

令和 5 年 6 月 22 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K07985

研究課題名(和文)呼吸困難感の脳内基盤解明：安静時機能的MRIによる解析

研究課題名(英文)Elucidation of the brain basis of dyspnea: Resting state functional MRI analysis

研究代表者

谷脇 考恭 (Taniwaki, Takayuki)

久留米大学・医学部・教授

研究者番号：80284496

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：若年健康人35名を対象に気流閉塞体感器を用いない非負荷時と、体感器を使用する負荷時を比較したところ、非負荷時でも呼吸困難を感じる例が10例あった。次に安静時機能的MRIを撮像し、ROI to ROI解析を行った。呼吸困難時には前述の10例では前頭眼窩部と側頭回後部との安静時機能結合が増加したが、残りの21例では呼吸の感覚・運動野と視覚野との安静時機能結合が増加していた。グラフ解析より、視覚野はネットワークハブが示唆された。以上の結果より、非負荷時でも呼吸困難を感じる10例では感情制御野、残りの21例では呼吸感覚・運動野 ハブ活動亢進が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果より、多くの例では呼吸関連野とネットワークハブとの機能亢進を認め、生理学的な呼吸困難感の脳内基盤と考えられる。一方、常時呼吸困難感がある少数例では、感情制御野の活動亢進を認めた。酸素化が保たれているにも関わらず、呼吸困難感を訴える場合は、これらの例に該当するものと思われ、対処法の開発につながる成果である。以上、本研究の結果より、呼吸困難時の安静時脳ネットワークを明らかにすることができた。また安静時機能的MRIは呼吸困難感の他覚的評価法になりうるということがわかり、今後の検査法・治療開発に役立つものと期待される。

研究成果の概要(英文)：A comparison was performed between 35 healthy young volunteers with or without mouthpiece that cause resistive load (RL) induced dyspnea. There were 10 cases who experienced dyspnea without RL. Next, resting state functional MRI was imaged, and ROI to ROI analysis was performed. During dyspnea, functional connectivity (FC) between the frontal orbital region and the posterior temporal gyrus increased in the 10 cases described above, while FC between the respiratory sensory-motor area and the visual cortex was increased in the remaining 21 cases. Graph analysis suggested that the visual cortex is a network hub. These results suggested that the (1) the 10 cases who experienced dyspnea even without RL had hyperactivity within emotional control area, and (2) the remaining 21 cases showed increased FC between the respiratory sensory-motor area and the visual cortex.

研究分野：脳神経内科学

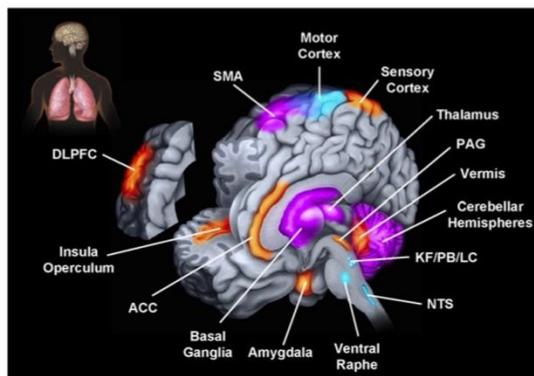
キーワード：神経機能画像学

様式 C - 19、F 19 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

重症筋無力症や筋萎縮性側索硬化症に罹患した患者は、重症化して、低酸素血症に陥った場合には、呼吸困難感を訴える。ヒトが感じる呼吸困難感は痛みと同じように、自覚症状のひとつであり、理学所見あるいは検査所見のように他覚的に定量化しにくい。そのため、呼吸困難感を訴える患者を診察する際に、どの程度あるいはどのような呼吸困難感であるかは、しばしば把握することが困難である。たとえば、低酸素血症を伴う呼吸不全の患者を診察する場合には、意識障害の有無を含めたバイタルサインが重要であるが、動脈血ガス分析を用いた酸素分圧 (PaO_2) 分析あるいは経皮的パルスオキシメータを用いた酸素飽和度 (SpO_2) を参考にできる。しかしながら、酸素化は保たれているにも関わらず、患者が呼吸困難感を訴える場合がある。呼吸困難感を評価する方法には、mMRC 呼吸困難スケール、修正 Borg スケール、Transition dyspnea index (TDI) あるいは Visual analog scale (VAS) 法などが使用されているが、いずれも患者の主観に左右され、他覚的評価に乏しいことが欠点であった。

呼吸困難感は、脳内シグナル活性およびネットワークによって生じていると考えられる。これらのシグナルやネットワークを陽電子放射断層撮影 (PET) や MRI で可視化すれば、客観的な指標になりうるし、また呼吸困難感の脳内基盤を明らかにできる。海外では、2000 年から 2002 年に、健常人を対象に air hunger を中心とした低酸素、高炭酸ガス血症、気道抵抗増大による努力性呼吸、および息こらえに伴う脳内シグナルおよびネットワークを陽電子放射断層撮影 (PET) や機能的 MRI (fMRI) で試みられたその結果、呼吸困難感の感覚部位として一次感覚野や島回、前部帯状回、小脳虫部、扁桃核、背外側前頭前野が、運動部位として一次運動野、補足運動野、基底核、小脳、脳幹が同定された¹⁾ これらの方法は課題負荷と安静とのブロックデザインで行われているが、患者さんにも課題負荷をかける必要があり、臨床応用が困難である。近年、安静時機能的 MRI (resting state functional magnetic resonance imaging: rs-fMRI) が開発され、精神疾患や神経疾患に対する臨床応用が容易になり、安静時脳ネットワーク (疾患の脳内基盤) が解明されつつある²⁾。しかし、rs-fMRI を用いた呼吸困難に対する研究はまだなく、呼吸困難時の安静時脳ネットワークは不明である。



(水色：呼吸運動関連野、オレンジ色：呼吸困難感覚野、紫：運動感覚関連野)

2. 研究の目的

この研究では患者さんに負荷をかけず、臨床応用が容易な安静時 fMRI を用いて、呼吸困難感の他覚的評価法の確立を目標とした。

3. 研究の方法

対象は若年健常人 35 例。予備実験で呼吸困難感を修正 Borg スケールで定量化し、撮像後に補正した。1 回の撮像は安静のみ、もう 1 回の撮像は当科で開発した気流閉塞体感器を用いて呼吸困難感を誘発した状態で行なった。fMRI は 3T (GE 社製、Discovery MR 750W) を用い、撮

像条件は TR 2sec、TE 30msec、flip angle 80 度、1 scan 34 スライス、スライス幅 4mm、Matrix 64x64、1 session は 400 秒 (200scan) とした。データ解析は SPM12 と conn を用いた³⁾。位置補正、平滑化、標準化の後に、Functional connectivity (FC) の ROI to ROI クラスター解析を行った。

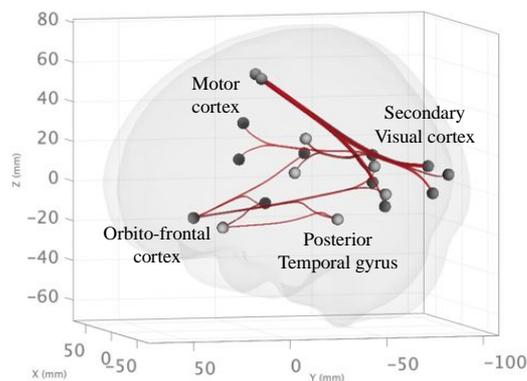
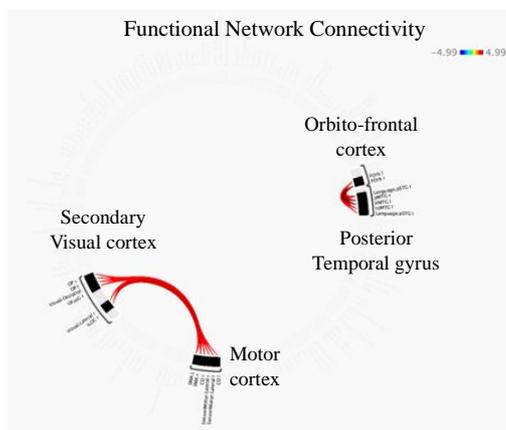
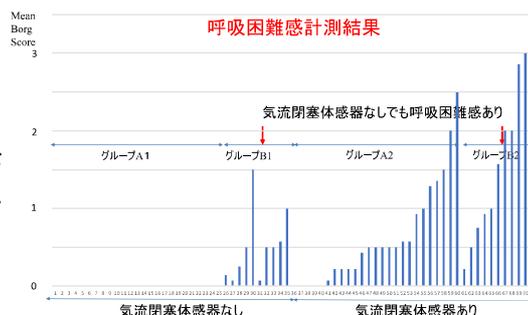
4. 研究成果

(1) 呼吸困難感の測定

21 例は気流閉塞体センサーでのみ呼吸困難感を感じたが、10 例は安静のみでも呼吸困難感を感じ、4 例は呼吸困難感を感じなかった。

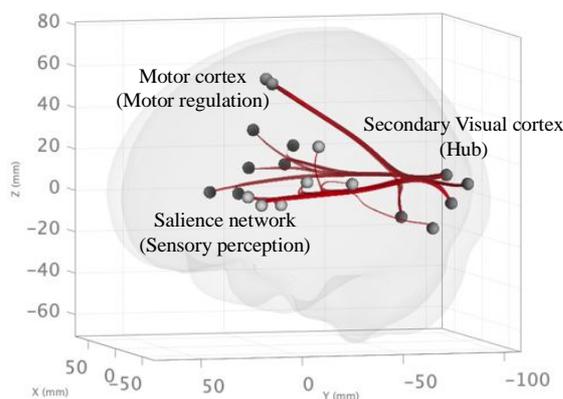
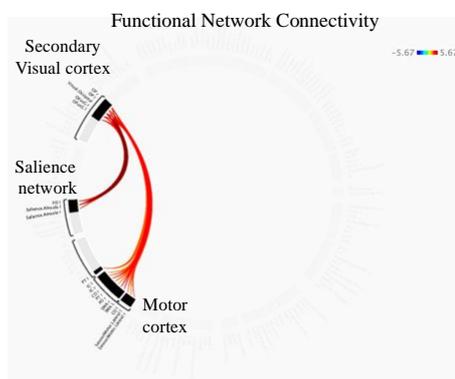
(2) 呼吸困難感時と正常呼吸との FC 比較

呼吸困難時に、運動感覚部位と二次視覚野、前頭眼窩皮質と中側頭回の 2 つの独立した FC が描出され、サブクラスが存在が示唆された

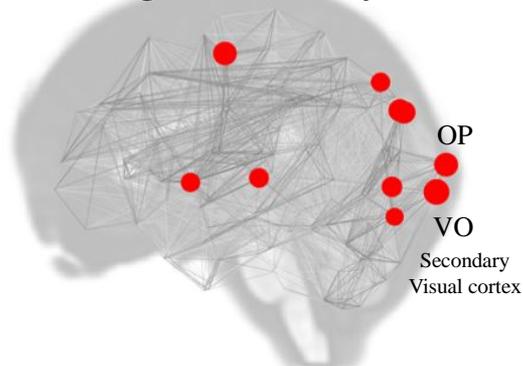


(3) 気流閉塞体センサーによる呼吸困難感と正常呼吸との FC 比較

二次視覚野を介して、呼吸の感覚部位と運動部位との FC が増加していた。グラフ解析を行い Degree centrality を測定した結果、二次視覚野はネットワークハブの可能性が高かった⁴⁾。つまり呼吸関連運動・感覚野同士が、ネットワークハブを介して連絡している事がわかった。

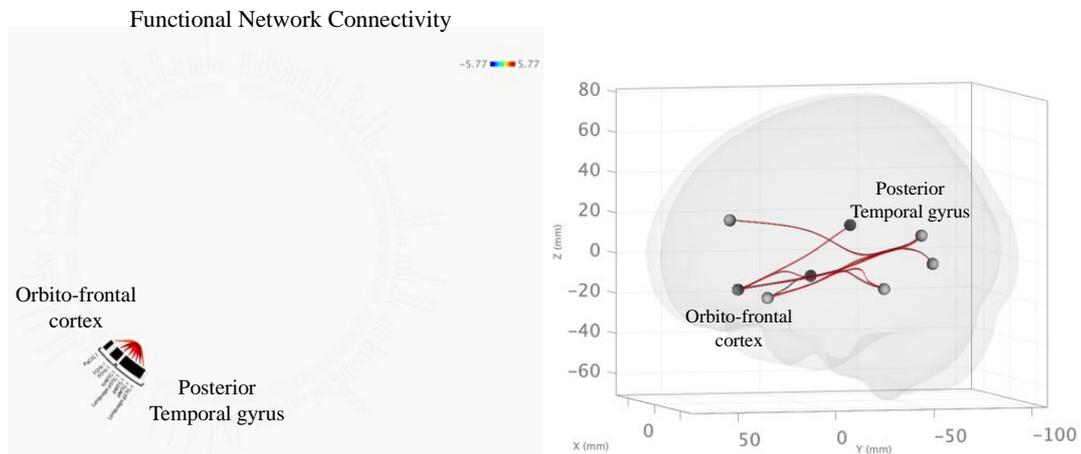


Degree centrality



(4) 常時呼吸困難感と正常呼吸との FC 比較

前頭眼窩面と後部側頭葉との FC が増加していた。



前頭眼窩面は身体状況の解釈過程⁵⁾、後部側頭葉は外界状況モニター・感情認知⁶⁾に関連すると報告されており、認知・感情関連野の関与が示唆された。

以上の安静時機能的 MRI の研究より、呼吸困難感の多様性⁷⁾（気流閉塞体感器による呼吸困難感は生理的呼吸困難感/病態生理的呼吸困難感に関連。常時呼吸困難感は感情的/認知的呼吸困難感に関連）が判明した。

引用文献

- 1) Evans, K.C. Cortico-limbic circuitry and the airways: Insights from functional neuro- imaging of respiratory afferents and efferents. Biol. Psycho. 84, 2010, 13-25.
- 2) van den Heuvel MP, Hulshoff Pol HE. Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity. European Neuropsychopharm 20, 2010, 519-534.
- 3) Whitfield-Gabrieli, S., Nieto-Castanon, A., 2012. Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. Brain Connect. 2, 125-141. [https://doi:10.1089/brain.2012.0073](https://doi.org/10.1089/brain.2012.0073).

- 4) van den Heuvel, M.I., Turk, E., Manning, J.H., Hect, J., Hernandez-Andrate, E., Hassan, S.S., Romero, R., van den Heuvel, M.P., Thomason, M.E., 2018. Hubs in the human fetal brain network. *Dev. Cogn. Neurosci.* 30, 108-115. [https://doi: 10.1016/j.dcn.2018.02.001](https://doi.org/10.1016/j.dcn.2018.02.001).
- 5) Rudebeck, P.H., Murray, E.A., 2014. The orbitofrontal oracle: cortical mechanisms for the prediction and evaluation of specific behavioral outcomes. *Neuron* 84 (6), 1143-1156. [https://doi: 10.1016/j.neuron.2014.10.049](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.10.049).
- 6) Liu M, Wang Y, Zhang A, Yang C, Liu P, Wang J, Zhang K, Sun N, 2021. Altered dynamic functional connectivity across mood states in bipolar disorder. *Brain Res.* 1750, 147143.
- 7) Hayen, A., Herigstad, M., Pattinson, K.T.S., 2013. Understanding dyspnea as a complex individual experience. *Maturitas* 76, 45-50. [https://doi: 10.1016/j.maturitas.2013.06.005](https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.06.005).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 谷脇 考恭	4. 巻 24
2. 論文標題 機能的MRIからみた神経・精神疾患：パーキンソン病と呼吸困難感	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 認知神経科学	6. 最初と最後の頁 37-40
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 頼田 章子、川山 智隆、木下 隆、小田 華子、星野 友昭、谷脇 考恭
2. 発表標題 軽度呼吸困難時のfunctional connectivityの変化
3. 学会等名 第25回認知神経科学会学術集会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 Akiko Yorita, Tomotaka Kawayama, Takashi Kinoshita, Hanako Oda, Yoshihisa Tokunaga, Yuki Sakazaki, Tomoaki Hoshino, Takayuki Taniwaki.
2. 発表標題 Resting state functional MRI during dyspnea induced by effort breath
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 谷脇 考恭
2. 発表標題 機能的MRIからみた神経・精神疾患：パーキンソン病と呼吸困難感
3. 学会等名 第27回認知神経科学会学術集会
4. 発表年 2022年～2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------