

乳ガンの早期診断をめざす X線画像法の開発

安藤正海

総合研究大学院大学名誉教授／東京理科大学総合研究機構DDS研究センター教授

乳ガン患者の増加が止まない。総研大共同研究の成果を生かして、早期診断を可能にする乳房X線撮影の新しい方法の開発に取り組んでいる。

日本では年間約3万5000人が乳ガンと診断される。患者数の増加傾向はとまらず、年間死亡者は1万人にのぼる。政府や各自治体は、自己触診のすすめや2年に1回のマモグラフィー（乳房X線撮影）によって、乳ガン発見率を高める取り組みを行っている。自覚症状があつてから受診した場合、発見される乳ガンの多くは直径1cmを超え、この大きさだと手術した場合の切除部分が大きくなって乳房の形を損なう可能性が高い。さらに怖いのは手術しても7～8年内に7～8割が再発することである。乳ガンは早期診断・早期治療を行えば治癒する可能性が高いガンであり、識別能の高い検診技術が求められている。

日本女性の乳ガンピークは40代

日本では患者は40歳代に多く、60歳代がピークの欧米とは年代的な特徴が大きく違う。比較的若い検診対象が多いため、筋状の乳腺が数多く写っている背景の中で乳ガン病巣を発見しなければならない。マンモグラフィーでは、X線の吸収画像を利用して乳房中の石灰化の形状と大きさ、あるいは「ひきつれ」を見つけて乳ガンを診断する。いわばX線でガンの影絵を見る方法だ。

現在おこなわれているマンモグラフィーで判別可能な石灰化部分の大きさは100 μ m程度である。超音波やMRIよりも解像度が高いため、乳ガンの早期診

断にマンモグラフィーは欠かせない。しかし、1枚のX線写真から読み取らなくてはならない情報は、石灰化が乳腺の中にあるか小葉の中かの判別など非常に高度であり、適確な読み取りには長い経験を要する。

通常の定期検診では1回のX線撮影が行われるだけだが、乳ガンが疑われる場合にはさらに超音波やMRIも併用して総合的に診断し、その上で最終診断は採取した組織の病理検査に委ねられる。

きっかけは化石の非破壊調査

筆者は、ここ6年ほど総研大の学生諸君とともに、新しいX線光学系にもとづくX線画像研究に勤しんできた。このテーマを研究するようになったいきさつに触れておこう。

X線は、1895年レントゲンが発明すると間もなく医学診断に役立つことが明らかになり、それ以来、身体を傷つけずに体内を見ることができるようになってきた。その地位は、多くの画像診断法が開発されている今日でもなお揺ぐことがない。

X線利用の画像としては吸収画像のほかに位相差画像と屈折画像の二つがある。1965年に欧州の2人の研究者によってX線干渉計が発明された。X線干渉計とは、3枚の構成要素の1枚目で分けられた二つの光束のうちの一つに物体を入れ、物体によって生じた位相差をもう一

つの光束によって位相検波する計測装置で、物体内の電子密度分布を得ることができる。

筆者は東大物性研究所で細谷資明助教授の指導によって、世界で初めてX線干渉計を用いて生体組織を画像化することに成功した。1971年、大阪で開催された国際会議で成果を発表したことが思い出深い。

この時からほぼ30年が経過した1999年、親しいロシアの2人の教授から屈折画像を見せてもらう機会があった。一方は中性子線で撮影された屈折画像、もう一方はX線光学系を対象物の後に置かない屈折画像だった。この2枚の写真を見て、新しいX線画像を開発しようという意欲が大いにそそられた。

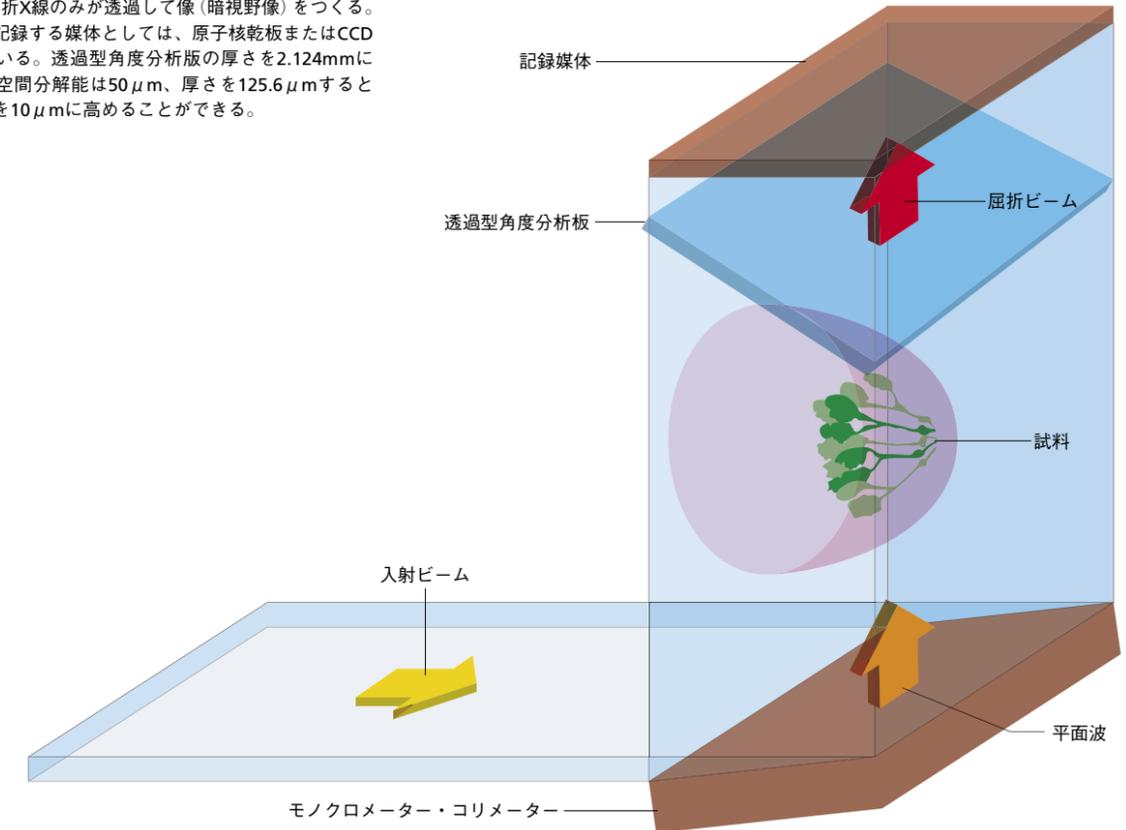
また同じ頃、中国の親友である冼鼎昌教授から興味ある誘いがあった。教授は、5億3000万年前の最古の動物である海綿の受精卵化石の第一発見者として知られている陳均遠教授からこれを非破壊で見える方法はないかと相談を受けていた。それを私たちと共同開発しようではないかという提案だった。

そこでX線干渉計を取り出して、手元にあったコハクと三葉虫化石を撮影してみたところ、通常の位相差画像に加えて新しい像が現われた。試料の位置関係から、新しい像は干渉計を構成する3枚のシリコン板の最後にある「(位相)分析板」が作用していることは確実であり、

図1 X線暗視野法による乳ガン試料の撮影法

X線光学系は、モノクロメーター・コリメーターと透過型角度分析版からなる。

入射したX線ビームは、モノクロメーター・コリメーターで平面波に変換される。この平面波が試料にあたると、屈折X線が生じる。屈折X線と平面波は透過型角度分析版で分離され、屈折X線のみが透過して像(暗視野像)をつくる。暗視野像を記録する媒体としては、原子核乾板またはCCDカメラを用いる。透過型角度分析版の厚さを2.124mmにしたときの空間分解能は50 μ m、厚さを125.6 μ mすると空間分解能を10 μ mに高めることができる。



位相を分析する板が屈折を分析する作用ももっているに違いないと確信した。この成果は「化石非破壊観察法」と題した論文として発表した（Jpn. J. Appl. Phys. 9月号）。

この頃ペラルーシから来日した総研大研究生M.アントン君（現・高エネルギー加速器研究機構海外特別博士研究員）とともに、吸収画像、位相差画像、屈折画像の3種類を同時に撮影できるX線光学系を開発し、「Trinity」と名づけて発表した。続けて「Owl」と名づけた屈折画像を強調するX線光学系も発表した。これはやがて2002年に開発した「X線暗視野法」（図1）に結びつくことになる。この方法は照明光を抑えて、欲しい画像情報のみを引き出せるので暗視野法と名づけたので

ある。

化石内部情報の解析については、サブミクロンレベルの空間分解能を要求する中国側の注文が厳しく、これに応じるためには十分に成熟していない屈折画像ではなく古典的な吸収画像を利用するほうがよいと判断した。将来、屈折画像法によって化石研究がおこなわれる時代が来るに違いない。また、ロケットなどに使用する宇宙材料の内部はX線暗視野法に好適な研究対象であろう。チタンの中に炭素あるいはホウ素が埋め込まれている宇宙材料は、原子番号の大きい材料の中に軽い材料が含まれているので吸収画像では見えないからだ。しかし、この分野では未だに共同研究者を見つけれないままである。

まず軟骨、次に乳ガンを描出

医学利用は当初から考えたテーマの一つであった。この分野では、九州大医学部、岡山大学医学部（整形外科）、神戸大学医学部、国立病院機構名古屋医療センター、筑波大系と共同研究を進めてきた。画像を構成するには数学も必要なので、医用画像の開発に関して山形大とも共同研究を推進している。

X線暗視野法の医学応用の第一歩は整形外科分野をめざした。大強度ビームが得られる高輝度光科学研究センターのSPRING-8（兵庫県佐用町）に近い岡山大の協力を得て、2004年に臨床に近い条件で各種関節軟骨の描画に成功した。骨と違ってX線を吸収しない軟骨は、これま

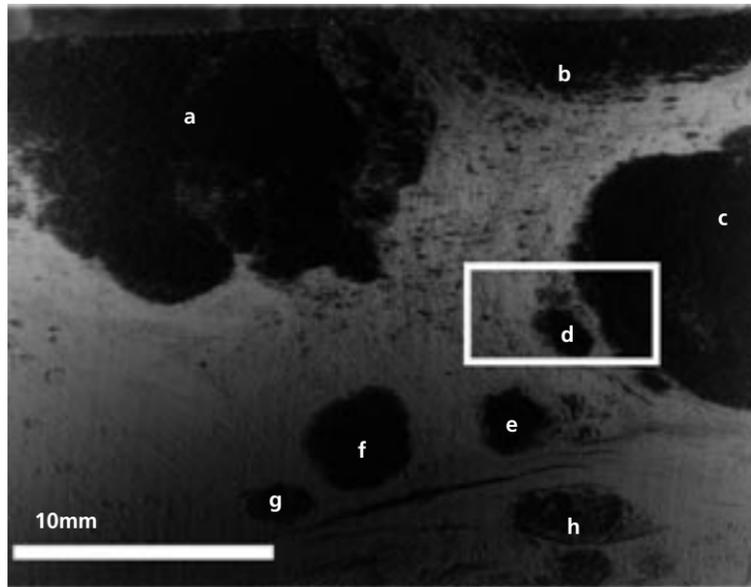


図2 35keVで撮影された2.8 mm厚浸潤性微小乳管ガン試料のX線暗視野像。黒い部分は屈折X線で構成される像。灰色はX線が来ていない部分。レントゲン写真のコントラストは吸収にもとづくので小さい乳ガン細胞巣ほど、また小さい石灰化ほど、さらにX線エネルギーを上げるほどコントラストがつきにくい。この点、X線暗視野法にもとづくコントラストはこれらの制約を受けにくい。a~gは乳ガン巣、□は図3を示す範囲。

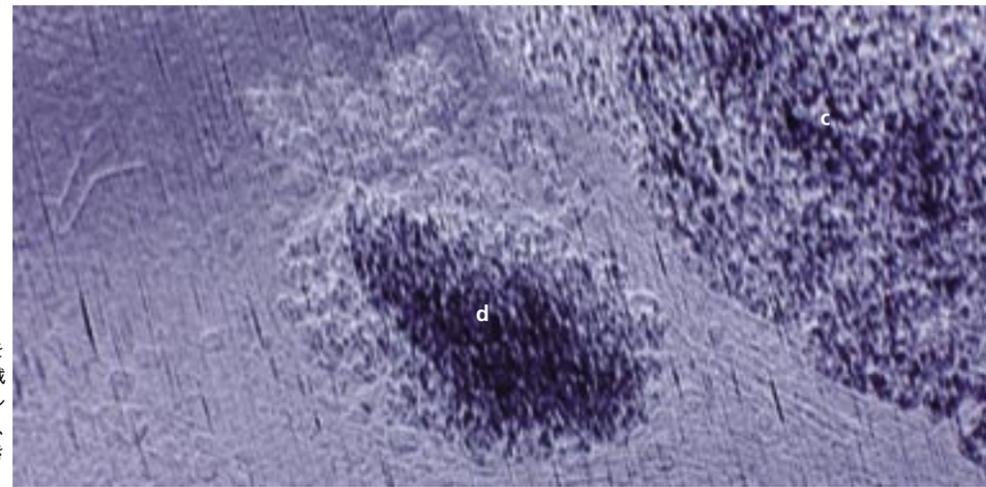


図3 125.6ミクロン厚透過型角度分析板を用いた高空間分解能X線暗視野像。撮影領域は図2の□に対応している病理診断レベルの空間分解能をもつ。乳ガン細胞の一つずつ、中央のガン細胞巣が見える。細胞1個の大きさは100ミクロンくらいである。

では描き出すことができなかった。この方法は、関節リウマチなどの関節疾患を診断するのに活用できると期待されている。この研究において、学生の島雄大介君が放射線技師としての本領を発揮し、見事に大腿骨頭軟骨の写真撮影に成功した。これが評価され、翌2005年に応用物理学会賞を受賞した。

これに力を得て、乳ガンの描出にも有効ではないかと考え、高エネルギー加速器研究機構(KEK)の放射光施設で研究を進めてきた。最近では、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ている。

屈折原理によって乳ガンを画像化

この新しいX線画像は屈折原理を利用したものである。病変組織の境目でX線がわずかな角度の屈折をおこすので、これをとらえて画像化する方法だ。現在、医療の場で使われているX線写真にも屈折画像は含まれているが、使用X線の発散が大きすぎて屈折画像を抽出すること

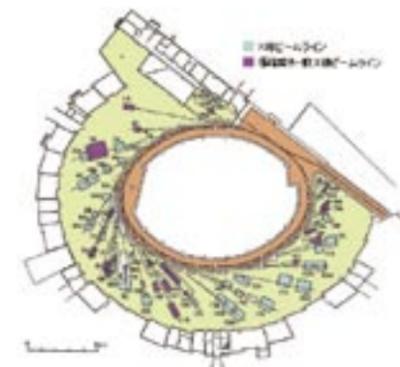
ができない。放射光が高い指向性をもつおかげで空間分解能が高く、これによって小さい石灰化や従来法で見えなかった石灰化以外の組織も観察できた。乳ガンの早期診断に結びつく先進的マンモグラフィとなる可能性があると考え、開発を進めている。

放射光を用いた世界の乳ガン早期診断の研究は、1995年に医療模型を用いて始まり、続いて実物の乳ガン組織を対象にするようになった。

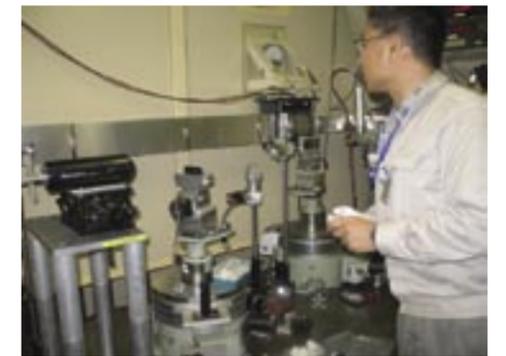
軟組織を描画するX線画像技術として



縦型超伝導ウイグラー光源。水平磁場で垂直偏光の硬X線を出す光源としては世界唯一の光源で、液体ヘリウムタンクの中に5T(テスラ)の水平磁場を発生させる電磁石が1対装着されている。これにより、臨界X線エネルギーがほぼ20keVのX線スペクトルが得られる。下の写真は、それを利用した本記事の研究が行われるPFのステーションBL14Bの実験風景。写真の人物は同僚の杉山弘博士。



高エネルギー加速器研究機構の放射光源棟 Photon Factory(PF)。光速近くまで加速した電子の軌道を磁場で曲げ、そのときに発生する強力な光(放射光)を多様な研究に利用している。



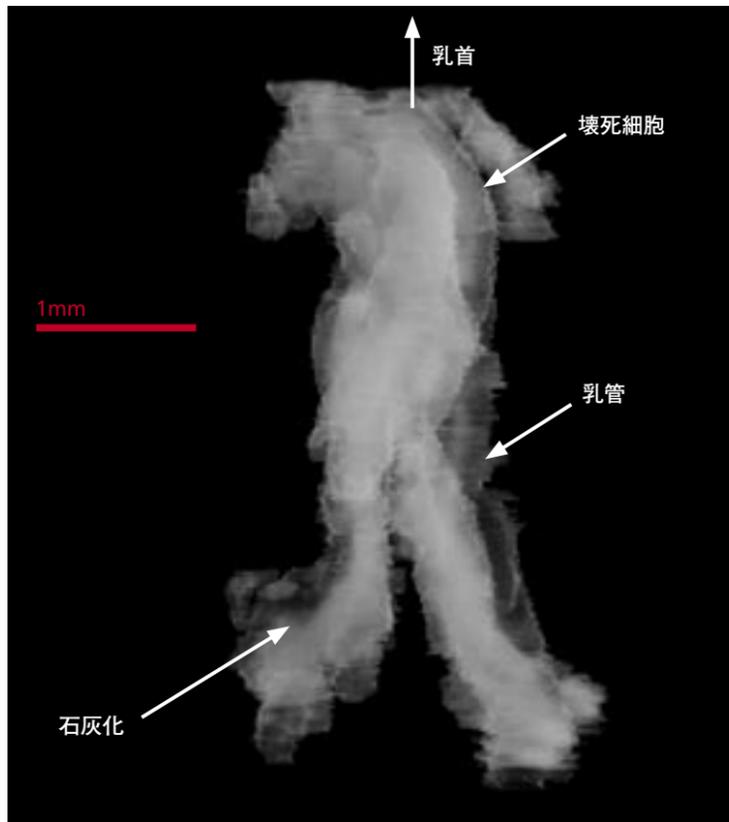


図4(a) 非浸潤性乳管ガンの3次元像。あらたにおこした数式を用いて合成した。薄絹のように見える部分が乳管、乳管中の白い部分が石灰化である。乳管と乳管中の石灰化からなる2本の乳管が上の方で1本に合流している様子が見える。合流部分には壊死乳管細胞の可能性もある。



図4(b) 動画の雰囲気を示すために、試料を10度ずつ回転して36枚並べたもの。図4(a)は3列目の4番目と5番目の画像に近い。

は、X線のエネルギーを下げることで、X線吸収原理で画像が得られる。エネルギーを下げると同じ距離を進むX線にとって減衰の割合が大きくなり、正常細胞ではあまり吸収されなかったX線がガン細胞に含まれているカルシウムのせいで減衰が大きくなるために、正常細胞とガン細胞の間でコントラストを生じやすくなるからである。

吸収画像のほか、X線干渉計を利用して患部を通過するX線の位相変化を検波し、位相差画像を得る方法や、物体を通過したX線が受ける屈折を角度分析板によって検出する方法もある。

屈折画像法とはどんな方法か

私たちが使った屈折画像法とはどんな方法か説明しよう。X線は患部にあつ

て屈折作用を受け、ほんのわずかに直進方向からずれが生じる。その角度は 10^{-7} ラジアン程度で、ズレはX線が月までの距離を進んだとしてクレーターの径になるかならないかの長さである。このような微小な角度でもシリコン単結晶を用いると角度分析ができる。

その角度は①反射型角度分析板と②透過型角度分析板によって知ることができ

る。①は分析板が巨大になるので医療現場には向かない。また、屈折情報を取り出すには2回の撮影を必要とするため、被曝線量も問題になる。

X線暗視野法を着想した時点で論文を調査したところ、②の方法を採用したロシアの論文に出会った。しかし、彼らは角度分析板の厚さを制御していなかった。私たちはその頃、張小威博士といっしょに空気軸受け精密ゴニオメーターを開発していた。ある程度高いエネルギーのX線を用いると、適当な厚さのシリコン板から透過する回折X線は100分の数秒のピッチで振動する。しかも中心の透過率は板の厚さに依存する。

理論解析から、角度分析板の厚さを特定の値にするとX線が透過せず別な方向に行ってしまうこと、屈折X線は角度分析板を透過できることに気がついた。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。

X線暗視野法では上流からのX線を単色化する結晶板（第一結晶）と透過型角度分析板と呼ぶ結晶板のそれぞれの回折面が平行になっていることが特徴である。第一結晶は表面に少し角度をなす回折面をもつ。これを用いると平面波が得られる。この方法は、KEK放射光研究施設を創設された高良和武博士が1962年に発表されたものである。

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線が照明光のかぶりのない像（暗視野像）を形成する。臨床に応用する可能性を考慮して90mm角の視野を達成した。透過型角度分析板の厚さが2.124 mm、X線エネルギーは35keVのとき、空間分解能は $50\mu\text{m}$ であった。角度分析板を $125.6\mu\text{m}$ の厚さにすると空間分解像度は $10\mu\text{m}$ 程度に高くなる。これだ

とX線病理診断ができる可能性があり、研究を続けている。

乳ガン組織の2次元像を描出

X線暗視野像の応用として浸潤性微小乳頭ガン（乳ガンの一種）組織に挑戦し、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）。病理染色をした図との対応は非常によい。

このようにX線暗視野法を用いたマンモグラフィが確立すれば、コントラストが強く空間分解能が高いため、乳ガンの早期診断につながる可能性がある。透過型角度分析板を薄くして、図2の□と同じ箇所を撮影したものが図3である。画面中央および右側にガン細胞巣が見える。その中央やや左上に数十～百数十の泡状のものがある。これが乳ガン細胞と見られる。細胞1個の大きさは $100\mu\text{m}$ 程度である。さらに間質も見える（空間分解能 $10\mu\text{m}$ ）。

試料に白色X線を照射し、半導体検出器を用いて試料からのCaK-X線を抽出すると、X線暗視野像によく対応するCaK蛍光X線像が得られた。乳ガンとCaの関係を示す良い例と考えられる。

さらに3次元像に挑戦する

次に挑戦したのは3次元像である。CTによる立体像を得るために屈折画像を処理する数式を開発し、これを用いて $50\mu\text{m}$ の空間分解像度の非浸潤性乳管ガン3次元像が得られた。この数式は、M. アントン君が山形大の湯浅哲也教授の指導を受けて導いたものである。被曝線量を抑えながら、しかも良好なCT像を得るためのアルゴリズム開発は極めて重要である。早速、直径3.5 mm、長さ4.5 mmの大きさの非浸潤性乳管ガン（もっとも多い種類の乳ガン）に適用したところ、

良好な3次元断面像（図4）が得られた。乳管、乳管中の石灰および乳管周囲の線維性結合組織と脂肪が明瞭に見える。下面に近いところでは3本の乳管が、上面ではそれが1本になる様子が立体的に見える。

病理診断においては、染色生検標本から立体像を得ることは手間がかかるという理由でほとんど実行されていない。そのためこれまで病理診断は組織の2次元切片像によって行なってきた。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。数時間でデータが収集できるので、臨床診断法として使えそうだ。

こうして、2次元と3次元のX線像は、近い将来、乳ガンの臨床診断と病理学診断に役立つ可能性が見えてきた。まずは放射光を利用したシステムによって実現することを期待している。この先の発展には統計数学的処理が必要なので、総研大光科学専攻の石黒真木夫教授にお願いして共同研究を開始した。将来は乳ガンのみならず、肺ガン、膵臓ガン、肝臓ガンなどに適用することも期待できる。

ここに紹介したX線暗視野法を利用して、ガンの早期診断ができる日が1日も早く来ることを願ってやまない。



安藤 正海(あんどう・まさみ)
乳ガンとリウマチの早期診断システムをめざして研究を続けている。ここで紹介した研究は、総研大光科学専攻・物質構造科学専攻のときに行ったものである。臨床応用によって放射光の魅力・偉力を広く知ってもらえると嬉しい。世界との研究交流を盛んにしたいと心がけており、開発中のX線画像技術を輸出できるとよいと思う。

<KEKホームページでの解説/参考文献>
 ・関節軟骨撮影法の記者発表:<http://www.kek.jp/ja/news/press/2004/Xray.html>
 ・乳ガン撮影法の記者発表:<http://www.kek.jp/ja/news/press/2005/BreastCancer.html>
 ・学術表彰:応用物理学会論文賞<http://www.kek.jp/ja/news/topics/2005/JJAPaward.html>
 ・「屈折コントラストが拓く新しい世界--乳ガン早期診断を目指す開発」安藤正海, *Innervation* 21 (9) (2006) 78-81.
 ・「エックス線屈折イメージングによる乳ガンの画像診断はどこまで病理診断に迫るか?」
 安藤正海, Maksimenko Anton, 杉山弘, 山崎克人, 市原周, *Isotope News* (日本アイソトープ協会) 6月号 No. 626 (2006) 2-6.
 ・「X線暗視野法 (DFI) の開発と臨床応用への道」, Development of X-Ray Dark-Field Imaging and Its Approach to Clinical Application 安藤正海, 杉山弘『応用物理』74, No.4 (2005) 446-452.