

Magnetization Transfer Contrast (MTC) 効果の定量による 等張性膝伸展運動前後の膝蓋軟骨の評価

Magnetization Transfer Contrast MR Imaging of Patellar Cartilage before and immediately after Isotonic Knee Extension Exercise

工藤裕仁¹⁾, 向井直樹¹⁾, 宮永豊²⁾, 吉岡大³⁾, 久野譜也¹⁾, 宮川俊平¹⁾
H. Kudo¹⁾, N. Mukai¹⁾, Y. Miyanaga²⁾, H. Yoshioka³⁾, S. Kuno¹⁾, S. Miyakawa¹⁾

¹⁾ 筑波大学大学院人間総合科学研究科スポーツ医学専攻

¹⁾ Doctoral Program of Sports Medicine,

Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba

²⁾ 独立行政法人 物質材料研究機構

²⁾ National Institute for Materials Science

³⁾ Department of Radiology, Brigham and Women's Hospital

キーワード: MTC, MRI, 等張性膝伸展運動, 関節軟骨, 水の性状

Key words: MTC, MRI, isotonic knee extension exercise, articular cartilage, hydrate states

Abstract

Magnetization transfer contrast (MTC) is an imaging method which creates tissue contrast in a different manner as T1 and T2 relaxation time by the exchange of magnetization between macromolecular protons and bulk water, via cross relaxation or chemical exchange. Therefore it may be beneficial to evaluate articular cartilage using MTC, because it has abundant macromolecules and its function should be specified by macromolecular protons. 5 healthy volunteers performed 30 repetitive isotonic knee extension exercise with 20kg load. And MR images (MTC on and off) were obtained before and immediately after exercise. The M_s/M_0 , which means extent of decreasing of signal intensity due to MTC pulse, in patellar cartilage slightly increased after exercise in healthy subjects. This result suggests that water content and/or hydrate states in patellar cartilage may change due to exercise. We investigated the quantitative effect of MTC to evaluate the relationship between water and macromolecular protons before and immediately after isotonic knee extension exercise. The MTC technique would be a promising method to elucidate the effect of exercise on articular cartilage.

スポーツ科学研究, 3, 85-92, 2006 年, 受付日: 2006 年 9 月 7 日, 受理日: 2006 年 10 月 10 日

連絡先: 工藤裕仁, 〒305-8577 茨城県つくば市天王台 1-1-1 筑波大学大学院人間総合科学研究科スポーツ医学専攻

Tel: 029-853-5600, Fax 029-853-5600, e-mail: kudo@med.taiiku.tsukuba.ac.jp

I. 序論

健全な関節は、スポーツや日常生活における活動の中で体重の数倍の荷重や衝撃にさらされている。その過酷な環境の中でも関節機能が維持されているのは、関節軟骨の存在とその機能によるところが大きい。関節軟骨は約2%の軟骨細胞と乾燥重量の約50%を占めるタイプIIコラーゲンと30~50%を占めるプロテオグリカンをはじめとする細胞外マトリックス、および細胞外マトリックスに拘束されている65~80%に及ぶ豊富な構造水よりなっている。細胞外マトリックスの骨格をなすコラーゲンネットワークの間隙には、多量の水を吸収したプロテオグリカンが存在している。

コラーゲンネットワークとプロテオグリカンにより拘束された軟骨内の水は圧縮ストレスを受けると構造水(結合水)から自由水へとその性状を変え関節液中へと浸出し、圧縮ストレスが除かれると再び軟骨内へ進入する。この作用により関節軟骨は弾性及び粘性両者の性質を持ち、スポーツや日常生活活動による圧縮荷重や剪断ストレスに抗する機能を有している。

一方 MRI は整形外科領域において必要不可欠な検査法となっており、1985 年のReichere らの報告以来、死体膝を用いた実験で画像と軟骨の組織所見との比較研究もなされている (Gyls-Morin VM et al, 1987; Wojtys E et al, 1987; Hayes CW et al,

1990;Foster JE, Taberner J et al, 1999). 関節軟骨の最適MRI撮像法に関しては多くの研究がなされているが, その一つに magnetizationtransfer contrast (MTC) があげられる. MTC はMR 画像のコントラストを向上させるテクニックのひとつで, 1963年 Forsen とHoffman が, 化学的交換の存在する2つの物質間で, その交換を定量した研究から始まった. また, 1989年 Wolff とBalaban (1992)が低パワーの RF パルスをを用い優れたコントラストのウサギの腎を描出したことからMTC のMRI への応用が広まった.

MTC の原理

MRI の信号はプロトンから成り立っているが, 生体組織内プロトンは自由水プロトン (Hf) から高分子と結合し運動を制限されている高分子プロトン (Hr) まで幅広く存在する. Hr は化学交換および交差緩和 (T1 緩和のカップリング) を介して Hf と相互作用しており, Hf と Hr との間で磁化の移動 (magnetization transfer) が行われている. MTC 画像の撮像では, Hf の共鳴周波数から数~数十 kHz

離れた周波数 (off-resonance) にラジオ波を照射し Hr を飽和させる. すると飽和した Hr の磁化が Hf へ移動し Hf の信号強度が減少する (fig.1). 従って細胞外マトリクスを形成するコラーゲンやプロテオグリカンなどの高分子が豊富に存在する関節軟骨は, 細胞外マトリクスに拘束されている Hr が多く MTC 効果の高い組織といえる. また, コントラスト以外の MTCの特徴としては, T1 緩和時間や T2 緩和時間とは異なる組織パラメータ M_s/M_o (MTC効果の定量) での評価が可能であり Balaban RS et al, 1992), 水と高分子の作用をもとにした biophysical あるいはbiochemical な情報を得ることができる点である.

したがって, 機械的負荷によって起こる関節軟骨における構造水の性状変化を観察し評価することは, 関節軟骨の機能的側面を観察, 評価することになる. そこで本研究では, 等張性膝伸展運動による膝蓋軟骨内の構造水の変化を MTC効果の定量により評価することを試みた.

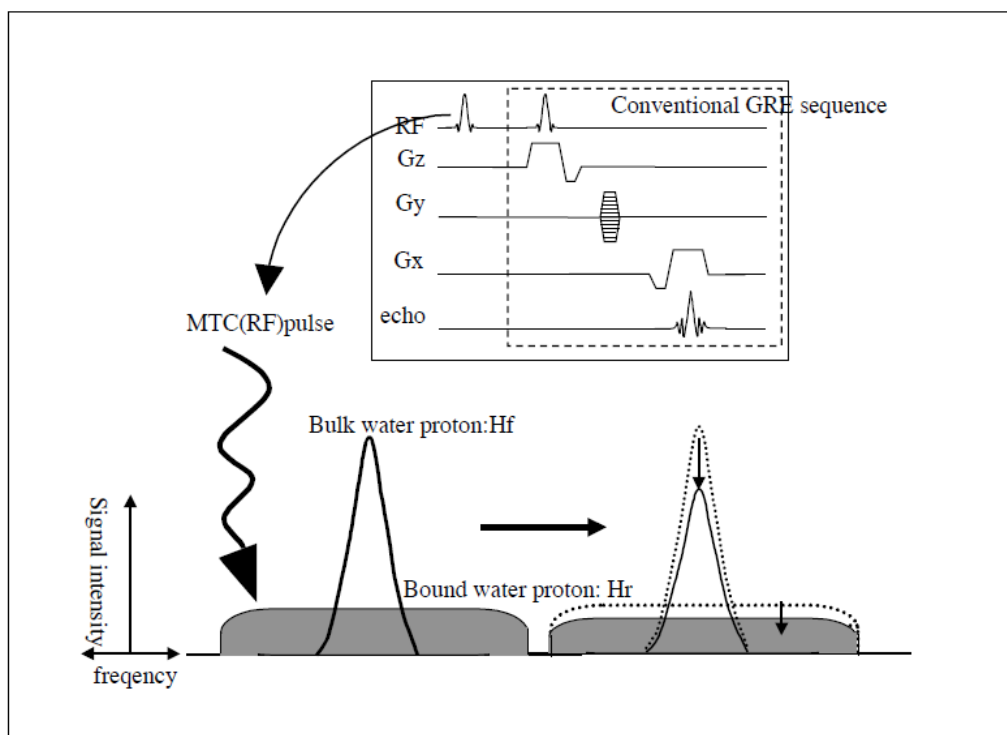


fig.1 Magnetization Transfer Contrast

Bound water proton, which has flat and wide frequency range, is saturated by MTC pulse at the point far from bulk water resonance. Magnetization of the bound water proton transfer to the bulk water proton, via cross relaxation. As a result, the signal intensity of bulk water decreases through cross relaxation.

II. 方法

1. 対象

対象は膝疾患の既往がなく, patellar grinding test 陰性で, 膝蓋骨不安定および全身性関節弛緩のない健康なボランティア5名(男性3名, 女性2名)10膝とした. 年齢は23 歳から29 歳, 平均25.4 歳であった. あらかじめボランティアには, ヘルシンキ宣言に基づきインフォームドコンセントを行い, 本研究の目的および内容の理解と実験参加への同意を得た.

2. 実験プロトコル

ボランティアは一週間の運動を禁止し, 実験当日は20 分の坐位安静の後, 膝横断MR 画像を撮像, 等張性膝伸展運動, 膝横断MR 撮像の手順で実験を進めた. 膝伸展運動前後でコイル内の膝位置を同一にするため, 運動前の撮像時, MR 装置のポジショニング用レーザーマーカーに沿って膝前面の縦および横方向にペンによるマーキングを行った. また, 同一の撮像スライス位置を設定するため, 膝蓋骨上端の皮膚上に目標マーカーを設置した. 運動終了後は速やかにMR 装置内に移動, 運動前と同じ位置にポジショニングし撮像を開始した. ボランティアの行った等張性膝伸展運動は, 慣性車輪膝伸展装置にて20 kg 負荷, 30 回の反復とした. 伸展運動の負荷は膝関節遠位30 cm 位置にかけ, 膝の運動範囲は 0° ~ 90° に設定, 運動のペースは1 秒で膝伸展し1 秒で戻すようにメトロノームによる電子音と実験助手の声がけにてコントロールした.

3. MRI

MR 撮像には, 日立メディコ社製 AIRIS mate 0.2T および knee coil を用いた. 撮像は膝横断像を gradient recalled echo (GRE) 法および GRE に MTC

パルスを加えた GRE-MTC 法で行った. GRE の撮像パラメータは, TR=500msec, TE=23msec, flip angle=30deg, matrix=256×180, slice thickness=4mm, field-of-view=200mm スライス枚数9枚とした. 位相エンコードはボランティアの左右方向に設定した. GRE-MTC では, GRE にプリパレーションパルスとしてMTCパルスを印加した. 印加したMTC パルスは, off-resonance のシンク波で, offset frequency=1500Hz, パルス強度 $12.7 \mu T$, 印加時間9msec とした. 撮像時間はGRE, GRE-MTC ともに2分であった. 用いた撮像パラメータは, あらかじめアガロースゲルと超純水のファントムを撮像し, MTC パルスが隣接スライスに影響していないこと, bleed-over (MTC パルスの自由水への直接照射) のないことを確認した.

4. 解析

膝伸展運動中の膝蓋大腿関節が構造上安定し, かつ行った膝伸展運動域内に解析領域をもうけるため, 得られた9スライスの画像のうち膝 60° 屈曲位での膝蓋骨の contact area (富士川, 1993) に位置するスライスを解析に用いた. GRE, GRE-MTC 画像から膝蓋軟骨の内側 facet および外側 facet それぞれに3ヶ所のregion of interest (ROI) ($0.8 \times 0.8\text{mm}$) を設定し, 同部の signal intensity を測定した (fig.2). 内側および外側 facet 上のROI の signal intensity を画像上4ヶ所の back ground noise の標準偏差の平均値で除す空間雑音法で signal to noise ratio (SNR) を算出した. 3 箇所 ROI の SNR は, その平均値をとり, 以下の解析に用いた. MTC 効果の定量評価には, MTC パルスによって起こる信号低下の程度を表す M_s/M_0 を用いた.

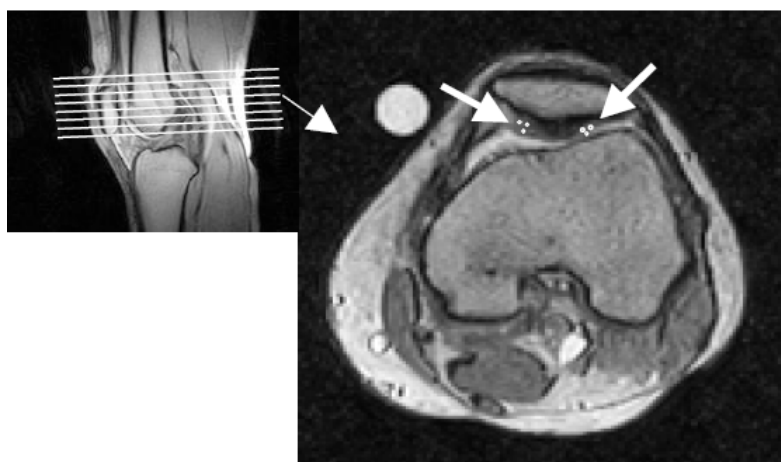


fig.2 Region of interest

Signal intensities were calculated on the region of interest ($0.8 \times 0.8\text{mm}$) for medial and lateral facet (arrow).

GRE-MTC 画像から得られた SNR を M_s とし、GRE 画像から得られた SNR を M_o とし、 M_s を M_o で除し求めた。

$M_s/M_o = \text{GRE-MTC 画像のSNR/GRE画像のSNR}$ 算出した内側および外側facet の M_s/M_o を、膝伸展運動前後で比較した。また、運動前後の M_s/M_o の変化率も算出し、内側および外側facet 間で比較した。

5. 統計

測定値は全て平均値±標準偏差で表し、統計学的検討には統計解析ソフト StatView5.0 を用いた。運動前後の比較、内側および外側 facet 間の比較検定には paired student T test を用い、危険率は5%とした。

III. 結果

1. 対象とMRI

撮像したMR 画像から膝蓋骨の形態異常を示すボランティアはいなかった。膝伸展運動終了後、MR 撮像までに要した時間は、59 秒から1 分22 秒で平均1 分15 秒であった。

2. M_s/M_o

膝伸展運動前の M_s/M_o は内側 facet で 0.69 ± 0.08 、外側 facet で 0.65 ± 0.15 であった。運動直後の M_s/M_o は内側 facet で 0.71 ± 0.26 で、外側 facet で 0.76 ± 0.13 であった (**fig.3**)。運動直後の M_s/M_o は、運動前に比べ統計学的有意差はなかったものの内側、外側 facet とともに軽度の上昇を認めた。

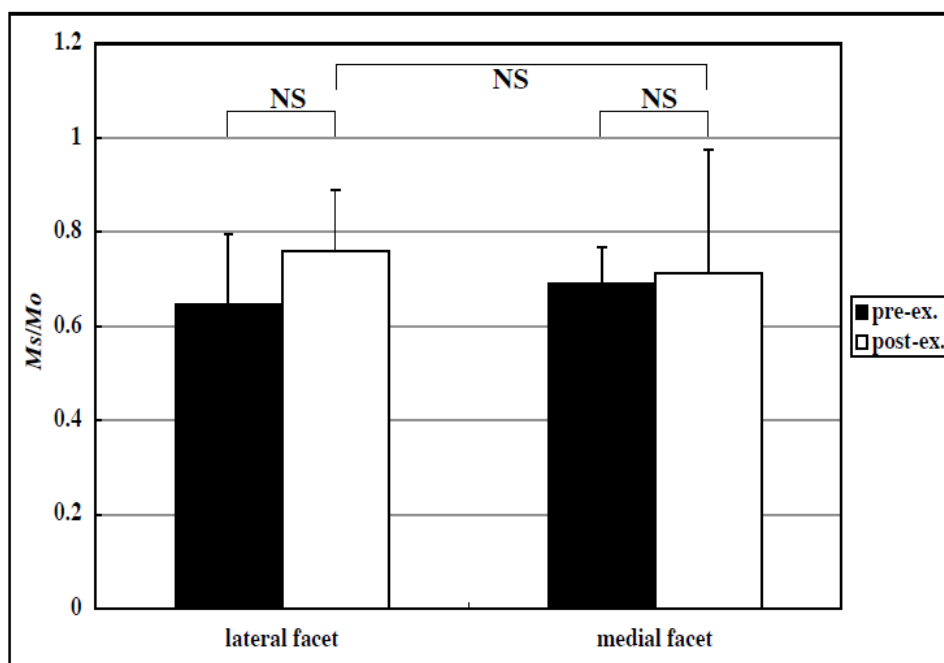


fig.3 M_s/M_o before and immediately after isotonic knee extension exercise
The M_s/M_o of lateral and medial facet slightly increased immediately after knee extension.

3. M_s/M_o の変化率

運動前後の M_s/M_o の変化率は、内側facet では $8.7 \pm 8.4\%$ 、外側facetでは $23.0 \pm 11.8\%$ で内側facet に比し、外側 facet で大きかったが、内外側facet間で統計学的有意差は認められなかった (**fig.4**)。

4. SNR

GRE-MTC 画像のSNR (信号強度と同義)の運動

前後での値は、内側 facet で 15.27 ± 2.34 と 14.78 ± 3.44 、外側 facet で 15.15 ± 2.35 と 14.06 ± 2.34 であった。GRE 画像のSNR は運動前の内側facet で 22.22 ± 4.40 、運動後では 21.87 ± 3.41 、同様に外側 facet の運動前後の SNR は、 20.94 ± 3.29 と 20.25 ± 1.88 であった (**fig.5**)。内外側facet、および GRE 画像とGRE-MTC 画像のいずれも膝伸展運動後にSNR はわずかに低下した。

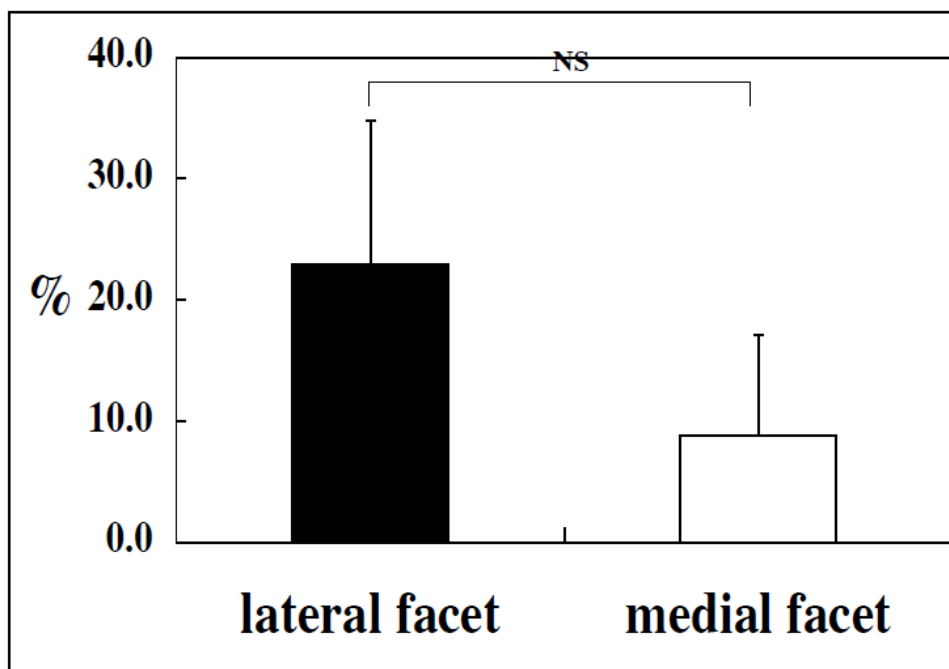


fig.4 Increasing rate of *Ms/Mo*
The *Ms/Mo* at lateral facet much increased than medial facet.

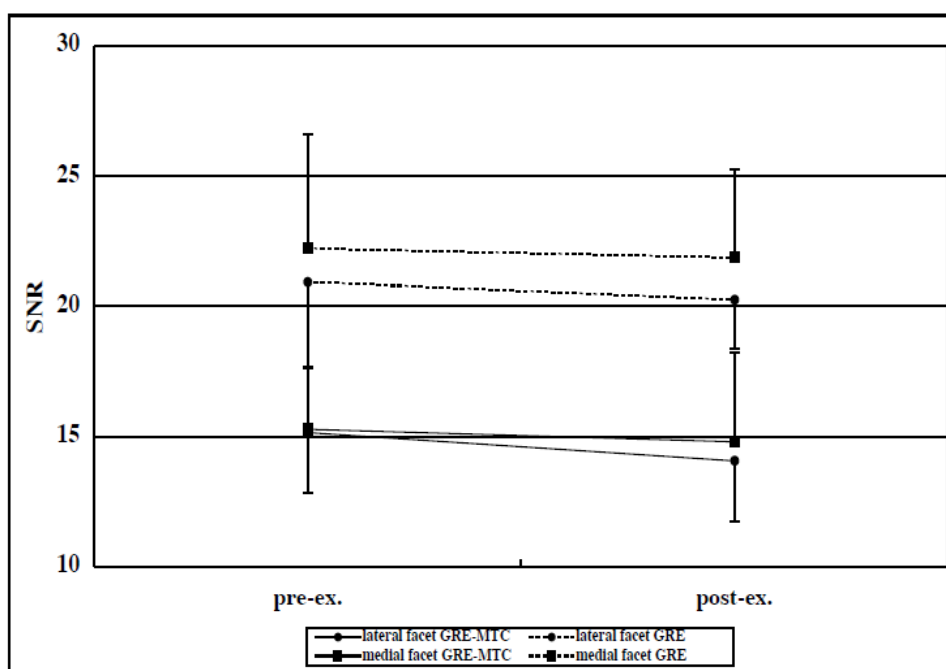


fig.5 Signal to noise ratio before and immediately after isotonic knee extension exercise
Signal to noise ratio of lateral and medial facet slightly decreased after knee extension exercise

IV. 考察

まず、膝伸展運動後から運動後のMR 撮像までに要した時間は、平均1 分15 秒であった。Eckstein ら (1998) が行った運動後のMRI での膝関節軟骨の

形態評価では、運動後8 分から12 分後でも体積の減少が観察されている。我々が運動後の撮像までに要した時間1 分15 秒は、完全に軟骨が運動前の定常状態に復帰する前にMR 情報を収集可能な時間

であったと考えられる。

次に、今回行った等張性膝伸展運動前後での M_s/M_o の変化では、運動後に軽度の上昇を認めた。 M_s/M_o の変化に影響を与える因子としては組織の水分量、T1 緩和時間、そして高分子プロトン（構造水のプロトン）などがあげられる。組織の水分量が増加すると M_s/M_o も上昇するがしかし、軟骨内の水分量は圧縮ストレスにより運動中に減少し、運動後に回復することが知られており、この過程の中で運動前よりも後に水分量が増加することは考えにくい。また、SNR の変化では、GRE 画像、GRE-MTC 画像ともに運動後に軽度の低下を認めていることから (fig.5)、軟骨内の水分量はわずかに減少している可能性が考えられる。組織内の水分量の減少は、T1 緩和時間の短縮につながる。次式のごとく T1 緩和時間が短縮することで M_s/M_o は上昇する。

$$M_s/M_o = 1 / (1 + kT1f)$$

ただし k は自由水プロトンから高分子プロトンへの一次反応速度定数。T1f は自由水プロトンと高分子プロトンとの間に磁化の移動がないとしたときの T1 緩和時間。

しかし、今回みられた同等からごくわずかな SNR の低下は、どの程度の T1 緩和時間の変化に相当するのかわかりません。そして3つ目の因子として、軟骨内水分の移動、性状変化に伴う高分子プロトンの有

効濃度の変化があげられる。軟骨内の水は通常プロテオグリカンや、コラーゲンといった高分子に拘束された状態にあるが、機械的ストレスにより自由度を増し（拘束が弱くなる）そして浸出し、ストレスから解放されるとその逆の過程が起こる。つまりこの一連の過程の中で軟骨内の水は、構造水からより自由な水へ、自由な水から構造水へという性状変化をしていると考えられる。この場合、MTC パルスによって飽和される周波数帯域のプロトンの割合が相対的に減少し、その結果として MTC の効果が低下、 M_s/M_o が上昇したと考えられる。

以上から、今回の等張性膝伸展運動直後にみられた M_s/M_o の軽度の上昇は、運動により膝蓋軟骨内の水分量がわずかに減少し、その過程もしくは水分量の復帰過程で軟骨内構造水の有効濃度が相対的に低下した状態を反映したものと考えられる。

次に内側 facet に比べ外側 facet で M_s/M_o の変化が大きかったが、その理由として Q-angle の存在があげられる。つまり膝蓋腱付着部である脛骨粗面が大腿骨に対し外旋位に位置することで大腿四頭筋と膝蓋腱の牽引方向が異なり、大腿四頭筋の収縮で膝蓋骨は外方に牽引される。このことにより外側 facet での圧迫ストレスが大きかったためと考えられた (fig.6)。

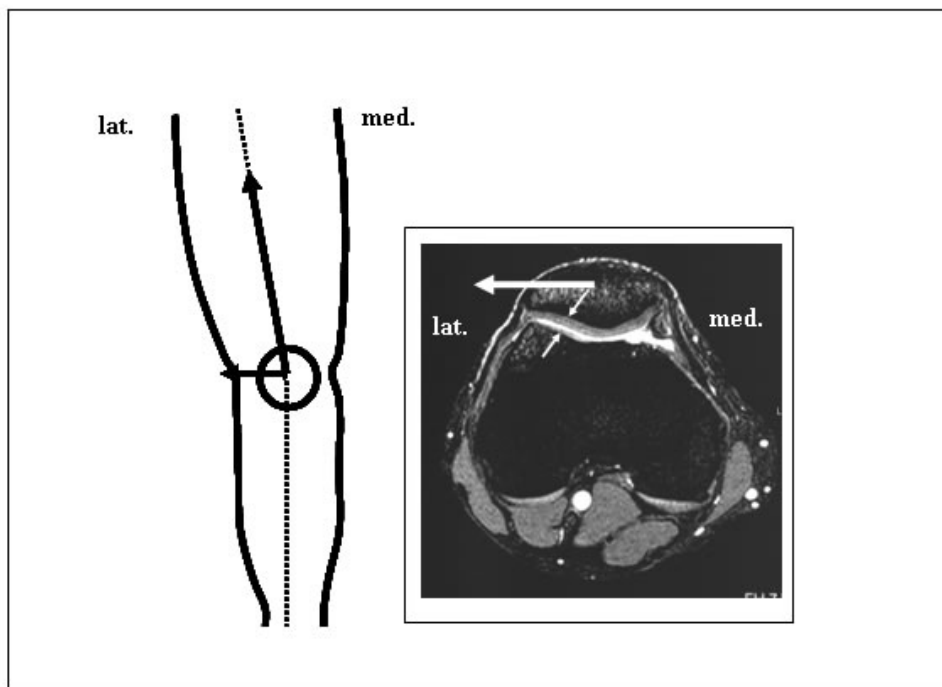


fig.6 Lateral traction force against the patella

Lateral traction force against the patella, and lateral displacement of the patello-femoral compressive force increase due to quadriceps muscle contraction (resistive knee extension) because of Q-angle.

MRI を用いて行った運動が関節軟骨に及ぼす影響に関する研究では, Eckstein ら(1998)のスクワット動作前後において膝軟骨厚及び体積が変化したという報告をはじめ, 形態変化を評価したものが多い (Eckstein F. et al., 1999,2000, 2005, Kersting GW et al., 2005). 形態学的評価以外の定量法を用いた研究は, Mosher ら(2005)が, 30 分のジョギング後に大腿骨顆部の荷重部浅層40%におけるT2 緩和時間の減少を確認したことを報告があげられる.

今回我々は新しい試みとして, MTC効果の定量 (M_s/M_o)という水と高分子の作用をもとにしたパラメータを用いて, 運動に対する関節軟骨の変化を観察し, 水の性状変化を反映したと考えられる結果を得た. 今回の試みは, 組織機能の多くを構造水に依存する関節軟骨の機能的側面を評価する試みとして有用と考えられる. 今後は, このような現象が軟骨変性とのように関連するか, 運動負荷や運動時のアライメントなどとの関係を明らかにしていく必要があると考えられる.

V. まとめ

MTC効果の定量 (M_s/M_o)による軟骨内構造水評価を, 等張性膝伸展運動前後の膝蓋軟骨に対し行った. 水と高分子の作用をもとにしたパラメータである M_s/M_o は運動後に軽度の上昇を認めた. この結果は, 運動による軟骨内の水の性状変化によるものと考えられた. 今後は, 軟骨変性との関連, 運動負荷や運動時のアライメントなどとの関係を明らかにしていく必要があると考えられた.

文献

- Balaban RS, Ceckler TL: Magnetization transfer contrast in magnetic resonance imaging. *Magn Reson Quart* 8(2): 116-137, 1992.
- Eckstein F, Tieschky M, Faber SC, Haubner M, Kolem H, Englmeier KH, Reiser M: Effect of physical exercise on cartilage volume and thickness in vivo: MR imaging study. *Radiology* 207(1): 243-248, 1998.
- Eckstein F, Tieschky M, Faber S, Englmeier KH, Reiser M: Functional analysis of articular cartilage deformation, recovery, and fluid flow following dynamic exercise in vivo. *Anat Embryol (Berl)* 200(4): 419-424, 1999.
- Eckstein F, Lemberger B, Stammberger T, Englmeier KH, Reiser M: Patellar cartilage deformation in vivo after static versus dynamic loading. *Journal of Biomechanics* 33: 819-825, 2000.
- Eckstein F, Lemberger B, Gratzke C, Hudelmaier M, Glaser C, Englmeier KH, Reiser M: In vivo cartilage deformation after different types of activity and its dependence on physical training status. *Ann Rheum Dis* 64(2): 291-295, 2005.
- Forsen S, Hoffman RA: Study of moderately rapid chemical exchange reactions by means of nuclear magnetic double resonance. *J Chem Phys* 39: 2892-2901, 1963.
- Foster JE, Taberner J, Dieppe PA, Freemont AJ, Keen MC, Watt I, Waterton JC: Structural periodicity in human articular cartilage: comparison between magnetic resonance imaging and histological findings. *Osteoarthritis Cartilage* 7(5): 480-485, 1999.
- 富士川恭輔: 大腿膝蓋関節のバイオメカニクス. *MB Orthop* 61: 1-11, 1993.
- Gylys-Morin VM, Hajec PC, Sartoris DJ, Resnic D: Articular cartilage defects: Detectability in cadaver knees with MR. *AJR* 148(6): 1153-1157, 1987.
- Hayes CW, Sawyer RW, Conway WF: Patellar cartilage lesions: in vitro detection and staging with MR imaging and pathologic correlation. *Radiology* 176(2): 479-483, 1990.
- Kersting GW, Stubendorff JJ, Schmidt CM, Bruggemann GP: Changes in knee cartilage volume and serum COMP concentration after running exercise. *Osteoarthritis Cartilage* 13: 925-934, 2005.
- Mosher JT, Smith EH, Liu Y, Hancy J, Dardzinski JB, Smith BM: Change in knee cartilage T2 at MR imaging after running: A feasibility study. *Radiology* 234(1): 245-249, 2005.
- Reicher MA, Basset LW, Gold RH: High-resolution magnetic resonance imaging of the knee joint: normal anatomy. *AJR* 145(5): 895-902, 1985.
- Wojtys E, Wilson M, Buckwalter K, Braunstein E, Martel W: Magnetic resonance imaging of

knee hyaline cartilage and intraarticular pathology. Am J Sports Med 15(5): 455-463, 1987.

- Wolff SD, Balaban RS: Magnetization transfer contrast (MTC) and water proton relaxation *in vivo*. Magn Resn Med 10(1): 135-144, 1989.