VI. 放射光による生体試料の解析

5. 放射光による心血管造影[†]

大塚定徳, 杉下靖郎*

筑波大学臨床医学系内科
305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1

*筑波記念病院
300-2622 茨城県つくば市要 1187

Key Words: coronary angiography, intravenous coronary angiography, synchrotron radiation, two-dimensional monochromatic X-ray beam, real-time dynamic imaging

1. はじめに

放射光は強度の大きい白色光であり、かつ指向性が高い。この特徴を生かして、放射光を分光結晶面で Bragg 反射させて任意のエネルギーの単色 X 線を取り出し、これを用いることで、従来の X 線では得られなかった検出能・分解能の高い画像が得られる。

医学応用としては、単色 X 線を用いた CT¹⁾、微小血管造影^{2),3)}、位相コントラスト X 線イメージング⁴⁾⁻⁶⁾、などの開発が進められているが、中でも、ヨードに吸収されやすいエネルギー (33.3 keV) の単色 X 線を放射光から分光し、これを用いた造影剤の静脈内注入による冠動脈造影 (経静脈冠動脈造影) は、臨床応用が進められている⁷⁾⁻¹¹⁾。経静脈冠動脈造影が可能なのは、33.3 keV の単色 X 線を用いることで、従来の X 線に比べ造影剤の検出能をおよ

そ 10 倍増すことができ、また分解能が優れるためである。

2. 放射光を用いた経静脈冠動脈造影

2.1 経静脈冠動脈造影の臨床的意義

経静脈冠動脈造影の開発は、1980年代から進められている^{1),2)}。その背景には、

(1) 狭心症や心筋梗塞など冠動脈疾患の罹患頻度が高く、先進国では死亡の主因であること、

(2) 冠動脈病変の部位・狭窄度の診断、ならびに治療方針の決定には冠動脈造影が必要であるが、非侵襲的な冠動脈の描出方法が確立していないこと、

がある。冠動脈造影は、現在、カテーテルを選択的に冠動脈に挿入して行われるが (選択的冠動脈造影)、きわめて慎重に行う必要があり、危険が伴うとともに患者の苦痛も多い。そのため、より安全で簡便な冠動脈造影法が望まれており、経静脈冠動脈造影によって冠動脈を十分描出することができれば、選択的冠動脈造影に比べ安全かつ簡便であり (表 1)、医学的にも社会的にもその貢献は大きいと予想される。

2.2 造影システム——走査方式と実時間方式

放射光を用いた経静脈冠動脈造影は、1983年

[†] VI. Analyses of Biological Samples Using Synchrotron Radiation. 5. Cardiovascular Imaging by Using Synchrotron Radiation. Sadanori OHTSUKA and Yasuro SUGISHITA*: Department of Internal Medicine, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba, 1-1-1, Ten-noudai, Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 305-8575, Japan, *Tsukuba Memorial Hospital, 1187, Kaname, Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 300-2622, Japan.

表 1 選択的冠動脈造影と経静脈冠動脈造影との比較

	選択的冠動脈造影	経静脈冠動脈造影
画 質	優れる (高解像度, コントラスト大)	劣る
検査時間	長い	短い
患者の負担	多い	少ない
合併症	希に重篤な合併症	きわめて少ない

表 2 走査方式と実時間方式との比較

	利 点	欠 点
走査方式 (欧米方式)	<ul style="list-style-type: none"> 十分な光子数を得られる 高解像度の検出器がある エネルギー差分が可能 被曝線量が少ない 	<ul style="list-style-type: none"> 位置決めが難しい 撮影のタイミングが難しい スキャンのため1枚の画像の作製に約1秒を要する(合成静止画像) 狭窄病変の描出に不利?
実時間方式 (日本方式)	<ul style="list-style-type: none"> 動画像を得ることができる(30枚/秒) 位置決めが容易 撮影のタイミングが容易 狭窄病変の描出に適する 準定量的血流解析ができる 	<ul style="list-style-type: none"> 光子数が不足 Image intensifier とテレビカメラが必要 エネルギー差分が難しい 被曝線量が多い

Rubenstein らによってアメリカで開発され^{12),13)}, 次いでドイツ^{14),15)}と日本^{16),17)}でも開発が進められた。撮影システムには二つの方式があり, 外国と日本では異なる。いずれの方式にも長所短所があり(表2), 改良が進められている。

ヨードのX線吸収は, 33.17keVの前後で非連続的に変化する(K吸収端, 図1)が, 外国では放射光から33.17keVを挟んで, これより大きいエネルギーと小さいエネルギーの二つの線状(縦0.5mm×横120mm)単色X線を得て, 両単色X線による走査撮影を行っている。この方法では, 透過X線を検出(撮像)するのに一次元の検出器ですむため, ダイナミックレンジの大きい検出器を使用でき, また, 二つの画像間のデジタル差分処理によって, 軟部組織や骨を消去し造影剤を強調して描出できる利点がある。一方, 患者を上下に動かす必要があり, 造影剤の流れを連続的に追うことができないため, 撮影のタイミングは循環時間を考慮し

図 1 X線エネルギーとX線吸収の関係

で決定される。また, 得られる画像は数枚の静止画像となる⁷⁾⁻¹⁰⁾。

そこで日本では, 走査方式の欠点を補うため

に、分光結晶表面での非対称反射を利用して、放射光から面状の単色X線を得て、実時間（1画像の撮影時間4ms、1秒当たり30画像）で撮影する方式を開発した^{18),19)}。実時間方式では、従来の冠動脈造影と同様、動画像を得ることができ、多くの情報を得ることができる。反面、撮像には二次元の検出器が必要となるが、ダイナミックレンジの十分大きい二次元検出器は開発されておらず、画像の分解能がやや劣る。同時に、画像枚数が多いため被曝線量が増える欠点がある。

造影手技は、走査方式ならびに実時間方式ともほぼ同様であり、患者の肘静脈ないし頸静脈から造影剤注入用のカテーテルを挿入し、造影剤40ml程度を静脈内に注入して行なわれる。シンクロトロン施設の構造上、放射光は水平方向に照射されるため、患者を椅子に座わらせて撮影を行う。

2・2・1 高エネルギー加速器研究機構の造影システム

筆者らがやっている撮影システムの模式図を図2に示した。高エネルギー加速器研究機構のトリスタン入射蓄積リングから得られる放射光を用いている。蓄積リングの電子加速エネ

ギーは5.0GeV、蓄積電流は約30mAであった。蓄積リングで発生した放射光をシリコン結晶で非対称反射させ、二次元単色X線に拡大した。これにより縦8mm×横80mmの放射光ビームは、縦130mm×横80mmの33.3keVエネルギーの単色X線に分光された。この単色X線のフォトン数は約 $2.0 \times 10^{10}/\text{mm}^2/\text{s}$ であった。照射に際しては、被曝線量を減少させるために、高速回転シャッターを用いて、放射光を33ms毎に4ms間照射する間欠照射とし、位置決めなど冠動脈撮影以外の照射時には、アルミニウムフィルタを挿入して被曝線量を減少させた。

2・3 経静脈冠動脈造影の臨床応用

これまでに、アメリカではスタンフォードの放射光施設（SSRL, Stanford Synchrotron Radiation Laboratory）で7人、ブルックヘブンの放射光施設（NSLS, National Synchrotron Light Source）で21人、計28人の患者で経静脈冠動脈造影の臨床応用が行われている⁸⁾。ドイツではハンブルグの放射光施設（DESY, Deutsches Elektronen Synchrotron）で150人以上の患者で実施され¹⁰⁾、今後400人

図2 実時間方式による経静脈冠動脈造影のシステム²²⁾

図 3 尾側右前斜位の経静脈冠動脈造影像
PTCA 部位(大きな白矢印)に約50%の狭
窄を認めるが、左冠動脈前下行枝の他の部
位ならびに左冠動脈回旋枝(小さな白矢印)
には有意な冠狭窄はないと判断できた。

以上の患者に経静脈冠動脈造影を行って、その臨床的有用性を明らかにする計画が進んでいる²⁰⁾。走査方式による経静脈冠動脈造影の有用性について、いずれ発表されるであろう。

一方、日本では、筆者らが1996年に実時間方式による初めての経静脈冠動脈造影を4人の患者で実施した。誌面の都合により代表例の静止画像を図3に示すが、実時間方式では4人すべての患者について冠動脈を動画像として描出することができ、冠動脈病変の評価が可能であった^{11), 19)}。今後症例数を増やし、実時間方式による経静脈冠動脈造影の臨床的有用性について、さらに検討する必要があると考えている。

2・4 経静脈冠動脈造影の今後の課題

経静脈冠動脈造影の問題点として、冠動脈造影像と左室など他の造影像との重なりが生じ、その部位の評価が困難なことがある。そのため、重なりを避けるような撮影方向の選択が必要である。右冠動脈あるいは左冠動脈前下行枝の描出は、それぞれ、左前斜位、右前斜位によりほぼ可能である。しかし、左冠動脈回旋枝と左室との造影像の重なりは避けられない。造影像が重なる部位での評価を可能にするには、照

射 X 線の強度を増して画像の S/N 比を上げ、検出能のよい検出器を開発することが必要である。しかしながら、実時間方式では動画像で観察できるため、回旋枝と左室との重なりが軽減する時相において回旋枝の評価も可能であり、その有用性を筆者らは確かめている¹¹⁾。

経静脈冠動脈造影では造影剤の濃度が薄くなるため、その画質は選択的冠動脈造影に比べやや劣り、多発性冠病変の詳細な評価には限界がある。前記したように、より鮮明な造影像を得るには、放射光強度を増すこと、ならびに分解能のより良好な検出器を用いることが改善点として考えられる。しかし、経静脈冠動脈造影により1mm程度の冠動脈の描出は可能であることから¹¹⁾、現時点では、冠狭窄の可能性は疑われるものの、選択的冠動脈造影を行うことが躊躇される胸痛症例、罹患部位が判明している冠病変に対する経時的反復評価、経皮的冠動脈形成術(PTCA)後の再狭窄評価、などに対して経静脈冠動脈造影は適応と考えられ、冠動脈病変のスクリーニングならびにフォローアップに有用であろう。

被曝線量を少なくすることも必要である。走査方式による冠動脈造影では、被曝線量の上限をおよそ25cGとしている。実時間方式では、画像枚数が多いため被曝線量も大となるが、前記したようにシャッターを用いた間欠照射ならびにアルミニウムフィルタを挿入して被曝線量を抑制し、75cG以下とした。この線量は、現行のdigital subtraction angiographyや心臓カテーテル検査に伴う被曝線量と同等以下であるが、さらに被曝線量を減少させるために1秒間当たりの画像枚数を減らすことが考えられる。

3. 放射光を用いた微小冠動脈造影

放射光からの面状の単色 X 線を用いて、実時間方式で選択的動脈造影を行い、200 μ m以下の冠動脈微小血管を造影する方法が検討されている。微小血管を造影するには、X線源の分

解能の精度が優れるだけでなく、透過X線の検出器の分解能も高精度でなければならない。盛らは、NHKと協力して高感度ハイビジョンカメラを検出器に用いたシステムを開発しており、このシステムで200 μ m以下の微小血管を造影できることを動物で報告している³⁾。将来、撮影システムの開発が進み臨床に応用できれば、従来の方法では評価が困難であった微小血管レベルでの診断が可能になると期待される。

4. 結 び

X線が発見されて約100年が経過したが、X線は広く臨床に普及し不可欠な診断法となっている。しかし、より簡便なあるいはより精度のよい画像診断のためには、従来のX線装置では限界があり、MRIや電子ビームCTなどの開発が進められている。放射光を用いた画像診断も次世代の診断法として期待できるであろう。放射光の臨床応用には小型のシンクロトロン建設が必要であるが、小型のシンクロトロンの開発も進み、経静脈冠動脈造影法をはじめ放射光を用いた画像診断は、関連技術の進歩とともにさらに発展すると思われる。

放射光による経静脈冠動脈造影の研究は、筑波大学臨床医学系放射線科板井悠二教授、武田徹講師、高エネルギー加速器研究機構安藤正海教授、兵藤一行助手との共同による。

文 献

- 1) 武田 徹, 湯浅哲也, 兵藤一行, 赤塚孝雄, 板井悠二: 種々の原理に基づく単色X線CT, 日本ME学会誌, 11, (7), 23-28 (1997)
- 2) Mori, H., Hyodo, K., Tobita, K., Chujo, M., Shinozaki, Y., Sugishita Y. and Ando, M.: Visualization of penetrating transmural arteries in situ by monochromatic synchrotron radiation, *Circulation*, 89, 863-871 (1994)
- 3) Mori, H., Hyodo, K., Tanaka, E., Uddin-Mohammed, M., Yamakawa, A., Shinozaki, Y., Nakazawa, H., Tanaka, Y., Sekka, T., Iwata, Y., Handa, S., Umetani, K., Ueki, H., Yokoyama, T., Tanioka, K., Kubota, M., Hosaka, H., Ishikawa, N. and Ando, M.: Small vessel radiography in situ with monochromatic synchrotron radiation, *Radiology*, 201, 173-177 (1996)
- 4) 百生 敦, 位相コントラストX線イメージング, 日本ME学会誌, 11, (7), 44-52 (1997)
- 5) Momose, A., Takeda, T., Itai, Y. and Hirano, K.: Phase-contrast X-ray computed tomography for observing biological soft tissues, *Nature Medicine*, 2, 473-475 (1996)
- 6) Wilkins, S. W., Gureyev, T. E., Gao, D., Pogany, A. and Stevenson, A. W.: Phase-contrast imaging using polychromatic hard X-rays, *Nature*, 384, 335-338 (1996)
- 7) Thomlinson, W., Gmur, N., Chapman, D., Garrett, R., Lazarz, N., Morrison, J., Reiser, P., Padmanabhan, V., Ong, L., Green, S., Thompson, A., Zeman, H., Hofstadter, R., Brown, G., Giacomini, J., Gordon, H. and Rubenstein, E.: Venous synchrotron coronary angiography, *Lancet*, 337, 360 (letter) (1991)
- 8) Rubenstein, E., Brown, G. S., Chapman, D., Garrett, R. F., Giacomini, J. C., Gmur, N., Gordon H. J., Lavender W. M., Morrison, J., Thomlinson, W., Thompson, A. C. and Zeman, H.: Synchrotron radiation coronary angiography in humans, In: "Synchrotron Radiation in the Biosciences", (Chance, B. et al. eds.), pp. 639-645, Oxford University Press, New York, U.S.A. (1994)
- 9) Dix, W. R., Besch, H. J., Graeff, W., Hamm, C. W., Illing, G., Kupper, W., Lohmann, M., Meinertz, T., Menk, R. H., Reime, B., Rust, C., Schildwaechter, L. and Walenta, A. H.: Intravenous coronary angiography with synchrotron radiation, *Physica Scripta*, T61, 51-56 (1996)
- 10) Hamm, C. W., Meinerts, T., Dix, W. R., Rust, C., Graeff, W., Illing, G., Lohmann, M., Menk, R., Reime, B., Schildwaechter, L., Besch, H. J. and Kupper, W.: Intravenous coronary angiography with dichromatography using synchrotron radiation, *Herz*, 21, 127-131 (1996)
- 11) Ohtsuka, S., Sugishita, Y., Takeda, T., et al.: Dynamic intravenous coronary angiography using 2-D monochromatic synchrotron radiation, *Brit. J. Radiol.*, 72 (1999)
- 12) Rubenstein, E., Hughes, E. B., Campbell, L. E.,

- Hofstadter, R., Kirk, R. L., Krolicki, T. J., Stone, J. P., Wilson, S., Zeman, H. D., Brody, W. R., Macovski, A., Thompson, A. C.: SR and its application to digital subtraction angiography, *SPIE. Proc. Conf. Digital Radiogr.*, **314**, 42-49 (1981)
- 13) Rubenstein, E., Hofstadter, R., Zeman, H. D., Thompson, A. C., Otis, J. N., Brown, G. S., Giacomini, J. C., Gordon, H. J., Kernoff, R. S., Harrison, D. C. and Thomlinson, W.: Transvenous coronary angiography in humans using SR. *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.*, **83**, 9724-9728 (1986)
 - 14) Dix, W. R., Graeff, W., Heuer, J., Engelke, K., Jabs, H., Kupper, W. and Stellmaschek, K. H.: NIKOS-II-A system for noninvasive coronary angiography with SR, *Rev. Sci. Instrum.*, **60**, 2238-2241 (1989)
 - 15) Dix, W. R., Engelke, K., Graeff, W., Hamm, C., Heuer, J., Kaempf, W., Kupper, W., Lohmann, M., Reime, B. and Reumann, R.: First results of patients studies with NIKOS II, *Nucl. Instrum. Meth.*, **A314**, 307-315 (1992)
 - 16) Akisada, M., Ando, M., Hyodo, K., Hasegawa, S., Konishi, K., Nishimura, K., Maruhashi, A., Toyofuku, F., Suwa, A. and Kohra, K.: An attempt at coronary angiography with a large size monochromatic SR beam, *ibid.*, **A246**, 713-718 (1986)
 - 17) Sugishita, Y., Kakihana, M., Ohtsuka, S., Takeda, T., Anno, I., Akisada, M., Hyodo, K. and Ando, M.: New trend of cardiac imaging—Intravenous coronary angiography by SR, *Jpn. Circ. J.*, **54**, 339-342 (1990)
 - 18) Hyodo, K., Nishimura, K. and Ando, M.: Coronary angiography project at the Photon Factory using a large monochromatic beam. In: "Handbook on Synchrotron Radiation", Vol. 4, (Ebashi, S., Koch, M. and Rubenstein, E. eds.), pp. 55-94, Elsevier Science Publisher, Amsterdam, North-Holland (1991)
 - 19) Hyodo, K., Ando, M., Oku, Y., Takeda, T., Itai, Y., Ohtsuka, S., Sugishita, Y. and Tada, J.: Development of a two-dimensional imaging system for clinical applications of intravenous coronary angiography using intense synchrotron radiation produced by a, multipole wiggler, *J. Synchrotron Rad.*, **5**, 1123-1126 (1998)
 - 20) Thomlinson, W.: Synchrotron radiation applications in medical reserch. In: "Medical Applications of Synchrotron Radiation" (Ando, M. and Uyama, C. eds.), pp. 2-9, Springer-Verlag Publisher, Tokyo, Japan (1998)
 - 21) Ohtsuka, S., Sugishita, Y., Takeda, T., Itai, Y., Hyodo, K., Ando, M.: Dynamic intravenous coronary arteriography by using synchrotron radiation and its application to measuring coronary blood flow, *Jpn. Circ. J.*, **61**, 432-440 (1997)
 - 22) 大塚定徳, 杉下靖郎, 武田 徹, 板井悠二, 兵藤一行, 安藤正海: 放射光—経静脈冠動脈造影について—, *Heart View*, **1**, (11), 1326-1330 (1997)