

6) (招待講演)

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

7) (シンポジウム)

広範囲反骨傷害の治療 第37回日本関節病
学会 2009年11月20日 横浜

8) (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

9) (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）
総合研究報告書

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、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。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。3T-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3T-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、3T-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3T-MRIで描出された軟骨変性部を比較検討することで、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。まず、形態学的評価として、限局的な軟骨全層欠損、層構造の一部破壊ないし軟骨表面のみの変性、関節軟骨の広範な変性と菲薄化についてHE染色と、safraninO染色による病理組織像による形態学的変化が術前矢状断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）各撮像法でどの程度判別可能かを評価した。次いで、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 x 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. FS-PDWI, 2. 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った。

C. 研究結果

形態学的な評価においては限局的な軟骨全層欠損、層構造の一部破壊ないし軟骨表面のみの変性、関節軟骨の広範な変性と菲薄化のいずれについてもFS-PDWIでFS-T2WIよりも良好なコントラストを得られ、軟骨病理の描出に優れていた。層構造の一部破壊についてはT2 mappingにおいても良好な描出を得られた。軟骨の形態をとらえることに関してはFS-PDWIがこれら3つの撮影法の中ではもっとも良好なコントラストが得られたと言えるが、いずれの染色においても染色性によるgradeによってFS-PDWIの信号強度に有意差を認めなかった。

FS-T2WIではaggrecan免疫染色でのみ信号強度に有意差を認め、（±）群（ 172.5 ± 102.2 ）、（-）群（ 223.1 ± 91.0 ）と、（-）群で有意に高い信号強度を示した（ $p < 0.05$ ）。

T2 mappingでは、safraninO染色で（+）群（ 42.1 ± 6.4 ）、（-）群（ 69.7 ± 14.6 ）と、（-）群で有意に高い信号強度を示し（ $p < 0.05$ ）、typeX collagenの免疫染色で（+）群（ 51.7 ± 11.7 ）、（-）群（ 42.5 ± 8.4 ）と、（+）群で有意に高い信号強度を示した（ $p < 0.05$ ）、また、aggrecan免疫染色で（±）群（ 42.9 ± 8.5 ）、（-）群（ 52.5 ± 11.3 ）と、（-）群で有意に高い信号強度を示した（ $p < 0.05$ ）。

その他の群間では統計学的意差を認めなかった。

D. 考察

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。

3T-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。

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。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 久保晴司ほか 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日本 関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会雑誌 vol. 35 No. 1 (2010)
- 2) 岩間祐基 他 T2マッピングによる関節軟骨の変性の評価：病理組織所見との対比 Evaluation of articular cartilage

using T2 mapping: Comparison with pathological findings Journal of joint Survey Vol. 30 No. 5, (2011)

2. 学会発表

- 1) 岩間裕基ほか 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) 岩間裕基ほか 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
- 3) 久保晴司ほか 3T-MRIにおける関節軟骨変性の定量的評価—病理組織像との比較 JOSKAS 2009 6 26札幌
- 4) 岩間祐基ほか T2マッピングによる関節軟骨の変性の評価：病理組織所見との対比 第69回日本医学放射線学会2010年4月
- 5) 久保晴司 他 3T-MRIにおける関節軟骨変性の定量的評価—病理組織像との比較 Quantitative evaluation of degenerative change of articular cartilage using 3T-MRI 第83回日本整形外科学会2010年5月

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

MRIを用いた変形性膝関節症の進行度評価法の確立

研究分担者 佐粧 孝久 千葉大学大学院医学研究院
整形外科 講師

研究要旨 変形性膝関節症（膝OA）の客観的な進行度評価法を確立すること目的とした。MRIは当該関節の情報のみを有するため、現時点ではこの目的に最も有用な方法と考えられる。

研究1：不整度指数：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増大する。この不整の程度が膝機能と相関することがわかっている。そこで不整の程度を専用に測定するソフトウェアを開発し、不整度を表すために適したパラメータを検討した結果、輪郭の幅のばらつき（SDCと称する）が最もよいパラメータであることを明らかにした。また、他の進行度評価法の代表であるWhole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score（WORMS）とSDCを比較し、臨床的に同程度に有用であることを示した。

研究2：不整度が高いということは組織学的には軟骨下骨に形成される嚢包様変化の密度が高いことが明らかになっているが、この嚢包性変化を免疫組織学的に調べた。その結果、嚢包内には疼痛関連物質の発現が高くなっていることがわかり、症状発現に関連していることが示唆された。

研究3：内側型膝OAについてMRI画像から、より簡易な進行度評価法を作成した。Simplified scoring for Medial type Osteoarthritis of the Knee（SMOAK）と称する本法は不整度、Bone Marrow Lesion（BML）、半月板の3項目を評価するものである。検討の結果、WORMSと同程度に有用であり、かつWORMSが15分を要するのに対し、2分以内で結果を出せるため、臨床的に有用であると考えられた。

A. 研究目的

膝OAの客観的な進行度の評価法が求められている。そうした評価法を確立することにより、①介入（予防、治療）の効果・有

効性の評価、②適切な治療法を選択する際の指標、③リスクファクターの同定などが可能となる。MRIは当該関節の情報のみを有し、この目的に適うものであると考えられ

る。そこで、本研究ではMRIに基づく客観的な進行度評価法を確立することを第一の目的としている。そのために以下の研究を施行した。

研究1：不整度指数法の検討

これまでに膝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増大し、不整の程度が膝機能と相関することを示してきた。そこで、不整の程度を専用に測定するソフトウェアを開発し、不整度を表す複数のパラメータのうち、最も重症度を判定するために適したパラメータを検討した。また、他の進行度評価法の代表である Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS) との比較を行った。

研究2：不整度の組織学的意義の検討

不整度が高くなっている部位を手術時に摘出し、組織学的意義を検討した。

研究3：不整度を含み、かつより簡易的で臨床上有用性の高い、MRIに基づく進行度評価法を考案し、その有用性をWORMSと比較検討した。

B. 研究方法

研究1：不整度に関するパラメータは輪郭の長さの比 (RUL)、輪郭の幅のばらつき (SDC)、輪郭の幅の平均などがある (ACT)。10膝のMRI画像から、検者間ならびに検者内で最も信頼性の高いパラメータが何であるかを検討した。また、31膝のMRI画像から不整度とWORMSの採点を施行し、各々の膝機能スコア (JOAスコア、JKOM) との相関を調べた。さらには各々の相関関係を調べた。

研究2：

人工膝関節置換術を施行したさいに得られる試料にたいし、疼痛関連物資の免疫組織学的検討を施行した。また、膝OAの進行に伴い軟骨下骨に形成される Bone resorption pits (BRP) 密度と不整度の関係を調べた。

研究3：膝関節を3つの区域に分け、区域内の Bone Marrow lesion (BML)、半月板、不整度の3項目につき3段階評価し、総点で進行度を表すという Simplified scoring for Medial type Osteoarthritis of the Knee (SMOAK) を開発し、WORMSと比較した。50膝のMRIから、両者の相関関係、両者がどの程度JOAスコアJKOM、WOMACに相関するかを調べた。

C. 研究結果

研究1：不整度を表すパラメータのうちSDCが最も検者間、検者内で再現性が高く信頼できる指数であることがわかった。SDCとWORMSの比較では、両者ともに同程度に膝機能スコアと相関することがわかった。ただし、WORMSでは採点に15分を要することがわかり、臨床応用するには困難であると考えられた。なお、SDCは3分程度で計測可能であった。

研究2：不整度が高いということはBRPの密度に相関することがわかった。また、BRPには substance P, TNF-alpha の発現が強く見られ、軟骨下骨に生ずる病理学的な変化が疼痛の原因とすることを示唆する結果となった。

研究3：SMOAKはWORMSと同程度に膝機能スコアと相関していた。さらに両者は相関係数が0.88と非常に高く、2分程度で評価が可能であるSMOAKの実用性が高いことが示された。

D. 考察

膝OAの重症度を客観的に示すには当該関節の画像検査が現時点では最も優れていると考えられる。血中マーカーや尿検査では体内に多数存在する関節のどの変化を反映するものであるかを判定できないからである。そこでMRIが最も目的にかなった検査として期待される。我々が提唱した大腿骨顆部輪郭の不整度を数値化する方法もそのひとつであり、今回は輪郭幅のばらつきが指数として信頼度が高く、最も臨床症状を反映することがわかった。輪郭の不整は軟骨下に生ずる病的変化を捉えているものと考えられる。今回は、不整度の高さや嚢包性変化の密度が相関することがわかり、不整度測定の意義が組織学的にも支持されたものと考えられる。さらに内側型変形性膝関節症では内側でのみ不整度が高くなっているが、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同定され、不整のみられない大腿骨外側顆では同定されなかった。これは膝OAの症状に軟骨下骨が強く関与していることを示すデータである。さらに、より簡単にMRIから膝OAの進行度を評価できるSMOAKという方法を開発した。この方法ではどの医療機関でも使用できるものである。高齢社会を迎

え、高齢者のQOLに大きく影響する膝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ない。人工膝関節置換術(TKA)は年々増加し、2009年度には60,000件を超える手術が施行された。不整度やSMOAKはこの手術を施行する目安を数値で示すことなど、治療法の選択の指標となりえると期待できる。さらには経時的な評価をすることで、介入の効果を評価することを可能にするものと考えられる。

E. 結論

MRI画像を基に内側型膝OAの進行度評価法を2通り確立した。ひとつ目は大腿骨顆部輪郭の不整度を指数化する方法であり、指数をSDCと称する。もうひとつは輪郭の不整度、BML、半月板の3つの要素に点数を与え総点を出すものであり、SMOAK法と称する。いずれの方法も臨床応用が期待される。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Matsuki KO, Sasho T, Nakagawa K, et al. Comparison of MRI-based Assessment Systems for Osteoarthritic knees: The Irregularity Index System and WORMS J Orthop Sci 2011 (in press).
- 2) Sasho T, Nakagawa K, Matsuki K, Hoshi H, Saito M, Ikegawa N, Akagi R, Yamaguchi S, Takahashi K. Two cases of synovial haemangioma of the knee joint: Gd-enhanced image features on MRI and arthroscopic excision. Knee. 2010 Oct 30.

[Epub ahead of print]

- 3) Higashiyama R, Miyaki S, Yamashita S, Yoshitaka T, Lindman G, Ito Y, Sasho T, Takahashi K, Lotz M, Asahara H. Correlation between MMP-13 and HDAC7 expression in human knee osteoarthritis. *Mod Rheumatol*. 2010 Feb;20(1):11-7
- 4) 佐粧孝久 変形性膝関節症に対するMRI診断の位置づけ *関節外科* 29(9); 12-18 2010
- 5) Ogino S, Sasho T, Nakagawa K et al. Detection of pain-related molecules in the subchondral bone of osteoarthritic knees. *Clin Rheumatol* 2009 28;1395-402.
- 6) Ochiai N, Sasho T, Tahara M, et al. Objective assessments of medial osteoarthritic knee severity by MRI: new computer software to evaluate femoral condyle contours. *Int Orthop* 2010; 34: 811-817
- 7) 松浦龍、佐粧孝久、中川晃一、落合信靖、齋藤雅彦. 膝OAのMRIに観られる大腿骨顆部輪郭不整の経時的変化 -Osteoarthritis Initiativeのデータを用いた検討-. *JOSKAS* 2010 35 ;138-139.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 佐粧孝久、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.
- 11) 佐粧孝久、落合信靖、松木恵、高橋和久、中口俊哉、三宅洋一 変形性膝関節症に対するMRIを用いた重症度評価法に基づく治療法の選択 *関節外科* 27(10月増刊号): 109-115, 2008.
2. 学会発表
- 1) T. Sasho, K. Matsuki, M. Saito, N. Ikegawa, R. Akagi Relationship between bone cysts and the irregularity of the contour of the femoral condyle on MRI. 2010 OARSI September 23 - 26, 2010 Brussels, Belgium
- 2) R. Akagi, M. Saito, N. Ikegawa, S. Yamaguchi, K. Matsuki, S. Sato, K. Nakagawa, K. Takahashi, T. Sasho. Angiogenesis in subchondral bones of osteoarthritic knees. 2010 OARSI September 23 - 26, 2010 Brussels, Belgium
- 3) 佐粧孝久. 加齢による膝関節疾患の病態・診断・治療と予防 第9回日本抗加齢医学会・シンポジウム(東京・台場2009.5.29)
- 4) 佐粧孝久、中川晃一、他. 遅延相造影MRI (dGEMRIC)による再生軟骨の評価. 第24回日本整形外科学会基礎学術集会・パネルデ

イスカッション

- 5) Ota M, Sasho T, Nakagawa K, et al. Core temperature of end-stage osteoarthritic knee. World Congress on Osteoarthritis. 2009. 9/10-9/13 (Quebec Canada).
- 6) Sasho T, Matsuura R, Kennmoku T, et al. Changes of irregularity of femoral condyle on MRI in osteoarthritic knees using data from osteoarthritis initiative (OAI) -average of 14 months follow up by a new indicator of disease severity- World Congress on Osteoarthritis. 2009. 9/10-13 (Quebec Canada).
- 7) Maki S, Sasho T, Nakagawa K, et al. Age when the first sign of osteoarthritis appears among end-stage osteoarthritic knees. World Congress on Osteoarthritis. 2009. 9/10-9/13 (Quebec Canada).
- 8) 佐粧孝久 教育研修講演 重症度評価に基づく変形性膝関節症の治療 JOSKAS 2008. 6. 13 (東京 品川)
- 9) T Sasho, T. Moriya, H. Tsuruoka, K. Nakagawa, Y. Wada Comorbidity of lumber spinal spondylosis in patients with end-stage knee or hip osteoarthritis World Congress on Osteoarthritis. 2008. 9/18-9/21 (Rome Italy).
- 10) K. Matsuki, T. Sasho, N. Ochiai, M. Tahara, K. Nakagawa The assessment of osteoarthritic knee severity using MRI - Comparison irregularity index with WOMMS -World Congress on Osteoarthritis.

2008. 9/18-9/21 (Rome Italy).

- 11) Higashiyama R, Sasho T, Nakagawa K, et al. HDACs expression in human cartilage Orthopaedic Research Society 2009. 2. 22 (Las Veags, USA)

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

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
西井孝、吉川秀樹、田中壽	パラメトリックマッピングによる関節軟骨の定量評価 - T2マッピングを中心に	花房喜久枝	INNERVISION	インナービジョン	東京	2008	17-20
西井孝、塩見俊行、田中壽、吉川秀樹、菅野伸彦	関節軟骨のT2マッピングによる臨床研究	荒木 真	ルーチンクリニカルMRI	映像情報メディカル	東京	2009	90-96
出家正隆、鳥山実、越智光夫	装具の軽量化を図る一機能的膝装具の効果について	井原秀俊	老いを内包する膝	全日本出版会		2010	101-107
中田研、天野大、岩橋武彦、西井孝、黒田早苗、前達雄、北圭介、吉川秀樹	Kinematics MRI	中村耕三	整形外科臨床パサージュ運動器画像診断マスターガイド	中山書店	東京	2010	364-369
Nakata K, Shino K, Kanamoto T, Mae T, Yamada Y, Amano H, Nakamura N, Horibe S, Yoshikawa H	New technique of arthroscopic meniscus repair in radial tears	Doral M. N	Sports Injuries - Prevention, Diagnosis, Treatment and Rehabilitation	Springer-Verlag	New York	2011	(in press)

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
林貴史、内田幸司、中村恩、和田昭彦、内尾祐司 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

Nishii T, Kuroda K, Matsuoka Y, Sahara T, Yoshikawa H.	Change in knee cartilage T2 in response to mechanical loading.	Journal of Magnetic Resonance Imaging	28	175-180	2008
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 and Cartilage	16	227-233	2008
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	24 (9)	1027-33	2008
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	Journal of Orthopaedic Science	13 (6)	524-32	2008
佐粧孝久、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
佐粧孝久、落合信靖、松木恵、高橋和久、中口俊哉、三宅洋一	変形性膝関節症に対するMRIを用いた重症度評価法に基づく治療法の選択	関節外科	27 (10月増刊号)	109-115	2008
Adachi N, Motoyama M, Deie M, Ishikawa M, Arihiro K, Ochi M.	Histological evaluation of internally-fixed osteochondral lesions of the knee.	The journal of bone and joint surgery (Br)	91-B (6)	823-829,	2009.
Ogino S, Sasho T, Nakagawa K, Suzuki M, Yamaguchi S, et al.	Detection of pain-related molecules in the subchondral bone of osteoarthritic knees.	Clinical Rheumatology	28	1395-402	2009

Kobayashi T, Ochi M, Yanada S, Ishikawa M, Adachi N, Deie M, Arihiro K.	Augmentation of degenerated human cartilage in vitro using magnetically labeled mesenchymal stem cells and an external magnetic device.	Arthroscopy	25(12)	1435-1441	Epub 2009 Nov 6.
Tohyama H, Yasuda K, Minami A, Majima T, Iwasaki N, Muneta T, Sekiya I, Yagishita K, Takahashi S, Kurokouchi K, Uchiyama J, Deie M, Adachi N, Sugawara K and Ochi M.	Atelocollagen-associated autologous chondrocyte implantation for the repair of chondral defects of the knee: a prospective multicenter clinical trial in Japan.	Journal of Orthopaedic science	14(5)	579-588	Epub 2009 Oct 3.
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	29(9)	1033-1038	2010
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	A 92(1)	196-204	2010
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

Deie M, Ochi M, Nakamae A, Adachi N, Nakasa T, Niimoto T, Abouheif MM, and Kongcharoensombat W..	Knee Articulated Distraction Arthroplasty for the Middle-aged Osteoarthritic Knee Joint.	Techniques in Knee Surgery	9(2)	80-84	2010
久保晴司、黒田良祐、岩間祐基、松下雄彦、黒坂昌弘 他	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	日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会雑誌 (JOSKAS)	35(1)	4-5	2010
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	26(11)	1210-1218	2010
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
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 and Cartilage	18	902-908	2010
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	Magnetic Resonance in Medicine	64	707-714	2010
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	261	13-20	2010
天野大、中田研、岩橋武彦、鈴木智之、前達雄 他	内側半月板水平断裂の膝屈伸における変位・変形の内側半月板MRI3次元動態解析	臨床バイオメカニクス	31	123-130	2010

Higashiyama R, Miyaki S, Yamashita S, Yoshitaka T, Lindman G, Ito Y, Sasho T, Takahashi K, Lotz M, Asahara H.	Correlation between MMP-13 and HDAC7 expression in human knee osteoarthritis.	Modern Rheumatology	20(1)	11-7	2010
佐粧孝久	変形性膝関節症に対するMRI診断の位置づけ	関節外科	29(9)	12-18	2010
Ochiai N, Sasho T, Tahara M, et al.	Objective assessments of medial osteoarthritic knee severity by MRI: new computer software to evaluate femoral condyle contours	International Orthopaedics	34	811-817	2010
松浦龍、佐粧孝久、中川晃一、落合信靖、斎藤雅彦	膝OAのMRIに観られる大腿骨顆部輪郭不整の経時的変化—Osteoarthritis Initiativeのデータを用いた検討—	日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会雑誌 (JOSKAS)	35	138-139	2010
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]
Sasho T, Nakagawa K, Matsuki K, Hoshi H, Saito M, Ikegawa N, Akagi R, Yamaguchi S, Takahashi K.	Two cases of synovial haemangioma of the knee joint: Gd-enhanced image features on MRI and arthroscopic excision	Knee			2010 Oct 30. [Epub ahead of print]
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

岩間祐基、久保晴司、藤井正彦、後藤一、黒田良祐、黒坂昌弘、杉村和朗	T2 マッピングによる関節軟骨の変性の評価—病理組織所見との対比—	関節外科	30(5)	118-124	2011
渡辺淳也、吉岡大	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	236(5)	448-452	2011
中田研	Kinematic MRIによる関節の評価	医学のあゆみ	236(5)	453-458	2011
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.	Clinical Biomechanics			2011 [Epub ahead of print].
Matsuki KO, Sasho T, Nakagawa K, et al.	Comparison of MRI-based Assessment Systems for Osteoarthritic knees: The Irregularity Index System and WORMS	Journal of Orthopaedic science			2011 (in press)

IV. 研究成果の刊行物・別刷

1. パラメトリックマッピング による関節軟骨の定量評価 —T2マッピングを中心に

西井 孝 / 吉川 秀樹 大阪大学大学院医学系研究科器管制御外科学
田中 壽 大阪大学大学院医学系研究科放射線総合医学

変形性関節症は、国内では約1000万人ともされる高い有病率が推定され、高齢化社会への加速的な変換と相まって、その主要な病態である関節軟骨障害などの画像診断におけるMRIへの期待は高い。MRIによる関節軟骨評価では、従来の軟骨の厚み評価などの形態評価から、近年は、プロテオグリカンなどの軟骨細胞外基質や水分含有率の組成的变化を定量的に評価する手法に注目が集まっている。早期変性変化に伴う軟骨内プロテオグリカンの減少や、水分含有量の変動を鋭敏に検出・評価することで、関節症の予後予測や治療適応基準の指標になることが期待されている。

本稿では、有力な定量的評価法の一つである関節軟骨T2マッピングの、現時点における臨床的有用性と、画質、magic angle効果などの問題点について述べてみたい。

関節軟骨の構造

成人の関節軟骨は、軟骨細胞と軟骨細胞外基質から成り、水分(重量比65~80%)、Ⅱ型コラーゲン(10~20%)、プロテオグリカン(5%以下)などを主成分としているが、年齢や関節の種類によって平均的組成は異なる。コラーゲンは、軟骨深層部では軟骨下骨面に対しほぼ垂直方向、中間部ではアーチ型のランダムな方向、表層部では軟骨表面に平行方向と、軟骨内の部位により特徴的な配行性を有している(図1)。水分含有量は表層で最も高く、深層で低下するのに対し、プロテオグリカンは表層では低く、深層では上昇する分布を呈する¹⁾。

関節軟骨の変性初期には、プロテオグリカンの減少、コラーゲン構築の変化、水分含有量の増加または減少などの病

理的变化が出現する。したがって、軟骨細胞外基質の変化をターゲットとするMRI定量評価法では、まず正常例で、軟骨内の基質量の分布やコラーゲンの配行性を反映したマッピング像が示されることが必要であり、変形性関節症例では、報告されている病理変化像に相当するマッピング像の変化が認められることが、臨床的有用性の観点から求められる。

T2マッピングの撮像 プロトコールと画像処理

われわれはT2マッピングに対し、3T MRI「SIGNA 3.0T」(GE社製)を用い、2D multiple spin echo sequenceにて撮像を行っている^{2),3)}。大腿脛骨関節や股関節部の関節軟骨は、正常例でも約2~3mmと薄いため、撮像断面内解像度は0.2~0.3mmと可能な範囲で高解像度に設定し、スライス厚はSNRを考慮して膝関節は3mm、股関節は5mmで撮像している。multiple echoでは、基本的には可能なかぎり最短のTE(11~15ms)から8エコー分の画像を取得しているが、股関節で、信号強度の減衰プロファイルからより短いTEでの画像が必要と考えられる場合には、TEが10msと45msの2エコー分の画像で代用している。軟骨と軟骨下

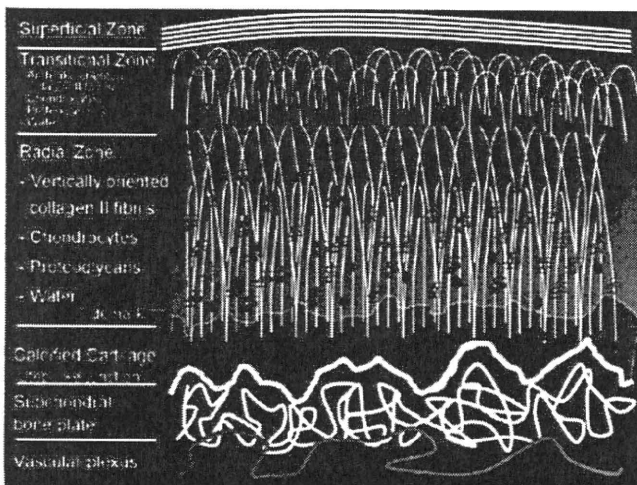


図1 正常関節軟骨の構造のシェーマ

(Reprinted from *Clinical Radiology*, 2004; 59, K.L. Verstraete, F. Almquist, P. Verdonk, G. Vanderschueren, W. Huysse, R. Verdonk and G. Verbrugge, Magnetic resonance imaging of cartilage and cartilage repair, 674-689, Copyright 2004, with permission from Elsevier.)

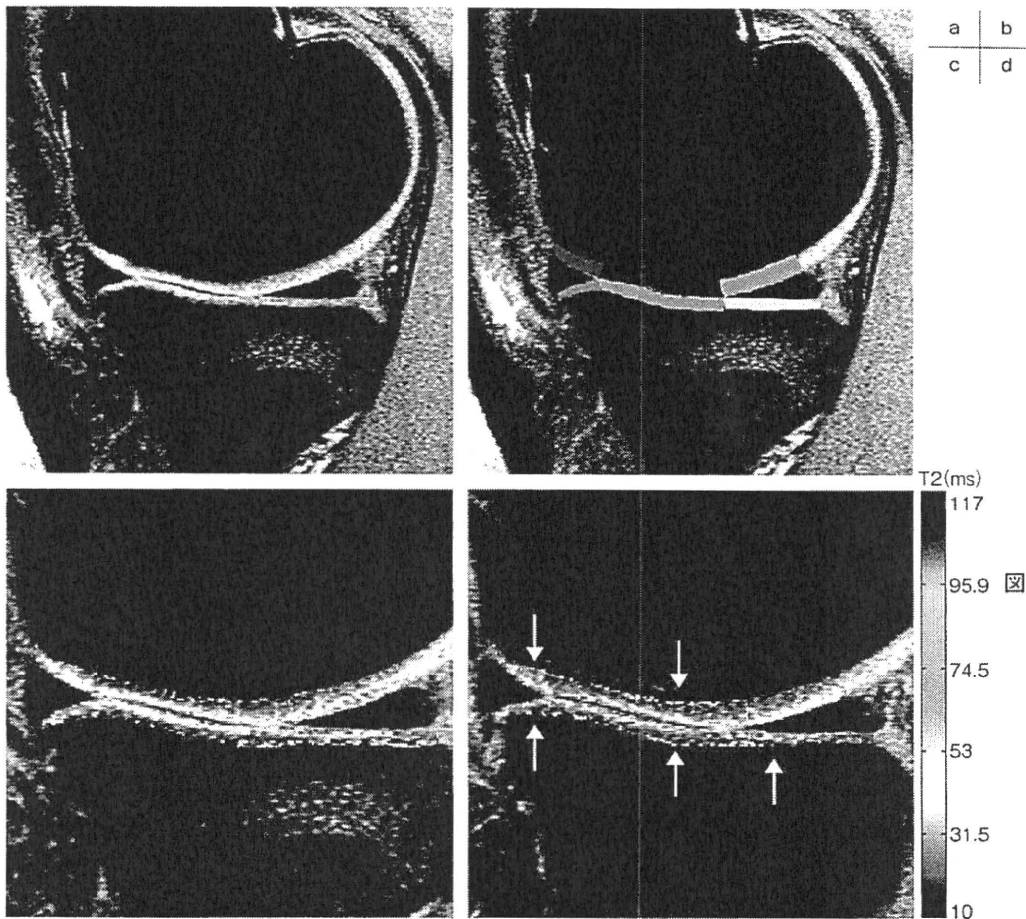


図2 正常例膝関節の荷重部ROIの設定と持続圧迫下T2マッピング(内側矢状断面像)
 マッピング専用ソフト(MRI Mapper)上で元画像(a)上の荷重部軟骨上に、前方・後方半月板を指標としてROIを設定する(b)。非圧迫下T2マッピング(c)では、軟骨深層から表層にかけてT2値が、上昇するグラディエントパターンが認められる。体重50%相当負荷の圧迫下T2マッピング(d)では、ROI軟骨表層を中心にT2値の低下が見られている(→)。

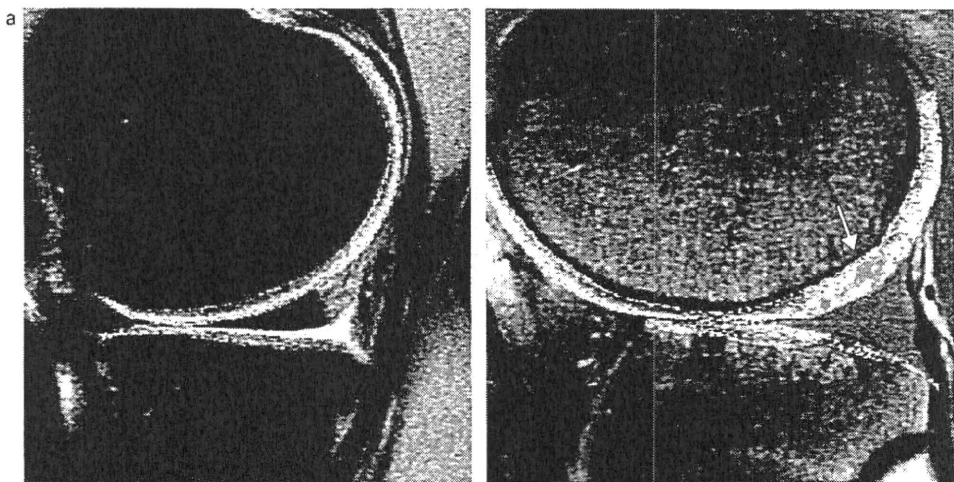


図3 外側半月板・関節軟骨損傷例のT2マッピング
 内側矢状断面像(a)では関節軟骨の正常なグラディエントパターンのマッピングが見られるが、外側矢状断面像(b)では大腿骨側軟骨後方部(↓)のT2値の上昇が認められ、隣接する半月板は欠損している。

骨境界部での化学シフトが、3T MRIでは増大するため、脂肪抑制法を併用している。撮像時間は1方向約13分である。

T2マッピングは、MRI装置に付属しているツールでも作成可能であるが、計測部位の指定やカラーマップの調整などの実用性が高くないため、カスタムメイドのマッピング専用ソフト(MRI Mapper: Beth Israel Deaconess Medical

Center, USA)にて作成し、半月板や関節唇境界部を指標としてROIを設定している(図2 a, b)。3T MRIでの正常例の関節軟骨T2値は、約40~60msと報告されており、したがってマッピングのカラーレンジは10~120ms程度に設定している。

T2マッピングの臨床症例

T2値は、摘出軟骨標本の成分分析や組織学的評価から、関節内水分含有量やII型コラーゲンの配行性・含有量に高い相関性を示すことが報告されている。

正常関節軟骨では、水分の生理的分布などを反映して、膝関節・股関節とも深層から表層にかけてT2値が上昇

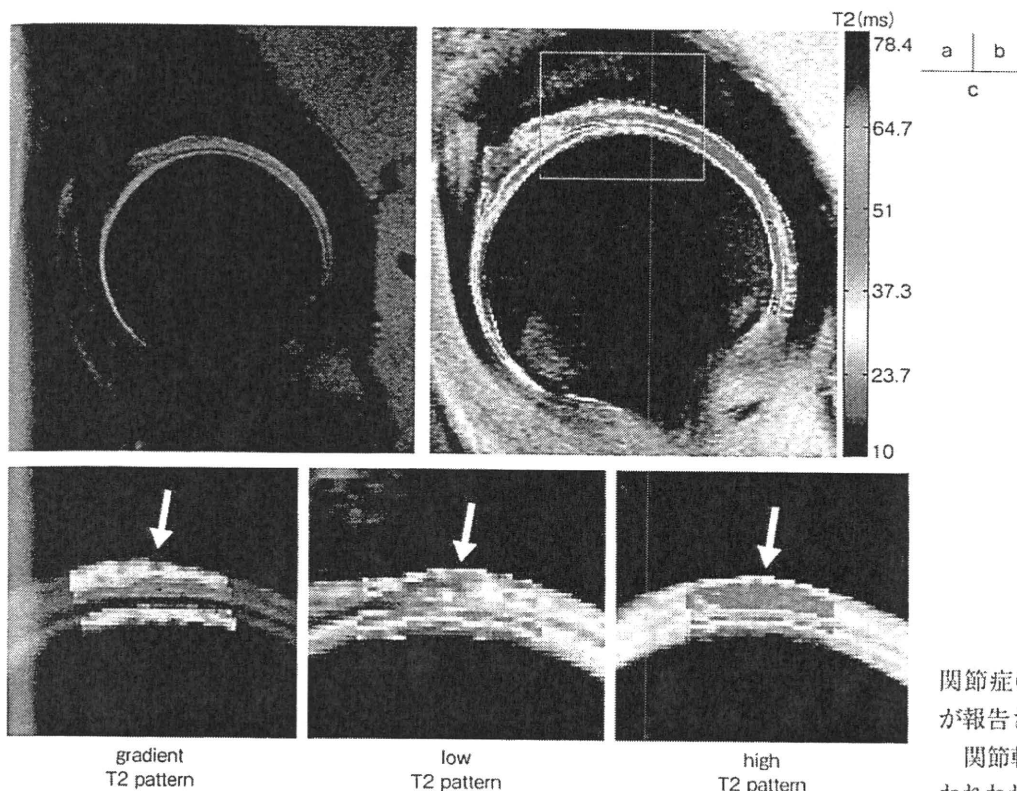


図4 股関節T2マッピング(矢状断面像)

a: 正常例の元画像
b: T2マッピング像

c: 荷重部の臼蓋側軟骨T2マッピングの分類。左から、深層から表層にかけてT2値が上昇するgradient T2 pattern, 全体的にT2低値を示すlow T2 pattern, 全体的にT2高値を示すhigh T2 patternを示す。(Reprinted from *Osteoarthritis and Cartilage*, 2008; 16, T. Nishii, H. Tanaka, N. Sugano, T. Sakai, T. Hananouchi and H. Yoshikawa, Evaluation of cartilage matrix disorders by T2 relaxation time in patients with hip dysplasia, 227-233, Copyright 2008, with permission from Elsevier.)

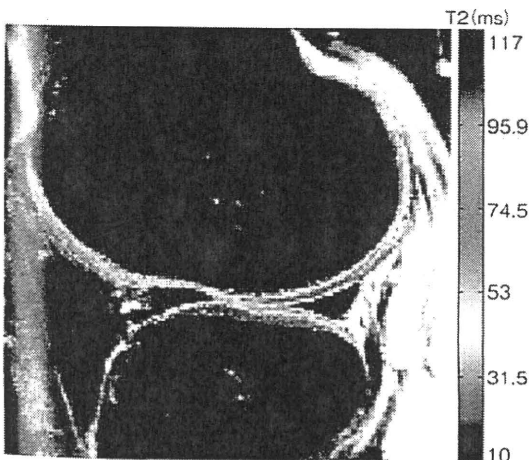


図5 1.5T MRIでの正常例T2マッピング(外側矢状断面像)

大腿骨側・脛骨側軟骨ともグラディエントパターンのマッピングが認められるが、3T MRIでのマッピングと比較すると、解像度は劣っている。断面内解像度0.47mm, スライス厚3mm, 撮像時間21分(シーメンス社製1.5T MRIを使用)

するグラディエントパターンを呈する(図2~4)。われわれが行った股関節での正常例と臼蓋形成不全を有する初期関節症患者の比較研究²⁾では、荷重部の臼蓋側・大腿骨側軟骨のT2マッピングで、T2値自体の有意な差は見られなかったが、初期関節症ではグラディ

エントパターン以外のT2高値パターン(high T2 pattern)の頻度が有意に高かった(図4)。膝関節軟骨障害例では、T2マッピングでの局所的なT2高値部位が見られ、関節鏡においても同部位での高度の関節軟骨障害が確認された(図3)。他の文献でも同様に、T2値は、

関節症の進展や高齢者で上昇することが報告されている^{4), 5)}。

関節軟骨T2マッピングの応用として、われわれは下肢持続圧迫装置使用下にMRI撮像を行い、荷重状態をシミュレートした関節軟骨評価を行っている³⁾。体重の50%負荷時の膝関節軟骨では、厚みなどの形態的变化は見られないが、T2マッピングによる定量評価では1~8%のT2値の低下傾向が観察された(図2 c, d)。圧迫に伴う水分含有量やコラーゲンの配行性の変化を反映していると考えられ、特に半月板に接しない荷重部位でのT2時間短縮が大きく、荷重伝達の力学環境の指標になりうる事が推察された。

T2マッピングの問題点

厚みなどの形態変化と異なり、信号強度から計算されるT2値が評価対象となるので、いかにSNRが高い画像を得ることが重要となってくる。ノイズの高い画像から計算されたマッピングでは、ピクセルごとにT2マッピングのムラが目立ち、正常軟骨でのグラディエントパターンも判定困難なことがありうる。普及している1.5T MRIでも、T2マッピングで正常軟骨のグラディエントパターンは確認できるが、局所的な軟骨障害の変化を判定するには十分な解像度と画質とは言いがたい(図5)。MRIの使用機種や使用コイルの影響もありうるが、