

## — 特別寄稿 —

## 医学・看護学研究への工学的手法の応用

森川茂廣

滋賀医科大学医学部看護学科基礎看護学講座（形態・生理）

## 要旨

本学では、20年間MRを中心とした研究に従事し、その後の7年間看護学科に在籍した。2テスラ、7テスラの動物実験用MR装置では、MR画像とMRスペクトロスコピーの研究を行い、MR信号の高速・高感度検出のために、動物サイズや目的核種に合わせて信号検出コイルを自作し、撮像プログラムやデータ処理プログラムを改良するなど、ソフト・ハード両面から取り組みを行った。オープンMR装置では、臨床各科と連携して、安全で効果的な低侵襲手術を遂行するため、新しいMR対応手術機器、ナビゲーションソフトウェアの開発を行った。また指定した標的を自動追尾するMR対応穿刺支援ロボットを製作し、肝腫瘍症例23例に対して臨床応用を行い、良好な結果を得た。看護学科では、オープンMR装置による坐位での骨盤MR画像を用いた尿失禁研究に参画した。いずれの研究においても工学的手法が大きな役割を果たした。

キーワード：MR画像、MRスペクトロスコピー、MRガイド手術、手術ロボット、尿失禁

## はじめに

多くの医工連携研究プロジェクトが推進されて久しい。医学の分野だけで成し得なかったことが工学の力を借りることにより飛躍的に進歩し、工学もその研究成果を応用できるフィールドとして医学の分野に進出してきた。近年、そういった研究者の活躍の場が、看護・介護の現場にも広がりを見せるとともに、臨床の看護の現場においても、あるいは看護研究の手法としても工学的な技術支援が強く求められてきている。滋賀医科大学において、工学部出身の教授とともに20年間MRスペクトロスコピー、MR画像の研究に従事し、その後、7年間看護学科の教員として過ごさせていただいた、医学的な研究成果については、すでに発表した論文を参照いただくことにして、ここでは、もともと外科医である筆者の工学的な取り組みを中心に、自分の医学・看護学の研究と工学のかかわりについて振り返ってみようと思う。

## 1. MRスペクトロスコピー

平成元年に新設医科大学で初めての研究センターとして、分子神経生物学研究センターが設置され、その一部門として我々の分子生命動態学部門が、MRに特化した寄附講座としてスタートした。MRといえば、ほとんどの方がMR画像を思い浮かべられると思うが、われわれは、生体内の代謝の状態を非侵襲的に評価できるMRスペクトロスコピーを動物実験用の2テスラのMR装置、CSI OMEGA（図1）を用いて行った。臨床で消化器と末梢血管の外科に従事していた私は、下肢骨格筋の虚血・再灌流障害を対象とする研究に取り掛かった。まず行ったのは、ラットの後肢の一時虚血・再灌流モデルと $^1\text{H}$ ・ $^{31}\text{P}$ 二重同調コイルの作製であった。ラットのモデルは比較的簡単にできたが、後肢のイメージとリン酸エ

ネルギー代謝を2テスラのこの装置を用いて評価するには、34 MHz( $^{31}\text{P}$ )と85 MHz( $^1\text{H}$ )の2つの周波数に同調するコイルが必要であった。中学時代にラジオの自作を試み、結局失敗に終わった苦い経験を持つ私であったが、見よう見まねでディスポの注射器の外筒を使って、図2のようなコイルを作製した。これがビギナーズラックでかなり性能がよいものが出来上がった。後肢骨格筋全体の観測では、虚血中のエネルギーレベルの低下と再灌流後の回復が非侵襲的に観察されたが、その回復は完全ではなかった<sup>1)</sup>。そこで、スペクトロスコピックイメージング (SI) の手法を用いてリン酸エネルギーレベルの画像化を行い、通常のMR画像と対比した。ラット後肢の虚血・再灌流では、赤筋部分は回復するが、白筋部分は高度の浮腫とエネルギーの枯渇が起り、筋肉によって障害の様相が異なることが明らかとなった<sup>2)</sup>。これで気をよくして、ラットの脳や肝臓、ウサギ心臓用のコイル



図1 2.0 T 動物実験用MR装置 GE社 CSI OMEGA.

など、いろいろなコイルを製作した。その中には、ウサギ慢性肝障害モデルでのエネルギーレベルを経時的に追跡するため、ワイヤレスのコイルもある。これは図3のように、回路部分と標準サンプルをシリコンで覆って、ウサギ肝臓の葉間に埋め込み、測定時は体外よりアンテナを当てて肝臓のMR信号を検出するものである。その結果、半年近くの長期間にわたって継続して、肝臓の<sup>31</sup>P-MRスペクトルを観測することができた<sup>3)</sup>。

電気工作だけでなく、ソフトウェアの製作にも取り組んだ。データ処理プログラムとしては、通常のSIは、各ピクセルのスペクトルから特定の化合物の含量を画像化するものであるが、<sup>31</sup>P-NMRのスペクトルでは、クレアチンリン酸と無機リン酸のケミカルシフトの差 ( $\delta$ ) から  $\text{pH} = 6.75 + \log(\delta - 3.27 / 5.69 - \delta)$  の式を用いて細胞内のpHを求めることができる<sup>4)</sup>。そこで、そのpHの情報を画像化し、pH画像を構築する手法について報告した<sup>5)</sup>。この方法を用いることにより、ラットの虚血・

再灌流モデルでは、乳酸の蓄積部位とpHの低下する部位に解離が見られる<sup>6)</sup>こと、人の虚血状態の運動では、pHの低下する部位と痛みを生じる部位がよく一致すること<sup>7)</sup>などを見出した。

SIの観測には長時間を要するため、高速・高感度を実現するためにいろいろな工夫を行った。その一つとして、超高速撮像法として臨床応用されているEcho Planar Imaging (EPI) の手法を応用した、Echo Planar Spectroscopic Imaging (EPSI) 法(図4)を実現するパルスプログラムとデータ処理プログラムを作成した。この方法は、通常はマトリックス  $m \times n$  の2次元画像を構築するために  $m \times n$  回データを収集する必要があるが、 $m$  ポイントのエコー信号を繰り返し観測することでデータ収集を  $n$  回で済ますことができ大幅に測定時間の短縮を実現することができる。この方法を用いて、ラットの中大脳動脈の一時虚血モデルでの虚血と回復を含めた経時的な脳代謝画像の観測に成功し、血糖レベルと虚血障害の可逆性の関係を明らかにした<sup>8)</sup>。

また、脳の唯一のエネルギー源はグルコースであり、脳内のグルコース代謝を分析することは脳研究においてきわめて重要である。われわれは、自然界に1%存在する安定同位元素である<sup>13</sup>Cグルコースをトレーサーとして使い、感度の低い<sup>13</sup>C NMR信号を高感度で検出するため、EPSIと多量子遷移を利用した<sup>1</sup>H検出<sup>13</sup>C-SI法により、投与された<sup>13</sup>Cグルコースと、そこから生成される脳内グルタミン酸/グルタミンと乳酸の分布を明らかにすることに成功した<sup>9)</sup>。

このように、MRを単なる医学研究のためのツールとして用いるのではなく、ソフト、ハードの両面からより有用な情報を得られるような取り組みを行ってきた。

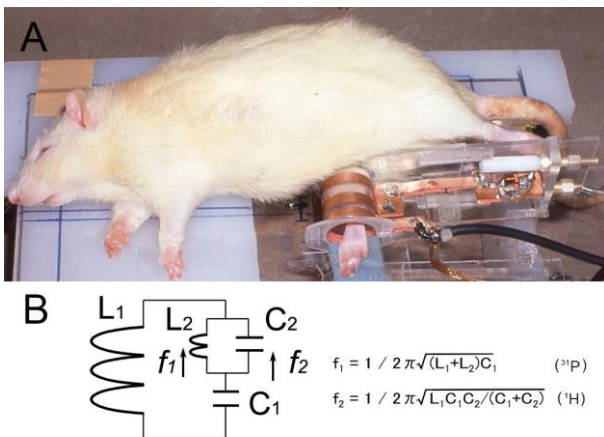


図2 ラット後肢用<sup>1</sup>H, <sup>31</sup>P二重同調容積コイル。(A) 麻酔下のラット後肢をコイル内に挿入。(B) 二重同調コイルの回路図。

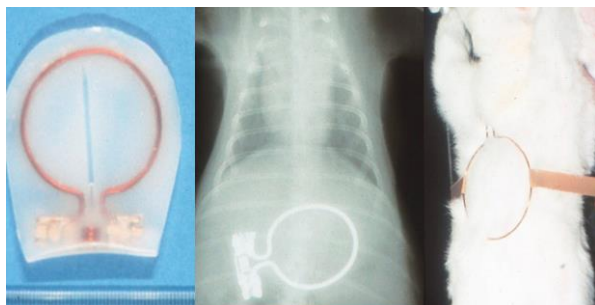


図3 ウサギ肝臓用<sup>1</sup>H, <sup>31</sup>P二重同調ワイヤレスコイル。左：シリコンに包埋された回路とガラス管内の標準サンプル、中：肝臓の葉間にコイルを埋め込んだウサギのレントゲン写真、右：測定時にはアンテナを体外からあてて信号を観測。

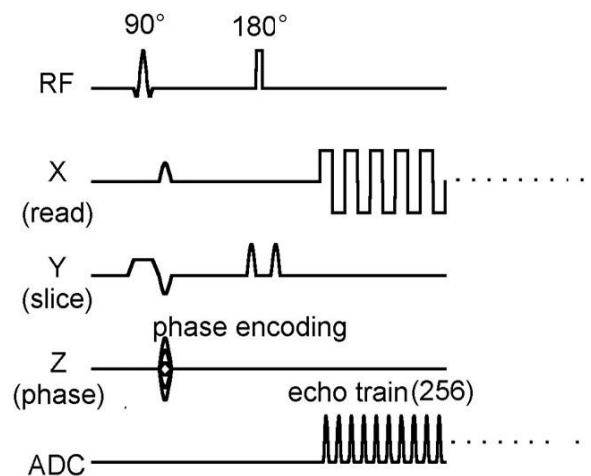


図4 Echo Planar Spectroscopic Imaging (EPSI) のパルスプログラム。傾斜磁場の高速反転により連続的にエコー信号を観測して高速の代謝画像を実現する。

## 2. オープンMR装置による画像誘導手術

外科医である自分にとって大きな転機となったのは、本学で2000年からアジアで初めての手術監視用オープンMR装置が稼働を開始したことである。これは、ドーナツ型の2つのマグネットが並ぶユニークなデザインで、2つのマグネットの間から術者が患者にアクセスし、磁石内の液晶モニターに表示されるMR画像をモニターしながら治療を行うものである(図5)。この装置には、図6のような光学式トラッキングシステムが備えられ、穿刺針などの方向に一致した撮像面を術者が自由に設定でき、しかも、MR画像は放射線被曝がないので、リアルタイム画像を連続的にモニターしながら治療を行うことができる。このオープンMR装置を用いて、脳外科、消化器外科、整形外科、耳鼻科など、外科系臨床各科と様々な手術を行ったが、すべてが国内初であり、いろいろな工夫や新しいMR対応手術器具の開発が必要であった。ここでの手術で特筆すべきは肝腫瘍などの悪性腫瘍に対するMRガイド下マイクロ波凝固治療で、すでに350例を超えている。マイクロ波凝固治療装置は日本で発達を遂げた手術機器で、2.45 GHzのマイクロ波はMR画像へのノイズが軽微であり、温度変化によるわずかなMR信号の周波数の変化から求められるMR温度画像(図7)によりマイクロ波照射中の温度変化をリアルタイムで知ることができる。この相性の良いMR温度画像とマイクロ波を組み合わせた治療は世界初の試みで高い評価を受けている<sup>10)</sup>。

この治療をより有効に行うために、トラッキングシステムの穿刺可能領域を拡張するアダプター、マイクロ波装置からのノイズを遮断するフィルター、磁性体を除去したMR対応内視鏡システム、ハーバード大Brigham and Women's Hospitalで開発されたナビゲーションソフトウェアの導入<sup>11)</sup>、温度画像表示のための独自ソフト



図5 ダブルドーナツ型オープンMR装置SIGNA SPi. 2つのマグネットが縦方向に並び術者はその間からMR画像をモニターしながら手術を行う。

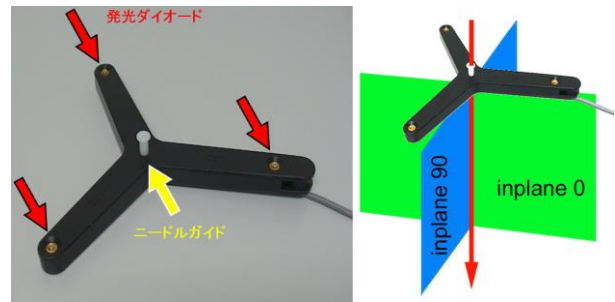


図6 光学式トラッキングシステム、FlashPoint (IGT) . 3つの発光ダイオードで位置と方向を計測し、穿刺針の方向に一致した撮像面を設定する。

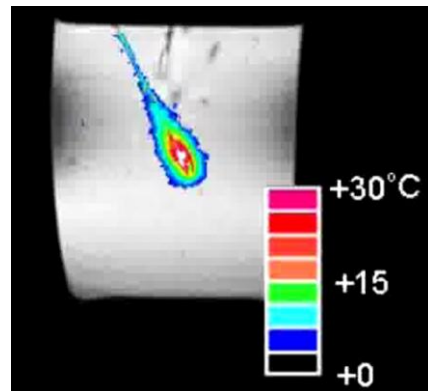


図7 寒天ファントムでのMR温度画像. MR対応針状電極でマイクロ波を照射している。

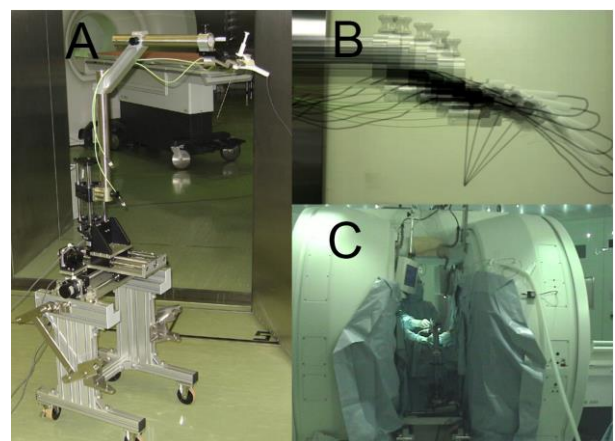


図8 MR対応穿刺支援ロボット. (A) ハンドピースにはトラッキングシステムの3個のダイオードと光学式角度センサー2個が取り付けられ、台座部分には3軸方向に超音波モーターが設置. (B) ハンドピースの方向が変化しても針先位置は常に標的位置を追尾. (C) 臨床応用されているロボット.



ウェアの開発、治療部位の3次元表示と記録のための機能追加、画像転送システムの改良<sup>12)</sup>、MR装置を制御可能な独自ナビゲーションソフトの開発<sup>13)</sup>など様々な工学的な取り組みを行った。

更に、東京大学の工学研究者と共同で、非磁性超音波モーターを備えたMR対応穿刺支援ロボットを製作した(図8A)。このロボットは術者がハンドピースを操作すると光学式の角度センサーがその方向を検知し、その情報に基づき、台座部分の3軸のモーターが駆動して、仮想の穿刺針の先端位置が常に設定した標的位置に一致するように制御されている(図8B)。このハンドピースに設置されている発光ダイオードの情報により穿刺針の方向に基づくリアルタイムMR画像が表示され、術者はこの画像をモニターしながら穿刺を行うものである。このロボットに厳重な安全装置を加えて、倫理委員会の承認を得たうえで臨床の肝腫瘍症例23例に応用し、良好な結果が得られた(図8C)<sup>14)</sup>。

このロボットは、臨床応用を目的として開発したもので所期の目標は達成できたが、長期間かけて開発してきたものなので、これを改造して、一般のMR装置でも利用できるように、MR近傍まで持ち込めるように改造した超音波画像診断装置と組み合わせた新たなシステムとして開発に取り組んでいるところである。



図 9 通常 MR 装置と超音波画像装置を併用する標的追尾ロボット。

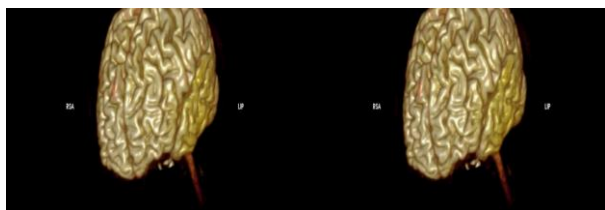


図 10 視差角の異なる左目用の画像と右目用の画像を左右に配置した立体視教材。

### 3. 看護におけるMR画像

教育に関しては、看護学科では、1年生の解剖と生理、フィジカルアセスメントの講義を担当することになった。大学に入学したばかりで女子がほとんどの1年生に解剖学に興味を持ってもらうために、解剖アトラスより医用画像を積極的に活用することを心掛けている。その一つとして、MRやCTなどの医用画像をもとに、偏光式の3Dテレビで立体表示できる教材を独自に製作した。これは、高解像度のデジタル画像を3D構築し、視差角が1~2度異なる左目用の画像と右目用の画像を左右に配置して(図10)、映画館の3D映画と同じく偏光眼鏡をかけて見るものである(図11)。学問的に価値の高いものとは言えないが、学生には興味を持つきっかけになったと考えられ<sup>15)</sup>、オープンキャンパスなどに活用するとともに大学のメディカルミュージアムにも教材を提供している。

また、看護学科の学生にも、MRの多彩なコントラストについて理解してもらいたいという観点から、大学院の特論では、MRの撮像原理やコントラストについての講義を行うとともに、4回生の卒業研究にも、動物実験の講習と資格認定を受けさせ、7テスラの装置や1.5テスラのMR装置を用いて、ラットやウサギを使った動物実験を取り入れている(図12)。



図 11 偏光眼鏡をかけて3Dテレビに表示された教材を観察する学生。



図 12 看護学科4回生の卒業研究のためのMRを使った動物実験。

研究に関しては、母性領域の先生方が行っておられるMRを用いた尿失禁研究をお手伝いして、少しは看護らしい研究に参加させていただくことができた。オープンMR装置は縦方向にスペースがあり、坐位で重力がかかった状態での骨盤の撮像が行える。骨盤底のMR画像を効率よく撮像するために、便座カバーにコイルのエレメントを仕込んだ撮像用のコイルを製作した(図13)。この状態で「安静時」、「骨盤底筋収縮時」、「怒責時」のダイナミック撮像を行う。矢状断面の画像で恥骨下縁と第2尾骨を結ぶpubococcygeal line (PC line) を基準として膀胱頸部の位置を評価すると、いずれの条件下でも、サポート下着を着用することにより、膀胱頸部の位置は明らかに上昇している(図14)。45例の経産婦が3か月間サポート下着を着用すると、下着を着用しない状況でも膀胱頸部の位置は有意に上昇し、尿失禁症状も明らかに改善することが明らかとなった<sup>16)</sup>。坐位のダイナミックMR画像を用いた尿失禁研究は本学でしか行えないユニークな研究で、有効なサポート下着の開発、力学的シミュレーションによる骨盤内臓挙上のための有効な締め付け力とその部位の探索、臓器下垂の評価など様々な研究分野へ展開されている。

尿失禁研究のほか、坐位のイメージは、運転姿勢を再現できるため、FRPや木製のドライブシートを持ち込んで、自動車の安全性向上のために、研究機関や関係企業と共同研究を継続的に行っている。

#### 4. おわりに

滋賀医科大学在職中のMRを中心とする研究活動について述べさせていただいた。こうして振り返ってみると、自分は医学の研究者というよりも、エンジニアとしての役割を担うことが多かったように感じる。もちろん工学の専門知識を持っている訳ではなく、あまり高度なことはできないが、工学研究者との連携を通じて多くのことを学ばせていただいた。「餅は餅屋」という考えもあるが、今となっては、垣根を越えてできることは自分であるというスタイルもあっていいのではないかと考えている。看護も私にとっては未知の領域であったが、厚かましくも飛び込ませていただいた。幸い、看護でも尿失禁研究など、自分が少しは貢献できる研究分野に出会うことができた。ちょうどそんな折、東京大学が中心となって看工連携プロジェクトを進めておられ、私の看護学科への移動と本学のMRによる尿失禁研究を大歓迎していただき、看護理工会の立ち上げにも参画させていただいた。そのおかげで、学外の看護の先生方との交流も広げることができた。

看護の領域では、「それって看護の研究ですか?」という言葉に時に耳にすることがある。医学の領域では、もっといろいろな研究がおこなわれているが、「それっ

て医学の研究ですか?」という言葉は聞いたことがない。経験の浅い私が言うのもどうかと思うが、臨床でも多職種連携が叫ばれている今日、看護の研究者も、あまり「看護」という垣根を作らず、どんどん他の分野にも研究領域を拡げて行っているのではないかと考える。

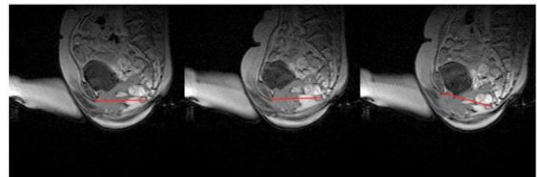


図13 オープンMR装置による坐位での骨盤撮像と撮像のための便座型表面コイル。

下着非着用



下着用



安静 収縮 怒責

図14 サポート下着非着用時(上段)と着用時(下段)の安静時、骨盤底筋収縮時、怒責時の骨盤のダイナミックMR画像。赤線はpubococcygeal lineを示し、いずれの条件下でも下着による膀胱頸部の挙上効果が明らかに認められる。

文献

- 1) Morikawa S, Kido C, Inubushi T: Observation of rat hind limb skeletal muscle during arterial occlusion and reperfusion by <sup>31</sup>P MRS and MRI. *Magn. Reson. Imaging* 9: 269-274, 1991.
- 2) Morikawa S, Inubushi T, Kito K. Heterogeneous metabolic changes in rat calf muscles during ischemia and reperfusion. in vivo analysis by <sup>31</sup>P NMR chemical shift imaging and <sup>1</sup>H MRI-*Cardiovasc Surg*. 1:337-342, 1993.
- 3) Morikawa S, Inubushi T, Kito K, Amano S. Long-term observation of in vivo <sup>31</sup>P NMR spectra in carbon tetra chloride-intoxicated rabbit liver using implanted wireless surface coil. *NMR Biomed* 8, 3-8, 1995.
- 4) Taylor DJ; Styles P; Matthews PM; Arnold DA; Gadian DG; Bore P; Radda GK. Energetics of human muscle: exercise-induced ATP depletion. *Magn Reson Med* 3:44-54, 1986.
- 5) Morikawa S, Inubushi T, Kito K, Kido C. pH Mapping in Living Tissues: An application of in vivo <sup>31</sup>P NMR chemical shift imaging. *Magn. Reson. Med* 29, 249-251, 1993.
- 6) Morikawa S, Inubushi T, Kito K. Lactate and pH mapping in calf muscles of rats during ischemia/reperfusion assessed by in vivo proton and phosphorus magnetic resonance chemical shift imaging. *Invest Radiol*, 29, 217-223, 1994.
- 7) Morikawa S, Inubushi T, Kito K, Tabata R. Imaging of phosphoenergetic state and intracellular pH in human calf muscle after exercise by <sup>31</sup>P NMR spectroscopy. *Magn Reson Imaging*, 12, 1121-1126, 1994.
- 8) Morikawa S, Inubushi T, Ishii H, Nakasu Y. Effects of blood sugar level on rat transient focal brain ischemia consecutively observed by diffusion-weighted EPI and <sup>1</sup>H echo planar spectroscopic imaging. *Magn Reson Med* 42:895-902, 1999.
- 9) Morikawa S, Inubushi T. Fast <sup>13</sup>C-glucose metabolite mapping in rat brain using <sup>1</sup>H echo planar spectroscopic technique at 2T. *J Magn Reson Imaging* 13:787-791, 2001.
- 10) Morikawa S, Inubushi T, Kurumi Y, Naka S, Sato K, Tani T, Yamamoto I, Fujimura M. MR-Guided microwave thermocoagulation therapy of liver tumors: initial clinical experiences using a 0.5 T open MR system. *J Magn Reson Imaging* 16: 576-583, 2002.
- 11) Morikawa S, Inubushi T, Kurumi Y, Naka S, Sato K, Tani T, Haque HA, Tokuda J, Hata N. New assistive devices for MR-guided microwave thermocoagulation of liver tumors. *Acad Radiol* 10:180-188, 2003.
- 12) Morikawa S, Inubushi T, Kurumi Y, Naka S, Sato K, Demura K, Tani T, Haque HA, Tokuda J, Hata N. Advanced computer assistance for magnetic resonance-guided microwave thermocoagulation of liver tumors. *Acad Radiol* 10: 1442-1449, 2003.
- 13) Sato K, Morikawa S, Inubushi T, Kurumi Y, Naka S, Haque HA, Demura K, Tani T. Alternate biplanar MR navigation for microwave ablation of liver tumors. *Magn Reson Med Sci* 4: 89-94, 2005.
- 14) Morikawa S, Naka S, Murakami K, Kurumi Y, Shiomi H, Tani T, Haque HA, Tokuda J, Hata N, Inubushi T. Preliminary clinical experiences of a motorized manipulator for magnetic resonance image guided microwave coagulation therapy of liver tumors. *Am J Surg* 198: 340-347, 2009.
- 15) 曾我浩美、吉川治子、塩月友美、足立みゆき、森川茂廣 形態機能学の学習への3D立体表示教材導入の取り組み *滋賀医大看護ジャーナル* 12: 65-68, 2014.
- 16) Ninomiya S, Saito I, Masaki K, Endo Y, Morikawa S, Okayama H: Single-arm pilot study to determine the effectiveness of the support power of underwear in elevating the bladder neck and reducing symptoms of stress urinary incontinence in women. *LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms* 6: 81-87, 2014.