

学位論文題名

 ^{31}P -MRSによるヒト咬筋のエネルギー代謝の観察

学位論文内容の要旨

以前より化学分析の手段として用いられてきた核磁気共鳴法、すなわちMRスペクトロスコピー(MRS)は、広い領域を高磁場に保ち、磁場の劣化を補正する磁場均一度補正法(shimming)を有した臨床機が登場して臨床機種を用いたin vivo MRSが可能となってきた。そして、臨床機を用いた ^{31}P -MRSは比較的体積が大きく、均一な臓器つまり脳、肝臓、心筋、上下肢の筋肉などの代謝と表在性腫瘍の腫瘍代謝の測定に対して広く用いられるようになってきた。しかし、ヒトの頭頸部の筋群を対象とし、臨床装置を用いた報告は認められない。その理由として対象筋の体積が比較的小さくて信号の収集が困難なこと、頭頸部領域は硬組織と軟組織、空気、さらには歯科補綴物という磁化率の異なるものが共存することにより磁場を均一にすることが難しく、MRSは不可能であると考えられていたからである。

そこで今回、上記の問題点を克服し、正常者を対象として ^{31}P -MRSによる咬筋のスペクトルを得るための条件を設定し、運動負荷を加えスペクトルの変化を観察した。

装置および方法

使用MR装置は臨床機種のSIEMENS社製MAGNETOM(静磁場強度1.5テスラ)と ^1H と ^{31}P の両用チューニングのMRS用の表面コイル(直径80mmで3巻しているもの)を用いた。対象は筋症状を認めない正常者11人(男性10, 女性1)の咬筋とした。平均年齢27.4歳であり、そのうち、3人に運動負荷を加えて、スペクトルを得た。運動負荷は最大咬みしめを1分間行なった。

データ収集条件の設定

以下の各条件を実験を行ない決定した。

1. 磁場の均一性

良好な測定条件を得るためには磁場の均一性が重要となり、プロトンにて磁場を均一にする操作いわゆるshimmingしたときに得られたスペクトルの半値幅が0.5ppmつまり、約32Hz以下にしなければ良好なピークは得られない。臨床機を用いたMRSでは不均一な磁場をガントリーの周

囲にある12個のコイルを用いて補正し、磁場の均一性を上げてMRSに使用する。具体的には12個のコイルの電流を0.001A単位で-20から+20Aまで変化させて行なう。(40001)¹²通りのコイルの電流の組み合わせがあり、そのうち咬筋のMRSに至適な組み合わせを実験により確定した。

2. 撮像パラメータ

(1) TR(繰返し時間)

クレアチンリン酸 (Pcr) のT1緩和時間は15秒以上であり、従ってTRを15秒以上に設定することが好ましいが臨床上、現実的ではない。しかし、縦緩和が終了しないうちに次の90度パルスが加えられるとT1時間の長い物質では飽和効果が起こり、スペクトルのピークが減少することになる。TRを15秒から漸減し、TRが15秒の場合と同程度のピークを示すTR値を検討したところ、最終的に検査時間とS/N(signal/noise)比との関係により TRを3000msecとした。

(2) AC(積算回数)

S/N比を上げるためには積算回数を多くする程良いが、それに伴い検査時間も増加し、TRとの関係で32,64回が臨床上、至適と考えた。検査時間は積算回数が32回で約90秒、64回で約180秒かかり、運動負荷における経時的なスペクトルの観察には積算回数が32回の方を用いた。

(3) バンド幅

In vivoにおける³¹P-MRSのスペクトルの場合、観測できるピークはPcrを中心として、-20から+10ppmの範囲内にある。従って30ppmのchemical shiftで十分であるが、中心周波数がずれた場合を見込み、60ppmとする。リンの場合1ppmは約25Hzより $25 \times 60 = 1500$ Hzの周波数帯域が必要でより安全を考え、バンド幅は2000Hz(2KHz)を用いた。

(4) vector size(VE), dwell time(DW), low pass filter(L0).

VEはFID(free induction decay)信号のサンプリング数であり、当然のことながら、この値を大きくすると周波数分解能fは $f = 1/DW \times VE$ より周波数分解能は向上するがその分ノイズを収集してしまう率が大きくなり、S/N比が低下するため、許容数として、1024となった。

DWはFID信号を測定する間隔であり、バンド幅(F)との間にNyquistの理論によると以下の関係がある。

$$F = 1/2DW \text{ (Hz)}$$

従って、バンド幅は2000HzよりDWは250 μ sとなる。

L0はノイズを除去するものでDWと次の関係がある。

$$L0 = 1/2DW \text{ (Hz)より} 2000\text{Hz}(2\text{KHz})\text{となった。}$$

(5) delay time

受信装置の不感時間の影響を抑えるもので、500 μ s以上は必要とされており、長ければ長いほどよいが、 β -ATPなどのT2時間の短い物質の検出にはdelay timeは短い程

良く、従って両者の妥協できる時間として、 $500\mu s$ を用いた。

(6) transmitter power (送信出力)

送信出力を変化させると、スペクトルの波形が裾野が広いものとなり、出力を上げることにより信号を収集する領域が拡大して周囲組織、特に、 T_2 緩和の短い大きな分子についているリンからの信号の混入があるものと思われる。実験より出力は $5-10V$ が至適値となり、対象により体積や密度が異なるため、 $5-10V$ の間で最も多く筋肉内に含まれているPcrのピークが最大となるように送信出力を変化させた。

3. コイル

3P -MRSを表面コイルを用いて測定する場合にはコイルの感度差が問題となる。今回使用した 3P -MRS用のコイルは直径が $80mm$ の表面コイルで理論上は直径にほぼ一致する半球状の等感度曲線を有しているものと考えられ、直径 $80mm$ のMRS用コイルを受信コイルとして、 3P -MRSの場合と同じ送信出力で厚さ $40mm$ のファントムを撮像したところ、深さ約 $40mm$ の所では信号強度は表面を1とする $1/4-1/5$ の信号強度しかなく、信号の大部分は深さ $40mm$ のところまでで収集していることになる。そして、コイルの中心部と端でこの傾向は不変であった。従って、 $80mm$ のコイルの場合は深さ $40mm$ が信号収集可能な深さでありそれより深部からの信号の収集は軽度なもので、信号の大部分は咬筋より収集していると考えられる。

従って、最終的に確立した方法は正常ボランティアをsupine positionにして咬筋部に表面コイルをガントリと平行に置き、手動にてコイルのtuningとmatchingの後、全身用コイルにて検索部位の軸断面像を撮像し、コイルの中心が対象部位の中心部にあることを確認する。その後、中心周波数約 $63.5MHz$ の 1H にて、MRS用shim tableを参考にして、12個のコイルの電流を -20 から $+20A$ の間で $0.001A$ 単位で変化させるshimmingを行ない、半値幅が $30Hz$ 程度になることを目標とした。ファントムおよびボランティアを使用し実験により決定したパルス系列はリンの観測中心周波数約 $25.7MHz$ でバンド幅を $2000Hz$ とし、TRを $3000msec$ でパルスを加え、FID信号を測定し加算した。DWは $250\mu s$ 、delay timeは $500\mu s$ 、VEは1024、信号を安定させるために4-8回のprescanを行ない、加算回数を32, 64回で行なった。LOを $2KHz$ とし、transmitter powerは $10V$ 以下、表面コイルにて信号を受信し、信号収集時間は約90, 180秒であった。測定されたFID信号をfilterをかけ、Fourier変換し、FID信号のデータ収集の過程で失われた位相関係を修正し、本来のスペクトルパターンに直す目的で位相補正を加え、さらにFID信号が電気信号として電気回路を通過して行く過程によるba-

se lineの歪み、あるいはT2成分の非常に短い成分によるbaselineのずれを補正するためにbase line correctionを加えスペクトルを得た。

筋肉の細胞内のpHは無機リン(Pi)の化学シフト値に依存することが知られており、そしてその化学シフトから求める式がいくつか提案されており、下記のようにそのうちの一つを用いて計算した。

$$\text{pH} = 6.75 + \log_{10} \{ (\delta - 3.35) / (5.60 - \delta) \}$$

$$\delta (\text{ppm}) = \text{Pi} - \text{Pcr}$$

そして、上記の方法により以下の結果を得た。

1. shimmingにおける半値幅は23-39Hzで平均28.7Hzであり、11名全てよりATP(γ , α , β), Pcr, Piの各ピークが同定された。
2. 各ピークのPcrからのChemical shiftの平均と標準偏差は γ -ATP: -2.647ppm, ± 0.205 , α -ATP: -7.706ppm, ± 0.203 , β -ATP: -16.386ppm, ± 0.183 , Pi: 5.099ppm, ± 0.273 であった。
3. 11症例中4例にphosphomonoester(PME), phosphodiester(PDE)に相当するピークが認められた。
4. Piのchemical shiftより計算で求めた細胞内のpHは平均7.27であった。
5. 運動負荷により、Piの増加、Pcrの減少が認められたがATPは不変であった。また、組織内のpHも不変であり、運動負荷後8分でほぼ安静時のピークに戻った。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 中 村 太 保

副 査 教 授 松 本 章

副 査 教 授 亀 田 和 夫

学 位 論 文 題 名

^{31}P - MRS によるヒト咬筋のエネルギー代謝の観察

審査は、主査および副査全員の出席のもとで、申請者に対して口頭試問により提出論文の内容と関連分野について行われた。

従来より化学分析の手段として核磁気共鳴法、すなわちMRスペクトロスコピー(MRS)が広く用いられ、やがて広い領域を高磁場に保ち、磁場の劣化を補正する磁場均一度補正法(shimming)を有した臨床機が登場して臨床機種を用いたin vivo MRSが可能となってきた。そして臨床機を用いた ^{31}P - MRSが広く行われるようになってきたが、比較的体積が大きく、均一な臓器つまり脳、肝臓、心筋、上下肢の筋肉などの代謝と表在性腫瘍代謝の測定に限られていた。頭頸部の筋群を対象として臨床装置を用いた報告は認められていなかった。その理由は頭頸部では対象筋の体積が比較的小さくて信号の収集が困難なこと、頭頸部領域は硬組織と軟組織、空気、さらには歯科補綴物という磁化率の異なるものが共存することにより磁場を均一にすることが難しく、MRSは不可能であると考えられていたからである。

そこで本研究は上記の問題点を克服し、正常者を対象として ^{31}P - MRSによる咬筋のスペクトルを得るための条件を設定しさらに運動負荷を加えたスペクトルの変化を観察した。

使用MR装置はS I E M E N S 社製M A G N E T O M (静磁場強度1.5テスラ)と ^1H と ^{31}P の両用チューニングのMRS用の表面コイル(直径80mmで3巻しているもの)を用いた。

対象は筋症状を認めない正常者11人（男性10、女性1）の咬筋とした。平均年齢27.4歳であり、そのうち3人に運動負荷を加えて、スペクトルを観察した。運動負荷は最大咬みしめ1分間行った。

データ収集条件の設定

1、磁場の均一性

MRSを行うためにガントリーの周囲の12個のコイルを用いて磁場を補正し磁場の均一性を上げる。具体的には12個のコイルの電源を0.001 A単位で-20 Aから20 Aまで変化させて行った。

2、撮像パラメータ

(1) TR（繰り返し時間）3000 msecとした。

(2) AC（積算回数）TRとの関係で32回、64回を至的と考えた。

(3) バンド幅：2000 Hz（2 KHz）を用いた。

(4) vector size (VE)、dwell time (DW)、low pass filter (LO) : VE 1024、DW 250 μ s、LO 2000 Hz（2 KHz）とした。

(5) delay time: 500 μ s を用いた。

(6) transmitter power（送信出力）5-10 Vの間で最も多く筋肉内に含まれているPcrのピークが最大となるように送信出力を変化させた。

3、コイル

直径80 mmのMRS用コイルで検討したところ深さ40 mmが信号収集可能な深さであり、それより深部からの信号収集は軽度であり、信号の大部分は咬筋から収集していると考えられた。

最終的に確立した方法は正常ボランティアをsuspine positionにして咬筋部に表面コイルをガントリーと平行に置き、手動にてコイルのtuningとmatchingの後、全身用コイルにて検索部位の軸断面像を撮像し、コイルの中心が対象部位の中心部にあることを確認する。その後、中心周波数約63.5 MHzの¹Hにて、MRS用shim tableを参考にしてshimmingを行い、半値幅が30 Hz程度になることを目標とした。リンの観察中心周波数約25.7 MHzでバンド幅を2000 Hzとし、TRを3000 msecでパルスを加え、FID信号を測定し加算した。DWは250 μ s、delay timeは500 μ s、VEは1024、信号を安定させるために4-8回のprescanを行い、加算回数を32、64回で行った。

L O を 2 K H z と し、 transmitter power は 1 0 V 以下、表面コイルにて信号を受信し、信号収集時間は約 9 0、1 8 0 秒。測定された F I D 信号を filter にかけ、Fourier 変換し、位相補正を加え、base line correction を加えスペクトルを得た。それにより以下の結果を得た。1、shimming における半値幅は 2 3 - 3 9 H z であり対象者 1 1 名より A T P (γ 、 α 、 β)、P c r、P i の各ピークが同定された。2、各ピークの P c r から chemical shift の平均と標準偏差は γ - A T P : - 2 . 6 4 7 p p m $\pm$ 0 . 2 0 5、 α - A T P : - 7 . 7 0 6 p p m $\pm$ 0 . 2 0 3、 β - A T P : - 1 6 . 3 8 6 p p m $\pm$ 0 . 1 8 3、P i : 5 . 0 9 9 p p m $\pm$ 0 . 2 7 3 であった。3、1 1 症例中 4 例に phosphomonoester (P M E)、phosphodiester (P D E) に相当するピークが認められた。4、P i の chemical shift より計算で求めた細胞内の P H は平均 7 . 2 7 であった。5、運動負荷により、P i の増加、P c r の減少が認められたが、A T P は不変であった。運動負荷後 8 分でほぼ安静時のピークに戻った。

以上の研究内容について、主査および副査全員で審査した結果、これまで困難とされていた頭頸部領域の筋群の ^{31}P -M R S の測定法を開発し、その臨床有用性は高く評価でき、今後顎関節症等の解明にも大きく寄与できると考えられ、本研究は歯学博士の学位を授与されるに値するものと認めた。