

学位論文  
(工学博士)

多重回折を用いた高コントラスト分解能

X線撮像法の開発及びその応用

—— 放射光を用いた X線位相コントラスト撮像法 ——

2014 年 9 月

総合研究大学院大学 高エネルギー加速器科学研究科

学籍番号：20091352

呉 彦霖

学位論文  
(工学博士)

多重回折を用いた高コントラスト分解能

X線撮像法の開発及びその応用

—— 放射光を用いた X線位相コントラスト撮像法 ——

2014 年 9 月

総合研究大学院大学 高エネルギー加速器科学研究科

学籍番号 : 20091352

呉 彦霖

# 目次

1. 序論
  - 1.1. 研究概要
  - 1.2. X線と物質との相互作用
  - 1.3. これまでの代表的なX線撮像法
    - 1.3.1 X線吸収コントラスト撮像法
    - 1.3.2 X線位相コントラスト撮像法
    - 1.3.3 従来のX線撮像法の特徴比較
  - 1.4. 研究対象
  - 1.5. 研究目的
  
2. 結晶アナライザーを用いたX線位相コントラスト撮像法
  - 2.1. 結晶コリメーターとアナライザーの特性
  - 2.2. 屈折角度分解能と空間分解能
  - 2.3. Diffraction Enhanced Imaging (DEI) 撮像法
    - 2.3.1. 屈折角度分解能
    - 2.3.2. 空間分解能
    - 2.3.3. 小括
  - 2.4. 多重回折を用いたX線位相コントラスト撮像法
    - 2.4.1. 多重回折理論
    - 2.4.2. 屈折角度分解能
    - 2.4.3. 空間分解能
    - 2.4.4. 小括
  - 2.5. 小括
  
3. 多重回折を用いたX線位相コントラスト撮像法の開発
  - 3.1. Multi Diffraction Enhanced Imaging (MDEI) 撮像系
    - 3.1.1. チャンネルカット型結晶アナライザーの設計・製作
    - 3.1.2. 放射光X線光源
    - 3.1.3. 試料回転ステージシステム
    - 3.1.4. X線検出器
  - 3.2. 結晶アナライザーを用いたX線撮像法での位相コントラストCT再構成原理と方法
    - 3.2.1. X線位相コントラストCT再構成原理
    - 3.2.2. X線位相コントラストCT再構成方法
  - 3.3. 小括

4. 位相コントラスト測定用標準試料による結晶アナライザーを用いた X 線撮像法の特性の定量的な評価
  - 4.1. 位相コントラスト測定用標準試料の設計・製作
  - 4.2. 位相コントラスト測定用標準試料の特性
  - 4.3. 位相コントラスト測定用標準試料による DEI 撮像法と MDEI 撮像法の定量的な評価
  - 4.4. 小括
  
5. 脳組織試料の位相コントラスト CT
  - 5.1. ラットの脳組織試料の位相コントラスト CT
  - 5.2. ヒトの脳組織試料の位相コントラスト CT
  - 5.3. 小括
  
6. 総括

参考文献

謝辞

# 1. 序論

## 1.1. 研究概要

1895年にX線が発見されて以来 [1]、X線撮像法は非破壊技術として、医療診断、産業利用など、幅広い領域で応用され、現代社会において不可欠な技術になっている。現在の医療診断等の分野において、X線撮像法では主に被写体内部構造間の電子密度差によるX線吸収の不均一に基づく濃淡 (コントラスト) で画像化されている。但し、被写体がX線吸収率の小さな軽元素で構成される場合、または被写体内部構造間の電子密度差が小さい場合に、吸収コントラストの形成が非常に困難であり、画像化が困難となる。このような問題を克服するため、被写体を透過したX線位相面の形状を強度に変換して記録し、画像のコントラストとして表現する撮像技術が開発され、コントラストが格段に向上した [2, 3]。これにより、X線の吸収が小さな被写体の観察が容易になり、生体軟組織や高分子材料の観察も可能になりつつある。一方、放射光源の登場によって平行単色X線の利用が可能になったので、実験室X線源による従来の画像と比べ、著しく高精細な画像を取得できるようになった。

X線撮像におけるコントラスト分解能は、X線が被写体を透過した場合、被写体内部構造間の電子密度差によるX線物理量 (吸収や位相等) の変化を画像上で反映する能力であり、コントラスト分解能が高ければ高いほど、分別できる電子密度差が僅かになり、より高精細な画像が得られる。コントラスト分解能は画像の鮮明さを表す特性であり、**Contrast-Noise Ratio (CNR)** を用いて完全に表すことできる。

X線位相コントラスト撮像法は、吸収コントラストが低い物質に対して、コントラスト分解能を大幅に改善できる技術である。現在、世界各地で様々なX線位相コントラスト撮像法の研究が盛んに行われており、医学、薬学、材料科学等の様々な分野に応用が広がりつつある。その中でよく利用されている方法として、X線の波としての特性を利用して、位相の変化量を観察する結晶を用いたX線干渉計 (**Crystal Interferometer, CI**) [4-6]と回折格子を用いたX線干渉計 (**Grating Interferometer, GI**) [7-10]、結晶アナライザーにより被写体で屈折されたX線の角度を求めて、微分位相像を生成する結晶アナライザーを用いたX線撮像法 (**Crystal Analyzer Based Imaging, ABI**) :**Diffraction Enhanced Imaging (DEI)** [11, 12]と**X-ray Dark Field Imaging (XDFI)** [13-15]、また、フレネル回折による位相の変化を二次微分することによって、被写体の密度分布を求める伝播法 (**Free space Propagation Based Imaging, PBI**) などが挙げられる [16, 17]。

結晶アナライザーを用いたX線撮影法は結晶アナライザーによる被写体を透過した屈折されたX線の角度を分解し、X線位相シフトを求めることによって、被写体の密度分布を画像上のコントラストとして表現する技術である。ここで、X線屈折角度分解能が高ければ高いほど (分解できる屈折角度が小さいほど)、分解できる被写体内部構造間の電子密度差が小さくなり、より高コントラストな画像が得られる。

結晶アナライザーを用いたX線撮像法における代表的な例として、DEI撮影法は1997年にD. Chapmanらにより開発され、ブラッグ型結晶アナライザーを用いることで被写体内を屈折したX線の位相情報を測定することができる。DEI撮像法におけるX線位相コントラストは、ブラッグ型結晶アナライザーを回転させ、X線回折強度の分布曲線 (ロッキングカーブ) 上の2箇所以上でX線強度を測定することにより屈折角度を解析し、積分された位相分布を求めることになる。

その一方、DEI-CT (**Computed Tomography**) は、2000年にA. Dilmanianらによって提案され、ロッキングカーブを直線として近似して、被写体内部のX線の屈折角度を求め、様々な被写体のCT像を得る方法である [18, 19]。また、近年提案されているMIR (**Multiple Image**

radiology) 撮像法 [20-22]、EDEI (Extended Diffraction Enhanced Imaging) 撮像法 [23]と GDEI (Generalized Diffraction Enhanced Imaging) 撮像法など [24] は、ロッキングカーブの特性を考慮し、これまでの方法よりも、被写体で屈折された X 線角度のダイナミックレンジが広く得られる CT 再構成法として提案され、軟部組織の構造などを従来の吸収コントラスト CT 像、更に DEI-CT 像と比べ明瞭に描出している [25]。しかしながら、数十 keV 以上の X 線エネルギー領域で、X 線撮像法により分解できる被写体内部構造間の電子密度差に限界があり、十分なコントラストの画像が得られなく、被写体内部の構造解析が不十分であることが指摘されている。

本研究では、X 線の吸収が少ない軟部組織のような被写体により生成された画像のコントラストを改善するために、被写体内部で、微小に屈折された X 線角度を解析する方法を改良することによって、X 線画像におけるコントラスト分解能を向上させることを目的としている。コントラスト分解能を向上させる方法として、X 線多重回折技術を用いることで [26]、屈折角度分解能を向上させ、微少な屈折角度の情報を取得することによって、従来の結晶アナライザーを用いた撮像法よりも、同じ条件で高いコントラスト分解能が得られると期待される。

## 1.2. X 線と物質との相互作用

直線加速器により光速に近くまで加速された電子は、円形リング内に入った後、偏向電磁石による数 T の磁場の影響を受け軌道の変えながら周回する。軌道が変わる際に円弧の接線方向に放射される電磁波が放射光と呼ばれる。

放射光は次のような特徴を持っていて、X 線撮像法における理想的な光源であるといえる。

- ✓ 高輝度  
X 線エネルギー 17.5 keV での KEK-PF BL-14 における輝度は、約  $10^{14}$  [photons/sec/mm<sup>2</sup>/mrad<sup>2</sup>/0.1%b.w.] 程度である。
- ✓ 偏光性  
偏向電磁石から放射された放射光の強度は偏っており、 $\sigma$  偏向成分は強く、 $\pi$  偏向成分は弱い。
- ✓ 指向性  
X 線の発散角は非常に小さく、僅か約  $10^{-6}$  rad 程度である。そのため、X 線による干渉や X 線の回折を用いた研究が可能になる。
- ✓ 連続スペクトル  
即赤外線領域から硬 X 線領域に及ぶ広いスペクトルを持っている。

X 線撮像法は非破壊技術として、被写体の内部構造の識別する技術として利用されてきた。そこで、X 線と物質との相互作用の基本概念を理解することが重要である。それは X 線撮像法の原理を説明するのに必要である。X 線は電磁波であり、X 線の波としての物理量は振幅と位相にて表現され、X 線の振幅が減衰されたり、位相が変化したりすることによって、X 線検出器によりそれらの X 線の強度分布を測定し、画像上のコントラストとして反映される。X 線と物質間の相互作用と X 線撮像法との関係を本節で説明する。

Fig. 1.1 に示すように、X 線と物質との相互作用には、光電効果、散乱、屈折、蛍光 X 線、電子対生成等がある。X 線エネルギーが小さいときは、光電効果による減衰が主であり、X 線エネルギーが大きくなるほど ( $E \geq 50$  keV) コンプトン散乱による減衰の割合が多くなっていく。また、電子対生成は、エネルギーが 1.02 MeV 以上でないと起らなく、X 線エネルギーが大きくなるほど、その確率も大きくなる。

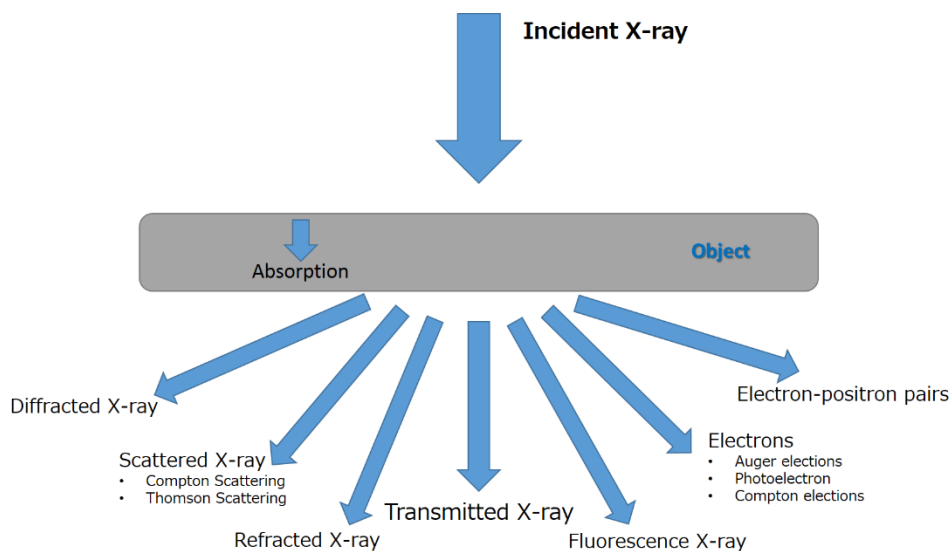


Fig. 1.1. Overview of X-ray interactions with matter.

### 1.2.1. 光電効果

光電効果とは、入射 X 線のエネルギーが物質の原子によって吸収され、そこから 1 個の電子 (主に K 軌道電子) が飛び出す現象である。このメカニズムは非弾性的であり、光子エネルギーは電子に転送され、また、それが原子から分離されるようになる。残余の光子エネルギーも運動エネルギーとして電子に転送され、それは光電子と認識されている [27]。

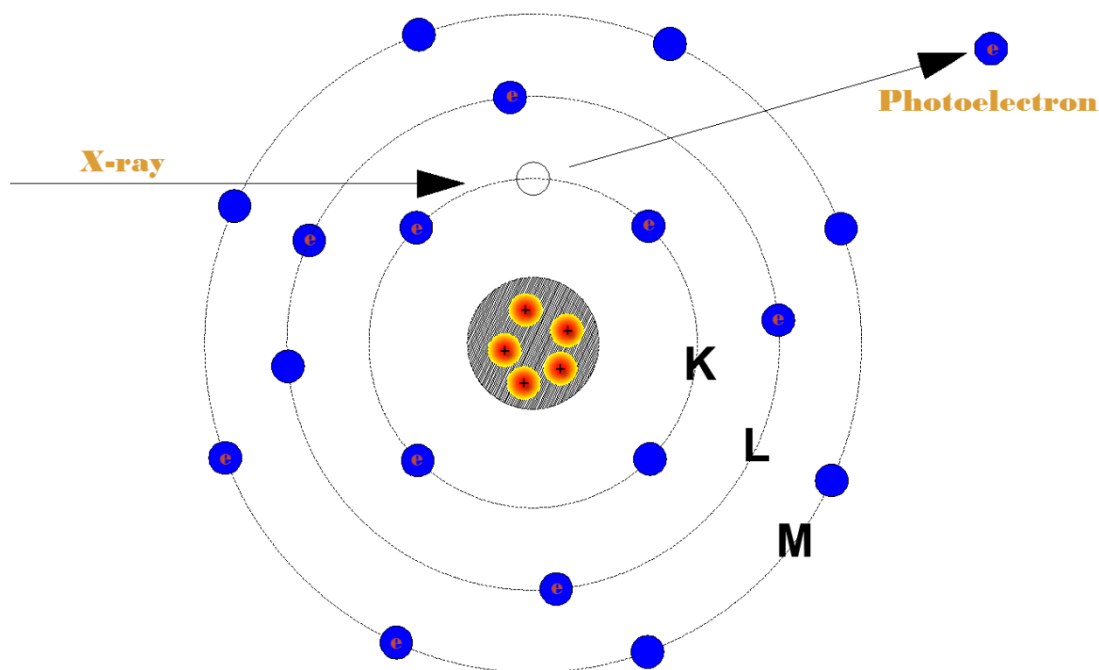


Fig. 1.2. Diagram of the photoelectric effect.

### 1.2.2. コンプトン散乱

コンプトン散乱は、X線を物質に照射した時、散乱X線の波長が入射X線の波長より大きくなる現象であり、非弾性散乱である。入射X線のエネルギーが物質の電子の結合エネルギーに比べて大きい場合は、X線と軌道電子が衝突し、軌道電子をはね飛ばし、飛ばした分のエネルギーを失って、散乱する。この状況における電子は自由電子であると考えられる [28]。

コンプトン散乱の様子を Fig. 1.3 に示す。電子の静止質量を  $m_e$ 、散乱後の電子のエネルギーを  $E$  とし、電子の運動量を  $p$  とし、電子の速度を  $v$  とすると、X方向とY方向の運動量保存則により、以下の式が成り立つ。

$$\frac{h}{\lambda} = \frac{h}{\lambda'} \cos \theta + p \cos \phi \quad (1-1)$$

$$\frac{h}{\lambda'} \sin \theta + p \sin \phi = 0 \quad (1-2)$$

また、相対論的なエネルギー保存則により、以下の式が成り立つ。

$$\frac{hc}{\lambda} + m_e c^2 = \frac{hc}{\lambda'} + E \quad (1-3)$$

式 (1-1) と (1-2) より変形・自乗して両辺を加えると

$$p^2 (\cos^2 \theta + \sin^2 \theta) = \left( \frac{hc}{\lambda} - \frac{hc}{\lambda'} \cos \phi \right)^2 + \left( \frac{hc}{\lambda'} \sin \phi \right)^2$$

$$p^2 = \left( \frac{hc}{\lambda} \right)^2 - 2 \frac{h^2 c^2}{\lambda \lambda'} \cos \phi + \left( \frac{hc}{\lambda'} \right)^2 \quad (1-4)$$

式 (1-3) を移項して2乗すると、

$$p^2 c^2 = \left( \frac{hc}{\lambda} \right)^2 + \left( \frac{hc}{\lambda'} \right)^2 - 2 \frac{h^2 c^2}{\lambda \lambda'} + 2 m_e c^2 \left( \frac{hc}{\lambda} - \frac{hc}{\lambda'} \right) \quad (1-5)$$

式 (1-4) を式 (1-5) に代入して、整理する。ここで、 $E = m_e c^2 / \sqrt{1 - (v/c)^2}$ 、 $E = m_e v^2 / \sqrt{1 - (v/c)^2}$  であることから、 $E^2 - p^2 c^2 = m_e^2 c^4$  になり、以下の式が得られる。

$$\frac{1}{\lambda \lambda'} (1 - \cos \theta) = \frac{m_e (E - m_e^2 c^2)}{(hc)^2} \quad (1-6)$$

式 (1-3) から  $E$  を移項し、式 (1-6) に代入し、整理すると以下の式が成り立つ。



$$\lambda' - \lambda = \frac{h}{m_e c} (1 - \cos \theta) \quad (1-7)$$

ここで、 $\lambda$  は入射 X 線波長、 $\lambda'$  は散乱 X 線波長、 $h$  はプランク定数、 $c$  は光速、 $\theta$  は散乱角である。

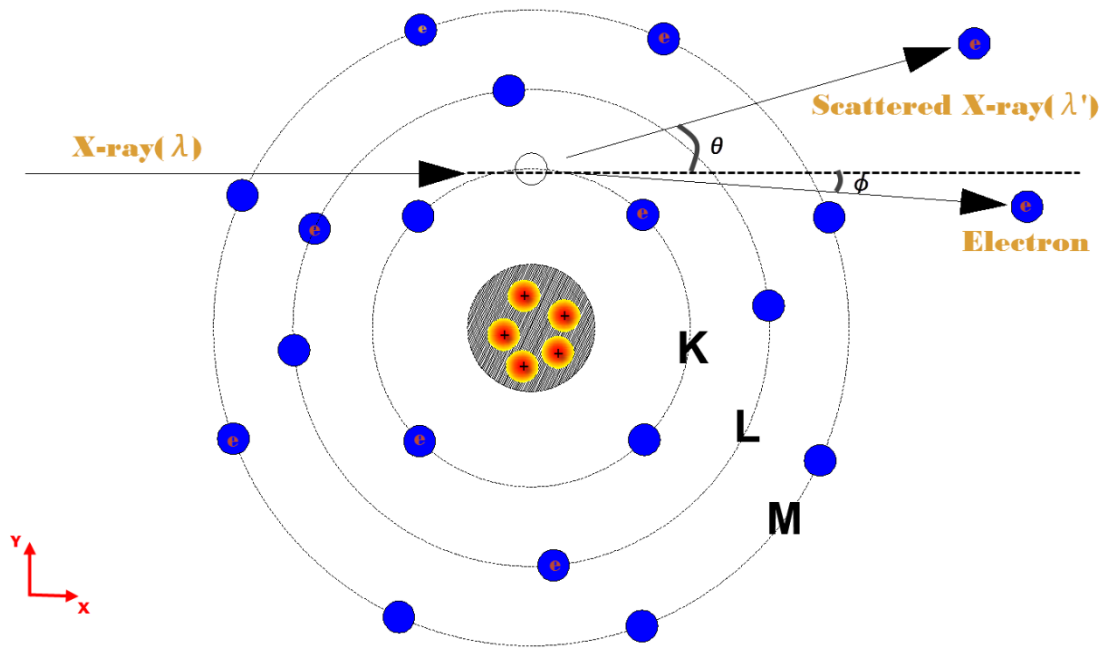


Fig. 1.3. Diagram of Compton Scattering.

### 1.2.3. トムソン散乱

入射 X 線が物質の電子の結合エネルギーより少ない場合、物質との相互作用は全体として原子レベルで生ずる。このような入射 X 線光子が電子と相互作用し、X 線光子が入射方向と異なる方向に放射され、そのエネルギーを減少させることなく (同じ波長で) 散乱することがある。このような散乱現象はトムソン散乱といわれる。トムソン散乱の様子を Fig. 1.4 に示す。

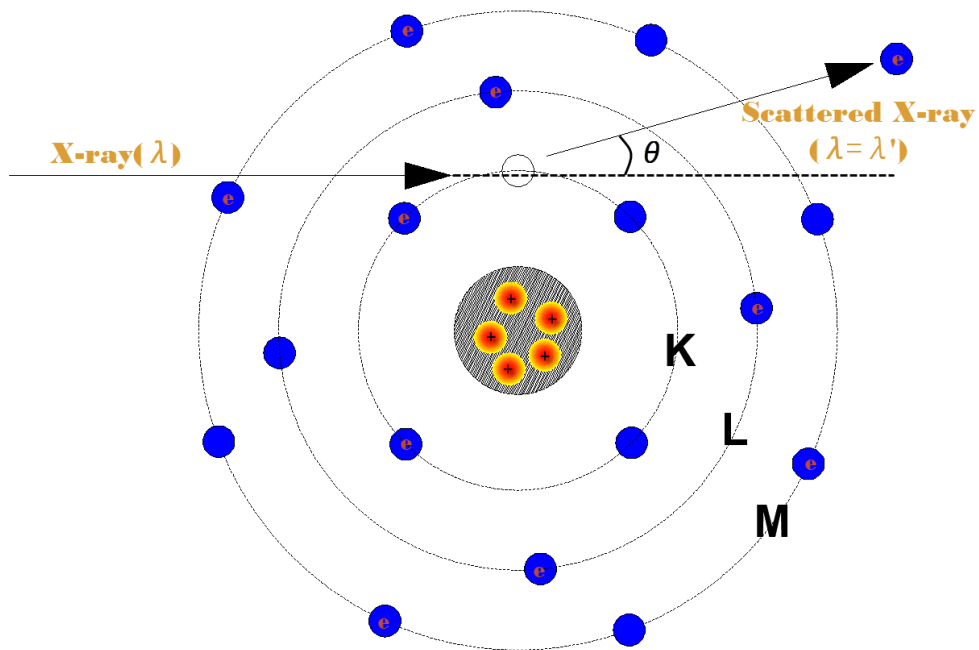


Fig. 1.4. Diagram of Thomson scattering.

トムソン散乱では、物質を構成する原子が規則正しく並んでいて、各原子によって散乱される X 線の位相がよくそろい互いに強めあう場合に回折線が観測される。この散乱現象は散乱の前後において、エネルギーの授受がないことから弾性散乱、または可干渉性を呈することから干渉性散乱とも言われる。弾性散乱された X 線は電磁波の波動性により説明される [29]。

#### 1.2.4. 蛍光 X 線放射

Fig. 1.5 に示すように、入射 X 線によって被写体内部の原子から内側の軌道を回っている電子がはじき出される (励起過程)。この相互作用によって原子殻に空孔ができるが吸収物質中の自由電子や原子内の他の殻の電子の再配列によって空孔は埋まる。その時、そのエネルギー準位間のエネルギー差に相当する X 線として放射されるか (蛍光 X 線)、この内部エネルギーが外側の電子を放出させる Auger 電子となって消費されることになる [30]。

放射される蛍光 X 線エネルギーは、それぞれ元素に特有のものであるため、エネルギーが分かればどの元素かが分かり、その強度を知れば濃度が分かることになる。光電吸収率は重い元素ほど、また内側の軌道に関連するほど高くなる。

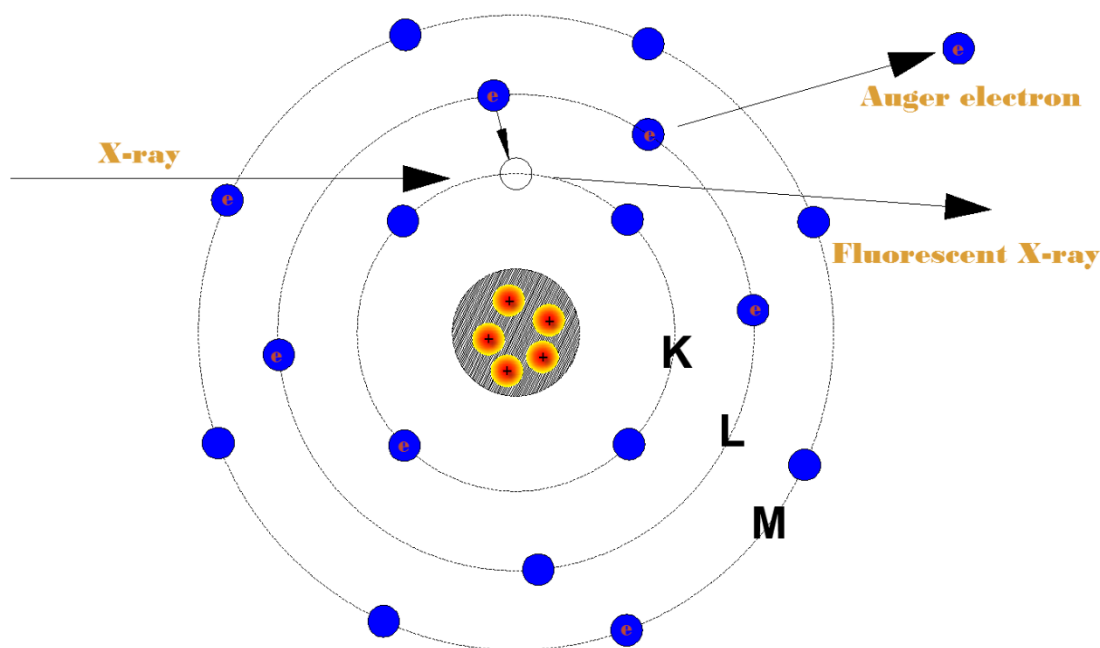


Fig. 1.5. Diagram of fluorescent X-ray.

### 1.2.5. 電子対生成

X線エネルギーが 1.02 MeV より大きい場合 [31]、それらが原子核の電場と相互作用して消滅し、その場から一対の電子-陽電子が生成されることが可能になる。この現象を電子対生成という。

### 1.2.6. 吸収効果

入射 X 線エネルギーは被写体を透過するとき、被写体により吸収されるが、吸収された量は線吸収係数 ( $\mu$ )、あるいは質量吸収係数 ( $\mu/\rho$ ) によって計算される。ここで、 $\rho$  は物質の密度である。被写体の間、または被写体内部構造間の質量吸収の差により、透過した X 線強度の不均一を生成し、それを画像上のコントラストに反映させ、被写体の構造が識別するのが可能になる。X 線と物質との相互作用により、質量吸収係数は、前節に記述された 4 つの減衰効果 (光電効果、コンプトン散乱、トムソン散乱及び電子対生成) によって構成され、以下の式で表記される [32, 33]。

$$\frac{\mu}{\rho} = \frac{\tau}{\rho} + \frac{\sigma_{incoh}}{\rho} + \frac{\sigma_{coh}}{\rho} \quad (1-8)$$

ここで、 $\tau$ 、 $\sigma_{incoh}$ 、 $\sigma_{coh}$  及び  $\pi$  は、それぞれ光電効果、コンプトン散乱、トムソンの散乱および電子対生成で生成された成分を表している。

X 線エネルギーが小さいとき ( $E < 1.02$  MeV より小さい)、X 線吸収は光電効果、コンプトン散乱、トムソンの散乱により構成される。

$$\frac{\mu}{\rho} = \frac{\tau}{\rho} + \frac{\sigma_{incoh}}{\rho} + \frac{\sigma_{coh}}{\rho} \quad (1-9)$$

### 1.2.7. 屈折 X 線

X 線は被写体を透過する場合、吸収効果により X 線の振幅が減衰するとともに、X 線の位相変化も起きる。そして、入射 X 線の経路から僅かに角度を変えて伝播する。これは被写体の内部構造で電子密度差があるところで、X 線が屈折をしたことによる。X 線複素屈折率 ( $n$ ) は、次の式で表される [34, 35]。

$$n = 1 - \delta - i\beta \quad (1-10)$$

ここで、実部  $\delta$  は位相に関する項、虚部  $\beta$  は振幅、即ち減衰に関する項である。

$$\begin{aligned} \delta &= \frac{2\pi r_e}{k^2} \sum N_i (Z_i + f'_i) \\ &= \frac{2\pi e^2}{m_e c^2 k^2} \sum N_i (Z_i + f'_i) \\ &= \frac{e^2 \lambda^2}{2\pi m_e c^2} \sum N_i (Z_i + f'_i) \\ &= \frac{e^2 \lambda^2}{2\pi m_e c^2} \sum (W_i \cdot \frac{N_{Av}}{M_i} \cdot \rho_{elem}) (Z_i + f'_i) \\ &= \frac{e^2 h^2}{2\pi m_e E^2} \sum (W_i \cdot \frac{N_{Av}}{M_i} \cdot \rho_{elem}) (Z_i + f'_i) \sim E^{-2} \end{aligned} \quad (1-11)$$

$$\begin{aligned} \beta &= \frac{2\pi r_e}{k^2} \sum N_i f''_i \\ &= \frac{e^2 \lambda^2}{2\pi m_e c^2} \sum N_i f''_i \\ &= \frac{e^2 \lambda^2}{2\pi m_e c^2} \sum (W_i \cdot \frac{N_{Av}}{M_i} \cdot \rho_{elem}) f''_i \\ &= \frac{hc}{4\pi E} \mu \sim E^{-4} \end{aligned} \quad (1-12)$$

ここで、 $\lambda$  : X線の波長、 $r_e$  : 古典電子半径 ( $2.82 \times 10^{-13}$  cm)、 $m_e$  : 電子の質量、 $c$  : 光の速度、 $k$  : 波数、 $N_{Av}$  : アボガドロ数 ( $6 \times 10^{23}$ )、 $M_i$  : 元素  $i$  の分子量、 $W_i$  : 元素組成の重量分率、 $\rho_{elem}$  : 質量密度、 $f'$  と  $f''$  は元素  $i$  の原子散乱因子の実数部と虚部で、 $\mu$  : X線の線吸収係数である。 $N_i$  は原子  $i$  の原子密度で、 $\sum N_i (Z_i + f'_i)$  は電子密度  $\rho_e$  を表記する。軽元素で構成された被写体における  $f'$  の大きさは無視でき、 $\delta$  は  $\sum N_i Z_i$  に比例する。

$$\rho_e = \frac{2\pi m_e c^2}{e^2 \lambda^2} \delta \quad (1-13)$$

すなわち、位相量  $\delta$  分布を測定することは電子密度  $\rho_e$  分布を求めることであり、被写体内部構造の様子が推測できる。

X線が被写体を透過するときの屈折現象をFig. 1.6に示す。簡素化するために、被写体は円形状とする。スネルの法則によると、Z軸に沿って進行するX線はある被写体との境界面での相互作用点P<sub>1</sub>とP<sub>2</sub>での屈折で偏向される。物質との相互作用の後にX線の振幅は減少し、それは、いわゆる屈折角度 $\Delta\theta$ によって偏向される。入射X線と屈折されたX線の間の屈折角度 $\Delta\theta$ を求めることによって、 $\delta$ の大きさを推測できる。

$$n_2 \sin(\theta_{\text{ref}}) = n_1 \sin(\theta_{\text{in}}) \quad (1-14)$$

吸収を無視すると、 $n = 1 - \delta$ になり、式 (1-14) に代入すると

$$(\delta_1 - \delta_2) \sin(\theta_{\text{in}} + \Delta\theta) = \sin(\theta_{\text{in}})$$

$$(\delta_1 - \delta_2) [\sin(\theta_{\text{in}}) \cos(\Delta\theta) + \sin(\Delta\theta) \cos(\theta_{\text{in}})] = \sin(\theta_{\text{in}})$$

ここで、 $\sin(\Delta\theta)_{\Delta\theta \rightarrow 0} = \Delta\theta$ 、 $\cos(\Delta\theta)_{\Delta\theta \rightarrow 0} = 1$ とすると、

$$(\delta_1 - \delta_2) [\sin(\theta_{\text{in}}) + \Delta\theta \cos(\theta_{\text{in}})] = \sin(\theta_{\text{in}})$$

X線が被写体を透過するとき、境界面で2回屈折を起ることで、

$$\Delta\theta \cos(\theta_{\text{in}}) = 2(\delta_1 - \delta_2) \sin(\theta_{\text{in}})$$

$$\Delta\theta = 2(\delta_1 - \delta_2) \tan(\theta_{\text{in}})$$

なお、 $\Delta\delta = \delta_1 - \delta_2$ とすると、

$$\Delta\theta = 2\Delta\delta \tan(\theta_{\text{in}}) \quad (1-15)$$

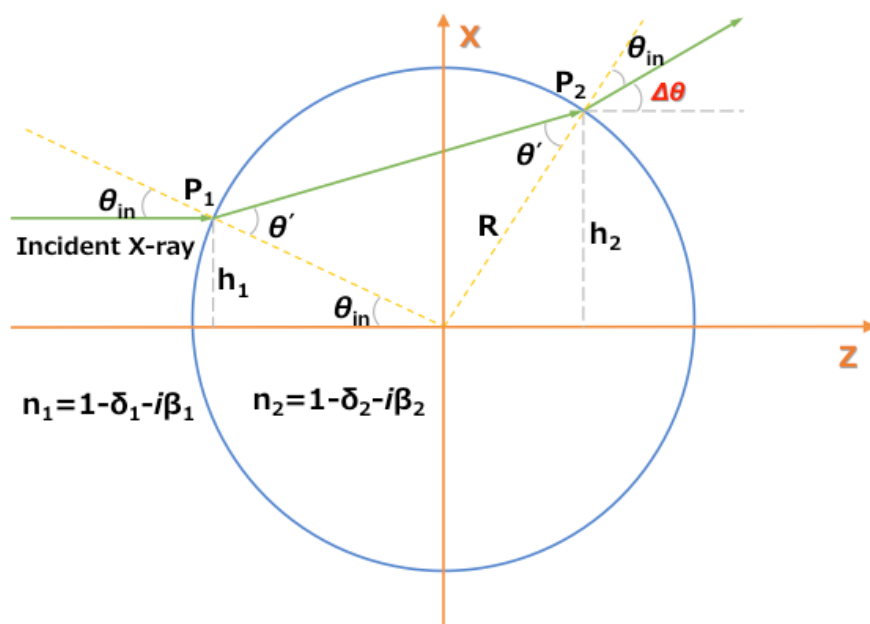


Fig. 1.6. Geometry for X-ray refraction event at a circle, incident and refraction angles at the interaction points. The incident X-ray hits the circle at point  $P_1$ , where it is deflected determined by an angle determined by  $\delta$  and the incident angle  $\theta_{in}$ .

X線エネルギー17.5 keVで、Si結晶を被写体として、角度30度で入射した場合、式(1-15)から、以下の式が成り立つ。

$$\begin{aligned} \Delta\theta &= 2\Delta\delta \tan(30^\circ) \\ &= \frac{2\pi r_e}{k^2} \Delta\rho_e \tan(30^\circ) \\ &= \frac{r_e \left(\frac{12.4}{E}\right)^2}{2\pi} \Delta\rho_e \tan(30^\circ) \end{aligned} \quad (1-16)$$

ここで、空気中のX線の屈折を無視し、Si結晶の電子密度は  $0.702 \text{ \AA}^{-3}$  であると、 $\Delta\delta$  は  $1.583 \times 10^{-6}$  であり、屈折角度  $\Delta\theta$  は  $0.032 \text{ \mu rad}$  である。このような、僅かな屈折角度を検出することは、実に簡単ではない。実際に観察する被写体は不規則な形を持ち、被写体の表面でのX線の入射角度を測定することは困難であると考えられる。位相コントラスト撮像法とはX線検出器により測定されたX線の強度分布を、被写体を透過したX線が被写体内の電子密度分布により生成されたX線の位相シフト  $\Phi$  ( $\delta$  の関数) の分布に変換させて、位相コントラスト分布の画像を取得する手法である。

均一な厚さ  $t$  を持つ被写体を透過したX線の位相シフト  $\Phi$  は、以下の式で表すことができる。

$$\Phi = \frac{2\pi}{\lambda} \delta t \quad (1-17)$$

式 (1-17) で  $\delta$  の分布を計算することができるが、実に、被写体は不規則な形を持ち、各部分の物質も不均一であり、厚さも不均一である。従って、被写体を透過した X 線の位相シフト  $\Phi$  は、

$$\Phi(x, y) = \frac{2\pi}{\lambda} \int \delta(x, y, z) dz \quad (1-18)$$

で表現できる。ここで、X 線は、Z 軸に沿って進行し、Y 軸は偏光方向とする。積分は、被写体内の X 線の進行方向について行い、進行方向の変位は僅かであり、近似的に直線と見なす。

X 線の位相シフト  $\Phi(x, y)$  の分布は、それぞれ X 方向と Y 方向の屈折角度から求められ、式 (1-14) と式 (1-16)、式 (1-17) から、以下のように表記される。式 (1-15) で変形するとき、 $\tan(\theta_{in}) = dz/dx$  あるいは  $\tan(\theta_{in}) = dz/dy$  である。

$$\Delta\theta_x = \frac{\lambda}{2\pi} \frac{d\Phi(x, y)}{dx} \quad (1-19)$$

$$\Delta\theta_y = \frac{\lambda}{2\pi} \frac{d\Phi(x, y)}{dy} \quad (1-20)$$

上記の式は、第 3 章で記載する CT 画像の再構成で利用される。

X 線の位相量  $\Phi$  の分布を求める X 線位相コントラスト撮像法に対して、従来の吸収コントラスト撮像法では、X 線が被写体を透過するとき、不均一な厚さ  $t$  による X 線の吸収が異なることで、画像上でコントラストが生成する手法である。すなわち、被写体を透過した前後の X 線の強度変化を被写体の厚さ  $t$  の関数で表記し、X 線の線吸収分布を求めることができる。

$$-\ln\left(\frac{I}{I_0}\right) = \frac{4\pi}{\lambda} \beta t = \mu t \quad (1-21)$$

実に、不均一の厚さを持つ被写体については、

$$-\ln\left(\frac{I}{I_0}\right) = \frac{4\pi}{\lambda} \int \beta(x, y, z) dz \quad (1-22)$$

と表現できる。ここで、X 線は、Z 軸に沿って進行し、Y 軸は偏光方向とする。

X 線の複素屈折率から、式 (1-10)、式 (1-11) と式 (1-12) より、吸収コントラスト撮像法も、位相コントラスト撮像法も虚部  $\beta$  及び実部  $\delta$  に依存し、コントラストを生成し、画像に反映する。Table 1.1 では、17.5 keV での被写体の  $\delta$  と  $\beta$  の数値を示す。軽元素で組成された被写体に対して、 $\beta$  に比べて、 $\delta$  は数桁高く、より簡単に測定できると考えら

れる。すなわち、位相コントラスト撮像法は、従来の吸収コントラスト撮像法に比べて極めて高いコントラストが得られることが複素屈折率の値から推測できる。

Table 1.1. Values of  $\delta$  and  $\beta$  for 17.5 keV X-rays.

	$\delta$	$\beta$
Silicon	$1.583 \times 10^{-6}$	$7.884 \times 10^{-9}$
Aluminum	$1.769 \times 10^{-6}$	$6.955 \times 10^{-9}$
Water	$7.519 \times 10^{-7}$	$4.560 \times 10^{-10}$
Glycerin	$9.283 \times 10^{-7}$	$4.286 \times 10^{-10}$
PMMA*	$8.703 \times 10^{-7}$	$3.245 \times 10^{-10}$

\*PMMA : アクリル酸エステルまたはメタクリル酸エステルの重合体 (ポリマー)

### 1.3. これまでの代表的な X 線撮像法

X線撮像法は非破壊技術として、被写体の内部構造を透視する手法である。被写体を透過するとき、被写体内部構造間の電子密度差により変化したX線物理量 (吸収と位相) をX線の強度変化に変化させ、コントラストを生成し、画像上で反映することによって、被写体の内部構造を測定できる。X線の強度変化をX線の吸収量に関する $\mu$ の分布に換算する場合は、X線吸収コントラスト撮像法であり、X線の位相シフト $\Phi$ に関する $\delta$ の分布を求める場合は、X線位相コントラスト撮像法である。すべてのX線位相コントラスト撮像法がX線の位相シフト $\Phi$ を測定するわけではなく、X線撮像法により生成される位相コントラストが異なることに注意する必要がある。

#### 1.3.1. X線吸収コントラスト撮像法

現在、医療応用、産業利用などの領域で使われているX線吸収コントラスト撮像法は、被写体内におけるX線の吸収差を画像上のコントラストとして表現したものである [36]。X線が被写体内を通過するとき、内部では散乱、光電吸収、電子対生成といった物質との相互作用が生じており、X線エネルギーの吸収や散乱による強度変化を画像化する撮像法である。

放射光を用いた血管造影剤のヨウ素やガドリニウムのK吸収端を利用する血管造影などのX線吸収コントラスト撮像法の研究が行われてきた [37, 38]。近年、10 nm以下の高空間分解能を実現したX線吸収コントラスト撮像装置の開発が盛んであり、金属ナノ粒子、ナノワイヤーなどのナノ構造材料の構造を定量的に解析されている [39]。

一方、被写体によって生じた散乱X線も検出器に同時に入射することになるため、被写体によるX線の吸収量に関する $\mu$ の分布を正確に求めることは困難である。これに対して、エネルギー分解能を有した検出器を用いることによって、散乱X線による影響を除去すると、X線の吸収量に関する $\mu$ の分布を正しく測定できると考えられる。

しかし、軽元素で構成された被写体に対して、X線の吸収量に関する $\mu$ の分布を求めることは難しくなり、画像化しにくくなる。低いX線エネルギーで撮像することによって、コントラストを強調することができるが、X線エネルギーが低くなるほど、透過能力が低下し、



画像上のコントラストが低下することになる。

### 1.3.2. X線位相コントラスト撮像法

X線検出器により、測定するX線の強度分布を、X線の位相量に関する  $\delta$  の分布に変換させて撮像するX線位相コントラスト撮像法は、X線の位相量に関する  $\delta$  の分布を測定する手法によって、伝播を用いた撮像法 (Free space propagation based imaging, PBI)、結晶アナライザーを用いた撮像法 (Crystal analyzer based imaging, ABI)、結晶干渉法 (Crystal interferometer, CI)、回折格子を用いた干渉法 (Grating interferometer, GI) などが開発されてきた。

これらの X 線位相コントラスト撮像法で、得られた画像のコントラストは、X 線エネルギー、X 線光源のエミッタンス、X 線撮像系、X 線検出器などの実験条件に依存する。

#### 伝播を用いた撮像法 (PBI)

Fig. 1.7 のように、伝播を用いた撮像法は最も簡単に屈折情報を取得する方法として、特定の X 線光学素子などを使う必要はない。被写体を空間コヒーレンスの X 線ビームの光路に置き、X 線と被写体間の相互作用により、位相が変化し、波面が変形する。X 線検出器により、フレネル回折縞が得られる。フレネル回折縞を得るためには、高空間コヒーレンスの X 線光源と高空間分解能の X 線検出器が必要になる。ホログラフィーと類似し、被写体を透過した X 線は十分離れた場所伝播し、そのときの X 線強度は  $d^2\Phi/d^2x + d^2\Phi/d^2y$  に比例する [40]。ここで、X 線は Z 軸に沿って伝播することとする。位相シフト  $\Phi$  は入射 X 線の強度と被写体を透過した後に変化した X 線強度、及び被写体と X 線検出器間距離により得ることができる。特定な再構成アルゴリズムにより、三次元な電子密度分布を求め、高精細な画像が得られる [41, 42]。

干渉性が低い X 線光源を用いた場合、被写体と検出器の距離を被写体の種類やサイズ、入射 X 線エネルギーなどの条件により適度に調節することで、屈折率差が大きい被写体の表面や内部構造の境界部位のみを強調した像が得られる [43-47]。

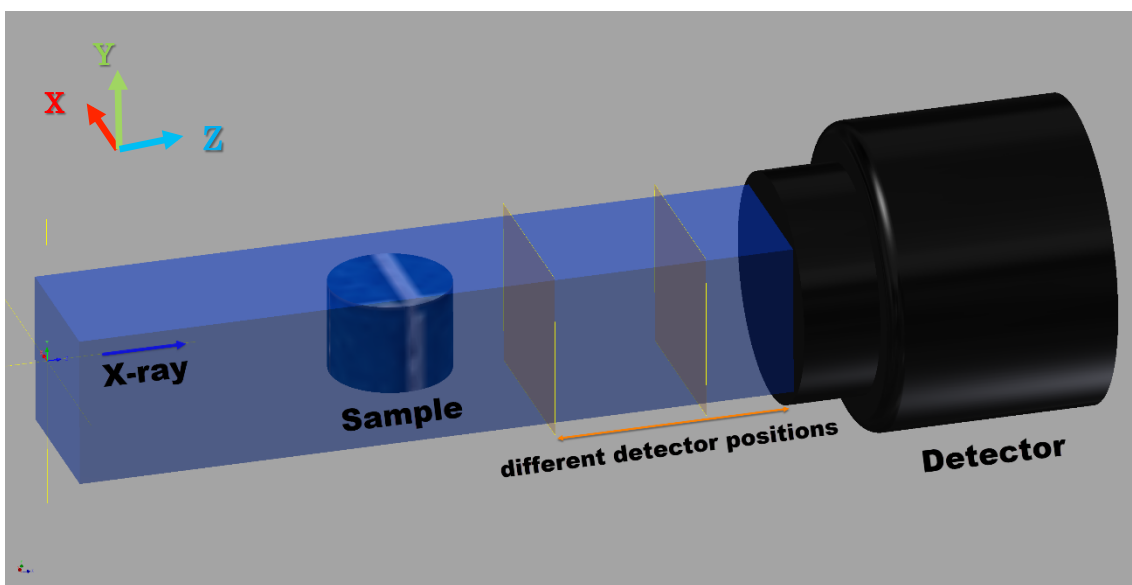


Fig. 1.7. Diagram of free space propagation based imaging.

#### 結晶アナライザーを用いた撮像法 (ABI)

結晶アナライザーを用いた撮像法は、結晶アナライザーを被写体と X 線検出器の間に設置され、結晶アナライザーのブラッグ角度から僅かにずれた角度範囲で、被写体により屈折された X 線を結晶アナライザーにより回折させ、回折条件に満たす屈折された X 線の角度を分析させる [11, 12, 18]。従って、屈折された X 線の位相が変化した被写体内の構造に対応した画像上のコントラストが強調され、被写体内の構造を識別することが可能になる。結晶アナライザー (ブラッグ結晶、ラウエ結晶) により測定されたロッキングカーブ (X 線強度角度分布) と、被写体を透過した後のロッキングカーブの形状の変化から、吸収量に関する  $\mu$  の分布、位相量に関する  $\delta$  の分布及び被写体を透過した X 線ビームの広がりにより生成された散乱量に関する  $\sigma$  の分布を求めることができる [20-24]。

結晶アナライザーを用いた撮像法は、被写体によって屈折された X 線の角度を結晶アナライザーにより分析し、画像上のコントラストに反映させる能力 (屈折角度分解能) により、解析できる被写体内部構造間の電子密度差が制限される。結晶アナライザーを回転させることで、被写体により屈折された X 線の角度情報を収集でき、画像上のコントラストに反映される。すなわち、結晶アナライザー分解できる被写体内部構造間の電子密度差密に関する X 線の屈折角度の範囲 (屈折角度のダイナミックレンジ) が広く設定できる。

#### Diffraction Enhanced Imaging (DEI) 法

1997 年に提案された DEI 撮像法は、物体を透過した後の X 線の屈折方向を、1 枚の Si 単結晶から解析し画像化する方法である [12]。基本的な DEI 撮像系は、Fig. 1.8 に示すように、2 枚のブラッグケース結晶からなる。1 枚目の結晶は格子面が非対称になっており、X 線がブラッグ角度で入射すると回折 X 線は視野が大幅に拡大し、角度広がり数 msec の平行 X 線を生成することができる。被写体を透過し、位相が変化した X 線は結晶アナライザーに入射し、結晶の回折強度曲線に従った X 線の強度分布に変換される。この画像には被写体内の X 線の屈折情報と吸収情報が含まれており、屈折情報を抽出するためには、アナライザー結晶を微小回転させて撮影された複数枚の強度画像が必要である [19-24]。DEI 撮像法の空間分解能は、X 線光源のサイズ、X 線検出器の空間分解能に関わるが、主に X 線が結晶内部に侵入する距離に依存する。

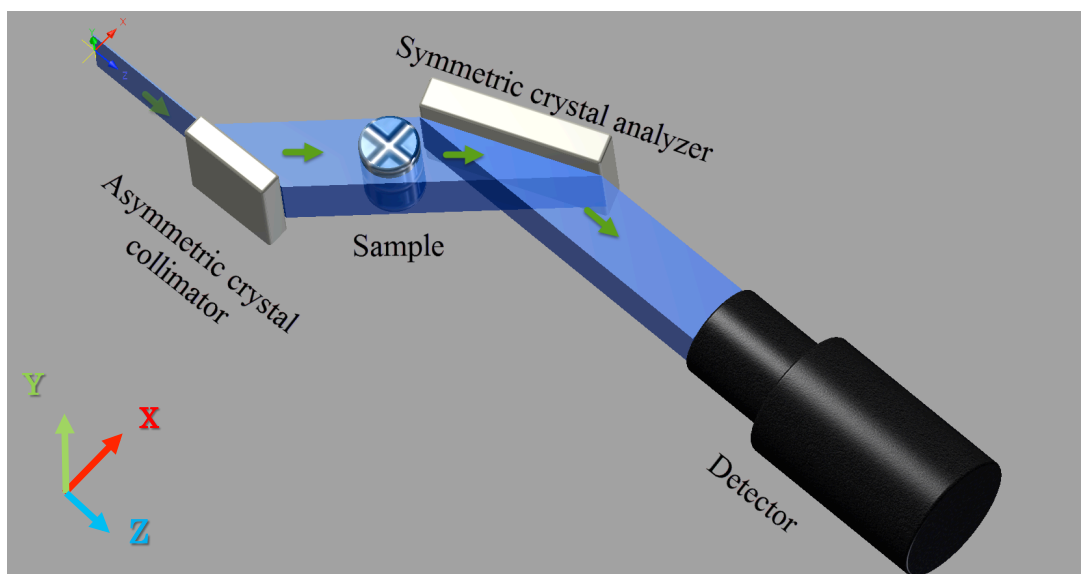


Fig. 1.8. Diagram of diffraction enhanced imaging at KEK-PF BL-14.

2000年にA. Dilmanianらによって、結晶アナライザーを微小に回転させて回折条件を変えながら、同じ被写体を複数回撮影することで、強度分布から定量的な位相情報を抽出し、位相コントラストに基づいたCT画像の再構成方法が考案された [18]。これまでに、乳がんなどの生体軟部組織が撮影され、吸収CTでは観察できない被写体の細部まで3次元的に再構成することに成功している [48-55]。

#### X-ray Dark Field Imaging (XDFI)法

XDFI撮像法は、2002年にM. Andoらによって開発され、DEI法と同じ原理で、薄いラウエ結晶アナライザーを用いた位相コントラスト撮像法 (Fig. 1.9) である [13, 15]。薄いラウエ結晶面において、X線がブラッグ角度付近で入射すると、透過方向と回折方向にX線のビームが分割される。XDFI法では、透過方向と回折方向を利用している。ラウエ結晶アナライザーにより、被写体を透過した屈折角度を分析し、二つ方向から屈折された情報を取得でき、DEI撮像法より、同じ実験条件で、半分程度の測定時間が短縮される。しかし、アナライザーは、数十～数百 $\mu\text{m}$ 程度の薄さであると共に、平面度が高い表面が要求され、精度高く研磨する必要がある。また、振動や温度の変化の影響も受けやすく、撮像システムに対策を講じる必要がある。

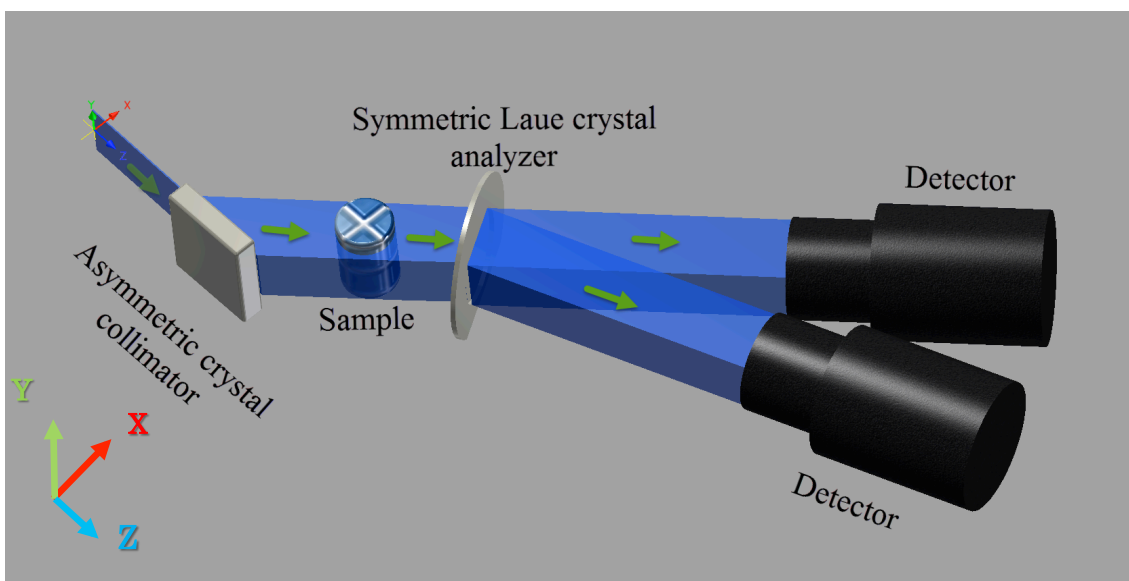


Fig. 1.9. Diagram of X-ray dark field imaging at KEK-PF BL-14.

2010年にN. Sunaguchiらによって、透過ビームと回折ビームを同時に利用し、被写体を一回撮影することにより、X線強度分布から定量的な位相情報と吸収情報を抽出し、位相コントラストCT画像の再構成方法が開発された[56]。これにより、乳がん、眼球などの生体軟部組織もより定量的に評価できるとともに、位相コントラストによる被写体の三次元観察に成功した[57-61]。

## X線干渉法

### 結晶を用いたX線干渉法 (CI)

結晶を用いた干渉法は、X線干渉計にを利用した撮像法で、1965年にBonseとHartにより実現され、Fig. 1.10のような通常3枚の結晶板から成る撮像法である[4]。3枚の結晶は平行配置され格子面は揃えている。単色化されたX線は、1枚目の結晶に回折条件で入射すると前方回折方向と回折方向に分離する。それぞれのX線は2枚目の結晶により再び回折し、3枚目で再び重なり合う。一方の光路上に被写体を置くと、位相シフトにより波面が変形し、3枚目の後方に設置したX線検出器で干渉像を撮影することができる。干渉像から位相シフト量を得るには、片方の光路上に位相板を置き、位相を変えながら、最低3枚以上の干渉像を撮る必要である。なお、高空間分解能を取得するためには、ラウエ結晶によるBorrmann fan効果を低減し、3枚目の結晶の厚さを薄くする必要がある。

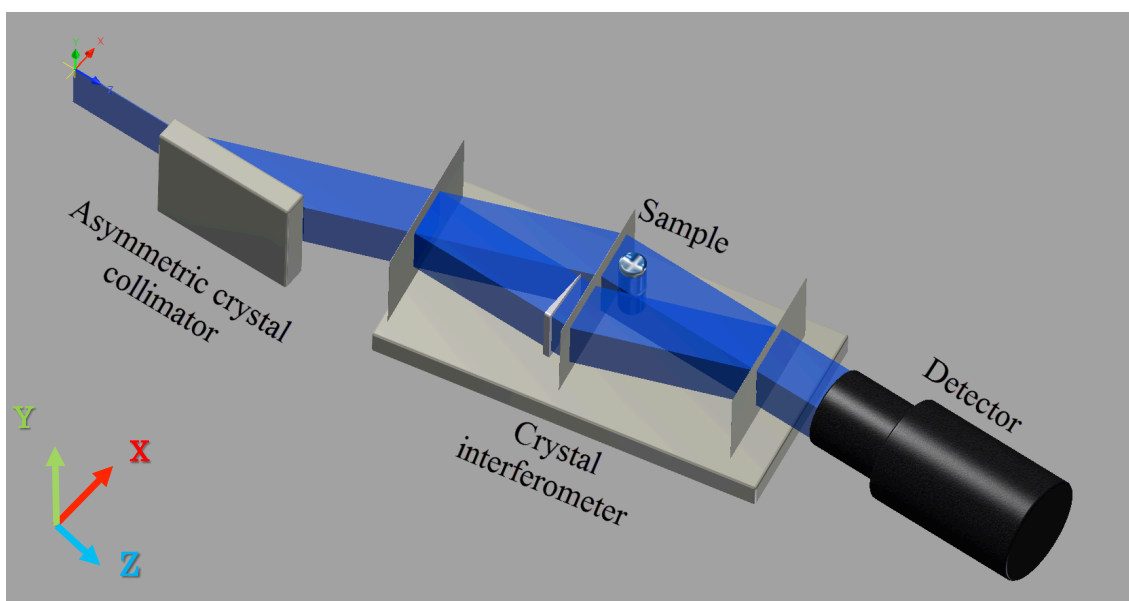


Fig. 1.10. Diagram of crystal interferometer at KEK-PF BL-14.

1996年、A. Momoseらは、干渉縞から位相情報を抽出し、位相コントラストCT像を再構成するアルゴリズムを開発した [3, 5]。これまで様々な生体軟部組織を数  $\text{mg}/\text{cm}^3$  程度の密度分解能で精密に描写することに成功した。

良好な撮影を行うために高い制作精度の干渉計が必要である。結晶を用いた干渉計は、普通1本のSiインゴットから切り出され、それぞれの切られたSi結晶面に歪みがなく、表面の厚さを均等に作製する必要がある。照射面積の大きな干渉計を制作することは大変困難であり、現在の視野は約25mm角程度となっている。また、大きい被写体を撮るため、4枚の結晶(2つのSiインゴットから2枚ずつの結晶を切り出したもの)に分割した大視野の分離型干渉計も開発されており [6]、視野は約70mm角が実現されている。他にも装置全体の振動対策や室内温度一定化が結晶の回折条件を安定させる必要がある。

X線の屈折角度のダイナミックレンジを拡大するため、位相アンラップ法も開発されている。位相シフト量は、 $\Delta\theta + 2n\pi$ の形で表すことができる。ここで、 $\Delta\theta$ は結晶を用いた干渉法で取得される $-\pi$ から $+\pi$ の位相情報である。nは整数で、位相アンラップ法による推定値を利用する [62, 63]。単一の投影画像から取得した位相マップをフーリエ変換法により高速に構築することもできる [64]。

#### 回折格子を用いたX線干渉法 (GI)

回折格子を用いたX線干渉計は、2002~2003年にA. Momoseにより開発されたX線撮像法で、Fig. 1.11に示すように、回折格子を用いた干渉法は、位相型回折格子によりタルボ効果が生成し、自己像を生じる面で吸収型の回折格子を置くことでモアレ縞を発生させ、被写体からのモアレ縞の変形から、微分された位相シフトを求める位相コントラスト撮像法であることからタルボ干渉計と呼ばれる [7-10]。

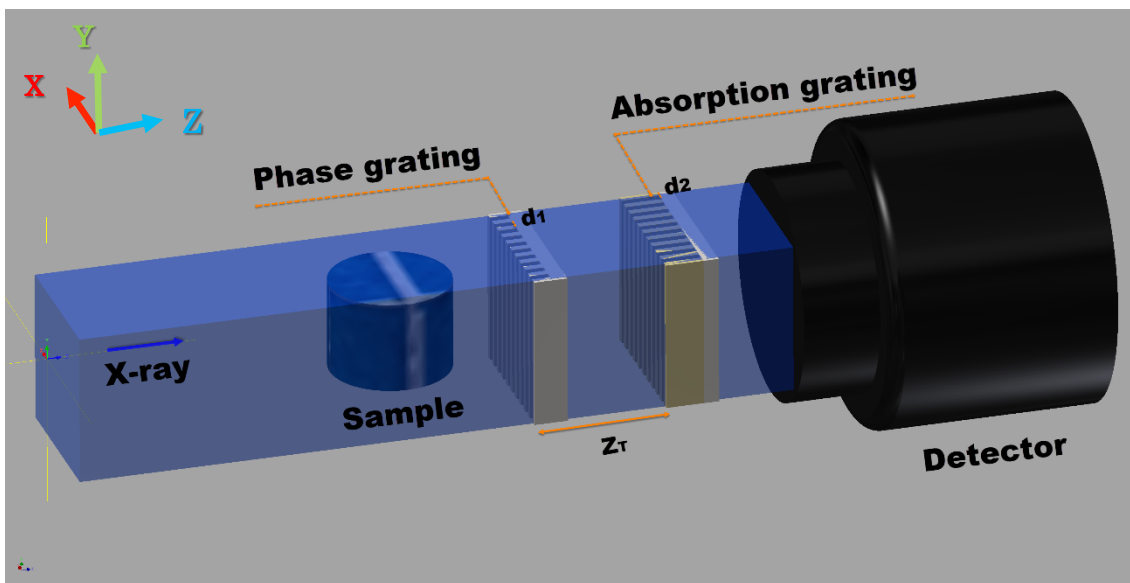


Fig. 1.11. Diagram of the grating interferometer.

タルボ効果とは、光が回折格子を透過した後、特定の距離を離れた位置で、回折格子と同じパターンが生成される現象で、これは、回折格子を透過した後、多数の回折光が干渉しあった結果生じたものである。この周期的なパターンを自己像と呼ばれ、1836年 H. Talbot により提案された [65]。回折格子を用いた干渉法における重要なパラメーターのタルボ距離は

$$Z_T = p \frac{d_1^2}{\lambda} \quad (p=1,2,3L) \quad (1-23)$$

で表される。ここで、 $\lambda$  は光の波長で、 $d_1$  は位相型回折格子の周期である。

回折格子を用いた干渉法では、一般的に一回の測定で、位相量に関する  $\delta$  の分布成分と吸収量に関する  $\mu$  の分布成分、及び小角散乱に起因する散乱量に関する  $\sigma$  の分布を求めることができる [8-10, 66, 67]。Fig. 1.12 のように、X線タルボ干渉計は、必要な空間コヒーレンスを得るために小さな光源サイズが必要であるが、X線のエネルギーバンド幅はある程度を持つ球面波のような発散光にも使用することができる。回折格子の全体面積を大きくすることにより広い視野が得られるとともに、広い角度ダイナミックレンジを持っていて、幅広い領域で利用されている [68-70]。

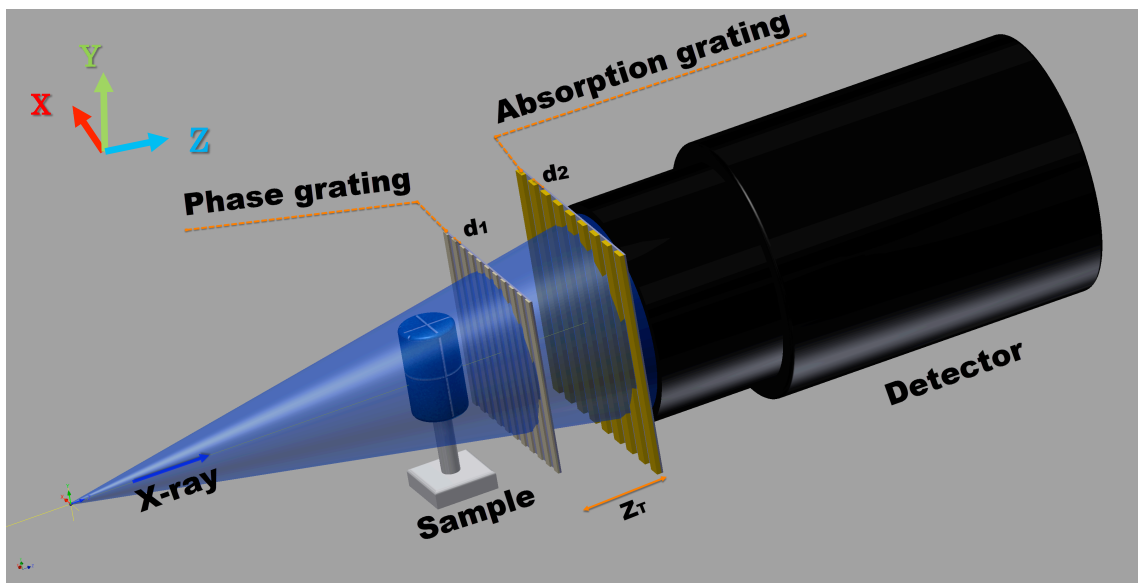


Fig. 1.12. Diagram of the grating interferometer using focus X-ray source.

さらに、放射光だけではなく、実験室用の球面波 X 線光源とマルチスリットを利用することができるような実験配置も考案され、タルボ・ロー干渉計として [71, 72]、医学応用、産業利用などで幅広く利用されつつある [73, 74]。

近年、二次元回折格子を用いて、二方向（縦・横）の位相量分布を測定する二次元回折格子を用いた干渉法が開発された [75-77]。

### 1.3.3. X 線撮像法の比較

伝播を用いた撮像法 (PBI) と結晶アナライザーを用いた撮像法 (ABI)、回折格子を用いた干渉法 (GI) は、被写体により屈折された X 線の角度が大きいほど検出しやすくなるが、結晶を用いた干渉法 (CI) では、小さい X 線の屈折角度で生成された干渉縞が検出しやすくなる。それで、被写体の微小な電子密度差による X 線の位相変化を測定する場合、結晶を用いた干渉法 (CI) が優れている。しかしながら、X 線の屈折角度が大きくなると、結晶を用いた干渉法 (CI) では干渉縞が観察しにくくなり、測定できなくなる。一方、結晶アナライザーを用いた撮像法 (ABI) と回折格子を用いた干渉法 (GI) では、微分された位相シフトを測定するため、屈折された X 線の屈折角度が小さいほど、位相量に関する  $\delta$  の分布をより正確に測定することができる。それに、結晶を用いた干渉法 (CI) より、測定できる X 線の屈折角度のダイナミックレンジが広い [67-70]。

様々な X 線位相コントラスト撮像の特性を Table 1.2 にまとめる。

Table 1.2. Characteristics of various imaging methods.

	PBI	ABI	CI	GI
Phase shift $\Phi$	$d^2\Phi/d^2x+d^2\Phi/d^2y$	$\partial\Phi/\partial x$	$\cos\Phi$	$\partial\Phi/\partial x$
optical device	X-ray source	Crystal analyzer	X-ray interferometer	Talbot interferometer
Spatial resolution	○	△	△	△
Contrast resolution	×	△	○	△
Refraction angular dynamic range	Wide	Wide	Narrow	Wide
Experimental complexity	Extremely easy	Easily	Complexity	Easily

○ Excellent △ Ordinary × Not good

しかしながら、上記の X 線撮像法を用いて、脳梗塞と脳出血を起こした脳組織などを観察する場合、十分なコントラストが得られない課題があると指摘されてきた。

## 1.4. 研究対象

脳の巨大な神経ネットワークにより、ヒトや動物は感覚・運動・記憶などの連携の下で活動している。この巨大な神経ネットワークが脳梗塞と脳出血などの病気で破綻すれば深刻な症状が引き起こされる。脳梗塞と脳出血は、急性の脳梗塞や脳内出血などの脳血管障害による脳の神経細胞が障害される疾患であるが、まだその詳細なメカニズムは十分に解明されていない。

脳梗塞と脳出血の脳の微細構造に関する情報を得る場合、一般的に試料の切片化、染色、及び光学顕微鏡で得られた画像に関する解析と評価が必要になっている。このような技術は、サブ  $\mu\text{m}$  の領域で、優れたコントラストで試料の構造を識別できる。しかし、磁気共鳴画像法 (Magnetic Resonance Imaging, MRI) と X 線 CT 技術などのように、軟組織に関する三次元情報が得られない問題点がある。これは、切片化することにより、一部組織の情報を失い、十分な三次元情報が得られないことが原因である。また生体試料から連続切片を何千枚も作成して 3 次元画像化することは労力と歪みの点で非現実的である。

既存の MRI では、脳梗塞と脳出血を起こした脳組織の画像化において、十分に確立された技術により、見事なコントラストが得られるが、撮像法の特長により高い空間分解能で撮像することができなく、脳疾患のメカニズムの解明に困難であった。現在、小動物実験用 MRI システムは、75  $\mu\text{m}$  程度の空間分解能 (14.1 Tesla, 視野: 19.2 mm×19.2 mm) を持つ画像が得られる [78, 79]。一方、X 線 CT は、MRI よりも高い空間分解能の数～十数  $\mu\text{m}$  で、定量的に三次元画像が得ることができる。しかし、X 線 CT により生成された脳組織のコントラストは不十分である [80, 82]。

脳梗塞と脳出血のメカニズムの解明には、小動物の脳組織を非破壊的に高コントラスト・高空間分解能で可視化する技術の開発が必要であり、様々なモデル小動物でのその非破壊観察法の確立が期待される。



## 1.5. 研究目的

従来の組織学検査手法で使われる2次元的な断面であるという点で病理組織像はCTに似ている。それでは、CT画像からの3次元再構築と同様に、一定の間隔で連続的に作成した病理組織像を計算機に取り込み、3次元再構築することは原理的には可能であるが、いくつかの問題がある。

まず、長い距離を連続的に薄切することは熟練した技師によっても困難である。5  $\mu\text{m}$  程度の間隔で連続切片を作るとすると200枚作っても1mmしか進まない。X線CT像と異なってミクロトームで作成した切片には、1枚ごとに不規則で微妙なゆがみがあり、1枚ずつ前後の画像と比較して位置合わせをしなくてはならない。

次に、多数の形態学的情報の集積した病理組織像から注目している構造物の輪郭を抽出する必要がある。この手順は経験をつんだ病理医だけが行うことのできるパターン認識である。これを計算機に自動処理させることは、現在の時点では成功していない。

X線撮像法を用いることによりMRIに比べ、短時間で数~十数  $\mu\text{m}$  高空間分解能の3次元再構成画像が得られ、3次元画像による組織全体の解剖学的・形態学的詳細を観察することが可能であると期待される。更に、従来の脳組織などの軟部組織の病理学検査手法と組合せて利用することにより、X線CT画像と病理組織スライスに関連付けた補完的評価も可能であると期待される。

しかしながら、被写体の吸収コントラストに基づいた従来のX線撮像法では、軽元素で構成された被写体に対して、X線の吸収が起こりにくいため被写体の内部構造を描出することが困難である。一方で、被写体内部構造間の電子密度差によって生じるX線の位相変化の情報を画像上のコントラストと使用することで、吸収の情報を利用することに比べて、高く描くことができる。しかし、被写体内部構造間の電子密度差が微小である場合、画像上のコントラストが十分に得られなく、被写体の内部構造を描出しにくくなる。このような、微小な電子密度差を持つ被写体を高コントラストで描出するため、普通にX線発生装置の使用とともに、放射光大型実験施設を利用した様々なX線位相コントラスト撮像法が開発されてきた。

X線位相コントラスト撮像法で、ラットなどの小動物の**脳梗塞と脳出血を起こした脳組織**を観察するには、位相差に関する  $\Delta\delta$  の分布が  $10^{-8}$ ~ $10^{-9}$  オーダー以上の量が必要である [80, 81]。世の中でよく利用されているDEI撮像法は結晶アナライザーを用いた撮像法の代表的な撮像法として、位相差に関する  $\Delta\delta$  の分布は  $10^{-7}$ ~ $10^{-8}$  オーダーであり、脳組織を観察するのに、コントラストが十分に得られなく、脳梗塞と脳出血を起こした脳組織の構造を分別しにくい現状がある [82]。結晶を用いた干渉法は、微小に変化した電子密度により生成された位相情報を直接に測定でき、必要な  $\Delta\delta$  は得られるが、脳全体を撮像する場合、軟部組織と骨の電子密度差が大きくなり、位相情報を利用することには困難であり、画像化しにくくなることが指摘されてきた。

結晶アナライザーで分解できる屈折角度が小さくなるほど、画像上で高いコントラストが得られる。しかし、現在までに開発されてきたX線位相コントラスト撮像法では、被写体内部構造間の電子密度差が僅かな場合、画像上のコントラストに反映しにくく、被写体内部の構造の識別が困難である。位相差に関する  $\Delta\delta$  の分布は、被写体の電子密度差の分布にも比例しており、CT画像のコントラストとして反映される。位相差に関する  $\Delta\delta$  の

分布は撮像システムの屈折角度分解能に依存し、式 (1-15) から、以下のような関係で表記できる。

$$\frac{\Delta\theta_{DEI}}{\Delta\theta} = \frac{\Delta\delta_{DEI} \tan(\theta_{in})}{\Delta\delta \tan(\theta_{in})} \quad (1-24)$$

ここで、 $\Delta\theta$  は撮像システムの屈折角度分解能で、 $\theta_{in}$  は入射 X 線の角度である。 $\theta_{in}$  が同等だとすると、式 (1-25) のように表す。

$$\frac{\Delta\theta_{DEI}}{\Delta\theta} = \frac{\Delta\delta_{DEI}}{\Delta\delta} = \frac{10^{-7} \sim 10^{-8}}{10^{-8} \sim 10^{-9}} \approx 10 \quad (1-25)$$

本研究では、DEI 撮像法のような従来の結晶アナライザーを用いた撮像法を改良し、結晶アナライザーによる屈折角度分解能を向上させ、微小に変化した屈折角度を測定することで、ラットのような小動物の脳梗塞と脳出血を起こした脳組織を高コントラスト・高空間分解能で観察できる新しい X 線位相コントラスト撮像法を開発することを目的とする。

- I. シミュレーションを行い、小動物の脳組織を測定するのに最適な結晶アナライザーを用いた X 線撮像法を選択する。(第 2 章)
- II. 放射光大型実験施設で、新しい結晶アナライザー撮像システムを構築し、有用性を確認する。(第 3 章、第 5 章)

また、X 線位相コントラスト撮像法の特性を定量的に評価できる位相コントラスト測定用標準試料を開発し、結晶アナライザーを用いた撮像法におけるコントラスト分解能と空間分解能を定量的な評価を行う。

- III. 位相コントラスト測定用標準試料は X 線位相コントラスト撮像システムの特性を評価するために不可欠であり、その材料構成について検討、開発を行う。(第 4 章)
- IV. 新しい結晶アナライザーを用いた撮像法と DEI 撮像法の特性を定量的に比較検討する。(第 4 章)

高コントラスト分解能を持つ X 線位相コントラスト撮像法を用いて、小動物の脳梗塞と脳出血を起こした脳組織を 3 次元的に再構成し、データベースを作成することにより、3 次元的な病理診断で、新しい医学領域を開拓することが可能である。

## 2. 結晶アナライザーを用いた X 線位相コントラスト撮像法

本章では、先頭に結晶光学素子とする結晶コリメーターと結晶アナライザーの特性について説明する。次に、結晶アナライザーを用いた X 線位相コントラスト撮像法の屈折角度分解能と空間分解能について議論する。最後に、代表的な結晶アナライザーを用いた X 線位相コントラスト撮像法の特性について整理し、問題点に焦点を絞り、脳組織などの被写体を観察するとき、最適な結晶アナライザーを用いた X 線位相コントラスト撮像法を選択し、本研究の目的を明らかにする。

### 2.1. 結晶コリメーターとアナライザーの特性

結晶光学素子は、主に結晶コリメーターと結晶アナライザーがある。結晶光学素子の特性を説明する前に、結晶の特性を反映するロッキングカーブについて理解する必要がある。

完全結晶の回折強度の角度分布はロッキングカーブと呼ばれ、結晶の様々な特徴を表している。ロッキングカーブは、正確なブラッグ角からのずれが単色 X 線の反射率にどのように影響を与えているかを表示している。

無限の厚さの完全結晶における回折強度の角度分布は以下の式で表す [83, 84]。

$$R(\eta) = \left| \frac{\chi_{hkl}}{\chi_{\bar{h}\bar{k}\bar{l}}} \right| \left| \eta \pm \sqrt{\eta^2 - 1} \right|^2 \quad (2-1)$$

$$\chi_{hkl} = \frac{-r_e \lambda^2 F_{hkl}}{\pi V} \quad (2-2)$$

$$\eta = \frac{\Delta\theta_0 \sin(2\theta_B) + \chi_0(1-b)/2}{\sqrt{|b||C|} \sqrt{\chi_{hkl}\chi_{\bar{h}\bar{k}\bar{l}}}} \quad (2-3)$$

ここで  $r_e$  は古典電子半径であり、 $\lambda$  は X 線の波長であり、 $F_{hkl}$  は構造因子を表示し、 $V$  は単位格子の体積である。 $b$  は非対称係数であり、 $b = -1$  のときには対称結晶の回折を意味している。 $C$  は偏光因子で、 $C = 1$  は  $\sigma$  偏光であり、 $C = \cos 2\theta_B$  は  $\pi$  偏光である。角度偏差  $\Delta\theta_0$  は、完全結晶のブラッグ角度  $\theta_B$  からのずれを意味している。

Fig. 2.1 には、式 (2-1) により計算された Si 220 を用いたロッキングカーブを示す。

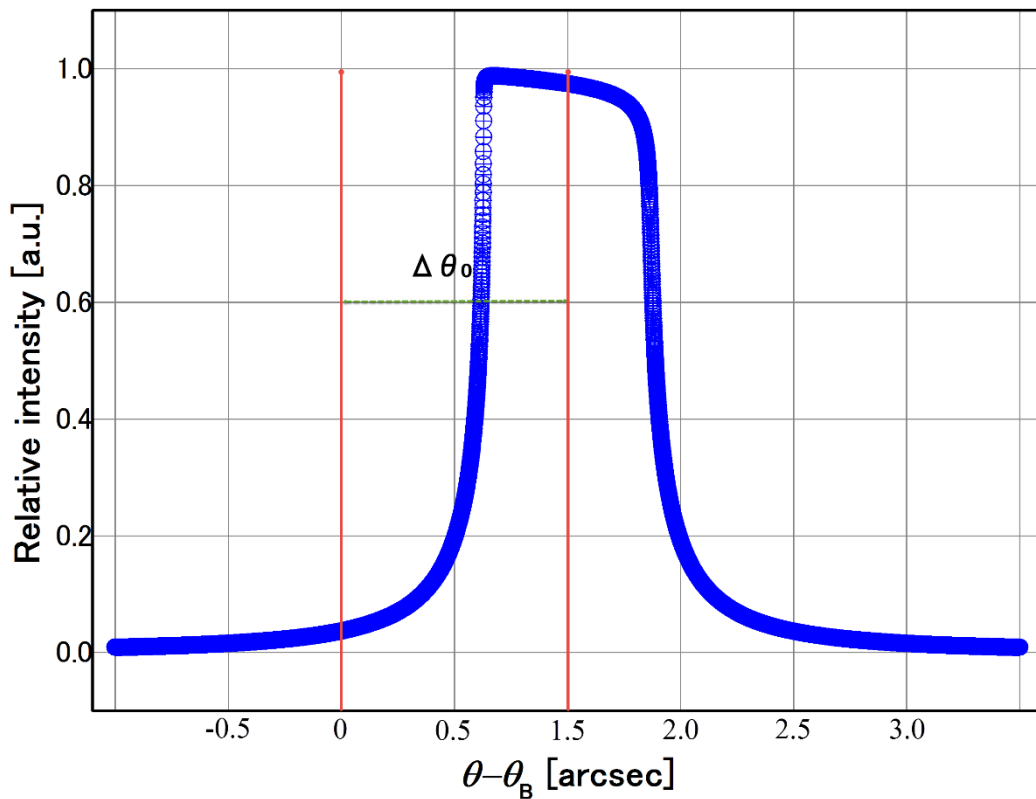


Fig. 2.1. Calculated rocking curve for Si 220 at 17.5 keV.

結晶アナライザーを用いた撮像システムにおける結晶コリメーターの役割は、入射 X 線のビームサイズを拡大するとともに、より平行的な X 線ビームを作り、X 線ビームの角度広がりを小さくすることである（非対称係数  $b < 1$  の場合）。また、湾曲結晶が導入された場合、平行に入射 X 線を集光する役割をする。以上のような機能を実現するために、非対称結晶を導入した。

一方、結晶アナライザーは、アナライザーを用いた撮像システムにとって、鍵となる最も重要な要素である。結晶アナライザーは角度分析板とも言われ、非対称結晶コリメーターにより拡大された平行単色 X 線ビームが被写体を透過し、結晶アナライザーに入射したそれらの X 線の中、特定方向の屈折された X 線を回折させることにより、被写体内部構造間の電子密度差で屈折された X 線を取り出し、屈折された X 線の角度を求められる役割をする。結晶アナライザーにより屈折された X 線の角度情報を分析する能力を屈折角度分解能と呼ばれる。屈折角度分解能は撮像法の一つであり、選択された結晶アナライザーの特性によって異なる。

非対称 Si 結晶を例として挙げる。Fig. 2.2 に、非対称結晶面に入射する X 線と回折 X 線を示す。

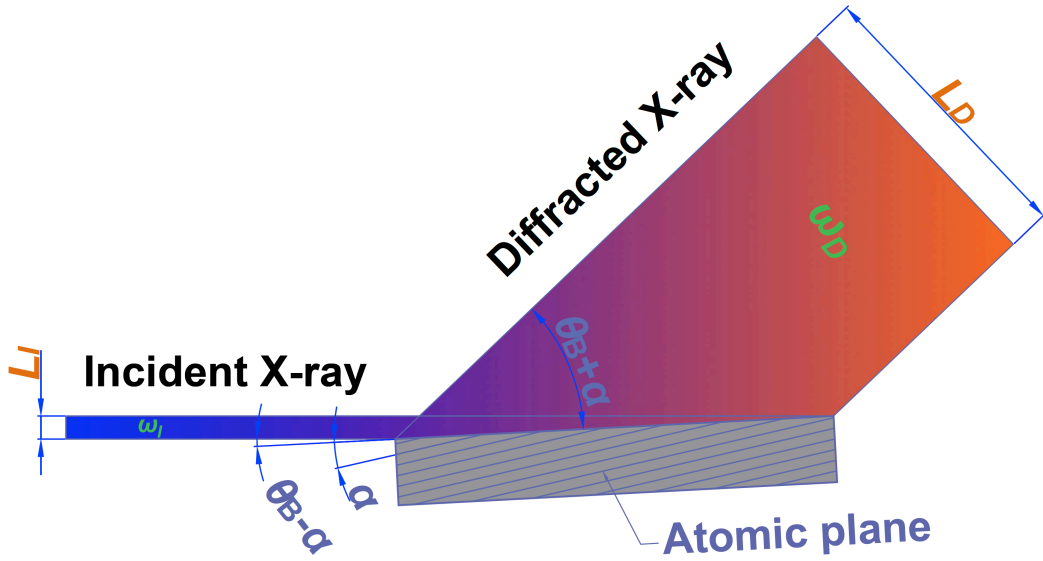


Fig. 2.2. Diagram of asymmetric crystal diffraction.

非対称係数  $b$  は以下の式で表わされる。

$$b = \frac{L_I}{L_D} = \frac{\sin(\theta_B - \alpha)}{\sin(\theta_B + \alpha)} \quad (2-4)$$

ここで、 $L_I$  は入射 X 線のビーム幅で、 $L_D$  は回折 X 線のビーム幅であり、 $\theta_B$  はブラッグ角度であり、 $\alpha$  は非対称角度である。非対称角度はブラッグ角度より小さくなる必要があり、ブラッグ角度に近いほど非対称係数  $b$  が小さくなり、回折ビームは  $1/b$  倍拡大される。一方で、X 線ビームを拡大するほど単位面積当たりの X 線強度が低下する。

X 線の角度広がり幅は、被写体の中の僅かな X 線の角度の屈折変化を得る撮影法において重要な点である。非対称結晶では、入射 X 線の角度広がりを小さくする効果があり、次のような関係がある。

$$\omega_I = \omega_s / \sqrt{b} \quad (2-5)$$

$$\omega_D = \omega_s \sqrt{b} \quad (2-6)$$

$$\omega_D = \omega_I b \quad (2-7)$$

ここで、 $\omega_s$  は対称反射ときの X 線の角度広がり度で、 $\omega_I$  は入射 X 線が持つ角度広がり度で、 $\omega_D$  は回折 X 線の角度広がり度を表わす。回折 X 線の角度広がり度は、入射 X 線の広がり度非対称係数  $b$  をかけたものである。非対称係数  $b$  が小さくなるほど回折 X 線の角度広がりが小さくなり、理想的な平行ビームに近い X 線ビームを制御することができる。

$$\omega_s = \frac{2r_e \lambda^2 |C||F|}{\sin(2\theta_B) \pi V} \quad (2-8)$$

ここで、 $r_e$  は古典電子半径であり、 $\lambda$  は X 線の波長であり、 $F$  は構造因子を表示し、 $V$  は単位格子の体積である。 $C$  は偏光因子で、 $C = 1$  は  $\sigma$  偏光である。

結晶アナライザーを用いた撮像法で、非対称結晶コリメーターを導入することにより、角度広がりだけが僅かになり、より平行的なビームを作成し、広いビーム幅を利用することができる。それは、結晶アナライザーを用いた撮像法の特性を向上させ、取り入れる被写体のサイズを大幅向上させる。

結晶アナライザーを用いた撮像法で利用されるロックンクカーブは、一般的に結晶コリメーターと結晶アナライザーのコンボリューションされたロックンクカーブが使われる。結晶コリメーターのロックンクカーブの関数  $f(\theta)$  を固定関数とし、結晶アナライザーのロックンクカーブの関数  $g(\theta)$  を移動関数としたら、撮像システムのコンボリューションされたロックンクカーブの関数  $F_{conv}(\theta) = f(\theta) \otimes g(\theta)$  になる。Fig. 2.3 に非対称角度 20.8 度の非対称 Si 440 結晶コリメーターのロックンクカーブ  $R_{Coll}(\theta)$  と Si 440 対称結晶アナライザー  $R_{Anal}(\theta)$  のコンボリューション方式及びコンボリューションされたロックンクカーブ  $R_{Conv}(\theta)$  を示す。ここで、 $\otimes$  はコンボリューションを意味している。

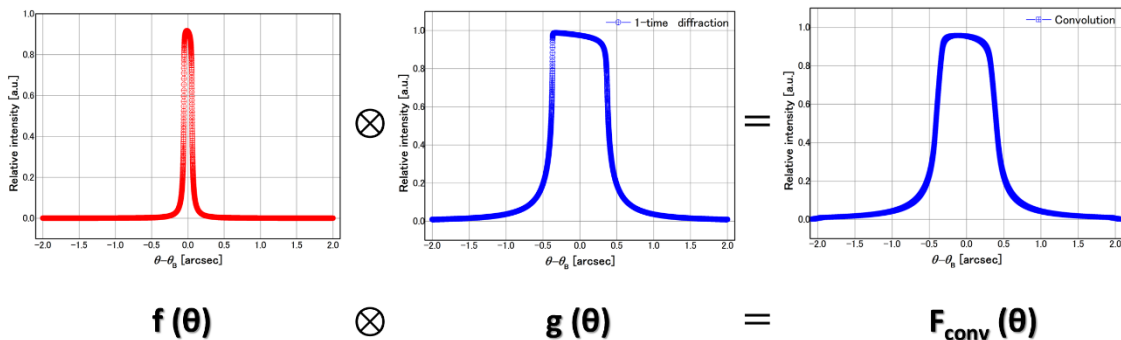


Fig. 2.3. Method of convolution of rocking curve between crystal collimator and crystal analyzer at 17.5 keV.

コンボリューションされたロックンクカーブの形状により、結晶アナライザーを用いた撮像法の特性も異なる。結晶アナライザーを用いた撮像法にとって、結晶コリメーターの特性は重要であるが、結晶アナライザーの特性は健となる要素である。

## 2.2. 屈折角度分解能と空間分解能

被写体を透過した X 線は、被写体内部の電子密度差により屈折され、被写体の後方に置いた結晶アナライザーにより、その屈折された X 線角度情報を分析し、X 線検出器で分析された X 線の情報を収集する。それで、被写体内部の電子密度の分布が求められる。結晶アナライザーにより分析できる X 線屈折角度の能力は屈折角度分解能と呼ばれ、屈折角度分解能が高くなるほど、被写体内部の電子密度差分布を反映されるコントラスト分解能が向上できる。

結晶アナライザーを用いた撮像法では、X 線が被写体を透過したときに屈折された X 線の角度をロックンクカーブに従って、変化した X 線強度として変換することができる。この X 線強度情報が X 線位相情報のみを含んでいれば、屈折角度は、取得された強度データをロックンクカーブによって計算することができる。しかしながら、X 線が被写体を透過するとき、屈折されるとともに、吸収による X 線強度の減衰も生じている。それらの関係を

以下に式で示す。

Table 2.1. Variables for the derivation of DEI mode.

$\mu t$	Absorption loss through the object.
$I_I$	Intensity of incident X-ray.
$I_L$	Intensity on the low angle side of the rocking curve.
$I_H$	Intensity on the high angle side of the rocking curve.
$R(\theta)$	Reflectivity of optical system as a function of angle.
$R(\theta_L)$	Reflectivity on the low angle side of the rocking curve.
$R(\theta_H)$	Reflectivity on the high angle side of the rocking curve.
$R'(\theta_L)$	Slope of the reflectivity curve at the low angle position.
$R'(\theta_H)$	Slope of the reflectivity curve at the high angle position.
$\Delta\theta$	Deviation in angle due to refraction approach refraction angle.

厚さ  $t$  の被写体を透過して、屈折された X 線の強度は以下の式で表す。

$$I(\theta) = I_I \cdot R(\theta + \Delta\theta) \cdot e^{-\mu t} \quad (2-9)$$

屈折された角度は、一次テイラー展開により、以下の式で表す [12]。

$$R(\theta + \Delta\theta) = R(\theta) + \frac{dR(\theta)}{d\theta} \Delta\theta \quad (2-10)$$

式 (2-9) と (2-10) から、ロッキングカーブのブラッグ角度より低角側の点  $\theta_L$  とブラッグ角度より高角側の点  $\theta_H$  に位置されたときの X 線の強度はそれぞれ以下の式で表される。

$$I_L = I_I \left( R(\theta_L) + \frac{dR(\theta_L)}{d\theta_L} \Delta\theta \right) \cdot e^{-\mu t} = I_I \left( R(\theta_L) + R'(\theta_L) \Delta\theta \right) \cdot e^{-\mu t} \quad (2-11)$$

$$I_H = I_I \left( R(\theta_H) + \frac{dR(\theta_H)}{d\theta_H} \Delta\theta \right) \cdot e^{-\mu t} = I_I \left( R(\theta_H) + R'(\theta_H) \Delta\theta \right) \cdot e^{-\mu t} \quad (2-12)$$

式 (2-11) と (2-12) から、ロッキングカーブの急な勾配を直線近似として、屈折角度  $\Delta\theta$  と吸収された X 線強度  $I_I e^{-\mu t}$  を求めると以下の式のように表示できる [12, 85]。

$$\Delta\theta = \frac{I_H R(\theta_L) - I_L R(\theta_H)}{I_L R'(\theta_H) - I_H R'(\theta_L)} \quad (2-13)$$

$$I_L e^{-\mu} = \frac{I_L R'(\theta_H) - I_H R'(\theta_L)}{R(\theta_L) R'(\theta_H) - R(\theta_H) R'(\theta_L)} \quad (2-14)$$

式 (2-13) と (2-14) により、検出される X 線の強度情報の中には X 線の屈折と吸収の 2 種類の情報を含むことになり、これらの 2 つの情報を分離することができる。

空間分解能は、画像の鮮鋭さを表す特性であり、被写体内部構造の空間的な分布を反映され、変調伝達関数 (Modulation Transfer Function, MTF) または点広がり関数 (Point spread function, PSF) によって測定される。結晶アナライザーを用いた X 線位相コントラスト撮像法の空間分解能は、点広がり関数に基づいて以下の式で表記される [86, 87]。

$$\sigma_{\text{sys},x}^2 = (M-1)^2 M^{-2} \sigma_{\text{sou},x}^2 + M^{-2} \{D_{\text{penet}} [\cos(\theta_B - \alpha_{co}) + b_{co} \cos(\theta_B + \alpha_{co})]\}_{co,x}^2$$

$$\sigma_{\text{system},y}^2 = (M-1)^2 M^{-2} \{D_{\text{penet}} [\cos(\theta_B - \alpha_{co}) + b_{co} \cos(\theta_B + \alpha_{co})]\}_{an,x}^2 + M^{-2} b_{an}^2 \sigma_{\text{det},y}^2 \quad (2-15)$$

ここで、 $\sigma_{\text{sys},x}$ 、 $\sigma_{\text{sou},x}$ 、 $\sigma_{\text{det},x}$  はそれぞれシステムの空間分解能、X 線光源のサイズ、X 線検出器のピクセルサイズであり、 $x, y$  は横と縦を意味する。 $\theta_B$  は結晶のブラッグ角度で、 $\alpha_{co}$  と  $\alpha_{an}$  は結晶コリメーターとアナライザーの非対称角度で、 $b_{co}$  と  $b_{an}$  は結晶コリメーターとアナライザーの非対称係数である。 $M$  は拡大係数：被写体から検出器間の距離  $d$  と光源から被写体の距離  $s$  だとすると、 $M = (d+s)/s$  となる。 $D_{\text{penet}}$  は X 線が結晶内部に侵入する距離であり、以下の式で求められる [88, 89]。

$$D_{\text{penet}} = \frac{V \sqrt{|\gamma_i| |\gamma_d|}}{2 r_e \lambda |C| |F|} \quad (2-16)$$

ここで、 $r_e$  は古典電子半径であり、 $\lambda$  は X 線の波長であり、 $F$  は構造因子を表示し、 $V$  は単位格子の体積である。 $C$  は偏光因子で、 $C = 1$  は  $\sigma$  偏光である。 $\gamma_i$  と  $\gamma_d$  はそれぞれ、結晶表面に垂直な内向きの単位ベクトルに対する入射波と回折波の方向余弦である。

結晶アナライザーを用いた X 線位相コントラスト撮像法の空間分解能は主に、X 線光源のサイズ (縦・横)、検出器のピクセルサイズ及び X 線が結晶内部に侵入した距離に依存する。結晶を利用しない場合は、X 線光源のサイズ (縦・横) と検出器のピクセルサイズにより決まる。拡大係数  $M \approx 1$  の場合、システムの空間分解能は検出器のピクセルサイズにより決めるが、 $M = \infty$  の場合、システムの空間分解能は X 線光源のサイズに依存する。

一方、空間分解能が低い状態で、高コントラスト分解能で撮像しても、ボケが多い画像が得られ、被写体の構造は明瞭に識別できなくなる。逆に、コントラスト分解能が低い状態では、高い空間分解能で観察しても、被写体の構造に対応するコントラストが生成できなく、画像化しにくくなり、被写体の構造は識別できなくなる。



## 2.3. Diffraction Enhanced Imaging (DEI) 撮像法

結晶アナライザーを用いた撮像法の代表的な手法として、DEI 撮像法は、被写体による吸収に起因する強度変化とアナライザー結晶を適用することにより、被写体内部の電子密度差に起因する屈折角度情報をを利用して、吸収と屈折の二種類の情報を分離させ、画像化する方法である。

### 2.3.1. 屈折角度分解能

DEI 撮像法では結晶アナライザーの後方で測定されるロックンクカーブの低角度と高角度の 2 箇所位置に結晶アナライザーの角度を合わせて撮像する。即ち、ブラッグ角度より低角側の点  $\theta_L$  とブラッグ角度より高角側の点  $\theta_H$  の角度位置に結晶アナライザーを回転させ、撮像を行う。被写体を透過した X 線は被写体の形や質量密度により、結晶アナライザーへの入射角度が異なる。被写体内部の電子密度差と結晶アナライザーへの入射角度により、屈折された X 線は、コンボリューションされたロックンクカーブの低角度と高角度に分布される。それらから、式 (2-11) により屈折角度を計算することができる。屈折角度の分布により、画像上の位相コントラストが生成し、被写体内部の電子密度のマップが構成される。

ロックンクカーブの半値幅の位置に結晶アナライザーの角度を合わせて測定した場合、 $R(\theta_L) = R(\theta_H) = 0.5$  となる。半値幅の位置でのブラッグ角度より低角側の点と高角側の点の X 線強度を測定し、半値幅の位置でのロックンクカーブの勾配を利用すれば、屈折角度を求めることができる。

Fig. 2.4 に DEI の模式図を示す。ここで、X 線は Z 方向に沿って進み、Y 方向は X 線の偏光方向であり、X 方向は X 線の分光方向とする。本節で議論する屈折角度分解能は X 方向のものである。Y 方向には結晶光学素子は設置されていないため、屈折角度分解能はフレネル回折により計算される。

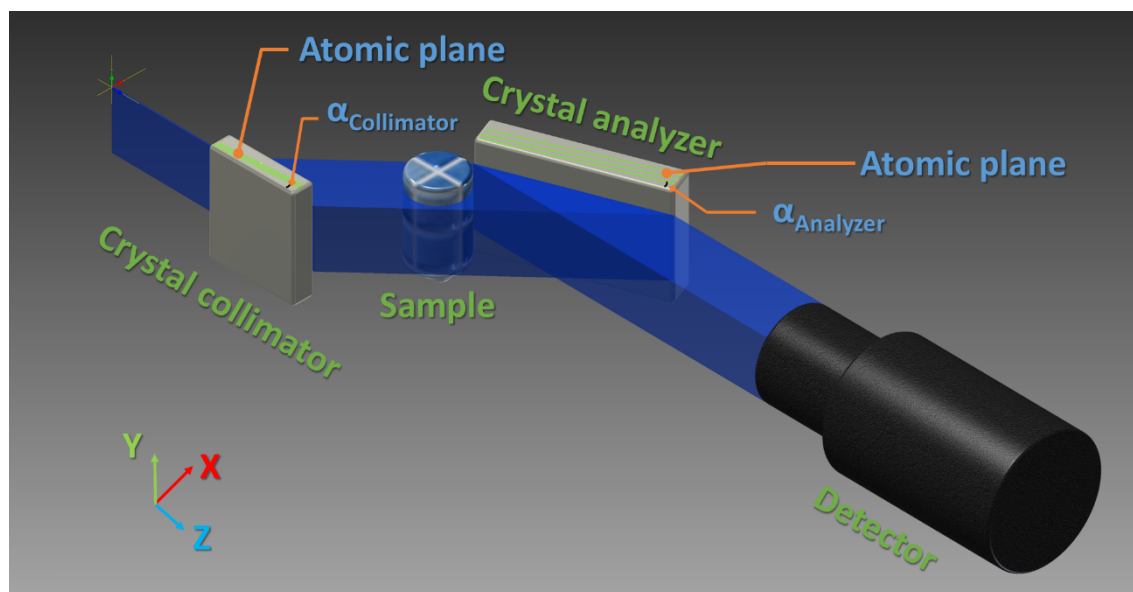


Fig. 2.4. Diagram of DEI at KEK-PF BL-14.

画像上の位相コントラストを向上するためには、①高性能 (X線ビームの角度広がり小さい) の X線光源を利用したり、②高性能 (検出できるダイナミックレンジが広い、階調度が高い) の X線検出器を利用したり、③結晶コリメーターのビームの角度広がり制御力を向上したり、④結晶アナライザーの特性を変化させることにより屈折角度分解能を上げることなど、様々な手法がある。

本研究では、X線光源は KEK-PF BL-14C とし、X線検出器は PhotonicScience の VHR-2 型 CCD カメラを使用することを想定し、CCD カメラの特徴 (ダイナミックレンジは 16bit) によって、撮像システムの屈折角度分解能の計算を行う。結晶コリメーターと結晶アナライザーの特徴が変わることによって、屈折角度分解能の変化を議論する。KEK-PF BL-14C に脳梗塞と脳出血を起こした脳組織を検察するのに最適な結晶アナライザーを用いた X線撮像法を選択する。屈折角度分解能のシミュレーションの過程は Fig. 2.5 に示す。

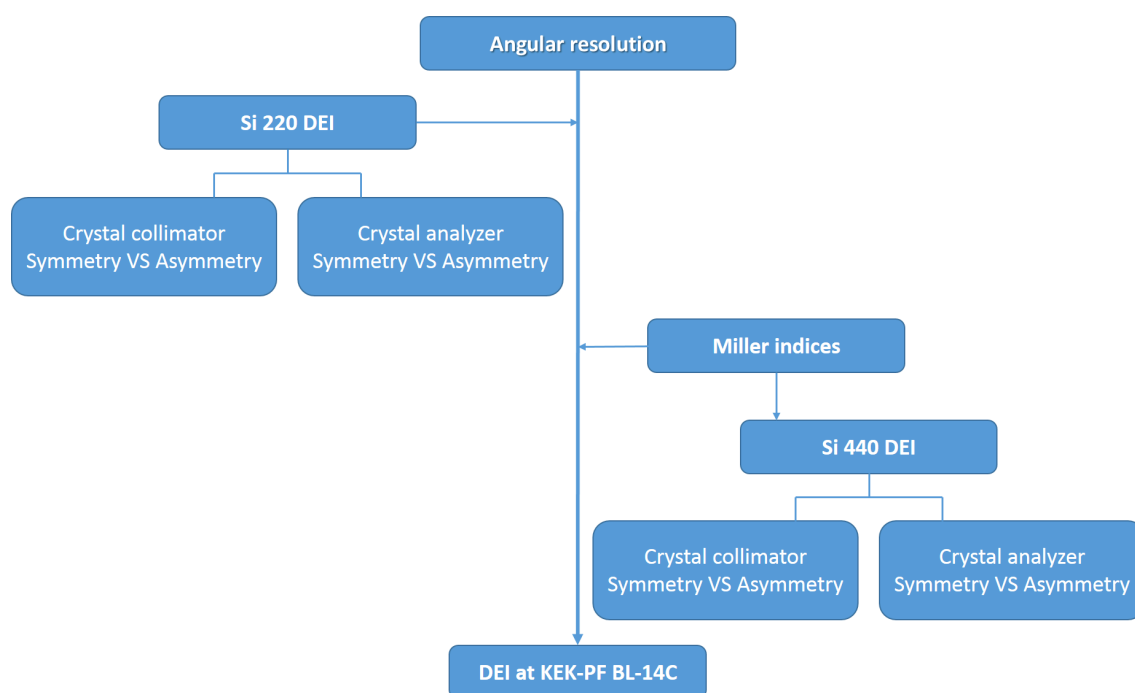


Fig. 2.5. Flowchat of simulation of angular resolution with DEI system.

- Si 220 を用いた従来の DEI 撮像システムの角度分解能

KEK-PF BL-14C での実験条件に合わせた Si 220 従来の DEI 撮像システムでは、非対称角度 10 度の非対称結晶コリメーターと対称結晶アナライザーを用いた撮像システムである。PhotonicScience の VHR-2 型 CCD カメラを使用したときのシステムの屈折角度分解能は、式 (2-11) により計算した結果、0.438 arc sec である。

従って、式 (1-25) により、脳梗塞と脳出血を起こした脳組織の検察に必要な屈折角度分解能は 0.044 arc sec である。

- Si 220 対称結晶コリメーターと Si 220 非対称結晶コリメーターの比較

Fig. 2.4 に示すように、Si 220 対称結晶 ( $\alpha_{\text{Collimator}} = 1$ ) と非対称結晶のコリメーター ( $0 < \alpha_{\text{Collimator}} < \theta_B$ ) 及び Si 220 対称結晶アナライザー ( $\alpha_{\text{Analyzer}} = 1$ ) を用いて、17.5 keV

で、異なる結晶コリメーターを利用したときの結晶を用いた撮像システムの屈折角度分解能を比較する。利用された非対称結晶の非対称角度は 10 度であり ( $\alpha_{\text{Collimator}} = 10$ )、非対称係数  $b$  は 0.031 として、計算した結果を Fig. 2.6 に示す。

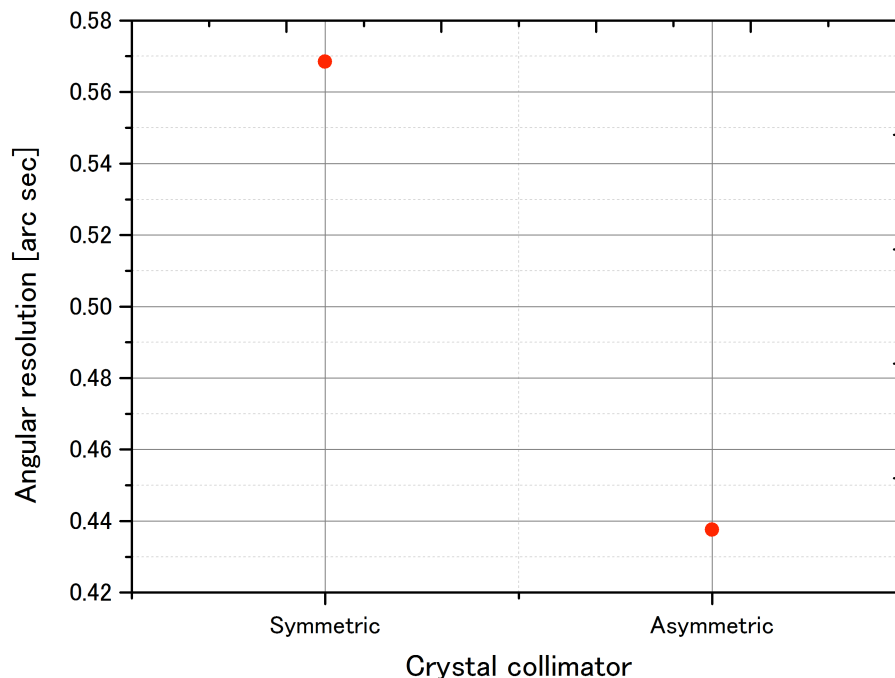


Fig. 2.6. Comparison of angular resolution between symmetric and asymmetric crystal collimator at 17.5 keV.

同じ実験条件で、非対称結晶コリメーターを導入した DEI 撮像法の屈折角度分解能は対称結晶コリメーターを用いた DEI 撮像法或いは結晶コリメーターを利用しない DEI 撮像法より 23.0%程度向上させることができる。計算で利用したロックンクカーブは入射 X 線が平行ビームであることを前提とした。結晶アナライザーを用いた撮像法では、非対称結晶コリメーターを導入することによって、ビームの角度広がりを制御することで、システム全体の屈折角度分解能を向上する。さらに、非対称結晶コリメーターを導入することで、システムで利用できる有効視野が大きくなり、大きな被写体も測定することが可能になる。

- Si 220 対称結晶アナライザーと Si 220 非対称結晶アナライザー

非対称角度 10 度の非対称結晶コリメーター ( $\alpha_{\text{Collimator}} = 10$ ) を利用し、非対称結晶アナライザー ( $0 < \alpha_{\text{Analyzer}} < \theta_{\text{B}}$ ) を利用したことで、屈折角度の変化を Fig. 2.7 に示す。非対称結晶アナライザーの非対称角度はそれぞれ、4 度、6 度、8 度と 10 度で、非対称係数  $b$  は非対称角度に応じて、それぞれ 0.457、0.282、0.144 と 0.031 である。非対称係数  $b = 1$  は対称結晶の結晶アナライザーを用いることに相当する。

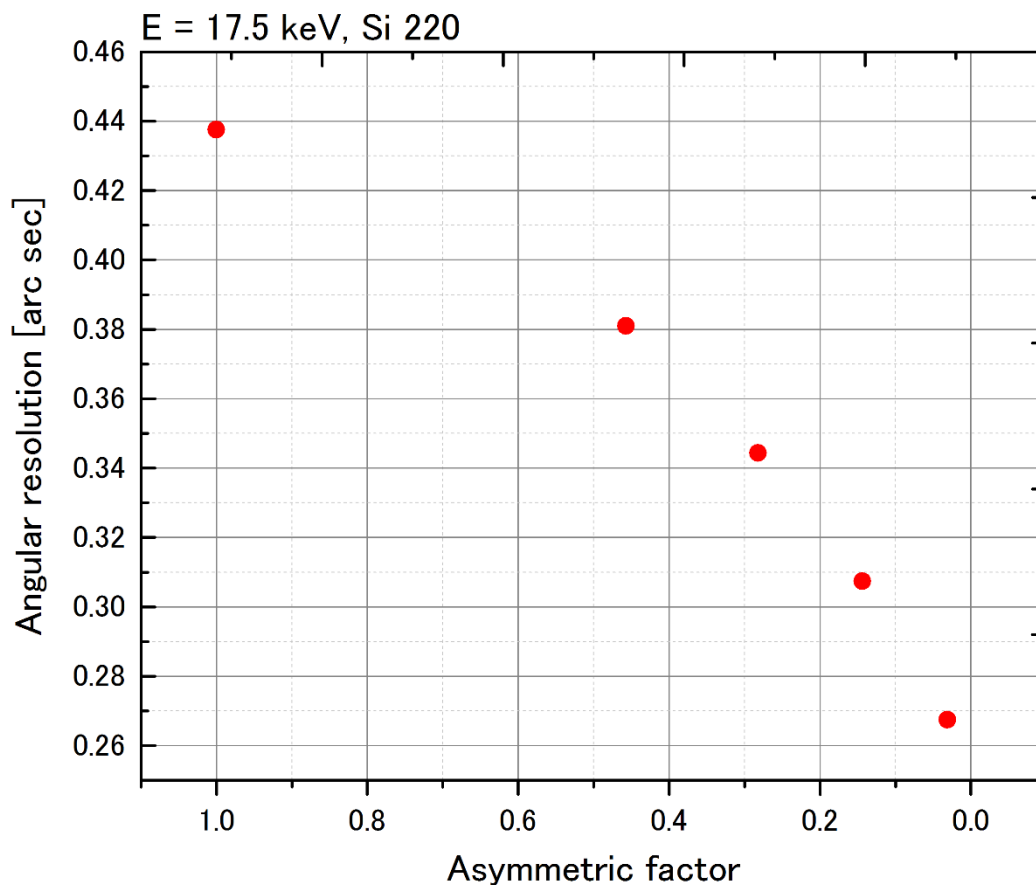


Fig. 2.7. Comparison of angular resolution between 0~10 degree of asymmetric angles with Si 220 crystal analyzer at 17.5 keV.

非対称結晶アナライザーを利用することにより、撮像システムの屈折角度分解能が向上し、画像上の位相コントラストを強調させることができる。一方で、非対称結晶アナライザーを用いることで、回折 X 線ビームの幅が広くなり、大面積の X 線検出器が必要である。

脳組織のような軟部組織における非対称結晶アナライザーを用いた X 線撮像システムの屈折角度分解能は 17.5 keV で、従来の Si 220 を用いた DEI 撮像システム ( $\alpha_{\text{Collimator}} = 10$ ,  $\alpha_{\text{Analyzer}} = 1$ ) に比べ、それぞれ、1.149 倍、1.271 倍、1.424 倍と 1.425 倍になり、目的とする 10 倍以上にはならない。

- ミラー指数

ミラー指数 hkl を Si 220 から Si 440 に変更し、結晶コリメーターと結晶アナライザーの特性を向上させ、撮像システムの屈折角度分解能を上げることができる。Fig. 2.8 に 17.5 keV での結晶コリメーターと結晶アナライザーを Si 220 と Si 440 を用いた対称結晶を利用した DEI 撮像システムの角度分解能を示す。

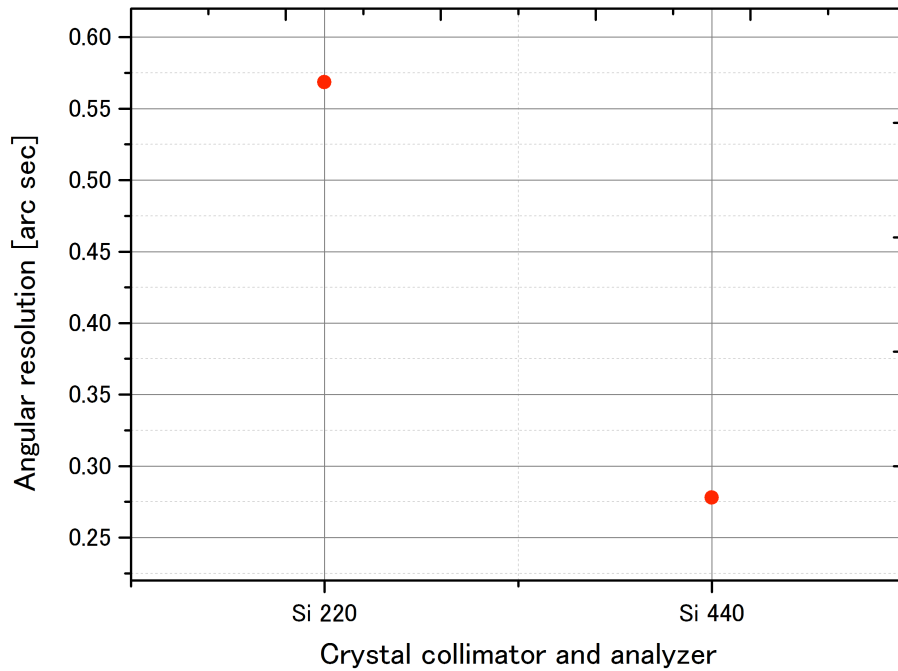


Fig. 2.8. Comparison of angular resolution between Si 220 and Si 440 with DEI at 17.5 keV.

Si 220 を用いた結晶コリメーターと結晶アナライザーを用いた DEI 撮像システムに比べ、Si 440 をの結晶光学素子を用いた DEI 撮像システムの屈折角度分化能が遙かに高く、51.1% 程度向上させることができる。

DEI 撮像システムの屈折角度分解能を向上させることには、高ミラー指数を選択し、非対称結晶コリメーターを利用し、それに非対称結晶アナライザーを選択する必要があるといえる。

- Si 440 対称結晶コリメーターと Si 440 非対称結晶コリメーター

Si 440 を用いた DEI 撮像システムにおいて、非対称結晶コリメーターの非対称角度はブラッグ角度に近づくほど、すなわち非対称係数  $b$  が小さくなるほど屈折角度分解能が向上すると考えられる。Fig. 2.9 に 17.5 keV の X 線エネルギーで、Si 440 を用いた DEI 撮像システムにおける 10 度から 21 度 (ブラッグ角度は 21.7 度) までの非対称角度の非対称結晶コリメーター ( $10 < \alpha_{\text{Collimator}} < 21$ ) を利用したときの屈折角度分解能を示す。非対称係数  $b = 1$  は対称結晶コリメーターを利用したことを示す。

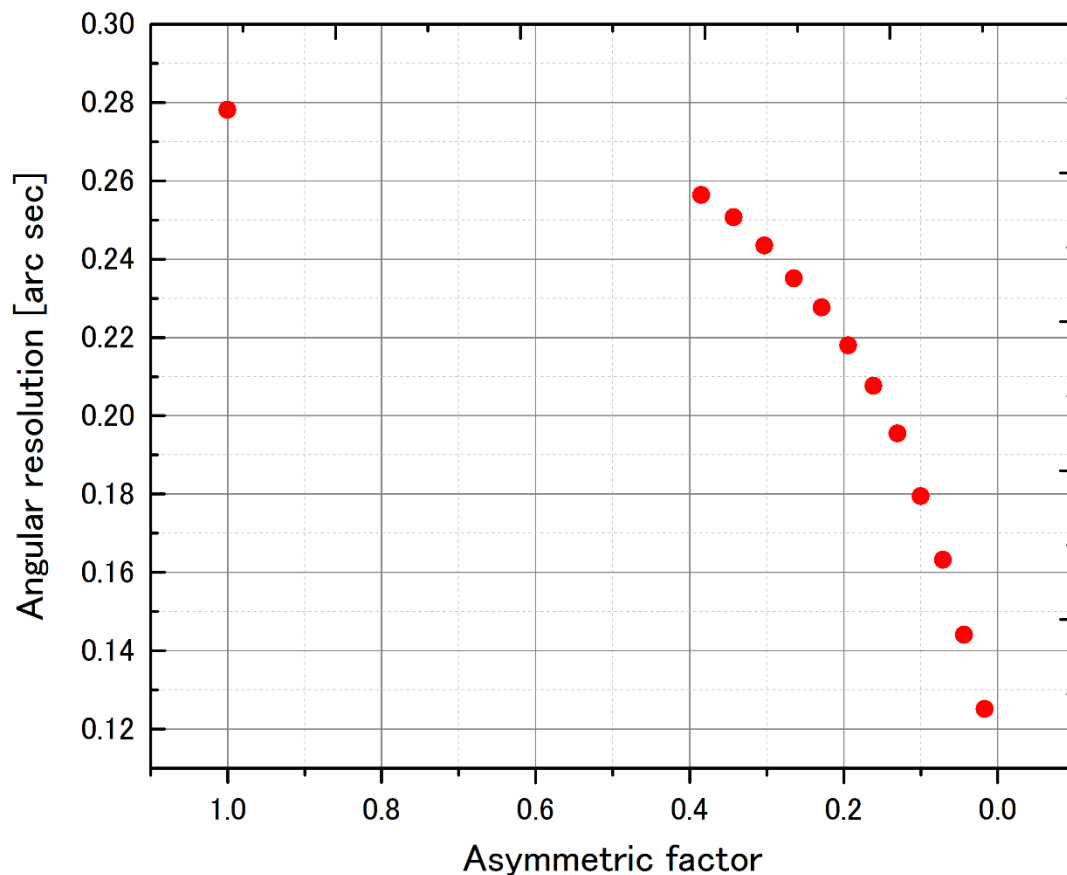


Fig. 2.9. Comparison of angular resolution between 0~21 degree of asymmetric angles with Si 440 crystal collimator at 17.5 keV.

非対称係数  $b$  が小さくなるほど、非対称結晶コリメーターでより平行性のよい X 線ビームを作成することができ、屈折角度分解能を向上させることができると期待される。しかしながら、非対称係数  $b$  が小さくなるほど、回折 X 線ビームをより幅広く作る一方、単位面積当たりの X 線強度も  $b$  倍小さくなる。なお、本研究で使用する X 線 CCD カメラから取り入れる有効の面積から計算すると、非対称角度は約 20 度以上にする必要がある。回折 X 線ビームの単位面積の X 線強度は重要であるが、X 線撮像システムの屈折角度分解能を考慮し、非対称結晶コリメーターの非対称角度を 21 度に設置する。

● Si 440 対称結晶アナライザーと Si 440 非対称結晶アナライザー

Si 440 を用いた DEI 撮像システムの非対称角度 21 度の非対称結晶コリメーター ( $\alpha_{\text{Collimator}} = 21$ ) を利用し、非対称結晶アナライザーを用いたとき、非対称角度を 0 度、12 度、15 度、18 度と 21 度とした ( $0 < \alpha_{\text{Analyzer}} < 21$ ) ときのシステムの屈折角度分解能を Fig. 2.10 に示す。

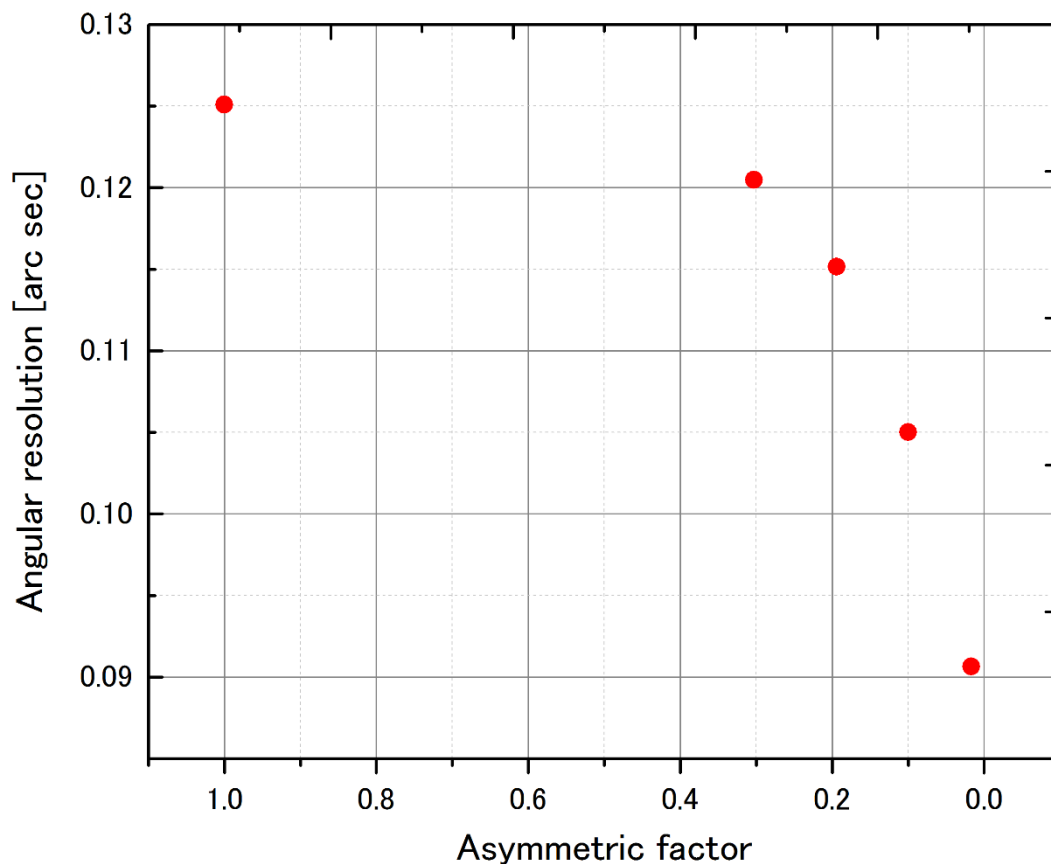


Fig. 2.10. Comparison of angular resolution between 0~21 degree of asymmetric angles with Si 440 crystal analyzer at 17.5 keV.

非対称角度に応じる非対称係数はそれぞれ、1.000、0.303、0.194、0.100、0.017である。脳組織を高コントラストで観察するために必要な屈折角度分解能について、17.5 keVで、従来のSi 220を用いたDEI撮像システム ( $\alpha_{\text{Collimator}} = 10$ ,  $\alpha_{\text{Analyzer}} = 1$ )により、それぞれ3.498倍、3.632倍、3.800倍、4.167倍、4.827倍向上させることができる。しかし、10倍以上との目標には到達できない。

### 2.3.2. 空間分解能

結晶アナライザーを用いたX線撮像システムにおける空間分解能はX方向とY方向とで異なることになる。式(2-12)と式(2-13)により、X方向の空間分解能は、X線光源のサイズ、光源から被写体までの距離、被写体とX線検出器間の距離、また、X線が結晶内部に侵入する距離と非対称結晶の拡大効果により、撮像システムの空間分解能により決まる。一方、Y方向にはX線結晶光学素子を置いてないため、X線光源のサイズ、光源から被写体までの距離、被写体とX線検出器間の距離に依存することになる。

結晶アナライザーを用いたX線撮像システムにおける空間分解能(X方向)について、結晶アナライザーの役割が最も重要であるといえる。

ここで、X線光源はKEK-PF BL-14Cでの特性を利用し、X線検出器はPhotonicScienceのVHR-2型CCDカメラを使用することを想定し、CCDカメラの特徴(ピクセルサイズは7.4  $\mu\text{m}$ )によって、撮像システムの空間分解能を試算する。シミュレーションの過程をFig. 2.11に示す。

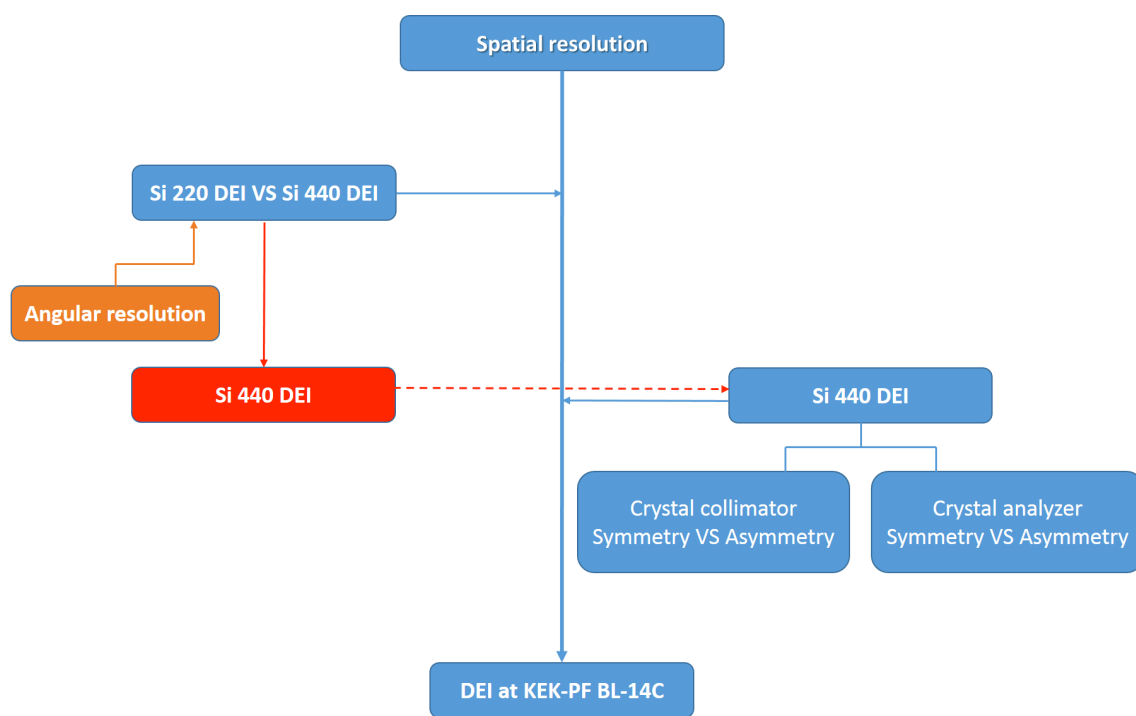


Fig. 2.11. Flowchat of simulation of spatial resolution with DEI system.

- ミラー指数

Fig. 2.12 には Si 220 と Si 440 を用いた DEI 撮像システムの空間分解能 (X 方向) を示す。

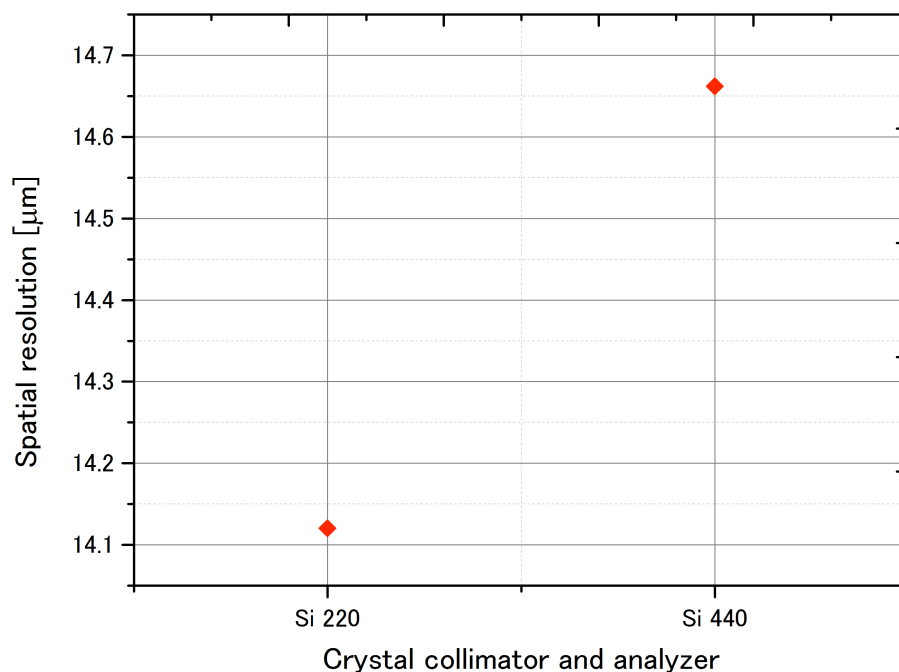


Fig. 2.12. Comparison of spatial resolution between Si 220 and Si 440 with DEI at 17.5 keV.

対称結晶コリメーターと対称アナライザーを用いたとき、同じエネルギーでは、X 線が結



晶内部に侵入する距離はブラッグ角度に依存する。また、同じエネルギーで、ミラー指数が大きくなるほど、ブラッグ角度大きくなる。Si 220 を用いた対称結晶の X 線の結晶内部への侵入距離は 2.1278  $\mu\text{m}$  で、Si 440 を用いた場合は 6.3088  $\mu\text{m}$  になる。Si 220 を用いた DEI 撮像システムの X 方向と Y 方向の空間分解能はそれぞれ 14.120  $\mu\text{m}$  と 7.505  $\mu\text{m}$  となる。Si 440 を用いた DEI 撮像システムの X 方向と Y 方向の空間分解能は、それぞれ、14.662  $\mu\text{m}$  と 7.505  $\mu\text{m}$  となる。

- Si 440 対称結晶コリメーターと Si 440 非対称結晶コリメーター

10 度から 21 度 (ブラッグ角度は 21.7 度) までの非対称角度の非対称結晶コリメーター ( $0 < \alpha_{\text{Collimator}} < 21$ ) を利用した Si 440 を用いた DEI 撮像システムの空間分解能 (X 方向) を Fig. 2.13 に示す。非対称係数  $b = 1$  とは対称結晶コリメーターを利用することに対応する。結晶コリメーターの非対称角度がブラッグ角度に近づくほど、非対称係数  $b$  が小さくなり、X 線の結晶内部への侵入距離が小さくなり、撮像システムの空間分解能 (X 方向) が向上する。

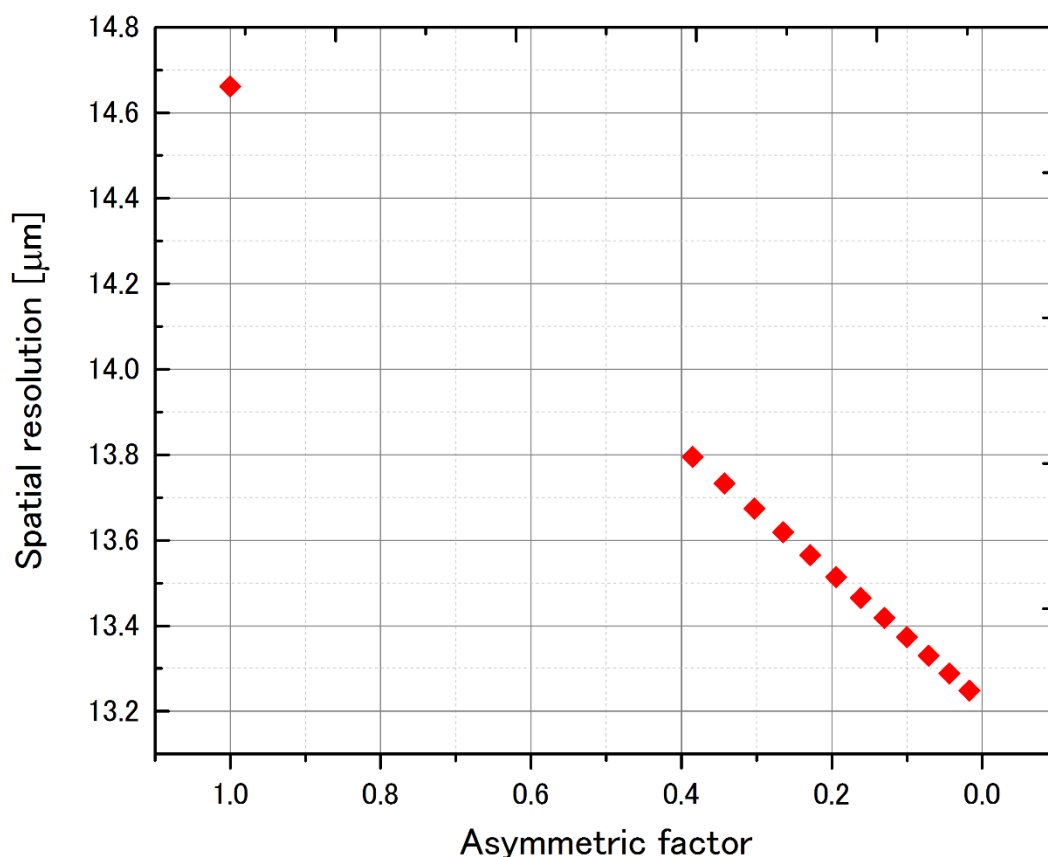


Fig. 2.13. Comparison of spatial resolution between 0~21 degree of asymmetric angles with Si 440 crystal collimator at 17.5 keV.

- Si 440 対称結晶アナライザーと Si 440 非対称結晶アナライザー

Fig. 2.14 に非対称角度 21 度の非対称結晶コリメーター ( $\alpha_{\text{Collimator}} = 21$ ) と非対称結晶アナライザー ( $0 < \alpha_{\text{Analyzer}} < 21$ ) を用いた DEI 撮像システムの空間分解能 (X 方向) を示す。

非対称結晶アナライザーの非対称角度はそれぞれ、12度、15度、18度と21度である。非対称結晶アナライザーの非対称角度がブランク角度と近づくほど、すなわち、非対称係数  $b$  が小さくなるほど、DEI 撮像システムの空間分解能 (X 方向) は高くなるが、一方、回折 X 線ビームの幅広がりが大きくなり、本研究で利用された X 線 CCD カメラの有効面積から計算される撮像システムの有効視野 (被写体を撮られるサイズ) は小さくなる。なお、非対称係数  $b$  が小さくなるほど、単位面積の X 線強度が  $b$  倍小さくなり、露光時間が長くなることになる。

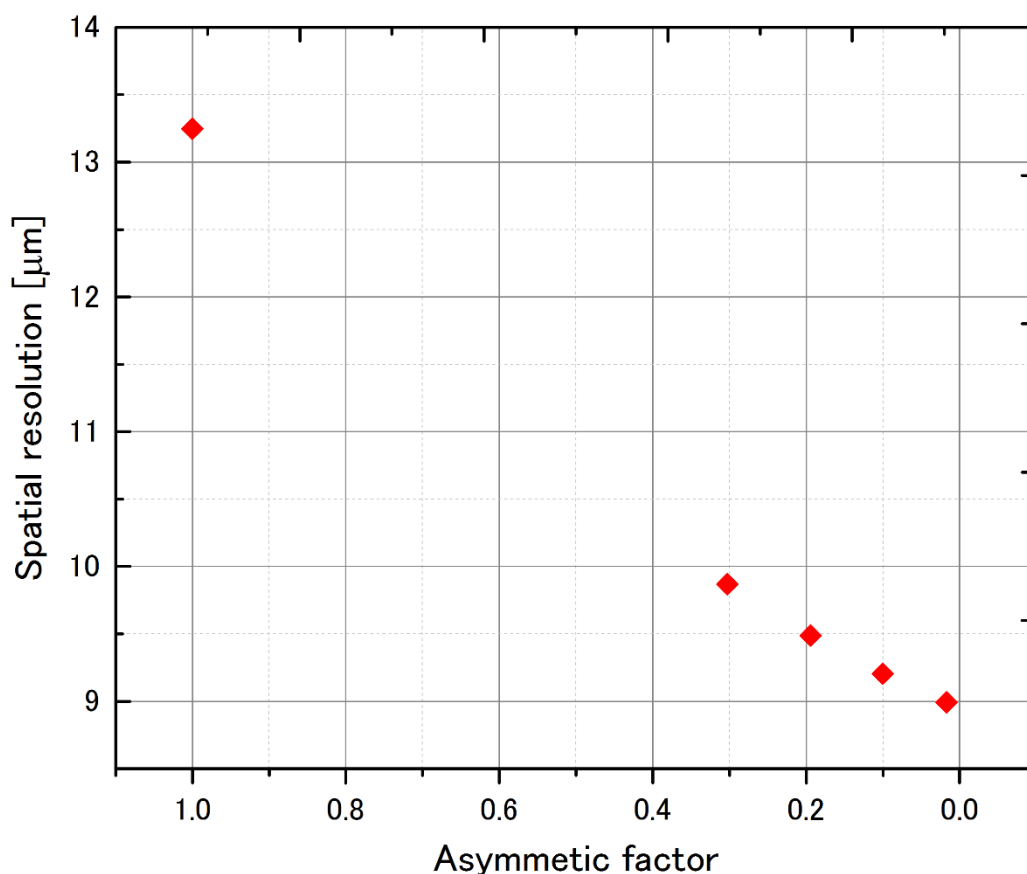


Fig. 2.14. Comparison of spatial resolution between 0~21 degree of asymmetric angles with Si 440 crystal analyzer at 17.5 keV.

Fig. 2.13 と Fig. 2.14 から、DEI 撮像システムの空間分解能 (X 方向) は、結晶コリメーターと結晶アナライザーの特性に依存する。結晶コリメーターより、結晶アナライザーの特性の変化が撮像システムの空間分解能 (X 方向) に大きく影響を与える。

### 2.3.3. 小括

結晶アナライザーを用いた X 線撮像法の代表的な手法として DEI 撮像法は幅広く利用されてきた。DEI 撮像法の特徴とする屈折角度分解能と空間分解能は、結晶光学素子 (結晶コリメーターと結晶アナライザー) の特性に依存する。

DEI 撮像システムにおける屈折角度分解能は、高いミラー指数の結晶光学素子を利用するほど高くなる。一方、DEI 撮像システムの空間分解能は結晶のミラー指数高くなるほど、X 線の結晶内部への侵入距離が増大され空間分解能が落ちる。

非対称係数  $b$  が小さい非対称コリメーターを利用することによって、平行性の高い幅広

い X 線ビームが利用できるとともに、それに、X 線の結晶内部への侵入距離が縮小され、DEI 撮像システムの屈折角度分解能と空間分解能が向上させることができる。

一方で、KEK-PF BL-14C の X 線光源、PhotonicScience の VHR-2 型 CCD カメラを使用することで、それらの特性により、DEI 撮像システムの屈折角度分解能と空間分解能が制限されることになる。

脳組織の DEI 撮像法による 3 次元的な観察には、上記の実験条件では、目的とする高いコントラストと高空間分解能が得られないことになる。非対称結晶アナライザーを用いた Si 440 を用いた DEI 撮像システムでは、従来の Si 220 を用いた DEI 撮像システム ( $\alpha_{\text{Collimator}} = 10$ ,  $\alpha_{\text{Analyzer}} = 1$ ) に比べ、約 4.8 倍高い屈折角度分解能と 1.6 倍高い空間分解能が得られるが、有効視野が小さくなり、脳組織の全体を高コントラスト・高空間分解能で撮像することは困難であると考えられる。

なお、結晶を用いた干渉計は、測定できる屈折角度ダイナミックレンジが狭く、軟部組織と骨と一緒に測定することは困難であることが指摘されている。

## 2.4. 多重回折を用いた X 線位相コントラスト撮像法

2.3.3 の小括で記載された問題を克服するため、多重回折方法を世界で初めて DEI 撮像法に導入する方法を考案した。この方法は、DEI 撮像法と同様な広い屈折角度ダイナミックレンジを持ち、軟部組織と骨を同時に撮像することは可能である。それに、多重回折方法では、結晶のロッキングカーブの逡巡な形状が得られ、より高い屈折角度分解能が得られると期待される。

X 線多重回折方法を用いて、従来の結晶アナライザーを用いた撮像法を改良し、結晶アナライザーによる屈折角度分解能を向上させ、微小に変化した屈折角度を測定し、コントラスト分解能を向上させる。それにより、高い屈折角度分解能と高い空間分解能で、立体的に脳組織を観察することが期待される。

### 2.4.1. X 線多重回折理論

Fig. 2.15 のように、多重回折は、多重反射とも言われるが、平行に配置された 2 枚の結晶板の間に、表面に平行な格子面で対称回折を数回繰り返す現象である。式 (2-1) から、1 回回折するときのロッキングカーブを  $R$  とすれば、 $n$  回回折するときには、 $R^n$  となる。

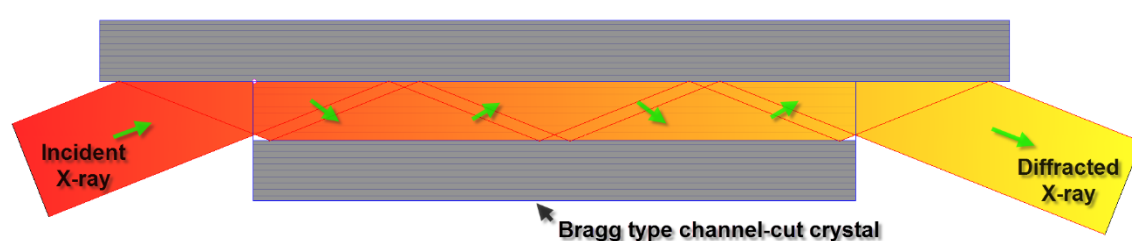


Fig. 2.13. Sketch of multi diffraction by Bragg type channel-cut crystal.

Fig. 2.16 と Fig. 2.17 には、一回回折と多重回折のロッキングカーブを示す。結晶アナライザーを回転したとき、多重回折は 1 回回折よりロッキングカーブの裾の部分が下がり、X 線の同等の強度変化に対応する屈折角度分布が小さくなる。

Fig. 2.16 からは、X線の強度変化  $\Delta I$  に対して、1回回折では、 $\Delta\theta_1$ の屈折角度を求められるが、5回回折の場合、より微小な屈折角度  $\Delta\theta_5$ を分解できる。被写体によるX線の吸収を無視すると、 $\Delta\theta_1$ と  $\Delta\theta_5$ は、1回回折の結晶アナライザーと5回回折の結晶アナライザーの屈折角度分解能になる。結晶アナライザーにとって、被写体内部構造間の電子密度差により屈折されたX線の角度を細かく分解できるほど、より高い角度分解能を持ち、より微小な電子密度差が分解できる。

一方、Fig. 2.17 に示すように、同じ屈折角度  $\Delta\theta$  を分解するとき、1回回折で変化したX線強度  $\Delta I_1$ に比べ、5回回折でのX線強度変化  $\Delta I_5$ は大きくなり、同じ撮像条件でより高いコントラストの投影像が撮られると期待される。

結晶コリメーターの種類を一つに決めたときには、結晶アナライザーのロックンクカーブの形状が異なることによって、コンボリューションされたロックンクカーブの形状も異なる。多重回折の回数が増えるほど、よりシャープな形状のコンボリューションされたロックンクカーブが得られ、より微小な屈折角度を分解でき、高いコントラスト投影像が得られることになる。一方、結晶アナライザーの種類を一つに決めたときには、結晶コリメーターの非対称角度が高くなるほど（ブラッグ角度より小さい）、シャープな形状のコンボリューションされたロックンクカーブが得られる。

このように、チャンネルカット型結晶で実現できる多重回折は、一回回折と同じ撮像条件で、より高いコントラストの画像が得られるか、より微小な電子密度差を持つ被写体の内部構造を識別できると考えられる。

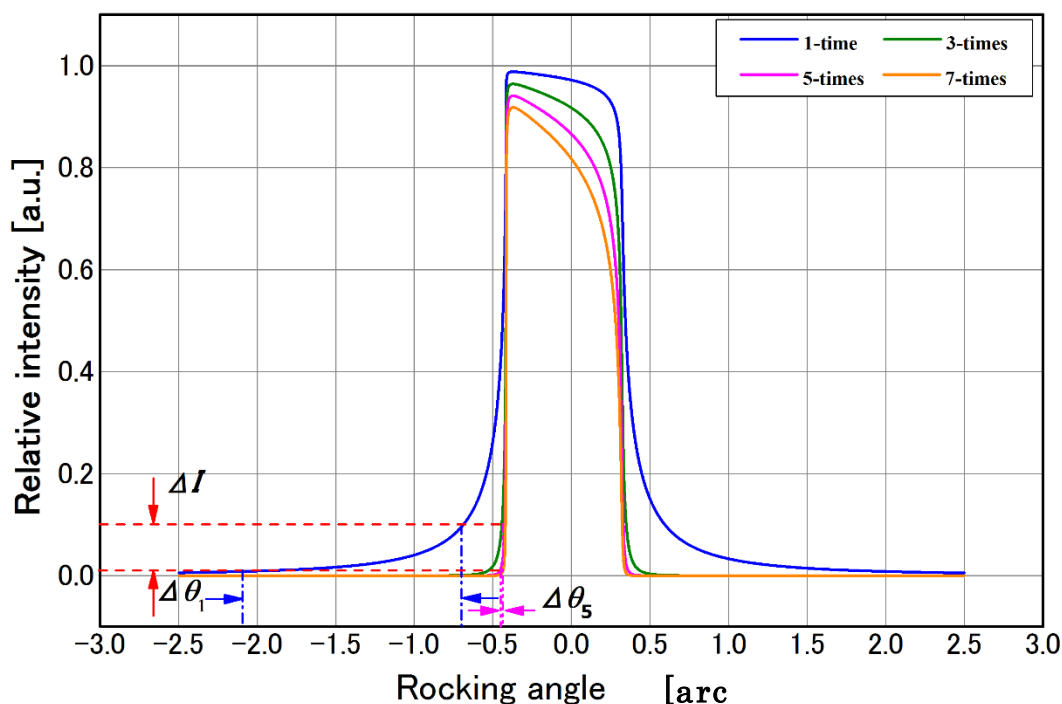


Fig. 2.16. The rocking curve of simulation of single time diffraction and multi diffraction at 17.5 keV.

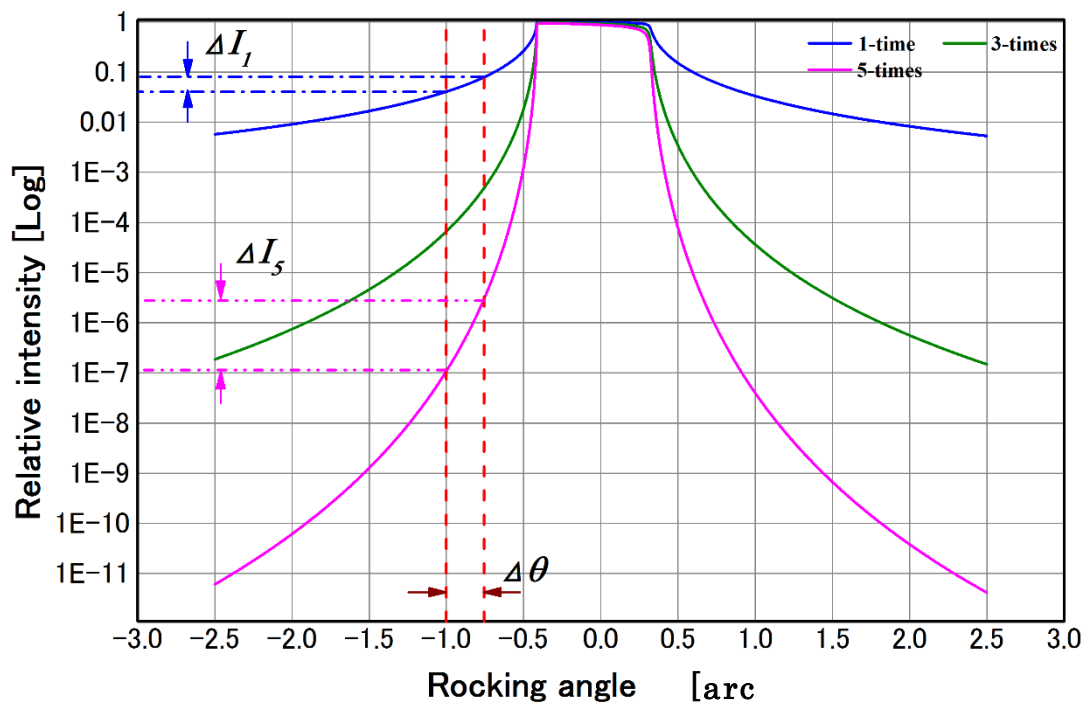


Fig. 2.17. The rocking curve (Log) of simulation of single time diffraction and multi diffraction at 17.5 keV.

#### 2.4.2. 屈折角度分解能

多重回折技術を従来の DEI 撮像法に導入し、新しい結晶アナライザーを用いた X 線撮像法——**Multi Diffraction Enhanced Imaging (MDEI)** 撮像法の開発を行った。KEK-PF BL-14C において、新しい X 線撮像システムの最適な結晶コリメーターと結晶アナライザーを選択するため、まず、Fig. 2.18 に示すように、様々な結晶光学素子を用いた屈折角度分解能のシミュレーションを行う。

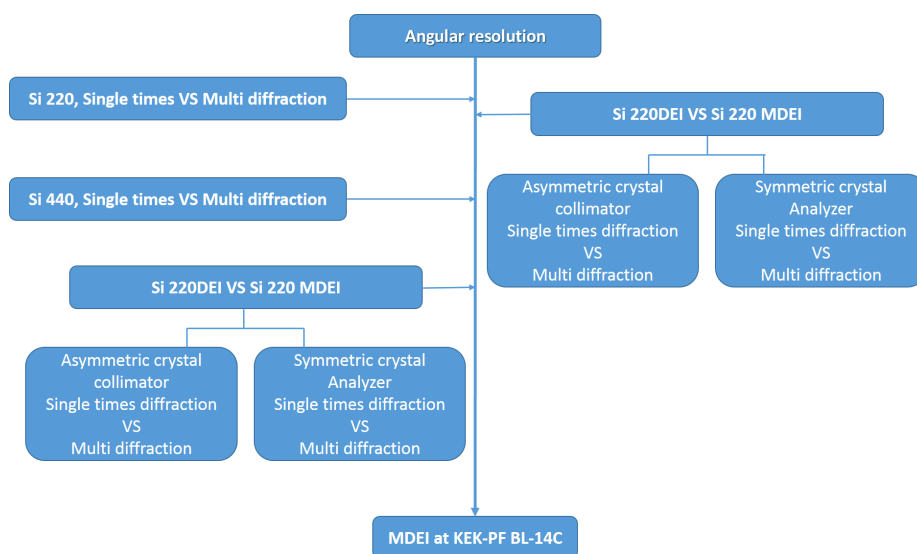


Fig. 2.18. Flowchat of simulation of angular resolution with MDEI system.

- Si 220 を用いた対称結晶光学素子と Si 220 を用いた多重回折を導入した対称結晶光学素子

Si 220 を用いたチャンネルカット型対称結晶コリメーター ( $\alpha_{\text{Collimator}} = 1$ ) と Si 220 チャンネルカット型対称結晶アナライザー ( $\alpha_{\text{Collimator}} = 1$ ) を用いて、17.5 keV での撮像システムの屈折角度分解能を計算する。X 線光源は KEK-PF BL-14C を利用し、X 線検出器は PhotonicScience の VHR-2 型 CCD カメラを使用することで、DEI 撮像システムと同じ実験条件で、計算を行い、計算結果を Fig. 2.19 に示す。

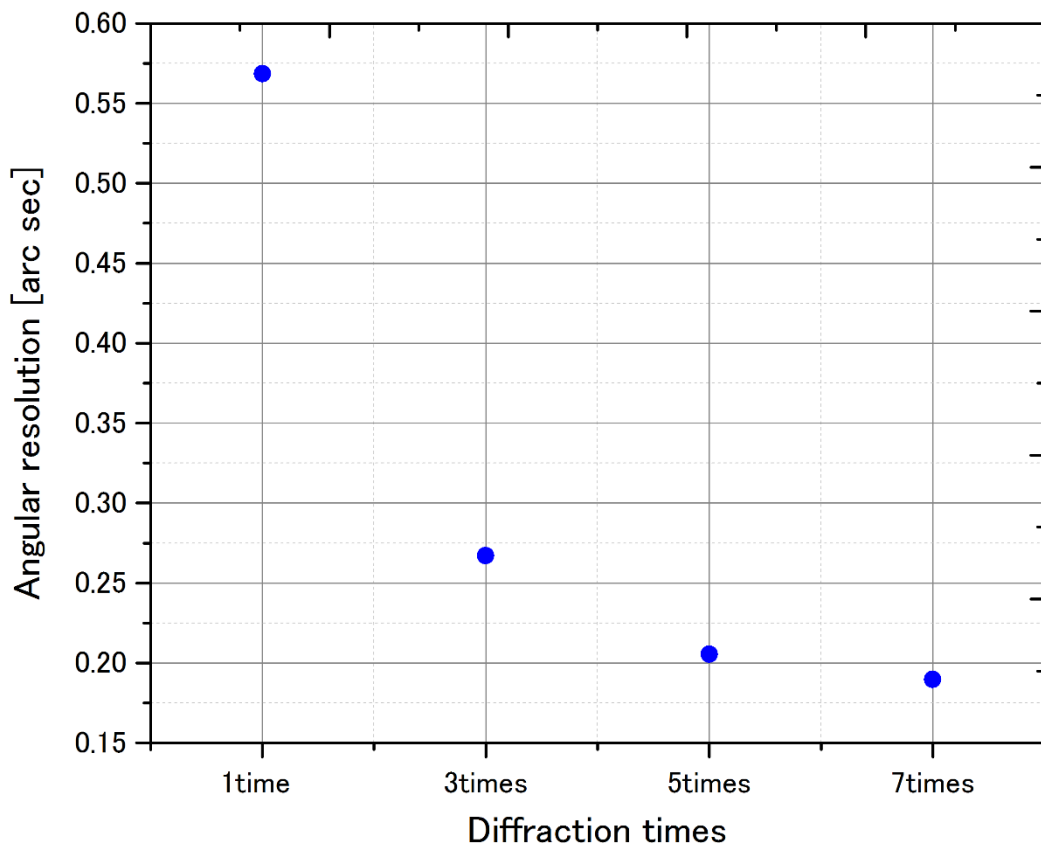


Fig. 2.19. Comparison of angular resolution between single time diffraction and multi times diffraction of Si 220 optical device at 17.5 keV.

回折回数を増えるほど、撮像システムの屈折角度分解能は、高くなるのがわかる。従来の Si 220 を用いた DEI 撮像システム ( $\alpha_{\text{Collimator}} = 10$ ,  $\alpha_{\text{Analyzer}} = 1$ ) に比べ、それぞれ、0.7697 倍、1.6381 倍、2.1300 倍、2.3079 倍向上させることができる。

- Si 220 を用いた DEI と Si 220 を用いた MDEI

従来の Si 220 を用いた DEI 撮像システム ( $\alpha_{\text{Collimator}} = 10$ ,  $\alpha_{\text{Analyzer}} = 1$ ) と同じく、非対称角度 10 度の非対称結晶コリメーターを用いて、Si 220 を用いたチャンネルカット型対称結晶アナライザーを使用するとき、撮像システムにおける屈折角度分解能は Fig. 2.21 に示す。

Fig. 2.20 に MDEI 撮像法の模式図を示す。ここで、X 線は Z 方向に沿って進み、Y 方向は X 線の偏光方向であり、X 方向は X 線の分光方向である。屈折角度分解能は X 方向での

ものである。

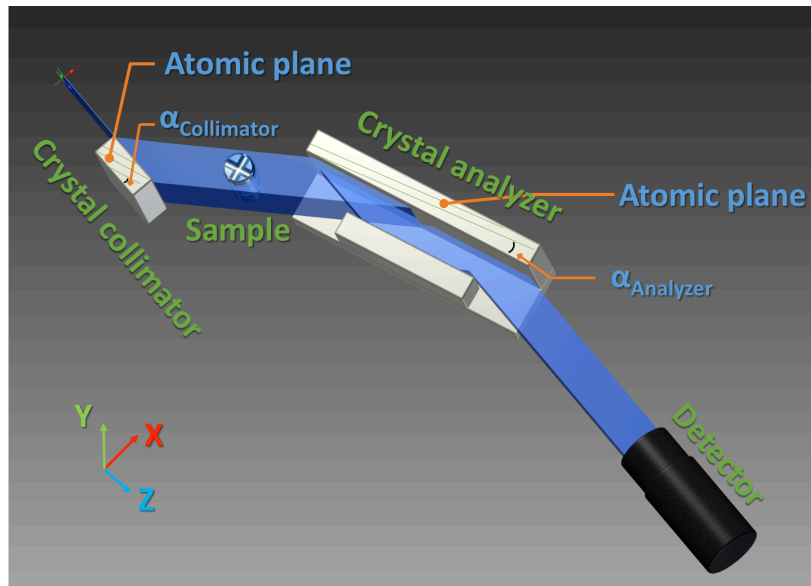


Fig. 2.20. Diagram of MDEI at KEK-PF BL-14.

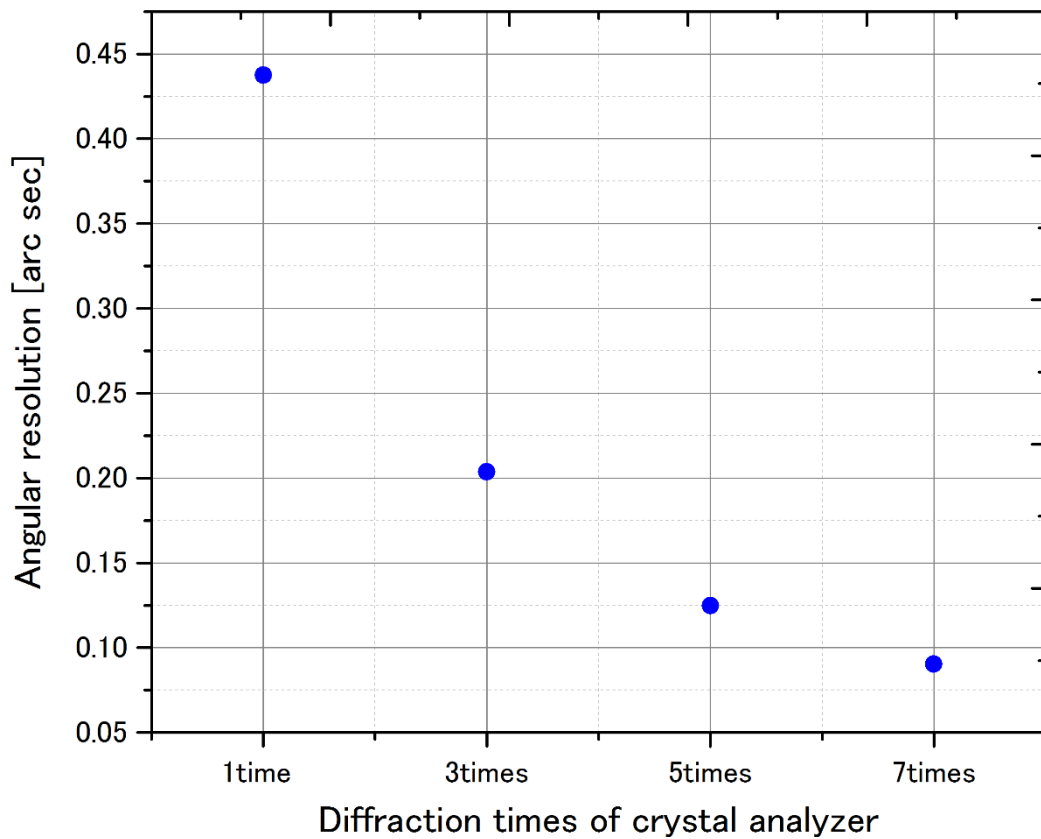


Fig. 2.21. Comparison of angular resolution between single time diffraction and multi times diffraction with Si 220 crystal analyzer at 17.5 keV.

従来の Si 220 を用いた DEI 撮像システム ( $\alpha_{\text{Collimator}} = 10$ ,  $\alpha_{\text{Analyzer}} = 1$ ) に比べ、多重回折を導入した結晶アナライザーを用いた撮像システム——MDEI 撮像システムの角度分解能はそれぞれ、2.148 倍、3.510 倍、4.848 倍高くなっている。

- Si 220 非対称結晶コリメーターと Si 220 を用いた多重回折を用いた非対称対称結晶コリメーター

Si 220 を用いたチャンネルカット型非対称結晶コリメーターを利用し、非対称結晶コリメーターの非対称角度を 10 度とする。それに、結晶コリメーターと同じ回折回数を持つ Si 220 を用いたチャンネルカット型対称結晶アナライザーを用いた撮像システムの屈折角度分解能は Fig. 2.22 に示す。

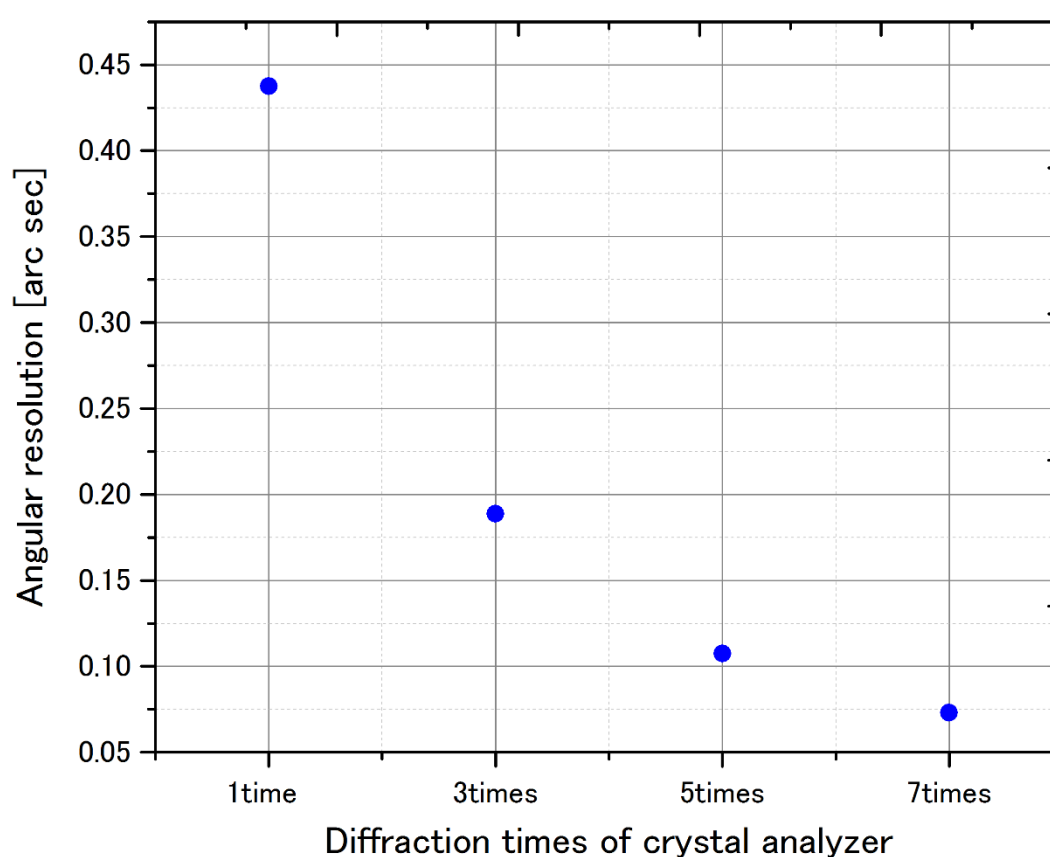


Fig. 2.22. Comparison of angular resolution between single time diffraction and multi times diffraction of Si 220 crystal analyzer and multi diffraction Si 220 asymmetric crystal collimator at 17.5 keV.

Si 220 を用いたチャンネルカット型非対称結晶コリメーターとチャンネルカット型対称結晶アナライザーを利用した MDEI 撮像システムは、従来の Si 220 を用いた DEI 撮像システム ( $\alpha_{\text{Collimator}} = 10$ ,  $\alpha_{\text{Analyzer}} = 1$ ) に比べ、撮像システムの屈折角度分解能が、3 回では 2.319 倍、5 回では 4.075 倍、7 回では、5.987 倍向上させることができる。

結晶コリメーターでは、非対称結晶を利用することが、撮像システムの屈折角度分解能を向上するのに重要である。



- Si 440 を用いた対称結晶光学素子と Si 440 を用いた多重回折を用いた対称結晶光学素子

高ミラー指数の結晶光学素子を利用することで、撮像システムの屈折角度分解能を向上させることができる。多重回折を Si 440 を用いた DEI 撮像システムに導入することで、計算された撮像システムの屈折角度分解能を Fig. 2.23 に示す。

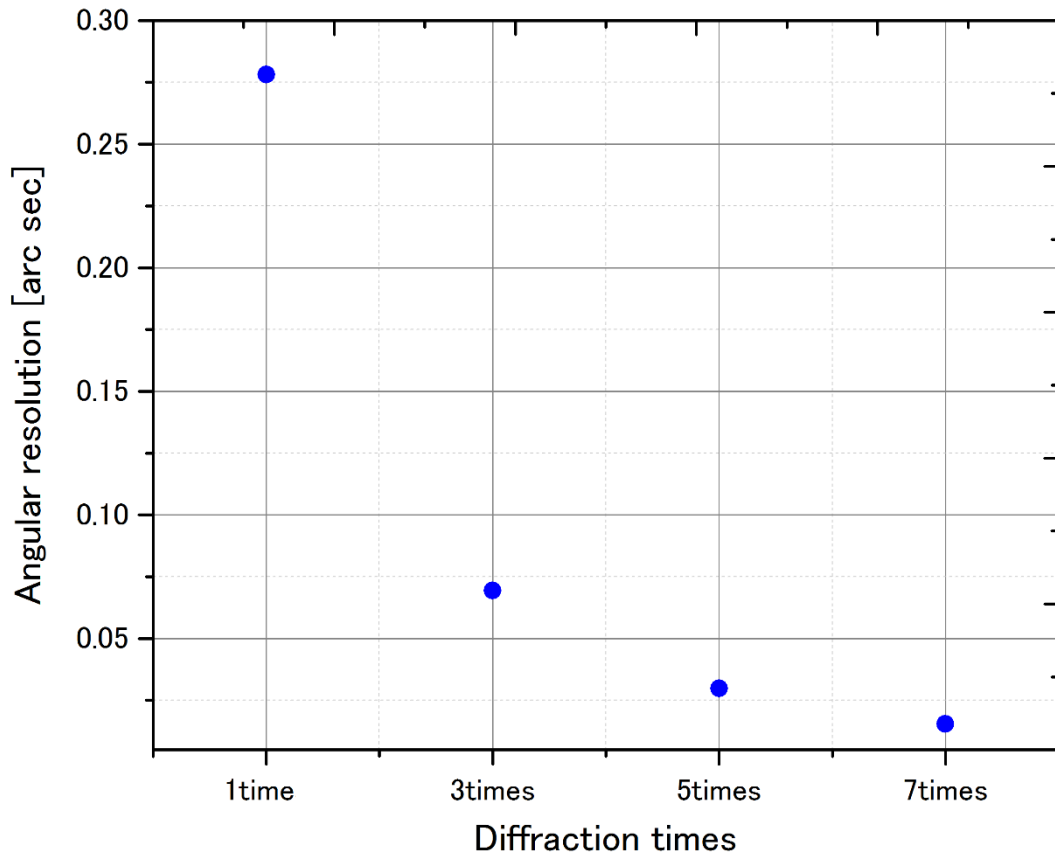


Fig. 2.23. Comparison of angular resolution between single time diffraction and multi times diffraction of Si 440 optical device at 17.5 keV.

撮像システムにおける屈折角度分解能は、Si 440 を用いたチャンネルカット型対称結晶光学素子を利用することで、従来の Si 220 を用いた DEI 撮像システム ( $\alpha_{\text{Collimator}} = 10$ ,  $\alpha_{\text{Analyzer}} = 1$ ) に比べ、それぞれ、3 回では 6.303 倍、5 回では 14.690 倍、7 回では 28.255 倍向上させることができる。5 回回折以上の回折回数 MDEI 撮像システムでは、脳組織を高コントラストで観察するのに必要な撮像システムの屈折角度分解能を持ち、高コントラストで 3 次元的に再構成することが可能である。しかし、有効視野は X 線光源の X 線ビーム幅に限られている。

- Si 440 を用いた DEI と Si 440 を用いた MDEI

非対称角度 21 度の Si 440 非対称結晶コリメーターと Si 440 のチャンネルカット型対称結晶アナライザーと組み合わせた MDEI 撮像システムと Si 440 を用いた DEI 撮像システム ( $\alpha_{\text{Collimator}} = 21$ ,  $\alpha_{\text{Analyzer}} = 1$ ) の屈折角度分解能を比較した結果を Fig. 2.24 に示す。

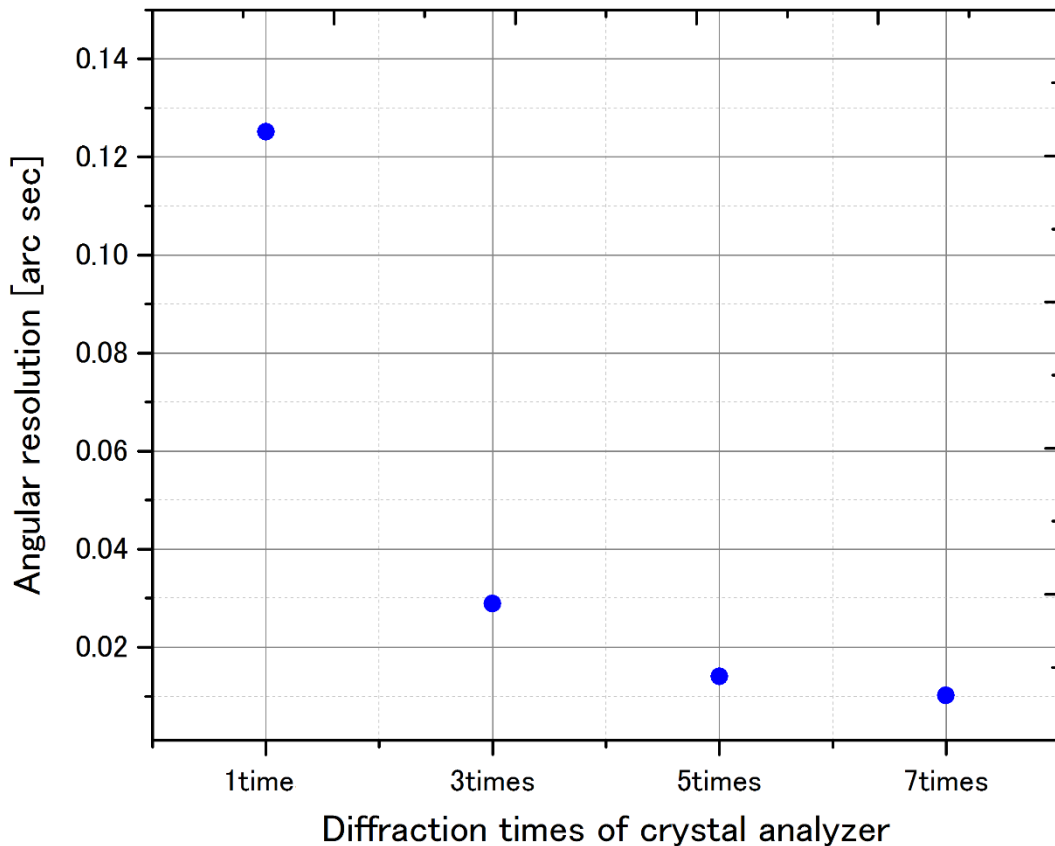


Fig. 2.24. Comparison of angular resolution between single time diffraction and multi times diffraction with Si 440 crystal analyzer at 17.5 keV.

非対称角度 21 度の Si 440 非対称結晶コリメーターと Si 440 のチャンネルカット型対称結晶アナライザーと組み合わせた MDEI 撮像システムは、Si 440 を用いた DEI 撮像システム ( $\alpha_{\text{Collimator}} = 21$ ,  $\alpha_{\text{Analyzer}} = 1$ ) に比べると、4.326 倍、8.921 倍、12.284 倍向上させる。なお、従来の Si 220 を用いた DEI 撮像システム ( $\alpha_{\text{Collimator}} = 10$ ,  $\alpha_{\text{Analyzer}} = 1$ ) に比べ、同じ非対称結晶コリメーターを利用し、異なる結晶アナライザーが利用されている。撮像システムの屈折角度分解能は、従来の DEI 撮像システムより、3.4979 倍、15.133 倍、31.203 倍、42.966 倍向上させ、さらに、非対称結晶コリメーターの導入で、幅広い回折 X 線ビームを利用することができ、撮像システムの有効視野を拡大させることができる。

- Si 440 非対称結晶コリメーターと Si 440 の多重回折を用いた非対称対称結晶コリメーター

一方、Si 220 を用いた MDEI と同じく、Si 440 のチャンネルカット型非対称結晶コリメーターとチャンネルカット型対称結晶アナライザーを利用すると、より高い屈折角度分解能が得られる。その計算結果を Fig. 2.25 に示す。

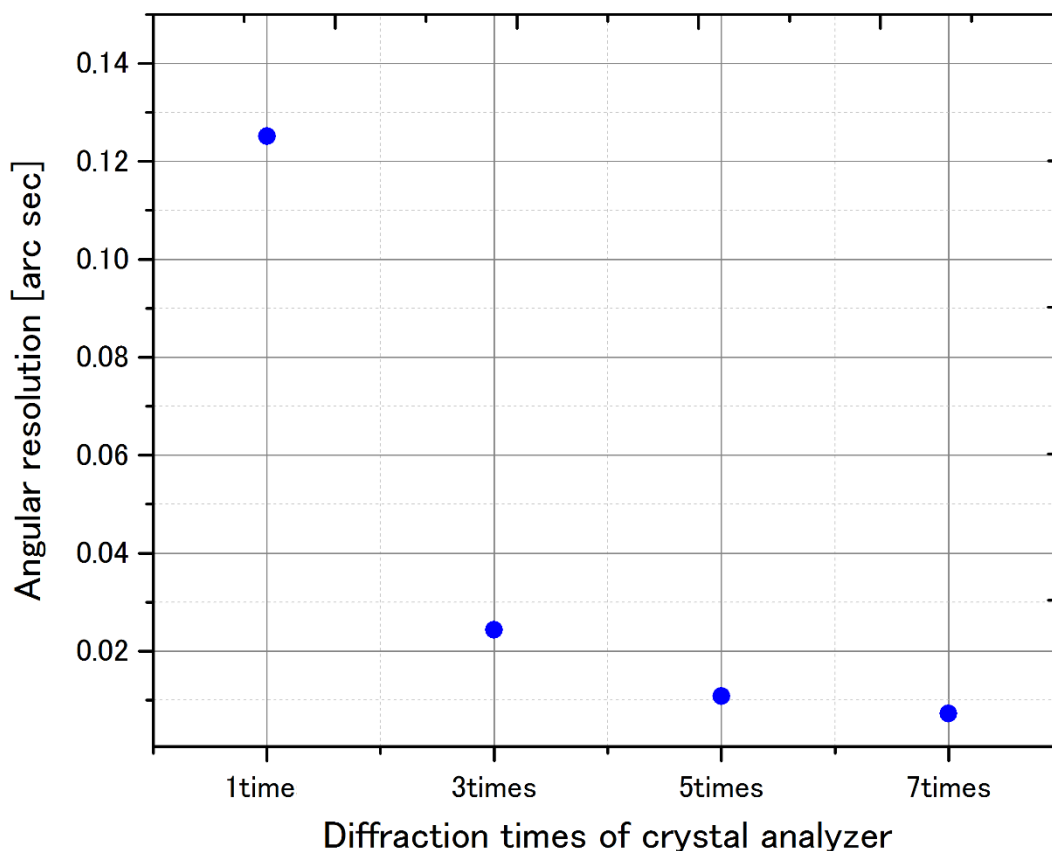


Fig. 2.25. Comparison of angular resolution between single time diffraction and multi times diffraction of Si 440 crystal analyzer and multi diffraction Si 440 asymmetric crystal collimator at 17.5 keV.

Si 440 のチャンネルカット型非対称結晶コリメーターとチャンネルカット型対称結晶アナライザーを使用した MDEI 撮像システムの屈折角度分解能は、Si 440 を用いた DEI 撮像システム ( $\alpha_{\text{Collimator}} = 21$ ,  $\alpha_{\text{Analyzer}} = 1$ ) に比べ、5.137 倍、11.576 倍、17.232 倍向上することができる。従来の Si 220 を用いた DEI 撮像システム ( $\alpha_{\text{Collimator}} = 10$ ,  $\alpha_{\text{Analyzer}} = 1$ ) に比べ、それぞれ、3.498 倍、17.968 倍、40.489 倍、60.277 倍、撮像システムの屈折角度分解能をあげることができる。

非対称結晶コリメーターを用いた DEI 撮像法に多重回折をシステムに導入することで、屈折角度分解能を大幅に改善でき、画像上のコントラスト分解能を向上させ、被写体内部構造をより精確に描くことができると考えられる。脳組織を高コントラストで観察するのに、最適な手法として期待される。

### 2.4.3. 空間分解能

多重回折を DEI 撮像システムに導入することで、屈折角度分解能を大幅向上させることができる。

このとき、KEK-PF BL-14C の X 線光源を利用し、PhotonicScience の VHR-2 型 CCD カメラを使用することを想定し、CCD カメラの特徴 (ピクセルサイズは 7.4  $\mu\text{m}$ ) を考慮して、撮像システムの空間分解能 (X 方向) の関する検討を行う。

2.4.2 に記述した MDEI 撮像システムの屈折角度分解能の結果を踏まえ、Si 220 を用いた

DEI と MDEI 撮像システム、そして Si 440 を用いた DEI と MDEI 撮像システムの空間分解能 (X 方向) のシミュレーションを行う。

- Si 220 を用いた DEI と Si 220 を用いた MDEI

Si 220 を用いた MDEI 撮像システムは、結晶コリメーターと結晶アナライザーの特性により、撮像システムの空間分解能 (X 方向) が異なる。その計算結果を Fig. 2.26 に示す。

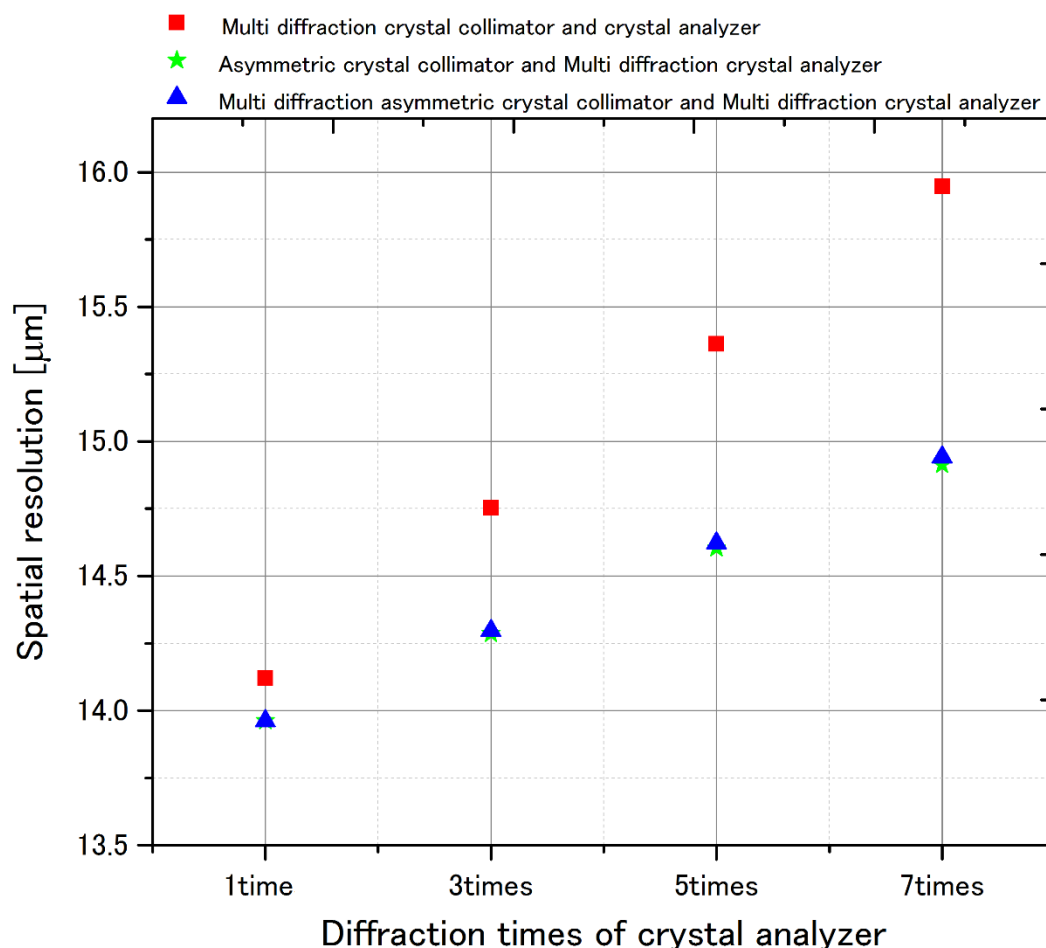


Fig. 2.26. Comparison of spatial resolution between Si 220 MDEI and Si 220 DEI at 17.5 keV.

Fig. 2.23 に示すように、DEI 撮像システム (1times) と MDEI 撮像システムの空間分解能 (X 方向) において、比較検討を行った。Si 220 を用いたチャンネルカット型対称結晶光学素子は、回折回数が増えることにより、X 線の結晶内部への侵入距離が増大となり、撮像システムの空間分解能 (X 方向) が落ちる。非対称結晶を利用することで、X 線の結晶内部への侵入距離が縮小され、撮像システムの空間分解能 (X 方向) が改善される。

- Si 440 を用いた DEI と Si 440 を用いた MDEI

Si 440 のチャンネルカット型対称結晶光学素子を用いた MDEI 撮像システムに、非対称角度 21 度の非対称結晶コリメーターを利用することで、Si 220 を用いた非対称角度 10 度の非対称結晶コリメーターより、幅広い回折 X 線ビームが作成されるが、ミラー指数が高

く、同じ X 線エネルギーでのブラッグ角度が倍になり、X 線の結晶内部への侵入距離は Si 220 を用いたときより大幅に増大される。Si 440 を用いた MDEI 撮像システムの空間分解能 (X 方向) の計算結果を Fig. 2.27 に示す。

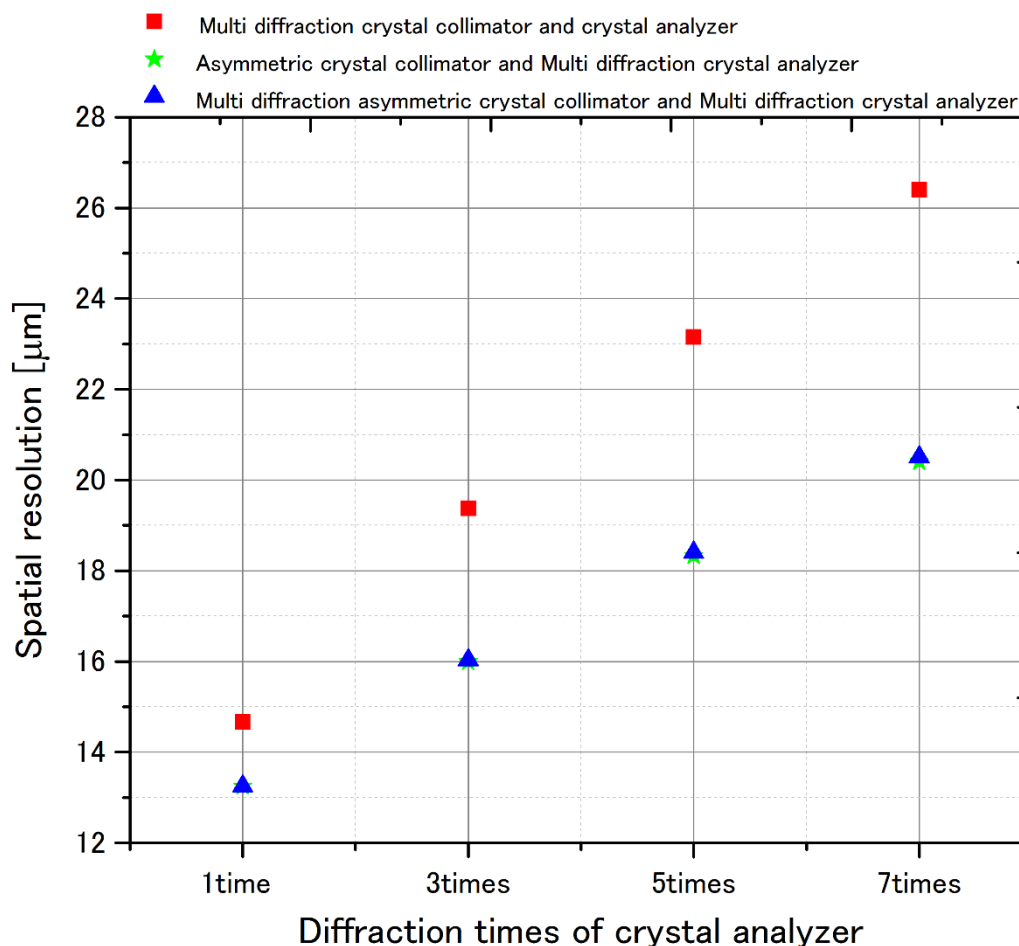


Fig. 2.27. Comparison of spatial resolution between Si 440 MDEI and Si 440 DEI at 17.5 keV.

#### 2.4.4. 小括

チャンネルカット型結晶光学素子を DEI 撮像法に導入することで、撮像システムの屈折角度分解能が大幅に改善される一方、多重回折の回折回数が増えるほど、X 線の結晶内部への侵入距離が大きくなり、空間分解能 (X 方向) が低下する。非対称結晶を利用することで、X 線の結晶内部への侵入距離が大幅縮小され、空間分解能 (X 方向) を改善することができる。しかしながら、結晶アナライザーに非対称結晶を利用することで、回折 X 線ビームの幅が広くなり、CCD カメラの光子を取り入れる有効面積に制限され、システム全体の有効視野が小さくなるとともに、露光時間が長くなり、単位時間当たりのコントラストが悪くなる。

#### 2.5. 小括

結晶アナライザーを用いた X 線位相コントラスト撮像システムの屈折角度分解能と空間分解能を向上させるためには、様々な方法がある。Table 2.2 に、シミュレーションの条件

となる KEK-PF BL-14C で、PhotonicScience 社の VHR-2 型 CCD カメラを用いたそれらの

	Miller indices	Angular resolution	Spatial resolution	Field of View	Exposure time
--	----------------	--------------------	--------------------	---------------	---------------

方法を定量的に比較し、KEK-PF BL-14C で最適な撮像手法を選択できた。  
Table 2.2. Comparison of characterizations of crystal analyzer based methods at 17.5 keV.

○ Excellent □ Good △ Ordinary ✕ Not good

Asymmetric collimator × Symmetric analyzer	Si 220	×	□	○	×
	Si 440	×	□	○	×
Asymmetric collimator × Asymmetric analyzer	Si 220	×	○	△	×
	Si 440	×	○	△	×
Multi diffraction symmetric collimator × Multi diffraction symmetric analyzer	Si 220	×	□	×	×
	Si 440	△	×	×	△
Asymmetric collimator × Multi diffraction symmetric analyzer	Si 220	×	□	○	×
	Si 440	○	△	○	○
Multi diffraction asymmetric collimator × Multi diffraction symmetric analyzer	Si 220	×	□	△	×
	Si 440	○	×	△	△

Fig. 2.28 から、Si 440 の非対称結晶コリメーターと Si 440 多重回折方法を用いた対称結晶アナライザーを組み合わせた撮像システムが屈折角度分解能が高く、より高い空間分解能で、有効視野が広く、画像上の同じコントラスト分解能を得る為の照射時間が優れていると期待される。これは、多重回折方法を Si 440 を用いた DEI 撮像法に導入した方法であり、MDEI とした。Si 440 を用いた DEI 撮像法との特性の比較は Fig. 2.25 に示す。

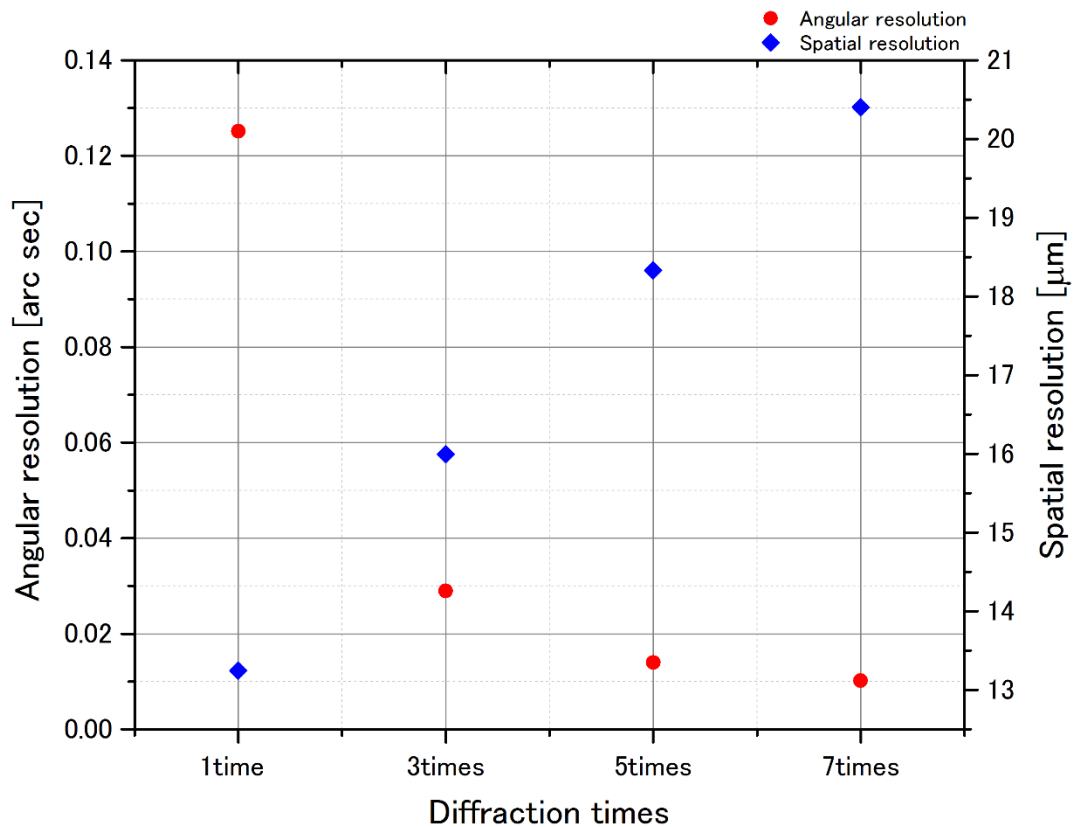


Fig. 2.28. Comparison of angular resolution and spatial resolution between Si 440 MDEI and Si 440 DEI at 17.5 keV.

撮像システムの屈折角度分解能について、Si 440 を用いた MDEI 撮像法は Si 440 を用いた DEI 撮像法に比べると、それぞれ 3 回では 4.326 倍、5 回では 8.921 倍、7 回では 12.283 倍向上させることができる。一方、回折回数が増えるほど、撮像システムの空間分解能が低下する。

Si 440 を用いた MDEI 撮像システムと Si 440 を用いた DEI 撮像システムにおける有効視野はほぼ一致しているが、Si 440 を用いた DEI 撮像システムにより、Si 440 を用いた MDEI 撮像システムの屈折角度分解能が高く、より高いコントラスト分解能が得られる。

小動物の脳梗塞と脳出血のメカニズムを解明するために貢献できる新しい結晶アナライザーを用いた撮像法として、KEK-PF BL-14C で最適な撮像システムは、Si 440 を用いた DEI 撮像法に多重回折を導入する MDEI 撮像システムであると考えられる。回折回数は 3 回もしくは 5 回が最適であるといえる。



### 3. 多重回折を用いた X 線位相コントラスト撮像法の開発

チャンネルカット型の結晶により、入射する X 線に対して多重回折を行うことができる。従来の DEI 撮像法に多重回折方法を導入し、チャンネルカット型の結晶アナライザーを用いた X 線撮像法——MDEI 撮像法の開発を行った。この撮像法では、従来の DEI 撮像法のように、広い角度範囲で、被写体内部構造間の電子密度差により生成された X 線屈折角度に対する解析 (屈折角度のダイナミックレンジ) が可能であり、被写体で屈折された X 線に対して、DEI 撮像法より高い屈折確度分解能による画像化が可能になると期待される。本章では、この MDEI 撮像システムの構築、X 線光源、撮像系における鍵となる結晶アナライザーの設計・製作、高精度試料回転ステージの設計・製作、X 線検出器の選択及び画像再構成の原理について述べる。

#### 3.1. チャンネルカット型結晶アナライザーを用いた X 線位相コントラスト撮像システム

チャンネルカット型の結晶アナライザーを用いた X 線撮像システムの模式図を Fig. 3.1 に示す。この X 線撮像システムにおいて、結晶アナライザーが位相コントラスト撮像法に関する鍵となる。X 線多重回折はチャンネルカット型結晶により実現できると共に、MDEI モードと DEI モードを同時に撮影するか、或いは円滑に切り換えて撮像できるように結晶アナライザーを設計し、撮像システムを構築した。

MDEI 撮影法の KEK-PF BL-14C における実験配置をそれぞれ Fig. 3.2 に示す。ビームラインに設置された Si 220 二結晶分光器により単色化された X 線は、Si 440 非対称結晶コリメーターで平行化・拡大化された後、被写体を透過し、その後チャンネルカット型 Si 440 結晶アナライザーに入射し、多重回折される。精密試料回転ステージ上に載っている被写体を回転させながら X 線 CCD カメラで投影像を記録し、それを計算機で処理して被写体の三次元像を得る。第 2 章の記述した各種シミュレーションの結果を考慮して、非対称結晶コリメーターは長さ 120 mm × 高さ 55 mm × 厚さ 15 mm で、非対称角度 20.8 度の Si 440 単結晶板を使用した。チャンネルカット型 Si 440 結晶アナライザーは、長さ 160 mm × 高さ 100 mm × 厚さ 55 mm の Si 単結晶を用いた。CCD カメラは PhotonicScience 社の VHR-2 型を使用し、CCD エリアは横 4872 (横) pixels × 3248 (縦) pixels であり、CCD カメラのピクセルサイズは 7.4  $\mu\text{m}$  × 7.4  $\mu\text{m}$  である。

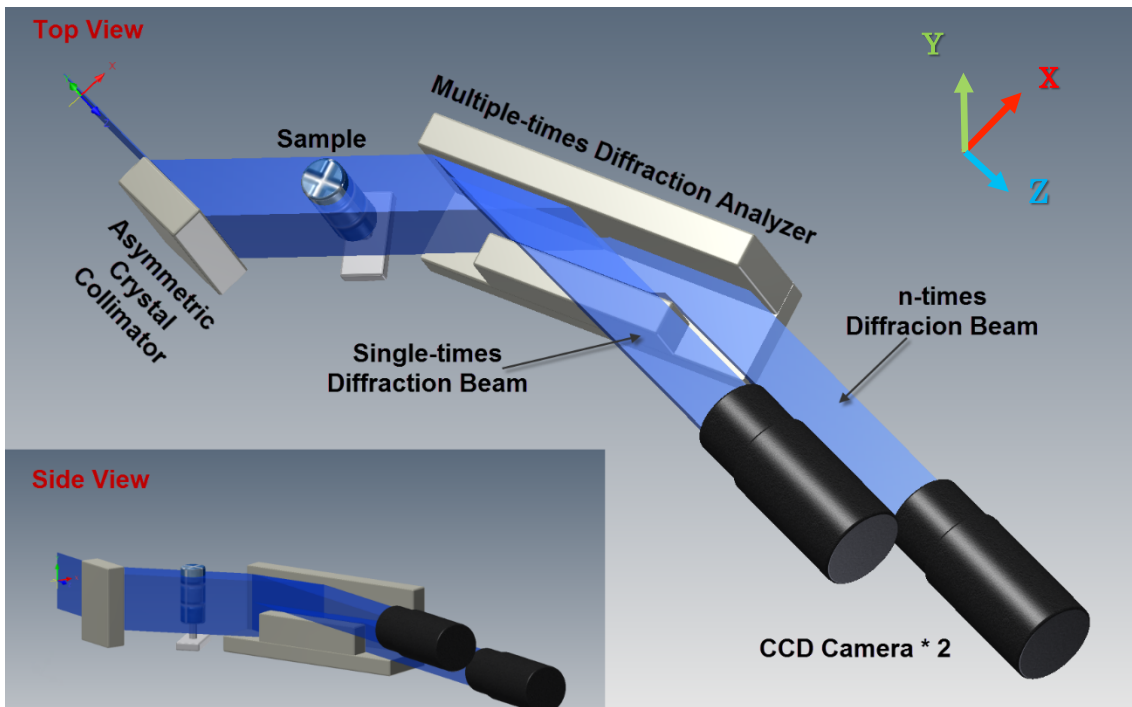


Fig. 3.1. Sketch of the experimental setup for MDEI at KEK-PF BL-14.

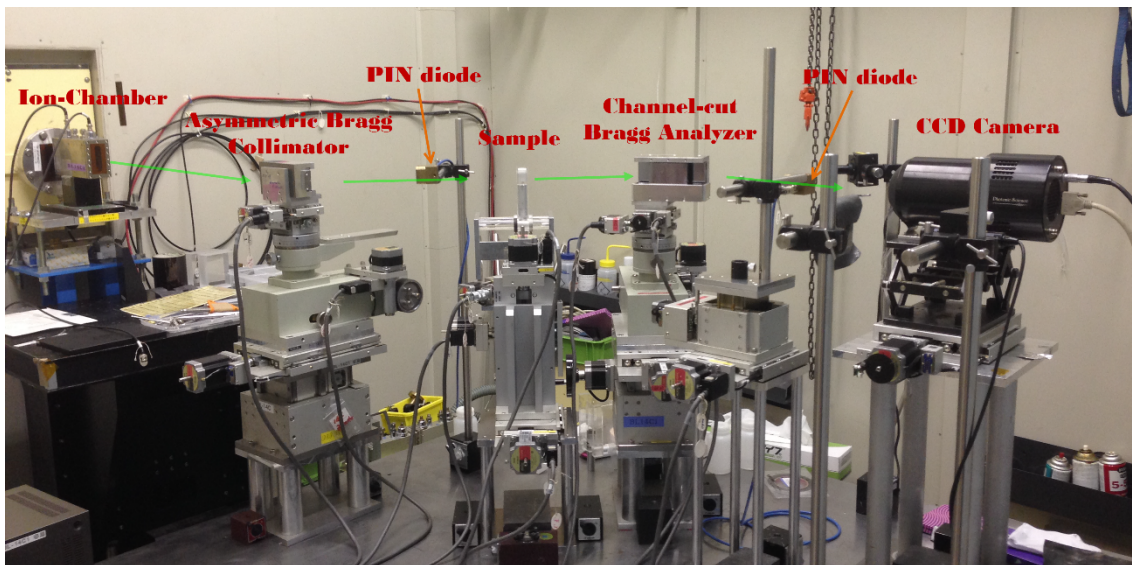


Fig. 3.2. The prototype of experimental setup at KEK-PF BL-14C for MDEI.

### 3.1.1. Si 結晶光学素子の製作

チャンネルカット型 Si 結晶の製作は、ダイヤモンドカッターの支持台への Si インゴットの固定、X 線発生装置を用いた Si インゴットの結晶方向の確定及びダイヤモンドカッターを用いた切断、ポリッシング処理とエッチング処理の手順で行った。Fig. 3.3 に Si 結晶光学素子の製作過程を示す。

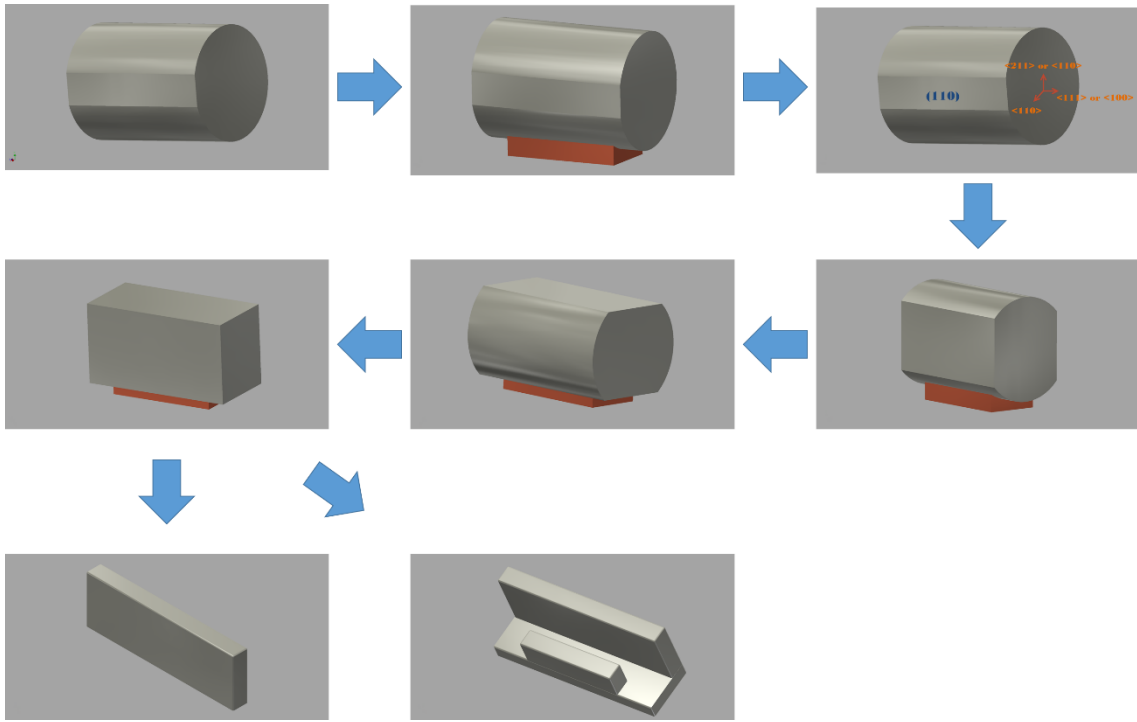


Fig. 3.3. Diagram from fabrication of Si crystal optical device.

支持台への Si インゴットの固定

加熱炉を用いて、Si 結晶と底座 (Fig. 3.9 の赤板、材質はプラスチックかガラスである) を、接着剤で固定する。このときの加熱炉の温度は 150 °C と設定した。

X 線発生装置を用いた Si インゴットの結晶方位の確定

Fig. 3.4 に示すように、Si インゴットは製作過程における結晶成長方位によって、 $\langle 100 \rangle$  と  $\langle 111 \rangle$  の二種類インゴットがある。一般的に、市販での Si インゴットは、Si  $\langle 110 \rangle$  の方位であり、この Si インゴットを用いて目的とする回折面を持つ Si 結晶光学素子を準備した。

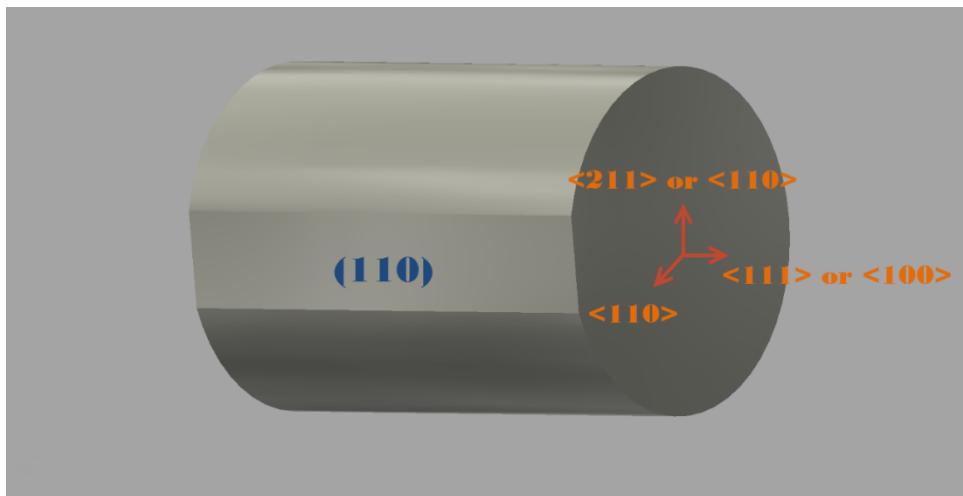


Fig. 3.4. Sketch of crystallographic orientation on a Si ingot.

ダイヤモンドカッターを用いた切断

ダイヤモンドカッターを用いて、必要な形の Si 結晶光学素子を切断する。ダイヤモンドカッターの速度は 2 mm/min とした。

ポリッシング処理とエッチング処理

Si 結晶光学素子の製作が完了したら、エッチング処理とポリッシング処理を行う必要がある。機械カットにより、Si 結晶光学素子表面には微細な凹凸と、切断による痕跡が残られる。ポリッシング処理では結晶 Si 結晶光学素子で利用される表面及び反対面に対して、400 番、800 番、1200 番、2000 番の研磨剤を利用して、約 3~4 時間かけて研磨することで、Si 結晶光学素子の表面痕跡を平滑な鏡面状態にする。

エッチング処理は、結晶 Si 結晶光学素子表面表面の微細な凹凸を化学研磨によって平滑化させることを目的とする。フッ酸 (HF)、硝酸 (HNO<sub>3</sub>) と酢酸 (CH<sub>3</sub>COOH) で混合した酸性エッチング液を利用した。その混合比は 3 : 5 : 3 である。

以上の方法により、結晶アナライザー撮像システムに必要な Si 結晶コリメーター及びチャンネルカット型 Si 結晶アナライザーを用意した。

### 3.1.2. 放射光 X 線光源

光源は放射光科学研究施設 (Photon Factory、略称 PF) のビームライン BL-14C の垂直ウイグラーを用いた。BL-14C では、放射される放射光は垂直面内に偏った直線偏光なので、偏光による強度の損失を気にすることなく、水平面に X 線光学系を設置することができる。そのため、垂直磁場を用いた垂直分光の実験ステーションに比較して、実験作業が大変簡単であるといえる。Table 3.1 に BL-14 のビームライン特性を示す。

Table 3.1. Characteristics of BL-14.

Insertion device	Vertical Wiggler
Magnetic field	5 Tesla
Beam divergence	0.128 mrad (H) x 0.008 mrad (V)
Beam size	0.53 mm (H) x 0.045 mm (V)
Critical X-ray energy	20.8 keV
Brilliance	$3.59 \times 10^{14}$ photons/arc sec/mrad <sup>2</sup> /0.1%b.w.

### 3.1.3. 精密試料回転ステージ

精密試料回転ステージ (神津精機株式会社製) は、精密回転ステージ、スイベルステージ、左右調整用ステージと上下調整用ステージと試料台及び水槽で構成される。Fig. 3.5 にその模式図を示す。なお、回転するとき、試料台と回転ステージの回転面間の角度ずれで起きる応力が回転に影響しないように試料台と回転ステージを繋ぐ軸にはカップリングを設置した。試料と空気との屈折差で起きる誤差を少なくするため、被写体全体を水槽中に入れて撮像を行う。水槽中に入れる試料を取りやすくするため、試料台と試料を繋ぐ場所は磁石を利用した。水槽はアクリル製で長さ 120 mm、高さ 100 mm、厚さ 25 mm で製作

した。

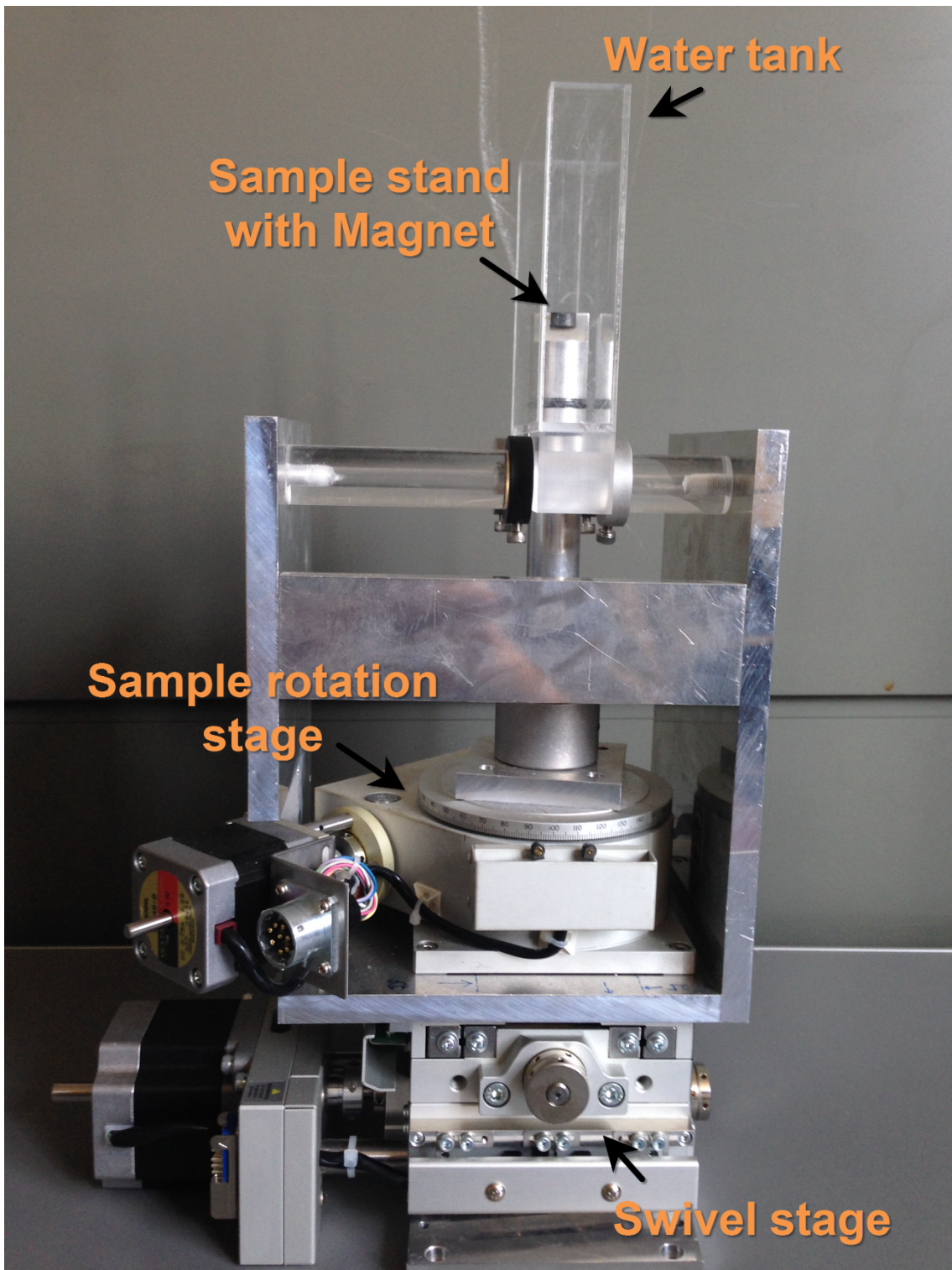


Fig. 3.5. Diagram of sample stage.

### 3.1.4. X線検出器

実験で使用されたX線検出器はPhotonicScience社製のVHR-2型CCDカメラであり、その特性をTable 3.2に示す。X線エネルギー17.5 keVでの検出率は23.4%である。

Table 3.2. Characterization of the PhotonicScience CCD camera VHR-2.

CCD area	4872 pixels (H) × 3248 pixels (V)
Pixel size	7.4 μm × 7.4 μm
CCD size	36.05 mm (H) × 24.04 mm (V)
Dynamic range	16-bit extended dynamic range
Scintillator type	Gd <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S: Pr
Scintillator density	7.34 g/cm <sup>3</sup>
Scintillator thickness	6.81 μm
Cooling system	Air

## 3.2. 結晶アナライザーを用いた X線撮像法での位相コントラスト CT再構成原理と方法

### 3.2.1. X線位相コントラスト CT再構成原理

X線が被写体を透過するとき、被写体内部の電子密度差により屈折されたX線の屈折角度は、屈折アナライザーでX線の強度に変化し、X線検出器で測定を行う。

$$I(x, \psi) = I_0 \exp[-\mu(x, \psi)t] \times R[\theta + \Delta\theta(x, \psi)] \quad (3-1)$$

ここで、 $I(x, \psi)$ はX線検出器で撮像した画像のX線強度であり、 $I_0$ は被写体に入射するときのX線強度であり、 $\theta$ はブラッグ角度からずれた角度で、 $R(\theta)$ はロッキングカーブで、 $\Delta\theta(x, \psi)$ は屈折角度である。Fig. 3.6示したような撮像システムで、Z軸はX線の進行方向であり、被写体はY軸に沿って回転するとした。

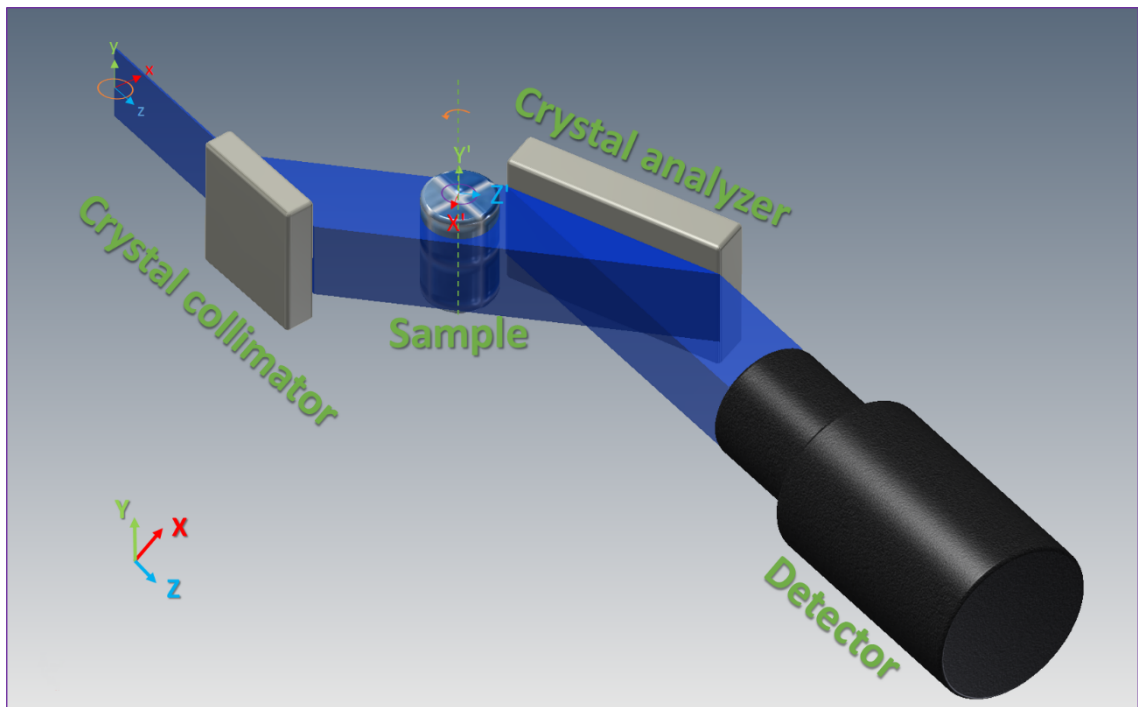


Fig. 3.6. Diagram of the rotation axis Y' of the sample is parallel to crystal analyzer.

Fig. 3.7 のように、X 線が被写体を透過したとき、被写体内部の不均一な電子密度により屈折される。

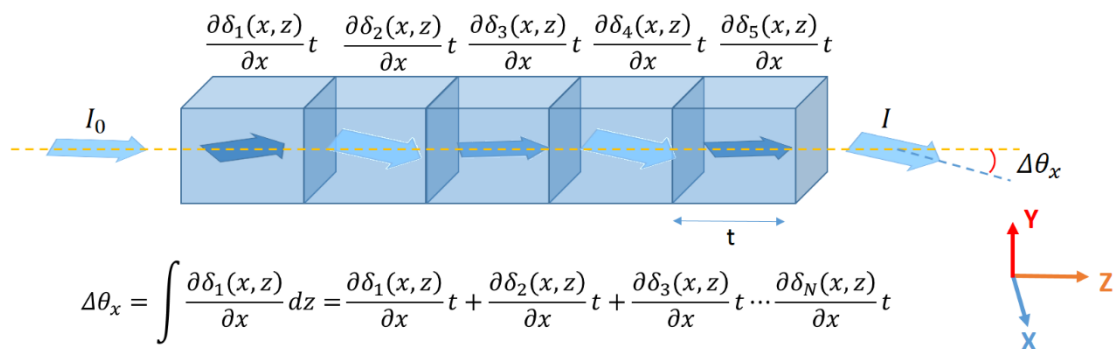


Fig. 3.7. Diagram of X-ray refraction with object.

上図に表記したように、厚さ  $t$  の単位体積中での屈折角度を  $\Delta\theta_{x,t} = \frac{\partial \delta(x,z)}{\partial x} t$  とすると、被写体に透過する X 線の進行方向での屈折角度の線積分により、屈折角度の情報が求められる。X 線の屈折角度を式 (3-2) のように表記することができる。

$$\Delta\theta(x,\psi) = \int_l \frac{\partial \delta(x',z')}{\partial x} dz \quad (3-2)$$

ここで、 $\delta$  は被写体の屈折率の実部であり、Fig. 3.8 に示した図のように、X 線が入射す

る被写体上に X-Z と X'-Z' 座標系を設定する。X 線は Z 軸に沿って進行する。ここで、X'-Z' 座標系は X-Z 座標系を原点に対して時計回りに  $\psi$  回転したもので、CT 再構成データを取得するためには、被写体を回転しながら、角度  $\psi$  を変化させる必要があり、以下の関係が成り立つ。

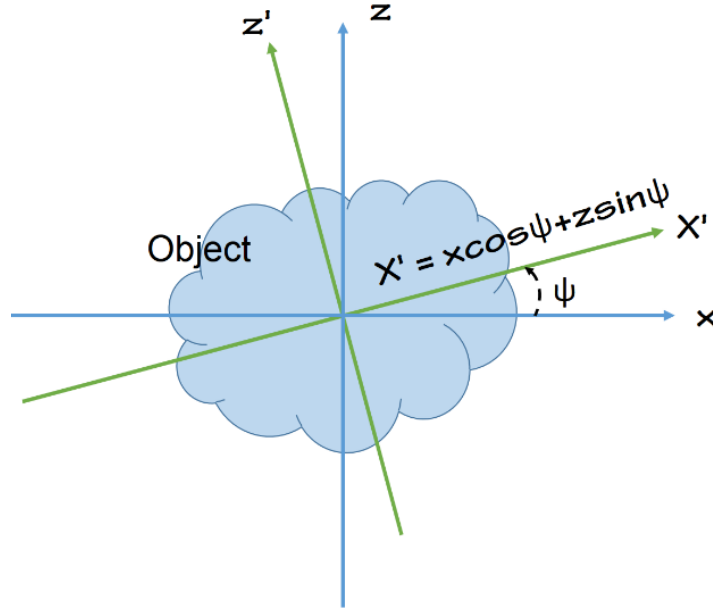


Fig. 3.8. The relation between coordinate X-Z and rotated coordinate X'-Z' in a CT.

$$\begin{pmatrix} x' \\ z' \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \cos \psi & -\sin \psi \\ \sin \psi & \cos \psi \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x \\ z \end{pmatrix} \quad (3-3)$$

被写体の外部では、 $\partial \delta(x', z') / \partial z = 0$  であり、 $\partial \delta(x', z') / \partial z$  が Z 軸に沿って被写体を透過したときの積分の総和はいつも 0 である。すなわち、以下の式で表す。

$$\int_{-\infty}^{\infty} \frac{\partial \delta(x', z')}{\partial z} dz = 0 \quad (3-4)$$

なお、 $\delta$  の導関数は X-Z 座標系では、被写体の回転することによって、投影方向が変化され、X'-Z' 座標系で表記する必要がある。

$$\begin{pmatrix} \frac{\partial \delta(x', z')}{\partial x} \\ \frac{\partial \delta(x', z')}{\partial z} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \cos \psi & \sin \psi \\ -\sin \psi & \cos \psi \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \frac{\partial \delta(x', z')}{\partial x'} \\ \frac{\partial \delta(x', z')}{\partial z'} \end{pmatrix} \quad (3-5)$$

式 (3-5) を式 (3-4) に代入すると、以下の式が成り立つ。



$$\begin{pmatrix} \int_{-\infty}^{\infty} \frac{\partial \delta(x', z')}{\partial x'} dz \\ \int_{-\infty}^{\infty} \frac{\partial \delta(x', z')}{\partial z'} dz \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \cos \psi \\ \sin \psi \end{pmatrix} \int_{-\infty}^{\infty} \frac{\partial \delta(x', z')}{\partial x} dz = \begin{pmatrix} \cos \psi \\ \sin \psi \end{pmatrix} \Delta \theta(x, \psi) \quad (3-6)$$

投影切断面定理によると以下の式が成り立つ。

$$\frac{\partial \delta(x', z')}{\partial x'} = \int_0^{\pi} \cos \psi d\psi \int_{-\infty}^{\infty} [\Delta \theta(x, \psi) \otimes F^{-1}(|\rho|)] \times \delta(x' \cos \psi + z' \sin \psi - x) dx \quad (3-7)$$

これで、屈折率の再構成は以下の式で表記できる [18, 90]。

$$\begin{aligned} \delta(x', z') &= \int_0^{\pi} d\psi \int_{-\infty}^{\infty} \int_0^x \Delta \theta(x, \psi) dx \otimes F^{-1}(|\rho|) \times \delta(x' \cos \psi + z' \sin \psi - x) dx \\ &= \int_0^{\pi} d\psi \int_{-\infty}^{\infty} [\Delta \theta(x, \psi) \otimes F^{-1}(\frac{|\rho|}{2\pi i \rho})] \times \delta(x' \cos \psi + z' \sin \psi - x) dx \end{aligned} \quad (3-8)$$

式 (3-2) に式 (2-10) を代入すると、以下の式が成り立つ [91]。

$$\Delta \theta(x, i \Delta \psi) = \int_{-\infty}^{\infty} \frac{\partial \delta(x', z')}{\partial x} dz = \frac{I_H(x, i \Delta \psi) R(\theta_L) - I_L(x, i \Delta \psi) R(\theta_H)}{I_L(x, i \Delta \psi) R'(\theta_H) - I_H(x, i \Delta \psi) R'(\theta_L)} \quad (3-9)$$

$$i = 1, 2L \quad N, N \Delta \psi = 180^\circ$$

被写体は Y 軸に沿って回転させ、収集した投影像を CT のアルゴリズムに代入し、CT アルゴリズムの式 (3-7) から式 (3-9) に代入し、N 枚の投影画像から、**filtered backprojection (FBP)** [92] アルゴリズムを用いて、被写体の断層像が得られる。

### 3.2.2. X 線位相コントラスト CT 再構成方法

結晶アナライザーを用いた撮像法では、X 線が被写体を透過したときに屈折された X 線の角度をロッキングカーブに従って、X 線強度として変換することができる。この X 線強度情報が X 線位相情報のみを含んでいれば、屈折角度は、取得された強度データをロッキングカーブによって計算することができる。結晶アナライザーを用いた撮像法では、CT における 1 枚の投影画像につき、Fig. 3.9 に示すように、結晶アナライザーをロッキングカーブのブラッグ角度より低角側の点  $\theta_L$  とブラッグ角度より高角側の点  $\theta_H$  で回転させ、被写体の投影像と背景像 (**Background**) をそれぞれ撮影する必要がある。被写体の投影像と背景像を差分した CT における 1 枚の投影画像から、式 (2-8) と式 (2-9) によって、位相情報と吸収情報を描出することができる。

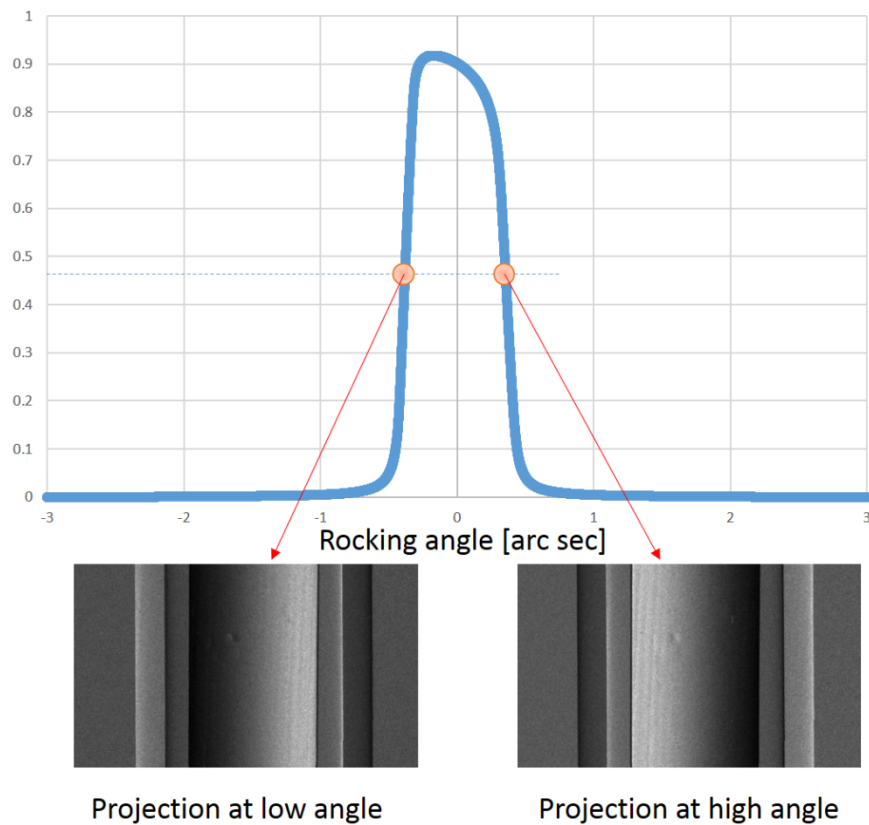


Fig. 3.10. The Si 440 rocking curve at 17.5 keV, and two images are taken on each side of the peak.

Fig. 3.10 (a~d) では、被写体の投影像 (a, b) と背景像 (c, d) はロッキングカーブのブラッグ角度より低角側の点  $\theta_L$  とブラッグ角度より高角側の点  $\theta_H$  で撮像した画像である。

Fig. 3.10 (e~f) では、被写体の投影像と背景像を差分した画像であり、式 (2-10) により差分屈折角度の分布の画像が求められる。

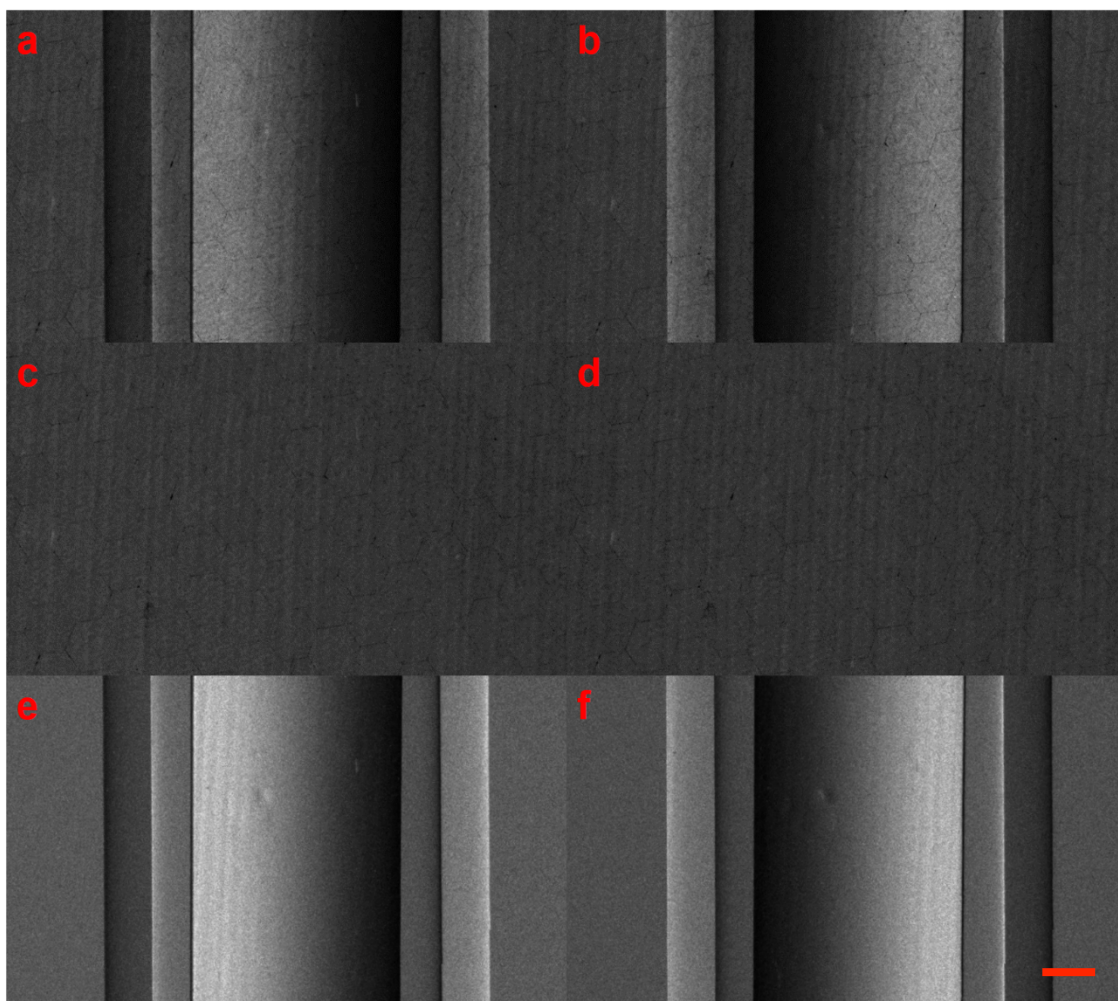


Fig. 3.10. Projection image of acrylic case using MDEI at 17.5 keV. Bar = 1 mm.  
 a: projection image of object on the high angle side of the rocking curve, b: projection image of object on the low angle side of the rocking curve, c: projection image of background on the high angle side of the rocking curve, d: projection image of background on the low angle side of the rocking curve, e: projection image on the high angle side of the rocking curve, f: projection image on the low angle side of the rocking curve.

Fig. 3.11 に計算された微分位相画像を示す。被写体の投影像とは異なり、画像上の背景部分のコントラストが均一になっている。

しかし、Fig. 3.11 のように、投影画像から算出した二次元 X 線微分画像では構造が重なって、被写体内部構造を識別できない場合がある。従って、三次元画像再構成法が不可欠になってきた。

被写体を回転しながら、N 枚の微分位相画像を作り、式 (3-8) と (3-9) によって、CT 画像を作成する。Fig. 3.11 のような微分位相画像画像 251 枚を再構成した CT 画像を Fig. 3.12 に示す。



Fig. 3.11. Differential image of acrylic case using MDEI at 17.5 keV. Bar = 1 mm.

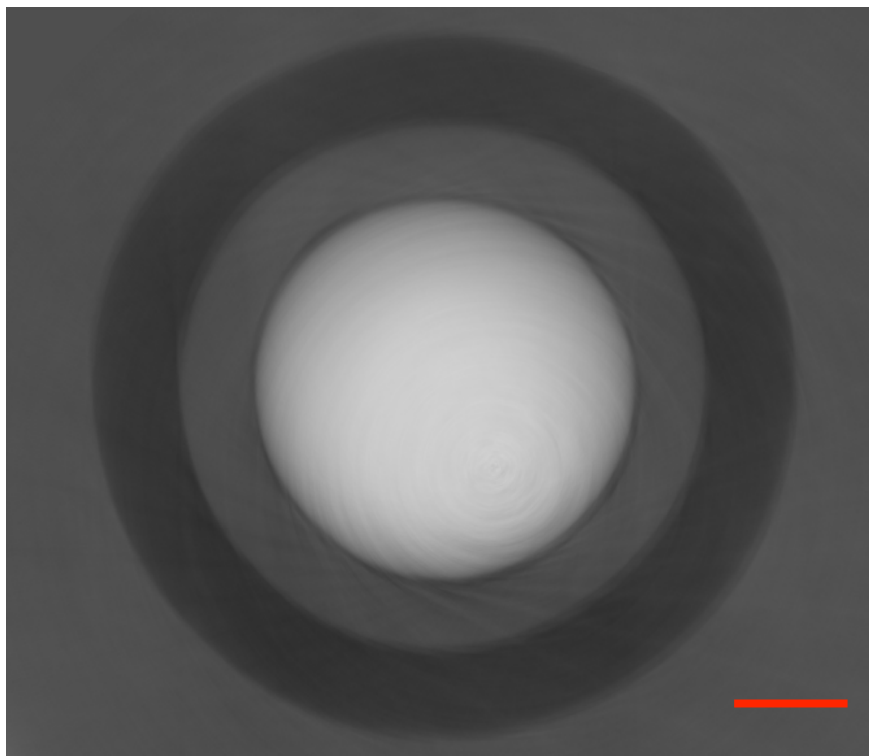


Fig. 3.12. Reconstruction CT image of acrylic case. Bar = 1 mm.

### 3.3. 小括

従来の結晶アナライザーを用いた撮像法に多重回折方法を導入し、高角度分解能を持つ結晶結晶アナライザーを用いた撮像法——MDEI 撮像法の開発を考案し、KEK-PF BL-14C において MDEI 撮像システムを構築した。非対称結晶コリメーターは撮像システムの特徴に関するシミュレーションの結果を考慮し、非対称角度 20.8 度の Si 結晶板で製作し、多重回折を実現できる一方法として、チャンネルカット型 Si 結晶を製作し、MDEI 撮像システムの結晶アナライザーとして利用した。

高精度回転試料ステージを構築し、X 線検出器は PhotonicScience の VHR-2 型 CCD カメラを使用した。MDEI 撮像法は、DEI 撮像から改造され、基本的な被写体の位相情報と吸収情報の抽出法と CT 再構成は同等である。DEI 撮像法と MDEI 撮像法における結晶アナライザーが分解できる限界の屈折角度を計算し、DEI 撮像法に比べ、MDEI 撮像法では、使用される回折回数によって、屈折角度分解能が向上させ、同じ被写体において分析できる電子密度差も向上できると期待される。

## 4. 位相コントラスト測定用標準試料による X 線位相コントラスト撮像法の定量的な評価

X 線位相コントラスト撮像法は高感度、非破壊の測定手段として、医学応用、材料評価等、様々な分野で利用され、精力的に研究されている。一方で、今まで位相コントラスト用の標準試料は開発されていなく、X 線位相コントラスト撮像法に対する位相量に関する  $\delta$  の分布に関して、定量的な検討は進んでいない。本章では、X 線位相コントラスト撮像法について、標準試料を考案し、設計・製作し、X 線位相コントラスト撮像法のコントラスト分解能 (位相量に関する  $\delta$  の分布) を定量的に評価した。

### 4.1. X 線位相コントラスト測定用標準試料の設計・制作

吸収コントラスト用標準試料により、X 線吸収コントラスト法について、吸収量に関する  $\mu$  の分布を定量的に測定することができる。Fig. 4.1 にアクリル製の吸収コントラスト用標準試料の X 線吸収コントラストと位相コントラスト CT 画像を示す。吸収コントラスト用標準試料は、アクリル棒の中に直径 7.0 mm の 2 本の穴と、直径 2.0 mm の 5 本の穴、直径 1.0 mm の 3 本の穴に開けて、2 本の穴にそれぞれ、水と 1.0% 質量濃度のヨウ素溶液を注入した。Fig. 4.1. (A) の X 線吸収コントラスト CT 画像では、アクリル、空気、水とヨウ素溶液での異なる吸収により画像上のコントラストを生成し、吸収量に関する  $\mu$  の分布を定量的に測定できる。一方、Fig. 4.1. (B) の X 線位相コントラスト CT 画像では、アクリル、空気、水とヨウ素溶液により屈折された角度により生成した位相コントラストを表す位相量に関する  $\delta$  の分布を定量的に測定できる。XDFI 撮像法を用いて測定した実験条件を Table 4.1 に示す。

Table 4.1. The experimental condition of absorption based phantom.

X-ray energy	35 keV
Exposure time	1.8 sec / frame (Transmission), 5 arc sec / frame (Diffraction)
Projection	600 projection / 180 degree
Background	1 frame / 60 projection

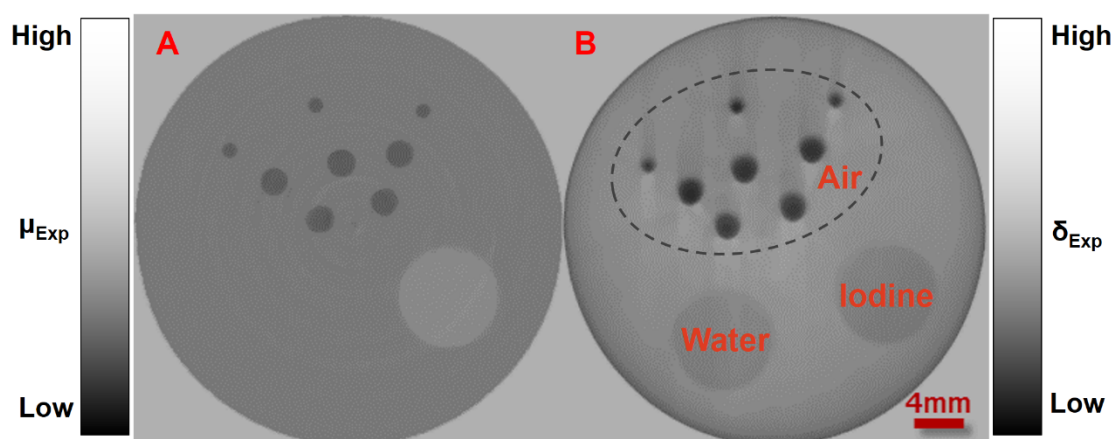


Fig. 4.1. (A) absorption-contrast CT image and (B) phase-contrast CT image of an absorption based phantom simulating soft tissue using XDFI under the 35 keV of X-ray energy at KEK-PF BL14C experiment station. Bar = 4 mm.

吸収コントラスト CT 画像 (Fig. 4.1. (A)) では、ヨウ素溶液の吸収係数が高いため、高いコントラストが得られるが、水とアクリルの吸収係数はほぼ等しいため明るさに違いは見られない。一方で、位相コントラスト CT 画像 (Fig. 4.1. (B)) では、吸収コントラスト CT 画像と比較するとコントラストの状況が異なることが分かる。位相コントラスト CT 画像上のコントラストは、電子密度差に対応していて、位相量に関する  $\delta$  の分布で表示される。そのため、薄められたヨウ素溶液と水は、電子密度が近いための明るさの違いが小さいといえる。また、水とアクリルは、吸収係数の差よりも電子密度差のほうが大きいため吸収コントラスト CT 画像よりも高いコントラストが得られる。つまり、被写体を構成する原子番号が小さくても電子密度差が大きい被写体などでは、位相コントラスト CT 画像の方が、内部構造の鮮明な描写に適しているといえる。

X 線位相コントラスト撮像法を用いて、このような吸収コントラスト用標準試料を撮像するとき、アクリルを基準物質として、水やヨウ素溶液など他の物質の種類を変化させたり、溶液の質量濃度を変化させたりすることによって、アクリルを基準物質と他の物質間の電子密度差が変化し、屈折された X 線の角度を調整できる。標準試料による屈折された X 線の角度を分析し、位相シフトを測定することにより、投影像上のコントラストを調整することができる。

しかし、投影像から生成された画像上のコントラストには、吸収コントラストと位相コントラストが含まれているので、微小な屈折角度の測定は困難である。

吸収コントラスト用標準試料を位相コントラスト撮像法の評価に使用したときの問題を克服し、微小な屈折角度を測定することによって、位相コントラストの限界を定量的に評価するため、位相コントラスト測定用標準試料の開発及びその評価を行った。

軟部組織の描出に関する定量的な評価を行うために、吸収コントラストが生成しにくい高分子材料を選択し、更に微小な屈折角度を測定しやすい設計を工夫した。さらに、2 種類以上の物質間に、化学反応が起きなく、接触面に空気が入らないように、液体と固体を選択する。本研究では、選択した 2 種類の物質は性質が近いゼラチンとアガロースである。この 2 種類の高分子材料の質量密度は水と近い、2 種類の物質間に化学反応は起きない。アガロースはゼリー状であり、ゼラチンの溶液と接触した面には空気が入りやすく、標準試料の最適な材質である考えられる。

Fig. 4.2 に今回考案した位相コントラスト測定用標準試料を示す。直径 8.0 mm のアクリルチューブの中にアガロースゼリーを注入し、アガロースゼリーに直径 4.0 mm の穴開けて、

ゼラチン溶液を注入した。ここで、アガロースゼリーは基準物質として、アガロースゼリーに開けられた穴に入れた溶液との電子密度差により、透過した X 線の屈折角度を調整し、生成された位相コントラストの分解能を測定できることになる。選択された、アガロースとゼラチンは、C、H、O などの軽元素で組成された高分子材料として、吸収に基づくコントラストが生成しにくい。得られる投影像は、位相コントラストが主になり、ゼラチン溶液の質量濃度を調整しながら、透過した X 線の屈折角度分解能が測定することが可能になり、生成された位相コントラストを定量的に測定できる。更に、再構成された CT 画像から、位相量に関する  $\delta$  の分布を評価することができる。

質量濃度 1.0% のアガロースゼリーを基準として、ゼラチン溶液の質量濃度を調整しながら、アガロースとゼラチン間の電子密度差を調整し、透過した屈折角度を変化させ、最終的に、投影像に反映された位相コントラストの限界を評価する目的とする。

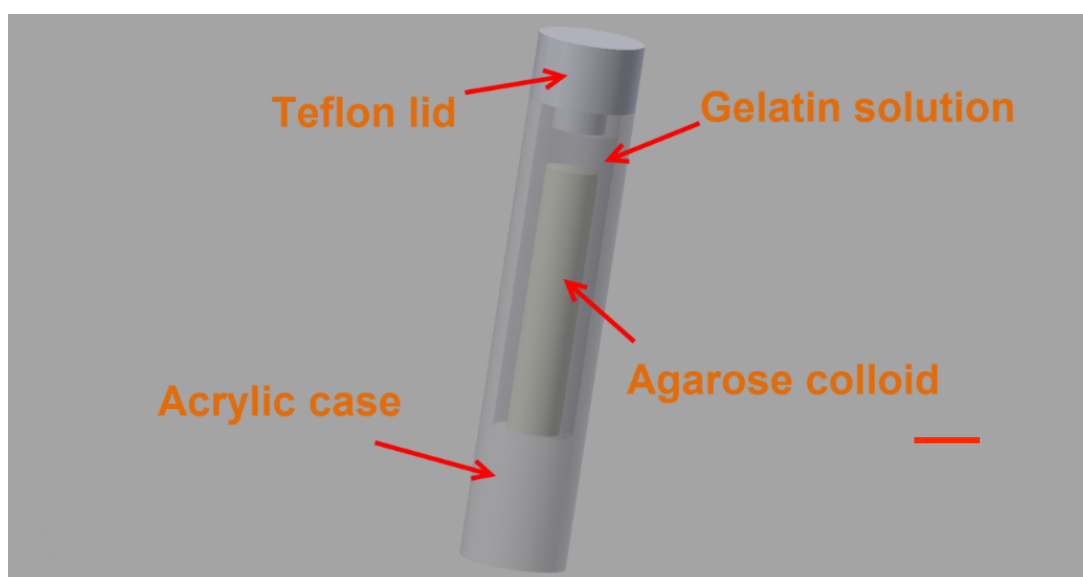


Fig. 4.2. Sketch of refraction based tissue phantom. Bar = 5 mm.

Fig. 4.2 の設計のように、Fig. 4.3 に示す順番で、位相コントラスト測定用標準試料を製作した (Fig. 4.4)。位相コントラスト測定用標準試料は、直径 8.0 mm のアクリルチューブ、アガロースゼリー、ゼラチン溶液とテフロンフタで構成した。アガロースゼリーとゼラチン溶液は位相コントラスト測定用標準試料を制作することにおいて、鍵となる要素である。



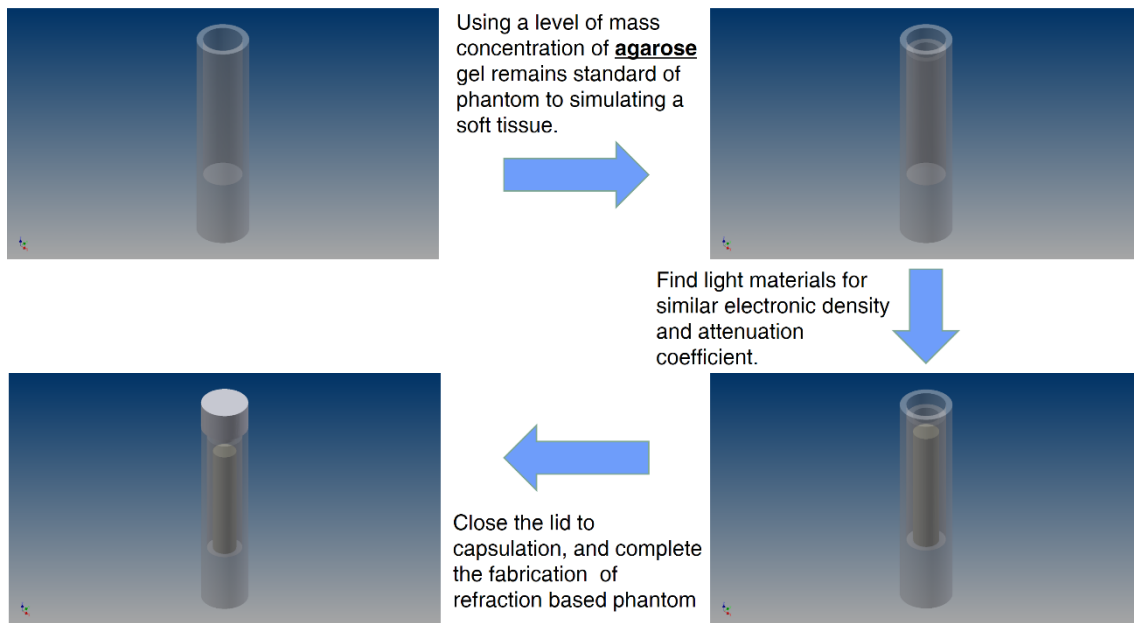


Fig. 4.3. Fabrication of X-ray refraction based tissue phantom. Under the phase contrast imaging, the new type phantom can measure the limiting density difference and maximal dynamic range to quantitatively measure performance and scalability of optical system.

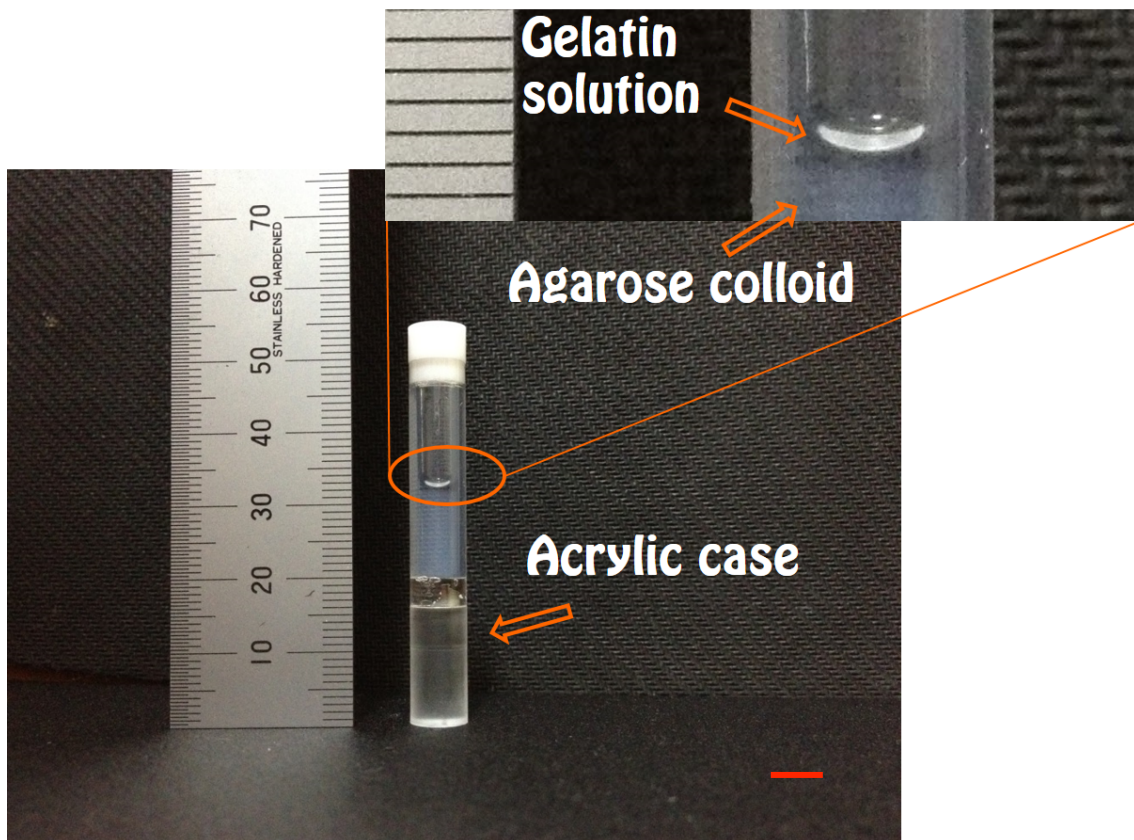


Fig. 4.4. The prototype of X-ray refraction based tissue phantom. Bar = 8 mm.

## 4.2. X線位相コントラスト測定用標準試料の特性

本研究では、標準試料物質として、アガロースとゼラチンを選択した。それらの特性を Table 4.2 に示す。Fig. 4.5 に、選択されたアガロースとゼラチン、水の線吸収係数と X 線エネルギーの関係を示す。X 線エネルギーが高くなるほど、これらの物質による X 線吸収が少なくなる一方、透過した X 線の屈折角度も極めて微小になる。Fig. 4.5 からアガロースとゼラチン間の線吸収係数は微小であり、吸収コントラストが生成しにくくなる。1.0%の質量濃度のアガロースゼリーと 40.0%の質量濃度のゼラチン溶液、水で構成された X 線位相コントラスト測定用標準試料を水槽中に入れ、撮像した吸収コントラスト画像を Fig. 4.6 に示す。

Table 4.2. Characterization of polymer gel for refraction based tissue phantom.

	Agarose	Gelatin
Chemical formula	$(C_{12}H_{18}O_9)_n$	$(C_{102}H_{151}O_{39}N_{31})_n$
Product model	NIPPON GENE CO., LTD Agarose S	SIGMA-ALDRICH CO., LTD SAJ special grade
Dissolution temperature	37~39 °C	25 °C
Gel temperature	95 °C	65 °C

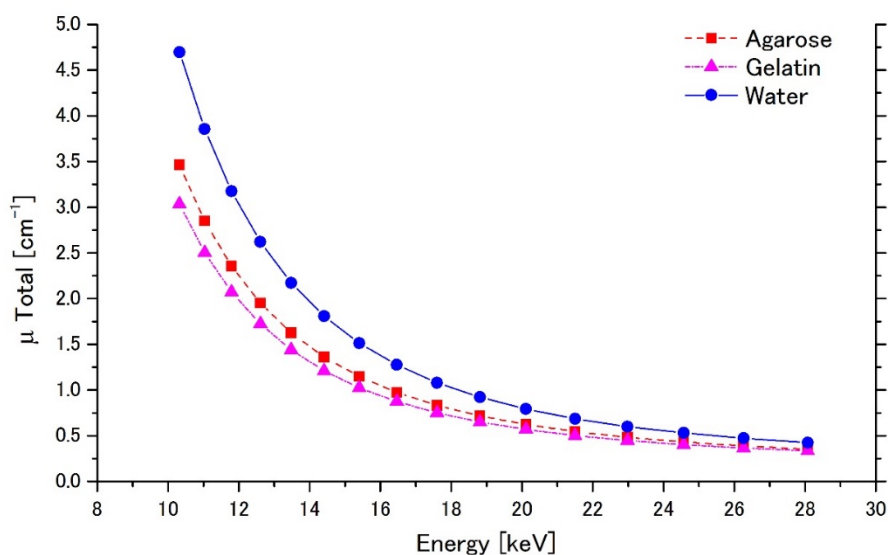


Fig. 4.5. Linear attenuation coefficient of materials distribution for refraction based tissue phantom.

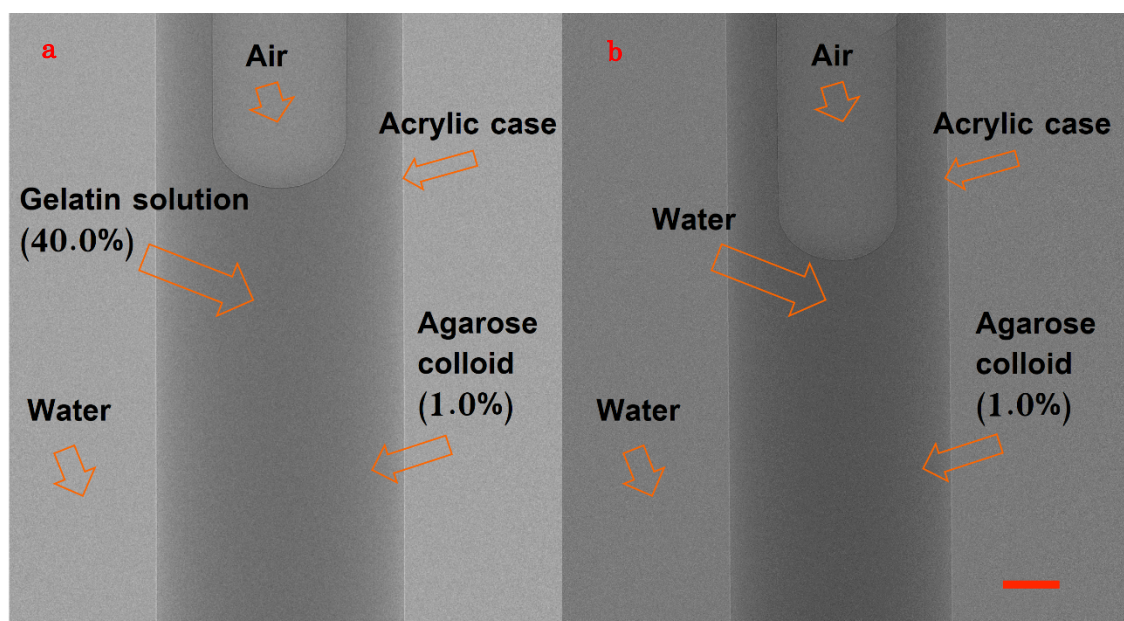


Fig. 4.6. Absorption contrast projection image of refraction based tissue phantom under 17.5 keV of X-ray energy. Bar = 2 mm.

a: gelatin solution (40.0%) and agarose gel (1.0%) composed the refraction based phantom, b: water and agarose gel (1.0%) composed the refraction based phantom.

Fig. 4.6 のように、投影像 (a) からは質量濃度 1.0%のアガロースゼリーと質量濃度 40.0%のゼラチン溶液間の界面のコントラストが生成できなく、位相コントラスト測定用標準試料の構造も識別することができない。投影像 (b) からは質量濃度 1.0%のアガロースゼリーの穴の中に入れた水はアガロースゼリーと一体化になり、アガロースゼリーと水の界面を識別することができない。すなわち、1.0%のアガロースゼリーを基準としたとき、ゼラチン溶液の質量濃度が 40.0%以下の領域では、投影像から吸収コントラストが生成しにくく、位相コントラスト測定用標準試料の構造が識別できなくなるといえる。

X線位相コントラスト測定用標準試料のサイズが小さいため、X線が標準試料を透過するときの散乱情報を無視することができ、生成されたコントラストは、位相コントラストとする。X線位相コントラスト撮像法を用いて特性を評価するとき、ゼラチン溶液の質量濃度を調整しながら撮像し、得られた画像上の位相コントラストの限界を調べることができる。さらに、アクリルケースで屈折されたエッジでの画像上のボケを計算することによって、X線位相コントラスト撮像法の空間分解能を測定することができる。

### 4.3. 位相コントラスト測定用標準試料による X 線位相コントラスト撮像法特性の定量的な評価

位相コントラスト用試料を用いて、X線位相コントラスト撮像法の特性を定量的に評価することができる。X線撮像法の特性において、コントラスト分解能と空間分解能は、最も重要な 2 種類のパラメーターである。ここで、コントラスト分解能は、X線が被写体を透過した場合、被写体内部構造間の分別できる電子密度差による X線物理量 (吸収や位相等) の変化を画像上の濃淡で反映する能力である。空間分解能は、X線が被写体を透過した場合、被写体内部構造の空間的な分布を反映する能力である。コントラスト分解能と空間分解能が高くなるほど、高精細な画像が得られる。

コントラスト分解能は画像の鮮明さを表す特性であり、Contrast-Noise Ratio (CNR) を用

いて完全に表すことできる。CNR は次の式で表記される [93]。

$$CNR = \frac{|Mean_{Agarose} - Mean_{Gelatin}|}{\sqrt{\sigma_{Agarose}^2 + \sigma_{Gelatin}^2}} \quad (5-1)$$

ここで、Mean は ROI 領域のアガロースゼリーとゼラチン溶液  $\delta$  の平均値であり、 $\sigma$  はそれぞれの標準偏差である。計算により得られたコントラスト分解能は、以下の式で表す。

$$C = \frac{|\delta_{Agarose} - \delta_{Gelatin}|}{\delta_{Agarose}} \quad (5-2)$$

コントラスト分解能の改善率は以下の式で表すことができる。

$$\xi = \frac{|C_{M-DEI} - C_{DEI}|}{C_{DEI}} \times 100\% \quad (5-3)$$

空間分解能は、画像の鮮鋭さを表す特性であり、Modulation Transfer Function (MTF) を用いて表すことができる。ここで、MTF はエッジ法によって測定した。エッジ法とは、画像上で被写体のエッジを測定し、そのエッジの空間的ボケ関数を測定することで、MTF を測定される。

しかしながら、空間分解能が低い状態で、高コントラスト分解能で撮像しても、いわゆるボケが多い画像が得られ、被写体の構造は明瞭に識別できなくなる。逆に、コントラスト分解能が低い状態では、高い空間分解能で観察しても、被写体の構造に対応するコントラストが生成できなく、画像化しにくくなり、被写体の構造は識別できなくなるので注意が必要である。

X 線位相コントラスト測定用標準試料を用いて、MDEI 撮像法の DEI モードと MDEI モードで撮像し、DEI 撮像法と MDEI 撮像法のコントラスト分解能を定量的に評価し、比較検討を行った。

まず、撮像システムの非対称結晶コリメーターは、非対称角度 13.8 度の Si 結晶を選択し、チャンネルカット型結晶アナライザーでの MDEI モードにおける回折回数を 7 回と選択し、KEK-PF BL-14C で、X 線位相コントラスト測定用標準試料の有用性を確認した。

Table 4.3 に、位相コントラスト測定用標準試料の DEI モードと MDEI モード (7 回回折) での撮像条件を示す。

Table 4.3. The experimental condition of refraction based phantom.

	DEI mode	MDEI mode
X-ray energy	17.5 keV	17.5 keV
Diffraction times	1 time	7 times
Miller indices	Si 440	Si 440
Asymmetric angle	13.8 degree	13.8 degree
Field of view	12 × 35 mm <sup>2</sup>	12 × 35 mm <sup>2</sup>
Exposure time	12.8 sec / frame	12.8 sec / frame
Projection	360 proj. / 180 deg.	360 proj. / 180 deg.
Background	1 frame / 60 projection	1 frame / 60 projection

非対称結晶コリメーターは、非対称度 13.8 度、格子指数 Si (440)、ブラッグ角度 21.7 度、198 mm × 高さ 70 mm × 厚さ 30 mm であり、チャンネルカット型 Si 440 結晶アナライザーは、格子指数 Si (440)、ブラッグ角度 21.7 度、長さ 150 mm × 高さ 60 mm × 厚さ 40 mm の対称 Si 単結晶を用いて、回折回数は 7 回である。結晶を微小回転させるためのゴニオメータ (KOHZU 製) の分解能は、0.01 [arc sec / pulse] で、被写体を動作させる並進・回転ステージ (KOHZU 製) の分解能はそれぞれ、2 μm、0.004 度である。DEI モードと MDEI モードで同時に撮影するため、2 台の PhotonicScience 社製の VHR-2 型 CCD カメラを設置した。

Fig. 4.7 は、結晶アナライザーを微小回転させ X 線の電流値の変化を PIN フォトダイオード (浜松ホトニクス、S3584-06 型) により計測されたロッキングカーブを示す。青い曲線は DEI 撮像法のロッキングカーブで、赤い線は MDEI 撮像法 (7 回回折) のロッキングカーブを表す。DEI モードのロッキングカーブから半値幅 (Full width at half maximum: FWHM) を計測すると約 0.88 arc sec であり、理論値の 0.85 arc sec とほぼ近い値である。MDEI モードの曲線から FWHM を計測すると約 0.70 arc sec であり、理論値の 0.70 arc sec とほぼ一致している。

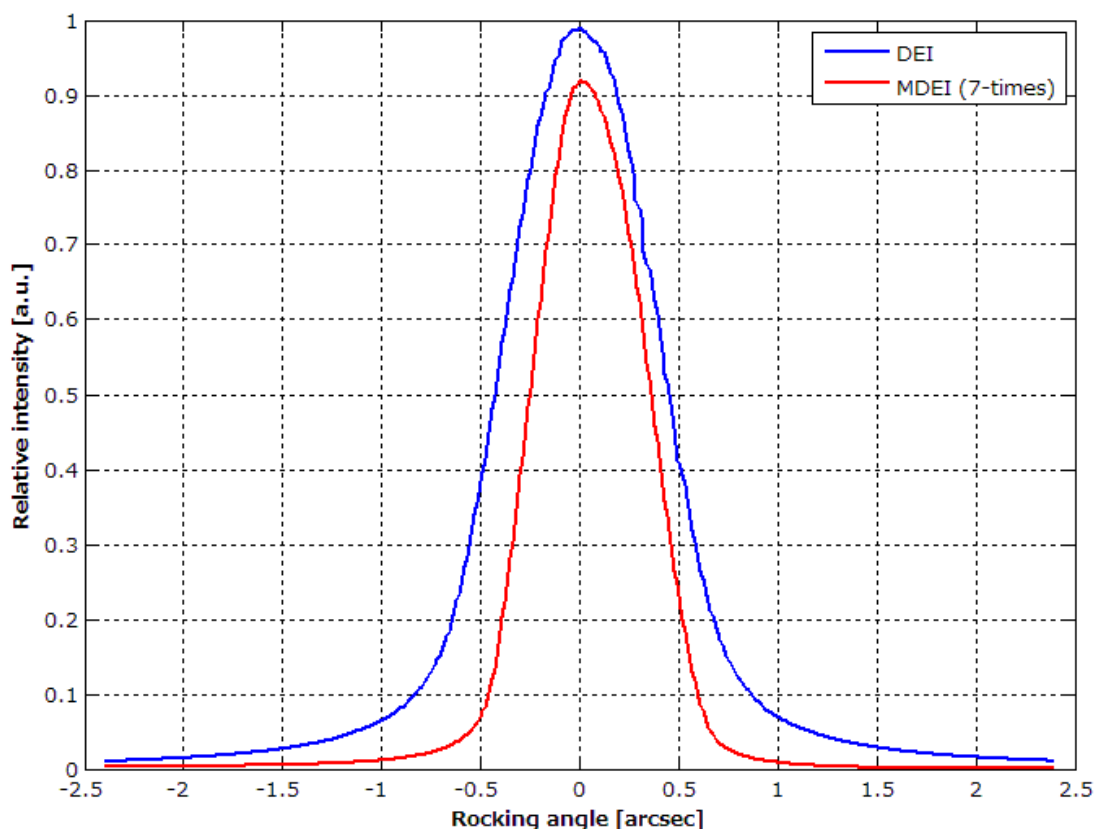


Fig. 4.7. Comparison of rocking curve of a Si (440) Bragg type crystal analyzer and channel-cut crystal analyzer at 17.5keV. The principle of the DEI mode and MDEI mode (7 times).

Fig. 4.8 に DEI モードと MDEI モード (7 回回折) で撮像した投影像を示す。結晶アナライザーの原点角度をブラッグ角度よりもマイナス方向に設定すると、画像 (e) のように、

図の右側の空気との境界で明るくなり、図の左側で暗くなる。一方、アナライザーの角度をブラッグ角度よりもプラス方向に設定すると、画像 (g) のように、図の右側が暗くなり図の左側が明るくなる。どちらの画像も開けられた穴が描出されている。

画像 (a~e) は DEI モードでの投影像であり、画像 (f, g) は MDEI モード (7 回) での投影像をそれぞれ表す。画像 (a~e) はそれぞれ、質量濃度 1.5%、0.9%、0.8%、0.7%と 0.0% (水) のゼラチン溶液を直径 4.0 mm の質量濃度 1.0% のアガロースゼリーの穴に入れた DEI モードでの投影像である。画像 (f) はゼラチン溶液の質量濃度 1.5% の MDEI モード (7 回) での投影像であり、画像 (g) は質量濃度 1.0% のアガロースゼリーの穴に水を注入した MDEI (7 回) 投影像である。投影像から、質量濃度 1.0% のアガロースゼリーを基準として、DEI モードでは質量濃度 0.8% のゼラチン溶液を注入したときの位相コントラスト測定用標準試料構造を識別することができるが、MDEI モード (7 回) では質量濃度 1.5% のゼラチン溶液間の界面の境界が観察できる。質量濃度が 1.5% での DEI モードと MDEI モード (7 回) での投影像上のゼラチン溶液とアガロースゼリー間のエッジのコントラストのプロファイルを Fig. 4.9 に示す。



Fig. 4.8. DEI projection images (a-e) and MDEI (7times) projection images (f, g) of refraction based phantom.

a: DEI (Gelatin 1.5%), b: DEI (Gelatin 0.9%), c: DEI (Gelatin 0.8%), d: DEI (Gelatin 0.7%), e: DEI (Water), MC), f: MDEI (Gelatin 1.5%), g: MDEI (Water).

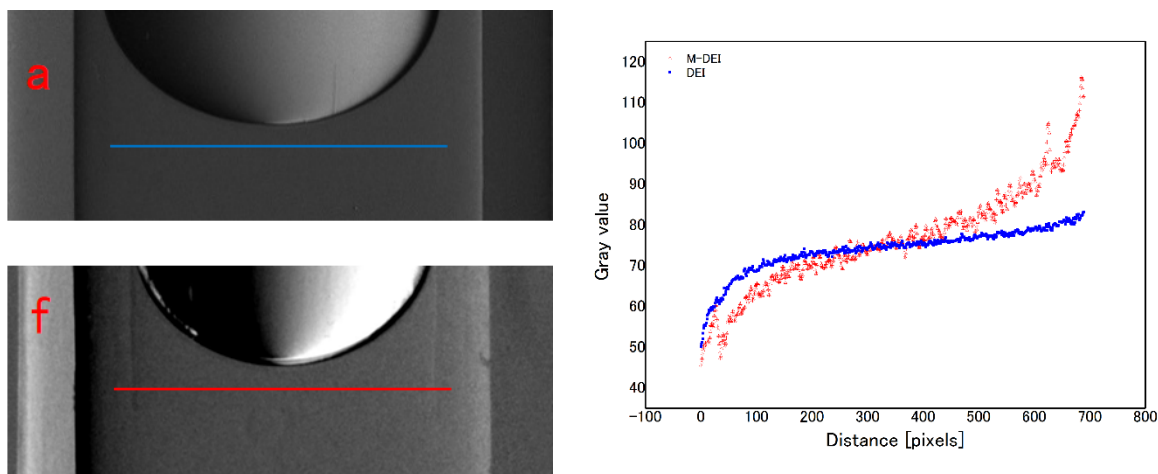


Fig. 4.9. DEI projection image (a) and MDEI (7-times) projection image (f) of refraction based phantom and measurement profile of edge enhancement.

ゼラチンの質量濃度と位相量  $\delta$  の理論値の分布を Table 4.4 に示す。ここで、質量濃度 1.0% のアガロースゼリーの位相量  $\delta$  は  $7.507 \times 10^{-7}$  で、電子密度  $\rho_e$  は  $0.334 \text{ elec}/\text{\AA}^{-3}$  であった。DEI モードでは、アガロースゼリーの穴に、質量濃度 0.9% のゼラチン溶液を注入したとき、質量濃度 1.0% のアガロースゼリー間の電子密度差が限界となり、

$5.597 \times 10^{-4} \text{ elec}/\text{\AA}^3$ であり、限界の CNR は  $1.678 \times 10^{-3}$ であった。MDEI モード (7 回回折) では、質量濃度 1.5%のゼラチン溶液を注入したとき、質量濃度 1.0%のアガロースゼリー間の電子密度差が僅か  $9.773 \times 10^{-5} \text{ \AA}^{-3}$ でも分解でき、生成された CNR は  $2.931 \times 10^{-4}$ である。ここで、使用した密度は混合物 (アガロースと水、或いはゼラチンと水) と計算されている。DEI モードに比べて、MDEI モード (7 回回折) のコントラスト分解能の改善率は 83%であった。

Table 4.4. Mass concentration of gelatin,  $\delta$  of refraction based phantom.

Mass concentration of Gelatin solution	Theoretical value of $\delta$
1.5%	$7.509 \times 10^{-7}$
0.9%	$7.520 \times 10^{-7}$
0.8%	$7.520 \times 10^{-7}$
0% (H <sub>2</sub> O)	$7.528 \times 10^{-7}$

投影像 (b) と (f) の位相コントラスト CT 画像を Fig. 4.10 に示す。CT 画像の強度ラインプロファイルを Fig. 4.11 に示し、その画像上のエッジのコントラストの変化を Fig. 4.12 に示す。CT 画像のコントラストは、MDEI モード (7 回) の方が明らかに高く表示されているが、エッジのコントラスト変化から、推測された画像のボケは DEI モードでは、3 個ピクセルが単位と表示されるが、MDEI モード (7 回) では、9 個ピクセルが単位であった。すなわち、DEI モードの空間分解能は約 22.2  $\mu\text{m}$  であり、MDEI モード (7 回) の空間分解能は、約 66.6  $\mu\text{m}$  程度であった。

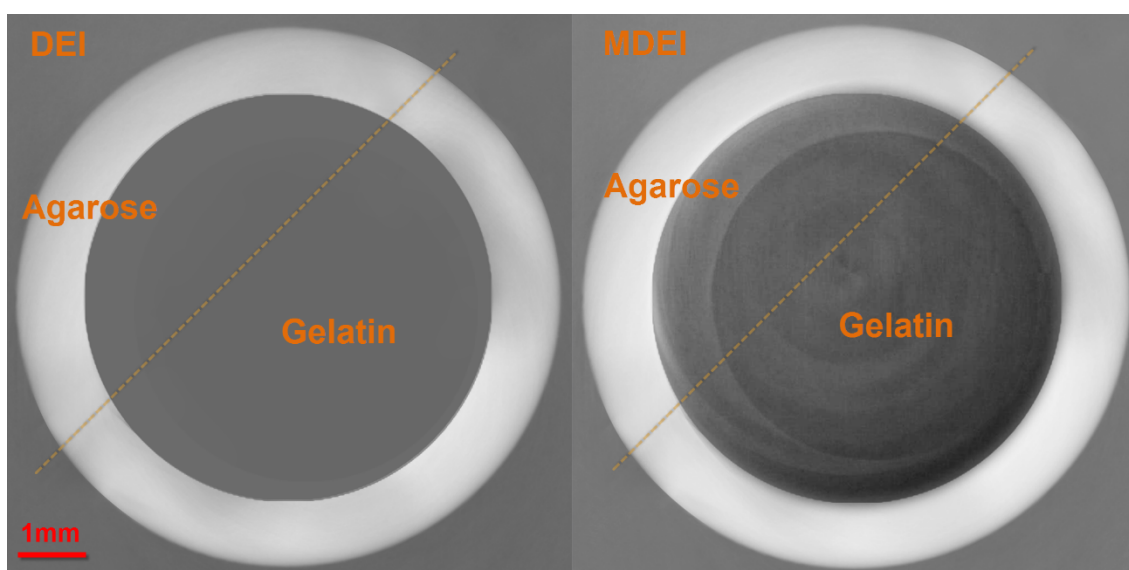


Fig. 4.10. DEI-CT image of projection (a) and MDEI (7times)-CT image of projection (f) for refraction based phantom.

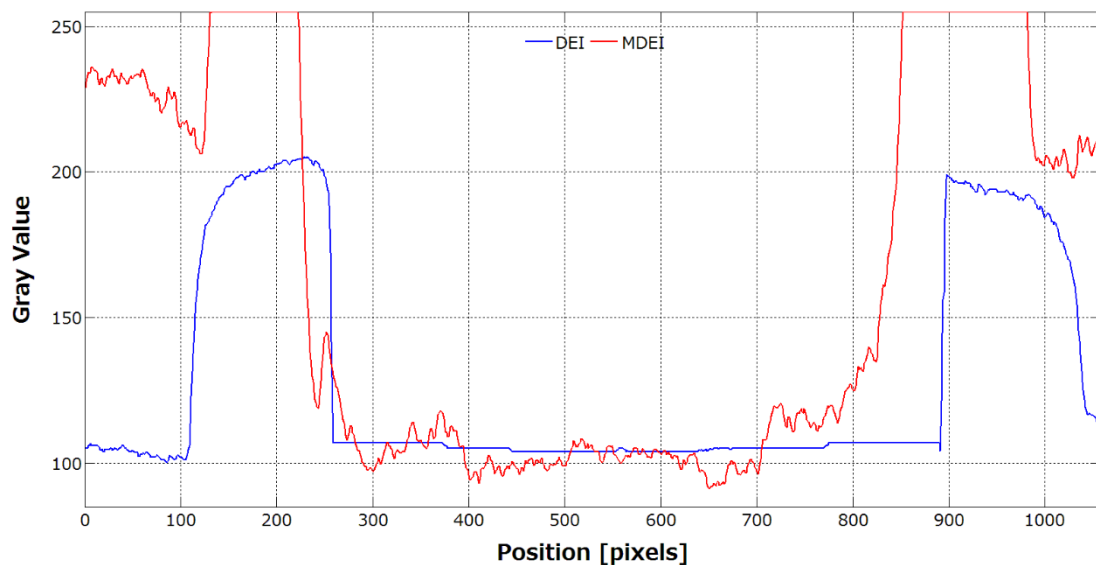


Fig. 4.11. Line profile of DEI-CT image and MDEI (7times)-CT image.

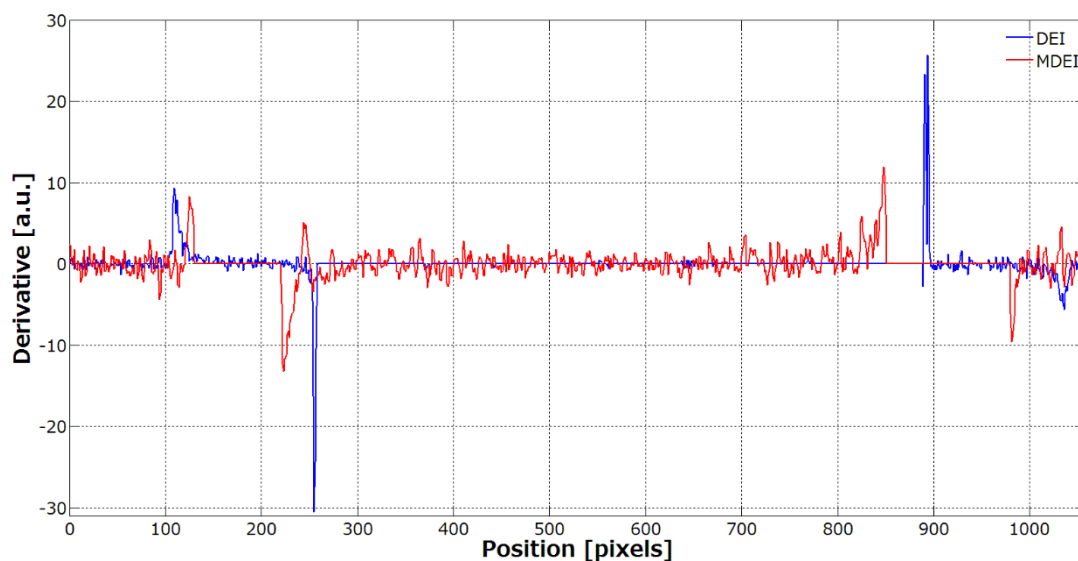


Fig. 4.12. Variance of edge contrast in DEI-CT image and MDEI (7times)-CT image.

以上の結果から、X線位相コントラスト測定用標準試料を用いて、X線位相コントラスト撮像法の定量的な分析は可能であることが示され、その有用性が確認された。

MDEIモード（7回）の場合、空間分解能が低下することも確認できた。このことは、シミュレーションの結果とほぼ一致している。

KEK-PF BL-14C に最適な撮像システムの条件は、章 2.3 と章 2.4 で記述したシミュレーションの結果によって、非対称角度 21 度の Si 440 非対称結晶コリメーターと Si 440 チャンネルカット型対称結晶アナライザー（3 回回折と 5 回回折）の利用が最適な方法であると確認できた。X線位相コントラスト測定用標準試料を用いて、位相量に関する  $\delta$  の分布と



コントラスト分解能を定量的に測定し、MDEI 撮像法の特徴を定量的に評価した。

実験で使用する結晶や装置 Table 4.5 に示す。非対称結晶コリメーターは、非対称度 20.8 度、格子指数 Si (440)、ブラッグ角度 21.7 度、120 mm × 高さ 55 mm × 厚さ 15 mm であり、チャンネルカット型 Si 440 結晶アナライザーは、格子指数 Si (440)、ブラッグ角度 21.7 度、長さ 160 mm × 高さ 100 mm × 厚さ 55 mm の対称 Si 単結晶が用いた。結晶アナライザー回折回数 は 3 回と 5 回であった。

Table 4.5. The experimental condition of refraction based phantom.

	DEI mode	MDEI mode
X-ray energy	17.5 keV	17.5 keV
Diffraction times	1 time	3, 5 times
Miller indices	Si 440	Si 440
Asymmetric angle	20.8 degree	20.8 degree
Field of view	25 × 35 mm <sup>2</sup>	25 × 35 mm <sup>2</sup>
Exposure time	6 sec / frame	6 sec / frame
CCD binning	2×2	2×2
Projection	360 proj. / 180 deg.	360 proj. / 180 deg.
Background	1 frame / 60 projection	1 frame / 60 projection

Fig. 4.13 は、チャンネルカット型結晶アナライザーにおける X 線ビームの強度変化の角度分布を PIN フォトダイオード (浜松ホトニクス、S3584-06 型) により計測された DEI モードと MDEI モード (3 回と 5 回) のロッキングカーブを示す。青いロッキングカーブが DEI モードのロッキングカーブで、赤い線が MDEI モード (3 回回折) のロッキングカーブ、緑線が MDEI モード (5 回回折) を表す。DEI モードのロッキングカーブから FWHM を計測すると約 0.82 arc sec であり、理論値の 0.82 arc sec とほぼ近い値であった。MDEI モード (3 回) の曲線から FWHM を計測すると約 0.74 arc sec であり、理論値の 0.74 arc sec、MDEI モード (5 回) の曲線の FWHM は、約 0.72 arc sec であり、理論値の 0.71 arc sec とほぼ一致している。

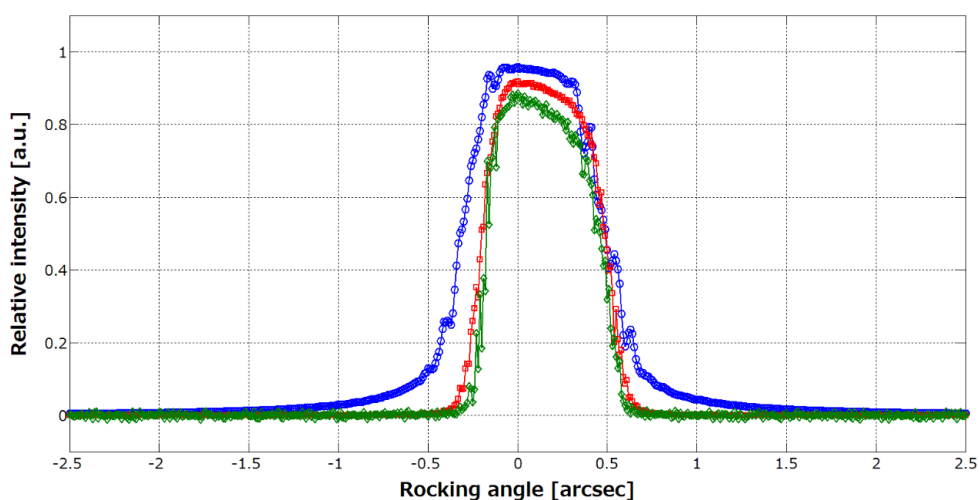


Fig. 4.13. Comparison of rocking curve of a Si (440) Bragg type crystal analyzer and channel-cut crystal analyzer at 17.5keV. The principle of the DEI mode and MDEI mode (3, 5-times).

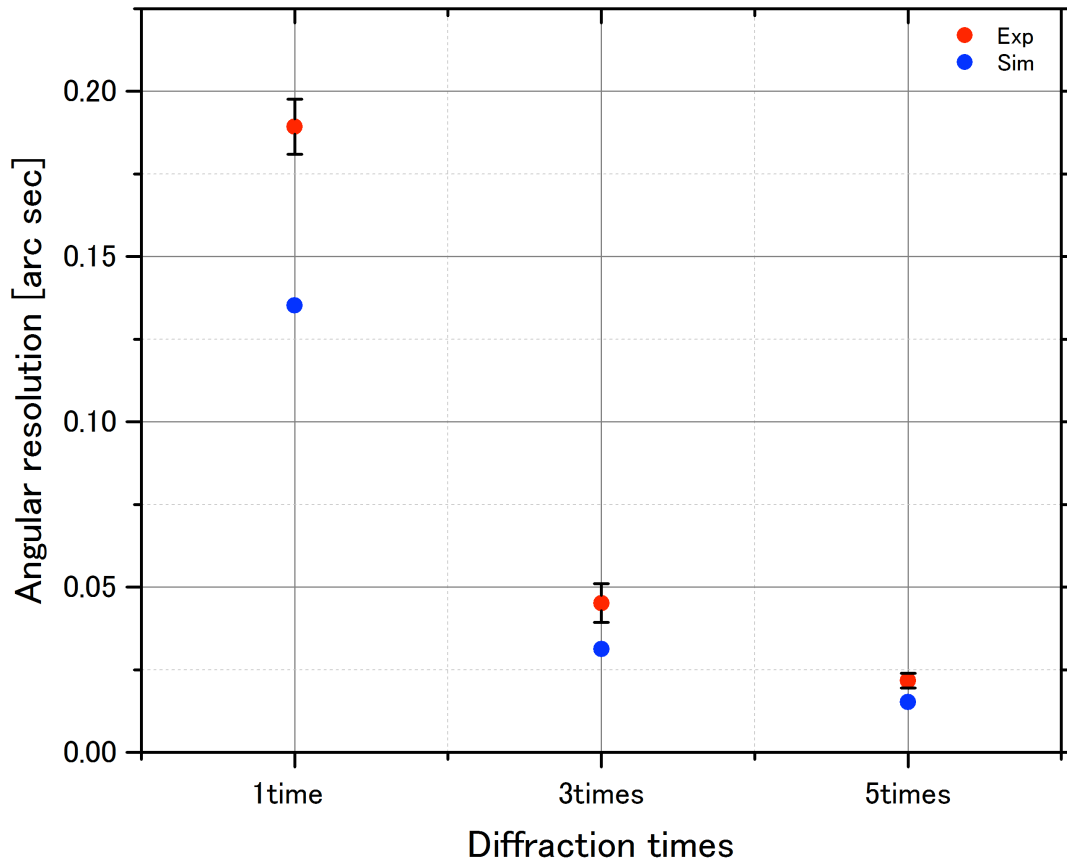


Fig. 4.14. Comparison of angular resolution of single time diffraction and multi diffraction of crystal analyzer between experiment and simulation at 17.5keV. The principle of the DEI mode and MDEI mode (3, 5times).

KEK-PF BL-14C で測定した DEI 撮像法と MDEI 撮像法のロッキングカーブから、撮像システムの屈折角度分解能を計算し、同じ条件でのシミュレーションと比較した結果を Fig. 4.14 に示す。

Fig. 4.15 と Fig. 4.16 は、MDEI 撮像系で取得した位相コントラスト測定用標準試料の位相コントラスト CT 画像である。それぞれ、MDEI モード (3 回回折) における CT 画像は、ゼラチン溶液の質量濃度 1.0% (a)、ゼラチン溶液の質量濃度 3.1% (b)、ゼラチン溶液の質量濃度 3.5% (c)、ゼラチン溶液の質量濃度 4.0% (d)、ゼラチン溶液の質量濃度 4.5% (e)、ゼラチン溶液の質量濃度 5.0% (f)、ゼラチン溶液の質量濃度 6.0% (g) である。

Fig. 4.17 は、MDEI モード (5 回回折) で撮像した質量濃度 1.0% のアガロースゼリーの穴にゼラチン溶液の質量濃度 6.0% を注入した位相コントラスト測定用標準試料の CT 画像である。

Fig. 4.18 は、質量濃度 1.0% のアガロースゼリーの穴に、質量濃度 3.5% (A) と質量濃度 3.6% (B) のゼラチン溶液をそれぞれ注入し、DEI モードで撮像した CT 画像である。

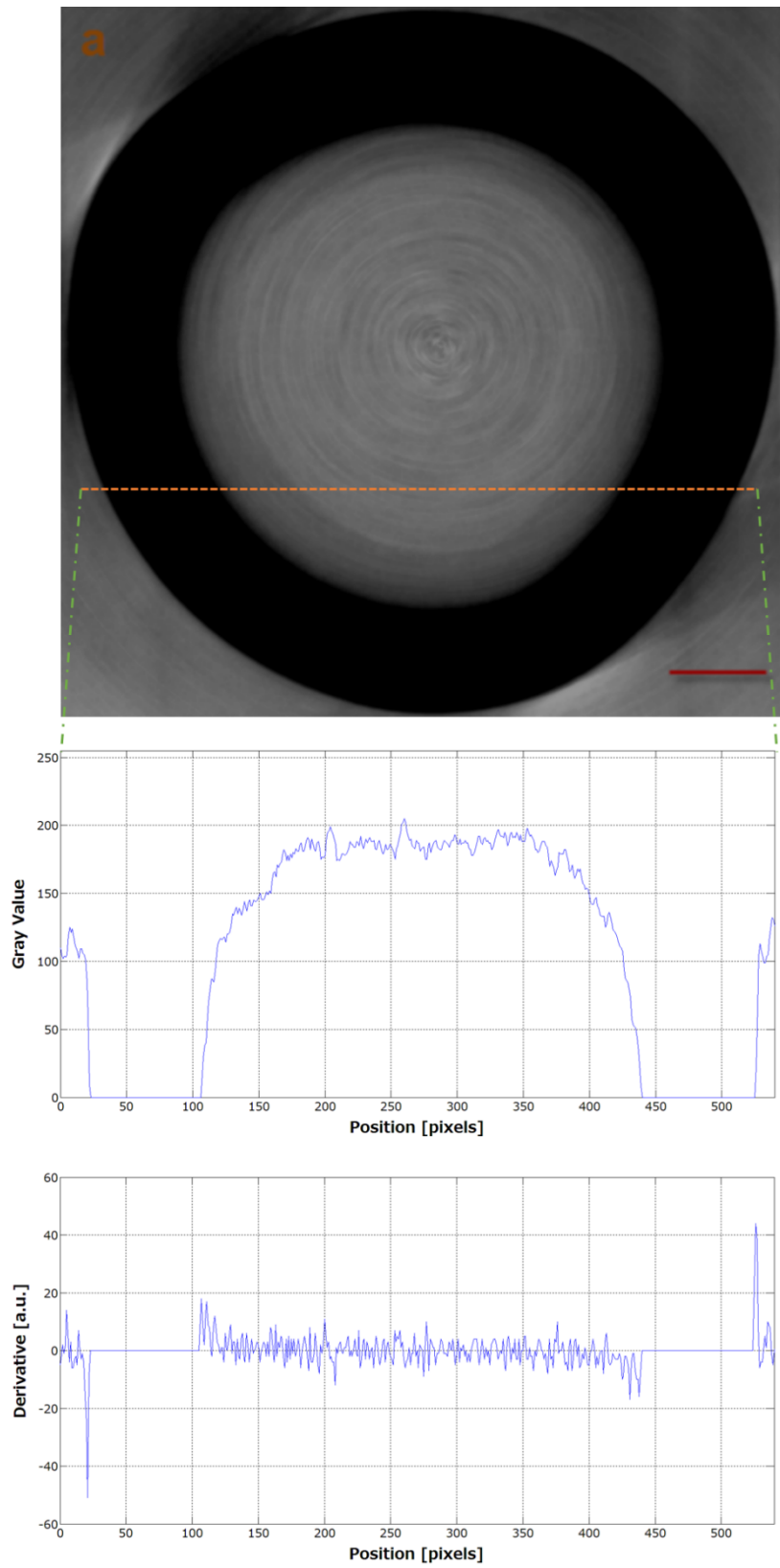


Fig. 4.15. MDEI (3times)-CT images of refraction based phantom with mass concentration 1.0% of gelatin solution (a). Bar = 1 mm.

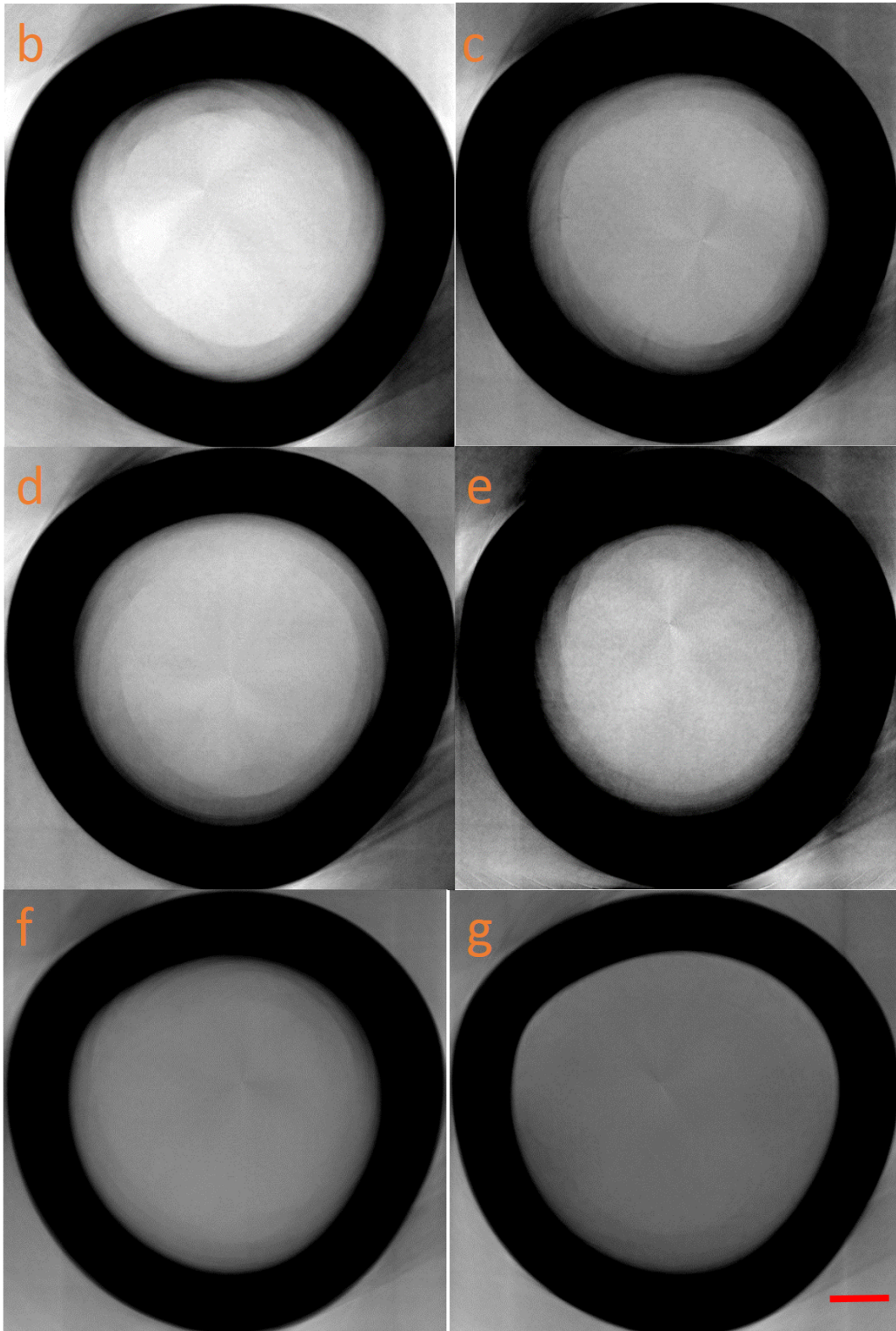


Fig. 4.16. MDEI (3times)-CT images of refraction based phantom with different mass concentration of gelatin solution. Bar = 1 mm.  
b: Gelatin 3.1%, c: Gelatin 3.5%, d: Gelatin 4.0%, e: Gelatin 4.5%, f: Gelatin 5.0%, g: Gelatin 6.0%.

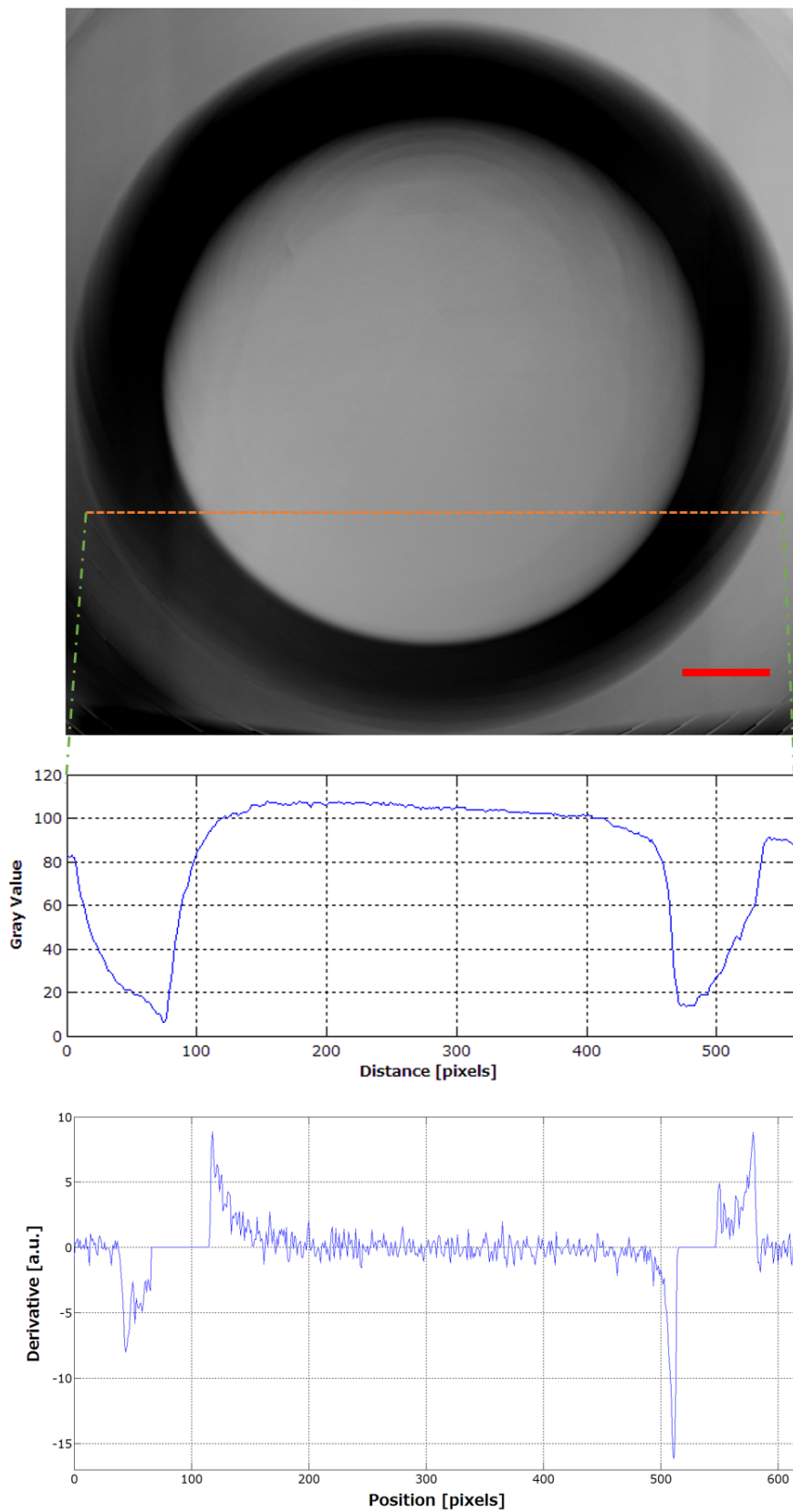


Fig. 4.17. MDEI (5times)-CT images of refraction based phantom with mass concentration of 6.0% of gelatin solution. Bar = 1 mm.

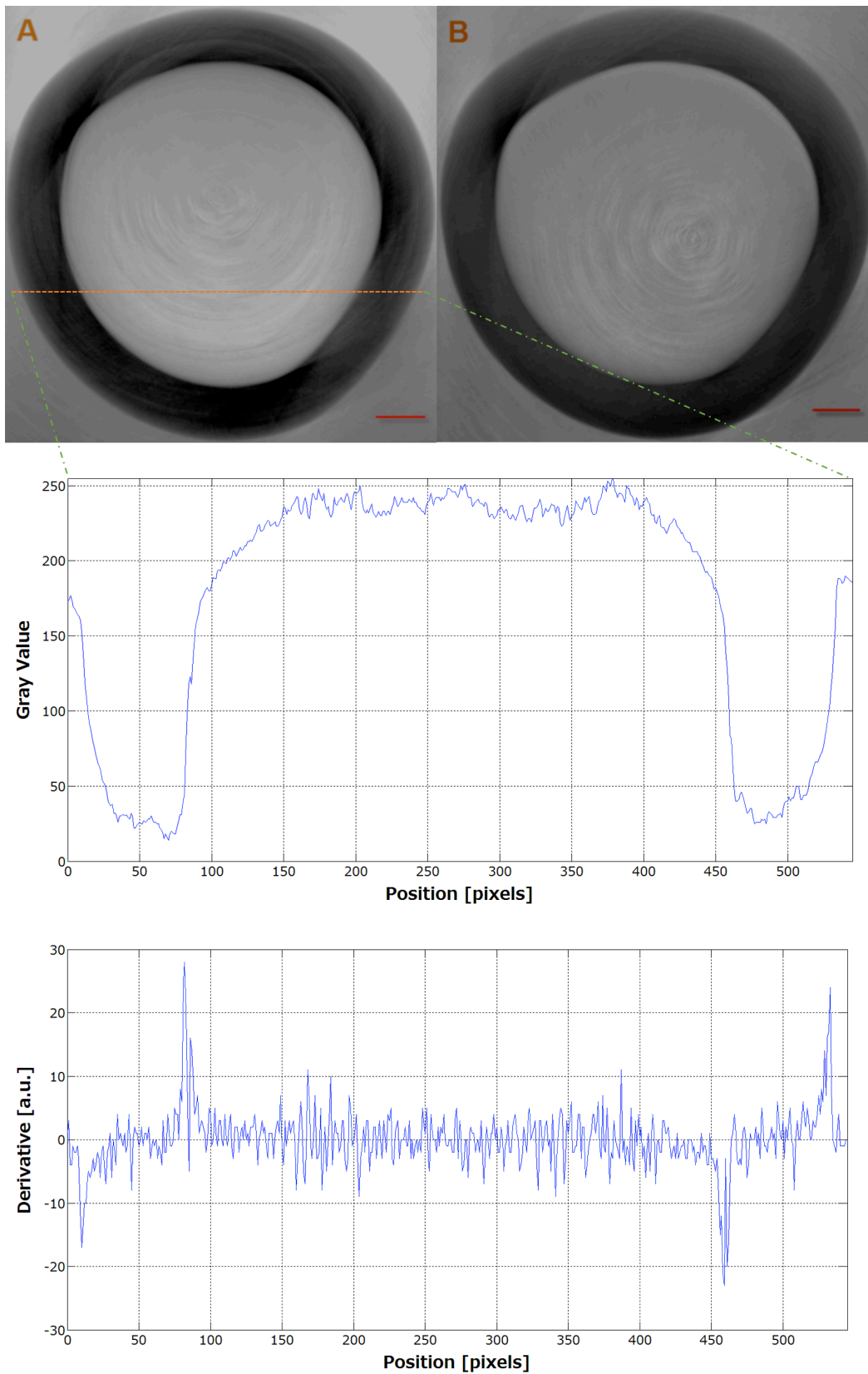


Fig. 4.18. DEI-CT images of refraction based phantom with mass concentration of 3.5% (A)

and 3.6% (B) of gelatin solution, respectively. Bar = 1 mm.

Table 4.6 に MDEI モード (3 回回折) で求められた位相量  $\delta$  を示す。質量濃度 5.0% のゼラチン溶液の密度は、 $1.010 \pm 0.0005 \text{ g/cm}^3$  であった。従って、位相量  $\delta$  の理論値は、 $7.270 \times 10^{-7}$  であり、測定値と近い結果が得られた。質量濃度 1.0% のアガロースゼリーの密度は、 $0.999 \pm 0.0004 \text{ g/cm}^3$  であり、それに対応する位相量  $\delta$  の理論値は、 $7.170 \times 10^{-7}$  であり、測定した結果とほぼ一致している。

Table 4.6. Obtain  $\delta$  of refraction based phantom using MDEI (3times).

MC of Gelatin solution [%]	$\delta$ of Gelatin solution	$\delta$ of Agarose gel	CNR
1.0	$5.35 \times 10^{-7} \mp 7.54 \times 10^{-8}$	$7.09 \times 10^{-7} \mp 8.43 \times 10^{-8}$	1.385
3.1	$5.99 \times 10^{-7} \mp 1.03 \times 10^{-7}$	$7.11 \times 10^{-7} \mp 9.56 \times 10^{-8}$	0.801
3.5	$6.34 \times 10^{-7} \mp 8.12 \times 10^{-8}$	$7.17 \times 10^{-7} \mp 7.34 \times 10^{-8}$	0.753
4.0	$6.42 \times 10^{-7} \mp 9.34 \times 10^{-8}$	$7.17 \times 10^{-7} \mp 1.06 \times 10^{-7}$	0.537
4.5	$6.68 \times 10^{-7} \mp 9.46 \times 10^{-8}$	$7.11 \times 10^{-7} \mp 8.29 \times 10^{-8}$	0.344
5.0	$6.85 \times 10^{-7} \mp 8.38 \times 10^{-8}$	$7.09 \times 10^{-7} \mp 9.59 \times 10^{-8}$	0.190

なお、MDEI モード (5 回回折) で求めた質量濃度 6.0% のゼラチン溶液と質量濃度 1.0% のアガロースゼリーは、それぞれ  $7.34 \times 10^{-7} \mp 1.78 \times 10^{-7}$ 、 $7.16 \times 10^{-7} \mp 1.76 \times 10^{-7}$  であり、CNR は 0.073 であった。

DEI モードにおける位相量に関する  $\delta$  の分布は、質量濃度 3.5% のゼラチン溶液の実験結果は  $7.26 \times 10^{-7} \mp 3.12 \times 10^{-7}$  で、アガロースゼリーは  $7.25 \times 10^{-7} \mp 3.53 \times 10^{-7}$  であり、CNR は 0.230 であった。同じ位相コントラスト測定用標準試料を撮像するとき、MDEI (3 回回折) モードは、DEI モードより、CNR が約 2.2 倍高く得られた。位相量  $\delta$  これにより、ゼラチン溶液とアガロースゼリーの電子密度が計算でき、結果を Table 4.7 に示す。電子密度差  $\Delta \rho_e$  と CNR 間の関係を Fig. 4.19 に示す。

Table 4.7. Electronic density of refraction based phantom and electronic density difference  $\Delta \rho_e$  between gelatin solution and agarose gel.

MC of Gelatin solution [%]	$\rho_e$ of Gelatin solution	$\rho_e$ of Agarose gel	$\Delta \rho_e$ [elec/ $\text{\AA}^3$ ]
1.0	$2.38 \times 10^{-1} \mp 3.35 \times 10^{-2}$	$3.15 \times 10^{-3} \mp 3.74 \times 10^{-4}$	$7.72 \times 10^{-2} \mp 3.92 \times 10^{-3}$
3.1	$2.66 \times 10^{-1} \mp 4.57 \times 10^{-2}$	$3.16 \times 10^{-1} \mp 4.25 \times 10^{-2}$	$4.99 \times 10^{-2} \mp 3.20 \times 10^{-3}$
3.5	$2.82 \times 10^{-1} \mp 3.61 \times 10^{-2}$	$3.18 \times 10^{-1} \mp 3.26 \times 10^{-2}$	$3.66 \times 10^{-2} \mp 3.47 \times 10^{-3}$
4.0	$2.85 \times 10^{-1} \mp 4.15 \times 10^{-2}$	$3.18 \times 10^{-1} \mp 4.58 \times 10^{-2}$	$3.32 \times 10^{-2} \mp 4.35 \times 10^{-3}$
4.5	$2.97 \times 10^{-1} \mp 4.20 \times 10^{-2}$	$3.16 \times 10^{-1} \mp 3.68 \times 10^{-2}$	$1.92 \times 10^{-2} \mp 5.18 \times 10^{-3}$
5.0	$3.04 \times 10^{-1} \mp 3.72 \times 10^{-2}$	$3.15 \times 10^{-1} \mp 4.26 \times 10^{-2}$	$1.07 \times 10^{-2} \mp 5.36 \times 10^{-3}$

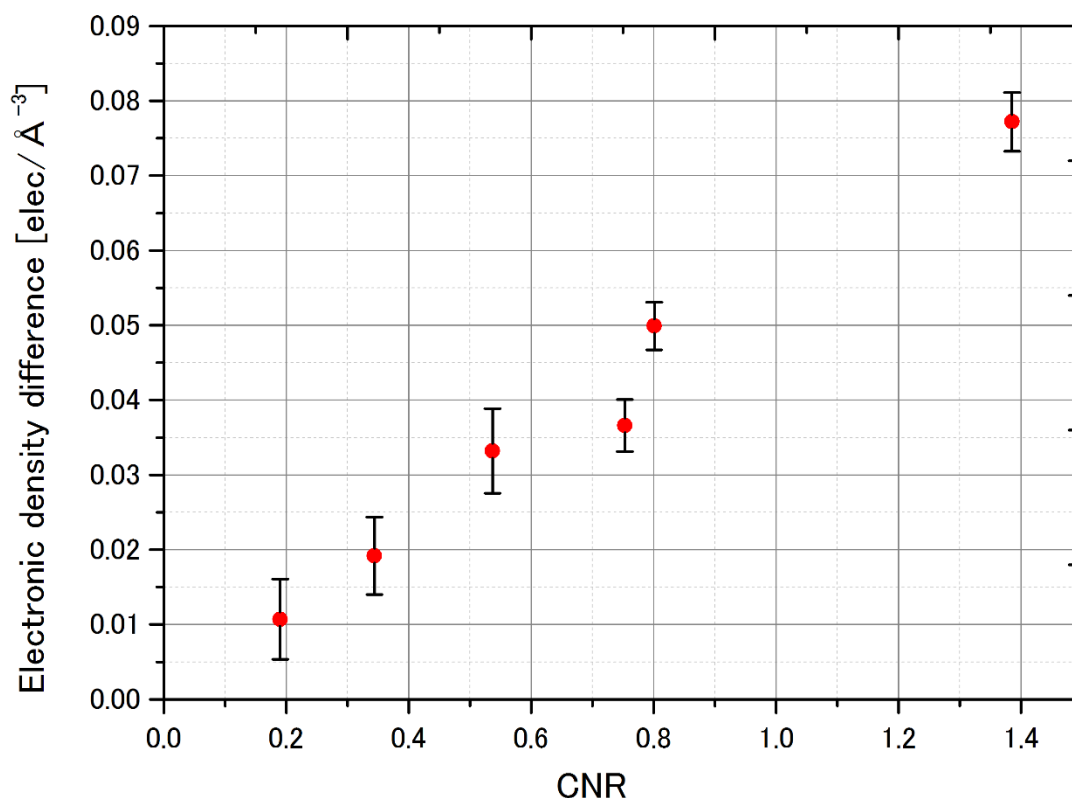


Fig. 4.19. Electronic density difference versus CNR of refraction based phantom using MDEI (3times).

X線位相コントラストCT画像から、MDEIモード(3回回折)では、5.0%の質量濃度のゼラチン溶液と1.0%の質量濃度のアガロースゼリー間の電子密度差  $1.07 \times 10^{-2} \mp 5.36 \times 10^{-2} \text{ elec}/\text{\AA}^3$  による屈折された角度を結晶アナライザーにより分析させ、画像のコントラストに反映させ、被写体の構造が識別でき、CNRは0.190であった。しかし、質量濃度6.0%のゼラチンと質量濃度1.0%のアガロースゼリー間の構造は識別できなく、CNRは持っていないと判断する。これに対して、MDEIモード(5回回折)では、位相コントラスト測定用標準試料の構造を識別でき、質量濃度6.0%のゼラチンと質量濃度1.0%のアガロースゼリー間の電子密度差は  $1.43 \times 10^{-2} \mp 1.78 \times 10^{-2} \text{ elec}/\text{\AA}^3$  であることを確認でき、限界のCNRは0.128であった。

DEIモードで分解能できる限界の電子密度差は、 $4.38 \times 10^{-2} \mp 1.92 \times 10^{-2} \text{ elec}/\text{\AA}^3$  であった。質量濃度1.0%のアガロースゼリーを基準としたとき、3.5%の質量濃度のゼラチン溶液を位相コントラスト測定用標準試料に注入すれば、その構造を識別できる限界といえる。限界のCNRは、0.210であった。電子密度差が小さく分解できるほど、高い限界のCNRが求められる。同じ電子密度差を区別するとき、CNRが高くほど、鮮明な画像が得られる。

CT画像のボケから推測した空間分解能は、DEIモードでは約2.5個ピクセルが再構成されたCT画像の単位ピクセルと表示されていて、約36.0  $\mu\text{m}$ の結果が得られた。MDEIモード(3回回折)では約3.5個ピクセルが単位として、その計算値は約50.4  $\mu\text{m}$ で、MDEIモード(5回回折)では約6個ピクセルが単位と表示されていて、空間分解能は約86.4  $\mu\text{m}$ であった。

一方で、Table 4.8に示した撮像条件で、同じ被写体をDEIモードとMDEIモード(3回回折)で撮像したCT画像のCNR及び空間分解能の比較検討を行った。使用された同じ位相



コントラスト測定用標準試料を Fig. 4.20 と Fig. 4.21 に示す。位相コントラスト測定用標準試料は、質量濃度 1.5%のアガロースゼリーに直径 4.0 mm の 4 本の穴が開けられ、各水と質量濃度 1.5%、2.5%、3.5%のゼラチン溶液が注入された。

実験で得られた DEI-CT 画像と MDEI-CT 画像を Fig. 4.22 に示す。DEI モードに比べ、MDEI モードで撮られた CT 画像のコントラストが優れていて、位相用標準試料の穴の構造が良く描出されていることが分かる。

Table 4.8. The experimental condition of refraction based phantom.

	DEI mode	MDEI mode
X-ray energy	17.5 keV	17.5 keV
Diffraction times	1 time	3 times
Miller indices	Si 440	Si 440
Asymmetric angle	20.8 degree	20.8 degree
Field of view	25 × 35 mm <sup>2</sup>	25 × 35 mm <sup>2</sup>
Exposure time	50 sec / frame	50 sec / frame
CCD binning	2×2	2×2
Projection	250 proj. / 180 deg.	250 proj. / 180 deg.
Background	1 frame / 50 projection	1 frame / 50 projection

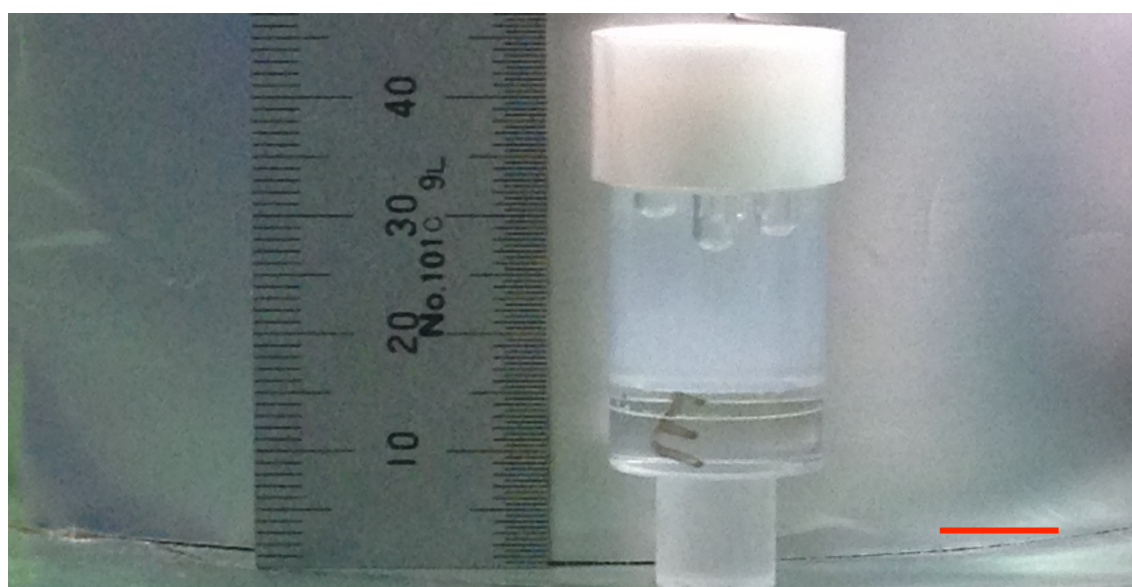


Fig. 4.20. The prototype of X-ray refraction based phantom. Bar = 10 mm.

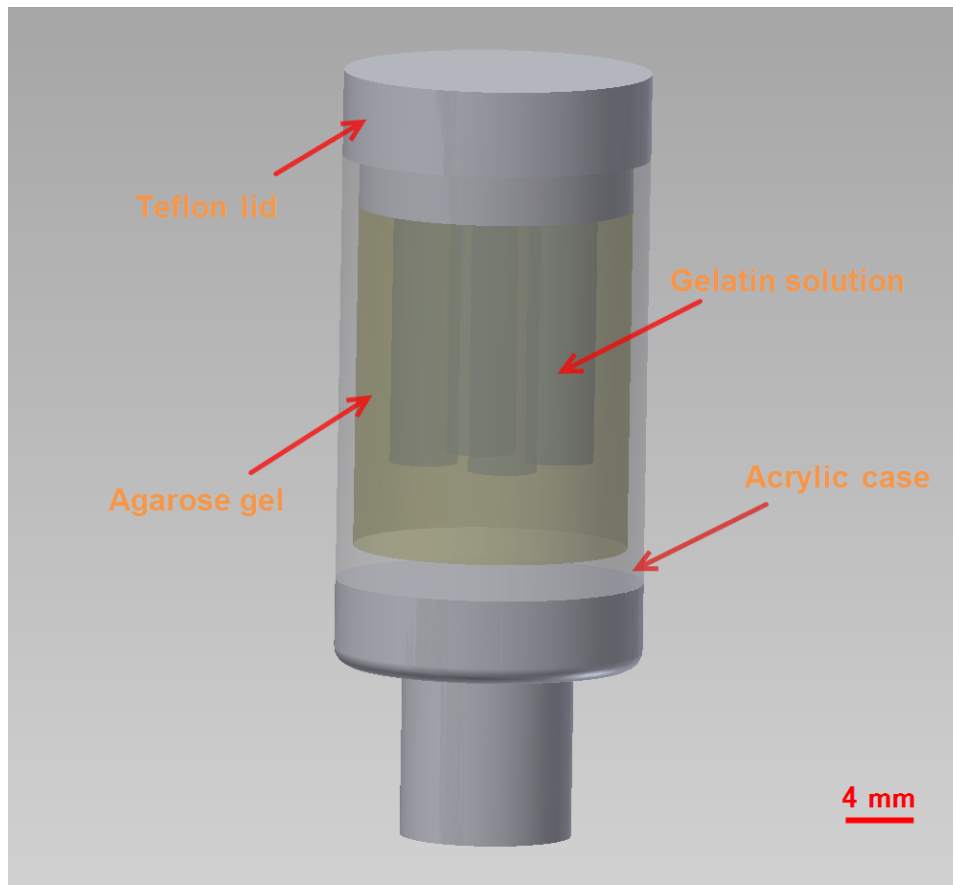


Fig. 4.21. Sketch of the refraction based tissue phantom.

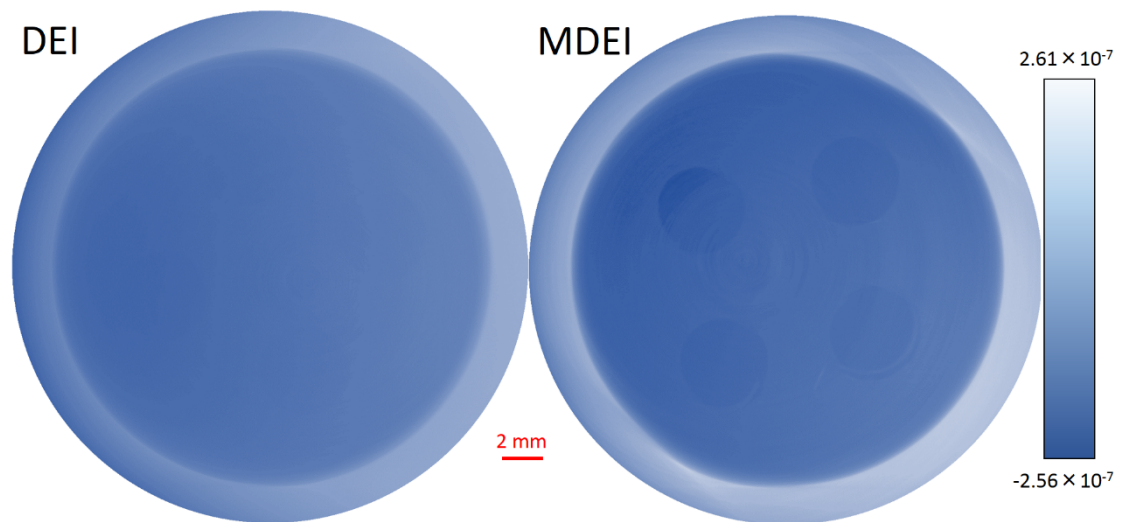


Fig. 4.22. Comparison of CT images of the refraction based phantom between DEI and MDEI (3times).

#### 4.4. 小括

位相コントラスト測定用標準試料の開発及びその評価を行った。X線の吸収量に関する $\mu$ の分布を定量的に評価するため、吸収コントラスト用標準試料が開発され、X線吸収コントラスト撮像法の特長評価に利用されてきた。近年、X線位相コントラスト撮像法が開発が盛んになり、X線位相コントラスト撮像法における定量的な評価が必要となっている。吸収コントラスト用標準試料を用いて、X線位相コントラスト撮像法の特長を評価する場合、吸収量に関する $\mu$ の分布と位相量に関する $\delta$ の分布を評価する必要がある。投影像上のコントラストに吸収と位相成分が含まれ、吸収成分を除去してから、コントラストの限界を調べる必要がある。しかし、実験によって生成された誤差などの要因で、コントラストの限界値を調べることは困難である。X線位相コントラスト撮像法の特長を評価するために、位相コントラスト測定用標準試料の開発は不可欠になっている。本研究では、アガロースゼリーとゼラチン溶液間の電子密度差を調整しながら、限界のCNRを調べることができる位相コントラスト測定用標準試料を考案した。

アガロースゼリーとゼラチン溶液で製作した位相コントラスト測定用標準試料を用いて、DEI撮像法とMDEI撮像法における特長評価を行い、比較的検討を行った。

多重回折の回数が多くなるほど、同じX線エネルギーで、X線が結晶内部に侵入する距離により生成された画像のボケは大きくなり、画像上の空間分解能が低下することになる。多重回折の回折回数が1、3、5回における空間分解能は、それぞれ36.0  $\mu\text{m}$ 、50.4  $\mu\text{m}$ と86.4  $\mu\text{m}$ であり、分解できる限界の電子密度差とそのCNRは、それぞれ $4.38 \times 10^{-2} \mp 1.92 \times 10^{-2} \text{ elec}/\text{\AA}^3$ と0.230、 $1.07 \times 10^{-2} \mp 5.36 \times 10^{-3} \text{ elec}/\text{\AA}^3$ と0.190、 $8.09 \times 10^{-3} \mp 8.44 \times 10^{-4} \text{ elec}/\text{\AA}^3$ と0.073であった。

多重回折をDEI撮像法に導入することによって、分解できる限界の電子密度差は、DEI撮像法より、3回モードでは75.6%改善されていて、5回モードにおける改善率は81.5%である。しかし、多重回折の回数が多くなるほど、生成された画像上のボケは大きくなり、画像の全体の空間分解能を低下させるとともに、CNRにも影響を与える。DEI撮像法の空間分解能はCCDカメラのピクセルサイズの3倍程度であり、MDEI撮像法の空間分解能は回折回数が増えるほど、低下になる。3回では4倍のピクセルサイズの結果が得られ、5回ではCCDカメラのピクセルサイズの6倍程度であり、7回においてはその数値が9倍となる。すなわち、1回回折を利用するDEI撮像法に比べて、MDEI撮像法は、3回では約0.4倍低下され、5回では1.4倍、7回では2.6倍低下する。

前述したDEI撮像法とMDEI撮像法の特徴をTable 4.9とFig. 4.23及びTable 4.14にまとめる。DEI撮像法とMDEI撮像法の空間分解能とCNRの定量的比較によって、チャンネルカット型結晶アナライザーを用いた撮像法——MDEIにおける回折回数は3回の方が最適であると考えられる。

Table 4.9. Comparison of electronic density difference, CNR and spatial resolution between DEI and MDEI at 17.5 keV.

Method	Electronic density difference $\Delta \rho_e$ [ $\text{elec}/\text{\AA}^3$ ]	CNR	Spatial resolution [ $\mu\text{m}$ ]
DEI	$4.38 \times 10^{-2} \mp 1.92 \times 10^{-2}$	0.210	36.0
MDEI (3times)	$1.07 \times 10^{-2} \mp 5.36 \times 10^{-3}$	0.190	50.4
MDEI (5times)	$8.09 \times 10^{-3} \mp 8.44 \times 10^{-4}$	0.073	86.4

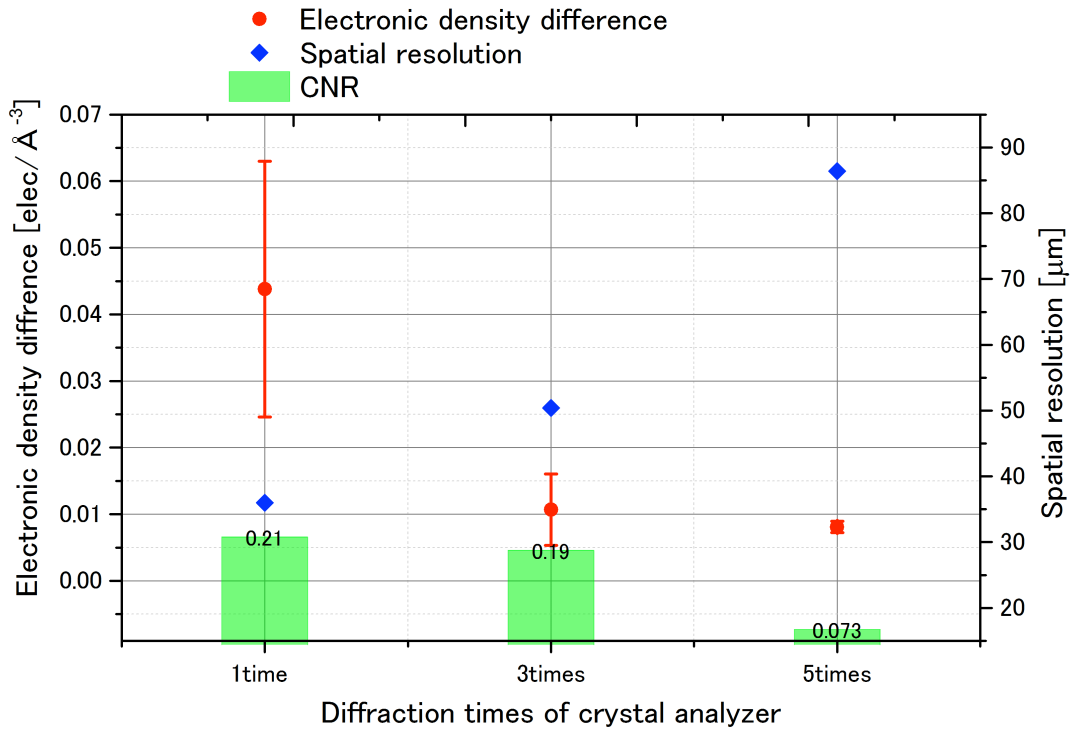


Fig. 4.23. Characterization MDEI with different diffraction times.

Table 4.10. Comparison of angular resolution between Si 440 DEI and Si 440 MDEI at 17.5 keV.

	Diffraction times	$\Delta \theta_{\text{DEI}} / \Delta \theta_{\text{MDEI}}$	$\xi$
Simulation	3times	4.316	76.8%
	5times	8.891	88.8%
Experiment	3times	4.191	76.1%
	5times	8.716	88.5%
$\Delta \delta_{\text{DEI}} / \Delta \delta_{\text{MDEI}}$	3times	4.081	75.5%
	5times	5.412	81.5%

Table 4.10 から、シミュレーションと実験で測定したロックンクカーブから求められたシステムの屈折角度分解能はほぼ一致している。CT 画像から位相差に関する  $\Delta \delta$  を求め、式(1-25) から計算された結果、DEI 撮像法と MDEI 撮像法 (3 回回折) の比較は、シミュレーション値と実験値とほぼ一致しているが、DEI 撮像法と MDEI 撮像法 (5 回回折) 比較は、シミュレーション値と実験値より、下回っている。これは、CT 画像から位相差に関する  $\Delta \delta$  を求めた場合、CT 画像のコントラストは空間分解能にも関係あり、MDEI (3 回回折) の空間分解能より MDEI (5 回回折) の空間分解能は低下するため、DEI 撮像法と MDEI 撮像法 (5 回回折) の屈折角度分解能の実験値が理論値よりも下回っている。

## 5. 生体試料の位相コントラスト CT

位相コントラスト測定用標準試料を用いた結晶アナライザーを用いた X 線撮像法の特長評価の結果を踏まえて、生体試料を用いて、結晶アナライザーを用いた撮像法——DEI 撮像法と MDEI 撮像法の比較検討により、位相コントラスト測定用標準試料による評価の正確性を確認するとともに、MDEI 撮像法の有用性を示す。

### 5.1. ラットの脳組織の位相コントラスト CT

脳梗塞と脳出血などの疾患のメカニズム解明などの研究分野では、ラットなどの疾患モデル動物を用いた病理観察などが不可欠である。ラットはヒトの脳組織より小さくなり、撮像に必要な物理的な特性はますます厳しくなる。ラットの脳組織を非破壊で三次元観察するには、高い空間分解能と CNR で撮像することが強く求められている。脳梗塞と脳出血のラットの脳組織を用いて、DEI 撮像法と MDEI 撮像法の形態学的な比較により、MDEI 撮像法の有用性を比較検討した。

Fig. 5.1 に示すように、約 17.1 mm × 11.7 mm × 23.5 mm の大きさのラットの脳組織をアガロースゼリーで試験管内に固定し、外側にテフロンチューブ (直径 18 mm) を巻いて、試料全体を水槽 (長さ 110 mm × 高さ 100 mm × 厚さ 25 mm) 中に入れたまま撮像した。撮像条件は、Table 5.1 に示す。

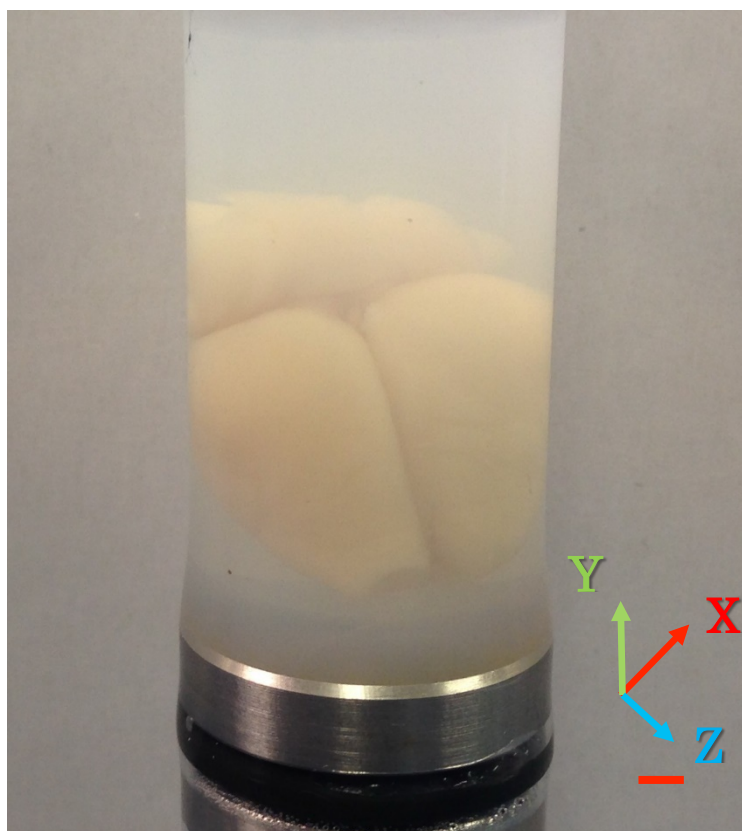


Fig. 5.1. Diagram of rat brain specimen. Bar = 2 mm.

Table 5.1. The experimental condition of CT for rat brain specimen.

	DEI mode	MDEI mode
X-ray energy	17.5 keV	17.5 keV
Diffraction times	1 time	3 times
Miller indices	Si 440	Si 440
Asymmetric angle	20.8 degree	20.8 degree
Field of view	25 × 35 mm <sup>2</sup>	25 × 35 mm <sup>2</sup>
CCD binning	2 × 2	2 × 2
Exposure time	18 sec / frame	18 sec / frame
Projection	250 proj. / 180 deg.	250 proj. / 180 deg.
Background	1 frame / 50 projection	1 frame / 50 projection

Fig. 5.2 は、それぞれラットの脳組織の DEI-CT 画像 (a)、ラットの脳組織の MDEI-CT 画像 (b)、ラットの小脳組織の DEI-CT 画像 (c)、ラットの小脳組織の MDEI-CT 画像 (d)、と DEI-CT の XZ 面と MDEI-CT の XZ 面を並べたものである。ここで、被写体を設置した軸を y 軸 (X 線の偏光軸) に沿って回転したとする。

Fig. 5.3 から、ラットの脳組織の DEI-CT 画像と MDEI-CT 画像比較において、両者のコントラストを比べると明らかに MDEI-CT 画像の方が格段に高く、Fig. 5.4 からは、内部の詳細な構造と右側脳欠血による損傷部分まで鮮明に描写されていることが分かる。ラットの小脳組織の CT 画像から、小脳の三層構造が識別できる。MDEI-CT 画像 (Fig. 5.5) におけるコントラストが高く、小脳の構造もより正確に描写されている。

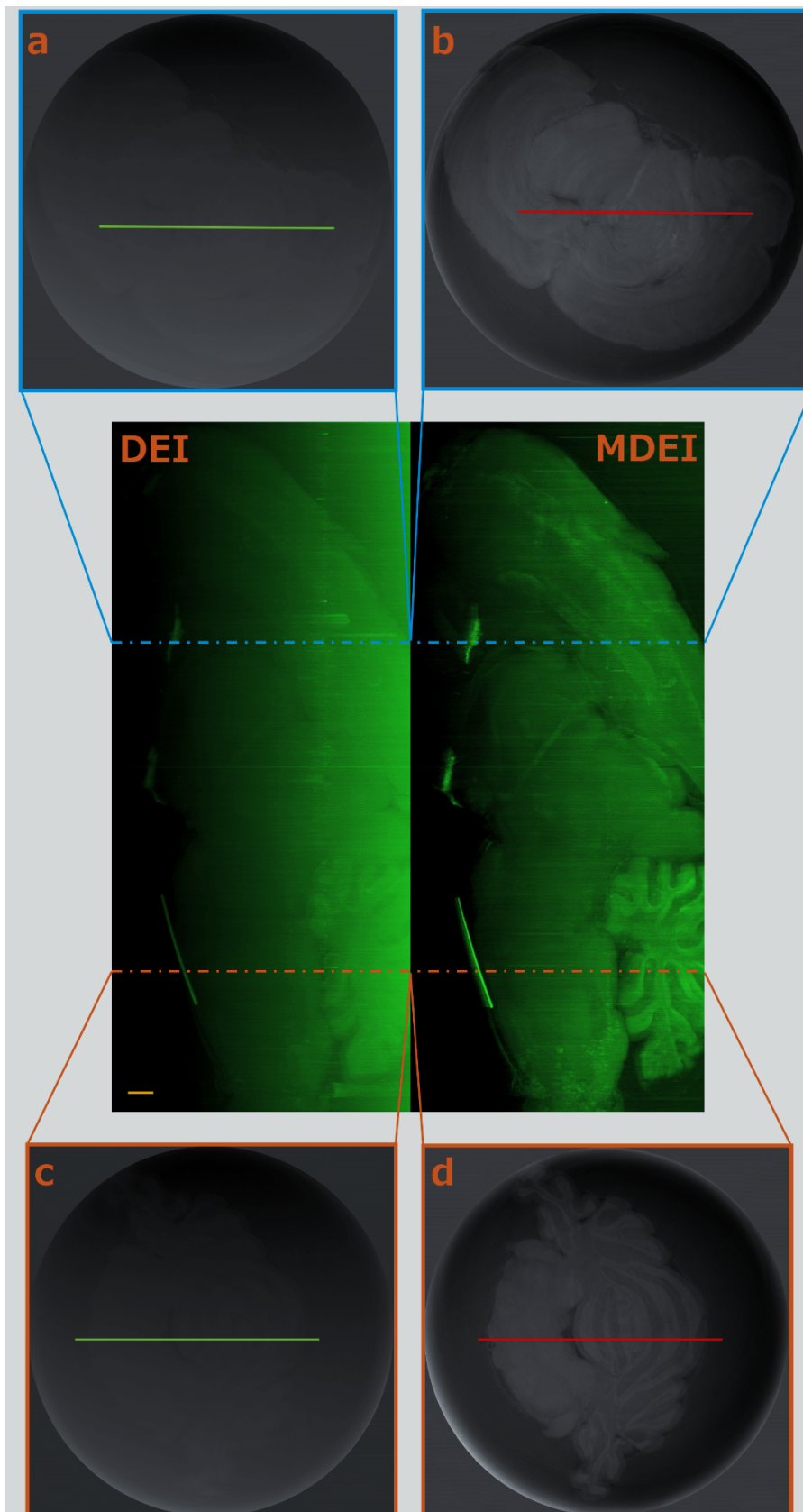


Fig. 5.2. DEI-CT and MDEI-CT 3D image of rat brain with stroke in multi planar view and 3D volume rendering.

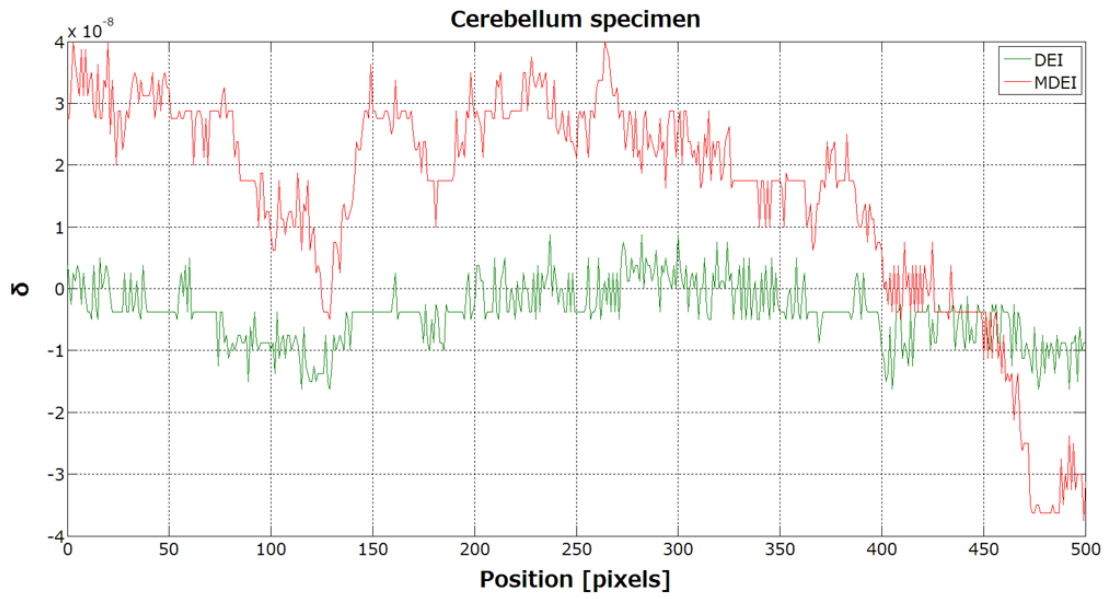
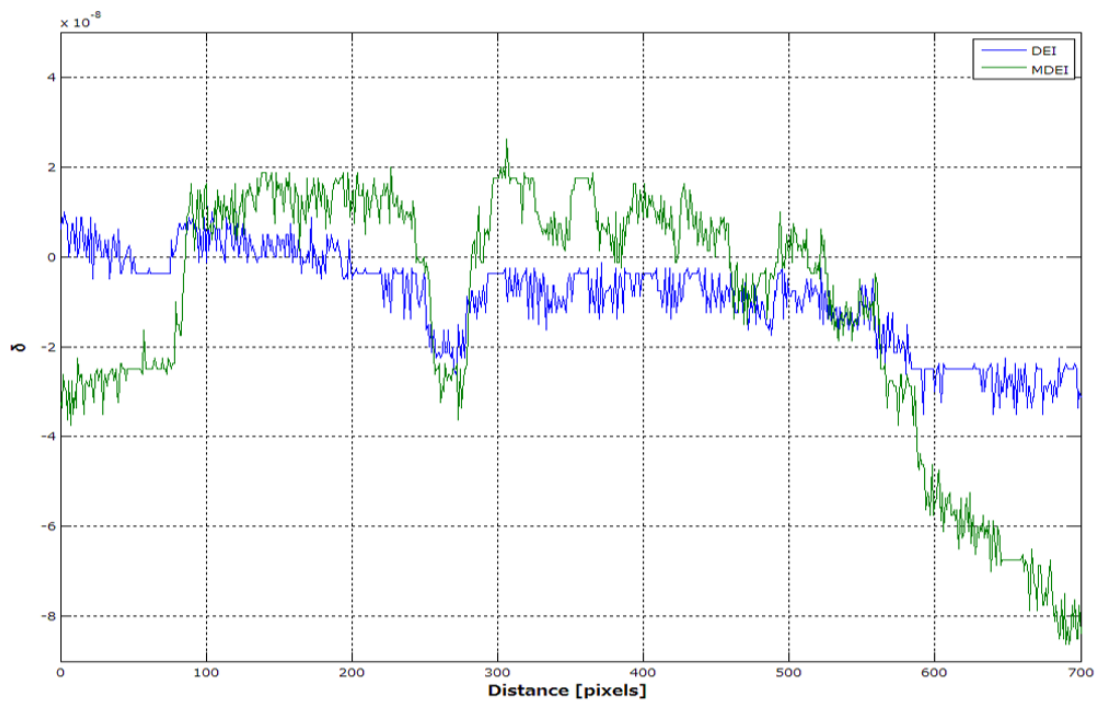


Fig. 5.3. Comparison of line profile of refraction index  $\delta$  between DEI-CT and MDEI-CT on DEI-CT (a, c) and MDEI-CT (b, d) of Fig. 5.2.



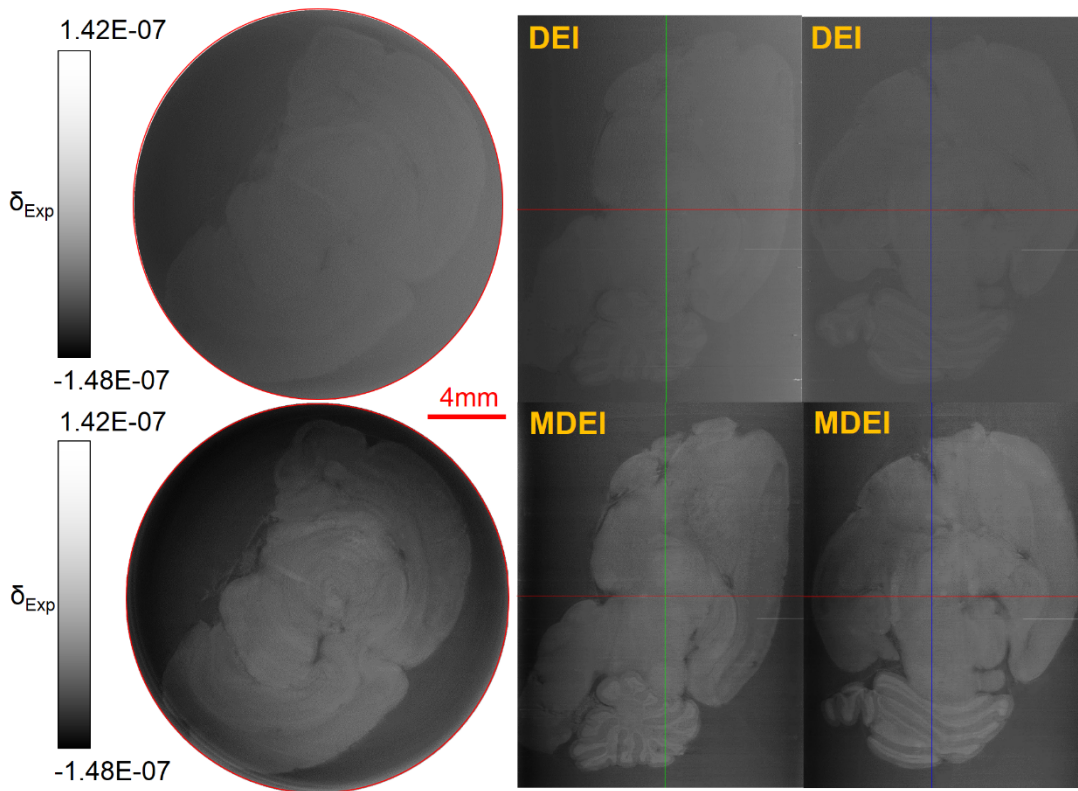


Fig. 5.4. Comparison of phase contrast CT images of the rat brain specimen between DEI-CT and MDEI-CT.

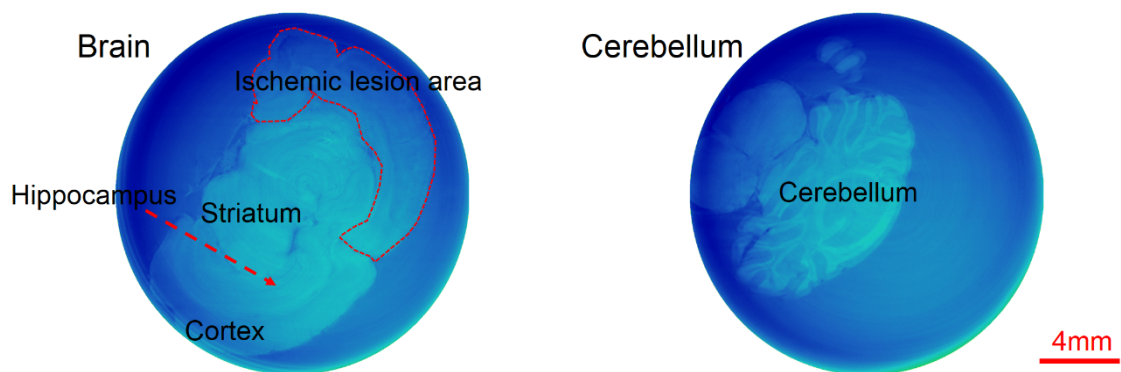


Fig. 5.5. Phase contrast CT images of the rat brain and cerebellum specimen obtained with MDEI.

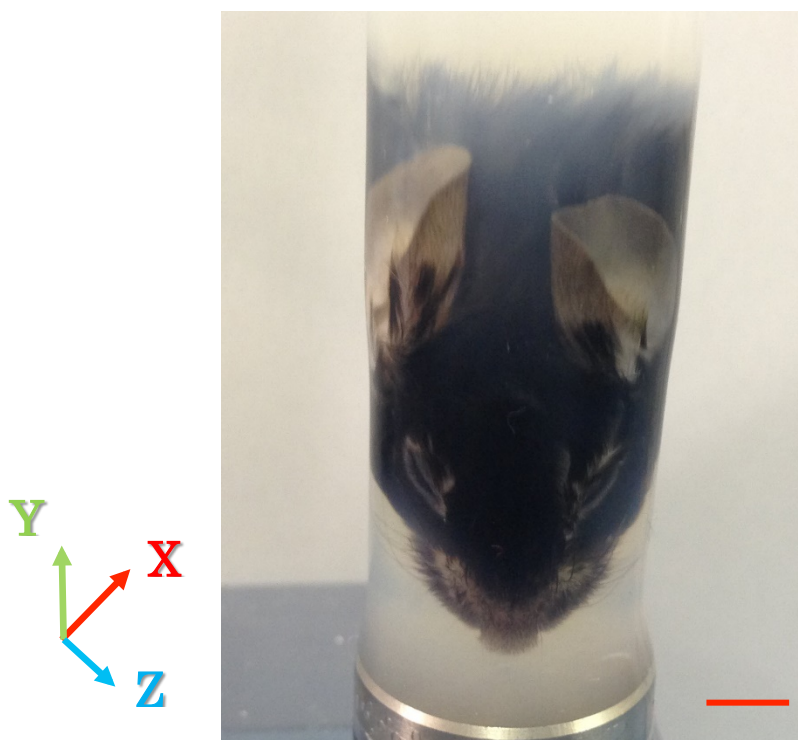


Fig. 5.6. Diagram of rat skull specimen. Bar = 5 mm.

Fig. 5.6 に示すラットの頭は、約 17.2 mm × 18.3 mm × 32.0 mm の大きさであり、アガロースゼリーで試験管内に固定され、外側にテフロンチューブ (直径 18 mm) を巻いて、試料全体を水槽 (長さ 110 mm × 高さ 100 mm × 厚さ 25 mm) 中に入れて撮像した。撮像条件は、Table 5.2 に示す。

Table 5.2. The experimental condition of CT for rat brain specimen.

	MDEI mode
X-ray energy	17.5 keV
Diffraction times	3 times
Miller indices	Si 440
Asymmetric angle	20.8 degree
Field of view	25 × 35 mm <sup>2</sup>
CCD binning	2 × 2
Exposure time	20 sec / frame
Projection	250 proj. / 180 deg.
Background	1 frame / 50 projection

Fig. 5.7 は、ラットの頭部の MDEI-CT 画像である。被写体を設置した軸を Y 軸として、Y 軸に沿って回転し、Z 軸は X 線の進行方向とした。左上は、XZ 面を表し、左下は XY 面で、右上は YZ 面を表し、右下は三次元ボリュームレンダリングされた画像を表す。それぞれの面の方向は、赤色、緑色と紫色の線で表される。左上の XZ 面から、頭蓋骨と皮膚、毛も観察することができる。

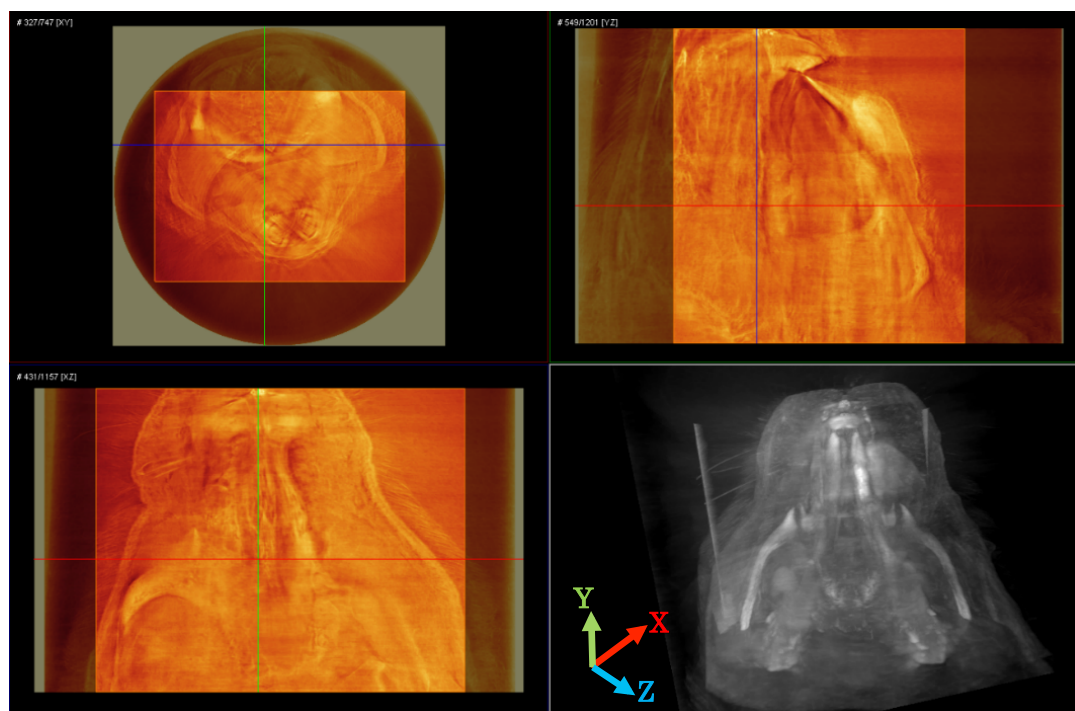


Fig. 5.7. MDEI-CT of rat skull in multi planar view and 3D volume rendering.

## 5.2. ヒトの脳組織の位相コントラスト CT

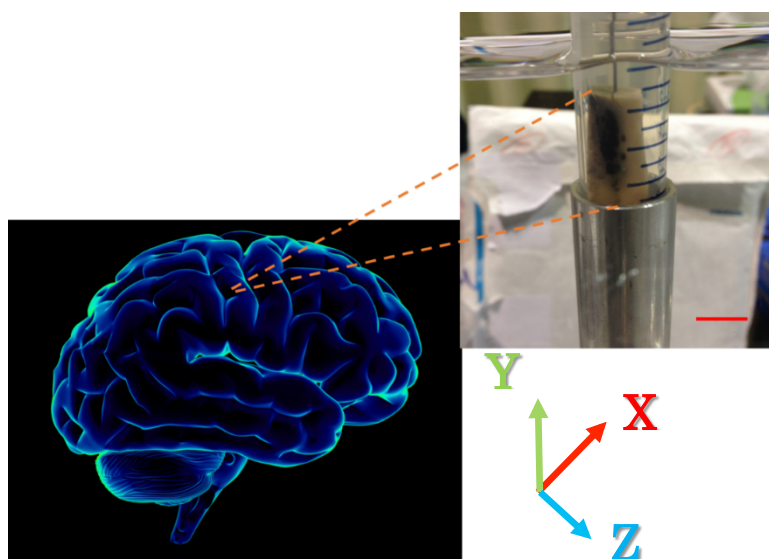


Fig. 5.8. Diagram of human brain specimen within the body. Bar = 10 mm. Sketch of human brain Excerpts from <http://mcb.berkeley.edu/courses/mcb61/>.

Fig. 5.8 に示すように、脳腫瘍は、約 11.4 mm × 6.4 mm × 25.0 mm の大きさで、濃度 5% のフォルマリンで保管され、アクリル製試験管に入れられ、撮像を行った。アクリルと空気間の屈折率の差が大きくなり、CT 画像再構成するときの誤差を減少させ、試料全体は、水槽中に入れたまま撮像した。そして、MDEI 撮像法で得られた位相コントラスト CT 画像を、従来の吸収コントラスト CT 画像と DEI 撮像法で撮像した位相コントラスト CT 画像と比較した。

Table 5.3 に脳組織の撮像条件を示す。

Table 5.3. The experimental condition of CT for human brain specimen.

	Absorption	DEI mode	MDEI mode
X-ray energy	17.5 keV	17.5 keV	17.5 keV
Diffraction times	-	1-time	3-times
Miller indices	-	Si 220 Si 440	Si 440
Asymmetric angle	20.8 degree	20.8 degree	20.8 degree
Field of view	25 × 35 mm <sup>2</sup>	25 × 35 mm <sup>2</sup>	25 × 35 mm <sup>2</sup>
CCD binning	2 × 2	2 × 2	2 × 2
Exposure time	20 arc sec / frame	20 arc sec / frame	20 arc sec / frame
Projection	360 proj. / 180 deg	360 proj. / 180 deg	360 proj. / 180 deg
Background	1 frame / 60 proj.	1 frame / 60 proj.	1 frame / 60 proj.

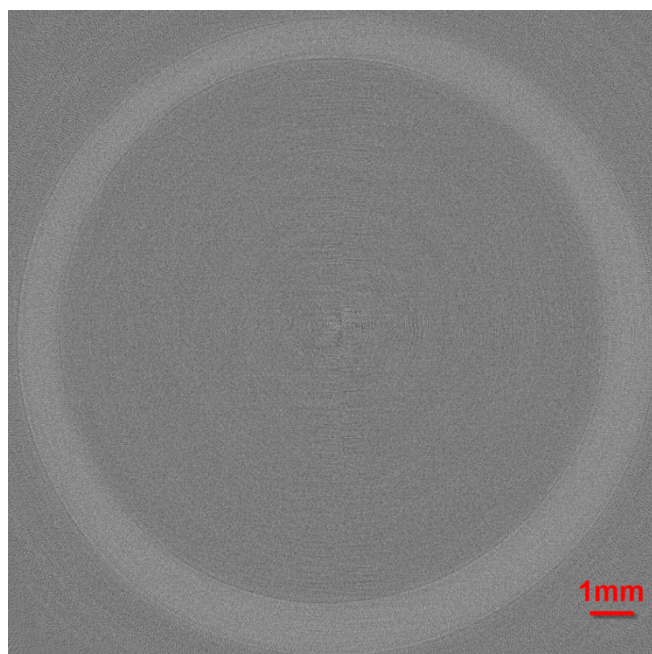


Fig. 5.9. Absorption contrast CT image of human brain specimen.

Fig. 5.9 に示す吸収コントラスト CT 画像は、X 線エネルギー 17.5 keV で撮像した。吸収コントラスト CT 画像では、脳腫瘍の吸収差により生成されたコントラストが得られていない、CT 画像による微細構造の描出は困難であった。

Fig. 5.10 は、DEI (Si 220)-CT 画像 (a)、DEI (Si 440)-CT 画像 (b) と MDEI-CT 画像 (c) を

示す。吸収コントラスト CT と同様に X 線エネルギー 17.5 keV で撮影した。吸収コントラスト CT 画像と位相コントラスト CT 画像の比較では、明らかに位相コントラスト CT 画像の方が、画像上のコントラストが格段に高く、内部の詳細な構造まで描写されていることがわかる。Si 220 結晶を用いた DEI-CT 画像 (a) に比べ、Si 440 結晶を用いた DEI-CT 画像 (b) と MDEI-CT 画像 (c) の方が画像上のノイズが少なく、脳腫瘍 (白い構造) が明瞭に描出されている。DEI-CT 画像 (b) に比べ、MDEI-CT 画像 (c) の方がより高いコントラストで撮像され、脳腫瘍の構造がより明瞭である。撮像時間は、DEI-CT と MDEI-CT とともに等しく露光時間で撮像した。

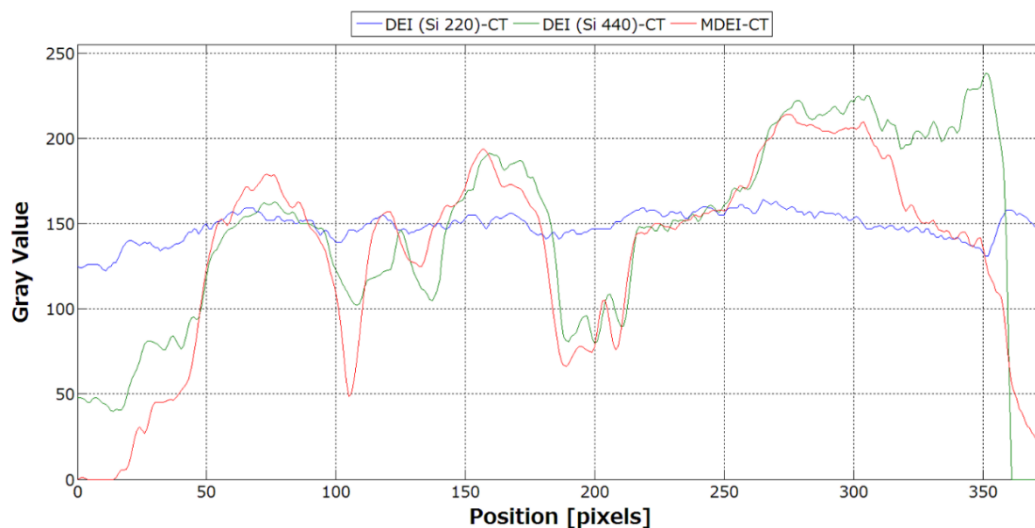
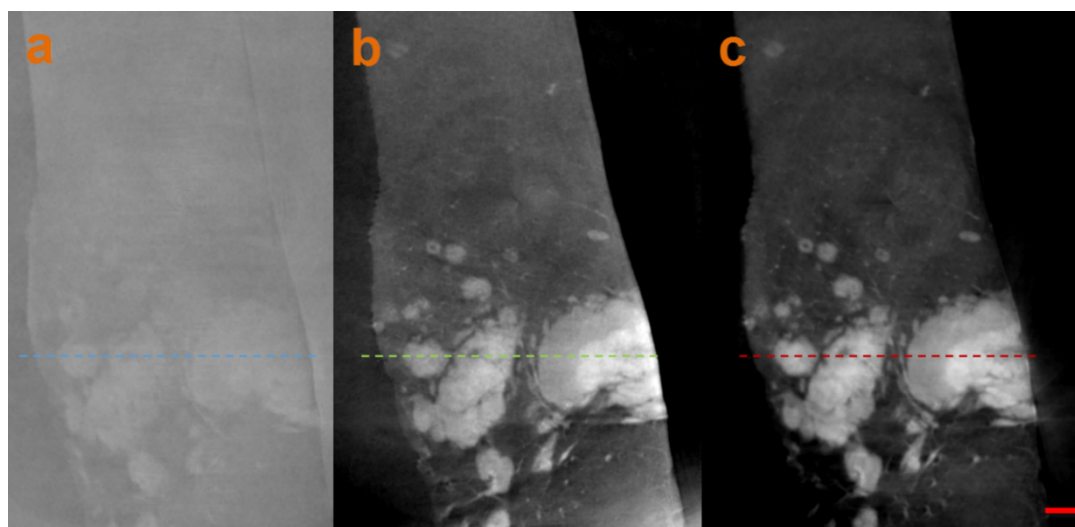


Fig. 5.10. X-ray phase contrast DEI (Si 220)-CT (a), DEI (Si 440)-CT (b) and MDEI-CT (c) images of human brain specimen and diagram of line profile of contrast from CT images. Bar = 1 mm.

Fig. 5.11 は、DEI (Si 440)-CT の三次元再構成画像を、3 方向からスライスした画像である。被写体を設置した軸を y 軸として y 軸に沿って被写体を回転し、X 線は Z 軸に沿って進行するとした。左上は、XZ 面を表し、Fig. 5.8 (b) と同じ面である。左下は XY 面で、右上は YZ 面を表し、右下は三次元ボリュームレンダリングされた画像を表す。それぞれの面の方向は、赤色、緑色と紫色の線で表示している。右下は三次元ボリュームレンダリング

された画像から、脳腫瘍が上から下に向かうに従って伸びている様子が確認できる。

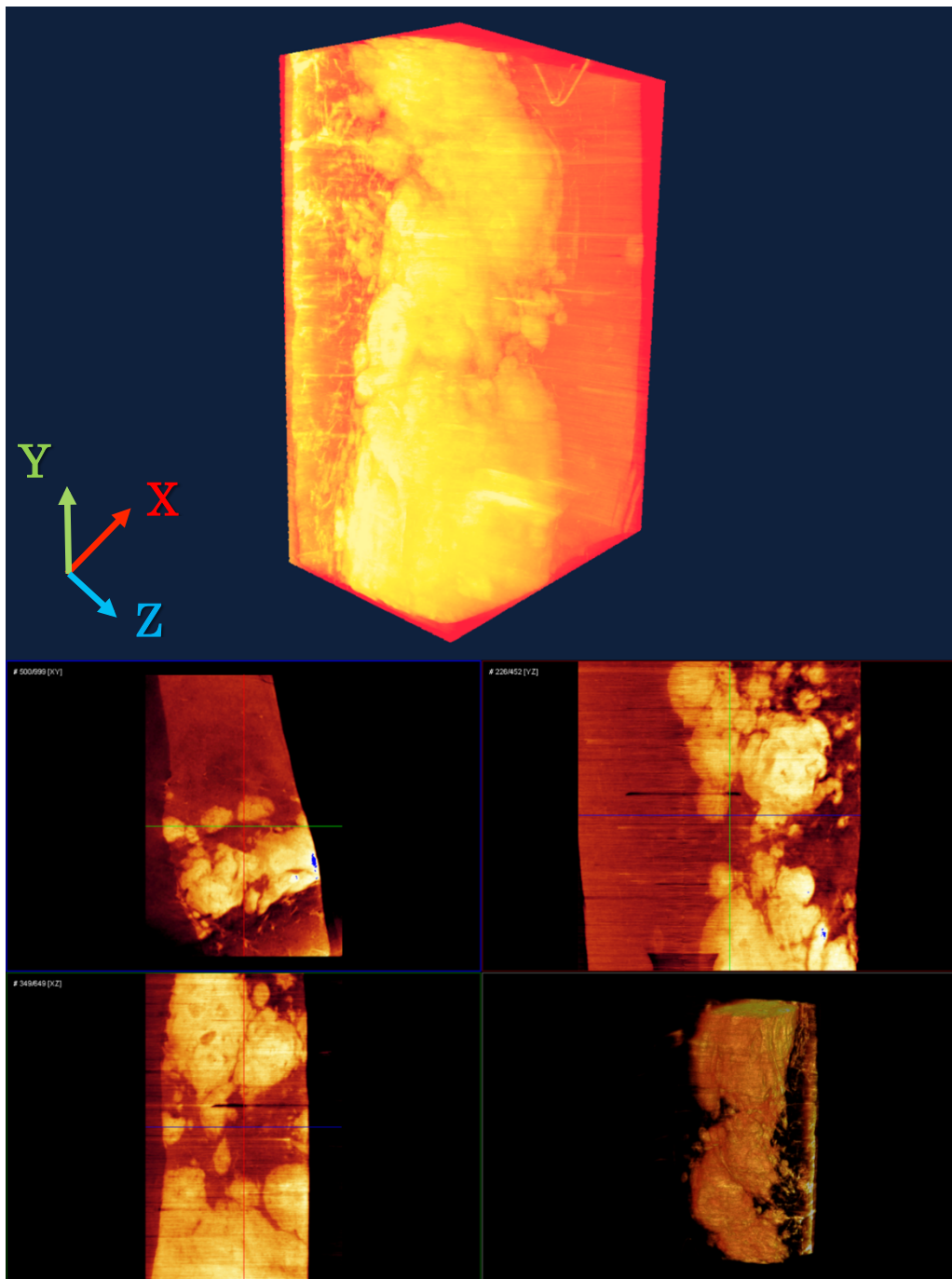


Fig. 5.11. DEI (Si 440)-CT 3D image of the human brain specimen with 3D volume rendering and multi planar view.

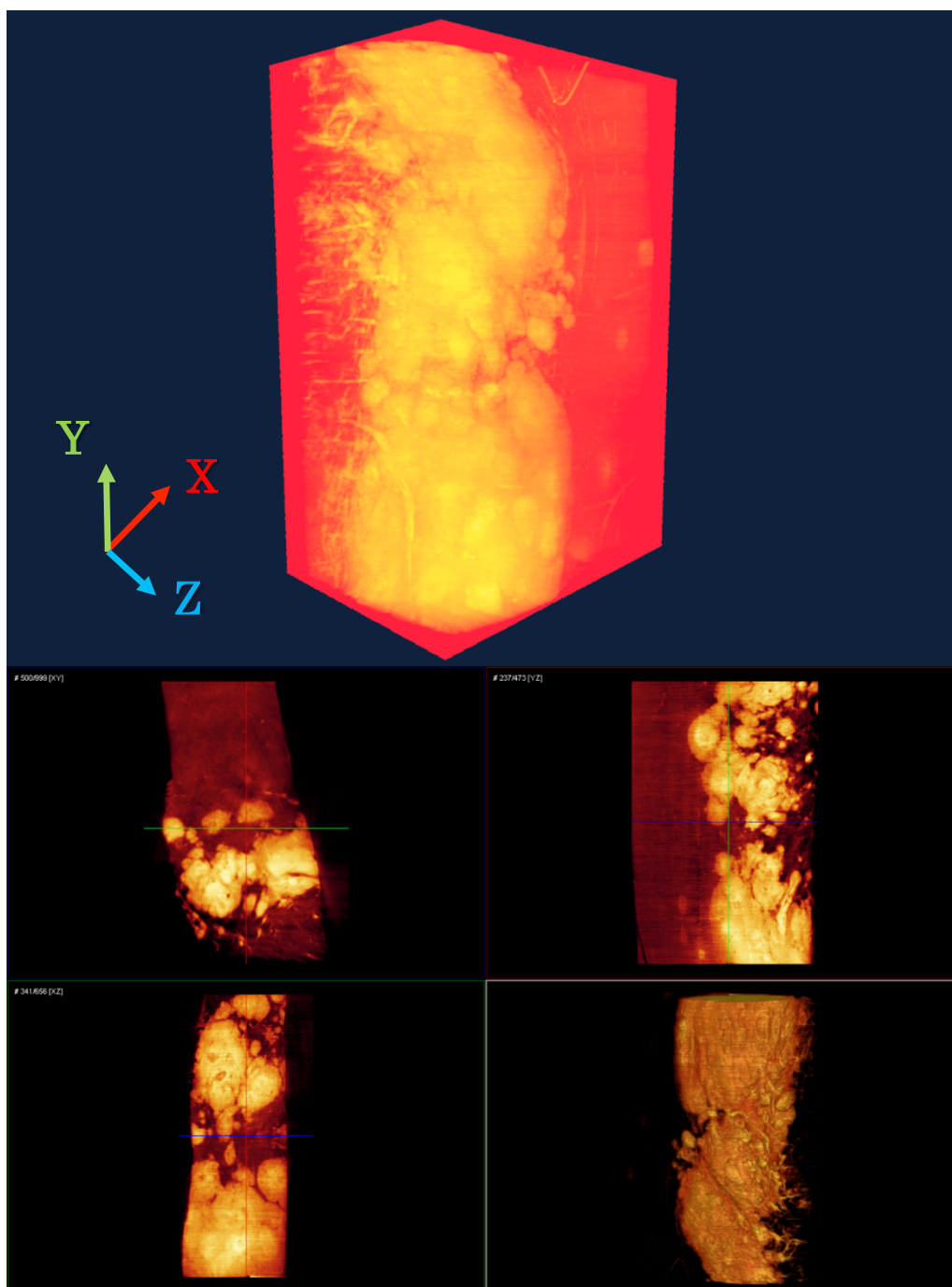


Fig. 5.12. MDEI (Si 440)-CT 3D image of the human brain specimen with 3D volume rendering and multi planar view.

Fig. 5.12 は、MDEI-CT の三次元再構成画像を、3 方向からスライスした画像である。被写体を設置した軸を Y 軸に沿って回転し、Z 軸は X 線の進行方向とした。左上は、XZ 面を表し、Fig. 5.8 (c) と同じ面である。左下は XY 面で、右上は YZ 面を表し、右下は三次元ボリュームレンダリングされた画像を表す。それぞれの面の方向は、赤色、緑色と紫色の線で表される。脳腫瘍が上下に従って伸びている様子は、Fig. 5.11 の DEI-CT に比べ、腫瘍の微細構造がよく鮮明に説明されている。

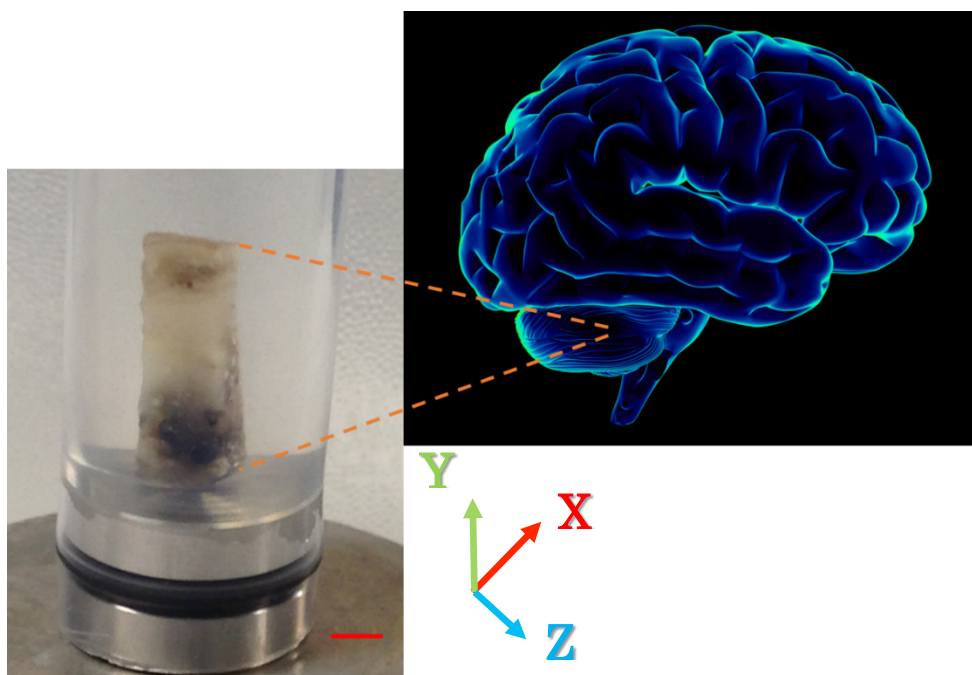


Fig. 5.13. Diagram of the human cerebellum specimen. Bar = 5 mm.

Fig. 5.13 に示すように、小脳組織は約  $9.2 \text{ mm} \times 9.3 \text{ mm} \times 21.4 \text{ mm}$  の大きさで、パラフィンで固定されている。小脳組織をアクリル製試験管に入れられ、水とほぼ屈折率が近いアガロースゼリーで固定し、外側にテフロンチューブ (直径  $18 \text{ mm}$ ) を巻いて、撮像を行う。空気とアクリルとの屈折差で起きる誤差を少なくするため、試料全体を水槽中に入れて撮像した。撮像条件は、Table 5.4 に示す。

Table 5.4. The experimental condition of CT for human cerebellum specimen.

	DEI mode	M-DEI mode
X-ray energy	17.5 keV	17.5 keV
Diffraction times	1-time	3-times
Miller indices	Si 440	Si 440
Asymmetric angle	20.8 degree	20.8 degree
Field of view	$25 \times 35 \text{ mm}^2$	$25 \times 35 \text{ mm}^2$
CCD binning	$2 \times 2$	$2 \times 2$
Exposure time	20 arc sec / frame	20 arc sec / frame
Projection	360 proj. / 180 deg.	360 proj. / 180 deg.
Background	1 frame / 60 projection	1 frame / 60 projection

DEI-CT と MDEI-CT の三次元再構成画像を、3 方向からスライスした画像をそれぞれ Fig. 5.14 と Fig. 5.15 に示す。被写体を設置した軸を y 軸に沿って回転し、Z 軸は X 線の進行方向とした。左上は、XZ 面を表し、左下は XY 面で、右上は YZ 面を表し、右下は三次元ボリュームレンダリングされた画像を表す。それぞれの面の方向は、赤色、緑色と紫色



の線で表される。

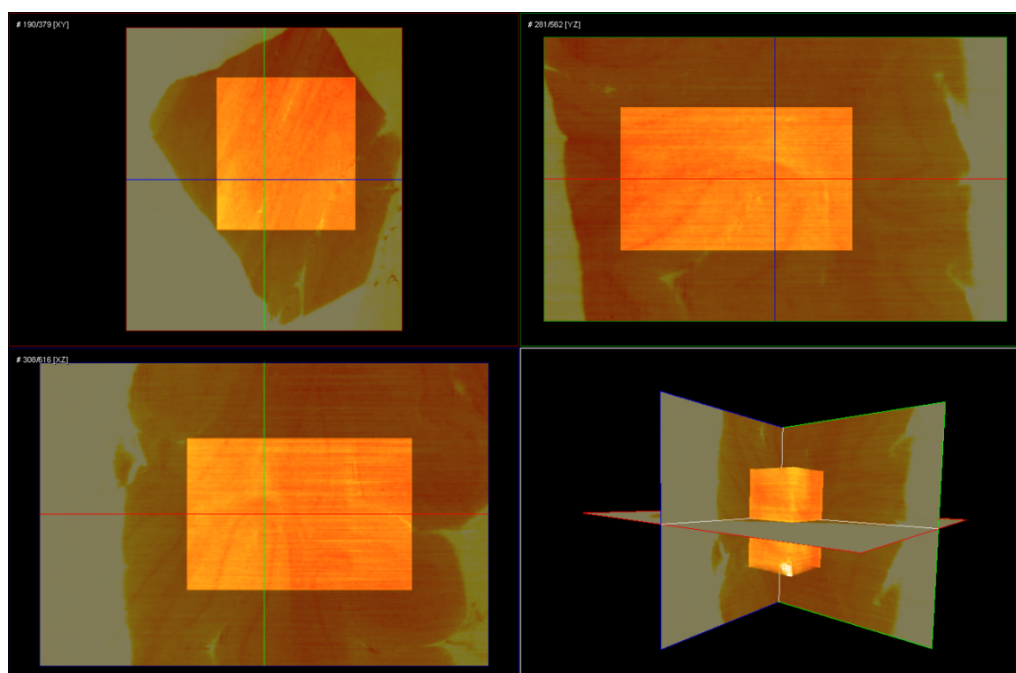


Fig. 5.14. DEI-CT 3D image of the human cerebellum specimen with multi planar view and 3D volume rendering.

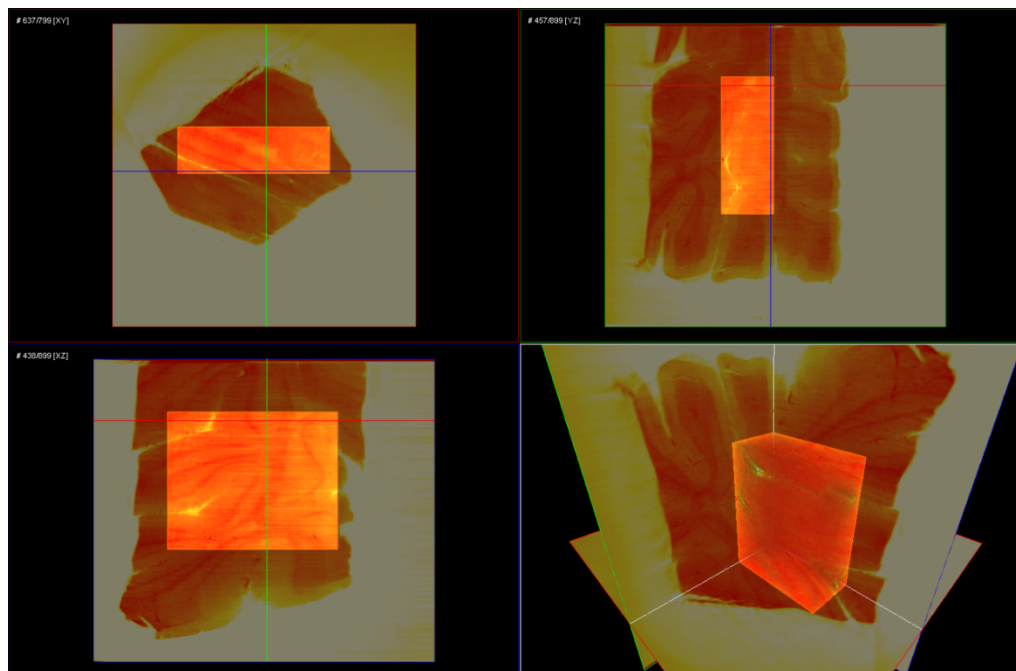


Fig. 5.15. MDEI-CT 3D image of the human cerebellum specimen with multi planar view and 3D volume rendering.

病理標本画像と DEI-CT 画像と MDEI-CT 画像を並べたもの Fig. 5.16 に示す。病理標本画像は、DEI-CT 画像 (XY 面) 及び MDEI-CT 画像 (XY 面) に近いスライス面を表している。

また、Fig. 5.17 に DEI-CT 画像と MDEI-CT 画像でのそれぞれの緑線と赤線の XZ 面の画像を示す。

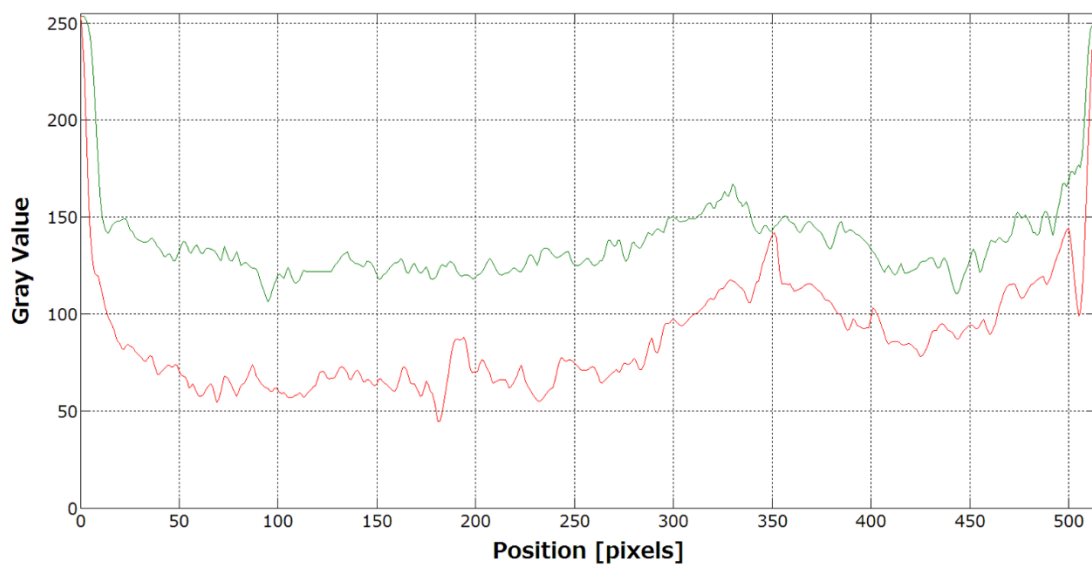
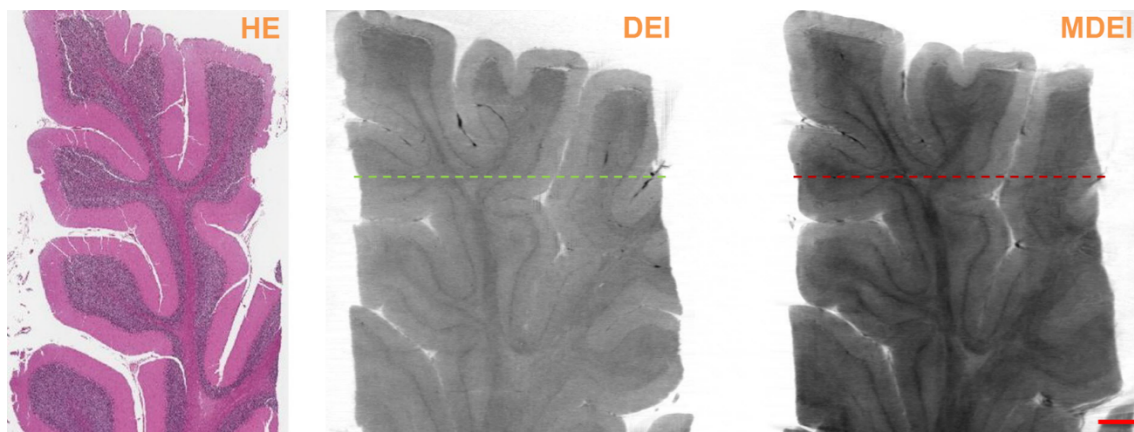


Fig. 5.16. HE, DEI-CT and MDEI-CT images of the human cerebellum specimen and diagram of line profile of contrast from CT images. Bar = 1 mm.

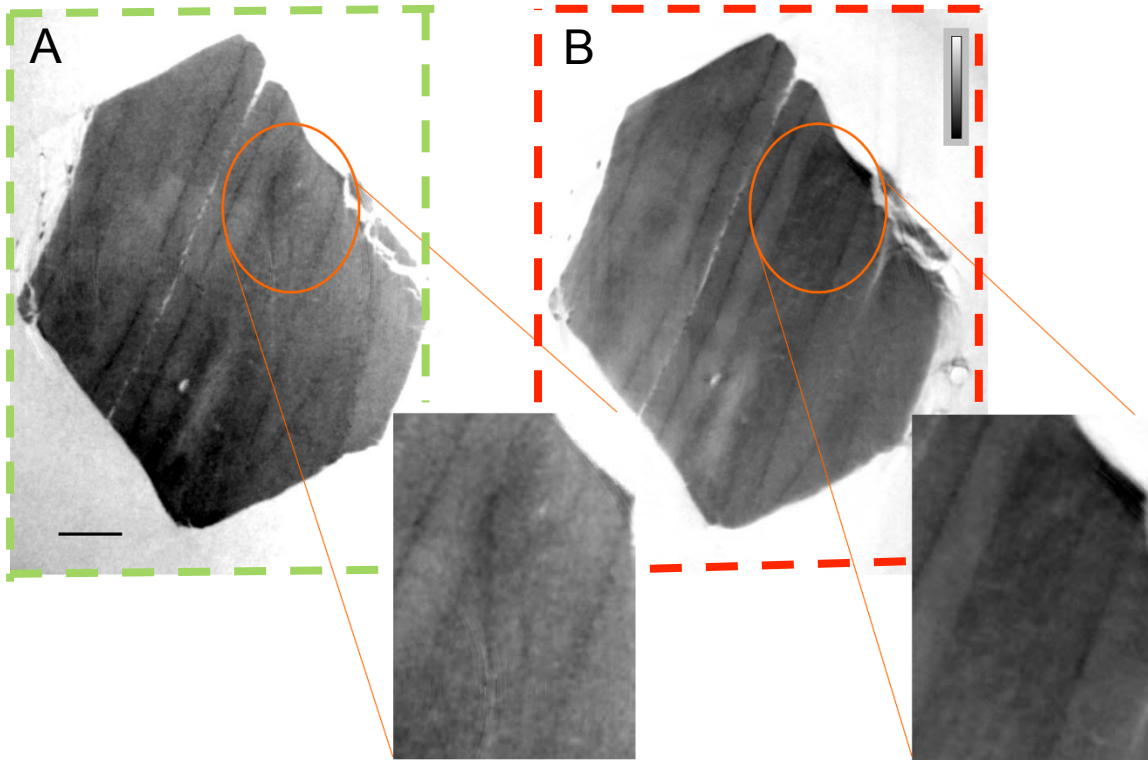


Fig. 5.17. Comparison of the human cerebellum specimen between DEI-CT (A) and MDEI-CT (B). Bar = 1mm.

### 5.3. 小括

本章では、ラットの脳梗塞と脳出血を起こした脳組織及びヒトの脳組織、小脳組織及びを対象として DEI-CT と MDEI-CT により得られた画像に関する比較的な検討を行った。X線エネルギー17.5 keV で、脳組織は X 線吸収が少なく、コントラストが低下し、画像分析が困難であった。位相コントラストに基づく CT 法により、画像上のコントラストを格段に向上できることが確認された。位相コントラスト撮像法の DEI 撮像法と MDEI 撮像法における比較によって、位相コントラスト測定用標準試料を用いて評価した結果と一致する。DEI 撮像法より、MDEI 撮像法で得られた画像のコントラストが高く、構造が明らかになっている。

小動物試料のラットの脳組織の CT 画像から、DEI 撮像法より MDEI 撮像法を用いて撮像することでより高いコントラストが得られる。形態学的な評価に必要な高 CNR、高空間分解能な CT 画像を、MDEI 撮像法によって提供できる可能性を示すことができた。頭蓋骨が付いた脳組織では、MDEI 撮像法は骨と軟部組織を同時に撮像できる広い屈折角度のダイナミックレンジを持つことが分かった。

ヒトの脳、小脳などの軟部組織について、DEI 撮像法での CNR の限界により、CT 画像上に反映されたコントラストが不十分であり、軟部組織の構造の識別に影響を与えた。それに対して、MDEI 撮像法は、軟部組織のコントラストを十分に描出することができ、精細な構造の識別が可能となった。すなわち、MDEI 撮像法では、軟部組織の高分解能で形態を描くことが可能である。

病理医から標本画像と構造はよく一致しており、小脳の三層構造等が確認できていて、MDEI-CT 画像の方が DEI-CT 画像より高いコントラストを持ち、必要とする情報を識別しやすくなるとの見解を得た。

## 6. 総括

本研究では、脳梗塞と脳出血のメカニズムの解明に貢献できる新しい X 線位相コントラスト撮像法——MDEI 撮像法の開発及び X 線位相コントラスト撮像法の特性を定量的に評価するための位相コントラスト測定用標準試料の開発を行った。

KEK-PF BL-14C において、シミュレーションの計算に対応する最適な MDEI 撮像システムを開発・構築した。

X 線位相コントラスト測定用標準試料を用いて、MDEI 撮像法と DEI 撮像法のコントラスト分解能と空間分解能などの特性に関する定量的な評価と比較を行った。X 線位相コントラスト測定用標準試料を用いた比較検討の結果を踏まえ、ラットとヒトの脳組織の位相コントラスト CT 画像における MDEI 撮像法と DEI 撮像法を比較し、MDEI 撮像法の有用性を実証した。

MDEI 撮像法を用いて、様々な生体試料と産業材料について、定量的に評価を行い、高コントラスト・高空間分解能で可視化するシステムを確立した。

### ● MDEI 撮像法の開発

X 線位相コントラスト撮像法の結晶アナライザーを用いた X 線撮像法では、軟部組織で構成される脳組織のような被写体に対して、画像上に反映されたコントラストは不十分であった。結晶アナライザーを用いた撮像法の代表的な方法として、DEI 撮像法では、被写体内部構造間の電子密度差で屈折された X 線の角度を高精度で分析できない。すなわち、屈折された X 線からの位相変化を十分に画像上のコントラストに反映してはいない。コントラスト分解能が不十分である問題を克服するために、結晶アナライザーの屈折角度分解能を改善することによって、X 線画像におけるコントラスト分解能を向上させる方法を考案した。

KEK-PF BL-14C の実験条件に合わせ、シミュレーションを通じて、最適な結晶光学素子を導入し、高コントラスト・高空間分解能で脳梗塞と脳出血を起こした脳組織を観察する新しい撮像法——MDEI 撮像法を開発した。シミュレーションの結果から、結晶光学素子を設計・製作し、撮像システムを構築した。X 線多重回折方法を DEI 撮像法に導入した MDEI 撮像法は、結晶アナライザーの屈折角度分解能を向上させ、被写体によって微小に屈折された X 線の位相情報を取得することによって、同等な実験条件において、DEI 撮像法よりも、コントラスト分解能を格段に向上させることができることを実証した。

本研究で導入したチャンネルカット型結晶アナライザーを用いた MDEI 撮像法では、DEI 撮像法より更なる高いコントラスト分解能が取得できるとともに、MDEI モードと DEI モードを同時に撮像できることが、本研究で開発した撮像システムの独創的な点である。被写体の種類と観察する内容によって、撮像モードを切り替え、円滑に撮像できると考えられる。

### ● X 線位相コントラスト測定用標準試料の開発

X 線位相コントラスト撮像法の特性を評価を行うことができる標準試料とはまだ開発されていない。MDEI 撮像法が持つ高いコントラスト分解を実証するため、X 線位相コントラスト撮像法の特性を定量的に評価するため、位相コントラスト測定用標準試料を開発した。

X 線吸収が少ない高分子材料のアガロースとゼラチンで、標準試料を構成、製作し、MDEI 撮像法と DEI 撮像法の特性について、定量的に測定、評価した。DEI 撮像法に比べ、MDEI 撮像法は高コントラスト分解能を持つことを実証できた。実験結果とシミュレーション結果はほぼ一致しており、X 線位相コントラスト測定用標準試料の有用性を実証できた。

また、シミュレーション結果と同じく、結晶アナライザーでの回折回数が増えるほど、結晶アナライザーで分解できる被写体内部構造間の電子密度差は微小になるが、入射 X 線が結晶内部に侵入する距離による画像上のボケは、空間分解能を低下させることになる。そのため、微小な電子密度差により生成されたコントラストに影響がでることも定量的に確認した。

- 応用研究の一例

まず、MDEI 撮像法を用いて、高血圧ラット、低血圧ラット、リュウマチラット、疾患の進行状況に対応した糖尿病ラット、脳腫瘍ラットなどの様々な疾患を持つラットの脳組織の観察を行い、脳梗塞と脳出血のメカニズムの解明、他の疾患との関連を明らかにする研究に貢献したい。

次に、高分子材料で構成されたタイヤの物理的損傷状態：エスカレーターハンドレールのゴム材質と金属同時に観測し、ゴムの密度変化による物理的な損傷を観察、コンクリートや木材などの建築材料の物理的損傷状態：外部因子の影響による建築材料の構造変化、密度変化などを MDEI 撮像法で可視化し、材質に対する外的因子の影響の関係を明らかにするような研究で貢献できると期待される。

また、リチウムイオン電池の内部の電解物質が充電・放電に伴う電子密度変化及び、リチウム金属の厚さ変化を可視化し、電池の老化、新たな電解物質の開発などの研究にも貢献できると期待される。

## 謝 辞

本研究を進めるにあたり、研究の機会を与えていただいた、総合研究大学院大学高エネルギー加速器科学研究科・高エネルギー加速器研究機構物質構造研究所 准教授 兵藤一行先生からは、研究全般に関して終始多大なるご指導および適切なお助言とご支援をいただきました。ここに深く感謝の意を表します。

総合研究大学院大学高エネルギー加速器科学研究科・高エネルギー加速器研究機構物質構造研究所 教授 山本樹先生、准教授 小野寛太先生からは、研究推進に関して有益なお助言をいただきました。ここに深く感謝の意を表します。

東京理科大学 教授 安藤正海先生には、X線光学、X線撮像法の研究に携わる機会を与えていただき、さまざまな技術をご教示してくださいました。ここに深く感謝の意を表します。

山形大学 教授 湯浅哲也先生、群馬大学 助教 砂口尚暉先生、東芝メディカル株式会社 霍慶凱博士には、X線CTの再構成に関する知識、及び再構成ソフトの作成にご教示していただきました。ここに深く感謝の意を表します。

名古屋医療センター 医師 (病理学) 市原周先生、米国マサチューセッツ総合病院 医師 (放射線医学) **Rajiv Gupta** 先生、中国上海交通大学 教授 王永亭先生には、DEI、MDEI撮影実験に、脳組織や他の生体試料の提供と得られた画像の評価をしていただいたことを深く感謝いたします。

高エネルギー加速器研究機構物質構造研究所 特別教授 張小威先生、准教授 平野馨一先生と助教 杉山弘先生には、Si結晶の設計・制作、及び実験全般にご助言をいただくともに、研究以外のこともお世話していただきました。ここに深く感謝の意を表します。

高エネルギー加速器研究機構工作センター 技師 小林良治氏と工藤信氏には、位相コントラスト標準試料のアクリルの製作、結晶ホルダーの製作などにおいて多大なるご協力をして頂きました。ここに深く感謝しています。

また、この研究を進めるにあたりご指導、ご協力を頂いた多くの方々に、心からの感謝と御礼を申し上げます。

本研究は、放射光共同利用実験課題 (2010PF-02、2011PF-14、2011PF-19、2012PF-01、2012G695、2013PF-06、2013PF-13、2013PF-25) により、KEK-PF BL-14C で実験を行いました。

なお、本研究で使用された脳組織試料は、アメリカマサチューセッツ総合病院、中国上海交通大学、名古屋医療センターなどの倫理委員会の許可を得て研究を行いました。

本研究は、2012年総合研究大学院大学学長賞奨励金の補助を得て行われました。

## 参考文献

- [1] W. C. Röntgen, "On a new kind of rays", *Nature*, **53**, 274. (1896).
- [2] T. J. Davis, D. Gao, T. E. Gureyev, A. W. Stevenson, and S. W. Wilkins, "Phase-contrast imaging of weakly absorbing materials using hard X-rays", *Nature*, **373**, 595, (1995).
- [3] 百生敦, "X線位相イメージングの現状と将来", *Med. Imag. Tech.*, **16**, 313, (1998).
- [4] U. Bonse, M. Hart, "An X ray interferometer", *Appl. Phys. Lett.*, **6**, 155, (1965).
- [5] A. Momose, T. Takeda, Y. Itai and K. Hirano, "Phase-contrast X-ray computed tomography for observing biological soft tissues", *Nature Med.*, **2**, 473, (1996).
- [6] A. Momose, A. Yoneyama, K. Hirano, "Operation of tow-crystal X-ray interferometer at the Photon Factory", *J. Synchrotron Rad.*, **4**, 311, (1997).
- [7] C. David, B. NÖhammer, H. H. Solak, and E. Ziegler, "Differential x-ray phase contrast imaging using a shearing interferometer", *Appl. Phys. Lett.*, **81**, 3287, (2002).
- [8] A. Momose, "Demonstration of X-Ray Talbot Interferometry", *Jpn. J. Appl. Phys.*, **42**, L866, (2003).
- [9] T. Weitkamp, A. Diaz, C. David, F. Pfeiffer, M. Stampanoni, P. Cloetens and E. Ziegler, "X-ray phase imaging with a grating interferometer", *Opt. Express*, **13**, 6296, (2005).
- [10] F. Pfeiffer, T. Weitkamp, O. Bunk and C. David, "Phase retrieval and differential phase-contrast imaging with low-brilliance X-ray sources", *Nature phys.*, **2**, 258, (2006).
- [11] E. Förster, K. Goetz and P. Zaumseil, "Double crystal diffractometry for the characterization of targets for laser fusion experiments", *Kristall und Technik*, **15** (8), 937, (1980).
- [12] D. Chapman, W. Thomlinson, R. E. Johnston, D. Washburn, E. Pisano, N. Gmür, Z. Zhong, R. Menk, F. Arfelli, and D. Sayers, "Diffraction enhanced x-ray imaging", *Phys. Med. Biol.*, **42**, 2015, (1997).
- [13] D. Chapman, W. Thomlinson, F. Arfelli, N. Gmür, Z. Zhong, R. Menk, R. E. Johnson, D. Washburn, E. Pisano and D. Sayers, "Mammography imaging studies using a Laue crystal analyzer", *Rev. Sci. Instrum.*, **67**, 3360, (1996).
- [14] M. Ando and S. Hosoya, "An attempt at x-ray phase-contrast microscopy," in *Proc. 6th Intern. Conf. On Xray Optics and Microanalysis*, G. Shinoda, K. Kohra and T. Ichinokawa Eds. (Univ. of Tokyo Press, Tokyo), **63**, (1972).
- [15] M. Ando, H. Sugiyama, A. Maksimenko, W. Pattanasiriwisawa, K. Hyodo and X. Zhang, "A new optics for dark-field imaging in X-ray region Owl", *Jpn. J. Appl. Phys.*, **40**, L84, (2001).
- [16] A. Snigirev, I. Snigireva, V. Kohn, S. Kuznetsov and I. Schelokov, "On the possibilities of x - ray phase contrast microimaging by coherent high-energy synchrotron radiation", *Rev. Sci. Instrum.*, **66**, 5486, (1995).
- [17] RH. Menk, "High resolution Imaging based on X-ray Holography", [mariecurie.org](http://mariecurie.org), (1996).
- [18] A. Dilmanian, Z. Zhong, B. Ren, Y. Wu, D. Chapman, I. Orion and W. Thomlinson, "Computed tomography of x-ray index of refraction using the diffraction enhanced imaging method", *Phys. Med. Biol.*, **45**, 933, (2000).
- [19] A. Bravin, "Exploiting the x-ray refraction contrast with an analyser, the state of the art", *J. Phys. D, Appl. Phys.*, **36**, A24, (2003).
- [20] M. Wernick, O. Wirjadi, D. Chapman, Z. Zhong, N. Galatsanos, Y. Yang, J. Brankov, O. Oltulu, M. Anastasio and C. Muehleman, "Multiple-image radiography", *Phys. Med. Biol.*, **48** 3875, (2003)
- [21] E. Pagot, P. Cloetens, S. Fiedler, A. Bravin, P. Coan, J. Baruchel, J. Hartwig and W. Thomlinson, "A method to extract quantitative information in analyzer-based x-ray



- phase contrast imaging", *Appl. Phys. Lett.*, **82**, 3421, (2003).
- [22] L. Rigon, F. Arfelli and RH. Menk, "Three-image diffraction enhanced imaging algorithm to extract absorption, refraction, and ultrasmall-angle scattering", *Appl. Phys. Lett.*, **90**, 114102, (2007).
- [23] C. Chou, M. Anastasio, J. Brankov, M. Wernick, E. Brey, D. Connor and Z. Zhong, "An extended diffraction-enhanced imaging method for implementing multiple-image radiography", *Phys. Med. Biol.*, **52**, 1923, (2007).
- [24] L. Rigon, A. Astolfo, F. Arfelli and RH. Menk, "Generalized diffraction enhanced imaging application to tomography", *Eur. J. Radiol.*, **68S**, S3, (2008).
- [25] A. Yoneyama, S. Yamada and T. Takeda, "Fine biomedical imaging using X-Ray phase-sensitive technique", *Advanced Biomedical Engineering*, 107, (2011).
- [26] U. Bonse and M. Hart, "Tailless x-ray single-crystal reflection curvers obtained by multiple reflection", *Appl. Phys. Lett.*, **7**, 238-240, (1965).
- [27] B. Cullity, "Elements of X-ray diffraction", Addison-Wesley Publishing Company Inc., (1956).
- [28] A. H. Compton and S. K. Allison, "X-rays in theory and experiment", D. van Nostrand Company, Inc., second edition, (1935).
- [29] A. Guinier, "X-Ray Diffraction In Crystals, Imperfect Crystals, and Amorphous Bodies", Dover Publications, Inc., (1994).
- [30] M. Thompson, M. Baker, A. Christie, J. Tyson, "Auger Electron Spectroscopy", Wiley, **79**, 6, (1985).
- [31] C. Lerory and P. Rancoita, "Principles of radiation interaction in matter and detection", World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., (2004).
- [32] Leif Gerward, "X-ray attenuation coefficients," current state of knowledge and availability", *Radiation Physics and Chemistry*, **41**, 783, (1993).
- [33] J. DeMarco and P. Suortti, "Effect of scattering on the attenuation of x rays", *Phys. Rev. B*, **4**, 1028, (1971).
- [34] R. James, "The Optical Principles of Diffraction of X-Rays", G. Bell and Sons Ltd., (1958).
- [35] T. Davis, "A unified treatment of small-angle X-ray scattering, X-ray refraction and absorption using the Rytov approximation", *Acta Cryst.*, **A50**, 686, (1994).
- [36] M. Teague, "Deterministic phase retrieval: a Green's function solution", *J. Opt. Soc. Am.*, **73**, 1434, (1983).
- [37] E. Rubenstein, R. Hofstadter, H. Zeman, A. Thompson, J. Otis, G. Brown, J. Giacomini, H. Gordon, R. Kernoff, D. Harrison et al, "Transvenous coronary angiography in humans using synchrotron radiation", *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **83**, 9724, (1986).
- [38] N. Gmur, "New laue monochromator used for angiography at the NSLS", *Synchrotron Radiation News*, **6**(2), 20, (1993).
- [39] Y. Takahashi, N. Zettsu, Y. Nishino, R. Tsutsumi, E. Matsubara, T. Ishikawa and K. Yamauchi, "Three-Dimensional Electron Density Mapping of Shape-Controlled Nanoparticle by Focused Hard X-ray Diffraction Microscopy", *Nano Letters*, (2010).
- [40] K. Nugent, "X-ray noninterferometric phase imaging: a unified picture", *J. Opt. Soc. Am.*, **A24**, 536, (2007).
- [41] T. Gureyev, S. Mayo, D. Myers, Y. Nesterets, D. Paganin, A. Pogany, A. Stevenson and S. Wilkins, "Refracting Rontgen's rays," propagation-based x-ray phase contrast for biomedical imaging", *J. Appl. Phys.*, **105**, 102005, (2009).
- [42] D. Paganin, "Simultaneous phase and amplitude extraction from a single defocused image of a homogeneous object", *J. Microsc. Oxford*, **206**, 33, (2002).
- [43] N. Yagi, Y. Suzuki, K. Umetani, Y. Kohmura, K. Yamasaki, "Refraction-enhanced x-ray imaging of mouse lung using synchrotron radiation source", *Med. Phys.*, **26**, 2190, (1999).
- [44] X. Wu and H. Liu, "X-ray cone-beam phase tomography formulas based on phase-attenuation duality", *Opt. Express*, **13**, 6000, (2005).

- [45] X. Wu X and A. Yan, "Phase retrieval from one single phase contrast x-ray image", *Opt. Express*, **17**, 11187, (2009).
- [46] R. Hofmann, J. Moosmann and T. Baumbach, "Criticality in single-distance phase retrieval", *Opt. Express*, **19**, 25881, (2011).
- [47] S. Mayo, A. Stevenson and S. Wilkins, "In-Line Phase-Contrast X-ray Imaging and Tomography for Materials Science", *Materials*, **5**, 937, (2012).
- [48] V. Gerasimov, V. Korneev, G. Kulipanov, A. Manushkin, N. Mezentsev, V. Pindyurin, P. Sergienko, V. Somenkov, M. Sheromov, S. Shilstein, A. Vazina, "Search for biological objects by refraction radiography using synchrotron radiat", *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A*, **405**, 525, (1998).
- [49] A. Maksimenko, T. Yuasa, A. Ando, E. Hashimoto, "Refraction-based tomosynthesis Proof of the concept", *Appl. Phys. Lett.*, **91**, 234108, (2007).
- [50] A. Bravin, "Exploiting the x-ray refraction contrast with an analyser," the state of the art", *J. Phys. D," Appl. Phys.*, **36**, A24, (2003).
- [51] M. Kiss, D. Sayers, Z. Zhong, C. Parham and E. Pisano, "Improved image contrast of calcifications in breast tissue specimens using diffraction-enhanced imaging", *Phys. Med. Biol.*, **49**, 3427, (2004).
- [52] Y. Nesterets, T. Gureyev, D. Paganin, K. Pavlov and S. Wilkins, "Quantitative diffraction-enhanced x-ray imaging of weak objects", *J. Phys. D," Appl. Phys.*, **37**, 1262, (2004).
- [53] M. Kiss, D. Sayers, Z. Zhong, C. Parham and E. Pisano, "Improved image contrast of calcifications in breast tissue specimens using diffraction-enhanced imaging", *Phys. Med. Biol.*, **49**, 3427, (2004).
- [54] D. Briedis, K. Siu, D. Paganin, K. Pavlov and R. Lewis, "Analyser-based mammography using single-image reconstruction", *Phys. Med. Biol.*, **50**, 3599, (2005).
- [55] L. Faulconer, C. Parham, D. Connor, Z. Zhong, E. Kim, D. Zeng, C. Livasy, E. Cole, C. Kuzmiak, D. Marcia, M. Koomen, D. Pavic, E. Pisano, "Radiologist Evaluation of an X-ray Tube-Based Diffraction-Enhanced Imaging Prototype Using Full-Thickness Breast Specimens", *Acad Radiol*, **16**, 1329, (2009).
- [56] N. Sunaguchi, T. Yuasa, Q. Huo, S. Ichihara and M. Ando, "X-ray refraction-contrast computed tomography images using dark-field imaging optics", *Appl. Phys. Lett.*, **97**, 153701, (2010).
- [57] M. Ando, A. Maksimenko, T. Yuasa et al, "D and 3D Visualization of Ductal Carcinoma in situ (DCIS) using X-Ray Refraction Contrast", *Bioimages*, **14**, 1, (2006).
- [58] M. Ando, H. Bando, T. Endo, S. Ichihara, E. Hashimoto, K. Hyodoe, T. Kunisada, G. Li, A. Maksimenko, K. Mori, D. Shimao, H. Sugiyama, T. Yuasa, and E. Ueno, "Refraction-based 2D, 2.5D and 3D medical imaging, Stepping forward to a clinical trial", *Eur. J. Radiol.*, **68S**, S32, (2008).
- [59] S. Ichihara, M. Ando, E. Hashimoto et al, "3-D Reconstruction of High-Grade Ductal Carcinoma In Situ of the Breast with Casting Type Calcifications using Refraction-Based X-Ray CT", *Virchows Archiv*, **452**, 41, (2008).
- [60] D. Shimao, T. Kunisada, H. Sugiyama, and M. Ando, "Shift-and-add tomosynthesis of a finger joint by X-ray dark-field imaging," Difference due to tomographic angle", *Eur. J. Radiol.*, **68S**, S27, (2008).
- [61] M. Ando, N. Sunaguchi, Y. Wu, S. Do, Y. Sung, A. Louissaint, T. Yuasa, S. Ichihara, R. Gupta, "Crystal analyser-based X-ray phase contrast imaging in the dark field: implementation and evaluation using excised tissue specimens", *Eur. Radiol.*, **24**(2), 423, (2014).
- [62] R. Cusack, J. M. Huntley, H. T. Goldrein, "Improved noise-immune phase-unwrapping algorithm", *Applied Optics*, **34**, 781, (1995).
- [63] 砂口尚輝, 黒江太一, 呉勁, 小山一郎, 武田徹, Thet-Thet-Lwin, 土屋佳則, 米山明男, 湯浅哲也, 本谷秀堅, 百生敦, 赤塚孝雄, "Genetic Algorithm を用いた位相コ

- ントラスト CT のためのロバストな位相アンラップ法”, *Medical Imaging Technology*, **22**(4), 175, (2004).
- [64] A. Momose, “Demonstration of phase-contrast X-ray computed tomography using an X-ray interferometer”, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A*, **352**(3), 622, (1995).
- [65] H. Talbot, “Facts Relating to Optical Science”, No. IV, *Philos. Mag.* **9**, 401, (1836).
- [66] C. David, “Differential x-ray phase contrast imaging using a shearing interferometer”, *Appl. Phys. Lett.*, **81**, 3287, (2002).
- [67] A. Momose, “Phase-sensitive imaging and phase tomography using x-ray interferometers”, *Opt. Express*, **11**, 2303, (2003).
- [68] Y. Takeda, “Differential phase x-ray imaging microscopy with x-ray Talbot interferometer”, *Appl. Phys. Express*, **1**, 117002, (2008).
- [69] S. McDonald, “Advanced phase-contrast imaging using a grating interferometer”, *J. Synchrotron Rad.* **16**, 562, (2009).
- [70] T. Weitkamp, “X-ray phase radiography and tomography of soft tissue using grating interferometry”, *Eur. J. Radiol.*, **68**, S13, (2008).
- [71] F. Pfeiffer, “Phase retrieval and differential phase-contrast imaging with low-brilliance x-ray sources”, *Nat. Phys.* **2**, 258, (2006).
- [72] M. Bech, “Hard x-ray phase-contrast imaging with the compact light source based on inverse Compton x-rays”, *J. Synchrotron Rad.*, **16**, 43, (2009).
- [73] C. Grünzweig, C. David, O. Bunk, M. Dierolf, G. Frei, G. Kühne, J. Kohlbrecher, R. Schäfer, P. Lejcek, H. Rønnow and F. Pfeiffer, “Neutron Decoherence Imaging for Visualizing Bulk Magnetic Domain Structures”, *Phys. Rev. Lett.*, **101**, 025504, 2008.
- [74] F. Pfeiffer, M. Bech, T. Jensen, O. Bunk, T. Donath, C. David, “Phase-Contrast and Dark-Field Imaging -Advanced Contrast Modalities in X-Ray Radiology”, *IFMBE Proceedings*, **25**, (2009).
- [75] I. Zanette, T. Witkamp, T. Donath, S. Rutishauser and C. David, “Two-Dimensional X-Ray Grating Interferometer”, *Phys. Rev. Lett.*, **105**, 248102, (2010).
- [76] H. H. Wen, E. E. Bennett, R. Kopace, A. F. Stein, and V. Pai, “Single-shot x-ray differential phase-contrast and diffraction imaging using two-dimensional transmission gratings”, *Opt. Lett.* **35**(12), 1932, (2010).
- [77] J. Keyriläinen, M. Fernández, M. Karjalainen-Lindsberg, P. Virkkunen, M. Leidenius, K. Smitten, P. Sipilä, S. Fiedler, H. Suhonen, P. Suortti and A. Bravin, “Toward high-contrast breast CT at low radiation dose”, *Radiology*, **249**, 321, (2008).
- [78] M. Chaumeil, B. Gini, H. Yang, A. Iwanami, S. Sukumar, T. Ozawa, R. Pieper, P. Mischel, C. James, M. Berger, S. Ronen, “Longitudinal evaluation of MPIO-labeled stem cell biodistribution in glioblastoma using high resolution and contrast-enhanced MR imaging at 14.1 tesla”, *Neuro Oncol.*, **12**(8), 1050, (2012).
- [79] Z. Cao, J. Park, Z. Cho and C. Collins, “Numerical Evaluation of Image Homogeneity, Signal-to-Noise Ratio, and Specific Absorption Rate for Human Brain Imaging at 1.5, 3, 7, 10.5, and 14T in an 8-Channel Transmit/Receive Array”, *J. Mag. Res. Imaging*, (2014).
- [80] B. Pinzer, M. Cacquevel, P. Modregger, S. McDonald, J. Bensadoun, T. Thuering, P. Aebischer, M. Stampanoni, “Imaging brain amyloid deposition using grating-based differential phase contrast tomography”, *NeuroImage*, **61**, 1336, (2012).
- [81] G. Schulz, T. Weitkamp, I. Zanette, F. Pfeiffer, F. Beckmann, C. David, S. Rutishauser, E. Reznikova and B. Müller, “High-resolution tomographic imaging of a human cerebellum: comparison of absorption and grating-based phase contrast”, *J. R. Soc. Interface*, **7**, 1665, (2010).
- [82] S. Seo, N. Sunaguchi, T. Yuasa, Q. Huo, M. Ando, G. Choi, H. Kim, K. Kim, E. Jeong, W. Chang and J. Kim, “Visualization of microvascular proliferation as a tumor infiltration structure in rat glioma specimens using the diffraction-enhanced imaging in-plane CT technique”, *Phys. Med. Biol.*, **57**, 1251, (2012).

- [83] A. Fingerland," Some properties of the single-crystal rocking curve in the Bragg case", *Acta Crystallographica, Section A*, **27**(3), 280, (1971).
- [84] André Authier," *Dynamical Theory of X-Ray Diffraction*", Oxford University Press, (2001).
- [85] Z. Huang, K. Kang, Z. Li et al, "Direct computed tomographic reconstruction for directional-derivative projections of computed tomography of diffraction enhanced imaging", *Appl. Phys. Lett.*, **89**, 041124, (2006).
- [86] P. C. Diemoz, A. Bravin, and P. Coan," Theoretical comparison of three X-ray phase-contrast imaging techniques: propagation-based imaging, analyzer-based imaging and grating interferometry", *Phys. Med. Biol.*, **20**(3), 2789, (2012).
- [87] P. Vagovic, D. Korytár, P. Mikulík, A. Cecilia, C. Ferrari, Y. Yang, D. Hänschke, E. Hamann, D. Pelliccia, T. A. Lafford, M. Fiederle and T. Baumbach," In-line Bragg magnifier based on V-shaped germanium crystals", *J. Synchrotron Rad.*, **18**, 753, (2004).
- [88] P. Suortti and W. Thomlinson," Medical applications of synchrotron radiation", *Phys. Med. Biol.*, **48**(13), R1-35, (2003).
- [89] H. Dosch, B. W. Batterman, and D. C. Wack," Depth-Controlled Grazing- Incidence Diffraction of Synchrotron X Radiation", *Phys. Rev. Lett.*, **56**(11), 1144, (1986).
- [90] Y. Liu, P. Zhu, B. Chen, Y. Wang, Q. Yuan, W. Huang, H. Shu, E. Li, X. Liu, K. Zhang, H. Ming and Z. Wu," A new iterative algorithm to reconstruct the refractive index", *Opt. Express*, **17**(12), 10010, (2009).
- [91] P. Zhu, J. Wang, Q. Yuan, W. Huang, H. Shu, B. Gao, T. Hu and Z. Wu I, "Computed tomography algorithm based on diffraction-enhanced imaging setup", *Appl. Phys. Lett.*, **87**, 264101, (2005).
- [92] G. Faris and R. Byer," Three-dimensional beam- deflection optical tomography of a supersonic jet", *Appl. Opt.*, **27**, 5202, (1988).
- [93] J. Herzen, T. Donath, F. Pfeiffer, O. Bunk, C. Padeste, F. Beckmann, A. Schreyer and C. David," Quantitative phase-contrast tomography of a liquid phantom using a conventional x-ray tube source", *Opt. Express*, **17**(12), 10010, (2009)

