



Title	The Usefulness of Contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging in a Nontraumatic Rabbit Osteonecrosis Model
Author(s)	坂井, 孝司
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/42584">http://hdl.handle.net/11094/42584</a>
DOI	
rights	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

氏名	坂井孝司
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 16099 号
学位授与年月日	平成13年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科外科系専攻
学位論文名	The Usefulness of Contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging in a Nontraumatic Rabbit Osteonecrosis Model (非外傷性ウサギ骨壊死モデルにおける造影 MRI の有用性)
論文審査委員	(主査) 教授 吉川 秀樹  (副査) 教授 越智 隆弘 教授 中村 仁信

### 論文内容の要旨

#### 【目的】

Magnetic Resonance Imaging (MRI) は骨壊死の早期診断に有用であるが、通常の T1、T2 強調画像では修復組織が多く出現する stage 1 の段階までは病変が検出できない。移植というエピソードとステロイド投与時期の明確な腎移植の場合、MRI による骨壊死検出までの window period は 4 週から 16 週と報告されているが、MRI の感度が高くなれば骨壊死の発生がより早期から捕えられる。一方、実験的骨壊死における MRI study では外傷性骨壊死モデルに対する報告はあるものの、外傷性の場合、壊死検出にあたって、外科的処置による侵襲や治癒過程が signal intensity に影響している可能性がある。そこで我々は非外傷性骨壊死モデルとしてウサギ血清病モデルを用いて、骨壊死の早期診断及び病態把握を目的として、まず Gd-DTPA 造影を含む MRI 撮像を行い横断的に病理組織像と対比し、さらに壊死発生からの時間経過を考慮して同一個体において繰り返し経時的に MRI を撮像し、縦断的研究を行った。

#### 【方法】

- オスの日本白色家兎を用いて、非動化した馬血清 10ml/kg を 3 週間隔で 2 回静脈内投与後、1 週 (17羽)、3 週 (13羽) で各々 MRI を撮像後、両側の大腿骨を摘出、ホルマリン固定、EDTA 脱灰後、前額断面を HE 染色して組織診断を行って MR 所見と対比した。無処置群 (5 羽) に対する MR 画像を正常コントロールとした。
- 初回馬血清投与前、2 回目投与後 72 時間、1 週、3 週、6 週、9 週、及び 12 週まで同一個体において繰り返し経時的に MRI を施行した。初回馬血清投与前の MR 画像を正常コントロールとした。2 回目投与後 72 時間での MRI 撮像後 (8 羽)、6 週での撮像後 (6 羽)、12 週での撮像後 (4 羽) に各々処置し、1 と同様に組織診断を行って MR 所見と対比した。

1、2 とも MRI は spin echo 法で大腿骨前額断面のみを撮像した。T2 強調、T1 強調、脂肪抑制 T1 強調で撮像し、Gd-DTPA 0.1mmol/kg を静脈内投与後、造影 T1 強調、造影脂肪抑制 T1 強調の、合計 5 種類を撮像した。

#### 【成績】

- 正常コントロールは、非造影 MRI では均一な low または high signal intensity を呈し、造影後全く造影効果のない例と、血管に一致した造影を呈する例の 2 つのパターンが存在した。これは 1、2 とも同様であった。
- 1 について、1 週後では 20 大腿骨に骨髓壊死のみ、4 大腿骨に骨髓壊死及び骨壊死を認め、これらのうち 22 大腿

骨は造影 MRI にて focal homogeneous enhancement pattern を呈し部位も一致していた。3 週後では 7 大腿骨に骨髓壊死のみ、11 大腿骨に骨髓壊死及び骨壊死を認め、これらはすべて造影 MRI にて focal homogeneous enhancement pattern として検出された。造影 MRI の感度、特異度はともに非造影 MRI よりも高く、また造影 MRI では、造影脂肪抑制 T1 強調画像の方が造影 T1 強調画像よりも壊死領域の境界が明瞭であった。

- 3) 2 について、72 時間後では壊死所見は見られず、類洞への赤血球漏出を 10 大腿骨に認めた。6 週後では、2 大腿骨に骨髓壊死のみ、8 大腿骨に骨髓壊死及び骨壊死を認めた。12 週後では、骨壊死を 6 大腿骨に認め、修復反応が旺盛で壊死域内に新生血管と新生骨梁の形成を認めた。骨幹端部と骨幹部における赤血球漏出または壊死に対する MRI の検出感度(骨幹端部/骨幹部)は、非造影 MRI では 72 時間後で各々 0%/0%、1 週で 0%/19%、3 週で 0%/50%、6 週で 13%/88%、9 週で 33%/67%、12 週で 33%/100% で、造影 MRI では 72 時間後 0%/29%、1 週で 38%/56%、3 週で 75%/94%、6 週以後は 100%/100% と造影 MRI で優れていた。また、造影パターンは 72 時間後では小さな造影域を、1 - 3 週では 1 と同様に focal homogeneous enhancement pattern を呈し、6 - 9 週では内部が不均一な造影となり、12 週では骨幹端部から骨幹部に連続する広範な造影域を呈した。

#### 【総括】

非外傷性ウサギ骨壊死モデルに対する Gd-DTPA 造影 MRI の早期診断及び病態把握の有用性について検討した。得られた成績は次のようにまとめられる。

- 1) Gd-DTPA 造影 MRI では、非造影 MRI よりも壊死域が早期に検出され、2 回目馬血清投与後 1 週から壊死検出が可能であった。また、骨幹部の大きな壊死域だけでなく骨幹端部の小さな壊死域に対する検出感度、特異度ともに優れており、早期診断に有用と考えられた。
- 2) 壊死の発生から修復過程に至る組織学的変化を、Gd-DTPA 造影パターンの変化として捕えられることができ、病態把握に有用と考えられた。

### 論文審査の結果の要旨

非外傷性ウサギ骨壊死モデルは、馬血清を 2 回静脈内投与後 1 週間から 3 週間で大腿骨の近位骨幹端部を中心に、再現性良好な壊死を誘発するモデルである。骨細胞の empty lacunae と添加骨形成、及び骨髓壊死からなる骨梁壊死の組織所見は、臨床例における大腿骨頭壊死症の組織所見と類似し、骨壊死モデルとして妥当であると考えられる。また外傷性骨壊死モデルと異なり、骨壊死作成時の侵襲や治癒過程が MRI 所見に影響することもなく、骨壊死発生から骨壊死の修復過程にいたる経過を純粋に反映するモデルと考えられる。

このモデルに対する Gd-DTPA 造影 MRI では、2 回目馬血清投与後 1 週から壊死域が検出され、しかも小さな壊死域も検出可能であった。非造影 MRI との比較により、Gd-DTPA 造影 MRI の有用性が示された。さらに、病理組織所見との対比によって、造影様式と組織所見が対応して変化していくことが示され、非侵襲的に病態が捕えられる可能性が示唆された。

これまでに非外傷性の実験的骨壊死に対する MRI 研究がなかったこと、さらに臓器移植症例や膠原病症例に対するスクリーニングとしての臨床例への適用、dynamic MRI や MR angiography への応用の可能性もあることを鑑み、本研究は学位の授与に値すると考えられる。