

《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^{1,2)}。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).

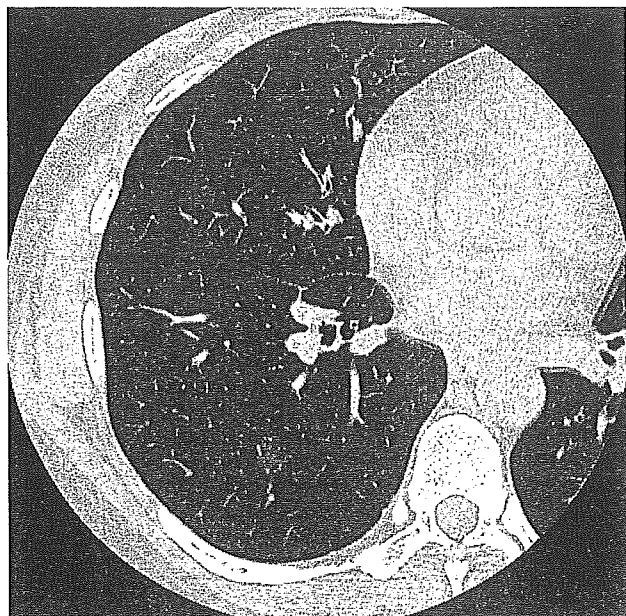


Fig. 1. Pure GGO 症例の典型例

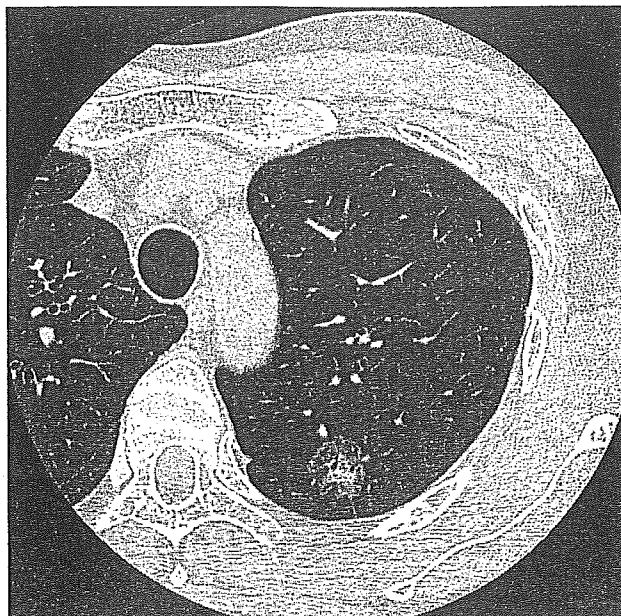


Fig. 2. Mixed GGO 症例の典型例

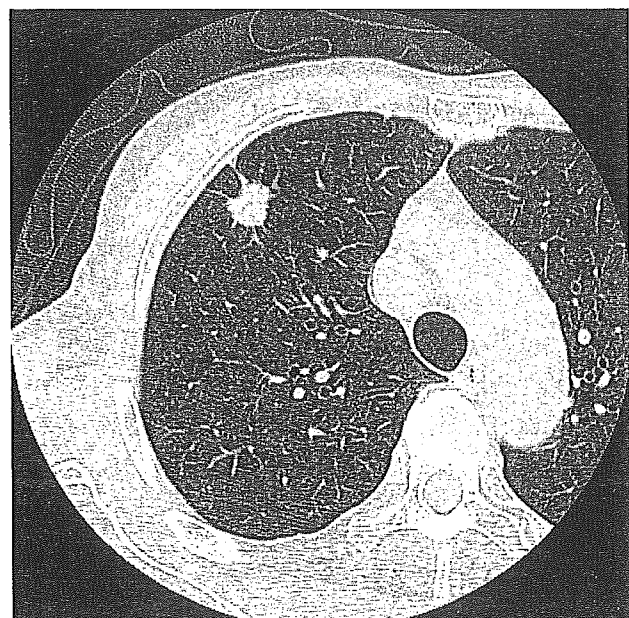


Fig. 3. Solid nodule 症例の典型例

(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³⁻⁷⁾。

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⁸⁾。GGO 病変の分類に従って pure GGO では約 6ヵ月後に 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ヵ月以内の TSCT にて確認され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

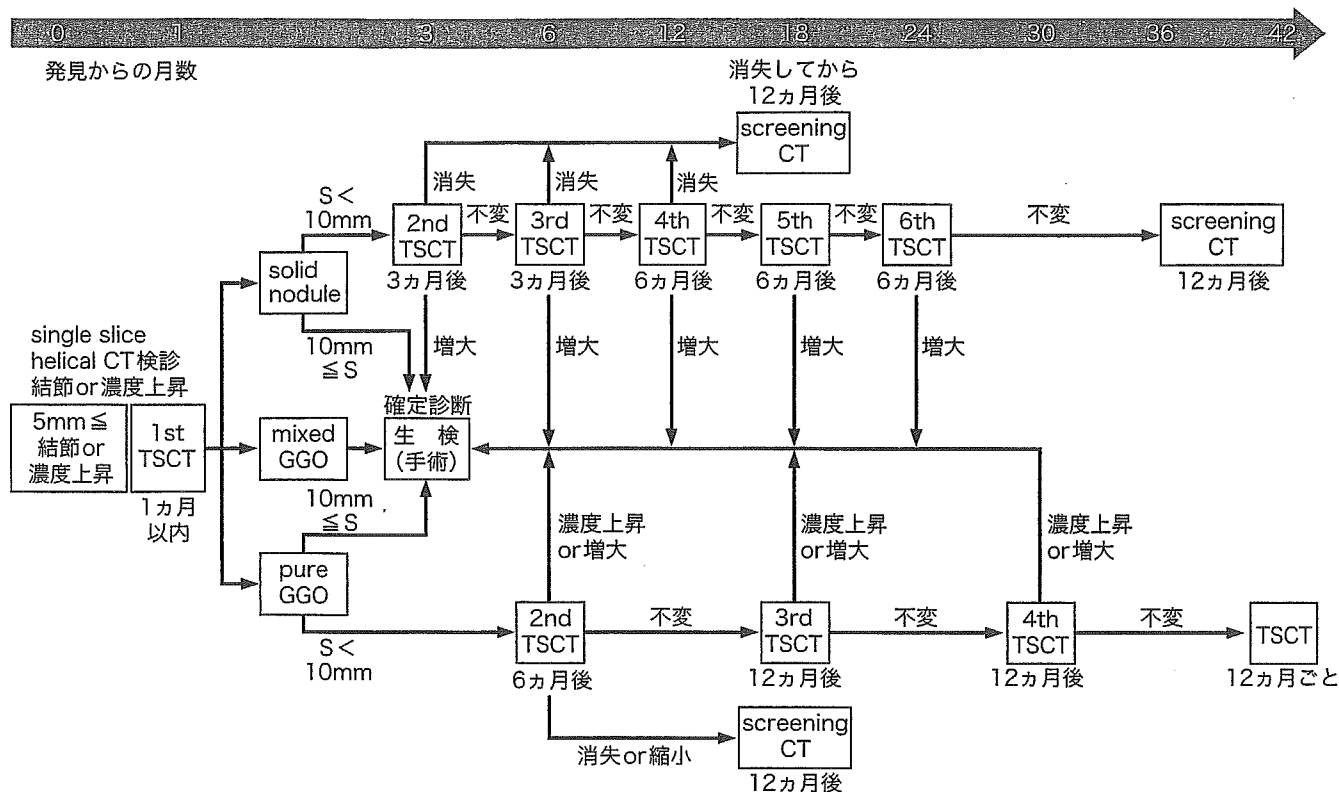


Fig. 4. 判定基準経過観察案

S : size, TSCT : thin-section CT.

TSCT は conventional CT と同時に実施する. サイズ 10 mm の判定は TSCT 上で行う. 最初の検診画像での拾い上げの 5 mm 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⁹⁾.

Pure GGO 病変に関して

見玉らは, 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 5 mm を超えるサイズ増大, 5 例で 5 mm 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¹⁰⁾. 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小型病変の多くが, この solid nodule である. サイズとしては径 5 mm 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 10 mm 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-PET¹¹⁾やダイナミック造影CT¹²⁾などが有用であると考えられる。

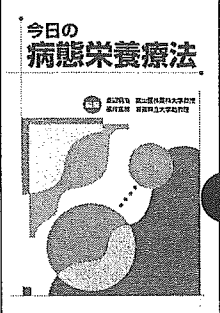
おわりに○

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。現在は人の視覚に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



発売中

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め。

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

南江堂

* 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*¹ 平野 靖*² 目加田 慶人*³ 村瀬 洋*⁴
 長谷川 純一*³ 鳥脇 純一郎*³ 関 順彦*⁵ 江口 研二*⁵
 松本 常男*⁶ 大松 広伸*⁷ 最上 博*⁸ 中田 昌男*⁹

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 値の一様性、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 値の一様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、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

*¹ 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 榊日立 IE システムソフト設計部

*² 名古屋大学情報連携基盤センター

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

*³ 中京大学生命システム工学部

*⁴ 名古屋大学大学院情報科学研究科

*⁵ 東海大学医学部

*⁶ 山口大学医学部

*⁷ 国立がんセンター東病院

*⁸ 国立病院機構四国がんセンター

*⁹ 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

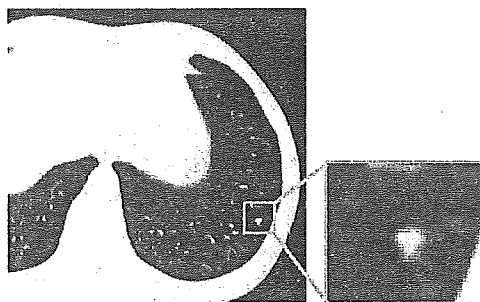


Fig. 1 Example of the inflammatory nodules.

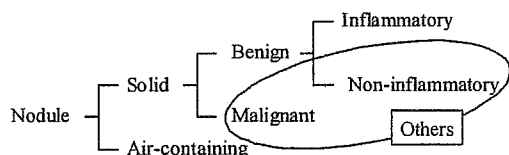


Fig. 2 Classification categories of nodules.

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

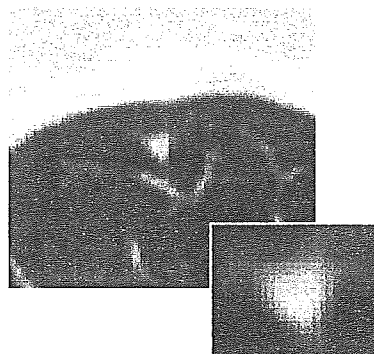


Fig. 3 An Example of the inflammatory nodule with polygonal borders.

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

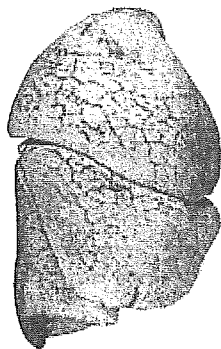


Fig. 4 Inflated fixed lung specimen [13].

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。

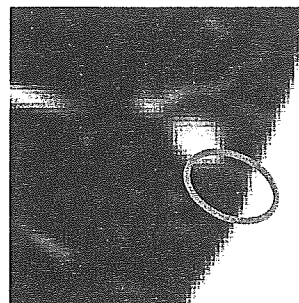


Fig. 5 Example of interlobular septum.

(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。

$$L = \frac{\sqrt{4\mu_{11}^2 + (\mu_{20} - \mu_{02})^2}}{\mu_{20} + \mu_{02}} \quad (2)$$

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

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

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_{line} 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

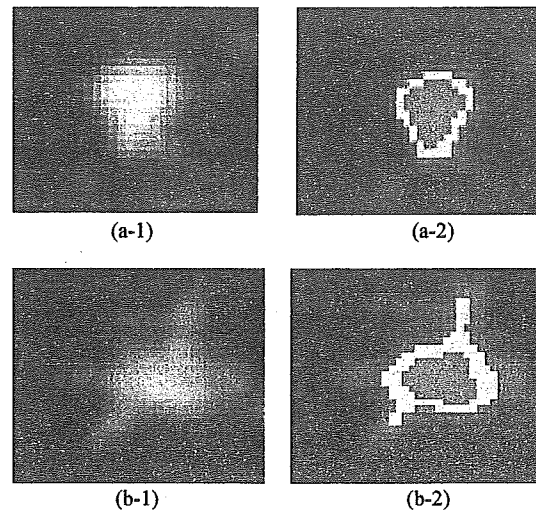


Fig. 6 Examples of area between nodule boundaries and isolines for quantifying the complexity of the nodule boundary.

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

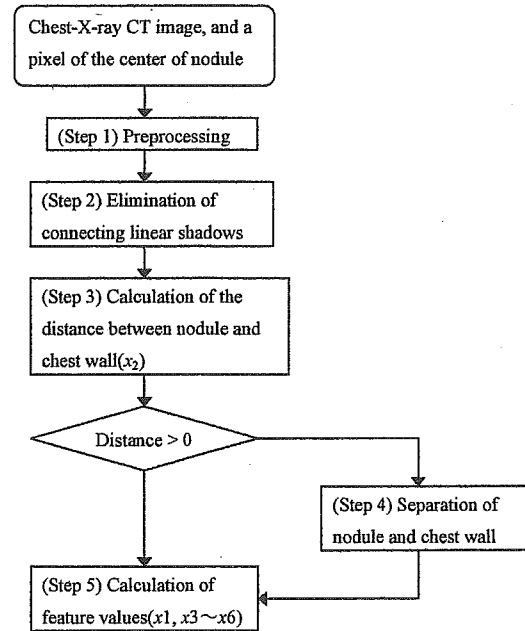


Fig. 7 Flow chart of the proposed method.

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なるように定めた。

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、結節が炎症性小结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。

$$x_{61} = \begin{cases} 0 & x_6 = -1 \\ 1 & \text{otherwise} \end{cases} \quad (5)$$

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

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	Inflammatory	Other
	Inflammatory	36
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 σ 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

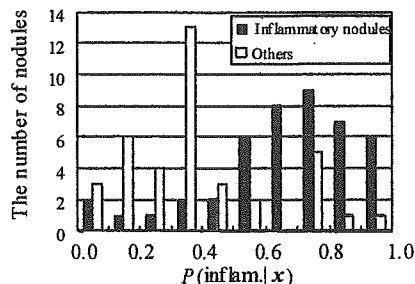


Fig. 8 Histogram of a posteriori probability $P(\text{inflam.}|x)$.

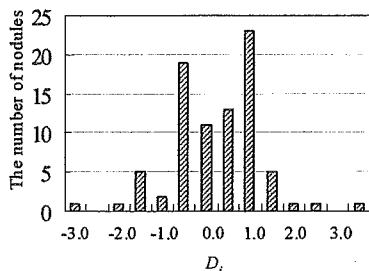


Fig. 9 Histogram of residual D_i for all samples.

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

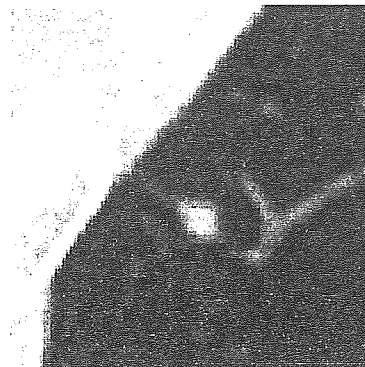


Fig. 10 An example of outlier. It is not inflammatory nodule but is similar to the inflammatory nodule from only using image features.

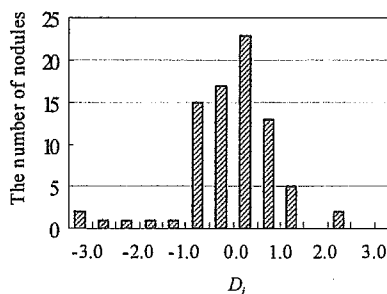


Fig. 11 Histogram of residual D_i for samples excluding outliers.

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。

これは、対象としている結節が充実型のみであるため、結節の境界は比較的明瞭であり、このような単純な処理でも抽出できているためである。しかし、今後はより多くの症例に適用できるように、さらに精度の高いセグメンテーション手法を取り入れる必要がある。

5. むすび

本論文では、胸部 X 線 CT 像における小結節の良悪性鑑別のための画像特徴の定量化とそれに基づく分類の試みについて述べた。ある種の良性的結節（炎症性小結節）には頻繁に観察される画像所見があり、それらを結節の直径、結節と胸壁との距離、結節の境界における直線状部分の割合、結節の辺縁形状の複雑さ、結節内部の CT 値のばらつき、胸壁との間の細線の可視性の合計 6 つの特徴量として定量化した。得られた特徴量ベクトルから、その結節が炎症性小結節であるか否かを判別するために、ロジスティック回帰分析を用い、炎症性小結節 44 個とその他の結節 39 個に適用した。L 法による判別実験を行ったところ、正診率は 0.80 であった。各特徴量の有意性の仮説検定により、結節の直径、および結節内部の CT 値のばらつきに対して、有意水準 0.05 で有意性が認められた。

炎症性小結節ではないにもかかわらず医師が指摘する画像特徴を有する結節や、非常に小さく結節自体の特徴量を適切に計算できないものが存在した。このような結節の存在が判別を困難にしている。そのため、結節の周辺構造を定量的に表現する特徴量の開発が必要である。また、本稿で提案した特徴量の計算方法の改善、炎症性小結節と診断される結節に多く見られる画像特徴の組み合わせの考慮などを行うことで、さらなる精度改善を試みる必要がある。

謝 辞

日頃より熱心に御討論いただく名古屋大学村瀬研究室の諸氏に感謝する。本研究の一部は、文部科学省 21 世紀 COE プログラム：「社会情報基盤のための音声・映像の知的統合」、文部科学省・日本学術振興会科学研究費補助金、厚生労働省がん研究助成金、ならびに文部科学省私学 HRC 補助金による。

文 献

- [1] 市川稚子, 河田佳樹, 仁木 登, 他: 良悪性鑑別における肺がん候補陰影の専門医判定結果の解析. 信学技報 **MI2001-76**: 105-110, 2002
- [2] 平野 靖, 長谷川純一, 鳥脇純一郎, 他: 胸部 CT 像からの 3 次元拡張ボロノイ分割による肺葉収縮の定量化. 第 11 回コンピュータ支援画像診断学会大会・第 10 回日本コンピュータ外科学会大会合同論文集, 2001, pp157-158
- [3] 河田佳樹, 仁木 登, 大松広伸: 胸部 3 次元 CT 像による肺野小型腫瘍の 3 次元曲率を用いた内部構造の解析. 信学論 D-II **J83-D-II(1)**: 209-218, 2000
- [4] 平野 靖, 目加田慶人, 長谷川純一, 他: 胸部 X 線 CT 像における血管・気管支集束の 3 次元集中度を用いた定量化. *Med Imag Tech* **15(3)**: 228-236, 1997
- [5] 近藤真樹, 平野 靖, 長谷川純一, 他: 3 次元胸部 X 線 CT 像による腫瘍影の含気型と充実型への分類およびその良悪性鑑別への応用. 信学技報 (MI) **MI2000-16**: 27-32, 2000
- [6] 金 亨燮, 前門雅岐, 石川聖二, 他: 肺 CT 像からのスリガラス状陰影候補領域抽出に関する一手法. 第 22 回医用画像工学会大会講演論文集 PP-14, 2003
- [7] 深野元太郎, 中村嘉彦, 滝沢徳高, 他: Eigen Nodul: 部分空間法を用いた胸部 X 線 CT 画像からの肺結節認識. 第 22 回医用画像工学会大会講演論文集 OP4-15, 2003
- [8] Shah S, McNitt-Gray M, Rogers S et al: Computer-aided lung nodule diagnosis using a simple classifier. *Proc Computer Assisted Radiology and Surgery* 2004, pp952-955
- [9] Arimura H, Li Q, Korogi Y et al: Development of CAD scheme for automated detection of intracranial aneurysms in magnetic resonance angiography. *Proc Computer Assisted Radiology and Surgery* 2004, pp1015-1020
- [10] 平野 靖, 長谷川純一, 鳥脇純一郎, 他: 3 次元胸部 X 線 CT 像からのインタラクティブな肺腫瘍領域の抽出と良悪性鑑別への応用. 電子情報通信学会論文誌 D-II **J87-D-II(1)**: 237-247, 2004
- [11] Kawata Y, Niki N, Ohmatsu H et al: Computer-aided differential diagnosis of pulmonary nodules based on a hybrid classification approach. *Proc SPIE Medical Imaging* **4322**: 1796-1806, 2001
- [12] Swensen SJ, Jett JR, Sloan JA et al: Screening for Lung Cancer with Low-Dose Spiral Computed Tomography. *Am J Respir Crit Care Med* **65**: 508-513, 2002
- [13] 池添潤平, 村田喜代史 編: 胸部の CT. メディカル・サイエンス・インターナショナル, 1998
- [14] 森田洋介, 宮下和人, 平野 靖, 他: 胸部 X 線 CT 像からの炎症性小結節認識のための 3 次元形状特徴量の開発. 信学技報 **MI2003-111**: 79-84, 2004
- [15] 大津展之, 栗田多喜夫, 関田 巖: パターン認識—理論と応用—. 朝倉書店, 1996
- [16] 末永康仁, 鳥脇純一郎, 福村晃夫: 濃淡図形処理のための Range フィルタとその応用. 信学論 D **57-D(1)**: 23-30, 1974

- [17] 早瀬陽介, 草薙 卓, 目加田慶人, 他: 図形形状特徴と最小方向差分フィルタによる3次元胸部CT像からの小結節検出. 信学技報(MI) **MI2002-90**: 59-64, 2003
- [18] 重本加奈恵, 滝沢穂高, 山本真司, 他: 3次元結節・血管モデルとテンプレートマッチングを用いた胸部X線CT画像からの結節陰影の高速認識. Med Imag Tech **21(2)**: 147-156, 2003
- [19] Oda T, Saita S, Kubo M et al: Nodule detection algorithm based on multislice CT images for lung cancer screening. Proc SPIE Medical Imaging **5370**: 1083-1090, 2004
- [20] 丹後敏郎, 山岡和枝, 高木晴良: ロジスティック回帰分析 - SAS を利用した統計解析の実例 -. 朝倉書店, 東京, 1996
- [21] D.R.Cox 著, 後藤昌司, 畠中駿逸, 田崎武信 訳: 二値データの解析. 朝倉書店, 東京, 1980
- [22] 鳥脇純一郎: 認識工学. コロナ社, 東京, 1992

[付 録]

A. ロジスティック回帰モデルへの当てはめ

本文では, 以下のようにした [20, 21]. ある結節に対する特徴量ベクトル $\mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_5, x_{61}, x_{62})^T$ が与えられたとき, その結節が炎症性小結節である事後確率 $P(\text{inflam.}|\mathbf{x})$ は

$$P(\text{inflam.}|\mathbf{x}) = \frac{1}{1 + \exp(-Z)} \tag{A1}$$

と表現される. ただし, Z はパラメータベクトル $\boldsymbol{\beta} = (\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_5, \beta_{61}, \beta_{62})^T$ を用いて次式で定義される.

$$Z = \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_5 x_5 + \beta_{61} x_{61} + \beta_{62} x_{62} \tag{A2}$$

B. ロジスティック判別

判別には, カテゴリの事前確率が等しいと仮定したロジスティック判別を用いる. すなわち, 特徴量ベクトルが \mathbf{x} である結節に対して上記の $P(\text{inflam.}|\mathbf{x})$ を計算し, $P(\mathbf{x}) > 0.5$ であれば炎症性小結節, そうでないならその他の結節と判別す

る. パラメータベクトル $\boldsymbol{\beta}$ は学習サンプルから最尤推定により決定したものをを用いる. 最尤推定では, 次式の数尤度 $L(\boldsymbol{\beta})$ を最大化するパラメータベクトル $\boldsymbol{\beta}$ を決定する.

$$L(\boldsymbol{\beta}) = \log \left\{ \prod_{i=1}^n P(\text{inflam.}|\mathbf{x}^{(i)})^{y^{(i)}} (1 - P(\text{inflam.}|\mathbf{x}^{(i)}))^{1-y^{(i)}} \right\} \tag{A3}$$

ただし, 添字 i は結節サンプルの番号, n は学習サンプルの総数, $P(\text{inflam.}|\mathbf{x}^{(i)})$ は結節 i が炎症性小結節である事後確率 $P(\text{inflam.}|\mathbf{x})$, $y^{(i)}$ は結節 i が炎症性小結節なら 1, そうでないなら 0 となる変数である.

C. モデルの適合性

モデルの適合性を検証するには, 規準化した残差

$$D_i = \frac{y^{(i)} - P(\text{inflam.}|\mathbf{x}^{(i)})}{\sqrt{P(\text{inflam.}|\mathbf{x}^{(i)})(1 - P(\text{inflam.}|\mathbf{x}^{(i)})}} \tag{A4}$$

がモデル適合時に, 標本の大きさが大きくなるにしたがって漸近的に標準正規分布に従うことを利用する.

D. 変数の有意性

特徴量 x_k が有意な寄与をするか否かは, 帰無仮説 H_0 を “(A2) 式における β_k は 0 と等しい” とした仮説検定で判断される. 具体的には, 任意の特徴量 x_k に対応する β_k の値を 0 としたとき, $\beta_k = 0$ とする前後の $\boldsymbol{\beta}$ の最尤推定値をそれぞれ $\boldsymbol{\beta}'$, $\boldsymbol{\beta}''$ とし, $\boldsymbol{\beta}'$, $\boldsymbol{\beta}''$ の次元数をそれぞれ a , b とすると,

$$\chi_0^2 = 2\{L(\boldsymbol{\beta}') - L(\boldsymbol{\beta}'')\} \tag{A5}$$

は自由度 $(a-b)$ の χ^2 分布に従う. (A5) 式の値が自由度 $(a-b)$ の χ^2 分布における有意水準 α での棄却域に属するとき, 帰無仮説 H_0 は棄却でき, 該当する変数が有意水準 α で有意であると判断できる.

Method for Identifying Inflammatory Nodules from Lung Nodules Extracted from Chest X-ray CT Images for Computer-Aided Diagnosis

Kazuto MIYASHITA^{*1}, Yasushi HIRANO^{*1}, Yoshito MEKADA^{*2}, Hiroshi MURASE^{*1},
Jun-ichi HASEGAWA^{*2}, Junichiro TORIWAKI^{*2}, Nobuhiko SEKI^{*3}, Kenji EGUCHI^{*3},
Tsuneo MATSUMOTO^{*4}, Hironobu OHMATSU^{*5}, Hiroshi MOGAMI^{*6}, Masao NAKATA^{*7}

^{*1} Nagoya University

^{*2} Chukyo University

^{*3} Tokai University

^{*4} Yamaguchi University

^{*5} National Cancer Center Hospital East

^{*6} National Hospital Organization Shikoku Cancer Center

^{*7} Kawasaki Medical School

In this paper, we propose a method for identifying a type of benign nodules known as "inflammatory nodules" seen in thin-slice chest X-ray CT images. It may be possible to determine whether such nodules are benign based on the observation of medical findings without biopsy or follow-up. We quantified such medical findings using six features. Four features were related to the nodule itself (ratio of the linear part of the boundary to the entire boundary, diameter, morphological complexity, and variation in CT values within the nodule) and two features were related to the relationships between the nodule and the chest wall near the nodule (distance between them and the presence of interlobular septa). In order to identify inflammatory nodules, we used a logistic regression model. This method was applied to 83 patients with small, solid nodules, including 44 patients with inflammatory nodules. The accuracy of identification was 80%. We also performed hypothesis testing for the significance of the proposed features. It was confirmed that two of the features (diameter and variation in CT values within the nodule) were significant.

Key words: Inflammatory nodule, Benign/malignant discrimination, Chest X-ray CT images, Logistic regression analysis, Computer-aided diagnosis

Med Imag Tech 23(3): 161-171, 2005



宮下和人 (みやした かずと)

2004年名古屋大学博士課程前期課程(情報工学専攻)了。現在、(株)日立IEシステムソフト設計部。在学中は胸部X線CT像に対する診断支援に関する研究に従事。



平野 靖 (ひらの やすし)

1995年名大・工・電子情報卒。1997年同大学院博士課程前期課程(電子情報学専攻)了。1999年同大学院博士課程後期課程(情報工学専攻)了。2000年同大学院工学研究科助手。2002年同大情報連携基盤センター助手。2004年同大情報連携基盤センター助教授。博士(工学)。1998年4月より1999年11月まで日本学術振興会特別研究員(DC2)。1999年12月より2000年3月まで日本学術振興会特別研究員(PD)。3次元画像処理とその肺腫瘍の良悪性鑑別への応用に関する研究に従事。電子情報通信学会学会、日本生体医工学学会、コンピュータ支援画像診断学会、およびIEEE各会員。1998年度本学会論文賞。



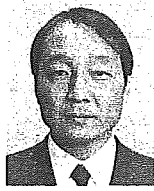
目加田慶人 (めかだ よしと)

1991年名大・工・情報卒。1996年同大学院博士後期課程修了。1996年宇都宮大学工学部情報工学科助手。2001年名古屋大学大学院工学研究科情報工学専攻助教授。2004年より中京大学生命システム工学部教授。現在に至る。画像処理・パターン認識とその医用応用、信号処理などの研究に従事。博士(工学)。電子情報通信学会、IEEE、コンピュータ支援画像診断学会、胸部CT検診研究会各会員。



村瀬 洋 (むらせ ひろし)

1978年名大・工・電気卒。1980年同大学院修士課程了。同年日本電信電話公社(現NTT)入社。1992年から1年間米国コロンビア大客員研究員。2003年から名古屋大学大学院情報科学研究科教授。現在に至る。文字・図形認識、コンピュータビジョン、マルチメディア認識の研究に従事。工博。1994年IEEE-CVPR最優秀論文賞。2001年高柳記念奨励賞。2002年電子情報通信学会業績賞。2003年文部科学大臣賞他受賞。2004年IEEE Trans.MM論文賞。他受賞。電子情報通信学会、情報処理学会、IEEE各会員。



長谷川純一 (はせがわ じゅんいち)
 1974年名古屋大学工学部電気学科卒、1979年同大学大学院博士課程了。同年名古屋大学工学部助手、1986年同講師。1987年中京大学教養部助教授、1992年同情報科学部教授、2004年同生命システム工学部教授。工博。パターン認識、画像理解とそれらの医療・スポーツへの応用に関する研究に従事。日本生体医工学会、コンピュータ支援画像診断学会、電子情報通信学会、情報処理学会などの会員。1991、1996、1998年度本学会論文賞。



鳥脇純一郎 (とりわき じゅんいちろう)
 1962年名大・工・電子卒。1967年同大学院博士課程了。同年4月名古屋大学工学部助手。以降、1970年助教授、1974年名古屋大学大型計算機センター助教授、1980年豊橋技術科学大学情報工学系教授、1983年名古屋大学工学部電子工学科教授、1985年4月同情報工学科(1994年4月より大学院工学研究科情報工学専攻)教授、2003年4月中京大学情報科学部教授を経て、2004年4月中京大学生命システム工学部教授、名古屋大学名誉教授。工博。パターン認識、画像処理、グラフィックスおよびそれらの医学情報処理への応用に関する研究に従事。著書「画像理解のためのデジタル画像処理I、II」(昭晃堂)。「パターン情報処理の基礎」(朝倉書店)、「認識工学」(コロナ社)、「3次元デジタル画像処理」(昭晃堂)、情報処理学会、日本生体医工学会、コンピュータ支援画像診断学会、人工知能学会、画像電子学会、IEEE各会員。



関 順彦 (せき のぶひこ)
 1994年防衛医科大・医卒。同大学第3内科を経て、1996年大阪医科大学第一内科で一般呼吸器診療に従事。その後、2000年国立病院四国がんセンターで呼吸器内科レジデント、2002年東海大学病院呼吸器内科助手を経て、2005年より同腫瘍内科助手として肺癌の治療と画像診断に従事。現在、末梢型肺腺癌の発生と進展過程につきCT画像と分子生物学的アプローチを主体として研究中。



江口研二 (えぐち けんじ)
 1973年慶応大学医学部卒、同放射線科教室を経て、1975年から国立がんセンター呼吸器レジデント、1979年同病院内科、1987年米国 Mayo Clinic, Visiting Physician、国立がんセンター病院内科医長、1997年国立病院四国がんセンター副院長を経て、2002年2月から東海大学医学部医学科内科学系呼吸器内科教授。専門は、胸部腫瘍の画像診断と薬物療法である。肺癌の低線量ヘリカルCT検診や早期診断法について現場での技術向上の重要性を認識し、コンピュータによる診断支援技術の開発を注目している。日本内科学会、呼吸器学会、肺癌学会、気管支学会、臨床腫瘍学会、癌学会、癌治療学会、緩和医療学会などに所属している。



松本常男 (まつもと つねお)
 1976年山口大学医学部卒業、医学博士(山口大)。助手、講師を経て、1995年より山口大学医学部放射線科(現構造制御病態学・放射線医学講座)助教授。1990年より1年間シカゴ大学カートロスマン研究所にて胸部単純写真のコンピューター支援診断についての研究で留学。専門は画像診断、とくに胸部画像診断。肺癌集団検診、胸部画像におけるCADなどの研究に従事。腫瘍学を画像から解析することを目標に研究している。日本放射線学会、日本呼吸器学会、日本肺癌学会、日本気管支学会、日本結核病学会会員などに所属。



大松広伸 (おおまつ ひろのぶ)
 1988年旭川医科大学医学部卒。同年同大学第1内科入局。呼吸器科学、循環器病学の臨床研究に従事。1990年国立がんセンター肺内科レジデントとして、肺癌の診断、治療の臨床研究に従事。1993年国立がんセンター東病院呼吸器科にて、肺癌の診断、治療の臨床研究に従事。現在、末梢型肺癌の早期診断について、CT画像を中心に研究中。



最上 博 (もがみ ひろし)
 1980年愛媛大学医学部卒。現在、国立病院機構四国がんセンター放射線診断科医長。画像診断に関する研究に従事。



中田昌男 (なかた まさお)
 1985年岡山大学医学部卒、同年岡山大学医学部大学院第二外科学教室入学、1990年寺岡記念病院外科、1993年国立病院四国がんセンター外科、2003年川崎医科大学(胸部心臓血管)助教授。小型肺癌の手術適応に関する研究に従事。

* * *

Development of a Novel Computer-Aided Diagnosis System for Automatic Discrimination of Malignant From Benign Solitary Pulmonary Nodules on Thin-Section Dynamic Computed Tomography

Kiyoshi Mori, MD,* Noboru Niki, PhD,† Teturo Kondo, MD,* Yukari Kamiyama, MD,* Teturo Kodama, MD,* Yoshiki Kawada, PhD,† and Noriyuki Moriyama, MD,‡

Objectives: As an application of the computer-aided diagnosis of solitary pulmonary nodules (SPNs), 3-dimensional contrast-enhanced (CE) dynamic helical computed tomography (HCT) was performed to evaluate temporal changes in the internal structure of nodules to differentiate between benign nodules (BNs) and malignant nodules (MNs).

Methods: There were 62 SPNs (35 MNs and 27 BNs) included in this study. Scanning (2-mm collimation) was performed before and 2 and 4 minutes after CE dynamic HCT. The CT data were sent to a computer, and the pixels inside the nodule were characterized in terms of 3 parameters (attenuation, shape index, and curvedness value).

Results: Based on the CT data at 4 (MN: 1.81–27.1, BN: –42.8 to –3.29) minutes after CE–dynamic HCT, a score of 0 or higher can be assumed to indicate an MN.

Conclusions: Three-dimensional computer-aided diagnosis of the internal structure of SPNs using CE dynamic HCT was found to be effective for differentiating between BNs and MNs.

Key Words: coin lesion, pulmonary, computer-aided design, lung neoplasms, radiographic image enhancement, tomography, x-ray computed

(*J Comput Assist Tomogr* 2005;29:215–222)

The morphologic imaging diagnosis of solitary pulmonary nodules (SPNs) has been performed based on qualitative findings, mainly in computed tomography (CT) images, identified by diagnosticians when evaluating the character-

istics of the nodule's margins, internal structure, and relations to surrounding structures.^{1–3} The interpretation of these findings tends to differ, however, depending on the person performing the diagnosis, and diagnostic standards for differentiating between benign nodules (BNs) and malignant nodules (MNs) have yet to be established. The quantitative diagnosis of such lesions has been attempted based on the measurement of attenuation in the nodule. Attenuation has been used for the objective assessment of the internal structure of nodules and for the differential diagnosis of BNs and MNs.⁴ There have also been reports on the use of contrast medium to evaluate changes in attenuation in nodules over time to differentiate between BNs and MNs.^{5–8} In these studies, however, the attenuation in the nodules was measured in only a few slices. Moreover, because the region of interest (ROI) within the lesion was specified manually, the attenuation obtained showed a large degree of variation in different slices.

The use of helical scanning has facilitated the acquisition of volume data for the entire lesion, making it possible to analyze these image data using a computer.^{9–11} In the present study, images of the entire lesion were obtained using contrast-enhanced (CE) dynamic helical computed tomography (HCT), and the changes in the density of the lesion over time were calculated with a computer and quantified in a 3-dimensional (3D) perspective for the differential diagnosis of BNs and MNs.

SUBJECTS AND METHODS

CT Imaging Conditions

Computed tomography images were obtained using an Xpress/SX system (Toshiba Corporation, Tokyo, Japan). The scanning parameters were a patient couch-top movement speed of 2 mm/s, a beam width of 2 mm, a tube voltage of 120 kV, a tube current of 200 mA, 1-second scanning, and an ROI of 200 mm. A total of 100 mL nonionic contrast medium (Iopamiron 300 Syringe; Nihon Schering, Tokyo, Japan) was injected at a rate of 2 mL/s using an autoinjector through a peripheral forearm vein. With the patient placed in the supine position and receiving supplemental oxygen via a nasal cannula (2 L/min), helical scanning covering the entire lesion (40–50 mm) was performed 3 times during breath-holding (before enhancement and 2 and 4 minutes after the start of

Received for publication August 10, 2004; accepted January 3, 2005.

From the *Department of Thoracic Diseases, Tochigi Cancer Center, Tochigi, Japan, †Department of Optical Science, University of Tokushima, Tokushima, Japan, and ‡Department of Radiology, National Cancer Center, Tokyo, Japan.

Supported in part by a grant-in aid for cancer research from the Ministry of Health and Welfare of Japan and the Second-Term Comprehensive 10-Year Strategy for Cancer Control.

Reprints: Kiyoshi Mori, Department of Thoracic Diseases, Tochigi Cancer Center, 4-9-13 Younan, Utsunomiya, Tochigi 320-0834, Japan (e-mail: kmori@tcc.pref.tochigi.jp).

Copyright © 2005 by Lippincott Williams & Wilkins

contrast injection). Images were reconstructed at 1-mm intervals using a 180° algorithm.

Evaluation of CT Images

CT Image Processing

The tumor lesion was extracted from the thin-section CT images and then reconstructed to obtain a 3D CT image of the tumor.⁹ The density was then calculated by characterizing the pixels inside the extracted nodule in terms of 3 parameters (attenuation, shape index, and curvedness value). Based on the calculated density values within each nodule before enhancement and 2 and 4 minutes after the start of injection, a linear discriminant function score was obtained for each time point.

Extraction of Lesions

After the reconstruction of 3D images from the thin-section CT images, ROIs containing the nodules were extracted from these images (Fig. 1). Using a deformable surface model, the nodules were then extracted from these ROIs.^{9,12} In some cases, the nodules were located adjacent to the pleura. In such cases, preprocessing was required for extracting the region of the lung fields to separate the pleura from the nodules.¹⁰ The segmentation of the nodule was based on a thresholding technique and selection of object connected components. In the present study, a method based on the deformable surface model proposed by Caselles et al¹² was used for extracting nodular regions with various density distributions.¹⁰ This approach is based on deforming 3D surfaces, represented by level sets, toward the nodule boundary to be extracted in the 3D images. It automatically handles the changes in the surface topology during deformation. In this method, the nodular region is extracted by placing the initial curved surface within the nodule and then transforming the surface to conform to the margins of the nodule using a formula for the curved surface.¹² In this way, excessive overflow of blood vessels and bronchi relative to the curved surface can be prevented by adjusting the end points for curved surface transformation.¹⁰

Display and Assessment of Characteristic Values Within the Lesion

The pixels in the ROI, including the nodule, were expressed locally using a combination of 3 parameters: the attenuation, shape index, and curvedness value (Figs. 2, 3).^{13,14}

The shape index and curvedness value are defined by the 3D curvature of the curved surface. The shape index ranges from 0 to 1. As the shape index approaches 0, the surface becomes increasingly convex (peak surface), and as the shape index approaches 1, the surface becomes more concave (pit surface). Thus, subtle curved surface structures can be expressed in numeric form. The curvedness value reflects the degree of curvature and ranges from 0 to 1. As the curvedness value approaches 0, the surface becomes flatter with less curvature. The concepts of the shape index and curvedness value can be easily understood when these 2 parameters are used for the curved surface of the tumor margins (boundary structures between the periphery of the nodule and the surrounding lung). These parameters, the shape index and curvedness value, obtained from the 3D curvature represent the concavoconvex structure of the curved surface and the degree of curvature of the curved surface, which are both determined from the relations between the target pixels and their adjacent pixels. These parameters can be regarded as indices of the uneven distribution of attenuation within the nodule. The histograms of the shape index, curvedness value, and attenuation within the nodule are obtained, and the scale of each histogram serves as a histogram characteristic value.¹⁴ The Fisher linear discriminant classifier is commonly used in pattern classification and is an optimal classifier when the sample distributions are multivariate normal with equal covariance matrices.¹⁵ The linear discriminant classifier was designed by using the histogram features. A leave-one-out procedure was performed to provide a less biased estimation of the performance of the linear discriminant classifier.¹⁶ In this procedure, 1 nodule image is left out from the classifier design group and a linear discriminant function is formulated using the design group. The discriminant score is computed for the case that is left out by using the linear discriminant function obtained. This process cycles through the data set until every

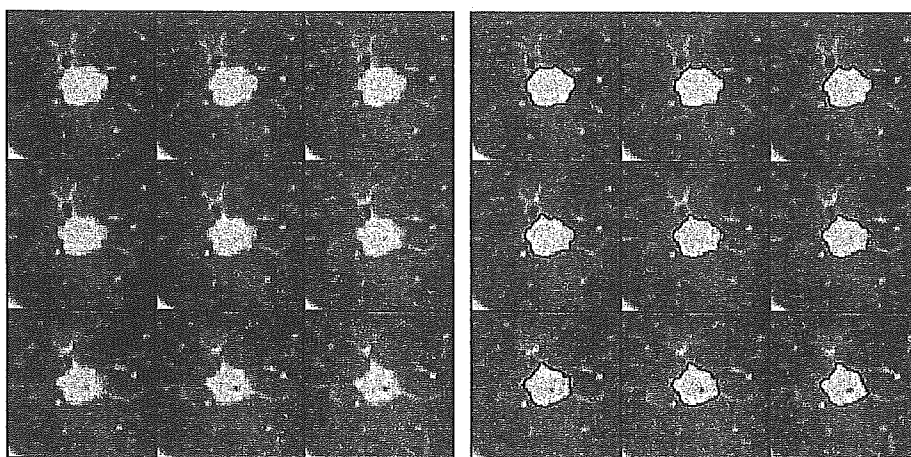
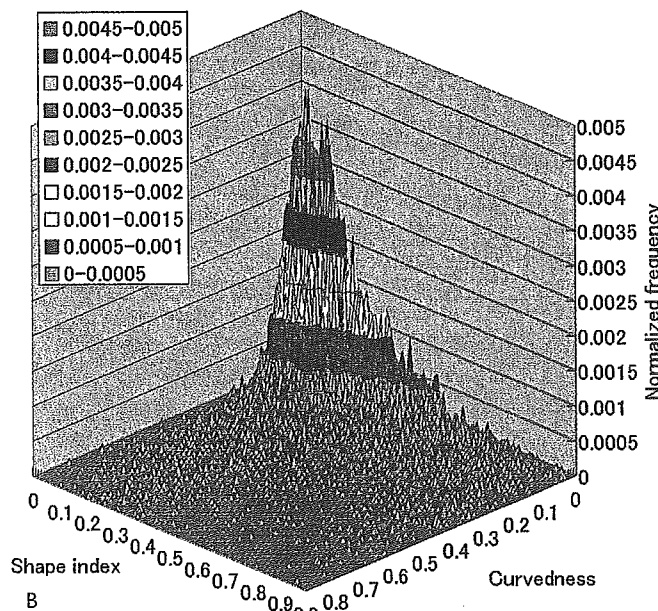
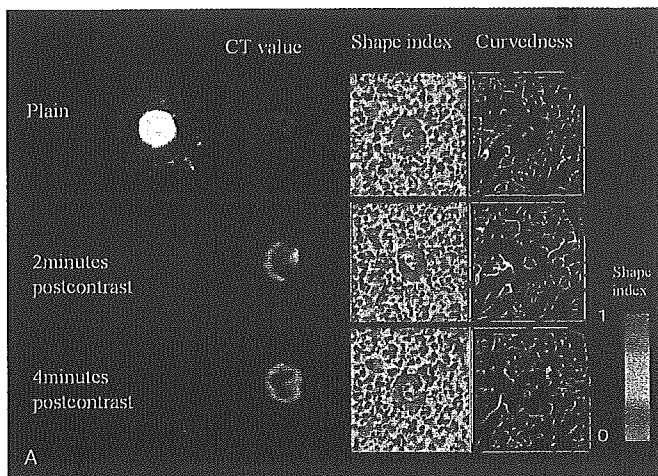


FIGURE 1. Extraction of a pulmonary nodule (case 8).



score in differentiating between BNs and MNs. Statistical significance was assessed using the unpaired Student *t* test.

Subjects

The subjects in this study were 72 consecutive patients who had undergone chest CT for the detailed examination of SPNs at our department from February 1998 to April 2000. They had only 1 target nodule by CT. Ten patients were not included in the assessment in this study, because CT images of the entire lesion could not be obtained over time (before contrast enhancement and 2 and 4 minutes after contrast enhancement) in these patients because of patient respiratory motion. The remaining 62 patients were evaluated. The mean

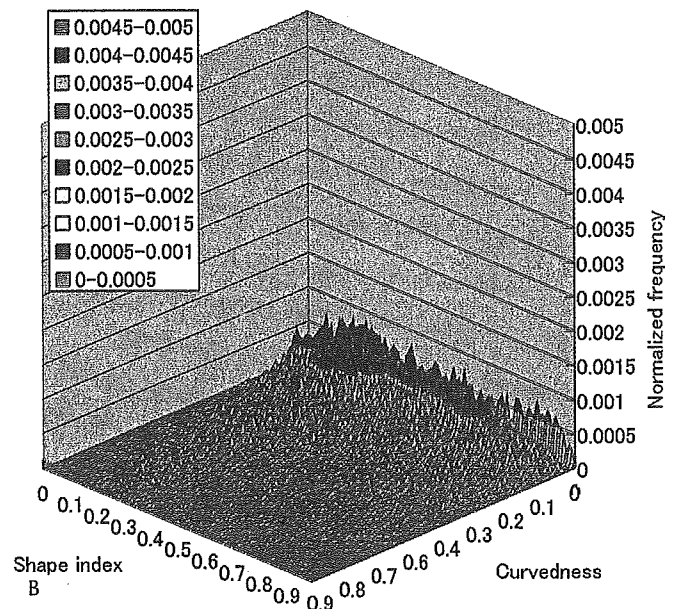
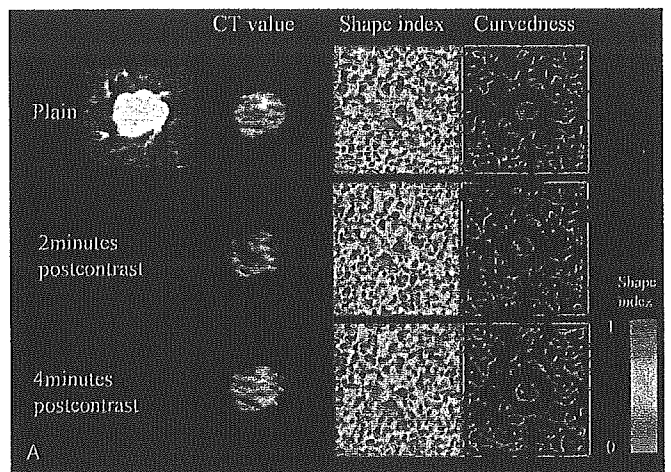


FIGURE 2. A, Characteristic values for a benign nodule (BN; case 37). B, Shape spectra showing a combination of the shape index and curvedness value 4 minutes after contrast enhancement. The z axis shows frequency. Most pixels inside a BN have a shape index close to 0 and a low curvedness value. This indicates that pixels inside a BN are mainly of the peak surface type with a smoothly curved surface.

FIGURE 3. A, Characteristic values for a malignant nodule (MN; case 8). B, Shape spectra showing a combination of the shape index and curvedness value 4 minutes after contrast enhancement. Compared with a benign nodule (BN), pixels inside an MN show a wide distribution of shape index values, ranging from 0 to 1, and a high curvedness value. This indicates that pixels inside an MN tend to have pixels other than the peak surface type compared with a BN.

nodule image is used. The overall evaluation time was approximately 4 minutes, including selection of the ROI from the CT images, extraction of the nodule, characterization of the pixels inside the nodule, and calculation of the linear discriminant function scores.

In the present study, each linear discriminant function score was computed from the shape index, curvedness value, and attenuation at each time point: before contrast enhancement and 2 and 4 minutes after the start of enhancement. The malignancy of SPNs was then retrospectively analyzed based on the scores obtained.

In addition, receiver operating characteristic curves were used to evaluate the effectiveness of the linear discriminant

diameter of all nodules was 14 mm (range: 5–25 mm), with a mean diameter of 17 mm (range: 8–25 mm) for MNs and 10 mm (range: 5–17 mm) for BNs. These nodules were classified as 35 malignant lesions (primary lung carcinoma in 33 patients [adenocarcinoma in 31 patients and squamous cell carcinoma in 2 patients] and metastatic pulmonary tumor in 2 patients [breast cancer and colon cancer in 1 patient each]; Table 1) and 27 benign lesions (nonspecific benign lesion in 16 patients, granuloma in 4 patients, hamartoma in 3 patients, organized pneumonia in 1 patient, tuberculoma in 1 patient, pulmonary infarction in 1 patient, and pneumonia in 1 patient; Table 2). The primary lung carcinomas were surgically resected in 29 patients, with the exception of 4 patients with adenocarcinoma. The pathologic stage of the resected tumor

was histopathologically graded as stage I in 24 patients, stage II in 1 patient, and stage III in 4 patients. The degree of differentiation of the adenocarcinomas in 27 patients was highly differentiated in 11 patients, moderately differentiated in 14 patients, and poorly differentiated in 2 patients. Metastatic lung tumors were found in these 2 patients based on CT fluoroscopy-guided biopsy. Benign lesions were surgically resected in 4 patients (granuloma, organized pneumonia, tuberculoma, and pulmonary infarction) and identified based on CT fluoroscopy-guided biopsy in 6 patients (hamartoma in 3 patients and granuloma in 3 patients). The nodule disappeared in 1 patient with pneumonia, whereas the remaining 16 patients were diagnosed with a nonspecific benign lesion based on the shape of the lesion and changes in

TABLE 1. Characteristics and Quantitative Characterization of MNS

Patient No.	Age (y)	Sex	Diameter (mm)	Lobe	Linear Discriminant Function			Diagnosis
					Non-Enhanced	2 Min*	4 Min*	
1	5	F	18	RU	1.49	4.42	17.42	W/d AD
2	48	F	18	LU	1.64	10.92	16.95	W/d AD
3	77	M	12	LU	2.4	7.14	24.9	AD
4	68	F	22	RL	4.01	15.77	21.8	M/d AD
5	68	M	11	LU	0.85	6.77	8.18	M/d AD
6	54	F	22	LL	1.96	13.29	14.84	Breast metastasis
7	63	M	12	RU	1.41	9.72	14.77	W/d AD
8	63	M	17	RL	2.25	2.65	9.38	M/d AD
9	55	F	18	LU	3.07	12.34	19.49	M/d AD
10	44	M	15	RU	4.65	4.97	11.71	M/d AD
11	61	F	20	RL	3.21	10.01	17.65	W/d AD
12	84	M	19	LU	3.24	11.07	13.36	AD
13	57	M	15	RU	1.88	9.82	21.61	M/d AD
14	71	M	20	LU	1.11	9.83	13.27	AD
15	61	M	13	RM	1.99	14.51	12.78	Colon metastasis
16	51	F	8	LU	0.93	1.58	9.09	W/d AD
17	51	M	18	LU	3.29	13.02	9.37	P/d AD
18	67	M	15	RU	0.89	12.23	14.58	M/d AD
19	62	F	11	RU	0.87	2.39	22.01	W/d AD
20	61	F	25	RM	1.58	9.56	8.77	W/d AD
21	49	F	19	RM	3.16	13.22	22.45	M/d AD
22	63	F	14	LU	1.32	11.5	9.56	W/d AD
23	45	M	12	RU	1.25	0.58	5.44	M/d AD
24	52	M	18	LU	3.4	9.82	13.59	M/d AD
25	56	F	13	RU	0.28	8.12	17.16	W/d AD
26	53	M	24	RU	2.77	14.89	22.35	M/d AD
27	65	F	23	LU	4.28	16.62	27.11	M/d AD
28	71	F	10	RU	-2.16	5.13	5.27	W/d AD
29	66	F	19	LU	2.68	6.95	18.72	P/d AD
30	40	F	19	RL	2.56	5.87	17.62	M/d AD
31	77	F	16	RU	-0.48	5.56	1.81	M/d AD
32	66	M	15	LL	2.26	23.14	2.95	AD
33	80	M	11	RL	0.13	2.19	22.44	M/d AD
34	68	F	19	RU	5.01	14.78	20.36	W/d AD
35	58	F	24	RL	3.25	15.25	22.56	M/d AD

*Time after administration of contrast agent.

AD indicates adenocarcinoma; F, female; LLL, left lower lobe; LUL, left upper lobe; M, male; M/d, moderately differentiated; P/d, poorly differentiated; RLL, right lower lobe; RML, right middle lobe; RUL, right upper lobe; SQ, squamous cell carcinoma; W/d, well differentiated.

TABLE 2. Characteristics and Quantitative Characterization of BNS

Patient No.	Age (y)	Sex	Diameter (mm)	Lobe	Linear Discriminant Function			Diagnosis
					Non-Enhanced	2 Min*	4 Min*	
36	51	F	9	RU	-4.24	-12.77	-11.83	Nonspecific†
37	57	F	10	LU	-1.03	-14.41	-10.29	Hamartoma
38	56	F	15	LU	1.82	-7.56	-3.29	Granuloma
39	65	F	8	RM	-4.68	-11.38	-10.45	Nonspecific†
40	52	F	10	LU	-0.64	-6.93	-17.34	Nonspecific†
41	72	F	10	LL	1.25	3.56	-10.7	Granuloma
42	61	M	7	RL	-3.71	-9.15	-16.22	Nonspecific†
43	70	M	9	RU	-1.21	-7.04	-18.99	Organizing/pneumonia
44	68	F	17	LU	0.97	-3.98	-17.41	Pulmonary/infarction
45	47	F	5	RU	-5.3	-18.14	-32.32	Granuloma
46	56	F	12	RU	-0.85	-18.61	-10.88	Tuberculoma
47	59	F	9	LL	-4.81	-9.74	-19.01	Nonspecific†
48	62	F	12	RM	2.14	-5.63	-4.22	Nonspecific†
49	61	F	6	RM	-5.3	-9.09	-23.16	Nonspecific†
50	60	F	8	RU	-3.53	-18.94	-42.75	Nonspecific†
51	68	F	12	RU	0.54	-19.49	-15.17	Nonspecific†
52	67	M	6	RU	-5.3	-12.58	-21.51	Nonspecific†
53	68	M	8	LL	-4.28	-5.13	-27.26	Nonspecific†
54	64	M	8	RM	-3.82	-7.12	-19.13	Hamartoma
55	70	F	15	RM	2.57	-12.02	-38.67	Nonspecific†
56	60	M	15	RL	-0.49	-5.23	-11.81	Nonspecific†
57	53	F	15	RU	1.2	0.83	-7.36	Granuloma
58	73	M	10	LL	-0.08	0.89	-4.16	Pneumonia
59	72	M	17	LL	-3.24	-9.6	-9.89	Nonspecific†
60	58	M	7	RU	-4.94	-14.21	-10.37	Hamartoma
61	45	M	7	LL	-5.3	-11.81	-6.44	Nonspecific†
62	43	F	8	RL	-3.47	-9.39	-14.15	Nonspecific†

*Time after administration of contrast agent.

†The clinical diagnosis of a nonspecific benign lesion was based on no nodule growth for 2 years or longer.

F, female; LLL, left lower lobe; LUL, left upper lobe; M, male; M/d, moderately differentiated; P/d, poorly differentiated; RLL, right lower lobe; RML, right middle lobe; RUL, right upper lobe; W/d, well differentiated.

size during a follow-up observation period of 2 years or more.^{4,17}

This study was approved by the ethical committee of our institution. Written informed consent was obtained from the patients.

RESULTS

Receiver operating characteristic curves were used to evaluate the effectiveness of the diagnostic method using the histogram characteristic values of the attenuation, curvedness value, and shape index to differentiate between BNs and MNs. Evaluation was performed for each parameter as well as for values obtained at different time points: before enhancement and 2 and 4 minutes after enhancement.

The areas under the ROC curve for the attenuation before, 2 minutes after, and 4 minutes after contrast enhancement were 0.58 ± 0.07 , 0.69 ± 0.07 , and 0.57 ± 0.08 , respectively (Fig. 4A); those for the curvedness value were 0.78 ± 0.06 , 0.83 ± 0.05 , and 0.76 ± 0.06 , respectively (see Fig. 4B); and those for the shape index were 0.90 ± 0.04 , 0.89 ± 0.05 , and 0.90 ± 0.04 , respectively (see Fig. 4C). The

results for evaluation of all 3 parameters combined were 0.91 ± 0.04 , 0.99 ± 0.01 , and 1.00 , respectively (see Fig. 4D).

Evaluation based on all 3 parameters combined gave the best results. The changes in the linear discriminant function scores over time were analyzed for these combined parameters.

The mean scores before enhancement were -2.06 ± 2.70 (range: -5.3 – 2.57) for BNs and 2.09 ± 1.50 (range: -2.16 – 5.01) for MNs. Those at 2 and 4 minutes after enhancement were 9.59 ± 5.04 (range: 0.58 – 23.1) and 15.1 ± 6.50 (range: 1.81 – 27.1), respectively, for MNs (see Table 1) and -9.43 ± 5.94 (range: -19.5 – 3.56) and -16.1 ± 9.94 (range: -42.8 to -3.29), respectively, for BNs (see Table 2). The linear discriminant function scores for MNs were significantly higher than those for BNs at all 3 time points: before enhancement ($P < 0.001$), 2 minutes after enhancement ($P < 0.001$), and 4 minutes after enhancement ($P < 0.001$).

When a linear discriminant function score of 0 or higher was considered to indicate malignancy, there were 2 false-negative (FN) findings (cases 28 and 31) and 7 false-positive (FP) findings (cases 38, 41, 44, 48, 51, 55, and 57) before