

平成 30 年 6 月 7 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K21103

研究課題名(和文)超高速MRIおよび脳機能MRIを用いた顎関節疾患の新しい評価手法の開発

研究課題名(英文)Development of evaluation methods for temporomandibular joint disorder using ultra-fast MRI and fMRI

研究代表者

中井 隆介(NAKAI, RYUSUKE)

京都大学・こころの未来研究センター・研究員

研究者番号：10576234

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文):顎関節疾患の評価・診断において、有用な情報を取得するために、MRI装置で顎関節運動を捉える手法を開発し、顎関節運動の軌跡データを取得した。さらにその軌跡データを用いて3次元力学解析を行い、顎関節疾患の主要因と力学的状態の関連性について明らかとした。さらに、functional MRI(機能的磁気共鳴画像化法)を用いて、軽度顎関節疾患群と健常群の脳機能を解析し、両群間に差異があることを明らかとした。

研究成果の概要(英文):The number of patients with temporomandibular joint (TMJ) disorder has increased in recent years. In this study we explored the parameters for accurate imaging of the mandibular motion trajectory using MR dynamic imaging. Moreover, we clarified the relationship between the articular disc displacement and the mechanical condition using finite element method (FEM) analysis and mandibular trajectory data. As a result of functional MRI, brain functional differences between mild TMJ disorder group and control group were revealed.

研究分野：生体医工学

キーワード：MRI 生体力学 FEM fMRI DTI

## 1. 研究開始当初の背景

近年、顎関節疾患の患者数は増加傾向にあり、歯科口腔領域における治療課題の1つとされているが、その原因の特定や治療法の確立に至っていないのが現状である。この理由は、疾患の要因が複雑であることが考えられる。このような複雑な要因は、顎関節の複雑な構造、動き、関与する筋肉・組織の多さのためである。このような要因は、個人個人によって異なるために問題を複雑化させている。このような問題に対応するためには個々の問題点の切り分けと判別、それぞれに対する評価・治療方法の確立が重要となる。そして、顎関節疾患の評価法確立のためには、顎関節の構造や動き、力学的状態、心因的要因を正確に分析する必要がある。

MRI は非侵襲で体内の画像を取得できる装置であり、形態計測だけでなく、脳機能計測も行うことが可能な装置である。MRI は臨床における患者の構造や機能等のデータ取得に非常に有用であるが時間分解能が悪いという欠点がある。これを補うために、近年、高速 MRI 撮像シーケンスの開発は活発に行われており、高速撮像シーケンスを用いた動的イメージングの開発研究も進められてきており、このような動的イメージング手法は、顎関節運動の評価に応用が可能である。またそこから得られた顎運動情報は、顎関節疾患における顎関節周囲の力学的シミュレーションに入力することにより、顎関節疾患患者の力学的解析をより高精度に実施することが可能となると考えられる。

他方、顎関節疾患の患者では、不定愁訴を訴える例が非常に多く、臨床の現場において歯科医師を悩ませる要因となっている。このような心因的な要因によって発生する疾患については、脳の活動を評価する手法が有力であると考えられる。近年、MRI を用いて脳の構造や機能を評価する機能的磁気共鳴画像化法(functional MRI: fMRI)や脳神経線維の状態を評価する拡散テンソルイメージング法(Diffusion Tensor Imaging: DTI)は飛躍的に進化し、高精度に脳の活動や神経線維を評価することが可能となってきている。

本研究ではMRI から得られたデータを用いて、顎関節疾患に対するアプローチを進めていく。

## 2. 研究の目的

過去の研究において、下顎運動軌跡と咬筋状態、関節円板異常との間に関連性があることは明らかとしてきたが、研究の中で、MRI 計測の時間分解能が悪いため、計測した運動軌跡に異常が現れないことがあり、一部の顎関節疾患の評価が難しいことが判明した。そこで本研究では、顎運動計測用超高速 MRI 画像取得シーケンスを構築することにより、高精度の画像を取得する。

また、顎関節疾患の評価は、顎関節周囲の

力学的情報を解析することが非常に重要であり、力学解析には顎顔面領域の有限要素法(Finite Element Method: FEM)を用いた力学解析が有用である。本研究では、顎運動計測撮像シーケンスを用いたデータから下顎運動情報を得、それを顎顔面領域の有限要素力学解析モデルに入力し、解析を実施し、関節円板異常との関連性について検討する。

さらに、顎関節状態により影響を受ける脳の機能や構造を、fMRI および DTI を用いて解析を行うことで明らかとする。

## 3. 研究の方法

### (1) 顎関節運動撮像法の改良

京都大学再生医科学研究所にある 1.5T MRI 装置 (Siemens 社製 MAGNETOM Sonata 1.5T (maximum amplitude: 40mT/m, slew rate: 200 T/m/s)) および、ヘッドコイル、ダブルループコイルを用いて、MRI 撮像を行う。使用した撮像シーケンスは、True FISP (fast imaging with steady state precession) シーケンスにおいて、TR: BW、FA 等を変更させながら、ファントムおよびヒトの顎関節部を対象として撮像を行った。使用した撮像条件は、Bandwidth: BW(Hz/Pix)/TR(ms): 150/8.76, 201/7.67, 224/6.56, 250/6.10, 275/5.74, 300/5.43, 399/4.61, 501/4.30, 698/3.70, 1028/3.65, TE: variable, flip angle(FA): 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90deg., matrix: 256 x 192mm, pixel size: 0.55mm x 0.55mm, thickness: 3.0mm である。被験者の撮像では、被験者は、MRI 撮像中に開閉口運動を行った。取得した画像については、それぞれ信号ノイズ比(SNR)を計測し、FA および BW/TR との関係性を調べた。また、被験者を撮像した画像については、自動顎運動抽出処理を適用し、手動処理との差を比較した。

### (2) 顎関節疾患の力学的解析

実験には、株式会社 計算力学研究センター社製の MECHANICAL FINDER EE を使用した。最初に本ソフトウェア上で、顎顔面骨の画像を読み込み、骨のデータを元に片顎の顎関節部周囲(骨部)のみを抜き出した。次に MRI の顎関節部データを用い、関節円板の ROI を描画し、関節円板部を作成した。転位状態によって関節円板の位置が変わるため、それぞれ正常関節モデルと前方転位モデル、後方転位モデルの3つを描画し作成した。ここで作成した ROI 形状を元に、メッシュ分割し、3次元有限要素モデルを作成した。材料特性の設定では、骨部のヤング率・ポアソン比は、Keyak et al. (1998) の文献[1]を基に計算される値を設定した。関節円板については、ポアソン比は 0.4、関節円板の変性の影響について調べるため、ヤング率は 10, 44.1, 100, 500, 1000 MPa のように、文献値[2]の 44.1MPa を元に複数設定する。拘束条件は上顎骨上部を全固定とし、荷重条件には、(1)

で改良したMRIの動的撮像法を用いて計測した下顎運動の軌跡を変位量として設定し、全ての有限要素モデルにおいて有限要素法解析を実施した。

### (3) 顎関節疾患と脳機能の関連性の解析

実験では、京都大学こころの未来研究センターにある3T MRI装置(Siemens社製MAGNETOM Verio 3.0T (maximum amplitude: 45mT/m, slew rate:200 T/m/s))および32chヘッドコイルを用いた。被験者には、精神疾患の既往歴のない成人を対象とした。MRI撮像シーケンスには、fMRIデータの取得のためにGE-EPIシーケンス(TR:2500ms, TE:29ms, pixel size:3.5mm)、高精細な構造画像取得のためにMPRAGEシーケンス(TR:2250ms, TE:3.51ms, TI:900ms, pixel size:1.0mm)、DTIデータの取得のためにMultiband SE-EPI-Diffusionシーケンス(TR:2500ms, TE:80ms, pixel size:2.5mm, b-value:1000, 256方向, mb-factor:3)をそれぞれ用いた。fMRIは安静時の脳活動を取得するresting-state fMRI(rsfMRI)実験および画像の評価を咬合・非咬合状態で実施させるtask-base fMRI実験を用いた。task-base fMRIのデータ解析にはMATLAB(The MathWorks, Natick, MA, USA)上で起動するSPM12(Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK)を用いて実施した。rsfMRIデータの解析には、SPM12およびDPARSFA(REST, <http://www.restfmri.net>)を用いた。DTIデータの解析には、FSL(FMRIB Software Library v5.0, Analysis Group, FMRIB, Oxford, UK)およびSPM12を用いた。解析では、動きの補正やデータの標準化を行う前処理を行った後、個人ごとに脳の情報を解析し、その後、軽度の顎関節疾患の群と正常群に分け、被験者集団間で比較する集団解析を実施した。

## 4. 研究成果

### (1) 顎関節運動撮像法の改良

画像ごとに計測したSNRと、BW, FAとの関係をグラフにしたものを図1, 図2にそれぞれ示す。

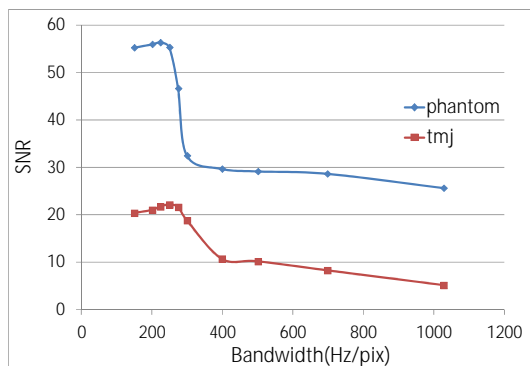


図1. 顎運動動的撮像におけるSNRとBWとの関係

これらの結果からファントムではBW=225Hz/Pixの時、ヒトの顎関節運動では、BW=250Hz/Pixの時にSNRが最大となった。また、ファントムではFA=80 deg.、ヒトの顎関節運動では、FA=70 deg.の時にSNRが最大となった。

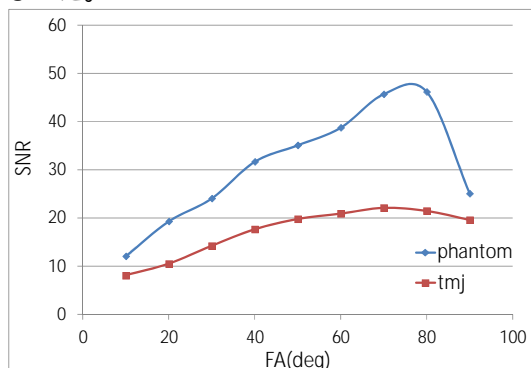


図2. 顎運動動的撮像におけるSNRとFAとの関係

次に、自動抽出処理の適用においては、BW=250Hz/Pix、FA=70 deg.で、自動抽出と比較して最も精度良い抽出が可能であった。本研究から、顎運動の動的撮像における撮像パラメータを検討し、最適な撮像パラメータを取得することができた。(2)の実験においては、このパラメータを使用し実験を行った。

### (2) 顎関節疾患の力学的解析

正常モデルの有限要素法解析の結果を図3に、関節円板の後方転位モデルの解析結果を図4に示す。応力が強くなるほど、図中の色が、青 緑 赤と変化する。赤は最も応力が高い部位を示している。

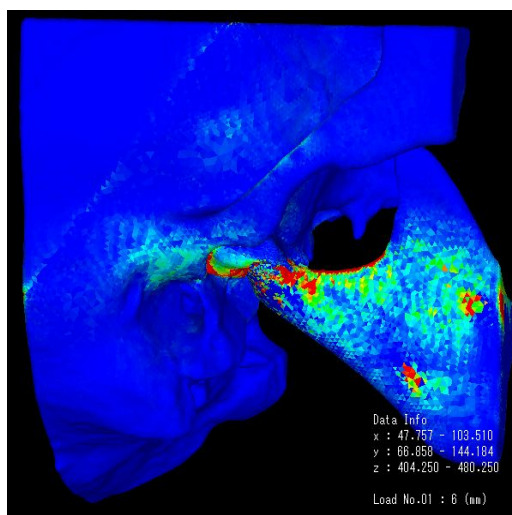


図3. 正常モデルの有限要素法解析結果

正常モデル、前方転位モデルおよび後方転位モデルの解析結果から、前方転位モデルおよび後方転位モデルは、正常なモデルと比較して、全体的に相当応力が高くなっていることがわかった。その中でも特に下顎の骨頭付近において大きな変化があることが判明した。

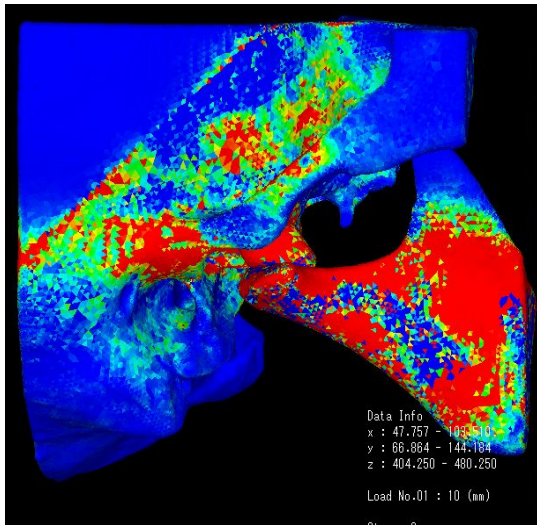


図 4. 前方転位モデルの有限要素法解析結果

次に変性の影響を確認するために、関節円板のヤング率を変化させたモデルを用いて解析した。結果として、関節円板、上顎、下顎の全ての部位において、正常モデルよりも、前方転位モデル・後方転位モデルで相当応力が高くなっていった。また、下顎にかかる相当応力は、関節円板、上顎に比較して非常に大きな値であった。変性で起こるヤング率の変化と相当応力の関係については、関節円板のヤング率が増加するにつれ、相当応力も増加していることが判明した。

有限要素法解析の結果から、正常モデルと前方転位・後方転位モデルの比較では、転位した方が関節円板にも上顎・下顎にも、応力がより大きく集中することがわかった。これらのことから、転位することにより下顎骨に大きな応力がかかり障害に繋がる可能性が考えられる。他方、関節円板の変性による硬化が、顎関節部の応力を増大させることから、関節円板の変性による硬化は、障害や損傷に繋がる可能性があり、また転位と同時に硬化が発生すると、さらに大きな応力となり危険性が増すことが考えられる。本研究から顎関節疾患の主要因である関節円板の転位（前方転位、後方転位）と変性が、顎運動初期の顎関節部周囲の相当応力を高くし、さらなる障害に繋がる可能性があることを明らかにした。

### (3) 顎関節疾患と脳機能の関連性の解析

task-base fMRI の集団解析結果から、正常群は軽度顎関節疾患群と比較し有意に賦活が増加している部位が見られないのに対し、軽度疾患群では尾状核、前頭前野背外側部、前頭極が正常群より有意に賦活していた。これは軽度疾患群では噛みしめた状態で課題を行うことにより、顎関節の不具合の制御等のため過大な活動が必要となり、正常群と比較し賦活が高くなっていると推察される。

また、rsfMRI の解析においては、DPARSFA で出力される fALFF (fractional amplitude of low-frequency fluctuations) を用いて解

析を行った。fALFF では、正常群は、軽度疾患群と比較し、前頭眼窩野や前頭極で有意に値が高くなった。これは軽度顎関節疾患群で Default Mode Network (DMN) の値が低くなったため、正常群で有意に高くなったと考えられる。それに対し軽度顎関節疾患群では正常群に比べて、顕著性ネットワークを構成する島皮質や中央実行ネットワークの前頭前野背外側部で fALFF が有意に高くなっていた。軽度顎関節疾患群において、顕著性ネットワークを構成する部位で fALFF の値が有意に高くなっており、DMN で fALFF が低下していることから、これは安静時にも顕著性ネットワークが働くことで、脳が完全な安静状態になっておらず、常に負担がかかった状態であると考えられる。

DTI の解析においては、水の拡散異方性を表す FA (fractional anisotropy) を用いて、群間の比較を行った。FA の集団解析の結果では、健常群は軽度顎関節疾患群と比較して左前頭葉および左後頭葉の深部白質で有意に FA の値が高かった。それに対して軽度疾患群は健常群と比較して、白質において FA が有意に高い領域は存在しなかった。FA は値が高い程、拡散の異方性が高く神経線維が密となっていることを示しているが、本実験では軽度疾患群において神経線維の密度が低下したことにより FA が小さくなり、結果として健常群の方で FA が有意に高くなったといえる。

これらの結果から、顎関節疾患は脳に対して様々な悪影響を与えることが考えられ、不定愁訴等に繋がる危険性が確認された。今後は、より詳細に顎関節や咬合筋の状態と脳への影響に関する分析を進めていきたいと考えている。

### <引用文献>

Keyak et al., Prediction of femoral fracture load using automated finite element modeling. J Biomech, 1998, 31; 125-133.

Tanaka et al., Three-dimensional finite element analysis of human temporomandibular joint with and without disc displacement during jaw opening. Medical Engineering & Physics, 2004, 26(6); 503-511

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 3件)

Kodama T, Nakai R, Goto K, Shima K, Iwata H, Preparation of an Au-Pt alloy free from artifacts in magnetic resonance

imaging. Magn Reson Imaging. 2017 44: 38-45. 査読有

中井隆介、橋本英樹、山口誠二、高玉博朗、有限要素法応力解析とMRI計測情報を用いた顎関節疾患の力学的要因解析、中部大学生命健康科学研究所紀要、2017 13: 77-80. 査読無

中井隆介、山口誠二、若槻麻里子、東高志、高玉博朗、MRIを用いた生体計測評価手法の開発と応用、中部大学生命健康科学研究所紀要、2016 12: 65-72. 査読無

〔学会発表〕(計 12件)

Nakai R, Azuma T, Togaya T, Iwata H, Analysis of the relationship between mandibular joint motion trajectory and masticatory muscle properties (volume, shape, T1&T2 value) with MR dynamic imaging. Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB 2018

Nakai R, Azuma T, Toda M, Kodama T, Iwata H, Development and evaluation of a single-phase alloy with magnetic susceptibility equivalent to that of mammalian tissue for coil embolization of a cerebral aneurysm. Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB 2018

Azuma T, Nakai R, Optimization in biomedical measurement and analysis study of the MR spectroscopy. CME2017

Nakai R, Azuma T, Development of a measurement method for the mandibular movement using MRI. CME2017

東高志、中井隆介、プロトン 7T-MRS における磁気共鳴周波数のドリフトと生体温度計測、生体医工学シンポジウム 2017

Nakai R, Azuma T, Wakatsuki M, Hashimoto H, Yamaguchi S, Takadama H, Analysis of imaging parameters in dynamic imaging of mandibular movement. 第44回日本磁気共鳴医学会大会 2016

中井隆介、医用画像の融合による病変部の認識方法の開発、第8回SLM造形技術の医療応用研究会、2016

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

中井 隆介 (NAKAI RYUSUKE)  
京都大学・こころの未来研究センター  
・研究員  
研究者番号：10576234

### (2) 研究協力者

岩田博夫 (IWATA HIROO)  
都賀谷 紀宏 (TOSHIHIRO TOGAYA)  
阿部修士 (ABE NOBUHITO)  
東 高志 (AZUMA TAKASHI)