

審査結果の要旨

論文題目「Visualization and Characterization of Cerebrospinal Fluid Motion using Magnetic Resonance Imaging」

(磁気共鳴画像化法を用いた脳脊髄液運動の可視化と特徴抽出)

学位申請者 八ツ代 諭

本論文は頭蓋内における脳脊髄液 (Cerebrospinal Fluid, CSF) の動態を、水素原子核を対象とした磁気共鳴画像化法 (Magnetic Resonance Imaging, MRI) によって非侵襲可視化すると共に、その特徴を抽出する新たな手法を検討したものである。CSF とは脳室やクモ膜下腔を含む脳脊髄腔を満たす、水を主成分とする液体で、血流などに伴う頭蓋内圧変動の制御、衝撃からの脳実質の保護、ならび神経系の物質輸送といった役割を担っている。水頭症の病態分類や脳内物質輸送の解明のためにはこの CSF 動態の可視化と解析が必須であり、そのための技術開発は神経科学領域の重要課題のひとつである。CSF の運動は心拍による血管系の圧変動に伴う心拍動性運動、呼吸による胸腔内圧の変化に伴う呼吸性運動、ならびに産生から吸収に至る緩慢な体積流 (bulk flow) から成ることが分かっているが、これらの全容は解明されていない。MRI では、位相コントラスト (Phase Contrast, PC) と呼ばれる手法により、組織や液体の運動速度を定量できる。しかしながら PC 法を単用した場合に得られるのは CSF の速度の空間分布の時間変動の動画であり、そのままでは臨床における病態分類や手術計画、あるいは CSF 動態の生理学的機能の解明に実用することは困難であった。

そこで申請者は、PC 法による速度画像に基づいて CSF 運動の特徴を静止画として抽出する相関マッピング法ならびに動力・周波数マッピング法を新たに提案すると共に、独自の画像処理により速度ベクトル場の回転及び圧力勾配の時空間分布を得た。相関マッピング法は参照点に対する速度波形の伝搬遅延を示す遅延時間マップと速度波形の類似性を示す最大相関マップを生成するものである。動力・周波数マップは特定の周波数帯の CSF 運動のエネルギーを示す P-map と最大のエネルギーを有する周波数を示す F-map から成るものである。申請者はまず心電図同期 PC 法を健常ボランティア及び水頭症患者に適用して速度の空間分布の時系列データを得、相関マップ法により CSF 動態の特徴を抽出・比較した。さらに非同期・実時間 PC 法を健常ボランティアに適用し、心拍動性および呼吸性の CSF 運動を分離検出した後、相関マッピング、動力・周波数マッピングにより各運動の特徴抽出を行った。

本論文の第 1 章では、上述のような研究の背景、意義、目的をまとめると共に、従来法に対する本研究の提案手法の得失ならびに位置づけを示し、学位論文の序論として相応しいものとなっている。

第 2 章では MRI 及び PC 法の基礎的原理を簡潔に説明した上で、本研究で用いる心電図同期 PC 法ならびに非同期・実時間 PC 法の違いを分かり易く説明し、専門外の読者をも啓蒙する内容となっている。同時に、本研究におけるヒトを対象とした実験について本学伊勢原校舎ならびに湘南校舎における両倫理委員会で承認されており、倫理面においても適切な対応がなされていることを明記している。

第 3 章においては、心電図同期 PC 法に基づく 3 次元速度分布の時系列画像を示すと共に、得られた速度ベクトル場の回転ならびに圧力勾配に関する検討をまとめている。PC 法では、1 軸方向の速度エンコードを行ないながら、3 次元空間における速度分布の時系列を画像化できる。このような計測を空間 3 方向の速度エンコードで行ない、独自に開発した画像処理ソフトウェアにより、観測断面における CSF 速度の接線方向成分をベクトルで、法線方向成分をカラーで可視化している。さらにこのような速度ベクトル場の回転 (curl) を求めると共に、圧力勾配をナビエーストークス方程式により求め、これらの画像化も行なっている。このような検討を健常群 (48±24 歳 60 名 (男性 33 名・女性 27 名)) ならびに特発性正常圧水頭症 (idiopathic normal pressure hydrocephalus, iNPH) 患者群 (75±5 歳 13 名) について行ない、回転ならびに圧力勾配が、患者と健常者とで異なることを定性的に示した。この結果は、これまでほとんど研究のされなかった頭蓋内腔における CSF 動態を可視化したものとして高い

意義があった。しかし同時に、もたらされる動画の情報の豊富さ故に、CSF 動態の特徴を捉えるにはやや実用性に欠けた。

この問題を解決し CSF 動態の特徴を集約した静止画像を得るため、第 4 章では相関マッピング法を提案している。この方法では脳幹付近の CSF 腔内の特定点を参照点とみなし、参照点と任意の点における速度波形の相関が最大となった時間シフト量を遅延時間マップ、その時の最大相関を最大相関マップとして画像化する。拍動流ファントムにより、同法の原理ならびに精度の検証を行った後、若年健常群 (29±5 歳 13 名)、老年健常群 (72±8 歳 13 名)、特発性正常圧水頭症患者群 (75±5 歳 13 名) の 3 群における CSF 運動の伝搬特性を比較している。最大相関マップから、頭蓋内腔領域における最大相関の平均を求めたところ、若年健常群と他の 2 群との間で有意差が確認できた ($p < 0.01$)。しかし老年健常群と iNPH 患者群間に有意差はなかった。一方、この最大相関の標準偏差では、3 群間に有意差が認められた ($p < 0.05$)。これらの結果は CSF 腔の弾性が加齢および iNPH により変化し、それにより CSF 運動が変化したものと解釈されると共に、最大相関マップが病態分類に有用であることを示唆するものであった。ただし本検討では呼吸性運動の影響を無視した点が課題として残った。

そこで第 5 章では、非同期・実時間 PC 法により CSF 運動速度の検出を行ない、得られた速度波形をフーリエ変換することにより、周波数領域において心拍動性・呼吸性運動を分離する方法を提案している。健常者 12 名 (31±13 歳) に対して自作音声ガイドシステムにより 6、10、16sec の周期の呼吸を指示し、非同期 PC 法を適用した。心拍動性と呼吸性成分の中心周波数はそれぞれ約 1Hz と約 0.06 ~ 0.17Hz であった。両成分の帯域を各中心周波数±0.15Hz の範囲に設定し、各帯域の信号を選択的に逆フーリエ変換し、心拍動性および呼吸性 CSF 速度波形を分離することに成功した。さらに得られた速度波形に相関マッピング法を適用し、両 CSF 運動成分の伝搬特性を比較した。心拍動性 CSF 運動の相関係数が橋前槽 ($p < 0.05$)、中脳水道 ($p < 0.01$)、第四脳室 ($p < 0.01$) において呼吸性のものよりも有意に高いことを示した。一方、呼吸性 CSF 変位量は心拍動性変位量よりも橋前槽 ($p < 0.05$)、中脳水道 ($p < 0.01$)、第四脳室 ($p < 0.01$)、側脳室 ($p < 0.01$) で有意に大きいことを示した。以上のことから速度、パワー、あるいは圧力勾配については心拍動性成分が有意に大きい、変位については呼吸性成分が大きく、速度、パワー、圧力勾配に対して変位が比例関係にあるわけではないことを明らかにした。

第 6 章では以上の研究結果を統括し、結論を述べている。本論文において提案した、PC 法による速度分布画像化に基づく相関マッピング法、動力・周波数マッピング法により頭蓋内腔の心拍動性および呼吸性 CSF 運動を可視化し、特徴抽出が行えることを改めて示している。したがってまた、これらの画像化法および解析法が水頭症の病態分類や CSF 運動の解明に有用と考えられることを明らかにしている。

以上のように、本研究で得られた知見は神経科学上の重要課題である CSF 動態の可視化と解析に直接貢献する有用かつ新しい診断技術をもたらしものであり、学術のみならず臨床医学の点からも極めて高く評価できる。本研究の新規性、独創性、当該分野における波及効果はいずれも高く、審査委員全員がその学術的意義を高く評価した。

上の結果、本論文は学位論文として十分な内容を有するものと審査委員全員の一致で判定された。したがって、申請者八ツ代論が東海大学博士 (工学) の学位を授与されるに値すると判断した。

以上

論文審査委員

主査	博士 (工学)	内田 理	情報理工学部教授	(総合理工学研究科総合理工学専攻)
委員	医学博士	松前 光紀	医学部教授	(医学研究科先端医科学専攻)
委員	博士 (工学)	濱本 和彦	情報通信学部教授	(総合理工学研究科総合理工学専攻)
委員	博士 (医学)	高原 太郎	工学部教授	(総合理工学研究科総合理工学専攻)
委員	博士 (工学)	高橋 俊	工学部准教授	(総合理工学研究科総合理工学専攻)
委員	博士 (工学)	黒田 輝	情報理工学部教授	(総合理工学研究科総合理工学専攻)