

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 18 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26350633

研究課題名(和文) MRIによる非侵襲温度分布モニタリングを指標とした関節深部加温法の開発

研究課題名(英文) Development of deep thermal therapy system for joints using noninvasive measurement of temperature distributions by MR thermometry

研究代表者

高橋 謙治 (Takahashi, Kenji)

日本医科大学・医学部・准教授

研究者番号：30347447

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：MRIによる水プロトンの温度依存性を利用して関節の温度分布の画像化が動物軟骨において可能となった。しかし、人体では再現が困難であった。そこで温度による音速変化を利用して超音波診断装置で関節内温度を非侵襲的に測定する方法のための基礎データを収集した。筋肉等価寒天ファントムおよび動物モデルでは温度変化測定が可能であった。一般に温熱治療に用いる極超短波温熱治療器は皮膚表面から約2.5cmまでの加温が可能であるが深部を加温することは困難であった。深部関節加温が可能な空洞共振器を応用した温熱治療アプリケーションを開発した。

研究成果の概要(英文)：Feasibility of MR thermometry of the joints using thermal shift of the water proton resonance frequency was confirmed in an animal model. However, reproducibility in human body was poor. Then, Non-Invasive measurement of temperature distributions during hyperthermia treatments using ultrasound B-mode images was investigated. Feasibility of this method was confirmed inside the agar phantom and animal joints. Microwave diathermy utilized in daily medical practice was able to heat the area about 2.5cm from the skin and this diathermy could not increase the temperature of deep area. The heating method using a resonant cavity applicator was developed to heat the deep tissues inside the joints.

研究分野：関節外科

キーワード：温熱療法 関節 超音波 MRI 温度測定

1. 研究開始当初の背景

変形性膝関節症(膝 OA)は最も頻度の高い関節疾患の一つである。病態の主体である関節軟骨の再生は困難であることから疼痛、不安定性および可動域制限の強い末期の膝 OA では人工関節手術が行われることが多い。しかし医療経済および患者負担の軽減を考えると末期に至るまでに症状を緩和し病態進行を阻止する保存療法の確立が期待されている。膝 OA に対する保存療法には薬物療法、運動療法、物理療法および装具療法がある。膝 OA に対するガイドラインの多くが温熱療法を物理療法の一つとして単独あるいは運動療法と組み合わせることを推奨している。

一方われわれはこれまでに、関節に対する温熱刺激が関節軟骨の基質代謝を改善させること、温熱によって誘導される熱ショックタンパク質(heat shock protein; HSP)が OA の病態進行に重要である関節軟骨細胞のアポトーシスを抑制し、軟骨保護作用があること、関節内温度を約 40 に加温すると軟骨基質の主要成分である proteoglycan および type II collagen の発現が強く亢進し、動物モデルの OA を抑制することを報告してきた。これらの研究結果から組織深部まで温熱刺激を与えることのできるラジオ波を用いて膝 OA に対する臨床研究を行った。その結果、関節軟骨に対する直接的な効果以外に著明な関節機能改善効果があることがわかった。しかし、この研究に用いたラジオ波温熱器は主に末期の悪性腫瘍に対する補助療法として用いられているもので高価でサイズが大きく関節治療のための普及は困難である。一方現

在普及している温熱治療器では関節深部の加温は困難であることを確認している。

安静時の膝関節内温度は約 32 であるが、動作時の関節内温度は明らかでない。人工関節では歩行時に関節内が 6-8 上昇することが侵襲的な臨床研究で報告されている。このことから通常の膝関節は動作によってある程度の温度上昇が期待できる。生体で動作時の関節内温度を非侵襲的に測定する方法があれば、40 まで関節を加温できる簡便な運動療法の確立を目指すことができる。運動療法によって関節を加温できないことが判明した場合でも関節に応用可能な深部温熱治療器の開発に活用することができる。

近年非侵襲的な身体深部の温度計測に MRI を用いる試みがなされている。MRI による非侵襲温度計測は治療対象となる組織の特性によりいくつかの手法が提案されている。関節温度を計測した報告はないが、水分含量が少ない関節軟骨では体内に存在する水プロトンの化学シフトの温度依存性を利用し、加温前後の複素 MR 信号の位相差を温度差に換算する位相分布画像化法(Proton Resonance Frequency Thermometry)が有効であると考えられる。また MRI による組織識別能力と温度分布画像化能力を組み合わせる温熱療法時の関節各組織での加温状況が把握できる可能性がある。

さらに、超音波診断装置は音速を一定として画像を描画することから組織内温度が上昇すると画像が極わずかに伸縮するという特徴である。われわれはこの伸縮程度を組織の温度変化として画像化できる画期的なアルゴリズムを開発している。

2. 研究の目的

本研究は

- (1)MRI による関節の非侵襲温度計測法を確立する
- (2)超音波診断装置による膝関節の非侵襲温度計測法を確立する
- (3)関節に応用可能な深部温熱治療器の開発を行うことを目的とする。

3. 研究の方法

- (1)MRI による関節の非侵襲温度計測法
食用ブタより切除した膝関節から大腿骨関節軟骨を含む骨片サンプルを採取した。この軟骨に平行に近い角度で2つの孔をドリルで開けた。一方の孔には加温用レーザー (OSADA LIGHTSURGE 5000V, OSL-5000V)温度計の光ファイバーを挿入し、ゴム製のふたに両ファイバーを固定した上でサンプルを樹脂製容器に入れた。サンプル容器を9.4T(プロトン共鳴周波数400MHz)のMRI装置(Avance、Bruker Biospin)のプロープ内に固定し、静磁場マグネットの下方から装置に挿入した。この状態でプロープに配された可変容量を調整し、共鳴周波数に対する同調ならびにサンプルを含むプロープの特性インピーダンスに対する整合を行った。

サンプルの位置ならびに角度を確認するための撮像を行い加温用光ファイバーの挿入面の付近にファイバーと平行になるように撮像面を設定した、撮像面のスライス厚は1mmとした。

この設定の後、軟骨組織をレーザーで加温しながら撮像すると同時に光学式温度計で温度を実測した。撮像シーケンスは勾配磁場エコー方(Fast Low ; Angle Shot, FLASH)とし、撮像条件は TE, 4.63ms; TR, 31.257ms; スライス数, 3; 撮像マトリックス, 192X256; 再構成マトリク

ス, 256X256; FOV, 2X2cm; フリップ角, 20°とし得られた複素信号より再構成された実部および虚部画像データをDICOM(Digital Imaging and Communication in Medicine)形式で取り出し汎用数値計算ソフトウェア(Matlab、Mathworks)で自作した画像処理プログラムによる画像属性の読み出し機能によって、まず画像をソートした。次に温度画像計測機能によって位相差を求めそれを温度に換算した。さらに画像処理機能により移動平均フィルターによる平滑化を行い、カラースケールによって温度画像を表示した。さらに関心領域(Region of Interest, ROI)(5X5ボクセル)を設置して温度差を定量しこれと高純度温度計による実測温度の相関を求めた。

- (2)超音波診断装置による膝関節の非侵襲温度計測法
超音波速度と温度上昇の関係を示した具体的な数学的モデルを示す。

$$T = k_{\text{tissue}} (d) /$$

$$k_{\text{tissue}} = 1 /$$

T: 温度

d: 温度上昇による超音波画像の変位量

: 熱膨張係数

: 温度上昇に伴う超音波速度の変化係数

k_{tissue} : 組織ごとに異なる熱定数

筋肉等価寒天ファントムに針電極を刺入し、通電による通電による電極周囲の正規化温度変化をワークステーション上の超音波画像解析により算出し断面のサーモグラフィ画面と比較した。

- (3) 深部温熱治療器の開発

われわれは低出力で身体深部の加温が可能な空洞共振器加温装置システムを開発中である。本システムは高周波電力増幅器から円筒状の共振器内のアン

テナへ特定の高周波電力を供給して共振器内部に封じ込められている電磁界振幅を増大させ、共振周波数による電磁界共振現象を発生させる。共振周波数は被加温体の電気的特性や設置位置により異なる。共振器内部で共振集中させた電磁エネルギーにより膝関節腔内を加温することが可能である。このために高周波電力増幅器および空胴共振器のインピーダンス整合器を配置する。目的部以外の電磁エネルギーの集中を避けるためにシールド板と呼ぶテーパ型円筒を空胴共振器内部に効果的に設置する必要がある。

空胴共振器加温装置の加温特性を調べるため人の膝型の筋肉等価寒天ファントムを用いたシミュレーションを行った。比較にマイクロ波照射器を用いた。空胴共振器加温装置、マイクロ波照射器とも出力 50W、加温時間 10 分間と同一とした。加温実験終了直後の赤外線サーモカメラによる 2 次元熱画像計測で解析した。

4. 研究成果

(1)MRI による関節の非侵襲温度計測法
複素画像より得られた振幅画像をしめす。

白く弯曲した部分が膝関節軟骨である。赤印のように加温レーザーを挿入した。

上昇し、温度分布画像も約 +13.4℃の色（赤色）を示した。スライス 1 を含む 3 つのスライスにおける温度上昇の推定値と光学式温度計による測定値の経時変化を Fig. 15 に示す。Fig. 15 は 6 秒ごとの温度変化を示す。縦軸が温度、横軸が時間である。青色の線は光学式温度計の測定温度、赤色の線は MRI の測定温度（スライス 1）、ピンク色の線は MRI の測定温度（スライス 2）、緑色の線は MRI の測定温度（スライス 3）である。スライス位置と温度プローブの位置のずれがあるものの温度の推定値のプローブ温度との相関係数はスライス 1、2、3 に対して各々 0.7919、0.7683、0.7696 だった。

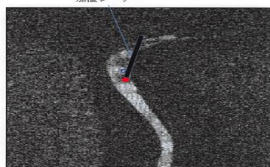


Fig. 3 振幅画像

60 秒後の温度分布画像を示

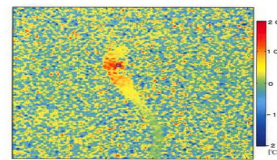


Fig. 14 60 秒後の温度分布画像

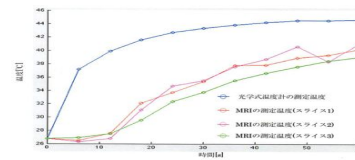


Fig. 15 温度の経時変化

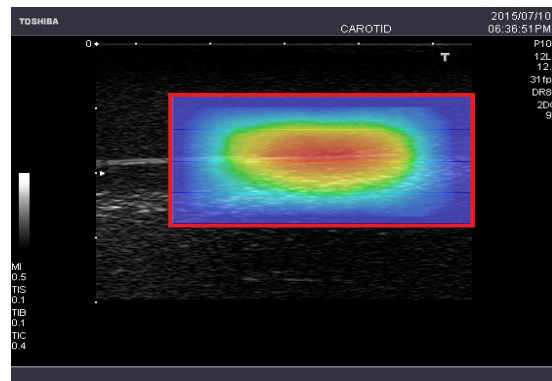
各温度分布画像の温度上昇をカラーバーで示す。60 秒後の温度分布画像では温度は 13.4 上昇し温度分布画像も約 +13.4 の色（赤色）を示した。3 つのスライスにおける温度上昇の推定値と光学式温度計による測定値の経時変化を示す。

温度の推定値とプローブ温度の相関係数は 0.7606~0.7919 であった。以上より温度分布画像から加温点付近の温度が局所的に上昇していること、ならびに加温点から離れるにつれて温度が低下していることが確認できた。MRI による関節軟骨の温度分布の画像化が可能であることを示した。

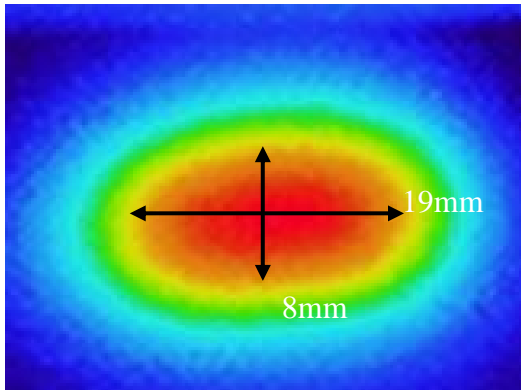
(2)超音波診断装置による膝関節の非侵襲温度計測法

画像解析により算出した通電による電極周囲の正規化温度変化は断面のサーモグラフィ画面に related したものであった。

通電 3 分後（超音波）

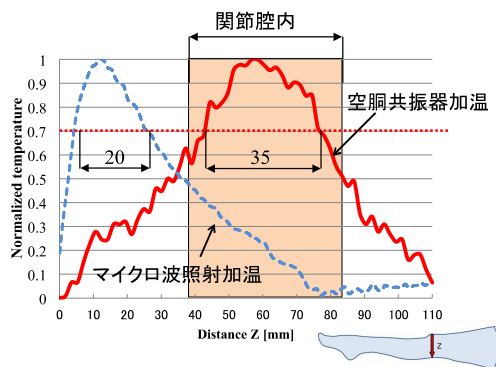


通電 3 分後 (サーモグラフィ)



(3)深部温熱治療器の開発

空洞共振器加熱装置では表層から 40-80mm の関節腔内の距離で加熱効果のピークが認められたのに対し、マイクロ波照射では表層から 20mm までの加熱効果であった。



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)

(1)Y. Iseki, D. Anan, T. Saito, Y. Shindo, F. Ikuta, K. Takahashi, K. Kato, " Non-Invasive Measurement of Temperature Distributions During Hyperthermia treatments using Ultrasound B-mode Images ", Thermal Medicine, Vol.32, No.4, 17-30, 2016.

(2)Y. Shindo, " Coupled Analysis of

SAR and Temperature Distributions inside the Human Body by 3D FEM Using ImprovedCavity Applicator " ,Journal of Forum for Electromagnetic Research Methods and Application Technologies, Vol.19, No. 002, pp. 1-7,2016.

(3)Y. Shindo, " Deep Thermal Therapy System for Osteoarthritis of Knee Joint Using Resonant Cavity Applicator " ,Journal of Forum for Electromagnetic Research Methods and Application Technologies, Vol.17, No. 004, pp. 1-7,2016.

[学会発表](計7件)

(1)Shiina A, Takahashi K, Nakano J, Kuroda K. Feasibility of MR thermometry of the knee joint cartilage under thermal therapy. Proc 10th Interventional MRI Symposium 2014(P-38):p.127. Leipzig, Germany

(2)Shiina A, Takahashi K, Nakano J, Kuroda K. Feasibility of Noninvasive Magnetic Resonance Thermometry of The Knee Joint under Thermal Therapy. Proc 6th Asian Congress of Hyperthermic Oncology & 31st Japanese Congress of Thermal Medicine, Thermal Medicine, Thermal Medicine 2014;30(Supplement):p. 134.

(3)Shiina A, Takahashi K, Nakano J, Kuroda K. Feasibility of Temperature Imaging of Knee Joint Cartilage Under Thermal Therapy Using Water Proton

Resonance Frequency Shift. Proc 23rd Annual Meeting & Exhibition, Int Soc Magn Reson Med, Toronto 2015:p. 4057.

(4)椎名淳史, 高橋謙治, 小澤恭之, 木村智也, 鈴木智也, 黒田 輝. 変形性関節症の温熱療法のためのMRによる軟骨温度分布の画像化. 第43回日本磁気共鳴医学会大会 日本磁気共鳴医学会雑誌 2015;35(Supple):0-2-030E. 東京、9月

(5) Kimura K, Takahashi K, Kuroda K. Feasibility of absolute MR thermometry for knee joint cartilage using spin-lattice relaxation time. Proc 12th International Congress on Hyperthermic Oncology 2016;1:p. 253.

(6) 木村智也, 高橋謙治, 黒田 輝. スピン-格子緩和時間による膝関節軟骨の絶対温度分布非侵襲画像化の可能性. Thermal Medicine 2016;32 Suppl:p. 125. 第33回日本ハイパーサーミア学会 つくば 9月

(7) 木村智也, 高橋謙治, 黒田 輝. スピン-格子緩和時間による膝関節軟骨の絶対温度分布非侵襲画像化の可能性. 日本磁気共鳴医学会雑誌 2016;36 Suppl:p. 351. 第44回日本磁気共鳴医学会大会, 2016年9月大宮

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称:

発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等
掲載予定

6. 研究組織
(1)研究代表者
高橋 謙治 (TAKAHASHI Kenji)
日本医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 30347447

(2)研究分担者
黒田 輝 (KURODA Kagayaki)
東海大学・情報理工学部・教授
研究者番号: 70205243

(3) 研究分担者
加藤和夫 (KATO Kazuo)
明治大学・理工学部・教授
研究者番号: 80115104