

Feature Article

特集論文

2006 堀場雅夫賞 授賞者論文

乳ガンの早期診断を目指すシステム開発

安藤 正海

X線の屈折を利用して、従来のマンモグラフィでは困難であった乳ガンに関係する構造組織が見えるシステムを開発中である。X線の吸収による方法に比べ、少ない被曝線量で約1000倍のコントラストと高い空間分解能が期待できる。非対称反射の回折により、単色化すると同時に平面波化したX線を試料に当て、石灰化と組織構造に対応し、わずかに屈折して透過するX線を角度分析板で直進X線から分離する。透過型の角度分析板を用いるX線暗視野法と名付けた方法では、角度分析板を特定の厚みにすると直進X線が透過しないことを利用し、屈折X線のみによる透過画像が得られる。またCT像を得るために屈折コントラストに対する数学形式を開発し、世界で初めて屈折原理の非浸潤性乳管ガンなどの3次元像を得た。

はじめに

乳ガンの臨床診断への応用を目指して開発中の、屈折原理を利用した新しいX線画像の現況を述べる。女性の乳ガン罹病率の高まりと共に社会問題化して乳ガンの早期診断が極めて重要であるとの認識が大いに高まった。それと呼応するように、医学界と医療機器メーカを中心に乳ガンの早期診断法を高度化する技術の開発が鋭意行われている。X線を用いるマンモグラフィもその一方法である。マンモグラフィによって見える乳房組織は、主に石灰化と組織構造である。正常組織と石灰化ないし組織構造のX線透過能の差を検出して画像化している。技術的にはX線吸収の違いを検出している。そのためにX線エネルギーをできるだけ低くする必要があり、X線装置の加速電圧は30 kV以下、X線エネルギーの実効値は20 keV以下になっている。あわせて乳房厚さをできるだけ薄くする必要があり40~42 mmになっていることはよく知られている事実である。その組織に対して相対的に低いエネルギーのX線を照射する必要があるため吸収線量が多くなる恐れがあり、医療被曝に注意を払う必要がある。ちなみに乳房は最も皮膚被曝線量の高い部位とされている。これらの問題を解決する手法の一つとして、少し高めエネルギーを用いて被曝線量を下げ、かつ屈折原理によって、同じエネルギーのX線による吸収コント

ラストに比較してほぼ1000倍あるとされる屈折コントラストを用いる診断法の開発は意味あると考えられる。それによって石灰化はもちろんのこと、従来法では見えなかった乳ガンに関係する構造組織が見える可能性を期待したい。放射光の高い指向性のおかげで空間分解能が高くなり小さい石灰化が見える可能性もある。屈折原理による進んだ技術としての新しいマンモグラフィを世に提供し、乳ガンの早期診断を可能にしたいと考えている。

乳ガンに関してKEK(高エネルギー加速器研究機構)放射光施設で開発を進め、乳管、乳ガン巣、個々の乳ガン細胞、壊死乳ガン細胞群、線質などが明瞭に見えるようになった。臨床診断にせよ病理診断にせよ、乳ガン早期診断を目指した開発途中の技術ではあるが、挑戦の一端を紹介させて頂くことによって、広く読者に開発の現状を理解して頂き、助言などを頂戴できれば幸いと考えている。

乳ガン早期診断の研究

放射光を用いた世界の乳ガン早期診断の研究は、1995年にファントムを用いて始まり、続いて乳ガン組織に進んだ。軟組織を描画するX線画像技術としては、X線のエ

エネルギーを下げた撮影で、日常的に医療現場で用いられている“吸収コントラスト”法^[1]がある。また、X線干渉計を利用し患部を通過するX線の位相変化を検波する“位相差コントラスト”法^[2]もある。更に、物体中でX線が受ける屈折を結晶角度分析板によって検出する“屈折コントラスト”法^[3]もある。

屈折コントラスト法

ここでは屈折コントラストに注目したい。X線は患部に当たって屈折作用を受け、ほんのわずか直進方向からずれる。清水の舞台から見た3.5 km先の東寺の塔頭にある宝珠に刻まれたわずか0.35 mmの線刻を見込む角度、 10^{-7} の程度である。このような小さい角度でもシリコン単結晶を用いると直進X線と屈折X線の角度を分離できる。(1)透過型角度分析板によっても(2)反射型角度分析板によっても分離できる。これら2つの方法はそれぞれ複数のグループが関わって開発されてきた。(1)の方法は透過型角度分析板の大きさが部位の大きさと同じで済むという利点がある。更には高いコントラスト画像が得られる利点もある。これらの利点を活かすと、将来の臨床応用のX線光学系の主軸になると考えられる。一方(2)の方法は(1)と同じ大きさの視野を得ようとすると数倍の角度分析板の大きさが必要になること、屈折情報を取り出すために2回の撮影を必要とし、被曝皮膚線量が問題になるので実用化に用いることは難しいと考えている。それにもかかわらず、X線光学系がシンプルなので世界中に広く受け入れられていることも確かである。

私たちはそれぞれの目的に合わせて2つのX線光学系を用いて技術開発を行っている。(A)2次元像を用いるマンモグラフィにおいては臨床診断と一部病理診断用を目指して(1)を採用した。X線干渉計利用から参入してきたので透過型が自然であったことも確かである。高いコントラストの写真が直ちに得られることが最大の利点である。(B)生検試料または切除試料を用いる場合の病理診断用を目指す開発には被曝線量を気にしないでよいこと、(1)を導入するためには技術開発が必要であるので、当座は(1)の代わりに(2)を採用することにした。

X線暗視野法

私たちはX線干渉計を用いて新しいX線光学系を探索していた折りに、理論的にあたると角度分析板が特定厚

さで、X線を透過させないことに気がついた。これは、特定厚さの反射防止膜によってまぶしさから目を守る眼鏡と同じ原理と考えられる。屈折X線は、角度分析板に向かって異なる角度で入射するので角度分析板を透過できる。この原理を用いると屈折X線のみによる画像が得られるはずである。すなわち、ガンなどの人体軟組織を高効率で描画できる可能性がある。この方法は照明光を抑え、ほしい画像情報のみを引き出す作用があるので“X線暗視野法(図1)^[4]”と命名した。2002年のことである。

このX線暗視野法は2結晶モノクロメータ技術の応用であり、単色器と透過型角度分析板の両方の回折面が平行になっていることが特色である。第一結晶である単色器の回折面は表面に平行ではなく、少し角度を持たせている。これを非対称反射と呼び、大学院時代の恩師高良和武先生が1962年に考え出されたアイデア^[5]である。これを用いると反射X線は平面波になる。

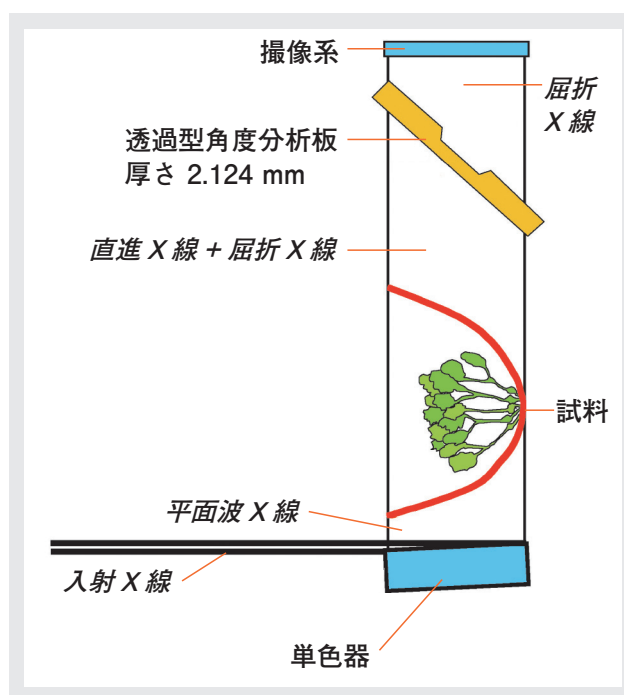


図1 大視野用X線暗視野法光学系

大視野用X線暗視野法に用いたX線光学系は、単色器と透過型角度分析板からなる2結晶平行配置法である。結晶表面から傾いている回折面を用いることによって、試料へ供給されるX線は平面波になる。試料は透過型角度分析板との間に置く。試料からの屈折X線のみが透過型角度分析板の後ろ側に抜けることが特色である。臨床診断用の透過型角度分析板の厚さは2.124 mmであり、視野は90 mm×90 mmである。

Feature Article 特集論文 乳ガンの早期診断を目指すシステム開発

患部に入ったX線の一部は屈折するので角度分析板を通り抜ける。すなわち、患部からの屈折X線がX線暗視野像を形成する。照明光のかぶりのない像と考えられる。“臨床応用”が近い将来可能になることを考えて視野の拡大を図り、90 mm角を達成している。厚さを2.124 mmとし、X線エネルギーは35 keVとしたところ空間分解能は50 μm が得られている。ただし、屈折コントラスト用のファントムが存在しないので、空間分解能は測定値ではなく推定値である。そこでファントムを自作することにした。いずれ精密な値が得られよう。角度分析板を125.6 μm 厚さにすると、空間解像度は上がり10 μm 程度になる。これも推定値である。その時、視野の大きさは10 mm角である。

開発への意欲

“乳がん早期診断の研究”で説明した(1)“透過型角度分析板を用いるX線暗視野法”は、2次元像を得ることに向いている。これを用いて臨床診断システム作りを目指すことにしたい。一方、(2)“反射型角度分析板を用いる方式”は3次元像を得ることに向いている。これを用いて染色による病理診断にどこまで迫ることができるかを検証したい。(1)のX線光学系を用いて3次元像が撮影可能になれば、(1)のX線光学系によって2次元像はもちろん3次元像も同時に得られ診断能が増すと考えられる。本稿では乳ガンの2次元像と3次元像を順次見ていくことにしよう。

乳ガン2次元像

X線暗視野像の応用例として浸潤性微小乳頭ガン組織の描画に挑戦した。正常組織、乳ガン細胞群、脂肪層、筋肉、繊維などが観察できた(図2)^[6]。X線暗視野法を用いたマンモグラフィは、コントラストが高く空間分解能が高いので、診断能が高まり乳ガン早期診断に役立つ可能性がある。

X線暗視野像では、吸収コントラストと白黒が反転する。図2の黒い部分は屈折X線で構成される像であり、吸収コントラストでは白い。灰色はX線が来ていない部分を表し、吸収コントラストでは黒い。屈折コントラストは吸収コントラストのほぼ1000倍の感度がある(白線の枠内については後で述べる)。

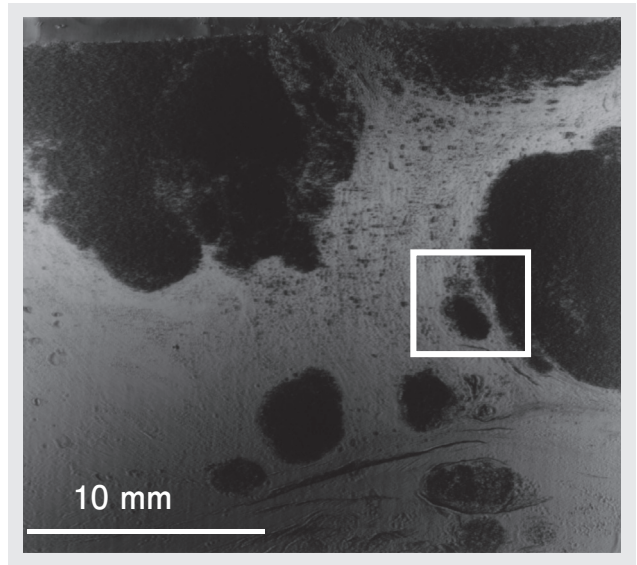


図2 35 keVで撮影された2.8 mm厚浸潤性微小乳管ガン試料のX線暗視野像

なおHematoxyline and Eosin染色した病理標本図との対応は、非常に良いことがわかった^[6]。X線暗視野像に現れるコントラストを形成している試料中の成分を調べるために試料を蛍光分析にかけてみた。RhターゲットをもつHORIBA XGT-5000WRを用いて試料に白色X線を照射した。半導体検出器によって試料からのCa K X線を波高分析した。更に試料を2次元走査したところ、X線暗視野像によく似たCa K蛍光X線像が得られた(図3)^[7]。乳ガンとCaの関係を示す良い例と考えられる。

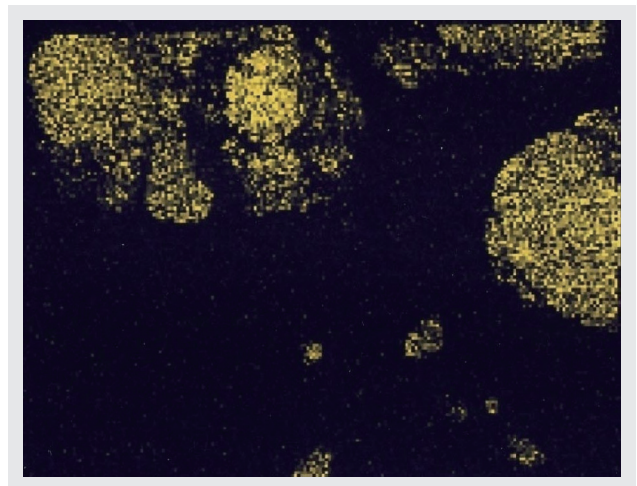


図3 Ca K蛍光X線像

Ca K X線は20 μm 足らずの軟組織にも吸収されるので、このX線像は試料のごく表面に近い石灰化を見ているといえよう。

透過型角度分析板を薄くして図2の白線の枠内と同じ箇所を撮影したX線暗視野像を図4^[8]に示す。画面中央及び右側にガン細胞巣が見える。中央やや左上に数十～百数十の泡状のものが見える。乳ガン細胞と考えられる。細胞1個の大きさは100 μm程度である。更に間質が見える。空間分解能は10 μmと考えられる。

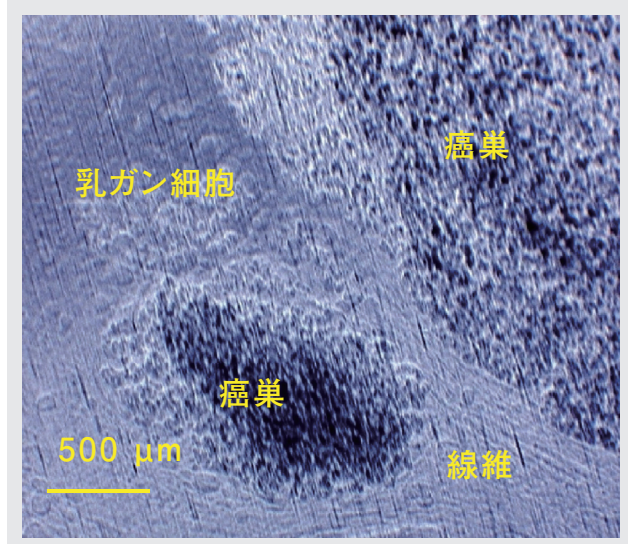


図4 125.6 μm厚透過型角度分析板を用いた高空間分解能X線暗視野像

中央のガン細胞巣の周りに乳ガン細胞が個別に見える。細胞1個の大きさは約100 μmである。細胞巣と細胞巣の間に間質が見える。

乳ガン3次元像

CT像を得るために屈折コントラストに対する数学形式を開発した。これを用いて、50 μmの空間解像度を持つ世界初屈折原理の非浸潤性乳管ガンなどの3次元像が得られた^[9-11]。屈折コントラストのアルゴリズムは式(1)で表わされる^[12-16]。

$$a(\Theta, t) e^{i\Theta} = \int_S |\nabla \tilde{n}| e^{i\phi} ds \dots\dots\dots (1)$$

ここに a は屈折角、 Θ は試料回転角、 t はビーム進行方向から見て直角方向にとった座標、 \tilde{n} は $n = I - \tilde{n}$ を通して屈折率 n と関係ある項、 ϕ は $\nabla \tilde{n}$ と伝播ベクトル S と間の角度である。式(1)は、筆者の研究室のMAKSIMENKO Anton博士が総研大の学位論文研究として山形大、湯浅哲也教授の指導を受けながら導いたものである。

X線光学系を図5に示す。図1に示したX線光学系と基本構造は似ている。図1の角度分析板が透過法で、図5は反射型である。

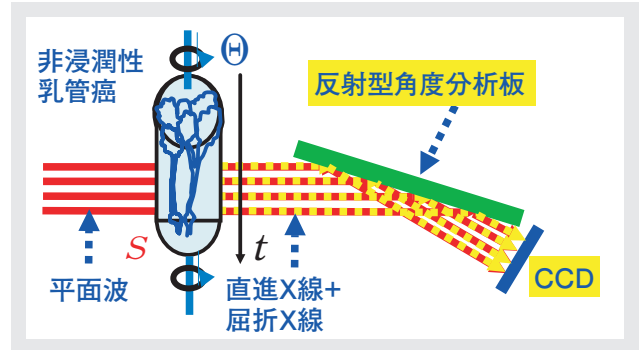


図5 屈折型CTデータ収集用X線光学系

試料の回転軸は紙面に直角である。平面波で照射された試料から屈折X線が生まれる。試料からは角度が変化しなかった直進X線に屈折X線が重畳している。反射型角度分析板によって屈折X線の角度成分が取り出される。試料回転ごとの映像がCCDに取り込まれる。

これを直径3.5 mm、長さ4.5 mmの大きさを持つ非浸潤性乳管ガンに適用したところ3次元像図6^[9]が得られた。乳管、乳管中の石灰及び乳管の周りの線維性結合組織と脂肪が明瞭に見える。下面に近い所では3本の乳管がやがて上面では1本になる様子が立体的に見える。

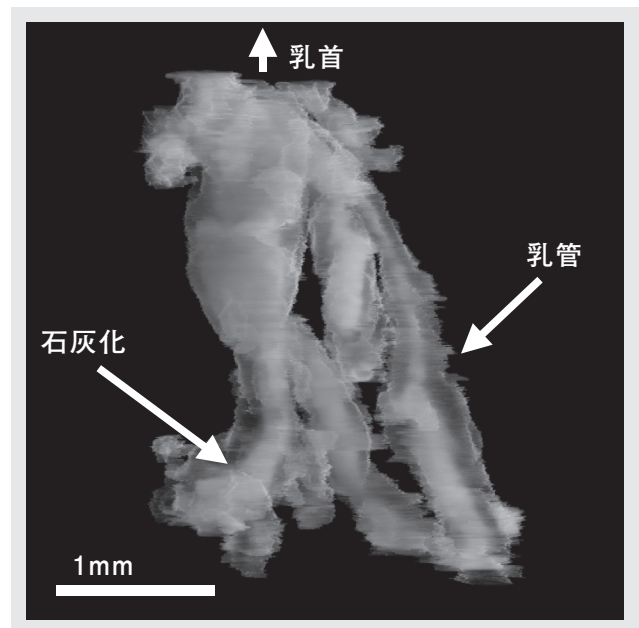


図6 非浸潤性乳管ガンの3次元像

Feature Article 特集論文 乳ガンの早期診断を目指すシステム開発

図6は、式(1)を用いて合成したものである。薄絹のように見える部分が乳管、乳管の中のツララ状に見える白い部分が石灰化である。乳管と乳管中の石灰からなる大きい2本の乳管が上の方で1本に合流している様子が見える。左の1本は3本が合流し、右の1本は2本が合流している様子が見える。合流部分には壊死乳ガン細胞の可能性がある。

染色による病理診断において、生検標本から立体像を得ることは手間がかかるのでほとんど実施されず、その代わりに組織の2次元スライス像を並べることで擬似的に3次元像を作ることはできるようであるが、作成には多大な時間が必要であるために実践としての診断には使われてはいない。従って立体像を捉えることがほとんどできなかった。ここに示した3次元的な乳管像は世界で初めて得られたものである。

おわりに

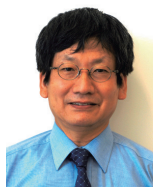
2次元及び3次元X線像は近い将来、乳ガンの臨床診断に役立つ可能性が見えてきた。放射光を利用したシステムが可能になると期待したい。乳ガンのみならず肺ガン、膵臓ガン、肝臓ガンなどに対する応用も期待したい。順次、早期診断が可能になる時が一刻も早く来ることを願ってやまない。

謝辞

ここに述べた研究は科学研究費補助金‘萌芽’(#15654042:平成15年~17年)‘基盤A’(#18206011:平成18年~20年)を用いて推進され、放射光利用は採択されたKEK放射光利用課題#2002G045, #2005G085を用いて研究が推進されました。また、次の方々(敬称略, あいうえお順)との共同研究であり、赤塚孝雄(山形大), 石黒真木夫(統計数理研究所), 市原周(名古屋医療センター), 植野映(筑波大), 遠藤登喜子(名古屋医療センター), 大林千穂(神戸大), 河合敏昭(浜松ホトニクス), 木邨達郎(神戸大), 斎藤恒雄(東北文化学園大), 島雄大介(茨城医療大), 杉山弘(高エネルギー加速器研究機構), 近浦吉則(九州工大), 張小威(高エネルギー加速器研究機構), 豊福不可依(九州大), 西川智子(堀場製作所), 橋本英子(総研大), 坂東裕子(筑波大), 平野馨一(高エネルギー加速器研究機構), 平野雅嗣(新居浜高専), 兵藤一行(高エネルギー加速器研究機構), マクシメンコ アントン(MAKSIMENKO Anton, 高エネルギー加速器研究機構), 山崎克人(神戸大), 湯浅哲也(山形大), ここに記して感謝いたします。

参考文献

- [1] E. Burattini, E. Cossu, C. Di Maggio, M. Gambaccini, P. L. Indovina, M. Marziani, M. Pocek, S. Simeoni and G. Simonetti, *Radiology*, **195**, 239 (1995).
- [2] T. Takeda, J. Wu, Y. Tsuchiya, A. Yoneyama, T. T. Lwin, Y. Aiyoshi, T. Zeniya, K. Hyodo and E. Ueno, *Japanese Journal of Applied Physics*, **43**, 5652 (2004).
- [3] S. Fiedler, A. Bravin, J. Keyrilainen, M. Fernandez, P. Suortti, W. Thomlinson, M. Tennunen, P. Vriikunen and M.-L. Karhalainen-Lindsberg, *Physics in Medicine and Biology*, **49**, 175-188 (2004).
- [4] Ando, M. Maksimenko, A., Sugiyama, H., Pattanasiriwisawa, W., Hyodo, K. and Uyama, C., Simple X Ray Dark- and Bright- Field Imaging Using Achromatic Laue Optics., *Japanese Journal of Applied Physics*, **41**, L1016-L1018 (2002).
- [5] Kohra, K., *Journal of the Physical Society of Japan*, **17**, 589 (1962).
- [6] Ando, M. et al, Attempt at Visualizing Breast Cancer with X-ray Dark Field Imaging, *Japanese Journal of Applied Physics*, **44**, L528-L531 (2005).
- [7] Ando, M. et al, Attempt at 2D Mapping of X-ray Fluorescence from Breast Cancer Tissue, *Japanese Journal of Applied Physics*, **44**, L998-L1001 (2005).
- [8] Ando, M. et al, Sharper Image of Breast Cancer Cells and Stroma in the Dense Breast by Thinner Angular Filter under X-Ray Dark-Field Imaging, *Japanese Journal of Applied Physics*, **45**, L740-L743 (2006).
- [9] Ando, M., D and 3D Visualization of Ductal Carcinoma in situ (DCIS) due to X-Ray Refraction Contrast, *Bioimages*, **13**, 1-7 (2005).
- [10] Hashimoto, E., Maksimenko, A., Sugiyama, H., Hyodo, K., Shima, D., Nishino, Y., Ishikawa, T. and Ando, M., First application of x-ray refraction based computed tomography to a biomedical object, *Zoological Science*, **23**, 809-813 (2006).
- [11] Ando, M. et al, under review.
- [12] Maksimenko, A. et al, Computed Tomographic Reconstruction Based on X-Ray Refraction Contrast, *Applied Physics Letters*, **86**, 124105 (2005).
- [13] Maksimenko, A. et al, On the possibility of the computed tomographic reconstruction of cracks from the X-ray refraction contrast, *Japanese Journal of Applied Physics*, **44**, L633~L635 (2005).
- [14] Yuasa, T., Sugiyama, H., Zhong, Z., Maksimenko, A., Dilmanian, F. A., Akatsuka, T. and Ando, M., High-Pass Filtered Diffraction Micro-Tomography by Coherent Hard X-rays for Cell Imaging: Theoretical and Numerical Studies of the Imaging and Reconstruction Principles, *Journal of the Optical Society of America A*, **22**, 2622-2634 (2005).
- [15] Yuasa, T., Maksimenko, A., Hashimoto, E., Sugiyama, H., Hyodo, K., Akatsuka, T. and Ando, M., Hard-X-Ray Region Tomographic Reconstruction of the Refractive-index Gradient Vector Field: Imaging Principles and Comparisons with Diffraction-Enhanced-Imaging-Based Computed Tomography, *Optics Letters*, **31**, 1818-1820 (2006).
- [16] Yuasa, T. et al, under review.



安藤 正海

Masami Ando

東京理科大学
総合研究機構 DDS 研究センター
教授
工学博士