

氏 名 橋本 英子

学位（専攻分野） 博士（学術）

学位記番号 総研大甲第 1107 号

学位授与の日付 平成 19 年 9 月 28 日

学位授与の要件 先導科学研究科 光科学専攻
学位規則第 6 条第 1 項該当

学位論文題目 乳腺腫瘍早期診断支援を目指す X 線屈折医用画像システムの
開発

論文審査委員 主 査 特任教授 安藤 正海
教授 渡辺 正勝
教授 石黒 真木夫
教授 山本 樹
研究検査科長 市原 周（名古屋医療センター）
教授 湯浅 哲也（山形大学）

論文内容の要旨

1945年頃まで死亡率が多かった肺炎、結核、胃腸炎などの感染性疾患は戦後急速に減少し代わって、いわゆる生活習慣病（がん、心臓病、脳血管疾患など）による死亡が上位を占めるようになった。がんは1981年頃から死因の第1位を占め、2004年には死亡数320,315人、人口10万人対死亡率253.9、総死亡数の31.1%となっている。さらに、女性の癌全体の年次罹患率を見てみると、乳癌は1970年頃から増加しはじめ、肝臓、胃を抜き、女性のガン罹患率の第1位になっている。このように乳癌は現在深刻な問題となっている。

乳房の主な構成成分は乳腺組織と脂肪組織であり、その表面を皮膚が覆っている。乳腺組織は基本単位である小葉・乳管系とそれを取り囲む結合組織から構成されている。乳腺は乳房全体で15~20個の腺葉に分画されており乳頭を中心に放射状に配列している。複合胞状腺パターンを示す最も抹消の小葉から発生する乳管系は2本ずつ次々と合流し、最終的には乳頭表面に開口する。乳頭にはほぼ腺葉の数と同数の乳管開口部が認められる。開口部の直径は1~2mm程度である。それぞれの腺葉は20~40個の小葉から形成されており、小葉内乳管、終末乳管、小乳管、大乳管、乳管洞を経て乳頭表面に達する。このような小葉と乳管の単位が集合して乳腺組織が形成されている。乳管系は小葉から発し、最終的には乳頭に開口する。乳管は乳腺上皮（乳管上皮細胞）と筋上皮細胞とから形成、2相性を呈している。乳腺腫瘍は非浸潤癌、浸潤癌、Paget病に3大別することができる。その発生初期は、乳管末梢部にあたる小葉で発生する場合が大半を占める。小葉で発生した腫瘍はやがて乳管へと進展する。腫瘍は栄養管を持っていないことから中心部で壊死を起こし石灰化を起こす。

現在の診断方法としては、このような石灰化した部分を触診やマンモグラフィ等で行っている。腫瘍が石灰化を起こすまでに発生から約7~8年の年月を要する。石灰化を起こす前の段階、つまり腫瘍発生初期で発見することができれば、その後の治療や再発の心配も大きく軽減することができる。現在使用されている主な診断は、ものの吸収係数の差異による吸収コントラストによって画像化しているが発生初期に検知するには、吸収係数差の小さい部分についての画像化が必要である。

そこでA.Maksimenkoによって提案された屈折コントラストアルゴリズムに基づくX線CTを用いて、乳腺腫瘍の早期発見について研究を進めてきた。この手法は被写体内部構造による密度に由来するX線屈折率の差違によって可視化している。利点としては、前述したように吸収係数によらず、軟部組織の画像化することができる。私は総合研究大学院大学で安藤正海教授の指導の下、屈折コントラストに基づくアルゴリズムCTの医学応用の試みについて研究してきた。2枚の両面研磨されたシリコン単結晶を用いてX線回折動力学理論に基づき、X線の回折を利用して試料内部の電子密度に由来する屈折効果を抽出し試料の3次元画像化する。この手法は、現在主流となっている吸収係数に基づく吸収コントラストとは異なり、試料内の電子密度に由来する屈折率によるもので、吸収像に比して1000倍の感度があるため軟部組織の画像化に適している。現在は乳ガンの摘出試料を用いて各種乳

ガン試料の描画能の検定を行なっている。非浸潤性乳管ガンでは、乳管内のガン細胞は栄養血管を持たないため、中心部は酸素不足となり壊死に陥る。この壊死の中に生ずる石灰化は非浸潤性乳管ガン特有の特徴であることが言われている。今までの研究では、詳細にスライスして染色しなければ分からなかった。しかし今回の研究で、初めて非破壊で3次元的に観察することが可能となった。さらに、観察した範囲では小葉外乳管は二分岐を2回繰り返していることを確認した。また、乳管に進展したガン細胞集塊が壊死に陥ると、乳管の長管の長軸方向に伸びる線状の壊死や乳管の枝分かれに沿った壊死がおきる。これらの壊死に石灰化が生ずると線状、分岐状の鋳型状石灰化も確認できた。最近、仮想化内視鏡システムの研究が盛んに進んでいる。この手法は1993年から94年にかけて Vining や、Toriwaki, mori, Katada によって提案された。屈折コントラストアルゴリズムによる X 線 CT 技術により、仮想化人体のナビゲーション診断、情報強化内視鏡として仮想・実内視鏡の融合などにより医用画像仮想化乳管内視鏡技術により乳管内部構造の3次元的理解に繋がるものと考えられる。それをもとに早期診断に向けた開発に取り組みつつある。臨床応用のためには不可欠である視野拡大のためのエックス線光学系の開発と被曝線量軽減のためのアルゴリズム開発を同時平行に進めている。

従来の X 線画像計測では基本的に X 線の吸収でコントラストを得る。骨組織のような原子番号の大きい元素からなる組織では吸収が強く鮮明な吸収コントラストが得られるのに対し、軟組織のような原子番号の小さい元素からなる組織では有為な吸収コントラストが得ることができない。X 線の発散を小さくするため、試料の前に非対称角 9.5° の Si(220)非対称結晶を配置し、試料を透過した X 線はアナライザーとして Si(220)対称結晶を用いた X-ray Diffraction Enhanced Imaging (DEI) 法により角度分解される。検出器としては CCD カメラを用いる。試料はゴニオに固定し、各投影方向で撮影する。試料として乳ガン摘出標本を用い、病変の観察に試みた。その結果、屈折コントラストイメージングは、従来の吸収コントラストによる比べて高い感度でのイメージングが可能であることが実証された。この手法の応用としてまず、医学診断への応用が考えられる。現在の広く一般的用いられている吸収コントラストでは、乳癌発生初期に発見することは難しい。乳癌病巣の中心が壊死をおこし、画像で確認できるような大きさになるまで、少なくとも7年は要する。もし、この発見までの月日を短縮できることができれば、患者への負担も費用も軽くて済む。軟部組織の画像化に優れていることから、乳管や病巣の3次元的な広がりを確認することができる。これによって、正確に病巣の広がりや進展を可視化することができより精密な手術ができることになる。

また、病理学的非破壊検査への応用が考えられる。病理標本では2次元での観察は可能であるが、3次元での観察は難しい。スライス及び、染色された試料を重ねることによって3次元情報を得る研究もなされているが、各スライスの位置合わせ等は簡単なことではない。また、乳癌の種類は多岐にわたっており、簡単に分けても17種類もある。これらの特徴や構造を3次元的に解析することにより、診断や治療の質向上に生かせると考えている。

また現在、センチネルリンパ節生検によって摘出されたリンパ節は、術後の病理標本での診断によって今後の治療方針を決めている。もし、この手法を応用すれば、術中にリンパ節への転移診断が術中にできることによってその後の方針を迅速に出すことができるだろう。この屈折コントラストアルゴリズムに基づく X 線 CT の医学への応用は多くの人々へ診断、治療で寄与できると強く感じている。

論文の審査結果の要旨

本論文は軟組織の3次元表示をするための最新のX線屈折コントラストCT法数学アルゴリズム(M. Anton, 2005)を、放射光X線を光源として乳がん試料に適用し、種々努力の末に乳管を初めとする乳房組織の3次元表示に世界で初めて成功した内容を中心に記述し、さらに仮想化内視鏡技術の屈折X線CT画像への応用をも記述している。これらの成果は乳がん早期発見を促す次世代画像装置の核となる技術、および非破壊的な病理組織診断の可能性を築いたと言え、実用化のためには高性能デジタル2次元大画面X線検出器や低廉な高指向性X線源の近未来登場を待つとはいえ、極めて重要な研究である。

論文ではまず、急速に増えつつある乳がんの明瞭な画像での早期診断の必要性を訴え、次に現用の吸収コントラストにもとづくマンモグラフィではコントラストが高くないので早期診断には向かない点を指摘している。次に、X線屈折原理に基づくCTの詳細を記述し、X線屈折画像を用いれば従来のX線吸収画像に比して1000倍のコントラストを得る事が出来ると指摘している。実験システムの詳細記述においては、超伝導ウイグラーからの縦偏光の放射光を利用する利点と非対称反射を利用して放射光ビームの角度発散を抑え平行ビームにすると同時にビームサイズを拡大することができる日本型の特色を述べている。ファントム(模型)によるCT評価として、コントラスト分解能評価ファントム、コントラスト分解能測定結果を述べている。学位申請者の最も力のこもったオリジナリティの高い仕事である。世の中に屈折コントラストを評価するファントムが存在しないので、1%ずつ濃度を変えた寒天状のファントムを自力で作成し、それを用いて屈折コントラストを評価した点は高く評価できる。特に、吸収コントラストは電子密度の差が数十%を必要とするが、今回の実験研究により屈折コントラストにおいては電子密度差がわずか1%でも識別できることが分ったことは大きい業績と考えられる。乳癌試料を用いたCTの実行に関して、試料、非浸潤性乳管癌の画像化、仮想化乳管内視鏡、転移リンパ節の画像化の実際の成果を記述している。特に、転移リンパ節において固定・切片化・染色・顕微鏡撮影のプロセスを経た病理画像と匹敵する診断力を持つ画像を非破壊で得た事は極めて独創性の高い成果であり特筆に値する。更に、今回の仮想内視鏡は、実内視鏡が入り込めなかった内腔1mm以下の乳管で行われ、光学顕微鏡レベルの構造でも内視鏡的な観察が可能であることを示しており、医学・医療の世界には大きなインパクトがある。これは従来の吸収X線CTでは成功しておらず、解像度・コントラストに優れた屈折X線画像の特質を実証したものである。

このような、独創的かつ意義ある学術成果を的確に記述した学位論文を厳密に審査して、審査委員全員一致で博士(学術)の学位にふさわしいと判断した。