

## 低ナトリウム血症性低浸透圧血症の イヌ大脳 T<sub>1</sub>におよぼす影響

辻 隆之<sup>1</sup>, 藤元登四郎<sup>1</sup>, 藤井正敏<sup>2</sup>, 中野寿彦<sup>2</sup>,  
下沖 晋<sup>2</sup>

<sup>1</sup>東京医科歯科大学医用器材研究所

<sup>2</sup>藤元病院南日本健康科学センター

### はじめに

著者らは 0.1 テスラ常伝導型 MRI 装置を用い、スピンワープ法でイヌ大脳のプロトンスピン格子緩和時間（以下 T<sub>1</sub>）画像を撮影し、大脳の各部位の T<sub>1</sub>を測定し<sup>1)</sup>、その低ナトリウム（Na）血症性低浸透圧血症時前後における変化を経時的に検討した。

### 対象ならびに方法

雑犬 11 頭（9.2±2.2 kg）を用いた。イヌにペントバルビタール（150 mg）を静注し、さらに硫酸アトロピン（0.5 mg）と筋弛緩剤（ミオブロック 4 mg）を投与し気管内挿管し、大気で調節呼吸（12~20 回/min）した。1 時間後に同量の筋弛緩剤を追加投与した。伏臥位で頭部を Mark-J（シーメンス旭メディテック、0.1 T）のコイル（ボア径 12 cm）内に挿入し、鼻部と頸部をテープで基板に固定して頭部が呼吸運動で動かないようにした。その状態で頭部正中矢状断面 SR（saturation recovery）画像を撮影し、イヌ大脳基底核がもっとも明確に識別できる位置を決めた。その位置で冠状断面 T<sub>1</sub>画像

（256×256）を 8 分間で撮影（TR 1000 ms, TI 200 ms）し、白質（W）、灰白質（G）、視床（T）、尾状核（C）の左右対称部位にカーソル（3×3 pixel）を固定して各部位の T<sub>1</sub>（W-T<sub>1</sub>, G-T<sub>1</sub>, T-T<sub>1</sub>, C-T<sub>1</sub>）を計測した。図 1 のように得られた左右の各部位の T<sub>1</sub>の平均値を求め、さらにそれら左右値を平均した値を各部位の T<sub>1</sub>として求めた。

低浸透圧血症は腹腔内にカテーテルを留置し、37°C に加温した蒸留水を注入、留置して作成した。大腿動静脈にカテーテルを挿入留置し、下大静脈からラクテートリンゲル液を点滴（25 ml/hr）し、腹水注入および注入後より 30 分ごとに

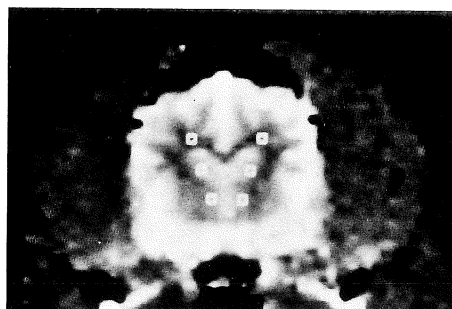


図 1. イヌ大脳冠状断面画像とピクセルの位置

キーワード hyponatremic hypoosmosis, T<sub>1</sub>, brain edema, thalamus

120 分まで、経時的に合計 5 回同一部位の冠状断面 T<sub>1</sub> 画像を撮影した。同時に大腿動脈圧を圧トランスデューサで連続的に計測記録した。

各種撮影時直前に血球成分、動脈圧、心拍数、動脈血 pH、pCO<sub>2</sub>、pO<sub>2</sub>、BE、Na、K、総蛋白質量 (TP)、アルブミン量 (Alb)、アルブミングロブリン比 (A/G)、遊離ヘモグロビン量 (free Hb)、晶質浸透圧 (osmolarity) を計測した。血液ガスはコーニング 168 血液ガス分析装置、Na、K、Cl は炎光法、浸透圧は氷点降下法で求めた。

腹水注入前の各値に対する各時点での値、および T<sub>1</sub> については、注入前 (control) に対する注入後各 30 分ごとの T<sub>1</sub> の比 (30/con, 60/con, 90/con, 120/con) の変化を、paired T-test (n=11) で有意差 (\* p<0.05, \*\* p<0.01) を検定した。

## 結 果

腹腔内への蒸留水注入量は 1730±445 ml、すなわち体重 1 kg 当たりの注入量は 192±50 ml で

あった。蒸留水注入後には表 1 (mean: 平均値, SD: 標準偏差) のように血圧は次第に上昇したが、心拍数はやや低下する傾向を示した。経時的に Na、Cl が減少して浸透圧が表 2 のように低下したが、遊離ヘモグロビン量は著しく増加し、アルブミン量と総蛋白量も増加した。K と A/G は変化しなかった。

血球成分は表 3 のようで白血球が蒸留水注入直後に著しく低下したが次第に回復した。それ以外にはほぼ変化はなかった。動脈血 pH、BE およびガス組織は表 4 のようで、酸素および炭酸ガス分圧は変化しなかったが、代謝性のアシドーシスが経時的に進行した。

T<sub>1</sub> に左右大脳半球間でいずれの時点、部位でも有意差はなかった。T<sub>1</sub> の変化は表 5 のようであった。すなわち、視床部の T<sub>1</sub> が注入後 60 分で延長し始め、さらに尾状核の T<sub>1</sub> も 90 分後には同様に延長し始めて、それらは経時的にさらに延長した。各部位における各時点での注入前 T<sub>1</sub> に対する注入後 T<sub>1</sub> 値の比は表 6 のようであった。すなわち視床で最初に、ついで尾状核でも T<sub>1</sub> が延長し、その程度は視床でもっとも大きかった。

表 1. 腹水注入前後の各動脈圧 mmHg (APd: 拡張期圧, APm: 平均圧, APs: 収縮期圧) および心拍数 (HR: beats/min) の変化。(腹水注入前の対照時に対して, \* p<0.05, \*\* p<0.01, 無印は有意差なし。以下の表でも同じ)

		control	30 min	60 min	90 min	120 min
APs	mean	113	* 134	132	** 152	** 153
	SD	12	21	26	26	30
APd	mean	78	** 101	** 102	** 110	** 110
	SD	13	17	22	18	21
APm	mean	93	113	** 114	** 128	** 128
	SD	11	17	24	19	22
HR	mean	209	204	207	202	189
	SD	38	28	44	51	43

表2. 腹水注入前後の, 浸透圧, 遊離ヘモグロビン (free Hb), ナトリウム, 塩素 (Cl), 総蛋白量, アルブミン (Alb) の変化

		control	30 min	60 min	90 min	120 min
Osmolarity (mOsm/kg)	mean	302	** 287	** 272	** 267	** 263
	SD	9	11	12	12	12
free Hb (mg/dl)	mean	2	* 14	** 45	** 72	** 85
	SD	3	14	33	53	58
Na (mEq/l)	mean	147	** 138	** 130	** 125	** 122
	SD	4	5	7	6	6
K (mEq/l)	mean	3.4	3.7	3.7	3.7	3.7
	SD	0.5	0.5	0.7	0.9	1.0
Cl (mEq/l)	mean	111	107	** 101	** 97	** 94
	SD	5	5	6	5	5
TP (g/dl)	mean	5.9	6.1	* 7.0	** 7.7	** 8.0
	SD	0.7	0.8	1.1	1.7	2.0
Alb (g/dl)	mean	2.9	2.9	3.3	* 3.6	* 3.7
	SD	0.4	0.5	0.6	0.8	0.9
A/G	mean	0.97	0.92	0.88	0.85	0.84
	SD	0.24	0.19	0.15	0.12	0.12

表3. 白血球 (WBC:  $\times 10^3/\text{mm}^3$ ), 赤血球 (RBC:  $\times 10^4/\text{mm}^3$ ), ヘモグロビン (Hb: g/dl), ヘマトクリット (Hct: %), 平均赤血球容積 (MCV: fL), 平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH: pg), 平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC: %), 血小板 (Plt:  $\times 10^4/\text{mm}^3$ ) の変化

		control	30 min	60 min	90 min	120 min
WBC	mean	64	** 28	40	43	47
	SD	31	26	54	64	67
RBC	mean	675	716	756	755	750
	SD	139	130	124	129	142
Hb	mean	14.5	15.3	16.3	16.3	16.3
	SD	3.1	2.8	2.6	2.8	3.1
Hct	mean	44.4	46.9	49.5	49.1	48.9
	SD	8.3	7.5	7.0	7.4	8.6
MCV	mean	66.2	66.0	65.8	65.4	65.6
	SD	3.9	4.3	4.3	4.2	4.2
MCH	mean	21.5	21.4	21.6	21.6	21.8
	SD	1.2	1.3	1.3	1.2	1.2
MCHC	mean	32.5	32.5	32.9	33.1	33.3
	SD	1.2	1.5	1.7	1.6	1.7
Plt	mean	18.5	15.7	17.2	18.2	23.4
	SD	5.1	5.4	6.6	6.8	10.9

低 Na 血症性低浸透圧血性のイヌ大脳 T<sub>1</sub> におよぼす影響

表 4. 動脈血 pH, 酸素ガス分圧 (pO<sub>2</sub>: mmHg) および炭酸ガス分圧 (pCO<sub>2</sub>: mmHg), ベースエクセス (BE) の変化

		control	30 min	60 min	90 min	120 min
pH	mean	7.48	7.46	7.39	* 7.33	** 7.30
	SD	0.12	0.13	0.15	0.14	0.13
pCO <sub>2</sub>	mean	25	24	28	28	26
	SD	10	10	14	12	9
pO <sub>2</sub>	mean	105	108	99	100	101
	SD	21	18	18	13	14
BE	mean	-2.8	-4.7	** -7.3	** -10.0	** -11.9
	SD	3.5	3.0	3.5	4.6	4.5

表 5. 各部位における T<sub>1</sub> (G-T<sub>1</sub>: 灰白質 T<sub>1</sub>, W-T<sub>1</sub>: 白質 T<sub>1</sub>, C-T<sub>1</sub>: 尾状核 T<sub>1</sub>, T-T<sub>1</sub>: 視床 T<sub>1</sub>) の変化

		control	30 min	60 min	90 min	120 min
G-T <sub>1</sub> (ms)	mean	388	384	386	395	394
	SD	26	27	26	26	22
W-T <sub>1</sub> (ms)	mean	287	291	293	300	305
	SD	17	19	22	22	23
C-T <sub>1</sub> (ms)	mean	356	359	369	* 376	** 382
	SD	13	20	15	23	22
T-T <sub>1</sub> (ms)	mean	331	335	* 349	** 361	** 363
	SD	16	19	19	20	21

表 6. 各部位における T<sub>1</sub> 値の注入前の値に対する注入後各時点での比の経時的変化

		30/con	60/con	90/con	120/con
G-T <sub>1</sub>	mean	0.99	1.00	1.02	1.02
	SD	0.03	0.04	0.06	0.04
W-T <sub>1</sub>	mean	1.01	1.02	1.04	1.06
	SD	0.04	0.06	0.05	0.06
C-T <sub>1</sub>	mean	1.01	1.04	1.06	* 1.07
	SD	0.05	0.05	0.06	0.05
T-T <sub>1</sub>	mean	1.01	1.05	** 1.09	** 1.09
	SD	0.04	0.05	0.04	0.05

## 考 察

プロトンスピン格子緩和時間  $T_1$  は生体組織の自由水の量と温度に依存し血流の影響などを見かけ上受けるから、生体の  $T_1$  を計測すれば逆にそれらの情報を解析できる可能性がある<sup>2),3)</sup>。本装置はスピンワープ法でデータを収集し、SR および待ち時間  $\tau$  の異なる複数の IR 信号から自動処理で  $T_1$  を計算する。その原理で求められた  $T_1$  の計測精度は生体組織 (*ex vivo*) に対しても優れていることが報告されている<sup>1),4)</sup>。本装置では空調 (25°C) された撮影室での硫酸ニッケル水溶液 ( $T_1$ : 300 ms) のファントムの6日間の  $T_1$  の計測値は  $302 \pm 2$  ms で、その変動係数 (CV) は 1.0% 以下である<sup>5)</sup>。本実験でも測定開始前ごとに同一ファントムで装置の  $T_1$  計測の安定性とその精度を確認した。生体のパラメータ (血液生化学的組成, 生理学的指標など) を急激に変化させる *in vivo* 実験の場合には、短時間で  $T_1$  が測定できることが重要であり、本装置では  $T_1$  画像が 8 分間で求められた。

本実験設定におけるわれわれの研究では、本 MRI 装置によってえられたイヌ大脳  $T_1$  間での比較を議論するのではなく、薬物を投与したり<sup>6)</sup>、本実験のように生理学的条件を変化させて、その前後の各イヌ大脳  $T_1$  の経時的変動について医学的観点から検討した。

灰白質は大脳回溝の  $T_1$  を計測することになるので、小さなイヌ大脳の場合にはカーソルの中に必ずしも灰白質のみを含むとは限らない。すなわちイヌ大脳でこのカーソルの大きさでは灰白質の  $T_1$  は髄液の partial volume effect を受けている可能性があるが、白質はカーソルの大きさに対し十分な面積があるので、もっとも安定した  $T_1$  の計測が可能な部位である。

今回の動物実験は低 Na 血症性低浸透圧血症のモデルである。本実験では動脈圧は昇圧剤を使用しなかったにもかかわらず経時的に上昇した。血圧を脱血で変動させたり、また心停止させた前後でもイヌ大脳  $T_1$  には変化はない<sup>7)</sup>。心

拍数が低下する傾向を示したのは体温が経時的に低下した可能性があるが、イヌで体外循環法を用いて、30°C まで体温を低下させた実験で、全く同様にイヌ大脳  $T_1$  を *in vivo* で計測したところ、 $T_1$  に変化はなかった<sup>5)</sup>。本実験で観察された  $T_1$  の変化と体温は無関係といえる。

同様のイヌ大脳  $T_1$  測定設定で調節呼吸のまま維持して 150 分まで観察したコントロール実験群では動脈圧、心拍数、血液ガスや pH に変化は観察されなかった<sup>5)</sup>ので、本実験で代謝性アシドーシスが進行したのは腹水注入のためである。しかし希塩酸の静脈内点滴投与による強度の代謝性アシドーシスによる同じ実験設定での著者ら<sup>8)</sup>の検討では、イヌ大脳の  $T_1$  は有意に変化しなかったので、pH 7.3 程度のアシドーシスが本実験での大脳  $T_1$  の延長の理由にはならないと考えられる。

大脳におけるプロトン縦緩和時間  $T_1$  の延長と脳浮腫の関係については多く研究されており、実験的にも浮腫と強い相関があることがすでに報告されている<sup>9)-13)</sup>。本装置 (スピンワープ法) によるイヌ大脳  $T_1$  の延長と脳組成の水分量との定量的な対応はまだ検討していないが、本実験設定におけるイヌ大脳  $T_1$  の延長は、従来より他の装置を使用して報告されているように大脳組織に浮腫が発生したことを意味していると考えている。

血液の晶質浸透圧は平均 302 mOsm/kg が、注入 120 分後には 263 mOsm/kg に低下した。腹腔内蒸留水による腹膜透析で Na, Cl が低下したためである。個体によるバラツキが大きい溶血が起こり、遊離ヘモグロビンと総蛋白質量が経時的に増加した。A/G が低下傾向を示したのは遊離ヘモグロビンの増加によるためであろう。膠質浸透圧は測定しなかったが、本実験では総蛋白質量が増加したので膠質浸透圧は少なくとも低下はしなかったと推定できる。

赤血球 1 個当たりの平均容積や平均ヘモグロビン量に変化がなかったため、溶血しなかった赤血球は膨潤したとはいえない。腹圧の上昇や

組織浮腫による末梢血管抵抗の増加以外に、赤血球の変形能が低下して粘度が上昇し、それらのために動脈圧が上昇した可能性が考えられる。

溶血があっても赤血球数やヘマトクリットが低下しなかったのは、水分が血管内から血管外や細胞内に移行したための循環血液量の減少が、溶血による赤血球数の減少と同時に起こり、バランスしたためであろう。白血球は蒸留水注入直後に顕著に減少し次第に回復したが、その理由は本実験からは不明である。それに対して血小板は腹水注入の影響をほとんど受けなかった。実験終了後、留置カテーテルから腹水を回収できなかった。

ヒトでは血清 Na 濃度が 135 mEq/l を下回ると低 Na 血症とされるが、その症状は Na 低下の速度にも関係する。タイプに低 Na 血症型と水過剰型とがあり、前者が体液喪失によって、後者が SIADH (syndrome of inappropriate secretion of anti-diuretic hormone) や浮腫性疾患で起こる<sup>14)</sup>。

本実験の低 Na 血症のタイプは、ヒトで観察されるものとして Na 喪失後の水補給による急性水中毒のそれに近いと考えられる。ヒトでは Na 濃度が正常から 24 時間以内に 125 mEq/l 以下に低下したケースで死亡率が高く (50%程度)、救命できても後遺症が残る場合が多いといわれている<sup>15)</sup>。動物実験でも 2 時間で Na 濃度を 120 mEq/l 程度に低下させると動物は全身痙れんや意識消失を来すことも知られている<sup>16)</sup>が、今回の実験では筋弛緩剤を使用しているため、痙れんは観察されなかった。

しかし、低 Na 血症性低浸透圧血症の場合に、脳浮腫がどの部位に特異的に観察されるかを、イヌを用い MRI を使用して *in vivo* で明らかにした研究はいままでにはない。低 Na 血症性低浸透圧血症では脳内を灌流する血液の浸透圧は等しく低下していると考えられるので、大脳 T<sub>1</sub> が部位によらず等しく延長しないのは、脳内の部位によって血液浸透圧低下に対する組織反応性が異なるためと考えることができる。すなわち、

低 Na 血症性低浸透圧血症時には、浸透圧が 270 mOsm/kg, Na が 130 mEq/l 程度で視床の T<sub>1</sub> が有意に延長し、浮腫が発生したと推定される。視床が浸透圧低下に対してもっとも早期に反応することが本実験で明らかになったが、視床には浸透圧センサがあることが知られており、イヌで観察されたこのような低 Na 性低浸透圧血症で視床に浮腫が発生する事実は興味深い。

## 結 論

イヌにおける蒸留水による腹膜透析で起こる低 Na 血症性低浸透圧血症時にイヌ大脳の視床でもっとも速く T<sub>1</sub> が延長し、さらに尾状核でも T<sub>1</sub> が延長するのを認めた。

本論文の要旨は、第 17 回日本磁気共鳴医学会大会で発表した。

## 文 献

- 1) 山崎達男, 畑瀬 晃: NMR-CT における T<sub>1</sub> 測定の基礎的検討. NMR 医学, (suppl) 4: 68-69, 1984.
- 2) 池平博夫: 脳と緩和時間. 神経進歩, 30: 404-411, 1986.
- 3) G. D. Fullerton, J. L. Potter, N. C. Dornbluth: NMR relaxation of protons in tissues and other macromolecular water solutions. Magn Reson Imag, 1: 209-228, 1986.
- 4) J. M. Hutchinson, W. A. Edelstein, G. Johnson: A whole-body NMR imaging machine. J Phys E: Sci Instrum 13: 497-955, 1980.
- 5) 辻 隆之, 藤元登四郎, 戸川達男, 他: 生体におけるスピン格子緩和時間 (T<sub>1</sub>) の温度依存性に関する実験的研究. 医用電子と生体工学, 26: 158-163, 1988.
- 6) T. Fujimoto, T. Nakano, M. Fujii, et al.: Changes in proton T<sub>1</sub> in dog brains due to the administration of Haloperidol. Magn Imag, 5: 469-474, 1987.
- 7) 辻 隆之, 藤元登四郎, 戸川達男, 他: 脱血ショック時におけるイヌ大脳 T<sub>1</sub> 時間の検討. 日磁医誌 5 (Suppl): 50, 1985.

- 8) 藤井正敏, 藤元登四郎, 辻 隆之, 他: 血液 pH のイヌ大脳 T<sub>1</sub>に及ぼす影響. 日磁医誌 5 (Suppl): 132, 1985.
- 9) S. Naruse, Y. Horikawa, C. Tanaka, et al.: Proton nuclear magnetic resonance studies on brain edema. J Neurosurg, 56: 747-752, 1982.
- 10) S. Naruse, Y. Horikawa, C. Tanaka, et al.: Proton relaxation time measurement in brain edema, cerebral infarction and brain tumors. Magn Reson Imag, 4: 293-304, 1986.
- 11) H. Kato, K. Kogure, H. Ohtomo, et al.: Characterization of experimental ischemic brain edema utilizing proton nuclear magnetic resonance imaging. J Cereb Blood Flow Metab, 6: 212-221, 1986.
- 12) K. A. Kraft, P. P. Fatouros, G. D. Clarke, et al.: An MRI phantom material for quantitative relaxometry. Magnetic Resonance in Medicine, 5: 555-562, 1987.
- 13) R. L. Kammam, K. G. Go, E. W. Brouwer, et al.: Nuclear magnetic resonance relaxation in experimental brain edema: Proton concentration, and temperature. Magn Reson Med, 6: 265-274, 1988.
- 14) 齊藤寿一: 電解質異常と意識障害. 特集・意識障害と痴呆. 日本内科学雑誌, 79: 457-462, 1990.
- 15) 和田博夫, 飯島 節, 折茂 肇: 電解質異常 (Na, Ca など), 特集老年者の意識障害—診断と対策—. Geriat Med 28: 225-229, 1990.
- 16) 清水倉一, 高橋 剛: 水中毒の病態生理と病理所見. 特集・水代謝調節, 病態生理, 7: 296-302, 1988.

### T<sub>1</sub> Changes of Canine Brain in Hyponatremic Hypoosmosis Induced by Peritoneal Dialysis with Water

Takayuki TSUJI<sup>1</sup>, Toshiro FUJIMOTO<sup>1</sup>, Masatoshi FUJII<sup>2</sup>,  
Toshihiko NAKANO<sup>2</sup>, Susumu SHIMOOKI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute for Medical & Dental Engineering, Tokyo Medical & Dental University  
2-3-10 Kandasurugadai Chiyodaku Tokyo, 101

<sup>2</sup>South Japan Health Science Center, Fujimoto Hospital

Changes of canine brain T<sub>1</sub>s measured in right and left white (W-T<sub>1</sub>) and grey (G-T<sub>1</sub>) matter, thalamus (T-T<sub>1</sub>), and caudate nuclues (C-T<sub>1</sub>) in coronal view with a head coil was studied in anesthetized and automatically ventilated 11 mongrel dogs (9.2±2.2kg) using 0.1 T MR imager (Mark-J, Siemens-Asahi Meditech) before and every 30 minutes after infusion of distilled water warmed at 37°C into abdominal cavity (192±50ml/kg) up to 120 minute later. Hemolysis (2→85mg/dl: before→after 120 min) increased in association with total protein (5.9→8.0g/dl) while sodium (147→122 mEq/l) and osmolarity (302→263mOsm/kg) decreased. G-T<sub>1</sub> (388→394ms) and W-T<sub>1</sub> (287→305ms) did not change significantly, but T-T<sub>1</sub> prolonged early (331→349ms) at 60 min (p<0.05) and C-T<sub>1</sub> (356→376ms) did at 90 min (p<0.05). T-T<sub>1</sub> (363ms) and C-T<sub>1</sub> (382ms) elongated from initial each T<sub>1</sub> significantly (p<0.01) 7% and 6% at 120 min, respectively.

Basal nucli, especially thalamus, in canine brain became edematous at the early stage of hyponatremic hypoosmosis induced by peritoneal dialysis with water.