

MRI を用いたヒト軟組織の  
形態・機能解析手法の開発と応用

平成 22 年

中井 隆介

# 目 次

第1章 緒 論	1
1.1 MRI の概要	1
1.1.1 MRI の開発の歴史	1
1.1.2 MRI の撮像原理	2
1.2 MRI の形態撮像手法	5
1.2.1 ターボスピンエコー法	5
1.2.2 VIBE 法	6
1.2.3 二項 RF 励起パルス法	8
1.3 MRI の機能撮像手法	10
1.3.1 脳機能イメージング法	10
1.3.2 拡散テンソルイメージング法	11
1.4 本研究の背景と目的	12
1.5 参考文献	16
第2章 MRI の各種撮像手法を用いた筋肉および周辺組織の形態変化の解析	21
2.1 緒 言	21
2.2 実験解析手法	22
2.2.1 被験者	22
2.2.2 撮像装置	23
2.2.3 筋肉領域内脂肪量の解析手法	23
2.2.4 筋肉の外部形状の解析手法	26
2.2.5 筋肉内部構造の解析手法	28
2.3 解析結果	30
2.3.1 筋肉領域内脂肪量の解析結果	30
2.3.2 筋肉の外部形状の解析結果	36
2.3.3 筋肉内部構造の解析結果	40
2.4 考 察	45
2.4.1 筋肉の形態変化に関する考察	45

2.4.2	解析手法の精度に関する考察	46
2.4.3	本手法の有用性に関する考察	47
2.5	結 言	48
2.6	参考文献	49
第3章	二項 RF 励起パルス法を用いた腹部の内臓脂肪量の解析	53
3.1	緒 言	53
3.2	実験解析手法	54
3.2.1	被験者	54
3.2.2	撮像装置	54
3.2.3	撮像手法	55
3.2.4	撮像画像数による精度の検証手法	55
3.2.5	腹部脂肪量の自動計測処理手法	56
3.2.6	脂肪量自動計測処理の精度の検証手法	59
3.3	解析結果	59
3.3.1	撮像画像数による精度の検証結果	59
3.3.2	脂肪量自動計測処理の精度の検証結果	62
3.3.3	運動効果の解析結果	67
3.4	考 察	68
3.4.1	撮像画像数による精度に関する考察	68
3.4.2	撮像手法と計測データに関する考察	69
3.4.3	自動計測処理手法に関する考察	70
3.5	結 言	72
3.6	参考文献	73
第4章	脳機能イメージング法と拡散テンソルイメージング法を用いた皮質脊髄路の 機能局在の解析	77
4.1	緒 言	77
4.2	実験解析手法	79
4.2.1	被験者	79
4.2.2	撮像装置	79

4.2.3	脳の賦活部位の解析手法	79
4.2.4	脳神経線維の走向の解析手法	83
4.3	解析結果	84
4.3.1	脳の賦活部位の解析結果	84
4.3.2	脳神経線維の走向の解析結果	86
4.4	考 察	87
4.4.1	皮質脊髄路の機能局在に関する考察	87
4.4.2	実験装置と解析手法に関する考察	88
4.5	結 言	90
4.6	参考文献	91

第5章	結 論	95
-----	-----	----

-- 付 録 --

第 A.1 章	咀嚼力による顎顔面骨の力学的適応変形に関するシミュレーション	101
A.1.1	緒 言	101
A.1.2	解析手法	102
A.1.2.1	骨の力学的適応変形シミュレーションの開発と検証手法	102
A.1.2.2	顎顔面骨の力学的適応変形シミュレーションの手法	105
A.1.3	解析結果	109
A.1.3.1	骨の力学的適応変形シミュレーションの検証結果	109
A.1.3.2	顎顔面骨の力学的適応変形シミュレーションの結果	110
A.1.4	考 察	112
A.1.5	結 言	115
A.1.6	参考文献	116
第 A.2 章	人工肘関節のゆるみに関するシミュレーション	119
A.2.1	緒 言	119
A.2.2	解析手法	120

A.2.2.1 シミュレーションの手順	120
A.2.2.2 解析モデル	122
A.2.2.3 解析条件	123
A.2.3 解析結果	123
A.2.4 考 察	128
A.2.5 結 言	129
A.2.6 参考文献	130
関連論文	133
参考論文	135
謝 辞	139

# 第 1 章 緒 論

## 1.1 MRI の概要

### 1.1.1 MRI の開発の歴史

1895 年に Röntgen が X 線を発見してから、すでに 1 世紀が経過した。Röntgen による発見の翌年から、X 線を用いた撮影機器は、医療の分野で急速に使用されるようになった。X 線は特に軍陣医学の分野で盛んに使用された。世界で最初の商業的な X 線 CT スキャナーは、Thorn EMI 中央研究所でイギリスの Hounsfield によって発明された[1-3]。Hounsfield は、X 線検出器を X 線管に対応して並べ、得られた X 線吸収値を元に画像を得ることに成功した。また、タフス大学の Cormack も独自に同様の装置を発明した[4,5]。CT は、初期は頭部専用装置であったが、次第に全身用に発展し、肺癌、肝癌、膵癌、腎癌等の発見に威力を発揮した。その後現在まで医療用画像機器は研究発展を重ねている。特に最近の 40 年間で、X 線のみならず種々のエネルギーを用いた医療用画像機器の開発が盛んに行われている。その中で近年目覚しく進歩している医療用画像機器が、MRI (magnetic resonance imaging) である[6,7]。

MRI は、特に近年、様々な疾患における画像診断で重要な役割果たしている。MRI は、CT と同様の人体断層画像を得ることができ、CT と比較し X 線被爆がないことや軟部組織のコントラスト分解能に優れている等のメリットがある。MRI 装置は、核磁気共鳴 (nuclear magnetic resonance : NMR) 現象を利用した画像診断装置である。NMR の原理は、1946 年に Bloch と Purcell によりそれぞれ独立に発見された[8]。最初は化学分析用の NMR 装置としてのみ用いられていたが、1971 年に Damadian が腫瘍の良性、悪性の鑑別ができる可能性があることを示唆し、生体へ

の初めての応用を行った[9]。1973年にはLauterburにより傾斜磁場を用いて二次元画像を得るMRIの基礎が確立し[10]、1970年代後半にDamadian, Hinshaw, Mansfieldが人体の画像化に成功した[11-13]。MRIの本格的な応用は1977年頃にイギリスで行われ、1979年には全身用のMRI装置が開発された。

MRIは、組織の種類や状態の違いによるプロトンの緩和時間の差によって画像コントラストを得ることが基本であるが、これを応用して、今までに多くの撮像法が開発されている。例えば、血流などの流れを捉えるMRA (MR angiography)、タンパク質と水の相互作用を捉えるMTC (magnetization transfer contrast) 撮像、化学シフトを用いた体内物質の画像化、脳の賦活を捉える脳機能イメージング、プロトンの微視的な拡散を捉える拡散イメージング法等、NMR特有の情報を使ったMR撮像手法が続々と開発され臨床応用されている。また、臓器や関節等のリアルタイムの動きを捉えることが可能な高速撮像法の開発も活発に行われ、時間を含めた4次元撮像などの技術も開発された。高速撮像の実現には勾配磁場やRF (radio frequency : ラジオ波) の発生装置等の技術の進歩が重要な要素であり、このようなハードウェアの進歩もあって、現在、臨床応用に至っている。

### 1.1.2 MRIの撮像原理

MRIは、NMRを原理とする画像法であり、NMR信号から画像化に必要な位置情報とコントラストを取得する。外部静磁場の存在下において、プロトンの核スピンは2つのエネルギー準位に分裂する。これがゼーマン分裂である。これにより、プロトンは、静磁場方向への巨視的な磁化ベクトル(縦磁化)を持つ。そしてプロトンの核スピンは、静磁場方向を中心軸とする歳差運動を行う。その周波数(Lamor周波数)は、静磁場に正比例する。この比例係数は原子に対して固有であり、この周波数に等しいRFパルスを照射すると、そのエネルギーを吸収して横磁化が発生

する。この横磁化によって受信用コイルに誘導された交流電流が NMR 信号である。この信号は、徐々に減衰するため自由誘導減衰 (free induction decay : FID) 信号と呼ばれる。

NMR 信号から 2 次元の画像として情報を得るためには、静磁場におかれた人体からの各 NMR 信号を識別するための位置情報を付加しなければならない。このために、線形傾斜磁場を用いる。線形傾斜磁場を静磁場に付加することにより、位置の違いが磁場強度の違いに変換される。歳差運動の角速度はその場の磁場強度に正比例することから、磁場強度の違いは歳差運動の角速度の違いに反映される。このようにして位置情報が NMR 信号に含まれ、異なる角速度の交流成分として表現される。そして、最終的には NMR 信号に埋め込まれた位置情報をフーリエ変換を使用し取り出すことにより 2 次元画像が得られる。

ここで得られた画像は、生体に豊富にあるプロトンの分布密度とプロトンの置かれた環境を反映する。MRI において組織コントラストがつき、画像診断が可能になるのは、体内の各組織において、縦方向の磁化ベクトル (縦磁化) が一定量回復するためにかかる時間である  $T_1$  緩和時間と、横方向の磁化ベクトル (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  $T_2$  緩和時間が大きく異なるためである。これらは組織の状態を区別するとき非常に重要な指標となる。組織の  $T_1$  緩和時間は、プロトンがエネルギーを周囲の格子との間で授受できる程度によって変化する。つまり結合原子や近傍にある原子によって影響を受ける。組織の  $T_2$  緩和時間は、組織中のプロトンのスピンの位相分散する速さによって特徴付けられる。速く位相分散すれば短く、ゆっくり位相分散すれば長くなる。MRI の  $T_1$  値、 $T_2$  値計測は生体組織・病理組織の判定を行う手法の 1 つであり、信号を数値化することで比較検討が可能となる [14]。CT 装置は、対象物の密度がコントラストに反映されるが、MRI 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コントラストを得ることができる。

MRIにおいて、目的とするMR画像を得るためにRFパルス、傾斜磁場の印加、データの収集等のタイミングの制御を行う撮像プログラムをパルスシーケンスという。パルスシーケンスは、MR信号の取得方法により大きく2つのグループに分けることができる。1つは、横緩和現象によって位相がずれていく核スピンを、 $180^\circ$ 反転パルスを使用してスピンエコーを発生させる方法（スピンエコー法）であり、もう1つは傾斜磁場の極性を反転させてグラディエントエコーを発生させる方法（グラディエントエコー法）である。

スピンエコー法は最も一般的な撮像手法であり、 $TR$  (repetition time)、 $TE$  (echo time) を調節することにより  $T_1$  強調画像、 $T_2$  強調画像やプロトン密度強調画像を得ることができる。スピンエコー法における信号強度 (SI) は、式(1-1)で表される

( $N(H)$ : プロトン密度、 $TR$ : repetition time、 $TE$ : echo time)。

$$SI \propto N(H) \left[ 1 - \exp\left(\frac{-TR}{T_1}\right) \right] \exp\left(\frac{-TE}{T_2}\right) \quad (1-1)$$

比例係数は、検出コイルの感度、信号増幅度、RFパルスの強度、画素数などにより左右される。 $T_1$  強調画像を取得したい場合は  $TR \simeq T_1$ 、 $TE \ll T_2$  と、 $T_2$  強調画像を取得したい場合には  $TR \gg T_1$ 、 $TE \simeq T_2$ 、プロトン密度強調画像では、 $TR \gg T_1$ 、 $TE \ll T_2$  と設定する。

グラディエントエコー法は、周波数エンコード方向の傾斜磁場を反転してグラディエントエコーを発生させるもので、スピンエコー法のように  $180^\circ$  パルスを用いない。よって、グラディエントエコー法では  $TR$  を短縮でき、短時間で撮像を行うことができるという利点がある。しかし  $TR$  を短縮するだけでは磁化ベクトルが飽和してしまうので、信号ノイズ比が低下してしまう。このため  $TR$  を短縮した場合、フリップアングルも小さくすることで信号ノイズ比の低下を補償する。また、 $180^\circ$  パルスは磁場の不均一の影響を打ち消す効果を持っていたが、グラディエントエコー法では  $180^\circ$  パルスを用いないため磁化率の影響をより多く受けてしまう。こ

のため  $T_2$  強調画像では  $T_2$  緩和と磁場の不均一の影響を合わせた  $T_2^*$  強調の画像になる[6,7]。

グラディエントエコー法では、残留横磁化の制御によって複数のシーケンスに分かれるが、残留横磁化の影響がない場合におけるグラディエントエコーの信号強度 (SI) は、式(1-2)で表される ( $N(H)$ : プロトン密度、 $TR$ : repetition time、 $TE$ : echo time、 $\alpha$ : フリップアングル)。

$$SI \propto N(H) \left[ 1 - \exp\left(\frac{-TR}{T_1}\right) \right] \exp\left(\frac{-TE}{T_2^*}\right) \left( \frac{\sin \alpha}{1 - \cos \alpha \cdot \exp\left(\frac{-TR}{T_1}\right)} \right) \quad (1-2)$$

グラディエントエコー法は、 $TR$ 、 $TE$ 、フリップアングル、スポイラの有無などの撮像条件によって、 $T_1$  や  $T_2$ 、 $T_2^*$ 、 $T_2/T_1$  コントラストなど多様な画像コントラストが得られる反面、画像コントラストが複雑である。

本論文では、MRI と各種の撮像手法を用いて研究を行った。以下の第 1.2 節、第 1.3 節では、本論文で実際に使用した撮像手法について解説する。第 1.2 節では形態を撮像する手法について、第 1.3 節では機能を撮像する手法について、それぞれまとめた。

## 1.2 MRI の形態撮像手法

### 1.2.1 ターボスピンエコー法

最も一般的で基本となるスピンエコー法シーケンスでは、通常 1 回の  $90^\circ$  パルスで 1 つの MR 信号を収集している。しかし、1 つのエコーを収集した後に  $180^\circ$  パルスをかけるとエコーは再収束し再びスピンエコーの信号を取得することができる。この  $180^\circ$  パルスを繰り返すことにより、信号強度は弱まってはいくものの 1 つの

90° パルスで複数のエコー信号を収集することができる。このように再収束させて複数のエコー信号を得るシーケンスは、マルチエコーシーケンスと呼ばれている。さらにこのマルチエコーシーケンスの各エコー信号において、別々の位相エンコーディングを行うと、1回の90°パルスによる励起で複数の信号を得ることができる。これにより90°パルスで励起する回数が減り、最終的には撮像時間が短縮される。このようなシーケンスがターボスピンエコー法シーケンスである[15-17]。

位相エンコーディングされた各エコー信号は、それぞれ適当な **k-space** (フーリエ空間、これをフーリエ変換することにより実画像が得られる) に割り当てられ画像計算を行う。ターボスピンエコー法では、画像のコントラストは、**k-space** の中心付近に配置されたエコー信号で決められ、**k-space** の端 (高周波領域) に配置されたデータは、空間分解能を決めるという性質を持つ。ターボスピンエコー法シーケンスで各エコーを **k-space** に割り当てる時には、この性質を利用する。**k-space** はセグメントテーションを行い、画像対象によって一度に取得するエコー信号数を調整することで画像コントラストの低下を防ぐ。

本ターボスピンエコーシーケンスを使用することにより撮像時間を短縮することができ、モーションアーチファクトの発生しやすい体幹部において、アーチファクトの少ない画像が得られることが期待できる。

## 1.2.2 VIBE 法

VIBE (volumetric interpolated breath-hold examination) 法は、3次元の T<sub>1</sub> 強調画像を腹部において息止め可能な時間で撮像するために開発された高速撮像シーケンスである[18,19]。

VIBE 法は、グラディエントエコー法の中で横磁化成分を強制的に消去させる FLASH (fast low angle shot) 法を3次元に適用したものであり、**k-space** の充填

方法、画像計算を工夫することにより高速化を行っている。VIBE 法は、取得した信号を  $k$ -space に非対称に配置しパーシャルフーリエ変換を適用、信号以外の部分には 0 を配置しゼロフィリングインターポーレーションを行うことにより、信号の収集量が少なくてもコントラストを維持することが可能である (図 1.1)。

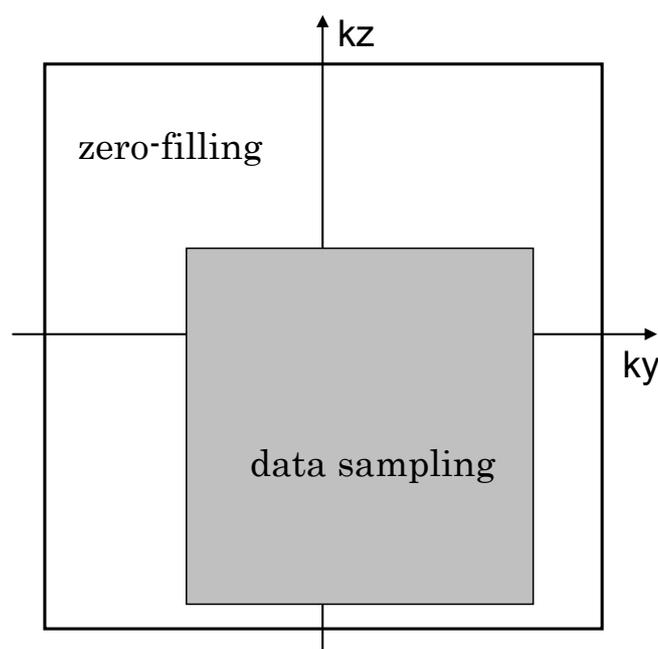


図 1.1  $k$ -space のデータ配置

VIBE 法は、現在、主として腹部でのダイナミック検査や造影ダイナミック検査に用いられているが、グラディエントエコー系のシーケンスで短い  $TR$ 、 $TE$  の設定にもかかわらず脂肪抑制法も併用可能であり有用であるため、腹部以外でも様々な臨床応用がなされている。本研究では、腹部から大腿部までの 3 次元形状計測に本シーケンスを使用した。腹部は動きがあるためモーションアーチファクトが多く発生しがちであるが、本シーケンスによりアーチファクトの少ない画像が得られた。

### 1.2.3 二項 RF 励起パルス法

二項 RF 励起パルス法は、脂肪または水を選択的に励起する手法で、撮像シーケンスが動作する前にプレパレーションパルスとして付加することにより効果を発揮する[20,21]。

本手法は、水のプロトンと脂肪のプロトンの磁場の環境が違うことを利用する。水は電気陰性度の大きい酸素原子に結合しているため、炭素と結合している脂肪のプロトンと比較し、やや高い磁場に置かれている状況となる。スピンは磁場の強さに比例して歳差運動の回転速度が決まるため、静磁場 1.5 T 内での水のプロトンは脂肪のプロトンと比較して 217 Hz ほど早く回転している。つまり水のプロトンは、脂肪のプロトンよりも約 4.6 ms に 1 回多く歳差運動を行っていることになる。よって、脂肪と水のプロトンの磁化は約 4.6 ms の半分の約 2.3 ms で位相が 180° ずれる。このタイミングで RF 励起パルスをかけることで脂肪または水のみを選択的に励起する。

実際に、1-2-1 (22.5° - 45° - 22.5°) の二項 RF 励起パルスで脂肪のプロトンのみを励起する手法を説明する。二項 RF 励起パルス (1-2-1) で脂肪を選択的に励起した時の各段階における縦磁化の状態を図 1.2 に示す。

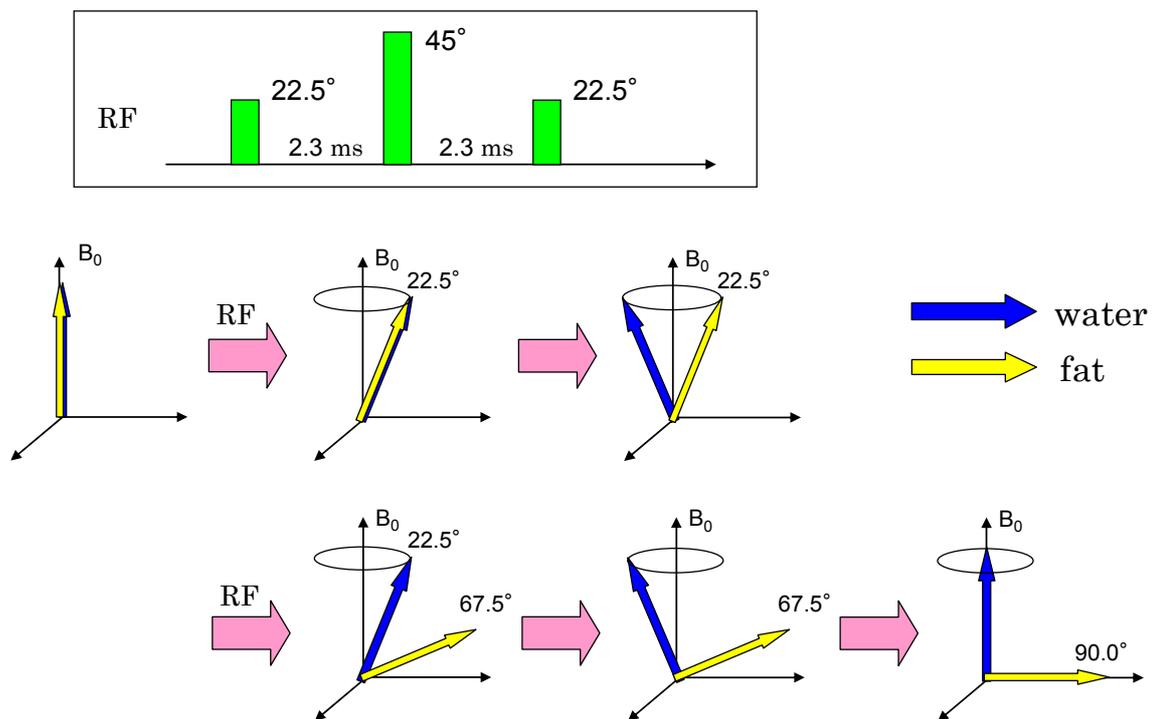


図 1.2 二項 RF 励起パルス(1-2-1)で脂肪を選択的に励起した時の各段階における縦磁化の状態。

まず、RF 励起パルスにより脂肪と水の両方の磁化を  $22.5^\circ$  だけ傾ける。RF パルス照射  $2.3 \text{ ms}$  後には水と脂肪の位相は  $180^\circ$  ずれ、磁化は反対の方向を向く。ここで RF パルスを照射することにより  $45^\circ$  傾けると、ずれを維持したまま傾き、脂肪： $67.5^\circ$  と水： $22.5^\circ$  となる。ここで再び、照射  $2.3 \text{ ms}$  後で位相が  $180^\circ$  ずれた時に、RF を照射することにより脂肪のみが励起し、水は  $0^\circ$  の状態となり、脂肪のみの信号を撮像することができる。

本研究では、内臓脂肪の定量計測のために二項 RF 励起パルスを使用した。本手法により、脂肪のみの鮮明な画像の撮像が可能となる。

## 1.3 MRI の機能撮像手法

### 1.3.1 脳機能イメージング法

MRI は、機能画像を取得できるという大きな利点を持っている。機能画像は、形態情報以外の血流動態情報や組織の水分子拡散、代謝、温度などを画像化したもので、そこから人体局所の様々な情報を得ることができる。その機能画像の 1 つが脳賦活部位を検知する脳機能イメージング法 (functional MRI) である。近年、この脳機能イメージング法を使った認知機能、記憶機能、脳の機能局在の解明の研究が非常に活発に行われている。

脳機能イメージング法は、主に、神経活動亢進時に起こる血管内の血液酸素化の局所的変化によるわずかな信号増強をとらえているため、**blood oxygen level dependent (BOLD) method** と呼ばれている[22-26]。酸化型ヘモグロビンと還元型ヘモグロビンは、磁性的性質が異なることが古くから知られている。還元型ヘモグロビンが血管内に存在することにより、血管周囲の磁場の局所的不均一が惹起される。局所磁場不均一の存在により、磁化ベクトルの位相がずれ、横磁化のコヒーレンス消失が促進されるため NMR 信号は減少する。神経活動亢進時には酸素を使用するために酸化型ヘモグロビンは還元型ヘモグロビンに変化するが、同時に局所的な脳血流量の増大により、脳組織の酸素消費量を上回る酸素が供給される。このため総合的には還元型ヘモグロビンが減少し、NMR 信号が増加する。この変化を統計的に処理することにより脳の賦活領域を決定する。

脳機能イメージング法は、放射線被爆なく数秒間隔で全脳の脳血流変化を記録でき、秒単位の時間分解能とミリ単位の空間分解能を併せ持つという利点を持っている。よって、データ収集量も PET (positron emission tomography) などに比べてはるかに大きくすることができる。さらに、現在臨床で普及している中・高磁場臨床用 MRI 装置に専用のシーケンスを追加するだけでイメージングが可能である。た

だし、実験のタスクや対象とする脳機能（認知機能など）により、必要な設備・装置が異なるため、それらの製作が必要となる。本研究では、脳機能イメージング法の実験に使用する設備およびソフトウェアを開発し実験を行った。

### 1.3.2 拡散テンソルイメージング法

拡散イメージング法も MRI を用いた機能撮像の 1 種である。これは物理学的現象である生体内の水分子のブラウン運動（拡散現象）を非侵襲的に測定することが可能な撮像技術である。これを用いることにより、今まで画像化することが困難であった生体の微細構造を反映した MR 信号を得ることが可能となった。

MRI で水分子の拡散を計測する基本的な方法としては、スピンエコー法の位相収束の  $180^\circ$  パルスの前後に、ある時間間隔において大きさが同じで逆向きの 2 つの傾斜磁場（motion probing gradient : MPG）をかける Stejskal-Tanner 法がある。画素内のプロトンがまったく動かなければ、最初の MPG にて変化したスピンの位相が 2 回目の逆向きの MPG によって元に戻され、信号の減衰は生じない。しかし、MPG 方向に拡散がある場合、MPG の存在化で時間と共に位相が変化するため、最初の MPG による位相の変化を 2 回目の MPG で元に戻せず、信号が減少する。そして拡散が大きいほど信号の減少量は大きくなる。これを用いた撮像手法が拡散イメージング法である。

また近年、拡散イメージング法を応用して、傾斜磁場を複数方向（6 方向以上）にかけたデータから拡散テンソルを計算し、拡散の異方性や拡散の主軸方向を求める拡散テンソルイメージング（diffusion tensor imaging : DTI）という手法が開発・応用されている[26-29]。生体内では、細胞膜・線維によって水の自由な拡散が妨げられ拡散しやすい方向と拡散しにくい方向（拡散の異方性）があり、これらを総合的に評価する手法として用いられる。例えば、大脳白質、脊髄、筋肉、腎臓などで

水分子の異方性拡散があることが知られている。脳神経線維にも拡散の異方性があり、拡散テンソルイメージング法を用いボクセルごとの異方性を追跡することにより神経線維の走向を画像化できる。このような拡散テンソルイメージング法を用いた tractography の研究も活発に行われている。本研究では、前項の脳機能イメージング法と組み合わせて脳機能の局在性解明の試みに拡散テンソルイメージング法を用いた。

## 1.4 本研究の背景と目的

MRI の装置や生体を対象とした形態・機能撮像技術の進歩に伴い、MR 画像を利用した画像処理・画像工学の分野も著しく発展してきている。病院における MRI を用いた画像診断は、この 20 年間に想像もできなかったほど重要性が増してきている。また、画像診断を医師の目に頼るだけでなく、コンピュータを使用して診断の補助を行うコンピュータ支援診断 (computer aided diagnosis : CAD) システムも実用化されている。CAD に関する研究の始まりは 1960 年代から[30]、本格的な研究は 1980 年代から始まっている[31-34]。1970 年代までは、フィルムが画像のアウトプットとして用いられていたが、1970 年代以降、MR 装置の臨床現場への応用、PACS (picture archiving and communication system) の試みなどを元にして医療画像のデジタル化が急激に進んだことで、3D 処理を始めとする画像処理や画像保存においてデジタル化のメリットが得られるようになった。また、医用画像用の標準フォーマット (digital imaging and communication in medicine : DICOM) が提案されたことで、医用画像を用いた CAD の発展や画像処理ソフトウェアの開発がより積極的になった。現在、胸部 X 線像の結節検出、マンモグラフィの石灰病変検出、MRA での脳動脈瘤の検出、大腸仮想内視鏡での大腸ポリープの検出をはじめ、様々な CAD が実用化されている[35,36]。

また近年、高齢化による医療費の増大やメタボリックシンドローム検診の義務化等によって、健康への関心が増してきている。そして、高齢になっても健康であるために歩行などの運動を行ったり、人間ドックで検診を受ける人が増加している。現在、人間ドックなどの検診ではMRIを使用した脳ドックや全身MRI検査などが行われている。また運動においては、より効果的な運動方法の検討や運動時の筋肉への影響の調査研究が行われている。近年このような分野においても非侵襲的で筋肉内部まで検査できるMRIが用いられ始めている。このような健常者を対象にした検査においては、X線被爆を受けてしまうCTよりも侵襲の少ないMRIで検査を行う利点が大いと考えられる。

しかし問題点も存在する。今までMRIを用いた研究では、主に疾患の特定のための撮像法や撮像パラメータ、CADや画像処理の研究が行われ臨床応用されてきた。医療用装置としては当然の流れではあるが、そのため健常者の身体の計測や疾患を伴わない軟組織の増減や変化についてはあまり対象とされてはこなかった。またCADについてもこのような分野においては、あまり適用されていないのが現状である。MRIは、これまで述べたように多種多様のコントラストや生体现象を撮像できる装置である。つまり、このような健常者の身体の計測や運動効果の診断に適合した撮像手法や画像処理手法、CADを構築することにより、MRIはその有用性を最大限に発揮し、検査・診断が非常に効果的になると考えられる。

そこで本研究では、特に人体に多く存在しMRIが撮像を得意とする軟組織(筋肉、脂肪、脳神経線維)を対象として、撮像手法を含めた形態解析手法および機能解析手法の開発とそれらの応用を試みた。本研究の目的は、人体の軟組織の形態および機能を解析する新しい手法を構築することであり、また、その手法がどのような対象に対して適用できるのか、どのような現象が計測できるのかを示すことである。ヒトの正常な軟組織の形態や機能的差異を評価する本手法は、現在、評価手法の開発が遅れている予防医学や健康科学の分野で応用できると考えられる。また、正常

組織における形態や機能的差異を評価することが可能となれば、そこからのわずかな変化を捉える事で早期において病気を診断できることに繋がると期待できる。また本手法を使用することにより、将来においては、軟組織の変化に関する機序の解明や生体組織の構造の解明が進展することも期待できる。

本研究では、MRI を用いたヒト軟組織の形態・機能解析手法の開発と応用を行う、本論文の第 2 章では筋肉、第 3 章では脂肪、第 4 章では脳神経線維を対象とする。

第 2 章では、筋肉および周辺組織を対象として、MRI を用いた形態変化の解析手法の開発について述べる。現在までトレーニング等における筋肉の形態変化の評価は体積の計測、評価が主であり、筋肉の状態や質的な議論はなされていなかった。本研究では、多種の MR 撮像手法およびその撮像画像を用いて筋肉の状態を多面的に解析する手法を開発する。そして、トレーニング運動前後の筋肉変化の解析に本手法を適用し、その検証を行う。

第 3 章では、腹部内臓脂肪を対象とした MR 撮像条件および脂肪量の自動計測手法の開発について述べる。現在、メタボリックシンドローム検診における詳細な内臓脂肪量の計測手法は、X 線 CT を用いて行われている。CT を用いた手法では、X 線被爆を受け、さらに撮影断面数が限られるため精度も低い。本研究では、MRI の二項 RF 励起パルス法を用いて鮮明な脂肪画像を取得する撮像条件を求め、さらに輝度補正等を含めた内臓脂肪量の自動計測手法を開発し、手法の検証を行う。

第 4 章では、脳機能イメージング法および拡散テンソルイメージング法を用いた脳神経線維の皮質脊髄路での機能局在の解析について述べる。脳機能イメージング法を用いた脳機能解析は、近年非常に注目されている分野であり活発に研究がなされている。本研究では、脳機能イメージング法と拡散テンソルイメージング法の技術を組み合わせた脳神経線維の走向を検査する解析手法および脳機能イメージング用の視覚刺激提示・信号収集システムを独自に開発する。そして、本手法を皮質脊髄路での上肢神経と下肢神経の走向位置の解析に適用し、有用性の検証を行う。

最後に第 5 章では、本論文のまとめと、ヒト軟組織の解析手法の今後の展開について述べる。

## 1.5 参考文献

- [1] Hounsfield GN. Historical notes on computerized axial tomography. *J Can Assoc Radiol* 1976;27(3):135-142.
- [2] Hounsfield GN. Picture quality of computed tomography. *AJR Am J Roentgenol* 1976;127(1):3-9.
- [3] Hounsfield GN. The E.M.I. scanner. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1977;195(1119):281-289.
- [4] Cormack AM. Reconstruction of densities from their projections, with applications in radiological physics. *Phys Med Biol* 1973;18(2):195-207.
- [5] Cormack AM, Koehler AM. Quantitative proton tomography: preliminary experiments. *Phys Med Biol* 1976;21(4):560-569.
- [6] 岡部哲夫、小倉敏裕：診療画像機器学：医歯薬出版株式会社 2008
- [7] 岡部哲夫、瓜谷富三：医用画像工学：医歯薬出版株式会社 1997
- [8] Purcell EM, Torrey HC, Pound RV. Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid. *Phys Rev.* 1946;69:37-38.
- [9] Damadian R. Tumor detection by nuclear magnetic resonance. *Science* 1971;171(976):1151-1153.
- [10] Lauterbur PC. Image Formation by Induced Local Interactions: Examples of Employing Nuclear Magnetic Resonance. *Nature* 1973;242:190-191.
- [11] Damadian R, Zaner K, Hor D, Dimaio T. Human tumors by NMR. *Physiol Chem Phys* 1973;5(5):381-402.
- [12] Hinshaw WS, Bottomley PA, Holland GN. Radiographic thin-section image of the human wrist by nuclear magnetic resonance. *Nature* 1977;270(5639):722-723.

- [13] Mansfield P, Maudsley AA. Medical imaging by NMR. *Br J Radiol* 1977;50(591):188-194.
- [14] 笠井俊文、土井司：MR 撮像技術学：株式会社オーム社 2001
- [15] Vahlensieck M, Seelos K, Gieseke J, Reiser M. Turbo(fast) spin echo at 0.5 T: effect of echo distance and echo number on image contrast. *Rofo* 1993;158(3):260-264.
- [16] Seelos KC, von Smekal A, Vahlensieck M, Gieseke J, Reiser M. Cardiac abnormalities: assessment with T2-weighted turbo spin-echo MR imaging with electrocardiogram gating at 0.5 T. *Radiology* 1993;189(2):517-522.
- [17] Engelhard K, Hollenbach HP, Rieger J, Kiefer B, Riedl C, Kreckel M, Schrott KM. The use of new turbo spin-echo pulse sequences with and without fat suppression in the diagnosis and staging of prostatic carcinoma. *Rofo* 1994;160(1):59-65.
- [18] Rofsky NM, Lee VS, Laub G, Pollack MA, Krinsky GA, Thomasson D, Ambrosino MM, Weinreb JC. Abdominal MR imaging with a volumetric interpolated breath-hold examination. *Radiology* 1999;212(3):876-884.
- [19] Biederer J, Graessner J, Heller M. Magnetic resonance imaging of the lung with a volumetric interpolated 3D-gradient echo sequence. *Rofo* 2001;173(10):883-887.
- [20] De Graaf AA, Bovee WM, Deutz NE, Chamuleau RA. In vivo  $^1\text{H}$ -NMR procedure to determine several rat cerebral metabolite levels simultaneously, undisturbed by water and lipid signals. *Magn Reson Imaging* 1988;6(3):255-261.
- [21] Baudouin CJ, Bryant DJ, Young IR. Fat suppression in magnetic resonance imaging at low field strength using binomial pulse sequences.

- Br J Radiol 1992;65(770):132-136
- [22] Ogawa S, Lee TM, Nayak AS, Glynn P. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn Reson Med* 1990;14(1):68-78.
- [23] Belliveau JW, Kennedy DN, Jr., McKinstry RC, Buchbinder BR, Weisskoff RM, Cohen MS, Vevea JM, Brady TJ, Rosen BR. Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science* 1991;254(5032):716-719.
- [24] Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellermann JM, Kim SG, Merkle H, Ugurbil K. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89(13):5951-5955.
- [25] Ogawa S, Menon RS, Tank DW, Kim SG, Merkle H, Ellermann JM, Ugurbil K. 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.
- [26] Bandettini PA, Jesmanowicz A, Wong EC, Hyde JS. Processing strategies for time-course data sets in functional MRI of the human brain. *Magn Reson Med* 1993;30(2):161-173.
- [27] Moseley ME, Cohen Y, Kucharczyk J, Mintorovitch J, Asgari HS, Wendland MF, Tsuruda J, Norman D. Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system. *Radiology* 1990;176(2):439-445.
- [28] Filler AG, Winn HR, Howe FA, Griffiths JR, Bell BA, Deacon TW: Axonal

- transport of superparamagnetic metal oxide particles: Potential for magnetic resonance assessments of axoplasmic flow in clinical neuroscience. Presented at Society for Magnetic Resonance in Medicine, San Francisco, SMRM Proceedings 1991;10:985
- [29] Finsterbusch J and Frahm J. Diffusion tensor mapping of the human brain using single-shot line scan imaging. *J Magn Reson Imaging* 2000;12:388-394.
- [30] Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, and Chabriat H. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging* 2001;13:534-546.
- [31] Winsberg F, Elkin M, Macy J, Bordaz V, Weymouth W, Detection of radiographic abnormalities in mammograms by means of optical scanning and computer analysis, *Radiology*, 1967;89,211-215.
- [32] Wills K, du Boulay GH, Teather D. Initial findings in the computer-aided diagnosis of cerebral tumours using CT scan results. *Br J Radiol* 1981;54(647):948-952.
- [33] Wills K, Teather D, du Boulay GH. An improvement in computer-aided diagnosis of meningiomas after CT. *Neuroradiology* 1982;22(5):255-257.
- [34] Ma TG, Chen GJ, Zhang FC, Ma SK, Chen LC, Zhang WX. Quantitative differential diagnosis of coronary heart disease and myocardial pathology. A computer-aided diagnostic method. *Chin Med J* 1982;95(11):861-864.
- [35] Ludwig D, Heilbronn D. The design and testing of a new approach to computer-aided differential diagnosis. *Methods Inf Med* 1983;22(3):156-166.
- [36] Uchiyama Y, Ando H, Yokoyama R, Hara T, Fujita H, Iwama T.

Computer-Aided Diagnosis Scheme for Detection of Unruptured Intracranial Aneurysms in MR Angiography. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2005;3:3031-3034.

- [37] Hirai T, Korogi Y, Arimura H, Katsuragawa S, Kitajima M, Yamura M, Yamashita Y, Doi K. Intracranial aneurysms at MR angiography: effect of computer-aided diagnosis on radiologists' detection performance. Radiology 2005;237(2):605-610.

## 第2章 MRIの各種撮像手法を用いた筋肉 および周辺組織の形態変化の解析

### 2.1 緒言

筋肉は大きく骨格筋・平滑筋・心筋の三つに分類される。その中で骨格筋は全身に大小400種類以上あり、全体重の約40%を占めている。骨格筋は運動神経に支配され、神経からの刺激がなければ収縮することができないため随意筋とも呼ばれる。骨格筋は骨格に付着し、その収縮によって関節を動かしている。よって、それらは関節運動に対して非常に大きな役割を果たしている[1-3]。

関節運動における力は、その運動を引き起こす筋肉の力の大きさと関係している。一般に筋力は、筋肉を構成する筋線維の断面積に比例し増加する。よって一般的には筋肉量が多いほど、より大きな力を発生させることが可能となる。筋肉量や筋肉の形態は使用程度によって変化する。例えば適当な外力を加えてトレーニングすることにより筋線維は肥厚化する、逆に力が加わらない環境下におかれると筋肉量は減少し、筋肉は痩せて細くなる[4-7]。今日まで筋肥大・筋萎縮等に関する生化学的なメカニズムは多く研究されており、成長因子・ホルモンなど分子レベルでの解明が徐々になされてきている[8-11]。このようなミクロな分子レベルでの解析も重要であるが、トレーニングや疾病等によるマクロ的な筋肉の変化を *in vivo* において効果的に診断する手法も、運動効果の計測や疾病の進行状態の診断のために現在必要とされている[12,13]。

従来の筋肉の変化に対する評価手法は、筋肉の体積計測または筋電計測が中心であった。しかし、体積計測では、筋肉が乳酸や水分を含んで膨張している状態では

体積が増えるように、本当の筋肉の状態（筋肉の質）という要素が計測できない、また、筋電計測では筋肉の表層の評価が中心であり内部状態を評価することは困難であった。

そこで本研究では、複数の効果的な撮像手法を用いて撮像した **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新しい解析手法を開発する。本手法は、筋肉内脂肪抽出画像処理を利用した筋肉領域内の脂肪解析、3次元 **MRI** を使用した筋肉の外部形状解析、拡散テンソルイメージング法を使用した筋肉の内部構造解析から構成される。これらを組み合わせて評価することで筋肉の質的变化を考慮した形態変化の解析を行うことが可能となる。本研究では、本手法をトレーニングボトム（大腿四頭筋、大腿二頭筋、大殿筋に対して負荷が加わるように設計されている）を着用した歩行トレーニング前後での筋肉とその周辺組織の形態変化の解析に適用し、本手法の有用性の検討を行う。

## 2.2 実験解析手法

### 2.2.1 被験者

実験には成人の健常女性ボランティア21人を用いた。14人の被験者は、歩行時に大腿四頭筋、大腿二頭筋、大殿筋に対して適度な負荷を掛けることができるように設計されたトレーニングボトム（**BOTTOM CLOTHS**・ヒップウォーカー：株式会社ワコール）を1ヶ月間着用し、1日10000歩以上の歩行トレーニングを行った。残りの7人の被験者はトレーニングボトムを使用せずに、1日10000歩以上の歩行トレーニングを行った。この歩行トレーニング前と歩行トレーニング1ヶ月後において **MRI** を用いて撮像を行った。

## 2.2.2 撮像装置

使用したMRI装置はSiemens社製MAGNETOM Sonata 1.5T (maximum amplitude : 40mT/m, slew rate : 200 mT/m/s)、使用コイルはPhased Array Coil、腹臥位において骨盤を中心として撮像した。

## 2.2.3 筋肉領域内脂肪量の解析手法

使用した撮像シーケンス・撮像条件は、ターボスピンエコーシーケンス (TR : 910 ms, TE : 10 ms, flip angle : 150° , bandwidth : 205 Hz/pixel, slice thickness : 3.5 mm, matrix size : 288×512, FOV : 202.5 mm×360 mm, pixel size : 0.7 mm×0.7 mm, averages : 3, echo train length : 3, scan time : 2 min 14 s, 25 slices, slice distance factor : 10%)、および、脂肪抑制ターボスピンエコーシーケンス (TR : 1410 ms, TE : 9.9 ms, flip angle : 150° , bandwidth : 205 Hz/pixel, slice thickness : 3.5 mm, matrix size : 288×512, FOV : 202.5 mm×360 mm, pixel size : 0.7 mm×0.7 mm, averages : 3, echo train length : 3, scan time : 4 min 34 s, 25 slices, slice distance factor : 10%) であり、Sagittal面で撮像した。

次に、撮像した画像に対し、筋肉内の線状の高信号部位（脂肪組織）を抽出するための画像処理を適用した[14]。本研究では、離散画像をGaussian filterを用いて平滑化することによって得られる画像を、連続画像として用いる。撮像された離散画像を $f(x_i, y_i)$ とすると、連続画像 $\tilde{f}(x, y)$ は、

$$\begin{aligned}\tilde{f}(x, y) &= \sum_{x_i, y_i} f(x_i, y_i) \cdot \frac{1}{2\pi\sigma^2} \cdot \int_{y_i-y-1/2}^{y_i-y+1/2} \int_{x_i-x-1/2}^{x_i-x+1/2} \exp\left(-\frac{x'^2 + y'^2}{2\sigma^2}\right) dx' dy' \\ &= \sum_{x_i, y_i} f(x_i, y_i) \cdot G(x_i - x) \cdot G(y_i - y)\end{aligned}\quad (2-1)$$

と定義される。 $\sigma$  は1.5ピクセルを採用した。

$G(s)$  は、

$$G(s) \equiv \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma}} \cdot \int_{s-1/2}^{s+1/2} \exp\left(-\frac{s'^2}{2\sigma^2}\right) ds' \quad (2-2)$$

と表される。

次のステップでは、筋肉中の線状の高信号領域を抽出する尾根線抽出アルゴリズムを利用し、連続画像に対して処理を適用し脂肪組織を抽出する。

2次元画像  $f(x,y)$  を点  $(x,y)$  でTaylor展開すると、

$$\begin{aligned} f(x+dx, y+dy) \cong f(x, y) + \nabla f(x, y) \begin{pmatrix} dx \\ dy \end{pmatrix} \\ + \frac{1}{2} (dx, dy) H(x, y) \begin{pmatrix} dx \\ dy \end{pmatrix} \end{aligned} \quad (2-3)$$

のように表される ( $\nabla f(x,y)$  は  $f(x,y)$  の1次微分,  $H(x,y)$  はHessian行列である)。

加えて,  $\nabla f(x,y)$  と  $(dx, dy)$  は、

$$\begin{aligned} \nabla f(x, y) &= \sum_{i=1}^2 k_i v_i \\ (dx, dy) &= \sum_{i=1}^2 \xi_i v_i \end{aligned} \quad (2-4)$$

と表すことができる (Hessian行列の固有値:  $\lambda_i$ 、Hessian行列の固有ベクトル:

$v_i$ 、係数:  $k_i, \xi_i$  ( $i=1,2$ ))。

Hessian行列は対称行列であるため固有ベクトルが直交するので、式(2-3)はさらに、

$$\begin{aligned}
f(x+dx, y+dy) &\cong f(x, y) + \sum_{i=1}^2 k_i \xi_i + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^2 \lambda_i \xi_i^2 \\
&= \frac{1}{2} \sum_{i=1}^2 \lambda_i \left( \xi_i + \frac{k_i}{\lambda_i} \right)^2 + f(x, y) - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^2 \frac{k_i^2}{\lambda_i} \\
&\equiv C(\xi_1, \xi_2)
\end{aligned} \tag{2-5}$$

のように変形できる。

$v_i$  に沿って  $C(\xi_1, \xi_2)$  を切った断面の曲線を考えると、その曲線  $C_i(\xi)$  は  $\xi_i = 0$  を  $C(\xi_1, \xi_2)$  に代入して得られる放物線となり、

$$C_i(\xi) = \frac{1}{2} \lambda_i \left( \xi + \frac{k_i}{\lambda_i} \right)^2 + f(x, y) - \frac{1}{2} \frac{k_i^2}{\lambda_i} \tag{2-6}$$

で与えられる。よって、曲面  $f(x, y)$  の点  $(x, y)$  における  $v_i$  方向の曲率  $\kappa_i$  が、

$$\kappa_i = \frac{\lambda_i}{(1+k_i)^{1.5}} \tag{2-7}$$

で与えられる。

線状の高信号領域は、この曲面の曲率を元にして抽出した。そして、抽出された線状高信号部のピクセル数を計測し、全筋肉の領域に対する抽出ピクセルの割合を求めた。この値をトレーニングボトム着用群と非着用群において、トレーニング前後で比較検討を行った。

#### 2.2.4 筋肉の外部形状の解析手法

撮像シーケンスと撮像条件は、3D-VIBE (three-dimensional volumetric interpolated breath-hold examination) シーケンス (TR : 3.31 ms, TE : 1.3 ms, flip angle : 12° , bandwidth : 490 Hz/pixel, slice thickness : 2.5 mm, matrix size : 160 × 256, FOV : 187.5 mm × 300 mm, pixel size : 1.17 mm × 1.17 mm, averages : 1, scan time : 19 s, 144 slices) を使用し、Sagittal面で撮像した。

撮像した画像は、スライスごとに皮下脂肪部を除去し、ボリュームデータを作成した。そして、作成したボリュームデータに対してMarching Cubes法[15,16]を用いて3次元サーフェースモデルを構築した (図2.1)。このトレーニング前後のサーフェースモデルに対して、体前面にある解剖学的特徴点 (右の長内転筋の起始部, 左の長内転筋の起始部, 右の縫工筋の起始部, 左の縫工筋の起始部) を選択し、最小二乗法を用いた3次元Hermart変換によってレジストレーションを行った。レジストレーションした3次元サーフェースデータを用い、背臀部のPosterior方向の最大豊隆部位置をトレーニング前後で計測し相対変化を求め、トレーニングボトム着用群と非着用群で比較検討した。

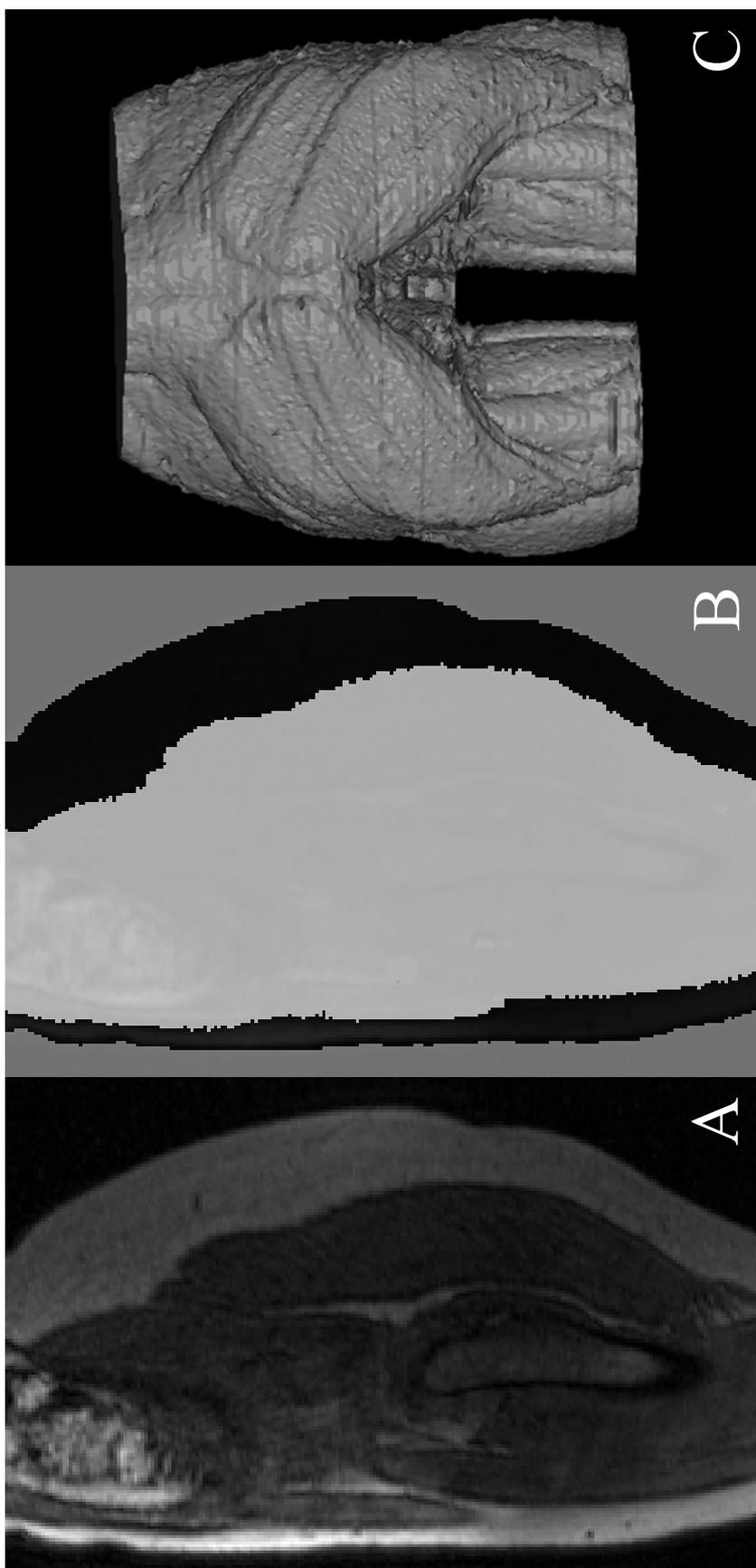


図2.1 画像AはMRIで撮像した元画像。画像Bは画像Aを元に筋肉を抽出処理した画像で、画像中の濃い白色の領域が抽出領域である。画像Cは画像Bで抽出したVOI (Volume of Interest) を元に作成した3次元サーフェースモデル。

## 2.2.5 筋肉内部構造の解析手法

拡散イメージング法ではMPG (motion probing gradient) を使用するが、このMPGは渦電流を発生させ、画像歪みの原因となる。そこで本研究では、画像歪みを低減させるために twice refocused spin echo EPI diffusionシーケンスを使用した。撮像条件は、TR : 4100 ms, TE : 66 ms, flip angle : 90°, band width : 1345 Hz/pixel, slice thickness : 4.0 mm, matrix size : 64×128, FOV : 185 mm×370 mm, pixel size : 2.89 mm×2.89 mm, average : 3, scan time : 2 min 44 s, 20 slices, b value : 400 s/mm<sup>2</sup>, MPG : 6 directionsとした。骨盤を中心にSagittal面で撮像した。撮像した画像に対して拡散テンソルイメージング解析を行うための画像処理ソフトウェアを作成し処理を行った。拡散テンソルイメージングの解析手法[17,18]を以下に示す。

まず、 $b = 0$  s/mm<sup>2</sup>での画像 (b0画像 : 拡散強調をしない画像) および拡散強調画像 (diffusion weighted imaging: DWI) (6軸) から、6方向のADC (apparent diffusion constant) を求め、このADCを使用し、拡散テンソル

$$\mathbf{D} = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix} \quad (2-8)$$

を求めた。

次に、拡散テンソルに対して、Householder変換によって3重対角化を行い、直行行列 (Q: orthogonal matrix) と下三角行列 (L: lower triangular matrix) を用い固有値を求める方法であるQL法によって固有値

$$\mathbf{PDP}^T = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix} \quad \lambda_1 > \lambda_2 > \lambda_3 \quad (2-9)$$

を求め、さらにそれぞれの固有ベクトル

$$\mathbf{P} = \begin{pmatrix} \mathbf{e}_1^T \\ \mathbf{e}_2^T \\ \mathbf{e}_3^T \end{pmatrix} \quad (2-10)$$

も求めた。

固有値( $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ )は、拡散の強度に対応しており、固有値 $\lambda_1$ に対応する固有ベクトル $\mathbf{e}_1$ は、拡散係数が最大の方向へのベクトルを表す。つまり、この $\mathbf{e}_1$ ベクトルは、計算したピクセルにおいて最も拡散しやすい方向を表す( $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ の方向はそれぞれ直交する)。

この固有値を用いて水の拡散の異方性の度合いを表すFA (fractional anisotropy)

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2} \cdot \frac{\sum_{i=1}^3 (\lambda_i - (\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)/3)^2}{\sum_{i=1}^3 \lambda_i^2}} \quad (2-11)$$

を求めた。

式(2-11)で表されるFAは、ピクセルごとの水の拡散の異方性度を表し、等方性であれば0.0、1方向のみしか拡散しなければ1.0となる。

これらの手法を用い、撮像した画像からFA mapを作成した。そして、トレーニング開始前および1ヶ月後のFA mapにおいて7×14ピクセルのROI (region of interest) を設定し、ROI中でのFAの平均値を求め、トレーニング前後でのFAの変化を検討した[19-21]。

## 2.3 解析結果

### 2.3.1 筋肉領域内脂肪量の解析結果

ターボスピネコーシーケンスで撮像した画像で線状高信号部の特徴が表れている画像2断面を図2.2に、図2.2の画像と全く同じ撮像位置において脂肪抑制ターボスピネコーシーケンスで撮像した画像2断面を図2.3に示す。

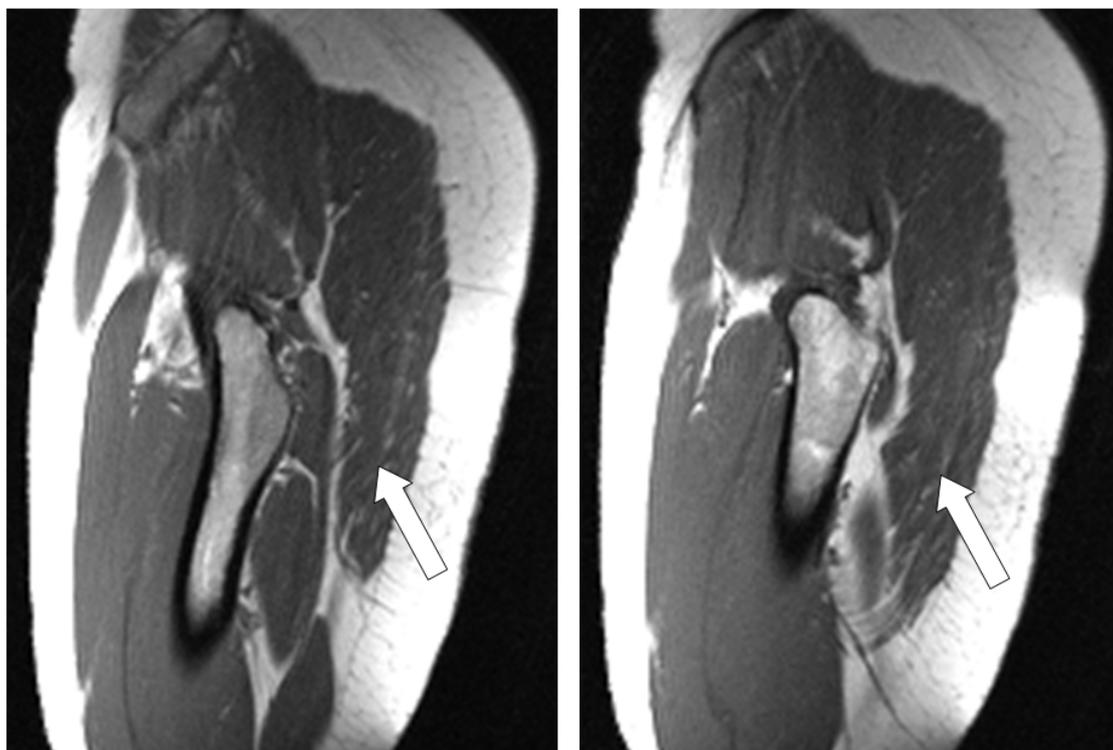


図2.2 ターボスピネコーシーケンスを用い骨盤の周辺を撮像した画像（Sagittal 像）。異なる2断面を図示した。矢印は、筋肉領域内の高信号部の一例を示している。

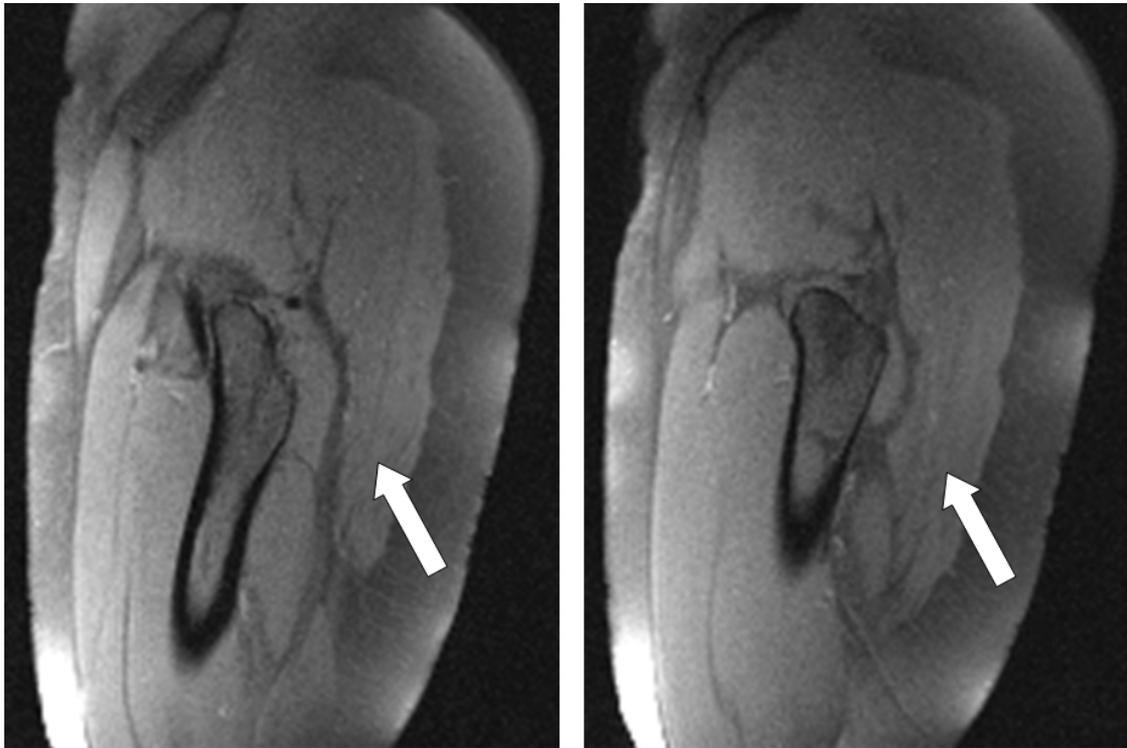


図2.3 図2.2の画像（2断面）と全く同じ撮像位置において脂肪抑制ターボスピナーシーケンスで撮像した画像（2断面）を図示した。図2.2で示した高信号部の輝度が減少している。脂肪抑制シーケンスで撮像した画像において信号値が減少しているため、この領域は筋肉領域内の脂肪組織であることがわかった。

図2.2の画像から筋肉組織の間に高信号部（図2.2の矢印で示された箇所等）が確認できたが、図2.3の画像では、図2.2における筋肉組織間の高信号部の輝度値が相対的に減少した。脂肪抑制を適用したシーケンスで撮像した画像において信号が減少したことから、この部分には脂肪が存在していることが示唆された。

次に、ターボスピナーシーケンスで撮像した画像に対して、第2.2.3項で述べた脂肪組織抽出画像処理を適用し、最終的に得られた処理結果画像と抽出前の元画像の大臀筋部を抽出し図2.4に示す。

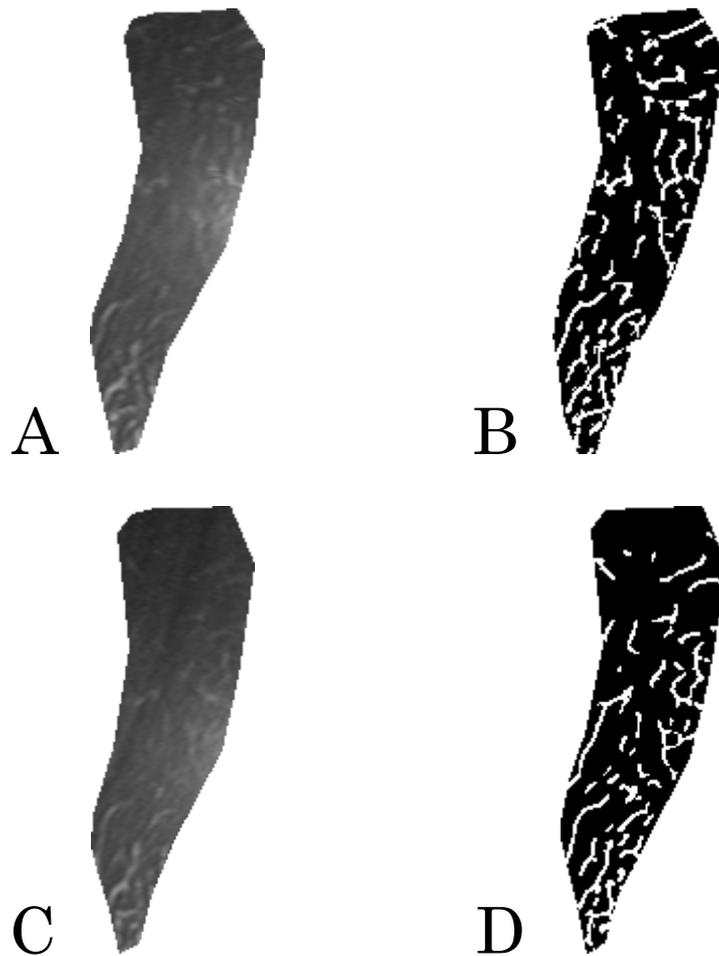


図2.4 画像Aはトレーニング前においてターボスピンエコーシーケンスを使用して撮像した画像から大臀筋を抽出した像。画像Bはトレーニング前に撮像した画像において筋肉内脂肪抽出画像処理を適用し得られた結果の大臀筋抽出像。画像Cはトレーニング後において撮像した画像の大臀筋部。画像Dはトレーニング後に撮像した画像において筋肉内脂肪抽出画像処理を適用し得られた結果画像の大臀筋抽出像。画像B、画像Dの黒い領域中に存在する白の領域が抽出した筋肉内脂肪組織である。

脂肪組織の抽出が可能となったので、次に、抽出処理結果の画像（図2.4では画像B、画像Dに相当する）から、筋肉領域中の脂肪部として抽出されたピクセル数の合計を計算し、筋肉領域全体のピクセル数で割り、筋肉領域内脂肪組織の割合を

$$\text{筋肉領域内脂肪組織の割合(\%)} = \frac{\text{筋肉領域内脂肪組織のピクセル数}}{\text{筋肉領域全体のピクセル数}} \times 100 \quad (2-12)$$

により求めた。

この筋肉領域内脂肪組織の割合を、トレーニング前後でトレーニングボトム着用群および非着用群の両群において計算した。トレーニングボトム着用群でのトレーニング前後における筋肉領域内脂肪組織の割合の変動を表2.1に、非着用群での割合の変動を表2.2に示す。また、トレーニングボトム着用群の筋肉領域内脂肪組織の割合の全体の平均値を図2.5に、非着用群の全体の平均値を図2.6にまとめた。

表2.1 トレーニングボトム着用群のトレーニング前後の筋肉領域内の脂肪組織として抽出されたピクセルの割合。

Subject No.	Percentage of pixels extracted as adipose tissue in muscle		
	Before	After	T-test ( $p < 0.05$ )
1	21.0±0.9	12.0±0.6	○
2	15.7±0.6	12.9±0.6	○
3	18.9±0.5	15.7±0.5	○
4	20.8±1.2	15.5±0.2	○
5	24.2±0.5	20.1±0.9	○
6	12.0±1.0	10.6±0.7	NS
7	22.1±1.9	15.7±0.4	○
8	16.7±0.7	12.7±1.7	○
9	18.1±0.6	15.5±1.4	○
10	23.9±1.2	18.4±1.0	○
11	19.1±0.9	14.9±1.5	○
12	11.6±0.8	9.5±0.8	○
13	19.9±1.4	15.1±1.2	○
14	22.6±1.9	17.1±1.2	○

Values are means ± SD

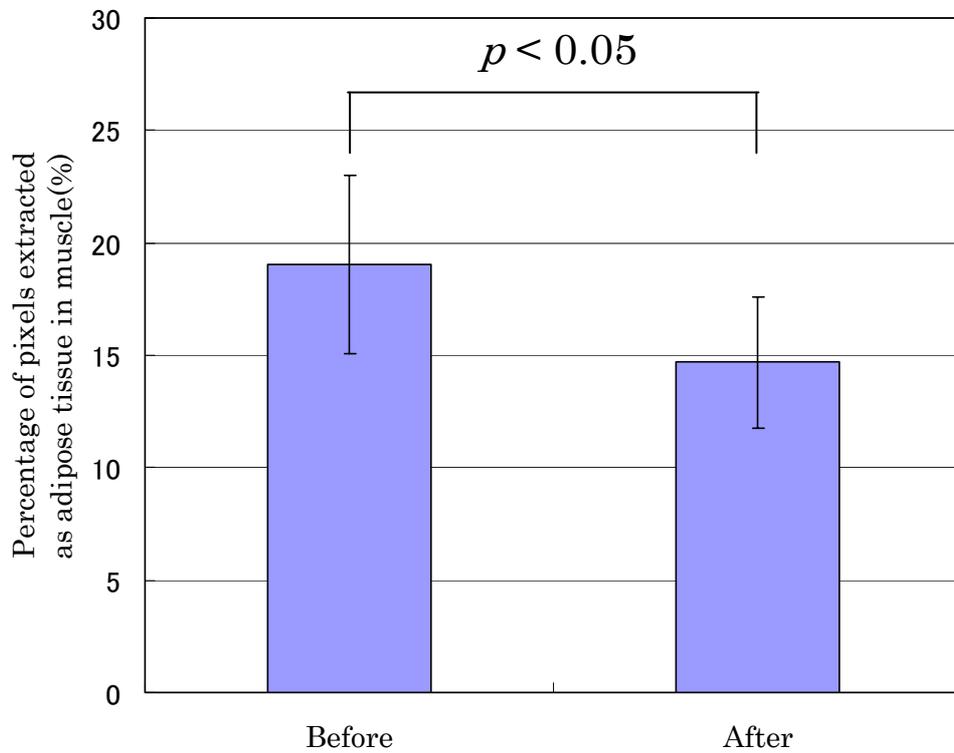


図2.5 トレーニング前後でのトレーニングボトム着用群の筋肉領域内脂肪組織の割合の平均値の変化

表2.2 トレーニングボトム非着用群のトレーニング前後の筋肉領域内の脂肪組織として抽出されたピクセルの割合。

Control Subject No.	Percentage of pixels extracted as adipose tissue in muscle		
	Before	After	T-test ( $p < 0.05$ )
1	18.2±2.2	17.4±1.6	NS
2	22.8±2.1	23.2±1.6	NS
3	9.0±1.7	8.6±1.5	NS
4	7.4±0.7	8.0±1.0	NS
5	13.0±0.9	14.7±1.2	NS
6	20.5±1.0	19.6±1.8	NS
7	26.9±1.7	26.0±0.7	NS

Values are means ± SD

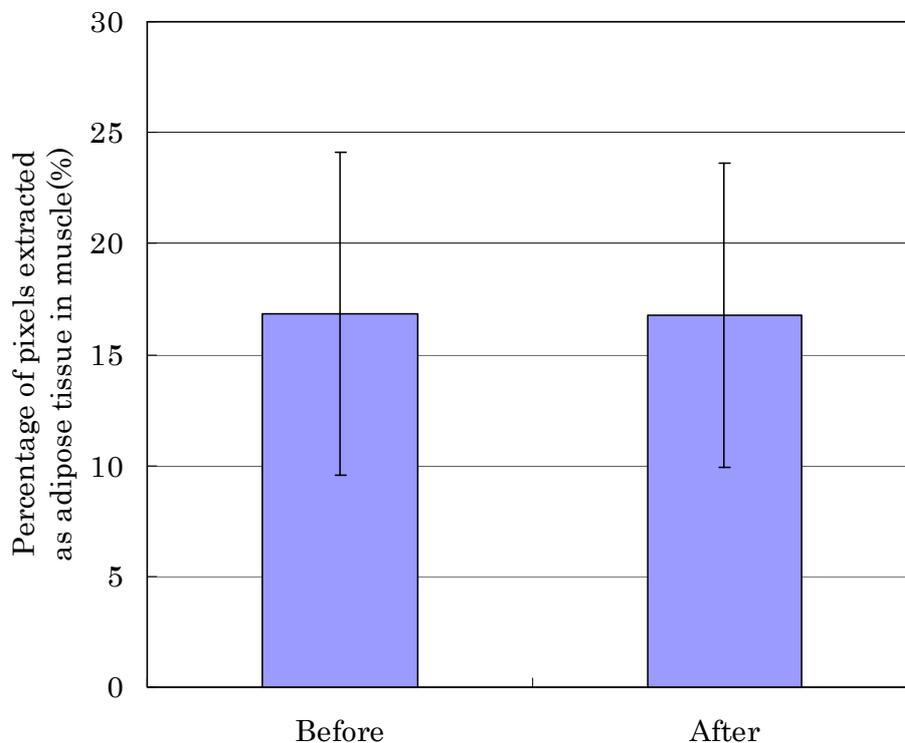


図2.6 トレーニング前後でのトレーニングボトム非着用群の筋肉領域内脂肪組織の割合の平均値の変化

トレーニングボトム着用の被検者群では、筋肉領域内の脂肪組織の割合は、図2.5のようにトレーニング前が19.0%±3.9%、トレーニング後は14.7%±2.9%となり、トレーニング前と比較しトレーニング後には平均4.3% ( $p<0.05$ ) 減少していた。対照的に、非着用の被検者群では、図2.6のようにトレーニング前が16.8%±7.3%、トレーニング後に16.8%±6.9%と有意差は見られなかった。個別には、トレーニングボトム着用群では14人中13人の被験者が $p<0.05$ で有意差があった。それに対し、非着用群では7人の被験者で有意差は見られなかった。

### 2.3.2 筋肉の外部形状の解析結果

皮下脂肪部を除去し作成したトレーニングボトム着用群のトレーニング前後の背臀部3次元サーフェースデータを図2.7に示す。このデータは皮下脂肪部を除去しているため、背臀部では筋肉のサーフェースデータに該当する。

最大豊隆部の位置は図2.7に示している☆マークの位置である。トレーニング前と比較してトレーニング後に最大豊隆部の位置が上方に転位していることがわかる。次にトレーニングボトム着用群におけるトレーニング前後のサーフェースデータの位置を比較したデータを図2.8に示す。また、トレーニングボトム非着用群におけるトレーニング前後のサーフェースデータの位置を比較したデータを図2.9に示す。

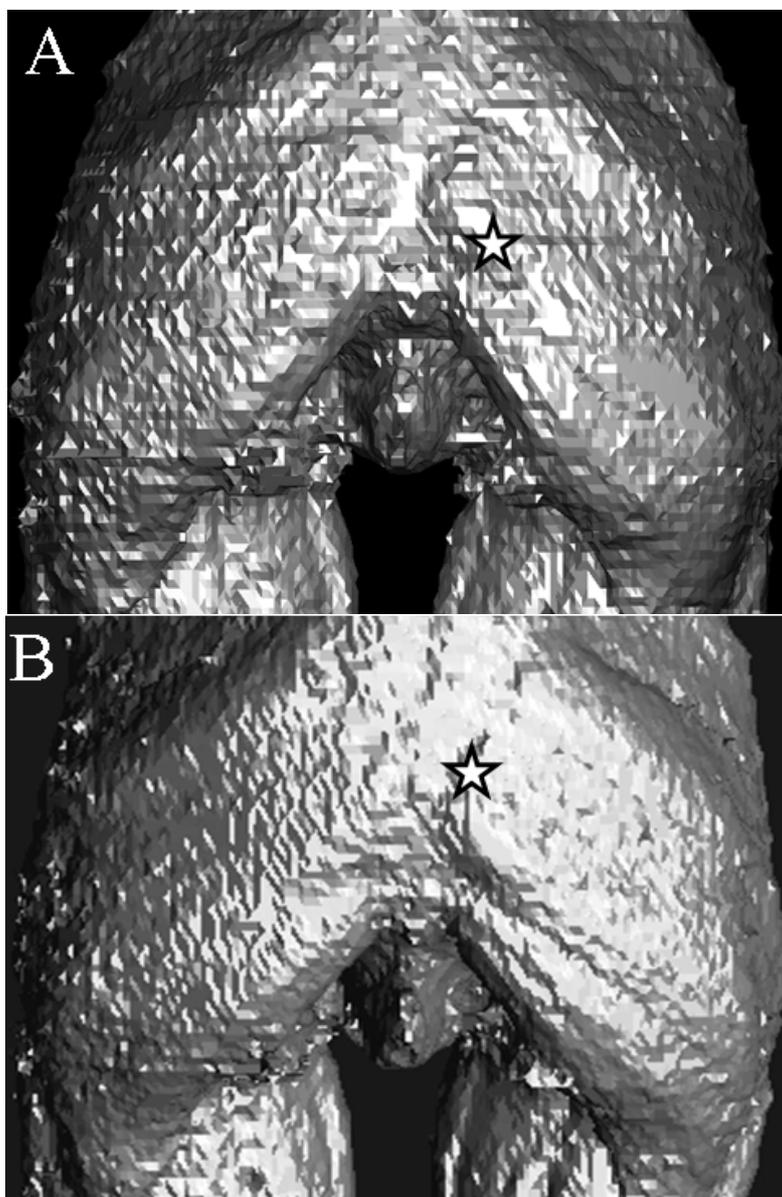


図2.7 トレーニングボトム着用群の背臀部3次元サーフェスデータ。画像Aはトレーニング前、画像Bはトレーニング後である。☆マークは、最大豊隆部の位置を示している。

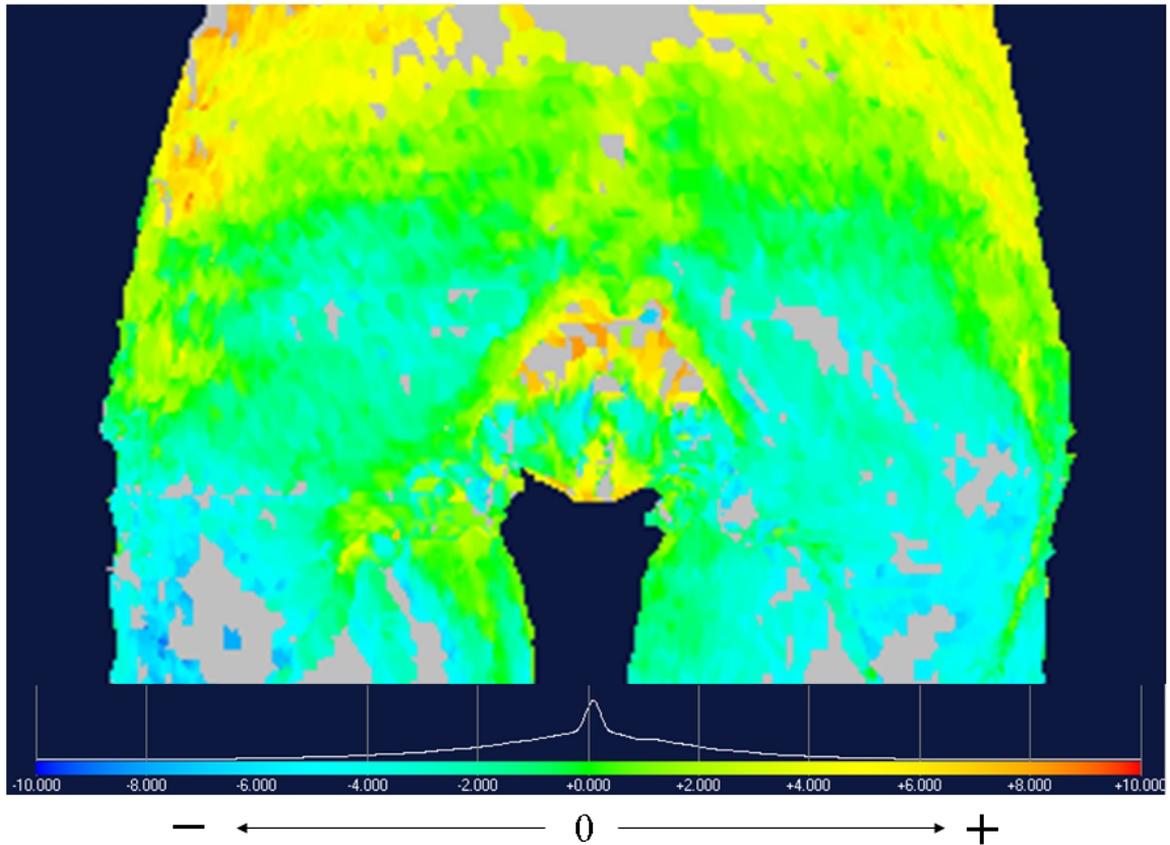


図2.8 トレーニングボトム着用群の被験者におけるトレーニング前後の3次元背臀部サーフェースデータの比較。色は2つのサーフェースデータの距離によって変化する。トレーニング後のサーフェースデータがトレーニング前のサーフェースデータよりも画面の前方にある（手前にある）ならば緑～赤のカラーバーに沿って変化する。逆にトレーニング後のサーフェースデータがトレーニング前のサーフェースデータよりも画面の後方にある（奥にある）ならば緑～青のカラーバーに沿って変化する。

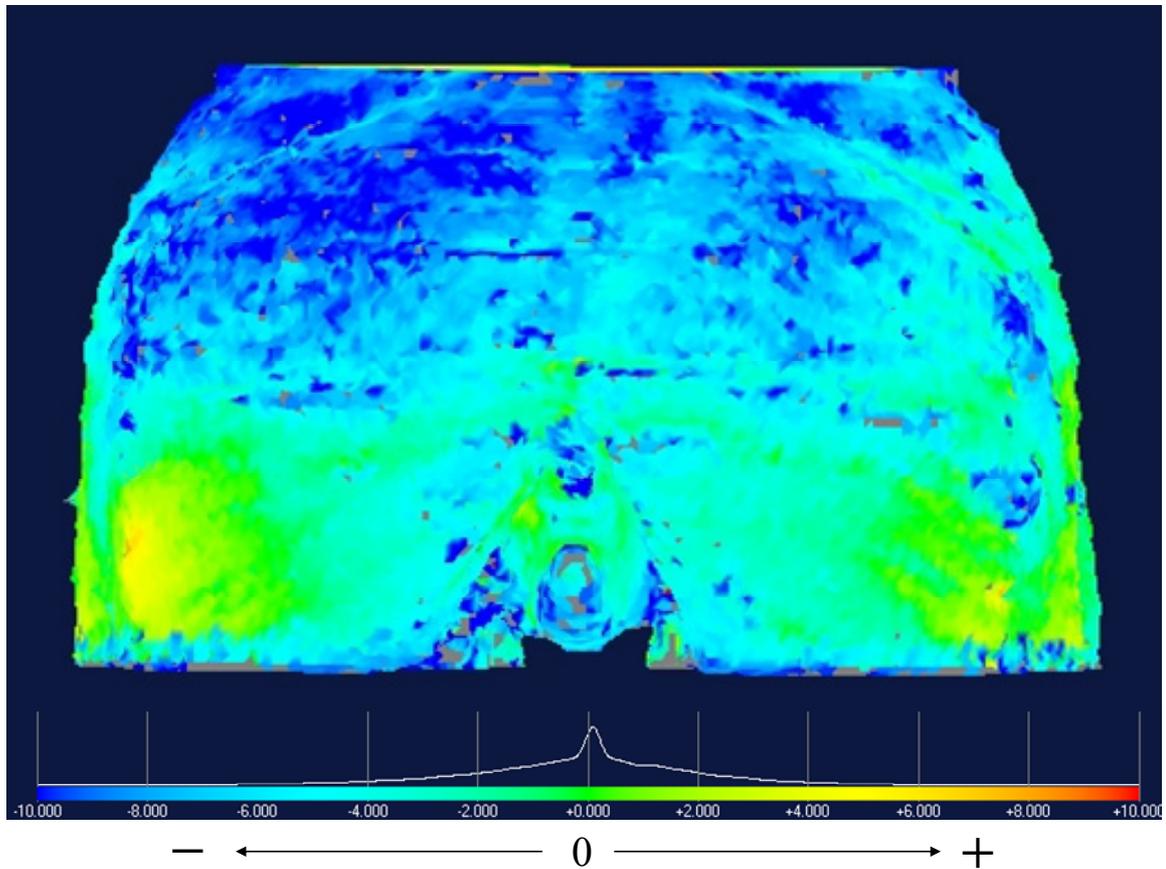


図2.9 トレーニングボトム非着用群の被験者におけるトレーニング前後の3次元背臀部サーフェースデータの比較。表示色のマッピング条件は図2.8の場合と同様である。

図2.8から背臀部の上方は、比較的緑～赤の領域が多く、背臀部の下方では、逆に緑～青の領域が多くなっていた。よってトレーニングボトム着用群では筋肉の形状が、トレーニング前後において下部の領域の筋肉量は減り、上部の領域の筋肉量が増加したことがわかった。トレーニングボトム非着用群では、図2.9のように全体的に一様で、大きな変化がないか、もしくは上部で筋肉量が減少している状態であった。

表2.3 トレーニングボトム着用群と非着用群でのトレーニング前後における平均の背臀部の最大豊隆部位置変化の比較データ

	The mean distance in the superior direction between two peak points(mm)		
	TE	NE	T-test ( $p < 0.05$ )
Average	10.8±4.4	1.2±3.8	○

Values are means ± SD, TE=training equipment, NE=normal equipment.

トレーニングボトム着用群と非着用群における背臀部最大豊隆部位置のトレーニング前後での変化を比較したデータを表2.3に示す。

表2.3の結果から、トレーニングボトム着用群では、トレーニング前後において背臀部の最大豊隆部位置が平均10.8 mm±4.4 mmだけ上方（Superior方向）に移動した。しかし非着用群では、平均1.2 mm±3.8 mmの上方移動しかなかった。よって、有意（ $p < 0.05$ ）にトレーニングボトム着用群はトレーニングボトム非着用群と比較してトレーニングに前後において背臀部の最大豊隆部位置がより大きく上方に移動していることがわかった。

### 2.3.3 筋肉内部構造の解析結果

twice refocused spin echo EPI diffusion シーケンスを用いて撮像した画像を、自作した拡散テンソルイメージング解析ソフトウェアを用いて処理を行い、作成したFA mapの一例を図2.10に示す。図2.10は背臀部筋のFA mapである。図2.10中の白枠は計測処理を行ったROIの範囲（7ピクセル×14ピクセル）を示している。FA mapにおいて、輝度=255はFA=1.0、輝度=0はFA=0.0に相当する。

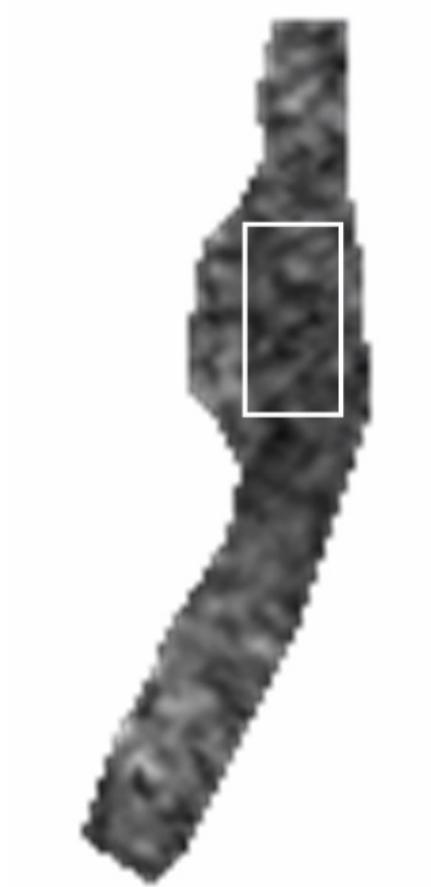


図 2.10 拡散テンソルイメージング法により得られた背臀筋の Sagittal 面での FA map。輝度=255（白）は FA=1.0 を表し、輝度=0（黒）は FA=0.0 を表す。画像中の白枠は、計測した ROI 形状（7 ピクセル×14 ピクセル）である。

次に、トレーニングボトム着用群のトレーニング前後における個々の FA の平均値の比較データを表 2.4 に、リファレンスのためのトレーニングボトム非着用群の個々の FA の平均値の比較データを表 2.5 にそれぞれ示す。また、トレーニングボトム着用群の FA の全体の平均値を図 2.11 に、非着用群の全体の平均値を図 2.12 にまとめた。

表 2.4 トレーニングボトム着用群のトレーニング前後における FA の平均値を比較したデータ

Subject No.	Fractional anisotropy in muscles		
	Before	After	T-test ( $p < 0.05$ )
1	0.367±0.006	0.419±0.012	○
2	0.441±0.006	0.469±0.004	○
3	0.472±0.004	0.496±0.004	○
4	0.395±0.011	0.450±0.004	○
5	0.385±0.010	0.422±0.006	○
6	0.435±0.008	0.469±0.011	○
7	0.375±0.013	0.402±0.012	○
8	0.370±0.027	0.419±0.016	○
9	0.371±0.003	0.402±0.023	NS
10	0.408±0.023	0.465±0.016	○
11	0.423±0.013	0.464±0.017	○
12	0.390±0.009	0.410±0.009	○
13	0.338±0.022	0.373±0.011	○
14	0.312±0.018	0.383±0.017	○

Values are means ± SD

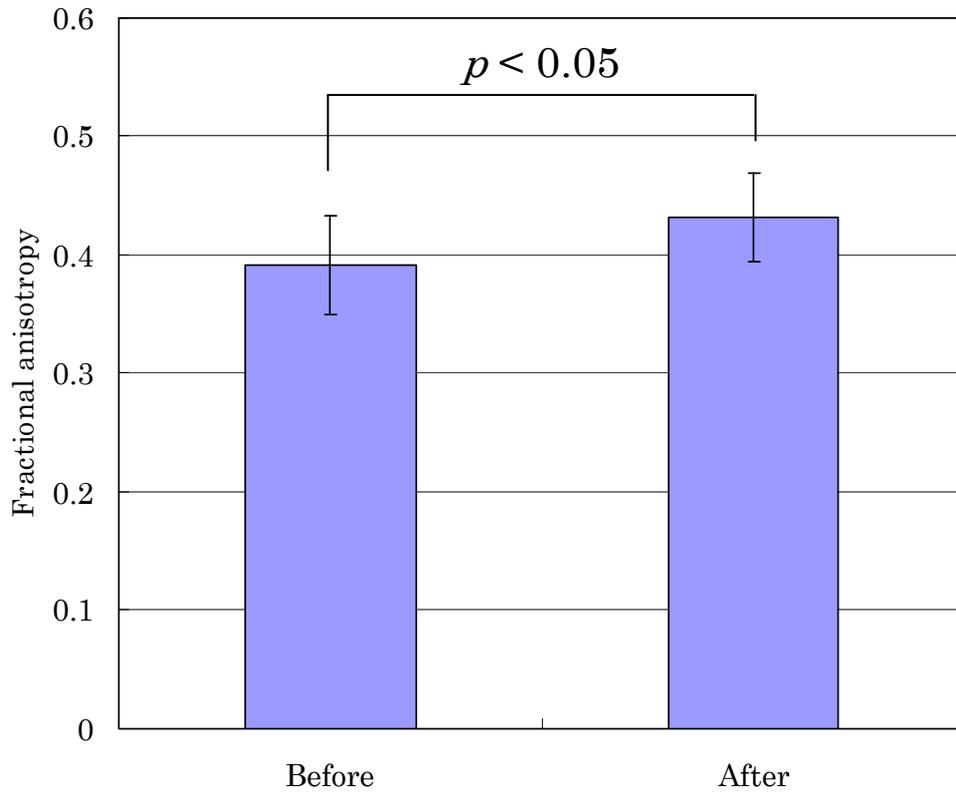


図 2.11 トレーニング前後におけるトレーニングボトム着用群の FA の全体の平均値の変化

表 2.5 トレーニングボトム非着用群のトレーニング前後における FA の平均値を比較したデータ

Control Subject No.	Fractional anisotropy in muscles		
	Before	After	T-test ( $p < 0.05$ )
1	0.429±0.016	0.439±0.017	NS
2	0.391±0.015	0.382±0.015	NS
3	0.464±0.022	0.438±0.075	NS
4	0.352±0.13	0.333±0.029	NS
5	0.334±0.23	0.319±0.018	NS
6	0.394±0.013	0.378±0.009	NS
7	0.371±0.025	0.372±0.008	NS

Values are means ± SD

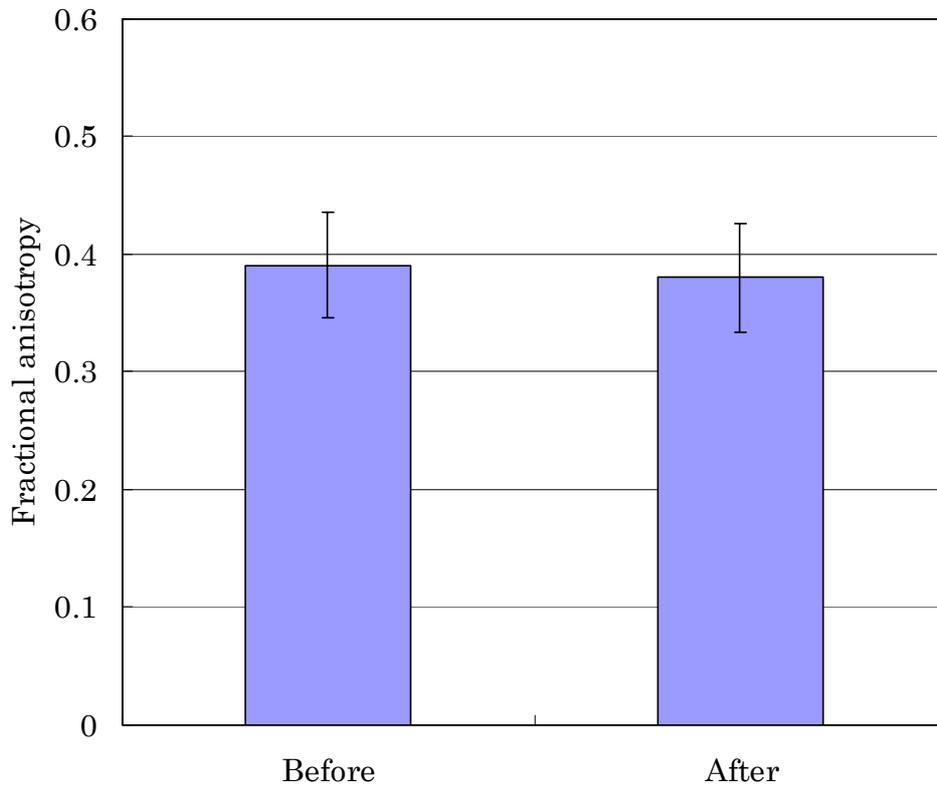


図 2.12 トレーニング前後におけるトレーニングボトム非着用群の FA の全体の平均値の変化

トレーニングボトム着用群の被験者においては、図 2.11 からトレーニング前の平均 FA は  $0.392 \pm 0.042$  であったが、トレーニング後には  $0.431 \pm 0.037$  となり、平均  $0.039$  だけ有意 ( $p < 0.05$ ) に増加した。個々で見ると、14 人中 13 人の被験者が  $p < 0.05$  の有意差で増加した。トレーニングボトム非着用群においては、図 2.12 からトレーニング前では  $0.391 \pm 0.045$ 、トレーニング後では  $0.380 \pm 0.046$  となり、有意差はなかった。個別には 7 人の被験者で有意差はなかった。これらから、トレーニングボトムを使用しトレーニングを行うことにより FA が増加することがわかった (FA は筋肉内の水の拡散の異方性を表している)。このことは、トレーニング後に筋肉の筋線維の配向が増したため生じたと考えられる。

## 2.4 考 察

### 2.4.1 筋肉の形態変化に関する考察

筋力が低下すると、歩行能力が低下してつまずきやすくなり、転倒しやすくなる。さらに、日常生活における活動能力は落ち、動作が困難になってくる。加齢に伴う筋力の低下を原因とした転倒などに寄って、寝たきりにつながるといった状況も増加している。このような背景から、高齢者においても運動や身体トレーニングに関する需要が高まっており、若い体を維持し続けたいためや生活習慣病の予防・改善のため、運動や身体トレーニングに励む高齢者が増えている[12,13]。他方、若い世代でもメタボリックシンドロームの周知、検診の義務化などによりトレーニングへの関心はますます大きくなっている。現在、このような運動を行っていく上で、より効果的なトレーニングが望まれている。しかし、運動に対する客観的な計測手法および評価手法が存在しなければ、効果を判断することはできない。よって、合理的なトレーニングを評価するために、*in vivo* で運動効果を計測する方法が、現在必要とされている。また同時に、運動によって筋肉に与える詳細な影響についても現状では正確には確認されておらず、運動効果と筋肉等の関係には大きな関心が持たれている。

表 2.3 の結果から、外形としてはトレーニングによって背臀部の筋肉の形状が変化し、最大豊隆部位置が Superior 方向に平均 10.8mm 移動したことがわかった。また皮下脂肪を含めた形状でも上に持ち上がるような変化があった、よってこれらの筋肉は皮下脂肪を含めて背臀部を持ち上げるように変化したと考えられる。そして、筋肉の内部においては、図 2.2 と図 2.3 から確認できた筋肉（筋線維束）の間に入っている脂肪組織が、表 2.1、図 2.5 からトレーニング後にはトレーニング前と比較し減少していることが明らかとなった。これは筋肉組織間の脂肪などの余分な組織が専用ボトムによるトレーニングにより減少し、筋肉が緻密化されたため引き起こ

されたと考えられる。これを裏付けるように、拡散テンソルイメージングでの FA 比較（表 2.4、図 2.11）の結果から、FA がトレーニング前と比較し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、筋線維がより緻密化されていると言える。

トレーニングボトム着用群と非着用群で比較すると、背臀部の最大豊隆部位置の変化は両群間で有意差 ( $p<0.05$ ) が存在した。さらに筋肉領域内脂肪量の解析（第 2.3.1 項）と筋肉内部構造の解析（第 2.3.3 項）において、トレーニングボトム着用群は有意に変化していたが、非着用群では有意差がなかった。これらの結果から本トレーニングボトムは 1 日 10000 歩以上の歩行トレーニングを行うことにより筋肉を引き締めて緻密化する効果があることが示唆された。これは、このトレーニングボトムにより、大腿四頭筋、大腿二頭筋および大殿筋に通常より負荷がかかり、高いトレーニング効果が得られたためだと考えられる。

## 2.4.2 解析手法の精度に関する考察

本研究の分析手法の中で、筋肉内部構造の解析手法は比較的誤差が大きかった。これは、MRI の拡散イメージング法におけるノイズとひずみが精度の減少に影響を及ぼしたためだと考えられる。また、本研究で得られた FA 値に関しては、今までの研究[22,23]と近い値であったが、筋肉の種類による差異も存在する。さらに、低い b 値による perfusion の影響やその他の撮像条件によっても影響を受け、誤差の原因となると考えられる。

筋肉の外部形状の解析手法に関しては 3 次元サーフェースモデルを作成する際の誤差が、精度に影響を与えられられる。しかし、これらの 3 つの方法は、筋肉内部の脂肪、筋肉の外形、筋肉の内部構造という異なった要素を調査しているので、それぞれの方法が筋肉状態および質を評価するために重要であり、これら 3 つの方

法の結果を総括的に評価する必要がある。よって結果として、すべての手法において有意差を示していることが重要な尺度となる。本研究では、3つの全ての方法で有意差を得ることができた。これにより、本研究で使用したトレーニングボトムには運動効果があったという結論を補強できる。

### 2.4.3 本手法の有用性に関する考察

これまでの研究[24,25]では、筋肉内脂肪組織の計測方法は主として輝度の閾値を使用して計測する手法であった。輝度閾値を使用する方法は、周囲のピクセル強度やコイルの感度によって影響を及ぼされる。本研究の手法を使用することにより、上記問題を解決することができ、また、より微小な体積の脂肪組織を検出することができる。

本研究(第2.2.5項)における拡散テンソルイメージング法を利用した解析手法は最近、頻繁に研究されている[26,27]。拡散テンソルイメージング法では、ひずみの抑制が問題となる。本研究では、**twice-refocused spin echo** を用いることにより、ひずみを抑制している。また最近、骨格筋機能的磁気共鳴画像法(**muscle functional MRI**)を用いた研究も活発に行われている[28]。将来的には、これらの分析手法と**muscle functional MRI**を複合することにより、より詳しい情報は取得できる可能性があると推察する。

本研究において、本手法を用いて解析を行うことにより、トレーニングにおける筋肉が緻密化していることが判明した。そして、この評価手法を使用することにより、筋肉の体積量だけではなく、筋肉内脂肪組織の割合、形状、拡散異方性度というパラメータから筋肉の緻密度を検討することができた。これは従来、測定されていなかった筋肉の質を定量的に評価していると言える。これらのことから、本手法は **in vivo** での骨格筋の解析手法として非常に有効な手段となると考えられる。

## 2.5 結 言

トレーニング後における筋肉の回復量や変化を解析する手法はスポーツ医学やリハビリ等の分野において重要な問題であるが、*in vivo* で筋肉内部の評価を行う効果的な手法が開発されていなかった。

本研究では、複数の撮像シーケンス、撮像条件で撮像した MR 画像を使用し、筋肉の内部状態を含めた形態変化の評価を行うことができる新しい処理手法を開発した。本手法を大腿四頭筋、大腿二頭筋、大殿筋に対して負荷を加えることが可能なトレーニングボトムを使用した歩行トレーニング前後での筋肉部とその周辺組織の形態変化の解析に適用し、本手法の有用性の検討を行った。

結果として、筋肉領域内の脂肪組織の割合は、トレーニングボトム着用の被検者群では、トレーニング前と比較しトレーニング後には平均 4.3% ( $p < 0.05$ ) 減少していた。また、背臀部の最大豊隆部位置はトレーニング前後において平均 10.8 mm だけ Superior 方向に移動した。さらに、平均 FA はトレーニング前後で平均 0.039 だけ有意 ( $p < 0.05$ ) に増加した。それと比較し非着用群では、どの評価においても有意差は無かった。これらの結果から、このトレーニングボトムを用いて 1 日 10000 歩以上歩行を行うことにより筋線維組織が肥厚化し、緻密化されていることが確認できた。本計測手法により、今まで測定されていなかった筋肉の質を考慮した形態変化を定量的に評価することが可能となった。このことから本手法は、*in vivo* での筋肉の形態解析手法として非常に有効な手段となると考えられる。

## 2.6 参考文献

- [1] Bowers AL, Castro MD. The mechanics behind the image: foot and ankle pathology associated with gastrocnemius contracture. *Semin Musculoskelet Radiol* 2007;11:83-90.
- [2] Ferreira GN, Teixeira-Salmela LF, Guimaraes CQ. Gains in flexibility related to measures of muscular performance: impact of flexibility on muscular performance. *Clin J Sport Med* 2007;17:276-281.
- [3] Roberts TJ, Scales JA. Adjusting muscle function to demand: joint work during acceleration in wild turkeys. *J Exp Biol* 2004;207:4165-4174.
- [4] Baewer DV, Hoffman M, Romatowski JG, Bain JL, Fitts RH, Riley DA. Passive stretch inhibits central corelike lesion formation in the soleus muscles of hindlimb-suspended unloaded rats. *J Appl Physiol* 2004;97:930-934.
- [5] Bousquet-Santos K, Vaisman M, Barreto ND, Cruz-Filho RA, Salvador BA, Frontera WR, Nobrega AC. Resistance training improves muscle function and body composition in patients with hyperthyroidism. *Arch Phys Med Rehabil* 2006;87:1123-1130.
- [6] Browning RC, Modica JR, Kram R, Goswami A. The effects of adding mass to the legs on the energetics and biomechanics of walking. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39:515-525.
- [7] Haddad F, Adams GR. Aging-sensitive cellular and molecular mechanisms associated with skeletal muscle hypertrophy. *J Appl Physiol* 2006;100:1188-1203.
- [8] Baar K, Nader G, Bodine S. Resistance exercise, muscle loading/unloading

- and the control of muscle mass. *Essays Biochem* 2006;42:61-74.
- [9] Frost RA, Lang CH. Protein kinase B/Akt: a nexus of growth factor and cytokine signaling in determining muscle mass. *J Appl Physiol* 2007;103:378-387.
- [10] Goldspink G. Loss of muscle strength during aging studied at the gene level. *Rejuvenation Res* 2007;10:397-405.
- [11] Schakman O, Gilson H, de Coninck V, Lause P, Verniers J, Havaux X, Ketelslegers JM, Thissen JP. Insulin-like growth factor-I gene transfer by electroporation prevents skeletal muscle atrophy in glucocorticoid-treated rats. *Endocrinology* 2005;146:1789-1797.
- [12] Merriman H, Jackson K. The effects of whole-body vibration training in aging adults: a systematic review. *J Geriatr Phys Ther* 2009;32(3):134-145.
- [13] Stetts DM, Freund JE, Allison SC, Carpenter G. A rehabilitative ultrasound imaging investigation of lateral abdominal muscle thickness in healthy aging adults. *J Geriatr Phys Ther* 2009;32(2):16-22.
- [14] Urayama S, Hiroki M, Hanakawa T, Fukuyama H, Abe M, Sugimoto N. Detection of Linear Hyperintensity Objects on High-Resolution T2 Enhanced Image: Quantification for Severity of Hypertension. IEICE technical report 2003;103:17-22.
- [15] Lorensen WE, Cline HE. Marching Cubes: A high resolution 3D surface construction algorithm. *Computer Graphics* 1987;21:163-169.
- [16] Montani C, Scateni R, Scopigno R. A modified look-up table for implicit disambiguation of Marching Cubes. *The Visual Computer* 1994;10:353-355.

- [17] Finsterbusch J, Frahm J. Diffusion tensor mapping of the human brain using single-shot line scan imaging. *J Magn Reson Imaging* 2000;12:388-394.
- [18] Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, Chabriat H. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging* 2001;13:534-546.
- [19] Azuma T, Nakai R, Takizawa O, Tsutsumi S. In vivo structural analysis of articular cartilage using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging* 2009;27(9):1242-1248.
- [20] Clark CA, Werring DJ, Miller DH. Diffusion imaging of the spinal cord in vivo: estimation of the principal diffusivities and application to multiple sclerosis. *Magn Reson Med* 2000;43:133-138.
- [21] Ino T, Nakai R, Azuma T, Yamamoto T, Tsutsumi S, Fukuyama H. Somatotopy of corticospinal tract in the internal capsule shown by functional MRI and diffusion tensor images. *Neuroreport* 2007;18:665-668.
- [22] Saotome T, Sekino M, Eto F, Ueno S. Evaluation of diffusional anisotropy and microscopic structure in skeletal muscles using magnetic resonance. *Magn Reson Imaging* 2006;24(1):19-25.
- [23] Okamoto Y, Kunimatsu A, Kono T, Nasu K, Sonobe J, Minami M. Changes in MR diffusion properties during active muscle contraction in the calf. *Magn Reson Med Sci*;9(1):1-8.
- [24] Gallagher D, Kuznia P, Heshka S, Albu J, Heymsfield SB, Goodpaster B, Visser M, Harris TB. Adipose tissue in muscle: a novel depot similar in size to visceral adipose tissue. *Am J Clin Nutr* 2005;81:903-910.

- [25] Wu EX, Tang H, Tong C, Heymsfield SB, Vasselli JR. In vivo MRI quantification of individual muscle and organ volumes for assessment of anabolic steroid growth effects. *Steroids* 2008;73:430-440.
- [26] Galban CJ, Maderwald S, Uffmann K, de Greiff A, Ladd ME. Diffusive sensitivity to muscle architecture: a magnetic resonance diffusion tensor imaging study of the human calf. *Eur J Appl Physiol* 2004;93(3):253-262.
- [27] Schmid P, Lunkenheimer PP, Redmann K, Rothaus K, Jiang X, Cryer CW, Jaermann T, Niederer P, Boesiger P, Anderson RH. Statistical analysis of the angle of intrusion of porcine ventricular myocytes from epicardium to endocardium using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Anat Rec (Hoboken)* 2007;290:1413-1423.
- [28] Tawara N, Nitta O, Itoh A. Visualizing muscle activation by fusing fast MR images. *Nippon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi* 2007;63:1355-1361.

## 第3章 二項 RF 励起パルス法を用いた 腹部の内臓脂肪量の解析

### 3.1 緒言

近年、メタボリックシンドロームの患者数は増加傾向にあり、非常に注目を集めている[1-3]。メタボリックシンドロームとは、内臓脂肪の蓄積によりインスリンの働きが低下し、糖代謝異常（耐糖能異常、糖尿病）、脂質代謝異常（高中性脂肪血症、低 HDL コレステロール血症）、高血圧などの動脈硬化の危険因子が集積している状態である。それぞれの因子は単独でもリスクを高める要因であるが、これらが複数重積すると相乗的に動脈硬化性疾患の発生頻度が高まるとされている[4-7]。診断では内臓脂肪の蓄積が必須条件で、これに加えて高血糖・高血圧・高脂血症の3項目のうち2項目以上を満たす場合にメタボリックシンドロームと診断される。必須条件である内臓脂肪の蓄積は疾患を引き起こす共通の基盤として着目されている。

内臓脂肪量の計測は、メタボリックシンドロームの診断の基本であり、正確な計測が診断にとって非常に重要な要素となる。従来、内臓脂肪量を測定（または推定）する主な手法として、簡易的にはウエスト周囲径の測定[8,9]が、精密な計測ではX線 CT、MRI による測定が用いられている[10-12]。CT を用いた場合、X線の被曝の軽減のため、臍断面での1断面のみの撮影が行われている。しかし、1断面のみの撮影ではベッドに寝た時に内臓の移動がおこり、正確に再現性のある脂肪量を得る事は困難であることが判明した。一方、MRI での腹部撮像の場合、X線被曝がないという利点はあるが、呼吸による動きや腸内の空気によって磁場の均一性が低下しやすい[13-15]。

一般に MRI において脂肪を選択的に撮像する手法は FLAIR 法、Dixon 法、Chess 法、二項 RF 励起パルス法等が存在する[16]。FLAIR 法では IR (inversion recovery) パルスを用いるために撮像時間が長くなる。Dixon 法では複数枚の画像の合成が必要であり、腹部領域では磁化率の変化により水抑制効果の影響が小さくなる。また、Chess 法は相対的に磁場が不均一の場合や磁化率が大きく変化する部位では抑制効果が低くなるので腹部撮像としては有効ではない。

そこで本研究では、撮像時間が短く比較的磁場の不均一性の影響を受けにくい 1-2-1 二項 RF 励起パルス法を用いたシーケンスを用いて撮像条件の最適化を行い、歩行によって内臓脂肪の低減効果のあるトレーニング用衣類を着用した被験者のトレーニング前後における内臓脂肪量変化を測定する。その中で、1 断面でなく腹部全体を複数断面で撮像し、複数断面から計測した脂肪体積量の再現性を検証する。また、この撮像シーケンスで得られた画像に適合した高速で高精度の内臓脂肪量の画像処理自動計測手法を開発し、本手法の有用性を検討する。

## 3.2 実験解析手法

### 3.2.1 被験者

被験者として男性の成人健常ボランティア 20 人を用いた。被験者には研究内容を十分に説明し同意を得た。

### 3.2.2 撮像装置

使用した MRI 装置は Siemens 社製 MAGNETOM Sonata 1.5T (maximum amplitude : 40 mT/m, slew rate : 200 mT/m/s)、コイルは Phased Array Coil および Spine Coil を用いた。撮像は仰臥位において息止めを行い、臍を中心にして Axial

面で撮像した。

### 3.2.3 撮像手法

撮像シーケンスおよび撮像条件は  $T_1$  weighted breath-hold FLASH fat-excitation シーケンス (1-2-1 二項RF励起パルス、TR : 194 ms, TE : 5.26 ms, flip angle :  $70^\circ$  , bandwidth : 260 Hz/pixel, slice thickness : 10 mm, matrix size :  $384 \times 512$ , FOV :  $400.0 \text{ mm} \times 300.0 \text{ mm}$ , pixel size :  $0.78125 \text{ mm} \times 0.78125 \text{ mm}$ , averages : 1) を用いた。二項RF励起パルスは撮像時間が長くないように、2.3 ms (opposed phase) 間隔で  $22.5^\circ - 45^\circ - 22.5^\circ$  とRFを照射し、脂肪の信号のみを選択的に励起した。

被験者8人に対して、歩行時に大腿四頭筋、大腿二頭筋、大臀筋に対して適度な負荷をかけることができるように設計されたトレーニングボトム (BOTTOM CLOTHS・エクサウォーカー : 株式会社ワコール) [17]を3ヶ月間着用させ、1日6000歩以上の歩行運動を実施した。着用前と着用3ヶ月後において上記のシーケンスを用いて撮像を行った。得られた画像に対しては、VGStudio MAX v1.1 (Volume Graphics, Germany) を用いて、熟練者によって各断面上で皮下脂肪および内臓脂肪部の手動抽出処理を行い、各脂肪部の体積を計測した。

### 3.2.4 撮像画像数による精度の検証手法

1断面および複数断面において脂肪領域体積の計測再現性を確認するために5人の被験者において、第3.2.3項で記述した二項RF励起パルスを使ったシーケンスを用い、撮像セット (撮像用ベッドに寝る→撮像→撮像用ベッドから降りる) を5回繰り返し、撮像スライス数と計測した脂肪体積量の再現性の確認を行った。撮像スライス数は

15枚。得られた画像はVGStudio MAX v1.1 (Volume Graphics, Germany) を用いて、各断面上で皮下脂肪部および内臓脂肪部の抽出処理を行い、スライス数ごとの体積を求め、5回の相対誤差を計算した。

### 3.2.5 腹部脂肪量の自動計測処理手法

被験者 10 人に対して、第 3.2.3 項で記述した撮像シーケンスおよび撮像条件を用いて腹部の撮像を行った。そして、撮像によって得られた画像における内臓脂肪および皮下脂肪を自動的に抽出し計測する処理手法を開発した。この処理手法について以下に記述する。

処理の最初として、撮像した画像において、コイルの感度分布の影響による輝度の変化を無くすために輝度補正処理を行った。撮像時に使用した Phased Array Coil および Spine Coil の位置から Biot-Savart law [18-20]

$$d\vec{B} = \frac{\mu_0}{4\pi} \frac{id\vec{s} \times \vec{r}}{|\vec{r}|^3} \quad (3-1)$$

を用いて感度分布の計算を行った。式(3-1)は電流の大きさが  $i$  で  $d\vec{s}$  という方向に流れている時の、電流の始点から  $r$  だけ離れた位置にできる磁場  $d\vec{B}$  を求めた式である ( $\mu_0$ : 真空の透磁率)。コイルの経路を電流の流れる場所とし、コイル経路を微小区間に分け、各ピクセル位置において各微小区間 (5 mm) 電流から生じる磁場を求めた。計算に必要な各ピクセルの位置は画像のピクセルの中心座標を使用した。

磁場はピクセルごとに積分し、その積分値の逆数をピクセル位置の輝度補正值として使用し、画像の輝度補正を行った。

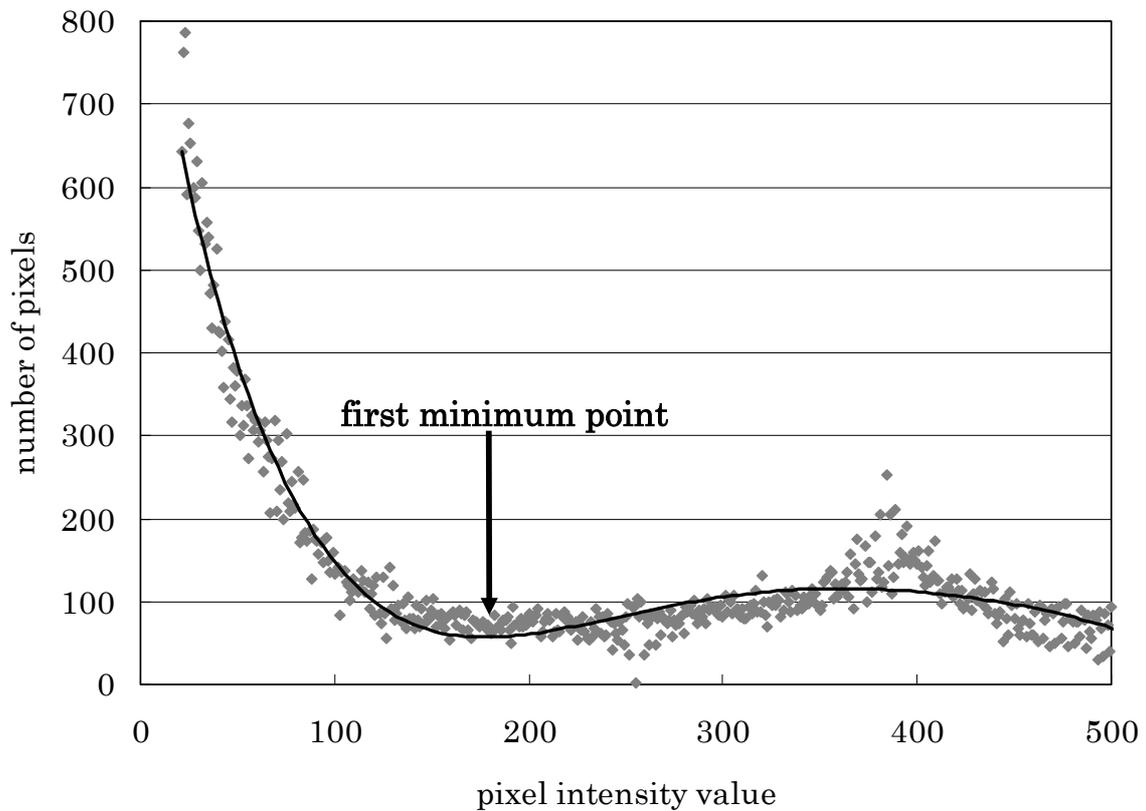


図 3.1 輝度補正を行った画像の輝度のヒストグラムと近似曲線を図示した。

次に、脂肪組織と他の組織との分離を行うために、分離閾値を求め 2 値化処理を行った。輝度補正を行った画像において輝度値のヒストグラムを作成(図 3.1)した。ヒストグラムに対してノイズ部分のピクセル値は除外し、5 次の多項式による近似曲線を最小二乗法を用いて作成した (逆行列の計算には LU 分解法を用いた[21])。この近似曲線の第一極小点 (x の小さい方から 1 つ目の極小値) における輝度を分離の閾値とした。ここで求めた閾値を使い画像の 2 値化を行い脂肪部のみを抽出した。

次に体幹部のみを対象とするために、画像の x 方向中央の y 方向最上部から -y 方向に降ろした線が抽出された脂肪部に当たる点を基準とし、Region Growing 法を用い体幹領域を抽出[22,23]。この抽出部の 2 ピクセル外側の楕円外周を有効領域と

し（図 3.2）、有効領域外の脂肪該当ピクセルは除外した。

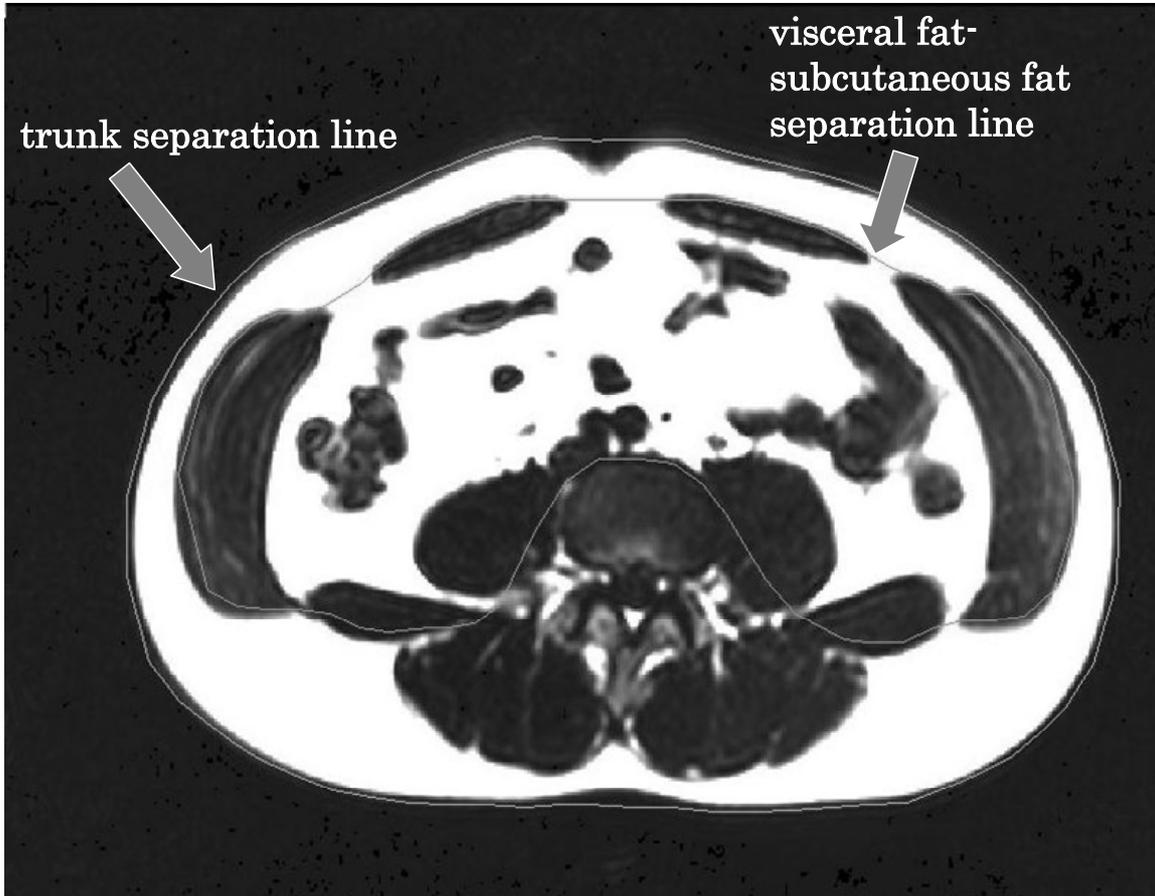


図 3.2 輝度補正した画像上に体領域分離線および内臓脂肪-皮下脂肪分離線を図示した。体領域分離線の外側は抽出対象外となる。また、内臓脂肪-皮下脂肪分離線は内臓脂肪と皮下脂肪を分離するために使用する。分離線の内側が内臓脂肪領域である。

次に、脊椎部は骨髄等の影響から高信号となり抽出ピクセルに含まれるので予め除外する必要がある。脊椎形状のテンプレートを準備し、その形状が脊椎部にあたる場所を判定し位置と大きさを決定し、除外領域に含める。

最後に作成した脂肪抽出データを内臓脂肪領域および皮下脂肪領域に分離する。有効領域の中心から外に向けて 1 度間隔で放射的に直線を延ばす。その直線ごとに

最遠方の抽出ピクセル領域から非抽出ピクセル領域に入った直後の点を求める。これらの点を予め作成した内部形状線テンプレートにマッチングさせて分離線を作成する（図 3.2）。この分離線を用いて内臓脂肪、皮下脂肪を分離する。

### 3.2.6 脂肪量自動計測処理の精度の検証手法

自動計測処理の精度を検証するために、本手法によって作成した抽出データと、脂肪領域抽出の熟練者によって抽出されたデータを用いて相関係数、一致率の計算を行い、比較・検討を行った。一致率は

$$K = \frac{\sum P_{match}}{\sum P_{all}} \quad (3-2)$$

で定義する。（ $K$ は matching ratio、 $P_{match}$ は自動抽出と手動抽出がマッチしたピクセル数、 $P_{all}$ は自動抽出と手動抽出において抽出されたすべてのピクセル数。2つの領域がまったく同じ形状であれば  $K=1.0$  となり、まったく重なりがなければ  $K=0.0$  となる）

## 3.3 解析結果

### 3.3.1 撮像画像数による精度の検証結果

同じ被験者において 1 回目に撮像した臍断面画像と 2 回目に撮像した同じ臍断面画像を図 3.3 に示す。

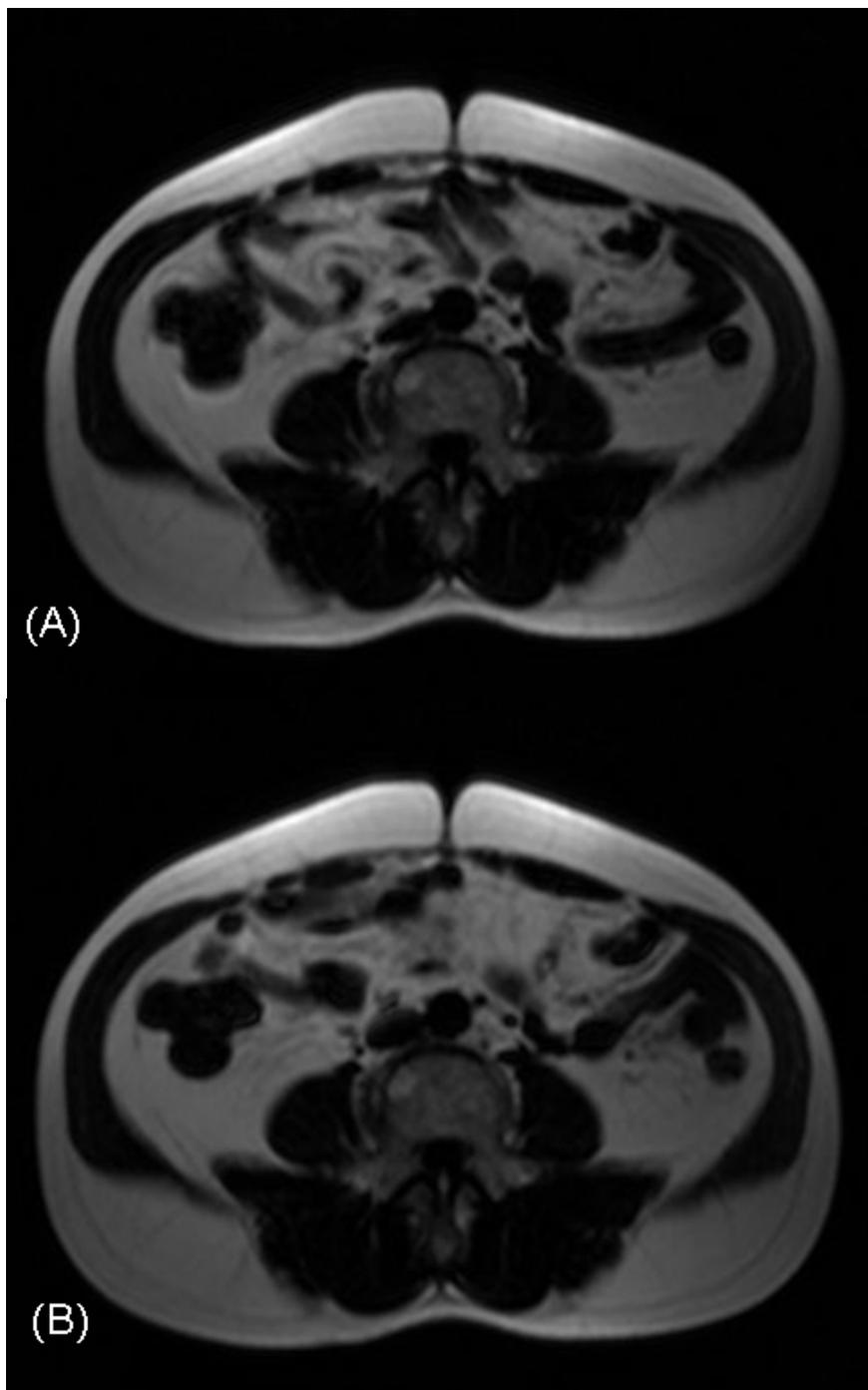


図 3.3 ある被験者の 1 回目に撮像した臍断面画像(A)と 2 回目に撮像した臍断面画像(B)を図示した。

図 3.3 のデータでは、1 回目に撮像した臍断面での内臓脂肪面積は  $142.1\text{cm}^2$ 、皮下脂肪面積は  $175.6\text{cm}^2$ 、2 回目に撮像した臍断面での内臓脂肪面積は  $157.9\text{cm}^2$ 、皮下脂肪面積は  $176.4\text{cm}^2$  であり、1 回目と 2 回目で内臓脂肪は  $15.8\text{cm}^2$ 、皮下脂肪は  $0.8\text{cm}^2$  の差があった。これから 1 断面では特に内臓脂肪の面積が大きく変化することがわかった。また、図 3.3 の 2 つの画像 (A,B) から内臓の位置、形状が大きく異なっていることがわかる。

次に撮像スライス数と脂肪体積の相対誤差の関係を図 3.4 に示す。横軸が撮像スライス数、縦軸が相対誤差である。

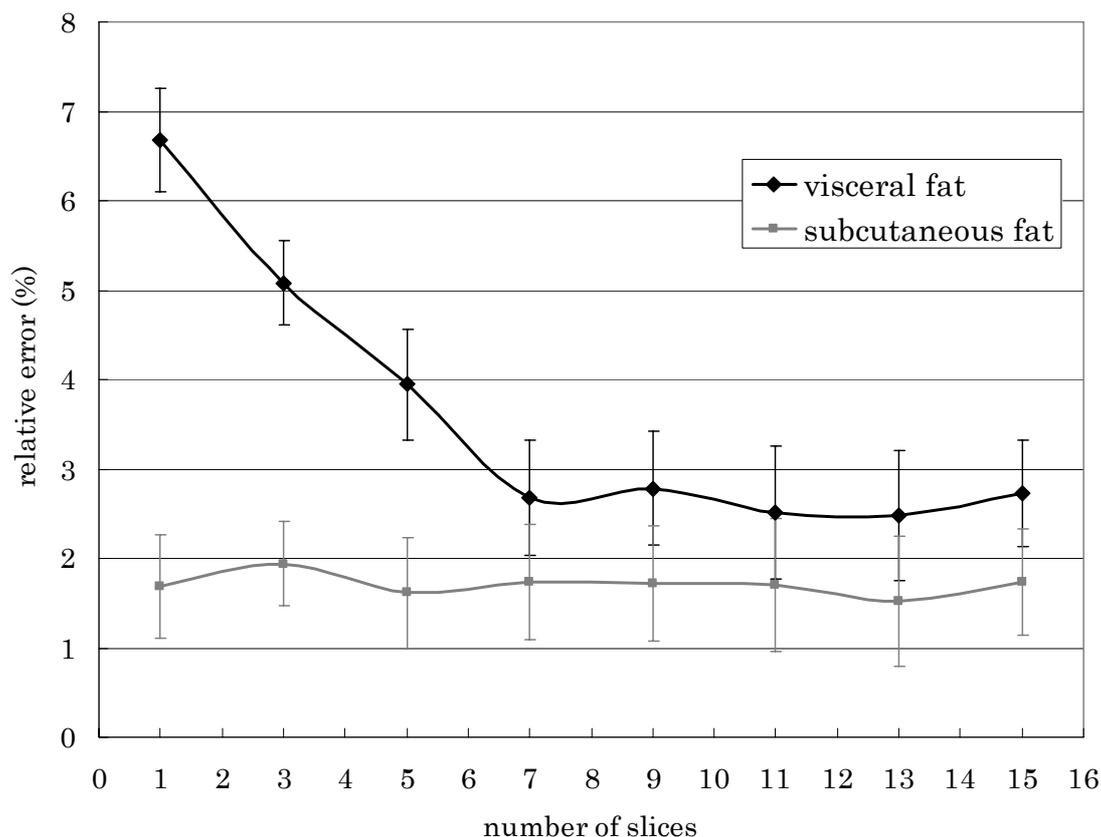


図 3.4 撮像スライス数と脂肪体積の相対誤差のグラフ。縦軸が内臓脂肪および皮下脂肪の体積の相対誤差、横軸がスライス数である。

皮下脂肪の相対誤差は1断面で  $1.68\% \pm 0.58\%$  であるが、スライス数が増加してもほぼ同等の値である。内臓脂肪の1断面での相対誤差は  $6.68\% \pm 1.10\%$  と皮下脂肪に対して高い値であった。スライス数が増えるにつれ、相対誤差は小さくなり7断面では  $2.68\% \pm 0.22\%$  まで低下し、その後はほぼ同等の値であった。このような誤差の変化は、スライスの面方向の内臓の動きにより内臓脂肪の位置が変化し誤差が出ていたものが、腹部全体を範囲に入れることで誤差が減少したためだと考えられる。よって、これらから臍断面から上下3断面分の撮像を行えば相対誤差はほぼ収束し、計測量の再現性が確保されることがわかった。

### 3.3.2 脂肪量自動計測処理の精度の検証結果

脂肪抽出処理を行う前の画像と脂肪抽出分離処理後の画像を図3.5、図3.6にそれぞれ示す。

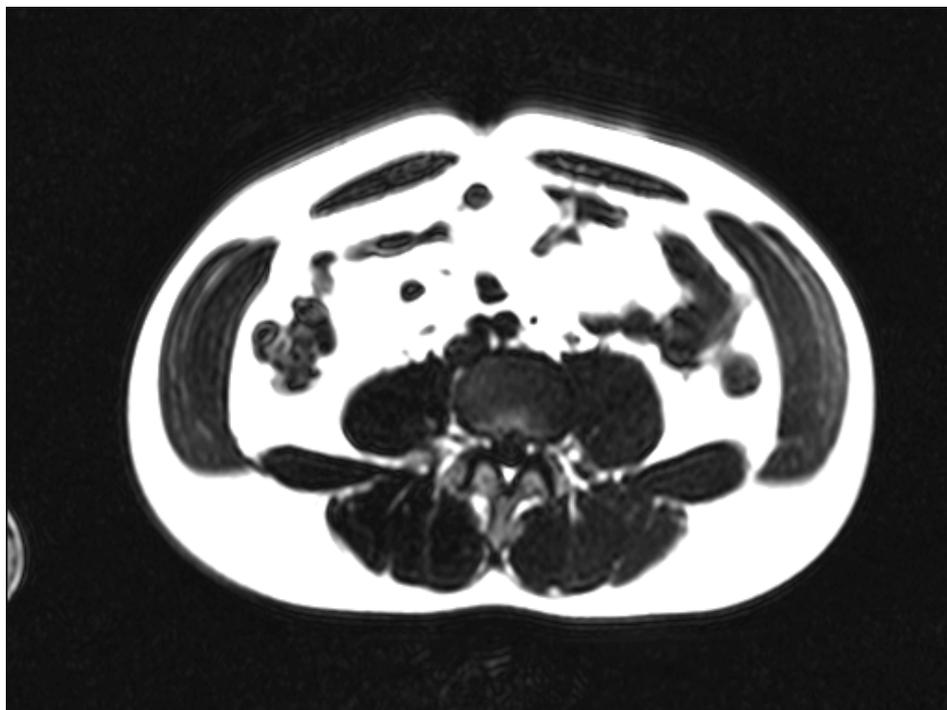


図 3.5 腹部領域の自動抽出処理を行う前の元画像。

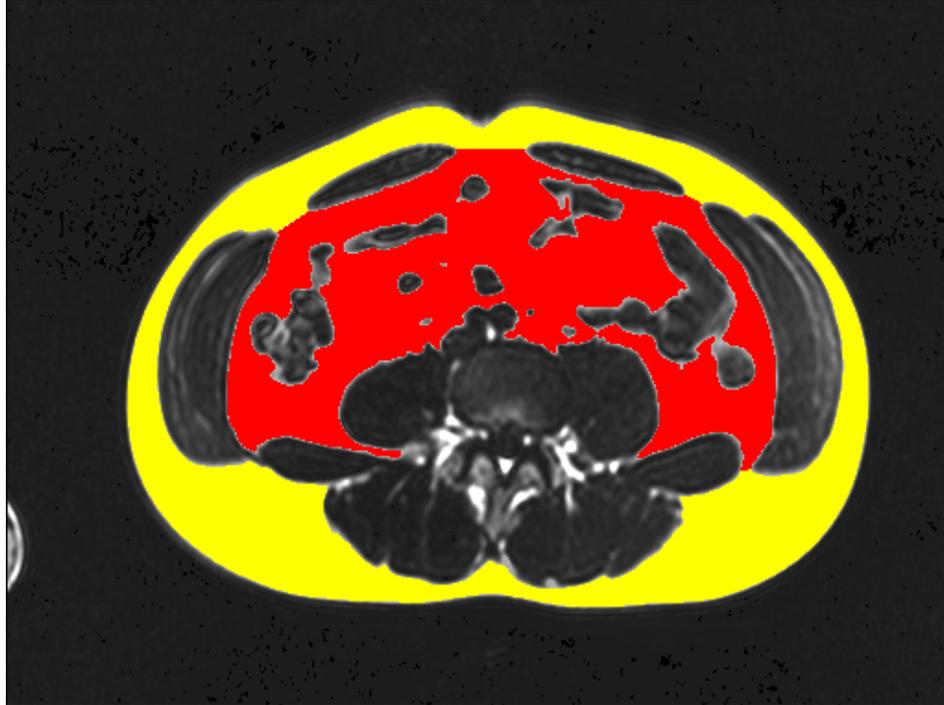


図 3.6 腹部領域の自動抽出処理後の画像。内臓脂肪を赤、皮下脂肪を黄で表した。

図 3.6 中の黄色が皮下脂肪領域、赤色が内臓脂肪領域を表しており、分離が正常に行われたことが確認できる。

各被験者の皮下脂肪の自動抽出の体積と手動抽出の体積の比較を表 3.1 に、内臓脂肪の比較を表 3.2 に示す。皮下脂肪、内臓脂肪ともに自動抽出と手動抽出で値は大きく変わらなかった。皮下脂肪の自動抽出における体積と熟練者による手動抽出での体積の差は最大 4.59%であった。内臓脂肪の自動抽出における体積と熟練者による手動抽出での体積の差は最大 4.74%であった。

表 3.1 各被験者の皮下脂肪の自動抽出における体積と熟練者による手動抽出での体積を示した。すべての被験者において差は 4.59%の範囲内であった。

Subject No.	Subcutaneous fat volume (cm <sup>3</sup> )	
	Automatic extraction	Manual extraction
1	122.4	117.0
2	134.7	140.5
3	155.0	158.0
4	344.8	338.0
5	196.3	192.8
6	140.7	138.4
7	264.1	256.5
8	128.5	124.0
9	148.3	142.8
10	232.2	237.3

表 3.2 各被験者の内臓脂肪の自動抽出における体積と熟練者による手動抽出での体積を示した。すべての被験者において差は 4.74%の範囲内であった。

Subject No.	Visceral fat volume (cm <sup>3</sup> )	
	Automatic extraction	Manual extraction
1	84.4	87.7
2	193.2	184.8
3	222.0	212.9
4	223.3	223.9
5	192.2	191.4
6	136.7	138.7
7	175.5	167.6
8	70.2	73.4
9	99.7	95.4
10	175.3	170.9

次に、自動抽出と手動抽出の体積の比較と相関関係について図 3.7 に示す。

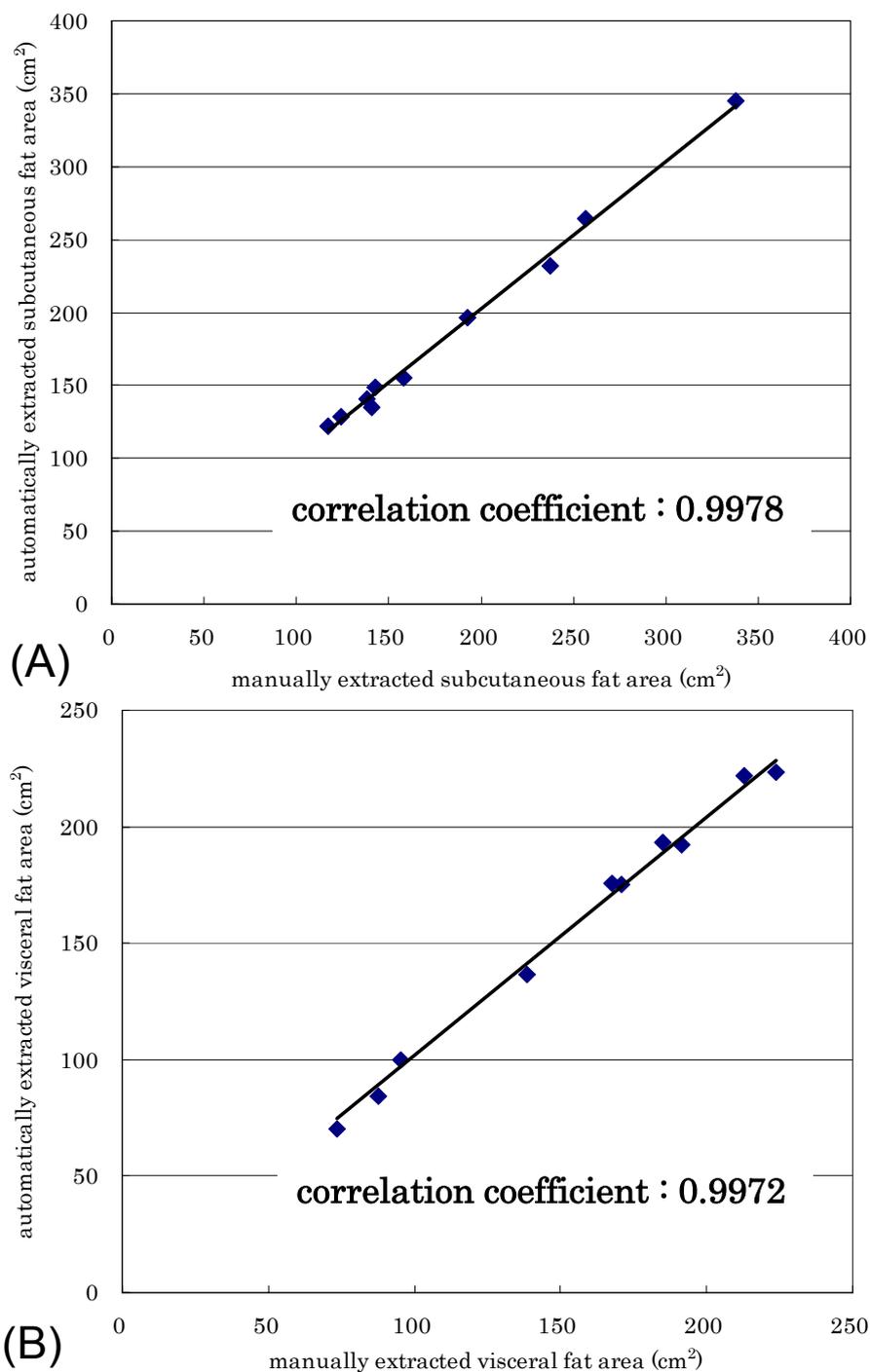


図 3.7 (A)は皮下脂肪を対象として、x 軸に手動抽出体積、y 軸に自動抽出体積をとった図、(B)は内臓脂肪を対象とした図である。相関係数は皮下脂肪で 0.9978、内臓脂肪で 0.9972 であり、非常に強い正の相関を示した。

自動抽出の体積と手動抽出の体積の比（自動抽出の体積÷手動抽出の体積）において最も大きな差がある被験者では、皮下脂肪で 1.046、内臓脂肪で 1.047 であった。また、平均は皮下脂肪で 1.029、内臓脂肪で 1.031 であった。相関係数は皮下脂肪 0.9978、内臓脂肪 0.9972 と非常に強い正の相関を示した。

次に内臓脂肪および皮下脂肪の一致率を表 3.3 に示す。平均一致率は皮下脂肪で  $0.9502 \pm 0.0167$ 、内臓脂肪で  $0.9395 \pm 0.0147$  であり、形状的にもとても精度良く領域が抽出されていることが確認できた。

表 3.3 各被験者の自動抽出における脂肪領域と熟練者の手動抽出における脂肪領域を式(3-2)によって計算した結果を示した。平均の一致率は、皮下脂肪で  $0.9502 \pm 0.0167$ 、内臓脂肪で  $0.9395 \pm 0.0147$  であり、非常に高い値であった。

Subject No.	Consistency rates	
	Subcutaneous fat	Visceral fat
1	0.9396	0.9131
2	0.9213	0.9318
3	0.9225	0.9349
4	0.9653	0.9649
5	0.9613	0.9512
6	0.9532	0.9521
7	0.9595	0.9387
8	0.9538	0.9325
9	0.9621	0.9471
10	0.9638	0.9289
Average	0.9502	0.9395

### 3.3.3 運動効果の解析結果

第 3.3.1 項でほぼ収束することが検証された 7 断面分の画像に対して、内臓脂肪および皮下脂肪部を抽出し、体積を計測した結果を表 3.4 および表 3.5 に示した。

表 3.4 トレーニング前とトレーニング 3 ヶ月後の 7 断面分の画像に対して皮下脂肪部を抽出し、体積を計測した結果。

Subject No.	Subcutaneous fat volume (cm <sup>3</sup> )	
	Before	After
1	744	755
2	2226	2037
3	1394	1161
4	1405	1295
5	1018	912
6	918	925
7	1802	1573
8	1356	1129

内臓脂肪部は 7 人の被験者が着用前に対して着用 3 ヶ月後では脂肪体積が減少していた。皮下脂肪は 6 人の被験者が着用前に対して着用 3 ヶ月後の脂肪体積が減少することがわかった。減少量は皮下脂肪が平均 135 cm<sup>3</sup> と内臓脂肪が平均 132 cm<sup>3</sup> でほぼ同等であった。

表 3.5 トレーニング前とトレーニング 3 ヶ月後の 7 断面分の画像に対して内臓脂肪部を抽出し、体積を計測した結果。

Subject No.	Visceral fat volume (cm <sup>3</sup> )	
	Before	After
1	589	539
2	1518	1388
3	1181	893
4	1668	1479
5	938	988
6	1253	951
7	1545	1541
8	1046	905

## 3.4 考 察

### 3.4.1 撮像画像数による精度に関する考察

MRI は、撮像シーケンス・撮像条件により、様々な情報を様々なコントラストとして画像化できる装置である。さらに、脂肪等の軟組織部を画像化するのに優れているが、その反面 X 線 CT での Hounsfield number [24,25] のような明確な基準がないので画像処理を行うことは CT と比較し困難である。しかし CT においては X 線被爆するというデメリットが存在し、多断面の撮影ではリスクが高くなる。本研究において、図 3.3 および図 3.4 から、1 断面だけの撮像では最大 15.8cm<sup>2</sup> も計測値が異なり、計測値の変動が大きいという結果が得られた。また、皮下脂肪の標準偏差は 1 断面で 1.68%±0.58% であるのに対し、内臓脂肪の標準偏差は 6.68%±1.10% であることがわかった。よって特に内臓脂肪量は、1 断面では正確に再現性よく評価できないと考えられる。これは画像上でも確認できるが、体幹方向の内臓

の動きの影響を受けているためだと思われる。図 3.4 から、正確に再現性よく計測するには 7 断面以上での計測が必要であることがわかった。

### 3.4.2 撮像手法と計測データに関する考察

本研究では、MR 撮像においては脂肪領域を選択的に励起する撮像法である T1 weighted FLASH fat-excitation シーケンスの 1-2-1 二項 RF 励起パルス法を使用した。MRI による腹部撮像では、呼吸による動きや腸内の空気によって磁場の均一性が低下しやすい。このシーケンスを最適化することによって、内臓脂肪領域を明確に画像化することができ、自動計測が可能となった。この撮像手法を用いて、計測された脂肪量変化（表 3.4、表 3.5）の傾向と、それぞれの被験者の体脂肪率、臍周径の変化は同様の傾向を示した。このことから本撮像シーケンスは脂肪量計測に非常に有用であると考えられる。

実験において脂肪量が増加する被験者がいたが、これは元々の脂肪量が少ない被験者であったので、運動効果の影響が小さかったのではないかと推察される。また、この実験では、平均の皮下脂肪と内臓脂肪の減少量はほぼ同等であったが、着用前に脂肪量が多い被験者に限れば皮下脂肪よりも内臓脂肪がより多く減少していることがわかった。この原因は肥満である男性は内臓脂肪が過多であり、内臓脂肪が皮下脂肪に比べ代謝しやすいためだと考えられる。

MRI で自動計測を行うには撮像された画像の品質が重要であり、MR 撮像段階で高品質な脂肪部の画像が必要とされる。本研究では、二項 RF 励起パルスを使用し最適化した撮像シーケンスを用いることにより、高品質な脂肪部の画像が得られたため、精度のよい結果を実現できたと考えられる。

### 3.4.3 自動計測処理手法に関する考察

本研究では、脂肪撮像画像を用い、より精度良く計測するために輝度補正、閾値調整を行い、皮下脂肪、内臓脂肪領域の分離、計測を行う自動計測処理手法の開発を行った。本研究の結果（図 3.5、図 3.6、図 3.7、表 3.3）では、相関係数は皮下脂肪 0.9978、内臓脂肪 0.9972、一致率は皮下脂肪で  $0.9502 \pm 0.0167$ 、内臓脂肪で  $0.9395 \pm 0.0147$  となった。

内臓脂肪の自動計測に関する研究はこれまでも行われており、その中でも CT を用いた研究は多くなされている[12,26]。CT では、Hounsfield number という基準があるので比較的処理しやすいが、これらの研究における相関係数は 0.996 であった。本手法は X 線被爆しない MRI を使用した手法であるが、高い相関係数（0.9972）を得ることができた。MRI を用いた内臓脂肪の自動計測処理の研究も過去にいくつか存在し、手動での修正を伴う半自動計測処理の研究[13,14]と、全自動計測処理の研究[27]がある。本研究は全自動計測処理にあたり、同じ過去の全自動計測処理の研究[27]では、一致率、相関係数は 0.9917、0.9599 と本研究よりも低い値であった。これは、コイル位置による輝度補正を行っていないために信号にムラが生じたためであると考えられる。本手法はコイル位置による輝度補正を行うことにより、この問題の解決に取り組んだ。Body コイルで撮像する場合は、コントラストのムラは小さいが信号自体も小さくなってしまうため MR 装置によっては得られる画像が不鮮明となり画像処理が難しくなることもある。より局所的に信号を取得するコイルを使用するほど、本手法は有用となる。

本研究の被験者は痩せ型から肥満型まで様々な体格の人間が対象であったが、比較的どの被験者においても精度よく脂肪領域を求めることができた。その中でも僅差ではあるが、比較的脂肪領域が小さい被験者よりも大きな被験者ほど精度は良くなった。これは脂肪領域が他組織にまぎれやすくなることや、全体量が減ることにより誤差が増すためと考えられる。また輝度補正においても組織量の違いで磁化率

が異なるため、その影響も受けることが考えられる。それでも一致率は 93.95%であったので臨床で使用できる精度は十分得られていると考えられる。

本研究において、我々は X 線被爆を受けずに、様々な情報を画像化できる MRI を活かし、有用な脂肪撮像シーケンス、撮像パラメータそして再現性のある撮像スライス断面数を求めた。併せて、これらの画像を使用した精度の良い画像処理計測手法を開発した。このことで皮下脂肪、内臓脂肪を迅速に高い再現性で精度良く測定できるようになり、昨今、現代病として注目されているメタボリックシンドロームの検査・診断に MRI を用いた本手法が非常に大きな役割を果たすことができると期待される。

### 3.5 結言

近年、メタボリックシンドロームの診断基準となる内臓脂肪量を正確に迅速に計測する手法が必要とされている。現在、内臓脂肪量の精密な計測ではX線 CT による測定が用いられているが、X線の被爆の軽減のため、臍断面での1断面のみの撮影が行われている。しかし、1断面のみの撮影ではベッドに寝た時に内臓の移動がおこり、正確に再現性のある脂肪量を得る事は困難であることが判明した。

そこで本研究では、MRI を用いて内臓脂肪を対象とし、脂肪を鮮明な画像として捕らえる撮像手法・条件を求め、また脂肪量の自動計測手法を新たに開発した。MRI を用いて鮮明な脂肪画像を得るために、撮像時間が短く比較的磁場の不均一性の影響を比較的受けにくい、二項 RF 励起パルスを用いた FLASH シーケンスの撮像条件を最適化し適用した。この撮像手法を用い、内臓脂肪の低減効果のあるトレーニング衣類を着用したトレーニング前後における内臓脂肪量変化の測定および撮像スライス数による再現性の検討を行った。そして最後に、腹部の脂肪画像を高精度で分離抽出する自動計測手法の開発および有用性の検討を行った。

結果として、1断面では毎回撮像するたびに、内臓の体幹方向の動きの影響により内臓脂肪量の計測値が変動するが、7断面ではほぼ収束することがわかった。そして、トレーニング前後における腹部脂肪量の計測結果は、被験者の体脂肪率、臍周径の変化と同様の傾向を示した。また、自動計測処理については、自動計測および手動計測間の相関係数は皮下脂肪で 0.9978、内臓脂肪で 0.9972 となり、非常に強い正の相関を示した。また、一致率は皮下脂肪で  $0.9502 \pm 0.0167$ 、内臓脂肪で  $0.9395 \pm 0.0147$  であり、形状的にも非常に精度良く領域が抽出されていることが確認できた。従って本研究で構築した MR 撮像手法とは自動計測処理は、腹部の内臓脂肪の計測に有益であることが示された。今後、メタボリックシンドロームの診断に本手法が非常に大きな役割を果たすと期待できる。

### 3.6 参考文献

- [1] Choi HK, Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med* 2007;120(5):442-447.
- [2] Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287(3):356-359.
- [3] Grandinetti A, Chang HK, Theriault A, Mor J. Metabolic syndrome in a multiethnic population in rural Hawaii. *Ethn Dis* 2005;15(2):233-237.
- [4] Amemiya S, Dobashi K, Urakami T, Sugihara S, Ohzeki T, Tajima N. Metabolic syndrome in youths. *Pediatr Diabetes* 2007;8(9):48-54.
- [5] Munakata M, Honma H, Akasi M, Araki T, Kawamura T, Kubota M, Yokokawa T, Maruhashi A, Toyonaga T. Japanese study to organize proper lifestyle modifications for metabolic syndrome (J-STOP-MetS): design and method. *Vasc. Health Risk Manag* 2008;4(2):415-420.
- [6] Oka R, Kobayashi J, Yagi K, Tanii H, Miyamoto S, Asano A, Hagishita T, Mori M, Moriuchi T, Kobayashi M, Katsuda S, Kawashiri MA, Nohara A, Takeda Y, Mabuchi H, Yamagishi M. Reassessment of the cutoff values of waist circumference and visceral fat area for identifying Japanese subjects at risk for the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;79(3):474-481.
- [7] Tong J, Boyko EJ, Utzschneider KM, McNeely MJ, Hayashi T, Carr DB, Wallace TM, Zraika S, Gerchman F, Leonetti DL, Fujimoto WY, Kahn SE. Intra-abdominal fat accumulation predicts the development of the metabolic syndrome in non-diabetic Japanese-Americans. *Diabetologia*

- 2007;50(6):1156-1160.
- [8] Hyun YJ, Kim OY, Jang Y, Ha JW, Chae JS, Kim JY, Yeo HY, Paik JK, Lee JH. Evaluation of metabolic syndrome risk in Korean premenopausal women. *Circ J* 2008;72(8):1308-1315.
- [9] van der Kooy K, Leenen R, Seidell JC, Deurenberg P, Droop A, Bakker CJ. Waist-hip ratio is a poor predictor of changes in visceral fat. *Am J Clin Nutr* 1993;57(3):327-333.
- [10] Kim S, Lee GH, Lee S, Park SH, Pyo HB, Cho JS. Body fat measurement in computed tomography image. *Biomed Sci Instrum* 1999;35:303-308.
- [11] Nakamura T, Yoshizumi T. Measurement of visceral fat by CT scan. *Nippon Rinsho* 2006;64(9):476-480.
- [12] Yoshizumi T, Nakamura T, Yamane M, Islam AH, Menju M, Yamasaki K, Arai T, Kotani K, Funahashi T, Yamashita S, Matsuzawa Y. Abdominal fat: standardized technique for measurement at CT. *Radiology* 1999;211(1):283-286.
- [13] Hwang JH, Stein DT, Barzilai N, Cui MH, Tonelli J, Kishore P, Hawkins M. Increased intrahepatic triglyceride is associated with peripheral insulin resistance: in vivo MR imaging and spectroscopy studies. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;293(6):E1663-E1669.
- [14] Tanaka S, Yoshiyama M, Imanishi Y, Nakahira K, Hanaki T, Naito Y, Imai M, Tanaka M. MR measurement of visceral fat: assessment of metabolic syndrome. *Magn Reson Med Sci* 2006;5(4):207-210.
- [15] Tintera J, Harantova P, Suchanek P, Dvorakova A, Adamova M, Hajek M, Poledne R. Quantification of intra-abdominal fat during controlled weight reduction: assessment using the water-suppressed breath-hold MRI

- technique. *Physiol Res* 2004;53(2):229-234.
- [16] Wohlgemuth WA, Roemer FW, Bohndorf K. Short tau inversion recovery and three-point Dixon water-fat separation sequences in acute traumatic bone fractures at open 0.35 tesla MRI. *Skeletal Radiol* 2002;31(6):343-348.
- [17] Nakai R, Azuma T, Sudo M, Urayama S, Takizawa O, Tsutsumi S. MRI analysis of structural changes in skeletal muscles and surrounding tissues following long-term walking exercise with training equipment. *J Appl Physiol* 2008;105(3):958-963.
- [18] Nishiyama H, Hayashi T. Sensitivity correction of the circular type surface coil for temporomandibular joint. *Niigata dental journal* 2004;34(1):49-51.
- [19] Pruis GW, Gilding BH, Peters MJ. A comparison of different numerical methods for solving the forward problem in EEG and MEG. *Physiol Meas* 1993;14(4A):A1-A9.
- [20] Vullo T, Pascone R, Mancuso R, Zipagan R, Cahill PT. Transmission line analysis of noncylindrical birdcage resonators. *Magn Reson Imaging* 1994;12(5):785-797.
- [21] Press WH, Flannery BP, Teukolsky SA, Vetterling WT. LU Decomposition and Its Applications. §2.3 in *Numerical Recipes in FORTRAN: The Art of Scientific Computing*, 2nd ed. Cambridge, England: Cambridge University Press 1992:34-42.
- [22] Andrew M, Paul J. An improved seeded region growing algorithm. *Pattern Recognition Letters* 1997;18(10):1065-1071.
- [23] Zucker SW. Survey, Region Growing: Childhood and Adolescence.

- Computer Graphics and Image Processing 1976:382-399.
- [24] Hounsfield GN. Nobel Award address. Computed medical imaging. Med Phys 1980;7(4):283-290.
- [25] Ommaya AK, Murray G, Ambrose J, Richardson A, Hounsfield G. Computerized axial tomography: estimation of spatial and density resolution capability. Br J Radiol 1976;49(583):604-611.
- [26] Potretzke AM, Schmitz KH, Jensen MD. Preventing overestimation of pixels in computed tomography assessment of visceral fat. Obes Res 2004;12(10):1698-1701.
- [27] Jørgensen SP, Larsen R, Wraae K. Automatic assessment of intrabdominal fat by MRI. Proceedings of 2nd the International Workshop on Image Analysis and In-Vivo Pharmacology 2007.

# 第 4 章 脳機能イメージング法と拡散テンソルイメージング法を用いた皮質脊髄路の機能局在の解析

## 4.1 緒 言

皮質脊髄路は随意運動を伝える主要なニューロンシステムである。皮質脊髄路の神経線維は運動皮質から内包後脚を通過して下降する。内包後脚内では、比較的小さな領域に皮質脊髄路の神経線維が集まっている[1]。また、皮質脊髄路の神経線維は、内包後脚の後部に位置していることがわかっている[1-4]。内包における皮質脊髄路の機能局在に関して、近年、Holodny らが、拡散テンソルイメージング法を使用して、皮質脊髄路の機能局在が内包の短軸に沿って組織が構成されており、上肢の神経線維が下肢の神経線維の anterolateral に位置していることを報告した[5,6]。それ以前は、機能局在は内包の長軸に沿って構成されていて、上肢の神経は下肢の神経の anteromedial に位置していると信じられてきた[1,7,8] (図 4.1)。最近の臨床での症状と傷害の位置を関連付けるという研究でも、内包の長軸に沿って皮質脊髄路が構成されているという機能局在の古典的な見解を支持している[9]。また、Holodny らの研究では、皮質運動野を定義するために解剖学的なランドマークを使用しており、この手法は解剖学的な多様性のために不正確となる可能性がある。したがって、現在、より正確な手法を使用して、Holodny らによる発見を確認することが必要である。

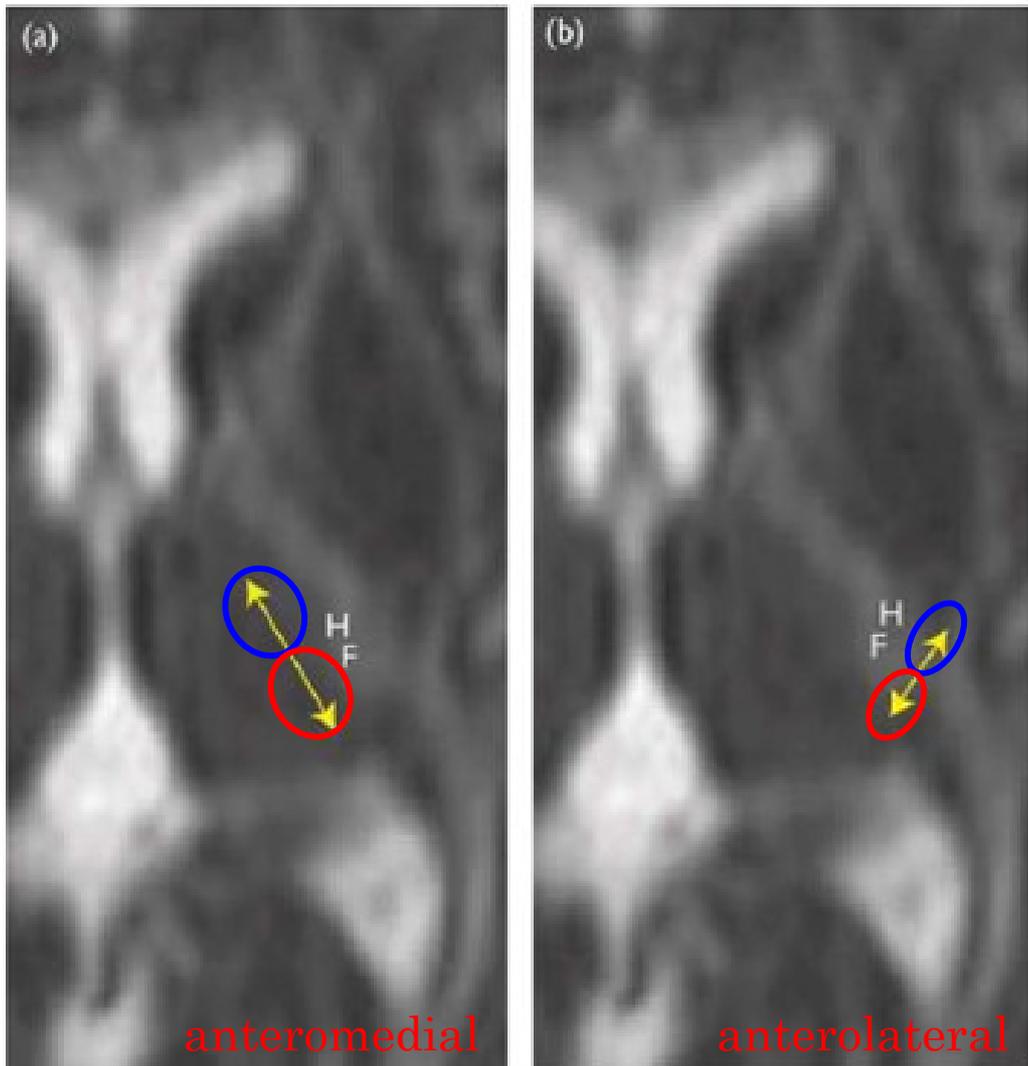


図 4.1 内包における皮質脊髓路の機能局在。(a)従来の見解では、上肢の神経(H、青丸)は内包の長軸に沿って下肢の神経(F、赤丸)の anteromedial に位置しているとされている。(b)Holodny ら[5,6]は、近年上肢の神経は、内包の短軸に沿って下肢の anterolateral に位置するということを発見した。

本研究では、脳機能イメージング法を用いて実験を行う。従来から脳機能イメージング法の実験を行うための信号収集デバイスを開発しているが、本研究では、以前開発した信号収集デバイスと連携する視覚刺激提示と信号収集システムを開発する。これを用いることによりタスクにおける応答やタスクの客観的判断が可

能となり、また認知機能を調査するような脳機能イメージング法の実験も行うことができる。さらに本研究では、脳機能イメージング法と拡散テンソルイメージング法を組み合わせた新しい解析手法を用いる。これは最初に脳機能イメージング法を用いて上肢と下肢の一次運動野の同定を行い、次に、同定された一次運動野の領域と大脳脚の両方を通過する神経線維を、拡散テンソルイメージング法を用いてトラッキングを行うものである。本手法により、個人の解剖学的情報を維持したまま、脳神経線維の走向の解析を行うことが可能となる。本研究では、本手法を用い、内包における皮質脊髄路の上肢と下肢の神経線維の走向解析を行う。

## 4.2 実験解析手法

### 4.2.1 被験者

被験者としては、神経障害の既往歴が無い7人の健常男性ボランティア (S1~S7) を用いた。実験内容については全ての被験者に対して書面によるインフォームド・コンセントを行い、同意を得た。

### 4.2.2 撮像装置

使用した MRI 装置は Siemens 社製 MAGNETOM Sonata 1.5T (maximum amplitude : 40mT/m, slew rate : 200 mT/m/s)。

### 4.2.3 脳の賦活部位の解析手法

使用したコイルは Head Coil。使用した撮像シーケンスは SE-EPI シーケンス。撮

像条件は、TR : 2000 ms, TE : 50 ms, flip angle : 90° , bandwidth : 2440 Hz/Pixel, slice thickness : 4.0 mm, matrix size : 64×64, FOV : 200 mm×200 mm, pixel size : 3.125 mm×3.125 mm, gap : 1.0 mm。撮像スライス数は 25 枚で全脳を対象として撮像した。

実験は、手を開いて閉じる動きと足首を曲げて伸ばす動きの 2 種類のタスクを用いた。運動を実施するか停止するかは、開発したソフトウェアで制御し、プロジェクターを用いて半透明のスクリーンに投影させ、被験者に呈示した。被験者はヘッドコイルに取り付けた鏡を通してスクリーンに投影された視覚刺激を確認した。今回、当研究室で開発した信号収集デバイスに対して、連携して動作する視覚刺激提示と信号収集システムを開発した。信号収集デバイスを図 4.2 に示す。開発したソフトウェアは、設定された時間ごとに画像ファイルを用いて、視覚刺激をプロジェクターから呈示し、それと対応してスイッチセンサからの信号をサンプリングしていくものである。スイッチセンサには MRI の高磁場下でも使用できるように、光ファイバを用いた。光ファイバからの信号をデジタルファイバセンサ (KEYENCE 社製) で受けて、閾値を設けることにより ON/OFF の判断を行い、その出力をデジタル IO ユニット (LINEEYE 社製) で受けてデジタル信号を出力し LAN (Ethernet) 経由で PC 上のソフトウェアで収集するシステムである。取り込んだデータはファイル (csv 形式) に出力する。

上記の視覚呈示システムを用いて、被験者はその指示に従い MRI 中で 5 回の運動のセッション (20 sec) および 5 回の休憩のセッション (20 sec) を交互に実行しながら、脳機能イメージングの撮像を行った。

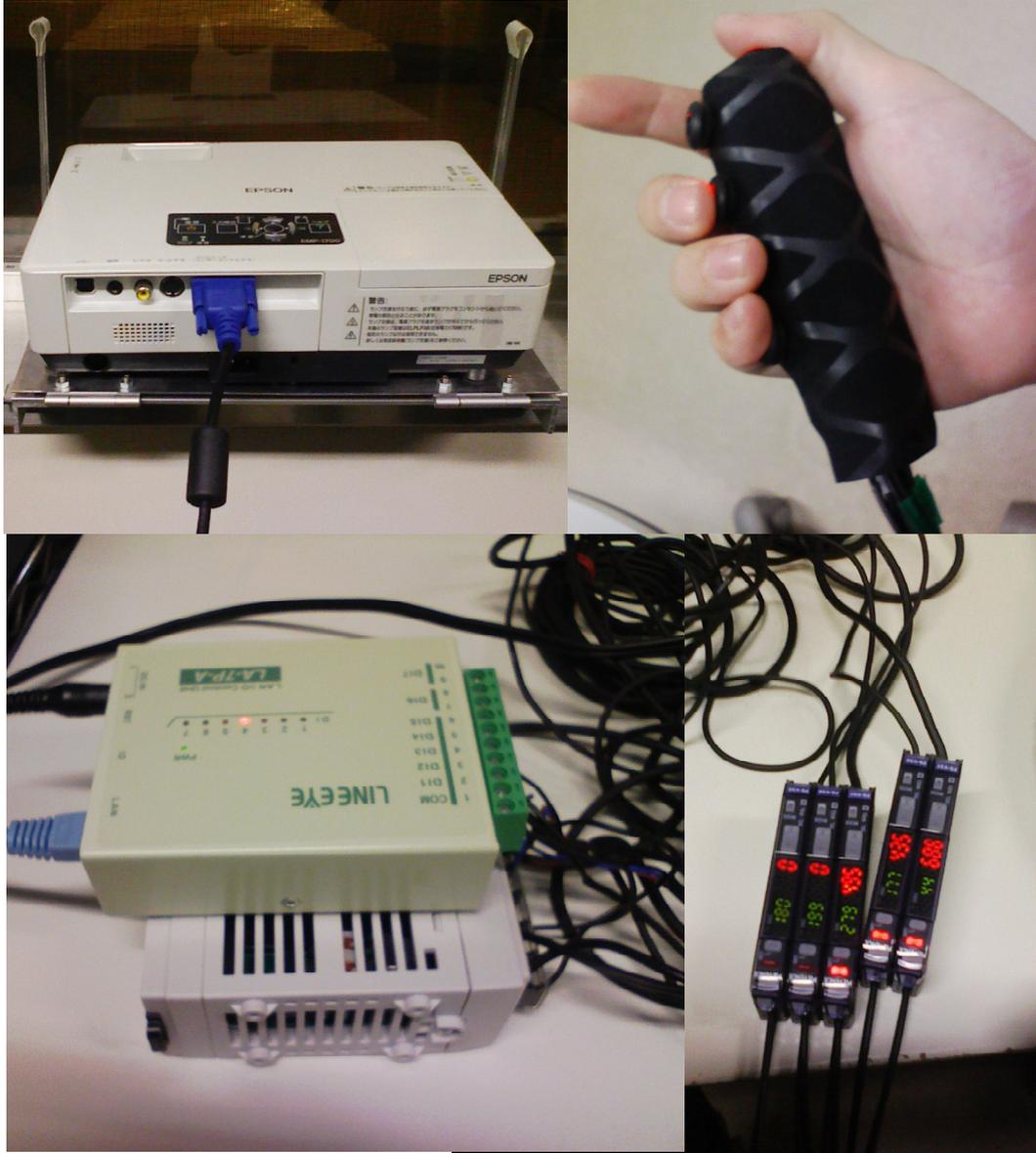


図 4.2 当研究室で開発した視覚刺激呈示および信号収集システムの各装置。左上の画像がプロジェクター。右上が光ファイバスイッチ。左下がデジタル IO ユニットと電源。右下の画像がデジタルファイバセンサ。

取得した画像データは、Statistical Parametric Mapping [10] (SPM2, The Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, University College of London, UK) を用いて解析を行った。SPM2はMATLAB上で動作するソフトウェアであり、PETおよび脳機能イメージングのデータ解析において頻繁に用いられているソフトウェアであり、論文にも多数引用されている[11-13]。SPMの画面サンプルを図4.3に示す。

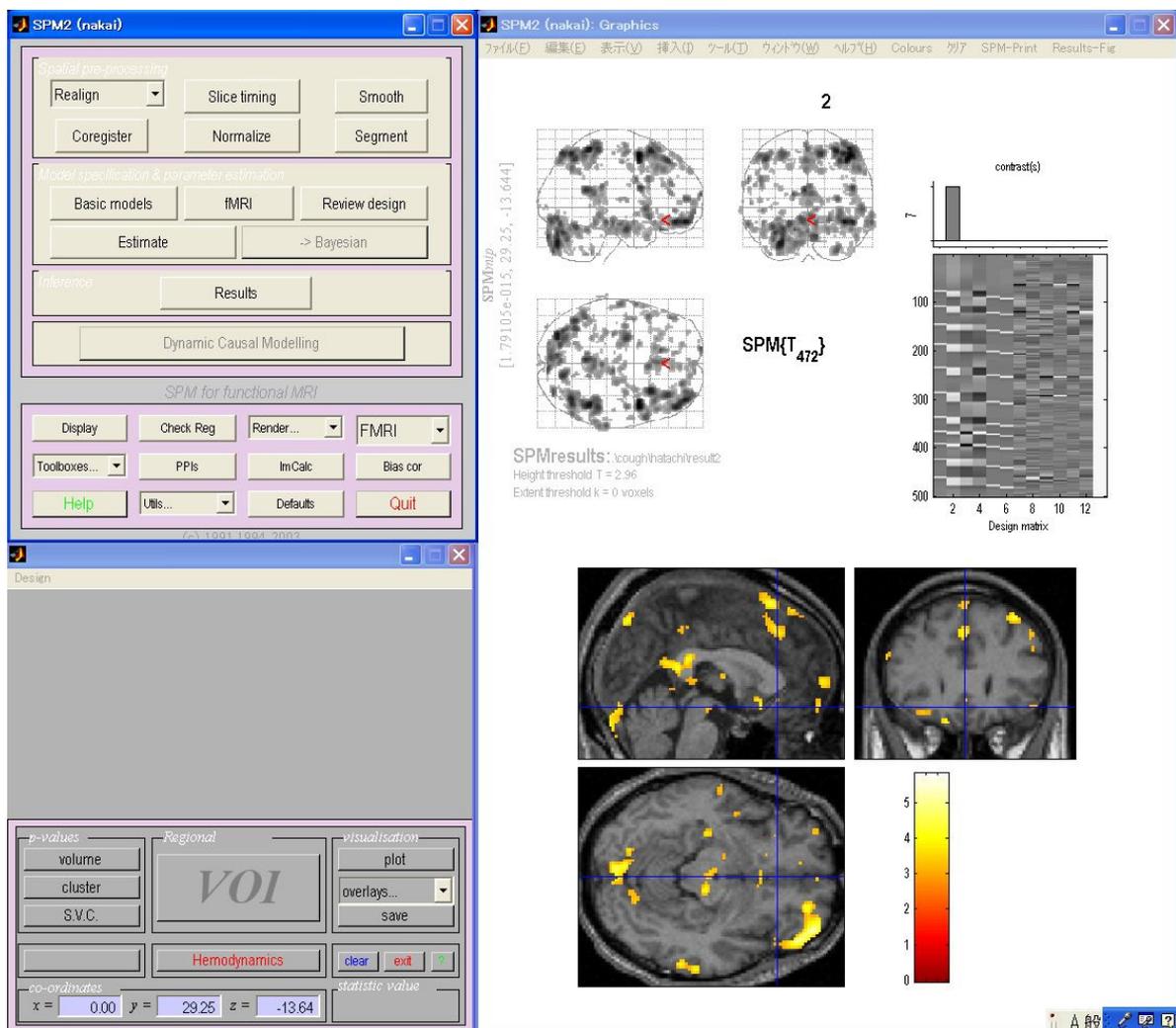


図 4.3 SPM の画面サンプル

脳機能イメージング法で取得したデータは `realign` 処理を行った後、個々の解剖の特性を維持するために標準脳の代わりに、`b0` 画像（拡散テンソルイメージング法における  $b = 0 \text{ s/mm}^2$  時の画像）に対して `coregister` 処理および `normalize` 処理を行った。次に  $7 \text{ mm}$  の半値全幅のガウシアンフィルタでスムージングした後、運動に関連した反応を正準な血流動態反応関数で `convolve` した `box-car` 関数によってモデル化した。賦活領域は、 $p < 0.001$  の閾値で有意であると見なし計算を行った。結果として得られた賦活領域は `b0` 画像にマッピングした。

#### 4.2.4 脳神経線維の走向の解析手法

使用したコイルは 8 チャンネル `Phased Array Coil`。使用した撮像シーケンスは `SE-EPI-Diffusion` シーケンス。撮像条件は、`TR : 5900 ms`, `TE : 85 ms`, `flip angle : 90°`, `bandwidth : 1562 Hz/Pixel`, `slice thickness : 2.5 mm`, `matrix : 128×128`, `FOV : 230 mm×230 mm`, `gap : 0.5 mm`, `voxel size : 1.8 mm×1.8 mm×3.0 mm`, `averages : 3`, `phase partial Fourier : 75%`, `b factor : 1000 s/mm2`。MPG は 12 方向に印加した。撮像スライス数は 43 枚、大脳半球と脳幹の全体を撮像した。撮像時間は `3 min 56s` であった。

拡散テンソルイメージング解析には、`DtiStudio v1.02` (H. Jiang, S. Mori Department of Radiology, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, USA) を使用した[14,15]。本ソフトウェアは拡散テンソルイメージング解析・脳神経線維トラッキングの研究等において使用されている[16-18]。追跡終了の条件は、 $FA < 0.18$  または角度変化が  $70$  度より大きい場合とした。関心領域 (ROI) は、皮質脊髄路の全体を含む左の大脳脚の中間部分での  $FA$  (fractional anisotropy) カラーマップに設定した。もう 1 つの ROI は脳機能イメージングによって賦活化していた一次運動野にあたる領域に設定した。そして、その両方の ROI を通過する皮質脊髄路の上肢と下肢の神経線維のみの抽出を行った。

## 4.3 解析結果

### 4.3.1 脳の賦活部位の解析結果

脳機能イメージング法と拡散テンソルイメージング法で得られた結果を図 4.4 および図 4.5 に示す。

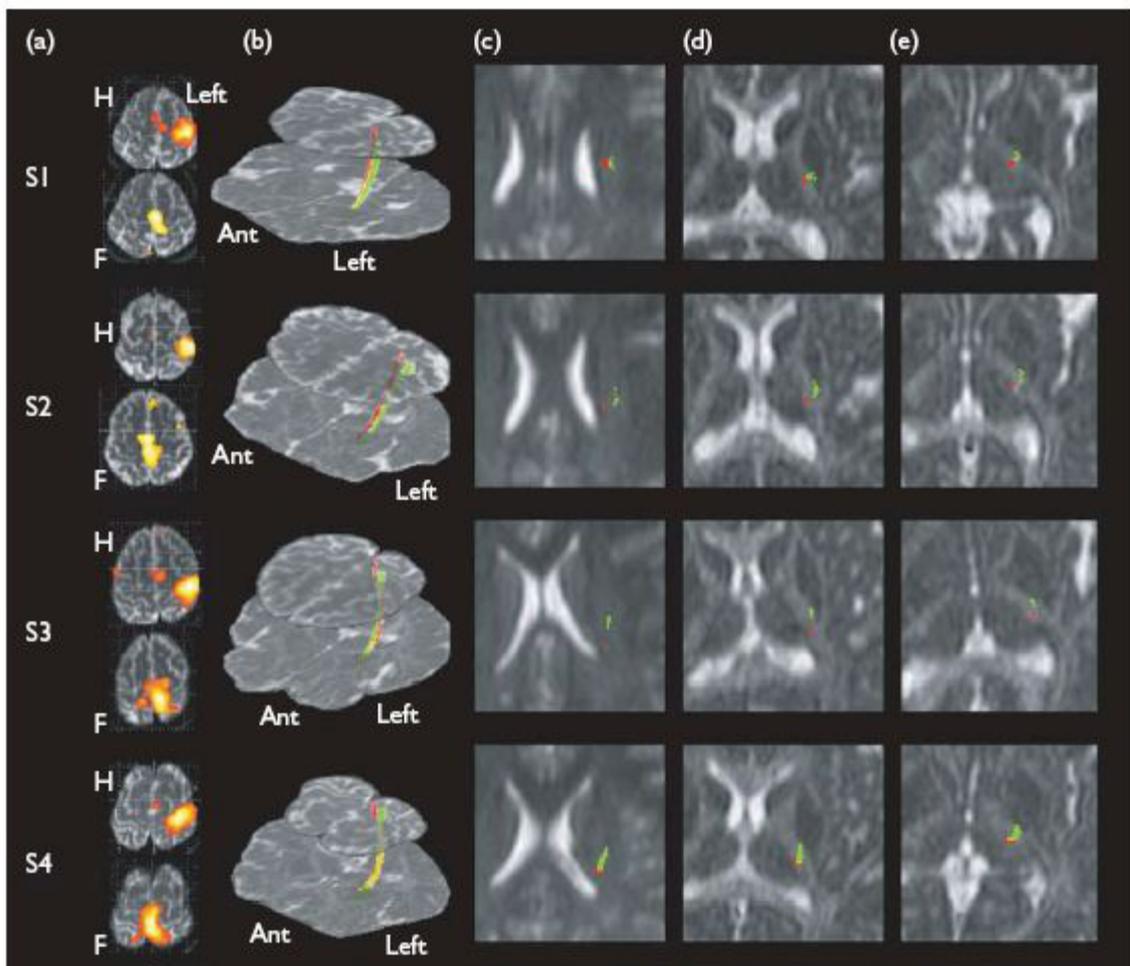


図 4.4 被験者 (S1~S4) の脳機能イメージング解析および拡散テンソルイメージング解析の結果。

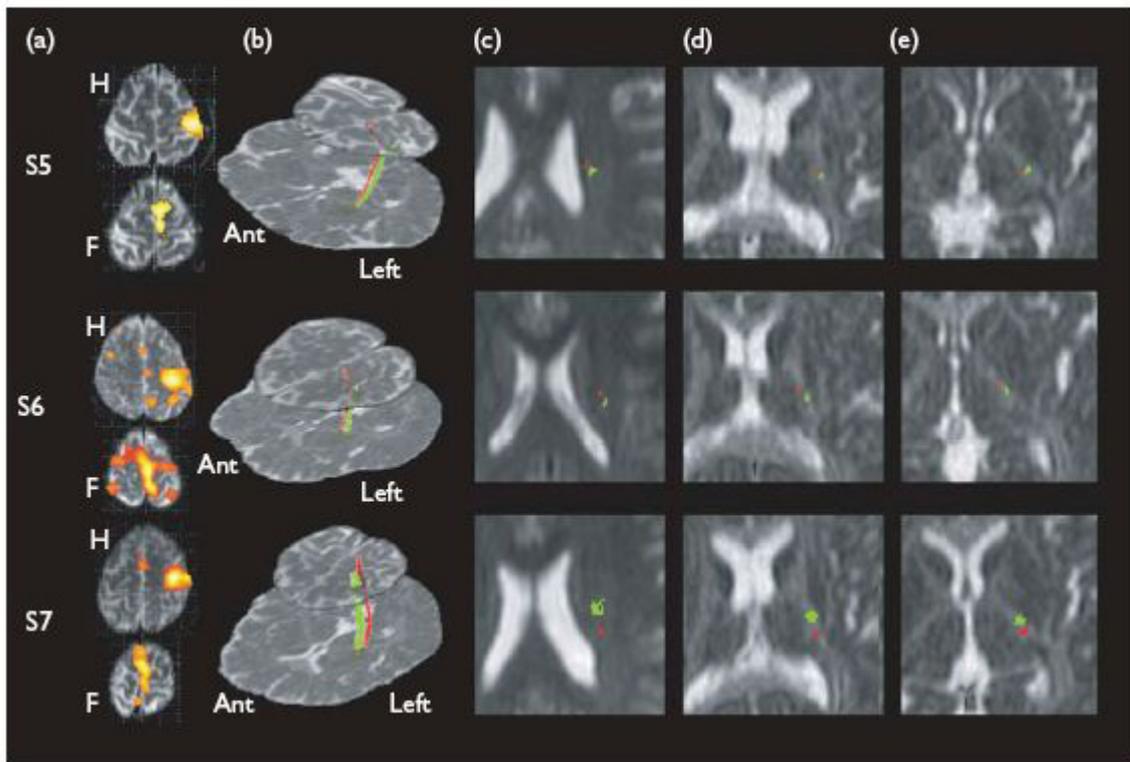


図 4.5 被験者 (S5~S7) の脳機能イメージング解析および拡散テンソルイメージング解析の結果。

図中の(a) は、脳機能イメージング法の上肢または下肢を運動させるタスクにおいて賦活した一次運動野に、形態画像を重ね合わせて表示した画像であり、(b-e)は、拡散テンソルイメージング解析の結果である。画像中で、上肢の神経は緑、下肢の神経は赤、両方の神経が重なっている部分は黄色で表した。(b)のデータは、左前方からの斜位像。重なっている上部の画像は、上肢または下肢の一次運動野が存在する位置の画像、下部の画像は、内包の下位の画像である。(c)は放線冠レベルの画像。(d)は内包の上部、(e)は内包の下部の画像である。内包を含む白質がこれらの画像ではわずかに高い輝度値を持っている。

運動課題において複数の脳の部位が活性化したが、既に知られている解剖学的ランドマークを使用することによって、容易に一次運動野の賦活を特定することができた。(図 4.4a、図 4.5a)。

### 4.3.2 脳神経線維の走向の解析結果

ROI を大脳脚に描き、その ROI から始まり脳機能イメージング法において賦活した一次運動野に入る神経線維を、全ての被験者 (S1~S7) において特定した。さらに、上肢または下肢の運動において賦活した一次運動野に、別の ROI を設定することにより、全ての被験者において皮質脊髄路の上肢と下肢の神経線維を描出することができた。

S1 では、上肢の神経線維は放線冠のレベル (S1、図 4.4 c) で下肢の神経線維の側方に位置していた。また内包においては、それらは下肢の神経線維のわずかに anterolateral (S1、図 4.4c) に位置し、内包の低位では明らかに anterolateral に位置した。S2~S4 では、上肢の神経線維は放線冠のレベル (S2-4、図 4.2c) および内包の全長 (S2~S4、図 4.4d、図 4.4e) において下肢の神経線維の anterolateral に位置していた。S5 では、放射冠のレベル (S5、図 4.5c) および内包の上部 (S5、図 4.5d) においては、上肢の神経は下肢の神経の posterolateral に位置していたが、内包の下部 (S5、図 4.5e) では、下肢の神経の lateral に位置していた。S6 では、放射冠のレベル (S6、図 4.5c) および内包の全体 (S6、図 4.5d、図 4.5e) において上肢の神経は下肢の神経の posterolateral に位置していた。S7 では、放射冠のレベル (S7、図 4.5c) で上肢の神経は下肢の神経の anterior に位置しており、内包では、上肢の神経は下肢の神経の anteromedial に位置していた。

## 4.4 考 察

### 4.4.1 皮質脊髄路の機能局在に関する考察

従来の概念によると、皮質脊髄路は、一次運動野から発し、伝導速度の速い有髄線維から成り、随意運動を伝えるとされている。また、運動前野、補助運動野、体性感覚野を含む頭頂葉皮質は皮質脊髄路に神経線維を送る。皮質脊髄路の起点は、猿よりも人間で、より限定されていて約 60%の皮質脊髄路の神経が一次運動野から始まるというのが現在のコンセンサスである[4]。本研究では、この一次運動野から始まる皮質脊髄路の神経線維に焦点を当てた。

S1～S4の結果は、上肢の神経が下肢の神経の *anterolateral* に位置しているという Holodny ら[5]により提案された組織構成に合致した。S7の結果は、内包部において上肢の神経が下肢の神経の *anteromedial* に位置しているという古典的な観点に合致した。S5 および S6 の結果は、内包において上肢の神経は下肢の神経の *posterolateral* に位置しており、新しく提案された組織構成にも、古典的な機能局在にも従っていなかった。内包での皮質脊髄路の機能局在は、4人の被験者(S1-4)では短軸に沿って組織化されており、Holodny らの主張と一致した、逆に3人の被験者(S5-7)では長軸に沿って組織化されており古典的な見解と一致した。我々は、本研究の手法が、運動野を決定するために解剖学的なランドマークを使用した過去の手法よりも、正確な手法であったと考えている。我々は、内包における皮質脊髄路の機能局在が Holodny らが考えるように単純ではなく、個人差が存在することを示した。Holodny らは、上肢のホムンクルスが下肢のホムンクルスの *lateral* と *anterior* に位置しているため、彼らの提案した組織構成が主流のモデルよりも解剖学的に妥当であると考えた。上肢のホムンクルスが下肢のホムンクルスの *lateral* に常に位置していることは確かであるが、しかし上肢のホムンクルスは中心前溝の走向の解剖学的な多様性のために下肢のホムンクルスの *anterior* にいつも位置する

わけではないと考えられる。

我々の結果は、拡散イメージングの高輝度部位を臨床症状と関連させて、古典的な機能局在を支持した Lee ら [9] の研究とは一致しなかった。この不一致の 1 つの理由は、拡散イメージングでの高輝度が傷害度の様々なレベルで見られるため、臨床の症状との相関関係が時々不正確となることがあるためだと考えている。さらに、一次運動野以外の運動野からの皮質脊髄路の障害が、臨床症状に影響を及ぼす可能性も存在する。

一次運動野以外の運動野からの神経線維 [19,20] は、Holodny の研究においても、他の研究においても分析されていない。最近の研究では、運動野と運動前野と補足運動野において大まかな機能局在があり [21]、これらの運動領域が皮質脊髄路に神経線維を送ることを明らかにしている [22]。それらの運動野からの皮質脊髄路の機能局在は、運動の症状と脳白質の障害部位との相関関係を検討するために、将来の研究において明らかにすべきであると考えられる。

#### 4.4.2 実験装置と解析手法に関する考察

本研究では、脳機能イメージング法の実験用デバイスシステムを開発した。当研究室で開発したデバイスおよび自作した視覚刺激呈示・信号収集システムは、MRI 撮像環境においても問題なく動作し、脳機能イメージング法の実験を行うことができた。今後、脳の記憶機能や認知機能の研究にも応用が可能であると思われる [23-26]。

また、本研究では、脳機能イメージング法と拡散テンソルイメージング法を組み合わせた新しい解析手法を用いた。本解析手法を用いることにより、内包における皮質脊髄路の機能局在が Holodny らが考えるように単純ではなく、個人差が存在することを示した。ヒトの組織を扱う場合にはどうしても個人差が問題となるが、

本手法を用いることで個人の解剖学的情報を維持したまま、脳神経線維の走向の解析を行うことが可能となった。今後、神経線維の走向の解析において本手法を用いることで、より個人差を考慮した解析ができるものと期待できる。

## 4.5 結 言

近年まで内包における皮質脊髄路の局在に関して、上肢の神経は下肢の神経の anteromedial に位置すると信じられてきたが、最近 Holodny らによる拡散テンソルイメージング法を使用した研究によって、上肢の神経は下肢の神経の anterolateral に位置するという発見が報告された。しかし、その研究手法では、皮質運動野を定義するために解剖学的なランドマークを使用しており、この手法は解剖学的な多様性のために不正確となる可能性がある。

本研究では、MRI の拡散テンソルイメージング法と脳機能イメージング法を組み合わせた脳神経線維の走向を検査する解析手法および脳機能イメージング用の視覚刺激提示・信号収集システムを独自に開発し、内包における皮質脊髄路の上肢と下肢の神経線維の走向解析を行った。

解析の結果として、7名の被験者中、4名の被験者は上肢の神経線維は下肢の神経線維の anterolateral にあり、2名の被験者は posterolateral、残り1名は anteromedial に存在していた。したがって本研究の結果から、Holodny らの anterolateral に位置するという研究結果の妥当性が概ね確認された。また、それと同時に内包における皮質脊髄路の機能局在には個人差も存在することが示唆された。本手法を用いることで個人の解剖学的情報を維持したまま、脳神経線維の走向の解析を行うことが可能となった。今後、脳神経線維の走向の解析において本手法を用いることでより個人差を考慮した解析ができるものと期待できる。

## 4.6 参考文献

- [1] Brodal A. Neurological anatomy. 3rd ed. New York: Oxford; 1981. 185-194.
- [2] Ross E. Localization of the pyramidal tract in the internal capsule by whole brain dissection. *Neurology* 1980;30:59-64.
- [3] Kretschmann HJ. Localization of the corticospinal fibers in the internal capsule in man. *J Anat* 1988;160:219-225.
- [4] Davidoff RA. The pyramidal tract. *Neurology* 1990;40:332-339.
- [5] Holodny AI, Gor DM, Watts R, Gutin PH, Ulug AM. Diffusion-tensor MR tractography of somatotopic organization of corticospinal tracts in the internal capsule: initial anatomic results in contradistinction to prior reports. *Radiology* 2005;234:649-653.
- [6] Holodny AI, Watts R, Korneinko VN, Pronin IN, Zhukovskiy ME, Gor DM, Ulug A. Diffusion tensor tractography of the motor white matter tracts in man. *Ann NY Acad Sci* 2005;1064:88-97.
- [7] Carpenter MB. Human neuroanatomy. 8th ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1983. 537-538.
- [8] Bertrand G, Blundell J, Musella R. Electrical exploration of the internal capsule and neighboring structures during stereotactic procedures. *J Neurosurg* 1965;22:333-343.
- [9] Lee JS, Han MK, Kim SH, Kwon OK, Kim JH. Fiber tracking by diffusion tensor imaging in corticospinal tract stroke: topographical correlation with clinical symptoms. *NeuroImage* 2005;26:771-776.
- [10] Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JP, Frith CD, Frackowiak RSJ.

- Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Hum Brain Map* 1995;1:189-210.
- [11] Roux FE, Boulanouar K, Lotterie JA, Mejdoubi M, LeSage JP, Berry I. Language functional magnetic resonance imaging in preoperative assessment of language areas: correlation with direct cortical stimulation. *Neurosurgery* 2003;52(6):1335-1345.
- [12] Weerda R, Vallines I, Thomas JP, Rutschmann RM, Greenlee MW. Effects of nonspatial selective and divided visual attention on fMRI BOLD responses. *Exp Brain Res* 2006;173(4):555-563.
- [13] Wood G, Nuerk HC, Willmes K. Neural representations of two-digit numbers: a parametric fMRI study. *Neuroimage* 2006;29(2):358-367.
- [14] Mori S, van Zijl PC. Fiber tracking: principles and strategies-a technical review. *NMR Biomed* 2002;15:468-480.
- [15] Jiang H, van Zijl PC, Kim J, Pearlson GD, Mori S. DtiStudio: resource program for diffusion tensor computation and fiber bundle tracking. *Comput Methods Programs Biomed* 2006;81(2):106-116.
- [16] Krishnan AP, Asher IM, Davis D, Okunieff P, O'Dell WG. Evidence that MR diffusion tensor imaging (tractography) predicts the natural history of regional progression in patients irradiated conformally for primary brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(5):1553-1562.
- [17] Phillips OR, Nuechterlein KH, Clark KA, Hamilton LS, Asarnow RF, Hageman NS, Toga AW, Narr KL. Fiber tractography reveals disruption of temporal lobe white matter tracts in schizophrenia. *Schizophr Res* 2009;107(1):30-38.
- [18] Hong JH, Kim OL, Kim SH, Lee MY, Jang SH. Cerebellar peduncle injury

- in patients with ataxia following diffuse axonal injury. *Brain Res Bull* 2009;80(1-2):30-35.
- [19] Buccino G, Binkofski F, Fink GR, Fadiga L, Fogassi L, Gallese V, et al. Action observation activates premotor and parietal areas in a somatotopic manner: an fMRI study. *Eur J Neurosci* 2001;13:400-404.
- [20] Sakreida K, Schubotz RI, Wolfensteller U, von Cramon DY. Motion class dependency in observers' motor areas revealed by functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 2005;25:1335-1342.
- [21] Fontaine D, Capelle L, Duffau H. Somatotopy of the supplementary motor area: evidence from correlation of the extent of surgical resection with the clinical pattern of deficit. *Neurosurgery* 2002;50:297-303.
- [22] Newton JM, Ward NS, Parker GJM, Deichmann R, Alexander DC, Friston KJ, et al. Non-invasive mapping of corticofugal fibers from multiple motor areas-relevance to stroke recovery. *Brain* 2006;129:1844-1858.
- [23] Leinsinger G, Born C, Meindl T, Bokde AL, Britsch S, Lopez-Bayo P, Teipel SJ, Moller HJ, Hampel H, Reiser MF. Age-dependent differences in human brain activity using a face- and location-matching task: an FMRI study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;24(4):235-246.
- [24] Daselaar SM, Rice HJ, Greenberg DL, Cabeza R, LaBar KS, Rubin DC. The spatiotemporal dynamics of autobiographical memory: neural correlates of recall, emotional intensity, and reliving. *Cereb Cortex* 2008;18(1):217-229.
- [25] 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.

- [26] 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.

## 第5章 結 論

近年、MRI 装置のハードウェアや形態・機能撮像技術、MR 画像を用いた画像処理手法の進歩は著しい。このような中で病気診断以外の健常者の検査や運動効果計測の分野においても、MRI の活用が期待されている。MRI は、多種多様のコントラストや生体现象を撮像できる装置であり、そのため、このような健常者の身体の計測や運動効果の評価に適合した撮像手法と画像処理手法を構築することが効果的な計測・診断を行うための重要な要素となる。

そこで本研究では、特に人体に多く存在し MRI が得意とする軟組織（筋肉、脂肪、脳神経線維）を対象として、撮像手法を含めた形態解析手法および機能解析手法の開発とそれらの応用を試みた。ヒト軟組織の形態や機能を詳細に評価することができる本解析手法は、現在、評価手法の開発が遅れている予防医学や健康科学の分野において非常に有用であると考えられる。また、正常組織の形態および機能的差異を正確に評価することが可能となれば、そこからのわずかな変化を捉える事で、早期において病気を発見できることに繋がると考えられる。

本研究の目的は、人体の軟組織の形態および機能を解析する新しい手法を構築することであり、また、本論文でその手法がどのような対象に対して適用できるのか、どのような現象が計測できるのかを示した。

本論文の第 2 章では筋肉、第 3 章では脂肪、第 4 章では脳神経線維を対象とした MRI を用いた解析手法の開発とその応用を試みた。以下にそれぞれの章についてのまとめを示す。

第 2 章では、筋肉および周辺組織を対象として、MRI を用いた形態変化の解析手法の開発を行った。従来の筋肉の計測では、筋電計測や CT・MRI を用いた筋肉の

体積計測が主体であった。しかし、これだけでは筋肉内部の状態変化等を捉えることができなかった。本研究で開発した手法を用いることにより、筋肉領域内の脂肪組織の状態や筋肉線維の緻密度等も捉えることが可能となった。本手法は、運動や疾患による筋肉の形態変化を詳細に分析することを可能とし、筋肉の新たな評価・検査手法となると期待される。

第3章では、内臓脂肪を対象としたMR撮像条件および脂肪量の自動計測手法を開発した。近年、メタボリックシンドロームの検診が義務化され話題となっているが、その診断では内臓脂肪の蓄積が必須条件である。そのため、内臓脂肪量の計測は重要な意味を持っているが、現在実施されている検査の方法では精度が低い。本研究では、MRIの二項RF励起パルス法を用いて鮮明な脂肪画像を取得する撮像条件を求め、輝度補正等を含めた内臓脂肪量の自動計測手法を開発した。これを用いることで迅速に精度良く脂肪量計測を行うことが可能となった。

第4章では、脳神経線維を対象として、MRIの拡散テンソルイメージング法と脳機能イメージング法を組み合わせた脳神経線維の走向を検査する解析手法および脳機能イメージング用の視覚刺激提示・信号収集システムを独自に開発した。従来の手法では、解剖学的な個人差による影響を大きく受けていた。本手法を用いることにより、個人の解剖学的情報を維持したまま、脳神経線維の走向の解析を行うことが可能となった。

本研究では、上記のように筋肉・脂肪・脳神経線維において、診断や検査に用いることが可能な、有用な撮像手法および画像解析手法を開発することに成功した。MRIを用いた解析手法では、撮像手法の開発・調整とそれに適合した画像解析の確立が必要となるが、本研究では各撮像手法の特性を生かし、撮像画像に適合した解析手法の開発を行うことができた。

現在、日本においては人口の高齢化が非常に進行し、また少子化も相まって、医療費の増加の問題が深刻になっている。そのような中で、疾病の予防や早期発見、再発

防止などを取り扱う予防医学の分野が重要視されている。予防医学は第一次予防、第二次予防、第三次予防に分類される。第一次予防は疾病の予防や健康増進など、第二次予防は疾病の重症化の防止や疾病の早期発見など、第三次予防は疾病の再発防止やリハビリテーションなどである。

本研究では、MRI を用いて癌等の異常な組織ではなく、正常な組織を対象とした形態と機能の解析手法の開発を行った。本論文の第 2 章の解析手法を用いることにより、リハビリテーションの効果の計測や、トレーニングなどの健康増進における効果を計測できる。また、本論文の第 3 章は内臓脂肪量の解析手法であり、メタボリックシンドローム検診に適用できる。さらに、本論文の第 4 章では脳神経線維の走向の解析手法の開発を行ったが、これは腫瘍などにより脳神経線維の走向が変化した場合などでは、疾病が早期に診断ができる。このように本研究は、予防医学の 3 つのステージに渡って適用できるものであり、有効な検査、診断手法となると考えられる。よって、本論文で構築した解析手法は、今後さらに重要性が増していくと思われる予防医学の分野において、すぐにでも検診、診断に適用することができ、検診、診断の有用性の向上に寄与するものと期待される。

また本研究は、MRI を対象としたが、他の医療用画像機器（CT、PET、超音波など）からは、その特長に応じた画像、情報が得られる。例えば、CT は骨などの硬組織の画像化が得意であり（第 A.1 章、第 A.2 章）、PET は生理学的な情報に勝れている。このような他の医療用画像機器の画像を組み合わせることにより、人体のより多様な現象を計測、解析、シミュレーションすることが可能となる。今後、より人体の解析手法が発展していく中で、多種の医療用画像機器の画像を組み合わせることは重要な要素となると考えられる。

最後に、MRI を用いた人体の形態・機能解析手法が発展していく中で、本論文が医療診断の発展の一助となることを期待する。

## 第 2 章の要約

筋肉の量や形態は使用程度によって変化する。例えば適当な外力を加えトレーニングすることにより筋線維は肥厚化する。トレーニング後における筋肉の回復、形態変化を解析する手法はスポーツ医学やリハビリ等の分野において望まれているが、*in vivo* で筋肉内部の評価を行う効果的な手法が開発されていなかった。

本研究では、複数の撮像シーケンス、撮像条件で撮像した MR 画像を使用し、筋肉の内部状態を含めた形態変化の評価を行うことができる新しい処理手法を開発した。本手法は、筋肉内脂肪抽出画像処理を利用した筋肉領域内の脂肪解析、3 次元 MRI を使用した筋肉の外部形状解析、拡散テンソルイメージング法を使用した筋肉の内部構造解析から構成される。本研究では、本手法を大腿四頭筋、大腿二頭筋、大殿筋に対して負荷を加えることが可能なトレーニングボトムを使用した歩行トレーニング前後での筋肉部とその周辺組織の形態変化の解析に適用し、本手法の有用性の検討を行った。

結果として、筋肉領域内の脂肪組織の割合は、トレーニングボトム着用の被検者群では、トレーニング前と比較しトレーニング後には平均 4.3% ( $p < 0.05$ ) 減少していた。また、背臀部の最大豊隆部位置はトレーニング前後において平均 10.8 mm だけ Superior 方向に移動した。さらに、平均 FA はトレーニング前後で平均 0.039 だけ有意 ( $p < 0.05$ ) に増加した。それと比較し非着用群では、どの評価においても有意差は無かった。これらの結果から、このトレーニングボトムを用いて 1 日 10000 歩以上歩行を行うことにより筋線維組織が肥厚化し、緻密化されていることが多方面から分析し、確認できた。本計測手法により、今まで測定されていなかった筋肉の質を考慮した形態変化を定量的に評価することが可能となった。このことから本手法は、*in vivo* での筋肉の形態解析手法として非常に有効な手段となると考えられる。

### 第3章の要約

近年、メタボリックシンドロームの診断基準となる内臓脂肪量を、正確に迅速に計測する手法が必要とされている。現在、簡易的にはウエスト周囲径の測定が、精密な計測ではX線CTによる測定が用いられているが、CTを用いた場合には、X線の被曝の軽減のため、臍断面での1断面のみの撮影が行われている。しかし、1断面のみの撮影ではベッドに寝た時に内臓の移動がおり、正確に再現性のある脂肪量を得る事は困難であることが判明した。

そこで本研究では、内臓脂肪を対象とした脂肪強調撮像手法の撮像条件を最適化し、脂肪量の自動計測手法を新たに開発した。MRIを用いて鮮明な脂肪画像を得るために、撮像時間が短く比較的磁場の不均一性の影響を受けにくい、二項RF励起パルスを用いたFLASHシーケンスの撮像条件を最適化し適用した。この撮像手法を用い、内臓脂肪の低減効果のあるトレーニング衣類を着用したトレーニング前後における内臓脂肪量変化の測定および撮像スライス数による再現性の検討を行った。そして最後に、腹部の脂肪画像を高精度で分離抽出する自動計測手法の開発および有用性の検討を行った。

結果として、1断面では毎回撮像するたびに内臓の動きの影響により内臓脂肪の計測量が変動するが、7断面では相対誤差はほぼ収束することがわかった。そして、腹部脂肪量の計測結果は、被験者の体脂肪率、臍周径の変化と同様の傾向を示した。また、自動計測手法においては、自動抽出および手動抽出間の相関係数は皮下脂肪で0.9978、内臓脂肪で0.9972となり非常に強い正の相関を示した。また、一致率は皮下脂肪で $0.9502 \pm 0.0167$ 、内臓脂肪で $0.9395 \pm 0.0147$ であり、形状的にも非常に精度良く領域が抽出されていることが確認できた。従って本研究で構築したMR撮像手法とは自動計測処理は、腹部の内臓脂肪の計測に有益であることが示された。今後、現代病として注目されているメタボリックシンドロームの検査・診断にMRIを用いた本手法が非常に大きな役割を果たすと期待できる。

## 第4章の要約

近年まで内包における皮質脊髄路の局在に関して、上肢の神経は下肢の神経の **anteromedial** に位置すると信じられてきたが、最近 Holodny らによる拡散テンソルイメージング法を使用した研究によって、皮質脊髄路の機能局在が内包の短軸に沿って組織が構成されており、上肢の神経は下肢の神経の **anterolateral** に位置するという発見が報告された。しかし、Holodny らの研究では、皮質運動野を定義するために解剖学的なランドマークを使用しており、この手法は解剖学的な多様性のために不正確となる可能性がある。

本研究では、脳神経線維を対象として、MRI の拡散テンソルイメージング法と脳機能イメージング法を組み合わせた脳神経線維の走向の解析手法および脳機能イメージング用の視覚刺激提示・信号収集システムを独自に開発し、内包における皮質脊髄路の上肢と下肢の神経線維の走行解析を行った。この解析手法は最初に脳機能イメージング法を用いて上肢と下肢の一次運動野の同定を行い、次に、同定された一次運動野の領域と大脳脚の両方を通過する神経線維を、拡散テンソルイメージング法を用いてトラッキングを行う手法である。

解析の結果として、7名の被験者中、4名の被験者は上肢の神経線維は下肢の神経線維の **anterolateral** にあり、2名の被験者は上肢の神経線維は下肢の神経線維の **posterolateral** にあり、残り1名は上肢の神経線維が下肢の神経線維の **anteromedial** に存在していた。したがって本研究の結果から、Holodny らの **anterolateral** に位置するという研究結果の妥当性が概ね確認された。また、それと同時に内包における皮質脊髄路の機能局在には個人差も存在することが新たな知見として判明した。本手法により、個人の解剖学的情報を維持したまま、脳神経線維の走向の解析を行うことが可能となった。今後、脳神経線維の走向の解析において本手法を用いることでより個人差を考慮した解析ができるものと期待できる。

# — 付 録 —

## 第 A.1 章 咀嚼力による顎顔面骨の力学的適 応変形に関するシミュレーション

### A.1.1 緒 言

Julius Wolff は骨格標本の詳細な観察から、骨の構造が力学的合理性を有することを見いだした[1]。さらに、リモデリングによる骨の形態の再構築が単なる発生学的な元の形態への回復ではなく、力学的な機能の回復に起因していると仮定した。これが Wolff's law である。よってヒトの骨形状の変化は力学的影響を受けて変化していると考えられる。これ以来様々な骨の力学的適応変形に関する研究が行われてきている[2-4]。

ヒトの顎顔面形態は、統計的報告では古代から現代にかけて徐々に変化したとされている。特に顎骨の縮小傾向は顕著で、現在においても縮小が続いていると言われている。その結果、現代の若年者では、歯の数と顎骨の大きさに不調和を持つ者が増加し、不正咬合や顎関節症の増加をきたしている[5-8]。そして未来においては、顎骨の収縮傾向は増し、不正咬合や顎関節症は増加するであろうと予想されている[9,10]。

顎骨が縮小してきた原因は、硬い食物を摂食していたヒトが、食文化の発達により軟らかく栄養素が濃縮された食物を摂食することができるようになったため、摂食に必要な咀嚼力が減少したからであると考えられている。顎顔面の変形症と応力との関係については、これまでラットを用いた実験的研究[11-14]が行われてきており顎顔面に生じた応力が顎顔面骨の発育異常を引き起こすことを示唆する結果が出

ている。しかし、この咀嚼力の減少や応力分布と顎骨の縮小の関係が解明されてい  
ると言えないのが現状である。

本研究では、顎顔面形態が変化する原因は力学的条件の変化に適応した骨の形態  
変化（リモデリング）であると考え、力学的適応変形のシミュレーションのために  
三次元有限要素法と組み合わせた力学的適応変形解析手法を開発した。この手法を  
用いて現代のヒトの顎顔面形態が咀嚼力の変化に伴い、古代または未来のヒトの顎  
顔面形態に変形することを検証し、咀嚼力の減少と顎骨の縮小の因果関係の推察を  
試みた。

## A.1.2 解析手法

### A.1.2.1 骨の力学的適応変形シミュレーションの開発と検証手法

図 A.1.1 にシミュレーションの手順を示す。このシミュレーションでは、まず始め  
に任意の原形に対する有限要素モデルについて“COSMOS/M Ver2.5 (SRAC)”を  
用い有限要素法応力解析を行う。次に応力解析の結果から得られた各要素の評価パ  
ラメータから各要素の膨張（収縮）率を計算する。もしこの時すべての要素におい  
て膨張（収縮）率が収束すれば、収束状態であると考えその形状を最終形状とした。  
それ以外の場合では、定められた膨張（収縮）率に従い、モデルの変形を行い、再  
び応力解析に戻し収束するまでこの一連の過程を繰り返した。

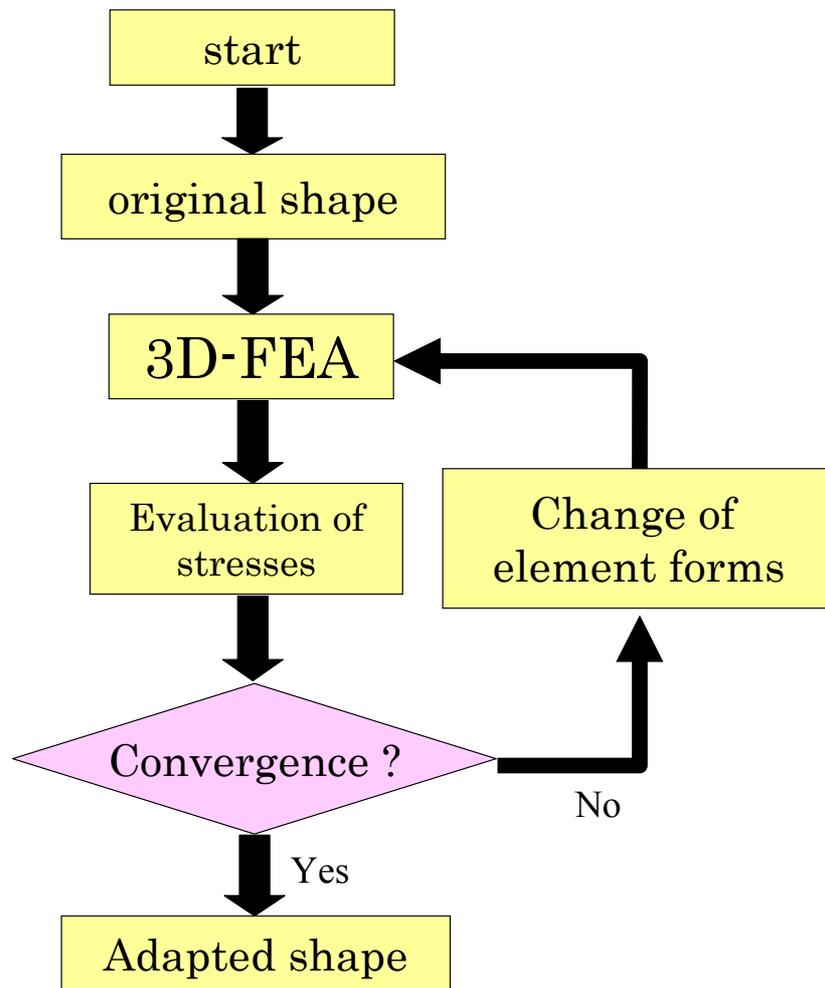


図 A.1.1 シミュレーションプログラムのフローチャート。

骨改造のパラメータは、現在でも確立されていない。本研究では、あるレベル以上の応力刺激により骨形成を起こし、あるレベル以下の応力刺激しかない場合には骨吸収を起こすという仮説に基づき、生体であり急激な変化は起こらないことを考慮し、

$$X_i = \begin{cases} C_a \text{Log}\left(\frac{S_i}{2t * S_{hom,i}}\right) + 3C_b, & \text{when } 2t * S_{hom,i} < S_i \\ C_b \left(\frac{S_i}{t * S_{hom,i}}\right)^2 - C_b & t * S_{hom,i} < S_i \leq 2t * S_{hom,i} \\ 0 & \frac{S_{hom,i}}{t} \leq S_i \leq t * S_{hom,i} \\ -C_b \left(\frac{S_{hom,i}}{t * S_i}\right)^2 + C_b & \frac{S_{hom,i}}{2t} \leq S_i < \frac{S_{hom,i}}{t} \\ -C_a \text{Log}\left(\frac{S_{hom,i}}{2t * S_i}\right) - 3C_b & S_i < \frac{S_{hom,i}}{2t} \end{cases} \quad (\text{A-1-1})$$

と定義した。この式中の  $S_{hom,i}$  は  $i$  番目の要素に最適な相当応力値、 $S_i$  は実際の相当応力値、 $C_a, C_b$  は比例定数（ここでは共に 1 とした）、 $X_i$  は膨張率である。 $t$  ( $t > 1$ ) というパラメータは、骨の応力刺激に対する許容性を考慮したもので、要素ごとに最適な相当応力値  $S_{hom,i}$  の近傍  $S_{hom,i} \div t$  から  $t * S_{hom,i}$  まで骨は応力刺激を許容し変形しないことになる。今回は  $t$  を 1.1 と仮定した。また、この数式は膨張率  $X_i$  が正の場合は、骨形成の閾値と実際の相当応力値の比が推進力となり、膨張率  $X_i$  が負の場合は、骨吸収の閾値と実際の相当応力値の比が推進力となり骨改造を起こすと考えるものである。

作成したプログラムの正当性を評価するために、片持ち梁の有限要素モデルを用い平等強さの梁(等応力分布構造)を目指すシミュレーションを行った。このシミュレーションでは、等応力分布を得るために、 $S_{hom,i}$  を各要素の相当応力値の平均とした。

次に検証のための解析における原形モデルと解析条件を図 A.1.2 に示す。

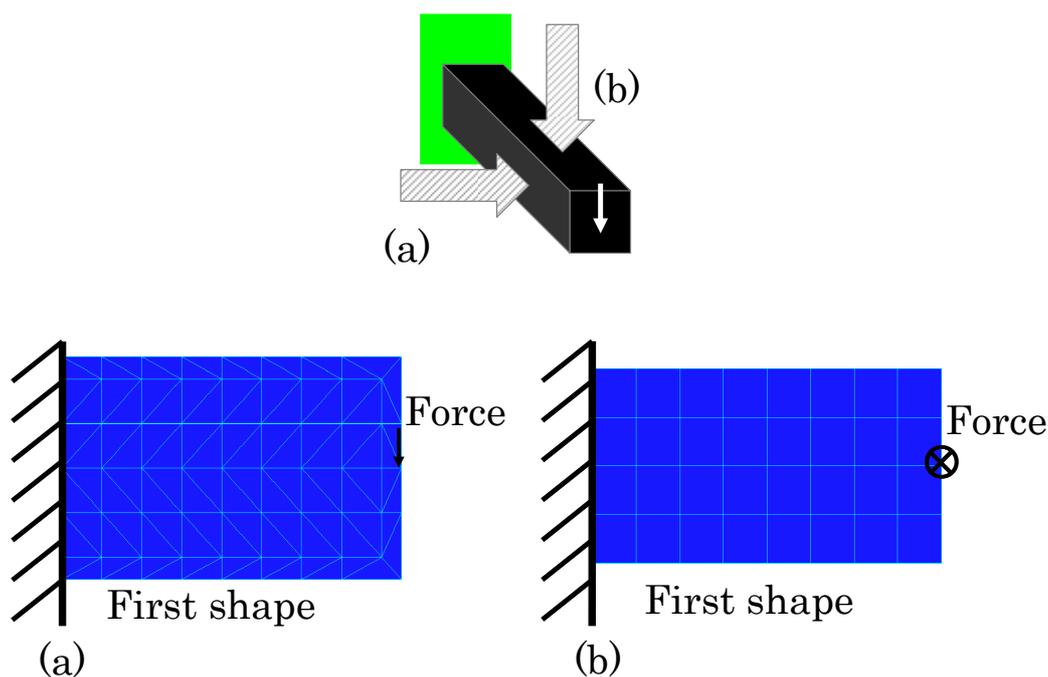


図 A.1.2 片持ち梁の有限要素モデルと解析条件。

#### A.1.2.2 顎顔面骨の力学的適応変形シミュレーションの手法

このシミュレーションでは、始めに、現代のヒトの顎顔面形態の三次元有限要素モデルを作成し、現代のヒトの咀嚼力を荷重条件として与え応力解析を行った。その結果の応力分布を今回の顎顔面モデルに最適な応力状態であると考え、 $S_{hom,i}$ にはこの時の各要素の相当応力値をそれぞれ代入した。そして、現代のヒトの顎顔面モデルを原形モデルとして古代または未来のヒトの咀嚼力を荷重条件として与えた場合の力学的適応変形をシミュレーションすることにより、それぞれの顎顔面モデルの形態変化を検討した。

成人男子の頭部を CT を用いて 5 mm 断層で撮影し、その画像を元に医療画像 2.0 (横河技術情報) を用いて、3 次元有限要素モデルを構築した。撮影により得られた CT 画像を図 A.1.3 に、その画像を元に構築した 3 次元有限要素顎顔面骨モデルを図 A.1.4 に示す。

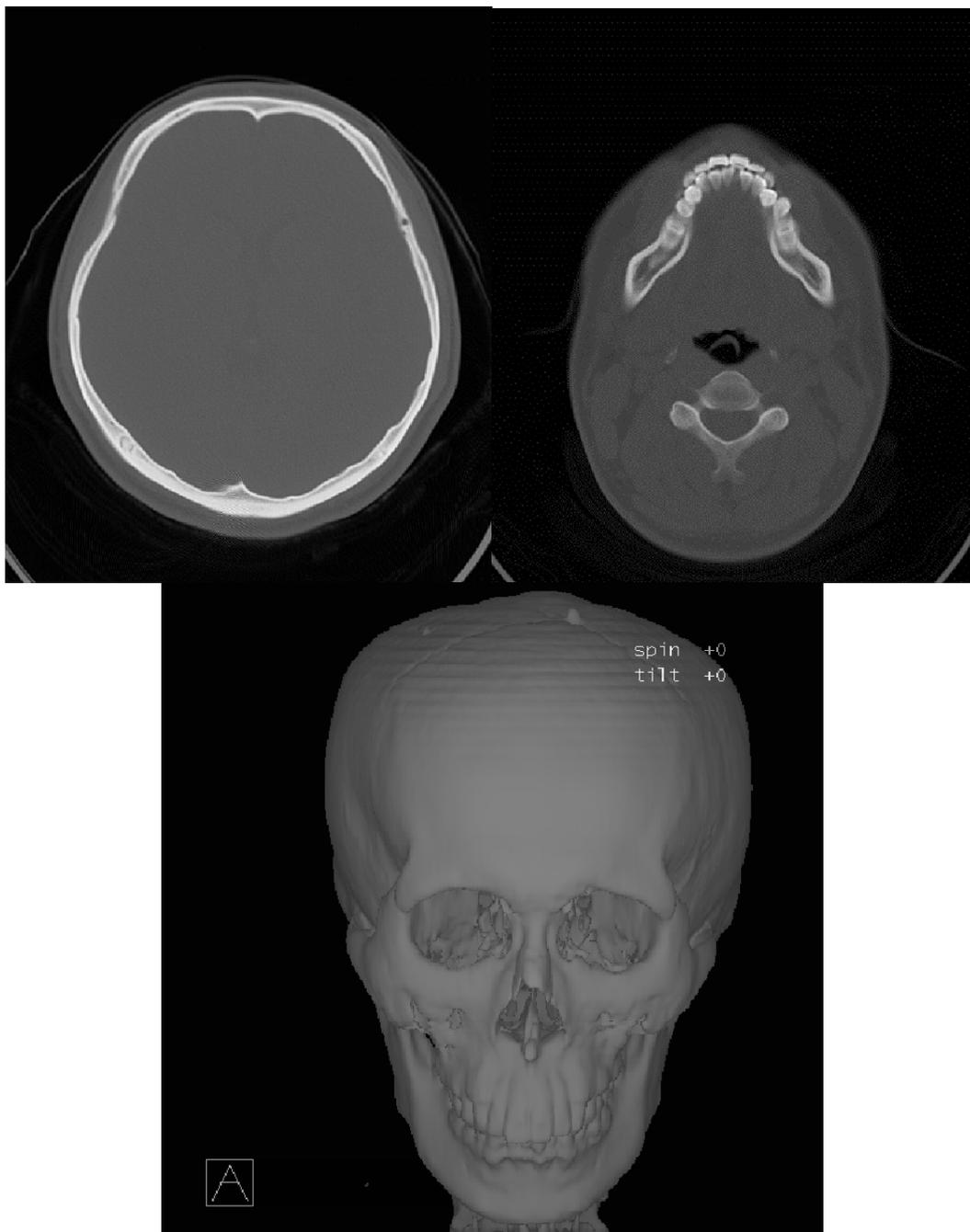


図 A.1.3 モデル作成のために撮影した CT 画像。下の画像は骨に相当する CT 値を  
閾値として、面を張り作成した 3 次元サーフェースデータ。

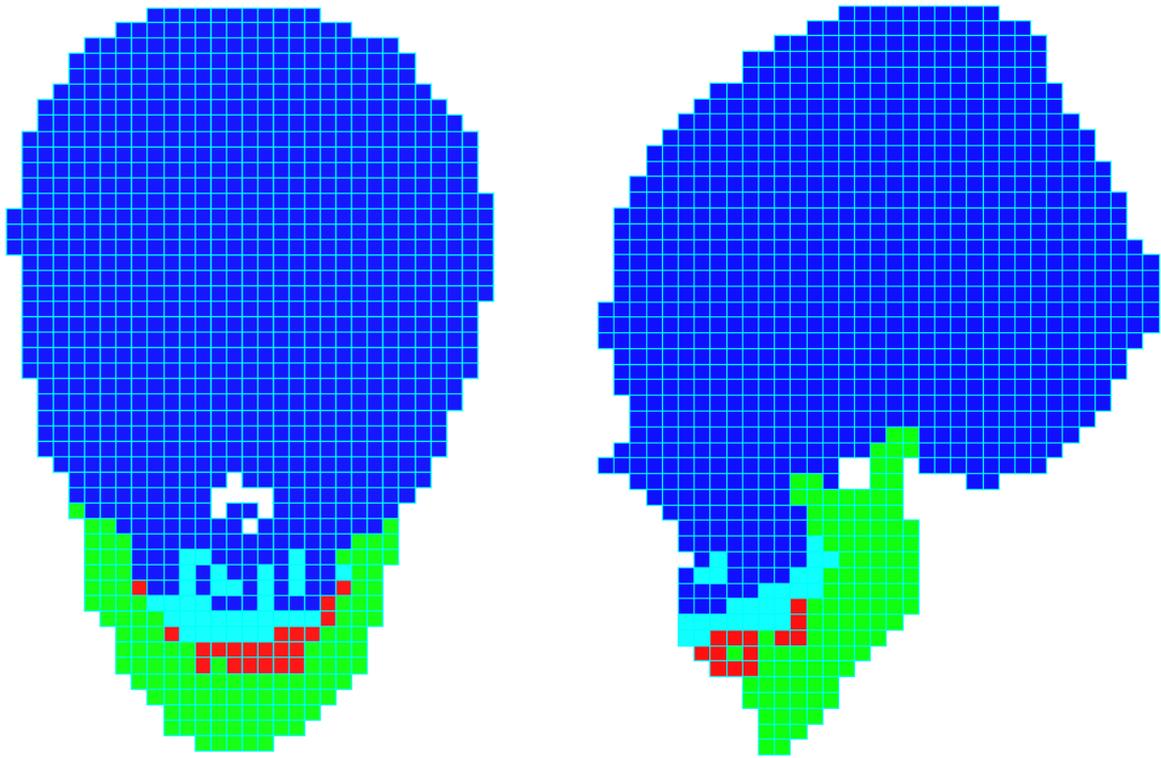


図 A.1.4 構築した顎顔面骨の 3 次元有限要素モデル。

材料定数として皮質骨にはヤング率 17GPa、ポアソン比 0.3、歯にはヤング率 30GPa、ポアソン比 0.3 をそれぞれ設定した[15,16]。

咀嚼筋としては、[17,18]に従い、咬筋浅層、咬筋深層、外側翼突筋、内側翼突筋、側頭筋前腹、側頭筋中腹、側頭筋後腹、顎二腹筋前腹に相当する荷重条件を有限要素モデルに設定した（表 A.1.1）。

表 A.1.1 荷重条件として入力した筋肉とその筋力。

Musule	Force (N)
Surperficial masseter	63.47
Deep masseter	27.20
Medial pterygoid	44.28
Superior lateral ptreygoid	16.93
Inferior lateral pterygoid	18.06
Anterior temporalis	77.42
Middle temporalis	45.89
Posterior temporalis	35.53
Anterior digastric	11.20

シミュレーションの仮定として、古代のヒトは現代のヒトよりも、より硬い食物を摂食していたと考えられるので、咀嚼力は現代のヒトよりも強かったと仮定し、荷重条件として咀嚼筋の付着部位に現代のヒトの 1.5 倍の荷重を与えた。また、逆に未来のヒトは現代のヒトよりも、より軟らかい食物を摂食すると予想されるので、咀嚼力は現代のヒトよりも弱くなると仮定し、荷重条件として咀嚼筋の付着部位に現代のヒトの 2/3 倍の荷重を与えた。

### A.1.3 解析結果

#### A.1.3.1 骨の力学的適応変形シミュレーションの検証結果

力学的適応変形シミュレーション終了後の片持ち梁の有限要素モデルを図 A.1.5 に示した。

この適応変形後のモデルは理論的に得られる片持ち梁（左：厚さ一定の条件下では放物線の側方形状、右：高さ一定の条件下では三角状の厚さ形状）の平等強さの形状に近いものであった。このことから今回作成したプログラム並びに論理過程は正当であることが証明された。

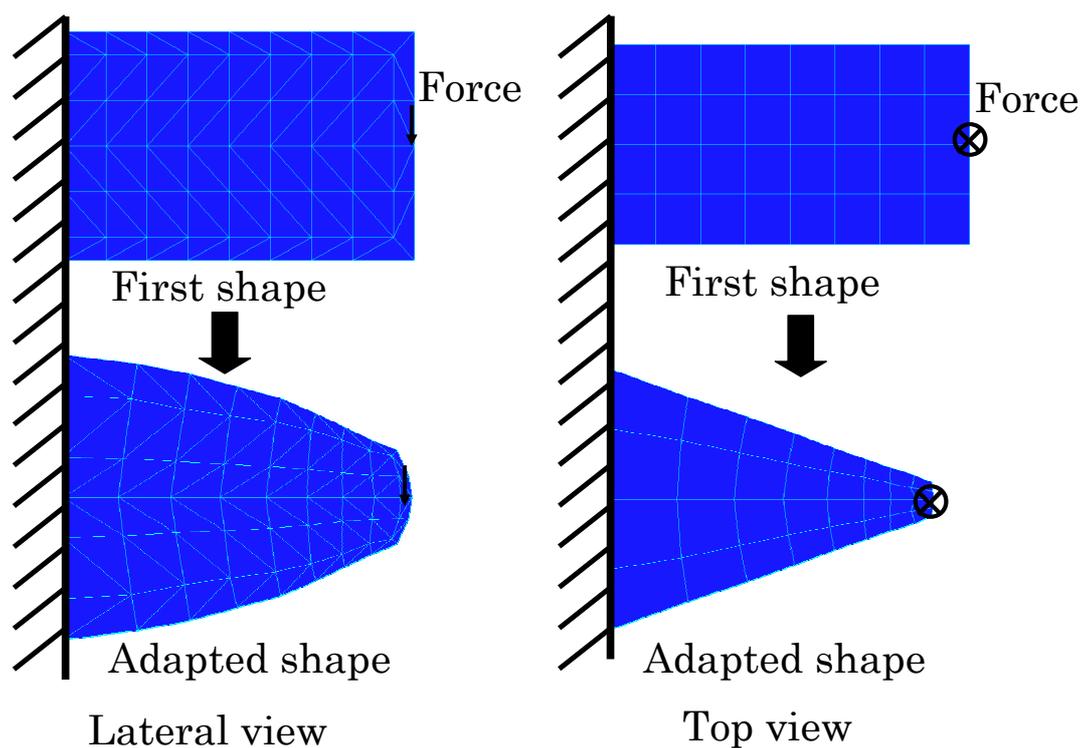


図 A.1.5 適応変形後の片持ち梁の有限要素モデル。

### A.1.3.2 顎顔面骨の力学的適応変形シミュレーションの結果

古代のヒトの条件における力学的適応変形シミュレーションの結果を図 A.1.6 に、未来のヒトの条件における力学的適応変形シミュレーションの結果を図 A.1.7 に示した。古代のヒトでは、下顎骨の肥大 (図 A.1.6 (a))、オトガイの突出 (図 A.1.6 (b))、頬骨の張り出し (図 A.1.6 (c))、眼窩上縁が水平 (図 A.1.6 (d))、眉間、鼻骨の突出 (図 A.1.6 (e)) という特徴が現れた。これらの特徴は、古代の人骨から得られる特徴とよく一致していた (図 A.1.8)。また、未来のヒトのシミュレーション結果からは下顎骨の収縮 (図 A.1.7 (a))、前歯の前方傾斜 (図 A.1.7 (b))、眼窩上縁の外側下方傾斜 (図 A.1.7 (c))、眉間、鼻骨の収縮後退 (図 A.1.7 (d)) という特徴が現れた。

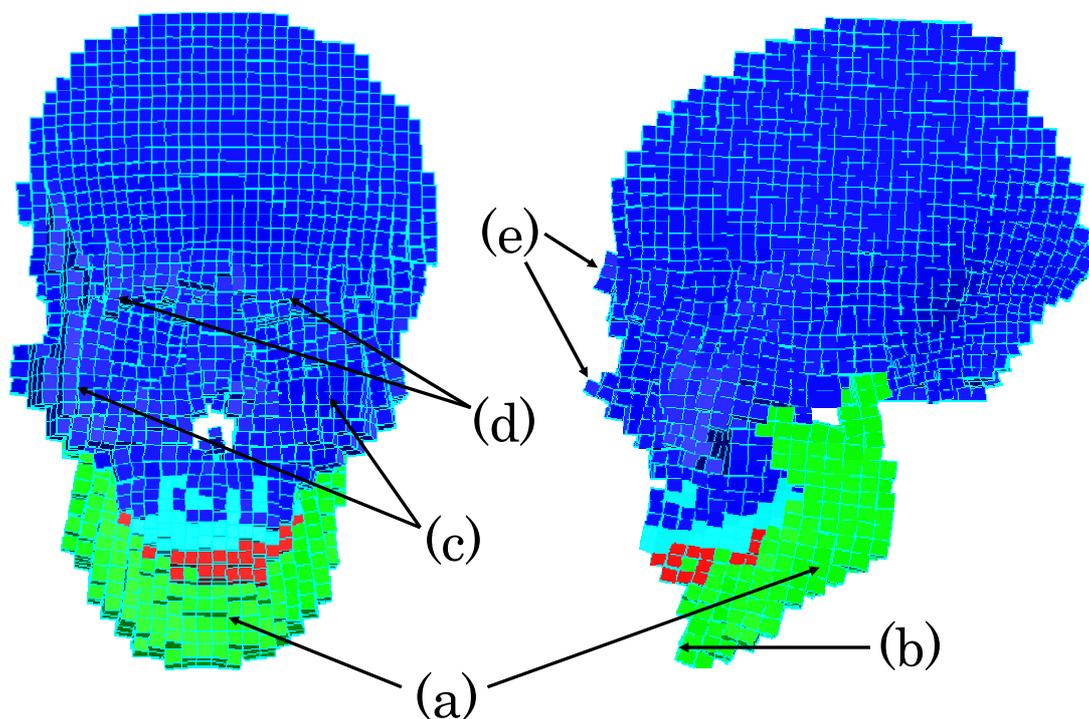


図 A.1.6 古代のヒトのシミュレーション結果。

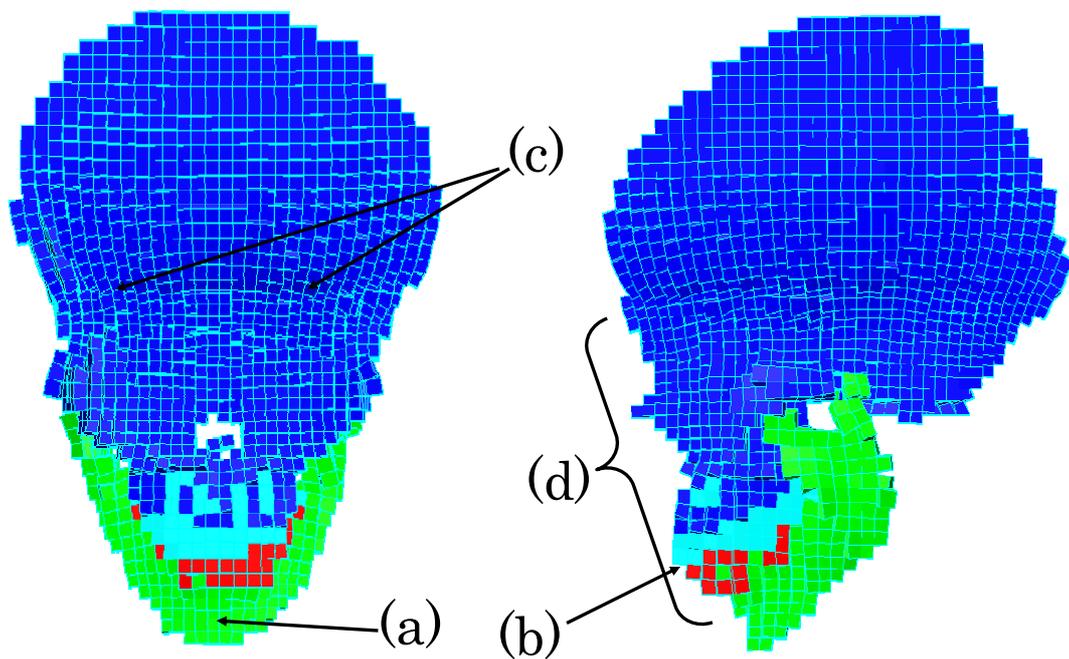


図 A.1.7 未来のヒトのシミュレーション結果。

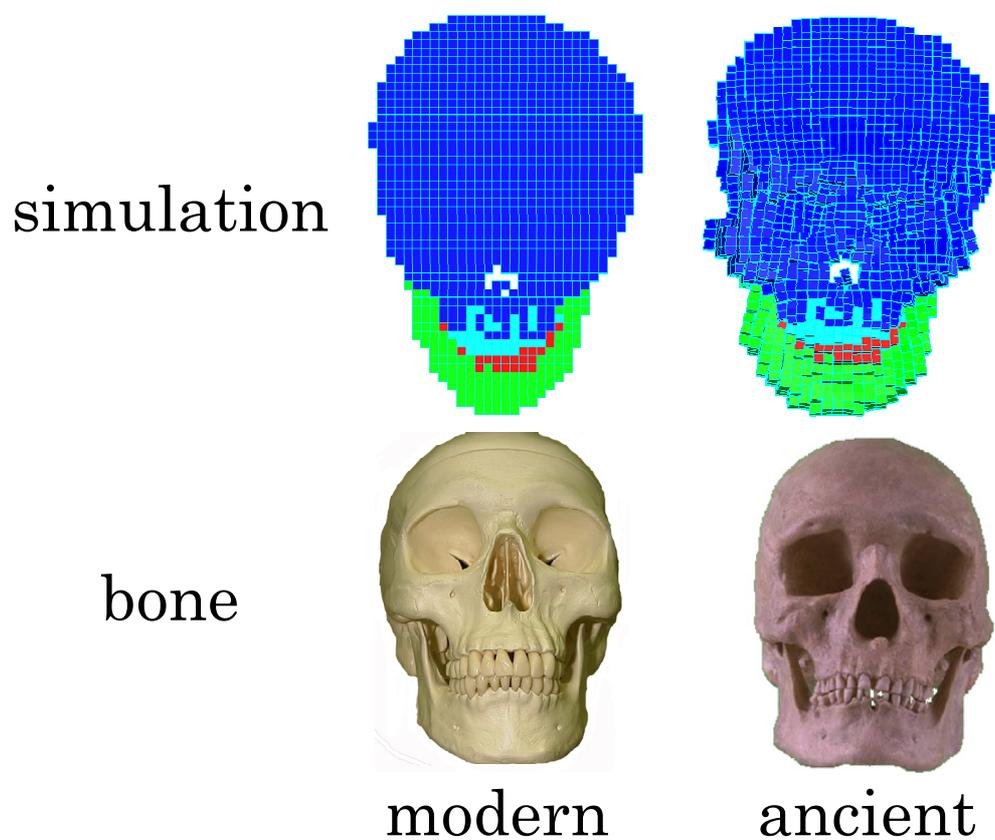


図 A.1.8 有限要素モデルと顎顔面骨との比較。

#### A.1.4 考 察

骨の形態変化は、人種、性差、体型さらに遺伝子などによって影響を受ける。このような個人個人の要素にも関係はあるが、今回、本研究では力学的刺激の変化のみで予想される顎顔面の変化の様相を検討した。本研究は、咀嚼力の変化による顎顔面形態の変化を骨の力学的適応変形シミュレーションを用い解析したものであるが、古代人へさかのぼるシミュレーション結果から得られる特徴が、古代の人骨（頭蓋骨）から得られる特徴（図 A.1.8）と一致していたことから、このシミュレーション手法は咀嚼力による顎顔面骨の力学的適応変形を解釈することができたと推定される。

顎骨に注目して解析結果をみると、咀嚼力が大きいと下顎骨は肥大し、咀嚼力が減少すると下顎骨も収縮することがわかった。これより咀嚼力とヒトの下顎骨は力学的条件に適応して特に変化することが推察される。

未来のヒトのシミュレーション結果から、顎骨が収縮すると前歯が前方傾斜を行うことがわかった。これは、顎骨の大幅な収縮により、寸法変化が僅かである歯と不調和をきたすためである。これは、現代の若年者に不正咬合が多いことと一致している[7-9]。このまま咀嚼力が弱くなっていくと、顎骨は、より収縮し、歯と顎骨の寸法間に不調和を持つ者が増加することが予測される。このことから良く噛んで食べることは咀嚼筋の強化および顎骨の成長という観点からも重要であると考えられる。

現代人の顔の画像を元に、古代人のシミュレーション結果からその特徴を考慮し古代人の顔の画像を作成した（図 A.1.9）。また、未来人についても同様に顔の画像を作成した(図 A.1.10)。



図 A.1.9 シミュレーション結果を反映した古代人の顔の予想画像。



図 A.1.10 シミュレーション結果を反映した未来人の顔の予想画像。

今回、咀嚼力による顎顔面骨の力学的適応変形のシミュレーション手法を開発したが、本研究で開発した骨の力学的適応変形シミュレーション手法は、様々な部位において応力変化があった場合における骨の形状変化を予測するために、非常に有用な手法となると考えられる。例えば歯科用インプラントの埋入によって応力分布が変化した場合における下顎骨の形状変化を予測する[19,20]ことや、加齢等による筋力の低下のために起こる骨の形状変化を予測することも可能となると考えられる。また、顎顔面領域では不正咬合により生じた咬合機能の偏りにおける顎顔面骨の形態変化もシミュレーションできると考えられる[21-23]。今後、本研究をより進めていくことにより、成長を考慮した顎顔面骨の変形シミュレーション手法や、不正咬合・顎関節症の治療指針を与えるためのシミュレーション手法も構築することができると考えている。

## A.1.5 結 言

現在、統計的な調査において、ヒトの顎骨は、古代から現代に至るまで徐々に縮小していることが明らかにされている。そして、この原因は咀嚼能力の低下にあると考えられている。しかし、今まで顎骨の縮小と咀嚼力の低下の因果関係を裏付ける力学的シミュレーションの報告例は無かった。

そこで、骨の力学的適応変形シミュレーション手法を開発し、本手法を用いて、現代人の顎顔面形態が咀嚼力の変化により古代または未来の顎顔面形態に変化することを検証し、顎骨の縮小と咀嚼力の低下の因果関係の証明を試みた。SRAC 社製有限要素法ソフトウェア (COSMOS/M) と独自のプログラムを組み合わせ、応力の変化に従いモデルの形態を変化させるプログラムを作成した。モデルは現代の成人男性の顎顔面骨を撮影した CT 画像を元に作成した 3 次元有限要素モデルを使用した。荷重は古代へのシミュレーションでは現代人よりも大きな荷重、未来へのシミュレーションでは現代人よりも小さい荷重をそれぞれ咀嚼筋 (側頭筋、咬筋、翼突筋等) の付着部位に与えたシミュレーションを行った。

古代へのシミュレーションの結果は、標本調査における古代のヒト化石の顎顔面形態の特徴と一致するものであった。また、未来へのシミュレーションの結果は、人類学的見地からの未来のヒトの顎顔面形態の予測と類似していた。このことから、顎骨の縮小と咀嚼力の低下には因果関係があることが示唆された。また、このシミュレーション手法が骨形態の力学的適応変形の考察に有用であることが示された。今後、本研究をより進めていくことにより、成長を考慮した顎顔面骨の変形シミュレーション手法や、不正咬合・顎関節症の治療指針を与えるためのシミュレーション手法も構築することができると考えている。

## A.1.6 参考文献

- [1] Wolff J. Des Gesetz der Transformation der Knochen. A Hirschwald 1892.
- [2] Kushner A. Evaluation of wolff's law of bone formation. J Bone Joint Surg Am 1940;22:589-596.
- [3] Huiskes R, Weinans H, Grootenboer HJ, Dalstra M, Fudala B, Slooff TJ. Adaptive bone-remodeling theory applied to prosthetic-design analysis. J Biomech 1987;20(11-12):1135-1150.
- [4] 堤定美、南部 敏之. 臨床における顎骨のリモデリング. ザ・クインテッセンス 1995;10:14.
- [5] 井上裕子. 矯正力による歯の移動に関する生体力学的研究 第2編 数値実験による歯根膜の応力と歯の移動との関係. 大阪大学歯学雑誌 1989;34(2):306-321.
- [6] 伊藤学而:軟食に対する咀嚼システムの硬組織の適応. 文部省特定研究「咀嚼システムの基礎的研究」総括班 咀嚼システムの形成と適応:風人社 1988:231.
- [7] 前田憲彦:咀嚼筋の生後発育に対する食物の性状の影響. 文部省特定研究「咀嚼システムの基礎的研究」総括班 咀嚼システムの形成と適応:風人社 1988:243.
- [8] 斉藤滋:よく噛んで食べるー忘れられた究極の健康法ー 初版:日本放送出版協会 2005:49-59.
- [9] 鶴木隆:口腔外科学:口腔保健協会 1995:612.
- [10] 高久田和夫、小山富久、大塚淳、小泉堯、宮入裕夫. 骨の適応的リモデリングに関する実験的研究. 日本臨床整形外科学会雑誌

- 1998;33(1):963-968.
- [11] 森川充康. ラット頭蓋・上顎骨の実験的成長抑制が下顎頭に及ぼす影響について. 歯科医学 1995;58(1):57-67.
- [12] 中村裕. ラット頭蓋・上顎骨の実験的成長抑制が下顎骨に及ぼす影響について. 歯科医学 1993;56(6):509-523.
- [13] 中村武之. ラット下顎頭の成長に対する臼歯抜歯の影響. 北海道歯学雑誌 1992;13:123-142.
- [14] 佐藤康守. 咬筋機能の左右不均衡が下顎頭部の成長発育に及ぼす影響. 大阪大学歯学雑誌 1986;31(1):137-164.
- [15] 田中栄二. 噛みしめ時における顎関節部の応力に関する生体力学的研究. 大阪大学歯学雑誌 1993;38(1):131-160.
- [16] 田中栄二、丹根一夫、柴口竜也、作田守、浜口裕弘、古郷幹彦、松矢篤三、和田成生、田中正夫. 引張り試験による顎関節円板の生体力学的性状の検討. 大阪大学歯学雑誌 1991;36:53-62.
- [17] Koriath TW, Hannam AG. Effect of bilateral asymmetric tooth clenching on load distribution at the mandibular condyles. J Prosthet Dent 1990;64(1):62-73.
- [18] Koriath TW, Hannam AG. Mandibular forces during simulated tooth clenching. J Orofac Pain 1994;8(2):178-189.
- [19] Gotfredsen K, Berglundh T, Lindhe J. Bone reactions adjacent to titanium implants subjected to static load of different duration. A study in the dog (III). Clin Oral Implants Res 2001;12(6):552-558.
- [20] Lenz J, Rong Q, Schweizerhof K, Schindler HJ, Riediger D. FE-simulation of bone modeling around an implant in the mandible in two-stage versus one-stage implantation. Biomed Tech

- 2002;47(1):298-301.
- [21] 久津木学、山口芳功、吉武一貞、中井隆介、東高志、吉田宏昭、堤定美、菊谷力也、伊藤仁、林浩二、井上博志. 顎顔面形態の対称性に関する 3次元リモデリングシミュレーション. 日本臨床バイオメカニクス学会誌 2001;23:375-380.
- [22] Kutsuki M, Tsutsumi S, Azuma T, Nakai R, Yamaguchi Y, Yoshitake K, Kikumoto R, Ito J, Inoue H. Influence of bite forces on maxillofacial morphology based on 3-D remodeling simulation. ESB2002 Conference 2002;738-739.
- [23] Kutsuki M, Yamaguti Y, Yoshitake K, Azuma T, Tsutsumi S. Pathomechanics of maxillofacial asymmetry: computer simulation of bone adaptive remodeling. Russian Journal of Biomechanics 2001;5(4):76-89.

## 第 A.2 章 人工肘関節のゆるみに関する シミュレーション

### A.2.1 緒言

人工肘関節は慢性関節リウマチ・変形性肘関節症の疾患などによって、機能の損傷を受けた肘関節を置き換えて、関節機能を再現するのに用いられている。人工肘関節の歴史は人工股関節や人工膝関節より浅く、現在この人工肘関節は臨床において多種類の製品が使用されているが問題点も多く存在する[1-4]。その大きな問題点の 1 つに人工肘関節のステムのゆるみがある。ゆるみとは骨中に埋入された人工肘関節のステムが骨の吸収を伴い骨中を移動し動揺する現象 (loosening) である。このゆるみにより人工関節再置換術を受ける症例も多数存在する[5-9]。しかし、この人工肘関節のゆるみ現象の発生メカニズムは未だ十分には解明されていない。

そこで本研究では、ゆるみ現象は人工肘関節を埋入することにより骨中の力学的状態が埋入前の生理的応力状態とは異なるために、骨が力学的条件の変化に適応して変形する現象[10,11]であると仮定し、骨の力学的適応変形 (リモデリング) シミュレーション[12-13]を用い検討した。また、未だに人工肘関節に最適な形状や材質は決定されていない。そこで人工肘関節設計の指針を得るために、ゆるみが起こりにくいステムの長さでステム固定用高分子材料 (骨セメント) のヤング率を吟味した。

## A.2.2 解析手法

### A.2.2.1 シミュレーションの手順

シミュレーションには第 A.1 章において構築した骨の力学的適応変形シミュレーションの手法を用いた。本手法は、まず始めに任意の原形に対する有限要素モデルについて有限要素応力解析 (FEA) を行う。次に解析の結果から得られた各要素の評価パラメータがあるレベル以上であれば応力刺激により骨形成を起こし、あるレベル以下の応力刺激しかない場合には骨吸収を起こすという仮説に基づき、あらかじめ設定した数式に代入し、各要素の膨張 (収縮) 率を計算する。この時すべての要素において膨張 (収縮) 率が 0 であれば、収束状態に達したと考え、その形状を最終形状とする。それ以外の場合では計算された膨張 (収縮) 率に従い、モデルの変形を行い、再び応力解析に戻し収束するまで一連の過程を繰り返すものである。シミュレーションのフローチャートを図 A.2.1 に示す。

今回は始めに、人工肘関節埋入前と人工肘関節埋入後の有限要素モデルを作成した。次に、人工肘関節埋入前の有限要素モデルに対し応力解析を行い、その結果の応力状態 (相当応力) が骨に生理的に適正な基準応力状態であると仮定し、各要素の基準相当応力値とした。そして、人工肘関節埋入後の有限要素モデルを原形モデルとして、骨の力学的適応変形のシミュレーションを行い、骨形態の力学的適応変形を検討した。

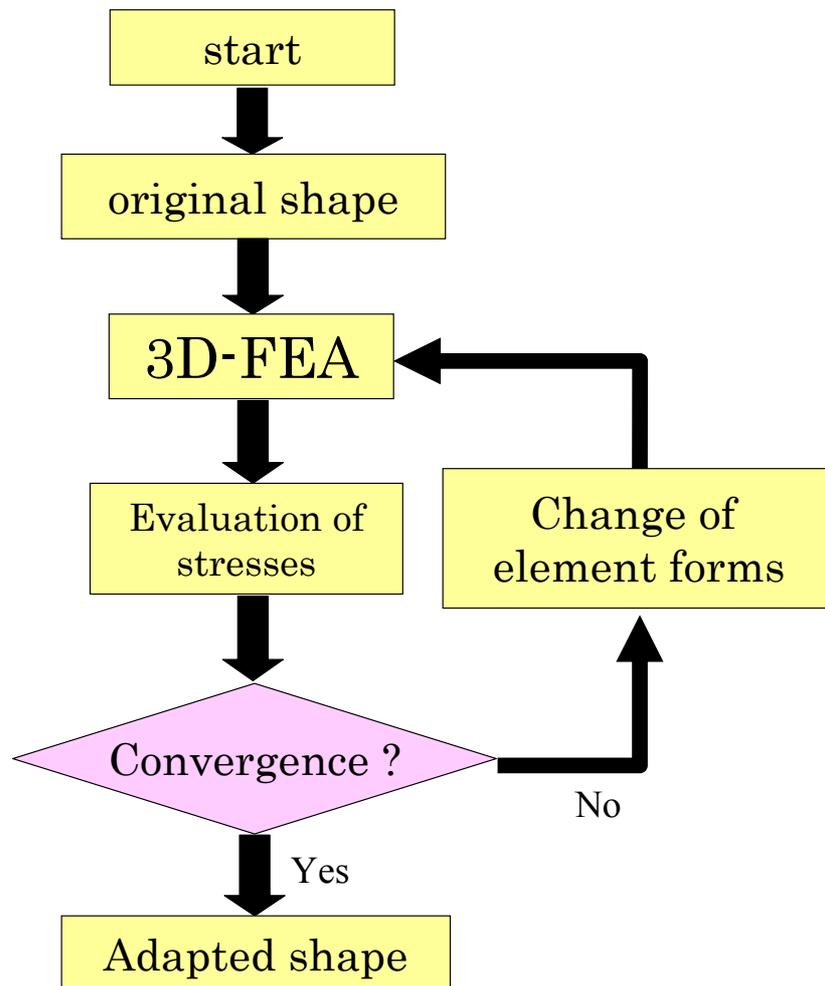


図 A.2.1 シミュレーションプログラムのフローチャート。

本シミュレーションでは、ステムの長さとうるみの関係を調べるために、人工肘関節埋入後の有限要素モデルとしてステムの長さが 31.2 mm、51.2 mm、67.5 mm、80.0 mm、93.9 mm、116.0 mm の 6 種類のモデルを作成し、他の条件はすべて同じとし、同様のシミュレーションを行いステムの移動距離を比較した。また、骨セメントのヤング率とうるみの関係を調べるために、骨セメントのヤング率が、100 MPa、500 MPa、1000 MPa、2000 MPa、2300 MPa、3000 MPa、4000 MPa、5000 MPa の 8 種類の有限要素モデルを作成し、他の条件はすべて同じとし、同様のシミュレーションを行い、

シミュレーションを行いシステムの移動距離を比較した。そして、これらの結果から、ゆるみが起こりにくい人工肘関節の設計因子について検討した。

#### A.2.2.2 解析モデル

解析に使用した人工肘関節埋入後の有限要素モデルは成人男子の人工肘関節埋入後の X 線画像をもとに構築した。有限要素モデルおよび解析条件等を図 A.2.2 に示す。また、人工肘関節埋入前の有限要素モデルは、人工肘関節埋入後の有限要素モデルを元に、実際の骨形態を考慮し構築した。

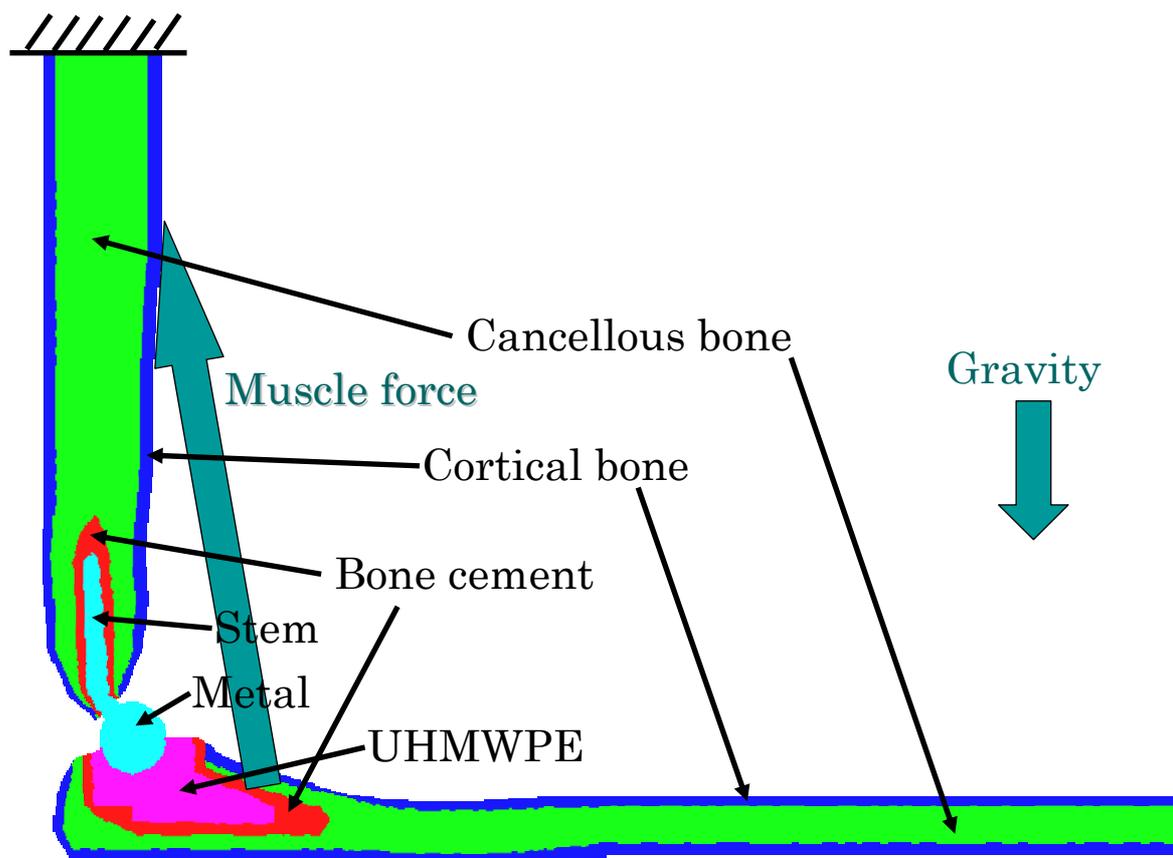


図 A.2.2 人工肘関節埋入後の有限要素モデルと解析条件。

次に解析に使用した材料定数を表 A.2.1 に示した[14,15]。

表 A.2.1 使用した材料物性。

	Young's modulus [MPa]	Poisson's ratio
Cancellous bone	300	0.30
Cortical bone	13700	0.30
Metal	110000	0.30
UHMWPE	500	0.46
Bone cement	2300	0.23

### A.2.2.3 解析条件

今回のシミュレーションでは皮質骨の形態変化の速度が海綿骨よりもはるかに遅いことを考慮して、海綿骨のみが変形すると仮定した。

### A.2.3 解析結果

骨の力学的適応変形シミュレーションの結果を図 A.2.3、臨床の報告例を図 A.2.4 に示す。

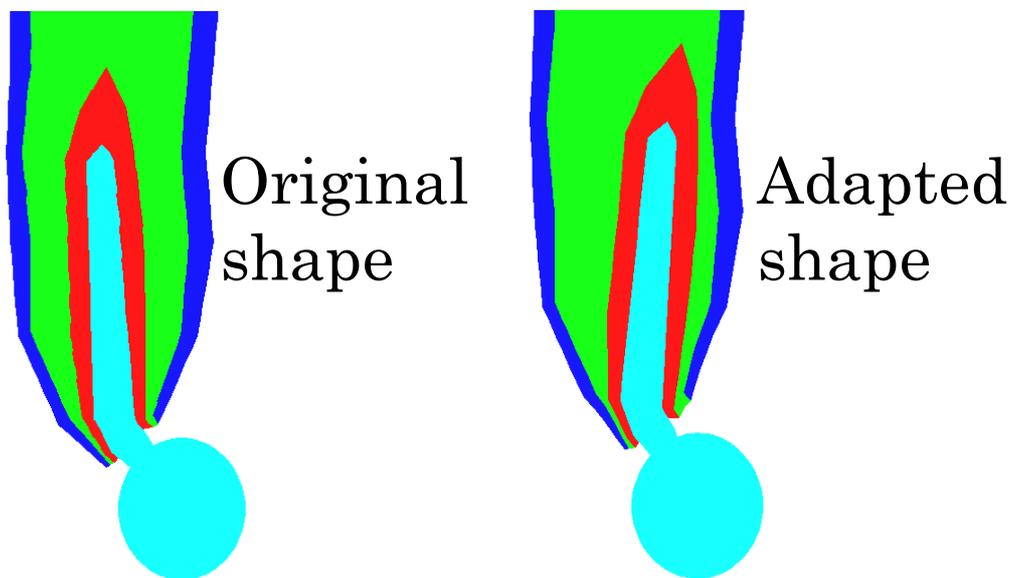


図 A.2.3 力学的適応変形シミュレーションの結果。

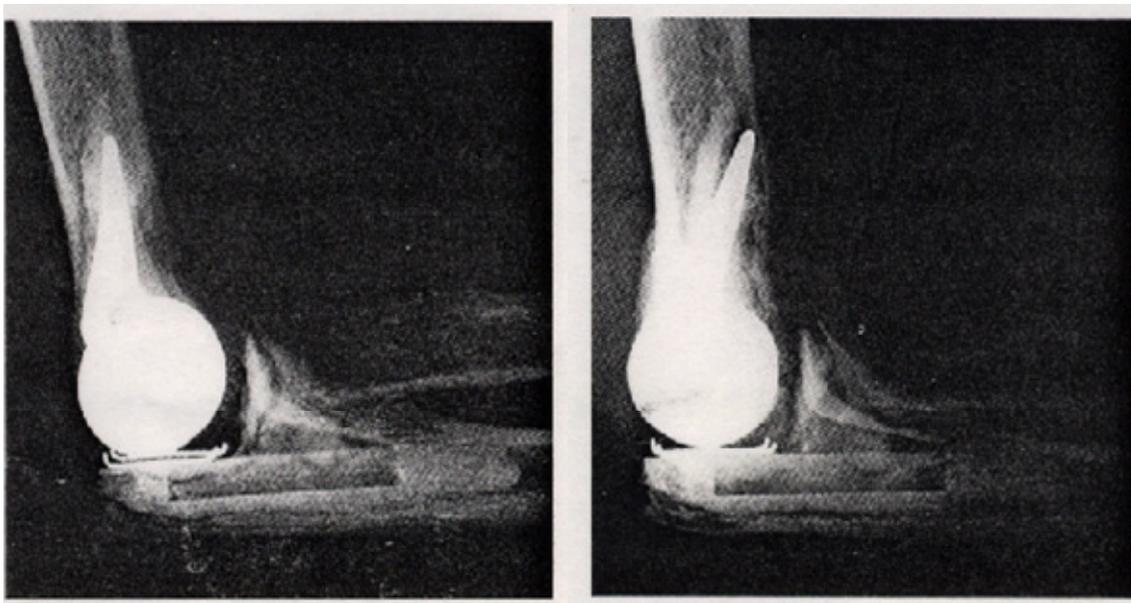


図 A.2.4 人工肘関節埋入直後（左）と埋入 6 年後の X 線画像（臨床例）。

シミュレーション結果（図 A.2.3）と臨床例（図 A.2.4）を比べるとシステムの回転移動状態はよく一致している。よって本シミュレーション手法は人工肘関節のゆるみ現象を適正に表現していると認められる。

次に、人工肘関節埋入前と埋入後の応力分布を図 A.2.5 に示す。左側の画像が人工肘関節埋入前で右が埋入後の画像である。

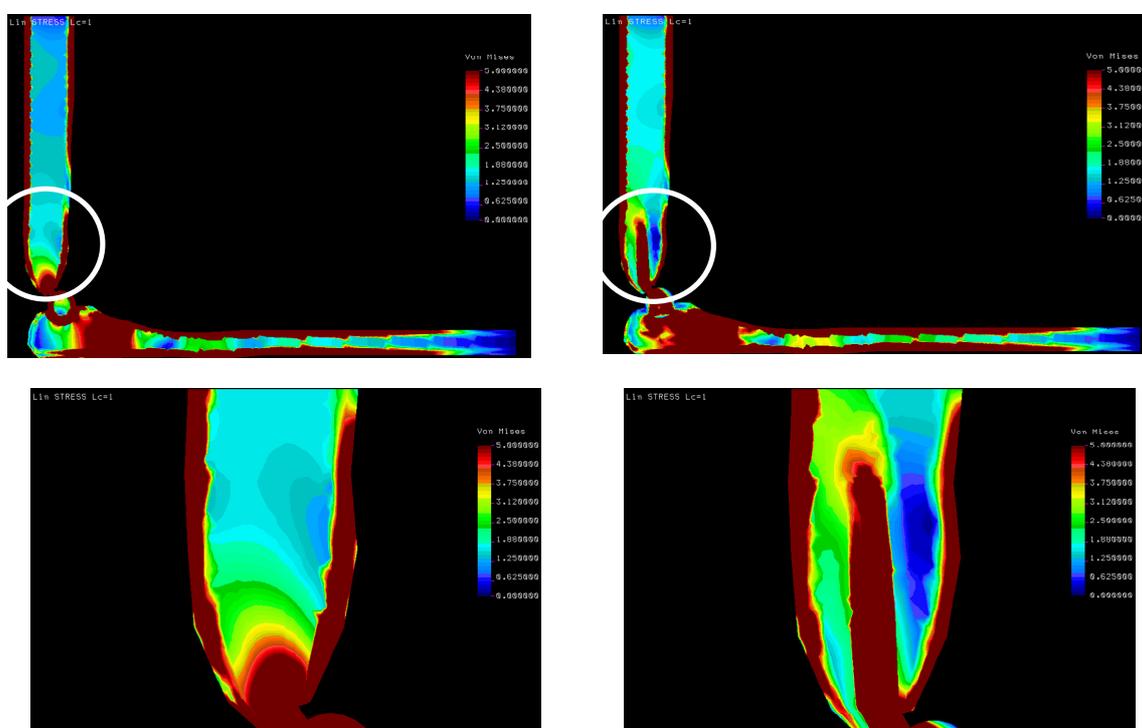


図 A.2.5 人工肘関節埋入前と埋入後の応力分布図。

これを吟味すると、埋入前は海綿骨内部においては比較的一様な応力分布になっているのに対して、埋入後の応力分布は人工肘関節があるために均一ではなく関節の左側で応力が大きくなり、関節の右側では小さく、応力遮蔽（stress shielding）現象を起こしている。そしてこの関節左側の大きな応力により骨形成が、右側の小さな応力により骨吸収が起こっており、これがゆるみ現象が生ずる原因と考えられ

る。

また、繰り返し計算 5 回後のステムの長さで人工肘関節のステムの移動距離との関係を図 A.2.6、骨セメントのヤング率と人工肘関節のステムの移動距離との関係を図 A.2.7 に示した。

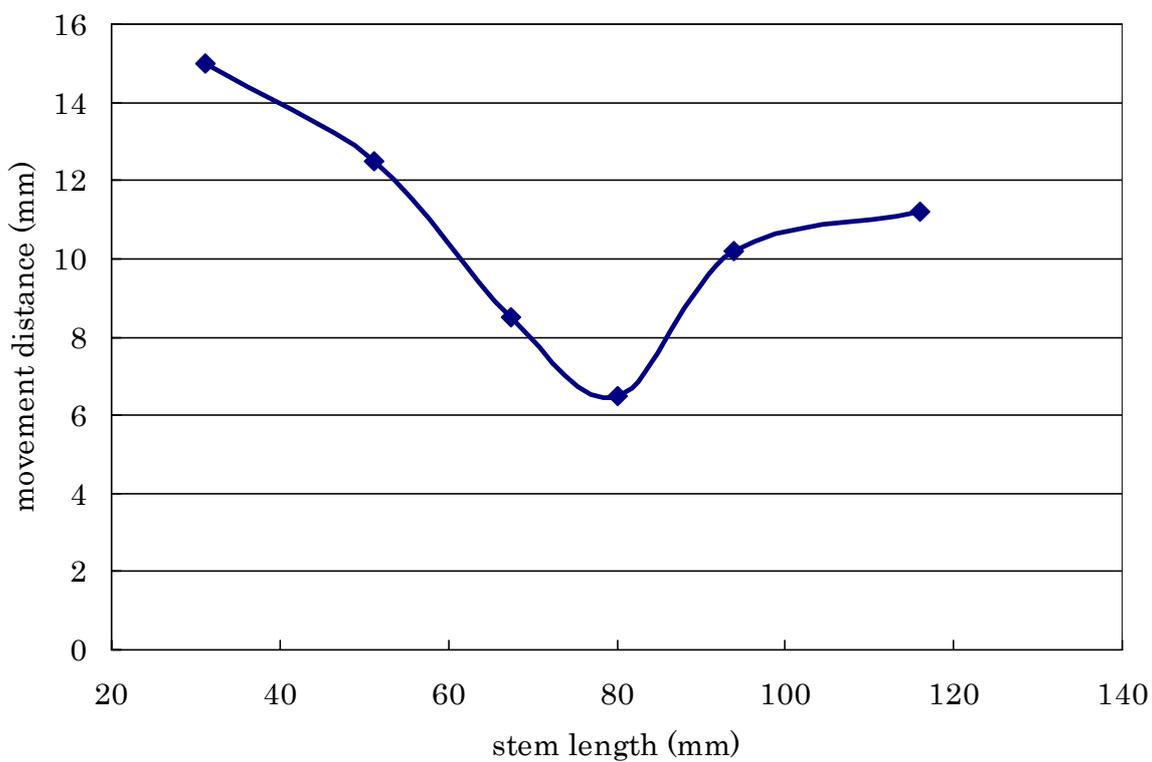


図 A.2.6 人工肘関節のステム長とシミュレーション結果におけるステムの移動距離との関係。

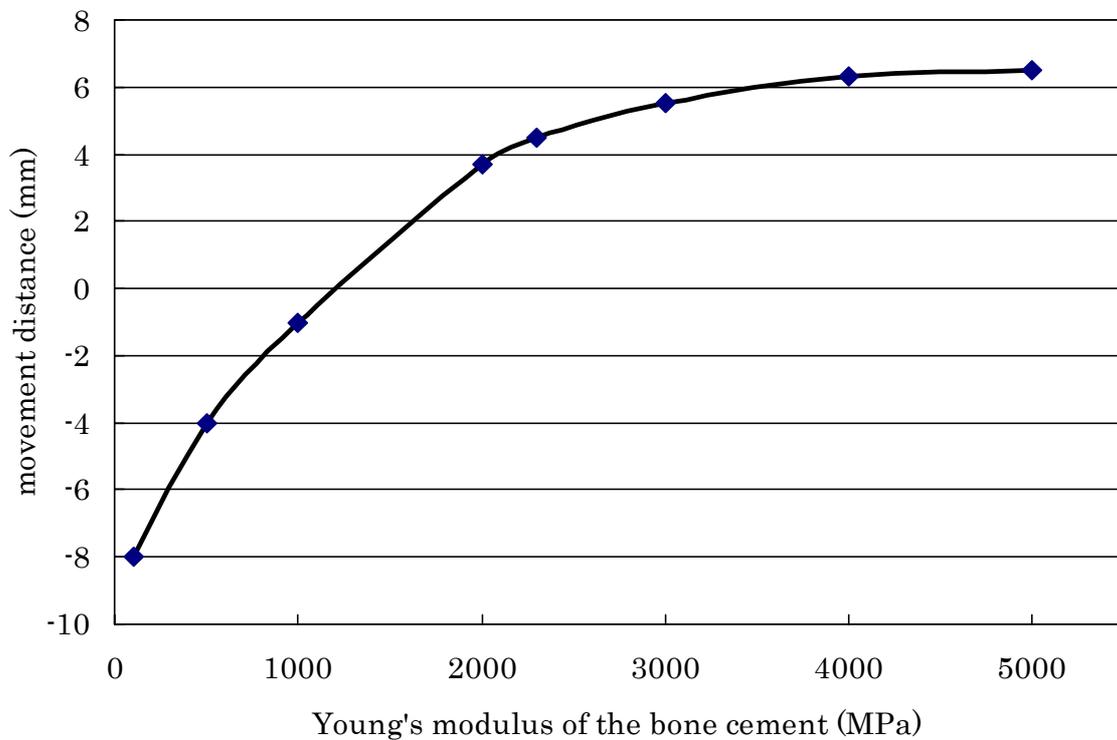


図 A.2.7 骨セメントのヤング率と人工肘関節のシミュレーション結果におけるステムの移動距離との関係。

ステムの移動距離とは、人工肘関節のステムの先端が移動した距離であり、図 A.2.2 で右側に移動すれば正の値、左側に移動すれば負の値をとるように定義した。図 A.2.6 からステムの長さが約 80 mm において、ステムの移動距離が最小になった。よってゆるみを最小にする人工肘関節に最適なステムの長さはこの患者のモデルでは約 80 mm が望ましいと提案できる。また図 A.2.7 から骨セメントのヤング率が約 1100 MPa 以下であれば、ステムの移動距離は負となり、約 1100 MPa 以上であれば、ステムの移動距離は正となった。そして、約 1100 MPa でステムの移動距離はほぼ 0 であった。よってゆるみを最小にする人工肘関節に最適な骨セメントのヤング率はこの患者のモデルでは約 1100 MPa 望ましいと提案できる。

## A.2.4 考 察

人工肘関節は慢性関節リウマチ・変形性肘関節症の疾患等によって機能の損傷を受けた肘関節を置き換えるものである。人工肘関節置換術は、股関節や膝関節の人工関節置換術に比較すると、その歴史は浅く、また手術症例数も明らかに少ない。2004 年度 1 年間の手術件数は、人工膝関節が 40000 件、人工股関節が約 28000 件に対して、人工肘関節は約 850 件程度である。手術件数が少ない理由のひとつに、肘関節という特殊な構造を持つ関節に適合する人工関節の設計が確立されていないという問題が存在する[5-9]。

本研究では、骨の力学的適応変形（リモデリング）のシミュレーションを用いることによって、人工関節のゆるみ現象の解明を行い、人工肘関節の設計因子を検討した。今回の解析ではシミュレーションの結果と臨床例が同様の傾向を示していたことから本手法を適用することの妥当性が示された（図 A.2.3、図 A.2.4）。また、解析の応力分布を比較することにより、応力遮蔽現象を起こしていることが解った（図 A.2.5）。そして、これが原因となって骨は骨吸収を起こし、結果としてステムのゆるみ現象を起こしていると解釈できる。今回、骨の力学的適応変形のシミュレーションを用いることによって、ステムのゆるみ現象の機序を説明できたと考えられる。

また今回、人工肘関節の最適なステム長および最適な骨セメントのヤング率を求めることができたが、本手法を応用することにより、人工関節の様々な設計パラメータの探索や骨変形に関連する医療用具等の設計に使用できる可能性があると思われる。

## A.2.5 結 言

人工肘関節は臨床において多種類の製品が使用されているが問題点も多く存在する。その大きな問題点の一つに人工肘関節のステムのゆるみがある。ゆるみとは骨中に埋入された人工肘関節のステムが骨の吸収を伴い骨中を移動し動揺する現象である。しかし、この人工肘関節のゆるみ現象のメカニズムは未だ十分には解明されていない。

本研究では、骨の力学的適応変形シミュレーションを用い現象の機序および人工肘関節の設計パラメータを検討した。設計パラメータの検討では、ステム長の異なるモデルおよび骨セメントのヤング率が異なるモデルを作成し解析を行った。

結果として、シミュレーション結果と臨床例を比べるとステムの回転移動状態はよく一致していた。よって本シミュレーション手法は人工肘関節のゆるみ現象を表現していると考えられる。また、人工肘関節埋入前と埋入後の応力分布を比べると、埋入前は海綿骨内部においては比較的一様な応力分布になっているのに対して、埋入後の応力分布は人工肘関節があるために均一ではなく、関節の左側で応力が大きくなり、関節の右側では小さく応力遮蔽現象を起こして骨吸収されていた。これがステムのゆるみ現象の原因となると考えられる。また、複数のモデルでのシミュレーション結果からゆるみを最小にする人工肘関節に最適なステムの長さはこの患者のモデルでは約 80 mm、骨セメントのヤング率は約 1100 MPa が望ましいと提案できた。本手法を応用することにより、人工関節の様々な設計パラメータの探索や骨変形に関連する医療用具等の設計に適用できると考えられる

## A.2.6 参考文献

- [1] Dee R. Total replacement of the elbow joint. *Orthop Clin North Am* 1973;4(2):415-433.
- [2] Bryan RS. Total replacement of the elbow joint. *Arch Surg* 1977;112(9):1092-1093.
- [3] Garrett JC, Ewald FC, Thomas WH, Sledge CB. Loosening associated with G.S.B. hinge total elbow replacement in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Orthop Relat Res* 1977(127):170-174.
- [4] Kudo H, Iwano K, Watanabe S. Total replacement of the rheumatoid elbow with a hingeless prosthesis. *J Bone Joint Surg Am* 1980;62(2):277-285.
- [5] Figgie HE, 3rd, Inglis AE, Mow C. Total elbow arthroplasty in the face of significant bone stock or soft tissue losses. Preliminary results of custom-fit arthroplasty. *J Arthroplasty* 1986;1(2):71-81.
- [6] Figgie MP, Inglis AE, Mow CS, Wolfe SW, Sculco TP, Figgie HE, 3rd. Results of reconstruction for failed total elbow arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1990(253):123-132.
- [7] 島津晃：バイオメカニクスよりみた整形外科 改訂第2版：金原出版株式会社 1993;455.
- [8] Schuind F, O'Driscoll S, Korinek S, An KN, Morrey BF. Loose-hinge total elbow arthroplasty. An experimental study of the effects of implant alignment on three-dimensional elbow kinematics. *J Arthroplasty* 1995;10(5):670-678.
- [9] Sjoden GO, Lundberg A, Blomgren GA. Late results of the

- Souter-Strathclyde total elbow prosthesis in rheumatoid arthritis. 6/19 implants loose after 5 years. *Acta Orthop Scand* 1995;66(5):391-394.
- [10] Wolff J. Des Gesetz der Transformation der Knochen. A. Hirschwald 1892.
- [11] Kushner A. Evaluation of wolff's law of bone formation. *J Bone Joint Surg Am* 1940;22:589-596.
- [12] Huiskes R, Weinans H, Grootenboer HJ, Dalstra M, Fudala B, Slooff TJ. Adaptive bone-remodeling theory applied to prosthetic-design analysis. *J Biomech* 1987;20(11-12):1135-1150.
- [13] 堤定美、南部敏之. 臨床における顎骨のリモデリング. ザ・クインテッセンス 1995;10:14.
- [14] 真多俊博、中村孝志、箕浦哲嗣、吉田宏昭、堤定美. 人工肘関節上腕骨コンポーネント周囲の応力解析. 日本臨床バイオメカニクス学会誌 1999;20:497-500.
- [15] 真多俊博、赤木将男、中村孝志、箕浦哲嗣、吉田宏昭、堤定美. 人工肘関節上腕骨コンポーネント周囲の応力解析(第 2 報). 日本臨床バイオメカニクス学会誌 2000;21:267-270.



## 関連論文

### 第 2 章

Nakai R, Azuma T, Sudo M, Urayama SI, Takizawa O, Tsutsumi S.

MRI analysis of structural changes in skeletal muscles and surrounding tissues following long-term walking exercise with training equipment.

Journal of Applied Physiology 2008;105(3):958-963.

### 第 3 章

Nakai R, Azuma T, Kishimoto T, Hirata T, Takizawa O, Hyon SH, Tsutsumi S.

Development of a high-precision image-processing automatic measurement system for MRI visceral fat images acquired using a binomial RF-excitation pulse.

Magnetic Resonance Imaging 2010;28(4):520-526.

### 第 4 章

Ino T, Nakai R, Azuma T, Yamamoto T, Tsutsumi S, Fukuyama H.

Somatotopy of corticospinal tract in the internal capsule shown by functional MRI and diffusion tensor images.

Neuroreport 2007;18(7):665-668.

## 第 A.1 章

中井隆介、吉田宏昭、東高志、堤定美、久津木学、菊谷力也、伊藤仁、林浩二、井上博志.

咀嚼力による顎顔面骨の力学的適応変形に関するシミュレーション.

日本臨床バイオメカニクス学会誌 2001;22:369-373.

## 参考論文

- [1] Suh H, Hwang YS, Kang YB, Nakai R, Tsutsumi S, Park JC. Compliance of Surface Modified Polyurethane Tubular Scaffold for Artificial Esophagus. *Biomaterials Research* 2000;4(1):8-12.
- [2] 久津木学、山口芳功、吉武一貞、中井隆介、東高志、吉田宏昭、堤定美、菊谷力也、伊藤 仁、林 浩二、井上博志. 顎顔面形態の対称性に関する3次元リモデリングシミュレーション. *日本臨床バイオメカニクス学会誌* 2001;23:375-380.
- [3] 真多俊博、中村孝志、中井隆介、堤定美. 有限要素法による人工肘関節周囲の応力解析 — 肘関節側副靭帯の影響 — . *日本肘関節研究会雑誌* 2001;8(1):141.
- [4] Kutsuki M, Tsutsumi S, Azuma T, Nakai R, Yamaguchi Y, Yoshitake K, Kikumoto R, Ito J, Inoue H. Influence of bite forces on maxillofacial morphology based on 3-D remodeling simulation. *ESB2002 Conference* 2000;738-739.
- [5] Jung DY, Tsutsumi S, Nakai R, Ikeuchi K, Sekel R. Uncemented total hip replacement stem loosening after long term compressive stress application: A simulated FEA study of cortical bone remodeling. *JSME International Journal, Ser. C* 2004;47(4):1079-1085.
- [6] Jung DY, Tsutsumi S, Nakai R, Ikeuchi K, Sekel R. Prediction of periprostheses resorptive bone remodeling based on the high compressive stress on the shape of cementless acetabular cup. *Japanese Journal of Clinical Biomechanics* 2005;26:239-246.

- [7] Jung DY, Tsutsumi S, Nakai R, Ikeuchi K, Sekel R. Numerical estimation of periprostheses resorptive bone remodeling caused by high compressive stress in relation to bony ingrowth condition. *Japanese Journal of Clinical Biomechanics* 2005;26:247-255.
- [8] Jung DY, Kang YB, Tsutsumi S, Nakai R, Ikeuchi K, Sekel R. Computational evaluation of the effects of bone ingrowth on the bone resorptive remodeling after cementless total hip arthroplasty (THA). *JSME International Journal, Ser. C* 2006;49(1):135-143.
- [9] 市原理司、中村達雄、稲田有史、遠藤克昭、東高志、中井隆介、堤定美、黒澤尚. 距離のある神経欠損に対する人工神経の開発. *Peripheral Nerve* 2007;18:237-238.
- [10] 市原理司、中村達雄、稲田有史、東高志、中井隆介、黒澤尚. 長い神経欠損を克服するための新しい人工神経の開発. *日本整形外科学会雑誌* 2007;81(8):918.
- [11] Ino T, Nakai R, Azuma T, Tokumoto K, Usami K, Kimura T. An fMRI Study of Word Reading and Colour Recognition in Different Quadrant Fields. *The Open Neuroimaging Journal* 2008;2:56-64.
- [12] 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):423-433.
- [13] Ichihara S, Inada Y, Nakada A, Endo K, Azuma T, Nakai R, Tsutsumi S, Kurosawa H, Nakamura T. Development of New Nerve Guide Tube for Repair of Long Nerve Defects. *Tissue Eng Part C Methods* 2009;15(3):387-402.
- [14] Ino T, Nakai R, Azuma T, Kimura T, Fukuyama H. Recognition and

- reading aloud of kana and kanji word: an fMRI study. *Brain Res Bull* 2009;78(4-5):232-239.
- [15] Azuma T, Nakai R, Takizawa O, Tsutsumi S. In vivo structural analysis of articular cartilage using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging* 2009;27(9):1242-1248.
- [16] 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.
- [17] 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 and Behavior* 2010;4(1):55-67.



## 謝 辞

本稿を終えるにあたり、御懇意なる御指導、御鞭撻を賜りました京都大学再生医科学研究所附属ナノ再生医工学研究センター 安達 泰治 教授に深甚なる感謝の意を表します。また、本研究の遂行および本論文の執筆にあたり、懇切なる御指導と御鞭撻を頂きました京都大学大学院工学研究科機械理工学専攻 北條 正樹 教授、京都大学再生医科学研究所附属ナノ再生医工学研究センター 玄 丞然 准教授に深く感謝するとともに厚く御礼申し上げます。

また、京都大学再生医科学研究所附属ナノ再生医工学研究センター 堤 定美 名誉教授には、長年に渡り多大な研究の御指導、御鞭撻を賜りましたことに深謝の意を表します。本論文の作成および研究活動に関しまして、並々ならぬ御教示、御助言、御厚情を賜りました京都大学再生医科学研究所組織修復材料学分野 岩田 博夫 教授に深く感謝し、心より御礼申し上げます。

本研究を進めるにあたり非常に有益な御助言、御指導を賜りました洛和会音羽病院脳卒中センター 猪野 正志 所長、京都大学大学院医学研究科附属高次脳機能総合研究センター 福山 秀直 センター長、浦山 慎一 特任助教、シーメンス・ジャパン株式会社 瀧澤 修 博士に感謝の意を表します。

また、本研究の遂行に関しまして多大な御協力、御助言を戴きました信州大学繊維学部創造工学系 吉田 宏昭 助教、元滋賀医科大学医学部歯科口腔外科学講座 久津木 学 博士、京都大学再生医科学研究所附属ナノ再生医工学研究センター 都賀谷 紀宏 助教、中島 直喜 講師、松村 和明 特任助教、株式会社ワコール 岸本 泰蔵 氏、平田 多津子 氏、須藤 舞 氏、朗源会大隈病院 伊藤 仁 氏、洛和会音羽病院 井上 博志 氏、林 浩二 氏、菊元 力也 氏、京都大学再生医科学研究所附属ナノ再生医工学研究センターシミュレー

ション医工学研究領域各位、洛和会音羽病院放射線科各位、株式会社ワコール人間科学研究  
研究所各位にそれぞれ謹んで御礼申し上げます。

さらに、長年に渡り研究活動を共に行い、公私を問わず支えて戴き、様々な御教示、  
御協力を戴きました京都大学再生医科学研究所附属ナノ再生医工学研究センター  
東 高志 研究員に深く感謝するとともに厚く御礼申し上げます。

最後に、陰になり日向になりこれまで支えていただいた両親、祖父母、家族、支援し  
てくださった周囲の方々に心より感謝を申し上げます。

中井 隆介