

目次

1.	研究の背景	4.
1.1.	造影剤の副作用とその予防	4.
1.2.	造影剤使用量低減の試み	5.
2.	放射光と高感度受像体を用いた血管造影系の構築	6.
2.1.	背景	6.
2.2.	放射光について	6.
2.2.1.	背景	6.
2.2.2.	原理	7.
2.2.3.	特徴	8.
2.2.4.	放射光の血管造影への応用	9.
2.3.	HARP 受像管について	12.
2.3.1.	原理	12.
2.3.2.	特徴	14.
2.4.	実験施設及び実験装置	14.
2.4.1.	高エネルギー加速器研究機構	14.
2.4.2.	放射光発生装置	16.
2.4.3.	放射光照射装置と撮像システム	17.
2.4.4.	造影剤注入装置	20.

3.	放射光・HARP 受像管複合システムによる造影剤希釈の可能性の検討	21.
3.1.	In vitro での検討	21.
3.1.1.	目的	21.
3.1.2.	方法	21.
3.1.3.	結果	23.
3.1.4.	考察	30.
3.2.	In vivo での検討（ラット後脚造影実験）	30.
3.2.1.	目的	30.
3.2.2.	方法	30.
3.2.3.	結果	32.
3.2.4.	考察	35.
1)	CCD カメラとの比較	35.
2)	フラットパネル造影システムとの比較	36.
3)	低濃度造影剤の実用性	37.
3.3.	小括	38.
4.	将来の展望	39.
4.1.	被曝線量の検討	39.
4.2.	臨床との関連	41.
4.2.1.	造影剤副作用の予防	41.

4.2.2.	腎機能障害患者への対応	41.
4.2.3.	Coronary intervention への応用	42.
4.3.	病院仕様機器の開発	42.
4.3.1.	逆コンプトン散乱によるコンパクト放射光光源の開発	42.
4.3.2.	通常線源の改良による臨床応用	43.
5.	総括	44.
6.	謝辞	45.
7.	参考文献	46.

1. 研究の背景

1.1 造影剤の副作用とその予防

血管造影においては、水溶性ヨード造影剤の使用は必須だが、その副作用が問題となる。主な副作用として、腎障害、アレルギー、嘔吐、発熱、血管痛などがある。血管造影では造影剤として水溶性ヨード造影剤を用いている。1954年に登場したトリヨード化合物（ウログラフィン）は安定した造影剤であったが、イオン性、高浸透圧性であった。イオン性造影剤はイオン化すると水溶液中では分子数が2倍になり高浸透圧性となる。1969年に造影剤の副作用の原因として高浸透圧性の関与が大きいとの論文が発表され[1]、カルボキシル基をイオン化しないアミン化合物に置換することが提案された。それにより低浸透圧性造影剤（非イオン性造影剤）の開発が進み、悪心・嘔吐や血圧低下などの重篤な合併症はおよそ1/4に減少したとされている[2]。ヨウ素は33.17KeVの光子エネルギー帯域でX線の吸収率が骨や軟部組織に強い（K吸収端）ため、造影剤として用いられると明瞭に背景から分離された像を示す。ヨードの量が多いほどその像は明瞭になるが、現在市販されている造影剤はすべて有機ヨード化合物であり、基本的にはベンゼン環の6角のうち3カ所にヨウ素原子が結合している。1分子中のヨウ素は1量体（モノマー）で3つ、2量体（ダイマー）で6つとなる。

造影剤腎症（contrast-induced nephropathy, CIN）は血管造影検査や血管内治療における重篤な合併症の一つであり、院内発生の急性腎不全の内10～12%を占めるとされている[3-6]。造影剤の腎毒性は用量依存性である。体重1kg当たり1～1.5mlを安全域とし、

最大でも 3ml/kg が限界とされている。造影剤の過量投与は腎近位尿細管細胞の空胞化を引き起こすが、これには浸透圧と造影剤の化学毒性の両者が関与していると考えられる[1,7,8]。このため、限界量に達した場合には必要があっても造影剤の使用を中止しなければならない。腎機能障害が基礎疾患として存在する場合には、その使用量はさらに制限される。造影剤腎症の発症予防として、大量輸液療法、N-アセチルシステイン投与療法などが行われているが[9-13]、いずれも十分な効果があげられていない[13]。また、造影剤そのものの改良も試みられており、副作用低減の観点からはヨード比は下げることが望ましいが、造影効果が低くなるためこれ以上の改善は望めないのが現状である。

1.2 造影剤使用量低減の試み

造影剤の用量は造影剤腎症発症の危険因子であるため、これをいかに低減させるかは腎障害予防の観点からも重要である。しかし先に述べたとおり、造影剤の改良には限界がある。そこで、造影システムを改良することにより、造影剤の使用量を減らすことが可能ではないかと考えた。具体的には、低濃度の造影剤で鮮明な画像を得ることのできる血管造影システムが構築されれば、造影剤の使用量を大幅に減らすことが可能であり、副作用の頻度を低減させることが期待できる。また、腎機能障害のためこれまで十分な検査ができなかった患者に対しても、より詳細な造影検査ができるようになることが期待できる。以上の観点から、高感度、高コントラスト、高解像度を併せ持ち、低濃度の造影剤でも臨床使用に耐えうる画像を得ることができる造影システムを構築することを目標とした

2. 放射光と高感度受像体を用いた血管造影系の構築

2.1 背景

これまでの当教室において、ラット冠動脈造影やラット下肢動脈造影など放射光を用いた微小血管造影についての研究がなされており[14]、放射光は従来の X 線よりはるかに高い解像度とコントラストを持つことが示されている。また、NHK で開発された HARP 受像管は非常に高い感度を有している。今回我々は、非常に高い感度を有する HARP 受像管を、高解像度・高コントラストという特徴をもつ放射光と組み合わせることで、低コントラストの被写体を鮮明に描出できる新しい血管造影システムを構築が可能ではないかと考えた。このシステムで、どの程度まで造影剤を希釈しても臨床使用に耐える画像が得られるかを検討、評価することとした。

2.2 放射光について

2.2.1 背景

現在一般臨床で用いられている従来線源を利用した血管造影システムが描出可能な血管径は、冠動脈のように被写体が動く場合で約 200～300 μm 、脳動脈や末梢動脈のように被写体が静止している場合で約 200 μm である[15-17]。また、造影剤の濃度が低下するとコントラストが低下して血管の描出が不明瞭となるため、冠動脈や末梢動脈など細い動脈の造影においては、一般に造影剤は原液（ヨウ素濃度として 32%）もしくは 2 倍に希釈して用いら

れている。これは X 線管球の光源サイズが 300～600 μm のため空間分解能が制限されていることと、X 線管球から発生する連続 X 線を使用しているため、X 線に画像コントラストに寄与しないエネルギー成分が含まれ濃度分解能が制限されることによる[17]。

近年、放射光の持つ高解像度、高コントラストといった特徴に着目し、微小血管の形態的・定量的評価を目的に放射光を用いた微小血管造影法が開発され、研究がおこなわれている[15-20]。

放射光は 1947 年に米国で初めて観察されたが、この時は加速器内の荷電粒子のエネルギーロスの原因となる存在であった[21]。しかし新しい X 線源として着目した場合、従来の X 線源では実現し得ない高輝度性、白色性を有しているため、物理学、化学、光学、生物学などの分野で利用されるようになった。放射光の医学応用は、1981 年に Rubenstein らが放射光を用いたヨウ素 K 吸収端エネルギー差分法（後述）を利用して実験的に冠動脈を静注により描出することを報告してから始まった[22]。これ以降、主に虚血性心疾患に対する低侵襲な診断法として研究開発がすすめられたが[23]、動注により約 100 μm 以下の微小血管が描出可能な高解像度を有していることから[24]、血管新生療法で得られた微小な再生血管の評価などにも用いられるようになっている。その他単色 X 線 CT や X 線顕微鏡、放射線治療などの医学利用も行われるようになっている[24-26]。

2.2.2 原理

放射光とは、光速に近い速度で直進する高エネルギー（6.5GeV）の電子もしくは陽電子が磁場によって進行方向が曲げられた場合に、軌跡の接線方向に放出される電磁波（光子）

のことを指す（図 1）[17]。電子の進行方向を変える目的で偏向電磁石が用いられるが、最近では電子を周期磁場中で蛇行運動させて、放出される光を重ね合わせる挿入型光源と呼ばれる装置を用いることにより、より高輝度の放射光を取り出すことが可能となっている（図 2）。

2.2.3 特徴

放射光の特徴は以下に示すとおりである。

- ① 高輝度：従来の X 線に比べ、同じエネルギー帯において $10^3 \sim 10^5$ 倍の光子数を有するため、コントラストの高い鮮明な画像を得ることが可能である。
- ② 高い直進性：平行性の優れたビームを取り出すことができるため、空間分解能の高い画像を得ることが可能である[27]。また、X 線が物質を通過するときに生じるわずかな位相の変化を捉えることができるため、体内の濃度分布の差を鋭敏に検出できる。その他、従来の X 線管球と比較して散乱光がほとんどないため、撮影時の生体被曝を減少させる設定が可能となる。
- ③ 波長範囲の広い連続電磁波：赤外線から可視光、紫外線、真空紫外線、軟 X 線、硬 X 線に及ぶ広い波長領域をカバーしている。
- ④ 波長選択：分光器を用いることで、実験の用途に合った必要な特定の波長の光を取り出すことが可能である。血管造影検査においては、造影剤のコントラストが最も得られるエネルギー帯の波長のみを取り出し、不要な波長の光を除去することが可能である[20,28,29]。

2.2.4 放射光の血管造影への応用

一般に血管造影検査では、血管を描出するためにヨウ素を含有する造影剤が用いられる。

X線は物質との光電効果および散乱の相互作用によって減弱する。また物質の質量吸収係数は X 線のエネルギーが上昇するに従って減少する。ここで造影剤の主成分であるヨウ素に注目すると、質量吸収係数の減少には図 3 のような特徴がある。ヨウ素は 33.17KeV の光子エネルギーで吸収係数が不連続的に上昇 (K 吸収端) するが、骨や筋肉では変化が見られない。この特性を利用し、33.17KeV 前後の 2 種類のエネルギーの単色 X 線を用いて撮影し、それらの画像間の差分処理を行って骨や軟部組織を消去し、鮮明な画像を得る手法がヨウ素 K 吸収端エネルギー差分法 (K-edge subtraction) である[30]。今回はシステム簡略化のため non-subtraction 法を用いたが、従来の X 線管球の 10^5 倍の光子数を有することで高いコントラストを得られることが期待された。

また放射光は格子構造を有する結晶で反射させることにより、容易に単色 X 線を取り出すことができる。結晶にシリコン (Si 311) を用いると、放射光をヨウ素 K 吸収端直上のエネルギーである 33.30KeV の単色 X 線に変換 (Bragg 反射) して被射体に照射することが可能となる[15,31]。

以上の特徴を利用することで、放射光を用いた血管造影における血管内の造影剤の検出効率を最大にすることができる。

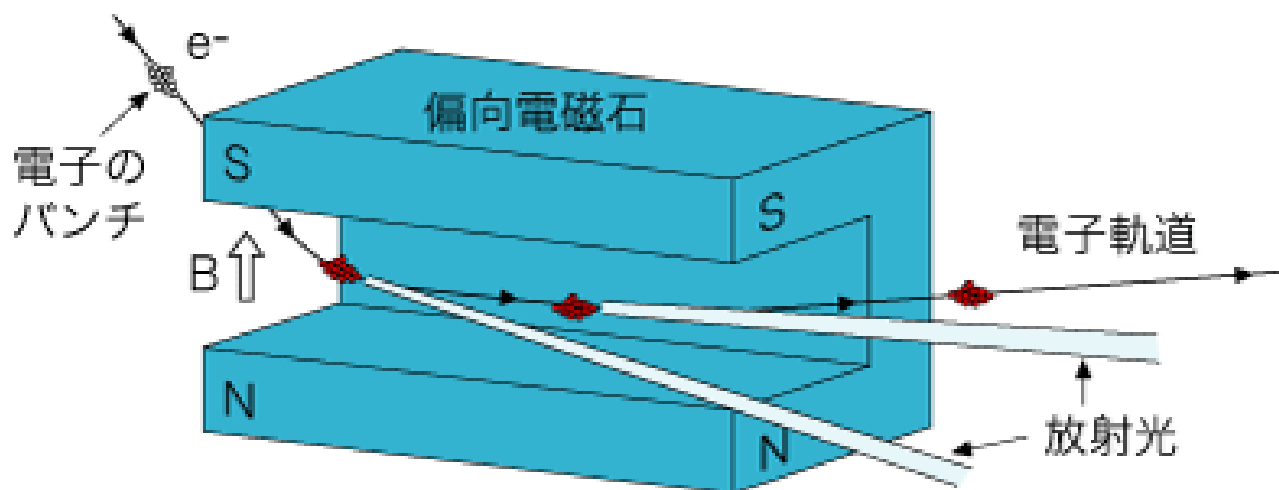


図 1. 放射光の発生原理

光速に近い速度で直進する高エネルギーの電子が磁場により進行方向を変えられた時に、軌道の接線方向に放出される電磁波（光子）が放射光である。

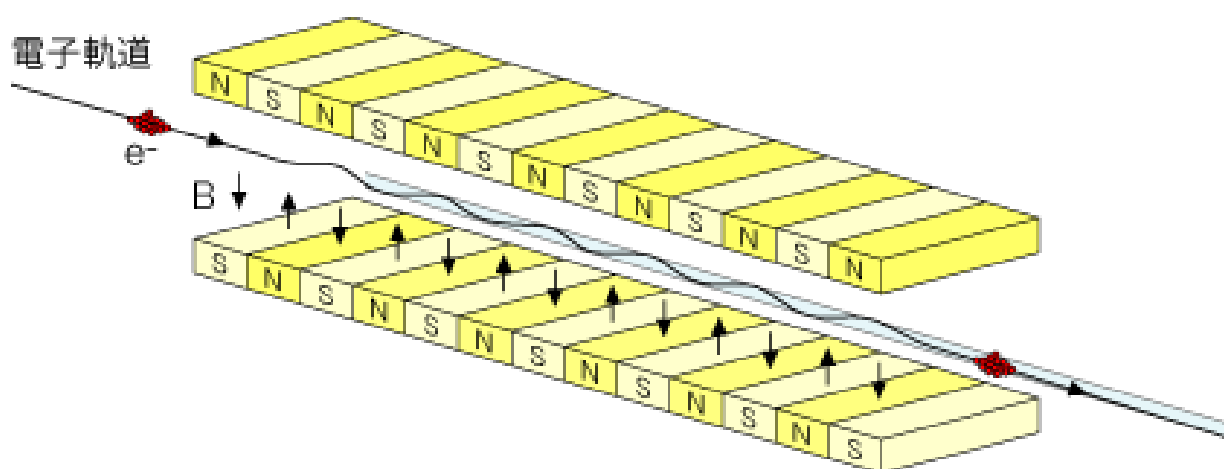


図 2 . 挿入型光源

電子を周期磁場中で蛇行運動させ、放出される光子を重ね合わせることでより高輝度の放射光を発生させる。

(図 1 , 2 : 高エネルギー加速器研究機構ホームページより引用、

<http://pfwww.kek.jp/outline/pf/pf2.html>)

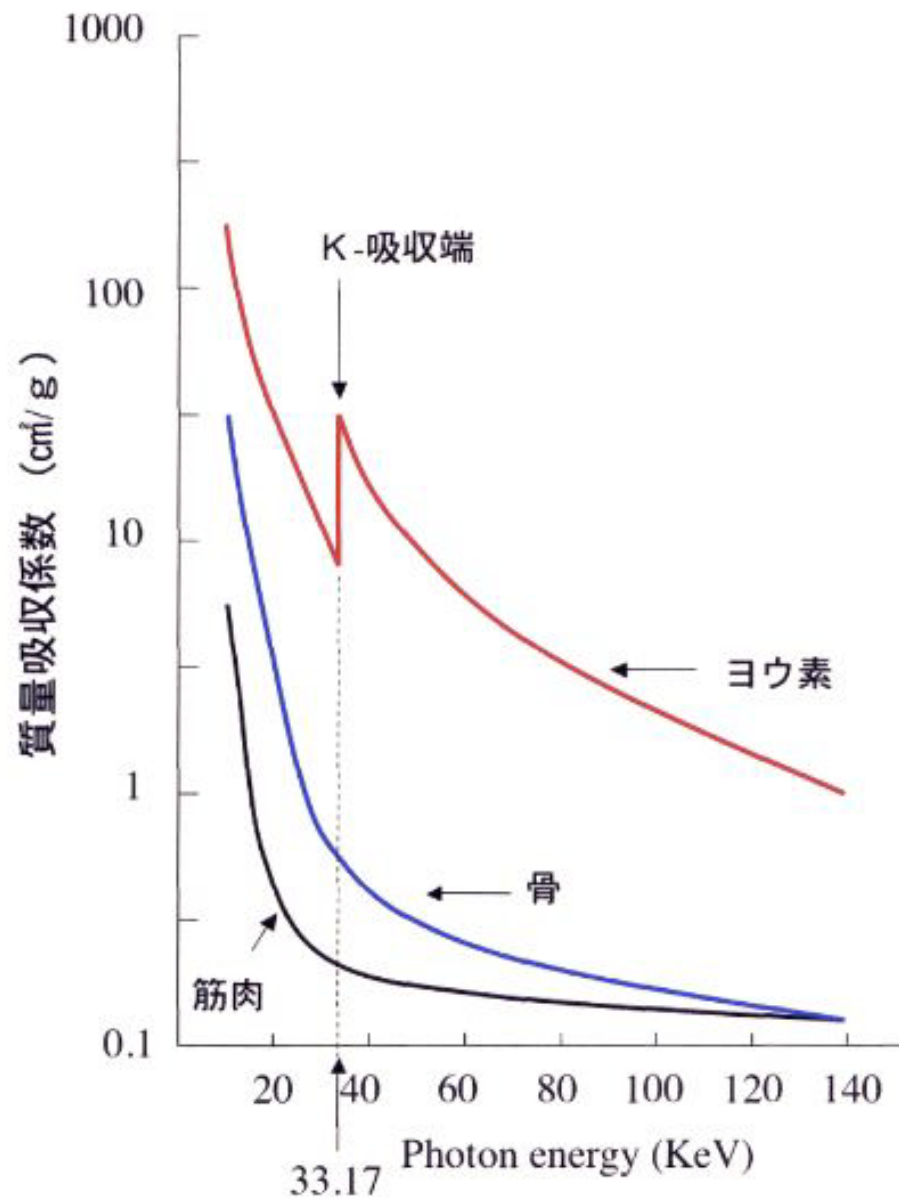


図 3 . 光子エネルギーと質量吸収係数の関係

ヨウ素の X 線吸収係数は 33.17KeV であり (K 吸収端)、その直上のエネルギーでヨウ素と骨や筋肉との X 線の吸収の差が最大となる。(参考文献 [30] より改変)

2.3 HARP 受像管について

2.3.1 原理

HARP (High-Gain Avalanche Rushing Amorphous Photoconductor) 受像管とは、NHK 放送技術研究所で開発された超高感度の撮像管である。その原理は以下のとおりである (図 4)。

光を電気に変換する光電変換膜にアモルファスセレン膜を用い、ここに高い電圧をかける (ターゲット電圧)。この状態で光電変換膜に光が入射すると、膜内でなだれ増倍現象 (avalanche-rushing phenomenon) が起こる[32,33]。なだれ増倍現象とは、入射光によって生成された電子・正孔対が高電界で加速され、衝突イオン化によって新たな電子・正孔対を生成し、さらにそれらが衝突イオン化を繰り返すことによって生じる増倍現象である。この増倍現象により、出力される信号電流は極めて大きなものとなる。HARP 膜の電圧 - 電流特性曲線は図に示す通りで、ターゲット電圧が 180V を越えたあたりから取り出される信号電流が急激に増加し、その量子効率 η はターゲット電圧が 180V のとき $\eta = 1$ 、240V で $\eta = 10$ 、260V では $\eta = 40$ と非常に高い感度を生じている[34]。

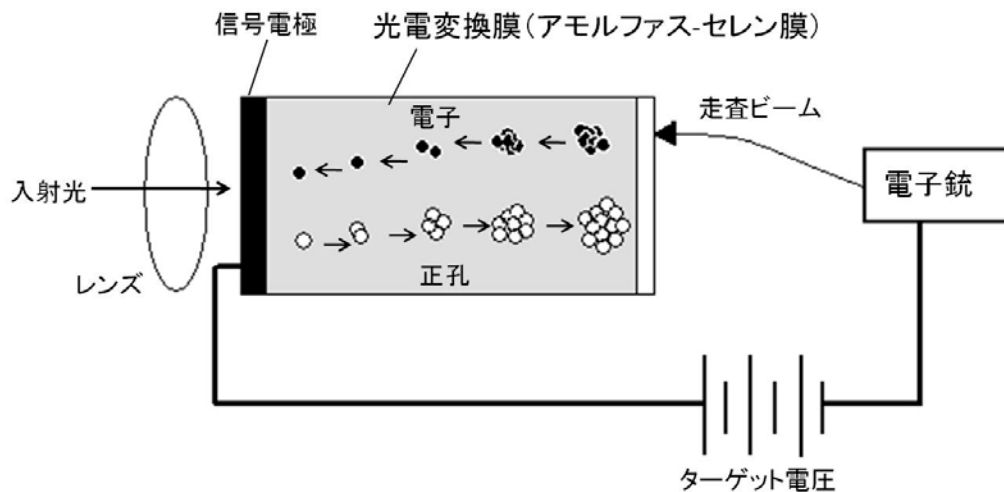


図 4 . HARP 受像管の原理

入射光によって生成された電子・正孔対がなだれ増倍現象によって増幅し、高い信号電流を生成する。

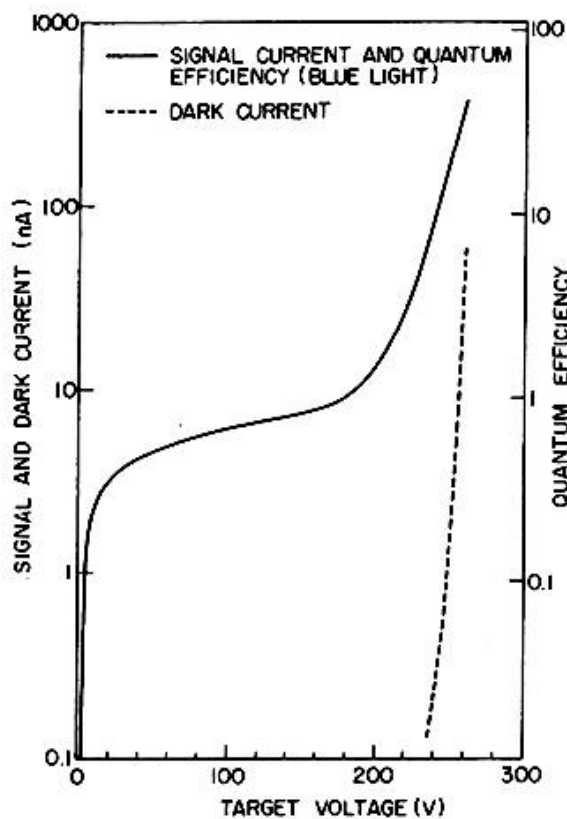


図 5 . HARP 管の電圧-電流特性曲線

ターゲット電圧が 180V を越えたところから量子効率が急激に増加する。

(参考文献 [34] より引用)

2.3.2 特徴

HARP 受像管の最大の特徴は、前項で述べたとおり高い量子効率を有することによる高感度である（図 6）。すでに放送分野では高感度ハイビジョンカメラとして実用化されており、従来の CCD カメラに比べてはるかに高い感度を生かして夜間でも照明なしで災害や事件・事故の現場を撮影したり、照明をあてることのできない夜行性動物や文化財を撮影したりする用途に使用されている[35]。



図 6 . HARP 受像管と CCD カメラの比較

同一条件で撮影した HARP 受像管（左）と CCD カメラ（右）による画像の比較。HARP 受像管は暗所においても非常に高い感度を有する。

2.4 実験施設及び実験装置

2.4.1 高エネルギー加速器研究機構

放射光を発生させるためには、加速器を用いて電子に大きな運動エネルギーを与え、光速近くまで加速する必要がある。電子の加速器としては線形加速器、サイクロトロン、シンク

ロトロンがあり、放射光生成にはシンクロトロンが用いられる。現在日本には、高エネルギー加速器研究機構物質構造科学研究所放射光施設（KEK-PF、茨城県つくば市）と Super Photon ring-8GeV（SPring-8、兵庫県佐用郡三日月町）の2カ所に大型加速器を持つ放射光施設が存在する。今回の研究で利用したつくば市の高エネルギー加速器研究機構物質構造科学研究所放射光施設には、Photon Factory (PF) と Advanced Ring for Pulse X-rays (PF-AR)の2つのリングがある。PFは2.5～3.0 GeVのエネルギーまで加速された電子を蓄積する放射光源リングで、紫外線から硬X線までの幅広い放射光を発生する。PF-ARは6.5 GeVの高エネルギーまで加速された電子を蓄積するX線専用のリングである。われわれはPF-ARを利用して実験を行った。

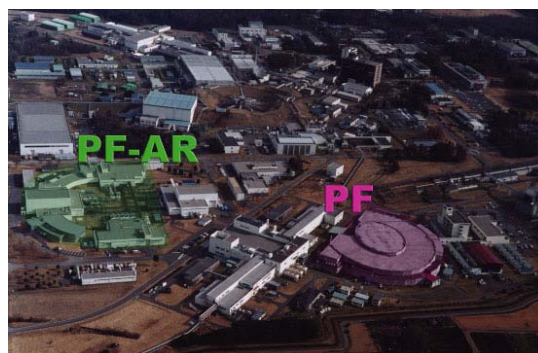


図7. 高エネルギー加速器研究機構物質構造科学研究所放射光施設

(高エネルギー加速器研究機構ホームページより引用、<http://pfwww.kek.jp/ja/about/>

<http://pfwww.kek.jp/outline/pf/pf4.html>)

2.4.2 放射光発生装置

放射光の発生の過程は以下のとおりである。

まず熱電子を電子銃より得て、それを 200 kV の電圧で予備加速し、全長約 600m のリニアック（線形加速器）で 2856 MHz のマイクロ波で加速する。6.5 GeV まで加速された電子ビームは直径約 100m の PF-AR リングに入射され蓄積される。PF-AR リング周囲には実験用のブースが設けられており、各ブースに白色放射光が導かれる。本実験は偏向電磁石を用いて放射光を得ている NE-5A の実験ブースで行った。

PF-AR リングの特徴は単バンチ運転による大強度パルス放射光である。これはパルス幅 100 psec、パルス間隔 1.3 μ sec の放射光を供給するもので、ストロボ撮影のように動きのある物体の一瞬を切り取って撮影することができる。また PF リングに比べ高エネルギーの X 線が得られることも利点である。



図 8 . PF-AR リングと NE-5A
実験ブース

(高エネルギー加速器研究機構

ホームページより引用、

<http://pfwww.kek.jp/outline/pf-ar.html>)

2.4.3 放射光照射装置と撮像システム

各実験ブースでは、実験用途により必要な波長の光を取り出せるようにシステムを構築することが可能である。本実験で使用した NE-5A ブースは医学応用専用に構築されており、放射光をシールドルーム内に導く過程でシリコン結晶 (Si 311) による非対称反射を利用した分光器で反射させることで、放射光血管造影の用途に適した 33.30 KeV の単色 X 線を取り出せるようになっている。シリコン結晶による特有の反射角度 (Bragg 反射) は常に 13° となるため、被射体に直角に X 線が照射されるようにするため検体を垂直に対して 13° 傾ける必要がある。そのために、ラットを仰臥位で板に固定し垂直に対して 13 度傾けて設置できる専用の固定台を作製し使用した。ラットを固定する板は、造影部位に一致する部分に穴が開いており、単色 X 線の透過性を妨害しないようになっている。撮像システムは、被射体を通りすぎた単色 X 線をヨウ化セシウム膜で構成されている蛍光体を通過させることにより 565-575nm の波長の可視光に変換し、これを HARP 受像管および、比較として CCD カメラ (浜松ホトニクス製、C4880-50) で撮影した。使用した HARP 受像管と CCD カメラの性能は表 1 に示すとおりである。得られた画像はデジタル画像記録装置に保存した。

	CCD(C4880-50)	HARP
有効ピクセル数	1024(H) × 1024(V) ピクセル	1920(H) × 1080(V)ピクセル
ピクセルサイズ	26(H) × 26(V) μ m	7(H) × 7(V) μ m
撮影可能範囲	26.62(H) × 26.62(V)mm	13.4(H) × 7.56 (V)mm
解像度	N/A	11lp/mm
フレームレート	高精細スキャン時	60 fields interval, 30 フレーム/秒
	高速スキャン時	7 フレーム/秒
アナログ/デジタル変換	12bits	N/A

表 1 . CCD カメラと HARP 受像管の性能比較

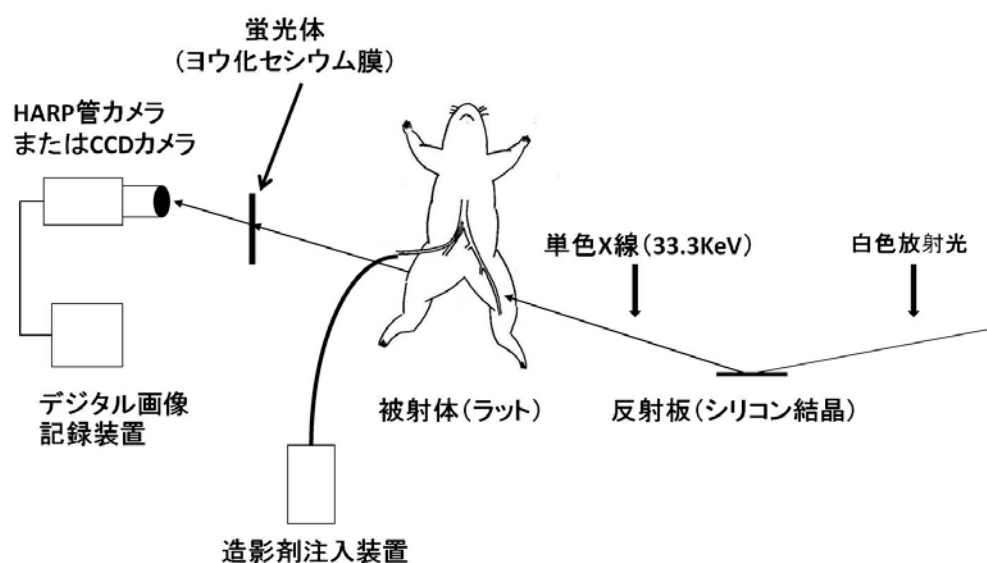


図 9 . 放射光照射装置及び撮影システム

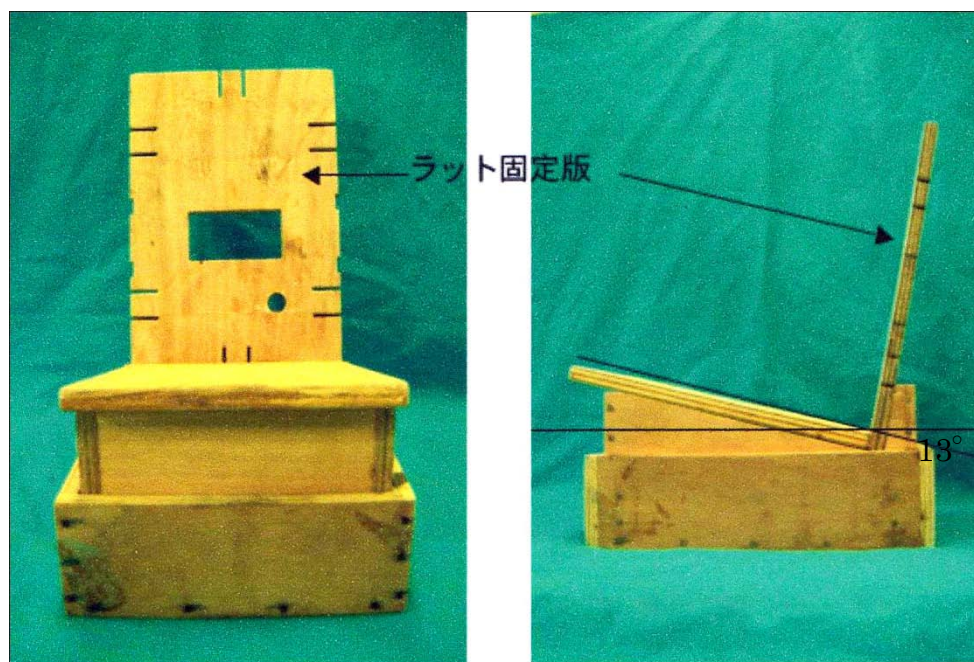
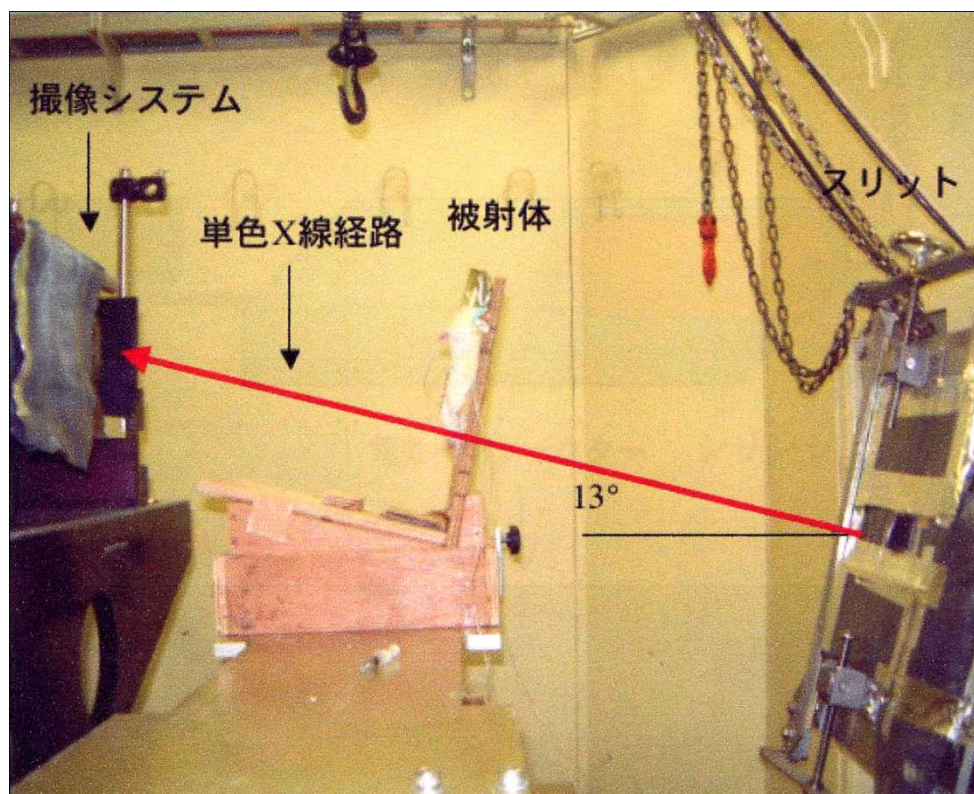


図 10 . シールドルーム内でのラット固定の様子、および
ラット固定台

2.4.4 造影剤注入装置

放射光による実験者の被曝を防ぐため、実験ブースのシールドルーム外から操作できる造影剤注入装置を使用した。これは以前に当教室で行われた放射光関連研究で使用したもので、電動インジェクター部分と制御装置から構成される。電動インジェクターは高圧に耐えられる設計になっており、造影剤注入用のシリンジを装着できるようになっている。また、制御装置は造影剤量・注入時間などの様々な詳細設定が可能である。

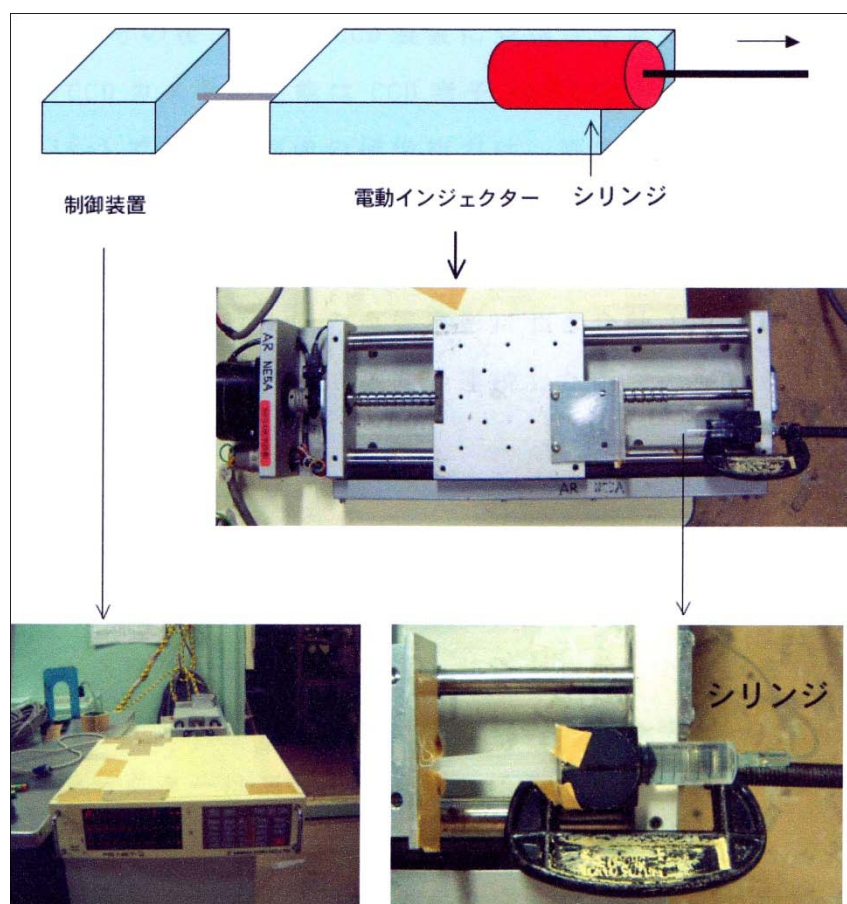


図 11 . 造影剤注入装置

3. 放射光・HARP 受像管複合システムによる造影剤希釈の可能性の検討

3.1 In vitro での検討

3.1.1 目的

生体での造影実験に先立ち、放射光と HARP 受像管の特徴である高解像度・高コントラストを生かし、現在臨床では用いられていない 8 倍希釈以下の低濃度の造影剤で、臨床使用に耐えうる画像が得られるかどうかを検討する。また CCD カメラとの性能差の比較を行う。

3.1.2 方法

イオン性造影剤（イオキサグル酸、商品名ヘキサブリックス、図 12）を原液（32%）及び生理食塩水でヨード濃度として 16%、8%、4%、2%、1% の各濃度に希釈した。各濃度の造影剤を 24 ゲージの静脈留置針外筒に注入し、放射光と CCD カメラもしくは HARP 受像管を用いた撮像系で撮影した（図 13）。

CCD カメラにおいては、適正な放射光の照射時間を検討するために、150 ミリ秒と 300 ミリ秒の 2 通りの照射時間で撮影した。また軟部組織の X 線吸収の影響を考慮し、造影剤を注入した静脈留置針の前面に厚さ 25mm のアクリル板のファントムを設置したものと設置しないものの 2 通りでも撮影を行った。2 通りの照射時間に対しファントム有り、無しの 2 通りで撮影を行ったため、計 4 通りの条件で撮影を行っている。また HARP 受像管による撮影では、カメラの特性上照射時間は 30 ミリ秒に固定された。CCD カメラと同様ファントム有り、無しの 2 通りの条件で撮影を行った。各条件とも 3 回ずつ撮影を行った。

得られた画像は画像解析ソフトウェア（ImageJ、NIHImage の Java スクリプト版）で

256 階調のグレイスケール値（0=黒、255=白）を算出し、背景の部分と造影剤部分とのグレイスケール値の差を算出した（図 14）。1 本のチューブにつき 3 点ずつ計測を行い、計 9 ポイントでグレイスケール値の差を求めた。

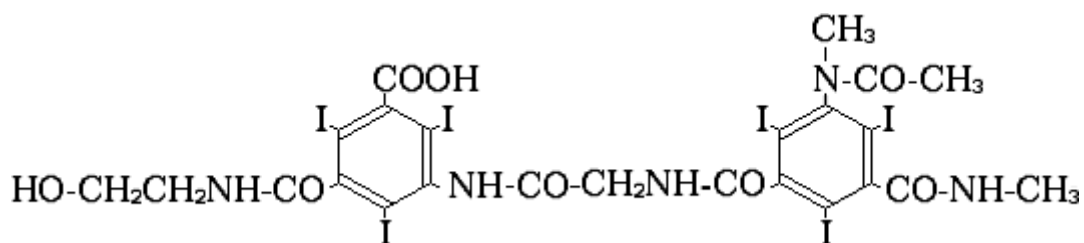


図 12 . イオキサグル酸 (ヘキサブリックス ™) の
化学構造式

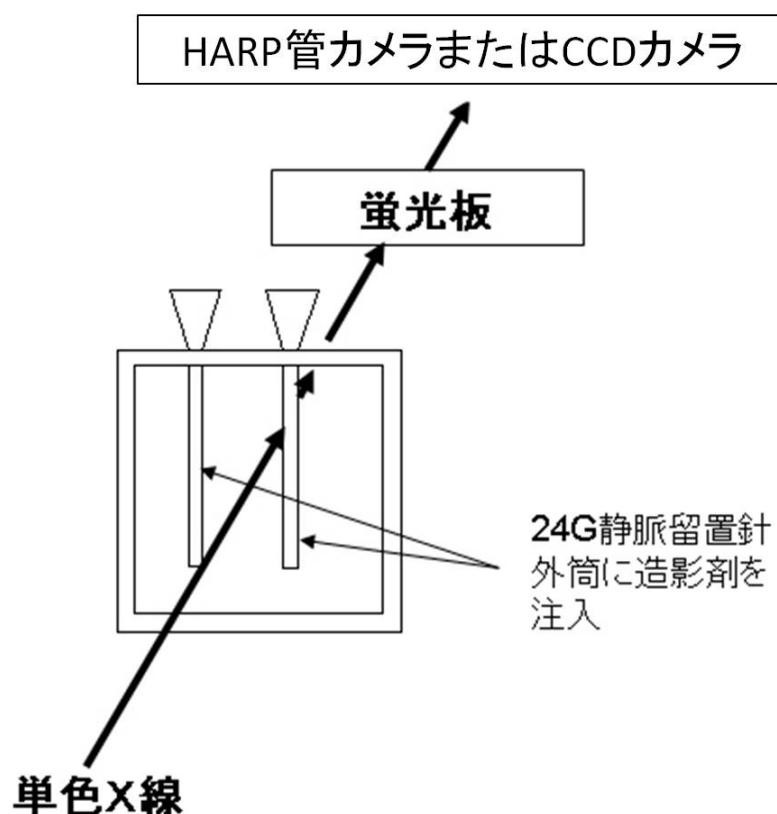


図 13 . In-vitro 実験シエーマ

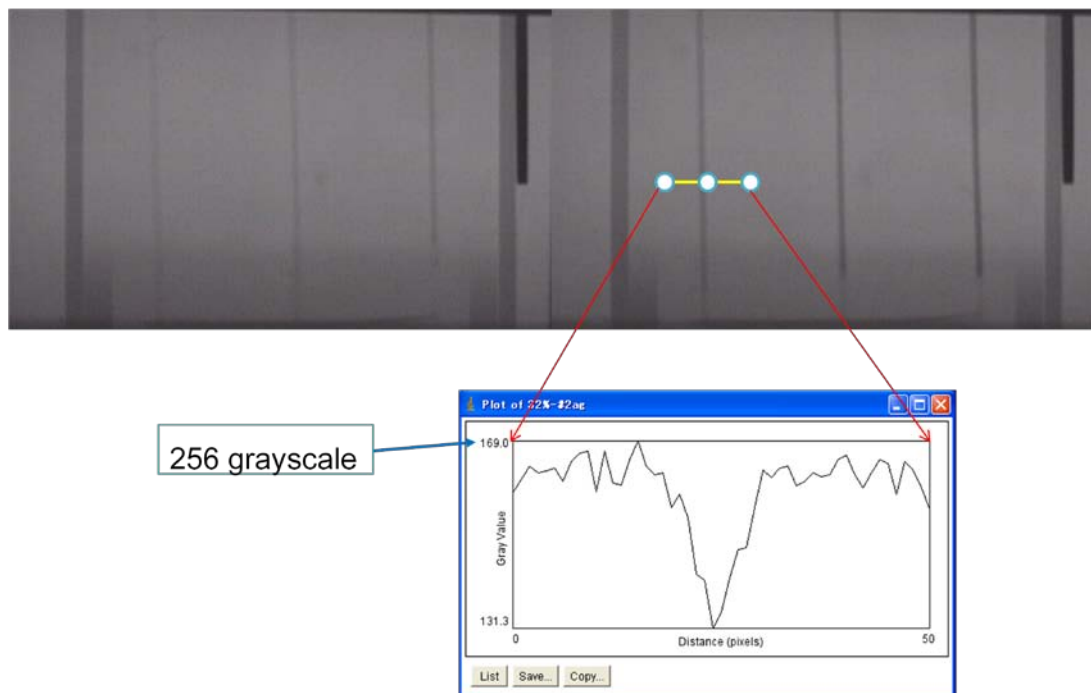


図 14 . 画像解析

造影剤部分を横断する直線のグレースケール値の変化を解析ソフトウェア (ImageJ) で評価し、背景と造影剤部分のグレースケール値の差を算出した。

3.1.3 結果

撮影により得られた画像を図 15 に示す。

背景と造影剤のグレースケール値の差は下記の通りであった (表 2 およびグラフ 1)。

・ CCD カメラ

A)照射時間 150msec、アクリル板なし

32%: 89.15 +/- 29 16%: 61.27 +/- 5 8%: 26.71 +/- 5

4%: 15.82 +/- 4 2%: 18.82 +/- 4 1%: 10.94 +/- 9

B)照射時間 150msec、アクリル板あり

32%: 48.59 +/- 5 16%: 37.51 +/- 5 8%: 17.40 +/- 4

4%: 11.38 +/- 3 2%: 13.73 +/- 3 1%: 6.34 +/- 2

C)照射時間 300msec、アクリル板なし

32%: 95.39 +/- 13 16%: 71.39 +/- 9 8%: 30.72 +/- 4

4%: 22.12 +/- 4 2%: 22.34 +/- 5 1%: 7.90 +/- 3

D)照射時間 300msec、アクリル板あり

32%: 78.03 +/- 10 16%: 61.59 +/- 11 8%: 25.59 +/- 5

4%: 17.66 +/- 4 2%: 19.55 +/- 5 1%: 6.33 +/- 3

・ HARP 受像管

E)照射時間 30msec、アクリル板なし

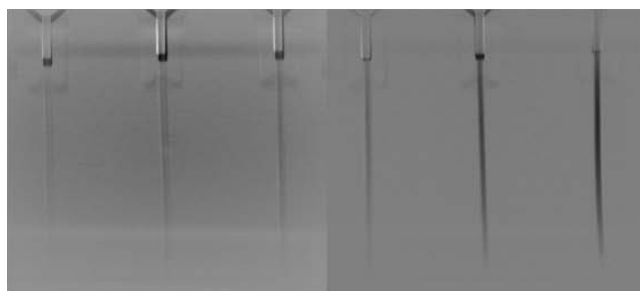
32%: 29.46 +/- 3 16%: 25.06 +/- 2 8%: 18.33 +/- 2

4%: 15.00 +/- 2 2%: 10.04 +/- 1 1%: 7.21 +/- 1

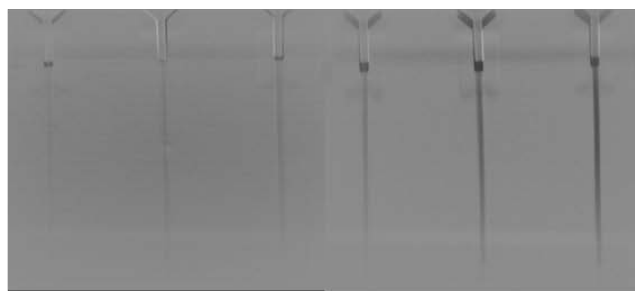
F)照射時間 30msec、アクリル板あり

32%: 16.78 +/- 1 16%: 13.08 +/- 1 8%: 11.27 +/- 1

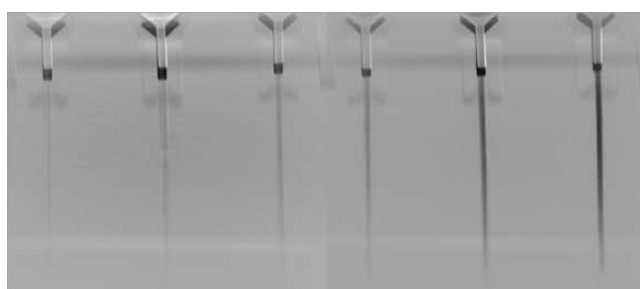
4%: 8.62 +/- 1 2%: 5.97 +/- 1 1%: 6.31 +/- 2



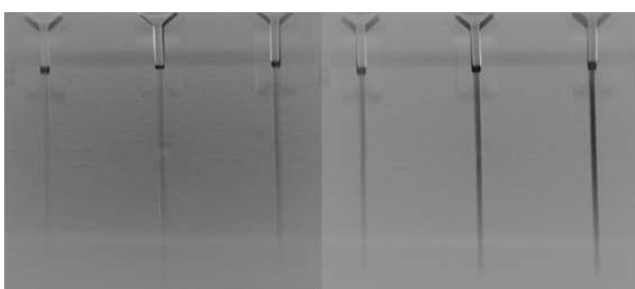
1% 2% 4% 8% 16% 32%
CCDカメラ、照射時間150msec、アクリル板なし



1% 2% 4% 8% 16% 32%
CCDカメラ、照射時間150msec、アクリル板あり



1% 2% 4% 8% 16% 32%
CCDカメラ、照射時間300msec、アクリル板なし



1% 2% 4% 8% 16% 32%
CCDカメラ、照射時間300msec、アクリル板あり



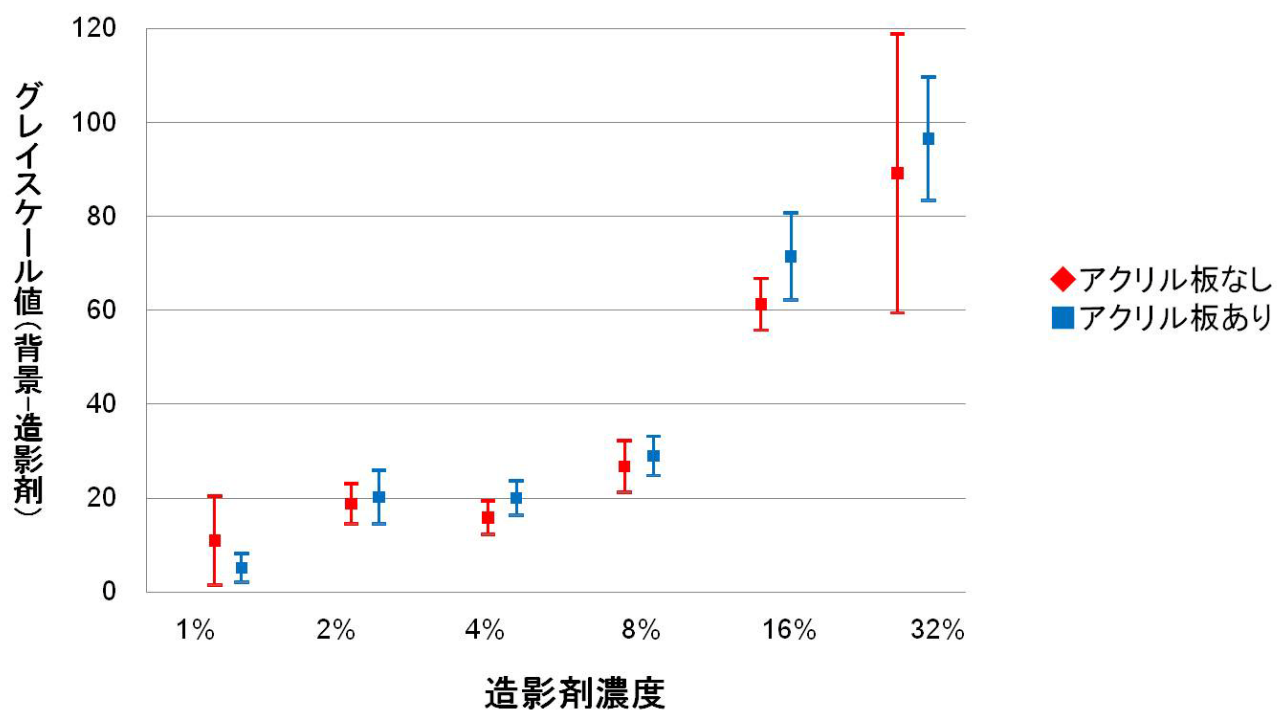
1% 2% 4% 8% 16% 32%
HARP管カメラ、照射時間30msec、アクリル板なし



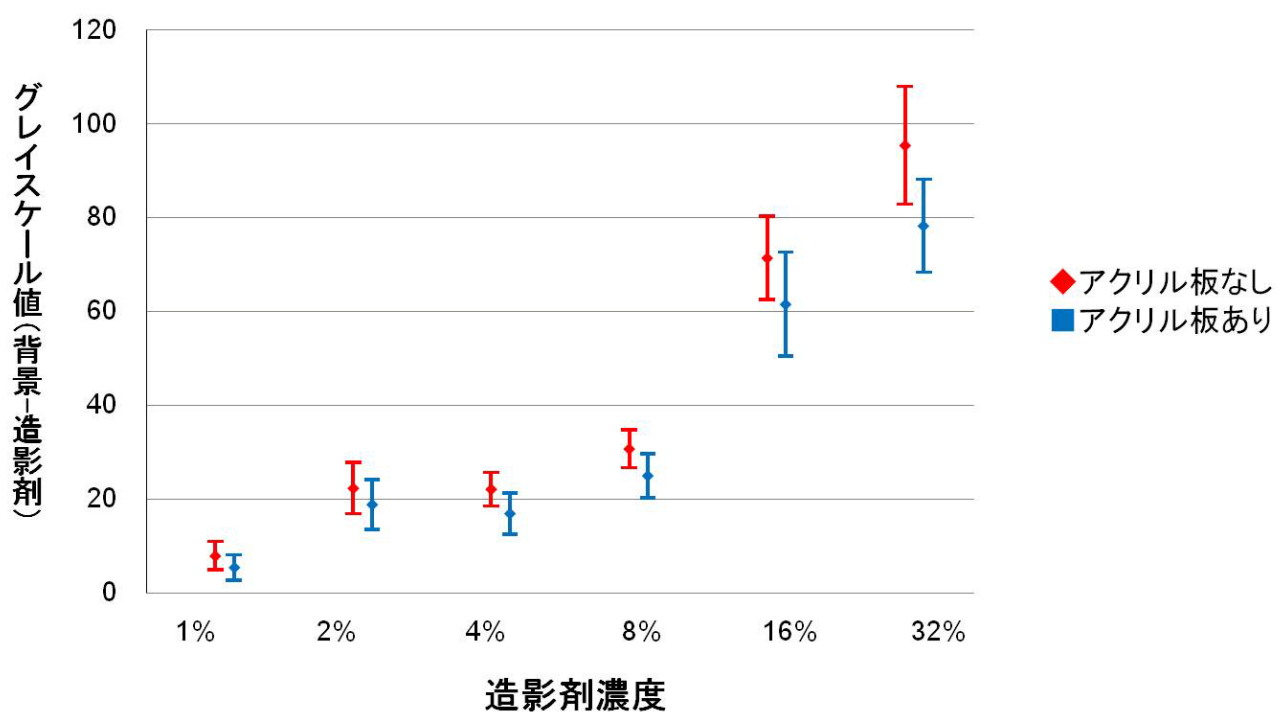
1% 2% 4% 8% 16% 32%
HARP管カメラ、照射時間30msec、アクリル板あり

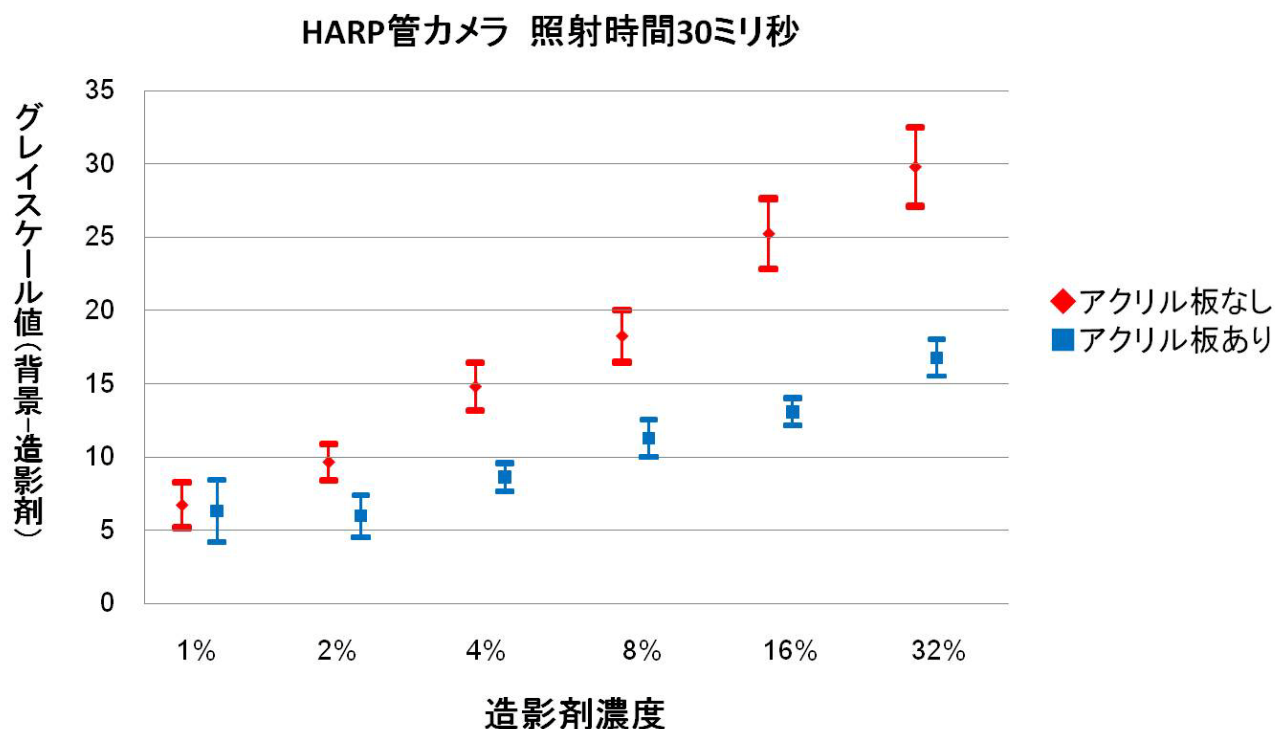
図 15 . In vitro 実験画像

CCDカメラ、照射時間150ミリ秒



CCDカメラ、照射時間300ミリ秒





グラフ 1 . In vitro 実験における造影剤と背景のグレイスケール値の差

グレイスケール値の差(背景－造影剤)												
カメラ/照射時間	CCD/150msec				CCD/300msec				HARP/30msec			
	(-)		(+))		(-)		(+))		(-)		(+))	
造影剤濃度	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD
1%	10.9	9.4	6.3	2.0	7.9	3.0	6.3	2.6	7.2	1.5	6.3	2.1
2%	18.8	4.2	13.7	3.5	22.3	5.4	19.6	5.2	10.0	1.2	6.0	1.4
4%	15.8	3.5	11.4	2.6	22.1	3.6	17.7	4.3	15.0	1.6	8.6	1.0
8%	26.7	5.5	17.4	4.3	30.7	4.0	25.6	4.6	18.3	1.7	11.3	1.3
16%	61.3	5.5	37.5	5.1	71.4	8.9	61.6	10.9	25.1	2.3	13.1	0.9
32%	89.2	29.7	48.6	5.3	95.4	12.6	78.0	9.8	29.5	2.6	16.8	1.3

Mean: 平均値

SD: 標準偏差

表 2 . In vitro 実験における造影剤と背景のグレイスケール値の差

各群内において、分散分析及び Scheffe test を用いて造影剤濃度と造影剤とバックグラウンドのグレイスケール値の差の関係を検討した結果は表 3 の通りであった。CCD カメラによる撮影では、8%以下の低濃度の造影剤では各濃度間での有意差がみられない傾向にあったが、HARP 受像管による撮影では、8%と 4%の間、8%と 2%の間、4%と 2%の間といった低濃度の造影剤間でも有意差が見られた。また CCD カメラによる撮影では、造影剤濃度が低下すると、造影剤とバックグラウンドのグレイスケール値の差、つまりコントラストが大きく低下する傾向にあったが、HARP 受像管ではコントラストの低下が少ない傾向にあった。

CCD カメラ、照射時間 150msec、アクリル板なし

	32%	16%	8%	4%	2%	1%
32%	*	NS	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001
16%	*	*	p<0.05	p<0.01	p<0.01	p<0.001
8%	*	*	*	NS	NS	NS
4%	*	*	*	*	NS	NS
2%	*	*	*	*	*	NS
1%	*	*	*	*	*	*

CCD カメラ、照射時間 150msec、アクリル板あり

	32%	16%	8%	4%	2%	1%
32%	*	p<0.05	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001
16%	*	*	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001
8%	*	*	*	NS	NS	p<0.05
4%	*	*	*	*	NS	NS
2%	*	*	*	*	*	NS
1%	*	*	*	*	*	*

CCD カメラ、照射時間 300msec、アクリル板なし

	32%	16%	8%	4%	2%	1%
32%	*	NS	p<0.01	p<0.001	p<0.001	p<0.001
16%	*	*	p<0.05	p<0.001	p<0.001	p<0.001
8%	*	*	*	NS	NS	p<0.01
4%	*	*	*	*	NS	NS
2%	*	*	*	*	*	NS
1%	*	*	*	*	*	*

CCD カメラ、照射時間 300msec、アクリル板あり

	32%	16%	8%	4%	2%	1%
32%	*	p<0.05	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001
16%	*	*	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001
8%	*	*	*	NS	NS	p<0.05
4%	*	*	*	*	NS	NS
2%	*	*	*	*	*	NS
1%	*	*	*	*	*	*

HARP 受像管、照射時間 30msec、アクリル板なし

	32%	16%	8%	4%	2%	1%
32%	*	p<0.05	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001
16%	*	*	p<0.01	p<0.001	p<0.001	p<0.001
8%	*	*	*	NS	p<0.001	p<0.001
4%	*	*	*	*	p<0.05	p<0.001
2%	*	*	*	*	*	NS
1%	*	*	*	*	*	*

HARP 受像管、照射時間 30msec、アクリル板あり

	32%	16%	8%	4%	2%	1%
32%	*	p<0.05	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001
16%	*	*	NS	p<0.01	p<0.001	p<0.001
8%	*	*	*	NS	p<0.001	p<0.01
4%	*	*	*	*	NS	NS
2%	*	*	*	*	*	NS
1%	*	*	*	*	*	*

NS: 有意差なし

表 3 . 各造影剤濃度間におけるグレイスケール値の有意差の検討

3.1.4 考察

in-vitro の実験においては、CCD カメラによる撮影では造影剤の濃度が低下すると、濃度の差を検出できない傾向にあった。これに対し、HARP 受像管では低濃度の造影剤であっても有意に濃度の差を検出した。これは、HARP 受像管は対象が低コントラストであってもその濃淡の差を描出する能力に優れていることを示す結果と考えられる。また、CCD カメラによる撮影では、4%以下の極低濃度の造影剤では、低い濃度の方がグレイスケール値の差の平均値が大きくなる場合があるなど結果のばらつきが大きく、撮影限界とも考えられる。

HARP 受像管では低濃度の造影剤でも鋭敏に背景との差を検出しており、技術の改善によってカメラの感度がさらに上がれば、より低濃度の造影剤でも鮮明な画像を得られる可能性を示唆している。

3.2 In vivo での検討（ラット後脚造影実験）

3.2.1 目的

In vitro での実験の結果を踏まえ、生体での血管造影における放射光と HARP 受像管を組み合わせた造影システムの有用性を評価する。また、CCD カメラでも撮影を行い、HARP 受像管の CCD カメラに対する性能差を評価する。

3.2.2 方法

実験動物の取り扱いについては筑波大学動物実験取扱規定、および 1964 年のヘルシンキ宣言に基づく動物取扱の原則に従った。

実験動物として生後 5～6 週のオスのラット計 40 匹（各造影剤濃度につき 5 匹ずつ）を使用した。麻酔はジエチルエーテル吸入で導入したのち、ペントバルビタールナトリウム（50mg/kg）を腹腔内投与し全身麻酔とした。腹部正中切開にて開腹し、後腹膜も切開して腹部大動脈および左右の総腸骨動脈を露出した。右総腸骨動脈よりカテーテルを挿入し、固定して閉腹し、カテーテルを造影剤注入装置に接続して実験台に固定した。

イオン性造影剤（イオキサグル酸、商品名ヘキサブリックス）を原液（32%）及び生理食塩水でヨード濃度として 16%、8%、4%の各濃度に希釈した。各濃度の造影剤を毎秒 1ml の速度で計 2ml をカテーテルよりラット大動脈内に注入し、放射光と HARP 受像管もしくは CCD カメラによる造影システムでラットの左後脚の造影を行った。各濃度につき 5 回造影を施行した。放射光の照射時間は HARP 受像管では 30 ミリ秒、CCD カメラでは 150 ミリ秒とした。

得られた画像の評価は、画像上に縦 3 マス×横 5 マスの 2mm 角の格子を置き、格子の線と造影された血管の交点の数を数えて合計し、その画像の血管数とした（格子法、図 16）。格子の位置は HARP 受像管による画像では大腿回旋動脈分岐部を左上端、CCD カメラによる画像では同部を右上端とした。算出された血管数を造影剤の各濃度毎に平均し比較した。

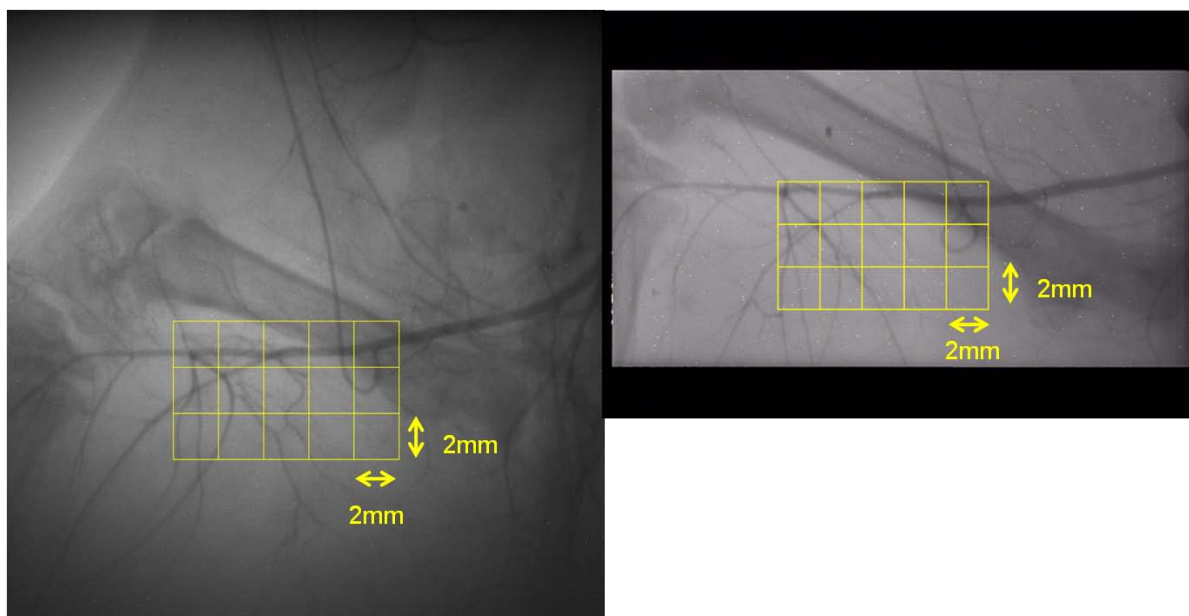
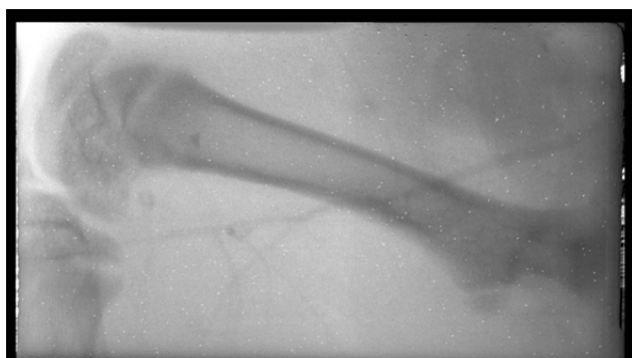


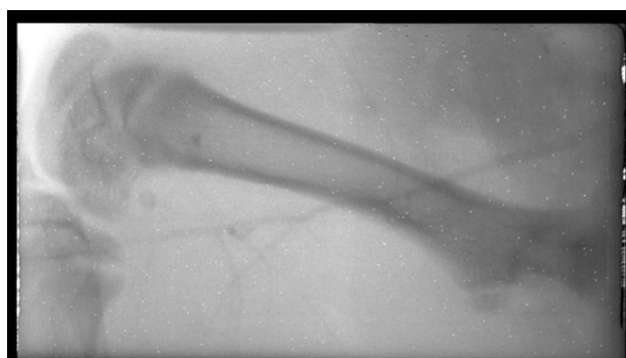
図 16 . 格子法による血管数の計測

3.2.3 結果

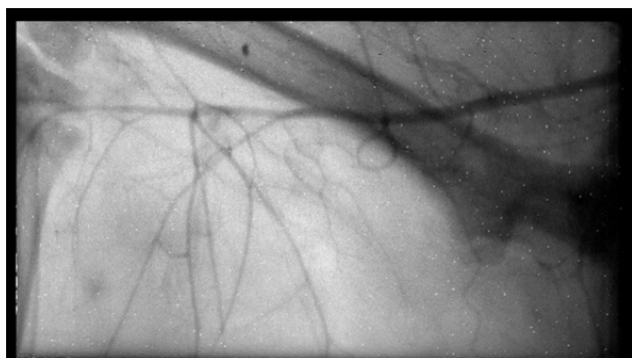
ラット後脚造影実験によって得られた画像を図 17 に示す。



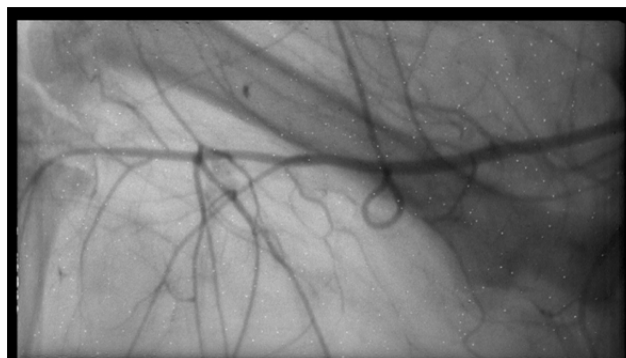
HARP 受像管、造影剤濃度 4%



HARP 受像管、造影剤濃度 8%



HARP 受像管、造影剤濃度 16%



HARP 受像管、造影剤濃度 32%



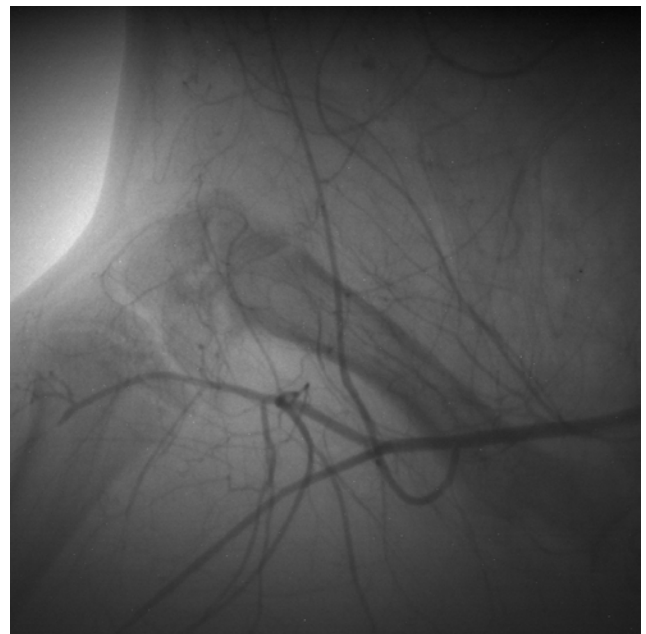
CCD カメラ、造影剤濃度 4%



CCD カメラ、造影剤濃度 8%



CCD カメラ、造影剤濃度 16%



CCD カメラ、造影剤濃度 32%

図 17 . ラット左後脚造影画像

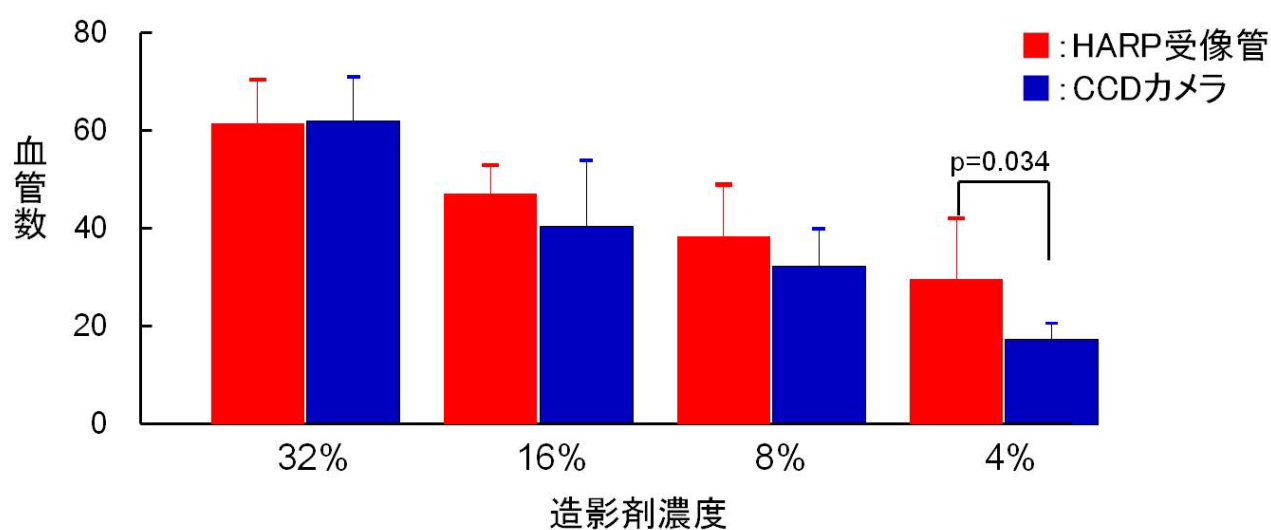
ラット後脚動脈造影実験で、得られた画像より格子法で血管数を算出した結果は次の通りであった。(グラフ 2)

A) CCD カメラ

32%: 62.0 \pm 9 16%: 40.4 \pm 13 8%: 32.2 \pm 8 4%: 17.4 \pm 3

B) HARP 受像管

32%: 61.6 \pm 9 16%: 47.2 \pm 6 8%: 38.4 \pm 11 4%: 29.6 \pm 13



グラフ 2 . ラット後脚造影実験における血管数計測値平均値の比較

分散分析及び Scheffe test を用いて各画像から算出された血管数の有意差を検討したところ、32%から 8%の造影剤では CCD カメラと HARP 受像管の間に有意差を認めなかったが、4%濃度の造影剤では HARP 受像管で撮影した画像の血管数は CCD カメラのそれより

有意に多かった（グラフ 2）。また CCD カメラにおいては 32%と 4%の濃度の造影剤の間、16%と 4%の濃度の造影剤の間に有意差を認めた。これに対し HARP 受像管では、32%と 4%の間では有意差を認めたが、16%と 4%の濃度の間には有意差を認めなかった（表 3）。

HARP 受像管					CCD カメラ				
	32%	16%	8%	4%		32%	16%	8%	4%
32%	*	NS	p<0.05	p<0.01	32%	*	p<0.05	p<0.01	p<0.001
16%	*	*	NS	NS	16%	*	*	NS	p<0.05
8%	*	*	*	NS	8%	*	*	*	NS
4%	*	*	*	*	4%	*	*	*	*

表 3 . 各濃度の造影剤間における血管数計測値の有意差の検討

3.2.4 考察

1) CCD カメラとの比較

蛍光体前面での光子数は以下の式より求められる[25]。

$$Diff=(I_S-I_a)/I_S$$

$$I_a=I_0\exp(-\mu_I C_I A-\mu_S D_S)$$

$$I_S=I_0\exp(-\mu_S D_S)$$

$Diff$: 血管と軟部組織の間の X 線吸収の差

I_0 : 放射光光源での光子数

I_a : 血管（造影剤）を通過した後の光子数

I_S : 血管以外の軟部組織を通過した後の光子数

μ_I : ヨウ素の吸収係数

μ_S : 軟部組織の吸収係数

C_I : ヨウ素濃度

A : 血管径

D_S : 軟部組織の厚さ

CCD カメラによる撮影時の放射光照射時間が 150msec、HARP 受像管が 30msec であることを考慮すると、HARP 受像管での撮影時に照射された光子数は CCD カメラの時の 1/5 となる。

照射された光子数が 1/5 であるにもかかわらず、HARP 受像管は CCD カメラと同等の画像を得ることができた。さらに 4%という極めて低い濃度の造影剤においては HARP 受像管は CCD カメラよりも優れた結果が得られている。これは現段階において HARP 受像管が CCD カメラのおよそ 5 倍の感度を有することを示す結果と考えられる。

2) フラットパネル造影システムとの比較

現在臨床における血管造影では、従来からのイメージインテンシファイア (Image Intensifier, I.I.) にかわってフラットパネル検出器 (Flat Panel Detector, FPD) を用いたシステムが急速に普及している。FPD の解像度は I.I. に比べ非常に良好であり [36,37、今後の造影システムの主流となると考えられる。FPD はシンチレータが従来の X 線に最適化されており、単色 X 線である放射光をセンシングするための波長の最適化が非常に困難である。以前高エネルギー加速器研究機構において、受像管として FPD を用いる試みがなされたことがあるが、この時には放射光の波長の最適化の準備のため

に1年を要した。このため今回の実験では、比較対象としての受像管に FPD を用いることはしなかった。よって HARP 受像管と FPD との直接比較を行うことはできなかったため、文献的な比較を行った。

FPD の解像度は $1.46\sim 3.38$ lp (line pair)/mm とされているが[38]、今回我々が使用した HARP 受像管の解像度は 11 lp/mm であった。受光素子の大きさであるピクセルサイズも FPD が一辺 $150\sim 300\ \mu\text{m}$ なのに対し、HARP 受像管は一辺が $7\ \mu\text{m}$ と非常に小さい。このことから、HARP 受像管の解像度は FPD よりもさらに高いと考えられる。

また、FPD は入力された信号をそれ以上に増幅して出力することはできないが、HARP 受像管はその原理から信号を大幅に増幅して出力することが可能である。本実験では入力信号に対する感度は 100 倍であった。理論的には 1000 倍まで感度を上げることも可能といわれている。現状では FPD のダイナミックレンジが $10^2\sim 10^3$ レベルなのに対し、HARP 受像管のダイナミックレンジは 10^4 レベルであり、高感度という点においては FPD の追随を許していない。ただし、光電変換部に HARP 膜を用いた FPD が研究段階にある[39,40]。

このように、HARP 受像管は FPD に対しても解像度、感度の面で優れていると言えるが、今回使用した HARP 受像管カメラの撮影可能範囲は $13.4\times 26.8\text{mm}$ と非常に狭く、FPD に対して著しく劣る点である。撮影可能範囲の拡大は重要な課題であり、現在もその研究開発がすすめられている。

3) 低濃度造影剤の実用性

HARP 受像管による撮影では、 4% (原液の 8 倍希釈) の造影剤でも 16% (2 倍希釈)

の造影剤を用いて撮影した画像と血管数計測値において有意差を認めなかった。2 倍希釈の造影剤は現在も臨床において多く用いられており、これと同等の画像が 4%の濃度の造影剤で得られることは、放射光と HARP 受像管を組み合わせた血管造影システムを用いることで、従来の撮影システムでは実現し得なかった 8 倍希釈という低い濃度の造影剤での血管造影検査が可能であることを示している。

3.3 小括

以上 2 つの実験より、以下のことが認められた。

- 1) 放射光と HARP 受像管を組み合わせた撮影系では、CCD カメラのそれに比べより低コントラストの対象を描出する能力に優れている。
- 2) HARP 受像管は血管造影において、現状で CCD カメラの約 5 倍の感度を有している。
- 3) 放射光と HARP 受像管を組み合わせた撮影系では、4%という低い濃度の造影剤であっても血管を描出することが可能である。
- 4) 文献的な検討でも、HARP 受像管はフラットパネル検出器に対して感度、解像度の面で優れているが、有効撮影範囲は狭い。

4. 将来の展望

4.1 被曝線量の検討

放射光は従来の X 線に比べて非常に高いエネルギーを有しているので、臨床応用するにあたってはその被曝線量が問題となる。

今回の実験系において測定した表面被曝線量は 936.88mR（ミリレントゲン）/秒であった。

照射線量 R（レントゲン）、線量 Sv（シーベルト）、吸収線量 Gy（グレイ）の関係は以下のとおりである。

$$1\text{R}=8.7\text{mSv}$$

$$\text{線量 } H[\text{Sv}]=\text{吸収線量}[\text{Gy}]\times\text{放射線荷重係数}[\text{WR}]$$

$$\text{実効線量 } E[\text{Sv}]=\Sigma(\text{吸収線量}[\text{Gy}]\times\text{放射線荷重係数}[\text{WR}]\times\text{組織荷重係数}[\text{WT}])$$

表面照射線量が 1R のとき、

$$1\text{R}=8.7\text{mSv}$$

$$=8.7\times 10^{-3}\text{Gy}$$

線量 $H=\text{Gy}\times\text{放射線荷重係数 WR}$ 、ここで X 線の $\text{WR}=1$ なので

$$H=8.7\times 10^{-3}\text{Gy}$$

$$\text{後脚造影時の実効線量 } E=\Sigma(H\times\text{線量荷重係数 } \text{WT})$$

$$=H\times W_{\text{skin}}+H\times W_{\text{bone}}+H\times W_{\text{other tissue}}$$

ここで皮膚、骨表面、その他軟部組織の線量荷重係数はそれぞれ 0.01、0.01、0.05 なので、

$$E = H \times (0.01 + 0.01 + 0.05)$$

$$= H \times 0.07$$

$$= 8.7 \times 10^{-3} \times 0.07$$

$$= 6.09 \times 10^{-4} \text{ (Sv)}$$

ここで表面被曝線量が 936.88mR/秒 なので

実効線量 E は

$$E = 6.09 \times 10^{-4} \times 936.88 \times 10^{-3}$$

$$= 5.71 \times 10^{-4} \text{ (Sv/秒)}$$

$$= 5.71 \times 10^{-1} \text{ (mSv/秒)}$$

ここで HARP 管カメラでは 30 フレーム/秒 であるから、1 画像あたりの実効線量は、

$$5.71 \times 10^{-1} \times 1/30 = 1.90 \times 10^{-2} \text{ (mSv/フレーム)} \quad \text{となる。}$$

1 回の検査あたりの許容実効線量を、急性放射線障害が発症する 1Gy = 60mSv と仮定する

と、放射光造影における可能撮影枚数は

$$60 / 1.63 \times 10^{-2} = 3154.80 \text{ (フレーム)}$$

時間にして

$$60 / 5.71 \times 10^{-1} = \underline{105.08} \text{ (秒)} \quad \text{となる。}$$

日本循環器病学会の循環器診療における放射線被曝に関するガイドライン[41]によれば、

心臓カテーテル検査時の透視時の皮膚照射線量は 22.9mGy/分 = 3.82×10^{-1} mGy/秒とな

っている。今回の実験での表面照射線量は、936.88mR/秒 = 8.15 mGy/秒 = 489.1 mGy/

分であり、従来の X 線管球の約 21 倍である。

臨床応用に当たっては、線量を増やすことなく撮影時間を伸ばす工夫が必要となる。有効な手段としては、放射光の連続照射を行わず、カメラの撮影に合わせて間歇的に照射するシャッターを用い、撮影のフレームレートそのものを落とす方法が考えられる。また、今回使用した HARP 受像管カメラはテレビカメラの応用であるため、1 フレームあたりの照射時間が 30 ミリ秒に固定されていたが、血管造影に最適化された受像管を開発することで、1 フレームあたりの照射時間を短縮できる可能性がある。

いずれも撮影系の大幅な改良が必要であり、今後の検討課題である。

4.2 臨床との関連

4.2.1 造影剤副作用の予防

第 1 章で述べたとおり、造影剤用量は造影剤腎症をはじめとする副作用出現の大きな危険因子である。今回の実験で、放射光と HARP 受像管を用いた血管造影システムは現状でも 4% (8 倍希釈) の濃度の造影剤での血管造影が可能であることが示された。これは 32% (原液) で検査を行う場合に比べて、造影剤が 1/8 の量で同等の検査を行うことが可能であることを意味する。使用する造影剤の量が 1/8 と大きく減少すれば、造影剤腎症の発生頻度は大きく低下することが期待される。放射光と HARP 受像管を用いた血管造影システムの実用化は、造影剤副作用発症のリスク低下に寄与するものと考ええる。

4.2.2 腎機能障害患者への対応

腎機能障害のある患者では、造影剤腎症を引き起こすリスクが高いことが知られているため、腎機能障害のない患者に比べて造影剤の使用量が厳しく制限される。このため、治療に必要と考えられる場合であっても造影剤の使用量が制限されるために十分な検査が施行できなかつたり、検査そのものを断念しなければならなかつたりする場合がある。造影剤使用量を大幅に低減することで、腎機能障害患者に対するより詳しい造影検査や、検査機会の拡大が期待できる。

4.2.3 Coronary intervention への応用

冠動脈造影や経皮的冠動脈血管内治療（PCI）においては、しばしば造影剤の過量使用が問題となる。特に PCI においては、冠動脈を造影して病変を評価し、バルーン、ステントなどで病変部を拡張したのち再度造影して治療効果を確認する必要がある。このため使用する造影剤の用量は多くなりがちであり、多枝病変に対する治療の場合などには造影剤の用量が規定因子となって治療を中断しなければならない場合もある。

今回の実験で構築した放射光と HARP 受像管を用いた血管造影システムが実用可能となれば、造影剤の使用量は飛躍的に減少することが期待できる。これまで 2 回以上に分けて施行せざるを得なかつた多枝病変に対する血管内治療も、1 度の治療で終了することが可能になると期待され、患者の負担軽減、入院期間の短縮に寄与するものと考えられる。また放射光と HARP 受像管の組み合わせは、高コントラストであると同時に非常に解像度も高いため、今後進歩してくることが予想される血管再生治療の評価としても有用と考えられる。

4.3 病院仕様機器の開発

4.3.1 逆コンプトン散乱によるコンパクト放射光光源の開発

現在放射光を発生させるためにはシンクロトロンが必要であるが、今回使用した高エネルギー加速器研究機構の PF-AR リングは直径約 100m と巨大であり、線源として病院に設置することは現実的でない。線源としての加速器を病院内設置可能なサイズに縮小するために、高エネルギー加速器研究機構では逆コンプトン散乱（線形放射）を用いた放射光線源発生装置を開発中であり、数年後の実現が見込まれている。また海外のベンチャー企業（Lyncean Technology, Inc. CA. U.S.A. URL: <http://www.lynceantech.com>）では、レーザーアンジュレータを用いることで、2m まで小型化した蓄積リングを持つ小型放射光装置（Compact Light Source、サイズ 2×8m）を実用化しており、1 台 5 億円の価格で販売している。最近の情報では、米国の施設に 2 台納入されているとのことで、普及の端緒についていると思われる。

4.3.2 通常線源の改良による臨床応用

単色 X 線の線源として、シンクロトロンを用いずに、高電圧コンデンサを充電して蓄積された電荷を冷陰極 X 線管に放電し、X 線を得る疑似 X 線レーザー装置や、セリウムターゲットの X 線管を有するポータブル X 線装置などが岩手医科大学教養物理学科において研究開発がすすめられている[42]。セリウム $K\alpha$ 線のフォトンエネルギーはヨウ素の K 吸収端よりも少し高い所にあるため、ヨウ素系造影剤に効率よく吸収され、微細血管の造影に大変有用である。同教室の研究では、シンクロトロンを用いた放射光と同等の画像を得ることができたと報告しており、別の新しい単色 X 線線源として期待される。

5. 総括

今回の研究で、放射光と HARP 受像管を用いた血管造影システムは、低コントラスト領域の描出に優れていること、現段階でも CCD カメラの 5 倍の感度を有すること、低濃度の造影剤でも臨床使用に耐えうる画像を得ることが可能であることが示された。HARP 受像管自体にもさらなる改良がされており、さらにノイズが少ない、鮮明な画像が得られるようになってきている。また一方で、放射光線源も臨床使用に向けての小型化の研究がすすめられている。今後被曝線量低減のためのシステムの改善は必要であるが、実用化の暁には造影剤使用量の飛躍的な削減が期待でき、血管造影検査に伴う合併症のリスクの低下や腎機能障害患者に対する検査機会の拡大など、臨床に対する効果は大きいものがあると期待される。

6. 謝辞

本研究を行うにあたり、終始御指導、御鞭撻をいただきました人間総合科学研究科機能制御医学専攻 榊原 謙教授に深く感謝いたします。

また、本研究を進めるにあたり、放射光について多大なる御指導、ご鞭撻をいただきました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 博士に深く感謝いたします。

本研究を行うに際して、実験現場および机上での直接の御指導をいただきました人間総合科学研究科機能制御医学専攻 松下 昌之助 講師に深く感謝いたします。

本研究を進めるにあたり、HARP 受像管についての御指導および実験現場での御協力をいただきました NHK 放送技術研究所 谷岡 健吉、久保田 節、宮川 和典の各氏に深く感謝いたします。

本研究への御支援をいただきました人間総合科学研究科機能制御医学専攻 佐藤 藤夫 講師、平松 祐司 准教授に深く感謝いたします。

7. 参考文献

1. Almén T. Contrast agent design: Some aspects on the synthesis of water soluble contrast agents of low osmolality. *J Theor Biol* 1969; 24(2): 216-26.
2. Davidson C, Stacul F, McCullough PA, Tumlin J, Adam A, Lameire N, Becker CR; CIN Consensus Working Panel. Contrast medium use. *Am J Cardiol* 2006; 98(suppl): 42K-58K.
3. McCullough P. Outcomes of contrast-induced nephropathy: Experience in patients undergoing cardiovascular intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 67: 335–343.
4. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: Incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997; 103:368–375.
5. Al-Ghonaim M, Pannu N. Prevention and treatment of contrast-induced nephropathy. *Tech Vasc Interv Radiol* 2006; 9: 42–49.
6. Finn WF. The clinical and renal consequences of contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(Suppl 1): i2–i10.
7. Schweiger MJ, Chambers CE, Davidson CJ, Blankenship J, Bhalla NP, Block PC, Dervan JP, Gasperetti C, Gerber L, Kleiman NS, Krone RJ, Phillips WJ, Siegel RM, Uretsky BF, Laskey WK. Prevention of contrast induced nephropathy: Recommendations for the high risk patient undergoing cardiovascular

- procedures. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 69: 135-140.
8. McCullough PA, Bertrand ME, Brinker JA, Stacul F. A meta-analysis of the renal safety of isosmolar iodixanol compared with low-osmolar contrast media. *J. Am Coll Cardiol* 2006; 48: 692-699.
 9. Tepel M, Aspelin P, Lamiere N. Contrast-induced nephropathy: A clinical and evidence-based approach. *Circulation* 2006; 113:1799-1806.
 10. Stacul F. Reducing the risks for contrast-induced nephropathy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005; 28(Suppl 2):S12-S18.
 11. Lameire N.H. Contrast-induced nephropathy-prevention and risk reduction. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(Suppl 1):i11-i23.
 12. Morcos SK, Thomsen HS, J.A.W. Webb and members of the Contrast Media Safety Committee of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR) . Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. *Eur Radiol* 1999; 9:1602-1613.
 13. Briguori C, Airolidi F, D'Andrea D, Bonizzoni E, Morici N, Focaccio A, Michev I, Montorfano M, Carlino M, Cosgrave J, Ricciardelli B, Colombo A. Renal insufficiency following contrast media administration trial (REMEDIAL) a randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation* 2007; 115:1211-1217.
 14. Matsushita S, Hyodo K, Akishima S, Sato F, Imazuru T, Noma M, Hiramatsu Y,

- Shigeta O, Sakakibara Y. Coronary angiography in rats using synchrotron radiation. Nucl Instrum Methods Phys Res A 2005; 548:94-98.
15. Mori H, Hyodo K, Tobita K, Chujo M, Shinozaki Y, Sugishita Y, Ando M. Visualization of penetrating transmural arteries in situ by monochromatic synchrotron radiation. Circulation 1994; 89: 863-871.
16. Mori H, Hyodo K, Tanaka E, Uddin-Mohammed M, Yamakawa A, Shinozaki Y, Nakazawa H, Tanaka Y, Sekka T, Iwata Y, Handa S, Umetani K, Ueki H, Yokoyama T, Tanioka K, Kubota M, Hosaka H, Ishikawa N, Ando M. Small vessel radiography in situ with monochromatic synchrotron radiation. Radiology 1996; 201: 173-177.
17. 盛英三、兵藤一行、飛田浩輔、中條光章、篠崎芳郎、安藤正海 放射光による微小冠動脈枝の造影 日本臨床 1994; 52: 282-286.
18. Takeshita S, Isshiki T, Mori H, Tanaka E, Eto K, Miyazawa Y, Tanaka A, Shinozaki Y, Hyodo K, Ando M, Kubota M, Tanioka K, Umetani K, Ochiai M, Sato T, Miyashita H. Use of synchrotron radiation microangiography to assess development of small collateral arteries in a rat model of hindlimb ischemia. Circulation 1997; 95: 805-808.
19. 大塚定徳、杉下靖郎、武田 徹、板井悠二、兵藤一行、安藤正海 放射光冠動脈造影と臨床応用 Med Image Technol 1998; 16: 3-9.
20. 武田 徹、板井悠二、吉岡 大、秋貞雅祥 放射光 (synchrotron radiation) によ

る冠動脈造影法 日本臨床 1991; 49: 1196-1209.

21. Edler FR, Gurewitsch AM, Langmuir RV, Pollock HC. Radiation from electrons in a synchrotron. Phys Rev 1947; 71: 829.
22. Rubenstein E, Huges EB, Camphell LE, Hofstadter R, Kirk RL, Krolicki TJ, Stone JP, Wilson S, Zeman HD, Brody WR, Macovski A, Thompson AC. Synchrotron Radiation and its application to digital subtraction angiography. SPIE 1981; 314: 42-49.
23. Dix WR, Kupper W, Dill T, Hamm CW, Job H, Lohmann M, Reime B, Ventura R. Comparison of intravenous coronary angiography using synchrotron radiation with selective coronary angiography. J Synchrotron Radiat 2003; 10: 219-227.
24. Arfelli F. Synchrotron light and imaging systems for medical radiology. Nucl Instrum Methods Phys Res A 2000; 454: 11-25.
25. Suorti P, Thomlonson W. Medical applications of synchrotron radiation. Phys Med Biol 2003; 48: R1-R35.
26. Takeda T, Itai Y, Hyodo K, Ando M, Akatsuka T, Uyama C. Medical applications with synchrotron radiation in Japan. J Synchrotron Radiat 1998; 5:326-332.
27. Meuli R, Hwu Y, Je JH, Margaritondo G. Synchrotron radiation in radiology: radiology techniques based on synchrotron sources. Eur Radiol 2004; 14: 1550-1560.
28. 福島和人、鶴崎正勝、寺島千貴、魚谷健祐、梅谷啓二、山崎克人、杉村和朗 放射

光の医学への応用 最新医学 2002; 57: 468-475.

29. 山下智也、高谷具史、川嶋成乃亮、梅谷啓二、篠原正和、横山光弘 放射光微小血管造影装置による再生血管の可視化 血管医学 2004; 5:11-16.
30. 武田 徹、板井悠二、兵藤一行、赤塚孝雄 放射光血管造影法の原理、特徴、問題点 日本臨床 1994; 52 Suppl(Pt 1): 270-277.
31. 盛 英三、田中越郎、石過孝文、原口信次、阿部純久、伊藤邦久、兵藤一行、谷岡健吉、久保田節、梅谷啓二 放射光による微小血管造影の原理とその応用 診断と治療 1996; 84: 1468-1473.
32. Tanioka K, Yamazaki J, Shirada K, Taketoshi K, Kawamura T, Ishioka S, Takasaki Y. An avalanche-mode amorphous selenium photoconductive layer for use as a camera tube target. IEEE electron device lett 1987; Edl.8: No.9 392-394.
33. Tanioka K, Matsubara T, Ohkawa Y, Miyakawa K, Suzuki S, Takahata T, Egami N, Ogusu K, Kobayashi A, Hirai T, Kawai T, Hombo M, Yoshida T. Ultra-high-sensitivity new super-HARP pickup tube and its camera. IEICE Trans Electron 2003; E86-C: No.9 1790-1795.
34. 谷岡健吉、山崎順一、設楽圭一、武歳和久、河村達郎、平井忠明、高崎幸男、雲内高明 アバランシェ増倍 α -Se光導電膜を用いた高感度HARP撮像管 テレビジョン学会誌: 1990; 44: No.8 1074-1083.
35. 吉田哲男、浮ヶ谷文雄、谷岡健吉 超高感度 HARP カメラの開発とその応用 日

36. Kakeda S, Korogi Y, Ohnari N, Hatakeyama Y, Moriya J, Oda N, Nishino K, Miyamoto W. 3D digital subtraction angiography of intracranial aneurysms; comparison of flat panel detector with conventional image intensifier TV system using a vascular phantom. *Am J Neuroradiol* 2007; 28:839-843
37. Seibert JA. Flat-panel detectors: how much better are they? *Pediatr Radiol* 2006; 36(Suppl 2): 173-181
38. Cowen AR, Davies AG, Sivananthan MU. The design and imaging characteristics of dynamic, solid-state, flat-panel x-ray image detectors for digital fluoroscopy and fluorography. *Clin Radiol* 2008; 63:1073-1085
39. Zhao W, Dan L, Renzik A, et al. Indirect flat-panel detector with avalanche gain: Fundamental feasibility investigation for SHARP-AMFPI (scintillator HARP active matrix flat panel imager). *Med Phys* 2005; 32:2954-2966
40. Hunt DC, Tanioka K, Rowlands JA. X-ray imaging using avalanche multiplication in amorphous selenium: Investigation of intrinsic avalanche noise. *Med Phys* 2007; 34:4654-4663
41. 永井良三、栗井一夫、家坂義人、石綿清雄、菊池 透、櫻田春水、庄田守男、宋 寅傑、谷 樹昌、西谷 宏、平田恭信、水谷 宏、山口一郎、山下尋史 循環器診療における放射線被曝に関するガイドライン *Circulation journal* 2006; 70(Suppl. IV): 1247-1299.

42. Sato E, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Ichimaru T, Sato S, Takayama K, Ido H.
Compact monochromatic flash X-ray generator utilizing a disk-cathode
molybdenum tube. Med Phys 2005; 32:49-54