

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 22 日現在

機関番号：30108

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24601011

研究課題名(和文)透過型アナライザを用いた極小角X線散乱イメージングの開発

研究課題名(英文)Development of ultra-small angle X-ray scattering imaging by transmission type analyzer

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) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：X線と被写体の主な相互作用には、吸収、屈折、散乱がある。本研究では散乱の効果をコントラストとする極小角散乱X線イメージング法の新たなものとして透過型アナライザ結晶(Laue case)を用いた手法を開発することを目的とした。乳がんの病理標本を撮影試料としたが、透過型アナライザ結晶による屈折コントラスト画像とは異なった被写体内の情報が見られることが分かった。また、従来の反射型アナライザ結晶(Bragg case)を用いた極小角散乱X線イメージングよりもはるかに高感度であった。今後は、極小角散乱X線画像と顕微鏡による病理像との対比が必要となるが、本手法は新たな画像診断法の可能性を示すものとなった。

研究成果の概要(英文)：There are mainly three kinds of interactions between X-rays and an object, the one is well known absorption, and the others are refraction and scatter. The purpose of this study was to develop a new type of ultra-small angle X-ray scattering imaging (USAXS) using transmission type analyzer crystal (Laue case).

It was revealed that we can acquire some new internal information of breast cancer specimen on USAXS image, which are different from those on refraction contrast image, with greater sensitivity than those using conventional reflection type analyzer crystal (Bragg case). Although there is a room to compare findings on USAXS image with pathological findings, USAXS imaging using Laue case analyzer crystal may have a potential for a novel image diagnosis method.

研究分野：診療放射線学

キーワード：放射線 散乱イメージング

1. 研究開始当初の背景

従来の X 線画像は、被写体中の各組織間の X 線吸収差をコントラストとしている。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、透過型アナライザを用いた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}。この屈折コントラスト画像法では、特に軟組織において X 線吸収の約 1000 倍の感度が得られるとされる X 線屈折率の差をコントラストとしている。

国内外で屈折コントラスト画像法の医学利用に向けた基礎研究が放射光により得られる高指向性単色 X 線を用いて行われている。X 線屈折率の差に基づく画像法は、大きく次の 3 つのタイプに分類される。

[A]: インライン法^④

[B]: アナライザ法

(I: 反射型^⑤、II: 透過型^⑥)

[C]: 干渉計法^⑦

[A]~[C]のいずれも、従来は大型施設でのみ得られる放射光(単色かつ平行 X 線)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^⑧。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^⑨。ただし、こうした屈折に基づく画像法の臨床利用への流れは、放射光を使った研究で臨床に有用といえる画像を提示してきたからこそ実現したものであるが、[B]に関しては依然として放射光による単色かつ平行 X 線が不可欠であるという難点を抱えている。しかし、引き続き [B] による医学応用例の提示や新たな画像法を発信し続けることが、新たな画像診断技術の開発に必要であるといえる。

以上の分野に関連した新たな画像法の一つに、極小角 X 線散乱 (USAXS: ultra-small-angle X-ray scattering) イメージングがある。これは、[B]のうち I: 反射型を利用して被写体中の極小角 X 線散乱を検出して画像化しようとするもので^{⑩-⑫}、II: 透過型を利用したものは存在しない。これまで [B] による屈折コントラスト画像法の国内外の主流が I: 反射型を利用したものであったためと推定される。そこで、II: 透過型による USAXS イメージングの実現に最も近いのは、長年、II: 透過型による屈折コントラスト画像法に関する研究を遂行してきた我々のグループである

と考え、日本発の透過型のアナライザ結晶を用いた USAXS イメージングの開発という着想に至った。

2. 研究の目的

X 線と被写体の主な相互作用には、吸収、屈折、散乱がある。本研究では散乱の効果をコントラストとする USAXS イメージング法の新たなものとして透過型アナライザ結晶 (Laue case) を用いた手法を開発することを目的とする。また、従来の反射型アナライザ結晶 (Bragg case) を用いた USAXS 画像、吸収コントラスト画像、屈折コントラスト画像との比較を行い、ここで提案する透過型アナライザ結晶による USAXS イメージング法の有用性を検討する。

3. 研究の方法

(1) 「反射型アナライザ結晶による USAXS イメージング法による対照画像の取得」

高エネルギー加速器研究機構 (KEK) の放射光施設 (PF) のビームライン BL14B に反射型アナライザ結晶による USAXS イメージング法の X 線光学系を立ち上げた (図 1)。

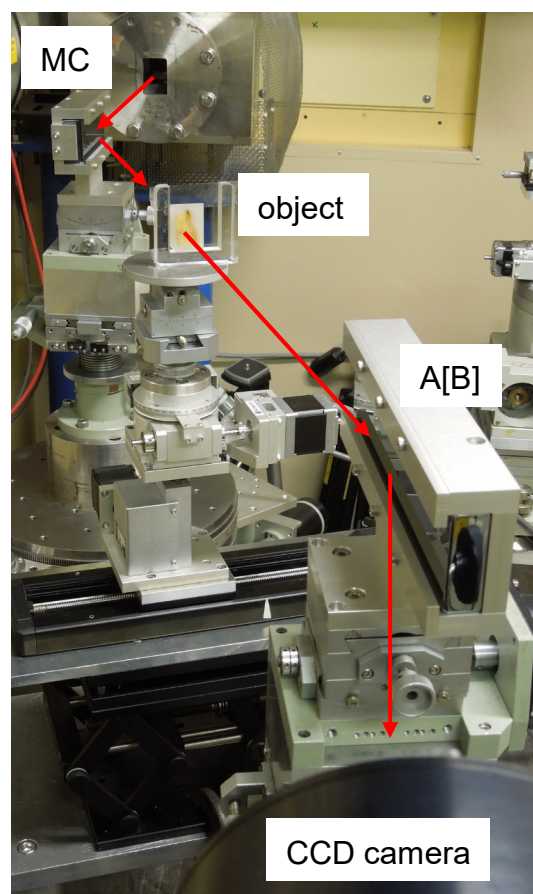


図 1. 反射型アナライザ結晶による USAXS イメージング法の X 線光学系

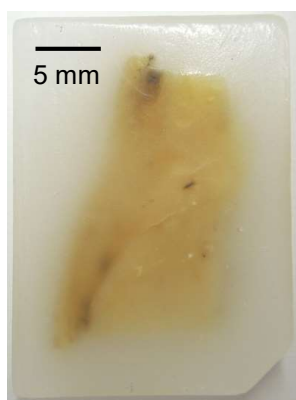


図2. 撮影試料(パラフィンに包埋された浸潤性乳管癌由来の病理切片)

入射 X 線の指向性を高め、かつ水平方向のビームサイズを広げるモノクロ・コリメータ (MC) の面指数は Si(440)とし、回折面の非対称角は 8.9° の非対称反射結晶とした。このとき入射 X 線エネルギーは単色 36.0 keV とし、24 mm (横) \times 20 mm (縦) のビームサイズが得られた。反射型アナライザ (A[B]) は、面指数 Si(440)の対称反射結晶とした。撮影試料はパラフィンに包埋した浸潤性乳管癌由来の病理切片とした (図 2)。画像検出には水冷式の X 線 CCD カメラ (Photonic Science 社製; X-ray FDI-VHR 1:1) を使用し、ビニングを 3×3 に設定して 1 画素サイズを $27 \mu\text{m} \times 27 \mu\text{m}$ (マトリクスサイズ: 650×620) となるようにした。画像撮影時の A[B] の角度位置は、ブラッグ条件を中心に $-2.4'' \sim +2.4''$ の範囲を $0.02''$ ステップで設定し、合計 241 枚の画像 (A[B] の角度位置が異なる屈折コントラスト画像に相当) を得た。画像 1 枚当たりの撮影時間は 3 秒とした。

USAXS 画像の再構成は以下の通りとした。241 枚の屈折コントラスト画像の同一位置の画素値を縦軸に、その時の A[B] の角度位置を横軸にとって得られる曲線 (回折強度曲線に相当) の広がり半値幅で評価し、これをすべての画素で行い得られる 2 次元マップを USAXS 画像とした。このときの概念図を図 3 に示した。

得られた USAXS 画像は解剖学的構造の描写が失われるので、241 枚の元画像のうちから適当な屈折コントラスト画像を選び、これと USAXS 画像の融合 (fusion) 画像で観察することとした。

(2) 「透過型アナライザ結晶による USAXS イメージング法に用いる 'hollow 型' アナライザの試作と評価」

本研究のメインテーマとなる透過型アナライザによる USAXS イメージングを、我々がこれまで屈折コントラスト画像法に使用していた wafer 型アナライザで試行したところ、安定性の不足のため実施不可であった。

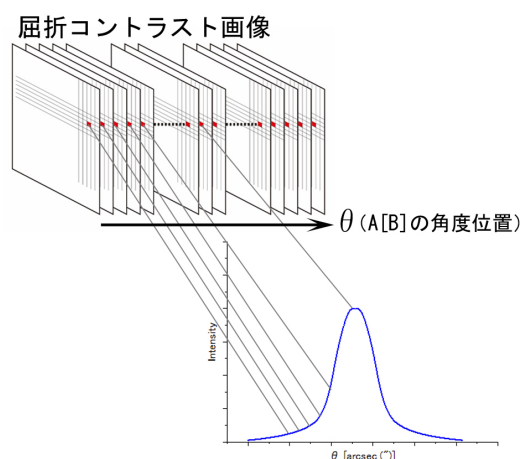


図3. USAXS 画像再構成に向けた各画素における半値幅評価法の概念図

そこで、Si 結晶の厚板 (4 mm 厚) の中央部を厚さ 1 mm 程度の薄板状に手研磨した枠一体型の透過型アナライザ (A[L]; hollow 型) を設計して自作した (図 4)。通常、イメージングに用いる場合は鏡面研磨を行うが、中心部が窪んだ形状でこれが不可能なため、エッチングのみで使用する事とした。このアナライザの動作チェックを (1) と同様に PF の BL14B で 36.0 keV の入射 X 線エネルギー、(1) と同じ MC を用いて行った。画像検出にも (1) と同じ X 線 CCD カメラを使用し、ビニングは 8×8 に設定して 1 画素サイズを $72 \mu\text{m} \times 72 \mu\text{m}$ となるようにした。画像撮影時の A[L] の角度位置は、ブラッグ条件を中心に $-1.12'' \sim +1.12''$ の範囲を $0.02''$ ステップで設定し、合計 113 枚の背景画像 (被写体なし) を得た。画像 1 枚当たりの撮影時間は 0.5 秒とした。

図 3 と同様の手法により視野内の各位置 (上下方向と左右方向) での回折強度曲線を計測し、前方回折曲線が明らかに下に凸である範囲が均一な領域であるとして A[L] の厚さ斑を評価した。このときの各関心領域のサイズは 5 画素 \times 5 画素 ($360 \mu\text{m} \times 360 \mu\text{m}$) とし、各関心領域の間隔を 10 画素とした。

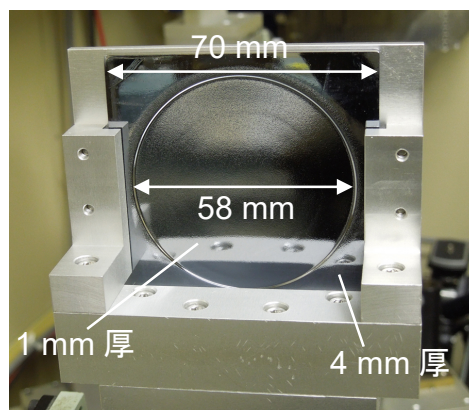


図4. 自作の 'hollow 型' アナライザ

(3) 「透過型アナライザ (wafer 型) による USAXS イメージングと吸収コントラスト画像、屈折コントラスト画像」

(2) の 'hollow 型' の A[L] は安定性が高く、USAXS 画像用の元データの取得にかかる 30 分程度の時間は確実に確保できた。しかし、均一性を保てる視野サイズが直径 10 mm 程度とやや狭かった。さらに大きな視野サイズを確保するために、'wafer 型' の A[L] を再度設計して作製し直すこととした。放射光のビームサイズの高さが 20 mm に制限されているため、20 mm 角程度の方角視野を目指した。また、ビームラインのモノクロメータとの平行配置を達成するため、MC は Si(111) で非対称角は 5.4°、'wafer 型' の A[L] も Si(111) とし、鏡面研磨後の最終的な厚さは 356 μm となった。

(1) と同様、高エネルギー加速器研究機構 (KEK) の放射光施設 (PF) のビームライン BL14B に透過型アナライザ結晶 (wafer type; A[L]) による USAXS イメージング法の X 線光学系を立ち上げた (図 5)。ブラッグ条件時の回折強度が最大で上に凸になる条件が USAXS イメージングには最適である。この条件は入射 X 線エネルギーと A[L] の厚さで決まる。A[L] の厚さは不可変であるため、入射 X 線エネルギーで調整したところ、19.8 keV が最適であることがわかり、このエネルギーを USAXS イメージングに採用することとした。

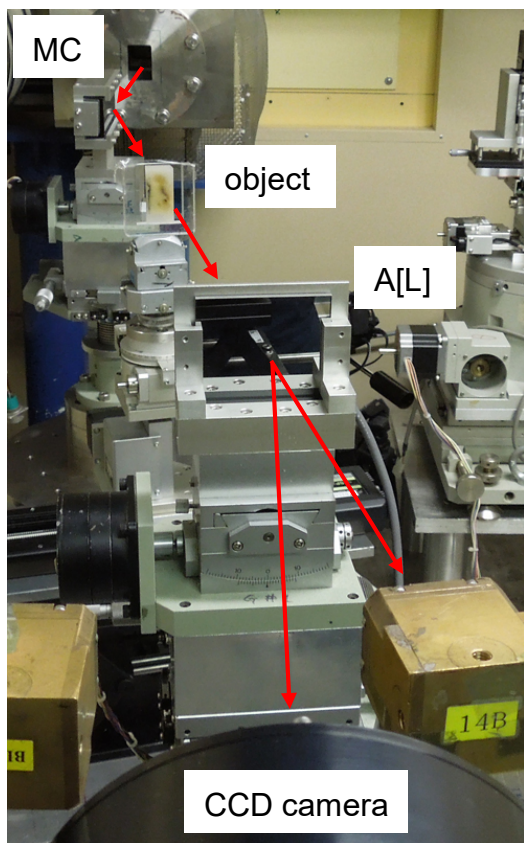


図 5. 透過型アナライザ結晶による USAXS イメージング法の X 線光学系

撮影試料は (1) と同一のパラフィンに包埋した浸潤性乳管癌由来の病理切片とした (図 2)。画像検出には空冷式の X 線 CCD カメラ (Photonic Science 社製; X-FDI VHR-2) を使用し、ビニングを 4×4 に設定して 1 画素サイズを 29.6 μm × 29.6 μm (マトリクスサイズ: 625 × 625) となるようにした。透過型アナライザでは前方回折 X 線と回折 X 線が発生するが、前者では回折強度曲線が下に凸、後者では上に凸となる。どちらでも USAXS イメージングが可能であるが、今回用いた A[L] の厚さと入射 X 線エネルギーの組合せでは、前方回折 X 線の回折強度曲線は左右非対称の形状となり、この曲線の半値幅の変化を評価する USAXS イメージングには不向きである。そこで、回折強度曲線が左右対称で上に凸になる回折 X 線を撮影対象とし、前方回折 X 線は撮影時の X 線強度モニタ用を使うこととした。画像撮影時の A[L] の角度位置は、ブラッグ条件を中心に -2.4° ~ +2.4° の範囲を 0.02° ステップで設定し、合計 241 枚の画像 (A[L] の角度位置が異なる屈折コントラスト画像に相当) を得た。画像 1 枚当たりの撮影時間は 2 秒とした。USAXS 画像の再構成と適当な屈折コントラスト画像 (回折 X 線像) との fusion は (1) と同様とした。また、これらとの比較用に吸収コントラスト画像を CCD カメラの設定を同一にして撮影時間を 1 秒として取得した。

4. 研究成果

(1) 「反射型アナライザ結晶による USAXS 画像」

反射型アナライザ結晶で得られた USAXS 画像、反射型アナライザで得られた屈折コントラスト画像 (回折強度曲線の高角側スロープで撮影) との Fusion 画像、反射型アナライザで得られた屈折コントラスト画像をそれぞれ図 6(a), 6(b), 6(c) に示した。

図 6(a) の USAXS 画像で被写体中の極小角散乱が大きい領域高信号となっているが、全体的にその強度が小さく、グレースケール画像では把握しづらい。そこでこれをカラーで表示して解剖構造がよく観察できる図 6(c) の屈折コントラストと融合することで、極小角散乱が大きい領域が明瞭となった。

(2) 「'hollow 型' アナライザの試作と評価」

3. 研究の方法 (3) で述べたように、'hollow 型' の A[L] は USAXS 画像用の元データ取得にかかる 30 分程度の時間は安定的に動作した。前方回折 X 線が最小になる A[L] の角度位置でのビーム強度 (背景視野) を図 7 に示した。この像からわかる通り、均一性を保てるのは中心部の直径 10 mm 程度の円形領域であった。

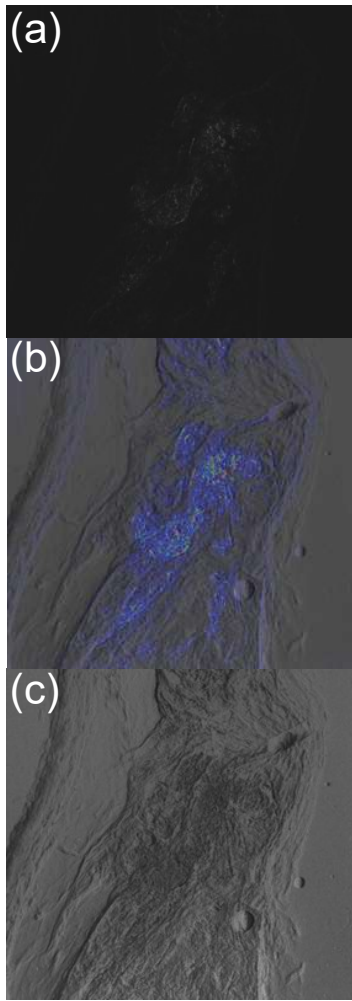


図 6. 反射型アナライザで得られた (a)USAXS 画像、(b)Fusion 画像、(c)屈折コントラスト画像

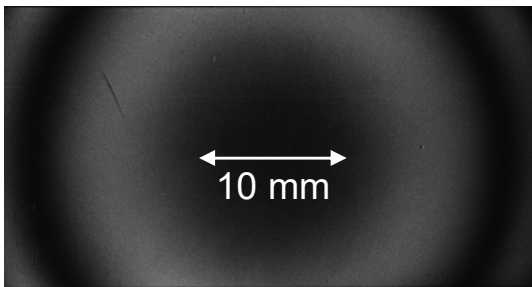


図 7. ‘hollow 型’の透過型アナライザの前方回折 X 線の強度分布

(3)「透過型アナライザ (wafer 型) による USAXS イメージング」

透過型アナライザ (wafer 型) で得られた USAXS 画像、透過型アナライザで得られた回折 X 線による屈折コントラスト画像 (回折強度曲線のピークからやや低角側で撮影) との Fusion 画像、透過型アナライザで得られた回折 X 線による屈折コントラスト画像をそれぞれ図 8(a), 8(b), 8(c)に示した。また図 9 に吸収コントラスト画像を示した。

図 6(a)と比べ図 7(a)で大幅に画素値が増大しており、本研究で開発した透過型アナライザによる USAXS イメージングでは従来法の反射型に比べ大幅な感度向上が得られることが明らかとなった。

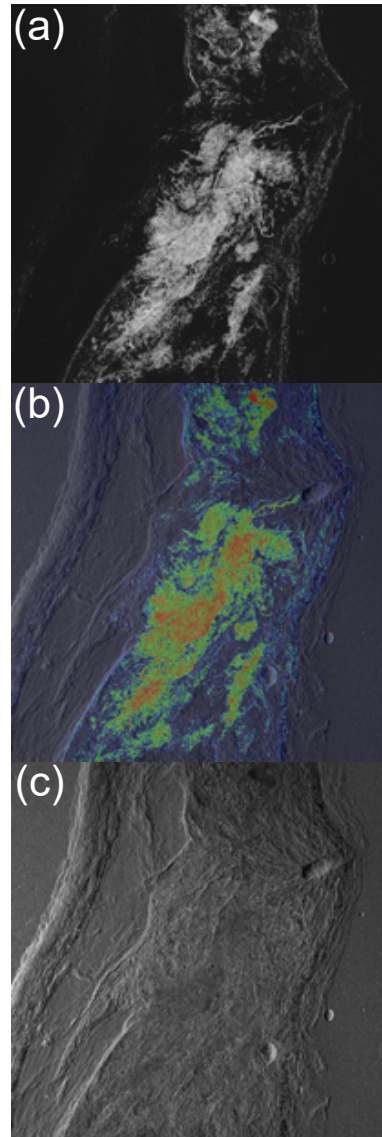


図 8. 透過型アナライザ (wafer 型) で得られた (a)USAXS 画像、(b)Fusion 画像、(c)屈折コントラスト画像

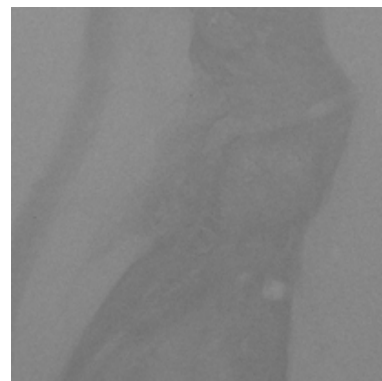


図 9. 吸収コントラスト画像

また、図9の吸収コントラストでは写らない構造が図6(c)、8(c)の屈折コントラストで明瞭に描出されるが、USAXSではこれとは異なる領域、すなわちX線の極小角散乱が大きい領域が検出される。今後予定している病理の顕微鏡像との対比が待たれるが、本手法は新たな画像診断法の可能性を示すものとなった。

<引用文献>

- ① D. Shimao, et al. *Jpn. J. Appl. Phys.*, (42): 5874-5875 (2003)
- ② D. Shimao, et al. *Jpn. J. Appl. Phys.*, (44): 450-451 (2005)
- ③ D. Shimao, et al. *Nucl. Instrum. Meth. A*, (548): 129-134(2005)
- ④ D. Shimao, et al. *Appl. Radiat. Isot.*, (64): 868-874 (2006)
- ⑤ D. Shimao, et al. *Proc. of the World Congress on Med. Phys. Biomed. Eng.*, (14): 1398-1401 (2006)
- ⑥ D. Shimao, et al. *Jpn. J. Appl. Phys.*, (46): L608-L610 (2007)
- ⑦ D. Shimao, et al. *Eur. J. Radiol.*, (68S): S27-S31 (2008)
- ⑧ 島雄大介. *Med. Imag. Tech.*, (28): 108-113 (2010)
- ⑨ F. Arfelli, et al. *Radiology*, (215): 286-293 (2000)
- ⑩ J. Mollenhauer, et al. *Osteoarthr. Cart.*, (10): 163-171 (2002)
- ⑪ A. Momose, et al. *Jpn. J. Appl. Phys.*, (48): 076512 (2009)
- ⑫ C. Honda, et al. *Eur. J. Radiol.*, (68S): S69-S72 (2008)
- ⑬ MN.Wernick, et al. *Phys.Med. Biol.*, (48): 3875-3895 (2003)
- ⑭ G. Khelashvili, et al. *Phys.Med. Biol.*, (51): 221-236 (2006)
- ⑮ C. Chou, et al. *Phys.Med. Biol.*, (52): 1923-1945 (2007)
- ⑯ L. Rigon, et al. *Appl. Phys. Lett.*, (90): 114102 (2007)

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 1 件)

- ① Daisuke Shimao, Naoki Sunaguchi, Shu Ichihara, Masami Ando, Refraction-Contrast Tomosynthesis for a Breast Specimen, Photon Factory Activity Report 2011 Highlight, 査読無, 2011 Highlight, 2012, pp56-57

[学会発表] (計 10 件)

- ① 島雄大介、ラウエケースアナライザによる‘極小角散乱X線イメージング’の可能性、位相コントラストによる高精度医用画像研究会、2015年12月、あいち産業科学技術総合センター（愛知県・豊田市）

- ② Daisuke Shimao, Naoki Sunaguchi, Tenta Sasaya, Tetsuya Yuasa, Application of a simplified ultra-small x-ray scattering imaging using Bragg case analyzer to a breast cancer specimen, 15th Asia-Oceania Congress of Medical Physics, November 2015, Xi'an (China)
- ③ 島雄大介、ラウエ型アナライザによる極小角散乱画像法の可能性、第54回日本生体医工学会大会、2015年5月、名古屋国際会議場（愛知県・名古屋市）
- ④ Daisuke Shimao, Naoki Sunaguchi, Development of a Hollow Type Laue Case Analyzer for X-ray Scattering Imaging, 14th Asia-Oceania Congress of Medical Physics, October 2014, Ho Chi Minh (Vietnam)
- ⑤ Daisuke Shimao, Naoki Sunaguchi, Shu Ichihara, Fusion of x-ray scattering using Laue case analyzer for breast specimen, 13th Asia-Oceania Congress of Medical Physics, December 2013, Singapore
- ⑥ Daisuke Shimao, Naoki Sunaguchi, Shu Ichihara, X-ray Scattering Imaging of Breast Specimen, 20th International Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, September 2013, Brighton (U.K.)
- ⑦ Daisuke Shimao, Kaede Haga, A Unique Estimation Method of an Effective Slice Thickness in a Breast Tomosynthesis, European Congress of Radiology (ECR2013), March 2013, Vienna (Austria)
- ⑧ 島雄大介、中邨文香、芳賀楓、砂口尚輝、森浩一、生体標本における屈折型トモシンセシス像の描写能の検証、第73回応用物理学会学術講演会、2012年9月、松山大学（愛媛県・松山市）
- ⑨ 島雄大介、芳賀楓、中邨文香、砂口尚輝、乳房トモシンセシスにおける実効スライス厚の評価法、第31回日本医用画像工学会大会、2012年8月、JA北海道厚生連札幌厚生病院（北海道・札幌市）
- ⑩ Naoki Sunaguchi, Tetsuya Yuasa, Shu Ichihara, QingkaiHuo, Masaki Sakai, Yanlin Wu, Daisuke Shimao, Masami Ando, Refraction index based tomosynthesis using dark-field imaging optics, The 11th International Conference on Synchrotron Radiation Instrumentation, July 2012, Lyon (France)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

島雄 大介 (SHIMAO, Daisuke)
北海道科学大学・保健医療学部・診療放射線学科・教授
研究者番号：20404907