

4002732

Dynamic MRI による
骨髄血流評価法の確立

(課題番号：12671390)

平成12～13年度科学研究費補助金
(基盤研究C) 研究成果報告書

平成14年3月

研究代表者 後藤英司
(旭川医科大学医学部)

はじめに

平成12年度から、文部省科学研究費補助金（基盤研究C）の助成のもとに行われた「Dynamic MRIによる骨髄血流の評価」は2年間の研究期間を終了し、ここに研究成果をまとめることになった。この研究によりいくつかの新しい有用な知見が得られ、さらなる展開の方向性を示すことができたと思う。ここに各分野の専門家の方達から御批判をいただければ幸いである。

研究組織

平成12年度

研究代表者：後藤英司（旭川医科大学医学部・講師）
研究分担者：松野丈夫（旭川医科大学医学部・教授）
研谷 智（旭川医科大学医学部・助手）
研究協力者：前田龍智（旭川医科大学医学部・研究生）

平成13年度

研究代表者：後藤英司（旭川医科大学医学部・講師）
研究分担者：松野丈夫（旭川医科大学医学部・教授）
研谷 智（旭川医科大学医学部・助手）
研究協力者：前田龍智（旭川医科大学医学部・研究生）

研究経費

平成12年度	2300千円
平成13年度	900千円
計	

【研究発表】

学会誌

- **Acetabular development after reduction in developmental dislocation of the hip**
Dept. of Orthop. surg., Asahikawa Medical College
E. Gotoh, M. Tsuji, T. Matsuno
Hagean Clinic
Clinical Orthopaedics and Related Research 378: 174-182,2000
- **大腿骨頭回転骨切り術における新しい内固定金属** -Adjustable Angle Hip System-
旭川医科大学 整形外科 寺西 正、後藤英司、稲尾茂則、研谷 智、
高桑昌幸、松野丈夫
Hip Joint 26:86-88,2000
- **Triple osteotomy の術後長期成績**
旭川医科大学 整形外科 高桑昌幸、後藤英司、稲尾茂則、研谷 智、
寺西 正、松野丈夫
Hip Joint 26:309-312,2000
- **Charnley 型人工股関節置換術** -15年以上経過例の成績-
旭川医科大学 整形外科 寺西 正、後藤英司、稲尾茂則、松野丈夫
はげあん診療所 安藤御史
町立芽室病院 整形外科 岡本哲軌
骨・関節・靭帯 13(1):35-39,2000
- **大腿骨頭血流評価はdynamic MRI を用いて本当に可能か**
旭川医科大学 整形外科 前田龍智、後藤英司、寺西 正、松野丈夫
別冊整形外科 38:19-23,2000
- **Charnley式人工股関節置換術の術後20年におけるX線成績**
旭川医科大学 整形外科 後藤英司、寺西 正、松野丈夫
はげあん診療所 安藤御史
整形外科53巻3号249-254,2002

【口演発表】

- ・ **第73回日本整形外科学会学術集会 2000.4**
 - ・ 成人脱臼股に対する自家骨移植を併用した全人口関節置換術の10年以上成績
旭川医科大学 整形外科 稲尾茂則、松野丈夫、後藤英司、
研谷 智、寺西 正、高桑昌幸
 - ・ Triple osteotomy の術後長期成績
旭川医科大学 整形外科 高桑昌幸、後藤英司、稲尾茂則、研谷 智、
寺西 正、平山光久、松野丈夫
はげあん診療所 安藤御史
東北海道病院 整形外科 船越正男
- ・ **第26回日本骨折治療学会 2000.6**
 - ・ 大腿骨頸部内側骨折の骨接合術後早期重例の検討
市立稚内病院 整形外科 浜口英寿、幅口竜也、後山恒範、神保静夫
- ・ **第32回北海道股関節研究会 2000.6**
 - ・ 大腿骨頸部骨折後骨頭壊死をきたした11歳女兒
旭川医科大学 整形外科 寺西 正、後藤英司、松野丈夫
- ・ **第99回北海道整形災害外科学会 2000.6**
 - ・ 人工骨頭置換術後、全身性金属アレルギーを呈した1例
旭川医科大学 整形外科 高桑昌幸、後藤英司、稲尾茂則、研谷 智、
寺西 正、平山光久、松野丈夫
森山病院 整形外科 原田吉雄
- ・ **第9回 Hip Forum 2000.7**
 - ・ Charnley 式人工関節の20年X線成績
旭川医科大学 整形外科 後藤英司、寺西 正、高桑昌幸、松野丈夫
- ・ **第6回オステオライシス研究会 2000.9**
 - ・ 全人口股関節置換手術例における歩行数とポリエチレンライナーの磨耗の関係
旭川医科大学 整形外科 寺西 正、後藤英司、松野丈夫
 - ・ 全人口股関節置換術後骨溶解例における血中サイトカイン濃度の検討
旭川医科大学 整形外科 高桑昌幸、松野丈夫、後藤英司、稲尾茂則、
研谷 智、寺西 正、平山光久

・ **第1回 BOA-JOA Combined Congress 2000.10**

- ・ The relationship between the number of steps and rate of wear of ultra - high molecular weight polyethylene (UHMWPE) in patients after total hip arthroplasty
Dept. of Orthop.Surg., Asahikawa Medical College

T.Teranishi, E.Gotoh, S.Inao, M.Takakuwa,
T.Matsuno

- ・ Twenty years results of valgus-extension osteotomy for advanced osteoarthritis of the hip
Dept. of Orthop.Surg., Asahikawa Medical College

M.takakuwa, E.Gotoh, S. Inao, S. Togiya,
T.Teranishi, T.Hirayama, T. Matsuno

・ **第27回 日本股関節学会 2000.11**

- ・ 人工股関節症例における歩行とUHMWPEライナーの磨耗の関係

旭川医科大学 整形外科

寺西 正、後藤英司、稲尾茂則、研谷 智、
平山光久、高桑昌幸、松野丈夫

- ・ 進行期～末期股関節症に対する大腿骨外反伸展骨切り術平均21年の臨床成績
旭川医科大学 整形外科

高桑昌幸、後藤英司、稲尾茂則、研谷 智、
寺西 正、平山光久、松野丈夫

- ・ 大腿骨頸部内側骨折の骨接合術後早期荷重例の検討 —再転位に注目して—
旭川医科大学 整形外科

浜口英寿、後藤英司、松野丈夫

・ **第100回北海道整形災害外科学会 2001.2**

- ・ Chamley 式人工股関節の20年X線成績

旭川医科大学 整形外科

後藤英司、寺西 正、高桑昌幸、稲尾茂則
松野丈夫

- ・ 人工股関節置換術における22mmアルミナヘッド磨耗について
—平均 6.8 年の経過—

旭川医科大学 整形外科

真田高起、後藤英司、稲尾茂則、研谷 智、
寺西 正、平山光久、高桑昌幸、森泉茂宏、
松野丈夫

京セラ（株）バイオセラム

上野 勝

- ・ 非接触レーザードップラー組織血流計を用いた大腿骨頸部血流の測定
旭川医科大学 整形外科

寺西 正、後藤英司、稲尾茂則

大腿骨頸部骨折モデルを用いたdynamic MRIによる骨髓内血流評価

【はじめに】

高齢人口の増加に伴い大腿骨頸部骨折は増加の一途をたどっている。なかでも頸部内側骨折は合併症を来しやすく、治療に難渋し股関節に大きな障害を残すこともある。内側骨折における合併症として一番の問題は骨頭壊死であり、骨折治療時においてその発症を予測することはできない。その予測をおこなうためには骨髓血流の有無を正しく評価をすることが必須だが、非侵襲的に簡便に行う方法はない。我々は非侵襲的に骨髓血流を測定する方法としてDynamic MRIに注目し、その有用性を実験的に検討したので報告する。

【研究デザイン】

成犬を用いて頸部内側骨折モデルを作成し、Dynamic MRIを行うことで骨頭骨髓内の信号強度の変化を評価する。さらにこれらの結果を用いて正常人でDynamic MRIを行い臨床応用の可能性を検討する。

【成犬を用いた実験的研究】

12～14 kgの雑種成犬オスを用い、静脈麻酔下に外側アプローチにて関節包を展開し骨頭を露出、左側はノミで直視下に頸部骨折を作製し骨折側、右側は関節包の切開のみと対照側とした。撮像条件はSigna Horizon 1.5T (GE 横河メディカルシステム、日野市)で、spoiled gradient recalled acquisition in the steady state (SPGR) 法加算回数4回、flip角60°でGg-DTPA 0.2 mmol/kgをボラス静注した。評価法は骨頭中心に術者が関心領域を設定し、各時間ごとの信号強度を測定、造影剤静注前の信号強度を静注後t秒の信号強度から引いたものを静注前の信号強度で割って100倍し、これを% Eと定義し、経時的にグラフ上にプロットした。

実験1：実験モデル12匹を用い造影剤をボラス静注、% E-時間曲線で評価した。

実験2：実験モデル5匹を用い、実験1と同様にボラス静注、血流に富む実質臓器である前立腺と比較した。

【結果】

実験1：2つのパターンが得られた。一つは、対照側において約20～30秒以内に急激な信号の増加があり、以後平衡状態を示すパターンであった。一方、骨折側では信号の増加傾向はみられず、対照側とはまったく違ったカーブとなった(図1)。このような変化は12例中7例にみられた。二つめのパターンは、骨折側では信号の変化はみられないが、対照側において10秒付近で一度信号の低下があり、その後信号の増加を示した(図2)。このような変化は12例中5例で観察された。

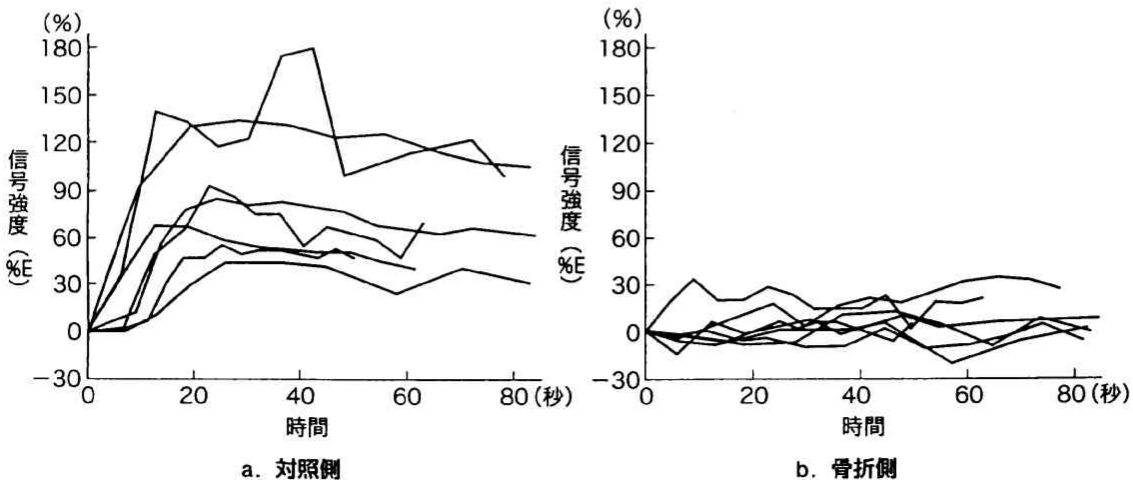


図1. 大腿骨頭における信号変化 (パターン1)

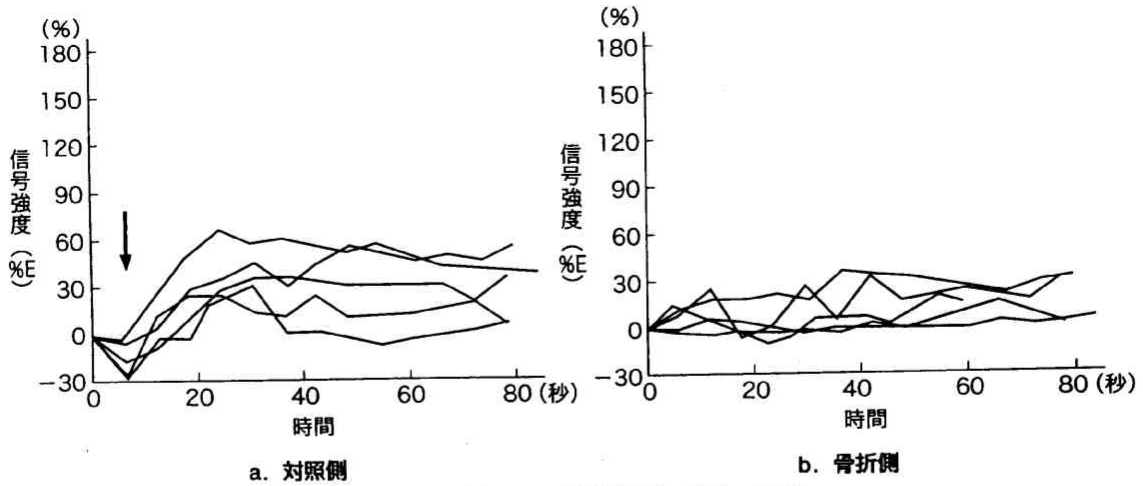


図2. 大腿骨頭における信号変化 (パターン2)

実験2：血流に富む臓器である前立腺も同様に10秒付近で一度信号低下があり、その後急激な信号の増加が起こっていた(図3)。信号の低下を示した時間とその後の信号増加のパターンが対照側とほぼ一致していることより、信号変化は血流を反映していると推測された。

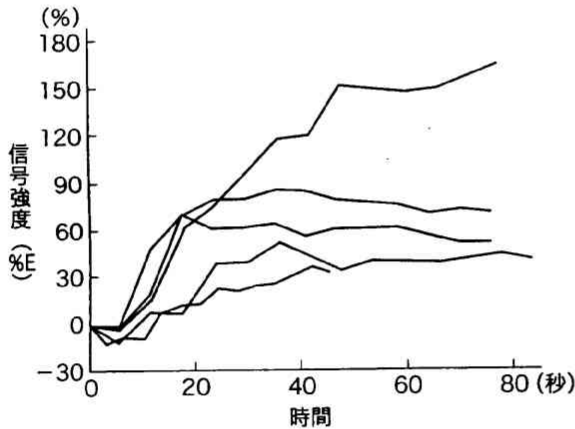


図3. 前立腺における信号変化

【考察】

早期の信号低下は、susceptibility 効果と呼ばれている現象と推測される。Susceptibility 効果とは、first pass における造影剤の流入により不均一な磁場が発生し、T2 値の短縮効果が起こるものである。脳神経外科領域ではこの susceptibility 効果を利用して、脳血流の灌流 MRI として臨床応用されている。

また、循環時間の測定として行われているアリナミン腕-肺時間は約6~8秒、デコリン腕-舌時間が10~13秒であることを考慮すると、ボラス静注後、骨盤臓器周辺に造影剤が達するのは数10秒以内であると推測される。したがって大腿骨頭の血流を評価するためには60秒以内の評価を行うべきと考える。

【まとめ】

カーブパターンは、早期に一度低下し、その後増加する。その変化は遅くとも60秒以内に起こる。これらの現象をとらえることにより、臨床的にも大腿骨血流の有無は dynamic MRI を用いて評価可能である。

【方法】

24～39歳の男女各2例の計4例を対象とした。4例はいずれもMRIスピンエコー法で大腿骨頭に異常がみられなかった健常人である。MRIはSigna Horizon 1.5 Tで、GdDTPA 0.2 ml/kgをインジェクターを用いてボラス静注した。撮像は空間分界能を考慮して、マルチショットエコープラーナー法(echo planar imaging; 以下、EPI)で行い、%E(造影前の信号強度に対する経時的变化率)で評価した。

【結果】

大腿骨頭における信号変化は、4例とも20～30秒付近で信号が低下し、再び30～40秒で回復した。また、同側の大腿動脈の信号変化もほぼ同様の信号変化を示した。

【症例提示】

症例1. 21歳、女。

グラディエントエコーEPIを用い、flip角30°、8回のマルチショットで行った。1回の撮像時間は約4.5秒であった。60秒以内で信号の低下があった。同側の大腿動脈の信号変化と相関した変化を示した。

症例2. 34歳、男。

グラディエントエコーEPIを用い、flip角30°、4回のマルチショットで行った。1回の撮像時間は約2.5秒となった。同側の大腿動脈の信号変化と相関した変化を示した。

他の2例も同様の変化を示した。

【考察】

Gd系MRI用造影剤は、常磁性体を示すガドリニウム(Gd³⁺)のキレート製剤であり、不対電子をもつ金属イオンが組織を構成する細胞外液中の水プロトンとの双極子相互作用により緩和が促進され、結果として水素のT1, T2強調画像を短縮して信号強度を変化させる作用をもつ。たとえばX線診断用ヨード造影剤の造影効果は、造影剤自体の高いX線吸収による作用であるのに対し、Gd系MRI用造影剤を陽性造影剤として利用した場合、信号を出すのはあくまでも水素であり、造影剤自体ではないことを考慮すべきである。このため、信号強度と造影剤濃度とのあいだに一定の比例関係がないため、末梢血流の定量的評価ができないとされ、血流評価を目的とする場合はこの点を十分に考慮する必要がある。

また、造影剤をボラス静注した場合、その血漿濃度は指数関数的に減少する。本来ボラス静注する目的は造影剤を高濃度のまま標的臓器に到達させるためである。したがって濃度が減少した相での評価を行い、再循環の影響も考慮しなければならない従来の方法は、循環動態学的見地からしても、血流評価を行うには不合理であるといえる。

さらに、信号変化は本当に血流を反映しているかを検証するために、2つの追加撮像を試みた。一つは同様の方法で両側の大腿動静脈の信号変化を検討し、もう一つはMR angiography(以下MRA)を施行した。図6は両側の大腿動静脈の信号変化を示したものである。ともに20秒付近から信号低下が始まり、30秒でピークとなり、45秒付近で不十分であるが信号変化は回復している。そして再び軽度ではあるが信号変化が起こっている。早期の信号変化は血流に依存していると推測される。MRAでは、骨頭血流の重要な血管とされている後上被膜下動脈が、20～30秒付近で描出された(図7)。このことから、健常人ではボラス静注した造影剤は少なくとも30秒以内に大腿骨頭に達していると考えられる。

EPIは、1回あるいは複数回のRFパルスショットの後、傾斜磁場を高速に反転させることにより、k-spaceの充填に必要なエコー信号をすべて収集する超高速MR撮像法である。その特徴は、磁場変化に鋭敏で超高速な撮像が可能で、これにより微弱なMR信号の変化をとらえることができる。

モデル実験で示した信号変化は、臨床応用上かなり小さな変化であり、susceptibility 効果はさらに得ることがむずかしい。したがって EPI などの磁場変化に鋭敏な撮像方法が要求される。

以上により、dynamic MRI を用いて大腿骨頭血流を評価するためには、susceptibility 効果を利用した方法（dynamic susceptibility contrast MRI：以下、DSC）が推奨される。しかし、現在われわれが使用可能な Gd 系 MRI 用造影剤は、分子量が小さく組織に拡散する速度が速いため、血管と組織間の濃度勾配維持が困難である。さらに EPI はまだ確立された撮像方法とはいいがたく、症例に応じて撮像条件を操作しなければアーチファクトのため有効な信号変化をとらえることがむずかしい。したがって現時点では dynamic MRI を用いて大腿骨頭血流を臨床的に評価することは困難であるといわざるをえない。しかし、信号/雑音比（S/N 比）を向上させる何らかの方法を講じることや、次世代 MRI などのハードウェア技術の進歩、血管プール型高分子造影剤の開発などにより実現が可能であると確信している。

【まとめ】

大腿骨頭血流の測定は DSC を用いれば可能だが、現時点では臨床応用は困難である。

Grant-in Aid for Scientific Research (C)

No12671390

Title: Evaluation of blood flow in bone by using Dynamic MRI

ABSTRACT

We evaluated the blood flow in the bone by using dynamic MRI in experimental study.

Experiment 1: We made a femoral neck fracture surgically in dogs and analyzed the changes of signal intensity in the femoral head by dynamic MRI. Although the significant decrease of signal intensity was observed immediately after injection of Gd in the control side, no change of signal intensity was detected in the experimental side. In the prostate which has rich blood flow, same pattern of changes of signal intensity was observed. This phenomenon was thought to be so called susceptibility effects which mean the presence of blood flow in MRI findings of brain. From these results, acute decrease of signal intensity after Gd injection thought to be the proof of blood flow in the bone.

Experiment 2: We made dynamic MRI in normal adults without disease of hip joint. The signal intensity decreased in 20~30 seconds after injection of Gd. This pattern of changes of intensity was same as that of animal experiment. We indicated the possibility of measurement of blood flow in the bone by using MRI in clinical study.