

論文内容の要旨

論文提出者氏名 大西 興 洋

論文題目

Early detection of osteoarthritis in rabbits using MRI with a double-contrast agent

論文内容の要旨

変形性関節症（osteoarthritis：OA と略）は不可逆的な関節軟骨の変性から形態学的異常をきたす退行性疾患であり，進行すると日常生活に多大な支障が生じる．OA の進行予防には早期診断が重要であり，先行する軟骨変性を鋭敏に検出できる方法が求められる．近年，磁気共鳴画像法（magnetic resonance imaging：MRI と略）による関節軟骨の質的評価が研究されているが，低侵襲に早期の軟骨変性を検出する手法は未だに確立されていない．一方，MR 画像における信号値はマンガンイオンや鉄イオンなどの微量元素により変化する．家兎膝関節において塩化マンガンや塩化鉄を含む微量元素製剤を用いた関節軟骨直接二重造影法によって軟骨を鮮明に描出可能である．以上から関節軟骨変性の早期評価における関節軟骨直接二重造影法の有用性を検討することを本研究の目的とした．

13～15 週齢の日本白色家兎を対象とし，OA モデルを作製するために前十字靭帯と内側半月板前節の切除術を行った．手術を行わない個体を対照とした．すべての家兎の右膝関節に微量元素製剤を注射し，前後に MR 画像矢状断像を撮像した．関節軟骨の評価として右大腿骨内側顆と外側顆におけるプロトン密度強調画像（proton density weighted image：PDWI と略）と T₂ 計算画像を用いた．PDWI で関節軟骨と関節液の信号強度比（signal intensity ratio：SIR と略）を計算し，また関節軟骨の厚みを測定した．T₂ 計算画像で関節軟骨の T₂ 値を測定した．OA モデルの撮像時期を術後 2，4 週とした．注射前後の SIR，関節軟骨の厚みおよび T₂ 値をそれぞれ対照，2 週間および 4 週間後で比較した．組織学的評価として，すべての家兎から摘出した右膝関節の切片にヘマトキシリン・エオジン染色とサフラニン O 染色を行った．大腿骨内側顆と外側顆それぞれの Mankin スコアと OARSI スコアの平均値を算出し，対照と 4 週間後で比べた．

注射前の平均 SIR は内側顆で対照 0.683，2 週間後 0.797，4 週間後 0.863，外側顆で対照 0.674，2 週間後 0.723，4 週間後 0.835 であり，ともに時系列において差がなかった．注射後の平均 SIR は内側顆で対照 1.660，2 週間後 2.106，4 週間後 2.258，外側顆で対照 1.396，2 週間後 1.700，4 週間後 2.605 であり，ともに対照より 4 週間後で有意に高値であった．関節軟骨の厚みの平均値は内側顆で対照 0.172 mm，2 週間後 0.160 mm，4 週間後 0.177 mm，外側顆で対照 0.172 mm，2 週間後 0.175 mm，4 週間後 0.173 mm であり，それぞれ有意差はなかった．注射前の平均 T₂ 値は内側顆で対照 27.6 ms，2 週間後 29.0 ms，4 週間後 30.6 ms，外側顆で対照 27.4 ms，2 週間後 29.3 ms，4 週間後 29.1 ms であり，

ともに時系列による差を認めなかった．注射後の平均 T₂ 値は内側顆で対照 27.2 ms，2 週間後 29.2 ms，4 週間後 31.4 ms，外側顆で対照 26.5 ms，2 週間後 29.5 ms，4 週間後 32.1 ms であり，内外側ともに対照と比較して 4 週間後で有意に高値であった．Mankin スコアの平均値は内側顆で対照 0.0 点，2 週間後 3.0 点，4 週間後 8.7 点，外側顆で対照 0.0 点，2 週間後 4.0 点，4 週間後 8.9 点であった．OARSI スコアの平均値は，内側顆で対照 0.0 点，2 週間後 3.0 点，4 週間後 15.0 点，外側顆で対照 0.0 点，2 週間後 7.7 点，4 週間後 16.4 点であった．内外側それぞれにおける 4 週間後の両スコアは対照よりも有意に高値であった．

本研究の結果，OA モデル作製 4 週間後では対照と比較して形態学的評価である関節軟骨の厚みに差はなかったが，質的評価である SIR と T₂ 値は注射後，有意に高値であった．組織学的評価も SIR と T₂ 値の結果に矛盾しないものであった．以上から，本法を用いることで，関節軟骨の厚みが減少する前に軟骨変性の検出を低侵襲にできることを示した．マンガンイオンも鉄イオンとともに T₂ 緩和時間の短縮効果を有している．また，軟骨組織の T₂ 値は T₂ 緩和時間の短い要素である軟骨基質と長い要素である水分子の 2 成分から規定される．軟骨変性によりマンガンイオンは容易に関節軟骨内へ浸透し，軟骨基質周囲に分布する．マンガンイオンにより軟骨基質の T₂ 緩和時間が短縮し，相対的に水分子の信号比率が高まることで軟骨組織の T₂ 値が上昇した可能性がある．一方，関節腔内に投与した鉄イオンは塩化鉄としてコロイド状で存在するため関節軟骨内に浸透せず，関節液の T₂ 値が低下したと推察した．PDWI において T₂ 値の上昇は信号強度の増加を，低下は信号強度の減少を引き起こす．以上から，変性軟骨において SIR が上昇したと考えた．

微量元素製剤を使用した関節軟骨直接二重造影法では，形態学的変化が生じる前に関節軟骨の変性を評価できたことから，本法は OA の早期診断に対して有用な画像診断法であると考えた．