

乳房トモシンセシスにおける集簇性石灰化症例の検討

放射線技術科 桑原奈津美, 浅野早也香
 乳腺外科 光藤 悠子

[OBJECTIVE]

Grouped or clustered calcifications were studied over digital breast tomosynthesis (DBT): their 3D spreading, and the increase or not of background density were evaluated to understand if these two factors have a link with malignancy or not.

[METHODS]

The ratio occupied by the calcifications was calculated for each slice of the breast, according to the breast composition and the position of the target calcifications. The background density was evaluated by full-field digital mammography (FFDM) and DBT, and its change was classified.

[RESULTS]

No clear correlation was found between the ratio of calcification and the benign/malign diagnosis. Depending on the breast composition, a significant difference was found in the background density in relation to the benign/malign diagnosis.

[CONCLUSIONS]

We could suggest that evaluating the background density of grouped or clustered calcifications over FFDM and DBT may help to establish the benign/malign diagnosis. Further studies are needed to assess the relationship to clinical outcomes.

keywords : Digital Breast Tomosynthesis, Retrospective Studies, Breast Neoplasms

1. 緒 言

近年, 乳癌の罹患者数は年々増加しており, わが国において乳癌は女性の中で最も罹患率の高い癌である. 乳癌の早期発見において, マンモグラフィは欠かすことのできない有効な画像検査である. 技術進歩に伴い, screen-film mammography (SFM) から full-field digital mammography (FFDM) への移行, 近年では乳房のトモシンセシス (Digital Breast Tomosynthesis: DBT) 技術が提唱された^{1,2)}. 国内でも DBT 技術を搭載した装置を備え, 撮影を行う施設は増えてきた. 当院では, 2015年9月に, DBT 技術を搭載した AMULET Innovality (FUJIFILM 社製) を導入し, 院内検診・精密検査ともに全症例に対し, DBT

併用の撮影を行っている. DBT は FFDM の読影時に弊害となっていた乳腺や他組織の重なりを減少させることから, 腫瘍, 構築の乱れ, 局所的非対称陰影 (Focal Asymmetric Density: FAD) などの視認性を向上させ, 診断精度を有意に改善することが知られている³⁾. しかし, 石灰化病変に対しての検討は少なく, その有効性について確固たるエビデンスは存在しない. マンモグラフィガイドライン⁴⁾では, 石灰化病変の場合, その形状や分布を考慮しカテゴリー分類を行い, 良悪性の鑑別が必要か判断する. しかし, この組み合わせのみでは判断が難しい場合もあるため, その石灰化の背景に FAD や管状影などの濃度上昇を形成する変化があるか考慮することがある. 本検討では, DBT 併用で撮影された患者の中で, FFDM 上, カテゴリー

3以上の集簇性石灰化症例に着目した。集簇性石灰化のDBTの断層画像上での3次元の広がりの評価と石灰化の背景濃度の変化について確認し、良悪性に関連する因子があるか検討を行ったので報告する。

2. 方 法

(1) 対 象

2015年9月から2016年8月までにFFDMとDBTを撮影した女性1,883人のうち、マンモグラフィガイドラインにてカテゴリー3以上に相当する集簇性石灰化を呈する病変を有した92人、103病変を対象とした。

(2) 機 器

撮影装置は、AMULET Innovality (FUJIFILM社製)、読影用ビューワーは、mammodite (ネットカムシステムズ社製)、高精細モニタはRadiForce GX540 (EIZO社製)を使用した。

(3) 撮影条件など

撮影方向は、mediolateral oblique (MLO), cranio caudal (CC)の2方向を撮影した。FFDMおよびDBTの撮影条件は、撮影前にプレ曝射を行い自動的に適正化された条件を使用した(フルオート撮影)⁵⁾。表1に撮影条件表を示す。DBTは、 α を撮影台角度とすると、撮影角($\alpha - 7.5$)度から($\alpha + 7.5$)度の範囲で15回曝射を行うST-modeで撮影し、filtered back

表1. フルオート撮影条件表

(FUJIFILM社Amulet Innovality取扱説明書⁵⁾より一部改変)

乳房厚[mm]	ターゲット/フィルタ	管電圧[kV]
6-10		26
11-15		26
16-20		26
21-25		27
26-30		27
31-35	W/Rh	28
36-40		28
41-45		28
46-50		28
51-55		29
56-60		30

projection (FBP)法を用いて、スライス厚1mmで再構成した。

(4) 評価方法

FFDMにて、乳房の構成および対象となる石灰化の位置と分布・形状を評価した。乳房の構成は、マンモグラフィガイドラインで、高濃度、不均一高濃度に分類される乳腺実質内に脂肪の混在が少ないもの(乳腺内の脂肪が約10~50%程度)をD群、乳腺散在、脂肪性といった乳腺実質内に脂肪を多く含むもの(乳腺内の脂肪が約50~90%程度)をF群とした。集簇性石灰化の形状については、マンモグラフィガイドラインに基づき、微小円形、淡く不明瞭、多形性不均一、微細線状・分枝状の4つに分類した。つぎに、DBTにて石灰化の広がりを確認し、石灰化と認識できるスライスの開始位置と終了位置を記録した。使用装置の原理上、圧迫板より上5mmまで自動で再構成されるため、総スライス枚数から5を減算した値が乳房厚に相当する。MLO,CCでの乳房厚をそれぞれ T_{MLO} [mm], T_{CC} [mm], 石灰化が認識されるスライス枚数を $N_{cal,MLO}$, $N_{cal,CC}$ とし、各乳房厚で除した値を石灰化の占める割合と考え、 V_{MLO} [%], V_{CC} [%]として算出した。また、石灰化の背景濃度上昇が認められるかFFDMおよびDBT上でそれぞれ評価を行い、その評価の変化を4段階で分類した(図1,2,表2)。作業は、マンモグラフィ撮影歴5年以上の検診マンモグラフィ撮影認定技師2名にて行った。石灰化の描出が一部である場合など2方向で石灰化の評価が困難な症例については、後述の解析対象から除外した。また悪性症例に関しては、病理診断、病期およびintrinsic subtypeを確認した。

表2. 石灰化の背景濃度上昇の有無によるスコア分類

Score	FFDM	DBT
4	濃度上昇あり	濃度上昇あり
3	濃度上昇なし	濃度上昇あり
2	濃度上昇あり	濃度上昇なし
1	濃度上昇なし	濃度上昇なし

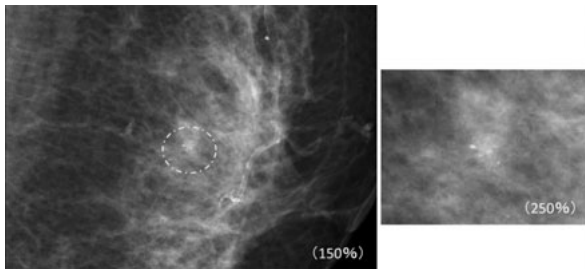


図1. 石灰化の背景濃度上昇あり

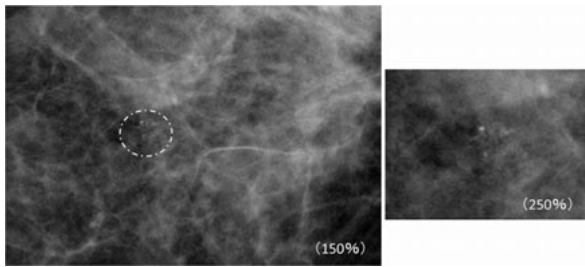


図2. 石灰化の背景濃度上昇なし

(5) 統計学的解析

Microsoft Excel 2013 (Microsoft 社製) を構成する visual basic application (VBA) を使用してつくられたマクロプログラム⁷⁾を使用した。石灰化の広がりについては、中央値検定を行った。石灰化の背景濃度上昇の有無については、Mann-Whitney U 検定を行った。いずれも $p < 0.05$ で有意差ありとした。

3. 結 果

(1) 症例数, DBTを用いた石灰化の広がり評価

対象であった103病変のうち、悪性は9例、細胞診または組織診によって良性と診断されたのは15例、MRI精査および6カ月以内の経過観察により良性と判断されたのは79例であった。悪性であった9例の病理診断および intrinsic subtype を表3に示す。

対象症例の年齢、各撮影時の乳房厚および石灰化の広がり評価の結果を表4に示す。2015年9月から2016年8月までにカテゴリー3以上の集簇性石灰化を有した症例は、103例あった。このうち、MLOで石灰化を認めるがCCで評価できなかった症例は12例、CCで石灰化を認めるがMLOで評価できなかった症例は3例あった。 V_{MLO} および V_{CC} と集簇性石灰化の良悪性の診断結果について、明らかな相関は認めなかった ($V_{MLO}: p=0.13$, $V_{CC}: p=0.35$)。石灰化の形状が微小円形の石灰化症例は87例でこのうち3例が悪性、淡く不明瞭な石灰化症例は、10例でこのうち6例が悪性であった。多形性不均一の石灰化は認めなかった。微細線状・分枝状石灰化は悪性で1例認めたが、良性症例が今回なかったため、解析対象から除外した。微小円形および淡く不明瞭な石灰化について V_{MLO} および V_{CC} と良悪性の診断結果についても検証したが、いずれも明らかな相関は認めなかった (表5)。

(2) 石灰化の背景濃度上昇の有無

表2に示したスコア分類に従って乳房の構成別にまとめたものを表6に示す。悪性の石灰化

表3. 悪性症例の石灰化の形状および病理診断結果

No.	石灰化の形状	病 理	Stage	病 期	intrinsic subtype	Score
1	淡く不明瞭	IDC	I	pT1aN0M0	luminalA	4
2	淡く不明瞭	low grade DCIS	0	cTisN0M0	N/A	1
3	淡く不明瞭	ACC *	I	pT1aN0M0	erb-B2過剰発現	4
4	淡く不明瞭	low grade DCIS	I	cT1N0M0	luminalA	4
5	微小円形	IDC	I	pT1cN0M0	luminalA	3
6	微小円形	IDC	I	pT1N0M0	erb-B2過剰発現	3
7	微小円形	IDC	I	pT1N0M0	luminalA	4
8	微小円形	High grade DCIS	I	cT1N0M0	luminalB(HER2+)	4
9	線状分枝状	IDC	IV	cT4bN1M1	erb-B2過剰発現	4

* 腺様嚢胞癌

表 4. 対象症例の年齢, 乳房厚と石灰化の広がり評価結果

	全体	悪性	良性	P-value
年齢	50.8±10.8	—	—	—
T _{MLO} [mm]	34±11.6	—	—	—
N _{cal.MLO} [枚]	5.1±2.6	6.6±1.9*	5.0±2.6**	NS
V _{MLO} [%]	16.1±9.1	23.5±12.4*	15.4±8.6**	NS
T _{cc} [mm]	38±13.3	—	—	—
N _{cal.CC} [枚]	5.2±2.6	7.0±4.1*	5.0±2.4***	NS
V _{cc} [%]	14.2±7.9	20.6±13.5*	13.8±6.8***	NS

*n=8, ** n=92, *** n=82

表 5. 石灰化の形状におけるV_{MLO}, V_{cc}の中央値検定結果

石灰化の形状	症例数(悪性数)	中央値	P-value
微小円形			—
V _{MLO} [%]	87(3)	13.7	NS
V _{cc} [%]	78(3)	12.5	NS
淡く不明瞭			
V _{MLO} [%]	8(3)	11.7	NS
V _{cc} [%]	8(3)	10.9	NS

表 6. 石灰化の背景濃度上昇の有無によるスコア分類結果
各データは症例数(悪性数)を示す

Score	4	3	2	1
D 群	28(1)	2(2)	8(0)	21(1)
F 群	12(5)	0(0)	7(0)	25(0)

病変 9 例のうち, FFDM あるいは DBT 上で濃度上昇を認めたものは 8 例 (89%) で, ほとんどの悪性の石灰化の周囲に少なくとも FFDM か DBT どちらか一方で背景濃度に変化を認めた. 一方で, FFDM および DBT のいずれでも濃度変化を指摘できなかったものは 1 例 (11%) あった. 石灰化背景の濃度上昇の有無について, 良性および悪性の石灰化病変に差があるか Mann-Whitney U 検定で検証を行った. 良性の石灰化病変は, D 群および F 群でスコアに有意差を認めた (p=0.002). 悪性の石灰化病変では, 石灰化の背景濃度上昇について D 群および F 群のスコアに関連性は示唆されたが, 両群に明らかな差は認めなかった (p=0.064). つぎに乳房の構成別に二分した D 群および F 群に

ついて, 同様に検証を行った. この結果, 両群でいずれも, 良性の石灰化病変と悪性の石灰化病変について, スコアに有意差を認めた (D 群: p=0.008, F 群: p<0.001).

4. 考 察

悪性の石灰化の多くは, 乳管内で癌細胞の分裂が盛んになり, 内腔に充満したことにより壊死した癌細胞の周囲に蓄積したカルシウムである. マンモグラフィガイドラインでは, 集簇性石灰化はその形状により, カテゴリーが変化する. American College of Radiology (ACR) の BI-RAD 第 5 版⁹⁾では, 2 cc を超えるものは区域性的の分布と定義しており, 集簇性的の分布は 1 cc の範囲内に少なくとも 5 個以上の石灰化が存在するものとされている. 体積 2 cc の球体を想定した場合, 直径は約 16mm であることから, N_{cal} が 16 を超えるものは除外を検討したが, 今回, N_{cal} は全症例で 1 から 16 の範囲にあったため, いずれも集簇性石灰化と評価した. V_{MLO} および V_{cc} と石灰化の良悪性には, あきらかな有意差は認めなかったが, N_{cal.MLO} や N_{cal.CC} は乳房圧迫時の石灰化の空間的な広がりを示すため, stereotactic vacuum-assisted breast biopsy (ST-VAB) 施行前に mm 単位で刺入方法や生検体位をよりの確に決定することができる. 特に MLO あるいは CC のどちらか一方でのみ視認できる石灰化で, MRI や US 上同定できない場合は, 石灰化の存在する領域が判断できない. このことから, N_{cal.MLO} や N_{cal.CC} を確認することは有用であり, DBT の石灰化に対する活用例のひとつと考える.

石灰化の背景濃度上昇について, 良性の石灰化病変では, D 群および F 群でスコア付けに有意差を認めた. D 群は乳房内にしめる乳腺実質の量が多いため, 乳腺の重なりにより 2D で濃度上昇を認めるように描出されたと考えられる. 一方, 悪性の石灰化病変では, D 群および F 群に, 石灰化の背景濃度上昇の有無についてスコア付けに関連性は示唆されたが, 両群に明らかな有意差は認めなかった. これらは症例数が増

加すれば、関連性を示せる可能性があると考えられる。つぎにD群およびF群で、石灰化病変の良悪性についてそれぞれ検証した。この結果、両群でいずれも、良性の石灰化病変と悪性の石灰化病変について、スコア付けに有意差を認められた。FFDMで石灰化の背景濃度上昇を指摘できなくとも、DBT上で濃度上昇を認められるスコア3に相当した症例は2例で、今回いずれも悪性であった。このことから、DBT上、石灰化の背景濃度上昇の有無を評価することは、良悪性の鑑別の一助となる可能性が示唆された。しかし一方で、悪性の石灰化症例において、FFDMおよびDBTのいずれでも濃度変化を指摘できなかったものが1例あった(表3-No.2)。病理診断は、low gradeのductal carcinoma in situ (DCIS)であり、ごく早期の乳管癌である。今回の検討は症例が少ないもののlow grade DCISであることが石灰化の背景濃度上昇をFFDMおよびDBTで認めなかった可能性のひとつとして考えられ、今後は、症例を増やして再度検討したい。

FBP法の欠点として、ノイズの増加が知られている⁸⁾。今回、評価を行うにあたって、FFDM上、円形に近い石灰化病変ほど、広がりやの評価が容易であった。一方で淡く不明瞭な石灰化では、ノイズとの区別が難しく、DBTとFFDMを注意深く比較し観察をする必要があった。また圧迫がやや不十分な症例では、呼吸性移動と考えられるボケにより観察不良となった症例も存在した(2例)。撮影時間がFFDMに比べ長いため、息止め指示をしていないことに大きな起因があると考えられるが、適切な圧迫の重要性を再確認した。また呼吸に関しては深呼吸を控えてもらうなど患者へ説明を行うことも今後考慮する必要があると考える。

5. 結 語

FFDMおよびDBT上で、集簇性石灰化の背景濃度上昇の有無を評価することは、良悪性の鑑別の一助となる可能性が示唆された。また、DBT上で集簇性石灰化の広がりを評価したが、

良悪性に明らかな有意差は認めなかった。今後は、対象症例を増やし、線状および区域性石灰化についても同様に検討したい。

文 献

- 1) Niklason LT, Christian BT, Niklason LE, et al. : Digital tomosynthesis in breast imaging. *Radiology* **205**(2):399-406, 1997.
- 2) Houssami N, Skaane P : Overview of the evidence on digital breast tomosynthesis in breast cancer detection. **22**(2):101-108, 2013.
- 3) Zuley ML, Bandos A, Ganott MA, et al. : Digital breast tomosynthesis versus supplemental diagnostic mammographic views for evaluation of noncalcified breast lesions. *Radiology* **266**(1):89-95, 2013.
- 4) 日本医学放射線学会. 日本放射線技術学会編. マンモグラフィガイドライン. 3版. 東京: 医学書院; 2010. p.22-95.
- 5) 富士フィルムメディカル. 乳腺含有率推定装置及び方法. 特開2010-253245 JPA. 2011.
- 6) 富士フィルムメディカル. デジタル式乳房用X線診断装置FDR MS-3500取扱説明書. 6版. 東京: 富士フィルムメディカル; 2014. p.45.
- 7) 伊藤樹史. Excel・VBAマクロで簡単! ノンパラメトリック統計: 医・歯学, 薬学, 看護学, 保健科学研究のために. 東京: 真興交易医書出版部; 2012. p.97-161.
- 8) Sechopoulos I : A review of breast tomosynthesis. Part I. The image acquisition process. *Med Phys* **40**(1):014301, 2013.
- 9) ACR BI-RADS atlas : Breast imaging reporting and data (BI-RADS) system : mammography, ultrasound, magnetic resonance imaging, follow-up and outcome monitoring, data dictionary. 5th ed. Reston VA : American College of Radiology ; 2013.
- 10) Spangler ML, Zuley ML, Sumkin JH, et al. : Detection and classification of calcifications on digital breast tomosynthesis and

- 2D digital mammography:a comparison.
AJR Am J Roentgenol **196**(2):320-324,
2011.
- 11) Hadjipanteli A1, Elangovan P, Mackenzie
A, et al. : The effect of system geometry
and dose on the threshold detectable calcifi-
cation diameter in 2D-mammography and
digital breast tomosynthesis. Phys Med
Biol **62**(3):858-877, 2017.
- 12) 国立がん研究センター. がん情報サービス
乳房 Breast (C50). [引用 2017-05-19].
[http://ganjoho.jp/data/reg_stat/cancer_
reg/hospital/info/breast201605.pdf](http://ganjoho.jp/data/reg_stat/cancer_reg/hospital/info/breast201605.pdf)
- 13) Sorlie T1, Tibshirani R, Parker J, et al. :
Repeated observation of breast tumor sub-
types in independent gene expression data
sets. Proc Natl Acad Sci USA **100**(14):8418-
8123, 2003.
- 14) Penco S1, Rizzo S, Bozzini AC, et al. :
Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy
is not a therapeutic procedure even when
all mammographically found calcifications
are removed: analysis of 4,086 procedures.
AJR Am J Roentgenol **195**(5):1255-1260,
2010.