

単色放射光を線源とする微小血管造影法とその臨床応用

盛 英三*, 山川 明彦*, 篠崎 芳郎*,
 ミンハズ ウッデイン モハメット*, 田中 越郎*,
 中沢 博江*, 田中 豊*, 後藤 研一郎*, 飛田 浩輔*,
 石過 孝文*, 三富 利夫*, 岩田 美郎*, 松山 正也*,
 青木 直人*, 阿部 純久*, 半田 俊之介*, 兵藤 一行**,
 安藤 正海**, 谷岡 健吉***, 久保田 節***

東海大学医学部生理学, 第二外科学, 放射線科学, 第一内科学教室 *
 高エネルギー物理学研究所放射光実験施設 **, NHK放送技術研究所 ***

Development of Micro-Angiogram Using Monochromatic Synchrotron Radiation and Its Clinical Application

Hidezo MORI, Akihiko YAMAKAWA, Yoshiro SHINOZAKI, Minhaz Uddin MOHAMMED,
 Etsuro TANAKA, Hiroe NAKAZAWA, Yutaka TANAKA, Kenichiro GOTO,
 Kosuke TOBITA, Takahumi SEKKA, Toshio MITOMI, Yoshiro IWATA,
 Masaya MATSUYAMA, Naoto AOKI, Sumihisa ABE, Shunnosuke HANDA,
 Kazuyuki HYODO, Masami ANDO, Kenkichi TANIOKA and Misao KUBOTA

*Departments of Physiology, General Surgery, Radiology and Cardiology,
 Tokai University School of Medicine
 National Laboratory for High Energy Physics
 NHK Science and Technical Research Laboratories*

The conventional radiographic system for clinical use has a considerable difficulty to visualize small vessels or secretory ducts with a diameter of $<500\mu\text{m}$. We have developed a new radiographic system using monochromatic synchrotron radiation (SR) with size of $150\text{mm} \times 25\text{mm}$ as an X-ray source and a newly developed Avalanche-type camera tube for high definition TV system as a detector. Monochromatic SR with energy just above K-edge of iodine maximized the difference of X-ray absorption between by body tissue and iodinated contrast material. The camera tube described above with a high effective quantum efficiency (100 times higher than conventional TV camera) could detect small number of photons per small pixel under a limited X-ray exposure to the objects (1.6 R/sec). This system can visualized small vessels of heart, brain, intestinal organs, and small branches (down to 5th order) of pancreatic duct in anesthetized dogs with a spatial resolution of $40\mu\text{m}$. This radiographic improvement potentially could lead to a new diagnostic paradigm for micro-circulatory disorder and malignant tumor at an early stage in various human organs.

* 東海大学 医学部 生理学教室, 同第一内科 〒259-11 神奈川県伊勢原市望星台
 TEL 0463-93-1121(2533) FAX 0463-93-6684

1. はじめに

心臓を栄養する冠動脈や脳動脈は次第に分岐しながら細くなる。このうちの比較的太い分枝(直径0.5~1.0mm以上)には血管病変が認められないが、臨床的には心臓や脳の血流低下に基づく症状を有する患者が少なくない。これらの患者の少なくとも一部は、より細い動脈の枝に血管病変を持ち、心筋梗塞や狭心症、あるいは脳梗塞、脳内出血、クモ膜下出血などの脳血管障害の前駆状態を形成するのではないかと考えられている¹⁻⁴⁾。しかしながら、既存の血管造影法ではこれらの微小血管病変を確認することが困難であった。CTスキャンなどの画像診断法の進歩により、比較的小さい腫瘍性病変が無症状の段階でも検出できるようになった。悪性腫瘍と良性腫瘍の鑑別には、血管造影により悪性腫瘍に特有の血管病変を確認することが必要であるが、細い動脈枝を描出できない既存の造影法で小さい腫瘍の血管病変を判定することは容易でない。そのため、鑑別がつかないままに手術による腫瘍の摘出が行われ、手術後に良性腫瘍であったことが判明することもしばしばある。また、膵臓癌の診断に内視鏡的に膵管(膵臓の腺細胞から分泌される消化酵素を含む膵液が集まって十二指腸に流出する通路)を造影する方法(Endoscopic Retrograde Pancreatography :ERP)がおこなわれている。しかし、ERP法の空間分解能は極めて低く、膵臓癌の発生に密接な関連を有する腺房、微小膵管などを観察することは困難であった⁵⁾。近年、欧米では、臓器移植症例の増加に伴い、移植後慢性期の拒絶反応として微小血管病変が発生することが知られるようになった^{6,7)}。

小さい腫瘍の血管病変の判定や、臓器移植の拒絶反応に伴う微小血管病変の判定には直径20 μm 程度の血管を描出できる装置が必要である。冠動脈や脳動脈では、直径100~500 μm の微小血管が循環異常の発生に関連していると考えられているが、微小血管の機能的、器質的病変を評価するためには血管径のさらに10分の1程度の解像度が要

求される。しかし、既存の冠動脈造影などに用いられるX線撮影装置(イメージ増強管(RTP-9211G, Toshiba)-テレビジョン(XCH1125, SONY)システム)では、イメージ増強管の解像度が85 μm 、テレビが170 μm 程度なので170 μm 以上の解像度は期待できなかった。さらに心臓に血液を供給する冠動脈造影など、動きの激しい血管を描出する際には、1フレームあたりの露光時間が制限されるために、既存のX線源では小血管内の微量の造影剤を検出することがさらに困難となり、システム全体の解像度は500 μm 程度まで劣化する。

本稿では、これらの病態の臨床評価を目的とする新しい血管造影装置について概説する。この方法では、微小血管内の微量な造影剤(主としてヨード造影剤)を検出するために、X線源として単色放射光を用いる。100 μm 以下の微小血管を検出し、その病態による血管径の変化の評価を実現するために、高解像度でかつ高感度の撮像装置であるアヴァランシェ型ハイビジョンカメラを用いる。

2. 撮影システムの概略

単色放射光とアヴァランシェ型ハイビジョンカメラの利点

我々は1991年から高エネルギー物理学研究所入射蓄積リングのビームラインARNE5において、麻酔した犬を被写体として実験を行ってきた^{8,9)}。Fig. 1に示すように白色放射光をシリコン結晶(311)を用いてヨードのK吸収端の直上のエネルギーを持つ単色X線(33.30KeV)に変換(Bragg反射)し、被写体に照射する。同図右上に示すように、白色放射光とシリコン結晶の格子面の角度(Bragg angle: θ)は回折を受けた単色X線のエネルギーを決定する。格子面の角度と結晶表面の角度(α)は放射光ビームのZ軸方向への拡大率を決定する。本稿の撮影では α を5度に設定して8倍の拡大率を得た。すなわち、3mmの幅の白色光から

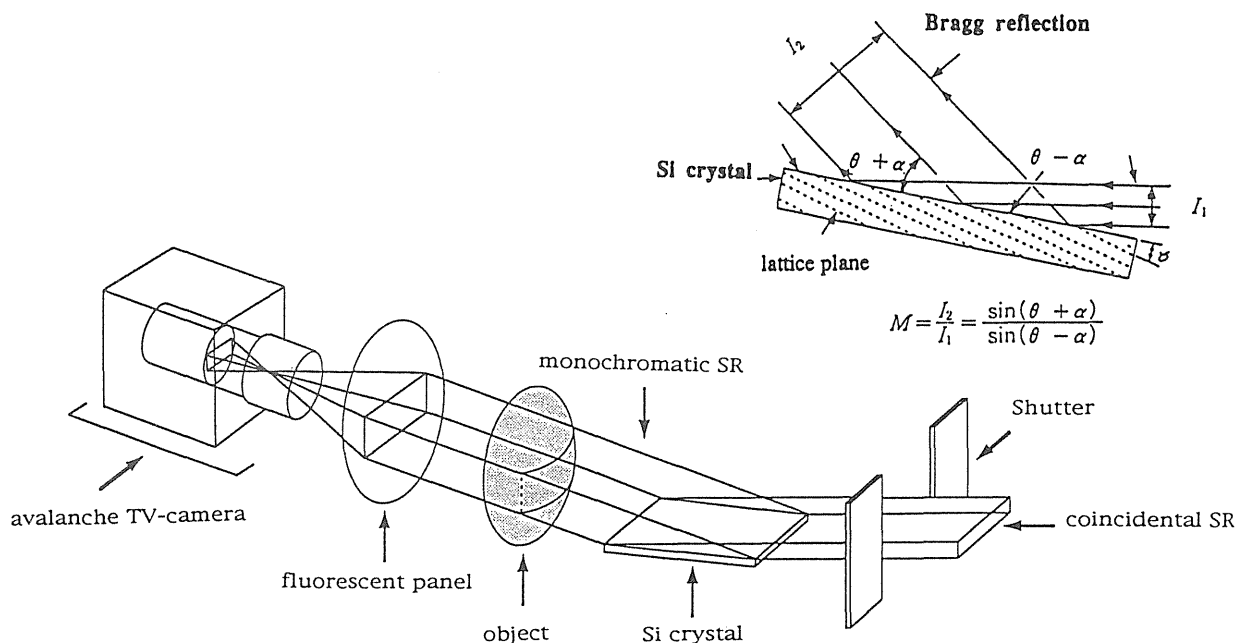


Figure 1. Schematic representation of the experimental setup and Bragg reflection (right upper corner of the Figure). The contrast images were formed on the fluorescent screen and via an avalanche-type image pick-up tube camera with 1025 TV lines stored on analog video system. Abbreviations. Si: silicon, SR: synchrotron radiation.

Table 1. Descriptions of monochromatic X-ray source

	ARNES
light source	bending magnet
electron (or positron) energy	5.8GeV
Ring current (mA)	40mA
monochromator	Si (311)
X-ray energy	33.3KeV
Radiation field (mm)	150×25 (6.5GeV) 150×70 (5.8GeV)
Photon flux of monochromatic	1×10^9
X-ray (photons/mm ² /sec)	
Radiation dose R/sec (mSV)	1.6 (16)
FWHM (KeV)	0.13KeV

Abbreviation. FWHM:full width at half maximum of the monochromatic X-ray spectrum with a peak energy level of 33.3KeV

25mmの幅を持つ単色X線(33.30KeV)を得た(Table. 1)。被写体を通過したX線は、20 μ m以上の空間分解能を持つ乳腺撮影用の蛍光板(HR mammo, フジフィルム)上に蛍光像を作る。これを、アヴァランシェ型ハイビジョンカメラ(Super HARP, NHK)で撮影し、アナログ式ハイビジョ

ンビデオシステム(SR-W310, Victor, または Uni-Hi, SONY)に収録した。

放射光は、既存のX線源と比較して遥かに高い輝度を持っているので、臨床に用いる白色X線fluxに相当する単色X線fluxを得ることができる。この白色光は、Bragg反射による単色X線への変

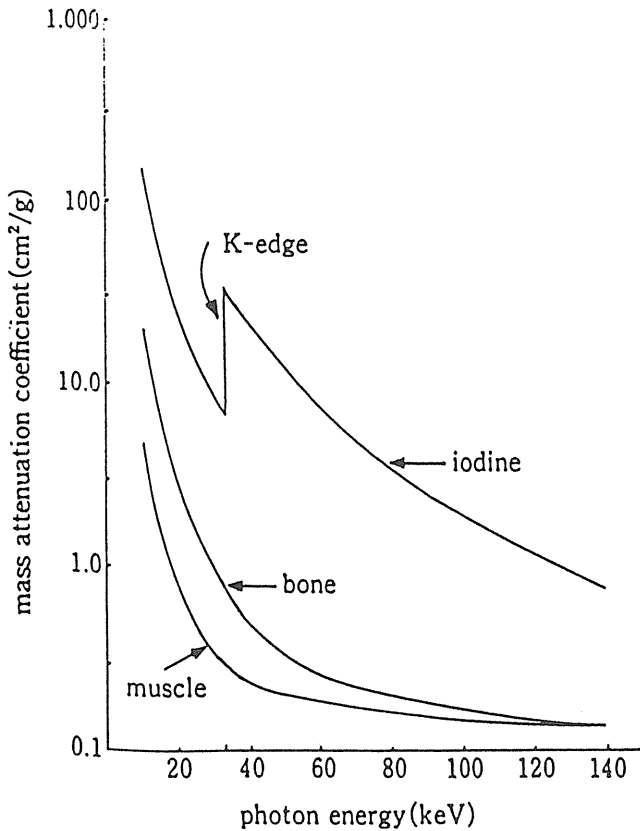
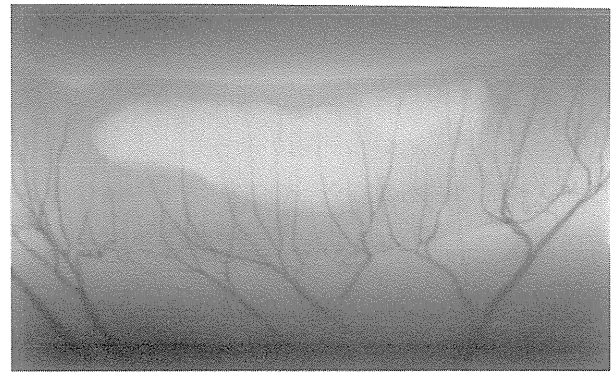
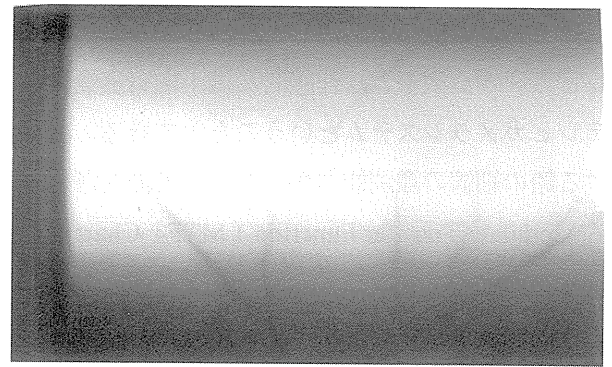


Figure 2. Relations of photon energy and mass attenuation coefficients.

換, 被写体による X 線の吸収などによる輝度の減少を考慮しても撮影装置前面で十分な S/N 比 ($> 10^3/1$) を確保できる。単色 X 線のエネルギーレベルが造影剤 (ヨード) の K 吸収端の直上に設定されると, 造影剤と周囲組織との X 線吸収の差 (コントラスト) が極大になるので少量の造影剤の検出が可能となる (Fig. 2)。Fig. 3 にはヨード K 吸収端の直上 (パネル A: 33.30 keV) と直下 (パネル B: 33.07 keV) のエネルギーの単色放射光を照射して得られた回腸動脈終末枝 (versa recta) の造影所見が示されている。K 吸収端の直上のエネルギーの単色放射光では, 回腸壁上を縦走する versa recta とそれらが相互に吻合している様子が観察できる。一方, K 吸収端の直下のエネルギーの単色放射光では, versa recta は全く描出できなかった。直上と直下のエネルギーの二つの単色放射光を同時照射し, それらの差分像を作成すれば, 心臓のような動きの激しい臓器にもデジタル差分法を応



panel A



panel B

Figure 3. Contrast radiograms of ileal arteries taken by SR with an energy of just above (panel A) and below the K-edge (panel B).

用することができる (K 吸収端差分法^{10, 11)})。

研究当初は既存の冠動脈造影法で使用されているイメージ増強管 (RTP9211G, Toshiba) 上に蛍光像を作り, これを CCD テレビカメラ (XC77R, SONY) で撮影する方法を用いていた。しかし, イメージ増強管-テレビ系の解像度が $170 \mu\text{m}$ 程度なので微小な血管の形態評価には不十分であった。そこで, アヴァランシェ型撮像管を用いたハイビジョンカメラシステムの応用を提案した。NHK と日立製作所が共同開発したアヴァランシェ型ハイビジョン撮像管は高解像度で, しかも, 高感度の撮影ができることが特徴である。この撮像管はセレン (Se) 膜からなる光導電層を持ち, 高電圧下で電子なだれ現象が膜内に生じ, 実効量子効率が約 100 に相当する光電変換 (実効量子効率: effective quantum efficiency) を実現することができ

る¹²⁻¹⁴⁾。一方、既存のCCD素子を用いたハイビジョンカメラシステムでは画素が小さくなるにつれて、画素あたりの光子数が少なくなるため感度が著しく低下するという問題があった。テレビ放送など可視光の撮影の場合、CCDハイビジョンカメラの感度の低下は被写体に大量の光をあてることで補うことができる。しかし、人体に対してはX線の照射許容量が設定されているので、大量のX線照射でCCDハイビジョンカメラの感度の低下を補うことはできない。この意味で、解像度の向上に伴う感度の低下を解決したアバランラシェ型テレビカメラシステムは理想的な微小血管撮影用のテレビカメラシステムといえることができる。隣接する鉛の細線の識別能力から空間分解能を評価するModulate Transfer Function (MTF) Chartを撮影したところ、本システムでは、テレビモニター上で、40 μ mの距離で隣接する鉛の細線まで識別することが可能であった(12.5line pair/mm)。Fig. 4には、50 μ mの距離で隣接する鉛の細線の撮影結果が示されている(図中矢じり印)。

3. 実験動物における微小血管造影所見と臨床医学上の意義

Fig. 5に、心筋に血液を供給する微小冠動脈枝の

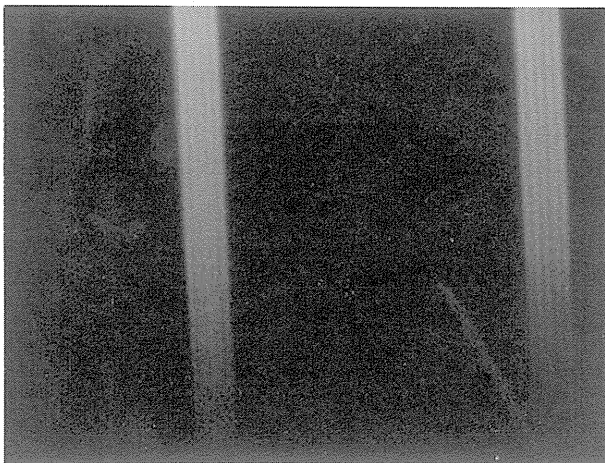


Figure 4. Spatial resolution of the detecting system evaluated with a MTF chart.

造影所見が示されている。麻酔し、開胸した後、左鎖骨下動脈から左冠動脈回旋枝にバイパス路を作成し、ヨード造影剤(イオパミロン3-5 ml)をバイパス路内に注入して、微小冠動脈枝を選択的に造影した。心臓表面を走る左冠動脈回旋枝の3本の分枝の終末部分を図中に矢印で示した。これらからほぼ直角に分岐し、心筋を貫く細枝が多く描出されている。これらの血管は心筋貫通枝(図中矢じり印)と呼ばれ、酸素消費量の高い内腔側の心筋(心内膜下心筋)の血液供給路となっている。従来の冠動脈造影法では、この心筋貫通枝を描出することはほとんど困難であった。このため、临床上、心内膜下心筋の血流不足の所見(心筋虚血)が認められる症例でも冠動脈造影では血管病変を同定することができないことがしばしばあった。これらは、従来の冠動脈造影法では観察することができなかった心筋貫通枝あるいはそれ以下の微小冠循環系に局在した血管病変があると推測されてきた。このような病態の一部は、原因が不明であるという意味で、Syndrome Xと呼ば

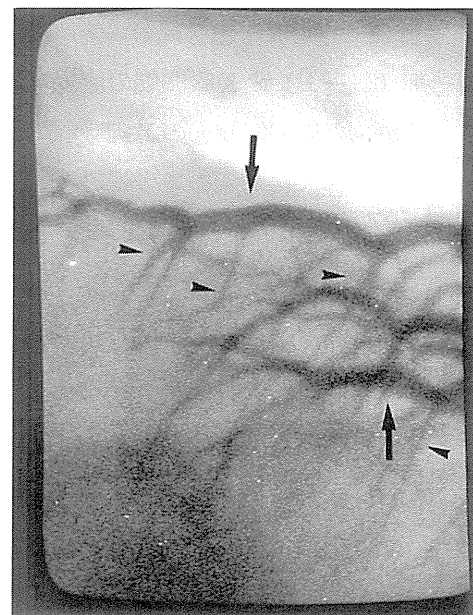


Figure 5. Microcoronary angiogram. The penetrating transverse arteries are indicated by small arrowheads. The terminal segments of coronary arterial branches on the cardiac surface are shown by arrows.

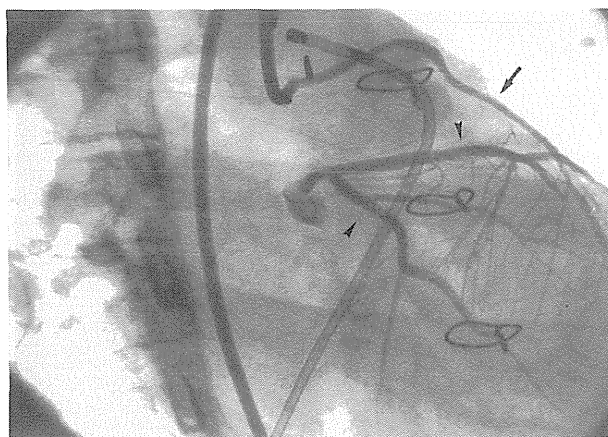
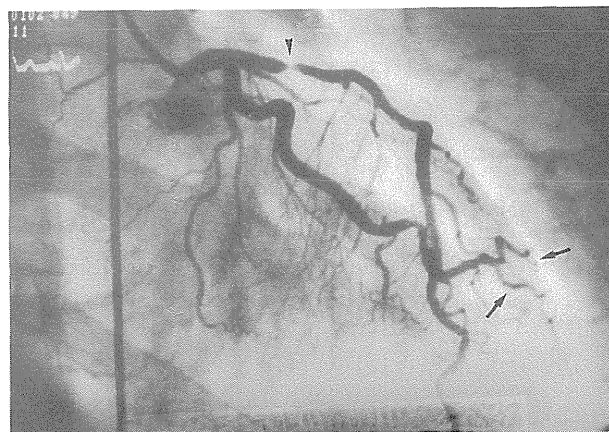


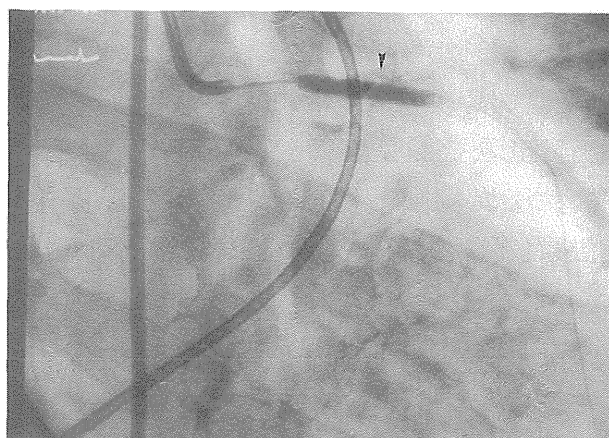
Figure 6. Coronary angiogram of aortico-coronary bypass surgery. The arrow indicated bypass graft and arrowheads native coronary arteries.

れている^{1,2)}。本法により、微小冠血管の臨床的評価が実現されれば、Syndrome Xばかりでなく、大動脈弁狭窄症、高血圧性心疾患（これらの疾患では、大動脈弁の狭窄、あるいは高血圧のために心筋に過剰の圧が加わり心筋の肥大が生ずる）、肥大型心筋症（原因不明の心筋の肥大が生ずる）、などの心疾患で生じる心筋虚血の原因を検討できる（心筋の肥大程度に比較して血管の発達が不十分であるために血流量が相対的に減少することが原因の一つと考えられている）。比較的太い冠動脈の動脈硬化性狭窄が原因となって起こる狭心症などの心筋虚血に対して、冠動脈バイパス手術（Fig. 6）やバルーンを用いて狭窄を解放する（Fig. 7）などの侵襲を伴う治療により血流不足の改善が試みられる。このような時に、末梢の微小冠血管の病変の有無を観察できれば、バイパス手術やバルーン法の有効度をより正確に推定することができると思われる。すなわち、末梢の冠血管に高度の狭窄が合併している場合にはバイパス手術やバルーン法の有効度が低下することをあらかじめ予想できるからである。

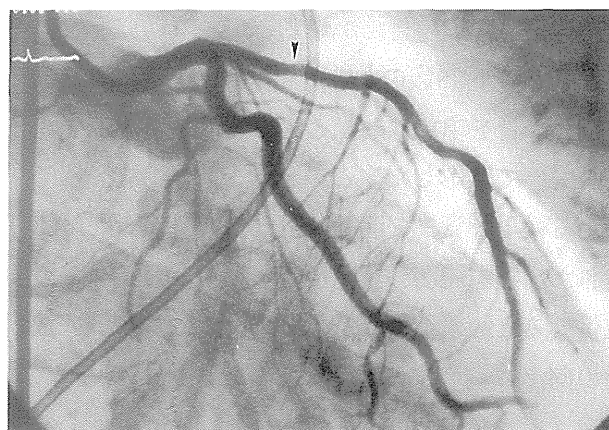
脳微小血管の閉塞が原因と考えられている微小脳梗塞（lacunar stroke）⁴⁾と呼ばれる病態でも、脳微小血管造影法による血管病変の判定が期待できる。また、心臓、脳血管のいずれにおいても、微



panel A



panel B



panel C

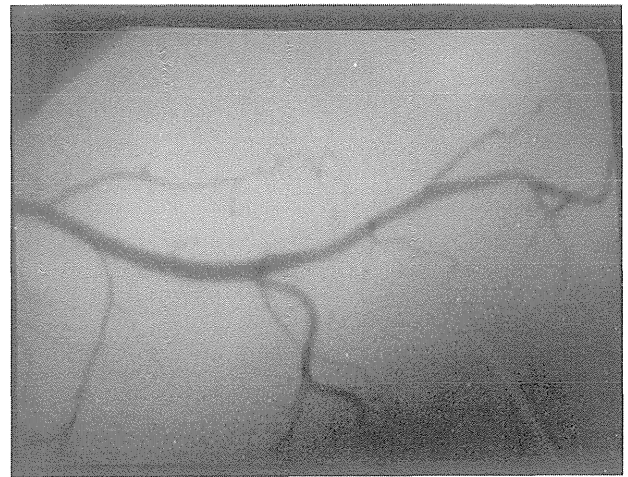
Figure 7. Coronary angiograms of before (panel A), during (panel B) and after (panel C) coronary angioplasty using a balloon catheter. The arrowheads in the panels indicate the coronary arterial segment just before (panel A), during (panel B) and after (panel C) coronary angioplasty using a balloon catheter. The segments shown by the arrows in the panel A of Fig. 7 are comparable with those segments shown by the arrows in Fig. 5.

小血管に局在した動脈硬化性血管病変を早期に発見できるようになれば、重篤な循環障害早期予防が可能となる。すなわち、重大な心筋梗塞や脳梗塞の発生を未然に防ぐことも可能となるであろう。

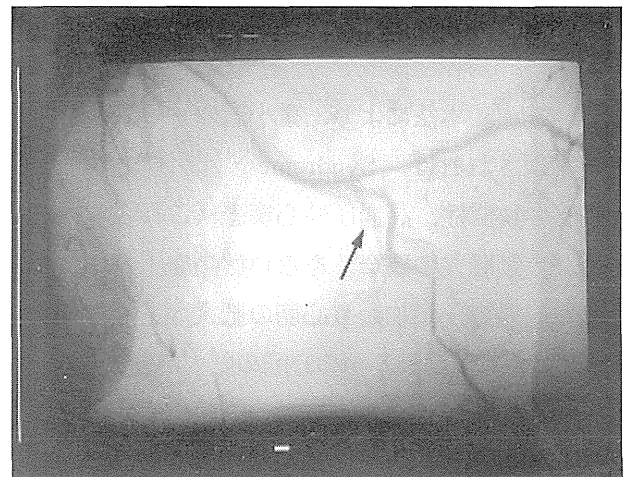
Fig. 8には犬の膵臓に血液を供給する微小動脈枝(パネルA)と静脈枝(パネルB矢印)が描出されている。膵臓、肝臓、肺などでは癌を栄養する血管の造影所見が癌と良性の腫瘍を鑑別する上で決め手になることがしばしばある。酸素消費量の多い癌組織は新生血管を介して多量の血液の供給を受けているので、正常組織よりも造影剤で濃く染まるという特徴がある。しかし、直径1.5cm以下の小腫瘍では、血流量の差が少ないためか、従来の血管造影法では正常組織と悪性腫瘍(癌)の染まり方の差異を見出すことは困難である。本法は造影剤濃度が低下している静脈枝の評価も可能であり(Fig. 8パネルB矢印)、正常組織と悪性腫瘍(癌)の微妙な造影剤による染まり方の違いを検出できる可能性がある。さらに、解像度が高いので微小新生血管の形態の特徴を直接観察することができる可能性もある。膵組織の過形成のためにインシュリンの分泌が過剰となって低血糖を繰り返していた25歳の女性から部分的に摘出された膵臓の膵管を単色放射光とアヴァランシェ型カメラを用いて造影した。この造影では、5次分枝にいたる微小膵管まで明瞭に描出できることが確認された。膵臓癌が膵管上皮から発生することを考え併せると膵管造影の解像度の向上も膵臓癌の診断の向上に寄与するものと予想される。

4. 臨床応用への準備

我々は、東海大学医学部の研究者を中核として(第一内科, 第二外科, 放射線科, 生理学教室), これに国立霞ヶ浦病院(循環器内科, 外科), 国立国際医療センター(循環器内科)などから構成される共同研究チームを作り、本微小血管造影法の臨床応用を計画している。臨床応用を行うためには、従来の動物実験が行われてきたビームライ



panel A



panel B

Figure 8. Radiography of small arteries feeding canine pancreas (panel A) and venous drainage (panel B)

ン程度の輝度では十分であるとはいえない。(Table. 1)。人体といぬの体厚の違いを考慮すれば、X線吸収量が犬の場合よりかなり多くなると考えられるからである。そこで、挿入光源(multipole wiggler)により光子密度を少なくともさらに数十倍に高めたビームラインを利用して、臨床応用を行う必要がある。微小冠循環に異常が予想される症例、あるいは小膵臓癌が疑われる症例などの造影を行うことを念頭において詳細な検討を行っている。

文献

- 1) Leikof, W., B. L. Segal, H. Kasparian. Paradox of normal selective coronary arteriograms in patients

- considered to have unmistakable coronary heart disease. *New Engl. J. of Med.* **276**, 1063 (1967).
- 2) Canon, R. O. and S. E. Epstein. "Microvascular angina" as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J. Cardiol.* **61**, 1338 (1988).
 - 3) Hoffman, J. I. E. and J. A. E. Spaan. Pressure-flow relations in coronary circulation. *Physiological Review* **70**, 331 (1990).
 - 4) Fisher, C. M. Lacunar strokes and infarcts: a review. *Neurology* **32**, 871 (1982).
 - 5) Cubbilla, A. L. and P. J. Fitzgerald. Tumors of the endocrine pancreas. In *Atlas of Tumor Pathology Second Series Fascicle 19*. Armed Forces Institute of Pathology / U. S. A., Washington D. C. 36 (1984).
 - 6) Schoen, F. J. and P. Libby Cardiac trasnplant graft arteriosclerosis. *Trends Cardiovasc Med* **1**, 216 (1991).
 - 7) Hruban, R. H., W. E. Beschoner, W. A. Baumgartner, S. M. Augustine, B. A. Reitz and G. M. Hutchins, Accelerated arteriosclerosis in heart transplant recipients is associated with a T-lymphocyte-mediated endothelialitis. *Am J. Pathology* **137**, 871 (1990).
 - 8) Mori, H., K. Hyodo, K. Tobita, M. Chujo, Y. Shinozaki, Y. Sugishita and M. Ando. Visualization of penetrating transmural arteries in situ by monochromatic synchrotron radiation. *Circulation* **89**, 863 (1994).
 - 9) Mori, H. Toward clinical intra-arterial microangiography. *Synchrotron Radiation News* **7**, 27 (1994).
 - 10) Rubenstein, E., 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. Transvenous coronary angiography in humans using synchrotron radiation. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **83**, 9724 (1986).
 - 11) Hyodo, K., K. Nishimura and M. Ando. Coronary angiography project at the photon factory using a large monochromatic beam. In *Synchrotron Radiation Handbook*. S. Ebashi, M. Koch and E. Rubenstein, editors. Elsevier Science / Holland, Amsterdam. 55 (1991).
 - 12) Tanioka, K., J. Yamazaki, K. Shirada, K. Taketoshi, T. Kawamura, T. Hirai and Y. Takasaki, Avalanche-mode amorphous selenium photoconductive target camera tube. *Advance in Electronics and Electron Physics* **74**, 379 (1988).
 - 13) Tanioka, K. and K. Shirada. A Highly sensitive camera tube using avalanche multiplication in an amorphous selenium photoconductive target. *SPIE* **1656**, 1 (1992).
 - 14) Umetani, K., T. Kajiyama, K. Ueda, Y. Takasaki and H. Yokouchi, High-sensitivity digital radiography using an avalanche-type image pickup tube camera. *SPIE* **2163**, 361 (1994).

きいワード

small vessel disease

微小血管(非常に細い動脈)に原因があると考えられている血液の循環の障害を主な病態とする疾患を総称している。従来の血管造影法では感度と解像度の限界のためにこれらの微小血管は描出できない。

micro-angiography

微小血管の形態を造影剤を用いて描出する方法。臨床応用を前提とした微小血管造影は本方法以前に行われたことはなかった。

Avalanche-type high definition TV camera

アヴァランシェ(電子なだれ現象)増倍作用により高感度でかつ高画質な撮像を実現したHARP管(アヴァランシェ増倍管)を用いた高精細テレビカメラ

synchrotron radiation : 省略

monochromatic X-ray

白色放射光をシリコン結晶を用いたBragg反射により単一波長のX線に変換したもの。