



Title	Quantitative assessment of mammographic density and breast cancer risk for Japanese women
Author(s)	古妻, 康之
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/48979
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名 古 妻 康 之

博士の専攻分野の名称 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 第 2 1 8 3 7 号

学 位 授 与 年 月 日 平成 20 年 3 月 25 日

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第 4 条第 1 項該当
医学系研究科臓器制御医学専攻

学 位 論 文 名 Quantitative assessment of mammographic density and breast cancer risk for Japanese women
(閉経後日本人女性のマンモグラフィにおける乳腺濃度と乳癌罹患リスクに関する研究)

論 文 審 査 委 員 (主査)
教 授 野口眞三郎
(副査)
教 授 中村 仁信 教 授 木村 正

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

近年日本人女性における悪性疾患では乳癌の罹患率が最も高く、死亡者数も増加の一途をたどっている。乳癌死亡を減らすためには、ハイリスク群を同定し、綿密なスクリーニングによる早期発見や予防的処置を講ずる必要がある。

乳癌リスクを評価する方法の一つにマンモグラフィにおける乳腺濃度があり、1976 年に Wolfe が目視分類による評価法を報告して以来多くの報告がなされてきた。しかしそのほとんどが欧米人を対象としたものであり、日本人女性に関する研究は極めて少ない。また、マンモグラフィの撮影条件による影響を回避するために客観的に乳腺濃度を評価することも必要である。そこで本研究では、まず日本人女性のマンモグラフィにおける乳腺濃度を客観的に評価するために、コンピュータによる解析を行うためのソフトウェアを新たに開発し、次いで、これを用いたケース・コントロールスタディにより、乳腺濃度と乳癌リスクの関係を明らかにすることを目的とした。

〔 方 法 〕

1) 乳腺濃度の客観的評価法の開発

8 bit、200DPI のグレースケール条件でスキャナを用いてマンモグラムをデジタル化し、乳腺部分の乳房全体に対する面積比を測定して乳腺濃度とした。測定には日本でのマンモグラフィ検診において必ず撮影される MLO view を用いた。コンピュータに取り込んだマンモグラムから大胸筋部と乳房部を切り出し、次いで乳房内の乳腺部分を抽出して面積比を計算した。

乳腺部分の抽出に際しては、マンモグラフィ撮影時の自動露出補正が問題となるため、抽出条件を標準化する必要がある。そこで、大胸筋の領域において横軸に輝度値 (256 階調)、縦軸に対応する画素値をとったヒストグラムを作成し、このヒストグラムから大胸筋の平均輝度値を求め、さらに、case 群、control 群から 30 症例ずつ計 60 症例をランダムに選択し、それら全体の平均大胸筋輝度値を求めたところ 100 であった。次にこの 100 という大胸筋輝度値を持つマンモグラムから、乳房領域のヒストグラムにおける乳腺領域を示すカットオフ値を 70 と決定した。個々のマンモグラムにおけるカットオフ値は、それぞれの大胸筋の平均輝度値と全体の平均輝度値 (100) の差で補正して

決定し、それを用いて個々の乳腺部の乳房に対する面積比を計算した。

2) ケース・コントロールスタディ

閉経後の日本人女性における乳腺濃度と乳癌罹患リスクの関係を調べた。ケースには 1999 年から 2003 年に当科において手術を試行された原発性乳癌患者（205 例）の健常側マンモグラムを用いた。コントロールには、同時期に大阪市内の検診施設で過去 3 年間に 2 回以上のマンモグラフィ検診を受けて異常が無かった健常女性（223 例）のマンモグラムを左右ランダムに選択して用いた。また、疫学背景因子として年齢、閉経後経過年数、乳癌家族歴、出産歴、BMI を調べた。乳腺濃度の評価は以下の 2 つの方法により行った。

①目視による評価

マンモグラフィ読影資格を有する 2 名の医師により、Wolfe 分類に基づいて、ほとんど乳腺組織を認めない N1 から極めて濃度の高い DY までの 4 段階評価を行い、ケース、コントロールとも 4 群に分類した。

②コンピューターによる評価

新たに作成したコンピューターソフトウェアを用いて、前述の方法で乳腺濃度を測定した。コントロール群を乳腺濃度によって各群同例数になるよう 5 群に分け、それぞれの群に対応する乳腺濃度に従ってケースを 5 群に分類した。

〔 成 績 〕

目視法による評価では 1 名の医師の評価において、疫学因子を調整した場合最も濃度の高い（DY）群は最も低い（N1）群に対して 4.24 倍の乳癌リスクであった（ $p < 0.05$ ）。しかし他方の医師の評価では有意差は無く、読影医師間により結果が異なり、目視法では客観性に問題があることが判明した。

コンピューターを用いた評価では、乳腺の濃度で 5 段階にケースとコントロールを分類したところ、最も乳腺濃度の高い群は、最も低い群に対して乳癌罹患リスクが 3.02 倍（ $p < 0.01$ 、疫学因子調整後）と有意に高かった。また、最も乳腺濃度の高い群とそれ以外のすべての群の比較においても、2.81 倍（ $p < 0.01$ 、疫学因子調整後）と有意に高いリスクを示すことが判明した。

乳腺濃度の高い女性と低い女性に発生した乳癌の臨床病理学的特徴（腫瘍径、リンパ節転移、組織学的異型度、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、HER2 増幅等）に差があるかどうかを検討したが、すべての因子において有意差は認められなかった。

〔 総 括 〕

新たに開発したコンピューターソフトウェアを用いた客観的評価により、閉経後日本人女性においても乳腺濃度と乳癌罹患リスクは有意に相関していることが判明した。本法を用いたマンモグラフィの乳腺濃度測定は乳癌罹患リスク評価に有用であることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究では、まず、撮影条件が異なるマンモグラムを用いても客観的に乳腺濃度を正確に評価し得るソフトウェアが開発され、次に、そのソフトウェアを用いて、閉経後日本人女性のマンモグラフィにおける乳腺濃度と乳癌罹患リスクの関係を明らかにすべく case-control study (case : 205 症例 control : 223 症例) が実施された。本ソフトウェアで乳腺濃度を 5 段階に分けた場合、乳腺濃度の最も高い女性はそれ以外の女性に比して、他の疫学的因子を調整した後にも有意に乳癌罹患リスクが高い (2.81 倍) ことが明らかになった。一方、乳腺濃度を 2 名の医師が目視で評価した場合 (WOLFE 分類)、乳癌罹患リスクに関する結果は一致せず目視による乳腺濃度の評価の難しさが再確認された。

閉経後日本人女性と対象として、マンモグラフィにおける乳腺濃度と乳癌罹患リスクの相関を独自に開発したソフトウェアを用いて明らかにした本研究は、今後の乳癌検診の効率化への応用が期待され、学位の授与に値すると考えられる。