

解説

放射光を利用した冠状動脈造影技術の開発

梅谷啓二、植田 健*

武田 徹、中島禎一、阿武 泉、秋貞雅祥**

*日立製作所中央研究所

**筑波大学臨床医学系

Development of Coronary Angiography Using Synchrotron Radiation

Keiji Umetani, Ken Ueda
Central Research Lab., Hitachi Ltd.Tohoru Takeda, Teiichi Nakajima,
Izumi Anno, Masayoshi Akisada
Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba

This report describes the high speed K-edge subtraction angiography for small animals performed at BL-8C of Photon Factory, Tsukuba. Especially in the animal experiment consecutive subtraction images were obtained at intervals of 83 ~ 550 ms. The diameter of about 0.3~0.4 mm artery could be revealed in the rat experiments. Furthermore, coronary artery of the rabbits (0.8mm ϕ) could be demonstrated clearly and dynamically for the first time.

1. はじめに

放射光を用いた血管造影技術の開発は、1970年代後半からスタンフォードのSSRLで始められ¹⁾、現在、わが国を含め米国、西独、ソ連で進められている。この背景には、狭心症や心筋梗塞などの心臓病が、欧米で死亡原因の第一位であり、わが国でも食生活の欧米化に伴い第二位を占めるという現実²⁾があるためである。しかし、心臓病の診断は、冠状動脈(心臓に血液を供給する動脈)に造影剤を直接注入する危険性の高い方法が用いられている。ここで、心臓病のより安全な診断法として、末梢の静脈から造影剤を注入し冠状動脈造影を行うという方法が注目されている。このためには、造影剤(ヨウ素)を高感度で検出するK吸収端エネルギー差分撮影法³⁾を用いなければならない。

本稿では、放射光利用の有効性、および、PFのBL-8Cでウサギとラットを用いて行った世界で初めての短時間間隔動画撮影実験について報告する。

2. 放射光利用の有効性

2.1 物理的な側面

放射光を用いたK吸収端エネルギー差分法には、2つのメリットがある。第一は、血管像以外の生体組織像をほぼ完全に消去できること。第二は、通常のX線管を用いた撮影に比べ、被写体から発生する散乱X線の影響やX線焦点サイズの影響を受けないことである。

物質を透過したX線の画像濃度レベルをa、物質を透過しない直接X線の濃度レベルをbとすると、コントラストCは、次式で定義される。

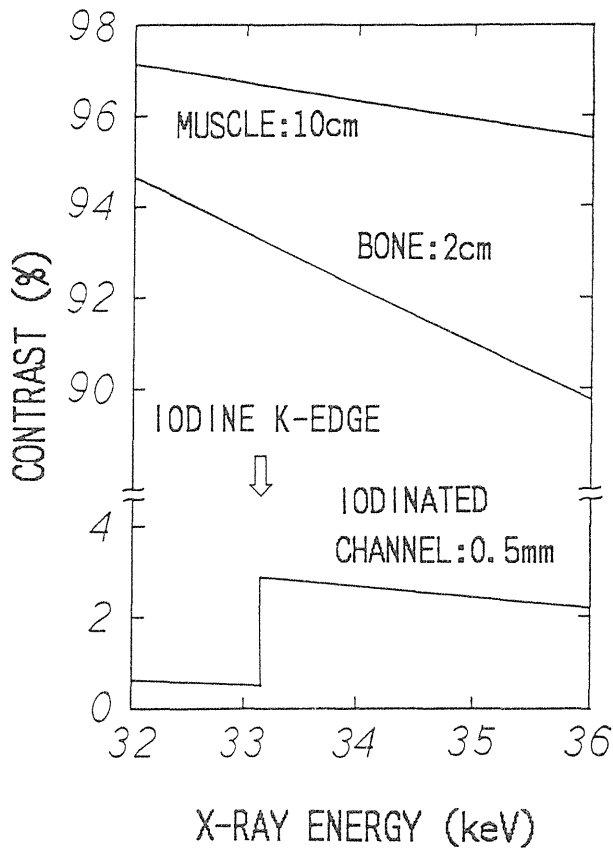


Fig.1 Contrast-X-ray energy curves for biological materials and iodinated contrast agent (25:1 diluted Urografin-76).

$$C = (a - b) / (a + b) \quad (1)$$

Fig.1に、ヨウ素吸収端エネルギー付近での、生体物質および静脈注入の後に血液で25倍に薄められた造影剤(ヨウ素)の、X線画像中でのコントラストを示す。ヨウ素吸収端エネルギーより高いX線エネルギーでも、筋肉と造影剤ではコントラストが約30倍異なる。しかし、吸収端エネルギー前後で撮影し画像間で差分を取った場合は、筋肉や骨の像がほぼ完全に消去でき、造影剤のみの画像が得られる。差分像のコントラストは、ヨウ素吸収端でのX線吸収率の差が画像濃度 a として残り、 b に対するものはX線量子ノイズと検出器系回路ノイズのみで、2桁以上の高コントラスト化が可能である。

次に、第二のメリットについて。医療用のX線管を用いた通常の撮影では、X線管・被写体・画

像検出器の幾何学的配置により、X線管焦点サイズおよび散乱X線の影響が問題となる。X線管焦点サイズは、被写体の位置にピンホールを置いた場合に生じる焦点のピンホール像のサイズとしてX線画像に影響し、解像度を低下させる。この影響を小さくするには、X線管と被写体との距離を大きくするか、被写体と画像検出器との距離を小さくすれば良い。また、医療用として管電圧60~80kVで使用する場合は、生体構成元素に対して光電効果よりもコンプトン散乱の断面積の方がはるかに大きく、散乱X線が画像のコントラストを低下させる。散乱X線の画像検出器への入射強度を小さくするには、被写体と検出器との距離を大きくする必要がある。このように、X線管焦点サイズの影響と散乱X線の影響との間には相反する関係がある。現実には、回転陽極型X線管のパワーに限界があり、幾何学配置の自由度は小さい。X線管と被写体との距離が1~1.5mで、検出器は被写体にほぼ密着状態とし、X線管焦点サイズの影響を小さくする配置が取られている。そして散乱X線の影響を抑えるために、ソーラースリット状のグリッドを用いている。しかし、画像信号成分に対して数10%程度の散乱X線⁴⁾は、画像検出器に入射しており、コントラストを低下させているのが現状である。このため例えば、X線イメージインテンシファイアとTVカメラを組み合わせた循環器系診断装置の場合、装置自体の限界解像度は180 μ mあるが⁵⁾、被写体の撮影条件によっては1.5倍程度まで解像度が低下する。

これに対して、放射光は、指向性が著しく良いため、光源と被写体との距離を30m程度にすることができ、この結果、被写体と画像検出器との距離を1m以上にできる。この配置ならば、光源サイズの影響はほとんどなく、また散乱X線の画像検出器への入射強度は画像信号成分に対して1%以下になり⁴⁾、医療用X線撮影の配置として理想的である。

以上の、エネルギー差分法および幾何学的配置

の自由度という優位性により、従来のX線管を使った方式に比べ、放射光を用いた場合は格段にコントラストおよび解像度を向上させることができる。この結果として、静脈注入によって希釈された造影剤でも血管造影が可能となり、安全な心臓病診断を行うことができるものと考えられる。

2.2 医学的な側面

今日、食生活の欧米化に伴い、日本においても狭心症や心筋梗塞などの虚血性心疾患が急速に増加してきている。虚血性心疾患とは、心臓に血液を供給する冠状動脈の狭窄や閉塞により、心筋への血流量が低下し、心臓機能が低下する疾患である。虚血性心疾患による死亡率は1950年人口10万対9.9が1983年には43と、4倍以上に増加しており、現時点では死亡原因の第二位であるが、欧米同様に今後第一位の座をしめる可能性は大きい。

冠状動脈の狭窄や閉塞の状態を直接に知る手法、すなわち、可動性に富むカテーテル（プラスチックのチューブ）を大動脈経由で左右の冠状動脈まで導き、直接造影剤を注入する選択的冠状動脈造影法が、本疾患の最終診断のためには必要不可欠となっている。冠状動脈造影は、1958年にSonesが腕の動脈よりカテーテルを冠状動脈洞まで挿入して世界で最初に行い、1959年には可動性に富むカテーテルを製作し、左右冠状動脈を選択的に造影することに成功したことにより始まった。さらに、Judkinsらが1967年に大腿動脈よりカテーテルを挿入して行う手法を開発してから、これらの手法がより一般化し今日に至っている。

しかし、選択的冠状動脈造影法では、冠状動脈に直接カテーテルを挿入するため非常に大きな危険を伴う。死亡率は施設により異なるが低い所で0.05%、高い所では0.3%程度である。また、数日間の入院と特別な血管造影装置を必要とするため検査には高額な経費がかかる²⁾。また、冠状動脈バイパス（大腿部静脈を移植して作る狭窄や閉塞の部分の迂回路）やPTCA（カテーテルによ

る冠状動脈の拡張術）が、さかんに行われている今日では、術後の血管の疎通性の経時的な診断のための、スクリーニング的（検診的）手法が必要となってきている。

虚血性心疾患の予備的な診断は、負荷* 心電図や負荷タリウム201心筋シンチグラム**等でなされるが、血流量の低下している冠状動脈を推定するのみで、必ずしも100%の診断能を有しているわけではない。また、1980年前半より臨床の場に出現してきたX線イメージンテンシファイヤとTVカメラを組み合わせた循環器系診断装置Digital Subtraction Angiography (DSA)は、コントラスト分解能が従来のX線イメージンテンシファイヤとシネカメラを組み合わせたシネ・アンギオグラフィーより数段優れていた。このため、静脈注入法により冠状動脈が描出される可能性があると期待されていたが、実際には、バイパスグラフト（冠状動脈バイパス部分）および右冠状動脈の本幹が描出されるのみで臨床上冠状動脈の十分な診断法とはなりえなかった。

このような背景の中で、Rubensteinは、1981年、放射光を用いると、静脈に造影剤を注入しても冠状動脈を十分に描出しうることを明らかにした^{1, 3)}。すなわち、冠状動脈病変の診断を造影剤静脈注入法という低侵襲的（生体組織に悪影響のない）な手法で繰り返しスクリーニング的に行いうる可能性が出現したわけである。本手法が実用化されれば、臨床上の利点ははかりしれず、虚血性心疾患の診断法として新しい道が開かれることになることと期待されている。

3 血管造影技術開発の現状

放射光を用いたエネルギー差分法による医学応

* 負荷：安静状態でなく被検者に運動をさせ、心肺系に負荷をかけながら行う方法

** シンチグラム：オートラジオグラフのように放射性核種を特定組織に集積させて撮影した核種の分布像

用研究は、わが国を含めて米国、西独、ソ連の各放射光施設で進められている³⁾。

米国では、最初に着手した Rubenstein を中心とするグループが、スタンフォードの SSRL とブルックヘブンの NSLS で研究を行っている⁶⁾。このグループの装置は、1次元多素子検出器を用い、被写体を動かして2次元画像を撮影するラインスキャン方式である。臨床応用に関する研究は最も進んでおり、心臓病患者を対象とした臨床実験中である。

わが国では、筑波大の秋貞と P F の安藤を中心とし全国の大学からなる「放射線診断グループ^{3,7)}」が、非対称反射型結晶分光器と2次元画像検出器を組み合わせた方式により、6ミリ秒で吸収端前後の2画像撮影が可能な撮影システム^{8,9)}を開発中である。

一方我々は、高速かつ高解像度の撮影システムを確立するために、「放射線診断グループ」の長谷川らが開発した方式¹⁰⁾をもとに、画質の向上を中心に装置開発¹¹⁾を進め、筑波大臨床医学系グループと日立の共同研究として小動物実験^{12,13)}を行っている。

この他、ハンブルグの DORIS¹⁴⁾ やノボシビルスクの VEPP-3 および-4¹⁵⁾ の各グループは、米国と同様なラインスキャン方式で、それぞれ独自の検出器を用いた装置開発を進めている。

4 本実験の概要と結果

4.1 装置の構成と動作

時間および空間分解能に優れた高画質のエネルギー差分像を得るためには、差分する2画像間で位置ずれのないことが必要条件となる。2画像間

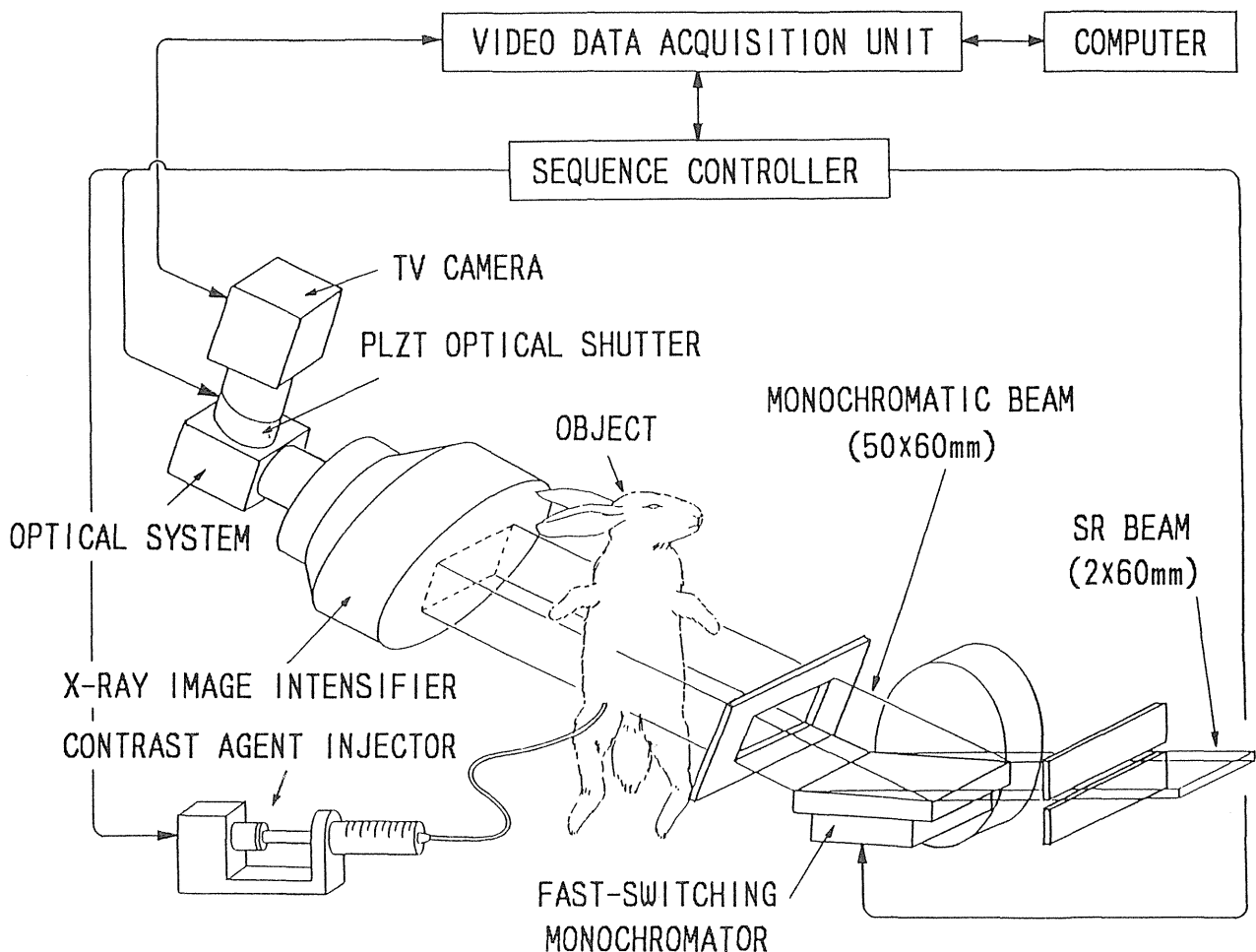


Fig.2 Schematic layout of high speed imaging system

の位置ずれは、2画像撮影の時間間隔と心臓の動きとの積で決まり、位置ずれを小さくするために撮影時間間隔を短くする必要がある。このための第1ステップとして、TVカメラで順次的に2エネルギー画像撮影をする装置を製作し、エネルギー差分撮影の実験をPFのBL-8Cで行った。

全体構成をFig.2に示す。Sequence ControllerとVideo Data Acquisition Unitの制御で、構成機器はすべてTVカメラの垂直同期信号に従って動作する。分光結晶は、長さ450mm・幅70mmのシリコン[111]非対称反射型で、ヨウ素吸収端エネルギー33.1keVにおいて200mAのビーム電流あたり400ミリレントゲン/s, 7.4×10^7 photons/(mm²・s)の強度の単色X線が得られた。単色X線ビームのサイズは、非対称反射による拡大で縦50mm・横60mmが得られた。吸収端前後のエネルギー切り替えは、結晶角度をステップモーター駆動の振動カムで制御し、16msで約500eV切り替えた。TVカメラは、走査線262本、16.7ms/フレームで動作し、PLZT光シャッターおよびエネルギー切り替えと同期し、分光型スト

ロボ撮影をする。

動物実験の撮影シーケンスをFig.3に示す。造影剤を2~3秒で注入後、注入開始から設定時間後に、撮影を開始する。撮影は、4フレームを1単位とし、各フレームで低エネルギー画像撮影・エネルギー切り換え・高エネルギー画像撮影・エネルギー切り換えを繰返して、2エネルギー画像撮影をする。そして、各单位間の繰返し時間間隔を83~550msの間に設定し、16枚の連続差分像が得られる。実験は、まず繰返し間隔を長く設定(550ms)し、各生体組織での血流による造影剤の濃度変化を撮影する。次に、目的部位の濃度が最も高くなる時相を選び、撮影開始時間を再設定し、短い時間間隔(83~180ms)での連続撮影を行う。

Video Data Acquisition Unitに記録された画像は、68000CPUとイメージプロセッサを組み合わせた医療用画像処理専用コンピュータにより、対数変換・位置合わせ・重み付け・差分などの処理を実行して、連続画像としての一連のエネルギー差分像となる。

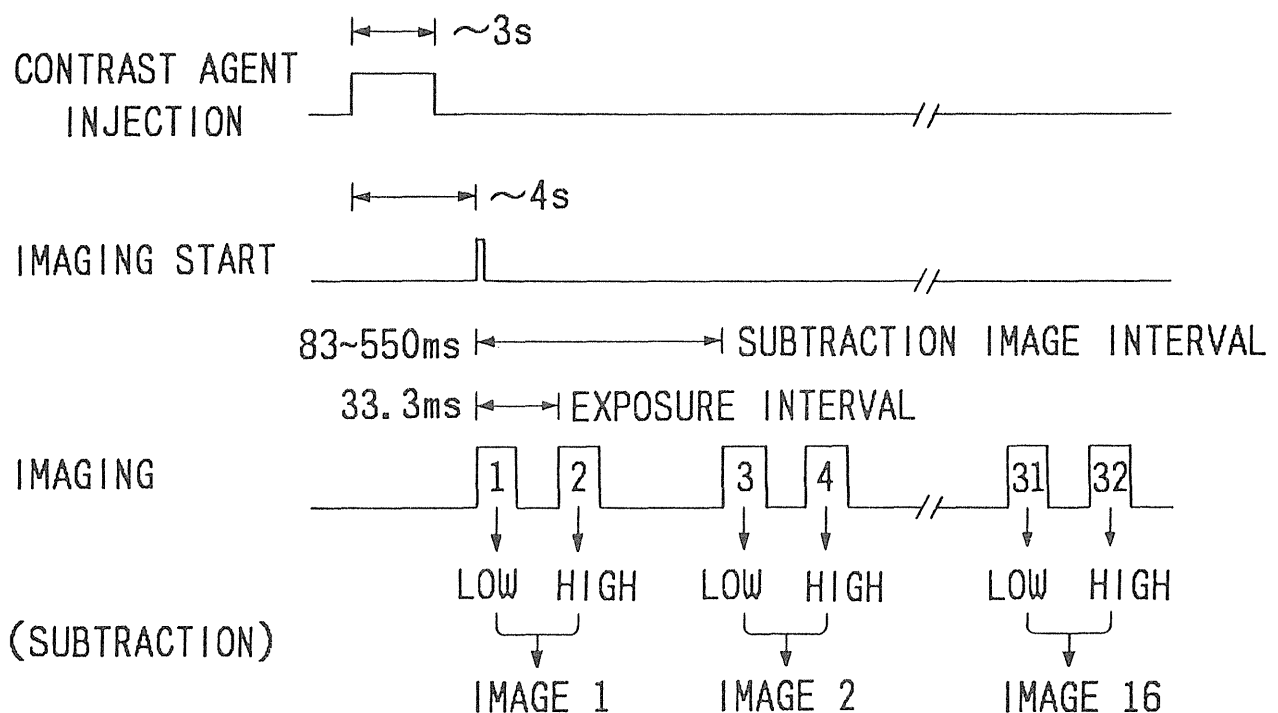


Fig.3 Timing chart of consecutive imaging for dynamic studies.

4.2 実験結果

まず、システムの解像度を MTF (Modulation Transfer Function) により評価した。MTF は、正弦波強度分布を持つ X線入力に対する、検出器系出力の振幅変調度を、正弦波の空間周波数の関数として表したものである。実際の測定では、バーおよび隙間を周期的に配列したバーパターンを撮影し、この画像から(1)式よりバーパターンのコントラストを空間周波数 ω の関数として得る。これは、矩形波変調関数 $R(\omega)$ であり、次式で変換すると MTF が得られる。

$$MTF(\omega) = \frac{\pi/4 \cdot \{R(\omega) + R(3\omega)/3 - R(5\omega)/5 + \dots\}}{\quad} \quad (2)$$

バーパターンを Fig.2 の配置で被写体の位置に置き、静止または一定速度で水平に移動させながら撮影した。この結果得られた MTF を Fig. 4 に示す。横軸の lp (line pairs)/mm は、1mm 当りのバーと隙間の組みの数で空間周波数を表したものである。図において MTF 5% を限界解像度とすると、移動速度 30 mm/s の場合 (d) でも、1.41 lp/mm つまり $360 \mu\text{m}$ の解像度がある。また、(c) 15 mm/s 以下では、画像のデジタルサンプリングピッチで決まるナイキスト周波数 (1.71 lp/mm、 $290 \mu\text{m}$) まで解像度がある。

以上は、高または低エネルギー画像それぞれの解像度で、差分像ではさらに2画像間の撮影時間間隔 (33.3 ms) による位置ずれが生じる。このため、解像度の低下とアーチファクト(偽像)の発生を招く。造影剤 Urografin-76 の25倍希釈濃度に相当するヨウ素を入れた模擬血管を移動速度 15 mm/s で撮影し得られた差分像では、1 mm 幅まで識別できた¹¹⁾。これらの結果より、造影剤の原液から25倍希釈までの濃度範囲で、被写体移動速度 15 mm/s 以下の場合、血管造影の可能な範囲は、血管幅 0.3~1 mm であることが明らかとなった。

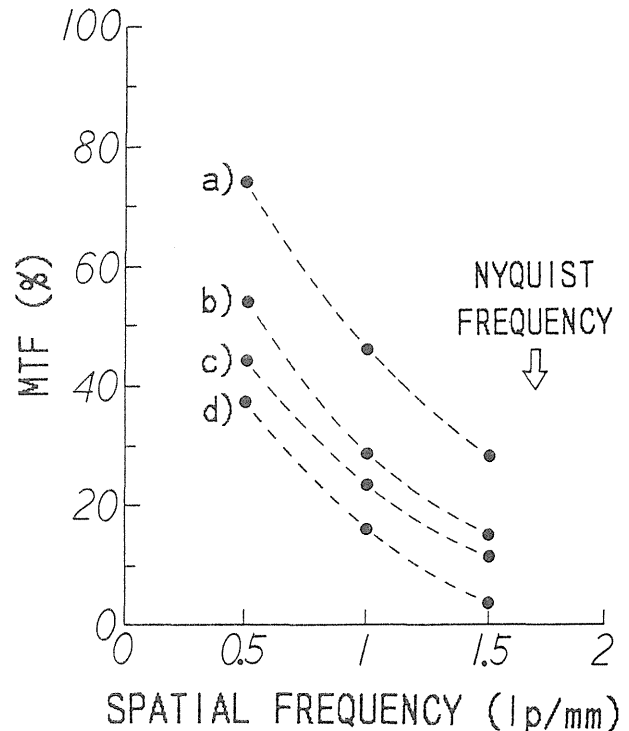


Fig.4 Modulation Transfer Function's of the imaging system for various speeds of the object. a) : 0 mm/s, b) : 5 mm/s, c) : 15 mm/s and d) : 30 mm/s.

我々は、ラットおよびウサギなどの小動物を対象として、造影剤の静脈注入によるヨウ素K吸収端エネルギー差分を施行した。造影剤の1回注入量は、体重 1.5 ml/kg とし、2~3秒かけてインジェクターを用いて注入した。ラットでは、24 G (内径 0.6 mm) のカテーテルを尾静脈より挿入しウサギでは 5F (内径 0.8 mm) のカテーテルを下大静脈まで挿入して検査を行った。

ラットの撮影は、造影剤注入開始4秒後より開始し、550 ms おきに16枚の差分像を得た。Fig.5 にラットの連続エネルギー差分像の中で、画像1, 2の間は 1.1s, 画像2~5の間は 1.65s 毎の画像を示す。最初のフレームでは、造影剤が下大静脈および右心房、右心室にみられる。次のフレームで肺動脈、さらに左右両肺が描出される。7秒前後で大動脈および頭部や前足にむかう動脈が明瞭に描出されている。すなわち、経時的に画像が得られるため撮影のタイミングを失うことなく目的とする血管系を描出しうるうえ、従来の手法

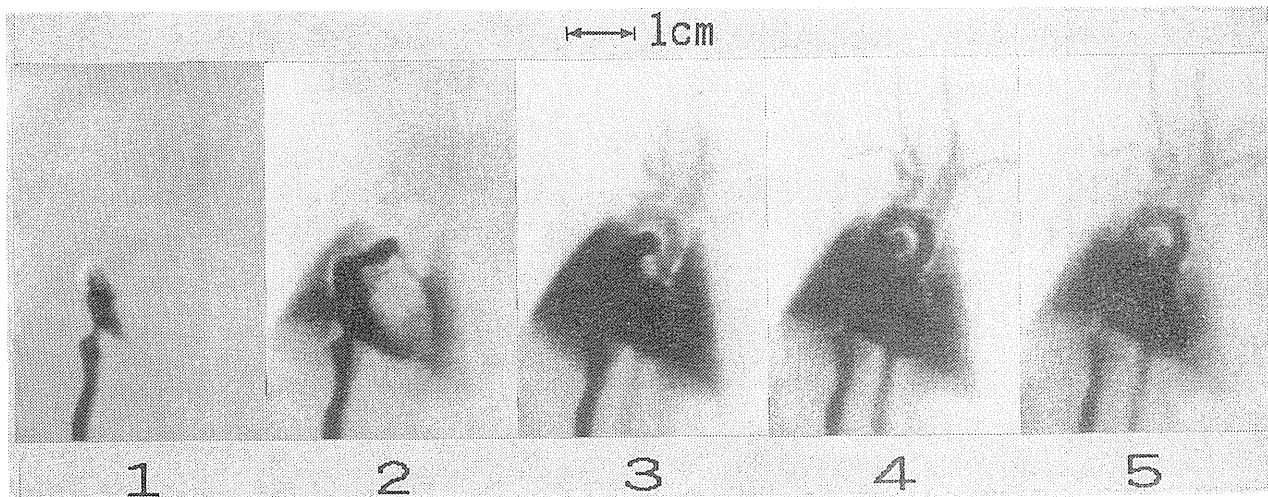


Fig.5 K-edge subtraction angiography of the rat.

では得られない細かい血管を鮮明に描出することができた。

Fig.6 にウサギの冠状動脈像を示す。内径 0.8 ~ 1 mm の右冠状動脈の全容と左冠状動脈の本幹が描出されている。冠状動脈の撮影は、最初 550 ms おきの画像を予備的に撮影し、冠状動脈が良好に描出されている時相を選び、180 ms おきの短時間画像収集を行った。これにより、冠状動脈内を流れる血流および、心拍動による冠状動脈のブレの少ない画像を得ることができた。特に、動画像で観察できるため、左心室と冠状動脈の重複状態が微妙に変化している様子が捕えられ、一枚の画像では得られない細かい血管構造を知りうるという利点は大きかった。特にこの短時間間隔動画

像撮影という利点は、本装置の特徴を示すものであり、他ではまだ達成されていない。

以上、ヨウ素 K 吸収端エネルギー差分法による短時間間隔動画撮影は、虚血性心疾患の非常に有力な診断手法になる可能性が示された。

5. おわりに

ブルックヘブンの NSLS⁶⁾ では、医療診断専用ビームラインが建設中であり、臨床実験の段階から実用化へと進もうとしている。さらに、アルゴンヌで計画中の APS には、ビームラインの長さが 225 m に渡る、大規模な医療診断施設¹⁶⁾が含まれている。また、小型放射光リングの分野でも、医学用小型リングの開発構想^{17, 18)}がある。今後、

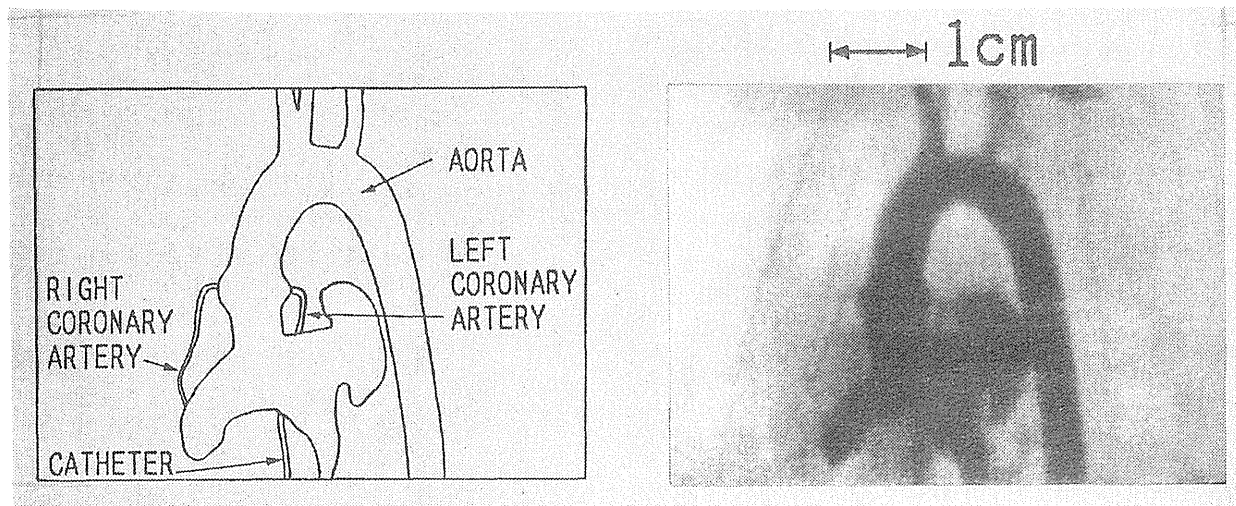


Fig.6 K-edge subtraction angiography of the rabbit.

この傾向は加速されると考えられ、わが国でも実用的なエネルギー差分像撮影システムの開発が急がれる。

なお、実験装置および結果の詳細は、SRI-88にて発表予定である。

文献

- 1) E. Rubenstein, E. B. Hughes, L. E. Campbell, R. Hofstadter, R. L. Kirk, T. J. Krolicki, J. P. Stone, S. Wilson, H. D. Zeman, W. R. Brody, A. Macovski, A. C. Thompson: SPIE, **314**, 42 (1981).
- 2) 秋貞雅祥、兵藤一行、丸橋 晃: 映像情報 MEDICAL, **16**, 1155 (1984).
- 3) 秋貞雅祥: 臨床医学, **22**, 1005 (1986).
- 4) J. A. Sorenson, J. Floch: Medical Physics, **12**, 308 (1985).
- 5) M. Kamiya, F. Takahashi, M. Tsuneoka, T. Hayashi, H. Yokouchi, M. Takahashi: SPIE, **626**, 366 (1986).
- 6) A. C. Thompson, R. Hofstadter, J. N. Otis, H. D. Zeman, R. S. Kernoff, E. Rubenstein, J. C. Giacomini, H. J. Gordon, G. S. Brown, W. Thomlinson: Nucl. Instr. and Meth., **A266**, 252 (1988).
- 7) M. Akisada, M. Ando, K. Hyodo, S. Hasegawa, K. Konishi, K. Nishimura, A. Maruhashi, F. Toyofuku, A. Suwa, K. Kohra: Nucl. Instr. and Meth., **A246**, 713 (1986).
- 8) K. Nishimura, K. Konishi, F. Toyofuku, K. Hyodo, A. Maruhashi, M. Akisada, A. Suwa, S. Hasegawa, M. Ando, E. Takenaka: Medical & Biological Engineering & Computing, **23**, 1521 (1985).
- 9) 西村克之、兵藤一行、保坂賢二、安藤正海、豊福不可依、長谷川伸、秋貞雅祥、竹中栄一: 第5回フォトン・ファクトリー・シンポジウム予稿集, p.41 (1987).
- 10) 諏訪昭夫、長谷川伸、野上浩昭、伊藤正俊、安藤正海、兵藤一行、秋貞雅祥、小西圭介、豊福不可依、西村克之、竹中栄一: 1986年テレビジョン学会全国大会予稿集, p.413.
- 11) 梅谷啓二、植田 健: 第5回フォトンファクトリー・シンポジウム予稿集, p.39 (1987).
- 12) 梅谷啓二、植田 健、秋貞雅祥、武田 徹、中島禎一、阿武 泉、山口千里: 第26回日本ME学会大会論文集, p.372 (1988).
- 13) T. Takeda, T. Nakajima, I. Anno, M. Akisada, K. Ueda, K. Umetani: Medical Imaging Technology, **6**, 219 (1988).
- 14) W. -R. Dix, K. Engelke, C. -C. Glüer, W. Graeff, C. P. Höppner, K. -H. Stellmaschek, T. Wroblewski, W. Bleifeld, K. H. Höhne, W. Kupper: Nucl. Instr. and Meth., **A246**, 702 (1986).
- 15) E. N. Dementyev, E. Ya. Dovga, G. N. Kulipanov, A. S. Medvedko, N. A. Mezentssev, V. F. Pindyurin, M. A. Sheromov, A. N. Skrinsky, A. S. Sokolov, V. A. Ushakov, E. I. Zagorodnikov: Nucl. Instr. and Meth., **A246**, 726 (1986).
- 16) R. K. Smither, E. M. Westbrook: Nucl. Instr. and Meth., **A266**, 260 (1988).
- 17) H. Wiedeman: IEEE Trans. on Nucl. Sci., **NS-32**, 3308 (1985).
- 18) 富增多喜夫: 映像情報 INDUSTRIAL, **20**, No. 5, 33 (1988).