <sup>192</sup>Ir. They had 12 patients and irradiation of 20 Gy/fraction (Gy/fr) in all percutaneous brachytherapy. The schedule was gradually hypofractionated 5 Gy/fr for five times to 12.5 Gy/fr for two times in transbronchial brachytherapy. The local control rate was up to 88%, and the estimated 5-year survival of these patients was more than 60%. Brachytherapy in both routes was feasible, with mild adverse reaction, such as focal radiation pneumonitis and one mild pneumothorax. Dr. Imamura discussed his experience of conformal radiation therapy among 43 patients with T1-T4N0M0 lung cancer for 4 years in a single institute. It was not a randomized controlled trial, but the patients' response to conformal irradiation was comparable to those with brachytherapy, but the former resulted in severe radiation pneumonitis in some patients. Although the application of brachytherapy for lung cancer is still limited, it may be a treatment of choice for selected peripherally located C-T1N0M0 lung cancer.

Peter Littrup, MD, (Karamanos Cancer Institute) presented his experience of the treatment of peripheral lung tumors, including metastatic nodules, using percutaneous microwave and radiofrequency ablation. Three probes cover a larger lesion without intolerable complications. Pneumothorax occurred in 36% of subjects, but only 12% required tube drainage. He also discussed the application of cryosurgery for peripheral tumors. Although the exact mechanism of local control achieved with cryosurgery has not been eluci-

dated, this method seems to be less painful and relatively safe for a nodule adjacent to a large vessel; therefore, it has the potential for use without major complications. However, further study and longer follow-up of treated patients are needed for this technique to become more widely available.

Masafumi Kawamura, MD, (Keio University, Japan) summarized the results of treatment for metastatic pulmonary nodules using cryoablation under local anesthesia. With a percutaneous approach through CT-guided needles, two to three cycles of cryosurgery were effective in treating metastatic nodules. Histologically, the structure of pulmonary parenchyma was preserved after cryosurgery in animal experiments. Cryosurgery could avoid fatal vascular hemorrhage with modulation of depth and direction of inserted probes. It might be achievable to treat lesions in segmental bronchus. In Dr. Kawamura's phase II study, eligibility factors were five or fewer metastatic lung tumors smaller than 3 cm in diameter and performance status of 0 or 1 without metastasis in other organs. Among 20 patients, nine had two or more nodules, and the local control rate was greater than 80%. Mild pneumothorax, pleural effusion, and hemoptysis were transient complications. One patient had irreversible phrenic nerve palsy, and one had tumor implantation. Dr. Kawamura summarized that percutaneous transthoracic cryoablation with local anesthesia seemed to be feasible and that the best candidates for this method would be patients with nodules smaller than 3 cm in diameter without other metastases in other organs.

Masayuki Baba, MD, (Research Center Hospital for Charged Particle Therapy, National Institute of Radiological Science, Japan) presented the results of clinical trials for patients with stage I peripheral non-small cell lung cancer using charged heavy particles (carbon ion radiotherapy). From 1994 to 1999, this group conducted a phase I/II trial for stage I non-small cell lung cancer using carbon ion radiation monotherapy. An optimal dose of 90 GyE in 18 fractions over 6 weeks and 72 GyE in nine fraction over 3 weeks were tolerable and achieved 95% local control with minimal pulmonary damage. In the successive phase II study, 129 patients with 131 lesions received this treatment from 1999 to 2004. Two third of the nodules were adenocarcinoma, and 72 lesions were 3 cm or smaller in diameter. Using four portals, this group studied feasibility of different fractions. They applied 72 GyE in nine fractions over 3 weeks, or 52.8 GyE for stage IA and 60 GyE for stage IB over 1 week. A respiratory-gated irradiation system was used in each patient. The local control rate was 92% in adenocarcinoma and 78% in squamous cell carcinoma. The 5-year survival rate was 54.7% and 46.1% in T1 and T2, respectively. Adverse reactions were tolerable, and carbon ion radiation therapy is considered a valid alternative to surgery for stage I non-small cell lung cancer.

Minoru Uematsu, MD, (Keio University, Japan) presented CT-guided stereotactic radiation therapy without patient breath-holding. In his previous study, positioning error of this method was shown to decrease to within 5 mm with shallow breathing and oxygen support. From 1994 to 2004, 100 patients with stage I non-small cell lung cancer were

treated using this method; half had tumors 3 cm or smaller in diameter. Histologically, 67% were adenocarcinoma and 26% were squamous cell carcinoma. Half were inoperable because of poor organ function, and the rest did not elect to undergo surgery. Radiation was 50 to 60 Gy in five to 10 fractions for 1 to 2 weeks. The 5-year survival rate was 50% in this study. There was only one treatment-related death, a 70-year-old man with squamous cell carcinoma of hilar-type and hemoptysis caused by bronchopulmonary fistula. Stereotactic focal high-dose radiation therapy was feasible for stage I lung cancer and has been covered by national insurance in Japan since 2004. This group is trying to develop a beam chasing system instead of gating to minimize movement of breathing and concentrating the radiation beam to target the lesion.

Laurie Gasper, MD, (University of Colorado Health Science Center) presented a summary of the I-ELCAP patients who were treated with radiation therapy. There were 29 patients (7% of all I-ELCAP patients) who underwent radiation therapy. Half were female; the mean age was 70 years; and mean smoking history was 45 pack-years. All received radiation therapy because of poor organ function. The 2-year disease-specific survival was 89%, and follow-up is continuing. In her literature review, Dr. Gasper cited 2-year survival rates of 30 to 70% among patients with stage I or II non-small cell lung cancer who received radiation therapy alone or a combination of radiation and chemotherapy or surgery. Further studies of radiation dose and effectiveness of combined modalities are warranted.

### PATHOLOGY

Masayuki Noguchi, MD, (Institute of Basic Science Research, University of Tsukuba, Japan) summarized the results of the consensus meeting for bronchioloalveolar carcinoma (BAC) that was held in New York, NY last year. The definition of BAC is a noninvasive lesion-preserved elastic frame of lung parenchyma. At the consensus panel, 10% of test samples with pure BAC could be diagnosed in agreement. Dr. Noguchi proposed that the World Health Organization histological subclassification of pulmonary adenocarcinoma should be revised as part of BAC. Pure BAC is a noninvasive lesion and should be included as a preneoplastic entity instead of adenocarcinoma. Most lesions that are part-

solid type on CT images were diagnosed as adenocarcinoma mixed with BAC components. Radiological and pathological correlation studies revealed that pure ground-glass opacity in high-resolution CT images correspond to BAC features in histology. The biological behavior of adenocarcinoma is related to the ratio of the area of BAC (replacing the alveolar epithelium) and the area of solid component (with fibroblasts infiltration or with scar formation) in a lesion, which indicates the ratio of ground-glass opacity radiologically. The correlation between TSHR CT images and histology is shown in Table 2. A pathologist can determine whether the lesion has BAC components in a resected specimen, but it is difficult to determine the ratio of BAC component in a whole lesion. TSHR CT images will be able to visualize the ratio of ground-glass opacity easily using a three-dimensional reconstruction technique.

Adi Gazdar, MD, (University of Texas Southwestern Medical Center) presented endothelial growth factor receptor (EGFR) family mutations in the pathogenesis of lung cancer. The mutation of TK domain of the EGFR targets specific subpopulations of non-small cell lung cancer; that is, adenocarcinoma histology, non-smoker status, East Asian ethnicity, and female gender. Gene amplification and amplification mutation of other family members such as HER2, EGFR3, and EGFR4, as well as downstream signaling pathway genes, including k-RAS and b-RAF, may have important roles in the evolution of adenocarcinoma. Mutations in EGFR and HER2 are the first known molecular changes that target lung cancers arising in non-smokers. These mutations are found in both peripheral adenocarcinoma and their precursor lesions atypical adenomatous hyperplasia. They are absent in hilar-type adenocarcinoma such as bronchial gland tumors. Mutations in k-RAS and b-RAF have often been shown in adenocarcinoma of smokers. The molecular pathways to lung cancers in smokers and non-smokers may be different. The mutation status of EGFR correlates partly to sensitivity and resistance to EGFR TK inhibitors. Understanding the biological mechanism and role of these gene mutations will lead to the improved selection of patients to treat effectively and to find preventive interventions for the high-risk population for adenocarcinoma of the lung.

**TABLE 2.** Correlation of Radiologic-Pathologic Findings with Small Peripheral Adenocarcinoma

WHO classification	Histologic classification of small adeno-carcinoma*	TSHR CT** findings
BAC type adenocarcinoma		
Bronchioloalveolar carcinoma	Type A and B	Pure GGO
Mixed adenocarcinoma with BAC component	Type C	GGO with a solid component
Non-BAC type adenocarcinoma		Solid nodule without GGO
Acinar	Type E	
Papillary	Type F	
Solid adenocarcinoma with mucin	Type D	
Mixed adenocarcinoma without BAC component	Mixed type with D, E and F	

\* Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, Matsuno Y, Yamada T, Hirohashi S, Kondo H, et al. Small adenocarcinoma of the lung: Histologic characteristics and prognosis. *Cancer* 1995; 75: 2844-52.

\*\*TSHR CT = thin-section high-resolution CT.

Yasushi Yantabe, MD, (Aich Cancer Center, Japan) presented a new molecular classification for adenocarcinoma of the lung through surgical-pathological molecular study in his institute. Thyroid transcriptional factor-1 (TTF-1) is considered to be a key regulatory gene of normal peripheral lung parenchyma regulating functional molecules such as surfactant proteins. Dr. Yantabe addressed the concept of the terminal respiratory unit (TRU) as a common lineage representing a functional unit of a normal peripheral airway. The TTF-1-positive subtype of adenocarcinoma was found to be prevalent in women and non-smokers, and it frequently showed mutation of the EGFR. Furthermore, other molecular alterations, such as p53, K-ras, Rb, and p27/Kip2, were involved with a pattern different from other subtypes. This TRU-type adenocarcinoma is a distinct entity in molecular profiles. Adenocarcinoma from TRU showed better prognosis compared with other types of adenocarcinoma in his series. Lineage of TRU-adenocarcinoma includes atypical adenomatous hyperplasia, non-mucinous BAC, adenocarcinoma with a BAC component, and a proportion of poorly differentiated adenocarcinoma. Clinically, patient selection based on the molecular features may be useful for the diagnosis and treatment of lung adenocarcinoma.

Selection mechanisms for k-Ras and EGFR mutation depending on clinical factors such as smoking history, ethnicity (East Asian), and sex (female) were issued, and the EGFR mutation in premalignancy or in other pulmonary diseases was the focus of discussion.

In the poster session, there were 30 scientific presentations, including results and model assessment of LD-CT screenings, computer-aided diagnosis for LD-CT, PET scan for opportunistic screening, detection of coronary diseases on LD-CT screening, diagnostic interventions for CT-detected small nodules, local less-invasive treatment for CT-detected

lung cancer, pathological features of small lung cancers, and the issues of overdiagnosis.

Small-group workshops focused on three topics: CT-guided, fine-needle aspiration biopsy and follow-up issues including algorithm of follow-up in negative biopsy; CAD and characterization of non-calcified nodules in LD-CT screening; and multicenter trials for LD-CT-detected small lung cancer.

The final portion of the conference was three educational seminars focused on the interpretation of LD-CT images as a diagnostic tool for screening by Shusuke Sone, MD, (Azumi General Hospital, Japan), Dorith Shaham, MD, (Hadassah Medical Center, Israel), and Salvatore Giunta, MD, (Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Italy); management of small nodules detected in LD-CT screening by David Yankelevitz, MD, (Weil Medical College of Cornell University, New York, NY), Javier Zulueta, MD, (Clinica Universitaria de Navarra, Spain), Kiyoshi Mori, MD, (Tochigi Cancer Center, Japan), and Kozou Yamada, MD, (Kanagawa Cancer Center, Japan); and computer assistance in reading LD-CT images by Susan Wood, PhD, (Medicsight, UK), Gerhard Kohl, (Siemens AG, Germany), and Noboru Niki, PhD, (University of Tokushima, Japan).

We had an exciting and provocative conference in Nara, Japan, with the cherry trees in full bloom. We will make progress to the second stage of LD-CT screening and accumulate innovative scientific evidence on the diagnosis and treatment for early-stage, curable lung cancer.

Finally, we gratefully acknowledge the West Japan Thoracic Oncology Group; Tokai University School of Medicine; Medicsight (UK); Siemens (Germany); Astrazeneka (Japan); and other companies for their sponsorship of this conference.

## A Computer-aided Diagnosis (CAD) System in Lung Cancer Screening with Computed Tomography

YOSHIYUKI ABE<sup>1,3</sup>, KOUZO HANAI<sup>2</sup>, MAKIKO NAKANO<sup>1</sup>, YASUYUKI OHKUBO<sup>1</sup>,  
TOSHINORI HASIZUME<sup>1</sup>, TORU KAKIZAKI<sup>1</sup>, MASATO NAKAMURA<sup>3</sup>,  
NOBORU NIKI<sup>5</sup>, KENJI EGUCHI<sup>4</sup>, TADAHIKO FUJINO<sup>1</sup> and NORIYUKI MORIYAMA<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Disease and

<sup>2</sup>Department of Roentgenology, National Kanagawa Hospital, Ochiai 666-1, Hadano, Kanagawa 257-8585;

<sup>3</sup>Department of Pathology and

<sup>4</sup>Department of Internal Medicine, Tokai University School of Medicine, Bohseidai, Isehara, Kanagawa 259-1193;

<sup>5</sup>Optical Science and Technology, Faculty of Engineering, University of Tokushima, Mishima, Tokushima, 770-8506;

<sup>6</sup>National Cancer Center, Research Center for Cancer Prevention and Screening, Tsukiji, Tokyo, 104-0045, Japan

**Abstract.** We evaluated a computer-aided diagnosis (CAD) system with automatic detection of pulmonary nodules for lung cancer screening with computed tomography (CT). Five hundred and eighteen participants were examined with low-dose helical CT during a lung cancer screening by three respiratory physicians according to the General Rule edited by the Japan Lung Cancer Society. Four cases were detected by CAD and pathologically diagnosed as lung cancer. We compared the detection capability of the physician and CAD in 301 participants. Three physicians determined 75/301 (24.9%) participants as "e" (suspicious of lung cancer) in consensus without CAD, while 3 participants were added to "e" with CAD. Three physicians did not independently judge as "e" in 14 (18.7%), 16 (21.3%) and 16 (21.3%) out of 75 participants. CAD could not identify 17 (22.7%) nodules of 75 participants, and all 17 were less than 6 mm in diameter. The CAD system offers a useful second opinion when physicians examine patients at lung cancer CT screenings.

Few studies on lung cancer screening have been reported using low-dose helical computed tomography (CT) scanning (1-6). Helical CT scanning has the highest sensitivity for detection of pulmonary nodules compared to other examinations and has the potential to demonstrate small, clinically unapparent, curable lung cancer (2, 3). The

reliable detection of small pulmonary nodules is an important task for early detection of lung cancer with low-dose helical CT because a follow-up examination can demonstrate growth as a sign of a potential malignancy (7). The sensitivity of small pulmonary nodules detected by physicians is not satisfactory (8, 9), especially at a mass screening for lung cancer.

Sufficient automatic nodule detection may be useful to guide physicians to questionable structures. There are some ways to integrate these features into the physician's work. A very convenient one is the integration of a softcopy viewing workstation. Utilization of automatic nodule detection in the clinical routine has become possible due to the dramatic increase in computer performance within acceptable limits (10-12). The Moriyama research group in Japan has developed a computer-aided diagnosis (CAD) system, which includes automatic nodule detection and a conventional viewing workstation needed to report thoracic CT examinations (10, 13, 14). In this study, we used this CAD system to detect pulmonary nodules on CT scans performed for a lung cancer screening with helical CT scan. In this report, we present the usefulness of the CAD system at a mass screening for lung cancer.

### Materials and Methods

**Subjects.** All participants gave informed consent for CT screening of lung cancer and filled out questionnaires about respiratory symptoms, smoking and past histories. All participants were living in the surrounding areas of the National Kanagawa Hospital, Japan. From October 2001 to January 2003, a total of 518 CT screening procedures were performed. All 518 procedures were baseline screenings and there were no repeat screenings. This included 301 without CAD system assistance in the first half of the period and 217 which utilized the CAD in the second half. The

Correspondence to: Yoshiyuki Abe, M.D., Department of Pathology, Tokai University School of Medicine, Bohseidai, Isehara-shi, Kanagawa 259-1193, Japan. Tel: +81-463-93-1121 ext. 2570, Fax: +81-463-91-1370, e-mail: abey-ejk@herb.ocn.ne.jp

**Key Words:** Lung cancer, screening, helical computed tomography (CT) scan, computer-aided diagnosis (CAD) system.

Table I. Characteristics of participants.

	without CAD	with CAD
Participant number	301	217
Age median (range)	60 (26-91)	54 (21-84)
Sex (male/female)	220/81	156/61
Smoking index*	785.7	766.1

CAD; computer-aided diagnosis, \* cigarette counts x smoking year

characteristics of the participants are summarized in Table I. The majority of participants (72.6%) were men between 20 and 85 years old. The frequency of current or former smokers was 174 (33.6%) and 66 (12.8%), respectively.

**CT scanning.** A helical CT scanner [Xvision/SR (TSX-002A), Toshiba, Japan] was used for this study. The scanning parameters were 120 kilovolt peaks, 50 mA, 10-mm collimation and 2.0 pitches. The whole lung field was scanned and completed at deep inspiration during a single breath-hold of about 15 sec. The total time between entering and leaving the room was only about 10 min. Ten-millimeter reconstructed images were stored on optical disks (650 megabytes of volume per disk). After scanning, high resolution CT (HRCT) scanning was added on the same day, when the lesion was strongly suspected of being lung cancer. The scanning parameters of HRCT were 120 kilovolt peak, 150 mA 2-mm collimation and 1.0 pitch reconstructed images at the HRCT scanning.

**CAD workstation.** The Moriyama research group kindly provided us with the CAD system they had developed. The hardware of the CAD system consists of a Toshiba AS 7000 U5 workstation (10, 14). A screenshot of the CAD system's user interface is shown in Figure 1. This CAD system is equipped with automatic image diagnosis and an image screening function. When the automatic image diagnosis process is started in advance, the physician can begin lung cancer diagnosis at any time. Four continental slice CT images are always displayed and the physician can easily search the chosen image. When the physician clicks the mouse button on the image, the marker displays at the position of the cursor. The diagnostic results from all subjects are recorded on the hard disk drive. Network transfer of CT data from the CT scanner to the CAD workstation is realized with DICOM protocol. The CAD software includes a detection algorithm for pulmonary nodules and a user interface. The detection algorithm includes a complex segmentation of lung parenchyma (deletion of the CT table and soft tissue of the chest wall), followed by detection of structures with soft tissue density within the lung parenchyma and a region analysis to evaluate detected structures in the 3D data set (15). First, soft tissue objects within the segmented lung borders are detected using a fixed density threshold value (approximately -600 Housefield Units [HU]). Evaluation is done after using a 3D region-growing algorithm. Objects with a detected volume of less

than 10 voxels are ignored. A spherical soft tissue density nodule this size corresponds to a diameter of approximately 5 mm due to the partial-volume effect and density threshold value. For the remaining objects, the distinction between probable nodules and other structures (especially vessels and scars or subsegmental atelectasis) are based on object geometry, especially on the length/width/height ratio, because it can be assumed that vessels and scars have a non-spherical shape.

**Interpretation.** All images were obtained at window settings appropriate for lung parenchyma (level, -600 HU; width, 1800 to 1600 HU). As for the CAD's performance, the time required to obtain images and diagnose them was about 7 min, but the CAD cannot simultaneously obtain images from a CT scan when a CT scan is running another thoracic examination. Three respiratory physicians separately interpreted all cases according to the General Rule for the Clinical and Pathological Record of Lung Cancer edited by the Japan Lung Cancer Society (16). We made a judgement without CAD system assistance in the first half. In the second half, we used the CAD system and three physicians separately interpreted initially and then made a final judgement with CAD assistance (Figure 2). When they could not reach a consensus, a final conclusion on the findings was reached by consensus at the conference.

## Results

Between October 2001 and January 2003, lung cancer screening with helical CT scan was performed on 518 participants (376 men, 142 women; age range 20-85 years, mean age 57.9 years). The three respiratory physicians made judgements in consensus according to the General Rule for the Clinical and Pathological Record of Lung Cancer (the Japan Lung Cancer Society) ("a", undetermined; "b", within normal limit; "c" old inflammatory lesion; "d", suspicion of disease other than lung cancer; "e", suspicion of lung cancer). We made judgements for 301 participants without the CAD system in the first half and for 217 participants with the CAD system in the second half.

In the first half, 75/301 (24.9%) participants were determined as "e" without CAD, while 55/217 (25.3%) participants were "e" with the CAD system in the second half (Table II). Four participants were histopathologically diagnosed with lung cancer in all periods. The sizes of four lung cancer cases were 9 x 9 mm, 18 x 15 mm, 32 x 20 mm and 50 x 45 mm in diameter. One case with a lesion 9 x 9 mm in diameter was diagnosed with pathologically bronchioloalveolar carcinoma. Besides lung cancer, other pulmonary diseases were diagnosed such as active pneumonia, non-tuberculous mycobacterium infection, bullae and chronic obstructive pulmonary disease.

The diagnosis by each physician of 301 cases in the first half is shown in Table III. The judgements of "e" by three physicians (Dr. A, Dr. B and Dr. C) were 62 (20.6%), 54 (17.9%) and 61 (20.3%), respectively. Three physicians determined 75/301 (24.9%) participants as "e" in consensus

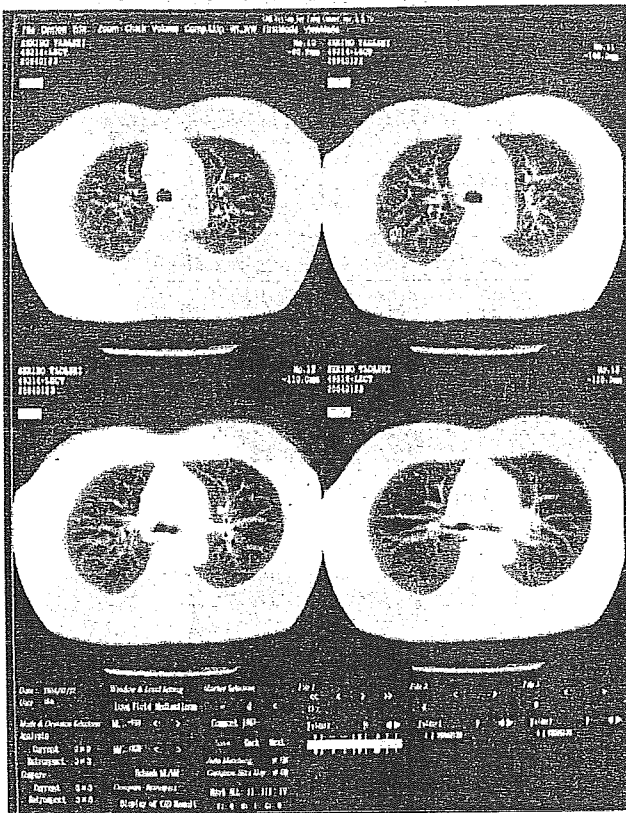


Figure 1. Screenshot of the CAD system's user interface.

without CAD. All three physicians independently judged as "e" 46/75 (61.3%) participants, while one or two physicians judged 29 other participants as "e". We re-evaluated 301 participants and judged them with CAD. With CAD, three participants were added to "e" from other judgements in the first half without CAD. These three nodules were 8 mm, 5 mm and 5 mm in diameter. CAD picked up three cases overlooked by all three physicians, one nodule being 8 mm in diameter and highly suspicious of early lung cancer (Figure 3A). All 4 participants, who were histopathologically diagnosed as lung cancer, were detected by CAD.

Three physicians determined 75/301 participants as "e" in consensus without CAD. Three physicians did not independently judge as "e" 14 (18.7%), 16 (21.3%) and 16 (21.3%) of the 75 participants, respectively. CAD could not identify 17 (22.7%) nodules of the 75 participants (Figure 3B). Ten of the 17 nodules were diagnosed as "e" by all 3 physicians, while 7 other nodules were diagnosed by one or two physicians (2 nodules were diagnosed by one physician and 5 nodules by two physicians). All 17 nodules were less than 6mm in diameter:  $\leq 6\text{mm}$  and  $>5\text{mm}$ , 8 nodules;  $\leq 5\text{mm}$  and  $>4\text{mm}$ , 4 nodules;  $\leq 4\text{mm}$  and  $>3\text{mm}$ , 5

Table II. Judgements of participants.

	without CAD	with CAD
Participant number	301	217
Judgement*		
b/c/d/e	73/29/124/75	56/36/70/55
% e	24.9%	25.3%

\*We made judgements according to the General Rule for the Clinical and Pathological Record of Lung Cancer (the Japan Lung Cancer Society: "b", within normal limit; "c" old inflammatory lesion; "d", suspicion of diseases other than lung cancer, "e", suspicion of lung cancer). The three respiratory physicians judged in consensus.

nodules (Figure 4). No apparent characteristics of CT number were noted in these 17 tiny nodules. Four nodules out of 17 were adjacent to the pleural lung surface and another four nodules were adjacent to the vessels.

## Discussion

In this study, we evaluated a computer-aided diagnosis (CAD) system at a lung cancer CT screening. Three physicians determined 75/301 (24.9%) participants as "e" (suspicious of lung cancer) in consensus without CAD, while 3 participants were added to "e" with CAD. Three physicians did not independently judge as "e" 18.7%, 21.3% and 21.3% of the 75 participants, while CAD could not identify 22.7% of the nodules of the 75 participants. The CAD system may provide a useful second opinion at lung cancer CT screenings, despite its limited sensitivity.

The CAD system is able to demonstrate some nodules overlooked by the physicians because they were located in more central areas of the lung. In this study, 3 cases were overlooked by all three physicians and reassessed to an "e" judgement with CAD assistance. One of these three was 8 mm in diameter and highly suspicious of early lung cancer. All three physicians might have overlooked this case because of a faint shadow located in the subpleural lesion. Midthun *et al.* reported that 21% of nodules 8-20 mm in size were malignant and that lesions 8-20 mm in size require further evaluation (17). We must make further examinations in this case.

On the other hand, the CAD system has an obvious weakness in the detection of nodules adjacent to the pleural lung surface because the image segmentation algorithm recognizes the nodule as a part of the chest wall and excludes it from further image processing. The algorithm is designed to detect nodules with diameters of at least 5 mm (10, 14). All 17 tiny nodules, detected by physicians and not identified by the CAD system, were less than 6 mm in our results. Four of the 17 nodules were adjacent to the pleural lung surface



Table III. Judgements of 301 participants by each of the three physicians.

Judgement*	Dr. A	Dr. B	Dr. C
b/c/d/e	82/31/126/62	91/46/110/54	99/38/103/61
% e	20.6%	17.9%	20.3%

\*We made judgements according to the General Rule for the Clinical and Pathological Record of Lung Cancer (the Japan Lung Cancer Society: "b", within normal limit; "c" old inflammatory lesion; "d", suspicion of diseases other than lung cancer, "e", suspicion of lung cancer). The three respiratory physicians (Dr. A, Dr. B and Dr. C) independently judged the 301 participants.

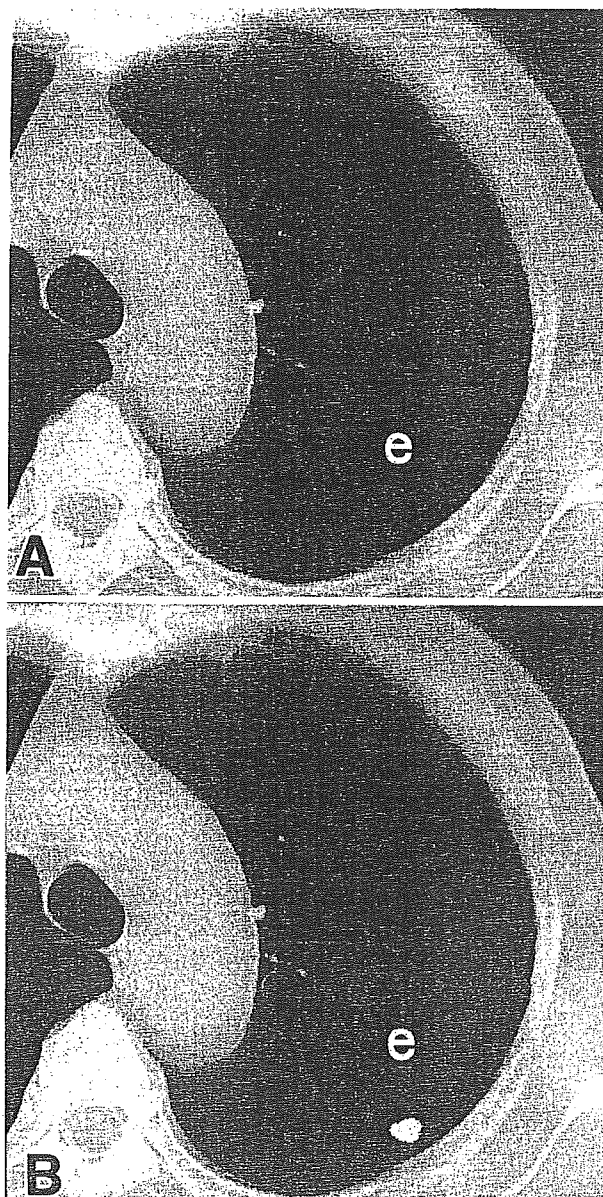


Figure 2. The detection of pulmonary nodules by CAD. (A) Original image of the location. (B) Detection results- a lesion was detected by the CAD system.

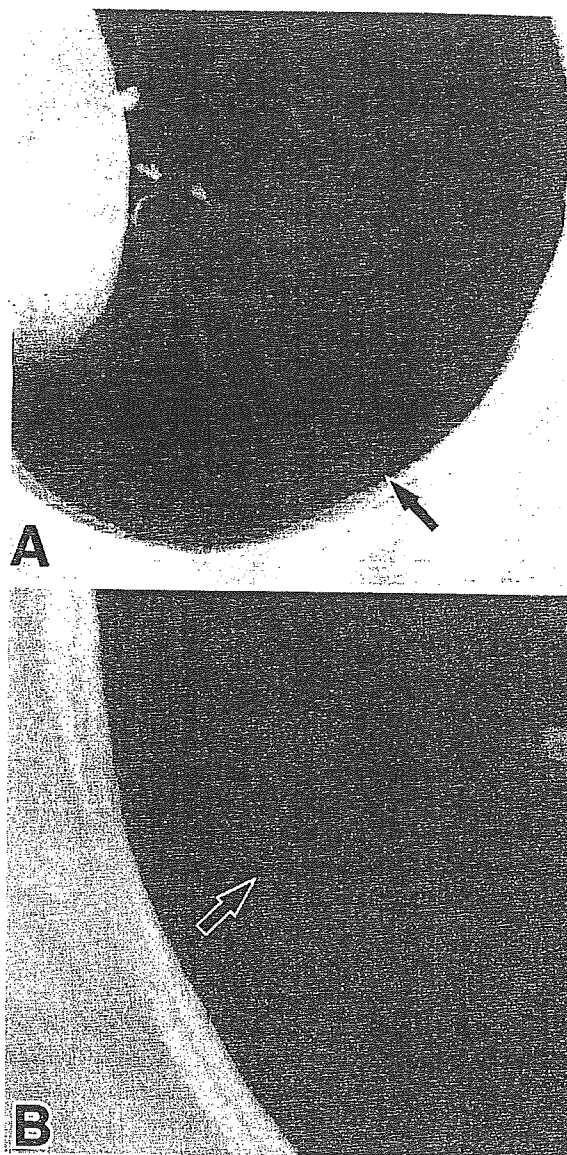


Figure 3. (A) Small pulmonary nodules detected by CAD without the physicians' detection were 8 mm in diameter and -709 Housefield Units (HU) in CT number. (B) CT scan revealed a pulmonary nodule (5 mm, CT number -720 HU) detected by physicians but one that CAD could not identify.

and the other four were adjacent to the vessels. Many pulmonary nodules including grand glass opacity (GGO) were picked-up by the helical CT scan (1), and a part of GGO is thought to be pulmonary adenocarcinoma at an extremely early stage (18). The General Rule for Clinical and Pathological Record of Lung Cancer edited by the Japan Lung Cancer Society notes that further examinations are necessary for cases with nodules more than 5 mm in diameter in helical CT screening for lung cancer (16). Further analysis will reveal the standard pick-up size of small nodules.

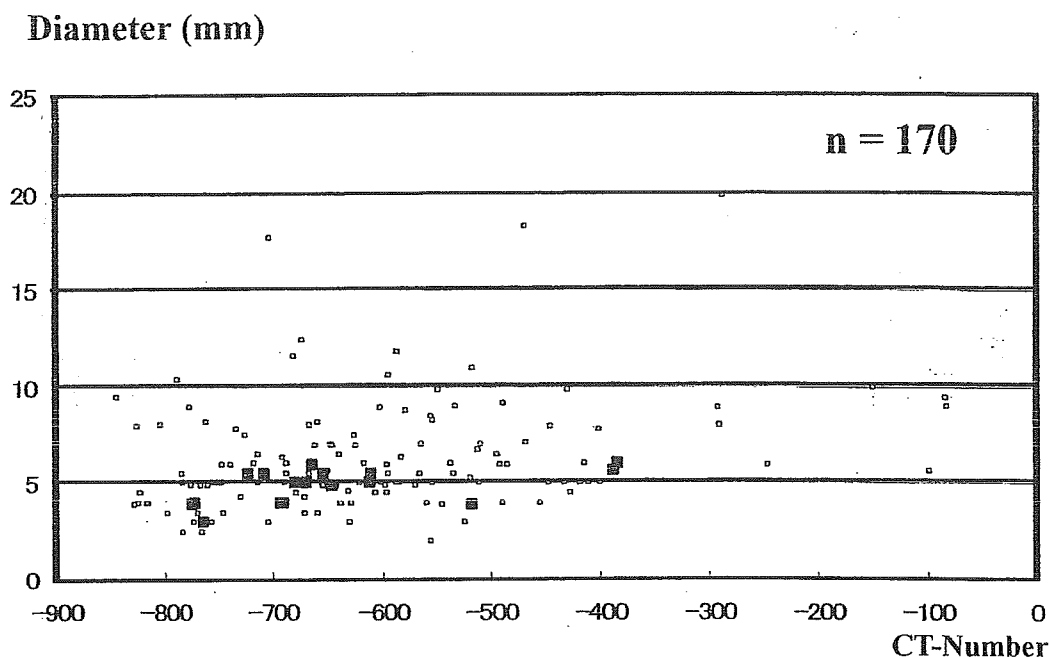


Figure 4. Characteristics of small pulmonary nodules. CAD could not identify 17 nodules (closed square) detected by physicians. Many other nodules (total 170 nodules, open circle) were detected both by physicians and the CAD system. All 17 nodules were around or less than 6 mm in diameter. No apparent characteristics of CT number were noted in these 17 nodules.

The CAD system for the analysis of pulmonary nodules has the following advantages: (1) great speed of numerical calculation, allowing precise, quantitative and reproducible measurements, (2) an ever-increasing knowledge base to provide diagnostic information, and (3) non-susceptibility to fatigue (11). Armato *et al.* reported that 84% of missed cancers in a database of low-dose CT scans were detected correctly with the CAD system (19). Great benefits may well be seen in the quantitative results that can be derived from the analysis of a large number of subjects in a reproducible, efficient manner. These characteristics are very adequate for mass screenings for lung cancer. In this study, the "e" judgements determined by three physicians varied from 17.9% to 20.6% in the reevaluation of participants. The coincidence of all three physicians in "e" participants was not particularly high at 61.3%. The CAD system may provide physicians with tools to obtain more accurate diagnoses for lung cancer (20), especially in cases diagnosed by one physician.

Lung cancer screening using low-dose helical CT scanning is still a controversial issue (21, 22). The helical CT scan has the highest sensitivity for detection of pulmonary nodules compared to other examinations (2, 3). Nawa *et al.* reported that low-dose helical CT might be a promising method for screening early lung cancer at health examinations (23). There is currently insufficient evidence to support screening

for lung cancer with any screening modality (20). Well-designed clinical trials are necessary to establish the guidelines for mass screening for lung cancer (24, 25).

#### Acknowledgements

We are grateful to Professor Emeritus Toshiro Ogata, National Defense Medical College, Japan and Professor James R. Jett, Department of Radiology, Mayo Clinic, U.S.A., for their excellent suggestion. We also thank the radiological technicians at our hospital, Mr. Hideki Yamamoto, Mr. Rikuta Ishigaki, Mr. Masaru Satoh, Mr. Hiroshi Yoshikawa and Mr. Toshinori Sugio, for their technical assistance.

#### References

- 1 Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H, Kakinuma R, Naruke T, Suemasu K and Moriyama N: Peripheral lung cancer: Screening and detection with low-dose spiral CT *versus* radiology. *Radiology* 201: 798-802, 1996.
- 2 Sone S, Takashima S, Li F, Yang Z, Honda T, Maruyama Y, Hasegawa M, Yamanda T, Kubo K, Hanamura K and Asakura K: Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* 351: 1242-1245, 1998.
- 3 Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, Libby DM, Pasmantier MW, Koizumi J, Altorki NK and Smith JP: Early lung cancer action project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 354: 99-105, 1999.



- 4 Sone S, Li F, Yang ZG, Honda T, Maruyama Y, Takashima S, Hasegawa M, Kawakami S, Kubo K, Haniuda M and Yamanda T: Results of three-year mass screening program for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography scanner. *Br J Cancer* 84: 25-32, 2001.
- 5 Sobue T, Moriyama N, Kaneko M, Kusumoto M, Kobayashi T, Tsuchiya R, Kakinuma R, Ohmatsu H, Nagai K, Nishiyama H, Matsui E and Eguchi K: Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography: anti-lung cancer association project. *J Clin Oncol* 20: 911-920, 2002.
- 6 Swensen SJ, Jett JR, Sloan JA, Midthun DE, Hartman TE, Sykes AM, Aughenbaugh GL, Zink FE, Hillman SL, Noetzel GR, Marks RS, Clayton AC and Pirolo PC: Screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 508-513, 2002.
- 7 Yankelevitz DF, Gupta R, Zhao B and Henschke CI: Small pulmonary nodules: evaluation with repeat CT--preliminary experience. *Radiology* 212: 561-566, 1999.
- 8 Seitzer SE, Judy PF, Adams DF, Jacobson FL, Stark P, Kikinis R, Swenson RG, Hooton S, Head B and Feldman U: Spiral CT of the chest: comparison of cine and film-based viewing. *Radiology* 197: 73-78, 1995.
- 9 Diederich S, Semik M, Lentschig MG, Winter F, Scheld HH, Roos N and Bongartz G: Helical CT of pulmonary nodules in patients with extrathoracic malignancy: CT-surgical correlation. *Am J Roentgenol* 172: 353-360, 1999.
- 10 Kanazawa K, Niki N, Satoh H *et al*: Computer-assisted diagnosis of lung cancer using helical X-ray CT. *Proc IEEE Workshop on Biomedical Image Analysis*, IEEE Computer Society Press, 1994, pp261-267.
- 11 Reeves AP and Kostis WJ: Computer-aided diagnosis for lung cancer. *Radiol Clin North Am* 38: 497-509, 2000.
- 12 Wormanns D, Fiebich M, Saidi M, Diederich S and Heindel W: Automatic detection of pulmonary nodules at spiral CT: clinical application of a computer-aided diagnosis system. *Eur Radiol* 12: 1052-1057, 2002.
- 13 Kanazawa K, Kubo M, Niki N, Satoh H, Ohmatsu H, Eguchi K and Miriyama N: Computer aided screening system for lung cancer based on helical CT images. *In: Hohne KH, Kikinis R eds. Lecture Notes in Computer Science 1131, Visualization in Biomedical Computing*, Springer 1996, pp223-228.
- 14 Kanazawa K, Kawata Y, Niki N, Satoh H, Ohmatsu H, Kakinuma R, Kaneko M, Moriyama N and Eguchi K: Computer-assisted diagnosis for pulmonary nodules based on helical CT images. *Comput Med Imaging Graph* 22: 157-167, 1998.
- 15 Fiebich, M, Wietholt C, Renger BC, Wormanns D, Diederich S and Heindel W: Prototype of a CAD workstation for low-dose, screening thoracic CT examination. *In: Computer Assisted Radiology (Lemke HU, Inamura K and Vannier MW, eds) Elsevier, Amsterdam 1999, pp 99.*
- 16 General Rule for Clinical and Pathological Record of Lung Cancer, edited by the Japan Lung Cancer Society, Kanehara Shuppan, 6th ed, Tokyo 2003, pp 190-202.
- 17 Midthun DE, Jett JR, Swensen SJ *et al*: Evaluation of nodules detected by screening for lung cancer with low dose spiral computed tomography. *Lung Cancer* 41(Suppl 2): S14, 2003.
- 18 Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, Matsuno Y, Yamada T, Hirohashi S, Kondo H and Shimosato Y: Small adenocarcinoma of the lung: histologic characteristics and prognosis. *Cancer* 75: 2844-2852, 1995.
- 19 Armato SG 3rd, Li F, Giger ML, MacMahon H, Sone S and Doi K: Lung cancer: performance of automated lung nodule detection applied to cancers missed in a CT screening program. *Radiology* 225: 685-692, 2002.
- 20 Awai K, Murao K, Ozawa A, Komi M, Hayakawa H, Hori S and Nishimura Y: Pulmonary nodules at chest CT: effect of computer-aided diagnosis on radiologist detection performance. *Radiology* 230: 347-352, 2004.
- 21 Manser RL, Irving LB, Byrnes G, Abramson MJ, Stone CA and Campbell DA: Screening for lung cancer: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Thorax* 58: 784-789, 2003.
- 22 Bach PB, Kelley MJ, Tate RC and McCrory DC: Screening for lung cancer: a review of the current literature. *Chest* 123 (1 Suppl): 72S-82S, 2003.
- 23 Nawa T, Nakagawa T, Kusano S, Kawasaki Y, Sugawara Y and Nakata H: Lung cancer screening using low-dose spiral CT: results of baseline and 1-year follow-up studies. *Chest* 122: 15-20, 2002.
- 24 Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, Midthun DE, Sloan JA, Sykes AM, Aughenbaugh GL and Clemens MA: Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic experience. *Radiology* 226: 756-761, 2003.
- 25 Bach PB, Niewoehner DE and Black WC: American College of Chest Physicians. Screening for lung cancer: the guidelines. *Chest* 123(1 Suppl): 83S-88S, 2003.

Received June 15, 2004  
 Revised December 27, 2004  
 Accepted December 30, 2004

## 《トピックス》

# CT で発見された末梢小型肺病変への対処

近藤 哲郎 森 清志 児玉 哲郎\*

### 要 旨

- 以前と比べ末梢小型肺病変の診療の機会が増えている。病変の評価、経過観察に TSCT が有用であり、病変内のスリガラス濃度 (GGO) を呈する肺病変の占める割合が大きい順に pure GGO, mixed GGO, solid nodule の 3 つに分類される。このような分類を用いることで、悪性度の予測や経過観察の頻度に役立つ。
- solid nodule を呈する末梢小型肺病変の評価には TSCT のほか、FDG-PET やダイナミック造影 CT などとも有効である。

### はじめに○

肺癌 CT 検診の普及や CT 撮影方法の改良などにより、以前に比べ末梢小型肺病変の診療に関わる機会は増加してきている。とくに CT を用いた肺癌検診ではその受診者のうち約 30~50%に何らかの結節影が発見されることがわかっている<sup>1,2)</sup>。発見された数多くの肺結節は、サイズが径 5 mm 前後の非常に小さな非石灰化結節であり、形態学的にも質的診断の判断が困難であるため、その大半が経過観察となる。

さらに最近、日常臨床の現場において頻度が高まってきているのが、CT で発見されてくるスリガラス濃度を呈する肺病変 (ground-glass opacity: GGO) である。GGO の概念は当初、びまん性肺疾患で使われたのがはじまりであり、末梢肺での小型病変に対して用いられるようになったのは、ごく最近のことである。その定義は、末梢肺における限局性の肺野濃度の上昇であり、病変内部の気管支や肺血管が透見可能な肺野濃度の上昇

であることが必須である。CT 値としてはおよそ -700~-600HU 程度の吸収値を呈し、およそ -900~-800HU の吸収値を呈する正常肺との濃度差はわずかである。

重要なことは、この病変を観察する画像に関して、通常の conventional CT ではなく、スライス厚 1~2 mm の thin-section CT (TSCT) を用いることである。つまり TSCT を用いてはじめて気管支・血管の透見像の確認が可能となり、正確な GGO 病変の認識が可能となる。一方、conventional CT による観察では、充実成分が主体の肺結節であっても部分容積効果 (partial volume effect) により GGO 病変として描出されることがあり、注意が必要である。

### GGO 病変の分類○

TSCT による観察に基づいて、GGO 病変はその結節内部の GGO の含まれる割合により分類される。つまり、ほぼ 100% が GGO によって占められる場合を pure GGO もしくは non-solid nodule (Fig. 1), 内部にわずかでも充実成分が観察される場合を mixed GGO もしくは part-solid nodule

\* T. Kondo, K. Mori (医長), T. Kodama (院長) : 栃木県立がんセンター呼吸器内科 (〒320-0834 栃木県宇都宮市陽南 4-9-13).

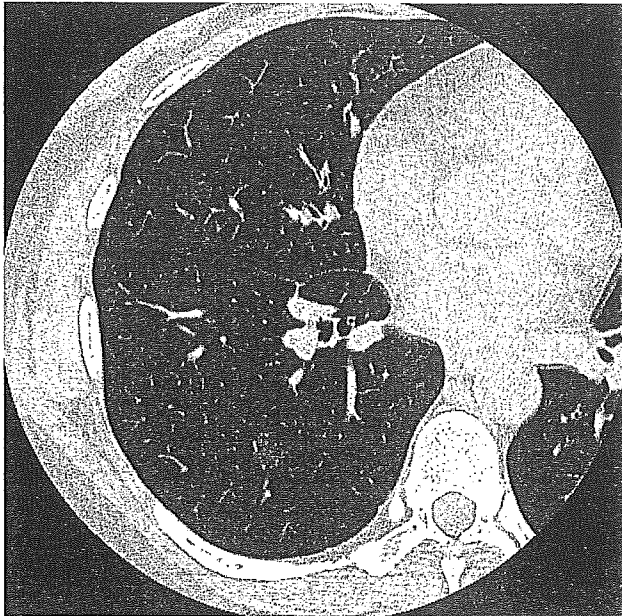


Fig. 1. Pure GGO 症例の典型例

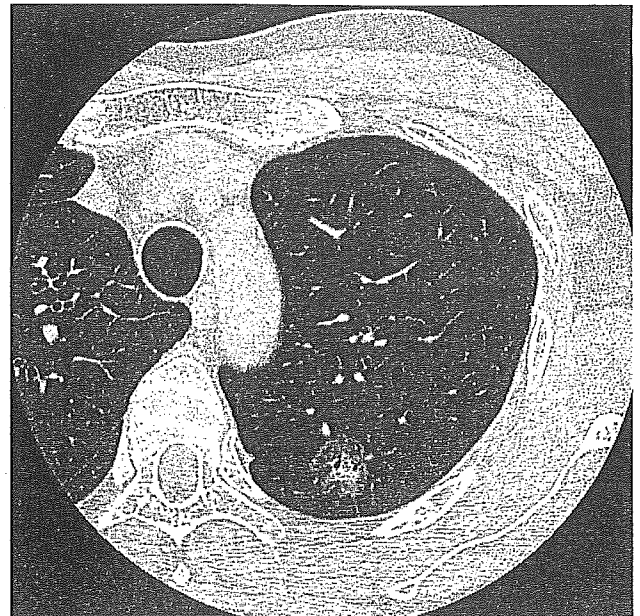


Fig. 2. Mixed GGO 症例の典型例

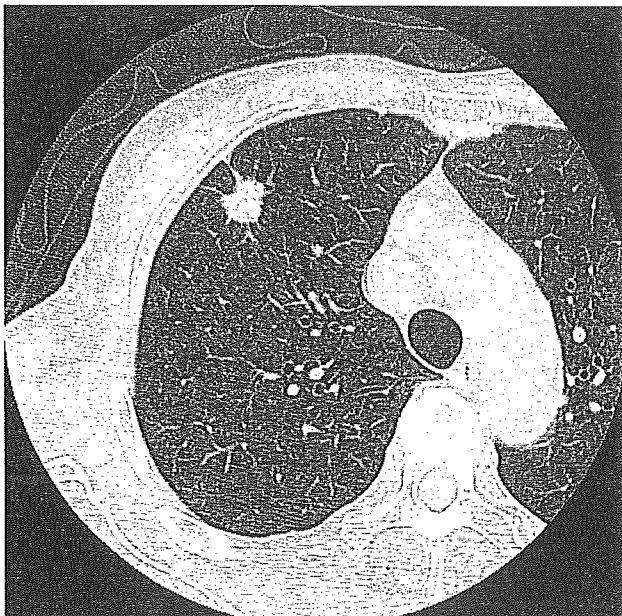


Fig. 3. Solid nodule 症例の典型例

(Fig. 2), 結節内部に GGO 成分がまったく観察されない場合を solid nodule (Fig. 3) (ただしこれは GGO 病変の範疇から外れる場合もある) におおまかに分けられる。肺結節に含まれる GGO の割合によって、リンパ節転移の頻度や予後に有意に差があるとの報告が数多くなされている<sup>3~7)</sup>。

#### 経過観察のための CT 撮影頻度○

胸部 CT 検診研究会では、Fig. 4 のように、CT 検診で発見された径 5 mm 以上の結節に関する経過観察案を提示している<sup>8)</sup>。GGO 病変の分類に従って pure GGO では約 6 ヶ月後に TSCT による経過観察を行うように推奨されている。最近では TSCT 上の病変径が 15 mm 未満であれば経過観察とする考え方もある。また mixed GGO では悪性病変の可能性が高いことを考え、発見から 1 ヶ月以内の TSCT にて確認できれば生検もしくは胸腔鏡を含めた積極的な診断確定を行っていくことが推奨されている。

#### 生検の方法と問題点○

胸部 CT 検診研究会から提示されている経過観察案に基づくと、径 10 mm 以上の solid nodule もしくは mixed GGO 病変では、積極的に組織診断を確定していくべきである。その方法としては、X 線可視ならばまずはじめに気管支鏡による生検や擦過細胞診となる。しかしながら肺末梢にある結節であっても、サイズが 10 mm 前後の場合や、存在部位によっては X 線不可視となり、その場合

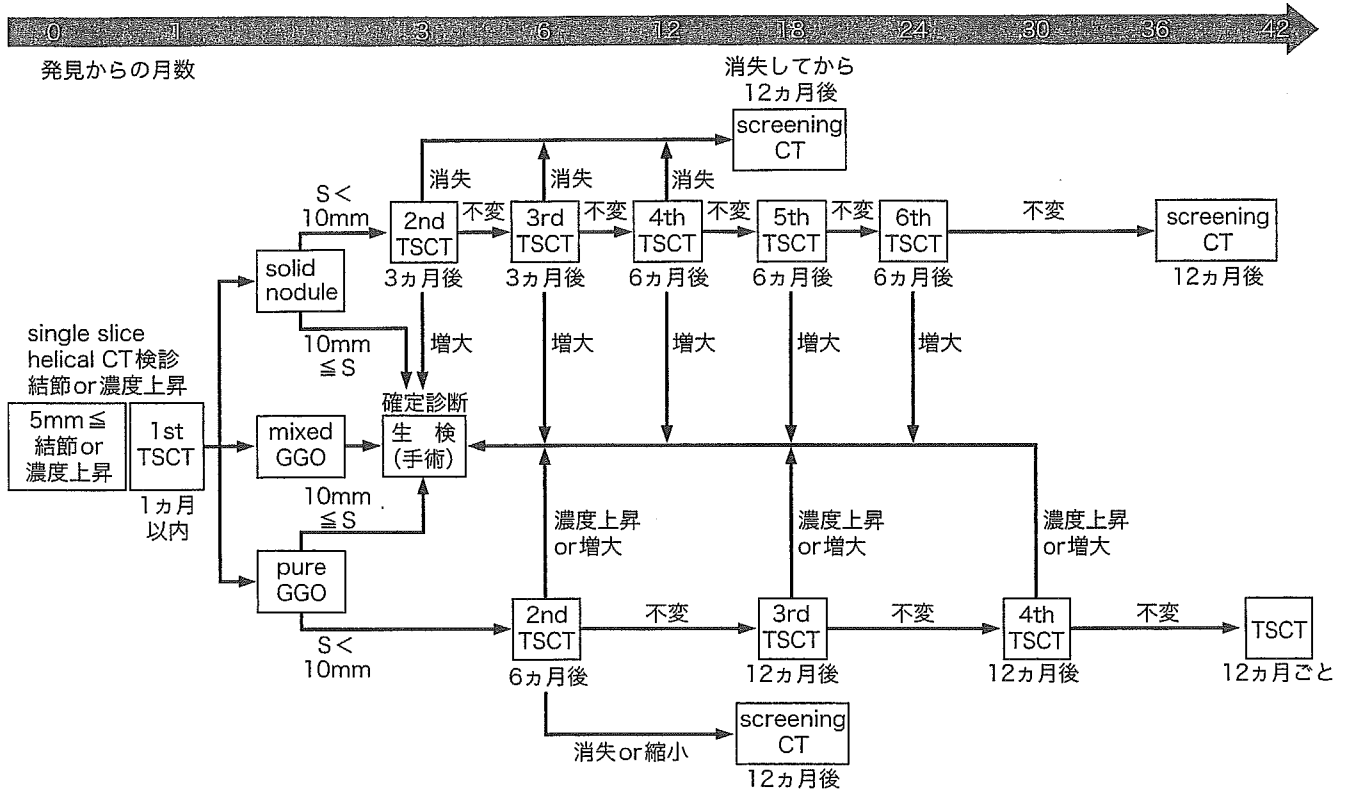


Fig. 4. 判定基準経過観察案

S : size, TSCT : thin-section CT.

TSCTはconventional CTと同時に実施する。大きさ10mmの判定はTSCT上で行う。最初の検診画像での拾い上げの5mmは検診画像で行う。[文献8]より引用]

にはCTガイド下の肺生検や胸腔鏡(video assisted thoracic surgery : VATS)生検の適応となる。ただしCTガイド下肺生検は、頻度は低いものの、空気塞栓症や癌細胞播種などの重篤な合併症が知られており、その適応に関しては慎重に検討する必要がある<sup>9)</sup>。

### Pure GGO 病変に関して○

児玉らは、2年以上の経過のあるpure GGOの症例19例をretrospectiveに解析した。19例のうち5例で5mmを超えるサイズ増大、5例で5mm以下のサイズ増大があり、8例で経過中のサイズ増大はみられなかったと報告している<sup>10)</sup>。当施設におけるpure GGO 40例での検討では、2例2病変で増大がみられ、2例2病変では経過中に縮小、36例39病変において不変であった。増大

例の2例を含む6例において切除が行われたが、すべて野口分類のtype Aもしくはtype Bの細気管支肺胞上皮癌であった。TSCT上、pure GGOを呈する病変のほとんどが経過観察では不変であった。しかし、まれに増大する例も含まれており、その経過観察には注意を要する。

### Solid nodule に関して○

現在、CT検診などにより発見されてくる末梢小型肺病変の多くが、このsolid noduleである。サイズとしては径5mm前後の小さいものがほとんどである。サイズが小さいために一時点でのTSCTの評価では診断が困難である場合が多く、そのほとんどが経過観察となる。サイズが10mmを超えるようなものでは悪性の可能性が高いので、組織学的な確定診断をつける方向で検査を


進める必要がある。サイズが小さいものであっても悪性の可能性が否定できない場合には、FDG-PET<sup>11)</sup>やダイナミック造影CT<sup>12)</sup>などが有用であると考えられる。

### おわりに○

マルチスライスCTの臨床応用や撮影技術の改良などにより、末梢小型肺病変の診断の機会は確実に増加している。CTによる肺癌検診の普及とともに今後さらにその機会は増加する可能性が高いと考えられるが、その診断は一時点だけのTSCTの評価では困難な場合も多く、経過観察での変化を捉えることも重要な評価方法の一つである。現在は人の視覚のよる評価に頼っているが、コンピュータを用いた評価方法も臨床応用されつつある。今後、このようなコンピュータを用いた評価方法が広まっていくものと考えられる。

### 文 献○

- 1) Swensen SJ et al : Screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. Am J Respir Crit Care Med **165** : 508, 2002
- 2) 近藤哲郎ほか : マルチスライスCTによる肺がん検診. 胸部CT検 **9** : 112, 2002
- 3) Kodama K et al : Prognostic value of ground-glass opacity found in small lung adenocarcinoma on high-resolution CT scanning. Lung Cancer **33** : 17, 2001
- 4) Aoki T et al : Peripheral lung adenocarcinoma : correlation of thin-section CT findings with histologic prognostic factors and survival. Radiology **220** : 803, 2001
- 5) Kondo T et al : Radiologic and prognostic correlation in patients with small pulmonary adenocarcinomas. Lung Cancer **36** : 49, 2002
- 6) Matsuguma H et al : Proportion of ground-glass opacity on high-resolution computed tomography in clinical T1 N0 M0 adenocarcinoma of the lung : a predictor of lymph node metastasis. J Thorac Cardiovasc Surg **124** : 278, 2002
- 7) Takashima S et al : Prognostic significance of high-resolution CT findings in small peripheral adenocarcinoma of the lung : a retrospective study on 64 patients. Lung Cancer **36** : 289, 2002
- 8) 柿沼龍太郎 : 「東京から肺がんをなくす会」症例にもとづく「判定基準と経過観察ガイドライン(案)」の検証. 胸部CT検 **10** : 221, 2003
- 9) 松隈治久ほか : 末梢小型肺腫瘍影の診断. Annual Review 呼吸器 2004, 中外医学社, 東京, p183-190, 2004
- 10) Kodama K et al : Natural history of pure ground-glass opacity after long-term follow-up of more than 2 years. Ann Thorac Surg **73** : 386, 2002
- 11) Lowe VJ et al : Prospective investigation of positron emission tomography in lung nodules. J Clin Oncol **16** : 1075, 1998
- 12) Swensen SJ et al : Lung nodule enhancement at CT : multicenter study. Radiology **214** : 73, 2000




## 今日の病態栄養療法

●編集 渡辺明治 富山医科薬科大学教授・福井富穂 滋賀県立大学助教授

病態栄養療法に必要な「疾患の解説」「治療の原則」「栄養病態の特徴」「栄養評価の特徴」「栄養療法」「栄養指導, 献立作成のポイント」「食物と薬剤の相互作用」「摂ってはいけない食品とその根拠」の知識を疾患ごとにまとめ、調べたいことがすぐわかる。栄養療法の現場で知っておきたいデータも満載。医師と管理栄養士の連携プレーで解説し、医療チームで使える。管理栄養士、医師待望の書。学生さんのテキストにもおすすすめ。

■A5判 / 386頁 定価3,360円(本体3,200円+税5%) 2003.10.

発売中



## \* 研究論文 \*

胸部 X 線 CT 像における小結節像からの  
炎症性小結節の自動認識の一手法

宮下 和人<sup>\*1</sup> 平野 靖<sup>\*2</sup> 目加田慶人<sup>\*3</sup> 村瀬 洋<sup>\*4</sup>  
 長谷川純一<sup>\*3</sup> 鳥脇純一郎<sup>\*3</sup> 関 順彦<sup>\*5</sup> 江口 研二<sup>\*5</sup>  
 松本 常男<sup>\*6</sup> 大松 広伸<sup>\*7</sup> 最上 博<sup>\*8</sup> 中田 昌男<sup>\*9</sup>

## 要 旨

本稿では、精査用胸部 X 線 CT 像を用いた炎症性小結節の認識法を提案する。ある種の小結節は、医師によって画像所見のみから良性であると判断できることが指摘されている。本稿では、このような小結節を炎症性小結節と呼ぶ。炎症性小結節を画像所見から自動認識できれば、生検や長期にわたるフォローアップなどによる患者の苦痛や医師の負担を軽減できる。そこで、計算機によって炎症性小結節（良性）とその他（一部の良性、および悪性）への分類を試みる。認識に用いる所見は、結節の直径、胸壁との距離、形状の複雑さ、境界の直線性、内部 CT 値の一意性、および胸壁との間の細線（小葉間隔壁）の可視性の6つである。これらの所見を定量化し、ロジスティック回帰モデルを用いた判別を行った。直径 10mm 以下で充実型の小結節 83 個（炎症性小結節 44 個、その他の小結節 39 個）に対して、leave-one-out 法によって精度評価を行った結果、提案手法の正診率は 80% となった。さらに、ロジスティック回帰モデル適用時に、各特徴量の有効性を有意水準 0.05 で仮説検定し、直径と CT 値の一意性に対応する特徴量に対して有意性を確認した。

キーワード：炎症性小結節、良悪性鑑別、精査用 X 線 CT 像、ロジスティック回帰モデル  
 Med Imag Tech 23(3): 161-171, 2005

## 1. はじめに

近年の X 線 CT 装置の発展により、CT 像の空間分解能、および濃度分解能は大幅に向上した。そのため、精密検査用胸部 CT 像においては検査対象の結節とは別の位置に、直径 10 mm 以下の多数の結節が見つかるようになった。これらの

結節の多くは良性結節であるが、なかには悪性であるものも含まれる。そのため、これらの結節が良性である場合にも、そのことを確定するためには侵襲的な検査や長期の経過観察を要することがあり、患者に多大な身体的・精神的な苦痛を与えるおそれもある。そこで、単一の CT 像から得られる画像所見のみを用いてこれらの結節を良悪性鑑別することが重要になってきている。

最近では、上記の小結節のうち良性のものに多く見られる画像所見が明らかになってきており、それらに関する知見が蓄積されてきている（詳細は 2 節を参照）。このような画像所見を持つ良性小結節は、リンパ装置過形成や肉芽腫であることが知られている。本稿ではこれらを炎症性小結節と呼ぶ。炎症性小結節の例を Fig. 1 に示す。炎症性小結節は 2 次小葉内に生じ、複数の 2 次小葉にまたがって存在することはあまりない。また、これらの結節は、時間の経過とともに大きさが変化したり、内部 CT 値が変化した

<sup>\*1</sup> 名古屋大学大学院工学研究科 [〒464-8603 名古屋市千種区不老町]

現 職 株式会社 IE システムソフト設計部

<sup>\*2</sup> 名古屋大学情報連携基盤センター

e-mail: hirano@itc.nagoya-u.ac.jp

<sup>\*3</sup> 中京大学生命システム工学部

<sup>\*4</sup> 名古屋大学大学院情報科学研究科

<sup>\*5</sup> 東海大学医学部

<sup>\*6</sup> 山口大学医学部

<sup>\*7</sup> 国立がんセンター東病院

<sup>\*8</sup> 国立病院機構四国がんセンター

<sup>\*9</sup> 川崎医科大学

投稿受付：2004 年 8 月 23 日

最終稿受付：2005 年 3 月 9 日

採用決定日：2005 年 4 月 13 日



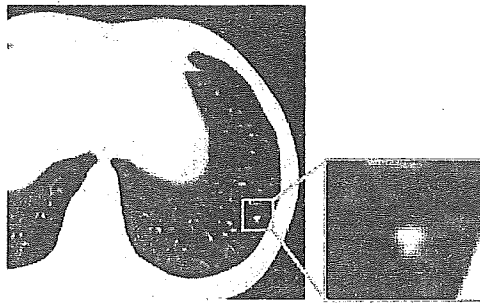


Fig. 1 Example of the inflammatory nodules.

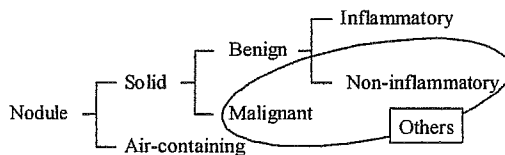


Fig. 2 Classification categories of nodules.

りすることがほとんどない。

本稿では、直径 10 mm 以下の結節を“炎症性小結節 (Inflammatory nodule)”と“その他 (Others)”に自動分類することを試みる。その際の特徴量としては、医師が用いる画像所見をなるべく忠実に計算機分類に移し替える。なお、“その他”には良性結節の一部と悪性結節が含まれる (Fig. 2)。

これまで、肺結節の特徴を定量的に評価する研究が多数報告されている [1~12]。これらの研究のうち、良悪性鑑別に関するものでは、症例群を単に良性と悪性という 2 つのカテゴリに分類するものがほとんどであった。しかしながら、この場合の良・悪性の 2 カテゴリは、いずれも画像所見の特徴が異なるいくつかの陰影の集合であり、高い認識率で 2 カテゴリに分類することは難しい。これに関しては結節 (腫瘍) をいくつかのサブカテゴリに分類した後に、それぞれのサブカテゴリに対して良悪性鑑別を行うことで鑑別精度が向上すると考えられ、このようなアプローチの研究も行われている [10, 11]。サブカテゴリとして、計算機によって確実に良性である結節を抽出できれば、医師の読影の労力を削減できるのみでなく、経過観察や生検に伴う患者の負担も軽減できる。たとえば、国立病院四国がんセンターで 2000 年 5~9 月、および 2001 年 2~6 月までに撮影された 231 症例の

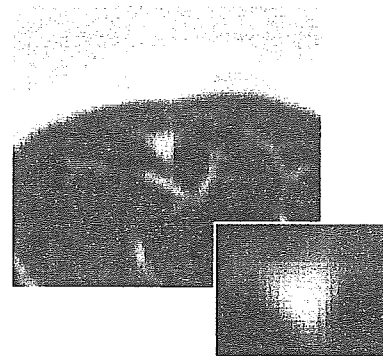


Fig. 3 An Example of the inflammatory nodule with polygonal borders.

うち、51 症例が炎症性小結節であると判断された。これは全症例の 22% に相当する。

本稿では、精密検査用 3 次元 X 線 CT 像を用いて、最大断面での直径が 10mm 以下の充実型小結節に対して、それが炎症性小結節か否かの自動判別を試みる。ここで、最大断面とは、結節の直径がもっとも大きく観察される 2 次元スライス上での結節の断面を意味する。なお、充実型結節に関しては、臨床的に明確な分類法が存在しないため、医師によっては異なる分類を行う可能性があるが、通常は「境界が明瞭で結節内部の CT 値が高い結節」と定義される。以下 2. で炎症性小結節に特徴的な画像所見をあげ、それらを自動的に定量計測する手法を提案する。次いで 3. でロジスティック回帰モデルを用いた判別を行い、4. で考察を行う。

## 2. 所見と特徴量

### 1) 炎症性小結節の画像所見

炎症性小結節に対しては、以下にあげるように X 線 CT 像の 2 次元スライス上におけるいくつかの典型的な画像所見が指摘されている。

(1) 直径が 10mm 以下である。5mm 以下の場合には、炎症性小結節である可能性がとくに高い。なお、7mm 以下の場合にとくに炎症性小結節の可能性が高いとの報告もある [12]。

(2) 結節と胸壁との距離が 5~10mm であることが多い。

(3) 結節の境界が直線状になっており、形状が多角形であることが多い (Fig. 3)。これは小葉間隔壁が結節の境界となっていることに起因する。Fig. 4 は肺全体の標本であるが、その表面に

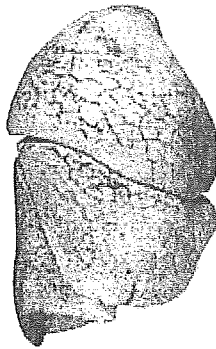


Fig. 4 Inflated fixed lung specimen [13].

見える黒い線が小葉間隔壁であり、これによって区切られた多角形状の領域が2次小葉である [13].

(4) 形の不整やスピキュラと呼ばれる針状の突起はあまり見られない。

(5) 結節内部のCT値が比較的一様であることが多い。

(6) 結節と胸壁との間に細い線（小葉間隔壁）が見られることが多い (Fig. 5 の楕円の中)。

## 2) 所見の定量化

前節の画像所見を計算機で扱える特徴量として定量化し、自動判別に用いる。なお、以下の特徴量 ( $x_1 \sim x_6$ ) の計算はいずれもCT像の各スライス (2次元画像) 上で行う。本研究と同じ対象の結節像の画像特徴を3次元的に定量化する研究 [14] もなされているが、炎症性小結節の画像所見がスライス上での医師の診断に基づいていることや、本稿で対象としているCT像 (撮影条件に関しては3.3) で述べる) では、結節全体がCT像に映っているとは限らないこと、結節のサイズに対してCT像の体軸方向の解像度が低いことなどの理由で、今回の実験では2次元画像処理に基づいて定量化を行った。

以下では、各特徴量の計算方法について述べる。なお、結節領域抽出の詳細は3.1) で説明する。

### (1) 結節の直径 ( $x_1$ )

結節が存在する各スライスに対して、結節領域の境界画素のうち任意の2点間のユークリッド距離の最大値を計算し、スライス内での径とする。さらに、各スライスでの径の最大値を結節の直径  $x_1$  とする。

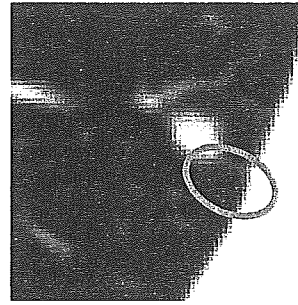


Fig. 5 Example of interlobular septum.

### (2) 結節と胸壁との距離 ( $x_2$ )

結節が存在する各スライスにおいて胸壁領域と結節領域との最短距離を計算し、その最小値を  $d[\text{mm}]$  とするとき、結節と胸壁との距離を表す特徴量  $x_2$  を次式で定義する。

$$x_2 = \begin{cases} d & (\text{if } d \geq 5) \\ 15-d & (\text{otherwise}) \end{cases} \quad (1)$$

本稿では、単一の識別境界で分類する分類器 (付録参照) を用いる。そのため、個々の特徴量においても、それを用いた単一の識別境界を設定したときに、なるべく認識率が高くなるように特徴量を設計する必要がある。そのため、本特徴量では医師の提示する基準の5~10mmとその他を単一の識別境界で分離できるように、上式のような形にして用いた。

### (3) 結節境界における直線状部分の割合 ( $x_3$ )

結節領域の境界画素に対して、次式で示される直線度 [15]  $L$  を用いて定量化する。

$$L = \frac{\sqrt{4\mu_1^2 + (\mu_{20} - \mu_{02})^2}}{\mu_{20} + \mu_{02}} \quad (2)$$

$$\mu_{pq} = \frac{1}{N} \sum_i \{(X_i - \mu_{10})^p (Y_i - \mu_{01})^q\} \quad (3)$$

$$\mu_{10} = \frac{1}{N} \sum_i X_i, \quad \mu_{01} = \frac{1}{N} \sum_i Y_i \quad (4)$$

ただし、 $(X_i, Y_i)$  ( $i=1,2,\dots,N$ ) は対象結節像の境界画素の座標、 $\sum_i$  はそれらに関する総和、 $N$  は関連する境界画素の個数とする。直線度の最小値は0、最大値は1である。対象とする画素集合の直線度  $L$  が  $T_{lim}$  以上の場合を直線と見なす。この際、まず任意の隣接する2画素を対象とす

る画素集合とし、直線度  $L$  がしきい値以上であり続ける限り、画素集合に隣接する画素を加えてゆき、直線度  $L$  がしきい値  $T_{line}$  を下回らない最大の画素数を直線の長さとする。さらに、結節領域の周囲長に対する直線部分の長さの割合が  $T_{length}$  以上ならば、その部分を直線状境界であるとする。結節が存在する各スライスに対して直線状境界が結節領域境界に占める割合を計算し、最大値を特徴量  $x_3$  とする。結節の境界に直線状の部分が多いほど  $x_3$  は大きな値をとる。上記の2つのしきい値  $T_{line}$ 、および  $T_{length}$  は、本稿で提案するすべての特徴量を用いたとき結節の判別精度が最大になるように選び、それぞれ0.94、および8分の1（周囲の長さが24画素未満のときには3画素）とした。そのため、結節が直線状の境界で囲まれている場合でもその直線の長さが3画素以下の場合には、直線とみなされない。しかし、本研究で用いた症例では、結節の直径は3mm（約6画素）以上あり、また、ほとんどの炎症性小結節は断面が三角形、あるいは四角形であるため、直線状の境界は6画素程度以上の長さを有すると期待される。また、これより短い境界に関しては、もはや形状を評価するには不十分であるため、評価対象外としても差し支えないと考えられる。

#### (4) 結節の辺縁形状の複雑さ ( $x_4$ )

本稿で対象とする結節内部のCT値は、辺縁付近では低く、中心に近づくに従ってほぼ一様に高くなるという性質を持つため、ある一定の濃度間隔で描いた等濃度曲線間の距離がほぼ一定になる。一方、辺縁形状が複雑である“その他”に分類される結節の場合では、等濃度曲線間の距離にばらつきが生じると考えられる。そこで、結節内のCT値の最大値と最小値の平均値での等濃度曲線  $L_m$  を考え、 $L_m$  とあらかじめ得られた結節領域の輪郭 (3.1節 Step 2) との距離値の最大値と最小値の差（以下、レンジと書く）を求める。これを結節が存在する各スライスに対して計算し、その中の最大値を特徴量  $x_4$  とする。

Fig. 6(a-1) および (b-1) が原画像、同図 (a-2) および (b-2) が等濃度曲線  $L_m$  を境としてCT値の平均値より低い領域を白色で、高い領域を灰色で表

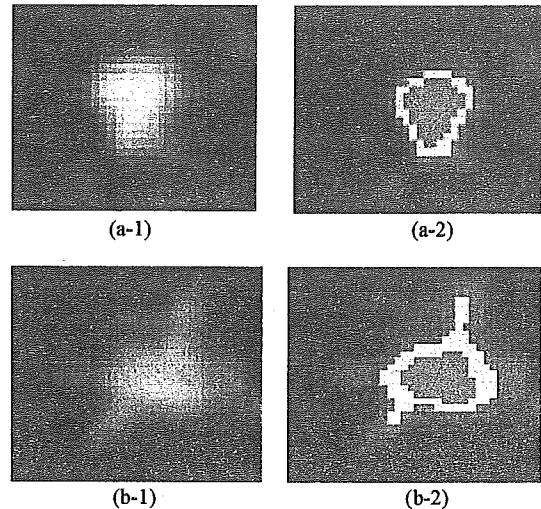


Fig. 6 Examples of area between nodule boundaries and isolines for quantifying the complexity of the nodule boundary.

示したものである。Fig. 6(b-1) のように複雑な形状をしている場合には、等濃度曲線と結節境界の間の距離にばらつきがあることがわかる。等濃度曲線間の間隔の変動幅が大きいほど  $x_4$  は大きな値をとる。

#### (5) 結節内CT値のばらつき ( $x_5$ )

結節領域内に半径3画素の円形の近傍領域をもつレンジフィルタ（注目画素の近傍領域内のCT値の最大値と最小値との差を出力するフィルタ）[16]を施した後に、結節領域内の画素におけるフィルタ出力値の平均値を各スライスにおいて求め、それらの最大値を特徴量  $x_5$  とする。結節内CT値のばらつきが大きいほど  $x_5$  は大きな値をとる。

#### (6) 結節と胸壁との間の細線の可視性 ( $x_6$ )

炎症性小結節と胸壁との間に細線（小葉間隔壁）が観察されることがある。そこで、結節が胸壁に接していない場合には、以下の処理を行う。細線は結節や胸壁と比べてCT値が低いため、まず、原画像に対して結節領域抽出時よりも低いしきい値（-700H.U.）で2値化処理を行う。その結果、胸壁領域と結節領域が連結していれば、図形融合（収縮2回、拡散2回）を行う。結節が存在するスライスのうち、図形融合によって胸壁領域と結節領域が分離するスライスが1枚でもあれば、細線が存在すると判定し、特徴量  $x_6$  を1、

そうでなければ 0 とする。なお、結節が胸壁に接しているために細線の存在が判別できない場合には -1 とする。

### 3. 実験

#### 1) 処理の流れ

処理手順の概要を Fig. 7 に示す。入力、胸部 X 線 CT 像、および目視により定めた結節の中心画素の座標である。本稿で対象としている CT 像は精密検査用であり、検査すべき結節像は精密検査の前には知られている。したがって、結節の中心画素は既知であると仮定する。なお、結節の自動検出に関する研究も報告されており [17~19]、このような手法によって得られた結節の位置を入力とすることで、結節の中心画素を自動的に取得することも可能であると考えられる。以下に各処理について述べる。各 Step は Fig. 7 中の番号に対応する。

#### Step 1 前処理

結節の中心が処理対象領域の中心となるように 151 画素 × 151 画素 × (原画像のスライス数) の部分画像を処理対象領域として切り出す。本研究で対象とする結節の大きさはたかだか 25 × 25 画素程度であり、この正方形領域に対して十分に小さい。また結節の中心から胸壁までの距離は 50 画素程度であり、正方形領域内に胸壁の一部が含まれる。したがって、以降の処理に支障はない。なお、処理対象領域に複数の結節が含まれることも考えられるが、今回の実験で用いた症例には該当するものはなかった。したがって、処理対象ではない結節の除去などの特別な処理は行わなかった。

次に、しきい値 -550H.U. での 2 値化処理により結節領域、胸壁領域、および血管・気管支領域を抽出する。

#### Step 2 線状領域除去

結節領域に接触した線状領域 (血管・気管支など) が抽出されることがあるため、これを除去する。Step 1 で得られた結節領域に対して図形融合 (収縮 2 回, 拡散 2 回) を施し、その前後における画像の差分をとる。この結果得られた画像において面積が 10 画素以上の領域を結節領域から除去する。これにより結節の細かな凹凸を損な

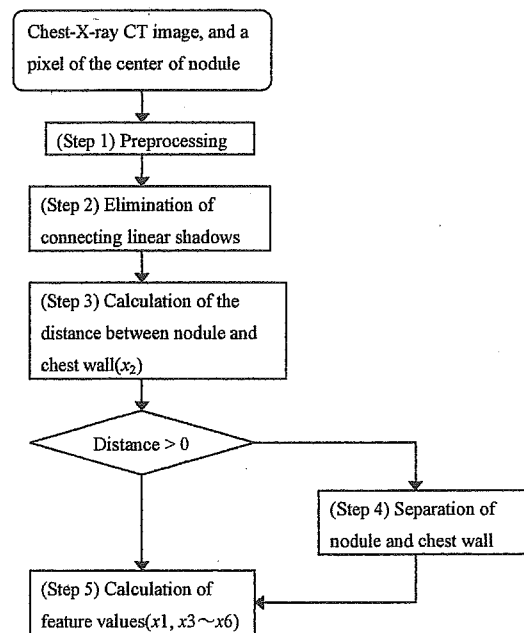


Fig. 7 Flow chart of the proposed method.

わずに線状領域を除去することができる。

#### Step 3 結節と胸壁との距離の計測

結節と胸壁との距離  $x_2$  を計測する。

#### Step 4 胸壁領域除去

構造要素が半径 15 画素の円であるオープニング演算を施し、その前後の画像の差分をとることで、胸壁領域を除去する。構造要素は対象とする結節よりも十分大きくするように定めた。

#### Step 5 特徴量計測

前節で述べた特徴量のうち、 $x_2$  以外のものを計測する。

#### 2) 分類器

特徴量を入力とし、結節が炎症性小結節であるか否かを判別するとともに、特徴量の有意性を検証するため、ロジスティック回帰分析 [20, 21] を行った。詳細は付録を参照。

前節で得られた特徴量のうち、 $x_6$  のみが 3 種の値を持つ名義尺度変数である。ロジスティック回帰分析では 3 値以上の名義尺度変数をそのまま扱うことができないため、以下のようにダミー変数を用いて 2 値変数で置き換える。

$$x_{6i} = \begin{cases} 0 & x_6 = -1 \\ 1 & \text{otherwise} \end{cases} \quad (5)$$

$$x_{62} = \begin{cases} 0 & x_6 = 0 \\ 1 & \text{otherwise} \end{cases} \quad (6)$$

### 3) 実験試料

44個の炎症性小結節と39個のその他の結節の計83個に対して本手法を適用した。用いた症例数は炎症性小結節を含むものが39例、含まないものが38例であり、1症例中に複数の結節を含むものがある。炎症性小結節であると判断された症例は、2. 1) 節で述べた所見の多くを有し、2年間の経過観察（半年ごとにCT像の撮影）を行った結果、結節の大きさや結節内部のCT値に変化がないもの、および手術で非がんとされたものである。また、炎症性小結節でないものの内訳は良性結節14個、悪性結節2個、および良・悪性が不明なものが23個である。これらはすべて充実型で最大断面での直径が10mm以下である。実験に用いた画像の仕様をTable 1に示す。

### 4) 実験結果

以下では、炎症性小結節をそうでないと判別した誤り（見落とし）の割合をFN（=炎症性小結節をそうでないと判別した数/炎症性小結節数）、炎症性小結節でない結節を炎症性小結節と判別した誤り（拾いすぎ）の割合をFP（=炎症性小結節でない結節を炎症性小結節と判別した数/炎症性小結節でない結節数）、正しく判別できた結節の割合を正診率（=正しく判別できた結節数/実験対象の結節数）と呼ぶ。なお、実験で用いた症例のほとんどは確定診断がなされていない。そのため、「炎症性小結節ではない」と判断された結節に対して良悪性鑑別を行うことはできない。

Table 1 Specification of CT images.

Number of pixels in a slice [pixels]	512 × 512
Number of slices	7 ~ 25
Pixel size in slices [mm]	0.35 ~ 0.48
Reconstruction pitch [mm]	2.0
X-ray tube voltage [kV]	120
X-ray tube current [A]	220

Table 2 Diagnostic results of medical doctor and computer.

Medical Doctor \ Computer	Computer	
	Inflammatory	Other
Inflammatory	36	8
Other	9	30

実験では、まず、L法（Leave-one-out法）によって判別能力を評価した。結果をTable 2に示す。FNは0.18（=8/44）、FPは0.23（=9/39）、正診率は0.80（=69/93）であった。なお、確定診断が得られている症例に関して、拾いすぎ（FP）と判断されたものの中に悪性のものは含まれていなかった。

次に、cross validationによって判別性能を評価するために全実験試料を2つのグループに分けた。それぞれのグループは22個の炎症性小結節と19個のその他の結節が含まれる。cross validationを行った結果、FNは0.20、FPは0.44、正診率は0.69であった。

## 4. 考察

実験に用いることができるサンプル数が少ないため、その半分しか学習に利用できないcross validationでは性能の低下が見られる。以下では、L法による実験を基に考察する。

(1) 各結節から得られた特徴量から、その結節が炎症性小結節である事後確率 $P(\text{inflam.}|x)$ の値のヒストグラムをFig. 8に示す。炎症性小結節とその他の結節で明確な分布の差が見られるが、その他の結節の一部に高い値をもつ（炎症性小結節と誤判定される可能性が高い）ものが見られる。

(2) 各結節に対して計算した規準化した残差（以下、単に残差と呼ぶ）のヒストグラムをFig. 9に示す。このヒストグラムは双峰性となっており、サンプルの分布がモデルに適合していないおそれがあることがわかる。

(3) 外れ値（分布の標準偏差を $\sigma$ とした場合に、平均値から $\pm 3\sigma$ を超える値）を生じた結節

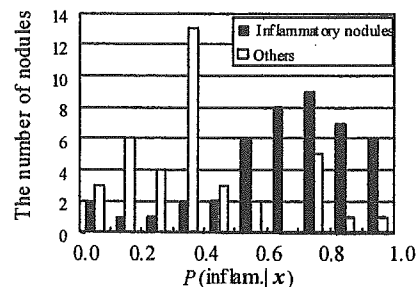


Fig. 8 Histogram of a posteriori probability  $P(\text{inflame.}|x)$ .

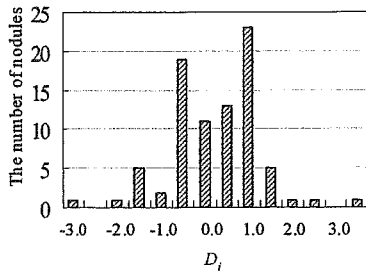


Fig. 9 Histogram of residual  $D_i$  for all samples.

は2つあり、それぞれの残差の値は 5.2, -4.3 であった。また、残差の平均値は 0.0038, 標準偏差は 1.1 であった。外れ値を生じた結節の1つは非常に小さい(直径 1mm 以下)ため、特徴量の算出が困難となっている。

(4) もう1つの結節を Fig. 10 に示す。この結節は炎症性小結節ではないが、直径が 5mm 以下であり、胸壁からの距離が 10mm 程度、形状は多角形、内部の CT 値が一樣、胸壁との間に細線が見える、という、現在用いている炎症性小結節の画像特徴をすべて満たすものであり、このような結節は現在の特徴量では正確な分類はできない。

(5) このように、モデルの不適合の原因の1つとして、現在の特徴量のみでは分類ができない結節の存在も考えられる。このような例に対処するためには、新たな特徴量の導入が必要である。外れ値を生じた結節を除いた 81 個の結節に対してモデルを当てはめた際の残差のヒストグラムを Fig. 11 に示す。残差の平均値は 0.054, 標準偏差は 1.0 であった。新たに2つの外れ値を生じたが、Fig. 11 のヒストグラムは単峰性となる。Fig. 9 と比べると標準正規分布に近い分布となっており、サンプルがよりモデルに適合していると言える。このことから、Fig. 9 に見られる外れ値を生じる結節が分類器に与える影響が大きいことがわかる。

(6) 各変数(画像特徴を定量化して得られた特徴量)に対して、帰無仮説  $H_0$  を“分類に対して有意な寄与をしない”, とした仮説検定を行った(付録 D 参照)。その結果、帰無仮説  $H_0$  は有意水準 0.05 で結節の直径と結節内部の CT 値のばらつきに対しては棄却され、その他に対しては保留された。このことから、少なくとも棄却され

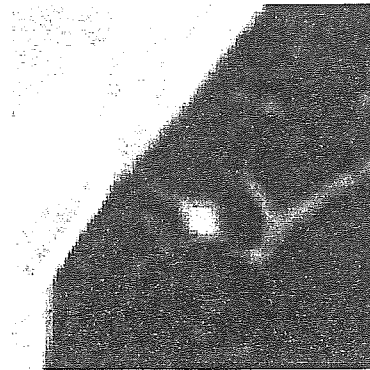


Fig. 10 An example of outlier. It is not inflammatory nodule but is similar to the inflammatory nodule from only using image features.

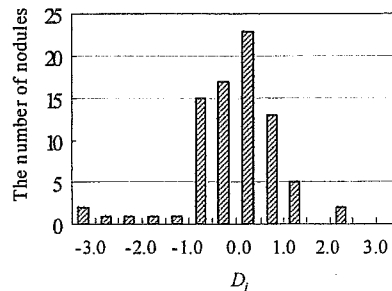


Fig. 11 Histogram of residual  $D_i$  for samples excluding outliers.

た2つの特徴量に関する有意性が予想される。なお、この2つの特徴量のみによる判別結果は、FN が 0.20, FP が 0.26, 正診率が 0.77 であり、すべての特徴量による判別結果よりも精度が低い。なお、パターン分類においては、個々の特徴量の単独での分類能力と多数の特徴量の組の分類能力との間の関係は複雑であることがよく知られている(たとえば、文献 [22])。ここでの「寄与しない」という仮定の保留は、「寄与しない」ということを積極的に、かつ統計的に判断できるに至っていない、ということの意味するにとどまる。したがって、ここで単独の特徴量としての効果を保留されても、他の特徴量との組み合わせでパターン分類に寄与することは十分にあり得ると考えられる。

(7) 結節のセグメンテーションが判別に与える影響を調査するため、セグメンテーションの際に用いる CT 値のしきい値(実験では -550H.U. とした)を -510H.U. から -590H.U. まで 20H.U. 刻みに変化させて判別実験を行ったところ、正診率は 0.76 ~ 0.80 であり、大きな差はなかった。