

氏 名 藤 本 栄

学 位 の 種 類 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 博 士 第 6 4 8 号

学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当

学 位 授 与 年 月 日 平 成 2 4 年 3 月 9 日

学 位 論 文 題 目 **An MR Comparison Study of Cardiogenic and Noncardiogenic  
Pulmonary Edema**

(動物モデルにおける心原生肺水腫と非原性肺水腫との磁気共鳴の比較  
研究)

審 査 委 員 主 査 教 授 村 田 喜 代 史

副 査 教 授 岡 部 英 俊

副 査 教 授 杉 原 洋 行

## 論文内容要旨

※整理番号	653	(ふりがな) 氏名	藤本 栄
学位論文題目	An MR Comparison Study of Cardiogenic and Noncardiogenic Pulmonary Edema in Animal Models. (動物モデルにおける心原性肺水腫と非心原性肺水腫との磁気共鳴の比較研究。)		
【目的】	<p>心原性肺水腫 (CPE) と急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) によって代表される非心原性肺水腫 (NCPE) は、鑑別診断が困難なことが多い。これまで、その鑑別法として、MR 緩和時間が蛋白質濃度上昇と負の相関になることに着目した研究がある。一般に、CPE は肺毛細血管内圧亢進により、NCPE は血管透過性亢進によりそれぞれ起こる。このため、NCPE の浸潤陰影は、CPE より蛋白質含有が多いため、NCPE の緩和時間は、CPE より短いと予想される。しかし、従来の研究の中には、これに相反する結果があり、一定の見解がない。肺水腫の緩和時間が、肺胞内液の蛋白質濃度以外に、肺水分量や肺容量によって影響されるためと考えられる。したがって、<math>T_2^*</math>緩和時間は、肺水分量を参照に検討する必要がある。また、ARDS では、肺組織の乳酸生産が亢進するが、肺組織は、酸素分圧が 0.7mmHg 未満となるまで乳酸生産は亢進しない。したがって、プロトン磁気共鳴分光法 (<math>^1\text{H-MRS}</math>) によって、肺内乳酸値を検出できれば、両疾患の鑑別に利用できる。そのため、今回の研究では、CPE と NCPE モデルを作製し、これらの MR パラメーターによる鑑別の可能性を検討した。</p>		
【方法】	<p>Wistar ラットを対象群、CPE 群、NCPE 群の 3 群に分けた。CPE 群は、ラットに <math>21 \pm 2\%</math> 体重の生理食塩水 (NS) を尾静脈投与後 3 時間、NCPE 群では、0.75mg/個体のリポ多糖類 (LPS) を気管内投与後 48 時間に、それぞれ、MR 測定をした。その後、各群とも、4 匹は気管支肺胞洗浄し、1 匹は病理用に固定した。生体内の MR 測定は、7T 動物実験用 MR 装置で行なった。肺全体のグラディエントエコー (GE) イメージは、エコー時間 (TE) 2.1ms、フリップアングル <math>15^\circ</math>、撮像野 <math>60 \times 60 \text{mm}^2</math>、厚さ 1.5mm の設定で取得した。繰り返し時間 (TR) は 200ms としたが、呼吸同期のため、実際の TR は約 700-800ms であった。<math>T_2^*</math>緩和時間のため、肺病変を含むスライス上、TE = 3, 4, 5, 6 ms で GE イメージを撮影した。<math>^1\text{H-MRS}</math> は、stimulated-echo acquisition mode (STEAM) を利用し、TR/TE = 2000/35ms、mixing time (TM) = 40ms に設定し、ファントムと肺病変の関心領域 (<math>3.0 \times 3.0 \times 3.0 \text{mm}^3</math>) において取得した。肺領域の <math>T_2^*</math>値を評価するために、ファントム信号強度 (SI) の 10% ごとに閾値を設定し、閾値以上の SI ごとに肺領域を設定した。その肺領域を GE イメージ (TE = 3ms) で設定後、<math>T_2^*</math>値は、ピクセルごとに、<math>SI \propto \exp(\text{TE}/T_2^*)</math></p>		

(備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。

2. ※印の欄には記入しないこと。

(続 紙)

の関係より算出した。気管支肺胞洗浄液(BALF)は、遠心分離後、沈渣中の総細胞数と細胞分画を調べ、上澄液中の蛋白質と乳酸の濃度を比色法で分析した。また、上澄液の一部は、6.34T 高分解能 NMR 分光計にて解析した。肺組織は、ヘマトキシリン・エオシン(HE)染色で観察した。

#### 【結果】

肺領域を閾値ごとに比較した場合、肺領域の  $T_2^*$  中央値は、30~60%の閾値において、NCPE 群が CPE 群より有意に長く、SI が同程度においても、同様な結果であった。病理像では、CPE モデルは、対象と比較して変化がなかったが、NCPE モデルでは、肺胞壁肥厚が認められた。BALF の分析では、総細胞数・好中球数とも、NCPE 群において有意に多かった。NCPE 群の BALF 中の蛋白質濃度は、CPE 群とは有意差がなかったが、対照群より有意に高かった。BALF 中の乳酸濃度は、NCPE 群において有意に高かった。BALF の  $^1\text{H-MRS}$  では、乳酸 SI は、NCPE 群において有意に高かった。生体内での  $^1\text{H-MRS}$  では、正常肺中の乳酸信号を識別できなかった。一方で、乳酸信号は、両群の肺病変において認められたが、有意差はなかった。

#### 【議論】

肺領域の  $T_2^*$  中央値は、30~60%の閾値において、NCPE 群において有意に長かった。緩和時間は、肺水分量と相関するため、肺水分量の差によるものと考えられた。しかし、SI も肺水分量と相関するのにも関わらず、同程度の SI の肺領域において、 $T_2^*$  値が CPE 群より NCPE 群において長かった。その  $T_2^*$  値の相違は、蛋白質濃度の影響とは反対の結果であった。肺病変が虚脱肺を含んでいれば、NCPE 群の  $T_2^*$  値はより長くなるが、肺容量は、NCPE 群より CPE 群において有意に減少していた。病的には、NCPE モデルでの肺胞壁肥厚が認められており、これにより肺胞腔の変動が減少し、肺胞腔内側の磁場が安定化したことで、 $T_2^*$  緩和時間を延長させた可能性がある。

$^1\text{H-MRS}$  での肺病変の乳酸値は、CPE 群と NCPE の群とに有意差はなかった。その要因の1つとして、分析対象が異なるためと考えられる。CPE 群の肺病変において、肺容量の減少により、肺病変の肺密度の増加があったと考えられ、肺組織で生産される乳酸を見かけ上増加させた可能性がある。一方、BALF において、乳酸値は、肺病変以外にも、肺全体を反映していた可能性がある。すなわち、NCPE では、炎症により肺全体において乳酸生産亢進させたが、CPE では、低酸素症が重度な部位だけが乳酸産生亢進をしたためと考えられる。別な要因として、肺病変の乳酸値定量性の問題が考えられる。しかし、従来の研究では、肺病変の乳酸値は、約 9.9mmol/L と推定できるのに対し、肺病変の測定乳酸値は、5mmol/L に相当するため、合理的な値であると考えられる。

#### 【結論】

$T_2^*$  緩和時間は、同程度の SI において CPE 群と NCPE 群に有意差があり、鑑別に有用である。今回の研究では、 $T_2^*$  緩和時間に蛋白質濃度の影響は否定的であり、肺胞壁肥厚などの別な要因の可能性があった。 $^1\text{H-MRS}$  では、CPE と NCPE の肺病変の乳酸値に有意差はなかった。肺病変での乳酸値は、両疾患の鑑別に有用でなかったが、 $^1\text{H-MRS}$  による乳酸値の評価は、肺癌のような乳酸産生亢進の肺疾患の評価に有用である。

## 学位論文審査の結果の要旨

整理番号	653	氏名	藤本 栄
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨) (明朝体 11ポイント、600字以内で作成のこと。)</p> <p>心原性肺水腫 (CPE) と非心原性肺水腫 (NCPE) は、成因や治療が異なるにも関わらず、その鑑別が容易でない。本論文では、CPE と NCPE のモデルをラットで作製し、呼吸同期下にグラデIENTエコ法にて MR 測定をした。肺病変の解析は、病変を含むスライスにおいて、ファントム信号強度を基に区分化された肺領域にて評価し、肺内病変の乳酸値は、プロトン磁気共鳴分光法 (<math>^1\text{H-MRS}</math>) により測定し、これらによる鑑別の可能性を検討した。また、気管支肺胞洗浄液中の蛋白・乳酸濃度と肺病理との対比を行い、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) MR 信号強度が同程度の肺病変において、<math>T_2^*</math>緩和時間は、NCPE が CPE よりも長いこと。</li> <li>2) NCPE における <math>T_2^*</math>緩和時間の増長に、蛋白濃度の関与は否定的であること。</li> <li>3) 両モデルにおける <math>T_2^*</math>緩和時間の差異は、肺水分量以外の要因があること。</li> <li>4) 肺胞壁肥厚によるサセプティビリティの減少が、<math>T_2^*</math>緩和時間の増長に関与している可能性があること。</li> <li>5) 正常肺では、<math>^1\text{H-MRS}</math> による評価が困難であるが、肺病変においては、評価可能なこと。</li> <li>6) 両モデルの肺病変において乳酸値に有意差はないこと。</li> </ol> <p>本論文は、CPE と NCPE との鑑別において、MR 画像の <math>T_2^*</math> 緩和時間とその信号強度の関係の有用性について、また、生体内肺病変において、<math>^1\text{H-MRS}</math> による評価の可能性について新しい知見を与えたものであり、最終試験として論文内容に関連した試問を受け合格したので、博士 (医学) の学位授与に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 599 字)</p> <p style="text-align: right;">(平成 24 年 1 月 24 日 )</p>			

### 最終試験の結果の要旨

整理番号	653	氏名	藤本 栄
論文審査委員			
<p>(最終試験の結果の要旨)</p> <p>最終試験において以下の試問を行った。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. 肺水腫のMR信号の経過時的变化と病理組織との関係について。</li><li>2. 心原性肺水腫モデルでの肺信号強度の変化と尿量との関係について。</li><li>3. 非心原性肺水腫モデルでのLPS気管投与法の選択の理由について。</li><li>4. <math>T_2^*</math>緩和時間と肺水分量、肺胞隔肥厚、及び境界面の関係について。</li><li>5. 心原性肺水腫と非心原性肺水腫との鑑別方法の研究の背景について。</li><li>6. 肺病変内の血管含有の画像処理について。</li><li>7. 肺の圧排による部位ごとの乳酸値の差異について。</li><li>8. 気管支肺胞洗浄液と肺病変の関係性について。</li><li>9. 撮像時間と臨床応用について。</li><li>10. 肺水腫のX線写真やCTの所見。</li><li>11. 急性呼吸窮迫症候群(ARDS)の原因となる病態。</li><li>12. 一般的にARDSの肺の病理学的変化。</li></ol> <p>上記いずれの質問に対しても的確な解答が得られた。</p> <p style="text-align: right;">(平成 24 年 1 月 24 日)</p>			