

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 10 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25861102

研究課題名(和文) 磁気共鳴画像による微小循環障害の定量評価：反応性充血に対するBOLD効果を用いて

研究課題名(英文) Assessment of impaired microcirculation by BOLD MR imaging during reactive hyperemia

研究代表者

河野 淳 (Kono, Atsushi)

神戸大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：20574388

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,900,000円

研究成果の概要(和文)：筋肉内微小循環における反応性(以下MFR)について、どのように評価するかは定まっていな
い。我々はMRIによるBOLD法を用い、駆血による虚血と駆血解除後の反応性充血における筋肉内の信号(mBOLD)を解析
することで、MFRの障害を描出できるのではないかと考えた。まず撮像法と解析手法の確立し、専用ソフトの開発によ
りmBOLD画像を定量的に解析することが可能になった。次に健常人を撮像し、mBOLDのパラメーターのうち、T1/2peakと
time to peakの二つの因子が、喫煙者で低下していることが明らかとなった。この結果によりBOLDにより微小循環障害
を描出しうる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Assessment of muscle blood flow response (MFR) by dynamic muscle blood oxygen
level-dependent (BOLD) magnetic resonance (MR) imaging is unknown. First, we developed the method to
assess BOLD effect in the muscle by using 3 tesla MR and performed its validation with a new developed
in-house software. Second, we investigated the effect of smoking on vascular function according to MFR
during postocclusive reactive hyperemia in young smokers and nonsmokers. We underwent BOLD imaging in
sixteen healthy male volunteers. The 2 key mBOLD variables such as times to half hyperemic peak
(T1/2peak) and times to peak (TTP) were evaluated. This study showed that T1/2peak and TTP were
significantly longer in smokers in reactive hyperemia. Dynamic BOLD MR imaging of calf muscle during
postocclusive reactive hyperemia demonstrated statistically significant differences in T1/2peak and TTP
between young smokers and nonsmokers, indicating the presence of early stage smoking-related
deterioration in MFR.

研究分野：放射線医学

キーワード：BOLD 微小循環 磁気共鳴画像 magnetic resonance

1. 研究開始当初の背景

心疾患や脳血管疾患など動脈硬化が起因となる疾患が日本での死因の上位を占めている中、特に早期動脈硬化としての、酸化ストレスなどによる血管内皮障害などの微小循環障害を評価する方法が注目されている。

一方、1990年 Ogawa ら(Ogawa S, Lee TM, Kaya R, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1990 Dec;87(24):9868-72.)により MRI の Blood oxygenation level-dependent (以下 BOLD) 効果が酸素代謝を反映していることを利用した脳の機能評価法; functional MRI (fMRI) が発表されて以降、fMRI はここ数年目覚しく発展してきた。この BOLD 効果の基本的な概念は、血液中に存在する常磁性体であるデオキシヘモグロビンが MRI のパラメーターの一つである T2* 値を短縮することに対してオキシヘモグロビンは信号変化には寄与しないことを利用して、デオキシヘモグロビンとオキシヘモグロビンの割合の変化(=酸素代謝の変化)を MRI の信号変化としてとらえられるというものである。

この BOLD 効果は脳以外の領域でも観察されることも報告されており、筋肉においても BOLD 効果を用いた評価に関する報告が複数されている。特に Schulte ら(Schulte AC, Aschwanden M, Bilecen D. Calf muscles at blood oxygen level-dependent MR imaging: aging effects at postocclusive reactive hyperemia. Radiology 2008; 247:482-489.) や Ledermann ら(Ledermann HP, Heidecker HG,

Schulte AC, et al. Calf muscles imaged at BOLD MR: correlation with TcPO2 and flowmetry measurements during ischemia and reactive hyperemia-initial experience. Radiology 2006; 241:477-484.)により、下腿の駆血後の反応性充血に対する信号変化が早期動脈硬化の指標になるのではないかと報告されている。

2. 研究の目的

本研究ではこの「駆血後の反応性充血時における筋肉の BOLD 効果による信号変化(mBOLD)」による早期動脈硬化としての微小循環障害の評価を行うことを目的としている。

3. 研究の方法

本研究では早期動脈硬化の指標として「駆血後の反応性充血時における筋肉の BOLD 効果による信号変化(mBOLD)」による微小循環障害の評価を行い、その臨床応用の可能性を模索することを目的としている。研究期間内には以下の研究課題を設定した。

- (1) 健常ボランティアでの撮像を行い、mBOLD の撮像条件の最適化や評価・解析ツールを構築する。
- (2) 健常ボランティア撮像を行い、臨床医学における動脈硬化をみる他の検査と mBOLD の相関を解析し、mBOLD に関与する因子を特定する。
- (3) 加齢、喫煙などの動脈硬化に対する危険因子と mBOLD の関連性を検討する。
- (4) mBOLD のモデル化を行い、筋の酸素代謝などの要素ごとの定量化を試みる。

4. 研究成果

(1). mBOLD の撮像条件の最適化や評価・解析ツールを構築した。

健常ボランティア症例を対象とし、撮影方法についての検討を行った。

駆血法については大腿部に血压測定用のマンシットを巻き、撮像に先駆けて計測しておいた被験者の安静時収縮期血圧よりも50mmHgほど高い圧をかけることにより、ほぼ完全な駆血が完遂出来た。

撮像法としては安静時の撮像を行った後に、圧迫を開始し駆血期間（300秒）中の撮像を行った後に、駆血帯を急速に解除することで反応性充血期を惹起することが出来た。駆血解除から血流が定常状態に戻るまでの期間（360秒間）の撮像を行う事で、反応充血期から安静時血流までの回復期間を含めて、血行動態の変化を撮像することが可能であった。

こうした「駆血負荷」を与えることにより得られた一連の画像の変化（主に筋肉内の信号変化）をダイナミックに捉える事で、微小循環そのものと虚血に対する微小循環の反応性を捉える事が出来たと考える。（図1）

MRIの撮像は3テスラMRIを用いて実施した。BOLDイメージは複数の異なるエコー時間から画像を取得する高速撮影（エコープランナーイメージング）で行うことにより、1秒に1枚の画像を取得した。

撮影断面は左足下腿の近位4分の1の位置に設定した。

また、筋肉内の信号変化を解析するために、専用のソフトウェアの開発を行った。

上記の駆血負荷中の画像（約700枚）に対して、自動的に筋肉を抽出し、筋肉以外の組織（骨や比較的太い血管）については抽出しないように工夫されている。今回の研究では抽出した筋肉内の平均値を被験者固有の値として取り扱ったが、ソフトウェアとしては計測値をマップ表示可能であるため、筋肉毎の値を計測することも可能である。

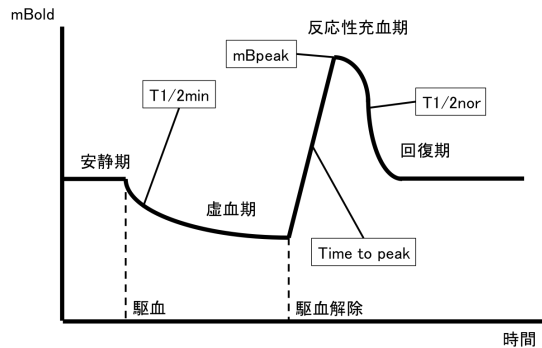


図1. 駆血負荷における mBOLD 信号の変化。

ソフトウェアを用いて筋肉内の信号を計測・正規化し、時間軸にそって表示した。図中の信号値（正規化後）の推移を見てみると、BOLD 画像の信号値は安静時には一定の値を示すが、駆血を行う事により徐々に虚血が生じ信号は低下する（虚血期）。その後、駆血を解除することで急速に血液が流入するため一気に信号値は上昇し（反応性充血期）。その後は代謝の回復などの結果により安静時のレベルに回復していくことが分かる。各時相から信号の半減する時間(T1/2)や信号が上昇する時間(time to peak; TTP)などが計測される（それぞれの意味は本文中に説明あり）。

(2). ボランティア撮像を行い、日常臨床において動脈硬化をみる他の検査とmBOLDの相関を解析し、mBOLDに関する因子を検討した。

mBOLDの信号変化に関係する因子は複数と考えられ、それぞれで画像に与える影響が異なっている。それぞれの画像パラメーターは駆血から駆血後の反応性充血までの動的变化の中において複雑に関係しており、独立因子としての抽出は困難であった。一連の駆血負荷中の各時相と、MRIの計測パラメーターおよび推定された生理的な因子を以下に述べる。

- (以下に各位相:mBOLDのパラメーター:推定される生理的要因の順に記載)
- 安静血流期:T2*値:安静時の酸素代謝
- 虚血相:T1/2min:虚血時の酸素消費
- 反応性充血期:mBpeak:酸素飽和、血液量
- 反応性充血期:T1/2peak, time to peak:血液流入、酸素飽和
- 安静への回復期:T1/2nor:血流流出、酸素消費

(3). 加齢、喫煙などの動脈硬化に対する危険因子とmBOLDの関連性を検討した。

駆血と駆血後反応性充血での差を muscle blood flow response (MFR) と定義した。加齢による血管反応性を検討したが、今回の検討ではMFRには、年齢との相関は見られなかった。

一方で喫煙は、血管の反応性を有意に低下

させていた。(T1/2peakとTTPが喫煙者で有意に低下していた)(以下の図2も参照)

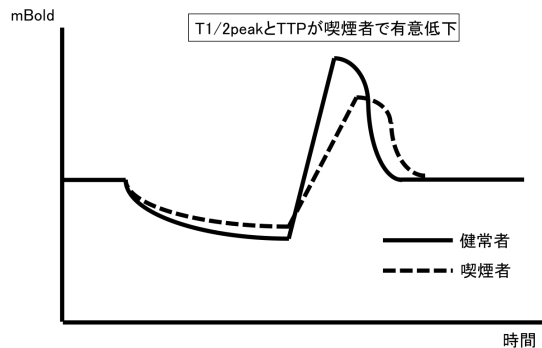


図2. 健常者(実線)と喫煙者(破線)の駆血負荷におけるmBOLDの違い。

他の動脈硬化の指標として、一般的に臨床で用いられているABPIやFMD検査と対比を行ったが、有意な相関は認められなかった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計2件)

1. Nishii T, Kono AK, Nishio M, Kyotani K, Nishiyama K, Sugimura K (2015) Dynamic Blood Oxygen Level-dependent MR Imaging of Muscle: Comparison of Postocclusive Reactive Hyperemia in Young Smokers and Nonsmokers. Magn Reson Med Sci 14:275-283. doi: 10.2463/mrms.2014-0105.
2. Nishii T, Kono AK, Nishio M, Kyotani K, Nishiyama K, Sugimura K (2015) Evaluation of blood volume by use of blood oxygen level-dependent magnetic

resonance imaging in a
cuff-compression model: usefulness of
calculated echo time image. Jpn J
Radiol 33:441-447. doi:
10.1007/s11604-015-0435-0.

〔学会発表〕(計1件)

1. 河野 淳、西井達矢、他. 筋肉 BOLD イメージを用いた若年喫煙者の血管反応性低下についての検討. 平成 27 年 4 月 17 日. パシフィコ横浜(神奈川県). 第 74 回日本医学放射線学会.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

河野 淳(KONO, Atsushi)

神戸大学医学部附属病院 特命講師

研究者番号: 20574388

(2)研究分担者

なし()

研究者番号:

(3)連携研究者

なし()

研究者番号: