

動的 X 線エラストグラフィの現状と将来

亀沢知夏¹, 矢代航², 兵藤一行^{1,3}

¹ 高エネルギー加速器研究機構物質構造科学研究所, ² 東北大学多元物質科学研究所,

³ 総合研究大学院大学高エネルギー加速器科学研究所

Present status and future of dynamic X-ray elastography

Chika KAMEZAWA¹, Wataru YASHIRO², Kazuyuki HYODO^{1,3}

¹ Photon Factory, Institute of Materials Structure Science/ KEK,

² Institute of Multidisciplinary Research for Advanced Materials (IMRAM), Tohoku University,

³ Department of Materials Structure Science, SOKENDAI (The Graduate University for Advanced Studies)

Abstract

病変と硬さには関係があり, 超音波 (US) や磁気共鳴 (MR) イメージングを用いて生体内部の硬さを画像化する手法はエラストグラフィと呼ばれ病院で用いられている。我々は 2017 年から, 病変の診断能向上のため高空間分解能な X 線イメージングに注目し, X 線イメージングを用いたエラストグラフィ (X 線エラストグラフィ) に関する基礎的研究を開始し, 現在病院で用いられている US や MR エラストグラフィよりも空間分解能が数倍程度向上できる可能性を示すことができた。本稿ではこれらの結果と, 将来医学の基礎研究や材料の評価に利用できることを期待し取り組んでいる高輝度放射光源を用いた X 線エラストグラフィについて紹介する。

1. はじめに

がんや肝硬変などの病変部位は正常部位に比べて硬くなることが広く知られており, 古くから疾患の診断に触診が利用されてきた。Fig. 1 に示すのは, 乳房の弾性率を体内から摘出して測定した結果であり, 正常組織である脂肪や乳腺と比較して, 非浸潤性乳管がんや浸潤性乳管がんは弾性率が高いことがわかる [1]。しかし触診では診断ができる深さや病変部位の空間的広がり診断に限界がある。そこで 1990 年代から生体内部の硬さを画像化するエラストグラフィが超音波 (US) イメージングや核磁気共鳴イメージング (MR) を用いて提案され [2-7], ここ数年で臨床現場でも使用され始めた。これは病変部位が正常部

位と比較して硬くなるということを利用した診断手法であり, 従来は形態変化に注目していたことに対して, 硬さという物理特性に注目している。一方, 現在臨床現場で利用されている US や MR エラストグラフィ装置の空間分解能は数 mm ~ 数百 μm 程度であり, 深部にある小さな病変を診断することには限界がある。エラストグラフィの画像空間分解能が向上することで疾患部位周辺状況を詳細に評価でき, 病変部位の早期発見や疾患の機序解明, 治療に関する知見などを得ることができると期待される。そこで波長が短く透過力が高いため, 高空間分解能かつ深い部位まで画像化が可能な X 線イメージングに着目した。X 線を用いたエラストグラフィの先行研究は, サンプルへ静的な応力を与えてそのときの内部のひずみから硬さを評価した報告があるが, 弾性率マップの取得には至っていない [8-10]。

そこで, 我々は X 線イメージングを用いて弾性率画像を取得できることを実証することを目的として X 線エラストグラフィの研究を推進してきた。臨床に近い実験室 X 線源を用いたイメージングシステムでの X 線エラストグラフィの開発・評価を実施するとともに, 得られる X 線画像の空間分解能, 濃度分解能が高い大輝度放射光 X 線を用いたイメージングシステムにより材料の基礎的な物理特性評価や疾患の機序解明などの基礎医学的知見を獲得することを目的とした放射光 X 線エラストグラフィの開発研究を推進してきた。本稿ではエラストグラフィの原理と実験室 X 線源を用いたエラストグラフィの実験方法と結果 [11-12], 及び放射光 X 線を用いた X 線エラストグラフィの試みについて報告する。

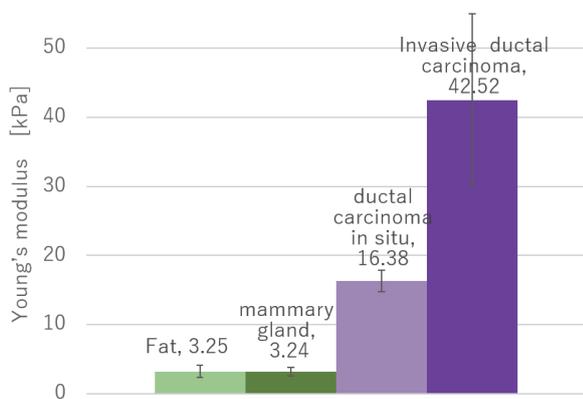


Figure 1 Comparison of Young's modulus between breast cancer and normal tissue.

2. エラストグラフィの原理

現在実現されている US や MR を用いたエラストグラフィはヤング率に関する情報を測定する手法と、ずり弾性率を測定する手法の大きく 2 つに分類することができる。

2-1. 静的エラストグラフィ

静的エラストグラフィとは外部から圧迫し、内部のひずみを観察することにより弾性率を測定する手法である。サンプルへ圧力を与え、内部のひずみを観察する。このときヤング率 (E) は応力 (P) とひずみ (ϵ) から $P=E\epsilon$ と与えられる。しかし、この手法で局所的な弾性率を求め画像化する場合、ひずみを画像から求めることはできるが、内部の応力 P を正確に測定することは困難であるため、ヤング率を求めることは難しい。そのため、定量的な値を求めることを目的とせず、ひずみの形から乳がんの進行状況を評価する方法が臨床の場で広く利用されるようになり、Tsukuba score という画像のひずみの状況から乳がんのステージを段階的に評価する指標が世界的に使用されている [13]。

2-2. 動的エラストグラフィ

動的エラストグラフィとは外部から連続的に振動を与え、サンプル内部にずり弾性波を発生させることにより、ずり (ずれ、剪断) 弾性率を測定する手法である。このときずり弾性率 (μ) は、サンプルの密度 (ρ) とずり弾性波の伝播速度 (v) から $\mu=\rho v^2$ と表すことができるため、ずり弾性波の伝播速度を求めることでずり弾性率を得ることができる。また、振動周波数を f 、ずり弾性波の波長を λ とすると $v=f\lambda$ の関係があるため、ずり弾性波の波長を求めることでずり弾性率を算出することが可能である。さらに生体は、力を加えて伸びが生じ、その後、その力を取り除くと弾性エネルギーにより元の状態に戻るような完全な弾性体ではなく、力を取り除いても元の状態に戻らない粘性の性質も併せ持つ粘弾性体であり、両方の性質を考慮して弾性率は複素弾性率として表される。複素弾性率を G とすると、弾性に関する貯蔵弾性率 G' と粘性に関する損失弾性率 G'' から、 $G=G'+iG''$ と表すことができる。

本研究では、弾性率画像を取得することを目的としているため、動的エラストグラフィを X 線イメージングにより行うことにより、弾性率画像を取得することにした。

3. 実験室 X 線エラストグラフィの実験方法と結果

実験室 X 線源を用いて、二次元面内で弾性率を画像化する動的 X 線エラストグラフィの実験を行った。実験室 X 線源を用いた動的 X 線エラストグラフィの実験配置図を Fig. 2 に示す。将来臨床現場で X 線エラストグラフィを実現するために病院等のレントゲン撮影などで既に普及している実験室 X 線源を利用した。本実験配置はストロボ X 線イメージングと似た配置となっており、タングステン円盤で作製されたチョッパーを用いて、サンプルへ与えた振動の位相と同期して撮影を行った。X 線源は回転陽極 X 線

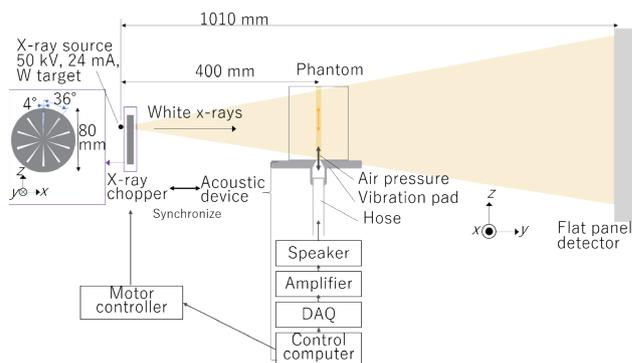


Figure 2 Schematic diagram of experimental setup for dynamical X-ray elastography.

(Rigaku, Ultra X18) をタングステンターゲットで使用し (50 kV, 24 mA)、X 線検出器は CMOS フラットパネル検出器 (Dexela, 2923) を使用した。この検出器の画素サイズは $74.8 \mu\text{m} \times 74.8 \mu\text{m}$ であるが、X 線源とサンプル、検出器の位置を考慮して幾何学的に画像の大きさを拡大できる配置で撮影しているため撮影された画像のサンプル位置での画素サイズは $30 \mu\text{m} \times 30 \mu\text{m}$ となった。また、一枚の弾性率画像を得るのに必要な照射時間は 2.2 秒であった。振動装置で発生させた空気圧を用いてサンプルを振動させた。本実験では 150 Hz の振動周波数を用いて、チョッパーのタイミングと同期させながら、サンプルへ連続的に Fig.2 の z 軸方向へ振動を与え、一枚の弾性率画像を得るためにずり弾性波の位相を 5 箇所 ($0, 2\pi/5, 4\pi/5, 6\pi/5, 8\pi/5$) の異なる X 線投影像を撮影した。

サンプルは、Fig. 3 のように弾性率が異なるように作製したポリアクリルアミドゲルを Phantom A と Phantom B の二種類用意した。Phantom A は一様な弾性率となるように作製し、Phantom B は中央部分の弾性率が高くなるように作製した。また、今回は原理検証のため 2 次元動的 X 線エラストグラフィを吸収コントラストイメージングで実施した。ずり弾性波がサンプル内部を伝播する様子进行评估するために、サンプルの中央の面に X 線吸収画像上で、コントラストを得やすいように ZrO_2 粉末を入れて作製した。こ

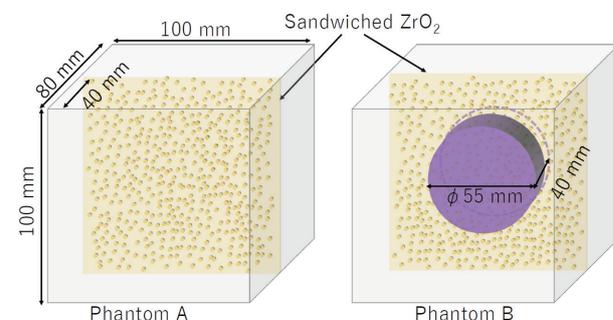


Figure 3 Polyacrylamide gel phantoms sandwiching ZrO_2 particles. Phantom A (Left): 5 w/v % polyacrylamide gel. Phantom B (Right): phantom with 55 mm diameter 6 w/v % polyacrylamide gel embedded in matrix of 5 w/v % polyacrylamide gel.

の粉末は、X線画像解析においてサンプル内のずり弾性波の伝播の様子を評価するときの指標として利用した。

弾性率画像を得るために、得られた5枚のX線投影像からサンプル内部の変位の大きさを計算し、水平方向(x方向)と鉛直方向(z方向)への変位の様子を画像化した。その結果をFig. 4に示す。得られた変位画像から微分方程式直接逆問題法(AIDE) [14]を用いて貯蔵弾性率画像と損失弾性率画像を得た(Fig. 5)。得られた結果から貯蔵弾性率は、(a)-1, (b)-1, 及び(b)-2の四角の領域内ではそれぞれ 0.55 ± 0.26 kPa, 3.1 ± 1.2 kPa, 0.86 ± 0.51 kPaであった。また損失弾性率は(c)-1, (d)-1, 及び(d)-2の四角の領域内ではそれぞれ、 0.24 ± 0.14 kPa, 0.63 ± 0.53 kPa, 0.27 ± 0.19 kPaであった。Phantom Bの貯蔵弾性率画像を見ると、弾性率が高くなるように作製した部分は明らかに高い貯蔵弾性率を示している。また、Phantom Bにおいて、貯蔵弾性率画像とX線投影像のコントラストノイズ比を求めるとそれぞれ2.5と0.35となった。コントラストノイズ比が高いほど、周囲の雑音よりも信号強度が高いことを意味しており、X線投影像では判断することのできない差を、貯蔵弾性率画像では識別することが可能となると考えられる。さらに、貯蔵弾性率画像の空間分解能は75 μm 程度であった。USエラストグラフィでは数百 μm 程度、MRエラストグラフィの空間分解能は数mm~数百 μm 程度であるため、本実験条件でのX線エラストグラフィにおいて、他手法のエラ

ストグラフィに比較して画像の空間分解能を大きく向上できたといえる。

この結果は2次元空間での弾性率画像にとどまっているが、現在は3次元空間で弾性率画像を算出可能な、実験室X線源を用いたX線エラストグラフィの手法の研究も開始している。3次元空間で弾性率の情報を得ることができるようになることで、病変の奥行方向の広がりを正確に診断できるようになると期待する。

4. 放射光X線を用いたエラストグラフィの試み

4-1. 結晶干渉計による位相コントラストイメージングと放射光X線を用いた、高感度動的X線エラストグラフィ

前章で述べた実験結果は吸収コントラストイメージングによりエラストグラフィを行っているため、サンプル内部のずり弾性波の伝播を評価するために、サンプル内部にFig. 3のようにZrO₂粉末を挟み込むことにより振動の指標とすることが必要であった。そこで、ZrO₂粉末のような振動の指標を挟み込むことなくX線エラストグラフィを実現するために、吸収コントラストイメージングではなく位相コントラストイメージングを用いたX線エラストグラフィの手法の検討を開始している。位相コントラストイメージングは吸収コントラストイメージングと比較して、特に軽元素をコントラスト良く撮影することができる手法である。位相コントラストイメージングを用いることで、ZrO₂

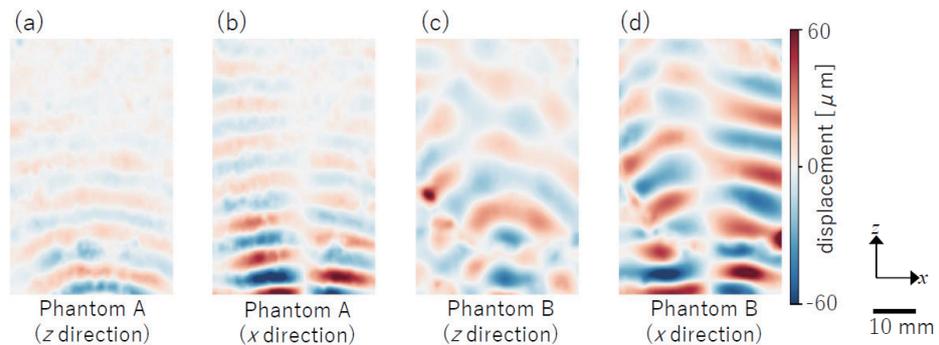


Figure 4 Displacement maps for phantoms A [(a), (b)] and B [(c), (d)] at phase 0 [(a), (c): displacements in vertical direction; (b), (d): displacement in horizontal direction].

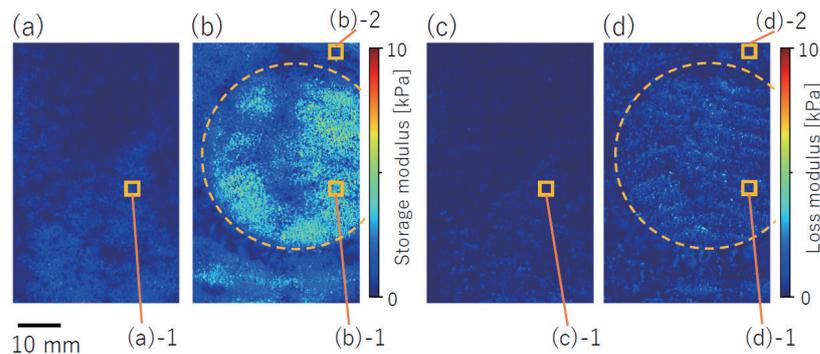


Figure 5 (a), (b) Maps of storage moduli in phantoms A and B, respectively. (c), (d) Maps of loss moduli in phantoms A and B, respectively.

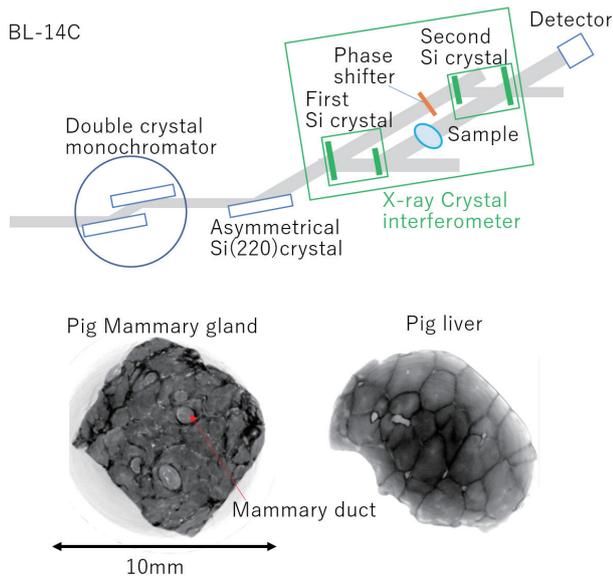


Figure 6 X-ray crystal interferometer and x-ray images of pig mammary gland and pig liver obtained by the crystal interferometer.

粉末を用いずに生体の内部構造を振動の指標としてX線エラストグラフィを実現することが可能となると期待する。

例えば位相コントラストイメージングの中でも、放射光単色X線を用いた結晶干渉計によるX線エラストグラフィの実現を検討している。結晶干渉計 [15] は各種位相コントラストイメージング法のなかでも最もコントラストよく生体の内部構造を画像化することができ、PF NEWSでも成果が報告されている [16-17]。また特に PF BL-14C は縦型ウィグラーを用いた特徴的なビームラインであり [18-19]、PF BL-14C に常設されている結晶干渉計は世界最大のものである。Fig. 6 に実験セットアップと結晶干渉計を用いて得られた画像を示す。サンプルは食肉の豚を用いて撮影を行った。内部構造を鮮明に可視化することができている。結晶干渉計を用いてエラストグラフィを行うことで、サンプル内部に ZrO_2 粉末等を挟み込むことなくサンプル内部をずり弾性波が伝播する様子を可視化することができると期待している。この方法は、特に疾患の機序解明などの基礎医学上の知見の獲得に貢献できると考えている。

4-2. 回折格子干渉計による位相コントラストイメージングと放射光白色X線を用いた、高速動的X線エラストグラフィ

放射光白色X線は実験室X線源と比較して大輝度という特徴があり、この特徴を用いることで高速でエラストグラフィを実現することが期待でき、リアルタイムでサンプル内部の弾性率の時間変化を捉えることが可能となると考え研究を開始している。さらに位相コントラストイメージングの中でも白色X線を利用することが可能な回折格子干渉計 [20-21] を用いることで、生体やサンプル内部の構造を利用したエラストグラフィが実現できると考えている。さらに、回折格子干渉計は一度に吸収像、微分位相

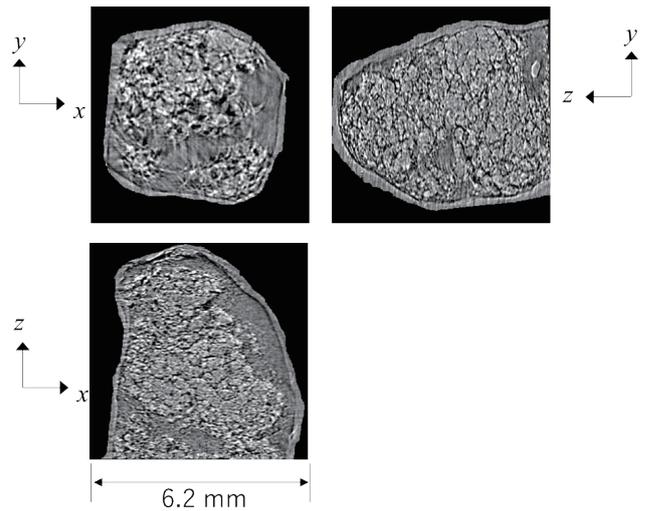


Figure 7 Three orthogonal plane x-ray images of the pig lung obtained by synchrotron radiation white x-rays.

像、Visibility コントラスト像という三種類の異なる内部構造の情報を持つ画像を同時に得ることができる。これらを相補的に用いることで内部の変位を効果的に捉えることができ、ずり弾性波の伝播の様子を可視化することができる。放射光白色X線を用いて、振動を与えながら豚の肺のCT撮影を行い、得られたCT断層像をFig. 7に示す。この実験条件では0.5秒間でずり弾性波がサンプル内部を伝播する様子を観察する事ができており、現在はサンプル内部の構造を利用した弾性率解析手法の検討を進めている。

5. 今後の展望とまとめ

これまでに実験室X線源を用いて、二次元でX線エラストグラフィを実現し、内部の弾性率を画像化できることを示した。今後は目的に合わせて、1. 臨床応用のための実験室X線エラストグラフィを用いた3次元X線エラストグラフィ、2. 基礎医学や材料評価のために高感度で弾性率を画像化するための、放射光単色X線と結晶干渉計による位相コントラストイメージングを用いた高感度X線エラストグラフィ、3. 弾性率の時間変化をリアルタイムで評価することが可能な、放射光白色X線と回折格子干渉計による高速X線エラストグラフィ3つの手法の研究を進めている。

さらにハーバード大学、MIT、マサチューセッツ総合病院グループにより7cm程度の大きさで7つの照射光をもつ小型X線源の開発が行われており [22]、これと組み合わせることで撮像時間全体の削減を期待できるX線エラストグラフィの開発も進めている。

X線エラストグラフィの研究が発展することで、高い空間分解能で生体内部の硬さを評価することができ、病変の早期診断や機序解明、治療効果の評価などに実用的に利用できるようになると考えている。将来は医学だけではなく材料科学や食品科学へも適用できると考えており、ゴム製品の劣化、樹脂の硬化、ゲル製品や食品の経時的変化などを評価できると期待する。

謝辞

本研究へご支援いただいた皆様へここに深く感謝いたします。本研究は放射光共同利用実験審査委員会の承認を得て実施致しました（実験課題番号：2018T002）。また本研究はAMED（課題番号：JP17hm0102054）の支援およびJSPS 科学研究費補助金19K08136の一部補助を受けました。

引用文献

- [1] A. Samani, J. Zubovits, and D. Plewes, *IEEE Trans Med Imaging*, **52**, 6, 1565 (2007).
- [2] J. Ophir, I. Céspedes, H. Ponnekanti, Y. Yazdi, and X. Li, *Ultrasonic Imaging*, **13**, 2, 111 (1991).
- [3] R. M. Lerner, S. R. Huang, and K. J. Parker, *Ultrasound Med. Biol.*, **16**, 3, 231 (1990).
- [4] K. J. Parker, S. R. Huang, R. A. Musulin, and R. M. Lerner, *Ultrasound Med. Biol.*, **16**, 3, 241 (1990).
- [5] Y. Yamakoshi, J. Sato, and T. Sato, *IEEE Trans UFFC*, **37**, 2, 45 (1990).
- [6] R. Muthupillai, D. J. Lomas, P. J. Rossman, J. F. Greenleaf, A. Manduca, and R. L. Ehman, *Science*, **269**, 5232, 1854 (1995).
- [7] Muthupillai, R., Rossman, P. J., Lomas, D. J., Greenleaf, J. F., Riederer, S. J. & Ehman, R. L., *Magn Reson Med*. **36**, 266 (1996).
- [8] T. J. Hamilton, C. Bailat, S. Gehring, C. M. Laperle, J. Wands, C. Rose-Petruck, and G. J. Diebold, *Journal of Applied Physics*, **105**, 10, p. 102001 (2009).
- [9] J. G. Kim, A. B. M. Aowlad Hossain, J. H. Shin, and S. Y. Lee, *Medical Physics*, **39**, 9, 5469 (2012).
- [10] C. Sutphin, E. Olson, Y. Motai, S. J. Lee, J. G. Kim, and K. Tanabe, **7**, 1, 4300312 (2019).
- [11] 亀沢知夏, 博士論文, 総合研究大学院大学 (2020).
- [12] C. Kamezawa, T. Numano, Y. Kawabata, H. Kanetaka, M. Furuya, K. Yokota, H. Kato, A. Yoneyama, K. Hyodo, and W. Yashiro, *Applied Physics Express*, **13**, 4, p. 042004, (2020).
- [13] A. Itoh, E. Ueno, E. Tohno, H. Kamma, H. Takahashi, T. Shiina, M. Yamakawa, and T. Matsumura, **239**, 2, 341(2006).
- [14] A. Manduca, T. E. Oliphant, M. A. Dresner, J. L. Mahowald, S. A. Kruse, E. Amromin, J. P. Felmlee, J. F. Greenleaf, and R. L. Ehman, *Med. Image Anal.* **5**, 237 (2001).
- [15] A. Momose, T. Takeda, Y. Itai, and K. Hirano. *Nat. Med.*, Vol. 2, 473, 1996.
- [16] A. Yoneyama, N. Amino, M. Mori, M. Kudoh, K. Noda-saita, T. Shitaka, T. Tkaeda, J. Wu, Thet-Thet-Lwin, K. Hyodo, and Y. Hirai, *PF NEWS*, **24**, 2, (2006).
- [17] A. Yoneyama, S. Takeya, K. Hyodo, and T. Takeda, *PF NEWS*, **32**, 1, (2014).
- [18] 兵藤一行, 表面と真空, **62**, 2, 66 (2019).

- [19] C. Kamezawa, and K. Hyodo, *Medical Imaging technology*, **38**, 4, 185 (2020).
- [20] A. Momose, S. Kawamoto, I. Koyama, Y. Hamaishi, K. Takai, and Y. Suzuki, *Jpn. J. Appl. Phys.* **42**, L866 (2003).
- [21] T. Weitkamp, A. Diaz, C. David, F. Pfeiffer, M. Stampanoni, P. Cloetens, and E. Ziegler, *Opt. Express* **13**, 6296 (2005)
- [22] A. Cramer, J. Hecla, D. Wu, X. Lai, T. Boers, K. Yang, T. Moulton, S. Kenyon, Z. Arzumianian, W. Krull, K. Gendreau, and R. Gupta, *Sci. Rep.* **8**, 14195 (2018).

(原稿受付日：2020年12月25日)

著者紹介

亀沢知夏 Chika KAMEZAWA



物質構造科学研究所 博士研究員
〒305-0801 茨城県つくば市大穂1-1
TEL: 0298-64-5200 ext. 2609
e-mail: kchika@post.kek.jp

略歴：2015年東京学芸大学大学院教育学
研究科理科教育専攻修士課程修了，2015-

2017年GEヘルスケア・ジャパン，2017-2020年総合研究
大学院大学高エネルギー加速器科学研究科博士課程，2020
年同修了，博士（学術）。2020年10月より現職。

最近の研究：X線イメージング。

趣味：文鳥，ハリネズミ

矢代航 Wataru YASHIRO

東北大学多元物質科学研究所 准教授

〒980-8577 宮城県仙台市青葉区片平2-1-1

TEL: 022-217-5184 e-mail: wataru.yashiro.a2@tohoku.ac.jp

略歴：2000年東京大学大学院工学系研究科物理工学専攻
博士課程修了 博士（工学），2000-2001年日本学術振興会
特別研究員（PD），2000-2004年産業技術総合研究所ナノ
テクノロジー研究部門特別研究員（2004年4月から物質・
材料研究機構ナノマテリアル研究所特別研究員），2004-
2005年東京大学大学院新領域創成科学研究科産官学連携
研究員，2005-2007年同助手，2007-2012年同助教。2012
年7月より現職。2020年1月 東北大学国際放射光イノベ
ーションスマート研究センター准教授（兼任）。2020年4
月 京都大学客員准教授（兼任）。

趣味：楽器演奏

兵藤一行 Kazuyuki Hyodo

高エネルギー加速器研究機構 物質構造科学研究所 教授
〒305-0801 茨城県つくば市大穂1-1

TEL: 0298-64-5200 ext. 4374 e-mail: kazuyuki.hyodo@kek.jp

略歴：筑波大学大学院博士課程医学研究科修了 博士（医
学），高エネルギー物理学研究所 助手，組織変更を経て現
職。総合研究大学院大学教授（併任）。茨城県立医療大学
客員講師。群馬大学客員講師。

趣味：飛行機，船