

## 職業

0 0 2

1) あなたが”一番長くついていた仕事”についてお聞きます。

1)-1 ”一番長くついていた仕事”を始めた年齢は何歳ですか？

歳くらい

1)-2 ”一番長くついていた仕事”は何ですか？

1)-3 ”一番長くついていた仕事”を今でも続けていますか？

はい  いいえ

1)-4 ”一番長くついていた仕事”を何年くらい続けましたか？

年くらい

1)-5 ”一番長くついていた仕事”は次のどの分類が一番あてはまりますか（近いですか）？

- A 軽作業（重たい物は持たない立ち仕事：一般的な掃除・アイロンがけ・調理・運転・一般のオフィス作業・短距離しか歩かない）
- B 屋内作業（軽量のものの運搬・歩行時間が多い・清掃業・庭仕事・左官・配管業・電気工）
- C 重労働（農作業一般・工事一般・材木業・林業）
- D 仕事中はほとんど腰かけている

## 既往歴

1) 今までに以下の病気を医師から指摘され、お薬をのんだことがありますか？  
あれば該当するものに V をつけてください。（複数回答可）

<input type="checkbox"/> 糖尿病	<input type="checkbox"/> 甲状腺機能低下症	<input type="checkbox"/> 脳卒中・脳出血	<input type="checkbox"/> 高血圧	<input type="checkbox"/> 狭心症
<input type="checkbox"/> ぜん息	<input type="checkbox"/> バセドウ病	<input type="checkbox"/> 関節リウマチ	<input type="checkbox"/> 白内障	<input type="checkbox"/> 骨粗鬆症
<input type="checkbox"/> 肺気腫	<input type="checkbox"/> 椎間板ヘルニア	<input type="checkbox"/> 急性腰痛症（ぎっくり腰）	<input type="checkbox"/> 緑内障	<input type="checkbox"/> パーキンソン病

その他（右の欄にお書きください）

2) 3ヶ月間以上、副腎皮質ステロイドを服用したことがありますか？

はい  いいえ

## 嗜好品

1) 現在、たばこを吸っていますか？

はい

いいえ

以前吸っていたがやめた

① たばこを吸い始めた年齢は？

歳から

② 1日平均何本吸いますか？

本/日

① たばこを吸っていた年齢は？

歳から    歳まで

② 1日平均何本吸いましたか？

本/日

2) 現在、お酒をのんでいますか？

<input type="checkbox"/> はい	→	①お酒をのみ始めた年齢は？	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	歳から
<input type="checkbox"/> いいえ		②1日平均何合のんでいますか？	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/>	合/日
<input type="checkbox"/> 以前ののんでいたがやめた	→	①お酒をのんでいた年齢は？	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	歳から <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 歳まで
		②1日平均何合のんでいましたか？	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/>	合/日

膝の関節症の既往

1) いままでに医師にかかるほどひどく右膝を痛めたことがありますか？(打撲、骨折、捻挫、靭帯損傷など)

<input type="checkbox"/> いいえ	}	①”はい”の方は回答してください。どのような障害でしたか？(具体的に)
<input type="checkbox"/> はい		<input type="text"/>
		② 何歳のときでしたか？ <input type="text"/> <input type="text"/> 歳

2) いままでに右膝の手術を受けたことがありますか？

<input type="checkbox"/> いいえ	}	①”はい”の方は回答してください。手術を受けた理由を教えてください。
<input type="checkbox"/> はい		<input type="text"/>
		② 何歳のときでしたか？ <input type="text"/> <input type="text"/> 歳

3) いままでに医師にかかるほどひどく左膝を痛めたことがありますか？(打撲、骨折、捻挫、靭帯損傷など)

<input type="checkbox"/> いいえ	}	①”はい”の方は回答してください。どのような障害でしたか？(具体的に)
<input type="checkbox"/> はい		<input type="text"/>
		② 何歳のときでしたか？ <input type="text"/> <input type="text"/> 歳

4) いままでに左膝の手術を受けたことがありますか？

<input type="checkbox"/> いいえ	}	①”はい”の方は回答してください。手術を受けた理由を教えてください。
<input type="checkbox"/> はい		<input type="text"/>
		② 何歳のときでしたか？ <input type="text"/> <input type="text"/> 歳

- 1) 全体的にみて、過去1ヶ月間のあなたの健康状態はいかがでしたか？  
(一番よくあてはまるものにチェック V をしてください)

<input type="checkbox"/> 最高に良い	<input type="checkbox"/> とても良い	<input type="checkbox"/> 良い
<input type="checkbox"/> あまり良くない	<input type="checkbox"/> 良くない	<input type="checkbox"/> ぜんぜん良くない

- 2) 過去1ヶ月間に、体を使う日常活動（歩いたり階段をのぼったりなど）をすることが身体的にどのくらい妨げられましたか？  
(一番よくあてはまるものにチェック V をしてください)

<input type="checkbox"/> ぜんぜん妨げられなかった	<input type="checkbox"/> わずかに妨げられた	<input type="checkbox"/> 少し妨げられた
<input type="checkbox"/> かなり妨げられた	<input type="checkbox"/> からだを使う日常活動ができなかった	

- 3) 過去1ヶ月間に、いつもの仕事（家事を含みます）をすることが健康状態によって身体的にどのくらい妨げられましたか？(一番よくあてはまるものにチェック V をしてください)

<input type="checkbox"/> ぜんぜん妨げられなかった	<input type="checkbox"/> わずかに妨げられた	<input type="checkbox"/> 少し妨げられた
<input type="checkbox"/> かなり妨げられた	<input type="checkbox"/> いつもの仕事ができなかった	

- 4) 過去1ヶ月間に、体の痛みはどのくらいありましたか？  
(一番よくあてはまるものにチェック V をしてください)

<input type="checkbox"/> なかった	<input type="checkbox"/> 全然痛みはなかった	<input type="checkbox"/> かすかな軽い痛み
<input type="checkbox"/> 中くらいの痛み	<input type="checkbox"/> 強い痛み	<input type="checkbox"/> 非常に激しい痛み

- 5) 過去1ヶ月間、どのくらい元気でしたか？  
(一番よくあてはまるものにチェック V をしてください)

<input type="checkbox"/> 非常に元気だった	<input type="checkbox"/> かなり元気だった	<input type="checkbox"/> 少し元気だった
<input type="checkbox"/> わずかに元気だった	<input type="checkbox"/> ぜんぜん元気ではなかった	

- 6) 過去1ヶ月間、家族や友人との普段のつきあいが、身体的あるいは心理的な理由で、どのくらい妨げられましたか？  
(一番よくあてはまるものにチェック V をしてください)

<input type="checkbox"/> ぜんぜん妨げられなかった	<input type="checkbox"/> わずかに妨げられた	<input type="checkbox"/> 少し妨げられた
<input type="checkbox"/> かなり妨げられた	<input type="checkbox"/> つきあいができなかった	

- 7) 過去1ヶ月間に 心理的な問題（不安を感じたり、気分が落ち込んだり、イライラしたり）にどのくらい悩まされましたか？  
(一番よくあてはまるものにチェック V をしてください)

<input type="checkbox"/> ぜんぜん悩まされなかった	<input type="checkbox"/> わずかに悩まされた	<input type="checkbox"/> 少し悩まされた
<input type="checkbox"/> かなり悩まされた	<input type="checkbox"/> 非常に悩まされた	

- 8) 過去1ヶ月間に、日常行う活動（仕事、学校、家事などのふだんの行動）が心理的理由でどのくらい妨げられましたか？  
(一番よくあてはまるものにチェック V をしてください)

<input type="checkbox"/> ぜんぜん妨げられなかった	<input type="checkbox"/> わずかに妨げられた	<input type="checkbox"/> 少し妨げられた
<input type="checkbox"/> かなり妨げられた	<input type="checkbox"/> からだを使う日常活動ができなかった	

1) 過去48時間以内で、あなたの関節症の痛みがどの程度であったか考えて、その程度を記入してください。次の行動をする時、どの程度の痛みですか？  
(一番よくあてはまるものにチェック V をしてください)

	痛みがない	少し痛みがある	中程度の痛みがある	かなり強い痛みがある	極度の痛みがある
ア) 平らなところを歩く	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
イ) 階段の上り下り	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ウ) 夜、寝る時 (つまり睡眠を妨げる痛み)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
エ) 椅子に座ったり、横になったり	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
オ) まっすぐに立つ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2) 過去48時間以内で、あなたの関節症によるこわばり(痛みではない)がどの程度あったかを考えて、その程度を記入してください。  
こわばりは、関節が固くなり動きが低下した時の感覚です。  
今までに以下の病気を医師から指摘されているかどうか  
(一番よくあてはまるものにチェック V をしてください)

	こわばりはない	少しこわばりがある	中程度のこわばり	かなり強いこわばり	極度のこわばり
朝、最初に目が覚めたとき、 ア) どの程度のこわばりがありますか？	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
日中、椅子に座ったり、横になつたり、休憩したりした後に イ) どの程度のこわばりがありますか？	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3) 過去48時間以内で、あなたの関節症による下記の日常行動をするときの困難がどの程度あったかを考えて、その程度を記入してください。  
これで、あなたの行動能力と、自分の身の回りのことをする能力を評価します。  
次の行動をする時、どの程度困難ですか？  
(一番よくあてはまるものにチェック V をしてください)

	困難はない	少し困難	中程度困難	かなり困難	極度に困難
ア) 階段を降りる	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
イ) 階段を上がる	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ウ) 椅子座位から立ち上がる	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
エ) 立っている	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
オ) 身をかがめて、床に落ちたものを拾う	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
カ) 平らなところを歩く	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
キ) 車の乗り降り、バスの乗り降り	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

次の行動をする時、どの程度困難ですか？  
 (一番よくあてはまるものにチェック V をしてください)

	困難は ない	少し 困難	中程度 困難	かなり 困難	極度に 困難
ク) 買い物に行く	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ケ) 靴下またはストッキングを履く	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
コ) ベッドから起き上がる	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
サ) 靴下またはストッキングを脱ぐ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
シ) ベッドに横たわっている	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ス) 浴槽に入る、または出る	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
セ) 椅子に座る	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ソ) 洋式トイレを使う	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
タ) 困難な家事を行う (床そうじ、重いものを運ぶ、床を拭くなど)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
チ) 簡単な家事を行う (身の回りの整理、食卓の後かたづけなど)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## EQ-5D

- 1) あなた自身の今日の健康状態を最も良く表している記述にチェック V をつけて下さい。  
今までに以下の病気を医師から指摘されているかどうか該当するものに V をつけてください。

## ① 移動の程度

- 私は歩き回るのに問題はない
- 私は歩き回るのにいくらか問題がある
- 私はベッド（床）に寝たきりである

## ② 身の回りの整理

- 私は身の回りの管理に問題はない
- 私は洗面や着替えを自分でするのにいくらか問題がある
- 私は洗面や着替えを自分でできない

## ③ 普段の活動（例：仕事、勉強、家族、余暇活動）

- 私は普段の活動を行うのに問題はない
- 私は普段の活動を行うのにいくらか問題がある
- 私は普段の活動を行うことができない

## ④ 痛みの程度

- 私は痛みや不快感はない
- 私は中程度の痛みや不快感がある
- 私はひどい痛みや不快感がある

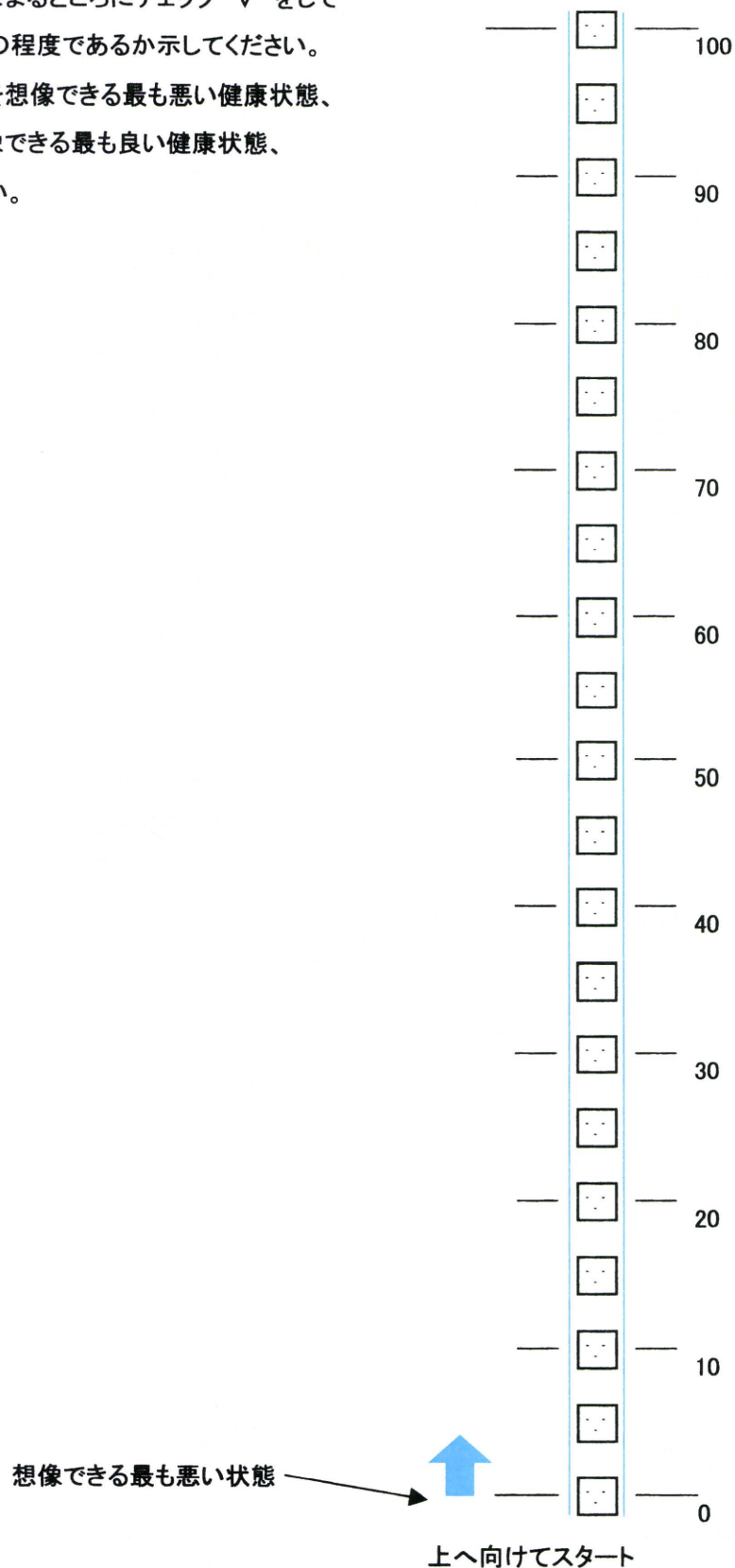
## ⑤ 不安/ふさぎこみ

- 私は不安でふさぎ込んでいない
- 私は中程度に不安あるいはふさぎ込んでいる
- 私はひどく不安あるいはふさぎ込んでいる

2) あなたの現在の健康状態を、  
右の温度計に似た目盛りに示してください。

方法は、一番よくあてはまる場所にチェック V をして  
現在の健康状態が、どの程度であるか示してください。

一番下の「0(ゼロ)」を想像できる最も悪い健康状態、  
一番上の「100」を想像できる最も良い健康状態、  
と仮定して考えてください。



## 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）  
総合研究報告書

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  
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)<sup>2+</sup>-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。同一症例の2年目、3年目でも、軟骨損傷部位の描出には有効であった。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。一方で軟骨損傷の進行は、2年間の変化では有意な変化は見いだせず、臨床症状の増悪因子との関連は、解明には至らなかった。臨床症状の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

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26例26膝であり、2年間のフォローアップが可能であったものを対象とした。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)<sup>2-</sup>（0.2mM/kg）（常用量の2倍量）を静脈注射する（Tiderius CJ, et al. Gd-DTPA<sup>2-</sup>-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)<sup>2-</sup>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3度評価し、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。

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。また、1年目から2年目にかけて有意差のあったwalking VAS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。この2年間でK-L gradeの進行した症例はなかった。

#### 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。

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 鳥田昇 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 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（JOSKAS2009）、2009年6月25日

2) 出家正隆 変形性膝関節症 TSS文化大学 2009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 2009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 2009年11月1日

5) 出家正隆、西森誠、安達伸生、越智光夫 前十字靭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 2009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、2009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 2010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 2010年3月11日

- 9) 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、2010年5月27日～5月30日
- 10) 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、2010年5月27日～5月30日
- 11) 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、2010年5月27日～5月30日
- 12) 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, June 9-12, 2010
- 13) 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 (JOSKAS2010)、2010年7月2日～4日
- 14) 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 2010年9月24日
- 15) 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 2010年10月17日
- 16) 出家正隆 痛みと膝の障害 ヤンセンファーマ研修会 広島 2011年2月23日
- 17) 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）  
総合研究報告書

造影MR法の実践

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 変形性膝関節症(膝OA)に対し、3.0テスラMRIを用いてdelayed Gadtrinium enhanced MRI of Cartilage(dGEMRIC)法およびT2map法を用いたMRIによる関節軟骨層の内部を評価した。その結果、初期軟骨変性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を示唆された。

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

膝OA患者32名を対象に当院医の倫理委員会承認のもと、造影剤Gadtrinium(Gd)を静注し、静注前と静注し10分間の歩行負荷後にMRIを撮像し、大腿脛骨関節軟骨の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

膝OAでは大腿骨内側顆の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→大腿骨外側顆→脛骨プラトー外側→脛骨プラトー内側の順で低下した。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。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年後に増加した。ドリリングでは術後T2値が延長していた。

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値は膝OAの早期に大

腿骨内側顆で低下する一方、T2値は同期して延長する傾向にあるものの、T1よりも分布にばらつきがあった。このことから、より早期の膝OAの病態はT1値が反映すると考えられる。

また、足底板は減少した大腿骨内側顆のPGを上昇させることがMRIによる軟骨の質的評価から明らかになり、本法の有効性の証左を示した。

#### E. 結論

変形性膝関節症に対するdGEMRICおよびT2map法による3.0T MRIは初期膝OA変化を鋭敏に示すことができ、非侵襲的な病態把握や早期の進行度判定に有効であるといえる。また、装具療法を含め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

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誌28 : 95-100, 2008.

##### 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

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）  
総合研究報告書

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 帝京大学ちば総合医療センター 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3T 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 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、

1.5T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）  
総合研究報告書

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憎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、入院患者で、膝に痛みを訴え、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を対象とした。

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荷重負荷の重錐と体幹保持装置を用いて荷重位の撮像する。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。

6) 手術症例患者につき、術後1年での荷重位MR撮影を行い、臨床所見、画像所見の進行とそれに関わる術前の因子を検討解析する。

7) これらの患者の1年後の3TMRI撮影を行う。

#### (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) 正常軟骨の荷重時T2マッピングの変化 (正常n=32) : 荷重面に求めた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荷重時に5%(+/-1.2%)の有意な低下を示した。外側コンパートメントでは、荷重時に2.7-5.7%の優位な低下を示した。

2) 軽微な損傷軟骨の荷重時T2マッピングの変化 (患者n=7) : 軽微な軟骨損傷 (国際軟骨治療学会ICRS基準のGrade 1-2) では、内側コンパートメントで有意なT2の低下を認めた。脛骨プラトー関節軟骨病変 (ICRS Grade2) では、病巣部において、荷重時に8%のT2値増加を認めた。軽微な軟骨病変は、荷重により正常でみられるT2値低下を示さないことより、荷重でのT2値変化は、軟骨傷害部の早期診断として有用である可能性がある。

3) 半月板損傷患者の関節軟骨荷重T2マッピング (患者n=20) : 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を確認した患者 (内側8例、外側12例) では、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値低下が少なかった。この結果は、関節鏡視観察で軟骨異常が軽微な関節軟骨において、半月板損傷に伴い荷重時T2値低下が少なく、荷重伝達機能不全を示している可能性がある。

4) 関節軟骨全体をとらえる3D T2マッピングにより、荷重部位に特異的に軟骨の厚みの変化、深層、浅層と関心部位を分けてとらえることが可能となった。

以上の結果より、本研究により軟骨損傷を早期に捉える高精度画像診断技術として、荷重位3T MRI撮影法が確立され、また、T2マッピングで関心部位を得られた画像から抽出するソフトウェアを開発し、高精度画像診断には有用であることが明らかとなった。

## 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や関節症進行の要因となる半月板損傷による生体力学的機能不全が示されうる高精度画像診断技術が確立された。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Nishii T, Shiomi T, Tanaka H, Yamazaki Y, Murase K, Sugano N. Loaded cartilage T2 mapping in patients with hip dysplasia *Radiology* 256:955-965, 2010

2) Shiomi T, Nishii T, Tanaka H, Yamazaki Y, Murase K, Myoui A, Yoshikawa H, Sugano N. Loading and knee alignment have significant influence on cartilage MRI T2 in porcine knee joints. *Osteoarthritis Cartilage* 18, 902-908, 2010

3) Shiomi T, Nishii T, Myoui A, Yoshikawa H, Sugano N. Influence of knee positions on T2, T\*2, and dGEMRIC mapping in porcine knee cartilage *Magn Reson Med* 64, 707-714, 2010

4) Iwahashi T, Shino K, Nakata K, Otsubo H, Suzuki T, Amano H, Nakamura N. Direct anterior cruciate ligament insertion to the femur assessed by histology and 3-dimensional volume-rendered computed tomography. *Arthroscopy* 26:13-20, 2010

5) 中田研 Kinematic MRIによる関節の評価 *医学のあゆみ* 236:453-458, 2011

6) 天野大、中田研、岩橋武彦 内側半月板水平断裂の膝屈伸における変位・変形のMRI三次元動態解析 *臨床バイオメカ*

31:123-130, 2010

7) Nishii T, Tanaka H, Sugano N, Sakai T, Hananouchi T, Yoshikawa H.

Evaluation of cartilage matrix disorders by T2 relaxation time in patients with hip dysplasia. *Osteoarthritis Cartilage* 16:227-233, 2008

### 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) (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