

解説：静注法による冠動脈造影法の臨床応用

放射光単色 X 線を用いた冠動脈診断システムの開発 —システム開発の立場から—

兵藤 一行

高エネルギー加速器研究機構 物質構造科学研究所*

Development of Intravenous Coronary Angiography System using Synchrotron Radiation Monochromatic X-ray

Kazuyuki HYODO

Photon Factory, Institute of Material Structure Sciences
High Energy Accelerator Research Organization

The human examinations of intravenous coronary angiography using the two-dimensional imaging system, an image intensifier—TV system (II—TV), was done at the Advanced photon Ring (AR) under the collaboration work between the University of Tsukuba and the Institute of Material Structure Sciences. We prepared a special hutch for clinical examinations at the multi-pole wiggler (MPW) beam line; ARNE1. A large Si(311) crystal with a size of 655 mm by 80 mm was used to get the monochromatic x-ray beam. The advantage of the two-dimensional imaging system for coronary angiography was confirmed by the examinations. The details of the imaging system will be described here.

1. はじめに

濃度分解能の高い画像を得ることができるなどの単色 X 線を用いた医用画像診断の利点は、古くから広く認識されてきたが、臨床応用に必要なフォトン密度を持つ単色 X 線を得ることができないなどの理由から臨床の場で単色 X 線を用いた画像診断が一般化するまでに至っていない。

現在、放射光科学のめざましい発展により単色 X 線による医用画像診断の本格的実用化が期待できるようになった。十分な強度を持つ放射光単色 X 線を用いることで、たとえば、虚血性心疾患の安全で簡便な検査を目的とした冠動脈造影システム、がんの早期診断や血管系疾患の新しい診断を目的とした微小血管造影システム、脳代謝機能の評価や骨診断などを目的とした CT 画像による高精度で定量的な画像診断システム、肺がんの早期診断を目的とした気管支造影システムやエネルギー差分システム、乳がんや肝臓がん、肺がんなどの早期診断を目的とした X 線の屈折や位相を利用した撮影システムなどの実現が可能になると期待されている。

造影剤の静脈注入による冠動脈造影システムの開発は、PF の医学応用グループが最も早期から重点的に取り組ん

できたテーマであり、動物実験によるシステム開発終了後、1996年と PF-AR のシャットダウン期を挟んで1999年に筑波大学と KEK・PF と共同で臨床応用を行い良好な結果が得られつつある。ここでは、臨床応用システム開発の状況について報告する。

2. システム開発の経緯

放射光単色 X 線の冠動脈診断への応用に関する提唱は、Rubenstein によって1981年になされた¹⁾。放射光を利用する目的は、よく知られているように、血管造影剤：ヨウ素の K 吸収端 (33.17 keV) 前後の単色 X 線で撮影された2枚の画像間の差分を行って、造影部分のみを描出させる K 吸収端差分法の実用化である。これにより、造影剤を静脈から注入するだけで冠動脈系の診断が可能になると考えられ、虚血性心疾患に対する安全で簡便な検査が期待される。しかし、一般的に放射光ビーム自身は幅の狭いビームなので、心臓全体の撮影のためには何らかの方法でビーム幅を拡大する必要がある。SSRL, NSLS^{2,3)}, HASYLAB⁴⁾, SSRC⁵⁾, ESRF⁶⁾では、患者をスキャンさせて画像を得る1次元スキャンニング法を用いたシステム建設を行ってきている。Rubenstein らは、1986年には、

* 高エネルギー加速器研究機構 物質構造科学研究所 〒305-0801 つくば市大穂 1-1
TEL 0298-64-1171 FAX 0298-64-5796 e-mail kazuyuki.hyodo@kek.jp

世界で初めての1次元スキャンシステムによる臨床応用に成功した⁷⁾。その後、NSLS, HASYLABにおいて、多くの臨床応用がなされてきている⁸⁾。1次元スキャン法は、検出器へ入射する散乱X線が少ないので高S/Nの画像を得ることができる点が特長である。

我々は、1984年から2次元動画画像を得ることができる2次元撮影システムの開発を開始した^{9,10)}。このシステムは分光結晶の非対称反射で放射光ビームの縦幅を拡大し、イメージ・インテンシファイアテレビ系 (II-TV) で撮像する方法で、従来の血管造影法と同じく2次元動画画像を得ることができるのが特長である¹¹⁻¹⁶⁾。この検査では、少なくとも直径1 mm程度の血管の50%程度の狭窄を検出できるシステムが臨床側から要求されてきた。臨床応用までに、主にPF-ARの偏向電磁石から得られる放射光 (NE5Aステーション)、およびマルチ・ポール・ウィグラー (MPW) から得られる放射光 (NE1A2ステーション) を用いて、動物実験によりこのシステムが実用的であることを確認してきた^{17,18)}。NE1A2ステーションでは、体厚が人と同等以上のヤギを用いた実験によりMPWを用いることで十分臨床応用が可能であることを確認した。これらの実験を通してK吸収端前後の2枚の画像間の差分を取らずにK吸収端上側だけの撮像でも冠動脈が十分識別できることを初めて実証できた。このことは、差分を行う場合に比較して患者への被曝線量の低減が期待される。さらに、動画像情報から冠動脈の流量計測が可能であり、単に形態学的検査のみでなく心機能の定量的診断が可能であることも実証できた¹⁹⁾。このことは、1回の造影で

多くても3,4枚の画像しか得ることができない1次元スキャン法に比較して大きな利点であるといえる。

数年間に及ぶシステム開発と動物実験の成果を踏まえ、筑波大学倫理委員会や関係各機関の慎重な検討の結果、臨床応用を行うことが決定され、1996年にPF-ARにおいて臨床応用を開始した^{20,21)}。

3. 臨床応用システム

PF-ARにおけるMPWを用いた放射光ビームライン：NE1での臨床応用システムの概念をFig. 1に示す²⁰⁾。Table 1には、臨床応用システムの特徴をまとめる。放射光白色X線は、分光結晶によって単色化されるとともに、非対称反射により縦のビーム幅を拡大され被写体へ照射される。以下、このシステムについて詳述する。

3.1 大きな照射野を得るための分光光学系

もともと物理実験用に建設されたビームラインNE1の特性により放射光白色X線の大きさは、分光結晶を設置する発光点から40 m地点で、縦8 mm×横75 mm程度であり、心臓の撮影のために縦方向のビーム幅を130 mm以上に拡大する必要がある。

分光結晶と回折面のなす角度を α とすると、よく知られているように、ビーム幅の拡大率 m は、

$$m = \frac{\sin(\theta_B + \alpha)}{\sin(\theta_B - \alpha)} \quad (1)$$

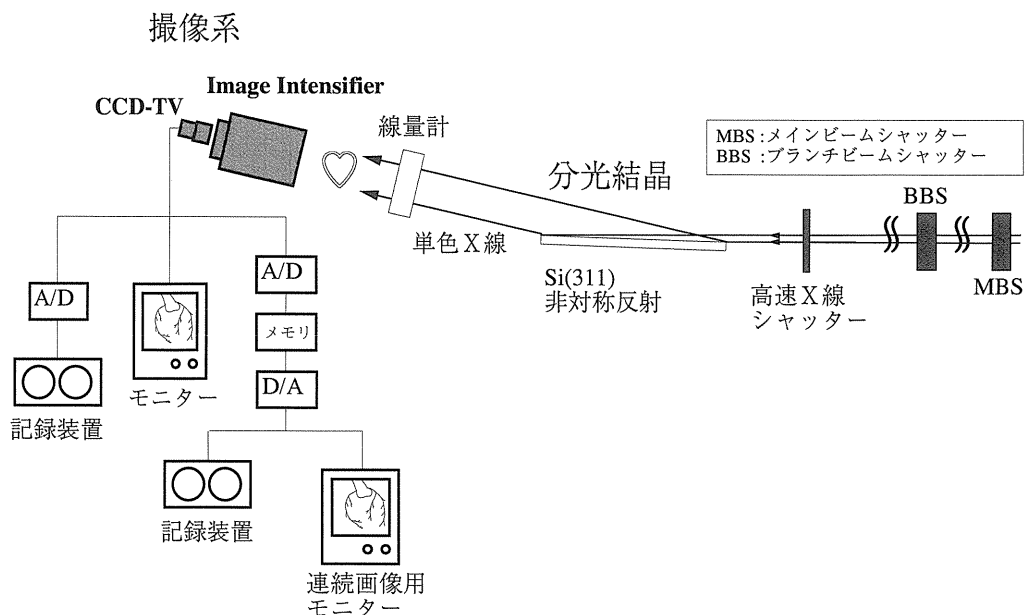


Figure 1. Clinical imaging system using intense synchrotron radiation from the MPW at BLNE1, PF-AR. A monochromatic x-ray beam was introduced to the patient after enlarging the vertical beam size by asymmetrical reflection from a Si(311) crystal. Two-dimensional images were taken by an Image Intensifier—TV (II-TV) system.

Table 1. Characteristics of the two-dimensional imaging system for intravenous coronary angiography

項目	仕様
加速エネルギー	5.0 GeV
蓄積電流	18から35 mA (1996年) 30から38 mA (1999年)
分光結晶	Si(311) $\alpha=5.8$ 度 縦655 mm×横80 mm×厚さ10 mm
単色 X 線エネルギー	33.4 keV から37 keV まで
照射野の大きさ	縦130から150 mm×横75 mm
フォトン密度	10^{10} photons/mm ² /sec 程度
照射回数	30回/秒 (1996年) 10回/秒 (1999年)
照射時間	4 ミリ秒/枚 (1996年) 6 ミリ秒/枚 (1999年)
撮像系	II-TV 系
空間分解能	2.5から3.0 lp/mm

で表される。ここで、 θ_B はブラック角である。このとき必要な分光結晶の長さ L は、入射ビームの幅を W として、

$$L = \frac{W}{\sin(\theta_B + \alpha)} \quad (2)$$

で表される。

我々は、311面で非対称度5.8度のものを選んで製作した。このとき、33 keV のブラック角 θ_B は、6.5度なので、放射光白色 X 線の結晶への入射角は約0.7度であり、式(1)で計算される拡大率は約17倍であった。製作した分光結晶の大きさは、縦655 mm×横80 mm×厚さ10 mmであった。Fig. 2 に製作した分光結晶の写真を示す。臨床応用では、33 keV 単色 X 線の分光結晶からの3倍高調波である99 keV X 線の含まれる割合を小さくするため、加速器は5.0 GeV で運転を行った。このときのクリティカルエネルギーは約20 keV であった。これは、33 keV X 線の人体での吸収が99 keV X 線に比較して大きいため、体厚が水換算で200 mm の人体を透過したときは、33 keV X 線に比較して99 keV X 線が含まれる割合が急激に上昇してしまい画像の濃度分解能を下げってしまうことになるからである。

また、結晶表面は、少しでも積分反射強度を大きくするために、シリコンカーバイトで研磨した²²⁾。これにより、33 keV 単色 X 線の積分反射強度を通常のメカノケミカル研磨結晶よりも約一桁程度大きくすることができた。シリコン結晶は、ゴニオメータ (KHOZU KTG-200) 上の水冷用銅パイプを装着した銅板上に設置した。散乱 X 線を防ぐためにゴニオメータ全体は鉛10 mm の板で囲んだ。

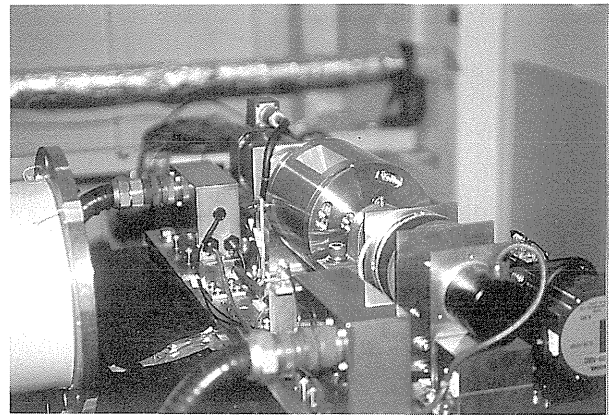


Figure 2. Fact x-ray shutter. A rotating drum can be seen.

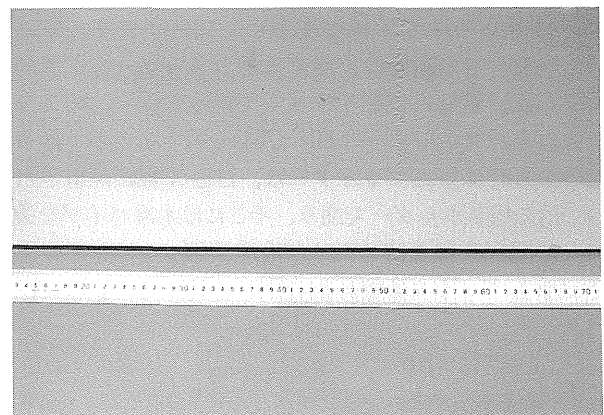


Figure 3. Si(311) crystal with a size of 655 mm in length and 80 mm in width.

3.2 高速 X 線シャッター、アルミニウムフィルタ装置

このビームラインの X 線シャッターは、Fig. 1 に示すように上流に MBS (Main Beam Shutter)、下流に BBS (Branch Beam Shutter) が設置されている。臨床応用では、患者への被曝線量を少しでも低減するためにさらに高速 X 線シャッターを分光結晶直前に設置した。高速 X 線シャッターは、1996年には1秒間当たり30回のパルスの放射光照射を行うことができるステンレス製の回転ドラムを用いた²³⁾。Fig. 3 にはこの回転ドラムの写真を示す。ドラムの一部に放射光ビーム用窓が切り欠いてあり、この窓の幅を選ぶことで、画像1枚あたり2ミリ秒、4ミリ秒、6ミリ秒の照射時間を選ぶことができる。1999年には1秒間当たりの撮影枚数と画像1枚あたりの照射時間を任意に変えることができるように、鉛10 mm 厚の円盤を用いた回転円盤形を用いた²⁴⁾。円盤の回転は、撮像系のテレビカメラからの映像信号に同期させた。これにより、患者への被曝線量を考慮しながら臨床的に最適な照射時間と撮影枚数を選ぶことができるようになった。アルミニウムフィルタ装置は、患者の位置合わせなどの時の被曝線量を低減させるためのもので、アルミニウムフィルターの厚さ

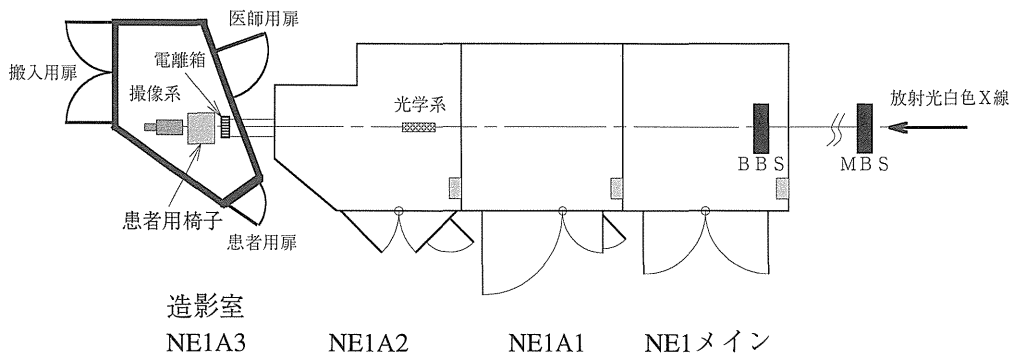


Figure 4. Plane view of the beamline, NE1. The new NE1A3 hutch was used for clinical examinations.

を必要に応じて0 mm から30 mm まで変更することができ、33 keVの単色X線強度を0-1/1000まで変えることができる。この装置は、高速X線シャッターの下流側に設置した。駆動は電磁モーターで行っており、20ミリ秒でそれぞれフィルターのON, OFFを行うことができる。このアルミニウムフィルターは、白色X線が照射されるので銅の指示ホルダーで囲み、そこには水冷パイプを設置した。散乱X線を防ぐために高速X線シャッター、アルミニウムフィルタ装置の周りは厚さ10 mmの鉛板で囲んだ。

3.3 撮像系

2次元撮像系として、通常の臨床で用いられているイメージンテンシファイア (TOSHIBA RTP9211G)-テレビ系 (II-TV系) を用いた。CCD テレビからの画像情報は、10または12ビットでA/D変換し、画像処理装置 (TOSHIBA DSP2000) やデジタルレコーダ (SONY DVW-A500) に記録した。1秒間の撮影枚数 (X線照射回数) が、通常のテレビレイトの30枚/秒より少ないときには、テレビモニター上の画像のちらつきをなくすために、画像はデジタルメモリを介してテレビモニターに表示するようにし、次の映像情報が入力されるまでは、それ以前の画像をテレビモニター上に表示するようにした。

3.4 臨床専用ハッチ

ビームラインNE1のハッチ平面図をFig. 4に示す。臨床応用は、既存のNE1A1, NE1A2ハッチの下流側に専用のハッチNE1A3を設置して行われた。NE1A2に設置された分光結晶からNE1A3ハッチ全面までは約4 mあり、放射光単色X線は、2 mm から10 mmの厚さの鉛で囲まれたパイプ中を33 keV X線のブラッグ角の2倍である約13度の角度でNE1A3ハッチに導かれる。ハッチの入り口には、患者への照射線量を測定するため校正された容量20 mlの自由空気型電離箱 Applied Engineering (C-178) を設置した。ハッチには患者用、医師用、搬入用の3カ所の扉が設置されている。ハッチ内には、最適な診断を行う

ために縦、横、上下の位置合わせ機構を持った患者用椅子、カテーテルを静脈に挿入するための小型X線発生装置、患者用ベット、造影剤注入装置 (NEMOTO KYORINDO M800)、心電図計 (FUKUDA DS5300W)、患者監視用テレビカメラ (SONY XC003) などを設置した。ハッチの壁、床面は散乱X線が外に漏れないようにするため厚さ6 mmの鉛板で囲った。

ハッチは、臨床応用を考慮して、

- ハッチ内部への柱、ボルト、ナットなどの出っ張りを極力少なくする。
 - ハッチ内壁、床の色、照明の明るさなどを臨床検査室と同等にする。
 - 撮影時にハッチ内外で患者と医師の間の会話を行うためのオーディオシステムの導入。
 - ハッチ内へ環境音楽を流す。
- などの工夫を行った。Fig. 5はハッチ内部の様子を示す。図の左側には円形の被曝線量計が設置され、患者用椅子を挟んで右側には撮像系が設置されているのがわかる。

3.5 臨床用インターロックシステム

Fig. 4, Fig. 5のNE1A3ハッチでは、患者への照射を考慮して、以下に示すような通常の放射光実験用ハッチと異なるインターロックシステムを取り入れた。

- 医師がBBSを開閉するための臨床専用コンソールの設置。
- 緊急事態に、医師がハッチの扉を開くだけでBBSが閉じるシステム。
- 表面皮膚線量が医師の設定した1人当たりの上限値を越えたときに自動的にBBSが閉じるシステム。

現在までの臨床応用では、1人当たりの皮膚入射面線量は臨床側により1 Gyまでと設定されてきた。この値は、日常臨床で外来患者にも実施されている頸動脈などの診断を目的とするDigital Subtraction Angiography (DSA) 検査の約半分程度である。



Figure 5. Inside the clinical hutch, NE1A3. An x-ray exposure-dose counter on the left-hand side, a special chair for the patient, an x-ray imaging system (II-TV), an auto-injector for contrast material can be seen.

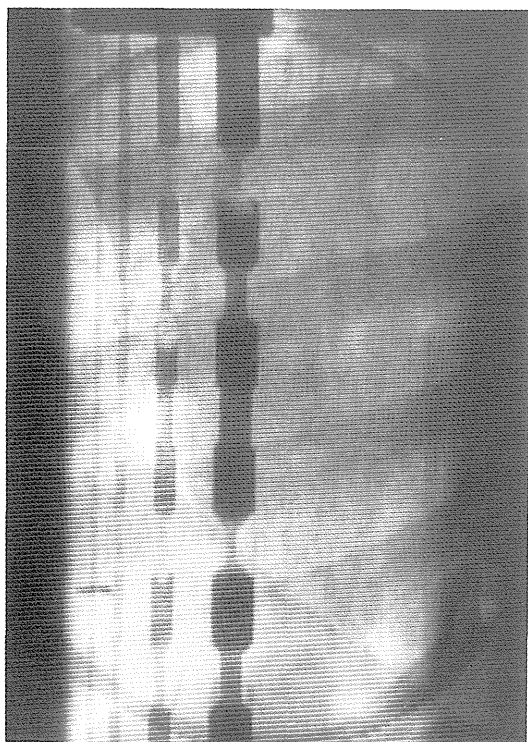


Figure 6. Result of the vessel phantom experiment. This x-ray image was taken at above the K-edge energy of iodine (33.17 keV+160 eV) with a field size of 140 mm in vertical and 75 mm in horizontal.

4. ファントム実験

3に記述したシステムを用いて、MTFチャート、血管ファントム等の撮影を行った。ファントムは、アクリル板に直径1, 2, 5, 10 mmの穴を開け、造影剤を動脈から注入して心臓に至った時を想定して、ヨウ素の重量濃度1から5%の造影剤を封入した。血管ファントムの撮影には、人の体厚を模擬するためビーム軸方向に合計で200 mmの

厚さになるようにアクリル版や骨ファントムを重ねた。撮影したときの加速器の加速エネルギーは5.0 GeV、蓄積電流は28 mAであった。照射は、実際の臨床応用と同じ4ミリ秒/枚の照射時間で行った。

Fig. 6に血管ファントムの画像の一例を示す。縦方向の照射野として130 mm以上が得られ、また、血管も十分に識別できた。MTFチャートの撮影では、2.5から3.0 lp/mmまで識別が可能であった。被写体からの散乱線が撮像系に入るのを少なくするため被写体と撮像系までの距離は500 mmとした。分光結晶の表面を研磨しているためこの距離が大きいと、画像の空間分解能が低下することになるので、もとのII-TV系の解像度を失わないように注意した。

5. まとめ

現在まで、順調に臨床応用が進められており、今後も継続する予定である。

これまでは臨床応用時に臨床専用ハッチを建設し、臨床応用終了後は撤去を行ってきたが、マシンタイム配分に関する融通性が大幅に制限されるなどの課題があった。現在、既存のNE1A2ハッチを臨床用に改造し、臨床応用と物理実験を簡便に切り換える方式を検討している。

今後、臨床応用が重ねられ貴重な臨床的知見が得られる中で、放射光単色X線を用いた撮影システムの臨床的評価が定まっていくと考えている。

謝辞

臨床応用は、1996年には筑波大学と高エネルギー物理学研究所(当時)との間の共同研究として(共同研究者筑波大学: 杉下靖郎, 大塚定徳, 板井悠二, 武田 徹, 多田順一郎, KEK: 安藤正海, 兵藤一行), 1999年には筑波大学と物質構造科学研究所との間の共同研究(共同研究者筑波大学: 山口 巖, 大塚定徳, 板井悠二, 武田 徹, 丸橋 晃, KEK: 安藤正海, 兵藤一行)として実施された。臨床応用システム構築に関してご協力をいただいた総合研究大学院大学 奥康成氏(川崎重工(株)), ATC(株) 古賀秀尊氏, PF-ARステーション担当者とユーザー各位, KEK放射線科学センター, PFインターロックグループ, PF挿入光源グループ, KEK加速器グループ, PF加速器グループ, 東芝メディカル(株), KEK, 筑波大学事務当局の方々に厚く感謝する次第である。

参考文献

- 1) E. Rubenstein, E. B. Hughes, L. E. Campbell, R. Hofstadter, J. T. O. Kirk, T. J. Krolicki, J. P. Stone, K. S. Wilson, H. D. Zeman, W. R. Brody, A. Macovski and A. C. Thompson: SPIE 314, 42 (1981).
- 2) W. Thomlinson, D. Chapman, N. Gmur and N. Lazarz: Nucl. Instrum. and Methods A266, 226 (1988).
- 3) W. Thomlinson, N. Gmur, D. Chapman, R. Garrett, N.

- Lazarz, H. D. Zeman, G. S. Brown, J. Morrison, P. Reiser, V. Padmanabhan, L. Ong, S. Green, J. Giacomoni, H. Goedon and E. Rubenstein: *Rev. Sci. Instrum.* **63**, 625 (1992).
- 4) W.-R. Dix, K. Engelke, W. Graeff, C. Hamm, J. Heuer, B. Kaempf, W. Kupper, M. Lohmann, B. Reime and R. Reumann: *Nucl. Instrum. and Methods* **A314**, 307 (1992).
 - 5) E. N. Dementyev, I. P. Dolbnya, E. I. Zagorodnikov, K. A. Kolesnikov, G. N. Kulipanov, G. Kurylo, A. S. Medvedko, N. A. Mezentsev, V. F. Pindyurin, V. Cheskidov and M. A. Sheromov: *Rev. Sci. Instrum.* **60**, 2264 (1989).
 - 6) H. Moulin, P. Suorti and C. Schulze: *Physica Medica* **9**, 2 (1993).
 - 7) E. Rubenstein, R. Hofstadter, H. D. Zeman, A. C. Thompson, J. N. Otis, G. S. Brown, J. C. Giacomini, H. J. Gordon, R. S. Kernoff, D. C. Harrison and W. Thomlinson: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **83**, 9724 (1987).
 - 8) 例えば *Medical Applications of Synchrotron Radiation*, (edited by M. Ando, and C. Uyama, Springer-Verlag, Tokyo, 1998).
 - 9) M. Akisada, K. Hyodo, M. Ando, A. Maruhashi, K. Konishi, F. Toyofuku, K. Nishimura, S. Hasegawa, A. Suwa and E. Takenaka: *Journal of Cardiology* **16**(3), 527 (1986).
 - 10) M. Akisada, M. Ando, K. Hyodo, S. Hasegawa, K. Konishi, K. Nishimura, A. Maruhashi, F. Toyofuku, A. Suwa and K. Kohra: *Nucl. Instrum. Methods Phys. Research* **A246**, 713 (1987).
 - 11) K. Hyodo, M. Ando, K. Nishimura, M. Kakihana, S. Ohtsuka, Y. Sugishita, M. Akisada, S. Hasegawa, A. Suwa, H. Fukagawa, R. Hosaka, E. Takenaka, F. Toyofuku and K. Konishi: *Italian Physical Society Conference Proceedings* **10**, 63 (1988).
 - 12) Y. Sugishita, K. Hyodo, M. Kakihana, T. Ohtsuka, I. Anno, T. Takeda, M. Akisada and M. Ando: *Italian Physical Society Conference Proceedings* **10**, 147 (1988).
 - 13) A. Suwa, H. Fukagawa, K. Suzuki, S. Hasegawa, M. Ando, K. Hyodo, M. Akisada, K. Nishimura, K. Konishi, F. Toyofuku and E. Takenaka: *Japanese Journal of Applied Physics* **27**, 1989 (1988).
 - 14) H. Fukagawa, C. Noda, Y. Suzuki, S. Hasegawa, M. Ando, K. Hyodo, K. Nishimura, M. Akisada, E. Takenaka, R. Hosaka and F. Toyofuku: *Rev. Sci. Instrum.* **60**(7), 2268 (1989).
 - 15) K. Nishimura, K. Hyodo, R. Hosaka, M. Ando, M. Akisada, S. Hasegawa and E. Takenaka: *Rev. Sci. Instrum.* **60**(7), 2260 (1989).
 - 16) K. Hyodo, K. Nishimura and M. Ando: *Handbook on Synchrotron Radiation* **4**, 58 (edited by S. Ebashi, M. Koch, and E. Rubenstein, Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam, 1991).
 - 17) K. Hyodo, H. Shiwaku, S. Yamamoto, H. Kitamura and M. Ando: *Synchrotron Radiation in the Biosciences* 557 (edited by B. Chance, J. Deisenhofer, S. Ebashi, D. T. Goodhead, J. R. Helliwell, H. E. Huxley, T. Iizuka, J. Kirz, T. Mitsui, E. Rubenstein, N. Sakabe, T. Sasaki, G. Schmahl, H. B. Stuhmann, K. Wuthrich and G. Zaccari, Oxford Univ. Press, Oxford, 1994).
 - 18) K. Hyodo and M. Ando: *Medical Imaging Technology* **13**(4), 411 (1995).
 - 19) S. Ohtsuka, Y. Sugishita, T. Takeda, Y. Itai, K. Hyodo and M. Ando: *Japanese Circulation Journal* **61**, 432 (1997).
 - 20) K. Hyodo, M. Ando, Y. Oku, S. Yamamoto, T. Takeda, Y. Itai, S. Ohtsuka, Y. Sugishita and J. Tada: *Journal of Synchrotron Radiation* **S5**, 1123 (1998).
 - 21) S. Ohtsuka, Y. Sugishita, T. Takeda, Y. Itai, K. Hyodo and M. Ando: *British Journal of Radiology* **72**, 24 (1999).
 - 22) H. Shiwaku, K. Hyodo and M. Ando: *Japanese Journal of Applied Physics* **30**, 2065 (1991).
 - 23) Y. Oku, K. Hyodo, M. Ando and J. Tada: *Journal of Synchrotron Radiation* **S5**, 123 (1998).
 - 24) K. Hyodo, M. Ando, et al.: to be published.