

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 4 日現在

機関番号：32206

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K01475

研究課題名(和文)超音波温度モニタリングを指標とした膝関節抗加齢療法の開発

研究課題名(英文)Development of anti-aging therapy for knee joints based on temperature distributions monitoring by ultrasound images

研究代表者

高橋 謙治 (Takahashi, Kenji)

国際医療福祉大学・医学部・教授

研究者番号：30347447

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：超音波を用いて非侵襲的に関節内温度測定が行える方法を確立した。超音波非侵襲温度計測では約10%程度の誤差範囲内で2次元温度分布推定が可能であった。この方法で既存の温熱療法器では関節軟骨の加温は困難であることを明らかにした。そこで深部加温が可能な空胴共振深部加温システムを開発した。既存の温熱療法器では膝関節軟骨の加温は困難であるが、開発した深部加温システムは関節軟骨の加温が可能であった。この装置を用いて変形性膝関節症に対して臨床研究を行った。深部加温システムは初期膝OAに対して運動療法と同等以上の症状軽減効果があった。本システムは変形性膝関節症に対する保存療法として有用である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

加齢とともに罹患患者がきわめて多くなる変形性膝関節症の対策は高齢社会における生活の質を向上させ、介護にかかる医療費を抑制するために極めて重要である。簡便で負担の少ない治療方法を開発すれば社会的なメリットは極めて大きい。われわれはストレス応答機構を利用した関節症治療法の研究を進め、関節を加温することにより関節軟骨代謝を改善し関節の加齢および関節症の進行を抑制しうることを明らかにしてきた。本研究では超音波を用いた非侵襲的な関節内温度測定法によって関節内温度の観点から運動療法と同等以上に関節症軽減に活用できる負担の少ない治療システムを開発した。変形性膝関節症の保存療法として有望である。

研究成果の概要(英文)：We established a non-invasive method for measuring joint temperature using ultrasonic waves. With ultrasonic non-invasive temperature measurement, it was possible to estimate the two-dimensional temperature distribution within an error range of about 10%. This method revealed that it is difficult to heat the articular cartilage with the existing hyperthermia. Therefore, we have developed a resonant cavity system capable of deep heating. It is difficult to heat the articular cartilage in knee with the existing hyperthermia, but the newly developed deep heating system was able to heat the articular cartilage. A clinical study was performed on osteoarthritis of the knee using this device. The deep thermal system had a symptom-reducing effect on initial knee OA that was equal to or better than that of exercise therapy. The system reduced the clinical symptoms of knee osteoarthritis and could be effective for conservative therapy.

研究分野：整形外科

キーワード：変形性膝関節症 温熱療法 超音波 深部加温

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

これまでに温熱刺激が関節保護に効果をもつことが報告されている。臨床研究では組織深部まで温熱刺激を加えることのできるラジオ波を用いた温熱療法がOA膝の機能改善をもたらすことが報告されている。しかしラジオ波温熱器は従来悪性腫瘍に対する補助療法として用いられているもので、高価でサイズが大きく簡便な抗加齢治療のための普及は難しい。現在普及している温熱治療器では関節深部の加温は困難である。

安静時の膝関節内温度は約32℃である。関節内温度を非侵襲的に測定する方法があれば、40℃まで関節深部を加温できる簡便な装置を開発することができる。

近年の超音波診断装置は高周波探触子(プローブ)の開発、画像処理技術の飛躍的な向上によって高分解能の画像が簡単に得られるようになった。超音波診断装置は音速を一定として画像を描画することから組織内温度が上昇すると画像が極わずかに伸縮するという特徴がある。この伸縮程度を組織の温度変化として画像化できる画期的なアルゴリズムを我々は開発している。

2. 研究の目的

1) 超音波診断装置による膝関節の非侵襲温度計測法を確立する、2) 空洞共振器を用いて関節軟骨加温可能な深部加温装置を開発する、3) 深部加温装置の膝OAに対する治療効果を評価する。

3. 研究の方法

1) 超音波診断装置による非侵襲温度計測法の確立

筋肉等価寒天ファントムに針電極を刺入し、通電による電極周囲の正規化温度変化をワークステーション上の超音波画像解析により算出し、断面のサーモグラフィ画面と比較した。

2) 空洞共振器深部加温装置

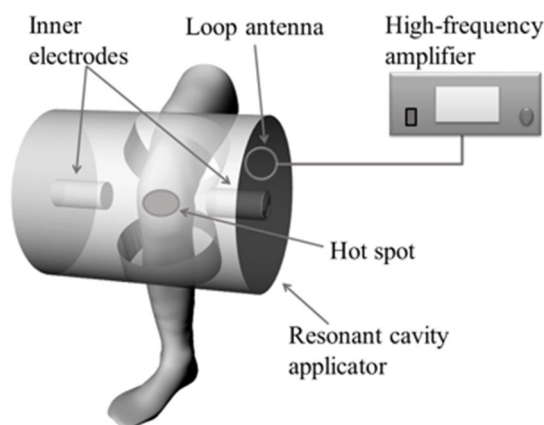


図1

空洞共振器加温システム概念図を示す(図1)。

本加温システムは、高周波電力増幅器 (High frequency amplifier) と空洞共振器アプリケーション (resonant cavity applicator) とで構成されている。アプリケーション内に設置した Loop antenna に共振周波数の電磁波を供給すること

とで、共振器内部に電磁気学的共振モードが形成される。この状態で、共振器内部に設置した2本の内円筒 (Inner electrodes) の間隙部に人体膝部を挿入することで、非接触状態で膝深部のみを集中的に加温することを可能としている。また、大腿部や下腿など目的部位以外での異常加温の発生を防ぐことを目的として、アプリケーション壁面に設けた二つの挿入口に、シールド板が取り付けられている。

アプリケーション本体は導電性と剛性を考慮して、アルミニウムで作製されている。挿入口に設けたシールド板の内側には人体と接触しても良いように、絶縁性のテフロンシートが取り付けられている。また高周波電力増幅器には、全自動整合システムが搭載されており、簡単な操作で、共振周波数の同調やインピーダンス整合を自動的に行うことが可能である。1)の加温実験で求めた熱特性定数 $k_{agar}=108.39$ を用いた。まず、対象部位の加温前の超音波画像 (Image 1)を取得し、その後、加温治



療を実施する。加温終了後に Image 1 を参照画像として、同じ位置での加温後の超音波画像 (Image 2)を取得し、先行研究で開発した画像処理プログラムを用いて、それぞれの画像の画像変位量データ (d データ)を算出する。最後に、変位量データを超音波画像の深さ方向成分に微分することで、組織内温度分布を計測する。本研究では先行研究で開発したサブピクセル画像処理を行ったうえ、差分することで計算精度を高めている。ここで、超音波画像を用いた温度計測システムにおいて最も重要となるのが、加温前後での画像を取得する際の超音波プローブ位置の一致である。温度変化後にみられる画像の変位量は微小であるため、撮像位置やプローブ角度が変化してしまった際には、画像内の類似パターンが全く検出できずに、温度計測が不可能となってしまう可能性が極めて高い。このことから計測の実現のためには、高精度な同位置計測が必要不可欠である。そこで、本研究ではこれらを実現するために、ロボットアーム制御による超音波画像診断プローブガイドシステムと、3名の被験者それぞれから採型した Leg brace を用いて計測システムを構築した(図 2)。

3) 深部加温装置の膝加温特性の解析

健常ボランティア 3 名による臨床加温試験を実施した。ボランティアはすべて男性(32、52、60 歳)であった。加温電力 20W、加温時間 20min で加温試験を実施した。共振周波数は、被験者の膝の大きさや設置位置によって随時変動するが、試作加温システムに搭載された自動同調システムによって、設定した周波数範囲内で自動的に共振周波数と同調し、安定的に加温することが可能である。本研究では、周波数範囲を 420MHz ~ 470MHz と設定して、加温試験を実施した。加温後に、大腿骨関節軟骨周辺の超音波画像を撮像し、加温前の超音波画像と比較させることで軟骨内部温度分布を計測した。

4) 膝 OA に対する治療効果解析

対象は、膝痛で外来受診し膝 OA と診断された患者で、6ヶ月間、開発した深部加温装による加温治療を実施した 20 名 20 膝 (男性 9 名、女性 11 名、年齢 74.6、BMI 25.1 であった (以下、温熱群)。膝 OA 病期の内訳は、Kellgren-Lawrence (K-L) grade は I が 5 膝、II が 3 膝、III が 6 膝、VI が 6 膝であった。加温電力 20~40W、加温時間 20min の温熱治療を 2 週間に 1 回、6 か月間実施した。運動療

法を 6 か月間継続した変形性膝関節症患者 13 名 13 膝（男性 3 名、女性 10 名、平均年齢 68.2 歳、BMI 24.2、K-L grade I : 7 膝、II : 6 膝）を対照群とした。介入前と 6 か月後に、質問紙による臨床症状評価を実施した。臨床評価は Visual Analogue Scale (VAS), The Japanese Orthopedic Association knee rating score (JOA score), Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS), Japanese Knee Osteoarthritis Measure (JKOM), Tegner activity scale (Tegner) の 5 つで行った。

4 . 研究成果

1) 超音波診断装置による非侵襲温度計測法の確立

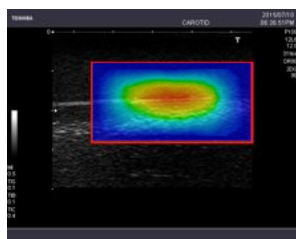


図 3 超音波画像による温度計測

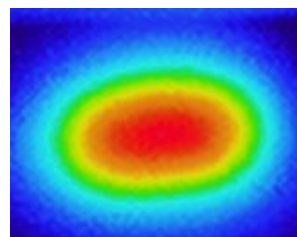


図 4 サーモグラフィーによる温度計測

図 3、図 4 から通電による電極周囲の正規化温度変化は断面のサーモグラフィ画面に相関したものであった。

2) 空洞共振器深部加温装置による膝加温特性

a) 空洞共振器による寒天 Phantom に対する加温

寒天ファントム中央部における超音波画像から求めた正規化温度分布推定の代表画像（図 5）を示している。

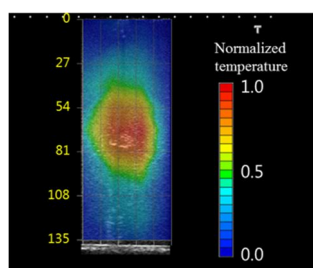


図 5

この画像では、加温実験後の寒天中央部における超音波画像に画像解析により求めた温度分布推定結果を重ね合わせて表示している。この結果から、寒天中央部の温度上昇が最も大きいことが確認できる。本加温システムを用いることで、従来は困難であった非接触状態での深部集中加温が可能となったことが明らかとなった。

b) 空洞共振器による健常膝の加温

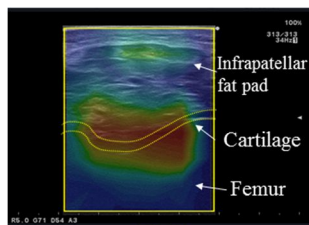


図 6

図 6 に正規化温度分布推定結果を示す。表層面の温度は上昇せず、軟骨組織の周辺で温度が上昇していることが確認できた。加温中被験者はほとんど膝に熱感を感じることはなく熱傷などの有害事象は生じなかった。その後 6 ヶ月間の follow-up を行ったが膝に異常は生じなかった。

3) 空洞共振器の膝 OA に対する効果

介入前後で比較すると、温熱群 対照群共に、同順で JOA ($p < 0.01$, $p < 0.01$)、JKOM ($p < 0.05$, $p < 0.01$)、KOOS ($p < 0.01$, $p < 0.01$) が改善していたが、VAS と Tegner に変化はなかった。両群間の変化量に統

計学的な差はなかった。

4) 成果のまとめ

本研究は、超音波診断装置による膝関節の非侵襲温度計測法を確立し、この方法を用い関節軟骨加温可能な深部加温装置を開発した。この深部加温装置による温熱療法は膝 OA の症状を改善した。その効果は運動療法を同じ期間行った症例と同等であった。深部加温装置による温熱療法は膝 OA に対する有効な保存療法となりうる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Takahashi K, Nakamura H, Ozawa H, Hashimoto S, Iijima N, Higo S, Watanabe H, Mochizuki Y, Takai S	4. 巻 9
2. 論文標題 Effectiveness of radiofrequency hyperthermia for treating cartilage in guinea pigs with primary osteoarthritis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cartilage	6. 最初と最後の頁 71-79
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shindo Y, Takahashi K, Ikuta F, Iseki Y, Kato K	4. 巻 33
2. 論文標題 Improved deep thermal rehabilitation system with temperature measurement function using ultrasound images	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Thermal Medicine	6. 最初と最後の頁 91-101
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 原田和弘、高橋謙治、正木 直、生田 太、高井信朗
2. 発表標題 関節軟骨加温のための新規深部加温システムの開発
3. 学会等名 日本関節病学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 新藤康弘、加藤和夫、高橋謙治、井関祐也、生田 太
2. 発表標題 深部温熱リハビリテーションを目的とした空洞共振器加温システムの人体脚部を用いた基礎加温実験
3. 学会等名 日本ハイパーサーミア学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高橋謙治、加藤和夫、新藤康弘、井関祐也、生田 太
2. 発表標題 抗加齢のための新規膝関節深部加温システム開発
3. 学会等名 日本抗加齢医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高橋謙治、加藤和夫、新藤康弘、井関祐也、阿南大輔、生田太、高井信朗、中村洋
2. 発表標題 超音波による非侵襲的関節内温度モニタリング
3. 学会等名 第17回日本抗加齢医学会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

NMS関節症研究グループ http://kir192422.kir.jp/

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	新藤 康弘 (Shindo Yasuhiro) (00553017)	東洋大学・理工学部・准教授 (32663)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	井関 祐也 (Iseki Yuya) (00780222)	八戸工業高等専門学校・その他部局等・准教授 (51101)	
研究 分担者	加藤 和夫 (Kato Kazuo) (80115104)	明治大学・理工学部・専任教授 (32682)	
研究 分担者	黒田 輝 (Kuroda Kagayaki) (70205243)	東海大学・情報理工学部・教授 (32644)	
研究 協力者	生田 太 (Ikuta Futoshi) (10810799)	日本医科大学・大学院医学研究科・特別研究生 (32666)	