

Bone remodeling

Cyclooxygenase is a major regulator of endogenous prostaglandin (PG) production in bone, and PGs have potent effects on bone metabolism. Raisz reported that Cox-2 is a major regulator of PG in bone [39], and Goldring reported that TNF- α induces differentiation of early osteoclast precursors [40]. Thus, these two cytokines also have a relationship regarding bone remodeling [41]. In the lateral compartment, where bone remodeling more or less occurs and where cystic lesions exist, we could not detect Cox-2-positive or TNF- α -positive cells. This finding suggests abnormally elevated expression of Cox-2 and TNF- α in the medial compartment, which has been previously described as abnormal bone remodeling [42, 43]. A larger number of observed cysts in the MFC might support the existence of abnormal remodeling. Several reports have stated that symptomatic OA knees showed BME on MRI [44–49]. Histological examination of BME lesions in the clinical setting is difficult, but Plenk reported that the vital bone trabeculae in BME regions showed continuous, partly osteoblast covered osteoid seams, and often the formation of irregular woven bone, which points to increased bone formation activity in BME syndrome of the hip [50]. This also implies that BME can occur from abnormal remodeling. In this study, the BME in the medial compartment that was seen in all of the patients might support elevated bone remodeling activity. Our hypothesis regarding knee pain is that the abnormal remodeling that occurs in the affected subchondral bone plate inevitably accompanies high levels of Cox-2 and TNF- α and that these cytokines cause knee pain, either by themselves or through nerve ingrowth into the subchondral plate that accompanies vascular invasion.

Limitations

There are several limitations to this study that should be pointed out. Firstly, only MFCs and LFCs from medial-type OA that required TKA were studied. Specimens from asymptomatic osteoarthritic knees (radiographic OA) would be ideal as control specimens, but we could not examine them due to the difficulties involved in obtaining them. Secondly, age-related changes that might affect the subchondral bone of both the MFC and the LFC were not counted, partly due to the lack of proper controls. Thirdly, we could not show quantitative data for the molecules of concern due to the nature of the immunohistochemical study. Lastly, we only examined small pieces of osteocartilaginous specimens and synovium removed at the time of surgery and other structures of the knee joint were not studied.

Conclusions

We demonstrated that pathological changes of the subchondral plate that occurred in the affected knee compartment can be a source of knee pain, since positive immunoreactivities of substance P, Cox-2, TNF- α , and TUG1 were detected only in the subchondral bone of the affected compartment.

Acknowledgments This study was funded by the Comprehensive Research on Aging and Health, Health and Labor Sciences Research Grants of Japan.

Disclosures None.

References

1. Jinks C, Jordan K, Croft P (2007) Osteoarthritis as a public health problem: the impact of developing knee pain on physical function in adults living in the community: (KNEST 3). *Rheumatology (Oxford)* 46:877–881
2. McKenna MT, Michaud CM, Murray CJ et al (2005) Assessing the burden of disease in the United States using disability-adjusted life years. *Am J Prev Med* 28:415–423
3. Gronblad M, Korkala O, Liesi P, Karaharju E (1985) Innervation of synovial membrane and meniscus. *Acta Orthop Scand* 56:484–486
4. Pinals RS (1996) Mechanisms of joint destruction, pain and disability in osteoarthritis. *Drugs* 52(Suppl 3):14–20
5. Fortier LA, Nixon AJ (1997) Distributional changes in substance P nociceptive fiber patterns in naturally osteoarthritic articulations. *J Rheumatol* 24:524–530
6. Saito T, Koshino T (2000) Distribution of neuropeptides in synovium of the knee with osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res* 376:172–182
7. Gronblad M, Liesi P, Korkala O et al (1984) Innervation of human bone periosteum by peptidergic nerves. *Anat Rec* 209:297–299
8. Arnoldi CC, Lemperg K, Linderholm H (1975) Intraosseous hypertension and pain in the knee. *J Bone Joint Surg Br* 57:360–363
9. Conaghan PG, Felson D, Lohmander S et al (2006) MRI and non-cartilaginous structures in knee osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil* 14 (Suppl A):A87–A94
10. Dieppe PA, Lohmander LS (2005) Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis. *Lancet* 365:965–973
11. Nixon AJ, Cummings JF (1994) Substance P immunohistochemical study of the sensory innervation of normal subchondral bone in the equine metacarpophalangeal joint. *Am J Vet Res* 55:28–33
12. Suri S, Gill SE, Camin SM et al (2007) Neurovascular invasion at the osteochondral junction and in osteophytes in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 66:1423–1428
13. Moriya H, Sasho T, Sano S et al (2004) Arthroscopic posteromedial release for osteoarthritic knees with flexion contracture. *Arthroscopy* 20:1030–1039
14. Iwasaki J, Sasho T, Nakagawa K et al (2007) Irregularity of medial femoral condyle on MR imaging serves as a possible indicator of objective severity of medial-type osteoarthritic knee—a pilot study. *Clin Rheumatol* 26:1705–1708
15. Kellgren JH, Lawrence JS (1957) Radiological assessment of osteo-arthritis. *Ann Rheum Dis* 16:494–502

16. Shibakawa A et al (2005) The role of subchondral bone resorption pits in osteoarthritis: MMP production by cells derived from bone marrow. *Osteoarthr Cartil* 13:679–687
17. Guymer E, Baranyay F, Wluka E et al (2007) A study of the prevalence and associations of subchondral bone marrow lesions in the knees of healthy, middle-aged women. *Osteoarthr Cartil* 15:1437–1442
18. Benito MJ et al (2005) Synovial tissue inflammation in early and late osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 64:1263–1267
19. McNearney T et al (2004) Excitatory amino acid, TNF- α , and chemokine levels in synovial fluids of patients with active arthropathies. *Clin Exp Immunol* 137:621–627
20. Dabby D, Dekel S (2002) Synovial knee pain arising from chronic inflammatory disorders of the knee. *J Knee Surg* 15:53–56
21. Brenner SS et al (2004) Osteoarthritis of the knee—clinical assessments and inflammatory markers. *Osteoarthr Cartil* 12:469–475
22. Crofford LJ (1997) COX-1 and COX-2 tissue expression: implications and predictions. *J Rheumatol Suppl* 49:15–19
23. Tonussi CR, Ferreira SH (1999) Tumour necrosis factor- α mediates carrageenin-induced knee-joint incapacitation and also triggers overt nociception in previously inflamed rat knee-joints. *Pain* 82:81–87
24. Wojtys EM et al (1990) Innervation of the human knee joint by substance-P fibers. *Arthroscopy* 6:254–263
25. Levine JD, Moskowitz MA, Basbaum AI et al (1985) The contribution of neurogenic inflammation in experimental arthritis. *J Immunol* 135(2 Suppl):843s–847s
26. Witonski D, Wagrowska-Danilewicz M (2004) Distribution of substance-P nerve fibers in intact and ruptured human anterior cruciate ligament: a semi-quantitative immunohistochemical assessment. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 12:497–502
27. Goodman B et al (2005) Temporal effects of a COX-2-selective NSAID on bone ingrowth. *J Biomed Mater Res A* 72:279–287
28. Geba GP et al (2002) Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in osteoarthritis of the knee: a randomized trial. *JAMA* 287:64–71
29. Pulichino AM et al (2006) Prostacyclin antagonism reduces pain and inflammation in rodent models of hyperalgesia and chronic arthritis. *J Pharmacol Exp Ther* 319:1043–1050
30. Wang CT et al (2006) High molecular weight hyaluronic acid down-regulates the gene expression of osteoarthritis-associated cytokines and enzymes in fibroblast-like synoviocytes from patients with early osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil* 14:1237–1247
31. Clark JM (1990) The structure of vascular channels in the subchondral plate. *J Anat* 171:105–115
32. Duncan H et al (1987) The tibial subchondral plate. A scanning electron microscopic study. *J Bone Joint Surg Am* 69:1212–1220
33. Kanematsu M, Ikeda K, Yamada Y (1997) Interaction between nitric oxide synthase and cyclooxygenase pathways in osteoblastic MC3T3-E1 cells. *J Bone Miner Res* 12:1789–1796
34. Maciel FM, Sarrazin P, Morisset S et al (1997) Induction of cyclooxygenase-2 by parathyroid hormone in human osteoblasts in culture. *J Rheumatol* 24:2429–2435
35. Shi Q, Vallancourt F, Cote V et al (2006) Alterations of metabolic activity in human osteoarthritic osteoblasts by lipid peroxidation end product 4-hydroxynonenal. *Arthritis Res Ther* 8:R159
36. Wadleigh DJ, Herschman HR (1999) Transcriptional regulation of the cyclooxygenase-2 gene by diverse ligands in murine osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 264:865–870
37. Brechter AB, Lerner UH (2007) Bradykinin potentiates cytokine-induced prostaglandin biosynthesis in osteoblasts by enhanced expression of cyclooxygenase 2, resulting in increased RANKL expression. *Arthritis Rheum* 56:910–923
38. He J, Tomlinson R, Coon D et al (2007) Proinflammatory cytokine expression in cyclooxygenase-2-deficient primary osteoblasts. *J Endod* 33:1309–1312
39. Raisz LG (2001) Potential impact of selective cyclooxygenase-2 inhibitors on bone metabolism in health and disease. *Am J Med* 110(Suppl 3A):43S–45S
40. Goldring MB, Berenbaum F (1999) Human chondrocyte culture models for studying cyclooxygenase expression and prostaglandin regulation of collagen gene expression. *Osteoarthr Cartil* 7:386–388
41. Hl T (1997) Transcriptional induction of cyclooxygenase-2 in osteoblasts is involved in interleukin-6-induced osteoclast formation. *Endocrinology* 138:2372–2379
42. Hilal G et al (1998) Osteoblast-like cells from human subchondral osteoarthritic bone demonstrate an altered phenotype in vitro: possible role in subchondral bone sclerosis. *Arthritis Rheum* 41:891–899
43. Lajeunesse D, Reboul P (2003) Subchondral bone in osteoarthritis: a biologic link with articular cartilage leading to abnormal remodeling. *Curr Opin Rheumatol* 15:628–633
44. Bollet AJ (2001) Edema of the bone marrow can cause pain in osteoarthritis and other diseases of bone and joints. *Ann Intern Med* 134:591–593
45. Phan CM et al (2006) MR imaging findings in the follow-up of patients with different stages of knee osteoarthritis and the correlation with clinical symptoms. *Eur Radiol* 16:608–618
46. Link TM (2003) Osteoarthritis: MR imaging findings in different stages of disease and correlation with clinical findings. *Radiology* 226:373–381
47. Felson DT et al (2001) The association of bone marrow lesions with pain in knee osteoarthritis. *Ann Intern Med* 134:541–549
48. Hayes CW et al (2005) Osteoarthritis of the knee: comparison of MR imaging findings with radiographic severity measurements and pain in middle-aged women. *Radiology* 237:998–1007
49. Kornaat PR, Bloem JL, Ceulemans RY et al (2006) Osteoarthritis of the knee: association between clinical features and MR imaging findings. *Radiology* 239:811–817
50. Plenck H et al (1997) Histomorphology and bone morphometry of the bone marrow edema syndrome of the hip. *Clin Orthop Relat Res* 334:73–84

3T-MRI における関節軟骨変性の定性的, 定量的評価 —病理組織像との比較—

久保晴司¹⁾, 黒田良祐¹⁾, 岩間祐基²⁾, 松下雄彦¹⁾
松本知之¹⁾, 藤井雅彦²⁾, 杉村和朗²⁾, 黒坂昌弘¹⁾

3T-MRI では, 高い signal noise ratio(SNR)を活用することで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。本研究の目的は, 3T-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。関節軟骨の定量的な評価に有用な MRI 撮影法として dGEMRIC, T1rho, T2 mapping が諸家により報告されているが^{1)~3)}, 本研究では, コントラストに優れた脂肪抑制プロトン強調像(FS-PDWI)を用いてまず定性的な評価を行い, 造影剤を使用すること無く, 比較的簡便に撮影できる T2 mapping による T2 値を用いて関節軟骨変性の定量的評価を行った。

対象と方法

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行った 10 例(女性 9 例, 男性 1 例, 年齢 58 から 78 歳, 平均年齢 71 歳)の大腿骨外顆荷重面である。まず術前に, 3T-MRI(Philips 社製 Achieva 3T)を用いて, 矢状断での脂肪抑制 T2 強調像, T2 mapping, 脂肪抑制プロトン密度強調像を撮影した。

次いで, 病理学的評価として, 手術にて切除した大腿骨外顆を脱灰病理標本とし, HE 染色, safraninO 染色した。まず HE 染色で形態の評価を行い, サフラニン O 染色で, 関節軟骨の変性, 軟骨基質の染色性の低下などを評価した。定性的な検討項目として MRI 所見と, 病理のマクロ像がどの程度一致しているか, 関節軟骨の全層欠損, 軟骨の層構造の一部破壊, 広範な軟骨の変性菲薄化, につぎに評価した。軟骨変性の定量的評価としてはそれぞれの標本で 4 か所の region of interest(ROI)を設定し, その染色性を 3 段階(normal, moderate, poor)に grad-

ing 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. T2 mapping)各撮像法での信号強度を比較した。

結果

定性的評価においては, 軟骨全層欠損, 軟骨の層構造の一部破壊ないし軟骨表面のみの変性, 関節軟骨の変性と菲薄化いずれについても FS-PDWI において優れたコントラストを示し, 形態的評価においても有用であった(図 1)。

一方, safraninO 染色性の grade による定量的評価においては FS-PDWI 信号強度は normal 群(1349 ± 244), moderate 群(1386 ± 292) poor 群(1528 ± 199)といずれの群間にも信号強度に有意差を認めなかったのに対し, T2 mapping による T2 値では normal 群(42.1 ± 6.4), moderate 群(47.1 ± 10.1), poor 群(69.7 ± 14.6)であり, safraninO 染色性 normal 群は safraninO 染色性 poor 群に比べ有意に低い T2 値を示していた。($p < 0.05$)。moderate 群では他の群との統計学的有意差を認めなかった(図 2)。

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や形態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 safraninO 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 では形態的評価におけるコントラストには劣るものの, 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いることが示された。今後, 関節軟骨への様々な治療に対する評価にも有用である可能性が示唆された。

Quantitative evaluation of degenerative change of articular cartilage using 3T-MRI : Seiji KUBO et al.
(Department of Orthopaedic Surgery, Kobe University Graduate School of Medicine)

1) 神戸大学整形外科 2) 神戸大学放射線科

Key words : Articular cartilage, MRI, Histology

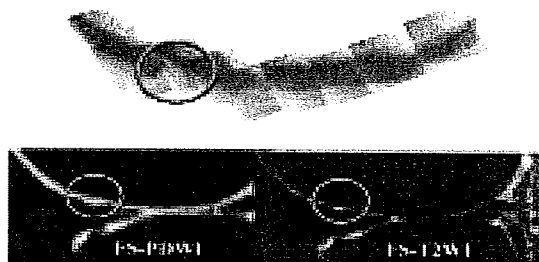


図1 肉眼的には軟骨の層構造の一部破壊もFS-PDWIにおいてより鮮明に描出されている

結論として、3T-MRIによる脂肪抑制プロトン強調像とT2 mapping撮影法の組み合わせは変性軟骨の定性的、定量的評価に有用であると考えられた

文 献

- 1) Lawrence M. White. Differentiation of Normal Hyaline Cartilage and Reparative Tissue after Arthroscopic Cartilage Repair in Equine Subjects. Radiology 2006 ; 241 : 407-414.
- 2) Miika T, Nieminen. T2 Relaxation Reveals

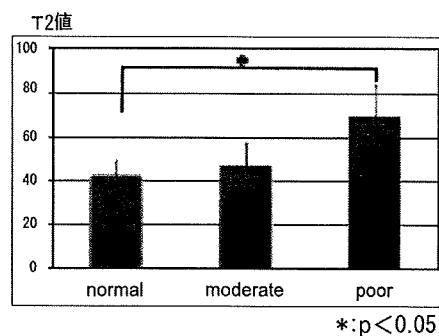


図2 safraninO 染色性の違いによる T2 値の変化

Spatial Collagen Architecture in Articular Cartilage : A Comparative Quantitative MRI and Polarized Light Microscopic Study. Magnetic Resonance in Medicine 2001 ; 46 : 487-493.

- 3) Comparison of quantitative imaging of cartilage for osteoarthritis : T2, T1ρ, dGEMRIC and contrast-enhanced computed tomography. Magnetic Resonance Imaging 2009 ; 27 : 779-784.

膝 OA の MRI に見られる大腿骨顆部輪郭不整の経年的変化 —Osteoarthritis Initiative のデータを用いた検討—

松浦 龍¹⁾, 佐粧孝久¹⁾, 中川晃一¹⁾, 落合信靖¹⁾, 齊藤雅彦¹⁾

変形性膝関節症(膝 OA)の重症度を客観的に評価することは疾患の進行度を評価するためや、治療の効果を判定する上で必須となる。われわれは膝 MRI 画像がこの目的に使用可能であることを示してきた。すなわち MRI の矢状断像を画像処理し、大腿骨顆部の輪郭のみを抽出し、その不整度を専用開発したソフトウェアで計測すると、不整度が臨床的な重症度に相関することが示してきたのである^{1)~3)}。今回はこの方法が他のコホートに対しても有用であるか、また経時的に不整度はどのように変化し、またその変化が臨床的にどのような意味を持つのかを検討した。

対象および方法

対象としたのは Osteoarthritis Initiative (以下 OAI) の膝 OA のデータセットである。OAI は膝 OA の予防、治療に活用するためのデータベースの構築を目的に設立された機関である。2004~2006 年の期間に、OAI を運営する University of California, San Francisco (UCSF) を中心とした 4 つの clinical center が 5000 人規模の膝 OA に関するデータを収集しており、データは研究者用に公開されている。OAI の対象者は年齢：45~79 歳の膝 OA 患者または肥満などにより膝 OA に罹患するリスクが高いと考えられる方々である。今回使用したデータセットは version3.B.1 である。このデータセットには 200 名分の MRI や患者情報が含まれている。MRI は原則的に 1 年毎に撮像することとなっている。このうち、50 名分を無作為に抽出し検討を加えた。使用した MRI のシーケンスは大腿骨顆部輪郭のコントラストが良好に得られていた 2DMSME

法である。Field of view: 120 mm, Matrix 264x384, Slice thickness 3 mm, slice gap 0.5 mm, TE 10, 20, 30, 40, TR 2700 である。撮像は 3.0 テスラの Trio(シーメンス社)を用いて施行された。このデータをコンピュータに取り込み、我々の開発したソフトウェアにて大腿骨顆部輪郭の不整度を数値化した。不整度の評価は内側顆と外側顆に対して施行し、より不整度の大きい方をその膝の値とした。これまで不整度を表すパラメータを 4 種類報告してきたが^{2),3)}、最も信頼度の高い SDC (standard deviation of contour thickness: 輪郭の厚みのばらつき)を用いた。選択された膝の OAI への参加時 (time 1) の MRI 画像と約 1 年後 (平均 14 ヶ月後, time 2) の不整度を計測した。臨床データとして Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) スコアを用いた。

検討したのは time 1 における SDC と WOMAC の関係と time 1 から time 2 に生じた不整度の変化 (Δ SDC) と time 1 から time 2 への WOMAC の変化 (Δ WOMAC) の関係である。

なお統計学的検討には Spearman の順位相関係数を用いた。

結 果

1) SDC と WOMAC の関係

Time 1 における SDC と WOMAC の間には相関係数 0.327 ($p=0.020$) と正の相関を認めた。すなわち不整度 (SDC) が高いほど WOMAC スコアが高いことがわかった (図 1)。

2) Δ SDC と Δ WOMAC の関係

Time 1 から time 2 までの間の不整度の変化量 (Δ

Changes in irregularity of contour of the femoral condyle on MRI in osteoarthritic knees using data from the Osteoarthritis Initiative (OAI) : Ryu MATSUURA et al. (Department of Orthopaedic Surgery, Graduate School of Medicine, Chiba University)

1) 千葉大学大学院整形外科

Key words : MRI, Osteoarthritis of the knee, OAI (Osteoarthritis Initiative)

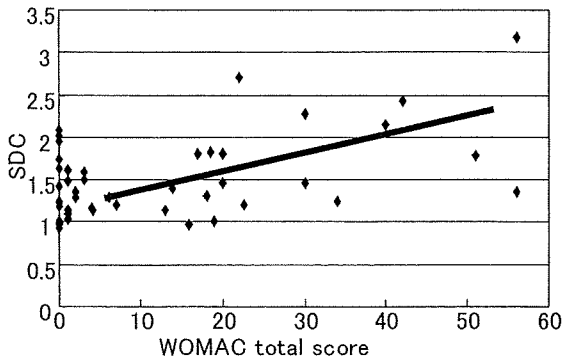


図1 SDCとWOMACの関係

SDCとWOMACの間には相関係数0.327($p=0.020$)と正の相関を認めた。

SDC)とWOMACの変化量(Δ WOMAC)を調べたところ、相関係数が0.294($p=0.042$)と正の相関があることがわかった。すなわち不整度が増加した場合にWOMACスコアも増加するということがわかった。

考 察

今回の検討により、不整度を計測することが他のコホートにおいても客観的な膝OAの重症度を示

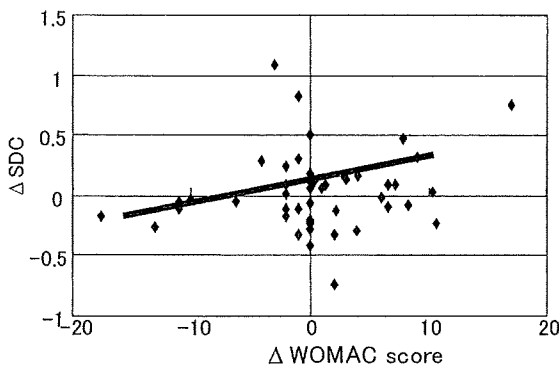


図2 Δ SDCと Δ WOMACの関係

Time 1 から time 2 までの間の不整度の変化量(Δ SDC)とWOMACの変化量(Δ WOMAC)には、相関係数が0.294($p=0.042$)と正の相関があった。

す指標となりうること、その変化もまた重症度が進行したことの目安になりうることを示せた。従来報告してきた自験例の検討では、主に手術療法を受ける方々を対象としてきた。そのため膝OAが進行した群ばかりの検討となっていた¹⁾⁴⁾。しかし今回のOAIデータセット3.B.1には、いまだ膝OAを発症していない方も一定の割合で含まれていることを考えると、初期の膝OAに対しても不整度の計測は一定の有用性があるものと考えられた。

まとめ

1. 膝OAにおいてMRIを撮像し大腿骨顆部の輪郭の不整度を数値化することが、重症度を客観的に評価する方法として有用であることがOAIのデータセットに対して示された。
2. 経時的に不整度の変化を調べたところ不整度の上昇は膝OAが進行したことを表すことがわかった。

文 献

- 1) Iwasaki J, Sasho T, Nakagawa K, et al. Irregularity of medial femoral condyle on MR imaging serves as a possible indicator of objective severity of medial-type osteoarthritic knee—a pilot study. Clin Rheumatol 2007 ; Oct ; 26(10) : 1705-1708.
- 2) 佐粧孝久, 中川晃一, 鈴木昌彦ほか. MRIを用いた変形性膝関節症の客観的な重症度評価指数の確立. 日整会誌 2007 ; 81 : 29-35.
- 3) 佐粧孝久, 鈴木昌彦, 中川晃一ほか. 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 2008 ; 27 (2) : 113-118.
- 4) 松木 恵, 佐粧孝久, 中川晃一ほか. MRIによる変形性膝関節症の重症度評価法—大腿骨顆部輪郭の不整度とWORMS(Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score)の比較—. 膝 2008 ; 33(1) : 33-38.

