X線サチコンでの放射光血管造影による微小血管拡張反応の観察

Synchrotron Radiation Microangiography for Observation of Vasodilatation Using X-ray SATICON

正会員 梅谷 啓二[†], 福島 和人^{††}, 杉村 和朗^{††}
Keiji Umetani[†], Kazuhito Fukushima^{††} and Kazuro Sugimura^{††}

Abstract Organs within the body have the ability to regulate their own blood supply. Vasoconstriction decreases blood flow, while vasodilatation increases blood flow. Visualization of vasoconstriction and vasodilatation of coronary arteries with vasoactive agents is a useful research tool for evaluation of coronary vascular response. Microangiography with a spatial resolution in the micrometer range was carried out in isolated perfused rat hearts using a high-speed imaging system and a synchrotron radiation source at SPring-8. The imaging system was composed of an X-ray direct-conversion-type detector incorporating an X-ray SATICON pickup tube and a high-speed X-ray shutter. Microangiographic images were obtained and stored in a frame memory system with a 1024×1024-pixel, 10-bit format. In the imaging experiments, the isolated rat heart was mounted on a steel tube and perfused with oxygenated perfusion fluid. After iodine contrast agent injection into the ascending aorta, vasodilatation in small arteries was visualized in response to vasoactive agents.

キーワード: X線サチコン, 放射光, 微小血管造影, 冠状動脈, 血管拡張, 血管作用薬

1. ま え が き

血液を全身に送り出す動脈系は、心臓に続く太い大動脈として始まり、次々に枝分かれした後で全身の組織や臓器に血液を供給する。組織や臓器に達した動脈は、内径が100~1000 μm である小動脈となる。続いて、毛細血管網に連続する直前の動脈である細動脈となり、この内径は20~100 μm で平均が約40 μm である。最終的には毛細血管となり、この内径は9~12 μm であり血球成分が通過できる大きさになっている。ここで、小動脈と細動脈は血液に対する抵抗血管と呼ばれ、血管自身がその内径を変化させることにより、それぞれの組織や臓器の内部での血流量および血圧の調整を行うという機能を有している¹⁾。

体に運動などの負荷が加えられた場合には、特定の組織での酸素需要が高まり、組織内の血管が拡張し血流量を増大させることにより酸素需要に応じる。さらに、組織内の血流量増大に対応して、心臓からの血液の拍出量を多くす

る必要があり、心臓は強く速く拍動し心仕事量が増大して行く。冠状動脈は心臓自身に血液を供給する血管であり、心仕事量に対応した心筋酸素消費量に応じて、その内径を変化させて血流量を調整するという重要な働きを担っている²⁾。このように冠状動脈の機能は複雑であり十分に解明されていない部分が残されている。さらに、病気による冠状動脈機能の低下や、治療による機能回復の過程は重要な研究テーマとなっている。このため本研究は、小動物の心臓を使って冠状動脈の機能を、X線イメージングにより観察するための装置の開発を目的としている³⁾。

大型放射光施設SPring-8では、レーザー光のような平行性が高い高強度の単色X線が利用でき、被写体の投影像を撮影するX線イメージングにおいて高解像度な画像検出器を用いれば、マイクロメータオーダの空間解像度でのX線動態画像撮影が可能である⁴⁾。このため、X線を直接に電荷信号に変換して検出するX線直接変換型の撮像管サチコンを使い、ハイビジョン級の走査線数1050本であるビデオカメラを新たに開発した。これを、血管内に造影剤を注入して血管を画像化する血管造影に使い、動物実験における血管構築の動態観察に適用した。そして、悪性腫瘍(癌)の研究として、ウサギ耳介に腫瘍を移植し、腫瘍に酸素や栄養を供給する腫瘍回りの血管の構築と腫瘍増殖との関係を観察してきた⁵⁾。

X線直接変換型撮像管カメラは、材料科学分野の研究のため1960年代に開発され、通常のX線発生装置と組合せて

2003年8月1日受付, 2003年11月20日再受付, 2003年12月12日採録

[†]財団法人高輝度光科学研究センター 利用研究促進部門 II

(〒 679-5198 兵庫県佐用郡三日月町光都1-1-1, TEL 0791-58-0833)

^{††}神戸大学大学院 医学系研究科 生体情報医学講座放射線医学分野

(〒 650-0017 兵庫県神戸市中央区楠町7-5-2, TEL 078-382-6104)

[†]Life & Environment Division, Japan Synchrotron Radiation Research Institute, SPring-8

(1-1-1, Kouto, Mikazuki-cho, Sayo-gun, Hyogo 679-5198, Japan)

^{††}Department of Radiology, Kobe University School of Medicine

(7-5-2, Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe-shi, Hyogo, 650-0017, Japan)

実時間X線トポグラフィに使われた⁶⁾。当初は、光導電膜に酸化鉛PbOを使ったX線ビジコンであったが、1980年代には高エネルギー加速器研究機構での放射光実験のため、高解像度化を目指し非晶質Se-Asを光導電膜に使ったX線サチコンが開発された⁷⁾。その後は、電子銃などの改良で高解像度化がさらに進められ、マイクロCTなどの放射光イメージングの研究にも使われるようになった⁸⁾。また、医学生物分野では1980年代から、X線ビジコンがマイクロフォーカスX線発生装置との組合せで、動物実験に用いられるようになった。そして、ネコ肺血管の微小血管造影で、50 μ m径程度の血管の観察に使われた^{9) 10)}。しかし、マイクロフォーカスX線発生装置では、X線管の管電流が小さくX線強度が充分でないため、拍動する心臓血管の高速撮影には適用できなかった。

SPRING-8の放射光ならば、結晶分光器で単色化した単色X線でも、動物実験においては十分なX線強度が得られ、X線シャッターを使ったパルスX線での撮影が実現でき、心臓血管の実時間観察も可能となっている。このため、低速撮影でも対応可能な腫瘍増殖に伴う腫瘍回りの血管の観察に続き、心筋内の血流量や血圧を調節する冠状動脈の拡張・収縮機能の直接観察に向かった。研究の一つとして、ラットの摘出灌流心を使った微小血管観察を行った^{3) 11) 12)}。摘出灌流心では、摘出した心臓へ血液に替わる灌流液を流し、心臓単体で生きた状態が保たれており、冠状動脈の動態観察に適した実験系である¹³⁾。そして、灌流液へ各種の血管作用薬を混入することにより、冠状動脈の血管径変化を直接に画像化することを試みた。さらに、高血圧症や糖尿病のラットを使った実験で、病気による冠状動脈の機能障害の画像化を実行した。

2. 実験装置

2.1 放射光

光速に近い速度で進む電子が磁界により軌道を曲げられるとき、軌道の接線方向に強い指向性を持ち放射される高強度光が放射光 (Synchrotron Radiation) である。放射光の特長の一つは、レーザー光のように平行性が高い単色X線が利用できることである。被写体の投影像を撮影するX線イメージングでは、投影像輪郭の半影が無視できるほど小さいため鮮明で高コントラストな画像が得られる。兵庫県西播磨で1997年から稼動中の大型放射光施設SPRING-8では、8GeVのエネルギーを持つ電子ビームが、周長1,436mのドーナツ状の真空容器である蓄積リング内を、88個の偏向電磁石の制御で一定の軌道に沿って周回している¹⁴⁾。それぞれの偏向電磁石で軌道が曲げられるとき電子が加速度を受け、図1に示すように軌道接線方向に高輝度白色光である放射光が射出される。

放射光は電子軌道面内には広がりを持つが、軌道面垂直方向の広がりが非常に小さい扇型ビームである。放射光はスリットによりビーム断面形状が成形された後で、シリコ

図1 放射光を使った血管造影装置
Microangiography system using synchrotron radiation.

ン単結晶を使った分光器で単色化される。そして、被写体を透過した単色X線による像をX線サチコンカメラで撮影する。なお、X線シャッターを分光器と被写体の間に設けており、X線露光時間を最短で2msとするパルスX線をカメラの同期信号に同期して作り出す。

腫瘍血管の撮影を行ったビームラインは、BL20B2と呼ばれ全長が215mあり、単色X線を作るために2結晶分光器が使われている⁵⁾。2結晶分光器はX線のエネルギーを変更しても、単色X線ビームが常に一定方向に射出されるという特長を持つ。しかし、2結晶分光器では2個の結晶での2回の回折により単色性が高いビームが得られるが、この分だけ単色X線としての強度は低下する。今回の実験では、BL28B2と呼ばれる1結晶分光器を用いたビームラインを使った。図1に示すように1結晶分光器では、放射光が水平方向で1回だけ回折し、エネルギーを変更するために放射光に対する結晶の角度を変えると、これに対応して射出されるビームの方向が移動する。しかし、1結晶分光器は2結晶分光器に比べて、単色性が低い分だけ高強度の単色X線が得られ、パルスX線撮影に適している。

BL20B2の2結晶分光器には<311>面のシリコン結晶が用いられており、光源から42mの位置での33.2keVの単色X線の強度は、蓄積リングのビーム電流が100mAのとき 1×10^9 photons/s/mm²である。これに対して、BL28B2では1結晶分光器に<111>面のシリコン結晶を使っており、光源から46mの被写体の位置で33.2keVのX線の強度は、BL20B2に比べて約20倍高い。また、BL28B2の46mの位置では、縦6mm×横20mmの断面サイズのビームが利用できる。

一般にX線エネルギーの増大に伴い、X線吸収率を決める質量吸収係数は減少し、被写体でのX線吸収量が低下する。X線吸収量は画像コントラストに対応するため、X線エネルギーの増大は、画像コントラストの低下につながる。しかし、造影剤に含まれるヨウ素などの重元素では、医学診断で使われるエネルギー領域の中に、吸収端と呼ばれる質量吸収係数が急激に増加するエネルギーが存在する。ヨウ素の場合は33.17keVであり、撮影に使う単色X線エネルギーを33.2keVに設定した。この場合には、造影剤のコントラストは高いが他の軟部組織のコントラストは低く、血管のコントラストが強調された画像が得られる。

図2 X線シャッターの外観と動作
View and action of an X-ray shutter.

分光器と被写体の間に設置されたX線シャッターの外観と動作原理を図2に示す。本体は光学ミラーを振動させるガルバノメータスキャナであるが、ミラーの代わりにタンタルのブレードを枠の両端に付けた構造のチョッパーとなっている。ブレードを付けた枠がシーソーのような振動をして、X線ビームに対するシャッターとして働く。ガルバノメータスキャナには、サチコンカメラの同期信号に同期したパルス信号が送られ、この信号にしたがって動作をする。ただし、慣性のため実際のシャッターの動作は、矩形のパルス信号に対して遅れる。パルス幅2msが境界値であり、これ以上のパルス幅には応答できるが、これ以下ではしだいに応答できなくなる。このため、最短のシャッター時間は2msとして使用した。なお、タンタルのブレードの厚さは3mmであり、50keVのX線にまで使用可能な厚さとなっている。

2.2 X線カメラ

X線サチコンカメラのカメラヘッド部の外観を図3に示し、仕様を表1にまとめた。X線カメラでは点線矢印で示すX線進路の先に、12mm角のアルミニウム薄膜の入射窓があり、この内側に撮像デバイスである直接変換型の撮像管サチコンの面板がある。X線サチコンは、1インチ撮像管であり、面板にはガラスの代わりに厚さ0.5mmの金属ベリリウムの薄板を使い、面板でのX線吸収を小さくしてある。面板を透過したX線は、内側の面板表面に形成された非晶質Se-Asを成分とする光導電膜(厚さ25 μ m)で吸収され直接に電荷信号に変換される。信号電荷は、光導電膜表面での電荷分布像となり、これを電子ビームにより2次元的に走査し画像信号として読出す。直接変換型検出器では、この電荷信号を読出す電子ビーム走査範囲がX線に対する撮像視野となる。ここで、33.2keVのエネルギーの単色X線に対する厚さ25 μ mの光導電膜での吸収率(量子効率)は14%である。

標準モードでの電子ビーム走査範囲は9.5mm $\times$ 9.5mmであり、走査線数1,050本で読出し、1,024 $\times$ 1,024画素のディジ

表1 X線サチコンカメラの仕様
Specifications of an X-ray SATICON camera.

撮 像 管	型 式	1 インチダイオードガンサチコン
	集束偏向方式	電磁集束・電磁偏向
ア ナ ロ グ 部	光導電膜	非晶質 Se-As (厚さ 25 μ m)
	面 板	ベリリウム(厚さ 0.5 mm)
	光導電面有効面積	9.5 mm $\times$ 9.5 mm
	X線量子効率	14% (33.2 keV 単色 X線)
	水平周波数	31.50 kHz
デ ィ ジ タ ル 部	垂直周波数	30.0 Hz
	走査線数	1050 本
	X線視野サイズ	9.5 mm $\times$ 9.5 mm (標準)
		7.0 mm $\times$ 7.0 mm (ズーム 1)
		4.5 mm $\times$ 4.5 mm (ズーム 2)
デ ィ ジ タ ル 部	ダイナミックレンジ	700 (4.2 MHz ローパスフィルタ)
	AD コンバータ	10 bit
	画素数	1024 $\times$ 1024
	格納速度	30 images/s
	画素サイズ	9.5 μ m (標準)
		7.0 μ m (ズーム 1)
		4.5 μ m (ズーム 2)

図3 X線サチコンカメラのカメラヘッド部
Camera head of an X-ray SATICON camera.

タル画像として記録する場合は、1画素のサイズが9.5 μ mとなる。撮像管の場合は、CCDのように画素が固定されていないため、電子ビーム走査範囲を狭くすれば、1画素のサイズを小さくすることができる。このカメラには標準モードの他に、ズームモードとして走査範囲7.0mm $\times$ 7.0mmと4.5mm $\times$ 4.5mmがあり、それぞれの1画素のサイズは7.0 μ mと4.5 μ mである。腫瘍血管の撮影では視野が大きい標準モードを使い⁵⁾、従来の心臓血管撮影では走査範囲7.0mm $\times$ 7.0mmのモードを使った^{11) 12)}。今回は新たに走査範囲4.5mm $\times$ 4.5mmのモードを機能追加し、撮影実験はこのモードで行った。

20keVの単色X線を使い走査範囲4.5mm $\times$ 4.5mmのモードで、厚さ5 μ mの金製のX線解像度チャートを撮影した画像の中心部拡大像を図4に示す。撮影で33.2keVの単色X線を使わなかった理由は、33.2keVでは厚さ5 μ mの金製チャートでのX線吸収が小さく、画像コントラストが低く解像度評価が難しいためである。図において黒い部分が金の領域

図4 X線解像度チャートの撮影画像
Image of an X-ray resolution chart.

であり、X線を透過しやすい樹脂膜の上に金のパターンが形成されている。図中の数値はストライプの大まかな幅のサイズを示している。図では $6\mu\text{m}$ と書かれた部分のパターンまで画像化されているが、この部分で金のストライプ（黒い部分）の幅は正確には $6.7\mu\text{m}$ であり、白い部分の幅は $5.3\mu\text{m}$ である。平均的には走査範囲 $4.5\text{mm} \times 4.5\text{mm}$ のモードでの限界解像度は約 $6\mu\text{m}$ となる。画素サイズに比べて解像度の数値が大きいが、これは走査電子ビームの直径がズームモードでの解像度を制限しているためである。しかし、最も細い血管である毛細血管の内径は $9\sim 12\mu\text{m}$ であり、原理的には走査範囲 $4.5\text{mm} \times 4.5\text{mm}$ のモードで毛細血管までが画像化できる。

画像信号は、カメラ内で10ビットデジタル信号に変換され、専用の画像メモリーを持つ画像収集装置に記録される。 $1,024 \times 1,024$ 画素の画像の場合は、最大で30frames/sの速度で撮影可能である。最大の格納画像数は960であり、32秒間の連続撮影が可能となっている。画像収集装置はサチコンカメラの同期信号にしたがって駆動し、画像記録の他にX線シャッタのタイミング制御や、造影剤を血管に注入するインジェクタの制御も行う。撮影画像は最終的に、長期記録媒体として外付けのハードディスクに格納する。

3. 撮影方法

体重約300gのラットの摘出灌流心を使い、冠状動脈の造影を行った。図5に矢先で囲んで示す摘出灌流心では、摘出した心臓へ血液に替わる灌流液を流し、心臓単体で生きた状態が保たれており、生体中の場合と同じように拍動をしている。図において心臓の上部の白っぽい部分が大動脈の起始部であり、上から垂れ下がったステンレスパイプの先端に大動脈起始部を仮留めした状態である。写真は白い糸で起始部を、パイプに強く固定するときの様子である。心臓は自身の拍動で、パイプの先端の固定部を中心に振り

図5 ラットの摘出灌流心
Isolated perfused rat heart.

子のように揺れるため、心臓の下に伸びている白い樹脂の支えを上げて、心臓の下部を支えて心臓の必要以上の揺れを防ぐ。ステンレスパイプから注入された灌流液は、心臓内部を循環した後で静脈から心臓の外へ排出される。この排出された灌流液は、写真の中で下方にある容器に集められる構造である。血液に代わる灌流液は、重炭酸塩の水溶液を主成分とし、酸素95%-炭酸ガス5%の混合ガスを導入して十分に酸素化し、温度は 37°C に保たれている。灌流法は、ランゲンドルフ式と呼ばれる方式を使い、本来の循環の方向とは逆に灌流液を一定の圧力で心臓に向かって流す。灌流液は、大動脈弁があるため心臓の内部には入らず、すべては冠状動脈に流れ、静脈系を経由して外部へ流出する。血管造影は、この灌流液にヨウ素化合物からなる造影剤を混入して行った。また、血管の拡張を促す血管作用薬も、この灌流液へ混入させて冠状動脈へ導入した。

実験では、麻酔下で体重約300gのラットの胸を開き、心臓を摘出して直ぐに灌流装置に取り付けた。約20分後に心臓の拍動が安定化した段階で、血管作用薬負荷前の基準となる状態において、造影剤を注入して冠状動脈の撮影を行った。この後、10分間は灌流液のみを流し、造影剤を血管外へ完全に流出させた。次は、血管作用薬を灌流液に混入した後で血管造影を行い、作用薬に反応している冠状動脈を撮影した。この後、10分間は灌流液のみを流し、造影剤と作用薬を血管外へ完全に流出させ、冠状動脈への作用薬の影響がなくなる状態に戻した。続いて、別の血管作用薬を灌流液に混入した後で血管造影を行い、作用薬に反応する冠状動脈を撮影した。この手順により、同一の摘出心について、3種類の血管作用薬（アセチルコリン、アデノシン三リン酸、ニトロプルシド-ナトリウム）に対する反応を観察した。また、正常ラット、高血圧症モデルラット、糖尿病モデルラットの3種類の実験動物を使った。

図7 1心拍分での連続画像
Sequential images of one heart cycle.

4. 撮影結果

体重約300gのラットの心臓は図5のように小指の先程度の大きさであるが、視野4.5mm×4.5mmのモードで撮影する場合は、心臓の一部分しか撮影できない。心臓を9回に分けて各部分ごとに撮影し、それぞれ心臓が拡張末期に相当するタイミングの画像を並べて心臓全体を現した画像を図6に示す。図において、写真1の右上と写真9の左上の部分が大動脈弁と大動脈起始部である。冠状動脈はここから始まり、写真に示すように左冠状動脈前下降枝、左冠状動脈回旋枝、右冠状動脈の3本に分かれて心筋を取り囲んでいる。血管の反応性を評価するためには、血管同士の重なりが少ない部分を撮影対象とする必要があり、右冠状動脈の最下部である写真6の位置を選んだ。これから示す画像はすべてこの位置での撮影画像である。

別のラットの心臓での1心拍分の連続画像を図7に示した。それぞれの画像は、30frames/sの速度(33.3msの間隔)で、2msのシャッター時間により撮影された。写真の左上の黒い線は、視野内に重ねた直径100 μ mのタングステン線であり、血管径の測定のために使った。写真1は心臓が最も拡張した拡張末期であり、写真2は収縮中のタイミングであり、図中の矢印が心臓表面の動く方向を示している。写真3は心臓が最も収縮した収縮末期である。写真4、写真5の拡張中のタイミングを経て、写真6の拡張末期となり心拍の1サイクルが終了する。1サイクルが0.2sであるため心

図6 ラット冠状動脈の組合せ画像
Combined image of rat's coronary arteries.

拍数は毎分で300となり、ヒトの場合に比べると約5倍の速さである。心臓では写真2の収縮中が最も心臓の動きの速度が速いタイミングであり、2msのシャッター時間でも不鮮明な画像となっている。心臓は収縮に比べて拡張は緩やか

図8 血管作用薬による冠状動脈の血管拡張
Vasodilatation of the coronary arteries with vasoactive agents.

であり、拡張末期が最も静止状態に近くなっており、血管の反応性を評価するためには、写真1と写真6に相当するタイミングの画像を選んだ。

血管作用薬に対する冠状動脈の反応性を画像化した結果を図8に示す。実験には正常ラット (Normal rat, 図中の左列N1~N4), 高血圧症モデルラット (Hypertension rat, 中央列H1~H4), 糖尿病モデルラット (Diabetes rat, 右列D1~D4) を使った。中央列と右列の写真中で左上の線は、図7の場合と同じく直径100 μ mのタングステン線である。図8で3種類のラットについて、それぞれ写真番号1は血管作用薬を负荷しない基準状態であり、番号2はアセチルコリン负荷時、番号3はアデノシン三リン酸负荷時、番号4は

ニトロプルシド-ナトリウム负荷時である。写真中の黒矢印は、それぞれの列で同一の血管を示し、これらの血管径を比較する。なお、図8で写真の実際のサイズは、撮影視野4.5mm×4.5mmに対して、横4.3mm縦3.8mmである。

5. 考 察

図8で左列の正常ラット心の場合は、N1の作用薬無负荷に対して、N1の黒矢印で示す内径約100 μ mの血管は、N2~N4では3種類の作用薬により同じように直径が約2倍となる血管拡張を起こしている。さらに、N3のアデノシン三リン酸负荷時やN4のニトロプルシド-ナトリウム负荷時には、新たに細い血管が多く出現している。しかし、N1の白

矢印で示す比較的太い血管については、血管径がほとんど変化していない。これは、血圧や血流量を調整する血管は、内径約200 μm 以下の血管であるためである。このように、正常ラット心での結果から、摘出灌流心という実験系でもラット冠状動脈が正常な反応をしており、有効な実験系であることが示された。

図8で中央列の高血圧症ラット心の場合は、H1の作用薬無負荷に対して、3種類の作用薬での血管拡張はまったく生じなかった。また、N3やN4のような新たな細い血管の出現もまったく見られなかった。つまり、高血圧症においては、血圧や血流量を調整する機能が冠状動脈において障害を受けていることが明らかとなった。

図8で右列の糖尿病ラット心の場合は、D1の作用薬無負荷に対して、D2のアセチルコリン負荷時には血管拡張はまったく生じなかった。しかし、D3のアデノシン三リン酸負荷時やD4のニトロプルシド-ナトリウム負荷時には、約1.5倍の血管拡張を起こし、さらに新たに細い血管の出現が観察された。つまり、糖尿病の場合は作用薬の種類に対する依存性があり、高血圧症の場合に比べて別な機能の障害が冠状動脈に起こっていることがわかる。

微小血管の観察は、光学顕微鏡で行われるのが一般的であるが、光学顕微鏡では原理的に可視光が到達できる浅い組織表面付近の観察のみが対象となっている^{15) 16)}。センチメートルオーダの組織の内部構造を観察するにはX線イメージングが適しており、このように、ラットのような心拍数が高い心臓で、心筋内部の200 μm 以下の血管について拡張反応が観察できたのは初めてである。なお、図8は多くの撮影個体の中から典型的な例を選び出したものである。今後はさらに撮影個体数を増やし、血管の内径変化の正確な定量化を進める予定である。さらに、高血圧症や糖尿病が進行中の場合や、高血圧症や糖尿病の治療後の場合などについても実験を進めて行く。

血管径の画像化限界については、アデノシン三リン酸やニトロプルシド-ナトリウム負荷時の画像で、新たに出現した細い血管と、写真中の100 μm 幅の目盛やタングステン線の画像との比較から、100 μm 幅に対し1/4~1/3の幅である約30 μm 内径の血管まで画像化されている。しかし、この描出能は検出器としての解像度6 μm に対して劣っており、2msのシャッター時間でも不十分なことを示している。ここで、図7の写真6に続いて、次のサイクルの先頭である写真7に相当する拡張末期の画像を図9上に示し、この写真7に相当する画像から、図7の写真6を引算処理した画像を図9下に示す。図9下では2画像の時間差である33.3msの間に動いた量が差分画像として現されている。図9上の画像で左上にあるタングステン線は固定されており、図9下の差分画像では完全に消去されている。血管については、画像右下の血管は心臓の拡張運動で最も動きが大きい部分にあり、差分画像では33.3msの間に動いた量が白および黒の部分で示されている。逆に、画像左上の心臓の中心部に近

図9 血管造影像（上）と時間差分像（下）

Two types of images : an angiographic image (top) and a temporal subtraction image (bottom) .

い血管ほど、血管の動きが小さいことが示されている。図9下に重ねた100 μm 幅の目盛と、画像右下の血管の白および黒の部分で示された33.3msの間に動いた量はほぼ等しいため、これらの血管は33.3msの間に約100 μm 移動したことになる。これは、静止状態に近いと見なした拡張末期でも、2msのシャッター時間の間に、血管が約6 μm 移動したことに対応する。つまり、検出器の解像度と同程度の血管の動きにより、解像度が大幅に低下していた。なお、図9上の画像での直径100 μm のタングステン線の幅は、図9下の画像での100 μm の目盛の幅に比べて狭い。これはタングステン線の断面が円であり、円の両端に近い部分ほどタングステンが薄くなり、X線が透過しやすいためである。血管についても同様であり実際の血管内径は、タングステン線の幅に対する100 μm の目盛幅の比率で大きくした値に近い。

撮影画像の高解像度化にはシャッターの高速化が必要であるが、図2に示すシーソのような振動型では高速化は不可能である。このため方式自体を変更し、スリットが付いた回転円盤を、カメラの同期信号に同期させて回転させる構造のシャッターの開発が必要である。そして、0.1ms程度のシャッター時間を実現できれば、心臓の拡張末期からずれた心拍運動が激しくなるタイミングでも、シャッター時間内の血管の移動量が1 μm 以下となり、検出器自体の解像度

が生かされる鮮明な画像が得られる。これにより1画素サイズの2~3倍程度の大きさで、20 μ m内径以下の血管も画像化できるであろう。ただし、一定の画質を維持するためには、シャッタ時間の短縮に反比例してX線源の高輝度化が求められ、実験を行ったBL28B2ビームラインよりもさらに高輝度なビームラインの使用が必要となる。

6. む す び

X線サチコンカメラを使った放射光微小血管造影装置を用いることで、マイクロメータオーダーである空間解像度で、センチメータオーダーの個体の内部微小血管を画像化できた。ラット摘出灌流心を使った実験で、さまざまな薬剤に対する血管反応性を評価でき、心筋内の血流量や血圧を調節する内径約200 μ m以下の冠状動脈について、拡張機能を直接に観察することができた。さらに、正常ラット心を基準として高血圧症や糖尿病モデルのラット心に対して、血管反応性の比較評価をすることができ、病気による冠状動脈の機能障害の画像化が可能となった。今後は、撮影個体数を増やし血管の内径変化の定量化を進め、病状が進行中の個体や病気治療後の個体などについても実験を進めて行く予定である。

実験動物を使った基礎医学研究への応用の他に、本システムの臨床撮影への応用に関しては、X線サチコンの撮影視野が最大でも9.5mm×9.5mmであり、ヒトの心臓血管を撮影するには視野が小さすぎて適用できない。また、33.2keVのエネルギーの単色X線に対する量子効率が14%と低く、被検者の被曝線量の増大につながる。臨床撮影へのためには、大口径で光導電膜の厚さが厚い撮像管タイプの画像検出器の開発が必要である^{17) 18)}。

最後に本研究において、動物実験にご協力していただいた神戸大学大学院医学系研究科生体情報医学講座放射線医学分野の魚谷健祐医師と鶴崎正勝医師にお礼を申し上げます。さらに、動物実験をサポートしていただいた神戸大学放射線医学講座実験助手の極楽地香好子氏に感謝する。また、本実験を行うにあたり、X線サチコンカメラの開発でご協力を頂いた浜松ホトニクス社の平井忠明氏、河合敏昭氏、鈴木克彦氏、日立電子テクノシステムの高橋定男氏に感謝の意を表す。そして、デジタル動画の撮影記録装置の開発でご協力を頂いたゼニス計測システムの岩永紀雄氏と岩永季則氏に感謝する。

【文 献】

- 1) 児玉, 高橋, 渋谷: “血管生物学”, 講談社 (2000)
- 2) 梶谷編: “冠循環のバイオメカニクス”, コロナ社 (2001)
- 3) 福島, 鶴崎, 寺嶋, 魚谷, 梅谷, 山崎, 杉村: “放射光の医学への応用”, 最新医学, 57, 3, pp.110-118 (Mar. 2002)
- 4) 梅谷: “高分解能動画検出器を使った微小血管造影”, 放射光学誌, 14, 4, pp.40-46 (Aug. 2001)

- 5) 梅谷, 山下, 前原, 今井: “X線サチコンを使った放射光微小血管造影での腫瘍観察”, 映像学誌, 56, 3, pp.492-494 (Mar. 2002)
- 6) 千川, 藤本: “X線テレビによる回折像の迅速観察”, 結晶学誌, 11, pp.108-115 (Feb. 1969)
- 7) J. Chikawa, F. Sato, T. Kawamura, T. Kuriyama, T. Yamashita and N. Goto: “A High-Resolution Video Camera Tube for Live X-Ray Topography Using Synchrotron Radiation”, In S. Hosoya et al eds. X-ray Instrumentation for the Photon Factory: Dynamic Analysis of Micro Structures in Matter, KTK Scientific Publishers, Tokyo, pp.145-157 (1986)
- 8) Y. Suzuki, K. Hayakawa, K. Usami, T. Hirano, T. Endoh and Y. Okamura: “X-Ray Sensing Pickup Tube”, Jpn. J. Appl. Phys., 27, pp.420-423 (Mar. 1988)
- 9) K. Sada, M. Shirai and I. Ninomiya: “X-ray TV System for Measuring Microcirculation in Small Pulmonary Vessels”, J. Appl. Physiol., 59, pp.1013-1018 (Sep. 1985)
- 10) M. Shirai, S. Ikeda, K. -Y. Min, A. Shimouchi, A.T. Kawaguchi and I. Ninomiya: “Segmental Difference in Vasodilatation Due to Basal NO Release in In Vivo Cat Pulmonary Vessels”, Respir. Physiol., 116, pp.159-169 (Aug. 1999)
- 11) K. Umetani, K. Fukushima, M. Tsurusaki, K. Uotani, K. Yamasaki and K. Sugimura: “Synchrotron Radiation Coronary Microangiography in Isolated Perfused Rat Heart for Evaluation of Coronary Vascular Response”, Proc. 2002 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: Macro to Nano, pp.561-564 (2002)
- 12) 梅谷, 福島, 鶴崎, 山口, 杉村: “X線サチコンでの放射光血管造影による血管拡張収縮反応の観察”, 日本赤外線学会第34回定例研究会資料, IR-03, pp.55-60 (2003)
- 13) 臓器灌流研究会編: “臓器灌流実験講座”, 新興医学出版社 (2000)
- 14) 電気学会放射線の医療応用と計測技術調査専門委員会編: “先端放射医療技術と計測”, コロナ社, pp.21-24, pp.97-101 (2001)
- 15) H. Kanatsuka, K.G. Lamping, C.L. Eastham and M.L. Marcus: “Heterogeneous Changes in Epimyocardial Microvascular Size during Graded Coronary Stenosis”, Circ. Res., 66, pp.389-396 (Feb. 1990)
- 16) T. Komaru, K.G. Lamping, C.L. Eastham and K.C. Dellsperger: “Role of ATP-sensitive Potassium Channels in Coronary Microvascular Autoregulatory Responses”, Circ. Res., 69, pp.1146-1151 (Oct. 1991)
- 17) D.R. Ouimette, S. Nudelman and R. Aikens: “A New Large Area X-ray Image Sensor”, Proc. SPIE 3336, pp.470-476 (1998)
- 18) R. Luhta and J.A. Rowlands: “Feasibility of A Large Area X-ray Sensitive Vidicon for Medical Fluoroscopy: Signal and Noise Factors”, Med. Phys., 24, pp.609-620 (May 1997)

梅谷 啓二 1981年, 筑波大学大学院修士課程修了。同年, (株)日立製作所中央研究所入所。1998年, (財)高輝度光科学研究センター入所。1983年~1997年, 高エネルギー加速器研究機構, 1998年より, 大型放射光施設SPring-8で, 放射光医用画像の研究に従事。医学博士。正会員。

福島 和人 1993年, 神戸大学医学部医学科卒業。同年, 神戸大学医学部放射線医学教室入局。1998年, 神戸大学大学院医学系研究科生体情報医学講座放射線医学分野大学院入学。同年5月より2年間, 国立循環器病センター放射線診療部において専門修練医として研修。2000年よりSPring-8で放射光微小血管造影の研究に参加。専門は放射線診断学, 核医学。

杉村 和朗 1977年, 神戸大学医学部医学科卒業。同年, 神戸大学医学部放射線医学教室入局。1987年, 鳥根医科大学医学部附属病院放射線部助教授。1988年より, 文部省在外研究員としてカリフォルニア大学サンフランシスコ校放射線科に1年間留学。1994年, 鳥根医科大学教授(放射線医学講座)。1999年, 神戸大学教授(放射線科)。2001年, 神戸大学大学院医学系研究科生体情報医学講座放射線医学分野教授。専門はMRI診断学。