

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2018年4月19日(19.04.2018)



(10) 国際公開番号

WO 2018/070528 A1

(51) 国際特許分類:

A61B 5/055 (2006.01)

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2017/037254

(22) 国際出願日:

2017年10月13日(13.10.2017)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

PCT/JP2016/080452 2016年10月13日(13.10.2016) JP
特願 2017-080357 2017年4月14日(14.04.2017) JP

(71) 出願人: 学 校 法 人 慶 應 義 塾 (KEIO UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒1088345 東京都港区三田二丁目15番45号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 中 村 雅 也 (NAKAMURA Masaya); 〒1608582 東京都新宿区信濃町35番地 慶應義塾大学 医学部内 Tokyo (JP). 松本 守雄 (MATSUMOTO Morio); 〒1608582 東京都新宿区信濃町35番地 慶應義塾大学 医学部内 Tokyo (JP). 中島 大輔 (NAKASHIMA Daisuke); 〒1608582 東京都新宿区信濃町35番地 慶應義塾大学 医学部内 Tokyo (JP). 藤田 順之 (FUJITA

Nobuyuki); 〒1608582 東京都新宿区信濃町35番地 慶應義塾大学 医学部内 Tokyo (JP).

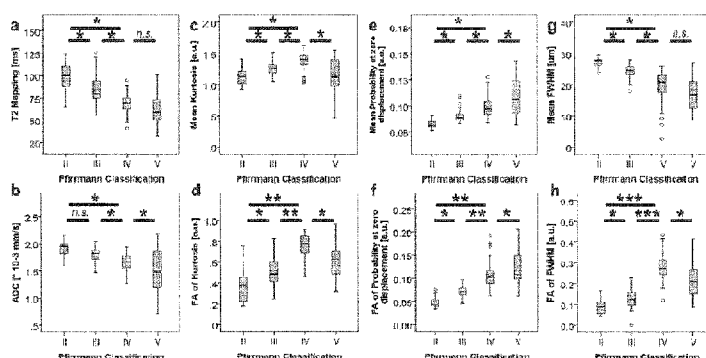
(74) 代理人: 白 形 由 美 子 (SHIRAKATA Yumiko); 〒1410031 東京都品川区西五反田1丁目11番1号 アイオス五反田駅前ビル1001号 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM,

(54) Title: METHOD FOR EXAMINING INTERVERTEBRAL DISC DEGENERATION BY MRI

(54) 発明の名称: 椎間板変性症のMRIによる検査方法



(57) Abstract: In order to quantitatively detect minute changes in intervertebral discs, a study has been conducted on analysis methods such as the QSI method and the DTI method. With the present invention, it has become possible to quantitatively detect a minute change in intervertebral disc degeneration by using: KT FA, ZP FA, and FWHM FA of the QSI method; and FA of ADC, λ_1 mapping, and $(\lambda_2 + \lambda_3)/2$ mapping by DTI analysis.

(57) 要約: 椎間板の定量的で微細な変化をとらえるために、Q S I 法、D T I 法の解析方法について検討を行った。Q S I 法の K T F A、Z P F A、F W H M F A、D T I 解析による A D C の F A、 λ_1 マッピング、 $(\lambda_2 + \lambda_3)/2$ マッピングを用いることにより、椎間板変性の定量的かつ微細な変化をとらえることが可能となった。

[続葉有]

ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：

- 一 国際調査報告（条約第21条(3)）

明 細 書

発明の名称： 椎間板変性症のMRIによる検査方法

技術分野

[0001] 核磁気共鳴画像法（Magnetic resonance imaging、以下MRIと記載する。）を用いた椎間板変性症の検査方法、特に、q-space imaging（以下QSIと記載する。）、あるいは拡散テンソル画像（diffusion tensor imaging、以下DTIと記載する。）を用いて解析する方法に関する。

背景技術

[0002] MRIは、臨床現場において、コンピューター断層撮影（Computed tomography、CT）とともに疾患の検査に広く用いられている。MRIは、被験者を強い磁場において、特定の周波数の電波により共鳴する水素原子核から生じる情報を得て検査に利用する検査方法であり、脳、脊髄、四肢などの疾患の検査に用いられている。

[0003] 整形外科領域では、MRIは頸椎症、ヘルニア、腫瘍の検査など種々の疾患の検査に用いられている。MRIは多くの解析方法があり、脊椎の検査に限っても椎間板変性やヘルニアなどの重症度の診断基準として、種々の分類法が提唱されている（非特許文献1）。多くの分類法が存在するのは、解析方法の進歩もあるが、いずれの分類法も定性的な分類法であり、観察者間での診断の一致度が低く、より客観的な分類法が求められていることが背景にある。

[0004] MRIには、種々の解析方法があるが、大別すれば得られた信号を水分子の自由拡散ととらえ解析する手法と、拡散を細胞や器官のように制限された空間内で生じる制限拡散として解析する拡散MRIの手法がある。臨床現場では、拡散強調像を用いると、超急性期脳梗塞を従来のMRI撮像法やCTよりも鋭敏に描出できることから、90年代後半に急速に進んできた。脳では、脳梗塞、脳腫瘍などの病変をいくつかの解析法によって描出し、診断す

る手法が確立しつつある。

[0005] 脊髄においてもMRIによる検査方法は病態の判断基準として広く用いられている。脊髄椎間板変性に関しては、椎間板をT2強調画像により解析し、正中矢状断面の信号強度によって5段階に分類するファーマン（Pfarrmann）分類法によって椎間板変性の程度を分類することが一般的に行われている（非特許文献2）。

[0006] ファーマン分類は、椎間板のT2強調画像から、椎間板変性を1～5の5段階に分類し、変性の程度を定めたものである。図5はファーマン分類により分類された椎間板の典型的な変性の病態を示す画像である。ファーマン分類は、得られたMRI画像の信号強度、椎間板の形状から以下のように定性的に病態を分類する方法である。

[0007] グレード1：椎間板形状が均一で、椎間板の高さが正常であり、均一な明るい白い画像、グレード2：椎間板形状が不均一であるが、椎間板の高さは正常、水平に灰色の線が生じた不均一な明るい白い画像、グレード3：椎間板形状が不均一であり、繊維輪と髄核の間は不明瞭であるが、椎間板の高さは正常、画像強度は中等度の灰色の画像、グレード4：椎間板形状は不均一であり、繊維輪と髄核の間の境界は失われており、椎間板の高さは正常、あるいはやや減少している。信号は低強度で、暗い灰色の画像、グレード5：椎間板形状は不均一であり、繊維輪と髄核の間の境界は失われており、椎間板の空間が失われている。信号は低強度で、黒い画像。

[0008] このように、ファーマン分類はMRI画像の信号強度、椎間板形状から判断する定性的評価法であることから、観察者によって異なる判断が生じ得る。特に、中等度の変性、すなわちグレード2から4の場合には区別がつきにくく、観察者による判断のバラ付きが生じる。さらに、定性的評価方法であることから、微細な変化をとらえることができない。そのため、より詳細に病態をとらえる定量的なMRIの解析方法が求められていた。

[0009] 拡散MRIには種々の解析方法が知られているが、より詳細な解析を行うことのできる可能性のある手法としてQSIが注目されてきている。QSI

は、当初多孔物質の解析方法として報告されたMRIの解析方法である（非特許文献3）。QSIによる解析は、水分子による拡散現象を従来法より微細にとらえることができ、マイクロサイズの構造情報を取得することが可能であることから、近年、生体情報への応用が始まっている（非特許文献4、5）。

[0010] 脳ではQSIを用いた解析法が確立しているが、脊髄においても、白質変性症や、椎間板の一日のうちの変化が検出できることが報告されている（非特許文献6、7）。また、椎間板変性症に関してもQSIを応用し、定性的な評価方法であるファーマン分類法による分類と相関があることも報告されている（非特許文献8）。

[0011] また、拡散現象の方向性と速さに着目し、拡散の異方性を反映したDTIは、一方向性の高い構造の質的な評価が可能であることから、白質線維という一方向性の高い構造を備えた脳や脊髄で臨床応用が進みつつある（非特許文献9）。脳白質や脊髄などのように線維が配向している組織では、拡散の異方性が強いことから、DTI解析により従来の画像から得ることのできなかった微細な変化を反映すると考えられている。脊髄においてもDTI解析によって、椎間板変性症を評価する方法が報告されている（非特許文献10、11）。

先行技術文献

非特許文献

[0012] 非特許文献1: Yiping, L. et al., Clin. Orthop. Relat. Res. 2015, Vol. 473, pp. 1896-1902.

非特許文献2: Pfirrmann, C. W., et al., Spine, 2001, Vol. 26(17), pp. 1873-1878.

非特許文献3: Callaghan, P. T., et al., Nature, 1991, Vol. 351, pp. 467-469.

非特許文献4: Yamada, I., et al., Magn. Reson. Med., 2015, Vol. 73, pp. 2262-2273.

非特許文献5 : Fujiyoshi, K., et al., J.Neurosci., 2016, Vol.36(9), pp. 2796-2808.

非特許文献6 : Assaf, Y., et al., Magn.Reson. Med., 2000, Vol. 44, pp.713-722.

非特許文献7 : Katsura, M., et al., J. Magn.Reson. Imaging, 2014, Vol. 40, pp.1208-1214.

非特許文献8 : Katsura, M., et al., Proc.Intl. Soc. Mag. Reson. Med. 24, 2016, http://www.ismrm.org/16/program_files/EP20.htm.

非特許文献9 : Fujiyoshi, K. et al., Exp. Neurol., 2013, Vol.242, pp.74-82.

非特許文献10 : Antoniou, J. et al., J. Magn. Reson.Imaging, 2013, Vol. 38, pp. 1402-1414.

非特許文献11 : Uda, T. et al. Spine (Phila Pa 1976), 2013, Vol.38, pp. 407-414.

非特許文献12 : Nakashima D., et al., ORS 2017 Annual Meeting PaperNo.0047.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0013] しかしながら、現在報告されているQSIを用いた解析方法では、定量化を試みる段階で微細な変化をとらえることができないという問題があった。そのため、ファーマン分類と同等の分類を行っているにとどまり、より詳細に脊椎の変化をとらえるにはいたっていない。

[0014] 本発明者らは、ラットの椎間板変性モデルを用いて、QSIによる解析を行い、椎間板変性の微細な変化をとらえることに成功している（非特許文献12）。しかしながら、ヒトの椎間板変性に同じ解析方法を適用してもラットの場合のように定量的な変化をとらえることができなかった。また、DTIを用いた解析方法も、椎間板変性の定量的な解析や微細な変化をとらえるところまでは応用が進んでいない。

[0015] 本発明は、ヒト椎間板変性の程度を定量的に評価するとともに、より詳細にとらえ、微細な変化を解析する方法を提供することを課題とする。現在椎間板変性の指標として用いられているファーマン分類よりも詳細な変化をとらえることによって、椎間板変性の病態を客観的に示し、疾患の治療に役立てることを課題とする。

課題を解決するための手段

[0016] 本発明は、Q S IあるいはD T Iを用いてヒト椎間板を検査する方法、及びプログラムに関する。

(1) 拡散M R Iを用いたヒト椎間板の検査方法であって、Q-スペースイメージング(Q S I)解析、あるいは拡散テンソル画像(D T I)解析を用い、Q S I解析によるKurtosis (K T) Fractional Anisotropy (F A) (K T F A)、probability at zero displacement F A (Z P F A)、full width at half maximum F A (FWHM F A)、D T I解析によるF A、 λ_1 マッピング、 $(\lambda_2 + \lambda_3)/2$ マッピングの少なくともいずれか1つにより解析することを特徴とする検査方法。

(2) (1)記載の検査方法が、椎間板変性を定量化するものであることを特徴とする検査方法。

(3) M R I装置により得られた対象の椎間板の各ボクセルにおけるスペクトルデータから、b値、軸情報、拡散時間を抽出し、Q S I解析によるK T F A、Z P F A、FWHM F A、D T I解析によるF A、 λ_1 マッピング、 $(\lambda_2 + \lambda_3)/2$ マッピングの少なくともいずれか1つにより演算を行うステップと、演算結果に基づき対象の椎間板の状態を定量的に表すステップと、をコンピューターに実行させるプログラム。

(4) 前記演算結果を画像として表示させるステップを、コンピューターに実行させる(3)記載のプログラム。

[0017] Q S I、あるいはD T Iによる椎間板変性を検査する定量的な方法を得たことによって、より客観的に患者の病態を区別することができる。D T I、

Q S I による解析において、上記パラメータにより、微細な変化を定量的に捉えられることは、本発明者らが初めて見出したことである。本発明の方法によれば、病状の変化を詳細に且つ客観的にとらえることができるため、治療による疾患の改善などの病態の小さな変化をいち早くとらえることが可能となり、治療に役立てることができる。

図面の簡単な説明

[0018] [図1]本発明の実施例に係るプログラムの動作を説明するフローチャート。

[図2] Kurtosis Fractional Anisotropy (K T F A) と従来法との比較を示す図。

[図3]本発明の解析方法と、従来法である T 2 強調画像との比較を示す図。

[図4]本発明の Q S I による解析方法と、従来法との比較を示す図。

[図5]従来法であるファーマン分類による椎間板変性の典型的な画像を示す図。

[0019] 本発明者らは、ラット椎間板変性モデルを用いて Q S I により解析を行い、ラットでは、probability at zero displacement (Z P)、Kurtosis (K)、full width at half maximum (FWHM) を用いると変性した椎間板、正常な椎間板を有意に区別できることを報告している（非特許文献 1 2）。しかしながら、ヒト椎間板変性症において、これらパラメータにより解析を行っても、変性の度合いを有意に区別することはできなかった。そこで、ヒトの椎間板変性の度合いを定量的に測定することのできる方法について検討を行った。

[0020] また、ヒト椎間板変性を Q S I により解析している報告（非特許文献 6 ～ 8）と同じ手法を用いた場合には、ファーマン分類と同程度の分類はできるものの、より明瞭に区別することはできなかった。そこで、パラメータを変え解析を行ったところ、Q S I による解析では、Kurtosis Fractional Anisotropy (K T F A)、probability at zero displacement F A (Z P F A)

、full width at half maximum FA (FWHM FA) によって、ファーマン分類のクレード1～5までを明瞭に且つ定量的に区別できることが明らかとなった。さらに、DTI解析では、FA、 λ_1 マッピング、 $(\lambda_2 + \lambda_3)/2$ マッピングによって、ファーマン分類のグレード1～5までを明瞭に且つ定量的に区別することができることを見出した。

[0021] MRIによって取得されたデータをもとに、QSI法、DTI法により解析する工程はすべてコンピュータプログラムによって実行される。具体的には、MRI装置により得られた対象の椎間板の各ボクセルにおけるデータから、b値データ、軸情報、核酸時間を抽出する。QSI解析による場合には、KT FA、ZP FA、FWHM FA、DTI解析による場合には、FA、 λ_1 マッピング、 $(\lambda_2 + \lambda_3)/2$ マッピングを算出する演算をコンピュータにより実行させる。さらに、演算結果に基づき対象の椎間板の状態を定量的に数値として示すことも、椎間板の位置においてカラーマッピングなどの方法で可視化することもできる(図1)。

[0022] [実施例1]

以下、データを示しながら説明する。慶應義塾大学医学部整形外科において、インフォームド・コンセントが得られた21名の患者(腰椎1番/2番間～5番/仙骨間の5椎間板のうち高解像度画像を得られた84椎間板を抽出、平均年齢53歳、男性15名、女性6名)からMRI画像を取得して行った。

[0023] 解析には、MAGNETOM Skyra 3T(シーメンスヘルスケア社製)を用い、上記装置の δ が最短となる条件でEcho Planar Imaging(EPI)を用いてTR/TE(ms):4000/89、FOV(mm):576×576、Matrix:192×192、Thickness(mm):3、gap(mm):0、slice(枚):7、voxel size(mm):3×3×6、 Δ/δ (ms):43.1/31.7、b値(s/mm²):0、50、200、450、800、1250、1800、2400、3150、4000を撮像条件とした。双極磁場

勾配 (M P G) 印加設定は 6 軸とした。

[0024] 下記に概略を記載するが、各値の算出方法はこの分野で用いられている一般的な方法による。Q S I 法では、それぞれのベクトル方向の数ステップ分の信号値から信号減衰曲線を導き出して逆フーリエ変換して確率変異確率分布を作成する。そのうえで、K u r t o s i s (K)、Z P、F W H Mを算出し、テンソル計算してK、Z P、F W H Mそれぞれのテンソルの固有値 (e i g e n v a l u e v a l u e) である λ_1 、 λ_2 、 λ_3 を算出する。K、Z P、F W H Mの各 λ_1 、 λ_2 、 λ_3 より、それぞれの<D>を下記式 (I) により求める。

[0025] [数1]

$$\langle D \rangle = (\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3) / 3 \quad (I)$$

異方性比率 (F r a c t i o n a l A n i s o t r o p y、F A) は下記式 (I I) によりK u r t o s i s、Z P、F W H Mより算出した各 λ_1 、 λ_2 、 λ_3 より求める。

[0026] [数2]

$$F A = \sqrt{(3/2) \sqrt{((\lambda_1 - \langle D \rangle)^2 + (\lambda_2 - \langle D \rangle)^2 + (\lambda_3 - \langle D \rangle)^2) / (\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2)}} \quad (I I)$$

[0027] すなわち、K T F Aは、KのF A、Z P F Aは、Z PのF A、F W H M F AはF W H MのF Aとして求めることができる。また、D T I解析においては、b値800で見かけの拡散定数 (a p p a r e n t d i f f u s i o n c o e f f i c i e n t、A D C) を算出し、F A、 λ_1 、 $(\lambda_2 + \lambda_3)/2$ を算出して表示した。

[0028] T 2強調画像よりファーマン分類グレード3及び4に分類されている椎間板 (図2の下にM R I画像の一例を示す。) について、得られたシグナルをT 2マッピング、A D C、及びQ S IのK T F Aにより信号強度を算出しグラフにした。なお、ファーマン分類は、経験年数10年の熟練した脊椎外

科医が、T2強調画像から診断を行っている。また、横軸はそれぞれ左より T2 mapping [ms]、ADC [$\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$]、KT FA [a. u.] であり、縦軸はそれぞれの頻度である。

[0029] 図2に示すように、T2マッピング、ADCではファーマン分類のグレード3とグレード4の椎間板から得たシグナルは重なっておりシグナル強度から椎間板変性の程度を判断することは困難である。特に、ADCにより得たシグナルではグレード3と4は値が重なり分離することができない。また、T2マッピングでは、グレード3ではシグナルが低く、グレード4ではシグナルが高い傾向があるが、両者の頻度の中央値が近接しており、得られたシグナル値から椎間板変性の程度を判断することは困難である。これに対し、QSIのKT FAでは、グレード3と4のシグナル値は分離しており、シグナル値から椎間板変性の程度を判断することができる。

[0030] 上述のように従来法であるファーマン分類は定性的評価であるために、中等度の変性であるグレード2～4を区別することが困難である。また、主観が入るために診断の一致度が低い。これに対し、図2に示すようにKT FAによる解析は定量的な解析であり、グレード3と4といった中等度の変性を明確に区別することができる。ここでは、グレード3と4についてデータを示したが、グレード2と3、あるいはグレード2と4といった差も明瞭に区別することができる。

[0031] 次に、QSI解析によるKT FA、ZP FA、FWHM FA、DTI解析によるADCのFA、 λ_1 マッピング、 $(\lambda_2 + \lambda_3)/2$ マッピングについてファーマン分類のグレード1からグレード5に分類された椎間板についてそれぞれの手法で信号強度を算出し、グラフにまとめた(図3)。横軸はファーマン分類のグレード1～5を示す。ファーマン分類は、上記と同様にT2強調画像から経験年数10年の熟練した脊椎外科医の診断により分類している。

[0032] T2マッピングと比較して、QSI解析によるKT FA、FWHM FA、ZP FA、DTI解析によるFA(ADC)、 λ_1 マッピング、 $(\lambda_2 +$

λ_3)/2マッピングを用いることにより、ファーマン分類のグレード1～5までを非常によく分類することができる(図3)。特にT2マッピングではファーマン分類のグレード3～5は定量的な差はほとんどないが、本発明の6つの解析法では定量的に有意な差を認めることができる。このように、椎間板において変性の程度の定量的な解析を、ファーマン分類のグレードを完全に分離できるほどに行うことができたのは本発明が初めてである。

[0033] ファーマン分類は、T2強調画像による信号強度と椎間板の形状などから複合的に判断する定性的な方法であることから、観察者による一致度が問題となっていた。特に、ファーマン分類のグレード2～4の中程度の椎間板変性は、医師により判断の違いが生じることもあった。これに対し、本発明の方法は定量的かつ今までになく鋭敏な方法であることから、観察者により判断のずれが生じることはない。すなわち、観察者の主観が入ることがなく、疾患を客観的に判断することが可能となる。また、投薬による疾患の改善など、微妙な差を数値としてとらえることができるようになる。その結果、これまで得ることが難しかった経過観察の客観的な指標を得ることができるようになり、治療に役立てることが可能となる。

[0034] [実施例2]

次に、サンプル数を増やし、横断的研究を行った結果を示す。名倉整形外科において倫理委員会の許可を得たうえで、44名のインフォームド・コンセントが得られた日本人ボランティア(平均年齢63.5歳(標準偏差9.2)、男性28名、女性23名)において、腰椎(腰椎1番/2番間～5番/仙骨間の5椎間板)の椎間板のMRI画像($n=220$)を取得し解析を行った。

[0035] 解析には、30チャンネルのボディコイル、及び30チャンネルのスパインコイルを備えたMAGNETOM Skyra fit 3T(シーメンスヘルスケア社製)を用いた。軸方向のT2強調画像を参照として使用し、正中矢状面のT2強調画像、T2マッピング、QSIによる解析を行った。撮像プロトコルを表1に示す。

[表1]

Contrast	T2WI	T2 map	qsi
Sequence	RARE	variable TE, RARE	Pulse Gradient Spin Echo
TR: repetition time [ms]	4000		
TE: echo time [ms]	86	11, 22, 33, 44, 55, 66	89
Average	1	1	2
Field of view [mm]	320 * 320	192 * 192	192 * 192
Matrix size	512 * 512	128 * 128	64 * 64
Pixel Resolution [mm]	0.625 * 0.625	1.50 * 1.50	3.00 * 3.00
Slice thickness [mm]	4.50	6.00	6.00
Imaging time	aprx. 1m 23s	aprx. 4m 15s	aprx. 7m 32s
qsi (diffusion) information			
Diffusion direction	six directions in the x, y, and z directions for every b value		
Δt [ms]	31.7 / 43.1		
b-value [s/mm ²]	0, 50, 200, 450, 800, 1250, 1800, 2400, 3150, 4000		
q-value [cm ⁻¹]	0, 39.6, 79.6, 119.4, 159.2, 198.9, 238.7, 275.6, 315.8, 355.9		

[0036] 表中の略称は以下のとおりである。

T2WI: T2-weighted MRI

T2map: T2 mapping MRI

RARE: rapid acquisition with relaxation enhancement

Δ : the time between the two leading edges of the diffusion gradient

δ : gradient length, aprx: approximately

[0037] 220の脊髄のうち、25は低シグナル強度のため、31は椎間板変性以外の疾患であったため排除し、164の脊髄から得られたMRI画像を以下の解析に用いた。抽出した椎間板は、ファーマン分類により分類を行った。分類の結果、グレード1は1、グレード2は19、グレード3は59、グレード4は54、グレード5は31の椎間板が分類された。グレード1に分類された椎間板は1つしかなかったため、以下の解析からは除外した。

[0038] コンピュータを用いて、T2マッピング、ADCマップ、QSIによって解

析した。理論的には、最適な b 値は、解析する組織において最適なシグナル強度対ノイズ比が得られるADCの平均値の逆数の範囲内にあるべきであることから、 450 s/mm^2 の b 値を使用した。また、従来の単一指数モデルに基づくADCマップをQSIデータの一部から計算した（ b 値： 0 、 $450\text{ [s/mm}^2\text{)]}$ ）。表2及び図4は、各解析法による結果を示す。

[表2]

Pferrmann classification (n)	II	III	IV	V
Number of patients	19	59	54	31
MRI values				
T2 mapping [ms]	100 (16.9)	85.7 (16.6)	69.4 (11.5)	62.3 (18.5)
ADC [$\times 10^{-3}\text{ mm}^2/\text{s}$]	1.92 (0.144)	1.8 (0.123)	1.65 (0.164)	1.5 (0.398)
Mean Kurtosis [a.u.]	0.0897 (0.0359)	0.128 (0.0439)	0.277 (0.0581)	0.22 (0.0856)
FA of Kurtosis [a.u.]	27.2 (1.65)	24.4 (2.09)	19.7 (4.98)	17.4 (5.66)
Mean Probability at zero displacement [a.u.]	0.371 (0.15)	0.507 (0.14)	0.759 (0.115)	0.606 (0.16)
FA of Probability at zero displacement [a.u.]	1.14 (0.126)	1.26 (0.119)	1.38 (0.137)	1.12 (0.309)
Mean FWHM [μm]	0.0481 (0.0114)	0.0709 (0.0111)	0.107 (0.0277)	0.121 (0.0359)
FA of FWHM [a.u.]	0.0821 (0.00377)	0.0895 (0.00558)	0.0991 (0.0103)	0.109 (0.019)

[0039] 図4に示すようにADCを除くすべての解析法で、ファーマングレードⅠⅠとⅠⅠⅠとを有意な差が認められた（ $p < 0.05$ ）。さらに、すべてのQSI解析（mean Kurtosis、mean Probability at zero displacement、mean FWHM、FA of Kurtosis (KT FA)、FA of Probability at zero displacement (ZP FA)、FA of FWHM (FWHM FA)）において、従来のMRI解析法であるT2マッピング及びADCと比較して同等あるいはそれ以上にファーマングレードⅠⅠとⅠⅠⅠとの間で有意な差を認めた。

[0040] ファーマングレードⅠⅠⅠ及びⅠⅤにおいては、すべての解析法で有意差が認められた（ $p < 0.05$ ）。特に、KT FA、ZP FA、FA F

WHMは、他の解析法よりも明瞭にファーマングレードⅠⅠⅠとⅠⅤ区別することができる ($p < 1 * 10^{-10}$)。特に、FA FWHMは、すべての解析法の中で最も明瞭にファーマングレードⅠⅠⅠとⅠⅤを区別することができた。

[0041] ファーマングレードⅤについては、すべての解析法で、標準偏差が他のファーマングレードと比較して最も大きい値を示した。また、KT FA、ZP FA、FA FWHMでは、ファーマングレードⅠⅠからⅠⅤへは、値が増加するのに対し、ⅠⅤからⅤでは値が同等か減少していた。しかし、QSIを用いた解析法では、観察者によるバラツキが生じやすく、これまで非常に分類が困難であるファーマングレードⅠⅠからⅠⅤを定量的に分類することができる。

[0042] QSI解析によるKT FA、FWHM FA、ZP FA、DTI解析によるFA (ADC)、 λ_1 マッピング、 $(\lambda_2 + \lambda_3)/2$ マッピングは、ファーマン分類2～4の中程度の椎間板変性を鋭敏に区別することが可能であることから、いずれを用いて検査を行ってもよい。DTI法による解析は、短時間の撮像で解析が可能であることから、最新のMRI機器でなくとも対応できるという利点があり、診療所でも診断が可能となる。また、QSI法による解析は、より定量性がよいと考えられることから、詳細な結果が得られる可能性がある。

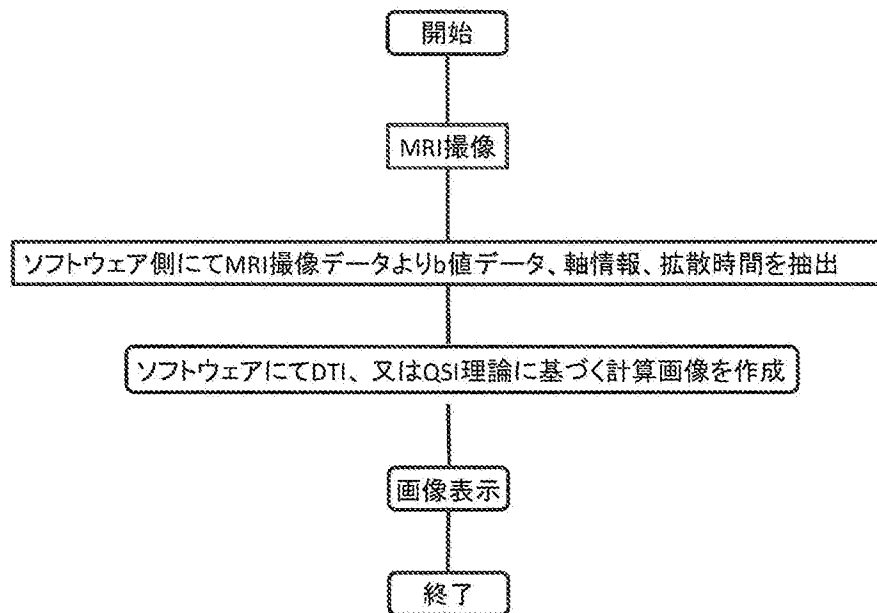
産業上の利用可能性

[0043] 本発明の方法では、これまで脊髄において主として用いられてきたT2強調画像からは得ることができなかった定量的な値を得ることができるため、正確な診断を行うことが可能となる。また、経時的に患者の微細な変化をとらえることができるので、治療に対する患者の微細な変化をとらえることができるだけでなく、治療薬の効果を客観的に判断することができる。

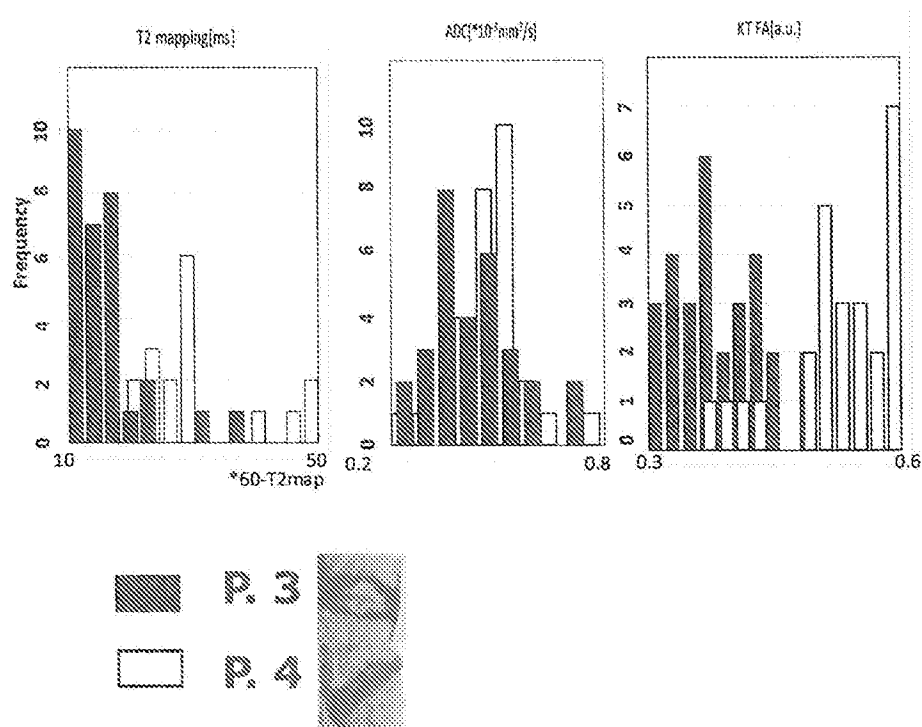
請求の範囲

- [請求項1] 拡散MRIを用いたヒト椎間板の検査方法であって、
Qスペースイメージング(QSI)解析、あるいは拡散テンソル画像(DTI)解析を用い、
QSI解析によるKurtosis(KT) Fractional Anisotropy(FA) (KT FA)、probability at zero displacement FA(ZPFA)、full width at half maximum FA(FWHM FA)、
DTI解析によるFA、 λ_1 マッピング、 $(\lambda_2 + \lambda_3)/2$ マッピングの少なくともいずれか1つにより解析することを特徴とする検査方法。
- [請求項2] 請求項1記載の検査方法が、
椎間板変性を定量化するものであることを特徴とする検査方法。
- [請求項3] MRI装置により得られた対象の椎間板の各ボクセルにおけるスペクトルデータから、
b値、軸情報、拡散時間を抽出し、
QSI解析によるKT FA、ZPFA、FWHM FA、DTI解析によるFA、 λ_1 マッピング、 $(\lambda_2 + \lambda_3)/2$ マッピングの少なくともいずれか1つにより演算を行うステップと、
演算結果に基づき対象の椎間板の状態を定量的に表すステップと、
をコンピューターに実行させるプログラム。
- [請求項4] 前記演算結果を画像として表示させるステップを、
コンピューターに実行させる請求項3記載のプログラム。

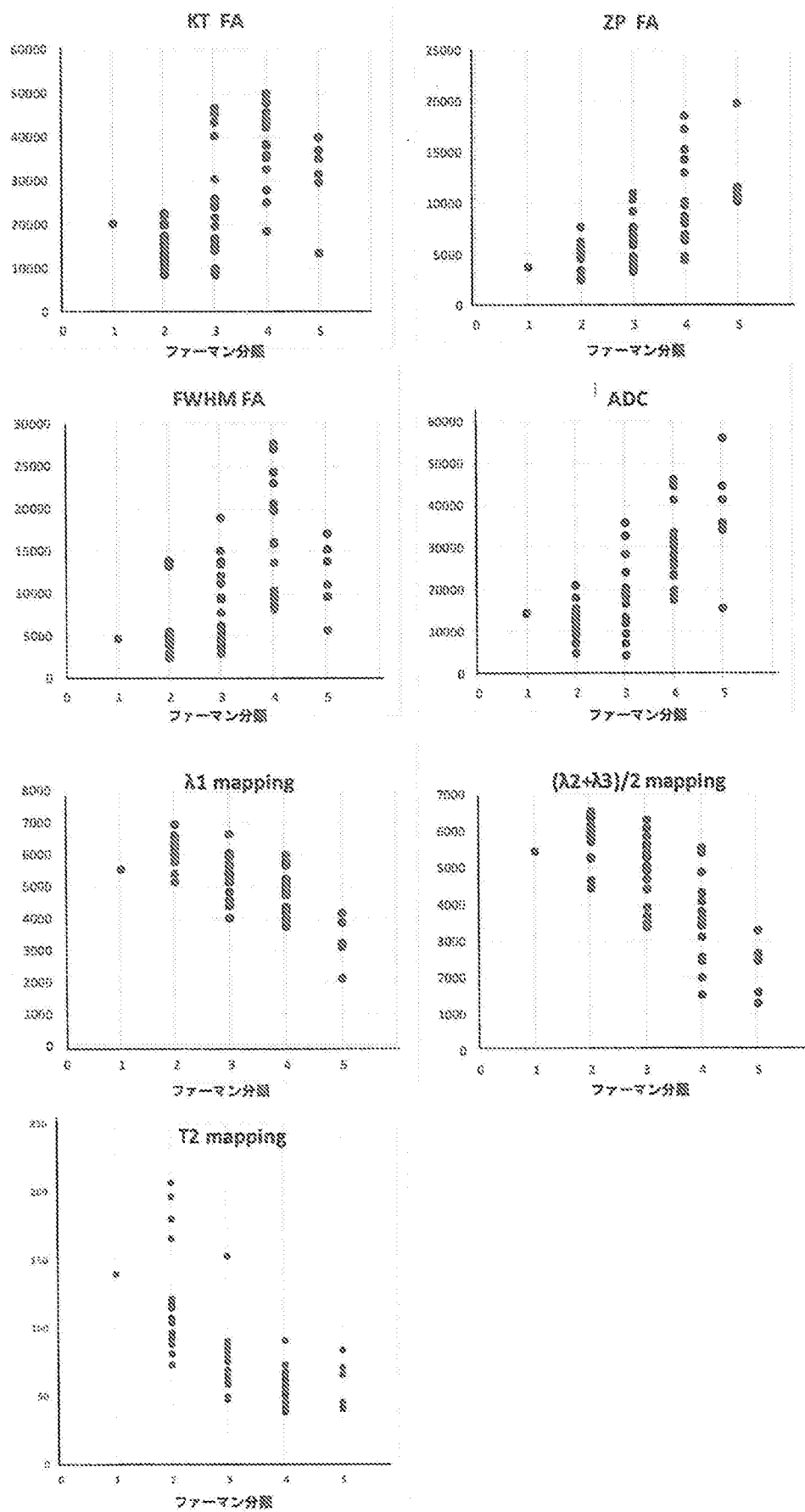
[図1]



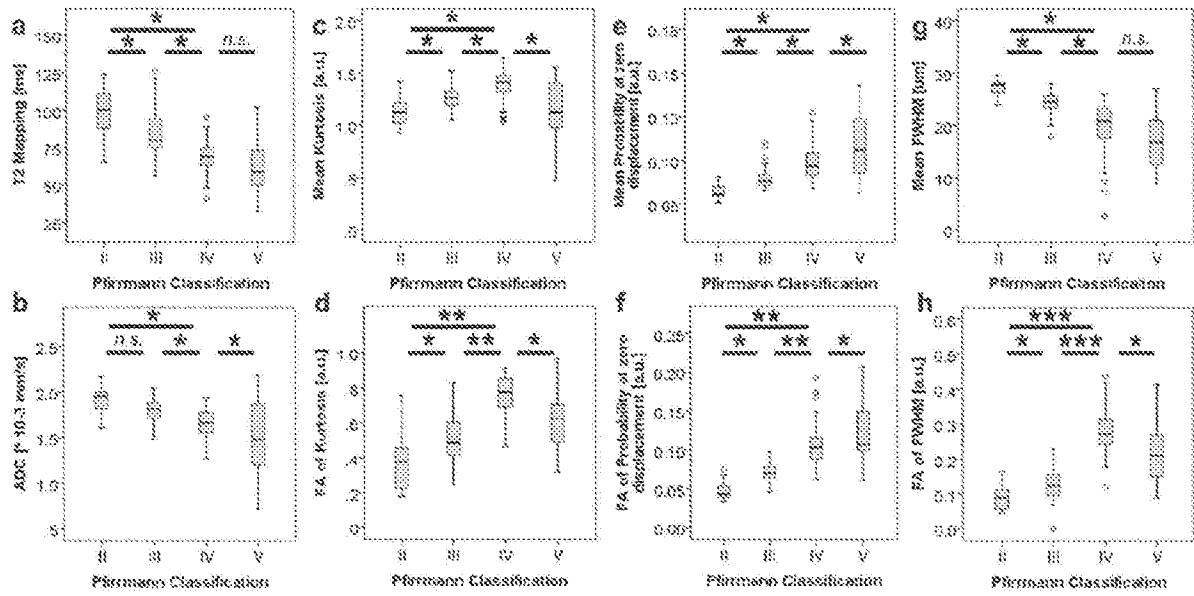
[図2]



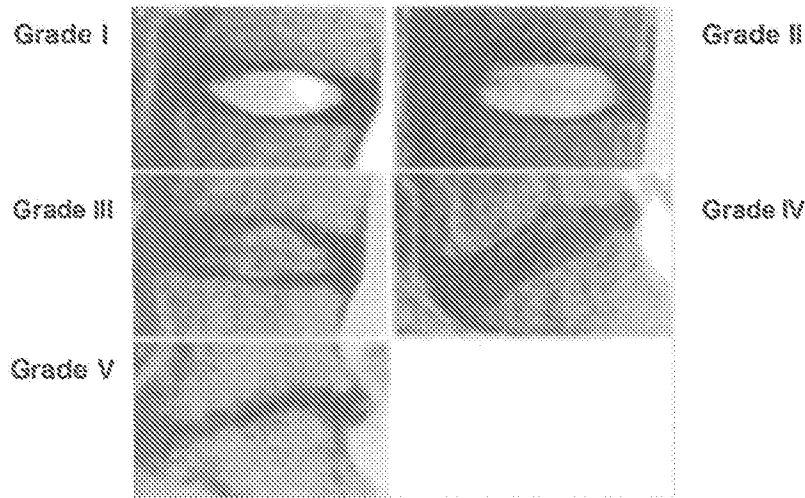
[図3]



[図4]



[図5]



Pfirrmann et al., 2004

(非特許文献2)より

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/037254

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl. A61B5/055 (2006.01) i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl. A61B5/055 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2017 Registered utility model specifications of Japan 1996-2017 Published registered utility model specifications of Japan 1994-2017 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus/JSTChina/JST7580 (JDreamIII), PubMed, 医中誌 WEB (Ichushi WEB), CNKI		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	及川 泰宏, 拡散テンソル画像を用いた変性椎間板の定量評価, 日本整形外科学会雑誌, 2014, vol. 88, no. 2, S201, (The Journal of Japanese Orthopaedic Surgical Society), non-official translation (OIKAWA, Yasuhiro, Quantitative Evaluation of Modified Intervertebral Disk Using Diffusion Tensor Image)	1-4
P, X	李建文, DTI 及 T2 mapping 对腰椎伺批退变的诊断 {介值, 安用放射学朱志, December 2016, vol. 32, no. 12, 1919-1922, (LI, Jianwen, Value of DTO and T2 mapping to assess lumbar intervertebral disc degeneration, Journal of Practical Radiology)	1-4
X	赵银霞, ADC 值、FA 值与弧椎伺批退变程度的相关性研究, 1[fu 床放射学朱志, 2014, vol. 33, no. 4, 580-584, non-official translation (ZHAO, Yinxia, Study on Correlation between ADC value and FA value and Shoulder intervertebral disc degeneration, Journal of Clinical Radioology)	1-4
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 26 December 2017 (26.12.2017)		Date of mailing of the international search report 16 January 2018 (16.01.2018)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/037254

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	柘蔚, 磁共振打散張量成像在椎伺批振佑中的 1[fu 床位用 {介偵, 1[fu 床放射学朱志, 2011, vol. 30, no. 4, 556-560, (YANG, Wei, Clinical Application of MR DTI in Acute Contusion of Lumbar Disc, Journal of Clinical Radioology)	1-4
A	桂 正樹, 脊椎脊髓イメージングの進歩と話題の疾患 MRI を用いた椎間板の定量的評価, 脊椎脊髓, 25 September 2016, vol. 29, no. 9, pp. 871-879, (Spine & spinal cord), non-official translation (KATSURA, Masaki, Advancement of Backbone Spinal Cord Imaging Diseases in the News, Quantitative Evaluation of Intervertebral Disk Using MRI)	1-4
P, A	中島大輔, 椎間板変性に対する新規評価法としての QSI の可能性, Journal of Spine Research, 25 March 2017, vol. 8, no. 3, 257, non-official translation (NAKAJIMA, Daisuke, Possibility of QSI as Novel Evaluation Method for Modified Intervertebral Disk)	1-4

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61B5/055 (2006.01) i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61B5/055

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2017年
日本国実用新案登録公報	1996-2017年
日本国登録実用新案公報	1994-2017年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

JSTPlus/JSTChina/JST7580 (JDreamIII), PubMed, 医中誌 WEB (Ichushi WEB), CNKI

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	及川 泰宏, 拡散テンソル画像を用いた変性椎間板の定量評価, 日本整形外科学会雑誌, 2014, 第88巻第2号, S201	1-4
P, X	李建文, DTI 及 T2 mapping 对腰椎间盘突出退变的诊断价值, 实用放射学杂志, 2016年12月, 第32巻第12期, 1919-1922	1-4
X	赵银霞, ADC 值、FA 值与颈椎间盘退变程度的相关性研究, 临床放射学杂志, 2014年, 第33巻第4期, 580-584	1-4

☑ C欄の続きにも文献が列举されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

26.12.2017

国際調査報告の発送日

16.01.2018

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

松本 隆彦

2 U

2914

電話番号 03-3581-1101 内線 3292

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	杨蔚, 磁共振扩散张量成像在椎间盘损伤中的临床应用价值, 临床放射学杂志, 2011 年, 第 30 卷第 4 期, 556-560	1-4
A	桂 正樹, 脊椎脊髓イメージングの進歩と話題の疾患 MRI を用いた椎間板の定量的評価, 脊椎脊髓, 2016.09.25, 第 29 卷第 9 号, 871-879 頁	1-4
P, A	中島大輔, 椎間板変性に対する新規評価法としての Q S I の可能性, Journal of Spine Research, 2017.03.25, 第 8 卷第 3 号, 257	1-4