

## 論文の内容の要旨

### 論文題目

MRI 拡散強調画像を用いた脳室内温度計測の応用と MR spectroscopy 法との比較検討

氏名

住田 薫

### 背景

脳は体内でも最もエネルギーを必要とする器官の一つであり、脳代謝に使用されたエネルギーのほとんどは最終的に熱として放出される。そのため、脳の代謝と頭蓋内の温度は密接な関連があると考えられ、温度の動態の解析は疾患の診断や重症度の判定、低体温療法におけるモニタリングなどに利用できる可能性がある。頭蓋内温度の測定は脳実質温を核磁気共鳴スペクトル法 (Magnetic resonance spectroscopy, MRS) により導出する方法と、核磁気共鳴画像 (Magnetic Resonance Imaging, MRI) の拡散強調画像から脳室内の温度を導出する方法がある。拡散強調画像法は、脳室内の脳脊髄液において水分子の自由運動が温度依存性であることを利用して脳室温の計測を行うものである。ファントムを用いた実験により実測値との整合性が示され、正常人における計測でも予測値に近い結果が得られている。拡散強調画像は日常診療において頻繁に利用されており、簡便に温度を計測することが可能と思われる。また、液体を用いていることから脳実質温を計測する場合と比較して実測値での検証や装置間の補正も容易になると考えられる。

頭蓋内の温度は脳代謝および脳血流、体温に依存している。脳代謝はグルコース代謝率 (Cerebral metabolic rate of glucose, CMRGlu) と酸素代謝率 (Cerebral metabolic rate of oxygen, CMRO<sub>2</sub>) により決定され、軽度の頭部外傷、多発性硬化症など代謝の低下する疾患では脳室内温度の低下が報告されている。一方で脳血流は脳の冷却機能に重要であり、脳血流の低下するもやもや病では脳室内温度の上昇が示されている。

これらの疾患への応用からも拡散強調画像による温度計測は頭蓋内環境の予測に有用であることが想定されるが、比較的新しい手法であり MRS 法と比べて確立されているとはいえない。そのため、MRS 法との比較やより多くの疾患での検討が必要である。本論文では MRS 法により計測した脳実質温と拡散強調画像法により計測した脳室温の比較検討を行い、さらに Parkinson 症候群やミトコンドリア病への応用を行った。

### 1. 拡散強調画像により計測した脳室内温度と MRS により計測した脳実質温度の比較

目的：正常被験者において MRS 法および拡散強調画像法による頭蓋内温度測定を同時に行い、その関連を検証した。また加齢による影響を男女別に検討を行った。

**対象と方法:** 25-78 歳の健常被験者 35 人において、拡散強調画像法による脳室温、MRS による脳実質温を同時に行った。検査直前に電子体温計により鼓膜温の測定も行った。

**結果:** 拡散強調画像法によって算出された脳室温と MRS 法によって算出された脳実質温には有意な正相関があった( $R=0.611, p<0.001$ )。鼓膜温で補正後も同様に有意な正相関を示した( $R=0.642, p<0.001$ )。脳室温および脳実質温は鼓膜温との有意相関は示さなかった。男性においては脳室温と脳実質温はともに加齢による低下を示し、鼓膜温による補正後も同様であった。一方で女性ではこの傾向ははっきりしなかった。

**考察:** この結果により、脳室温と脳実質温の挙動はかなり類似することが示され、拡散強調画像法による脳室温計測は頭蓋内全体の代謝状態を知る上では MRS 法の代用となる可能性がある。また、鼓膜温との同時計測により頭蓋内温度は体温変動と必ずしも同期せず、固有の環境を反映していることが疑われる。

男性では加齢による頭蓋内温度の低下が見られ、 $CMR_{Glu}$  や  $CMRO_2$  の低下、代謝率の低下が関与していると思われる。女性ではこの関係が見られないが、鼓膜温での補正後も同様の結果であり、単純に体温の影響では説明しにくい。女性ホルモンや脳血流の影響が考えられる。

## 2. Parkinson 病、多系統萎縮症患者と正常人における脳室内脳脊髄液の拡散強調画像による温度解析

**目的:** Parkinson 病および多系統萎縮症に対して拡散強調画像法による温度計測を応用し、男女別に同年代の健常コントロールとの比較を行った。これらは自律神経障害を伴う代表的な変性疾患であり、頭蓋内温度変化を起こす可能性がある。また、より広い年齢層の正常被験者を用いて加齢による温度変化を再度検証した。

**対象と方法:** Parkinson 病患者 36 人(男性 19 人、女性 17 人)、多系統萎縮症患者 34 人(男性 17 人、女性 17 人)、同年代の正常被験者 64 人(男性 27 人、女性 34 人)およびより広い年齢層の正常被験者 114 人(男性 47 人、女性 67 人、28-89 才)において拡散強調画像法における脳室内温度計測を行った。Freesurfer ソフトを用いて側脳室の容量も解析した。脳室内温度と脳室容量について Parkinson 病患者、多系統萎縮患者、同年代の正常被験者の比較を行った。脳室容量を考慮して、広い年齢層の正常被験者における脳室内温度と年齢の関連も解析した。

**結果:** 男性の Parkinson 病および多系統萎縮症患者は同年代の正常被験者よりも高い脳室温を示し、脳室容量には差を認めなかった。女性では群間に差がなかった。正常男性被験者では脳室温と年齢は負の相関を示した。正常女性被験者ではこの関係ははっきりしなかった。

**考察:** Parkinson 病においてはミトコンドリア機能、特に ATP 産生の異常が示唆されており、 $CMR_{Glu}$  と  $CMRO_2$  の不均衡が男性における脳室温上昇に関連していることが示唆される。一方で多系統萎縮症にも同様の温度変化が認められたことから、神経節前ドパ

ミン代謝経路が温度変化に関与している可能性もある。高齢者を含めた健常人での検討では、前項同様に男性では年齢依存性の温度低下があり、加齢による代謝低下を反映したものと思われる。一方で女性においては温度変化が検出されず、これも前項の結果が再現された。

### 3. ミトコンドリア病における拡散強調画像法による脳室内温度測定の実用

#### 目的

ミトコンドリア病患者において MRS 法および拡散強調画像法による頭蓋内温度測定を同時に行い、通常の MRI 画像評価における異常信号の有無に応じて温度に変化がないか検討する。

**対象と方法:** ミトコンドリア DNA 検査により証明されたミトコンドリア病患者 20 人(男性 5 人、女性 15 人、4-55 才)の 34 回の MRI 検査を用いて脳室温と白質、基底核の実質温を計測した。MRI 画像によって白質および基底核の異常信号の有無を評価し、異常の見られた群と異常の見られなかった群に分け、比較を行った。

**結果:** 脳室温は MRI 異常のある群がない群よりも有意に低かった( $p=0.005$ )。一方で白質および基底核の実質温は両群で差を認めなかった。異常のある領域とない領域の実質温も有意差が検出されなかった。

**考察:** ミトコンドリア病においては細胞内呼吸の障害により CMRGlucose や CMRO<sub>2</sub> の低下、代謝率の低下が起こり、頭蓋内温度の低下を起していると思われる。MRS を用いた既報告でもミトコンドリア病では正常者よりも脳実質温が低下することが言われているが、比較的軽症者を対象としている。今回は軽症群と重症群の間でも脳室温の差があり、代謝状態の違いが拡散強調画像法でも検出されたと考える。一方で MRS 法による計測ではそのような差が検出できず、信号異常の強い患者群では MRS 法での計測が困難になることが予測された。そのような状況下では、拡散強調画像法による計測がより有利になり得る。

#### 結論

以上の結果により、拡散強調画像法により測定された脳室内温度は MR spectroscopy 法で計測した脳実質温度と良い相関にあることが示された。また、Parkinson 病の男性患者における頭蓋内温度の上昇、男性の加齢による頭蓋内温度の低下、ミトコンドリア病における頭蓋内温度の低下などは MR spectroscopy 法によって計測した既報告と同様の結果を拡散強調画像法でも得ることができた。さらに、多系統萎縮症の男性患者における脳室内温度の低下、加齢による頭蓋内温度の挙動の男女による違いは今回得られた新しい知見である。ミトコンドリア病における研究では MRS 法での計測が困難な場合に脳室内温度の計測で代用できる可能性も示唆された。拡散強調画像による脳室内温度計測法は頭蓋内環境を知るための簡便な手段として実用化が期待される。

(3456 文字)