文部科学省「量子ビーム基盤技術開発プログラム」シンポジウム 秋葉原UDXギャラリーNEXT 平成24年12月3日

X線画像の革新 —X線の位相利用—



X線画像の用途

X線の発見(1895.11 by W. C. Röntogen)







CTスキャナ



マンモグラフィ



医用画像診断装置
 工業用非破壊検査装置
 農水産物検査装置
 手荷物検査装置
 学術研究用機器
 X線顕微鏡、etc.



手荷物検査

目次

- X線位相イメージングとは
 - 従来のX線撮影手法の問題とX線位相検出の利点
 - X線位相コントラスト生成の方法
 - X線位相コントラストイメージングからX線位相イメージングへ
- X線透過格子を用いる方法によるX線位相イメージングのブレークスルー
 - X線Talbot干渉計およびX線Talbot-Lau干渉計の原理
 - 病院設置型装置の開発
- ♦ 今後の展望

従来のX線画像の性質と問題点

- X線の「通り易さ・通り難さ」により画像の濃淡 (コントラスト)が形成される。
- 骨はよく映るが、柔らかい組織ではX線が通り易く、コントラストが付き難い。
- ・軟組織に現れる病気(がんなど)の診断が十 分な信頼性で行えない。

位相シフトと屈折





X線だと曲げられてもせいぜい1°/10,000! 通常は直進すると近似して問題無い。



X線領域における物質の複素屈折率

$$n = 1 - \delta + i\beta$$

$$\delta = \frac{r_e \lambda^2}{2\pi} \sum_k N_k (Z_k + f'_k)$$
$$\beta = \frac{r_e \lambda^2}{2\pi} \sum_k N_k f''_k = \sum_k N_k \mu_k^a$$

20 keVのX線に対する複素屈折率

物質	δ	β	δ/eta
ポリスチレン	5.0×10^{-7}	3.2×10^{-10}	1.6×10^{3}
水	5.8×10^{-7}	6.0×10^{-10}	9.7×10^{2}
ヵ゛ラス	1.3×10^{-6}	2.9×10^{-9}	4.5×10^{2}
シリコン	1.2×10^{-6}	4.9×10^{-9}	2.4×10^{2}
鉄	3.8×10^{-6}	9.7 × 10 ⁻⁸	3.9×10^{1}



 r_{e} 古典電子半径 N_{k} 元素kの単位体積当たりの原子数 Z_{k} 元素kの原子番号(電子数) $f'_{k} + if''_{k}$ 元素kの異常散乱因子 μ^{a}_{k} 元素kの原子吸収係数

吸収と位相シフトの大きさ







X線光学からのシーズ

X線光学

- 精密X線光学(X線結晶光学)
- X線幾何光学
- X線波動光学
- X線干渉光学
- X線位相光学、、、

X線光学素子 設計·製作技術

(完全結晶、ミラー、ハーフミラー、多層膜、回折格子、Fresnel Zone Plate, Bonse-Hart干渉 計、…)

X線源

X線管

シンクロトロン放射光

- X線レーザー
- レーザー高調波X線

レーザー逆コンプトン散乱X線、、、

X線位相イメー

位相コントラストの生成

◆<u>単純な強度測定では、位相情報は消滅</u>

◆ 位相コントラストを得るためには、ある程度波の揃ったX線(空間的にコ ヒーレントなX線)が必要

→干渉の利用

二光束X線干渉計 X線ホログラフィ

→屈折の利用

Diffraction Enhanced Imaging (DEI)

Dark-Field Imaging (DFI)

Analyzer-based method

Grating Interferometry (Talbot, Lau, Talbot-Lau)

Scanning X-ray microscope with segmented detector

→フレネル回折の利用

Propagation-based method

※部分的コヒーレントなX線で照明する場合は、幾何光学的屈折描像でも説明可能 (SPring-8ではこれを屈折コントラストと呼んでいる)。

→フラウンホーファー回折の利用(逆空間からの再構成)

Coherent Diffraction Imaging (CDI)【回折顕微鏡】 X線ホログラフィ

X線位相コントラスト法

Х1

Bonse-Hart X線干涉計



DEI: Diffraction Enhanced Imaging



X線Talbot干涉計





ラット小脳





Zernike位相差顕微鏡

伝播法(in-line法)





X1 A. Momose et al., Med. Phys. 22 (1995) 375-379 X2 A. Momose et al., Jpn. J. Appl. Phys. 42 (2003) L866-L868 X3 Y. Kagoshima et al., J. Phys IV 104 (2003) 49-52

Х2

X線位相イメージング

位相コントラスト撮影:

光学系の工夫により、波面(等位相面)の形状を強度に変換して記録する。位相コントラスト画像といっても、吸収コントラストも通常含まれている。

位相計測:

位相コントラスト画像からコンピュータによる処理を経て、波面の形状を定量的に得ること。その際、吸収の寄与は分別される。

X線位相コントラスト撮影 + X線位相計測技術 ↓ X線位相イメージング

- 光学系の不完全さなどに寄生するコントラストを比較的容易に除去することができる。
- コンピュータによる測定後の処理に基づく画像理解が可能(X線位相トモグラフィなど)。
- 位相だけに注目しているのではなく、X線を複素振幅として理解・処理する技術。
- X線にある程度のコヒーレンスが求められる(完全コヒーレントである必要無し)。
- デコヒーレンスに基づく画像形成が最近注目されている。

X線断層撮影法 X-ray Computed Tomography (CT)





シンクロトロン放射光を用いる場合には、試料を回転させる。

従来のX線CTとX線位相CTとの関連

	計測画像[g]	再構成画像[f]	
従来型 X線CT	μt (光学濃度)= $\frac{4\pi}{\lambda}\int \beta dz$	$\beta(x, y, z)$	▲ 8/ <i>R ~</i> 1000/- 其づく 三
位相CT	Φ (位相シフト) = $\frac{2\pi}{\lambda} \int \delta dz$	$\delta(x, y, z)$	 ◆ 0: p ~ 1000に塗り(高) 感度三次元観察が実 現 ◆ 位相シフトは位相計
		測技術により取得	

複素屈折率: $1-\delta+i\beta$

目次

● X線位相イメージングとは

- 従来のX線撮影手法の問題とX線位相検出の利点
- X線位相コントラスト生成の方法
- X線位相コントラストイメージングからX線位相イメージングへ

● X線透過格子を用いる方法によるX線位相イメージングのブレークスルー

- X線Talbot干渉計およびX線Talbot-Lau干渉計の原理
- 病院設置型装置の開発

● 今後の展望

X線位相利用による医用機器開発の経緯

1990年代 各種X線位相イメージング法の開発とシンクロ トロン放射光を用いたデモンストレーション ※巨大なシンクロトロン放射光施設では実用化に難。





Photon Factory (つくば)

SPring-8(西播磨)



□ 2003年

X線格子を用いた位相イメージング方式の発明

```
※「いつでも、どこでも、だれでも」恩恵にあずかれるX線イメージングへのブレークスルー
```

- 2005年 (株)コニカミノルタ、PCM (Phase-Contrast Mammography)発売
- □ 2004年 科学技術振興機構のサポートによる医用機器開発に向けたプロジェクト開始
- □ 2009年 医用画像診断を目指した最初のシステムを病院に設置
- □ 2010年 医用画像診断を目指した二号機システムを病院に設置
- □ 2012年 関節リウマチ診断用途で臨床試験開始



X-ray Grating Interferometry X-ray Talbot Interferometry X-ray Talbot-Lau Interferometry X-ray Lau Interferometry Others

Talbot Effect





Image flow —differential phase image —



Third Contrast

Dark-field image Visibility image Scattering image



Visibility image



Absorption image



Differential phase image





0.8

1.0

Visibility image (Dark-field image)



Figure 2 X-ray imaging of a test sample consisting of a PTFE (Teflon) plastic tube and a natural rubber tube. a, Conventional X-ray transmission image (normalized to the empty beam). b, Dark-field image of the same sample (normalized visibility, see text). c, Differential phase-contrast image. All images are shown on a linear grey scale. d, Intensity oscillations for three detector pixels extracted from a series of eight images taken at different values of x_g . Clearly visible is the loss of fringe visibility in the detector pixel behind the natural rubber tube due to the strong small-angle scattering produced by microscopic density fluctuations (pore structure). The total exposure time for the whole data set was 40 s.

F. Pfeiffer et. al., Nature Mat. 7 (2008) 134.



本手法は、計測される画像をコンピュータに取り込み、演算処理を施して最終画像を 出力する。三つの画像が同時に出力され、<u>吸収画像、微分位相画像</u>、および、<u>散乱画</u> <u>像</u>と呼んでいる。

<u>吸収画像</u>:

従来の装置で得られる画像に相当。

微分位相画像:

X線が比較的強く曲げられるときにコントラストが得られる。構造の輪郭が捉えやすい。

散乱画像:

数ミクロンから数十ミクロンの細かい構造体が密集していると ころでX線が強く散乱され、その分布がコントラストとして現れ る。たとえば、線維組織や微小石灰化が多いところが検出さ れる。



X線格子

製作:兵庫県立大学高度産業科学技術研究所

X線格子には、アスペクト比(高さと幅の比)の大きいすだれ構造を形成する必要がある。 本開発では、X線リソグラフィによるパターン形成をニュースバル(兵庫県立大学シンクロ トロン放射光施設)で行い、さらに金メッキを施してX線格子を開発した。



X-ray Talbot interferometerの利点

- ◆ 光学系が扱い易い
- ◆ 吸収画像、微分位相画像、散乱画像 の生成
- → コーンビームが使用可能(X線結像顕 微鏡との融合)
- ◆ 準単色X線 (△E/E < 0.1) が使用可能
 (高速イメージング)
- ◆ シンクロトロン放射光以外のコンパクト X線源で展開可能
- ◎ 高アスペクト比のX線透過格子の製作



開発開始当初のシンクロトロン放射光を用いた実験①



開発開始当初のシンクロトロン放射光を用いた実験(2)

うさぎ肝臓がん組織(VX2)



0





S. Harasse, W. Yashiro, A. Momose, Opt. Express 19 (2011) 16570.

Talbot干渉計とX線顕微鏡の融合



Diffuser

Sample

A. Momose et al., *SPIE Proc.* 6318 (2006) 63180T.Y. Takeda et al., *Appl. Phys. Express* 1 (2008) 117002.



@ 9 keV



PS/PMMA/PB ternary blend

A. Momose et al., J. Phys: Conf. Ser. 186 (2009) 012044.

白色放射光による高速位相イメージング



Measurement of differential phase Fourier-filtering approach



Phase tomogram

Reconstruction of 4D tomogram



Differential phase image

180°rotation

Sample rotation (time)

sinogram





A phase tomogram

ブドウムシ(上半身)







A. Momose, W. Yashiro, S. Harasse, Opt Express 19 (2011) 8423-8432 .

実験室X線源による位相イメージング

Talbot 干涉計

可干渉距離 ≥ 格子周期

→ マイクロフォーカスX線源 低出力、長時間撮影

Talbot-Lau 干涉計

どのようなX線源でも機能する



JST先端計測分析技術·機器開発事業

要素技術プログラム (Oct. 2004 – Nov. 2007)

「X線位相情報による高感度医用撮像技術の開発」

本手法の基礎確立、X線格子製作技術の開発

- ■東京大学
- 兵庫県立大学



機器開発プログラム (Dec. 2007 – Mar. 2012)

「高アスペクト比X線格子を用いた位相型高感度X線医用診断機器の開発」 病院設置機器の開発、献体およびボランティアの撮影

- 東京大学
- コニカミノルタエムジー(株)
- 兵庫県立大学
- 埼玉医科大学 (Apr. 2010~)
- 名古屋医療センター





プロトタイプ実証・実用化タイプ(Oct. 2011 – Mar. 2014) 「位相型高感度X線医用診断機器の実用化開発」 患者の撮影、製品プロトタイプの開発

- = コニカミノルタエムジー(株)
- 埼玉医科大学
- 東京大学 ⇒ 東北大学





■リウマチ診断装置





時間

関節中の軟骨から破壊・変形が進み、最終的には身体障害にまで 至る病気。原因は未解明。国内患者数100万人。早期診断と生物学 的製剤投与による寛解(治癒)が可能になりつつある。

■乳癌診断装置

日本人女性の20人に1人が乳がんにり患。2005年に乳がんで亡く なった女性は10,721人(厚生労働省 人口動態統計)。









病院設置装置の基本構成



病院に設置された一号機









水中の鶏骨



右手親指の第2関節(献体)

微分位相画像

吸収画像

散乱画像



微分位相画像

吸収画像





名古屋医療センター

微分位相画像



吸収画像



散乱画像





石灰化を伴う管内癌と石灰化を伴わない
 管内癌が認められる部分に散乱画像は
 吸収画像よりも多くの信号が認められた。





散乱画像





於、埼玉医科大学病院



中指



Japan Science and Technology Agent (JST) SENTAN–Project (Dec. 2011 – Mar. 2014)

- 東京大学→東北大学
 リガク(株)
- □ 当研究室で開発したプロトタイプー号機を、産業界などからの試用に提供する。
 □ 実験申請を受け付けてビームタイムを配分。
 □ は異期窓のためのは低地道も伝え。

□ 装置開発のための技術指導も行う。



今後の方向性と技術課題

医用機器

低線量化(高感度化、高エネルギー化)

短時間測定

広い撮影視野(大面積吸収格子、格子省略)

読影技術(散乱コントラスト解釈)

(疑似)三次元計測(ステレオ撮影、位相トモシンセシス、位相トモグラフィ)

汎用非破壊検査装置

リアルタイム計測(ベルトコンベア対応) 高エネルギーX線使用(より高いアスペクト比の格子) 広い撮影視野(大面積吸収格子、格子省略)

高分解能顕微分析機器

拡大光学系との融合(実験室なら、マイクロフォーカスX線源+拡大投影)

より狭い周期の格子開発

新型コンパクトX線源との融合(液体金属ターゲットマイクロフォーカスX線源、レーザー逆コンプトン散乱X線源)

High-End放射光イメージング

X線マイクロ位相トモグラフィ X線ナノ位相イメージング/トモグラフィ(X線顕微鏡との融合) 4DX線位相トモグラフィ 散乱コントラストの活用技術

その他

中性子位相イメージング

謝辞

東大新領域(東北大多元研)

矢代航,武田佳彦(現リガク)、万克樹、黄 少华、王瑩佳、Markus、Sebastien Harasse, 川本真一、藤井明子、正田明子、樋口直輝、 宇野万理恵、高倉樹、河端克幸、桑原宏萌、 山崎岳、照井勇輝、平山望、深澤拓也、太 田崇士、大田悠平、木林駿介、Margie P. Olbinado

SPring-8

鈴木芳生、竹内晃久、上杉健太朗、梶原堅 太郎

Photon Factory, KEK

兵藤一行、平野馨一、浦川順治、河田洋

- **慶応義塾大学医学部** 松尾光一
- 筑波大学(当時) 武田徹、呉勁

- (株)コニカミノルタエムジー
 - 本田凡、伊藤司、木戸一博、清原淳子、巻 渕千穂、長束澄也、ほか
- 兵庫県立大学産業科学技術研究所 服部正、野田大二、ほか
- (株)リガク 栗林勝、野々口雅弘、中野朝雄
- ラトックシステムエンジニアリング(株) 南郷脩史
- **埼玉医科大学** 田中淳司、永島雅文
- 名古屋医療センター
 遠藤登喜子