

氏名(本籍)	はん だ しん や (栃木県)		
学位の種類	博 士 (工 学)		
学位記番号	博 甲 第 4602 号		
学位授与年月日	平成 20 年 3 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
審査研究科	数理物質科学研究科		
学位論文題目	特定疾患診断用コンパクト MRI の開発		
主 査	筑波大学教授	理学博士	巨 瀬 勝 美
副 査	筑波大学教授	工学博士	喜 多 英 治
副 査	筑波大学教授	工学博士	伊 藤 雅 英
副 査	筑波大学教授	博士(工学)	佐々木 正 洋

論 文 の 内 容 の 要 旨

磁気共鳴撮像 (MRI: Magnetic Resonance Imaging) 装置は、1973 年の提案に始まり、1980 年代に臨床応用が開始されて以来、医療施設に広く普及している。現在、日本国内では約 6000 台の臨床用 MRI が稼働しており、人口あたりの普及率は世界一と言われている。また MRI の検査コストは OECD 加盟国中最も安いといわれ、わが国は様々な意味で世界一 MRI が使いやすい環境にある。

さて、国内では臨床用 MRI と全身用 MRI (WB-MRI: Whole Body MRI) は同義語として使われているが、世界的に見れば、1000 台以上の臨床用小型 MRI が使用されている。そのほとんどは、整形外科領域における四肢を対象とした MRI である。このような小型 MRI が用いられているのは、設置スペースの小ささと、装置コストの安さにある。ところが、国内では、全身用 MRI が極めて使いやすい状況にあるため、小型 MRI が普及する余地はほとんどないと思われる。しかしながら、関節リウマチ診断と骨粗鬆症診断を目的とした小型 MRI は、後に述べるように、国内外において、一定の役割を示すものと期待される。そこで、本研究は、関節リウマチ診断用コンパクト MRI と骨微細構造計測用コンパクト MRI を開発し、その有用性を検証することを目的として行った。

さて、関節リウマチ (Rheumatoid Arthritis: RA) の初期症状は、手関節の炎症などとして現れ、しかも両手に対称な病変を検出することが RA 診断の決め手となるため、その検出を可能とする手の MR 検査は、RA を早期に診断する上で極めて重要な検査手法である。また、RA の早期診断に基づく生物学的製剤などによる積極的な治療は極めて有効であるため、RA の診療現場では、手の MR 検査が渴望されている。ところが、WB-MRI を用いた手の MR 検査は、さまざまな理由により検査時間の確保が難しく、患者に無理な姿勢を要求することから、患者の負担が大きく、検査の成功率が高くないなどの欠点を有している。そこで、手の検査に最適化した小型 MRI に、これらの問題の解決が期待されている。また、手関節の炎症は、手のどこに現れるか全く予想できないため、小型であっても、手と手首が一度に撮像できることが望ましい。この要望を実現するため、手の形状とサイズに最適化した永久磁石磁気回路、勾配磁場コイル、高周波コイルを備えたコンパクト MRI を、以下のように開発した。

まず、永久磁石磁気回路は、軽量化するために静磁場強度を 0.3T とし、勾配コイルや RF コイルの製作

の自由度も考慮して、磁極間隔を130mmとした。そして、直径22cm、厚さ8cmの回転楕円体状の静磁場均一領域を有する磁気回路の開発を専門メーカーに依頼した。勾配磁場コイルは、ターゲットフィールド法と Genetic Algorithm を用い、上記の回転楕円体領域において、自由空間における磁場勾配の線形性からのずれが10%以下となるように設計した。また、高周波コイルは、キャパシタで4個のエレメントに分割して、できるかぎり長いソレノイド状コイルとすることにより、手全体に対して、均一な RF 磁場を印加できるようにした。

永久磁石磁気回路と勾配コイルの均一性は、精度良く格子状に加工したファントムを、三次元スピネコー法により撮像した画像によって評価を行った。そして、これらの不均一性に起因する画像歪みは、ソフトウェアによる補正が可能な範囲にあることを示した。高周波コイルの均一性は、均一な密度を有するファントムを、三次元スピネコー法によって撮像した画像によって評価を行った。これに関しても、ソフトウェアによる強度補正が可能な程度の不均一性であることを示した。

狭いスペースにも設置できることは、装置の普及の点で極めて重要な技術であるため、シールドルームを使用せずに被験者撮像を行うための技術開発も行った。すなわち、RFコイルを収納するRFシールドボックスと、前腕を高周波的に接地して外来ノイズの侵入を防ぐシールド板と、同相ノイズを防ぐLCバラン回路を併用することにより、シールドルームが不要な被験者撮像を可能とした。

被験者撮像シーケンスとしては、主に解剖学的構造の描出を目的とした、 T_1 強調3D勾配エコー法 ($TR/TE = 35\text{ms}/5.5\text{ms}$, $NEX = 2$, 画素数: $512 \times 192 \times 32$ 画素サイズ: $0.4\text{mm} \times 0.8\text{mm} \times 1.6\text{mm}$, 撮像時間: 7分10秒) (3D-GE法) と、主に病変の検出を目的とした、脂肪抑制 T_2 強調3D高速スピネコー法 ($TR/TI/TE = 1000\text{ms}/110\text{ms}/60\text{ms}$, エコー数: 12, 画素数: $256 \times 384 \times 16$, 画素サイズ: $(0.8\text{mm})^2 \times 3.2\text{mm}$, 撮像時間: 8分30秒) (STIR-3DFSE法) を用いた。健常被験者 (54歳男性) を用いて撮像を行ったところ、3D-GE法においては、遠位指節間関節から手根骨までの各関節の位置、靭帯の付着部、軟骨など手全体の形態情報を確認することができた。また、STIR-3DFSE法では、骨髄や皮下脂肪の脂肪信号が抑制され、主に T_2 値の長い自由水に近い成分である、滑液、静脈血などが著明な高信号領域として描出された。さらに、これらの撮像手法を用い、筑波大学膠原病アレルギー内科の住田孝之教授のグループとの共同研究として撮像したRA患者の画像において、RAに特徴的な病変を検出することができた。

以上により、本システムは、狭いスペースにも設置可能なRA診断用MRIとしての性能を有していると結論した。

さて、骨粗鬆症とは、骨強度の低下を特徴とし、骨折リスクを増加させる全身性骨疾患である。最近、骨強度は、70%が骨量、残り30%が骨微細構造をはじめとする骨質で説明されることが明らかとなり、これまでの骨量 (骨密度) に注目した骨計測だけでなく、骨微細構造計測が重要視されている。特に、海綿骨の微細構造変化は、治療効果判定において、従来の計測装置であるDXA法で得られる骨塩量と比較して約3倍の感度を有することが報告されている。これに対し、これまで海綿骨微細構造計測は、脛骨、橈骨、踵骨を対象に、全身用MRIを用いて研究レベルで行われてきた。しかし、設置スペースやコストの問題、特殊なパルスシーケンスやRFコイルを使用することから普及には至っていない。そこで、1.0Tの静磁場強度を有する永久磁石磁気回路を用いて、橈骨海綿骨微細構造計測が可能なコンパクトMRIの開発を行った。

本システムでは、永久磁石磁気回路 (静磁場強度1.0T, ギャップ10cm, 均一領域50mm球) を用い、RFコイルとしては、手首の撮像に適した長円形型 (短軸5.5cm × 長軸7.0cm) のソレノイドコイルで、幅7mm, 厚さ0.1mmの銅箔を6ターン巻いたものを開発した。

骨微細構造を描出するためには、骨髄のプロトンを高い空間分解能で撮像しなければならないが、骨髄のプロトンの T_1 は約280msと長く、 T_2 は約40msと短いため、短いTRでの飽和効果を回避した強制回復スピネコー (DESE: Driven Equilibrium Spin Echo) 法を使用した。

以上の撮像法を用い、健常男性被験者1名(25歳男性)の左手橈骨遠位端の撮像を行った。3D-DESE法(TR/TE = 80ms/10ms, NEX = 1)を用いて、画素サイズ(150 μ m)² × 500 μ m, 画素数512 × 512 × 32の3次元データを得た。撮像時間は約22分であった。

この3次元データから橈骨領域のみ切り出し、ヒストグラム解析を行った。このヒストグラムから骨髓信号の分布と海綿骨信号の分布の明瞭な分離は見られなかったが、部分体積効果による非対称な分布が得られた。これは、先行研究でも同様であり、画素当たりのSNRは10以上で、かつ空間分解能も十分であることから、骨構造解析が可能であると結論した。

さらに、健常男性被験者5名(22歳~25歳)に対して、左手橈骨の遠位部をそれぞれ3回計測した。解析可能であった15個の3次元データに対して、DTA(Digital Topological Analysis)法による解析を米国企業に委託した。DTA法から得られた各種骨構造パラメータを選び、それぞれの平均値と変動係数CV(Coefficient of Variance: 標準偏差/平均値)を求め計測の再現性評価を行った。その結果は、1.5T WB-MRIを用いた先行研究の結果とほぼ同等であったため、本システムは、それらのシステムと同様の機能を実現できると結論した。

本研究では、関節リウマチ診断と骨粗鬆症診断にそれぞれ特化したシステムの開発を行った。本研究では、2つの独立したシステムをそれぞれの用途に最適化したものを開発したが、関節リウマチと骨粗鬆症はお互いに関連性の深い疾患であり、今後は、関節リウマチ診断における手の撮像と、骨粗鬆症診断における骨微細構造計測の両方を実施可能な、統合されたシステムの開発が期待される。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文で得られた成果は、小型MRIの関節リウマチ診断と骨粗鬆症診断への応用を切り開くものであり、波及効果は非常に大きい。前半部の研究で得られた成果は、小型MRIの製品化にも直結するものであり、ここ数年以内における臨床医学への直接的貢献が期待できる。また、後半部の研究で得られた成果は、骨粗鬆症に対する薬剤治療の効果判定における小型MRIの有用性を示すものであり、将来の実用化が期待される。

よって、著者は博士(工学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。