

論文の内容の要旨

論文題目「Microangiography Using Monochromatic Synchrotron Radiation and Inverse-Compton Scattering X-ray.」

(放射光及び逆コンプトン散乱 X 線を用いた微小血管造影に関する検討)

学位申請者 藤井 敏晴

キーワード：

逆コンプトン散乱 X 線、放射光、空間解像度、微小血管造影、動脈硬化

動脈硬化は致死的な心脳血管イベントの原因となる。また、大血管の器質的変化に先だって、血管径 20～200 μm の細動脈において、血管内皮機能異常を示唆する奇異性血管収縮が観察されると報告されている。本研究は細動脈の血管反応を可視化する臨床診断技術を開発し、動脈硬化性病変の早期発見を目指すものである。現行の血管造影システムの空間解像度は 100 μm 以下の微小血管を描出し、血管反応性を評価するには不十分である。単色性、高輝度性、指向性を特徴とする放射光微小血管造影はすでに 5 μm の空間解像度が確立されているが、設備規模やコスト面が極めて大きく医療施設への普及は困難である。逆コンプトン散乱 X 線は放射光施設よりもかなり小さい加速器から得る事ができて、かつ準単色光で、小焦点サイズの X 線源であるため、微小血管造影の代替 X 線源として期待できる。しかし、現存するコンプトン散乱 X 線発生装置の光子量は微小血管造影に応用するには著しく少ない (1×10^6 /秒)。

本学位論文は、ふたつの論文から構成される。第一の論文では放射光微小血管造影法を用いて指尖微小血管におけるアセチルコリン負荷時の血管反応を定量する。動脈硬化の早期に出現するとされる血管内皮機能異常を検出できるかどうかを検討するためである。第二の論文では産業技術総合研究所の S バンド加速器由来の逆コンプトン散乱 X 線 (光子数 1×10^6 /秒) が微小血管造影に応用するための基本的性能を有するか否かを評価する。

放射光微小血管造影法による指尖細動脈の血管反応性の評価：対照群として 5 頭(Fisher 344 rat 3 頭, LETO rat 2 頭)、及び糖尿病群として 5 頭(ストレプトゾトシンを投与した Fisher 344 rat 3 頭, OLETF rat 2 頭)を用いた。baseline 時とアセチルコリン投与時の指尖細動脈の血管径の変化を放射光微小血管造影法により定量評価した。また、得られた指尖細動脈の血管径値が分岐に伴い自己相似的 (一定の割合を保ちながら) 減少することを確認することで本微小血管造影法の空間解像度が指尖細動脈の血管径の定量評価に適したものであるか否かを判定した。対照群ラット 5 頭の指尖放射光微小血管造影では、Ach 負荷により血管の拡張反応を認めた ($142.4 \pm 61.9 \rightarrow 190.9 \pm 73.5$, $n = 25$, $P=0.016$)。一方、糖尿

病群ラット 5 頭では、Ach 投与により血管収縮反応を認めた ($201.6 \pm 83.0 \rightarrow 160.4 \pm 67.9$, $n = 37$, $P=0.024$)。この反応が奇異性血管収縮反応であり、糖尿病性微小血管障害の特徴として知られている。また、分岐前後の微小血管径を相関分析すると血管径 $30\mu\text{m}$ から $350\mu\text{m}$ の範囲で高い直線相関(太い枝に対して $r = 0.93$, $P = 0.004$, 細い枝に対して $r = 0.73$, $P < 0.001$, 回帰式 $y = 0.807x + 0.003$, and $y = 0.392x + 23.31$)が得られた。この所見は本システムでは $30\mu\text{m}$ の血管径を描出するのに十分な空間解像度を持つことを示した。

微小血管造影 X 線源としての逆コンプトン散乱 X 線の性能評価: 小型 S バンド加速器を使用した逆コンプトン散乱 X 線源を用いて、微小血管の撮影実験を行った。被写体にはヨード造影剤を微小血管系に滞留させて、摘出後ホルマリン固定したウサギの耳とイヌの心臓、解像度チャートを用いた。

逆コンプトン散乱 X 線暴露時間 33 ミリ秒(秒 30 コマの動画撮影に対応)の撮影実験では、摘出臓器の微小血管は可視化できなかった。X 線解像度チャートの撮影ではかろうじて $500\mu\text{m}$ を超える距離で隣接するチャートの識別が可能であった。暴露時間を 1 秒に延長すると、空間解像度は $125\mu\text{m}$ まで向上したことから X 線光子数の総量に検出感度および空間解像度などの画質が依存することが確認された。ウサギの耳と犬の心臓を被写体として 1 分から 30 分まで X 線照射を継続させて、X 線光子を検出器に蓄積させる方法で微小血管が観察できるかを検証した。蓄積時間依存性により微細な血管の描出が確認され、30 分の蓄積時間ではウサギの耳の微小血管を血管径約 $80\mu\text{m}$ の(耳の起始部の小動脈から第 7 分岐)の細動脈まで描出することができた。検出できた最小血管径は検出器の解像度にほぼ一致した。犬の心臓の撮影では 10 分の蓄積撮影で心筋内を貫通する微小血管を三次分枝まで観察できた。30 分の照射時間は 1.8×10^3 秒、 1.8×10^6 ミリ秒である。2 フレーム/秒 (1 コマ 500 ミリ秒) または、30 フレーム/秒 (1 コマ 33 ミリ秒) の指先微小血管造影の臨床応用を想定すると、 1.8×10^6 ミリ秒/500 ミリ秒、 1.8×10^6 ミリ秒/33 ミリ秒の割り算から現行の逆コンプトン散乱 X 線の何倍の光子数が指先微小血管造影に必要なかを算出できる。これらの計算から、本研究で用いたコンプトン散乱 X 線の 3.6×10^3 倍、または、 5.4×10^4 倍以上の光子数の増加が見込める逆コンプトン散乱 X 線発生装置が指先微小血管造影の実時間撮影に必要であると結論された。本年度はじめに高エネルギー加速器研究機構でエネルギー回収型直線加速器の建設が完了した。この加速器は産業技術総合研究所の S バンド加速器の 1.0×10^6 倍の光子数の逆コンプトン散乱 X 線の発生が可能とされている。指先微小血管造影の実時間撮影が十分に期待できる。

以上、本研究成果は近未来の微小血管造影法の臨床応用の実現に向けて有用な情報を提供することができた。