



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	最新MRI法を用いた脳及び椎間板の定量評価 [全文の要約]
Author(s)	濱口, 裕行
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医理工学)
Dissertation Number	甲第15975号
Issue Date	2024-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/92441
Type	doctoral thesis
File Information	Hamaguchi_Hiroyuki_summary.pdf



学 位 論 文

最新 MRI 法を用いた脳および椎間板の定量評価
(Quantitative evaluation of the brain and intervertebral disc using
the latest MRI techniques)

2024 年 3 月 25 日

北 海 道 大 学

濱口 裕行
Hiroyuki Hamaguchi

学 位 論 文

最新 MRI 法を用いた脳および椎間板の定量評価
(Quantitative evaluation of the brain and intervertebral disc using
the latest MRI techniques)

2024 年 3 月 25 日

北 海 道 大 学

濱口 裕行
Hiroyuki Hamaguchi

【緒言】

磁気共鳴画像法 (Magnetic resonance imaging : MRI) は、被ばくが無く、非侵襲的に体内の正常および病的状態を画像提供することが可能であるため、現代の医療に必要不可欠な画像診断ツールとして、広く用いられてきた。従来の MRI 評価は、T1 強調画像や T2 強調画像などの相対値を示す画像を用いた定性評価であるため、微細な変化を把握には専門家の知識や経験が必要不可欠であり、専門家不在の場合は、微細な変化を把握できない可能性があった。そのため、評価者に依存せず、かつ高感度で異常を捉えることができ、数値で評価を行う定量評価が望まれている。近年は MR 撮像技術及び画像解析法の進歩により、以前より短時間で MR 定量指標を取得することができるようになってきている。

MR 定量指標は脳領域において多く使用されており、中枢神経系の重要な組織であるミエリンの評価もその 1 つで、ミエリンの評価に有用とされる MR ミエリン定量指標が複数開発されている。しかし、MR ミエリン定量指標はそれぞれ違う条件下で、異なる対象と比較検討されているため、どの指標が最もミエリンを反映するかが不明である。本研究では、同条件下で様々な MR 定量指標を比較することにより、最適な MR ミエリン定量指標の確立を目指した。

脳領域以外にもさまざまな領域において MR 定量指標による評価が期待されており、腰椎椎間板もその 1 つである。MR 定量評価には標準値が必要であり、腰椎椎間板において、一部の MR 定量指標で基準値の報告がある。しかし、MR 定量指標には日内変動が見られることがあり、この日内変動が対象椎間板の正常か異常かの判断に影響を及ぼす可能性がある。そこで本研究では、腰椎椎間板において、MR 定量指標に日内変動が存在し、MR 定量指標に影響があるかどうか調査した

第一章 非侵襲的ミエリン評価法の確立

【緒言】

ミエリンは中枢神経系を形成する重要な構造の一つで、脱髄疾患など様々な疾患で障害されるため、ミエリンの評価は疾患を把握するために重要であり、MRI を用いたミエリンの定量化が試みられている。ミエリンの定量評価に用いられる代表的な MR 定量指標は、ミエリン水分率 (Myelin water fraction : MWF) であり、全ての水分 (軸索空間内の水分と細胞外液とミエリン空間内の水分) に対するミエリン空間内の水分の比率として定義される。その他、磁化交換 (Magnetization transfer : MT) 効果を利用して、自由水に結合するプロトンに対する分子運動が制限された生体高分子に結合するプロトンの相対量として定義し、ミエリンの主成分である Lipid やタンパク質が高分子であることを利用する高分子プロトン分率 (Macromolecular proton fraction MPF) など、ミエリン評価に有用とされる MR 定量指標が複数開発されている。しかし、多数の MR 定量指標を 1 度に評価した報告は少ない。複数の MR 定量指標を 1 度に評価

することで、どの MR 定量指標がミエリンを最も反映するか評価することが可能となる。ミエリン評価は、染色可能な状態に処理を行った脳切片をミエリンと特異的に反応する染色液で染色し、それを光学顕微鏡にて取得するミエリン染色画像を使用する方法が最も多い。病理画像を使用したミエリン評価は、透過型電子顕微鏡画像を使用する場合がある。染色画像は、染色部分にミエリンが存在することを評価するが、透過型電子顕微鏡は直接ミエリンを観察することが可能である。本研究では、光学顕微鏡評価用ミエリン染色画像と透過型電子顕微鏡画像という 2 つの病理画像を基準とし、1 度取得した各 MR 定量指標と比較を行い、ミエリンを最も反映する MR 定量指標を導き出すことを目的とした。

【実験方法】

撮像対象は剖検予定の 2 名の成人遺体であった。3T-MRI を用いて、受信コイルは、64-channel head/neck コイルを使用した。ミエリン定量指標として用いた MR 定量指標は、ミエリン水分率 (Myelin water fraction: MWF)、T1 強調画像と T2 強調画像の信号強度比 (T1-weighted image/T2-weighted image: T1w/T2w)、平均拡散率 (Mean diffusivity: MD)、軸方向拡散率 (Axial diffusivity: AD)、放射状拡散率 (Radial diffusivity: RD)、拡散異方性比率 (Fractional anisotropy: FA)、T1 緩和時間 (T1 relaxation time; T1 値)、T2 緩和時間 (T2 relaxation time; T2 値)、磁化移動比 (Magnetization transfer ratio: MTR)、回転フレームにおけるスピン-格子緩和時間である T1 ρ 緩和時間 (Spin-lattice relaxation time in the rotating frame: T1 ρ 値)、高分子プロトン分率 (Macromolecular proton fraction: MPF) であった。光学顕微鏡評価用ミエリン染色画像から取得したミエリン染色強度 (Myelin stain intensity: MSI) と透過型電子顕微鏡画像から取得したミエリン体積分率 (Myelin volume fraction: MVF) を基準として、各 MR 定量指標との相関を調べた。MSI では Pearson の積率相関分析を、MVF では Spearman の順位相関分析を用いて検定した。Bonferroni 法により、調整化された有意水準 (*corrected-p*) を求め、結果に対して *corrected-p* で判定を行い、*corrected-p* < 0.05 で有意差ありとした。

【結果】

MR 定量指標と光学顕微鏡評価用ミエリン染色画像の MSI は、いくつかの MR 定量指標が 0.9 以上の非常に強い相関を示した。MPF が最も強い相関を示し、次いで RD、MD、MWF_{GRASE} の順であった。T1 ρ 値または T2 値と MSI との間には有意な相関は認めなかった。

透過型電子顕微鏡画像のミエリン体積分率 (MVF) と最も強い相関があったのは、MPF であった ($\rho = 0.724$, *corrected-p* < 0.05)。次いで、MTR も強い相関があった ($\rho = 0.704$, *corrected-p* < 0.05)。その他の指標は有意な相関がなかった。

【考察】

複数の MR 定量指標のなかで、高分子プロトン分率 (MPF) が光学顕微鏡評価用ミエリン染色画像、透過型電子顕微鏡画像ともに、もっとも強い相関を示した。ミエリン水や、ミエリンの Lipid、ミエリン周辺の水分子の拡散を反映する他の MR 定量指標に比べて、生体高分子に結合するプロトンの相対量として定義する MPF は、よりミエリンを反映していると考える。本研究で MPF が染色画像と TEM 画像、2 つの組織学的評価において最も強い相関を示したため、MR 定量指標において組織学的に最もミエリンを反映する可能性が高いと示唆された。

【総括および結論】

高分子プロトン分率 (MPF) は光学顕微鏡評価用ミエリン染色画像においても透過型電子顕微鏡画像においても、ミエリン指標と高い相関があり、最もミエリンを反映しうる MR 定量指標である可能性がある。

第二章 最新 MRI 法を用いた椎間板の定量画像評価

【緒言】

椎間板 (Intervertebral disc : IVD) は、水、プロテオグリカン、コラーゲンが主成分であり、椎間板は活動の変化により、椎間板内圧が変化する。椎間板の高さには日内変動が見られ、夕方の椎間板の高さの低下は、非活動時と活動時の内圧の差によるものと考えられている。MRI による定量評価には標準値が必要で、腰椎椎間板における MR 定量指標の中には標準値が報告されている。ここで、椎間板の高さのように、MR 定量指標にも日内変動が見られた場合、その日内変動が対象椎間板の正常か異常かの判断に影響を及ぼす可能性がある。椎間板評価において、MR 定量指標に日内変動があると仮定すると、治療後の経過観察といった微細な変化の評価に、MRI の撮像タイミングが影響する可能性があるため、MR 定量指標の日内変動を把握しておくことは重要である。本研究では、成人腰椎椎間板の MR 定量指標の日内変動を評価することを目的とした。

【実験方法】

ボランティア対象は日中に日常的な非労作活動に従事している座位労働者 17 名 (男性 14 人、女性 3 人) (平均年齢 = 33.41 ± 5.70 歳) であった。MR 装置は 3T-MRI を用いた。使用した MR 定量指標は、 $T1\rho$ 値、平均拡散率 (Mean diffusivity : MD)、電気伝導度 (electrical conductivity : σ) であった。座位労働前の早朝と座位労働後の夕方の 1 日 2 回撮像した。すべての腰椎椎間板の $T1\rho$ 値、MD、 σ 値および椎間板の高さを、対応のある t 検定または Wilcoxon の符号順位検定を用いて、朝と夕方間 (2 時点間) で比較した。すべての比較において、 $p < 0.05$ を統計的に有意とした。

【実験結果】

椎間板の $T1\rho$ 値と MD は夕方に減少し、 σ 値は夕方には増加した ($p < 0.05$)。夕方における椎間板の高さインデックスの有意な低下も観察された ($p < 0.001$)。

【考察】

3つのMR定量指標すべてに日内変動が存在したことから、これらの指標に基づいて臨床判断を行う際には、この変動を考慮する必要がある。それぞれの指標における朝の標準値、夕方の標準値が必要となってくる。椎間板のT1 ρ 値とMDは夕方に減少し、 σ 値は夕方には増加した。MDの低下は椎間板からの水分流出によるものと考ええる。椎間板から水分が減少することにより、相対的にプロテオグリカン濃度が上昇し、夕方にT1 ρ 値が減少したと考える。最後に、プロテオグリカン分子は負に強く帯電している。相対的なプロテオグリカン濃度が上昇し、陽イオンであるナトリウムイオンを引き寄せて、ナトリウムイオン濃度を増加させて、椎間板の σ 値の増加を引き起こした可能性がある。

【総括および結論】

本研究では、座位労働者における腰椎椎間板のT1 ρ 値、MDおよび σ 値の日内変動について報告した。これらのMR定量指標には日内変動が存在し、日々の生理学的事象を反映している。臨床的判断のために、この変動に関する知識はこれらの指標を解釈する上で重要である。本研究の結果は、腰椎椎間板の基準値となる可能性がある。

【今後の課題】

本研究では各MR定量指標の成績が確かめられた。今後は、多発性硬化症などの脱髄性疾患の評価における有用性について検討を行いたい。また、椎間板におけるMR定量指標の日内変動の評価では、明らかな椎間板変性疾患のないボランティアによって行われた。今後は、椎間板変性やその他の疾患がある場合、日内変動の影響があるか、検討を行いたい。