

膝関節硝子軟骨の MR 撮像 —屍体膝における脂肪抑制を用いた 3D FLASH 法の検討—

佐藤克彦¹, 蜂屋順一¹, 松村譲児²

¹杏林大学医学部放射線医学教室 ²同第 1 解剖学教室

諸 言

Osteoarthritis (OA) は「原因を特定できない 1 次性と関節外傷, 骨折, 感染, 代謝異常等に基づく 2 次性に分類される関節軟骨を中心とした関節構成体の退行変性を基盤に軟骨破壊および骨軟骨増殖をきたし 2 次性滑膜炎を随伴する関節病態」と定義されている。関節液と骨髄内脂肪の信号を共に抑制し軟骨を高信号として描出できる脂肪抑制を用いた 3D FLASH 法 MR 撮像の関節硝子軟骨描出に対する有用性は下肢検体や若年者において報告されており^{1)~3)}, 軟骨損傷の描出における有用性についても OA 症例において既に著者が報告してきた⁴⁾。しかし, OA で見られる MR 画像上の軟骨低信号域の本態に関する詳細な報告は乏しかった。そこで本研究では脂肪抑制を用いた 3D FLASH 法 MR 撮像で膝関節硝子軟骨に明らかな欠損像を呈さず信号低下のみが見られる部位について肉眼像, 組織像と MR 所見の対比を行い, 低信号域として描出された部分が軟骨損傷の初期像である変性を描出しているかどうかについて評価を試みたのでここに報告する。

対象および方法

1) 対 象

本研究に用いた屍体膝は, 生前同意の上教育・研究用として杏林大学に献体された屍体より摘出された総計 24 例 (男性 8 体 16 側, 女性 4 体 8 側, 平均年齢 67.0 歳) である。屍体は 30%ホルマリン水溶液注入固定後, 5%ホルマリン水溶液中で 4°C で保存されたもので, 1 体ごとに両側膝を摘出して MR 撮影, 肉眼観察, 組織切片観察を行った。

2) 方 法

使用装置は Siemens 社製 Magnetom Vision で撮像には transmit-and-receive extremity coil を用いた。撮像シーケンスは CHES 法による脂肪抑制を併用した 3D FLASH 法である。

撮像条件は echo time (TE) 10 ms, repetition time (TR) 50 ms, flip angle (FA) 40 度, slice thickness 2 mm, FOV 8 cm, matrix size 160 × 256 とした。ホルマリン保存した屍体膝を用い, 仰位単純 X 線像を撮像し関節腔に狭小化を認めない検体を選び上記の撮像条件のもとに矢状断面を撮像して軟骨厚は正常で低信号を呈する領域について分類を施行し, contrast-to-noise ratio (CNR) を算出し比較検討を行い, 続いて肉眼所見, 組織所見との対比を行った。

観察は femorotibial joint の medial compart-

キーワード 3D FLASH with fat saturation, articular cartilage, osteoarthritis

ment と lateral compartment の二箇所を選んで行った。

CNR は軟骨厚は正常で低信号を呈する領域と大腿骨骨髄に 1 pixel の関心領域を設定し平均信号強度の差を求め、バックグラウンドの標準偏差（直径 1 cm の正円形の ROI を使用）で割ることによって算出した。

屍体膝は -20°C にて凍結し、電動鋼鉄製のこぎりを使用し 1 cm 厚スライスを作成して肉眼所見の観察をした。肉眼所見では表面不整、軟骨層の膨化などの初期変化を観察した。続いてこのスライス切片を数 mm 大のブロックに加工し、脱灰、パラフィン固定を行い、5 μm 厚の切片とし、カコジル酸鉄コロイド染色 (pH 2)、同染色 (pH 7)^{5),6)} を施し、軟骨の変性所見である染色むら、表面不整、軟骨細胞数、cluster 形成、tidemark 破壊、軟骨層亀裂の 6 項目について検討した⁷⁾。

撮像した画像は二人の放射線科医によって詳細な検討を行った。

結 果

MR 画像上で軟骨厚が正常で低信号を呈している領域は観察した 288 箇所中 23 箇所あり、低信号の程度は Table 1 のように分類され、部位を調べると Table 2 の結果であった。また、CNR を計測すると MR 画像で低信号を呈する

Table 1. Classification of Cartilage Injury on MR Findings

Grade I	Decreased signal intensity at middle layer	1
Grade II	Decreased signal intensity at middle and inner layers	6
Grade III	Decreased signal intensity at all layers	10
Grade IV	Decreased signal intensity at all layers with subchondral bone surface irregularity	6

軟骨では、いずれの grade においても MR 画像で均一で高信号を呈し正常と考えられる軟骨に比し有意に低値を示した。しかし grade I を除くそれぞれの grade 間では、その CNR に有意な差は認められなかった (Table 3)。

MR 画像において均一で高信号を呈し正常と考えられる部分の軟骨は、肉眼所見では軟骨表

Table 2. Abnormal MR Findings in Femoro-Tibial Joint

	Femoral medial condyle	Tibial medial plateau	Femoral lateral condyle	Tibial lateral plateau
Grade I	0	0	0	1
Grade II	0	0	0	6
Grade III	5	0	0	5
Grade IV	2	0	4	0

Table 3. Contrast-to-Noise Ratio (Cartilage vs. Bone Marrow)

	CNR (Cartilage vs. Bone Marrow)
Normal (n=265)	87.63±7.99
Grade I (n= 1)	39.94
Grade II (n= 6)	48.87±8.09
Grade III (n= 10)	54.00±9.21
Grade IV (n= 6)	55.13±7.35

Table 4. Comparison of MR Findings and Macroscopic Abnormalities of Specimen

Macroscopic findings	MR grade			
	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV
Normal	0	3	0	0
Irregular surface	0	0	0	0
Expansile surface	0	3	8	0
Irregular expansile surface	1	0	2	3
Defect	0	0	0	3

面の粗造化や軟骨層の膨化など明らかな異常所見は見られなかった。また、組織像においても特徴的な所見は認められなかった (Fig. 1)。

Table 4 のように MR 画像で低信号領域を認める軟骨は、肉眼像でそれぞれ次のような所見が見られた。

MR 画像で中層に低信号領域を認めた軟骨

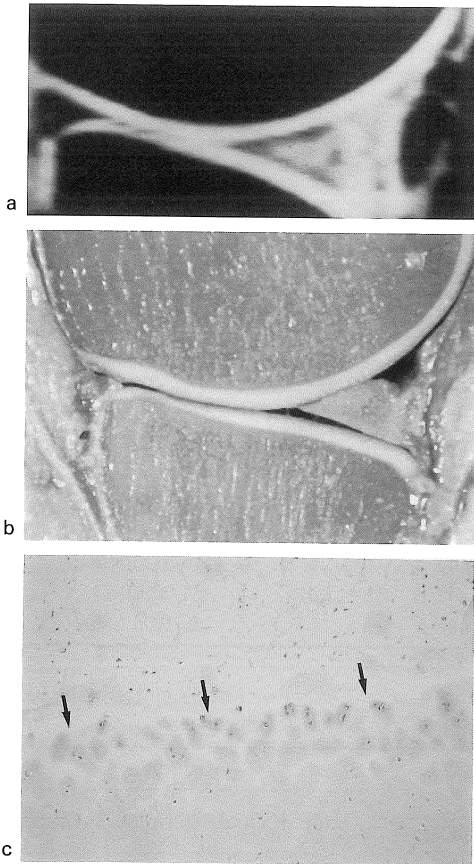


Fig. 1. Normal hyaline cartilage of the medial femoral condyle in specimen from an 60-year-old woman, sagittal plane

(a) 3D FLASH image with fat saturation. The cartilage is demonstrated as a linear structure of bright high signal intensity.

(b) Corresponding macroscopic section.

(c) Corresponding microscopic section. Caco-dylic acid iron colloid stock stain (pH 2) 10x. Regular contrast, normal tidemark seen (arrow).

(grade I) (Fig. 2) 1例では軟骨表面の粗造化、全層に及ぶ軟骨の膨化が見られた。

MR 画像で中層および内層に低信号領域を認めた軟骨 (grade II) (Fig. 3) 6例では、明らかな異常が見られないものが3例、軟骨全層

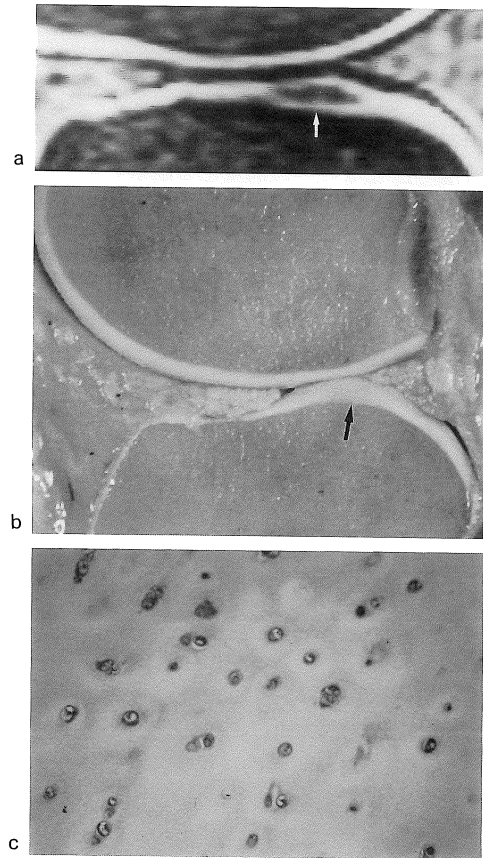


Fig. 2. Abnormal hyaline cartilage of the lateral tibial plateau in specimen from an 52-year-old man, sagittal plane

(a) 3D FLASH image with fat saturation. Decreased signal intensity (arrow) is noted in the middle layer (grade I) of the cartilage is noted.

(b) Corresponding macroscopic section. The cartilage surface is irregular and expansile (arrow).

(c) Corresponding microscopic section. Caco-dylic acid iron colloid stock stain (pH 2) 20x. Irregular contrast and increased cell numbers of the cartilage are noted.

に及ぶ膨化が3例で認められた。

MR画像で全層にわたる低信号領域を認めた軟骨 (grade III) (Fig. 4) 10例では肉眼所見で軟骨の膨化が見られたものが8例, 軟骨表

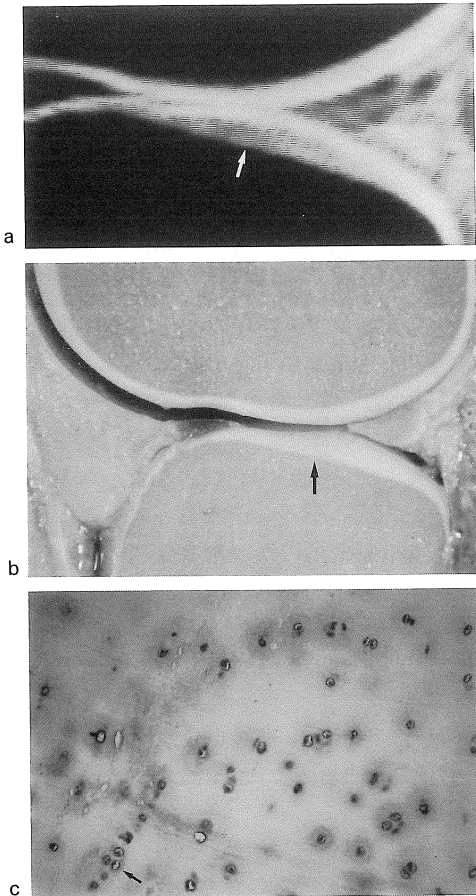


Fig. 3. Abnormal hyaline cartilage of the lateral tibial plateau in the specimen from an 60-year-old woman, sagittal plane

(a) 3D FLASH image with fat saturation. Decreased signal intensity (arrow) is noted in the middle and inner layers (grade II) of the cartilage is noted.

(b) Corresponding macroscopic section. Expansile appearance of the cartilage is seen (arrow).

(c) Corresponding microscopic section. Caco-dylic acid iron colloid stock stain (pH 2) 20x. Irregular contrast, increased cell numbers and cluster formation (arrow) of the cartilage are noted.

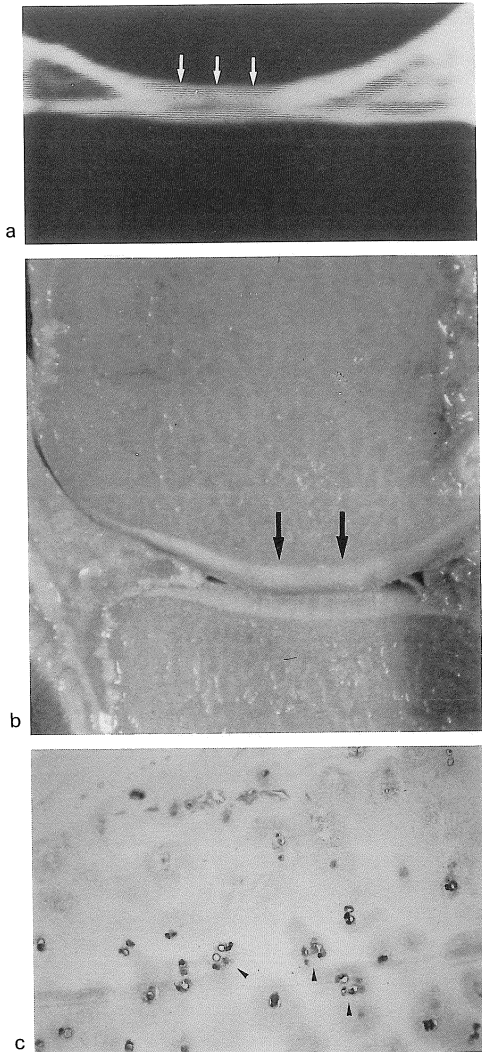


Fig. 4. Abnormal hyaline cartilage of the medial femoral condyle in specimen from an 73-year-old man, sagittal plane

(a) 3D FLASH image with fat saturation. Decreased signal intensity at all layers (grade III) of the cartilage is noted (arrow).

(b) Corresponding macroscopic section. The cartilage surface is irregular and expansile (arrows).

(c) Corresponding microscopic section. Caco-dylic acid iron colloid stock stain (pH 2) 20x. Irregular contrast, increased cell numbers and cluster formation (arrow head) of the cartilage are noted.

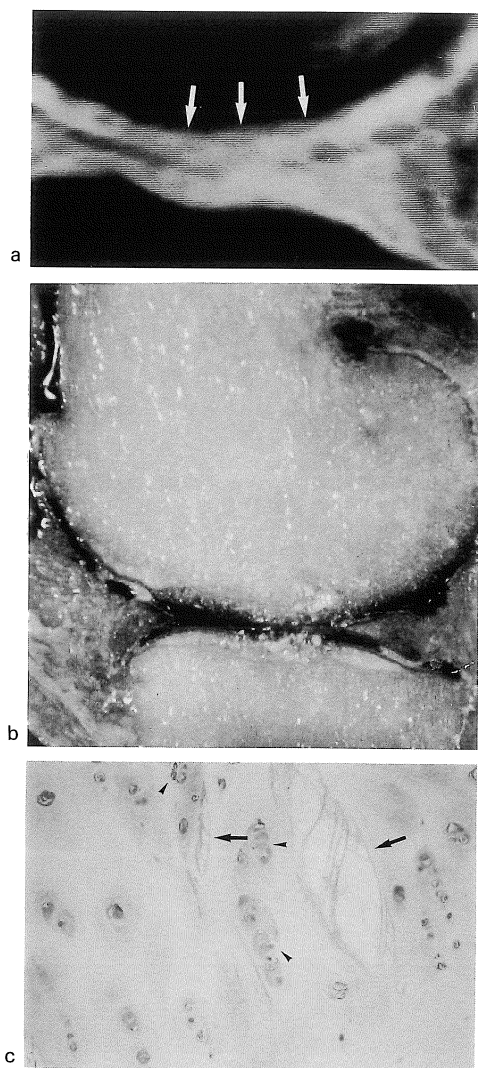


Fig. 5. Abnormal hyaline cartilage of the medial femoral condyle in specimen from an 77-year-old woman, sagittal plane

(a) 3D FLASH image with fat saturation. Decreased signal intensity at all layers of the cartilage with subchondral bone surface irregularity (grade IV) is noted (arrow).

(b) Corresponding macroscopic section. Surface irregularity and defect of the cartilage are noted and subchondral bone damage (arrow head) is seen.

(c) Corresponding microscopic section. Caco-dylic acid iron colloid stock stain (pH 2) 20x. Irregular contrast, increased cell numbers, cluster formation (arrow head) and fissuring (arrow) of the cartilage are noted.

面の粗造化, 全層に及ぶ軟骨の膨化が2例見られた。

全層にわたる低信号領域があり, かつ軟骨化骨表面に不整を認めた軟骨 (grade IV) (Fig. 5) 6例では軟骨表面の粗造化, 全層に及ぶ軟骨の膨化が3例で見られ肉眼所見で一部に軟骨の残存が見られるが, 明らかに軟骨下骨に及ぶ病変を伴う軟骨欠損像を認めた症例が3例見られた。

染色むら, 表面不整, 軟骨細胞数, cluster形成, tidemark破壊, 軟骨層亀裂の6項目について検討した組織像 (カコシル酸鉄コロイド染色 pH 2) では (Table 5), MR画像で中層に低信号領域を認めた軟骨 (grade I) 1例は染色むら, 表面不整, tidemark破壊, cluster形成, 中層軟骨細胞数の著明な増加を認めた。

MR画像で中層および内層に低信号領域を認めた軟骨 (grade II) 6例は, 染色むらを5例で認め, 表面不整が2例で見られた. cluster形成, tidemark破壊が3例で認められ, 軟骨細胞数は軟骨全層で増加する傾向が見られた。

MR画像で全層にわたる低信号領域を認めた軟骨 (grade III) 10例は, 全例で染色むらを認め, 2例で表面不整が見られた. cluster形成を7例, tidemark破壊を9例で認め, 軟骨細胞数増加は表層でやや優位なものの, 全層にわたり見られた。

全層にわたる低信号領域があり, かつ軟骨化骨表面に不整を認めた軟骨 (grade IV) 6例は,

Table 5. MR Findings and Microscopic Abnormalities

	MR grade			
	I	II	III	IV
Irregular contrast	1	5	10	6
Surface irregularity	1	2	2	6
Cluster formation	1	3	7	6
Tidemark destrophy	1	3	9	6
Fissuring	0	0	0	3
Increased cell number	1	6	10	6

全例で染色むら、表面不整、cluster形成、tidemark破壊を認め、3例では明らかな軟骨層の欠損が見られ、また軟骨が残存している部位では軟骨層の亀裂が見られた。また、軟骨細胞数増加は表層、深層に認められた。

カコシル酸鉄コロイド染色 (pH 7) ではすべての case において明らかな染色は認められなかった。

考 察

OA では軟骨損傷により関節運動障害を起こし、また軟骨欠損により露出した海綿骨に分布する神経終末に刺激を生じたり、運動障害のため関節を支持する組織に異常なねじれや張力が生じることで疼痛が発生すると考えられている⁸⁾。OA の診断が臨床症状と関節腔の狭小化、軟骨下骨の硬化および骨嚢胞、骨棘形成などのX線所見から行われている以上、OA の初期病変を捕らえることは、極めて困難である⁹⁾。MR撮像では関節硝子軟骨の変化を画像上に直接所見として描出できる点において、診断精度の明らかな向上が期待できる。MR撮像による診断は現在までに多くの研究者により検討され、spin echo (SE) 法、gradient echo (GE) 法、magnetization transfer contrast (MTC) 法、chemical shift-selective (CHESS) 法など様々な方法が報告されている。しかしいずれの撮像法にも何らかの問題点があり、硝子軟骨を明瞭に描出することができない。

SE法 T₁強調像を用いた撮像では軟骨最外層が低信号となるため、軟骨表層の微細病変の描出は困難であり、また関節液の貯溜が認められる場合には、軟骨外層を確認できない^{10)~14)}。GE法を用いた撮像においては、three-dimensional fast low-angle shot (3D-FLASH) 法では関節液の信号は抑制できるが、骨髓内の脂肪信号は抑制できず、軟骨・骨髓間の境界が不明瞭となり¹⁵⁾、three-dimensional fast imaging with steady precession (3D-FISP) 法では軟骨

を高信号として描出できるが、関節液と骨髓内の脂肪の高信号を抑制できず硝子軟骨を明瞭に捕らえることができない¹⁶⁾。また、脂肪抑制撮像であるCHESS法とMTC法は、硝子軟骨が高信号となるが、関節液も高信号となり両者を区別できないことがあるなどの問題点がある^{16),17)}。

しかし脂肪抑制を用いた3D FLASH法は関節液と骨髓内脂肪の信号を共に抑制し、軟骨を高信号として描出できること、三次元撮像し更に短いTE時間の使用によりS/N比がよくなり分解能が向上していること、SE法に比べchemical shift artifactや血流アーチファクトが少ないなどの理由により、従来のMR撮像法では困難であった微細な軟骨損傷の描出が可能である。

OAの初期変化では異常なストレスにより、軟骨マトリックスの主成分であるコラーゲン線維は弛緩し、内に包含されるプロテオグリカンは部分分解され遊出する。これによって水分含量は増加し、軟骨は厚さを増して軟らかくなる。弛緩したコラーゲンネットワークのなかでプロテオグリカンは拡散し、そのため抱水能力が高まるといわれている⁷⁾。この軟骨の変化をHamermanらはOAの初期病態として報告している¹⁸⁾。

OAにおけるコラーゲンネットワークの弛緩はII型コラーゲンに変わりI型コラーゲンの合成が開始されることや^{19),20)}、II型コラーゲンの表層に存在し、プロテオグリカとも結合しコラーゲンネットワークの網目構造の構築維持に重要な役割を担っているIX型コラーゲンの分解が起こり生じるといわれている¹⁹⁾。

CNRについてはgrade Iがほかのgradeに比べ低値を呈していたが、grade Iは1箇所のみであり比較には不十分であり、今後の更なる検討が必要である。

結果に示したように、MR画像において低信号を呈した領域は肉眼所見ではgrade IIの3例で異常を認めなかったことを除けば、他の

20例では膨化が見られ、また組織所見においても23例中22例で全層にわたる不整な染色を認めた。これは弛緩したコラーゲンネットワークの中でプロテオグリカンが拡散し抱水能力が高まり、膨化を呈した部位がMR画像上で低信号として描出されたものと考えられる。

また medial compartment では低信号領域が全層に及ぶ症例や表面不整、欠損を呈する症例が多いという傾向が得られ、lateral compartment では低信号が中・内層に局限する症例が多く表面不整、欠損を呈する症例が少ないという傾向が認められたが、これは軟骨の損傷が medial compartment から始まるため損傷の進行が lateral compartment に比べ速いということと medial compartment が主に力学的因子によって傷害されるのに比べ lateral compartment では軟骨マトリックス成分の生合成異常や種々の蛋白分解酵素やインヒビターの産生異常、細胞代謝調節因子の産生および反応性の変化などの生化学的因子がより関与しているためと考えられる^{7),9)}。また、家兎を用いた研究においても、力学的負荷をかけず関節固定を1週間行っただけで関節の変性が出現することが報告されており²¹⁾、このことから軟骨の損傷に生化学的因子が深く関与していることが分かる。

組織所見において cluster 形成は grade II で6例中3例、grade III で10例中7例、grade IV で6例全例に認められ、tide mark 破壊は grade II で6例中3例、grade III で10例中9例、grade IV で6例全例に見られた。軟骨細胞数はすべての grade で増加を認めたが grade I では中層優位、grade II, III では全層性、grade IV では表層、深層優位な増加を認めた。これらの所見は、膨化して結合が疎になった軟骨マトリックス内を関節液が直接浸潤し、軟骨細胞の代謝を活性化させ、リモデリングを惹起したためと考えられ、また cluster 形成、tide mark 破壊は軟骨マトリックス破壊が進行すると出現する所見であり、grade が高いほど

cluster 形成、tide mark 破壊が高率に見られる傾向が認められた。これらの病理所見はいずれも軟骨の変性像を示すものであり⁷⁾、MR 像の grade と病理学的進行度の間に相関があると考えられる。

Grade IV で中層の軟骨細胞数が少なかった理由としては、他の grade に比べ OA が進行し軟骨マトリックスの破壊が強いためと考えられる。

また、カコジル酸鉄コロイド染色 pH 2 では染色を認め、pH 7 ではいずれの症例においても有意な染色が見られなかったが、これは酸性ムコ多糖のうちカルボキシル基は認められず硫酸基のみが確認できたということを示す。今回の観察では、正常軟骨でも染色されずこのことより長期間のホルマリン保存が関係していることを否定できない。また、patello-tibial joint では、正常軟骨において軟骨が MRI で3層構造を呈して描出されることがあるが¹⁾、この所見の解釈については諸説あり、まだ結論が出ていない。Femoro-tibial joint については正常例でこの3層構造が観察されたという報告はなく、著者らも経験していない。

結 論

脂肪抑制を用いた 3D FLASH 法で屍体膝 24 例の MR 撮像を行い、その所見を肉眼的、組織学的な所見と対比して検討した。その結果、正常には高信号を呈すべき硝子軟骨中に異常な低信号として描出される領域で、かつ軟骨の厚さの異常を伴わない部位は変性所見を呈しており、OA 等の軟骨損傷を呈する疾患の初期像である変性の早期発見に本撮像法は有用と考えられ、患者の QOL の向上に寄与できるものと思われる。

文 献

- 1) Recht MP, Kramer J, Marcelis S, Pathria MN,

- Trudell D, Haghghi P, Sartoris DJ, Resnick D : Abnormalities of articular cartilage in the knee : analysis of available MR techniques. *Radiology* 1993 ; 187 : 473-478
- 2) Recht MP, Piraino DW, Paletta GA, Schils JP, Belhobek GH : Accuracy of fat-suppressed three-dimensional spoiled gradient-echo FLASH MR imaging in the detection of patellofemoral articular cartilage abnormalities. *Radiology* 1996 ; 198 : 209-212
- 3) Disler DG, Peters TL, Muscoreil SJ, Ratner LM, Wagel WA, Cousins JP, Rifkin MD : Fat-suppressed spoiled GRASS imaging of knee hyaline cartilage : technique optimization and comparison with conventional MR imaging. *AJR* 1994 ; 163 : 887-892
- 4) 佐藤克彦 : 膝関節硝子軟骨のMR撮像—3D-fat-saturation FLASH法による正常例および変形性膝関節症症例の検討—. *日磁医誌* 1996 ; 16 : 195-204
- 5) 妹尾左知丸 : カコシル酸鉄コロイドによる酸性ムコ多糖の染色. *生体の科学* 1986 ; 37 : 362-364
- 6) Seno S, Tsuji T, Ono T, Ukita S : Cationic cacodylate iron colloid for the detection of anionic sites on cell surface and the histochemical stain of acid mucopolysaccharides. *Histochemistry* 1983 ; 78 : 27-31
- 7) 吉原愛雄, 新名正由 : 変形性関節症の病因. *関節外科* 1992 ; 11 : 10-19
- 8) 平澤康介, 時岡孝夫 : 疼痛の発生機序. *関節外科* 1992 ; 11 : 65-74
- 9) Chan PW, Lang P, Stevens MP, Sack K, Majumdar S, Stoller DW, Basch C, Genant HK : Osteoarthritis of the knee : comparison of radiography, CT and MR imaging to assess extent and severity. *AJR* 1991 ; 157 : 799-806
- 10) Hayes CW, Sawyer RW, Conway WF : Patellar cartilage lesions : *In vitro* detection and staging with MR imaging and pathologic correlation. *Radiology* 1990 ; 176 : 479-483
- 11) Hayes CW, Conway WF : Evaluation of articular cartilage : radiographic and cross-sectional imaging techniques. *Radiographics* 1992 ; 12 : 409-428
- 12) Lehner KB, Rechl HP, Gmeinwiser JK, Heuck AF, Lukas HP, Kohl MP : Structure, function, and degeneration of bovine hyaline cartilage : assessment with MR imaging *in vitro*. *Radiology* 1989 ; 170 : 495-499
- 13) Modl JM, Sether LA, Houghton VM, Kneel JB : Articular cartilage : correlation of histologic zone with signal intensity at MR imaging. *Radiology* 1991 ; 181 : 853-855
- 14) Chandnani VP, Ho C, Chu P, Trudell D, Resnick D : Knee hyaline evaluated with MR imaging : a cadaveric study involving multiple imaging sequences and intraarticular of injection of gadolinium and saline solution. *Radiology* 1991 ; 178 : 557-561
- 15) Reiser MF, Bongartz G, Erlemann R, et al. : Magnetic resonance in cartilaginous lesions of the knee joint with three-dimensional gradient-echo imaging. *Skeletal Radiol* 1988 ; 17 : 465-471
- 16) Tyrrell RL, Gluckert K, Pathria M, Modic MT : Three-dimensional MR imaging of the knee : comparison with arthroscopy. *Radiology* 1988 ; 179 : 465-471
- 17) Wolff SD, Chesnick S, Frank JA, Lim KO, Balaban RS : Magnetization transfer contrast MR imaging of the knee. *Radiology* 1991 ; 179 : 623-628
- 18) Hamerman D : Osteoarthritis. *Orthopaedic Review* 1988 ; 7 : 353-360
- 19) 吉原愛雄, 新名正由 : 変形性関節症の病理病態. *関節外科* 1992 ; 10 : 34-42
- 20) Kuwata K, Sato S, Era S, Sogami M, Kida K, Iwama T, Kato K, Matsunaga T, Watari H : Cross-relaxation time of normal and biochemically induced osteoarthritic rabbit knee cartilages. *Jpn J Physiol* 1997 ; 47 : 291-296
- 21) Helminen HJ, Jurvelin J, Kuusela T, Heikkilä R, Kiviranta I, Tammi M : Effects of immobilization for 6 weeks on rabbit knee articular surfaces as assessed by the semiquantitative stereo microscopic method. *Acta Anat* 1983 ; 115 : 327-335

MR Imaging of Articular Cartilage in the Knee : Evaluation of Cadaver Knee by 3D FLASH Sequence with Fat Saturation

Katsuhiko SATO¹, Junichi HACHIYA¹, Joji MATSUMURA²

*¹Department of Radiology, ²Department of 1st. Anatomy, Kyorin University school of Medicine
6-20-2 Shinkawa, Mitaka-shi, Tokyo 181-8611*

MR imaging of the articular cartilage of the 24 cadaver knees was performed using 3D FLASH sequence with fat saturation. Good correlation was noted between MR findings and either macroscopic or microscopic appearances of the hyaline cartilage.

Low signal intensity area without significant thinning of the cartilage was considered to represent the degenerative changes due to relatively early process of osteoarthritis.