


原著

非造影 dual energy CT 電子密度値を使用した
孤立性肺結節の良悪性鑑別

藤崎凌平^{1,2*}  川野真嗣³ 尻枝勝敏² 松井健紘² 小味昌憲² 佐藤勇一郎⁴
前田 亮⁵ 柳 重久⁶ 久家教幸⁷ 内山良一⁸ 東美菜子³

抄録

【目的】Dual energy CT (DECT) の開発により、形態学的特徴だけでなく広範な定量的情報も提供することが可能となった。本研究の目的は、DECT から得られる電子密度値を用いた孤立性肺結節 (solitary pulmonary nodule: SPN) の良悪性鑑別である。【方法】SPN と診断された画像データから、54 症例の DECT 画像を選択し、SPN の電子密度最大値を取得した。t 検定により、良悪性間の電子密度値を比較した。病理組織型間、組織学的サブタイプ間での比較をするために一元配置分散分析を行った。また、ロジスティック回帰分析を適用し、電子密度値に対する偏回帰係数を推定した。【結果】電子密度値は悪性 $3.56 \times 10^{20}/\text{mm}^3$ 、良性 $3.51 \times 10^{20}/\text{mm}^3$ であり有意に悪性が高かった ($p < 0.001$)。ROC 解析の結果、AUC は 0.77 であった。病理組織型間比較において、腺がんおよび扁平上皮がんでは有意に高かった ($p < 0.05$)。サブタイプ間では有意な差はみられなかった。ロジスティック回帰分析では、回帰係数は 1.24 ($p < 0.01$) であった。【結語】Dual energy CT によって得られる電子密度値は、SPN の良悪性鑑別に有用な定量指標となる可能性が示唆された。一方で、invasive mucinous adenocarcinoma など一部の病理型では例外的に低値を示す可能性があり、注意が必要である。

Key words: dual energy CT, electron density, solitary pulmonary nodule, lung cancer

緒言

肺がんは世界中で診断される最も一般的な悪性腫瘍であり、死亡率はすべてのがんの中で最も高い¹⁾。近年、医療、AI 技術の進歩、検診の増加などにより、孤立性肺結節 (solitary pulmonary nodule: SPN) の発見は、年々増加している²⁾。SPN は悪性腫瘍や、慢性炎症などの良性疾患などさまざまな要因によって生じ、一般的に単発病変で丸みを帯び、直径 3 cm 以下の結節影と定義されている³⁾。悪性の場合、早期の根治手術治療は予後改善に大きな影響をもたらし、生存率を延長さ

せるため、進行初期での評価が重要である。組織生検を用いることによる組織学的診断は、SPN の確定診断に対する最も正確な方法であるが、侵襲的であり、感染症や気胸などの合併症を引き起こす可能性がある。非侵襲的な SPN の診断は、高分解能 CT (high-resolution computed tomography: HRCT) を用いた結節密度と形態学、造影剤の増強の程度、および放射線科医の経験に基づくが、悪性と良性の画像所見は重複する部分が多い⁴⁾。以前の研究では、放射線科医による CT 画像を用いた従来の分析が肺結節の非侵襲的診断を可能にすることが示されている⁵⁾。また、良性結節と悪性結節の血流パターンの明確な違いにより、ダイナミック造影 CT で悪性結節と良性結節を区別するために役立つことが証明されている⁶⁻⁸⁾。しかしそれらのアプローチの精度は読影者の経験に依存し、造影 CT は患者への放射線被ばくの増加、造影剤アレルギーのある患者には使用できないという欠点がある。画像を構成している CT 値も定量値で使用するにはさまざまな制限がある。CT 値は光子の減弱と組織密度、またハードウェア、ソフトウェアの観点からのさまざまな要因によって変化する⁹⁾。これは物質の純粋な定量解析を行うにあたって問題である。したがって、SPN の良悪性を鑑別するための新たな手法を開発する必要がある。

Dual energy CT (DECT) は、近年の CT イメージング

論文受付：2025 年 1 月 16 日

論文受理：2025 年 5 月 10 日

¹ 宮崎大学大学院農学工学総合研究科物質・情報工学専攻

² 宮崎大学医学部附属病院放射線部

³ 宮崎大学医学部病態解析医学講座放射線医学分野

⁴ 宮崎大学医学部病理学講座腫瘍形態病態学分野

⁵ 宮崎大学医学部外科学講座呼吸器・乳腺外科

⁶ 宮崎大学医学部内科学講座呼吸器・膠原病・感染症・脳神経内科学分野

⁷ 純真学園大学保健医療学部放射線技術科学科

⁸ 宮崎大学工学部

* 連絡先著者：〒889-1692 宮崎県宮崎市清武町木原 5200

宮崎大学医学部附属病院放射線部 藤崎凌平

E-mail: ryohei_fujisaki@med.miyazaki-u.ac.jp

doi: 10.6009/jjrt.25-1557



本論文は、クリエイティブ・コモンズ CC-BY-NC-SA (表示-非営利-継承) 4.0 国際 の条件下で利用できる。

© 2025 日本放射線技術学会

の分野では新しい技術である。2種類のエネルギーを画像作成に使用することにより、物質固有のX線減弱曲線を作成することができ、腫瘍の形態学的特徴を示すだけでなく広範な定量的情報も提供する¹⁰⁾。以前の研究では、DECTパラメータであるヨウ素濃度 (iodine concentration: IC)、正規化ヨウ素濃度 (normalized iodine concentration: NIC) が肺がんを炎症から区別し、SPNの良悪性を判別することを可能にした¹¹⁻¹³⁾。これらの研究はすべて造影剤を使用し、ヨウ素増強に関連する定量的パラメータのみを調査しているが、DECTパラメータには他にも、カルシウム抑制画像、実効原子番号画像、電子密度画像などさまざまな組織組成画像を再構築できる¹⁴⁾。特に電子密度画像から得られる電子密度値は造影剤を使用せずとも、特定の位置に電子が存在する確率を反映しさまざまな種類の原子や化学結合、更には細胞性を表現できる可能性があることが報告されている^{15,16)}。また、撮像時点で定量的に組織の特徴を評価できるため、結節サイズの経時的変化を待つ従来のフォローアップと異なり、より早期に良悪性の鑑別に寄与する可能性がある。

SPNの良性結節と悪性結節の病理組織像は異なるものであり、細胞密度も異なる。実際に、悪性肺結節では腫瘍の増殖様式としてlepidic growthやhilic growthがみられ、腫瘍内の細胞量や間質構成の違いが病理組織学的に明らかとなっている¹⁷⁾。つまり、細胞性を表しているとされる電子密度値は良悪性で異なると推測される。本研究では、DECTから得られる電子密度値を用いて、SPNの良悪性鑑別の可能性を検討する。

1. 方法

1-1 対象患者

本研究は、宮崎大学医学部医の倫理委員会の承認を得た(研究番号: 0-1182)。2019年1月から2022年6月までにDECTによる術前CT検査を受けた208症例のうち、SPNの術前非造影胸部CTを撮影し、ランダムサンプリングした54症例を対象として、年齢、性別、体重、SPNサイズ、喫煙状況、結節の位置などの症例背景因子に関する臨床情報を取得した。除外基準は以下のとおりである。(1)20歳未満の症例は、小児では組織構造や肺の発達段階が成人と異なり、比較対象として適切でないと考え、除外した。(2)術前に放射線療法、化学療法、標的療法、または免疫療法を受けていた症例は、これらの治療により肺組織の性状や電子密度値に影響を及ぼす可能性があるため、除外した。(3)病理診断において石灰化を認めた症例は、石灰化により電子密度値が非生理的に上昇する可能性があり、定量評

価における妥当性を欠くと判断し、除外した。(4)肺内に他の炎症性疾患の診断名を有する症例は、慢性炎症に伴う組織変化によって悪性との鑑別が困難となる可能性があるため、除外した。(5)最大径が3cm以上の肺結節は、画像診断上「腫瘤(mass)」と分類され、SPNとしての定義³⁾から外れるため、対象から除外した。更にモーションアーチファクトを有する4症例も解析の対象外とした。

1-2 DECT プロトコル

すべての非造影胸部CT検査は、IQon Spectral CT (Philips Healthcare, Best, the Netherlands)を用いて取得された。スキャン範囲は、肺尖部の上部から肋骨下縁レベルまでであり、使用した撮影パラメータは以下のとおりである。コリメータ幅は64×0.625 mm、管電圧は120 kVp、自動管電流制御技術を使用、rotation time (s/rot)は0.33、dose right index 21、ピッチ0.969で吸気撮影を行った。撮影前に患者には息止めの説明をし、呼吸訓練を繰り返した。すべての画像において、表示されたcomputed tomography dose index volume (CTDI_{vol})、dose length product (DLP)を記録した。画像再構成は、display field of view (D-FOV) 350 mm、matrix size 512×512、slice thickness/interval (mm)は1.0/0.7で、すべての画像においてspectral再構成(dual energy再構成)を行い、Philips Healthcare社製専用ワークステーションIntelli Space Portal (ISP)を用いて電子密度画像を作成した。

1-3 電子密度値の計測

すべての電子密度画像は、SPNの電子密度値の測定を行うために、ISPからSYNAPSE VINCENT(富士フイルムメディカル、東京)へ送信された。本研究では、肺結節の描出および関心領域(volume of interest: VOI)設定を補助するために、同ソフトウェアの肺結節解析ツールを使用した。このツールは、CT画像上で自動的に肺結節を抽出し、結節の境界を強調することで、適切なVOI設定を容易にする機能を有する。54症例すべての電子密度画像に対しSPNを3次元的に観察し、筆頭著者(診療放射線技師6年目)と共著者の1人(日本医学放射線学会放射線診断専門医)が共同でVOIを設定した。すべての画像でウィンドウレベル(WL)とウィンドウ幅(WW)は、観察者が視認しやすいWL: 135、WW: 265に固定した。VOIは3次元すべての方向でSPNをすべて囲むように配置され、なるべく血管は避けた。得られたヒストグラムから、本研究では最大値を選択した。最大値はSPN内で最も細胞密度の高い領域を反映すると考えられ、腫瘍における高細胞密度部

位は診断上重要であることから、良悪性の鑑別において有用な指標になると判断した。先行研究においても、脳腫瘍において、電子密度の最大値が悪性度との相関を示す¹⁸⁾とされており、本研究でもその仮説に基づき最大値を採用した。得られた電子密度値は水に対する相対値で表示しており、定量評価を行うために次式を用いて絶対値表示に変換した。

電子密度(絶対値)

$$= (\text{Measured electron density value}/100) \times 3.34 \times 10^{20} \dots\dots\dots (1)$$

この際、水の電子密度値 $3.34 \times 10^{20}/\text{mm}^3$ については、Philips Healthcare 社の基準としている値を採用した。

1-4 統計解析

症例を特定することが可能な個人識別番号列を削除し、統計解析用データセットを作成した。フリーの統計解析ソフトウェアである R (version 4.2.2) を使用して、すべての統計・データ解析を行った。

a) 良性-悪性間の症例背景因子比較

症例背景因子のうち、連続型変数である年齢、体重、SPN サイズについては、等分散を仮定した対応のない *t* 検定により平均値の比較を行った。一方で、病理組織型、性別、喫煙歴、臨床症状(血痰、喀痰など)、粉塵曝露歴有無などの離散型変数については、分割表を用いた独立性検定により良性と悪性間の関連性を評価した。

b) SPN の良性-悪性間の電子密度最大値の平均値比較

先行研究によれば、正常リンパ節、肺転移リンパ節で電子密度値は $3.50 \times 10^{20}/\text{mm}^3$ 、 $3.47 \times 10^{20}/\text{mm}^3$ であり、その電子密度差 $0.03 \times 10^{20}/\text{mm}^3$ を有効な電子密度値の平均値比較のためのサンプルサイズ設計(第1種過誤: $\alpha=0.05$, 第2種過誤: $\beta=0.2$)における効果の差と仮定した¹⁹⁾。本研究対象から一部ランダムサンプリングした電子密度値の標準偏差 (standard deviation: SD) は 4.96×10^{18} であった。これらに基づいてサンプルサイズを推定したところ各群 14 症例以上必要とされ、本研究で有効なサンプルサイズを充足していることを確認した。等分散を仮定した対応のない *t* 検定により、良性と悪性間で電子密度最大値の平均値を比較した(有意水準: 上側 $\alpha=0.05$)。

c) 病理組織型間の電子密度値最大値の平均値比較

病理組織型間(良性 SPN, 肺腺がん, 肺扁平上皮がん, 転移性肺がん), および、肺腺がんの病理組織学的サブタイプ間(腺房型, 乳頭型, 充実型, 粘液産生型)での電子密度最大値の平均値の差の違いを比較するために一元配置分散分析 (ANOVA) を行った。病理組織

型の電子密度最大値の等分散性を確認した後に、すべての組み合わせにおける多重比較を行った。多重比較には、等分散性が確認されたため、Bonferroni 補正法による対比較 (pairwise comparison) として、各群間の *t* 検定を用いた。

d) 電子密度値による病理組織型判別精度, および悪性率の算出

応答変数を SPN の病理診断結果(良性=0, 悪性=1), 説明変数を電子密度値とした, 受信者操作特性 (receiver operating characteristic: ROC) 曲線, および曲線下面積 (area under the curve: AUC) による解析により病理診断結果の判別能評価を行った。Youden index を採用し病理組織型判別のための電子密度値カットオフ値を定義した。更にロジスティック回帰分析を適用し、電子密度と SPN の悪性度間には関連性がないという帰無仮説の下で、電子密度に対する偏回帰係数を推定した。ロジスティック関数は入力値を 0.0 から 1.0 の確率に変換するために使用され、偏回帰係数を用いれば測定した電子密度値より SPN の悪性リスクを算出できる。

2. 結果

2-1 線量

DECT の CTDI_{vol} 中央値は 12.1 mGy, DLP は 450.3 mGy であった。これらの値は、日本における診断参考レベル (diagnostic reference levels: DRLs) の胸部標準線量 CTDI_{vol} 13 mGy, DLP 510 mGy を下回っている。

2-2 患者

本研究に登録された 54 症例のうち、良性 SPN は 16 人、悪性 SPN は 38 人であった。そのうち、良悪性 SPN の病理組織学的タイプは次のとおりである。良性 SPN は、過誤腫、結核結節、肺内リンパ節、サルコイドーシス、肉芽腫、クリプトコッカス症、非定型抗酸菌症。悪性 SPN は、肺腺がん、肺扁平上皮がん、転移性肺がん。肺腺がんの病理学的サブタイプは、腺房型、乳頭型、充実型、粘液産生型であった。使用した症例の連続型変数背景因子を Table 1 に示す。良性 SPN のサイズは 14.1 mm, 悪性 SPN のサイズは 18 mm であり、有意差を認めた (#3)。離散型変数背景因子を Table 2, 3 に示す。33 個の SPN が肺の上葉に、3 個が右肺中葉に、18 個が肺の下葉に存在した。形態学的所見としては、悪性では、凹凸、毛羽立ち、胸膜陥入が有意差を認め (Table 3 #1, 2, 4), 良性では、円形が有意差を認めた (Table 3 #3)。

Table 1 Case background factors: continuous variables

#		Benign(SD)	Malignant(SD)	Mean difference	95% CI	p-value
#1	Age	70.8(4.16)	72.5(5.43)	1.7	-4.89-8.32	0.6
#2	Body weight [kg]	60.2(9.07)	59.5(12.3)	0.7	-5.62-6.98	0.83
#3	SPN size [mm]	14.1(11.3)	18(7.49)	4.1	1.23-6.90	<0.01

Table 2 Case background factors: discrete variables

#			Benign	Malignant	Odds ratio	95% CI	p-value
#1	Gender	Men	12	26	1.37	0.32-7.09	0.75
		Women	4	12			
#2	History of smoking	Yes	9	30	2.85	0.68-12.1	0.11
		No	7	8			
#3	Clinical condition	Yes	2	7	1.62	0.26-17.9	0.71
		No	14	30			
#4	Dust exposure history	Yes	1	3	1.28	0.09-71.9	1.00
		No	15	35			
#5	History of malignancy	Yes	4	12	1.38	0.32-7.09	0.75
		No	12	26			
#6	SPN location	Upper right	5	12	1.00	-	-
		Right middle	1	2	0.83	0.06-20.35	0.89
		Lower right	4	6	0.63	0.11-3.33	0.57
		Upper left	2	14	2.91	0.52-23.1	0.25
		Lower left	4	4	0.42	0.06-2.39	0.32

Table 3 Morphological assessment: discrete variable background factors

#			Benign	Malignant	Odds ratio	95% CI	p-value
#1	Roughness	Yes	1	20	16.0	2.06-733	<0.001
		No	15	18			
#2	Down feathers	Yes	1	18	12.9	1.67-597	<0.01
		No	15	20			
#3	Circular form	Yes	8	2	0.06	0.005-0.37	<0.001
		No	8	36			
#4	Pleural indentation	Yes	0	12	∞	1.43- ∞	<0.05
		No	16	26			
#5	Cuneiform	Yes	3	1	0.12	0.002-1.68	0.07
		No	13	37			
#6	Solitary shadow	Yes	2	5	1.06	0.15-12.4	1.00
		No	14	33			
#7	Spicula	Yes	3	6	0.81	0.14-5.79	1.00
		No	13	32			
#8	Ground glass	Yes	3	11	1.74	0.37-11.4	0.52
		No	13	27			
#9	Polygonal	Yes	1	2	0.84	0.04-52.4	1.00
		No	15	36			
#10	Fasciculate	Yes	3	14	2.49	0.54-16.0	0.34
		No	13	24			

2-3 電子密度値の定量分析

電子密度値の平均値は、良性 SPN $3.51 \times 10^{20}/\text{mm}^3$ (SD 5.29×10^{18})、悪性 SPN $3.56 \times 10^{20}/\text{mm}^3$ (SD 4.74×10^{18}) であり、良性 SPN に比べて悪性 SPN の電子密度値が高いことを示し、その差 0.05×10^{20} は統計的に有意であった (95% 信頼区間 [CI]: 2.13×10^{18} – 7.85×10^{18} , $p < 0.001$)。良悪性 SPN 病理組織像と CT 画像、電子密度画像の例を Fig. 1 に示す。良性 SPN の病理組織像所見では、線維化と軽度炎症細胞浸潤を示している。CT 値は 55 HU 程度、電子密度値 $3.48 \times 10^{20}/\text{mm}^3$ であった。悪性 SPN の病理組織所見では、乳頭状から腺管構造を示すがん細胞の増殖を伴っていた。CT 値は 59 HU 程度、電子密度値 $3.59 \times 10^{20}/\text{mm}^3$ であった。

病理組織像では、組織型ごとに特徴的な形態や細胞配列がみられた。Table 4 および Table 5 には、良性および悪性 SPN の病理組織型別における電子密度値の平均値の詳細を示している。

病理組織型別、肺腺がんの病理組織型サブタイプ別の電子密度値の分布を Fig. 2, 3 に示す。良性 SPN と悪性 SPN の病理組織型間のすべての組合せにおいて、電子密度値は悪性 SPN の方が平均値は高く、良性 SPN と腺がん、扁平上皮がん間の電子密度値の差については統計学的に明らかな差を認めることができた ($p < 0.05$)。肺腺がんの病理組織型サブタイプ間では、統計学的な有意な

差は認めることはできなかったが、腺房型が中央値は高く、粘液産生型が低い結果となった。

2-4 電子密度値による判別精度および悪性率

ROC 曲線を作成し、良悪性 SPN の電子密度値の判別能を求めた。AUC (95% CI) は、0.77 (0.630–0.917) と高い判別能となった。Youden index から求めた良悪性のカットオフ値は、 3.54×10^{20} となり、感度 73.7%、特異度 75.4% であった (Fig. 4)。ロジスティック回帰分析を適応し、電子密度値 0.01×10^{20} あたりの回帰係数を算出した結果、1.24 (95% CI: 1.09–1.45, $p < 0.01$) となった。電子密度値が 0.01×10^{20} 上昇すると悪性のリスクが 1.24 倍増加する結果となった。

3. 考察

DECT は、2 種のエネルギーを画像作成に使用することにより、物質固有の X 線減弱曲線を作成することができるため、CT 値の多くの問題点を解決する。DECT から得られる実効原子番号画像と電子密度画像は、CT 値を細分化し物質本来の原子番号、電子密度の解析を可能とする。本研究では、SPN の良悪性を鑑別するために、非造影 DECT イメージングにおける電子密度値の可能性について調査した。電子密度値は、電子の位置、分子の種類、およびその構造を反映する²⁰⁾。本研

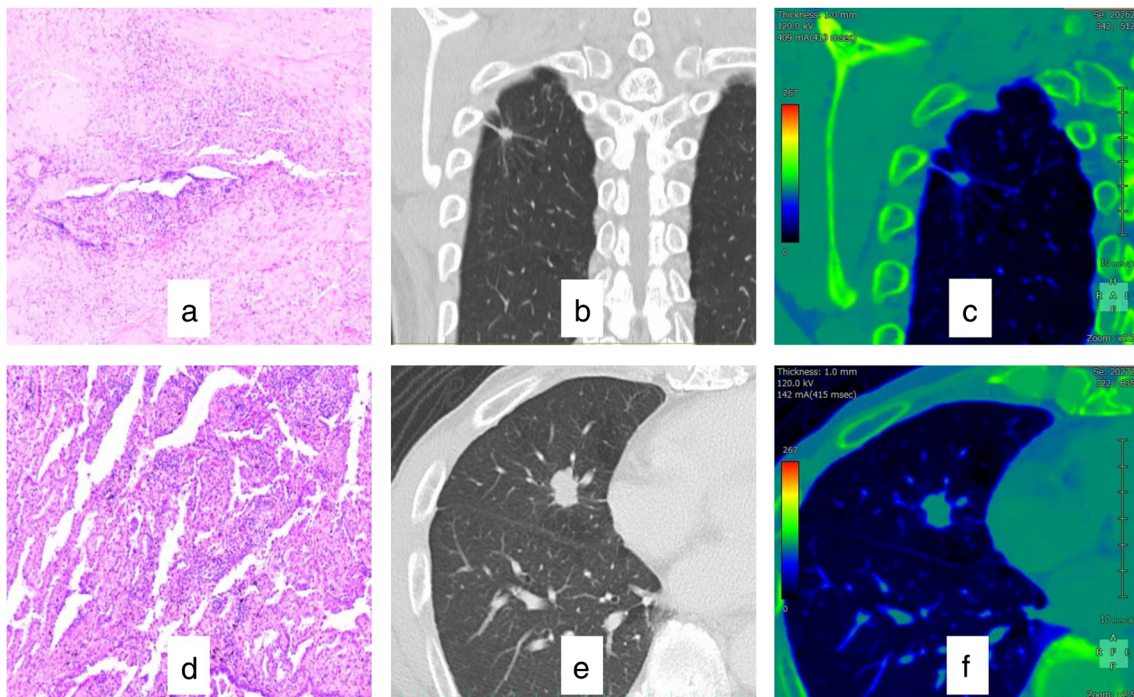


Fig. 1 Representative histopathological images, CT, and electron density images of benign and malignant SPN
a: Histopathological image of a benign SPN, showing fibrosis and lymphocytic infiltration. b: CT image of a benign SPN. c: Electron density image of a benign SPN. d: Histopathological image of a malignant SPN (papillary adenocarcinoma). e: CT image of a malignant SPN. f: Electron density image of a malignant SPN.

究において統計解析により、良性SPNと悪性SPNの電子密度最大値の間に有意な差が示された ($p < 0.001$)。また、Fig. 4の結果より、電子密度値を使用した良悪性の判別能は、ROC解析により、AUCは0.77 (95%CI:

Table 4 Average electron density values by histopathological type for benign SPN

#	Pathological histotypes	Electron density [$\times 10^{20}/\text{mm}^3$]
#1	Sarcoidosis	3.52
#2	Cryptococcus	3.45
#3	Tuberculosis	3.61
#4	Atypical mycobacterial infection	3.53
#5	Granuloma	3.52
#6	Intrapulmonary lymph node	3.48
#7	Pulmonary hamartoma	3.49

Table 5 Average electron density values by histopathological type for malignant SPN

#	Pathological histotypes	Electron density [$\times 10^{20}/\text{mm}^3$]
#1	Papillary adenocarcinoma	3.56
#2	Acinar adenocarcinoma	3.58
#3	Solid adenocarcinoma	3.56
#4	Invasive mucinous adenocarcinoma	3.52
#5	Squamous cell carcinoma, NOS	3.57
#6	Squamous cell carcinoma, keratinizing	3.55
#7	Squamous cell carcinoma, non-keratinizing	3.58
#8	Metastases to the lung	3.57

0.630–0.917), Youden index 法により算出したカットオフ値 3.54×10^{20} で判別した際の感度は73.7%, 特異度75.4%となり高い判別能を示した。この結果より、電子密度値はSPNの組織密度の違いを反映し、良悪性で値が異なると考えるが、Table 5の結果から invasive mucinous adenocarcinoma (IMA) がカットオフ値より低い結果となった。この腫瘍は粘液を産生する腫瘍であり、腫瘍組織中に粘液が多量に存在することで、相対的に細胞密度が低下し、電子密度値も低く測定される可能性がある。従来の研究においても、他の腺がんと比較して画像上の特性が異なることが報告されており、定量評価においても注意が必要とされている²¹⁾。したがって、電子密度値による良悪性の鑑別は有用ではあるが、IMAなど一部の病理型においては例外が存在する可能性があることに留意すべきである。

ロジスティック回帰分析を用いた電子密度値と悪性度の関係分析では、偏回帰係数1.24 (95%CI: 1.09–1.45, $p < 0.01$) となり、悪性度との強い関係を示した。この結果は、電子密度値が上がるほど悪性リスクが高まるため、電子密度値の把握をすることが重要であることを示している。また、将来的には電子密度値を使用した予後予測にも適応できる可能性がある。先行研究では、本研究と同様に電子密度値は組織学検査と関係があることが示されている。Kaichiらは、高悪性度神経膠腫と低悪性度神経膠腫を区別するための電子密度値の有効性を明らかにし、更にMIB-1 indexと電子密度値が相関関係にあることを示した¹⁸⁾。Yamamotoらは、電子密度画像と病理標本との比較により、高い電子密度値は細胞性の高い腫瘍領域でのみ発生することを明らかにし、電子密度画像使用下でのCTガイド下

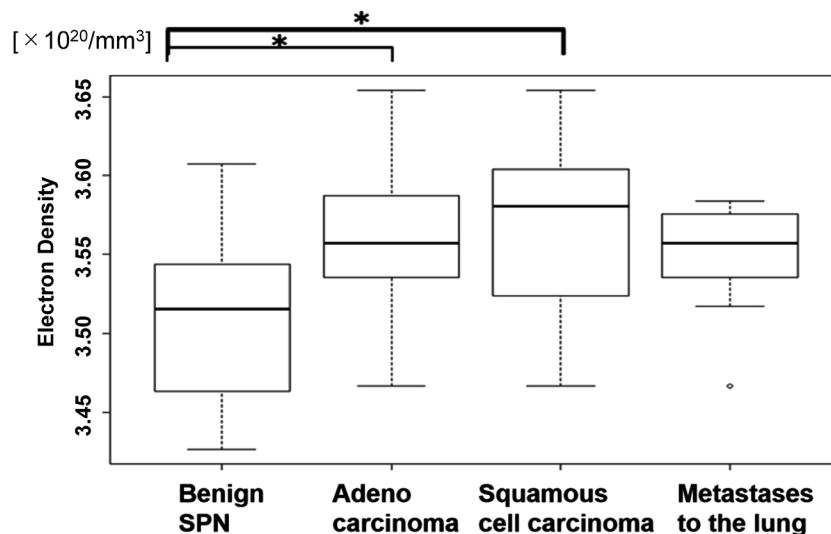


Fig. 2 Distribution of electron density values by histopathological type

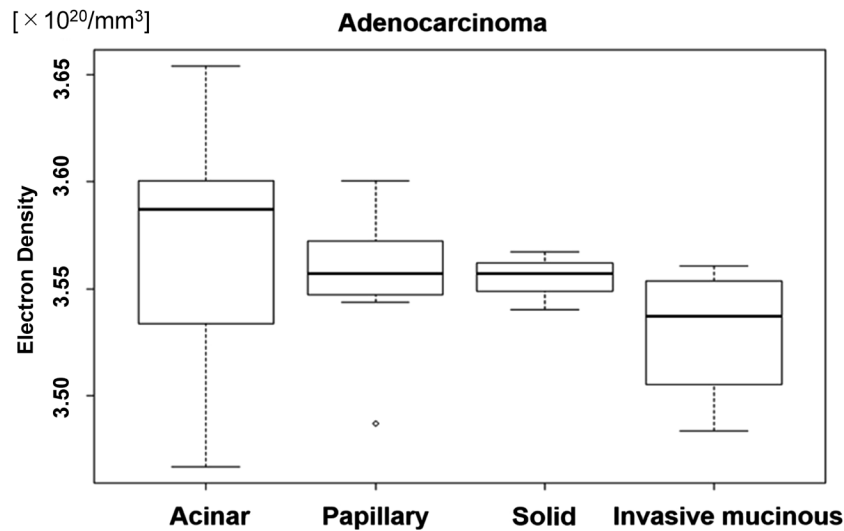


Fig. 3 Distribution of electron density values by histological subtype of lung adenocarcinoma

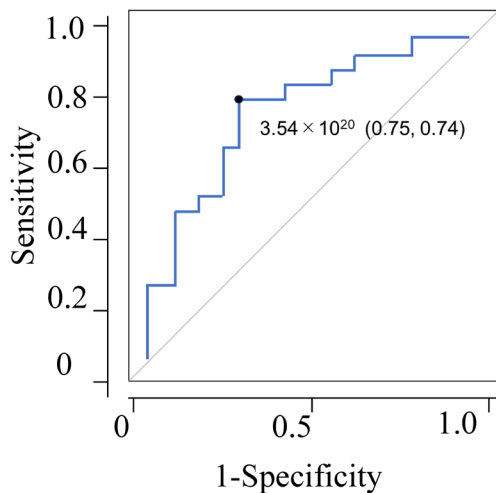


Fig. 4 ROC curve for differentiating benign and malignant SPN using electron density values

骨生検の有用性を示した²²⁾。これらの研究の考察として、人体の細胞に広くみられる分子共役系である核酸の影響があるとされている。核酸は分子内の結合距離が短いため電子密度値が高くなる²³⁾。肺がん細胞の大きさを電子顕微鏡写真によって測定すると、大部分のものは直径10~20 μm であって、健常な気管支肺胞系の上皮細胞より大きいと言われており、核・細胞質比は大きくなる²⁴⁾。したがって、悪性のSPNは良性SPNの密度を超えて核酸の密度を増加させていることが示唆され、線維化や炎症細胞の多い良性SPNから細胞密度の高い悪性SPNを判別することができる可能性がある。肺腺がんは組織型ごとに細胞の形態、分布、配列は異なる²⁵⁾。つまり組織サブタイプ別に電子密度値も異なる可能性がある。しかし、本研究では有意な差は得られ

なかった。この結果は、電子密度値が悪性SPNの高細胞密度内での悪性同士の判別に至るまでの有意な電子密度の差が得られなかったためと考えられる。本研究の解析方法では電子密度値の最大値のみ測定に使用しており、他の電子密度平均値や、最低値、ヒストグラム解析やradiomics解析など多くの変数を用いれば差がでる可能性はあると考えられる。更に、電子密度値は撮像時点で定量的な評価が可能であることから、結節の経時的変化を待つことなく、良悪性の鑑別に貢献できる可能性がある。今後はサイズフォローとの比較や、経時的な変化を含めた前向き研究によって、診断のタイミングや精度における臨床的有用性を検証していく必要がある。

本研究で得られた症例を詳しく観察すると、良性SPNでは結核腫の電子密度値が高い結果になった (Table 4 #3)。この結果は、細胞密度を反映しているとされるMRIより得られる apparent diffusion coefficient (ADC) マップの良悪性SPN鑑別の結果と同じ結果となった²⁶⁾。最近ではADC値の測定が組織性状の評価に役立つといわれている。悪性腫瘍は一般的に正常組織や良性腫瘍に比べて細胞径が大きくかつ細胞密度が高いため、細胞外腔が狭小化され、その間質腔に存在する水分子は拡散が制限されADC値が低くなるとされている。肺結節でのADCマップの先行研究では、肺結核、非結核性マイコバクテリア症、サルコイドーシス、肺膿瘍などは拡散制限を示す。これらの結果は、その高い粘性と高分子を含む組織環境によって引き起こされる可能性がある。本研究も結核病変が高電子密度を示した点、同じ細胞密度を反映している可能性があるという点から、電子密度画像はADCマップと逆相関する可能性が示唆される。しかし、本研究では、サルコイ

ドーシスの電子密度値は他の良性疾患と同程度の範囲内であり、特異的に低い傾向はみられなかった。先行研究では、サルコイドーシスも ADC マップにおいて拡散制限を示すとされているが、本研究では結核と比較して電子密度値はやや低い結果となった。この違いは、結核とサルコイドーシスの組織構成の違いに起因する可能性がある。結核では慢性的な炎症に加えて、壊死性の肉芽腫や線維化が高度にみられる傾向があり、それにより実質的な細胞密度や組織密度が高くなっている可能性がある²⁷⁾。一方、サルコイドーシスでは非乾酪性肉芽腫を主体とし、比較的構造が緩やかで、線維化や細胞密度の強い集中性は限定的であることから、電子密度値が結核よりも低くなった可能性がある²⁸⁾。このことは、電子密度が単に拡散制限と一致するわけではなく、組織内の構造密度や細胞の配列、核密度など、より複合的な組織構築の反映である可能性が示唆される。

本研究のリミテーションは、単一施設・単一装置による後ろ向き研究であり、更に dual layer 方式の DECT のみを用いている点から、選択的バイアスが生じた可能性がある。また、良性群の症例数が限られており、特に良性 SPN に含まれる一部の病理型では症例数が非常に少ないため、疾患ごとの詳細な統計比較を行うことが困難である。そのため、本研究の結果はあくまでも良性群全体と悪性群全体の傾向比較に基づくものであり、個別疾患間の電子密度値の差異についての詳細な解析には制限があることに留意が必要である。更に、IMA などの特定の病理型では、本研究で設定したカットオフ値以下の電子密度値を示す症例もみられたため、

すべての病理型において普遍的な診断精度を示すものではない可能性がある。今後は、他施設・多施設共同での検証と、より多様な機器・撮像条件を用いた研究の実施が望まれる。

4. 結 語

非造影 DECT から得られる電子密度値を用いて、SPN の良悪性を AUC 0.77 の精度で判別できる可能性が示された。特に最大値を指標とすることで、造影剤を用いずに高細胞密度領域の情報を捉えることができ、定量的かつ非侵襲的な診断補助手段となり得る。更に、電子密度値は撮像時点での評価が可能であり、従来のサイズフォローが困難な症例においても、良悪性鑑別の一助となる可能性がある。

ただし、IMA など一部の病理型では例外的に低値となる傾向があり、電子密度値による判別が困難となる可能性がある点には注意が必要である。

本研究の要旨は、第 79 回日本放射線技術学会総会学術大会 (2023 年, 神奈川) で発表した。

研究助成金

本研究は日本放射線技術学会九州支部の研究助成を受けた。

利益相反

筆頭著者および共著者全員に開示すべき利益相反はない。

参考文献

- 1) Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics 2022. *CA Cancer J Clin* 2022; 72: 7–33.
- 2) Silva M, Milanese G, Ledda RE, et al. Screen-detected solid nodules: from detection of nodule to structured reporting. *Transl Lung Cancer Res* 2021; 10: 2335–2346.
- 3) Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, et al. Fleischner society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008; 246: 697–722.
- 4) Gould MK, Donington J, Lynch WR, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143: e93S–e120S.
- 5) Snoeckx A, Reyntiens P, Desbuquoit D, et al. Evaluation of the solitary pulmonary nodule: size matters, but do not ignore the power of morphology. *Insights Imaging* 2018; 9: 73–86.
- 6) Swensen SJ, Morin RL, Schueler BA, et al. Solitary pulmonary nodule: CT evaluation of enhancement with iodinated contrast material—a preliminary report. *Radiology* 1992; 182: 343–347.
- 7) Swensen SJ, Brown LR, Colby TV, et al. Pulmonary nodules: CT evaluation of enhancement with iodinated contrast material. *Radiology* 1995; 194: 393–398.
- 8) Zhang M, Kono M. Solitary pulmonary nodules: evaluation of blood flow patterns with dynamic CT. *Radiology* 1997; 205: 471–478.
- 9) 木暮陽介, 北川久, 萩原芳広, 他. 比べて理解 CT 検査 & MRI 検査. ビラールプレス, 東京, 2018.
- 10) Goo HW, Goo JM. Dual-energy CT: new horizon in medical imaging. *Korean J Radiol* 2017; 18: 555–569.
- 11) Hou WS, Wu HW, Yin Y, et al. Differentiation of lung cancers from inflammatory masses with dual-energy spectral CT imaging. *Acad Radiol* 2015; 22: 337–344.
- 12) Zhang Y, Cheng J, Hua X, et al. Can spectral CT imaging improve the differentiation between malignant and benign solitary pulmonary nodules? *PLoS One* 2016; 11: e0147537.
- 13) Zhu B, Zheng S, Jiang T, et al. Evaluation of dual-energy and perfusion CT parameters for diagnosing solitary pulmonary nodules. *Thorac Cancer* 2021; 12: 2691–2697.

- 14) Johnson TRC. Dual-energy CT: general principles. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 199: S3–S8.
- 15) Landry G, Reniers B, Granton PV, et al. Extracting atomic numbers and electron densities from a dual source dual energy CT scanner: experiments and a simulation model. *Radiother Oncol* 2011; 100: 375–379.
- 16) van Abbema JK, van der Schaaf A, Kristanto W, et al. Feasibility and accuracy of tissue characterization with dual source computed tomography. *Phys Med* 2012; 28: 25–32.
- 17) Yang ZG, Sone S, Takashima S, et al. Small peripheral carcinomas of the lung: thin-section CT and pathologic correlation. *Eur Radiol* 1999; 9: 1819–1825.
- 18) Kaichi Y, Tatsugami F, Nakamura Y, et al. Improved differentiation between high- and low-grade gliomas by combining dual-energy CT analysis and perfusion CT. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e11670.
- 19) Nagano H, Takumi K, Nakajo M, et al. Dual-energy CT-derived electron density for diagnosing metastatic mediastinal lymph nodes in non-small cell lung cancer: comparison with conventional CT and FDG PET/CT findings. *AJR Am J Roentgenol* 2022; 218: 66–74.
- 20) Domingo LR. Molecular electron density theory: a modern view of reactivity in organic chemistry. *Molecules* 2016; 21: 1319.
- 21) Mizuno T, Usuda K, Tanaka M, et al. Clinical usefulness of FDG-PET/CT in invasive mucinous adenocarcinoma of the lung. *Anticancer Res* 2017; 37: 1537–1542.
- 22) Yamamoto S, Kamei S, Tomita K, et al. CT-guided bone biopsy using electron density maps from dual-energy CT. *Radiol Case Rep* 2021; 16: 2343–2346.
- 23) Callis PR. Electronic states and luminescence of nucleic acid systems. *Annu Rev Phys Chem* 1983; 34: 329–357.
- 24) 源河圭一郎. 人の肺癌細胞の電子顕微鏡的研究. 京都大学結核胸部疾患研究所紀要 1968; 1: 200–239.
- 25) 国村利明, 尾松睦子. 肺がんの病理診断および細胞診断の実際. 昭和医会誌 2011; 71: 116–126.
- 26) Usuda K, Iwai S, Yamagata A, et al. How to discriminate lung cancer from benign pulmonary nodules and masses? Usefulness of diffusion-weighted magnetic resonance imaging with apparent diffusion coefficient and inside/wall apparent diffusion coefficient ratio. *Clin Med Insights Oncol* 2021; 15: 11795549211014863.
- 27) James DG. A clinicopathological classification of sarcoidosis. *Postgrad Med J* 2007; 83: 762–770.
- 28) Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2153–2165.

Differentiation of Solitary Pulmonary Nodules from Benign to Malignant Using Non-contrast Dual Energy CT Electron Density Values

Ryohei Fujisaki,^{1,2}  Masatsugu Kawano,³ Katsutoshi Shirieda,² Takehiro Matsui,² Masanori Komi,² Yuichiro Sato,⁴ Ryo Maeda,⁵ Shigehisa Yanagi,⁶ Noriyuki Kuga,⁷ Yoshikazu Uchiyama,⁸ and Minako Azuma³

¹ Department of Materials and Information Engineering, Graduate School of Agricultural Engineering, University of Miyazaki

² Radiology Division, University of Miyazaki Hospital

³ Department of Radiology, Division of Pathophysiology, Faculty of Medicine, University of Miyazaki

⁴ Department of Pathology, Division of Tumor Morphology and Pathophysiology, Faculty of Medicine, University of Miyazaki

⁵ Department of Thoracic and Breast Surgery, Faculty of Medicine, University of Miyazaki

⁶ Department of Neurology, Respiriology, Endocrinology, and Metabolism, Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Miyazaki

⁷ Department of Radiological Science, Faculty of Health Sciences, Junshin Gakuen University

⁸ Faculty of Engineering, University of Miyazaki

Received January 16, 2025; Revision accepted May 10, 2025

Abstract

Purpose: The development of dual energy CT (DECT) has made it possible to provide not only morphological characteristics but also a wide range of quantitative information. The purpose of this study is to differentiate between benign and malignant solitary pulmonary nodules (SPN) by using electron density values obtained from DECT. **Methods:** From the image data diagnosed as SPN, DECT images of 54 cases were selected, and the maximum electron density values of SPN were obtained. Electron density values were compared between benign and malignant cases by *t*-test. Comparisons between histopathological types and histological subtypes were performed by ANOVA. Logistic regression analysis was also applied to estimate the partial regression coefficients on electron density values. **Results:** Electron density values were $3.56 \times 10^{20}/\text{mm}^3$ for malignant and $3.51 \times 10^{20}/\text{mm}^3$ for benign, with malignancy being significantly higher ($p < 0.001$). ROC analysis showed that the AUC was 0.77. In a comparison between histopathologic types, electron density values were significantly higher for adenocarcinoma and squamous cell carcinoma ($p < 0.05$). There were no significant differences among subtypes. Logistic regression analysis showed a regression coefficient of 1.24 ($p < 0.01$). **Conclusion:** Electron density values obtained from dual energy CT may serve as a useful quantitative parameter for differentiating between benign and malignant SPN. However, attention should be paid to certain histological subtypes, such as invasive mucinous adenocarcinoma, which may exhibit exceptionally low values.

Key words: dual energy CT, electron density, solitary pulmonary nodule, lung cancer