

図2 検出結果の3次元表示。

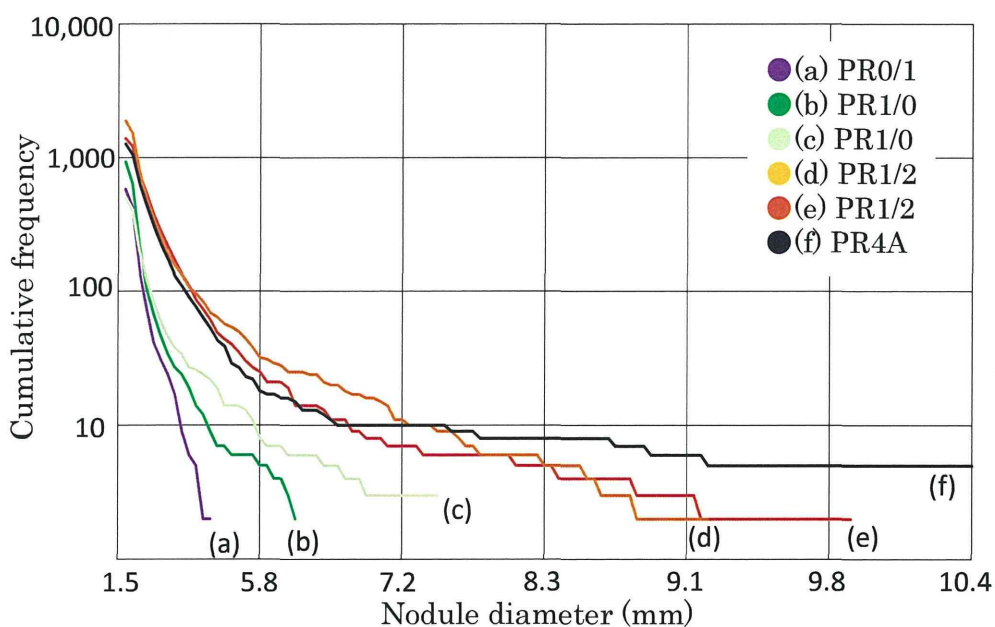


図3 結節の直径と累積頻度。

#### E. 考察

CT画像から微小結節を高精度に検出し、じん肺の診断を支援するシステムを開発した。多症例に適用してシステムの高精度化を目指す。

#### F. 文献

1. H.Suzuki, M.Matsuihiro, Y.Kawata, N.Niki, K.Kato, T.Kishimoto, K.Ashizawa : Computer aided diagnosis for severity assessment of pneumoconiosis using CT images, Proc. SPIE Medical Imaging, 9785-109, 2016.2.

厚生労働省科学研究費補助金（労働安全衛生総合研究事業）  
分担研究報告書

4. じん肺 CT 健診のコストベネフィット  
(1) じん肺 CT 健診のコストベネフィット

研究分担者 五十嵐 中  
東京大学大学院 薬学系研究科医薬政策学 特任准教授

研究要旨 進行中の研究のプロトコールと期待されるアウトカムを元に、じん肺 CT 健診の費用対効果を定量的に評価できる手法を開発した。前向き・後向き研究について、費用対効果評価の援用方法を検討した。後ろ向き観察研究では、AUC についての分析によって、CT の導入でじん肺の検出精度を XP よりも有意に改善できることが明らかになった。この数値と、CT と X 線検査の費用の差分を用いて、1 症例発見増加当たりの ICER を算出する。将来的には、じん肺の予後をモデル化した上での、生命予後・QALYなどをアウトカムとしたより精緻な医療経済評価が望まれる。

A. 目的

本研究班では、最終的には前向き・後向き双方の研究結果に基づき、低線量 CT によるじん肺健診の費用対効果を明らかにすることを目指している。

本年度は、進行中の研究のプロトコールと期待されるアウトカムを元に、じん肺 CT 健診の費用対効果を定量的に評価できる手法を開発することを目的とした。

なお医療経済評価領域における「コスト・ベネフィット」、とくに「ベネフィット (benefit, 便益)」は、本来は健康アウトカムの改善を金銭換算したものをさす。しかし本研究ではアウトカムの金銭換算を行った Cost-benefit analysis (費用便益分析) に特化することは目標としない。健康アウトカムの金銭換算を行わずにアウトカム 1 単位改善あたりの費用 (増分費用効果比 Incremental Cost-Effectiveness Ratio: ICER) を算出して評価する費用効果分析 Cost-Effectiveness Analysis ・費用効用分析 Cost-Utility Analysis も含めて、広い意味での「費用対効果の評価」を取扱うものである。

B. 対象と方法

昨年度から本年度にかけ、じん肺の有無があらかじめ確定している被験者のデータを基に、同じ被験者の胸部 X 線画像と CT 画像を比較することにより、胸部 X 線と CT のじん肺発見に関する感度・特異度を評価することで、CT の有用性を明らかにしつつ、じん肺有無に関し最適のカットオフ値を設定する研究が研究班内で進行中である。

この研究のプロトコールと、中間解析の結果、さらに最終的に得られるであろうじん肺 CT 健診の有用性に関するデータを参考に、費用対効果評価研究のプロトコールを確定した。

C. 結果

現在研究班では、以下の研究が進行中である。

1) 前向き研究

超低線量 CT と低線量 CT を比較する研究である。超低線量 CT は、じん肺診断 1/0 以上の人のうち検査陽性となる割合である感度は、低線量 CT よりも若干小さくなることが予想される。

## 2) 後ろ向き観察研究

単純 X 線写真と CT 写真とで、とくに軽度のじん肺 (1/10 患者) についての感度および特異度を比較する。具体的には、じん肺罹患の有無がすでに判明している患者について、X 線写真と CT 写真から診断を実施し、それぞれの感度 (じん肺罹患ありの患者を正しくじん肺と診断できる確率) および特異度 (じん肺罹患なしの患者を正しく除外できる確率) を評価する。あわせてじん肺の有無に関するカットオフ値を動かしたうえで、ROC 曲線の下部面積 AUC に関する解析を行い、CT の有用性を判断する。

それぞれの研究について、費用対効果評価の援用方法を検討した。

まず前向き研究については、じん肺検出感度に関して超低線量 CT の非劣性が証明できれば、線量減にともなうアドヒアランスの上昇・じん肺の早期発見を通して、費用・効果それぞれの面での改善が期待できる。ただし現状では、同等域の設定はやや困難であり、また超低線量 CT と低線量 CT との間でのアドヒアランスの差を定量化した研究も存在しない。アドヒアランスでなく実際の健康面への CT の影響に関しては、もともと CT の被曝量が小さいこともあり、具体的な健康リスク (超過罹患リスク) は限られた数値になる。

以上を勘案し、後ろ向き研究にもとづいた費用対効果評価の実施を検討するものとした。

後ろ向き研究では、ROC 曲線を描画した際の AUC に関し、CT のそれが X 線写真と比較して有意に大きかった (検査の精度が有意に改善した) ことが報告されている。今後、適切なカットオフ値を策定することで、CT 導入による感度の改善度合いが定量的に明らかになる。

この数値と、CT と X 線検査の費用の差分を用いて、費用対効果評価の指標となる数値であ

る増分費用効果比 ICER が計算可能となる。具体的には検査費用の差分を感度の差分で除することで、じん肺 1 例検出増加あたりの ICER が求められることとなる。

## D. 考察

低線量 CT およびじん肺予防に関する費用対効果評価について、進行中の前向き・後ろ向き研究で得られるデータを活用した分析の方法を検討した。

前向き研究については、定量的な評価のためには線量減によるアドヒアランスの向上効果・死亡減少効果の推計が不可欠である。また検出感度の低下度合いが許容範囲に収まっていること、すなわち同等域の設定も必要であるが、このようなデータは今回の研究では捕捉がやや困難である。

一方後ろ向き観察研究では、AUC についての分析により、CT の導入でじん肺の検出精度を有意に改善できることが明らかになった (全体の診断能に関し、単純写真 0.721 vs CT0.912.  $p < 0.001$ )。このデータをもとにした最適なカットオフ値の探索がなされており、結果を用いてじん肺検出症例 1 例増加あたりの ICER が算出可能となる。

本来、検診・診断領域の費用対効果は、疾患の罹患患者発見増加ではなく疾患の死亡者減少や、生命予後・QALY などより意義の大きなアウトカム指標で測定すべきものである。今回はデータの限界もあり、見逃し症例を減らすことを当面のターゲットとした。将来的には、じん肺の予後をモデル化した上での、生命予後・QALY などをアウトカムとしたより精緻な医療経済評価が望まれる。

## E. 文献

なし。



### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍：なし

雑誌：

H.Suzuki, M.Matsuhira, Y.Kawata, N.Niki, K.Kato, T.Kishimoto, K.Ashizawa : Computer aided diagnosis for severity assessment of pneumoconiosis using CT images, Proc. SPIE Medical Imaging, 9785-109, 2016.2.

# Computer aided diagnosis for severity assessment of pneumoconiosis using CT images

Hide Nobu Suzuki<sup>a</sup>, Mikio Matsuhira<sup>a</sup>, Yoshiki Kawata<sup>a</sup>, Noboru Niki<sup>a</sup>,  
Katsuya Kato<sup>b</sup>, Takumi Kishimoto<sup>c</sup>, Kazuto Ashizawa<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Tokushima University, 2-1, Minamijosanjima-cho, Tokushima, Japan 770-8506;

<sup>b</sup> Kawasaki Medical School, 577, Matsushima, Kurashiki, Okayama, Japan 701-0192;

<sup>c</sup> Okayama Rosai Hospital, 1-10-25, Chikkomidorimachi, Minami-ku, Okayama, Japan 702-8055;

<sup>d</sup> Nagasaki University, 1-14, Bunkyo-machi, Nagasaki, Japan 852-8521

## ABSTRACT

240,000 participants have a screening for diagnosis of pneumoconiosis every year in Japan. Radiograph is used for staging of severity in pneumoconiosis worldwide. This paper presents a method for quantitative assessment of severity in pneumoconiosis using both size and frequency of lung nodules that detected by thin-section CT images. This method consists of three steps. First, thoracic organs (body, ribs, spine, trachea, bronchi, lungs, heart, and pulmonary blood vessels) are segmented. Second, lung nodules that have radius over 1.5mm are detected. These steps used functions of our developed computer aided detection system of chest CT images. Third, severity in pneumoconiosis is quantified using size and frequency of lung nodules. This method was applied to nine pneumoconiosis patients. The initial results showed that proposed method can assess severity in pneumoconiosis quantitatively. This paper demonstrates effectiveness of our method in diagnosis and prognosis of pneumoconiosis in CT screening.

**Keywords:** pneumoconiosis, computed tomography, computer aided diagnosis

## INTRODUCTION

240,000 participants have a screening for diagnosis of pneumoconiosis every year in Japan. Radiograph is used for staging of severity in pneumoconiosis worldwide. The International Labor Office (ILO) provides a staging of pneumoconiosis using radiographs [1]. Its advantages are relatively low cost, low radiation dose, and wide availability. However, the chest radiograph is relatively insensitive for detecting early pneumoconiosis [2]. Chest CT scans are more sensitive than routine radiographs in detecting pneumoconiosis. However, CT scans are not recommended for routine surveillance due to the increased radiation exposure and the lack of scoring scheme [3]. Since 1992, several classification or coding systems for evaluating pneumoconiosis in CT studies have been reported [4]. It is important to develop quantitative severity assessment of pneumoconiosis. This paper presents a method for quantitative assessment of severity in pneumoconiosis using both size and frequency of lung nodules that detected by thin-section CT images. This method was applied to nine pneumoconiosis patients. The results showed that proposed method can assess severity in pneumoconiosis quantitatively. This paper demonstrates effectiveness of our method in diagnosis and prognosis of pneumoconiosis in CT screening.

## MATERIALS AND METHODS

### Materials

This study was approved by institutional review board in Nagasaki University. The scanning was carried out with 120 kV, 240mA, 1mm slice thickness, 512x512 matrix, pixel size of 0.625mm or 0.781mm, 1mm reconstruction interval, and FC13-H convolution kernel. CT images of pneumoconiosis by each stage are shown in Fig.1. Private information that was contained in DICOM header information is replaced by a DICOM anonymization system [5].

Pneumoconiosis was classified into 15 stages based on a guideline defined by Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan: 0/-, 0/0, 0/1, 1/0, 1/1, 1/2, 2/1, 2/2, 2/3, 3/2, 3/3, 3/+, 4A, 4B, 4C. The total number of patients is nine: stage 0/1 is

three, 1/0 is three, stage 1/2 is two, and stage 4A is one. In this study, the stages were certified by consensual decision of physicians.

## Methods

### 1) Segmentation of thoracic organs.

Our group has developed computer aided detection (CADe) and computer aided diagnosis (CADx) systems for lung cancer CT screening [6][7]. This CADe system has graphical user interface and four modules, (1) DICOM Query/Retrieve function, (2) thoracic organ analysis (body, rib, spine, lungs, trachea, bronchi, pulmonary blood vessel, and aorta), (3) detection (lung nodule, low attenuation volume, and osteoporosis), and (4) comparative reading assistance. Using a function of the CADe, thoracic organs, body, bone, trachea, bronchi, lungs, heart, and pulmonary blood vessel are segmented as illustrated in Fig.2. The organs are extracted using anatomical rule based methods. The rules are described by CT value histogram and shape features that were derived by four dimensional curvature. Then, lungs are segmented into five lung lobes using the interlobar fissures as the borders of lobes as described in [8].

### 2) Detection of lung nodules

Our CADe has detection functions for multi diseases; lung nodules, pleural diseases, emphysema, and osteoporosis [9][10][11]. The CADe detects nodules from lungs that excluded vascular regions (bronchi, and pulmonary blood vessel). In early stage of pneumoconiosis, a lot of small nodules occur. Threshold value for detected nodule size was defined as the diameter over 1.5mm. Fig.3 shows axial images with nodule detection result.

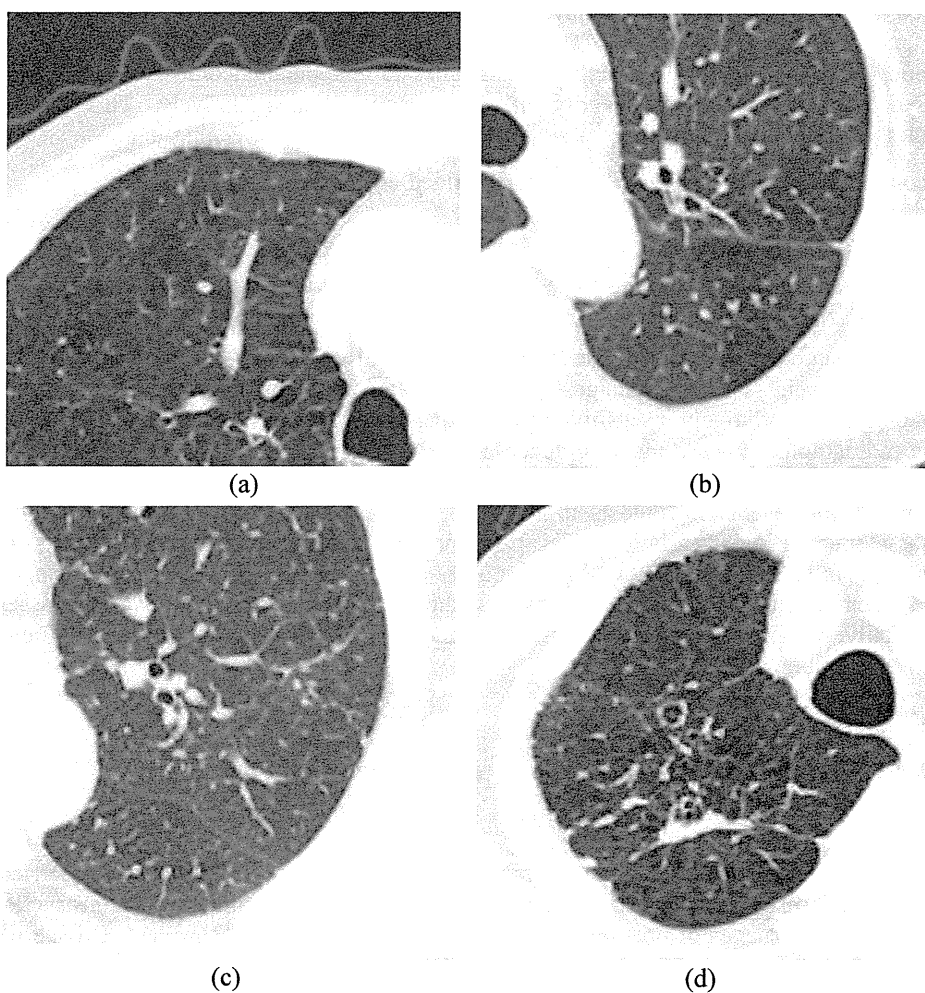


Fig.1 CT images of pneumoconiosis. (a)PR0/1, (b)PR1/0, (c)PR1/2, (d)PR4A.



### 3) Quantitative assessment of severity in pneumoconiosis

Severity in pneumoconiosis was assessed by both size and frequency of lung nodules. Assuming that the nodules have spherical shape, nodule size is defined by the diameter that was computed from nodule volume. The number of nodules was counted by three dimensional labeling method.

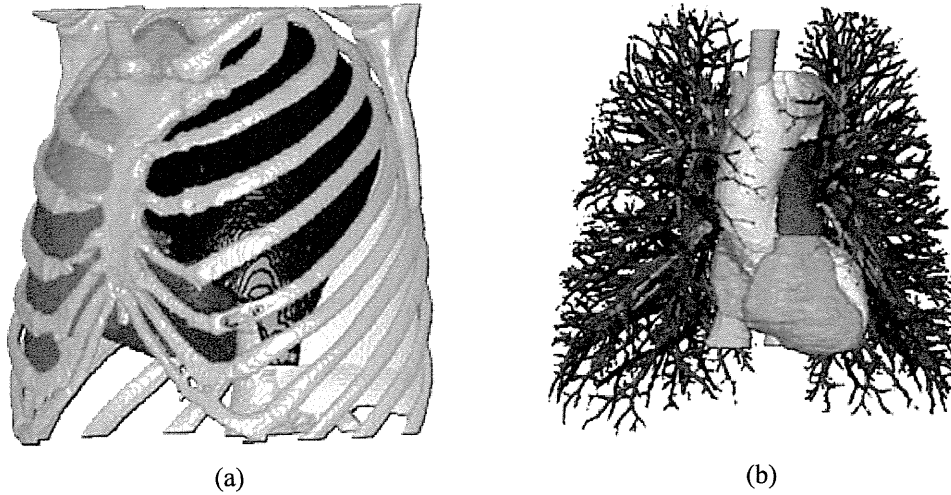


Fig.2 An extraction result of thoracic organs. (a)Bone and lung lobes. Green color is right upper lobe, magenta color is right middle lobe, and red color is right lower lobe. (b)Trachea, bronchi, pulmonary artery, pulmonary vein, aorta, and heart regions.

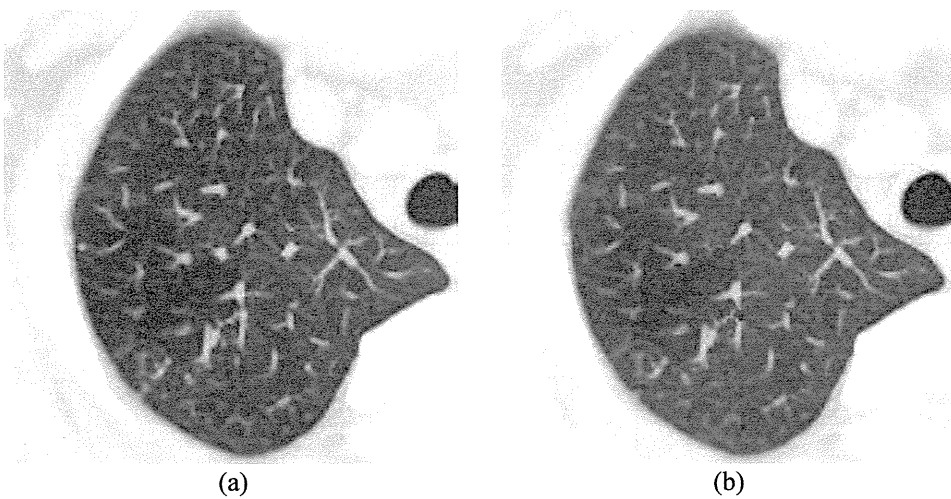


Fig.3 Axial image with detection result of pulmonary nodules of PR1/0 participant. (a) Maximum intensity projection of original CT image (3mm width), (b) detected nodule regions are colored by red.



## RESULTS

Fig.4 shows three dimensional distributions of lung nodules that detected by our CADe. In Fig.4, (a)(b)(c) are PR0/1, (d)(e)(f) are PR1/0, (g)(h) are PR1/2, and (i) is PR4A. Especially, amount of nodule in upper lobes are greater than amount of nodule in lower lobes. Fig.5 shows relationship between radius and cumulative frequency of nodules. Along with increase of severity, frequency of nodules increased. The slope angle in the graph could represent severity in pneumoconiosis.

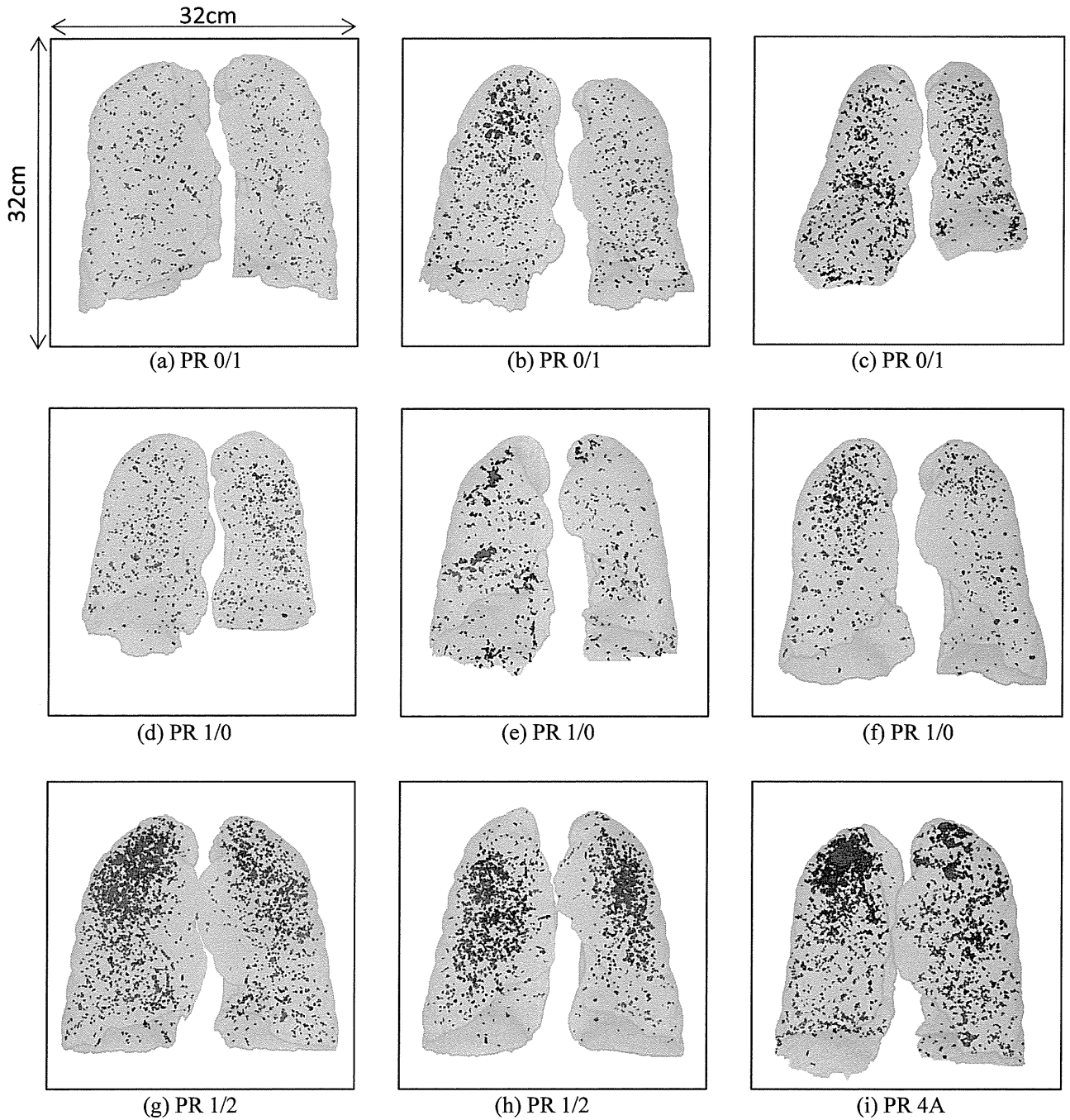


Fig.4 Nodule detection results.

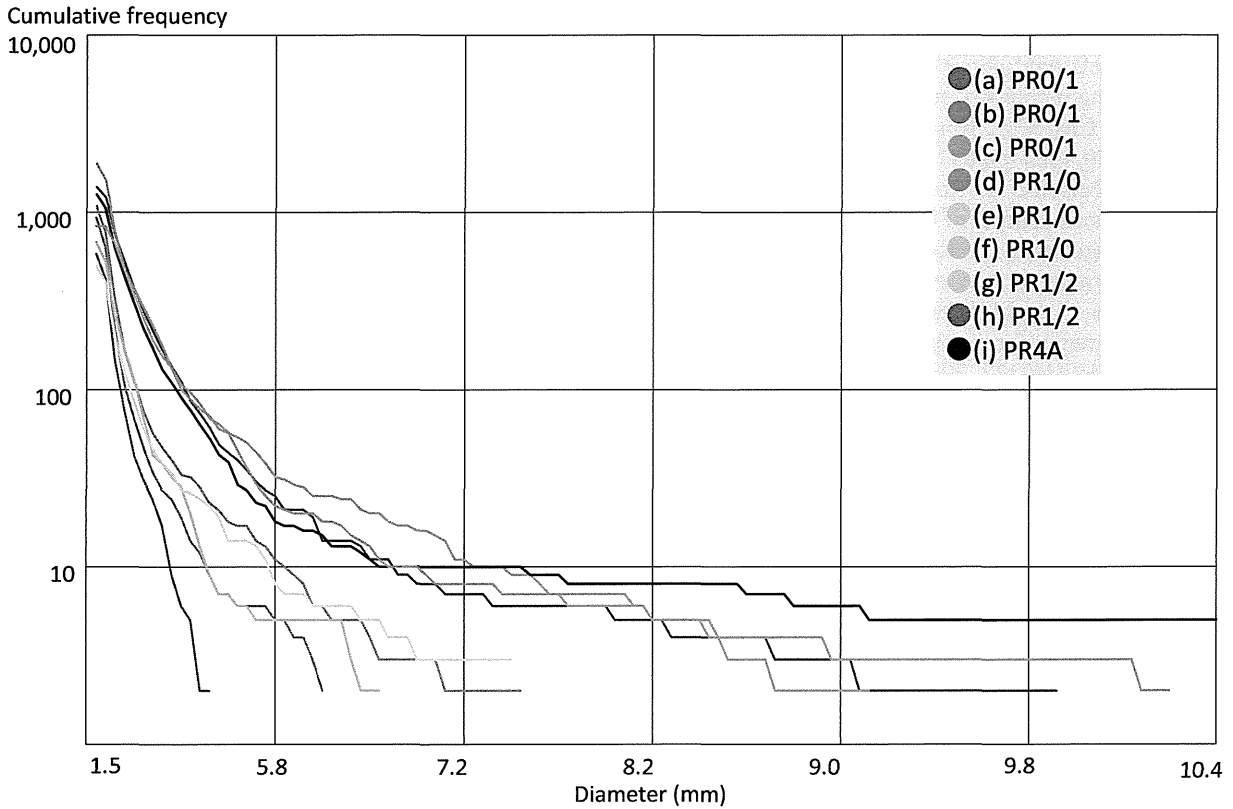


Fig.5 Relationship between diameter and cumulative frequency of nodule.

### CONCLUSIONS

This paper presented a method for quantitative assessment of severity in pneumoconiosis using both size and frequency of lung nodules that detected by thin-section CT images. CT screening is useful for certifying workers' compensation by accurate diagnosis of pneumoconiosis. The proposed method could quantify severity of pneumoconiosis in CT screening.

### AKNWOLEDGEMENT

This work was supported (in part) by JSPS Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas (Multidisciplinary Computational Anatomy), JSPS KAKENHI Grant Number 26108007.

## REFERENCES

- [1] International Labour Organization, "Guidelines for the use of the ILO international classification of radiographs of pneumoconiosis, revised edition 2011," 2011.
- [2] C.W. Cox, C.S. Rose, D.A. Lynch, "State of the Art: Imaging of Occupational Lung Disease," *Radiology*, vol.270, no.3, pp.681-696, 2014.
- [3] E.L. Petsonk, C. Rose, R. Cohen, "Coal Mine Dust Lung Disease, New Lessons from an Old Exposure," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol.187, no.11, pp.1178-1185, 2013.
- [4] N. Suganuma, Y. Kusaka, K.G. Hering, T. Vehmas, T. Kraus, H. Arakawa, J.E. Parker, L. Kivisaari, M. Letourneux, P.A. Gevenois, S. Tuengerthal, M.D. Crane, H. Shida, M. Akira, D.A. Henry, Y. Nakajima, Y. Hiraga, H. Itoh, Y. Hosoda, "Reliability of the proposed international classification of high resolution computed tomography for occupational and environmental respiratory diseases," *Journal of Occupational Health*, vol.51, no.3, pp.210-222, 2009.
- [5] H. Suzuki, M. Amano, M. Kubo, Y. Kawata, N. Niki, H. Nishitani, "Anonymization server system for DICOM images," *Proc. SPIE* vol.6516, pp.65160Z, 2007.
- [6] K. Kanazawa, Y. Kawata, N. Niki, H. Satoh, H. Ohmatsu, R. Kakinuma, M. Kaneko, N. Moriyama, K. Eguchi, "Computer-aided diagnosis for pulmonary nodules based on helical CT images," *Comput. Med. Imag. Graphics*, vol. 22, no. 2, pp. 157-167, 1998.
- [7] Y. Kawata, N. Niki, H. Ohmatsu, M. Kusumoto, T. Tsuchida, K. Eguchi, M. Kaneko, N. Moriyama, "Quantitative classification based on CT histogram analysis of non-small cell lung cancer: Correlation with histopathological characteristics and recurrence-free survival," *Medical Physics*, vol.39, no.2, pp.988-1000, 2012.
- [8] M. Matsuhira, Y. Kawata, N. Niki, Y. Nakano, H. Ohmatsu, T. Tsuchida, K. Eguchi, M. Kaneko, N. Moriyama, "Classification algorithm of lung lobe for lung disease cases based on multi-slice CT images," *Proc. of SPIE*, vol.7963, pp.796331, 2011.
- [9] E. Takahashi, Y. Kawata, N. Niki, Y. Nakano, M. Harada, N. Moriyama, "Computer aided diagnosis for osteoporosis based on vertebral column structure analysis," *Proc. of SPIE*, vol.8315, pp.831533, 2012.
- [10] H. Suzuki, R. Mizuguchi, M. Matsuhira, Y. Kawata, N. Niki, Y. Nakano, H. Ohmatsu, M. Kusumoto, T. Tsuchida, K. Eguchi, M. Kaneko, N. Moriyama, "Quantitative assessment of smoking-induced emphysema progression in longitudinal CT screening for lung cancer," *Proc. of SPIE*, vol.9414, pp.94142O, 2015.
- [11] M. Matsuhira, H. Suzuki, Y. Kawata, N. Niki, Y. Nakano, H. Ohmatsu, M. Kusumoto, T. Tsuchida, K. Eguchi, M. Kaneko, "Peripleural lung disease detection based on multi-slice CT images," *Proc. of SPIE*, vol.9414, pp.94142W, 2015.

