



## 屈折コントラストイメージングによる乳癌微小石灰化粒の観察

今村恵子 聖マリアンナ医科大学放射線医学教室 〒216-8511 川崎市宮前区菅生 2-16-1

岡本讓二 聖マリアンナ医科大学乳腺・内分泌外科学教室 〒216-8511 川崎市宮前区菅生 2-16-1

前田一郎 聖マリアンナ医科大学病理学教室 〒216-8511 川崎市宮前区菅生 2-16-1

### 要旨

乳房組織内石灰化の高分解能画像化を目指して、SPring-8にて屈折コントラストイメージングを行った。組織検体が包埋された病理ブロック標本を対象とし、最小24 $\mu\text{m}$ の石灰化粒まで検出できることが確認され、臨床X線画像による検出限界である170~190 $\mu\text{m}$ をはるかに超える結果が得られた。更に、屈折コントラスト画像では形態描出がすぐれており、石灰化の成因についても示唆を与え、また臨床X線画像で見られる石灰化の多くは更に微細な石灰化粒の集合であることが明らかとなった。従って、屈折コントラストイメージングは石灰化の高分解能描出をとおして乳腺病変の良性・悪性の鑑別能を高めることが期待される。

### 1. はじめに

乳腺疾患の診断においては腫瘍や石灰化<sup>\*1</sup>を検出し、これらの性状を知ることが重要であり、これらはX線撮影法や超音波画像法などの臨床画像法や医師による視触診により観察される。なかでも、石灰化の観察には乳房X線撮影（マンモグラフィ）の役割が大であり、得られた乳房X線画像（マンモグラム）にて観察される石灰化の大きさ、形態、分布（配列）といった特性に基づき、病変の質的診断（良性・悪性）が進められる。一般的な傾向としては良性の石灰化は粗大で、平滑な辺縁をもつ円形であることが多いが、悪性病変に伴う石灰化は通常、非常に小さいことが多い<sup>1)</sup>。

従って、臨床用のマンモグラムについてはコントラスト分解能と同時に高い空間分解能が求められ、約45 mm厚の散乱体（被写体）存在下で、11 lp/mm<sup>\*2</sup>（X線管の陽極・陰極軸に平行な方向）から13 lp/mm（陽極・陰極軸に垂直な方向）の解像力が要求される<sup>1)</sup>。一方、石灰化粒、線維成分、腫瘍などの模擬的なテスト物質を内蔵した一定の規格の物体（ファントム）を撮影し、その画像を観察することによりコントラスト、空間分解能を確認することも画質評価の簡便な手法として広く普及している。

乳房ファントムとしては American College of Radiology が臨床用乳房X線撮影の精度管理用に推奨している型（以下、ACR型ファントム）が普及している。そのファントムには直径160~540 $\mu\text{m}$ の5段階のサイズの模擬石灰

化（ $\text{Al}_2\text{O}_3$ ）が厚さ約7 mmのワックス板のなかにそれぞれ6小片ずつ包埋され、そのワックス板が厚さ44 mmのアクリルブロックをくりぬいた凹みに収納されている。現在の仕様基準<sup>1)</sup>に適合した乳房X線撮影装置とマンモグラフィ用の高コントラストフィルムを使用すれば、一定の撮影条件下では直径320 $\mu\text{m}$ （公称）の石灰化粒を確実に観察できるが、その次の群である240 $\mu\text{m}$ の石灰化については6小片全てを安定して検出することは必ずしも容易ではない。ヒトのマンモグラムにおいても“微小石灰化”として存在が認識できるのは200 $\mu\text{m}$ 前後であろうと想像される。

この理由として臨床用乳房X線撮影では、半影や散乱線が避けられないことがあげられる。等倍撮影は陽極の焦点サイズ0.3 mmで行われるため、半影が生じる。また、散乱線量は、被写体の厚み、撮影管電圧、グリッド<sup>\*3</sup>の特性にもよるが、一例として散乱線対一次線の比（scatter-to-primary ratio, SPR）は0.62で、散乱線除去用グリッドを用いてもSPRは0.19と、その除去効果は部分的である<sup>2)</sup>。受光部で受ける光子の15%が散乱線であると推定される。そのため、散乱体を透過後の画像ではコントラスト、解像力がそこなわれる結果となる。

マンモグラムにて石灰化を認めた場合、良悪性の鑑別を要するいわゆる“microcalcification”については、形態と分布により診断の確診度が判定される。形態分類<sup>3)</sup>をTable 1に示したが、マンモグラムにおける石灰化影の形態が常に単独の石灰化粒の形態を反映しているものとは限らず、近接して分布する石灰化粒の集合をみている可能性

<sup>\*1</sup> 組織にカルシウム塩が沈着した状態のことをいい、乳腺疾患においては形態は顆粒状あるいは線状で、大きさはミクロンからミリメートルの範囲である。癌が壊死した部分や分泌物に生じる<sup>1)</sup>。

<sup>\*2</sup> 解像度の単位（lpはline pairの略）。テストチャートで金属の薄片が一定間隔で配置される密度をいう。

<sup>\*3</sup> ここでは散乱線除去用のグリッドをいう。受光系の前面に置かれる。一定の間隔（配置）で金属製の吸収体が配置され、間隙はX線を吸収しにくい物質で充填されている。

Table 1 Morphology of calcification

a	Small round calcifications
b	Amorphous or indistinct calcifications
c	Pleomorphic or heterogeneous calcifications (granular)
d	Fine, linear or fine, linear, branching calcifications

日本語

a	微小円形石灰化: 1 mm 以下の円形または楕円形の辺縁明瞭な石灰化で、孤立性のものを除く。0.5 mm 以下の場合には点状石灰化(punctate calcification)と呼ばれる。
b	淡く不明瞭な石灰化: 多くは円形または薄片(フレーク)状の石灰化で、非常に小さいか淡いため、明瞭な形態分類ができない不定形石灰化。
c	多形性あるいは不均一な石灰化: さまざまな大きさ、形および濃度を呈する不整形石灰化で、通常0.5 mm 以下である。
d	微細線状、微細分枝状石灰化: 細長い不整形の石灰化で、線状にみえるが断裂しており、幅は0.5 mm 以下である。その形態は乳がんが乳管内に進展し、不整となった内腔を埋めていることを示唆している(鑄型状石灰化, casting calcifications)。

(文献 3, p. 75より)

も否定できない。

そこで、乳房内の石灰化粒について、in situ でより微細なものを検出し、粒個々の形態を明瞭に知ることができれば、石灰化粒を生成の早期に検出し、また、生因や発育の状況の理解を深めることにつながる。これらの知見は、病変の良性・悪性の鑑別能の向上に役立つものであり、放射光イメージングによるマンモグラフィの研究に期待される場所である。

ここでは、乳房内石灰化を対象とした放射光イメージングの研究でいままでに報告されている結果を紹介した後、SPring-8 屈折コントラストイメージングでわれわれが得ている結果にそって解説する。

## 2. 放射光を用いたマンモグラフィ

放射光を利用したマンモグラフィの研究<sup>4-9)</sup>では乳房ファントムや摘出された乳房組織を撮影対象として、臨床用 X 線装置で得られた画像と比較べ、放射光画像にて画像のコントラストの改善が見られたと報告されている<sup>4,6-9)</sup>。

だが、石灰化の検出能について具体的な記載は少なく、そのなかで Arfelli らの報告では、ファントム (RMI 160, Gammex 製) について放射光吸収画像 (検出器のピクセルサイズは  $200 \times 300 \mu\text{m}$ ) と臨床用 X 線装置で撮った画像を比較し、双方とも認識できたのは  $180 \mu\text{m}$  の  $\text{Al}_2\text{O}_3$  小片で、石灰化認識限界については同等であったとしている<sup>6)</sup>。放射光位相コントラストイメージングにおいては、同じ RMI 160型ファントムにて最小の模擬石灰化である  $83 \mu\text{m}$  の小片は検出されていない<sup>7)</sup>。

## 3. 放射光を用いた屈折コントラストイメージング

ここではわれわれの研究結果<sup>10,11)</sup>を中心に、放射光屈折コントラストイメージングにより石灰化粒の検出能を高めただけでなく、形態観察の面での進展があったことを述べる。屈折コントラストイメージングの X 線源には SPring-8 の放射光を利用し (ビームライン: BL20B2 (全長 215 m)), 基本的に Yagi ら<sup>12)</sup>が報告したシステムにより撮影した。受光系は蛍光板と CCD カメラから構成される; 蛍光板は  $\text{Gd}_2\text{O}_2\text{S}:\text{Tb}$  (浜松ホトニクス製) を用い、その蛍光板上の画像をテレビカメラ ORCA HR (ピクセルサイズ  $6 \mu\text{m} \times 6 \mu\text{m}$ , 浜松ホトニクス製) にて撮影した。本撮影では 20 keV のエネルギーの単色 X 線を使い、被写体 (試料)-検出器間距離は 10~11 m, 照射は 200 sec とした。試料面での照射野は縦 1.5 cm, 横 2.6 cm である。画像は TIFF 形式で保存し、画像処理ソフトを用いて形態の観察や信号強度の測定を行った。

また、比較のため臨床用乳房 X 線撮影装置を用いた画像 (以下、臨床 X 線画像) を得た; 装置は MGU-100B (東芝製), スクリーン/フィルムはマンモグラフィ専用の MinR 2000 システム (Kodak 製)。

模擬石灰化粒については、ACR 型ファントム内での最小の小片群 (直径は公称  $160 \mu\text{m}$ ) が 6 個全て検出でき、また、形態もはっきり描出された (Fig. 1)。この群が臨床 X 線画像で認識出来ることは非常に稀である。また、Fig. 2 に示したのは  $320 \mu\text{m}$  模擬石灰化粒の画像である。これらは臨床 X 線画像においても検出はできるが、小片 6 個とも類円形として写り、個々の形態の差を知ることはほとんど不可能である。一方、この石灰化群の屈折コントラスト画像 (Fig. 2) では個々の粒で形態が異なることが明白であり、屈折コントラストイメージングが乳房内石灰化について形態をより明瞭に描出できることが期待される。

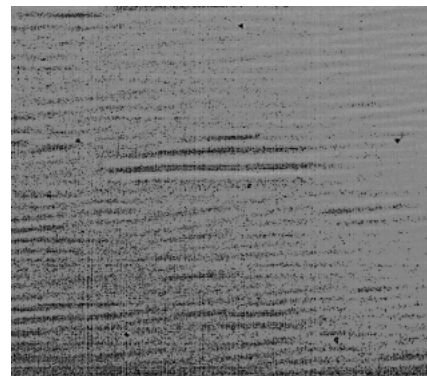


Figure 1. Image of the calcification-mimicing objects ( $\text{Al}_2\text{O}_3$  specks of  $160 \mu\text{m}$ ) in the ACR-approved phantom taken with synchrotron radiation in refraction-contrast mode (20 keV). Shapes of the six specks are clearly depicted. Those can hardly be detected in images acquired with the clinical mammographic unit.

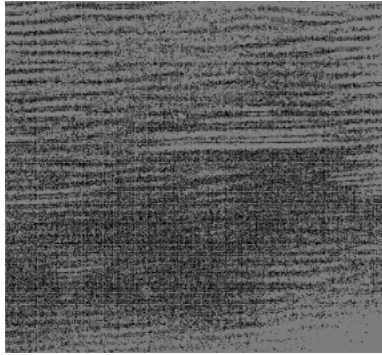


Figure 2. Image of the calcification-mimicking objects ( $\text{Al}_2\text{O}_3$  specks of  $320\ \mu\text{m}$ ) in the ACR-approved phantom taken with synchrotron radiation in refraction-contrast mode (20 keV). Images shows the variance of shapes of those 6 specks.

#### 4. ヒト乳房組織の屈折コントラストイメージ

マンモグラムにて石灰化が認められると、それらの大きさ、形態 (Table 1), 分布を評価し、確実に良性と言い切れない場合には組織の一部を採取しワックスに固定後病理学的診断が行われる。その病理用ブロック標本 (約 $2.5 \times 3.0\ \text{cm}$ , 厚み約 $8\ \text{mm}$ ) について屈折コントラストイメージングを行った<sup>13)</sup>。使用にあたっては文書にて患者の承諾を得た。また、臨床用 X 線装置を用いた撮影も行い、これら 2 種類の画像を視覚的に比較評価した。40 症例 (44 標本) について得ている結果<sup>14)</sup>に基づき、乳房組織内の石灰化の可視化が屈折コントラストイメージングにより格段に進んだことを解説する。

まず、屈折コントラスト画像で認識できた最小の石灰化粒の直径は画像上約 $24\ \mu\text{m}$ と測定された。Fig. 3 の屈折コントラスト画像では多数の微細な石灰化粒が観察され、最大の粒の直径は $96\ \mu\text{m}$ と測定されたが、臨床 X 線画像ではどの石灰化粒も認識することはできなかった。44 標本について屈折コントラスト画像と臨床 X 線画像を対比したところ、後者で認識できた最小の単独石灰化粒の直径は画像上で $170\sim 190\ \mu\text{m}$ と計測された。

また、臨床 X 線画像においてひとかたまりの石灰化影として認識されているものが、実際は微細な石灰化粒の集合である場合が数多くあることが屈折コントラスト画像で明らかとなった。たとえば、Fig. 4 に示した屈折コントラスト画像では、多数の石灰化粒が $2.2 \times 3.2\ \text{mm}$ の範囲に分布しており、最も大きい石灰化粒は矢印で示した $138\ \mu\text{m}$ であったが、これは臨床 X 線画像では認識されず、臨床 X 線画像にて石灰化影として認識されたのは、屈折コントラスト画像では単一の石灰化粒ではなく、丸で囲んだ石灰化粒の集合に相当することがわかった。なかでも、集団 A は、淡く不明瞭で、明確な形態分類ができない石灰化 (Table 1 にて“amorphous”) として観察されたが、集団 B~D はかろうじて淡い広がりとして認められる程度であった。その他の石灰化粒は描出されなかった。

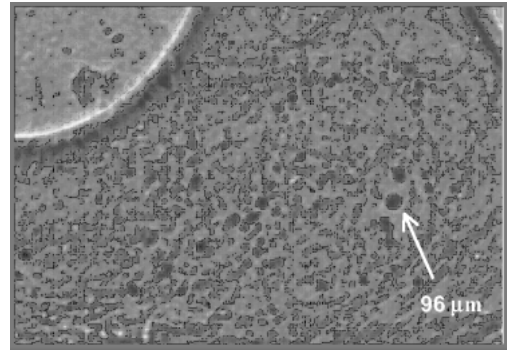


Figure 3. Image ( $2.4 \times 3.2\ \text{mm}$ ) of a breast tissue sample from a patient with breast cancer fixed in a wax block. Image was acquired with synchrotron radiation in refraction-contrast mode (20 keV). Diameter of the largest speck in this image was measured as  $96\ \mu\text{m}$  (arrow). It could not be detected in an image taken with clinical mammographic unit.

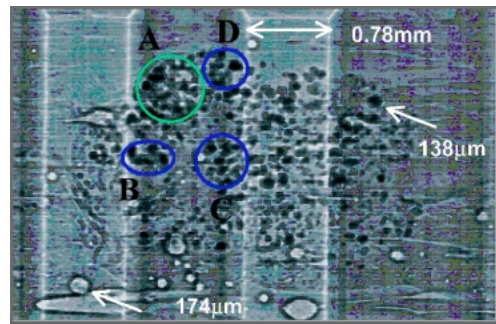


Figure 4. Image of a breast tissue sample from a patient with breast cancer fixed in a wax block. Image was acquired with synchrotron radiation in refraction-contrast mode (20 keV). Large number of specks distribute in an area of  $2.2 \times 3.2\ \text{mm}$ . In an image with conventional mammographic unit, group A was recognized as an amorphous calcification, groups B to D as vague calcification shadows, and others could not be detected.

また、比較的大きい石灰化粒でしかも近傍に他の石灰化粒が存在しない場合には、臨床 X 線画像にても単一の石灰化として観察できる。例えば、Fig. 5 にて A (直径 $248\ \mu\text{m}$ ) は臨床 X 線画像においても一つの独立した円形の石灰化粒として認識された。一方、集合 B は 3~4 個の A とほぼ同等な大きさの石灰化粒から構成されているが、それらは互いの間隙がほとんどなく、臨床 X 線画像では一つの多形性の (Table 1 にて pleomorphic) 石灰化として認識された。

以上、乳腺組織の病理ブロック標本について、臨床 X 線画像と屈折コントラスト画像を比較評価し特徴を示したが、明らかになったことはつぎのとおりである<sup>14)</sup>。

- (1) 臨床 X 線画像で石灰化を認識できる限界は厚さが $1\ \text{cm}$  弱の標本についても直径 $170\sim 190\ \mu\text{m}$  ぐらいである。
- (2) 現在の条件では放射光屈折コントラスト画像で認識できる石灰化は $24\ \mu\text{m}$  であり、臨床 X 線画像で観察

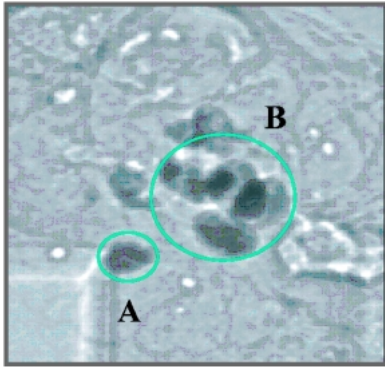


Figure 5. Image of a breast tissue sample from a patient with a malignant breast disease (flat epithelial atypia) fixed in a wax block. Image was acquired with synchrotron radiation in refraction-contrast mode (20 keV). In an image with conventional mammographic unit, both speck A and group B were detected as a single calcification. Speck A has a diameter of 248  $\mu\text{m}$ . Group B was classified as a pleomorphic calcification.

できない数多くの微細な石灰化粒を検出できた。

- (3) 44標本について臨床 X 線画像にて認識できた石灰化は354個であったが、そのうち169個 (48%) は複数の石灰化粒から構成されていることが放射光屈折コントラスト画像から判明した。
- (4) 臨床 X 線画像上、形態が amorphous もしくは pleomorphic と分類された石灰化影のそれぞれ70%, 80% は複数の微細な石灰化粒から構成されていた。とくに、悪性病変で amorphous と分類された石灰化では良性病変の場合と比べてその割合が有意に高かった。

## 5. まとめ

乳房内石灰化の高分解能画像化を目指して、SPring-8において病理ブロック標本の放射光屈折コントラストイメージングを行った。屈折コントラスト画像では最小24  $\mu\text{m}$  の石灰化粒まで検出できることが確認され、臨床 X 線画像による検出限界である170~190  $\mu\text{m}$  をはるかに超える結果が得られた。更に、臨床 X 線画像では形態が“amorphous” もしくは“pleomorphic” と分類される石灰化影の半数以上は更に微細な石灰化粒の集合であることが、屈折コントラスト画像にて明らかとなった。その結果、放射光屈折コントラストイメージングは石灰化病巣の早期発見の促進につながり、また、形態の高分解能可視化によって、乳腺病変の良性・悪性の鑑別能を高めることが期待される。

## 謝辞

この解説ではわれわれの研究結果を一部述べたが、その研究は本学の4教室の共同で行われた。印牧義英、江原範重(放射線医学教室)、稲田陽一(生理学教室物理部門)、

宮本圭子、川本久紀(乳腺外科)各氏には、試料の準備、撮影実験ならびに画像の評価で協力していただいた。また、SPring-8での撮影においては梅谷啓二、上杉健太郎両氏にご指導、ご協力頂きました。ここに感謝いたします。

## 参考文献

- 1) 市原 周: 日本乳癌検診学会誌 **8**, 147 (1999).
- 2) G. T. Barnes: *Radiographics* **11**, 307 (1991).
- 3) マンモグラフィによる乳がん検診の手引き—精度管理マニュアル (大内憲明編集). 日本医事新報社, 2000.
- 4) 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).
- 5) R. E. Jhonston, D. Washburn, E. Pisano, C. Burns, W. C. Thomlinson, L. D. Chapman, F. Arfelli, N. F. Gmur, Z. Zhong and D. Sayers: *Radiology* **200**, 659 (1996).
- 6) F. Arfelli, V. Bonvicini, A. Bravin, G. Cantatore, E. Castelli, L. D. Palma, M. Di Michiel, R. Longo, A. Olivo, S. Pani, D. Pontoni, P. Poropat, M. Prest, A. Rashevsky, G. Tromba and A. Vacchi: *Radiology* **208**, 709 (1998).
- 7) F. Arfelli, V. Bonvicini, A. Bravin, G. Cantatore, E. Castelli, L. D. Palma, M. Di Michiel, M. Fabrizioli, R. Longo, R. H. Menk, A. Olivo, S. Pani, D. Pontoni, P. Poropat, M. Prest, A. Rashevsky, M. Ratti, L. Rigon, G. Tromba, A. Vacchi, E. Vallazza and F. Zanconati: *Radiology* **215**, 286 (2000).
- 8) R. Moeckli, F. R. Verdun, S. Fiedler, M. Pachoud, P. Schnyder and J. F. Valley: *Phys Med Biol* **45**, 3509 (2000).
- 9) 武田 徹, 米山明男, 百生 敦, 呉 勁, 銭谷 勉, Thet-Thet-Lwin, 土屋佳則, D. V. Rao, 兵藤一行, 平野馨一, 相吉悠治, 板井悠二: 医学物理 **22**, 30 (2002).
- 10) K. Imamura, M. Fukuda, N. Ehara, K. Miyamoto, Y. Kanemaki, K. Umetani, H. Ogata and Y. Nakajima: *Jap J Med Phys* **22**, 48 (2002).
- 11) K. Imamura, N. Ehara, K. Umetani, K. Miyamoto, Y. Kanemaki, K. Uesugi, Y. Inada, H. Ogata, Y. Nakajima and M. Fukuda: *App Phys Let* **81**, 2559 (2002).
- 12) N. Yagi, Y. Suzuki, K. Umetani, Y. Kohmura and K. Yamasaki: *Med Phys* **26**, 2190 (1999).
- 13) K. Imamura, K. Miyamoto, N. Ehara, Y. Kanemaki, K. Umetani, K. Uesugi, Y. Inada, M. Fukuda and Y. Nakajima: In: Tomorrow Synchrotron Clinical Application, pp. 57-62 (2003).
- 14) 今村恵子, 印牧義英, 江原範重, 稲田陽一, 中島康雄, 岡本讓二, 宮本圭子, 緒方晴樹, 福田 護, 前田一郎, 加藤善廣, 梅谷啓二: 第13回日本乳癌検診学会シンポジウムII「微細石灰化像の基礎と臨床」, 高崎, 2003年11月.

## 著者紹介



### 今村恵子

聖マリアンナ医科大学放射線医学教室  
・助教授  
E-mail: keiko401@marianna-u.ac.jp  
専門：医学物理学

#### 略歴：

大学院博士課程終了後、1974年に聖マリアンナ医科大学に入職し現在に至る。以来、放射線医学に関連する理工学系の仕事をしてきたが、1996年からマンモグラフィにかかわる機会があり、今回、乳房内石灰化の放射光イメージングについて解説を書かせていただくことになった。今後は屈折コントラスト強調イメージングの優れた解像力を生かして“放射光画像での石灰化診断基準”を作りたいと考えている。



### 岡本譲二

聖マリアンナ医科大学乳腺内分泌外科  
教室・助手  
E-mail: okamotoj@mitsuishop.or.jp  
専門：乳腺外科

#### 略歴：

1991年大阪医科大学卒業後、外科レジデントを経て1995年以來乳腺外科を専門としている。現在、三井記念病院にて乳腺外科の臨床に携わっている。



### 前田一郎

聖マリアンナ医科大学 病理学教室  
助手  
E-mail: ichirou@marianna-u.ac.jp  
専門：乳腺病理

#### 略歴：

2002年聖マリアンナ医科大学 第一外科（当時）入局。2004年、大学院、病理学を専攻。臨床病理（特に乳腺病理）に興味を持つ。大学院卒業とともに病理学教室の門をたたき、現在に至る。近年の画像装置、画像診断の向上には目を見張るものがある。本研究の石灰化の描出解像度は、光学顕微鏡の100～400xにあたり、さらに、三次元構造を把握できる。他に、我々は、high resolution MRIの描出が、病理学でのHE染色、ルーペ像に相当し、さらに、造影剤を使用することによる血管間質の機能評価の可能性を検討中である。等々、様々である。今後、さらに進歩するであろう、画像装置、画像診断と臨床病理学の対比検討に従事したいと考えている。

## Microcalcifications of Breast Tissues by Synchrotron Radiation Refraction-Enhanced Imaging

Keiko IMAMURA Department of Radiology, St. Marianna University,  
2-16-1 Sugao, Miyamae-ku, Kawasaki, 216-8511 Japan  
Joji OKAMOTO Department of Breast Surgery, St. Marianna University,  
2-16-1 Sugao, Miyamae-ku, Kawasaki, 216-8511 Japan  
Ichirou MAEDA Department of Pathology, St. Marianna University,  
2-16-1 Sugao, Miyamae-ku, Kawasaki, 216-8511 Japan

### Abstract

Refraction-enhanced imaging using synchrotron-radiation as a source was performed at SPring-8 for wax blocks which contained breast tissue specimen for pathological investigation. Size detection limit was considerably improved to recognize specks as small as 24 micron. And, as shapes of specks were more clearly depicted comparing to conventional radiographs, the origin of formation might be suggested. Improvement both in size and in morphological detection by refraction-enhance imaging have given visual evidences that many of calcifications in conventional radiographs are composed from multiple smaller calcifications. High-precision images of calcifications by refraction-enhanced imaging could well be expected to make progress in diagnostic accuracy of breast diseases.