

200821072A

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

膝痛患者に対する3.0テスラMRIを用いての高精度画像
診断技術の確立と膝痛の増悪因子の解明に関する研究

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 越智光夫

平成21(2009)年3月

目次

I. 総括研究報告

- 膝痛患者に対する3.0テスラMRIを用いての高精度画像診断技術
の確立と膝痛の増悪因子の解明に関する研究 ----- 1
広島大学病院 教授 越智光夫
資料；図1. 研究の全体構成

II. 分担研究報告

1. 生活様式とMR像、レ線像の解析、臨床所見 ----- 7
広島大学大学院保健学研究科
出家正隆
2. 造影MR法の実践と確立 ----- 9
島根大学医学部整形外科学教室
内尾祐司
3. 荷重位MR法の実践と確立 ----- 11
大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学(整形外科)
中田 研
4. MR像と組織学的評価の解析 ----- 13
神戸大学大学院医学研究科外科系講座整形外科学
黒坂昌弘
5. MRIで見られる大腿骨顆部輪郭の不整と組織像に関する研究-15
千葉大学大学院医学研究院整形外科学
佐粧孝久

III. 研究成果の刊行に関する一覧

IV. 研究成果の刊行物・別冊

I. 総括研究報告

膝痛患者に対する3.0テスラMRIを用いての高精度画像診断技術の確立と
膝痛の増悪因子の解明に関する研究

（代表）は分担）研究者 越智 光夫 広島大学病院 教授

研究要旨

変形性膝関節症（OA）は多くの発症、進行を制御できる有効な治療法はいまだ確立されていない。その主因として、1) 膝痛の由来原因が多岐にわたること、2) 膝痛から変形性関節症へ進行する原因が不明、3) 加齢による退行性変化の自然経過が不明なことがあげられる。我々はOAの発症素因である関節軟骨損傷を早期に捉えるため、3.0テスラ（T）MR像を基に関節軟骨の変性度を評価する高精度画像診断技術を確立することを第一の目的とし、3.0T-MR像に荷重位での撮影、造影剤を用いることでより詳細に軟骨損傷を把握することができた。また、軟骨損傷部位をMR像と病理組織学的に比較検討することで、MR像での所見は、組織学的にも一致し軟骨損傷の程度を示すことが判明した。今後は、MR像で軟骨損傷像を経時的に追い、生活様式、臨床症状との関連を調査することで、膝痛の増悪因子を解明し、変形性膝関節症を早期に捉えることを予定している。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

黒坂 昌弘
（神戸大学大学院医学研究科・教授）
内尾 祐司
（島根大学医学部・教授）
中田 研
（大阪大学大学院医学系研究科・講師）
佐糺 孝久
（千葉大学大学院医学研究院・助教）
出家 正隆
（広島大学大学院保健学研究科・教授）

A. 研究目的

我が国の高齢化社会の中、要介護者が7人に1人という割合で存在する現状で、是を減少させる取り組みのひとつとして、要介護状態になる原因の頻度の高い運動器疾患、特に膝痛・変形性膝関節症の診断を早期に行い予防につなげることがあげられる。

我が国には変形性膝関節症で加療を

要している患者は1000万人以上と推定されるが、現在のところ変形性膝関節症の発症、進行を制御できる有効な治療法は開発されていない。

本研究は、変形性膝関節症の原因となる軟骨損傷を初期に捉える高精度画像診断技術の確立を目的とする。本研究の方法は、中高年の膝痛を有する患者のうち1) 軽度および中等度症例に対して高解析度をもつ3.0T-MRIを用いて一般的な撮影方法、荷重位でのMRI撮影法を用いて軟骨損傷部位を評価する方法、dGEMRIC法(delayed Gd(DTPA)²⁺-enhanced MRI)を用いての軟骨の内部を評価する方法で初年度、2年目、3年目と撮影する。さらに、レントゲン像の関節裂隙の経時的変化、環境因子との関連を解析し、MRIの軟骨像との関連を検討する。

2) 高度症例に対しては、人工膝関節置換術時に採取した軟骨組織の病理組織学像と同一部位のMRIで描出された軟骨変性部を比較検討することで、MR像で描出される軟骨変性部の程度を解明

する。以上より①関節軟骨損傷の程度を非侵襲的に高精度に把握できる。②病理組織像におけるコラーゲンなど軟骨細胞外基質とMR像との相関が捉えられる。③MR像と臨床症状などから早期に進行する症例を把握できる。④変形性膝関節症の進行が早い症例とそうでない症例との選別が可能となり、進行の早い症例に的確な保存治療や生活様式の指導により、身体活動の低下が起こらないようにできる。本研究で用いる3.0T-MRIは、従来把握できなかった国際軟骨学会分類でGrade2より早期の軟骨変性が描出できると報告され、軟骨損傷の早期診断に有用であることが期待されている。しかし、3.0T-MRIを用いての前向き臨床研究はいまだ世界で行われてなく、本研究は画期的な画像解析技術の確立を可能とする。最終的には、本研究で明らかになる軟骨損傷の進行程度の早い症例またはその因子を持つ症例に対して、変形性膝関節症の進行を抑制する介入が必要となるが、予防という観点からの研究が遅れていた変形性膝関節症の解明に大きなブレークスルーとなるものと確信している。

B. 研究方法

本研究の対象症例：膝痛を有する、または変形性膝関節症患者と診断されたもので、下記の条件を満たす患者。

- ① 40歳以上80歳未満の外来および入院患者で、膝に痛みを訴えるもの。
- ② 本研究の趣旨に同意し、以下の検査およびアンケートに協力していただける患者。

対象患者に対して

- 1) インフォームドコンセントの下、膝痛を有する患者を登録し、その症状、生活様式を記録する。
- 2) レントゲン像を立位伸展位正面、膝関節20度屈曲位正面での関節裂隙を計測する。
- 3) 臨床症状、生活様式についての項目は、日本整形外科変形性関節症委員

会で使用している骨関節疾患予防検診調査票と診察シート、Whole-Organ Magnetic Imaging Score : WORMS法(変形性関節症に対する評価方法)を用いる。

軽度および中等度変形性膝関節症患者に対して、以下1.の研究を行なった。高度変形性膝関節症患者に対して、以下2.の研究を行なった。

1. 軽度および中等度の変形性膝関節症の患者に対して 平成20年度(初年度)

- ① 3.0T-MRIによる一般的撮影による軟骨損傷の探索
- ② 関節軟骨内部の評価：dGEMRIC法による膝関節軟骨MRIを撮影する。検査1.5~2時間前に肘窩静脈よりMRI造影剤Gd (DTPA)²⁺ 0.2mM/kgを静脈注射する。静注後、10分程度のウォーキングなどの運動を行う。膝関節軟骨(大腿骨、脛骨)のT1 mapを撮像する。
- ③ 荷重位でのMR像：通常のMRI撮影と同様に仰臥位とし、膝関節を含む片脚下肢に患者体重の1/2を荷重負荷する重錐と体幹保持装置を用いて荷重した状態で撮像する。

2. 高度変形性膝関節症患者に対して MRIで描出される関節軟骨像と病理組織学像との対比の研究

本研究に同意した患者で、人工膝関節置換術が必要となる症例
1年目30例

3.0T-MRI撮影方法；矢状断像で脂肪抑制プロトン密度強調像、脂肪抑制T2強調像、脂肪抑制3D-T1強調像で、画像解析ソフト(Photoshop;Adobe, Tokyo, Japan)と画像スキャナーを用いて取り込む。

病理組織学的検討；人工膝関節置換術時に切除する大腿骨遠位を標本とする。MRIの矢状断像と同一方向に切片を

作成する。
組織切片は脱灰標本として、HE染色、
サフランIN染色、免疫染色を行い、II
型コラーゲン、プロテオグリカンなど
を評価する。
以上より、MRIによる描出像と病理組織
像を比較検討する。

(倫理面への配慮)

患者データなどの個人情報および解
析結果は、各施設で厳重に管理保管し
秘密を厳守する。疫学研究に関する倫
理指針(平成14年文部科学省・厚生労働
省告示第2号)臨床研究に関する倫理指
針(平成15年厚生労働省告示255号)お
よび、申請者、研究分担者が所属する
研究期間が定めた倫理規定を遵守して
行う。手術摘出組織からの検体採取に
関しては、患者の自由意志を尊重し、
患者が不利益を被ることのないよう最
大限の配慮を払った。研究参加は参加
を許諾した場合でも拒否した場合でも
全く同質の治療が行われることを説明
した上で、患者の任意によりインフォ
ームドコンセントを得て行なった。

C. D. 研究結果・考察

【初期中等度変形性膝関節症に対する
3.0T-MRIを用いたの造影・荷重像での
診断】

初年度では、60例の登録患者を得てい
る。

造影MR像での結果

レントゲン像のKellgren&Lawrence
分類でgradeが進行するにつれて、T1
mapのT1値が低下した。K-L分類I度、
II度の初期変形性膝関節症38%では
プロトン強調像とdGEMRIC法の両方で
軟骨損傷の描出が可能であったが、
62%の症例で、プロトン強調像で描出
できなかった軟骨損傷がdGEMRIC法で
T1値の低下を認め、軟骨損傷が明らか
となった。指定した関心領域の大腿骨
内側顆のT1値は 312.8 ± 48.0 、T2値は
 8.2 ± 52.1 であり、大腿骨外側顆のT1

値は 327.7 ± 72.8 、T2値は 43.3 ± 13.0
であった。大腿骨内側顆のT1値は外側
顆のそれよりも低く、T2値は高い傾向
にあった。

荷重MR像での結果

3.0T-MRI荷重位撮影システムの再現
性の証明に22人の健常人撮影にて、T2
mappingでの定量計測値において、膝関
節軟骨の内側コンパートメント2.3-
5.8%、外側コンパートメント3.3-6.4%
の計測誤差であり、本研究での軟骨を
評価する指標として、有用なことが証
明された。軟骨の評価をする上での関
心領域の設定を膝関節の内側コンパ
ートメント、外側コンパートメントの中
央を通る矢状断像にて、大腿骨顆部関
節軟骨と、脛骨プラトー関節軟骨を半
月板前節に接する部分、大腿骨脛骨の
関節軟骨が接する部分、半月板後節に
接する部分の3部分の領域にわけ、大腿
骨前方からZone1、2、3、脛骨前方から
Zone4、5、6とした。健常人での軟骨
の荷重時T2mappingの変化で求めた関
心領域の平均T2値は、正常関節軟骨に
て、内側コンパートメントではZone2、
4、5、6において、荷重時に4.1-6.2%
の有意な低下を示した。外側コンパ
ートメントでは、Zone2、4において荷重
時に2.7-5.7%の優位な低下を示した。
対象症例に軟骨の荷重時T2 mapping
の変化では、国際軟骨治療学会(ICRS)
基準のGrade 1-2の病変関節軟骨は、内
側コンパートメントでZone4、5におい
てそれぞれ34%、18%の有意なT2の短縮
を認めた。脛骨プラトー関節軟骨病変
ICRS Grade2では病変部のZone5におい
て、荷重時に8%のT2値の低下を認めた。
現在、患者データを追加検査し、微細
軟骨病変の診断確定基準を検討中であ
る。初年度における解析で、3.0T-MRI
を用いたの造影・荷重位で得られる像
は、通常撮影では、把握できない軟骨
損傷を捉えられることの証明に成功し
た。

【高度変形性膝関節症に対する3.0T-MRIと病理組織評価】

変形性膝関節症の客観的な重症度評価法を確立することが変形性膝関節症の治療体系の作成に必須であり、治療効果の判定のためにも必要と考え、変形性膝関節症が進行するにしたがい明らかになってくる大腿骨顆部輪郭の不整度が変形性膝関節症の重症度を示す指標となり得ると考えた。そのために、不整度を指標化するためのソフトウェアの開発も行ってきた。本研究では1)不整度をもつ組織学的意義を人工膝関節置換術時に得られた試料を検討することで明らかにすること、2)米国を中心に普及しつつある Whole-Organ Magnetic Imaging Score (WORMS)法と不整度計測法との比較をすることである。

Kellgren&Lawrence分類では、grade I 3膝、II 6膝、III 9膝、IV 11膝)のMRI撮影を施行し、膝機能スコア(JOAスコア、JKOM)、不整度指数、WORMSの関係を検討した。

その結果、不整度指数と大腿骨顆部の軟骨下骨に形成される Bone Resorption Pitsの密度には相関係数0.846 ($p < 0.0001$)と正の相関を認め、不整度が高いことが軟骨下骨の病理学的な変化を捉えていることがわかった。また、不整度指数、WORMS法ともにJOAスコアとは負の相関(相関係数-0.726、-0.884)、JKOMとは正の相関(相関係数0.458、0.600)のあることがわかり、ともに膝機能スコアとの相関が明らかであった。レントゲングレード別に比較した検討からは、WORMSが初期変形性膝関節症に、不整度計測はより進行した変形性膝関節症の評価法として適していることがわかった。WORMS法と同様に進行度の判定法として使用できることもわかった。

また、内反型変形性膝関節症に対し人工膝関節置換術を受けた症例の大腿骨外側顆荷重部を手術にて切除した大腿骨外側顆の骨軟骨病理標本を

Safranin O染色し、それぞれの標本で4カ所の関心領域を設定し、その染色性を3段階(normal、moderate、poor)にgradingした。各gradeにおける術前矢状断MR像での信号強度を比較した。その結果、T2 mappingではnormal群(174.2 ± 86.7)とpoor群(393.4 ± 185.0)で有意な信号強度の差を認め($p < 0.05$)、safranin O染色性が低下した領域ではT2値が有意に延長していた。T2 mappingでは高度軟骨変性によってT2値は有意に延長し、軟骨変性の定量的評価に適しており、治療評価にも有用である可能性が示唆された。

以上より、変形性膝関節症の客観的な重症度評価を可能とするMRIを応用した方法が示され、大腿骨顆部軟骨下骨の病理学的変化を反映しており、WORMS法と同程度に膝機能を評価できる方法であることがいえる。T2 mappingで軟骨変性の定量的評価を行うことにより、その治療効果の評価にも臨床応用可能であると考えられた。

H. 結論

変形性膝関節症の進行を捉え、早期に治療介入し、その進行を抑制するためには、いかに早期に軟骨障害を捉える事が出来るか否かが重要な課題である。そのため、本研究は、初期および中等度変形性膝関節症の軟骨障害を捉えるための3.0T-MRIでの造影・荷重位撮影での評価は、微小な軟骨障害を捉える有用な方法であると結論できる。さらに、その障害が、病理組織学的にいかなる像を示すかを、高度変形性膝関節症患者で採取した組織とMR像との比較研究したところ、そのMR像は、組織像と一致していることが判明した。これらのことから3.0T-MRIによる所見は、組織学的にも軟骨障害を示していることが判明した。今後は、高度変形性膝関節症症例を重ね、より詳細な解析により、MR像より組織学像が理解できるようになること、そして、初期および中等度変形性膝関節症のMR像と生活

環境因子を経時的に解析することにより、生活環境因子や軟骨障害部位による軟骨損傷の進行度の相違、つまり、早期に高度変形性膝関節症へ進行する症例を把握し、早期介入による運動器障害による介護を必要とする症例の減少につなげる予定である。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

(招待講演)

越智光夫

Emerging technology of tissue engineering for cartilage repair.
5th World Congress of Sports Trauma
6th Asia-Pacific Orthopaedic Society for Sports Medicine Meeting
6th Academic Congress of the Asian Shoulder Association 2008. 4. 12, Hong Kong, China.

(パネルディスカッション)

越智光夫

軟骨の再生医療の現状と展望
第81回日本整形外科学会学術総会
2008. 5. 25, 札幌市.

(プレゼンポジウムレクチャー)

越智光夫

組織工学的手法を用いた軟骨再生-現状と将来展望-
第34回日本関節鏡学会学術集会
2008. 6. 13, 東京都.

(招待講演)

越智光夫

運動器の再生医療 現在と未来
第200回東広島地区整形外科オープンカンファレンス
2008. 7. 11, 東広島市.

(招待講演)

越智光夫

軟骨の進歩
広島臨床骨関節研究会
2008. 8. 1, 広島市.

(招待講演)

越智光夫

関節軟骨損傷とその治療
第26回関節鏡セミナー
2008. 8. 22, 鎌倉市.

(招待講演・Symposium)

越智光夫

Articular Cartilage Repair.
The 1st Biennial Asia Arthroscopy Congress in conjunction with the 9th Korea-Japan joint Meeting for Sports Medicine.
2008. 9. 20, Seoul, Korea.

(招待講演・Symposium)

越智光夫

Cartilage Repair -Present Status-.
10th World Congress of Society for Tennis Medicine and Science.
2008. 10. 4, Tokyo, Japan.

(招待講演)

越智光夫

Emerging technology for cartilage repair.
13^{èmes} Journées Lyonnaises de Chirurgie du Genou.
2008. 10. 11, Lyon, France.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

記載事項なし

2. 実用新案登録

記載事項なし

3. その他

記載事項なし

1. 軽度および中等度変形性関節症

(越智・内尾・中田・出家グループ)

- ①3.0T-MR撮影
- ②荷重位MR撮影
- ③dGEMRICを用いたMR撮影

臨床症状
生活様式

- ・早期の軟骨損傷の描出
- ・経時的な関節軟骨損傷の進行の把握

増悪因子を解析

変形性関節症へ早く進行する症例の抽出

変形性膝関節症の進行予防

2. 高度変形性関節症

人工膝関節置換術を要する症例

(黒坂・佐粧グループ)

- ①手術前3.0T-MR像と②手術時採取した軟骨組織の病理学的評価

MR像の示す所見の組織像が認識できる

変形性関節症の進行の確かな把握

有効、適切な早期治療

図1. 研究の全体構成

II. 分担研究報告

生活様式とMR像、レ線像の解析、臨床所見
（代表又は分担）研究者 出家 正隆

研究要旨

変形性膝関節症の発症、進行を制御できる有効な治療法はいまだ開発されていない。本研究は、中高年の膝痛を有する患者の画像評価を行い、その経過を調査し、臨床・環境との関連を検討することで、変形性膝関節症の原因となる軟骨損傷およびその予後を把握することが可能かどうかを検討することである。膝痛を有する患者に対して、3.0テスラ(T)-MRIを用いて遅延相ガドリニウム造影MRI (delayed Gd(DTPA)²⁺-enhanced MRI) を撮影し、早期の関節軟骨損傷が把握できるかを検討した。レントゲン像でのKellgren&Lawrence分類（以下K-L分類）では同じgradeで、3.0T-MRIプロトン強調像で軟骨損傷の描出に差を認めない症例であってもdGEMRIC法では、軟骨損傷の描出に差を認め、dGEMRIC法では、より鋭敏に初期の軟骨損傷の程度を把握することが可能であった。3.0T-MRIを用いたdGEMRIC法は、変形性膝関節症患者の早期発見に有用な検査方法であると考えた。これら症例を2年目、3年目と経時的に評価し、環境因子との関連を検討することで、変形性膝関節症の危険因子を解明することを予定している。

A. 研究目的

変形性膝関節症の発症、進行を制御できる有効な治療法はいまだ開発されていない。

本研究の目的は、変形性膝関節症の原因となる軟骨損傷を初期に捉える高精度画像診断技術を確立し、変形性膝関節症の診断を早期に行うことで予防につなげることである。中高年の膝痛を有する患者のうち、軽度および中等度症例に対して高解析能をもつ3.0T-MRIを用いての一般的な撮像方法、さらにdGEMRICによるMRI撮影法を用いて、初年度、2年目、3年目にMRI撮像を行う。さらにこのMRIから得られた情報と、レントゲン像での関節裂隙の経時的変化や環境因子との関連を解析する。

本研究により、①関節軟骨損傷の程度を非侵襲的に高精度に把握できる。

②MR像と臨床症状などから早期に進行する症例を把握できる。③変形性膝関節症の進行が早い症例とそうでない症例との選別が可能となり、進行の早い症例に的確な保存治療や生活様式の指導により、身体活動の低下が起らないようにすることが可能となる。

B. 研究方法

対象は平成20年9月より平成21年1月まで当科に外来通院中の変形性膝関節症および膝痛を有する患者26例26膝である。男性5膝、女性21膝で右膝12膝、左膝14膝であった。

K-L分類でI度が2膝、II度が12膝、III度が5膝、IV度が6膝であった。検査時年齢は平均66.1歳（42～76歳）、平均FTAは179.7度（162～185度）、関節可動域は平均伸展-6.9度（-30～6度）、

屈曲129.8度(90~145度)であった。検査方法は検査1.5~2時間前に肘窩静脈よりMRI造影剤Gd(DTPA)²⁻(0.2 mM/kg)を静脈注射する(Tiderius C J, et al. Gd-DTPA²⁻-enhanced MRI of femoral knee cartilage: a dose-response study in healthy volunteers. Magn Reson Med. 2001, 46(6):1067-71.)。静注後、Gd(DTPA)²⁻の軟骨内浸透のため10分程度のウォーキングを行い、膝関節軟骨のT1 mapを撮像する。膝関節軟骨のT1 mapおよびプロトン強調像、T2強調像の冠状断像、矢状断像を撮像するdGEMRIC法による大腿骨軟骨面の評価を行った。評価は、冠状断像を用いて、関節軟骨面を6区域に分けそれぞれ、プロトン強調像とT1map像を評価した。

あわせて、臨床症状や生活様式の変化などの調査、レントゲン像による関節裂隙の狭小化の計測を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は広島大学病院における臨床研究に関する取扱内規第4条の規定に基づき、承認を得た研究計画に従って実施し、法律や倫理面での配慮は十分行った。

C. 研究結果

K-L分類でgradeが進行するにつれて、T1mapのT1値が低下した。K-L分類I度、II度の初期変形性膝関節症13膝中5膝ではプロトン強調像とdGEMRIC法の両方で軟骨損傷の描出が可能であったが、8膝ではプロトン強調像で描出できなかった軟骨損傷がdGEMRIC法でT1値の低下を認め、軟骨損傷が明らかとなった。

D. 考察

レントゲン像では同じgradeであっても、プロトン強調像とdGEMRIC法では、軟骨損傷の描出に差を認め、dGEMRIC法では、より鋭敏に初期の軟骨損傷の程度を把握することが可能であっ

た。3.0T-MRIを用いたdGEMRIC法は、変形性膝関節症患者の早期発見に有用な検査方法であると考えた。

これら症例を2年目、3年目と経時的に評価し、環境因子との関連を検討することで、変形性膝関節症の危険因子を解明していく。

E. 結論

3.0T-MRIを用いたdGEMRIC法は、軽微な軟骨傷害の早期発見に有用な検査方法であると考えた。

F. 健康危険情報

分担報告書のため記載なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 出家正隆 変形性膝関節症に対する治療の最近の試み

骨関節研究会

広島 2009 2 6

2) 出家正隆 中高年の膝関節障害の治療 広島臨床整形外科医会

広島 2009 3 28

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

記載事項なし

2. 実用新案登録

記載事項なし

3. その他

記載事項なし

造影MR法の実践と確立

（代表又は分担）研究者 内尾 祐司

研究要旨

軽度および中等度変形性膝関節症に対するdelayed Gadolinium enhanced MRI for Cartilage (dGEMRIC)法による軟骨層の内部を評価するために、変形性膝関節症患者16名(男/女：7/9, 58-79歳)を対象に検査を施行した。その結果、軟骨基質であるプロテオグリカン(PG)濃度を示すT1値は大腿骨内側顆で外側顆よりも低下し、コラーゲン組成を示すT2値は高くコラーゲンの構造の破壊や含水量が上昇していることが判明した。

A. 研究目的

本研究は、中高年の膝痛を有する患者の画像評価を行い、その経過を調査し、臨床・環境との関連を検討することで、変形性膝関節症の原因となる軟骨損傷およびその予後を把握し、適切な指導や治療法の開発に結実させることを目標とする。本分担研究の目的は高解析度を持つ3.0テスラ(T)-MRIによる詳細な軟骨変性の評価法を確立するとともに、変形性膝関節症初期の軟骨状態を把握することである。

B. 研究方法

軽度および中等度変形性膝関節症をもつ患者16名(男/女：7/9, 58~79歳、平均65歳)を対象に当院医の倫理委員会承認のもと、造影剤Gadolinium(Gd)を静注し、静注前と静注し歩行負荷後のMRIを撮像した。T2値とdGEMRICによるT1値を測定し、関心領域を4箇所設定し評価を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は疫学研究の倫理指針に則り、この指針内容を十分に理解し、遵守するとともに島根大学医学部附属病院医の倫理委員会の審査を受け、承認された形で研究を実施し、法律や倫理面での配慮は十分行った。

C. 研究結果

大腿骨内側顆のT1値は 312.8 ± 48.0 、T2値は 68.2 ± 52.1 であり、大腿骨外側顆のT1値は 327.7 ± 72.8 、T2値は 43.3 ± 13.0 であった。大腿骨内側顆のT1値は 312.8 ± 48.0 、T2値は 68.2 ± 52.1 であり、大腿骨外側顆のT1値は 327.7 ± 72.8 、T2値は 43.3 ± 13.0 であった。大腿骨内側顆のT1値は外側顆のそれよりも低く、T2値は高い傾向にあった。

D. 考察

以上から、軟骨基質であるプロテオグリカン(PG)濃度を示すT1値は大腿骨内側顆で外側顆よりも低下し、コラーゲン組成を示すT2値は高くコラーゲンの構造の破壊や含水量が上昇していることが判明した。

このことは、変形性膝関節症における大腿骨内側顆では外側顆に比べ、軟骨基質のプロテオグリカンが減少するとともにコラーゲンネットワークが崩壊していることを示すとともに、3T-MRIを用いたdGEMRIC法が鋭敏かつ詳細にこれらの初期変化を捉えうる有効な方法であることを表すといえる。

E. 結論

dGEMRIC法は変形性関節症の軟骨基質の初期変化を鋭敏かつ詳細に捉えるこ

とが可能で本症の有効な診断ツールになりうると考える。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 林貴史、他. 膝軟骨損傷におけるアテロコラーゲン包埋自家軟骨移植後の評価T2mapとdGEMRICによる初期検討. 日本磁気共鳴医学会雑誌28: 95-100, 2008.

2. 学会発表

1) 蓼沼拓、他. dGEMRIC T2 mapping法を用いた自家培養軟骨移植術後評価の検討. 日本整形外学会雑誌82:S536, 2008.

2) 蓼沼拓、他. dGEMRIC T2 mapping法を用いた自家培養軟骨移植術後評価. 中部日本整形外科災害外科学会雑誌51:125, 2008.

3) 熊橋伸之、他. LFA[®]を用いた膝蓋骨非置換型人工関節における膝蓋骨軟骨の経時的評価—dGEMRICを用いた評価第39回日本人工関節学会抄録338, 2008.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

荷重位MR法の実践と確立
（代表又は分担）研究者 中田 研

研究要旨

我が国の高齢化社会の中、要介護者が7人に1人という割合で存在する現状を減少させる取り組みとして、要介護状態になる原因として頻度の高い運動器疾患、特に膝痛・変形性膝関節症の診断を早期に行い予防につなげることである。我が国の要加療の変形性膝関節症患者は推定1000万人以上とされるが、現在のところ変形性膝関節症の発症、進行を制御できる有効な治療法は開発されていない。本研究は、変形性膝関節症の原因となる軟骨損傷を初期に捉える高精度画像診断技術の確立を目的とする。中高年の膝痛を有する患者のうち軽度および中等度症例に対して高解析度をもつ3.0テスラ(T)-MRIを用いて一般的な撮影方法に加えて荷重位でのMRI撮影法を用いて軟骨損傷部位を評価する。

A. 研究目的

要介護状態になる原因として頻度の高い運動器疾患、特に膝痛・変形性膝関節症の診断を早期に行い、軟骨損傷を初期に捉える高精度画像診断技術の確立を目的とする。

B. 研究方法

膝痛を有する、または変形性膝関節症患者と診断されたもので、下記の条件を満たす患者を対象に、3T-MRIを用いて一般的な撮影方法に加えて荷重位でのMRI撮影法を用いて軟骨損傷部位を評価する。

40歳以上80歳未満の外来および入院患者で、膝に痛みを訴えるもの。性別は問わない。

本研究の趣旨に同意し、以下の検査およびアンケートに協力していただける患者。

対象患者に対して

- 1) インフォームドコンセントの下、膝痛を有する患者をその症状、生活様式に基づき登録する。
- 2) レントゲン線像を立位伸展位正面、膝関節20度屈曲位正面での関節裂隙を計測する。

3) 臨床症状、生活様式についての項目は、日本整形外科変形性関節症委員会で使用している骨関節疾患予防検診調査票と診察シート、WORMS法（変形性関節症に対する評価方法）を用いる。

4) 3T MRIを用いて、荷重位撮影を行う。臥位にてMR撮像中に膝関節を含む片脚下肢に患者体重の1/2を荷重負荷する重錐と体幹保持装置を用いて荷重した状態で撮像する。得られた画像をT2マッピングにて数値化し、関節軟骨の荷重部位の関心領域につき、荷重時、非荷重時を比較検討する。

5) 関節鏡視での関節軟骨の状態を確認し、3T-MRI荷重位撮像との比較を行ない、微細な関節軟骨病変にみられる特徴的な画像診断の診断基準を検討する。

（倫理面への配慮）

患者データなどの個人情報および解析結果は、施設で管理保管し秘密を厳守し、大阪大学が定めた倫理規定を遵守し、倫理委員会での承認を得て行った。研究参加は参加を許諾した場合でも拒否した場合でも全く同質の治療が行われることを説明した上で、患者の任意によりインフォームドコンセント

を得て行われた。

C. 研究結果

1) 3T-MRI荷重位撮影システムの妥当性：3T-MRIを用いて荷重位撮影を行うシステムを作成し、重錐と足底部負荷量との相関を検討した結果、重錐負荷と足底部負荷計測値にきわめて高い相関が得られ、荷重MRシステムの妥当性が示された。(Y=1.515+1.12*X, R²=0.996)

2) 3T MRI荷重位撮影システムの再現性：22人の健常人撮影にて、T2マッピングでの定量計測値において、膝関節軟骨の内側コンパートメント2.3-5.8%, 外側コンパートメント3.3-6.4%の計測誤差であった。

3) ROIの設定：膝関節の内側コンパートメント、外側コンパートメントの中央を通る矢状断像にて、大腿骨顆部関節軟骨と、脛骨プラトー関節軟骨を半月板前節に接する部分、大腿骨脛骨の関節軟骨が接する部分、半月板後節に接する部分の3部分の領域にわけ、大腿骨前方からZone1, 2, 3, 脛骨前方からZone4, 5, 6とした。

4) 軟骨の荷重時T2マッピングの変化(正常n=22)：上で求めたROIの平均T2値は、正常関節軟骨にて、内側コンパートメントではZone2, 4, 5, 6において、荷重時に4.1-6.2%の有意な低下を示した。外側コンパートメントでは、Zone2, 4において荷重時に2.7-5.7%の優位な低下を示した。

5) 軟骨の荷重時T2マッピングの変化(患者n=4)：国際軟骨治療学会(ICRS)基準のGrade 1-2の病変関節軟骨は、内側コンパートメントでZone4, 5においてそれぞれ34%, 18%の有意なT2の低下を認めた。脛骨プラトー関節軟骨病変ICRS Grade2では、病巣部のZone5において、荷重時に8%のT2値増加を認めた。現在、患者データを追加検査し、微細軟骨病変の診断確定基準を確定する予定である。

E. 結論

3T-荷重位MRにより、従来は診断が不能であった微細な関節軟骨病変の診断の可能性が示された。

F. 健康危険情報

分担報告書のため記載なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

記載事項なし

2. 実用新案登録

記載事項なし

3. その他

記載事項なし

MR像と組織学的評価の解析
（代表又は分担）研究者 黒坂 昌弘

研究要旨

変形性関節症は関節の軟骨の変性に伴い、関節の変形、疼痛をもたらす疾患であるが、関節軟骨の病態を評価する有用な方法は未だ確率されていない。MRIは非侵襲的で汎用されている検査であるが、近年開発された3T-MRIは従来のMRIと比較してより高分解能の画像が得られ、軟骨病変のより詳細な評価が可能となり、関節変性疾患に対する応用が期待されている。本研究において3T-MRIを用いることにより関節軟骨の変性が定量的に評価可能かを検討した。人工膝関節置換術前に3T-MRIでの脂肪抑制プロトン密度強調画像の撮像及びT2 mapping作成を行い、手術時に切除された大腿骨顆部関節軟骨の組織学的な評価との相関関係を検討した。本研究の結果からプロトン密度強調画像は関節軟骨を含めた全体像の描出に優れ、また、T2 mappingは軟骨の変性との相関を示して定量的評価に有用であることが分かった。今後、3T-MRIでの各種撮像方法を組み合わせることにより、臨床的には、関節軟骨の治療評価や病期進行の評価とった臨床応用が可能と考えられた。

A. 研究目的

変形性関節症は関節の軟骨の変性に伴って関節の変形、疼痛を引き起こす疾患であるが、関節軟骨の病態を評価は治療方針を決定する上で重要であるが質的及び量的な変性の進行を評価する有用な方法は未だ確率されていない。

本研究は、軟骨の変性の程度や進行をより正確に評価する方法を開発することが目的である。MRIは非侵襲的な検査で汎用されているが、近年3T-MRIが開発導入されて各分野で有用性が報告されている。3T-MRIでは、高いsignal noise ratioを活用することで従来のMRIと比較して高分解能の画像が得られ、軟骨病変のより詳細な評価が可能となり、関節変性疾患に対する臨床応用が期待されている。そこで本研究において、3T-MRIを用いた撮像の画像所見が関節軟骨の病理所見をどの程度まで反映しているのかを定量的に評価した。

B. 研究方法

対象は内反型変形性膝関節症に対して全人工膝関節置換術を受けた10例（女性9例、男性1例、年齢58から78才、平均年齢71才）の大腿骨外顆荷重部である。手術にて切除した大腿骨外顆の骨軟骨から病理標本作製し、軟骨の病理学的評価のため、safranin O染色を行った。それぞれの標本で4カ所のregion of interest (ROI)を設定し、その染色性を3段階（normal, moderate, poor）にgradingした。各病理学的gradeにおけるROIの術前矢状断MRI（1. 脂肪抑制プロトン密度強調画像（FS-PDWI）、2. T2 mapping）各撮像法での信号強度と病理学的な変化との相関を比較検討した。

（倫理面への配慮）
神戸大学医学部倫理委員会の承認を得て、全ての患者からインフォームドコンセントを得ている。

C. 研究結果

FS-PDWIでは関節軟骨が全体に高信号を示し、関節軟骨と軟骨下骨、半月板のコントラストが明瞭で関節軟骨の全体像の描出は良好であった。また、内部性状の変化が信号変化として明瞭に描出されていた。しかしながら、safranin O染色性のgradeによって信号強度に統計学的には有意差を認めなかった。T2 mappingではnormal群(174.2±86.7)とpoor群(393.4±185.0)で有意な信号強度の差を認め(p<0.05)、染色性が低下した領域ではT2値が有意に延長していた。moderate群では他の群との統計学的有意差を認めなかった。

D. 考察

FS-PDWIでは関節軟骨と軟骨下骨、半月板のコントラストが明瞭で関節軟骨の全体像をとらえるにはもっとも適していると考えられたが、定量的評価においてはsafranin O染色性によって信号強度に有意な差がなかった。一方、T2 mappingでは高度軟骨変性によってT2値は有意に延長し、軟骨変性の定量的評価に適しており、治療評価にも有用である可能性が示唆された。

E. 結論

FS-PDWIで関節軟骨と軟骨下骨、半月板の全体像を評価した後、T2 mappingで軟骨変性の定量的評価を行うことにより、3T-MRIが関節軟骨の治療評価に臨床応用可能であると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表

1) 岩間裕基 他、3T-MRIにおける関節軟骨の描出能-病理組織との対比を中心に 第67回日本医学放射線学会総会

2008.4.4 横浜市

2) 岩間裕基 他、3T-MRIにおける関節軟骨の描出能-病理組織との対比を中心に 第35回日本磁気共鳴医学会

2007.9.27 神戸市

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
記載事項なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
記載事項なし

MRIで見られる大腿骨顆部輪郭の不整と組織像に関する研究
（代表又は分担）研究者 佐粧 孝久

研究要旨

変形性膝関節症（膝OA）の客観的な重症度評価法を確立することが、膝OAの治療体系の作成に必須である。膝OAでは疾患の進行に従い、MRI上、大腿骨顆部の輪郭の不整度が增大する。この不整の程度を測定するソフトウェアを独自に開発した。計測結果は不整度指数と称する。これまでの研究において不整度指数と臨床症状が相関することを示してきた。今回は以下の二つの研究を施行した。研究1：人工膝関節置換術時に得られる試料から不整度の有する組織学的意味を検討した。その結果、不整度指数と大腿骨顆部の軟骨下骨に形成されるBone Resorption Pitsの密度に高い相関関係があることがわかり、不整度を計測すること軟骨下骨の病理学的な変化を捉えていると考えられた。研究2：Whole-Organ Magnetic Imaging Score (WORMS)という方法も膝OAの進行の程度を評価する方法として普及しつつある。WORMSと不整度指数を比較検討した。その結果、両者とも有用な方法であることがわかったが、WORMSが初期膝OAに不整度はより進行した膝OAの評価法として適していることがわかった。

A. 研究目的

変形性膝関節症（膝OA）の客観的な重症度評価法を確立することが膝OAの治療体系の作成に必須であり、治療効果の判定のためにも必要とされている。我々はこれまでに膝OAが進行するにしたがい明らかになってくる大腿骨顆部輪郭の不整度が膝OAの重症度を示す指標となり得ることを示してきた。そのために、不整度を指標化するためのソフトウェアの開発も行ってきた。本研究では1) 不整度がもつ組織学的意義を人工膝関節置換術(TKA)時に得られた試料を検討することで明らかにすること、2) 米国を中心に普及しつつあるWhole-Organ Magnetic Imaging Score (WORMS)法と不整度計測法との比較をすること、である。

B. 研究方法

1. 対象としたのはTKA症例8膝である。大腿骨外側顆と内側顆に対し検討を加えた。即ち16ヶの大腿骨顆部が対象となった。術前のMRIより、大腿骨内側顆および外側顆の輪郭の不整度を独自に開発したソフトウェア(IR index version3)を用い測定した。測定された値を不整度指数と称する。また、TKA施行時に得られた大腿骨顆部の組織標本を作製し、軟骨下骨に形成される囊包様変化(Bone resorption pits)の密度を計測した。その後両者の間の関係を統計学的に検討した。
2. 29膝の様々な進行度の膝OA患者(Kellgren&Lawrence分類では、grade I 3膝、II 6膝、III 9膝、IV 11膝)のMRI撮像を施行し、膝機能スコア(JOAスコア、JKOM)、不整度指数、WORMSの

関係を検討した。

C. 研究結果

1. 不整度指数と大腿骨顆部の軟骨下骨に形成されるBone Resorption Pitsの密度には相関係数0.846 ($p < 0.0001$)と正の相関を認め、不整度が高いことが軟骨下骨の病理学的な変化を捉えていることがわかった。

2. 不整度指数、WORMS法とともにJOAスコアとは負の相関(相関係数-0.726, -0.884)、JKOMとは正の相関(相関係数0.458, 0.600)のあることがわかり、ともに膝機能スコアとの相関が明らかであった。レントゲングレード別に比較した検討からは、WORMSが初期膝OAに、不整度計測はより進行した膝OAの評価法として適していることがわかった。

D. 考察

これまでは膝OAの重症度を客観的に示す画像評価としてレントゲン検査が汎用されてきた。レントゲン検査の代表的なものでは、様々な重症度を有する患者群を肉眼的に4ないし5段階に分類する方法が用いられているが、検者間のばらつきが生じ易いなど再現性に問題があった。また、患者の重症度は4, 5段階以上に多様である。そこで膝OAが進行するにつれてMRI上、大腿骨顆部の輪郭が不整となってくることに着目し、これを数値化したところ、これまでに膝OAの重症度の評価法として使用できる可能性があることがわかっていく。今回の研究では輪郭の不整の意義が病理学的検討から、軟骨下骨に形成される嚢包性変化の程度を表していることがわかり、不整度測定の意義が病理学的にも証明された。また不整度指数はWORMS法と同様に進行度の判定法として使用できることもわかった。ただし半自動計測で結果の得られる不整度指数のほうがより簡便であるという利点を有すると考えられる。

高齢社会の本邦において多数の患者をもつ膝OAであるが、どの程度の膝に

どういった治療法が適切であるかという目安はほとんどない。例えば毎年、施行例数が増加をたどっているTKAであるが、手術をいつ施行するべきであるかの客観的な指標が乏しい。軟骨下骨の変化が強くなった場合の適切な治療法がTKAと考えられることから、不整度計測の今後の応用のひとつとしてTKAの適応を決めるための目安となることなどが考えられる。

E. 結論

OA膝の客観的な重症度評価を可能とするMRIを応用した方法を示した。本法で計測している指数は大腿骨顆部軟骨下骨の病理学的変化を反映している。また、本法はWORMS法と同程度に膝機能を評価できる方法である。

F. 健康危険情報

分担報告書のため記載なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Sasho T, Ogino S, Tsuruoka H, Nakagawa K, Ochiai N, Nagashima R, Moriya H, Watanabe A, Wada Y, Takahashi K. Spontaneous recurrent hemarthrosis of the knee in the elderly: arthroscopic treatment and etiology.

Arthroscopy. 2008 Sep; 24(9):1027-33.

2) Matsuki K, Sasho T, Nakagawa K, Tahara M, Sugioka K, Ochiai N, Ogino S, Wada Y, Moriya H. RGD peptides-induced cell death of chondrocytes and synovial cells

J Orthop Sci. 2008 Nov;13(6):524-32.

3) 佐糺孝久、鈴木昌彦、中川晃一、落合信靖、松木恵、高橋和久、守屋秀繁. MRIを用いた重症度評価法に基づく変形性膝関節症に対する治療法の選択 日本関節病学会誌27(2): 113-118, 2008.