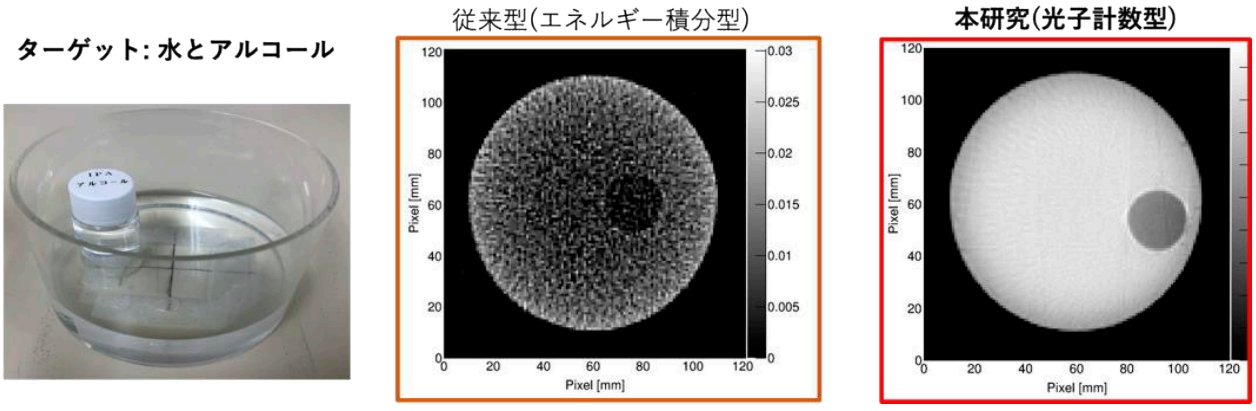
72　超高感度X線検出で実現する低被ばく高先鋭なX線CT	有元　誠

【目的】X線コンピュータ断層撮影（X線CT）は、人体にメスをいれることなく、人体内部の3次元構造を可視化できる現代医療の根幹を支える技術である。その多大なメリットの一方で、1回あたりのCT撮影による患者の被ばく線量は～10 mSv（年間の自然放射線量の5倍以上）におよび、患者への負担が大きい。その高線量の理由として、X線CTの基礎となるX線センサーに半導体検出器であるフォトダイオードが用いられていることが挙げられる。フォトダイオードは、センサー固有のノイズが高いことに加え、信号の増幅機能を持っていないため、X線信号を有意に検出するために大量のX線照射が必要となる。加えてX線信号を積算して取得しているため、個々のX線エネルギー情報が失われ、CT画像が不鮮明になる問題があった。そこで上記の課題を解決するために本研究では従来CT装置で用いられていたフォトダイオードに代わり、高い信号増幅率（～10^6）を持つ次世代半導体素子マルチピクセルフォトンカウンター（MPPC）を採用する。これにより、非常に高い感度で個々のX線を検出し、劇的な低被ばく化と画像の先鋭化を両立した次世代X線CTの基礎となる科学計測技術を構築することを目的とする。特に本研究では、独自に開発したX線CTアレーを用いて、低被ばく化の効果を定量化および画像先鋭化による物質弁別を検証する。さらに小動物イメージングを目指した、大面積をカバーする新たなX線CTシステムの構築を行う。

【方法】MPPCアレーと高速シンチレータアレー（YGAG）を組み合わせ、これをX線CTアレーとした。またこのアレーには、X線発生装置から非常に高いカウントレートでX線光子（>10 MHz/mm^2）が入射するため、高速での信号処理が必須となる。そこで、このX線信号の高速処理を実現する大規模集積回路を新たに開発した。これらを組み合わせて本研究で提唱する光子計数型CT装置を実現し、様々なターゲットのCTイメージを取得した。

【結果】低被ばく化の実現性という観点で、軟部組織を模した水とアルコールをターゲットとして、従来CT装置を模擬した電流積分型イメージと、光子計数モードでのイメージを取得した（図）。そのイメージを定量的に比較したところ、～100倍の低被ばく化を達成できることを見出した。さらにこの高感度化したシステムを用いて、人体に投与される薬剤としてよく用いられる造影剤（ヨードやガドリニウム）のイメージングを実施し、従来CTシステムでは不可能だった濃度推定を実現する結果を得た。また我々の初期の試作装置では、取得できるエネルギー情報に誤差が生じるなど様々な課題があった。そこで、この課題を克服した機能を有し、かつ小動物実験でも応用可能な大面積のイメージ領域をカバーできるCT装置の開発を行い、さらに高い精度での造影剤の濃度推定を行うことに成功した。

軟部組織を模した水とアルコールのターゲット（左）、
従来型CT（中）と本研究方式（右）で得られたCT画像の比較



72. 超高感度X線検出で実現する低被ばく高先鋭なX線CT

有元　誠

金沢大学 理工研究域 数物科学系

Key words：X線CT，光子計数型，MPPC，シンチレータ，大規模集積回路

緒　言

X線コンピュータ断層撮影（X線 CT）は、人体にメスをいれることなく、人体内部の 3 次元構造を可視化でき、外見からでは判断ができない人体内部の損傷や感染症の診断、腫瘍の発見など、その用途は多岐にわたり現代医療の根幹を支える技術である。その多大なメリットの一方で、1 回あたりの CT 撮影による患者の被ばく線量は～10 mSv（年間の自然放射線量の 5 倍以上）におよび、患者への負担が大きい。特に被ばくリスクの高い妊婦や小児へのCT撮影は、大きく制限されており、誰もが使える汎用の技術とは言いがたいのが現状である。その高線量の理由として、X線CTの基礎となるX線センサーに半導体検出器であるフォトダイオードが用いられていることが挙げられる。フォトダイオードは、センサー固有のノイズが高いことに加え、信号の増幅機能を持っていないため、X 線信号を有意に検出するために大量のX線照射が必要となる。加えて、従来型CT装置ではX線信号を積算して取得しているため、個々のX線エネルギー情報が失われ、CT画像が不鮮明になる問題があった。また、体内の血管に関わる病症を的確に把握するために、原子番号の大きなヨードなどを患者の体内に投与し、それを造影剤として用いることで血管構造を鮮鋭化させるイメージングが幅広く行われている。しかし現在普及しているCT装置はヨードのみの造影機能に特化しており、それ以外の造影剤に対応していないのが現状である。もし自由にX線のエネルギー情報を取得することで、さまざまな造影剤の同定イメージングに成功することができれば、これまで実現できていなかった新たな医療診断方法の確立や、それに伴う新たな薬剤創出などにつながり、本研究がもたらす影響は計り知れない。

このような状況を鑑み、本研究では従来 CT 装置で用いられていたフォトダイオードに代わり、高い信号増幅率（～10^6）を持つ次世代半導体素子マルチピクセルフォトンカウンター（MPPC）を採用することで、非常に高い感度で個々の X 線を検出し、劇的な低被ばく化と画像の先鋭化を両立した次世代 X 線 CT の基礎となる科学計測技術を構築することを目的とする。特に本研究では、以下を行うことを目的とする。

1. 独自に開発したX線CTアレーを用いて、低被ばく化の効果を定量化および画像先鋭化による物質弁別
2. 小動物イメージングを目指した、大面積をカバーする新たなX線CTシステムの構築

方　法

本研究で用いる光子計数型CTのX線検出方法の概念を、フォトダイオードを用いた従来型のCT装置と比較しつつ説明する。現在普及している X 線 CT では、X 線を光信号に変換するシンチレータ結晶として硫酸化ガドリニウム（Gd_2O_2S）が用いられており、変換された光（シンチレーション光）を電気信号に変換するために、フォトダイオードと呼ばれる光半導体素子が用いられる。フォトダイオードは、素子の特性上、信号の内部増幅機能を持たず、かつ半導体素子固有の暗電流ノイズの寄与が大きいため、信号対ノイズの比が非常に悪く、X 線検出感度が低い状態になってしまっていた（図1上）。そのためX線信号を有意に検出するために、多量のX線照射（～10 mSv）が必要とされていた。さらに硫酸化ガドリニウムの発光時定数が数 ms と長いため、個々の入射した X 線光子同士が重なり合ってしまい、エネルギー情報が失われてしまっている問題が生じていた。本研究で提案する光子計数方式（図1下）では、高い信号増幅率（～10^6倍）を持つ次世代光半導体素子MPPCを用いることで、暗電流ノイズの影響をほぼゼロに抑えることができ X 線信号を有意に検出することができる。また用いるシンチレータについても、発光

時定数の短い高速シンチレータ（YGAG；～50 ns）を採用することで、到来する個々の X 線を検出することができ、X 線 CT イメージングの劇的な高感度化が期待される。

以降では、本研究が提案する MPPC とシンチレータアレー（16 系統）を組み合わせた光子計数型 CT 装置（図 2）を用いて、CT イメージングの性能評価を行なった。また照射源となる X 線発生装置については、管電圧 120 kV および管電流 0.5 mA での照射条件とした。

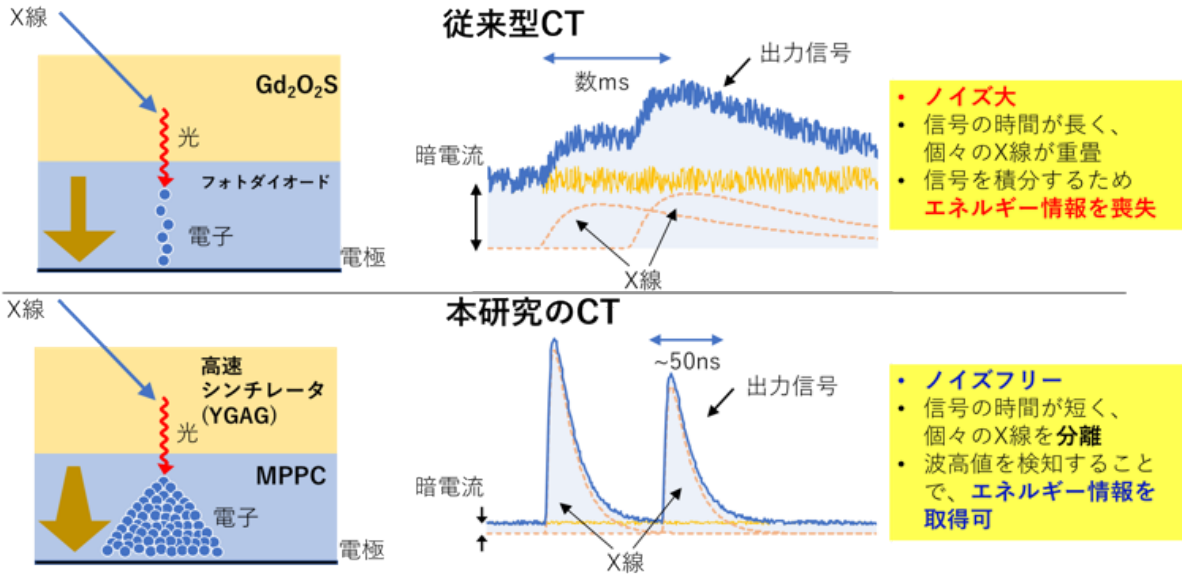


図 1. 従来型 CT（上）と本研究が提案する光子計数型 CT（下）の比較
左：検出原理の模式図、右：波形信号。

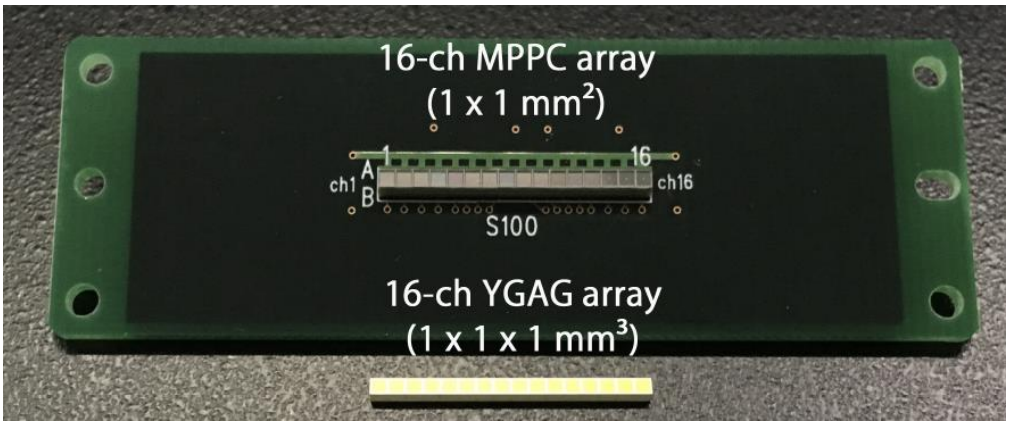


図 2. 本研究で用いた 16 系統 MPPC アレーと YGAG シンチレータアレー［1］

結果および考察

1. 低被ばく化

16 系統 X 線 CT アレーを用いて、軟部組織を模した水とアルコールをターゲットとして、従来の CT 装置を模擬した電流積分型モードと光子計数モードのそれぞれでイメージを取得した（図 3）。ここで、電流積分モードおよび光子計数モードのそれぞれに対応した測定動作は、独自開発した集積回路に実装されている［1］。図 3 から明らかなように従来型 CT では暗電流ノイズの影響で水とアルコールの差はさほど顕著ではない一方で、光子計数型 CT では明瞭なコントラストの差を見ることができる。そこでコントラストの違いを「コントラスト対ノイズ比（Contrast-to-noise ratio、CNR）」を用いて評価を行なった。ここで CNR＝（$\mu_{水}-\mu_{アルコール}$）／$\sigma_{\mu水}$で定義される。また$\mu_{水}$は水の線減

弱係数（X 線と物質が相互作用する確率、物質ごとに固有の値を持つ）の平均推定値、$\mu_{アルコール}$はアルコールの線減弱係数の平均推定値、$\sigma_{\mu水}$は水の線減弱係数の推定値の標準偏差をそれぞれ示す。その結果、従来 CT 装置では CNR = 1.5 に対し、本研究で提案する光子計数型の CT 装置では CNR = 30.5 となり、CNR の比として 10 倍以上の差があることがわかった。ここで CNR 値を主に決定するのは、推定した水の線減弱係数の標準偏差であり、X 線光子の照射量の逆平方根（つまり $\sigma_{\mu水} \propto$ X 線照射量$^{-0.5}$）に依存する。すなわち、CNR の値として 10 倍以上の差があるということは、従来型 CT 装置が、光子計数型 CT 装置で得られるイメージと同等のイメージを取得するためには 100 倍以上の線量が必要になることに対応する。これにより、光子計数型 CT によって劇的な低被ばく化（～1／100）ができる見込みが得られた。また次節で後述するように、本研究では、イメージング性能を向上させた新たな CT 装置の開発に成功した。今後のさらなる詳細な評価は、この新たな CT 装置と実際に臨床現場で使用されている CT 装置（金沢大学附属病院に設置）を比較して実施する予定である。

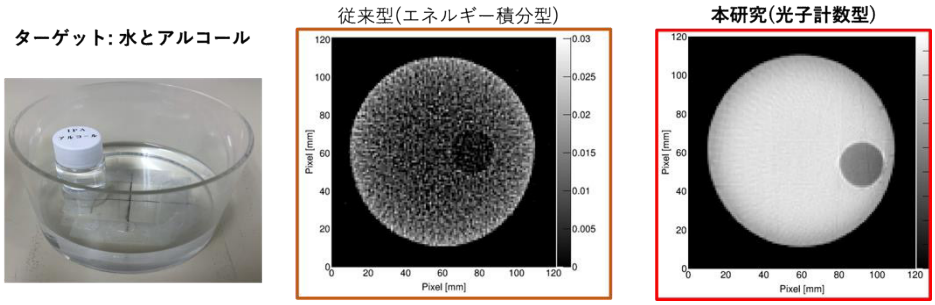


図 3. 従来型 CT と本研究方式で得られた CT 画像の比較
カラーバーのスケールは、線減弱係数［cm^{-1}］を示す。

2. 造影剤イメージングと新たな CT 装置の開発

次に、人体内部に投与される機会の多い造影剤であるヨードやガドリニウムを用いた X 線 CT イメージングを行った。ここでは、本研究グループでの初期試作器である 16 系統 CT アレーを有する CT 装置（図 2）［1］を引き続き用いた。複数種類の濃度を持つヨードとガドリニウムに対し、エネルギーに応じた線減弱係数を求めることで、濃度推定を行い、その結果を図 4（左）［2］に示す。この図から見て取れるように、異なる濃度を有する複数ターゲットに対して、濃度の推定に成功している。一方で課題も存在しており、例えばヨード造影剤については、濃度が上がるに従って、真値と推定濃度値の差が～30%と大きな乖離が見られる。この一つの要因として、X 線のエネルギー情報を正確に取得できていないということが挙げられる。特にエネルギー情報を取得する大規模集積回路の中で、半導体回路製作時のプロセスに起因する製造誤差により、エネルギーの不定性が生じていることが、その後の詳細な評価を重ねる中で判明した。

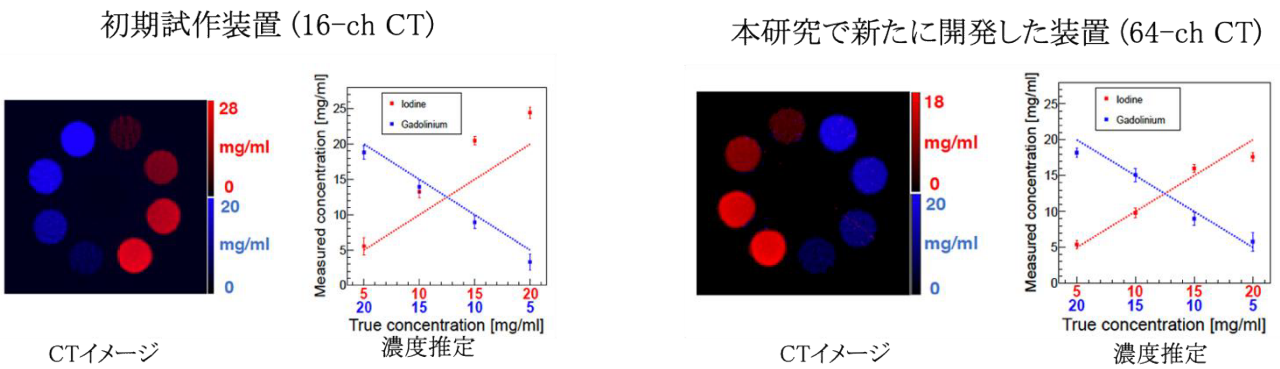


図 4. 16 系統試作システムで得られた CT イメージングの結果（左）［2］、本研究で新たに改良して開発した 64 系統の CT システムで得られた CT イメージングの結果（右）
赤と青のターゲットはそれぞれ、ヨードおよびガドリニウムにそれぞれ対応する。

そこでこのエネルギーの不定性を補正する機能を実装した超高速アナログ・デジタル混載大規模集積回路を新たに開発した。この際、将来のさらなる技術実証として、ラットなどの動物イメージングを行うために、読み出すチャンネル数を 64 系統まで増やした。これにより～10 cm のサイズのターゲットの CT イメージングを実現可能にしている。

実際に開発した 64 系統 X 線 CT アレー及び集積回路を図 5（Arimoto et al., in preparation）に示す。また初期の試作器では得られるエネルギー帯域の数は 4 つまでだったことに対し、この新しい読み出し処理システムでは、新たに 6 つのエネルギー帯域の情報取得が可能となった。これにより、ターゲットとなる物質の線減弱係数のエネルギー依存性をさらに精密に推定することができ、濃度推定精度の向上が大きく期待される。そして、この測定実験を行った結果を図 4（右）に示す。新たに実装した様々な機能が当初の見込み通りに動作し、ヨード及びガドリニウムの濃度推定の精度をおよそ 10%以下にまで、大幅に改善することができた［3］。

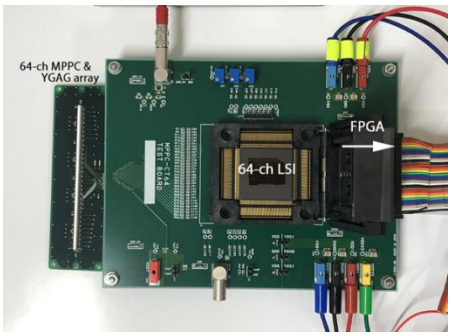


図 5. 新たに開発した 64 系統 CT アレーを有する大面積 CT 装置

さらにヨードやガドリニウムだけでなく、将来の新たな診断・治療を目的として、抗がん剤の CT イメージングを行なった。がん患者には治療のために抗がん剤が投与されるが、その効能を判断するためには抗がん剤を投与した後の血液検査や経過観察が必要であり、投与中における迅速な効能の判断をすることは難しい。もし患者内の抗がん剤のイメージングに成功すれば、がん細胞周辺における抗がん剤の沈着具合を見ることで、投与しているその場での迅速な効能を可視化することができ、新たな医療診断方法の創出が期待できる。そこで本研究では、プラチナ（Pt）が含まれるシスプラチン抗がん剤の CT イメージングを行なった。その結果、人体内部での濃度拡散を考慮して、0.3 mg/mL という極めて低濃度でのターゲットでありながら、抗がん剤の検出を暫定的に成功した（図 6）。用いたターゲットの濃度が極めて薄いため、濃度推定を可能にする高い有意度の検出ではないものの、新たながん治療の道筋を切り拓く重要な結果と考えられる。

今後は、さらに金ナノ粒子や鉄粒子などのこれまで X 線 CT に用いられてこなかった新たな造影剤イメージングに挑戦していく計画である。とくに金ナノ粒子のイメージングは、新しいドラッグデリバリーシステムを担う重要なキャリアとして近年注目されており、本研究が提案する光子計数型 CT 装置の波及効果を高める重要な試金石となるであろう。

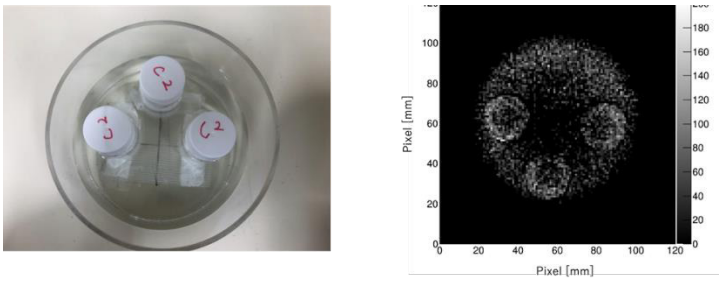


図 6. 抗がん剤（Pt）ターゲットの CT イメージング結果
左）用いた抗がん剤ターゲット（3 つとも同じ密度に希釈された抗がん剤で構成される）。
右）20～35 keV の CT イメージから、50～75 keV の CT イメージの差分をとったもの。
カラーバーは CT 値に対応する。

共同研究者・謝辞

本研究の共同研究者は、早稲田大学理工学術院先進理工学研究科の片岡淳教授、金沢大学医薬保健研究域保健学系の小林聡教授、川嶋広貴助教、宇宙科学研究所の池田博一教授、日立金属株式会社機能部材研究所の寺澤慎祐、塩田諭である。また金沢大学および早稲田大学の研究室所属の学生諸氏の貢献に、この場を借りて謝意を表す。

文　献

1) “Development of LSI for a new kind of photon-counting computed tomography using multipixel photon counters”, M. Arimoto, H. Morita, K. Fujieda et al., Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A, Vol. 912, p. 186-190, 2018, doi: 10.1016/j.nima.2017.11.031

2) “Demonstration of multiple contrast agent imaging for the next generation color X-ray CT”, T. Maruhashi, H. Kiji, T. Toyoda, J. Kataoka, M. Arimoto et al., Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A, Vol. 958, 162801, 2020, doi: 10.1016/j.nima.2019.162801

3) “64-channel photon-counting computed tomography using a new MPPC-CT system”, H. Kiji, T. Maruhashi, T. Toyoda, J. Kataoka, M. Arimoto et al, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A, submitted