

## 論文の内容の要旨

論文題目 肺結節のコンピューター支援診断(CAD:computer-aided diagnosis)  
に関する研究

指導教員 大友 邦 教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 17 年 4 月入学

医学博士課程

生体物理医学専攻

伊藤 治彦

本論文は 6 章からなる。

第 1 章は、研究の背景、目的についての記述である。東京大学医学部附属病院 22 世紀医療センター コンピュータ画像診断学／予防医学講座では、ハイメディック社より委託された検診(以下当検診と略)を行っており、胸部 CT もその中に含まれている。

当検診では、2 人の読影医が同時に独立して読影し、合議により結果を統合している。読影者間の不一致がしばしばみられており、原因として、読影者間の見解の違いのほか、見落としの可能性も考えられている。

また、近年では CT の進歩に伴い、薄いスライス的大量のデータが出力され、読影枚数は飛躍的に増加しており、読影医の負担は増大している。

このため、コンピューター支援検出(CAD:computer-aided detection/diagnosis)ソフトウェアによる診断の補助などが考えられている。

肺結節検出の CAD はさまざまなものが開発されており、製品化されているものもある。市販の CAD ソフトウェアでは感度は 60～75%程度であるが、まだ医師の要求する性能に達しているものはない。また、検出アルゴリズムも非公開であり、当検診用に改良するのも難しい。

臨床応用に関しては国立がんセンター中央病院などでの肺がん CT スクリーニングで 1997 年より CAD ソフトウェアが導入されている。感度は 89%と高いものの、1 症例あたり平均 11 個の結節候補を出力している。当検診では時間の制約もあり、結節候補を絞る必要がある。

このため、当検診用に新たに CAD ソフトウェアの開発をすることとし、放射線科画像情報処理・解析研究室と共同で CAD ソフトウェアを開発した。アルゴリズムは、3 次元ボリ

ームデータに **Shape index** を適応して、結節を検出する手法を用いた。

本論文では、まず、当検診のうち、胸部 CT に焦点をあて、二重読影の結果の検討を行った。そして、見落としの可能性の高い肺結節について CAD ソフトウェアを開発した。さらに、開発した CAD を用いた読影実験により、その有用性を検討した。

第 2 章では当検診での胸部 CT の二重読影結果に関して、2007 年 1 年間での検診結果より、現状および問題点の把握を行う。

2007 年 1 年間での当検診受診者延べ 1079 人のうち、重複などを除き 1035 検査を今回の調査の対象とした。

当検診では画像を中心とする総合的な検診を施行しており、重篤性の把握が容易にできるように、項目を細分化したうえで、それぞれの項目について診断コードをつける方式とした。

胸部 CT では「肺結節、腫瘍」、「肺炎症性変化」、「肺気腫、ブラ」、「間質性肺炎」、「胸水、胸膜」、「胸部大動脈」、「冠動脈」、「縦隔、肺門」、「胸部その他」の 9 項目に分類して評価を行った。

診断コードは 1~5 の 5 段階であり、無所見(正常)をコード 1、良性(経過観察不要、放置可)をコード 2、要経過観察(約 1 年後の次回検診にて経過観察)をコード 3、要紹介(精査加療すべき病変が疑われる)をコード 4、要治療(精査加療すべき病変が確実にある)をコード 5 とした。

統合後の診断結果のうち、コード 3 以上を有意所見と定義し、有意所見のある症例のうち、読影医の一方がコード 1(正常)をつけている症例は重要不一致として抽出した。この中には見落としによるものも含まれている。

結果、「肺結節、腫瘍」、「間質性肺炎」、「胸水、胸膜」、「縦隔、肺門」、「胸部その他」の項目で重要不一致が多かった。

「間質性肺炎」ならびに、「胸水、胸膜」で重要不一致が多いのは、有意所見のある症例数が少ないことが影響していると考えられる。

「縦隔、肺門」、「胸部その他」でも重要不一致が多い。「縦隔、肺門」ではリンパ節のほか、心臓、食道など複数の項目が含まれているため、読影者間の不一致が多いと思われる。また、「胸部その他」については肩、肋骨、皮膚など雑多な項目であるため、読影者間の不一致が増えたものと思われる。

「肺結節、腫瘍」は有意所見率が高い項目であるが、重要不一致も高く、また、文献的にも肺結節は見落としが多く、不一致も多いことが知られている。

以上のことから、CAD ソフトウェアの併用など、見落としを減らすための対策が必要と考えられる。

第3章では、当科で開発中のCADソフトウェアを検診データに対して適用することを試みる。

CADソフトウェアはshape indexを用いた閾値処理ならびに領域拡張により結節候補領域の抽出を行う。

使用データセットは2007年1月～2008年6月に検診を受けた症例を対象とし、統合後の判定コードが3以上の症例を使用した。

統合後診断コード3以上の症例は94例あった。これらの症例をCADのパラメータ設定に用いる学習用データと性能評価のみに用いる評価用データの2種類に分けた。学習用データは上記データのうち、2007年1月～2007年12月に撮影された67症例である。一方、CADの性能評価用データは上記データのうち2008年1月～6月に撮影された27例である。

結果、感度70%における1症例あたりの平均偽陽性数が、学習データの場合で5.8個、評価用データの場合で20.0個であり、検出性能は意外と低かった。この原因としては、データセットの結節にGGO(ground-glass opacity;すりガラス結節)、および胸膜付着結節が多かったためと思われる。一般的に、CADにおいて周辺組織とのコントラストが低いGGOはsolid noduleと比べ検出性能が落ちる。また、胸膜付着結節も検出が難しい。

実際にはCADソフトウェアを単独で使用することはほとんどなく、読影との併用で用いられる。そのため、読影時におけるCADソフトウェア併用の効果を検討する必要がある。

第4章では実地臨床における有用性評価のため、読影実験を行う。

読影者は2名の放射線科専門医(reader1,2)である。読影の手順は、まず、CADソフトウェアの結果を参照せずに読影端末上でpaging法にて読影し、コード3以上と判断した結節の位置および症例全体でのコードを記録した(以下、CADなしとする)。次に、CADソフトウェアが提示する肺結節候補を読影端末上で確認し、肺結節候補ごとに診断コードを記載し、さらに症例全体での診断コードを再判定した(以下、CAD結果参照とする)。

実際の検診では、結節が複数存在していても肺癌が疑われるような臨床的重要度の高い結節があると、肉芽腫などの重要度の低い結節は無視している。このことを考え、今回の読影実験でも同様に症例単位で診断コードをつける方式とした。

最終的な正解は読影実験後に、過去の検診時の診断結果および今回の読影実験結果を総合し、読影者2名の合議により作成した。

CADソフトウェアの検出結果は別モニタにて表示し、表示する結節の数は最も結節らしいと判断されたもの上位5個とした。

データセットは2007年1月～2008年6月までに当検診で施行された胸部CT検査のうち、統合後コード3以上のついた94例を対象とした。また、統合後コード1,2の症例232例を混和した。以上、実験で読影する症例は、合計326例である。

データ解析は診断コード3以上を有意所見と定義し、有意所見の有無による症例ベースでの感度、特異度を計算した。なお、CADソフトウェアの症例ベースの感度については、

CAD ソフトウェアが提示する 5 個の結節のうち、最終統合後の診断コードが 3 以上の結節が 1 つでも含まれていれば検出できたと判断した。

結果、reader1 が CAD 結果参照により変更した症例は 103 例あり、reader2 が CAD 結果参照により変更した症例は 109 例あった。大部分は診断コード 1 から 2 への変更であり、これは CAD ソフトウェアにより微小な結節が検出されたためであった。診断コードの 1 から 3 以上の変更は見落としと考えられ、reader1 で 7 症例、reader2 で 9 症例あった。なお、変更前後のデータの一致性に関して、2 群化したデータでマクネマー検定を行い、有意差が認められた(reader1:  $p = 0.00150$ 、reader2:  $p = 0.00087$ )。このように、今回の実験では reader1,2 とも CAD なしの読影では重要結節の存在する症例に関してもコード 1 をつけている症例が複数認められているが、CAD ソフトウェアの併用により、これらの見落としが減らせることが示せた。

診断コード 3 以上を有意所見としたときの、症例ベースでの感度および特異度は、CAD なしで読影をした場合、reader1 では感度は 75.2%、特異度は 98.5%、reader2 では感度 61.6%、特異度は 99.5%であった。そして、CAD を併用することにより、reader1 では感度は 84.8%(+9.6%)、reader2 では感度 72.0%(+10.4%)と上昇した。なお、CAD ソフトウェア単独での感度は 72.8%であった。

第 5,6 章は、本論文の総括および今後の課題と展望についての記述である。

本論文では、まず、1 年間の当検診結果をまとめ、肺結節は見落としやすいもののひとつであることが示され、肺結節検出支援の必要性が考えられた。

次に、当検診で実用可能な肺結節検出用の CAD ソフトウェアの開発および検討を行った。感度はそれほど高くなく、偽陽性も多い事が分かった。

しかし、読影実験にて CAD ソフトウェアを併用する事により、肺結節検出の感度向上が得られ、また、見落としが減らせることを示した。

今後は開発した CAD ソフトウェアの実地検診での運用を行っていく。また、CAD ソフトウェアへの新たな機能の追加も将来的展望として挙げられる。