

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 30 日現在

機関番号：11501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23602002

研究課題名(和文) 乳癌早期診断のための低被曝型屈折コントラストX線CTの開発

研究課題名(英文) Development of low-radiation-dose refraction-contrast x-ray computed tomography for breast cancer diagnosis

研究代表者

湯浅 哲也 (Yuasa, Tetsuya)

山形大学・理工学研究科・教授

研究者番号：30240146

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：本申請課題では、Si単結晶薄板からなる透過型ラウエケースアナライザと、アナライザーから2方向へ出射する回折波の伝播方向に垂直に設置した2台のCCDカメラからなる新しい屈折コントラストCT撮像方式を提案した。このシステムを用いて、屈折率分布の再構成に必要なX線伝搬方向の角度偏差情報を抽出するデータ処理アルゴリズムと、得られた角度偏差からノイズに対してロバストな3D-CT再構成アルゴリズムを開発した。これらのことから理論・シミュレーション・実験により確認し、実際の乳がん病理サンプルを撮像した結果、約10 $\mu$ mのがん細胞により変形した組織を明瞭に描出した。

研究成果の概要(英文)：We proposed a novel x-ray CT imaging method based on phase contrast, which employs a Laue-case analyzer composed of Si single-crystal thin plate and two CCD cameras positioned downstream of the analyzer. In addition, we devised a data processing algorithm to extract refraction angle deviation from the incident beam direction, and a 3 dimensional CT reconstruction algorithm to reconstruct the refraction index distribution in a sample from the projections of refraction angle deviation. We demonstrated the effectiveness from the viewpoints of theory, simulation, and experiment. We clearly delineated TDLU (Terminal Duct Lobular Unit) in a pathological sample at a resolution of 10 microns.

研究分野：時限

科研費の分科・細目：医学物理学・放射線技術学

キーワード：屈折 CT再構成 乳がん 放射光X線 早期診断

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 生活様式の変化に伴い、乳癌は日本人女性の癌の罹患率で、胃癌を抜いて第1位になった。しかし、医療の進歩により、乳癌の5年生存率は他の癌に比べ高くなっているため、早期に発見して治療することによる効果は非常に高く、非浸潤癌や浸潤癌であっても10 mm未満の場合には予後は非常に良好であると報告されている。しかし、現在乳癌検診で使用されているX線吸収コントラスト・マンモグラフィ(乳房X線撮像)では、軟部組織で高いコントラストが得られないため早期診断は困難である。現在臨床で用いられているX線撮像技術は、物質により固有な吸収特性を利用してコントラストを生成している。X線の吸収は、骨を構成するCaのような高い原子番号の元素に対しては十分なコントラストを生成するのに有用であるが、軟部組織を構成するC、H、Oのような低原子番号の元素に対しては著しく弱い。したがって、軟部組織においては従来の吸収コントラストによる撮影では陰影が付きにくい。そのため、マンモグラフィの読影の際、病変の見落としが著しく多いことが指摘されている。これに対して、本研究で用いる硬X線領域では、屈折現象は吸収の約1000倍の感度があるため、軟部組織においても高いコントラストが期待できる。

(2) 一方、放射光源の開発により、高品質な平行単色X線の利用が容易になったため、従来のX線管球を光源として撮像された画像に比し、著しく高精細な画像を取得できるようになった。また、放射光X線の優れた特性を利用することで、X線の屈折現象によりコントラストを生成する撮像技術の研究開発も精力的に行われるようになった。その中でもアメリカのD. Chapmanらにより開発されたDEI (Diffraction-Enhanced Imaging)法は、被写体による屈折X線をSi単結晶薄板から作製されたBragg型アナライザーにより弁別することで、低原子番号の元素から構成される被写体に対しても、吸収コントラストに比べ格段に高いコントラストでの撮像を可能にした。現在、マンモグラフィやリウマチ性骨関節病変の観察などの臨床応用へ向けた研究も世界中で精力的に行われている。

## 2. 研究の目的

(1) 臨床応用への期待の大きいDEI法であるが、原理的な2つの問題点を有する:(A) 被写体の屈折と吸収の情報の分離が不十分なこと、(B) 情報を取得するためには、1測定点あたり複数回のX線照射が必要であること。問題点(A)は、得られる情報には吸収と屈折が混在しているため、定量的な診断を困難にする。両者を完全に分離して取得する処理手順を考案しなければならない。問題点(B)は、臨床応用を考えた場合に致命的な欠陥である。すなわち、1測定点で複数回照射は、測定時

間を長くするだけでなく被曝量の増大をもたらす。

(2) 屈折率コントラストCTは高いコントラストで軟部組織を描出することができる。この手法を乳がんの早期診断に適用するためには、低被曝化を実現することが不可欠である。本課題では、低被曝でデータを取得するデータ取得手法を提案し、さらに得られたデータから精度高く再構成画像を得るためのデータ処理技術を開発する。開発された手法の有効性を理論・シミュレーション・実験を通して実証する。

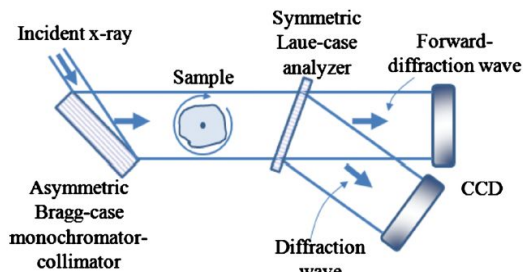
## 3. 研究の方法

(1) これらの問題点を解決するために、Si単結晶からなるアナライザーをDEI法とは異なる配置で使い、2台のCCDカメラを設置する新たな撮像方式を提案する。さらに、本撮像系により、同時取得された2つのデータから、多項式近似に基づく代数演算により吸収と屈折の情報を分離する方式を提案する。

本提案法の利点をまとめると、以下の通りである：

1. 吸収コントラストでは識別不可能な軟部組織を、屈折X線を用いて高コントラストでCT撮像できる。
2. 1測定点あたり1回の照射で、吸収情報と屈折情報を分離して取得できる。したがって、吸収と屈折の2つのCT画像が取得でき、それぞれ定量的な診断が可能である。
3. 1回照射での撮像のため、被曝量をDEI法に比べ、少なくとも1/2以下に低減できる。
4. アナライザーを用いてデータを取得するため、散乱線の影響がなく、数10  $\mu\text{m}$ の高い空間分解能を実現できる。

(2) 乳がん早期診断のための低被曝・高精細マンモグラフィの要素技術(データ取得およびデータ処理技術)を、理論・シミュレーション・実験の結果を有機的に用いながら、効率的に開発する。再構成方法に関しては、吸収コントラストの従来のアルゴリズムをそのまま適用することはできないため、基本的な物理方程式から出発して新しいアルゴリズムを導出する。次に、この理論の実現性をシミュレーションで実証する。また、実験初期段階では、システムが最適化されていないことから、由来の特定できないさまざまなノイズが混入するため、本来撮像系が持っている特性を正當に評価できない場合がある。シミュレーションによれば、理想的な状況下での空間分解能・検出限界能・被曝量などの撮像特性を明らかにできると同時に、最適な条件で計測を可能とするシステムパラメータを見積もることも可能である。最終的に、KEK - PFに予備的撮像システムを構築し、本システムの有効性を実証する。



#### 4. 研究成果

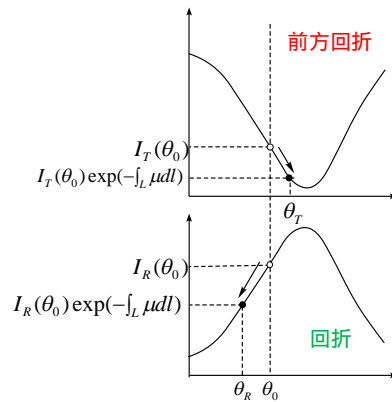
##### (1) 撮像システム

提案した撮像系の概念図を下左図に示す．加速器からの放射光 X 線は単色化されコリメータに入射する．コリメータは、非対称反射により、被写体全幅を覆うような平行ビームを生成する．平行入射ビームは被写体により屈折を受け、屈折 X 線はアナライザに入射した後、アナライザの物理的特性により 2 方向（前方回折波と回折波）へ透過する．この際、アナライザへの入射角度により透過 X 線強度は異なる値をとる．入射角度と透過強度の関係は rocking curve により決まる．この計測を、被写体を回転させながら繰り返すことで多方向からの投影像を取得できる．

##### (2) 屈折情報の推定と CT 画像再構成

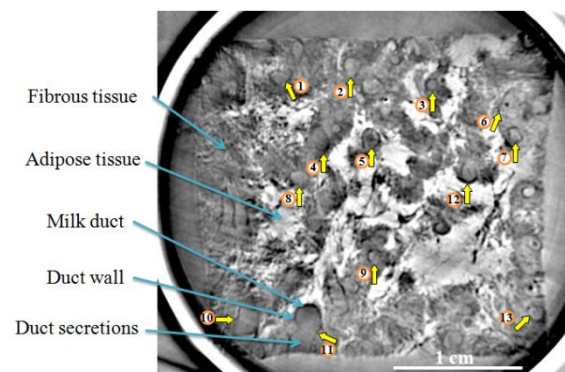
吸収を受けない屈折 X 線の入射角度は、測定された強度から rocking curve を用いて直接的に求められる．屈折角を  $\theta_0$  と想定した例の概念図を下図に示す（上と下は、それぞれ前方回折波と回折波の rocking curve）．しかし、入射 X 線は経路  $L$  を通る際に被写体内で減衰率  $\exp(-\int_L \mu dl)$  の強度減衰を受ける．そのため、概念図のように、実際に測定される前方回折強度と回折強度は、それぞれ  $I_T(\theta_0) \exp(-\int_L \mu dl)$  と  $I_R(\theta_0) \exp(-\int_L \mu dl)$  として観測されるため、それぞれ  $\theta_T, \theta_R$  と誤った屈折角度が取得される．本提案では、被写体内の減衰率は前方回折および回折波で等しいことに着目し、連立方程式を導き、 $\theta_0$  を推定する．実際には、それぞれの曲線を  $N$  次多項式で近似し、ニュートン法を用いて解く．これにより、屈折と吸収の情報を分離することが可能となる．以上のデータ処理手法は、予備的な実験により実証されている．ただし、まだ画像再構成までには至っていないため、実際に再構成画像を得られるかをシミュレーションと実験により示す．

さらに、得られた屈折による角度偏差から屈折率分布を再構成するアルゴリズムを提案した．しかし、従来の方法はまず屈折率 gradient の空間分布を再構成したのち、数値

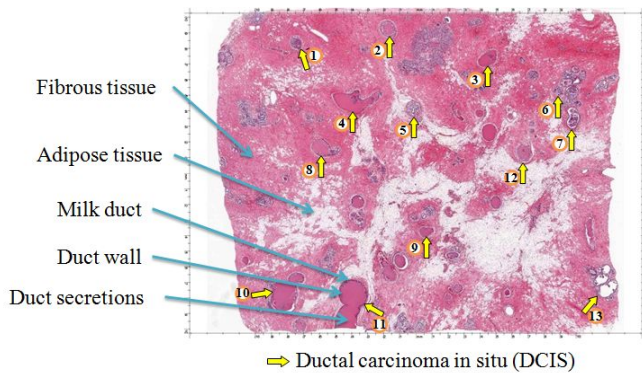


的な積分を行うことで屈折率分布を得るといふ 2 段階の再構成方法であった．しかし、この方法では数値的な積分の段階で測定誤差や計算誤差が蓄積していくため、最終的な屈折率分布を安定に求めることが困難であった．本研究では、屈折率 gradient 分布を求める処理を経由せずに直接、屈折率分布を再構成できるアルゴリズムの開発を開発した．

(3) 乳がん病理標本の屈折コントラスト CT 本研究で提案した撮像方式とデータ処理方式を用いて、バルク状の軟組織病理標本を 3 次元再構成した．本手法の有効性を示すために、数 cm 角に切り出した乳がん組織（DCIS (Ductal Carcinoma In Situ)）サンプルを撮像した 3 次元 CT 像の一断面を次図(a)に示す．比較のために同断面の HE 染色病理切片像を図(b)に示す．黄色い矢印で示された部位が DCIS に相当しており、両者がよく一致していることがわかる．また、Fibrous tissue や Adipose tissue などの軟組織においても、二つの画像には強い相関が観察される．これにより、DFI-CT の軟組織に対する高い描出能が確認される．



(a) DFI-CT 像



(b) 病理切片像

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 18 件)

- [1] M. Ando, N. Sunaguchi, Y. Wu, S. Do, Y. Sung, A. Louissaint, T. Yuasa, S. Ichihara, R. Gupta: Crystal analyzer-based X-ray phase contrast imaging in the dark field: implementation and evaluation using excised tissue specimens, *European Radiology*, 10.1007/s00330-013-3021-9 (2013). (査読あり)
- [2] N. Sunaguchi, T. Yuasa, K. Hyodo, T. Zeniya: Fluorescent x-ray computed tomography using the pinhole effect for biomedical applications, *Optics Communications*, Vol. 297, No. 15, pp. 210-215, (2013). (査読あり)
- [3] T. Yuasa, N. Sunaguchi, S. Ichihara, M. Ando: A physico-mathematical formulation based on ray equation for reconstructing refraction-based 3-D image of soft tissue, *Journal of Instrumentation*, Vol. 8, Iss. 5, C05001 (2013). (査読あり)
- [4] D. V. Rao, M. Bhaskaraiah, R. Cesareo, A. Brunetti, T. Akatsuka, T. Yuasa, Z. Zhong, T. Takeda, G. E. Gigante: Synchrotron-based non-destructive diffraction-enhanced imaging systems to image walnut at 20 keV, *Journal of Food Measurement and Characterization*, Vol. 7, No. 1, pp. 13-21 (2013). (査読あり)
- [5] N. Sunaguchi, T. Yuasa, K. Hyodo, T. Zeniya: The feasibility study on 3-dimensional fluorescent x-ray computed tomography using the pinhole effect for biomedical applications, *Proc. IEEE EMBC 2013*, pp. 2348-2351 (2013). (査読あり)
- [6] N. Sunaguchi, T. Yuasa, S. Ichihara, Q. Huo, M. Sakai, Y. Wu, D. Shima, M. Ando: Refractive-index based tomosynthesis using dark-field imaging optics, *Journal of Physics: Conference Series*, Vol. 425, Iss. 19, 192012 (2013). (査読あり)
- [7] Y. Wu, K. Hyodo, N. Sunaguchi, T. Yuasa, M. Ando: Development of highly sensitivity X-ray multiple-times-diffraction enhanced imaging (M-DEI), *Journal of Physics: Conference Series*, Vol. 425, Iss. 19, 192008 (2013). (査読あり)
- [8] M. Ando, Y. Chikaura, T. Endo, R. Gupta, Q. Huo, K. Hyodo, S. Ichihara, K. Mori, Y. Nakao, N. Ohura, N. Sunaguchi, Y. Suzuki, Y. Wu, T. Yuasa, Z. Xiaowei: Tissue visualization using x-ray dark-field imaging towards pathological goal, *Journal of Physics: Conference Series*, Vol. 425, Iss. 19, 192006 (2013). (査読あり)
- [9] S.-J. Seo, N. Sunaguchi, T. Yuasa, Q. Huo, M. Ando, G.-H. Choi, H.-T. Kim, K.-H. Kim, E.-J. Jeong, W.-S. Chang and J.-K. Kim: Visualization of microvascular proliferation as a tumor infiltration structure in rat glioma specimens using the diffraction-enhanced imaging in-plane CT technique, *Physics in Medicine and Biology*, Vol. 57, No. 5, pp. 1251-1262 (2012). (査読あり)
- [10] D.V. Rao, M. Swapna, R. Cesareo, A. Brunetti, T. Akatsuka, T. Yuasa, Z. Zhong, T. Takeda, and G.E. Gigante: Synchrotron-based DEI for bio-imaging and DEI-CT to image phantoms with contrast agents, *Applied Radiation and Isotopes*, Vol. 70, No. 8, pp. 1570-1578 (2012). (査読あり)
- [11] D.V. Rao, R. Cesareo, A. Brunetti, T. Akatsuka, T. Yuasa, T. Takeda, G.E. Gigante: Embedded soft-tissue image mechanism of a small anima shell with synchrotron-based micro-CT, *Journal of X-Ray Science and Technology*, Vol. 20, No. 3, 291-299 (2012). (査読あり)
- [12] D.V. Rao, M. Swapna, R. Cesareo, A. Brunetti, T. Akatsuka, T. Yuasa, T. Takeda, G.E. Gigante: Synchrotron-based x-ray fluorescence applied to invertebrates to investigate the role of essential trace elements in a biological process, *PHYSICA SCRIPTA*, Vol. 85, No. 3, 035805 (2012). (査読あり)
- [13] M. Ando, Q. Huo, S. Ichihara, T. Endo, T. Yuasa, N. Sunaguchi, K. Mori: Very high contrast and very high spatial resolution 2-D, 2.5-D and 3-D breast tissue visualization under x-ray dark field imaging, *Breast Imaging* (Springer Berlin Heidelberg), pp. 104-110 (2012). (査読あり)
- [14] N. Sunaguchi, T. Yuasa, Q. Huo, S. Ichihara, and M. Ando: Refraction-contrast tomosynthesis imaging using dark-field imaging optics, *Applied Physics Letters*, No. 99, 103704 (2011). (査読あり)
- [15] N. Sunaguchi, T. Yuasa, Q. Huo, and M. Ando: Convolution reconstruction algorithm for refraction-contrast computed tomography

using a Laue-case analyzer for dark field imaging, *Optics Letters*, Vol. 36, No. 3, pp. 391-393 (2011). (査読あり)

- [16] 砂口尚輝, 湯浅哲也, 霍慶凱, 市原周, 安藤正海: 生体組織のためのDark Field Imaging法に基づく屈折コントラストX線CT, 計測自動制御学会論文集, Vol. 47, No. 10, pp. 459-467 (2011). [2013年度計測自動制御学会学会賞(論文賞)] (査読あり)
- [17] D.V. Rao, M. Swapna, R. Cesareo, A. Brunetti, T. Akatsuka, T. Yuasa, T. Takeda, G.E. Gigante: Synchrotron-based small-angle x-ray scattering from biogenic materials, *PHYSICA SCRIPTA*, Vol. 84, No. 6, 065802 (2011). (査読あり)
- [18] D.V. Rao, M. Swapna, R. Cesareo, A. Brunetti, T. Akatsuka, T. Yuasa, T. Takeda, G.E. Gigante: Synchrotron-based x-ray fluorescence, imaging and elemental mapping from biological samples, *PRAMANA-Journal of Physics*, Vol. 76, No. 2, pp. 261-2697 (2011). (査読あり)

〔学会発表〕(計 3 件)

- [1] T. Yuasa: A physico-mathematical formula for easily reconstructing refraction-based image of soft tissue, 7<sup>th</sup> International Symposium on Medical Application of Synchrotron Radiation, Shanghai, Oct. 17-20 2012 [招待講演]
- [2] T. Yuasa: Reconstruction Theory of Refraction Contrast Computed Tomography, 4<sup>th</sup> Asian Meeting on Synchrotron Radiation Biomedical Imaging, Xining, Aug. 21-22 2011 [招待講演].
- [3] T. Yuasa: Reconstruction Algorithm of Refraction-Based Computed Tomography from Viewpoint of X-Ray Optics, International Forum on Medical Imaging in Asia 2011, Naha, Jan. 18-19 2011 [招待講演].

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)  
取得状況(計 0 件)

〔その他〕

とくになし

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

湯浅 哲也 (YUASA, Tetsuya)  
山形大学・大学院理工学研究科・教授  
研究者番号: 30240146

### (2)連携研究者

安藤 正海 (ANDO, Masami)  
東京理科大学・総合研究機構・教授  
研究者番号: 30013501

市原 周 (ICHIHARA, Shu)  
名古屋医療センター・臨床研究センター  
室長  
研究者番号: 30426499

### (3)研究協力者

霍 慶凱 (HUO, Qinghai)  
株東芝メディカル