

平成 30 年 6 月 22 日現在

機関番号：82118

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26461813

研究課題名(和文)放射光微小血管系診断システムにおける高性能検出器の物理的および医学的評価

研究課題名(英文)Evaluation of x-ray detectors for micro-angiography system using synchrotron radiation

研究代表者

兵藤 一行 (HYODO, KAZUYUKI)

大学共同利用機関法人高エネルギー加速器研究機構・物質構造科学研究所・准教授

研究者番号：60201729

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：放射光単色X線を用いた微小血管造影法では、血管造影剤(主成分：ヨウ素)のX線吸収特性のK吸収端を利用することで血管造影画像の濃度分解能を向上させることができ、高空間分解能X線検出器と組み合わせることで、既存のX線発生装置では識別できない小動物の直径100マイクロメートル程度以下の微小な血管系を識別、評価することが可能である。本研究では、血管系診断能の更なる向上を目的として、高性能X線検出器を用いた微小血管造影システムに関する物理的特性評価および小動物を用いた医学的評価を実施した。これらにより、個々の研究目的に対応した高精度の画像診断を行うための知見を得ることができた。

研究成果の概要(英文)：Micro-angiography using synchrotron radiation monochromatic X-rays, which X-ray energy is above the K-edge of Iodine, allows us to evaluate small vessels of less than 100 microns in diameter. The purpose of this study was to evaluate the performance of micro-angiography system using new two-dimensional X-ray detectors. The results demonstrate the effectiveness of micro-angiography for visualizing the target vessels in an in-vivo rat.

研究分野：医学物理、放射光科学

キーワード：放射光 放射光単色X線 微小血管造影 X線光学素子 非対称反射 X線検出器

1. 研究開始当初の背景

血管系をX線で評価・診断するために血管系に注入する血管造影剤（主成分：ヨウ素）のX線吸収特性を利用して、ヨウ素K吸収端上側のエネルギー（33 keV）の放射光単色X線を用いることで、血管造影画像の濃度分解能を格段に向上させることができる。高空間分解能X線検出器と組み合わせることで、一般のX線発生装置や微小焦点X線発生装置を用いた血管造影検査では識別できない直径100マイクロメートル程度以下の微小な血管系を識別することが可能となる。この微小血管系診断システムは、高エネルギー加速器研究機構において1990年代に世界で初めて開発された。放射光白色X線から放射光単色X線を得るためのX線光学素子として、非対称反射結晶（シリコン）を用いて放射光のビーム幅を拡大し、二次元動画画像を得ることができる点が特長である。現在、この方法により多くの種類の医学応用研究が各国の放射光施設で推進されるようになった。

より実用的な医学応用研究推進のために、特に血管系の動態評価に適する微小血管系診断システムの開発が課題となっている。

2. 研究の目的

本研究では、微小血管系診断システムの診断能の更なる向上を目指して、最新の高性能X線検出器を用いた微小血管系診断システムに関する物理的特性評価および小動物を用いた医学的評価を行い、各種微小血管系診断および評価に最適なイメージングシステム構築に関する知見を得ることを目的とする。

3. 研究の方法

近年は、二次元動画画像X線検出器としてX線CCD検出器の特性が向上し、それを用いて微小血管系の形態的評価だけでなく機能的評価も行なうことができるようになった。しかしながら、X線CCD検出器では、高空間分解能画像を得る場合、X線に対する検出感度が低いことや画像を連続的に取得する場合の時間分解能が低いことが大きな課題となってきた。

NHKが開発した高感度、高空間分解能を持つHARPテレビカメラを二次元動画画像検出器として利用する場合は、動画による微小血管系の機能的評価を、より定量的に実施できることが実証されているが、従来のX線HARPテレビカメラは、X線を蛍光体で可視光に変換し、レンズ系を介して可視光用HARPテレビカメラで撮像する方式であり、可視光変換後の光利用効率、ひいてはX線の検出効率が低いことが課題となっていた。

HARP機能（電子の増幅機能）を持つ個体撮像素子の開発も行われているが、開発要素も多く、まだ検出器として実用化するまで

に至っていない。

本研究では、蛍光体とHARP膜を光ファイバーで接続し、X線を可視光に変換した後の光利用効率を格段に向上させることができるHARP検出器を用いて、微小血管系診断システムとしての物理的特性評価、およびその特性を活かした医学イメージング応用に関する評価を行う。

また、目的とする血管系画像を得るためには、空間分解能は最適化されていないが、放射光を用いた他の研究分野で実用化されているX線に対して高感度であり、また高時間分解能を持つ検出器（PILATUS）に関して、微小血管系診断の観点から物理的特性評価を行う。

図1には、放射光白色X線から放射光単色X線を得るためのX線光学素子の非対称反射の概念を示す。幅 L_0 の白色X線をシリコン結晶に入射することで、ブラッグ回折により単色X線を得ることができるが、この時、表面と結晶回折面を角度 θ だけ傾けることで幾何学的にビーム幅を L に拡大することができる。二次元動画画像検出器を利用することで、血管系の動態評価が可能となる。

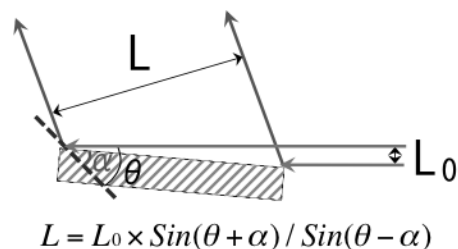


図1. 非対称反射X線光学素子

図2には、非対称反射X線光学素子を用いた微小血管系診断システムの概念を示す。血管系の形態評価とともに機能評価（動態評価）を行うことができる。

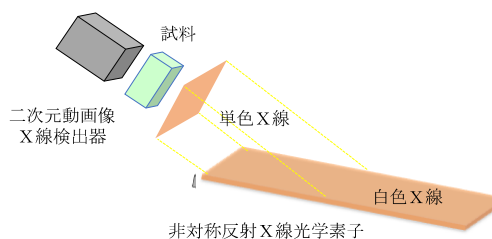


図2. 微小血管系診断システム

4. 研究成果

新規に製作したX線イメージング用蛍光体を装着したHARP検出器、X線CCD検出器、PILATUS検出器により、X線エネルギー33 keVの放射光単色X線を用いた各種評価実験を実施した。

このため、X線画像の画質を定量的に評価するための各種評価用ファントムを用意するとともに、放射光単色X線照射時の試料

撮影位置・撮影方向を高精度で制御するための試料位置調整装置を導入した。評価実験は、放射光科学研究施設内のPF-AR 偏向電磁石から得られる放射光、PF 縦型ウィグラーから得られる縦偏光放射光を利用した。

縦偏光放射光を利用できる放射光ビームラインBL-14では、X線光学素子によるX線の角度分解を実施しない垂直軸方向でも、電子ビーム形状の特性（放射光の発光点の大きさ）により、現在利用しているX線イメージングシステムについて、いわゆる半陰影による画像上の空間分解能劣化が生じないことを定量的に評価できた。図2には、縦偏光放射光が得られるBL-14の平面図を示す。X線の発光点から36mのところまで評価実験を実施した。

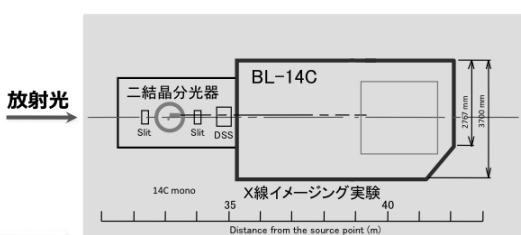


図2. 放射光実験ステーションBL-14C(平面図)

また、PF-AR 偏向電磁石から得られる放射光を利用できるNE7Aは、放射光ビームラインに設置した分光器用X線光学素子に表面を研磨したX線光学素子（シリコン結晶）を用いて、よりX線強度の大きな単色X線を得ることができる。

それぞれの放射光ビームラインの物理的特性を活かした微小血管系診断システムに関する物理的評価（得られるX線画像の空間分解能、濃度分解能、時間分解能、空間的歪み、S/N、強度分布などに関する定量的評価）を実施した。BL-14Cでは、より空間分解能の高い画像を得ることができ、PF-AR放射光ビームラインNE7Aでは、BL-14Cに比較して一桁程度大きな強度の単色X線を利用できるので血管系の動画診断、動態評価が実用的に実施可能である。

さらに上記物理的評価で得られた知見を利用して、小動物を用いた血管造影検査を、個々の医学的目的に対応して各種血管系（冠動脈系、肺血管系、腫瘍血管系など）について実施して医学的見地からの評価を行った。これらの評価により、放射光単色X線強度と得られる画像の画質との関係、撮像系の種類と得られる画像の画質との関係を、より実用面から評価することができた。

肺がんに関する研究では、HARP検出器の高濃度分解能、高時間分解能である特性を利用して血管内循環により濃度が薄

くなった血管造影剤も識別できるので、X線画像上での評価対象部位の血管造影剤濃度の時系列的な変化を解析することにより、肺がんの部位特定、肺がんの早期診断に繋がる知見を得ることができた。

肺動脈性肺高血圧症に関する研究では、血管径50 μ m程度の血管系を識別できることから、細動脈の狭窄度評価、対象部位の流速計測、静脈相への遅延時間など、疾患の機序解明に関する知見が得られるであろうことを示すことができた。

腎機能に関する研究では、糸球体レベルでの機能評価に繋がる知見を得ることができた。

また、今回利用したHARP検出器が、被写体内でのX線吸収により検出器への入射光子数が少なくなった領域でも目的とする対象の評価が可能である性能を有することを定量的に確認できた。

図3には、ヨウ素K吸収端上側のエネルギー（33keV）の放射光単色X線によりX線CCD検出器（C9300）でBL-14Cで撮影したラット冠動脈造影の一例を示す。右冠動脈系、左冠動脈系が明瞭に識別できる。図3の右側の画像は、撮像過程を考慮したアルゴリズムを用いてデジタル画像処理を実施した画像で、血管同士が重なった部位の血管系の識別能が向上している。

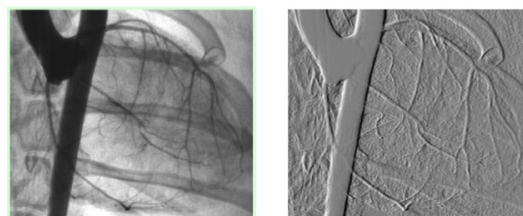


図3. ラットの冠動脈系造影像

図4には、心臓血管ファントームを用いたNE7Aでの実験状況を示す。（ヒト）心臓血管ファントームは、左心室および冠動脈系に重量濃度5%のヨウ素が封入されている。

図5、図6には、それぞれX線CCD検出器（C9300）、PILATUS検出器を用いた実験結果の一例を示す。

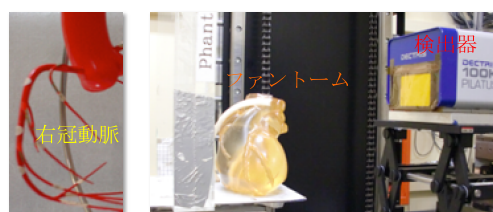
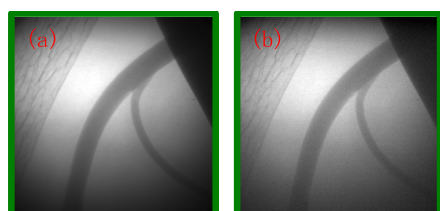


図4. 心臓血管ファントームを用いた実験

図5、図6は、ヨウ素K吸収端上側のエ

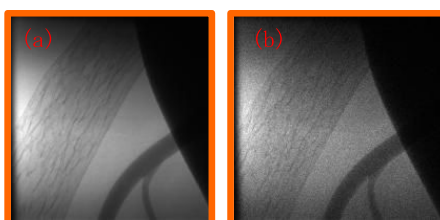
エネルギー (3 3 k e V) の放射光単色 X 線で撮影した画像で、骨、右冠動脈、上行大動脈の一部が撮像されている。空間分解能は X 線 CCD 検出器が優れるが、P I L A T U S 検出器では、短い照射時間でも目的とする右冠動脈系が識別できている。

本研究により、P I L A T U S 検出器の持つ優れた特性 (X 線検出感度、ダイナミックレンジ) を微小血管系診断の観点から定量的に評価できた。



検出器 X 線 CCD 検出器 (C9300)
空間分解能 9 μ m
照射時間 (a) 2 sec (b) 300 msec
照射面積 24 mm (V) × 24 mm (H)

図 5 . X 線 C C D 検出器を用いた撮像



検出器 P I L A T U S 100 K
空間分解能 172 μ m
照射時間 (a) 300 msec (b) 5 msec
照射面積 24 mm (V) × 24 mm (H)

図 6 . P I L A T U S 検出器を用いた撮像

以上の研究成果は国内外の学術集会や学術論文として報告するとともに、一部の研究成果 (肺がんの早期発見に関する知見) に関しては新聞報道もなされた。

5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 4 件)

C. Tokunaga, S. Matsushita,
H. Sakamoto, K. Hyodo, 他 3 名 : A new method for visualizing pulmonary artery microvasculature using synchrotron radiation pulmonary microangiography: the measurement of pulmonary arterial blood flow velocity in the high pulmonary blood flow rat model. Acta Radiologica,

2018.

DOI:10.1177/0284185118770892

K. Miya, S. Matsushita, K. Hyodo, 他 3 名 : Renal contrast microangiography with synchrotron radiation: a novel method for visualizing structures within nephrons in vivo. Acta Radiologica, 2018.

DOI:10.1177/0284185118770892

S.Fuji, S.Matsushita, K.Hyodo, 他 7 名 : Association between endothelial function and micro-vascular remodeling measured by synchrotron radiation pulmonary micro-angiography in pulmonary arterial hypertension. Gen Thorac Cardiovascular Surgery, 64(2016)597-603.

DOI:10.1007/s11748-016-0684-6

H.Sakamoto, S.Matsushita, K.Hyodo, 他 3 名 : A new technique of in vivo synchrotron radiation coronary micro-angiography in the rat. Acta Radiologica, 56(2015)1105-1107.

[学会発表] (計 1 2 件)

亀沢知夏、兵藤一行 : 縦偏光放射光を用いた医学イメージングシステムに関する基礎的検討、2017 年度量子ビームサイエンスフェスタ、2018.

兵藤一行 : KEK 放射光医学 X 線イメージング実験ステーションの現状、第 3 回 TIA 光・量子計測シンポジウム、2018.

兵藤一行 : 放射光単色 X 線を用いた医学イメージングシステムの開発、筑波大学 KEK 連携セミナー、2017.

兵藤一行 : 放射光単色 X 線の医学イメージング応用、ICT 時代の手術の進化ワークショップ、2017.

K. Hyodo and M. Ando: Medical applications at beamlines, BL-14C and NE7A, at the Photon Factory. The 11th Asian Meeting on Synchrotron Radiation Biomedical Imaging, 2016.

兵藤一行、松下昌之助: 微小血管系診断システムに関する基礎的評価、第 29 日本放射光学会年会・放射光科学合同シンポジウム、2016.

兵藤一行 : 放射光単色 X 線を用いた医学診断用イメージングシステムの開発、筑波大学 TIA 交流会 : 医療系・理工情報交換ミーティング、2016.

兵藤一行 : 放射光単色 X 線、cERL 等での X 線イメージングの開発とその応用、第 1 回光量子計測器ワークショップ、2016.

兵藤一行、他3名:可視不能な体内植え込み型医療機器のリアルタイム可視化装置の開発ー放射光の利用に関する考察、第2回光・量子計測シンポジウム、2015.

K. Hyodo : Recent status of the Photon Factory and a future program, The 10th Asian Meeting on Synchrotron Radiation Biomedical Imaging, 2016.

K. Miya, S. Matsushita, K. Hyodo, 他4名: A Novel method of synchrotron radiation renal microangiography. International Workshop on Medical Applications of Synchrotron Radiation, 2015.

兵藤一行、松下昌之助、他2名:PFにおける放射光単色X線を用いた血管系診断システムの開発、第1回光・量子計測シンポジウム、2015.

6 . 研究組織

(1)研究代表者

兵藤 一行 (HYODO KAZUYUKI)
高エネルギー加速器研究機構・物質構造科学研究所・放射光科学研究施設・准教授
研究者番号：60201729

(2)研究分担者

松下 昌之助 (MATSUSHITA SHONOSUKE)
筑波大学大学院・人間総合科学研究科
・教授
研究者番号：70359579