

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 山室 美佳
学位 博士 (保健学)
学位記番号 新大院博 (保) 第53号
学位授与の日付 令和5年3月23日
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
博士論文名 乳腺密度計測への人工知能技術の応用に関する研究

論文審査委員 主査 高橋 直也
副査 小林 公一
副査 近藤 世範

博士論文の要旨

X線マンモグラフィシステムは乳癌による死亡率低減効果のエビデンスが確立されている唯一のモダリティである。乳房に含まれる乳腺組織の量はマンモグラフィでの病変検出感度や乳癌発症リスクと深く関係する重要な因子のひとつであり、従来、読影する医師や放射線技師が目視で4段階に分類して表してきた。これを乳房構成判定という。しかし、目視による判定は読影する者の主観に左右され、判定者間および判定者内でバラツキが生じることが指摘されている。これを解決すべく、乳房に含まれる脂肪組織と乳腺組織の質量の割合(乳腺密度)を客観的に定量化する手法も開発されているが、まだ精度的に十分とは言えない。近い将来、導入が期待されている個別化乳癌検診の実践に向けこれらは重要な技術課題の一つである。

本研究では、以下の3項目に基づきマンモグラフィを用いて上記課題の解決を図る。①乳腺密度と病変検出率の関係の定量化 ②人工知能技術を応用した客観性・再現性に優れた乳腺密度計測法の確立 ③画像を用いない乳腺密度推定モデルの構築。

① 乳腺量の多さに起因した検出感度の低下は多くの医師や技師が経験しているが、乳腺密度を定量的に計測する手法が確立されていないことや、臨床における病変検出率を正確に調査することが困難であることから、未だ検証が不十分である。本研究ではX線減弱特性がマンモグラフィで用いられる全X線エネルギー範囲について実乳房と等価であるオリジナルファントムを開発し、Receiver Operating Characteristic (ROC) 実験により、上記課題の解決を試みた。乳腺密度を25%、50%、75%に調整したオリジナルファントムに微小石灰化、腫瘍、スピキュラを模擬した病変を挿入し、5名の認定放射線技師によるROC実験から求めた曲線下面積(AUC)についてt検定を行った。その結果、3病変を総合した検出率は乳腺密度の増加とともに有意に低下した($p < 0.05$)が、病変別にみると、腫瘍は乳腺密度の増加とともに単調に検出率が低下し、微小石灰化は25%と50%では顕著な差があったものの50%と75%では有意差がなかった。またスピキュラは25%と50%では有意差があったが、50%と75%では検出率にほとんど差がなかった。スピキュラの結果を説明するために、オリジナルファントムの正常乳腺構造のノイズパワースペクトルを調べた結果、スピキュラの空間周波数帯域(0.05 mm⁻¹)に対応する空間周波数での

ノイズ強度が乳腺密度 50%と 75%でほぼ同程度であった。これらの結果から、乳腺密度が増加すればマンモグラフィの病変検出率は有意に低下するが、個々の病変については正常乳腺構造との重なりの影響を受ける場合があることに注意する必要がある。

② 乳腺密度の計測は、マンモグラムから乳腺領域を抽出する過程と、抽出した乳腺領域に対して乳腺密度を計算する過程に分けられ、現時点では前者および後者とも重要な課題が残されている。前者の課題は、主観の違いに起因する乳腺領域抽出結果のバラツキ、後者の課題は乳腺密度の算出基準となるマンモグラム中の脂肪領域の画素値を正確に決定することが困難なことである。申請者らは先行研究で、後者の課題について画像解析ソフトウェア ImageJ の threshold 機能とマンモグラムの解剖学的知見を組み合わせる脂肪領域を特定する手法を提案し、その有用性を検証した。本研究では前者の課題を解決するために、ディープラーニング技術の一種である U-net を導入し、学習画像 500 枚を用いてマンモグラムから乳腺領域を自動抽出するモデルを開発し、テスト画像 203 枚に適用した。Bland-Altman 解析を使ってテスト画像に対する開発モデルの有用性を検証した結果、U-net が自動抽出した乳腺領域について求めた乳腺密度と乳腺エキスパートが抽出した乳腺領域について求めた乳腺密度は統計的に同等性があると判定された。さらに、各々の乳腺密度で補正した両乳腺領域の平均乳腺線量は統計的に互換性があると判定された。これらの結果から、U-net は乳腺密度計測のための有効なツールとして臨床適用できる可能性が示唆された。

③ 近年、乳腺密度の経時変化を乳癌診療におけるバイオマーカーとして利用する研究が行われているが、乳腺密度を計測するには生データマンモグラムが必要となる。しかし、過去のマンモグラフィについては生データマンモグラムが残されていないため、乳腺密度を計測することができない。そこで、画像を使わず、マンモグラフィで用いられた X 線露光条件や年齢等を使って乳腺密度を推定するモデルを構築した。1056 枚の学習データを用いて、乳腺密度を目的変数、圧迫乳房厚・管電流時間積 (mAs 値)・管電圧・年齢の 4 項目を説明変数とする重回帰モデルを構築し、テスト画像 264 枚に対して適用した結果、決定係数は 0.868 であった。このことは、乳腺密度の全変動の約 87%を上記 4 項目の因子で説明できることを表しており、言い換えると、マンモグラフィの X 線露光条件が記録されていれば、たとえ画像がなくても撮影当時の乳腺密度を推定することで時系列解析が可能となることを意味する。このように、本研究は乳腺密度をバイオマーカーとして利用する新しい研究分野の発展に寄与するものである。

審査結果の要旨

学位申請論文は、主査 1 名、副査 2 名の計 3 名で審査を行った。

1. 保健学における研究の価値と貢献

本論文は、新規性 (学術的・技術的観点からの新規性、あるいは適用対象が新しい、など)、有効性 (評価方法・基準が適切であることを含めた論文趣旨全体の有効性、など)、信頼性 (記述の客観性や論理性、手法の評価の適切さ、など) のいずれも秀でており、保健学 (特に放射線技術科学分野) に貢献する優れた論文であると、判断する。

2. 論文構成と内容に関する審査

本論文は、第1章 緒論、第2章 ROC 解析を用いた乳腺密度と病変検出感度の関係の定量化、第3章 乳腺密度計測への人工知能技術の応用、第4章 マンモグラフィの X 線露光条件を用いた乳腺密度の推定、第5章 結論で構成されており、論文の趣旨を把握するために、各章の内容は十分に詳細に書かれている。また、以下の点を全て満たしている。

- ・タイトルが、論文の趣旨を捉えており明解で簡潔である。
- ・目的と背景が、明解かつ簡潔に記されている。
- ・理論／方法が、正しく論理的であり、客観的に明解に記述されている。
- ・結果が、正当で、図、写真、表が適切であり、客観的・論理的に記述されている。
- ・考察が、正当で客観的・論理的であり、著者の主張や結論を支持するデータが十分である。
- ・結論が、目的に対応して適切に導かれており、記述が簡潔である。
- ・引用文献が、本文中に現れた順に適切に参照されている。
- ・表が、見やすく、数や表現が適切である。
- ・図、写真が、見やすく、数や表現が適切である。
- ・キャプションが、明解で適切である。
- ・書式が、適切である（誤字脱字がない、文体が統一されている、用語が適切である、など）

よって、論文構成およびその内容は学位論文としての要件を満たすものであると判断する。

3. 総括

審査の結果、本論文は博士(保健学)の学位論文として十分な価値を有するものと考えられる。