

令和元年6月16日現在

機関番号：30108

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K01369

研究課題名(和文) X線管を用いたアナライザ法による屈折コントラスト-トモシンセシス装置の開発

研究課題名(英文) Development of analyzer based refraction-contrast tomosynthesis device using x-ray tube

研究代表者

島雄 大介 (Shimao, Daisuke)

北海道科学大学・保健医療学部・教授

研究者番号：20404907

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：現状では大型加速器装置であるシンクロトロンでのみ可能な屈折コントラストによるトモシンセシスを、その普及を目指してX線出力の面で大きく劣るX線管で実現しようと試みた。しかし、使用可能であった工業用X線発生装置の焦点サイズが大きく、画像の精密描写には不向きであることが判明した。そこで、モリブデンターゲットとタングステンターゲットでの特性X線の反射強度を調査して今後の見通しを検討することとしたところ、タングステンターゲットと対称反射結晶の組合せにより、モリブデンターゲットとの組合せの270倍の反射強度が得られることが明らかとなり、問題の1つであったX線強度に関しては解決できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

屈折コントラストによるトモシンセシスがX線管で実現可能となれば、日常診療の中で軟部組織の断層像が高コントラストで得られるようになり、特に乳がんの画像診断にこれまでにない知見を与え得る。本研究期間内では焦点サイズの問題のため画像化までは至らずX線管から得られる単色の反射X線の強度特性を明らかにすることにとどまった。しかし、小焦点サイズのもと大出力が可能なX線管が開発されれば、X線管で屈折コントラストによるトモシンセシスの実現が示唆されるものとなった。

研究成果の概要(英文)： Currently, the tomosynthesis based on refraction-contrast is feasible by a large-scale apparatus such as a synchrotron. We tried to put the tomosynthesis mentioned above into practice by X-ray tube, which is much inferior in X-ray output relative to synchrotron toward its spread. It was, however, proven that focus size of industrial X-ray tube available in this study was too large to utilize for a fine X-ray imaging. Then we rearranged the study and assessed the prospect of this theme by investigating reflection intensity of characteristic X-rays from molybdenum and tungsten target. As a result, it has been clarified that the reflection intensity of characteristic X-rays from tungsten target by symmetric-cut monochromator was 270 times stronger than that from molybdenum target, which led to the solution of the issue on X-ray intensity.

研究分野：診療画像技術学

キーワード：医用画像 X線管 屈折コントラスト トモシンセシス

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

X線撮影において、X線と被写体の主な相互作用には、「吸収」、「屈折」、「散乱」がある。医用画像を含め、従来のX線画像では、このうち「吸収」の効果をコントラストとして、被写体中の各組織に濃淡をつけて表示している。このため、骨、軟組織、ガス等のX線吸収差が大きい組織間でのコントラストは良好であるが、X線吸収差が非常に小さい組織、特に軟組織内の構造を描出するのは困難である。

そこで我々は、X線吸収差が小さい軟組織の内部構造の描出が可能なX線画像法の確立を目指し、X線の「吸収」の約1000倍の感度が得られるとされるX線の「屈折」の差をコントラストとする屈折コントラスト画像法の開発、さらにその応用研究を遂行してきた[①-③]。その成果の一例として乳腺腫瘍の投影像を図1に示す。

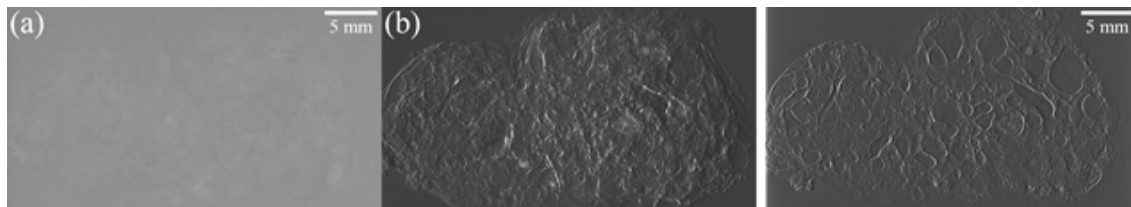


図1. (a)吸収コントラスト像、(b)屈折コントラスト像

図2. トモシンセシス像

図1(a)に示す吸収コントラスト像ではほとんど何も写らないが、図1(b)の屈折コントラスト像では、明瞭に像が映し出される。ただし、このような投影像では深さ方向の情報が失われ、内部構造が重なってしまっている。図2に示す断層像を得ることで内部構造が明らかとなる。この断層像はトモシンセシス[④]を屈折コントラストに応用することにより得られたものである[②,③,⑤]。トモシンセシスとは、限局された方向からの投影像のみから断層像を再構成する手法で、 180° 以上の方向からの投影像を必要とするX線CT(Computed Tomography)とは異なり、 $10^\circ \sim 50^\circ$ 程度の範囲の投影方向で済む。さらにトモシンセシスでは、1枚1枚の投影像は濃淡の薄い、すなわち低X線量撮影での投影像でよいとされる。

このようなX線の屈折に基づく画像法は大きく次の3つのタイプに分類される。

[A]: インライン法 [⑥]

[B]: アナライザ法 [①,⑦]

[C]: 干渉法(干渉計法、回折格子法) [⑧]

[A]~[C]のいずれも、従来は大型施設(図3)でのみ得られる放射光X線(単色かつ高指向性)を用いて行われてきた。しかし屈折に基づく画像の有用性が認められ、X線光学系が単純な[A]はX線管(図4)を用いた位相コントラストマンモグラフィ(PCM)として臨床機が開発された[⑨]。また[C]に関しても回折格子を用いれば従来のX線管でも実現可能だとして、臨床応用への期待が膨らんでいる[⑧]。これまで、我々が取り組んできた手法は[B]によるもので、シリコン単結晶から作製されるアナライザを使用する。図1に示した像も[B]により得られたものである。ただし、この手法は、大強度の放射光X線から単色かつ平行X線を抽出して行うのが現実的であり、X線管を利用しての普及は難しいとされている。これまでX線管による試み[⑩,⑪]も散見されるがX線強度が低いことが大きな問題となり、実用化に向けてはさらなるアイデアが必要なのが現状である。

そこで、我々は低X線強度でも実行可能なトモシンセシスによる断層像の取得を前提とするX線管を利用したアナライザ法による屈折コントラスト画像法の開発を目指すことにした。



図3. シンクロトロン放射光施設



図4. X線管

2. 研究の目的

医療の分野で広く利用されている X 線画像は、X 線の吸収の差をコントラストとしているため、X 線吸収の差が小さい軟部組織の内部構造にコントラストをつけるのが困難である。そこで、X 線の屈折に着目した屈折コントラスト画像法の開発が進み、X 線で軟部組織内部のコントラストが得られるようになった。しかしながら、この手法は大型のシンクロトロンで得られる放射光 X 線が必要なため普及は難しいとされている。

そこで本研究では、低 X 線量で断層像を得るトモシンセシスの概念と屈折コントラスト画像法を組み合わせることで、大型シンクロトロンと比べ X 線出力で劣る X 線管を利用できるであろうことに着目し、普及が見込める屈折コントラスト画像法の開発を目的とした。

3. 研究の方法

図 5 に提案する X 線光学系の概要を示す。長時間連続負荷が可能な工業用 X 線発生装置 (X 線管) からの連続 X 線をモノクロメータで単色化して被写体に照射する。被写体透過後の X 線束は被写体中の X 線屈折率分布に応じて屈折した X 線で構成される。これをブラッグ反射型のアナライザにより X 線の屈折量を X 線強度変化に変調して画像化するというものである。この X 線光学系にて被写体を $\pm 20^\circ$ 程度の範囲を 1° ステップで、低濃度ではあるが複数枚の屈折コントラストの投影像が得られれば、加算により適度な濃度のトモシンセシスによる断層像が得られることを想定している。

この X 線光学系を茨城県立医療大学に設置されている工業用 X 線発生装置 (ユニポーラ X 線管 ISOVOLT160 M2 3kW; GE センシング&インスペクション・テクノロジーズ株式会社) で実現するために、これまで高エネルギー加速器研究機構で実施してきた放射光 X 線による屈折コントラストイメージングで使用していたモノクロメータとアナライザ、さらにこれらの角度位置を制御する手動スイベルと自動回転ステージを専用用意した治具にて仮設置を試みた (図 6)。

茨城県立医療大学に設置されている工業用 X 線発生装置に屈折コントラストイメージング用の X 線光学系の設置が可能であることの確認が取れたことで、続いてモノクロメータからの反射 X 線強度の評価を行った。X 線強度の測定には PIN フォトダイオードによる X 線検出器と増幅器を利用した測定装置と CdTe による X 線スペクトロメータを用いた。

(1) 対称反射モノクロメータ

モノクロメータにシリコン単結晶の (220) 対称反射を利用した。工業用 X 線管装置のターゲットをモリブデンに設定して、管電圧を 40 kV、管電流を 5 mA とした。17.4 keV のモリブデンの特性 X 線 (K α) を抽出するため、この時のブラッグ角である 10.7° にモノクロメータの角度位置を設定した。続いて反射により得られた 17.4 keV の単色 X 線をアナライザに入射させ反射 X 線を探索した。

(2) 非対称反射モノクロメータ

モノクロメータによる反射 X 線強度の増大を目指して非対称反射結晶をモノクロメータとして利用した。本来、非対称反射結晶はライン状の X 線ビームを広げ、単位面積当たりの X 線強度は弱まるが 2 次元視野が得られることを意図して使用するものである。非対称反射結晶のこの動作を逆手に取り幅広い入射 X 線をライン状に集め高強度の単色で高指向性の反射 X 線を得ることを試みた。

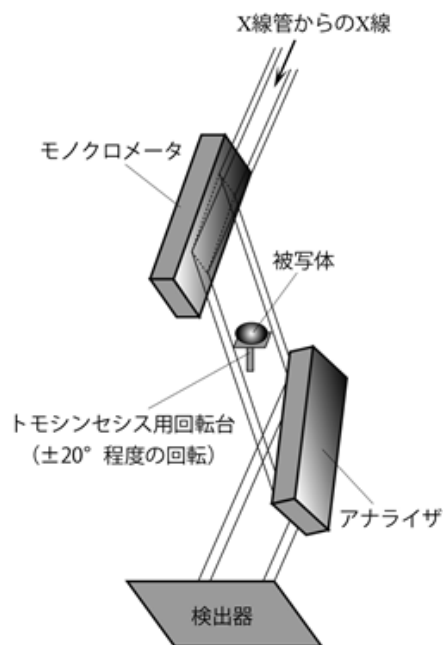


図 5. 提案する X 線光学系

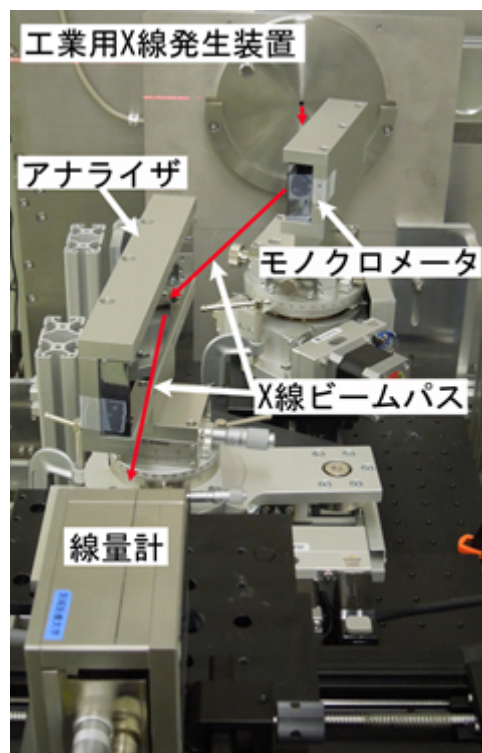


図 6. X 線光学系の仮設置

モリブデンの2本の特性X線 $K\alpha$ と $K\beta$ のエネルギーはそれぞれ 17.4keV と 19.6keV で、これらに対するシリコン結晶 (220) 面でのブラッグ角はそれぞれ 10.7° と 9.5° である。そのため非対称反射結晶の非対称角が 8.9° のものを用いることとした。管電圧と管電流は (1) と同じとした。これにより得られた単色 X 線でアナライザによる屈折コントラスト像の取得の前に、ラインスキャンによる画像取得法をチェックするため、アナライザの上流に設置したイメージングプレートもしくは X 線 CCD カメラにより乳がん病理標本とボールペンの芯を被写体として吸収コントラスト像を取得した。

(3) タングステンターゲットでの対称反射モノクロメータによる反射強度

同一の工業用 X 線発生装置にてターゲットをタングステンに変更してタングステンの特性 X 線 ($K\alpha 1$; 59.3 keV) の反射強度を測定した。管電圧は 100 kV、管電流は 5 mA とした。ここでは、(1)、(2) で用いた同一のイメージングプレートを用いて、同等の画素値が得られるのに要する露光時間から反射 X 線強度を比較することとした。

4. 研究成果

(1) 対称反射モノクロメータ

モノクロメータ中心から 15 cm 下流に設置したイメージングプレートによる反射 X 線像を図 7 に示す。露光時間は 15 分である。幅 4.4 mm ほどの縦長の単色 X 線が得られている。これを下流に設置したアナライザに入射させてイメージングに利用するのだが、反射強度が弱すぎてアナライザ下流で反射 X 線を検出することができなかった。

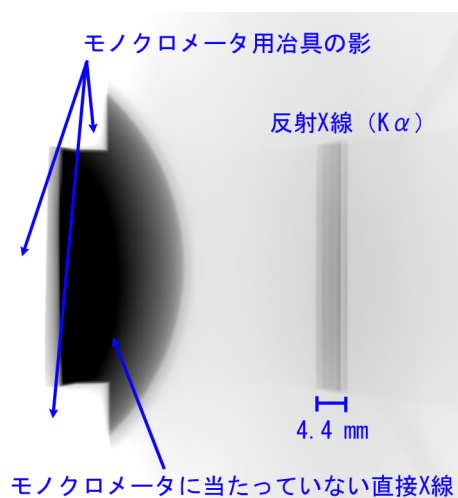


図 7. 対称反射モノクロメータによる反射 X 線

(2) 非対称反射モノクロメータ

モノクロメータ中心から 30 cm、150 cm 下流に設置したイメージングプレートによる反射 X 線像をそれぞれ図 8 の (a) と (b) に示す。露光時間はそれぞれ 1 分と 15 分である。非対称反射のためライン状に X 線が集積 (図 8 (a)) して (1) に比べ強度が増大した。モノクロメータ中心からの距離と露光時間による概算から (1) と比べ 60 倍の反射 X 線強度が得られたことになる。図 8 (b) では、モノクロメータ中心から距離を離すことによって縦に拡大するとともに $K\alpha 1$ (17.479 keV) と $K\alpha 2$ (17.374 keV) が分離されていることがわかる。

この反射 X 線を使ってモノクロメータ中心から 30 cm にて、乳がん病理標本とボールペンの芯を被写体としてラインスキャンにより吸収コントラスト像を撮影したが、どちらもボケがひどい像となった。これは使用した X 線管の焦点サイズが縦 5.5 mm × 横 1.0 mm とイメージングには大き過ぎ、半影によるボケが無視できないものであったことによる。当初はモノクロメータにより反射 X 線の指向性を高められると想定していたが、特に縦方向の 5.5 mm についてはモノクロメータではカバーできないことが判明した。

(3) タングステンターゲットでの対称反射モノクロメータによる反射強度

今回使用した工業用 X 線発生装置は (2) の結果から高精細イメージングには適さないことが判明したが、本研究課題期間中に理想的な工業用 X 線発生装置を新たに導入することは不可能であるため、同一の工業用 X 線発生装置にてターゲットをタングステンに変更してその特性 X 線の反射強度を調査して今後の見通しを検討することとした。対称反射モノクロメータに戻してターゲットをタングステンに変更し、管電圧を 100 keV、管電流を 5 mA としてモノクロメータ中

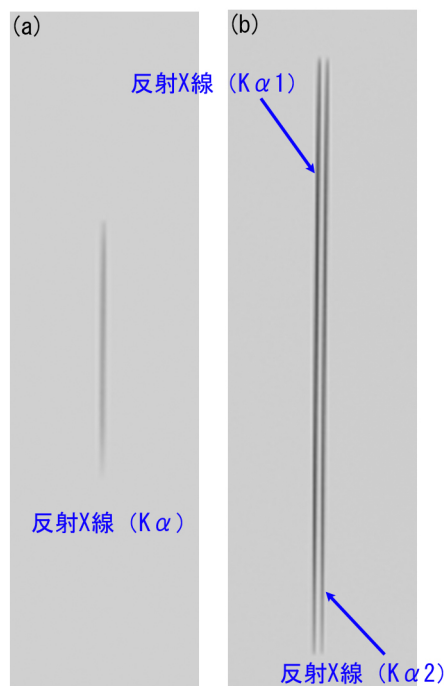


図 8. 非対称反射モノクロメータによる反射 X 線
モノクロメータ中心から
(a) 30 cm 下流と (b) 150 cm 下流

心から 45 cm 下流に設置したイメージングプレートにてタングステンの $K\alpha_1$: 59.3 keV の反射 X 線像を撮影した。エネルギーが高いためブラッグ角が小さくなり、モノクロメータ中心からより距離を取らないと反射 X 線が直接 X 線と分離されないため 45 cm 下流としている。この時露光時間は 27 秒であった。(2) と同様に概算すると (1) と比べ 270 倍の反射 X 線強度が得られたことになる。

以上の結果から、今回使用した X 線発生装置は高精細なイメージングに用いるのは不適であることが判明し、当初の目的である屈折コントラストイメージング、さらにはそのトモシンセシスまではたどり着けなかった。タングステンと対称反射結晶の組合せにより、モリブデンと対称反射結晶の組合せの 270 倍、モリブデンと非対称反射結晶の組合せの 4.5 倍の反射強度が得られることが明らかとなり、微小焦点サイズの X 線管による本研究課題の実現の可能性を示すことができた。

<引用文献>

- ① D. Shimao, et al. Appl. Radiat. Isot., (64): 868-874 (2006)
- ② D. Shimao, et al. Eur. J. Radiol., (68S) : S27-S31 (2008)
- ③ 島雄大介. Med. Imag. Tech., (28): 108-113 (2010)
- ④ J. T. Dobins III, et al. Phys. Med. Biol., (48) : R65-R106 (2003)
- ⑤ N. Sunaguchi, et al. Appl. Phys. Lett., (99) : 103704 (2011)
- ⑥ F. Arfelli, et al. Radiology, (215): 286-293 (2000)
- ⑦ J. Mollenhauer, et al. Osteoarthr. Cart., (10): 163-171 (2002)
- ⑧ A. Momose, et al. Jpn. J. Appl. Phys., (48): 076512 (2009)
- ⑨ C. Honda, et al. Eur. J. Radiol., (68S) : S69-S72 (2008)
- ⑩ D. J. Vine, et al. Appl. Phys. Lett., (91) : 254110 (2007)
- ⑪ M G. Hönnicke, et al. Rev. Sci. Instrum., (83) : 113702 (2012)

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 7 件)

- ① N Sunaguchi, D Shimao, S Ichihara, K Mori, T Yuasa, M Ando, Three-dimensional reconstruction of human nipple using refraction-contrast x-ray computed tomography, AIP Conf Proc, 査読有, 2054(1), 2019, DOI: 10.1063/1.5084628
- ② H Oda, HR Roth, T Sugino, N Sunaguchi, N Usami, M Oda, D Shimao, S Ichihara, T Yuasa, M Ando, T Akita, Y Narita, K Mori, Scanning, registration, and fiber estimation of rabbit hearts using micro-focus and refraction-contrast x-ray CT, Proc SPIE, 査読有, 10953, 2019, I-1-12, DOI: 10.1117/12.2512145
- ③ H Oda, HR. Roth, N Sunaguchi, D Shimao, T Sugino, M Oda, T Akita, Y Narita, S Ichihara, T Yuasa, M Ando, K Mori, Micro-focus X-ray CT of the heart: A comparison with X-ray refraction-contrast CT, Int J CARS, 査読有, 13(Sup.1), 2018, s140-s142, <https://doi.org/10.1007/s11548-018-1766-y>
- ④ 砂口尚輝, 島雄大介, 市原周, 川崎朋範, 森健策, 湯浅哲也, 安藤正海, 屈折コントラスト X 線 CT 撮像法と病理サンプルの三次元構造解析, Med Imag Tech, 査読無, 36(3), 2018, 107-113, <http://mol.medicalonline.jp/library/journal/download?GoodsID=en9meite/2018/003603/002&name=0107-0113j&UserID=202.255.194.106>
- ⑤ 安藤正海, 島雄大介, 砂口尚輝, 湯浅哲也, 森健策, アントン マクシメンコ, 市原周, ラジーフ グブタ, X 線暗視野法利用医用画像の開発, 放射光, 査読有, 31, 2018, 10-21
- ⑥ D Shimao, N Sunaguchi, T Sasaya, T Yuasa, S Ichihara, T Kawasaki, M Ando, Imaging with ultra-small-angle X-ray scattering using a Laue-case analyzer and its application to human breast tumors, Phys Med, 査読有, 44, 2017, 236-242, DOI: 10.1016/j.ejmp.2017.10.018
- ⑦ M Ando, N Sunaguchi, D Shimao, A Pan, T Yuasa, K Mori, Y Suzuki, G Jin, JK Kim, JH Lim, SJ Seo, S Ichihara, N Ohura, R Gupta, Dark-field imaging: Recent developments and potential clinical applications, Phys Med, 査読有, 32, 2016, 1801-1812, DOI: 10.1016/j.ejmp.2016.11.103

[学会発表] (計 19 件)

- ① 砂口尚輝, 黄卓然, 島雄大介, 市原周, 西村理恵子, 湯浅哲也, 安藤正海, 屈折コントラスト CT を用いた非浸潤性乳管癌篩状構造の観察, 量子ビームサイエンスフェスタ 2018, 2019
- ② 砂口尚輝, 島雄大介, 桜井郁也, 花田賢志, 池野成裕, 東博純, 市原周, BL8S2 を利用した生体組織の屈折コントラスト CT 撮像実験, 第 8 回名古屋大学 シンクロトロン光研究センターシンポジウム, 2019

- ③ 砂口尚輝, 島雄大介, 市原周, 西村理恵子, 湯浅哲也, 森健策, 安藤正海, 屈折コントラスト CT を用いたヒト乳頭組織内における乳管構造の解析, 第 32 回日本放射光学会年会・放射光科学合同シンポジウム, 2019
- ④ 砂口尚輝, 島雄大介, 市原周, 西村理恵子, 湯浅哲也, 森健策, 安藤正海, 屈折コントラスト CT によるヒト乳頭組織の 3 次元解析, 第 35 回センシングフォーラム 計測部門大会, 2018
- ⑤ D Shimao, E Nakajima, H Sato, Development of a laboratory based refraction-contrast imaging system using industrial x-ray tube, WC2018(World Congress 2018 - Medical Physics and Biomedical Engineering), 2018
- ⑥ N Sunaguchi, D Shimao, S Ichihara, K Mori, T Yuasa, M Ando, Three-dimensional reconstruction of human nipple using refraction-contrast X-ray computed tomography, The 13th International Conference on Synchrotron Radiation Instrumentation (SRI), 2018
- ⑦ D Shimao, E Nakajima, H Sato, Development of in-line holographic phase-contrast imaging system using industrial x-ray system, 17th Asia Oceania Congress of Medical Physics (AOCMP), 2017
- ⑧ S Ichihara, N Sunaguchi, M Ando, T Yuasa, D Shimao, T Kawasaki, K Mori, R Gupta, Impact of crystal analyser-based phase contrast X-ray computed tomography on histopathology, 29th European Congress of Pathology, 2017
- ⑨ D Shimao, N Sunaguchi, T Sasaya, T Yuasa, S Ichihara, T Kawasaki, M Ando, Ultra-small angle x-ray scattering imaging of breast specimens using Laue case analyzer, The 12th Asian Meeting on Synchrotron Biomedical Imaging (AMSI), 2017
- ⑩ D Shimao, N Sunaguchi, T Yuasa, S Ichihara, Development of an ultra-small angle x-ray scattering imaging o using Laue case analyzer, The 22nd International Conference on Medical Physics (ICMP), 2016
- ⑪ D Shimao, N Sunaguchi, T Yuasa, S Ichihara, M Ando, Refraction-contrast tomosynthesis and ultra-small angle X-ray scattering imaging of a breast specimen using Laue case analyzer, The 11th Asian Meeting on Biomedical Synchrotron Radiation Imaging (AMSI), 2016

[図書] (計 1 件)

- ① M Ando, N Sunaguchi, Y Sung, D Shimao, JK Kim, G Li, Y Suzuki, T Yuasa, K Mori, S Ichihara, R Gupta, World Scientific, Synchrotron Radiation Application (Crystal-Based X-ray Medical Imaging Using Synchrotron Radiation and Its Future Prospect), 2018, 668

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：佐藤 斉

ローマ字氏名：(SATO, hitoshi)

所属研究機関名：茨城県立医療大学

部局名：保健医療学部

職名：教授

研究者番号 (8 桁)：90285057

研究分担者氏名：砂口 尚輝

ローマ字氏名：(SUNAGUCHI, naoki)

所属研究機関名：名古屋大学

部局名：医学系研究科 (保健)

職名：准教授

研究者番号 (8 桁)：60536481

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。