

## トピックス

## 結晶分離型 X 線干渉計を用いた位相コントラスト X 線イメージング

米山明男<sup>1\*</sup>, 武田徹<sup>2</sup>, 土屋佳則<sup>2</sup>, 兵藤一行<sup>3</sup>, 百生敦<sup>4</sup>, 板井悠二<sup>2</sup><sup>1</sup>日立製作所基礎研究所\*, <sup>2</sup>筑波大学臨床医学系,  
<sup>3</sup>高エネルギー加速器研究機構・物質構造科学研究所, <sup>4</sup>東京大学大学院工学系研究科

## Phase-Contrast X-Ray Imaging Using a Two-Crystal X-ray Interferometer

Akio YONEYAMA<sup>1</sup>, Tohoru TAKEDA<sup>2</sup>, Yoshinori TSUCHIYA<sup>2</sup>,  
Kazuyuki HYODO<sup>3</sup>, Atsushi MOMOSE<sup>4</sup> and Yuji ITAI<sup>2</sup><sup>1</sup>Advanced Research Laboratory, Hitachi Ltd., <sup>2</sup>Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba,<sup>3</sup>Institute of Materials Science, High Energy Accelerator Research Organization,<sup>4</sup>Department of Applied Physics, University of Tokyo

## Abstract

Large-area (25 mm × 20 mm) phase-contrast X-ray imaging was attained using a skew-symmetric two-crystal X-ray interferometer. Sub-nrad angular control was achieved to operate the X-ray interferometer with a sleeve bearing and a feedback system. As a demonstration, measurements of a phase map of a rat's liver and a phase-contrast tomographic three-dimensional image of a piece of a rabbit's liver were performed at the Photon Factory using 0.07-nm synchrotron radiation X-rays.

## 1. はじめに

物体内部の構造等を非破壊に検査する方法として、X線の吸収コントラストを利用した撮像法が医療画像診断をはじめとして様々な分野で利用されている。しかし、炭素や酸素など軽元素に対するX線の吸収は小さいために、主に軽元素から構成されている生体の軟部組織などに対する感度は低く、内部の微細な構造や組成の違い等を検出することは困難である。

X線が物体を透過する際、吸収による強度の変化と同時に位相の変化も生じる。位相の変化を与える散乱断面積は、強度の変化を与える散乱断面積に比べて軽元素において1000倍程度大きい<sup>1)</sup>。このため、位相の変化をコントラストとする撮像法(位相コントラストX線イメージング)を用いることにより、生体軟部組織の内部構造などを無造影で観察することが可能となる。位相の変化を検出する方法として、(1)X線干渉計<sup>2)</sup>を用いる方法<sup>1)</sup>、(2)結晶アナライザーを用いる方法<sup>3)</sup>、(3)微小X線源を用いる方法<sup>4)</sup>が提案されている。このうち、(1)の方法が緩やかな位相の変化を最も感度良く検出することができ、生体軟部組織の観察に適している。これまでに、一体型X線干渉計(Fig. 1(a))を用いて、ラット小脳の観察<sup>1)</sup>や位相型CT<sup>5)</sup>による軟部組織標本の3次元観察<sup>6-8)</sup>が行われ、無造影で内部構造の描出等が可能であることが示されている。

我々は(1)の方法を*in vivo*生体観察や医療診断に応用することを目的として研究を進めている。しかし、一体型X線干渉計では観察視野が母材となるSiインゴットの直径で制限されるため最大でも30mm角程度であること、また、ミラーと被写体が接近しているために被写体の熱による影響を受けやすい等の問題がある。そこで、2個の結

晶ブロックから構成される結晶分離型X線干渉計<sup>9)</sup>に着目し、この干渉計を用いた位相コントラストX線撮像装置の開発を行っている。この干渉計では、観察視野を一体型干渉計の2倍に拡大でき、更にミラーと被写体との距離をおくことで被写体の熱による影響を低減できる。一方、この干渉計を動作させるためには、結晶ブロック間の相対的な位置をX線の波長(数10pm)以下という極めて高い精度で位置決めする必要がある。

これまで段階的に観察視野の拡大を進めており、第1段階では小型の分離型干渉計及び専用ステージを試作し、放射光施設でも干渉計として機能することを確認した<sup>10)</sup>。第2段階では、観察視野25mm×20mmの干渉計、専用ステージ、及びステージのドリフトを抑制するフィードバックシステムを開発し、ウサギの腎臓切片の観察に成功し、分離型干渉計を用いた撮像が可能であることを確認した<sup>11)</sup>。本稿では、第3段階として開発した観察視野30mm角の干渉計用ステージと画像フィードバックシステム、及びこの装置を用いた生体の軟部組織標本の観察結果について紹介する<sup>12)</sup>。

## 2. 結晶分離型 X 線干渉計

本研究で採用しているSkew-Symmetric結晶分離型X線干渉計(分離型干渉計)をFig. 1(b)に示す。この干渉計は2枚の薄い歯を持った2個の結晶ブロックから構成されていて、入射X線はスプリッター(S)でラウエケースのX線回折により2本のビームに分割され、ミラー1(M1)及びミラー2(M2)で各々回折された後、アナライザ(A)上で結合して干渉光を形成する。この干渉計において、結晶ブロック間の相対的な平行移動及びx軸周り

\* 日立製作所基礎研究所 〒350-0395 埼玉県比企郡鳩山町赤沼2520  
TEL: 049-296-6111 FAX: 049-296-5999 E-mail: a-yoneya@harl.hitachi.co.jp

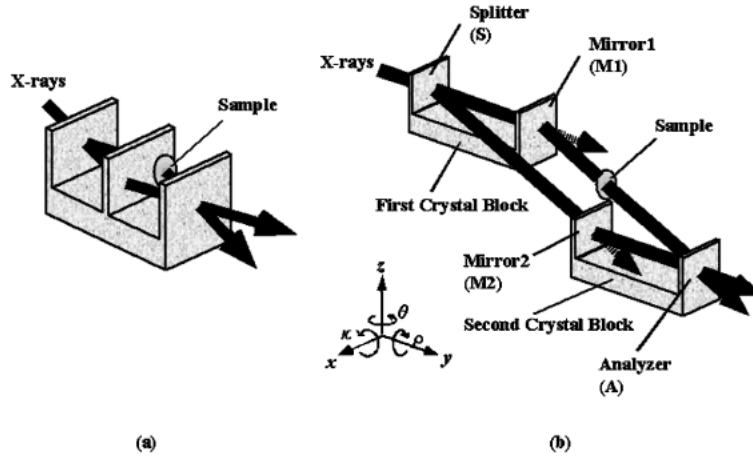


Figure 1. (a) A monolithic LLL interferometer and (b) a skew-symmetric two-crystal interferometer; only rotation around two axes (z and y) needs to be controlled.

の  $\kappa$  回転は、干渉するビーム間の光路差、すなわち位相差には影響しないため、 $z$  軸周りの  $\theta$  回転及び  $y$  軸周りの  $\rho$  回転についてのみ制御を行えばよい。

$\theta$  回転の変動  $\Delta\theta$  は、干渉するビーム間の位相差の変動  $\Delta\Phi$

$$\Delta\Phi = 2\pi \frac{L+t}{d} \Delta\theta \tag{1}$$

を生じる<sup>9)</sup>。ここで、 $L$  は各結晶ブロック上の歯の間隔、 $t$  は歯の厚さ、 $d$  は回折格子面の面間隔である。エネルギー 25 keV の X 線で Si(220) の回折 ( $d = 0.192$  nm) を利用して幅 30 mm の干渉ビームを得るためには  $L > 120$  mm が必要であり、この場合  $\Delta\theta = 1.6$  nrad が  $\Delta\Phi = 2\pi$  に相当する。撮像中は  $\Delta\Phi$  を可能な限り小さくする必要があり、このため  $\theta$  回転にはサブ nrad 以下の位置決め精度が要求される。

$\rho$  回転の原点からのずれ  $\Delta\rho$  は干渉像にモアレ縞を生じる。このモアレ縞の間隔  $\Lambda$  は

$$\Lambda = \frac{\lambda F}{2L\Delta\rho \sin \theta_B} \tag{2}$$

で与えられる<sup>9)</sup>。ここで、 $\lambda$  は入射 X 線の波長、 $F$  は光源から画像検出器までの距離、 $\theta_B$  はブラッグ角である。モアレ縞の間隔を画像検出器の空間分解能より十分に広く ( $\Lambda = 1$  mm) するためには、 $\lambda = 0.05$  nm、 $F = 30$  m、 $\theta_B = 7.5$  度のとき、 $\rho$  回転には 10  $\mu$ rad (2 秒) の位置決め精度が必要となる。

### 3. 装置

#### 3.1 ステージ

分離型干渉計用ステージには、上記 2 軸 ( $\theta$  回転と  $\rho$  回

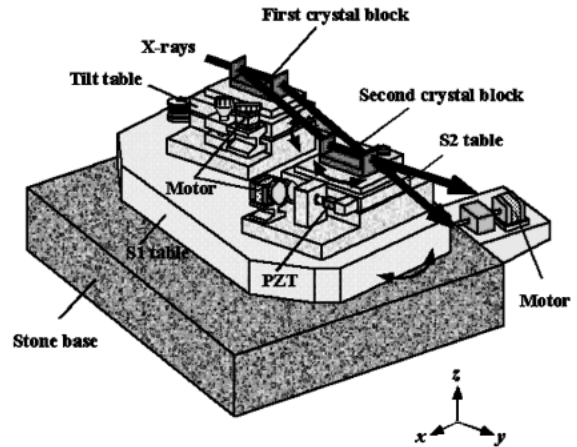


Figure 2. A schematic view of the positioning system for the skew-symmetric two-crystal X-ray interferometer. The S2 and tilt tables control the  $\theta$  and  $\rho$  rotation of the crystal blocks relative to each other. The S1 table carrying the S2 and tilt tables controls the incident angle of X-ray.

転) を調整する機構の他に、干渉計が回折条件を満たすように全体の回転を調整する機構が要求される。今回開発したステージの構成を Fig. 2 に、仕様を Table 1 に示す。ここでは、サブ nrad の位置決めが要求される  $\theta$  回転を水平面内の回転とすることで床振動の影響の低減を図った。また、 $\theta$  回転と  $\rho$  回転の機能を分離して結晶ブロック 1 及びブロック 2 を搭載するステージ ( $\theta$  回転を調整する S2 ステージ及び  $\rho$  回転を調整するチルトステージ) にそれぞれ受け持たせ、干渉計全体の回転を調整する S1 ステージ上に搭載する構造とすることで、ステージの多段積み重ねによる振動の増加を防いだ。さらに、摺動部分には高剛性の固体すべり機構を用いることで機械共振周波数の向上と共振ゲインの低減を図った。

サブ nrad の位置決め精度が要求される S2 ステージの駆動部は、ステッピングモータを用いた粗動機構と圧電素

Table 1. Specifications of rotating tables

	Driving device	Rotation range	Min. incremental motion
Coarse adjustment mechanism of S2	Stepping motor	$\pm 2$ deg	$0.1 \mu\text{rad}$ ( $0.02$ arcsec)
Fine adjustment mechanism of S2	PZT	$\pm 35 \mu\text{rad}$ ( $\pm 7$ arcsec)	$0.07$ nrad
Adjustment mechanism of S1	Stepping motor	$\pm 2$ deg	$0.3 \mu\text{rad}$ ( $0.06$ arcsec)
Adjustment mechanism of Tilt	Stepping motor	$\pm 2$ deg	$4 \mu\text{rad}$ ( $0.8$ arcsec)

子を用いた微動機構の組み合わせとすることで、長いストロークを確保すると同時に高分解能な位置決めが可能な構造とした。使用した圧電素子の変位は100 V印加時6.5ミクロン、素子駆動用電源の電圧分解能は0.1 mV、ステージ回転中心から作用点までの長さは150 mmであるので、設計上の最小送り角度幅は0.07 nradとなる。S1及びチルトステージはステッピングモータによる駆動とし、最小送り角度幅はそれぞれ $0.1 \mu\text{rad}$ と $4 \mu\text{rad}$ である。S2及びチルトステージのサイズは180 mm×70 mm、ステージの間隔は100 mmとした。また、外部からの音による影響や、空気の流れによって生じる結晶ブロックの温度変化を避けるために、S2ステージ及びチルトステージを個別にアクリル製のフード2で覆い、更に干涉計全体をフード1で覆った。

### 3.2 画像フィードバックシステム

S2ステージのドリフトは(1)式で示したように干渉するビーム間の位相差の変動 $\Delta\Phi$ を生じ撮像の妨げとなる。そこで、ドリフトを抑制する画像フィードバックシステム(**Fig. 3**)を開発し、上記ステージに組み込んだ。このシステムでは、 $\Delta\Phi$ が干渉縞の位置変動となって現れることを利用して、(1)画像検出器でX線干渉像を検出し、(2)検出した干渉像の縞の位置と予め取得したオリジナル干渉像の縞の位置とのずれ $\Delta x$ を算出し、(3) $\Delta x$ が0となるようにステージの回転を制御するというフィードバック処理によりドリフトを抑制している。

画像検出器は、シンチレータ(GOS)、レンズ系、CCDカメラから構成され、X線像はシンチレータにより可視光に変換された後、レンズ系によりCCD撮像素子上に結像される。CCDカメラには、機械振動の発生を抑えるために、水冷且つ電子シャッターのカメラ(Photonic Science製FDI:ピクセルサイズ $6.8 \mu\text{m} \times 6.8 \mu\text{m}$ 、ピクセル数 $1300 \times 1024$ 、転送速度6 fps@12 bit)を採用した。

## 4. 結果

### 4.1 実験装置配置

開発したステージの評価及びこれを用いた生体試料の撮像は、高エネルギー加速器研究機構放射光施設(KEK-

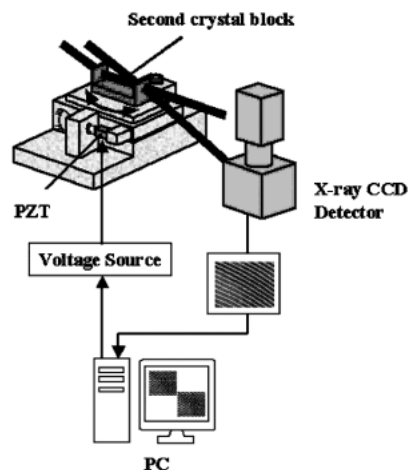


Figure 3. A schematic view of the feedback system. The interference pattern was detected by the CCD-based image detector. The PC calculated the output voltage applied to the PZT by the difference of locations between the detected interference fringes and the original interference fringes.

PF)のビームライン14C(BL-14C1)で行った。ここでは、垂直ウィグラーから放射された垂直方向に扇状に広がったビームとなっているため、大面積の単色X線ビームを水平面内で構成された分光器及び1枚の拡大ミラー(非対称結晶)で得ることができる。前述したように干渉光学系も水平面内で構成されているために上記光学系と非常に相性が良く、少ない強度損失で上記ビームを利用することができる。

干涉計によって形成された2本の干渉ビームのうちO波は撮像データ取得用のCCD画像検出器<sup>13)</sup>で、H波はフィードバックシステム用の画像検出器で検出した。また、結晶ブロック1の透過光をS1ステージの回転制御用リファレンス信号としてPinフォトダイオードで検出した。分離型干涉計には干渉することが既に確認されている観察視野 $25 \text{ mm} \times 20 \text{ mm}$ の干涉計<sup>11)</sup>を用いた。

### 4.2 干渉像の測定

前ステージと同様の調整後<sup>11)</sup>、17.7 keVのX線を用いてサイズ $25 \text{ mm} \times 20 \text{ mm}$ の干渉像の測定に成功した(**Fig. 4**)。露光時間は5秒である。Visibilityは最も良いところで45%であり、撮像に十分な値が得られていた。なお、斜めの干渉縞は結晶ブロックの歪みによる。

### 4.3 フィードバックシステムの動作結果

**Figure 5**にフィードバックシステムの動作結果(タイムチャート)を示す。実線が検出した干渉像の縞の位置とオリジナル干渉像の縞の位置とのずれ $\Delta x$ を位相差の変動 $\Delta\Phi$ に換算した値を、点線が圧電素子に印加した電圧を示している。フィードバックの時定数は3秒、サンプリング周期は2秒とした。

この結果から圧電素子の印加電圧を制御することにより、6時間以上にわたりドリフトを抑制し干渉縞の位置を安定

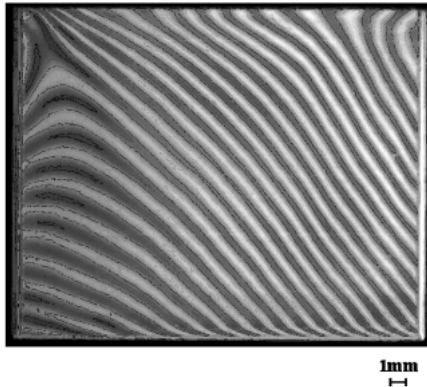


Figure 4. A 25 mm × 20 mm interference pattern obtained with 17.7-keV X-rays. The fringe visibility was 45%, which was sufficiently high for imaging. The fringes were caused by unevenness of the lattice spacing of the crystal.

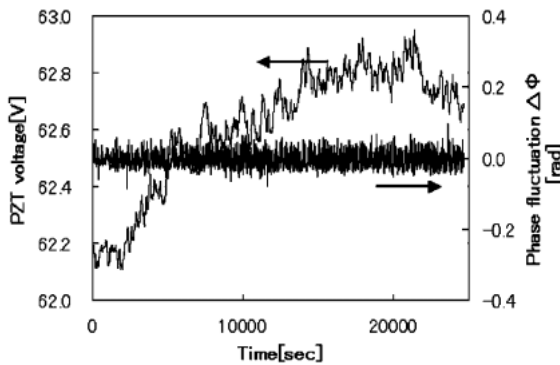


Figure 5. Chart over time of the phase fluctuation  $\Delta\phi$  and of the voltage applied to the PZT of the S2 table. The voltage was controlled to keep  $\Delta\phi$  at 0 with this system.

化できていることがわかる。 $\Delta\phi$ の変動幅は $\pi/15$ で、 $\theta$ 回転の変動 $\Delta\theta$ に換算すると0.1 nradとなる。

#### 4.4 軟部組織標本の撮像

開発したステージ及び画像フィードバックシステムが十分機能することを確認できたので、この装置を用いて生体の軟部組織標本の位相分布像（被写体によって生じた位相シフトの空間分布像）及び位相CT像の測定を行った。

##### 4.4.1 ラット肝臓スライスの位相分布像

ラット肝臓スライス（厚さ約3 mm）を蒸留水で満たされたアクリル製のホルダーに入れ、干渉するビームの一方の光路に設置した。また、他方の光路には位相シフトとしてアクリル製の回転位相版を設置した。測定は、(1)試料を設置せず背景となる位相分布像 $\phi_{BK}$ を測定、(2)試料を設置して位相分布像 $\phi_{BK} + \phi$ を測定、(3) $\phi_{BK} + \phi$ から $\phi_{BK}$ を引いて試料のみによる位相分布像 $\phi$ を算出の順で行った。各位相分布像（ $\phi_{BK}$ 及び $\phi_{BK} + \phi$ ）は、縞走査法<sup>14)</sup>（干渉するビーム間の位相差を順次走査しながら干渉像を測定し、測定後に各位相差で得られた干渉像から計算で位相シフトを求める）を用いて測定した。位相の走査数は

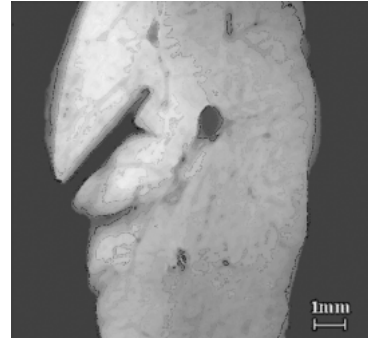


Figure 6. A 13 mm × 11 mm phase map obtained for a slice of a rat's liver by using the fringe scanning method with 5 steps. Blood vessels with a diameter of about 50  $\mu\text{m}$  were visible in the liver.

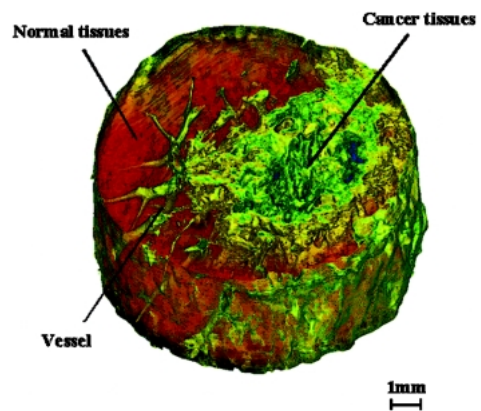


Figure 7. A three-dimensional image of a columnar piece of liver from a rabbit with VX2 cancer. The diameter of the sample was 10 mm, and its height was 5 mm. The green region corresponded to cancer tissues and the red region corresponded to normal tissues were depicted clearly.

5、各干渉像の露光時間は5秒とした。

**Figure 6**に得られた位相分布像（13 mm × 11 mm）を示す。血管内の水と軟部組織の極僅かな密度差により直径50  $\mu\text{m}$ の血管まで捉えることができる。

##### 4.4.2 ウサギ肝臓の位相CT像

上記被写体に替え、円筒状のウサギの肝臓切片を設置し、ホルダー内で0.72度刻み（250プロジェクション）で回転させながら各プロジェクションにおける位相分布像を上記と同じ方法で測定した。測定後、Shepp-Logan フィルタ関数を用いたフィルタード・バックプロジェクション法により像の再構成を行った。

**Figure 7**に得られた位相CT像（3次元表示）を示す。被写体の大きさは直径10 mm、長さ5 mmである。ガン組織と正常組織の識別や、正常組織内の血管の描出が可能になることがわかる。また、検出可能な最も細い血管の直径は約30  $\mu\text{m}$ であり、一体型干渉計を用いた同様の測定と同じ結果が得られている<sup>8)</sup>。

## 5. おわりに

観察視野30 mm 角の分離型干渉計用ステージと画像フィードバックシステム、及びこの装置を用いた生体の軟部組織標本の観察結果について紹介した。分離型干渉計を用いた撮像を実現する上で必要となるサブ nrad という極めて高い位置決め精度は、固体すべり機構を採用した高剛性のステージにより達成し、サイズ25 mm × 20 mm、Visibility 45%の干渉像を得ることができた。また、画像フィードバックシステムにより干渉するビーム間の位相差の変動を6時間以上に渡り  $\pi/15$  に抑えることができた。この装置を用いてラット肝臓スライス位相分布像及びウサギ腎臓切片の位相 CT 像の測定を行ったところ、一体型干渉計を用いた測定と同等の像が得られ、撮像装置として十分に機能することがわかった。

今後は、*in vivo* 生体観察及び高エネルギーでの各種撮像を試みる予定である。*in vivo* 生体観察では、現在30秒以上要している位相分布像の測定時間を少なくとも数秒程度にまで短縮する必要がある。しかし、縞走査法は最低でも3枚の干渉像の測定を行う必要があり、測定時間短縮には不向きである。そこで、1枚の干渉像のみから位相分布像を算出できるフーリエ変換法<sup>15)</sup>による撮像を検討している。また、より高エネルギーでの撮像を実現するために、40 keV までのエネルギーに対応したより大型のステージの開発を進めている。位置決め性能等を評価した後、高エネルギーでの各種撮像及び *in vivo* での位相 CT 像の測定を試みる予定である。

## 謝辞

本ステージの開発にあたり、貴重な助言を頂いた日立製

作所中央研究所の瀬谷英一氏に感謝いたします。本研究は文部科学省科学技術振興調整費による「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」の一環として行った。また、放射光を用いた実験はPFの課題99S2-002のもとに行った。

## 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) J. Davis, D. Gao, T. E. Gureyev, A. W. Stevenson and S. W. Wilkins: Nature **373**, 595 (1995).
- 4) S. W. Wilkins, T. E. Gureyev, D. Gao, A. Pogany and A. E. Stevenson: Nature **384**, 335 (1996).
- 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) F. Beckman, U. Bonse, F. Busch and O. Gunnewig: J. Comp. Assist. Tomography **21**, 539 (1997).
- 8) T. Takeda, A. Momose, K. Hirano, S. Haraoka, T. Watanabe and Y. Itai: Radiology, **214**, 298(2000).
- 9) P. Becker and U. Bonse: J. Appl. Cryst., **7**, 593 (1974).
- 10) A. Momose, A. Yoneyama and K. Hirano: J. Synchrotron Rad. **4**, 311 (1997).
- 11) A. Yoneyama, A. Momose, E. Seya, K. Hirano, T. Takeda and Y. Itai: Rev. Sci. Inst. **70**, 4582 (1999).
- 12) A. Yoneyama, A. Momose, I. Koyama, E. Seya, T. Takeda, Y. Itai, K. Hirano and K. Hyodo: J. Synchrotron Rad, 投稿中.
- 13) A. Momose, T. Takeda, A. Yoneyama, I. Koyama and Y. Itai: Nucl. Inst. and Meth. in Phys. Research. **A 467-468**, 917 (2001).
- 14) J. H. Bruning, D. R. Herriott, J. E. Gallagher, D. P. Rosenfeld, A. D. White and D. J. Brangaccio: Appl. Opt., **13**, 2693 (1974).
- 15) M. Takeda, H. Ina and S. Kobayashi: J. Opt. Soc. Am. **72**, 156 (1982).