

原 著

小型肺癌と結核腫の画像による鑑別

— 各種 X 線サインの有用性に関する ROC 解析の試み —

結核予防会肺癌検診対策委員会早期発見小委員会

徳田 均 (結核予防会結核研究所)
 青木 正和 (結核予防会結核研究所)
 磯江驥一郎 (結核予防会愛知県支部)
 岩崎 龍郎 (結核予防会結核研究所)
 小山 明 (結核予防会複十字病院)
 立野太刀雄 (結核予防会北海道支部)
 中島 丈夫 (結核予防会第一健康相談所)
 森 亨 (結核予防会結核研究所)
 森岡 茂治 (結核予防会高知県支部)
 守谷 欣明 (結核予防会岡山県支部)

この他に読影に以下の参加を得た：

伊藤克己 (結核予防会宮城県支部), 大串 章 (同茨城県支部), 岡田静雄 (同大阪府支部, 故人), 城戸春分生 (同福岡県支部), 並河 靖 (同京都府支部), 三沢博人 (同新潟県支部), 村沢健介 (同石川県支部), 六車方中 (同長野県支部), 斎藤武文 (国立療養所晴嵐荘病院)

受付 平成元年5月19日

THE EFFICACY OF X-RAY SIGNS FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS
OF SMALL LUNG CANCER AND TUBERCULOMA

Committee for Lung Cancer Mass Screening, JATA

Hitoshi TOKUDA*, Masakazu AOKI, Kiichiro ISOE, Tatsuro IWASAKI,
 Akira KOYAMA, Tachio TATENO, Takeo NAKAJIMA, Toru MORI,
 Shigeharu MORIOKA and Yoshiaki MORITANI

(Received for publication May 19, 1989)

In order to evaluate the efficacy of X-ray signs for the differential diagnosis of small lung cancer from tuberculoma, a cooperative study was carried out. X-ray films of 64 cases (lung cancer 35, tuberculoma 29) were read by 11 experienced chest physicians independently. The positivity of various X-ray signs were assessed respectively and obtained data were analysed with ROC analysis method.

“Ill defined contour”, “unevenness of density”, “paleness” were proved to be relatively useful as a diagnostic tool, but “notch”, “pleural indentation” were not useful in differen-

* From the Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association, Kiyose 204 Japan.

tiating lung cancer from tuberculoma.

It was also noted that great interindividual variations existed on the judgements of X-ray signs among chest specialists, and the conquest of which may be a crucial key for the universal validity of these signs.

Key words : X-ray sign, Small lung cancer, Tuberculoma, ROC analysis

キーワード : X線サイン, 小型肺癌, 結核腫, ROC解析

はじめに

小型肺野孤立陰影の鑑別診断において、結核腫と肺癌は頻度からいっても最も重要な疾患である。通常この鑑別には、気管支鏡検査、針生検などが行われるが、画像による診断は、症例のこれら検査への振り分け、あるいはそれらの検査で診断がつかなかった場合の取扱いを決める上でやはり重要な診断法である。特に結核腫においては、気管支鏡等では確認が得られないこともしばしばであるので、画像診断の重要性は大きい。

通常画像診断は、ノッチ、スピクラなど肺癌に特徴的とされるX線サインを手がかりに進められるが、これらX線サインの診断能には一定の限界がある。①これらサインは癌の全例に出現するわけではない。すなわち感度の問題である。②良性疾患にも出現しうるので偽陽性を生じうる。すなわち特異度の問題である。以上より、診断能を感度、特異度の問題として扱う必要がある。③さらにこれらの判断には読影者によるばらつきが避けられない。したがってこれらサインの読影の現場における有用性を評価しようとする場合、以上の3点を包括した方法が必要になる。この目的には最近放射線医学の領域で広く用いられるようになったROC解析が適していると考えられる^{1)~4)}。今回11名の呼吸器専門医による共同研究を行い、その読影結果のROC解析から、各種X線サインの有用性に関する興味深い知見を得たので報告する。

方 法

結核予防会の3施設から、長径3cm以下の肺野孤立影を呈した肺癌および肺結核症例64例を持ち寄った(表1)。肺癌35例、肺結核(以下結核腫とする)29例、

表1 対象症例の最終診断

肺 癌	35	$\begin{pmatrix} \text{腺癌} & 30 \\ \text{扁平上皮癌} & 2 \\ \text{小細胞癌} & 3 \end{pmatrix}$
肺 結 核	29	
合 計	64	

肺癌例の組織型別の内訳は、腺癌30例、扁平上皮癌2例、小細胞癌3例である。診断の確定方法は、癌の場合は全例組織ないしは細胞診によったが、結核症例は細菌、組織によるもの16例のほか、抗結核剤投与にて縮小を見たいわゆる臨床診断が13例含まれる。

表2に病変の長径を示す。11~15mm 10例、16~20mm 31例と、20mm以下の小型影が過半を占め小型影

表2 対象病変の大きさ

長径	肺 癌	肺 結 核	計
~10mm	0	3	3
11 ~ 15	5	5	10
16 ~ 20	18	13	31
21 ~ 30	12	8	20
合 計	35	29	64

主体の検討となっている。

各症例につき、正面単純写真および正(側)断層写真を用意し、これを11名の呼吸器専門医が別々に読影した。医師の勤務形態の内訳は、主に胸部検診業務に従事するもの7名、病院医師2名、研究職2名、その平均年齢は53.6歳である。

読影者は各症例については、性、年齢を含め全く何も知らされずに読影に臨んだ。読影項目は、輪郭の不明瞭さ、ノッチ、細スピクラ、粗スピクラ、内部のむら、濃度(淡さ)、気管支透亮、胸膜陥入、末梢性集束、石灰化、衛星病変の有無の11項目である。この各々につき、確実に陽性(++)、たぶん陽性(+), たぶん陰性(-), 確実に陰性(--)の4段階で評価し記載した。

全員の読影結果をプールし、各サインにつきそれを癌の診断手段と仮定して4つの閾値における感度、特異度を算出、ROC曲線を描いた。(なお、石灰化、衛星病変については、その逆、すなわち石灰化の無いこと、衛星病変の無いこと、がそれぞれ悪性に有利な所見と考えられているので、逆順に処理した。)

結 果

主要6サインについてのROC曲線を図1に示す。曲

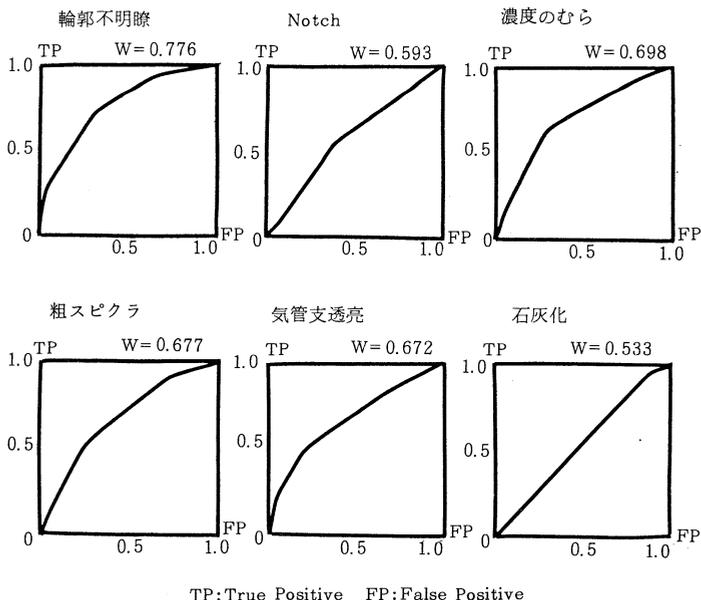


図1 主要6サインの有用度に関するROC曲線

線が左上隅に近いほど診断能が高く、対角線に近いほど診断能は低い。有用性を定量的に評価するために、ここではROC曲線下の面積(W)をパラメーターとして採用した。面積の計算には台形法を用い、標準誤差(S.E.)の計算はHanleyの方法によった⁵⁾。表3に各サインのWとS.E.の値を示す。W値は1.0に近いほど良好な、0.5に近いほど不良な診断能を意味する。

この結果から、各サインの肺癌を結核腫から鑑別するサインとしての有用性は、輪郭の不明瞭さ、淡さ、濃度のむら、粗スピクラなどが比較的高いといえ、気管支透亮、細スピクラ、末梢集束などはあまり良好とはいえず、胸膜陥入、ノッチなどは低いと思われた。

表3 各X線サインの診断有用性

	W (=ROC曲線下の面積)	標準誤差
輪郭の不明瞭さ	0.776	0.018
淡さ	0.710	0.019
むら	0.698	0.020
粗スピクラ	0.677	0.021
気管支透亮	0.672	0.020
細スピクラ	0.651	0.021
末梢集束	0.647	0.023
胸膜陥入	0.623	0.021
衛星病変(なし)	0.612	0.022
ノッチ	0.593	0.022
石灰化(なし)	0.533	0.023

考 察

肺野孤立性陰影の鑑別診断において最も問題となるのが肺癌と結核腫であるが、両者の画像による鑑別は特に小型例において必ずしも容易ではない。これは肺癌に特徴的とされる各種X線サインがこれらにおいて常に鑑別に有効とは限らないからであり、例えば胸膜陥入が結核腫においてもしばしば認められることは以前から指摘がある⁶⁾⁷⁾。またスピクラ、ノッチなどがやはり結核腫にみられることも日常よく経験するところである。とすれば、これらサインの診断有用性をある程度定量的に評価しておくことは必要でもあり有用でもあると思われる。

最も単純には、多数の肺癌例、結核例におけるサインの陽性率を調べ、例えばノッチは肺癌例に何%陽性、結核例に何%陽性というふうに決定できれば、感度、特異度が算出でき評価が可能になるように思われるが、こでもうひとつ、読影者による判断のばらつきという因子を考慮する必要がある。すなわちこれらサインはその病理学的実態はひとつであっても、X線撮影、フィルム系という媒体を通して不完全にしか表現されず、微妙な例においてはそのサインが陽性か否かについての判断は個人によって異なることがありえ、その場合読影者Aの判断は正しく読影者Bの判断は間違っているとは必ずしもいえない。ある程度のばらつきは、したがって初めから許容せざるを得ない。そのようなばらつきを包含して、初めてサインの有用性についての評価が成立するといえる。

無論、このばらつきには個人においては能力など、画像においては画質などが関与しうるので、極力このような因子を排除することは必要であり、前者は訓練、目合わせによって、後者は機器の改良によって、ある程度は可能になるとも考えられ、そのような努力は怠るべきではないが、さしあたり現時点で最も頻用されている conventional tomo を用い、一定水準以上の読影者が読影した場合の有用性は一度きちんと押さえておく必要があるであろう。

このような考えで、今回の研究を行った。その他、本研究では以下のことに注意を払った。

1) 症例の選択 ① 断層の画質良好な症例のみを選択した。正切の得られていない例、精細な読影に堪えない例は除外した。② 症例の構成比を実際の診療の場での遭遇頻度に近似させた。ただしその比は医療機関の性格によって異なるので、ここでは最終精検を引き受ける呼吸器専門病院での頻度とした⁸⁾⁹⁾。もし、この比が大幅に異なる場合、この研究の結果は一義的に適用できなくなることは注意を要する。③ その他なるべく選択バイアスがかからぬようにした。しかし確定診断を必須としたことから、必然的に全例気管支鏡施行例となり、そのためのバイアスは避けることはできなかった(後述)。

2) 読影者の問題 ① 読影に当たって、各サインの判定とは別に最終診断欄の記入を求め、各読影者ごとの正診率を算出した。その結果は、悪性正診 76.6% (S. D. 7.0%) 良性正診 73.3% (S. D. 10.3%) であり、陰影の大きさを考えると良好で、読影者の水準はまずまず高いとあってよい。② 小型陰影では微妙なレベルの所見判定が要求されるので、最終診断を知っている場合その判定がバイアスを受けることは十分ありうる。今回は多施設共同研究の形をとったので各読影者は結果を知らず、したがってこの問題はクリアーできた。③ 用語の内容についての理解の統一。各人の、例えばノッチという言葉についての理解が異なっていれば判断は当然ばらつき、その有用性を議論することには何の意味もなくなってしまう。われわれは先にこれらサインにつき諸家の言説を整理し、われわれとしての定義を定めた¹⁰⁾、本研究の参加者にはその内容を熟知してもらった。一応の統一は得られているものと思われる。

ROC 解析は最近放射線医学の領域で広く用いられる手法であるが、ある診断手段につき判断閾値を変え、その感度と特異度の trade off の関係を観察し、診断能力の優劣を見ようとするものであるが、多数の観察者の判断のばらつきを包含して評価でき、特定の観察者の偏りに左右されない客観的な評価に適した評価方法である^{1)~5)}。本研究では各サインを悪性の診断手段とみなし、判断閾値を4段階に設定し、多数の読影者の判断をプールして、ROC 曲線を描き、解析、処理を行った。

表4 所見の判定における読影者間のばらつき

	陽性率*		
	\bar{x}	σ	C. V.
輪郭不明瞭	52.9	12.3	23.3
淡さ	31.4	8.5	27.1
むら	47.2	15.4	32.7
粗スピクラ	36.4	9.2	25.4
気管支透亮	36.8	17.4	47.2
細スピクラ	33.4	21.2	63.6
末梢集束	33.6	15.9	47.2
胸膜陥入	35.0	12.7	23.2
衛星病変(なし)	74.7	10.8	14.6
ノッチ	42.6	14.0	32.9
石灰化(なし)	88.6	9.8	11.0

* 1人の読影者が そのサイン陽性と判定した症例数/64×100 (%)

ROC 曲線下の面積をパラメーターとして各サインの有用性を評価した結果、輪郭の不明瞭さ、淡さ、濃度のむらが比較的有用性が高いという結果になったが、これは、輪郭、癌：不明瞭、結核：明瞭、濃度、癌：淡い、結核、濃い、内部、癌：むらあり、結核：均一として従来理解され強調されてきたことを確認した結果となった。一方、ノッチ、スピクラ、胸膜陥入、気管支透亮などは通念に反し鑑別有用性は低いとの結果となった。この問題、および石灰化、衛星病変の低い値については以下に改めて検討する。

これを考えるためにまずサインごとの判定のばらつきを見ておく必要がある。読影者間の判定の不一致度を評価するには Nyboe らの方法があるが¹¹⁾、複雑で直観的には理解しにくい面もあるので、ここでは1つのサインにつき1人の読影者が陽性とした症例数を取り上げた(表4)。ノッチを例にとれば最も少なく採った人は19例、29.7%、最も多く採った人は42例、65.6%に陽性と判定しているが、以下%で表せば、平均(\bar{x})は42.6、標準偏差(σ)14.0、変動係数(C. V.)32.9である。

以下、主にばらつきを変動係数で見ると、輪郭不明瞭、淡さ、粗スピクラなどが少なく、逆に細スピクラ、末梢集束、気管支透亮などは大きい値を示した。この変動係数で表したばらつきと、W で表した診断有用性を対比すると(表5)、輪郭の不明瞭さ、淡さ、濃度のむら、は病理学的知識からも当然有用性が期待される所であるが、判断のばらつきも少なく、結果として良い診断能となったと推定される。ことに濃度(淡さ、濃さ)の判定は従来ばらつきが多いと考えられてきたが、経験を積んだ医師の間では意外にばらつかないようである。一方、気管支透亮、細かいスピクラなどは病理学的には当然高い有用性が期待されるはずであるにもかかわらず、判断

表5 各X線サインのW値への判定のばらつき寄与

	W	ばらつき (C. V.)
輪郭の不明瞭さ	0.776	23.3
淡さ	0.710	27.1
むら	0.698	32.7
粗スピクラ	0.677	25.4
気管支透亮	0.672	47.2
細スピクラ	0.651	63.6
末梢集束	0.647	47.2
胸膜陥入	0.623	23.2
衛星病変(なし)	0.612	14.6
ノッチ	0.593	32.9
石灰化(なし)	0.533	11.0

が読影者間でばらつくため低い有用性しか示さなかったと推測される。具体的にはこれらのサインは、断層の流れ像、あるいは境界の不鮮明さとの判断が個人間で分かれた可能性が考えられる。

ノッチについては判断のばらつきも問題であるが、これはやはり特異度の問題であろう。図2は結核腫のマクロ病理像であるが、複数の被包乾酪巣が融合して1つの病巣を形成するとき、ノッチと呼ぶほかない所見を呈し得ることが、この例から理解される。もう1つの要因として2cm以下の小病変においてノッチを捜すとき、悪性例において非常に微細なレベルで拾わざるを得ないので、そのようなわずかな凹みは、ある程度時間が経ち収縮した結核腫には上述のような機序でなくともかなり普遍的に観察されることも挙げねばならない。

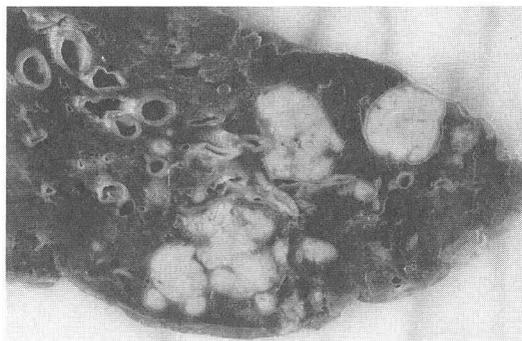


図2 結核腫(多発)の切除例。複数の結節が接合、融合している。X線的にノッチを呈しうることが理解される。

石灰化(の無いこと)および衛星病変(の無いこと)の低いW値は判断の一致度は良いだけに通念に反するが、これは以下のように解釈される。各々の中間閾値での“陽性”頻度を見ると、石灰化:癌4.3%,結核10.7%,衛星病変:癌16.0%,結核39.5%といずれも頻度は少ない。そのためROC曲線が対角線から離れず低い

値を示したと考えられる。このような現象はおそらく、前述のように研究対象を診断確定例に限ったため事実上気管支鏡施行例となり、その結果X線で容易に石灰化、衛星病変の見出される例は初めから除外されてしまったためであろう。すなわち選択バイアスによるものと考えられ、この両サインの確立された有用性を否定するものではない。

さて、このような形で、現時点で頻用されている conventional tomoを用いての各種X線サインの有用性を評価したわけであるが、輪郭の(不)明瞭さ、濃度、内部の均一さ(むら)、の3つについて従来からの評価を確認したこと、ノッチ、胸膜陥入は良性にも頻出し鑑別の有用性は低いということなどを明らかにした。今後の方向として、多変量解析を用いた計量化診断の試みがなされるべきであろうが、現時点では読影者間の判断のばらつきがサインによってははなはだしく、これがそのような診断法の普遍的有効性にとって大きな障害となっている。

現在、Computed Radiography, Xerotomography, 高分解能CTなどの新しい画像診断技術が開発されており、病変の病理形態をより忠実に反映できるとされるが¹²⁾¹³⁾、X線被曝量の問題、また高価格の問題などが普及の障害となっており、また必ずしもすべての点でconventional tomoより優れているともいえないが、このような新しい手段によって判定のばらつきが減少するかどうか、その場合これらサインの有用性がどうなるか、そして客観性の高い計量診断が可能になるのかどうかなどが今後の課題であろう。

結 論

- 1) 肺癌と結核腫との鑑別における各種X線サインの有用性を、ROC解析の手法を用いて評価した。
- 2) 肺癌を結核腫から鑑別する上で、輪郭の不明瞭さ、淡さ、内部のむら、が有用性が高かった。
- 3) ノッチ、胸膜陥入は結核腫にもしばしば陽性とされ、鑑別有用性は低いと思われた。
- 4) サインによっては読影者間の判断のばらつきが大きく、いかにしてこれを克服するかが今後の大きな課題と思われた。

本論文の要旨は、第64回日本結核病学会総会(1989年4月、大阪)において発表した。

文 献

- 1) 飯沼 武: 医用画像における臨床的有効度の評価 (2) ROC解析と意志決定, 核医学, 17: 1035~1043, 1980.
- 2) 飯沼 武, 遠藤直広, 鈴木隆一郎他: 胃癌のX線

- 診断における精度と画質の関係—100ミリミラーカメラによる胃 X 線診断の ROC 解析, 日本医放線会誌, 40 : 193~201, 1980.
- 3) Metz, C. E. : Basic Principles of ROC Analysis, Semin Nucl Med, 8 : 283-298, 1978.
 - 4) Swetz, J. A. : ROC Analysis Applied to the Evaluation of Medical Imaging Techniques, Invest Radiol, 14 : 109-121, 1978.
 - 5) Hanley, J. A., McNeil, B. J. : The Meaning and Use of the Area under the Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve, Radiol, 143 : 29-36, 1982.
 - 6) 沢田勤也, 関 保雄, 石田逸郎他 : 肺癌の鑑別診断としての肺結核症の検討, 日胸, 44 : 97~103, 1985.
 - 7) 荒井六郎, 林 清二, 沢村献児他 : 肺野末梢型小型肺癌の確定診断と鑑別診断, 日胸, 45 : 637~642, 1986.
 - 8) 荒井他嘉司, 平田正信, 木村荘一他 : 当院における肺野 coin lesion の現状分析, 気管支学, 4 : 333~338, 1982.
 - 9) 斎藤泰紀, 赤荻栄一, 佐藤博俊他 : 末梢病巣擦過法による銭型陰影の診断成績, 癌の臨床, 23 : 947~950, 1977.
 - 10) 青木正和, 守谷欣明, 徳田 均 : 肺癌 X 線診断シリーズ, I, 肺野部肺癌に特徴的な所見, 結核予防会, 東京, 1986.
 - 11) Nyboe, J. : Results of the International Study on X-ray Classification, Bull I. U. A. T., 41 : 115-129, 1968.
 - 12) 二見仁康, 江口研二, 池田茂人他 : 腫瘍径 2 cm 以下の肺野末梢部小型腺癌の xerotomogram による検討—非腫瘍性病変との対比—, 肺癌, 28 : 173~182, 1988.
 - 13) 伊藤茂樹, 石垣武男, 牧野直樹他 : 末梢肺野腫瘤病変の thin slice CT 像 (腫瘍辺縁像の病理組織像との対比), 日医放線会誌, 48 : 833~840, 1988.