原著

乳腺含有率の推定および推定値に対する年齢階級と
圧迫乳房厚の統計的影響関係の分析論文受付
2002年11月28日論文受理
2003年4月30日Code Nos. 820
862

大森直樹・芦田健次・藤田 修

大阪医科大学附属病院放射線科

緒言

マンモグラフィにおける乳癌の検出率が、被検者の乳腺実質量に影響されることは、すでにWolfe¹⁾や宮城²⁾によって指摘されており、マンモグラフィガイドライン³⁾でも、乳腺実質の量と分布を、病変が正常乳腺に隠される危険性の程度として評価している。さらに、Sobol⁴⁾は平均乳腺線量の算出過程において、乳腺含有率を必要な変数として挙げている。これらの指摘は、病変検出能や被曝線量の評価において、乳腺含

有率が考慮すべき重要な因子であることを示唆している。したがって、乳腺含有率の実態を把握することは、マンモグラフィ研究において重要な意義を有すると考えられる。Wolfe⁵⁾は、マンモグラフィにおける乳腺実質量の視覚的分類と発癌リスクとの関係を検討した研究のなかで、乳腺実質量が加齢とともに減少する傾向にあることを指摘している。またGeise⁶⁾は、乳腺含有率と乳房撮影時の圧迫乳房厚(compressed breast thickness: 以下, CBT)との統計的な関係から、

Estimation of Glandular Content Rate and Statistical Analysis of the Influence of Age Group and Compressed Breast Thickness on the Estimated Value

NAOKI OHMORI, KENJI ASHIDA, and OSAMU FUJITA

Department of Radiology, Osaka Medical College Hospital

Received Nov. 28, 2002; Revision accepted April 30, 2003; Code Nos. 820, 862

Summary

Because the glandular content rate is an important factor in evaluating breast cancer detection and average glandular dose, it is important in mammography research to estimate and analyze this rate. The purpose of this study was to obtain a formula for statistical estimation of the glandular content rate, to clarify statistically the influence of age group and compressed breast thickness (CBT) on estimating the glandular content rate, and to show statistically the general relation between glandular content rate and the factors of age and CBT. The subjects were 740 Japanese women aged 20-91 years (mean $\pm$ SD: 48.3 $\pm$ 12.8 years) who had undergone mammography. In our study, the glandular content rate was statistically estimated from age group, mAs-value, and CBT when subjects underwent mammography, from a phantom simulation, and from MR images of the breast. In addition, multivariate analysis was carried to examine statistically the influence of age group and CBT on glandular content rate. The mean glandular content rate as estimated by age group was as follows: 35.6% for those in their 20s, 33.4% in the 30s, 27.5% in the 40s, 23.8% in the 50s, and 21.8% in those 60 and over. The rate for the subjects as a whole was 27.1%. This study indicated that overestimation occurred if the estimated value of the glandular content rate was not corrected in the 3D-measurement by MRI. In addition, this study showed that the statistical influence on glandular content rate was significantly larger for CBT than age.

Key words: Mammography, Glandular content rate, Age group, Compressed breast thickness, Magnetic resonance imaging (MRI)

別刷資料請求先: 〒569-8686 高槻市大学町 2-7
大阪医科大学附属病院 放射線科 大森直樹 宛

負の相関性が認められることを示している。しかし、乳腺含有率を年齢要因とCBT要因から推定し、乳腺含有率と両要因との間にどのような影響関係が認められるのかを、統計的に分析した報告はほとんどみられず、包括的な理解を困難にしている現状がある。そこで本研究では、対象群の年齢階級と乳房撮影条件、および自作ファントムによるシミュレーション実験と対象群の一部に実施された乳腺MRI(magnetic resonance imaging)の画像より、年齢階級とCBTを要因として、統計的に乳腺含有率を推定する関係式を求めた。さらに多変量解析によって、乳腺含有率に対する年齢階級とCBTとの影響関係を分析し考察したので報告する。

1. 対 象

1997年12月から1998年11月までに、当院で乳房撮影を受けた被検者のうち、撮影時の管電圧、ターゲット、フィルタの組み合わせが同一であった740症例(20～91歳、平均年齢：48.3±12.8歳)を対象とした。男性、授乳期女性、およびホルモン療法中の患者は対象に含めず、分析は頭尾方向撮影に限定した。

2. 方 法

2-1 対象への乳房撮影

乳房撮影装置はSenographe DMR(GE横河メディカルシステム株式会社製)が使用された。自動露出制御(automatic exposure control：以下、AEC)は、管電圧、ターゲット、フィルタの自動選択が可能な3種類のAOP(automatic optimization of parameter)モード⁷⁾のうち、コントラストを優先するアルゴリズムを選択した結果、管電圧が25kV、ターゲットとフィルタがいずれもモリブデンとなった症例を対象とした(全体の92%)。ただし、乳房圧迫圧は100Nで撮影された。

2-2 各年齢階級におけるCBTとmAs値間の統計的関係の推定

対象の年齢階級別に、CBTと管電流時間積値(以下、mAs値)との関係を、多項式による非線形回帰分析で推定した。対象の年齢階級は、20歳代、30歳代、40歳代、50歳代、60歳以上の5階級に分類した。本研究では、mAs値に対する変数操作を行い、「mAs値の対数をCBTで除した値」を従属変数として扱った。非線形回帰分析は、多項式の次数を2～7次まで1次ずつ増やして分析した。この結果から、最も合理的な回帰精度を与える多項式の次数を決定し、年齢階級別に回帰式を求めた。多項式の次数に対する妥当性は、決定係数により評価した。ただし、決定係数は、各年齢階級における標本数の相違を考慮して、自由度調整済み決定係数(以下、 R^{*2})とした。

2-3 ファントムによるシミュレーション実験

Senographe DMRにおける、乳房撮影条件(CBT, mAs値)と乳腺含有率との関係式を得るため、自作のwater/fatファントムを使用してシミュレーション撮影を行った。

シミュレーションに使用したwater/fatファントムは、100×200×100mm、壁厚2mmで、上部が開いたアクリル製容器に、生理食塩水($\rho=1.006\text{g/ml}$ at 20°C)および純度100%のコーンオイル($\rho=0.96\text{g/ml}$ at 20°C)を注入した後、自然分離するまで放置し、2層化したものである。アクリル容器底面の壁厚2mmは、近似的にX線の入射方向に対する前後の皮膚層(各1mm)に対応していると仮定した。また、今回のシミュレーションでは、Stanton⁸⁾およびSato⁹⁾の方法に従い、皮膚層と皮下脂肪層の合計を5mmとして定数化した。この場合、皮下脂肪層は4mmとなるため、前後の皮下脂肪層を考慮し、2倍の8mm厚のコーンオイル層を皮下脂肪層として付加した(Fig. 1)。以上より、CBTに相当するファントム厚(phantom thickness：以下、PT)は(1)式に示すように、コーンオイル層： d_1 (mm)、生理食塩水層： d_2 (mm)、および皮下脂肪層：8mmとアクリル容器の壁厚：2mmを合計した厚さとなる。

$$PT=(d_1+d_2)+10 \quad \cdots \cdots \cdots (1)$$

皮下脂肪層に相当する8mm厚のコーンオイル層を除いた、生理食塩水とコーンオイルの全注入量に対する生理食塩水の比率を、模擬的乳腺含有率[simulated glandular content rate：以下、SGC(%)]として定義した。ここで、生理食塩水層とコーンオイル層の底面積は同一かつ一定であるので、SGC(%)は(2)式に示すように、両層の厚さの和に対する生理食塩水層の厚さの百分率として求めた。

$$SGC(\%)=\{d_2/(d_1+d_2)\} \cdot 100 \quad \cdots \cdots \cdots (2)$$

ファントム厚：PT=10, 20, 30, 40, 50, 60mmに対して、それぞれSGC(%)を0%から100%まで10%ずつ変化させてシミュレーション撮影を行い、各mAs値を測定した。mAs値の測定結果をもとに、PTとSGC(%)との関係式を線形回帰分析によって求めた。管電圧、ターゲット、フィルタは対象群の撮影と同一とし、厚さ2mmのポリカーボネイト製の圧迫板も付加した(第1半価層：0.320mmAl)。移動グリッド(31lp/cm, 5:1)を内蔵したカセットホルダには、臨床で使用しているカセットにフィルムを入れて装填した。使用したフィルム、スクリーン、カセットは、それぞれUM-MA HC, UM MAMMO Fine, EC-MA(富

Fig. 1 Geometrical relation between simulation phantom and mammography device.

(a) Lateral view of arrangement plan.

(b) Front view of arrangement plan.

士メディカルシステム株式会社製)である。AEC受光部の中心は、water/fatファントムの中央となる胸壁側から5cmの位置とし、AECの濃度設定は、対象群の撮影時と同一とした。シミュレーション撮影によるmAs値の測定は、連続で3回ずつ行ったが、表示されたmAs値はすべて同値であり、シミュレーション撮影全般を通じてmAs値の変動は無視できた。

2-4 MRIによる乳腺含有率測定

対象群のうち、乳腺のMRI検査も受けた被検者のなかから、2cmを超える腫瘍径の乳房を除いた57症例に対し、撮影されていたT₁強調横断像からボリウムレンダリング法による三次元画像を再構成した。この三次元画像から乳頭、皮下脂肪、胸筋、腫瘍を除き、脂肪組織と乳腺組織の体積を測定した。両組織の体積和に対する乳腺組織の体積比(%)を算出し、これを乳腺含有率として評価した。三次元画像の再構成および体積測定は、Advantage Windows 2.0(GE社製)によって行った。MR装置はSIGNA Horizon 1.5T(GE社製)、コイルは乳房専用コイル、パルスシーケンスはspin echo、撮像パラメータはTR=600msec、TE=14msec、band width=±16kHz、NEX=1、matrix=256×160、FOV=16×16cm、thickness=6mm、gap=0mmであった。

3. 結果

3-1 各年齢階級におけるCBTとmAs値間の統計的關係の推定

対象の年齢階級、CBTおよびmAs値の標本統計量をTable 1に示す。CBTとmAs値との関係における非線形性を確認するため、全対象における回帰分析を行った。その結果、従属変数がmAs値の場合は $R^2=.625$ であったが、従属変数をmAs値の対数： $\ln(mAs)$ とした場合では $R^2=.754$ となり、回帰精度の向上が認められた。これより、CBTとmAs値との関係は、線形関係よりも非線形的な指数関数に近いことを確認した。

次に、非線形回帰分析における多項式の次数を決定するため、多項式の次数を2~7次まで1次ずつ分析し、それぞれの R^2 を比較した。分析対象は全年齢階級とし、従属変数は $\ln(mAs)$ をCBTで除した値： $[\ln(mAs)/CBT]$ とした。ただし独立変数は、CBTである場合とその対数： $\ln(CBT)$ である場合を比較することで、独立変数にも対数変換の必要性があるかを同時に確認した。その結果、それぞれの独立変数に対する多項式の次数と R^2 との関係は、CBTの場合、2次： $.877$ 、3次： $.919$ 、4次： $.933$ 、5次： $.939$ 、6次： $.943$ 、7次： $.944$ であり、 $\ln(CBT)$ の場合は、2次： $.941$ 、3次： $.945$ 、4次： $.945$ 、5次： $.945$ 、6次： $.945$ 、7次： $.946$ となった。独立変数が $\ln(CBT)$ の場合、すべての次数が $R^2>.940$ となったが、CBTの場合は、次数が6次以上で $R^2>.940$ となった。よって、独

Table 1 Sample statistics for each of the age groups.

Age group		20s	30s	40s	50s	60y $\leq$	whole
Number of subjects		58	128	222	194	138	740
Age (y)	Mean	25.3	34.6	45.5	53.6	67.3	48.3
	SD	2.9	3.0	2.6	2.5	6.0	12.8
Compressed breast thickness (mm)	Mean	27.9	27.5	31.2	34.6	31.8	31.4
	SD	9.0	9.9	10.7	10.9	10.8	10.8
mAs-value	Mean	101.6	81.3	90.2	86.6	63.8	84.2
	SD	58.4	52.9	57.1	50.2	36.0	52.3

Table 2 Formulas relating $\ln(mAs)/CBT$ and $\ln(CBT)$ to each of the age groups. Y and X within the formulas symbolize $\ln(mAs)/CBT$ and $\ln(CBT)$, respectively.

Age group	Third degree polynomial regression formula	Adjusted R-square
20s	$Y=1.870-1.263X+0.3248X^2-0.02988X^3$	.974
30s	$Y=1.773-1.219X+0.3207X^2-0.03019X^3$	.973
40s	$Y=1.199-0.642X+0.1296X^2-0.00945X^3$	.939
50s	$Y=1.265-0.715X+0.1537X^2-0.01200X^3$	.953
60y $\leq$	$Y=1.386-0.858X+0.2017X^2-0.01705X^3$	.980
whole	$Y=1.377-0.821X+0.1883X^2-0.01580X^3$	.944

Table 3 Formulas relating SGC (%) and $\ln(mAs)/PT$ to each PT. Y and X within the formulas symbolize SGC (%) and $\ln(mAs)/PT$, respectively.

Phantom thickness (mm)	Linear regression formula	R-square
10	$Y=1422.1X-280.83$	.993
20	$Y=1709.4X-216.67$	.995
30	$Y=1816.9X-186.36$	.996
40	$Y=1896.9X-172.24$	.997
50	$Y=1940.3X-162.38$	.995
60	$Y=1958.8X-154.60$	.994

立変数は $\ln(CBT)$ とする方が妥当であった。独立変数が $\ln(CBT)$ の場合、3 次以上の次数では R^2 に明らかな相違を認めなかった。よって、回帰式の複雑性を考慮すると、多項式は3 次式とすることが妥当であった。この場合の $R^2=.944$ は、変数操作をする前の $R^2=.754$ を大きく上回っていた。以上より、独立変数を $\ln(CBT)$ 、従属変数を $[\ln(mAs)/CBT]$ とする、3 次多項式による非線形回帰分析から、各年齢階級における CBT と mAs 値との関係式を求めた (Table 2)。

3-2 ファントムシミュレーション実験

ファントムシミュレーションから求められた $[\ln(mAs)/PT]$ を独立変数とし、SGC (%) を従属変数とし

た線形回帰分析を10~60mmのPTごとに行い、得られた回帰式を両変数間の関係式とした (Table 3)。ただし、回帰直線の決定係数は、すべて.990以上であった。

次に、 $PT=CBT$ と仮定し、Table 2とTable 3の関係式から、年齢階級別に CBT と SGC (%) の関係式を求めた。まず、CBT と mAs 値との関係を示す一般式は Table 2 より (3) 式となる。

$$Y_i = b_i - a_{1i}X + a_{2i}X^2 - a_{3i}X^3 \quad \dots\dots\dots (3)$$

ただし、 $X = \ln(CBT)$ 、 $Y_i = [\ln(mAs)/CBT]$ 、 $\{age\ group : i = 20s, 30s, 40s, 50s, 60y \leq\}$ 、 b_i と a_{1i} 、 a_{2i} 、 a_{3i}

は、それぞれ回帰定数と回帰係数である。PTとSGC(%)との関係を示す一般式はTable 3より(4)式となる。

$$SGC_j(\%) = -c_j + d_j Y_j \quad \dots\dots\dots (4)$$

ただし、 $Y_j = [\ln(mAs)/PT]$, $\{PT(\text{mm}) : j = 10, 20, 30, 40, 50, 60\}$, $-c_j$ と d_j はそれぞれ回帰定数と回帰係数である。ここで、 $PT = CBT$ であると仮定すると、(3)式は(5)式となり、(4)式は(6)式となる。

$$Y_j = Y_{ij} = [b_i - a_{1i}X_j + a_{2i}X_j^2 - a_{3i}X_j^3] \quad \dots\dots\dots (5)$$

$$SGC_{ij}(\%) = -c_j + d_j Y_{ij} \quad \dots\dots\dots (6)$$

ただし、 $X_j = \ln(PT) = \ln(CBT)$

さらに(5)式を(6)式に代入すると(7)式が得られる。

$$SGC_{ij}(\%) = -c_j + d_j [b_i - a_{1i}X_j + a_{2i}X_j^2 - a_{3i}X_j^3] \quad \dots\dots (7)$$

以上より、各年齢階級ごとにCBTを独立変数とするSGC(%)の一般式が導出された。

この一般式から、年齢階級別にCBT=10, 20, 30, 40, 50, 60mmのSGC(%)を算出し、その結果を3次多項式近似することで、任意のCBTによってもSGC(%)が計算可能となる近似式を求めた(Table 4)。

3-3 MRIによる乳腺含有率測定

MRIによる乳腺含有率測定を行った57症例の年齢、および乳房撮影時のCBTとmAs値の平均値±標準偏差は、年齢(52.8±12.7歳)、CBT(34.6±11.2mm)、mAs値(93.7±58.6)であった。また、測定された乳腺含有率の平均値±標準偏差は、27.7±10.9%であった。実測された乳腺含有率を従属変数とし、Table 4の近似式から求めたSGC(%)を独立変数とした相関分析の結果、比較的高い正の相関性を示し($r=.698$, $p<.0001$)、回帰式： $Y=0.267X+7.669$ を得た(Fig. 2)。

3-4 対象群における乳腺含有率の推定および多変量解析による検討

Table 4の近似式とFig. 2の回帰式から、対象群の乳腺含有率を計算により求めた。計算の結果、各年齢階級における乳腺含有率の平均値±標準偏差は、それぞれ20歳代(35.6±7.0%)、30歳代(33.4±6.0%)、40歳代(27.5±6.4%)、50歳代(23.8±6.0%)、60歳以上(21.8±5.5%)となり、対象全体では27.1±7.6%であった。年齢階級が高齢化するほど平均値は低値を示したため、年齢要因の主効果を検定する目的で、一元配置

Fig. 2 Correlation between SGC(%) and glandular content rate. Scatter diagram and regression formula show results of correlation analysis in 57 cases of MRI of the breast. Glandular content rates were obtained from volume measurement by MR. R^2 symbolizes the coefficient of determination (R-square).

分散分析を行った。ただし、Bartlett検定により、各年齢階級の等分散性は5%の危険率で認められている。分析の結果、年齢要因に有意な主効果が認められた[$F(4, 736)=103.55$, $p<.0001$]。次に、年齢階級間での平均値の差の有意性を検定するため、多重比較を行った。ただし、年齢階級間で標本数が異なるため、多重比較はTukey-Kramer法¹⁰⁾を用いた。検定の結果、20歳代と30歳代の間では有意差($p<.05$)を認めなかったが、その他の年齢階級間では、すべての組み合わせで有意差($p<.05$)を認めた。以上より、少なくとも30歳代以降では、年齢階級の高齢化に伴う乳腺含有率の低下傾向が示された。さらに、乳腺含有率に対する年齢要因とCBT要因の統計的な影響関係を評価するため、年齢階級とCBTを独立変数とし、乳腺含有率を従属変数とした、一括投入法による重回帰分析を行った。重回帰式の有意性は分散分析により認められた[$F(2, 738)=8609.2$, $p<.0001$]。標準偏回帰係数(β)は、年齢階級($\beta=-.448$, $p<.0001$)、CBT($\beta=-.796$, $p<.0001$)とも有意であり、決定係数は $R^2=.959$ と独立変数の高い説明率を示した。両要因の標準偏回帰係数は、ともに負の値であったことから、両要因とも乳腺含有率と負の相関関係にあることが支持された。さらに、年齢階級とCBTの標準偏回帰係数を比較すると、絶対値は年齢階級よりもCBTの方が有意に大きかった。よって、乳腺含有率との統計的な関係に対し、年齢要因よりもCBT要因の方が有意に影響の大きいことを認めた。

Table 4 Estimated values of SGC (%) and formulas relating SGC (%) and CBT to each of the age groups. Y and X within formulas symbolize SGC (%) and CBT, respectively.

Age group	SGC (%)						Third degree polynomial approximate formula
	Compressed breast thickness (mm)						
	10	20	30	40	50	60	
20s	173.0	121.7	97.0	76.0	52.9	27.2	$Y=-1.5\cdot10^{-3}X^3+0.182X^2-9.186X+247.3$
30s	145.1	108.7	90.7	72.3	49.8	23.7	$Y=-1.1\cdot10^{-3}X^3+0.124X^2-6.271X+195.8$
40s	134.8	98.6	72.4	54.3	40.4	29.0	$Y=-0.5\cdot10^{-3}X^3+0.079X^2-5.691X+184.3$
50s	127.2	90.4	65.8	48.4	34.3	22.0	$Y=-0.6\cdot10^{-3}X^3+0.092X^2-5.982X+178.3$
60y≤	106.7	71.6	52.8	39.0	26.3	13.6	$Y=-0.9\cdot10^{-3}X^3+0.115X^2-6.192X+157.6$

Table 5 Estimated values of glandular content rate and formulas relating glandular content rate and CBT to each of the age groups. Y and X within formulas symbolize glandular content rate and CBT, respectively.

Age group	Glandular content rate (%)						Third degree polynomial approximate formula
	Compressed breast thickness (mm)						
	10	20	30	40	50	60	
20s	53.6	41.0	33.2	28.0	23.0	15.8	$Y=-3.92\cdot 10^{-4}X^3+0.05X^2-2.43X+73.6$
30s	46.2	37.4	31.5	27.0	21.9	14.4	$Y=-2.97\cdot 10^{-4}X^3+0.03X^2-1.67X+59.9$
40s	43.7	33.8	26.7	21.6	17.6	14.2	$Y=-1.24\cdot 10^{-4}X^3+0.02X^2-1.53X+56.9$
50s	41.6	32.0	25.4	20.8	17.4	14.2	$Y=-1.61\cdot 10^{-4}X^3+0.03X^2-1.61X+55.4$
60y≤	36.1	27.2	21.8	18.4	15.7	12.3	$Y=-2.30\cdot 10^{-4}X^3+0.03X^2-1.66X+49.8$

3-5 乳腺含有率に対する年齢階級とCBTとの一般的関係

対象群における乳腺含有率の計算結果をもとに、年齢階級別にCBTと乳腺含有率との関係式を3次多項式近似により求め、10、20、30、40、50、60mmのCBTに対応する年齢階級別の乳腺含有率を算出した(Table 5)。算出された乳腺含有率の最大値は、53.6% (20歳代、CBT=10mm)であり、最小値は12.3% (60歳以上、CBT=60mm)であった。20歳代と60歳以上との乳腺含有率を比較すると、CBTが10~50mmの場合、60歳以上は20歳代に対して0.32~0.34の比率であり、CBTによらずほぼ一定であることを示した。また、50歳代を基準に乳腺含有率を比較すると、50歳代より若い40歳代でも、CBTが10mm厚ければすべて低値を示し、逆に50歳代より高齢である60歳以上でも、CBTが10mm薄ければすべて高値を示すことが認められた。よって、乳腺含有率は年齢階級だけで評価はできず、CBTと二元的に評価すべきであることが示された。

4. 考 察

4-1 乳腺含有率に対する年齢要因とCBT要因との統計的影響関係

Wolfe⁵⁾は、乳腺実質量が加齢によって減少するこ

とを指摘し、Geiseら⁶⁾は、乳腺含有率とCBTとの間に負の相関関係が認められることを示している。しかし、乳腺含有率に対する年齢とCBTとの影響関係を明らかにした報告はほとんどみられない。本研究の目的は、乳腺含有率を推定する関係式を導出し、推定された乳腺含有率に対する年齢要因とCBT要因との影響関係を統計的に明らかにするとともに、年齢階級およびCBTと乳腺含有率との一般的関係を示すことにある。本研究の方法で推定された乳腺含有率を多変量解析した結果、年齢要因とCBT要因は、ともに乳腺含有率と負の相関関係にあることが支持され、さらに、年齢要因よりもCBT要因の方が有意に影響力の大きいことが示された。Wolfe¹⁾や宮城ら²⁾の報告でみられるように、乳腺実質量の多さが病変検出能を低下させるとする議論では、年齢要因だけが着目される傾向にある。しかし、本研究では、年齢が若いことよりも、CBTの薄い小乳房であることの方が、乳腺含有率に対する統計的な影響力が大きいことを認めた。よって、病変検出能の低下因子を議論する場合、年齢要因以上に小乳房であることの影響を考慮すべきであると指摘できる。ただし、乳腺実質量が多いことと乳腺含有率が高いことは、乳腺の分布³⁾を考慮していない点で同義とはいえない。よって、病変検出能に及ぼすCBTの影響

を明確にするには、乳腺含有率と病変検出能との関係の評価した研究が必要である。

本研究で乳腺含有率を推定した結果、20歳代と60歳以上との乳腺含有率の比率が、CBTによらずほぼ一定であることを認めた。年齢階級間で相対化された乳腺含有率の比率を、乳腺含有率の減少率であるとする、減少率はCBTに依存しない可能性が示唆される。したがって、CBT要因との統計的な影響関係を議論する場合は、乳腺含有率との直接的な影響関係であるのか、または、年齢階級間を相対化した減少率との影響関係であるのかを、明確に示すことが必要であるといえる。

本研究は、対象を長期間追跡した縦断的研究ではないため、年齢要因の影響を短絡的に加齢効果として解釈できないことが指摘される¹¹⁾。しかし、年齢階級間の比較分析は、加齢効果の一般的傾向を理解させる意義があり、この点において本研究で得た知見は有効な示唆を与えると考えられる。

4-2 乳腺含有率の統計的推定

4-2-1 SGC(%)の推定

本研究で実施した乳腺含有率の推定に至る過程を要約すると、1)被検者の年齢階級別にCBTとmAs値との統計的関係を推測するため、回帰式の複雑性を考慮しながら予測精度の最大化を図る変数操作を行い、2)既知のSGC(%)を有する自作ファントムを使用し、臨床での乳房撮影条件と同一に統制したシミュレーション実験から、年齢階級別にSGC(%)とCBTの関係式を求め、3)乳房撮影被検者が受けた乳腺MRI検査のT₁強調横断像から乳腺含有率を算出し、乳腺含有率とSGC(%)との相関関係を示す回帰式を求め、4)被検者の年齢階級別に、CBTと乳腺含有率との関係式を導出した、となる。

本研究では、 $[\ln(mAs)/CBT]$ を従属変数にすると、回帰精度が向上することを認めた。ここで、単色X線の減弱に関する古典的公式は、入射光子数： N 、透過光子数： N_0 、線減弱係数： μ 、吸収体厚： x とすると、 $N=N_0 e^{-\mu x}$ で示される¹²⁾。この関係式は、 $\mu=\ln(N_0/N)/x$ と変形できる。乳房撮影の連続X線を単色X線と仮定した場合、 $x=CBT$ から、 $\mu=\ln(N_0/N)/CBT$ と近似される。また、散乱線の影響を無視すれば、mAs値とX線透過率との関係は、近似的に負の線形関係にあると推測される。よって、本研究における従属変数： $[\ln(mAs)/CBT]$ は、 $\mu=\ln(N_0/N)/CBT$ において、透過率の逆数(N_0/N)の代わりにmAs値を代用した変数といえ、乳房の線減弱係数に相関する変数であることが指摘できる。乳房の線減弱係数は乳房組織の組成に依存するため¹³⁾、 $[\ln(mAs)/CBT]$ は乳腺含有率と相関する

変数であることが示唆される。ファントム実験においても、 $[\ln(mAs)/PT]$ はSGC(%)と線形関係にあり、上記の示唆を支持するといえる。しかし、独立変数を $\ln(CBT)$ とすることで、回帰精度が向上したことについては、本研究内で明確化するに至らなかった。ただし、SenographeシリーズのAECには、相反則不規の影響を補正するアルゴリズムがあり、撮影時間の増加に伴って非線形的にmAs値も増加するように制御される¹⁴⁾。よって、独立変数の対数変換が、AECの動作特性の影響を補正している可能性は指摘できると考えられる。

対象群において、年齢階級別に示された $\ln(CBT)$ と $[\ln(mAs)/CBT]$ との統計的な関係をもとに、乳腺含有率を推定するためには、実験的な操作によって、 $\ln(CBT)$ と乳腺含有率との関係へ変換する作業が必要である。本研究では自作のwater/fat ファントムを使用し、 $PT=CBT$ とすることで、SGC(%)を乳腺含有率に相当する変数とした近似操作を行った。ただし、CBTは圧迫圧に依存する変数であり、本研究で示すCBTが100Nの圧迫圧による値であったことは明確にしておく必要がある。ファントムシミュレーションの結果、 $\ln(CBT)$ を独立変数とするSGC(%)の一般式が年齢階級別に得られた。得られた一般式からSGC(%)を計算した結果、CBTが10mmの場合、すべての年齢階級でSGC(%)は100%を超え、CBTが20mmでは20歳代と30歳代で100%を超える値を認めた。SGC(%)は乳腺組織を生理食塩水で、また脂肪組織をコーンオイルで近似しているため、この近似操作が誤差要因になる可能性は指摘できる。しかし、乳腺含有率が100%を超えることは、誤差範囲を超えて非現実的であり、方法論的な問題が潜在していることを示唆している。本研究では、乳腺分布の不均一性を無視し、AEC受光部で限局された領域の乳腺含有率からSGC(%)を推定した。これが、SGC(%)と現実の乳腺含有率とを相違させた方法論上の問題点であると考えられる。よって、本研究によるSGC(%)は、乳腺含有率として短絡的に読み換えられないことが示された。

4-2-2 MRIによるSGC(%)の補正

本研究では、乳腺含有率をMRIの体積測定から求め、SGC(%)と乳腺含有率との相関分析を行い、与えられた線形回帰式をSGC(%)から乳腺含有率を求めるための補正式として応用した。ただし、体積測定に利用したMR画像は、スキャン計画用に撮影された位置決め画像であり、空間分解能の点で問題のあることは指摘しておかなければならない。補正式は、 Y を乳腺含有率とし X をSGC(%)とした場合、 $Y=0.267X+7.669$ で示された。ここで、MRIによる乳房の脂肪含有率測定から、マンモグラフィに対する主観的な脂肪含有率

評価法を再検討したLeeら¹⁵⁾の報告によると、MRIでは脂肪含有率の平均値が66.5%であるのに対し、マンモグラフィでは42.5%であったとしている。ただし、Leeらは脂肪含有率に着目しているが、これは排他的関係として乳腺含有率に読み換え可能である。この相違についてLeeらは、三次元構造を有する乳房組織量を、マンモグラフィで評価する場合、限局的な組織の重なり、画像のばらつき、拡大による歪み、特性曲線の非線形性、圧迫のばらつきが、評価誤差として問題になることを指摘している。よって、CR (computed radiography) 画像とBR12ファントムを利用して乳腺含有率の推定を試みた田中ら¹⁶⁾の研究や、マンモグラフィから視覚的に乳腺含有率を評価した藤崎ら¹⁷⁾の研究においても、二次元的な評価である限り、Leeらの指摘する誤差が潜在していると考えられる。田中らの報告では乳腺含有率の平均を36%とし、藤崎らの報告では42.8%であったとしている。Leeらが求めたMRIによる脂肪含有率の評価値とマンモグラフィによる評価値の平均を乳腺含有率に概算し、それらの比($33.5/57.5=0.58$)を36%と42.8%に積算すると、それぞれ約20.9%と24.8%になる。この値は、本研究で算出した50歳代におけるCBT=40mmとCBT=30mmの乳腺含有率である20.6%と25.2%にそれぞれ近い値となる。したがって、Leeらが指摘するように、二次元画像のマンモグラフィをもとに評価した値は、本研究で算出したSGC(%)のように過剰評価となっている可能性が示唆される。よって、絶対値として乳腺含有率を示すには、本研究のように、MRIなどを利用した三次元的な体積測定による補正式が必要であると指摘できる。た

だし、本研究で行ったSGC(%)の算出方法は、CR画像や線量測定を必要としないため、設備上の制限が少なく、より多くの施設で簡便に応用可能である。さらに、ファントム撮影での管電圧、ターゲット、フィルタの設定を乳房撮影と同一に統制すると、基本的な変数はmAs値とCBT、および被検者の年齢階級だけになるため、主観的な視覚評価法に対し、より客観的に大量のデータを統計的に評価できるという利点がある。よって、ファントムシミュレーションで使用するファントムの組成や構造を規格化すれば、全国規模で大量のデータが容易に収集可能となり、乳腺含有率に対する地域性や生活環境の影響を比較研究できる可能性が期待できる。

5. 結 語

本研究では、乳房撮影被検者の年齢階級、CBTおよびmAs値をもとに、ファントムシミュレーションと乳腺MRIのT₁強調横断像から、乳腺含有率を統計的に推定する関係式を導出した。また、乳腺含有率の推定において、均一構造を有するファントムシミュレーションから求められた値は、乳腺含有率の相対値としての意味しかなく、MRIなど三次元的な乳腺実質量の測定によって補正しなければ過剰評価になる可能性を示唆した。さらに、推定された乳腺含有率を従属変数とし、年齢階級とCBTを要因とした多変量解析から、年齢要因およびCBT要因が乳腺含有率と負の相関関係にあることを支持するとともに、乳腺含有率に対する統計的影響は、年齢要因よりもCBT要因の方が有意に大きいことを示した。

参考文献

- 1) Wolfe JN, and Wilie RC: Breast pattern classification and observer error. *Radiology*, 127, 343-344, (1978).
- 2) 宮城由美, 岩瀬拓士, 岩田広治, 他: マンモグラフィにおける乳腺実質量評価の一致率に関する検討. *日乳癌検診学誌*, 10(2), 179-184, (2001).
- 3) (社)日本医学放射線学会/(社)日本放射線技術学会, マンモグラフィガイドライン委員会編: マンモグラフィガイドライン. 医学書院, 東京, (1999).
- 4) Sobol WT, and Wu X: Parameterization of mammography normalize average glandular dose table. *Med Phy*, 24(4), 547-554, (1997).
- 5) Wolfe JN: Breast parenchymal patterns and changes with age. *Radiology*, 121, 545-552, (1976).
- 6) Geise RA, and Palchevsky A: Composition of mammographic phantom materials. *Radiology*, 198, 347-350, (1996).
- 7) Sandrik JM: Image quality and dose benefits of the Senographe DMR. GE Medical Systems, Milwaukee, (1994).
- 8) Stanton L, Villafana T, Day JL, et al.: Dosage evaluation in mammography. *Radiology*, 150, 577-584, (1984).
- 9) Sato N, and Ogura T: Evaluation of absorbed dose of the mammary gland with a minute organic detector. *Jpn J Radiol Technol*, 44(11), 1583-1591, (1988).
- 10) 永田 靖, 吉田道弘: 統計的多重比較法の基礎. サイエンス社, 東京, (1999).
- 11) 古谷野 亘, 長田久雄: 実証研究の手引き—調査と実験の進め方・まとめ方. ワールドプランニング, 東京, (1997).
- 12) Curry III TS, Dowdey JE, and Murry, Jr: Basic interaction between X rays and Matter, Christensen's physics of diagnostic radiology. Fourth Edition, pp.61-69, Lea & Febiger, Pennsylvania, (1990).
- 13) Hammerstein G, Miller DW, White DR, et al.: Absorbed radiation dose in mammography. *Radiology*, 130, 485-491, (1979).
- 14) Heidsieck R, Gregoire Y, and Bouscary F: Automatic exposure control (AEC) in mammography: A new method based on the determination of equivalent object thickness. General Electric CGR, DEPN, 283, rue de la Minière, 78530 BUC, France, (1991).
- 15) Lee NA, Rusinek H, Weinreb J, et al.: Fatty and fibroglandular tissue volumes in the breasts of women 20-83 years old: Comparison of X-ray mammography and computer-assisted MR imaging. *Am J Roentgenol*, 168, 501-506, (1997).
- 16) 田中淳司, 山本 剛, 清本昌義, 他: CR画像を用いた乳腺含有率および乳腺組織吸収線量の推定. *日放技学誌*, 56(7), 921-928, (2000).
- 17) 藤崎達也, 熊谷曜子: 圧迫乳房モデルによる乳腺平均吸収線量の検討. *日乳癌検診学誌*, 6(3), 291-298, (1997).

図表の説明

Fig. 1 シミュレーション用ファントムと乳房撮影装置との幾何学的関係
(a)配置の側面図
(b)配置の正面図

Fig. 2 SGC(%)と乳腺含有率との相関関係. 散布図と回帰式は, 全対象のうち, 乳腺のMRI検査を受けた57症例に行った相関分析の結果を示したものである. 乳腺含有率はMRでの体積測定によって求められた. R^2 は決定係数(R-square)である.

Table 1 対象における年齢階級別の標本統計量

Table 2 各年齢階級における $\ln(mAs)/CBT$ と $\ln(CBT)$ との関係式. 関係式におけるYとXは, それぞれ $\ln(mAs)/CBT$ と $\ln(CBT)$ を表している.

Table 3 各ファントム厚におけるSGC(%)と $\ln(mAs)/PT$ との関係式. 関係式におけるYとXは, それぞれSGC(%)と $\ln(mAs)/PT$ を表している.

Table 4 SGC(%)の推定値と年齢階級別のCBTとSGC(%)との関係式. 関係式におけるYとXは, それぞれSGC(%)とCBTを表している.

Table 5 乳腺含有率の推定値と年齢階級別のCBTと乳腺含有率との関係式. 関係式におけるYとXは, それぞれ乳腺含有率とCBTを表している.