

template matching of Gaussian spheres and discs [9], filters enhancing spherical structures [10-13], curved surface morphology analysis [14], and volumetric curvature-based thresholding and region growing [15]. Commercial CAD systems for detecting lung nodules in chest CT images have also been developed, including the ImageChecker CT Lung system (R2 Technology Inc., Sunnyvale, CA, USA), Lung VCAR (GE Healthcare Technologies, Waukesha, WI, USA), and Syngo Lung CAD (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany).

Although these CAD systems detect lung nodules with high sensitivity, results may include false positives (FPs). These typically occur at vessel bifurcations, sharply curved vessels, artifacts due to respiratory or cardiac motion, abnormalities on the pleura (scars and fluid build-up), and so forth [16-19]. Among these, vessel bifurcations are of particular importance, and reducing FPs occurring at vessel bifurcations would considerably improve the detection performance. In our CAD system for lung nodules [20], for example, almost half the FPs occur at vessel bifurcations.

In this paper, we propose a new FP reduction method based on surface features in our CAD system for lung nodules. We then evaluate the method using 16 clinical cases.

2 Methods

2.1 Overview of detection method

Figure 1 shows a flowchart of our detection method, which consists of three steps: preprocessing, nodule candidate extraction, and FP reduction. The preprocessing step involves isotropic resampling, lung segmentation, binarization of the lung volume, and surface extraction from the binarized lung volume. The nodule candidate extraction step involves thresholding based on the shape index value and shape-index-based region growing [20]. For various sizes of nodules, we adopted multiscale integration based on Hessian eigenvalues. Finally, the FP reduction step defines two surface features and calculates them for each nodule candidate. These feature values are fed into a quadratic classifier based on the Mahalanobis distance ratio.

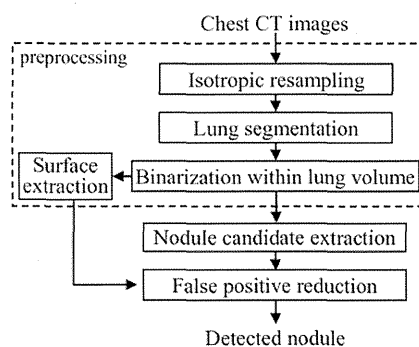


Figure 1. Flowchart of the detection method

2.2 Preprocessing

Chest CT images are resampled using trilinear interpolation to obtain the isotropic volume. The resampled voxel size is equal to the pixel size of the CT slice. After that, lung segmentation is carried out. The processing procedures of lung segmentation are described as follows:

- 1) The initial lung mask L_{init} is extracted as a set of connected voxels with CT values lower than -600 HU.
- 2) A gray-scale histogram of the voxels in L_{init} is generated, and the peak CT value in the histogram T_{peak} is obtained.
- 3) The initial mask for the trachea and large airways is extracted as the set of connected voxels with CT values lower than $T_{peak} + 50$ HU and smoothed by opening with a spherical kernel of 2.5-voxel radius.

- 4) The final mask for the trachea and large airways is obtained as a superiormost connected component and dilated by a spherical kernel of 2.5-voxel radius.
- 5) After the removal of the mask for the trachea and large airways from the initial lung mask, closing with a spherical kernel of 5-voxel radius is applied to the masks for the left and right lungs to include lung nodules and pulmonary vessels.
- 6) Removal of the mask for the bones from the masks for the left and right lungs is carried out. The mask for the bones is extracted as the largest connected component with CT values higher than 100 HU, and then closing with a spherical kernel of 2.5-voxel radius and dilation with a spherical kernel of 1.5-voxel radius are carried out.
- 7) The lung volume L is obtained as the intersection voxels between the chest CT volume and the masks for the left and right lungs.

After lung segmentation, binarization within L is carried out again to extract the region of nodules and vessels. The binarized lung volume L_{bin} is given by:

$$L_{bin} = \{p \mid I(\mathbf{x}) \geq T_{CT}, p \in L\} \quad (1)$$

where $I(\mathbf{x})$ is the CT value (HU) of voxel p and \mathbf{x} is the 3D coordinate for the position of voxel p . T_{CT} is the threshold for the extraction of vessels and nodules. Moreover, the surface areas of vessels and nodules L_{sf} are extracted using:

$$L_{sf} = L_{bin} - (L_{bin} \circ K_{1.0}) \quad (2)$$

where \circ defines erosion and $K_{1.0}$ is a spherical kernel of 1-voxel radius.

2.3 Extraction of nodule candidates

The shape index is calculated at the voxels of L_{bin} using original CT values. The shape index $S(\mathbf{x}, \sigma)$ is defined as follows [21, 22]:

$$S(\mathbf{x}, \sigma) = \frac{1}{2} - \frac{1}{\pi} \arctan \frac{k_1(\mathbf{x}, \sigma) + k_2(\mathbf{x}, \sigma)}{k_1(\mathbf{x}, \sigma) - k_2(\mathbf{x}, \sigma)} \quad (3)$$

$$\begin{aligned} k_1(\mathbf{x}, \sigma) &= H(\mathbf{x}, \sigma) + \sqrt{H^2(\mathbf{x}, \sigma) - K(\mathbf{x}, \sigma)} \\ k_2(\mathbf{x}, \sigma) &= H(\mathbf{x}, \sigma) - \sqrt{H^2(\mathbf{x}, \sigma) - K(\mathbf{x}, \sigma)} \end{aligned} \quad (4)$$

where k_1 and k_2 are principal curvatures ($k_1 \geq k_2$), H is the mean curvature, K is the Gaussian curvature, and σ (voxel) is the standard deviation of the Gaussian filter. S ranges from 0 to 1. Figure 2 shows the relation between the S value and shape type. The S values of the voxels of a typical nodule range from 0.8 to 1.0, showing a peak or dome, whereas those of a vessel range from 0.5 to 0.75, showing a ridge or saddle. Therefore, thresholding based on the S value differentiates nodules and vessels.

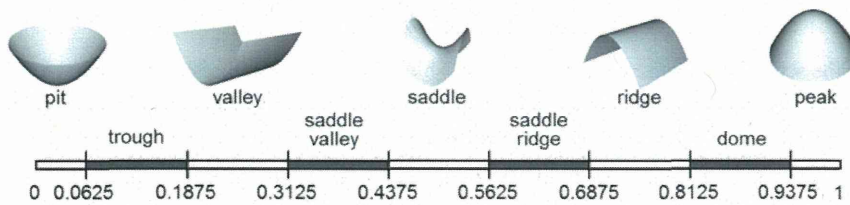
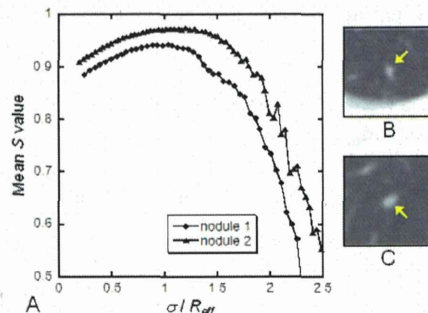


Figure 2. Relation between shape index value and shape type

Figure 3 shows the relationship between σ/R_{eff} and the mean S value in two isolated nodules, where R_{eff} is the volume-equivalent spherical radius for the nodule. If σ is smaller than R_{eff} , the mean S value of nodules corresponding to the shape type of the nodule represents the “peak” value. In contrast, if σ is larger than R_{eff} , the mean S value is markedly degraded due to the smoothing effect of the Gaussian filter. We observed a similar tendency in 12 other isolated nodules. Multiscale integration ^[23] is desirable to obtain an appropriate shape index value because various sizes of nodules exist in chest CT images.

Figure 3. (A) Relationship between σ/R_{eff} and mean S value (R_{eff} : volume-equivalent spherical radius for nodule). (B) Axial section of nodule 1 ($R_{eff} = 2.0$ voxels). (C) Axial section of nodule 2 ($R_{eff} = 2.7$ voxels).



In this paper, we adopted multiscale integration based on Hessian eigenvalues ^[24, 25] to obtain $S_{opt}(\mathbf{x})$. The Hessian at voxel p is given as follows:

$$\mathbf{H}(\mathbf{x}, \sigma) = \begin{bmatrix} I_{xx}(\mathbf{x}, \sigma) & I_{xy}(\mathbf{x}, \sigma) & I_{xz}(\mathbf{x}, \sigma) \\ I_{yx}(\mathbf{x}, \sigma) & I_{yy}(\mathbf{x}, \sigma) & I_{yz}(\mathbf{x}, \sigma) \\ I_{zx}(\mathbf{x}, \sigma) & I_{zy}(\mathbf{x}, \sigma) & I_{zz}(\mathbf{x}, \sigma) \end{bmatrix} \quad (5)$$

where the partial second derivatives of $I(\mathbf{x})$ are represented by expressions such as:

$$I_{xx}(\mathbf{x}, \sigma) = \left\{ \frac{\partial^2}{\partial x^2} G(\sigma) \right\} * I(\mathbf{x}) \quad (6)$$

$$I_{xy}(\mathbf{x}, \sigma) = \left\{ \frac{\partial^2}{\partial x \partial y} G(\sigma) \right\} * I(\mathbf{x}) \quad (7)$$

$G(\sigma)$ is a 3D Gaussian function with standard deviation σ . Let the eigenvalues of \mathbf{H} be $\lambda_1, \lambda_2,$ and λ_3 ($|\lambda_1| \geq |\lambda_2| \geq |\lambda_3|$). On the basis of these eigenvalues, a local pattern is classified as a plate-like, line-like, or blob-like structure. Table 1 summarizes the relation between $\lambda_1, \lambda_2,$ and λ_3 for different structures. Given that the CT values of nodules and vessels are higher than those of the pulmonary parenchyma, the sign of λ_1 at a voxel within a nodule or vessel is generally negative. In our multiscale integration, Hessian eigenvalues are calculated for several values of σ , and $\sigma_{opt}(\mathbf{x})$ is determined as follows:

$$\sigma_{opt}(\mathbf{x}) = \underset{\sigma}{\operatorname{argmin}} (\sigma^\gamma \lambda_1(\mathbf{x}, \sigma)) \quad (8)$$

where γ is a parameter for normalization ^[23-26]. Then, $S_{opt}(\mathbf{x})$ is calculated as follows:

$$S_{opt}(\mathbf{x}) = S(\mathbf{x}, \sigma_{opt}(\mathbf{x})) \quad (9)$$

After calculating S_{opt} , the sets of connected voxels with signals higher than a given threshold of shape index value S_{high} are extracted. S_{high} is set to higher than 0.8 to reduce the influence of artifacts. Small components under a volume threshold T_{size} are then removed. If T_{size} is set too high, FPs caused by the artifacts as well as true nodules with a small size or nonspherical shape are removed. Finally, shape-index-based region growing is carried out in L_{bin} . The termination criterion for region growing is set to $S_{low} \leq S_{opt} \leq 1.0$. S_{low} is set to a value that differentiates nodules from vessels, and $S_{low} < S_{high}$.

Table 1. Local pattern in relation to Hessian eigenvalues

Structure		λ_1	λ_2	λ_3
No noticeable structure		•	•	•
Plate-like	bright	-	•	•
	dark	+	•	•
Line-like	bright	-	-	•
	dark	+	+	•
Blob-like	bright	-	-	-
	dark	+	+	+

•: small eigenvalue, +: significant positive value, -: significant negative value.

2.4 FP reduction

In this section, we describe our FP reduction scheme developed for FPs at vessel bifurcations and its theoretical basis with examples of synthetic data analysis.

In the literature, curvature and Hessian eigenvalues, both based on second derivatives of a volumetric image function, are often employed for lung nodule detection^[8, 11, 12, 14, 15, 20]. These two features have a certain relationship, derived from the fact that the principal curvatures in Equation 4 are calculated from the rotation transformation and eigenvalue analysis of the Hessian^[27]. It is known that FPs in the detection of nodule-like structures based on curvature and Hessian eigenvalues also have a similar tendency.

Figure 4A shows synthetic volume data used to simulate a vessel bifurcation with Gaussian noise. The intensity levels of the vessel (foreground) and background were set to -200 and -900 HU, respectively, and the standard deviation of the Gaussian noise was 50. Figure 4B shows the shape index image. As shown in Figure 4B, the S_{opt} value at the center of the vessel bifurcation is high. Figure 4C shows the region of the nodule candidate obtained by our method.

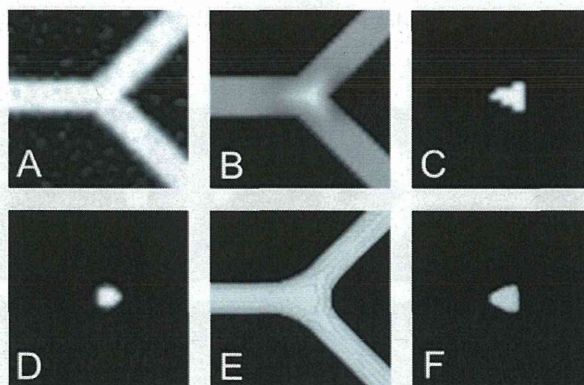


Figure 4. Examples of synthetic data analysis. (A) Synthetic volume data of vessel bifurcation with Gaussian noise, in which the vessel and background intensities are set to -200 and -900 HU, respectively, and the standard deviation of the Gaussian noise is 50. (B) Shape index image of A, in which a higher shape index is shown by a lighter gray-scale value. (C) Region of nodule candidate obtained by our method. (D) Enhanced image obtained by the dot-enhancement filter. (E) Isosurface of the Gaussian-smoothed image of the synthetic data (threshold: -700 HU). (F) Isosurface of the Gaussian-smoothed image of the synthetic data (threshold: -600 HU).

A similar result can be obtained using a Hessian-eigenvalue-based detection scheme. Figure 4D shows a dot-enhanced image applied to the image in Figure 4A based on Hessian eigenvalues^[12]. The filter is defined as follows:

$$z_{blob}(\mathbf{x}) = \begin{cases} \frac{|\lambda_3|^2}{|\lambda_1|} & \text{if } \lambda_1 < 0, \lambda_2 < 0, \lambda_3 < 0 \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases} \quad (10)$$

As shown in Figure 4D, the center of the vessel bifurcation is enhanced by the filter, thereby yielding an FP due to its misclassification as a blob-like structure (see Table 1).

FPs at vessel bifurcations are inevitable in the detection of nodule-like structures using second-derivative-based features. This is a by-product of the Gaussian convolution employed for scale-matching. It is easily confirmed that Gaussian filtering forms or enhances a blob-like isosurface inside a vessel bifurcation (see Figures 4E and 4F). Without Gaussian filtering, however, it is impossible to obtain scale-matched features of target objects such as vessels and nodules. To remove these FPs, we utilize the spatial relationship between vessels and FPs based on the fact that the FP volume is limited to the center of a bifurcation, as shown in Figures 4B and 4D.

We first define the *surface exposure ratio* R_{SE} and *surface area to volume ratio* R_{SV} and calculate these features for each nodule candidate. Let $\mathbf{c}(i)$ denote the voxel set in the i th nodule candidate. $R_{SE}(i)$ and $R_{SV}(i)$ are defined by:

$$R_{SE}(i) = \frac{N_c(i)}{A(i)} \quad (11)$$

$$R_{SV}(i) = \frac{A(i)}{V(i)} \quad (12)$$

where $A(i)$ is the number of voxels of the surface area in $\mathbf{c}(i)$, that is, the number of voxels in $\mathbf{c}(i) - (\mathbf{c}(i) \circ \mathbf{K}_{1,0})$. $V(i)$ is the number of voxels included in $\mathbf{c}(i)$ and $N_c(i)$ is the number of intersection voxels of \mathbf{L}_{sf} and $\mathbf{c}(i)$. In the case of FPs at a vessel bifurcation, \mathbf{c} exists only at the center of the bifurcation (see Figures 5A-5C), while region \mathbf{L}_{sf} exists only at the surface of the vessel (see Figure 5D). Therefore, R_{SE} is small since N_c is much smaller than A . $R_{SE} = 0.28$ and $R_{SV} = 0.79$ for the nodule candidate shown in Figure 5C. In contrast, in the case of a nodule, \mathbf{c} includes almost the whole area of the nodule (see Figures 5E-5H). Therefore, R_{SE} is close to 1.0 since N_c is almost equal to A . $R_{SE} = 1.0$ and $R_{SV} = 0.61$ for the nodule candidate shown by Figure 5G. Figure 6A shows the $R_{SV} - R_{SE}$ feature space for true positives (TPs) and FPs at the vessel bifurcation; as shown in this figure, it is expected that FPs at vessel bifurcations will be removed by using a classifier consisting of R_{SE} and R_{SV} .

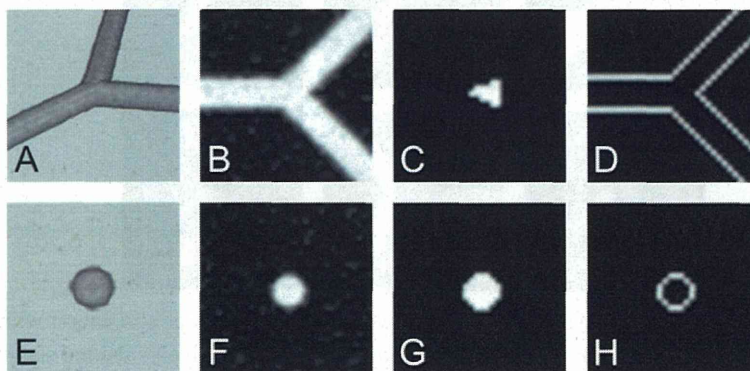


Figure 5. Examples of synthetic data analysis. (A) 3D volume rendering of a synthetic image of a vessel bifurcation using the same image parameters as in Figure 4A. (B) Image of an axial section of A. (C) Region of a nodule candidate obtained by our method. (D) Result of surface extraction. (E) 3D volume rendering of a synthetic image of a nodule with Gaussian noise, in which the nodule and background intensities are set to -200 and -900 HU, respectively, and the standard deviation of the Gaussian noise is 50. (F) Image of an axial section of E. (G) Region of nodule candidate obtained by our method. (H) Result of surface extraction.

The obtained values of R_{SE} and R_{SV} are fed into a quadratic classifier based on the Mahalanobis distance. From the Mahalanobis distance D_j ($j = TP, FP$), \mathbf{c} is classified as belonging to either the TP or FP class. The Mahalanobis distance ratio R_M is defined as follows:

$$R_M = \frac{D_{FP}}{D_{TP}} \quad (13)$$

If R_M is below a certain threshold, \mathbf{c} is classified as an FP and removed from the final results.

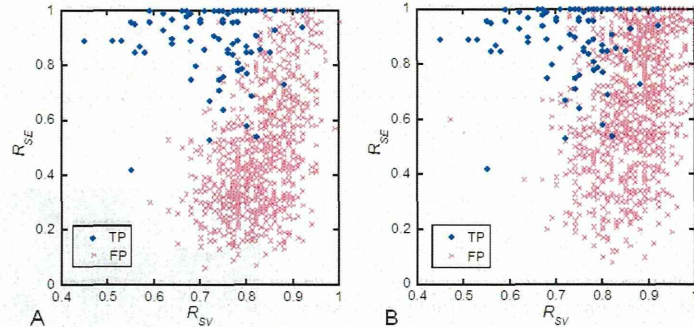


Figure 6. $R_{SV} - R_{SE}$ feature space for $T_{CT} = -700$, $T_{size} = 16$, $S_{high} = 0.9$, and $S_{low} = 0.8$. (A) TPs and FPs at a vessel bifurcation. (B) TPs and FPs in other regions.

3 Results

This study was approved by the ethical review board of our institute. We evaluated the proposed FP reduction method using 16 chest CT scans acquired by MDCT scanners (Aquilion 16 or Aquilion 64, Toshiba, Tokyo, Japan). Each slice has a matrix size of 512×512 with a pixel size of 0.683 or 0.781 mm. The reconstruction interval is 1.0 mm. Two experienced radiologists identified 82 true nodules ranging from 3.0 mm to 12.5 mm in diameter. The nodules include four types of patterns: noncalcified solid, calcified solid, mixed ground-glass opacity (GGO), and pure GGO. Each CT scan included at least one true nodule. The performance of the detection method was evaluated using a leave-one-out cross-validation method.

In the extraction of nodule candidates, T_{CT} was experimentally set to -700 in order to detect all the identified true nodules. The range of σ in multiscale integration was experimentally set to $\{1, 2, 3, 4, 5\}$ in consideration of the extraction performance, as discussed later. S_{low} , S_{high} , and γ were experimentally set to 0.8, 0.9, and 1.5, respectively.

Table 2 shows the FP reduction performance of our detection method at 80% and 90% sensitivities. As shown in Table 2, the number of FPs with $T_{size} = 16$ was 14.1 per case at 90% sensitivity and 4.8 per case at 80% sensitivity. The number of FPs in the step for nodule candidate extraction with $T_{size} = 16$ was 107.5 per case without false negatives (FNs). Figure 7 shows the free-response receiver operating characteristic (FROC) curves for different T_{size} values.

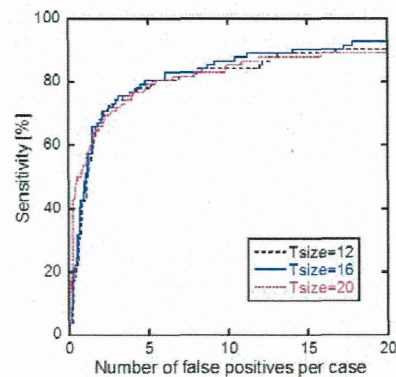


Figure 7. FROC curves for different T_{size} values

Table 2. FP reduction performance of our detection method

T_{size}	Sensitivity (%)	
	80	90
12	5.3	16.8
16	4.8	14.1
20	5.4	25.1

Figure 8 shows an example of a detection result using our detection method, revealing a marked reduction in FPs. Figure 9 shows an example of residual FPs in our detection method. Figure 9A shows the case of an aneurysm-like structure. Figure 9B shows the case of a mucus plug in a bronchus. Figure 10 shows an example of an FN in our detection method, which is the case of a juxtaleural nodule. A juxtaleural nodule is defined as a nodule having part of its circumference abutting a pleural surface, *i.e.*, a chest wall, diaphragm, mediastinum, or fissure^[28].

Figure 8. Example of detection result using our detection method. (A) Result of nodule candidate extraction with $T_{size} = 16$. (B) Result of FP reduction at 90% sensitivity. White regions with a yellow arrow indicate true nodules, and white regions without a yellow arrow show FPs.

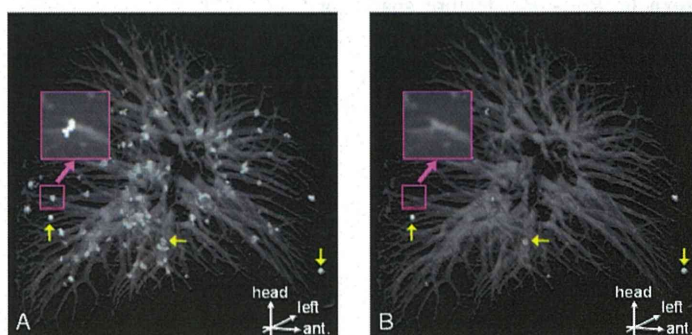


Figure 9. Example of residual FPs in our detection method. (A) Case of aneurysm-like structure. (B) Case of mucus plug in a bronchus. The top row shows the axial section and the bottom row shows the 3D volume rendering.

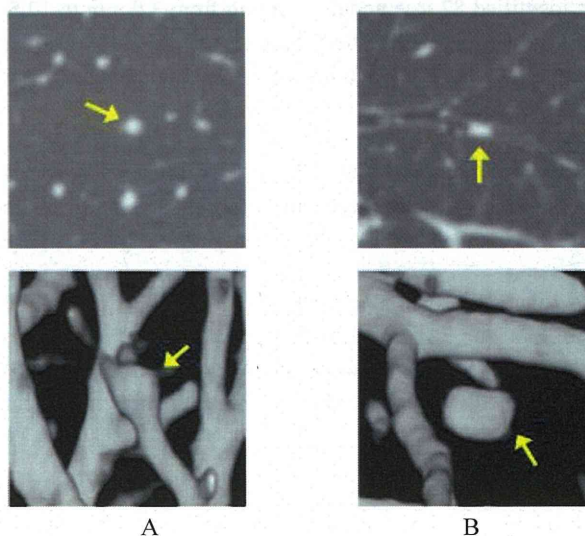


Figure 10. Example of FN in our detection method in the case of a juxtaleural nodule. The left image shows the axial section and the right image shows the 3D volume rendering.



4 Discussion

In this paper, we propose a surface-feature-based FP reduction method for eliminating FPs at vessel bifurcations. In our clinical study, the proposed method greatly contributed to reducing the number of FPs, from 107.5 to 14.1 per case at 90% sensitivity.

Many FPs with a low R_{SE} value occur in other regions, such as vessel crossings or bifurcations of the bronchial wall (see Figure 6B). Consequently, our proposed method is also effective in removing FPs in other regions with low R_{SE} values (see Figures 7 and 8). In addition, the proposed method is useful as an FP reduction method in Hessian-eigenvalue-based lung nodule detection (see Figure 4).

We experimentally set $T_{CT} = -700$ to detect all the identified nodules. The appropriate T_{CT} value depends on the data set. In particular, the existence of pure GGO nodules in data sets greatly affects the appropriate value of T_{CT} since GGO is defined as a hazily increased attenuation of the lung observed on CT images with preservation of the bronchiole and vascular margins^[29, 30].

We experimentally set the range of σ in multiscale integration to $\{1, 2, 3, 4, 5\}$, although the maximum value of σ is smaller than the maximum radius of a nodule. If σ_{opt} is smaller than the radius of a nodule, the shape index of the nodule is an appropriate value corresponding to the shape type (see Figure 3). Similar methods for multiscale integration based on Hessian eigenvalues have been reported by Li *et al.*^[12] and Sato *et al.*^[25], in which the set of σ was selected such that σ_{k+1}/σ_k was approximately constant ($\sigma_k < \sigma_{k+1}$). We also investigated the set of σ of $\{1, 1.5, 2.25, 3.375, 5\}$ and found that the shape index decreased markedly on the surface of nodules because of the overscaling of σ_{opt} . Moreover, the selected σ had a tendency to overscale with increasing γ ^[26]. To avoid the overscaling of σ_{opt} , we therefore set $\gamma = 1.5$.

If T_{size} is set too low, FPs with a small size are extracted as nodule candidates and fed into the classifier for FP reduction, and the number of FPs increases at 90% sensitivity (see Table 2 and Figure 7). On the other hand, if T_{size} is set too high, small or nonspherical true nodules are removed in nodule candidate extraction. Consequently, the value of T_{size} affects the overall performance of our detection method. Further improvement of our proposed method will require additional features for the effective removal of small FPs.

The removal of the residual FPs, as shown in Figure 9, is difficult owing to their nodule-like structure. The shapes of these FPs are similar to those of TPs and their R_{SE} values are close to 1.0. However, radiologists can differentiate between such FPs and true nodules by considering adjacent anatomical structures such as vessels and bronchi. Further improvement of our proposed FP reduction method will require additional features based on adjacent anatomical structures.

TPs with a low R_{SE} value result in FNs, as shown in Figure 6. The R_{SE} value is affected by the attachment of adjacent structures. The N_c values of nodules attached to adjacent structures are smaller than those of isolated nodules since the attachment is not extracted as part of the region L_{sf} . Hence, the R_{SE} values of nodules attached to adjacent structures are smaller than those of isolated nodules. In particular, the degradation of the R_{SE} value typically occurs in the case of juxtapleural nodules, as shown in Figure 10. To further reduce FPs without eliminating TPs, we are currently developing an FP reduction method based on dual classifiers for juxtapleural and nonpleural nodules. The results of preliminary experiments indicate that dual classifiers have the potential to improve the performance of FP reduction.

We conclude that the surface-feature-based FP reduction method is effective in removing FPs at vessel bifurcations.

References

- [1] Sone S, Takashima S, Li F, Yang Z, Honda T, Maruyama Y, *et al.* Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet*. 1998 Apr; 351(9111): 1242-5. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)08229-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(97)08229-9)

- [2] Nawa T, Nakagawa T, Kusano S, Kawasaki Y, Sugawara Y, Nakata H. Lung cancer screening using low-dose spiral CT: results of baseline and 1-year follow-up studies. *Chest*. 2002 Jul; 122(1): 15-20. PMID: 12114333. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.122.1.15>
- [3] Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, Midthun DE, Mandrekar SJ, Hillman SL, *et al.* CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. *Radiology*. 2005 Apr; 235(1): 259-65. PMID: 15695622. <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2351041662>
- [4] Kim JS, Kim JH, Cho G, Bae KT. Automated detection of pulmonary nodules on CT images: effect of section thickness and reconstruction interval -- initial results. *Radiology*. 2005 Jul; 236(1): 295-9. PMID: 15955863. <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2361041288>
- [5] Giger ML, Bae KT, MacMahon H. Computerized detection of pulmonary nodules in computed tomography images. *Invest Radiol*. 1994 Apr; 29(4): 459-65. PMID: 8034453. <http://dx.doi.org/10.1097/00004424-199404000-00013>
- [6] Armato SG, Giger ML, MacMahon H. Automated detection of lung nodules in CT scans: Preliminary results. *Med Phys*. 2001 Aug; 28(8): 1552-61. PMID: 11548926. <http://dx.doi.org/10.1118/1.1387272>
- [7] Zhao B, Gamsu G, Ginsberg MS, Jiang L, Schwartz LH. Automatic detection of small lung nodules on CT utilizing a local density maximum algorithm. *J Appl Clin Med Phys*. 2003 Summer; 4(3): 248-60. PMID: 12841796. <http://dx.doi.org/10.1120/1.1582411>
- [8] Kanazawa K, Kawata Y, Niki N, Satoh H, Ohmatsu H, Kakinuma R, *et al.* Computer-aided diagnosis for pulmonary nodules based on helical CT images. *Comput Med Imaging Graph*. 1998 Mar-Apr; 22(2): 157-67. [http://dx.doi.org/10.1016/S0895-6111\(98\)00017-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0895-6111(98)00017-2)
- [9] Lee Y, Hara T, Fujita H, Itoh S, Ishigaki T. Automated detection of pulmonary nodules in helical CT images based on an improved template-matching technique. *IEEE Trans Med Imaging*. 2001 Jul; 20(7): 595-604. PMID: 11465466. <http://dx.doi.org/10.1109/42.932744>
- [10] Miwa T, Kako J, Yamamoto S, Matsumoto M, Tateno Y, Iinuma T, *et al.* Automatic detection of lung cancers in chest CT images by the variable N-Quoit filter. *Systems and Computers in Japan*. 2002 Jan; 33(1): 53-63. <http://dx.doi.org/10.1002/scj.1099>
- [11] Chang S, Emoto H, Metaxas DN, Axel L. Pulmonary micronodule detection from 3D chest CT. *Lecture Notes in Computer Science*. 2004 Sep; 3217: 821-8. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-540-30136-3_100
- [12] Li Q, Sone S, Doi K. Selective enhancement filters for nodules, vessels, and airway walls in two- and three-dimensional CT scans. *Med Phys*. 2003 Aug; 30(8): 2040-51. PMID: 12945970. <http://dx.doi.org/10.1118/1.1581411>
- [13] Matsumoto S, Kundel HL, Gee JC, Gefter WB, Hatabu H. Pulmonary nodule detection in CT images with quantized convergence index filter. *Med Image Anal*. 2006 Jun; 10(3): 343-52. PMID: 16542867. <http://dx.doi.org/10.1016/j.media.2005.07.001>
- [14] Taguchi H, Kawata Y, Niki N, Satoh H, Ohmatsu H, Kakinuma R, *et al.* Lung cancer detection based on helical CT images using curved surface morphology analysis. *Proc. SPIE 3661, Medical Imaging*. 1999: Image Processing, 1307 (May 21, 1999).
- [15] Dehmshki J, Ye X, Valdivieso M, Roddie M Costello J. Shape based region growing using derivatives of 3D medical images: application to automatic detection of pulmonary nodules. *Proceedings of the 3rd International Symposium on Image and Signal Processing and Analysis (ISPA 2003)*. 18-20 Sep 2003; 2: 1118-23.
- [16] Wiemker R, Rogalla P, Blaffert T, Sifri D, Hay O, Srinivas Y, *et al.* Computer-aided detection (CAD) and volumetry of pulmonary nodules on high-resolution CT data. *Medicamundi*. 2003 Nov; 47(3): 37-44.
- [17] McCulloch CC, Kaucic RA, Mendonça PR, Walter DJ, Avila RS. Model-based detection of lung nodules in computed tomography exams. *Thoracic computer-aided diagnosis*. *Acad Radiol*. 2004 Mar; 11(3): 258-66. [http://dx.doi.org/10.1016/S1076-6332\(03\)00729-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1076-6332(03)00729-3)
- [18] Das M, Mühlenbruch G, Mahnken AH, Flohr TG, Gündel L, Stanzel S, *et al.* Small pulmonary nodules: effect of two computer-aided detection systems on radiologist performance. *Radiology*. 2006 Nov; 241(2): 564-71. PMID: 17057074. <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2412051139>
- [19] Saba L, Caddeo G, Mallarini G. Computer-aided detection of pulmonary nodules in computed tomography: analysis and review of the literature. *J Comput Assist Tomogr*. 2007 Jul-Aug; 31(4): 611-9. PMID: 17882043. <http://dx.doi.org/10.1097/rct.0b013e31802e29bf>
- [20] Nomura Y, Itoh H, Maed E, Masutani Y, Yoshikawa T, Hayashi N, *et al.* Shape based automated detection of pulmonary nodules with surface feature based false positive reduction. *Int J CARS* 2007; 2 (Suppl. 1): S355-S357.
- [21] Koenderink JJ. *Solid Shape*. Cambridge, MA: MIT Press. 1990.
- [22] Dorai C, Jain AK. COSMOS: a representation scheme for 3D free-form objects. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell*. 1997 Oct; 19(10): 1115-30. <http://dx.doi.org/10.1109/34.625113>
- [23] Lindeberg T. *Scale-space theory in computer vision*. Dordrecht, Netherlands: Kluwer Academic Publishers. 1994. <http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4757-6465-9>
- [24] Lorenz C, Carlsen IC, Buzug TM, Fasnacht C, Weese J. Multi-scale line segmentation with automatic estimation of width, contrast and tangential direction in 2D and 3D medical images. *Lecture Notes in Computer Science*. 1997 Mar; 1205: 233-42. <http://dx.doi.org/10.1007/BFb0029242>

- [25] Sato Y, Nakajima S, Shiraga N, Atsumi H, Yoshida S, Koller T, *et al.* Three-dimensional multi-scale line filter for segmentation and visualization of curvilinear structures in medical images. *Med Image Anal.* 1998 Jun; 2(2): 143-68. [http://dx.doi.org/10.1016/S1361-8415\(98\)80009-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1361-8415(98)80009-1)
- [26] Majer P. On the influence of scale selection on feature detection for the case of linelike structures. *Int J Computer Vision.* 2004 Dec; 60(3): 191-202. <http://dx.doi.org/10.1023/B:VISI.0000036834.42685.b6>
- [27] Van Vliet LJ, Verbeek PW. Curvature and bending energy in digitized 2D and 3D images. *Proceedings of the 8th Scandinavian Conference on Image Analysis.* 1993: 1403-10.
- [28] Beigelman-Aubry C, Raffy P, Yang W, Castellino RA, Grenier PA. Computer-aided detection of solid lung nodules on follow-up MDCT screening: evaluation of detection, tracking, and reading time. *AJR Am J Roentgenol.* 2007 Oct; 189(4): 948-55. PMID: 17885070. <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.07.2302>
- [29] Zhou J, Chang S, Metaxas DN, Zhao B, Schwartz LH, Ginsberg MS. Automatic detection and segmentation of ground glass opacity nodules. *Lecture Notes in Computer Science.* 2006 Oct; 4190: 784-91. http://dx.doi.org/10.1007/11866565_96
- [30] Ikeda K, Awai K, Mori T, Kawanaka K, Yamashita Y, Nomori H. Differential diagnosis of ground-glass opacity nodules: CT number analysis by three-dimensional computerized quantification. *Chest.* 2007 Sep; 132(3): 984-90. PMID: 17573486. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.07-0793>

治験開始前のサンプル検査データ提出における 適切な同意取得方法の確立

山田 奈央子* 玉見 康江* 渡部 歌織*
戸田 智恵子* 青木 敦* 河原崎 秀一*
上田 哲也* 山崎 力* 荒川 義弘*

Establishment of Standardized Procedures to Obtain Informed Consent for Submission of Sample Examination Data before Starting Trials

Naoko YAMADA, Yasue TAMAMI, Kaori WATANABE, Chieko TODA, Atsushi AOKI, Shuichi KAWARAZAKI, Tetsuya UEDA, Tsutomu YAMAZAKI and Yoshihiro ARAKAWA

Clinical Research Support Center, The University of Tokyo Hospital, Japan

An increasing number of clinical trials recently require the submission of examination data as sample to check the feasibility of the study before the trials are started. However, procedures to obtain informed consent have not been standardized. Therefore, we investigated various procedures by reviewing past cases and guidelines on research ethics and personal information protection. Based on this review, we developed the procedures for four types of study classified according to the prospective nature and degree of invasiveness of the examination. In type A, when the sample data is prospective and requires implementation of invasive examination not conducted as part of routine medical care, written informed consent is mandatory and each examination must be approved by the institutional review board (IRB). In type B, when the sample data is prospective and requires implementation of less invasive or non-invasive examination not conducted as part of routine medical care, use of pre-approved template of written informed consent that includes explanations of foreseeable risks and inconveniences accompanying the examination is required. In type C, when the sample data is prospective and uses results of examination conducted as part of routine medical care, informed consent can be obtained either orally or in writing at the discretion of the investigator. In type D, when the sample data uses preexisting medical data, efforts have to be made to obtain oral informed consent as far as possible. However, if informed consent is not possible, individual informed consent can be omitted but general notice should be given to patients regarding use of their medical records for purposes including answering inquiries on medical services from other medical institutions. This classification system, which includes flowcharts and templates for informed consent, has been approved by the IRB at the University of Tokyo Hospital and will facilitate proper handling of sample data.

Key words: clinical trials, sample data, informed consent, ethical guidelines, privacy protection

Jpn J Clin Pharmacol Ther. 2015; 46(1): 21-27

1. 背景・目的

近年、施設調査の一環として、検査を行う医療従事者の技能評価や適正なデータ解析の可否判定など、試験データの質を保証するために、試験開始前にサンプルとして検査データ（以下、サンプル検査データ）の提出が規定されている試験が増加してきている。提出するサンプル検査データはさまざまであり、すでに実施された検査で得られたデータで対応可能なものや、日常診療では行わない試験特有の手順どおりに実施することが求められることもある。

このサンプル検査データの提出は、研究の前段階として、

検査の品質の確認のために行うもので、研究そのものではない。しかしながら、日常診療の外で研究に紐づいて実施するものであり、データの利用や侵襲的検査の実施については、協力者の同意や倫理的検討を要する行為であると考えられる。

そこで、本研究課題では既存の倫理指針等を参考に、既存資料であるか否かや侵襲的であるか否かにより分類し、そのうち、低侵襲の検査の場合や既存資料を利用する場合については、円滑かつ適切に進めるための同意取得方法について検討し、これらすべての手順について Institutional

* 東京大学医学部附属病院臨床研究支援センター

著者連絡先：山田奈央子 東京大学医学部附属病院臨床研究支援センター 〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1

E-mail: ymd-na@umin.ac.jp

投稿受付 2014年9月2日、第2稿受付 2014年10月27日、掲載決定 2014年10月31日

ISSN 0388-1601 Copyright: ©2014 the Japanese Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics (JSCPT)

Table 東大病院におけるヒトを対象とした検査のサンプルデータ提出状況 (2010年4月～2013年5月)
提出するサンプル検査データの想定されるパターンは4種 (前向き or 後向き, 患者 or 健常人, この試験のために実施 or 日常診療でも必要, 低侵襲 or 高侵襲) であることが推察された。

受託診療科	検査項目	データ取得	検査対象者の規定	侵襲性	同意取得方法
眼科・視覚矯正科	・眼底カメラ撮影 ・眼底三次元画像解析 (OCT)	前向き	あり	低	文書 IC
眼科・視覚矯正科			(対象疾患の患者* および健常対照)		
眼科・視覚矯正科	・眼底カメラ撮影 ・眼底三次元画像解析 (OCT)	前向き	あり	低	口頭 IC
			(対象疾患の患者*)		
眼科・視覚矯正科	眼底カメラ撮影 (蛍光眼底法)	前向き	あり	高	口頭 IC
			(対象疾患の患者*)		
循環器内科	右心カテーテル	後向き (既存データ)	なし	—	文書 IC
	心エコー	前向き	なし	低	口頭 IC
神経内科	嚙下造影	後向き (既存データ)	なし	—	文書 IC
腎臓・内分泌内科	骨塩量 (DXA 法)	後向き (既存データ)	なし	—	IC なし
アレルギー・リウマチ内科	血圧	前向き	なし	低	口頭 IC
消化器内科	・単純 MRI	前向き	なし	低	口頭 IC
	・心エコー				
糖尿病・代謝内科	24 時間自由行動下血圧	前向き	なし	低	口頭 IC
眼科・視覚矯正科	・眼底カメラ撮影 ・眼底三次元画像解析 (OCT)	前向き	あり	低	文書 IC
			(対象疾患の患者* および健常対照)		
眼科・視覚矯正科	眼底カメラ撮影 (蛍光眼底法)	前向き	あり (対象疾患の患者* および健常対照)	高	文書 IC

* : 日常診療においてを検査する必要があった患者さんにご協力いただいた。

Review Board (IRB) にてその妥当性を諮った。そこで、このたび確立したサンプル検査データを提出する際の適切な同意取得方法について報告する。

2. 方法

2.1. 過去の事例により想定されるパターンの検討

協力者の同意に影響する要因として、検査内容 (とくに侵襲性の程度)、既存データであるか、前向きに取得するものであるか、日常診療で得られるデータであるか等が推察される。そこで、これまでに東京大学医学部附属病院 (以下、東大病院) において対応した事例について調査し、提出するサンプル検査データについて想定されるパターンを検討する。

2.2. 関連法規の参照

倫理指針や個人情報保護に関連したガイドラインを参考にし、サンプル検査データの取扱いや同意取得方法について検討する。

2.3. 対応方法の確立

2.1., 2.2. で検討した結果を踏まえ、適切な対応方法を

策定し、IRB に承認を得る。

3. 結果

3.1. 過去の事例により想定されるパターンの検討

2010年度～2013年5月の東大病院における治験および製造販売後臨床試験の新規受託試験数は2010年度33試験, 2011年度39試験, 2012年度43試験, 2013年度(5月まで)は14試験であった。この間に東大病院においてサンプル検査データを提出した事例について調査した (Table)。

ヒトを対象とした検査のサンプルデータを提出した項目数はのべ16項目であり、眼科的検査など画像検査が多かった。既存データ提出での対応項目数は3項目、前向きに取得した項目数は13項目であった。後者のほうが項目数が多かった要因としては、各試験において規定された検査手順は日常診療における手順と細かい点で異なることが多く、規定の手順どおりに検査を実施し、適切なデータを提出可能か否かを判断するためには、前向きデータが必要となるためと考えられた。

対象データについては、規定がなく、健常人データの提

出が可能なケースもあれば、実施する試験の対象疾患患者のデータ提出を規定されたケースもあった。対象疾患患者のデータ提出を求められた場合には、日常診療でもその検査の実施が必要な患者にデータ提出の協力依頼を行っていた。

検査の侵襲性の程度は、同意取得に及ぼす大きな要因であることから、これについても関係者の意見を聴いて検討した。侵襲性の高い検査とは、蛍光眼底造影、骨髄検査、造影MRIなど、日常診療でも文書同意を取得し実施する検査、および放射線被ばくを伴う検査（一般健康診断で実施されるものを除く）と定義した。なお、放射線被ばくを伴う検査の侵襲性については、放射線科医師の意見を参考に、通常、一般健康診断で実施する際にはその被ばく線量などについて、改めて説明されていないと考えられるため、低侵襲に分類した。一方、低侵襲の検査とは、日常診療でも文書同意を必要としない程度のものであり、血圧・脈拍測定、呼吸機能検査、単純MRI、胸部X線、心電図、運動負荷試験、眼底三次元画像解析（OCT）などがあてはまる。調査の結果、前向きにデータ取得を行った検査（のべ12項目）のうち、高侵襲であるものは2項目であった（Table）。

以上の調査より、提出するサンプル検査データの想定されるパターンは4種（前向き or 後向き、患者 or 健常人、この試験のために実施 or 日常診療でも必要、低侵襲 or 高侵襲）であることが推察された。

なお、サンプル検査データ提出にかかる説明文書・同意文書を作成し、文書同意を取得した件数は7項目であった。同意取得方法については試験依頼者と相談しながら対応していたが、東大病院における対応方法は標準化されていなかったことが判明した。

3.2. 関連法規の参照

サンプル検査データを提出する際に注意すべき項目として、以下の2点について検討した：(1) 匿名化された医療情報における個人情報保護、および(2) 既存資料を第三者提供する際の同意取得方法

3.2.1. 匿名化された医療情報における個人情報保護

サンプル検査データを提出する際は、匿名化することとなるが、その際の個人情報の取扱いについて、「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」（平成22年9月17日改正 厚生労働省）¹⁾を参照した。そのⅡ. 1. および2.において、個人情報は、「特定の個人を識別することができるもの」とあり、匿名化され、連結不可能な情報については個人情報ではないとされるが、匿名化にあたっては、当該情報の利用目的や利用者等を勘案した処理を行う必要があり、あわせて、本人の同意を得るなどの対応も考慮する必要があることが記載されている。したがって、匿名化されたデータにおいても個人情報の保護に対して、十分な配慮が必要であると考えられた。

3.2.2. 既存資料を第三者提供する際の同意取得方法

「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」Ⅱ. 4. において、個人データを第三者提供する場合には、原則として本人の同意を得ることを求めているが、個人情報の利用範囲を施設内への掲示（院内掲示）により明らかにしておき、患者側から特段明確な反対・留保の意思表示がない場合には、これらの範囲内での個人情報の利用について同意が得られているものと考えられるとされている。東大病院ではホームページや院内掲示物にて、医療サービス等に関する照会への回答として、他の事業者等へ個人情報を含む記録や試料を提供することがあることを公表している。

また、先に述べたとおり、サンプル検査データの取得は研究そのものではないが、研究に紐づいたものであることから、既存資料の取扱いについて、「疫学研究に関する倫理指針」（平成20年12月1日一部改正 文部科学省 厚生労働省）²⁾も参考にした。

既存資料等のみを用いる観察研究の場合は、研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを必ずしも要しないが、その場合、研究者等は、当該研究の目的を含む研究の実施について情報を公開することが同指針第3の1. (2) ②イにおいて規定されている。これに準じて、東大病院のホームページ内にサンプル検査データの提出協力について記載することとした。また、既存資料を所属機関外へ提供する場合については 第4の3. (2) において規定されている。資料提供時までに研究対象者等から資料の提供及び当該研究における利用に係る同意を受け、並びに当該同意に関する記録を作成することを原則とするが、同意を受けることができない場合、当該資料が連結不可能匿名化又は連結可能匿名化であって対応表を提供しない場合においては、個別に説明し、同意を取得せずとも、資料を所属機関外の者に提供することが可能とされている。サンプル検査データを提出するにあたって、実施医療機関においては誰のデータを提出したかの記録が必要と考えられ、連結可能となるが、対応表を試験依頼者へ提供することはない。

したがって、既存資料においては、同意取得することが原則だが匿名化することにより、個別に説明し同意を取得せずとも、所属機関外の者への提出が可能と考えられた。

3.3. 対応方法の確立

以上の検討から、4つの要因（すでに検査したデータか、対象が患者か、日常診療でも実施する検査か、低侵襲か）について場合分けすることが重要であると考えられたため、Figure 1 に示す4つの場合に分けて、同意取得方法を検討した。

3.3.1. フローチャートおよび説明文書・同意文書の雛形の作成

既存資料の取扱いについては、先に検討したとおりであるが、一方、日常診療で不要な検査に協力いただく場合、

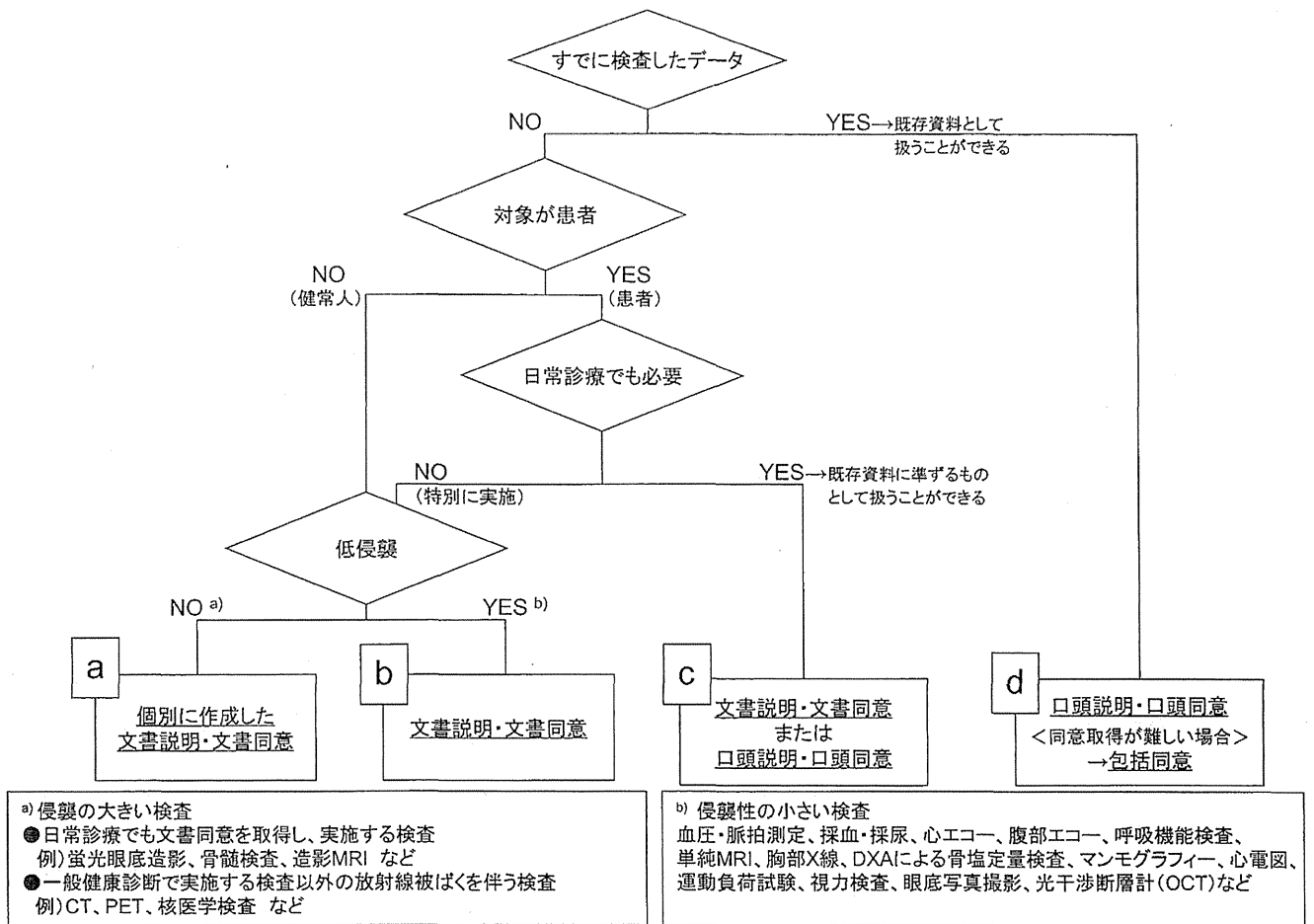


Figure 1 東大病院におけるサンプル検査データ提出時の対応方法

過去の事例より想定されるパターンをフローチャート化し、関連法規を確認したうえで、同意取得方法を定めた。このフローチャートに従って対応することについて IRB の包括承認を得た。

サンプル検査データ提出への協力のために検査を受けることとなる。したがって、協力者の同意は必須であり、それを明確に記録するために文書による同意を取得することが適当であると考えられた。

検討した事項を踏まえ、サンプル検査データ提出時の対応方法におけるフローチャート (Figure 1)、低侵襲の検査の場合のサンプル検査データ提出に係る説明文書・同意文書の雛形 (Figure 2) および説明文書・同意文書中に適宜記載する検査実施により予想される不利益の記載文 (Figure 3) を作成し、IRB にて包括承認を得た。

3.3.1.1. 前向き、日常診療で不要かつ高侵襲の検査の場合 (Figure 1 の a)

高侵襲な検査の場合は、被験者の負担が大きくなることから、説明文書・同意文書を作成し、サンプル検査データ提出のために検査を行うことについても、個別に IRB 審議することとした。

3.3.1.2. 前向き、日常診療で不要かつ低侵襲の検査の場合 (Figure 1 の b)

低侵襲であることを条件に業務効率化のため、説明文

書・同意文書の雛形および検査実施により予想される不利益の記載文を作成し、IRB にて包括承認を得、個別の IRB 審議は不要とした (Figure 2, Figure 3)。この説明文書はサンプル検査データを提出することの目的、データの提出先ならびに利用範囲と秘密保持、協力いただいた場合の費用負担、および検査実施により予想される不利益等を記載する形式とした。不利益の記載文については、放射線被ばく線量や検査で使用する薬剤の副作用および検査実施に伴う不快感や危険性について説明する文章とした。

3.3.1.3. 前向きかつ日常診療に必要な検査の場合 (Figure 1 の c)

「疫学研究に関する倫理指針 (第 5 (18))」では、日常診療で得られる資料は既存資料として扱うことが可能であることから、必ずしも文書同意である必要はない。しかしながら、サンプル検査データ取得に際して、協力者への説明が可能な状況にあることから、同意取得を必須とし、その方法は責任医師の判断に委ねることとした。

3.3.1.4. 後向きの場合 (Figure 1 の d)

この場合は、可能な限り口頭説明・口頭同意を取得することとした。しかし、説明することが難しい場合は、必ず

医師用

3枚複写とする
「医師用」、「臨床研究支援センター用」、「患者さん用」

検査データ提出_説明文書・同意文書 第1版
(2013年7月10日作成)

検査実施およびデータの利用に係るご協力をお願い

東京大学医学部附属病院
科(治験責任医師名)

当院では、国(厚生労働省)に「医薬品」や「医療機器」として承認してもらうために、臨床試験(治験)を実施しております。一部の臨床試験では、各医療機関で実施する検査の質を確認するために、実際の臨床試験の開始前に検査データを外部機関に提出することが求められます。

今回、この確認のための検査を実施させていただき、その検査結果をご提供いただける方を募っています。ご協力いただける場合、あなたの費用負担はありません。

検査結果は上記の目的のみに使用されます。また、治験薬の開発を行っている製薬会社やその外部の検査機関に提出されますが、あなたの名前などの個人情報は分からないようにしますので、プライバシーは守られます。

検査結果についてお知りになりたい場合は、担当医師にお問い合わせください。

ご協力いただけるかどうかは、あなたの自由意思でお決めください。お断りになっても、あなたが不利益を被ることはありません。ご質問がある場合は、担当医師へお問い合わせください。

実施をお願いする検査	
検査予定日	
<侵襲を伴う検査の場合> 起こりうる不利益	* 文例については別紙参照
協力費のお支払い	
試験名(製薬会社名)	
提出先の機関名	

検査の実施および検査結果のご提供にご協力いただける場合は、下記にご署名をお願いいたします。
(本説明文書及び同意文書の写しをお渡しますので、保管してください。)

_____年 月 日

説明者: 所属: _____

氏名: _____

同意文書

東京大学医学部附属病院
科(治験責任医師名) 殿

上記の内容について説明を受け、十分に理解した上で、臨床試験に伴う検査の質を確認するために検査を受け、その検査結果を提供することに同意いたします。

_____年 月 日

氏名(署名): _____

Figure 2 サンプル検査データ提出のための説明文書・同意文書の雛形
Figure 1 の b の分類において使用する文書として雛形を作成。IRB の包括承認を得た。

検査実施により予想される不利益の記載文 (作成日: 2014年10月10日)

・ 散瞳薬を使用した眼科的検査 (眼底検査、光干渉断層計など)

「散瞳薬を点眼後3時間程度、光が極端にまぶしく感じるようになるため、車の運転はもちろん外出もなるべく控える必要があります。また、薬剤の使用により、アレルギー症状が現れる可能性があります。このような症状が認められた場合は、適切な処置を行います。また、その治療費については、この検査の依頼者である製薬会社よりお支払いします。」

・ 胸部 X 線

「約 0.05~0.1mSv (年間自然被ばく線量の 1/25~1/50 程度) の被ばくを伴います。」

・ マンモグラフィー

「個人差はありますが、乳房を圧迫するため、多少の痛みを伴います。」

また、通常 0.05~0.15 mSv (年間自然被ばく線量の 1/20~1/50 程度) の被ばくを伴います。」

・ 二重エネルギー X 線吸収測定法 (DXA) による骨塩定量検査

「通常の胸部 X 線検査の 1/10~1/30 程度の被ばくを伴います。」

・ 運動負荷試験 (例 トレッドミル、エルゴメーターなど)

「状況をみながら負荷をかけますが、過負荷になった場合、不整脈、心筋梗塞、心不全、低血圧・ショック、外傷、疲労、めまい、失神などの症状が現れる可能性があります。このような症状が認められた場合は、適切な処置を行います。また、その治療費については、この検査の依頼者である製薬会社よりお支払いします。」

・ 気管支拡張薬 (メブチン、サルタノールなど) を使用した呼吸機能検査

「薬剤を使用するため、アレルギー症状が現れる可能性があります。このような症状が認められた場合は、適切な処置を行います。また、その治療費については、この検査の依頼者である製薬会社よりお支払いします。」

・ 脳波検査、脳磁図検査

「頭皮に糊 (のり) で十数個の電極を付けて記録するため、検査後に頭皮のベタつき等の不快感を伴う場合があります。睡眠中の脳波を記録するために睡眠薬を服用した場合、検査終了後も、副作用でふらつき等が残ることがあります。また、薬剤の使用により、アレルギー症状が現れる可能性があります。このような症状が認められた場合は、適切な処置を行います。また、その治療費については、この検査の依頼者である製薬会社よりお支払いします。」

・ 筋電図

「筋肉に直接針を刺し、神経を電気刺激したりするため、多少の痛みを伴います。」

また、薬剤の使用により、アレルギー症状が現れる可能性があります。このような症状が認められた場合は、適切な処置を行います。また、その治療費については、この検査の依頼者である製薬会社よりお支払いします。」

・ 単純 MRI

「検査室内に金属製品や電子機器を持ち込むとそれらが故障したり、MRI 検査装置の磁石に引き寄せられて危険を伴うことがあります。また、検査実施中は狭い装置内に入ることにより不安感が現れたり、検査装置から発生する騒音により不快感を伴うことがあります。」

なお、以下の検査については侵襲性がない、もしくは、一般健康診断でも実施している検査や侵襲の程度について被験者が想像できる範囲であると考えられるため、予想される不利益については説明文書中に記載しないこととする。

血圧・脈拍測定、採血・採尿、12 誘導心電図、超音波検査、聴力検査、
薬剤を使用しない呼吸機能検査、視力検査、薬剤を使用しない眼科検査

Figure 3 検査実施により予想される不利益の記載文

Figure 2 のサンプル検査データ提出のための説明文書・同意文書中に適宜追記する。この文章についても IRB の包括承認を得た。

しも患者からの同意を取得せずとも、データの提出は可能とした。

3.3.2. 対応する際の注意事項

① サンプル検査データの提出は施設調査の一環であるため、試験契約前に実施する場合もある。その場合、健康被害が発生した場合の補償、検査費用負担および被験者に対する負担軽減費の支払い、および秘密保持について取り決めた「依頼書」等の文書を依頼者と取り交わす必要があると考えられる。

② 一般的なことだが、社会的弱者に該当する者や、たとえば、重篤な心疾患を合併する者におけるトレッドミル検査など、実施する検査の除外基準に該当する者は対象としてはならない。

③ 口頭同意の場合はカルテ等に記録を残すとともに、同意取得方法を問わず、誰のデータを提出したかを記録し、試験にかかる文書として保管することも重要である。

4. 考 察

このたび作成したフローチャートと説明文書・同意文書の雛形を参照し対応することで、サンプル検査データの提

出における被験者からの同意取得がより適切かつ円滑に行えると考えられる。今後、事例を蓄積し、どのようなケースにも対応できるよう、適宜、説明文書・同意文書の雛形の改訂を行い、活用していくことでより適切に対応できるようになると考える。

*本論文の主な部分は、第13回CRCと臨床試験のあり方を考える会議2013 in 舞浜（2013年9月、舞浜）において発表。

Conflict of Interest

著者全員は本稿の作成に際し、開示すべき利益相反関係はありません。

文 献

- 1) 厚生労働省、医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン（平成16年12月24日通知、平成18年4月21日改正、平成22年9月17日改正）。
- 2) 文部科学省、厚生労働省、疫学研究に関する倫理指針（平成14年6月17日通知、平成16年12月28日全部改正、平成17年6月29日一部改正、平成19年8月16日全部改正、平成20年12月1日一部改正）。

Anatomy of the Middle Temporal Vein: Implications for Skull-Base and Craniofacial Reconstruction Using Free Flaps

Tomoyuki Yano, M.D.
Mutsumi Okazaki, M.D.,
Ph.D.
Kumiko Yamaguchi, M.D.,
Ph.D.
Keiichi Akita, M.D., Ph.D.

Tokyo, Japan

Background: Finding appropriate recipient veins for free flap reconstruction in the adjacent temporal region is sometimes difficult when performing skull base or craniofacial reconstruction because there is a limited number of recipient veins in the temporal region compared with the neck. The authors used cadaver dissection to evaluate the viability of the middle temporal vein as a recipient vein in the temporal region.

Methods: The authors examined the characteristics and landmarks of the middle temporal vein in 60 sides of 30 cadavers. Its existence, caliber size, distribution pattern, and landmarks for dissection were measured.

Results: The middle temporal vein was located beneath the superficial layer of the deep temporal fascia and joined the main trunk of the superficial temporal vein. The vein was identified in all specimens, and its mean caliber was 1.88 mm. It was classified into four representative distribution patterns. According to the distribution pattern, the middle temporal vein provided one recipient vein without exception, and only 13 percent of middle temporal veins could provide two recipient veins. According to landmarks, the middle temporal vein runs approximately along the line between 52 mm lateral from the bony lateral canthus and 12 mm medial from the external auditory canal. The mean distance between the middle temporal vein and the temporal branch of the facial nerve was 13 mm.

Conclusions: The middle temporal vein can provide one recipient vein of adequate caliber in the temporal region. In addition, it can be easily localized, without damaging the facial nerve, by means of incision according to the landmarks described in this study. (*Plast. Reconstr. Surg.* 134: 92e, 2014.)

Preparing safe and reliable recipient veins for microvascular anastomosis when performing skull-base or craniofacial reconstruction using free flaps can be difficult. Furthermore, finding appropriate recipient veins in the case of skull-base or craniofacial reconstruction in patients who have previously undergone surgery or radiation therapy can be particularly difficult. In the vessel-depleted neck, vessels in the temporal region can serve as useful alternative recipient vessels for free tissue transfer when performing head and neck reconstruction.¹ Compared with the neck region, the temporal region contains

fewer options for recipient veins for microvascular anastomosis; for example, only the superficial temporal vein is easy to access as a recipient vein for free tissue transfer.² Therefore, the superficial temporal vein is typically used as the first-line recipient vein in the temporal region for skull base or craniofacial free flap reconstruction. However, this vein is not always sufficiently large or robust for microvascular anastomosis,³ especially in patients with scar formation caused by former surgery or previous radiation therapy. Cases in which free flaps require two different drainage veins for microvascular anastomosis⁴⁻⁶ are especially problematic in the temporal region.

The middle temporal vein is a potential alternative venous drainage system in the temporal region. This vessel is located in the temporal fat

From the Department of Plastic and Reconstructive Surgery and Unit of Clinical Anatomy, Tokyo Medical and Dental University.

Received for publication September 27, 2013; accepted December 9, 2013.

Copyright © 2014 by the American Society of Plastic Surgeons

DOI: 10.1097/PRS.0000000000000283

Disclosure: *The authors have no financial interest to declare in relation to the content of this article.*

pad between the superficial and deep layers of the deep temporal fascia, and joins the superficial temporal vein approximately at the level of the zygomatic arch (Fig. 1). However, few reports have described the middle temporal vein in sufficient detail to characterize its clinical utility.⁷ Therefore, in a recent report, we investigated the middle temporal vein and described the feasibility and clinical utility of the middle temporal vein for skull-base reconstruction using free flaps in a clinical case series.⁸

Further knowledge regarding the characteristics of this vessel (e.g., whether it exists or not, exact size of the vessels, and the way to find the vessels) would be of benefit to surgeons, who could use this venous system during skull-base or craniofacial reconstruction using free flaps. Therefore, the goal of the present study was to describe the anatomical characteristics, distribution pattern, landmarks, and supposed function of the middle temporal vein as an alternative recipient vein in the temporal region.

MATERIALS AND METHODS

Middle temporal veins from a total of 60 sides of 30 cadavers (15 men and 15 women; average age, 82.5 years; range, 50 to 98 years) were dissected at the Tokyo Medical and Dental University.

Twenty-eight cadavers had been embedded with 4% formalin and two had been embedded using the Thiel method,⁹ which can make a cadaver softer than when 4% formalin is used. In all 60 specimens, the distribution patterns of the middle temporal vein, its origin and distribution in the temporal area, the caliber of the superficial temporal vein and the middle temporal vein, and the difference between male and female specimens were recorded.

At dissection, the external auditory canal, the zygomatic bone, and the bony lateral canthus were used as bony landmarks. In addition, we characterized various points, middle temporal vein, and distances (Figs. 2 and 3) to describe the distribution and relationship between the middle temporal vein and these bony landmarks. Point A was the point that indicated the horizontal distance between the middle temporal vein and the bony lateral canthus, and point B was the point that indicated the horizontal distance between the middle temporal vein and the external auditory canal. Line AB was a line between points A and B, and the middle temporal vein was supposed to run approximately along this line. Distance C was the vertical distance between the upper border of the zygomatic arch and the level at which the middle temporal vein joined the superficial temporal vein. Distance

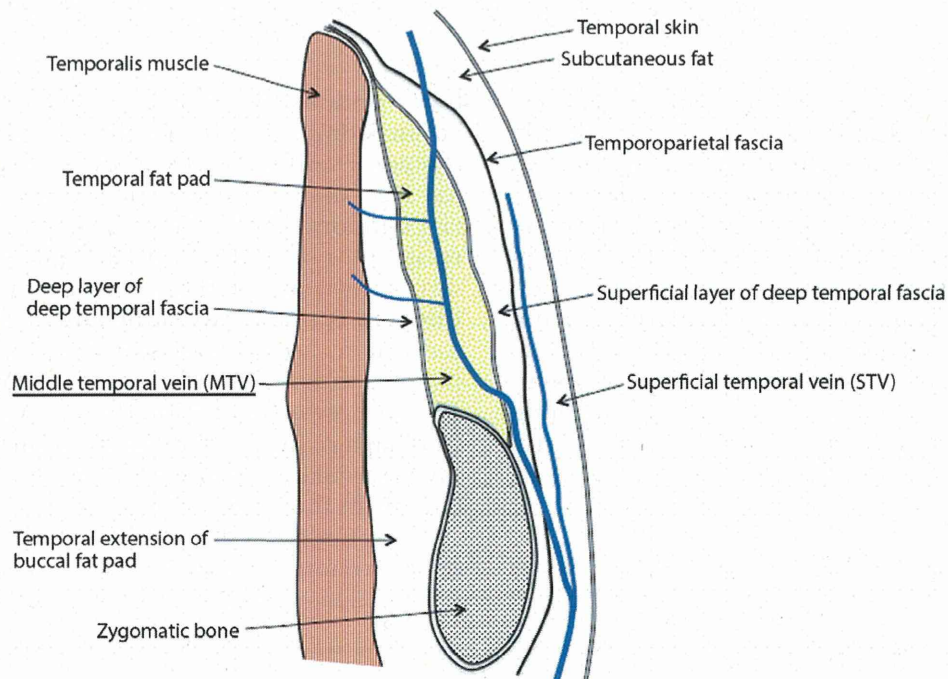


Fig. 1. Distribution of the middle temporal vein and its relationship to surrounding structures in the temporal region.

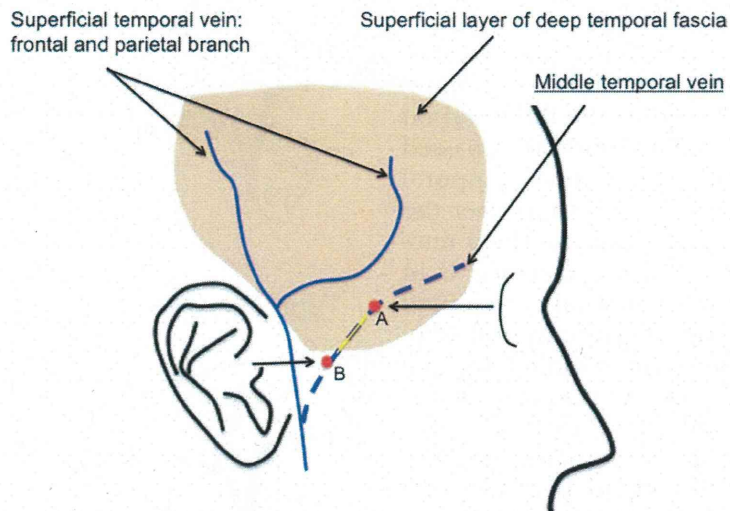


Fig. 2. Distribution of the middle temporal vein and landmarks (points A and B) in the temporal region.

D was the vertical distance between the upper border of the external auditory canal and the level at which the middle temporal vein joined the superficial temporal vein. Distance E was the distance between the point at which the middle temporal vein penetrated the superficial layer of the deep temporal fascia and the point at which the middle temporal vein joined the superficial temporal vein. Distance F was the horizontal short distance between the middle temporal vein and the most noticeable temporal branch of the facial nerve at the level of the upper border of the zygomatic arch. The caliber of the superficial temporal vein was measured immediately after its frontal and parietal branches

united, and that of the middle temporal vein was measured just before it flowed into the main trunk of the superficial temporal vein. Measurements were made during dissection using a microruler.

The caliber of the middle temporal vein and the superficial temporal vein, the distribution patterns of the middle temporal vein, and the distance between the middle temporal vein and the various landmarks were statistically evaluated, and sex-based differences in the parameters were characterized. Statistical analyses were performed using unpaired *t* tests and the chi-square test. Differences showing a value of $p < 0.05$ were considered statistically significant.

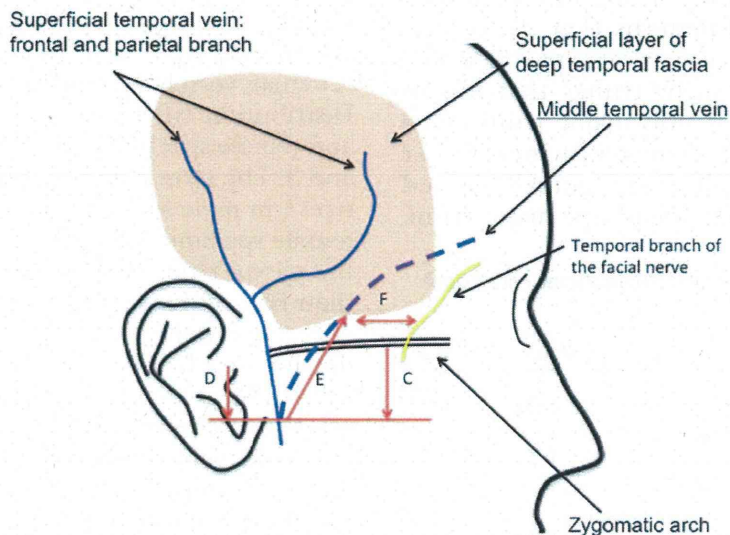


Fig. 3. Distribution of the middle temporal vein and landmarks (points C, D, E, and F) in the temporal region.