

200921028A

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21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 越智光夫

平成22(2010)年5月

目次

I. 総括研究報告	1
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	2
広島大学病院 教授 越智光夫	
資料；図1. 研究の構成(1)	7
資料；図2. 研究の構成(2)	8
II. 分担研究報告	9
1. 生活様式とMR像、レ線像の解析、臨床所見	10
広島大学大学院保健学研究科適応生活医科学 出家正隆	
2. 造影MR法の実践と確立	13
島根大学医学部整形外科 内尾祐司	
3. 荷重位MR法の実践と確立	15
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	18
神戸大学大学院医学研究科医科学専攻外科系講座整形外科学 黒坂昌弘	
5. MR像による関節不整度の実践と確立	20
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	23
IV. 研究成果の刊行物・別冊	25

I． 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
（総括・分担）研究報告書

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に関する研究
研究代表者 越智 光夫 広島大学病院 教授

研究要旨

膝痛を有する患者のMRI評価を行い、その経過を調査し、臨床・環境との関連を検討し、変形性膝関節症（OA）の原因となる軟骨損傷を把握し、適切な指導や治療法の開発に結実させることを目的に本研究を施行してきた。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ために、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。これら症例を経時的に観察することで、X線像や臨床所見では把握できない軟骨障害をMR像で捉える事ができた。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、生活様式、臨床症状での変化とMR像で軟骨損傷像を経時的に追い、これら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）
佐粧 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）

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、d GEMRIC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

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

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 20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の患者。

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21年度（2年時）

初年度にMR像を撮影した症例（52例）を2年目に同様な方法で撮影する。

- ① 3.0T-MRIによる一般の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T2mapを撮像する。
- ④ T1およびT2mapで画像をより正確かつ再現性を持って計測する画像解析ソフトを開発する。

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 2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、サフラニンO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機関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を用いての造影・荷重像での診断】

造影MR像

初年度の症例を2年目も同様に調査検討した結果、臨床症状では、経時的変化では、walkingVASは、36.7から25.0、関節可動域は伸展 -6.9° から -3.3° 、屈曲 129.8° から 133.8° と変化し、有意差を認めた。他の臨床項目に変化は見られなかった。レントゲン像の分類であるKellgren-Lawrence (K-L)

分類でOAの変化が進行するに従って、T1mapのT1値が低下した。K-L分類I度、II度の初期中等度変形性膝関節症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。また、レントゲン像でのK-L分類で同じgradeでプロトン強調像と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。これらの症例を経時的に評価したところ、初年度でみられた脛骨側のK-L分類のgrade別の有意差が消失しており、初期の軟骨変性を早期にとらえている可能性が示唆された。

荷重MR像

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、23人の患者の計測を行った。撮影にて、T2 mappingでの定量計測値において、軟骨の評価をする上での関心領域（ROI）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。このROI設定の再現性を高めるための画像解析ソフトを開発した。今後汎用性を高めるための研究を進める予定である。

荷重時T2 mappingの変化では、関節鏡検査で変形性関節症の進行要因となる半月板損傷が確認された例（内側5例、外側7例）と非損傷例との荷重によるT2変化を比較した。内側関節部では、大腿骨側および脛骨側軟骨とも前方部ROIで、半月板損傷例は非損傷例に比べ有意に荷重にともなうT2値低下が乏しく、半月板損傷にともなう荷重伝達機能不全が示唆された。3.0T-荷重位MRI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や関節症進行の要因となる半月板損傷による力学環境不全の診断に対する可能性が示された。

以上より、3.0T-MRIを用いての造影・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が判明した。

【高度変形性膝関節症に対する3.0T-MRIと病理組織評価】

内側型変形性膝関節症で人工膝関節置換術(TKA)対象症例(55例)に対して、レントゲン分類としてK-L分類、膝の臨床症状をJapan Knee Osteoarthritis Measure(JKOM)にて評価し、独自に開発した不整度を計測するソフトウェアにより不整度を表現する4つのパラメータを計測したところ、不整度計測はレントゲン分類に比し、膝の臨床症状を反映した。不整度をあらわすパラメータの中では輪郭の幅のばらつきが最もよく臨床症状を反映していた。また不整像の組織学変化である嚢包性変化のあった内側部の軟骨下骨には、substance-P, TNF- α , Cox-2, TUJ1の発現が確認されたが、外側部の軟骨下骨には、発現を認めなかった。今回の研究では、大腿骨内側顆の軟骨下骨に形成される嚢包性変化の中に疼痛関連物質の発現が強くなっていることがわかり、大腿骨外側顆では発現がみられないことがわかった。

また、内側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で、safraninO染色、typeII collagen, typeX collagen, aggrecanに対する免疫染色を行い、それぞれの症例で5カ所のregion of interest(ROI)を設定(12例 $\times$ 5=60カ所)し、その染色性を3段階(+、 $\pm$ 、-)にgradingし、各gradeにおけるROIの術前矢状断MRI(脂肪抑制プロトン密度強調画像:FS-PDWI, 脂肪抑制T2強調画像:FS-T2WI, T2 mapping)各撮像法での信号強度を比較した研究では、軟骨変性の形態的評価にはFS-PDWIは有用であったが、定量的評価においてはFS-PDWIよりもFS-T2WI, T2

mappingの方が有用であった。safraninO染色の染色性の低下やtypeX collagen免疫染色陽性、aggrecan免疫染色陰性となった変性軟骨の特徴を示す部位においてT2値は有意に延長していた。T2値の延長は軟骨変性の存在を示唆するものと考えられた。

3.0T-MRIによるT2 mappingは軟骨変性の定量的評価に適しており、早期診断や治療評価に有用である可能性が示唆された。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、3.0T-MRIが関節軟骨変性の早期診断と治療評価に臨床応用可能であると考えられた。

E. 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た。

本年度では、臨床症状や従来の画像解析では、捉えられない変化を3.0T-MRIでの造影・荷重位撮影で捉えられていることが判明した。この変化をさらに探求すると同時に臨床症状の変化などを研究することにより、変形性膝関節症の初期症状および早期に変形性膝関節症に進行する症例を捉えることが可能となるものと確信した。さらに、軟骨障害が、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、組織学的にも免疫組織学的にも軟骨障害を示していることが判明した。さらにはMRI像で描出される不整像が組織学的に嚢包を形成し、同部位の軟骨下骨より

疼痛関連物質が発現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

代表者・分担者共になし

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

1) (APOSSM Special Presentation) Recent advancements in cartilage repair 7th BIENNIAL ISAKOS CONGRESS. 2009. 4. 5, Osaka, Japan.

2) Distraction arthroplasty for large osteochondral defects. 7th BIENNIAL ISAKOS CONGRESS. 2009. 4. 6, Osaka, Japan.

3) (Instructional Course Lectures # 24) Therapy for chondral lesions - from bench to bedside 7th BIENNIAL ISAKOS CONGRESS. 2009. 4. 8, Osaka, Japan.

4) Articular Cartilage Repair with Emerging Technology. Second Annual Augustus Thorndike, M.D. Visiting Lecture. 2009. 5. 21, Boston, U.S.A.

5) (Keynote Lecture) Cartilage Repair with Emerging Technology. The 2nd World Congress of Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society in conjunction with 2009 Seoul Stem Cell

Symposium. 2009. 9. 2, Seoul, Korea
6) Cartilage repair The Prague Arthroscopy Symposium On Cartilage Surgery. 2009. 9. 18, Prague, Czech Republic

7) (2009 SOA Opening Lecture) Past, Present and Future of Cartilage Repair. Singapore Orthopaedic Association 32nd Annual Scientific Meeting. 2009. 11. 18, Singapore.

8) (Symposium) Transplantation of Tissue-engineered cartilage. Singapore Orthopaedic Association 32nd Annual Scientific Meeting. 2009. 11. 19, Singapore.

9) 運動器疾患の再生医療

第55回岡山大学大学院整形外科学講座開講記念会 2009. 6. 13, 岡山市.

10) 膝関節障害 最近の知見 周南整形外科医会第3回学術講演会 2009. 11. 26, 山口県周南市.

11) 膝関節軟骨損傷の診断と治療 - 0 CDを含む- 第26回膝関節フォーラム 2009. 12. 5, 東京都.

12) 運動器の再生医療 - 臨床応用の視点から- 第118回北海道整形災害外科学会 2010. 1. 30, 札幌市.

13) 膝の再生医療の現状 - 変形性膝関節症の診断と治療を含めて- 日本再生医療学会第2回エデュケーションセミナー 2010. 2. 16, 東京都.

会長講演 越智光夫

1) 自然治癒の生じない関節軟骨再生へのチャレンジ

第9回日本再生医療学会総会 2010. 3. 19, 広島市.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

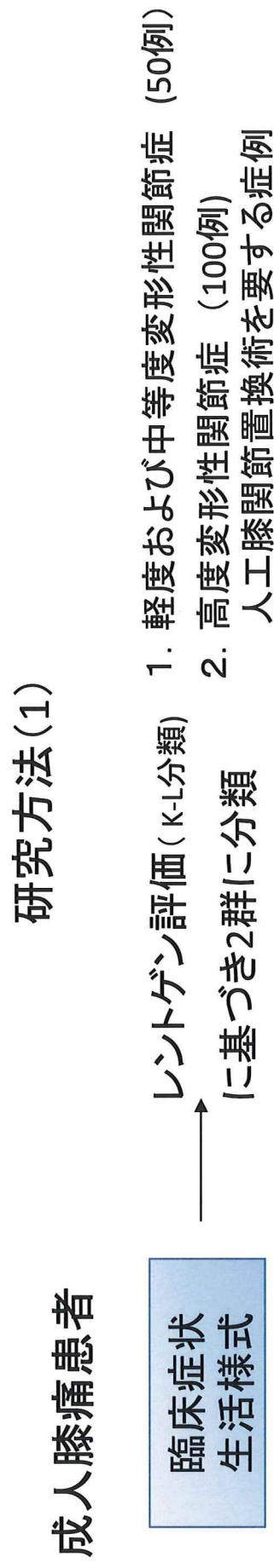
記載事項なし

2. 実用新案登録

記載事項なし

3. その他

記載事項なし



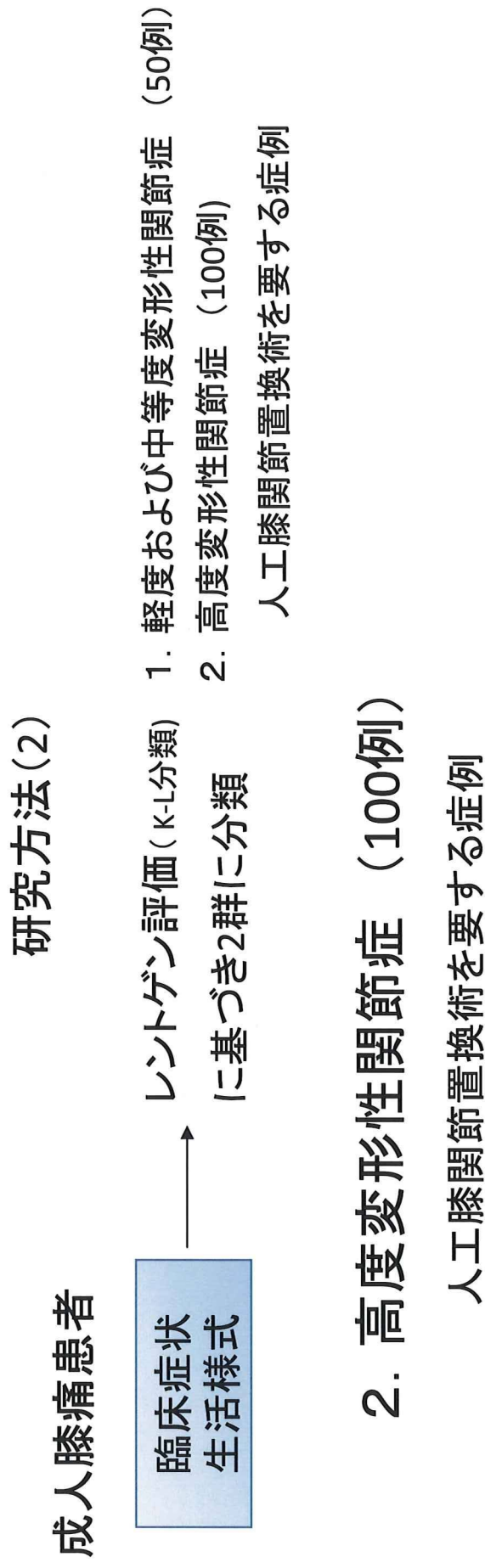
1. 軽度および中等度変形性関節症 (50例)

- ① 3.0T-MR撮影
- ② dGEMRICを用いてのMR撮影
- ③ 荷重位でのMR撮影

- ・ 経時的(1年目、2年目、3年目)に撮影したMR像の関節軟骨変性の変化を捉える
- ・ 画像解析ソフトの開発、実用化

MR像の経時的変化と臨床症状、生活様式の関連性を調べ、軟骨増悪因子を解明する

図1 研究の構成(1)



①手術前3.0T-MR像と

②手術時採取した軟骨組織の病理組織との比較



同一部位のMR像と組織像を比較し、MR像から
軟骨組織の変性の程度を知ること

図2 研究の構成(2)

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
（総括・分担）研究報告書

生活様式とMR像、レ線像の解析、臨床所見
研究分担者 出家 正隆 広島大学大学院保健学研究科
適応生活医科学 教授

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、3.0T 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発見できるかを検討した。単純X線では同じgradeで、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た。さらに、これら症例を2年目に同様に評価したところ、1年目でみられた脛骨側のK-L分類grade別の有意差は消失していた。このことは、単純X線では変化は捉えられないが、3.0T MRIでのdGEMRIC法により、軽度の軟骨損傷の描出および軟骨損傷の進行を早期にとらえている可能性があるものと思われた。これら症例を3年目に同様に評価し、また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目標とする。

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撮像法を用いて、1年目、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の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。Kellgren-Lawrence分類（以下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⁺（0.2mM

/kg) (常用量の2倍量)を静脈注射する (Tiderius CJ, 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つの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基づいて行った。

C. 研究結果

経時的変化では、walkingVASは、36.7から25.0、関節可動域は伸展-6.9度から-3.3度、屈曲129.8度から133.8度と変化し、有意差を認めた。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

単純X線では同じ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。

これらの症例を2年目に経時的に評価したところ、初年度でみられた脛骨側のK-L分類のgrade別の有意差が消失しており、初期の軟骨変性を早期にとらえている可能性が示唆された。これらを3年目に評価し、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、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。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

1) 奥原淳史、出家正隆、越智光夫 3.0テスラMRIとdGEMRIC造影MRIによる関節軟骨障害の評価、第1回日本関節鏡・膝スポーツ整形外科学会 (JOSKAS)、平成21年6月25日～27日

2) 出家正隆 変形性膝関節症 TSS文化大学 平成21年8月29日

3) 出家正隆 ひざの痛み 変形性膝関節症 骨と関節の日 平成21年10月25日

4) 出家正隆 変形性膝関節症に対する装具療法 第25回義肢装具学会 平成21年11月1日

5) 出家正隆 西森誠、安達伸生、越智光夫 前十字靱帯損傷後における二次性変形性膝関節 症の治療 第37回関節病学会 平成21年11月19日-20日

6) 出家正隆、造影・荷重MR撮影による軟骨評価、第26回膝関節フォーラム、平成21年12月4日

7) 出家正隆 ロコモティブシンドロームの予防 膝関節の痛み 府中地区医師会学術講演会 平成22年1月27日

8) 出家正隆 変形性膝関節症に対する装具療法について 呉整形外科学術集会平成22年3月11日

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

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

研究分担者 内尾祐司 島根大学医学部整形外科 教授

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 of Cartilage (dGEMRIC)法による軟骨層の内部を評価するために、上記患者30名(男/女:12/18, 36~79歳)を対象に検査を施行した。その結果、本症のgrade I/IIの初期OA変化への感度が高く、非侵襲的な病態把握や早期の進行度判定に有効である判明した。また、各種治療法の有効性を質的に評価できる方法となりうることが示唆された。

A. 研究目的

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。また、足底板による保存療法の効果をMRIで評価した。

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30名(男/女:12/18, 36~79歳、平均58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値を測定した。

(倫理面への配慮)

本研究は疫学研究の倫理指針を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値は早期においては脛骨内側顆や大腿骨外側顆・脛骨外側顆よりも低値であった。病期が進行するにつれて大腿骨内側顆凸面→大腿骨外側顆凸面→脛骨プラトー外側中央→脛骨プラトー内側中央の順で低下した。

一方、T2値は早期では大腿骨内外側顆が脛骨より先行して延長した。進行すると数値のばらつきが大きくなった。足底板による保存療法では、大腿骨内側顆の低下したT1値は、1年後増加した。K-L grade III/IVでは計測不能点が増えT1/T2とも評価精度が低くなった。

D. 考察

T1値はgrade I-II間で変動が大きく、早期OAにおけるGAG濃度の低下傾向を反映したものと考えられる。T2値についてもT1値の減少と同期して延長する傾向にあるがT1よりも分布にばらつきがみられた。

また、足底板による保存治療の有効性をMRIによる軟骨の質的評価から判断できる可能性が示唆された。

E. 結論

変形性膝関節症に対するdGEMRICおよびT2map法による関節軟骨の質的評価は、特にgrade I-IIの初期OA変化への感度が高く、非侵襲的な病態把握や早期の進行度判定に有効である。また、各種治療法の評価にも有用と考える。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1)内尾祐司. 遅延ガドリニウム造影軟骨MRIおよびT2map法を用いた変形性膝関節症の病態解析. 第34回日本外科系連合学会抄録, 403, 2009.

2) 内尾祐司, 他. 遅延ガドリニウム造影軟骨MRIおよびT2map法を用いた軟骨変性・再生の評価. 日整会誌83:S1178, 2009

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—. JOSKAS抄録, P1-14-2, 2009.

4) 蓼沼 拓, 他. 自家培養軟骨細胞移植に対するdGEMRIC造影前後のT1値変化の検討. 日整会誌83:S492, 2009.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
（総括・分担）研究報告書

荷重位MR法の実践と確立

研究分担者 中田 研 大阪大学大学院医学系研究科
器官制御外科学(整形外科) 講師

研究要旨

わ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、3.0T-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) 3.0-T 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、3.0T-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. D. 研究結果・考察

1) 3.0T-MRI荷重位撮影システムの妥当性：3.0T-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。 $(Y=1.515+1.12 \times X, R^2=0.996)$

2) 3.0T-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値の低下を認めた。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中し、微細軟骨病変の診断確定基準を確定する予定である。

6) X線で関節症変化を認めない膝関節障害患者の荷重時T2マッピングの変化

（患者n=13）：関節鏡検査で変形性関節症の進行要因となる半月板損傷が確認された例（内側5例、外側7例）と非損傷例との荷重によるT2変化を比較した。内側関節部では、大腿骨側および脛骨側軟骨とも前方部ROIで、半月板損傷例は非損傷例に比べ有意に荷重にともなうT2値低下が乏しく、半月板損傷にともなう荷重伝達機能不全が示唆された。

E. 結論

3.0T-荷重位MRI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や関節症進行の要因となる半月板損傷による力学環境不全の診断に対する可能性が示された。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 西井孝、菅野伸彦、塩見俊行、中田研、金本隆司、吉川秀樹、田中 壽、山寄洋一、村瀬研也. 膝関節障害例における荷重下MRIを用いた関節軟骨の差分T2 mapping. 第37回日本磁気共鳴医学学会大会. 2009年10月 1日-3日

2) (招待講演)

軟骨障害・変形性関節症の診断治療の最近の知見 第82回日本整形外科学会学術総会 2009年5月14日 福岡

3) (プレシンポジウムレクチャー)

ACL損傷膝の病態と対処：半月板損傷 第1回 日本関節鏡・膝関節・スポーツ整形外科学会 2009年6月26日 札幌

4) (招待講演)

軟骨・半月板傷害の動態診断・修復・再生 第7回骨関節修復・再建フォーラム 2009年9月5日 大阪

5) (招待講演)

軟骨・半月板治療への挑戦- 動態診断・修復・再建・再生 第23回奈良県骨・関節研究会 2009年10月24日 奈良

6) (ランチョンセミナー)

スポーツ医学とメディカルサポートシステム：科学と実践とつなぐ鍵 第20回日本臨床スポーツ医学会 2009年11月14日 神戸

7) (シンポジウム)

ACL損傷に合併する軟骨・半月損傷と治療 第20回日本臨床スポーツ医学会 2009年11月14日 神戸

8) (招待講演)

Functional Tissue Engineering (FTE) for regenerative medicine in orthopaedic field:mechanical stimulation and hyaluronic acid The 3rd International conference for cell therapy, 2009年11月12日 Seoul

9) (シンポジウム)

広範囲軟骨傷害の治療 第37回日本関節病学会 2009年11月20日 横浜

10) (招待講演)

膝軟骨・半月板損傷の診断, 修復, 再建, 再生に向けて 広島膝関節セミナー 2010年1月23日 広島

11) (招待講演)

スポーツ傷害の半月板損傷の診断と治療の新たな展開 第5回ヨコハマスポーツセミナー 2010年1月24日 横浜

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

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
（総括・分担）研究報告書

MR像と組織学的評価の解析

研究分担者 黒坂 昌弘 神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
外科系講座整形外科学 教授

研究要旨

本研究の目的は、3.0T-MRI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することである。対象は内反型変形性膝関節症に対し全人工膝関節置換術を受けた13例（女性12例、男性1例、平均年齢72才）の大腿骨外顆荷重部である。大腿骨外顆病理標本をsafraninO染色、typeII collagen, typeX collagen, aggrecanに対する免疫染色を行い、術前矢状断MRI各撮像法（1. FS-PDWI, 2. FS-T2WI, 3. T2 mapping）での信号強度を比較した。軟骨変性の定量的評価においてはFS-PDWI, よりもT2 mappingの方が有用であった。safraninO染色の低下や、typeX collagen染色陽性となった変性軟骨部においてT2値は有意に延長していた。3.0T-MRIによるT2 mappingは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。

A. 研究目的

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。本研究では、変形性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し、病理学的所見とMRI画像の比較検討を行った。

本研究で用いる3.0T-MRIでは、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。

変形性膝関節症患者に対する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3.0T-MRIで描出された軟骨変性部を比較検討することで、3.0T-MRI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することを目的とする。

B. 研究方法

対象は内反型変形性膝関節症に対し全人工膝関節置換術を受けた13例（女性12例、男性1例、平均年齢72才）の大腿骨外顆荷重部である。大腿骨外顆病理標本をsafraninO染色、typeII collagen, typeX collagen, aggrecanに対する免疫染色を行い、それぞれの症例で5カ所のregion of interest (ROI)を設定（12例×5＝60カ所）し、その染色性を3段階（＋、±、－）にgradingし、各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. 脂肪抑制T2強調画像：FS-T2WI, 3. T2 mapping）各撮像法での信号強度を比較した。

（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機関が定めた倫理規定を遵守し