

## 位相コントラストによる血管イメージング

百生 敦<sup>1</sup>, 武田 徹<sup>2</sup>, 板井 悠二<sup>2</sup><sup>1</sup>東京大学大学院工学系研究科\*, <sup>2</sup>筑波大学臨床医学系

## Depiction of Blood Vessels by X-Ray Phase Contrast

Atsushi MOMOSE<sup>1</sup>, Tohoru TAKEDA<sup>2</sup> and Yuji ITAI<sup>2</sup><sup>1</sup>School of Engineering, University of Tokyo\*<sup>2</sup>Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba

Blood vessels in livers of a mouse and a rat were depicted by phase-contrast x-ray imaging with an x-ray interferometer without using contrast agents. X-ray interference patterns were converted to images mapping x-ray phase shift caused by the livers using the technique of phase-shifting x-ray interferometry. The arteries and veins to and from the livers were tied before excision in order to prevent blood from flowing out of the liver. The x-ray phase shift caused by blood was substantially different from that caused by other soft tissues, and consequently trees of blood vessels were revealed in the images. Vessels of diameter smaller than 0.1 mm were detected. This result suggests new possibilities for investigating vascular systems.

## 1. はじめに

硬 X 線の高い透過力は目に見えない物体内部の透視に非常に有効であり、たとえば医用画像診断分野では X 線発見直後からその有効性が注目され、広く利用されている。X 線透視画像におけるコントラストは被写体による吸収の大小によって形成される。従って、当初から骨や異物の観察に利用されたが、血管構造も重元素を含む造影剤の助けをかりて可視化され、重要な診断情報をもたらしている。しかし、ヨウ素系造影剤の注入により、アレルギー反応が引き起こされたりカテーテル挿入時に血管へ物理的ダメージを与えるリスクも伴う。最近、X 線の位相情報を利用した幾つかのイメージング手法（位相コントラスト法）が研究されている。これらは従来の吸収コントラスト法では観察しづらい弱吸収物体の観察を目論むもので、吸収の相互作用断面積に比べて位相シフトのそれが軽元素について約千倍大きいという事実に基づいている<sup>1)</sup>。その中でも、X 線干渉計<sup>2)</sup>を用いる手法は僅かな位相差の検出に有効である<sup>1,3)</sup>。

我々はこれまで、ガンが正常組織と識別でき、且つ、腫瘍内部の構造が描出できることを、X 線干渉計を用いて

示してきた<sup>4)</sup>。位相型 X 線 CT<sup>5)</sup>による動物や人間の組織標本の三次元観察も実現している<sup>6-8)</sup>。我々は、次に血液の屈折率が他の組織のそれと有意に異なることから、血管の無造影観察が可能であるとの予測を立てた<sup>9)</sup>。本研究の目的は、X 線干渉計を用いた高感度位相コントラスト法によって、血管中に重元素を含む造影剤を注入せずとも血液が自然の造影剤のように機能し、その結果血管が観察できることを示すことである。本稿では PF, BL-14B でマウス及びラットの肝臓を用いて行った結果<sup>10)</sup>を報告する。

## 2. 血液による位相シフト

まず、本稿で位相コントラストが指す意味を明らかにしておきたい。X 線の位相シフト  $\Phi$  は

$$\Phi(x, y) = \frac{2\pi}{\lambda} \int \delta(x, y, z) dz \quad (1)$$

で表せる。ここで  $\lambda$  は X 線の波長であり、 $1-\delta$  が屈折率に相当する。即ち屈折率の僅かな違いがその投影として位相シフトに反映される。さらに、 $r_e$  を古典電子半径、 $N_k$

\* 東京大学大学院工学系研究科物理工学専攻 〒113-8656 東京都文京区本郷 7-3-1  
TEL: 03-5841-6855 FAX: 03-5841-8739 E-mail: momose@exp.t.u-tokyo.ac.jp

$Z_k$  および  $f'_k$  を元素  $k$  の原子密度, 原子量および原子散乱因子異常項の実数部として

$$\Phi(x, y) = r_e \lambda \int \sum_k N_k(x, y, z) (Z_k + f'_k) dz \quad (2)$$

と書ける。硬 X 線領域には軽元素の吸収端はなく  $Z_k \gg f'_k$  であるので,  $\Phi$  は  $\sum_k N_k Z_k$ , 即ち電子密度 (近似的に比重) の投影に比例する。

X 線干渉計を用いる場合, 干渉図形  $I$  は一般的に

$$I(x, y) = a(x, y) + b(x, y) \cos \{ \Phi(x, y) + \Delta(x, y) \} \quad (3)$$

と書ける。 $a, b$  は干渉縞の平均の強度と振幅,  $\Delta$  は X 線干渉計の光学的不完全さ (主に干渉計の歪) によって生ずる見かけ上の位相シフトである。我々は  $\Phi$  に関する情報を得たいのであるが, (3)式をみてわかるように, 干渉図形を見るだけでは  $\Phi$  に関する様子はなかなか把握しにくい。そこで, 我々は干渉図形から  $\Phi$  の分布 (位相マップ) の取得を可能としている。技術的な詳細は本誌でも紹介したことがあるので省略するが<sup>11)</sup>, 可変の位相板を参照波に挿入して観察される複数の干渉図形から演算により位相マップが取得できる (縞走査法<sup>12)</sup>)。位相マップにおけるコントラストは試料の構造と直感的に結び付けやすく, 定量的な画像解釈も可能となる。本稿における位相コントラストはこの X 線位相マップ上のコントラストを指す。

さて, 血液によってどれ程のコントラストが発生するであろうか? **Figure 1** の単純なモデルで考察してみる。血液の屈折率を  $1 - \delta_b$  として直径  $d$  の血管が屈折率  $1 - \delta_t$  の組織内にあるとする。このとき屈折率差は  $\delta_t - \delta_b$  であるので位相シフト  $\Phi$  は最大  $2\pi d(\delta_t - \delta_b)/\lambda$  となる。我々の以前の測定によれば, 17.7 keV ( $\lambda = 0.07$  nm) の X 線に対して, 肝臓組織の平均的な  $\delta_t$  は  $3.5 \times 10^{-8}$  であり<sup>13)</sup>, 血液

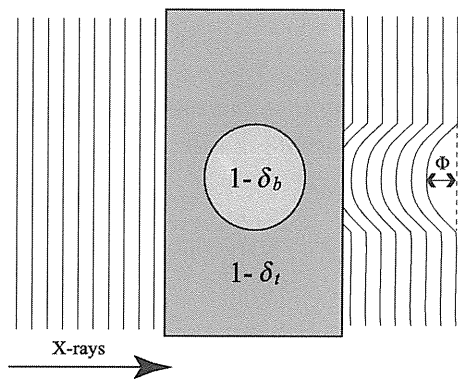


Figure 1. A simple model for estimating x-ray phase shift caused by a blood vessel.

のそれは  $2.8 \times 10^{-8}$  であった<sup>9)</sup>。その差は  $7 \times 10^{-9}$  であり\*,  $2\pi d$  が最大の位相シフトとなる ( $d$  の単位は cm)。たとえば直径  $50 \mu\text{m}$  の血管は  $\pi/100$  の位相差をもたらす, これは縞走査法による位相マップ計測において技術的に十分検出可能な射程に入っている。

### 3. X 線干渉計を用いる利点

X 線領域の位相コントラスト法には **Fig. 2** に示すように

- (a) X 線干渉計を用いる方法
- (b) 結晶角度アナライザを用いる方法<sup>14,15)</sup>
- (c) 微小 X 線源を用いる方法<sup>16-18)</sup>

が研究されている。ここで感度の違いについて触れたい。X 線の位相シフトには屈折が伴うが, これらの手法はどれも屈折をとらえてコントラストを生成していると見ることができる。X 線干渉計を用いる場合, 屈折の大きさに応じて参照波との角度が変わって干渉縞の間隔が決まるが, 干渉縞間隔と屈折の大きさは反比例の関係にある。即ち, 位相シフト勾配が緩やかであるほど干渉縞の間隔が広がり検出しやすいのである。たとえば, 波長  $0.1$  nm の X 線を用いる場合,  $0.1 \mu\text{rad}$  の屈折があるときは間隔  $1$  mm の干渉縞が発生して容易に検出できる。ただし, 逆に急激な位相シフト変化がある部位に対しては発生する干渉縞間隔が狭くなりすぎ, 解像できなくなる場合がある。一方, 他の手法は明らかに屈折が大きい程強いコントラストを発生させる。この様子を  $\Phi$  の形状に対する各手法の感度領域として **Fig. 3** に模式的に示した。本研究は軟組織中の血管の観察を狙うものであるが, 位相シフト勾配が比較的緩やかな部位であると考えられ, X 線干渉計を用いた観察が有効となる。

## 4. 実験方法

### 4.1 X 線干渉計と実験配置

X 線干渉計はシリコン結晶によるラウエケースの回折を利用したビームスプリッタを組み合わせて構成されるが, 安定に動作させるために全体が 1 個の結晶塊から一体で削り出される。本研究では比較的大きな被写体を用いるので, **Fig. 4(a)** に示す大型の X 線干渉計<sup>19)</sup>を用いた。マッハ・ツェンダー型の干渉光学系が形成され, 生成される干渉ビームの光路長は  $267$  mm であり, 最大視野は  $25$  mm  $\times$   $20$  mm である。

実験は PF の BL-14B で  $17.7$  keV の X 線を用いて行った。ここでは垂直ウィグラーからの放射光が使え, 本実験にたいへん都合がよい。この放射光は上下方向に扇状のビームとなっており, 一枚の非対称カット結晶を用いて水平方向に反射させるだけで大面積のビームが得られる。一

\*  $7 \times 10^{-9}$  は  $9 \text{ mg/cm}^3$  の密度差に相当する。

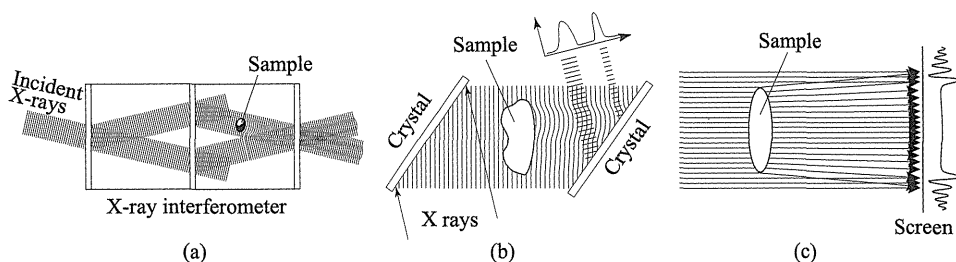


Figure 2. Phase-contrast methods in the hard X-rays region studied using (a) an X-ray interferometer, (b) an analyzer crystal, and (c) a point-like X-ray source.

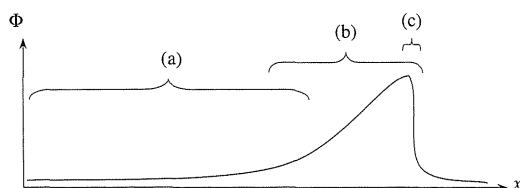
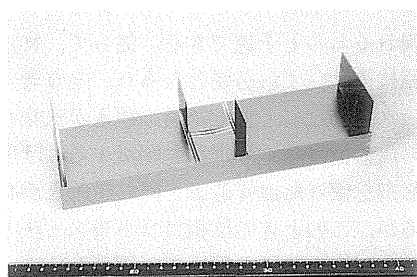
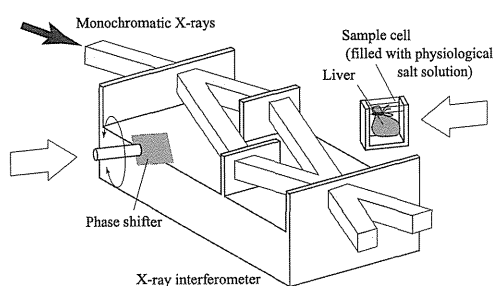


Figure 3. Regions sensitive with the phase-contrast methods using (a) an X-ray interferometer, (b) an analyzer crystal, and (c) a point-like X-ray source.



(a)



(b)

Figure 4. (a) A photograph of an x-ray interferometer used in this experiment. (b) The experimental setup using the x-ray interferometer.

方、安定性を考えると干渉光学系を水平面内で構成するのが好ましいが、この場合、非対称カット結晶とX線干渉計の光学的配置のマッチングが良くなり、結果として安定性に優れ、操作性の高い、さらにX線の強度ロスが少な

い実験系を組み上げることができる。

Figure 4(b)に示すように、試料は生理食塩水で満たしたアクリル製の容器に入れられて干渉計の一方のビームパス上に移動され、他方には縞走査法を適用するための回転位相板が配置される。X線干渉図形の検出にはX線用サチコン管<sup>20)</sup>を用いた。画素サイズを $18\mu\text{m} \times 12\mu\text{m}$ として撮像し、 $14\text{mm} \times 9.2\text{mm}$ の視野を検出した(X線干渉計自体は $25\text{mm} \times 15\text{mm}$ の干渉図形を生成していた)。なお、試料に照射されるX線強度は約 $3 \times 10^6$  photons/mm<sup>2</sup>/sであり、一枚の位相マップを5枚の干渉図形から計算し、合計のX線照射時間は18秒であった。

#### 4.2 試料

位相コントラストによる血管観察の有効性を調べるために、マウス及びラットの肝臓を準備した。肝臓は観察直前に摘出したが、予め肝臓へ通じる血管を縛り、血管中の血液が流れないようにした。

#### 4.3 画像処理

本研究における観察対象は血管であるが、実際に得られる位相マップには肝臓の外形によるコントラストが血管のコントラストに重なってくる。そこで、血管によるコントラストを見易くするために外形によるコントラストを以下の手順で除去した。

まず、外形によるコントラスト勾配は血管によるものに比べて十分緩やかであることを前提として、適度なスムージング処理により、血管によるコントラストのみが除去できるとした。即ち、スムージング前後の画像の差分に、血管のコントラストが現れると考えられる。次節で示すFig. 5はこのようにして得られたものである。この処理により肝臓の輪郭部分及び太い血管の輪郭に若干アーチファクトが発生しているが、概ね問題ない。

#### 5. 実験結果

Figure 5(a)にマウスの肝臓、Figure 5(b)にラットの肝臓で得られた画像を示す。血液中には何ら造影物質は注入されていないが、いずれの画像にも血管網がよく捉えられ

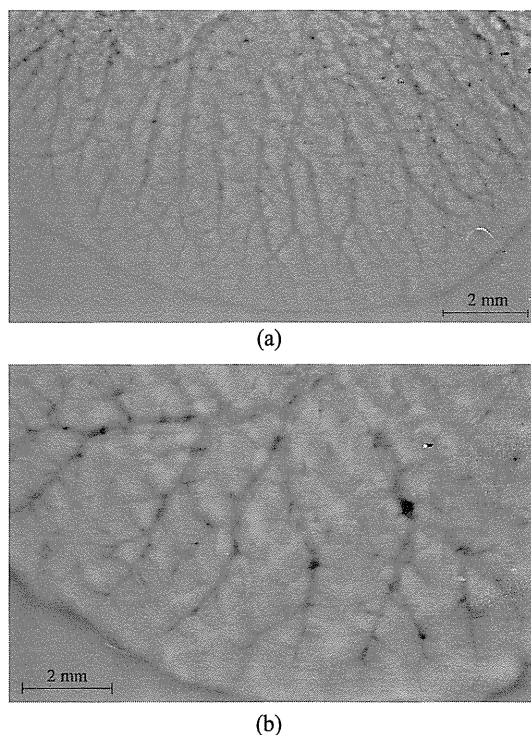


Figure 5. An image obtained with 17.7-keV X-rays revealing blood vessels in livers of a mouse (a) and a rat (b). Vessels about 50  $\mu\text{m}$  in diameter are revealed.

ている。なお、画像では黒→白が位相シフト小→大に対応している。上で、血液や肝臓組織の $\delta$ の値から、位相決定精度と検出可能な血管の太さの関係を議論したが、見積り通りにこれらの画像上では実際に約50  $\mu\text{m}$ の血管が描出できており、X線干渉計を用いた位相コントラスト法の高い感度を実証されている。

## 6. 今後の課題

血液による位相コントラスト生成は摘出組織による実験では証明できた。次の段階としては、生きた被写体においてそれを確かめることが応用上重要である。そのためには撮像装置の大型化が必要であり、現在、大型X線干渉計の開発が二つの方式で進められている。まず、母材となるシリコン単結晶インゴットの大きさが許す限り、一体型の構造のまま大きく削り出す方式である。Figure 4(a)の干渉計もその流れの中で作製したものであり、おそらく世界最大のものである。しかし、シリコン単結晶インゴットの大きさを超えるものとなると、別の方式を考えざるを得ない。実際、一体型では3 cm角を超える視野の生成は難しいと予想している。そこで、Beckerらが報告した二つの結晶ブロックから構成する方式<sup>21)</sup>を採用した分離型X線干渉計の開発も進められている。そもそも、一体型X線干渉計は機械的調整機構が不要であることが干渉計として機能させやすくするための工夫であったのであるが、敢え

てこれを放棄するのであるから、オングストロームオーダーの機械的安定性を有する結晶配置用ステージを開発する必要性がでてくる。振動や温度変化による影響のため、放射光施設で動作させられるかが危惧されたが、PFのBL-14Bにおいて現在まで15 mm $\times$ 25 mmの干渉図形が生成されている<sup>22)</sup>。さらに、30 mm $\times$ 30 mm以上の干渉図形を生成する分離型X線干渉計が開発段階にある。

また、干渉計の大型化に伴い厚い被写体の観察に対応せねばならないので、より高エネルギーのX線を使用できるようにしてはならない。(2)式からわかるように、位相シフトは波長に比例する。従って、高エネルギーX線を使用することは感度低下につながるが、同時に被写体に対する吸収線量の軽減効果もある。その結果、感度一定の条件で、吸収線量を最低とする最適X線エネルギーが被写体の厚さの関数として見積もることができる。たとえば5 cm厚の被写体の場合、25 keVから30 keVが適していると見積っている<sup>23)</sup>。上記の大型X線干渉計の設計においてはこの領域で使用できることが考慮されている。

ここで、上記の装置的課題が克服できたとき、血液によるコントラストに画像診断上のような意義が求められるかを考察する。血管は体全体に分布しているため、血液がコントラストを生成するとしても、非常に多くの構造が重なって現れるものと予想できる。従って、特定の血管の選択的観察技術はいずれ必要となろう。そう考えると、位相コントラスト法といえども物質の注入が意味を持つ。即ち、物質の注入前後の差分画像を利用するわけである。これでは造影剤を使った血管造影と同じ手続きが必要ということになるが、このときの位相コントラスト法のメリットは重元素を含む注入物質を用いる必要がないということである<sup>24)</sup>。X線の位相をシフトさせる物質を選びさえすればよい。従って、広い選択肢から物質が選べることになり、たとえば、生理食塩水を注入しても位相コントラストを変調できる。もし、特定の病巣に集中する性質のある薬品で、それがX線の位相も変調すれば、ある種の機能情報を可視化することも可能かもしれない。血液による位相コントラストでは循環器系が主たる観察対象となろうが、悪性腫瘍への新生血管を捕らえることができれば、ガン診断への手がかりにもなり得る。位相コントラスト法に適したコントラスト強調物質の探索・開発も応用を考える上で重要となろう。

## 7. おわりに

X線透視画像において血液によるコントラスト生成がX線干渉計を用いた位相コントラスト法によって可能であることを、摘出組織を用いて示した。本研究は位相コントラストX線撮像法のあらたなポテンシャルを示したといえよう。上で触れたように、チャレンジングな技術課題の克服が前提であるが、基礎医学分野や医用画像診断において従来のX線イメージングの常識では考えられなかつ

た新しい展開を目指したい。

### 謝辞

本成果は科学技術庁振興調整費による「X線位相情報による画像形成とその医療応用に関する研究」において得られたものである。また、放射光を用いた実験はPFの課題97G-164のもとで行われた。

### 参考文献

- 1) A. Momose and J. Fukuda: *Med. Phys.* **22**, 375 (1995).
- 2) U. Bonse and M. Hart: *Appl. Phys. Lett.* **6**, 155 (1965).
- 3) M. Ando and S. Hosoya: in *Proc. 6th International Conference of X-ray Optics and Microanalysis*, (Univ. Tokyo Press, Tokyo, 1972) p. 63.
- 4) T. Takeda, A. Momose, Y. Itai, J. Wu and K. Hirano: *Acad. Radiol.* **2**, 799 (1997).
- 5) A. Momose: *Nucl. Instrum. Methods* **A352**, 622 (1995).
- 6) A. Momose, T. Takeda, Y. Itai and K. Hirano: *Nature Medicine* **2**, 473 (1996).
- 7) A. Momose, T. Takeda, Y. Itai and K. Hirano: in *X-ray Microscopy and Spectromicroscopy*, edited by J. Thieme et al. (Springer-Verlag, Berlin, 1998) p. II-207.
- 8) A. Momose, T. Takeda, Y. Itai and K. Hirano: *SPIE Proc.* **Vol. 3659**, 365 (1999).
- 9) A. Momose, T. Takeda and Y. Itai: *Acad. Radiol.* **2**, 883 (1995).
- 10) A. Momose, T. Takeda and Y. Itai: *Radiology* **217**, 593 (2000).
- 11) 百生 敦: *放射光* **10**, 273 (1997).
- 12) 武田光夫: *光学* **13**, 55 (1984).
- 13) J. Davis, D. Gao, T. E. Gureyev, A. W. Stevenson and S. W. Wilkins: *Nature* **373**, 595 (1995).
- 14) D. Chapman, W. Thomlinson, R. E. Johnson, D. Washburn, E. Pisano, N. Gmür, Z. Zhong, R. Menk, F. Arfelli and D. Sayers: *Phys. Med. Bio.* **42**, 2015 (1997).
- 15) A. Snigirev, I. Snigireva, V. Kohn, S. Kuznetsov and I. Schelokov: *Rev. Sci. Instrum.* **66**, 5486 (1995).
- 16) S. W. Wilkins, T. E. Gureyev, D. Gao, A. Pogany and A. W. Stevenson: *Nature* **384**, 335 (1996).
- 17) N. Yagi, Y. Suzuki, K. Umetani, Y. Kohmura and K. Yamasaki: *Med. Phys.* **26**, 2190 (1999).
- 18) A. Momose, T. Takeda, Y. Itai and K. Hirano: *SPIE Proc.* **Vol. 2708**, 674 (1996).
- 19) T. Takeda, A. Momose, Q. Yu, J. Wu, K. Hirano and Y. Itai: *J. Synchrotron Rad.* **7**, 298 (2000).
- 20) Y. Suzuki, K. Hayakawa, K. Usami, T. Hirano, T. Endoh and Y. Okamura: *Rev. Sci. Instrum.* **60**, 2299 (1989).
- 21) P. Becker and U. Bonse: *J. Appl. Cryst.* **7**, 593 (1974).
- 22) A. Yoneyama, A. Momose, E. Seya, K. Hirano, T. Takeda and Y. Itai: *Rev. Sci. Instrum.* **70**, 4582 (1999).
- 23) A. Momose, T. Takeda and Y. Itai: *SPIE Proc.* **Vol. 3149**, 120 (1997).
- 24) A. Momose, T. Takeda, Y. Itai, A. Yoneyama and K. Hirano: in *Medical Applications of Synchrotron Radiation* edited by M. Ando and C. Uyama (Springer-Verlag, Tokyo, 1998) p. 54.