

シンクロトロン放射光の医療応用

松 本 政 雄

この20年の間に、シンクロトロン放射光（以下、SRと略す）専用施設の数が増えるに従って、基礎科学と応用科学の両方で、SRの利用が増えてきている。これらの専用施設では、多くの医療科学への応用のために、理想的なX線源として、高輝度、高フラックス、波長可変で、直線偏光可能なSRを用意している。このSRの医療科学への応用には、2つの研究の方向がある。ひとつは、構造生物学、X線顕微鏡、放射線細胞生物学のような *in vitro*（試験管内）での研究の方向であり、もうひとつは、医学診断、医学治療のような *in vivo*（生体内）への医療応用を目標とした研究の方向である。ここでは、後者の医療応用のうち、世界の研究室で行われている冠動脈造影、気管支造影、多重エネルギーコンピューター断層撮影（CT）、乳房撮影、放射線治療について解説する¹⁾。

1. 医療応用の領域

医療におけるSRの役割を理解するために、現在利用されている競合する医療技術と、その有効性を想起することが必要である。医療の領域では、先進的な診断や治療の方法、装置および技術が、デジタルの乳房撮影や血管撮影、核医学、超音波、MRI、放射線治療のような領域で、すでに多く使用されている。これらは、SRをベースとした応用が成功裏に競合しなければならない診断や治療の方法、装置である。ここでは、医療とSRが医学研究、医学診断、医学的処置のための新しいツールを創造するために結びついた、前述した領域に限って議論する。

図1に、現在研究されている医療の領域を示す¹⁾。図1に関連して、表1に、臨床試験と動物実験の研究段階にあることを示している医療領域の個々の研究プログラムの現状

をまとめて示す¹⁾。以下の節では、*in vivo*の研究を含む、あるいは研究プログラムに直接関係する、これらの応用を中心に解説する。

2. SRの特性

図2²⁾と図3³⁾に示すように、医学研究に応用できるようなSRのビーム特性は、極端に高いビームの強度をもち、エネルギースペクトルが白色（広帯域）であることである。X線管からの鋭いピークをもつ特性線の放射ピークに比べると、SRはフラックスのオーダーが数倍と大きく、滑らかな連続スペクトルをもっている。基本的に、高強度で波長可変なビームは、実質上どのようなエネルギーの単色線のビームも発生できる。医用画像と医学治療の両方で問題になっている連続X線のビームが患者に入射すると、低エネルギー成分が患者の体内で吸収されて、透過してきた連続X線ビームのエネルギー分布が硬くってしまうビームハードニング現象が単色線のビームによって評価できる。なぜなら、そのエネルギースペクトルが患者を透過した後、進行方向が変わらなければ、その強度が変わるだけだからである。波長可変性は、画像強調や治療の線量などの与えられた処置に対して、最も有効なエネルギーを選択できる。患者に対する利益は、他の治療の方法や装置よりももっと患部の治療に有効なエネルギー成分だけを与えることができるので、線量がより少なくてすむことである。しかし、SRの強力なビームの利点は、医療応用での別の不利益でもある。すなわち、平行ビームはビーム幅が狭いので、大きな2次元画像を作るのが難しい。実際問題、人体の臨床診断プログラムや、あるいは人体のようなスケールの大きい研究プログラムにSRを応用するとき、このことが問題となる。

大阪大学医学部保健学科（〒565-0871 吹田市山田丘 1-7）
E-mail: matsumot@sahs.med.osaka-u.ac.jp

表1 SRの医療応用の研究プログラムの現状¹⁾.

	Type of image or therapy	Primary anatomy	Research status
Angiography	Projection image	Coronary arteries	Human studies
Bronchography	Projection image	Lungs	Human studies
Computed tomography	CT image	Head and neck	Animal models
Mammography	Projection image	Breast tumors	<i>In vitro</i> tissues
Radiotherapy	Microbeam therapy	Brain tumors	Animal models

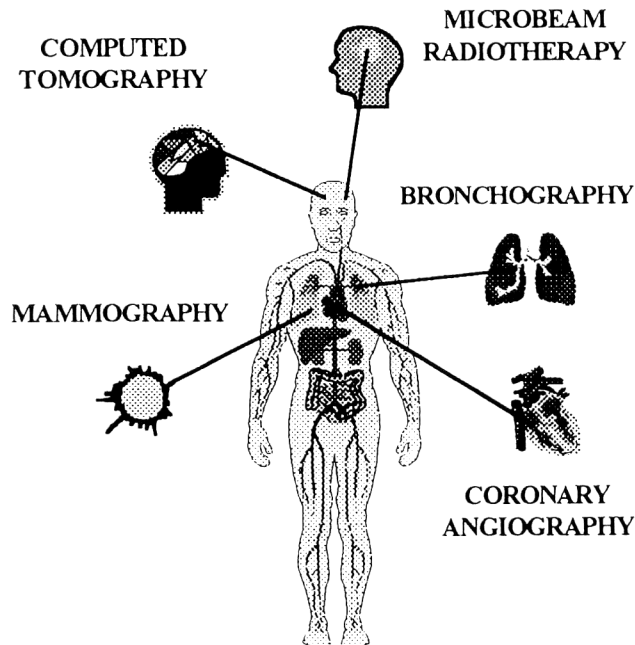


図1 SRの医療応用の研究領域¹⁾.

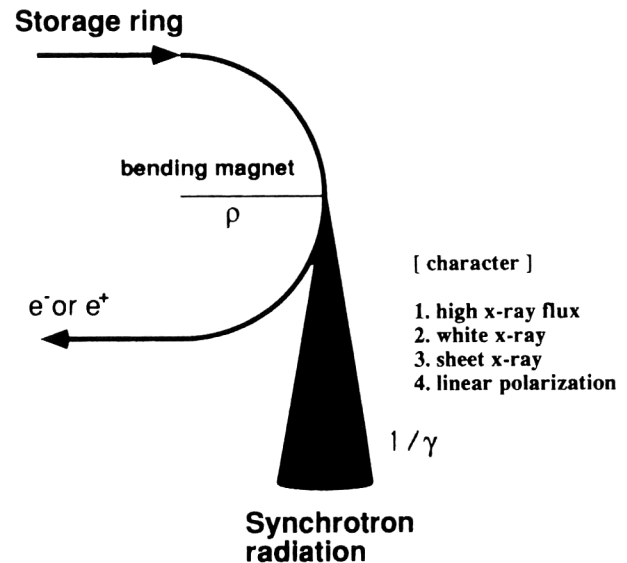


図2 放射光の発生²⁾: 蓄積リング内の電子ビームの進行方向をベンディングマグネットなどで曲げて, SRを発生させている。

3. 冠状動脈造影

SR施設で最も進んでいる医学研究プログラムは, 人体の冠状動脈造影である。この分野は, SRのX線ビームの強度が造影剤を含むヨードの静脈注入による冠状動脈の撮影を行うのに十分なほど高いという提案に, その原点を見いだせる⁴⁾。X線光学と検出器のタイプのずれが, 技術の需要に依存する実験グループの間で発生した。フランスのグルノーブルにある ESRF (European Synchrotron Radiation Facility) で計画されている研究⁵⁾と同様に, ロシアの核物理学研究所での血管撮影のパイオニア的研究⁶⁾や米国のブルックヘブンにある NSLS (National Synchrotron Light Source)⁷⁾とドイツのハンブルグにある HASYLAB (Hamburger Synchrotronstrahlungslabor)⁸⁾での血管撮影では, 1次元のファンビームは固定した状態で, 患者のほうを動かして2次元画像を得ている。それに対して, 日本のSR施設での血管撮影では, ビームを非常に高速にスキャンして, 2次元照射を行い, 患者を動かさずに2次元画像を得ている⁹⁾。この方法で, 図4に示す静脈注入によるヨードのK吸収端の上の1つのエネルギーを使って, 今ま

で4人の患者が撮影されている⁹⁾。

SRをベースにした冠状動脈造影の概念は, 最初にスタンフォード大学で開発され, 初期の臨床研究がSR研究室で行われた。NSLSプログラムは, スタンフォード大学, イースシェア大学病院およびニューヨーク州立大学 Stony Brook 校との共同で行われた。今までに, 合計28名の患者のうち, SSRL (Stanford Synchrotron Radiation Laboratory) で7名, NSLSで21名が撮影された¹⁰⁾。

ドイツでは, HASYLABの研究者がスタンフォード/NSLSシステムと同様なシステムを開発している。静脈造影撮影の2つの主な目標は, ひとつは, 造影剤を末梢血管から注入できることであり, もうひとつは, 撮影をECG信号でゲートできる方向に進めることである。Dr. W.-R. Dixが統括するドイツのグループは, 150名以上の患者を撮影して, これらの技術領域のひとつに大きく貢献している¹¹⁾。右冠状動脈と左前面の急襲冠状動脈のすぐれた画像がNSLSとHASYLABで得られている。回旋動脈は撮影するのがもっと難しいがHASYLABのグループでは著しく進展している。この技術は, 現在, 医療応用を始めるこ

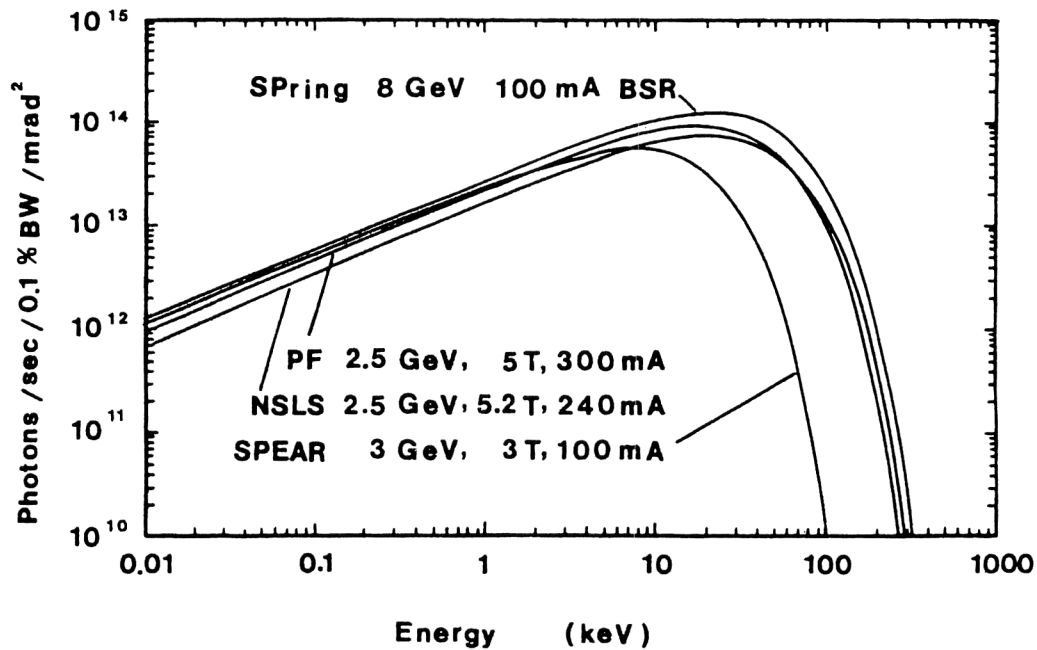


図3 SPring-8, 高エネルギー物理学研究所 (PF), ブルックヘブン国立研究所 (NSLS), スタンフォード大学 (SPEAR) における X 線ウィグラーからの SR のエネルギーの比較⁹⁾.

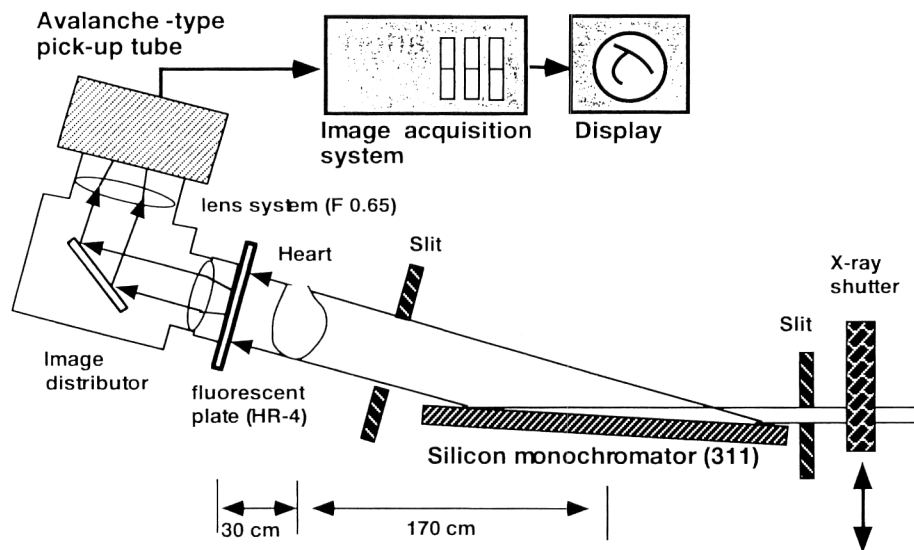


図4 2次元冠状動脈造影システム⁹⁾: SR を Si のモノクロメーターを使って 2次元に広がった単色 X 線に変換し、心臓を透過させた後の X 線を蛍光板で蛍光に変換し、撮像管で撮影して画像を得るシステム。

とができるかどうかの決定的なポイントである。SR を用いた冠状動脈造影の真の臨床的ポテンシャルを評価するため、HASYLAB のチームは、400 名以上の患者を含む重要な研究を行っている。この研究の結果は、世界のプロジェクトの継続あるいは開始に確かに影響するだろう。

4. 気管支造影

最近、Rubenstein らは、呼吸時の空気の通路の K 吸収端 2 重エネルギー撮影のための造影剤として、キセノンを

使う撮影法を報告している¹²⁾。このプロセスは、従来の X 線をベースにした撮影法では可視化できない解剖学的構造や、病理学的過程を画像化する機会を準備できる。例として、肺がんの検出など米国での死にいたるがんの原因の探求は、重要な応用である。現在、標準的 X 線撮影法では、直径 1 cm 以下のがんの検出はできない。キセノンを用いた SR による撮影法は、5 年生存を確実に導く、著しく小さくて早期のがんを検出できると計算されている。SR による気管支造影では、空気の通路の構造が不活性なキセノ

ンを含んだ混合ガスの吸入の後、行われる。吸入されるガスの量は、肺の上方と下方の空気の通路の解剖学的に死んだ空間の体積で制限される。被写体は、冠状動脈造影のために SSRL と NSLS で開発された 2 重エネルギー撮影システムを使って画像が記録されるまで、数秒間、呼吸を止める。ボランティアによる人体での初期の臨床研究での最近の実験は、NSLS で行われた。これらの研究のために、X17 のビームラインが 34.56 keV のキセノンの K 吸収端を受けるために整えられた。この造影法は、造影剤を注入する代わりに吸入することを除いて、血管造影法と同一である。これらの予備実験で、気管と気管支の第 3 レベルまで見ることができる。

5. 多重エネルギーコンピューター断層撮影 (CT)

単色の SR は、一般の X 線撮影、特にコンピューター断層撮影 (CT) 用の X 線管から得られる X 線とは異なった、2 つの利点をもっている。ひとつは、単色なのでビームハードニングがないことである。ビームハードニングは、特に CT 画像の再構成のときの面倒な問題である。もうひとつは、波長可変性により、二重光子吸収法 (DPA: dual-photon absorptiometry) と K 吸収端差分撮影法 (KES: K-edge subtraction imaging) の両方が可能なことである。多重エネルギーコンピューター断層撮影は、DPA と KES のために SR ビームを使って、ブルックヘブン国立研究所で初めて開発された¹³⁾。このプログラムは、小さな哺乳動物を撮影する段階まで進んでいる。しかし、長期的目標は、人体の頭と首を撮影することである。もうひとつの長期的目標は、患者本位の撮影のためと次世代の放射線治療の位置決めのために、高分解能にすることである。臨床研究への進展はついに NSLS と ESRF⁵⁾ で起こり、新しい臨床研究のための CT プログラムの実験が ESRF で始められて

いる。KES の研究では、脳と、頭と首の大きな血管および動静脈奇形を撮影している。DPA の研究では、低原子番号と中間の原子番号の元素の地図の画像を得ている。さらに、日本での開発は、SR を用いたコンピューター断層撮影の基礎的技術、例えば、図 5 に示す位相コントラスト X 線コンピューター断層撮影に焦点を当てている¹⁴⁾。また、図 6 に示す SR のジオメトリーは、脳の CT を行うには理想的である¹⁵⁾。なぜなら、ビームが垂直方向に自然に絞られて、水平方向には扇状に広がっているからである。さらに、高度に絞られたビームは患者の後ろに遠く離して検出器を

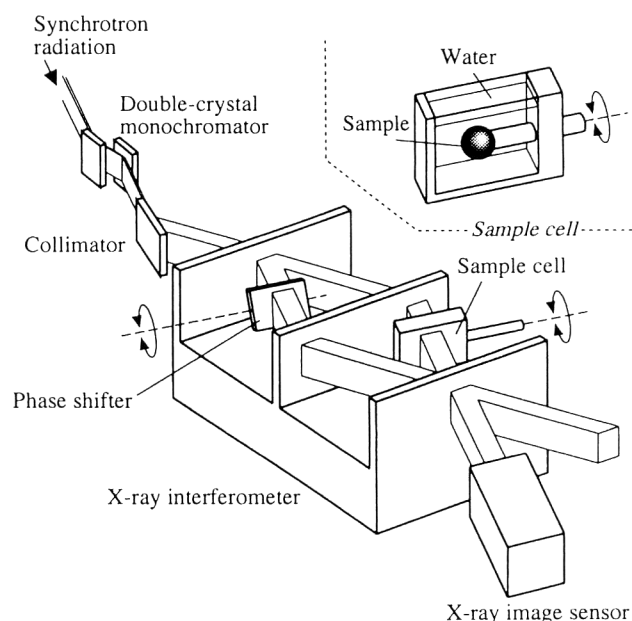


図 5 位相コントラスト X 線 CT システム¹⁴⁾: SR を Si のモノクロメーターを使ってビーム幅を広げた単色 X 線に変換した後 X 線干渉計に入射させ、回転可能な位相板を一方のビームパスに挿入して位相板の角度を変えることで実効的な厚さを変え、任意に位相を調整し、他方の回転できる試料を透過したビームパスと干渉させてきた X 線干渉図形を X 線用のサチコン撮像管で撮影して CT 画像を得るシステム。

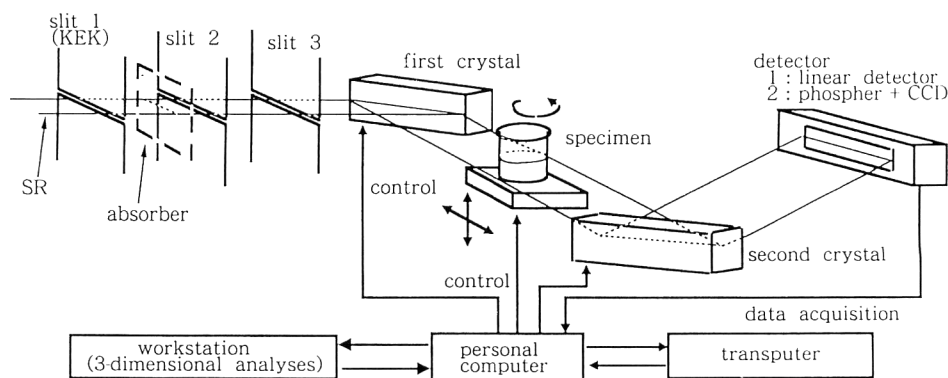


図 6 SR-CT システム¹⁵⁾: SR を Si のモノクロメーターを使ってビーム幅を広げた単色 X 線に変換し、上下左右に移動、回転できる被写体に入射させ、透過した X 線を 1 次元の CdTe などの X 線検出器または、蛍光板で蛍光に変換して、CCD で撮影して CT 画像を得るシステム。

設けられるので、散乱線を検出するという被写体による問題を減らせる。このCTの構成は、固定された水平ファンビームと回転椅子に座った被写体とからなる。さらに、図7に示すように、蛍光X線源を用いた単色X線CTも考えられている¹⁶⁾。

6. 乳房撮影

乳房撮影のために、単色で、高度にコリメートされた、波長可変なSRの使用は、おそらく、患者へのより少ない線量とS/N比の増加、および画像のコントラスト分解能の増加を示唆している。Burattiniら¹⁷⁾は、最近、SRを使用した乳房撮影の研究を報告している。彼らは、単色線による乳房撮影画像は、従来の乳房撮影法の画像に比べてコントラストがより高く、分解能も良く、線量は同等あるいはより少なかったと結論づけている。乳房撮影専用のビームラインは、イタリアのトリエステのELETTRAで作られている¹⁸⁾。

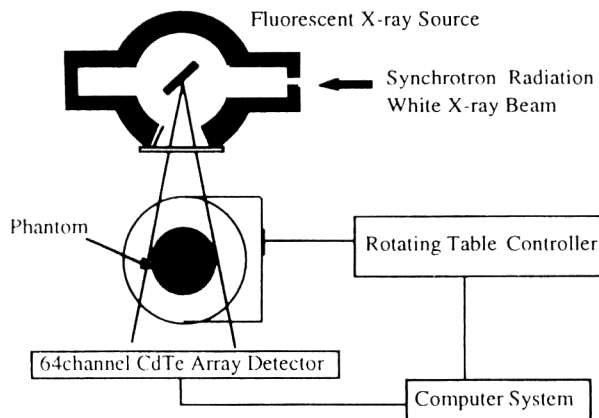


図7 蛍光X線源を用いた単色X線CTシステム¹⁶⁾：SRを金属ターゲットに当てて、ターゲットから単色の蛍光X線を発生させ、上下左右に移動、回転できる被写体に入射させ、透過したX線を64チャンネルの1次元アレイCdTeX線検出器で検出してCT画像を得るシステム。

NSLSでは、ノースカロライナ大学のR. E. Johnstonと彼の共同研究者らによって、乳房撮影での単色線光子の可能性を探求するために、単色X線を使って実験が行われた¹⁹⁾。X27のビームラインで行われたその実験は、従来の増感紙-フィルム技術に比べて、格段にすぐれた画像コントラストが得られることを示した。いろいろな乳房撮影用のファントムと実際の組織が、16~24 keVのエネルギー範囲で撮影された。これら初期の実験において、従来と同等かあるいはより少ない線量で、コントラストが改善できることが明らかになった。アメリカ放射線技師学会の指針に従ったファントム画像の撮影でも、同等かあるいはより少ない平均乳腺線量で、従来システムよりもコントラストが改善されることを示した。NSLSでの初期の研究は、便利なイメージングプレートと従来の乳房撮影用のフィルム検出器を使用している。デジタル検出器と新しい画像光学的配置を研究するための計画もある。散乱線の除去により、従来の撮影システムよりもコントラストの高い画像が作り出されることが期待される。

最近、図8に示す回折強調撮影法（DEI: diffraction enhanced imaging）と呼ばれる新しいX線撮影法と装置が、NSLSでD. Chapmanとその協力者によって開発された²⁰⁾。この新しい装置は、撮影する被写体を透過したビームを回折する散乱線除去用光学素子としてのX線分光結晶（ブラッグあるいはラウエ幾何学）を使用している。この散乱線除去用光学素子を用いて行われた実験は、そのシステムが、X線吸収や被写体による小角度散乱に加えて被写体による屈折率の効果に敏感であることを示した。この吸収効果から屈折率の効果を分離する簡単なアルゴリズムが開発された。測定された吸収は、実際は見かけの吸収である。なぜなら、それは吸収と消滅過程の結合であるからである。消滅は、ビームが被写体を通過することで発生する回折による強度の損失である。いくつかのファントム内

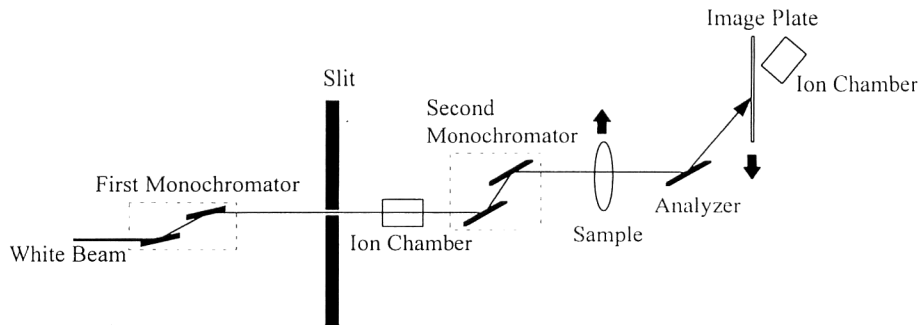


図8 回折強調乳房撮影（SR DEI）システム²⁰⁾：Siのモノクロメーターを使ってSRを単色X線に変換し、撮影する被写体を透過したビームをX線分光結晶（ブラッグあるいはラウエ幾何学）を用いた散乱線除去用光学素子で回折し、X線吸収や被写体による小角度散乱に加えて、被写体による屈折率の効果を映し出すシステムである。

での被写体の見かけの吸収による強調は、従来のSR撮影と比較したとき、17倍も大きかった。SR DEI システムと従来のシステムとの間の直接比較は、乳房撮影ファントムと異なった種類のがん（腫瘍、石灰化、構造的歪み）を含む患者の標本から得られた組織サンプルを使って行われた。長期的には、NSLSの医学研究施設で、臨床研究プログラムへ発展することは可能かもしれない。

7. マイクロビーム放射線治療

SRの放射線治療への応用は、Larsson²¹⁾によって、最初に提案された。SRの固有コリメーションは、最適な線量を腫瘍の位置に伝達するだけでなく、正常な組織に干渉することのないビームを作り出せる。SRの幾何学は、ステレオ戦法の放射線手術のためには理想的で、単色線のビームはビームハードニングがない。その結果、患者への放射線の線量は効率的に伝達される。マイクロビーム放射線治療(MRT: microbeam radiation therapy)はブルックヘブン国立研究所で開発された概念で、腫瘍は、微視的に薄い平らなビームの平行な列にコリメートされたSRを使って、ステレオ戦法で照射される²²⁾。要求されるエネルギー範囲は50~150 keVである。マイクロビームは平面で数mmの高さと25~50 μm幅である。各線束のビームは、中心で75~200 μm離れている。このSRの放射線治療で重要な現象は、マイクロビームの直線経路内で吸収される線量によって破壊された内皮や他の種類の分割された細胞が、マイクロビーム間の最小に照射された隣接部分の同様な細胞から再生することである。それゆえ、細胞壊疽は、十字砲火内を除いて避けられる。

NSLSで行われた実験は、MRTが切迫した致命的な脳腫瘍をもつラットの生存を延ばすのに有効であることを示している²³⁾。現在、NSLSやESRF⁵⁾で、MRTの最適ビームのパラメーターを決定するために、実験とシミュレーションの両方で努力が続けられている。

ここで解説したSRの医療応用は、ほとんどの部分がまだ初期段階である。しかし、SRの医療応用では、デジタル血管撮影、デジタル乳房撮影システム、MRIなど、高速CTの開発にともなって従来の撮影法から進展したたくさんの競争相手があり、医療従事者に受け入れられるように、これらの方法や装置以上の利益を準備しなければならない。また、SRで開発された撮影技術を臨床の世界に移すためには、コンパクトな線源の開発が要求される。いずれにしても、SR技術で作り出された画像が、従来の方法や装置によって、目標とされる「最高レベルの基準」となること

が期待されている。SRによる放射線治療や手術を、臨床研究、ひいては臨床応用のレベルにもっていくためには、もっと多くの研究が行われる必要がある。

文 献

- 1) W. Thomlinson: "Synchrotron radiation applications in medical research," *Medical Applications of Synchrotron Radiation* (Springer-Verlag, Tokyo, 1998) pp. 2-9.
- 2) 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学会雑誌, **11** (1997) 23-28.
- 3) 杉山 卓, 富増多喜夫: "医学用小型放射光リング", 放射線医学物理, **13** (1993) 250-264.
- 4) E. Rubenstein, E. B. Hughes, L. E. Campbell, R. Hofstadter, R. L. Kirk, T. J. Krolicki, J. P. Stone, S. Wilson, H. D. Zeman, W. R. Brody, A. Macovski and A. C. Tompson: "Synchrotron radiation and its application to digital subtraction," *Proc. SPIE*, **314** (1981) 42-49.
- 5) A. M. Charvet, J. F. LeBas, H. Elleaume, C. Schulze, P. Suortti and P. Spanne: "Medical applications of synchrotron radiation at the ESRF," *Proc. Int. Sch., E. Fermi-C XXVIII Course-Biomed. Appl. Synchrotron Radiation*, eds. E. Burattini and A. Balerna (IOS Press, Amsterdam, 1995) pp. 355-377.
- 6) E. N. Dementiev, I. P. Dolbnya, E. I. Zagorodnikov, K. A. Kolesnikov, G. N. Kulipanov, G. Kurylo, A. S. Medvedko, N. A. Mezentsev, V. F. Pindyurin, V. Cheskidov and M. A. Sheromov: "Dedicated X-ray scintillator detector for digital subtraction angiography using synchrotron radiation," *Rev. Sci. Instrum.*, **60** (1989) 2264-2267.
- 7) W. Thomlinson: "Transvenous coronary angiography in humans," *Proc. Int. Sch., E. Fermi-C XXVIII Course-Biomed. Appl. Synchrotron Radiation*, eds. E. Burattini and A. Balerna (IOS Press, Amsterdam, 1995) pp. 127-153.
- 8) W.-R. Dix: "Intravenous coronary angiography with synchrotron radiation," *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, **63** (1995) 159-191.
- 9) Y. Sugishita, S. Ohtsuka, T. Takeda, Y. Itai, K. Hyodo and M. Ando: "Medical activities of synchrotron radiation in Japan—Intravenous coronary cine-angiography—," *Medical Applications of Synchrotron Radiation* (Springer-Verlag, Tokyo, 1998) pp. 15-21.
- 10) E. Rubenstein, G. S. Brown, D. Chapman, R. F. Garrett, J. C. Giacomini, N. Gmur, H. J. Gordon, W. N. Lavender, J. Morrison, W. Thomlinson, A. C. Tompson and H. D. Zeman: "Synchrotron radiation coronary angiography in humans," *Synchrotron Radiation in the Biosciences*, eds. B. Chance, *et al* (Oxford University Press, New York, 1994) pp. 639-645.
- 11) W.-R. Dix, H. J. Besch, W. Graeff, C. W. Hamm, G. Illing, W. Kupper, M. Lohmann, T. Meinertz, R. H. Menk, B. Beime, C. Rust, L. Schildwachter and A. H. Walenta: "Intravenous coronary angiography with synchrotron radiation," *Phys. Scr.*, **T61** (1996) 51-56.
- 12) E. Rubenstein, J. C. Giacomini, H. J. Gordon, J. A. Rubenstein and G. S. Brown: "Xenon K-edge dichromography bronchography using synchrotron radiation," *Synchrotron Radiat. Based Med. Imaging, Nucl. Instr. and Method.*

- A364** (1995) 360-361.
- 13) F. A. Dilmanian, X. Y. Wu, J. Kress, B. Ren, T. M. Button, D. Chapman, J. A. Coderre, F. Giron, D. Greenberg, D. J. Krus, Z. Liang, S. Marcovici, E. Parsons, M. J. Petersen, C. T. Roque, M. Shleifer, D. N. Slatkin, W. C. Thomlinson, K. Yamamoto and Z. Zhong: "Single and dual-energy CT with monochromatic synchrotron X-rays," *Phys. Med. Biol.*, **42** (1997) 371-387.
 - 14) A. Momose, T. Takeda, Y. Itai, A. Yoneyama and K. Hirano: "Perspective for medical applications of phase-contrast X-ray imaging," *Medical Applications of Synchrotron Radiation* (Springer-Verlag, Tokyo, 1998) pp. 54-61.
 - 15) Y. Nagata, H. Yamaji, K. Hayashi, K. Kawashima, K. Hyodo and M. Ando: "Specific element imaging by monochromatic X-ray CT using synchrotron radiation," *Medical Applications of Synchrotron Radiation* (Springer-Verlag, Tokyo, 1998) pp. 87-94.
 - 16) K. Tokumori, F. Toyofuku, S. Kanda, K. Nishimura, K. Hyodo, M. Ando and C. Uyama: "Accuracy of attenuation coefficients in monochromatic X-ray CT," *Medical Applications of Synchrotron Radiation* (Springer-Verlag, Tokyo, 1998) pp. 175-178.
 - 17) E. Burattini, E. Cossu, C. Di Maggio, M. Gambaccini, P. Indovina, M. Maryiani, M. Porek, S. Simeoni and G. Simonetti: "Mammography with synchrotron radiation," *Radiology*, **125** (1994) 239-244.
 - 18) F. Arfelli, G. Barbiellini, S. Bernstorff, A. Bravin, G. Cantatore, E. Castelli, L. Dalla Palma, M. Di Michiel, R. Longo, P. Poropat, R. Rosei, M. Sessa, G. Tromba and A. Vacchi: "Digital mammography with synchrotron radiation," *Rev. Sci. Instrum.*, **66** (1995) 1325-1328.
 - 19) R. E. Johnston, D. Washburn, E. Pisano, W.C. Thomlinson, L. D. Chapman, F. Arfelli, N. F. Gmur, Z. Zhong and D. Sayers: "Preliminary experience with monoenergetic photon mammography," *Physics of Medical Imaging, Proc. SPIE*, **2432** (1995) 434-441.
 - 20) D. Chapman, W. Thomlinson, R. E. Johnston, D. Washburn, E. Pisano, N. Gmur, Z. Zhong, R. Menk, F. Arfelli and D. Sayers: "Diffraction enhanced X-ray imaging," *Phys. Med. Biol.* (to be published).
 - 21) B. Larsson: "Potentialities of synchrotron radiation in experimental and clinical radiation surgery," *Acta Radiol. Suppl.*, **365** (1983) 58-64.
 - 22) D. N. Slatkin, P. Spanne, F. A. Dilmanian and M. Sandburg: "Microbeam radiation therapy," *Med. Phys.*, **19** (1992) 1395-1400.
 - 23) D. N. Slatkin, P. Spanne, F. A. Dilmanian, J.-O. Gebbers and J. A. Laissue: "Subacute neuropathological effects of microplanar beams of X-rays from a synchrotron wiggler," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **92** (1995) 8783-8787.

(1998年11月30日受理)