

## 経静脈性 Gd-DTPA 造影 MRI による関節軟骨変性の評価

兵頭かずさ<sup>1</sup>, 杉本英治<sup>2</sup>, 藤田晃史<sup>1</sup>, 古瀬 信<sup>1</sup><sup>1</sup>自治医科大学放射線科 <sup>2</sup>昭和大学藤が丘病院放射線科

## はじめに

膝関節疾患の診断には、関節構成体である骨、靭帯、半月板、関節軟骨などを直接描出できる MRI は非常に有用と考えられる。靭帯や半月板損傷については、既にその評価にあたって至適撮像法が確立されつつある。関節軟骨についても、菲薄化や亀裂などの形態的变化は進行例では評価可能であるが<sup>1),2)</sup>、早期の変形性関節症 (osteoarthritis) に対しては、関節鏡下の軟骨修復手術や軟骨修復を目的とした関節内薬剤注入療法が積極的に行われるようになってきており、形態的变化を伴わない早期の関節軟骨変性を検出することが必要となってきている。

関節軟骨は軟骨細胞と細胞外基質とからなり、proteoglycan は細胞外基質の主要構成成分である。最近では、早期の関節軟骨変性には proteoglycan の減少を伴うことが知られており<sup>3),4)</sup>、軟骨内のこれらの変化量を MR で描出する試みがなされてきている<sup>5)~7)</sup>。Proteoglycan の構成成分である glycosaminoglycan は多数の陰イオンを含む側鎖を有する大分子で、軟骨組織の fixed negative charge を与える。正常の軟骨では、この fixed negative charge のために、他の陰イオンが軟骨内に浸透しにくくなっている。これに対し、変性した軟骨では、glycosaminoglycan が減少するために fixed neg-

ative charge も減少し、他の陰イオンを排除する力が弱くなる<sup>8)</sup>。このような考え方に基づき、陰イオンとして Gd-DTPA (日本シェーリング社製 MRI 用造影剤マグネビスト<sup>®</sup>) を用いて、これを経静脈性に投与することにより軟骨への浸透を観察し、早期軟骨変性の評価における Gd-DTPA の有用性を検討した。

## 対象と方法

Gd-DTPA 造影 MRI の有用性を検討するにあたり、関節軟骨を最も低信号に描出する強い T<sub>1</sub> 強調像 (inversion recovery : IR) を設定する必要があった。これには無症状ボランティア 5 例 (男性 3 例, 女性 2 例, 平均年齢 32.0 歳) の膝蓋骨-大腿骨間関節 (P-F joint) 膝蓋骨軟骨を用いた。設定の方法は TI (inversion time) 値を 300~600 ms に段階的に変動させ、軟骨の信号強度を 0.2~0.4 mm<sup>2</sup> の関心領域 (region-of-interest : ROI) で測定した。体外に設定したコントロールとの信号強度比を算出し、null-point を求めた。以上のことから、軟骨撮像における IR 法の至適 TI を 460 ms とした。

対象は無症状ボランティア 2 例 (25 歳男性, 33 歳女性) および膝関節に有症状の 4 例 (男性 2 例, 女性 2 例, 平均年齢 36.8 歳) である。疾患としては、臨床的に関節炎など炎症性疾患は除いている。うち、2 例については初回

撮像後、約2か月間のヒアルロン酸関節内注入療法の後、再度撮像が行われた (Table 1). 方法はP-F joint 膝蓋骨軟骨のIR法横断像を撮像したのち、造影剤Gd-DTPA 0.2 ml/kg (体重) を上肢静脈内より投与した. 静注後は歩行や膝関節の屈伸運動を行い、1時間から5時間まで1時間おきに、可能なかぎり同一のレベルになるようにIR法横断像を撮像した.

評価は軟骨の増強効果を増強強度とパターンとに分けて検討した. 増強強度は膝蓋骨軟骨のmedial facet およびlateral facet の表層、並びに深層の3箇所ROIを設定し、大腿骨骨髄をコントロールとして、各々の信号強度比を算出した. 表層についてはmedial facet とlateral facet での計測値の平均を用いた. 膝蓋骨軟骨の表層と深層の区分は厳密ではないが、軟骨厚のおよそ2分の1くらいとしている. ROIは至適TIを検討したときと同様に0.2~0.4 mm<sup>2</sup>とし、関節液や骨髄の影響を受けないようにした. 軟骨の表層と深層の増強強度と経時的な増強効果の変化を無症状ボランティア群と有症状群とで比較した. 1例のみ関節鏡が施行

されているが、病理所見との対比は行っていない.

使用装置はSiemens社製Magnetom Vision (静磁場強度1.5T) である. 撮像条件はfast IR法でTR 4000 ms, TE 30 msとなっている. TIは460 msを用いた. スライス厚は5 mm, FOV (field of view) は15×15 cm, マトリックスは196×256である. 使用コイルはCP四肢用コイルである.

### 結 果

Gd-DTPA投与後の膝蓋骨軟骨の増強効果をTable 2に示す. ボランティア群については、造影剤投与後1時間で、表層軟骨に軽度の増強効果が認められた. 深層軟骨は1例では軽度の増強が見られたが、1例では明らかな増強は見られなかった. 投与後1~2時間では軟骨の表層と深層の区別は可能と思われた. しかし、投与後3~4時間で表層と深層の信号強度は均一となり、層構造の区別はできなくなった (Fig. 1).

有症状群については、造影剤投与後1時間で、ボランティア群と同様に軟骨の表層と深層との区別ができたのは2例であった. この2例では、ボランティア群と比較し、表層軟骨に

Table 1. Details of Materials Included in the Study

Case: Age/Sex	Symptoms/ Diagnosis	Intraarticular infusion therapy	Arthroscopy
1: 25/M	none		
2: 33/F	none		
3: 45/M	Pain/ posterior aspect of patella		+
4: 55/F	osteoarthritis		
5: 18/M	chondromalacia of patella	+	
6: 29/F	osteoarthritis (post traumatic)	+	

Table 2. Contrast Enhancement Pattern of Cartilage in Early Phase after Gd-DTPA Injection

Case	Zonal structure	Degree of enhancement (enhanced zone)
1	+	intermediate (superficial zone)
2	+	intermediate (superficial zone)
3	+	high (superficial zone)
4		high (all zone)
5	+	high (superficial zone)
6		high (all zone)

1999年1月19日受理 1999年3月25日改訂

別刷請求先 〒329-0498 栃木県河内郡南河内町薬師寺 3311-1 自治医科大学放射線科 兵頭かずさ

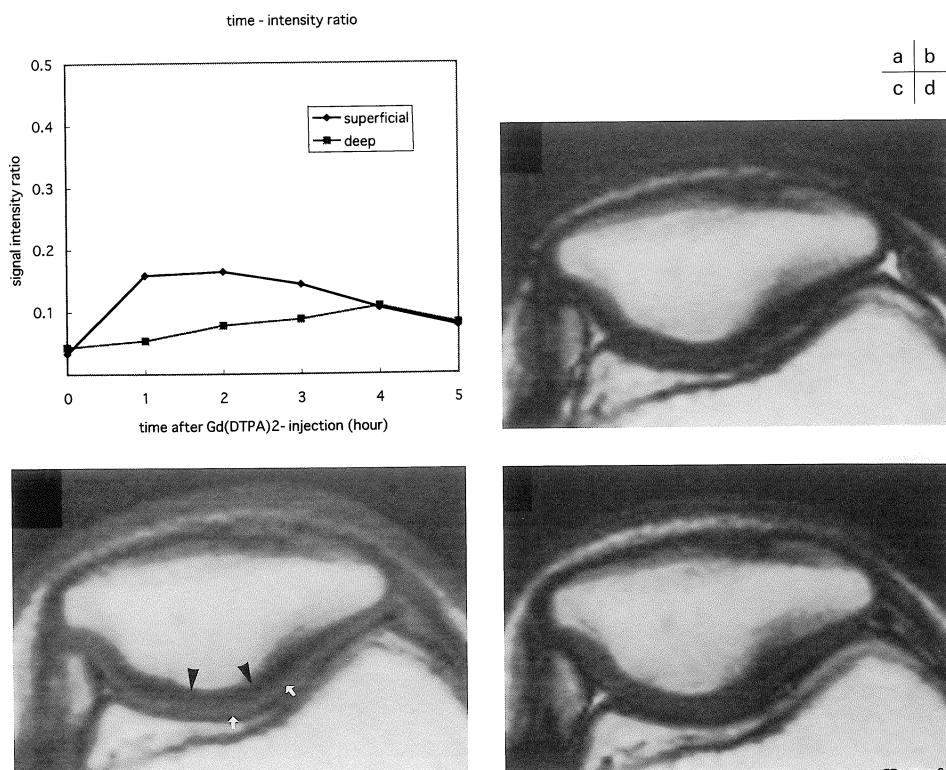


Fig. 1. Case 2

a : Contrast enhancement pattern in cartilage after Gd-DTPA injection.

b-d : T<sub>1</sub>-weighted (inversion recovery) MRI of the knee. An inversion delay of 460 ms was chosen to null the signal from cartilage without Gd-DTPA, such that diffusion of Gd-DTPA into the tissue would be apparent. b : Unenhanced axial MR image. c : Gd-DTPA-enhanced axial MR image at 1 hour after Gd-DTPA injection. d : Gd-DTPA-enhanced axial MR image at 4 hours after Gd-DTPA injection.

The enhancement in superficial zone of cartilage is shown in early phase after Gd-DTPA injection (arrow). The deep zone is not enhanced (arrow head). The border between the superficial and deep zones is visible. The zonal structure is obscure in late phase after Gd-DTPA injection.

著明な増強効果が認められた。深層軟骨には明らかな増強効果は見られなかった。1例は、投与後5時間で、1例は3~4時間で表層と深層の信号強度は均一となり区別できなくなった (Fig. 2)。このうち1例 (症例3) では関節鏡が行われているが、軟骨に軟化や亀裂など肉眼的に異常所見は認められなかった。造影剤投与後1時間で軟骨の表層と深層の区別ができなかった2例については、早期よりほぼ軟骨全層の強い増強効果が認められ、後期においても

層構造の区別はできなかった (Fig. 3)。

関節内ヒアルロン酸注入療法の前後で検査の可能であった2例については、造影剤投与後早期において軟骨の層構造が区別できた例とできなかった例が1例ずつあった。この層構造のパターンについては治療前後で再現性が得られた。自覚的に症状の改善のあった例では表層軟骨の増強効果のピークは減っていた (Fig. 4)。自覚的に症状の変化のない例については、増強効果に明らかな変化は認められなかった。

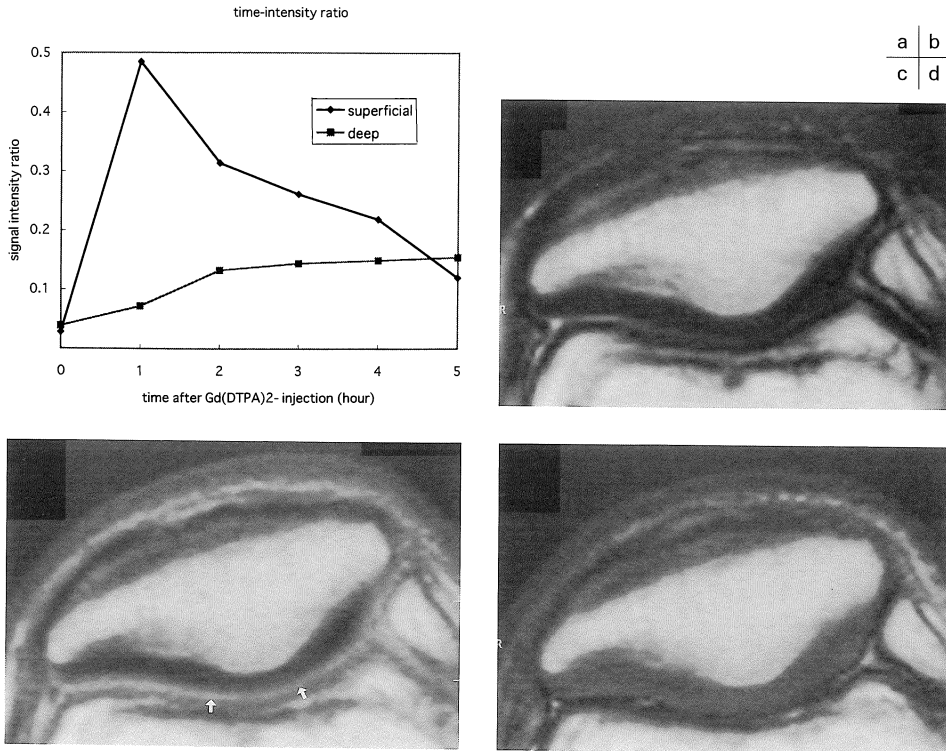


Fig. 2. Case 3

a : Contrast enhancement pattern in cartilage after Gd-DTPA injection.

b-d : Images from the same IR series shown in case 2.

The degree of enhancement in superficial zone of cartilage is higher in case 3 than in case 2 (arrow) and the zonal structure is visible in early phase after Gd-DTPA injection.

## 考 察

軟骨の主要構成成分である glycosaminoglycan が陰イオンを多数含むために、正常軟骨は関節内に直接注入されたイオン性造影剤あるいは経静脈性に投与され関節内に拡散したイオン性造影剤により増強されにくいと考えられている<sup>8)</sup>。ボランティア群の増強パターンから、正常軟骨は経静脈性投与後関節内に拡散したイオン性造影剤により表層から増強され、数時間後には表層と深層はほぼ均一になることが分かった。今回、ボランティア群と有症状群の造影剤投与後1時間の軟骨表層の増強強度を比較すると、ボランティア群と比較し有症状群の増強

効果は著明に高いことが確かめられた。病理組織学的検討はなされていないが、形態的变化がないため、軟骨組成の変化が増強効果に影響している可能性が示唆される。軟骨の層構造が区別できなかった2例については、膝蓋骨軟骨が薄く造影剤が物理的に軟骨内に浸透しやすかったのか、全層性に軟骨組成の変化があったのかは、関節鏡や病理所見との対比は行われていないため分からない。

関節内ヒアルロン酸注入療法前後で繰り返し検査が施行された2例については増強パターンに再現性が認められることから、本方法の安定性が示された。関節内ヒアルロン酸注入療法の作用機序として①粘弾性の獲得②疼痛の軽減

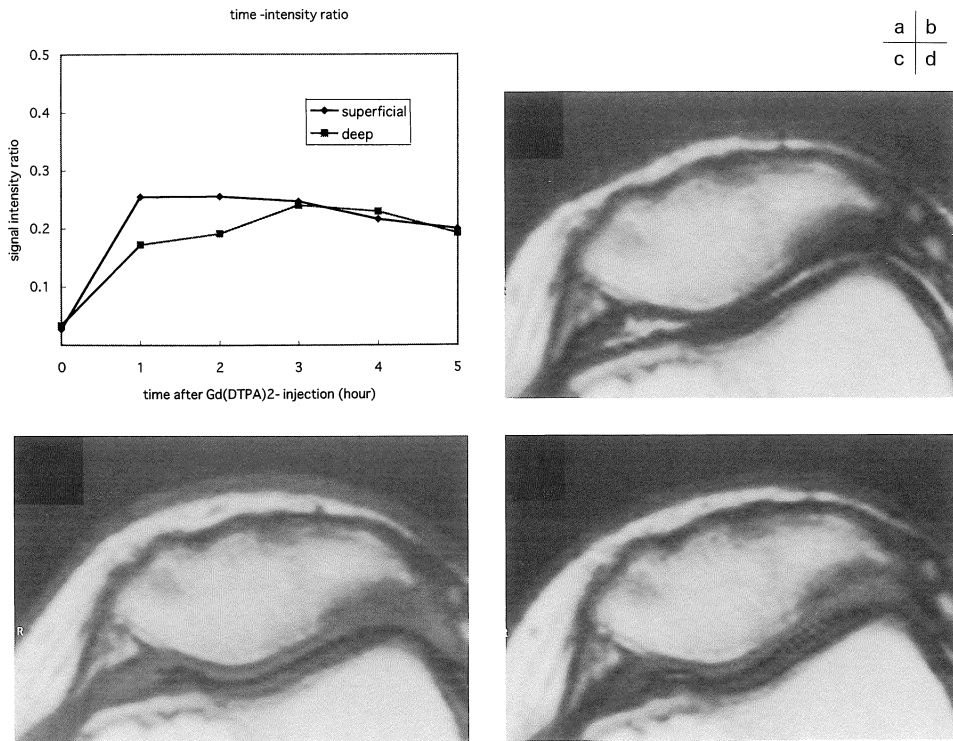


Fig. 3. Case 6

a : Contrast enhancement pattern in cartilage after Gd-DTPA injection.

b-d : Images from the same IR series shown in case 2.

The enhancement in cartilage is homogenous and the zonal structure is obscure.

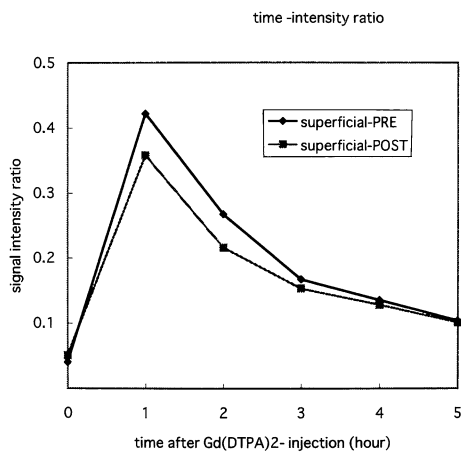


Fig. 4. Contrast enhancement pattern in superficial zone of cartilage in the patient who underwent MR imaging before and after hyaluronic acid infusion therapy. The peak enhanced signal intensity is decreased although there is no significant change in the enhancement pattern.

③軟骨破壊の抑制が挙げられている<sup>9),10)</sup>。症状の改善の得られた症例では線溶系の軟骨破壊に関与する u-PA (ウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベーター) と修復に関与する PAI-1 (プラスミノゲンアクチベーターインヒビター1) の比率 (PAI-1/u-PA) が増大するという報告がある<sup>11)</sup>。今回、治療前後で自覚症状が改善した例では表層軟骨の増強効果のピークが減じており、軟骨組成に改善があったかもしれない。残念ながらその後の追跡検査は行われていないが、治療効果判定に繰り返し検査の可能な非侵襲的検査法として有用性が示唆される。

造影剤投与後3~4時間以降では、ボランティア群、有症状群共増強効果は減じてきており、軟骨の表層と深層の区別も不能となっている。このため、形態的变化を伴わない軟骨変性を検出するには、表層と深層の増強効果の差異が明瞭となる造影剤投与後早期の1~2時間以内が適当かと思われる。

変形性関節症は加齢による要因が高く、中年以降では荷重関節で変性が始まるとされる。本研究では、無症状のコントロール群として40歳代以上がないため、中年期以降での無症状群—有症状群間の比較検討はできていない。また、軟骨の増強パターンで、ボランティア群に比し有症状群で造影後早期において増強効果が高かったが、これが軟骨組成の変化によるものであるかは、組織学的対比はできていない。しかし、軟骨組成の変化量を定量的に評価する検査法となる可能性は十分あると考えられる。

軟骨撮像に際し、IR法における至適TIを460msと設定したが、実際にnull-pointをボランティア群より計測し撮像条件の設定を明らかにしている報告は見られない。軟骨の増強効果が視覚的、客観的に評価が可能であることが本研究により明らかになった点と思われる。

## 文 献

- 1) Waldschmidt JG, Rilling RJ, Kajdacsy-Balla AA, Boynton MD, Erickson SJ: *In vitro* and *in vivo* MR imaging of hyaline cartilage: zonal anatomy, imaging pitfalls, and pathologic conditions. *Radiographics* 1997; 17: 1387-1402
- 2) Hayes CW, Sawyer RQ, Conway WF: Patellar cartilage lesions: *in vitro* detection and staging with MR imaging and pathologic correlation. *Radiology* 1992; 176: 479-483
- 3) Maroudas A: Balance between swelling pressure and collagen tension in normal and degenerate cartilage. *Nature* 1976; 260: 808-809
- 4) Venn M, Maroudas A: Chemical composition and swelling of normal and osteoarthrotic femoral head cartilage. I. Chemical composition. *Ann Rheum Dis* 1977; 36: 121-129
- 5) Bashir A, Gray ML, Boutin RD, Burstein D: Glycosaminoglycan in articular cartilage: *in vivo* assessment with delayed Gd(DTPA)<sup>2-</sup>-enhanced MR imaging. *Radiology* 1997; 205: 551-558
- 6) Bashir A, Gray ML, Burstein D: Gd(DTPA)<sup>2-</sup> as a measure of cartilage degradation. *Magn Reson Med* 1996; 36: 665-673
- 7) Lesperance LM, Gray ML, Burstein D: Determination of fixed charge density in cartilage using nuclear magnetic resonance. *J Orthop Res* 1992; 10: 1-13
- 8) Maroudas A, Muir H, Wingham J: The correlation of fixed negative charge with glycosaminoglycan content of human articular cartilage. *Biochem Biophys Acta* 1969; 177: 494-500
- 9) Fukuda K, Dan H, Takayama M, Saitou M, Tanaka S: Hyaluronic acid inhibits interleukin-1-induced cartilage degeneration. *Jpn J Rheumatol* 1995; 5: 345-353
- 10) Fukuda K, Dan H, Takayama M, Kumano F, Saitou M, Tanaka S: Hyaluronic acid stimulates proteoglycan synthesis in bovine articular cartilage in the presence of interleukin-1. *J Pharm Exp Therap* 1996; 277: 1672-1675
- 11) 田中清介, 福田 寛. 変形性股関節症/病態・診断・治療. メジカルビュー社, 1997; 86-92

## Evaluation of Articular Cartilage Degeneration by Intravenous Gd-DTPA-enhanced MR Imaging

Kazusa HYODOH<sup>1</sup>, Hideharu SUGIMOTO<sup>2</sup>, Akifumi FUJITA<sup>1</sup>,  
Makoto FURUSE<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Department of Radiology, Jichi Medical School  
3311-1 Yakushiji, Minamikawachi, Kawachi, Tochigi 329-0498*  
<sup>2</sup>*Department of Radiology, Showa University Fujigaoka Hospital*

Glycosaminoglycan (GAG), the major component of the articular cartilage, contains numerous anions, providing cartilaginous tissue with a fixed negative charge. Therefore normal cartilage excludes other anions in synovial fluid, but when the cartilage degenerates, intracartilaginous GAG is known to decrease, thereby reducing the ability to exclude other anions. Based on these facts, we investigated the usefulness of intravenous Gd-DTPA-enhanced MR imaging for evaluations of early cartilage degeneration.

With respect to methods, images of the patello-femoral cartilage were obtained from 5 asymptomatic volunteers to determine the optimal inversion time (TI) of the cartilage imaging method (IR sequence). Consequently, the optimal TI was determined to be 460 ms. The subjects consisted of 2 controls and 4 patients demonstrating symptoms in the knee joint. In 2 of these patients, intraarticular hyaluronic acid infusion therapy was administered for 2 months after the first MR imaging, prior to the second imaging. The contrast agent Gd-DTPA of 0.2 ml/kg (body weight) was intravenously injected, and images of the P-F joint were obtained every 1 hour from 1 to 5 hours after intravenous injection to comparatively examine the enhancement pattern in the cartilage. For the MR imaging apparatus, Magnetom Vision (1.5T) (Siemens Medical System, Iselin, NJ) was used.

The degree of enhancement in the cartilaginous surface was higher in the symptomatic group than in the control group early after MR imaging. Concerning the enhancement pattern, the cartilaginous zonal structure was preserved in 2 patients in the symptomatic group to the same extent as that in the control group. The other 2 patients showed an obscured cartilaginous zonal structure. In 1 of 2 patients who underwent MR imaging before and after hyaluronic acid infusion therapy, subjective symptoms had subsided and the peak enhanced signal intensity was decreased although there was no marked change in the enhancement pattern. In the other patient, subjective symptom did not change and there were no definite changes in the enhancement pattern or intensity.

These results suggest that intravenous Gd-DTPA-enhanced MR imaging may be useful for evaluating changes in the cartilaginous components during early cartilage degeneration. Prior to clinical application, comparative studies of the enhancement effect in the cartilage and pathologic findings are required.