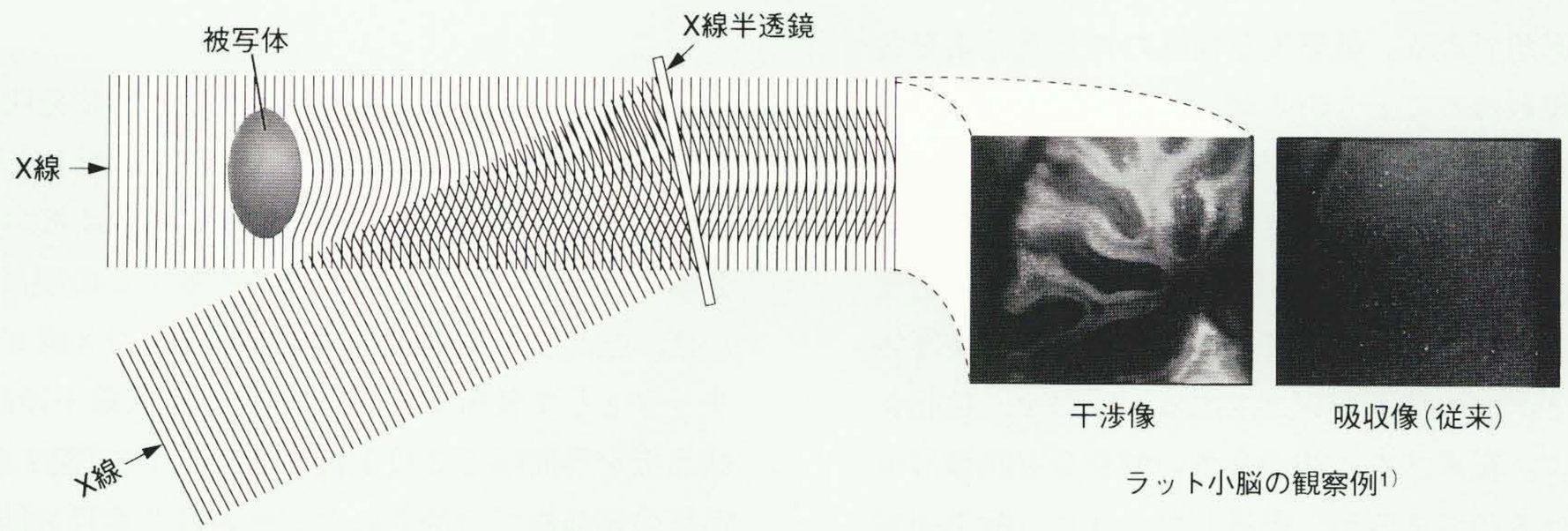
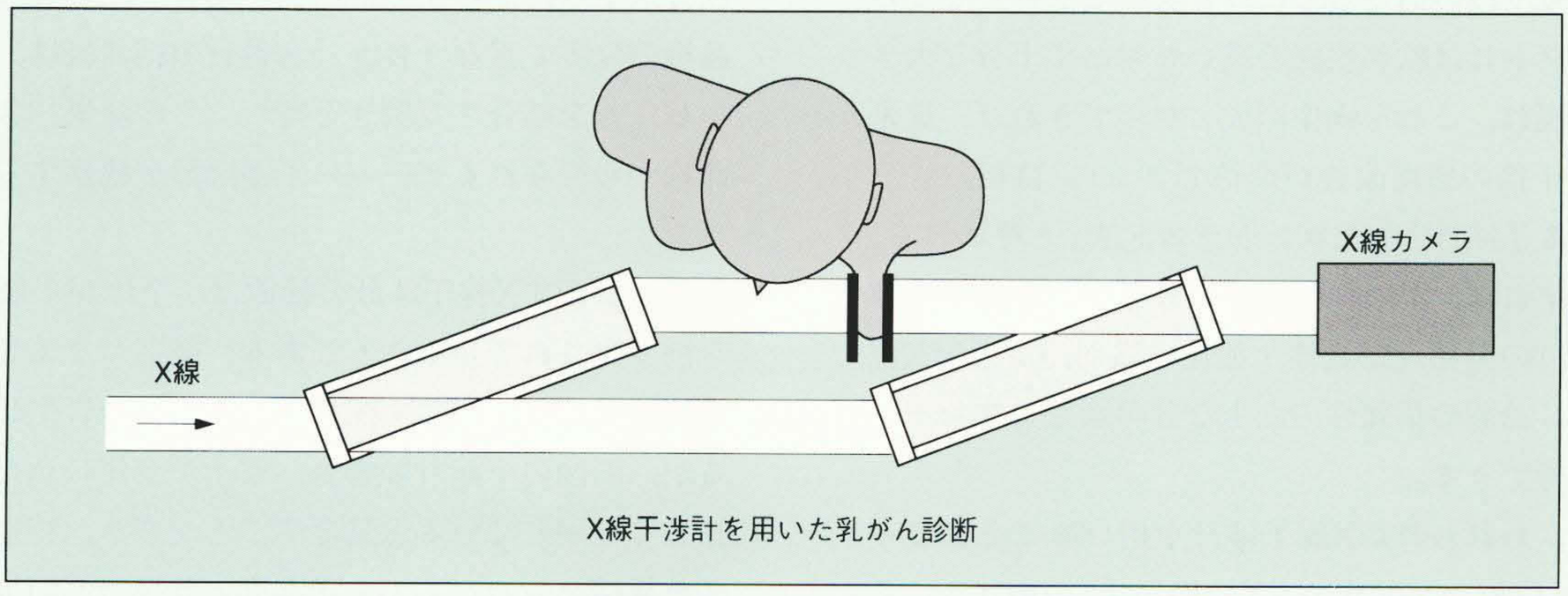
X線位相計測による生体イメージング
——がん診断への応用に向けて——

Biological Imaging Based on X-Ray Phase Measurement
Toward Applications to Cancer Diagnoses

百生 敦 *Atsushi Momose*
武田 徹 *Tôru Takeda*
板井悠二 *Yûji Itai*



ラット小脳の観察例[1)]



X線干渉計を用いた乳がん診断

位相コントラストX線イメージングの原理と期待される応用例

2本のX線を重ね合わせることにより，干渉図形が発生する。これにより，従来法では確認できない組織構造が描出できる(上段)。この原理を用いて，高感度な乳がん診断装置の開発を目指している。

X線は目に見えない物体中を透視するためにはきわめて有効な光線であり，医用画像分野を筆頭に広く利用され続けている。しかし，画像診断上重要とされる早期がんの発見には，X線画像は必ずしも十分な効力を発揮しているとは言えない。これは，通常，X線画像がX線の影絵として形成され，X線吸収能の違いが小さい軟部組織の構造をうまく区別できないからである。

日立製作所は，筑波大学と共同で，X線の位相情報から画像を形成するための基礎研究を進めている。この研究は，X線の吸収量ではなく，X線の波の伝搬速度を画像化するもので，これにより，従来法の約千倍の感度改善が見込まれる。したがって，X線被ばくの問題についても，より安全な装置化が期待される。高い空間分解能で撮像が可能であるというX線の特徴もあわせて，その可能性に大きな期待を寄せている。

1 はじめに

現在，臨床で利用されているX線画像は，被写体による吸収の大小によってコントラストを形成している。X線を吸収する能力は，重い元素ほど高くなる。逆に，軽元素はX線をあまり吸収しない。したがって，水素や炭素，窒素，酸素などが主な構成元素である生体軟部組織はX線に対して比較的透明で，画像のコントラストもつきにくいという問題がある。実際には，病変は軟部組織に現れる場合がほとんどであり，X線画像の高感度化はせつに望まれる課題である。低感度を補うために重元素を含む造影剤が使われることもあるが，診断上要求されるすべてのケースで適当な造影剤が存在するわけではない。

この問題を根本的に解決する方策として，X線を波としてとらえ，被写体中をX線の波が伝搬するときの速度を画像化する方法が注目されている。波(X線)が被写体を透過すると，波の位置がシフトする。これを「位相シフト」と呼ぶ。従来法では波の高さの減衰分を画像形成に利用しているのであるが，前述したように，軟部組織の違いによって波の高さはそれほど変化しない。ところが，位相シフトには軟部組織の違いに対して十分な大きさの違いが現れ，これを画像形成に利用できれば，従来法よりも約千倍の感度改善が期待できる[1]。位相シフトを画像化する手法は「位相コントラスト法」と呼ばれる。これを実現すれば，医用画像診断の分野で，(1)微小な腫瘍(しゅよう)の発見，(2)良性・悪性の識別，(3)照射X線量の軽減，(4)診断の信頼性の向上などの新たなブレークスルーが期待できる。

ここでは，われわれがX線干渉計を用いることによって実現した「位相コントラストX線撮像法」の現状と，その将来展望について述べる。

2 X線の位相計測

2.1 X線干渉計

X線が発見されてすでに1世紀が過ぎているが，X線位相計測はあまり試みられなかった。可視光領域では干渉計を用いて位相シフトが計測されており，同じようにX線領域でも，X線干渉計を利用すれば位相シフトが計測できる。しかし，X線の波長は可視光のそれよりも3けた以上短く，それゆえにX線干渉計の構築にはきわめて高い精度が要求されることになる。したがって，X線位相計測では，X線干渉計が一つのキーテクノロジーとなる。

結晶による回折を利用した，比較的容易に機能させることができるX線干渉計は，30年以上前に発明されている[2]。結晶板表面に垂直な結晶格子面に対して回折条件を満たすように入射してきたX線は，結晶板の裏面から2本のビームに分離されて出てくる。この現象を利用すれば，結晶板をX線ハーフミラーまたはX線ビームスプリッタとして使用することができる。X線干渉計は，この結晶板を等間隔で3枚配置して構築する(**図1**参照)。1番目の結晶板で分割されたビームは2番目の結晶板で再び分割され，そのうち，内側へ進むビームが3番目の結晶板の位置で重なり合う。3番目の結晶板は，この二つのビームを結合する働きを持つ。その結果，3番目の結晶板から得られるビームに干渉図形を観察することができる。

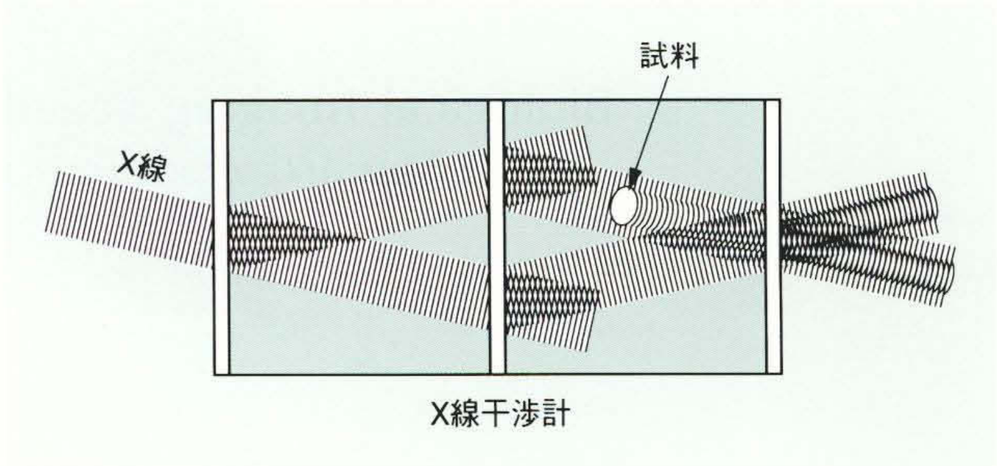


図1 X線干渉計と生成されるX線ビーム
シリコン単結晶から削り出されたX線干渉計では，回折を利用してビームパスを形成する。

図1に示すX線干渉計の特徴は，全体が1個の結晶から削り出されていることである。結晶によるX線の回折は，原子が規則正しく配列しているために生じるのであるが，同図の干渉計の場合，原子が全体にわたって規則正しく配列していると見なすことができ，特別な機械的調整機構を設けなくても干渉計の各場所で回折が同時に生じ，機能する。観察したい被写体は，結晶板の間の一方のX線に当たるように配置する。他方は「参照ビーム」と呼び，参照ビームの位相からのずれに対応して干渉図形が発生する。

2.2 干渉図形の観察

この干渉計を用いた位相コントラスト法の有用性も示唆され[2),3)]，実際に生体軟部組織に対して高い感度が得られることも実験的に確かめられた[1)]。防衛医科大学校の福田教授の協力を得て観察したラットの小脳スライス(1mm厚)の画像を43ページの図の右上に引用した。白質と灰白質〔顆(か)粒層と分子層〕に対応するコントラストが得られている。比較のために示した同じ試料のX線透過像では，小脳の層構造は描出できていない。これ

により，位相コントラスト法の高い感度がわかる。

このラット小脳の干渉図形はX線フィルムに記録したものであるが，より定量的な撮像を可能とする次のステップが求められる。それが，以下に述べる「X線位相計測技術」である。

ここで，X線位相計測とは，X線画像センサを用いて干渉図形を定量的に取得し，それをコンピュータで処理して位相シフト分布像に変換することに相当する。この技術によってさまざまな画像処理が可能となり，後で述べるように，三次元観察も可能となった。

2.3 X線位相計測

干渉図形とは，いわば地形図で見る等高線のようなものであり，位相計測は，等高線から地形そのものを決定することに相当する。そのプロセスを模式図で**図2**に示す。同図の上段左端に示した干渉図形を例にする。干渉図形から位相シフト分布が凸になっているのか凹になっているのか，それとも両方が入り交じっているのかは，通常，判定できない。等高線だけからは山地と盆地の区別がつかないのと同じである。位相計測技術とは，このような根本的な問題を解く技術であると考える。

日立製作所は，参照ビームの位相を適当な位相板を用いて変化させ，複数の干渉図形を計測して位相シフト分布像を決定する方式を用いている。**図2**上段の残りの4枚の干渉図形は，参照ビームの位相を変化させて，その際に干渉じまが変化するところを示したものである。この干渉じまの動きを解析すれば，位相シフト分布が不確定性なく決定できる。同図上段の一連の干渉図形5枚に所定の演算を施すことにより，同図下段に示す位相シフト分布像を再生することができる[4]。これは，いったんくぼんで中央が盛り上がった例である。X線位相計測は，参照ビームの位相を変化させるために，可変の位相板を配置したX線干渉計を用いて可能となる。

図2　干渉図形から位相シフトを決定する様子
条件を変えて取得した複数の干渉図形(上段)から位相型X線CTに必須の位相シフト分布像(下段)を決定する。

次章で述べる「位相型X線CT(Computed Tomography)」は，この位相計測技術によって得られる画像に基づいて，被写体内部の三次元構造を計算機を用いて再構成する技術であり，日立製作所が提案し，世界で初めて実現したものである[5]。

3 位相型X線CT

3.1 原　理

X線CTは，複数のX線透過像から被写体の断面を非破壊的に再構成する技術である。この技術は画期的な撮像手法として医用画像分野を中心に急速に普及し，より高度化のための研究が現在も推進されている。ただし，コントラスト形成機構はX線の吸収に依存しており，前述した生体軟部組織に対する感度不足の問題は解決されていない。位相型X線CTは，位相コントラスト法をX線CTに利用することを目指したものであり，きわめて感度が高く，生体軟部組織の観察を可能とする新しいX線CT技術である。

従来のX線CTは，X線の透過像(正確にはその対数)を処理するもので，最終的にX線吸収係数の分布を示す画像を再生する。これは，X線の透過像がX線吸収係数の投影像であることに関連している。位相型X線CTの場合は，X線の位相シフト分布像を処理する。位相シフト分布像は，屈折率が投影像に対応するので，従来のX線CTと同じ処理を施すことにより，屈折率の分布を示す断層像を再生することができる。この関係を**表1**に示す。物質の種類によって吸収と屈折の効果は異なるが，生体軟部組織では，屈折の効果が吸収の効果よりも約1千倍大きいことがわかっている。すなわち，位相型X線CTの軟部組織に対する撮像感度は，X線吸収に依存した従来のX線CTのそれよりも約千倍高いと言える。

表1　CTにおける入力データと再生画像の関係
従来型と位相型は，それぞれ吸収量と位相シフト量を入力データとして必要とする。再生される画像は吸収率と屈折率の分布を示す。

型＼項目	入力データ	再生像
従来型	吸収量	吸収率分布
位相型	位相シフト量	屈折率分布

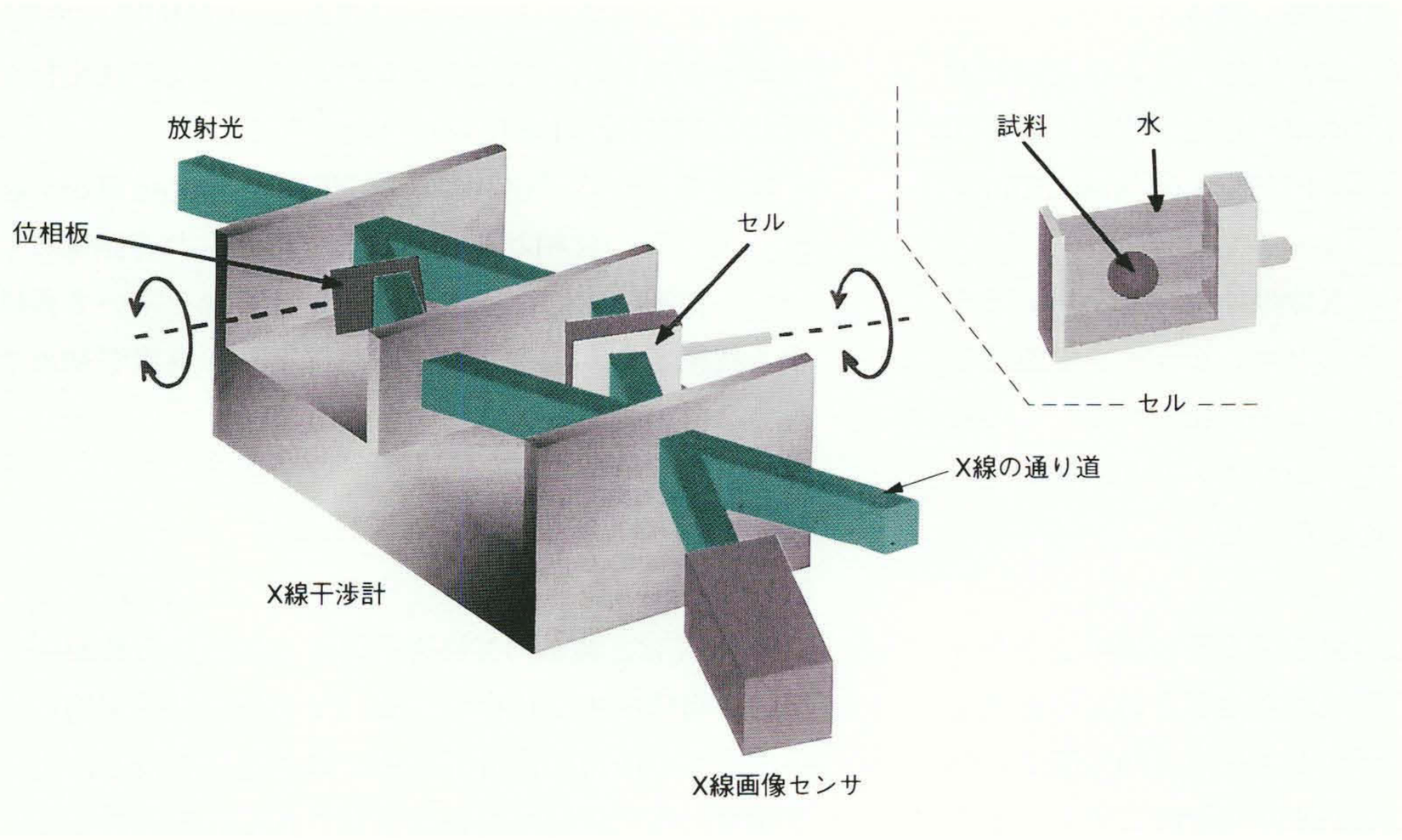


図3 位相型X線CTの実験配置
X線干渉計によって形成させる2本のX線ビーム(X線の通り道を緑色で表示)の一方に試料を配置し，他方に位相板を配置する。X線源にはシンクロトロン放射光を使用する。

3.2 装置構成

位相型X線CTの実験配置の概略を**図3**に示す。ぬれた状態の生体試料を観察するために，試料は水を満たしたセルの中に配置する。また，CTスキャンを行うために，試料を回転することができるようにしている。干渉図形の取得には，X線画像検出用の撮像管を使用した。前述のX線位相計測を可能とするために，位相板を反対側に配置している。この装置を高エネルギー加速器研究機構の物質構造科学研究所に持ち込み，シンクロトロン放射光を用いて実験した。

3.3 観察結果

位相型X線CTによる生体軟部組織の観察例について以下に述べる。まず，がん化したウサギの肝臓の一部を観察した例を**図4**に示す[6]。

この観察の目的は，位相型X線CTによってがんが識別できるかどうかを調べることであった。**図4**(a)に示すように，確かに腫瘍(中央から左)が正常肝組織(右)に比べて暗いコントラストで区別できていることがわかった。実験前には予測していなかったが，さらに腫瘍の内部構造も描出されることがわかった。同図(c)は実験後に作製した組織標本の写真である。これと位相型X線CT像〔同図(a)〕との比較から，腫瘍内に見られる構造が，壊(え)死した組織(島状の明るいコントラストの領域)や繊維組織(腫瘍の周辺部に見られる筋状の構造)であることがわかった。なお，一度のスキャンで複数の断層像が再生でき，それらを重ね合わせることによって三次元画像を構成することができる。内部が見えるように一部を省略して表示したものを同図(b)に示す。

人間の病理標本も数多く観察している[7]。数例を**図5**に示す。同図(a)は肝硬変に肝がんが併発した組織の画像であり，上部が腫瘍である。同図(b)は大腸がんが転移した肝臓で，腫瘍内部の構造を見たものである。**図4**の場合と同じように，腫瘍内の壊死した組織が明るいコントラストで現れている。**図5**(c)は普通の肝組織の画像である。ただし，ところどころに見られる暗いコントラストは脂肪によるものであり，この例は健康な組織ではなく，

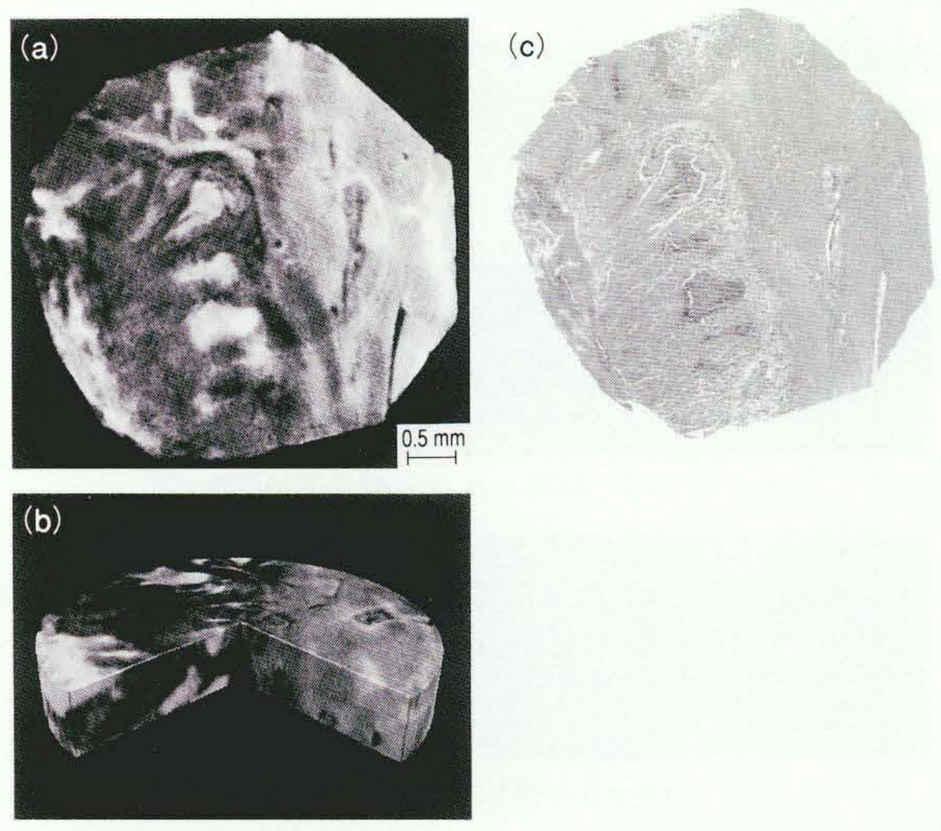


図4 がん化したウサギの肝臓組織の観察例
位相型X線CT像を(a)に，三次元表示(内部が見えるように一部を省略)を(b)に，実験後に作製した切片標本の写真を(c)にそれぞれ示す。

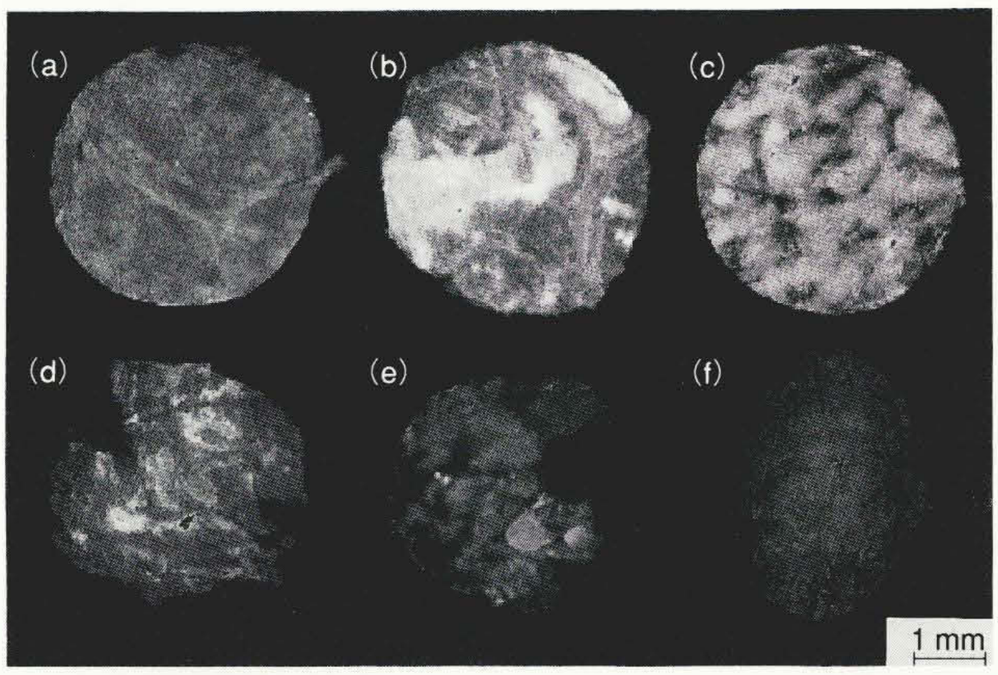


図5　位相型X線CTで観察した人間の病理標本
肝硬変に併発した肝がん(上部)(a), 大腸がん転移で発生した腫瘍内部の構造(b), 普通の肝組織(ただし, 脂肪組織が暗いコントラストで見られ, 脂肪肝と言える。)(c), 乳がんによる腫瘍内部(d), 乳房で生じた良性腫瘍〔繊維腺腫(せんしゅ)〕の内部(e), 正常乳房組織(f)をそれぞれ示す。

脂肪肝と言える。(d)から(f)は, 乳房組織の画像である。(d)は乳がん, (e)は良性腫瘍(繊維腺腫), (f)は比較のために観察した正常な組織像である。それぞれ特徴的なコントラストが見られ, この位相コントラスト法による悪性腫瘍と良性腫瘍の識別の可能性も期待される。より正確な議論を進めるためには, 今後さらに多くの観察例を蓄積することが必要となる。

4　今後の展望

実験レベルでは, 位相コントラストX線イメージングの高い感度は十分に明らかとなった。しかし, X線の位相計測に基づくイメージング技術を実際に応用技術に高めるには, まだ多くの課題がある。生体軟部組織に高い感度が期待できるため, 医用画像診断装置への展開が最も魅力的であると考えられるが, その場合でも, (1) 観察できる被写体の大きさ, (2) 撮像時間, (3) X線源などが問題となる。

まず, (1) の観察が可能な被写体の大きさは, X線干渉計の大きさに制限されている。現在の実験機では, 5 mm角ほどの組織切片が観察できる程度である。生きた被写体(の一部)を実際に観察するには, より大きなX線干渉計が必要となる。ただし, 現在入手できるシリコンインゴットの大きさでは, 作製できる「一体型X線干渉計」の大きさには限界がある。そこで, 日立製作所は, 「分離型X線干渉計」の開発に着手した[8]。分離型X線干渉計の構成を**図6**に示す。

この分離型干渉計は, 基本的に一体型X線干渉計と機能は同じであるが, 二つの結晶ブロックから成るものであり, 被写体の大きさに合わせて結晶ブロック間の間隔を決めればよい。ただし, これは**図1**に示すX線干渉計の「一体である」という利点を捨てることになり, 新たに結晶ブロックを適正に配置, 保持する機構が必要となる。波長0.1 nm以下のX線を干渉させるためには, 結晶ブロックの相対位置を, ある調整軸方向については, 0.1 nm以下の安定性で保持する必要がある。したがって, 振動や温度変化の影響をいかに軽減するかが問題となる。実験レベルでは, このような分離型X線干渉計で, 現在2 cm角ほどの観察視野が形成できるようになっている。

次に, (2) の撮像時間では, 位相型X線CTの場合, 数時間を要している。これは, 画素サイズ12 μmという撮像条件と, X線干渉計を用いているゆえの狭いX線のエネルギーバンド幅(すなわちX線強度不足)が影響しているからである。画素サイズを大きくすれば大幅な時間短縮が可能であるが, 臨床への応用を想定すると, 位相型X線CTではなく, 位相計測の段階で使える方式を検討すべきであると考える。例えば, 分離型X線干渉計で10 cm角を超える観察領域を確保できれば, 位相コントラストによる乳がん診断装置への応用が可能と思われる(43ページの図参照)。この装置では被写体を回転する必要がないため, 1秒ほどで撮像が可能であると見込んでいる。

最後の(3) X線源も, 実用をねらううえで重要である。実験機では, X線源にシンクロトロン放射光を用いている。これは指向性の高い高強度X線が得られるからであり, 狭いエネルギー幅の単色X線を用いるX線干渉計の光学系では, 非常に望ましいX線源だからである。ただし, シンクロトロン放射光源は巨大な装置なので, 将来, シンクロトロン放射光源の小型化か, それ以外のX線源が使えるようになることが期待される。しかし, 当面はシンクロトロン放射光を用いて研究が進められることになるものと考える。

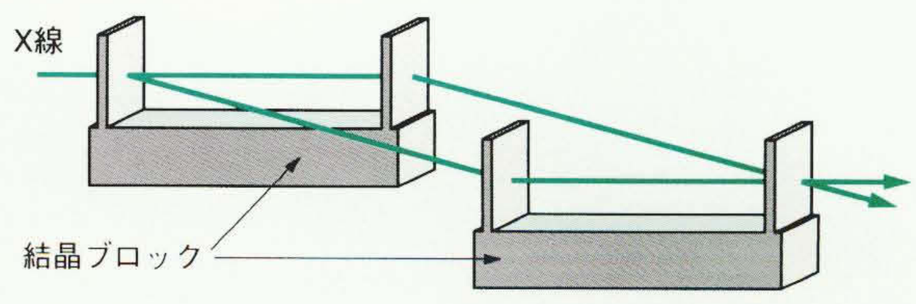


図6　分離型X線干渉計の構成
X線干渉計を二つの結晶ブロックで構成し, 大きい被写体に対応する。

5 おわりに

ここでは，X線干渉計を用いた「位相コントラストX線撮像法」について述べた。

X線の位相はきわめて多くの情報を担っているにもかかわらず，これまであまり利用されなかった。X線撮像技術の分野では，位相情報を活用することにより，約3けたの感度向上が可能である。ただし，そのためにはX線干渉計が必要であり，現状ではどのようなX線撮像法も位相コントラスト法に転換できるという状況ではない。日立製作所は，主として乳がん診断装置に対象を絞って実用化研究を展開し，今後も技術を成熟させて，事業化への見通しをより明確にしていく考えである。

参考文献

1) A. Momose, et al.：Phase-Contrast Radiographs of Nonstained Rat Cerebellar Specimen, Medical Physics, 22, 375-380(1995)
2) U. Bonse, et al.：An X-Ray Interferometer, Applied Physics Letters, 6, 155-156(1965)
3) M. Ando, et al.：Proceedings of 6th International Conference on X-Ray Optics and Microanalysis, Edited by G. Shinoda, et al. (Univ. Tokyo Press 1972), pp. 63-68
4) 武田：サブフリンジ干渉計測基礎論，光学，13，55～65(1984)
5) A. Momose：Demonstration of Phase-Contrast X-Ray Computed Tomography Using an X-Ray Interferometer, Nuclear Instruments and Method in Physics Research, A352, 622-628(1995)
6) A. Momose, et al.：Phase-Contrast X-Ray Computed Tomography for Observing Biological Soft Tissues, Nature Medicine, 2, 473-475(1996)
7) A. Momose, et al.：X-Ray Microscopy and Spectromicroscopy, Edited by J. Thieme, et al., Springer-Verlag, Berlin(1998)CD-ROM
8) A. Momose, et al.：Operation of Two-Crystal X-Ray Interferometer at the Photon Factory, Journal of Synchrotron Radiation, 4, 311-312(1997)

執筆者紹介

百生　敦
1987年日立製作所入社，基礎研究所 402研究グループ 所属
現在，放射光利用技術の研究に従事
工学博士
日本物理学会会員，日本放射光学会会員，日本医学放射線物理学会会員
E-mail：momose@harl.hitachi.co.jp

武田　徹
筑波大学 臨床医学系 講師
現在，放射光の医学利用研究に従事
医学博士
日本医学放射線学会会員，日本核医学会会員，日本医用画像工学会会員
E-mail：ttakeda@md.tsukuba.ac.jp

板井悠二
筑波大学 臨床医学系 放射線医学 教授
現在，放射光の医学利用研究に従事
医学博士
日本医学放射線学会理事，日本消化器病学会評議員，日本磁気共鳴医学会評議員，日本膵臓学会評議員，日本肝臓学会評議員，日本成人病学会評議員，日本老年医学会評議員，Radiological Society of North America(Editorial Board)ほか
E-mail：yitai@md.tsukuba.ac.jp