

## 論 文 要 旨

**Clinical Significance of Magnetization Transfer Contrast Imaging  
for Edematous Changes in Masticatory Muscle**

Magnetization Transfer Contrast 法による咀嚼筋内浮腫性変化に  
対する非侵襲的定量評価法

永 山 邦 宏

**【背景および目的】**

日常臨床において、咀嚼筋の疼痛を訴える患者がしばしばみられるが、これまで咀嚼筋の病態を定量的に診断する方法はなかった。そこで、MRI 撮像の Magnetization Transfer Contrast (MTC) 法を用いて健常者の咀嚼筋に負荷刺激を加えた時の変化と顎関節症患者の咀嚼筋部 MTC 画像を調べ、炎症性変化の非侵襲的な定量評価を試みた。

**【対象と方法】**

個性正常咬合を呈する健康な成人男女 28 名と顎関節症患者 50 名を対象とした。まず、健常者の安静時の咬筋部 T<sub>2</sub> 強調画像と MTC 画像の coefficient of variation (CV) の比較を行った。次に、10% maximal voluntary contraction で 10 分間噛締めによる負荷刺激を加え、負荷直後と 3、6 時間後に MTC 画像撮影を行い、各画像から MTR 値 [(Mo-Ms)/Mo, Mo: MTC パルス印加前の信号強度、Ms: MTC パルス印加後の信号強度] を求め、経時的変化を調べた。また、同時期に visual analog scale (VAS) と咬筋硬度測定を行い、MTR 値と比較した。最後に、健常者と急性症状を呈する顎関節症患者の咬筋部 MTC 画像の比較を行った。

**【結果と結論】**

咬筋部 T<sub>2</sub> 強調画像と MTC 画像の coefficient of variation (CV) の比較を行ったところ、MTR 値は T<sub>2</sub> 強調信号強度に比べて有意に低い値を示した。

次に、健常者の咬筋部に負荷刺激を加え MTR 値の経時的変化を観察したところ、85% の咬筋部 MTR 値は負荷刺激直後に減少し、15% は増加した。VAS 値と咬筋硬度は負荷刺激直後に増加し、MTR 値の変化と同様の推移を示した。

最後に、健常者と顎関節症患者の咬筋部 MTR 値を比較したところ、咬筋痛を伴う群では、MTR 値が健常者よりも有意に低く、咬筋痛のない群では有意な差がなかった。

**【考察】**

咬筋部の炎症性変化を画像的に観察する場合、これまで、T<sub>2</sub> 強調画像が用いられてきたが、T<sub>2</sub> 強調画像は imaging time 等の設定値により影響を受け、画像解像度は低いとされてきた。本実験において、MTC 法の方が T<sub>2</sub> 強調画像に比べ有意に再現性が高く、臨床的画像診断において、より有用であることが示された。

健常者に対し、咬筋部に負荷刺激を与えたところ負荷刺激直後に 85% の MTR 値が減少し、同時期に咬筋硬度と VAS 値の上昇が観察された。これは、咬筋内の浮腫性変化を反映したためであると考えられた。また、15% に負荷直後からの MTR 値の上昇と咬筋硬度、VAS 値の上昇が見られた。いずれも被験者には症状の認識はなかったが、日常において潜在的にクレンチング等を行っており、咬筋内になんらかの血流障害や虚血性変化が起きており、それらを反映したものであると考えられた。

また、顎関節症患者の咬筋・外側翼突筋部 MTR 値を各症状別に健常者と比較したところ、咬筋部に痛みを持つ群のみ咬筋部 MTR 値は有意に低下していた。これは、咬筋内の急性症状を反映し、MTR 値が低下したものであると考えられた。

#### 【結論】

MTR 値の低下は咀嚼筋内浮腫性変化を、上昇は虚血性変化を示していると考えられ、MTC 法は、咀嚼筋内の炎症性変化の定量評価に有効であることが示唆された。

(Journal of Computer Assisted Tomography, in press)

## 論文審査の要旨

報告番号	総研第 85 号	学位申請者	永山 邦宏
審査委員	主査	杉原 一正	学位
	副査	中條 政敬	副査
	副査	中村 典史	副査
			博士 (歯学)
			山崎 要一
			西 恭宏

### Clinical Significance of Magnetization Transfer Contrast Imaging for Edematous Changes in Masticatory Muscle

(Magnetization Transfer Contrast 法による咀嚼筋内浮腫性変化に対する非侵襲的定量評価法)

咀嚼筋にクレンチングなどの過剰な負荷を与えると筋組織に炎症性変化が起こるとされるが、その炎症の有無や程度の評価は、主に患者の訴える疲労感や疼痛の強さなどから判断され、客観的かつ定量的な評価法はなかった。

近年、MRI の撮像法として、自由水プロトンと高分子プロトン間の磁化移動率が組織によって異なることに注目した Magnetization Transfer Contrast (MTC) 法が臨床応用され、その有用性が報告されている。MTC 画像における信号強度の変化は Magnetization Transfer Ratio (MTR) 値として表される。咀嚼筋の炎症性病変部では、周囲の健常領域より自由水プロトンを多く含み磁化移動が少ないために MTR 値は低下すると予測され、MTR 値を用いれば、炎症性変化の有無や程度を客観的に評価することができると考えられる。従って、学位申請者は、MTC 法を用いて咀嚼筋内の炎症性変化を評価することが可能であるかを検証した。

まず、咀嚼筋症状や顎関節症状のない健康な若年成人 28 名と顎関節症患者 50 名を対象に、従来用いられている T2 強調画像と MTC 画像を撮像し、T2 信号強度と MTR 値の比較を行った。次に、咀嚼筋部の MTR 値を詳しく調べるため、安静時の MTC 画像を撮像して MTR 値を求め、男女別、左右別に検討した。また、実験的に咬筋に運動負荷を加え、負荷直後から経時的に MTC 画像を撮像し、MTR 値の変化を調べた。MTC 画像撮像と同時期に、質問紙を用いた筋の違和感や痛み等の主観的評価の調査と、筋硬度計を用いて咬筋硬度を計測し、MTR 値との経時変化の対比を行い、筋内炎症性変化と MTR 値の関連性を検証した。最後に健常者と実際の顎関節症患者の咀嚼筋部の MTR 値を症状別に比較した。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- (1) MTC 画像は T2 強調画像に比べて変動係数が有意に低く、繰り返し撮像する場合は MTC 画像の方が信頼性が高いことが示唆された。
- (2) 健常者の咬筋部の MTR 値には左右差が認められた。
- (3) 咀嚼筋部の MTR 値の低下は筋内の浮腫性変化を示していることが示唆された。
- (4) 咀嚼筋部の MTR 値の増加は筋内の虚血性変化を示していることが示唆された。
- (5) 咬筋硬度の測定と筋の違和感や痛みなどの主観的評価の調査は個人差が大きく、筋内の炎症性変化の有無を示す傾向はあるが、定量評価をすることは困難であった。

本研究により、MTC 法は従来の MRI 撮像法よりも繰り返し撮像し比較する場合、信頼性が高いことが示唆された。また、MTC 法を用いることで筋内の炎症性変化を定量的に評価できることが示唆された。本研究は、血流や炎症の程度と MTR 値との関連性を検討することで、筋内の炎症性変化を定量評価できる可能性を示唆するもので今後さらなる研究が期待される。よって、本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。

## 最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 85 号	学位申請者	永山 邦宏
審査委員	主査	杉原 一正	学位
	副査	中條 政敬	副査
	副査	中村 典史	副査
			西 恭宏

主査および副査の5名は、平成21年12月17日、学位申請者永山邦宏君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問 1) MTR 値が低下することは、自由水プロトンと結合水プロトンの関係からみるとどのようなことを意味しているのでしょうか。

回答 1) 組織内の自由水プロトンが増加し、結合水プロトンが減少していることを意味します。

質問 2) 反対に MTR 値が上昇することは組織内のどのような変化を示しているのでしょうか。

回答 2) 組織内の結合水プロトンが増加し、自由水プロトンが減少する変化を、すなわち、組織の組織液量が低下した状態を示していると考えられます。

質問 3) 浮腫とは組織学的にどのような状態ですか。

回答 3) 炎症の初期において肥満細胞や血小板からヒスタミンやセロトニンが放出され、これらが炎症局所の血管を拡張させ、血流を増加させます。さらに、血管透過性も亢進し、血漿成分が組織内に漏出した状態です。

質問 4) 実験 2 において、MTR 値の低下は浮腫だけでなく、血液の影響によるものも考えられますが、浮腫と血液はどのように区別をしたのでしょうか。

回答 4) かみしめ負荷刺激後、一過性に急激な血液の流入が起こりますが、その後、血流速度や血液流入による筋の大きさは 10 分から 15 分後に元の状態に戻るとの過去の報告がありました。従って実験 2 では、負荷 20 分後に MTC 画像の撮像を行うことで、できるだけ血液の影響を排除しました。

質問 5) Figure 4A のグラフは MTR 値をそのままグラフ化したものなのですか。

回答 5) Figure 4A のグラフは負荷刺激前の MTR 値を基準とし、負荷刺激前の MTR 値に対する増減を百分率 (%) で算出し、グラフに表したものです。

質問 6) MTR 値は元々使用されている計算方法なのですか。

回答 6) その通りです。元々使用されている表記、計算式です。

質問 7) 咬筋の負荷刺激は最大かみしめの 10% としていますが、これはどのようにして決めたのですか。

回答 7) 最大かみしめの 10-15% のかみしめを持続することで咬筋内に炎症反応を誘発できるという過去の報告から決定しました。最終的には、実際に 10% と 15% のかみしめを 3 名の被験者で行ってみて、10 分間かみしめが可能であった 10% に決定しました。

質問 8) Figure 3 で T2 信号強度と MTR 値の変動係数を示していますが、これは左右別々に比較したのですか。

回答 8) 変動係数の比較は左右分けずに比較しています。

質問 9) 顎関節症群の各グループは症状側も非症状側も含めて Control 群と比較したのですか。

回答 9) 症状がある側の MTR 値のみをデータとして使用し、症状がない側の MTR 値はデータに含まれていません。

質問 10) 筋電計を用いてかみしめを行っている間の MTC 画像は撮れないのでしょうか。

回答 10) MTC 撮像中は室内に磁場がかかるため、筋電計等の機器を使用した測定はできませんでした。

質問 11) 顎関節症患者に負荷刺激を加え、MTR 値の経時的変化を調べたデータは調べていないのですか。

回答 11) 本研究では、咬筋に負荷刺激を加える実験は健常者のみにしか行っておりません。

質問 12) MTC 法とはどの程度新しい方法なのでしょうか。

回答 12) 10 年ほど前から膝関節部や四肢筋、顎関節部に応用した研究が報告されており、現在は膝関節や四肢筋の炎症部をより鮮明にみるために臨床応用されています。しかし、咀嚼筋部に応用した報告は全くありません。

質問 13) 急性症状を呈する顎関節症患者を対象としていますが、急性症状の判断基準は何でしょうか。

回答 13) 患者へ問診を行い、症状が初発であることと、これまで顎関節症と診断されたことがない患者を対象としました。発症してからの期間については明確に基準を定めていませんでした。

## 最終試験の結果の要旨

質問 14) 対象とした顎関節症患者は男性 9 名、女性 41 名と男女比がかなり偏っているが、男女比については考慮しなかったのでしょうか。

回答 14) 健常者を対象とした実験において咬筋部の MTR 値に男女差が認められなかったため、顎関節症患者の男女比については今回考慮しませんでした。

質問 15) 対象とした顎関節症患者の年齢範囲が 13 歳から 81 歳と広いが、年齢については MTR 値を比較する上で考慮しなかったのでしょうか。

回答 15) 顎関節症患者の非症状側の MTR 値を年齢層別に比較したところ、差は認められませんでした。従って、本研究では年齢層別に分けて MTR 値を比較しました。しかし、年齢がかなり高い被験者では筋の線維化や筋萎縮などが起きている可能性も考えられるので、年齢層別での比較を考慮することも今後必要になると考えられます。

質問 16) 今回の研究では側頭筋は測定しなかったのでしょうか。

回答 16) 予備実験において側頭筋も検討しました。しかし、側頭筋は薄いため、MRI 上での測定領域の設定が難しく、MTR 値にはばらつきが認められました。従って、今回の研究では側頭筋の検討は行いませんでした。

質問 17) 咬筋部の MTR 値に左右差が認められたのはなぜだと考えられますか。

回答 17) 日常において偏咀嚼があり、負荷刺激に対する反応性の左右差や、それに伴う血流による左右差であると考えています。

質問 18) 実験 2 で健常者の咬筋に負荷刺激を加えた後に、MTR 値が上昇した場合と低下した場合に分かれた理由として何が考えられますか。

回答 18) 咬筋部への負荷刺激後の MTR 値の低下は咬筋内の浮腫性変化を反映したものであると考えられます。一方、一部にみられた負荷刺激直後の MTR 値が上昇した理由として、筋内に虚血性変化が誘発されたことが考えられます。被験者に自覚症状はありませんでしたが、これらの被験者は以前から日常において潜在的にクレンチングやブラキシズムを行っていたと考えられます。

質問 19) 今回の健常被験者において、質問 17) と質問 18) の回答内容の具体的な検証を行いましたか。

回答 19) 行っておりません。今後、近赤外分光計を用いた血流の変化の測定や、ポータブル筋電計を用いて日中のクレンチングやブラキシズムの有無を調べるなど具体的に検証する予定です。

質問 20) 咬筋硬度は浮腫性変化、虚血性変化のどちらの場合も増加するということを予測して実験を行っていたのでしょうか。

回答 20) 過去の報告から、筋内に浮腫性変化や虚血性変化が起こると、いずれの場合でも筋硬度は増加するということは認識していました。

質問 21) 本論文題目の日本語訳の「非侵襲的定量評価法」は、論文の内容から飛躍しているのではないのでしょうか。

回答 21) ご指摘の通り、本研究では定量評価法を示すに至りませんでした。今後、MTR 値に影響を与えると思われる血流の変化を検証し、また、負荷刺激の強さや時間を変えて MTR 値の変化を調べ、定量評価法としてより明確に示すことができるように努力していきたいと思えます。

質問 22) Table 4 で、Control 群と比較して Joint pain 群や Opening limitation 群も MTR 値が低下していますが、理由は何であると考えていますか。

回答 22) Joint pain 群 3 名、および、Opening limitation 群 4 名が咬筋痛も併発しており、その影響を受け、Joint pain 群と Opening limitation 群では咬筋部の MTR 値が低下したと考えられます。

質問 23) Figure 5 と 6 で実際の MTC 画像が示されていますが、画像を見て視覚的に浮腫の有無を判断できますか。

回答 23) MTC 画像では浮腫部は周辺部と比べて黒く写りますので、視覚的に浮腫の有無の予測はつくと考えられます。しかし、画像から確定診断する場合や浮腫の程度をみる場合、治療前後を比較する場合等は視覚的に判断することは困難であると思われるため、数値化した方が明確に示すことができます。

質問 24) MTR 値の統計方法をパラメトリックではなくノンパラメトリック検定を選択したのはなぜですか。

回答 24) MTR 値は自由水プロトンと結合水プロトンの 2 つの信号強度から比率を算出した値であるため、今回はノンパラメトリック検定を用いました。

質問 25) 実験 1 と実験 2 の被験者には同一被験者が含まれていますか。また、実験 1 の意義は何ですか。

回答 25) 実験 1 と実験 2 の被験者には同一被験者が含まれていません。

また、T2 強調画像はこれまで自由水プロトンが多い咀嚼筋内の炎症性変化部を観察する際に用いられてきた手法です。従って、実験 2 を行う前に、MTC 法がこれまでの撮像方法と比べて有効なのかを示す必要がありましたので、実験 1 を行いました。

以上の結果から、5 名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士（歯学）の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。