

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 21 日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K20069

研究課題名(和文)変形性膝関節症の初期変化としての内側半月板側方偏位の機序解明

研究課題名(英文)Mechanisms of medial meniscal extrusion in patients with early-stage knee osteoarthritis

研究代表者

羽田 晋之介(HADA, Shinnosuke)

順天堂大学・医学部・非常勤助教

研究者番号：50761459

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：内側半月板逸脱(MME)は変形性膝関節症(膝OA)の進行に関連するが、現時点ではこのMMEの発生原因や進行機序などは不明である。われわれは初期膝OA患者に対してMRI T2 mapping法を用い軟骨部分を含む正確な骨棘距離の計測を行い、MMEと最も強く関連する因子が脛骨内側の骨棘幅であること、そしてMMEが進行した場合にMMEの増加と内側半月板変性に関連することを示した。

研究成果の概要(英文)：Medial meniscal extrusion (MME) is associated with progression of medial knee osteoarthritis (OA), but no or little information is available for mechanisms of MME. Because T2 mapping MRI may enable us to evaluate the cartilage part of osteophytes, we aimed to examine the association between MME and OA-related changes, including osteophytes, by T2 mapping MRI. Among the OA-related changes, medial tibial osteophyte distance was most closely associated with MME, as determined by multiple logistic regression analysis, in the patients with early-stage knee OA. The accuracy of osteophyte evaluation by T2 mapping MRI was confirmed by histological analysis of the osteophytes removed from patients with end-stage knee OA. Our study demonstrates that medial tibial osteophyte evaluated by T2 mapping MRI is frequently observed in the patients with early-stage knee OA, showing close association with MME, and that MME is positively correlated with the meniscal degeneration.

研究分野：整形外科

キーワード：内側半月板逸脱 変形性膝関節症 半月板 骨棘

1. 研究開始当初の背景

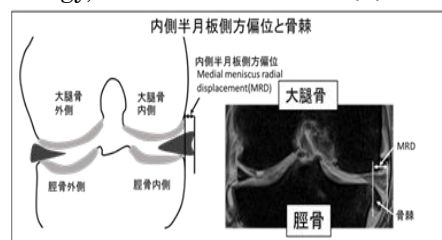
(1) 変形性膝関節症(膝 OA)の病態と課題
 現代社会において高齢化が進む中、要介護及び要支援の原因疾患は運動器疾患が第一位となっている。その早期の対策を促すため、移動能力低下による要介護のリスクの高い状態をロコモティブシンドローム(ロコモ)と定義しているが、膝 OA はその原因となる代表疾患である。膝 OA は、関節軟骨の変性と摩擦に端を発し、骨棘形成、半月板変性などを伴う運動器慢性加齢性疾患である。膝関節痛を主訴とし日常生活動作(ADL)を低下させ、健康寿命低下の原因となる。現在、膝 OA に対する保存的治療は症状に応じて運動療法、鎮痛薬投与、関節内注射などの対症療法が行われる。病態が進行すると人工膝関節置換術をはじめとした外科的治療を要する。外科的治療により運動機能は改善するものの、年間の手術件数は約8.5万件であり、有症状者800万人、有病者2,500万人から考えると外科的治療の進歩のみではロコモ対策は十分ではない。従って、進行抑制作用を持つ治療や、軟骨変性を阻止もしくは修復するような疾患修飾型治療法を目指した知見の蓄積が急務である。そのためにはまず、未だ十分に明らかになっていない、病態の解明が重要である。膝 OA 初期では、軟骨変性つまり質的变化が生じたのちに摩擦あるいは損傷などの形態的变化へと続くが、従来これを非侵襲的にとらえる手段が存在しなかったことが臨床研究の遅れを招いていた。

(2)膝 OA 臨床研究の進歩
 1990年代からMRIによる膝 OA 病変の高解像度解析が可能となり、軟骨摩耗や骨棘などの形態学的変化を半定量化する、Whole Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS)(Osteoarthritis Cartilage 2004;12:177-190.)などが開発された。さらに近年、T2 mapping 法などの新たなMRI撮像方法により関節軟骨の水分含有量やコラーゲン配列など質的变化に対する非侵襲的解析も可能となってきた(Radiology 2000;214:259-266.)。この方法により従来のMRIでは不可能であった軟骨形態が損傷する以前の変性を同定する事、そしてT2値により軟骨以外の成分との区別が可能となった。申請者はT2 mapping法を用い、初期膝OAの質的变化と形態的变化は、大腿骨側の関節軟骨が脛骨側の関節軟骨に先行することを明らかにした(Hada 他、Osteoarthritis Cartilage, 2014;22:1583-1589)。また、膝OA研究は長らく軟骨摩耗に終始していたが、近年半月板や骨棘といった関節軟骨以外の病変も病態に関与すると考えられている(New England Journal of Medicine 2006;354:841-848.)。

(3) 骨棘と膝 OA
 MRI研究によりMMEと共に初期膝OA病変として再び注目を集めているのが骨棘である。骨棘は膝OAの代表的な変化であり、単純X線における膝OAの定義としても用いられるが、MRIではより小さなサイズの骨棘や、正常な骨に隠れている骨棘を捉えることが可能である。骨棘は、膝OAの進行や荷重ストレスの増加に伴う二次的変化として考えられてきたが、近年の大規模研究のFramingham Osteoarthritis Studyにおいて、X線上膝OAのない無症状の若年者の74%にMRI上の骨棘が出現しており、軟骨病変(69%)をしのぎ最多の病変であることがNIH支援下の大規模前向き縦断研究明らかになっており(BMJ, 2012;345:e5339.)、申請者の研究においても、軟骨摩耗と同等に早期から形成された(Hada 他、Osteoarthritis Cartilage, 2014;22:1583-1589)。この知見は骨棘形成が膝OAの初期変化として非常に頻度の高いイベントである事を表しているが、膝OAの初期病態としての骨棘の果たす役割は依然として明らかではなかった。申請者らは、その原因の一つに、骨棘のサイズが過小評価されてきた可能性があるのではないかと考えた。

申請者らは、骨棘の形成機序についての基礎研究も行っており、滑膜に発現するプロテオグリカンであるパールカンが必須の因子であることを示してきた(Kaneko 他、Matrix Biol, 2013;32:178-87.)。病理学的には骨棘は内軟骨性骨化と同様の過程で形成される。つまり、組織学的に骨棘を解析すると、骨成分に加え軟骨成分が存在するはずである。通常のMRIでは軟骨成分の特定は困難で、その存在が見過ごされてきたために本来の骨棘のサイズや発生率が過小評価されてきた可能性がある。

(4) 膝 OA と内側半月板側方偏位(MRD)
 半月板は、膝関節への衝撃緩衝作用と安定性に寄与している。半月板損傷は軟骨への負荷を増大させ膝OAの進行につながる(Arthritis Rheum, 2008;58:1716-1726.)。近年の大規模コホート研究におけるMRIを用いた研究から、大腿骨と脛骨の間に存在すべき内側半月板が、関節外の方に移動する内側半月板側方偏位(Medial meniscus radial displacement =MRD)またの名を内側半月板逸脱(Medial meniscus extrusion =MME)という現象が報告され、これが膝OAの進行のリスクであることが明らかとなっている(Radiology, 2012;264:494-503.)。(図1)



MMEは大きく2種類に分かれ、一方は外傷性のMM損傷、特に後根の損傷に伴い発生するhoop構造の破綻による逸脱、もう一方は、明らかな損傷を伴わないあるいは変性を主とした膝OA発症や進行に伴い徐々に程度が増す逸脱である。5. 初期膝OAにおいては後者が多くを占め、明らかな内側半月板損傷を伴わずに逸脱が発生する事が多い。MMEは、膝OAの初期においても頻度は高く、K/Lグレード1及び2の段階においても、その約半数(44%)で2mm以上のMMEが認められる(Radiology, 2012;264:494-503.)。しかしながら、現時点ではこのMMEの発生原因や進行機序などは不明である。

疾患修飾型治療法が存在しない現在、本研究において進行要因のMMEの原因が骨棘であることを証明することで、MMEを治療ターゲットとした骨棘形成抑制による膝OAの新規治療法の可能性が現実味を帯び、ブレークスルーとなる可能性を秘めている。

2. 研究の目的

MMEの病態と発生原因に対する解析は皆無に等しく、MMEの病態解明を多面的に試みる研究は過去に存在しない。

本研究ではヒトにおけるMRIを用いた横断及び縦断の評価を行い、「MMEはOAの初期変化として形成される脛骨内側の骨棘の大きさに依存して物理的に半月板が関節外の方に移動する」という仮説を立てた。本研究の目的は、この仮説を証明することである。

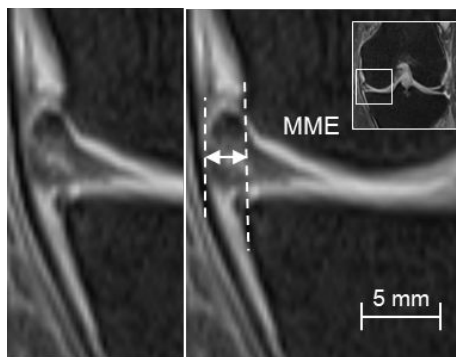
さらに、通常のMRIでは軟骨成分の特定は困難で、その存在が見見過されてきたために本来の骨棘のサイズや発生率が過小評価されてきた可能性があると考えた。この問題点を解決するために、末期膝OA患者の手術時に採取した骨棘において、その先端に軟骨棘が存在すること、そしてT2 mapping法を応用した軟骨成分を含めた骨棘距離が、骨棘の組織切片の実測値と一致する事の2点の証明も行った。

3. 研究の方法

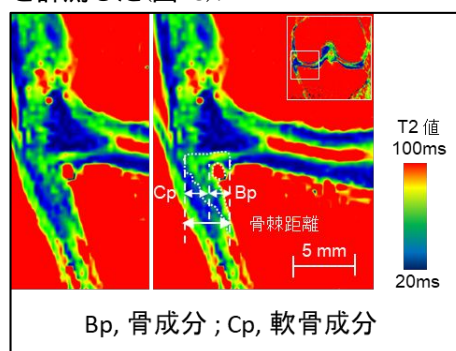
(1) 対象は、膝痛を有し、単純X線でKellgren-Lawrence (K/L)分類[8]でグレード0,1,2に該当する早期から初期膝OA患者50名とした。

(2)MRI評価

MAGNETOM verio MR 3.0-Tesla MRI system (Siemens Medical Solutions, Germany)を用いて内側脛骨大腿関節に対するMRI評価を行い、プロトン強調画像によりWhole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS)による6項目の形態学的変化(軟骨、骨棘、骨髄異常像、骨嚢胞、軟骨下骨陥凹、内側半月板損傷)のスコアリングとMMEの距離を計測し(図2)



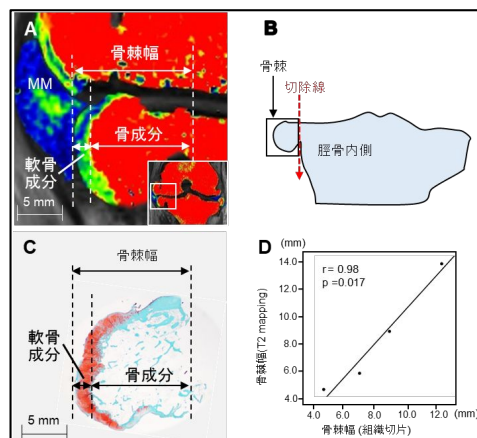
MMEをその距離により4段階にグレーディングした。さらに、大腿骨側及び脛骨側の骨棘をT2 mapping MRI (TR:1000ms, TE:13.8, 27.6, 41.4, 55.2, 69.0ms)を用いることで、骨成分に加え軟骨成分を検出し、それぞれの幅を計測した(図3)。



また、MMの変性程度をT2値として定量化した。そしてMMEとOA関連病変との関連性について単回帰及び重回帰分析を行い、MMEグレードごとの脛骨内側骨棘幅について一元配置分散分析を行い、MMEと内側半月板T2値の関連についてはスピアマン相関係数を算出した。

(3) 末期膝OA患者における骨棘形成についての病理学的評価

人工膝関節置換術を施行した末期膝OA症例の脛骨内側の骨棘を採取し、サフラニンO染色を行った組織標本に対し顕微鏡下で軟骨成分と骨成分の幅を計測し、単純X線、MRI、T2 mapping MRIにより計測した骨棘幅を比較した。(図3-A,B,C,D)

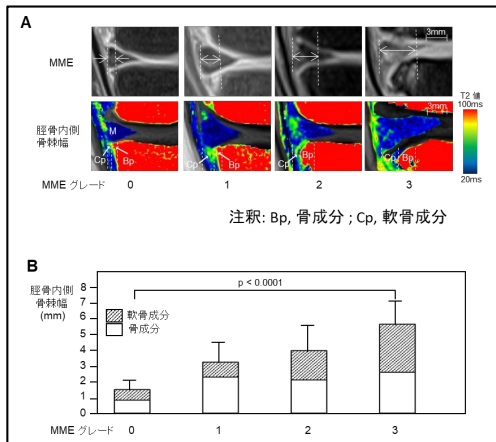


4. 研究成果

単回帰分析では、多数の各 OA 所見が MME と関連を示し、これらの関連所見を因子に含め重回帰分析を行うと、MME と最も強く関連したのは脛骨内側骨棘であった ($r = 0.711$, $p < 0.001$) (表 2)。

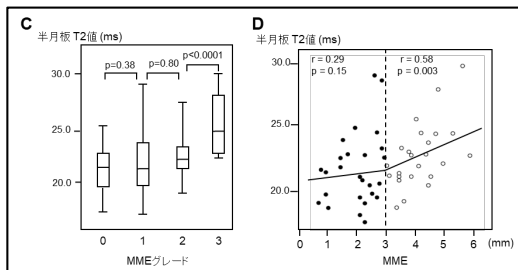
項目	平均値	単回帰分析 β	p 値	重回帰分析 β	p 値
プロトン強調 MRI					
WORMSスコア					
軟骨病変	11.9 (6.8)	0.472	0.001	0.352	0.009
骨棘	4.4 (5.1)	0.350	0.013	-0.200	0.207
骨棘異常像	1.0 (1.9)	0.112	0.440	-0.037	0.725
骨萎縮	2.5 (4.4)	0.393	0.005	-0.038	0.785
軟骨下骨陥凹	1.3 (1.5)	0.300	0.034	-0.039	0.763
内側半月板損傷	2.2 (1.6)	0.445	0.001	0.174	0.144
T2 mapping MRI					
大腿骨内側骨棘距離	2.1 (1.4)	0.429	0.002	-0.070	0.648
脛骨内側骨棘距離	3.3 (1.9)	0.711	<0.001	0.711	<0.001
内側半月板変性 (T2値)	22.0 (2.8)	0.397	0.004	0.080	0.489

そして、脛骨内側の骨棘距離 (3.3 ± 1.9 mm) は MME 距離 (3.0 ± 1.6 mm) と近似した。さらに、MME の距離に応じた 4 つのグレード: grade 0 (< 2 mm), 1 (2-2.9 mm), 2 (3-4.9 mm), 3 (≥ 5 mm) における脛骨内側骨棘距離について比較を行った。脛骨内側骨棘距離は MME のグレードが上昇するに従い増加した ($p < 0.0001$) (図 4 A, B)。



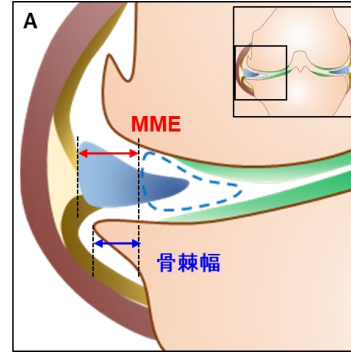
内側半月板変性 (T2 値) と MME の関連については、MME グレード 0, 1, 2 の間では関連はなく、グレード 3 の T2 値はグレード 2 の T2 値と比較し有意に高値であった ($p < 0.0001$, 図 4C)。

また、MME グレード 0 と 1 群では MME 距離と T2 値に関連はなく ($r = 0.29$, $p = 0.15$, 図 4D), MME グレード 2 と 3 群において相関を認められた ($r = 0.58$, $p = 0.003$)。

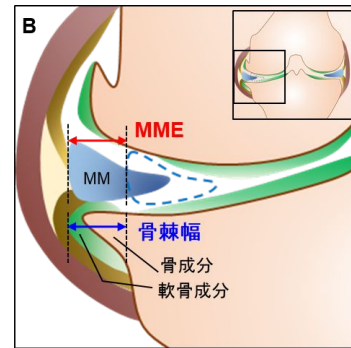


我々はこの初期膝 OA の解析を通じて、MME と最も強く関連する因子が脛骨内側の骨棘幅であること、そして MME が進行した場合に MME の増加と MM 変性が関連することを示した。

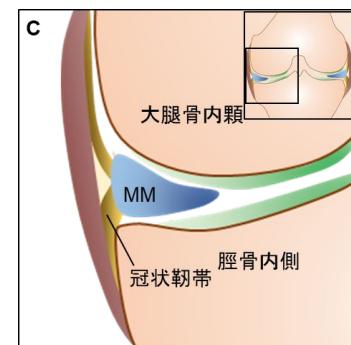
近年、骨棘は膝 OA の極めて早期から認められる病変である事が示されているなか、本研究において、T2 mapping MRI による詳細な骨棘評価法を用いるとより高い頻度で骨棘が検出され、さらに骨棘幅の約半分近くが通常の MRI では評価困難な軟骨成分であることを示した。これらの事実から、膝 OA における骨棘の重要性を示唆するものと考えている。MME と骨棘幅を通常の MRI でみた場合、MME の距離の方が長く、あたかも逸脱した MM の下には空間があるように考えられてきた (図 5A)。



しかし、T2 map で軟骨成分も含めて骨棘を捉えると MME の距離と近似することが判明した (図 4B)。



その理由については更なる検討が必要である。可能性の一つとして、MME の発生により局所の荷重ストレスが増加し骨棘が形成されるという可能性が考えられる。しかしわれわれは、内側半月板が冠状靭帯を介して脛骨内側皮質に強固に付着しているという解剖学的特徴に着目した (図 4C)。



その構造を考えると、脛骨内側に骨棘が形成されることで、冠状靭帯が引き伸ばされ (図 4B), その結果として骨棘が内側半月板を内方に押し出し MME が発生するという可能性も

あるのではないかと考えている。また、MMEに関連するといわれている内側半月板の後根損傷 に関しては、近年の研究で初期膝 OA においては合併率が極めて低い(2.4%)ことが明らかとなっており (Radiology, 2012;264:494-503.)、我々の研究においても後根損傷の合併例はなかったことから、少なくとも“初期”の病態においては関連が少ないものと考えられた。また、今回の MME と MM の変性の関連という結果から、MME は変性よりも早期に起きている可能性が示唆された。後根損傷は、半月板の変性によって起き、膝 OA の進行とともに増加するという知見 (Am J Sports Med, 2015;43: 3034-44)からも、多くのケースは MME の結果として内側半月板の変性が生じ、後根損傷に至る可能性があるものと考えている。

本研究で、初期膝 OA 患者において脛骨内側の骨棘距離が MME に最も強く関連する因子であることを示したが、その因果関係に関しては依然として不明である。これを明らかにするには縦断的解析や基礎的研究を含めた研究が今後必要であり、同時に骨棘形成機序の解明も必要であると考えられる。MME と骨棘の関係性をさらに明らかにすることで、MME を治療ターゲットとした今後の膝 OA 治療への展開が大きく進むと考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 5 件)

(1) Hada S, Ishijima M, Okada Y et al. (他 18 名): Association of medial meniscal extrusion with medial tibial osteophyte distance detected by T2 mapping MRI in patients with early-stage knee osteoarthritis. Arthritis Res Ther 2017; 19(1):201. 査読有り

(2)石島旨章、羽田晋之介、金子晴香 他 (他 13 名): Kellgren-Lawrence 分類からみた早期変形性膝関節症研究への期待と課題。Bone Joint Nerve 6:533-541, 2016. 査読なし

(3)羽田晋之介、石島旨章、金子晴香 他 (他 13 名): MRI を用いた早期変形性膝関節症の病態解析。Bone Joint Nerve 6:549-555, 2016. 査読なし

(4)羽田晋之介、石島旨章、金子和夫 (3 名): 変形性膝関節症の初期病変としての半月板逸脱と骨棘形成。整形外科 67:1254, 2016. 査読なし

(5) Liu L, Ishijima M, Kaneko H, Sadatsuki R, Hada S et al. (他 14 名): The MRI-detected osteophyte score is a predictor for undergoing joint replacement in patients with end-stage knee osteoarthritis. Modern Rheumatology 2017; 27(2):332-338. 査読有り

〔学会発表〕(計 14 件)

(1)羽田晋之介、石島旨章、岡田保典、金子和夫 他 (他 10 名): 初期変形性膝関節症において内側半月板逸脱は内側脛骨側骨棘と関連する。日本整形外科学会基礎学術集会、シンポジウム。2017 年 10 月 26 日。沖縄。

(2)羽田晋之介、石島旨章、岡田保典、金子和夫 (他 10 名): 内側型変形性膝関節症における内側半月板逸脱と半月板形態の関連。日本整形外科学会基礎学術集会、シンポジウム。2017 年 10 月 26 日。沖縄。

(3)羽田晋之介、石島旨章、岡田保典、金子和夫 他 (他 11 名): 前十字靭帯再建術後における早期変形性関節症変化。関節病学会、シンポジウム。2017 年 11 月 17 日。東京。

(4)羽田晋之介、石島旨章、岡田保典、金子和夫 他 (他 7 名): 初期変形性膝関節症の内側半月板逸脱は脛骨内側の骨棘距離と相関する。日本整形外科学会学術総会、口演。2017 年 5 月 21 日。仙台。

(5)羽田晋之介、石島旨章、岡田保典、金子和夫 他 (他 7 名): 内側型変形性膝関節症における X 線重症度と内側半月板変性との関連。日本整形外科学会学術総会、ポスター。2017 年 5 月 19 日。仙台。

6. 研究組織

(1)研究代表者

羽田 晋之介 (HADA, Shinnosuke)
順天堂大学・医学部・非常勤助教
研究者番号: 50761459