

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：31201

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2022

課題番号：18K16568

研究課題名（和文）超高磁場1H-MRSおよびPETを用いたヒト貧困灌流における脳温度変化の解明

研究課題名（英文）Elucidation of the mechanism of brain temperature in human with chronic misery perfusion using ultra-high resolution proton MR spectroscopy and PET

研究代表者

南波 孝昌（Namba, Takamasa）

岩手医科大学・医学部・研究員

研究者番号：10788722

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：脳主幹動脈狭窄・閉塞性病変を有する慢性脳虚血患者における脳酸素摂取率が上昇した状態（貧困灌流）では、脳代謝で発生する代謝熱に対して、脳血流による冷却効果（ラジエータ効果）が低下し、結果的に脳温が上昇しているかどうかを明らかにすることを目的に以下を実施した：1）150-PETおよび123I-IMP-SPECTでの脳循環代謝測定、2）超高磁場ヒト用7T-MRIにおけるproton MR-Spectroscopy(1H-MRS)を用いた脳温計測法の確立。最終的にsingle-voxelを用いたヒト脳でのテスト撮像を行ない、安全かつ高精度に脳温計測が可能であることが確認できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒト脳は温度計を用いて直接的に温度を計測することは困難であり、本研究によって、関心領域を様々な部位に配置し、脳温計測が可能となったことは学術的に意義がある。また、1H-MRSは、MRI装置が高磁場化することで、信号雑音比および磁化率変化感受性は向上し、スペクトル分解能が向上した結果、脳温計測の精度が理論的に向上するとされ、本研究において、超高磁場7T-MRI装置を用いての高精度なヒト脳温計測手法を確立できたことは同じく学術的に意義があると考えられる。これにより、貧困灌流を有する慢性脳虚血患者における脳温変化のメカニズムの解明が現実的なものとなった。

研究成果の概要（英文）：The purpose of the present study is to clarify whether brain temperature increase due to decrease the radiator effect of cerebral blood flow against the heat generated in brain metabolism in the state of misery perfusion which seen in patients with chronic ischemia by the major cerebral artery steno-occlusive disease. We performed 1) measurement of cerebral blood flow and metabolism using by positron emission tomography with 150 gas and 123I-IMP-single photon emission computed tomography in patients with chronic ischemia by the major cerebral artery steno-occlusive disease, 2) establishment of brain temperature measurement using by 7 Tesla proton magnetic resonance spectroscopy. Finally, we performed test measurement of the brain temperature in human volunteers using single-voxel, and confirmed that it is possible to measure brain temperature in human safely and accurately.

研究分野：脳神経外科

キーワード：慢性脳虚血 貧困灌流 脳温 超高磁場MRI 1H-MRS

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

内頸動脈や中大脳動脈などの脳主幹動脈慢性狭窄閉塞性病変に対し「脳虚血症状の出現あるいは再発の予知、また、その予防のための外科治療の適応決定あるいは周術期合併症の予知」を目的として脳循環代謝測定が行われている。中でも、脳酸素代謝に対して脳血流量が低下している状態を貧困灌流 (misery perfusion)と呼び、positron emission tomography (PET) 上の脳酸素摂取率の上昇として検出される。貧困灌流の存在は将来の脳虚血症状の再発および予防的外科治療における周術期合併症の出現を有意に高める<sup>1)</sup>。

一方、脳はその他の臓器に比し代謝が活発なため、高い代謝熱が産生され、脳温は体温よりも高い。このため生理学的に脳血流には脳温の過上昇を抑えるラジエータの働きがある<sup>2)</sup>。脳酸素代謝に対して脳血流量が低下している状態である貧困灌流では、脳血流によるラジエータ効果が低下しており、脳温度の上昇が起きていることが予想される。

脳温を非侵襲的に計測する方法として、MRI 装置を用いた <sup>1</sup>H-MRS がある。これは、N-アセチルアスパラギン酸 (N-acetylaspartate : NAA) のメチル基の共鳴周波数の温度変化が小さいことを利用し、温度変化が大きい水の共鳴周波数の変化から算出されてきた<sup>3)</sup>。また <sup>1</sup>H-MRS は、MRI 装置の磁場が向上することで、信号雑音比 (Signal to Noise Ratio : SNR) および磁化率変化感受性は向上し、スペクトル分解能が向上した結果、脳温計測精度が理論的に向上する<sup>4)</sup>。

### 2. 研究の目的

本研究では脳主幹動脈閉塞狭窄性病変に対し、超高磁場 7T-MRI 装置を用いた <sup>1</sup>H-MRS による脳温計測および PET による脳循環代謝測定を行い、「貧困灌流において脳血流によるラジエータ効果が低下し、脳温度の上昇が起きているかどうか」を明らかにする。

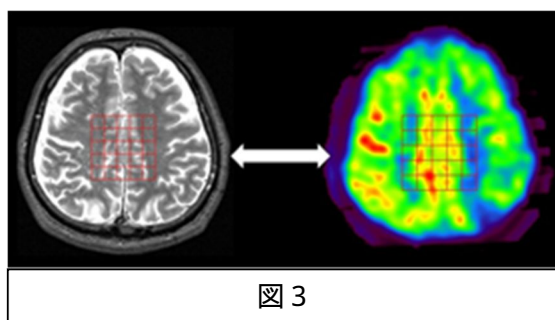
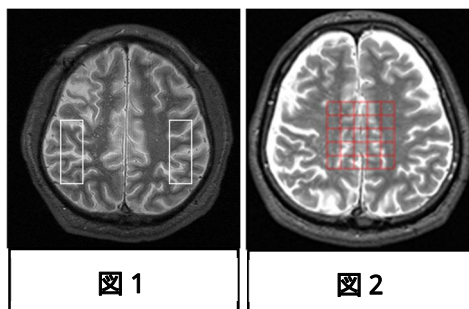
### 3. 研究の方法

慢性脳主幹動脈閉塞狭窄症例を対象として、以下の方法にて行なう。

(1) PET による脳循環代謝量の測定 : <sup>15</sup>O を核種として、脳血流量 (CBF)、脳血液量 (CBV)、脳酸素代謝率 (CMRO<sub>2</sub>)、酸素摂取率 (OEF) を各々定量し、貧困灌流の検出を行なう。

(2) 超高磁場 7T-MRI <sup>1</sup>H-MRS を用いた脳温計測 : 両側中大脳動脈灌流領域大脳皮質に single-voxel での関心領域を設定し、脳温計測を行う (図 1)。その後、T2 強調画像の半卵円中心スライスレベルに 5×5 の multi-voxel を対称的に設置し (図 2)、最終的に 2 次元の脳温イメージングの作成を目指す。

(3) 脳循環代謝量と脳温の相関解析 : MRI 画像および PET 画像を独自の解析ソフト<sup>6)</sup>で合成 (位置合わせ) を行い (図 3)、MRS と同じ関心領域を PET 上に設置する。病側と健側の脳温度差及び、CBF、CBV、CMRO<sub>2</sub>、OEF 各々の左右比 (病側 / 健側) を計算し、両者に相関があるかどうかについて統計学的解析を行う。



#### 4. 研究成果

(1): 全例 PET にて脳循環代謝量を測定する予定であったが、従来使用していた PET 施設の閉鎖に伴い、代用可能な症例については  $^{123}\text{I}$ -IMP-SPECT で代用した。その後代替施設として青森県六ヶ所村にある青森県量子科学センターにて PET 撮像を再開した。最終的に目標症例数であった SPECT 60 例、PET 80 例に対して脳循環代謝量の測定を行った ( 図 4 )。

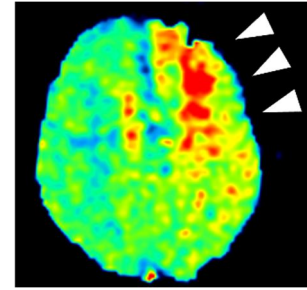


図 4 : 左内頸動脈閉塞症例における  $^{15}\text{O}$ -PET-OEF 画像  
OEF 上昇 (白矢頭) があり  
貧困灌流の状態である。

(2): 超高磁場 7T-MRI  $^1\text{H}$ -MRS を用いた脳温計測を行うにあたり、 $^1\text{H}$ -MRS の撮像シーケンス自体は稼働していたが、信号の精度が低く、良好なスペクトラムを得るためのシーケンスおよびパラメータ調整を行った。シーケンスの改良後、良好な信号雑音比による信号収集が可能となった ( 図 5 )。それにより NAA を基準としたときの水のシフト量から高精度で脳温を算出することが可能となった。最終的に single-voxel を用いたヒト脳でのテスト撮像を行ない、安全に脳温計測が可能であることが確認でき、超高磁場 7T-MRI  $^1\text{H}$ -MRS を用いた脳温計測法を確立することができた。 また、研究期間内に American Society for Testing and Materials ( ASTM ) の規定に準じた状態を水槽型のファントムで再現し、MRI の撮像シーケンス自体でどの程度温度が上昇するかについて光ファイバー温度計を用いて計測した。その結果、今回 7T-MRI で用いる  $^1\text{H}$ -MRS と類似したシーケンスでは、ほとんど温度上昇が見られないことがわかった ( 図 6 )。

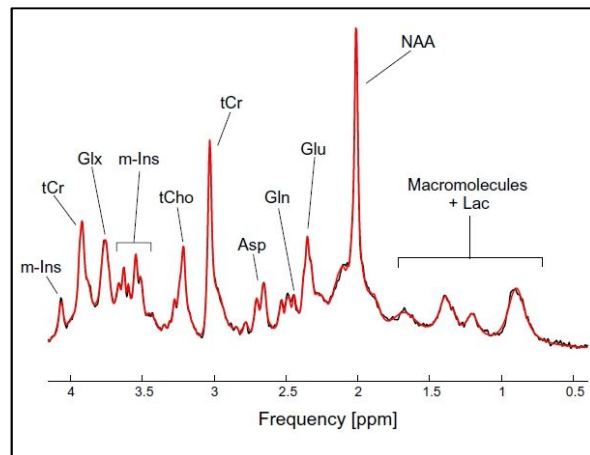


図 5: 7T-MRI  $^1\text{H}$ -MRS から得られたスペクトラ  
シーケンス/パラメータ調整にて良好なスペクトラム  
信号を得ることが可能となった。

また、本研究に関連し、当施設が行なった 3T-MRI  $^1\text{H}$ -MRS を用いた脳温イメージングが、頸部頸動脈狭窄症例に対する頸動脈内膜剥離術中における内頸動脈遮断中の脳虚血出現の予知精度を増加させることが判明し、海外誌に掲載された (5)。

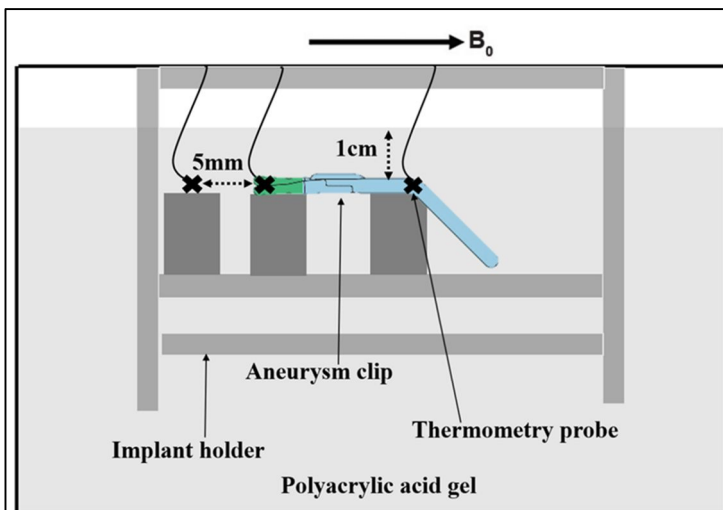


図 6 : 水槽型ファントムの  
シエーマ (左図)  
ゲル状の生理食塩水で満たされ  
た水槽の中にチタン製クリップ  
を配置し、3つの光ファイバー温  
度計 ( × 印 ) を用いて温度計測を  
行った。

脳温計測の精度は周波数分解能に比例し、周波数分解能は磁場強度に比例することから、超高磁場 7T-MRI による脳温計測の精度は、従来の低磁場 3T-MRI と比較し、 $7.0 / 3.0 = 2.3$  倍の改善が得られる。本研究を通して、single-voxel ではあるが、超高磁場 7T-MRI <sup>1</sup>H-MRS によるヒト脳温計測方法を確立できた意義は大きい。Multi-voxel での撮像については、送信磁場の不均一によるスペクトラムの歪みの問題を解決できれば、最終目標である脳温イメージングの作成が見込まれる。

今後は、本研究期間内で達成できなかった同一症例における脳循環代謝測定と脳温計測を実現し、貧困灌流において脳血流によるラジエータ効果が低下し、脳温度の上昇が起きているかどうかを明らかにする。

#### 参考文献

- 1 ) Yamauchi H, Fukuyama H, Nagahama Y, Nabatame H, Ueno M, Nishizawa S, Konishi J, Shio H. Significance of increased oxygen extraction fraction in five-year prognosis of major cerebral arterial occlusive diseases. *J Nucl Med.* 1999 Dec;40(12):1992-8.
- 2 ) Nybo L, Secher NH, Nielsen B. Inadequate heat release from the human brain during prolonged exercise with hyperthermia. *J Physiol.* 2002 Dec 1;545(2):697-704.
- 3 ) Cady EB, D'Souza PC, Penrice J, Lorek A. The estimation of local brain temperature by in vivo <sup>1</sup>H magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Med.* 1995 Jun;33(6):862-7.
- 4 ) Yoshioka Y, Oikawa H, Ehara S, Inoue T, Ogawa A, Kanbara Y, Kubokawa M. Noninvasive measurement of temperature and fractional dissociation of imidazole in human lower leg muscles using <sup>1</sup>H-nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J Appl Physiol* (1985). 2005 Jan;98(1):282-7.
- 5 ) Tsutsui S, Nanba T, Yoshioka Y, Sasaki M, Fujiwara S, Kobayashi M, Yoshida K, Miyoshi K, Sato S, Ogasawara K. Preoperative brain temperature imaging on proton magnetic resonance spectroscopy predicts hemispheric ischemia during carotid endarterectomy for unilateral carotid stenosis with inadequate collateral blood flow. *Neurol Res.* 2018 Aug;40(8):617-623.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Miyoshi Kenya, Kubo Yoshitaka, Nanba Takamasa, Misaki Toshinari, Shibana Kazuo, Kikuchi Toshio, Katagiri Katsunori, Koji Takahiro, Ogasawara Kuniaki	4. 巻 42
2. 論文標題 Thrombosed cervical internal carotid artery aneurysm combined with subcutaneous hematoma originating from the facial artery in a patient with neurofibromatosis type 1	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Stroke	6. 最初と最後の頁 548 ~ 552
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3995/jstroke.10762	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Shouta Tsutsui, Takamasa Nanba, Yoshichika Yoshioka, Makoto Sasaki, Shunrou Fujiwara, Masakazu Kobayashi, Kenji Yoshida, Kenya Miyoshi, Shinpei Sato, Kuniaki Ogasawara	4. 巻 40
2. 論文標題 Preoperative brain temperature imaging on proton magnetic resonance spectroscopy predicts hemispheric ischemia during carotid endarterectomy for unilateral carotid stenosis with inadequate collateral blood flow	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurological Research	6. 最初と最後の頁 617-623
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/01616412.2018.1457130	査読の有無 有
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 2件）

1. 発表者名 Takamasa Namba, Yasunari Otawara
2. 発表標題 能代厚生医療センターにおける抗血栓療法
3. 学会等名 Akita Stroke Web講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takamasa Namba, Kuniaki Ogasawara, Yoshichika Yoshioka, Makoto Sasaki, Ikuko Uwano, Daiya Ishigaki, Masakazu Kobayashi, Kenji Yoshida, Shunrou Fujiwara, Kazunori Terasaki
2. 発表標題 Feasibility of using apparent brain temperature map on proton magnetic resonance spectroscopy to detect hemodynamic abnormalities in patients with unilateral chronic major cerebral artery steno-occlusive disease
3. 学会等名 10th Annular Scientific Symposium in Berlin Ultrahigh Field Facility（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takamasa Namba, Kuniaki Ogasawara, Yoshichika Yoshioka, Makoto Sasaki, Ikuko Uwano, Daiya Ishigaki, Masakazu Kobayashi, Kenji Yoshida, Shunrou Fujiwara, Kazunori Terasaki
2. 発表標題 Feasibility of apparent brain temperature map by 1H-MRS to detect hemodynamic abnormality in patients with unilateral chronic major cerebral artery stenocclusive disease
3. 学会等名 BRAIN and BRAIN PET 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019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
---------	---------