

論文内容要旨

論文題目

虚血性脊髄障害の早期検出を目的とした臨床用 MRI 装置による評価系の確立ならびに早期治療介入による障害抑制効果の検討

責任講座： 外科学第二 講座
氏 名： 中 井 信 吾

【内容要旨】(1,200 字以内)

【背景】大動脈手術後の脊髄の虚血再灌流障害によって生じる遅発性対麻痺は、患者の術後の生活の質を大きく低下させる重篤な合併症である。虚血再灌流障害による組織の酸化ストレス状態が脊髄神経細胞のプログラム細胞死を誘導することが報告されている。われわれはラット後肢の骨格筋や肝臓の虚血再灌流障害における酸化ストレス状態を magnetic resonance imaging(MRI)検査による可視化と定量的評価で早期に検出し、臨床徴候や生化学検査の変化が出現する前の早期治療介入が臓器障害抑制に有効であることを報告してきた。ラットの脊髄は大きさの問題から MRI 評価が困難であったため、本研究ではウサギ脊髄虚血再灌流障害モデルにおける MRI 検査を用いた脊髄前角の信号変化の可視化と定量的評価の実験系確立を試みた。また脊髄虚血再灌流時、フリーラジカルスカベンジャーであるエダラボン投与下での MRI 信号変化を比較検討し、同ウサギモデルの虚血再灌流障害による酸化ストレスとの関連を画像的に検討した。

【方法】ウサギ(体重 2.0-3.0kg)を用いたバルーンカテーテルによる腹部大動脈閉塞法で脊髄虚血再灌流モデルを作製した。虚血再灌流処置から MRI 撮像までの経過時間に応じて 4 群(無処置群, 8 時間群, 24 時間群, 48 時間群)に分類した(各群 n=6)。虚血再灌流処置前と MRI 撮像前に下肢運動障害の神経学的評価を行った。附属病院内の MRI 装置を使用し、T2 強調画像で撮像し、脊髄前角の信号値(前角 SI: signal intensity)および脊髄後角と比較した脊髄前角の信号値(前角/後角 SI)の経時的变化を解析した。次いで上記 4 群においてエダラボン投与後に T2 強調画像で撮像を行い、前角 SI ならびに前角/後角 SI を解析した。

【結果】ウサギ脊髄の虚血再灌流モデルにおける MRI T2 強調画像は障害の視覚的な確認とともに SI 変化の定量評価が可能であった。虚血再灌流処置後、脊髄前角は他の部位に比較して早期から信号変化を認め、無処置群(0.99 ± 0.06)に対し、8 時間群(1.34 ± 0.16 ; $p=0.013$), 24 時間群(2.3 ± 0.56 ; $p=0.013$)と有意な前角 SI 上昇を認めた。24 時間群でピークを呈した後、48 時間群では前角 SI は低下した(1.50 ± 0.3 ; $p=0.156$)。前角/後角 SI も同様の傾向を示し、前角の虚血に対する脆弱性を反映していると考えられた。エダラボン投与群では、非投与群に比較して、24 時間群の前角 SI が有意に低下し(1.26 ± 0.25 ; $p=0.005$)、かつ神経学的所見も 24 時間群と 48 時間群で有意な改善を認めたことから、エダラボンの虚血再灌流時における障害抑制効果が確認された。

【結語】ウサギを用いた虚血再灌流時の脊髄障害モデルにおいて、MRI による障害の視覚的評価ならびに定量評価を行う実験系を確立した。虚血再灌流後の前角 SI の定量的検討において、脊髄前角は 24 時間まで SI が上昇し、以後経時的に減衰した。エダラボン投与による虚血再灌流障害後の脊髄前角の SI 上昇に酸化ストレスによるプログラム細胞死が関与している可能性が示唆された。MRI による脊髄虚血再灌流障害の早期検出は早期治療介入においては障害抑制に有効であると考ええる。

令和 5 年 12 月 27 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学 位 論 文 審 査 結 果 報 告 書

申請者氏名： 中井 信吾

論 文 題 目： 虚血性脊髄障害の早期検出を目的とした臨床用 MRI 装置による評価系の確立
ならびに早期治療介入による障害抑制効果の検討

審 査 委 員：

主審査委員

高木理彰



副審査委員

山崎健太郎



副審査委員

園田 順彦



審査終了日：令和 5 年 12 月 22 日

【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

大動脈手術後の重篤な合併症に脊髄虚血再灌流障害による遅発性対麻痺がある。虚血に伴う組織の酸化ストレス状態がプログラム細胞死を誘導し麻痺発生の大きな要因となる。臨床徴候や生化学検査異常の出現前に、酸化ストレス状態を MRI 検査で可視化、評価しながら早期治療介入する有用性を示唆したラット骨格筋や肝臓の虚血モデルの先行研究を踏まえた申請者は、バルーンカテーテルによる腹部大動脈閉塞法で惹起されるウサギ脊髄虚血再灌流障害・対麻痺モデルに着目し、同モデルにおける MRI 検査・評価の可能性、さらに酸化ストレス低減効果のあるフリーラジカルスカベンジャー エダラボン投与による虚血脊髄の MRI 信号強度と対麻痺の病態変化が捉えられるか検討した。

脊髄虚血再灌流障害では、MRI T2 強調画像の信号強度上昇が知られる。本研究では、脊髄虚血再灌流処置後、既報のように運動麻痺が観察された虚血モデルにおいて、MRI 検査で初回評価の 8 時間から脊髄前角と後角に相当する部位を中心に信号強度変化を認め、無処置群に対し 24 時間をピークに有意な相対信号値の上昇を認めた。脊髄前角と後角の相対信号値の比較でも前角優位の信号強度変化が観察された。これらより、脊髄前角優位の虚血性変化が MRI によって捕捉可能であるとしている。さらにエダラボン投与で評価 24 時間の前角信号値が有意に低下し、24 時間と最終評価 48 時間で神経学的評価の有意な改善を認めたことから、同剤の再灌流障害抑制効果を認めたとしている。以上から、脊髄虚血再灌流障害の MRI による早期評価と治療介入が、障害抑制に有用であると結論している。

本研究は、ウサギ虚血再灌流障害・対麻痺モデルで、MRI 検査・評価が可能であること、その病態が脊髄前角優位の MRI 信号強度変化として捉えられること、さらに運動麻痺がフリーラジカルスカベンジャー投与によって改善することを示した点で新規性を有する。一方、各実験群の評価時間毎の経時的な結果記載方法の修正、それに伴う統計解析の妥当性の再検討、虚血時間の設定根拠の明示とあわせて、すでに壊死を起こした細胞・組織が障害の程度に与える影響や病理組織学的解析を行っていない限界についても考察に追記が必要であるとの意見が出された。審査委員会では、これらの点に十分対応、修正が可能であれば、本研究論文は博士（医学）の授与に値すると判定した。