

胸部 MDCT を用いたコンピューター支援診断

大野良治¹・松本純明¹・尾西由美子²・神山久信¹・野上宗伸²・
竹中大祐¹・松本敬子¹・山形 仁³・杉村和朗¹

要旨—— コンピューター支援診断 (computer-aided detection or diagnosis : CAD) とはコンピューターを用いた画像解析によって病変の存在診断や質的診断を定量的に行い, その情報を放射線科医などの画像診断を行う医師に, 診断能向上を目的に “second opinion” として伝えることである. 近年の胸部領域におけるコンピューター支援診断は, 低線量 CT 肺癌検診への期待と臨床現場におけるマルチディテクター CT (multidetector-row CT : MDCT) の普及による全肺 volume data の増加とあいまって, 欧米を中心に進められている. 本稿においては, 最近の胸部領域におけるコンピューター支援診断の進歩に関して文献的考察を加えて述べる. (肺癌. 2008;48:747-753)

索引用語—— コンピューター支援診断, CT, 肺, 結節, 肺癌

Computer-aided Detection (or Diagnosis) System for Chest MDCT

Yoshiharu Ohno¹; Sumiaki Matsumoto¹; Yumiko Onishi²; Hisanobu Koyama¹; Munenobu Nogami²;
Daisuke Takenaka¹; Keiko Matsumoto¹; Hitoshi Yamagata³; Kazuro Sugimura¹

ABSTRACT—— Computer-aided detection or diagnosis (CAD) refers to the computerized detection and/or characterization of radiological abnormalities aimed at improving the diagnostic performance of radiologists, physicians, or surgeons with the help of the quantitative information provided by computerized analysis. The development of CAD in chest radiology has been recently accelerated by growing interest in lung cancer screening with low-dose CT as well as by increasing acquisition of volume data of the lungs due to the widespread use of multidetector-row CT scanners in routine clinical practice. In this review, we discuss the recent advancement of CAD in chest radiology. (*JJLC*. 2008;48:747-753)

KEY WORDS—— CAD, CT, Lung, Nodule, Lung cancer

はじめに

コンピューター支援診断 (computer-aided detection or diagnosis : CAD) とは, コンピューターを用いた画像解析によって病変の存在診断や質的診断を定量的に行い, その情報を放射線科医などの画像診断を行う医師に, 診断能向上を目的に “second opinion” として伝えること

である. 近年の胸部領域におけるコンピューター支援診断は, 低線量 CT 肺癌検診への期待と臨床現場におけるマルチディテクター CT (multidetector-row CT : MDCT) の普及による全肺 volume data の増加とあいまって, 欧米を中心に進められている. 本稿においては, 最近の胸部領域におけるコンピューター支援診断の進歩に関して文献的考察を加えて述べる.

¹神戸大学大学院医学研究科内科学系講座放射線医学分野; ²先端医療センター PET 診療部; ³東芝メディカルシステムズ (株).

別刷請求先: 大野良治, 神戸大学大学院医学研究科内科学系講座放射線医学分野, 〒650-0017 神戸市中央区楠町 7-5-2 (e-mail: yosirad@kobe-u.ac.jp).

¹Department of Radiology, Kobe University Graduate School of Medicine, Japan; ²Division of Image-Based Medicine, Institute of

Biomedical Research and Innovation, Japan; ³Toshiba Medical Systems Corporation, Japan.

Reprints: Yoshiharu Ohno, Department of Radiology, Kobe University Graduate School of Medicine, 7-5-2 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe 650-0017, Japan (e-mail: yosirad@kobe-u.ac.jp).

© 2008 The Japan Lung Cancer Society

1. コンピューター支援診断の役割

一般にコンピューター支援診断には1) コンピューター支援による肺病変の検出 (computer-aided detection : CAD), 2) コンピューター支援による質的診断 (computer-aided diagnosis : CADx) 及び3) コンピューター支援による肺結節の体積評価 (computer-aided volumetry : CADv) の3つの大きな役割があげられる。

Computer-aided detection としてのCADでは読影医の検出能向上のための読影補助 (あるいは検出補助) が目的である。この場合には原発性あるいは転移性肺癌などの悪性結節と過誤腫や肉芽腫などの良性結節が真陽性 (true positive) となり、肺末梢の索状影、気管支壁の肥厚、気管支や肺血管の分岐点、モーションアーチファクトなどは偽陽性 (false positive) となる。したがって、真陰性 (true negative) を規定することはできず、特異度 (specificity) を計算することはできない。また、CADの診断能は一般に感度 (sensitivity) すなわち検出能 (detection rate) と偽陽性率 (false positive rate per CT study) で評価される。

一方、CADxでは結節の良・悪性判定が目的である。一般に非担癌患者においてはMDCTなどで小さな病変を検出すればするほど、原発性あるいは転移性肺癌である可能性は低くなるということが知られているため、無用の精査及び生検を避けることがもうひとつのCADxの目的である。一般にCADxは生検以外のすべての画像検査において応用可能であり、様々な研究が国内外でなされている。CADxの診断能はsensitivity及びspecificityによって評価される。

他方CADvにおいては肺癌などの治療効果判定やCADなどにて発見された小結節の経過観察を念頭においている。この場合には自動で結節ないし腫瘤を検出し、正確に体積を測ることで、より正確な治療効果判定や経時変化の観察による早期肺癌検出と不要な生検の回避を目的としている。

このような3つの大きな役割を有するコンピューター支援診断であるが、欧米ではアメリカ食品医薬局 (Food and Drug Administration : FDA) に認可されたコンピューター支援診断装置も市販され、臨床応用が進められているが、現時点でわが国においては厚生労働省にて認可されたCAD装置は存在しておらず、一部の研究機関にて臨床開発研究の形で研究が進められているのみである。

2. 肺結節におけるコンピューター支援診断

a) Computer-aided detection : CAD

肺結節は胸部単純写真に比してCTにて良く描出され

るが、多くの小結節はMDCTで取得したvolume data上でも見落とされる可能性がある。1990年代には胸部領域におけるコンピューター支援診断の研究開発は主として胸部単純写真に関するものであったが、^{1,3} コンピューター支援診断の有用性が低線量CT肺癌検診で期待されていることもあいまって、最近の研究開発はCTに主眼がおかれており、特に肺結節のCADが中心となっている。

一般に多くのCADに関する基本設計、構想及び診断アルゴリズム概念などは、過去10年ぐらいの間で5~10mmスライス厚のシングルヘリカルCT画像をもとに発表されてきた。そして、その開発用データベースは、低線量CTにて撮像されているものや通常線量CT画像を用いたものなど様々であった。当初CADの診断能は多くの研究において5mm以上の結節を対象としていたにもかかわらず、sensitivity 38%程度、false positive rateが被検者あたり 5.8 ± 3.6 結節と非常に低かった。⁴そして、5~10mmスライス厚のCT画像におけるCADの基本的な問題点として、結節のCT値が部分容積現象によって左右され、正しいCT値を反映しにくく、ある特定の閾値で結節を検出することが困難であり、その形態情報の詳細な検討がしにくい点であると指摘されていた。⁵また、5~10mmスライス厚のCTにおいてはスライス厚より小さい結節と同サイズの血管の鑑別が困難であるため、結節と肺血管の関与の評価もしにくいこともあげられる。⁶

しかし、近年臨床導入されたMDCTにおいては全肺のvolume dataを1回の息止めで取得することが可能であり、1mm前後の薄層スライスCT (thin-section CT : TSCT) を作成して非常に小さい結節をCADで検出することが可能になる。⁷⁻¹⁵ これまでに報告されているMDCTにて取得されたTSCTを用いたCADの検出能は、4mm以上の結節に限定すればsensitivity 73~96%であり、false positive rateも被検者あたり2~28.8結節とばらつきはあるものの、年々改善が見られ臨床応用可能なレベルになりつつある。^{7-9,12,15} さらにCADを読影医が使用した場合と使用しなかった場合では有意に検出能が改善することも報告され、second opinionとしてのCADの臨床的有用性も次第に明らかになりつつある。^{11,13,15} 現在欧米においては商用の胸部CT用CAD装置としてR2 Technology (現在はHologic社の一部門) 製ImageChecker CT、Siemens社製LungCADなどが存在している。しかし、これらによるMDCTによるTSCTを用いた報告においても、結節のサイズを小さくした場合にはsensitivityが低下し、false positive rateが上昇することが指摘されており、臨床応用の観点から結節の長径は4mm以上での評価が主流であり妥当と考

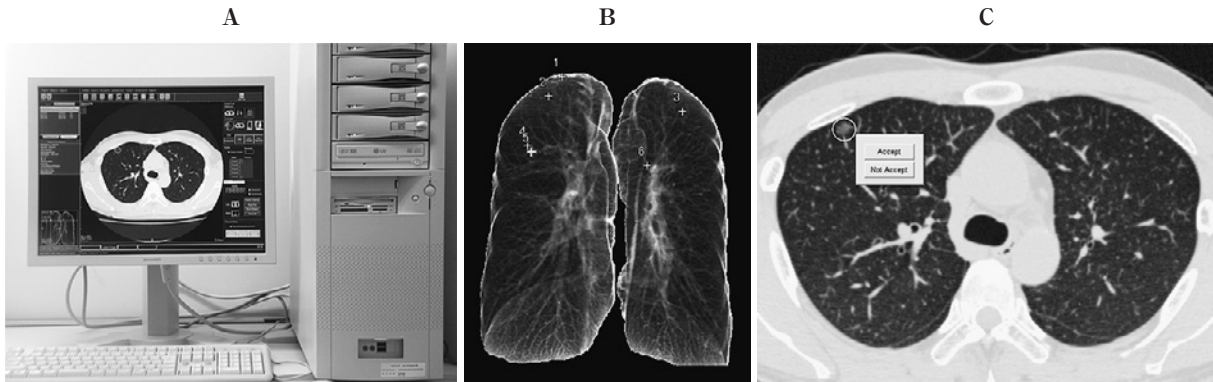


Figure 1. CAD system being jointly developed by Kobe University and Toshiba Medical Systems Corporation. **A:** CAD system implemented on a workstation. **B:** Positions of the findings by the CAD system displayed on a volume-rendered view of the lungs. **C:** Finding by the CAD system awaiting user interaction.

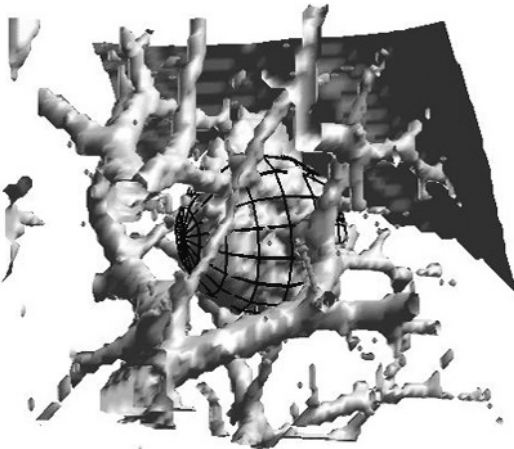


Figure 2. Intermediate process of nodule detection by the CAD system. Nodule candidate is obtained as the part of the precursor region (represented using surface rendering) enclosed by the corresponding ellipsoid model (represented using wire frames).

える。また上記のCAD装置は原発性肺癌よりもむしろ転移性肺癌を多く含んだデータベースにて開発されており、特にわが国で重視される野口分類 type A, B 及び C などのすりガラス陰影 (ground-glass attenuation or opacity: GGA or GGO) を呈するあるいは有する腺癌を十分考慮して開発されていないため、そのような早期肺癌を含むデータベースを用いて検討した場合には検出能が低下することも指摘されており、今後の課題として残っている。

b) Computer-aided diagnosis: CADx

肺結節の良・悪性判定には、侵襲的な生検にてえられた組織の病理診断に最終的にはよるものの、現在CTに

よる形態診断のほかに dynamic CT や dynamic MRI による結節内部のCT値変化や信号強度変化の(半)定量評価及び核医学による各核種の取り込みの(半)定量評価などによってもなされている。この時の診断能は receiver operating characteristics (ROC) 解析によってなされている。同様にコンピューター支援診断においても、結節の形態や内部のCT値の変化を定量的に解析することにより良・悪性の鑑別が試みられている。¹⁶⁻²³ その手法は様々であり、各種パラメータを設定することにより良・悪性を判定させている。設定されるパラメータは結節の形状を数理的に評価するものや、放射線科医が良・悪性を評価するための放射線学的所見や各種臨床データを人間と同様な論理回路を通して評価させるものなど、様々なものがある。また、後者においては放射線科医などの診断医が研修医レベルから専修医レベル及びベテラン診断レベルにレベルを上げるために過去の事例を勉強し、経験を積んで未知の結節を正確に判定できるように修練するのと同様に、過去のデータベースにある良・悪性結節の各種パラメータパターンを多くコンピューターにあらかじめ入力しておくことで、未知の結節の良・悪性判定を正確に行うことを目指したものなど様々である。しかしCADxにおいても偽陰性 (false negative) 結節が存在するため、CADx使用時の誤診の責任所在が不明確である現状において臨床応用困難であり、CADxは現在臨床研究レベルにとどまっており、実用化はなされていない。

c) Computer-aided volumetry: CADv

結節などのサイズ変化は実臨床においては、胸部単純写真やCTなどの画像は2次元画像であるため、結節などの最長径のみあるいは最長径とそれと直行する短径の積で評価される。しかし、現行のMDCTによる1mm前後のスライス厚のTSCTを用いることでより正確に

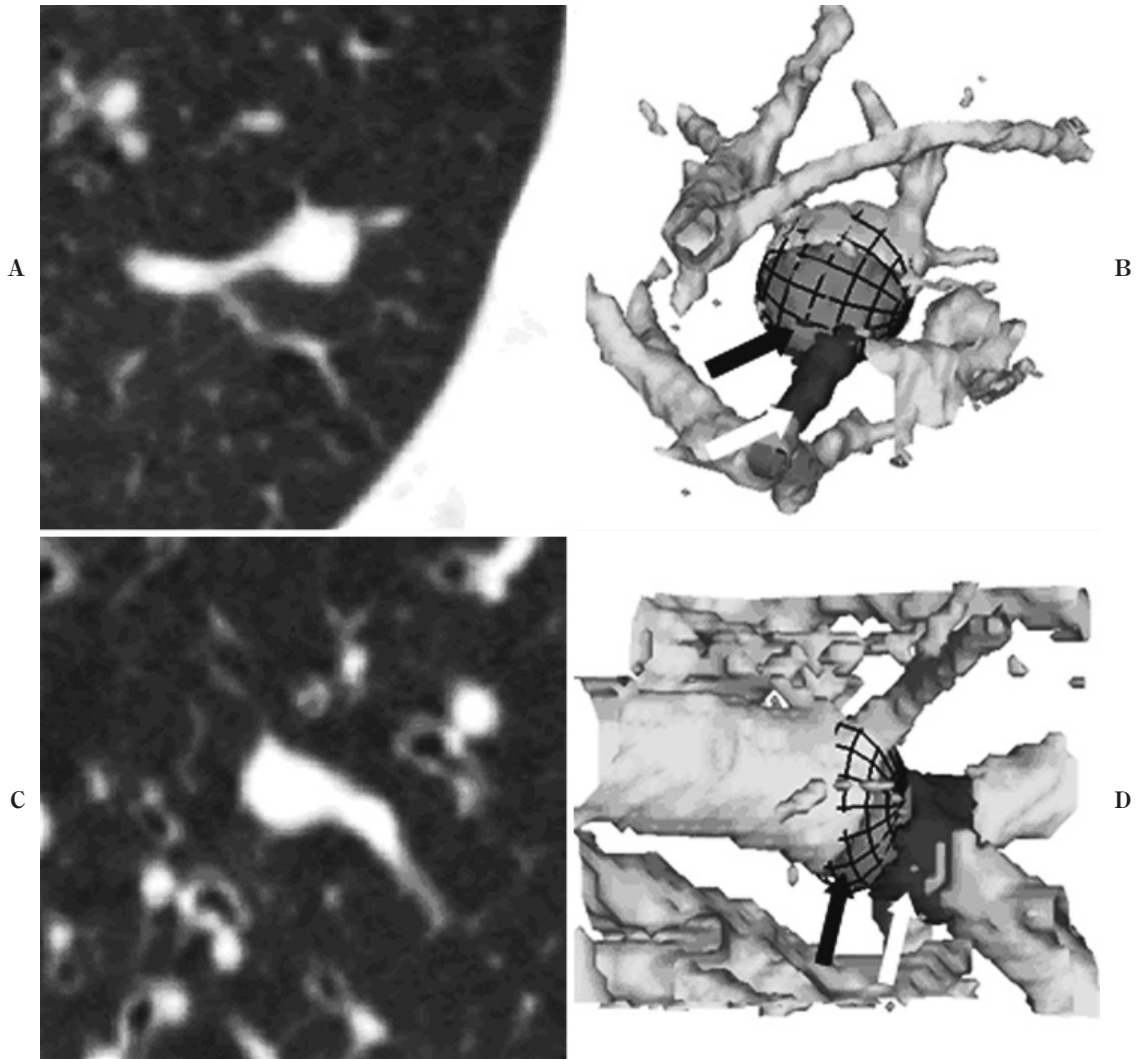


Figure 3. Illustration of diminution index. **A:** Nodule attached to blood vessels. **B:** Precursor region of the nodule candidate corresponding to the nodule, where a 3D region consisting proximal (indicated by a black arrow) and distal (indicated by a white arrow) parts is determined in the process of computing diminution index (0.80 in this case). **C:** Vessel branching. **D:** Precursor region of the nodule candidate corresponding to the vessel branching (diminution index is -0.71 in this case).

体積で評価することが可能になる。したがって、現行の商用CAD装置や我々の開発中のCAD装置においてもCAD_vの機能が備わっている。CAD_vにおける体積計測の精度は①CT画像の空間分解能、②部分容積現象、③線量、④再構成法や⑤アーチファクト軽減法によるとされており、^{10,24}各ソフトにおいてこれらの影響を十分評価することが必要であると考えられる。

3. その他の胸部コンピューター支援診断

現在コンピューター支援診断は主に肺癌を中心とした悪性腫瘍の検出、診断や経過観察を目的に発展してきた。しかし、現在の呼吸器診断において肺癌は依然として重

要な位置を占めているものの、肺気腫などの慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease : COPD)、²⁵近年増加傾向を示す肺血栓塞栓症 (pulmonary thromboembolism : PTE)^{26,27}やびまん性肺疾患 (diffuse pulmonary disease)²⁸の検出、診断及び治療効果判定を定量的に行うため、これらの疾患に対するコンピューター支援診断はCADの側面から開発中であり、基礎及び臨床研究が盛んに行われ始めている。しかし、現時点では臨床応用の域には達しておらず、今後の発展が期待される新たなコンピューター支援診断の分野と考えられる。

4. 現在神戸大学にて開発中の CAD 装置について

現在神戸大学では東芝メディカルシステムズとの共同研究として MDCT における肺結節の 3 次元情報解析及び読影補助を目的とした CAD 装置の開発 (Figure 1) を行っている。その中核である肺結節検出法は、すりガラス陰影の有無や血管あるいは胸膜への付着の有無にかかわらず多様な結節を統一的に扱っている点に特色がある。この検出法の技術的な特徴としては 1) 楕円体モデルによる結節候補領域の同定と 2) “結節らしさ” を表す特徴量である通減度 (diminution index) の採用があげられる。

楕円体モデルは可変形状モデルの一種である。可変形状モデルは画像上で比較的大きな濃度勾配を示す部位と適合させるのが一般的であるが、この手法にはノイズの影響を受けやすい難点がある。また GGO あるいは GGA を有する結節の場合には、結節の辺縁における濃度勾配は比較的小さいのに対し、結節の内部では貫通血管による比較的大きな濃度勾配が存在することも想定されるので、この一般的手法は不適切になる可能性が高い。そこで上記の楕円体モデルによる結節候補領域の同定に際しては、関心領域においてある閾値以上の濃度を示す領域を前駆領域 (precursor region) と呼ぶことにし、前駆領域の境界に適合するように楕円体モデルを変形させる (Figure 2)。ここで閾値は関心領域毎に適応的に決定される。この適応的閾値処理によって充実型 (solid) 結節だけでなく GGO あるいは GGA を有する結節も検出可能となる。²⁹

一方の通減度は、開発中の CAD 装置における結節候補領域の判別に際して中心的役割を担う特徴量である。結節の多様性を考えると“結節らしさ”を計算可能な量として定義することは一見非常に困難と思われるが、肺における巨視的構造の大部分は血管であって、それらは肺門部に始まる主幹部から分岐していく樹状構造であるという単純化された解剖学的知識を利用すると、以下のような推論に基づいて“結節らしさ”を表す通減度 (diminution index) が定義できる。一般に結節が存在しない箇所に結節候補領域が同定されているのであれば、その結節候補領域は肺血管の一部に対応する可能性が非常に高い。その場合は結節候補領域の近傍を探索すると、結節候補領域に対してある遠心方向に結節候補領域と連続する構造が同定できるであろう。結節候補領域及びこの構造は肺血管の一連の部分に対応するはずなので、前者から後者にまたがる領域 (これを通減評価領域と呼ぶことにする) をとればおよそ円柱状の形状を示すであろう。したがって通減評価領域のうち結節候補領域に含まれる部分を近位部、それ以外を遠位部とした時、近位部と遠

位部の体積はほぼ等しいはずである。逆に近位部の体積に比べて遠位部の体積がかなり減少しているような結節候補領域に対しては「血管らしくなく」むしろ「結節らしい」という推測が成立する。そこで通減度 (diminution index) は下記の式によって求められる (Figure 3 参照)。³⁰

$$\text{通減度} = 1 - \frac{\text{遠位部の体積}}{\text{近位部の体積}}$$

孤立結節に相当する結節候補領域では通減度はほとんど 1 になることは明らかである。血管に付着した結節に相当する結節候補領域の通減度は 1 未満となるが、血管の一部に相当する結節候補領域の通減度 (通常 0 付近あるいはそれ以下に分布) より高い値に分布することが期待される。このため通減度は血管付着の如何にかかわらず統一的な結節検出を可能とする。なお胸膜付着の有無は通減度の値に原則的に影響しない。

勿論現実には通減度にも限界がある。通減度が正しく計算される前提は適切な楕円体モデルの適合であるが、血管の込み入った肺門部付近ではこの適合に失敗が生ずる場合が少なくない。また上述のように通減度は肺の極度な単純化から定式化されているので、結節以外の異常所見に対応する結節候補領域については通減度がどのような値をとるかは予期できない。そこで現状では結節候補領域の判別に際して通減度を補助的な数個の特徴量とともに用いて規則ベースの分類 (rule-based classification) を行っているが、パターン認識技術の導入についても検討を行っている。³¹

また、その初期性能検証においては 20 mm 以下の早期肺癌を含むデータベースを用い、すりガラス陰影を持つ結節を含めて評価した場合に CAD 単体での検出能は sensitivity 83%, false positive rate は被検者あたり 4.4 結節であった。^{32,33} また従来のアルゴリズムと異なる特徴として、すりガラス陰影を呈する結節に対しても充実性結節と比べて統計学的有意差のない検出能が認められた。したがって、現在開発中の CAD アルゴリズムは肺癌検診などにおける早期肺癌検出にも寄与する可能性が示唆され、今後のさらなる高速化やアルゴリズムの改良による検出能向上及び MDCT プロトコールの整備により早期臨床応用も可能であると考えられる。

5. 結語

最近基礎及び臨床研究の発展が著しい胸部領域におけるコンピューター支援診断に関して文献の考察を加えて述べた。コンピューター支援診断はコンピューターを用いた病変の存在診断や質的診断を定量的に行い、その情報を放射線科医などの画像診断を行う医師に診断能向上を目的に“second opinion”として伝えることである。コ

ンピューター支援診断がさらに進歩して非常に信頼できる“second opinion”になりえた場合には、読影のワークフローの改善と精度向上に大きく寄与する可能性がある。今後のコンピューター支援診断の発展を注視したいと考える。

REFERENCES

- MacMahon H, Doi K, Chan HP, Giger ML, Katsuragawa S, Nakamori N. Computer-aided diagnosis in chest radiology. *J Thorac Imaging*. 1990;5:67-76.
- Matsumoto T, Yoshimura H, Giger ML, Doi K, MacMahon H, Montner SM, et al. Potential usefulness of computerized nodule detection in screening programs for lung cancer. *Invest Radiol*. 1992;27:471-475.
- Giger ML, Doi K, MacMahon H, Nishikawa RM, Hoffmann KR, Vyborny CJ, et al. An “intelligent” workstation for computer-aided diagnosis. *Radiographics*. 1993;13:647-656.
- Wormanns D, Fiebich M, Saidi M, Diederich S, Heindel W. Automatic detection of pulmonary nodules at spiral CT: clinical application of a computer-aided diagnosis system. *Eur Radiol*. 2002;12:1052-1057.
- Armato SG 3rd, Giger ML, Moran CJ, Blackburn JT, Doi K, MacMahon H. Computerized detection of pulmonary nodules on CT scans. *Radiographics*. 1999;19:1303-1311.
- Reeves AP, Kostis WJ. Computer-aided diagnosis of small pulmonary nodules. *Semin Ultrasound CT MR*. 2000; 21:116-128.
- Lawler LP, Wood SA, Pannu HK, Fishman EK. Computer-assisted detection of pulmonary nodules: preliminary observations using a prototype system with multidetector-row CT data sets. *J Digit Imaging*. 2003;16: 251-261.
- Lee JW, Goo JM, Lee HJ, Kim JH, Kim S, Kim YT. The potential contribution of a computer-aided detection system for lung nodule detection in multidetector row computed tomography. *Invest Radiol*. 2004;39:649-655.
- Bae KT, Kim JS, Na YH, Kim KG, Kim JH. Pulmonary nodules: automated detection on CT images with morphologic matching algorithm—preliminary results. *Radiology*. 2005;236:286-293.
- Wiemker R, Rogalla P, Blaffert T, Sifri D, Hay O, Shah E, et al. Aspects of computer-aided detection (CAD) and volumetry of pulmonary nodules using multislice CT. *Br J Radiol*. 2005;78:S46-56.
- Peldschus K, Herzog P, Wood SA, Cheema JI, Costello P, Schoepf UJ. Computer-aided diagnosis as a second reader: spectrum of findings in CT studies of the chest interpreted as normal. *Chest*. 2005;128:1517-1523.
- 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;236:295-299.
- Rubin GD, Lyo JK, Paik DS, Sherbondy AJ, Chow LC, Leung AN, et al. Pulmonary nodules on multi-detector row CT scans: performance comparison of radiologists and computer-aided detection. *Radiology*. 2005;234:274-283.
- Brown MS, Goldin JG, Rogers S, Kim HJ, Suh RD, McNitt-Gray MF, et al. Computer-aided lung nodule detection in CT: results of large-scale observer test. *Acad Radiol*. 2005;12:681-686.
- 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;241:564-571.
- Li F, Aoyama M, Shiraishi J, Abe H, Li Q, Suzuki K, et al. Radiologists’ performance for differentiating benign from malignant lung nodules on high-resolution CT using computer-estimated likelihood of malignancy. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;183:1209-1215.
- Mori K, Niki N, Kondo T, Kamiyama Y, Kodama T, Kawada Y, et al. Development of a novel computer-aided diagnosis system for automatic discrimination of malignant from benign solitary pulmonary nodules on thin-section dynamic computed tomography. *J Comput Assist Tomogr*. 2005;29:215-222.
- Shah SK, McNitt-Gray MF, De Zoysa KR, Sayre JW, Kim HJ, Batra P, et al. Solitary pulmonary nodule diagnosis on CT: results of an observer study. *Acad Radiol*. 2005;12: 496-501.
- Shah SK, McNitt-Gray MF, Rogers SR, Goldin JG, Suh RD, Sayre JW, et al. Computer aided characterization of the solitary pulmonary nodule using volumetric and contrast enhancement features. *Acad Radiol*. 2005;12:1310-1319.
- Iwano S, Nakamura T, Kamioka Y, Ishigaki T. Computer-aided diagnosis: a shape classification of pulmonary nodules imaged by high-resolution CT. *Comput Med Imaging Graph*. 2005;29:565-570.
- Awai K, Murao K, Ozawa A, Nakayama Y, Nakaura T, Liu D, et al. Pulmonary nodules: estimation of malignancy at thin-section helical CT—effect of computer-aided diagnosis on performance of radiologists. *Radiology*. 2006;239:276-284.
- Matsuki Y, Nakamura K, Watanabe H, Aoki T, Nakata H, Katsuragawa S, et al. Usefulness of an artificial neural network for differentiating benign from malignant pulmonary nodules on high-resolution CT: evaluation with receiver operating characteristic analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;178:657-663.
- Suzuki K, Li F, Sone S, Doi K. Computer-aided diagnostic scheme for distinction between benign and malignant nodules in thoracic low-dose CT by use of massive training artificial neural network. *IEEE Trans Med Imaging*. 2005;24:1138-1150.
- Boll DT, Gilkeson RC, Fleiter TR, Blackham KA, Duerk JL, Lewin JS. Volumetric assessment of pulmonary nodules with ECG-gated MDCT. *AJR Am J Roentgenol*. 2004; 183:1217-1223.
- Coppini G, Miniati M, Paterni M, Monti S, Ferdeghini EM. Computer-aided diagnosis of emphysema in COPD patients: neural-network-based analysis of lung shape in digital chest radiographs. *Med Eng Phys*. 2007;29:76-86.

26. Tourassi GD, Floyd CE, Sostman HD, Coleman RE. Acute pulmonary embolism: artificial neural network approach for diagnosis. *Radiology*. 1993;189:555-558.
27. Zhou C, Chan HP, Patel S, Cascade PN, Sahiner B, Hadjiiski LM, et al. Preliminary investigation of computer-aided detection of pulmonary embolism in three-dimensional computed tomography pulmonary angiography images. *Acad Radiol*. 2005;12:782-792.
28. Xu Y, van Beek EJ, Hwanjo Y, Guo J, McLennan G, Hoffman EA. Computer-aided classification of interstitial lung diseases via MDCT: 3D adaptive multiple feature method (3D AMFM). *Acad Radiol*. 2006;13:969-978.
29. Matsumoto S, Yamagata H, Ohno Y, Asahina H, Sugimura K. A new scheme for computer-aided detection of CT lung nodules designed in consideration of ground-glass opacity. *Int J CARS*. 2006;1(Suppl 1):352S-353S.
30. Matsumoto S, Yamagata H, Ohno Y, Asahina H, Komatsu K, Sugimura K. Diminution index: a novel 3D feature for pulmonary nodule detection. *Proceedings of CARS*. 2005:1093-1098.
31. Matsumoto S, Yamagata H, Ohno Y, Takenaka D, Sugimura K. Application of a kernel-based online learning algorithm to the classification of nodule candidates in computer-aided detection of CT lung nodules. *Int J CARS*. 2007;2:359S-360S.
32. Matsumoto S, Ohno Y, Yamagata H, Takenaka D, Sugimura K. A new computer-aided detection (CAD) scheme for lung nodules at MDCT to detect nodules with ground-glass opacity (GGO). *Proceeding of Radiological Society of North America RSNA 2006*. Oak Brook: Radiological Society of North America; 2006:465.
33. Yamagata H, Matsumoto S, Ohno Y, Takenaka D, Sugimura K. A new computer-aided detection (CAD) viewing system as second/concurrent reader for lung nodules in MDCT images. *Proceeding of Radiological Society of North America RSNA 2006*. Oak Brook: Radiological Society of North America; 2006:779.