

Dual Energy CT を用いた正常乳腺組織と腫瘍組織の評価

Evaluation of normal breast tissue and tumor tissue by
using Dual Energy CT

弘前大学大学院保健学研究科保健学専攻

提出者氏名： 金 行 由 樹 子

所 属： 医療生命科学領域 放射線生命科学分野

指導教員： 柏 倉 幾 郎

目 次

略語一覽	3
序 論	4
方 法	11
結 果	17
考 察	25
結 論	29
謝 辞	30
引用文献	31
論文一覽	36
英文要旨	37

略 語 一 覧

CT:	コンピューター断層撮影 (Computed tomography)
DCIS:	非浸潤性乳管がん (Ductal carcinoma in situ)
DECT:	デュアルエネルギーCT (Dual energy computed tomography)
FOV:	撮影領域 (Field of view)
FISH:	蛍光 in situ ハイブリダイゼーション (Fluorescence in situ hybridization)
HE:	ヘマトキシリン・エオジン (Hematoxylin-Eosin)
HER-2:	ヒト上皮成長因子受容体 2 (Human epidermal growth factor receptor type2)
IDC:	浸潤性乳管がん (Invasive ductal carcinoma)
IHC:	免疫組織化学的法 (Immunohistochemistry)
ILC:	浸潤性小葉がん (Invasive lobular carcinoma)
Ki-67:	増殖関連遺伝子 (Ki-67)
kV:	管電圧 (kilovoltage)
MRI:	核磁気共鳴画像法 (Magnetic resonance imaging)
PET:	陽電子放射断層法 (Positron emission tomography)
ROI:	関心領域 (Region of interest)
SD:	標準偏差値 (Standard deviation)
SECT:	単色 X 線 CT (Single energy computed tomography)
WHO:	世界保健機関 (World health organization)

序 論

欧米人に多く発症するとされていた乳がんは、近年の生活習慣の変化、未婚や高齢出産などの原因から日本人女性においても罹患率が年々増加し、2012年では、女性の12人に1人の割合で生涯のうちに発症すると言われている¹⁾。乳房は、脂肪組織と乳管及び小葉からなる乳腺組織から構成されており、乳がんは組織学的に、上皮性腫瘍と非上皮性腫瘍の2つに大別される。乳がんの多くはこの上皮性腫瘍であり、腺がんがほとんどである²⁾。がん細胞が乳管や小葉の中にとどまっているものは非浸潤性乳がん (ductal carcinoma in situ, DCIS)、乳管や小葉を包む基底膜を破って外に出ているものは浸潤性乳がんに分類される。しかし、乳がんは早期に発見して適切な治療を受ければ、より高い確率で完全に治すことが可能ながんの一つでもある。早期乳がんを発見するために、2年に一度のマンモグラフィや超音波検査などの乳がん検診を受診することが推奨されている^{3,4)}。

乳腺領域の画像診断では、マンモグラフィ、超音波検査及び陽電子放射断層撮影 (positron emission tomography, PET) が担っている検診やがんの全身スクリーニングに対し、精密検査や手術支援を目的として、しばしばコンピューター断層撮影 (computed tomography, CT) や核磁気共鳴画像法 (magnetic resonance imaging, MRI) が選択される^{5,6)}。超音波検査単独での乳がん検診 (検査) の有効性や死亡率低減効果に関する報告はなく、石灰化病変や微小な腫瘤を検出することが困難であるため、マンモグラフィやCT, MRIを併用しなければならない^{7,8)}。乳腺のCT検査に関しては、乳管内進展巣に対して造影CTを用いて評価した群と、従来の触診とマンモグラフィ及び超音波検査のみで評価した群を比較し、CTがマンモグラフィや超音波よりも診断能が優れていることが報告されている^{9,10)}。一方MRI撮影では、装置の技術的進歩や乳腺に対しての撮像法と

読影法が定められ、高分解能化や脂肪抑制技術が向上し、乳管内進展巣の検出感度はマンモグラフィ、超音波、CT に比べ有意に高いと報告されており、乳がんの広がり診断においては MRI が第一選択肢として推奨される^{11,12)}。しかしながら、検査時間が長く、受信コイルの形状から腹臥位での検査となるため、画像を手術的支援に用いることは困難である。MRI 撮影と比較した CT 撮影の利点として、手術体位（仰臥位）での撮影が可能なこと、高空間分解能、検査時間の短縮、体内金属や閉所恐怖症に関わらず検査が可能であり患者の負担が少ないこと、腋窩リンパ節転移の有無や肺、肝臓、骨などの全身遠隔転移の検索が同時に行えることなどが数多く挙げられる¹³⁾。さらに、近年の CT は検出器の多列化に伴い撮像スピードの高速化やスライス厚の薄層化が進んでおり、画像再構成アルゴリズムの進歩やフィルターの改善は放射線被ばくの低減に寄与している。短時間で広範囲の検査が可能なおから、CT 検査の患者数と患者 1 人当たりの CT 検査数は増加しており、2015 年では年間 2200 万回の検査が行われ¹⁴⁾、検査数の増加に伴う被ばく及び造影剤使用量、X 線管球の負荷も増加しているのが現状である。しかし、画像診断において腫瘍組織の質的診断には造影剤の使用が不可欠といっても過言ではなく、造影剤には一定の頻度で副作用が生じることが知られているため造影剤の副作用による患者への負担を低減することが急務となる。

近年の CT の技術的進歩によってデュアルエネルギー CT (dual energy computed tomography, DECT) が開発され¹⁵⁾、DECT は 2 種類の X 線エネルギーを用いてデータを収集している。CT で用いられる X 線エネルギーは、連続的に分布する連続スペクトルを呈しており、管電圧が 80 kV の場合 X 線エネルギーは約 20～80 kV、140 kV の場合 X 線エネルギーは約 20～140 kV の範囲内で連続的に分布し、管電圧によってスペクトルパターンが異なっている。DECT を用いてある

物質に対して 2 種類のエネルギーの X 線を照射した場合、エネルギースペクトルパターンの違いから物質による減弱の程度も異なるため、物質の分別が可能となる。弁別には複数のデータを入手する必要性があり、その方法として、X 線管を複数搭載し、それぞれから異なる管電圧のエネルギーの X 線照射を行い X 線管が 1 回転する間に 2 種類のデータを取得する方法（2 X 線管型）、X 線管からの X 線照射エネルギーを高速で変化させることにより 1 個の X 線管が患者の周りを 1 回転する間に 2 種類のデータを取得する方法（高速スイッチング型）、X 線管が患者の周りを高速回転する際、1 回転目と 2 回転目の X 線管のエネルギーを変化させることにより 2 種類のデータを取得する方法（2 回転型）などがある¹⁵⁾。また、近年の CT 被ばく低減技術の進歩や画像再構成法の発達により最新の CT 機種で行う DECT と従来の CT の被ばくはほとんど差がなくなっている^{15,16)}。2X 線管型の DECT で撮影を行うと、80 kV、140 kV、Mix イメージの 3 種類の画像が再構成される。Mix イメージは 80 kV と 140 kV の画像を任意の比率で重み付け加算した画像であり、多くの場合 120 kV 相当の画像を作成して通常の読影・診断に利用している。以上のことから DECT の特徴として、物質弁別が可能であること、仮想単色 X 線画像の作成が可能であることが挙げられる。また、DE の解析アルゴリズムとして、2 種類の基準物質を用いて弁別する two-material decomposition とそれをさらに拡張し、3 種類の基準物質を用いて行う three-material decomposition がある。Two-material decomposition は、2 種類の X 線エネルギーの CT 値を XY 軸とするグラフ（図 1）上で、物質 A、物質 B はそれぞれ濃度や密度に従ってある一定の範囲の領域にプロットされることを利用して、その分布の境界に適切な分離線を作成することで物質 A と物質 B の弁別を可能とする手法である。

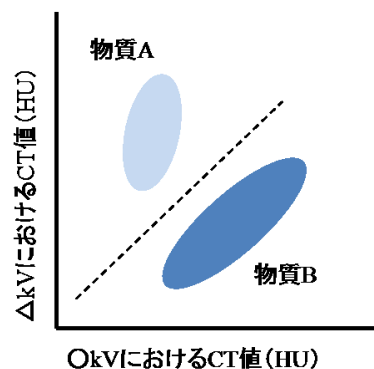


図 1. Two-material decomposition の概念図

2 種類の X 線エネルギーで得られた CT 値をそれぞれ X 軸と Y 軸にとり，一定の範囲に物質 A，物質 B をプロットする．この集まりの境界に適切な分離線を作成することで物質 A，物質 B の弁別が可能．

Three-material decomposition は，2 種類の X 線エネルギーの CT 値を XY 軸とするグラフ上で A～C の 3 種類の基準物質を設定する（図 2. A；ここでは純粋な脂肪を（A），純粋な軟部組織を（B），純粋なヨードを（C）とする）．石灰化や骨を含まない生体内の任意の組織の組成は，純粋な脂肪と純粋な軟部組織が任意の割合で存在していると仮定すると任意の軟部組織の CT 値は線分（AB）上にプロット可能である（図 2. B）．同様に純粋な脂肪に造影 CT を行って組織内にヨードが混在した場合の CT 値は線分（AC）上に，純粋な軟部組織に造影 CT を行ってヨードが混在した場合の CT 値は線分（BC）上にプロット可能となる（図 2. C）．造影 CT において石灰化や骨を含まない生体内の任意の組織（X）は，三角形 ABC 内のいずれかの場所にプロット可能である（図 2. D）．ここで，C と X を結ぶ直線と線分 AB の交点（Y）がヨードを含有しない任意の軟部組織の CT 値であり線分 XY の長さが造影で付加されたヨード量といえる（図 2. E）．

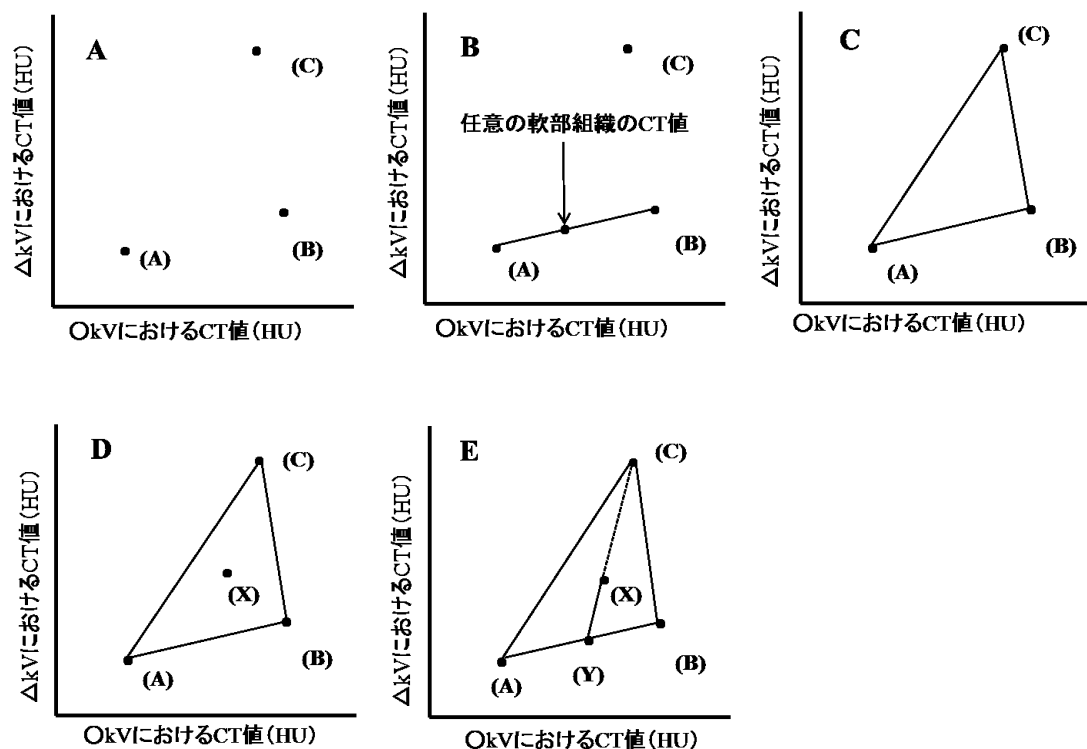


図 2. Three-material decomposition の概念図

2 種類の X 線エネルギーで得られた CT 値をそれぞれ X 軸と Y 軸にとり，(A)，(B)，(C) をプロットする．(A) は純粋な脂肪，(B) は純粋な軟部組織，(C) は純粋なヨード，(X) は任意の組織，(Y) はヨードを含まない任意の組織を示す．

このような仮定のもと 2 種類の管電圧のエネルギーから得られた任意の組織の造影 CT の CT 値を元に造影前の組織の CT 値を計算することで造影剤を含まない CT 画像を作成することができる．これは仮想単純 CT (virtual non-contrast CT, VNC-CT) 画像と呼ばれる．また，VNC-CT 画像作成時には造影 CT 時の各組織のヨード含有量を画像化したヨードマップ画像も同時に得られる．またヨードマップ画像上で関心領域 (region of interest, ROI) を設定することで造影剤量を測定することが可能である¹⁵⁻¹⁷⁾．臨床ではこの解析アルゴリズムを利用して，尿路 CT における尿路に排泄された造影剤を取り除くことで結石の検出や結

石成分同定を行うことができ^{17,18)}、造影剤投与後に VNC-CT 画像を作成することで検査時間の短縮や被ばく低減に応用している^{19,20)}。乳がんは、がん細胞が増殖していく過程で産出される分泌液やがん細胞の壊死に伴って石灰化が生じる事があり、物質を通過する際の減弱の程度は異なるため、乳がんを DECT 撮影し、DECT 解析アルゴリズムを利用することで、正常乳腺組織と腫瘍組織の CT 値を計測することによって弁別に応用できる可能性がある。

Grase らは、DECT を用いて腎腫瘍診断時における造影剤投与後の画像を DECT 解析のアルゴリズムを用いて、造影後の画像から VNC-CT 画像を作成し、真の造影前の CT (true not-contrast CT, TNC-CT) 画像を比較して VNC-CT 画像で診断が代用可能である事や、患者への被ばくの低減に寄与できることを報告し²⁰⁾、また Ma らは、正常肝、脂肪肝を DECT で撮影し、DECT 解析のアルゴリズムを用いて、肝臓の鉄成分と脂肪成分が共存していても鉄成分を弁別することが可能であること報告しているが²¹⁾、DECT を用いた時の乳がん、乳腺についての評価報告はない。

そこで本研究では、乳がん患者を DECT で撮影し、造影剤非投与、投与後の正常乳腺組織と腫瘍組織の CT 値を解析し、造影剤非投与でも正常乳腺と腫瘍組織が弁別の可能性及び造影剤投与量を低減可能かどうかについて評価した。更に、DECT 画像における腫瘍組織に取り込まれる造影剤量とがん細胞の増殖関連マーカー及び病理学的悪性度の指標との関連性について評価した。本研究に際し、弘前大学大学院医学研究科倫理委員会及び浜松医科大学倫理委員会より承認を得て研究を行った。

本研究の結果、以下の内容が示唆された。

1. 正常乳腺組織の CT 値は、造影剤投与の有無に関わらず腫瘍組織の CT 値よりも有意に低く、正常乳腺組織と腫瘍組織の弁別の可能性が示唆された。

2. 造影剤投与によって腫瘍組織の CT 値は有意に増加し、造影後の正常乳腺組織と腫瘍組織のコントラストは低電圧で撮影するほど良好であることが示唆された.
3. 浸潤性乳がんの 1 つである浸潤性乳管がん (invasive ductal carcinoma, IDC) 患者に含まれる腫瘍組織の造影剤量とがん細胞増殖関連マーカー及び病理学的悪性度の指標との関連性を検討したところ、がん細胞増殖能マーカーの発現と腫瘍組織の造影剤量間に相関性はみられなかったものの、核グレードが高いものほど造影効果の弱い傾向が認められた.

以上のことから、乳がん画像診断に DECT を用いることにより、低電圧で撮影するほどコントラストが良好であるため造影剤量を減量できる可能性が示唆された. 本研究は CT 値のみで解析しており、造影剤非投与において正常乳腺組織と腫瘍組織の弁別可能かどうかを結論付けるためには画像評価等の解析が必要である. 造影剤の副作用による患者への負担を低減する新たな診断方法の確立が期待される.

方 法

1. データの検索及び抽出

本研究は、弘前大学大学院医学研究科倫理委員会及び浜松医科大学倫理委員会の承認得て遂行した。対象被検者は、2014 年 7 月から 2016 年 3 月まで浜松医科大学付属病院で X 線 CT 検査（DECT 検査）を受けた乳がん患者 83 名（83 症例）とした。尚、CT 検査を受ける前にインフォームドコンセントを取得している。このうち、40 症例は造影剤の漏出や撮影部位（field of view , FOV）の範囲限界から超えた症例、体動によるアーチファクト、及び石灰化を伴う腫瘍が認められた症例は研究対象から除外した。対象とする 43 症例（年齢中央値 56 歳）の身長、体重、月経周期等の基本データ、及び正常乳腺組織と腫瘍組織（造影剤の有無）の CT 値、針生検の病理組織学的診断等の検査データを浜松医科大学医学部附属病院の病院情報システムから抽出した。

2. X 線照射及び使用造影剤及び CT プロトコール

X 線 CT 検査は、表 1 に示す撮影条件、を有する SOMATOM Definition FLASH（Siemens Healthcare Forchheim, Germany）を用いて撮影を行った。使用造影剤として非イオン性ヨード造影剤であるイオパミドール（300 及び 370 mgI/ml, Bayer, Japan）及びイオヘキソール（300 mgI/ml, Daiichi sankyo, Japan）の投与量を、患者の体重あたりのヨード量が 540 mg/kg になるように調製し、造影剤自動注入器（Dual Shot GX, Nemoto Japan）を用いて注入速度は 2.0 ml/sec を 50 秒間で注入し、投与開始後 80 秒後に撮影を開始した。

表 1. CT 検査プロトコール

	造影前・造影後
管電圧 (kV)	100 / 140
管電流	CT-auto exposure control
Quality ref. mAs	250 / 193
回転時間 (sec)	0.5
検出器構成 (mm)	128 slice × 0.6 mm
Pitch factor	0.8
スキャン長 (mm)	450
再構成関数	D30f
再構成スライス厚 (mm)	5
再構成間隔 (mm)	5
スキャン時間 (sec)	16
撮影範囲 (mm)	337

Quality ref. mAs は画像ノイズ指標値を示し、Pitch factor は 1 回転寝台移動距離/ビーム幅を表している。再構成関数 D30f の D は、Dual energy を示し、30 という数字は数字が大きくなるにつれてシャープな画像が作ることができ、f は高速撮影モードを表している。

3. DE 画像，CT 値及び造影剤量の評価及び解析方法

得られたすべての DE 画像は、Siemens 社製の画像解析ワークステーション Syngo.via を用いて処理を行った。CT 値の解析は、ワークステーションに搭載された解析アルゴリズムの 1 つである three-materials decomposition を用いた。100 kV 及び 140 kV の管電圧で撮影した正常乳腺組織と腫瘍組織（造影剤の有無）の CT 値を病院の放射線情報システムから抽出した。図 3 に ROI の置き方を示し、ROI は正常乳腺組織及び腫瘍組織を中心に円形の直径 4 mm に設定した。また、120 kV における CT 値は、100 kV 及び 140 kV の管電圧で撮影された CT データの合

成画像から得られた仮想画像である。

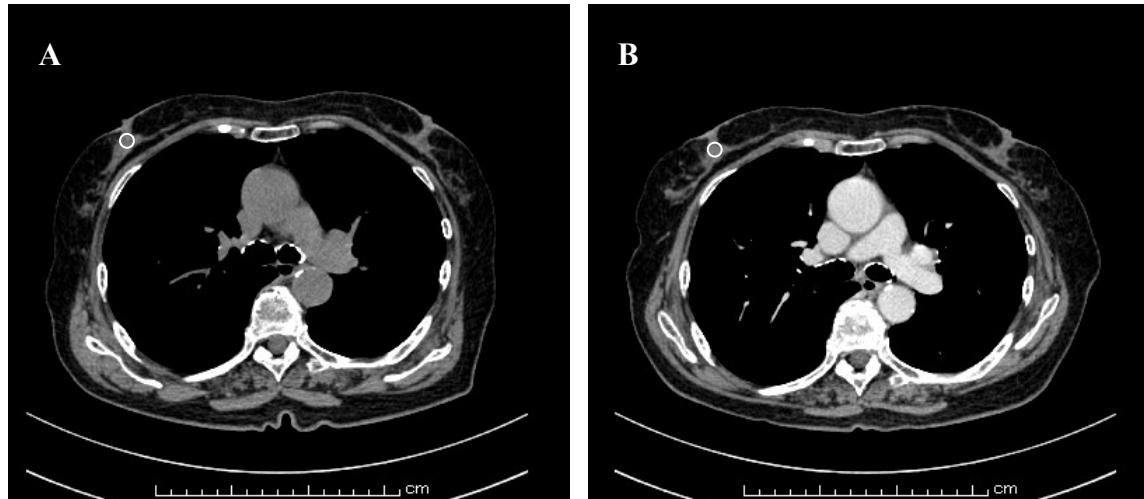


図 3. 乳線体軸断面像における ROI を設置例.

図 A は造影前の体軸方向の乳腺断面像. 図 B は造影後の体軸方向の乳腺断面像を示す. 図上の白丸が ROI を示し, 乳腺組織を中心に ROI の直径は 4 mm に設定した.

4. 病理組織学的診断

表 2 に示すように, 対象となる 43 症例は, 旧 WHO 分類に準拠している乳がん学会の規約分類²²⁾及び新 WHO 分類を考慮し, その中でも上皮性腫瘍の悪性病変及び乳腺線維腫の 5 つのグループ, DCIS, IDC, 浸潤性小葉がん (invasive lobular carcinoma, ILC), 乳腺線維腫症のような化生がん及びアポクリンがんに分類した²³⁾. 乳がんの予後因子であるとされるヒト上皮成長因子受容体 2 (human epidermal growth factor receptor type2, HER2) は, American society of clinical oncology / college of American pathologist ガイドラインに基づき²⁴⁾, 乳がん浸潤巣の組織切片を 10 %中性緩衝ホルマリンで 6 時間以上 48 時間以内に固定を行い, ヘマトキシリン・エオジン (hematoxylin-eosin, HE) 染色標本で標本内の浸潤巣を確認する. 浸潤巣の細胞の膜の染色態度に従って 4 段階に分けて日本病理学

会認定病理専門医が判定した。Score 0 は 10 %未満のがん細胞の膜が陽性を示すかまったく染まらないもの、Score 1 は膜が不完全に染まるもの、Score 2 と Score 3 は膜がきれいに縁どりされて染まるもので、弱から中等度に染まるものを Score 2、強く染まるものを Score 3 と判定した。浸潤巣のみで判定し、10%以上が染まった場合に陽性とする。Score 2 は in situ ハイブリダイゼーション (fluorescence in situ hybridization) 法を用いて検査を行う。免疫染色化学的法 (immunohistochemistry, IHC) 法による乳がん細胞の増殖能を示すマーカー (Ki-67, Ki67) は、Ki67 の基準値は予後や治療効果予測などの目的によって値が変わるため、日本乳がん学会の乳がん診療ガイドライン及び Cheang の報告に基づき^{25,26)}、14 %以上を陽性、14% 以下を陰性とした。グレード分類は浸潤性乳管がんの病理学的悪性度の指標の一つとして汎用されており、浸潤性乳管がんの浸潤巣を対象に HE 染色標本を用いて判定し、乳がん取り扱い規約より、核グレードの判定は、核異形と核分裂像のスコアの合計で Grade I, II, III と分類した (表 3)。また組織学的グレードの判定は腺管形成、核異型、核分裂像のスコアの合計で判定を行い、Grade I, II, III と分類した (表 3)。

表 2. 組織病理学的診断結果

		数
悪性	浸潤性乳管がん	28
	浸潤性小葉がん	5
	非浸潤性乳がん	6
特殊型	乳腺線維腫のような化生がん	2
	アポクリンがん	2
合計		43

表 3. IDC 患者の病理検査結果

基準値	数
HER2	
Score 0, 1	23
Score 2, 3	5
Ki67	
14%＜	20
14%≥	8
核グレード	
I	18
II	0
III	10
組織学グレード	
I	8
II	12
III	9

5. 統計処理

本研究における有意差検定は、Mann-Whitney's U-test で行った。相関係数 (R) は、ピアソンの相関係数を用い、各パラメーターはエクセル統計 Statcel2 (OMS, Saitama, Japan) 及び Stat Flex (Artech Co.Ltd. Osaka. Japan) で求めた。P 値が 0.05 以下の場合を有意差があるとした。

結 果

1. 正常乳腺組織及び腫瘍組織の CT 値の比較

100 kV 及び 140 kV の条件下で撮影及び仮想 120 kV での正常乳腺組織及び腫瘍組織の CT 値を表 4 に示す.

造影剤投与時の腫瘍組織の CT 値は, 造影剤非投与時の CT 値よりも有意に増加し, それぞれ 100 kV の管電圧下では 2.90 倍の増加, 120 kV の管電圧下では 2.27 倍の増加, 140 kV の管電圧下では 1.85 倍の増加し, 造影剤の有効性を示した. また, 管電圧が増加するにつれて造影後の CT 値の上昇は減少した.

一方, 造影剤投与時の正常乳腺組織の CT 値は, 全ての管電圧下で造影剤非投与時の CT 値と比較して 1.1 倍~1.5 程度の増加と, 造影剤による CT 値の増強は認められなかった. さらに正常乳腺組織の CT 値は, 全ての管電圧下で腫瘍組織の CT 値よりも有意に低く (図 4), 造影剤非投与時で約 1.72~2.18 倍, 造影剤投与時で 3.02~3.60 倍程度の差が認められた. また, 管電圧が増加するにつれて造影後の CT 値の上昇は減少した.

表 4. 100 kV 及び 140 kV 条件下で撮影及び仮想 120kV での正常乳腺組織及び腫瘍組織の CT 値

管電圧		CT 値 (HU)								
		100 kV			120 kV			140 kV		
		造影剤投与	−	+	+/-	−	+	+/-	−	+
乳腺 (n = 43)		29.4 ± 12.5	33.2 ± 12.9	1.59 ± 2.13	28.2 ± 11.4	31.4 ± 12.4	1.25 ± 0.73	26.7 ± 10.7	29.2 ± 12.3	1.18± 0.52
腫瘍 (n = 43)		42.3 ± 10.8*	99.8 ± 27.6*	2.90 ± 3.13	41.0 ± 9.81*	84.0 ± 20.7*	2.27 ± 1.24	39.1 ± 9.16*	67.3 ± 14.9*	1.85 ± 0.71
腫瘍/乳腺		2.18 ± 3.01	3.60 ± 2.45		1.73± 1.05	3.28 ± 2.38		1.72 ± 0.88	3.02± 2.68	

すべての CT 値 (Hounsfield unit; HU) は, 表に示すように 3 つの異なる管電圧条件によって求められた. データは, 平均 ± SD と示した. また, カッコ内の数値は患者数を示す. 正常乳腺組織と腫瘍組織の CT 値を Mann-Whitney の U 検定を用いて評価した. * $P < 0.05$ 以下のものを有意差があるとした.

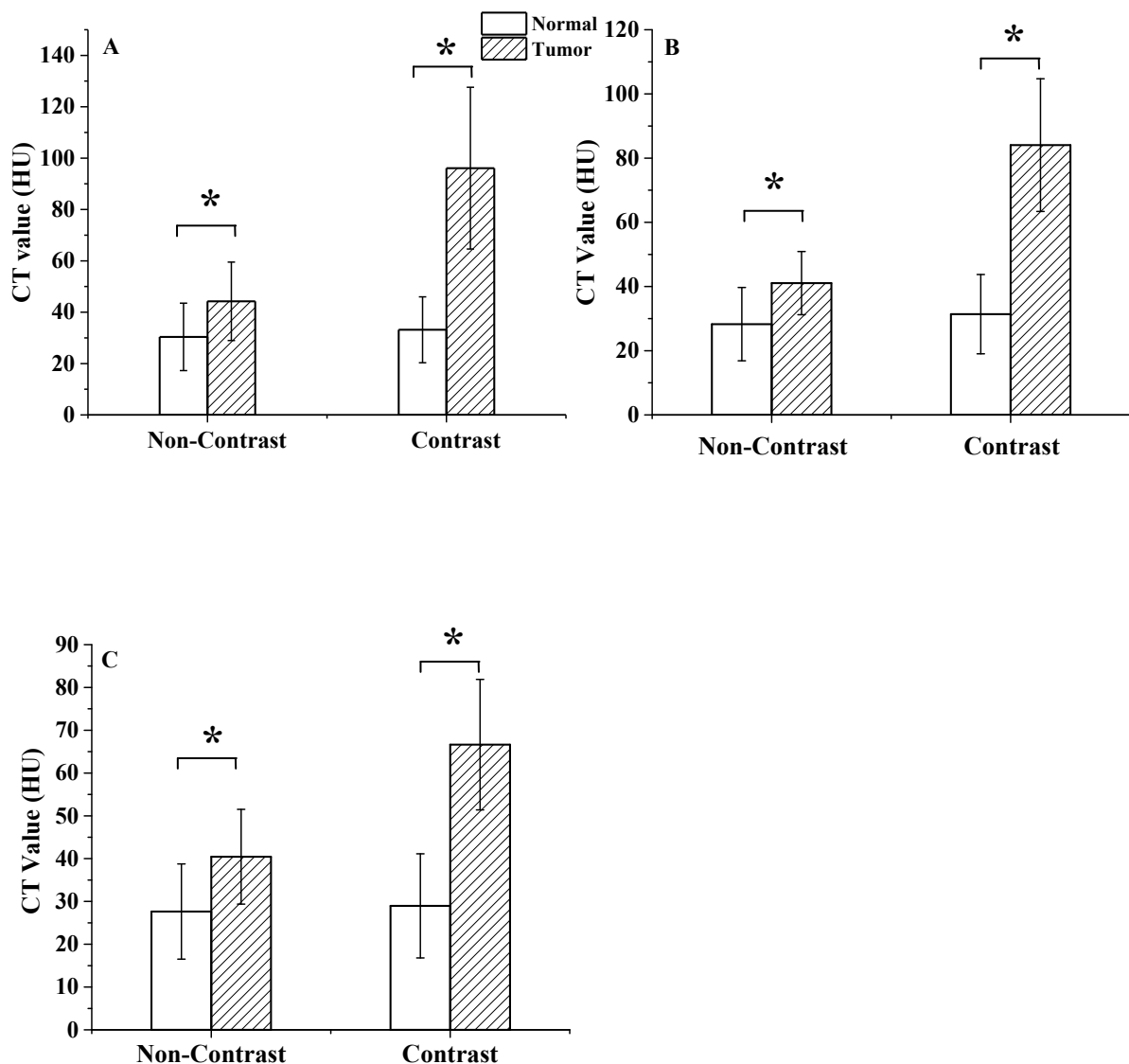


図 4. 乳腺組織と腫瘍組織の CT 値の評価 (n = 43).

図 A は管電圧 100 kV, 図 B は管電圧 120 kV, 図 C は管電圧 140 kV を示す. すべての CT 値の解析は Siemens 社製の画像解析ワークステーション Syngo.via を用いて解析を行った. データは平均値±SD と示した. 正常乳腺組織と腫瘍組織の CT 値は Mann-Whitney の U 検定を用いて評価した. * $P < 0.05$ 以下のものを有意差があるとした.

2. DCIS 患者と IDC 患者の CT 値の比較

100 kV 及び 140 kV 条件下で撮影及び仮想 120 kV における腫瘍組織のうち DCIS 及び IDC の CT 値を表 5 に示す.

造影剤投与時の DCIS 又は IDC の CT 値は, 造影剤非投与時の CT 値と比較して有意に増加した. DCIS では 100 kV の管電圧下で 2.61 倍, 120 kV の管電圧下で 2.27 倍, 140 kV の管電圧下で 1.93 倍の CT 値の増加が, IDC では 100 kV の管電圧下で 3.19 倍, 120 kV の管電圧下で 2.38 倍, 140 kV の管電圧下で 1.90 倍の CT 値の増加が認められた. 管電圧が増加するにつれて造影後の CT 値の上昇は減少した. しかし, 全ての管電圧下において造影剤の有無に関わらず, DCIS と IDC の CT 値には統計的な有意差は認められなかった (図 5).

表 5. 100 kV 及び 140 kV 条件下で撮影及び仮想 120 kV での DCIS 患者及び IDC 患者の CT 値

管電圧	CT 値 (HU)									
	100 kV			120 kV			140 kV			
	造影剤投与	−	+	+/−	−	+	+/−	−	+	+/−
DCIS (n = 6)		38.9 ± 10.8	99.2 ± 22.3	2.61± 0.43	37.7 ± 9.9	82.8 ± 15.2	2.27 ± 0.43	35.6 ± 9.36	66.1 ± 9.60	1.93 ± 0.49
IDC (n = 28)		43.1 ± 11.7	102.9 ± 28.6	3.19± 3.84	41.6 ± 10.5	86.2 ± 21.9	2.38 ± 1.49	39.6 ± 9.70	69.1 ± 15.8	1.90 ± 0.80

すべての CT 値 (Hounsfield unit; HU) は, 表に示すように 3 つの異なる管電圧条件によって求められた. データは平均値 ± SD と示した. また, カッコ内の数値は患者数を示す.

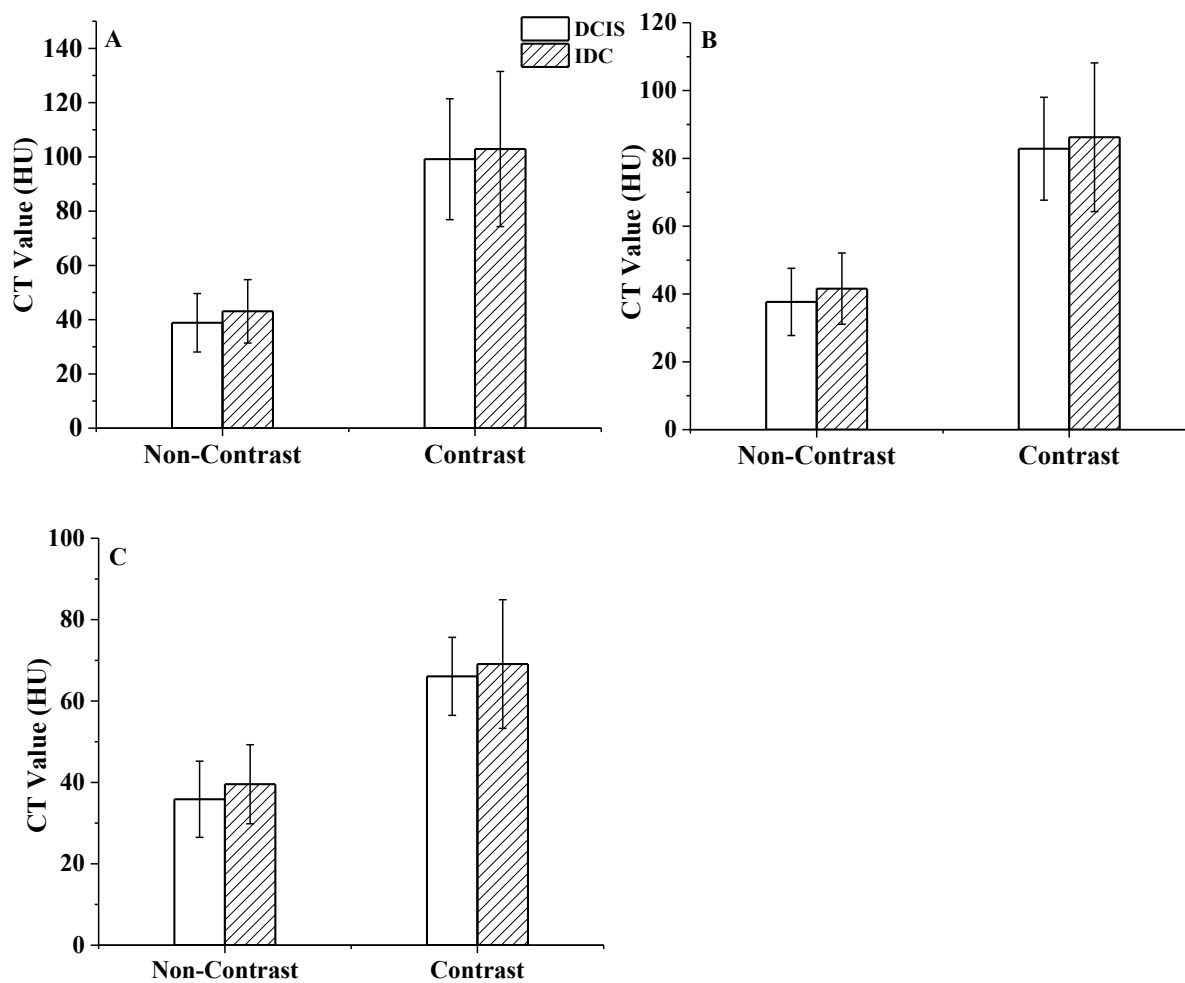


図 5. 造影剤非投与・投与時における DCIS 患者 (n = 6) 及び IDC 患者 (n = 29) の CT 値の評価. 図 A は管電圧 100 kV, 図 B は管電圧 120 kV, 図 C は管電圧 140 kV を示す. すべての CT 値の解析は Siemens 社製の画像解析ワークステーション Syngo.via を用いて解析を行った. データは平均値±SD と示した.

3. 腫瘍組織の造影剤量と病理学的悪性度の関連性

乳がんの予後予測と治療方針決定の目的のため、がん細胞増殖関連マーカーである HER2, Ki67, 及びがん病理学的悪性度の指標 1 つであるグレード分類が解析されている。その為、本研究でも浸潤性乳がんの 1 つである IDC について、IDC に取り込まれる造影剤量と HER2, Ki67 の発現、核グレード、及び組織学的グレードとの関連性を検討した（表 3, 図 6）。Ki67 及び HER2 の発現と IDC に取り込まれる造影剤量との間に有意な相関関係は見られなかった（図 6. A, B）。一方で、核グレードと組織学的グレードと IDC に取り込まれる造影剤量の関連性を検討したところ、核グレードと IDC に取り込まれる造影剤量との間に弱い負の相関関係が認められた（図 6. C）。

以上の結果より、核グレードが高い乳がん組織は、造影効果が弱い可能性が示唆された。

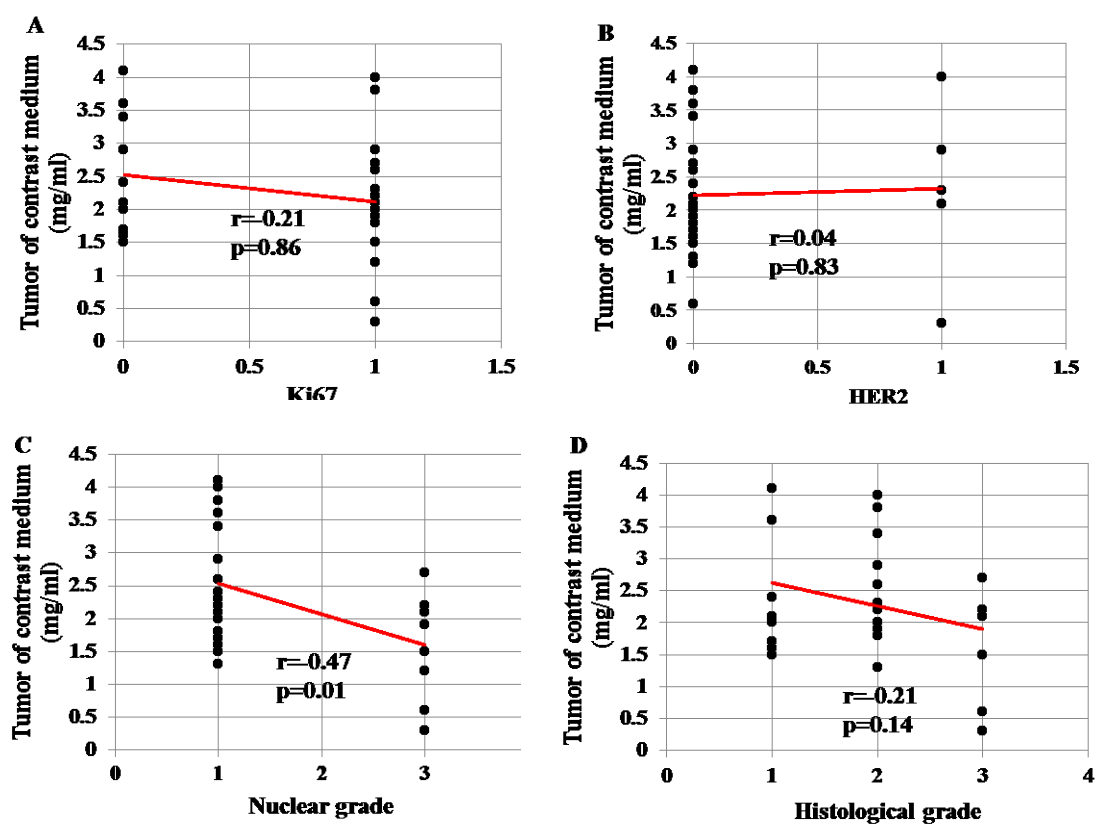


図 6. 腫瘍組織の造影剤量と病理学的悪性度の関連性

図 A は腫瘍造影剤量と Ki67 との関係性，図 B は 腫瘍造影剤量と HER2 の関係性．図 C は腫瘍造影剤量と核グレードとの関係性，図 D は 腫瘍造影剤量と組織学グレードとの関連性．核グレードは，核異形と核分裂像のスコアの合計であり，組織学的グレードは腺管形成，核異型，核分裂像のスコアの合計である．

考 察

本研究は、乳がん患者を DECT で撮影し、造影剤非投与、投与後の正常乳腺組織と腫瘍組織の CT 値を解析し、造影剤非投与でも正常乳腺と腫瘍組織の弁別の可能性、乳がん画像診断への DECT の応用を目的として行った。更に、腫瘍組織に取り込まれる造影剤量とがん細胞の増殖マーカー及び病理学的悪性度との関連性についても評価した。その結果、造影剤投与によって腫瘍組織の CT 値は有意に増加し、造影剤の有効性が確認された。また造影剤の有無に関わらず、正常乳腺組織の CT 値よりも腫瘍組織の CT 値が高いことが示した(表 4, 図 4)。しかしながら、正常乳腺組織と腫瘍組織を弁別するには画像診断上では CT 値のみの評価では参考程度にしかならず、CT 値と画像評価を合わせて検証する必要性がある。

次に、造影剤投与後の正常乳腺組織と腫瘍組織のコントラストは、100 kV の管電圧下では 3.60 倍の増加、120 kV の管電圧下では 3.28 倍の増加、140 kV の管電圧下では 3.02 倍の増加を示し、低電圧で撮影するほどコントラストが良いことが確認された。また管電圧が増加するにつれて造影後の CT 値の上昇は減少した。乳房は乳腺組織と脂肪組織で構成されており、脂肪組織は X 線を透過させやすいため、管電圧が増加するにつれて X 線エネルギーが増加したため CT 値が減少したのではないかと推察された。さらに、本研究で使用した条件である 100 kV, 140 kV は本装置に備え付けられている Sn フィルターと select photon shield と呼ばれる技術を用いて低電圧と高電圧のエネルギースペクトルの重なりを良好に分離しており、100 kV ではより低電圧、140 kV は高電圧になるように設定されている。そのため、本研究で使用した 100 kV は低電圧であるため、本研究の結果から低電圧で撮影するほどコントラストが良好であるが示唆されることから、120 kV と同じコントラストを 100 kV で得る場合において造影剤量

を低減できる可能性が示唆された。造影 CT 検査に用いられるヨード造影剤の副作用は約 3%であり一定の頻度で確認されている^{27,28)}。副作用のほとんどが、かゆみなどの軽微な症状だが稀に死亡例も起こりうる。また、腎機能が低下している患者にヨード造影剤を使用する場合には特に、造影剤腎症の発症のリスクがあり、そのため、緊急事態に迅速・的確に対応する体制や、腎機能障害の患者に対してガイドラインが対応されている²⁹⁾。また過去の報告によると、Gleesonらは、血管造影などの画像診断及び術中・術後評価のため度重なるヨード造影剤の使用頻度の増加が造影剤腎症を引き起こし、病院の罹患率及び死亡率の大きな原因となっている事を指摘している^{30,31)}。そのため腫瘍組織の質的診断には造影剤の使用が不可欠であり、患者への造影剤量を必要最低限に抑えることが望ましいことから、DECT を用いることで低電圧での撮影を可能にし、造影剤による患者への負担を低減できると考えられる。

DCIS は非浸潤性乳管がんの最も一般的なタイプであり、乳腺スクリーニング検査におけるマンモグラフィによって頻繁に検出される^{32, 33)}。一方で、IDC は隣接組織への浸潤及びリンパ節を含む遠隔部位へ転移する傾向を特徴とする悪性上皮腫瘍のグループの 1 つである³³⁾。また IDC は、DCIS の過程を経て進行するとされている^{32-34,36)}。特に、DCIS はマンモグラフィ上ではほとんどの場合が高濃度で白く、微小石灰化を伴って描出されることが多く、一方 MRI 上では造影剤が分枝・線状に描出されるものが多いため^{35,37)}、本研究では CT 上で DCIS と IDC が CT 値に差異があるかどうか DECT を用いて検討した (表 5, 図 5)。しかしながら、造影剤の有無に関わらず DCIS と IDC の CT 値に有意な差は認められなかった。本研究では CT 値のみで評価しており、今後 CT 値と画像を比較することでその所見を検証する必要性がある。

乳がんを発見時、原発巣が小さくても血液やリンパ管を通して他の部位に転

移していることがあるため、典型的な外科的手術や放射線照射による局所的な治療及び化学・薬物療法やホルモン療法を併用して治療を行っている³⁶⁾。その予後予測と治療方針決定の目的のため、本研究では、がん細胞増殖関連マーカーである HER2, Ki67 発現及び核グレード、組織学的グレードと浸潤性乳がんの 1 つである IDC 患者の腫瘍組織の造影剤量との関連性を検討した。HER2, Ki67 いずれにおいても関連性は認められなかったが、核グレードと腫瘍造影剤量との間に負の相関関係が認められた (図 6. C)。Miyake らは、単色 X 線 CT (single energy computed tomography, SECT), いわゆる従来の CT 装置を用いて、乳がん患者に対して造影剤投与後の撮影時間を 30 秒と 2 分間と早い時間及び遅い時間の 2 相に分けて造影剤による乳腺病変の増強効果の CT 値を評価しており³⁸⁾、撮影時間が早い初期段階で評価するほど、悪性及び良性病変の区別につながることを、また、CT 値の減衰が悪性病変ほど良性病変よりも高い事を報告している。乳がんの多くは早期に濃染し、後期に漸減性の増強効果を示すため、本研究の造影剤投与後の撮影開始時間である 80 秒では、撮影時間が遅く、核グレードが高い IDC は CT 値の減衰が早いために、細胞に分布するヨード造影剤が少なかったのではないかと考えられた。

現在、臨床現場での DECT の解析アルゴリズムは、DECT 技術が市販の CT で初めて利用可能になって以来、主に心臓の冠動脈のステントや石灰化領域の内腔の評価及び腎結石の成分同定などの診断に利用されている^{39,40)}。また、Uhrig らは、腹部画像領域において、自動管電圧制御を備えた SECT と DECT を使用し DECT は造影前の画像を仮想造影前の画像を置き換えることで、造影前の撮影を省く事で患者への被ばくを減らし腹部領域における画像診断に貢献できることを報告している⁴¹⁾。

DECT の将来への応用は、他の専門分野でも期待されているが、脳、頭頸部及

び皮膚組織での使用についての包括的な証拠はまだない⁴²⁾。特に、乳腺領域において DECT を用いた解析はなく詳細は不明であった。本研究では、DECT を用いて正常乳腺と腫瘍組織の CT 値を解析した結果、低電圧で撮影するほど乳腺組織と腫瘍組織のコントラストが良好であり、造影剤量を減量できる可能性が示唆され、低管電圧 DECT による造影剤の減量は造影剤腎症の予防の一助となると考えられる。また本研究において、造影剤非投与時の正常乳腺組織と腫瘍組織の CT 値は、統計的に有意差はあるが CT 値の有意差だけでは画像診断を行う上では参考程度にしかならないことが考えられた。

今後は、患者への負担を低減させるために、造影後の画像データから仮想単純画像を作りだして撮影回数 1 回で検査が終われるよう、また本装置の DECT に備え付けられている Sn フィルターを用いてエネルギースペクトルの重なりを無くし、低エネルギースペクトルを強調して低電圧条件で CT 検査を行う必要がある。また、DECT の技術的進歩により今後は多くの施設に導入される事が予想され、DECT を用いた乳線 CT の画像化は、高い精度の腫瘍検出を可能とする取り組みが求められる。

結 論

本研究の結果，乳がん画像診断に DECT を用いることにより，低電圧で撮影するほどコントラストが良好であるため造影剤量を減量できる可能性が示唆された．今後造影剤の副作用による患者への負担を低減するさらなる診断方法の改善や改良が求められる．また，本研究は CT 値のみで造影剤非投与における正常乳腺組織と腫瘍組織の弁別可能かどうかを評価しており，造影剤非投与で弁別可能かについて画像評価等様々な検証が必要である．

謝 辞

本研究の遂行に際し、終始御懇篤なる御指導と御鞭撻を賜りました弘前大学大学院保健学研究科・放射線技術科学領域・柏倉幾郎教授及び浜松医科大学医学部附属病院・放射線科・芳澤暢子助教に深く感謝申し上げます。また、本検査にご協力頂きました全ての皆様に感謝申し上げます。

引用文献

- 1) http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html (2017-1-31)
- 2) 石栗一男, マンモグラフィ技術編改定増補版, pp208-210, 医療科学社, 東京, 2009
- 3) Ohuchi N, Suzuki A, Sobue T, Kawai M, Yamamoto S, Zheng YF, et al. : Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan Strategic Anti-Cancer Randomized Trial (J-START) a randomised controlled trial. *Lancet*, 387: 341-348, 2016.
- 4) Kopans DB, Swann CA : Preoperative imaging-guided needle placement and localization of clinically occult breast lesions. *AJR*, 152: 1-9, 1989.
- 5) Simauchi A, Yamada T, Sato A, Takase K, Usami S, Ishida T, Moriya T, Takahashi S : Comparison of MDCT and MRI for evaluating the intraductal component of breast cancer. *AmJ Roentgenol*, 187: 322-329, 2006.
- 6) Brown JC, Kontos D, Schnall MD, Wu S, Schmitz KH : The dose-response effects of aerobic exercise on body composition and breast tissue among women at high risk for breast cancer: a randomized trial. *Cancer Prev Res*, 9: 581-588, 2016.
- 7) Teh W, Wilson AR : The role of ultrasound in breast cancer screening. A consensus statement by the European Group for Breast Cancer Screening. *Eur J Cancer*, 34: 449-50, 1998.
- 8) Gartlehner G, Thaler K, Chapman A, Kaminski-Hartenthaler A, Berzaczy D, et al : Mammography in combination with breast ultrasonography versus mammography for breast cancer screening in women at average risk. *Cochrane Database Syst Rev*, 30: CD009632, 2013.

- 9) Nishino M, Hayakawa K, Yamamoto A, Nakamura Y, Morimoto T, Mukaiharu S, Urata Y : Multiple enhancing lesions detected on dynamic helical computed tomography-mammography. J Comput Assist Tomogr, 27 : 771-8, 2003.

- 10) Doihara H, Fujita T, Takabatake D, Takahashi H, Ogasawara Y, Shimizu N : Clinical significance of multidetector-row computed tomography in breast surgery. Breast J, 12 : 204-9, 2006.

- 11) Uematsu T, Yuen S, Kasami M, Uchida Y : Comparison of magnetic resonance imaging, multidetector row computed tomography, ultrasonography, and mammography for tumor extension of breast cancer. Breast Cancer Res Treat, 112: 461-74, 2008.

- 12) Esserman L, Hylton N, Yassa L, Barclay J, Frankel S, Sickles E : Utility of magnetic resonance imaging in the management of breast cancer evidence for improved preoperative staging. J Clin Oncol, 17: 110-119, 1999.

- 13) Chang CH, Sibala JL, Fritz SL, Dwyer SJ 3rd, Templeton AW, Lin F, Jewell WR : Computed tomography in detection and diagnosis of breast cancer. Cancer, 46: 39-46, 1980.

- 14) <http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/26-19.html> (2017-1-31)

- 15) Kobayashi S : Clinical application and future perspective of Dual energy CT. Jorنال of Juzen Medical Society 123: 36-40, 2014.

- 16) Agrawal MD, Pinho DF, Kulkarni NM, Hahn PF, Guimaraes AR, Sahani DV : Oncologic applications of dual-energy CT in the abdomen. 34: 589-612, 2014.

- 17) Takahashi N, Vrtiska TJ, Kawashima A, Hartman RP, Primak AN, Fletcher JG, McCollough CH : Detectability of urinary stones on virtual nonenhanced images generated at pyelographic-phase dual-energy CT. *Radiology*, 256: 184-190, 2010.
- 18) Johnson TR : Dual-Energy CT. General Principles. *AJR Am J Roentgenol*, 199: S3-S8, 2012.
- 19) Morgan DE : Dual-energy CT of the abdomen. *Abdom Imaging*, 39: 108-134, 2014.
- 20) Graser A, Johnson TR, Hecht EM, Becker CR, Leidecker C, Staehler M, Stief CG, Hildebrandt H, Godoy MC, Finn ME, Stepansky F, Reiser MF, Macari M. Dual-energy CT in patients suspected of having renal masses: can virtual nonenhanced images replace true nonenhanced images? *Radiology*, 252: 433-440, 2009.
- 21) Ma J, Song ZQ, Yan FH. Separation of hepatic iron and fat by dual-source dual-energy computed tomography based on material decomposition: an animal study. *PLoS One*, 9: e110964, 2014
- 22) 日本乳癌学会. 臨床・病理乳がん取扱い規約. pp.2-7 : 17, 金原出版, 東京, 2012.
- 23) <http://www.nationalbreastcancer.org/> (2016-10-16)
- 24) Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, et al: Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: american society of clinical oncology/college of american pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*, 31: 3997-4013, 2013.
- 25) <http://jbcs.gr.jp/guidline/> (2015-2-6)

- 26) Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al : Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 101: 736-50, 2009.
- 27) Beckett KR, Moriarity AK, Langer JM : Safe use of contrast media what the radiologist needs to know. *Radiographics*, 35: 1738-50, 2015.
- 28) <https://www.medicallibrary-dsc.info/index.php> (2017-1-20)
- 29) http://www.radiology.jp/member_info/guideline/ (2017-1-20)
- 30) Gleeson TG, Bulugahapitiya S : Contrast-induced nephropathy. *AJR Am J Roentgenol*, 183: 1673-1689, 2004.
- 31) Ng CS, Shaw AD, Bell CS, Samuels JA : Effect of IV contrast medium on renal function in oncologic patients undergoing CT in ICU. *AJR Am J Roentgenol*, 195: 414-422, 2010.
- 32) Espina V, Mariani, BD., Gallagher RI, Tran K, Banks S, Wiedemann J, Huryk H, et al : Malignant precursor cells pre-exist in human breast DCIS and require autophagy for survival. *PLoS One*, 5: e10240, 2010.
- 33) Miki Y, Suzuki T, Sasano H : Intracrinology of sex steroids in ductal carcinoma in situ (DCIS) of human breast: comparison to invasive ductal carcinoma (IDC) and non-neoplastic breast. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 114: 68-71, 2009.
- 34) London SJ, Connolly JL, Schnitt SJ, Colditz GA : A prospective study of benign breast disease and the risk of breast cancer. *JAMA*, 267: 941-944, 1992.
- 35) 石栗一男, マンモグラフィ技術編改定増補版, pp26-28, 医療科学社, 東京, 2009.

- 36) Gautam J, Banskota S, Regmi SC, Ahn S, Jeon YH, Jeong H, Kim SJ, Nam TG4, Jeong BS, Kim JA : Tryptophan hydroxylase 1 and 5-HT7 receptor preferentially expressed in triple-negative breast cancer promote cancer progression through autocrine serotonin signaling. *Mol Cancer*, 15: 75, 2016.
- 37) Yi B, Kang DK, Yoon D, Jung YS, Kim KS, Yim H, Kim TH : Is there any correlation between model-based perfusion parameters and model-free parameters of time-signal intensity curve on dynamic contrast enhanced MRI in breast cancer patients? *Eur Radiol*, 24: 1089-96, 2014.
- 38) Miyake K, Hayakawa K, Nishino M, Nakamura Y, Morimoto T, Urata Y, Ueda H, et al : Benign or malignant: differentiating breast lesions with computed tomography attenuation values on dynamic computed tomography mammography. *J Comput Assist Tomogr*, 29: 772-779, 2005.
- 39) Schwarz F, Ruzsics B, Schoepf UJ, Bastarrika G, Chiaramida SA, Abro JA, Brothers RL, Vogt S, Schmidt B, Costello P, Zwerner PL : Dual-energy CT of the heart-principles and protocols. *Eur J Radiol*, 68: 423-33, 2008.
- 40) Graser A, Becker CR, Staehler M, Clevert DA, Macari M, Arndt N, Nikolaou K, Sommer W, Stief C, Reiser MF, Johnson TR : Single-phase dual-energy CT allows for characterization of renal masses as benign or malignant. *Invest Radiol*, 45: 399-405, 2010
- 41) Uhrig M, Simons D, Kachelrieß M, Pisana F, Kuchenbecker S, Schlemmer HP : Advanced abdominal imaging with dual energy CT is feasible without increasing radiation dose. *Cancer Imaging*, 16: 15, 2016.
- 42) Simons D, Kachelriess M, Schlemmer HP : Recent developments of dual-energy CT in oncology. *Eur Radiol*, 24: 930-9, 2014.

論文一覧

[主論文]

- 1) Yukiko Okamura, Nobuko Yoshizawa, Masaru Yamaguchi, Ikuo Kashiwakura.
Application of dual-energy computed tomography for breast cancer diagnosis.
International Journal of Medical Physics, Clinical Engineering and Radiation
Oncology, 5: 288-297, 2016.

[参考論文]

- 1) Yukiko Kaneyuki, Hironori Yoshino, Ikuo Kashiwakura. Involvement of
intracellular reactive oxygen species and mitochondria in the radiosensitivity of
human hematopoietic stem cells. Journal of Radiation Research, 53: 145-150, 2012.

英 文 要 旨

Application of dual-energy computed tomography for breast cancer diagnosis

Yukiko Okamura

The present study aimed to investigate the possibility of using dual-energy computed tomography (DECT) before therapy to discriminate between normal breast tissue and tumor tissue in patients with breast cancer, without the need to use a contrast medium. The following patient data were extracted by interview and from the hospital's radiology information system: height, weight, age, menstrual cycle, CT images of normal tissue and tumors with or without contrast medium, and the histopathological diagnosis of the core needle biopsy. The median age of the 43 participants was 56 years (range, 30 - 80 years). The CT values were evaluated using a clinical analytical program based on the three-material decomposition technique. Breast cancer was classified into ductal carcinoma in situ, invasive ductal carcinoma, invasive lobular carcinoma, fibromatosis-like metaplastic carcinoma, and apocrine carcinoma. In all conditions, regardless of contrast medium, the CT values of tumor tissues were higher than those of normal breast tissue, indicating the effectiveness of DECT in the diagnosis of breast cancer. By contrast, DECT showed limited potential for distinguishing ductal carcinoma in situ from invasive ductal carcinoma. There have only been a few reports regarding CT examination of breast cancer, and it is expected this study encourages the development of DECT imaging to improve tumor detection in patients with breast cancer.