

動的X線エラストグラフィによる弾性率の可視化
Visualization of the complex shear modulus
by
dynamic X-ray elastography

総合研究大学院大学
高エネルギー加速器科学研究科物質構造科学専攻
学籍番号 20171301
亀沢知夏

2020年6月10日

論文要旨

がんや肝硬変などの病変部位は正常部位に比べて硬くなることが広く知られており、古くから疾患の診断に触診が利用されてきた。しかし触診では調べることのできる深さや空間分解能に限界がある。そこで近年、超音波 (US) イメージングや核磁気共鳴 (MR) イメージングを用いて、非侵襲的に病変部位の硬さを定量的に画像化するエラストグラフィが研究開発されてきた。この手法は標的部位に圧力または振動を加え、標的部位の機械的応答から硬さ (弾性率) を画像化する方法である。しかし現在の臨床現場で使用されている装置である超音波 (US) エラストグラフィは深さ 5 cm を超える深部の評価は難しく、MR エラストグラフィは US エラストグラフィよりも空間分解能が低い。さらに小さい病変部位や深部にある病変部位の弾性率を画像化することができれば、より初期の病変を診断することが可能になると期待される。加えて高空間分解能で弾性率画像を取得することができれば、病変部位周辺組織を弾性率によって定量的に評価することができ、疾患の進行状況評価、疾患の機序の解明、手術対象範囲の評価などに利用できると期待される。そこで高空間分解能で深い部位まで画像化することが可能な X 線イメージングを用いてエラストグラフィを実現できるか検討した。

本論文は以下の章から構成される。

第一章: 現在の医療現場で使用され始めたエラストグラフィ法についてまとめるとともに、動的 X 線エラストグラフィを実証する意義について検討した。本研究では現在実現されているエラストグラフィ法よりもさらに高空間分解能で深い部分にある部位の弾性率を画像化することを実現するために、X 線イメージングを用いたエラストグラフィ法 (X 線エラストグラフィ) が実現可能か検証することを目的とした。

第二章: エラストグラフィ法で測定する弾性率について検討し、他のイメージング手法を用いたエラストグラフィ法と比較して X 線を用いる意義について検討した。X 線イメージングは他のイメージング手法と比較して高空間分解能で画像を取得できるため、現在実用化されているエラストグラフィよりも高空間分解能のエラストグラフィを実現することが期待できる。

第三章: 動的 X 線エラストグラフィを実現するために必要な要素について検討した。現在、技術的に実現可能な方法を用いて、臨床応用へ向けた動的 X 線エラストグラフィ法の実現に向けて検討を行った。

第四章: 動的 X 線エラストグラフィ法の実験を行い、その方法と結果について記述した。実験室 X 線源を用いて弾性波の伝播の様子を X 線イメージングで画像化する動的 X 線エラストグラフィを実証するために、二次元面内に ZrO_2 粉末を挟みこみず

り弾性率を評価するためのテストサンプル（ファントム）を作製した。ファントム A は弾性率が一樣となるように作製し、ファントム B は中央部分の弾性率が高くなるように作製した。それぞれのファントムに対して振動を与え、X 線チョッパーと振動装置を同期させることでストロボ撮影のように撮影し、ファントム内部のずり弾性波の様子を X 線画像として得た。X 線画像からファントム内部の変位の様子を計算し、変位画像を得た。ファントム B の弾性率が高くなるように作製した中央部分は周囲と比較してずり弾性波の波長が長いことが確認できた。変位画像から貯蔵弾性率画像と損失弾性率画像を計算した。貯蔵弾性率画像を確認すると、当初の予定通りファントム A と比較してファントム B の中央部分の弾性率が高くなっていることを確認できた。本章の結果から X 線エラストグラフィ法の実験を行い、貯蔵弾性率画像と損失弾性率画像を得ることができた。

第五章: 実験室 X 線源を用いた動的 X 線エラストグラフィ法の実験結果から、弾性率画像の空間分解能を評価した。その結果、本実験では貯蔵弾性率画像の空間分解能は $75 \mu\text{m}$ 程度であり、US エラストグラフィよりも数倍程度、MR エラストグラフィよりも一桁程度高い空間分解能を実現できた。

第六章: 実験室 X 線源を用いた動的 X 線エラストグラフィ法の実験結果より、弾性率画像の弾性率の測定精度を評価した。弾性率の測定精度を議論するために、ずり弾性波を捉える変位の測定精度を評価した。その結果、本実験では貯蔵弾性率の測定精度は 30 % 程度であった。

第七章: 実験室 X 線源を用いた動的 X 線エラストグラフィ法の実験結果より、被ばく線量を実験的に測定して評価し、さらにシミュレーションを用いて X 線エラストグラフィの被ばく線量に関する評価を行った。その結果、マンモグラフィと同程度まで被ばく線量を抑えて撮影することが可能であることを示した。

第八章: 放射光 X 線を用いた動的 X 線エラストグラフィ法について記述した。放射光 X 線を用いてエラストグラフィを行うことで、弾性率をより高精度に画像化することが可能なエラストグラフィ法や、より高速なエラストグラフィ法が実現できるであろうことを検討した。

第九章: 将来へ向けた試みとして、3 次元空間での弾性率画像を得るために、実験室 X 線源と、多焦点の X 線を用いて実験を実施した結果を検討した。

まとめ

本論文では、動的 X 線エラストグラフィ実証の方法と実験、また実験結果について検討した。その結果 2 次元面内で貯蔵弾性率画像と損失弾性率画像を計算することができ、表 1 のような結果であった。

Table 1. Characteristics of the developed 2D dynamic X-ray elastography.

Exposure time	2.2 s
Spatial resolution	75 μm
Precision of storage modulus	30 %

これにより、本論文の実験条件において弾性率画像の空間分解能が、現在臨床現場で使用されている US エラストグラフィよりも数倍程度、MR エラストグラフィよりも一桁程度高い空間分解能を実現できることを示し、実用的な装置開発に向けて重要な知見を得ることができた。

目次

第 1 章	序論	18
1.1	本研究の背景	18
1.2	本研究の目的	19
第 2 章	エラストグラフィ法	21
2.1	弾性体と粘弾性体	21
2.2	弾性率	21
2.2.1	弾性率の種類	21
	ヤング率 (E)	22
	ずり弾性率 (μ)	22
	体積弾性率 (K)	23
	3 種類の弾性率の関係	23
2.2.2	変形の大きさと弾性率の関係 (非フック弾性体)	23
2.2.3	複素弾性率	24
2.2.4	周波数との関係	28
2.3	エラストグラフィの測定対象による分類	29
2.3.1	静的エラストグラフィ	29
2.3.2	動のエラストグラフィ	29
	トランジエントエラストグラフィ	30
2.3.3	エラストグラフィの測定対象範囲	30
2.4	エラストグラフィのイメージング手法による分類	31
2.4.1	US エラストグラフィ	31
2.4.2	MR エラストグラフィ	32
2.4.3	光コヒーレンスエラストグラフィ	32
2.4.4	光超音波エラストグラフィ	32
2.4.5	X 線エラストグラフィ	33
2.4.6	各種イメージング手法によるエラストグラフィ法の比較	33
2.5	まとめ	33

第 3 章	動的 X 線エラストグラフィを実現するための要素の検討	35
3.1	X 線源の選択	37
3.1.1	放射光 X 線	37
3.1.2	実験室 X 線 多焦点 X 線発生装置	37
3.1.3	X 線源の選択のまとめ	38
3.2	X 線検出器の選択	38
3.2.1	大面積検出器	38
3.2.2	高解像度検出器	39
3.2.3	高速検出器	39
3.2.4	X 線検出器の選択のまとめ	39
3.3	イメージング手法の選択	40
3.3.1	吸収コントラストイメージング	40
3.3.2	位相コントラストイメージング:結晶干渉計	41
3.3.3	位相コントラストイメージング:回折格子干渉計	45
3.3.4	イメージング手法の選択のまとめ	49
3.4	評価サンプルの選択	49
3.4.1	弾性率の定量的評価用の作製サンプル	50
3.4.2	生体サンプル	50
3.4.3	評価サンプルの選択のまとめ	50
3.5	振動装置の選択	50
3.5.1	空気振動	51
3.5.2	回転モーター	51
3.5.3	ピエゾモーター	51
3.5.4	振動装置の選択のまとめ	52
3.6	画像処理の選択	52
3.6.1	変位の抽出方法	52
	非剛体レジストレーションを用いた変位の計算	53
	特徴点抽出を用いた変位の計算	54
	相関法を用いた変位の計算	54
3.6.2	ずり弾性率の計算方法	54
	微分方程式直接逆問題法 (AIDE)	55
	波長法 (Local frequency estimation: LFE)	55
	位相勾配法	56
3.6.3	画像処理方法まとめ	56
第 4 章	実験室 X 線源を用いた動的エラストグラフィ	58

4.1	放射光単色 X 線を用いた X 線結晶干渉計による密度測定	58
4.1.1	放射光単色 X 線を用いた X 線結晶干渉計による密度測定方法	58
4.1.2	放射光単色 X 線結晶干渉計による密度測定結果	61
4.2	実験室 X 線エラストグラフィの実験	62
4.2.1	実験室 X 線源を用いた動的エラストグラフィの実験方法	62
4.2.2	実験室 X 線エラストグラフィの実験結果	69
4.2.3	投影像の取得	69
4.2.4	変位画像の計算	70
4.2.5	弾性率画像の計算	74
4.2.6	計測指標として用いた ZrO_2 粉末の影響	78
4.2.7	実験室 X 線エラストグラフィと従来の手法との比較	79
4.3	まとめ	80
第 5 章	実験室 X 線エラストグラフィの空間分解能評価	81
5.1	X 線投影像の空間分解能	81
5.2	画像から求めた貯蔵弾性率画像の空間分解能	84
5.3	格子状サンプルから推察される貯蔵弾性率画像の空間分解能	85
5.4	ピクセルサイズの大きさによる貯蔵弾性率画像の弾性率測定精度への影響	87
5.5	まとめ	89
第 6 章	実験室 X 線エラストグラフィによる弾性率画像の測定精度に関する評価	90
6.1	本実験の弾性率の測定精度	90
6.2	誤差の伝播則による損失弾性率の測定精度の検討	91
6.2.1	損失弾性率の医療現場での意味に関する考察	94
6.3	弾性率算出に関わる要素の精度に関する評価	94
6.3.1	変位の測定精度の検討	94
	本実験の変位の測定精度	95
	シミュレーションによる非剛体レジストレーションの精度	97
	X 線投影像の CNR、X 線投影像内の計測指標の占める割合及び投影像の 空間分解能による変位の測定精度の変化	100
6.3.2	変位の測定精度と弾性率の測定精度の関係	106
6.4	弾性率の測定精度向上のための今後の課題	112
6.5	まとめ	113
第 7 章	実験室 X 線エラストグラフィの被ばく線量評価	114
7.1	吸収線量の実験的測定	114
7.2	吸収線量のシミュレーションによる評価	115
7.3	X 線エラストグラフィ法と日常の被ばく線量の比較	115

7.4	まとめ	117
第 8 章	放射光 X 線エラストグラフィ	119
8.1	放射光白色 X 線と回折格子干渉計による X 線エラストグラフィの実験方法と結果	119
8.2	単色放射光 X 線と結晶干渉計による X 線エラストグラフィの実験方法と実験結果	125
8.3	結晶干渉計によるエラストグラフィの実験方法と実験結果	125
8.3.1	CT 測定 (密度評価)	125
8.3.2	CT 結果 (食肉サンプルの撮影)	130
8.3.3	空気圧によるエラストグラフィの試み	133
8.3.4	ピエゾモーターによるエラストグラフィの試み	135
8.3.5	MTF チャートによる空間分解能評価	139
8.4	PF BL-14C における X 線画像の空間分解能評価	141
8.5	まとめ	151
第 9 章	将来へ向けた試み	152
9.1	将来の展開例:小型多焦点 X 線発生装置を用いたエラストグラフィの実験	152
9.1.1	実験方法	153
9.1.2	実験結果	158
9.2	将来の展開例:CT エラストグラフィの実験	159
9.2.1	実験方法	160
9.2.2	実験結果	165
9.3	将来の研究	166
第 10 章	結論	168
10.1	まとめ	168
	参考文献	170
	謝辞	177
	業績リスト	180

図目次

1.1	Comparison of Young's modulus between breast cancer and normal tissue. . .	18
1.2	Comparison of spatial resolution and penetration depth of various imaging method.	20
2.1	Types of elastic modulus.	22
2.2	Stress-Strain curve of non-hooken body.	23
2.3	Schematic diagram of viscoelastic body models. (Left) Complete elastic body model, (Center) Complete viscosity body model, and (Right) Maxwell model.	24
2.4	Relationship between stress and strain of ideal elastic body.	26
2.5	Relationship between stress and strain of ideal viscous body.	27
2.6	Relationship between vibration frequency and storage and loss moduli.	28
2.7	Schematic diagram of static elastography.	29
2.8	Schematic diagram of dynamic elastography.	30
2.9	Distribution of shear modulus and bulk modulus.	31
3.1	The change in amplitude and phase of X-ray wave caused by traveling through an object.	40
3.2	Schmatic diagram of X-ray crystal interferometer.	42
3.3	Schmatic diagram of moire fringes that occur when two gratings are used. (Left) Parallel moire. (Right) Rotational moire.	44
3.4	Schmatic diagram of grating interferometer in the case of Talbot-Law.	45
3.5	Intensity ($I(x, z)$) of an image element when fringe scanning is performed. . .	47
3.6	Images of a cherry obtained by grating interferometer using laboratory X-ray source. (Left) Absorption image. (Center) Differential phase image. (Right) Visibility image.	49
3.7	Photo of an electric toothbrush motor with a sample for vibrating the sample.	51
3.8	Schematic diagram of X-ray imaging at different phases of vibration applied to a sample.	52
3.9	Calculation process of non-rigid registration.	53

3.10	Types of image feature points on an image.	54
4.1	Schematic diagram of an asymmetric crystal.	59
4.2	Outline of crystal interferometer using monochromatic synchrotron X-rays (top view).	60
4.3	Photo of fixing a sample when performing CT measurement by crystal interferometer.	60
4.4	CT image of agarose gel measured by the crystal interferometer.	62
4.5	Schematic diagram of experimental setup for dynamical X-ray elastography.	63
4.6	Photo of vibrating pad for vibrating a sample.	64
4.7	Relationship between the frequency of vibration applied to a sample and the wavelength of shear waves generated inside the sample due to the difference in shear modulus.	64
4.8	Image acquisition sequence for dynamical X-ray elastography.	65
4.9	Polyacrylamide gel phantoms sandwiching ZrO ₂ particles. Phantom A (Left): 5 w/v % polyacrylamide gel. Phantom B (Right): phantom with 55 mm diameter 6 w/v % polyacrylamide gel embedded in matrix of 5 w/v % polyacrylamide gel.	66
4.10	Distribution map of the size of particles (ZrO ₂) used for gel phantoms.	67
4.11	Procedure for calculating storage and loss modulus images.	69
4.12	X-ray projection images of Phantom A taken by changing the phase of vibration.	70
4.13	X-ray projection images of Phantom B taken by changing the phase of vibration.	70
4.14	Relationship between cut-off frequency and image intensity in case of Butterworth filter.	71
4.15	Images when changing the order of Butterworth filter.	72
4.16	Displacement maps; (Upper row) Phantom A at phases 0, $\frac{2\pi}{5}$, $\frac{4\pi}{5}$, $\frac{6\pi}{5}$, and $\frac{8\pi}{5}$, in vertical direction. (Lower row) Phantom A at phases 0, $\frac{2\pi}{5}$, $\frac{4\pi}{5}$, $\frac{6\pi}{5}$, and $\frac{8\pi}{5}$ in horizontal direction.	73
4.17	Displacement maps; (Upper row) Phantom B at phases 0, $\frac{2\pi}{5}$, $\frac{4\pi}{5}$, $\frac{6\pi}{5}$, and $\frac{8\pi}{5}$ in vertical direction. (Lower row) Phantom B at phases 0, $\frac{2\pi}{5}$, $\frac{4\pi}{5}$, $\frac{6\pi}{5}$, and $\frac{8\pi}{5}$ in horizontal direction.	74
4.18	(a), (b) Maps of storage moduli in phantoms A and B. (c), (d) Maps of loss moduli in phantoms A and B.	75
4.19	(a), (b) Maps of storage moduli in phantoms A and B, respectively, by repeated measurements. (c), (d) Maps of loss moduli in phantoms A and B, respectively, by repeated measurements.	76

4.20	Images changing the storage modulus when changing the relative error expressed by $\left \frac{\Delta(\nabla^2 U_i)}{\nabla^2 U_i} \right $. (Upper row) Excluded image. (Lower row) Images corresponding to upper images obtained by linearly interpolating the image density.	77
4.21	Relationship between the relative error expressed by $\left \frac{\Delta(\nabla^2 U_i)}{\nabla^2 U_i} \right $ and storage modulus.	77
4.22	Relationship between distribution of ZrO ₂ particles and storage modulus of Phantom A. (Left) X-ray projection image of Phantom A. (Center) Image of storage modulus of Phantom A. (Right) Relationship between distribution of ZrO ₂ particles of Phantom A and storage elastic modulus. Correlation coefficient: 0.141.	78
4.23	Relationship between distribution of ZrO ₂ particles and storage modulus of Phantom B. (Left) X-ray projection image of Phantom B. (Center) Image of storage modulus of Phantom B. (Right) Relationship between distribution of ZrO ₂ particle of Phantom B and storage elastic modulus. Correlation coefficient: -0.033.	79
4.24	Comarison of the spatial resolution between MR elastography image and X-ray elastography image when the scale size is similar.	80
5.1	Schematic diagram of the influence of X-ray source size on image blur.	82
5.2	Simulated results of intensity profiles along a line of an image showing the effect of image blur due to the light source size when a sample moves a distance of 75 μm in the horizontal direction; (a) Intensity profile (blue) with no blur and the sample moves a distance of 75 μm , (b) Intensity profile: FWHM=50 μm , (c) Intensity profile: FWHM=200 μm , (d) Intensity line profile: FWHM=500 μm , (e) Convolution of intensity profiles of (a) and (b), (f) Convolution of intensity profiles of (a) and (c), and (g) Convolution of intensity profiles of (a) and (d).	83
5.3	Simulated results of intensity profiles of an image showing the effect of image blur due to the light source size when a sample moves a distance of 35 μm in the horizontal direction.	84
5.4	Evaluation of spatial resolution for storage modulus image of Phantom B when across the edges between the hard inclusion and the matrix.	84
5.5	First derivative distributions of the line profiles across the edges between the hard inclusion and the matrix in Phantom B (FWHM=75 μm).	85
5.6	Procedure of preparation for a lattice phantom.	86

5.7	Images of the sample in which ZrO_2 particles is sandwiched. (Left) X-ray projection image. (Right) Storage modulus image.	86
5.8	Enlarged view within the box area of Fig. 5.7. (Left) X-ray projection image. (Right) Storage modulus image.	87
5.9	Precision of repeated storage modulus measurements in Fig. 4.19 (a)-1 (Phantom A) when the pixel size is changed.	88
5.10	Precision of repeated storage modulus measurements in Fig. 4.19 (b)-1 (Phantom B) when the pixel size is changed.	88
5.11	Precision of repeated storage modulus measurements in Fig. 4.19 (b)-2 (Phantom B) when the pixel size is changed.	88
6.1	(Left) Image of measurement result for Phantom B obtained by dividing the numerator part of eq. 6.14 by the numerator part of eq. 6.15. (Right) Image of measurement result for Phantom B obtained by dividing the denominator part of eq. 6.14 by the denominator part of eq. 6.15.	93
6.2	(Left) X-ray projection image of Phantom B. (Center) Real part image of displacement image of Phantom B. (Right) Image obtained by dividing the standard deviation of the real part image of displacement in the horizontal direction from the average value of repeated measurements.	95
6.3	Line profile (red) and error (black) of the displacement image of the real part of Phantom B in the yellow area of Fig. 6.2 (in the case of horizontal displacement).	96
6.4	Relationship between displacement inside a sample and precision of storage modulus.	96
6.5	Diagram of standard deviation of storage modulus of Phantom B divided by average value of repeated measurements.	97
6.6	Example of non-rigid registration for a ZrO_2 particle image.	98
6.7	Relationship between actual displacement and amount of the measurement result when non-rigid registration is performed on the image of a ZrO_2 particle.	98
6.8	Example of non-rigid registration calculation.	99
6.9	Relationship between actual displacement and non-rigid registration displacement.	100
6.10	Relationship between CNR of X-ray absorption image and displacement precision by repeated measurements.	101
6.11	Simulated image with Gaussian noise.	102
6.12	Relationship between CNR of the original images and relative standard error with changing the variance of Gaussian noise.	102

6.13	Relationship between precision of displacement image and ratio of measurement marker in the image.	103
6.14	Evaluation of spatial resolution by knife-edge method when changing the bias voltage of X-ray generator.	104
6.15	Relationship between spatial resolution of X-ray projection images and displacement precision.	104
6.16	Simulated images when the spatial resolution is changed using Gaussian filter. Gaussian filter size: (a) 0, (b) 0.2, (c) 0.5, (d) 1.0, (e) 1.5, (f) 2.0, (g) 2.5, and (h) 3.0.	105
6.17	Relationship between size of Gaussian filter and relative standard error of the displacement.	106
6.18	Simulated images for comparison of effect of noise in displacement images on storage modulus.(a)-1 to (a)-3: Simulated images without any noise. (b)-1 to (b)-3: Simulated images with gaussian noise(Standard deviation:10%), (c)-1 to (c)-3: Simulated images with gaussian noise(Standard deviation:0.001%). (b)-1' : Line profile of (a)-1 (green) and (b)-1(orange). (c)-3' : Relative error of (c)-3 based on (a)-1.	108
6.19	Storage modulus images when changing the relative error expressed by $\left \frac{\Delta(\nabla^2 U_i)}{\nabla^2 U_i} \right $. (Upper row) Excluded images from the experimental result. (Lower row) Images obtained by linearly interpolating the corresponded upper images.	109
6.20	Relationship between the percentage of left pixels and the relative error expressed by $\left \frac{\Delta(\nabla^2 U_i)}{\nabla^2 U_i} \right $	110
6.21	Relationship between the relative error expressed by $\left \frac{\Delta(\nabla^2 U_i)}{\nabla^2 U_i} \right $ and average value of the storage elastic modulus in an image.	111
6.22	Relationship between the precision of displacement map and the precision of storage modulus.	112
7.1	Measurement results using the semiconductor detector without sample (red) and with silver filter.	117
7.2	Measurement result using the semiconductor detector with a sample and without filters.	117
8.1	Schematic diagram of dynamic X-ray elastography experimental setup for the pig pancreas measurement using white synchrotron X-rays and grating interferometer.	120

8.2	Photograph of the pig pancreas measured by dynamic X-ray elastography using white synchrotron X-rays and grating interferometer.	121
8.3	Image acquisition sequence for dynamical X-ray elastography using white synchrotron X-rays and grating interferometer.	121
8.4	Images of the pig pancreas using white synchrotron X-rays and grating interferometer. (Left) Absorption contrast image. (Center) Differential phase image. (Right) Visibility contrast image.	123
8.5	Displacement images obtained from visibility contrast image of the pig pancreas using white synchrotron X-rays and grating interferometer.(Upper row) Displacement maps at phase $0, \frac{2\pi}{5}, \frac{4\pi}{5}, \frac{6\pi}{5},$ and $\frac{8\pi}{5}$, in vertical direction (Lower row) Displacement maps at phase $0, \frac{2\pi}{5}, \frac{4\pi}{5}, \frac{6\pi}{5},$ and $\frac{8\pi}{5}$ in horizontal direction.	124
8.6	Storage modulus images and loss modulus images obtained from visibility image of the pig pancreas using white synchrotron X-rays and grating interferometer.	125
8.7	Photo of a sample in the sample cell (Upper) and the schematic image (Lower) of phantom for density measurement with crystal interferometer.	126
8.8	CT images of density measurement by crystal interferometer. (Left) Agarose gels. (Right) Agar-agar gels.	129
8.9	Result of density measurement of agarose gels.	129
8.10	Result of density measurement of agar-agar gels.	130
8.11	Fixation of the pig mammary gland for imaging by X-ray crystal interferometer.	131
8.12	CT images of the pig mammary gland and pig liver by crystal interferometer.	133
8.13	Three-dimensional image of the pig mammary gland by crystal interferometer.	133
8.14	Photos of X-ray elastography setup by air pressure. (Left) Fixed sample. (Right 3 photos) Inside and outside of the soundproof box. A speaker was surrounded by insulation materials.	134
8.15	Schematic view of a small speaker jig for air vibration.	134
8.16	Photos of jigs for elastography by air vibration (Left) and a small speaker (Right).	135
8.17	Photo of a jig which is attached to the piezo stage for vibrating a sample. . .	135
8.18	Elastography experiment with a piezo stage.	136
8.19	Example of phase projection image of the pig liver without giving vibration to the sample.	137
8.20	MTF chart (type 14).	139
8.21	SWRF of crystal interferometer image.	141
8.22	MTF of crystal interferometer image.	141

8.23	Bird's eye view of electron beam and synchrotron radiation from a vertical wiggler and a photo of the superconducting wiggler.	142
8.24	Plan view of experimental station BL-14C.	143
8.25	Schematic diagram of the experimental system to evaluate the spatial resolution of X-ray images.	144
8.26	X-ray image of MTF chart: type 14 taken at 17.5 keV.	145
8.27	Results of the square wave response function (SWRF) and modulation transfer function (MTF) at 17.5 keV by changing the distance between the MTF chart and the x-ray detector. (a) SWRF in the horizontal direction, (b) SWRF in the vertical direction, (c) MTF in the horizontal direction, and (d) MTF in the vertical direction.	146
8.28	Results of the square wave response function (SWRF) and modulation transfer function (MTF) at 25 keV by changing the distance between the MTF chart and the x-ray detector. (a) SWRF in the horizontal direction, (b) SWRF in the vertical direction, (c) MTF in the horizontal direction, and (d) MTF in the vertical direction.	147
8.29	Results of the square wave response function (SWRF) and modulation transfer function (MTF) at 35 keV by changing the distance between the MTF chart and the x-ray detector. (a) SWRF in the horizontal direction, (b) SWRF in the vertical direction, (c) MTF in the horizontal direction, and (d) MTF in the vertical direction.	148
8.30	Schematic diagram of the influence of X-ray source size on image blur.	149
8.31	Simulated relationship between L2 and the image blur by Bokeh at BL-14C.	149
8.32	Schematic diagram of the experimental system to image a human thumb bone phantom.	150
8.33	X-ray images of a human thumb bone phantom. Distance between the phantom and detector were (a) 60 cm and (b) 100 cm, respectively. Each graph shows the distribution of the image density corresponding to the square region.	150
9.1	Schematic diagram of X-ray elastography using a small pulsed X-ray source.	153
9.2	Image acquisition sequence for dynamical X-ray elastography using a small pulsed X-ray source.	154
9.3	Schematic diagram of the Hitohada gel phantom.	156
9.4	Example of an X-ray projection image of the Hitohada gel phantom.	158

9.5	Images of displacement map, storage and loss moduli maps. (a), (b), (c), (d), and (e): Displacement maps with the phase of vibration are $0, \frac{2\pi}{5}, \frac{4\pi}{5}, \frac{6\pi}{5}, \frac{8\pi}{5}$, respectively. (f): Maps of storage moduli in phantom Fig. 9.4. (g): Maps of loss moduli in phantom Fig. 9.4.	159
9.6	Schematic diagram of 3D elastography using the 2D-3D image registration. . .	160
9.7	Schematic diagram of X-ray dynamic elastography CT using a laboratory X-ray source and a grating interferometer.	162
9.8	Schematic view of the jig for fixing the sample used.	163
9.9	Photos of CT measurement system and the rat liver.	163
9.10	Three-dimensional image of the rat liver by grating interferometer.	165
9.11	Images along the time axis when vibration is applied to the sample. (b) is an image taken by rotating the sample at 90 degrees compared to the position of (a).	166

表目次

1	Characteristics of the developed 2D dynamic X-ray elastography.	3
2.1	Comparison of elastography by various imaging methods.	33
3.1	Summary of devices used in this thesis.	36
3.2	Parameters of CT using a diffraction grating interferometer with a laboratory X-ray source.	48
4.1	Parameters for density measurement of polyacrilamide by crystal interferometer using monochromatic synchrotron X-rays.	61
4.2	Parameters for dynamic elastography using a laboratory X-ray source.	63
4.3	Summary of equipments used for laboratory X-ray elastography.	68
6.1	Precision of measurements using Phantom A.	91
6.2	Precision of Phantom B measurement (Fig. 4.19 (b)-1, (d)-1)	91
6.3	Precision of Phantom B measurement (Fig. 4.19 (b)-2, (d)-2)	91
6.4	Precision of storage modulus image when changing the relative error.	110
7.1	Diagnostic reference dose levels and actual doses for each radiological method.	116
7.2	Parameters of radiastion dose measurement.	116
8.1	Parameters for experiment using the pig pancreas using white synchrotron X-rays.	120
8.2	Summary of equipment used for X-ray elastography using white synchrotron X-rays.	122
8.3	Parameters for density measurement by crystal interferometer using monochromatic synchrotron X-rays.	126
8.4	Summary of equipment used for density measurement by crystal interferometer using monochromatic synchrotron X-rays.	128
8.5	Parameters for biological samples by crystal interferometer using monochromatic synchrotron X-rays.	131

8.6	Summary of devices used for biological samples by crystal interferometer using monochromatic synchrotron X-rays.	132
8.7	Parameters for X-ray elastography by crystal interferometer using monochromatic synchrotron X-rays and piezo motor.	136
8.8	Summary of devices used for X-ray elastography by crystal interferometer using monochromatic synchrotron X-rays.	138
8.9	Parameters for MTF measurement by crystal interferometer using monochromatic synchrotron X-rays.	140
8.10	Basic parameters of BL-14.	142
8.11	Parameters for MTF measurement using monochromatic synchrotron X-rays.	144
9.1	Parameters for X-ray elastography using a small multifocus X-ray source.	155
9.2	Summary of devices used for X-ray elastography using a small multifocus X-ray source.	157
9.3	Parameters for CT by X-ray grating interferometer.	161
9.4	Summary of devices used for laboratory X-ray CT elastography.	164
10.1	Characteristics of the developed 2D dynamic X-ray elastography.	169

第 1 章

序論

1.1 本研究の背景

病変部位は正常部位に比べて硬くなることが広く知られており、古くから疾患の診断に触診が利用されてきた。図 1.1 は乳がんと正常組織のヤング率（弾性率の一つ）の値の比較である [1]。正常組織である脂肪や乳腺と比較して、非浸潤性乳管がんや浸潤性乳管がんは弾性率が高いことがわかる。

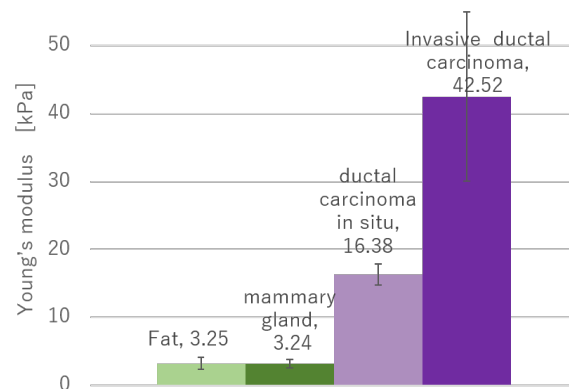


Fig. 1.1. Comparison of Young's modulus between breast cancer and normal tissue.

そこで乳がんの早期発見のためにセルフチェックを行うことが勧められている [2]。セルフチェックは、しこりや腫れがないか自分の手で触ることによって確認することである。一般的にセルフチェックで気づくことのできるしこりの大きさは 1.5 cm 程度であり、各種自覚症状が出てから病院を受診する場合には、がんの大きさは 2 – 3 cm 程度になっていると言われている [3][4]。このように病変がある程度の大きさになれば、手で触り、周囲の正常組織との硬さの違いから病変を確認することができる。さらに、乳がんに限らず古くから様々な病変を評価するために触診が行われているように、硬さが診断の指標として用いられている。しかし、触診では小さい病変部位やより深部にある病変部位の硬さを触診で確認することや、硬さの定量的な評価は難しい。これを解

決するために超音波（US）イメージングや核磁気共鳴（MR）イメージングを用いて、病変部位の硬さを定量的に画像化するエラストグラフィが研究開発されてきた。この手法は標的部位に圧力または振動を加え、標的部位の機械的応答から硬さ（弾性率）を画像化する方法である。約 30 年前 [5] から研究が始まり、現在は US エラストグラフィや MR エラストグラフィは臨床現場でも使用されている。

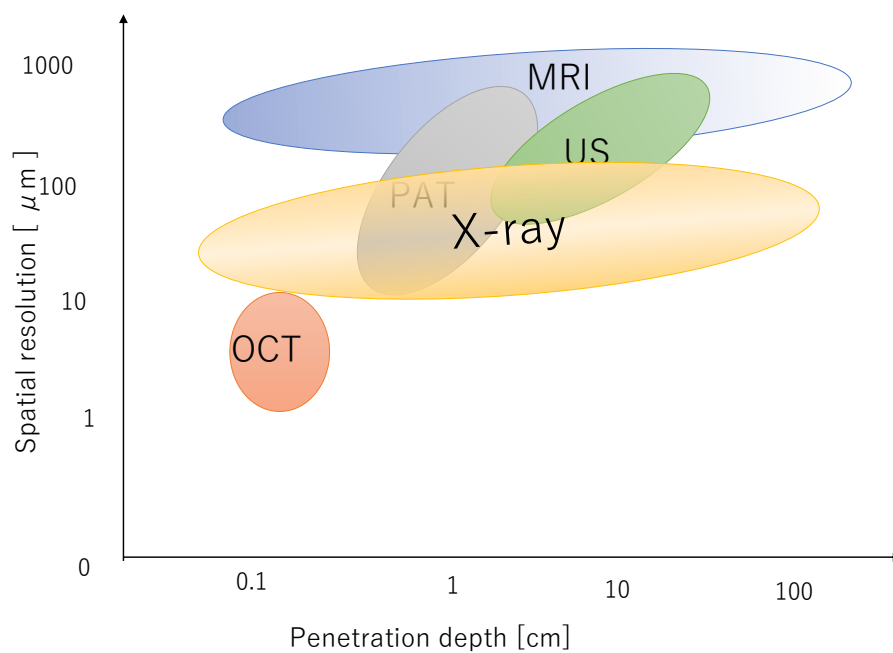
エラストグラフィの有用性については肝臓や乳腺、ほかにも様々な臓器の病変に関して報告がある。例えば肝臓の場合、NAFLD（非アルコール性脂肪性肝疾患）という疾患がある。これは、欧米では成人の 20-40%、日本では 9-30% が罹患し [6]、病態が進行しない非アルコール性脂肪肝（NAFL）と病態が進行する非アルコール性脂肪肝炎（NASH）に分けられ、NASH は肝硬変や肝細胞がんの原因となる。肝生検は腹部に生検針を刺し、肝臓の組織の一部を採取する検査のことで、NASH の診断は肝生検のみによって可能だが、NAFLD 患者全員に肝生検を行うことは人数が多すぎるため困難であり、肝生検には術後に肝臓が損傷を受けて出血するなどの合併症のリスクがあるといった問題もある [7]。そこで、NAFLD 患者に対してエラストグラフィ検査を実施して、肝線維化のステージの進行度合いの診断において MR エラストグラフィが有用であることがいくつか報告されており、2014 年の報告では、MR エラストグラフィで肝臓の硬さを定量的に評価するための指標である弾性率のカットオフ値（検査の陽性と陰性を判断する値）を 3.63 kPa としたところ感度 86 %、特異度 91 % と良好な値を示したと報告された [8]。感度は、真陽性の数を真陽性と偽陰性の数で足したもので割った値であり、値が高いほど正確に陽性を診断できたということを示す。また、特異度は真陰性の数を偽陽性と真陰性の数で割った値であり、値が高いほど正確に陰性を診断できていることを示す。

また乳がん検診においてもエラストグラフィの有用性が期待されている。マンモグラフィで陽性の疑いがある場合に実施した生検を実施し確定診断を行うが、生検を行った中で良性である割合は 70 % といわれている。エラストグラフィでより正確な診断を行うことができれば生検件数を減らすことができる可能性がある [9]。他にも甲状腺や膀胱、筋肉など様々な部位に対してエラストグラフィによる各種定量的評価方法の開発研究が進められている [10]。

1.2 本研究の目的

本研究ではより小さく深い部位にある病変の硬さを、X 線イメージングを用いて評価することが可能か実証することを目的とする。前述したように、超音波（US）イメージングと核磁気共鳴（MR）イメージングによるエラストグラフィは既に臨床現場で使用されており、病変の診断に対してエラストグラフィが有用性であることがすでに示されている。しかし、US エラストグラフィは深さ 5 cm を超える深部の評価は難しく、MR エラストグラフィは US エラストグラフィよりも空間分解能が低い。

図 1.2 にイメージング手法の比較を示す。X 線イメージングは US イメージングと比較して、より深いところまで画像化することができると期待され、また MR イメージングと比較して空間分解能が高く小さなものを画像化することが可能となると期待される。



PAT: Photoacoustic computed tomography
US: Ultrasound imaging
OCT: optical computed tomography
Reorganized based on <http://biophotonics.bccrc.ca/index.php/research/>

Fig. 1.2. Comparison of spatial resolution and penetration depth of various imaging method.

そのため、本研究では現在実現されているエラストグラフィ法よりもさらに高空間分解能で深い部分にある部位の弾性率を画像化することを実現するために、X線イメージングを用いたエラストグラフィ法（X線エラストグラフィ）が実現可能か検証する。X線イメージングは高空間分解能かつ深部まで弾性率を画像化できる可能性があり、より初期の病変や小さな病変を診断できる可能性がある。

第 2 章

エラストグラフィ法

本章では、エラストグラフィの原理とその特徴について記述する。2.1 章と 2.2 章では、本測定の対象である弾性体と弾性率について記述する。2.3 章では、外部からの応力の与え方による、エラストグラフィの分類について記述する。2.4 章では、イメージング手法による、エラストグラフィの分類について記述する。

2.1 弾性体と粘弾性体

ばねやゴムのように、力を加えると変形し、その力を取り除くと瞬時に元の状態にもどる性質を弾性と呼び、そのような物質を弾性体という。これに対して水や空気のように自由に形を変えて流れることのできる物質を流体という。固体、液体、気体などはその物質を構成する原子や分子の集合状態の違いで区別した分類であり、力学的な性質の違いで分類する場合は剛体、弾性体、流体である。またその他に流体と弾性体の両方の性質を持つ粘弾性体、変形が元に戻らない塑性体のような中間物質がある [11]。

本研究では弾性体および粘弾性体に対して、内部の弾性率を画像化することを目的として研究を実施した。

2.2 弾性率

2.2.1 弾性率の種類

弾性率とは物質の変形のしにくさをあらわす物性値であり、弾性率の値が大きい物質ほど、硬いことを表す。弾性率には図 2.1 に示したようにヤング率 (E)、ずり弾性率 (μ) (ずれ弾性率または剛性率)、体積弾性率 (K) の 3 種類がある [12]。

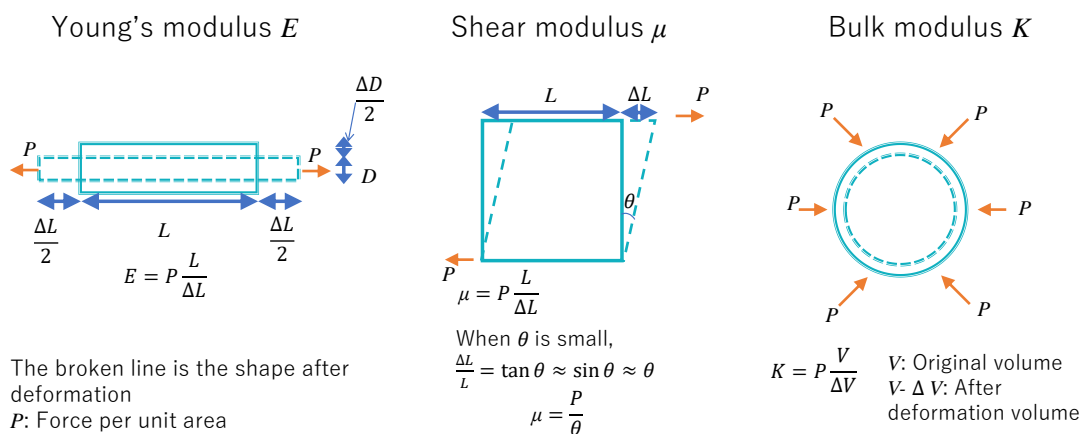


Fig. 2.1. Types of elastic modulus.

ヤング率 (E)

図 2.1 の左図に示すように、弾性体のある面に法線応力 P を与えると、応力と平行な方向へ $\frac{\Delta L}{L}$ 伸び、垂直な方向へ $\frac{\Delta D}{D}$ 縮む。このとき、伸びの割合が小さいとき、法線応力と伸びが比例することが実験的に知られており、この法則をフックの法則と呼ぶ。このとき、比例係数のヤング率 (E) は下記のようにあらわすことができ、物質に固有な値である。

$$E = P \frac{L}{\Delta L} \quad (2.1)$$

また、このとき両方向のひずみの比をポアソン比 (σ) と呼び、下記のようにあらわすことができる。

$$\sigma = \frac{\frac{\Delta L}{L}}{\frac{\Delta D}{D}} \quad (2.2)$$

ずり弾性率 (μ)

図 2.1 の中央の図に示したように、弾性体のある面に平行に応力 P を与えた場合、ずれが生じる。体積が変化せず、ずれの角度 θ が微小な場合、 θ と応力 P は比例関係となる。このとき $\theta \approx \frac{\Delta L}{L}$ のため、ずり弾性率 (μ) は下記のようにあらわすことができる。

$$\mu = P \frac{L}{\Delta L} \quad (2.3)$$

体積弾性率 (K)

図 2.1 の右の図に示したように、弾性体が全ての方向から応力 P を受けて体積が元の体積 V からわずかに ΔV 変化する場合、体積変化の割合と応力の間には比例関係が成り立つ。このとき、体積弾性率 (K) は下記のようにあらわすことができる。

$$K = P \frac{V}{\Delta V} \quad (2.4)$$

3 種類の弾性率の関係

外部からの力を与えたときに、力の方向に依存せず変形する等方性物質の場合、上記 3 つの弾性率は、下記の関係にある。

$$E = 2\mu(1 + \sigma) = 3K(1 - 2\sigma) = \frac{9\mu K}{3K + \mu} \quad (2.5)$$

2.2.2 変形の大きさと弾性率の関係 (非フック弾性体)

基本的にはフックの法則にしたがい、張力が大きくなると変形が大きくなる。しかし、変形の大きさが大きくなると、張力と伸長の比例関係が成り立たない領域がある。図 2.2 のクリーム色でハイライトされている領域のように、変形が大きい領域の場合弾性率が大きくなり、このような物体を非フック弾性体と呼ぶ。図 2.2 は張力-伸長曲線の一例であるが、変形が大きい領域で急激に張力が増大し、最後は破断する。特に生体の場合、非線形性が比較的小さなひずみからこの現象が生じやすいことが知られている [13](図 2.2 は [13] を一部改編)。

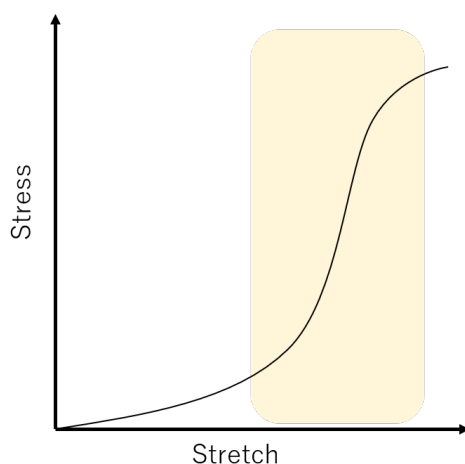


Fig. 2.2. Stress-Strain curve of non-hooken body.

2.2.3 複素弾性率

流体と弾性体の両方の性質を持つ物体を粘弾性体と呼ぶ。例えばプラスチックや繊維などの高分子、また血液や血管などの生体物質では応力を加えてもひずみが瞬間的には一定にならず徐々にある一定値へ漸近していく現象（遅延弾性）や一定のひずみを与えておくと応力が徐々に解消していく現象（応力緩和）の、粘性の性質が観測されることが多い。このような弾性と粘性の両方の性質を持つ物質を粘弾性体と呼ぶ [11]。粘弾性は、粘弾性測定により複素弾性率として表される。複素弾性率とは変形時および回復時に熱として消失したエネルギーを考慮に入れた物体の物性値である。

粘弾性のモデルはいくつかあるが、例えば単純なモデルの一つである Maxwell モデルは、図 2.3 の右図のように直列に弾性を表すばね部分（Spring）と粘性を表すダッシュポット部分が直列に接続されている。

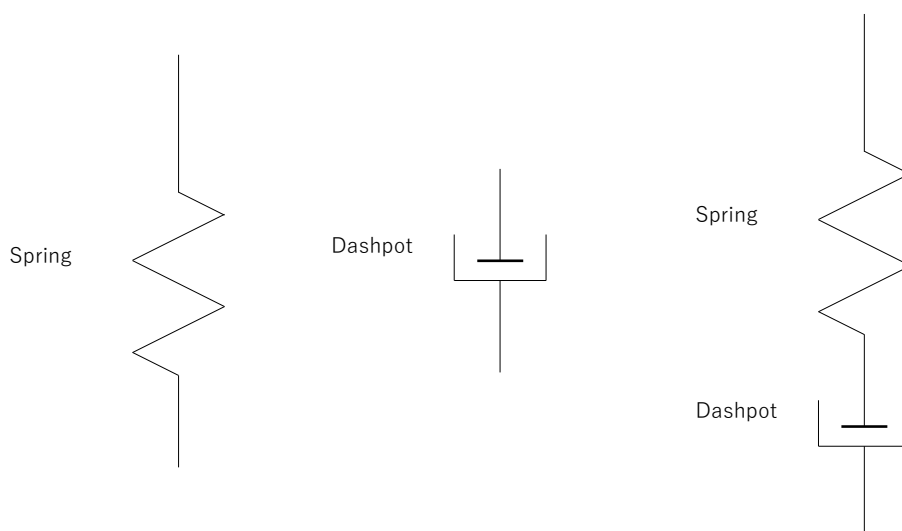


Fig. 2.3. Schematic diagram of viscoelastic body models. (Left) Complete elastic body model, (Center) Complete viscosity body model, and (Right) Maxwell model.

例えば完全な弾性体の場合、応力を S 、弾性率を G とし、ひずみの大きさを γ_1 とすると式 2.6 のようにフックの法則が成り立つ。

$$S = G\gamma_1 \quad (2.6)$$

このとき、式 2.6 を時間 t で微分すると次式のようにあらわすことができる。

$$\frac{dS}{dt} = G \frac{d\gamma_1}{dt} \quad (2.7)$$

一方、粘性体では変形により与えられたエネルギーは全て失われてしまうのでひずみを一定に保つと応力は無くなる。従って、式 2.8 のように応力はひずみ γ_2 が一定のときに無くなる物理量に比例する。この法則をニュートンの法則と呼ぶ。

$$S = \eta \frac{d\gamma_2}{dt} \quad (2.8)$$

ここで η は粘度である。

このとき、弾性部分と粘性部分が直列に接続されている Maxwell モデルの場合、ひずみ γ は次式 2.9 のように表すことができる。

$$\gamma = \gamma_1 + \gamma_2 \quad (2.9)$$

式 2.7、2.8、2.9 より、式 2.10 の Maxwell 方程式を得ることができる。これは応力と変形だけではなく時間の要素が組み込まれた式である [14]。

$$\frac{d\gamma}{dt} = \frac{1}{G} \frac{dS}{dt} + \frac{S}{\eta} \quad (2.10)$$

粘弾性体は測定する時間軸に沿って弾性体の特性が強くと現れたり、粘性体の特性が強くと現れたりする [15]。試料へ一定のひずみを与えると応力緩和が生じ、一定の荷重を与えたときに試料が変形していくクリープという現象が現れる。このように時間依存性のない刺激に対応する応答を観測する方法が静的測定法である。静的測定法は長いタイムスケールでの特徴を調べるのに適している。

一方、ある周波数での粘弾性的特徴を評価するために用いられるのが動的測定法である。

理想的弾性体は、上述したようにフックの法則より以下の式 2.11 が成り立ち、初期応力 S_0 、 ω の動的応力 S を式 2.12 として与えた場合、2.13 が成り立つ。

$$S = G\gamma_1 \quad (2.11)$$

$$S = S_0 e^{i\omega t} \quad (2.12)$$

$$\gamma_1 = \frac{S_0}{G} e^{i\omega t} \quad (2.13)$$

このとき、応力とひずみの関係は図 2.4 のようになり同位相となる。

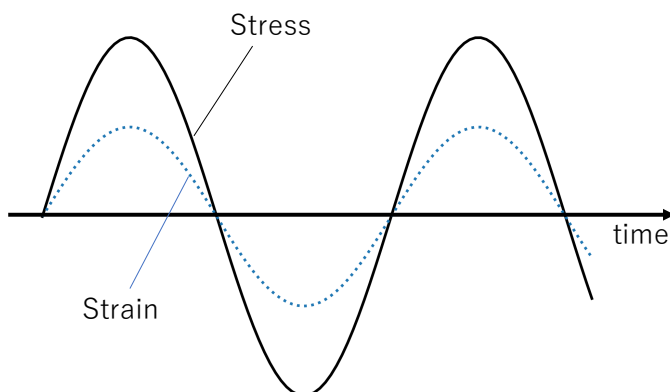


Fig. 2.4. Relationship between stress and strain of ideal elastic body.

一方完全な理想的な粘性体の場合、上述したように Newton 粘性が成り立つため以下の式 2.14 が成り立ち、初期応力 S_0 、 ω の動的応力 S を式 2.15 として与えた場合、式 2.16 と、それを積分した式 2.17 が成り立つ。

$$S = \eta \frac{d\gamma_2}{dt} \quad (2.14)$$

$$S = S_0 e^{i\omega t} \quad (2.15)$$

$$\frac{d\gamma_2}{dt} = \frac{S_0}{\eta} e^{i\omega t} \quad (2.16)$$

$$\gamma_2 = -i \frac{S_0}{\eta\omega} e^{i\omega t} \quad (2.17)$$

このとき、応力とひずみの関係は、ひずみに $-i$ がかかるため図 2.5 のようになり 90° 位相がずれる。

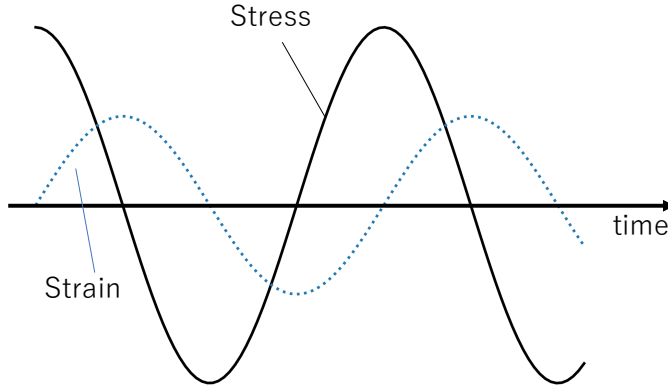


Fig. 2.5. Relationship between stress and strain of ideal viscous body.

Maxwell モデルのように弾性部分と粘性部分が直列している場合、上述したように式 2.18 の Maxwell 方程式が成り立ち 初期応力 S_0 、 ω の動的応力 S を式 2.19 として与えた式 2.20 を得ることができる。

$$\frac{d\gamma}{dt} = \frac{1}{G} \frac{dS}{dt} + \frac{S}{\eta} \quad (2.18)$$

$$S = S_0 e^{i\omega t} \quad (2.19)$$

$$\frac{d\gamma}{dt} = \left(\frac{1}{\eta} + \frac{i\omega}{G} \right) S_0 e^{i\omega t} \quad (2.20)$$

ここで式 2.20 を積分すると式 2.21 を得ることができる。

$$\begin{aligned} \gamma &= \frac{S_0}{i\omega} \left(\frac{1}{\eta} + \frac{i\omega}{G} \right) S_0 e^{i\omega t} \\ &= \frac{1}{G} \left(1 - \frac{i}{\omega\tau} \right) S_0 e^{i\omega t} \\ &= \frac{1}{G} \sqrt{1 + \frac{1}{\omega^2\tau^2}} S_0 e^{i\omega t} \\ &= \gamma_0 e^{i(\omega t - \delta)} \end{aligned} \quad (2.21)$$

ただし、 τ は緩和時間であり $\tau = \frac{\eta}{G}$ であり、 $\tan \delta = \frac{1}{\omega\tau}$ である。また $\gamma_0 = \frac{1}{G} \sqrt{1 + \frac{1}{\omega^2\tau^2}}$ とした。

式 2.21 より応力 S とひずみ γ の間には $\frac{\delta}{\omega}$ の位相差がある。

ここで動的粘弾性変形の場合、複素弾性率 $G^*(\omega)$ は、下記のように表すことができる。

$$G^*(\omega) = \frac{S}{\gamma} \quad (2.22)$$

ここで、 S は動的応力であり、 $S = S_0 e^{i\omega t}$ と表し、 γ はひずみの大きさである。この時、式 2.21 を用いると以下の式 2.23 のようにあらわすことができる。

$$\begin{aligned} G^*(\omega) &= \frac{S_0 e^{i\omega t}}{\frac{1}{G} \left(1 - \frac{i}{\omega\tau}\right) S_0 e^{i\omega t}} \\ &= G \frac{\omega^2 \tau^2 + i\omega\tau}{1 + \omega^2 \tau^2} \end{aligned} \quad (2.23)$$

複素弾性率 $G^*(\omega)$ は、複素数のため実数部と虚数部に分けることができ、実数部は弾性に関する貯蔵弾性率 $G'(\omega)$ と呼ばれ、虚数部は粘性に関する損失弾性率 $G''(\omega)$ と呼ばれる。式 2.24 のように表すことができる [14]。

$$G^*(\omega) = G'(\omega) + iG''(\omega) \quad (2.24)$$

2.2.4 周波数との関係

粘弾性測定の場合、測定時の振動周波数が増加することにより $G'(\omega)$ と $G''(\omega)$ の値は変化する。Maxwell 模型は前述したようにばねとダッシュポットを直列につないだモデルである。式 2.23 と式 2.24 より貯蔵弾性率と損失弾性率は下記の式 2.25 と式 2.26 のようにあらわすことができる。そのため、図 2.6 に示すように振動周波数により、貯蔵弾性率と損失弾性率が変化する [14]。

$$G'(\omega) = G \frac{\omega^2 \tau^2}{1 + \omega^2 \tau^2} \quad (2.25)$$

$$G''(\omega) = G \frac{\omega\tau}{1 + \omega^2 \tau^2} \quad (2.26)$$

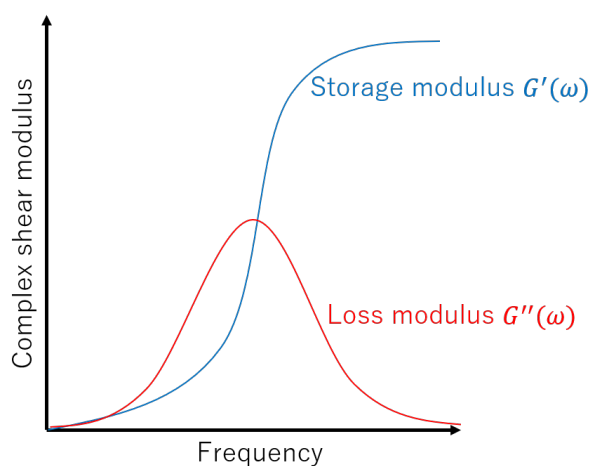


Fig. 2.6. Relationship between vibration frequency and storage and loss moduli.

2.3 エラストグラフィの測定対象による分類

現在実現されているエラストグラフィは外部からの力を与える手法により、ヤング率に関する情報を測定する手法と、ずり弾性率を測定する手法の大きく2つの方法に分類することができる。

2.3.1 静的エラストグラフィ

静的エラストグラフィとは外部から圧迫し、内部のひずみを観察することにより弾性率を測定する手法である。図 2.7 に示すように、サンプルへ圧力を与え、内部のひずみを観察する。このときヤング率 (E) は前章で示したように式 2.1 と表すことができる。

$$E = P \frac{L}{\Delta L} \quad (2.1)$$

しかし、この手法で局所的な弾性率を求め画像化する場合、ひずみ ($\frac{L}{\Delta L}$) を画像から求めることはできるが、内部の応力 P を正確に測定することは困難であるため、ヤング率を求めることは困難である。そのため、定量的な値を求めることを目的とせず、ひずみの形から乳がんの進行状況を評価する方法が臨床の場で広く利用されるようになり、Tsukuba score という画像のひずみの状況から乳がんのステージを段階的に評価する指標が世界的に認められている [16]。

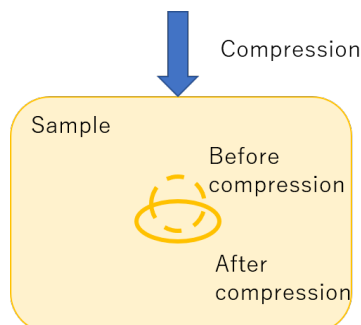


Fig. 2.7. Schematic diagram of static elastography.

2.3.2 動のエラストグラフィ

動のエラストグラフィとは外部から連続的に振動を与え、生体内部にずり弾性波を発生させることにより、弾性率を測定する手法である。図 2.8 に示すように、サンプルへ振動を与え、内部にずり弾性波を発生させる。このときの弾性波の伝播は下式 2.27 のように波動方程式に従う。

$$\frac{\partial^2 u}{\partial t^2} = v^2 \frac{\partial^2 u}{\partial r^2} \quad (2.27)$$

$$v^2 = \frac{\mu}{\rho} \quad (2.28)$$

ここで、 u は弾性波の振幅（変位）、 t は時間、 v は弾性波の伝播速度、 r は t 時間に進んだ距離、 ρ は密度である。

また伝播速度 v は振動周波数 f と弾性波の波長と下記のような関係がある。

$$v = f\lambda \quad (2.29)$$

そのためずり弾性波の波長や伝播する速さを測定することで、ずり弾性率を求めることができる。この手法では、定量的な評価が可能であるという利点がある。

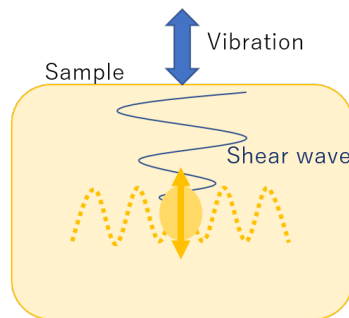


Fig. 2.8. Schematic diagram of dynamic elastography.

トランジエントエラストグラフィ

きわめて短時間の機械的振動を 1 度だけ被写体（生体）に与え、その時の生体内部に生じる弾性波の変位や速度を画像化せずに深さ方向の 1 次元で弾性率を計測する手法である。外力が時間的に振動しないため静的エラストグラフィとも分類できるが、現在製品化されているトランジエントエラストグラフィ（Fibroscan）は 50Hz の振動を与えている [17]。ただ、動的エラストグラフィのように振動を継続的に与えることはしない。

連続的に被写体に振動を付加するエラストグラフィと比較すると、振動付加による振動波が生体内を進行する場合、被写体内で波の反射や屈折の影響を受けにくいという利点があるが、深さ方向の一次元のみ弾性率の情報しか得ることができない [12]。

2.3.3 エラストグラフィの測定対象範囲

生体を測定対象とする場合、エラストグラフィが対象とするずり弾性率の測定範囲は、図 2.9 に示す範囲である。生体内部のずり弾性率は 10^4 Pa 程度から 10^7 Pa まで広い範囲で分布しており、ずり弾性波は 1-10m/s 程度の速さで伝播する。一方、現在のところエラストグラフィにおいて体積弾性率は対象とされていない。生体組織は固体と流体の双方の性質を持っており、流体と同様にほぼ非圧縮性、つまり変形しても体積はほぼ変化しないからである [18]。また、US イメージングの手法も、生体を非圧縮性と仮定して画像化している。

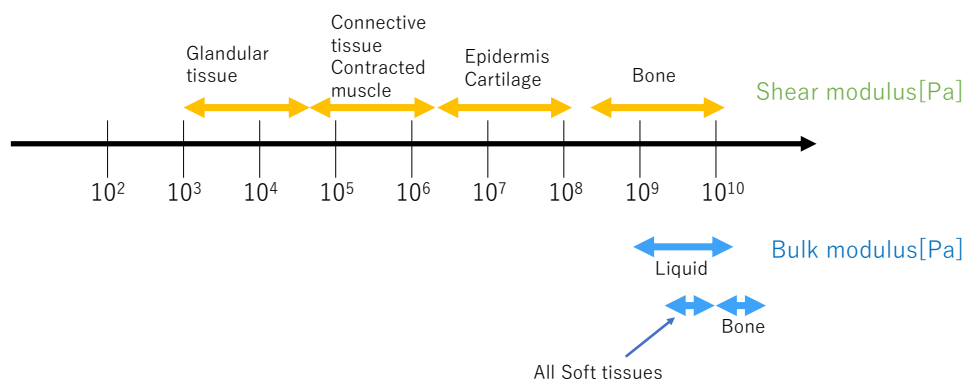


Fig. 2.9. Distribution of shear modulus and bulk modulus.

2.4 エラストグラフィのイメージング手法による分類

エラストグラフィは当初 US イメージングにより実現され [19][20][21]、その後 MR イメージングによっても実現された [22]。現在は病院でも使用されている。また光コヒーレンスイメージングや光超音波イメージングによっても実現されている。各種イメージング手法によるエラストグラフィについて記述する。

2.4.1 US エラストグラフィ

US エラストグラフィ (Ultrasound elastography:USE) は、被写体のひずみを用いて診断する静的エラストグラフィと、振動によりずり弾性波を観察する動のエラストグラフィが開発されている。

静的エラストグラフィは、主に体表近くの軟部組織を診断する。生体内部の局所的な弾性率を算出する場合、局所の応力とひずみを測定する必要があるが局所の応力を測定することは難しい。そのため、静的エラストグラフィの章でも述べたように、ひずみの形から乳がんの進行状況を推測する方法が広く用いられており、Tsukuba score として有用性が認められている [16]。また、心臓の心拍で生じる肝臓の相対的なひずみを観察し、肝線維化を診断する Real-time tissue elastography が 2003 年に製品化された [23]。

一方、同時期に動のエラストグラフィも実現された。超音波を用いた動のエラストグラフィには振動方法により大きく分けて 3 種類あり、1 周期だけ機械的振動を加えその振動を観察するトラン

ジェントエラストグラフィ、集束超音波を照射し微小な位置変位を与え、その時に発生するせん断波を測定する ARFI(Acoustic radiation force impulse) エラストグラフィ [24]、集束超音波を深度の異なる部位に照射し組織を上下に振動させて平面波のせん断波を得るシアウェーブエラストグラフィがある [25]。

日本では、超音波エラストグラフィのうち、2011 年からトランジエントエラストグラフィが保険適用となった。トランジエントエラストグラフィは腹水が存在する場合は測定できず、また脂肪肝、肥満例では測定値の再現性が低下することが報告されている。さらに肝硬度を計測するずり弾性波を計測するシアウェーブエラストグラフィが 2017 年から保険適用請求が可能となった。[26]。

2.4.2 MR エラストグラフィ

MR エラストグラフィ (Magnetic resonance elastography:MRE) は 1995 年に報告され [22]、2009 年にアメリカの FDA で承認された。現在臨床現場で使用されている MR エラストグラフィは、外部から空気振動を与え、そのときに臓器内部に生じるずり弾性波を測定する手法である。MR エラストグラフィにおいては、通常の診断によく用いられている T1, T2 強度画像ではなく位相画像と呼ばれる画像を用いる。この画像は流速測定に用いられている。MR エラストグラフィでは、motion encoding gradient(MEG) と呼ばれる傾斜磁場を追加して、変位をプロトン原子核磁気モーメントの位相シフトに変換する。ここから弾性率を画像化する方法は大きく二つに分かれるが、位相画像を作成して弾性率の波長を計測しずり弾性率を算出する方法と、波動方程式の逆問題あるいは順問題を取り入れてずり弾性率を算出する方法がある [7][12]。

2.4.3 光コヒーレンスエラストグラフィ

光コヒーレンスエラストグラフィ (Optical coherence elastography : OCE) は、1998 年に光コヒーレンスイメージングを用いた静的エラストグラフィが報告された citeJoseph1998。光コヒーレンスイメージングとは、波長 700 nm-1300 nm 程度の波長域の光を用いて、例えばサンプルが生体の場合、生体表皮から光を照射し生体表面から数 mm の近傍にある構造体からの後方への反射光及び散乱光の内、入射光と波面や位相を保持して伝播する光をマイケルソン干渉計を用いて選択的に捉えることで、生体表面近傍の断層像を取得する手法である [27]。ひずみを測定する場合、光コヒーレンスイメージングはサンプルの厚さが数 mm と非常に薄いため、深さ方向の応力を一定と仮定し、ピエゾセンサーを用いて応力分布を測定した結果を用いて弾性率を計算する方法が報告されている [28]。この手法は 1-100 μ m の高い空間分解能で弾性率を計測することが可能である。

2.4.4 光超音波エラストグラフィ

ここ数年で光超音波イメージングというイメージング手法が報告され、それを用いたエラストグラフィ (Photo acoustic elastography : PAE) も研究が開始された [29][30]。光超音波イメージングとは、レーザーを生体や物体へ照射したときに、対象内部にある吸収体が光エネルギーを吸収し

温度が上昇し体積膨張が生じることにより発生した超音波を超音波プローブで受信することにより画像化する手法である。光コヒーレンスイメージングと US イメージングの中間の特徴を有しており、最高数十 μm の空間分解能を持ち最大数 cm の深さまで観測することが可能である [31]。現在までに、サンプルを圧迫したときのひずみを測定することにより、ひずみ画像を作成することが可能であることが報告されている。また、重いものを持った時の、腕の筋肉のひずみを測定した結果も報告されている。現段階では US エラストグラフィ等と比較してまだ光超音波エラストグラフィの研究は始まったばかりであり、臨床応用や詳細な検討はこれからである [32]。

2.4.5 X線エラストグラフィ

X線イメージングは1895年のレントゲン博士によるX線の発見以来、医療診断や工業分野で広く利用されている。X線イメージングを用いたエラストグラフィの報告例は、Hamilton et al., により2009年に報告された静的エラストグラフィがある。これはねずみの皮膚の腫瘍へ超音波放射圧を照射し、その前後をX線イメージを用いて観察することにより変位を観察したものである [33]。また、Kim et al., は被写体を圧迫前後のひずみをCT撮影し、3次元的なひずみ画像を作成した [34][35]。さらに2019年には同グループが、3次元的なひずみを測定し、ひずみを分類することにより生検の指標となる画像を得たという報告もされた [36]。

2.4.6 各種イメージング手法によるエラストグラフィ法の比較

各種イメージングによるエラストグラフィを比較すると下記の表 2.1 のようになる。特徴と課題については、現在臨床応用されている US エラストグラフィと MR エラストグラフィについてまとめた。この表より、5 cm よりも深い部位にある、弾性率が異なる小さなものは撮影が難しいことがわかる。

Table 2.1. Comparison of elastography by various imaging methods.

	MRE	USE	OCE	PAE
Penetration depth	whole human body	5 about 5 cm	about 1 mm	few cm
Spatial resolution	few mm	about 500 μm	1 μm ~100 μm	about 50 μm
Feature	Detect whole human body	Easy to take images	Under development	Under development
Problem	No magnetic material (pacemaker, etc.) Long measurement time	Diagnostic accuracy depending on the operator It is difficult to shoot deep parts	Under development	Under development

2.5 まとめ

現在までに開発・検討されてきたエラストグラフィの手法について、測定する弾性率による分類と、イメージング手法による分類についてまとめた。US エラストグラフィは、空間分解能が数百 μm 程度で測定が可能であるが、5 cm 程度より深い部位に関しては測定が難しく、また術者によ

り測定精度に差が出るのが指摘されている。MR エラストグラフィは体全体を測定することができるが、空間分解能は数 mm 程度である。X 線は短い波長の電磁波であり高い透過力を持つため、高空間分解能で深い部位まで画像化することが可能であると考えられている。よって、X 線イメージングを用いた動的エラストグラフィを実現することで、人体の各部位の硬さの評価を高空間分解能で評価できると期待される。

第3章

動的 X 線エラストグラフィを実現するための要素の検討

本論文中では、X 線エラストグラフィを実現するために、表 3.1 の項目について検討した。複数の項目を検討する必要があり、本章では検討した詳細について記述する。

Table 3.1. Summary of devices used in this thesis.

Item	parameters				
1 X-ray source	X-ray spectrum X-ray energy X-ray intensity Source size	Rotating anode x-ray tube (Rigaku Ultra X18)	White synchrotron X-rays	Monochromatic synchrotron X-rays	Small multifocus X-ray source
2 Detector	Spatial resolution Time resolution Detection efficiency Synchronization with a vibration system	High speed detector (Photoron Fastcam Mini AX 100)	Large area detector (Dexela 2923)	High spatial resolution detector (Andor Zyla5.5HF)	High spatial resolution detector (Hamamatsusu C12849-102U)
3 Other equipment	X-ray shutter Synchronization with a vibration system	X-ray chopper			
4 Imaging method	Absorption contrast imaging Phase contrast imaging	Absorption contrast imaging	X-ray crystal interferometer	X-ray grating interferometer	
5-1 Evaluation Fabrication sample	Exposure dose Position detection index	Agarose, agar	Polyacrylamide	ICNgel	Hitohada gel
5-2 Evaluation Biological sample	Exposure dose Position detection index	Pig liver, Pig pancreas Pig mammary gland	Rat liver	Rabbit liver (formalin)	Mouse liver (formalin)
6 Vibration device	Vibration method Vibration frequency Synchronization with detector	Air pressure (Fostex FW168HR)	Air pressure (Fostex M800)	Rotary motor	Piezo motor
7-1 Image processing	Displacement calculation	Non-rigid registration	Feature point detection	Correlation method	
7-2 Image processing	Elasticity calculation	Algebraic inversion of the differential equation	Local frequency estimation	Phase differential method	

3.1 X線源の選択

X線エラストグラフィを実現するためには、X線源が必要である。代表的なX線源は放射光X線や実験室X線が挙げられ、エラストグラフィに最適なX線源を検討した。

3.1.1 放射光X線

放射光とは、高エネルギーの荷電粒子が磁石によって加速度を受けて運動するときに放射される電磁波である。放射光の特徴は、1. 大強度（高輝度）、2. 指向性（平行性）、3. 連続スペクトル性、4. 偏光性、5. パルス性である。強度は従来の実験室X線源に比べて 10^4 から 10^8 倍ぐらいと桁違いに大きく、アンジュレーターという挿入光源を用いると、輝度はさらに4から5桁高くなる。また、高指向性でほとんど平行光に近く、発散角は数mradからサブmradである[37]。一方放射光を利用して実験するためには、測定のための装置持ち込みや調整に労力を要すること、また、放射光施設でビームタイムを得るためには実験課題を提案し、審査を通る必要があるため、実験までに時間がかかることなどの制約がある。制約はあるが、大強度という特徴を利用することで、桁違いに大きい強度を得ることができ、実時間でエラストグラフィによる被写体のかたさの評価を行うことが可能になると期待される。また平行性が良いという特徴を利用することで、3.3.2章と3.3.3章で後述するX線位相コントラストイメージング法を用いたエラストグラフィが可能となると期待する。X線位相コントラストイメージングは軽元素に対してコントラストよく撮影できることが特徴である。

3.1.2 実験室X線

現在、様々な研究分野や産業分野、医療分野で広く用いられているX線発生装置は、フィラメント（陰極）から放出された電子を加速し、金属ターゲット（陽極）に照射することでX線を発生させている。金属陽極に衝突した電子により発生したX線には二つの成分があり、一つは電子が陽極中の原子核に引き寄せられることによる制動放射であり連続スペクトルの成分を持つ。X線管に印加された高電圧に対応した最大エネルギーを持ち、広いスペクトルを示す。もう一つは陽極原子中の電子軌道のエネルギー差に対応する細い線状のスペクトル成分である。制動放射のスペクトルよりも数倍強い強度を持ち、陽極の元素によりX線エネルギーが決定される[38]。

多焦点X線発生装置

近年、小型かつパルスX線を発生することの可能な多焦点をもつX線発生装置が開発された[39]。このX線源は、紫外光LEDにより電子を発生させ加速させた後に、金属ターゲット（タングステン）に照射しX線を発生させる。LEDを使用しているため非常にコンパクトに作成することが可能である。そのため、横幅が約7.5 cm程度の大きさの装置に7つのX線発生源を持っており、何も回転させない、または少ない回転でトモシンセシスを行うことが可能である。通常X線CTを

行う場合、サンプルを回転させる、または X 線源と検出器をサンプルの周りで回転させるかのどちらかが必要となる。また、トモシンセシス [40] も同様に、CT よりは撮影角度を減らすことが可能であるが、サンプルを回転させる、または X 線源と検出器をサンプルの周りで回転させるのどちらかが必要である。トモシンセシスは現在は特にマンモグラフィの撮影で使用されており、X 線 CT に比較して遥かに少ない枚数の 10 枚程度の X 線画像を被写体への入射角を数度程度変えながら撮影する方法である。これらの画像から特殊な画像再構成法を用いて、被写体の 3 次元情報を得ることができる。X 線 CT 画像のように高空間分解能、高濃度分解能での情報は得ることはできないが、被ばく線量を低減させることができ、臨床上有意義な方法となっている。

3.1.3 X線源の選択のまとめ

本研究は X 線エラストグラフィの実現に関する実用的知見の獲得が目的である。そのため本実験では、医療現場で使用できる X 線エラストグラフィの実現を考慮して実験室 X 線を用いることとした。また、高エネルギー領域の X 線を利用するためにタングステンターゲットの回転対陰極を用いて制動放射による連続 X 線を利用することとした。

また、実験室 X 線に比較して平行性が良いこと、大強度の白色 X 線や単色 X 線を利用できるなどの優れた特徴があることから、放射光を用いたエラストグラフィの実験も実施する。医療現場で使用できる X 線エラストグラフィに関する基礎的知見獲得や将来利用できるであろう位相コントラストイメージング法を用いて、X 線エラストグラフィのための生体サンプルの内部評価を実施する。

さらに、CT やトモシンセシスを用いた X 線エラストグラフィによる被写体の 3 次元情報抽出の実現性に関して小型多焦点パルス X 線源を用いた X 線エラストグラフィの実験を実施する。

3.2 X線検出器の選択

エラストグラフィを実施するために X 線検出器を検討した。検出器の検討事項は、検出器の画素サイズ、検出面積、撮影速度が挙げられる。医療現場で使用することを目的として、対象部位全体を撮影するためには X 線検出器の面積は数十 cm 必要である。また、撮影速度は必ず弾性波の伝播を捉えるために、必ず弾性波の 1 周期の時間よりも短い時間で撮影が必要である。例えば 150 Hz で振動させる場合、1 周期が 6.7 ms であり、一周期の間に複数枚の X 線画像を取得して振動の状態を評価するためには振動を捉えるためには 0.6 ms 程度での撮影が必要である。また X 線を可視光に変換するシンチレータの特性やシンチレータと可視光検出器を可視光レンズ系で組み合わせる場合は、可視光光学系の検討も必要である。

3.2.1 大面積検出器

大面積検出器は医療現場等でよく使用されており、その中でも代表的なフラットパネル検出器は大面積 CMOS イメージセンサとシンチレータを組み合わせたもので、画像ゆがみのない高精細

デジタル画像を得ることができる [41]。画素サイズは大きい（本実験で利用した Dexela 2923 は $75 \mu\text{m}/\text{pixel}$ ）、検出面積は非常に大きい（本実験で利用した Dexela 2923 は $290.83 \text{ mm} \times 229.79 \text{ mm}$ ）。そのため医療診断で使用する際に、何度も X 線を照射して画像間をつなぎ合わせる必要がなく患者の負担を軽減できる。

3.2.2 高解像度検出器

前述した大面積検出器は検出面積は非常に大きい、画素サイズも大きい。そこで微小領域を高空間分解能で評価するために別の種類の検出器も検討した。

高解像度の検出器には CCD (Charge Coupled Device) 検出器、CMOS (Complementary Metal Oxide Semiconductor) 検出器、sCMOS (scientific CMOS) 検出器があり、これらは画素サイズが小さく、かつある程度の大きさの面積を確保した撮像が可能となる。CCD 検出器と CMOS 検出器は光検出の原理自体はほぼ同じであるが、信号の読み出し方が異なる。sCMOS カメラは従来の CMOS カメラと比較して低ノイズを実現できる検出器である。X 線検出の原理はシンチレーター (CsI や GOS($\text{Gd}_2\text{O}_2\text{Tb}$) 等) を用いて X 線を可視光 (波長 550 nm 付近) へ変換し、光電変換を行い電荷に変換する [41]。

CCD 検出器は、可視光から電荷への変換までを各画素で行う。その後電圧への変換を画素アレイの外で行う。一方 CMOS 検出器は各画素ごとに電荷を電圧に変換して増幅する。1 画素ごとに直接読み出しを行うことで、高速転送が可能となった検出器である [42]

本実験で用いた Andor Zyla 5.5 HF は sCMOS 検出器であり画素サイズが $6.5 \mu\text{m}/\text{pixel}$ であり、さらに検出面積は $16.6 \text{ mm} \times 24.0 \text{ mm}$ を確保することができる。また、浜松ホトニクス C12849-102U は画素サイズが $6.5 \mu\text{m}/\text{pixel}$ であり検出面積は $13.3 \text{ mm} \times 13.3 \text{ mm}$ である。

3.2.3 高速検出器

前述した二種類の検出器では、エラストグラフィ実験の際にずり弾性波の伝播の様子を実時間で計測することは難しい。そこで高速検出器を用いることで実時間で波の伝播の様子を捉えることが可能となる。例えば Photoron Fastcam mini Ax100 は、フルフレームで 4000 fps まで可能であり、分割フレームでは $540,000 \text{ fps}$ の高速撮影が可能である。 $1024 \text{ pixel} \times 1024 \text{ pixel}$ の検出面積であり、画素ピッチは $20 \mu\text{m}$ である。

3.2.4 X線検出器の選択のまとめ

本実験では実験室 X 線を用いるため、その特性に適合した特性を持つ検出器の検討が必要である。本実験では医療現場で使用できることを目的とするために、大面積検出器であるフラットパネル検出器を用いることとした。また、将来の放射光を用いた応用のために高解像度検出器や高速検出器も目的に応じて用いることとした。

3.3 イメージング手法の選択

X線イメージングには大きく分けて2種類のイメージング手法がある。それらの特徴について記述し、X線エラストグラフィに最適な手法を検討する。

3.3.1 吸収コントラストイメージング

図 3.1 に表すように、X線が物体を透過するとき、振幅の変化と位相のずれが発生する。このときの振幅の変化を画像情報として利用する方法が吸収コントラストイメージング法であり、位相のずれ（位相シフト）を画像情報として利用する方法が位相コントラストイメージング法である。

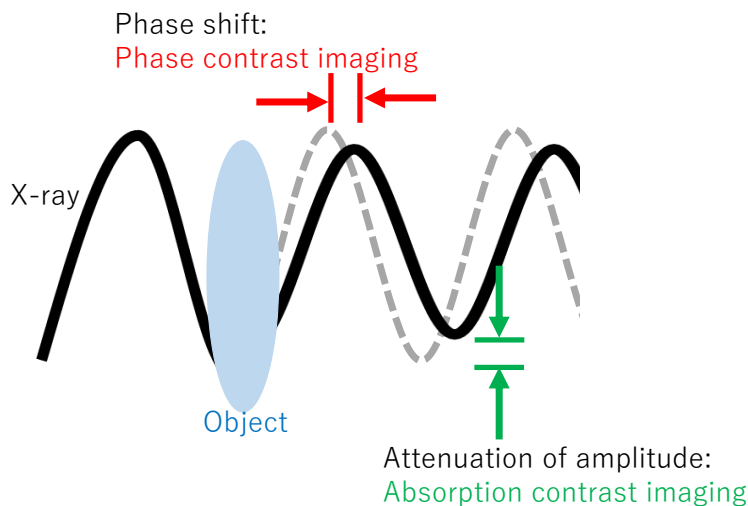


Fig. 3.1. The change in amplitude and phase of X-ray wave caused by traveling through an object.

サンプルの複素屈折率 n を

$$n = 1 - \delta + i\beta \quad (3.1)$$

と表したとき、 δ は位相シフトに関連する大きさを、 β は吸収に関連する大きさを表し、それぞれ下記のようにあらわされる [37]。

$$\delta = \frac{r_e}{2\pi} \lambda^2 \sum_j n_j (Z_j + f'_j) \quad (3.2)$$

$$\beta = -\frac{r_e}{2\pi} \lambda^2 \sum_j n_j f''_j \quad (3.3)$$

ここで、 r_e は古典電子半径 (2.8179×10^{-15} m)、 n_j は単位体積中の j 種原子の数、 λ は X 線の波長 [m]、 Z_j は原子の電子数 (原子番号)、 f' と f'' は原子散乱因子の異常分散項の実部と虚部である。また、 $n_j = \frac{\rho N_A}{M}$ (N_A : アボガドロ数、 ρ : 密度 [g/m³]、 M : モル質量) である。

X 線がサンプルを透過したときに起きる振幅の減衰について、X 線の各種の相互作用が寄与するが、その主なものはトムソン散乱、コンプトン効果、光電効果である。入射 X 線の強度を $I(0)$ 、透過後の X 線の強度を $I(x)$ とし、上述した相互作用による線吸収係数を μ_{abs} とすると式 3.4 のように表すことができる [37]。

$$I(x) = I(0)\exp(-\mu_{abs}x) \quad (3.4)$$

またこのとき β は下記の式 3.5 のように表すことができる。

$$\beta = \frac{\lambda}{4\pi}\mu_{abs} \quad (3.5)$$

3.3.2 位相コントラストイメージング:結晶干渉計

X 線位相コントラストイメージングは、X 線がサンプルを透過したときに生じた、X 線の位相のずれ (位相シフト) を検出して画像化する手法である。位相シフト Δp の値は次式のように与えられる [38, 43]。

$$\Delta p = -\frac{2\pi\delta t}{\lambda} \quad (3.6)$$

通常の X 線検出器では、X 線の強度を検出することができるが、そのまま位相シフトを検出することはできない。そのため位相シフトを検出する手法についていくつか研究開発が進められている。位相シフト p を検出する方法、位相シフトの空間微分を検出する方法、位相シフトの空間 2 回微分を検出する方法の 3 種類に大きく分けることができる。[43]

そのうち X 線結晶干渉計は、位相シフト p を強度に変換して検出する方法である [44, 45]。シリコン結晶のラウエ回折を用いて、一つの X 線の光路をサンプルを透過した物体波 (強度 I_o) とし、もう一方の光路をサンプルを透過しない参照波 (強度 I_r) として、図 3.2 のように干渉させる。

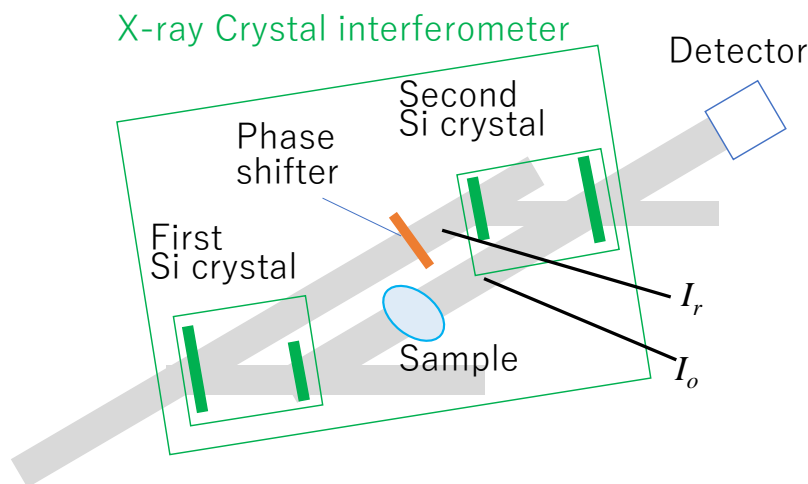


Fig. 3.2. Schematic diagram of X-ray crystal interferometer.

このとき、干渉ビームの強度 (I_i) は波の重ね合わせの原理によって両波の位相のずれ (Δp) に依存し、式 3.7 のようにあらわされる [43]。

$$I_i = I_o + I_r + 2\sqrt{I_o I_r} |\gamma| \cos \Delta p \quad (3.7)$$

ここで γ は干渉ビームの複素コヒーレンス度であり、Visibility V と式 3.8 の関係である。

$$V = \frac{2\sqrt{I_o} \sqrt{I_r}}{I_o + I_r} |\gamma| \quad (3.8)$$

結晶干渉計や 8.1 章で後述する回折格子干渉計は、人為的に干渉縞の位相を変化させた画像を複数枚取得して計算を行う縞走査法 [46] や、一枚の画像の位置方向の縞の変化から位相シフトを計算するフーリエ変換法 [47] を用いることで位相画像を得ることができる。

縞走査法は、縞を変化させて複数枚の X 線画像を取得し位相を計算する。具体的には、縞の位相を $\frac{2\pi}{M}$ ずつ M 回変化させたときに、各位相 ($\frac{2\pi}{M}$) における画像の強度 $I_m(x, y)$ を測定する。結晶干渉計の場合、参照波の光路上に設置した参照波の位相をわずかに変化させることができるように作製した X 線吸収板 (位相板) を動かすことにより人為的に縞の位相を変化させることができ、回折格子干渉計では回折格子を動かすことにより変化させることができる。この時に、位相シフト

(回折格子干渉計ではモアレ縞の位相) p は式 3.9 のように得ることができる。

$$\begin{aligned} p &= \arg \left[\sum_{m=0}^{M-1} I_m(x, y) \exp(-2\pi i \frac{m}{M}) \right] \\ &= \tan^{-1} \frac{I_{im}}{I_{re}} \end{aligned} \quad (3.9)$$

ここで、 $I_m(x, y)$ の実部と虚部である $I_{re}(x, y)$ と $I_{im}(x, y)$ は下記のようにあらわすことができる。

$$\begin{aligned} I_{re}(x, y) &= \sum_{m=0}^{M-1} \left(I_m(x, y) \cos \frac{2\pi m}{M} \right) \\ I_{im}(x, y) &= \sum_{m=0}^{M-1} \left(I_m(x, y) \sin \frac{2\pi m}{M} \right) \end{aligned} \quad (3.10)$$

一方フーリエ変換法は 1 枚の画像中で、空間方向に変化する縞の様子から位相を計算する手法である。1 枚の画像上に干渉縞の縞間隔が細くなるようにする。細くなるようにするために、例えば結晶干渉計の場合くさび形の位相板を用いることで、干渉縞の縞間隔を狭くすることができる。後述する回折格子干渉計で位相イメージングを行う場合、2 枚の回折格子により生じたモアレ縞を観測している。モアレ縞には図 3.3 のように大きく二種類あり、二枚の格子間隔が異なる回折格子を平行に並べた場合に生じる平行モアレと、同じ間隔の回折格子を回転させた場合に生じる回転モアレがある。例えば、1 枚の回折格子の位置を光軸方向へを少しずらすことにより、回折格子の格子間隔を変化させたことと同等の状況となり、平行モアレの縞間隔を変化させることができる。この時、それぞれの格子の間隔を d_1 、 d_2 とし、モアレ縞の周期を D とすると式 3.11 で表すことができる。

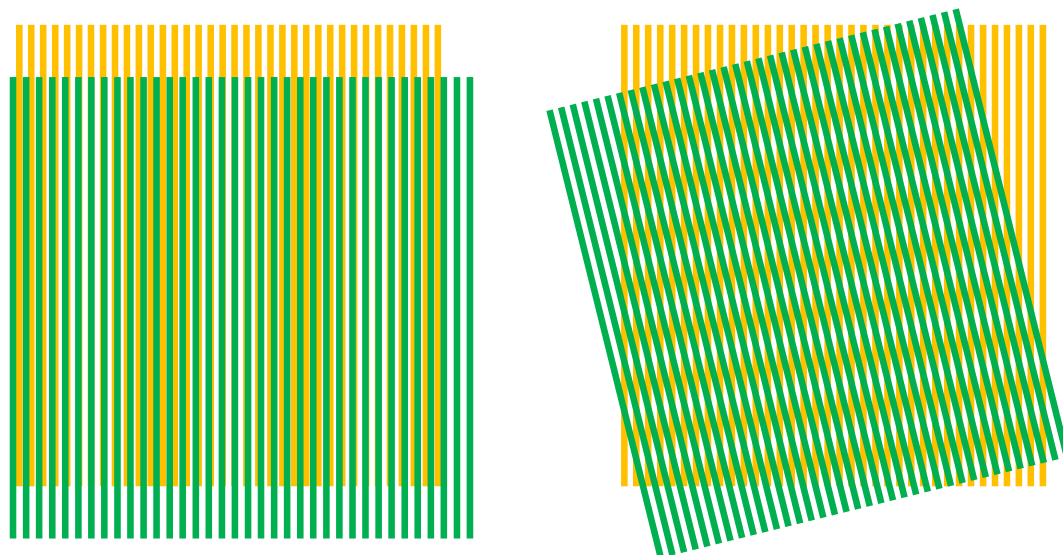


Fig. 3.3. Schematic diagram of moire fringes that occur when two gratings are used. (Left) Parallel moire. (Right) Rotational moire.

$$D = \frac{d_1 d_2}{(d_2 - d_1)} \quad (3.11)$$

縞走査法とフーリエ変換法を比較すると、フーリエ変換法は1枚の画像から位相を計算することができる。しかし縞走査法は空間分解能は検出器に依存しフーリエ変換法は干渉縞の間隔に依存するため縞走査法のほうが有利である。本研究では、高い空間分解能の画像を得て弾性率を評価することを目的として研究を行うため、縞走査法を用いることとした。本実験では結晶干渉計の参照波の光路上に置いた位相板を動かす縞走査法により、人為的に縞の位相を変化させることで位相画像を取得した。

さらにエラストグラフィの場合、振動を与えたときにサンプル内部に生じた弾性波の位相を得ることも縞走査法を利用できる。空間分解能を重視するため、複数枚の画像から情報を取得する縞走査法を用いることとした。

結晶干渉計の密度分解能は位相コントラストイメージングの中で最も高く、約 0.7 mg/cm^3 であり [48]、吸収コントラストイメージングは約 1300 mg/cm^3 のため、吸収コントラストイメージングと比較して軽元素に対しては約数百倍程度の感度である。X線エラストグラフィの観点からは、サンプル中の振動状態の識別をするための多くの指標が識別できると期待される。

3.3.3 位相コントラストイメージング:回折格子干渉計

回折格子干渉計は格子の周期が数 μm の回折格子を使用した干渉計であり、1836 年に報告されたタルボ効果を用いている [49]。同時に吸収像、微分位相像、Visibility 像の 3 種類の画像を得ることができ、また図 3.4 のように、Source grating(G0 格子) を配置するタルボ・ロー干渉計 [50] により実験室の X 線源を利用しても撮影が可能であることが特徴である。

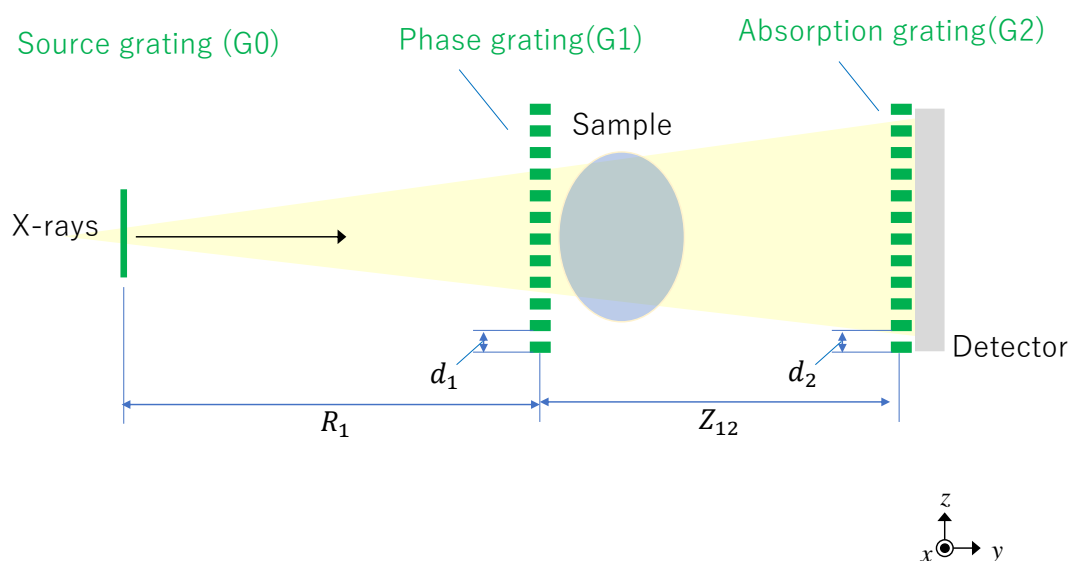


Fig. 3.4. Schematic diagram of grating interferometer in the case of Talbot-Law.

回折格子干渉計の測定配置は、回折格子を二枚設置し、二枚の間隔は特定の距離だけ空けておく。一枚の回折格子 (G1) を透過した光は、回折格子の周期が波長に比べて十分に大きいとき、回折角が非常に小さくなるため多数の光が重なり合い干渉する。各回折光の位相が揃う条件を満たすような距離が離れた位置に置いて、回折格子を透過した直後と同じ像 (自己像) が干渉の結果として現れる [51]。これは周期的な物体による Fresnel 回折の結果生じる。これは、最初の格子の周期 (d_1) が $d_1 \gg \lambda$ のときに低次の回折波はほぼ前方に生じるが、これらが干渉しあうことによって物体の自己像が形成される [52]。特定の距離 z_{12} は、構造周期 d の格子があるとき、光の波長を λ 、光源と図の G1 格子までの距離を R_1 としたときに、下記の式 3.12 で与えられる [53]。

$$z_{12} = \frac{pd_1d_2}{\lambda} \frac{R_1}{R_1 - \frac{pd_1^2}{\lambda}} \quad (3.12)$$

p が偶数の時をタルボ効果と呼び、 p が奇数や分数の位置であっても、分数タルボ効果とよばれ格子像（自己像）が現れる [54]。

つぎにサンプルを1枚目の回折格子である位相格子（G1）の直前または直後に置き、2枚目の回折格子である吸収格子（G2）を画像検出器の直前に配置する。サンプルを配置すると X 線は屈折により G1-G2 間の照射する方向が変わり、サンプルが無い状態と比べて X 線の位相差が生じるため、G1 の自己像が変化する。

この位相差 Φ は図 3.4 のように回折格子の周期方向を x とすると式 3.13 のようにあらわされる。そのため生じた自己像は近似的にサンプルを透過したことによる位相差の微分に比例して変形する。

$$\Phi(x + dx) - \Phi(x) \simeq \frac{\partial \Phi}{\partial x} dx \quad (3.13)$$

そのままでは一枚目の位相格子の周期が数 μm のため自己像の周期も同程度となり通常の画像検出器で解析することは難しいが [55]、G2 格子との重ね合わせにより生じたモアレ縞の形状を観察することで、微分位相画像の解析が可能となる。

モアレ画像の強度 $I_m(x, z)$ は式 3.14 のようにあらわすことができる [54][56]。

$$I_m(x, z) = \sum_n a_n \exp \left[\frac{2\pi i n}{d_1} (z_{12} \phi_x(x, z) + \chi) \right] \quad (3.14)$$

ここで a_n は格子および X 線の干渉性によって決まる係数であり χ は二枚の格子の x 軸方向の相対的なずれである。ここで $\phi_x(x, z)$ はサンプル透過後の x 方向の屈折角分布であり、式 3.15 で与えられる。

$$\phi_x(x, z) = \frac{\lambda}{2\pi} \frac{\partial \Phi(x, z)}{\partial x} \quad (3.15)$$

ここで、 $\Phi_x(x, z)$ はサンプルによる位相シフトである。

3.3.2 章で記述した縞走査法を用いることにより、式 3.16 によりサンプルによる位相シフトの微分に比例するサンプル透過後の x 方向の屈折角分布である $\phi_x(x, z)$ を得ることができる。この画像は微分位相像と呼ばれている。

$$\phi_x(x, z) \simeq \frac{z_p}{d_1} \arg \left[\sum_{k=1}^M I_k(x, z) \exp \left(-2\pi i \frac{k}{M} \right) \right] \quad (3.16)$$

ここで、 k 回 ($k=1, 2, \dots, M$) 回折格子を動かし、縞走査を行ったときに得られる画像を $I_k(x, z)$ とした。

さらに Visibility 像（小角散乱コントラスト像）[57][58] も同時に得ることができる。サンプル中の回折格子の周期と同程度でかつ検出器で解像できない小さな構造がある場合に散乱を生じる。それにより Visibility が変化する。Visibility は、ある一点についての強度を $I(x, z)$ とすると、図 3.5 のように縞走査したときに、最大強度の I_{max} と最小強度の I_{min} より Visibility V は式 3.17 のように定義される。

$$V = \frac{I_{max} - I_{min}}{I_{max} + I_{min}} \quad (3.17)$$

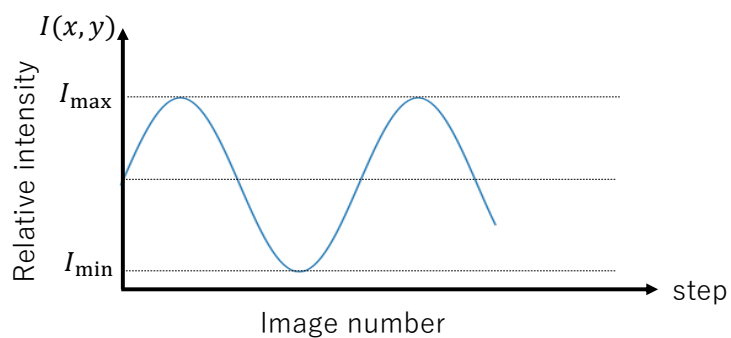


Fig. 3.5. Intensity ($I(x, z)$) of an image element when fringe scanning is performed.

図 3.6 は回折格子干渉計を実験室 X 線源と組み合わせてさくらんぼを撮影した画像である。この画像の撮影時の条件を表 3.2 に示す。回折格子干渉計ではこのように一回の撮影手順で吸収像、微分位相像、Visibility 像の 3 種類の画像を得ることができる。微分位相像では、吸収像ではわかりづらい種のエッジが強調されて識別しやすくなっており、Visibility 像では吸収像では確認できない維管束と思われる構造も確認できる。

Table 3.2. Parameters of CT using a diffraction grating interferometer with a laboratory X-ray source.

X-ray source	Rotating anode x-ray tube (Rigaku, Ultra X18)
X-ray energy	White
Target	Tungsten
Source size	0.1 mm × 0.2 mm
Tube voltage	50 kV
Tube current	24 mA
Detector	sCMOS (Hamamatsu C12849-102U)
Scintillator	Gadox (Thickness 20 μ m)
Pixel size	6.5 μ m × 6.5 μ m
Detection area	13.312 mm × 13.312 mm
Imaging method	Grating interferometer
Number of photos	Image by connecting 4 images
Exposure time	30 seconds/1 image
G0	Lattice spacing: 30 μ m
G1	Lattice spacing: 4.5 μ m, Thickness: 500 μ m
G2	Lattice spacing: 5.3 μ m, Gold plating thickness: 60 μ m
G0-G1 distance	1.68 m
G0-G2 distance	2.00 m
Talbot order	0.5

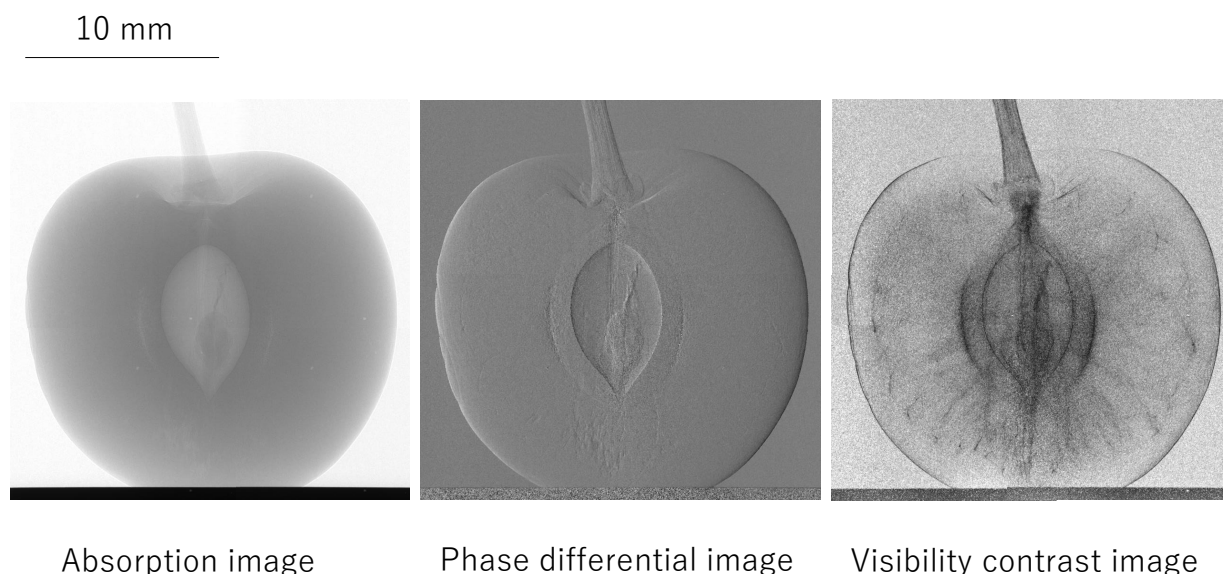


Fig. 3.6. Images of a cherry obtained by grating interferometer using laboratory X-ray source. (Left) Absorption image. (Center) Differential phase image. (Right) Visibility image.

3.3.4 イメージング手法の選択のまとめ

X線エラストグラフィの手法が実現できているか評価を行うために、弾性率を定量的に評価することが必要である。そのため、今回は最も測定手法が簡便な吸収コントラストイメージングを用いることとした。また、将来生体サンプルを撮影するときに軽元素に対して高コントラストで撮影できる位相コントラストイメージングは、X線エラストグラフィの観点からは、サンプル中の振動状態の識別をするための多くの指標が識別できると期待される。そのため位相コントラストイメージングを用いた実験も行った。

3.4 評価サンプルの選択

X線エラストグラフィの実験のために、評価サンプルの選択を行った。評価サンプルの条件として、生体に近い弾性率を持つこと、また弾性率を定量的に評価することが可能であることが考えられる。また、本研究の目的は動的X線エラストグラフィが実現可能か実証することである。その評価のために、エラストグラフィの実験を繰り返し行い測定精度の向上を図るため、長時間（数時間程度）にわたり、物理的特性が変化しないサンプルが必要である。

3.4.1 弾性率の定量的評価用の作製サンプル

弾性率の定量的評価を行うために、弾性率が既知の材料を用いてサンプルを作製した。サンプルの材料の候補としてアガロース、寒天、ポリアクリルアミド、ヒト肌のゲル (Exceal Co.) があげられる。これらは、濃度を変えることや、メーカーで販売されている弾性率が異なる材料同士を混ぜ合わせることで弾性率を定量的に変えることが可能である。一方、内部には X 線吸収イメージングを用いて弾性波の伝播を確認することが可能な構造が必要である。そのため、 ZrO_2 粉末をサンプルの中心面に挟みこむことで、二次元面内に計測指標となるものを設置して作製した。そのときの図は 4 章の図 4.9 に後述した。

3.4.2 生体サンプル

食肉や摘出した標本等の生体サンプルを用いることにより、将来の目標である臨床診断に応用可能かどうかを確認することができる。本研究では臨床応用の観点から考慮して、肝臓や膵臓などの生体摘出標本を用いた X 線エラストグラフィ評価実験を検討した。

3.4.3 評価サンプルの選択のまとめ

本論文では、実験室 X 線源を用いた吸収コントラストイメージングで X 線エラストグラフィが可能かどうかを検討することが目的である。そのために弾性率を定量的に変化させることが必要である。そのため本論文では定量的評価用の作製サンプルを用いることとした。また、定量的評価用の作製サンプルの中でも、アクリルアミドゲルは濃度を変化させることで生体と同程度の弾性率を持ち [59]、さらに数か月間サンプルの弾性率を保つことができる。そのためアクリルアミドゲルを用いることとした。

さらに臨床現場で有用か、確かめるために生体サンプルを用いた実験も検討した。生体内部へどのように弾性波が伝播していくか生体サンプルを位相コントラストイメージングと組み合わせ検討を行った。

また、アクリルアミドゲルは輸出入の観点から国外へ持っていくことは難しい。そのため国外で実験する場合はウレタン素材の人肌のゲル (Exceal Co., Ltd.) を用いた。

3.5 振動装置の選択

弾性波を生体内部に伝播させるために、振動装置を用いてサンプルを振動させる必要がある。振動装置の選択においては振動強度、振動装置の設置スペース、X 線発生装置や検出器と振動のタイミングについて同期が可能かどうかを検討する必要がある。振動強度については、サンプル内部でサンプル位置の画素と同程度以上の振幅が必要である。サンプル内部では振動が減衰するため、振動源では画素サイズよりも大きな振幅が必要である。また、MR エラストグラフィの場合は磁性体

を MR 撮影室内で使用することはできないが、X 線エラストグラフィの場合は使用することができる。

3.5.1 空気振動

スピーカー等から出力される空気振動を、サンプルへ伝える手法である。この手法はスピーカーを用いることで、十分な振幅を与えることができ、現在臨床現場で使用されている MR エラストグラフィも空気振動を用いてエラストグラフィを実施している。一方スピーカーは音を放出するため、回折格子干渉計や結晶干渉計によるイメージングを行う場合、干渉計への影響がないか評価する必要がある。また、周辺への騒音の影響がないように配慮も必要である。

3.5.2 回転モーター

小型軽量のモーターであることから電動歯ブラシ用モーターの検討と評価を行った。

図 3.7 のようにモーターの先端に、筒内に入れたサンプルを固定した。しかし、高速カメラ (Photoron AX100) にて電動歯ブラシ (Panasonic EW-DS42) のモーターの振動の様子を確認したところ、圧迫の強さによって振動の周波数が変化することが確認できた。そのため、本実験で電動歯ブラシのモーターを用いることは難しいと結論付けた。

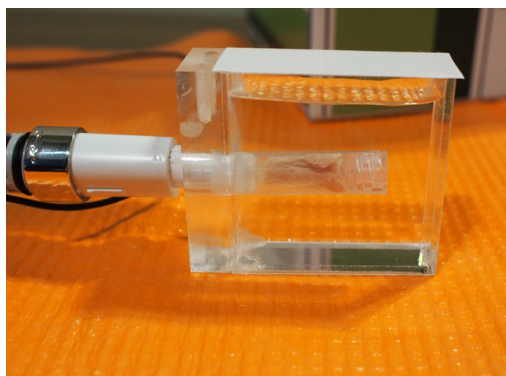


Fig. 3.7. Photo of an electric toothbrush motor with a sample for vibrating the sample.

3.5.3 ピエゾモーター

ピエゾモーターを用いてずり弾性波を伝播させるためにサンプルを振動させることが可能である。これは振動周波数や振動強度を制御することが可能である。非常に精度が高く変位量を決めることが可能で、ナノメートル程度の分解能を持ち、また現在製品となっているものストロークは数十 μm 程度のものから数百 μm 程度のものもある。ピエゾモーターを用いた実験については 8.3.4 章にて後述する。

3.5.4 振動装置の選択のまとめ

本実験では吸収イメージングを用いて X 線エラストグラフィを試みる。そのため干渉計を用いる必要がなく、振動による画像への影響はほとんどないと考えられる。また、MR エラストグラフィでも実績があるため、本実験ではスピーカーから発生する空気振動を用いて振動させることにした。

3.6 画像処理の選択

本章では、実験で得られた X 線画像から弾性率画像を計算するための方法に関して記述する。弾性率は、ずり弾性波の伝播の様子を画像から取得することで弾性率を計算することができる。ずり弾性波の伝播を描出するために、X 線を用いて投影像を撮影し、サンプル内部の静止状態からの変位量を求める。変位量の求め方について 3.6.1 章で記述する。その後ずり弾性波の伝播の様子から弾性率を計算することができる。弾性率の計算方法について 3.6.2 章にて記述する。

3.6.1 変位の抽出方法

図 3.8 のようにずり弾性波が伝播する 1 周期のうちに複数枚撮影を行うことによりずり弾性波の伝播の様子を調べることができる。サンプルに付加する振動の位相を変化させながら、それぞれの位相で撮影した X 線投影像を利用して画像上の変位を比較をし伝播の様子を調べた。

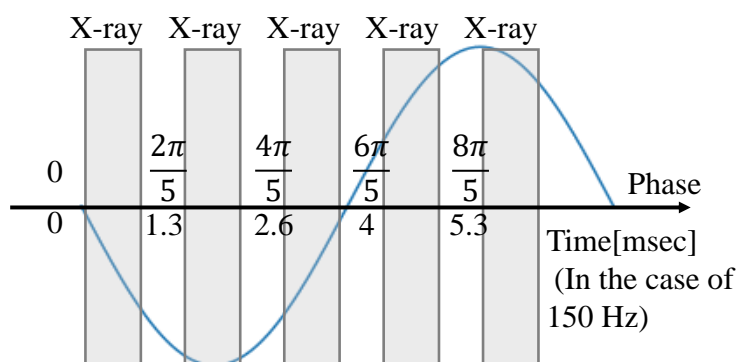


Fig. 3.8. Schematic diagram of X-ray imaging at different phases of vibration applied to a sample.

X 線イメージングでは、それぞれの画像を比較して変位を計算するときに、X 線画像上で周囲と濃度が異なるものを計測指標として、サンプルの内部が変位している様子を捉える必要がある。そ

のため、複数の変位の抽出方法を比較し、最適な変位の抽出方法を検討した。

非剛体レジストレーションを用いた変位の計算

非剛体レジストレーションを用いた変位の計算について記述する。剛体画像レジストレーションは、被変形画像を平行や回転のみで元の画像を目標画像に一致させる方法のことである。しかし、非線形的なひずみがある場合は難しいため、本実験で目的としているずり弾性波の伝播の様子を捉えることは困難である。そこで、本実験では、非剛体画像レジストレーションを用いて反復計算を行い、非線形的な変位を求めた。

非剛体レジストレーションの手法について説明する。まず図 3.9 の上部のように二枚の画像を用意する。二枚の画像を重ね合わせると、図 3.9 の下部の左側の画像のように、一部がずれていることが確認できる。しかし、これらは、線形変換のみで二枚の画像を完全に一致させることは難しい。非剛体レジストレーションを用いて、非線形的な変位量を計算することで、図 3.9 の下部の右側の画像のように、二枚の画像を一致させることが可能である。([60] を改変)

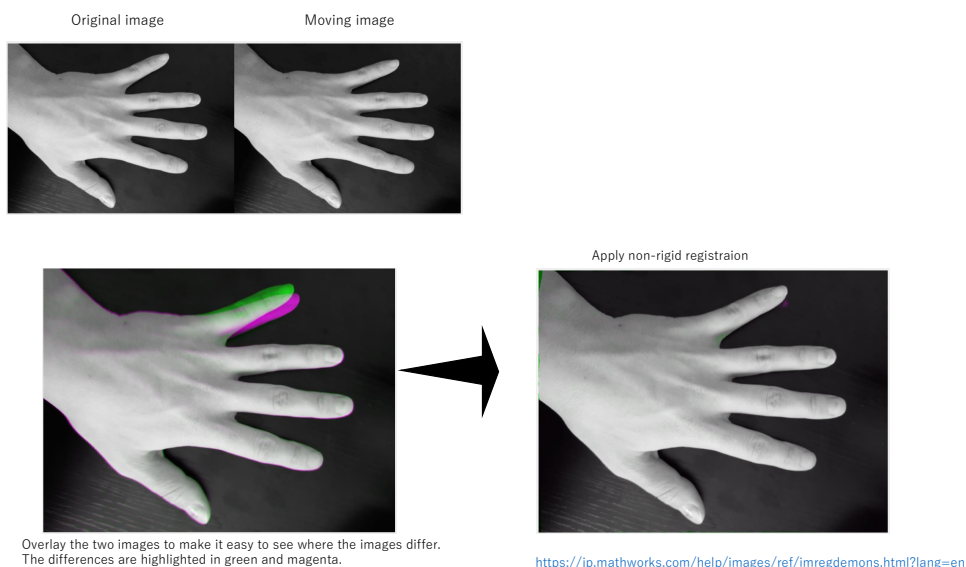


Fig. 3.9. Calculation process of non-rigid registration.

今回は画像レジストレーションのアルゴリズムの中でも良く使用されている、Thirion's Demons algorithm を、さらに微分同相写像を用いることで変形の効率化を行い、反復計算の回数を少なくすることができるアルゴリズムを用いた [61][62]。このアルゴリズムは 2 つの画像の濃度差や勾配に基づき、一方の画像を変形させる変位ベクトルを発生させる。本実験では Matlab に用意されていた Thirion's Demons algorithm の非剛体レジストレーションを利用した [60]。非剛体レジストレーションは、周辺の動きから計測指標となる周囲と濃度が異なる部分が少ない領域の動きも推定することができる。

特徴点抽出を用いた変位の計算

画像の特徴点を検出し、それがどのように移動したかをトラッキングする方法がある。例えば人間が2つの連続する画像について脳内でつなぎ合わせることができるのは、画像の中のいくつかの特徴的な場所を見つけ出しているからである。これを利用したものが特徴点を抽出してトラッキングする手法である。特徴点には、図 3.10 のように端 (edge)、edge が集中する角 (corner)、どちらもない点 (flat) の3種類がある [63]。

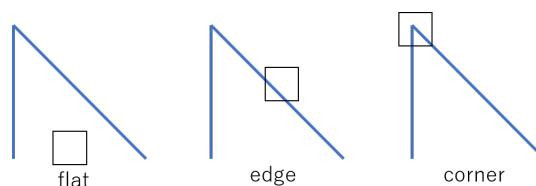


Fig. 3.10. Types of image feature points on an image.

特徴点抽出のアルゴリズムは、SIFT (Scale-Invariant Feature detection Transform) が1999年に登場した。この手法は、特徴点 (キーポイント) を検出し、さらにその方向と特徴量を記述することにより、拡大縮小等に強いアルゴリズムである。キーポイント抽出の方法は大きさが異なるガウシアンフィルターをかけた画像を作成し、その差分である Difference of Gaussian (DOG) 画像を求め、極値を抽出しキーポイントとする。SIFT の登場以後多くのアルゴリズムが登場し、その中の一つである AKAZE というアルゴリズムを用いて変位の抽出を試みた [64]。このアルゴリズムは SIFT や他のアルゴリズムと比較して画像の回転や拡大縮小、ぼけなどの影響を受けずに正確に抽出することができる。

しかし X 線エラストグラフィにおいては、特徴点以外の部分は補間して変位を計算する必要があり、空間分解能が低下する。今後、適切に補間する方法を検討することや周囲と濃度が異なる変位の計測指標を用意することで使用できる可能性がある。

相関法を用いた変位の計算

相互相関法とは、相関係数を算出することにより画像の類似度を求め、変位量を調べる方法である。この方法は相互相関を取る範囲を大きくすることにより空間分解能が低下し、逆に範囲を小さくすることにより空間分解能は上がるが誤差が生じやすくなるという特徴があり、また、計算も非常にコンピュータへの負荷がかかる [12]。計算的負荷が大きいことから今回は使用しないこととした。

3.6.2 ずり弾性率の計算方法

ずり弾性率を計算する手法は、すでに MR エラストグラフィによって様々な手法が検討されている。後の章で述べる実験結果については 3.6.2 章で述べる手法により計算を行っている。

微分方程式直接逆問題法 (AIDE)

2.2.3 章で記述したように物体を粘弾性体と仮定した場合、複素弾性率 $G^*(\omega)$ は、弾性に関する貯蔵弾性率 $G'(\omega)$ と粘性に関する損失弾性率 $G''(\omega)$ から下記の式 2.24 のようにあらわすことができる。[14]

$$G^*(\omega) = G'(\omega) + iG''(\omega) \quad (2.24)$$

ここで $G' \equiv \text{Re}(G^*)$ であり $G'' \equiv \text{Im}(G^*)$ である。複素弾性率と貯蔵弾性率、損失弾性率については 2.2.3 章に記載した。また、弾性波の速さ v と減衰係数 α は次式より計算できる。

$$v = \frac{1}{\text{Re} \left[\sqrt{\rho/G^*} \right]} \quad (3.18)$$

$$\alpha = \omega \text{Im} \left[\sqrt{\rho/G^*} \right] \quad (3.19)$$

ここで、物体を非圧縮性 ($\nabla \cdot \mathbf{u} = 0$, ここで \mathbf{u} は変位ベクトル) かつ等方的と仮定した場合、弾性波の波動方程式は Helmholtz 方程式となり、下記のようにあらわすことができる。

$$G^*(\omega) = -\rho \frac{\omega^2 U_i}{\nabla^2 U_i} \quad (3.20)$$

ここで U_i は変位 (u_i) の離散フーリエ変換であり u_i ($i = x, y, z$) は変位ベクトル \mathbf{u} の構成要素、 ρ は密度、 ω は角周波数である。この式は微分方程式代数的逆問題法 (incompressible algebraic inversion of the differential equation : AIDE)[65] と呼ばれている。縞走査法により変位 (u_i) の離散フーリエ変換の実部と虚部 (U_i) を求め、下記のように貯蔵弾性率と損失弾性率を求めることができる。

$$G'(\omega) = \text{Re}[G^*(\omega)] = -\rho\omega^2 \frac{\text{Re}[U_i]\nabla^2\text{Re}[U_i] + \text{Im}[U_i]\nabla^2\text{Im}[U_i]}{(\nabla^2\text{Re}[U_i])^2 + (\nabla^2\text{Im}[U_i])^2} \quad (3.21)$$

$$G''(\omega) = \text{Im}[G^*(\omega)] = -\rho\omega^2 \frac{-\text{Re}[U_i]\nabla^2\text{Im}[U_i] + \text{Im}[U_i]\nabla^2\text{Re}[U_i]}{(\nabla^2\text{Re}[U_i])^2 + (\nabla^2\text{Im}[U_i])^2} \quad (3.22)$$

この手法は、反射、屈折などの干渉に影響されないという特徴がある。さらに後述する LFE 法と比較すると、弾性率画像の空間分解能は高い。しかし、二階偏微分を用いるため、微小な測定値の変位を強調してしまうという特性がある [65]。

波長法 (Local frequency estimation: LFE)

波長法は位相画像を用いて弾性波の波長を測定し、弾性率を計算する手法である。測定対象の位置から前後 1 波長を測定する Local frequency estimation (LFE)[66] という手法がある。振動周波数は既知のため、波長が決まることにより、式 2.29 および式 2.28 から弾性率を計算することができる。この手法は局所的に均一で、非圧縮性で弾性波の振幅の減衰がないと仮定して

り、さらにずり弾性波の反射や屈折を考慮していない。そのため反射や屈折などの影響により誤差が生じる。また、この手法は微分を使用しないため雑音に強いが、ずり弾性率を評価する画像上の対象場所から空間的に前後 1 波長のずり弾性波の平均を取り弾性率を算出する必要があり、弾性率画像の空間分解能が低下するという課題がある。

位相勾配法

位相の空間的微分から、ずり弾性率を評価する画像からずり弾性波の波数を求め、波長を求めることでずり弾性率を求める手法である [12]。この手法の課題はずり弾性波の反射屈折の影響を大きく受けることと、微分を使用しているため微小な測定値の変位を強調してしまうという特性がある。

3.6.3 画像処理方法まとめ

X 線エラストグラフィ法で使用する変位の測定方法と弾性率計算方法を検討するために、現在様々な分野で使用されている手法をまとめた。変位抽出方法は、変位を追うことのできる内部の構造がすべての画素にはないという特徴をもつ X 線イメージングに適している非剛体レジストレーションを用いて X 線エラストグラフィを実現することとした。弾性率計算方法は、X 線イメージングの高空間分解能という特徴を活かすことのできるアルゴリズムを用いることにした。そのため、最も空間分解能が高いと報告されている AIDE を使用することとした。

第 4 章

実験室 X 線源を用いた動的エラストグラフィ

本章では実験室 X 線源を用いた、X 線エラストグラフィの実証に関して記述する。最初に、4.1 章では、測定対象としたアクリルアミドゲルの密度測定について記述する。次の 4.2 章ではアクリルアミドゲルをサンプルとして X 線エラストグラフィを行ったので、その結果について記述する。

4.1 放射光単色 X 線を用いた X 線結晶干渉計による密度測定

4.1.1 放射光単色 X 線を用いた X 線結晶干渉計による密度測定方法

3.3.2 章で述べたように、結晶干渉計は軽元素に対して吸収コントラストイメージングと比較して約数百倍コントラスト良く撮影することが可能である。

そのため放射光単色 X 線結晶干渉計によりアガロースゲルの密度を求めた。本実験は、Photon Factory (PF) BL-14C を用いて行った。X 線エネルギーは 17.8 keV を使用した。非対称結晶 (結晶表面と回折面がなす角度 : 6°) を用いて X 線ビームを水平方向へ約 5 倍に拡大し、二次元照射面の面積を確保した。

非対称結晶とは図 4.1 のように回折面が結晶表面と角 α をなすように作製し、X 線のビーム幅を広げることのできるものである。このときの非対称因子 b は式 4.1 のようにあらわされる。

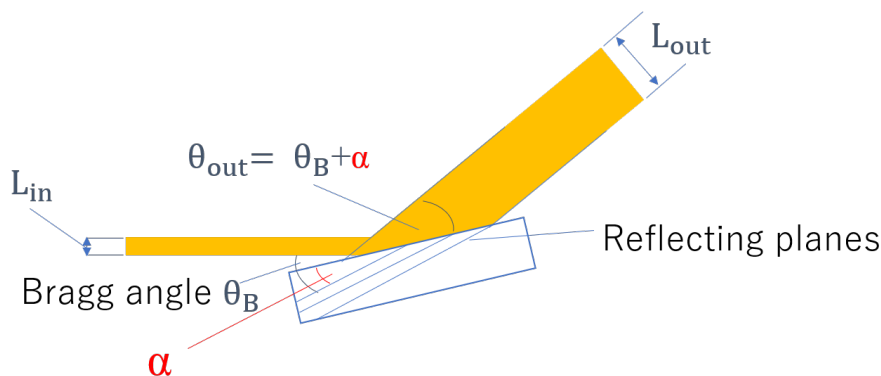


Fig. 4.1. Schematic diagram of an asymmetric crystal.

$$b = \frac{\sin(\theta_b - \alpha)}{\sin(\theta_b + \alpha)} \quad (4.1)$$

ここで、 θ_b はブラッグ角であり、対称反射のとき $b = 1$ となる。

このとき、入射 X 線の幅を L_{in} 、回折後の X 線の幅を L_{out} とすると、式 4.2 のようにあらわすことができ、ビーム幅を広げることができる [67]。

$$L_{out} = \frac{L_{in}}{b} \quad (4.2)$$

サンプルは外径 11 mm、内径 9 mm のポリビニルチューブの中にポリアクリルアミドゲル 5% w/v のものを詰め、周囲を 0.7% アガロースで固定した。撮影は Andor 社製の Zyla 5.5HF sCMOS 検出器を用いた。検出器の画素サイズは $6.5 \mu\text{m} \times 6.5 \mu\text{m}$ であり、検出面積は $16.6 \text{mm} \times 14.0 \text{mm}$ である。シンチレータは厚さ $100 \mu\text{m}$ の CsI でファイバーカップリングである。本実験の配置図を図 4.2 に示す。放射光は二結晶分光器により単色化 (17.8 keV) され、その後 Si(220) 非対称結晶により水平方向に約 5 倍にビーム幅を拡大する。その後、結晶干渉計のシリコンの第一結晶をハーフミラーとして用いてラウエ反射と透過光に分離し、一つの光路は物体波としてサンプルを照射し、もう一つの光路は参照波として位相板を透過する。その後第二結晶により物体波と参照波を重ね合わせて干渉像を得る。本実験では本章で記述したように、縞走査法により位相画像を得る。そのために位相板を動かし、位相ステップを 3 回で測定した。

CT の投影数はサンプルを回転させながら多くの角度から投影を行うことで、撮影後に再構成を行う。本実験ではサンプルを 360° 回転させ、投影数は 500 回として撮影し、複数の画素をまとめて一つの画素として扱うビンニングを行い、ビンニングの大きさは $2 \text{pixel} \times 2 \text{pixel}$ で撮影を行った。また表 4.1 に本実験の条件をまとめた。

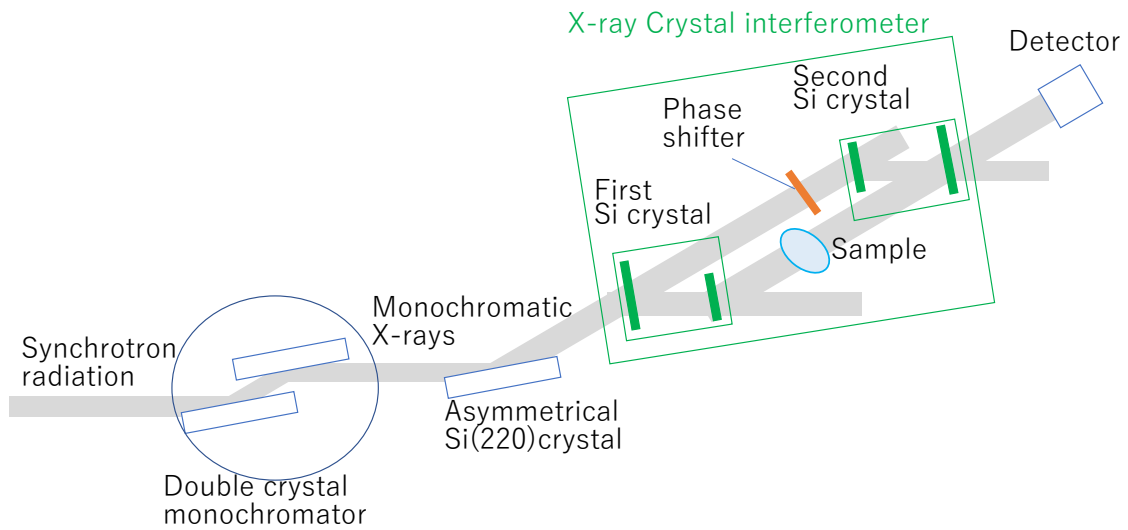


Fig. 4.2. Outline of crystal interferometer using monochromatic synchrotron X-rays (top view).

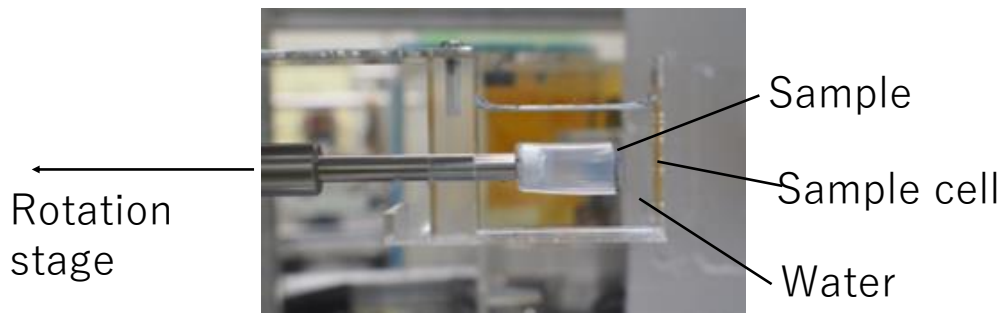


Fig. 4.3. Photo of fixing a sample when performing CT measurement by crystal interferometer.

Table 4.1. Parameters for density measurement of polyacrilamide by crystal interferometer using monochromatic synchrotron X-rays.

Beam line	PF BL-14C
X-ray energy	17.8 keV
X-ray opticals	Si(220)
Detector	sCMOS (Andor ZYLA 5.5HF)
Scintillator	CsI (Thickness 100 μm)
Pixel size	6.5 μm \times 6.5 μm
Detection area	16.6 mm \times 14.0 mm
Imaging method	X-ray crystal interferometer
Phase step	3
Number of CT images	500 images/360°
Exposure time	5 seconds

4.1.2 放射光単色 X 線結晶干渉計による密度測定結果

得られた CT 図を図 4.4 に示す。

これらの結果から、密度を下記のように計算した。3.3.1 章で記述したようにサンプルの複素屈折率 n を

$$n = 1 - \delta + i\beta \quad (4.3)$$

と表したとき、 δ は位相シフトに関連する大きさを、 β は吸収に関連する大きさを表し、それぞれ下記のようにあらわされる [37]。

$$\delta = \frac{r_e}{2\pi} \lambda^2 \sum_j n_j (Z_j + f'_j) \quad (4.4)$$

$$\beta = -\frac{r_e}{2\pi} \lambda^2 \sum_j n_j f''_j \quad (4.5)$$

ここで、 r_e は古典電子半径 (2.8179×10^{-15} m)、 n_j は単位体積中の j 種原子の数、 λ は X 線の波長 [m]、 Z_j は原子の電子数 (原子番号)、 f' と f'' は原子散乱因子の異常分散項の実部と虚部である。また、 $n_j = \frac{\rho N_A}{M}$ (N_A :アボガドロ数、 ρ : 密度 [g/m^3]、 M :モル質量) である。通常、 $Z_j \gg f'$ のため上記の式 (4.4) より、

$$\delta = \frac{\lambda^2 r_e}{2\pi} \sum_j \frac{\rho N_A}{M} Z_j \quad (4.6)$$

またこの時、位相シフト Δp の値は次式のように与えられる [38, 43]。

$$\Delta p = -\frac{2\pi\delta t}{\lambda} \quad (4.7)$$

得られた画像から本実験結果の場合、それぞれ水を基準として得られた位相シフト Δp の値はアクリルアミドゲルは 60.6、またアガロースは 39.2 であった。よって、式 (4.6) と式 (4.7) より、密度を求めることができる。結果として、アクリルアミドゲルは $1.07 \pm 0.004 \text{ g/cm}^3$ 、アガロースゲルは $1.044 \pm 0.008 \text{ g/cm}^3$ であった。そのためアクリルアミドゲルの密度を 1.072 g/cm^3 とし、4.2 章で行った実験結果の解析を行った。

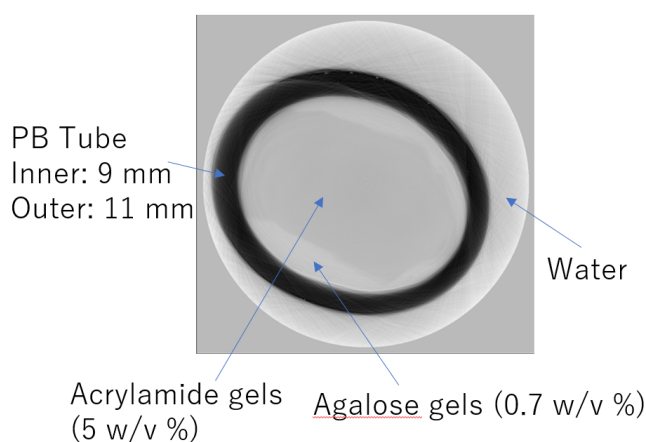


Fig. 4.4. CT image of agarose gel measured by the crystal interferometer.

4.2 実験室 X 線エラストグラフィの実験

本章では、将来病院等で使用できることを実証するために実験室 X 線源を用いたエラストグラフィの実験について記述する。原理実証実験のため、ファントムに対する二次元動的エラストグラフィの実験を実施した。

4.2.1 実験室 X 線源を用いた動的エラストグラフィの実験方法

実験室 X 線を用いて、二次元面内で弾性率を画像化するための動的 X 線エラストグラフィを行った。動的 X 線エラストグラフィの実験配置図を図 4.5 に示す。本実験配置はストロボ X 線イメージングと似た配置となっており、厚さ 1 mm、直径 80 mm のタングステン円盤で作製されたチョッパーを用いて、サンプルへ与えた振動の位相と同期して撮影を行った。X 線源は回転陽極 X 線 (Rigaku, Ultra X18) をタングステントargetで使用し、X 線検出器は CMOS フラットパネル検出器 (Dexela, 2923) を使用した。表 4.2 に測定条件をまとめた。また、図 4.5 において、光軸に対する水平方向と鉛直方向を x 軸と y 軸で定義する。

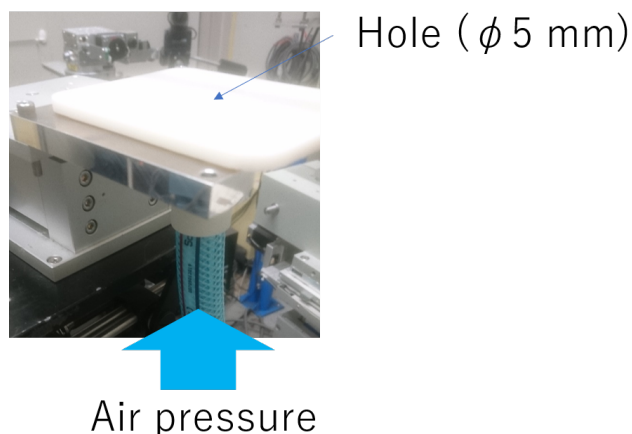


Fig. 4.6. Photo of vibrating pad for vibrating a sample.

図 4.8 にデータ収集のシーケンスを示す。サンプルは連続的に z 軸方向へ振動を与えられ、本実験では 150 Hz の振動周波数を用いた。サンプルを完全な弾性体と仮定すると、振動周波数 f 、ずり弾性率 μ 、ずり弾性波の波長 λ には、下記の式 4.8 のような関係がある。

$$\mu = \rho(f^2\lambda^2) \quad (4.8)$$

このとき、振動周波数とずり弾性波の波長の関係は図 4.7 のようになる。

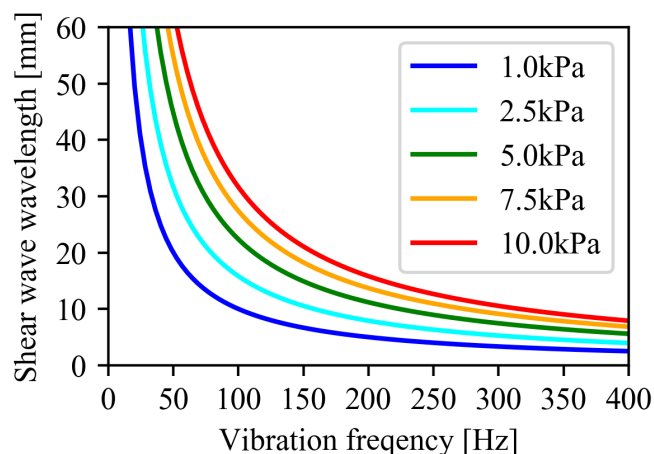


Fig. 4.7. Relationship between the frequency of vibration applied to a sample and the wavelength of shear waves generated inside the sample due to the difference in shear modulus.

本章で後述するがサンプルは生体を模擬しており数 kPa 程度になるように作製した。そのため、150 Hz より小さい周波数では急激に波長が長くなり、測定に不向きであり、また周波数が大きくなるとサンプル内部で減衰する問題が起こることが知られている。そのため 150 Hz を用いた。

チョッパーは、図 4.5 に示すようにタングステンの 1 枚の円盤に 10 の穴を持っており、15 rps の周波数で回転し X 線をパルス状に切り取り、空気振動と同期させながらサンプルを照射している。チョッパーは 1 回転のうち 1/9 回転が X 線照射になるように作製したため、パルス状の X 線の照射時間は 0.74 ms となった。X 線の投影像を一枚撮影するために、X 線検出器のシャッターを 4 秒間開けているが、実際にサンプルに照射されている時間は 0.44 秒となった。また、次に述べるように 5 枚撮影したため、 $0.44 \times 5 = 2.2$ 秒露光した。全部で 5 枚撮影とした理由は、のちに縞走査 [46] を行うときに生じる系統誤差の影響を少なくするためである。縞走査では、得られる縞が正弦波ではないときに高次の成分による系統誤差が生じる可能性があることが知られている [68]。縞走査のステップを 4 にする場合、誤差が生じる最初の次数は 3 である。しかし、縞走査のステップを 5 にすることで、対称性が良い周期関数の場合、誤差が生じる最初の次数を 9 にすることができる [51]。そのため高次の系統誤差の影響がほとんどなくなるといいため、縞走査のステップ数を 5 とした。

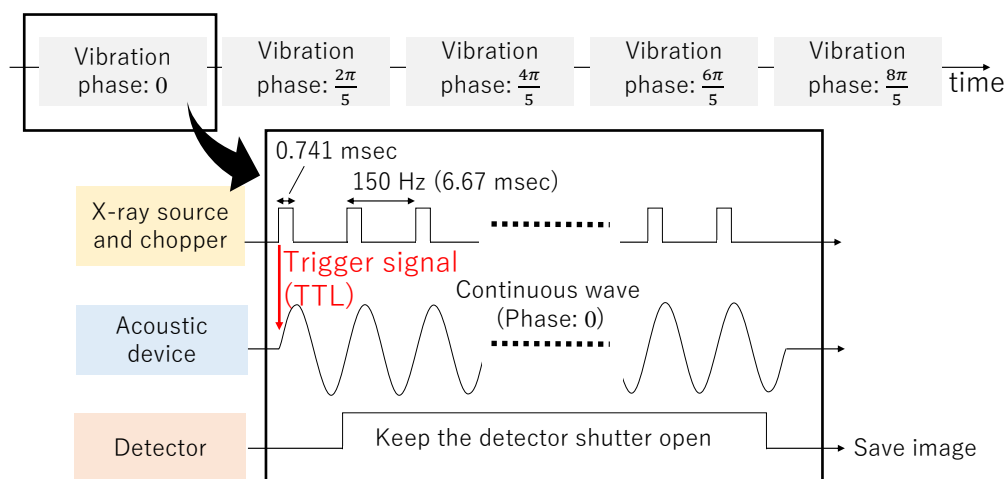


Fig. 4.8. Image acquisition sequence for dynamical X-ray elastography.

振動開始の初期位相を変化させ、5 種類の異なるタイミングの画像 (0 , $\frac{2\pi}{5}$, $\frac{4\pi}{5}$, $\frac{6\pi}{5}$, $\frac{8\pi}{5}$) をチョッパーのタイミングと同期することで撮影した。今回使用した X 線は、50 kV、24 mA で稼働させた実験室 X 線源からの白色 X 線である。X 線の光源サイズは 0.1 mm (水平方向) \times 0.2 mm (鉛直方向) であった。通常の X 線イメージングはサンプルを検出器にもっとも近い位置に置いて撮影を行うことで、空間分解能を上げて撮影する。本実験は、拡大系で測定した。拡大系とは、サンプルと検出器の距離を離すことで、サンプル位置での pixel サイズを小さくして撮影する手法である。検出器の画素サイズは $75 \mu\text{m} \times 75 \mu\text{m}$ であるが、拡大系で使用しているため、2.5 倍拡大し、 $30 \mu\text{m} \times 30 \mu\text{m}$ で撮影した。

サンプルは、弾性率が異なるように作製したポリアクリルアミドゲルを Phantom A と Phantom B の二種類用意した。ポリアクリルアミドゲルのアクリルアミドとビスアクリルアミドの濃度をコントロールすることで、異なる弾性率のサンプルを作製した。ポリアクリルアミドゲルは、30 重量体積パーセント濃度 (w/v %) - アクリルアミド/ビス混合液 (37.5:1) と 10 % 過硫酸アンモニウム (APS) と TEMED (全て富士フィルム和光純薬株式会社) を用いて作製した。図 4.9 に示すように、それぞれのサンプルはずり弾性波を発生させたときに、2 次元面内での変位を確認するために、 ZrO_2 粉末を挟みこんで作製した。Phantom A は 5 w/v % ポリアクリルアミドゲルで、ビス濃度を 0.13 w/v % のもので作製した。Phantom B は 5 w/v % ポリアクリルアミドゲルの中央に直径 55 mm の 6 w/v % でビス濃度を 0.16 w/v % ポリアクリルアミドゲルを埋め込んで作製した。先行研究ではポリアクリルアミドゲルのずり弾性率は、ポリアクリルアミドの濃度を 3, 5.5, 7% とし、ビスアクリルアミドの濃度を全て 0.13 % としたときにそれぞれ 0.55, 2, 5.5 kPa であったと報告されている [59]。測定の振動周波数が異なるため直接比較は難しいが、おおよそ生体の軟部組織を模擬する弾性率として、濃度を選び Phantom A と Phantom B を作製した。軟部組織のずり弾性率は 0-20 kPa 程度である [12]。

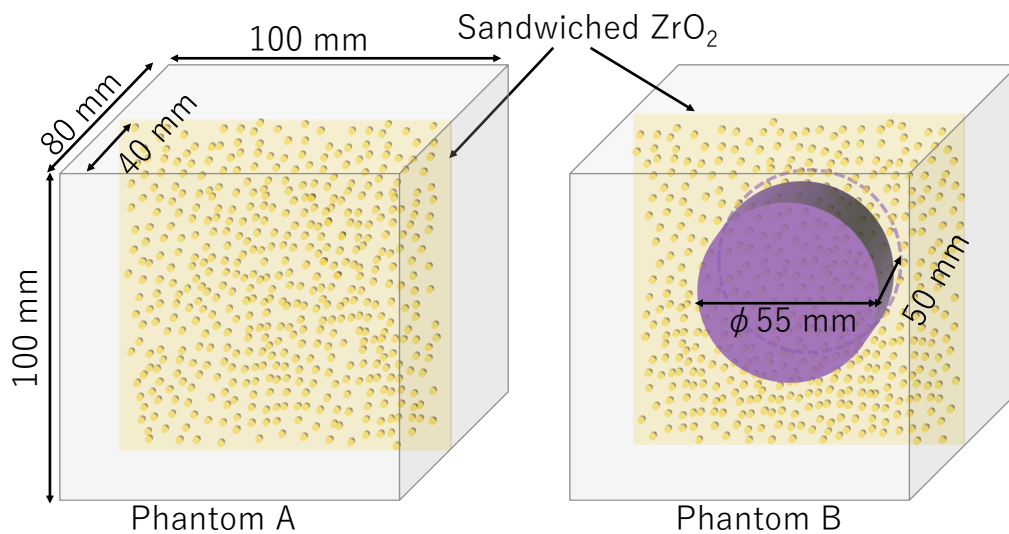


Fig. 4.9. Polyacrylamide gel phantoms sandwiching ZrO_2 particles. Phantom A (Left): 5 w/v % polyacrylamide gel. Phantom B (Right): phantom with 55 mm diameter 6 w/v % polyacrylamide gel embedded in matrix of 5 w/v % polyacrylamide gel.

またこのとき挟みこんだ ZrO_2 粉末について、可視光により撮影した画像から求めた平均半径は $89 \mu m$ である。粒径分布を図 4.10 に示す。

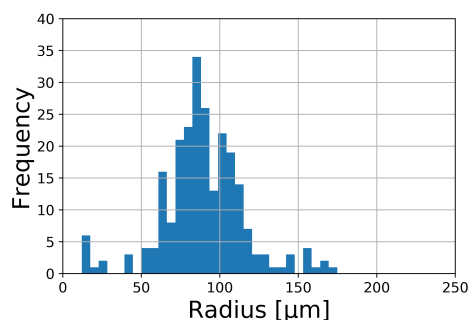


Fig. 4.10. Distribution map of the size of particles (ZrO_2) used for gel phantoms.

本章で使用した装置をまとめて表 4.3 に示す。振動装置は十分な変位を得るために、また MR エラストグラフィで実績のある大強度のスピーカーから出力される空気振動を用いた。X 線源は将来病院等で実現するために、実験室 X 線源を用いて、回転シャッターを用いることで振動のある位相を切り取ってストロボ撮影を行った。イメージング法は、最初の実験のため簡略化するために、X 線吸収法を用いた。サンプルは生体と同程度の硬度になるように調整したポリアクリルアミドゲルの中に、吸収イメージングでコントラストが異なるように ZrO_2 粉末を入れて作製した。検出器は実験室 X 線源は照射野が広いことを生かすためにフラットパネルを用いた。画像処理法は変位を計算するために非剛体レジストレーションを用いた。また、弾性率を計算するために微分方程式直接逆問題法 (AIDE) を用いた。

Table 4.3. Summary of equipments used for laboratory X-ray elastography.

Item	parameters				
1 X-ray source	X-ray spectrum X-ray energy X-ray intensity Source size	Rotating anode x-ray tube (Rigaku Ultra X18)	White synchrotron X-rays	Monochromatic synchrotron X-rays	Small multifocus X-ray source
2 Detector	Spatial resolution Time resolution Detection efficiency Synchronization with a vibration system	High speed detector (Photoron Fastcam Mini AX 100)	Large area detector (Dexela 2923)	High spatial resolution detector (Andor Zyla5.5HF)	High spatial resolution detector (Hamamatsutsu C12849-102U)
3 Other equipment	X-ray shutter Synchronization with a vibration system	X-ray chopper			
4 Imaging method	Absorption contrast imaging Phase contrast imaging	Absorption contrast imaging	X-ray crystal interferometer	X-ray grating interferometer	
5-1 Evaluation Fabrication sample	Exposure dose Position detection index	Agarose, agar	Polyacrylamide	ICNgel	Hitohada gel
5-2 Evaluation Biological sample	Exposure dose Position detection index	Pig liver, Pig pancreas Pig mammary gland	Rat liver	Rabbit liver (formalin)	Mouse liver (formalin)
6 Vibration device	Vibration method Vibration frequency Synchronization with detector	Air pressure (Fostex FW168HR)	Air pressure (Fostex M800)	Rotary motor	Piezo motor
7-1 Image processing	Displacement calculation	Non-rigid registration	Feature point detection	Correlation method	
7-2 Image processing	Elasticity calculation	Algebraic inversion of the differential equation	Local frequency estimation	Phase differential method	

4.2.2 実験室 X 線エラストグラフィの実験結果

実験結果から弾性率画像を得るために行った計算手順を図 4.11 に示す。まず投影像から振動によりどの程度内部が変位したか、変位画像を計算した。その後内部の変位の様子から、微分方程式直接逆問題法 (AIDE: algebraic inversion of the differential equation) を用いて、貯蔵弾性率画像と損失弾性率画像を作製した。以下に詳細を記述する。

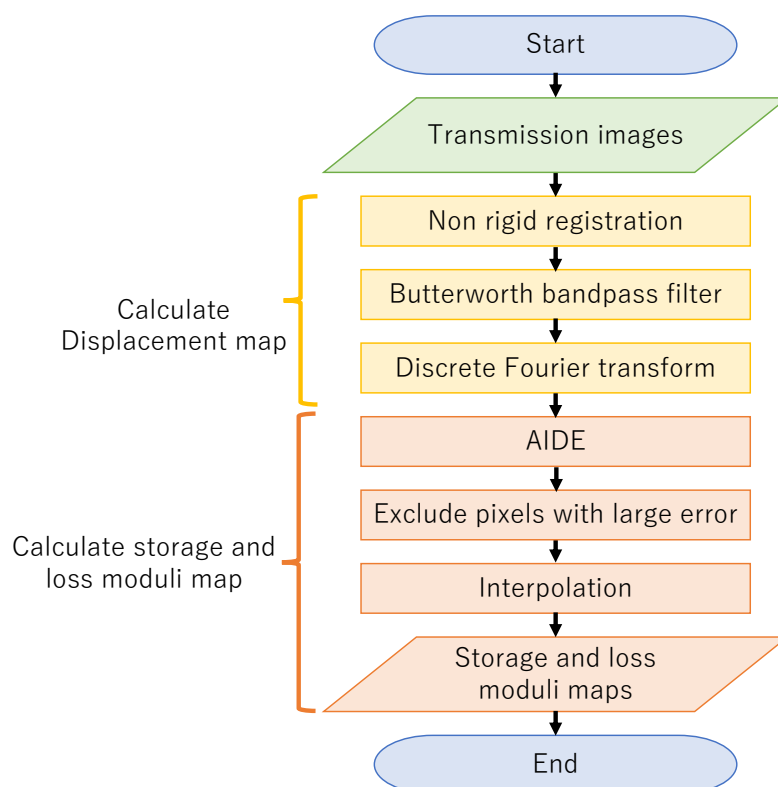


Fig. 4.11. Procedure for calculating storage and loss modulus images.

4.2.3 投影像の取得

まず実験により、各振動の位相と同期した投影像を 5 枚得た。図 4.12 と図 4.13 に X 線投影像を示す。黒い点は、変位を確認するために挟みこんだ ZrO_2 粉末である。

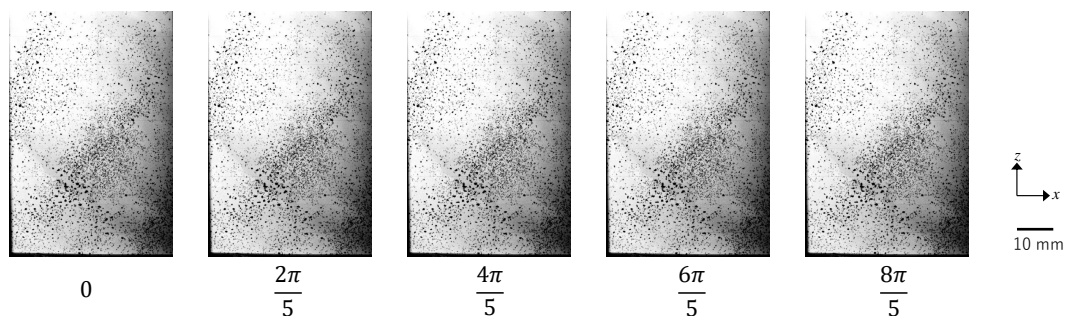


Fig. 4.12. X-ray projection images of Phantom A taken by changing the phase of vibration.

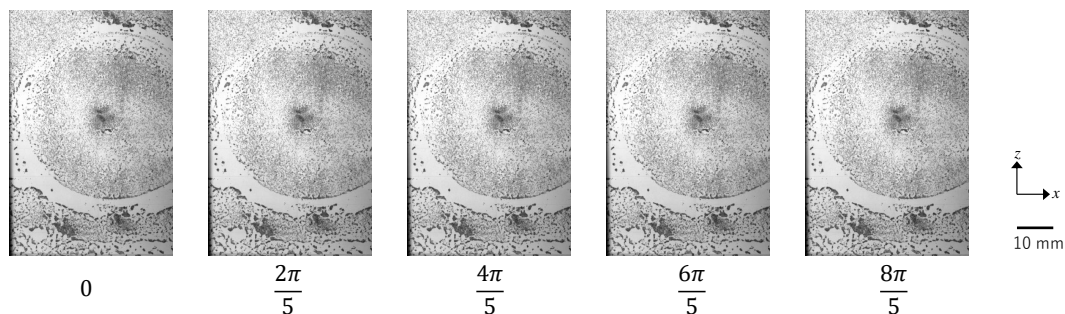


Fig. 4.13. X-ray projection images of Phantom B taken by changing the phase of vibration.

4.2.4 変位画像の計算

前章で得た投影画像から、変位の大きさを図 4.5 の z 軸方向と x 軸方向に分けて画像化した。変位の大きさを計算するために、非剛体レジストレーションを用いた。非剛体レジストレーションは、画像を平行移動、回転、拡大縮小の線形的な変形だけではなく、非線形的な変形もとらえ、二枚の画像をマッチングさせる手法である。原理の詳細は第 3.6.1 章で記述した。また、非剛体レジストレーションの精度は第 6.3 章で記述する。

非剛体レジストレーションにより計算した変位画像から弾性率画像を計算するとき、変位がなめらかに繋がっている必要があるが、測定した画像は変動がある。そこで画像の平滑化を行うため変位画像へ周波数フィルターを用いた。フーリエ空間上で行う周波数フィルターは、下記のように与えられる。

$$G(k, l) = F(k, l)H(k, l) \quad (4.9)$$

ここで、 $F(k, l)$ はフィルターをかける画像（オリジナル画像）のフーリエ変換、 $H(k, l)$ はフィルター関数、 $G(k, l)$ はフィルターを適用したあとの画像、 k, l はフーリエ空間上の座標である。 $G(k, l)$ を逆フーリエ変換をすることで、オリジナル画像へフィルターを適用した画像を得ることができる。本実験では低周波数及び高周波数の変動を効果的に除外するために、Butterworth

bandpass filter を用いた [69][70]。Butterworth filter は通常の周波数フィルターとは異なり、ある周波数（カットオフ周波数）ですべてを制限するのではなく、図 4.14 のようになめらかに減衰させる ([71] を改変)。このフィルターを用いることでカットオフ周波数によるアーチファクトの低減を図ることができる。図 4.14 の n は式 4.10, 4.11, 4.12 の n であり次数と呼ばれている。次数を変化させることによって、減衰の傾きが変わる。

図 4.15 は次数を変化させたときの画像の変化を表したものである。左の元画像に対してフーリエ変換を行い、それにフーリエ空間上で Butterworth bandpass filter を適用し、逆フーリエ変換を行う。次数が $n=5$ のときにはすでにアーチファクトが生じており、さらに大きくすることにより、アーチファクトが増大することがわかる。

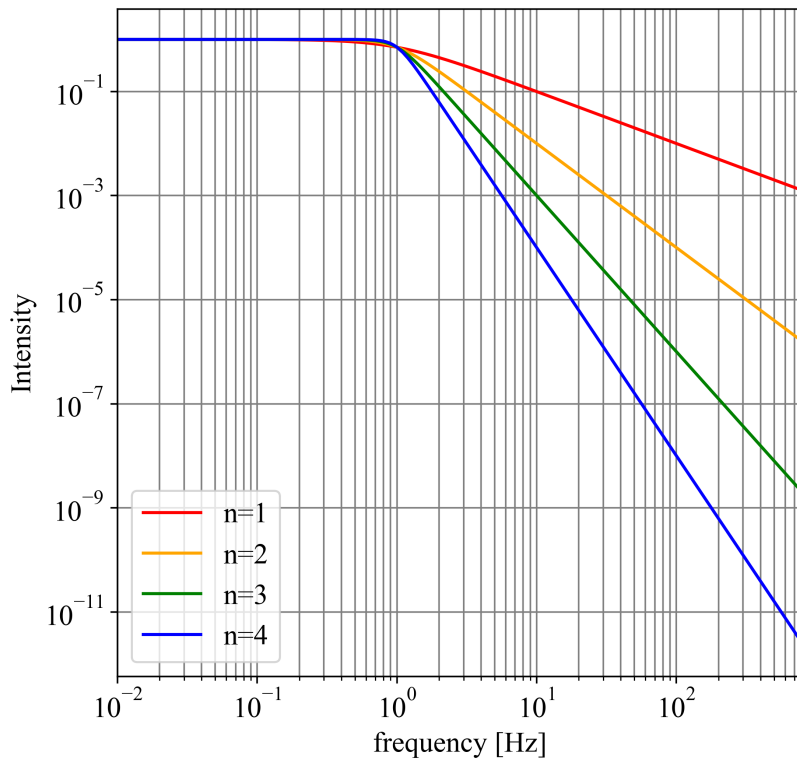


Fig. 4.14. Relationship between cut-off frequency and image intensity in case of Butterworth filter.

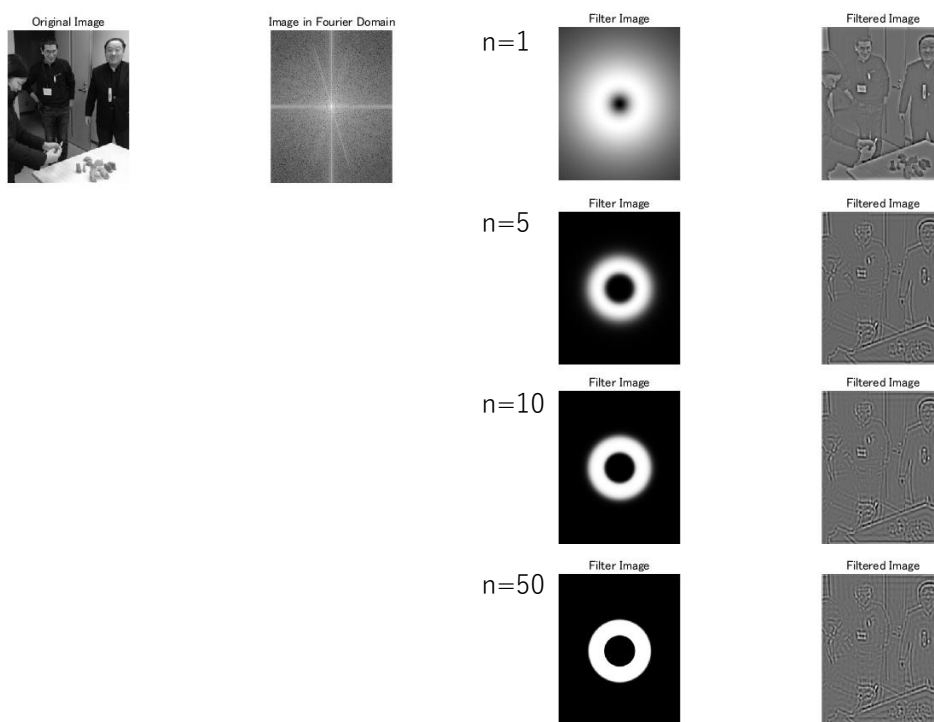


Fig. 4.15. Images when changing the order of Butterworth filter.

Butterworth filter は下記の式で表される。

$$H_{L.P}(u, v) = \frac{1}{1 + [D(u, v)/D_L]^{2n}} \quad (4.10)$$

$$H_{H.P}(u, v) = \frac{1}{1 + [D(u, v)/D_H]^{2n}} \quad (4.11)$$

$$H_{B.P}(u, v) = H_{L.P}(u, v) * H_{H.P}(u, v) \quad (4.12)$$

ここで $H_{L.P}(u, v)$ は Butterworth lowpass filter、 $H_{H.P}(u, v)$ は Butterworth highpass filter、 $H_{B.P}(u, v)$ は Butterworth bandpass filter であり、 D_L は Lowpass filter のカットオフ周波数、 D_H は Highpass filter のカットオフ周波数、 $D(u, v)$ はフーリエ変換後の中心地からの距離である。今回次数は最も効果的な $n = 1$ を用いた。

非剛体レジストレーションにより計算した変位画像へ Butterworth bandpass filter を用いた画像を図 4.16 および図 4.17 に示す。図 4.16 は Phantom A の変位画像であり位相を 0 、 $\frac{2\pi}{5}$ 、 $\frac{4\pi}{5}$ 、 $\frac{6\pi}{5}$ 、 $\frac{8\pi}{5}$ に変化させたときの変位を示している。上段は z 軸方向の変位を示し、下段は x 軸方向の変位を示している。同様に図 4.17 は Phantom B の変位画像である。これらの画像より、ずり弾性波が伝播している様子を確認できる。

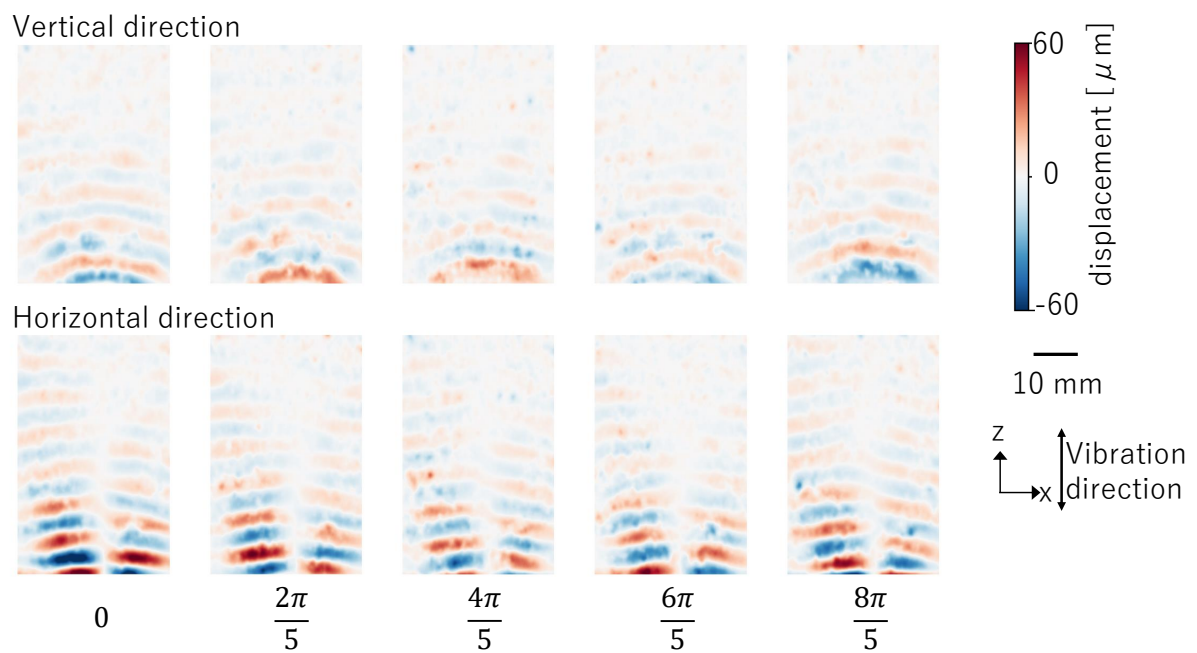


Fig. 4.16. Displacement maps; (Upper row) Phantom A at phases 0 , $\frac{2\pi}{5}$, $\frac{4\pi}{5}$, $\frac{6\pi}{5}$, and $\frac{8\pi}{5}$, in vertical direction. (Lower row) Phantom A at phases 0 , $\frac{2\pi}{5}$, $\frac{4\pi}{5}$, $\frac{6\pi}{5}$, and $\frac{8\pi}{5}$ in horizontal direction.

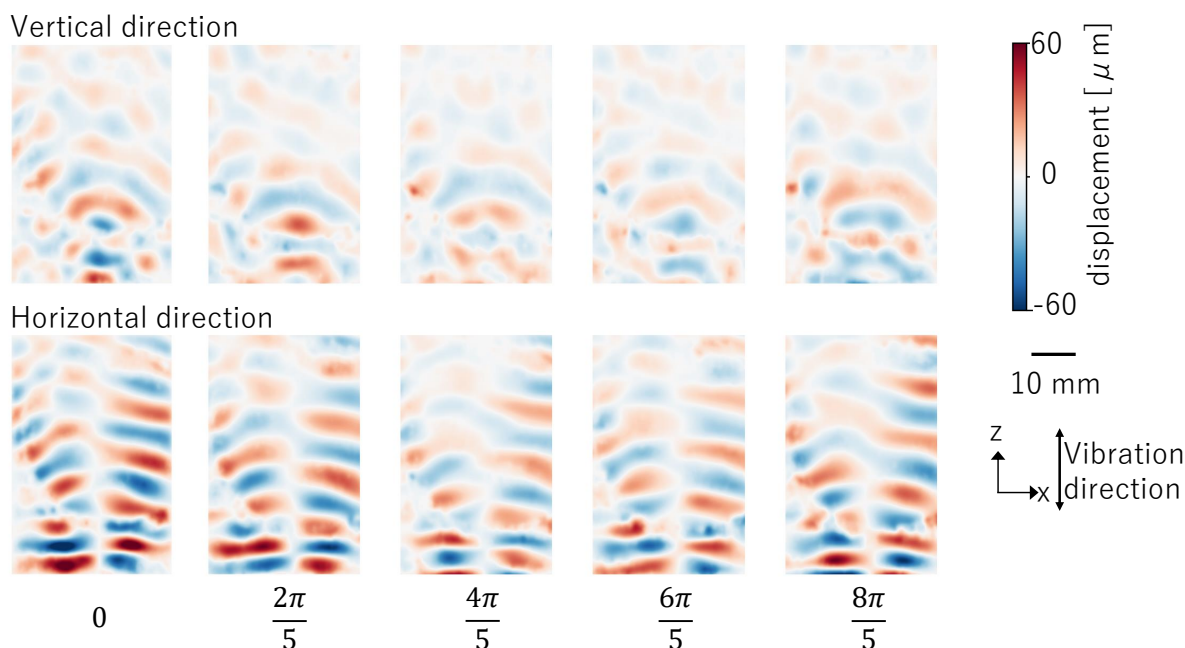


Fig. 4.17. Displacement maps; (Upper row) Phantom B at phases 0 , $\frac{2\pi}{5}$, $\frac{4\pi}{5}$, $\frac{6\pi}{5}$, and $\frac{8\pi}{5}$ in vertical direction. (Lower row) Phantom B at phases 0 , $\frac{2\pi}{5}$, $\frac{4\pi}{5}$, $\frac{6\pi}{5}$, and $\frac{8\pi}{5}$ in horizontal direction.

4.2.5 弾性率画像の計算

得られた変位画像から、弾性率画像を計算した。弾性率画像を計算するために、AIDE を用いた。AIDE の式については、3.6.2 章にて記述した。本実験では、X 線結晶干渉計 [44, 45] を用いて得られた密度である 1.07 g/cm^3 を使用した。測定の詳細は 4.1 章に記述した。

AIDE の式は、二階微分を使用するため微小な変動を増幅しやすい。そのため得られた弾性率画像から、変位の二階微分の誤差率が大きい部分を除外した。変位の二階微分は $\left| \frac{\Delta(\nabla^2 U_i)}{\nabla^2 U_i} \right|$ のようにあらわすことができ、0.5 より大きい部分を除外した。ここで、 $\Delta(\nabla^2 U_i)$ は $\nabla^2 U_i$ の標準偏差である。また、 U_i は i 方向へのフーリエ変換後の変位である。詳細は本章で後述する。その後、 z 方向の変位画像と x 方向の変位画像の平均値を計算し、どちらも値がない部分は線形補間を行った。その結果を、図 4.18 に示す。得られた結果から貯蔵弾性率は、(a)-1, (b)-1, and (b)-2 の四角の領域内ではそれぞれ $0.55 \pm 0.25 \text{ kPa}$ 、 $3.1 \pm 1.2 \text{ kPa}$ 、 $0.85 \pm 0.51 \text{ kPa}$ であった。また損失弾性率は (c)-1, (d)-1, (d)-2 の四角の領域内でそれぞれ、 $0.24 \pm 0.14 \text{ kPa}$ 、 $0.64 \pm 0.57 \text{ kPa}$ 、 $0.29 \pm 0.23 \text{ kPa}$ であった。

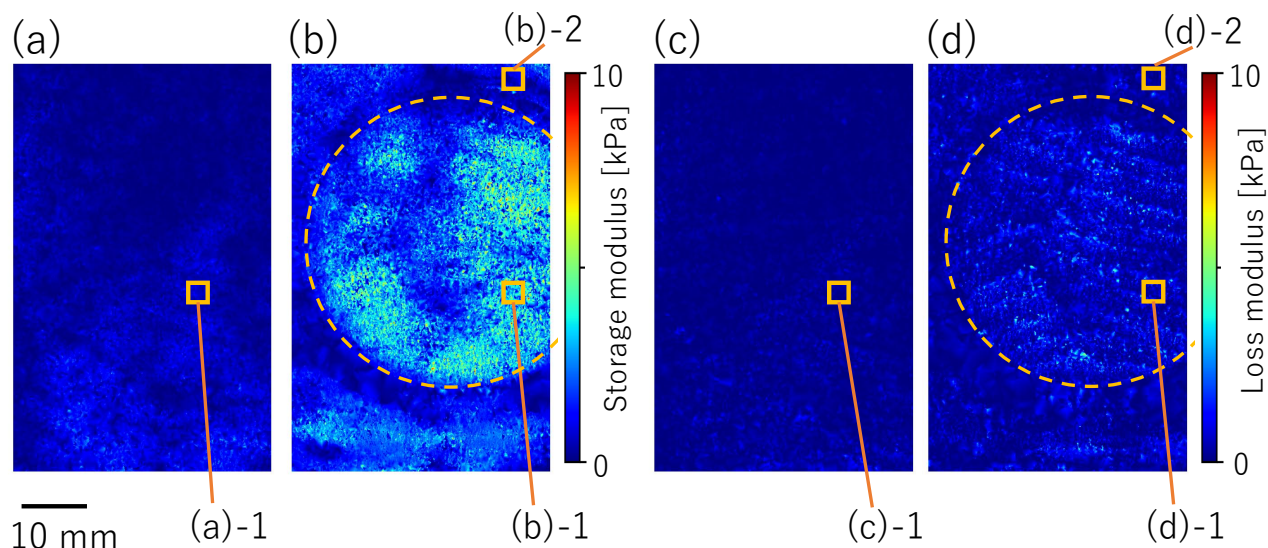


Fig. 4.18. (a), (b) Maps of storage moduli in phantoms A and B. (c), (d) Maps of loss moduli in phantoms A and B.

得られた貯蔵弾性率の値について、Contrast Noise Ratio (CNR) を求めた。CNR は、Phantom B の (b)-1 の領域を G'_b とし、(b)-2 の領域を G'_s とし下記の式を用いて求めた [72]。

$$CNR = \sqrt{\frac{2(\bar{G}'_s - \bar{G}'_b)^2}{\sigma_{G'_s}^2 + \sigma_{G'_b}^2}} \quad (4.13)$$

ここで $\sigma_{G'_b}$ は Phantom B の (b)-1 の領域の分散であり、 $\sigma_{G'_s}$ は Phantom B の (b)-2 の領域の分散である。このとき CNR は 2.5 となった。一方、同じ ROI でサンプルを透過した X 線線の比である X 線透過率の CNR を同様に求めると 0.35 であった。よって、投影像では判断することのできない差を貯蔵弾性率画像では得ることができていると推測できる。

また得られた貯蔵弾性率の複数回測定による精度は、(a)-1、(b)-1、(b)-2 でそれぞれ 30%、30%、25% であった。また得られた損失弾性率の複数回測定による精度は、(c)-1 と (d)-1 でそれぞれ 50%、59%、47% であった。得られた結果から、貯蔵弾性率の複数回測定による精度は (a)-1、(b)-1、(b)-2 でそれぞれ 0.51 ± 0.15 kPa、 3.0 ± 0.92 kPa、 0.83 ± 0.21 kPa であった。一方損失弾性率は (c)-1、(d)-1、(d)-2 でそれぞれ 0.22 ± 0.11 kPa、 0.73 ± 0.43 kPa、 0.79 ± 0.14 kPa であった。

さらに複数回測定した結果から平均値画像を作成した。図 4.19 に示す。平均値画像図 4.19 の各

領域内の平均値とばらつきを調べた。貯蔵弾性率は、(a)-1、(b)-1、(b)-2 の四角の領域内ではそれぞれ 0.51 ± 0.21 kPa、 3.0 ± 0.83 kPa、 0.83 ± 0.43 kPa であった。また損失弾性率は (c)-1、(d)-1、(d)-2 の四角の領域内でそれぞれ、 0.22 ± 0.097 kPa、 0.72 ± 0.49 kPa、 0.29 ± 0.16 kPa であった。

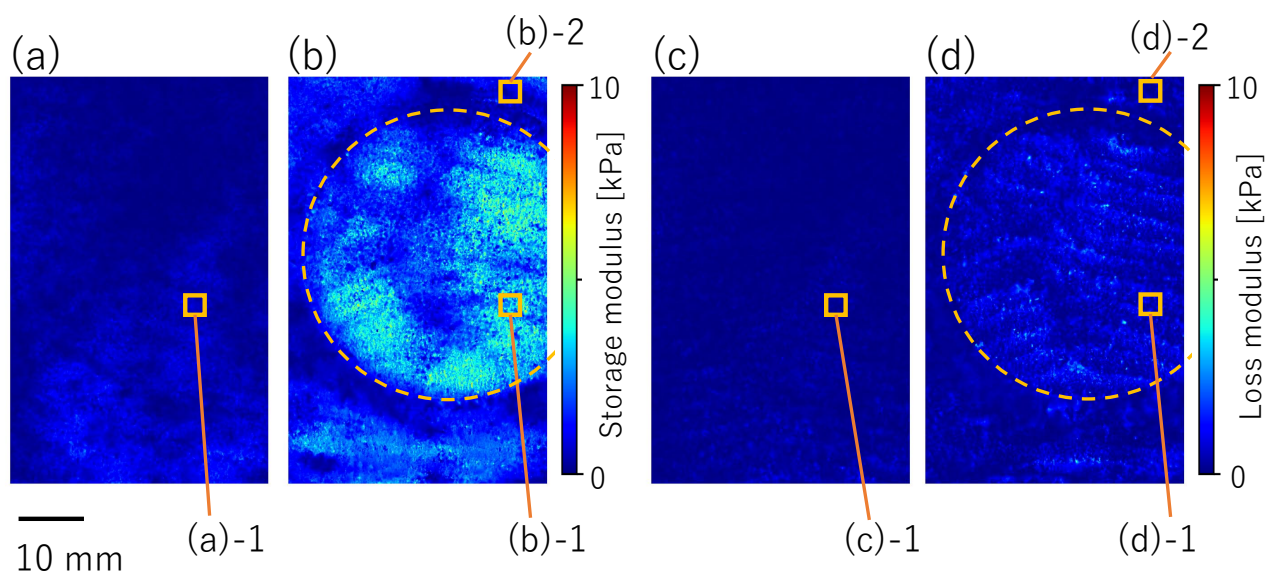


Fig. 4.19. (a), (b) Maps of storage moduli in phantoms A and B, respectively, by repeated measurements. (c), (d) Maps of loss moduli in phantoms A and B, respectively, by repeated measurements.

本章で前述したように変位の二階微分の誤差率が0.5以上の場所を除外した理由は、二階微分することで弾性率画像上で微小な誤差を増幅するからである。変位の二階微分の誤差率の式を再掲すると $\left| \frac{\Delta(\nabla^2 U_i)}{\nabla^2 U_i} \right|$ のようにあらわすことができる。ここで、 $\Delta(\nabla^2 U_i)$ は $\nabla^2 U_i$ の標準偏差である。また、 U_i は i 方向へのフーリエ変換後の変位である。除外する誤差率の値を決めるために、値を変化させて、貯蔵弾性率画像の空間内の平均値がどのように変化するか確認した。その結果、除外する変位の二階微分の誤差率を0.5よりも小さい値に設定することで、急激に貯蔵弾性率が上昇することがわかった。そのため0.5と設定した。

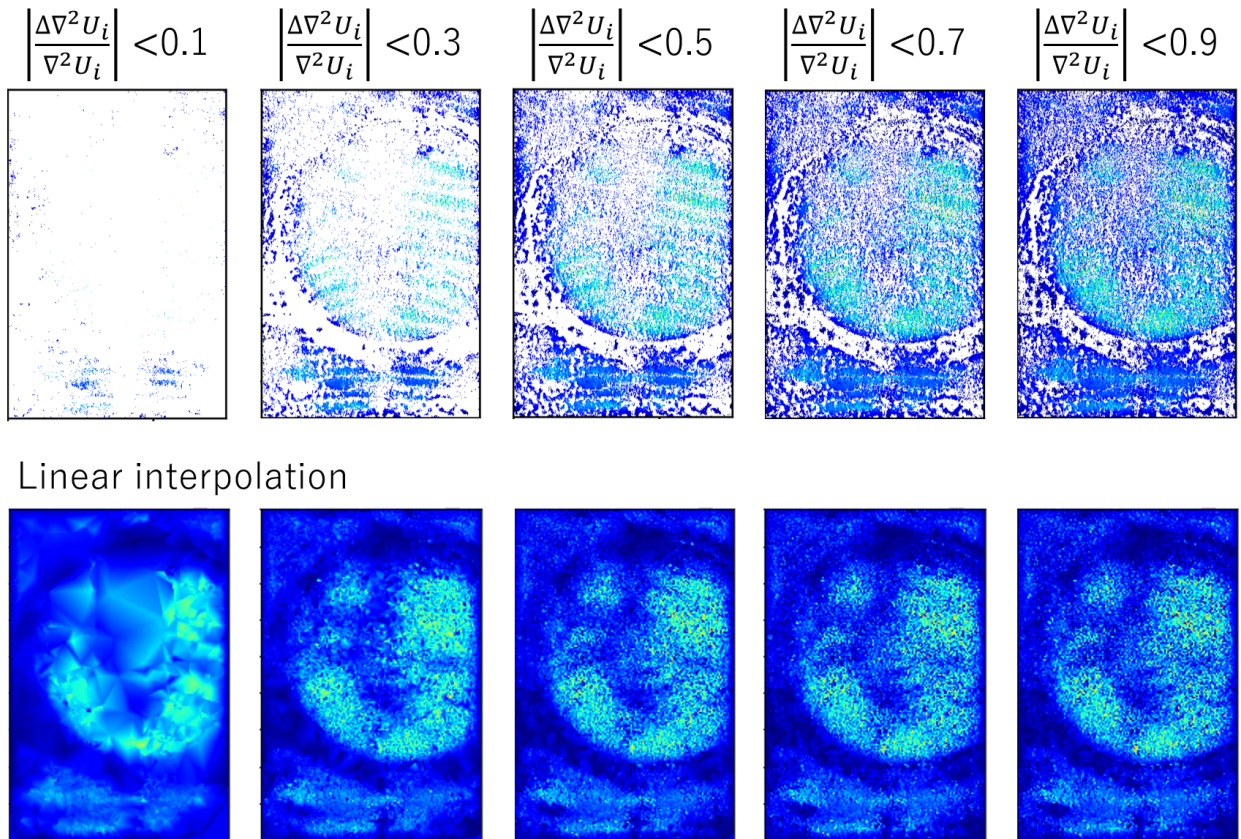


Fig. 4.20. Images changing the storage modulus when changing the relative error expressed by $\left| \frac{\Delta(\nabla^2 U_i)}{\nabla^2 U_i} \right|$. (Upper row) Excluded image. (Lower row) Images corresponding to upper images obtained by linearly interpolating the image density.

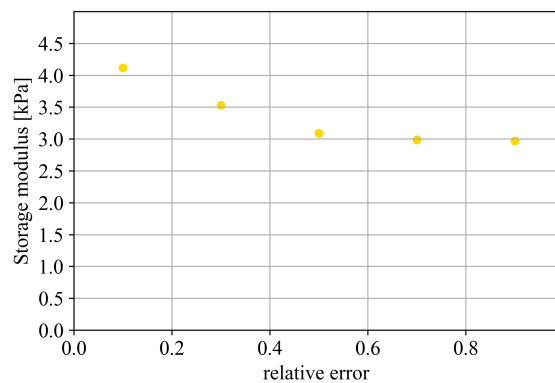


Fig. 4.21. Relationship between the relative error expressed by $\left| \frac{\Delta(\nabla^2 U_i)}{\nabla^2 U_i} \right|$ and storage modulus.

4.2.6 計測指標として用いた ZrO_2 粉末の影響

本実験では X 線吸収イメージングを選択したため、サンプル内部の変位を観察するために計測指標として ZrO_2 粉末を用いた。計測指標として用いた粉末が、弾性率に影響を及ぼしているか確かめるために、投影像と貯蔵弾性率画像を比較し相関係数を求めた。投影像から ZrO_2 粉末の分布を求めるために、画像を $50 \text{ pixel} \times 50 \text{ pixel}$ でビニングし、その時の透過率の値を T とし、同じ位置の貯蔵弾性率を G' とした。このとき、 T と G' の相関係数 r は式 4.14 のように求めた。

$$r = \frac{S_{TG'}}{S_T S_{G'}} = \frac{\frac{1}{n_d} \sum_{i=1}^{n_d} (T_i - \bar{T})(G'_i - \bar{G}')}{\sqrt{\frac{1}{n_d} \sum_{i=1}^{n_d} (T_i - \bar{T})^2} \sqrt{\frac{1}{n_d} \sum_{i=1}^{n_d} (G'_i - \bar{G}')^2}} \quad (4.14)$$

ここで、 $S_{TG'}$ は T と G' の共分散、 S_T は T の標準偏差、 $S_{G'}$ は G' の標準偏差、 n_d は (T, G') データの総数、 T_i と G'_i はそれぞれの位置の値、 \bar{T} と \bar{G}' は平均値である。

Phantom A の結果は図 4.22 に、Phantom B の結果は図 4.23 のようになった。相関係数は Phantom A において 0.141、Phantom B において -0.033 であった。以上の結果より、本実験では ZrO_2 粉末の弾性率への影響は無視することができると考えられる。

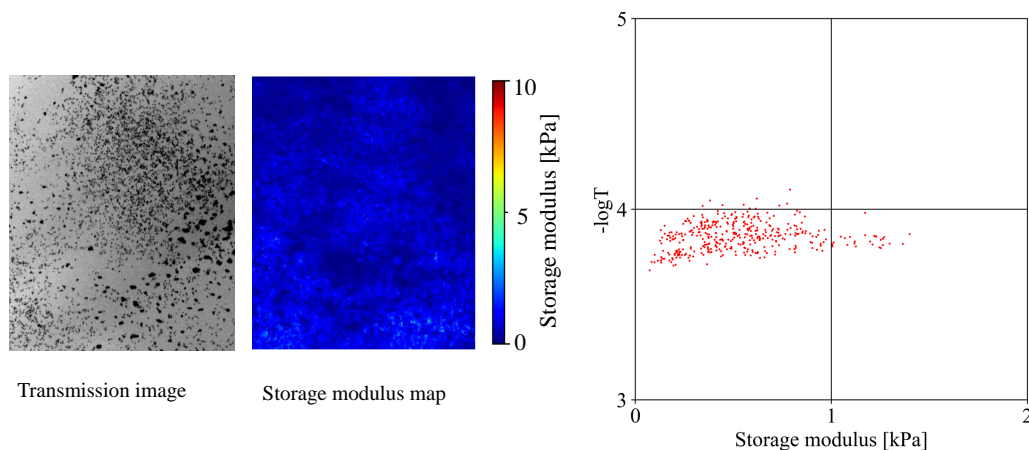


Fig. 4.22. Relationship between distribution of ZrO_2 particles and storage modulus of Phantom A. (Left) X-ray projection image of Phantom A. (Center) Image of storage modulus of Phantom A. (Right) Relationship between distribution of ZrO_2 particles of Phantom A and storage elastic modulus. Correlation coefficient: 0.141.

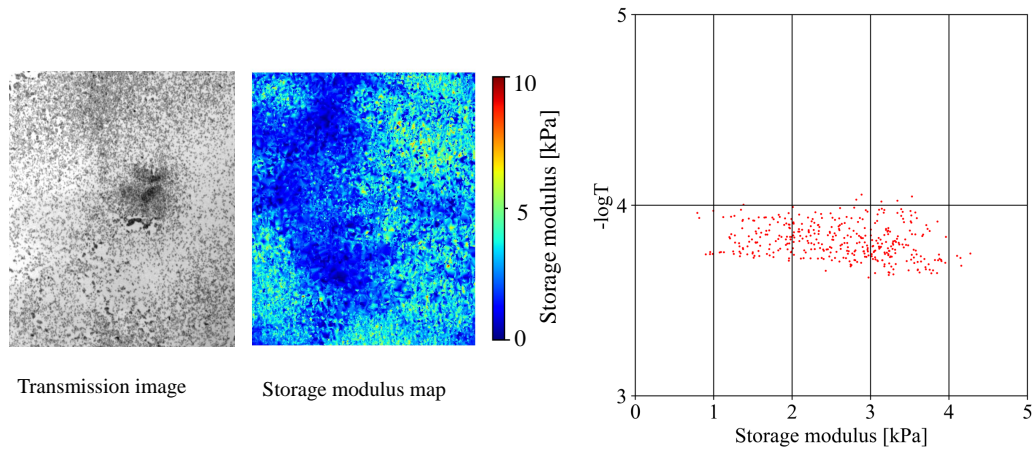


Fig. 4.23. Relationship between distribution of ZrO_2 particles and storage modulus of Phantom B. (Left) X-ray projection image of Phantom B. (Center) Image of storage modulus of Phantom B. (Right) Relationship between distribution of ZrO_2 particle of Phantom B and storage elastic modulus. Correlation coefficient: -0.033 .

4.2.7 実験室 X 線エラストグラフィと従来の手法との比較

実験室 X 線エラストグラフィによる得られた結果から、ピクセルサイズ $30 \mu\text{m}$ で撮影した。5.2 章で後述するが、貯蔵弾性率の異なる部分の FWHM のグラフから、空間分解能は $75 \mu\text{m}$ 程度であった。この値は、超音波エラストグラフィが約数百 μm 、MR エラストグラフィが約数百 μm から数 mm に対して優れている。図 4.24 に MR エラストグラフィとの比較図を示す。同じ大きさ、また弾性率画像のスケールバーを同程度にして比較した [73]。弾性率画像の空間分解能は、本実験で得られた画像が従来の手法で得られる画像よりも優れていることが確認できる。

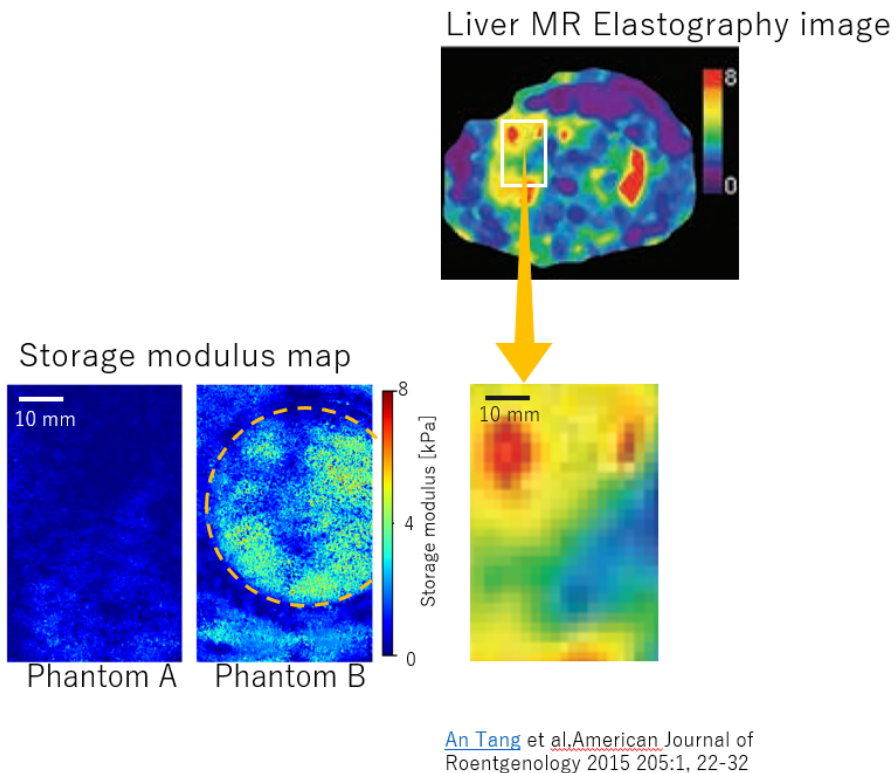


Fig. 4.24. Comparison of the spatial resolution between MR elastography image and X-ray elastography image when the scale size is similar.

4.3 まとめ

実験室X線を用いた二次元空間内でのエラストグラフィの実験を行った。サンプルはアクリルアミドゲルファントムを用いて測定した。その結果、貯蔵弾性率画像、損失弾性率画像、粘性を無視した弾性率画像を得ることができ、弾性率が異なるように作製した部分の違いを確認することができた。また、今回の実験と一般的なMRエラストグラフィとUSエラストグラフィと比較すると下記のような結果が得られた。

- ・ピクセルサイズ: $30 \mu\text{m}$ (MRエラストグラフィ: 1mm程度、USエラストグラフィ: 数百 μm 程度)
- ・複数回測定による精度: 30%程度
- ・露光時間: 2.2秒 (MRエラストグラフィ: 数十秒~数分程度)

第 5 章

実験室 X 線エラストグラフィの空間分解能評価

本章では実験室 X 線源を用いた X 線エラストグラフィの実証に関する空間分解能の評価について記述する。最初に用いた X 線投影像の空間分解能について議論する。

次に、実験結果から得られた貯蔵弾性率画像の空間分解能について議論する。

最後に 5.4 章にて貯蔵弾性率画像のピクセルサイズを大きくした場合にどのように貯蔵弾性率の測定精度が変化するか確認した。

5.1 X 線投影像の空間分解能

本実験では、X 線投影像から弾性波の伝播を捉えることで貯蔵弾性率画像と損失弾性率画像を得る。そのために、X 線投影像の X 線発生装置の光源サイズによるボケを計算により求めた。

図 5.1 に光源サイズの違いによるボケの影響に関する模式図を示す。図より、光源サイズ S が大きくなるほどボケが大きくなり、またサンプルと検出器の間の距離 L_2 を大きくするほどボケが大きくなることがわかる。

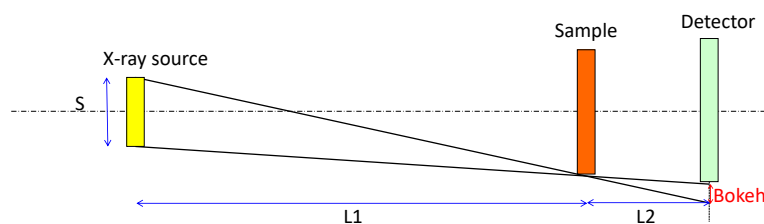


Fig. 5.1. Schematic diagram of the influence of X-ray source size on image blur.

このときボケの大きさは、下記の式 5.1 で表すことができる。

$$Bokeh = S \times \frac{L_2}{L_1} \quad (5.1)$$

4.2 章にて使用した X 線発生装置の光源サイズは 0.1 mm(H)× 0.2 mm(V) である。また、 $L_1 = 400$ mm であり $L_2 = 610$ mm であった。よって、式 5.1 より検出器位置での水平方向のボケのサイズは 0.15 mm であり、鉛直方向のボケのサイズは 0.30 mm である。そのため、試料位置でのボケサイズは水平方向で 0.06 mm であり鉛直方向で 0.12 mm であった。

さらに、システム全体の空間分解能を実験結果から評価した。試料位置に置いて、 ZrO_2 粉末の画像上のボケを計算した。その結果、水平方向の FWHM は 0.18 mm であり鉛直方向の FWHM は 0.15 mm であった。

次に X 線画像のボケが変位の測定精度にどのように影響を与えるか議論する。変位の画像を計算するときは、重心の移動を検出することにより変位量を求めることができる。重心の移動を検出することが可能か、シミュレーションにより求めた。例えば、直径 100 μm の ZrO_2 粒子があり、30 keV で撮影した場合を考える。このとき、本実験で用いた検出器は 14 bit のため、X 線投影像の強度分布は図 5.2(a) の青いグラフのようになると考えられる。物体を検出器位置で 75 μm 動かしたときを考えると図 5.2(a) の橙のグラフのようになる。このとき、X 線源のサイズによるボケを考慮した強度分布を求めた。その結果、本実験での X 線発生装置の光源サイズは 0.1 mm(H)× 0.2 mm(V) のため、ボケの大きさが 200 μm の大きさをシミュレーションした図を図 5.2(c) に示した。またそのときの X 線発生装置の光源サイズを考慮したときの投影像の強度分布を、図 5.2(a) と図 5.2(c) の畳み込み積分により計算した。その結果を図 5.2(f) に示す。このときのピークの強度の値 (図 5.2(f) の 1 及び 2) と交点の強度の値 (図 5.2(f) の 3) の差と比較して本実験で用いたフラットパネルの、X 線を照射していないときの強度のばらつきが小さいため、二つのピークを分離でき変位を追跡することが可能である。

また、物体を検出器位置で 35 μm 動かしたときの図を図 5.3 に示す。このときのピークの強度の

値 (図 5.3 の 1 及び 2) と交点の強度の値 (図 5.3 の 3) の差は、本実験で用いたフラットパネルの X 線を照射していないときの強度のばらつきと同程度である。そのため、これよりも大きい変位の大きさは追跡できると考えられる。このとき、試料位置での変位の大きさは約 $20\mu\text{m}$ であるため、本実験配置では約 $20\mu\text{m}$ よりも大きな変位を追跡することが可能であると考えられる。

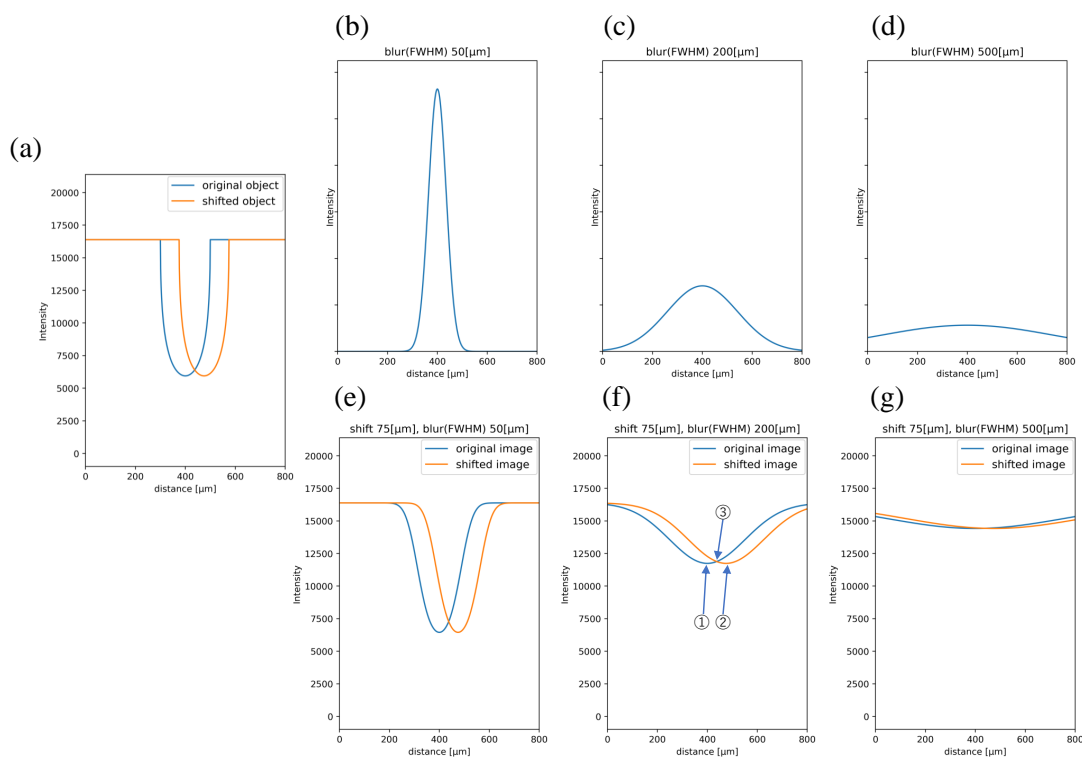


Fig. 5.2. Simulated results of intensity profiles along a line of an image showing the effect of image blur due to the light source size when a sample moves a distance of $75\mu\text{m}$ in the horizontal direction; (a) Intensity profile (blue) with no blur and the sample moves a distance of $75\mu\text{m}$, (b) Intensity profile: FWHM= $50\mu\text{m}$, (c) Intensity profile: FWHM= $200\mu\text{m}$, (d) Intensity line profile: FWHM= $500\mu\text{m}$, (e) Convolution of intensity profiles of (a) and (b), (f) Convolution of intensity profiles of (a) and (c), and (g) Convolution of intensity profiles of (a) and (d).

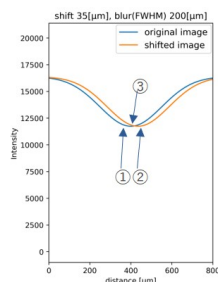


Fig. 5.3. Simulated results of intensity profiles of an image showing the effect of image blur due to the light source size when a sample moves a distance of 35 μm in the horizontal direction.

5.2 画像から求めた貯蔵弾性率画像の空間分解能

本実験で得られた貯蔵弾性率画像から、貯蔵弾性率画像の空間分解能の評価を行った。弾性率が異なる領域のラインプロファイルを求めたグラフと微分したグラフを、図 5.4、図 5.5 に示す。図 5.5 から Full Width at Half Maximum (FWHM) を求めたところ 75 μm であった。超音波エラストグラフィや MR エラストグラフィの空間分解能は数百 μm から数 mm のため、X線エラストグラフィは従来の手法と比較してより細かい弾性率の分布まで確認できる可能性がある。

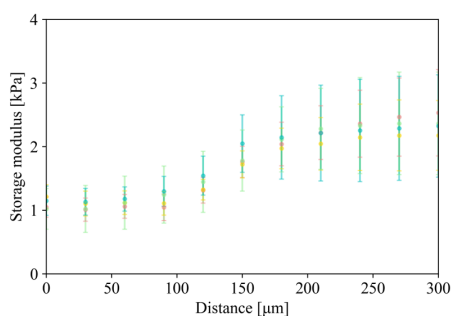


Fig. 5.4. Evaluation of spatial resolution for storage modulus image of Phantom B when across the edges between the hard inclusion and the matrix.

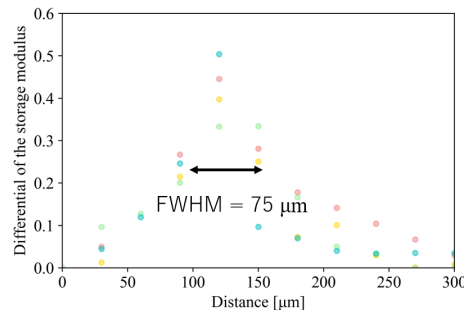


Fig. 5.5. First derivative distributions of the line profiles across the edges between the hard inclusion and the matrix in Phantom B (FWHM=75 μm).

通常はサンプルを検出器にもっとも近い位置に置いて撮影を行うことで、ボケの影響を抑えるように撮影する。本実験はサンプル位置でのピクセルサイズを小さくするために拡大系で測定した。拡大系とはサンプルと検出器の距離を離すことで、サンプル位置でのピクセルサイズを小さくして撮影する手法である。そのためピクセルサイズは 30 $\mu\text{m}/\text{pixel}$ であった。貯蔵弾性率および損失弾性率を計算するために、両隣の画素を用いているため、空間分解能が 75 μm であることは妥当であると考えられる。

もし、本実験を拡大系ではなくサンプルを検出器にほぼ密着させる位置に設置し、さらに検出器を現在市販されているものでは 6.5 $\mu\text{m}/\text{pixel}$ のものが市販されており、これを利用すると約 20 $\mu\text{m}/\text{pixel}$ 程度まで貯蔵弾性率の空間分解能を向上させることが可能と推測する。

5.3 格子状サンプルから推察される貯蔵弾性率画像の空間分解能

格子状に弾性率が異なる部分がある試料を作製し、その場合の X 線エラストグラフィの測定を行い貯蔵弾性率画像の空間分解能を検討した。試料は ICN ゲル (Inter Crosslinking Network : 相互架橋網目ゲル) を用いた [74][75][76]。このゲルは板状のものを膨潤させるため、最初に溝を彫りこむことが可能である。本実験では ICN ゲル (イーテック社 : ICN199) の板に深さ 1mm の溝をレーザーカッターで掘り込み、その後膨潤させ、 ZrO_2 粉末を図 5.6 の写真のように刷り込んだ。作製時の深さは 1 mm 程度である。

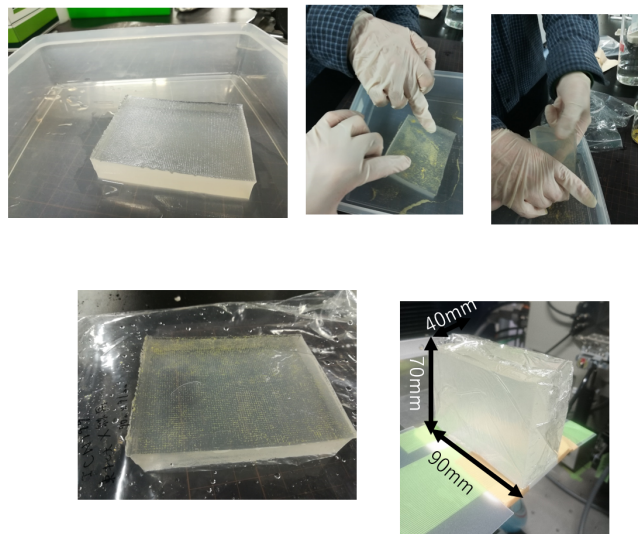


Fig. 5.6. Procedure of preparation for a lattice phantom.

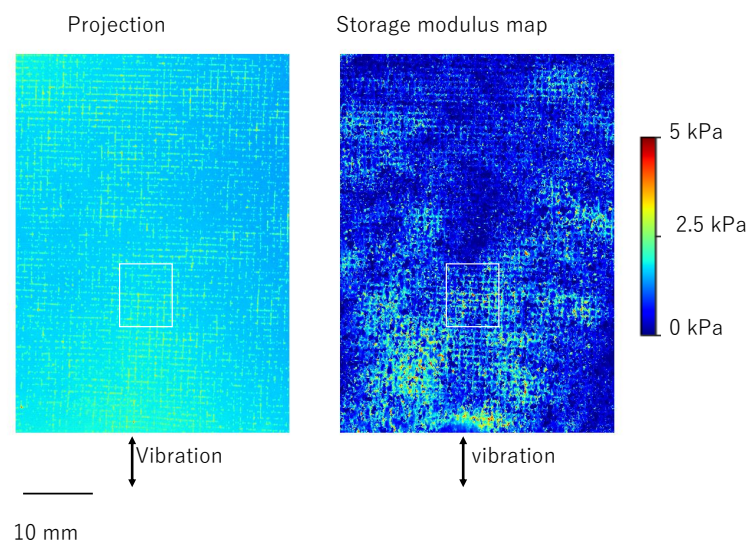


Fig. 5.7. Images of the sample in which ZrO_2 particles is sandwiched. (Left) X-ray projection image. (Right) Storage modulus image.

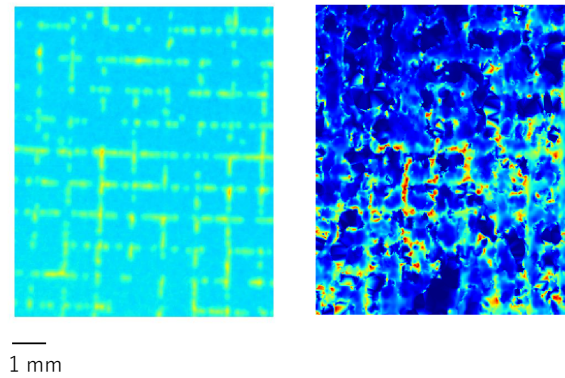


Fig. 5.8. Enlarged view within the box area of Fig. 5.7. (Left) X-ray projection image.
(Right) Storage modulus image.

図 5.7 の一部を拡大した図を図 5.8 に示す。この場合、相関係数は 0.36 であった。これらから $100 \mu\text{m}$ 程度の硬さが異なる部分を持つものを、十分測定できていることがわかる。

5.4 ピクセルサイズの大きさによる貯蔵弾性率画像の弾性率測定精度への影響

貯蔵弾性率の繰り返し測定精度が、貯蔵弾性率画像のピクセルサイズを大きくすることでどのように変化するか確認した。図 4.19 の (a)-1, (b)-1 及び (b)-2 の場合、貯蔵弾性率画像のビンングを行いピクセルサイズを大きくすることでどのように測定精度が変化していくか、図 5.9、5.10 及び 5.11 に示した。超音波エラストグラフィや MR エラストグラフィと同程度の大きさにピクセルサイズを変化させることで、貯蔵弾性率測定精度も同程度まで向上することが確認できた。

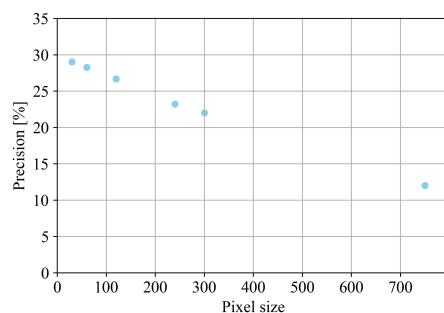


Fig. 5.9. Precision of repeated storage modulus measurements in Fig. 4.19 (a)-1 (Phantom A) when the pixel size is changed.

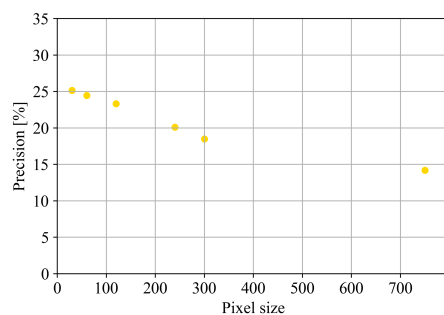


Fig. 5.10. Precision of repeated storage modulus measurements in Fig. 4.19 (b)-1 (Phantom B) when the pixel size is changed.

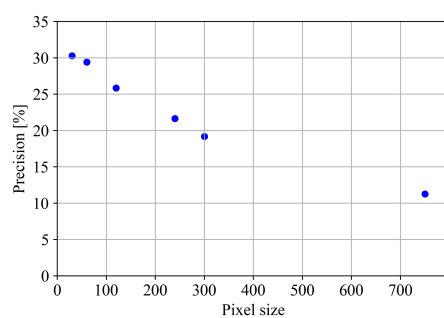


Fig. 5.11. Precision of repeated storage modulus measurements in Fig. 4.19 (b)-2 (Phantom B) when the pixel size is changed.

5.5 まとめ

本章では X 線エラストグラフィ法で得られた貯蔵弾性率画像の空間分解能に関して検討した。その結果、本実験では $75 \mu\text{m}$ であった。現在マンモグラフィ装置では $50 - 100 \mu\text{m}$ のものが販売されており、臨床現場で使用するために十分な空間分解能といえる。また、画素サイズがより小さな画像検出器を用いることで、さらに空間分解能を向上させることが可能である。

第 6 章

実験室 X 線エラストグラフィによる弾性率画像の測定精度に関する評価

本章では弾性率の繰り返し測定の精度と精度を向上させるための検討を行う。最初に本実験から求められた弾性率の繰り返し測定の精度について 6.1 章に記述する。その後弾性率の測定精度に影響を及ぼす要素について 6.3 章に記述する。最後に変位の測定精度の向上のために必要な要素についてまとめる。

6.1 本実験の弾性率の測定精度

実験室 X 線を用いたエラストグラフィ法により得られた貯蔵弾性率と損失弾性率画像について、各ピクセルごとに平均値と標準偏差を求め、測定精度を確認した。測定精度は複数回測定した結果から、下記の式 6.1、6.2 のように各画素ごとに貯蔵弾性率画像の測定精度 $Precision_{storage}$ と損失率画像の測定精度 $Precision_{loss}$ を求めた。ここで、 $\Delta G'$ は貯蔵弾性率画像の各画素の値 G' の複数回測定により得られた標準偏差であり、 $\Delta G''$ は損失弾性率画像の各画素の値 G'' の複数回測定により得られた標準偏差である。

$$Precision_{storage} = \frac{\Delta G'}{G'} \quad (6.1)$$

$$Precision_{loss} = \frac{\Delta G''}{G''} \quad (6.2)$$

各画素ごとに求めた弾性率の測定精度から、図 4.19 の (a)-1 と (c)-1、(b)-1 と (d)-1、(b)-2 と (d)-2 の 3 mm × 3 mm の範囲内の弾性率について、測定精度の平均値を計算した。弾性率の測定精度の平均値を表 6.1、表 6.2 及び表 6.3 に示す。

Table 6.1. Precision of measurements using Phantom A.

Phantom A	Average [kPa]	Average of standard deviation for each pixel	Precision [%]
Storage modulus	0.51	0.14	29
Loss modulus	0.22	0.11	49

Table 6.2. Precision of Phantom B measurement (Fig. 4.19 (b)-1, (d)-1) .

Phantom B (b)-1	Average [kPa]	Average of standard deviation for each pixel	Precision [%]
Storage modulus	3.0	0.92	30
Loss modulus	0.74	0.50	67

Table 6.3. Precision of Phantom B measurement (Fig. 4.19 (b)-2, (d)-2) .

Phantom B (b)-2	Average [kPa]	Average of standard deviation for each pixel	Precision [%]
Storage modulus	0.84	0.21	26
Loss modulus	0.28	0.13	49

上記より、貯蔵弾性率はおおよそ 30% 程度の精度で測定できていることがわかった。貯蔵弾性率と比較して損失弾性率の測定精度が劣ることについて、次の 6.2 章で検討する。

6.2 誤差の伝播則による損失弾性率の測定精度の検討

損失弾性率の測定精度は、前章で記述したように貯蔵弾性率画像と比較して低い。この原因について誤差の伝播則から説明する。

貯蔵弾性率と損失弾性率は下記のように記述できる。

$$G'(\omega) = \text{Re}[G(\omega)] = -\rho\omega^2 \frac{\text{Re}[U_i]\nabla^2\text{Re}[U_i] + \text{Im}[U_i]\nabla^2\text{Im}[U_i]}{(\nabla^2\text{Re}[U_i])^2 + (\nabla^2\text{Im}[U_i])^2} \quad (6.3)$$

$$G''(\omega) = \text{Im}[G(\omega)] = -\rho\omega^2 \frac{-\text{Re}[U_i]\nabla^2\text{Im}[U_i] + \text{Im}[U_i]\nabla^2\text{Re}[U_i]}{(\nabla^2\text{Re}[U_i])^2 + (\nabla^2\text{Im}[U_i])^2} \quad (6.4)$$

ここで、 ρ は密度、 ω は振動の角周波数、 U_i は u_i を時間について離散フーリエ変換したものであり、 \mathbf{u} は変位ベクトルであり、ここで u_i ($i = x, y, z$) は \mathbf{u} の構成要素である。式 6.3 および式 6.4 の分子を $-\rho\omega^2$ で割り算したものを $G'_{num}(\omega)$ と $G''_{num}(\omega)$ とすると、下記のようにあらわすことができる。

$$G'_{num}(\omega) \equiv \text{Re}[U_i] \nabla^2 \text{Re}[U_i] + \text{Im}[U_i] \nabla^2 \text{Im}[U_i] \quad (6.5)$$

$$G''_{num}(\omega) \equiv -\text{Re}[U_i] \nabla^2 \text{Im}[U_i] + \text{Im}[U_i] \nabla^2 \text{Re}[U_i] \quad (6.6)$$

ここで、誤差の伝播則を考える。 $a \pm \Delta a$ 、 $b \pm \Delta b$ 、 $c \pm \Delta c$ 、 $d \pm \Delta d$ という 4 つの誤差を持つ値があったと仮定する。このとき、下記のような式 6.7、6.8 が成り立つ。

$$\left(\frac{\Delta ab}{ab}\right)^2 = \frac{\Delta(ab)^2}{(ab)^2} = \left(\frac{\Delta a}{a}\right)^2 + \left(\frac{\Delta b}{b}\right)^2 \quad (6.7)$$

$$\begin{aligned} \Delta(ab)^2 &= (ab)^2 \left[\left(\frac{\Delta a}{a}\right)^2 + \left(\frac{\Delta b}{b}\right)^2 \right] \\ &= b^2(\Delta a)^2 + a^2(\Delta b)^2 \end{aligned} \quad (6.8)$$

同様に、下記の式 6.9 が成り立つ。

$$\begin{aligned} \Delta(cd)^2 &= (cd)^2 \left[\left(\frac{\Delta c}{d}\right)^2 + \left(\frac{\Delta d}{c}\right)^2 \right] \\ &= d^2(\Delta c)^2 + c^2(\Delta d)^2 \end{aligned} \quad (6.9)$$

よって、加法の場合の誤差の伝播則より式 6.10 と表すことができる。

$$\begin{aligned} (\Delta(ab + cd))^2 &= (\Delta(ab))^2 + (\Delta(cd))^2 \\ &= b^2(\Delta a)^2 + a^2(\Delta b)^2 + d^2(\Delta c)^2 + c^2(\Delta d)^2 \end{aligned} \quad (6.10)$$

引き算の場合も同様に下記のように式 6.11 を表すことができる。

$$\begin{aligned} (\Delta(ac - bd))^2 &= (\Delta(ac))^2 + (\Delta(bd))^2 \\ &= c^2(\Delta a)^2 + a^2(\Delta c)^2 + d^2(\Delta b)^2 + b^2(\Delta d)^2 \end{aligned} \quad (6.11)$$

よって、下記の式 6.12 と式 6.13 が成り立つ。

$$\frac{(\Delta(ab + cd))^2}{(ab + cd)^2} = \frac{b^2(\Delta a)^2 + a^2(\Delta b)^2 + d^2(\Delta c)^2 + c^2(\Delta d)^2}{(ab + cd)^2} \quad (6.12)$$

$$\frac{(\Delta(ac - bd))^2}{(ac - bd)^2} = \frac{c^2(\Delta a)^2 + a^2(\Delta c)^2 + d^2(\Delta b)^2 + b^2(\Delta d)^2}{(ac - bd)^2} \quad (6.13)$$

式 6.12 と式 6.13 誤差の伝播則より、式 6.5 および式 6.6 の相対誤差は下記のように記述できる。

$$\begin{aligned} \left(\frac{\Delta G'_{num}(\omega)}{G'_{num}(\omega)} \right)^2 &= \left(\frac{\Delta(\operatorname{Re}[U_i] \nabla^2 \operatorname{Re}[U_i] + \operatorname{Im}[U_i] \nabla^2 \operatorname{Im}[U_i])}{\operatorname{Re}[U_i] \nabla^2 \operatorname{Re}[U_i] + \operatorname{Im}[U_i] \nabla^2 \operatorname{Im}[U_i]} \right)^2 \\ &= \frac{(\Delta(\nabla^2 \operatorname{Re}[U_i]))^2 (\operatorname{Re}[U_i])^2 + (\Delta(\operatorname{Re}[U_i]))^2 (\nabla^2 \operatorname{Re}[U_i])^2}{(\operatorname{Re}[U_i] \nabla^2 \operatorname{Re}[U_i] + \operatorname{Im}[U_i] \nabla^2 \operatorname{Im}[U_i])^2} \\ &\quad + \frac{(\Delta(\nabla^2 \operatorname{Im}[U_i]))^2 (\operatorname{Im}[U_i])^2 + (\Delta(\operatorname{Im}[U_i]))^2 (\nabla^2 \operatorname{Im}[U_i])^2}{(\operatorname{Re}[U_i] \nabla^2 \operatorname{Re}[U_i] + \operatorname{Im}[U_i] \nabla^2 \operatorname{Im}[U_i])^2} \end{aligned} \quad (6.14)$$

$$\begin{aligned} \left(\frac{\Delta G''_{num}(\omega)}{G''_{num}(\omega)} \right)^2 &= \left(\frac{\Delta(-\operatorname{Re}[U_i] \nabla^2 \operatorname{Im}[U_i] + \operatorname{Im}[U_i] \nabla^2 \operatorname{Re}[U_i])}{-\operatorname{Re}[U_i] \nabla^2 \operatorname{Im}[U_i] + \operatorname{Im}[U_i] \nabla^2 \operatorname{Re}[U_i]} \right)^2 \\ &= \frac{(\Delta(\nabla^2 \operatorname{Im}[U_i]))^2 (\operatorname{Re}[U_i])^2 + (\Delta(\operatorname{Re}[U_i]))^2 (\nabla^2 \operatorname{Im}[U_i])^2}{(-\operatorname{Re}[U_i] \nabla^2 \operatorname{Im}[U_i] + \operatorname{Im}[U_i] \nabla^2 \operatorname{Re}[U_i])^2} \\ &\quad + \frac{(\Delta(\nabla^2 \operatorname{Re}[U_i]))^2 (\operatorname{Im}[U_i])^2 + (\Delta(\operatorname{Im}[U_i]))^2 (\nabla^2 \operatorname{Re}[U_i])^2}{(-\operatorname{Re}[U_i] \nabla^2 \operatorname{Im}[U_i] + \operatorname{Im}[U_i] \nabla^2 \operatorname{Re}[U_i])^2} \end{aligned} \quad (6.15)$$

式 6.14 と式 6.15 を比較すると、分子はほぼ同じ値となることが推測できるが、分母は式 6.15 の方が差分があるため式 6.14 と比較して小さくなることが推測できる。つまり、貯蔵弾性率の相対誤差は損失弾性率の相対誤差よりも小さくなることがわかる。また、実験結果から上記のことを確かめた図を図 6.1 に示す。図 6.1 の左図は式 6.14 と式 6.15 の分子の大きさを比較するため、Phantom B の測定結果について式 6.14 の分子部分を式 6.15 の分子部分で割り算をした画像を示しており、図 6.1 の右図は式 6.14 と式 6.15 の分母の大きさを比較するため、Phantom B の測定結果について式 6.14 の分母部分を式 6.15 の分母部分で割り算をした画像を示している。図 6.1 の左図より式 6.14 と式 6.15 の分子がほぼ等しい値となり、右図より式 6.14 の分母は式 6.15 よりも大きくなることが実験結果からも示された。

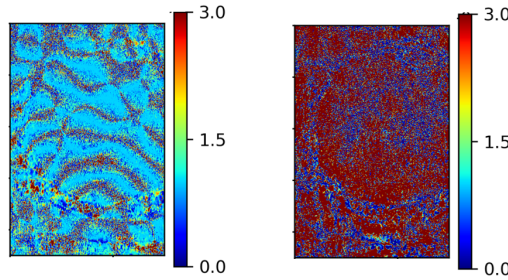


Fig. 6.1. (Left) Image of measurement result for Phantom B obtained by dividing the numerator part of eq. 6.14 by the numerator part of eq. 6.15. (Right) Image of measurement result for Phantom B obtained by dividing the denominator part of eq. 6.14 by the denominator part of eq. 6.15.

6.2.1 損失弾性率の医療現場での意味に関する考察

粘性に関係する損失弾性率に関して、現在様々な方向から研究が進められている。エラストグラフィの初期の研究では、乳房を測定した際に、貯蔵弾性率画像は病変と関係していたが、損失弾性率や粘性は病変と大きな関わりはなかったとの報告もあった [77]。

一方、近年の研究では生体を完全な弾性体としてせん断波速度の計測を行うことで、粘性が大きい組織では実際の硬さよりも硬く計測されてしまうとの報告もある [78]。さらに、近年の装置では、粘性にかかわる値を算出する試みも始まっている [79]。そのため、今後さらに、粘性がどのように病気の診断に寄与できるのかに関する研究が進むと考えられる。

6.3 弾性率算出に関わる要素の精度に関する評価

弾性率画像を計算するために、AIDE を用いた。AIDE の式の詳細については、3.6.2 章にて記述したが再掲する。

$$G = -\rho\omega^2 \frac{U_i}{\nabla^2 U_i} . \quad (6.16)$$

ここで、 ρ は密度、 ω は振動の角周波数、 U_i は u_i を時間について離散フーリエ変換したものであり、ここで u_i ($i = x, y, z$) は \mathbf{u} の構成要素である。また \mathbf{u} は変位ベクトルである。

上記の式 6.16 より、変位の測定精度または変位の二階微分の測定精度が、弾性率の測定精度へ関係していると推測できる。また、変位の二階微分の精度は、変位の測定精度と関係があることと、本実験では変位の二階微分の誤差率が大きい部分は除外して計算している。そのため、本章では下記の二点について検討した。

1. 変位の測定精度
2. 変位の測定精度と弾性率の測定精度の関係

以下の章ではこれらについて記述する。

6.3.1 変位の測定精度の検討

最初に実験室 X 線源を用いたエラストグラフィ法の実験から得られた、本実験の変位の測定精度に関して議論する。その後、変位の測定精度に寄与している要因について、実験とシミュレーションの結果から議論する。変位の測定精度に関係している要素は、変位の測定に用いている非剛体レジストレーションのアルゴリズムの精度、投影像を得たときのコントラストノイズ比 (contrast noise ratio: CNR)、投影像の空間分解能、投影像中の計測指標が占める割合が関係している。

本実験の変位の測定精度

本章では実験室 X 線源を用いたエラストグラフィ法の実験から得られた変位の測定精度の結果と、貯蔵弾性率との関係について述べる。

本実験では、変位画像中の低周波数及び高周波数の変動を効果的に除外するために、Butterworth bandpass filter を用いることで、変位の測定精度を向上させている。その後、離散フーリエ変換を行い変位画像のの実部画像と虚部画像を得ることができ、その後貯蔵弾性率と損失弾性率の値を計算する。そのため貯蔵弾性率と損失弾性率を計算するために用いる変位の実部画像から変位の測定精度を確認し、変位の測定精度が貯蔵弾性率の測定精度へ与える影響を確認した。

図 6.2 に変位の平均値画像と標準偏差画像、またそのうち黄色の領域のラインプロファイルを図 6.3 に示す。

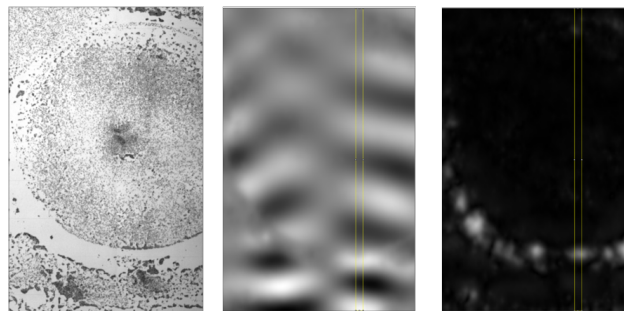


Fig. 6.2. (Left) X-ray projection image of Phantom B. (Center) Real part image of displacement image of Phantom B. (Right) Image obtained by dividing the standard deviation of the real part image of displacement in the horizontal direction from the average value of repeated measurements.

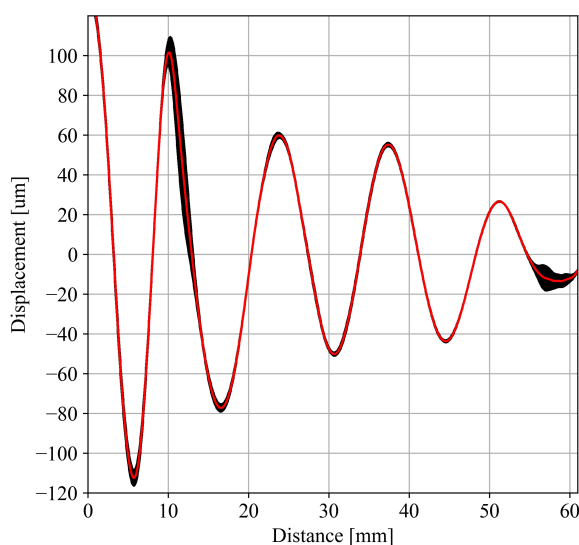


Fig. 6.3. Line profile (red) and error (black) of the displacement image of the real part of Phantom B in the yellow area of Fig. 6.2 (in the case of horizontal displacement).

図 6.2 と図 6.3 より、計測指標となる ZrO_2 が少ない場所（図 6.3 のグラフ上は 10 mm 付近）は、変位の測定精度が悪化していることがわかる。また変位の小さい場所（図 6.3 のグラフ上は 60 mm 付近）も測定精度が悪化していることがわかる。

また、図 6.4 に本実験結果での振幅の大きさと貯蔵弾性率の繰り返し精度の関係を示す。変位が小さいところは貯蔵弾性率を正確に測定することが困難であることがわかる。

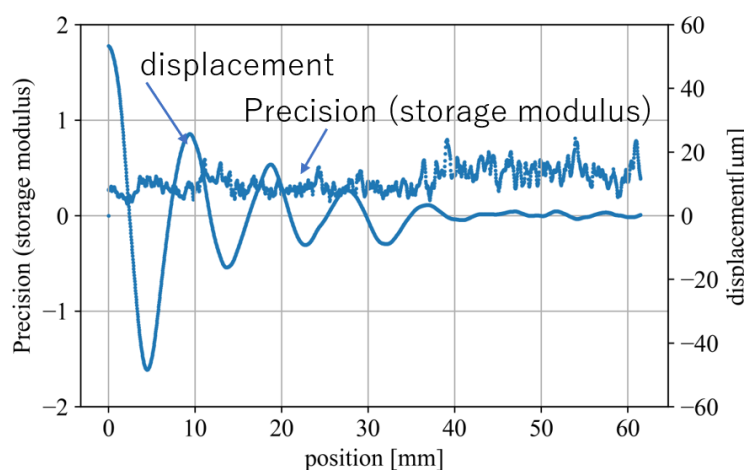


Fig. 6.4. Relationship between displacement inside a sample and precision of storage modulus.

変位の大きさが小さい領域を除いたとき、変位画像の標準偏差を変位画像の平均値で割り算を行って求めた変位画像の測定精度は 10% 程度であった。

また、図 6.5 は貯蔵弾性率画像の標準偏差を貯蔵弾性率画像の平均値で割り算を行って求めた貯蔵弾性率の測定精度画像である。変位の測定精度が良好な部分は、貯蔵弾性率の測定精度がおおよそ 30% 程度であることが確認できる。

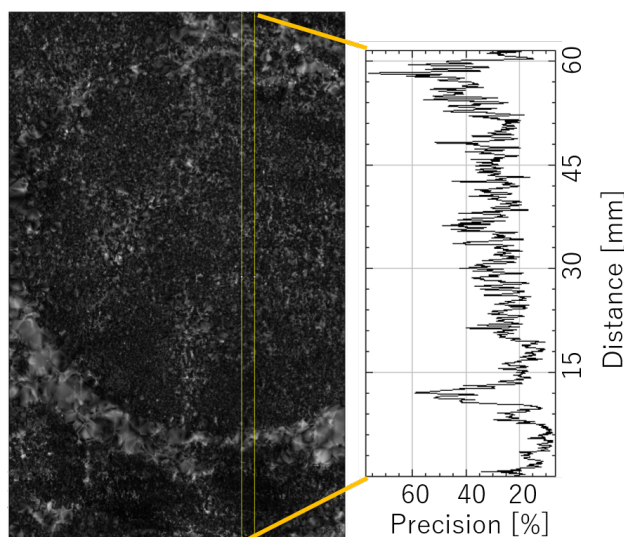


Fig. 6.5. Diagram of standard deviation of storage modulus of Phantom B divided by average value of repeated measurements.

シミュレーションによる非剛体レジストレーションの精度

本章では、変位を測定するために用いたアルゴリズムについて、精度を検討した結果を記述する。

本実験では非剛体レジストレーションにより変位を計算した。そのために、サンプル内部に計測指標となる ZrO_2 粉末を挟みこみ、その変位の様子をを用いてずり弾性波の伝播の様子を捉えることを測定した。そのため、本章では計測指標として用いた ZrO_2 粉末をどの程度の精度でトラッキングすることができるか、シミュレーションにより確認した。

画像は、図 6.6 に示すように、実験で用いた画像から一粒の ZrO_2 粉末のみの部分を切り取った画像を用意した。元の画像と、計算機上で元の画像を数ピクセル動かした画像を用いて非剛体レジストレーションにより変位量を求めた。その時の得られた変位量を縦軸に、計算機上で動かした変位量を横軸にしたグラフを図 6.7 に示す。得られた結果から、近似直線を求めると傾きは 1.0 ± 0.029 、切片は -0.011 ± 0.063 となり、傾きは 1 に近く、切片は 0 に近い値となった。そのため、非剛体レジストレーションによる系統的な誤差はほとんど生じていないことが確認できた。

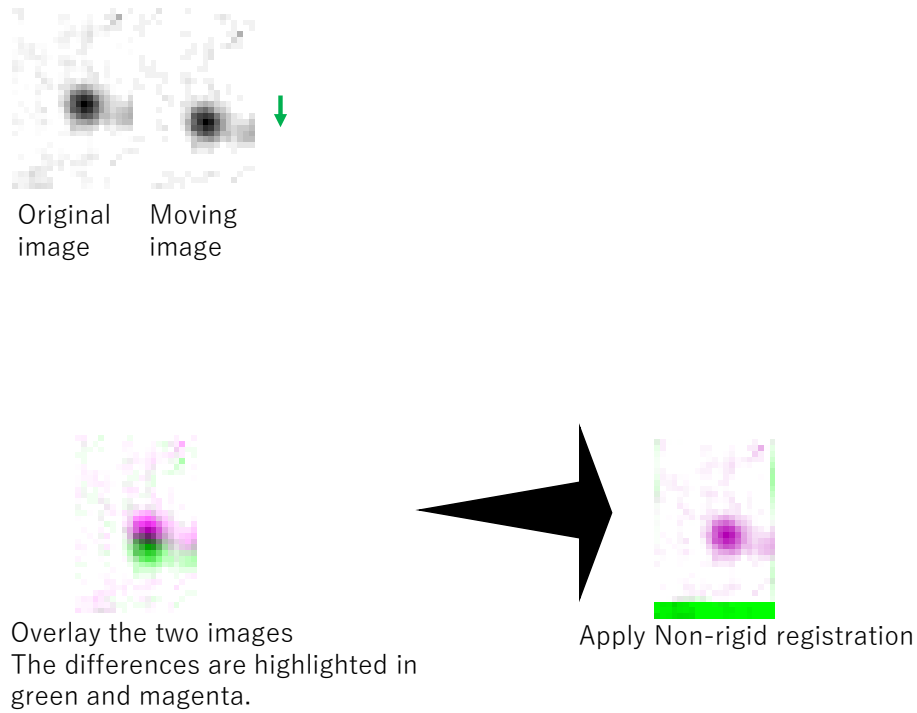


Fig. 6.6. Example of non-rigid registration for a ZrO_2 particle image.

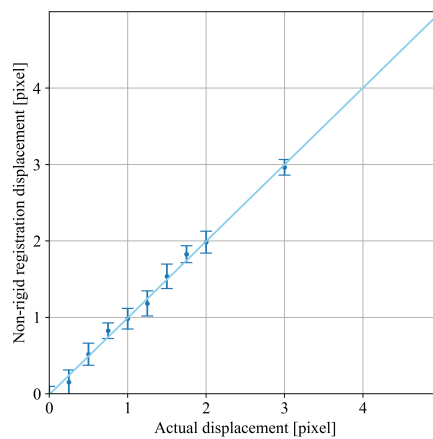


Fig. 6.7. Relationship between actual displacement and amount of the measurement result when non-rigid registration is performed on the image of a ZrO_2 particle.

さらに画像を広範囲に広げ、多粒子の画像に対して同様のシミュレーションを試みた。画像は、図 6.8 に示すように、実験で用いた画像から ZrO_2 粉末が広範囲に広がっている部分を切り取った

画像を用意した。後述するが、画像のコントラストノイズ比（CNR）と計測指標のばらつきや空間分解能が変位の測定精度に影響する。そのため、実際の実験で使った画像を用いたためそれらの影響を含むシミュレーションとなる。元の画像と、計算機上で元の画像を数ピクセル動かした画像を用いて非剛体レジストレーションにより変位量を求めた。計算機上で動かした変位量を横軸に、得られた変位量を縦軸にとったグラフを図 6.9 に示す。得られた結果から、近似直線を求めると傾きは 0.99 ± 0.0047 、切片は 0.00033 ± 0.026 となり、同様に傾きは 1 に近く、切片は 0 に近い値となった。そのため、非剛体レジストレーションによる系統的な誤差は生じていないことが確認できた。

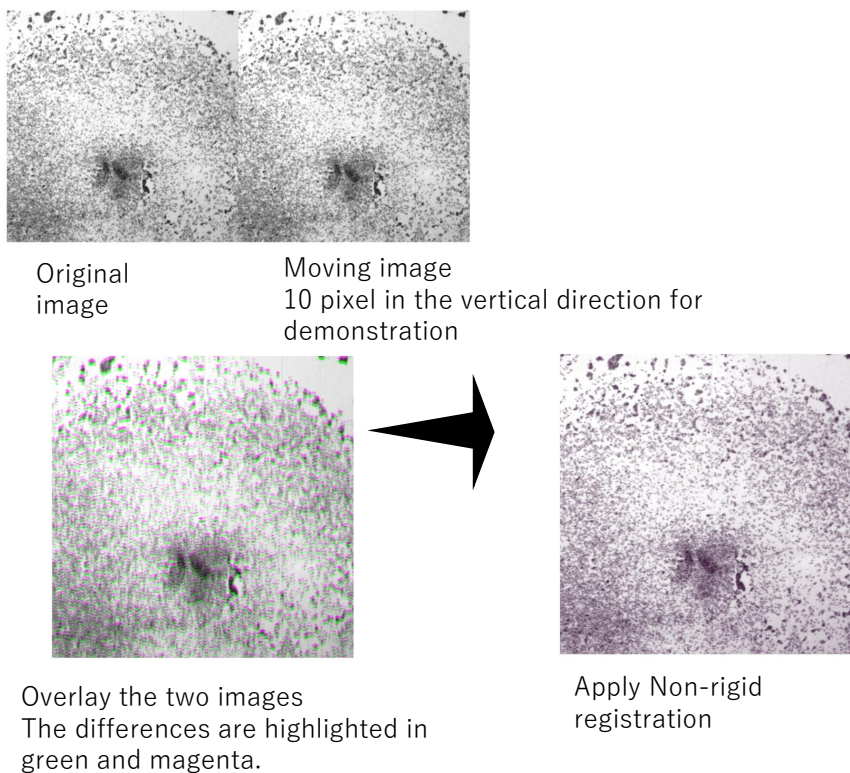


Fig. 6.8. Example of non-rigid registration calculation.

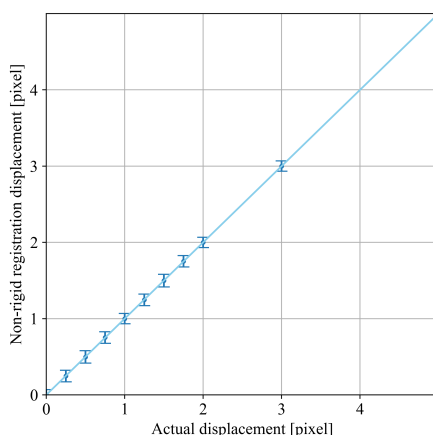


Fig. 6.9. Relationship between actual displacement and non-rigid registration displacement.

X線投影像の CNR、X線投影像内の計測指標の占める割合及び投影像の空間分解能による変位の測定精度の変化

本章では、X線投影像の CNR、X線投影像内の計測指標の占める割合、及びX線投影像の空間分解能により、変位画像の測定精度はどのように変化するか確認した。変位画像の計算方法は、全て非剛体レジストレーションを用いた。

■投影像の CNR による変位画像の測定精度の変化 X線投影像の CNR が変化することにより、変位画像の測定精度がどのように変化するか確認した。

サンプルは Phantom B を用いて、振動させずにモーターステージを用いて水平方向または鉛直方向へサンプルを動かしたときの実際の変位量と計測された変位量を比較した。CNR を変化させるために、照射時間を変化させることで CNR を変化させた画像を取得した。X線源とサンプル内部の ZrO_2 粉末面への距離は 28 cm、X線源と検出器間の距離は 38 cm であった。検出器は浜松ホトニクス社製 C12849-102U sCMOS 検出器を用いた。検出器の画素サイズは $6.5 \mu\text{m} \times 6.5 \mu\text{m}$ であり、シンチレータは Gadox で厚さ $20 \mu\text{m}$ である。

CNR はサンプル中の計測指標である ZrO_2 が存在する部分の X線透過率を I_s とし、存在しない部分の X線透過率を I_b として下記の式を用いて求めた [72]。

$$CNR = \sqrt{\frac{2(\bar{I}_s - \bar{I}_b)^2}{\sigma_s^2 + \sigma_b^2}} \quad (6.17)$$

ここで σ_s はサンプル中の計測指標である ZrO_2 のある部分の透過率の分散であり、 σ_b はサンプル中の計測指標がない部分の透過率の分散である。

その結果を図 6.10 に示す。

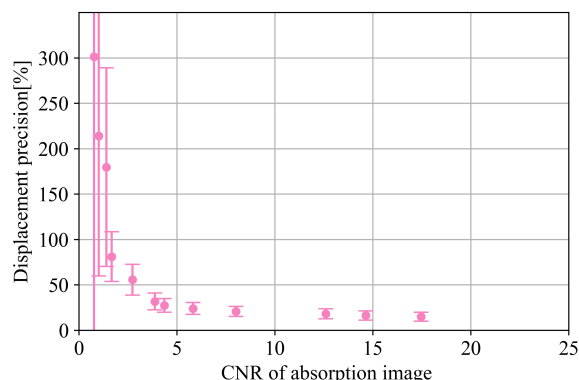


Fig. 6.10. Relationship between CNR of X-ray absorption image and displacement precision by repeated measurements.

実験室 X 線源を用いたエラストグラフィ実験においては、投影像の CNR は 20 程度であり、図 6.10 より十分な CNR で撮影を行っていることを確認できた。

さらにシミュレーションにより、CNR が変位の測定精度へどのように影響するか確かめた。試料中で計測指標が均等になるように格子状の画像を用意し、格子幅が 3 画素幅の線を 10 画素ごとに配置した。この画像を 1 画素移動させた画像を用意し、移動前の画像と移動後の画像に対して、ゴマ上のガウシアンノイズを付加し、ガウシアン標準偏差の大きさを変化させることで CNR を変化したものを複数セット用意した。図 6.11 にその画像の一例を示す。このときの変位量を、実験と同様に非剛体レジストレーションにより求め、その時の画像の空間上の変位量の標準偏差を、変位量の平均値で割り算して相対標準偏差 (relative standard error) を求めた。その後横軸に画像の CNR を、縦軸に相対誤差を示した結果を図 6.12 の赤い点で示す。

これらの結果より、CNR が 10^5 以上でなければ、現在のアルゴリズムを用いた場合相対標準偏差が 10% 以下とならないことができないことがわかる。そこで、ガウシアンフィルターを適用してノイズを軽減し、その後に変位量を測定した結果を図 6.12 の橙、緑、青の点で示す。これらの結果よりガウシアンフィルターを適用することで変位量の測定精度が改善することが分かる。

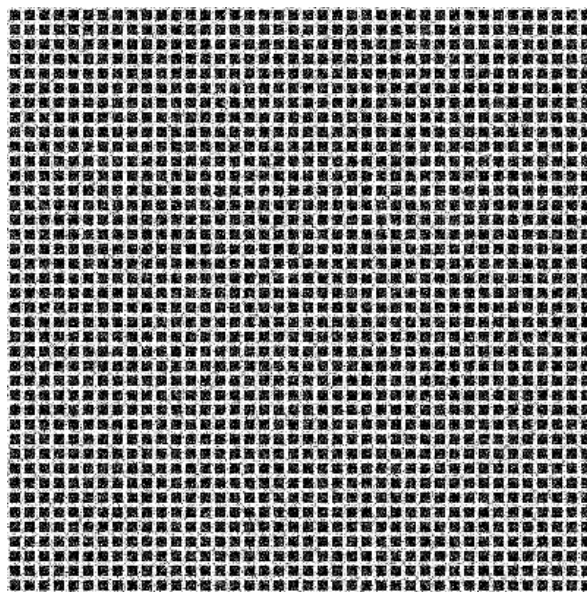


Fig. 6.11. Simulated image with Gaussian noise.

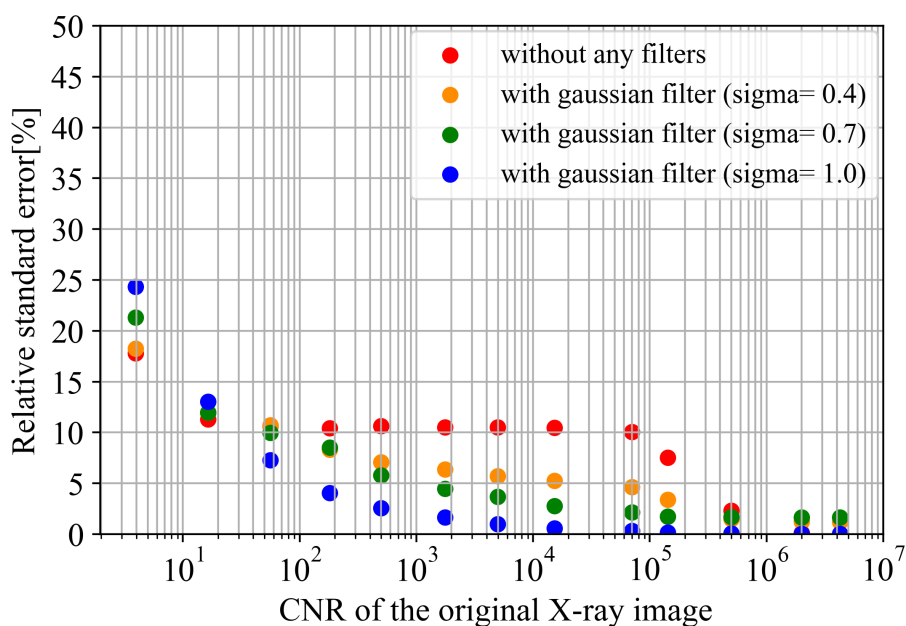


Fig. 6.12. Relationship between CNR of the original images and relative standard error with changing the variance of Gaussian noise.

■ 投影像中の計測指標が占める割合による変位の測定精度の変化 投影像の中で、計測指標が占める割合により、変位の測定精度がどのように変化したか調べた。

サンプルは Phantom B を用いて、振動させずにモーターステージを用いて水平方向または鉛直

方向へサンプルを動かしたときの実際の変位量と計測された変位量を比較した。測定条件は上述した章と同様に、X線源とサンプル内部の ZrO_2 粉末面への距離は 28 cm、X線源と検出器間の距離は 38 cm であった。検出器は浜松ホトニクス社製 C12849-102U sCMOS 検出器を用いた。検出器の画素サイズは $6.5 \mu m \times 6.5 \mu m$ であり、シンチレーターは Gadox で厚さ $20 \mu m$ である。画像一枚当たりの照射時間は 1 秒である。

投影像内の $100 \text{ pixel} \times 100 \text{ pixel}$ ($8.8 \mu m \times 8.8 \mu m$) の ROI の中で画像を二値化し、計測指標がある部分と無い部分を分けた。その後 ROI の全体の面積のうち、計測指標が占める割合を調べた。その結果を図 6.13 に示す。

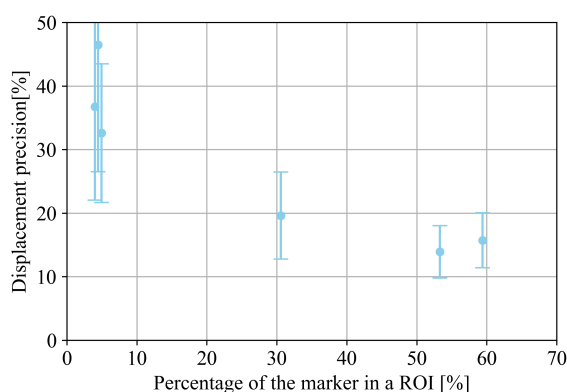


Fig. 6.13. Relationship between precision of displacement image and ratio of measurement marker in the image.

図 6.13 より投影像中の計測指標の占める割合は、50% 程度が適切であると考えられる。

■X線投影像の空間分解能による変位画像の測定精度の変化 投影像の空間分解能が変化することにより、変位の測定精度にどのように影響があるか調べた。

測定のとときに X線発生装置の Bias 電圧を変化させることにより焦点のサイズを変化させた。まず、X線の焦点サイズを変化させたときのナイフエッジ測定を行い、空間分解能を求めた。照射時間は 50 ms である。ナイフエッジはアルミニウム (2 mm 厚) を使い、X線源とナイフエッジへの距離は 19 cm、X線源と検出器間の距離は 38 cm であった。その結果を図 6.14 に示す。

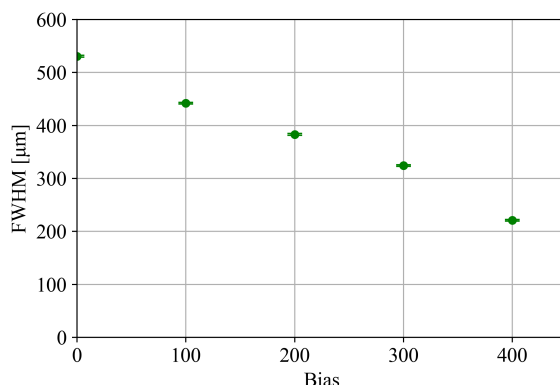


Fig. 6.14. Evaluation of spatial resolution by knife-edge method when changing the bias voltage of X-ray generator.

その後、サンプル（Phantom B）を振動させずにモーターステージを用いて水平方向または鉛直方向へサンプルを動かしたときの実際の変位量と計測された変位量を比較した。測定条件は上述した章と同様に、X線源とサンプル内部の ZrO_2 粉末面への距離は 28 cm、X線源と検出器間の距離は 38 cm であった。検出器は浜松ホトニクス社製 C12849-102U sCMOS 検出器を用いた。検出器の画素サイズは $6.5 \mu\text{m} \times 6.5 \mu\text{m}$ であり、シンチレータは Gadox で厚さ $20 \mu\text{m}$ である。画像一枚当たりの照射時間は 1 秒である。その結果を図 6.15 に示す。X線源の光源サイズが小さくなり画像の空間分解能が上昇することで、誤差の範囲内ではあるが変位の測定精度が向上することがわかる。しかし、この変化は CNR の影響と比較すると非常に小さい。

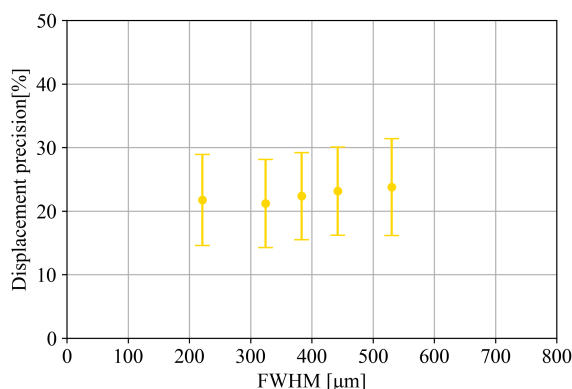


Fig. 6.15. Relationship between spatial resolution of X-ray projection images and displacement precision.

さらにシミュレーションにより、空間的なぼけが変位の測定精度へどのように影響するか確かめた。試料中で計測指標が均等になるように格子状の画像を用意し、格子幅が 6 画素幅の線を 20 画素ごとに配置した。空間的なぼけがわかりやすいように、CNR の影響を調査するシミュレーショ

ンと比較して格子間隔を大きくした。次に、1画素移動させた画像を作成し、移動前の画像と移動後の画像に対してそれぞれガウシアンフィルタをかけ空間的なぼけを付与した。ガウシアンフィルタの標準偏差の大きさを変化させることにより、ぼけの大きさを調整した。作成した画像を図 6.16 に示す。(a) から (h) へ向かうにしたがって、空間的にぼけていることがわかる。その後、非剛体レジストレーションを用いて変位量を計算し、画像の空間上の変位量の標準偏差を、変位量の平均値で割り算して相対標準偏差 (relative standard error) を求めた結果を図 6.17 に示す。この結果から、空間的ぼけの影響は非常に小さいことがわかる。また、さらに大きな標準偏差を持つガウシアンフィルタを適用した場合、系統的な誤差が発生し発散していった。そのためぼけの影響は非常に小さいが、ある閾値を超えることでそれ以上は変位量を計算できなくなることが分かる。

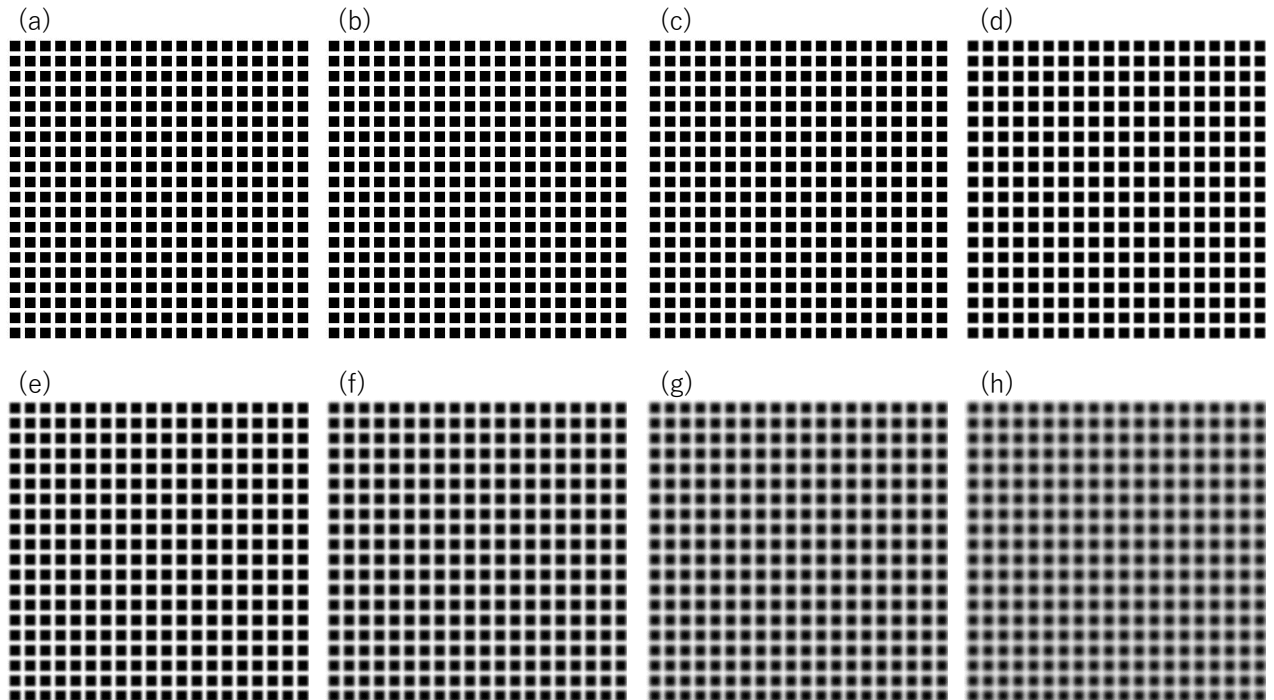


Fig. 6.16. Simulated images when the spatial resolution is changed using Gaussian filter.

Gaussian filter size: (a) 0, (b) 0.2, (c) 0.5, (d) 1.0, (e) 1.5, (f) 2.0, (g) 2.5, and (h) 3.0.

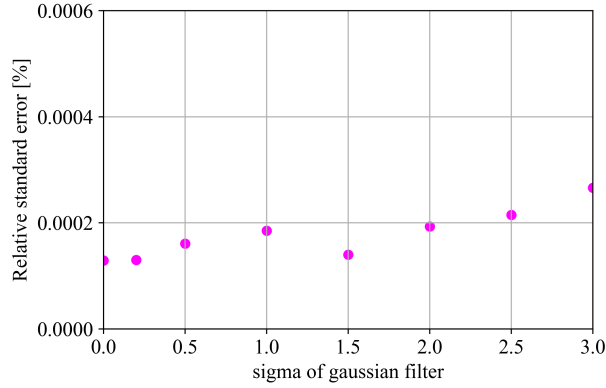


Fig. 6.17. Relationship between size of Gaussian filter and relative standard error of the displacement.

6.3.2 変位の測定精度と弾性率の測定精度の関係

本章では、変位の測定精度と弾性率の測定精度の関係について述べる。貯蔵弾性率の値は、変位の値と変位の値を二階微分した値により計算される。貯蔵弾性率の相対誤差を変位の値から見積もる。

貯蔵弾性率の式は、6.2章の式 6.3 であらわされる。下記に再掲する。

$$G'(\omega) = \text{Re}[G(\omega)] = -\rho\omega^2 \frac{\text{Re}[U_i]\nabla^2\text{Re}[U_i] + \text{Im}[U_i]\nabla^2\text{Im}[U_i]}{(\nabla^2\text{Re}[U_i])^2 + (\nabla^2\text{Im}[U_i])^2} \quad (6.3)$$

そのため、貯蔵弾性率の相対誤差は誤差伝播の法則より下記の式で表すことができる。

$$\left(\frac{\Delta G'(\omega)}{G'(\omega)}\right)^2 = \left(\frac{\Delta(\text{Re}[U_i]\nabla^2\text{Re}[U_i] + \text{Im}[U_i]\nabla^2\text{Im}[U_i])}{\text{Re}[U_i]\nabla^2\text{Re}[U_i] + \text{Im}[U_i]\nabla^2\text{Im}[U_i]}\right)^2 + \left(\frac{\Delta((\nabla^2\text{Re}[U_i])^2 + (\nabla^2\text{Im}[U_i])^2)}{(\nabla^2\text{Re}[U_i])^2 + (\nabla^2\text{Im}[U_i])^2}\right)^2 \quad (6.18)$$

式 6.18 の第一項は式 6.14 と同じであり、下記に再掲する。

$$\begin{aligned} \left(\frac{\Delta G'_{num}(\omega)}{G'_{num}(\omega)}\right)^2 &= \left(\frac{\Delta(\text{Re}[U_i]\nabla^2\text{Re}[U_i] + \text{Im}[U_i]\nabla^2\text{Im}[U_i])}{\text{Re}[U_i]\nabla^2\text{Re}[U_i] + \text{Im}[U_i]\nabla^2\text{Im}[U_i]}\right)^2 \\ &= \frac{(\Delta(\nabla^2\text{Re}[U_i]))^2(\text{Re}[U_i])^2 + (\Delta(\text{Re}[U_i]))^2(\nabla^2\text{Re}[U_i])^2}{(\text{Re}[U_i]\nabla^2\text{Re}[U_i] + \text{Im}[U_i]\nabla^2\text{Im}[U_i])^2} \\ &\quad + \frac{(\Delta(\nabla^2\text{Im}[U_i]))^2(\text{Im}[U_i])^2 + (\Delta(\text{Im}[U_i]))^2(\nabla^2\text{Im}[U_i])^2}{(\text{Re}[U_i]\nabla^2\text{Re}[U_i] + \text{Im}[U_i]\nabla^2\text{Im}[U_i])^2} \end{aligned} \quad (6.14)$$

ここで、誤差の伝播則を考える。 $e \pm \Delta e$, $f \pm \Delta f$, $g \pm \Delta g$ を持つ値があったと仮定する。このとき、下記のような式 6.19、6.20、6.21 が成り立つ。

$$\left(\frac{\Delta e^2}{e^2}\right)^2 = 2^2 \left(\frac{\Delta e}{e}\right)^2 \quad (6.19)$$

$$\frac{(\Delta e)^2}{e^2} = 4 \frac{(\Delta e)^2}{e^2} \quad (6.20)$$

$$\Delta e^2 = 4e^2(\Delta e)^2 \quad (6.21)$$

また加法の場合の誤差の伝播則より下記の式 6.22 が成り立つ。

$$\Delta(f + g) = \sqrt{(\Delta f)^2 + (\Delta g)^2} \quad (6.22)$$

よって、式 6.18 の第二項は下記のようにあらわすことができる。

$$\text{第二項} = \left(\frac{\sqrt{4(\nabla^2 \text{Re}[U_i])^2 (\Delta \nabla^2 \text{Re}[U_i])^2 + 4(\nabla^2 \text{Im}[U_i])^2 (\Delta \nabla^2 \text{Im}[U_i])^2}}{(\nabla^2 \text{Re}[U_i])^2 + (\nabla^2 \text{Im}[U_i])^2} \right)^2 \quad (6.23)$$

まとめると貯蔵弾性率の相対誤差は下記のようにあらわすことができる。

$$\begin{aligned} \left(\frac{\Delta G'(\omega)}{G'(\omega)} \right)^2 &= \left(\frac{\Delta(\text{Re}[U_i] \nabla^2 \text{Re}[U_i] + \text{Im}[U_i] \nabla^2 \text{Im}[U_i])}{\text{Re}[U_i] \nabla^2 \text{Re}[U_i] + \text{Im}[U_i] \nabla^2 \text{Im}[U_i]} \right)^2 \\ &+ \left(\frac{\sqrt{4(\nabla^2 \text{Re}[U_i])^2 (\Delta \nabla^2 \text{Re}[U_i])^2 + 4(\nabla^2 \text{Im}[U_i])^2 (\Delta \nabla^2 \text{Im}[U_i])^2}}{(\nabla^2 \text{Re}[U_i])^2 + (\nabla^2 \text{Im}[U_i])^2} \right)^2 \end{aligned} \quad (6.24)$$

この結果を用いて本実験結果の精度について検討する。シミュレーションにより画素サイズを $30 \mu\text{m}/\text{pixel}$ とし、ずり弾性波の振幅を $60 \mu\text{m}$ と仮定した場合の画像を作製する。例えば 1 kPa の試料へ 100 Hz の周波数でずり弾性波を発生させたと仮定すると、ずり弾性波の波長は 10 mm となる。これをシミュレーションした図を図 6.18(a)-1 に示す。今回は、振幅が減衰することは考慮していない。この結果から、貯蔵弾性率を計算すると図 6.18(a)-3 に示すように 1 kPa となる。図 6.18(a)-2 は $\nabla^2 U_i$ であり、弾性率計算の際の分母である。本図 6.18(a)-1 及び (a)-2 では虚数部分のみ示したが実数部分も用いて図 6.18(a)-3 の貯蔵弾性率画像を計算している。

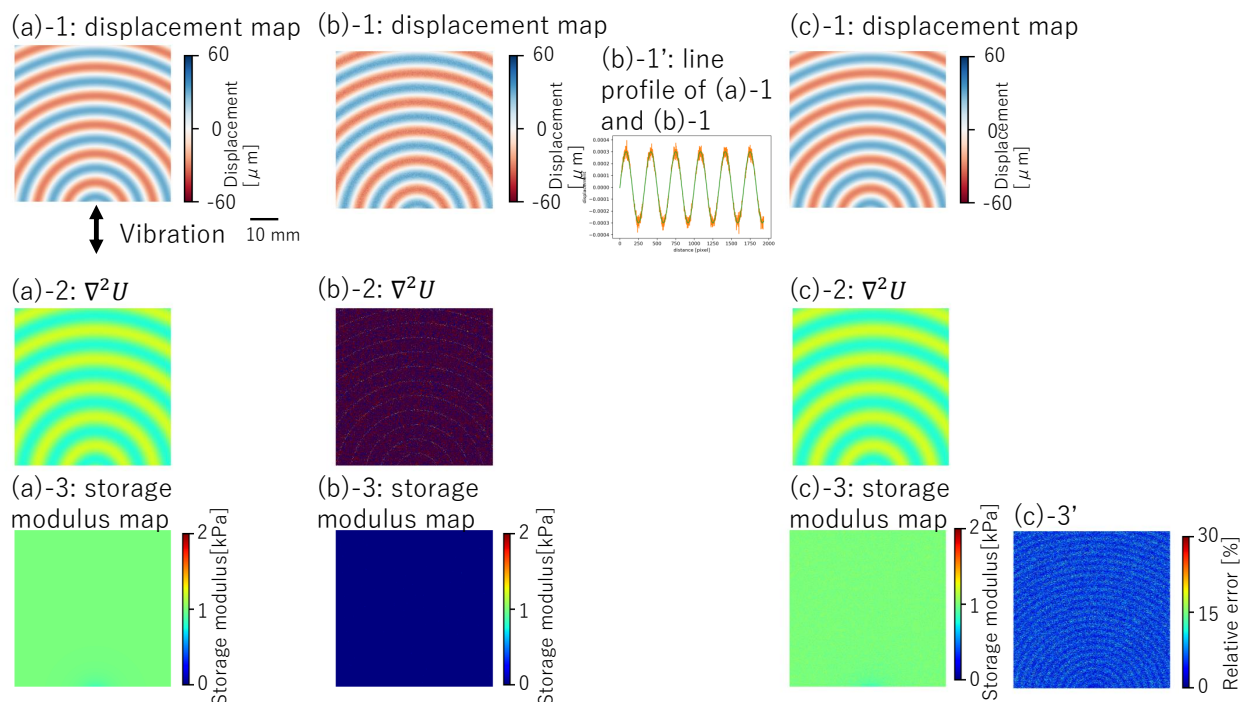


Fig. 6.18. Simulated images for comparison of effect of noise in displacement images on storage modulus. (a)-1 to (a)-3: Simulated images without any noise. (b)-1 to (b)-3: Simulated images with gaussian noise (Standard deviation: 10%), (c)-1 to (c)-3: Simulated images with gaussian noise (Standard deviation: 0.001%). (b)-1' : Line profile of (a)-1 (green) and (b)-1 (orange). (c)-3' : Relative error of (c)-3 based on (a)-1.

この変位画像の一部を使用し、変位の測定精度が 10% 程度の場合の貯蔵弾性率画像の精度の計算を式 6.24 を用いて行った。その結果貯蔵弾性率の測定精度が 100% を超えてしまった。しかし、今回の実験結果からは変位の測定精度が 10% 程度の場合、貯蔵弾性率の測定精度は 30% であった。その差が生じる理由は、本実験で行った計算処理では画像を計算するときに、4.2.5 章にて記述したように変位の二階微分の誤差率が大きい部分は除外する処理を行って、画像を作成しているからである。本実験では $\left| \frac{\Delta(\nabla^2 U_i)}{\nabla^2 U_i} \right|$ が 0.5 より大きい部分を除外した。ここで、 $\Delta(\nabla^2 U_i)$ は $\nabla^2 U_i$ の標準偏差である。また、 U_i は i 方向へのフーリエ変換後の変位である。

0.5 より誤差率が大きい部分を削除しているため、もしも貯蔵弾性率画像の計算に使用している $\left| \frac{\Delta(\nabla^2 U_i)}{\nabla^2 U_i} \right|$ の精度の平均値が 0.25 だとした場合、式 6.24 の計算結果は 36% となり本実験結果とほぼ等しくなるため妥当な計算結果と考えられる。

また図 6.18(b)-1 は変位の精度が 10% としてシミュレーションしたものである。その結果図

6.18(b)-3のように貯蔵弾性率画像の計算を行うことができなくなる。もし変位画像の誤差が0.001%まで向上した場合、図6.18(c)-1の画像のようになり、 $\left| \frac{\Delta(\nabla^2 U_i)}{\nabla^2 U_i} \right|$ の値で除外する必要がなく貯蔵弾性率画像を計算することが可能であるとわかる。

さらに除外する誤差率の値を変更したときの、貯蔵弾性率画像の精度の変化を確認した。その時の画像は、4.2.2章の図4.20に示したが図6.19に再掲する。表6.4より、除外する誤差率の値を0.5よりもさらに小さくすることで、測定精度は向上することが分かる。

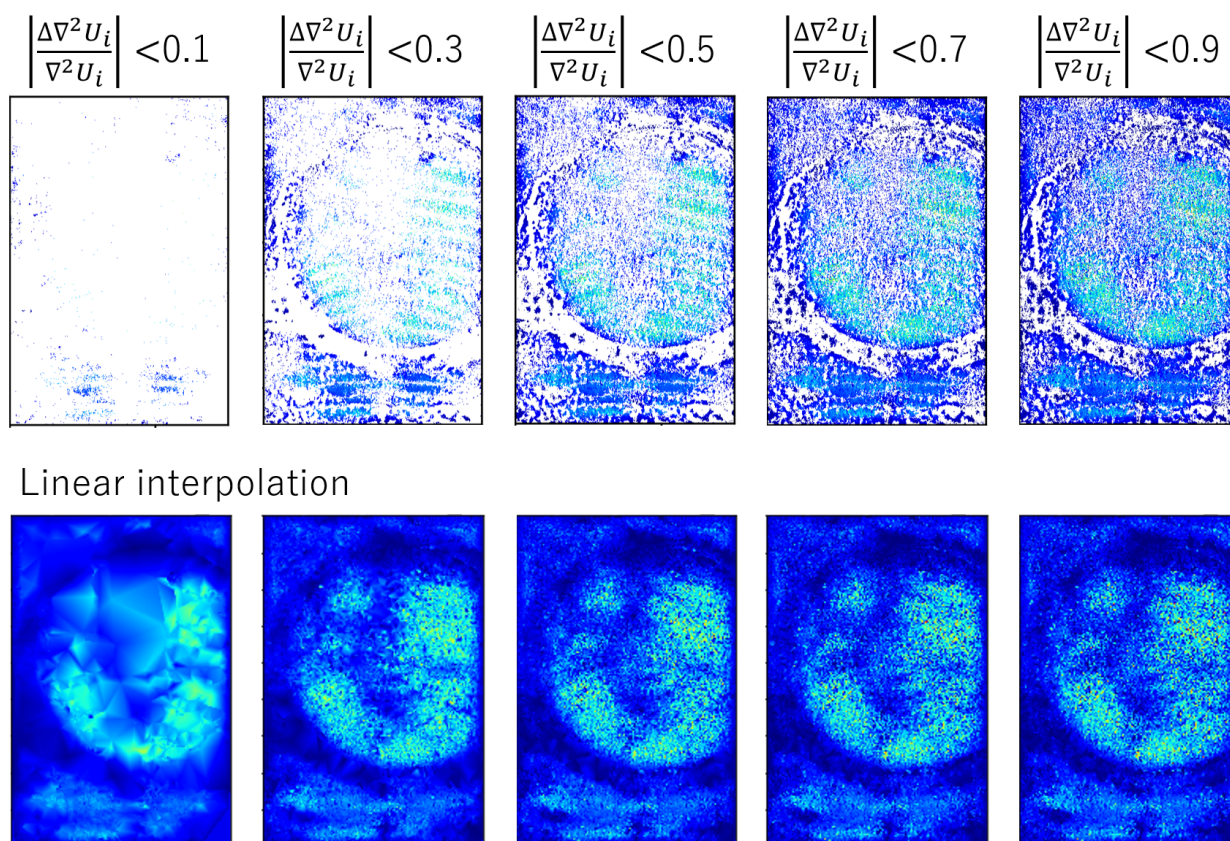


Fig. 6.19. Storage modulus images when changing the relative error expressed by $\left| \frac{\Delta(\nabla^2 U_i)}{\nabla^2 U_i} \right|$. (Upper row) Excluded images from the experimental result. (Lower row) Images obtained by linearly interpolating the corresponded upper images.

Precision of storage modulus image when changing the relative error.

しかし、その分除外する画素数が多くなり、適切に補間を行うことが困難となっていく。シミュレーションにより、除外する誤差率の値を変化させたとき、除外する画素数の割合がどのように変化するか調べたグラフを図6.20に示す。シミュレーションは、図6.18と同様にガウシアンノイズを付加して変位の測定精度を変化させた画像を作製し、そのときに除外する誤差率の値 $\left(\left| \frac{\Delta(\nabla^2 U_i)}{\nabla^2 U_i} \right| \right)$ を0.1, 0.3, 0.5, 0.7と変化させたときに残る画素数を調べた。このグラフより、除外

Table 6.4. Precision of storage modulus image when changing the relative error.

Relative error	Storage modulus [kPa]	Standard deviation [kPa]	Precision [%]
0.1	3.9	0.23	5.7
0.2	3.8	0.51	14
0.3	3.3	0.71	21
0.5	3.0	0.92	30
0.7	3.0	1.1	36
0.9	2.9	1.1	38

する誤差率の値を変化させることにより、除外する画素数が多くなることが分かる。そのため、補間する値が大きくなることによる影響も考慮する必要がある。また、除外する誤差率の値を 0.5 としたときに約 30% 程度の画素数が残っており、また本実験で得られた画像も同程度であったため本シミュレーションは妥当であると考えられる。

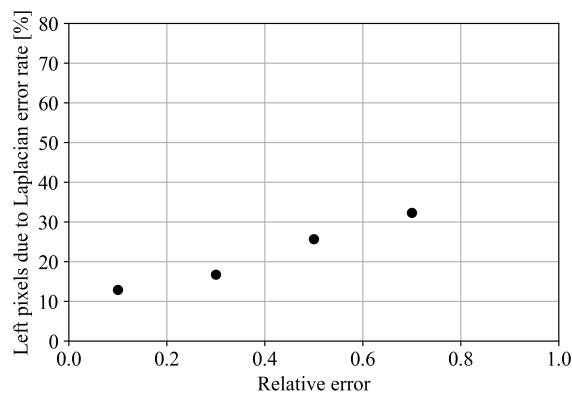


Fig. 6.20. Relationship between the percentage of left pixels and the relative error expressed by $\left| \frac{\Delta(\nabla^2 U_i)}{\nabla^2 U_i} \right|$.

また図 4.21 を図 6.21 に再掲する。除外する誤差率の値を変化させ、そのときの図??の画像上での貯蔵弾性率の変化を示している。除外する誤差率の値を 0.5 よりも小さな値に設定した場合、多くの画素を補間が必要となるため、急激に貯蔵弾性率画像が変化し貯蔵弾性率を正しく測定することが困難となる。そのため、除外する誤差率の値を 0.5 とし、補間を行ったことは妥当であると考えられる。

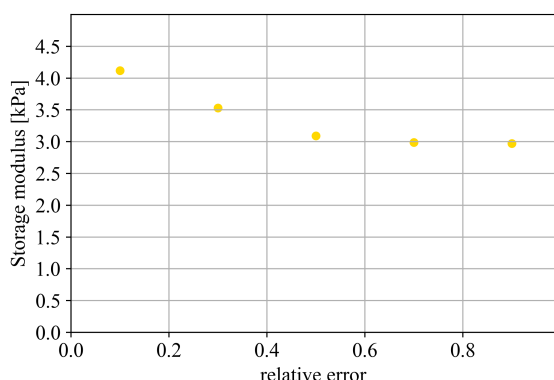


Fig. 6.21. Relationship between the relative error expressed by $\left| \frac{\Delta(\nabla^2 U_i)}{\nabla^2 U_i} \right|$ and average value of the storage elastic modulus in an image.

ここまでの議論により、除外する誤差率の値が貯蔵弾性率の測定精度に影響しているが、今後貯蔵弾性率の測定精度を向上させるためには変位の測定精度を向上させることも重要である。図 6.22 は変位の測定精度が変化したときに貯蔵弾性率の測定精度へどのように変化するかシミュレーションにより調べたグラフである。シミュレーションは、図 6.18 と同様にガウシアンノイズを付加して変位の測定精度を変化させた画像を作製し、その変位画像の一部分を使用し、貯蔵弾性率画像の精度の計算を式 6.24 を用いて行った。それを、除外する誤差率の値を 0.3, 0.5, 0.7 と変化させてグラフを作成した。この結果より、変位の測定精度が良いことで貯蔵弾性の測定精度が向上することがわかる。一方、貯蔵弾性率の値を大幅に向上させるためには、変位の測定精度を $10^{-3}\%$ 程度まで向上させることが必要となり非現実的である。そのため、今後は変位の測定精度の向上を試みるとともに、誤差率の値 $\left| \frac{\Delta(\nabla^2 U_i)}{\nabla^2 U_i} \right|$ により除外したあとの画素を適切に補間する方法を検討することも重要だと考えられる。

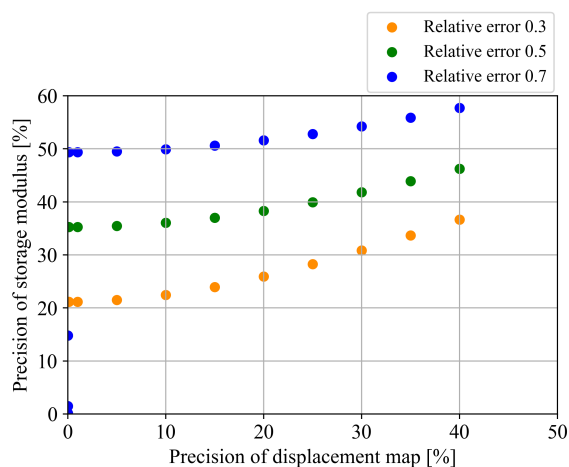


Fig. 6.22. Relationship between the precision of displacement map and the precision of storage modulus.

6.4 弾性率の測定精度向上のための今後の課題

本章では、弾性率の測定精度の向上のために必要な要素と今後の課題についてまとめる。前章までに述べたように、変位の測定精度が弾性率の精度に関係する。シミュレーションにより、本実験で変位の測定精度が10%程度で今回の画像処理方法を実施したときに貯蔵弾性率の測定精度が30%という値は妥当であることを示すことができた。しかし、弾性率の測定精度を現在より大幅に向上させるためには、変位の測定精度を数桁分向上させることが必要である。実験的方法の工夫のみによって変位の測定精度を数桁分向上させることは難しいが、画像処理方法を工夫することにより貯蔵弾性率をUSエラストグラフィやMRエラストグラフィと同程度の10%程度まで向上させることは可能であると考えられる。

実験方法の工夫としては、弾性率の測定精度の向上のために、サンプルに付加する変位の大きさおよびX線画像上で波の伝搬を識別するためのサンプル側指標の数と分布について対象サンプルに適した設定を考慮していく必要があると考える。変位の大きさを最適化するひとつの方法として、サンプル内の評価対象箇所効率良く弾性波を発生させるために集束超音波の利用も考えられる。また、X線画像上で波の伝搬を識別するためのサンプル側指標の数と分布を考慮した場合、位相コントラストイメージング法（結晶干渉計）が優れることも実証できた。一般的に位相コントラストイメージング法は、サンプル側の計測指標の数と分布の観点からX線エラストグラフィに適したイメージング法であると考えられる。

画像処理方法の工夫としては変位の計測方法の工夫、補間方法の工夫などが考えられる。またデータ同化などシミュレーションと実測データを組み入れるなどの計算方法の工夫を行うことにより、精度を向上させることが期待でき、今後具体的検討を行う予定である。

またUSエラストグラフィでは、弾性波の振幅の大きさや信号のSN比や信頼度マップ

を作成し、信頼度が低い部分は表示しないなどの工夫も行われている [80]。

6.5 まとめ

本章では、弾性率の繰り返し測定の精度および向上させるための検討を行った。本実験では貯蔵弾性率の繰り返し測定精度は 30 % であった。測定精度をさらに向上させるためには、変位の測定精度の向上が必要である。そのために実験的に変位の測定精度を向上させる方法として、サンプルに付加する変位の大きさおよび X 線画像上で波の伝搬を識別するためのサンプル側の計測指標の数と分布について、対象サンプルに適した設定を考慮していく必要があると考える。さらに画像処理方法から測定精度の向上を目指すことも必要であると考え。

第7章

実験室 X 線エラストグラフィの被ばく線量評価

本章では、本実験システムの吸収線量について記述する。最初に、実験室 X 線源を用いたエラストグラフィ法と同じ発生装置を用いて、線量測定を行った測定結果について記述する。次の章に、シミュレーションから求めた吸収線量について記述する。最後に、現在の医療診断システムとの比較および、被ばく線量を減らすための方法について記述する。

7.1 吸収線量の実験的測定

実験室 X 線源を用いたエラストグラフィ法について、線量測定を行った。測定機器は、Unfors Ray Safe X2、また照射面積の測定にはイメージングプレート (IP/FCR FujiFilm) を使用した。

線量測定は管電圧 50 kV、管電流 20 mA で行った。測定位置が焦点から 765 mm のときの空気カーマ率を測定した。X 線発生装置と測定機器の間に何も物体を設置しない場合、6.433 mGy/s であった。アルミニウム (厚さ 1 mm) をフィルターとして X 線発生装置と測定機器の間へ設置したとき、空気カーマ率は 1.756 mGy/s となり、シリコン (厚さ 200 μm) をフィルターとして用いた場合、空気カーマ率は 1.646 mGy/s となった。また、測定位置が焦点から 280 mm の場合の照射面積をイメージングプレートを用いて測定した。その場合 7.46 cm \times 3.29 cm であった。

上記の結果から、前章で測定した X 線エラストグラフィの吸収線量を計算した。X 線エラストグラフィの測定条件は、照射時間は 2.2 秒、サンプルと X 線の距離は 400 mm、管電圧は 50 kV、管電流は 24 mA、サンプルの厚さは 8 cm であった。また、データベースより X 線エネルギーが 25 keV の場合の X 線透過率は水 8 cm に対して 0.031 である。この結果より、4 章で記述した実験室 X 線源を用いたエラストグラフィ法の場合、サンプルとして用いた Phantom A と Phantom B の吸収線量は 60 mGy であった。しかし例えばマンモグラフィの撮影を想定し、サンプルの厚さを 4 cm、またアルミニウム (厚さ 1 mm) をフィルターとして用いたと仮定して本実験結果から計算した場合、サンプルの吸収線量は 2.6 mGy まで下げることが可能である。

7.2 吸収線量のシミュレーションによる評価

実験だけではなく、シミュレーションにより線量が妥当であるか確かめた。4章で測定時の X 線は 50 kV で 24 mA で稼働させた。また、X 線として変換されるエネルギーは、おおよそ 1% 程度であり、他は熱エネルギーとなってしまう。そのため、本実験で使用したエネルギーは $50 \text{ kV} \times 24 \text{ mA} \times 1/100 = 12 \text{ W}$ である。

サンプル測定位置は X 線源から 40 cm の場所であった。そのため、サンプルへ照射される X 線のエネルギーは $\frac{12}{4\pi \times 0.4^2} = 6.0 \text{ W/m}^2$ である。サンプルの照射面積は、サンプルが設置されている場所 (X 線源から距離 40 cm) で 0.0024 m^2 であった。よって、サンプル表面へ入射した X 線のエネルギーは、 $6.0 \text{ W/m}^2 \times 0.0024 \text{ m}^2 \times 2.2 \text{ s} = 0.031 \text{ J}$ であった。吸収されるエネルギーは、サンプルの厚さが 8 cm であり、サンプルの大部分は水と仮定して 25 keV のエネルギーでどの程度吸収するか計算した場合、X 線透過率は 0.031 である。よって吸収されるエネルギーは $0.066 \times (1 - 0.031) = 0.064 \text{ J}$ である。サンプルの質量は 0.8 kg のため吸収線量は $0.031/0.8 = 0.038 \text{ J/kg}^{-1} = 38 \text{ mGy}$ であった。

マンモグラフィでは乳房の厚さを 4 cm 程度にして撮影を行う。そのためマンモグラフィの撮影を想定してサンプルの厚さを 4 cm、またアルミニウム (厚さ 1 mm) をフィルターとして用いたと仮定して本シミュレーションのように計算した場合、吸収線量は 2.0 mGy まで下げることが可能である。

7.3 X 線エラストグラフィ法と日常の被ばく線量の比較

表 7.1 に診断参考レベルを示す [81]。本実験結果は、フィルター等を用いることで、平均乳腺線量と同程度の値となっていることがわかる。また、平均乳腺線量は乳腺を約 50 % と仮定して算出するために係数をかける [82]。そのため、被ばく線量は小さい値となる。

Table 7.1. Diagnostic reference dose levels and actual doses for each radiological method.

Type of examination	Diagnostic reference dose level			Actual exposure dose	
	IAEA Guidance level	Japan Association of Radiologic Technologists Guidelines	Type of dose	Dose	Type of Dose
Chest X-ray	0.4 mGy	0.3 mGy	Incident surface dose	0.06 mGy	Effective dose
Upper digestive tract dose		Direct 100 mGy	Incident surface dose	about 3 mSv	Effective dose
Mammography	3 mGy	2 mGy	Mammary gland dose	about 2 mGy	Mammary gland
Fluoroscopy	25 mGy/min (High level 100 mGy/min)	Fluoroscopic dose rate 25 mGy/min	Incident surface dose	Depends on procedure	
Dental	None	None		about 2-10 μ Sv	Effective dose
CT	Head 50 mGy abdomen 25 mGy	Head 65 mGy abdomen 25 mGy	CT dose index	about 5-30 mSv	Effective dose
Nuclear medicine examination	radiopharmaceutical	Value for each radiopharmaceutical	Radioactivity administered	about 0.5-15 mSv	Effective dose
PE	Value for each radiopharmaceutical	Value for each radiopharmaceutical	Radioactivity administered	about 2-20 mSv	Effective dose

今後さらに X 線エラストグラフィの被ばく線量を少なくしていくために、適切な照射時間の検討と、適切な X 線エネルギーの選択があげられる。照射時間は、6.3.1 章で述べたように、変位の測定精度を維持するために X 線投影像の CNR が十分である時間とする必要がある。さらに実際の臨床現場で使用されている診断機器も、適切な CNR で撮影できるように、適切な照射時間と照射エネルギーを決めることのできる機能が搭載されている [83]。また臨床現場では、マンモグラフィ以外はより高いエネルギーの X 線が使用されている。エネルギーを高くすることで、より吸収線量を抑えることができると考えられる。今後、適切なフィルターの使用を検討し、吸収線量を抑えることも必要である。

例えば、マンモグラフィ装置でも用いられている銀フィルターを用いることが考えられる。確認するために 1 次元半導体検出器を用いて使用している X 線エネルギーの分布の測定を行った。半導体検出器は X-123CdTe (AMPTEK, INC.) を使用した。コリメーターを用いることで検出器へ入り込む散乱 X 線を防いだ。測定条件は、下記のように設定した。

Table 7.2. Parameters of radiastion dose measurement.

Distance between X-ray source and detector	1140 mm
Tube voltage	50 kV
Tube current	10 mA
Diameter of X-ray collimator	100 μ m

測定は、サンプルを置かない状態と、サンプル (Phantom B) を置いた状態、また厚さ 0.05 mm の銀をフィルターとして X 線発生装置と検出器の間に置いた状態の 3 種類測定を行った。

その結果を図 7.1 と 7.2 に示す。図 7.2 から、20 keV 以下のエネルギーはサンプルを透過していないことがわかる。また図 7.1 から銀フィルターを用いることで、15 keV 以下のエネルギーを

低減させることができることがわかる。よって適切なフィルターの使用について検討をすすめることで、現在画像に寄与していないエネルギーの X 線を削減することができると考えられる。

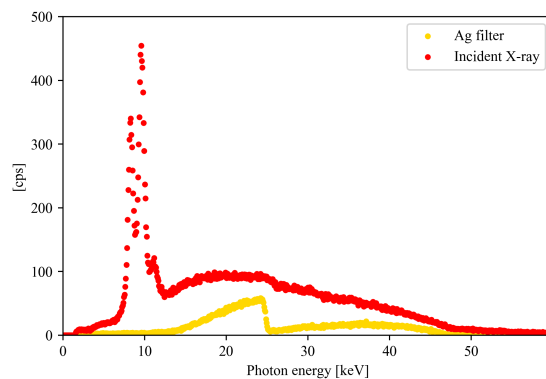


Fig. 7.1. Measurement results using the semiconductor detector without sample (red) and with silver filter.

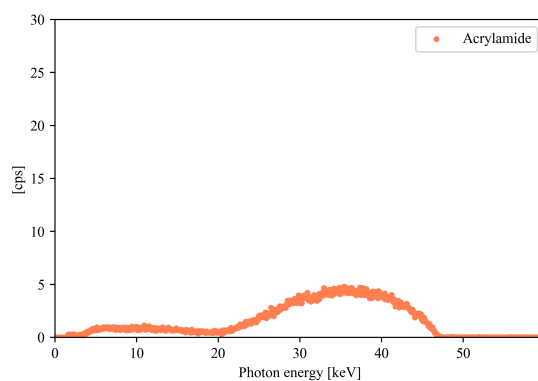


Fig. 7.2. Measurement result using the semiconductor detector with a sample and without filters.

7.4 まとめ

本章では X 線エラストグラフィの線量について検討した。その結果、本実験では 60 mGy であった。この値はマンモグラフィの平均乳腺線量は 2-3 mGy のため、それと比較すると高い値である。しかし、論文のアクリルアミドゲルの厚さは 8 cm だが、マンモグラフィの測定と同程度の 4 cm で測定したと仮定して、さらに アルミニウムフィルター（厚さ 1mm）を用いたと仮定して比較すると、吸収線量は 2.6 mGy まで下げることが可能である。そのため、マンモグラフィの撮影と同程度の厚さのものを測定する場合、線量は同程度まで下げることが可能である。さらに、実

際の臨床現場で用いられている、適切な照射時間と照射エネルギーを選択できる機構を利用することにより、より線量は最適化することが可能と考えられる。

第 8 章

放射光 X 線エラストグラフィ

本章では放射光を用いた X 線エラストグラフィについて記述する。放射光は相対論的な荷電粒子が磁場で曲げられるとき、その進行方向に放射される電磁波である。1. 大輝度、2. 平行性が良い、3. 偏光を自由に変えることができるなどの特性を持つ。この特徴のうち、1. 大輝度という特徴を利用することで、リアルタイムでエラストグラフィを行うことが可能となる。その予備的な実験を行った結果を 8.1 章に示す。また 2. 平行性が良いという特徴を利用することで、X 線位相コントラストイメージングが可能となる。X 線位相コントラストイメージングは軽元素に対してコントラストよく撮影できることが特徴であり、その中でも X 線結晶干渉計は最も密度分解能が高い。これを利用してエラストグラフィを行うことで、生体内部の構造を計測指標となるものを利用することができる。その予備的な実験を行った結果を 8.2 章に示す。

8.1 放射光白色 X 線と回折格子干渉計による X 線エラストグラフィの実験方法と結果

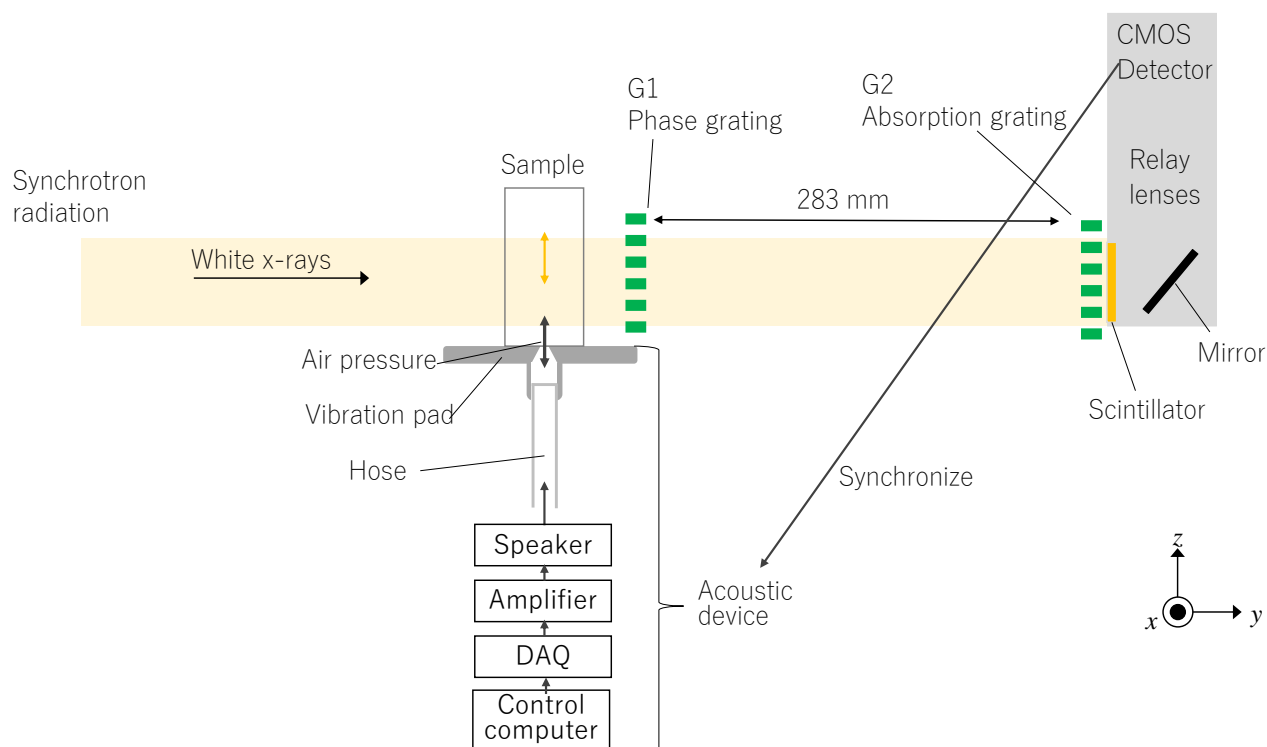
大輝度の放射光を用いることで、リアルタイムで振動を観察し高速なエラストグラフィを行うことができる可能性がある。今回はサンプルとして豚の臍臓を用いて、回折格子干渉計による位相コントラストイメージングにより高速で二次元エラストグラフィをおこなった。

回折格子干渉計については、3.3.3 章に記述したように、回折格子を用いて微分位相像を得ることのできる干渉計である。測定パラメーターを下記の表 8.1 に示す。

測定の模式図を図 8.1 に示し、実際の測定時の様子を図 8.2 に示す。測定配置はサンプルが回転しないことと、振動装置が組み込まれていることを除き、[84] と同様である。振動装置は、実験室 X 線によるエラストグラフィと同様のものを使用した。検出器の撮影タイミングと振動のタイミングを同期することにより、エラストグラフィを行った。

Table 8.1. Parameters for experiment using the pig pancreas using white synchrotron X-rays.

Beam line	SPring-8 BL28B2
X-ray energy	White
Detector	CMOS Camera Photoron FASTCAM Mini AX 100
Scintillator	GAGG single crystal (Ce:Gd ₃ Al ₂ Ga ₃ O ₁₂) (Thickness: 40 μm)
Frame rate	1500 fps
Total exposure time of used images	10 ms
G1	Phase grating lattice spacing: 5.3 μm
G2	Absorption grating lattice spacing: 5.3 μm
G1-G2 distance	283 mm
Phase step	3
Sample	Pig pancreas (6 months after birth)
Vibration frequency	150 Hz

**Fig. 8.1.** Schematic diagram of dynamic X-ray elastography experimental setup for the pig pancreas measurement using white synchrotron X-rays and grating interferometer.

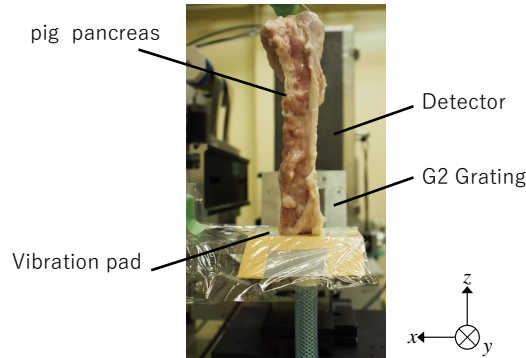


Fig. 8.2. Photograph of the pig pancreas measured by dynamic X-ray elastography using white synchrotron X-rays and grating interferometer.

測定時の測定手順について図 8.3 に示す。振動周波数は 150 Hz で行い、サンプルである豚の膵臓へ振動を加えながら 1500 fps で撮影を行った。回折格子干渉計は、縞走査法またはフーリエ変換法 [47] により微分位相の取得が可能である。本実験では回折格子干渉計を動かすことにより縞の位相を人為的に変える縞走査法により、微分位相像と Visibility 像、吸収像を一度に取得した。

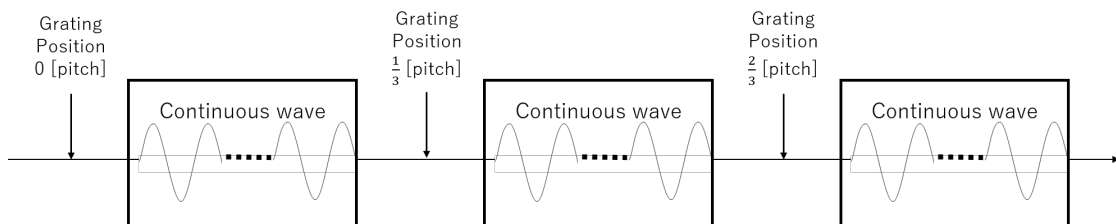


Fig. 8.3. Image acquisition sequence for dynamical X-ray elastography using white synchrotron X-rays and grating interferometer.

本章で使用した装置をまとめて表 8.2 に示す。振動装置は十分な変位を得るために、また MR エラストグラフィでも実績のあるスピーカーから出力される空気振動を用いた。高速撮影を実現するために、大強度の X 線を利用するために白色放射光 X 線を選択し、高速カメラと組み合わせた。また、生体サンプルを測定するために回折格子干渉計を選択した。画像処理法は非剛体レジストレーションと微分方程式直接逆問題法 (AIDE) を用いる。

Table 8.2. Summary of equipment used for X-ray elastography using white synchrotron X-rays.

Item	parameters				
1 X-ray source	X-ray spectrum X-ray energy X-ray intensity Source size	Rotating anode x-ray tube (Rigaku Ultra X18)	White synchrotron X-rays	Monochromatic synchrotron X-rays	Small multifocus X-ray source
2 Detector	Spatial resolution Time resolution Detection efficiency Synchronization with a vibration system	High speed detector (Photoron Fastcam Mini AX 100)	Large area detector (Dexela 2923)	High spatial resolution detector (Andor Zyla5.5HF)	High spatial resolution detector (Hamamatsusu C12849-102U)
3 Other equipment	X-ray shutter Synchronization with a vibration system	X-ray chopper			
4 Imaging method	Absorption contrast imaging Phase contrast imaging	Absorption contrast imaging	X-ray crystal interferometer	X-ray grating interferometer	
5-1 Evaluation Fabrication sample	Exposure dose Position detection index	Agarose, agar	Polyacrylamide	ICNgel	Hitohada gel
5-2 Evaluation Biological sample	Exposure dose Position detection index	Pig liver, Pig pancreas Pig mammary gland	Rat liver	Rabbit liver (formalin)	Mouse liver (formalin)
6 Vibration device	Vibration method Vibration frequency Synchronization with detector	Air pressure (Fostex FW168HR)	Air pressure (Fostex M800)	Rotary motor	Piezo motor
7-1 Image processing	Displacement calculation	Non-rigid registration	Feature point detection	Correlation method	
7-2 Image processing	Elasticity calculation	Algebraic inversion of the differential equation	Local frequency estimation	Phase differential method	

測定結果を図 8.4 に示す。解析は、ずり弾性波の振動振動の 1 周期分を使用して解析を行った。回折格子干渉計により、吸収像、微分位相像、Visibility 像を得ることができる。

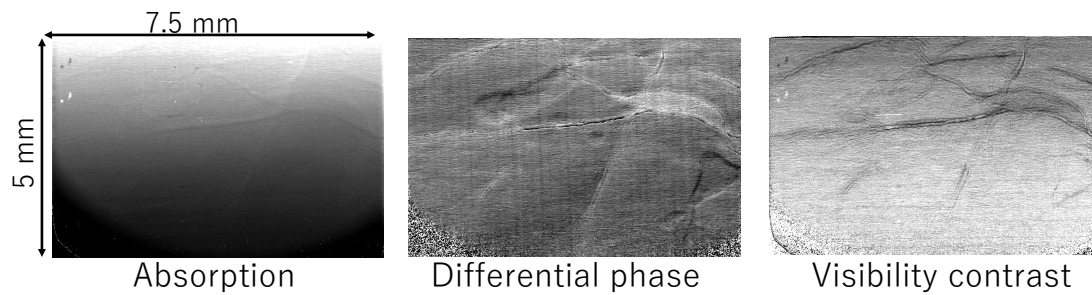


Fig. 8.4. Images of the pig pancreas using white synchrotron X-rays and grating interferometer. (Left) Absorption contrast image. (Center) Differential phase image. (Right) Visibility contrast image.

このうち、もっともコントラストの良い Visibility 像の一部を用いて、弾性率を算出した。計算方法は、4 章で述べた方法と同様である。図 8.5 の上図に投影像を示す。このデータから振動の位相が 0 、 $\frac{2\pi}{5}$ 、 $\frac{4\pi}{5}$ 、 $\frac{6\pi}{5}$ 、 $\frac{8\pi}{5}$ の 5 か所を抜き出し、下図の変位画像を計算した。

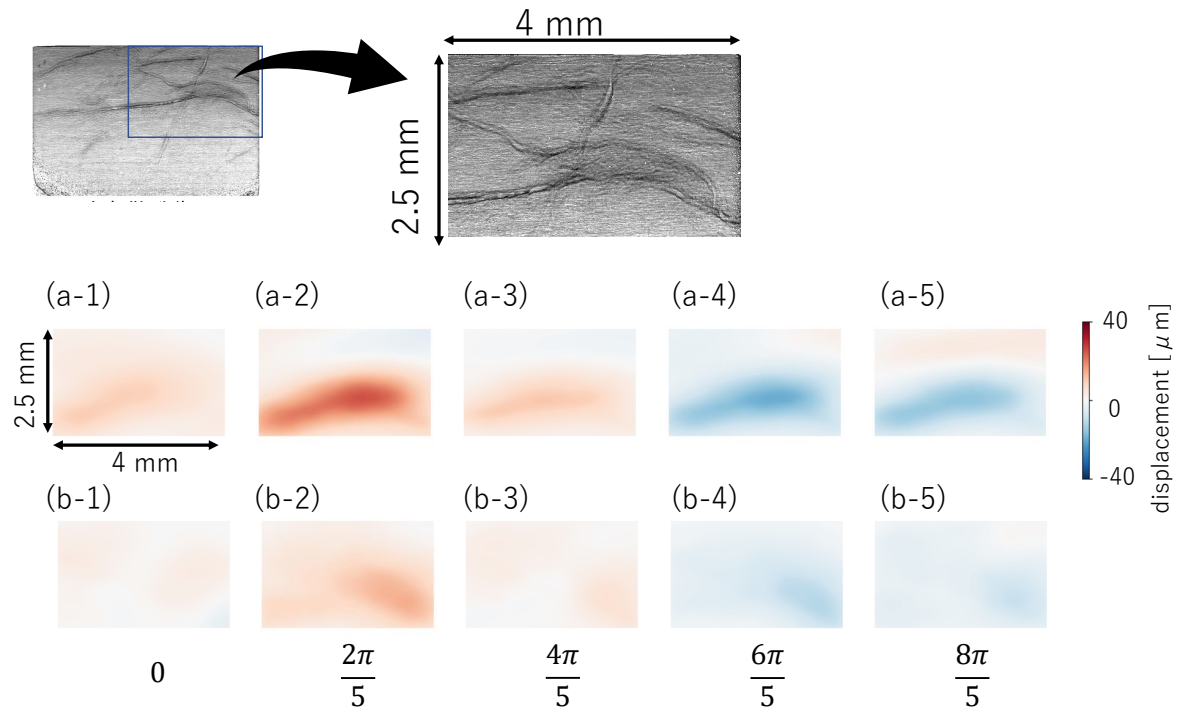


Fig. 8.5. Displacement images obtained from visibility contrast image of the pig pancreas using white synchrotron X-rays and grating interferometer. (Upper row) Displacement maps at phase 0 , $\frac{2\pi}{5}$, $\frac{4\pi}{5}$, $\frac{6\pi}{5}$, and $\frac{8\pi}{5}$, in vertical direction (Lower row) Displacement maps at phase 0 , $\frac{2\pi}{5}$, $\frac{4\pi}{5}$, $\frac{6\pi}{5}$, and $\frac{8\pi}{5}$ in horizontal direction.

変位画像から、4章で使用したものと同様のAIDEのアルゴリズムを用いて、貯蔵弾性率画像と損失弾性率画像の計算を行った。その結果を図8.6に示す。

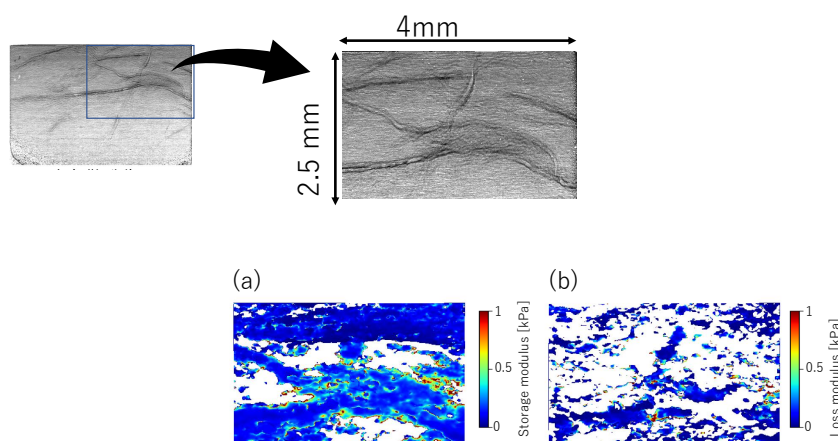


Fig. 8.6. Storage modulus images and loss modulus images obtained from visibility image of the pig pancreas using white synchrotron X-rays and grating interferometer.

この計算では、奥行方向の情報がないがサンプルの厚さが約 1-2 cm と薄いため見えているものが全て同じ面内にあると仮定して計算を行った。本実験では、投影像 1 枚当たりの照射時間は、0.67 ms である。そのため本実験で弾性率画像を算出するために使用した画像の照射時間の合計は、振動の位相 5 か所と縞走査 3 ステップのため 10 ms であった。

8.2 単色放射光 X 線と結晶干渉計による X 線エラストグラフィの実験方法と実験結果

結晶干渉計の原理は 4.1.1 章に記述したように、吸収コントラストイメージングよりも約数百倍も密度分解能が高い撮影が可能となる手法である。この手法を用いて、エラストグラフィのための測定を行った。

8.3 結晶干渉計によるエラストグラフィの実験方法と実験結果

8.3.1 CT 測定 (密度評価)

将来結晶干渉計エラストグラフィに適したファントムを作成できるか確認するために、結晶干渉計を用いてファントムの素材の候補であるアガロースまたは寒天の密度測定を行った。測定条件を下記表 8.3 に示す。

Table 8.3. Parameters for density measurement by crystal interferometer using monochromatic synchrotron X-rays.

Beam line	PF BL-14C
X-ray energy	17.8 keV
X-ray optics	Si(220)
Detector	sCMOS (Andor ZYLA 5.5HF)
Scintillator	CsI (Thickness 100 μm)
Pixel size	6.5 μm \times 6.5 μm
Detection area	16.6 mm \times 14.0 mm
Imaging method	X-ray crystal interferometer
Phase step	3
Number of CT images	500 images/360°
Exposure time	5 seconds

サンプルは重量 % 濃度 (w/v %) が 0.5、0.7、0.9、1.5、2% のアガロース及び寒天を作製し、チューブ（内径 1mm, 外径 2mm）の中につめて CT 測定を行った。そのときの模式図を図 8.7 に示す。

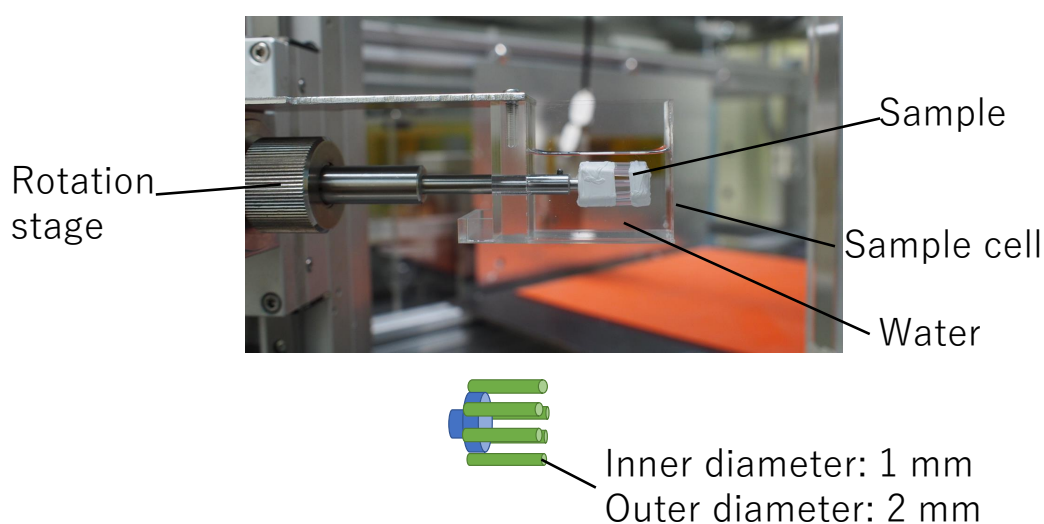


Fig. 8.7. Photo of a sample in the sample cell (Upper) and the schematic image (Lower) of phantom for density measurement with crystal interferometer.

本章で使用した装置をまとめて表 8.4 に示す。X 線源は結晶干渉計で測定するために、放射光の単色 X 線を選択した。イメージング法は、位相コントラストイメージングの中でも最も密度分解能の高い結晶干渉計を用いて、検出器は高空間分解能で検出感度が高い検出器である sCMOS 検出器を使用した。サンプルは、サンプルの濃度を変えたときの CT 画像上のコントラストの違いを見るために、サンプルの濃度を変えることが可能なアガロースと寒天を用いた。

Table 8.4. Summary of equipment used for density measurement by crystal interferometer using monochromatic synchrotron X-rays.

Item	parameters				
1 X-ray source	X-ray spectrum X-ray energy X-ray intensity Source size	Rotating anode x-ray tube (Rigaku Ultra X18)	White synchrotron X-rays	Monochromatic synchrotron X-rays	Small multifocus X-ray source
2 Detector	Spatial resolution Time resolution Detection efficiency Synchronization with a vibration system	High speed detector (Photoron Fastcam Mini AX 100)	Large area detector (Dexela 2923)	High spatial resolution detector (Andor Zyla5.5HF)	High spatial resolution detector (Hamamatsusu C12849-102U)
3 Other equipment	X-ray shutter Synchronization with a vibration system	X-ray chopper			
4 Imaging method	Absorption contrast imaging Phase contrast imaging	Absorption contrast imaging	X-ray crystal interferometer	X-ray grating interferometer	
5-1 Evaluation Fabrication sample	Exposure dose Position detection index	Agarose, agar	Polyacrylamide	ICNgel	Hitohada gel
5-2 Evaluation Biological sample	Exposure dose Position detection index	Pig liver, Pig pancreas Pig mammary gland	Rat liver	Rabbit liver (formalin)	Mouse liver (formalin)
6 Vibration device	Vibration method Vibration frequency Synchronization with detector	Air pressure (Fostex FW168HR)	Air pressure (Fostex M800)	Rotary motor	Piezo motor
7-1 Image processing	Displacement calculation	Non-rigid registration	Feature point detection	Correlation method	
7-2 Image processing	Elasticity calculation	Algebraic inversion of the differential equation	Local frequency estimation	Phase differential method	

結果を下記に示す。図 8.8 の左はアガロースゲルの結晶干渉計による CT イメージであり、右は寒天の結晶干渉計による CT イメージである。サンプルの濃度により、画像上でコントラストが変化していることがわかる。

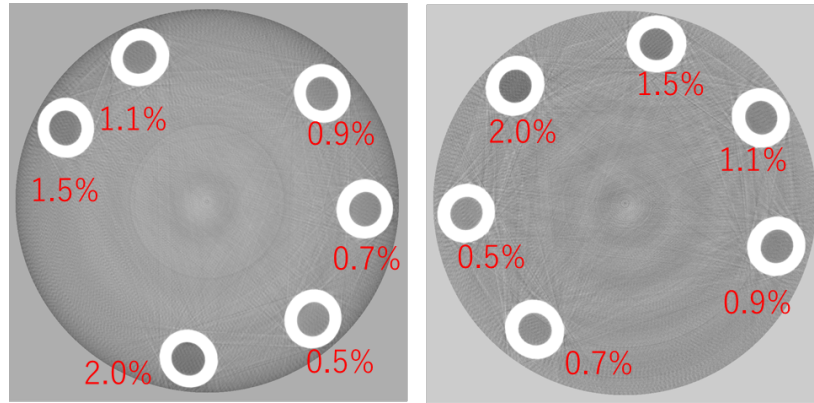


Fig. 8.8. CT images of density measurement by crystal interferometer. (Left) Agarose gels. (Right) Agar-agar gels.

図 8.9 および図 8.10 に、上記の結果から計算した密度の測定結果を示す。これらの結果より、サンプルの濃度を変化させることにより、結晶干渉計により得られる画像上でコントラストが変化できることが確認できた。

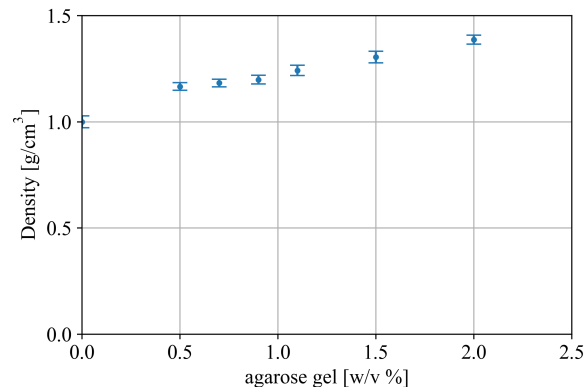


Fig. 8.9. Result of density measurement of agarose gels.

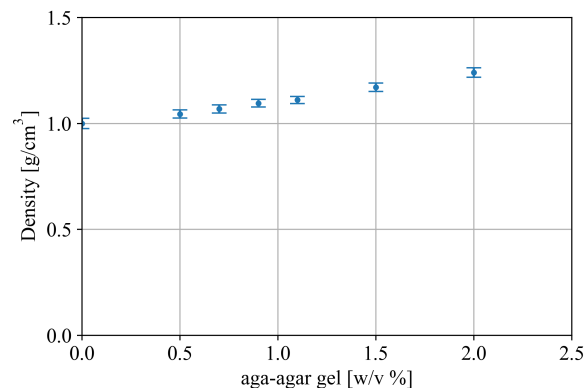


Fig. 8.10. Result of density measurement of agar-agar gels.

■他の位相コントラストイメージング法による密度評価 前章では結晶干渉計を用いた密度評価を述べた。位相コントラストイメージングでは、DEI と結晶干渉計を比較すると、結晶干渉計の密度分解能は 0.7 mg/cm^3 であるのに対し DEI は 10 mg/cm^3 であり約 10 倍の違いがある [85]。また、DEI と回折格子干渉計の密度分解能は同程度といわれている。そのため、図 8.9 と図 8.10 の結果より、0.4 w/v % の差がある物質の場合区別が可能となると推測される。今後、ファントムを作製する際に、使用するイメージング手法に適した濃度差で作製することが可能となる。

8.3.2 CT 結果 (食肉サンプルの撮影)

結晶干渉計を用いて豚乳房および肝臓の撮影を行い、エラストグラフィを実現するためにずり弾性波の伝播の様子を捉えるための計測指標となるものがどのようにみえるか検討した。測定条件を下記表 8.5 に示す。

Table 8.5. Parameters for biological samples by crystal interferometer using monochromatic synchrotron X-rays.

Beam line	PF BL-14C
X-ray energy	17.8 keV
X-ray optics	Si(220)
Detector	sCMOS (Andor ZYLA 5.5HF)
Scintillator	CsI (Thickness μm)
Pixel size	$6.5 \mu\text{m} \times 6.5 \mu\text{m}$
Detection area	$16.6 \text{ mm} \times 14.0 \text{ mm}$
Imaging method	X-ray crystal interferometer
Phase step	3
Number of CT images	500 images/ 360° (liver), 1000 images/ 360° (mammary gland)
Exposure time	4 seconds

サンプルは豚乳腺および豚の肝臓（どちらも生後約6か月）を撮影した。サンプルは図 8.11 のように、直径 10 mm のストロー内部にサンプルをつめ、アガロースで周囲を固定した。



Fig. 8.11. Fixation of the pig mammary gland for imaging by X-ray crystal interferometer.

本章で使用した装置をまとめると図 8.6 で示す装置を選択した。X線源は結晶干渉計で測定するために、放射光の単色 X 線を選択した。イメージング法は、最も密度分解能の高い結晶干渉計を用いて、検出器は検出感度が高く照射面積が広い検出器を利用した。サンプルは生体サンプルを用いた。

Table 8.6. Summary of devices used for biological samples by crystal interferometer using monochromatic synchrotron X-rays.

Item	parameters				
1 X-ray source	X-ray spectrum X-ray energy X-ray intensity Source size	Rotating anode x-ray tube (Rigaku Ultra X18)	White synchrotron X-rays	Monochromatic synchrotron X-rays	Small multifocus X-ray source
2 Detector	Spatial resolution Time resolution Detection efficiency Synchronization with a vibration system	High speed detector (Photoron Fastcam Mini AX 100)	Large area detector (Dexela 2923)	High spatial resolution detector (Andor Zyla5.5HF)	High spatial resolution detector (Hamamatsusu C12849-102U)
3 Other equipment	X-ray shutter Synchronization with a vibration system	X-ray chopper			
4 Imaging method	Absorption contrast imaging Phase contrast imaging	Absorption contrast imaging	X-ray crystal interferometer	X-ray grating interferometer	
5-1 Evaluation Fabrication sample	Exposure dose Position detection index	Agarose, agar	Polyacrylamide	ICNgel	Hitohada gel
5-2 Evaluation Biological sample	Exposure dose Position detection index	Pig liver, Pig pancreas Pig mammary gland	Rat liver	Rabbit liver (formalin)	Mouse liver (formalin)
6 Vibration device	Vibration method Vibration frequency Synchronization with detector	Air pressure (Fostex FW168HR)	Air pressure (Fostex M800)	Rotary motor	Piezo motor
7-1 Image processing	Displacement calculation	Non-rigid registration	Feature point detection	Correlation method	
7-2 Image processing	Elasticity calculation	Algebraic inversion of the differential equation	Local frequency estimation	Phase differential method	

結果を図 8.12 に示す。CT 像より、乳管等が明瞭に確認できる。また 3 次元画像を図 8.13 に示す。これらより、エラストグラフィを行う場合、振動させて内部のずり弾性波の伝播の様子を捉えるときに、必要な計測指標をはっきりと確認することができた。

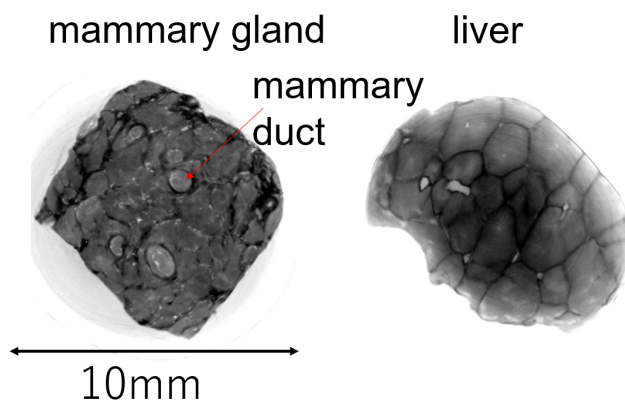


Fig. 8.12. CT images of the pig mammary gland and pig liver by crystal interferometer.

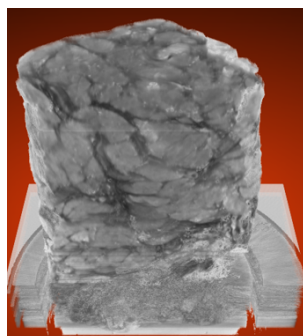


Fig. 8.13. Three-dimensional image of the pig mammary gland by crystal interferometer.

8.3.3 空気圧によるエラストグラフィの試み

スピーカーから発生させた空気を用いて、サンプルを振動させずり弾性波を発生させる方法を試みた。中央部が空気の通り道になるようなジグを作製し、サンプルへ振動を送りこんだ。そのときの様子を図 8.14 と図 8.16 に示す。図 8.14 の場合、スピーカーは 4.2 章と同じものを用いた。結晶干渉計への影響が大きく画像とならないため中止した。図 8.16 は小型のスピーカー（Fostex M800）を試みた。しかし、振動強度が足りず結晶干渉計の画像上で変位を確認できなかったため中止した。結晶干渉計の空間分解能については 8.3.5 章で後述する。



Fig. 8.14. Photos of X-ray elastography setup by air pressure. (Left) Fixed sample. (Right 3 photos) Inside and outside of the soundproof box. A speaker was surrounded by insulation materials.

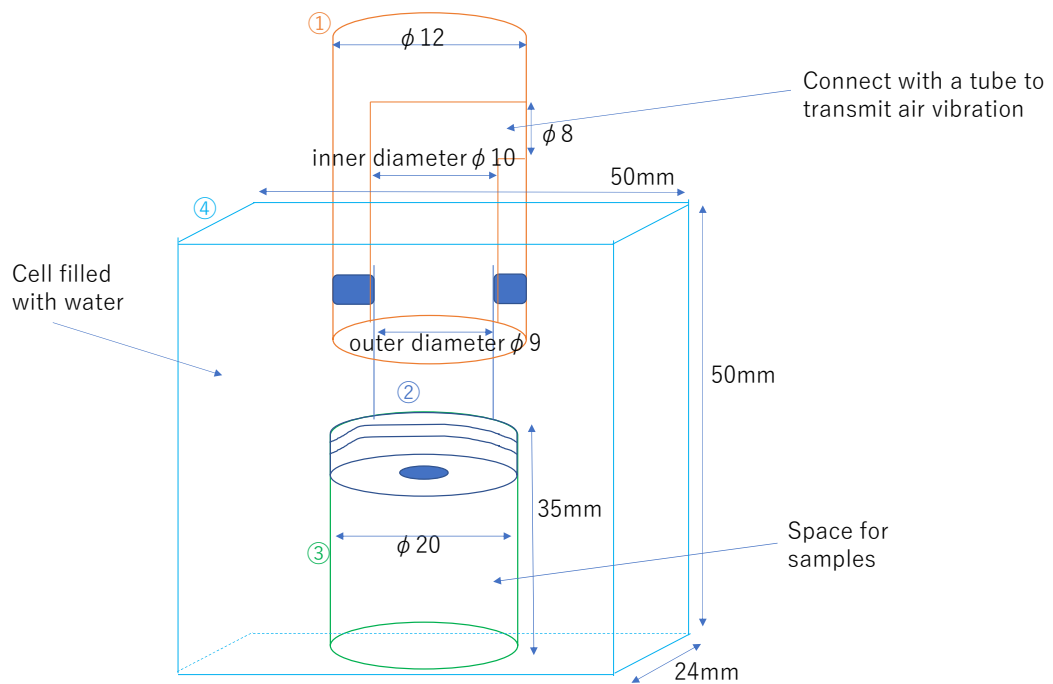


Fig. 8.15. Schematic view of a small speaker jig for air vibration.



Fig. 8.16. Photos of jigs for elastography by air vibration (Left) and a small speaker (Right).

8.3.4 ピエゾモーターによるエラストグラフィの試み

空気振動では、周囲のステーションや結晶干渉計への振動の影響が大きかったため、ピエゾステージにより振動をサンプルへ伝え、サンプル内部へずり弾性波を発生させる方法を試みた。ピエゾステージは、ナノコントロール B08-138 を用いた。振幅の大きさは最長 $80 \mu\text{m}$ である。図 8.17 に示すように、ステージの先端に振動させるための棒を取り付けた。図 8.18 に示すように、装置の上部から吊り下げ振動を行った。図 8.19 はこのジグを持ちいて撮影した豚の肝臓である。内部に血管が見えているが、振動による変位を確認することができなかった。原因は、結晶干渉計の空間分解能が振幅と比較して十分でなかったことが原因と考えられる。振動の方向は水平方向に振動させている。空間分解能は水平方向のほうが悪い。そのため振動を確認することができなかったと考えられる。表 8.7 に測定条件を示す。

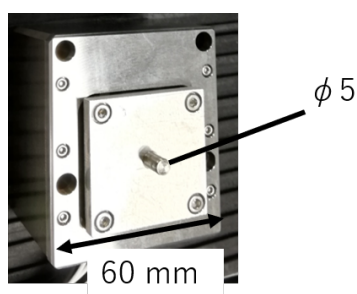


Fig. 8.17. Photo of a jig which is attached to the piezo stage for vibrating a sample.

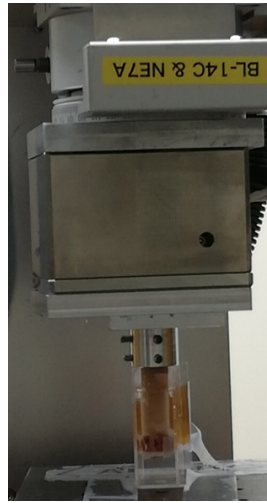


Fig. 8.18. Elastography experiment with a piezo stage.

Table 8.7. Parameters for X-ray elastography by crystal interferometer using monochromatic synchrotron X-rays and piezo motor.

Beam line	PF BL-14C
X-ray energy	17.8 keV
X-ray opticals	Si(220)
Detector	sCMOS (Andor ZYLA 5.5HF)
Scintillator	CsI (Thickness μm)
Pixel size	$6.5 \mu\text{m} \times 6.5 \mu\text{m}$
Detection area	$16.6 \text{ mm} \times 14.0 \text{ mm}$
Imaging method	X-ray crystal interferometer
Phase step	3
Number of CT images	180 images/ 180°
Exposure time	5 seconds
Vibration method	Piezo motor (Nano Control Co., Ltd B08-138)

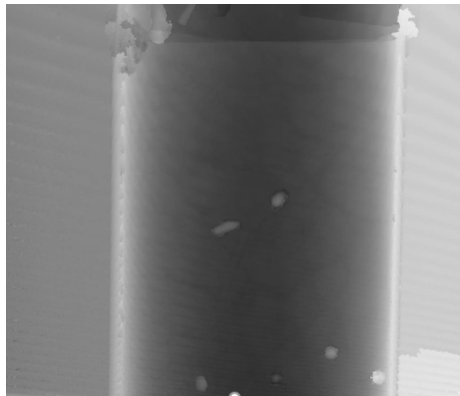


Fig. 8.19. Example of phase projection image of the pig liver without giving vibration to the sample.

本章で使用了装置をまとめて表 8.8 に示す。

Table 8.8. Summary of devices used for X-ray elastography by crystal interferometer using monochromatic synchrotron X-rays.

Item	parameters				
1 X-ray source	X-ray spectrum X-ray energy X-ray intensity Source size	Rotating anode x-ray tube (Rigaku Ultra X18)	White synchrotron X-rays	Monochromatic synchrotron X-rays	Small multifocus X-ray source
2 Detector	Spatial resolution Time resolution Detection efficiency Synchronization with a vibration system	High speed detector (Photoron Fastcam Mini AX 100)	Large area detector (Dexela 2923)	High spatial resolution detector (Andor Zyla5.5HF)	High spatial resolution detector (Hamamatsusu C12849-102U)
3 Other equipment	X-ray shutter Synchronization with a vibration system	X-ray chopper			
4 Imaging method	Absorption contrast imaging Phase contrast imaging	Absorption contrast imaging	X-ray crystal interferometer	X-ray grating interferometer	
5-1 Evaluation Fabrication sample	Exposure dose Position detection index	Agarose, agar	Polyacrylamide	ICNgel	Hitohada gel
5-2 Evaluation Biological sample	Exposure dose Position detection index	Pig liver, Pig pancreas Pig mammary gland	Rat liver	Rabbit liver (formalin)	Mouse liver (formalin)
6 Vibration device	Vibration method Vibration frequency Synchronization with detector	Air pressure (Fostex FW168HR)	Air pressure (Fostex M800)	Rotary motor	Piezo motor
7-1 Image processing	Displacement calculation	Non-rigid registration	Feature point detection	Correlation method	
7-2 Image processing	Elasticity calculation	Algebraic inversion of the differential equation	Local frequency estimation	Phase differential method	

8.3.5 MTF チャートによる空間分解能評価

今後結晶干渉計を用いてずり弾性波の伝播の様子を捉えるために、結晶干渉計の空間分解能を評価した。評価するために、図 8.20 に示す MTF チャート Type 14（森山 X 線用品）を用いた。厚さ 0.3 mm の鉛で作製されている。画像の鮮鋭度（MTF）を測定するために用いられる。本実験では変調伝達関数（Modulation transfer function : MTF）を求めて結晶干渉計の空間分解能を評価する。



MTF type 14
Pb thickness: 0.03 mm
Spatial frequency: 2.0 to 20 lp/mm

Fig. 8.20. MTF chart (type 14).

サンプル位置に、MTF チャートを置き、垂直方向と鉛直方向に MTF チャートの向きを変えて画像を撮影した。測定時間は 5 秒である。本実験の測定条件を表 8.9 に示す。

Table 8.9. Parameters for MTF measurement by crystal interferometer using monochromatic synchrotron X-rays.

Beam line	PF BL-14C
X-ray energy	17.8 keV
X-ray opticals	Si(220)
Detector	sCMOS Andor ZYLA 5.5HF
Scintillator	CsI (Thickness 100 μm)
Pixel size	6.5 μm \times 6.5 μm
Detection area	16.6 mm \times 14.0 mm
Imaging method	X-ray crystal interferometer
Exposure time	5 seconds

そのときの結果を図 8.21 に示す。矩形波レスポンス関数 (Spatial wave response function: SWRF) を MTF チャートの X 線透過率像から求めた。SWRF は下記の式で表すことができる。

$$SWRF(f) = \frac{I_{max}(f) - I_{min}(f)}{I_{max}(f) + I_{min}(f)} \frac{I_{max}(0) + I_{min}(0)}{I_{max}(0) - I_{min}(0)} \quad (8.1)$$

ここで、 f は空間周波数、 $I_{max}(f)$ は空間周波数 f において測定した画像の最大濃度、 $I_{min}(f)$ は空間周波数 f において測定した画像の最小濃度である。各周波数に対する SWRF は矩形波に対するものであるが MTF の計算は正弦波レスポンス関数のためコルトマン補正 [86] を適用する必要がある。コルトマン補正の式は下記の式 8.2 のように表される。

$$MTF(f) = \frac{\pi}{4} \sum_{k=1}^{\infty} B_k \frac{SWRF((2k-1)f)}{2k-1} \quad (8.2)$$

ただし、 B_k は $(2k-1)$ における素数の総数を m 、素数の種類数を n とすると $m > n$ のとき $B_k = 0$ 、 $m = n$ のとき $B_k = (-1)^n (-1)^{k-1}$ である。そのため 4 項目まで展開すると、下記の式 8.3 のように表される。

$$MTF(f) = \frac{\pi}{4} SWRF(f) + \frac{SWRF(3f)}{3} - \frac{SWRF(5f)}{5} + \frac{SWRF(7f)}{7} \quad (8.3)$$

よって図 8.21 の結果に対してコルトマン補正を行った結果を図 8.22 に示す。

これより、結晶干渉計について、鉛直方向の空間分解能が水平方向の空間分解能と比較して非常に高いことが分かった。

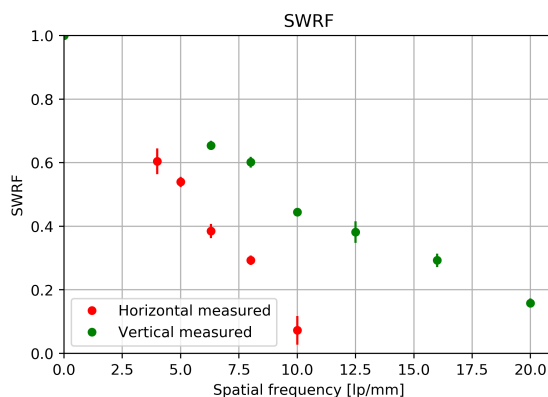


Fig. 8.21. SWRF of crystal interferometer image.

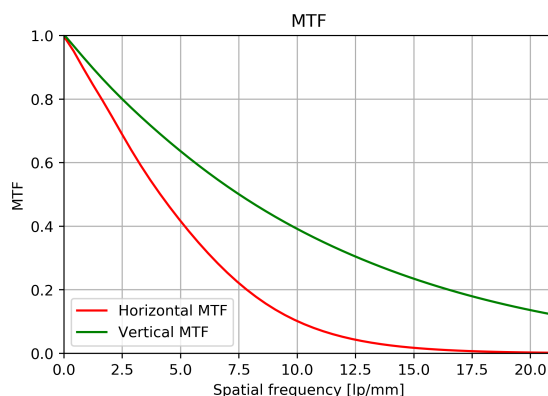


Fig. 8.22. MTF of crystal interferometer image.

8.4 PF BL-14C における X 線画像の空間分解能評価

本章では、結晶干渉計の実験に用いた Photon factory BL-14C において、結晶干渉計のより上流で測定した空間分解能評価について述べる。前章では、結晶干渉計による空間分解能を評価したが、BL-14C では結晶干渉計 [87] に限らず Diffraction enhanced imaging(DEI[88])、回折格子干渉計 [89] イメージング、造影コントラストイメージング [90] 等が実施されている。このビームラインは、世界で稼働している唯一の Vertical wiggler を擁するビームラインである。放射光発生の様式図と Vertical wiggler の写真を図 8.23 に示す。Vertical wiggler は 1983 年に稼働を開始し、1989 年に二号機に置き換えられ現在まで稼働を続けている [91][92]。超電導マグネットにより 5 Tesla の磁場により電子を縦方向に蛇行させ、縦長で縦偏光の放射光を発生させる。BL-14 のパラメーターを表 8.10 に示す [93]。

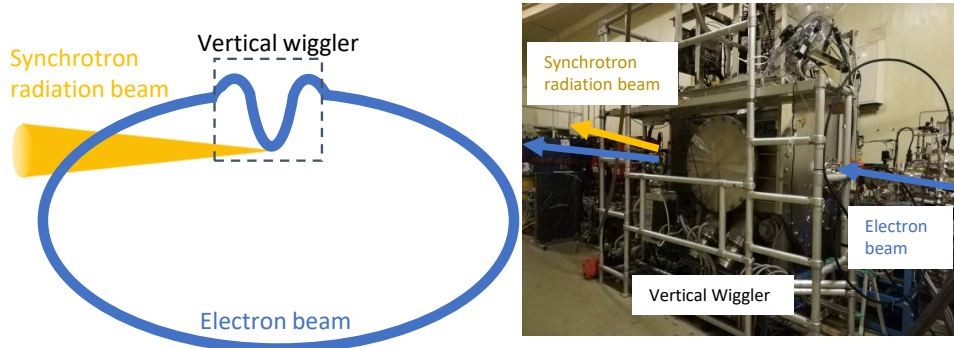


Fig. 8.23. Bird's eye view of electron beam and synchrotron radiation from a vertical wiggler and a photo of the superconducting wiggler.

Table 8.10. Basic parameters of BL-14.

Ring energy	2.5 GeV
Ring circumference	187 m
Horizontal electron beam size	0.53 mm
Vertical electron beam size	0.045 mm
Horizontal synchrotron radiation beam divergence	0.128 mrad
Vertical synchrotron radiation beam divergence	0.008 mrad

現在は BL-14A、B、C の 3 つのハッチで同時に実験をおこなうことができる配置となっている。BL-14C は 8 keV から 80 keV のエネルギーを使用することができ、ビームサイズは 6 mm (horizontal) × 70 mm (vertical) であり、光子密度は 33 keV の場合 10^{8-9} photons/mm²/sec である [94]。BL-14C は下記図 8.24 の配置となっており、上流ハッチに Si(220) による二結晶分光器が設置されている。また実験ハッチ下流には結晶干渉計が常設されている。

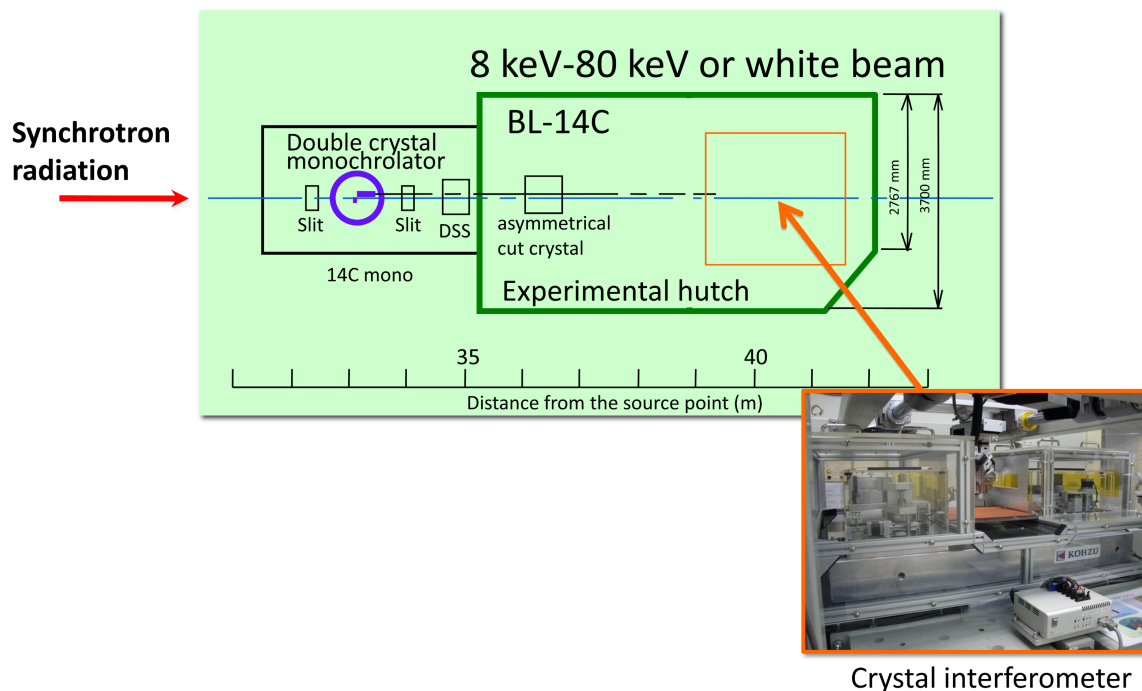


Fig. 8.24. Plan view of experimental station BL-14C.

MTF 測定の模式図を図 8.25 に示す。サンプルは MTF チャート Type14 (森山 X 線用品) を使用した。厚さ 0.3 mm の鉛で作製されている。

検出器は CCD カメラ (Hamamatsu Photonics C9300-124A) を用いた。検出器の画素サイズは $9\mu\text{m}$ であり、 4000×2672 画素である。またシンチレータは厚さ $15\mu\text{m}$ の P43 ($\text{Gd}_2\text{O}_2\text{S:Tb}$) であり 1:1 のファイバーカップリングである。

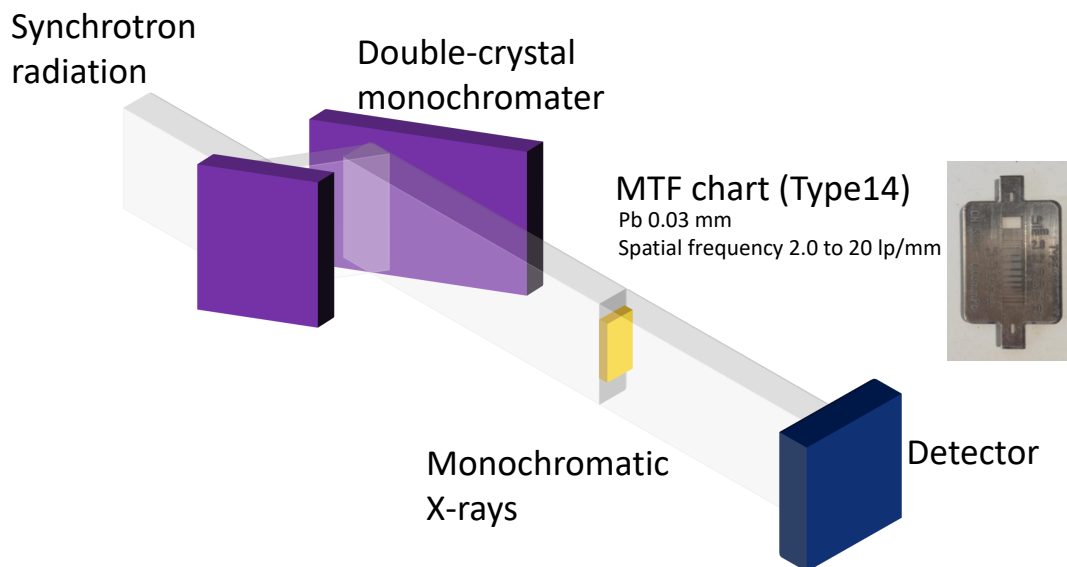


Fig. 8.25. Schematic diagram of the experimental system to evaluate the spatial resolution of X-ray images.

MTF チャートを撮影したときの画像を図 8.26 に示す。検出器とサンプルの間の距離を変更し、画像を取得した。またエネルギーを 17.5 keV, 25 keV, 35 keV の 3 種類撮影した。それぞれ、17.5 keV と 25 keV は結晶干渉計と DEI に使用されるエネルギーであり、35 keV はヨウ素の吸収端の少し上であることから、造影コントラストイメージングに使用されるエネルギーである。測定条件を表 8.11 にまとめた。

Table 8.11. Parameters for MTF measurement using monochromatic synchrotron X-rays.

Beam line	PF BL-14C
X-ray energy	17.5, 25, 35 keV
X-ray opticals	Si(220)
Detector	CCD detector(Hamamatsu Photonics C9300-124A)
Scintillator	P43 (Gd ₂ O ₂ S:Tb) (Thickness 15 μ m)
Pixel size	9 μ m \times 9 μ m
Detection area	36 mm \times 24 mm
Imaging method	Absorption contrast imaging
Exposure time	2.5 ~10 seconds

撮影後、これらの画像から SWRF (square wave response function) を計算し、その後

MTF(modulation transfer function) をそれぞれ計算した。

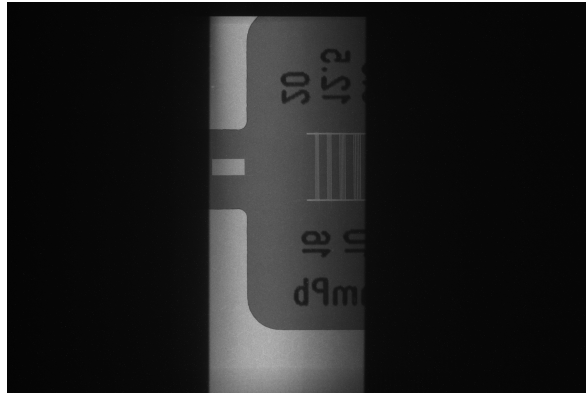


Fig. 8.26. X-ray image of MTF chart: type 14 taken at 17.5 keV.

結果を図 8.27、8.28、8.29 に、SWRF 及び MTF の結果を示す。これらの結果よりどの X 線エネルギーにおいても鉛直方向の空間分解能が水平方向の空間分解能よりも良いことがわかる。

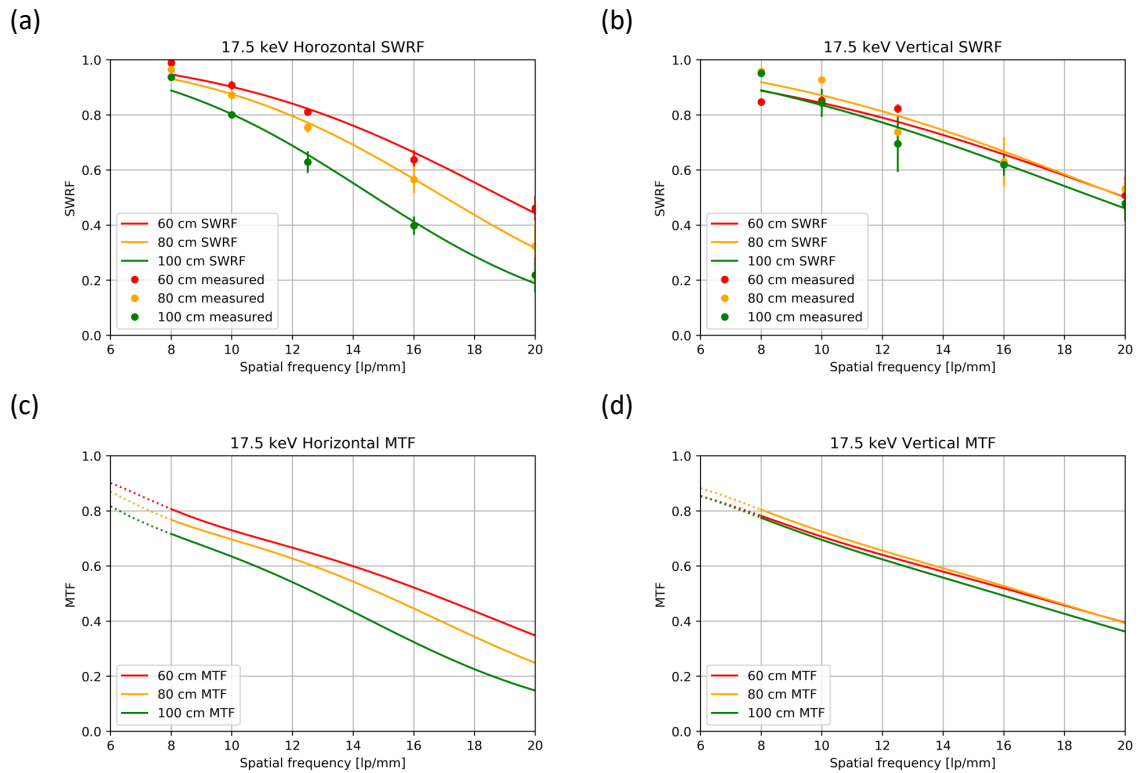


Fig. 8.27. Results of the square wave response function (SWRF) and modulation transfer function (MTF) at 17.5 keV by changing the distance between the MTF chart and the x-ray detector. (a) SWRF in the horizontal direction, (b) SWRF in the vertical direction, (c) MTF in the horizontal direction, and (d) MTF in the vertical direction.

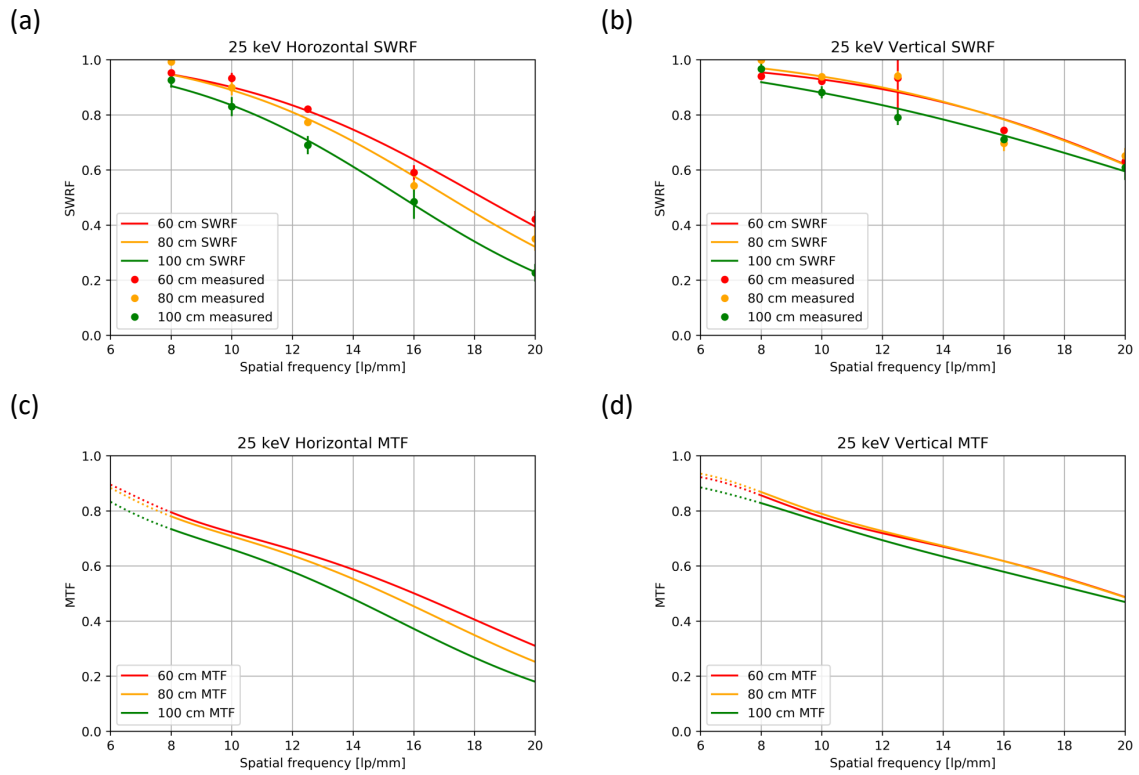


Fig. 8.28. Results of the square wave response function (SWRF) and modulation transfer function (MTF) at 25 keV by changing the distance between the MTF chart and the x-ray detector. (a) SWRF in the horizontal direction, (b) SWRF in the vertical direction, (c) MTF in the horizontal direction, and (d) MTF in the vertical direction.

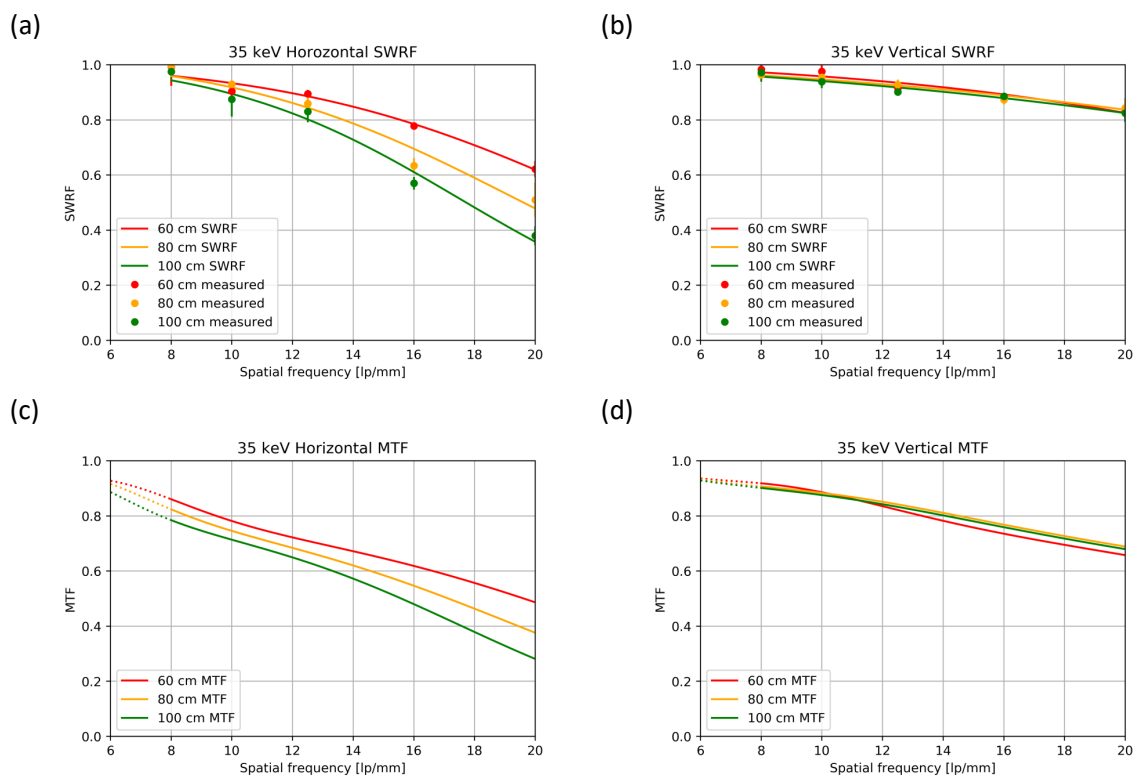


Fig. 8.29. Results of the square wave response function (SWRF) and modulation transfer function (MTF) at 35 keV by changing the distance between the MTF chart and the x-ray detector. (a) SWRF in the horizontal direction, (b) SWRF in the vertical direction, (c) MTF in the horizontal direction, and (d) MTF in the vertical direction.

鉛直方向の空間分解能が水平方向の空間分解能よりも良い理由は、光源サイズの違いによるものと考えられる。5.1 章にて光源サイズによる違いについて記述したが再掲する。図 8.30 に光源サイズの違いによるボケの影響に関する模式図を示す。ボケの大きさは、下記の式 8.4 で表すことができる。

$$Bokeh = S \times \frac{L2}{L1} \quad (8.4)$$

この式 8.4 より、光源サイズが大きい場合、ボケが大きくなることがわかる。

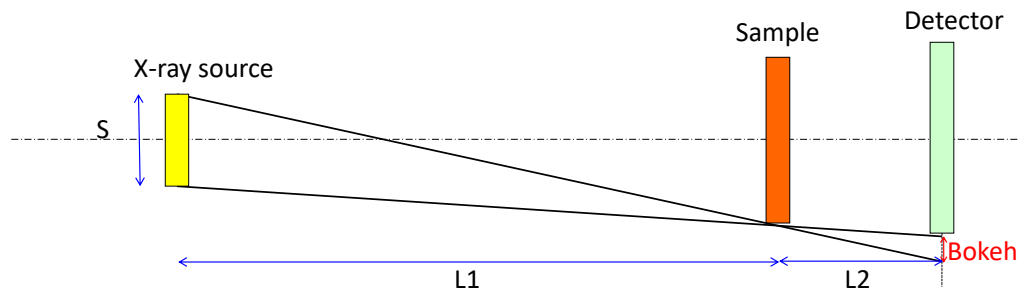


Fig. 8.30. Schematic diagram of the influence of X-ray source size on image blur.

BL-14 の場合のボケの大きさを検討した結果を図 8.31 に示す。グラフより、水平方向の光源サイズが大きいため、水平方向のボケが大きくなることがわかる。そのため、BL-14 はビームの形状は縦長ではあるが鉛直方向の空間分解能が高い画像を得ることができるとわかる。

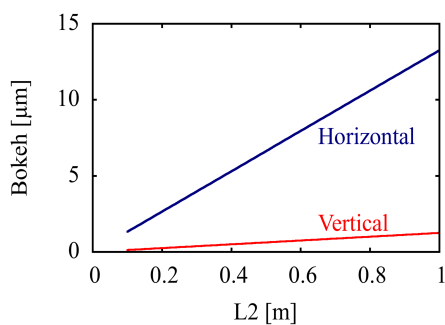


Fig. 8.31. Simulated relationship between L2 and the image blur by Bokeh at BL-14C.

イメージングにおいて、大視野の画像は測定対象の全体像を把握するために重要であり、非対称結晶を用いて水平方向へ広げたイメージングが BL-14C ではよく利用されている。非対称結晶については、4.1.1 で記述した。そのため、非対称結晶を用いて水平方向に X 線を広げたときに、画像に鉛直方向のボケがないか確認した。セットアップを図 8.32 に示す。非対称結晶により X 線を広げた下流にサンプルとしてヒトの指ファントムを設置した。検出器とファントムの距離を 60 cm と 100 cm にし、そのときの画像のボケを確認した。

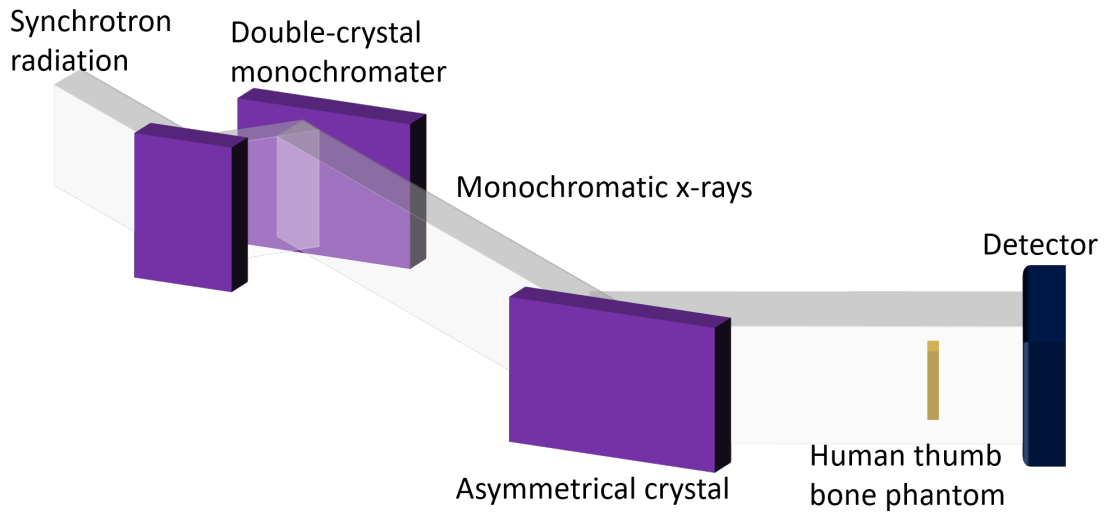


Fig. 8.32. Schematic diagram of the experimental system to image a human thumb bone phantom.

結果を図 8.33 に示す。(a) は検出器とヒトの指ファントムの距離が 60 cm の場合であり、(b) は検出器とヒトの指ファントムの距離が 100 cm の場合である。どちらの画像も解像度に大きな違いはなく、検出器とファントム間の距離を変更しても画像に影響がないことが確認できた。

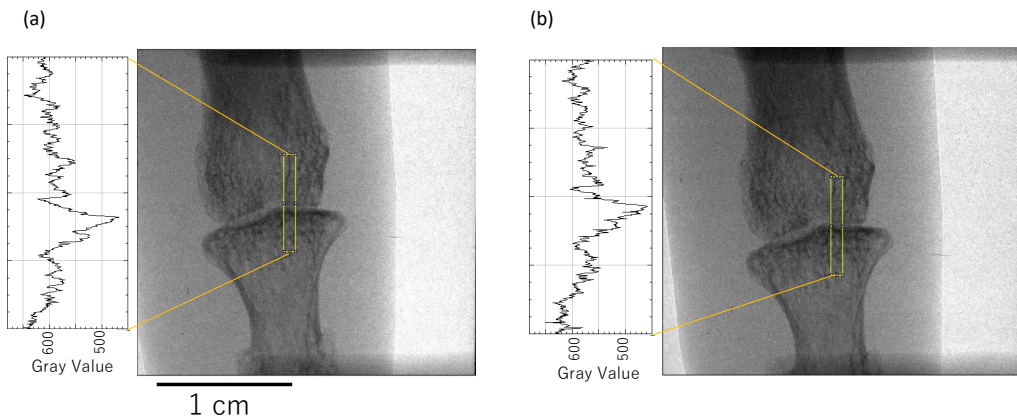


Fig. 8.33. X-ray images of a human thumb bone phantom. Distance between the phantom and detector were (a) 60 cm and (b) 100 cm, respectively. Each graph shows the distribution of the image density corresponding to the square region.

8.5 まとめ

本章では放射光を用いた X 線エラストグラフィについて述べた。8.1 章では、放射光白色 X 線を用いた、高速 X 線位相エラストグラフィの実験について記述した。本実験では、回折格子を用いて生体内部（豚の膀胱）を画像化し、サンプル内部にずり弾性波が発生していることを確認した。また貯蔵弾性率画像と損失弾性率画像を得ることができた。照射時間は 10 ms であった。

また、8.2 章では、X 線結晶干渉計を用いた、高感度 X 線エラストグラフィのための実験を行った結果を示した。ずり弾性波の指標となる構造をはっきりと確認することができた。今後、振動方法を工夫することで、実現が可能となることが期待できる。

さらに 8.4 章では BL-14C の空間分解能評価を実施した。鉛直方向が水平方向と比較して空間分解能がよく、その結果結晶干渉計などの光学素子を、重力に対して安定な方向へ置くことができることを示した。

第9章

将来へ向けた試み

本章では将来の応用へ向けた試みについて記述する。

今後の課題は、弾性率測定精度の向上および3次元エラストグラフィの実現である。6章で議論したように、変位の測定精度を向上させることにより弾性率の測定精度を向上させることが可能である。そのために、変位の大きさを最適化すること、また計測指標の分布を最適化することで向上させることが期待できる。一方、弾性率算出のためのアルゴリズムの改善を検討すること、またデータ同化など他の手法を用いてより弾性波の伝播の様子を捉えることも今後はさらに検討が必要である。

3次元的な画像は、医療現場でCTやトモシンセシスが用いられているように、病変の位置や形態を特定するために重要である。また、将来医療診断だけではなく、食品の硬さ評価や材料の弾性率評価の分野に応用するときにも重要と考えられる。そこで、実現に向けて取り組んでいる2つの方法の経過報告と今後の展望について以下の章で述べる。

9.1 将来の展開例:小型多焦点X線発生装置を用いたエラストグラフィの実験

通常X線CTを行う場合、サンプルを回転させる、またはX線源と検出器をサンプルの周りで回転させるのどちらかが必要となる。また、トモシンセシス[40]も同様に、CTよりは撮影角度を減らすことが可能であるが、サンプルを回転させる、またはX線源と検出器をサンプルの周りで回転させるのどちらかが必要である。トモシンセシスとは現在は特にマンモグラフィの撮影で使用されており、複数の角度から撮影を行った画像を再構成することにより、サンプルの3次元情報を得る方法である。3.1.2章で記述した小型かつパルスX線を発生することの可能な多焦点をもつX線発生装置が開発された[39]。このX線源は、紫外光LEDにより電子を発生させ、その電子を加速し、ターゲット金属へ当てることによりX線を発生させる機構をもち、7つの照射光をもつモジュールの幅は約7.5 cmと非常にコンパクトである。サンプルやX線発生装置を回転させない、または少ない回転数でトモシンセシスを行うことが可能である。

本章では、将来CTまたはトモシンセシスを用いて3次元空間内の弾性率画像を得ることができ

かどうか試みるために、今回は小型パルス X 線源を用いて 2 次元面内でのエラストグラフィが可能か実証した。

9.1.1 実験方法

実験方法は、4 章のセットアップとほぼ同じであるが、振動方法とチョッパーを使用しないこと、X 線発生装置の違いがある。測定配置図を図 9.1 に示す。振動装置はスピーカー (Fostex, M800) を用いた。スピーカーの上に厚さ 1mm 以下のプラスチック製のカバーにを被せ、さらにカバーへ穴をあけそこから空気を放出させ、空気振動によりサンプルを振動させた。スピーカーから発生する音は、4 章と同様にデータ収集システム data acquisition module (DAQ) (National Instruments, USB-6002) を用いて正弦波を発生させ、パワーアンプ (Bose, FreeSpace IZA250-LZ) を用いて増幅させスピーカーから空気圧を発生させている。

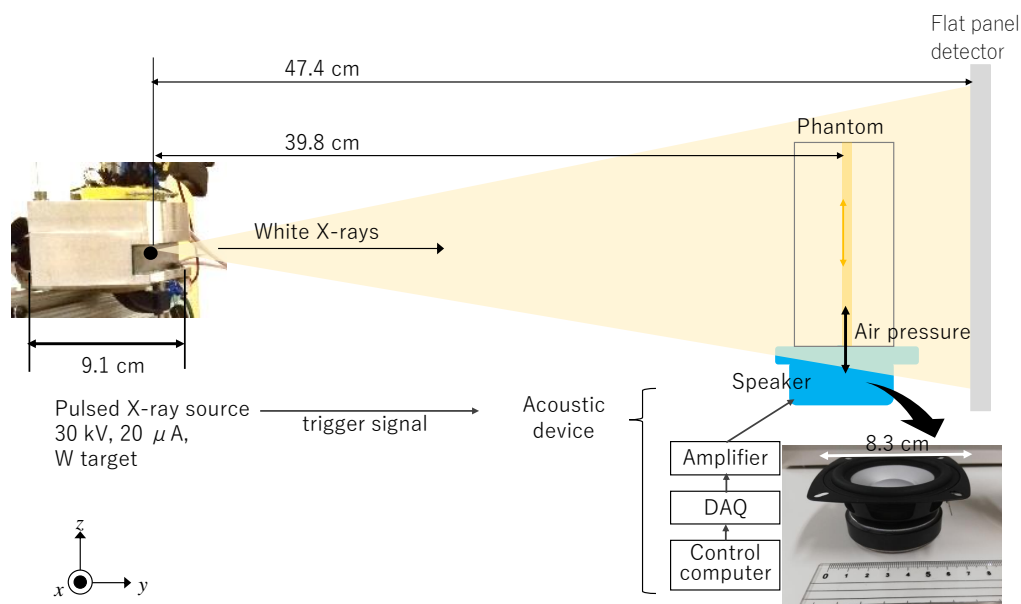


Fig. 9.1. Schematic diagram of X-ray elastography using a small pulsed X-ray source.

X 線発生装置のパルス信号と、振動装置のスタートタイミングを同期させ、各振動の位相ごとの画像を撮影した。図 9.2 にデータ収集シーケンスを示す。サンプルへ連続的に z 軸方向へ振動周波数 115 Hz の振動を与えた。4 章の 150 Hz よりも小さい理由は、振動周波数を小さくすることでサンプル内部で十分な振幅を確保するためである。この X 線発生装置は 4 章で使用した X 線源と比較して発光点のサイズが $1 \text{ mm} \times 4 \text{ mm}$ と大きいため、画像のボケが大きく小さな振幅は確認が難しい。

パルス状の X 線の照射時間は 1.3 m 秒となった。X 線の投影像を一枚撮影するために、X 線検出器のシャッターを 6 秒間開けているが、実際にサンプルに照射されている時間は 0.9 秒となっ

た。また、振動開始の初期位相を変化させ、5種類の異なるタイミングの画像 (0 、 $\frac{2\pi}{5}$ 、 $\frac{4\pi}{5}$ 、 $\frac{6\pi}{5}$ 、 $\frac{8\pi}{5}$) を X 線のパルスと振動装置のタイミング同期することで撮影したため、 $0.9 \times 5 = 4.5$ 秒露光した。表 9.1 に本実験の測定条件をまとめた。

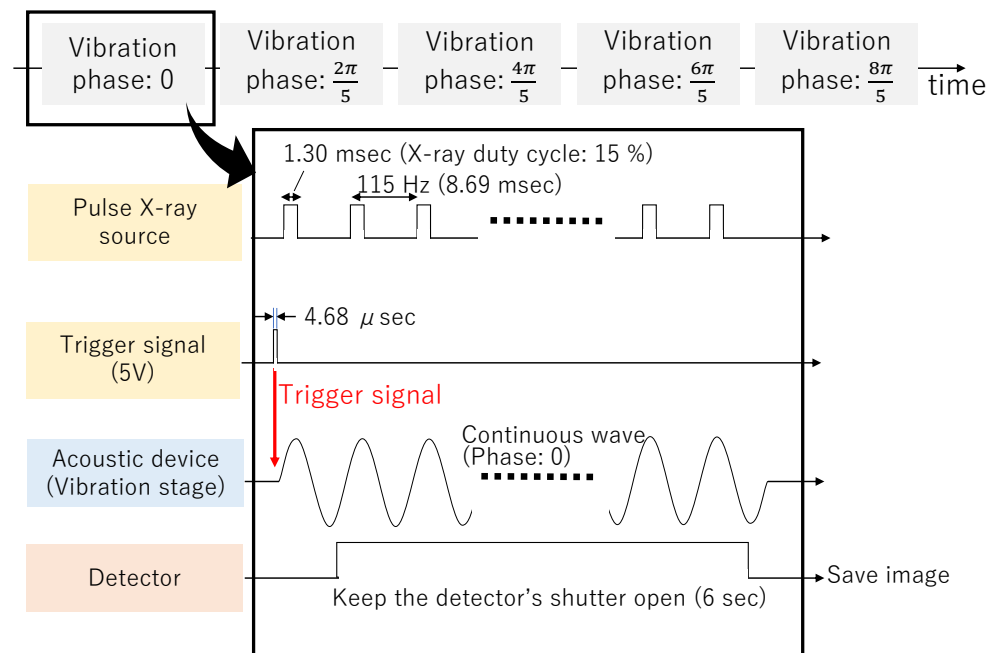


Fig. 9.2. Image acquisition sequence for dynamical X-ray elastography using a small pulsed X-ray source.

Table 9.1. Parameters for X-ray elastography using a small multifocus X-ray source.

X-ray source	Small multifocus X-ray source
X-ray energy	White
Target	Tungsten
Source size	1 mm × 4.5 mm
Tube voltage	30 kV
Tube current	20 μ A
Detector	CMOS flatpanel (Dexela, 2923)
Scintillator	Rare earth phosphor(GOS:Gd ₂ O ₂ S:Tb ³⁺) (Thickness 150 μ m)
Pixel size	74.8 μ m × 74.8 μ m
Detection area	290.83 mm × 229.79 mm
Imaging method	Absorption contrast imaging
Exposure time	4.5 second /1 Elastic modulus image

サンプルは、人肌のゲル (Exceal Co., Ltd.) を使用して作成した。図 9.3 に作成したサンプルの模式図を示す。周辺部分是人肌のゲル透明タイプ (アスカー硬度 C0: H00-100J) を使用し、中央に硬い素材 (アスカー硬度 C7: H05-100J) を使用して埋め込んだ。また本実験は吸収コントラストイメージングで原理検証を行った。そのため深さ方向の中央の面には、計測指標として ZrO₂ 粉末を挟みこんで作製した。

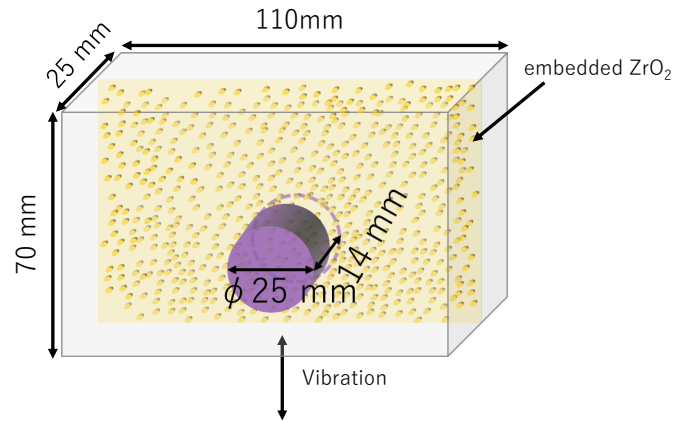


Fig. 9.3. Schematic diagram of the Hitohada gel phantom.

本章で使用した装置をまとめて表 9.2 に示す。振動装置は装置全体を小型化するために小さいスピーカーをサンプルの下に直接置き、そこから出力される空気振動を用いた。この小型多焦点 X 線源はパルス状の X 線を発生させることができる。そのため小型多焦点 X 線源を振動装置と同期させることで、回転シャッターを用いることなくストロボ撮影を行った。X 線吸収法を用いて、人肌のゲルの中に ZrO_2 粉末を入れて作製したサンプルを測定した。検出器は実験室 X 線源は照射野が広いことを生かすためにフラットパネルを用いた。画像処理法は非剛体レジストレーションと微分方程式直接逆問題法 (AIDE) を用いる。

Table 9.2. Summary of devices used for X-ray elastography using a small multifocus X-ray source.

Item	parameters				
1 X-ray source	X-ray spectrum X-ray energy X-ray intensity Source size	Rotating anode x-ray tube (Rigaku Ultra X18)	White synchrotron x-rays	Monochromatic synchrotron x-rays	Small multifocus X-ray source
2 Detector	Spatial resolution Time resolution Detection efficiency Synchronization with a vibration system	High speed detector (Photoron Fastcam Mini AX 100)	Large area detector (Dexela 2923)	High spatial resolution detector (Andor Zyla5.5HF)	High spatial resolution detector (Hamamatsusu C12849-102U)
3 Other equipment	X-ray shutter Synchronization with a vibration system	X-ray chopper			
4 Imaging method	Absorption contrast imaging Phase contrast imaging	Absorption contrast imaging	X-ray crystal interferometer	X-ray grating interferometer	
5-1 Evaluation Fabrication sample	Exposure dose Position detection index	Agarose, agar	Polyacrylamide	ICNgel	Hitohada gel
5-2 Evaluation Biological sample	Exposure dose Position detection index	Pig liver, Pig pancreas Pig mammary gland	Rat liver	Rabbit liver (formalin)	Mouse liver (formalin)
6 Vibration device	Vibration method Vibration frequency Synchronization with detector	Air pressure (Fostex FW168HR)	Air pressure (Fostex M800)	Rotary motor	Piezo motor
7-1 Image processing	Displacement calculation	Non-rigid registration	Feature point detection	Correlation method	
7-2 Image processing	Elasticity calculation	Algebraic inversion of the differential equation	Local frequency estimation	Phase differential method	

9.1.2 実験結果

X線でサンプルを撮影したときの画像を図 9.4 に示す。

まず実験により、各振動の位相と同期した X 線投影像を 5 枚得た。図 4.12 と図 4.13 に投影像を示す。画像上に見える黒い点は、ずり弾性波の伝播の様子を確認するために挟みこんだ ZrO_2 粉末である。

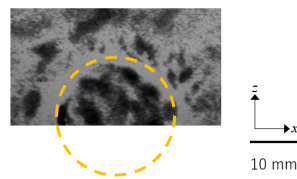


Fig. 9.4. Example of an X-ray projection image of the Hitohada gel phantom.

上記の画像から、弾性率画像を得るために振動によりどの程度サンプル内部が変位したか、非剛体レジストレーションを用いて変位画像を計算した。その後変位画像へ Butterworth filter を用いて鉛直方向の変位画像を作成した結果を図 9.5 の (a)-(e) に示す。その後、微分方程式直接逆問題法 (AIDE: algebraic inversion of the differential equation) を用いて、貯蔵弾性率画像と損失弾性率画像を得た。最後に画像をなめらかにするために median filter を適用した。

結果より、図 9.5 の (f)-1 と (f)-2 の貯蔵弾性率はそれぞれ 12 ± 2.5 kPa と 3.4 ± 0.78 kPa であった。一方、損失弾性率は (g)-1 と (g)-2 でそれぞれ 4.4 ± 2.1 kPa と 2.8 ± 1.0 kPa であった。

これらの値から、CNR を求めると、(f)-1 と (f)-2 は 4.5 であった。一方、同じ ROI で投影像で CNR を求めると 1.1 であった。よって、貯蔵弾性率画像は投影像よりも硬い部分を区別できているといえる。

上記の結果より、パルス X 線を用いてエラストグラフィを行うことができることを確認できた。今後トモシンセシスを行い、サンプルの弾性率の 3 次元情報を得ることができると考えられる。現在までに予備実験を行い、トモシンセシスとエラストグラフィを組みあわせ、サンプル内部にずり弾性波が伝播していく様子を確認できた。今後は撮影角度を増やして、弾性率画像を取得する予定である。

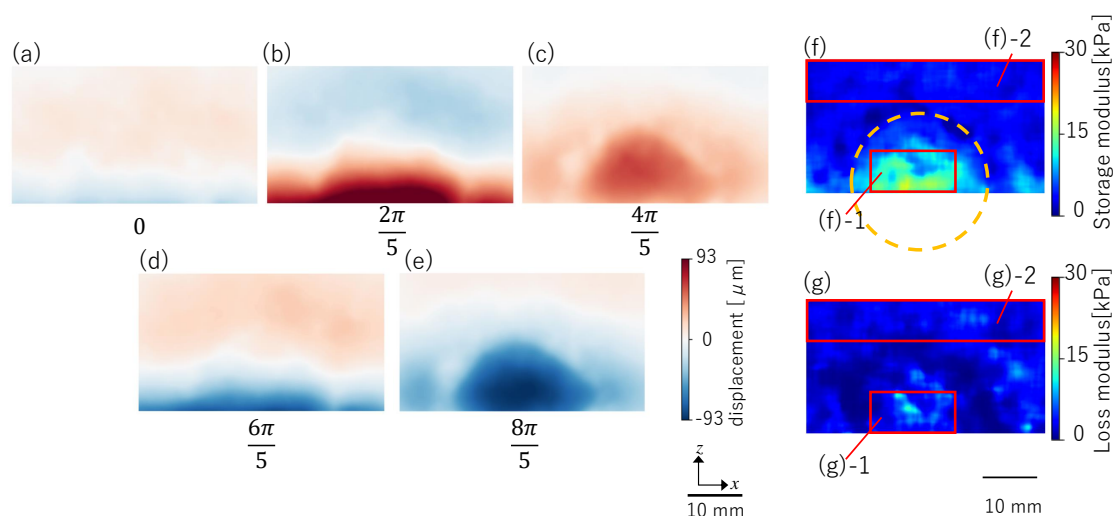


Fig. 9.5. Images of displacement map, storage and loss moduli maps. (a), (b), (c), (d), and (e): Displacement maps with the phase of vibration are 0 , $\frac{2\pi}{5}$, $\frac{4\pi}{5}$, $\frac{6\pi}{5}$, $\frac{8\pi}{5}$, respectively. (f): Maps of storage moduli in phantom Fig. 9.4. (g): Maps of loss moduli in phantom Fig. 9.4.

9.2 将来の展開例:CT エラストグラフィの実験

CT エラストグラフィを試みた。通常の CT はサンプルの周りを何枚も撮影することにより、3次元的な画像の再構成を行う。しかし、実際の臨床応用を考えると、サンプルの周りを一周し、さらに振動の位相を変化させて何度も撮影を行うことは被ばく量の観点や撮影時間が長くなることから現実的とは言えない。また、柔らかいサンプルを対象としているため、人体以外を対象とする場合もサンプルが経時変化する可能性があり、長時間撮影の中で弾性率画像を取得することは困難だと推測される。

そこで、一度 CT を撮影することでサンプルにの3次元的な情報を得ることができる。その後2D-3D イメージレジストレーション [95] を行うことで奥行方向の情報を得る方法が可能か検討した。

放射線治療分野では、正確な照射位置の測定が必要であり、高度な画像処理が発展してきた。その一つである2D-3D イメージレジストレーションは、放射線治療の直前に撮影した患者のCT画像から、Digitally Reconstructed Radiograph(DRR)像を作り出すことができる。これを応用し、図9.6のようにずり弾性波を発生させずにCT撮影後、振動させながら2方向程度から撮影しずり弾性波の伝播の様子を捉える。振動させて撮影する枚数が少ないためサンプルの経時変化の影響が減り、ずり弾性率の高精度測定が可能になると期待する。

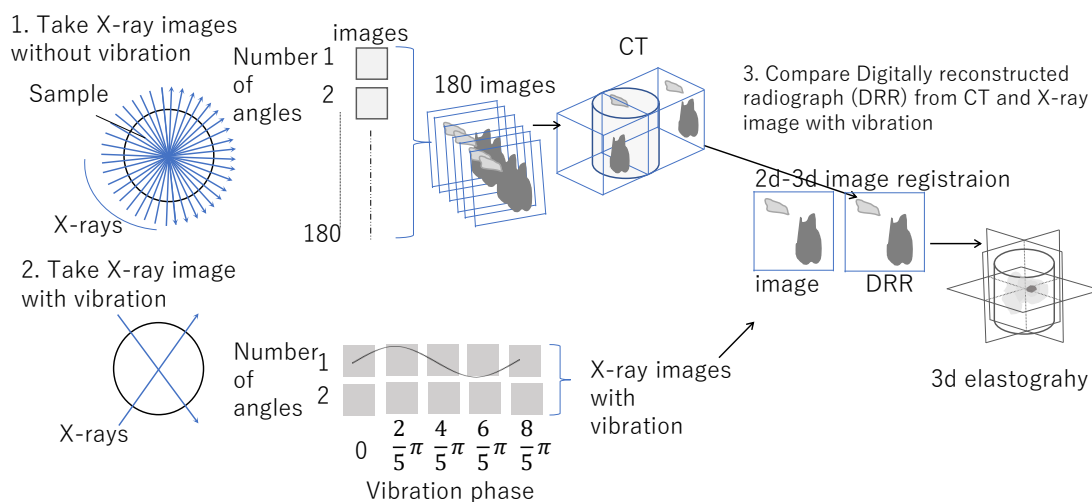
2D-3Dregistration+Elastography

Fig. 9.6. Schematic diagram of 3D elastography using the 2D-3D image registration.

本実験では生体サンプルに対して回折格子を用いて画像を取得した。サンプルへ振動を与えずに弾性波を発生させることなく CT 撮影を行い、その後振動を与えずに弾性波が内部に伝播している様子を、複数の角度方向から画像を撮影し、内部の弾性波の伝播の様子を捉えることができるか検討した。

9.2.1 実験方法

サンプルは摘出して 5 日程度のラットの肝臓を用いた。測定配置図を図 9.7 に示す。二次元の X 線エラストグラフィと同様に厚さ 1 mm、直径 80 mm のタングステン円盤で作製されたチョッパーを用いて、サンプルへ与えた振動の位相と同期して撮影を行った。X 線源は回転陽極 X 線 (Rigaku, Ultra X18) をタングステンターゲットで使用し、X 線検出器は Hamamatsu C12849-102U sCMOS カメラ (シンチレータ: Gadox $20 \mu\text{m}$) を用いた。画素サイズは $6.5 \mu\text{m}$ であり有効素子サイズは $13.312 \text{ mm (H)} \times 13.312 \text{ mm (V)}$ であった。表 9.3 に本実験の測定条件をまとめた。

Table 9.3. Parameters for CT by X-ray grating interferometer.

X-ray source	Rotating anode x-ray tube (Rigaku, Ultra X18)
X-ray energy	White
Target	Tungsten
Source size	0.1 mm × 0.2 mm
Tube voltage	40 kV
Tube current	30 mA
Detector	sCMOS (Hamamatsu C12849-102U)
Scintillator	Gadox (Thickness 20 μ m)
Pixel size	6.5 μ m × 6.5 μ m
Detection area	13.312 mm × 13.312 mm
Imaging method	Grating interferometer
Number of CT images	60 images/180°
Exposure time	30 second/ 1 image
G0	Lattice spacing: 30 μ m
G1	Lattice spacing: 4.5 μ m, Thickness 500 μ m
G2	Lattice spacing: 5.3 μ m, Gold plating thickness: 60 μ m
G0-G1 distance	1.35 m
G0-G2 distance	1.59 m
Talbot order	0.5

振動装置で発生させた空気圧を用いて、サンプルを振動させる。サンプルは 8.1 章で前述したように回折格子へ近づけた方がコントラストが上がるため、できるだけ振動装置やサンプルを設置するステージを小型化させる必要がある。そのため、スピーカーの上に直接サンプルを設置した。スピーカーから発生する音は、データ収集システム data acquisition module (DAQ) (National Instruments, USB-6002) を用いてサイン波を発生させ、パワーアンプ (Bose, FreeSpace IZA250-LZ) を用いて増幅させスピーカーから音を発生させている。

本実験では、内部構造の変位を確認することを目的としており、正確な密度等の値は必要としない。そのため回折格子の縞走査を行って微分位相像を得ることは行わず、最も構造のコントラストが着きやすい場所に回折格子を固定し撮影を行った。

最初に振動を与えずに CT 撮影を行った。サンプルを 180°回転させて、その間を 60 方向から撮影し、一枚当たりの X 線照射時間は 30 秒で行った。

その後振動開始の初期位相を変化させ、5 種類の異なるタイミングの画像 (0 , $\frac{2\pi}{5}$, $\frac{4\pi}{5}$, $\frac{6\pi}{5}$, $\frac{8\pi}{5}$) をチョッパーのタイミングと同期することで撮影した。

チョッパーは、1 回転のうち 1/9 回転が X 線照射になるように作製した 4 章と同様のものを用

いたため、X線検出器のシャッターを30秒間開けているが、実際にサンプルに照射されている時間は3.3秒となった。また、全部で5枚撮影したため、一つの撮影角度からは $3.3 \times 5 = 16.6$ 秒露光した。

本章で使用した装置をまとめると図9.4で示す装置を選択した。振動装置は十分な変位を得るために、大強度のスピーカーから出力される空気振動を用いた。X線源は将来病院等で実現するために、実験室X線源を用いて、回転シャッターを用いることで振動のある位相を切り取ってストロボ撮影を行った。イメージング法は、生体サンプルを撮影するために、回折格子干渉計を用いた。検出器は実験室X線源は照射野が広いことを生かすためにフラットパネルを用いた。画像処理法は非剛体レジストレーションと微分方程式直接逆問題法（AIDE）を用いる。

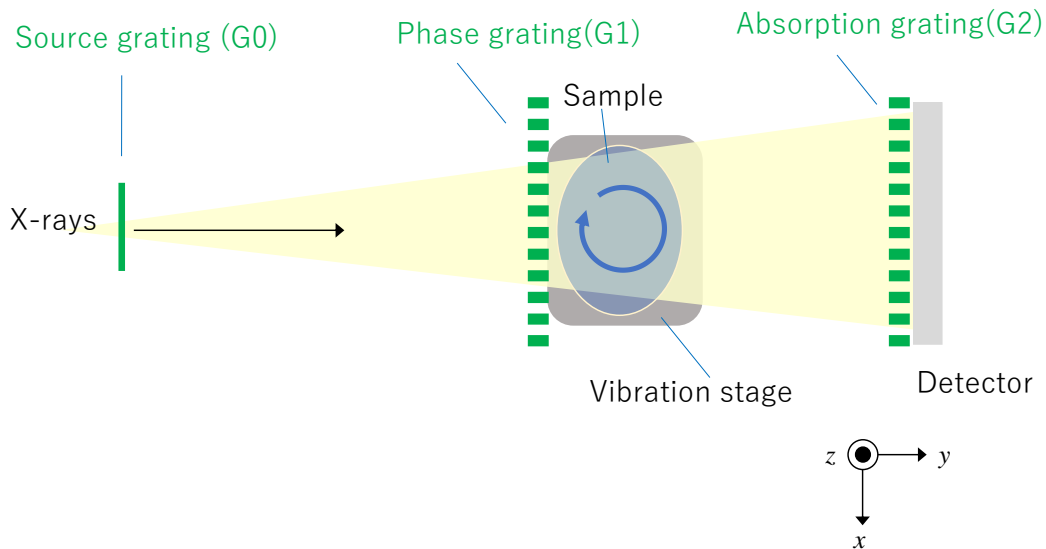


Fig. 9.7. Schematic diagram of X-ray dynamic elastography CT using a laboratory X-ray source and a grating interferometer.

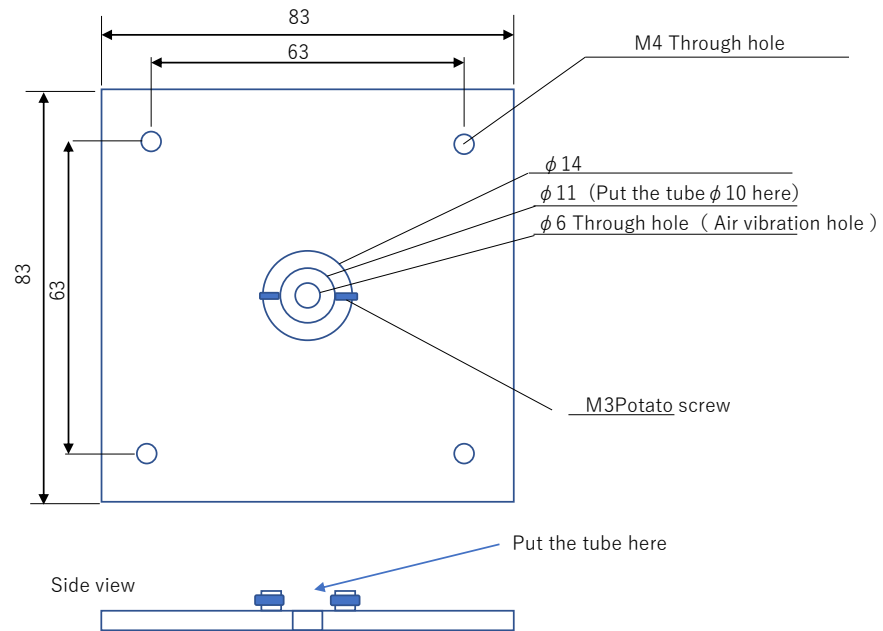


Fig. 9.8. Schematic view of the jig for fixing the sample used.

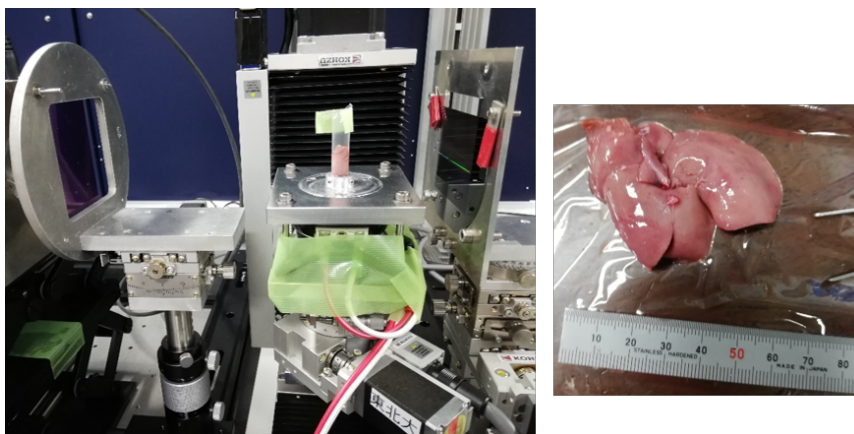


Fig. 9.9. Photos of CT measurement system and the rat liver.

Table 9.4. Summary of devices used for laboratory X-ray CT elastography.

Item	parameters				
1 X-ray source	X-ray spectrum X-ray energy X-ray intensity Source size	Rotating anode x-ray tube (Rigaku Ultra X18)	White synchrotron x-rays	Monochromatic synchrotron x-rays	Small multifocuse X-ray source
2 Detector	Spatial resolution Time resolution Detection efficiency Synchronization with a vibration system	High speed detector (Photoron Fastcam Mini AX 100)	Large area detector (Dexela 2923)	High spatial resolution detector (Andor Zyla5.5HF)	High spatial resolution detector (Hamamatsusu C12849-102U)
3 Other equipment	X-ray shutter Synchronization with a vibration system	X-ray chopper			
4 Imaging method	Absorption contrast imaging Phase contrast imaging	Absorption contrast imaging	X-ray crystal interferometer	X-ray grating interferometer	
5-1 Evaluation Fabrication sample	Exposure dose Position detection index	Agarose, agar	Polyacrylamide	ICNgel	Hitohada gel
5-2 Evaluation Biological sample	Exposure dose Position detection index	Pig liver, Pig pancreas Pig mammary gland	Rat liver	Rabbit liver (formalin)	Mouse liver (formalin)
6 Vibration device	Vibration method Vibration frequency Synchronization with detector	Air pressure (Fostex FW168HR)	Air pressure (Fostex M800)	Rotary motor	Piezo motor
7-1 Image processing	Displacement calculation	Non-rigid registration	Feature point detection	Correlation method	
7-2 Image processing	Elasticity calculation	Algebraic inversion of the differential equation	Local frequency estimation	Phase differential method	

9.2.2 実験結果

CT 撮影の画像を 3 次元再構成した画像を図 9.10 に示す。細い線は肝臓の中の血管系である。この画像にはサンプル作製時に混入した空気も一部含まれている。

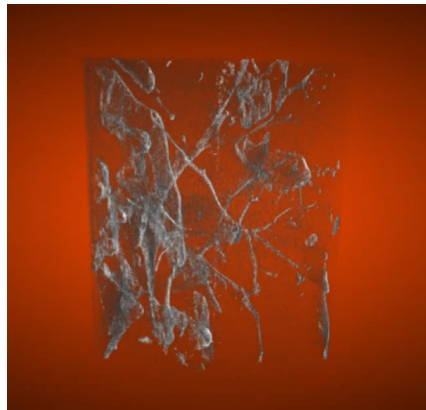


Fig. 9.10. Three-dimensional image of the rat liver by grating interferometer.

また、振動の様子を画像を図 9.11 に示す。サンプルを 90°回転させて、X 線の入射方向を二方向から撮影した。その結果二方向のどちらとも振動を確認することができた。弾性率画像への計算については今後の課題である。

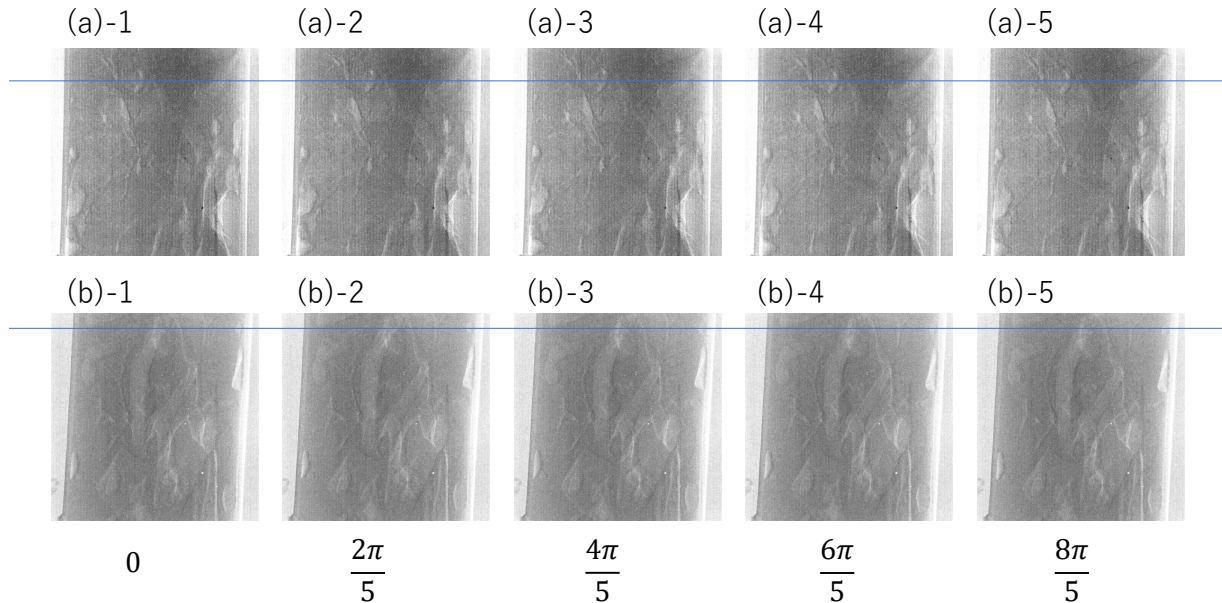


Fig. 9.11. Images along the time axis when vibration is applied to the sample. (b) is an image taken by rotating the sample at 90 degrees compared to the position of (a).

9.3 将来の研究

将来は病院において使用できる診断システムへの搭載を目指し研究を進める。X線エラストグラフィが実現することにより、現在の超音波エラストグラフィやMRエラストグラフィよりも一桁空間分解能が高いエラストグラフィを実現できる。例えば現在病院にあるマンモグラフィ装置やCT撮影装置に、スピーカーを設置し振動させることで、エラストグラフィは実現可能である。例えば、マンモグラフィでは、現在石灰化等の見落としの原因となっているデンスブレストの状態も、逆にX線エラストグラフィでは内部の振動の変位を見るための指標となる。既にトモシンセシスは現在広く臨床現場で取り入れられており、振動装置を取り付けることで3次元X線エラストグラフィが可能となる。さらに複数の焦点を持つ発生装置を医療機器に取り入れることにより、装置自体が回転機構等を持つ必要がなくなり加えて測定時間全体の短縮も見込める。

また動物を用いた基礎研究への応用や、食品領域への硬さの評価などへの応用、ゴムなどの工業製品への応用も期待できる。例えば基礎研究に関しては、動物用小型エラストグラフィ装置の開発が考えられる。X線エラストグラフィを用いることで、疾患の機序解明、治療方法に関する評価など臨床現場に広くフィードバックできる知見の獲得が可能になると期待される。さらに現在臨床

現場で用いられている大輝度の X 線源や、放射光の大輝度であるという特徴を用いることで実時間でエラストグラフィが可能となる。これを利用することで生体内部や産業材料、食品などの弾性率の時間変化を知ることが可能となり機能を調べることができるようになると期待される。

第 10 章

結論

本章では今までに述べた X 線エラストグラフィのまとめと、将来の応用の可能性を検討する。

10.1 まとめ

本研究では小さく深い部位にある病変を診断するために、現在実現されているエラストグラフィよりもさらに高空間分解能かつ深い部分にある弾性率を画像化することが可能か、X 線イメージングを用いて検証することを目的とした。

1. 弾性率検出方法に関する検討 エラストグラフィが必要とされた歴史と弾性率を検出する方法について、対象とする弾性率に関して検討した。静的エラストグラフィは質的エラストグラフィとも呼ばれており、外力を与えたときのひずみを比較することにより病変を診断する。動のエラストグラフィは測定対象内部にずり弾性波を伝播させ、その伝播の様子から客観的指標であるずり弾性率を算出することができる。また、MR、US、光コヒーレンスイメージング、光超音波イメージングにより行われているエラストグラフィを検討した。その結果、5 cm より深い部位にある、数 mm よりも小さな病変に関して、測定することは現在のエラストグラフィの手法だけでは困難であることがわかった。X 線イメージングは、波長が短く透過率が高いという特徴があるため、X 線イメージングを用いてエラストグラフィを行うことで、現在実現しているエラストグラフィよりも深い部位にある小さな弾性率の異なる部分を測定できる可能性がある。

2. 画像処理方法について 動のエラストグラフィの弾性率算出方法はずり弾性波の伝播を捉え、その様子から弾性率を計算する。そのため多くのアルゴリズムがすでに提案されているがそのうち最も弾性率画像の空間分解能が高い AIDE を採用することにした。また、X 線エラストグラフィの課題は、ずり弾性波の計測指標が少ない部分があるときに、どのように変位を測定するかが課題であるが、その課題を補うことができる非剛体レジストレーションを採用した。

3. 実験室 X 線動のエラストグラフィの実証 実験室 X 線源により、二次元動のエラストグラフィを実現した。150 Hz の振動周波数で空気圧による振動をサンプルへ与え、チョッパーと振動のタイミングを同期させることにより、各振動の位相のタイミングで画像を取得した。その画像からサ

サンプル内部のずり弾性波の伝播の様子をとらえ、貯蔵弾性率画像と損失弾性率画像を得た。そのときの結果を表にまとめた。

Table 10.1. Characteristics of the developed 2D dynamic X-ray elastography.

Exposure time	2.2 s
Spatial resolution	75 μm
Precision of storage modulus	30 %

4. 放射光 X 線動的エラストグラフィの試み 放射光を用いた X 線エラストグラフィについて放射光白色 X 線と放射光単色 X 線を用いて行った。放射光白色 X 線を用いた実験では、放射光の大輝度という特性を生かして、高速 X 線位相エラストグラフィを試みた。その結果、回折格子を用いて生体内部（豚の膀胱）を画像化し、サンプル内部にずり弾性波が発生していることを確認した。さらに、貯蔵弾性率画像と損失弾性率画像を得ることができた。照射時間は 10 ms であった。

また、放射光単色 X 線の平行性が良いという特性を生かして、X 線結晶干渉計を用いた高感度 X 線エラストグラフィを試みた。生体試料を用いてずり弾性波の伝播の指標となる構造をはっきりと確認することができた。今後、ずり弾性波を内部に伝播させるための振動を与える方法を工夫することで、X 線エラストグラフィの実現が可能となることが期待できる。

以上より、動的 X 線エラストグラフィは US エラストグラフィと比較して数倍程度、や MR エラストグラフィと比較して一桁程度、空間分解能を向上できるであろうことを実証できた。将来生体試料やヒトを測定する医療診断へ向けた、動的 X 線エラストグラフィの実現に関する知見を得た。

参考文献

- [1] A. Samani, J. Zubovits, and D. Plewes. Elastic moduli of normal and pathological human breast tissues: an inversion-technique-based investigation of 169 samples. *IEEE Trans Med Imaging.*, Vol. 52, No. 6, pp. 1565–1576, 2007.
- [2] 春日クリニック. 乳がんセルフチェックしていますか? http://www.kasuga-clinic.com/ladies/self_check.html.
- [3] 医療法人 倫生会三州病院. 乳腺専門外来のご案内, 2019. <https://www.sanshu.org/outpatient/breastsurgery.htm>.
- [4] SG ホールディングスグループ健康保険組合. 2. 早期発見と予防方法, 2019. <https://www.kenpo.gr.jp/sgh/contents/03hoken/cancer/nyugan/02.html>.
- [5] J. Ophir, I. Céspedes, H. Ponnekanti, Y. Yazdi, and X. Li. Elastography: A quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrasonic Imaging*, Vol. 13, No. 2, pp. 111–134, 1991.
- [6] 宮城琢也, 竹原徹郎. 疫学が示す臨床へのインパクト. 日本内科学会雑誌, Vol. 105, No. 1, pp. 9–14, 2016.
- [7] 吉満研吾, 中島淳, 本杉宇太郎編集. 肝臓疾患診断における MRE ハンドブック. 診断と治療社, 2011.
- [8] R. Loomba, T. Wolfson, B. Ang, J. Hooker, C. Behling, M. Peterson, M. Valasek, G. Lin, D. Brenner, A. Gamst, R. Ehman, and C. Sirlin. Magnetic resonance elastography predicts advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A prospective study. *Hepatology*, Vol. 60, No. 6, pp. 1920–1928, 2014.
- [9] がんナビ. エラストグラフィで乳がん検診の精度向上. <https://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/all/cancernavi/report/200612/100043.html>.
- [10] R. M. S. Sigrist, J. Liau, A. EI. Kaffas, M. C. Chammas, and J. K. Willmann. Ultrasound elastography: Review of techniques and clinical applications. *Theranostics*, Vol. 7, pp. 1303–1329, 2017.
- [11] 佐野理. 連続体の力学. 裳華房, 2000.
- [12] 荒木力. エラストグラフィ徹底解説—生体の硬さを画像化する. 学研メディカル秀潤社, 2011.
- [13] 貝原眞, 坂西明郎. バイオレオロジー. 産業図書, 1999.

-
- [14] 村上謙吉. レオロジー基礎論. 産業図書, 1991.
- [15] 五十野善信. 動的粘弾性とは何か. 日本 ゴム協会誌, Vol. 74, No. 6, pp. 212–217, 2001.
- [16] A. Itoh, E. Ueno, E. Tohno, H. Kamma, H. Takahashi, T. Shiina, M. Yamakawa, and T. Matsumura. Breast disease: Clinical application of us elastography for diagnosis. *Radiology*, Vol. 239, No. 2, pp. 341–350, 2006.
- [17] Fibroscan. Technology, 2020. <https://www.fibroscan.jp/technology/>.
- [18] A. P. Sarvazyan, O. V. Rudenko, S. D. Swanson, J. B. Fowlkes, and S. Y. Emelianov. Shear wave elasticity imaging: a new ultrasonic technology of medical diagnostics. *Ultrasound in Medicine and Biology*, Vol. 24, No. 9, pp. 1419–1435, 1998.
- [19] R. M. Lerner, S. R. Huang, and K. J. Parker. "sonoelasticity" images derived from ultrasound signals in mechanically vibrated tissues. *Ultrasound Med. Biol.*, Vol. 16, No. 3, pp. 231–239, 1990.
- [20] K. J. Parker, S. R. Huang, R. A. Musulin, and R. M. Lerner. Tissue response to mechanical vibrations for "sonoelasticity imaging". *Ultrasound Med. Biol.*, Vol. 16, No. 3, pp. 241–246, 1990.
- [21] Y. Yamakoshi, J. Sato, and T. Sato. Ultrasonic imaging of internal vibration of soft tissue under forced vibration. *IEEE Trans UFFC.*, Vol. 37, No. 2, pp. 45–53, 1990.
- [22] R. Muthupillai, D. J. Lomas, P. J. Rossman, J. F. Greenleaf, A. Manduca, and R. L. Ehman. Magnetic resonance elastography by direct visualization of propagating acoustic strain waves. *Science*, Vol. 269, No. 5232, pp. 1854–1857, 1995.
- [23] innavi net. Real-time tissue elastography 製品化から10周年 開発者である植野 映先生に聞く 超音波エラストグラフィの開発と進化 -real-time tissue elastography の有用性と可能性. <https://www.innervision.co.jp/feature/interview/201304>.
- [24] K. Nightingale, M. S. Soo, R. Nightingale, and G. Trahey. Acoustic radiation force impulse imaging: in vivo demonstration of clinical feasibility. *Ultrasound Med Biol.*, Vol. 28, pp. 227–235, 2002.
- [25] P. Song, H. Zhao, A. Manduca, M. W. Urban, J. F. Greenleaf, and S. Chen. Comb-push ultrasound shear elastography (cuse): a novel method for two-dimensional shear elasticity imaging of soft tissues. *IEEE TRANSACTIONS ON MEDICAL IMAGING*, Vol. 10064, No. 100640B, pp. 1821–1832, 2012.
- [26] M. Fraquelli, C. Rigamonti, G. Casazza, D. Conte, M. F. Donato, G. Ronchi, and M. Colombo. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. Vol. 56, No. 7, pp. 968–973, 2007.
- [27] T. Yuasa. 光コヒーレンストモグラフィ 第一回. *Medical Imaging Technology*, Vol. 29, No. 4, pp. 223–226, 2011.
- [28] K. M. Kennedy, L. Chin, R. A. McLaughlin, B. Latham, C. M. Saunders, D. D. Sampson, and B. F. Kennedy. Quantitative micro-elastography: imaging of tissue elasticity using

- compression optical coherence elastography. *Scientific reports*, Vol. 5, p. 15538, 2015.
- [29] P. Hai, J. Yao, G. Li, C. Li, and L. V. Wang. Photoacoustic elastography. *Opt Lett.*, Vol. 41, No. 4, pp. 725–728, 2016.
- [30] P. Hai, Y. Zhou, L. Gong, and L. V. Wang. Quantitative photoacoustic elastography of young’s modulus in humans. *Proc. of SPIE.*, Vol. 10064, No. 100640B, p. 100640B, 2017.
- [31] 佐藤俊一, 小原實. 光と超音波・圧力波の複合的作用を利用した医療技術の進展. *光学*, Vol. 38, No. 6, pp. 288–297, 2016.
- [32] M. S. Singh and A. Thomas. Photoacoustic elastography imaging: a review. *J. Biomed. Opt.*, Vol. 24, No. 4, p. 040902, 2019.
- [33] T. J. Hamilton, C. Bailat, S. Gehring, C. M. Laperle, J. Wands, C. Rose-Petruck, and G. J. Diebold. X-ray elastography: Modification of x-ray phase contrast images using ultrasonic radiation pressure. *Journal of Applied Physics*, Vol. 105, No. 10, p. 102001, 2009.
- [34] J. G. Kim, A. B. M. Aowlad Hossain, J. H. Shin, and S. Y. Lee. Calculation of strain images of a breast-mimicking phantom from 3d ct image data. *Medical Physics*, Vol. 39, No. 9, pp. 5469–5478, 2012.
- [35] J. G. Kim, S. E. Park, and S. Y. Lee. X-ray strain tensor imaging: Fem simulation and experiments with a micro-ct. *Journal of X-Ray Science and Technology*, Vol. 22, No. 1, pp. 63–75, 2014.
- [36] C. Sutphin, E. Olson, Y. Motai, S. J. Lee, J. G. Kim, and K. Tanabe. Elastographic tomosynthesis from x-ray strain imaging of breast cancer. *IEEE Journal of Translational Engineering in Health and Medicine*, Vol. 7, No. 1, pp. 4300312–75, 2019.
- [37] 菊田惺志. X線散乱と放射光科学基礎編. 東京大学出版会, 2011.
- [38] J. Als-Nielsen, D. McMorrow, 監訳: 雨宮慶幸, 高橋敏男, 百生敦, 訳: 篠原佑也, 白澤徹郎, 矢代航. X線物理学の基礎. 講談社, 2012.
- [39] A. Cramer, J. Hecla, D. Wu, X. Lai, T. Boers, K. Yang, T. Moulton, S. Kenyon, Z. Arzoumanian, W. Krull, K. Gendreau, and R. Gupta. Stationary computed tomography for space and other resource-constrained environments. *Scientific Reports*, Vol. 8, p. 14195, 2018.
- [40] D. G. Grant. Tomosynthesis: a three-dimensional radiographic imaging technique. *IEEE Trans Biomed Eng.*, Vol. 19, No. 1, pp. 20–28, 1972.
- [41] 浜松ホトニクス. 光半導体素子ハンドブック 第 09 章 x 線検出器. https://www.hamamatsu.com/resources/pdf/ssd/09_handbook.pdf.
- [42] Nanotec Museum. Cmos イメージセンサーとは? <https://www.tel.co.jp/museum/exhibition/principle/cmos.html>.
- [43] 米山明男. 分離型X線干渉計を用いた位相コントラスト型バイオメディカルイメージングシステムの開発. 博士論文, 総合研究大学院大学 高エネルギー加速器科学研究科物質構造科学専

- 攻, 2005.
- [44] A. Momose, T. Takeda, Y. Itai, and K. Hirano. Phase-contrast x-ray computed tomography for observing biological soft tissues. *Nat. Med.*, Vol. 2, pp. 473–475, 1996.
- [45] A. Yoneyama, T. Takeda, Y. Tsuchiya, J. Wu, Thet-Thet-Lwin, A. Koizumi, K. Hyodo, and Y. Itai. A phase-contrast x-ray imaging system-with a 60×30 mm field of view-based on a skew-symmetric two-crystal x-ray interferometer. Vol. 523, pp. 217–222, 2004.
- [46] J. H. Bruning, D. R. Herriott, J. E. Gallagher, D. P. Rosenfeld, A. D. White, and D. J. Brangaccio. Digital wavefront measuring interferometer for testing optical surfaces and lenses. *Appl. Opt.*, Vol. 13, No. 1, pp. 2693–2703, 1974.
- [47] M. Takeda, H. Ina, and S. Kobayashi. Fourier-transform method of fringe-pattern analysis for computer-based topography and interferometry. *J. Opt. Soc. Am.*, Vol. 72, No. 1, pp. 156–160, Jan 1982.
- [48] 米山明男, 竹谷敏, 兵藤一行, 武田徹. 実効原子番号 z_{eff} を可視化する新しい x 線イメージング法. *Isotope News*, Vol. 724, pp. 9–13, 2014.
- [49] H. F. Talbot. Lxxvi. facts relating to optical science. no. iv. *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science*, Vol. 9, No. 56, pp. 401–407, 1836.
- [50] F. Pfeiffer, T. Weitkamp, O. Bunk, and C. David. Phase retrieval and differential phase-contrast imaging with low-brilliance x-ray sources. *Nat. Phys.*, Vol. 2, No. 4, pp. 258–261, 2006.
- [51] 川本真也. X 線タルボ干渉計を用いた位相イメージング. 修士論文, 東京大学, 2004.
- [52] 矢代航, 百生敦. 回折格子を利用した高感度 x 線結像顕微鏡. 高圧力の科学と技術, Vol. 23, No. 3, pp. 227–236, 2013.
- [53] W. Yashiro, Y. Takeda, and A. Momose. Efficiency of capturing a phase image using conebeam x-ray talbot interferometry. *J. Opt. Soc. Am. A*, Vol. 25, No. 8, pp. 2025–2039, 2008.
- [54] 百生敦. タルボ・ロー干渉計による x 線位相イメージング. 光学, Vol. 38, No. 10, pp. 510–515, 2009.
- [55] 百生敦. 軟骨を写す x 線装置. *Isotope News*, 2013 年 1 月号, No. 705, pp. 9–12, 2013.
- [56] A. Momose, S. Kawamoto, I. Koyama, Y. Hamaishi, K. Takai, and Y. Suzuki. Demonstration of x-ray talbot interferometry. *Jpn. J. Appl. Phys.*, Vol. 42, pp. L866–L868, 2003.
- [57] F. Pfeiffer, M. Bech, O. Bunk, T. Donath, B. Henrich, P. Kraft, and C. David. X-ray dark-field and phase-contrast imaging using a grating interferometer. *J. Appl. Phys.*, Vol. 105, No. 10, p. 102006, 2009.
- [58] W. Yashiro, Y. Terui, K. Kawabata, and A. Momose. On the origin of visibility contrast in x-ray talbot interferometry. *Opt. Express*, Vol. 18, No. 16, pp. 16890–16901, Aug 2010.
- [59] T. Yeung, P. C. Georges, L. A. Flanagan, B. Marg, M. Ortiz, M. Funaki, N. Zahir,

-
- W. Ming, V. Weaver, and P. A. Janmey. Effects of substrate stiffness on cell morphology, cytoskeletal structure, and adhesion. *Cell Motil.*, Vol. 60, No. 1, pp. 24–34, 2005.
- [60] Mathworks, Non-rigid registration. <https://jp.mathworks.com/help/images/ref/imregdemons.html>.
- [61] J. P. Thirion. Image matching as a diffusion process: an analogy with maxwell’ s demons. *Medical Image Analysis*, Vol. 2, No. 3, pp. 243–260, 1998.
- [62] T. Vercauteren, X. Pennec, A. Perchant, and N. Ayache. Diffeomorphic demons: Efficient non-parametric image registration. *Neuro Image*, Vol. 45, pp. S61–S72, 2009.
- [63] K. Pulli. Stitching and blending, 2015. <http://web.stanford.edu/class/cs231m/lectures/lecture-5-stitching-blending.pdf>.
- [64] P. F. Alcantarilla, A. Bartoli, and A. J. Davison. Kaze features. *Proc. Eur. Conf. Comput. Vis.*, pp. 214–227, 2012.
- [65] A. Manduca, T. E. Oliphant, M. A. Dresner, J. L. Mahowald, S. A. Kruse, E. Amromin, J. P. Felmlee, J. F. Greenleaf, and R. L. Ehman. Magnetic resonance elastography: Non-invasive mapping of tissue elasticity. *Med. Image Anal.*, Vol. 5, pp. 237–254, 2001.
- [66] H. Knutsson, C. Westin, and G. Granlund. Local multiscale frequency and bandwidth estimation. In *Proceedings of 1st International Conference on Image Processing*, Vol. 1, pp. 36–40, Nov 1994.
- [67] 菊田惺志. X線散乱と放射光科学 version 2015.12.19 2011-2015, 2011-2015. <http://webpark1275.sakura.ne.jp/ProfKikuta/>.
- [68] K. A. Stetson and W. R. Brohinsky. Electrooptic holography and its application to hologram interferometry. *Appl. Opt.*, Vol. 24, No. 21, pp. 3631–3637, 1985.
- [69] Mathworks, Butterworth Bandpass Filter for Image Processing. <https://jp.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/30946-butterworth-bandpass-filter-for-image-processing>.
- [70] L. O.Iheme and H. Demirel. Electrical and electronic engineering department ee 583 (digital image processing). *EASTERN MEDITERRANEAN UNIVERSITY*, 2012.
- [71] オリックスレンテックス, 計測とフィルタ (その2 : フィルタの周波数特性と波形応答) . https://www.orixrentec.jp/helpful_info/detail.html?id=43.
- [72] K. D. Pauslen and with L. C. Gilman P. M meaney. *Alternative Breast Imaging*. Springer, 2005.
- [73] A. Tang, G. Cloutier, N. M. Szeverenyi, and C. B. Sirlin. Ultrasound elastography and mr elastography for assessing liver fibrosis: Part 1, principles and techniques. *American Journal of Roentgenology*, Vol. 205, No. 1, pp. 22–32, 2015.
- [74] Y. Amano, R. Hidema, J. Gong, and H. Furukawa. Creation of shape-memory gels with inter-crosslinking network structure. *Chemistry Letters*, Vol. 41, No. 10, pp. 1029–1031, 2012.

-
- [75] G. Takada, R. Hidema, and H. Furukawa. Ultrahigh ductile gels developed by inter cross-linking network (icn). *Journal of Solid Mechanics and Materials Engineering*, Vol. 6, No. 2, pp. 169–177, 2012.
- [76] H. Furukawa, R. Hidema, G. Takada, Y. Amano, M. H. Kabir, and J. Gong. Smart hydrogels developed with inter-crosslinking network (icn) structure. *Journal of Solid Mechanics and Materials Engineering*, Vol. 7, No. 2, pp. 245–250, 2013.
- [77] R. Sinkus, M. Tanter, T. Xydeas, S. Catheline, J. Bercoff, and M. Fink. Viscoelastic shear properties of in vivo breast lesions measured by mr elastography. *Magnetic resonance imaging*, Vol. 23, No. 2, pp. 159–165, February 2005.
- [78] 山川誠. 超音波エラストグラフィの原理. *バイオメカニズム学会誌*, Vol. 40, No. 2, pp. 73–78, 2016.
- [79] innavi.neet. セミナーレポート (キャノンメディカルシステムズ) , 2018. <https://www.innervision.co.jp/sp/ad/suite/canonmedical/seminarreport/180903>.
- [80] J. Benson and L. Fan. Tissue strain analytics. <https://sonoworld.com/Client/Centers/WhitePaper.aspx?ContentId=63>.
- [81] 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構. Ct 検査など医療被ばくに関する q and a, 2019. <https://www.qst.go.jp/site/qms/1889.html>.
- [82] 石井美枝, 吉田彰, 石井里枝, 森脇敦美, 藤元志保, 眞田泰三. 2つの平均乳腺線量計算法による占領地の相互変換に関する試み. *人間と科学 県立広島大学保健福祉学部誌*, Vol. 13, No. 1, pp. 19–31, 2013.
- [83] 船木新壽. デジタルマンモグラフィが拓く可能性. *J. Jpn. Assoc. Breast Cancer Screen*, Vol. 17, No. 2, pp. 115–118, 2008.
- [84] W. Yashiro, C. Kamezawa, D. Noda, and K. Kajiwara. Millisecond-order x-ray phase tomography with a fringe-scanning method. *Appl. Phys. Express*, Vol. 11, p. 122501, 2018.
- [85] S. Takeya, A. Yoneyama, K. Ueda, K. Hyodo, T. Takeda, H. Mimachi, M. Takahashi, T. Iwasaki, K. Sano, H. Yamawaki, and Y. Gotoh. Nondestructive imaging of anomalously preserved methane clathrate hydrate by phase contrast x-ray imaging. *The Journal of Physical Chemistry C*, Vol. 115, No. 32, pp. 16193–16199, 2011.
- [86] J. W. Coltman. The specification of imaging properties by response to a sine wave input. *J. Opt. Soc. Am.*, Vol. 44, No. 6, pp. 468–471, Jun 1954.
- [87] H. Mimachi, S. Takeya, Y. Gotoh, A. Yoneyama, K. Hyodo, T. Takeda, and T. Murayama. Dissociation behaviors of methane hydrate formed from nacl solution. *Fluid Phase Equilibria*, Vol. 413, pp. 22–27, 2016.
- [88] 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. *Physics in Medicine and Biology*, Vol. 42, No. 11, pp. 2015–2025, 1997.

-
- [89] M. P. Olbinado, P. Vagovič, W. Yashiro, and A. Momose. Demonstration of stroboscopic x-ray talbot interferometry using polychromatic synchrotron and laboratory x-ray sources. *Appl. Phys. Express*, Vol. 6, p. 096601, 2013.
- [90] C. Tokunaga, S. Matsushita, H. Sakamoto, K. Hyodo, M. Kubota, K. Tanioka, and Y. Hiramatsu. A new method for visualizing pulmonary artery microvasculature using synchrotron radiation pulmonary microangiography: the measurement of pulmonary arterial blood flow velocity in the high pulmonary blood flow rat model. *Acta Radiologica*, Vol. 59, pp. 1482–1486, 2018.
- [91] K. Ohmi and T. Yamakawa. Design and construction of a superconducting vertical wiggler. *Particle Accelerators*, Vol. 33, pp. 129–134, 1990.
- [92] K. Ohmi, T. Nogami, Y. Fukushima, M. Katoh, and T. Yamakawa. Characteristics of the five-pole superconducting vertical wiggler at the photon factory. *Synchrotron radiation*, Vol. 63, No. 1, pp. 301–304, 1992.
- [93] KEK. *Photon Factory Highlights*. KEK, 2017.
- [94] KEK. *Photon Factory Activity Report 2004*. KEK, 2005.
- [95] 久保田佳樹. 放射線治療のための画像処理. 映像情報メディア学会誌, Vol. 69, No. 6, pp. 580–584, 2015.

謝辞

本研究の推進に関して、多くの方々のご協力、ご助言、ご指導をいただきました。ここに深く感謝いたします。

総合研究大学院大学および高エネルギー加速器研究機構物質構造科学研究所 兵藤 一行 教授に主任指導教員として本研究の実施の機会を与えて戴き、終始ご指導を戴きました。とくに生体試料を用いた実験と放射光実験に関してご指導いただきました。また、総合研究大学院大学の特別研究派遣学生制度を用いて東北大学の特別研究学生として滞在する機会と、SOKENDAI 研究派遣プログラムを用いてハーバード大学関連病院のマサチューセッツ総合病院に滞在する機会を戴きました。ここに深く感謝いたします。

総合研究大学院大学および高エネルギー加速器研究機構物質構造科学研究所 宇佐美 徳子 講師に指導教員として本研究に関するご助言と励ましをいただきました。特に広報や未来を担う高校生との交流などの機会をいただき研究推進への刺激を受けました。ここに深く感謝いたします。

東北大学 多元物質科学研究所 矢代 航 准教授に、総合研究大学院大学の特別研究派遣学生制度を用いて東北大学の特別研究学生としてご指導いただきました。特に実験と解析全般、論文の書き方について数多くのご助言を戴き、また研究者としての心構えをご指導いただきました。ここに深く感謝いたします。

東北大学 多元物質科学研究所 百生 敦 教授に、東北大学の特別研究学生として受け入れていただき、研究遂行の機会と終始励ましのお言葉をいただきました。ここに深く感謝いたします。

東北大学 多元物質科学研究所 百生研究室のスタッフの皆様には終始ご助言いただきました。また百生研究室の学生の皆様からは終始刺激を受けました。ここに深く感謝いたします。

佐賀県立九州シンクロトロン光研究センター 米山 明男 様に、放射光を用いた実験に関してご指導いただき、解析に関して多くのご助言をいただきました。ここに深く感謝いたします。

京都大学 山田 重人 教授および高桑 徹也 教授、北里大学 Thet-Thet-Lwin 講師に結晶干渉計を用いた実験に関して多くのご協力をいただきました。また京都大学山田研究室および高桑研究室の皆様にはアガロースを用いた実験に関してご指導と励ましをいただきました。ここに深く感謝いたします。

東京都立大学 沼野 智一 准教授、高島製作所 川畑 義彦 様に空気圧を用いた振動装置の作製

と MR エラストグラフィに関する知見、エラストグラフィの結果についての検討に関してご協力をいただきました。ここに深く感謝いたします。

東北大学 金高 弘恭 教授、横田 琴音 様、古谷 真衣子 様にアクリルアミドゲルの作製や生体試料の提供に関してご協力をいただきました。ここに深く感謝いたします。

東北大学 加藤 秀美 教授に結果の検討に関して多くのご助言ご協力を戴きました。ここに深く感謝いたします。

山形大学 古川 英光 教授、川上 勝 准教授、井上 翔太 様にレーザーカッターを用いて作製したゲル試料を提供していただきました。ここに深く感謝いたします。

日本歯科大学 佐藤 健児 准教授、東北大学 飯久保 正弘 講師に線量測定でご協力いただきました。ここに深く感謝いたします。

筑波技術大学 松下 昌之助 教授に生体試料の提供と医用画像の読影についてご指導いただきました。ここに深く感謝いたします。

Massachusetts General hospital (MGH) および Harvard 大学の Rajiv Gupta 准教授、Wolfgang Krull 氏、Massachusetts Institute of technology (MIT) 大学の Avilash Cramer 氏、Gupta 研究室の皆様は MGH での実験に関して全面的なご協力とご指導を戴きました。ここに深く感謝いたします。

総合研究大学院大学 物質構造科学専攻長 岸本 俊二 教授、高エネルギー加速器科学研究科長 神山 崇 教授、学長 長谷川 真理子 教授に多くのご支援をいただきました。また総合研究大学院大学の特別研究派遣学生制度を用いて東北大学の特別研究学生として滞在する機会と、SOKENDAI 研究派遣プログラムを用いてハーバード大学関連病院のマサチューセッツ総合病院に滞在する機会を戴きました。ここに深く感謝いたします。

KEK 機械工学センターの皆様は、ジグの作製に関して多くのご協力をいただきました。ここに深く感謝いたします。

家族である亀沢 光治 (父)、亀沢 忍 (母)、亀沢 周平 (弟)、中島 剛之 (夫) に研究遂行に関して常に励ましを戴きました。また、父には実験に使用したスピーカーを提供して戴きました。ここに深く感謝いたします。

本研究は放射光共同利用実験審査委員会の承認を得て実施致しました。(実験課題番号：

2018T002)。ここに深く感謝いたします。

本研究はAMED（課題番号：JP17hm0102054）の支援を受け実施致しました。ここに深く感謝いたします。

本研究は2019年度SOKENDAI研究派遣プログラムの支援を受けました。ここに深く感謝いたします。

本研究は、JSPS 科学研究費補助金 19K08136 の一部補助を受けました。ここに深く感謝いたします。

原著論文（本論文に直接かかわる）

- Chika Kamezawa and Kazuyuki Hyodo, ‘Advantages of vertically polarized synchrotron radiation for imaging systems at the Photon Factory’ , *Medical imaging technology*, 2020, accepted.
- Chika Kamezawa, Tomokazu Numano, Yoshihiko Kawabata, Hiroyasu Kanetaka, Maiko Furuya, Kotone Yokota, Hidemi Kato, Akio Yoneyama, Kazuyuki Hyodo, and Wataru Yashiro, ‘ X-ray elastography by visualizing propagating shear waves’ , *Applied Physics Express*, Vol 13, No.4, p. 042004, 2020. プレスリリース https://www.tohoku.ac.jp/en/press/not_just_for_bones_x_rays_can_now_tell_us_about_soft_tissues_too.html

原著論文（そのほか）

- Akio Yoneyama, Rika Baba, Daiko Takamatsu, Chika Kamezawa, Ichiro Inoue, Taito Osaka, Shigeki Owada, and Makina Yabashi, ‘Feasibility study of interferometric phase-contrast X-ray imaging using hard-X-ray free electron laser at SPring-8 Angstrom Compact free-electron LAser’, *J. Synchrotron Rad.*, Vol. 27, pp. 1358-1361, 2020.
- Wataru Yashiro, Tetsuro Shirasawa, Chika Kamezawa, Wolfgang Voegeli, Etsuo Arakawa, Kentaro Kajiwara, ”A multi-beam X-ray imaging detector using a branched optical fiber bundle”, *Japanese Journal of Applied Physics*, Vol. 59, p. 038003, 2020.
- Daisuke Hojo, Chika Kamezawa, Kazuyuki Hyodo and Wataru Yashiro, *Japanese Journal of Applied Physics* Vol. 58, p. 088003, 2019.
- Wataru Yashiro, Chika Kamezawa, Daiji Noda and Kentaro Kajiwara, *Applied Physics Express*, Vol. 11, No. 12, p. 122501, 2018. プレスリリース <https://www.tohoku.ac.jp/japanese/2018/11/press20181102-01-X-ray.html>

口頭発表リスト（本論文に直接かかわる）

- Chika Kamezawa, Kazuyuki Hyodo, Akio Yoneyama, Hidemitsu Furukawa, Masaru Kawakami, Shota Inoue, Wataru Yashiro, ‘Feasibility study on evaluation of a sample

elasticity by X-ray Imaging for medical application’ , IMXP, Jan21-22 2019, Garmisch-partenkirchen, Germany.

- 亀沢 知夏, 矢代 航, 米山 明男, 兵藤 一行, ‘位相イメージングを用いたX線エラストグラフィの基礎的検討’ , PF 研究会 「X線干渉計と縦型ウィグラーを用いた超高感度画像計測の現状と将来展望」 , コロナウイルス対応のため 2020 年 10 月へ延期.

- 亀沢 知夏, 兵藤 一行, 沼野 智一, 川畑 義彦, 金高 弘恭, 横田 琴音, 古谷 真衣子, 加藤 秀実, 達久 将成, 米山 明男, 矢代 航, ‘試料内部の弾性率を画像化するX線エラストグラフィ法の基礎的研究’ , 応用物理学会東北支部 第 74 回学術講演会, 3aB01 Dec 2-3 2019, Koriyama, Fukushima, Japan.

- 亀沢知夏, ‘X線位相コントラストイメージングとエラストグラフィ’ , 第一回医学物理若手の会 (YRAMP) 研究会, June 22 2019, Tokyo, Japan.

口頭発表リスト (そのほか)

- Wataru Yashiro, Chika Kamezawa, Daiji Noda, and Kentaro Kajiwara, ‘Millisecond-order X-ray phase tomography for biomaterials with a fringe-scanning method’, IMXP, Jan21-22 2019, Germany.

- Wataru Yashiro, Chika Kamezawa, Masanari Datekyu, Hidemi Kato, Daiji Noda, Kentaro Kajiwara, Wolfgang Voegeli, Ryosuke Ueda and Hiyoyuki Kudo, ‘X-ray Imaging with X-ray Grating Interferometry-Future Potentials for Materials Research, 13th International Workshop on Biomaterials in Interface Science, Aug 2-3 2018, Sendai, Miyagi, Japan.

ポスター発表リスト (本論文に直接かかわる)

- Chika Kamezawa, Wataru Yashiro, and Kazuyuki Hyodo, ‘Basic study on X-ray elastography for soft tissue and soft materials’, KEK Student day, Poster List No20, Nov 12 2019, Ibaraki, Japan.

- Chika Kamezawa, Kazuyuki Hyodo, Tomokazu Numano, Yoshihiko Kawabata, Hiroyasu

Kanetaka, Maiko Furuya, Kotone Yokota, Hidemi Kato, Masanari Datekyu, Akio Yoneyama, and Wataru Yashiro, 'Development of sample elasticity measurement method using X-ray phase contrast imaging', 5th international conference on X-ray and Neutron Phase Imaging with Gratings, 47, Oct 20-24 2019, Miyagi, Japan.

- Chika Kamezawa, Kazuyuki Hyodo, Yoshihiko Kawabata, Tomokazu Numano, Hiroyasu Kanetaka, Maiko Furuya, Kotone Yokota, Hidemi Kato, Akio Yoneyama, and Wataru Yashiro, 'Development of measuring method of a sample elasticity by X-ray Imaging', XOPT2019, Apr 23-25 2019, Kanagawa, Japan.

- Chika Kamezawa, Kazuyuki Hyodo, Wataru Yashiro, 'Feasibility study on evaluation of sample elasticity by X-ray Imaging', KEK Student day, Poster List No25, Nov 13 2018, Ibaraki, Japan.

- Chika Kamezawa, Kazuyuki Hyodo, Wataru Yashiro, Akio Yoneyama, Tetsuya Takakuwa and Shigehito Yamada, 'Basic study on the advantage of vertically polarized synchrotron radiation for medical imaging systems at the Photon Factory.', bMASR2018, Oct 23-27 2018, Beijing, China.

- 亀沢知夏、兵藤一行、矢代航、米山明男、'位相コントラストイメージングを用いた試料の「硬さ」に関する研究', 量子ビームサイエンスフェスタ, Mar 12-13, 2020, Mito, Japan.

- 亀沢知夏、兵藤一行、矢代航、米山明男、'位相コントラストイメージングを用いた試料の「硬さ」に関する研究', 量子ビームサイエンスフェスタ, Mar 12-13, 2019, Tsukuba, Japan

- 亀沢知夏、兵藤一行、矢代航、米山明男、放射光 X 線イメージングを用いた試料の硬さの評価に関する検討, SAT テクノロジーショーケース, Jan 29, 2019, Tsukuba, Japan.

- 亀沢知夏、矢代航、米山明男、梶原堅太郎、兵藤一行、'放射光 X 線イメージングを用いた試料の硬さに関する基礎的検討', 日本放射光学会 2019, 11P114, Jan 9-11, 2019, Fukuoka, Japan.

ポスター発表リスト (そのほか)

- Wataru Yashiro, Chika Kamezawa, Kazuyuki Hyodo, and Daisuke Hojo, 'Fabrication of X-ray and neutron gratings using ultracentrifugation machine', 5th international conference

on X-ray and Neutron Phase Imaging with Gratings, 6, Oct 20-24 2019, Miyagi, Japan.

- W. Yashiro, C. Kamezawa, T. Higuchi, H. Jinnai, M. Datekyu, H. Kato, D. Noda, K. Kajiwara, W. Voegeli, R. Ueda and H. Kudo, 'X-ray Phase-Contrast Imaging with Gratings-Future Potential for Polymer Materials Research', ISPAC 2019 32nd International Symposium on Polymer Analysis and Characterization, June2-5 2019, Miyagi, Japan.
- Wataru Yashiro, Chika Kamezawa, Kazuyuki Hyodo and Daisuke Hojo, 'Fabrication of X-ray absorption grating using ultracentrifuge', XOPT2019, Apr 23-25 2019, Kanagawa, Japan.
- 兵藤一行、亀沢知夏、松下昌之助 '微小血管系診断システムの特性評価 (Evaluation of X-ray micro-angiography system at BL-14C and NE7A)', Mar 12-13, 2020, Mito, Japan.
- 米山明男、高松大郊、馬場理香、亀沢知夏、高時間分解 X 線サーモグラフィーを用いた動的な熱伝搬可視化の試み', 日本放射光学会 2020, Jan 10-12, Nagoya, Japan.
- 米山明男、高松大郊、亀沢知夏、馬場理香、'高時間分解 X 線サーモグラフィーを用いた動的な熱伝搬可視化の試み', SPring-8 シンポジウム 2019, Aug 30-31, 2019, Okayama, Japan.
- 兵藤一行、亀沢知夏、三木宏美、米山明男、松下昌之助、'X線イメージング法の医学応用について (X-ray imaging for medical applications at BL-14C and NE7A)', 量子ビームサイエンスフェスタ, Mar 12-13, 2019, Tsukuba, Japan.
- 兵藤一行、三木宏美、亀沢知夏、松下昌之助、鶴嶋英夫、松村明、平松祐司、'放射光単色 X 線を用いた微小血管造影システムの開発 (Development of micro-angiography system using synchrotron radiation monochromatic x-rays at the Photon Factory)', 第4回 TIA・量子計測シンポジウム, Mar 8, 2019, Tsukuba, Japan.
- 三木宏美、亀沢知夏、米山明男、山田重人、高桑徹也、兵藤一行、'放射光位相コントラスト CT を用いた食品の構造解析', 日本放射光学会 2019, 11P105, Jan 9-11, 2019, Fukuoka, Japan.
- 矢代航、亀沢知夏、野田大二、梶原堅太郎、'縞走査法による高空間分解能ミリ秒 X 線トモグラフィ', 日本放射光学会 2019, Jan 9-11, 2019, 11P107, Fukuoka, Japan.

受賞

- 応用物理学会東北支部 第 24 回講演奨励賞, 2019 年 12 月.
- KEK Student day, 機構長賞, 2019 年 11 月.
- KEK Student day, 機構長賞, 2018 年 11 月.

課題採択等

- TYL スクール理系女子キャンプ パネリスト, 2019 年 4 月.
- 2019 年度 SOKENDAI 研究派遣プログラム (区分 2【海外長期】) 採択, 2019 年 3 月. (ハーバード大学メディカルスクール関連病院のマサチューセッツ総合病院へ 2019 年 8 月から 10 月に滞在. 受け入れ指導教員: Rajiv Gupta 准教授.)
- 総合研究大学院大学の特別研究派遣学生制度を用いて東北大学へ特別研究学生として滞在. (2018 年 4 月～2020 年 3 月. 受け入れ指導教員: 百生敦教授 及び 矢代航准教授.)
- 高エネルギー加速器研究機構 Photon Factory T 型 (大学院生奨励) 課題採択, 2018 年 10 月.
- 高エネルギー加速器研究機構 CUPAL 講習会 講師, 2018 年 6 月.