

氏 名 (本籍) 加 藤 宏 之
学位の種類 医 学 博 士
学位記番号 医 博 第 9 3 3 号
学位授与年月日 昭 和 6 0 年 3 月 2 6 日
学位授与の要件 学位規則第 5 条第 1 項該当
研究科専攻 東北大学大学院医学研究科
 (博士課程) 内科学系専攻

学位論文題目 Characterization of Cerebral Ischemic Lesion
 by Means of Proton NMR Imaging.
 (H-NMR-CTによる脳虚血病巣の病態に関する
 研究)
 I Correlations Between Proton NMR Relaxation
 Times and Water Content in Experimental
 Cerebral Ischemia; Spectroscopic and Imaging
 Studies.
 (脳虚血病巣における緩和時間値と水分量との
 関係)
 II Correlations Between H-NMR-CT and
 Retrospective Histochemical Images in
 Experimental Cerebral Infarction.
 (脳梗塞病巣におけるNMR-CT画像と組織化
 学像との対応)

(主 査)

論文審査委員 教授 小 暮 久 也 教授 松 沢 大 樹

教授 鈴 木 二 郎

論 文 内 容 要 旨

核磁気共鳴 (NMR) は分子-原子レベルで対象となる原子核の存在状態に関する物理学的情報を提出する事ができる。 ^1H -NMRは組織の水の存在状態の差を鋭敏に把える事によって脳虚血あるいはそれに伴う脳浮腫を新たな側面から評価する事ができ、それを応用したNMR-CTは虚血性脳血管障害の補助診断法の1つとして期待されている。しかしながら、NMR情報がどのような生物学的意義を有しているのか、あるいはどのような病態生理を反映しているかといった側面についてはなお今後の検討が必要な部分だと思われる。そのため本研究ではNMR-CTを用いて脳虚血病巣の病態を非侵襲的に把握し評価するための基礎的概念を確立するために以下の動物実験が行われた。

まず *in vitro* の実験として、正常ラット脳およびPulsinelliの方法で前脳虚血60分再灌流60分を負荷して虚血性脳浮腫を作成した脳を断頭後、皮質、白質、海馬、視床に分けおのおのの水分量および分析用NMR spectrometerによってT1, T2値を測定した。水分量, T1, T2は虚血負荷によって有意に増大し、T1は水分量と直線的に相関したが、T2では正常脳と浮腫脳では別の直線上にあった。いわゆる gray-white differenceは正常脳では水分量で4-7%, T1で15-25%, T2で4-7%で、T1でその差が大きかった。浮腫脳においてもこの関係は大体保たれた。浮腫脳と正常脳の比較では水分量は2-3%増加し、T1は7-9%, T2は9-13%延長しており、T2でその延長の度合いが大きかった。

imagingは今回新しく開発された小動物用NMR-CTを用い、砂ネズミあるいはラットをpentobarbital麻酔下にNMR画像を撮像した。静磁場強度1.5Tにて、saturation recovery (SR)法によるプロトン密度像、inversion recovery (IR)法によるT1強調像、spin echo (SE)法によるT2強調像を視床レベルでの冠状断層像として得た。空間分解能は0.3-0.5mmで正常での脳内構造(皮質、白質、海馬、視床)は*in vitro*の実験から予想された様にIR像で明瞭に、SE像でも中程度に描出できたがSR像では脳は一様の密度を持って描出された。虚血モデルとして砂ネズミ一側総頸動脈結紮・有症状群を用い、虚血後0.5-1時間、2時間、4時間で上記3画像を取得した実験では虚血30分後にはSE像にて患側大脳半球の信号強度の増強を認め、その後IR像、SE像で病巣は経時的に増悪する過程が明瞭に描出された。画像上に関心領域を設け画像間演算により求めたT1, T2値も上記画像診断上の結果を支持した。緩和時間の延長は*in vitro*の実験から予想された様にT2の方が大きかった。撮像終了後動物の頭部は直ちに液体窒素にて*in situ*に凍結し、撮像断層部の関心領域にあたる部分を取り出し水分量を測定した。その値を対応するT1, T2値に対してプロットするとT1で $r=0.893$, T2で $r=$

0.737 程度の相関を有し、imagingにおいて画像上のコントラストを決定している要因の1つは水分量の差である事が示された。次にNMR画像上の病巣と種々の組織化学的あるいは組織学的画像上の病巣との対応について検討した。動物モデルは砂ネズミ一側総頸動脈閉塞60分後再灌流、およびラット右内頸動脈よりのmicrosphere注入による脳塞栓モデルを用いた。前述した3種の画像を経時的に1-3日に渡って撮像した結果、NMR画像上病巣はIR像およびSE像にて1-2時間後より出現し以後明瞭となった。画像間演算による関心領域のT1、T2値は病変の程度と進行、即ち高度障害部位、回復部位、二次的障害部位などを推測させた。撮像終了後凍結脳の撮像部分からNADH fluorescenceを記録し、さらに凍結切片からATP bioluminescence、K⁺染色、ATPase染色、cytochrome oxidase染色およびhematoxylin-eosin染色を行った。これらの画像上梗塞巣およびその周囲の脳浮腫病巣の程度と範囲はNMR画像上の病変とよく対応した。特にK⁺像は脳浮腫の程度をよく表わすので構造的な破綻に至っていない組織での浮腫の進展をよく表わし、NMR画像上の異常とよく対応した。この事はNMR-CTによる病巣がしばしばX線CTによる病巣より大きい事に対応している様に思われた。

以上の様にNMR-CTによって超急性期の脳虚血病巣の検出が可能である事が証明され、また、NMR画像上の異常の程度と範囲は実際の脳虚血あるいは脳梗塞病巣での障害の程度と範囲について特に脳浮腫の程度と範囲という面からよく一致しており、NMR画像によって脳虚血病巣の病態を把握し評価する事が可能である事が証明された。

審査結果の要旨

加藤 宏之

核磁気共鳴画像（NMRイメージング）は虚血性脳血管障害の補助的診断法の1つとして現在多くの施設で臨床的研究が進行中の新技術である。本法は組織の水の存在状態の違いを敏感に捉える事によって超急性期の脳虚血病巣の病態診断に有用であると期待されている。しかし、一方で、NMR画像上の異常が脳虚血病巣の病態をどのように表現しているかといった基礎的な検討の必要性が強調されてきた。

本論文では以上の観点に基いて、小動物を用いた基礎実験により次の様な結果を得ている。即ち、gerbilの片側脳虚血モデルを用い、NMR画像上、虚血30分という超急性期の病巣を検出できる事；その検出能力は虚血病巣における緩和時間 T_1 と T_2 の延長によるものであり、緩和時間の延長は組織の水分量の変化あるいは差異とよく相関する事；さらに、 T_1 と T_2 は互いに異なったパラメータであり、それらがNMR画像上のコントラストに及ぼす効果についても考察している事；gerbil及びrat局所脳虚血モデルを用い、NMR画像上の異常が同一動物脳より作成した種々の組織化学画像上の病変、特に脳浮腫の進展、とよく対応する事；を結果として得ている。

以上より著者は、NMR画像によって超急性期の脳虚血病巣の検出が可能であり、NMR画像上の異常の程度と範囲は脳虚血あるいは脳梗塞病巣での障害と範囲とよく対応しており、NMR画像によって脳虚血病巣の病態を評価する事が可能であると結論している。

本実験では、虚血30分の病巣がNMR画像で描出できるという新知見に加え、NMR画像と脳虚血病態の対応という本研究領域においても重要で新しい主題を扱っており、実験手段もNMR画像を撮像した脳から水分量や各種組織化学画像を作成し検討するという方法を用いており、従来の報告にみられない独創的なものである。NMRイメージングの臨床応用への基礎的研究として重要であるばかりでなく、本領域での基礎的研究の新しい一面を開拓したものとして極めて意義あるものと考えられる。

したがって、本論文は学位授与に値するものと認める。