

解 説

## 磁気共鳴法によるヒトの脳内温度の 非侵襲的測定と脳内温度の活用

吉岡 芳親<sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup>大阪大学 大学院生命機能研究科

<sup>b</sup>大阪大学・情報通信研究機構 脳情報通信融合研究センター

<sup>c</sup>大阪大学 先導的学際研究機構

(受取日：2020年7月25日，受理日：2020年8月21日)

## Noninvasive Human Brain Temperature Measurement by Magnetic Resonance Spectroscopy and Clinical Applications of Brain Temperature

Yoshichika Yoshioka<sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup> Graduate School of Frontier Biosciences, Osaka University

<sup>b</sup> Center for Information and Neural Networks, National Institute of Information and Communications Technology (NICT) and Osaka University

<sup>c</sup> Institute for Open and Transdisciplinary Research Initiatives, Osaka University

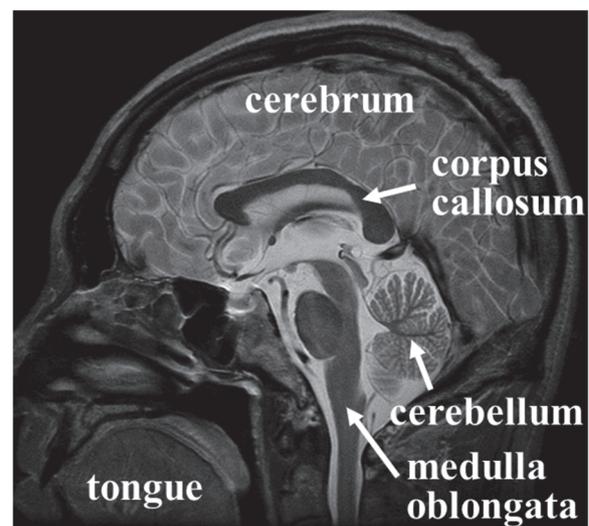
(Received July 25, 2020; Accepted Aug. 21, 2020)

Human brain temperatures have been measured noninvasively using <sup>1</sup>H magnetic resonance spectroscopy (<sup>1</sup>H-MRS) in normal adult volunteers and patients. The method to estimate human brain temperatures was reviewed. Detected dynamical human brain temperature changes of normal volunteers with some maneuvers and clinical applications of human brain temperatures were also reviewed.

Keywords: magnetic resonance spectroscopy, human brain temperature, chemical shift of water

### 1. はじめに

日常的に様々な場面で温度が測定されている。体調の客観的な指標の一つとして腋窩や口腔の温度を測定することが多いと思われるが、赤外線を使った体表面の温度計やサーモグラフィーも活用されている。体温測定での注意点は、外気の影響をできるだけ少なくし、体内深部の温度（深部温）を反映させるようにすることである。生理学分野や医療現場では、センサーを比較的容易に挿入できる食道、直腸、膀胱の温度を測定する場合もある。必要な場合には手術部位へ直接温度計を挿入して測定する場合もある。これらは深部温と考えることができると思われるが、健康人でも食道、直腸、膀胱での測定は可能である。カプセル型温度計も開発されていて、呑み込んだ後排泄されるまでの間、通過する消化管の温度が測定できる。夏や激しい運動をするスポーツ選手で気になるのは脳の温度だと思われ、如何に効率良く脳の温度を下げるかが議論されることがあるが、情報は不足している。犬では上気道を使って効率よく脳を冷却する機構があるが、ヒトではその機構が意味を持つか否かは未だ良く分かっていない。<sup>1)</sup>



**Fig.1** Human head MRI at 3.0 T. This sagittal image was obtained from a male healthy volunteer.

体内の温度は、環境のみならず組織の活動度や血流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考えられるが、ヒトの脳などの深部組織で生理的変動を評価できる程度の温度測定が容易ではないため、深部組織の温度を活用した研究は難しい。脳内局所の温度は脳活動を反映し、<sup>1-4)</sup> 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る。脳は運動・感覚神経の中枢であるとともに自律神経系や内分泌系の中枢でもある。これらを介して免疫系とも密接に関わっており、基盤としての脳の温度は重要で、成長・成熟とともに知育にも関わると考えられる。以前低体温児が問題になったことがあるが、脳の温度までは分かっていない。学習時の最適な脳の温度も分からない。体内の様々な場所での温度を、非侵襲で生理学的に意味のある精度で測定できる温度計は今のところ無い。磁気共鳴イメージング (MRI) では Fig.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。磁気共鳴で測定できる温度変化する計測値を活用できれば、生理的条件下でも脳や骨格筋内部のような深部の温度測定が可能になると考えられる。磁気共鳴により徐々に脳内温度分布や温度変化が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た。磁気共鳴による温度測定原理や測定例を紹介する。

## 2. 磁気共鳴と温度

磁気共鳴での緩和時間 ( $T_1$  と  $T_2$ ) や磁気共鳴で測定できる拡散係数には温度変化がある。Fig.2 は  $T_1$  の温度変化例である。<sup>5)</sup> 極小の高温側は温度上昇とともに  $T_1$  が延長する。このように磁気共鳴で得られるいくつかの測定値は温度変化するので、これらを使えば深部の温度を測定できると考えられる。体内深部温度は、病態把握や治療評価に使える可能性があり、1980 年頃に画像診断器として医療分野に MRI 装置が導入された当初から、ヒトを対象として磁気共鳴法による温度測定が試みられてきた。

緩和時間の温度変化は 1% / °C 程度、拡散係数は 2% / °C 程度である。<sup>5,6)</sup> 緩和時間や拡散係数は比較的高解像度の計算画像を作ることができる。これらの測定値でも、溶液などの標本を使った *in vitro* の実験では高精度に温度画像を

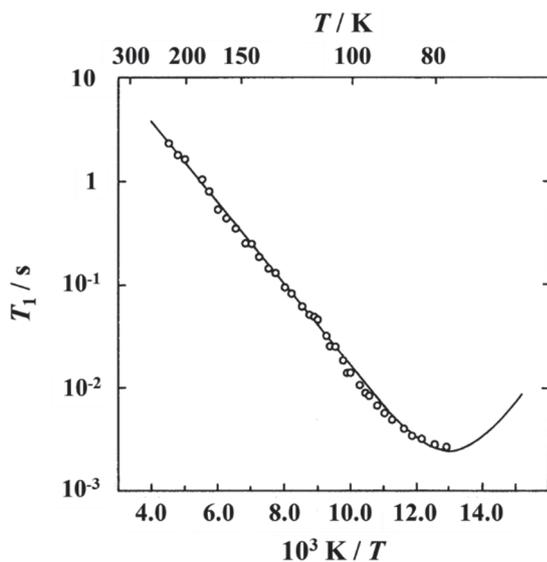


Fig.2 Temperature dependence of  $T_1$  (transverse relaxation time of NMR). These data were obtained from  $\text{NH}_4\text{I}_3$  powder.<sup>5)</sup>

作れるが、生体ではこれらの計測値には温度外の因子の影響も大きく、生理学的に意味のあるレベルと考えられる、<sup>7,8)</sup> 0.5 °C を切るような精度を確保することは困難であった。

もう一つの候補は特定物質の化学シフトの温度変化である。*In vitro* であるが、Arnold らが水酸基の化学シフトの温度依存を報告したのは、彼らがエチルアルコールの記念すべきスペクトルを報告してすぐの事であった。<sup>9,10)</sup> 彼らは、温度変化の少ないメチル基やメチレン基の信号と比較的大きく温度変化する水酸基の信号を初めて分離して同時に測定できるようになったので、水酸基の信号の温度変化に容易に気付いたと思われる。彼らはこの温度変化が水素結合の変化で説明できそうなことにも既に言及していた。<sup>10)</sup> 水のものに関しては、やや遅れて、Schneider らや Hindman らが報告した。<sup>11,12)</sup> 感度の面では生体内に多量に存在する水を用いる方が有利であり、更に水の化学シフトは、生理的条件下では緩和時間や拡散係数よりも影響を受ける因子が少なく、より精度を高めることができると考えられる。<sup>13)</sup> ヒトの体温付近では温度係数は変わらないと考えて良いが、蛋白量など水素結合に大きく影響する因子の変動がある場合には誤差を生じる可能性があり注意が必要である。

Fig.3 は、私たちが温度測定を行うきっかけとなった  $^1\text{H-NMR}$  スペクトルである。摘出したラットの脳を小さく切って試料管に入れ、温度変化させて得た。NMR では温度制御が重要であり、磁場固定用の水 (重水) 信号の位置が温度変化することは分かっていたし、温度可変プローブの低温でのキャリブレーションにメタノールのメチル基と水酸基の化学シフト差を用いていたが、<sup>14)</sup> このスペクトルを見て初めて生体への応用ができそうなことを実感し、ヒト用の装置が使えるようになれば試みたいと考えた。

生体内には信号位置が温度変化するアミド基を持っている物質も存在する。水酸基やアミド基の信号位置の温度変化を活用した *in vitro* での研究が先行した。<sup>15,16)</sup> ヒトへの応用を目指した研究は、1990 年代後半から徐々に報告されるようになった。<sup>17-22)</sup> 私たちのヒトを対象とした深部温度測定は、研究用のヒト用 3.0 T MRI 装置が導入できた 2000 年に、脳と骨格筋を中心にしてスタートした。<sup>23,24)</sup>

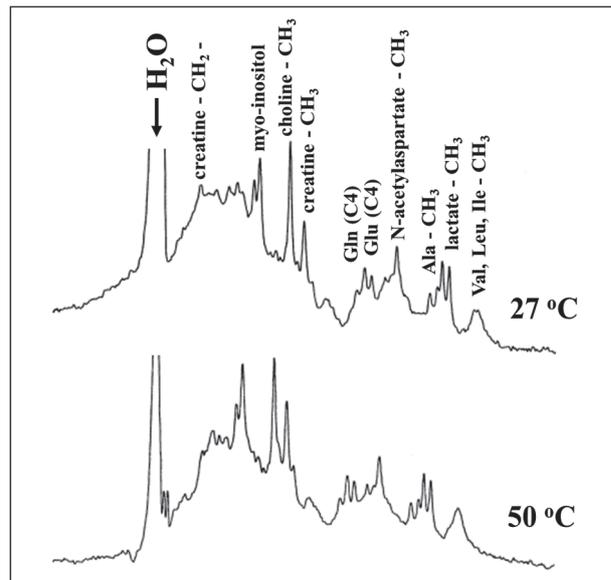
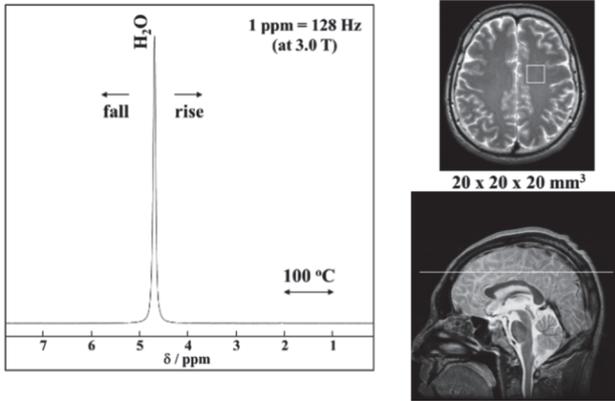


Fig.3  $^1\text{H-NMR}$  spectra of excised rat brain tissue at 27 and 50 °C.

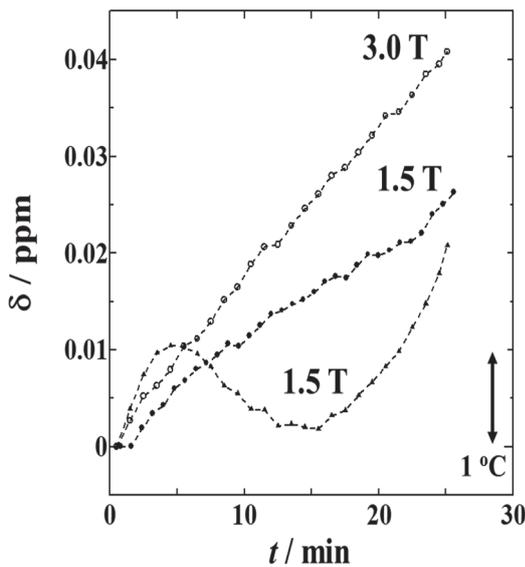
### 3. ヒト脳での温度測定

私たちはヒトでも検出が容易である水に注目した。MRI装置では Fig.4 に示すように、ヒトの脳で容易に領域を絞ってスペクトルを測定できる。3.0 Tでは、1 °Cの温度上昇で 1.28 Hz (0.01 ppm) 高磁場側 (右側) にシフトする。

室温に静置していた溶液標本を使って装置の安定性や精度を確認した。その結果の一部を Fig.5 に示した。



**Fig.4**  $^1\text{H}$ -MR spectrum from human brain at 3.0 T. The white line on the right bottom sagittal image shows the position of the upper axial image. The spectrum was obtained at the deep white matter shown in the upper image.



**Fig.5** Stability check of water signal position with 1.5 and 3.0 T MR apparatuses.

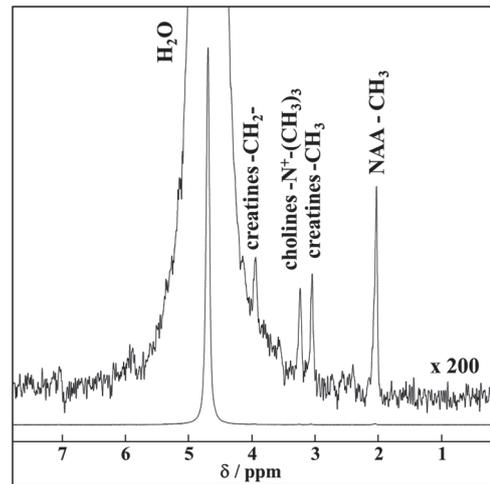
電波の照射による温度上昇は1時間で0.1 °C程度と予想されたので、水の信号位置は安定していると考えたが、実際には30分間でも数°Cを越えてしまうような変化が見られた。この変化は温度由来ではなく、磁気共鳴の周波数が磁場強度依存であるため、磁場の揺らぎを反映して変動したことを示している。図の1.5 Tでの測定例のように、同じ装置、同じ測定法でありながら、磁場の動きは毎回異なっており、補正は困難であった。画像に重きを置くヒト用MRI装置では、0.1 ppm / 時間以下の仕様で問題無く販売され使用されているが、水の信号で生理学的に意味のあるレベルでの温度測定としては、少なくとも1桁精度を上げる必要があった<sup>7,8)</sup>。温度測定の精度を上げるためには磁

場の揺らぎを補正できる基準となる物質を同時に測定する必要がある。Fig.6には、水抑制を用いないで得られたヒト脳灰白質のスペクトルを示した。生体での水は40 M程度の濃度だが、脳の代謝物質で温度算出の基準候補である、N-アセチルアスパラギン酸 (NAA)、クレアチン、コリンはせいぜい10 mM程度である。NMRはダイナミックレンジが広いとはいえ、3桁以上の濃度差がある物質をスペクトルのゆがみを抑えて同時に測定する必要があり、いくつかのパラメーターを最適化する必要があった。

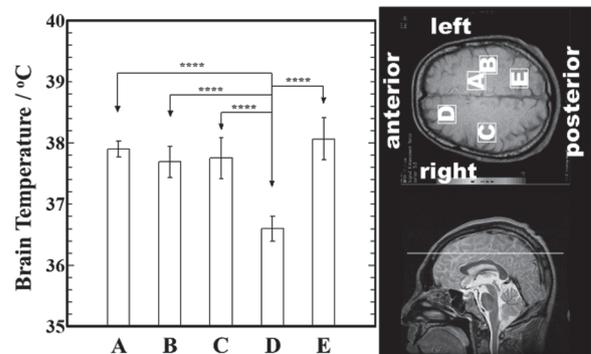
温度の算出には、大きな水信号の裾、広幅の信号、カップリングのある信号の低減、S/Nの向上が有効であった。

Fig.6はPoint Resolved Spectroscopy (PRESS)法<sup>25,26)</sup>により得られたスペクトルである。繰り返し時間 (TR)を3 s、エコー時間 (TE)を144 ms、積算回数を64回として得た。この方法により、温度測定が安定して可能となった。

ヒトでの温度測定の誤差を検討するため、同一健康被検者で脳内数か所を複数回測定した (Fig.7)。日を変えた6回の繰り返しの測定とし、同じ時間帯とした。数値化にはCadyらが報告した校正曲線を用いた。<sup>19)</sup> この測定では、生理学的な変動が含まれるが、標準偏差 (SD)は0.3 °C以下であり、日を変えた検討や複数の被検者での比較にも活用できるレベルと考えられた。<sup>24)</sup> データは示していないが、単一領域での短時間の繰り返し測定でのSDは、0.1 °C以下であった。Fig.7の被検者の場合、Dで示した前頭葉側



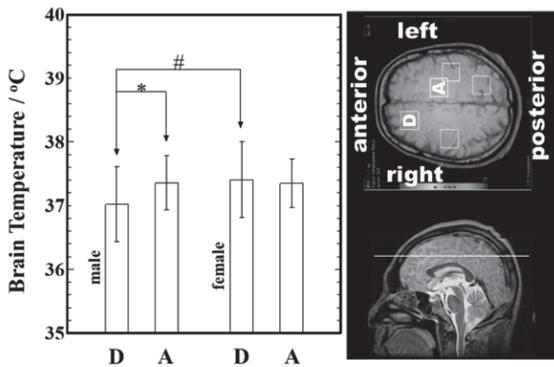
**Fig.6**  $^1\text{H}$ -MR spectrum of human brain at 3.0 T.



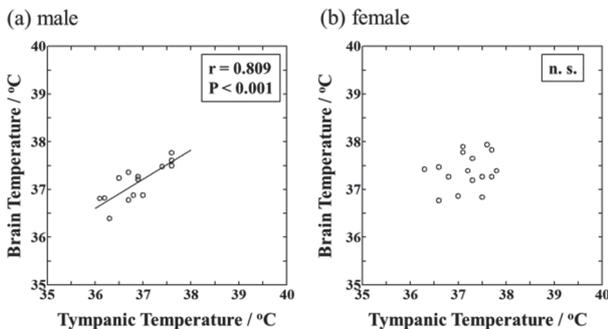
**Fig.7** Brain temperatures estimated by magnetic resonance spectroscopy at 5 different regions in one male volunteer (48 yrs). The regions are shown in the upper axial image (A, B, C, D, E). Temperatures were estimated once daily on 6 different days. Values are expressed as mean  $\pm$  SD. \*\*\*\*:  $P < 0.0001$ , Scheffe's test<sup>24)</sup>. The white line on the right bottom sagittal image shows the position of the upper axial image.

の温度が低い傾向にあった。Corbett らが視床と前頭葉の温度を比較し、前頭葉で低い傾向にあることを報告していたが<sup>20)</sup>、個人差や性差があると思われ、確認するため男女各18名で測定した (Fig.8)。<sup>24)</sup> 平均値としては、男性では前頭葉側がやや低い傾向にあったが、女性では深部白質も前頭葉も差が無かった。深部白質の温度は、男女差は認められなかった。女性でも前頭葉側が低い場合や、男性でも、前頭葉側が高い場合があり、個人差が認められた。平均値として男性の前頭葉側の温度がやや低い理由としては、皮下脂肪が相対的に少ない男性の方が頸動脈を流れる血液が冷却され易く、その血液が流れ込む前頭葉側の温度がやや低い傾向にあると考えることができるが、まだ検証できていない。また男性は、呼吸により冷却され易いと考えられる前頭洞が大きく、こちらの影響を受ける可能性もある。女性の前頭葉側の温度が男性より高いことの生理学的な意義があると思われるが、まだ十分な検討は行っていない。<sup>24)</sup>

脳には温度中枢を始め様々な中枢が存在し、脳温はその基盤であるが、特殊な患者さんを除き直接測ることは不可能である<sup>8)</sup>。脳温の目安として鼓膜温 (tympanic temperature) が使われてきたが、その関係を検証したいと考え、磁気共鳴で求めた脳の温度と赤外線温度計で求めた鼓膜温を比較した (Fig.9)<sup>24)</sup>。脳温の測定部位は、鼓膜に近い脳深部白質とし、鼓膜温を測る側と同側とした。

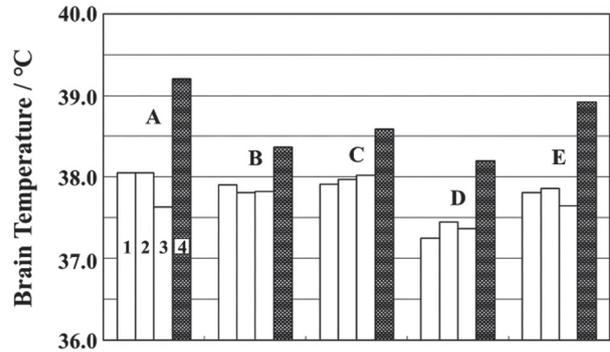


**Fig.8** Estimated brain temperatures of male and female volunteers. The values are expressed by mean ± SD (n = 18 each). A and D are the same regions shown in Fig.7. #: P < 0.05, Welch's test. \*: P < 0.05, paired t-test<sup>24)</sup>. The white line on the right bottom sagittal image shows the position of the upper axial image.



**Fig.9** Correlation plots of estimated brain temperature at deep white matter of frontal lobe and tympanic temperature. Brain temperature in males correlated with tympanic temperature (r = 0.809, P < 0.001) but that in females did not. The correlation was examined with Pearson's test.<sup>24)</sup>

鼓膜はやや奥まった場所に存在するが、外気の影響を受け易いので、<sup>8)</sup> 最も脳の温度に近くなる条件として、磁気共鳴法での脳温測定後の耳栓を外した直後の温度を採用した。磁気共鳴での脳温測定では、場所決めのための撮像やスペクトル取得のための調整もあり、合計で30分程度は耳栓を付けたままであり、より深部の温度に近づけた条件を実現できていると考えられた。図に示すように男性では高い相関がみられたものの、女性では相関がみられず、脳血流、頭部の形状、保温効果などの性差と合わせて検討中である。



**Fig.10** Brain temperatures of the same volunteer at normal conditions (1~3) and with fever (4).

A, B, C, D, and E are the same regions shown in Fig. 7.

1: normal condition, esophagus = 36.7 °C, axilla = 36.6 °C.

2: normal condition, esophagus = 36.7 °C, axilla = 36.6 °C.

3: normal condition, esophagus = 36.7 °C, axilla = 36.5 °C.

4: with fever, esophagus = 37.7 °C, axilla = 37.5 °C.

風邪やインフルエンザの感染時には、腋や口腔の温度が上昇することが多い。腋窩や口腔の温度が上昇している場合には、脳の温度も上昇しているだろうか。複数回脳温を測定できた被検者で、発熱時にも測定できた例を Fig.10 に示した。図のA~Eは脳の場所を示しており、Fig.7と同じ位置である。1~3が平熱時、4が感染 (風邪) により腋窩 (axilla) と食道 (esophagus) の温度が1.0 °C程度上昇した場合である。AやEでは上昇が大きく、B, C, Dでの上昇は少なかった。これは、脳の冷却にも関わっている動脈の配置により温度上昇に差が生じたためと考えられた。発熱時の脳の温度を評価できる段階に来たと考えられる。

#### 4. 脳の温度はダイナミックに変化している

ヒトの脳の温度は、感染などの異常時には上昇することを示せたが、平熱時や運動時には一定なのかそれとも変動しているのかは、明確にできていなかった。Yablonskiy らは脳活動に伴い脳温は低下すると予想したが、実際の脳温の低下は、明確には示し得ていない。<sup>3)</sup> 入眠時に視床あたり (温度中枢がある) の温度が下がると良く言われているが、直腸温や食道温の変化からの推測であり、ヒトではいまだ実証できていないと思われる。直腸や食道の温度は生理的な条件下でも1 °C程度は日内変動で動いている。<sup>7)</sup> 脳にもこの程度の日内変動があることが予想されるが確認できていない。Shiraki らは脳腫瘍の患者の脳内に熱電対を設置して覚醒下での脳温を測定できるようにし、風での顔面の冷却や毛布での保温により、脳室直上の脳の温度が0.3 °C程度短時間で変化することを報告したが、<sup>8)</sup> 健常人での脳温の変化に関する情報は少ない。健常被検者において、外部からの冷却や刺激、自発的な活動など生理的な範囲内での様々な負荷を行った際の脳温の変化を紹介する。

発熱した時や暑い時には、保冷材や冷たい物を額や後頭

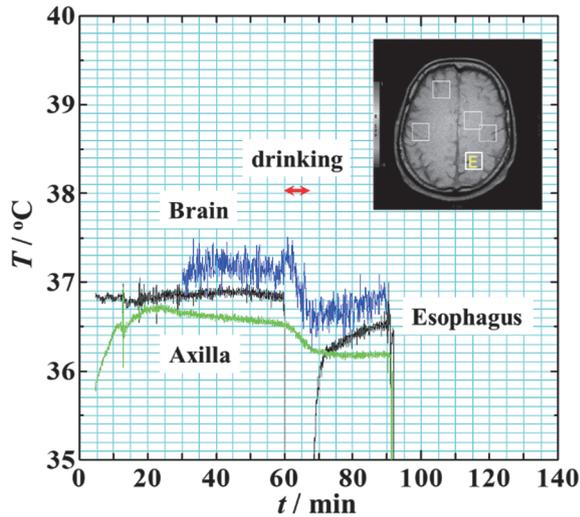


Fig.11 Brain temperature change by drinking of cold water.

部において頭部を冷やす。同様な冷却を行った。データは示さないが、頭部外側から接触させるだけでは脳内部を冷却することはできなかったが、臨床でも行っている頸部(頸動脈)の冷却では脳が冷却されることが確認できた。

脳に流れ込む血液が近くを通過する口腔や頸部も重要と考え、飲水での実験を試みた。水冷した 500 mL の水を飲んだ時の経時的な温度変化を Fig.11 に示した。脳温(青)の測定部位は画像の E である。食道(黒)と腋窩(緑)の温度も同時に測定した。冷水で脳温が一過性に下がることが分かった。冷水で頸部あたりが冷却され、頸部を通過し脳に流れ込む血液も冷却される。この血液で脳も冷却されたと考えられる。温かい水の場合は上昇するし、体温に近い水では変化が無いことも確認できた。Fig.11 で見られる腋窩温の 0.3 °C の低下は、冷水が奪った熱量に相当する。成人男性で約 100 W で、脳はその 1/5 の 20 W のエネルギーを使っており、その分だけ発熱している。脳は小さなヒーターであり、脳の血流は代謝物の運搬とともに脳活動に伴う熱を取り除き、脳温の制御にも関わっている。

Fig.11 の脳の温度変化で、もう一つ興味深い現象がある。それは冷水で脳温が低下する直前に温度が少し上昇していることである。これは単純な冷却のみでは説明できない。脳温測定部位は口腔に対応する感覚野ではなく、口腔の

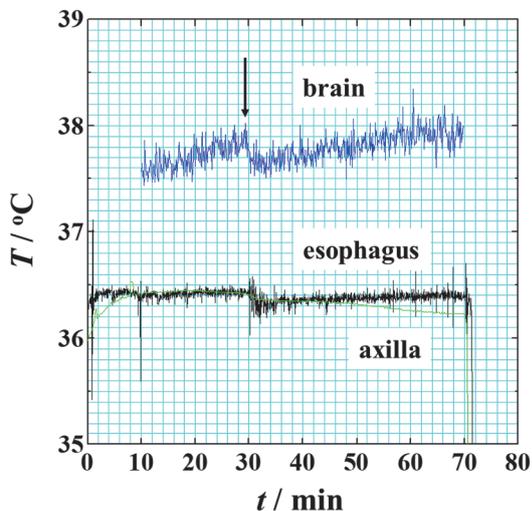


Fig.12 Brain temperature change by the stimulation of tongue by capsaicin (0.1 %).

冷刺激により、脳に入り込む血管が収縮し血流が抑えられることで温度が上昇したと考えられる。データは示さないが、飲水量を少なくし、冷刺激の影響を強調した場合には温度低下は殆どなく、脳の温度は上昇したままであった。この変化は前頭葉側で小さく、部位差があるように思われた。脳に流れ込む血液の温度ばかりでなく、口腔の冷刺激も脳温を変化させることが示されたが、逆も確認すべきと考え、口腔の熱刺激での脳温変化も測定した (Fig.12)。熱刺激としてカプサイシン溶液 (0.1 %) 1 滴を舌先に投与した。予想していたように脳の温度は一過性に下がった。この場合、食道の温度も一過性に低下した。食道温の低下は、末梢血管拡張による体表からの放熱量の増加による反応と考えられ、これと同様な血管の拡張が脳に入り込む血管でも起こっていると考えられた。即ち、脳に入り込む血管の拡張で血流が増加し、それにより脳が冷却されたと考えることができる。流入血液よりも温度の高い脳では、血流増加で温度が下がる。辛い物を食べた時、額に汗をかくこともあり熱くなったように感じるが、このような一時的な体表面の温度上昇は、代謝亢進によるものではない。代謝亢進であれば時間を要するし刺激に伴って食道温は上昇するはずであるが、Fig.12 のように食道温は低下する。辛い物を食べた時に温かく感じる理由は、末梢血管の拡張により温度センサーのある体表面付近の血流が増加し、深部からの温かい血液でセンサー付近の温度が上昇するからである。加温された辛い物の摂取では、脳の温度は上昇する可能性があるが、辛味だけでは脳の温度は低下すると考えられる。

口腔の刺激や脳に流れ込む血液の温度変化によって、脳の温度がダイナミックに変化していることが分かってきた。では脳活動に伴って脳の温度は変化しているのだろうか<sup>3)</sup>。機能的磁気共鳴イメージング (fMRI) の実験では、脳活動に伴い信号強度が上昇することが多い。これは脳活動部位に脳の酸素消費量の増加を補う以上に血流が増加するからである。この場合、脳よりも温度の低い血液が多く流れ込むから脳温は下がらなければならない。Fig.13 に比較的簡単な負荷である右手の掌握運動を行った時の脳温の変化を示した。挿入画像は、同一被検者の同じ負荷の場合の fMRI の解析結果である。脳温は fMRI で賦活が確認できた部位で測定した。脳の温度は予想したように運動している間は低下し、止めると上昇することが確認できた。末梢では運動負荷で血管が開き放熱が亢進する。それを示すように食

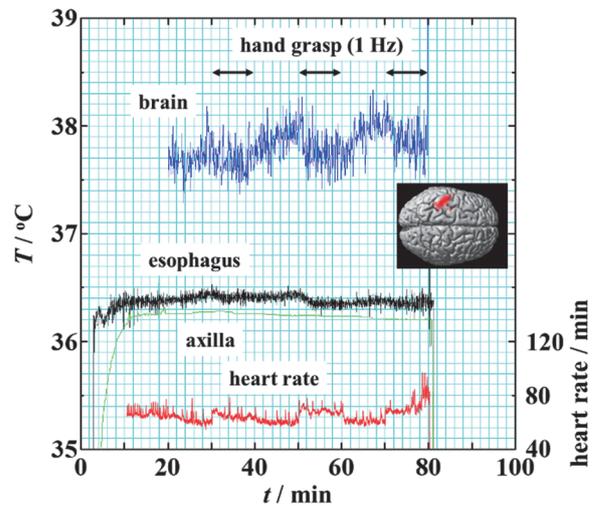


Fig.13 Brain temperature change during hand grasp. Brain temperature fell during the task. This fall was found only in the motor region for the hand.

道温が運動時に少し低下した。脳の温度変化は大きく、脳内の血管拡張の影響が大きいことが示唆された。この掌握運動による温度変化は限局しており、場所がずれば、温度変化は観測できなかった。fMRI での信号変化の場所で温度が低下することを示すことができた。

もう少し大きな運動負荷として、膝から下の曲げ伸ばしを行った。この場合、大腿筋が主に使われるが、上半身を動かさないようにするため、手・腕・体幹などの他の筋も動員される。結果を Fig.14 に示した。測定部位は運動野で、Fig.13 と同じ部位である。脳の温度は運動開始直後に上昇を始め、運動終了直後に低下を始めた。脳に流れ込む血液の温度の目安となる食道温は負荷が大きいため上昇したが、この上昇分を補正しても脳温は低下ではなく上昇であった。膝の曲げ伸ばしでは賦活される脳の領域がより広く、脳の消費エネルギーの増大が考えられる。また、筋運動のために筋血流量が増加するが、このために、脳への血流がわずかに低下した可能性もある。この運動負荷の場合には使用する筋が多く、やや運動が複雑になるからだと考えられるが、脳の広い部分で同じような脳温の変化を観測できた。運動負荷では、脳温の低下もあるし上昇もあることが分かった。

脳は絶えず活動しているが、脳活動と脳の温度との関係は未知な部分が多い。また殆どの成果は動物実験により得られていて、<sup>2,4)</sup> ヒトでは情報が乏しい。そこで麻酔薬によ

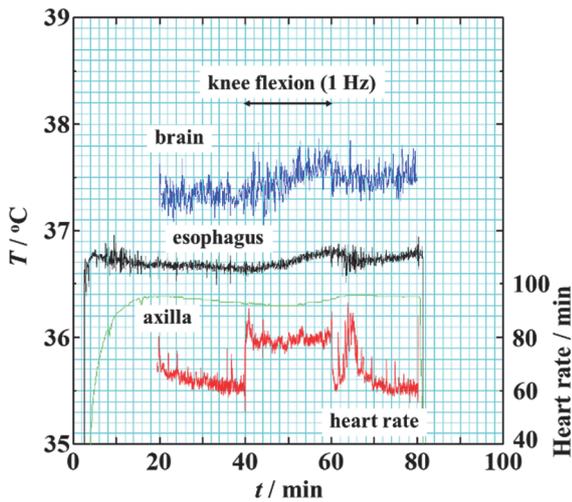


Fig.14 Brain temperature change by knee flexion.

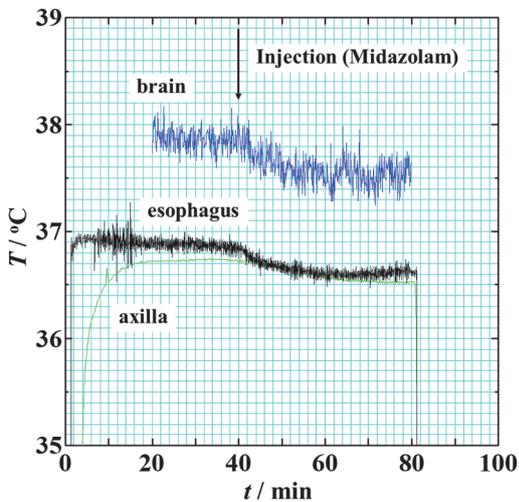


Fig.15 Brain temperature fall was observed with a sedating agent Midazolam.

り脳活動を低下させれば脳温を低下させることができると仮定し脳温の変化を調べた (Fig.15)。深麻酔までは行わず、投与後 30 分程度効果がある鎮静レベルとした。鎮静の間、受け答えはできるが記憶ができない程度であり、脳活動のレベルがやや低下した程度である。鎮静により脳温は明らかに低下した。Fig.15 のように食道の温度も低下しており、脳に流れ込む血液の温度も同程度低下したと考える必要があり補正した。補正後の脳の温度も徐々に低下することが分かった。鎮静薬による脳血流の変化は無視できる範囲であることと測定した温度変化が脳全体の平均的な変化であることを仮定すれば、脳全体で 0.5W の活動量 (脳代謝) の低下になると試算できた。

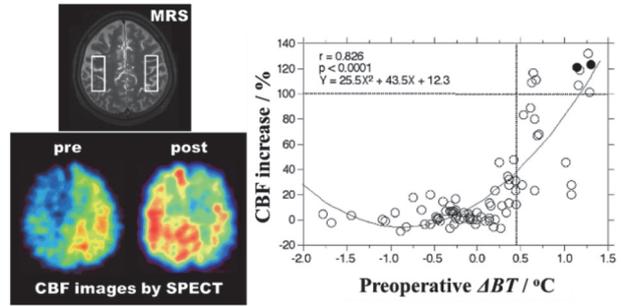


Fig.16 CBF change by carotid endarterectomy and preoperative brain temperature difference. These data were obtained from patients with unilateral internal carotid artery stenosis. Patients of filled circles showed hyper-perfusion syndrome.<sup>22)</sup>

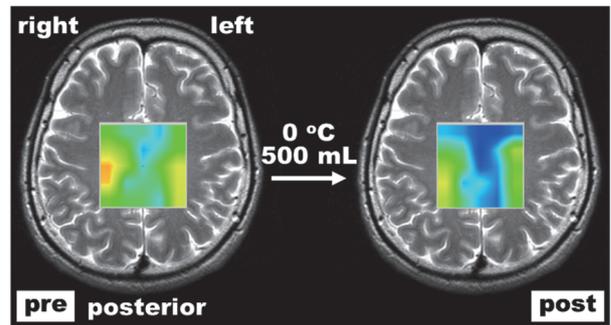


Fig.17 Brain temperature images pre and post drinking of cold water.

臨床応用も徐々に進んでいる。Fig.16 は、一側性の頸動脈狭窄症患者さんの術前脳内温度差と手術による脳血流の変化を調べた結果である。<sup>27)</sup> 手術では患者さんの頸動脈内に蓄積したプラークを取り除く。手術後には血流が増加するが、過還流による痙攣発作を起こす危険性がある。この過還流が術後の最も注意すべき点である。一般的には術前の PET で得られる脳血液量が術後過還流の指標にされているが、<sup>28)</sup> PET よりも容易に使用できる術前のバイオマーカーが求められており、脳内温度が使えるか否かを検討した。狭窄で脳血流が低下している側は、まだ脳組織が生きて活動し熱産生していれば、健側に対して温度が高いと考えられる。血流低下による脳へのダメージが大きく、既に脳活動が低下していれば、温度上昇は無いと考えられる。<sup>28)</sup> Fig.16 の横軸は術前の狭窄側と健常側の脳温の差で、縦軸は術前の脳血流に対する術後の増加量である。術後変化の大きい患者さんに痙攣発作が起こるが、右上方に危険度の高い患者さんが分布した。黒丸の 2 例が実際に痙攣発作を起こした患者さんである。このように発作の危険があ

る患者さんを、術前の脳の温度でスクリーニングできることが分かった。

磁気共鳴スペクトルは、2次元、3次元でも測定できる。それらを活用すれば温度画像が得られる。Fig.17は健常ボランティアの脳の温度画像である。左の安静時の画像では、左右の脳の間（正中部分）の温度がやや低く、白質あたりがやや高くなっている。これは、正中部分に動脈が発達していて熱が奪われ易いからだと考えられる。右は冷水を飲んだ直後の画像で、正中部分や前頭葉側がより冷却されることを画像で示せた。これらの場所には冷やされた血液が流れ込む動脈が発達しているからと考えることができる。得られたヒトでの脳内温度画像を他の温度測定法で検証することはできないので、Haywardらがサル（*Macaca mulatta*）の脳に温度計を挿入して測定した冠狀断での温度分布図<sup>29)</sup>と比較した。私たちの温度画像と同じように正中部分の温度が低く、白質付近でやや高くなっている。また彼らは、サルに冷やしたバナナを摂取させた時には脳が冷やされるということも報告しており、私たちの冷水飲水時の結果と同じであった。

## 5. 今後の展望

磁気共鳴装置が必要だが、生理学的に意義があると思われる0.1℃レベルで、脳内温度を非侵襲で追跡・評価できるようになってきたと思われる。健常人の脳温の変動は明らかではなかったが、少なくとも私たちが測定した脳の場合では、飲水による影響とともに口腔の受容器を経由した血管の反射により受動的に変動した。また、能動的な脳活動によりダイナミックに変動することも分かった。脳の温度の意義を明確にするまでには至っておらず、さらなる情報収集が必要であるが、積極的にヒトの脳の温度を変化させることもできそうである。脳神経外科の患者さんの脳内温度の活用も徐々に進んでおり<sup>27,28,30-32)</sup> 新たな診断情報やバイオマーカーとして期待できる。測定条件の追加とともに温度中枢（視床下部）付近などの測定部位も加え情報を増やしたいと考えている。水や代謝物の信号位置を精度良く求めることができるスペクトルの取得が温度測定の最低条件だが、ヒトでは、今の所5mm以下の狭い領域での測定や脳の周辺部分の測定は難しい。磁場の均一度を向上させて幅の狭いシャープな信号を測定できるようにすること、濃度の低い代謝物の信号を測定するための高感度化、スペクトルを歪めるアーチファクトの低減が必要である。もう一つの重要点は、水の化学シフトには、温度差の様々な要因が影響する可能性があることである。誤差となる温度外の要因を排除することにも留意する必要がある。<sup>13,18)</sup> これらを克服し、高性能化し、脳を始めとした体内深部温度の意義を明確にし、活用できるようにしていきたい。

## 文 献

- M. Matsuda-Nakamura and K. Nagashima, *J. Phys. Fitness Sports Med.* **3**, 217-221 (2014).
- E. A. Kiyatkin, K. T. Wakabayashi, and M. Lenoir, *ASC Chem. Neurosci.* **4**, 652-665 (2013).
- D. A. Yablonskiy, J. J. H. Ackerman, and M. E. Raichle, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **97**, 7603-7608 (2000).
- H. Wang, B. Wang, K. P. Normoyle, K. Jackson, K. Spitler, M. F. Sharrock, C. M. Miller, C. Best, D. Llano, and R. Du, *Front. Neurosci.* **8**, 307 (2014).
- Y. Yoshioka, N. Nakamura, and H. Chihara, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. II* **79**, 497-504 (1983).
- D. Le Bihan, J. Delannoy, and R. L. Levin, *Radiol.* **171**, 853-857 (1989).
- S. Hashimoto, K. Nakamura, S. Honma, H. Tokura, and K. Honma, *Am. J. Physiol.* **270**, R1073-R1077 (1996).
- K. Shiraki, S. Sagawa, F. Tajima, A. Yokota, M. Hashimoto, and G. L. Brengelmann, *J. Appl. Physiol.* **65**, 482-486 (1988).
- J. T. Arnold, S. S. Dharmatti, and M. E. Packard, *J. Chem. Phys.* **19**, 507 (1951).
- J. T. Arnold and M. E. Packard, *J. Chem. Phys.* **19**, 1608-1609 (1951).
- W. G. Schneider, H. J. Bernstein, and J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **28**, 601-607 (1958).
- J. C. Hindman, *J. Chem. Phys.* **44**, 4582-4592 (1966).
- B. Babourina-Brooks, R. Simpson, T. N. Arvanitis, G. Machin, A. C. Peet, and N. P. Davies, *NMR Biomed.* **28**, 792-800 (2015).
- A. L. Van Geet, *Anal. Chem.* **40**, 2227-2229 (1968).
- C. Arús, Y. Chang, and M. Bárány, *J. Magn. Reson.* **63**, 376-379 (1985).
- N. W. Lutz, A. C. Kuesel, and W. E. Hull, *Magn. Reson. Med.* **29**, 113-118 (1993).
- Y. Ishihara, A. Calderon, H. Watanabe, K. Okamoto, Yo. Suzuki, K. Kuroda, and Yu. Suzuki, *Magn. Reson. Med.* **34**, 814-823 (1995).
- R. J. T. Corbett, A. R. Laptook, G. Tollefsbol, and B. Kim, *J. Neurochem.* **64**, 1224-1230 (1995).
- E. B. Cady, P. C. D'Souza, J. Penrice, and A. Lorek, *Magn. Reson. Med.* **33**, 862-867 (1995).
- R. Corbett, A. Laptook, and P. Weatherall, *J. Cerebral Blood Flow Metabol.* **17**, 363-369 (1997).
- B. A. Harris, P. J. D. Andrews, I. Marshall, T. M. Robinson, and G. D. Murray, *British J. Anaesthesia* **100**, 365-372 (2008).
- Y. Weis, L. Covaciu, S. Rubertsson, M. Allers, A. Lunderquist, F. Ortiz-Nieto, and H. Ahlström, *Magn. Reson. Imaging* **30**, 1505-1511 (2012).
- Y. Yoshioka, R. Shimada, H. Oikawa, S. Ehara, T. Inoue, A. Ogawa, Y. Kanbara, and M. Kubokawa, *J. Iwate Med. Assoc.* **55**, 377-384 (2003).
- Y. Yoshioka, H. Oikawa, S. Ehara, T. Inoue, A. Ogawa, Y. Kanbara, and M. Kubokawa, *J. Appl. Physiol.* **98**, 282-287 (2005).
- P. A. Bottomley, *US Patent #4,480,228* (approved 30 Oct. 1984).
- C. T. W. Moonen, M. Von Kienlin, P. C. M. Van Zijl, J. Cohen, J. Gillen, P. Daly, and G. Wolf, *NMR Biomed.* **2**, 201-208 (1989).
- T. Murakami, K. Ogasawara, Y. Yoshioka, D. Ishigaki, M. Sasaki, K. Kudo, K. Aso, H. Nishimoto, M. Kobayashi, K. Yoshida, and A. Ogawa, *Radiology* **256**, 924-931 (2010).
- D. Ishigaki, K. Ogasawara, Y. Yoshioka, K. Chida, M. Sasaki, S. Fujiwara, K. Aso, M. Kobayashi, K. Yoshida, K. Terasaki, T. Inoue, and A. Ogawa, *Stroke* **40**, 3012-3016 (2009).
- J. N. Hayward and M. A. Baker, *Am. J. Physiol.* **215**, 389-403 (1968).
- T. Inoue, H. Shimizu, M. Fujimura, A. Saito, Y. Yoshioka, T. Matsuda, and T. Tominaga, *Clin. Neurol. Neurosurg.* **115**, 445-449 (2013).
- S. Fujiwara, Y. Yoshioka, T. Matsuda, H. Nishimoto, A. Ogawa, K. Ogasawara, and T. Beppu, *Sci. Rep.* **6**, 36523 (2016).
- T. Nanba, H. Nishimoto, Y. Yoshioka, T. Murakami, M. Sasaki, I. Uwano, S. Fujiwara, K. Terasaki, and K. Ogasawara, *Neuroradiol.* **59**, 923-935 (2017).



吉岡 芳親  
Yoshichika Yoshioka  
E-mail: yoshioka@fbs.osaka-u.ac.jp