

INVITED REVIEW ARTICLE

肺癌の定量的 CT 診断

梁川雅弘¹・富山憲幸¹

Quantitative Computed Tomography Imaging of Lung Cancer

Masahiro Yanagawa¹; Noriyuki Tomiyama¹¹Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Osaka University Graduate School of Medicine, Japan.

ABSTRACT — Morphological evaluations by radiologists are essential for the diagnosis of lung cancer. Evaluations of the nodule margin, internal characteristics, and the relationship with the pre-existing lung enable the imaging diagnosis of lung cancer. However, in the field of imaging diagnoses, quantification has long been emphasized. At the 2007 meeting of the Radiological Society of North America, the Quantitative Imaging Biomarkers Alliance (QIBA) was established as a cooperative standardizing organization for biomarkers in quantitative images. The QIBA aims to create standardized guidelines that can be used to objectively measure and evaluate images or parameters in clinical trials and daily clinical practice. In a clinical setting, we not only measure the dimension of nodules but also perform various quantifications, such as volumetry. While the usefulness of many quantitative indicators has been reported, one- and two-dimensional analyses are highly versatile but subjective in their utility. Three-dimensional analyses are indispensable for more objective and reproducible analyses. In recent years, studies using artificial intelligence have been performed increasingly frequently. In this paper, focusing on the malignancy and prognosis of lung cancer, we review some analyses using quantitative methods and artificial intelligence in lung cancer.

(JLCC. 2019;59:29-36)

KEY WORDS — Lung cancer, Computed tomography, Quantification, Artificial intelligence

Corresponding author: Masahiro Yanagawa.

要旨 — 肺癌の画像診断といえば、放射線科医による形態学的な評価が重要であることはいまでもなく、結節の辺縁評価、内部評価、既存肺との関係などを評価し、画像診断を行う。しかしながら、ご存知のように、画像診断の分野では定量化が、何年も前から重要視されつつある。2007年の北米放射線学会にて、QIBA (Quantitative Imaging Biomarkers Alliance) という組織が立ち上がり、画像をバイオマーカーとして活用するための標準化された指標づくりという試みがなされてきた。実際臨

床現場でも、結節の径計測にはじまり、体積計測など様々な定量化を行うことができる。多くの定量的指標の有用性が報告されるなか、やはり1次元、2次元解析は、汎用性は高いものの、主観的な影響を受けやすい。より客観的で再現性の高い解析には、3次元解析が必須である。そして近年では、人工知能を用いた研究も盛んになりつつある。本稿では、肺癌の悪性度および予後予測に焦点を置き、肺癌の定量解析や人工知能解析について概説する。**索引用語** — 肺癌, CT, 定量化, 人工知能

定量解析を用いた画像診断

肺癌の最も優れた画像診断法は、high resolution CTを用いた形態学的評価であり、質的診断をはじめ、ステー

ジングや治療効果判定など、その果たす役割は極めて大きい。しかしながら、形態学的評価には主観的な要素が強く、何年も前から、客観的な要素の強い定量解析が、画像診断の分野では重要視されつつある。また、かつて

¹大阪大学大学院医学系研究科放射線統合医学講座放射線医学教室。

論文責任者：梁川雅弘。

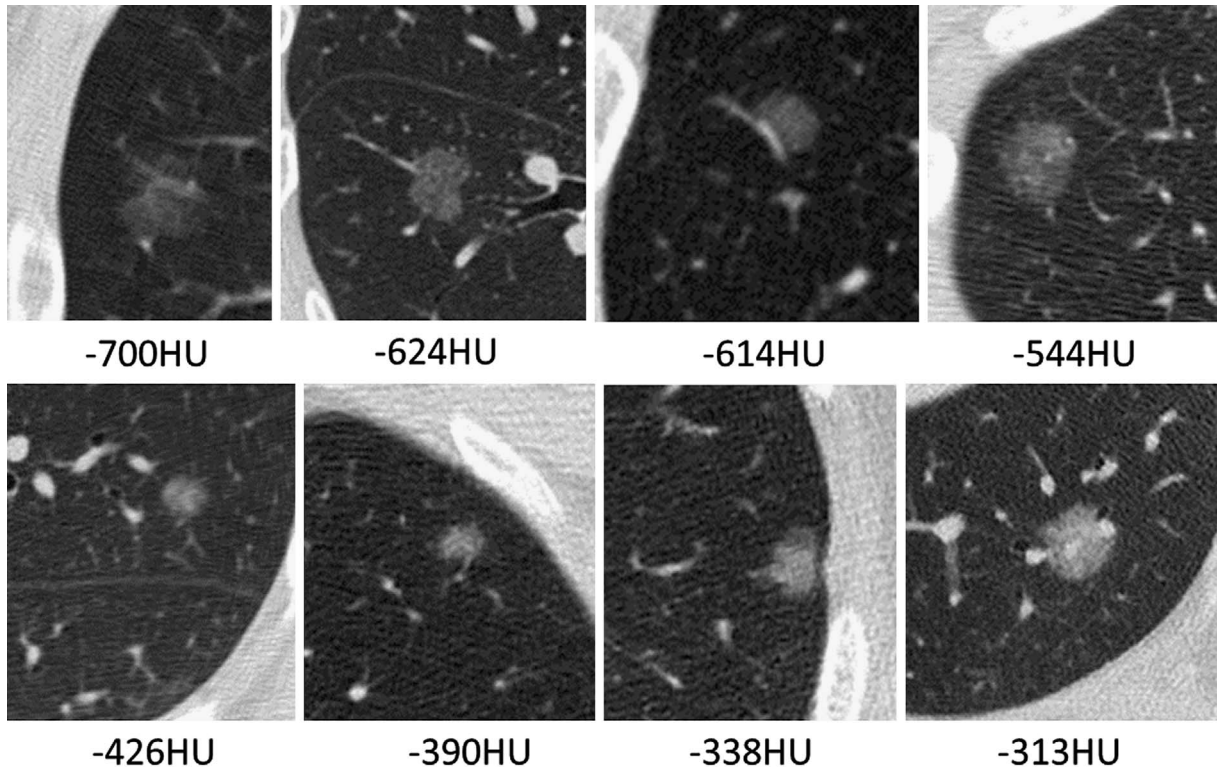


Figure 1. Ground-glass nodules (GGNs) with various densities. GGNs have various densities in the clinical setting.

の画像診断は、主観評価をするにせよ客観評価をするにせよ、装置の分解能や画質向上などに焦点が当てられ、装置間の解析データの違いやデータの再現性を大きく問題視していなかった。ところが、2007年の北米放射線学会にて、QIBA (Quantitative Imaging Biomarkers Alliance) という組織が立ち上がり、施設間、装置間などによる時間的、空間的な定量値のずれを減らすため、定量値に対する標準化された指標づくりという試みがなされてきた。日本においても Japan-QIBA という組織が2013年より立ち上がっている。このように、現在では、定量化された画像データをバイオマーカーとして活用する動きにある。

実際、臨床現場でも、結節の径計測にはじまり、体積計測、dual energy CTによる成分弁別、texture解析など様々な定量化を行うことができる。多くの定量的指標の有用性が報告¹⁵されるなか、やはり1次元、2次元解析は、簡便で汎用性はあるが、定量化といいながらも主観的な要素が入るのも事実である。より客観的で再現性の高い解析には、やや複雑にはなるが3次元解析が必須である。そして、近年では、人工知能を用いた人間の脳を模倣したモデルを用いて、人間と同等あるいはそれ以上のパフォーマンスが実現できないか、といった研究も盛んになってきた。定量化解析といってもあまりに範囲が広いので、本稿では、肺癌の悪性度および予後予測に焦点

を置きたい。

Ground-glass nodule (GGN) の定量解析

臨床現場で胸部CTを撮像すると、沢山の結節影や腫瘤影に遭遇する。概して肺結節は、その濃度から、すりガラス結節 (ground-glass nodule; GGN)、部分充実型結節 (part-solid GGN)、充実結節 (solid nodule) に分けられ、前2者を合わせて、subsolid noduleと呼ぶ。特にGGNは、薄い濃度で、気管支や血管といった背景の構造を透視できる結節とされているが、その客観的な定義はなく、主観要素の強い定義である。したがって、一概にGGNといっても、様々な濃度のGGNが存在するわけである (Figure 1)。胸部領域を専門とする放射線科医が、GGNを視覚的に細分類 [薄いGGN (CT値が-700 HU未満に相当)、中間濃度のGGN (CT値が-700 HUから-400 HUに相当)、濃いGGN (CT値が-400 HUより大きいに相当)、これらの濃度が混在した不均一なGGN] できるかを検討したことがあるが、その一致率は低く、カッパ値0.42程度であった。⁶ では、この主観的要素の強いGGNをどのように定量化すればいいのだろうか？ 有名な指標の1つとして、GGN massを紹介したい。Massとは質量という意味であり、GGN massとは、文字通りGGNの質量を表す指標である。Mullは、平均CT値に1000を足せば、その値が密度 (mg/cm³) になることを報告し

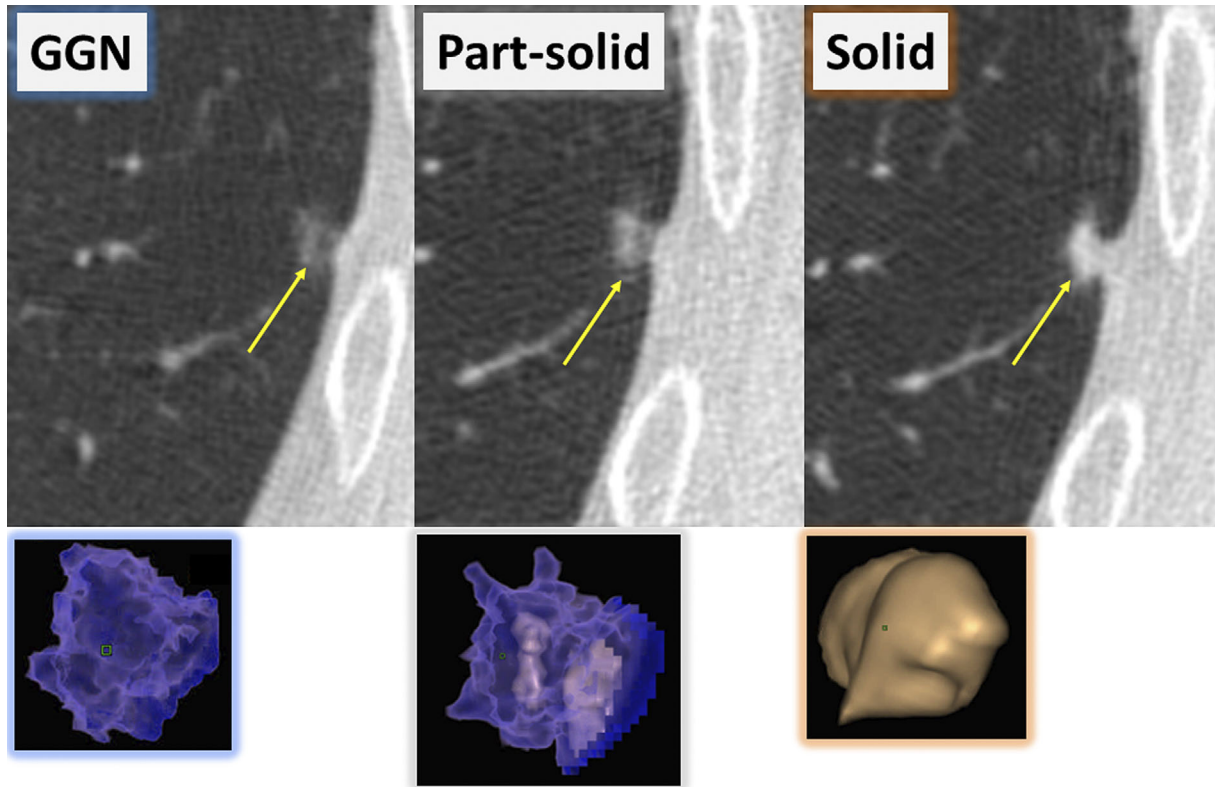


Figure 2. Changes in the nodule density over time. Ground-glass nodule (GGN) → part-solid GGN → solid nodule. This GGN (volume, 153 mm³; mean CT value, -715 HU; mass, 48.65 mg) transformed into a part-solid GGN (volume, 164 mm³; mean CT value, -642 HU; mass, 58.72 mg) 303 days later. It then transformed into a solid nodule (volume, 80 mm³; mean CT value, -552 HU; mass, 91.39 mg) 273 days later. This nodule was diagnosed as adenocarcinoma after surgery. The nodule mass may be useful for the quantification of changes in the nodule density over time.

ており,⁷ これを用いれば, GGN の体積値と掛け算することで, GGN mass [GGN の体積値 × (GGN の CT 値 + 1000)] という値が算出できることになる. GGN mass は, 単に直径や体積値のみで比較するよりも結節の経時的な変化を早期に捉えることができ, 結節の大きさだけでなく, 濃度変化をも同時に定量化できる.⁸ たとえば, Figure 2 のような GGN が経時的に part-solid GGN, solid nodule と変化している結節では, 結節の大きさのみに着目した場合, 体積値は一度増加してから縮小しているのがわかる. 一方, 濃度変化も考慮した場合, GGN mass を計測することで増大傾向であることがわかる. いずれにしても, 視覚評価だけでは, 濃度変化を捉えられてもサイズのほとんど変化を検出できない. この結節は, 結局手術をされて肺腺癌と診断されており, GGN mass が有用な定量値であることがわかる. しかしながら, GGN mass が GGN の絶対的な定量化指標とはいえない. つまり, GGN mass が濃度依存性であるため, 造影剤の影響を受けてしまう点に注意しなければならない. このため, 同じ GGN でも単純 CT と造影 CT では, 一定の閾値

を用いることはできない. この場合, 単純に 2 次元計測により約 10 mm の大きさを閾値として用いた方が GGN の浸潤成分を予測するのに有用であった, という報告もある.⁹

結節の体積評価

近年の高精細 CT 画像は, われわれ放射線科医だけでなく, コンピュータソフトウェアに与える影響も大きく, より正確で客観性のある定量解析を可能にしている. 体積を用いた解析は, doubling time (DT) の計測による良性悪性の鑑別, 肺結節の予後予測, そして治療効果判定など, 様々な領域で応用されているが,^{1,3,8,10-13} 今回は, 治療効果判定については割愛させていただく.

Doubling time (DT) の計測

結節の体積測定を応用する 1 つの方法に DT の計測がある. DT とは, 結節の体積が 2 倍になるまでに要する時間のことであり, 結節が球形と仮定すれば, 直径が 1.26 倍になるまでの時間となる. 生体内では, 理論的には,

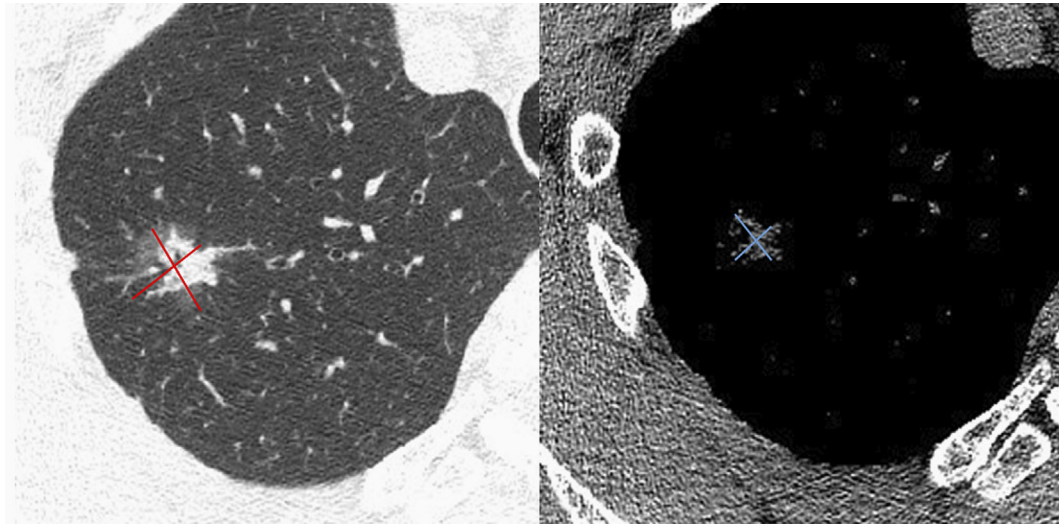


Figure 3. Tumor shadow disappearance rate (TDR). The size of this part-solid ground-glass nodule (GGN) was 18.6×17.0 mm at the lung window setting and 11.5×10.1 mm at the mediastinal window setting. The TDR was 63%.

1つの細胞が、2つ、4つ、8つと分裂するのに要する時間を意味することになるが、免疫の影響やアポトーシスなどの影響により、理論値より長くなると思われる。悪性腫瘍のDTは、20～400日とされている。¹⁴ 当然だが、組織型によりDTも異なり、小細胞癌では平均29日と短い、肺腺癌では平均161日とする報告もある。¹⁵ また、結節の濃度パターンによっても異なり、GGNを呈する肺腺癌であれば1000日を超えることもある。体積測定に用いるソフトウェアの性能にもよるが、5 mm程度の小さな結節であっても体積測定を行うことで、volume DTを計測することは可能である。¹⁶ このように、DTを計測することで、結節の良性や悪性の鑑別、組織型などを類推することが可能である。

既存肺の状態もDTに与える影響は大きい。肺気腫¹⁷や間質性肺炎^{18,19}がベースに存在する場合には、DTは上記よりも短くなるため、注意が必要である。Kimらの報告²⁰では、間質性肺炎に合併した肺癌とchronic obstructive pulmonary disease (COPD)に合併した肺癌のvolume DTを比較すると、その中央値は、間質性肺炎では78.2日、COPDでは126.1日であり、間質性肺炎に合併した肺癌の方が有意に短かった、としている。また、間質性肺炎に合併した肺癌の約6割のDTが90日未満であったことから、間質性肺炎の患者に肺癌を疑う結節を認めた場合は、90日未満の短い間隔で、注意深く、経過観察することが必要である。

肺結節の予後予測

肺結節の予後を予測する際に、充実成分の径やその割

合を評価するのが一般的である。Subsolid noduleでは、結節全体に対する充実成分の割合(%)が大きいほど予後不良となる。^{1,13,21} 臨床現場で、比較的簡単に使える予後予測の指標にtumor shadow disappearance rate (TDR)があり、50%以上であれば、予後はよいとされている。²² TDR(%)とは、 $\{1 - (\text{縦隔条件での充実成分の長径} \times \text{短径}) / (\text{肺野条件での腫瘍の長径} \times \text{短径})\} \times 100$ で表されるが、要するに、肺野条件と縦隔条件にて陰影が消える割合を見ていることになり、たとえば、solid noduleではほぼ0%、GGNではほぼ100%となる(Figure 3)。その他、簡便な方法として、profile curveを用いた予後予測がある。結節を横断するCT値の変化を表したものがprofile curve(Figure 4)であり、非常に簡便にすりガラス成分や充実成分の計測が可能である。96例の肺腺癌を対象に、profile curveを用いて、結節全体に対する充実成分の割合を計測し、リンパ管浸潤など病理学的予後因子を予測した報告がある。²³ その他、最近の報告²⁴では、充実成分の割合を計測することが肺腺癌におけるspread through air spaces (STAS)の予後因子となり、オッズ比は1.06で、カットオフ値を90%とすることで感度89.2%、特異度60.3%で予測できるようである。STASとは、腫瘍の辺縁から1肺胞以上の距離をあけて周囲の肺胞腔内に微小乳頭状のクラスター、充実性胞巣、孤立性腫瘍細胞を認めることで、最近提唱された腫瘍の進展様式の1つである。Stage I肺腺癌、特に縮小手術後の予後因子としても重要視されているため、今後より正確な定量値との関連性が認められれば、Stage I肺腺癌の治療方針として、縮小手術や拡大手術の選択にも影響を

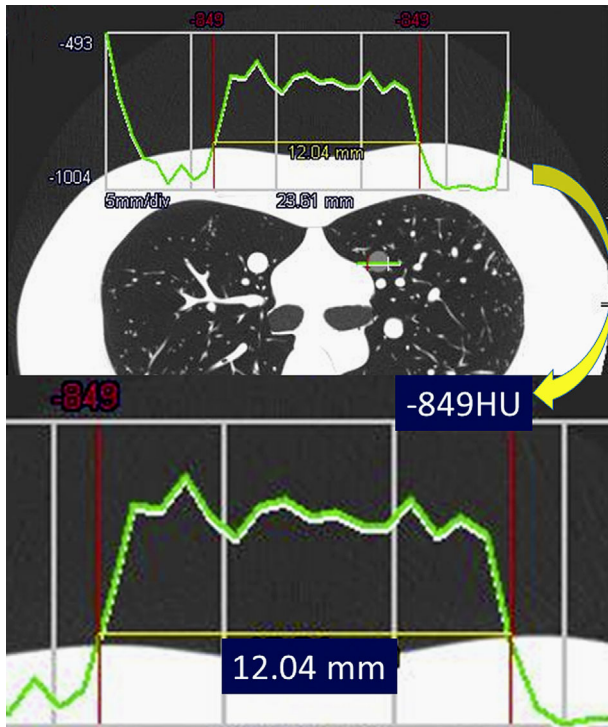


Figure 4. Profile curve. A ground-glass nodule (GGN) phantom with a density of -800 HU and a diameter of 12 mm was scanned on computed tomography (CT) using the chest phantom (N1 Langman of Kyoto Science Co., Ltd.). The change in the CT values across the nodule is depicted as a profile curve (green lines). The CT value at the boundary between the GGN and the normal lung parenchyma is -849 HU (red line), indicating that the distance between the red lines (the longest diameter of the nodule) is 12.04 mm (enlarged view). Almost all of the measurements made regarding both the CT value and diameter were considered to be accurate.

与えるかもしれない。

Subsolid nodule を 3 次元的に定量化する上で最も問題となるのが、主観要素の強いすりガラス成分を segmentation するための閾値決定である。閾値決定法の 1 つとして判別分析法¹⁶があるが、詳細は成書を参照されたい。簡単にいうと、様々な濃淡のある gray-level images を 2 値化してしまう方法である。この手法を用いてすりガラス成分の閾値を決定し、結節全体に対する充実成分の割合を 3 次元的に定量化することで、肺腺癌の悪性度自動分類、血管浸潤・リンパ管浸潤・胸膜浸潤といった病理学的予後因子の予測をより正確に行うことができる。^{16,25,26} さらには、multiple profile curves を用いて、結節の segmentation そのものを自動化し、3D-line filter を用いて GGN を貫通する血管成分を抜き取ることで、結節内部の充実成分の定量化精度を高めることも

可能である。¹³ GGN の場合、血管成分が充実成分と間違われると、実際の子後よりも悪く見積もられてしまう可能性が高い。この他にも、肺結節の 3 次元解析を予後予測のために応用した報告は多い。²⁷

Radiomics と Radiogenomics

近年、流行りのタームとなっている radiomics であるが、これは、放射線医学から得られる多量の情報を系統的に扱う学問のことである。CT や magnetic resonance imaging (MRI) などの画像データから得られる特徴量を、癌の悪性度や予後などと関連付けるような研究が盛んになされている。特に、遺伝子情報と関連付けたものは radiogenomics と呼ばれている。Radiomics や radiogenomics を行う際の代表的な画像解析の 1 つに、texture analysis がある。イメージ内の領域をその texture 内容によって特徴付けることができる。粗い、滑らか、光沢、でこぼこなど一般的な材質の記述を、ピクセル強度の空間的な変動の関数として数量化することで、texture の境界によって、画像区分できる。たとえば、従来の閾値手法が効果的ではない場合にも役立つ。Texture analysis は、画像の中から直線や点など基本的な要素を抽出し、それらの配列規則を特徴化する構造レベルの解析と、画素の濃度に着目してコントラスト変化、方向性などの画像の特質を特徴化する統計レベルの解析の大きく 2 つに分けられるが、画像解析では、統計レベルの texture analysis の 1 つである濃度ヒストグラム法がよく用いられる。濃度ヒストグラム法では、平均、分散、歪度、尖度が計算される。歪度は skewness と呼ばれ、分布の非対称性を示す指標である。要するに、分布の形が左右対称であればゼロとして、左寄りの山は正、右寄りとは負として扱う。尖度は kurtosis と呼ばれ、確率密度関数や頻度分布の鋭さを示す指標である。正規分布をゼロとして、それよりも鋭い山の分布を正、丸みのあるなだらかな山を負として扱う。本手法を用いた多くの報告があるが、Chae らによる肺腺癌の研究では、²⁸ part-solid GGN を呈する肺腺癌において、higher kurtosis や小さな GGN mass は、非浸潤癌を示唆する特徴量となりうることが示されている。

その他の定量解析

上述の定量解析は、画像データとしては、いずれもいわゆる通常の撮像方法で得られたデータを使用しており、プログラミングやソフトウェアの開発などデータの解析方法に焦点を当てたものである。しかしながら、撮像法そのものを変えることで定量化する方法も沢山ある。CT では、perfusion CT, dual energy CT などがあるが、どれをとっても奥の深い内容であり、本稿では、dual

energy CT について簡単に紹介したい。Dual energy 法は 80 kV と 140 kV の 2 種類の電圧を使用して、画像データを収集する方法である。CT 装置により搭載されている管球が異なり、1 管球型のもの、2 管球型のものがある。1 管球型ものは、高速 kV スwitching 方式により、時相差なく 2 種類のエネルギーレベルの画像を同時取得することが可能であるが、dual energy 法の基礎原理そのものは決して新しいものではない。概して、dual energy 法では主に、脂肪、軟部組織、造影剤の 3 つの要素を分離することが可能であり、Gemstone Spectral Imaging Viewer という画像解析専用ソフトウェアを用いることで、基準とする 2 つの物質密度による散布図 (scatter plot) の作成も容易にできる。CT 造影剤に着眼してみると、その主成分である水とヨードの 2 つの密度を基準にすることで、病変に取り込まれた造影剤のヨード密度 (ヨード含有量: mg/cc) を計算することもできる。肺癌をはじめ、腫瘍の血管新生が腫瘍形成において重要な過程であり、腫瘍の増大・増殖・転移などに関与していることを考慮すれば、血管新生やそれに伴う vascularity の変化を評価できれば、病変の悪性度の評価にも繋がることになる。Li らは、dual energy 法を用いたヨード量の定量化が、epidermal growth factor receptor (EGFR) の変異を予測可能にする方法の 1 つであることを示している。²⁹ EGFR が血管新生にも関与する遺伝子であることを考慮すれば、EGFR 変異を有する腺癌の豊富な blood supply を反映した結果なのかもしれない。この他、dual energy 法を用いた dynamic CT による造影剤注入後 2 分後と 3 分後のヨード含有量が、低酸素マーカーの 1 つである HIF-1 α の発現量 (免疫染色法に基づく定性評価) と相関性があることも報告されている。⁵ HIF-1 α の過剰発現は、腫瘍の悪性度や予後不良因子とされていることを考慮すれば、dual energy 法が、肺癌の悪性度や予後予測などにも有益な情報を提供してくれる可能性があると考えられる。

本稿は肺癌の定量的 CT 診断をテーマとしているが、MRI についても 1 点だけ言及したい。近年着目されている悪性度や予後予測を可能とする MRI を用いた定量的画像診断法の 1 つとして、chemical exchange saturation transfer (CEST) イメージングと呼ばれる分子イメージングがある。CEST とは、ある化合物に飽和パルス照射することで、化合物に組み込まれた特定の周波数を持つプロトンとバルク水 (自由水) のプロトンとの間で交換が起こる現象であり、これを応用することで、生体内の代謝化合物や組織 pH、温度などの生体内環境を可視化させる有望な画像診断法である。特に、胸部領域での報告は、Ohno らにより、胸部病変における良性・悪性の鑑別や組織分類 (腺癌、扁平上皮癌など) をも可能にす

る有望なツールであることが示唆されている。³⁰ しかしながら、心臓や呼吸器などの動きの影響が大きい胸部領域での CEST イメージングには、まだまだ解決すべき問題点も多く、今後、さらなる発展が期待される画像診断法といえる。

人工知能の肺癌診断への応用

機械学習や深層学習という言葉をよく耳にするかと思うが、いずれも人工知能の 1 つである。人工知能に明確な定義があるわけではないが、人間の脳を模倣させた自律的な成長を有するシステムであり、数学や物理でも解決できないような事象にも何らかの出力を行うことができる。人工知能は、いわば、カテゴリー化するための技術ともいえる。人工知能には、ニューラルネットワークという脳の最小単位である神経細胞をモデル化したものがよく使われる。数式化したシミュレーションモデルをパーセプトロンと呼び、これを多層化したものが、深層学習の基本システムとなる。深層学習にも多くの手法があるわけだが、画像認識の領域でよく使われるものが、畳み込みニューラルネットワーク (convolutional neural network; CNN) である。正確な画像類似性を実現できるシステムで、畳み込み層とプーリング層から構築される。畳み込み層とは、簡単にいうとパターンマッチングのようなもので、特定の構造を持つかどうかを画像で判断する。そして、プーリング層は、大きな画像データを重要な情報は残しつつ縮小する方法である。CNN は、畳み込み層とプーリング層が交互に配置された構造をしており、ここから抽出した特徴を深層学習により分類する仕組みになっている。医療分野、特に胸部領域では、結節の検出 (擬陽性数の減少、正診率の向上)、結節の良悪診断、びまん性肺疾患の診断 (類似症例検索システム)、segmentation, quantification, image quality など幅広い領域で人工知能が応用されつつある。当院でも工学系の先生方と共同研究の形で、人工知能研究を進めている。Radiological Society of North America 103th Scientific Assembly and Annual Meeting (RSNA) 2017 にてわれわれが発表した内容だが、上皮内腺癌、微小浸潤性腺癌、浸潤性腺癌の画像学的診断能を放射線科医と深層学習とで比較・検討した結果、少ない学習データにもかかわらず、深層学習は放射線科医と同等の診断精度 (正解率) を示し、診断の感度という点では放射線科医に劣る結果ではあったものの、特異度に関しては放射線科医よりも有意に勝っていることがわかった。今後、症例数を増やしたさらなる検討や、ブラックボックスとされている深層学習の過程を少しでも解明できるような研究が必要と考えている。そして、近年登場した超高精細 CT (Aquilion Precision™, Canon Medical Systems) が提供する超高分

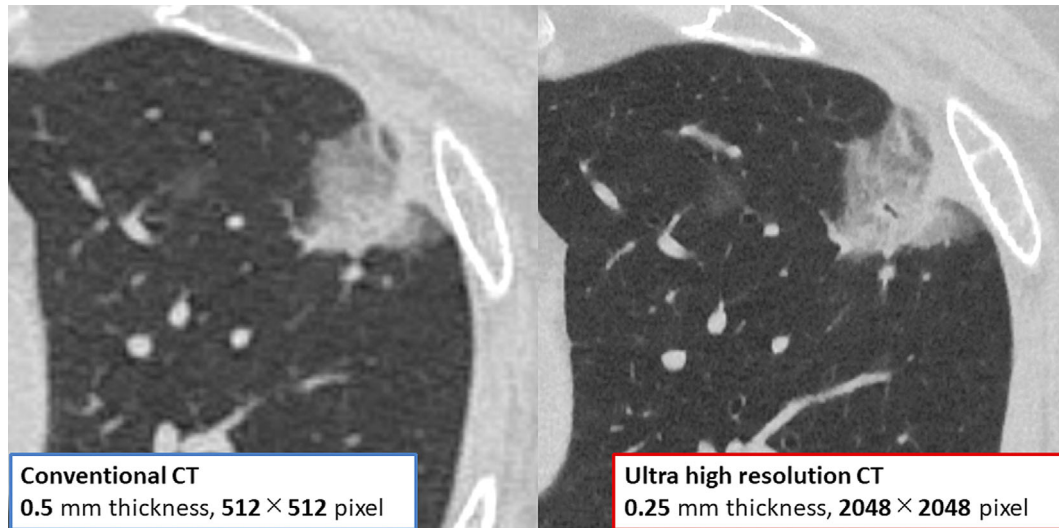


Figure 5. Conventional and ultra-high-resolution computed tomography (CT). This nodule was diagnosed as invasive adenocarcinoma (lepidic predominant, pT1cN0M0). Ultra-high-resolution CT can depict bronchiectasis and internal structures of the nodule more clearly than conventional CT.

解能画像³¹ (Figure 5) が、定量化や人工知能解析にも今後影響を与えてくるだろうと予想する。

結 言

以上、肺癌の定量的 CT 診断について概説した。近年、CT 装置やソフトウェアだけでなく、人工知能を含めた画像定量化を用いた研究開発の進歩は目覚ましい。プレジジョン・メディシンの時代において、こういった画像の定量的診断は大きな役割を担っていくのではないかと考える。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Yankelevitz DF, Reeves AP, Kostis WJ, Zhao B, Henschke CI. Small pulmonary nodules: volumetrically determined growth rates based on CT evaluation. *Radiology*. 2000;217:251-256.
2. Wormanns D, Kohl G, Klotz E, Marheine A, Beyer F, Heindel W, et al. Volumetric measurements of pulmonary nodules at multi-row detector CT: in vivo reproducibility. *Eur Radiol*. 2004;14:86-92.
3. Goo JM. A computer-aided diagnosis for evaluating lung nodules on chest CT: the current status and perspective. *Korean J Radiol*. 2011;12:145-155.
4. Naidich DP, Bankier AA, MacMahon H, Schaefer-Prokop CM, Pistolesi M, Goo JM, et al. Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT: a statement from the Fleischner Society. *Radiology*. 2013;266:304-317.
5. Yanagawa M, Morii E, Hata A, Fujiwara M, Gyobu T, Ueda K, et al. Dual-energy dynamic CT of lung adenocarcinoma: correlation of iodine uptake with tumor gene expression. *Eur J Radiol*. 2016;85:1407-1413.
6. Yanagawa M, Johkoh T, Kusumoto M, Noguchi M, Minami Y, Endo M, et al. A multicenter study for lung adenocarcinoma: correlation of thin-section CT findings with tumor invasiveness. The 76th Annual Meeting of the Japan Radiological Society. 2017.
7. Mull RT. Mass estimates by computed tomography: physical density from CT numbers. *AJR Am J Roentgenol*. 1984;143:1101-1104.
8. de Hoop B, Gietema H, van de Vorst S, Murphy K, van Klaveren RJ, Prokop M. Pulmonary ground-glass nodules: increase in mass as an early indicator of growth. *Radiology*. 2010;255:199-206.
9. Kim H, Goo JM, Park CM. Evaluation of T categories for pure ground-glass nodules with semi-automatic volumetry: is mass a better predictor of invasive part size than other volumetric parameters? *Eur Radiol*. 2018;28:4288-4295.
10. Revel MP, Lefort C, Bissery A, Bienvenu M, Aycard L, Chatellier G, et al. Pulmonary nodules: preliminary experience with three-dimensional evaluation. *Radiology*. 2004; 231:459-466.
11. Zhao B, Schwartz LH, Moskowitz CS, Ginsberg MS, Rizvi NA, Kris MG. Lung cancer: computerized quantification of tumor response—initial results. *Radiology*. 2006; 241:892-898.
12. Buckler AJ, Mulshine JL, Gottlieb R, Zhao B, Mozley PD, Schwartz L. The use of volumetric CT as an imaging biomarker in lung cancer. *Acad Radiol*. 2010;17:100-106.
13. Yanagawa M, Tanaka Y, Leung AN, Morii E, Kusumoto M, Watanabe S, et al. Prognostic importance of volumetric measurements in stage I lung adenocarcinoma. *Radiology*. 2014;272:557-567.

14. Lillington GA. Management of solitary pulmonary nodules. *Dis Mon.* 1991;37:271-318.
15. Thunnissen FB, Schuurbiens OC, den Bakker MA. A critical appraisal of prognostic and predictive factors for common lung cancers. *Histopathology.* 2006;48:779-786.
16. 梁川雅弘. 3次元定量的CT画像解析. 最新肺癌学 基礎と臨床の最新研究動向. 日本臨床. 2013;71(Suppl):350-354.
17. Tanimoto D, Ito K, Tamada T, Higaki A, Kanki A, Sato T, et al. Serial 3-dimensional volumetric computed tomography evaluation of lung cancer growth rate in patients with chronic obstructive pulmonary disease findings. *J Comput Assist Tomogr.* 2012;36:181-186.
18. Oh SY, Kim MY, Kim JE, Kim SS, Park TS, Kim DS, et al. Evolving Early Lung Cancers Detected During Follow-Up of Idiopathic Interstitial Pneumonia: Serial CT Features. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;204:1190-1196.
19. 梁川雅弘. 間質性肺炎の合併症(肺悪性腫瘍). 酒井文和, 編集. 画像から学ぶびまん性肺疾患. 東京: 克誠堂出版; 2018:120-127.
20. Kim C, Lee SM, Choe J, Chae EJ, Do KH, Seo JB. Volume doubling time of lung cancer detected in idiopathic interstitial pneumonia: comparison with that in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Radiol.* 2018;28:1402-1409.
21. Das M, Mühlenbruch G, Katoh M, Bakai A, Salganicoff M, Stanzel S, et al. Automated volumetry of solid pulmonary nodules in a phantom: accuracy across different CT scanner technologies. *Invest Radiol.* 2007;42:297-302.
22. Shimizu K, Yamada K, Saito H, Noda K, Nakayama H, Kameda Y, et al. Surgically curable peripheral lung carcinoma: correlation of thin-section CT findings with histologic prognostic factors and survival. *Chest.* 2005;127:871-878.
23. Yanagawa M, Kuriyama K, Kunitomi Y, Tomiyama N, Honda O, Sumikawa H, et al. One-dimensional quantitative evaluation of peripheral lung adenocarcinoma with or without ground-glass opacity on thin-section CT images using profile curves. *Br J Radiol.* 2009;82:532-540.
24. Kim SK, Kim TJ, Chung MJ, Kim TS, Lee KS, Zo JI, et al. Lung Adenocarcinoma: CT Features Associated with Spread through Air Spaces. *Radiology.* 2018;289:831-840.
25. Morimoto J, Nakajima T, Suzuki H, Nagato K, Iwata T, Yoshida S, et al. Impact of free tumor clusters on prognosis after resection of pulmonary adenocarcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;152:64-72.e1.
26. Yanagawa M, Tanaka Y, Kusumoto M, Watanabe S, Tsuchiya R, Honda O, et al. Automated assessment of malignant degree of small peripheral adenocarcinomas using volumetric CT data: correlation with pathologic prognostic factors. *Lung Cancer.* 2010;70:286-294.
27. Kamiya S, Iwano S, Umakoshi H, Ito R, Shimamoto H, Nakamura S, et al. Computer-aided Volumetry of Part-Solid Lung Cancers by Using CT: Solid Component Size Predicts Prognosis. *Radiology.* 2018;287:1030-1040.
28. Chae HD, Park CM, Park SJ, Lee SM, Kim KG, Goo JM. Computerized texture analysis of persistent part-solid ground-glass nodules: differentiation of preinvasive lesions from invasive pulmonary adenocarcinomas. *Radiology.* 2014;273:285-293.
29. Li M, Zhang L, Tang W, Jin YJ, Qi LL, Wu N. Identification of epidermal growth factor receptor mutations in pulmonary adenocarcinoma using dual-energy spectral computed tomography. *Eur Radiol.* 2018 [Epub ahead of print].
30. Ohno Y, Yui M, Koyama H, Yoshikawa T, Seki S, Ueno Y, et al. Chemical Exchange Saturation Transfer MR Imaging: Preliminary Results for Differentiation of Malignant and Benign Thoracic Lesions. *Radiology.* 2016;279:578-589.
31. Yanagawa M, Hata A, Honda O, Kikuchi N, Miyata T, Uranishi A, et al. Subjective and objective comparisons of image quality between ultra-high-resolution CT and conventional area detector CT in phantoms and cadaveric human lungs. *Eur Radiol.* 2018;28:5060-5068.