

氏名・(本籍)	榎 堀 徹 (京都府)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博士第155号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	平成6年3月24日
学位論文題目	Proton Magnetic Resonance Imaging ($^1\text{H-MRI}$)を用いたラット移植肺の水分動態に関する研究
	審査委員 主査 教授 犬 伏 俊 郎
	副査 教授 森 田 陸 司
	副査 教授 森 渥 視

論 文 内 容 要 旨

[目 的]

ラット移植モデルを用いて、移植肺および虚血後再灌流障害時の肺の水分量、分布動態を $^1\text{H-MRI}$ を用いて非侵襲的に評価し、経時的変化を組織学的所見と対比して、その有用性を検討した。

[方 法]

実験群は、I群：左肺門剥離、肺門遮断60分後再灌流を行なった虚血後再灌流群(n=5)、II群：Fischer-344を用いた同系同所性左肺移植群(n=5)、III群：donorにFischer-344、recipientにWKAを用いた異系肺移植群(n=5)、IV群：III群にサイクロスポリンA(CsA)を術後1から7日目まで投与した免疫抑制剤投与群(n=5)の4群を作製した。肺移植はMarckらの方法に準じて行なった。

NMR装置はACUSTAR S-150を装備したCSI OMEGA SYSTEM(2テスラ)を用いた。スピンエコー法で、エコー時間(TE)4msec、繰り返し時間(TR)1 sec、Field of View $60 \times 60 \text{mm}^2$ 、信号加算回数2、スライス厚3mm、画像マトリックス 256×128 の条件で、ラットの肺水平断像を得た。得られた画像から ^1H 信号強度(SI)を左右肺各5領域で測定し、左右の信号強度比(健側肺/処置肺、SIR)を算出した。また、TR 1 sec、TE4、6、8、10、15、20msecでの $^1\text{H-MRI}$ より同様にしてSIを求め、横緩和時間(T_2^*)を算出した。

各実験において術後7日目まで、組織像、MR画像、SIR、 T_2^* をそれぞれ求めた。統計学的検定はunpaired Student's t-testを行ない、危険率 $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

[結 果]

1) 組織学的所見

I群では、術後1日目に肺胞腔と間質の浮腫を認め、3日目以降は正常肺組織と同様であった。II群では、術後1日目に間質の浮腫と細胞腔への水腫液の漏出および一部に多核白血球とマクロファージの浸潤を認めた。移植後4日目までの間質の浮腫は残存した。III群では術後2日目に気管支随伴リンパ組織(BALT)の増大を認め、3日目には血管および細気管支周囲の細胞浸潤と間質の浮腫が著明になった(vascular phase)。6日目には肺胞構造が破壊され、destructive phaseに至った。IV群では拒絶反応の所見は認められなかった。

2) ^1H -MRI 所見

a) 肺水平断像の変化

I 群では、術後1日目に処置肺は高信号域として白く描出されたが2日目より速やかに改善し、3日目には左右差は見られなくなった。II 群では、移植後、1日目に移植肺の信号強度は強く、4日目まで遷延した。III 群では、移植後1日目から移植肺で高信号域が増強し、7日目には肺内構造は消失した。IV 群では、II 群と同様の変化を認めた。

b) 信号強度化 (Signal Intensity Ratio, SIR)

術後1日目のSIRは、各群ともに術前値に比し上昇した($p>0.05$)。I 群では術後2日目より低下し、3日目には術前値に復した。II 群では術後4日まで高値が遷延し、術後3、4日目にI 群と有意差を認めた。III 群では術後2日目から7日目まで他の3群より高値を示し、I、VI 群とは術後2日目以降で、II 群とは術後2、4、5日目で有意差を認めた。

c) 横緩和時間(T_2^*)

処置肺の T_2^* は術後1日目に4群ともに上昇したが、I、II、IV 群は術後2日目より速やかに低下した。III 群では拒絶反応の進行に伴って延長し、術後2日目以降に他の3群と有意差を認めた。術後7日目には低下傾向を示した。

【考察】

従来のMR画像では、水分量(^1H 原子密度)の低さに加え、肺胞の空気によるMR信号の広幅化のため、肺の ^1H -MRIを得ることは非常に困難であった。本研究では、超ショートスピンエコー法の開発により肺の画像化を達成し、肺移植における急性拒絶反応や虚血後再灌流障害時に見られる水分動態の変化を早期に検出することを試みた。各実験群とも術後1日目にSIおよび T_2^* はともに上昇し、再灌流早期の肺水腫を検出し得た。またreimplantation response(II 群)ではreperfusion injury(I 群)に比し、SIの増強が遷延し、この変化は肺内水分量(間質)の増加を示唆するものと考えられた。急性拒絶反応では、移植後早期からSIおよび T_2^* が有意に高値を示した。特に T_2^* は急性拒絶反応の進行にともなって延長し、移植肺内水分量の増加のみならず水腫液の分布状態、含気量の減少および細胞浸潤の変化を表して示すものと考えられた。SIおよび T_2^* の変化はvascular phaseですでに検出が可能であり、急性拒絶反応の早期の診断法になり得る可能性が示唆された。

【結論】

- 1) 移植後1日目から移植肺の ^1H 信号強度 (SI) および横緩和時間 (T_2^*) が上昇し、虚血後再灌流時の早期の肺水腫が検出された。
- 2) 急性拒絶反応では移植後早期からSIおよび T_2^* は高値を示し、移植肺内水分量の増加と水腫液の分布状態および細胞浸潤の変化を表しているものと考えられた。

学位論文審査の結果の要旨

移植臓器の正確な機能評価は手術の成否を左右するのみならず、患者の予後、ことにquality of lifeには欠かせない重要な要素である。この点、MR画像法は長期にわたって臓器を繰り返し観察できる優れた方法の一つと考えられる。しかしながら、肺組織のMR画像については、その報告がきわめて少ない。これは、他の臓器に比べ水分量が低いことに加え、肺胞内の空気の反磁性帯磁率が水のそれ

とは異なることによる局所的磁場の乱れから、水のNMR信号の T_2 が極端に短小化され、その検出を著しく困難にさせているからである。

本研究では、MR画像撮影のエコー時間を極めて短く設定できるパルス系列を開発し、肺組織のMR画像撮影に成功した。この方法をラットの肺移植モデルに応用し、移植肺の水分含量とその分布を個体に傷つけることなく、しかも繰り返し観察し、MR画像から得られる信号強度や T_2 等のパラメーターを組織学的所見と対比してして検討した。ここで用いたモデルは、虚血後再灌流(I)、同系同所性左肺移植(II)、異系肺移植(III)、ならびに、免疫抑制剤を投与した異系肺移植(IV)の4つであった。測定結果、全実験モデルにおいてMR画像から求めたMR信号強度と T_2 値は上昇し、MR画像は再灌流早期の肺水腫を鋭敏に検出した。又、再移植反応を示すIIのモデルでは再灌流障害のみのIのモデルに比べ、高値の信号強度が長期間持続し、間質での水分量の増加によるものと解釈された。IIIの急性拒絶反応モデルでは移植直後から信号強度、 T_2 共に高値を維持し、ことに後者は拒絶反応の進行に伴い増長が認められた。組織標本の観察から、 T_2 は水腫液の増加のみならず細胞浸潤の拡大、含気量の減少を反映していることが示唆された。一方、IVのモデルではIIに極めて類似したMR画像の変化をきたし、免疫抑制剤の効果を示すと考えられた。

以上の研究は、今まで利用されることのなかったMR画像法が肺移植直後の急性拒絶反応の有効な早期診断法になり得る可能性を示唆するものであり、博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。