

氏名(本籍)	越後純子(東京都)		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	博甲第2,134号		
学位授与年月日	平成11年3月25日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
学位論文題目	MRI及びMRSを用いた再建靭帯、腱の評価		
主査	筑波大学教授	医学博士	能勢忠男
副査	筑波大学教授	理学博士	久野節二
副査	筑波大学助教授	医学博士	宮川俊平
副査	筑波大学助教授	医学博士	落合直之

論文の内容の要旨

(目的)

Magnetic Resonance Imaging (MRI) 装置が臨床応用され骨軟部組織の画像診断は目覚しく進歩した。MRIは従来の単純X線写真, X線CT, 超音波等の画像化手法とはまったく異なった新たなコントラストを有している。そのコントラストを強調するために様々な撮像手段が工夫されている。本研究においてはMRIを用いて近年スポーツ等の外傷で重要性が高まっている腱や靭帯損傷に関連して, それらの主要構成成分であるコラーゲンの線維配列を反映する手法であるMagic Angle Effect (MAE) に関して解剖学的な位置関係からMAEの影響を受けやすい膝十字靭帯を対象としその影響の定量化を行なう。線維組織修復に関しては家兎アキレス腱を切断しその修復過程における組織内水分子の拡散を捉える自己拡散強調画像に関する検討を行なう。それらに加えてMRIよりも化学構造変化をより敏感に反映するMagnetic Resonance Spectroscopy (MRS) の手法を用いて, 化学シフト自己拡散係数を測定し組織修復過程における変化を検討し組織構造との対比を行なう。

1) MAEの検討

(対象及び方法)

第一に豚膝6膝を対象とし, MRI装置内で静磁場と十字靭帯の角度(θ)を0から90°の間5°間隔で変化させ, それに伴う十字靭帯の信号強度の変化を測定した。第二に十字靭帯再建後12ヵ月を経過した40膝を対象とし膝伸展, 屈曲による θ の変化に伴う再建十字靭帯の信号強度変化を測定した。第三に臨床症例において損傷, 正常前十字靭帯におけるMAEの影響の有無を膝角度, 撮影条件の違いにより定性的に検討した。

(結果)

豚膝では $\theta = 55^\circ$ に最大値を持つ十字靭帯の信号強度変化が確認された。再建十字靭帯は膝屈曲に伴い θ は減少し信号強度も低下した。正常膝には膝屈曲に伴う角度変化による前十字靭帯信号強度低下が観測されたが, 損傷前十字靭帯に関しては膝屈曲による信号強度低下は認められなかった。

(考察)

豚膝 θ 変化に伴う信号強度変化は統計学的にMAEの理論的計算式に矛盾せずMAEによるものと考えられた。正常及び再建十字靭帯の角度変化に伴う信号変化も θ の増加に伴い信号強度の増加が見られ, MAEによるもの

と考えられた。MAEは線維配列の整った正常十字靱帯にのみ認められ、断裂によって線維配列が乱れた十字靱帯には見られず両者の鑑別に有用である。

2) MRI拡散強調画像, MRS化学シフト, 自己拡散係数, T2の検討

(対象及び方法)

家兎雌10羽を対象とした。右アキレス腱を鋭的に切断した後約1ヶ月間最大伸展位にてギブス固定した。ギブス切離後全荷重負荷にてケージ内で飼育した。兎を5羽づつ腱切断後6週間、8ヶ月の観察期間の2群にわけ、観察期間経過後切断側及び対側アキレス腱を摘出した。MRI拡散強調画像の撮像にはスピンエコー(SE)法repetition time(TR)4000msec, echo time(TE)7msecを用い、motion probing gradient(MPG)印加時間5msec, MPG間隔20msec一定のもとに、MPG強度を0, 90, 180mT/mと変化させた。T1強調画像SE法TR2000msec TE7msecにて撮像した。T2強調画像はマルチエコースピンエコー法(MESE)TR4000msec, TE7から112msecの16ポイント撮像した。MRS上T2減衰スペクトルをCPMG法TR10000msec, TE0.2msecx512エコー, スペクトル幅200kHzで計測しT2計算 $M(t) = M_0x_1 \exp(-TE/T_{2_1}) + M_0x_2 \exp(-TE/T_{2_2}) + M_0x_3 \exp(-TE/T_{2_3})$ の式に回帰し誤差が最小のT_{2_1}, T_{2_2}, T_{2_3}の2ないし3成分を計算した。自己拡散係数の測定はSE法スペクトル幅10kHzでshort duration(SD)TR5000msec, TE4.5msec, MPG印加時間2msec, MPG印加間隔4.0msec一定のもとでMPG強度0~40mT/mの10ポイント, long duration(LD)TR5000msec, TE30msec, MPG印加時間5msec, MPG印加間隔20msec一定のもとで、MPG強度を30~180mT/mの10ポイントの異なる2つのMPG印加条件に関して測定を行った。自己拡散係数算定にはスペクトル積分値を測定し、最小2乗法を用い $M(t) = M_0 \exp(-Dxb)$ に回帰し拡散係数D(SDの拡散係数D_s, LDの拡散係数D_l)を計算した。同一条件で自由水に関する自己拡散係数を測定した。

MRI及びMRS撮影の後標本をホルマリン固定し、ヘマトキシリン-エオジン染色(HE)マッソントリクローム染色(MT)を行い組織学的変化を観察した。

(結果)

MRI上T1, T2, 拡散強調画像6週群は高信号強度を示したが、8ヶ月の修復組織は14ms以下の短いecho time(TE)では中等度の信号強度を示し、それ以上のTEでは正常組織と同等の信号強度を示した。拡散強調画像上正常組織はMPG強度によらず周囲に中程度高信号の周囲組織を伴う索状低信号を示す。6週組織はMPG強度増加に伴い信号強度は低下したが正常組織より高い信号強度を示した。8ヶ月組織の信号強度は周囲に高信号組織を有する均一低信号帯でMPG強度0に於いての正常組織よりもわずかに高信号だがMPG強度増加に伴い等信号に低下した。MRS上正常組織のスペクトルはon-resonance(P1)と約3ppm off-resonance(P2)の2成分、6週はP1単一なのに対し、8ヶ月ではP1に加えてP2もスペクトルが出現し、組織構造の修復に伴いスペクトルが変化し正常組織に近づいた。拡散係数は組織修復進行に伴い正常組織の値に近づく成分と、逆に正常組織の値から離れる2成分が観測された。T2はスペクトル変化に対応する成分が修復進行に伴い出現し対象のT2分布に近づいた。組織学的には6週群では線維芽細胞が増殖し、組織連続性は回復していなかった。8ヶ月群では各個体の線維成分の50から90%がその連続性を回復していたが一部不連続部が残存していた。

(考察)

拡散強調画像に関しては今回の実験では十分なコントラストが得られず、従来法の画像に組織構造を反映した新たなコントラストを付加することはできなかった。それに対しMRS上は組織構造修復を反映した化学シフトの出現が8ヶ月群で観察され、その成分に対応するT2も観測された。拡散係数の変化に関してP1は組織修復に伴う組織水のbound water, bulk water比率の変化を反映している成分であり、P2は修復組織内のプロトンの拡散を反映していると考えられる。組織修復に伴い正常値に近づく成分に関しては修復状態の指標とり、逆に正常値

から離れる成分に関してはその原因を究明することにより修復組織と正常組織の違いを捉えられる可能性がある。組織内での水の変化を敏感に捉えられるという点では固定組織標本では捉えられない生化学的情報を加味できる。組織修復に伴う線維再配列の異方性を拡散方向の違いにより評価することが理論的に可能であるが本実験においては十分な結果が得られず、異方性の評価に関しては今後の研究課題である。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は2つのテーマより構成されている。一つのテーマは膝十字靭帯に関して豚肢を用いた実験系と十字靭帯再建後の臨床例にコラーゲン線維配列を反映するMRI特殊手法であるMagic Angle Effect (MAE) のを用いて解析を行い破損靭帯と正常靭帯の鑑別を明らかにした。もう一つのテーマはアキレス腱の修復過程をMRで観察した家兎を用いた実験系で組織内の水分の拡散強調画像とMagnetic Resonance Spectroscopy (MRS) とで修復の過程を観察しMRSの方がアキレス腱の組織修復進行の過程を明瞭に示すことを明らかにした。多方面のMR手技を導入しての靭帯・腱の病態の解明を試みた価値ある研究と評価する。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。