

²³Na-MRIを用いたサルコペニアの早期診断と予防技術の開発

横浜市立大学附属病院 血液・リウマチ・感染症内科

診療講師 峯岸 薫

(共同研究者)

国立スポーツ科学センター スポーツメディカルセンター 主任研究員 中嶋 耕平

はじめに

サルコペニアでは、筋肉量や骨量が減少することにより、転倒、骨折などのリスクが高く、早期発見や治療介入が重要な病態である。加齢や生活習慣などによる筋力低下が原因と考えられており、高齢者の増加が著しい本邦においては、介護予防の必要性からもその対策は急務であるが、詳細なメカニズムは解明されていないため、予防に関するエビデンスはいまだ不十分である。

最新の研究により、皮膚や筋肉の組織局所にナトリウムが蓄積することが判明し、生体内のナトリウム濃度を評価できるツールとして²³Sodium-magnetic resonance imaging (²³Na-MRI) が開発された。海外では研究開発が進み、世界中の臨床医学各分野からの注目が高まっているが、日本における導入は遅れている。この新技術により、廃用によるふくらはぎの筋萎縮は、筋組織のナトリウム濃度上昇と脂肪率の低下をもたらすことが報告されており、²³Na-MRIは筋疾患におけるわずかな筋の変化を検出し、サルコペニアの早期診断に利用できる可能性があると考えられる。

本研究では、高齢者の健康寿命を縮める「サルコペニアの早期診断と予防」における先駆的プラットフォームの構築を行うことを目的として、²³Na-MRIを日本への導入を行った。

結 果

国立スポーツ科学センターに設置されている3.0テスラのMRI (MAGNETOM Skyra, Siemens) に、Na量を測定できる特注コイル (Stark-Contrast, Erlangen, Germany) を搭載し、コイルファイルのインストール、セッティング、撮像シーケンスのパラメータの登録を行った。次に、NaCl入りのファントムを使用し、テストスキャンを行い、撮像可能な事を確認した (図1)。テストスキャンにおいては、画像の信号雑音比およびノイズの周波数特性を検証し、撮影した画質の精度が良質であることが確認できた (図2)。

さらに、健常人の左下腿で、テストスキャンで設定した撮影条件を用いて、²³Na-MRIの撮影を実施した。この撮影においては、濃度の異なるNaCl溶液 (10, 20, 30, and 40 mmol/L) を満たしたキャリブレーションチューブを同時に撮影することで、組織Na量

の定量を行うことができた（図3）。今回、健常者5例（男性4例/女性1例）に対して²³Na-MRIの撮影を実施することができた。平均年齢39.6±5.3歳で、皮膚Na⁺量は、平均12.5±1.3mmol/Lであった（図3）。今後はこの技術を用いて、高齢者における²³Na-MRIの撮影を実施していく予定である。

図1

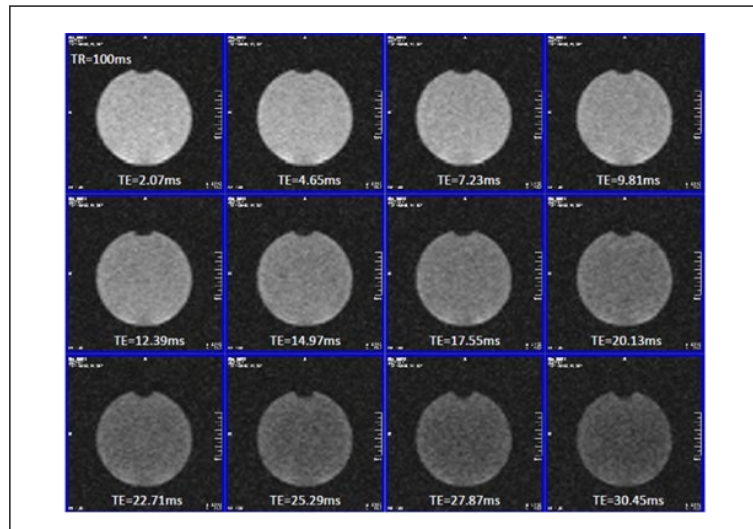


図2

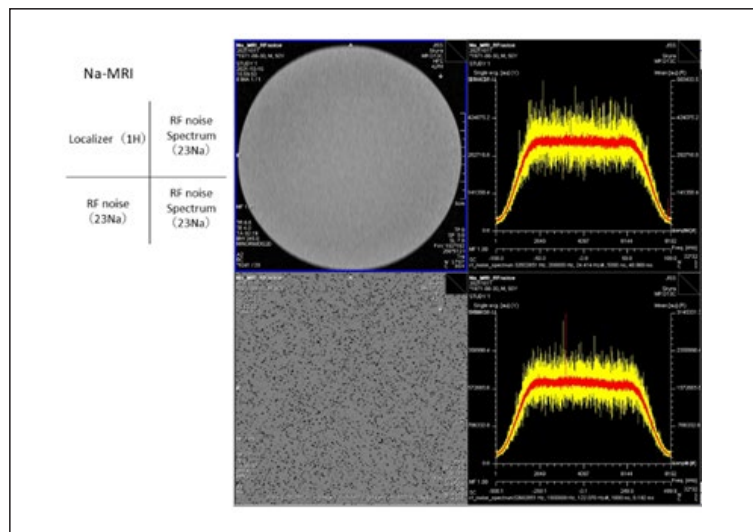
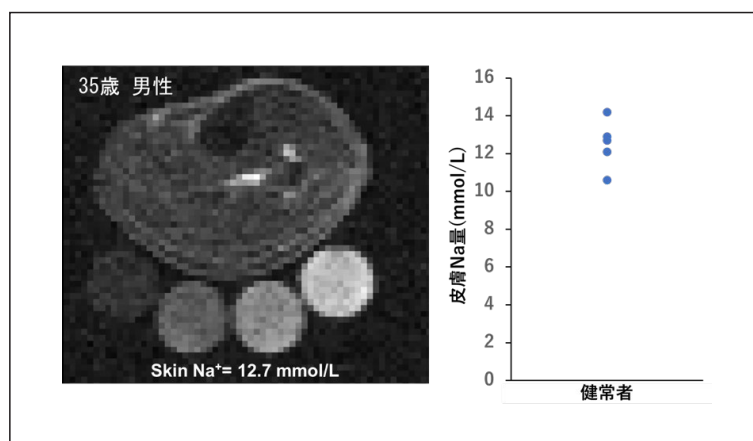


図3



考 察

食塩摂取量が増加すると、口渇が生じて飲水量が増え、過剰に摂取したNa⁺と水分は数日以内に腎臓によって尿中へ排泄されるため、体内のNa⁺量および体液量はほぼ一定に保たれていると考えられてきた。しかしながら、このコンセプトは、健康人を対象として極端な低食塩食と高食塩食を数日間～1週間程度の短期間負荷した研究によって証明されたものであり、日頃摂取している範囲の食塩を長期間摂取した状態で証明されたコンセプトではない⁽¹⁻³⁾。この既存コンセプトに対して、Mars500 study（長期間の塩・体液バランス研究）が実施されている。Mars500 studyとは長期間の宇宙飛行シミュレーションにより、健康なヒトを対象として行われた105日（Mars105）および205日（Mars520）にも及ぶ長期間の塩・体液バランス研究の総称である。1日の食塩摂取量をヒトが日常摂取している範囲である6g、9g、12gに月単位で固定し、日々の血圧、体重、飲水量、尿量、電解質や各種ホルモンの尿中排泄量などが調査されている。本研究の結果であるが、「食塩摂取量を固定しても24時間尿中Na⁺排泄量は一定にならない」ことが明らかにされている⁽⁴⁻⁶⁾。驚くべきことに、24時間尿中Na⁺排泄量は、わずか50%程度しかその日の食塩摂取量と一致せず、72時間畜尿で一致率は75%、1週間畜尿で一致率は92%であった⁽⁶⁾。すなわち、そもそもスポットあるいは24時間尿中Na⁺排泄量から一日の食塩摂取量を推算すること自体が誤りである可能性が考えられる結果であった。

Na⁺摂取量が一定であっても尿中Na⁺排泄量は一定とならないことから、生体内にはNa⁺を保持・排泄できるリザーバーが存在する可能性が考えられた。Na⁺のリザーバーに関する研究として、マウスおよびラットを用いた動物実験により、皮膚や筋肉にNa⁺が蓄積されることがすでに証明されている⁽⁷⁻⁹⁾。また、ヒトにおいても、組織のNa⁺量を可視化および定量できる²³Na-MRIを用いた臨床研究が実施され、皮膚や筋肉がNa⁺の蓄積部位であることが明らかにされている^(10, 11)。特に、皮膚に関しては、7Tの高磁場Na-MRIを利用すると、より解像度の高い画像が得られ、Na⁺は皮膚の層構造の中でもケラチノサイトで形成されている表皮およびその直下にNa⁺が蓄積されることが判明している⁽¹²⁾。従って、生体内のNa⁺量は健康であっても一定ではなく、組織レベルでNa⁺の保持・排泄を行っていることが考えられている。

皮膚や筋肉におけるNa⁺蓄積およびその制御機構の詳細に関しては、動物実験により解明が進んでいる。マウスに高食塩食を摂取させると、皮膚間質にNa⁺が蓄積し、それに伴い間質浸透圧が上昇する^(13, 14)。この皮膚間質の浸透圧上昇を、免疫細胞の単核貪食細胞系（単球やマクロファージなど）が感知し、自身の浸透圧応答配列結合タンパク（Tonicity-responsive enhancer binding protein : TonEBP）発現を増大させる^(13, 14)。増加したTonEBPが血管内皮細胞増殖因子（Vascular endothelial growth factor : VEGF）-Cの発現および分泌を上昇させ、皮膚にリンパ管の過形成を誘導し、リンパ管を介して過剰なNa⁺が除去される^(13, 14)。

このように、組織Na⁺の測定は、通常の血液検査のみでは検出することのできない組織

Na⁺・体液バランスの異常を検出するために有用であり、本邦においても、1990年代に²³Na-MRIの導入が試されたことがあるが、当時の技術では解像度が低く、Na⁺の定量は困難で、皮膚のような体表組織を撮影する技術は持ち合わせていなかった。さらに、組織に蓄積するNa⁺の意義も解明されず、その後も臨床応用には至らなかった。細胞の内外で形成されるNa⁺の濃度勾配は、H⁺/Ca²⁺交換輸送体やNa⁺/H⁺交換輸送体など、様々なトランスポーターやチャンネルなどにより制御されているが、²³Na-MRIは海外での技術開発が進み、全身を撮影することのできる専用コイルや、IR (Inversion Recovery) 法によって水や脂肪といった組織からの信号を抑制し、画像のコントラスト表現を変化させる方法も利用されており、様々な代謝性疾患の病態解明に役立つ技術であると考えられる。これまでに実施された²³Na-MRIを用いた臨床研究により、皮膚および筋肉のNa⁺量には、男女差があり、高齢になるほどNa⁺量が高くなることが示されている⁽¹¹⁾。さらに、運動負荷や筋損傷との関連を調べた研究においては、運動後に筋肉のNa⁺量が上昇すること、下肢装具の長期装着によって筋肉のNa⁺が上昇することなどが報告されている⁽¹⁵⁾。

要 約

本研究において、²³Na-MRIの導入と健常者での皮膚Na⁺量の測定を行うことができた。予備検討においては、定期的な運動習慣を持つ被検者では、同年齢の運動習慣を持たない被検者よりも皮膚および筋肉のNa⁺量の低下が見られており、今後はこの技術を用いて、「サルコペニアの早期診断と予防」につながるような臨床研究を展開していく予定である。上述のように、血清Na⁺濃度は体内の総Na⁺量の動きを示すものではない。²³Na-MRIを用いた研究は、画像診断対象外とされてきた疾患の異常を捉える可能性があり、本邦におけるテクノロジー、科学、医学分野の発展につながることを期待される。

文 献

1. Braunwald E, Plauth WH Jr, Morrow AG. A method for the detection and quantification of impaired sodium excretion. Results of an oral sodium tolerance test in normal subjects and in patients with heart disease. *Circulation*. 32: 223-231. 1965.
2. Brown WJ Jr, Brown FK, Krishan I. Exchangeable sodium and blood volume in normotensive and hypertensive humans on high and low sodium intake. *Circulation*. 43: 508-519. 1971.
3. Carey RM. Evidence for a splanchnic sodium input monitor regulating renal sodium excretion in man. Lack of dependence upon aldosterone. *Circ Res*. 43: 19-23. 1978.
4. Rakova N, Jüttner K, Dahlmann A, et al. Long-term space flight simulation reveals infradian rhythmicity in human Na (+) balance. *Cell Metab*. 17: 125-131. 2013.
5. Rakova N, Kitada K, Lerchl K, et al. Increased salt consumption induces body water conservation

- and decreases fluid intake. *J Clin Invest.* 127: 1932-1943. 2017.
6. Lerchl K, Rakova N, Dahlmann A, et al. Agreement between 24-hour salt ingestion and sodium excretion in a controlled environment. *Hypertension.* 66: 850-857. 2015.
 7. Titze J, Lang R, Ilies C, et al. Osmotically inactive skin Na⁺ storage in rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 285: F1108-1117. 2003.
 8. Titze J, Bauer K, Schafflhuber M, et al. Internal sodium balance in DOCA-salt rats: a body composition study. *Am J Physiol Renal Physiol.* 289: F793-802. 2005.
 9. Ziomber A, Machnik A, Dahlmann A, et al. Sodium-, potassium-, chloride-, and bicarbonate-related effects on blood pressure and electrolyte homeostasis in deoxycorticosterone acetate-treated rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 295: F1752-1763. 2008.
 10. Kopp C, Linz P, Wachsmuth L, et al. (²³) Na magnetic resonance imaging of tissue sodium. *Hypertension.* 59: 167-172. 2012.
 11. Kopp C, Linz P, Dahlmann A, et al. ²³Na magnetic resonance imaging-determined tissue sodium in healthy subjects and hypertensive patients. *Hypertension.* 61: 635-640. 2013.
 12. Linz P, Santoro D, Renz W, et al. Skin sodium measured with (²³) Na MRI at 7.0 T. *NMR Biomed.* 28: 54-62. 2015.
 13. Machnik A, Neuhofer W, Jantsch J, et al. Macrophages regulate salt-dependent volume and blood pressure by a vascular endothelial growth factor-C-dependent buffering mechanism. *Nat Med.* 15: 545-552. 2009.
 14. Wiig H, Schröder A, Neuhofer W, et al. Immune cells control skin lymphatic electrolyte homeostasis and blood pressure. *J Clin Invest.* 123: 2803-2815. 2013.
 15. Gerlach DA, Schopen K, Linz P, Johannes B, Titze J, Zange J, Rittweger J. Atrophy of calf muscles by unloading results in an increase of tissue sodium concentration and fat fraction decrease: a ²³Na MRI physiology study. *Eur J Appl Physiol.* 117:1585-1595. 2017.