

2010年度 修士学位論文

コラーゲンMRイメージング

2011年2月10日

大阪大学 大学院基礎工学研究科
徳井 隆博

本論文は大阪大学大学院基礎工学研究科に
修士(工学) 授与の要件として提出した修士学位論文である.

主査： 大城 理
副査： 荒木 勉

概要

計測技術の発達により、非侵襲に人体内部の画像を手に入れることや、正確に人体内部を観察することが可能になっている。得られる医用画像を用いることで、診断だけでなく、怪我の予兆検出や回復過程を観察することもできる。

アキレス腱断裂は、スポーツ外傷の中でも頻度の高いものである。アキレス腱断裂は、運動などによる高負荷の蓄積によって発生すると考えられており、負荷による腱組織破壊が徐々に起きていると予想されるため、予兆の検出が可能であると考えられる。アキレス腱は、線維方向が一様である軟組織であるため、一般的な超音波計測や X 線 CT、MRI などを用いて、傷の予兆を検出するのに軟組織を区別するために十分なコントラストの画像を得ることが困難である。本研究では、アキレス腱に発生する小さな断裂によりコラーゲン線維配向の乱れが発生すると仮定し、MRI 計測を用いてアキレス腱に発生する小さな破壊を検出することを目標とする。提案する手法は、MRI 計測において、アキレス腱などのコラーゲン線維配向がある組織の線維方向が静磁場方向に対して変化すると、 T_2 緩和時間が変化するという性質を利用する。提案手法による計測手順は、初めに、試料の線維配向と静磁場方向で構成される角度を変化させて複数枚の MRI 画像を取得する。次に、画像の位置合わせを行い、各位置における信号強度のデータを取得する。最後に、取得データとモデル式から最適な評価パラメータを求め、コラーゲン線維配向の乱れの程度を評価する、という三行程で構成される。本研究で提案する手法では複数枚の画像を使用し、 T_2 緩和時間の角度依存性をあらわす理想曲線との一致度を調べることで、コラーゲン線維配向の乱れの程度を定量的に評価する。

提案手法の有効性を確かめるための実験を行った。牛のアキレス腱に対して濃度の異なる塩酸 (1~4%) を付着させることと、張力を印加する時間 (6 時間、12 時間、24 時間) を変えることで、コラーゲン線維配向の乱れを異なる程度で発生させ、試料とした。提案手法により求められた評価パラメータの傾向と、微視的に試料の配向性を調べた結果の傾向が一致した。また、線維配向の乱れが小さい部位ほど角度依存性大きく、乱れが大きい部位ほど角度依存性が小さくなっていることが確認された。従って、提案手法を用いてコラーゲン線維配向が乱れている部位を特定できることが示された。

キーワード：MRI, コラーゲン線維配向, アキレス腱, 腱・靱帯損傷, Magic Angle Effect, T_2 緩和

Abstract

Noninvasive measurement enables us to monitor and to diagnose inside of human body. Medical images are used not only for diagnosing but also for detecting the predictor of diseases.

Ruptures of Achilles tendon frequently occur while doing sports. Since two-thirds of the people who suffered from the rupture of Achilles tendon feel the pain at Achilles tendon before rupture, it is possible to detect the predictor of the rupture. Achilles tendon is soft tissue consisting of unidirectionally-aligned collagen fiber. Therefore, ordinary MRI machine, ultrasound instrument or X-ray scanner can not acquire medical image of Achilles tendon. In this research, the author applies the angle dependence of T_2 relaxation time for detecting minute rupture caused on the Achilles tendon. The proposed method has three parts : (1)obtaining multiple MRI images changing the angle between orientation of static magnetic field and fiber direction of specimen, (2)registrating the MRI images and getting brightness value profile on each pixel, (3)calculating most suitable evaluation parameters from the data and ideal model of the angle dependence of T_2 relaxation time, and evaluating disorder of collagen fiber orientation.

The author experiment to confirm whether the method can detect disorder of collagen fiber orientation. Hydrochloric acid with different density (1~9%) and tensile force with different period (6h, 12h, 24h) generates disorder for the collagen fiber distribution with different level on cow's Achilles tendon. Consequently, the orientation analysed from the proposed method denotes the same tendency of the orientation from microscopic architectural analysis. The result shows that method can detect disordered part fiber orientation.

keyword: MRI, collagen fiber orientation, Achilles tendon, tendon or ligament rupture, Magic Angle Effect, T_2 relaxation

目次

第1章	はじめに	1
第2章	アキレス腱の構造と計測	3
2.1	アキレス腱	3
2.2	アキレス腱の計測	4
第3章	MRI 計測と MagicAngleEffect	6
3.1	MRI 計測	6
3.2	パルスシーケンス	10
3.3	T_2 緩和時間の角度依存性	14
第4章	アキレス腱・コラーゲン線維の可視化	18
4.1	MRI 計測によるアキレス腱の可視化	18
4.2	顕微鏡によるコラーゲン線維配向の可視化	20
第5章	コラーゲン線維配向の乱れ定量化	24
5.1	コラーゲン線維配向の乱れ定量化の概要	24
5.2	MR 画像の取得	25
5.3	画像の位置合わせ	25
5.4	モデル式の構築	26
5.5	評価パラメータの導出	27
第6章	提案手法によるコラーゲンのイメージング	28
6.1	試料及び計測条件	28
6.2	MRI 画像の取得と評価パラメータの導出	30
6.3	提案手法と微視的な構造解析の比較	31
6.4	線維配向の乱れの区別	33
6.5	考察	36
第7章	おわりに	37
	謝辞	38
	業績	39
	参考文献	41
	付録 A 緩和現象の定式化	44

目 次

1.1	運動時のアキレス腱断裂	2
2.1	アキレス腱の構造	3
2.2	アキレス腱の超音波計測	4
2.3	アキレス腱の X 線画像	5
2.4	アキレス腱の MRI 画像	5
3.1	磁気双極子モーメント	6
3.2	スピンの整列	6
3.3	磁気双極子モーメント m の励起と緩和	7
3.4	スライス選択	7
3.5	y 軸方向への傾斜磁場	8
3.6	位相エンコーディング	8
3.7	x 軸方向への傾斜磁場	9
3.8	周波数エンコーディング	9
3.9	SE 法のパルスシーケンス	11
3.10	90deg パルスと 180deg パルスの印加	11
3.11	GRE 法のパルスシーケンス	12
3.12	90deg パルスと反転パルスの印加	13
3.13	水分子のアキレス腱への水和	14
3.14	磁気双極子モーメント間の相互作用	14
3.15	局所磁場	16
3.16	角度 θ と磁場強度の関係	16
4.1	超短 TE シーケンスによって得られた MRI 画像及び比較画像	19
4.2	MAE の影響	20
4.3	SHG 光の発生	20
4.4	SHG 顕微鏡を用いたコラーゲン線維配向の可視化	21
4.5	多偏光 SHG 光による構造解析	22
5.1	線維配向と角度依存性の関係	24
5.2	試料の回転	25
5.3	画像の位置合わせ	26
5.4	局所的な角度	27
6.1	実験試料	29

6.2	試料のコラーゲン線維配向の破壊	29
6.3	MRI 画像	30
6.4	マーカの位置を求めた MRI 画像	30
6.5	各パラメータの分布	31
6.6	取得したデータの位置	32
6.7	偏光角度と信号強度の関係	32
6.8	取得したデータの位置	33
6.9	角度と信号強度の関係	33
6.10	提案手法により求めた角度と信号強度の関係	33
6.11	偏光角度と信号強度の関係	34
6.12	角度と信号強度の関係	35
6.13	提案手法により求めた角度と信号強度の関係	35
6.14	偏光角度と信号強度の関係	36

表 目 次

3.1	TR 時間と TE 時間の組み合わせ	12
6.1	実験条件	28
6.2	各色領域での多軸構造解析	32
6.3	求められた評価パラメータ	33
6.4	酸による破壊部位の多軸構造解析	34
6.5	求められた評価パラメータ	35
6.6	負荷による破壊部位の多軸構造解析	35

第1章 はじめに

人間は外界から、光、音、匂といった情報を取得しながら生きている。目、耳、鼻など全身から取得される多くの情報を統合することで、正確な判断や危険の察知をすることができる。人間は大きく分けて五つの感覚を持つと言われるが、視覚は全感覚情報の七割を占めていると言われており、最も重要な感覚である。もし突然視覚が奪われれば、身動きすることさえ困難になるであろう。視覚によって、形、大きさ、動きなど様々なことを認識することができ、視覚は物体を正確に理解する上で欠かすことはできない。視覚の感覚器官である目が取得できる情報は、物体表面から反射か、内部を通過してくる光であるので、ガラスなど透明な物質でない限り、三次元物体内部の構造や状況を目視することはできない。しかし、例えば巨大な建造物の安全を維持するためには、建造物内部の劣化や欠損を検査することは必要不可欠である [1,2]。欠陥を持つ建造物を使用し続けられれば、倒壊など重大な事故が発生するであろう。また、材料試験において非侵襲計測を用いることで、連続的な物体の破壊過程や、外力による内部構造の変化などにおいて、多くの知見を得ることができる [3,4]。直接観察することのできない物体を非侵襲的に計測する手法は、材料産業や建築産業、医療産業などの分野で必要とされており、計測対象の状況や材料に合わせて様々な手法が提案されている [5-7]。

様々な計測対象のうち、特に生体は非侵襲計測が必要とされている。メスなどで体を切り開くことは、生体にとって負荷が大きく、倫理的にも最小限にすることが求められている。非侵襲計測は、体内を観察する際の生体に対する負荷を低減することができ、また、取得される医用画像により生体内の状態を正確に理解し、腫瘍の有無や骨の摩耗などを視覚的に観察できるという利点がある。医用画像は、怪我や疾患などの進行、治療の経過観察などにも用いられる。生体を対象とする非侵襲計測手法は、計測対象とする器官や状況に合わせて、超音波計測やX線CT、MRIなど様々なものが考案、開発されている。さらに現在でも、コントラストや分解能を向上することのできる可視化手法についての研究が行われている。

人体を構成する器官には、骨や筋肉、臓器など多くの種類がある。様々な器官の内、体表の血管や臓器などを簡便に計測する際には超音波計測 [8,9]、骨などの硬い組織を計測する際にはX線計測 [10]、臓器などの軟組織を詳細に計測する際にはMRI [11] など、計測する対象に合わせて用いられる計測装置が異なる。さらに、超音波計測のMモードでは心臓等の動き、超音波ドプラやMRアンギオグラフィでは血流 [8,12] など、超音波計測やX線CT、MRIなどの計測手法に工夫を加えることで、非侵襲的に観察できる器官や現象は増えている。様々な計測装置と計測手法の工夫によって、人体内部の器官の大部分を非侵襲的に計測することが可能となってきている。しかし、未だ有効な可視化手法が確立されていない器官も存在する。

靱帯や腱は有効な非侵襲計測手法のない器官の中でも、大きく、重要な器官である。靱帯や腱のうち、人体最大の腱であるアキレス腱は、運動時に重要な組織である [13,14]。アキレス腱はヒラメ筋や腓腹筋と踵の間を構成する腱であり、走る・歩く・跳ぶなどといった人間の多くの運動に係わる [15-17]。図 1.1 のような運動時に発生するアキレス腱の断裂は、中高年のスポーツ外傷において頻度の高いものであり、発生により日常生活が著しく困難になる [18,19]。従って、アキレス腱断裂が発生する予兆の検出が期待されている。

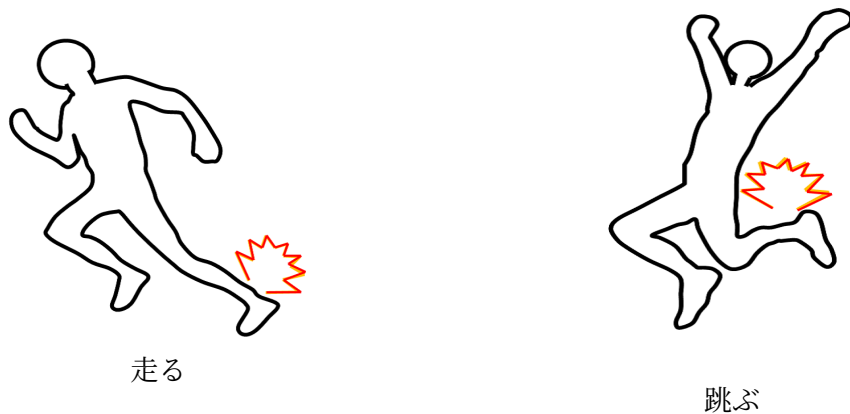


図 1.1: 運動時のアキレス腱断裂

本研究では、アキレス腱断裂の予兆としてあらわれると考えられる軽微損傷を検出できる可視化手法を提案する。アキレス腱はコラーゲン線維によって構成されているので、軽微損傷はコラーゲン線維配向の乱れであると仮定し、線維配向の乱れを検出することを目標とする。

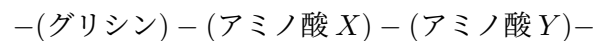
第2章 アキレス腱の構造と計測

本章では、本研究において注目するアキレス腱の特徴と、一般的な生体計測手法によるアキレス腱計測について述べる。2.1 節において、アキレス腱の組成や構造について述べ、2.2 節において、アキレス腱計測の現状について紹介する。

2.1 アキレス腱

アキレス腱の構造

アキレス腱は、図 2.1 のように、ヒラメ筋や腓腹筋と踵を接続する役割をしている人体最大の腱であり、主成分はタンパク質の一種であるコラーゲンである。コラーゲンは、



というアミノ酸配列の繰り返しで構成され、三分の一がグリシンで、アミノ酸 X やアミノ酸 Y には水酸基を持つヒドロキシプロリン・ヒドロキシリジンが含まれることが多い。水酸基によって発生する水素結合はタンパク質鎖同士を結び、図 2.1 のような三重螺旋という強固な構造を形成する。三重螺旋構造を有するコラーゲンの長さは約 300nm であり、75nm ずつ長辺方向に差を開けて寄り集まることでフィブリルコラーゲンを構成している [20,21]。さらに、フィブリルコラーゲンが寄り集まることでコラーゲン線維構造という線維配向性の高い組織となり、人体において結合組織に力学的な強度を与えることに役立っている。

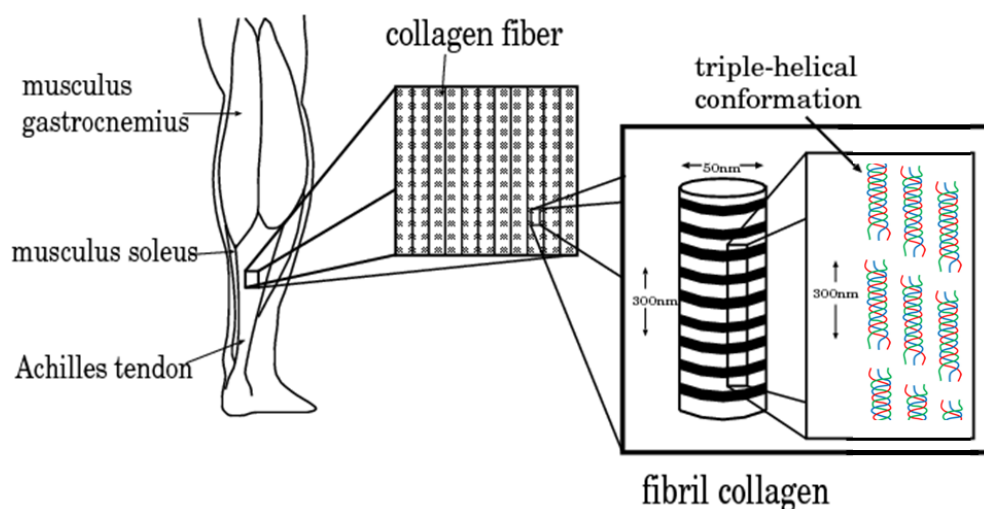


図 2.1: アキレス腱の構造

アキレス腱断裂

線維方向の強い力に耐えることのできるアキレス腱であるが、過度なストレスにより断裂することもある。アキレス腱断裂は、中高年のスポーツ外傷において発生する頻度が高く、発症により日常生活に大きな障害をもたらす。また、完治に半年ほど必要であるため、スポーツ選手にとっても重大な外傷である [15]。日常的に運動をせず、アキレス腱の柔軟性が下がった人が急に運動をすると、アキレス腱を構成するコラーゲン線維がヒラメ筋や腓腹筋から受ける力に耐えられず、切れてしまう。微小なコラーゲン線維の切断が蓄積すると、最終的にアキレス腱が完全に断裂してしまう。

2.2 アキレス腱の計測

現在の医療現場において、体内を非侵襲的に観察するためには、超音波計測・X線CT・MRIなどの手法が用いられている。本節では、アキレス腱計測の現状について紹介する。

超音波計測

アキレス腱断裂の診断には、一般的に超音波計測が用いられている。超音波計測においてアキレス腱は皮膚よりも低い輝度で可視化される [8]。また、アキレス腱の断裂部位は、図 2.2(a) のように、断裂部に組織液などが流れ込むため黒く画像にあらわれるので、アキレス腱断裂を画像に基づいて診断することができる。しかし、コントラストが低いため、アキレス腱に生じた小さな傷を発見するのは困難である。

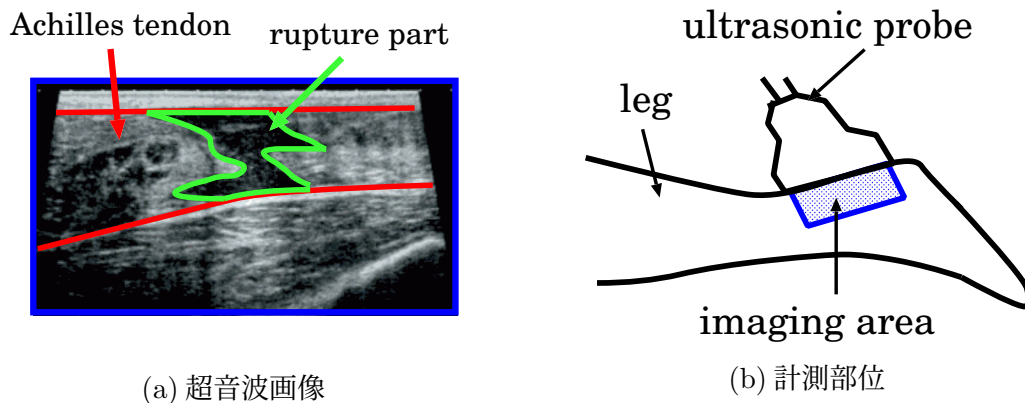
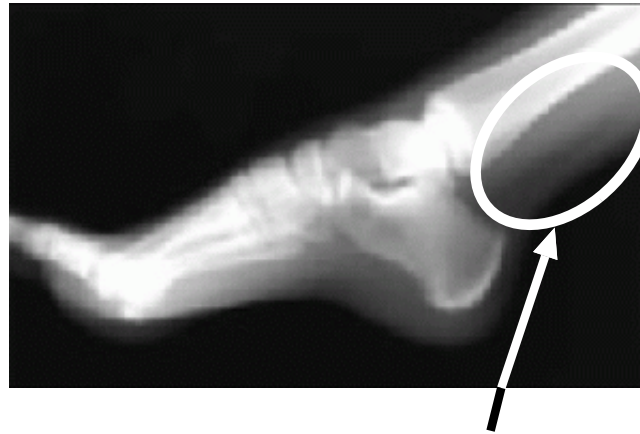


図 2.2: アキレス腱の超音波計測 [8]

X 線撮影

X 線撮影法では、アキレス腱が軟組織であるため、図 2.3 のように、他の軟組織とのコントラストが非常に低くなる [10]。そのため、現在のところアキレス腱に関する診断に X 線 CT は使用されていない。



Achilles tendon

図 2.3: アキレス腱の X 線画像 [10]

MRI

MRI では図 2.4 のように、他の軟組織を計測する条件ではアキレス腱を可視化することはできない。詳しくは次章で述べるが、可視化できないのは、アキレス腱の線維方向が一様であるという特徴によって、磁気共鳴の緩和時間が短くなってしまうためである。



Achilles tendon

図 2.4: アキレス腱の MRI 画像 [23]

一般的な計測条件では十分なコントラストで可視化することが困難なアキレス腱であるが、MRI 計測において、緩和時間が短いことへの対応や、線維配向が一定であるために発生する現象の利用によって、腱や靱帯を可視化する、という研究が行われている [22–24]。

第3章 MRI計測とMagicAngleEffect

前章で述べたように、一般的な計測手法ではMRI計測でアキレス腱を可視化することはできない。可視化できない理由を明らかにし、提案手法を構築するために、3.1節でMRI計測の原理について述べ [26]、3.2節でパルスシーケンス、3.3節で T_2 緩和時間の角度依存性について述べる [27-33]。

3.1 MRI計測

MRIはNMR(Nuclear Magnetic Resonance:核磁気共鳴)を利用した計測法である。MRI計測で主に注目されるのは、体内に最も多く存在し、質量数・原子番号が共に偶数でない原子である水素原子の原子核(プロトン)の磁気共鳴である。まず、プロトンの核磁気共鳴現象について説明する。

プロトンは、図3.1のような磁気双極子モーメント m を持っているといふことができる。通常は図3.2(a)のように磁気双極子モーメントは様々な方向を向いているため、互いに打ち消しあって全体でのプロトン磁気双極子モーメントの総和はゼロであるが、強磁場中に置かれると図3.2(b)のように、磁気双極子モーメントは静磁場方向または静磁場と反対方向を向く。磁気双極子モーメントが向く方向の割合は、熱エネルギーに基づいたボルツマン分布に従う。

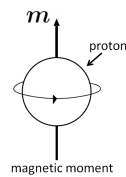


図 3.1: 磁気双極子モーメント

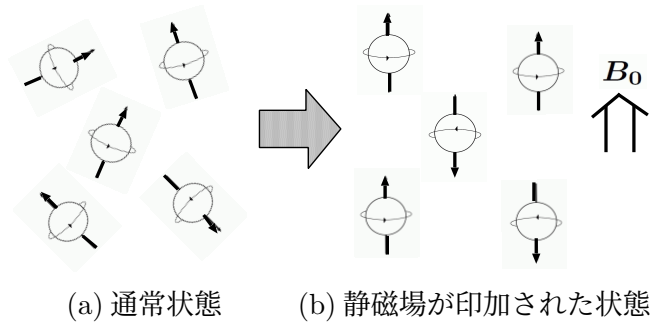


図 3.2: スピンの整列

各種の原子核は固有の磁気角運動量比 γ を有しており、静磁場 B_0 が印加された場合、式 (3.1) であらわされるラーモア角周波数 ω_0 で回転する。

ラーモア角周波数は、式 (3.1) から求められる。

$$\omega_0 = -\gamma|B_0| \quad (3.1)$$

静磁場 B_0 中の原子核スピンに対して、ラーモア角周波数と同じ周波数を有する電磁波を照射すると、図 3.3 のように、核スピンは電磁波からエネルギーを吸収して励起し、静磁場の向きから傾いて歳差運動を行う。傾き角 ξ はフリップ角と呼ばれ、電磁波の信号強度や照射時間に依存する。また、電磁波の照射を止めると、原子核は元の状態に戻ろうとし、戻る過程で Free Induction Decay(FID) 信号を放出する。MRI 計測では、FID 信号を計測し、画像構築を行う。

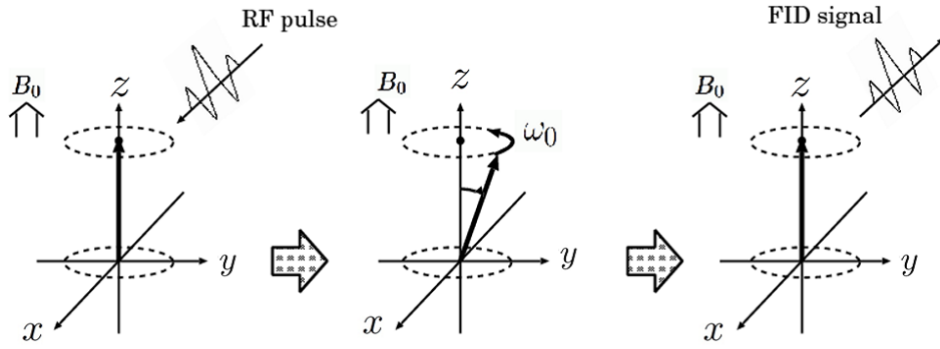


図 3.3: 磁気双極子モーメント m の励起と緩和

画像化を行うためには、計測信号が計測対象のどの位置から出てきたかを特定する必要がある。MRI 計測では、スライス選択・位相エンコード・周波数エンコードという三つの過程を経ることで、信号源を特定する。

スライス選択をするために、図 3.4 のように、静磁場と同方向に傾斜磁場 G_z を印加する。式 (3.2) にあるように、ラーモア角周波数は周囲の磁場強度によって変化する。従って、あるスライス $z = z_0$ では、ラーモア角周波数 ω_0 でプロトンが共鳴することになり、角周波数 ω_0 の RF パルスが印加されると磁気モーメントが励起され、 z_0 から計測される FID 信号の角周波数も $\omega(z_0) = \omega_0$ となることから、スライス面を特定できる。

$$\omega(z) = -\gamma(|B_0| + |G_z|z) \quad (3.2)$$

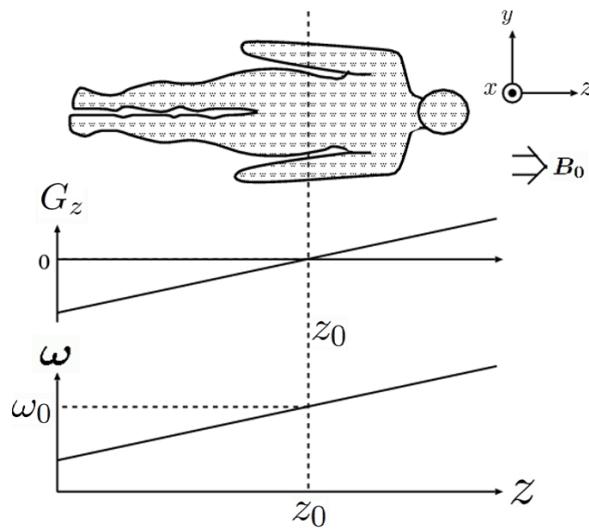


図 3.4: スライス選択

位相エンコーディングは、図 3.5 のような傾斜磁場 G_y を短時間だけ印加することで行う。スライス選択をただけの状況では、図 3.6 上段のように y_-, y_0, y_+ での周波数や位相は同じである。次に、図 3.5 のような傾斜磁場を印加すると、図 3.6 中段のように、位置ごとに印加される磁場強度が異なり、磁気双極子モーメントの角周波数が $\omega_0 - \delta\omega, \omega_0, \omega_0 + \delta\omega$ というように、弱い磁場のところでは遅く、強い磁場のところでは速く回るように変化する。傾斜磁場を印加するのを止めると、角周波数は元に戻って同じになり、図 3.6 下段のように、 $\theta - \delta\theta, \theta, \theta + \delta\theta$ といった、 y 座標に応じた位相差が生じる。以上のような手順で発生した位相差によって y 方向の信号を分離する。

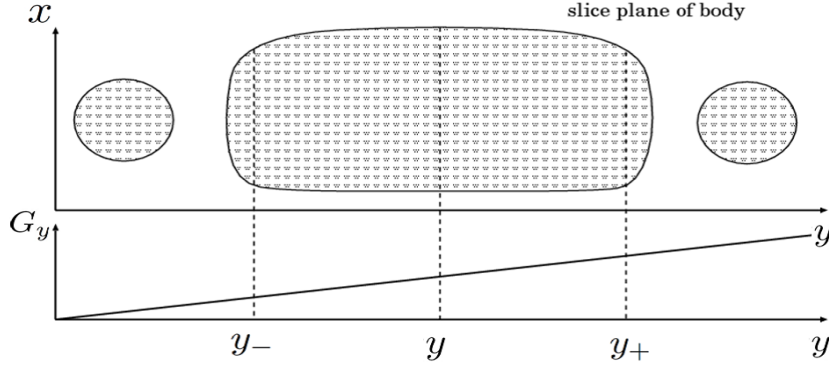


図 3.5: y 軸方向への傾斜磁場

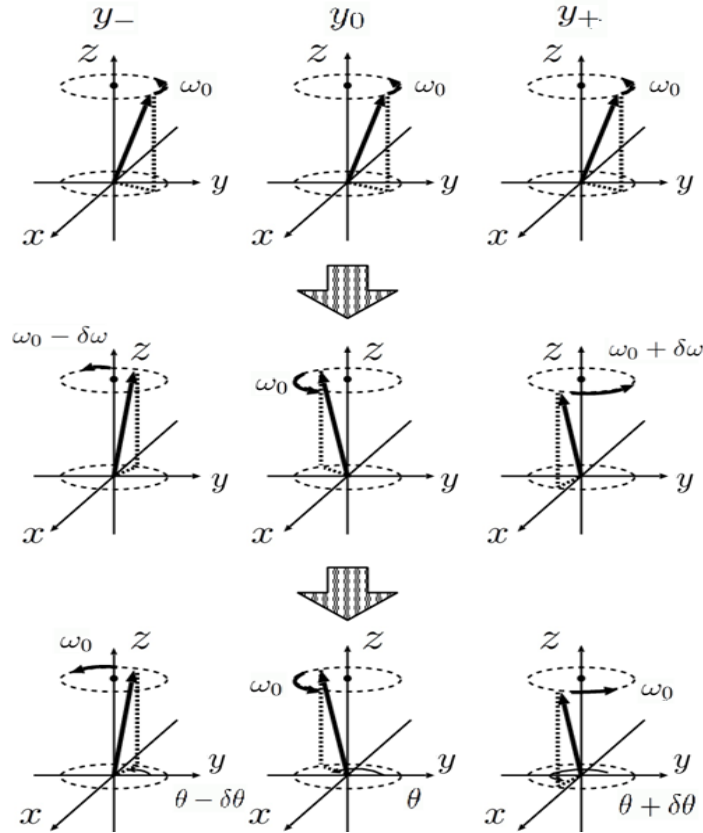


図 3.6: 位相エンコーディング

周波数エンコーディングも、図 3.7 のような傾斜磁場 G_x を印加することで行う。スライス面では、図 3.8 上段のように、角周波数は同じであるが、図 3.7 のような傾斜磁場を印加すると、図 3.8 下段のように、位置ごとに異なる磁場強度が印加され、異なる角周波数 $\omega_{x_0} - \delta\omega, \omega_{x_0}, \omega_{x_0} + \delta\omega$ で磁気双極子モーメントが回転する。傾斜磁場を印加しながら FID 信号を取得することにより、位置ごとに異なる角周波数の信号が発生するので、 x 軸方向の信号を分離することができる。

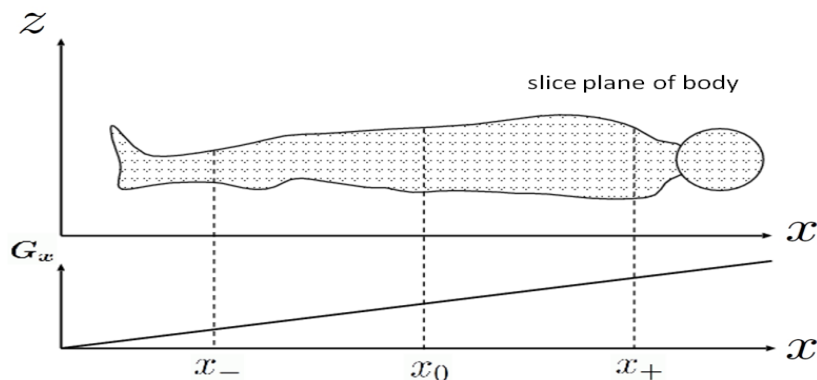


図 3.7: x 軸方向への傾斜磁場

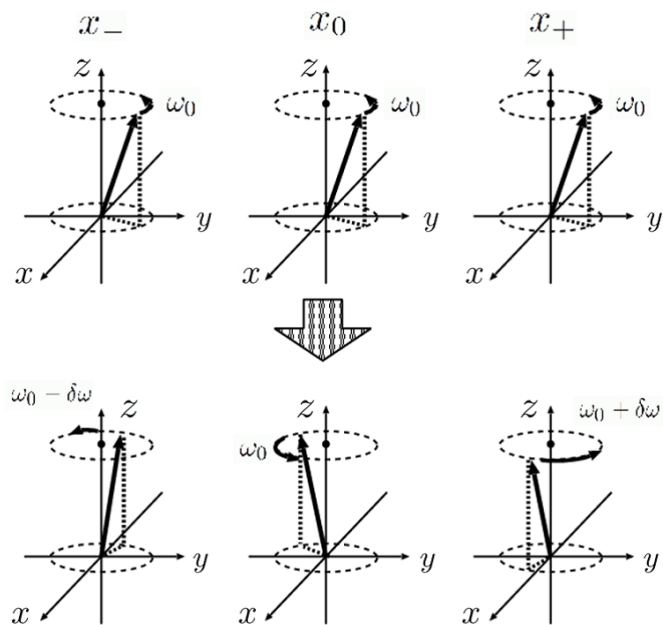


図 3.8: 周波数エンコーディング

3.2 パルスシーケンス

パルスシーケンスとは、MRI 計測においてデータを取得する際の、RF パルス・スライス選択・位相エンコーディング・周波数エンコーディングの順序や組み合わせのことである。本節では、一般的な MRI 計測で最も使用される、スピンエコー (SE) 法とグラディエントエコー (GRE) 法について述べる。

スピンエコー法

SE 法のパルスシーケンスを図 3.9 に示す。SE 法では、90deg のパルスを印加した後に位相エンコーディングと周波数エンコーディングをし、180deg パルスを印加して、周波数エンコーディングをしながら FID 信号を取得する方法である。初めに、図 3.10 上段左のような巨視的磁気双極子モーメント $\mathbf{m}$ があったとし、90deg パルスが印加されると、図 3.10 上段中央のように各磁気双極子モーメントが xy 平面で、様々な方向や速度で回転し始める。さらに 180deg パルスが印加されると、図 3.10 下段右のように位相が 180deg 反転し、図 3.10 下段左のように、二つの磁気双極子モーメントが同時に同位置に到達し、強度の高い FID 信号が放出される。位相エンコーディングと周波数エンコーディングを同時に行うことで、取得される MR 画像の空間分布である $\mathbf{k}$ 空間上の位置を決定し、周波数エンコーディングを行いながら FID 信号を取得することで、 $\mathbf{k}$ 空間上の各位置における信号強度情報を決定する。

90deg パルスを印加してから次の 90deg パルスを印加する時間を Repetition Time(TR) 時間と言い、90deg パルスを印加してから FID 信号を取得するまでの時間を Echo Time(TE) 時間と言う。TR 時間と TE 時間の長さを調整することで、表 3.1 のような種類の画像が得られる。 T_1 とは、磁気双極子モーメントが励起されてから緩和する際の、 z 軸方向の縦緩和時間を指し、 T_2 とは、 xy 平面の横方向の横緩和時間を指す。縦緩和は、RF パルスによって励起した状態から、FID 信号を放出しながら安定状態に戻る過程であり、横緩和は、磁気双極子モーメント同士の相互作用によって、歳差運動の位相が乱れ、巨視的に磁化が小さくなる過程である。

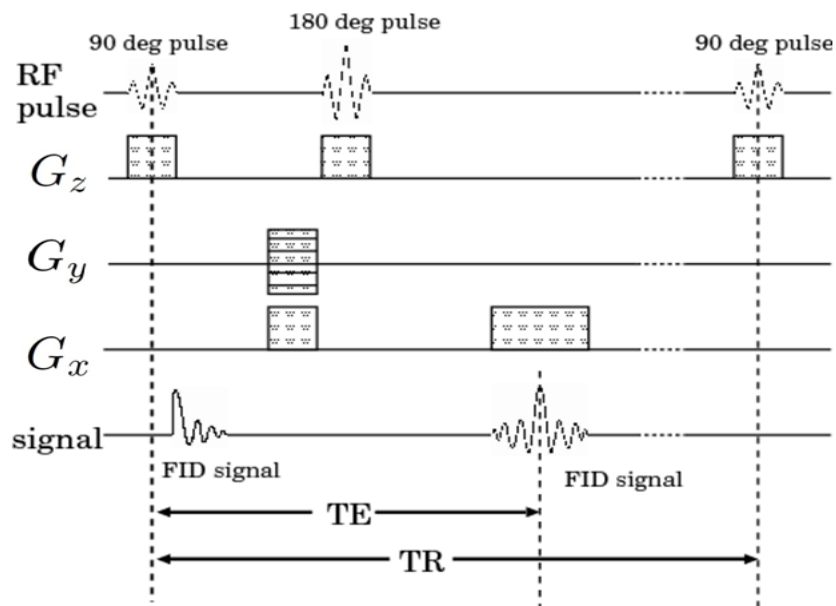


図 3.9: SE 法のパルスシーケンス

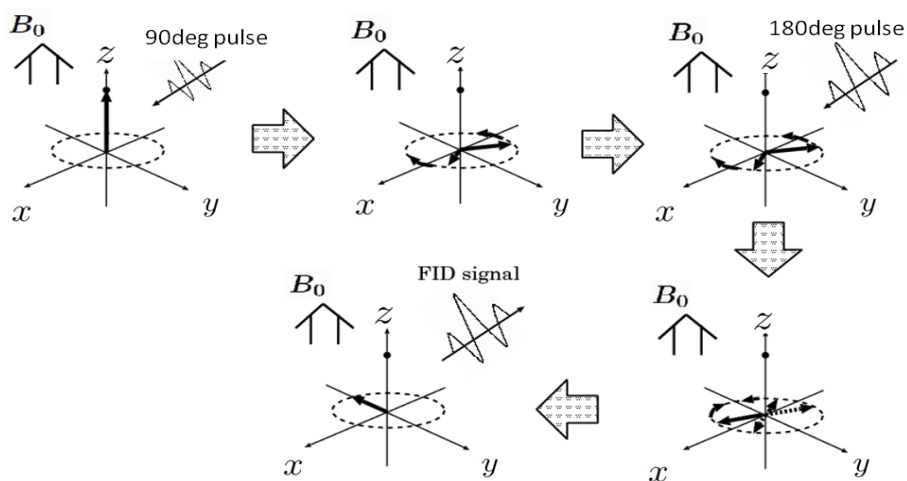


図 3.10: 90deg パルスと 180deg パルスの印加

表 3.1: TR 時間と TE 時間の組み合わせ

	短い TE 時間	長い TE 時間
短い TR 時間	T_1 強調画像	使用されない
長い TR 時間	プロトン密度強調画像	T_2 強調画像

グラディエントエコー法

GRE 法のパルスシーケンスを図 3.11 に示す。GRE 法は、図 3.12 に示すように、RF パルスを印加した後、FID 信号の出ている間に x 方向と y 方向に傾斜磁場を印加する。一定時間後に、 x 方向の磁場を反転させると、NMR 信号を取得することができる。GRE 法では、SE 法における 180deg パルスの代わりに、 x 方向の反転磁場を印加することで強度の高い NMR 信号を取得する方法である。

SE 法と同様に、90deg パルスを印加してから次の 90deg パルスを印加すまでの時間を TR 時間、90deg パルスを印加してから FID 信号を取得するまでの時間を TE 時間と言う。GRE 法も SE 法と同様に、TR 時間と TE 時間の長さを調整することによって、表 3.1 のような種類の画像を取得することができる。

GRE 法では、180deg パルスを印加しないため、SE 法に比べて TR 時間や TE 時間を短縮することができる。

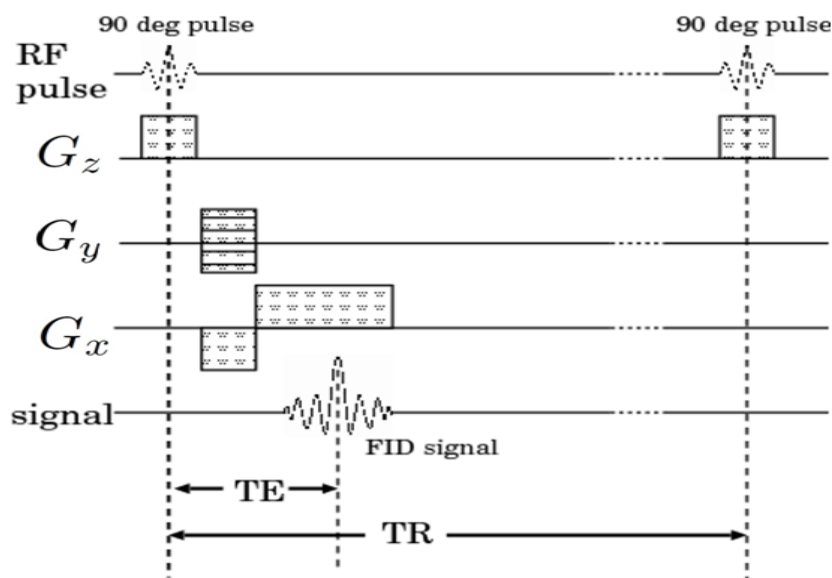


図 3.11: GRE 法のパルスシーケンス

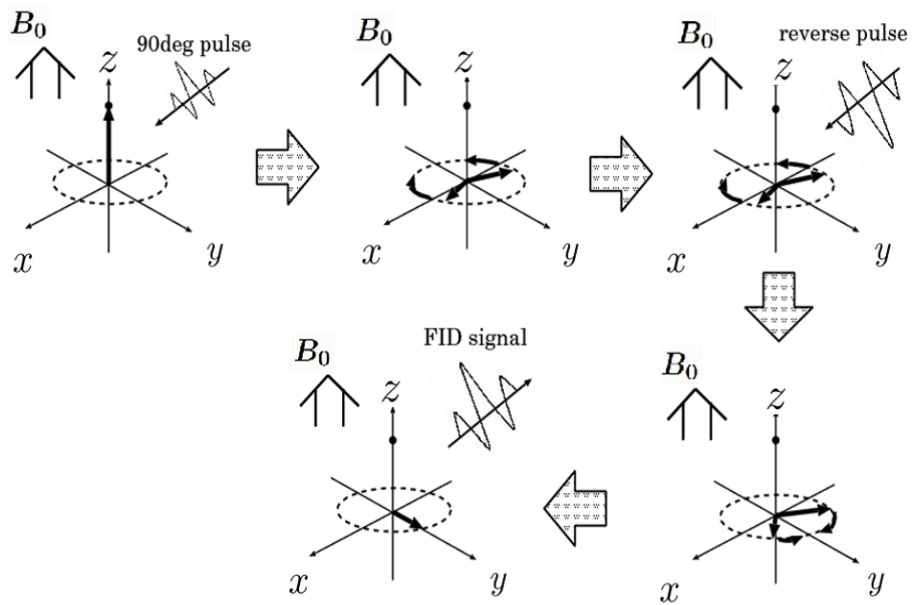


図 3.12: 90deg パルスと反転パルスの印加

本研究では、緩和時間の短い組織である腱の画像取得を行うために、TE 時間や TR 時間を短くすることが可能な GRE 法を用いる。

3.3 T_2 緩和時間の角度依存性

静磁場と、腱や靱帯を構成するコラーゲン線維配向で構成される角度 θ が約 55deg となったときに、高強度の FID 信号が検出される現象があり、Magic Angle Effect(MAE) と呼ばれている。MAE のような信号強度の増強が発生する効果は、静磁場方向とコラーゲン線維配向で構成される角度 θ が 55deg のときにだけに起きるのではない。 θ が変化するに従って T_2 緩和時間は変化し、 θ が約 55deg のときに最長になる [24,27]。本節では、角度 θ に依存して T_2 緩和時間が変化する原理について述べる。

2.1 節で述べたように、アキレス腱を構成するコラーゲン線維配列は三重螺旋構造であるため、図 3.13 のように、コラーゲン線維に対して水分子が規則正しく水和する。 T_2 緩和時間の角度依存性は、水分子の水素原子を磁気双極子モーメントとみなし、図 3.14 のように、静磁場 B_0 中に置かれた磁気双極子モーメント dipole1・dipole2 の間に起きる相互作用を考えることで説明できる。各磁気双極子モーメントは、それぞれどちらも m であり、 $+q_m$ と $-q_m$ に分極しており、長さが l であるとする。また、各磁気双極子モーメントの中心は r だけ離れているとし、dipole1 の各先端から dipole2 の中心点 P まではそれぞれ r_1 と r_2 だけ離れているとする。 m と r で構成される角が θ であり、分極は微小な距離であるため、 $l \ll |r|$ である。

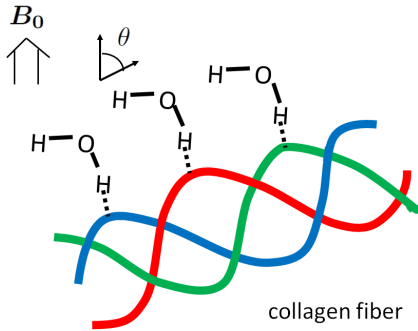


図 3.13: 水分子のアキレス腱への水和

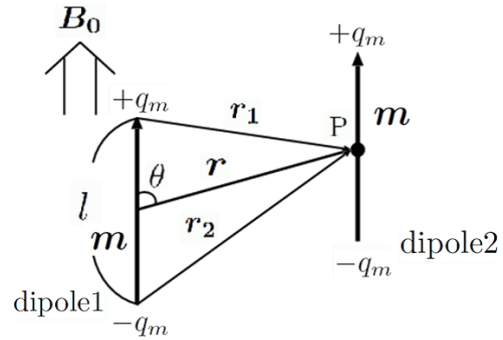


図 3.14: 磁気双極子モーメント間の相互作用

dipole1 の各先端の磁荷 $+q_m$ と $-q_m$ が点 P に発生させる各ポテンシャル U_1, U_2 は、真空中の透磁率 μ_0 を用いて、

$$U_1 = \frac{q_m}{4\pi\mu_0|r_1|}, U_2 = \frac{-q_m}{4\pi\mu_0|r_2|} \quad (3.3)$$

となる。従って、dipole1 が点 P に発生させるポテンシャル U_{12} は、

$$\begin{aligned} U_{12} &= U_1 + U_2 \\ &= \frac{q_m}{4\pi\mu_0} \left(\frac{1}{|r_1|} - \frac{1}{|r_2|} \right) \\ &= \frac{q_m}{4\pi\mu_0} \left\{ \left(|r|^2 + \frac{l^2}{4} - |r|l \cos \theta \right)^{-\frac{1}{2}} - \left(|r|^2 + \frac{l^2}{4} + |r|l \cos \theta \right)^{-\frac{1}{2}} \right\} \quad (3.4) \end{aligned}$$

$l \ll |\mathbf{r}|$ より、

$$\begin{aligned} U_{12} &\simeq \frac{q_m}{4\pi\mu_0|\mathbf{r}|} \left\{ \left(1 - \frac{l^2}{8|\mathbf{r}|^2} + \frac{l}{2|\mathbf{r}|} \cos\theta \right) - \left(1 - \frac{l^2}{8|\mathbf{r}|^2} - \frac{l}{2|\mathbf{r}|} \cos\theta \right) \right\} \\ &= \frac{q_m l}{4\pi\mu_0|\mathbf{r}|^2} \cos\theta \end{aligned} \quad (3.5)$$

となる。dipole1 の磁気双極子モーメントの大きさは $|\mathbf{m}| = q_m l$ であるから、

$$U_{12} = \frac{|\mathbf{m}|}{4\pi\mu_0|\mathbf{r}|^2} \cos\theta \quad (3.6)$$

が得られる。dipole1 が点 P に発生させる磁場は

$$\mathbf{B}_1 = -\frac{d}{d\mathbf{r}} U_{12} \quad (3.7)$$

であるので、磁気双極子モーメント $\mathbf{m}$ と $\mathbf{r}$ の内積が $\mathbf{m} \cdot \mathbf{r} = |\mathbf{m}||\mathbf{r}| \cos\theta$ となることを用いて、

$$\begin{aligned} \mathbf{B}_1 &= -\frac{1}{4\pi\mu_0} \frac{d}{d\mathbf{r}} \frac{\mathbf{m} \cdot \mathbf{r}}{|\mathbf{r}|^3} \\ &= \frac{1}{4\pi\mu_0} \left(\frac{3(\mathbf{m} \cdot \mathbf{r})\mathbf{r}}{|\mathbf{r}|^5} - \frac{\mathbf{m}}{|\mathbf{r}|^3} \right) \end{aligned} \quad (3.8)$$

が求められる。

磁気双極子モーメントは規則正しく並んでいるので、図 3.15 のように、dipole1 と dipole3 が dipole2 の中心点 P に発生させる磁場 $\mathbf{B}_{\text{dip}}$ は、式 (3.9) となる。

$$\mathbf{B}_{\text{dip}} = \mathbf{B}_1 + \mathbf{B}_3 = \frac{|\mathbf{m}|}{2\pi\mu_0|\mathbf{r}|^3} \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 3\cos^2\theta - 1 \end{pmatrix} \quad (3.9)$$

さらに、スピンは距離 $|\mathbf{r}|$ ごとに無限に並んでいると考ええると、dipole2 から n 個離れたスピンとの距離は $|n\mathbf{r}|$ とあらわされることから、一列に整列したスピン全体が dipole2 に与える影響を考えた場合の局所磁場 $\mathbf{B}_{\text{loc}}$ は式 (3.10) となる。

$$\mathbf{B}_{\text{loc}} = \sum_{n=1}^{\infty} \frac{|\mathbf{m}|}{2\pi\mu_0|n\mathbf{r}|^3} \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 3\cos^2\theta - 1 \end{pmatrix} \simeq \frac{3|\mathbf{m}|}{5\pi\mu_0|\mathbf{r}|^3} \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 3\cos^2\theta - 1 \end{pmatrix} \quad (3.10)$$

磁気双極子モーメントの歳差運動の角周波数 ω は、式 (3.11) であらわされるように、磁気双極子モーメントに加わる磁場 $\mathbf{B}$ の大きさに比例する。

$$\omega = -\gamma|\mathbf{B}| \quad (3.11)$$

局所磁場 $\mathbf{B}_{\text{loc}}$ が加わっている磁気スピンは、式 (3.12) の角周波数 ω_{loc} で回転することになる。

$$\omega_{\text{loc}} = -\gamma|\mathbf{B}_0 + \mathbf{B}_{\text{loc}}| \quad (3.12)$$

局所磁場 B_{loc} は磁気スピン間の相互作用をあらわし、磁気スピンの角周波数を支配する。

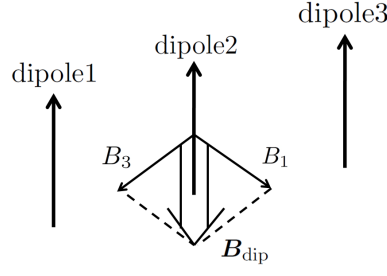


図 3.15: 局所磁場

ここまでは分子が静止している状態を考えてきたが、微視的に見ると、熱エネルギーを持つ全ての分子について発生する熱揺らぎが無視できなくなる。絶対零度でない全ての物質は熱エネルギーにより揺らいでおり、コラーゲン線維の水酸基に水素結合している水分子、つまり磁気双極子モーメントも揺らいでいる。熱揺らぎにより、等距離 $|r|$ で並んでいる磁気双極子モーメント間の距離は揺らぐことになるため、局所磁場 B_{loc} は、熱揺らぎの影響を δn とすると、 $n^* = n + \delta n$ とあらわされ、式 (3.13) となる。

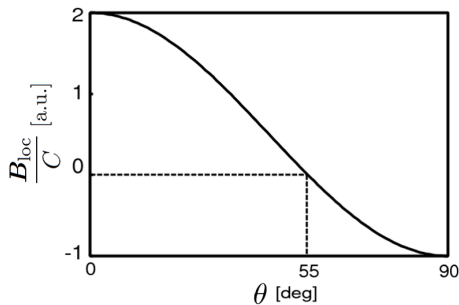
$$B_{\text{loc}}^* = \sum_{n=1}^{\infty} \frac{|m|}{2\pi\mu_0 n^* |r|^3} \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 3\cos^2\theta - 1 \end{pmatrix} \quad (3.13)$$

コラーゲン線維に水素結合をするプロトン磁気双極子モーメント間の相互作用を考える場合、 $|m|, \mu = 0, |r|$ は定数と考えられるので、定数 C で規格化すると、熱揺らぎを考慮しない場合の磁場は式 (3.14)、熱揺らぎを考えた場合は式 (3.15) とあらわされる。

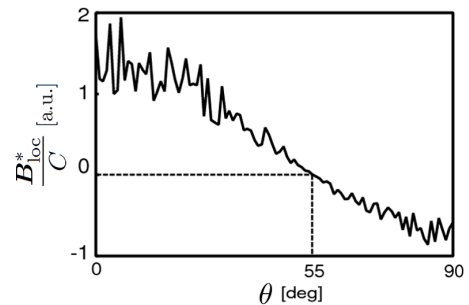
$$\frac{B_{\text{loc}}}{C} = (3\cos^2\theta - 1) \quad (3.14)$$

$$\frac{B_{\text{loc}}^*}{C} = \frac{3\cos^2\theta - 1}{1 + \delta n} \quad (3.15)$$

式 (3.14), (3.15) に基づいて、 $0 \leq \theta \leq 90\text{deg}$ の範囲で、局所磁場と角度 θ の関係を示したものが、図 3.16 である。



(a) 熱揺らぎを考慮しない場合



(b) 熱揺らぎを考慮する場合

図 3.16: 角度 θ と磁場強度の関係

図 3.16 からわかるように、熱揺らぎが発生させる磁気双極子モーメント間の距離の揺らぎにより、局所磁場 B_{loc} の不均一性が発生し、各磁気双極子モーメントの角周波数が不均一になる。磁場の不均一性は、 θ が 55deg のときに最小となり、55deg との差が大きくなるほど磁場の不均一性も大きくなる。各磁気双極子モーメントの角周波数が不均一になることで、結果的に磁気双極子モーメント間の位相差が生じ、横緩和が促進される。アキレス腱のような線維配向のある組織は、脂肪など線維配向のない組織では打ち消される、磁気双極子相互作用による局所磁場の揺らぎが大きく緩和が速いため、一般的な計測条件では信号を取得することが困難である。静磁場に対するコラーゲン線維の向きによる、緩和時間の違いを考えると、式 (3.13) のうち、変数は θ のみと考えられるので、 $3 \cos^2 \theta - 1$ の絶対値が大きいほど磁気双極子相互作用が大きくなり、横緩和が速くなる。また、0 に近いほど磁気双極子相互作用が小さくなり、横緩和が遅くなる。従って、 $3 \cos^2 \theta - 1 = 0$ つまり $\theta \simeq 55\text{deg}$ のときに横緩和が遅くなり、強度の高い FID 信号を取得することが容易になる。以上のような理由から、アキレス腱の MRI 計測において、 T_2 緩和時間の角度依存性が発生する。

コラーゲン線維配向を有する組織には T_2 緩和時間の角度依存性が存在するが、線維配向が乱れると双極子の並びが乱れ、双極子間相互作用が弱まり、角度依存性がなくなっていくと考えられる。本研究では、組織が T_2 緩和時間の角度依存性をどの程度有しているかということを用いて、コラーゲン線維配向の乱れを評価し、腱に生じる小さな傷を検出できる可視化手法を提案する。

第4章 アキレス腱・コラーゲン線維の可視化

本章では、アキレス腱やコラーゲン線維配向を可視化するために行われた研究について述べる。4.1 節では、MRI 計測を用いたアキレス腱の可視化に関する研究を紹介し [22,24]、4.2 節において、コラーゲン線維配向の可視化に関する研究について述べる [34]。

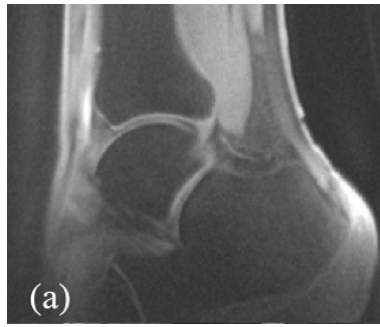
4.1 MRI 計測によるアキレス腱の可視化

2.2 節で述べたように、一般的な MRI の計測条件ではアキレス腱を可視化できないが、腱のイメージングに特化した計測条件を設定することで可視化するという研究が行われている。本節では、アキレス腱の可視化を目指した研究について紹介する [22,23]。

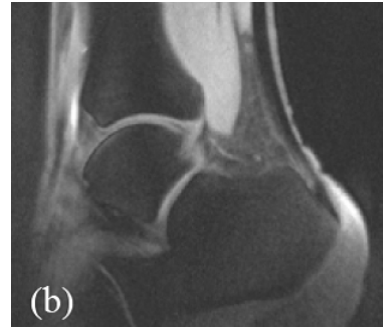
超短 TE を用いたアキレス腱の可視化

MRI を用いてアキレス腱を可視化できないのは、アキレス腱が線維配向を有する組織であるために T_2 緩和時間が短くなり、一般的な MRI 装置では磁気共鳴によって発生する FID 信号を検出できないためである。以上のような問題を解決するために考案されたのが、超短 TE シーケンスである [22]。滝沢らは、励起信号の波長を、一般的な装置で発生させる励起信号の波長よりも短くすることで TE 時間を短くすることを可能にし、緩和の早い組織からも FID 信号の検出を可能にした [22]。提案手法により TE 時間を 0.25ms として MRI 画像を取得した結果が図 4.1(a) であり、TE 時間を 10ms として計測した結果が図 4.1(b)、図 4.1(a) と (b) との差分が図 4.1(c) である。図 4.1(c) から、超短 TE シーケンスによりアキレス腱が可視化されていることが分かる。

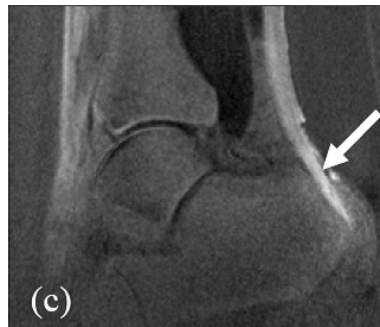
しかし、TE 時間を短くするために励起信号強度が低くなるので、得られる FID 信号強度も低くなってしまう。従って、取得される MRI 画像の S/N 比が低くなってしまいうという欠点がある。また、静磁場方向とコラーゲン線維配向で構成される角度を考慮していないため、MAE がアーチファクトとしてあらわれる可能性もある。



(a)TE=0.25ms の画像



(b)TE=10ms の画像



(c)(a) と (b) の差分画像

図 4.1: 超短 TE シーケンスによって得られた MRI 画像及び比較画像 [22]

Magic Angle Effect を用いた腱の可視化

MAE によって MRI 画像にあらわれる高輝度の部位は、診断においてアーチファクトとされているが、MAE によって発生する高信号を用いて腱を可視化できるのではないかと、Jangu らは示唆している [24]。

図 4.2 は、図 4.2 中に緑で示す注目領域において、静磁場方向 B_0 と線維配向で構成される角度 θ により取得される FID 信号強度が変化する様子を示したものである。図 4.2 より、角度 θ が変化するにより FID 信号強度が変化し、特に $\theta = 55\text{deg}$ 前後のときに強度が高くなっていることがわかり、静磁場に対する腱の線維配向の角度を $\theta = 55\text{deg}$ に固定することができれば、腱を可視化できると考えられる。しかし、体外から計測対象とする腱の線維方向を知ることは困難であり、また、腱を構成するコラーゲン線維配向全体が同じ線維方向であることはないため、腱全体を同時に $\theta = 55\text{deg}$ に固定し、高い強度の FID 信号を取得することは困難である。

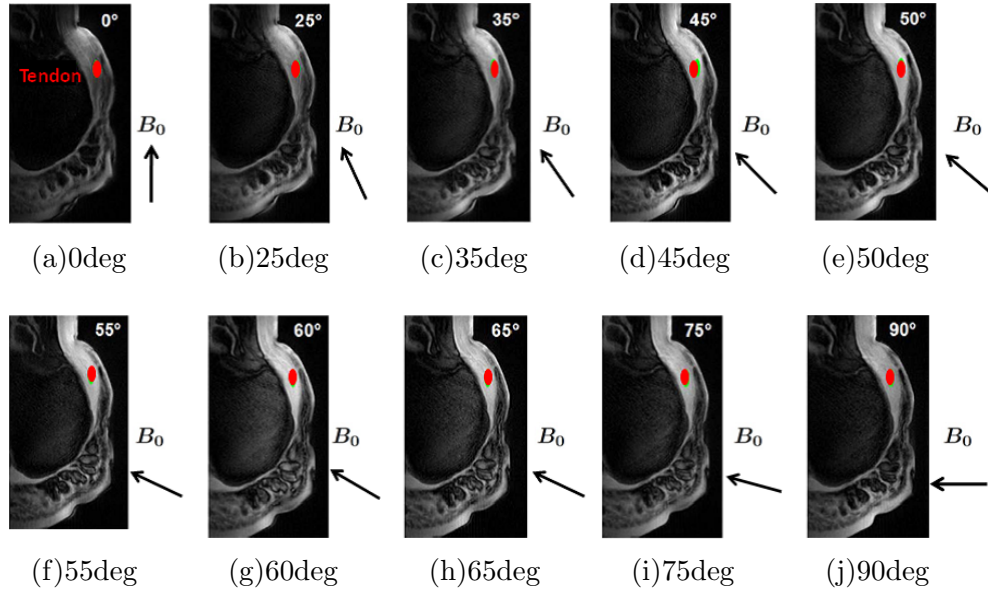


図 4.2: MAE の影響 [24]

4.2 顕微鏡によるコラーゲン線維配向の可視化

アキレス腱などを構成するコラーゲン線維を可視化する方法として、第二高調波発生 (Second Harmonics Generation: SHG) という非線形光学効果を利用した [35, 36]、SHG 顕微鏡による計測が提案されている。SHG は、図 4.3 に示すように、波長が λ である二つの光子が同時、同位置に入射したのちに放出される光子の波長が、入射光子の波長の半分になる現象である。SHG 光は、脂肪などの光学的に等方的な物質においては発生しないが、コラーゲン線維などの異方性のある物質においては発生するという特徴を持つ [35, 36]。そのため、肌表面のコラーゲン組織の観察などに使用されている [37, 38]。

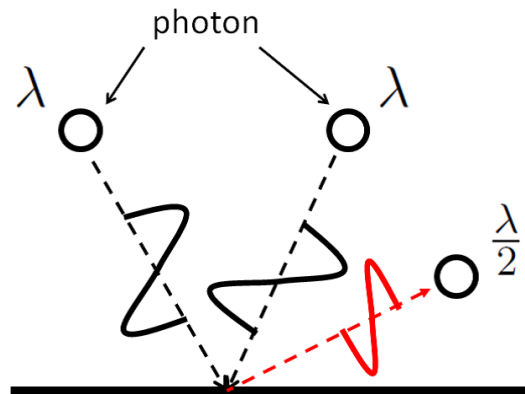


図 4.3: SHG 光の発生

また、SHG 顕微鏡でコラーゲン線維を観察する際には、入射光に偏光した光を用いるた

め、偏光角度が線維方向と平行であれば反射光の強度が高く、垂直であれば反射光が低くなる。偏光角度の異なる入射光によって得られる放射光の信号強度から、コラーゲン線維配向を可視化する方法が提案されている [34]。

ある閾値 ϵ を超えた x 方向の信号強度 s_x と y 方向の信号強度 s_y に対して、式 (4.1) を用いることで、構造がどちらの方向を向いているかを画像化する。

$$D = \frac{s_y - s_x}{s_y + s_x} \quad (4.1)$$

s_x, s_y が閾値 ϵ より小さいときは、配向がない部位とされ、画像には黒くあらわれる。閾値を超えた s_x, s_y に対して式 (4.1) を用いて求めた D の値が 0 に近いときは、 x, y の中間方向に配向性があり、画像には白くあらわれる。また、 D の値が -1 に近ければ x 方向に配向があり、画像には青くあらわれ、1 に近ければ y 方向に配向があり、画像には赤くあらわれる。図 4.4 は、アキレス腱の表面のコラーゲン線維配向を、Yasui らが提案した手法 [34] により、可視化した結果である。

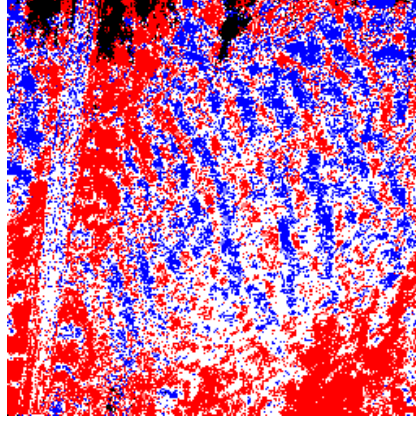


図 4.4: SHG 顕微鏡を用いたコラーゲン線維配向の可視化

また、レーザの偏光角度を多数変化させて取得した SHG 光から、線維配向を調べる手法が提案されている [39–42]。偏光角度 η と取得された SHG 光の強度 $s(\eta)$ の関係を極座標であらわすと、図 4.5 のような結果が得られる。配向性の高い組織を観察した場合、図 4.5(a) のように、ある偏光角度において強い信号強度が取得され、配向性の低い組織を観察した場合、図 4.5(b) のように、全ての偏光角度において高い信号強度が取得される。図 4.5(a) の場合、 η が 60deg と 240deg のときに信号強度が最大になっており、レーザの偏光において η と $\eta + \pi$ は同じ偏光方向であるため、 $\eta = 60\text{deg}$ の方向に配向性の高い組織であることがわかる。ある偏光角度 η_{max} と $\eta_{max} + \pi$ のときに最大信号強度 s_{max} が得られ、ある偏光角度 η_{min} と $\eta_{min} + \pi$ のときに最小信号強度 s_{min} が得られるとする。 s_{max} と s_{min} は式 (4.2) から求められ、

$$\begin{aligned} s_{max} &= s(\eta_{max}) + s(\eta_{max} + \pi) \\ s_{min} &= s(\eta_{min}) + s(\eta_{min} + \pi) \end{aligned} \quad (4.2)$$

s_{max} と s_{min} を用いて式 (4.3) から求められる比 R によって、配向性を調べることができると考えられる。

$$R = \frac{s_{max}}{s_{min}} \quad (4.3)$$

配向性が高い場合は R が大きくなり、配向性が低い場合は R が 1 に近くなることになる。

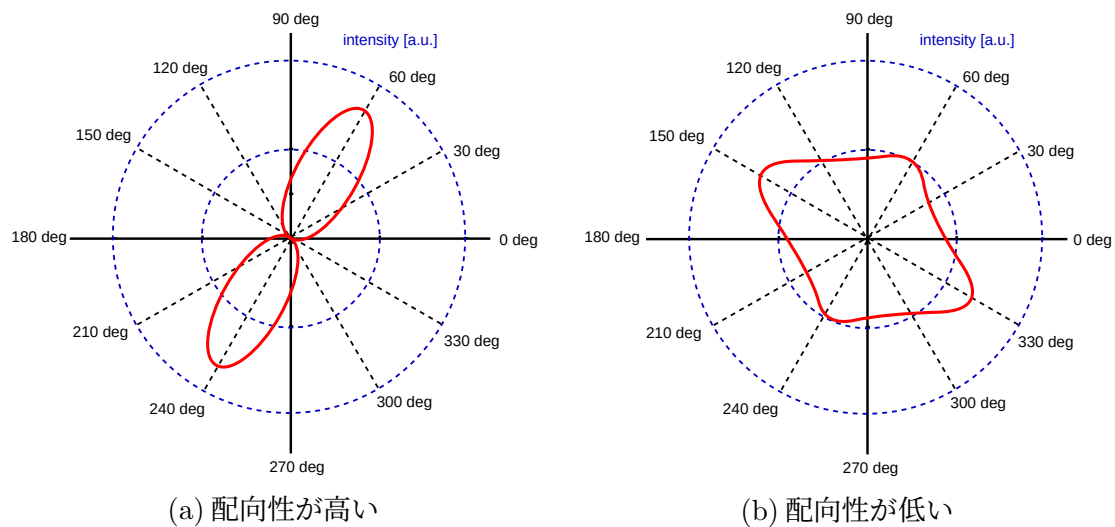


図 4.5: 多偏光 SHG 光による構造解析

MAE を用いれば、アキレス腱を可視化することは可能であるが、生体内のコラーゲン線維配向を非侵襲的に知ることは困難であり、線維配向を静磁場に対して 55deg に固定することは難しい。また、線維配向はアキレス腱全体で一定ではないので、一枚の画像ではアキレス腱全体の線維配向を、同じ静磁場に対する角度に固定することも困難である。SHG 顕微鏡は、コラーゲン線維配向を詳細に観察することができるが、体表から数 100 μ m 程度の深さまでしか観察することができず、アキレス腱など体内にある組織の観察は困難である。本研究では、一枚の画像ではなく複数枚の画像を用い、試料の線維配向と静磁場を変化させたときの画像の変化を捉えることで、試料に生じたコラーゲン線維配向の乱れを検出することを目指す。

第5章 コラーゲン線維配向の乱れ定量化

本章では、コラーゲン線維配向の乱れを検出するための計測手法について述べる。5.1 節で提案手法の概要を示し、5.2 節で MRI 画像の取得条件、5.3 節で位置合わせの手法、5.4 節で提案手法において用いるモデル式の導出、5.5 節で評価パラメータの導出方法についてそれぞれ述べる。

5.1 コラーゲン線維配向の乱れ定量化の概要

本研究では、アキレス腱の傷はコラーゲン線維配向の乱れであると仮定する。そして、図 5.1 のように、横軸が静磁場方向と線維配向で構成される角度、縦軸が FID 信号強度として T_2 緩和時間の角度依存性の関係をあらわした時に、正常部位ではあるところで極大値を持つ曲線になり、断裂部位では角度が変化しても T_2 緩和時間が変化しない直線になり、部分的にコラーゲン線維配向の乱れが発生している部位は正常部位よりも最大値と最小値の差が小さい曲線になることを想定し、利用する。よって、 T_2 緩和時間の角度依存性が定量化できれば、コラーゲン線維配向の乱れを定量的に評価できると考える。本研究で提案する可視化手法は、以下の三行程によりコラーゲン線維配向の乱れた部位を検出する。

1. 試料の線維配向と静磁場方向で構成される角度を変化させて MRI 画像を取得する。
2. 各位置における信号強度情報を取得する。
3. 取得データとモデル式から最適な評価パラメータを求め、コラーゲン線維配向の乱れの程度を評価する。

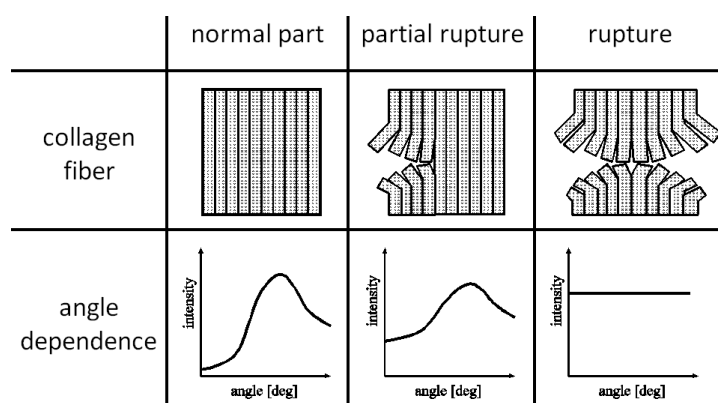


図 5.1: 線維配向と角度依存性の関係

5.2 MR 画像の取得

本研究では、静磁場方向とコラーゲン線維配向で構成される角度に依存して FID 信号強度が変化することを利用するために、複数枚の MRI 画像を取得する。計測条件は、横緩和が速いことに対応するために、TE 時間を短く設定し、図 5.2 のように、 i 回目の計測では計測対象のコラーゲン線維配向と静磁場方向で構成される角度が既知の角度 θ_i となるように固定して計測する。なお、図 5.2 においてコラーゲン線維は平均的に試料の長辺方向に配向しているとする。試料の平均的線維配向を基準として、静磁場に対する試料の回転角度 θ_i を N 通りに変え、 N 枚の MRI 画像を取得する。また、続いて行う画像の位置合わせを行うために、試料近くにマーカを固定しておく。

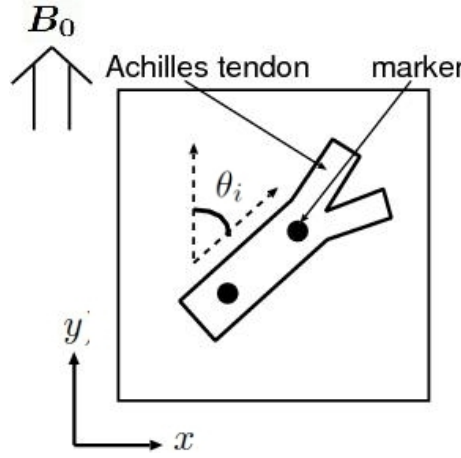


図 5.2: 試料の回転

5.3 画像の位置合わせ

計測対象画像の各ピクセルにおける T_2 緩和時間の角度依存性を調べるために、画像の位置合わせを行う。画像の位置合わせは、計測する際に試料近くに固定されていたマーカを用いて行う。図 5.3 のように二枚の画像を位置合わせをするとき、各画像における二つのマーカの位置座標を指定し、式 (5.1) であらわされる回転移動と平行移動を用いて位置を合わせる。試料の移動は、MRI 画像の xy 平面上で行われていると仮定し、三自由度で回転移動と平行移動を行う。

$$\begin{pmatrix} X \\ Y \\ 1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & X_1 \\ 0 & 1 & Y_1 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \cos \phi & \sin \phi & 0 \\ -\sin \phi & \cos \phi & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x - x_3 \\ y - x_3 \\ 1 \end{pmatrix} \quad (5.1)$$

$$\cos \phi = \frac{(X_1 - X_2)(x_3 - x_4) + (Y_1 - Y_2)(y_3 - y_4)}{\sqrt{(X_1 - X_2)^2 + (Y_1 - Y_2)^2} \sqrt{(x_3 - x_4)^2 + (y_3 - y_4)^2}}$$

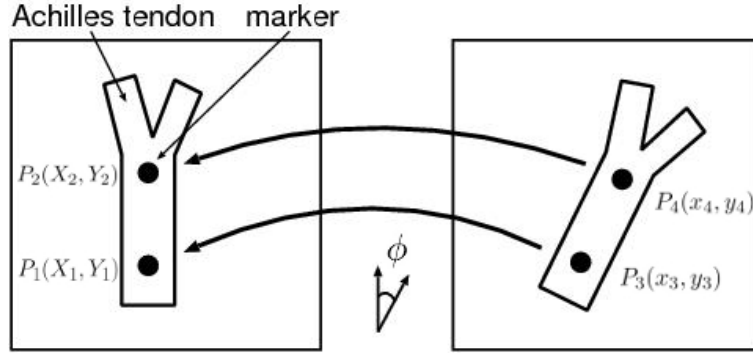


図 5.3: 画像の位置合わせ

5.4 モデル式の構築

3.3 節で述べた T_2 緩和時間の角度依存性と MRI 装置で取得される FID 信号強度の局所磁場による影響から、本手法で用いるモデル式の構築を行う。

FID 信号は、MRI 装置の受信コイル内に発生する磁場強度の時間変化になるので、起電力 v と磁場 H 、磁化 M の関係は、受信コイルが非磁性体であるために、真空の透磁率 μ_0 、磁化率 χ 、コイルの巻数 n を用いて次の式 (5.2) となる。

$$v = -\mu_0(1 + \chi)n \frac{\partial H(t)}{\partial t} = -\mu_0 n \left(1 + \frac{1}{\chi}\right) \frac{\partial M(t)}{\partial t} \quad (5.2)$$

さらに、コイルの抵抗を κ とすると、コイルに流れる誘導電流 i は、式 (5.3) となる。

$$i = -\frac{\mu_0 n}{\kappa} \left(1 + \frac{1}{\chi}\right) \frac{\partial M(t)}{\partial t} \quad (5.3)$$

従って、誘導電流が信号強度 $S(t, \theta)$ となると考えると、横緩和の時定数 T_2 を用いて、 xy 平面での磁化の時間変化は式 (5.4) であらわされる。

$$S(t, \theta) = \left\| \frac{\partial \mathbf{M}_{xy}(t)}{\partial t} \right\| = \left\| \gamma(\mathbf{M} \times \mathbf{B}_0)_{xy} - \frac{\mathbf{M}_{xy}(t)}{T_2} \right\| \quad (5.4)$$

微視的な効果である磁気双極子モーメント間の双極子相互作用を考慮しているので、横緩和現象は、付録 A にて導出する式 (A.13) を用いてあらわされ、局所磁場は式 (3.10) となるので、静磁場を $\mathbf{B}_0 = (0, 0, B_0)$ 、角運動量を $\mathbf{I} = (I_x, I_y, I_z) = (\mathbf{I}_{xy}, I_z)$ 、角運動量の期待値を $\langle \mathbf{I} \rangle$ とおいたとき、式 (5.4) を次の式 (5.5) に変形できる。

$$S(t, \theta) = \gamma B_0 (\langle I_y \rangle - \langle I_x \rangle) - \gamma^2 \tau_c \left\{ \frac{|\mathbf{m}|(3 \cos^2 \theta - 1)}{2\pi\mu_0 |\mathbf{r}|^3} \right\}^2 \langle \mathbf{I}_{xy} \rangle \quad (5.5)$$

本研究では、TE 時間を固定し、角度 θ_i を変化させて複数枚の画像を取得するので、変数は θ_i のみであると考えられる。時間変化をしない場合、角運動量演算子の期待値は一定であるので、定数 c_a と c_m を用いて、式 (5.5) は次の式 (5.6) と変形できる。

$$S(\theta_i) = c_m - c_a(3 \cos^2 \theta_i - 1)^2 \quad (5.6)$$

式 (5.6) では計測時に既知とした角度 θ_i を用いたが、図 5.4 のように、試料各部位における線維配向はそれぞれ異なっており、 θ_i と同じ値となることは少ないと考えられる。よって、次の式 (5.7) のように、角度 θ_i を $\theta_i + \delta\theta$ とすることで、局所的な線維配向を考慮した T_2 緩和の角度依存性を調べ、 c_a と c_m の値を求めることを考える。

$$S(\theta_i) = c_m - c_a \{3 \cos^2(\theta_i + \delta\theta) - 1\}^2 \quad (5.7)$$

以上より求めた式 (5.7) が、本研究で用いる T_2 緩和時間の角度依存性のモデル式である。

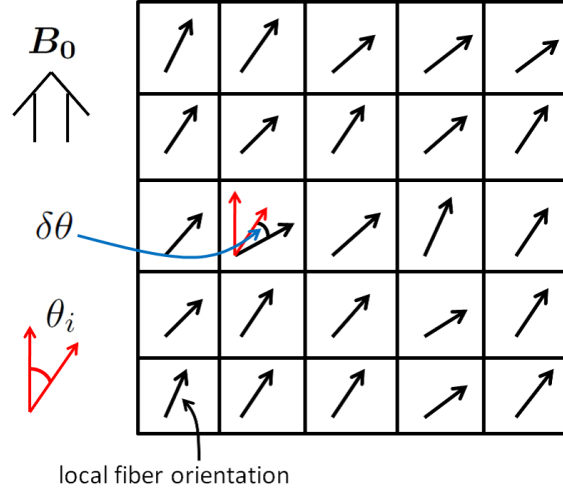


図 5.4: 局所的な角度

5.5 評価パラメータの導出

計測対象中のコラーゲン線維配向が乱れている部位を検出するために、位置合わせをした N 枚の MRI 画像の各ピクセルの信号強度データとモデル式から、評価パラメータを求める。モデル式の定数である $c_a, c_m, \delta\theta$ はそれぞれ、 T_2 緩和時間の角度依存性がどれだけあるか、最大信号強度はいくらか、各ピクセルにおける局所的な線維配向と平均的な線維配向の差はいくらか、という意味があるとみなすことができる。従って本研究では、 c_a を角度依存性パラメータ、 c_m を最大信号強度パラメータ、 $\delta\theta$ を局所線維配向パラメータと定義する。角度依存性パラメータは線維配向性が高いほど大きく、低いほど小さくなると予想される。最大信号強度パラメータは、水分子が多く存在する部位では大きくなり、気泡など水分子の少ない部分では小さくなると予想される。局所線維配向パラメータは、正常な腱の領域では連続的に変化すると予想される。提案手法では、 c_a の値を元に、コラーゲン線維配向の乱れを評価することを考える。

各ピクセルにおける最適な評価パラメータを求めるために、取得した MRI 画像のデータとモデル式 (5.7) について非線形の最小二乗法を用いる [43]。最小二乗法によって、式 (5.8) に示す二乗誤差 J が最小になるときの各パラメータ $c_a, c_m, \delta\theta$ を求め、求められた値を各ピクセルにおける最適な評価パラメータとする。

$$J = \sum_{i=1}^N [S_i - [c_m - c_a \{3 \cos^2(\theta_i + \delta\theta) - 1\}^2]]^2 \quad (5.8)$$

第6章 提案手法によるコラーゲンのイメージング

本章では、提案システムを用いてアキレス腱に生じたコラーゲン線維配向の乱れを検出できることを確認するために行った実験について述べる。6.1 節で計測に用いた試料の条件や計測条件を述べ、6.2 節で MRI 計測と提案手法による評価パラメータの導出結果について述べる。6.3 節で提案手法によって評価された値と微視的な構造との関係を調べた結果について述べ、6.4 節で程度の異なる線維配向の乱れを区別できるかを調べた実験について述べ、6.5 節で考察を述べる。

6.1 試料及び計測条件

実験に用いた計測機器やシーケンス、試料を表 6.1 にまとめる。

表 6.1: 実験条件

計測場所	メディカルチャート登美ヶ丘
MRI 装置	SIGNA HDe(GE Medical Systems)
試料	牛のアキレス腱 (図 6.1)
パルスシーケンス	Gradient echo
静磁場強度	1.5 T
TE 時間	3 ms
TR 時間	150 ms
フリップ角	90 deg
画像サイズ	512 × 512

アキレス腱に、以下の 2 通りの方法を用いることで、コラーゲン線維配向の乱れを発生させた。

1. 酸による化学的破壊
2. 負荷による物理的破壊

塩酸を用いる際には、図 6.2(a) のように、試料に対して垂直に円柱のパイプを立て、破壊する領域を限定した。塩酸の濃度を、1～9%の間で 1%刻みに変化させ、9 通りの線維配向の乱れを発生させた。張力は、図 6.2(b) のように、モータの回転運動をクランク機構によ

り並進運動に変換し、約 16N の張力を、約 0.700rad/s の周波数で印加した。張力を印加する時間を、6 時間、12 時間、24 時間と変え、程度の異なる線維配向の乱れを発生させた。

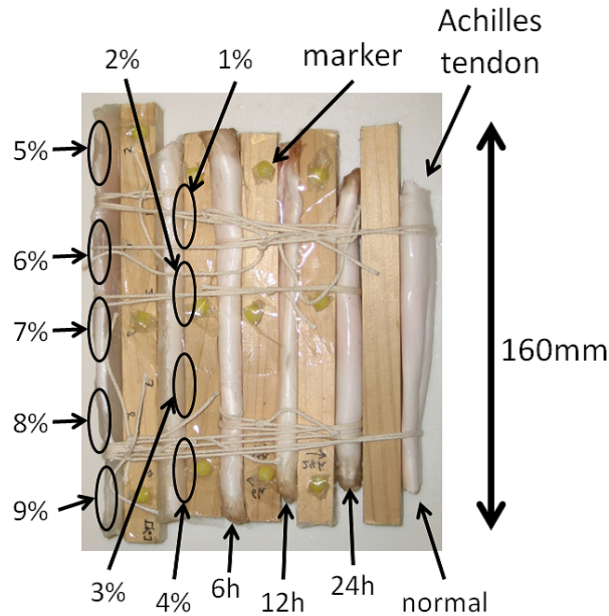


図 6.1: 実験試料

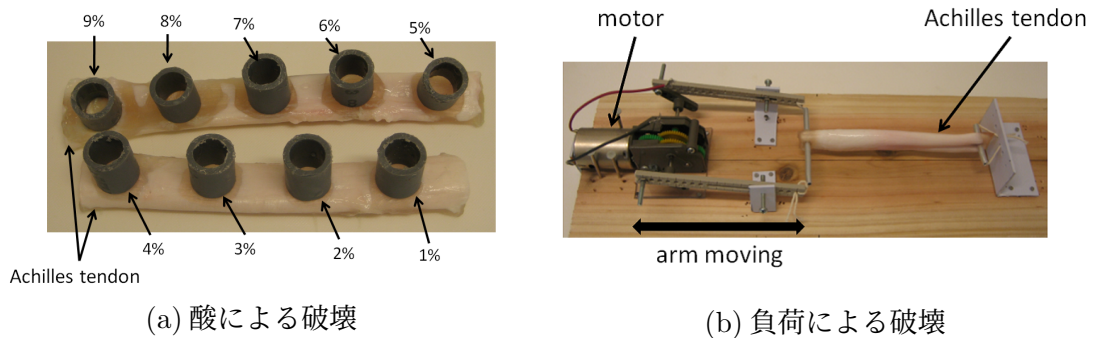


図 6.2: 試料のコラーゲン線維配向の破壊

酸と負荷によってコラーゲン線維配向の乱れを発生させた試料と、比較のために線維配向の乱れを発生させていない、正常な試料を図 6.1 のように木製の棒に固定し、複数の MR 画像の位置合わせをするためのマーカーを付着させて、MR 画像を取得した。 T_2 緩和時間の変化は 90deg で一周期であることから、角度 θ_i を、 $0 \leq \theta_i \leq 90\text{deg}$ の間で 5deg 刻みに変化させ、19 通りの MR 画像を取得した。また、コラーゲン線維配向の乱れを確認するために、SHG 顕微鏡により画像を取得した。

6.2 MRI 画像の取得と評価パラメータの導出

計測された MRI 画像のうち、0deg, 55deg, 90deg のものを図 6.3 に示す。また、 θ_i が 0deg, 55deg, 90deg のときのマーカ位置を、図 6.4 の赤い点に示す。

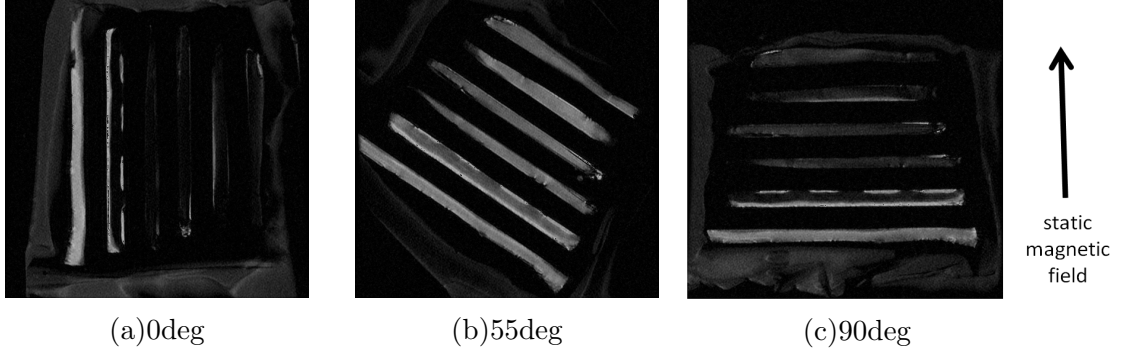


図 6.3: MRI 画像

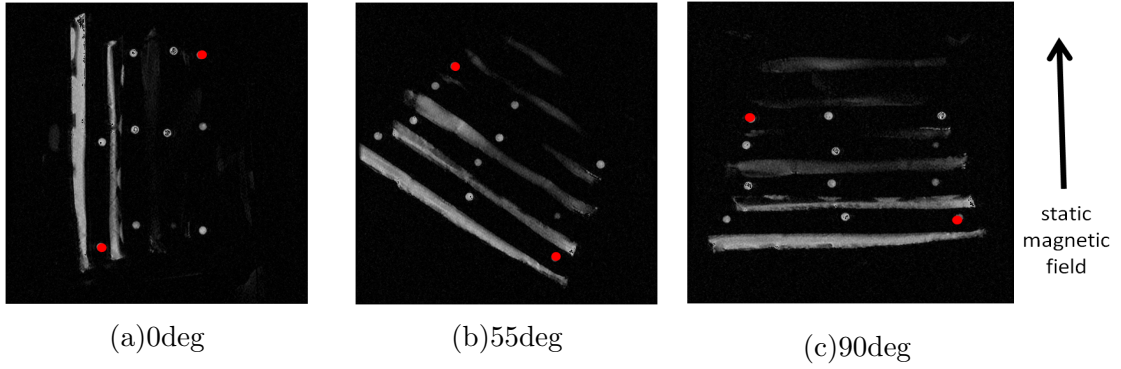


図 6.4: マーカの位置を求めた MRI 画像

取得した MRI 画像をマーカを用いて位置合わせし、得られた各画像における信号強度を、レーベンバーク・マーカート法による非線形の最小二乗法によりモデル式にあてはめることで、各評価パラメータを用いた [43]。各パラメータの初期値は、 $c_a = 10$, $c_m = 80$, $\delta\theta = 0$ として与えた。

提案手法を用いて求めた各パラメータの分布を、図 6.5 に示す。 c_a の分布は、値が大きいほど青に近く、大きいほど赤に近くなるとして画像化した。 c_m の分布は、値が大きいほど輝度値が高く、小さいほど輝度値が低くなるとして画像化した。 $\delta\theta$ の分布は、角度 θ_i と信号強度の変化の周期は 180deg であることから、-90deg に近ければ青に、90deg に近ければ赤になるとして画像化した。

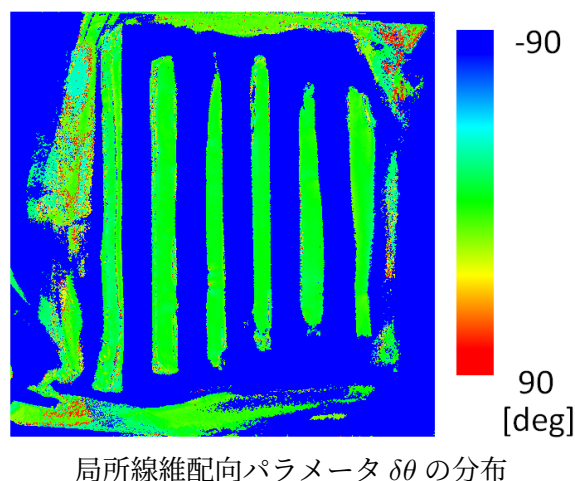
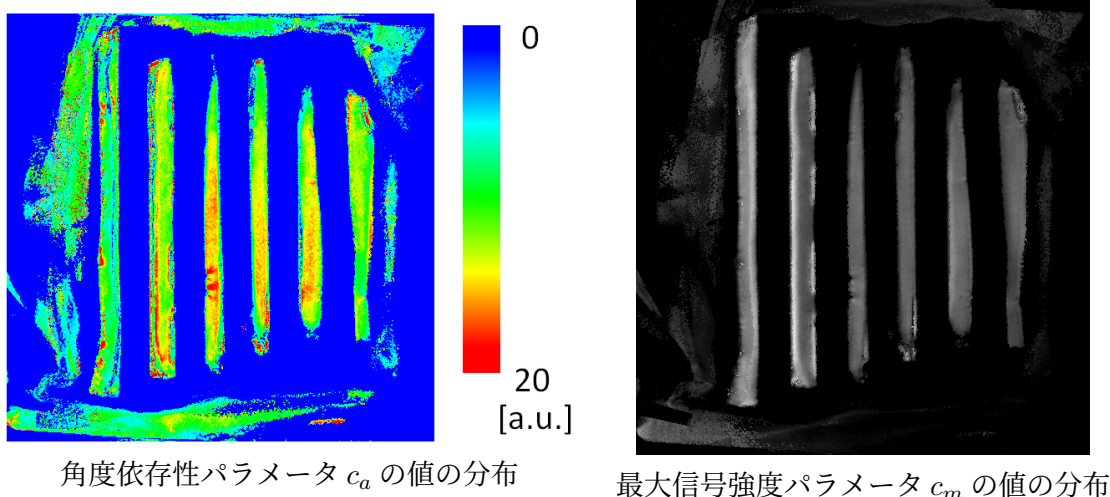


図 6.5: 各パラメータの分布

6.3 提案手法と微視的な構造解析の比較

提案手法によって求められた線維配向性は、SHG 顕微鏡を用いて求めた線維配向性と一致するかを調べるための実験を行った。角度依存性パラメータ c_a の分布から、図 6.6 の四角で囲んだ部位のように、 c_a の値が 17~20 と大きい領域 (phase1)、13~16 と中程度の領域 (phase2)、8~12 と小さい領域 (phase3) を選び、各領域における SHG 顕微鏡を用いた多偏光構造解析を行った。SHG 顕微鏡での観察は $170\mu\text{m} \times 170\mu\text{m}$ の範囲で行い、レーザの偏光は $0 \sim 360\text{deg}$ の間で 10deg 刻みに変化させ、37 通りの信号強度を取得した。偏光角度と信号強度の関係を示した結果が図 6.7 であり、 $s_{\max}$, $s_{\min}$, R の値を表 6.2 にまとめる。

提案手法により線維配向性が高いと判定された phase1 の位置において、SHG 顕微鏡を用いた多偏光構造解析によっても線維配向性が高いと判定され、配向性が低いと判定された phase3 の位置において、多偏光構造解析によっても配向性が低いと判定された。従って、提案手法によって求められた配向性の高さは、微視的に配向性を調べた結果と一致することが示された。

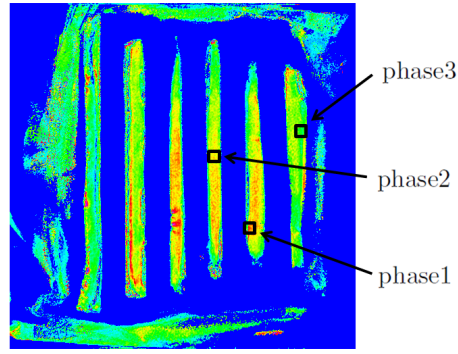


図 6.6: 取得したデータの位置

表 6.2: 各色領域での多軸構造解析

	phase1	phase2	phase3
s_{max} [a.u.]	820	692	529
s_{min} [a.u.]	236	240	219
R	3.475	2.883	2.416

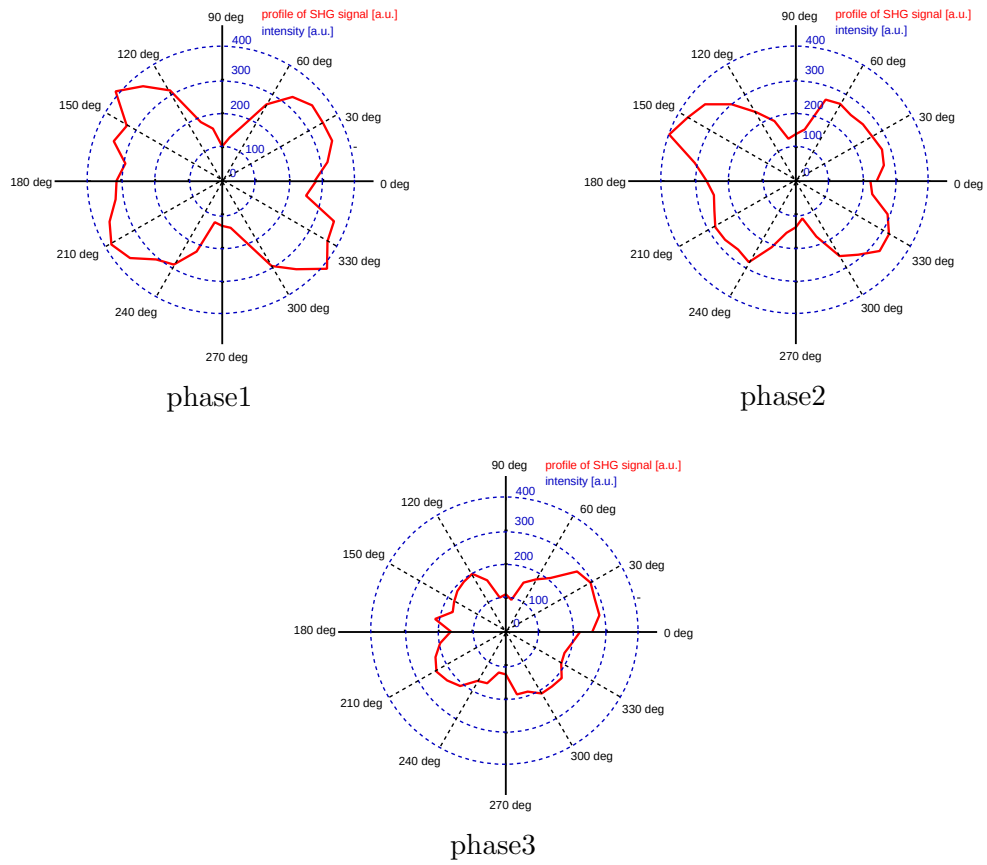


図 6.7: 偏光角度と信号強度の関係

6.4 線維配向の乱れの区別

線維配向の乱れの程度が異なる領域を、提案手法を用いて区別できるかを調べた。酸と負荷それぞれの方法によって破壊した部位のうち、図 6.8 に示す位置における線維配向の乱れの程度を、提案手法と SHG 顕微鏡を用いた多偏光構造解析によって調べた。

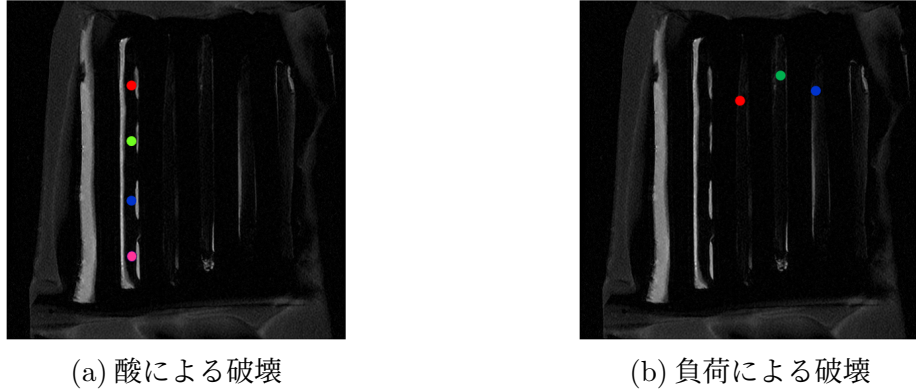


図 6.8: 取得したデータの位置

6.4.1 酸による化学的破壊

図 6.8(a) に示す点を中心とした 6×30 ピクセルのデータを、横軸を回転角度、縦軸を信号強度として関係を示した結果が図 6.9 である。図 6.8(a) のうち、赤の点は 1% の塩酸を付着させた部位、緑の点は 2% の塩酸を付着させた部位、青の点は 3% の塩酸を付着させた部位、紫の点は 4% の塩酸を付着させた部位である。また、 6×30 ピクセルの平均の信号強度とモデル式から、非線形の最小二乗法を用いて求められた $c_a, c_m, \delta\theta$ を表 6.3 に、各パラメータを用いて描かれる $\theta + \delta\theta$ と信号強度の関係を図 6.10 に示す。

表 6.3: 求められた評価パラメータ

	1%	2%	3%	4%
角度依存性パラメータ c_a [a.u.]	16.01	13.81	12.55	8.486
最大信号強度パラメータ c_m [a.u.]	63.04	94.57	69.20	96.81
局所線維配向パラメータ $\delta\theta$ [deg]	-0.8475	11.41	-8.674	5.506

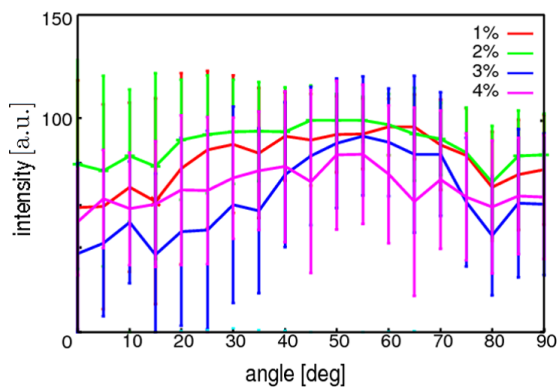


図 6.9: 角度と信号強度の関係

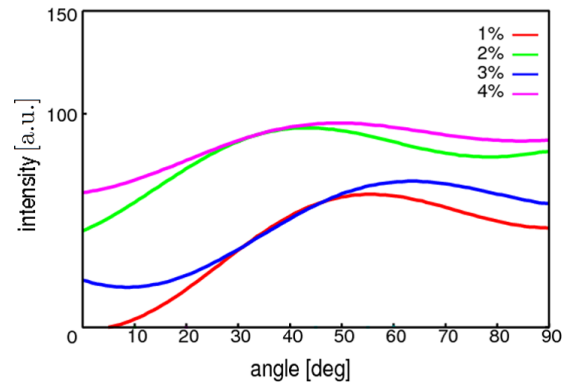


図 6.10: 提案手法により求めた角度と信号強度の関係

図 6.8(a) に示す各点において、 $170\mu\text{m} \times 170\mu\text{m}$ の範囲で SHG 顕微鏡によって観察した結果を、図 6.11 と表 6.4 に示す。レーザの偏光角度は、 $0 \sim 360\text{deg}$ の間で 10deg 刻みに変化させ、37 通りの信号強度を取得した。

表 6.4: 酸による破壊部位の多軸構造解析

	1%	2%	3%	4%
s_{max} [a.u.]	553	604	604	532
s_{min} [a.u.]	183	228	246	247
R	3.022	2.649	2.455	2.154

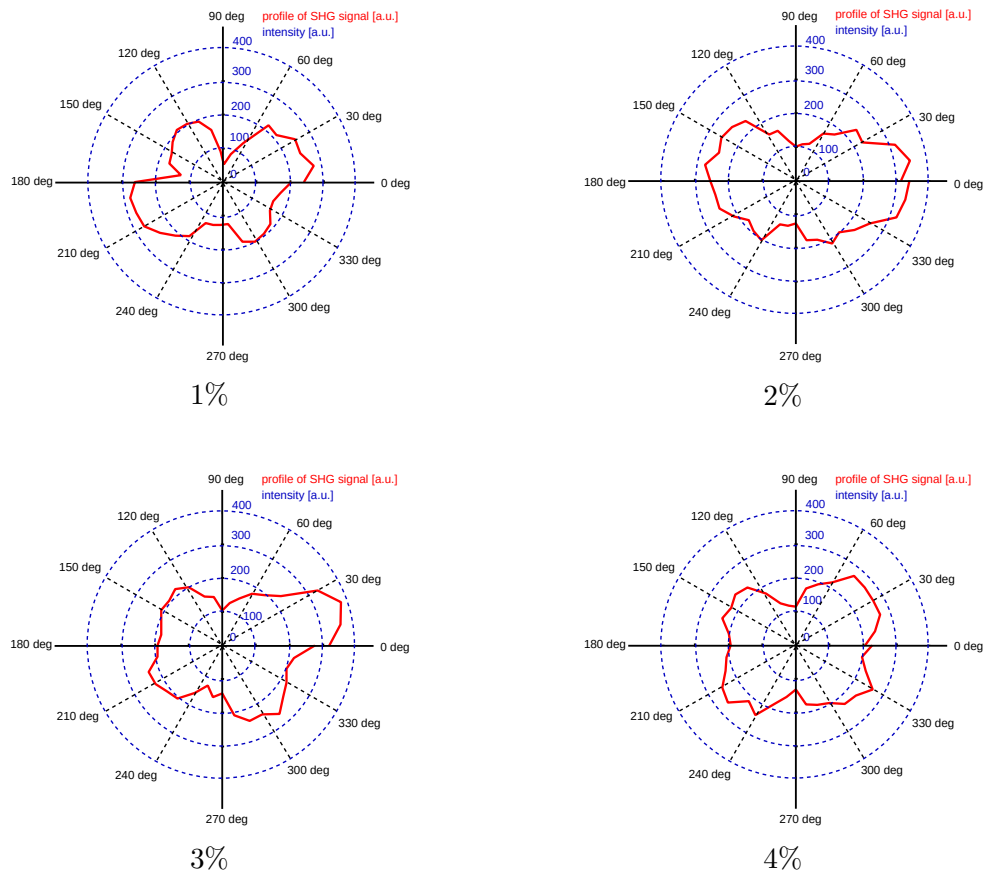


図 6.11: 偏光角度と信号強度の関係

SHG 顕微鏡の多偏光データを用いた構造解析の結果、 R の値に注目すると、付着させる塩酸の濃度が高くなるほど、組織の線維配向の乱れが大きくなっていることが確認された。角度依存性パラメータ c_a の値を比較した結果も、濃度が高くなるほど配向性が低くなるという傾向を示した。SHG 顕微鏡による微視的な配向性の結果と提案手法による結果の傾向が一致したことから、提案手法によって線維配向の乱れの異なる部位を検出できることが示唆された。

6.4.2 負荷による物理的破壊

図 6.8(b) に示す点を中心とした 5×5 ピクセルのデータを、横軸を回転角度、縦軸を信号強度として関係を示した結果が図 6.12 である。図 6.8(b) のうち、赤の点は 6 時間の部位、緑の点は 12 時間の部位、青の点は 24 時間の部位である。また、 5×5 ピクセルの平均の信号強度とモデル式から、非線形の最小二乗法を用いて求められた $c_a, c_m, \delta\theta$ を表 6.5 に、各パラメータを用いて描かれる $\theta + \delta\theta$ と信号強度の関係を図 6.13 に示す。

表 6.5: 求められた評価パラメータ

	6 時間	12 時間	24 時間
角度依存性パラメータ c_a [a.u.]	16.37	15.42	15.70
最大信号強度パラメータ c_m [a.u.]	63.29	57.10	62.53
局所線維配向パラメータ $\delta\theta$ [deg]	-2.714	-0.2298	-1.458

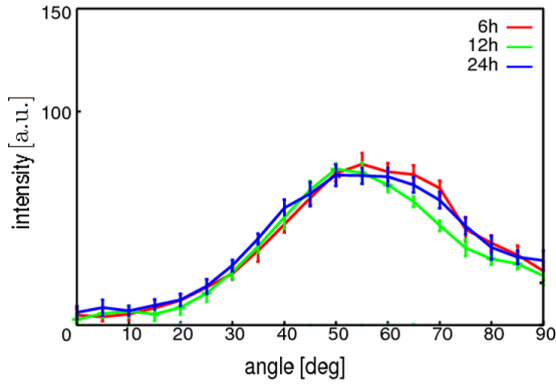


図 6.12: 角度と信号強度の関係

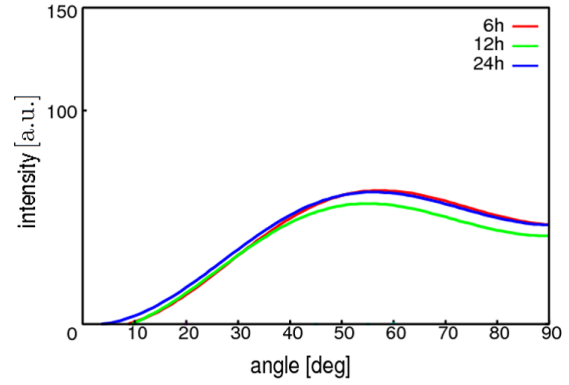


図 6.13: 提案手法により求めた角度と信号強度の関係

図 6.8(a) に示す各点において、 $170\mu\text{m} \times 170\mu\text{m}$ の範囲で SHG 顕微鏡によって観察した結果を、図 6.14 と表 6.4 に示す。レーザの偏光角度は、 $0 \sim 360\text{deg}$ の間で 10deg 刻みに変化させ、37 通りの信号強度を取得した。

表 6.6: 負荷による破壊部位の多軸構造解析

	6 時間	12 時間	24 時間
s_{max} [a.u.]	560	537	562
s_{min} [a.u.]	231	249	250
R	2.424	2.157	2.248

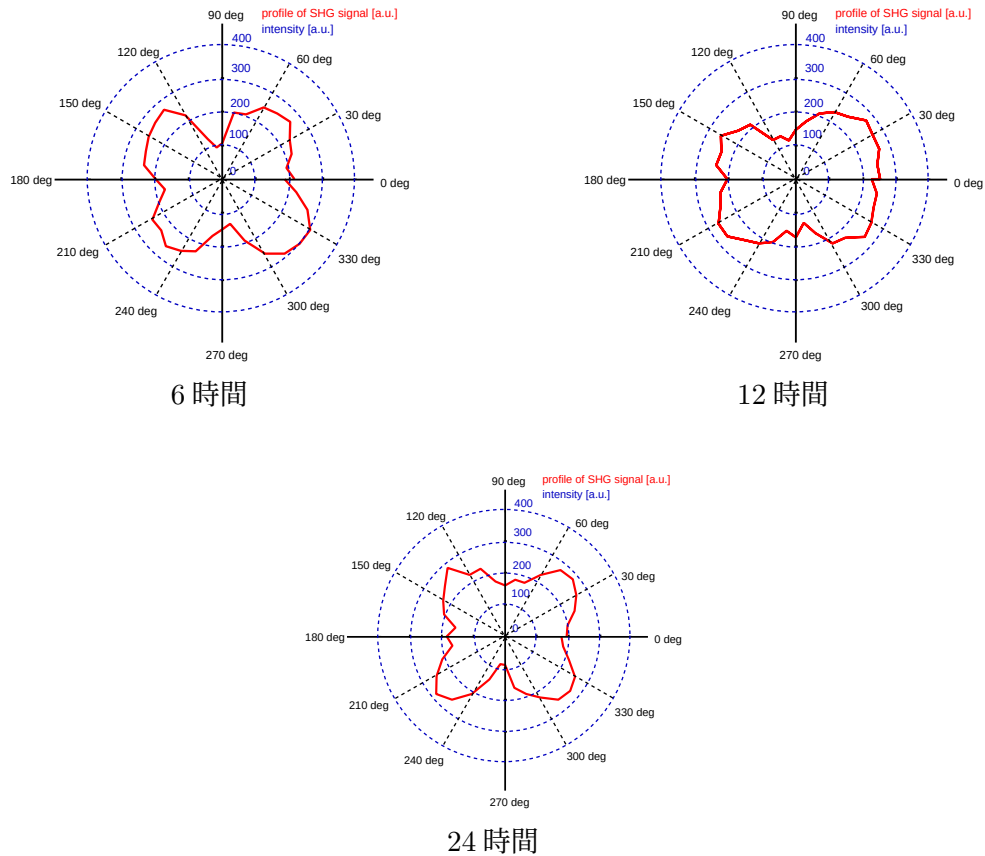


図 6.14: 偏光角度と信号強度の関係

負荷を印加する時間を変化させた各試料の角度依存性パラメータ c_a と、多偏光データによる解析結果 R を比較すると、どちらも負荷を印加した時間による値の差はみられなかった。実際に人間が運動する際には、7800N 以上の力が瞬間的にアキレス腱に印加される [46] のに対し、印加した力が約 16N と大きくなかったために、組織の破壊がほとんど発生せず、線維配向の乱れの程度に差があらわれなかったからであると考えられる。従って、提案手法により線維配向の乱れが発生していないことが検出できたと考えられる。

6.5 考察

提案手法から求められた線維配向性を示すパラメータ c_a と、SHG 顕微鏡による多軸構造解析から求められた線維配向性を示す値 R を比較した結果、 c_a と R の示す傾向が一致した。従って、提案手法により得られる巨視的な線維配向性は、SHG 顕微鏡によって微視的に計測される線維配向性を反映できているといえ、提案手法によってコラーゲン線維配向の乱れを可視化できることが示された。

コラーゲン線維配向の乱れの程度と損傷の程度との関係を明かにし、損傷の程度と断裂の関係についての知見を蓄えることで、提案手法を実際の診断などに役立たせることができると考えられる。

第7章 おわりに

本研究では、一般的な超音波や X 線 CT, MRI 計測では非侵襲に可視化できないアキレス腱に発生する傷を検出できる可視化手法を提案した。本手法では、傷はコラーゲン線維配向の乱れであると仮定し、 T_2 緩和時間が静磁場方向とアキレス腱を構成するコラーゲン線維配向で構成される角度に依存して変化することを利用する。線維配向性が高いほど角度依存性が強く、線維配向性が低いほど角度依存性が低くなる、ということから、線維配向の乱れを評価し、腱の損傷部位を検出する。

提案する可視化手法は、初めに、試料の線維配向と静磁場方向で構成される角度を変化させて MRI 画像を取得し、次に、各位置における信号強度データを取得し、最後に、取得データとモデル式から導出される評価パラメータを用いて線維配向を評価する、という三行程で構成される。提案する計測手法でコラーゲン線維配向の乱れを検出できるかを確認するための実験を行った。得られた結果から、最も試料の線維配向が乱れている部位で角度依存性の低下が観察され、本手法を用いることで、コラーゲン線維配向の乱れを検出できることが示唆された。

コラーゲン線維配向の乱れは、アキレス腱や靭帯の軽微損傷の際に発生すると考えられるので、提案手法を用いてコラーゲン線維配向の乱れを検出することで、アキレス腱や靭帯の断裂の予防や、断裂からの修復過程の観察が可能になると考えられる。従って、アキレス腱断裂など怪我のリスクを低減でき、中高年の QOL を向上させることができると考えられる。

謝 辞

本実験は大阪大学大学院基礎工学研究科で行ったものである。

本実験において、実験環境を提供し、本研究に関する御指導、御助言等を頂きました大阪大学大学院基礎工学研究科 大城理 教授に篤く御礼申し上げます。SHG 顕微鏡による計測での協力や、副査として御指導頂きました、大阪大学基礎工学研究科 荒木勉 教授に心から感謝します。本研究において直接指導して頂き、研究の方針や手法など様々な点に関して相談して頂き、指針を示して頂きました大阪大学大学院基礎工学研究科 井村誠孝 准教授に深く感謝いたします。日々の研究において、様々な視点から多くの有益な御指導、御助言を与えて下さりました黒田嘉宏 助教、山梨大学大学院医学工学総合研究部 鍵山善之 助教に心から深く感謝します。MRI によるアキレス腱の計測を行うにあたり、診療時間終了後にもかかわらず、MRI 装置によって試料の断層画像撮影を行って頂きましたメディカルチャート登美ヶ丘 藤原一央 先生、大口諒 先生に厚く御礼申し上げます。実験条件や試料作成について助言を頂き、また、研究において参考となる文献の紹介や、実験に関する御指導を頂きました京都医療科学大学 石垣陸太 助教、田畑慶人 講師に深く感謝いたします。実験試料の線維配向を確認するにあたり、試料の作成や SHG 顕微鏡による計測に協力して頂きました、徳島大学大学院ソシオテクノサイエンス研究部 安井武史 教授、大阪大学大学院基礎工学研究科 福島修一郎 助教、大阪大学大学院基礎工学研究科 荒木研究室 田仲亮介 氏、田中健一郎 氏に厚く御礼申し上げます。日常の研究生活や実験に関して様々な相談にのって頂き、私生活におきましても御世話になりました大城研究室の皆様に御礼申し上げます。

業績

- 国内会議

1. 吉元俊輔, 濱田友貴, 末竹哲也, 徳井隆博: "ダイラタノシー", Demonstrations in International collegiate of Virtual Reality Contest 2009 (IVRC '09), 東京, 2009 (日本 VR 学会賞・未来観客賞受賞).
2. 徳井隆博, 井村誠孝, 大口諒, 鍵山善之, 黒田嘉宏, 大城理. "アキレス腱断裂予防のための可視化手法に関する一検討", 平成 21 年度 電気関係学会関西連合大会, 吹田, 2009
3. 徳井隆博, 井村誠孝, 大口諒, 田畑慶人, 石垣陸太, 鍵山善之, 黒田嘉宏, 藤原一央, 大城理. "アキレス腱微小断裂発見のための MRI 信号強度の角度依存性検証", 平成 22 年度 日本生体医工学学会, 大阪, 2010
4. 徳井隆博, 井村誠孝, 大口諒, 田畑慶人, 石垣陸太, 鍵山善之, 黒田嘉宏, 藤原一央, 大城理. " T_2 緩和時間の角度依存性を用いたアキレス腱線維配向の乱れ検出", 医用画像研究会, 京都, 2010, pp.11-16
5. 徳井隆博, 井村誠孝, 大口諒, 田畑慶人, 石垣陸太, 黒田嘉宏, 藤原一央, 大城理. "複数 MR 画像を用いたアキレス腱軽微損傷の画像化手法", 平成 23 年度 日本生体医工学学会, 東京, 2011 (発表予定)

- 国際会議

1. Takahiro Tokui, Tomohiro Kuroda, Yoshihiro Kuroda, Osamu Oshiro "Context-based Filtering for Unconstrained Electrocardiograph", CASEMANS 2009, Nara, 2009, pp.43-47
2. Shunsuke Yoshimoto, Yuki Hamada, Takahiro Tokui, Tetsuya Suetake, Masataka Imura, Yoshihiro Kuroda, Osamu Oshiro, "Haptic Canvas", Demonstrations in Laval Virtual ReVolution 2010, Laval, 2010 (Laval Virtual Award 2010)
3. Shunsuke Yoshimoto, Yuki Hamada, Takahiro Tokui, Tetsuya Suetake, Masataka Imura, Yoshihiro Kuroda, Osamu Oshiro, "Haptic Canvas: Dilatant fluid based haptic interaction ", In Proceedings of ACM SIGGRAPH 2010, Los Angeles, 2010

- 受賞

1. 吉元俊輔, 濱田友貴, 徳井隆博, 末竹哲也, "IVRC 2009 準優勝 (日本 VR 学会賞)", 2009.
2. 吉元俊輔, 濱田友貴, 徳井隆博, 末竹哲也, "IVRC 2009 未来観客賞", 2009

3. Shunsuke Yoshimoto, Yuki Hamada, Takahiro Tokui, Tetsuya Suetake, Masataka Imura, Yoshihiro Kuroda, Osamu Oshiro, "Laval Virtual Awards 2010 Category: Interfaces and Material ", 2010

参考文献

- [1] 佐野雄二, 落合誠：レーザを応用した原始炉内保全技術, 電気学会誌, vol.131, pp.24-26, 2011
- [2] 島田義則, Oleg Kotiaevy：レーザー超音波リモートセンシングを用いたコンクリート内部欠陥検出, 電気学会論文誌 C, vol.129, pp.1192-1197, 2009
- [3] 中澤満, 青木義満, 戸田裕之, 小林正和：材料内部の変形破壊特性評価のための3次元画像解析, 電気学会論文誌 C, vol.127, pp.824-830, 2007
- [4] Masakazu Kobayashia, Hiroyuki Todaa, Yuji Kawaia, Tomomi Ohgakia, Kentaro Ue-sugib, David S. Wilkinsonc, Toshiro Kobayashia, Yoshimitsu Aokid, Mitsuru Nakaza-wad：High-density three-dimensional mapping of internal strain by tracking mi-crostructural features, Acta Materialia, vol.56, pp.2167-2181, 2008
- [5] 戸田勝哉, 星野富夫, 伊藤学, 魚本健人：補修した鉄筋コンクリートの電気化学的測定による鉄筋腐食推定に関する研究, 土木学会論文誌 E, vol.65, pp.508-521, 2009
- [6] 大江貴之, 名和靖彦, 津田紀生, 山田諄：光音響効果と自己結合効果を用いた非破壊内部欠陥検出, 電気学会論文誌 C, vol.128, pp.1721-1726, 2008
- [7] 升岡正, 佐藤正喜, 森谷信一, 土屋佳則, 鈴木裕士, 飯倉寛, 松林政仁：中性子を用いた液体ロケット再生冷却燃焼器の非破壊検査, 日本航空宇宙学会論文誌, vol.58, pp.258-260, 2010
- [8] 杉山高：表面エコーの実学—乳腺・甲状腺・その他—, 医療科学社, 東京, 2008
- [9] Antyony Chang, Theodore T, Miller：Imaging of Tendon, SPORTS HEALTH, vol.4, pp.293-300, 2009
- [10] Dennis S. Weiner, Meianie Morscher：Calcaneal apophysitis: Simple diagnosis, simpler treatment, Family Practice, vol.56, pp.352-355, 2007
- [11] 西谷衛：関節MRI—撮影法と読影ポイント—, 日本放射線技術学会雑誌, vol.62, pp.924-937, 2006
- [12] 杉山和朗：MRIの原理と撮像法-基礎から高速撮像まで, メジカルビュー社, 東京, 2000
- [13] 永田晃, 北本拓, 室増男：身体運動工学, 杏林書院, 東京, 1981
- [14] 永田晃：バイオキネティクス：運動力学からリハビリテーション工学, 杏林書院, 東京, 1991

- [15] 林光俊, 石井良章 : 臨床スポーツ医学, 文光堂, 東京, 2008
- [16] 久保啓太郎, 神崎素樹, 小室輝明 : 中年男性に多く見られるアキレス腱断裂発症原因の
解明と対策, 健康医科学研究助成論文集, vol.21, pp.32-39, 2006
- [17] 川上泰雄 : 運動中の筋線維収縮動態, バイオメカニズム学会誌, vol.27, pp.67-71, 2003
- [18] 黒田善雄 : スポーツの医学, 大修館書店, 東京, 1977
- [19] 中嶋寛之 : スポーツ外傷と障害, 文光堂, 東京, 1983
- [20] 岩田博夫 : 生体組織工学, 産業図書, 東京, 1995
- [21] Radivoj V. Krstic : 立体組織学図譜 (II) 組織篇, 西村書店, 東京, 1981
- [22] 滝沢将宏, 大塚武裕, 阿部貴之, 高橋哲彦 : 超短波 TE シーケンスの安全性向上の検討,
JAMIT2009 Proceedings, P18, pp.1-5, 2009
- [23] Erickson Scott, Cox Hillier, Hyde Janet, Carrera Guillermo, Strandt John, Estkowski
Lloyd : Effect of tendon orientation on MR imaging signal intensity: a manifestation
of the "magic angle" phenomenon, Radiology, vol.2, pp.389-392, 1991
- [24] Jiang Du, Byung C.Pak, Richard Znamirovski, Sheronda Statum, Atsushi Takahashi,
Christine B. Chung, Graeme M.Bydder : Magic angle effect in magnetic resonance
imaging of the Achilles tendon and etthesis, Magnetic Resonance Imaging, vol.27,
pp.557-564, 2009
- [25] Chris Guy, Dominic Ffytche : An introduction to The Principles of Medical Imaging,
World Scientific Publishing Company, Singapore, 2005
- [26] 中條利一郎 : 高分子・生体分子のNMR, 東京化学同人, 東京, 1992
- [27] Scott J. Erickson, Robert W. Prost, Michael E. Timins : The "Magic Angle" Effect:
Background Physics and Clinical Relevance, Radiology, vol.188, pp.23-25,1993
- [28] Charles.P.Slichter : 磁気共鳴の原理, シュプリンガー・フェアラーク東京, 東京, 1998
- [29] 荒田洋治 : NMR の書, 丸善, 2000
- [30] 伊東椒, 恒次丈介, 児玉三明 : ボビー 核磁気共鳴スペクトル, 廣川書店, 1975
- [31] Stephane Peto, Pierri Gillis, Victor P. Henri : Structure and dynamics of water in
tendon from NMR relaxation measurements, Biophys, vol.57, pp.71-84, 1990
- [32] Stephane Peto, Pierri Gillis : Fiber-to-field angle dependence of proton nuclear mag-
netic relaxation in collagen, Magnetic Resonance Imaging, vol.8, pp705-712, 1990
- [33] 関本謙 : ゆらぎのエネルギー論, 岩波書店, 東京, 2004

- [34] Takeshi Yasui, Yoshiyuki Tohno, Tsutomu Araki : Characterization of collagen orientation in human dermis by two-dimensional second-harmonics-generation polarimetry, Biomedical Optics, vol.9, pp.259-264, 2004
- [35] 黒田和男 : 非線形光学, コロナ社, 東京, 2008
- [36] 潮秀樹 : 図解入門 よくわかる 光学とレーザの基本と仕組み, 秀和システム, 東京, 2005
- [37] 伊藤誠啓, 安井武史, 福島修一郎, 荒木勉, 山下豊信, 國澤直美, 高橋元次 : SHG (第二高調波発生光) 顕微鏡を用いた真皮コラーゲン線維分布の観察, vol.36, pp.35-40, 2007
- [38] 佐々木邦彦, 安井武史, 東野義之, 荒木勉 : SHG(第2高調波発生光) イメージングを用いた火傷診断に関する基礎研究, Optics Japan 2005 講演予稿集, pp.34-35, 2005
- [39] Takeshi Yasui, Yoshiyuki Tohno, Tsutomu Araki : Determination of collagen fiber orientation in human tissue by use of polarization measurement of molecular second-harmonics-generation light, APPLIED OPTICS, vol.43, pp.2861-2867, 2004
- [40] Takeshi Yasui, Yoshiyuki Tohno, Tsutomu Araki : Characterization of collagen orientation in human dermis by two-dimensional second-harmonic-generation polarimetry, Biochemical Optics, vol.9, pp.259-264, 2004
- [41] Arne Erikson, Tord Hompland, Catharina de Lange Davies, Mikael Lindgren : Quantification of the second-order nonlinear susceptibility of collagen I using a laser scanning microscope, Biochemical Optics, vol.12, p.044002, 2007
- [42] Nate Kemp, Haitham Zaatari, Jesung Park, Grady Rylander, Thomas Milner : Depth-resolved optic axis orientation in multiple layered anisotropic tissues measured with enhanced polarization-sensitive optical coherence tomography, Optics Express, vol.13, pp.4507-4518, 2005
- [43] 金谷健一 : これなら分かる最適化数学, 共立出版, 東京, 2005
- [44] 巨瀬勝美 : NMR イメージング, 共立出版, 東京, 2004
- [45] 荒木力 : MRI 完全解説, 秀潤社, 東京, 2008
- [46] 石川昌紀 : ヒト身体運動中のアキレス腱動態と腱障害, 上原記念生命科学財団研究報告集, vol.24, pp.1-6, 2010

付 録 A 緩和現象の定式化

本節では、磁気共鳴の緩和現象の定式化について述べる。緩和現象には、静磁場 $B_0 = 0$ によって発生する巨視的な影響だけでなく、磁気双極子モーメント間相互作用 B_{loc} によって発生する影響も反映される。微視的な系を考えるために、磁化 M の方向は、角運動量 $I_r = (I_x, I_y, I_z) = (I_{xy}, I_z)$ の期待値 $\langle I_r \rangle$ であらわされると考えて、微視的な系での緩和現象を定式化し、双極子相互作用が磁気緩和に与える影響を考える。以下、 $\langle a \rangle$ は c_a の期待値を示す。磁気双極子モーメントの影響を考える場合は、系を微視的に観察する必要がある。巨視的に磁気共鳴の緩和現象を観察した場合、磁化ベクトル M を横磁化 M_{xy} と縦磁化 M_z に分けた $M = (M_{xy}, M_z)$ 、静磁場 B_0 、横緩和の時定数 T_2 、縦緩和の時定数 T_1 を用いて、緩和機構は次の式 (A.1), (A.2) のようなブロッホ方程式であらわされる [44, 45]。それぞれの第一項はトルクをあらわし、第二項は緩和をあらわす。

$$\frac{dM_{xy}}{dt} = \gamma(M \times B_0)_{xy} - \frac{M_{xy}}{T_2} \quad (\text{A.1})$$

$$\frac{dM_z}{dt} = \gamma(M \times B_0)_z + \frac{M_0 - M_z}{T_1} \quad (\text{A.2})$$

ブロッホ方程式は、微視的に観察すると磁気スピンの変化である磁化の変化を、巨視的に見たときの式である。

スピン状態の時間変化が磁気双極子モーメントの時間変化であると考え。スピン状態の期待値は、状態ベクトル $\langle \alpha | \alpha' \rangle$ と密度行列 $\rho_{\alpha\alpha'}$ を用いて、次の式 (A.3) であらわされる。

$$\langle I_r \rangle = \sum_{\alpha\alpha'} \rho_{\alpha\alpha'} \langle \alpha' | I_r | \alpha \rangle \quad (r = x, y, z) \quad (\text{A.3})$$

期待値の時間変化は、緩和行列 $R_{\alpha\alpha'\beta\beta'}$ を用いて、次の式 (A.4) となる。

$$\begin{aligned} \frac{d\langle I_r \rangle}{dt} &= \sum_{\alpha\alpha'} \frac{d\rho_{\alpha\alpha'}}{dt} \langle \alpha' | I_r | \alpha \rangle \\ &= \sum_{\alpha\alpha'} \frac{i}{\hbar} [\rho, \mathcal{H}_0]_{\alpha\alpha'} \langle \alpha' | I_r | \alpha \rangle + \sum_{\alpha\alpha'\beta\beta'} R_{\alpha\alpha'\beta\beta'} \rho_{\beta\beta'} \langle \alpha' | I_r | \alpha \rangle \quad (\text{A.4}) \end{aligned}$$

まず、式 (A.4) の第一項について計算すると、式 (A.5) となる。

$$\sum_{\alpha\alpha'} \frac{i}{\hbar} [\rho, \mathcal{H}_0]_{\alpha\alpha'} \langle \alpha' | I_r | \alpha \rangle = \begin{pmatrix} \gamma B_0 \langle I_y \rangle \\ -\gamma B_0 \langle I_z \rangle \\ 0 \end{pmatrix} = \gamma (\langle I_r \rangle \times B_0) \quad (\text{A.5})$$

式 (A.5) は、式 (A.1),(A.2) の第一項に対応する。次に、第二項について計算すると式 (A.6) のようになる。 $\mathbf{I}_q$ は、 $\mathbf{I}_r$ と相互作用を起こす磁気双極子モーメントの角運動量である。

$$\begin{aligned} \sum_{\alpha\alpha'\beta\beta'} \mathbf{R}_{\alpha\alpha'\beta\beta'} \rho_{\beta\beta'} <\alpha'|\mathbf{I}_r|\alpha> &= \gamma^2 \sum_{\alpha\beta q} <\beta|\mathbf{I}_q|\alpha> <\alpha|[\mathbf{I}_r, \mathbf{I}_q]\rho|\beta> k_{qq}(\beta - \alpha) \\ &= \begin{pmatrix} -\gamma^2\{k_{yy}(\omega_0) + k_{zz}(0)\} <I_x> \\ -\gamma^2\{k_{xx}(\omega_0) + k_{zz}(0)\} <I_y> \\ -\gamma^2\{k_{xx}(\omega_0) + k_{yy}(\omega_0)\} <I_z> \end{pmatrix} \end{aligned} \quad (\text{A.6})$$

ここで、 $k_{qq}(\omega)$ は式 (A.7) で定義される。 $H_q(t)H_q(t+\tau)$ は磁気双極子間の相関関数であり、 $\overline{H_q(t)H_q(t+\tau)}$ は集合全体の平均をあらわす相関関数である。

$$k_{qq}(\omega) = \frac{1}{2} \int_{-\infty}^{\infty} \overline{H_q(t)H_q(t+\tau)} \exp(-j\omega\tau) d\tau \quad (q = x, y, z) \quad (\text{A.7})$$

式 (A.6) は式 (A.1),(A.2) の緩和項に対応する。よって、次の式 (A.8),(A.9) が得られる。

$$\frac{1}{T_2} = \frac{\gamma^2}{2} \{k_{xx}(\omega_0) + k_{yy}(\omega_0)\} + \gamma^2 k_{zz}(0) \quad (\text{A.8})$$

$$\frac{1}{T_1} = \gamma^2 \{k_{xx}(\omega_0) + k_{yy}(\omega_0)\} \quad (\text{A.9})$$

$\overline{H_q(t)H_q(t+\tau)}$ の相関関係が指数関数に従うとして式 (A.7) を計算すると、

$$k_{qq}(\omega_0) = \overline{\mathbf{H}_q^2} \frac{\tau_c}{1 + \omega_0^2 \tau_c^2} \quad (\text{A.10})$$

となるので、 $\mathbf{H}_q = (H_x, H_y, H_z)$ を用いて、式 (A.8),(A.9) は次の式 (A.11),(A.12) となる。

$$\frac{1}{T_2} = \gamma^2 \left\{ H_z^2 \tau_c + \frac{1}{2} (H_x^2 + H_y^2) \frac{\tau_c}{1 + \omega_0^2 \tau_c^2} \right\} \quad (\text{A.11})$$

$$\frac{1}{T_1} = \gamma^2 (H_x^2 + H_y^2) \frac{\tau_c}{1 + \omega_0^2 \tau_c^2} \quad (\text{A.12})$$

よって、微視的に観察した場合のブロッホの方程式は、次の式 (A.13) と (A.14) となる。

$$\frac{d<\mathbf{I}_{xy}>}{dt} = \gamma(<\mathbf{I}_r> \times \mathbf{B}_0)_{xy} + \gamma^2 \left\{ H_z^2 \tau_c + \frac{1}{2} (H_x^2 + H_y^2) \frac{\tau_c}{1 + \omega_0^2 \tau_c^2} \right\} <\mathbf{I}_{xy}> \quad (\text{A.13})$$

$$\frac{d<\mathbf{I}_z>}{dt} = \gamma(<\mathbf{I}_r> \times \mathbf{B}_0)_z + \gamma^2 (H_x^2 + H_y^2) \frac{\tau_c}{1 + \omega_0^2 \tau_c^2} (<\mathbf{I}_0> - <I_z>) \quad (\text{A.14})$$