

- of glutathione transferase-pi in untreated primary non-small cell lung cancer. *Cancer Detect Prev* 2000;24:252-7.
19. Bai F, Nakanishi Y, Kawasaki M, Takayama K, Yatsunami J, Pei XH, Tsuruta N, Wakamatsu K, Hara N. Immunohistochemical expression of glutathione S-transferase-pi can predict chemotherapy response in patients with non small cell lung carcinoma. *Cancer* 1996;78:416-21.
 20. Ozawa M, Muramatsu T. Reticulocalbin, a novel endoplasmic reticulum resident Ca²⁺-binding protein with multiple EF-hand motifs and a carboxyl-terminal HDEL sequence. *J Biol Chem* 1993;268:699-705.
 21. Ozawa M. Cloning of a human homologue of mouse reticulocalbin reveals conservation of structural domains in the novel endoplasmic reticulum resident Ca²⁺-binding protein with multiple EF-hand motifs. *J Biochem* 1995;117:1113-9.
 22. Scherer PE, Lederkremer GZ, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. Cab45, a novel Ca²⁺-binding protein localized to the Golgi lumen. *J Cell Biol* 1996;133:257-68.
 23. Tachikui H, Navet AF, Ozawa M. Identification of the Ca²⁺-binding domains in reticulocalbin, an endoplasmic reticulum resident Ca²⁺-binding protein with multiple EF-hand motifs. *J Biochem* 1997;121:145-9.
 24. Kent J, Lee M, Schedl A, Boyle S, Fantes J, Powell M, Rushmere N, Abbott C, van Heyningen V, Bickmore WA. The reticulocalbin gene maps to the WAGR region in human and to the Small eye Harwell deletion in mouse. *Genomics* 1997;42:260-7.
 25. Yu LR, Zeng R, Shao XX, Wang N, Xu YH, Xia QC. Identification of differentially expressed proteins between human hepatoma and normal liver cell lines by two-dimensional electrophoresis and liquid chromatography-ion trap mass spectrometry. *Electrophoresis* 2000;21:3058-68.
 26. Liu Z, Brattain MG, Appert H. Differential display of reticulocalbin in the highly invasive cell line, MDA-MB-435, versus the poorly invasive cell line, MCF-7. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;231:283-9.

Present Strategy of Lung Cancer Screening and Surgical Management

Norihiko Ikeda, MD,¹ Aeru Hayashi, MD,¹ Yoshifumi Miura, MD,¹ Tetsuya Okunaka, MD,² Ken Okuzawa, MD,² Masahiro Tsuboi, MD,³ Yasufumi Kato, MD,³ Yasuhiro Suga, MD,³ and Harubumi Kato, MD³

Previous lung cancer screening trials in the United States (US) employing chest X ray and sputum cytology did not demonstrate reductions in lung cancer mortality. However, recent case control studies in Japan demonstrated a decrease in lung cancer mortality in the computed tomography (CT) screened group. Lung cancer screening using chest CT detected more cancers at an earlier stage than chest X ray. Before CT screening is widely performed, lung cancer mortality reduction should be proved in a scientific manner. The problem of a much higher false positive rate of this method should be solved. The subtypes of adenocarcinoma; bronchioloalveolar carcinoma (BAC) tends to show specific CT findings called ground glass opacity (GGO) and a favorable prognosis can be expected. BAC is usually invisible by chest X ray and detected only by CT. Recent studies have shown the proportion of GGO is strongly related to biological malignancy of small adenocarcinoma. Based on this fact, thoracic surgeons wish to identify the possibility of limited resection for minimally invasive cancers. Lung cancer researchers are interested in evaluating the nature of small adenocarcinoma as well as the carcinogenic process. A comprehensive understanding of screening-detected cancers including the CT images, pathology and genetic analysis is necessary for optimum management of such nodules. (*Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 11: 363–6)

Key words: lung cancer screening, computed tomography screening, ground glass opacity, limited surgery

Lung Cancer Screening: Past and Present

Lung cancer is the primary cancer killer worldwide due to delayed diagnosis. The five year survival rate is less than 15% for those with lung cancer. However, ~80% of stage IA cases survive more than five years. Early detection may be the best way to improve prognosis. Mass

From ¹Department of Thoracic Oncology and Surgery, International University of Health and Welfare, Mita Hospital, ²Respiratory Disease Center, Sanno Hospital, International University of Health and Welfare, and ³Department of Surgery, Tokyo Medical University, Tokyo, Japan

Received August 18, 2005; accepted for publication September 9, 2005.

Address reprint requests to Norihiko Ikeda, MD: Department of Thoracic Oncology and Surgery, International University of Health and Welfare, Mita Hospital, 1-4-3 Mita, Minato-ku, Tokyo 108-8329, Japan.

screening is a strategy for early detection. However, the effect in decreasing lung cancer mortality has not been demonstrated. Three randomized controlled trials (RCTs) in the United States (US) (Mayo, Johns Hopkins, Memorial-Sloan Kettering) screened high risk individuals using chest X ray and sputum cytology in the 1980's and failed to show reduction of lung cancer mortality.¹⁻⁵⁾

Since these pessimistic results were reported, public lung cancer screening has not been recommended. Recently, fair quality case-control studies in Japan showed lung cancer mortality benefit using chest X ray and sputum cytology⁶⁻¹¹⁾ (Table 1). These results might be due to good quality control as well as improvement of diagnosis and treatment of detected cancer compared to those of 20-30 years ago. However, as those studies were retrospective, a recommendation for screening could not be made.

Table 1. Case control study of lung cancer screening in Japan

Group (ref.)	Method	No. of		% of screened		odds ratio (95% CI)
		cases	controls	cases	controls	
Miyagi ¹¹⁾	x-p+sp	328	1,886	73.5	82.6	0.54 (0.41-0.73)
Okayama ⁸⁾	x-p+sp	412	3,490	32.3	43.9	0.59 (0.46-0.74)
Niigata ⁹⁾	x-p+sp	174	801	35.0	56.2	0.40 (0.27-0.59)
Gunma ¹⁰⁾	x-p	121	536	57.9	67.2	0.68 (0.44-1.05)

Case: died of lung cancer between the age of 40 and 79.

Table 2. Lung cancer screening using low-dose spiral CT

Author (ref.)	No. of cases	Age	% of cancer	% of stage I
Sobue ¹³⁾	1,611	40-79	0.87	78
Sone ¹⁴⁾	5,483	40-74	0.4	100
Nawa ¹⁶⁾	7,956	50-69	0.44	89
Henschke ¹²⁾	1,000	60-	2.5	83
Swensen ²³⁾	1,520	50-85	2.7	85

It is reported that the sensitivity of chest X ray is low in detecting early stage lung cancer. The application of chest computed tomography (CT) to screening was firstly performed by the Anti-Lung Cancer Association (ALCA) in Tokyo. Much higher sensitivity in detection of lung cancer, especially in localized cases, was reported. Recently, a number of studies suggest that CT screening may increase the lung cancer detection rate by 3-10 times compared with chest X ray and that 70-80% of detected cancers are stage I¹²⁻¹⁶⁾ (Table 2). The prevalence of lung cancer in each study might change according to the risk (smoking status, age, etc.) of subjects. However, the mean tumor size is less than 2 cm in each study and it is obvious most of such cases survive longer than those detected by chest X ray.

The question has been evoked whether CT screening decreases lung cancer mortality.

The preclinical stage of lung cancers detectable by CT screening should be much earlier than that of cancers detected by chest X ray. Evaluation based on survival will be biased by lead-time bias and length-bias. To evaluate the efficacy of CT screening, prospective randomized control trials have started in the US and Europe. The endpoints of these trials are mortality reduction. The National Lung Screening Trial (NLST) sponsored by National Cancer Institute (NCI) has been scheduled to accrue 50,000 current and former smokers with age range of 55-74. These are randomized to chest X ray group versus spiral CT group and will be followed up until 2009.

Reduction of lung cancer mortality in the CT group will be analyzed. In Netherlands, a total of 20,000 high risk individuals will be randomized to undergo chest CT or standard care (NELSON trial). Such a randomized trial is not being performed in Japan. However, a large scale prospective cohort study of CT screening has already started and mortality rates due to lung cancer will be analyzed based on the data of 50,000 subjects.

Small Cancers Detected by CT Screening

Most small cancers detected by CT screening are adenocarcinomas. Based on high resolution CT findings, small adenocarcinoma is usually classified into three groups; Solid type, Mixed type and ground glass opacity (GGO) type. Bronchioloalveolar carcinoma (BAC) seldom shows abnormalities on chest X ray because it grows without destroying alveolar structure. Lung cancers with a large GGO component tend to be BAC or minimally invasive adenocarcinomas which have good prognoses.¹⁷⁾ The Noguchi's classification is routinely used to classify the subtypes of small adenocarcinomas (Table 3).¹⁸⁾ Type A and B are considered to be non-invasive cancer and Type D, E, F, to be invasive cancer. Cases with enormous proportion of GGO tend to be type A or B and have a favorable prognosis. Hence, the solid dominant cancers tend to be types D, E, F and have a poor prognosis. There are several reports indicating that the ratio of the size of GGO and that of consolidation on the high resolution computed

Table 3. Noguchi's classification and lymph node involvement

	Nodal meta. (%)
A: Localized BAC (LBAC)	0
B: LBAC with foci of collapse of alveolar structure	0
C: LBAC with foci of active fibroblast proliferation	28.4
D: Poorly differentiated adenoca.	47.7
E: Tubular adenoca.	55.6
F: Papillary adenoca. with destructive growth	25

Cancer 1995

tomography (HRCT) is strongly related to the stage and prognosis.¹⁹⁻²²⁾

Intervention on the Non-calcified Nodule

The biggest potential difficulty in CT screening has been reported to be a higher false positive rate compared to that of chest X ray. Non-calcified nodules were detected in 15-50% of all screens.^{12-16,23)} Most of these were followed up and had invasive diagnostic procedures as the protocol required, which often showed negative for malignancy. The follow-up and/or invasive procedure causes physical and emotional discomfort. The definitive protocol for diagnostic work-up should be established. The sophisticated algorithm of intervention of International Early Lung Cancer Action Program (IELCAP) is shown in their website.²⁴⁾

Surgery for Screening Detected Cancer

Lobectomy and locoregional lymph node dissection have been recommended as standard lung cancer operation procedures. This is based on the fact that nearly 20% of adenocarcinomas less than 2 cm in diameter were reported to be node positive and 5% of cases less than 1 cm were also N1 or N2 disease.²⁵⁻²⁸⁾ Also, the Lung Cancer Study Group failed to demonstrate positive results of limited resection for clinical T1 lung cancers. The limited surgery group showed a local recurrence rate 5-6 times higher than the lobectomy group.²⁹⁾ However, many thoracic surgeons postulated that GGO dominant cases might be candidates for limited resection. The Noguchi's classification is useful in evaluating the aggressive potential in individual cases, but these criteria are based on postoperative pathologic findings and could not have a strong impact on the choice of treatment. Therefore we need criteria which are available preoperatively to define early mini-

mally invasive cancers. Lesser resection mainly for GGO dominant tumors showed favorable results in some registry studies.^{30,31)} Also, the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) recruited resected T1 cases to analyze the relationship between CT findings and pathological results including lymph node metastasis as well as nodal and vascular involvement. The results of these studies may contribute to reveal characteristics of minimally invasive tumors which can be cured by limited resection. Small cancers with a high GGO ratio might be candidates for limited resection, however, prospective randomized studies comparing lobectomy versus limited resection will be necessary to confirm this.

Comprehensive research including pathology, CT images and molecular analysis are needed to define non-invasive adenocarcinoma and will alter conventional method of management of tiny cancers. We are in the midst of a historic evolution of the study of lung adenocarcinoma, which was triggered by CT screening.

References

1. Melamed MR, Flehinger BJ. Detection of lung cancer: highlights of the Memorial Sloan-Kettering Study in New York City. *Schweiz Med Wochenschr* 1987; **117**: 1457-63.
2. Melamed MR, Flehinger BJ, Zaman MB, et al. Screening for early lung cancer. Results of the Memorial Sloan-Kettering study in New York. *Chest* 1984; **86**: 44-53.
3. Tockman MS. Survival and mortality from lung cancer in a screened population. The Johns Hopkins Study. *Chest* 1986; **89**: 324-5.
4. Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, et al. Lung cancer screening: the Mayo program. *J Occup Med* 1986; **28**: 746-50.
5. Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, et al. Screening for lung cancer. A critique of the Mayo Lung Project. *Cancer* 1991; **67**: 1155-64.

6. Sobue T, Suzuki T, Naruke T. A case-control study for evaluating lung-cancer screening in Japan. Japanese Lung-Cancer-Screening Research Group. *Int J Cancer* 1992; **50**: 230–7.
7. Okamoto N, Suzuki T, Hasegawa H, et al. Evaluation of a clinic-based screening program for lung cancer with a case-control design in Kanagawa, Japan. *Lung Cancer* 1999; **25**: 77–85.
8. Nishii K, Ueoka H, Kiura K, et al. A case-control study of lung cancer screening in Okayama Prefecture, Japan. *Lung Cancer* 2001; **34**: 325–32.
9. Tsukada H, Kurita Y, Yokoyama A, et al. An evaluation of screening for lung cancer in Niigata Prefecture, Japan: A population-based case-control study. *Br J Cancer* 2001; **85**: 1326–31.
10. Nakayama T, Baba T, Suzuki T, et al. An evaluation of chest X-ray screening for lung cancer in Gunma Prefecture, Japan: a population-based case-control study. *Eur J Cancer* 2002; **38**: 1380–7.
11. Sagawa M, Tsubono Y, Saito Y, et al. A case-control study for evaluating the efficacy of mass screening program for lung cancer in Miyagi Prefecture, Japan. *Cancer* 2001; **92**: 588–94.
12. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999; **354**: 99–105.
13. Sobue T, Moriyama N, Kaneko M, et al. Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography: anti-lung cancer association project. *J Clin Oncol* 2002; **20**: 911–20.
14. Sone S, Takashima S, Li F, et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* 1998; **351**: 1242–5.
15. Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H, et al. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology* 1996; **201**: 798–802.
16. Nawa T, Nakagawa T, Kusano S, et al. Lung cancer screening using low-dose spiral CT: results of baseline and 1-year follow-up studies. *Chest* 2002; **122**: 15–20.
17. Travis WD, Garg K, Franklin WA, et al. Evolving concepts in the pathology and computed tomography imaging of lung adenocarcinoma and bronchioloalveolar carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 3279–87.
18. Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, et al. Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis. *Cancer* 1995; **75**: 2844–52.
19. Suzuki K, Asamura H, Kusumoto M, et al. “Early” peripheral lung cancer: prognostic significance of ground glass opacity on thin-section computed tomographic scan. *Ann Thorac Surg* 2002; **74**: 1635–9.
20. Aoki T, Tomoda Y, Watanabe H, et al. Peripheral lung adenocarcinoma: correlation of thin-section CT findings with histologic prognostic factors and survival. *Radiology* 2001; **220**: 803–9.
21. Matsuguma H, Yokoi K, Anraku M, 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* 2002; **124**: 278–84.
22. Ikeda N, Maeda J, Yashima K, et al. A clinicopathological study of resected adenocarcinoma 2 cm or less in diameter. *Ann Thorac Surg* 2004; **78**: 1011–6.
23. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, et al. Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic experience. *Radiology* 2003; **226**: 756–61.
24. <http://www.IELCAP.org/>
25. Asamura H, Nakayama H, Kondo H, et al. Lymph node involvement, recurrence, and prognosis in resected small, peripheral, non-small-cell lung carcinomas: are these carcinomas candidates for video-assisted lobectomy? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; **111**: 1125–34.
26. Konaka C, Ikeda N, Hiyoshi T, et al. Peripheral non-small cell lung cancers 2.0 cm or less in diameter: proposed criteria for limited pulmonary resection based upon clinicopathological presentation. *Lung Cancer* 1998; **21**: 185–91.
27. Yoshida J, Nagai K, Yokose T, et al. Primary peripheral lung carcinoma smaller than 1 cm in diameter. *Chest* 1998; **114**: 710–2.
28. Kondo D, Yamada K, Kitayama Y, et al. Peripheral lung adenocarcinomas: 10 mm or less in diameter. *Ann Thorac Surg* 2003; **76**: 350–5.
29. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995; **60**: 615–23.
30. Nakata M, Sawada S, Saeki H, et al. Prospective study of thoracoscopic limited resection for ground-glass opacity selected by computed tomography. *Ann Thorac Surg* 2003; **75**: 1601–6.
31. Yoshida J, Nagai K, Yokose T, et al. Limited resection trial for pulmonary ground-glass opacity nodules: fifty-case experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; **129**: 991–6.

疫学

発見

診断

治療

画像無所見肺癌（喀痰細胞診陽性）の局在診断

はじめに

喀痰細胞診陽性、胸部 X 線陰性の肺癌は従来より“オカルト肺癌（occult lung cancer）”と呼ばれ、喫煙と高い関係があり、中枢気管支に発生し多発傾向がある、肺癌の中でも特殊なものと認識されている¹⁾。近年では特に内視鏡的レーザー治療により完治する症例も多く、発見することが治ることに直結することが多い^{2~5)}。しかし喀痰細胞診が陽性の場合、中枢気管支以外にも気管支鏡可視範囲外の細い気管支や末梢肺、耳鼻科領域に病変が存在することもあり局在同定に難渋することもしばしばある⁶⁾。本稿では中心型早期肺癌の特性とともに喀痰細胞診陽性で画像陰性症例の検査上の注意点に関し詳述する。

①…中心型早期肺癌と喀痰細胞診

中心型早期肺癌は胸部 X 線や CT では異常所見が得られず、喀痰細胞診が唯一の発見動機となる^{2,7)}。喀痰細胞診は日常臨床において肺癌の危険群に対するスクリーニングや肺癌を疑った場合の診断補助に行われることが多い。肺癌検診では 40 歳以上の男女には胸部 X 線検査を施行し、50 歳以上で喫煙係数（1 日の平均喫煙数×喫煙年数）が 600 以上の人や 40 歳以上で 6 カ月以内に血痰を認めた人に対して喀痰細胞診を施行する⁸⁾。加えて呼吸機能検査で閉塞性障害を認めた場合には胸部 X 線で異常がなくとも喀痰細胞診を奨励する報告もある⁹⁾。感度は 20~70%と報告されているが、肺癌の発生部位や進行度によって異なる^{9~14)}。宮城県の肺癌検診では、発見された扁平上皮癌のうち 39%が喀痰のみで発見されており、高危険群に喀痰細胞診を行うと早期の肺癌の発見頻度が高いことが報告されている¹⁵⁾。

②…中心型早期肺癌と気管支鏡

喀痰細胞診で中心型早期肺癌の存在を疑う場合、気管支鏡による局在診断が必要となる。元来、中心型早期肺癌とは区域気管支より中枢に位置し、がんの浸潤が組織学的に気管支壁を越えないで、なおかつリンパ節転移、遠隔転移がないものと定義されている¹⁶⁾。しかし、現在は後述する内視鏡基準を定義として用いることが一般的である⁸⁾。本腫瘍は従来より喫煙などの発がん危険因子の長期暴露との関連が指摘されており、組織型はほとんどが扁平上皮癌である。早期がん、特に上皮内癌は肉眼的に気管支粘膜の微細な変化を呈するのみの場合が多く、内視鏡的にも局在同定が困難な症例が少なくない。また 20~30%の症例は同時、異時的に多発する傾向がある¹⁷⁾。

喀痰細胞診陽性、胸部 X 線、CT で無所見の場合、中心型早期肺癌の存在が強く疑われる。したがって、喀痰細胞診で肺癌を疑う細胞が得られた場合（検診では D, E 判定）、気管支鏡検査を行うことが必須である。

日本肺癌学会肺癌取扱い規約では中心型早期癌の内視鏡基準を

1：気管から亜区域支までに限局する。



図1 結節型早期肺癌（右下葉入口部）

2：病巣の末梢辺縁が、内視鏡的に可視できること。

3：病巣の長径が2 cm 以下であること。

4：組織学的に扁平上皮癌であること。

とし、その所見を

1：無所見型

2：肥厚型

3：結節型（図1）

4：ポリープ型と分類している⁸⁾。

肉眼で局在が捉えられない無所見型では熟練の専門医でも診断困難で、複数回の気管支鏡検査を必要とすることもある。

中心型早期肺癌では浸潤範囲が気管支粘膜面で1 cm 以下であれば上皮内癌の可能性が90%程度とされ、粘膜面の隆起の程度や腫瘍径が増すに従い、気管支壁への深達進展が進むとされている¹⁸⁾。

中枢気道を綿密に検査しても局在同定不可能な場合は無所見型を念頭に置くとともに、末梢型の肺癌の可能性も考慮する⁶⁾（図2）。この場合の局在診断にはすべての亜区域以降の気管支擦過細胞診や洗浄細胞診を順次行い、陽性気管支の範囲を決定する¹⁹⁾。当初胸部CTで所見が捉えられなくとも、経過観察中に末梢肺の異常影が発見可能な大きさになることも経験される。同時に声帯や副鼻腔などの耳鼻科領域に病変が存在することもあるため（図3）副鼻腔のCT検査や専門医による診察も行う⁶⁾。診断の手順を図4に示す。

③…蛍光内視鏡

気管支の微細な病変を発見する方法として蛍光診断法が開発された。この原理は生体組織に含まれる各種成分は特定の波長の光を照射すると（光励起）、それぞれその物質に特異的な波長を有する微弱な光（自家蛍光）を発する。特に青色波長の励起光を気管支の正常部に照射すると緑色波長領域の自家蛍光が発生するが、癌病巣ではこの波長領域の自家蛍光の強度は極端に低下している²⁰⁾。自家蛍光を高感度カメラで捕捉しimage intensifierで増幅することにより、自家蛍光を発する部位＝正常部と自家蛍光が欠損している部位＝病変部のコントラストが鮮明になり微小な病変も発見しうる（図5, 6）。蛍光診断は主として肺がんの治療前精査、喀痰細胞診異常症例、肺がん術後の経過観察、頭頸部領域の悪性腫瘍の治療後などが対象になる。通常の気管支鏡検査を行い、ひき続いて蛍光内視鏡検査を行って白色光単独の場合の診断率と蛍光を追加した場合の診断率を比較している。扁平上皮化生とがんの診断率は白色光単独より白色光+蛍光の方が

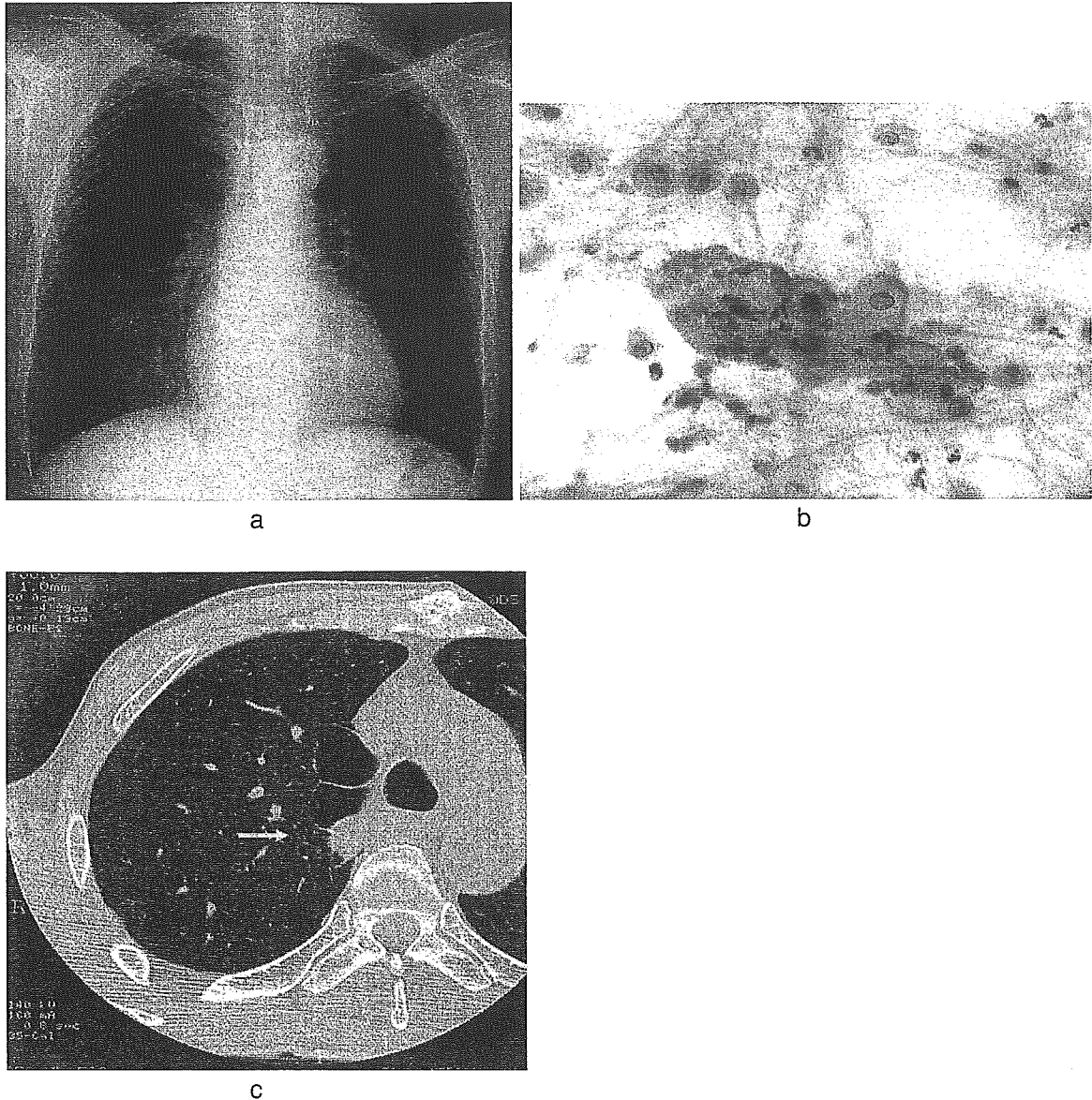


図2 胸部 X 線陰性，喀痰細胞診陽性（末梢型扁平上皮癌）

胸部 X 線正常(a)．喀痰細胞診で扁平上皮癌(b)．内視鏡，耳鼻科診察で異常は発見されず，胸部 CT にて右上葉に腫瘍性病変を発見(c)．手術にて扁平上皮癌．

1.5 から 6 倍程度，優れていたとする報告が多い^{20~27}．また，喀痰細胞診陽性症例の局在診断目的に本診断法を行った場合に限っても早期癌においては白色光では診断困難な微細な変化が蛍光診断を併用することにより鮮明に観察されたり，がんの進展範囲が客観的に評価されるなど，本検査の併用による利点が認められる²³．がんの浸潤範囲を把握しうるため，切除線の術前決定やレーザーの照射範囲を正確に同定しうる利点がある²³．また，喀痰細胞診異常症例に対する局在診断率は，蛍光診断導入以前の診断率と比較した場合，大幅に向上することが報告されている^{23,26,27}．しかし，気管支粘膜が肥厚していたり，血管が増生している部位では蛍光画像では“異常”として認識されることがあり慢性炎症が偽陽性の原因となる^{20~27}．

まとめ

喀痰細胞診陽性で画像無所見の症例に遭遇した場合，大きく 3 つの可能性がある．すなわち，中心型早期肺癌，末梢型肺癌，口腔—耳鼻科領域の癌である．このようながんは比較的進行が緩徐なこともあり，1

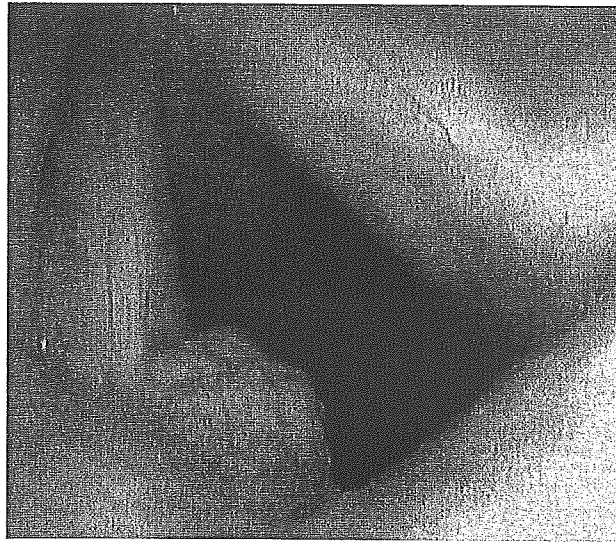


図3 喀痰細胞診陽性で発見された声帯癌

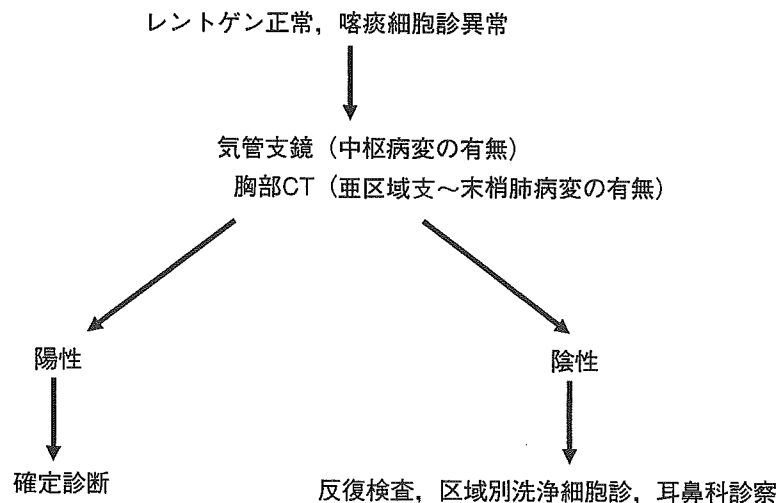


図4 レントゲンが正常で喀痰細胞診が異常な場合の精検

～2年後にやっと画像で感知できる大きさになることもある。したがって、一連の検査後に病変が発見できなくとも、定期的に検査を継続することが必要である。また特に、中心型早期肺癌で内視鏡的に腫瘍の全範囲が確認しうる長径1 cm以下の症例の場合、内視鏡的レーザー治療（光線力学的治療）の成績は完全寛解率95～98%ときわめて良好である^{3～5)}。早期診断の重要性を重ねて強調したい^{28,29)}。

文 献

- 1) Cortese DA, Pairolero PC, Bergstralh EJ, et al: Roentgenographically occult lung cancer: A ten-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 86: 373-380, 1983
- 2) Kato H, Horai T: A color atlas of endoscopic diagnosis in early stage lung cancer. Wolfe, London, 1992
- 3) Kato H: Photodynamic Therapy for Lung Cancer: A review of 19 years experience. *J Photochem Photobiol* 42: 96-99, 1998
- 4) Kato H, Okunaka T, Shimatani H: Photodynamic therapy for early-stage bronchogenic carcinoma. *J Clin Laser Med and Surg* 14: 235-238, 1996
- 5) Furuse K, Fukuoka M, Kato H, et al: A prospective Phase II study on photodynamic therapy with Photofrin II for centrally located early stage lung cancer. *J Clin Oncol* 11: 1852-1857, 1993

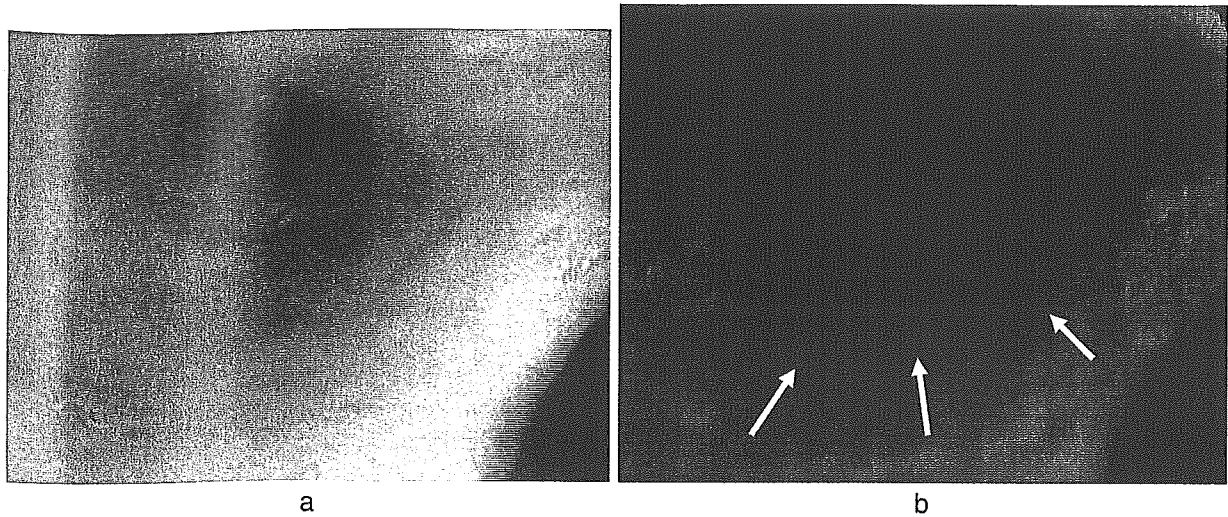


図5 蛍光内視鏡で発見された肥厚型早期癌

白色光では異常が発見困難であるが(a)蛍光画像(矢印)では病変に一致して自家蛍光が低下している(b)。

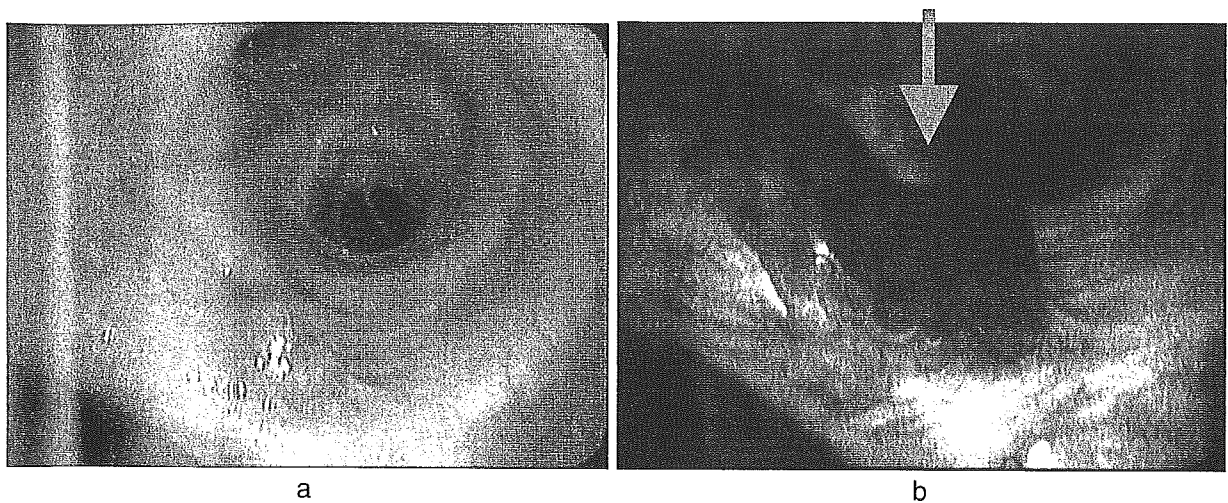


図6 結節型早期癌と蛍光画像

左上区支の結節型早期癌(a)。腫瘍に一致して自家蛍光が低下している(b)。

- 6) 池田徳彦, 大平達夫, 辻 興・他: 喀痰細胞診における診断率向上のための工夫. 気管支学 24: 52-56, 2002
- 7) Kato H, Konaka C, Ono J, et al: Cytology of the lung-Techniques and Interpretation. Igakushoin, Tokyo, 1983
- 8) 日本肺癌学会: 肺癌取扱い規約. 金原出版, 東京, 74-75, 1999
- 9) Kennedy TC, Proudfoot SP, Franklin WA, et al: Cytopathological Analysis of Sputum in patients with Airway Obstruction and Significant Smoking Histories. *Cancer Research* 56: 4673-4678, 1996
- 10) Petty TL: The early identification of lung carcinoma by sputum cytology. *Cancer* 89: 2461-2464, 2000
- 11) Tao LC, Chamberlain DW, Delarue NC, et al: Cytologic diagnosis of radiographically occult squamous cell carcinoma of the lung. *Cancer* 50: 1580-1586, 1982
- 12) Bechtel JJ, Kelley WR, Petty TL, et al: Outcome of 51 patients with roentgenographically occult lung cancer detected by sputum cytologic testing: A community hospital program. *Arch Intern Med* 154: 975-980, 1994
- 13) Bechtel J, Petty T, Saccomanno G: Five year survival and later outcome of patients with X-ray occult lung cancer detected by sputum cytology. *Lung Cancer* 30: 1-7, 2000
- 14) MacDougall B, Weinerman B: The value of sputum cytology. *J Gen Intern Med* 7: 11-13, 1992
- 15) 斎藤泰紀, 菅間敬治, 阿部二郎・他: 肺がん検診における喀痰細胞診の意義. 日本胸部臨床 58 (増刊): S25-S31,

1999

- 16) 日本肺癌学会：肺癌取扱い規約。金原出版，東京，37-39，1995
- 17) Woolner LB, Fontana RS, Cortese DA, et al: Roentgenographically occult lung cancer: pathologic findings and frequency of multicentricity during a 10-year period. *Mayo Clin Proc* **59**: 453-466, 1984
- 18) Nagamoto N, Saito Y, Suda H, et al: Roentgenographically occult bronchigenic carcinoma of non-polypoid type; histological patterns of longitudinal growth within the bronchus. *Tohoku J Exp Med* **154**: 215-231, 1988
- 19) Sato M, Saito Y, Nagamoto N, et al: Diagnostic value of differential brushing of all branches of the bronchi in patients with sputum positive or suspected positive for lung cancer. *Acta Cytologica* **37**: 879-883, 1993
- 20) Hung J, Lam S, LeRiche JC, et al: Autofluorescence of normal and malignant bronchial tissue. *Laser Surg Med* **11**: 99-105, 1991
- 21) Lam S, MacAulay C, Hung J, et al: Detection of dysplasia and carcinoma in situ with a lung imaging fluorescence endoscope (LIFE) device. *J Thoracic Cardiovasc Surg* **105**: 1035-1040, 1993
- 22) Lam S, Kennedy T, Unger M, et al: Localization of bronchial intraepithelial neoplastic lesions by fluorescence bronchoscopy. *Chest* **113**: 696-702, 1998
- 23) Ikeda N, Honda H, Katsumi T, et al: Early detection of bronchial lesions using Lung Imaging Fluorescence Endoscope. *Diagnostic and Therapeutic Endoscopy* **5**: 85-90, 1999
- 24) Kusunoki Y, Imamura F, Uda H, et al: Early detection of lung cancer with laser-induced fluorescence endoscope and spectrofluorometry. *Chest* **118**: 1776-1782, 2000
- 25) Sutedja TG, Venmans BJ, Smit EF, et al: Fluorescence bronchoscopy for early detection of lung cancer. A clinical perspective. *Lung Cancer* **34**: 157-168, 2001
- 26) Shibuya K, Fujisawa T, Hoshino H, et al: Fluorescence bronchoscopy in the detection of preinvasive bronchial lesions in patients with sputum cytology suspicious or positive for malignancy. *Lung Cancer* **32**: 19-25, 2001
- 27) Sato M, Sakurada A, Sagawa M, et al: Diagnostic results before and after introduction of autofluorescence bronchoscopy in patients suspected of having lung cancer detected by sputum cytology in lung cancer mass screening. *Lung Cancer* **32**: 247-253, 2001
- 28) Konaka C, Hirano T, Kato H, et al: Comparison of endoscopic features of early stage squamous cell lung cancer and histological findings. *Br J Cancer* **80**: 1435-1439, 1999
- 29) Akaogi E, Ogawa I, Mitsui K, et al: Endoscopic criteria of early squamous cell carcinoma of the bronchus. *Cancer* **74**: 3113-3117, 1994

(池田徳彦)

乳房 X 線写真における腫瘍陰影の 自動良悪性鑑別システムの開発 —腫瘍辺縁形状認識のための鋸歯形状領域検出法—

中川 俊明*・桜井 寛之*・原 武史*・藤田 広志*・岩瀬 拓士**
遠藤登喜子***・堀田 勝平†・笠井 聡††・加野亜紀子††

Development of Automatic Classification System for Mammographic Masses : Saw-tooth Region Detection Method for Recognition of Mass Contour Shapes

Toshiaki NAKAGAWA,* Hiroyuki SAKURAI,* Takeshi HARA,* Hiroshi FUJITA,* Takuji IWASE,**
Tokiko ENDO,*** Katsuhei HORITA,† Satoshi KASAI,†† Akiko KANO††

Abstract We have been developing a classification scheme for breast masses on mammograms as a part of a computer-aided diagnosis (CAD) system. In this study, the problem of classifying masses into benign and malignant using shape features is addressed. The type of the mass contour, such as circumscribed and microlobulated, is one of the features, and the recognition of this type is very important for classification. We attempted to improve recognition accuracy by using a new method to detect the saw-tooth region of a mass contour. The mass contours analyzed using the proposed method were drawn manually and extracted automatically by a method based on an active contour model to label them as convex segments. The shape features were calculated from the change of the slope of the tangent to the contour in the polar coordinate. A total of 160 masses (127 circumscribed and 33 microlobulated) were extracted from digitized mammograms for shape recognition. Moreover, a total of 202 masses (124 benign masses and 78 malignant) were used for benign/malignant classification. The corresponding accuracy using manually drawn contours was 88% (141/160). As a result of benign/malignant classification using this method, the classification rate was 84% (169/202) and the value was high compared to our conventional method based on fractal dimension. Automatically extracted contours achieved an accuracy of 76% (121/160) for shape recognition and an accuracy of 73% (148/202) for benign/malignant classification. The results demonstrate the feasibility of using the saw-tooth region detection method in shape recognition for classifying of benign and malignant masses on mammograms in a computer-aided diagnosis scheme.

Keyword: Shape recognition, classification of malignancy, computer-aided diagnosis, mammogram.

1. はじめに

近年、本邦における乳がんの罹患率は女性において第1位となり、また死亡率も増加する傾向となっている[1]。乳がんは他のがんと同様に早期発見による治癒率の向上が期待されるため、厚生労働省は乳房 X 線写真を用いた集団検診を導入し、今後も受診率が急激に増加することが予想される[2]。集団検診の増加に伴う読影医の負担の増大が指摘されており、医師の負担の軽減や診断の補助を目的とするコンピュータ支援診断 (computer-aided diagnosis: CAD) システムの開発が求められている。

われわれは乳房 X 線写真のための CAD システムの開発を進めており、これまでに腫瘍陰影の自動検出[3, 4]、腫瘍陰影の辺縁抽出[5]、腫瘍のスピキュラの自動検出[6]、良

2005年4月7日受付, 2005年5月26日改訂
Received April 7, 2005; revised May 26, 2005.

* 岐阜大学大学院医学系研究科再生医科学専攻知能イメージ情報分野

Department of Intelligent Image Information, Division of Regeneration and Advanced Medical Sciences, Graduate School of Medicine, Gifu University

** 癌研究会附属病院

Department of Breast Surgery, Cancer Institute Hospital

*** 国立病院機構名古屋医療センター放射線科

Department of Radiology, National Hospital Organization Nagoya Medical Center

† 愛知県がんセンター病院放射線科

Department of Radiology, Aichi Cancer Center Hospital

†† コニカミノルタエムジー(株)

R & D Center Konica Minolta Medical & Graphic, Inc.

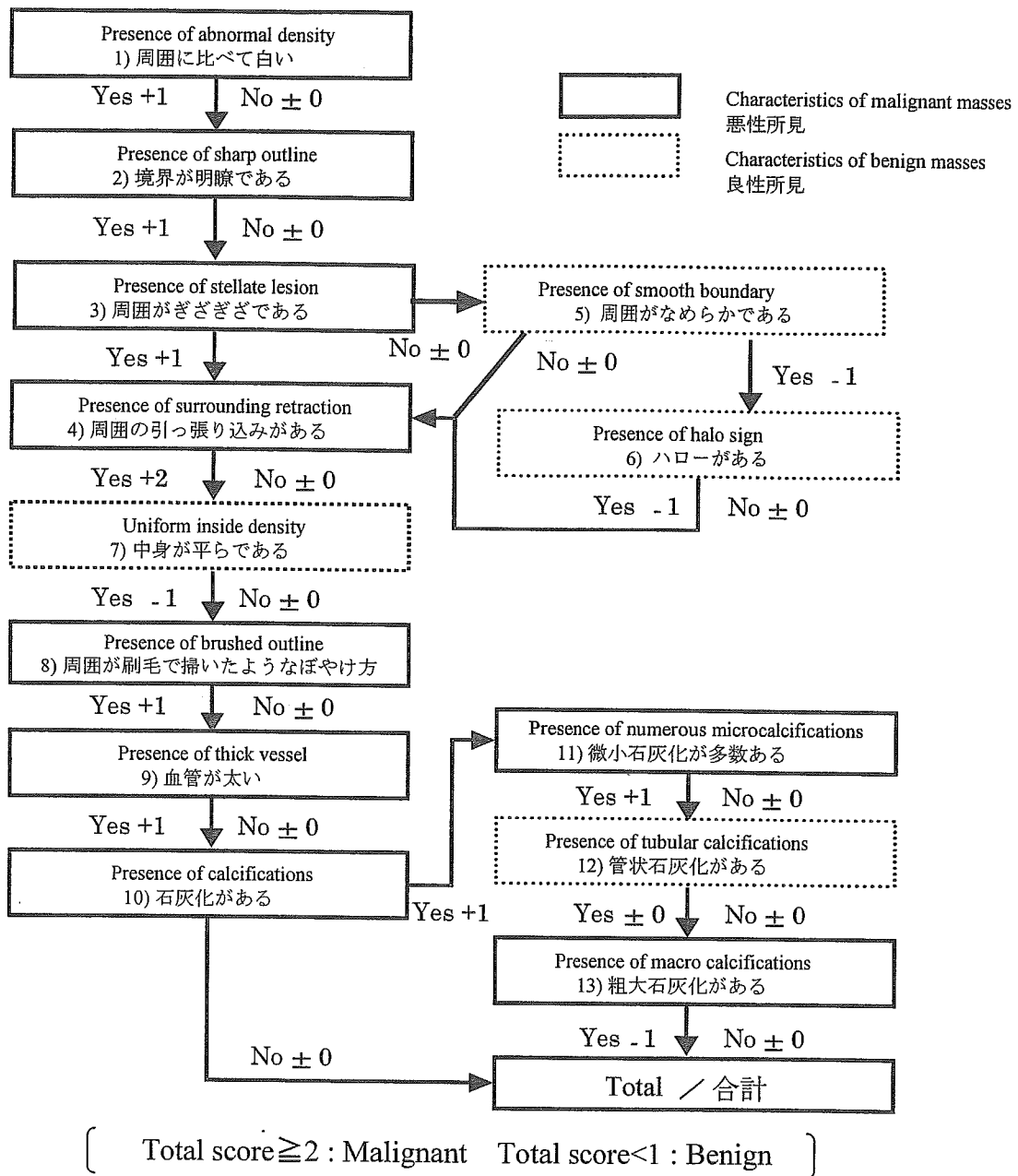


図 1 良悪性鑑別ロジック [24]
Fig. 1 Diagnostic logic for classifying masses on mammograms into benignancy and malignancy [24].

悪性鑑別 [7, 8], 類似症例検索 [9], 微小石灰化クラスタの自動検出 [10, 11], ディストーション (構築の乱れ) の検出 [12], などの手法を提案している。

本研究では, これまでに提案した腫瘍陰影の良悪性鑑別システムの性能を向上することを目的とし, 良悪性鑑別に関して重要な所見となる辺縁形状の分類のための手法として, 鋸歯形状領域の検出法を提案する。

乳房 X 線写真における腫瘍陰影の良悪性鑑別に関する報告は, これまでに多くなされている [13-23]. Wu らや Baker らは, 人工ニューラルネットワーク (ANN) を用いた良悪性鑑別手法を報告している [13, 14]. そこでは, 経験豊富な医師が抽出した特徴を ANN に入力して判別を行っており, ANN が良悪性鑑別に有効であることを示して

いる. Pohlman らは, 領域拡張法によって決定した腫瘍領域の重心から辺縁までの距離と角度の分布から得られるフラクタル次元や辺縁の荒さ (TBR; tumor boundary roughness measurement) など 6 つの特徴量を用いて分類を行い, 結果を比較した [15]. 51 個の腫瘍に適用した結果, TBR を指標にした場合に ROC 曲線下面積 (A_z 値) が 0.928 と高い値を得ている. 腫瘍の悪性を示す特徴的な所見の一つに, スピキュラとよばれる腫瘍の周囲から放射状に伸びる線状の陰影があるが, Huo らは, 領域拡張法を用いて腫瘍の辺縁を決定し, スピキュラや腫瘍の周辺領域を解析することによって分類を行っている [16, 17]. そして, 95 個の腫瘍陰影を用いて実験を行った結果, A_z 値が 0.94 と良好な結果を得ている. Bruce らは辺縁の形状によって腫瘍陰

影を星形 (stellate), 結節状 (nodular), および円形 (round) に分類し, これらの特徴を抽出するためにウェーブレット解析の適用を検討している [18]. 60 個の腫瘍を用いた leave-one-out 法による評価の結果, 83% の鑑別率を得ている. また, Sahiner らの, 腫瘍の辺縁に対して垂直な方向の画素を辺縁に沿って並べた画像から SGLD (spatial gray-level dependence) 行列およびランレングス行列を求め特徴量を計算する手法 [19, 20] や, Mudigonda らの同時濃度生起行列を用いた手法 [21, 22] など, 統計的なテクスチャ特徴を解析する鑑別方法がある.

しかし, 腫瘍陰影の全周が良悪性に関する特徴を有することは少なく, また, 乳腺などの正常組織の一部が覆われて, 観察が困難である症例は多く存在する. スピキュラを持つ腫瘍陰影の場合は, 良性腫瘍と比較して形状の変化が大きくなるが, 腫瘍の領域抽出アルゴリズムが腫瘍周辺のスピキュラを含めた領域を抽出できることが前提となり, また, スピキュラがない悪性腫瘍の判定は困難となることが予想できる. したがって, スピキュラの検出とは別に, 腫瘍の辺縁形状を解析する手法が必要であり, また, 全周から計算した特徴量ではなく, 局所的な領域に対して解析を行うことが有効であると考えられる. Rangayyan らは, 辺縁の局所的幾何学的特徴による解析を行っている [23]. ここでは辺縁形状の所見である circumscribed の辺縁を持つ腫瘍とスピキュラを持つ腫瘍を分類した結果, 形状分類では 91%, 良悪性鑑別では 82% の正解率を得ている.

われわれは, 医師が実際に腫瘍の良悪性を鑑別する際に注目する所見によって構成された良悪性鑑別ロジック (図 1) を用いた良悪性鑑別システムを提案した [24]. この良悪性鑑別ロジックは, 13 個の良性および悪性所見に関する項目から構成され, 各項目の判定結果に得点が設定されている. 入力した腫瘍の最終的な得点が 2 点以上なら悪性腫瘍, 1 点以下なら良性腫瘍として鑑別を行う. この鑑別手法は, 鑑別結果とともに各項目の得点を鑑別結果の根拠として提示できる利点がある. ロジックの中には腫瘍の辺縁形状についての項目 (「(3) 周囲がぎざぎざである」および「(5) 周囲がなめらかである」) があり, 鑑別結果に大きな影響を与える重要な項目となっている. 本論文では, 腫瘍辺縁の鋸歯形状領域を検出し, 良悪性の特徴量として用いる辺縁形状自動分類手法を提案する. また, 分類手法を良悪性鑑別システムに適用し, 性能の評価を行う. さらに, 形状の複雑さを表す手法として知られるフラクタル次元に基づく手法 [7] との比較検討を行う.

2. 方 法

図 2 に腫瘍の辺縁形状所見を示す. 辺縁所見が microlobulated である腫瘍は, スケッチに見られる辺縁形状が細かく凹凸不整であるのに対し, 辺縁所見が circumscribed である腫瘍の辺縁形状は平滑である. このような

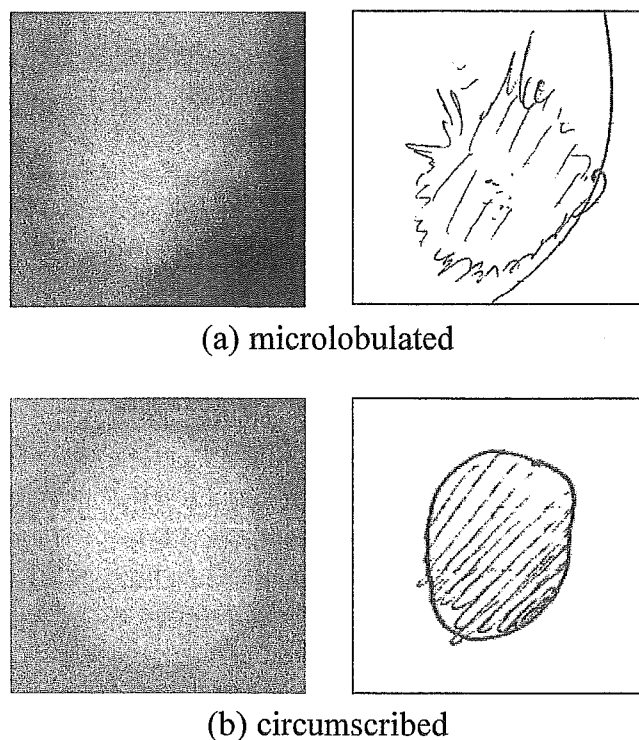


図 2 腫瘍の辺縁形状

左：原画像，右：医師のスケッチ.

Fig. 2 Contour shapes of masses.

Left: original image, right: sketch by radiologist.

局所的な辺縁の形状から医師は辺縁所見を決定する. そこで, この所見の付け方を参考に, 腫瘍領域を抽出した後, その辺縁の凹凸 (鋸歯形状領域) を認識することによって辺縁形状を分類する手法 (鋸歯形状探索法) を考案した. すなわち, 辺縁に対する接線の傾きを調べ, 変化の比較的大きな辺縁領域を鋸歯形状領域と認識する. 図 3 に処理のフローチャートを示す.

まず, 平面座標系では腫瘍陰影のような類円形かつ辺縁がなめらかな場合においても接線の傾きが変化するが, その影響を低減するために極座標展開処理を行った. 2 値化した辺縁領域からモーメントを用いて決定した重心 (g_x, g_y) を中心として, 原画像および辺縁抽出の結果である辺縁データの座標を (1) 式に従い極座標に展開した.

$$f_{a,r} = f_{g_x+r \cos \theta, g_y+r \sin \theta} \quad (0 \leq \theta < 360, 0 \leq r < l) \quad (1)$$

ここで, f は二次元画像を表し, θ は重心からの方向, r は重心からの距離を表す. その結果, 図 4(a) に示すような腫瘍原画像 $m_{a,r}$ および図 4(b) に示すような極座標展開された辺縁データ $b_{a,r}$ が得られる. なお, 対象の腫瘍半径は大きいもので 24 mm 程度であり, 極座標展開画像に背景領域を同程度含めるため, l の長さを 40 mm とした.

次に, 明瞭な辺縁だけを形状認識に用いるために, エッジ強度が低い辺縁を削除した. この処理は, 腫瘍の周囲への浸潤, あるいは乳腺などが重なったために不明瞭となった辺縁が形状認識結果に与える影響を低減する目的があ

る。これは、認識困難な辺縁は考慮に入れずに凹凸形状の分類を行うという医師の読影方針と一致する。腫瘍領域の重心から周辺に向かうと高輝度から低輝度に変化する(画素値が低くなる)。そこで、極座標展開した腫瘍原画像 $m_{\theta,r}$ に対して、(2)式に従い図4(c)に示すようなエッジ強度画像 $e_{\theta,r}$ を作成する。

$$e_{\theta,r} = \begin{cases} m_{\theta,r} - m_{\theta,r+1} & (m_{\theta,r} - m_{\theta,r+1} \geq 0) \\ 0 & (m_{\theta,r} - m_{\theta,r+1} < 0) \end{cases} \quad (2)$$

$(0 \leq \theta < 360, 0 \leq r < l-1)$

そして、極座標展開された辺縁データ $b_{\theta,r}$ の辺縁座標におけるエッジ強度画像 $e_{\theta,r}$ の値によって、その辺縁座標の不明瞭さを判定した。すなわち、エッジ強度画像をある閾値によって2値化した画像[図4(d)]において、0の値を持つ画素を不明瞭な領域と定義した。

辺縁データから不明瞭な辺縁を削除した辺縁画素群に対して、図5に示すような鋸歯形状領域の探索を行った。ま

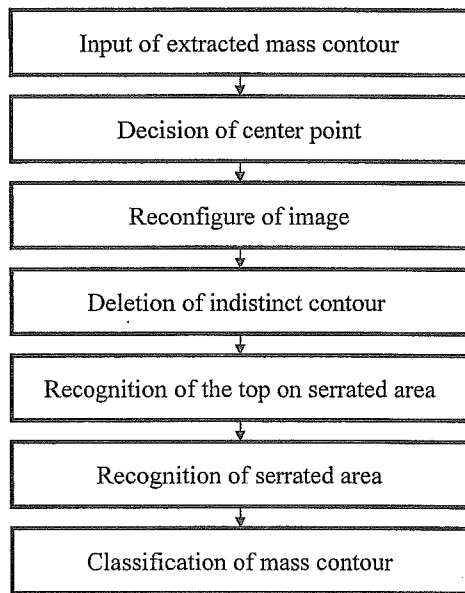


図3 鋸歯形状領域検出法のフローチャート
Fig. 3 Flow chart of the saw-tooth region detection method.

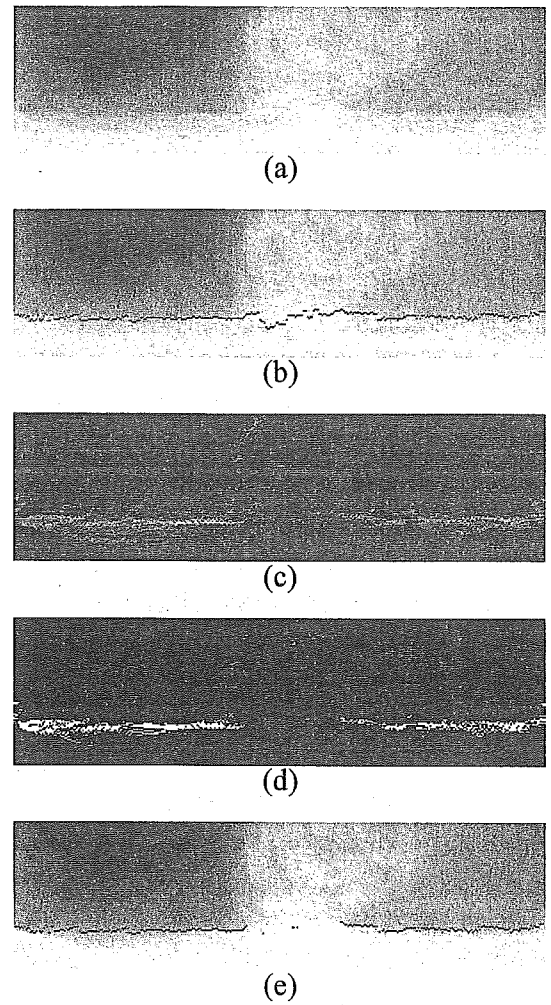


図4 不明瞭辺縁の削除
(a) 腫瘍の展開原画像, (b) 辺縁データ, (c) エッジ強度画像, (d) エッジ強度画像の2値化画像, (e) 不明瞭辺縁削除結果。

Fig. 4 Deletion of indistinct contour.
(a) reconfigured image of mass, (b) contour data, (c) edge-intensity image, (d) binary image of edge-intensity image, and (e) result of deletion of indistinct contour.

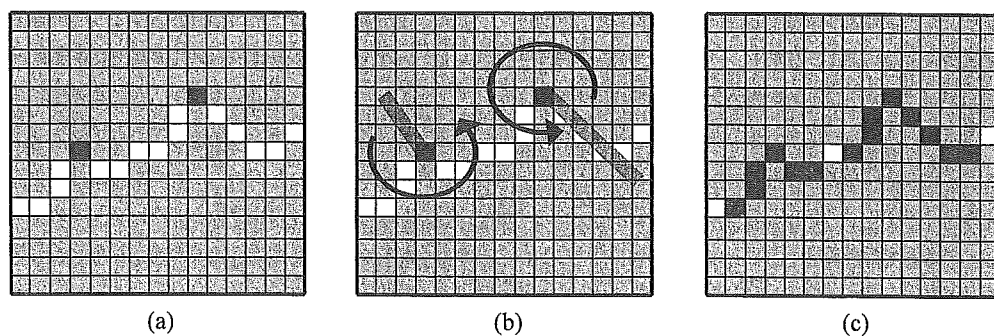


図5 鋸歯形状の探索
(a) 鋸歯形状の頂点の決定, (b) 鋸歯形状領域の探索, (c) 鋸歯形状認識結果。
Fig. 5 Search for saw-tooth region in mass contour.
(a) decision of the top in saw-tooth region, (b) search for saw-tooth region, and (c) recognition result of saw-tooth region.

ず、辺縁における注目画素とその8近傍にある辺縁画素を結ぶ2本の線分を引き、それぞれの傾きの符号が異なるとき、注目画素を鋸歯領域の頂点として認識する[図5(a)].次に、求めた鋸歯領域の頂点を注目画素とし、そこから幅1 pixelで十分な長さの線分を伸ばす。線分の長さは、対象とする鋸歯形状は極座標上において大きいもので4 mm程度であることから、4 mm以上に設定した。その線分上にあり、かつ注目画素から連続している辺縁画素を鋸歯形状領域として認識する。この処理を注目画素を中心に360°方向に行うことで鋸歯形状領域の探索を行う[図5(b)].これらの処理によって、鋸歯形状の辺縁が抽出される[図5(c)].症例における辺縁形状分類には、辺縁全体に対する鋸歯形状領域の割合を求め、閾値によって分類を行った。

3. 実験と結果

3.1 辺縁形状分類における評価

本研究では、「(3)周囲がぎざぎざである」には辺縁所見「microlobulated, microserrated」, 「(5)周囲がなめらかである」には辺縁所見「circumscribed」が対応していると考え[26], 症例をこれらの所見通りに分類することで形状認識手法の評価を行った。症例数は辺縁所見「microlobulatedあるいはmicroserrated」を持つ症例が33症例、辺縁所見「circumscribed」を持つ症例が127症例の160症例に対して実験を行った。使用した画像は、乳房X線写真をレーザスキャナによってサンプリング間隔0.05 mm、濃度

分解能12ビットでデジタル化されたものを、8×8画素の平均値を1画素にしたサンプリング間隔0.4 mm相当の画像を用いた。不明瞭辺縁判定処理において設定するパラメータに関しては、経験的に $e_{a,r} < 110$ のときに不明瞭辺縁と判定した。

本手法の性能を評価するために、本手法とフラクタルに基づく形状分類手法(フラクタル法)を適用したときの結果を比較した。なお、フラクタル次元は、線で表されるパターンのフラクタル次元を求める簡便な測定法としてよく用いられるbox-counting法によって算出した[25]。Box-counting法では次の3つの手順でフラクタル次元を求める。(1)一辺の長さが r の方眼上に対象パターンを表し、パターンと重なる方眼の数 $N(r)$ を求める。(2) r を変化させ、(1)の操作を行う。(3) $\log(r)$ と $\log\{N(r)\}$ の両対数グラフにおける傾きを、対象パターンのフラクタル次元とする。それぞれの手法によって求められた特徴量を図6に、形状認識結果を表1に示す。

医師のカルテのスケッチを参考に手動で抽出した辺縁データ(手動抽出辺縁)を用いてフラクタル法を行った結果、良悪性鑑別の結果を考慮し実験的に求めたフラクタル次元0.98を閾値とした場合、circumscribedの症例に対して80%(101/127), microlobulatedの症例に対して45%(15/33), 全体で72%(116/160)の認識率であった。また、同じ辺縁を用いて鋸歯形状探索法による形状認識を行った結果、閾値を鋸歯形状領域の割合24%とすると、circumscribedの症例に対して91%(116/127), microlobulatedの

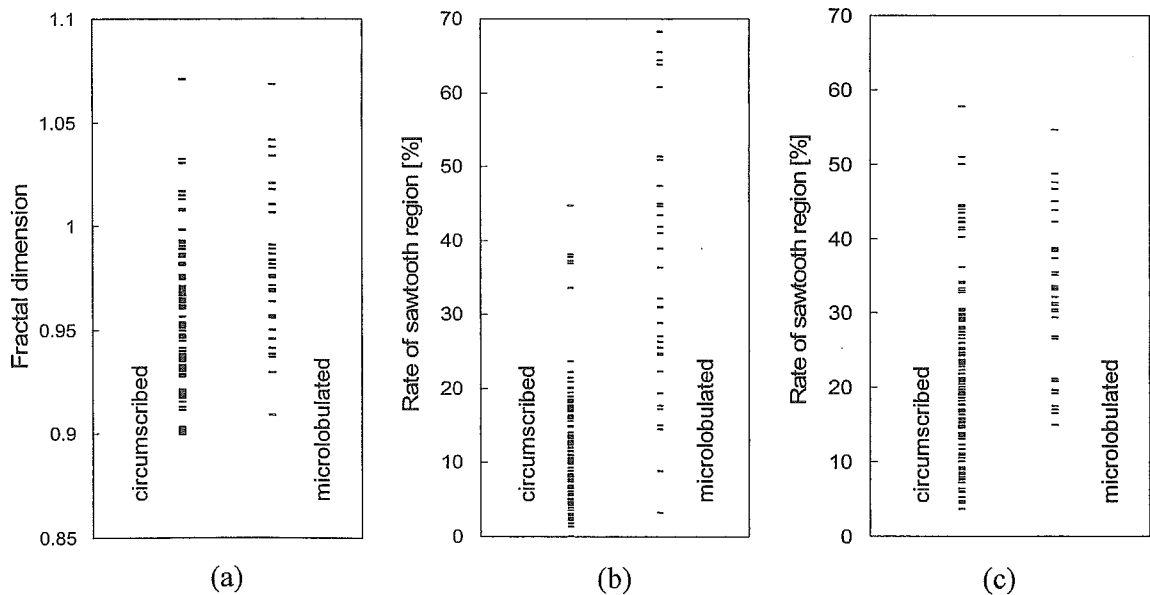


図6 辺縁形状認識結果

(a) フラクタル法によるフラクタル次元, (b) 鋸歯形状探索法による鋸歯領域の割合(手動抽出辺縁使用), (c) 鋸歯形状探索法による鋸歯領域の割合(自動抽出辺縁使用)。

Fig. 6 Recognition results of mass contour.

(a) fractal dimension, (b) rate of saw-tooth region (manual extraction contour), and (c) rate of saw-tooth region (automatic extraction contour).

表 1 各手法における辺縁形状認識結果
Table 1 Recognition results of mass contour forms in each method.

	Circumscribed	Microlobulated	All
Fractal dimension	80% (101/127)	45% (15/33)	72% (116/160)
Sawtooth region detection (manual extraction)	91% (116/127)	76% (25/33)	88% (141/160)
(automatic extraction)	80% (101/127)	61% (20/33)	76% (121/160)

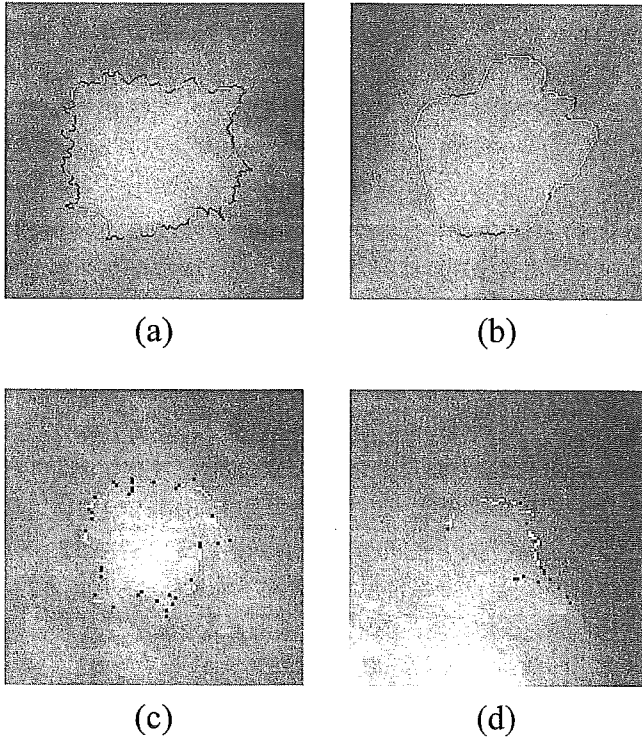


図 7 腫瘍辺縁形状認識例 (黒線：ぎざぎざ, 白線：なめらか)
 (a) microlobulated (手動抽出辺縁使用), (b) circumscribed (手動抽出辺縁使用), (c) microlobulated (自動抽出辺縁使用), (d) circumscribed (自動抽出辺縁使用).
 Fig. 7 Examples of recognition results (Black line: serrated contour, White line: non-serrated contour).
 (a) microlobulated (manual extraction contour),
 (b) circumscribed (manual extraction contour),
 (c) microlobulated (automatic extraction contour),
 and (d) circumscribed (automatic extraction contour).

症例に対して 76% (25/33), 全体で 88% (141/160) の認識率であった。どちらの手法についても測定値には t 検定による有意差が認められたが ($p < 0.001$), フラクタル法よりも鋸歯形状探索法は精度が高かった。

また, 精度が高かった鋸歯形状探索法において, 用いる辺縁による精度の比較を行うために, 動的輪郭モデルに基づいた自動辺縁抽出法 [27] によって抽出された辺縁データ (自動抽出辺縁) を用いて評価を行った。その結果, 鋸歯形状領域の割合の閾値を 30% とすると, circumscribed の症例に対して 80% (101/127), microlobulated の症例に対して 61% (20/33), 全体で 76% (121/160) の認識率であった。自動抽出辺縁を用いると認識精度は低下した。

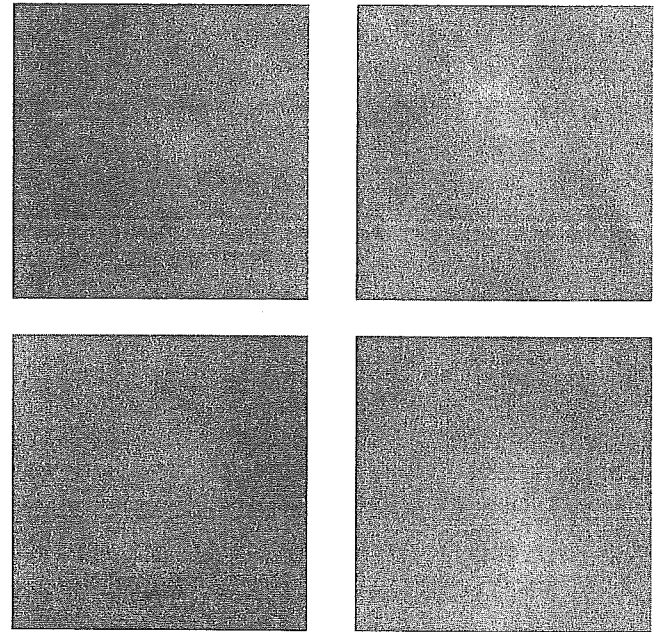


図 8 自動辺縁形状認識に失敗した症例
 Fig. 8 Failure cases of recognition of mass contour shapes.

手動抽出辺縁および自動抽出辺縁を用いて鋸歯形状探索法による形状認識を実行した例を図 7 に示す。辺縁の形状において鋸歯形状が認識できていることがわかる。図 8 に自動抽出辺縁を用いた場合の辺縁形状認識に失敗した例を示す。ただし, 手動抽出辺縁を用いた場合には形状認識に成功した例である。これらの症例のように, 淡い辺縁を多く含む腫瘍は, 自動辺縁抽出の結果が医師のスケッチとは異なる傾向があったため, 形状認識結果にも違いが見られた。

3・2 辺縁形状認識手法の良悪性鑑別における評価

各形状認識法および各辺縁データを, 良悪性鑑別ロジックの辺縁形状認識の項目に適用したときの鑑別結果の評価および比較を, 悪性症例 78 症例, 良性症例 124 症例の合計 202 症例を用いて行った。この結果を表 2 に示す。

手動抽出辺縁を用いて, 辺縁形状認識のロジックにフラクタル法を適用した結果, 悪性症例に対して 60% (47/78), 良性症例に対して 73% (90/124), 全体の鑑別率として 68% (137/202) であった。また, 同じ手動抽出辺縁で鋸歯形状探索法を適用した結果, 悪性症例に対して 81% (63/78), 良性症例に対して 85% (106/124), 全体の鑑別率として 84% (169/202) であった。辺縁形状認識で認識率が高かつ

表2 各辺縁形状認識法における良悪性鑑別結果

Table 2 Classification results of mass in each method of recognition of mass contour forms.

	Benign	Malignant	All
Fractal dimension	73% (90/124)	60% (47/78)	68% (137/202)
Sawtooth region detection (manual extraction)	85% (106/124)	81% (63/78)	84% (169/202)
(automatic extraction)	73% (91/124)	73% (57/78)	73% (148/202)

表3 良悪性鑑別の失敗の原因

Table 3 Causes of the failures of the classification.

Term of failed analysis	Number of cases
Presence of surrounding retraction	12
Presence of stellate lesion or smooth boundary	9
Presence of sharp outline	4
Inapplicable to the diagnostic logic	8

た鋸歯形状探索法を用いた鑑別結果が優れており、また、 χ^2 検定による有意差が認められた ($p < 0.001$)。鑑別に失敗した33症例の原因の内訳を表3に示す。スピキュラ検出の失敗は12症例、辺縁形状認識の失敗は9症例、辺縁の明瞭度の判定に失敗したのは4症例であった。その他の8症例は、各項目を正しく判定しているが、医師の所見とは異なる鑑別結果となった症例であった。

良悪性鑑別結果において、辺縁による鑑別結果の比較を行った。鋸歯形状探索法を辺縁形状認識に適用し、自動抽出辺縁を用いた場合の鑑別結果は、悪性症例に対して73% (57/78)、良性症例に対して73% (91/124)、全体として73% (148/202) の鑑別率であった。これは、手動抽出辺縁を用いた場合の全体の鑑別率84% (169/202) と比較して精度が低下した。

4. 考 察

フラクタル次元を用いた辺縁形状認識法と局所的に鋸歯形状を探索する辺縁形状認識法を提案し検討を行った結果、手動抽出辺縁を使用した場合、フラクタル法の認識率72% (116/160) と比較して、鋸歯形状探索法は88% (141/160) と精度が優れていた。医師は辺縁全周ではなく特徴の強い辺縁を観察して辺縁所見を決定するため、辺縁全周から一つの特徴量を求めるフラクタル法よりも局所的に特徴を求める鋸歯形状探索法の方が形状認識には適していたと考えられる。

鋸歯形状探索法で認識に失敗した腫瘍の特徴として、microlobulatedの辺縁を含む割合が少ないこと、鋸歯形状の凹凸の変化が小さいこと、全周が淡いcircumscribedの辺縁を持つことが挙げられる。

自動抽出辺縁を使用して鋸歯形状探索法で辺縁形状認識を行った結果、認識率は76% (121/160) であった。手動抽出辺縁を使用したときの認識率88% (141/160) と比較して

精度は低下している。これは、辺縁が淡く大きさが1 cm程度の小さい腫瘍において、辺縁抽出の誤差の影響が原因であると考えられる。また、医師の主観的な辺縁所見と抽出された辺縁の特徴に違いが見られる場合があり、本手法はその違いに大きく依存する。この改善策として、医師のスケッチや所見と一致するような抽出結果を出力する辺縁抽出法の検討が必要であろう。

鋸歯形状探索法を鑑別ロジックの認識に用いて鑑別を行った結果、手動抽出辺縁を使用した場合、鑑別率は全体で84% (169/202) であった。同じ辺縁でフラクタル法を用いた場合の鑑別率68% (137/202) と比較して精度が向上し、鋸歯形状探索法は良悪性鑑別において有効であると考えられる。辺縁形状認識の結果が鑑別結果に大きな影響を与えているが、これは鑑別ロジックにおける辺縁形状に関する項目（「(3)周囲がぎざぎざである」および「(5)周囲がなめらかである」）は、その結果によっては最終的な評価点に最大2点の差が生じる重要度の高い項目となっており、辺縁形状認識に失敗すると良悪性鑑別も失敗する傾向にあるためといえる。鋸歯形状探索法を導入した鑑別システムにおいて鑑別に失敗した33症例のうち、辺縁形状認識が原因で鑑別に失敗した症例が9症例存在するが、鑑別率を向上させるためには、鑑別失敗の原因である辺縁形状認識をさらに検討する必要がある。鑑別に失敗したその他の24症例は、ロジックにおける別の項目の判定失敗によるものである。

医師にとって良悪性鑑別が困難な症例の中には、本手法では鑑別が容易な症例が含まれている可能性がある。その場合、医師の診断能力を補う効果が得られるため、医師が単独で診断を行う場合よりも鑑別率が高まることが期待される。しかし、これに関しては、医師による読影実験を含めた全体的な評価が必要であろう。また、良悪性鑑別結果や悪性度だけではなく、腫瘍陰影の重要な所見に関する特

徴を医師が理解しやすい形で提示することは、CAD システムにとって重要な課題である。本手法は、従来から多くなされてきた、複数の特徴量を抽出し、学習および識別関数の作成に基づくパターン認識とは異なり、医師の診断ロジックに沿った鑑別手法である。そのため、良悪性鑑別結果の根拠となる腫瘍の特徴を明確に医師に提示することができ、個々の腫瘍における CAD システムの出力結果に対する信用度を高めることが期待される。形状認識結果を提示することは、臨床的に有用であると予測されるが、これについても読影実験を行って評価する必要がある。

5. ま と め

良悪性鑑別ロジックを用いた良悪性鑑別システムの要素技術として、腫瘍辺縁の鋸歯形状領域を検出して良悪性の特徴量として用いる新たな腫瘍辺縁形状の認識法を提案した。その結果、鋸歯形状探索法において手動抽出辺縁を用いた場合、circumscribed の症例に対して 91% (116/127)、microlobulated の症例に対して 76% (25/33)、全体で 88% (141/160) の正解率が得られた。これはフラクタル法による分類結果 72% (116/160) を大きく上回り、鋸歯形状探索法の有効性を示した。また、本手法による分類結果を良悪性鑑別システムに適用した結果、悪性症例に対して 81% (63/78)、良性症例に対して 85% (106/124)、全体の鑑別率は 84% (169/202) であった。これは、フラクタル法を用いたときの良悪性鑑別結果と比較して精度が高かった。辺縁抽出を自動化した場合の鑑別率は 73% (148/202) であった。今後は、本手法による良悪性鑑別結果の臨床的な有用性を、読影実験によって評価する予定である。

謝辞 本研究を進めるにあたり、ご協力いただいた中日病院の森田孝子先生、名古屋大学の丹羽多恵先生、ならびに統計処理にご協力いただいた岐阜県立看護大学小澤和弘先生に感謝いたします。本研究の一部は、厚生労働省がん研究助成金 (大内班、縄野班) および文部科学省の科学研究費補助金の援助で行われました。

文 献

- 厚生労働省: 平成 14 年人口動態統計.
<<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai02/>>
- 堀田勝平: マンモグラフィ導入乳がん検診の動向. 健康文化. **39**, 2004.
- 松原友子, 笠井 聡, 関 和泰, 藤田広志, 原 武史, 遠藤登喜子: マンモグラムのためのコンピュータ診断支援システムの開発—腫瘍陰影の自動検出における低濃度領域抽出法の改善—. 日本乳癌検診学会誌. **7**(1): 87-101, 1998.
- Hatanaka Y, Hara T, Fujita H, Kasai S, Endo T, Iwase T: Development of an automated method for detecting mammographic masses with a partial loss of region. *IEEE Trans Med Imag.* **20**(12): 1209-1214, 2001.
- Nakagawa T, Hara T, Fujita H, Iwase T, Endo T: Automated contour extraction of mammographic mass shadow using an improved active contour model. *Proc of CARS 2004, International Congress Series 1268*, pp. 882-885.
- 五藤三樹, 森川聡久, 藤田広志, 原 武史, 遠藤登喜子: 乳房 X 線写真におけるスピキュラ自動検出のための多段階振り子フィルタの開発. *医用電子と生体工学.* **37**(2): 171-177, 1999.
- 原 武史, 谷 芳伸, 藤田広志, 遠藤登喜子: 乳房 X 線写真における腫瘍陰影の良悪性鑑別システムの開発. *Med Imag Tech.* **17**(5): 577-584, 1999.
- 福岡大輔, 原 武史, 藤田広志, 遠藤登喜子, 岩瀬拓士: 乳房 X 線写真における腫瘍良悪性鑑別システムの開発. *医用電子と生体工学.* **39**(1): 24-29, 2001.
- 中川俊明, 原 武史, 藤田広志: 局所的なパターンマッチングによる画像検索法. *電子情報通信学会論文誌. J85-D-II* (1): 149-152, 2002.
- 平子賢一, 藤田広志, 原 武史, 遠藤登喜子: 乳房 X 線写真における微小石灰化検出フィルタの開発—濃度勾配と 3 重リングフィルタ解析に基づく方法—. *電子情報通信学会論文誌. J78-D-II* (9): 1334-1345, 1995.
- Ibrahim N, Fujita H, Hara T, Endo T: Automated detection of clustered microcalcifications on mammograms: CAD system application to MIAS database. *Phys Med Biol.* **42**(12): 2577-2589, 1997.
- 市川徹子, 松原友子, 原 武史, 藤田広志, 遠藤登喜子, 岩瀬拓士: マンモグラムにおける乳腺の集中を伴う構築の乱れ領域の自動検出法. *電子情報通信学会論文誌. J87-D-II* (1): 348-352, 2004.
- Wu Y, Giger ML, Doi K, Vyborny CJ, Schmidt RA, Metz CE: Artificial neural networks in mammography: application to decision making in the diagnosis of breast cancer. *Radiology.* **187**: 81-87, 1993.
- Baker JA, Korngulth PJ, Lo JY, Williford ME, Floyd CE Jr: Breast cancer: Prediction with artificial neural networks based on BI-RADS standardized lexicon. *Radiology.* **196**(3): 817-822, 1995.
- Pohlman S, Powell KA, Obuchowski NA, Chilcote WA, Grundfest-Broniatowski S: Quantitative classification of breast tumors in digitized mammograms. *Med Phys.* **23**(8): 1337-1345, 1996.
- Huo Z, Giger ML, Vyborny CJ, Bick U, Lu P, Wolverton DE, Schmidt RA: Analysis of speculation in the computerized classification of mammographic masses. *Med Phys.* **22**(10): 1569-1579, 1995.
- Huo Z, Giger ML, Vyborny CJ, Wolverton DE, Schmidt RA, Doi K: Automated computerized classification of malignant and benign masses on digitized mammograms. *Acad Radiol.* **5**(3): 155-168, 1998.
- Bruce LM, Adhami RR: Classifying mammographic mass shapes using the wavelet transform modulus-maxima method. *IEEE Trans Med Imag.* **18**(12): 1170-1177, 1999.
- Sahiner B, Chan HP, Petrick N, Helvie MA, Goodsitt MM: Computerized characterization of masses on mammograms: The rubber band straightening Transform and texture analysis. *Med Phys.* **25**(4): 516-526, 1998.
- Sahiner B, Chan HP, Petrick N, Helvie MA, Hadjiiski LM: Improvement of mammographic mass characterization using speculation measures and morphological features. *Med Phys.* **28**(7): 1455-1465, 2001.
- Mudigonda NR, Rangayyan RM, Desautels JE: Gradient and texture analysis for the classification of mammographic masses. *IEEE Trans Med Imag.* **19**(10): 1032-1043,

- 2000.
22. Mudigonda NR, Rangayyan RM, Desautels JE: Detection of breast masses in mammograms by density slicing and texture flow-field analysis. *IEEE Trans Med Imag.* **20**(12): 1215-1227, 2001.
 23. Rangayyan RM, Mudigonda NR, Desautels JE: Boundary modeling and shape analysis methods for classification of mammographic masses. *Med Biol Eng Comput.* **38**(5): 487-496, 2000.
 24. 五藤三樹, 遠藤登喜子, 藤田広志: 乳房 X 線写真上の腫瘤陰影の良・悪性鑑別ロジックに関する研究. *医用電子と生体工学.* **34**(4): 352-357, 1996.
 25. 原 武史: フラクタル. 内田 勝監修, 藤田広志, 小寺吉衛編著, デジタル放射線画像. オーム社, 東京, 1998, pp. 42-47.
 26. マンモグラフィガイドライン委員会: マンモグラフィガイドライン. 医学書院, 東京, 1999, pp. 30-31.
 27. 中川俊明, 桜井寛之, 原 武史, 岩瀬拓士, 遠藤登喜子, 堀田勝平: 乳房 X 線画像における良悪性鑑別システムのための腫瘤陰影辺縁抽出法の検討. *電子情報通信学会技術研究報告.* **MI2003**(9): 48-54, 2003.

中川 俊明 (ナカガワ トシアキ)

平成 9 年藤田保健衛生大学衛生学部診療放射線技術学科卒業。平成 11 年鈴鹿医療科学大学大学院医療画像情報学研究科修士課程修了。平成 14 年岐阜大学大学院工学研究科博士後期課程電子情報システム工学専攻修了。現在、岐阜大学大学院医学系研究科産官学連携研究員。博士 (工学)。主に医用画像処理に関する研究に従事。



日本生体医工学会, 医用画像情報学会, 日本医用画像工学会, 日本放射線技術学会の会員。

桜井 寛之 (サクライ ヒロユキ)

岐阜大学大学院医学系研究科再生医科学専攻知能イメージ情報分野を平成 16 年度卒業。在籍時は、マンモグラムにおける腫瘤陰影の良悪性鑑別に従事。現在は、(株)トヨタコミュニケーションシステムにて SE として勤務。



原 武史 (ハラ タケシ)

昭和 43 年生まれ。平成 7 年 12 月岐阜大学大学院工学研究科退学, 同大学工学部応用情報学科技官。平成 9 年同助手。平成 13 年同助教授。平成 14 年同大学大学院医学系研究科再生医科学専攻助教授。工学博士。医用画像のための画像処理および画像認識, コンピュータ支援診断 (CAD) システムの開発に関する研究に従事。



日本生体医工学会, 電子情報通信学会, 医用画像情報学会, 日本医用画像工学会などの会員。

藤田 広志 (フジタ ヒロシ)

昭和 51 年岐阜大学工学部電気工学科卒業。昭和 53 年同大学大学院工学研究科修士課程修了。同年岐阜高専電気工学科助手, 昭和 61 年同助教授。この間, 昭和 58 ~ 61 年シカゴ大学ロスマン放射線像研究所客員研究員。平成 3 年岐阜大学工学部電子情報工学科助教授, 平成 7 年同教授, 平成 14 年同大学院医学系研究科教授 (再生医科学専攻・知能イメージ情報部門), 現在に至る。医療分野における画像情報処理 (特に, コンピュータ支援診断システムの開発) などの研究に従事。工学博士。



日本生体医工学会, 電子情報通信学会, 医用画像情報学会, 日本医用画像工学会, コンピュータ支援画像診断学会, 日本放射線技術学会, SPIE などの会員。

岩瀬 拓士 (イワセ タクジ)

昭和 56 年岐阜大学医学部卒業, 名古屋大学第一外科学教室に所属。名古屋第一赤十字病院外科勤務。昭和 62 年癌研究会附属病院外科。平成 8 年より愛知県がんセンター乳癌外科, 平成 14 年より癌研究会附属病院外科に勤務, 現在に至る。専門は乳癌の診断と治療。



日本生体医工学会, 日本乳癌学会, 日本乳癌検診学会, 日本外科学会, 日本癌学会, 日本癌治療学会ほかに所属。

遠藤 登喜子 (エンドウ トキコ)

昭和 48 年名古屋大学医学部卒業, 同年名古屋駅掖済会病院研修医。昭和 49 年同内科勤務。昭和 52 年愛知県がんセンター放射線診断部勤務。平成 2 年名古屋大学放射線科助手。平成 3 年同講師。平成 5 年同助教授。平成 7 年国立名古屋病院放射線科医長 (現, 国立病院機構名古屋医療センター)。平成 11 年名古屋大学医学部臨床教授へ委任, 現在に至る。専門分野: 画像診断, 特にマンモグラフィと超音波による診断。



所属学会: 日本医学放射線学会, 日本乳癌検診学会, 日本乳癌学会, 日本超音波医学会, 日本画像医学会, 日本消化器病学会, 日本生体医工学会, 日本医用画像学会, 日本臓臓病学会, 医用画像情報学会, コンピュータ支援画像診断学会, 日本血管撮影 IVR 学会など。

堀田 勝平 (ホリタ カツヘイ)

昭和 45 年金沢大学医学部附属診療放射線技師学校卒業。同年愛知県がんセンター病院放射線診断部。平成 9 年愛知県総合保健センター放射線検査部。平成 11 年愛知県がんセンター病院放射線診断部主任専門員。現在, 愛知県がんセンター中央病院放射線診断部室長。専門研究分野: 放射線画像処理。



所属学会: 日本放射線技術学会, 日本乳癌検診学会, 日本がん検診・診断学会。