The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	超偏極１２９Ｘｅ磁気共鳴イメージングを用いた肺機能計測に関する研究
Author(s)	若山，哲也
Citation	大阪大学，2008，博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/48950
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【７】

氏　　名	若　山　哲　也（わか やま てつ や）
博士の専攻分野の名称	博　士（保健学）
学　位　記　番　号	第　２１８９０　号
学位授与年月日	平成 20 年３月 25 日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 医学系研究科保健学専攻
学　位　論　文　名	**超偏極 ^{129}Xe 磁気共鳴イメージングを用いた肺機能計測に関する研究**
論文審査委員	（主査） 教　授　藤原　英明 （副査） 教　授　井上　　修　　教　授　村瀬　研也

論　文　内　容　の　要　旨

超偏極 ^{129}Xe 磁気共鳴イメージング（HP ^{129}Xe MRI）は *in vivo* で肺の画像化を可能にするが、HP ^{129}Xe MRI が非侵襲的な肺機能評価法として創薬支援、臨床診断の場で広く使われるためには、肺機能を定量的に評価する手法の開発や小動物への適用実験の蓄積、キセノン麻酔作用の抑制など、解決すべき課題が残っている。そこで本研究では、連続フロー型偏極装置を用いてマウス肺における基礎的な超偏極 ^{129}Xe MRI/MRS 実験からスタートし、低キセノン濃度ガスを用いた HP ^{129}Xe MRI の実行可能性、さらには連続フロー型偏極装置の長所を利用した超偏極 ^{129}Xe MRI/MRS による新規肺機能評価法の開発も併せて行った。低キセノン濃度ガスを用いたマウス肺の HP ^{129}Xe MRI 実験では、吸入ガス中のキセノン濃度の違いが得られる ^{129}Xe 画像の SNR にどのように寄与するかを解明し、新規肺機能評価法の開発では、超偏極 ^{129}Xe が定常的に供給されることを利用して、肺機能を反映する定量的パラメータの導出およびそれらのパラメータの有用性と今後の課題について論じた。

［方法］

３％ Xe ガス（３％ Xe、12％ N_2、85％ He）、70％ Xe ガス（70％ Xe、30％ N_2）、100％ Xe ガスのいずれかを用い、自作の連続フロー型偏極装置で超偏極 ^{129}Xe ガスを生成した。得られた超偏極ガスを酸素ガスと任意の流量で混合し、マグネット内にセットしたマウスに自発呼吸で吸入させ、種々の超偏極 ^{129}Xe MRI/MRS 測定を行った。すべての MRI/MRS 測定には Varian 社製 unity-INOVA（9.4 T 縦型超伝導磁石）を用いた。

［結果と考察］

基礎実験として、単純な HP ^{129}Xe MRS 測定を行いマウス胸部からガス相 ^{129}Xe 信号と生体溶解相 ^{129}Xe 信号を得ることが出来た。また、ガス相 ^{129}Xe MRS によるダイナミクス測定から、呼吸に関する生理学的パラメータと縦緩和時間を弁別評価する方法を示した。さらに、グラジエントエコー法を用いて、マウス胸部におけるガス相 ^{129}Xe と生体溶解相 ^{129}Xe を化学シフト選択的に画像化することができ、HP ^{129}Xe MRI によるガス換気、肺胞から毛細血管床への輸送、肺潅流などの局所評価の可能性を示した。また、肺で血液中に溶解し脳に輸送された ^{129}Xe の画像化に成功し、HP ^{129}Xe MRI による脳潅流評価の可能性も示すことができた。

低キセノン濃度のガスを用いた HP ^{129}Xe MRI 研究では、ファントム実験と動物実験を行い、低キセノン濃度ガスでの HP ^{129}Xe MRI の可能性を検討した。ファントム実験では、100％ Xe ガス、70％ Xe ガス、３％ Xe ガスをゴムチューブに流した時の ^{129}Xe スペクトルを測定し、それらの SNR はそれぞれ 77.0±6.8、174±14、75.3±9.1 だ

った。ファントム実験では、ガスの SNR は ^{129}Xe 濃度（C）と偏極率（P）の積に比例することから、70% Xe ガスの偏極率は 100% Xe ガスよりも 3.2 倍高く、３% Xe ガスの偏極率は 100% Xe ガスよりも 32.6 倍高いことが示された。動物実験では、マウス肺におけるガス相 ^{129}Xe 画像と生体溶解相 ^{129}Xe 画像をグラジエントエコー法で取得し SNR を測定した。70% Xe ガスを用いた時のマウス肺におけるガス相 ^{129}Xe 画像と生体溶解相 ^{129}Xe 画像の SNR はそれぞれ 28.9±5.2、12.0±2.0 であり、３% Xe ガスを用いた時のマウス肺におけるガス相 ^{129}Xe 画像と生体溶解相 ^{129}Xe 画像の SNR はそれぞれ 22.9±4.8、6.8±0.6 だった。連続フロー型偏極装置を用いた HP ^{129}Xe MRI では、スピン格子緩和による縦磁化の回復でなく、RF パルスを受けていないスピンの定常的な供給により縦磁化が回復する。そのため今回の測定条件下では、^{129}Xe 画像の SNR は次式で表される。

$$SNR_{image} = {}^{129}\text{Xe 濃度（C）} \times \text{偏極率（P）} \times (1 - \exp(-TR/\tau)) \times \exp(-TE/T_2^*) \quad \cdots[1]$$

ここで、TR は繰り返し時間、TE はエコー時間、T_2^* は見かけの横緩和時間、τ は縦磁化の回復時定数で、超偏極磁化が 63%回復する時間に相当する。マウス胸部から得られた ^{129}Xe スペクトルの半値幅から得られた T_2^* はキセノン濃度が異なっていても有意差がないこと、ファントム実験から得られた偏極率を考慮すると、３% Xe ガスを用いた時のガス相磁化の回復時定数 $\tau_{gas,3\%}$ は 70% Xe ガスを用いた時のガス相磁化の回復時定数 $\tau_{gas,70\%}$ よりも短いことが示された。これは３% Xe ガスを用いた方がスピンの動的流入による超偏極磁化の回復が早いことを意味する。また、マウス肺における HP ^{129}Xe 拡散強調 MRI による吸入ガス中 ^{129}Xe の見かけの拡散係数（ADC）測定では、70% Xe ガスを用いた時の吸入ガス中 ^{129}Xe の ADC は 2.04±0.08 mm^2/s だったのに対して、３% Xe ガスを用いた時の ADC は 3.46±0.21 mm^2/s であり、３% Xe を用いた方が肺内においてスピンの動きが早いという結果が得られた。以上より、低キセノン濃度ガスを用いた HP ^{129}Xe MRI では、①低キセノン濃度下偏極による偏極率の向上、②吸入ガス中 ^{129}Xe の ADC の増加による超偏極磁化の回復時定数の短縮、これら２つの要因で HP ^{129}Xe 画像の SNR 低下が抑制されることが示唆された。

また、これらの回復時定数はそれ自体が肺機能を評価するパラメータと成り得るが、偏極ガスを Tedler bag 等に収集してから肺に供給する従来の HP ^{129}Xe MRI では、定常的な縦磁化の回復が難しく、これらの回復時定数を測定するのが困難である。本研究では連続フロー型装置を用い、定常的に縦磁化が回復される条件下での回復時定数の測定から肺機能評価を行った。肺内ガス相 ^{129}Xe 磁化の回復曲線は１コンパートメント解析により単一の指数関数で表せることを示し、肺の換気能を反映する肺内ガス相 ^{129}Xe 磁化回復時定数が、肺気腫モデルマウスにおいて変化することを観察した。また肺内溶解相 ^{129}Xe 磁化の回復曲線は２つの指数関数の和で表すことが出来、それら２つの時定数から肺空洞部から毛細血管床への拡散輸送過程と肺潅流過程を評価できる可能性を示した。

［結語］

以上の研究から、連続フロー型偏極装置を用いた HP ^{129}Xe MRI は、低キセノン濃度での HP ^{129}Xe MRI に有用であること、さらには肺機能評価に役立ついくつかの定量的パラメータが得られることが示された。

論文審査の結果の要旨

超偏極希ガス MRI は特に肺に有効な最新機能診断法として注目されており、その臨床応用へ向けての研究やシステム整備が急速に進められている。その中で、診断に有効な指標の導出や実験手法の開発が、実験目的に適した当該ガス供給装置の開発を含めて、幅広く求められている。本論文は ^{129}Xe MRI について、このような研究を行い、医用物理工学から診断医学の発展に貢献することを目的としている。

まず、^{129}Xe ガスの連続供給型の実験に注目し、マウスについて、MRS の測定・緩和時間（T_1 と T_2）の評価・画像取得実験を行った。その結果、9.4T の高磁場の優位性を利用することにより、ガス相と生体組織溶解相の画像の選択的な取得が、化学シフトイメージング法に依らずに容易に行えることを示した（第２章）。

次に、連続フロー型で問題となる原料ガスの消費量の増大に対処するため、低濃度 Xe ガスの偏極実験を検討した。その結果、３% Xe ガスの有効性を示すことができ、従来の 70%ガスの使用に比べて Xe ガスの消費を大幅に削減できることを実証した。ここでは、低濃度 Xe ガスの使用により、従来の希釈による偏極率の増大効果のほか、拡散係

数の増大による新鮮超偏極ガスの流入の促進効果があることも示した（第３章）。以下、この低濃度 Xe ガスでの実験を行った。

超偏極 ^{129}Xe ガスの連続吸入をマウスについて行い、肺換気能を評価する実験では、飽和回復法の提案を行い、Look-Locker 法の併用による高速撮像を実現し、飽和回復時定数の決定を行った。この方法はベンチレータを用い呼吸制御下で行った従来の２つの報告例と異なり、自発呼吸下の非侵襲実験として特徴がある。この測定を肺気腫モデルマウスに適用し、回復時定数のヒストグラムや平均値の比較から、病態モデルでの当該パラメータの減少を確認した（第４章）。

最後に、肺吸入ガスの肺胞から肺毛細血管への拡散能の評価のために ^{129}Xe MRS を適用し、生体溶解相の ^{129}Xe 信号について飽和回復過程を追跡するダイナミック測定を行い、得られた回復曲線をコンパートメントモデルに基づき解析した。スライス選択と非選択条件化のデータから２つの回復時定数を求め、それらが肺胞から肺毛細血管までの拡散過程と肺灌流に関係するとの考えられることを示し、測定にはより高い感度が要求されるが、生体溶解相の ^{129}Xe MRI/MRS からの貴重な情報取得の実例を提示した（第５章）。

以上の研究は、超偏極 ^{129}Xe ガスの利用による肺機能評価が換気・拡散・灌流の全体に亘って総合的に可能なことを動物実験で示し、臨床診断ばかりでなく医薬品開発にも支援ツールを提供することとなり、医用物理工学や医学の研究発展に寄与するところ大である。よって、博士論文として価値あるものと認める。