

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 13 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462311

研究課題名(和文) 関節軟骨二重造影法の確立 - MRIによる軟骨初期変性の可視化を目指して -

研究課題名(英文) Establishment of the double-contrast agent -an effort to detect the rabbit knee cartilage degeneration in the early stage-

研究代表者

生駒 和也 (Ikoma, Kazuya)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・講師

研究者番号：50516044

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：関節軟骨の変性を評価するために、近年MRIが用いられている。しかし関節軟骨は薄い層状である上に、隣接する関節軟骨と関節液は同程度の信号量であるため、MR画像上、明確な区別は困難である。われわれは、関節軟骨を描出するために、Mg²⁺を含む造影剤を関節内に注射しMRIの撮像を行った。本撮像法により、関節液の信号が低下し、関節軟骨とコントラストを生じた。また、関節軟骨の変性を早期に描出することが可能であった。従来撮像法と比較して、より鮮明に関節軟骨を捉え、早期に軟骨変性を描出することができた。

研究成果の概要(英文)：MRI is used recently to assess the degeneration of articular cartilage. However articular cartilage is a thin layer and has same signal intensity as the joint fluid, so it is difficult to distinguish between the articular cartilage and the adjacent joint fluid on MR images. To depict the articular cartilage, we obtained MR images after injecting a contrast agent with manganese ion. The agent depressed the signal intensity of the joint fluid, which made a contrast between the articular cartilage and the joint fluid. This new method enabled us to visualize the articular cartilage more vividly and in the earlier stage than the conventional method.

研究分野：外科学

キーワード：整形外科学 MRI

1. 研究開始当初の背景

関節軟骨の摩耗、それに伴う軟骨下骨の硬化や骨棘の形成などを来す変形性関節症は全身のあらゆる関節に生じる。変形性関節症により、関節の可動域制限や疼痛が生じ、ひいては ADL 制限の原因となり、社会的損失に繋がっている。

単純 X 線像が変形性関節症の診断において臨床的によく用いられている。しかし、関節軟骨そのものは X 線像には描出できず、これまでは骨と骨の間の関節裂隙を関節軟骨と考え、間接的に評価することを行ってきた。また関節軟骨が摩耗する以前の初期関節症性変化は、単純 X 線像では捉えられない。近年、関節症性変化を MRI で評価する方法が研究されてきた。関節軟骨は薄い層状である上に、隣接する関節軟骨と関節液は同程度の信号量であるため、一般的に行われている撮像法では、明確な区別は困難であった。また T₁、T₂ mapping や dGEMRIC などの関節軟骨を質的に評価できる撮像法も種々の問題を抱えている。前者の 2 種類の撮像法は撮像に長時間を要する点が、後者は腎障害の合併症を有する点が問題であった。

われわれは、MRI を用いて損傷した腱組織の再生過程を選択的に可視化することに成功した。また当研究室では、マンガンに関節軟骨の造影効果があることを発見した。一方で、陽性造影剤と陰性造影剤を両方用いる二重造影を用いて消化管の壁を鮮明に描出する造影法が報告された。以上の知見から、消化管と同様に薄い層状組織である関節軟骨を精細に描出するためには、二重造影法が有用であると判断した。

2. 研究の目的

陰性造影剤と陽性造影剤をともに含む造影剤またはガドリニウム造影剤を日本白色家兔の関節内に注射し、*ex vivo* で関節軟骨に対する造影効果を比較すること、また変形性関節症 (OA) モデルと control モデルにおける関節軟骨の信号の相違を *in vivo* で比較することである。

3. 研究の方法

実験に際しては、施設内の動物実験委員会の承認を得て、飼育した日本白色家兔を使用した。以下、と の研究を行った。

雄性日本白色家兔の 18 膝のうち、6 膝に陰性-陽性多剤配合剤を、6 膝にガドリニウム造影剤を、6 膝に生理食塩水を注射した。その後、全身麻酔下に右膝関節を摘出した。これを 7T MRI 装置に設置し、MR 画像を撮像した。冠状断のプロトン密度強調画像と T₂ 強調画像を得た。大腿骨外側顆の荷重部位の関節軟骨とそれに隣接した関節液の信号強度を測定した。関節軟骨の信号強度を関節液の信号強度で除した信号強度比 (signal intensity ratio; SIR) を算出した。また、T₁、T₂ の計算画像を取得し、関節軟骨と関節液、陰性-陽性多剤配合剤と 1.0 mmol・l⁻¹ のガドリニウム造影剤の T₁ 値と T₂ 値を得た。

one-factor ANOVA と Fisher's PLSD で解析した。

雄性日本白色家兔を使用した。右膝関節の前十字靭帯と内側半月板前節を切除し、変形性膝関節症モデル群 (膝 OA 群; n=6) とした。処置しない群を control 群 (n=6) とした。7T MRI 装置を用いて、control モデルと処置 2 週後、4 週後の OA モデル (2w OA モデル、4w OA モデル) の右膝関節内側顆と外側顆の MR 画像を撮像した。大腿骨内側顆と外側顆の荷重部を関心領域とし、T₂ 値を測定した。control モデルと 2w OA モデル、4w OA モデルの T₂ 値を one-way ANOVA と Dunnett 検定で解析した。また、処置 2 週後、4 週後の OA モデルの右膝関節を摘出し、サフラニン O 染色による関節症性変化の程度を評価した。



図 1

4 研究成果

プロトン密度強調画像で、陰性-陽性多剤配合剤とガドリニウム造影剤とともに生理食塩水に比べて、より関節軟骨の信号強度を高めた (図 2a)。また陰性-陽性多剤配合剤の方が、ガドリニウム造影剤と比較して関節液との境界が明瞭となった (図 2 b)。SIR は、ガドリニウム造影剤や生理食塩水と比較して、陰性-陽性多剤配合剤で有意に高値であった (図 3)。また陰性-陽性多剤配合剤とガドリニウム造影剤は、関節軟骨と関節液の T₁ 値を有意に減少させた。

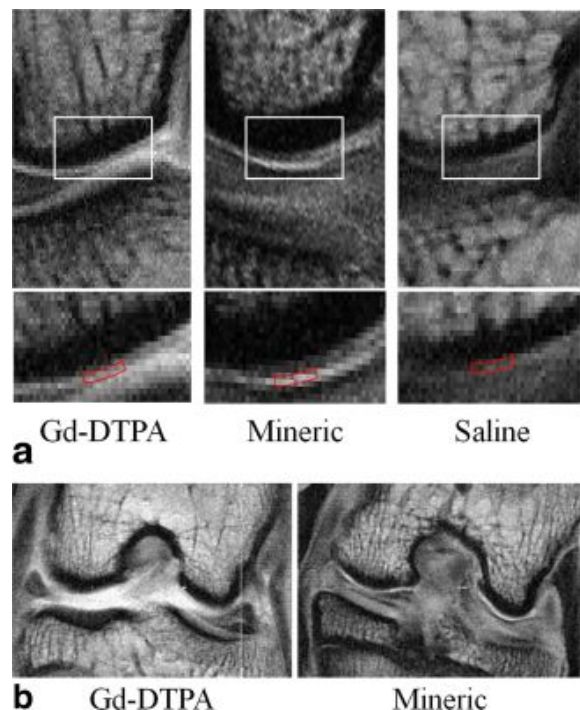


図 2

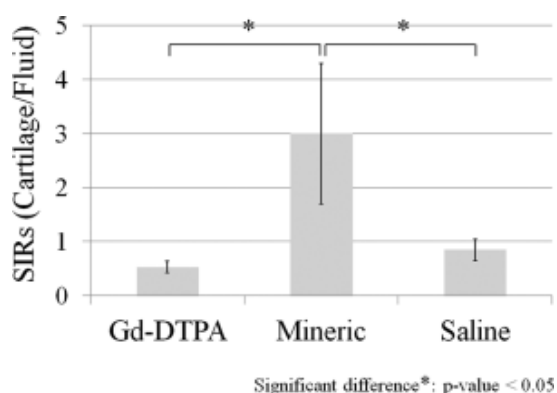


図 3

T₂ 値に関して、大腿骨外側顆では注射前に 4w OA モデルで有意に高値であったが、注射後には 2w OA モデルで有意に高値であった。また、大腿骨内側顆では注射前に群間で有意差がなかったが、注射後には 4w OA モデルで有意に高値であった。また組織学的評価では、2w OA モデルではサフラニン O の染色性が軽度低下し、4w OA モデルではサフラニン O の染色性が中等度低下し、表面が不整で、関節症性変化がより進行していた。本撮像法を用いることで、関節軟骨の変性を早期に低侵襲で評価できる可能性があると考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 1 件)

Kido M, Ikoma K, Hara Y, Matsuda K, Kawata M, Umeda M, Kubo T., Selective visualization of rabbit knee cartilage using MR imaging with a double-contrast agent., *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 査読有, vol.39, 2014, 1186-1190, DOI: 10.1002/jmri.24282.

[学会発表](計 10 件)

Kido M, Ikoma K, Hara Y, Matsuda K, Kawata M, Umeda M, Kubo T., Selective MR imaging of rabbit knee cartilage using a mixture which contains both positive and negative contrast agents, 20th Annual Meeting of the European Orthopaedic Research Society, Amsterdam, Netherlands, 2012.9.27

Kido M, Ikoma K, Hara Y, Matsuda K, Kawata M, Umeda M, Kubo T., Selective visualization of rabbit knee cartilage using MR imaging with a double-contrast agent, 59th Annual

Meeting of the Orthopaedic Research Society, San Antonio, USA, 2013.1.26-29

林 成樹, 生駒 和也, 城戸 優充, 新井 祐志, 上島 圭一郎, 齋藤 正純, 原 佑輔, 大西 興洋, 松田 修, 久保 俊一, MRI による直接 2 重造影法を用いた in vivo での家兎膝関節軟骨評価, 第 29 回日本整形外科学会基礎学術集会, 鹿児島, 2014.10.9-10.

Hayashi S, Ikoma K, Hara Y, Arai Y, Kido M, Saito M, Yamasaki T, Sukenari T, Onishi O, Ueshima K, Mazda O, Kubo T., A trial to detect early degenerative changes of rabbit knee cartilage in vivo using MR imaging with a double-contrast agent, 61th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, Las Vegas, Nevada, USA, 2015.3.28-31.

大西 興洋, 生駒 和也, 城戸 優充, 林 成樹, 加太 佑吉, 河田 光博, 久保 俊一, MRI による関節軟骨直接二重造影法を用いた変性関節軟骨の評価, 第 30 回日本整形外科学会基礎学術集会, 富山県, 2015.10.22-23.

Onishi O, Ikoma K, Kido M, Kabuto Y, Matsuda K, Kubo T., Detection of Rabbit Knee Cartilage Degeneration Using a Double-contrast Agent, 62nd Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, Florida, USA, 2016.3.4-6.

Onishi O, Ikoma K, Kido M, Hayashi S, Minami M, Matsuda K, Tanaka M, Kubo T., Double-contrast Agent for Detection of Rabbit Knee Cartilage Degeneration, The 27th International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems, Kyoto, Japan, 2016. 8.21-26.

Onishi O, Ikoma K, Kido M, Kabuto Y, Tanaka M, Matsuda K, Kubo T., MRI with a double-contrast agent may enable us to detect early degenerative change of articular cartilage, 24th Annual Meeting of the European Orthopaedic Research Society, Bologna, Italy, 2016.9.14-16.

大西興洋, 生駒和也, 城戸優充, 林 成樹, 加太佑吉, 南 昌孝, 松田賢一, 田中雅樹, 久保俊一, MRI による関節軟骨直接二重造影法を用いた初期変性関節軟骨の評価, 第 31 回日本整形外科学会基礎学術集会, 福岡県, 2016.10.13-14.

Onishi O, Ikoma K, Kido M, Hayashi S, Kabuto Y, Matsuda K, Tanaka M, Kubo T., MRI Using a Double-contrast Agent for Detection of Rabbit Knee Cartilage

Degeneration, 63rd Annual Meeting of the
Orthopaedic Research Society, California,
USA, 2017.3.19-22.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

生駒 和也 (IKOMA, Kazuya)
京都府立医科大学大学院医学研究科・講師
研究者番号：50516044

(2) 研究分担者

徳永 大作 (TOKUNAGA, Daisaku)
京都府立医科大学大学院医学研究科・准教授
研究者番号：90343409

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

城戸 優充 (KIDO, Masamitsu)
大西 興洋 (ONISHI, Okkihiro)