The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	NMRでヒトの脳内温度を測る
Author(s)	吉岡, 芳親
Citation	大阪大学低温センターだより. 2011, 153, p. 13-19
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/5856
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

NMRでヒトの脳内温度を測る

免疫学フロンティア研究センター　吉岡　芳親（内線4425）
E-mail: yoshioka@fbs.osaka-u.ac.jp

1．はじめに

体温は最も身近で基本的な物理量であり、体調の評価や体温管理のために口腔、腋窩、鼓膜（耳）の温度を測るのは日常的です。もう少し深いところの温度を反映させる為に、食道や直腸内の温度は比較的容易に測定できます。膀胱も可能ですし、排尿直後の尿の温度は深部の温度を反映してくれます。しかしながら、組織の中、たとえば、脳や肝臓の中の温度は容易ではありません。図 **1** は約**50**年前に出された深部の温度（核心温：殆ど変化しない）と表面の温度（外殻温：環境に左右され変動する）の概略図です。この図のように、体内の温度がこのレベルで均一であるとは考えられませんが、非侵襲的に深部の温度を、生理学的に意味があるレベルで測定することが難しく、いまだに医学部の生理学の教科書にも出てきます。この絵を見たことがおありの方も多いと思います。図 **2** は、成人男性の安静時の酸素消費量（エネルギー代謝量に相当）を示しています。

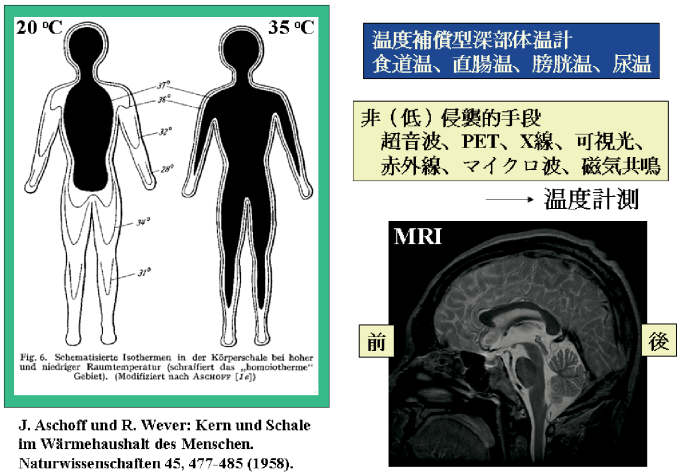

図 **1**．左はヒトの体内温度分布の概略として現在でも良く用いられている図である。正確ではない。右には深部まで詳細に情報取得できる例としてヒト頭部の**MRI**を示した。

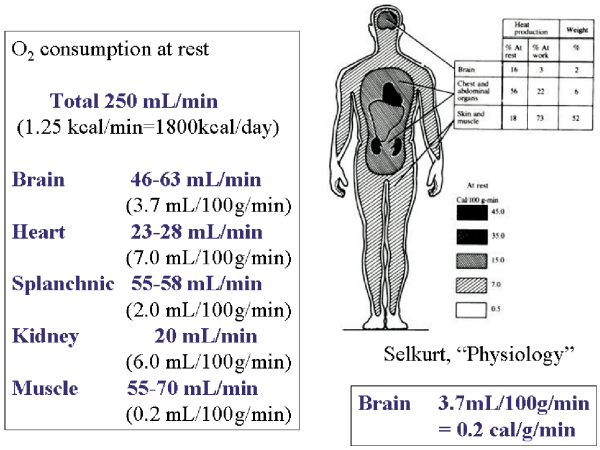

図 **2**．成人男性の安静時の酸素消費量とそれから計算されたエネルギー消費量。

いくつかの臓器では、単位時間あたりの消費量も示しました。このように、臓器毎に消費量は異なります。大まかに、成人男性はからだ全体で**100**ワット、脳は**20**ワットです。深部の温度も、組織

の活動度、血流、環境等に影響を受けており、生理的条件下でも部位差があるし活動により絶えず変動していると思われますが、なかなか評価できません。脳の温度も活動に応じて変動するだろうと予想はされますが、非侵襲的に脳の深部までの温度を測定するのは容易ではありません。脳内局所温度の変動は、脳活動を反映し、定量的に脳活動を評価できる有用な手段となる可能性もあります。あらゆる場所の温度を非侵襲的に知ることができるような温度計は今のところありません。私たちは、非侵襲的であり、且つ、図**1**の画像のように体内深部まで詳細に情報を取り出せる磁気共鳴法を活用し、生理的条件下での脳や骨格筋内部の温度測定を試みてきました。脳内温度変化も分かるようになってきており、いくつかの応用もできるようになってきました。測定原理や測定の高性能化、測定例を紹介します。

2．磁気共鳴法による温度測定

磁気共鳴は、磁場と電磁波（ラジオ、テレビ、携帯電話あたりの周波数）を使いますので、どちらも生体の透過性が良く、生体深部の情報まで容易に取得できます。医療では**MRI**として不可欠な診断機器となっています。私たちはこの磁気共鳴法を活用し、深部の温度を測っています。図**3**は、固体物性を調べるために測定した緩和時間の温度変化です。このように磁気共鳴のパラメーターのいくつかは温度変化しますので、磁気共鳴のパラメーターを使えば温度を測ることができるわけです。**1980**年代入ると、医療分野に**MRI**装置がどんどん導入されるようになりました。それと共に温度は生体にとって重要ですので、深部温度測定が積極的に試みられました。図**4**は、磁気共鳴パラメーターの温度係数です。拡散係数も緩和時間と共に最初に試みられました。これらのパラメーターでも**in vitro**では高精度に測定できますが、生体内では、どちらにも温度外の影響が大きく、生理学的に意味のあるレベルである、**0.5** ℃を切るような精度はなかなか困難です。もう一つの候補が化学シフトを用いる方法です。私たちは化学シフトを用いています。一番使いやすいのが水の化学シフトで、主に水素結合の割合の変化を見ています。生理的条件下では、緩和時間や拡散係数よりも余分に影響する因子が少なく、より精度を高めることができると考えられます。水素結合に影響する因子には注意が必要です。図**5**は、私たちが温度測定を行うきっかけとなったスペクトルです。

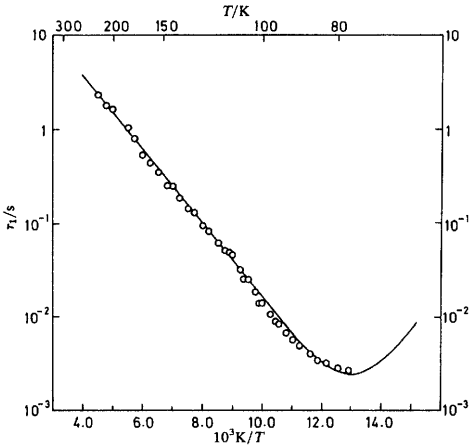

図**3**．NH_4I_3の緩和時間の温度変化。縦軸は縦緩和時間、横軸は温度。

緩和時間 (T_1 and T_2) …..	1 % / °C	（分子運動）
拡散係数 ……..	2 % / °C	（分子運動）
化学シフト ……..	水では0.01ppm / °C（水素結合の変化）	

存在量が多い水を用いた方がS/Nの面で有利
（水、ATP、ミオグロビン、NAAのアミドプロトン、フッ化物、ランタノイド化合物等の内因性・外因性物質の信号を活用できる。）

生理学的条件下での評価のためには0.5 °C 以下の精度が必要
（水の化学シフト：1.5Tでは、0.64Hz/°C、3Tでは、1.3Hz/°C）

図**4**．磁気共鳴パラメーターの温度係数。いずれも非常に小さく精度が問題となるが、特定の目的には使用可能。

ラットの脳を小さく切って試料管に入れ、温度変化をさせながら得たスペクトルです。分析用の**NMR**では、温度コントロールが非常に大事であり、水の化学シフトの温度変化は分かってはいたのですが、このとき初めて、生体での温度計測が可能であると実感し、ヒト用の装置が使えるようになれば試みたいと考えました。水の信号位置は温度で変わりますが、磁場強度でも変動します。ヒト用の装置では、この磁場のふらつきが大きな問題となります。図 **5** のスペクトルから分かりますように、あまり温度変化しない他の代謝物質の信号位置を基準にすれば、磁場の揺らぎは回避できます。ただし、代謝物質は、水の**3000**分の一程度の濃度しかありませんので、両方の信号を歪み無く取得するのには工夫が必要ですし、時空間分解能を上げるために、高感度化が必要になります。水のみの信号を使うことができれば一般的な**MRI**のように高時空間分解能での温度測定が可能になるのですが、水のみだと生理学的に意味のある精度にはなりません。

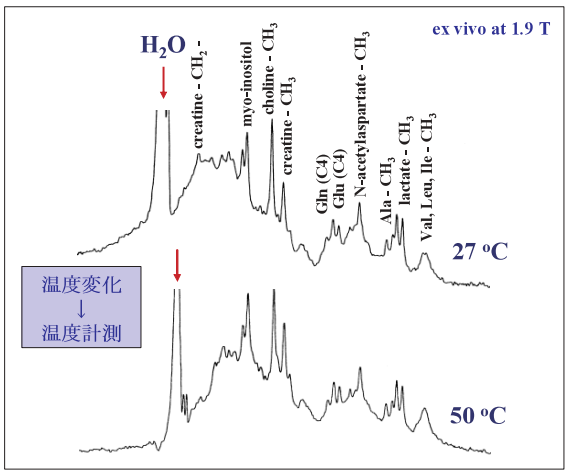

図 **5**．ラット摘出脳切片の**NMR**スペクトル。水の信号位置が温度で変化します。代謝物質とのシフト差で温度が分かります。

3．ヒト脳での温度測定

図 **6** はヒト脳のスペクトルです。右下に脳室より少し上の水平断の画像を示しましたが、この画像の中の四角い場所から得られたスペクトルです。いくつかの測定パラメーターを適当に設定することで、水と代謝物質の信号を同時に観測できるようになり、絶対値での温度測定が可能になります。図 **7** は、同一被検者の繰り返し測定の結果です。週に **1** 回、**6** 週に亘って測定しました。同一時間の安静時の測定です。生理的な変動も含まれますが、標準偏差は、**0.3** ℃以下です。この被検者の場合、前頭葉側の温度が低いのですが、逆に高い方もおられます。単一領域での短時間の繰り

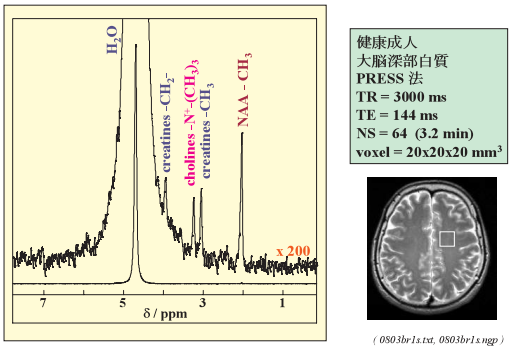

図 **6**．ヒト脳の磁気共鳴スペクトル。温度測定では、水と代謝物質の信号の両方を巧く測定する必要があります。

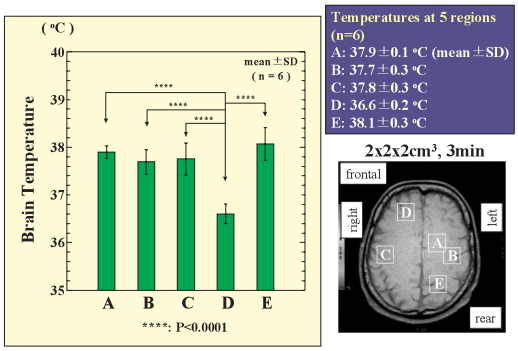

図 **7**．同一被検者の延べ **6** 日の繰り返し測定の結果。体調が安定している時の安静時で、同じ時刻に測定した。

返し測定の標準偏差は、**0.1** ℃以下です。

図 **8** は、男女各**18**名で脳内温度を調べた結果です。男性では、前頭葉で温度が低い傾向でした。図 **9** には、同一被検者の平熱時と発熱時の脳の温度を示しました。腋窩と食道の温度も併せて示しました。平熱時が **3** 回、発熱時が **1** 回です。腋窩と食道の温度が約 **1** ℃上昇している場合で、深部白質（**A**）と後頭部（**E**）の温度上昇が顕著であり、側頭部の温度上昇は少ないように思われます。側頭部の温度上昇が少ないのは、外部への熱放散ではなく、脳の動脈の配置に因ると思われます。

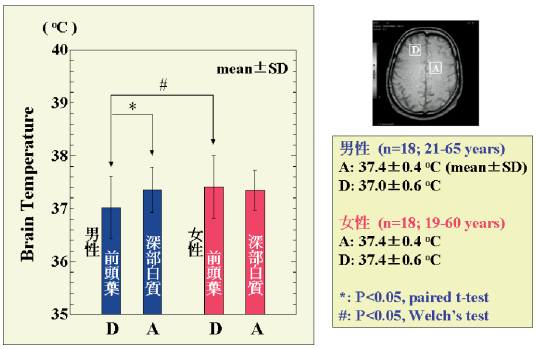

図 **8**．男女の脳内温度の比較。男性側で前頭葉側の温度が低い傾向あるが、女性では深部白質と差がなかった。

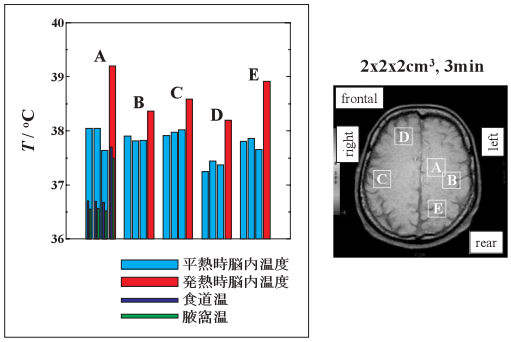

図 **9**．発熱時の脳内温度上昇。腋窩と食道の温度が約 **1** ℃上昇した場合で、脳内部では、側頭部の温度上昇は少ない。

4．脳の温度変化を追跡できるのか？

脳の温度は、どちらかといえば一定に保たれているという印象があると思いますが、生理的な条件下で本当に一定かというとなかなか答えられません。たとえば、冷たいものを飲食したときには、口腔ばかりでなく、その周辺部分も温度が下がるはずです。脳に流れ込む血液はその温度が下がった部分を通過するわけですから、冷やされます。そして、脳の温度も下がると思われます。私たちは、飲食時はもちろんですが、脳活動に伴う温度変化も検出したいと考え脳内温度測定の高感度化にとりくみました。

図**10**は、ファントム溶液での測定結果です。青が **6** 秒ごとに磁気共鳴法で測った温度で、黒は熱電対で **2** 秒ごとです。少しシフトさせてプロットしています。磁気共鳴法による温度測定のばらつきは**0.028** ℃でした。ヒトの脳では、図**11**のようにややばらつきが大きくなりますが、平坦部分のばらつきは**0.064** ℃です。この図は、成人男性の安静時の運動野付近での測定結果です。食道（黒：熱電対）、腋窩（緑：白金抵抗温度計）の温度も同時に測定しました。脳の温度が少し変化しているように見えます。食道や腋窩も小さくは揺

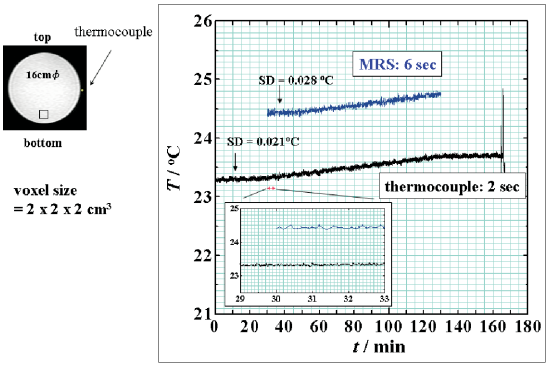

図**10**．ファントム溶液を用いた場合の磁気共鳴法による温度測定例。**6** 秒での測定の標準偏差は、**0.028** ℃であった。

らいでいますが、脳の変化の方が大きく見えます。脳内温度変化を測定できていることを示すため、脳の温度が変動すると考えられる条件を考えました。図**12**はその一つで、冷水を飲んだ場合です。測定部位は画像上の四角**E**です。特別に飲水に関わる脳の部位ではありません。明瞭に**0.5** ℃程度一過性に低下するのが測定できました。腋窩の温度低下量は、飲水の温度と量から考えて、妥当です。脳温の変化は一過性ですが、かなり大きいことが分かりました。温水では温度の上昇を確認できましたし、体温と同程度であれば殆ど変化しませんでした。図**13**は運動負荷の例です。下腿部の**1 Hz**程度の屈伸で、運動の持続にともない脳の温度が徐々に上昇しました。この図の場合は**0.5** ℃程度上昇していますが、**1** ℃程度は比較的直ぐに上昇するのが分かりました。私たちの方法で、脳温の変動を見ることができるようになったと思います。日常の生理的条件下でも、脳の温度はダイナミックに変動していると言って良いのではないでしょうか。現在、より詳細な測定を試みています。

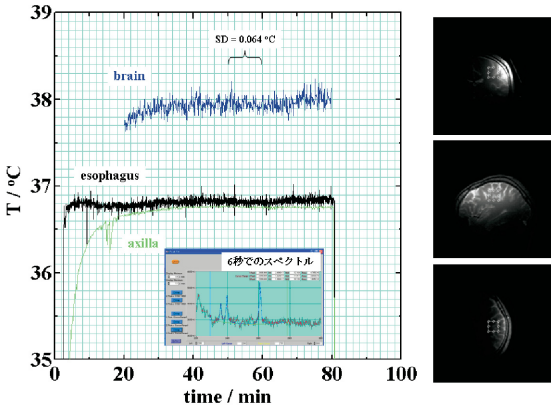

図**11**. 安静時の脳内温度の継続的な測定例。安静時の脳内温度の小さな揺らぎが見えてきたと思われます。

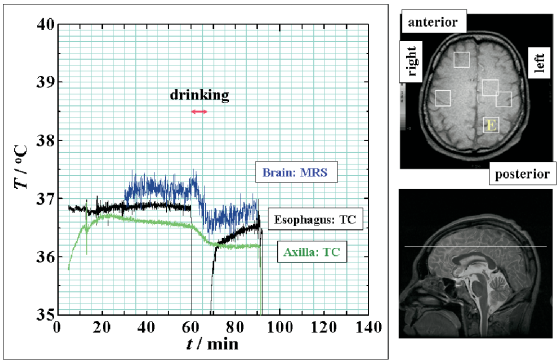

図**12**. 冷水飲水時の脳内温度変化。一過性に**0.5** ℃程度低下する。飲水後は、数十分レベルでゆっくりと戻ります。

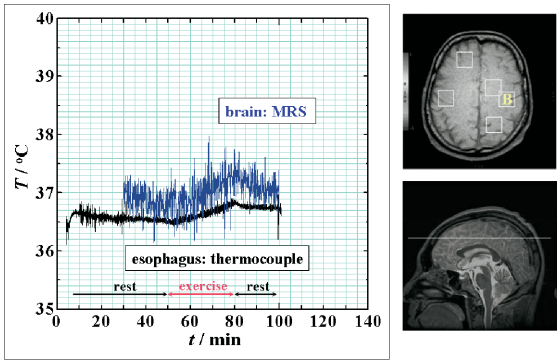

図**13**. 下腿部屈伸運動時の脳内温度変化。**0.5** ℃程度は容易に上昇することが分かった。

5．臨床応用の可能性を探る

比較的安定に脳内温度が測定できるようになりましたので、応用を目指し、脳神経外科の患者さんにご協力頂き脳内温度と**PET**で測定されている脳循環代謝のパラメーターが対応するかどうかを検討してみました。脳循環代謝は、手術適応や術後予測のために**PET**を用いて測定されますが、**RI**でラベルした薬物の静脈注射が必須であり危険を伴いますし、また**PET**もそれほど自由には使用出来ません。できれば、**MRI**のように比較的どこにでもあり、造影剤無しでも使用できる装置で評価できることが望まれます。少なくともスクリーニングくらいには使えて、有る程度の患者さんが**PET**での診断を必要としないような評価方法ができないかどうかを検討しました。図**14**は、脳温と

脳循環代謝の考え方と測定例です。脳細胞の活動で生じる熱を取り去るだけの血流が確保できれば脳の温度は上昇しませんし、血流が低下すれば脳温が上昇するという考え方です。図**14**の患者さんは右の内頸動脈が閉塞し、右脳への血流が低下しています。右脳の温度が**0.69** ℃上昇していました。これと対応して、**PET**で得られた脳酸素代謝量は左右変わりませんが、脳血流は患側で低下していました。数十名の患者さんにご協力頂き、脳の温度である程度脳循環代謝を予測できることが分かりました。脳血流を元に戻すために内頸動脈の内膜の剥離手術を行いますが、このときには、手術後に過灌流が起こる場合があり、これが引き金になり、けいれん発作、出血などを引き起こす場合があります。脳温は、この場合の術後予測にも使え、スクリーニングにも使えることが分かりました。

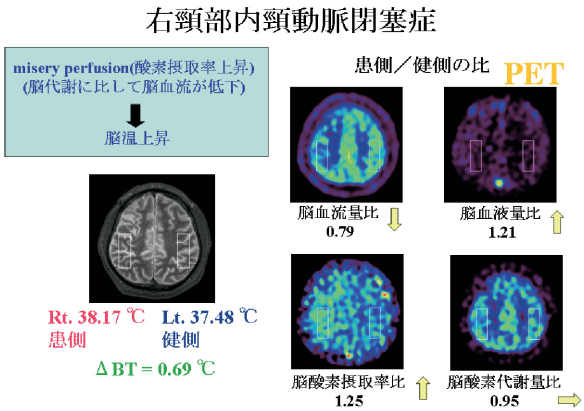

図**14**. 内頸動脈閉塞症の患者さんの脳内温度差（患側－健側）と脳循環代謝パラメーター比（患側／健側）。

6．脳の温度画像

磁気共鳴スペクトルは、**2** 次元、**3** 次元でも測定できます。それを活用すれば、温度画像が得られます。図**15**は、健常ボランティアの安静時の脳の温度画像です。正中部分の温度がやや低めで、白質部分が高めです。このボランティアの場合、前頭葉側の温度が低い傾向にあります。ヒトでは比較できるようなデータは無いので、サルとの比較になりますが、傾向は一致しています。画像の精度も徐々に向上し、飲水時の温度変化も確認できました。この画像を取得するのに **8** 分程度必要でしたが、改良を加え、現在は、**40**秒にまで短縮できています。画像化の手法では、アーチファクトの影響が出やすく、注意が必要です。

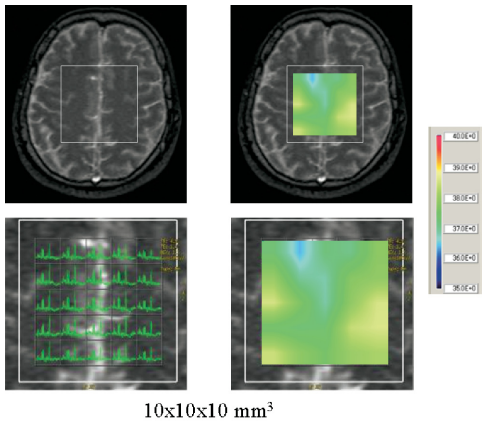

図**15**. 健常ボランティアの安静時の脳の温度画像。太い動脈が分布する正中部分の温度がやや低く、白質部分がやや高い。

7．今後の展望など

脳内温度変化を**0.1** ℃レベルで評価できるようになってきたと思われます。ただし、観測しているのが、水素結合の変化ですので、水素結合に影響する現象があれば、誤差になります。これが最も注意しなければならない点です。現在は、精度を確保するために、**cm**レベルのかなり大きな領域でしか温度測定できておりませんが、この中には、神経細胞、神経膠細胞、脳脊髄液、血液など様々含まれます。温度係数は体温近辺であれば殆ど変わらないと思われますが、タンパク含量等の違いにより、較正曲線の切片が違ってくる可能性があります。領域を絞り、更に厳密にするために

はこれらを考慮していく必要があります。

私たちは更に詳細な評価を試みておりますが、脳神経外科での応用例を始め、発熱や熱中症などの体温上昇時の効率の良い脳冷却法の検討など、現段階でも活用が期待できると思われます。

脳の温度は脳神経活動の基盤ですが、脳は神経内分泌系の中枢でもありますので、脳の温度は**a**）脳の発達や知育、**b**）生育・成熟、**c**）ストレス・免疫応答などを始めとして様々な生体現象にも関わっていると考えられます。これらと関連する研究も進めることができるレベルになったのではないかと考えています。

参考文献

［1］ **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 ^{1}H-nuclear magnetic resonance spectroscopy. J Appl Physiol 98: 282-287, 2005.**

［2］ **Cady EB, D Souza PC, Penrice J, and Lorek A. The estimation of local brain temperature by in vivo ^{1}H magnetic resonance spectroscopy. Magn Reson Med 33: 862-867, 1995.**

［3］ **Corbett RJT, Laptook AR, Tollefsbol G, and Kim B. Validation of a noninvasive method to measure brain temperature in vivo using ^{1}H NMR spectroscopy. J Neurochem 64: 1224-1230, 1995.**

［4］ **Yoshioka Y, Shimada R, Oikawa H, Ehara S, Inoue T, Ogawa A, Kanbara Y, Kubokawa M. Evaluation of noninvasive measurement of human brain temperature using ^{1}H magnetic resonance spectroscopy at 3T. J Iwate Med Assoc 55: 377-384, 2003.**

［5］ **Ishigaki D, Ogasawara K, Yoshioka Y, Chida K, Sasaki M, Fujiwara S, Aso K, Kobayashi M, Yoshida K, Terasaki K, Inoue T, Ogawa A. Brain Temperature Measured Using Proton MR Spectroscopy Detects Cerebral Hemodynamic Impairment in Patients With Unilateral Chronic Major Cerebral Artery Steno-Occlusive Disease: Comparison With Positron Emission Tomography. Stroke 40: 3012-3016, 2009.**

［6］ **Murakami T, Ogasawara K, Yoshioka Y, Ishigaki D, Sasaki M, Kudo K, Aso K, Nishimoto H, Kobayashi M, Yoshida K, Ogawa A. Brain Temperature Measured by Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Predicts Cerebral Hyperperfusion after Carotid Endarterectomy. Radiology 256: 924-931, 2010.**