

総説

MRI を用いた生体計測評価手法の開発と応用

中井隆介¹⁾、山口誠二¹⁾、若槻麻里子²⁾、東 高志²⁾、高玉博朗¹⁾

¹⁾中部大学生命健康科学部生命医科学科、²⁾京都大学再生医科学研究所

要 旨

MRI 装置は、生体に傷をつけることなく生体内部の画像を取得することができる装置であり、現在では数多くの病院に設置されており、病気の診断のために様々な MRI 検査が実施されている。MRI 装置の特長として、組織の形態だけでなく、機能的情報も同時に取得できることがあげられる。このような機能的情報を活かした生体計測手法として、水の拡散情報を捉え様々な検査に応用する拡散強調画像法や、ヘモグロビンの酸素化の度合いを捉えて脳の活動部位を特定する機能的磁気共鳴画像法(functional MRI)等がある。我々は MRI 装置の幅広い特性を活かし、様々な MRI 撮像手法の開発や画像処理・評価手法の開発、生体への応用研究を実施している。本稿では実際に研究に取り組んできた、MRIを用いて開発した生体計測評価手法を、顎関節疾患の評価法開発に適用した研究および、長期間の運動前後の筋肉の変化の解析に適用した研究および functional MRI を用いた様々な脳機能評価に関する研究を例に取り、MRI を用いた生体計測評価法の開発とそれがどのような問題に応用できるかを紹介する。

1. はじめに

MRI 装置(図 1)は、現在では数多くの病院に設置されており、日夜病気の診断のために様々な MRI 検査が実施されている。特に日本ではその普及は著しく、人口当たりの MRI 設置台数は世界一である¹⁾。しかし、それでも MRI 検査の予約待ちの期間は長く、数ヶ月待たされる場合もあり、今後さらに装置の導入が増加することが考えられる。MRI は体内の形態画像あるいは機能画像を生体に傷をつけることなく捉えることが可能な画像診断装置であり、脳や各種臓器・血管・筋肉等様々な部位に用いられる。また造影剤無しで様々な診断に有用な情報を得ることができるため、術後のフォロー等にも適している。MRI 装置は、磁場と電磁波を用いて生体内の画像を取得する。同じような生体内の画像取得装置として X 線 CT 装置があるが、CT 装置と比較し X 線被曝がないことや軟部組織のコントラストが明瞭に得られる等のメリットがある。MRI 装置は現在も活発に研究開発が続けられており、次々に新しい機種がリリースされている。MRI 装置は磁場強度が上がるほど画像の信号ノイズ比が上がり、クリアな画像が得られるため、近年は高磁場の MRI 装置(3T MRI 装置)の導入率が増加してきており、また 7T のヒト用

全身 MRI 装置も開発され研究機として導入され始めている²⁾。このように MRI 装置は年々改良されており、よりクリアな画像が得られるようになってきているが、それを応用する分野・診断する対象によって撮像手法やデータ解析手法、評価法を改良・開発したり、複数を組み合わせで評価することにより、真に有用な情報・データが得られると考えられる。本稿では、MRI の生体計測評価手法を様々な課題解決のために適用した研究について紹介する。

<図 1>

2. MRI の画像化原理

最初に MRI の画像化原理について紹介する。MRI は磁場とラジオ波領域の周波数を持つ電磁波を用いて、主として生体内のプロトン(水素原子核)をターゲットとして画像化する手法である。プロトンは外部磁場に曝されると、核スピンのエネルギー準位が 2 つに分裂し、磁場方向への巨視的な磁化ベクトルが発生する。このエネルギー準位の分裂をゼーマン分裂という。この状態で、このエネルギー準位間のエネルギー差に等しい電磁波

(ラジオ波)を照射することにより、励起状態となり横磁化が発生する。この横磁化によってMRI受信用コイルに誘導された交流電流がNMR信号であり、このデータを収集し再構成することで画像が得られる。ゼーマン分裂は、スピン量子数が0でない元素であれば他の元素でも発生するが、通常のMRIでは生体内に多く存在するプロトンを使用する。よってMRI画像では生体内の水や脂肪が主として画像化され、また、プロトンの密度とプロトンの置かれた環境が画像に反映される。MRIにおいて組織間のコントラストが得られ画像診断が可能になるのは、体内の各組織において縦磁化が一定量回復するためにかかる時間である T_1 緩和時間および横磁化の大きさが一定量減少するためにかかる時間である T_2 緩和時間が、異なるためである。これらは組織の状態を区別するときに非常に重要な指標となる(図2)。

〈図2〉

また、各種の分子挙動を捉える撮像手法を用いることにより、その情報を反映した画像も取得することができ、様々な組織の情報を得ることができる。CT装置は対象物のX線透過度によりCT値がほぼ決まってくるが、MRI装置はプロトンの置かれた環境や撮像手法、設定パラメータなどによって様々な画像コントラストを得ることができる装置である。

3. 顎関節疾患の評価法の開発^{3,4)}

近年、顎関節疾患の患者数は増加傾向にあり、歯科分野における治療課題の1つとされているが、その原因の特定や治療法の確立に至っていないのが現状である。この理由は、疾患の要因が複雑であることが考えられる。このような複雑な要因は顎関節の複雑な構造、動きと関係がある。下顎骨と上顎骨の間に左右1つずつ顎関節(関節円板)があり、下顎の動きは左右それぞれ3次元的に動く関節円板と多くの筋肉が関係し、非常に複雑な動きとなる。さらに関節円板はズレやすく、円板の転位で多くの障害が現れる(図3)。そして、これらの異常運動は個人個人によって異なるために問題を複雑化させている。MRIは軟組織の撮像が得意であり、さらに形態計測だけ

でなく、機能をも計測することが可能な装置であるが、比較的撮像時間が長いという問題もある。このような顎運動を画像診断で評価するためには、高速で画像を取得する手法が必要となる。我々は高速多断面MRI撮像シーケンスを開発し、被験者を用いて顎関節評価法開発の研究を実施した。

〈図3〉

研究に用いたMRI撮像シーケンスは、完全な定常状態自由歳差運動を作り出す高速True FISPシーケンスを最適化したものを用いた。使用した撮像条件は、TR: 5.43 ms, TE: 2.72 ms, pixel size: 0.684mm×0.684mm。撮像は、関節円板並びに下顎頭の運動軌跡を得るための左右側下顎頭顆路面、下顎運動を計測するときの最も一般的な計測点である下顎中切歯の運動軌跡を得るための正中部矢状断面、開閉口時に左右下顎頭を含む顎関節部の水平方向の動きを得るための顎関節部水平断面を対象とした(図4)。撮像した画像から、自作のソフトウェアを用い下顎運動の軌跡を計測した。結果として、顎関節に問題のある被験者は、顎関節に異常が無い被験者と比較し、顎運動の軌跡が滑らかではないことがわかった。

〈図4〉

本研究では顎運動の計測は、開発した多断面高速動的MRI撮像法を用いて行った。このことにより3次元的な動きを左右の顎関節両方に対して捕捉することができた。顎関節の運動は3次元的に左右で複雑な運動を行うが、通常の顎運動計測器では下顎の動きを見ているだけであり、関節運動を測定することは困難である。さらにモーションキャプチャなどを使用しても外部の動作のみで内部の情報まで得ることはできない。これに対しMRIを使用した手法では、運動時の内部組織の動作まで把握することが可能となる。特にMRIは軟組織の画像化が得意であり、顎運動にとって非常に重要である関節円板を計測することができる。これはMRIを使うことで実現できた手法である。

4. 長期間の運動前後における筋肉の評価法の開発^{5,6)}

筋肉の画像診断装置を用いた評価においては、主に筋肉のボリューム計測とそれを使用した評価に主眼がおかれていた。このようなボリューム計測だけでは、本当の筋肉の状態を全て反映することは難しいのではないかと考えられる。そこで、そこで我々は、複数の撮像条件の MR 画像を使用し、筋肉の内部状態の定量評価を行うことができる MRI の撮像手法とデータ処理手法を開発し、評価を実施した。

手法の 1 つ目は、Turbo spin echo シーケンスで撮像した画像において、筋肉内の線状高信号部(脂肪組織)を抽出する画像処理法を作成し、適用した。画像処理方法は撮像した MR 画像(離散画像)に対しガウシアンフィルターを用いて平滑化を行い、連続画像を作成した後、その連続画像に対し、線状の高信号部が通る画像のピクセルを抽出する画像処理手法を用いて、線状高信号部抽出画像を作成し、評価を実施した。結果として長期間のトレーニング後においては、線状の高信号部は減少していることがわかった。

もう 1 つの手法は、拡散強調撮像法(DWI)およびその応用の拡散テンソル解析(DTI)を使用した組織内の水の拡散異方性度解析を用いた^{7,8)}。本手法は水の拡散の異方性度を捉えることで、組織の緻密度を解析することが可能である。撮像シーケンスは、最適化した SE-EPI-Diffusion シーケンスを用いた。撮像した画像から、我々が開発したソフトウェアを用いて拡散テンソル解析を行い、拡散の異方性度(Fractional anisotropy :FA)を計算した。そして長期間のトレーニング前後での筋肉部の FA 値の平均を求め、変化を比較した。結果として、トレーニング後には、FA 値が増加していることがわかった。

画像中の線状高信号部の解析においては、筋肉(筋繊維束)の間に入っている脂肪組織が、トレーニング後では、減少していることが分かった。これは筋肉組織間の脂肪などの余分な組織が運動により減少し、筋肉が緻密化されたと考えられる。また、これを裏付けるように、Di 拡散テンソル解析での FA 値の比較では、FA 値がトレーニング後で増加していた。これは、水の拡散異方性度が

大きくなった。つまり、筋肉組織の変化として捉えると、筋繊維がより緻密化されていると言える。このような解析は MRI 画像に合わせた画像処理法の開発と機能画像の特長から実現できた評価法である。

5. functional MRI を用いた脳機能評価に関する研究

MRI の機能撮像法の 1 つが、脳の活動部位を解析することが可能な機能的磁気共鳴画像法(functional MRI)である。近年、この functional MRI を使った脳の認知機能や記憶機能等、脳機能の解明に関する研究が非常に活発に行われてきている。functional MRI は、主に、脳神経の活動の際に起こる血液中のヘモグロビンの酸素化の局所の変化による微小な信号強度の変化を捉えているので、blood oxygen level dependent (BOLD) method とも呼ばれている^{9,10)}。酸化型ヘモグロビンと還元型ヘモグロビンは、磁性的性質が異なっている。還元型ヘモグロビンは鉄原子が、より外部に影響を与えることが可能であるため、周囲の局所磁場が不均一となる。局所磁場が不均一となると、磁化ベクトルの位相がずれ、横磁化の消失までの時間が短くなるため MRI 信号は減少する。神経活動が増加した部位は、酸素を使用するためにヘモグロビンは酸化型から還元型に変化するが、同時にその部位への脳血流が増加し、脳組織の酸素消費量を上回る酸化型ヘモグロビンが供給される。このため還元型ヘモグロビンが相対的に減少し、MRI 信号が増加する。この MRI 信号の変化を統計的に解析することにより、脳が活動した領域を決定することが可能となる。

〈図 5〉

functional MRI は、数秒間隔で全脳のデータを取得でき、ミリ単位の空間分解能も持っている。さらに、現在臨床で普及している高磁場の臨床用 MRI 装置に専用の撮像プログラムを追加するだけで画像データの取得が可能である。ただし、対象とする脳機能(認知・記憶・運動など)の実験により、必要な設備・装置・プログラムが異なるため、それらの作成が必要となる。脳機能データを取得可能な装置として近赤外線分光法(NIRS)がある。NIRS は安価で、被験者の姿勢や向きへの制約が少なく、実施する

タスクの自由度が比較的高いというメリットがあるが、空間分解能が低い、脳深部の測定が不可能というデメリットも存在する。functional MRI では、脳の深部を捉えられるというメリットの他に、脳機能撮像と同時に脳の神経線維を捉える拡散テンソルトラクトグラフィ (DTT)¹¹⁾や脳の構造的変化を捉えるボクセルベースモルフォメトリー (VBM)¹²⁾等様々な解析と組み合わせて評価できるという大きなメリットが存在する。

functional MRI は様々な研究に用いられているが、例えば、金銭的な報酬と罰金を伴う2つの選択肢を選択するタスクを用いて、選択における意思決定時と収入額の結果確認時における脳の賦活を調査した研究¹³⁾では、結果として、小額の報酬や罰金を伴う選択をした時よりも大きな報酬や罰金を伴う選択をした時の方が、両側の被験と側坐核がより賦活していたこと、減額が決定した時よりも増額が決定した時の方が、右の被験と側坐核がより賦活化することを明らかとし、また、両側の被験が収益残高にパラメトリックに相関して賦活していることを発見した。また、12週間の運動認知療法によって、高齢者の認知機能が向上するか調べた研究¹⁴⁾では、介入群では非介入群に比して、1日の歩数が有意に上昇するとともに、TMT(実行機能)、WMS-R(エピソード記憶)など、多くの認知機能評価項目において、有意な介入効果が認められた。視覚性ワーキングメモリ課題中の脳活動(1-back - 0-back)では、介入後に活動が減少している部位が前頭前野に見出され、これらの部位で処理の効率が上がったことが示唆された。これらのことから、運動介入は、行動レベルの成績にも脳活動にも、効果があるという研究成果を得た。

他にも社会不安の心理的な指標と脳機能との関連性の解析の研究¹⁵⁾や顔を認知する際の性差の研究¹⁶⁾、また近年では人間が見ている映像を脳のデータから再構成する視覚再構成の研究や夢に出てくる映像を脳のデータから再構成しようという研究^{17,18)}もなされている。さらに今後は脳機能研究で得られた知見等を基盤として、脳の信号からロボットやソフトウェア動作させる brain machine interface の研究や、realtime functional MRI を用いたニューロフィードバック法をリハビリに活かすような研究¹⁹⁾もなされている。このように今後も脳機能に関する研究は

大きく広がりながら、より発展していくと考えている。

6. 終わりに

本稿で紹介した内容は一部であり、もっと幅広い領域、様々な対象について MRI は応用されている。MRI に関連する技術開発は日夜進んでおり、同時に複数断面の情報が取得可能で撮像時間を大幅に短縮可能なマルチバンド撮像法²⁰⁾や再構成前のデータ取得数を減らすことにより高速化が可能な圧縮センシングの技術²¹⁾等、様々な有用な技術が開発されている。このような新しい技術を活かしながら、研究目的の対象に適合する、撮像法や画像処理法、計測評価法を開発することで、診断や評価のための、より有用な情報が得られるようになってくると考える。

引用文献

- 1)橋本千代、別所俊一郎、MRI の導入と利用—アンケート調査による検証、季刊社会保障研究、2011, 47(2); 175~190.
- 2)岡田知久、栗林秀人、7T MRI 装置:臨床に向けた現状と課題—7T MRI 装置の現状と将来展望、INNERVISION、2015, 30(9); 13~15.
- 3)東 高志、中井隆介、渡邊 誠、茂野啓示、多次元 MRI を用いた顎機能診断への期待、歯界展望、2011, 117(5); 795-816.
- 4)Azuma T, Ito J, Kutsuki M, Nakai R, Fujita S, Tsutsumi S, Analysis of the mandibular movement by simultaneous multi-section continuous ultrafast MRI. Magn Reson Imaging, 2009, 27(3); 423-33.
- 5)中井隆介、東 高志、撮像法と画像解析法がもたらす情報 —骨格筋画像解析によるトレーニング装具と再生医療の評価法—、INNERVISION、2012, 27(3); 30-3.
- 6)Nakai R et al., Development of a high-precision image-processing automatic measurement system for MRI visceral fat images acquired using a binomial RF-excitation pulse. Magn Reson Imaging, 2010, 28(4); 520-6.
- 7)Le Bihan D et al., Diffusion tensor imaging:

- concepts and applications. J Magn Reson Imaging, 2001, 13; 534-546.
- 8)青木茂樹、福永一星、堀正明、MRI 拡散テンソル画像：最近の進歩、Neurological Surgery、2011, 39(10); 935-946.
- 9)Ogawa S et al. Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. A comparison of signal characteristics with a biophysical model. Biophys J, 1993, 64(3); 803-812.
- 10)福永雅喜、fMRI の検出原理と脳機能解釈—BOLD 信号の起源とその意味、INNERVISION、2015, 30(9); 7-9.
- 11)竹村浩昌、小川俊平、拡散強調 MRI を用いた視覚研究、VISION、2015, 27(2); 61-72.
- 12)福永雅喜、fMRI/VBM—臨床応用への展望と課題、INNERVISION、2014, 29; 15-18
- 13)Ino T, Nakai R, Azuma T, Kimura T, Fukuyama H, Differential activation of the striatum for decision making and outcomes in a monetary task with gain and loss. Cortex, 2010, 46(1); 2-14.
- 14)Nishiguchi S et al., A 12-week physical and cognitive exercise program can improve cognitive function and neural efficiency in community-dwelling older adults: a randomized controlled trial. J Am Geriatr Soc., 2015, 63(7); 1355-63.
- 15)Kajimura S, Kochiyama T, Nakai R, Abe N, Nomura M., Fear of negative evaluation is associated with altered brain function in nonclinical subjects. Psychiatry Res. 2015, 30; 234(3); 362-8.
- 16)Ino T, Nakai R, Azuma T, Kimura T, Fukuyama H, Gender differences in brain activation during encoding and recognition of male and female faces. Brain Imaging Behav, 2010, 4(1); 55-67.
- 17)Horikawa T, Tamaki M, Miyawaki Y, Kamitani Y, Neural decoding of visual imagery during sleep, Science, 2013, 340; 639-642.
- 18)堀川友慈、神谷之康、脳活動から探る夢の内容、BRAIN and NERVE—神経研究の進歩、2014, 66(4), 461-469.
- 19)Sokunbi MO, Linden DE, Habes I, Johnston S, Ihssen N. Real-time fMRI brain-computer interface: development of a "motivational feedback" subsystem for the regulation of visual cue reactivity. Front Behav Neurosci. 2014, 25(8); 392.
- 20)岡田知久、Multi-band MRI - 臨床応用の可能性、INNERVISION、2014, 29; 29-31.
- 21)増井孝之、三好光晴、竹井直行、圧縮センシング—臨床 MRI 検査への応用、INNERVISION、2014, 29; 61-63.

Title: Development of imaging methods to evaluate soft tissue using MRI.

Author(s): Ryusuke Nakai¹⁾, Seiji Yamaguchi¹⁾, Mariko Wakatsuki²⁾, Takashi Azuma²⁾, Hiroaki Takadama¹⁾

Address(es): ¹⁾ Department of Biomedical Sciences, College of Life and Health Sciences, Chubu University, 1200 Matsumoto-cho, Kasugai, Aichi 487-8501, Japan; ²⁾ Institute for Frontier Medical Sciences, Kyoto University, Kawahara-cho 53, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto, Kyoto 606-8507, Japan.

Keywords: MRI, functional MRI, Imaging method, Image processing method



図 1. 1.5T MRI 装置



図 2. MRI の T₁強調画像(左)と T₂強調画像(右)

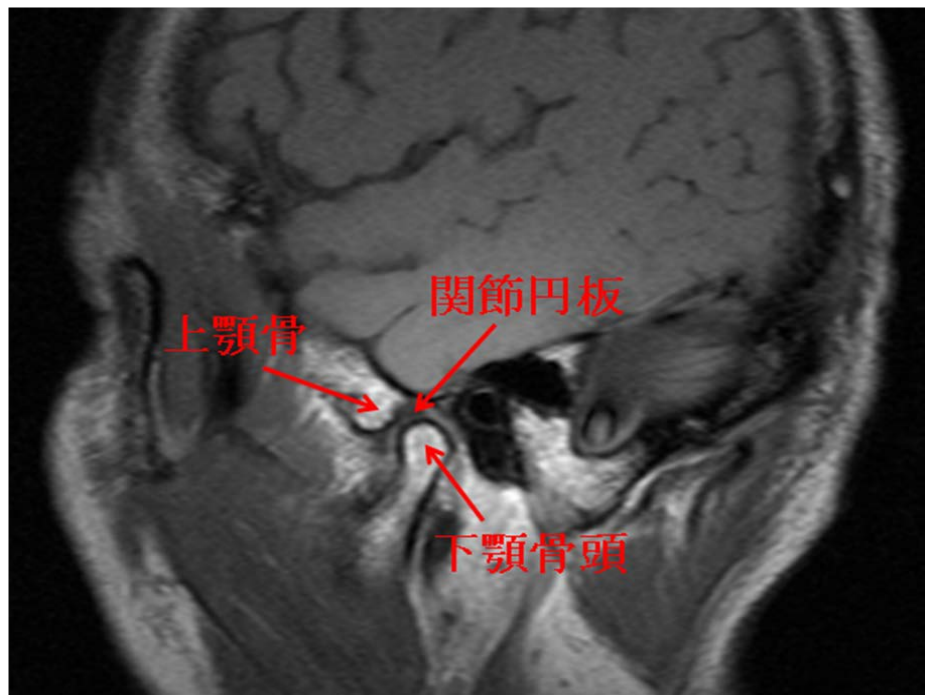


図 3. 顎関節周辺の静的 MRI 画像

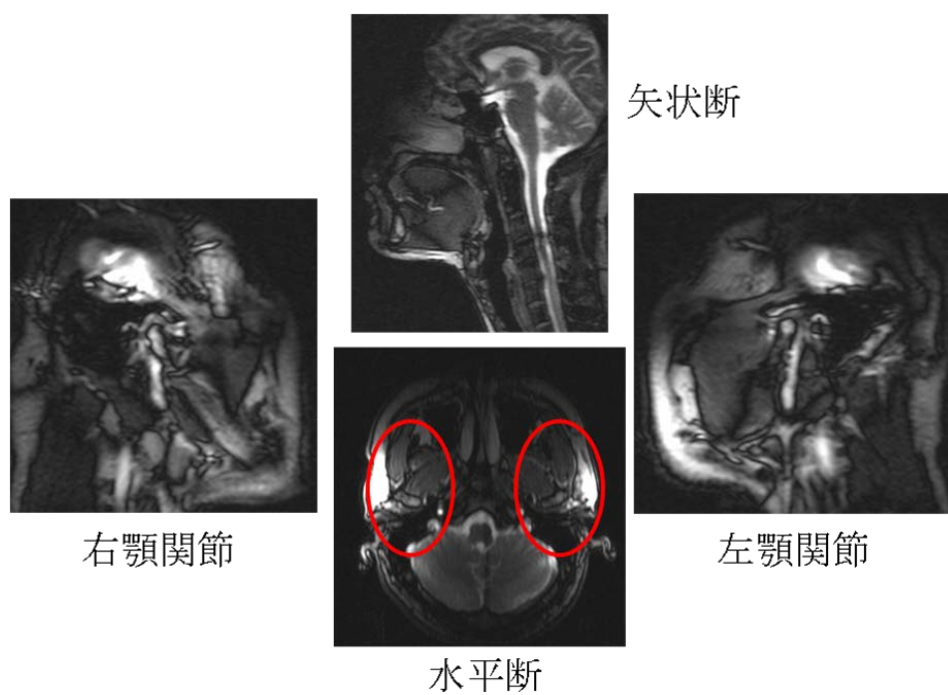


図 4. 多断面高速動的 MRI 撮像法で取得した画像

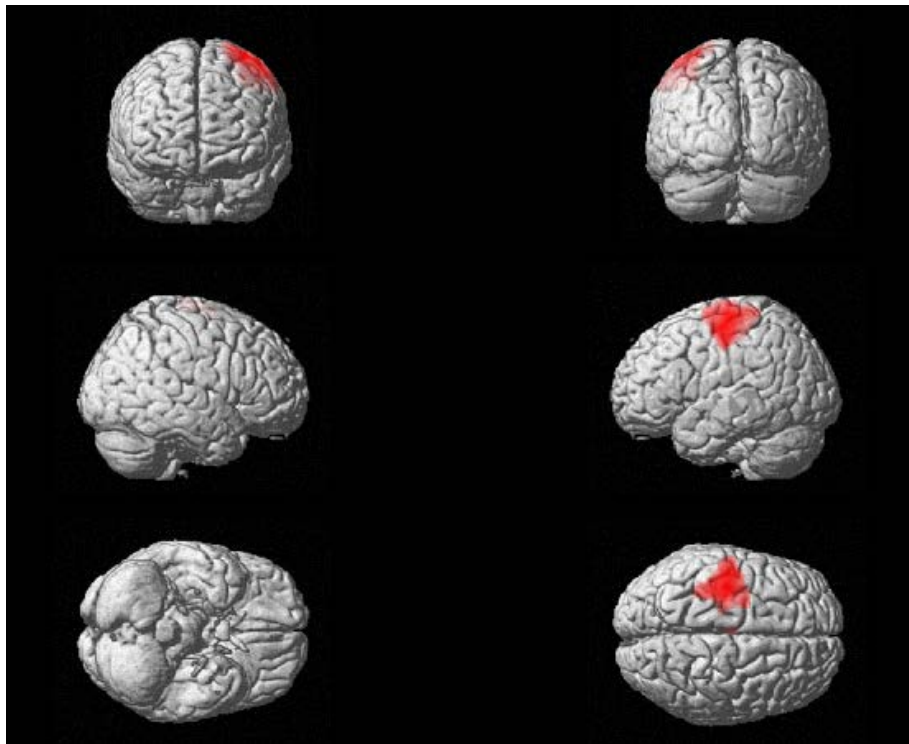


図 5. fMRI 解析結果の一例(finger tapping)