

201025006A

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22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 越智 光夫

平成23(2011)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	1
広島大学大学院医歯薬学総合研究科 教授 越智光夫 (資料) 研究の構成	
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	9
広島大学大学院保健学研究科運動器機能医科学 出家正隆	
2. 遅延相軟骨造影MR法の実践と確立、解析ソフトの開発	13
帝京大学ちば総合医療センター 渡辺淳也	
3. 荷重位MR法の実践と確立	16
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	19
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. MRIを用いた変形性膝関節症の進行度評価法の確立	22
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表	25
IV. 研究成果の刊行物・別刷	29

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

研究代表者 越智 光夫 広島大学大学院医歯薬学総合研究科
整形外科学 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)の原因となる軟骨障害を把握し、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MRI(3.0TMRI)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、3.0TMRI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MRI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。本研究で、高精度診断画像技術としての3.0TMRIの有用性を証明し、遅延相ガドリニウム造影MRI(delayed Gd(DTPA)²⁻-enhanced MRI ; dGEMRIC) および荷重位撮影法を応用することで、より詳細な関節軟骨障害を捉えることができることが判明した。今回確立した本技術は変形性膝関節症の増悪因子の解明に寄与できる。

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)
渡辺淳也
(帝京大学ちば総合医療センター・准教授)
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・講師)
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、変形性膝関節症(OA)として加療を要している患者は800万人以上と推定されるが、現在のところOA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。このため、高齢者では、関節症の進行により、要支援者、要介護者となり、ひいては廃用症候群となることも少なくない。これら要介護者等を減少させ

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、進行予防につなげることがあげられる。早期診断の有効な手段として2005年にわが国において、3.0TMRIが薬事承認され、より詳細な運動器疾患の診断が可能になると期待されている。

そこで、本研究の目的は、まず①3.0TMRIで得られる画像がどの程度、軟骨組織像を正確に反映するか、②3.0TMRIを用いて造影撮影法および荷重撮影法による高精度画像診断技術を確立し、③MRI像と臨床症状を比較検討し、変形性膝関節症の初期症状および増悪因子を解明することである。

B. 研究方法

研究対象は膝痛を有する、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とした。

- 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、その臨床症状、生活様式を記録した。
- 2) 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) を用いた。

- 3) 膝関節立位伸展位正面、20度屈曲位正面でのレントゲン撮影を行い、関節裂隙を計測し、また、膝関節病期分類である Kellgren-Lawrence (K-L) 分類を評価した。これは、骨棘形成と関節裂隙狭小化を中心に0~IVまでの5段階で評価したもので、0は正常で、Iは初期、II・IIIは中等度、IVは高度OAと診断される。

研究1. MRIで描出される関節軟骨像と病理組織学像との対比

中高年の膝痛を有する患者のうち高度変形性関節症症例で人工膝関節置換術 (TKA) を必要とされた症例において、TKA時に採取した骨軟骨組織の中で、①K-L II・IIIに該当する外側部と②K-L IVに該当する内側部の病理組織学像と同一部位の3.0TMRIで描出された軟骨変性部を比較検討することで、MRI像で描出される軟骨変性部の程度を評価した。

撮影方法は、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んだ。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。また、採取した組織像をMRIの矢状断像と同一方向に切片を作成し、組織切片は脱灰標本として、HE染色、safraninO染色、免疫染色を行い、type II collagen、proteoglycanなどを評価した。以上より、

MRI による描出像と病理組織像を比較検討した。MRI 上の関節軟骨の 5 カ所の関心領域 (region of interest : ROI) を設定 (12 例 x 5 = 60 か所) し、それに対応する組織の染色性を 3 段階 (+、±、-) に grading した。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) の信号強度を比較した。

また、TKA 対象症例に対して、K-L 分類および膝の臨床症状と、高度に変形した内側部の MRI 像について独自に開発したソフトウェアにより不整度をあらわす 4 つのパラメータを計測した。また、描出された軟骨の不整像と一致する部位の組織学的変化を検討評価した。

研究 2. 3. 0TMRI を用いて鋭敏に関節軟骨障害を描出できる撮影方法

1) 造影 MRI 像 (dGEMRIC 法) での評価 : 造影

剤である Gd-DTPA²⁻ による関節軟骨評価

MRI 撮影 1.5~2 時間前に肘窩静脈より

Gd-DTPA²⁻ (0.2mM/kg) を静脈注射を施行し、10 分程度のウォーキングを行ない、膝関節軟骨 (大腿骨、脛骨) の T1 mapping を撮影した。同一症例を本方法で初年度、2 年目、3 年目と撮影した。

2) 荷重位 MRI 像での評価

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 および 1/4 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 T2 mapping を撮影した。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、ROI の設定を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 部分と設定し、T2 mapping での定量計測を行った。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と非損傷例との荷重による T2 値の変化を比較した。

3) 今回開発したより正確かつ再現性をもって計測する画像解析ソフト (Baum) を用いて T1 および T2 mapping を評価した。

研究 3. MRI 像と臨床症状の比較による変形性膝関節症の症状および増悪因子の探索

dGEMRIC 法にて MRI 像を撮影した同一症例を初年度、2 年目、3 年目に、骨関節疾患予防検診調査票と診察シート、WORMS 法を用いて、その臨床症状の変化を調査し、MRI 像 T1 値との関連を調べた。

(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し行った。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った。手術摘出組織からの検体採取に関しては、患者の自由意思を尊重し、患者が不利益を被ることのないように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った。

C. D. 研究結果・考察

【3. OTMRI 像と病理組織像の評価】

人工膝関節置換術(TKA)を受けた症例の比較的軟骨組織が残存している大腿骨外側顆荷重部のMRI像と同一部位の骨軟骨病理組織所見を比較したところ、MRI像は損傷組織部位を的確に描出していることが判った。本研究では、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を示唆した。3. OTMRI 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った。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. OTMRI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。

軟骨の不整像の4つのパラメータの中では輪郭の幅のばらつきが最もよく膝の臨床症状を反映していた。さらに不整像の組織学変化である囊包性変化のあった大腿骨内側顆の軟骨下骨には、substance-P、TNF-

alpha、Cox-2、TUJ1といった疼痛関連物質の発現が確認された。一方、大腿骨外側顆の軟骨下骨には発現を認めず、MRI像での不整度が臨床症状と良く相関していることが判明した。

【3. OTMRIを用いての造影撮影法・荷重撮影法での診断】

1) 造影撮影法 dGEMRIC法での評価

レントゲン像の分類のK-L分類で膝OAの変化が進行するに従って、T1 mapping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。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できた。これらの症例を経時的に評価したところ、初年度と比較し2年目には、大腿骨側のT1値が低下し、大腿骨側、脛骨側のT1値の差が減少していたが、3年目では、大腿骨側、脛骨側のT1値に一定の変動はなく、調査期間の2年間ではT1値の変化に一定の傾向を認めなかった。

2) 荷重MRI像での評価

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、3.0TMRIを用いての造影・荷重位で得られる像は、通常撮影では、把握できない軟骨障害を捉えられることが判明した。

【MRI像と臨床症状との関連の検討】

臨床症状では、歩行や階段をのぼったりする動作の経時的な悪化が確認できたが、MRI像で得られたT1値の変化との関連は見いだせず3年の経過観察では、増悪因子の把握は困難であり、より長期の経過観察が必要と思われた。

以上本研究の結果より、変形性膝関節症患者で採取した組織とMRI像との比較研究した結果、3.0TMRIによる所見は、関節軟骨の病態をよく反映していることが判った。さらにMRI像で描出される不整像は組織学的に囊包形成と密接に関連し、同部位の軟骨下骨に疼痛関連物質が発現していることが判明した。

3.0TMRIでのdGEMRIC法および荷重位撮影法による評価は、より微小な軟骨障害を捉える有用な方法で、臨床症状や従来の画像解析では、捉えられない変化を描出しうることが判った。3年の臨床症状の変化を追ったが、変形性膝関節症は退行性疾患のためか、臨床症状の変化は乏しく、その増悪因

子を解明するには今後同一症例をより長期間に経過観察する必要があると思われた。

E. 結論

本研究で、高精度診断画像技術としての3.0TMRIの有用性を証明し、dGEMRIC法および荷重位撮影法を応用することで、より詳細な関節軟骨障害を捉えることができることが判明した。今回確立した本技術は変形性膝関節症の増悪因子の解明に寄与できる。

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

1) Motoyama M, Deie M, Kanaya A, Nishimori M, Miyamoto A, Yanada S, Adachi N, Ochi M.

In vitro cartilage formation using TGF-beta-immobilized magnetic beads and mesenchymal stem cell-magnetic bead complexes under magnetic field conditions. Journal of Biomedical Materials Research Part. A 92(1):196-204, 2010.

2) Abouheif MM, Nakamura M, Deie M, Adachi N, Nishimori M, Sera S, Kongcharoensombat W, Ochi M.

Repair of a large osteochondral defect in the knee joint using autologous and artificial bone graft combined with

motion preserving distraction arthroplasty: a case report. Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery. 130(2):231-236, 2010.

3) Kongcharoensombat W, Nakasa T, Ishikawa M, Nakamae A, Deie M, Adachi N, Mohamed A, Ochi M.

The effect of microRNA-21 on proliferation and matrix synthesis of chondrocytes embedded in atelocollagen gel. Arthroscopy. 2010 Mar 27. [Epub ahead of print]

4) Deie M, Ochi M, Nakamae A, Adachi N, Nakasa T, Niimoto T, Abouheif MM, Kongcharoensombat W.

Knee articulated distraction arthroplasty for the middle-aged osteoarthritic knee joint. Techniques in Knee Surgery. 9(2):80-84, 2010

5) Hori J, Deie M, Kobayashi T, Yasunaga Y, Kawamata S, Ochi M.

Articular cartilage repair using an intra-articular magnet and synovium-derived cells. Journal of orthopaedic research ;29(4):531-538, 2011.

6) Toriyama M, Deie M, Shimada N, Otani T, Shidahara H, Maejima H, Moriyama H, Shibuya H, Okuhara A, Ochi M. Effects of unloading bracing on knee and hip joints for patients with medial compartment

knee osteoarthritis. Clin Biomech (Bristol, Avon). 2011 Feb 14. [Epub ahead of print].

2. 学会発表

1) (サマリー講演) 越智光夫
「シンポジウム:膝関節軟骨欠損から変形性関節症まで」

第83回日本整形外科学会学術総会
2010.5.28, 東京都.

2) (招待講演) Mitsuo Ochi.
Advancements in treatment of cartilage lesions. Ioannina University Visiting Professor. 2010.6.7, Greece.

3) (APOSSM Knee Symposium II)
Mitsuo Ochi.
Cartilage Repair-2010 Update.
第7回アジア・オセアニア整形外科学スポーツ医学会 2010.7.2, 沖縄県宜野湾市.

4) (特別講演) 越智光夫
運動器疾患に対する再生医療の実際
第12回日本口腔顔面外傷学会総会・学術総会 2010.7.17, 広島市.

5) (招待講演) 越智光夫
膝関節疾患の臨床と軟骨再生医療
富士フィルム株式会社社内講演会
2010.7.23, 小田原市.

6) (招待講演) Mitsuo Ochi.
Challenge of repairing large cartilage defects with minimally invasive technique. International Cartilage Repair Society2010. 2010.9.27, Barcelona, Spain.

7) (workshop) Mitsuo Ochi.
Cartilage Repair with Cell Delivery
Using Magnetic Field and Distraction.
7th Combined Meeting of the Orthopaedic
Research Societies. 2010.10.19, Kyoto,
Japan.

8) (Honorary member's Session)
Mitsuo Ochi.
Challenging of repairing large cartilage
defects with minimally invasive
technique. 6th Meeting of The European
Federation of National Associations of
Orthopaedic Sports Traumatology.
2010.11.25, Brussels, Belgium.

9) (招待講演) Mitsuo Ochi.
Challenging of repairing large cartilage
defects with minimally invasive
technique.

第5回GCOE国際シンポジウム 臨床経験か
らみた軟骨再生研究 -国際比較と近未来-
2011.2.3, 東京都.

10) (発表) 越智光夫
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
長寿科学総合研究・認知症対策総合研究成
果発表会 2011.2.3, 東京都.

11) (招待講演) 越智光夫
変形性膝関節症 その治療と予防 -再生医
療を中心に-
第3回長崎骨関節炎症セミナー 2011.2.23,
長崎市.

12) (招待講演) 越智光夫
膝関節生物学的再建術
第38回昭和大学整形外科支部総会
2011.3.12, 東京都.

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

研究1：MRIで抽出される関節軟骨像と病理組織像との対比

人工膝関節置換術を要する症例（高度内側型変形性膝関節症）

画像評価

手術前3.0T-MRI像

大腿骨顆部の輪郭の不整像の
評価

T2 mapping法による軟骨変性
の定量的評価

組織学的評価

手術時採取した軟骨組織の病理学的評価

内側顆部：高度変形
(Kellgren-Lawrence (K-L)分類 IV)

外側顆部：中等度変形
(K-L分類 II またはIII)

以上より、いろいろな病期の軟骨組織を採取し、病理組織学的に評価

同一部位の MRI像の示す所見と組織像を比較し、
MRI像から軟骨組織の損傷程度を推察する

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）
分担研究報告書

生活様式とMR像、レントゲン像の解析、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
運動器機能医科学 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；dGEMRIC）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。これら膝痛を有する症例に対して、初年度・2年目・3年目と経時的に評価を行い、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した。初年度では、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、より鋭敏に初期の軟骨損傷を把握することが可能であった。2年間の短期の経過で、軟骨損傷の進行と臨床症状の増悪因子との関連は、見出すことはできなかった。増悪因子の解明には、同一症例をより長期間にわたり、経過観察する必要があることが判った。

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、初年度、2年目、3年目にMRI撮像を行った。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变化や環境因子との関連を解析した。

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。介入時年齢は平均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、単純X線像による関節裂隙の狭小化

の計測を行った。上記調査を2年間継続し、1年ごとに評価し、3年目の解析を行った。

（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

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。2年目では、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。3年目では、有意差は消失したままであり、一定の傾向はなかった。また、1年目から2年目にかけて有意差のあったwalkingVASと関節可動域（伸展、屈曲）は3年目になると有意差は消失していた。

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。

しかしながら、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は困難であった。さらなる長期的な経過観察で増悪因子の解明が可能になるかもしれない。

E. 結論

3.0T MRIを用いたdGEMRIC法は初期の軟骨損傷を評価する有用な方法であると考えた。今回の2年間の経過では、増悪因子との関連を見出すことはできなかった。増悪因子を解明するには、今後同一症例をより長期間にわたり、経過観察する必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 著書(分担執筆) 出家正隆 鳥山実 越智光夫 老いを内包する膝 井原秀俊 全日本出版会 2010 分担執筆 装具の軽量化を図る一機能的膝装具の効果について p101-107
- 2) 雑誌 出家正隆 鳥山実 島田昇 志田原啓江 越智光夫 変形性膝関節症に対する膝装具療法の最近の知見 関節外科 2010 1033-1038

2. 学会発表

- 1) 奥原淳史、出家正隆、越智光夫 膝痛患者に対する3.0テスラMRIとdGEMRIC造影MRIによる関節軟骨の評価、第83回日本整形外科学術総会、東京都 2010年5月27日～5月30日

- 2) 出家正隆、奥原淳史、渋谷早俊、新本卓也、越智光夫 変形性膝関節症に対する距骨下関節固定型足底板と膝外反装具療法について、第83回日本整形外科学術総会、東京都 2010年5月27日～5月30日
- 3) 出家正隆 変形性膝関節症に対する装具療法について 第83回日本整形外科学術総会ランチョンセミナー、東京都 2010年5月27日～5月30日
- 4) Okuhara A, Deie M, Ochi M. Evaluation of the articular cartilage of the knee in delayed gadolinium-enhanced MRI (dGEMRIC) at 3.0 Tesla, 14th ESSKA Congress, Oslo, Norway. June 9-12, 2010.
- 5) 奥原淳史、出家正隆、越智光夫 変形性膝関節症患者に対する3.0テスラMRIによるdGEMRICの関節軟骨の経時的評価、第2回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会(JO SKAS2010)、沖縄・宜野湾市 2010年7月2日～4日
- 6) 出家正隆 変形性膝関節症の最近の知見-ロコモティブシンドロームの予防 西部整形外科懇話会 広島市 2010年9月24日
- 7) 出家正隆 ロコモティブシンドロームの予防 膝の痛み 骨と関節の日 広島市 2010年10月17日
- 8) 出家正隆 痛みと膝の障害 ヤンセンファーマ研修会 広島市 2011年2月23日
- 9) 出家正隆 変形性膝関節症に対する最近の知見 広島・安芸高田市 2011年3月15日

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）
分担研究報告書

遅延相軟骨造影MR法の実践と確立、解析ソフトの開発

研究分担者 渡辺 淳也 帝京大学ちば医療センター 准教授

研究要旨 遅延相軟骨造影MRI (delayed gadolinium enhanced MR imaging of cartilage: dGEMRIC)は関節軟骨中のglycosaminoglycan (GAG)を定量的に評価可能なMRI評価法である。変形性関節症ではその早期より関節軟骨中のGAG濃度が低下することが知られており、dGEMRICは変形性関節症の早期診断や治療効果の判定に有用なMRI撮像法と期待される。近年普及しつつある3T MRIは高い静磁場強度を持ち、従来主流であった1.5T MRIと比較し、より高い空間分解能、及び信号雑音比での撮像が可能である。本研究では、撮像条件や画像処理法などを3T MRIに最適化した上で、dGEMRICにおける、1.5T MRIと3 T MRIの評価精度の比較、及び広く臨床で利用可能なdGEMRICの解析ソフトウェアの開発を行った。この結果、3T MRIを用いたdGEMRICによる評価は、早期軟骨変性の診断や、変形性膝関節症の定量的な経時的評価に極めて有用であることが判明した。また開発した解析ソフトウェアを用いることで、一般的な医療施設でもdGEMRICによる評価がより身近になることが予想され、近い将来、個々の症例に適した治療を早期に行うことが可能となると考えられた。

A. 研究目的

dGEMRICは関節軟骨中のGAGを定量的に評価可能なMRI評価法である。変形性関節症ではその早期より関節軟骨中のGAG濃度が低下することが知られており、dGEMRICは変形性関節症の早期診断や治療効果の判定に有用なMRI撮像法と期待される。

近年普及しつつある3T MRIは高い静磁場強度を持ち、従来主流であった1.5T MRIと比較し、より高い空間分解能、及び信号雑音比での撮像が可能である。本研究の目的

は、3T MRIを用いたdGEMRIC撮像法を確立し、また画像解析ウェアを開発することにより、広く臨床応用を可能とすることである。

B. 研究方法

本研究では、1) dGEMRIC評価法の3T MRIへの最適化、2) dGEMRICにおける1.5T MRIと3T MRIの評価精度の比較、及び3) dGEMRICの解析ソフトウェアの開発、を行った。

1) 3T MRIでは1.5T MRIと比較し、高い信号雑音比が得られるが、緩和時間の延長や比

吸収率の上昇などの問題があり、3T MRIに合わせたdGEMRICの撮像法や解析法の最適化が必要となる。健常ボランティア7例（男性6名、女性1名）を対象とし、撮像パラメータを変化させた複数の撮像を行い、得られたデータを処理方法を変化させた複数の方法により解析し、それぞれ最適な条件を検討した。

2) 変形性関節症症例12例（男性2名、女性10名）を対象とし、対応する撮像パラメータを設定した1.5T MRIと3T MRIによる同一症例の撮像を行い、dGEMRICにおける1.5T MRIと3T MRIの評価精度を比較した。

3) 1)及び2)で得られた撮像データを用いて、一般的な医療施設でも高精度なdGEMRICによる評価を行うことが可能な解析ソフトウェアを、数値解析ソフトウェアMATLABを用いて開発した。

（倫理面への配慮）

本研究は帝京大学ちば総合医療センターの臨床研究における倫理規定を遵守し、文書での同意取得を含む倫理面への配慮を適切に行った。

C. 研究結果

1) dGEMRICの撮像パラメータ及び解析法を3T MRIに最適化した結果、臨床での実際の撮像において、1.5Tと比較し3Tでは信号雑音比を約1.6倍まで上昇させることが可能であった。

2) 変形性膝関節症症例において、同撮像条件で1.5Tと3Tの評価能を検討した結果、1.5

Tでは検知できなかった軟骨病変が、3Tでは良好に検知でき、また3Tでより精度の高い軟骨変性度の評価が可能であることがわかった。

3) 解析ソフトウェアの精度向上を目的として、T1計算に特化したノイズフィルターと計算アルゴリズムを開発した。また多施設研究における測定差違を無くし、かつ短時間に画像解析結果を得ることを目的として、DICOM画像の取り込みから、位置合わせ、軟骨部分の抽出、T1計算、カラーコーディング、解析結果の出力までを一つのプラットフォーム上で操作可能なソフトウェアを開発した。

D. 考察

本研究成果により、3T MRIを用いたdGEMRICによる評価は、早期軟骨変性の診断や、変形性膝関節症の定量的な経時的評価に有用であることがわかった。また開発した解析ソフトウェアを用いることで、一般的な医療施設でもdGEMRICによる評価がより身近になることが予想され、個々の症例に適した治療を早期に行うことが可能となると考えられた。

E. 結論

3T MRIを用いたdGEMRICの評価法を確立し、解析ソフトを開発した。3T MRIを用いたdGEMRICは、変形性関節症の早期診断や治療効果の判定に有用と考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 渡辺淳也, 吉岡大. MRIによる関節軟骨の画像診断の新たな展開. 臨床画像 2010. 26巻11号 Page1210-1218

2) 渡辺淳也, 吉岡大. 軟骨 関節軟骨、椎間板のMRI評価 最新の形態的・質的評価法. 医学のあゆみ2011. 236巻5号 Page448-452

2. 学会発表

1) 渡辺淳也. 最新の関節軟骨撮像法. 第38回日本磁気共鳴医学会大会. シンポジウム. 筑波 2010. 9.30-10.2

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）
分担研究報告書

荷重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 わが国の現状の、高齢化社会で要介護者を減少させる取り組みには、要介護状態になる原因である運動器疾患、特に膝痛・変形性膝関節症を早期診断することが重要である。変形性膝関節症の要加療患者は推定1000万人以上とされるが、現在のところ発症、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、変形性関節症の初発所見の軟骨傷害を早期に捉える高精度画像診断技術の確立を目的とし、膝痛を有する患者に対し高解析度をもつ3.0テスラ(T)-MRIを用いて従来撮影法と、新規開発した荷重位撮影法を用いて軟骨損傷部位を評価した。新規開発した荷重位撮影法は、早期の軟骨異常を検出し、さらに本画像診断技術は、半月板損傷は軟骨異常の増悪因子となる生体力学的異常をとらえることが明らかとなった。

A. 研究目的

要介護状態に至る原因で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、または変形性膝関節症患者で下記条件を満たす患者を対象に、3T-MRIの一般的な撮影方法に加えて、独自に開発した荷重位MRI撮影法にて軟骨損傷部位を評価する。

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。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、日本整形外科学会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