

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 10 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21591542

研究課題名（和文）

吸入酸素は MRI 造影剤となりうるか—組織酸素代謝マーカーとしての役割

研究課題名（英文）

Can inhaled oxygen be an MR contrast agent as a metabolic biosensor?

研究代表者

田村 元 (TAMURA HAJIME)

東北大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：20333817

研究成果の概要（和文）：磁気共鳴画像（MRI）を用いて、吸入酸素をトレーサーとして、吸気中の酸素濃度を変えたときの、組織磁化率効果と縦緩和時間の変化を測定することにより、非侵襲的に酸素代謝の情報を抽出することが可能であるかどうかを検討した。その結果、MRI 縦緩和時間の変化を測定することにより非侵襲的に、動脈血や脳組織などの酸素分圧の変化を測定することが可能であると考えられた。また、組織磁化率効果の変化と組織脳血流量変化および呼気酸素分圧を同時に測定することにより組織酸素代謝量を推定できる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：The effects of arterial pressure of oxygen (PaO<sub>2</sub>) on MRI T2\* signal intensity, R1, and cerebral blood flow (CBF) were investigated to know if inhaled oxygen can be an MR contrast agent as a metabolic biosensor. The result showed that it is possible to measure changes in oxygen partial pressure of arterial blood and brain tissue noninvasively by measuring the change in longitudinal relaxation time. In addition, we found the possibility of estimating the amount of tissue oxygen metabolism by measuring simultaneously the end-tidal partial pressures of expired oxygen, the changes in the cerebral blood flow, and the changes in magnetic susceptibility effect.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010 年度	600,000	180,000	780,000
2011 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	2,700,000	810,000	3,510,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：生理学、脳神経疾患、医療福祉、酸素代謝、血流、MRI、緩和時間、BOLD

## 1. 研究開始当初の背景

エネルギー代謝は生命活動の根幹である。酸素代謝の測定に関しては、Positron Emission Tomography (PET) を用いて測定可能であることはよく知られているが、実施できる施設が限られており、しかも測定に 1 時間以上の時

間がかかり、被曝も伴う。これまで、MRI を用いて非侵襲的に酸素代謝を測定する方法が研究されているが、臨床で使用可能でかつ信頼できる方法はまだ開発されていない。MRI の T2\*強調画像信号は、T2 緩和時間の他に組織の磁化率の影響（磁化率効果）を受け

る。その効果は組織に含まれる鉄などの他、血管内還元ヘモグロビンの量により変化する(BOLD 効果)。静脈血の還元ヘモグロビンの量は組織に供給される血流・酸素、及び組織の酸素消費量により決まってくる。従って、磁化率効果を測定し、還元ヘモグロビン以外の影響を除外し、同時に血流情報を得ることが出来れば、組織の酸素代謝を知ることが出来る。我々は、脳梗塞の臨床症例において酸素代謝を反映した MRI 信号を検出したが(Tamura H, et al. Stroke 2002;33:967-71)、未だ酸素代謝の異常の有無を定量化するには至っていない。それは、磁化率効果から、組織に含まれる鉄などの影響を除外することが困難なためである。

Hoge RD ら(1999) は、吸気中の CO<sub>2</sub> 濃度を何度も変えて脳血流を変化させたデータを併用することにより、磁化率効果から鉄などの影響を除外し、酸素消費量を求めた。この様に、磁化率効果の測定に、血流と酸素消費量を結びつける別の独立した関係を併用すれば、酸素消費量を求めることが出来る。しかし、例えば脳卒中のような一刻を争う状況下で CO<sub>2</sub> を負荷しつつ条件を変えながら何度も測定を繰り返すことは現実的ではない。一方、MRI 縦緩和時間 (T<sub>1</sub>) の変化は、組織酸素圧の変化を反映すると考えられる。

## 2. 研究の目的

磁気共鳴画像 (MRI) を用いて、吸入酸素をトレーサーとして、非侵襲的に人体各臓器の酸素代謝の異常の有無を検出する目的のため、「吸気中の酸素濃度を変えた際の組織磁化率効果と縦緩和時間の変化を測定することにより、酸素代謝の情報を抽出することが可能である」と言う仮説を立て、これを検証する。

## 3. 研究の方法

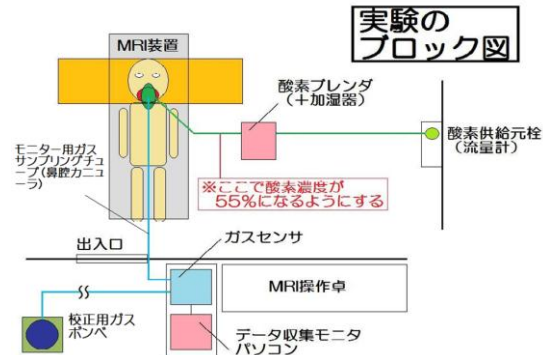
### (1) ファントム実験による T<sub>1</sub> 計測

使用装置は、臨床用の磁場強度 1.5 および 3 テスラの MRI 装置を使用した。初めに、酸素分子単独での T<sub>1</sub> 短縮効果を求めるため、生理食塩水 (0.9%NaCl 水溶液) を用い、酸素 (O<sub>2</sub>) 付加前後での溶液中の酸素濃度と T<sub>1</sub> を測定した。

次に、造影剤 (Gd-DTPA) を少量加え Gd の濃度を 0.1 mM とし、この生体に近い T<sub>1</sub> に短縮させた生理食塩水を用いて、酸素濃度と T<sub>1</sub> の関係について同様の測定を行った。

(2) 健常ボランティア 7 名 (22-26 歳) を対象として、磁場強度 1.5 T 及び 3.0 T の臨床 MRI 装置を用いて、空気吸入時に比べて酸素吸入時に T<sub>1</sub> および、T<sub>2</sub>\* 強調画像信号

強度がどのように変化するかを人体組織について測定した。被検者からは、書面にてインフォームドコンセントを得た。吸入する高濃度酸素について 55%酸素濃度程度を目標に吸入酸素濃度を調整し、図のような計測システムを構成した。



撮像断面は横断面(軸位断)とし、頭部、頸部腹部の腎上縁レベルを対象とし腹部は息止め撮像により画像を取得した。得られたデータから T<sub>1</sub> および T<sub>2</sub>\* 強調画像信号強度変化の分布の画像 (マップ) を作成した。また、その値と呼気酸素濃度との関係を調べた。

(3) 脳組織に着目し、主幹脳動脈狭窄・閉塞疾患を対象に前向きに研究を施行し、PET により得られる脳血流、血液量、酸素代謝率と、酸素吸入 MRI より得られる緩和時間の変化とを比較した (現在も継続中)。全ての対象者に、PET 検査 (通常脳血流、脳血液量、酸素代謝率と、酸素吸入時の脳血流量の測定) と、本研究用の MRI 検査を施行した。MRI 検査では、基礎的研究で得られた最良のプロトコルを用いて、空気吸入時と酸素吸入時における信号強度と緩和時間の変化を測定した。PET 検査により得られた値 (特に酸素代謝率) と、MRI 検査により得られた信号強度と緩和時間の変化とを比較し、相関の有無をみた。また、MRI 検査により得られた値を酸素代謝率分布に換算する方法を、理論的モデルを組み入れながら検討した。

#### 4. 研究成果

##### (1) ファントム実験

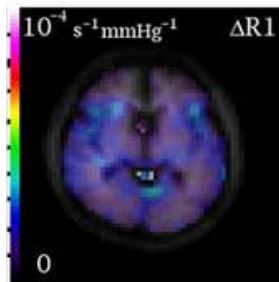
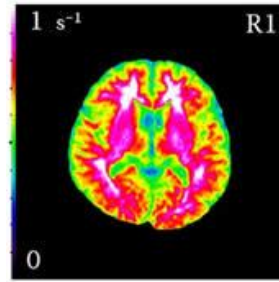
生理食塩水とガドリニウム造影剤水溶液に酸素が溶解するときの縦緩和時間の変化を測定し、縦緩和率 (R1) が、いずれも、およそ  $0.13 \text{ /s/mM} (\text{O}_2)$  で変化することを見いだした。溶媒が違って酸素分子による緩和時間変化率はほぼ等しいのではないかと考えられた。従って、緩和時間の変化を測定すれば、組織酸素濃度がどの程度変化したかを推定できるのではないかと考えられた。

##### (2) 健常ボランティアを対象とした研究

酸素分圧当たりの動脈血緩和度も  $0.12 - 0.13 \text{ /s/mM}$  と、生理食塩水と同様の結果であった。従って、緩和時間の変化を測定すれば、動脈血酸素濃度がどの程度変化したかを推定できることはほぼ確実となった。

室内空気吸入時に比較して、大気圧 50% 濃度酸素吸入時において、脳 R1 の増加は  $0.001 \text{ /s}$  のオーダーであることが判明した。一方、同じ濃度の酸素吸入により、脳 T2\* 強調画像の信号は 1% 程度増加することがわかった。従って、吸入酸素の影響を見る場合、臨床的には、T2\* 強調画像の信号変化を測定する方が良いことが分かった。また、高濃度酸素吸入時に、スピラベル法で測定される脳血流量は 10% 程度減少することが見いだされた。また、我々の用いたスピラベル法シーケンスにより血流量と T2\* 強調画像の信号変化を同時に測定できることがわかり、臨床的に有用と考えられた。

脳を対象とした実験で、酸素吸入によるヒト脳の縦緩和率の増加は、白質領域:  $1.2 \pm 0.4 \times 10^{-5} \text{ /s/mmHg}$  (呼気酸素分圧)、灰白質領域:  $1.4 \pm 0.5 \times 10^{-5} \text{ /s/mmHg}$ 、CSF 領域:  $1.5 \pm 0.6 \times 10^{-5} \text{ /s/mmHg}$  であった。本研究で測定した動脈血緩和度 ( $0.13 \text{ /s/mM}$ ) を用いると、組織酸素濃度の増加は、白質領域:  $9.2 \pm 3.2 \times 10^{-5} \text{ mM/mmHg}$  (呼気酸素分圧)、灰白質領域:  $1.1 \pm 0.4 \times 10^{-4} \text{ mM/mmHg}$ 、CSF 領域:  $1.1 \pm 0.4 \times 10^{-4} \text{ mM/mmHg}$  となることが判明した。一方、脳組織酸素供給モデルを考案し、シミュレーションをした結果、動脈血酸素分圧の変化による脳組織酸素分圧の変化率は、 $4 \times 10^{-5} \text{ mM/mmHg}$  程度となった。脳組織動脈血液量 (2% として) を含めて考えると、測定された酸素分圧の変化率はやや大きめであるものの、モデル計算の結果と近い値となる。これにより、本研究で用いた手法により、MRI を用いて非侵襲的に、脳組織酸素分圧の変化を測定することが可能であると考えられた。

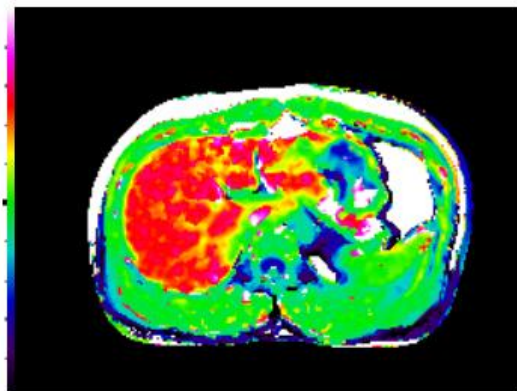


脳の水平断  
左上の図は、縦緩和率 (R1) の分布を示す。  
右下の図 ( $\Delta R1$ ) は、酸素を吸入したときに、その縦緩和率がどのくらい変化するかを表す。縦緩和率の変化は、脳組織の酸素濃度の変化に比例すると考えられた。

腹部臓器でも検討を行い同様の結果を得たが、データのばらつきが大きく、生理的運動によるノイズを如何に低減するかが課題と考えられた。

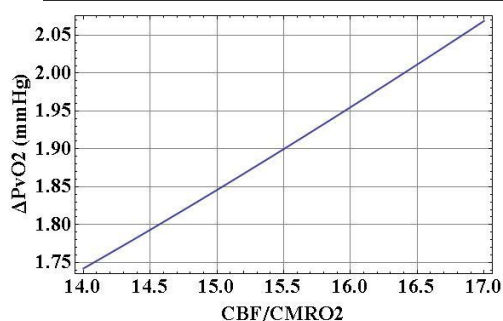
##### 上腹部の水平断

下の図は、酸素を吸入したときの縦緩和率 (R1) の分布を示す。



これらの成果を国際・国内学会で公表した。また、論文も投稿中である。さらに、インターネット上に酸素代謝・組織酸素濃度と血流量の関係を考えることのできるホームページ（下記〔その他〕参照）を作成し公開している。

下の図は、動脈血酸素分圧が、100 mm Hg から 200 mm Hg に変化したとき、静脈血酸素分圧 (PvO2) が、脳血流量 (CBF) と 脳酸素消費量 (CMRO2) の比に応じて、どのような変化をするかを示すグラフ。ただし、毛細血管血液中のヘモグロビン濃度を 12 g/dL の仮定している。



### (3) 臨床研究

室内空気吸入時に対して高濃度酸素吸入負荷による MRI 信号強度 (BOLD 信号) と脳血流量の変化を測定し、MRI 検査により得られた信号強度および血流量の変化と ゴールドスタンダードである PET 検査の結果を比較し、主幹脳動脈狭窄・閉塞患者における低灌流状態における酸素摂取率の亢進について評価・検討した。

これまでの結果を眺めると、高濃度酸素吸入による信号変化は小さいが、PET と比較することにより、酸素代謝・血流量と MRI 信号強度の定量的関係が推定できそうである。特に、T2\*強調画像の信号強度を数理的に解析した結果、その信号変化から、静脈血の脱酸素化ヘモグロビン濃度の変化が分かり、さらに脱酸素化ヘモグロビンの変化から、(組織酸素代謝率が酸素吸入によつては変化しないと仮定すれば) 組織酸素代謝率を推定できることが、理論的には明らかになった。これにより、MRI による組織酸素代謝の定量が可能となると思われる。

高濃度酸素吸入により、鼻咽頭腔の酸素濃度が増加すると、磁場不均一性が増加し、このため MRI 信号強度が影響を受ける。この影響を補正する必要がある。すでにコンピュータ

シミュレーション用のソフトウェアを開発し、この影響を評価することが可能となっている。

しかしながら、主幹脳動脈狭窄・閉塞患者で低灌流状態により酸素摂取率の著しく亢進した症例が少なく、まだ統計学的解析をするに至っていない。本研究は、補助金を受ける事業としては終了するが、今後さらに症例のリクルートを続けて研究を継続する方針である。

### 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 0 件)

〔学会発表〕 (計 10 件)

1. 西片純基、永坂竜男、田村 元、酸素吸入による脳血流量 (CBF) の変化、第 39 回日本磁気共鳴医学会大会、2011 年 10 月 1 日、北九州

2. 田村 元、大田英揮、永坂竜男、縦緩和率 (R1) ・フリップ角 (B1) 高空間分解能同時測定の一方法、第 39 回日本磁気共鳴医学会大会、2011 年 9 月 30 日、北九州

3. 吉田 礼、田村 元、町田好男、3D 高速撮像法における傾斜板ファントムを用いたスライスプロファイルの検討、第 39 回日本磁気共鳴医学会大会、2011 年 9 月 29 日、北九州

4. 田村 元、永坂竜男、島田一生、Quantitation of Changes in Cerebral Blood Flow and Longitudinal Relaxation Rate (R1 = 1 / T1) Induced by Mild Hyperoxia, 19th Annual Meeting of International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 2011 年 5 月 12 日、Montreal

5. 西片 純基、田村 元、吸入酸素による MRI 信号変化の基礎研究：ヒト脳における血流量の変化、第 38 回日本放射線技術学会秋期学術大会、2010 年 10 月 15 日、仙台

6. 田村 元、高濃度酸素吸入によるヒト脳組織の縦緩和時間の変化、第 38 回日本磁気共鳴医学会大会、2010 年 10 月 1 日、つくば

7. 田村 元、永坂 竜男、島田一生、西片純基、志田原美保、脳組織の酸素濃度と MRI 縦緩和時間、第 14 回酸素ダイナミクス研究会、2010 年 9 月 4 日、東京



8. 島田 一生、田村 元、人体内を流れる血液の3 TでのT1緩和時間測定、第37回日本磁気共鳴医学会大会、2009年10月1日、横浜

9. 永坂 竜男、田村 元、酸素分子によるT1緩和時間変化の測定、第37回日本磁気共鳴医学会大会、2009年10月1日、横浜

10. 田村 元、MRI T2\* 強調画像で見る循環代謝、第24回生体・生理工学シンポジウム、2009年9月25日、仙台

[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

[http://www.nidi.med.tohoku.ac.jp/webMat/hematica/MRI\\_Notes/](http://www.nidi.med.tohoku.ac.jp/webMat/hematica/MRI_Notes/)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

田村 元 (TAMURA HAJIME)  
東北大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号：20333817

### (2) 研究分担者

麦倉 俊司 (MUGIKURA SHUNJI)  
東北大学・病院・講師  
研究者番号：20375017

町田 好男 (MACHIDA YOSHIO)  
東北大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：30507083

木下 俊文 (KINOSHITA TOSHIBUMI)  
秋田県立脳血管研究センター・放射線医学研究部・部長

研究者番号：70314599

茨木 正信 (IBARAKI MASANOBU)  
秋田県立脳血管研究センター・放射線医学研究部・研究員

研究者番号：40360359

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：