

論文内容の要旨

論文提出者氏名 林 成 樹

論文題目

Evaluation of femoral perfusion in a rabbit model of steroid-induced osteonecrosis by dynamic contrast-enhanced MRI with a high magnetic field MRI system.

論文内容の要旨

ステロイド性大腿骨頭壊死症はステロイドの全身投与後に大腿骨頭が阻血性壊死に陥る難治性疾患である。股関節機能の障害により患者の生活の質が著しく低下することが多い。各種の疾患治療の目的でステロイドを使用した後に大腿骨頭壊死症を発症する患者が存在するため、病態の解明および予防法の開発が続けられている。ステロイド性骨壊死の主たる病因はステロイド投与後の骨内の循環障害である。家兎ステロイド性骨壊死モデルを用いた研究でステロイド投与後3から5日目に血管内皮細胞増殖因子の発現やデオキシリボ核酸の酸化障害が生じていることが示されている。骨内の阻血につながる変化はステロイド投与後早期から生じていると推察できるが、骨内の血流変化は明らかになっていない。本研究では高磁場磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging: MRI と略) 装置を用いた dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI と略) でステロイド投与後早期の大腿骨内の血流を評価することを目的とした。

対象は 28 週齢以上の雄性日本白色家兎 9 羽とした。殿筋内に酢酸メチルプレドニゾロン 20mg/kg を単回投与することで家兎ステロイド性骨壊死モデルを作製した。吸入麻酔下に 7.04T の高磁場 MRI 装置を用いて両大腿骨近位部の MRI を撮像した。撮像時期はステロイド投与前、ステロイド投与後 1, 5, 10 および 14 日目とした。Spoiled gradient echo 法を用いた T1 強調画像 (繰り返し時間/エコー時間: 18/3msec) を 40 回連続で撮像した。10 回目の撮像終了後に造影剤を急速に静脈内投与した。40 回の撮像を造影剤投与前の 10 回 (a 相), 造影剤投与直後の 15 回 (b 相), および造影剤投与後定常状態となった最後の 15 回 (c 相) の 3 相に分けた。大腿骨内の近位骨幹部から骨幹部端部の骨壊死好発部位に関心領域を設定した。関心領域の信号強度 (signal intensity: SI と略) を測定した。時間 t における相対信号強度 (relative intensity: RI と略) を $RI(t)$ として、(時間 t における SI) / (造影剤投与前 10 回の SI の平均) で計算した。Enhancement ratio (ER と略) は (c 相の RI の平均) / (a 相の RI の平均), initial slope (IS と略) は $(RI(57.8) - 1) / 20.4$, および area under the curve (AUC と略) は b 相の RI の総和で算出した。ER, IS および AUC それぞれの値について、ステロイド投与前の値とステロイド投与後の最小値を統計学的に比較した。統計学的解析には Wilcoxon signed-rank test を用いた。

ER は 18 大腿骨中 15 大腿骨, IS は 16 大腿骨, および AUC は 15 大腿骨でステロイド投与

後に低下し、残り的大腿骨では上昇した。ER, IS および AUC はステロイド投与前と比較してステロイド投与後に有意に低下した (ER: $P<0.05$, IS: $P<0.01$, AUC: $P<0.05$)。ER はステロイド投与後 1 日目に 5 大腿骨 (28%), 5 日目に 5 大腿骨 (28%), 10 日目に 3 大腿骨 (17%), そして 14 日目に 2 大腿骨 (11%) で最も低下した。IS はステロイド投与後 1 日目に 4 大腿骨 (22%), 5 日目に 6 大腿骨 (33%), 10 日目に 2 大腿骨 (11%), そして 14 日目に 4 大腿骨 (22%) で最も低下した。AUC はステロイド投与後 1 日目に 5 大腿骨 (28%), 5 日目に 5 大腿骨 (28%), 10 日目に 2 大腿骨 (11%), 14 日目に 3 大腿骨 (17%) で最も低下した。ステロイド投与後 1 日目から ER, IS および AUC すべての値が低下する大腿骨もあり、5 日目までに半数以上の大腿骨でいずれの値も低下していた。

MRI を用いた血流評価に DCE-MRI が用いられることが多い。評価するための変数として ER, IS, AUC, relative signal intensity, time to peak enhancement や washout slope などがあげられている。血流を評価するためには変数を複数用いて総合的に判断する必要がある。本研究では造影剤投与直後からの信号強度の変化を評価するために IS と AUC を用い、造影剤投与後の定常状態と造影剤投与前の信号強度の変化は ER を用いて検討した。今回、骨壊死好発部位において、3 つの変数ともに有意に低下していたため、骨内の血流が低下していると考えた。ステロイド投与後 1 日目から血流が低下している大腿骨があり、血管内皮細胞増殖因子の発現やデオキシリボ核酸の酸化障害が生じる時期に血行動態も変化している可能性がある。これまでの骨内の阻血や骨壊死は *ex vivo* で組織学的に判定されていたが、DCE-MRI を用いると、骨内の血行動態を同一個体に対して経時的に繰り返して解析できることが明らかとなった。血行動態を経時的に *in vivo* で解析できたこと、ステロイド投与後早期に骨内の血流が低下していることを証明した点で今回の研究は有用である。

本研究の結果から、DCE-MRI を用いれば、ステロイド性骨壊死の予防効果が期待されている薬物療法や物理療法の血行動態に与える影響を *in vivo* で解析可能であり、今後の病態解明や予防研究に応用できる可能性がある。