

ヘリカル CT 画像の肺がん CAD システムの臨床運用

仁木 登¹

要旨 国立がんセンター中央病院, 国立がんセンター東病院, 東京から肺がんをなくす会は 1993 年 9 月より肺がんの CT スクリーニングを実施している. この CT 検診によって多数の早期肺がんを発見して有効性を示している. この検診に 1997 年 7 月より CAD を導入して臨床運用している. CAD を利用した読影が早期肺がんの発見に寄与していることを報告する. (肺癌. 2005;45:173-181)

索引用語 肺がん, CT, スクリーニング, コンピュータ支援診断

Clinical Trial of Helical CT Screening for Lung Cancer With Computer Aided Diagnosis System

Noboru Niki¹

ABSTRACT Since September 1993, a joint team from the National Cancer Center Hospital, National Cancer Center Hospital East Japan, and Anti-Lung Cancer Association has been performing lung cancer CT screening. Until now, this method has been applied to about 13000 people and its effectiveness is being shown. From these experimental results, it is expected that the screening method leads the accurate detection of small cancers at early stage of the cancer growth. As a result, the research field of lung cancer CT screening has been getting active in Japan, the U.S.A. and Europe as well. Practically, the CT screening needs to develop a digital diagnosis environment to handle a large amount of 3D images. We have been developing a CAD system for lung cancer based on 3D CT images. We describe the lung cancer CAD system and demonstrate the useful results obtained in ongoing clinical trial of this system. The CAD system has two functions of detection and classification of lung cancer candidates. Our detection system was developed in 1996, and, since July 1997, a clinical trial has been executed for about 7000 persons at National Cancer Center Hospital and National Cancer Center Hospital East. We report that a CAD system using 3D CT images is needed to increase the diagnostic accuracy of lung cancer at early stages. (JLCC. 2005;45:173-181)

KEY WORDS Lung cancer, Computed tomography, Screening, Computer aided diagnosis system

1. まえがき

わが国の年間死亡者数を死因別でみると, がんが約 30 万人と第 1 位である. この部位別がん死亡率の順位は肺がん, 胃がん, 大腸がん, 肝臓がんとなっている. 肺がんはがん死の約 20 パーセントを占め, 5 年相対生存率が 30% と低い難治がんである. がんの治療率向上には早期発見が最も効果があると言われており, 最新の検査機器

やバイオ技術を使った標準的検査法の開発が望まれている. 現在, 肺がん検診は単純 X 線写真と喀痰細胞診の併用によって実施されているが, 肺がん死は増加している. 早期がんの発見が不十分であり, 高性能な検査法の開発が望まれている.

CT の技術進歩によって人体内部の形態を手取るように正確に観察できる. これを利用すると早期がんが発見できる. 国立がんセンター中央病院・国立がんセン

¹徳島大学工学部光応用工学科.

別刷請求先: 仁木 登, 徳島大学工学部光応用工学科, 〒770-8506 徳島市南常三島町 2-1.

¹Department of Optical Science and Technology, Faculty of Engineering, University of Tokushima, Japan.

Reprints: Noboru Niki, Department of Optical Science and Technology, Faculty of Engineering, University of Tokushima, 2-1 Minami-josanjima-cho, Tokushima-shi, Tokushima 770-8506, Japan.

© 2005 The Japan Lung Cancer Society

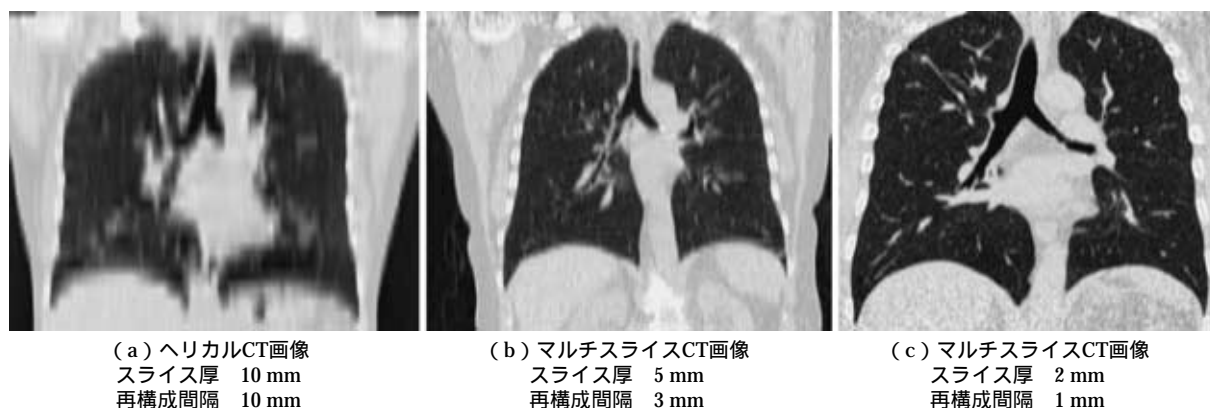


図1. 検診用 CT 画像 .

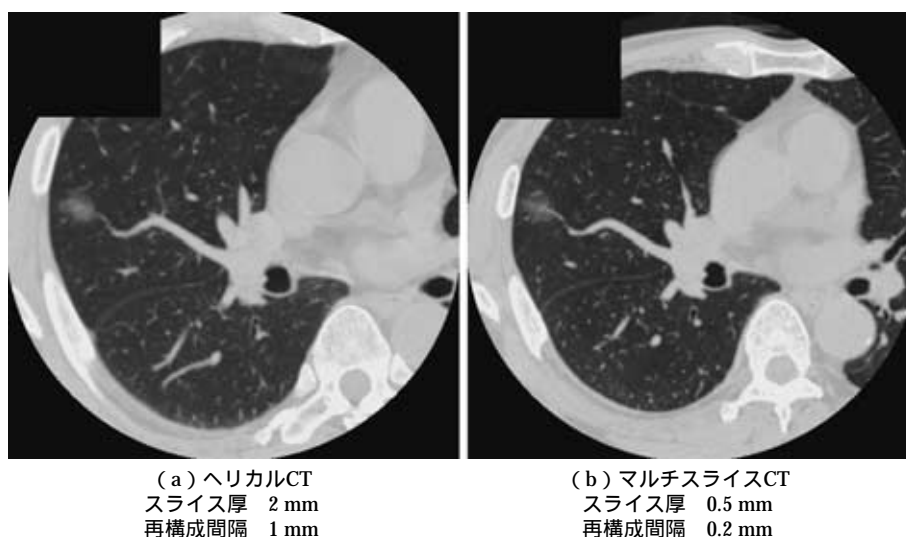


図2. 鑑別診断用 CT 画像 .

ター東病院および東京から肺がんをなくす会の共同チームは、世界に先駆けて1993年9月よりヘリカルCTによる肺がん検診を実施している。これはヘリカルCTを用いて胸部内を正確に画像化し、この3次元画像から早期がんを検出する新しい検診法である。この検診法は現在までに1万数千人の適用実績があり、早期がんの発見に有効であることを示しつつある^{1,2}。これらの研究成果が注目され、日本・米国・ヨーロッパにおいても肺がんCT検診が始まっている^{3,5}。

このCT検診には3次元CT画像を効果的に取り扱うための新しい診断環境が必要である。これはフィルムレスな診断を可能とするデジタル診断環境の研究開発である。この中で、新しい画像診断技術としてコンピュータ支援診断(computer aided diagnosis: CAD)がある。我々はデジタル診断環境の構築とともに肺がんのCADにつ

いて研究開発してきた。このCADの概要ならびに臨床評価についての研究成果を紹介して今後について展望する。

2. 肺がんCT検診における画像診断

ヘリカルCTの3次元画像は解剖学的死角がないために単純X線写真と比べて早期肺がんの発見を容易にする。マルチスライスCTになるとこの効果は一層顕著となる。CTは単純X線写真と比べると被曝量、検査時間、検査コストが大きい。しかし、ヘリカルCTの登場とともに検査時間の大幅短縮や低線量撮影が可能となっている。また、費用効果分析によって効果的な利用法が示されている。

肺がんCT検診は存在診断、鑑別診断、確定診断からなる。存在診断は低線量3次元CT画像を用いてがんを疑

う結節を検出する。この診断はがんの見落としがなく、かつ不要な結節を過剰に検出しないことが求められる。鑑別診断は精査用 3 次元 CT 画像を用いてがんを疑う結節をがん・非がんに区別する。これは存在診断で指摘された結節からがんを強く疑う結節を分類する。鑑別診断において指摘された結節に対して病理画像によって確定診断をする。

大量の 3 次元 CT 画像が存在診断と鑑別診断に用いられる。これらの画像を効果的に診断するためのデジタル



(a) Ver. 1



(b) Ver. 2

図 3. CAD の概観。

診断環境の構築とともに新しい診断技術の CAD の研究開発が求められている。存在診断には検診用 CT 画像からがんを疑う結節を検出する CAD であり、鑑別診断には精査用 3 次元 CT 画像からがんを疑う結節をがん・非がんに分類する CAD である。これらは受診者別の時系列画像を利用する。

存在診断において、ヘリカル CT は低線量な 3 次元画像を撮影する。マルチスライス CT になると時空間分解能がさらに向上し、早期がんの発見が高まる。図 1 にヘリカル CT(撮影条件:スライス厚 10 mm,再構成間隔 10 mm)とマルチスライス CT(2つの撮影条件:スライス厚 5 mm,再構成間隔 3 mm,スライス厚 2 mm,再構成間隔 1 mm)の冠状断画像を示す。マルチスライス CT 画像(スライス厚 2 mm,再構成間隔 1 mm)が体軸方向の空間分解能が優れていることがわかる。この画像は受診者 1 人当たり 300 スライスとなり、そのデータ量は 150 MB となる。受診者が 1 万人規模となるとテラオーダーのデータ量となる。マルチスライス CT の撮影条件をスライス厚 0.5 mm,再構成間隔 0.5 mm とすると等方的な 3 次元画像が得られ、受診者 1 人当たり 600 スライスとなってデータ量が超多化する。

鑑別診断において、ヘリカル CT は通常線量で結節付近の拡大 3 次元画像を撮影する。これによってがん疑いの結節の内部濃度、形状、辺縁、既存構造の関与を精密に検査してがん・非がんの区別をする。図 2 にヘリカル CT(スライス厚 2 mm,再構成間隔 1 mm)とマルチスライス CT(スライス厚 0.5 mm,再構成間隔 0.2 mm)の横断画像を示す。拡大撮影画像が結節をより正確に表現している。

今後、CT の時空間分解能の向上が図られて画像の高品質化が進む。一方、この超多 3 次元画像を診断するデジタル診断環境が重要となる。

3. 肺がん存在診断用 CAD

我々は肺がん存在診断支援のための臨床用 CAD システムを 1996 年に研究開発した^{6,7} これを使った肺がん CT 検診を国立がんセンター中央病院ならびに国立がんセンター東病院において臨床運用してきた。この CAD

表 1. CT 検診の撮影条件

	1997.7 ~ 2002.9	2002.10 ~
使用装置	東芝 TCT-900S	東芝 Aquilion
管電流	50 mA	30 mA
管電圧	120 kV	120 kV
スライス厚	10 mm	2, 10 mm
再構成間隔	10 mm	1, 10 mm

表 2. 肺がんの CT 画像読影判定基準

高 ↑	e 判定：肺がんを疑う
	e2 判定：肺がんを極めて強く疑う
	e1 判定：肺がんが否定できない
	d 判定：肺がん以外の疾患を疑う
	d1 判定：肺結核を強く疑う
	d2 判定：肺がん，結核以外の活動性呼吸器疾患を疑う
	c 判定：異常を認めるが精密検査を必要としない
低 ↓	b 判定：異常所見を認めない

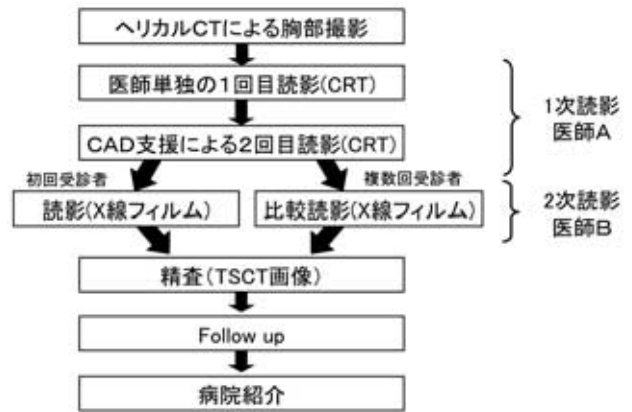


図 4. 臨床運用の検診手順 .

表 3. 各検査の集計結果 (1997.7 ~ 2002.3 6077 例)

	初回検診	%	複数回検診	%
のべ受診数	316		5761	
読影医単独	65	20.57	1143	19.89
読影医 with CAD	76	24.05	1314	22.79
精査	65	20.57	595	10.33
Follow up	15	4.75	69	1.20
病院紹介	8	2.53	75	1.30
肺がん	4 *	0.95	18	0.31

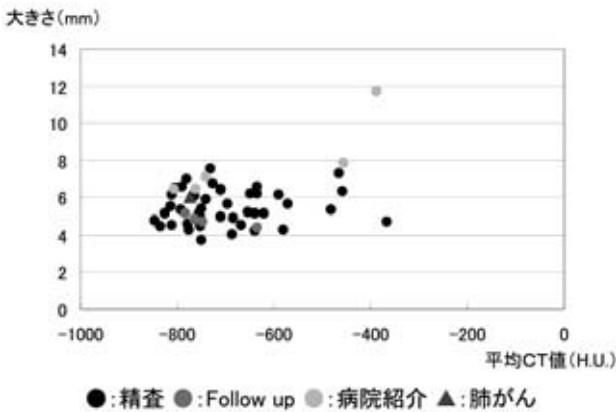


図 5. CAD による追加結節の分布 (50 例 52 結節).

システムは Ver. 1 から Ver. 2 へと改善されている . Ver. 1 の CAD , Ver. 2 の CAD を図 3 (a) , (b) に示す . これは画像解析部と画像診断部からなる . 画像解析部は 3 次元 CT 画像から関心臓器の抽出 , 画像診断部は抽出した関心臓器の正常・異常を検査する . Ver. 2 の CAD はモニター上で比較読影をするために受診者別時系列画像を自動的に位置合わせをする画像位置合わせ機能を持ってい

る 8

4 . 肺がん存在診断用 CAD の臨床運用と結果

肺がん検出用 CAD システムを用いた臨床運用の結果を示す 9 . その運用期間は 1997 年 7 月から 2003 年 6 月までの 6 年間実施した . その間を 3 つの期間に分けて述べる . 臨床運用の期間 , 適用数およびがん症例数は以下の通りである .

1) 1997 年 7 月から 2002 年 3 月までの臨床運用

ヘリカル CT 画像に Ver. 1 の CAD を適用して 6077 例 (がん 22 例) を臨床運用した .

2) 2002 年 4 月から 2002 年 9 月までの臨床運用

ヘリカル CT 画像に Ver. 2 の CAD を適用して 647 例 (がん 5 例) を臨床運用した .

3) 2002 年 10 月から 2003 年 6 月までの臨床運用

マルチスライス CT 画像に Ver. 2 の CAD を適用して 1279 例 (がん 8 例) を臨床運用した .

臨床運用に用いた CT の機種 , 撮影条件を表 1 に示す . 機種はヘリカル CT (東芝製 TCT-900S) とマルチスライス CT (東芝製 Aquilion) の 2 種類である . ヘリカル CT 画像はスライス厚 10 mm , 再構成間隔 10 mm である . マルチスライス CT 画像はスライス厚 10 mm , 再構成間隔

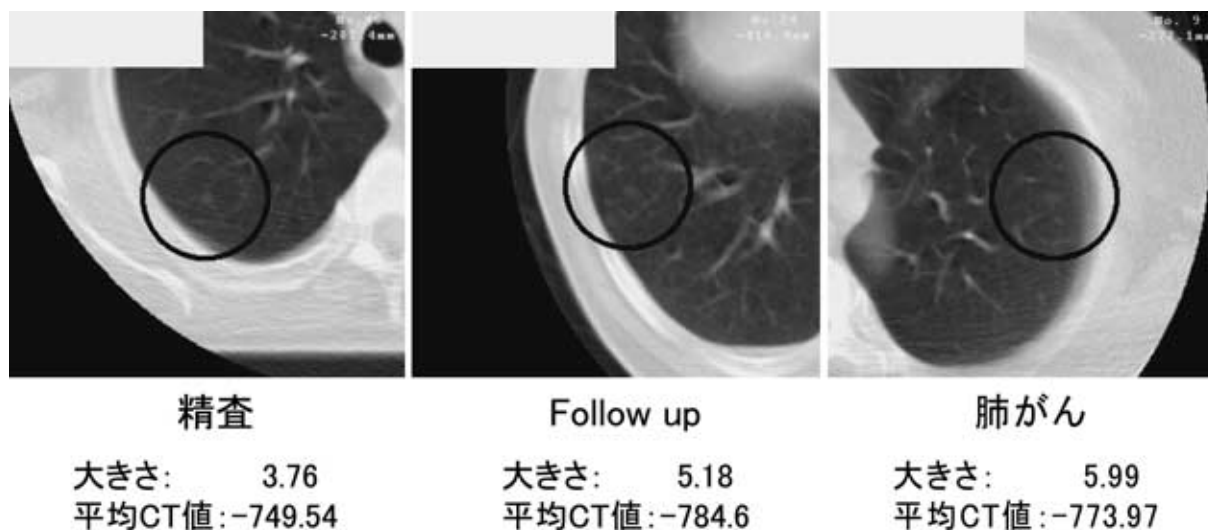


図 6. CAD 支援により追加された結節例 .

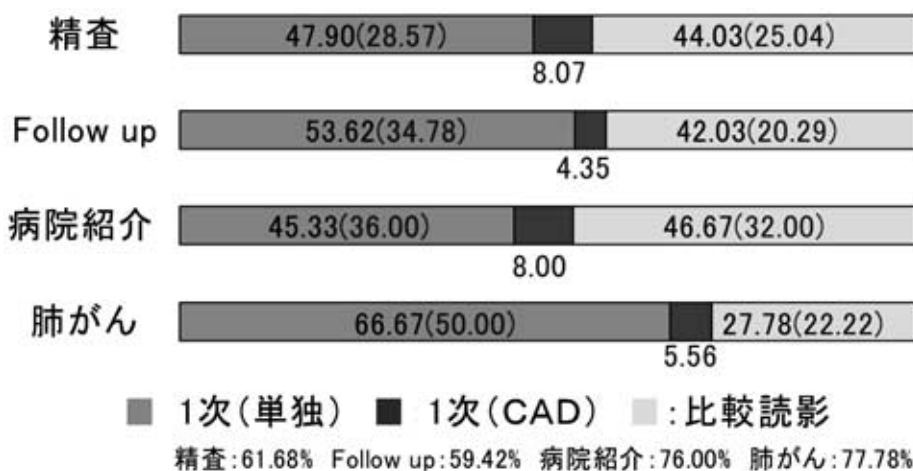


図 7. CAD による追加結節の各手順の診断結果 .

10 mm とスライス厚 2 mm ,再構成間隔 1 mm である .両者とも低線量撮影である .

肺がんの読影基準を表 2 に示す .これは肺がんを疑う場合を e 判定とし ,肺がん以外の疾患を疑う場合を d 判定 ,異常を認めるが精密検査 (精査) を必要としない場合を c 判定 ,異常所見を認めない場合を b 判定としている .

(1) 1997 年 7 月から 2002 年 3 月までの運用結果 (4 年 9 ヶ月)

この読影手順を図 4 に示す .その手順は以下の通りである .

1) 医師 A が 10 mm 厚の検診用画像をモニターによって読影する .

2) 医師 A が手順 1 と CAD の結果を参照してモニターによって再読影する .

3) 医師 B が手順 2 の結果を参照して受診者別時系列フィルム画像を用いて比較読影する .

4) 医師 B が手順 3 の結果を参照して 2 mm 厚の精査用フィルム画像を用いて読影する .

5) 医師 B が手順 4 の結果を参照して精査用時系列フィルム画像を用いて比較読影する .

6) 手順 4 と手順 5 の結果から病院紹介する .

7) 病理画像等によってがんを確定する .

この運用結果を初回受診者と複数回受診者に分けて表 3 に示す .CAD は手順 1 において読影用 viewer として ,手順 2 では結節検出機能付き読影用 viewer として使用

される。手順3において、初回受診者の場合は手順2の結果を参照する二重読影となり、複数回受診者の場合は

手順2の結果を参照した上で受診者別時系列フィルム画像を用いた二重読影となっている。表3の結果、手順1では初回受診者と複数回受診者ともに約20%の要精査率であり、手順2ではCAD検出結果の参照によって要精査率が両者ともに約3%増加している。この追加検出された結節の大きさ、平均CT値を図5に示す。CAD検出結果の参照によって追加された結節は5mm前後、-700 H.U.前後の淡い小型結節であることが確認できる。手順4,5,7における追加結節の例を図6に示す。複数回受診者の場合の追加結節を手順4,5,6,7において追跡した結果を図7に示す。追加結節は各手順において指摘された結節の4~8%を占めている。CADは読影医が見落としやすい淡い小型結節の検出に有効であることがわかる。手順3において初回受診者の場合は要精査率が約3%、複数回受診者の場合は要精査率が約12%に減少している。これらは読影医2人による二重読影、二

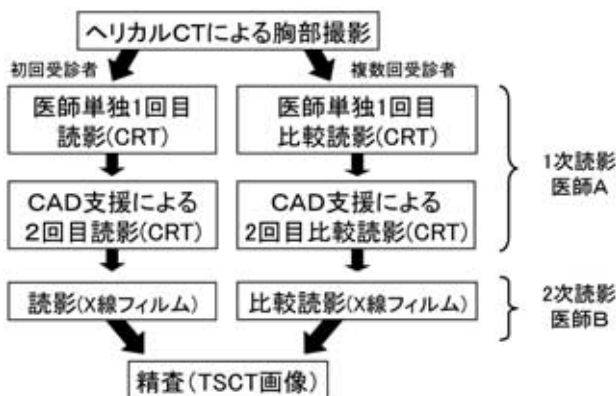


図8. 臨床運用の検診手順.

表4. 各検査の集計結果 (2002.4 ~ 2002.9 649例)

	初回検診	%	複数回検診	%
のべ受診数	99		550	
読影医単独	23	23.23	50	9.09
読影医 with CAD	24	24.24	63	11.45
精査	18	18.18	44	8.00
Follow up	6	6.06	15	2.73
病院紹介	4	4.04	8	1.45
肺がん	4	4.04	1	0.18

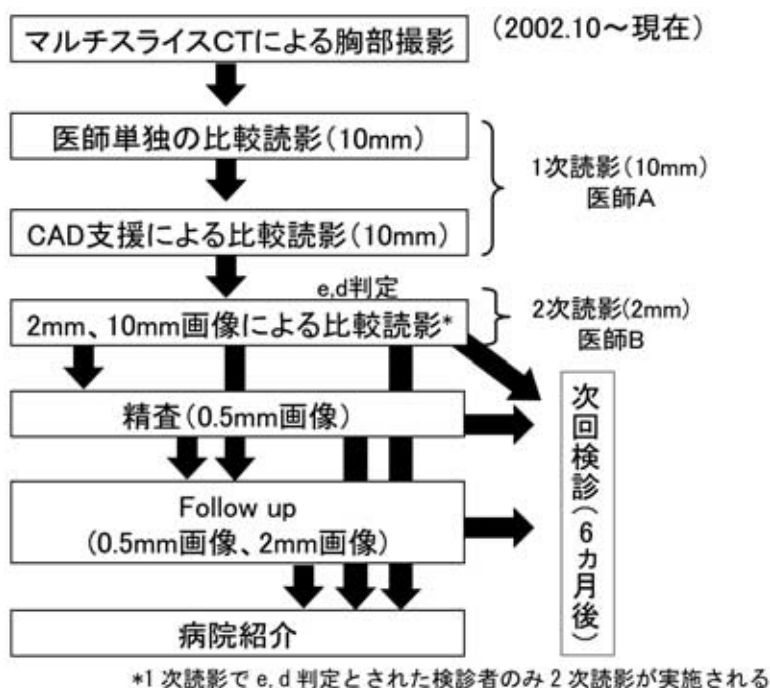


図9. 臨床運用の読影手順.

表5. マルチスライス CT 検診の臨床運用結果 (期間 2002.10 ~ 2003.6)

	初回検診	%	複数回検診	%
のべ受診数	56		1223	
読影医単独	17	30.91	174	14.30
読影医 with CAD	17	30.91	216	17.73
精査 (0.5 mm)	0	0.00	22	1.80
Follow up	2	3.64	25	2.04
病院紹介	1	1.82	32	2.61
肺がん	0	0.00	8*	0.65

*: 原発性でない肺がんを含む



図10. 小細胞がん.

重読影と2回目読影に比較読影を用いた読影を比較評価したものであり、比較読影が要精査判定率を大きく減少させていることがわかる。

(2) 2002年4月から2002年9月までの運用結果(6ヵ月)

ここでは、受診者別時系列画像が比較読影できる Ver. 2 の CAD を用いた。この CAD によって受診者別時系列画像をモニター上で診断できる。これは時系列画像の位置合わせ機能を用いて効率よく診断できる。この読影手順を図8に示す。その手順は以下の通りである。

- 1) 医師 A が 10 mm 厚の受診者別時系列検診画像を用いてモニターによる比較読影をする。
- 2) 医師 A が手順1とCADの結果を参照してモニターによる比較読影をする。
- 3) 医師 B が手順2の結果を参照して受診者別時系列フィルム画像を用いて比較読影をする。
- 4) 医師 B が手順3の結果を参照して2 mm 厚の精査用フィルム画像を用いて読影をする。
- 5) 医師 B が手順4の結果を参照して受診者別精査用時系列フィルム画像を用いて比較読影をする。
- 6) 手順4と手順5の結果から病院紹介をする。
- 7) 病理画像等によってがんを確定する。

この運用結果を初回受診者と複数回受診者に分けて表

4に示す。複数回受診者の場合、手順1は時系列検診用画像を用いたモニターによる比較読影、手順2はCAD結果を参照したモニターによる比較読影である。手順3はフィルム画像による比較読影となっており、比較読影の二重読影となっている。表4の結果、複数回受診者の手順1の比較読影で要精査判定率が約9%となっている。これは(1)の臨床運用の手順3の判定結果と同程度であり、モニターによる比較読影が有用であることがわかる。また、手順1において複数回受診者の場合の要精査率が初回受診者の場合と比べて約60%に削減されている。このことから比較読影の有効性が確認できる。手順2の要精査判定率が手順1に比べて約2%増加している。これは(1)の運用結果と同程度である。時系列画像を用いた比較読影は結節の進展を確認できて信頼の高い存在診断となっている。手順3の要精査率が手順2の要精査率よりも約3%減少している。この減少は二重読影の効果であり、(1)の結果と同程度である。比較読影の二重読影は1時相画像の二重読影と同程度の要精査判定率の軽減であった。比較読影の二重読影ががん存在診断に有効であることがわかる。

(3) 2002年10月から2003年6月までの運用結果(9ヵ月)

ここではマルチスライス CT を利用する。マルチスラ

イスCTの1回撮影で得た10 mm厚と2 mm厚の検診用CT画像を利用して検診する。その読影手順を図9に示す。その手順は以下の通りである。

1) 医師Aが10 mm厚の受診者別時系列画像を用いてモニターによる比較読影をする。

2) 医師Aが手順1とCADの結果を参照してモニターによる比較読影をする。

3) 医師Bが手順2の結果を参照して10 mm厚の受診者別検診用時系列フィルム画像を用いた比較読影をし、2 mm厚の検診用画像を用いてモニターによる読影をする。

4) 医師Bが手順3の結果から0.5 mm厚の精査用フィルム画像を用いて読影をする。

5) 医師Bが手順3と手順4の結果から精査用時系列画像・検診用時系列画像を用いて比較読影をする。

6) 手順3と手順4と手順5の結果から病院紹介をする。

7) 病理画像等によってがんを確定する。

表5に初回受診者と複数回受診者に分けて運用結果を示す。複数回受診者の場合、手順1では10 mm厚の検診用時系列画像を用いたモニターによる比較読影、手順2では手順1とCADの結果を参照したモニターによる比較読影、手順3では手順2の結果を参照して10 mm厚フィルム画像を用いて比較読影と2 mm厚画像を用いたモニターによる読影である。この手順で手順4の精査読影を省略して手順5のフォローアップや手順6の病院紹介へと進むことがある。手順4では0.5 mm厚の精査用画像を用いて読影をし、フォローアップや病院紹介へと進む。手順5のフォローアップは0.5 mm厚の精査用時系列画像と2 mm厚の検診用時系列画像を用いて読影する。この手順3は(1),(2)の手順3と比較すると要精査率は約2%と減少している。これは2 mm厚の検診画像をモニターによって読影した結果、要精査率が大幅に削減されたことを示している。2 mm厚の検診画像を用いると要精査が少なくなり、要精査のためのCT撮影回数が(1),(2)と比べて少なくなって受診者の負担が削減できる。

5. 考 察

本肺がんCT検診の運用結果から、以下のようなことが明らかになる。

1. CT検診はがん疑いがある薄い小型結節を検出することができる。具体的な下限値として大きさが5 mm程度、平均CT値が-800程度の薄い小型結節が検出できる。この発見がんの病期はIA, IBであり、早期がんであることが確かめられた。CT検診を定期的に受診するとその効果は顕著となる。このことから、CT検診はがん

の早期発見ができる。しかし、小細胞がんなどの進展の早いがんに対しては不十分な場合がある。小細胞がんの具体例を図10に示す。これはダブリングタイムが約50日であり、進展の早いがんである。発見時の大きさは20 mmであり、その病期はIIであった。

2. 手順2の読影結果からCADを利用すると薄い小型結節の検出能の向上に寄与することがわかった。CAD結果を参照した再読影で新たに3%程度多く結節を検出した。このほとんどが薄い小型結節であった。これらの結節は精査・フォローアップ・病院紹介において4~8%占めており、がん確定時に2個の早期がんの発見に寄与した。CAD結果の利用が早期がんの発見に有効であることが確認できた。

3. (1),(2)の運用結果の手順1, 2, 3において二重読影と比較読影を利用した3つの読影法を実施した。その1は初回受診者の場合に適用され、1時相画像を用いた二重読影(手法1)、その2は2回目の読影時に比較読影を利用した二重読影(手法2)、その3は比較読影の二重読影(手法3)である。手法1では要精査率が約3%の減少、手法2では要精査率が約50%の減少、手法3では要精査率が約3%の減少であった。手法2の減少が大きかった。これは2回目読影に比較読影を利用した結果である。手法3の1回目は手法1や手法2の1回目の読影と比べて要精査率が約50%の減少があり、1回目から比較読影の効果が確認された。これらのことから比較読影が二重読影と比べてがん疑いの結節の検出数を大きく削減する効果があった。

4. (3)の運用結果の手順3において10 mm厚と2 mm厚の検診用画像を用いて読影した。これは10 mm厚の画像を用いた比較読影の二重読影で指摘された要精査判定の結節に対して2 mm厚の検診用画像を用いて再読影している。この結果、要精査率が約15%の減少、精査・フォローアップ・病院紹介を合計すると約10%の減少であった。これは2 mm厚の検診用画像を用いるとがん疑い結節の指摘数を減少させ、精査数が大幅に削減されて受診者の負担を少なくすることがわかった。

6. あとがき

CTの技術進歩とともに、画像診断も大きく変貌している。大量の3次元CT画像を診断するためのデジタル診断環境の開発は急務である。この整備とともに、豊富な症例画像データベースを利用した新しい高度画像診断法の確立が必要である。ここでは肺がんCT検診のCADについて紹介したが、今後多疾患へ対象分野が広がられて診断現場に役立つ診断技術として進展し、定着するものと思っている。

謝辞：本研究は，国立がんセンターがん予防・検診センター 森山紀之センター長，柿沼龍太郎室長，国立がんセンター中央病院金子昌弘医長，楠本昌彦医員，国立がんセンター東病院大松広伸医員，東海大学医学部江口研二教授，社会保険中央総合病院西山祥行部長，岐阜環境医学研究所松井英介所長，徳島大学工学部河田佳樹助教授，久保満助手，仁木研究室大学院生と共同して推進してきたものである。

REFERENCES

- 1 . Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H, et al. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology*. 1996;201:798-802.
- 2 . Kakinuma R, Ohmatsu H, Kaneko M, et al. Detection failures in spiral CT screening for lung cancer: analysis of CT findings. *Radiology*. 1999;212:61-66.
- 3 . Sone S, Takashima S, Li F, et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet*. 1998;351:1242-1245.
- 4 . Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, et al. Early lung cancer action project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet*. 1999;354:99-105.
- 5 . Swensen SJ, Jett JR, Sloan JA, et al. Screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:508-513.
- 6 . Kanazawa K, Niki N, Satoh H, et al. Computer assisted diagnosis of lung cancer using helical X-ray CT. Proc. *IEEE Workshop on Biomedical Image Analysis*. 1994;261-267.
- 7 . Kanazawa K, Kawata Y, Niki N, et al. Computer-aided diagnosis for pulmonary nodules based on helical CT images. *Comput Med Imaging Graph*. 1998;22:157-167.
- 8 . Ukai Y, Niki N, Satoh H, et al. Computer aided diagnosis system for lung cancer based on retrospective helical CT image. Proc. *SPIE Medical Imaging*. 2000;3979:1028-1039.
- 9 . Hasegawa M, Tada S, Kubo M, et al. A prospective study of CAD system for lung cancer based on helical CT image. Proc. *SPIE Medical Imaging*. 2004;5372:430-437.