

X線撮影装置を用いた癌の早期発見・診断技術に関する調査

(社)新技術協会 安藤 正海

1. 調査の目的

本調査は我が国における各種癌の罹病率と死亡数の止らない増加を受けて最近開発中のX線暗視野法による癌の可視化と装置小型化の可能性を調査対象としたものである。20年前まで3大成人病であった脳、心臓、癌のうち癌だけ罹病者合計数と死亡者数の合計が増え続けている傾向に本調査委員会は着目した。その要因として癌は単一臓器器官におさまらず転移する病気であること、X線像は空間解像度が高いので早期診断に適していると考えられるが、残念ながらレントゲン写真法による癌の視覚化は正常細胞と癌細胞の識別が困難であること、またそのために患部を外科的に除去することも困難であることなどがその理由であると考えられ、癌の早期発見が難しく治療も遅れがちになる傾向がある。そこで吸収コントラストを用いてきた従来のX線像に替えて屈折コントラストを用いた手法に対して期待がある。この手法の開発は1990年後から世界規模で始まっている。我が国もこの方面の画像技術開発に参入した。2000年から開発が進められてきたX線暗視野法は放射光を用いれば乳癌に関しては臨床応用とX線病理学の2つを同時に確立できる見通しになってきたのでこれを市販装置に組み立てるための各種構成要素の開発状況把握が本調査の目的である。

2. 調査の背景

調査にあたってまず癌全体を概観した。はじめに特記すべき内容として下記が挙げられる。

- 日本人の平均寿命は2009年の統計では男性79.6歳、女性86.4歳である。男性は世界4位、女性は1位である。
- 死因では男性、女性とも癌が1位で男性は約34%、女性は22%である。
- 死因となった癌の内訳は、男性は年齢と共に変化する傾向が見られないが胃癌、肺癌、肝臓癌が多い。60歳台から前立腺癌が増える。
- 女性は15歳から65歳まで各年齢で乳癌が死因の1位である。40歳台では癌の内、約1/4が乳癌である。乳癌による死亡者数は2008年には約1万2千人であり乳癌は早期発見、早期処置をすれば治るはずである。

なお乳癌早期発見を目指すマンモグラフィに関する現状として

- ◎マンモグラフィの受診率は2007年には20.3%であったが、いろいろの啓発運動のおかげで2010年には24.3%に増えている。
- ◎マンモグラフィでは受診者の約9%が「要精密検査」と診断される。しかしその97%は癌でない。
- ◎癌なのに見逃す率が3割ある。マンモグラフィは石灰化した組織を見つけるものであるのに、癌の内、石灰化しないものが7割あるためと思われる。又乳汁もCaから出来ているので癌の石灰化との区別も難しく高い読影技術が要求される。良性の石灰化もあるのでレントゲン写真の読影は一層難しいという事情が背景にあるものと思われる。

3. 調査の実施

さてX線暗視野法にもとづく撮影法が病院に設置できるためにはコンパクトであり廉価であること、操作が簡単であること、維持管理に時間がかからないことも重要な要素である。本調査研究では、装置のコンパクト化を目指して種々のコンパクトX線源と2次元検出器を調査分析し、問題を明らかにし、各開発要素間の関係を明らかにし、全体システム開発に向けた指針を提示することができた。設定した各要素技術問題解決に寄与し、X線を用いたシステム開発のさらなる進展と産業製品の国際競争力向上に寄与するという目的を達成することができた。

調査研究の具体的実施内容および方法としては新聞、ネットワーク、本調査委員会委員の提案にもとづいて適宜取り上げた。本調査研究のもとになっている癌の早期診断に対する需要の大きさを収集し、その本当の要因を分析した。さらに X 線暗視野法に対抗する他の X 線画像技術の動向も調査した。情報の収集はこれらの中には学会における情報収集も行なった。

問題の分析、現実には即した解決策などの検討は、5 回にわたる委員会において検討・議論した。本報告書中には本調査の基盤になっている X 線発生装置、X 線光学系、X 線暗視野法、それをもちいる 3 次元像再構築のためのアルゴリズム、各種 2 次元検出器、臨床診断にならぶ病理診断の解説も盛られている。

調査の進展とともに癌であるか否かの識別に用いられる病理検査を X 線で行なうことの重要性が委員会において認識されるようになった。これを受けて X 線暗視野法を用いて 3 次元画像が取れるようになったので診断法として取り込むことも視野に入れて調査を行なった。

4. 調査の成果とまとめ

ここで X 線暗視野屈折画像についての調査結果としてつぎの点が明確になった。

- 軟組織を描画するには種々の方法がある。従来方法の一つである LLL(Laue Laue Laue)干渉法は 3 枚の結晶を用いる。3 枚のうちの最終段の 1 枚を LAA(Laue Angle Analyzer)というが、その厚みを制御すると暗視野像が得られることが我が国において見出された。XDFI (X-ray dark-field imaging : X 線暗視野法) と名付けられた。X 線暗視野法は軟組織を通過した X 線の吸収情報でなく、屈折情報を画像化するものである。
- 欧米では透過型の LAA でなく反射型の BAA(Bragg Angle Analyzer)が主流であるが、医学応用には大面積が可能な LAA が有利と思われる。
- X 線暗視野屈折画像法は X 線源として放射光を利用する場合、X 線ビームが約 8mm と細いのでビームを拡大するために 1 枚の結晶の反射を利用してビームサイズを拡大している。
- X 線暗視野屈折画像法により世界で初めて小葉(乳汁を作り出す器官)癌画像化に成功している。ラットのリュウマチ像が得られている。また糖尿病患者の大腿動脈粥状血栓も観察された。
- FD 像(直進画像)と D 像(屈折画像)から CT 画像を得ることが出来た。2 台の CCD カメラを用いれば 1 回の照射で CT 像を得ることが出来る。これを DFI-CT と名付けた。
- LAA 材料として従来は FZ 結晶を使っていたが、CZ 結晶でも最近では品質が上がって来て使える事が判った。CZ 結晶は半導体産業で直径 300mm のものが一般的に使われているので大きな試料にも対応可能である。
- X 線病理学のためには空間解像度を数 μm に上げる必要がある。対策の方向としては LAA を極限まで薄くすることである。今回の調査期間中、厚さ 150 μm の LAA と画素サイズ 7.4 μm の CCD の組合せで小葉の立体画像が初めて得られた。世界初の可能性があると思われる。この場合空間解像度は 7~10 μm と思われる。空間解像度数 μm まであと一息の所に来ている。
- TS(トモシンセス)は CT に比べ約 10 分の 1 の被曝量にもかかわらず、病理組織の主要な形態のほとんどを描出できている
- マンモグラフィでの被曝量は 3mGy 以下が国際的に勧告されている。できるだけ低いことが望ましい。

(5)X 線暗視野屈折画像の課題の解決案

・X 線暗視野屈折画像法が一番の課題は放射光に代わる小型低価格 X 線源の入手であるが、その候補として下記があることが判った。

(a)光子発生技術研究所：製品名 MIRRORCLE。メーカーの HP によれば、電子軌道直径 16cm の小型蓄積リングの途中に微小ターゲットを置き、X 線を発生させるもので一種の放射光である。周回する電子が相対論効果にもとづきターゲットから発生する X 線が前方に集中するからである。立命館大学山田教授が開発中のものである。X 線強度は

Density (Brightness) [photons/s/mrad²/0.1%λ] 単位で 1×10^{10}

Brilliance [photons/s/mrad²/mm²/0.1%λ 単位で 1×10^{14}

が得られるとしている。

(b)中国深圳大学：郭教授製作中のものである。

(c)LYNCEAN(米)：原理はレーザーと電子ビームを正面衝突させることによって衝突点で X 線を発生させる方式。詳細はまだ明らかでないが設計値で

強度は 10^{10} [photon/sec/0.1%bw]

平均輝度は 10^{11} [photon/mm²/mrad²/0.1%bw] である。

(d)Exillium(スエーデン)：ターゲット材料として、従来使用されてきた固体メタルアノードの代わりに液体メタルジェットアノードを使用する。スポットサイズ $5\mu\text{m} \times 5\mu\text{m}$ の代表的なもので

Peak Brightness (Kα ph/s/mm²/mrad²) : 1.0×10^{11}

(e)リガク：今までの大出力の X 線発生装置から X 線源サイズの小さい高輝度の X 線源が開発され市販されるようになった。一例として FR-E+ はスポットサイズ $70\mu\text{m}\Phi$ で

X-ray Flux CuKα cps/Xma/mrad²/ka1 width : $9.0\text{E}+07$

Brightness Flux/focus size : $2.2\text{E}+10$

(f)リガク イノベティブ テクノロジーズ(米)：多層膜コーティングを放物面に形成し平行光を得る技術を持っている。微小 X 線源と組み合わせることで有望。

尚、強度、輝度の単位は上記の様に各メーカー毎に異なるので注意が必要である。

・検出器は健診用には画素ピッチが $50\mu\text{m} \times 50\mu\text{m}$ であれば十分とされ、各社から乳癌であれば十分な大面積のものが供給されている。一方、病理検査用には大面積は必要ないが画素ピッチが $5\mu\text{m} \times 5\mu\text{m}$ よりも精細なものが必要であるが視野の大きさを $20\text{mm} \times 20\text{mm}$ とするものは市販品では得られない。高エネルギー研究機構が開発した SOI を用いるのは新しい検出器で画素ピッチ $17\mu\text{m}$ 、有効エリア $10.2 \times 15.4\text{mm}$ であるものは使うことができる可能性がある。

本調査の結果、癌の臨床応用および病理応用のいずれも X 線暗視野法にもとづく X 線画像の質が優れていることが実証された。問題はいかに病院に設置できるシステムとして完成させることができるかという点に集約されることも判明した。

なお競合技術としてはタルボ・ロー干渉計、超音波画像法および THz 波による X 線画像法がある。タルボ・ロー干渉計は東大百生教授の開発によるものでコニカ・ミノルタが実用化に取り組んでいる。金のピッチ数 μm 、高さ $30\mu\text{m}$ の格子を用いる。従来の X 線源を使える所は利点である。超音波画像法は他の手段に一步先んじているが虚報がむしろ増えるとの報道があり高度な読影技術が必要であるとの指摘がある。テラヘルツ (THz) 波利用の画像法が開発されている。静岡大桑原教授、長崎大竹中教授などが研究している。癌組織と正常組織では導電率・誘電率が異なることを利用する。