

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 9 日現在

機関番号：12102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23791391

研究課題名(和文) 骨格筋MRIによる運動効果の多角的評価法の確立

研究課題名(英文) Establishment of multilateral evaluation method of exercise effect using skeletal muscle MRI

研究代表者

磯辺 智範 (ISOBE, Tomonori)

筑波大学・医学医療系・准教授

研究者番号：70383643

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円、(間接経費) 960,000円

研究成果の概要(和文)：近年、糖尿病を中心とした生活習慣病が増加傾向にある中、食事療法に加えて運動療法が注目されている。運動療法をより効果的に実施するためには、その効果を客観的に評価する手法を確立しなければならない。本研究では、骨格筋における磁気共鳴スペクトロスコピー(magnetic resonance spectroscopy: MRS)と拡散テンソル画像(diffusion tensor imaging: DTI)、および体組成・生化学データから、骨格筋における運動効果を多角的に評価する手法を確立した。この手法は、糖尿病を中心とした生活習慣病等の診断目的や運動療法等の治療効果の評価に応用できると考える。

研究成果の概要(英文)：Recently, in which is increasing lifestyle-related diseases with such as diabetes, it is noted for the effects of exercise not only diet. In order to more effectively implement the exercise, it is to establish a method for accurate evaluation of the exercise effect is the most important. In this study, we established a method for evaluating the effects of exercise in skeletal muscle using magnetic resonance spectroscopy (MRS), diffusion tensor imaging (DTI), body composition and biochemical data. The results are suggests that this method is able to accurately evaluation the effect of exercise and diagnosis of lifestyle-related diseases and diabetes.

研究分野：医学物理学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：骨格筋 核磁気共鳴画像(MRI) 拡散テンソル画像(DTI) 磁気共鳴スペクトロスコピー(MRS) 運動効果

1. 研究開始当初の背景

生活習慣の欧米化により、日本人にも高脂血症、糖尿病、高血圧といったいわゆる生活習慣病の罹患率が急速に増加していることは論を待たない。これら疾患の予防および治療に対しては、食生活の改善はもちろんのこと、“運動”が重要な柱となっている。また、運動は健康維持や美容目的など、生活の質を高める目的で行われることも多く、このような運動への関心は、国民の健康意識とともに、今後ますます高まっていくものと思われる。このような背景の中、より効果的な運動を施行するためには、個人の体力・運動能力・罹患疾患によって適切な運動内容が選択されるべきであるが、適切な運動を行うためには、運動効果を適切に評価する必要がある。特に、骨格筋は、人間の代謝（糖、脂質）や運動能力発現に最も重要な臓器であり、骨格筋における運動効果を適切に評価することによって、より効果的な運動内容を選択し得ると考える。運動効果に関しては、体脂肪率・血液検査など、全身的な状態を判定する手法はすでに確立され、臨床に取り入れられているが、骨格筋ごとの運動効果を評価する手法は確立されていない。

近年、脳神経領域において、磁気共鳴画像（magnetic resonance imaging：MRI）を用いて画像に現れる前の組織レベルの変化を非侵襲的に捉える2つの手法が臨床応用されつつある。1つは磁気共鳴スペクトロスコピー（magnetic resonance spectroscopy：MRS）[1, 2]であり、非侵襲的に組織の代謝変化を測定できるという特徴を持っている。もう1つは、拡散テンソル画像（diffusion tensor imaging：DTI）[3]であり、水分子のブラウン運動から間接的にわずかな組織の構造変化を測定する手法である。そこで本研究者は、この2つの手法を筋肉に応用することにより、骨格筋ごとの運動効果をマイクロレベルで多角的に評価できると考えた。MRSとDTIは、ともにマイクロレベルの現象を捉えている。すなわち、MRSとDTIの計測結果は、互いに影響しあう可能性が高い。したがって、双方を使用して双方の測定値の不確かさを補正できる可能性が高い。

- [1] Isobe T, Matsumura A, Anno I, et al.: Magnetic Resonance Imaging 20, 343-349, 2002.
- [2] Isobe T, Matsumura A, Anno I, et al.: Australasian Radiology 51, 330-333, 2007.
- [3] Osuka S, Matsushita A, Isobe T, et al.: J Neurosurg 112, 832-839, 2010.

2. 研究の目的

MRSとDTIによる骨格筋の評価は、相乗的に新たな生体情報を生み出す可能性が高く、これらの手法を用いて多角的に骨格筋の運動効果をマイクロレベルで評価することが可能となると考える。

本研究の目的は、MRSとDTIにより、骨格筋に対する運動効果を組織レベルで多角的に評価する手法を確立し、適切な運動や運動療法処方に応用することである。

3. 研究の方法

(1) 撮像パラメータの最適化

本研究の最終目標を達成するには、まず、これまで主に脳神経領域において使用されてきたMRSとDTIを骨格筋に適応させることが必要であった。そこで本研究では、下腿の骨格筋を対象とし、安定的かつ高精度にMRSおよびDTIの正確なデータを取得できるように撮像パラメータの最適化に取り組んだ。体格や職種などの個人差によるデータのばらつきを考慮し、24名の健常ボランティア（平均年齢：26.3±3.4歳）を対象とした。MR装置の磁場強度は3.0 Teslaである。

MRS

関心領域（volume of interest：VOI）は、ひらめ筋（Soleus：SOL）に設定した。検討した撮像パラメータは、以下a)~c)の3項目とし、その他の撮像パラメータは固定とした。

- a) エコー時間（echo time：TE）
：40 ms, 144 ms
- b) 測定領域外信号混入対策（regional saturation technique：REST）
：有, 無
- c) スペクトル測定コイルの選択
：TORSO coil, Flex-L coil

取得したMRSデータから、MRS解析ソフト（LCModel；LASystems）を用いてひらめ筋のスペクトル解析を行った。評価方法は、視覚評価および組織水スペクトルの半値幅（full width at half maximum：FWHM）とした。視覚評価は、臨床経験7年以上の画像診断医2名および診療放射線技師3名の計5名で行った。視覚評価基準は以下の通りである。それぞれの統計的有意差検定には Student's t-testを用いた。

- ・スペクトルにノイズの影響を認めず、IMCLとEMCLのスペクトルピークが明瞭に分離されている場合：5点
- ・スペクトルにノイズの影響は少し認める

が、IMCL と EMCL のスペクトルピークが判別可能である場合：4 点

- ・ スペクトルに与えるノイズの影響は明確ではないが、IMCL と EMCL のスペクトルピークが判別可能である場合：3 点
- ・ スペクトルに与えるノイズの影響は明確であるが、IMCL と EMCL のスペクトルピークが判別可能である場合：2 点
- ・ スペクトルに与えるノイズの影響は明確であり、IMCL と EMCL のスペクトルピークが判別不可能である場合：1 点

DTI

下腿筋の DTI 測定を行った。検討した撮像パラメータは、以下 a)~e)の 5 項目とし、その他の撮像パラメータは固定とした。

- a) 運動検出傾斜磁場 (motion probing gradient : MPG) の印加軸数
：6 軸, 15 軸
- b) 拡散強度度 (b 値)
：300 s/mm², 500 s/mm², 800 s/mm²
- c) マトリックス数
：128, 256
- d) スライス厚
：3 mm, 6 mm
- e) 脂肪抑制
：有, 無

取得した DTI データから、DTI 解析ソフト (dTVILSR ; 東京大学) を用いて下腿筋の color map を取得した。この color map を用いて視覚評価を行い、撮像パラメータの最適化を行った。

(2) MRS と DTI の臨床的有用性の評価

最適化した撮像パラメータを用いて、非アルコール性脂肪性肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease : NAFLD) 患者 48 名と健常者 24 名の MRS と DTI を測定した。次に、MRS から得られた細胞内脂肪 (intra-myocellular lipid : IMCL) と細胞外脂肪 (extra-myocellular lipid : EMCL) について、NAFLD 患者と健常者の比較を行った。さらに、IMCL および EMCL と体組成・生化学データとの相関性を検討した。生化学データは、早朝空腹時採血により、肝機能 (AST, ALT, γ -GT, フェリチン, ヒアルロン酸)、糖代謝 (インスリン, 血糖, HbA1c, HOMA-IR)、脂質代謝 (LD, TG, 遊離脂肪酸, CRP) を測定した。体組成データは、In body720 (Bio Space) を用いて、体格指数 (body mass index : BMI) 体重、内臓脂肪断面積、体脂肪量を測定した。統計的有意差検定には、Pearson の相関検定を採用した。最後に、DTI から拡散異方係数 (fractional

anisotropy : FA 値) を解析し、IMCL および EMCL との相関について検討した。

4. 研究成果

(1) 撮像パラメータの最適化

従来の MRS と DTI は、脳神経領域を中心に行われてきたため、本研究の対象となる骨格筋に対しては新たに撮像パラメータを最適化する必要があった。

MRS

視覚評価の結果は、TE=40 ms: 4.8 \pm 0.2、TE=144 ms: 1.6 \pm 0.8、TORSO coil: 4.6 \pm 0.4、Flex-L coil: 4.4 \pm 0.4、REST 有: 4.8 \pm 0.4、REST 無: 4.6 \pm 0.4 であった。FWHM の結果は、TE=40 ms: 13.12 \pm 1.044 Hz、TE=144 ms: 測定不能、TORSO coil: 13.10 \pm 1.381 Hz、Flex-L coil: 14.22 \pm 1.419 Hz、REST 有: 13.054 \pm 1.193 Hz、REST 無: 15.003 \pm 1.386 Hz であった。

統計的有意差検定 (Student's t-test) の結果、視覚評価ではデータ取得時間と VOI size に有意差を認め ($p < 0.01$)、FWHM では VOI size と REST の有無に有意差を認めた ($p < 0.05$)。以上より、骨格筋を対象とした MRS の最適な撮像パラメータは、TE: 40 ms、測定コイル: TORSO coil、REST: 有に決定した。

図 1 に、最適化した撮像パラメータで取得したひらめ筋のスペクトルを示す。IMCL (骨格筋細胞内に存在する脂肪滴) と EMCL (脂肪が筋線維間に貯蔵) とが明瞭に分離されている。

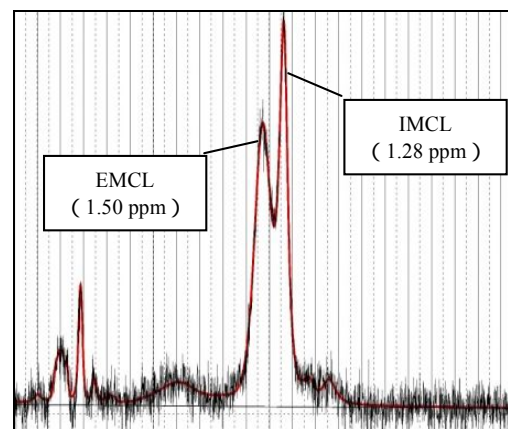


図 1 最適化した撮像パラメータで取得したひらめ筋のスペクトル

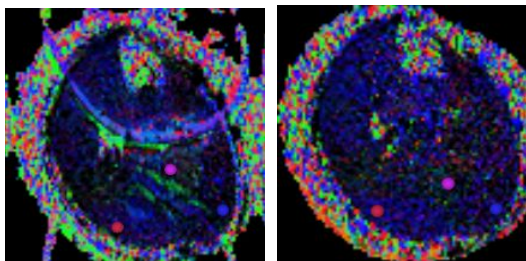
DTI

視覚評価の結果、MPG の印加軸数およびスライス厚による影響は小さかった。これは、筋線維の走行が頭尾 (H-F) 方向に揃っていることに起因していると考えられる。複雑に走行

している脳神経線維を DTI で描出する場合、MPG の印加軸数は多軸とし、スライス厚は薄くする方が良いとされているが、多軸かつ薄いスライス厚にするほど撮像時間の延長を引き起こし、患者の負担が増大する。下腿筋を対象とした場合には、MPG の印加軸数は 6 軸、スライス厚は 6mm で十分であると判断した。b 値に関して評価すると、 $b=300 \text{ s/mm}^2$ では測定精度の信頼性が低く、 $b=800 \text{ s/mm}^2$ では画像歪みが大きくなった。一方、 $b=500 \text{ s/mm}^2$ では画像歪みが小さく、十分に評価できる画像が得られた。マトリクス数に関しては、マトリクス数を増加させるとボクセルサイズが小さくなり、画像歪みが軽減したため、256 に決定した。また、REST (脂肪抑制) 無では画像上に脂肪によるアーチファクトが誘発されて評価困難な画像となったため、REST 有に決定した。

以上より、下腿筋を対象とした DTI の最適な撮像パラメータは、MPG の印加軸数：6 軸、b 値： 500 s/mm^2 、マトリクス数：256、スライス厚：6 mm、脂肪抑制：有に決定した。

図 2 に、下腿筋を対象とした最適化前後の DTI を示す。最適化前の画像 (a) では、皮膚表面に存在する脂肪によるアーチファクトが出現し、下腿筋自体に歪みが生じている。一方、最適化後の画像 (b) では、アーチファクトおよび画像歪みは認めず、明瞭な画像となっている。



(a) 最適化前 (b) 最適化後

図 2 最適化前後の DTI (下腿筋)

(2) MRS と DTI の臨床的有用性の評価

NAFLD 患者 48 名と健常者 24 名を対象とし、MRS を用いて測定した IMCL を図 3、EMCL を図 4 に示す。NAFLD 患者の IMCL は $18.5 \text{ mmol/kg wet weight}$ 、EMCL は $76.9 \text{ mmol/kg wet weight}$ 、健常者の IMCL は $15.1 \text{ mmol/kg wet weight}$ 、EMCL は $14.8 \text{ mmol/kg wet weight}$ である。NAFLD 群は健常群と比較し、IMCL ($p < 0.05$) EMCL ($p < 0.01$) とともに有意に高い結果となった。MRS の撮像パラメータの最適化に成功したことにより、骨格

筋内の脂肪量を高精度に取得することが可能となった。MRS を用いた測定は、非侵襲的であるため、複数箇所での測定データを取得可能であり、生検において問題となるサンプリングエラーといった欠点を補うことができる。また、経時的に複数回の検査を施行することも可能であるため、臨床に適した検査法であると考えられる。

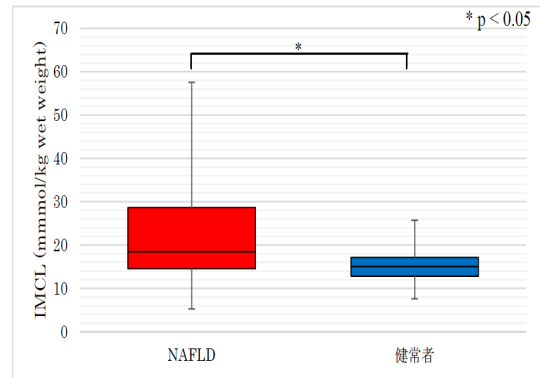


図 3 IMCL

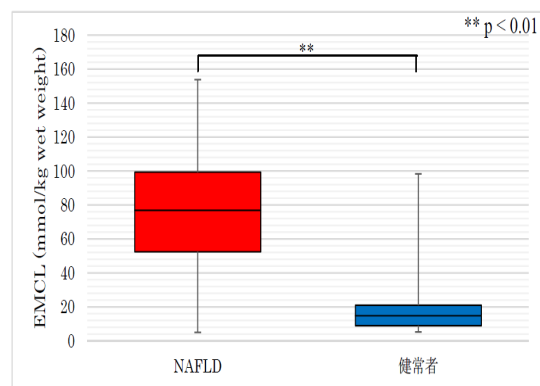


図 4 EMCL

本研究では、MRS と DTI の臨床的有用性を評価するため、NAFLD 患者を対象とし、骨格筋内脂肪量と体組成・生化学データとの相関性を検討した。骨格筋内脂肪量と体組成・生化学データとの相関性を表 1 に示す。

骨格筋脂肪量と体組成データとの間に高い相関を認めたが、生化学データとの相関は低かった。また、IMCL と EMCL では、生化学データの相関性に差が生じた。

NAFLD の病態である肝臓の脂肪化は、肝機能を低下させ、生理活性物質の産生異常を引き起こす。つまり、全身性の代謝異常と関連性が高い。また、IMCL と EMCL の相関の差は、IMCL と EMCL の脂肪組織としての役割の違いが影響していると考えられる。EMCL は代謝不活性脂質であるため、肥満の程度と関連性があることは想定できる。つまり、EMCL

と代謝異常を示す生化学データの相関性は、NAFLD 患者において EMCL が全身の体組成を表している可能性を示唆した。一方、IMCL は骨格筋細胞内でミトコンドリアの直性エネルギー源となる。そのため、IMCL の蓄積は、有酸素代謝能と密接に関係することが考えられる。有酸素代謝能は対象者の属性や運動歴によって変化するため、IMCL の蓄積と代謝異常を示す生化学データとの相関性が認められなかったと考える。

MRS 施行時に取得した DTI データから拡散異方性係数 (fractional anisotropy : FA) を算出すると、その FA 値は IMCL と高い相関を示した (R=0.554)。FA 値は、その性質から骨格筋のミクロな構造 (走行) を反映していると考えられる。本研究では、骨格筋局所の IMCL と骨格筋局所の組織学的構造を反映する FA 値との相関に関して評価することに成功した。

表 1 骨格筋脂肪量と体組成・生化学データの相関性

	項目	IMCL	EMCL
体組成	体重	0.416**	0.397**
	BMI	0.519*	0.573**
	内臓脂肪断面積	0.550**	0.608**
	体脂肪量	0.546**	0.649**
肝機能	AST	0.292*	0.320*
	ALT	0.299*	0.322*
	γGT	0.213	0.300*
	フェリチン	0.111	-0.113
	ヒアルロン酸	0.268*	0.096
脂質代謝	TG	-0.062	0.112
	LD	0.235	0.300*
	遊離脂肪酸	0.009	0.152
	CRP	0.370**	0.532**
糖代謝	インスリン値	0.275*	0.420**
	空腹血糖値	0.119	0.277*
	HbA1c	0.113	0.333*
	HOMA-IR	0.243	0.424**

** : P < 0.01, * : P < 0.05

(3) 総括

本研究では、MRS を用いて生活習慣病と関連性の深い骨格筋内脂肪を評価する手法を確立することに成功した。また、骨格筋の組織学的構造を反映すると考えられる DTI の FA 値の取得法も確立した。このことは、MRS と DTI という共に組織レベルの現象を捉えているにも関わらず、全く異なる情報を同時に取得することに成功したことを意味する。骨格筋内脂肪と体組成・生化学データと関連性を明らかにできたことも含めると、骨格筋の代謝情報や組織構造等を多角的に評価する手法を確立できたと考えられる。この手法は、糖尿病を中心とした生活習慣病等の診断目的に利用でき、さらに運動療法等の治療効果の評価にも応用できると考えられ、その臨床的意義は大きい。

5 . 主な発表論文等

[学会発表] (計 19 件)

磯辺智範, 岡本嘉一, 平野雄二, 志田隆史, 小野塚 太郎, 安藤浩樹, 高田健太, 佐藤英介, 正田純一.: Proton MRS を用いた NAFLD における 異所性脂肪の非侵襲的評価. 第 41 回日本磁気共鳴医学会大会 (アスティとくしま), 2013 年 9 月 19 日-21 日
 岡本嘉一, 磯辺智範, 平野雄二, 鈴木浩明, 正田純一, 南 学.: IVIM-Perfusion を用いた骨格筋血流の間接測定の試み. 第 41 回日本磁気共鳴医学会大会 (アスティとくしま), 2013 年 9 月 19 日-21 日

磯辺智範, 岡本嘉一, 志田隆史, 平野雄二, 高田健太, 安藤浩樹, 小野塚 太郎, 正田純一.: NAFLD における MRS と CAP の非侵襲的評価ツールとしての有用性. 第 21 回肝病態生理研究会 (京王プラザホテル), 2013 年 6 月 5 日

磯辺智範, 岡本嘉一, 平野雄二, 志田隆史, 小野塚 太郎, 高田健太, 正田純一.: 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) における非侵襲的な病態評価のための新しいツール - Proton MRS と Fibroscan -. 第 99 回日本消化器病学会 (城山観光ホテル/かごしま県民交流センター), 2013 年 3 月 21 日-23 日

磯辺智範, 岡本嘉一, 正田純一.: 非アルコール性脂肪性肝疾患における ¹H-MRS と Fibroscan による異所性脂肪の非侵襲的診断と病態評価. 第 39 回日本肝臓学会東部会 (グランドプリンスホテル新高輪), 2012 年 12 月 6 日-7 日

磯辺智範, 阿久津博義, 平野雄二, 佐藤英介, 只野喜一, 安藤浩樹, 山本哲哉, 松村明.: Proton MRS のデータ取得条件が LCMoDel の定量解析値に与える影響. 第 104 回日本医学物理学会学術大会 (つくば

国際会議場), 2012年9月13日-15日
磯辺智範, 岡本嘉一, 平野雄二, 佐藤英介, 安藤浩樹, 森慎太郎, 篠田和哉, 森 祐太郎: 骨格筋 proton MRS におけるデータ取得成功率に影響を及ぼす生体因子. 第104回日本医学物理学会学術大会(つくば国際会議場), 2012年9月13日-15日
磯辺智範, 岡本嘉一, 平野雄二, 森慎太郎, 佐藤英介, 森 祐太郎, 安藤浩樹: Perfusion MRI による骨格筋の微小循環測定を試み. 第104回日本医学物理学会学術大会(つくば国際会議場), 2012年9月13日-15日
佐藤英介, 磯辺智範, 只野喜一, 山本哲哉, 阿久津博義, 松下 明, 松村 明, 榮 武二: ROI 法を用いた Diffusion Tensor Tractography の客観的評価を目指した解析方法の基礎的検討. 第104回日本医学物理学会学術大会(つくば国際会議場), 2012年9月13日-15日
磯辺智範, 岡本嘉一, 平野雄二, 小原 真, 森慎太郎, 安藤浩樹, 佐藤英介: IVIM を用いた骨格筋 perfusion 間接測定を試み. 第40回日本磁気共鳴医学会大会(国立京都国際会館), 2012年9月6日-8日
Okamoto Y, Isobe T, Hirano Y.: The Measurement and Interpretation of Intravoxel Incoherent Motion (IVIM) of Skeletal Muscle In Vivo: Preliminary Results. International Society for Magnetic Resonance in Medicine 20th ANNUAL MEETING & EXHIBITION(Melbourne, Australia), 2012年5月5日-11日
Isobe T, Okamoto Y, Hirano Y, Mori S, Sato E. Standard Map of FA Value in a Skeletal Muscle. The Section for Magnetic Resonance Technologists (SMRT) 21st Annual Meeting (Melbourne, Australia), 2012年5月5日-6日
磯辺智範, 阿久津博義, 平野雄二, 佐藤英介, 阿武 泉, 山本哲哉, 松村 明: LCMoel を用いた proton MRS 定量解析におけるデータ取得条件の影響. 日本放射線技術学会 第68回総合学術大会(パシフィコ横浜), 2012年4月12日-15日
磯辺智範, 岡本嘉一, 平野雄二, 只野喜一, 佐藤英介, 森 慎太郎, 篠田和哉: 骨格筋微細構造変化の評価ツールを目指した部位別 FA 値の算出. 日本放射線技術学会第58回関東部会研究発表大会(三井ガーデンホテル千葉), 2012年2月4日-5日
Sato E, Isobe T, Yamamoto T, Akutsu H, Matsushita A, Matsumura A.: Can we apply the results of probabilistic diffusion tractography analysis to diffusion tensor tractography analysis? The Radiological Society of North America (RSNA) 97st

Scientific Assembly and Annual Meeting (Chicago, Illinois, USA) 2011年11月27日-12月2日

磯辺智範, 岡本嘉一, 平野雄二, 森慎太郎, 佐藤英介, 鈴木浩明: 骨格筋 proton MRS における計測成功率に関する検討. 第39回日本放射線技術学会秋季学術大会(神戸国際会議場), 2011年10月28日-30日

磯辺智範, 岡本嘉一, 平野雄二, 森 慎太郎, 高橋英希, 佐藤英介, 篠田和哉: 種々の骨格筋における FA 値の standard value. 第39回日本磁気共鳴医学会大会(リーガロイヤルホテル小倉), 2011年9月29日-10月1日

Okamoto Y, Tadano K, Masumoto T, Hirano Y, Isobe T, Minami M.: Elucidation for improvement of visualization in the skeletal muscle tractography using probabilistic diffusion tractography - Preliminary result. The 19th Scientific Meeting and Exhibition of International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM)(Montréal, Québec, Canada), 2011年5月7日-13日

磯辺智範, 只野喜一, 阿久津 博義, 平野雄二, 佐藤英介, 山本哲哉, 増本智彦: 解析ソフトの違いによる proton MRS データへの影響. 日本放射線技術学会第67回総会学術大会(WEB開催), 2011年5月9日-20日

[図書](計3件)

磯辺智範、メジカルビュー社、MRI 応用自在 第3版、443(技術的事項 k-space/sequence parameter の意味 MRS (pp.28-33)), 2013年9月

磯辺智範、金原出版、MR・超音波・眼底 基礎知識図解ノート 第1版、39(第1章 MR の成り立ち (pp.2-9) / 第3章 MR 現像から画像化まで (pp.32-47) / 第10章 アーチファクト(pp.152-175) / (第12章 そのほか知っておきたい知識 MRS (pp.207-211))), 2012年10月

磯辺智範、メジカルビュー社、若葉マークのパーシエントケア 第1版、208(MRI の安全性 (pp.173-179)), 2011年8月

6. 研究組織

(1) 研究代表者

磯辺 智範 (ISOBE, TOMONORI)
筑波大学・医学医療系・准教授
研究者番号: 70383643