

平成 22 年 3 月 31 日現在

研究種目：基盤研究 (C)
 研究期間：2007～2009
 課題番号：19591757
 研究課題名 (和文) 関節障害の病態解明と薬物治療効果判定のための機能的イメージングの開発
 研究課題名 (英文) Development of functional imaging in joint abnormalities for sensitive assessment of drug efficacy
 研究代表者
 西井 孝 (NISHII TAKASHI)
 大阪大学・医学系研究科・寄附講座准教授
 研究者番号：70304061

研究成果の概要 (和文)：MRI を用いた早期軟骨障害の精度の高い非侵襲的評価法開発を目的として、下肢荷重関節軟骨の荷重反応性に関する定量的評価システムを構築し、基礎的・臨床的有用性について検討した。MRI での関節軟骨 T2 は関節軟骨への力学環境の鋭敏な指標となりうることで基礎的・臨床的に明らかとなり、荷重に対する関節軟骨の詳細な生理学的反応の解析および早期関節障害に対する非侵襲的力学環境評価法として有用であることが示された。

研究成果の概要 (英文)：To allow sensitive evaluation of early cartilage abnormalities in the hip or knee joints, we developed quantitative MR imaging system under in-situ loading system. By experimental and clinical studies, cartilage T2 mapping by loading was indicated as a promising index for evaluating early cartilage abnormalities and abnormal biomechanical conditions around the articular cartilage.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2008 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2009 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・整形外科

キーワード：関節病学

1. 研究開始当初の背景

関節障害の悪化は、個人の QOL(quality of life)を低下させるのみならず、社会全体の活動性と生産性の損失および国民医療費増大などに大きな悪影響をもたらす。関節症状を訴える患者の関節軟骨障害や関節炎症の局在性・重症度判定を非侵襲的かつ鋭敏に診断し、有効性が期待される薬物学的・運動療法

学的治療法を適切に選択することや、より効果的な新薬の開発を推し進めることは重要な課題である。

2. 研究の目的

客観性と再現性に優れた関節軟骨内部質の評価の非侵襲的評価技術として、高磁場 MRI 装置を用いた軟骨内 T2 緩和時間評価に注目

し基礎的・臨床的研究を進めてきた。それら研究成果をより発展させ、1) 荷重時や動的状态などの生理的状态下での機能的イメージングの開発、2) 機能的イメージングのためのワイヤレス RF コイルの開発、3) 機能的イメージングの早期関節障害の病態評価と治療効果判定への有用性に関する臨床研究、からなる総合的研究をおこなう。本研究での早期関節障害の機能的イメージングの開発は重要な非侵襲性画像診断法になりうると考えられ、特に罹患頻度の高い変形性関節症患者の早期診断、予後予測、有効な治療の選択により進行の予防に寄与するのみならず、今後の有効性の高い創薬アプローチへの信頼性の高い評価技術となりうることを期待される。

3. 研究の方法

(1) 股関節初期関節症における静的質的評価の有用性の検討：

高磁場 3 テスラ MRI を用いて、正常股関節 14 関節および臼蓋形成不全を有する変形性股関節症 26 関節の股関節臼蓋・骨頭軟骨の T2 緩和時間分布解析をおこなった。

(2) ワイヤレス RF コイルの開発

静的 MRI 評価に比べ、荷重時・運動下での f-MRI 評価には、短時間撮影においても軟骨、半月板などの比較的小さな構成体から十分な信号/雑音比を有する MR 信号が得られるコイルが必要である。この問題に対し、励起・受信兼用プローブの中で電磁結合する共振器（ワイヤレスプローブ）を開発する。まず、一次および二次プローブ電磁結合モデルの解析をおこなう。次に膝関節用一次プローブ（バードゲージ形）および二次ワイヤレスプローブ（ヘルムホルツ形と 8 字形として、膝関節に密着する構造）を製作する。人膝関節における超高磁場 MRI における dual probe system の開発、有効性および SAR などの臨床使用における安全性を検討した。

(3) 荷重シミュレーション下機能イメージング法の開発：

I. (基礎研究) 荷重状態下での MRI での関節軟骨評価パラメータの変動に関する生理学的機序を解明するため、3 テスラ MRI に適合した豚摘出膝用の荷重デバイス(図 1)を非金属材料で開発した。豚摘出膝に、非荷重、0.6N 荷重負荷、関節内反位圧迫(内側に 0.9N 負荷)状態での関節軟骨 T2 マッピング解析をおこな



図 1：圧迫デバイス

った。荷重負荷に対する関節軟骨の詳細な反応性変化を評価するため、関節軟骨 T2 解析用ソフトウェアを開発し、関節軟骨内層別 T2 値の荷重応答反応および低圧用応力フィルムでの圧迫下力学環境評価との関連性について検討した。

II. (臨床研究-股関節) 下肢圧迫デバイスを用いた Loading in situ MRI (Lis MRI) による股関節 T2 マッピングが、荷重状態での軟骨内基質変化を反映した力学環境の指標となりうるかを臨床例で評価した。施設倫理委員会の研究承認を得た後に、十分な患者への研究説明と参加同意を得て臨床研究をおこなった。立位および歩行時を想定し、MRI 撮影下に体重の 100%までの圧迫力を任意に負荷できる非金属製の圧迫デバイスを作成した。股関節障害のないボランティア 6 例(ボ群)と臼蓋形成不全を有する初期関節症患者 3 例(患者群)に対し、3 テスラ MRI を用い、非圧迫状態と下肢圧迫デバイスによる体重 50%の圧迫状態で、脂肪抑制下 multi-echo spin echo 法にて中央冠状面で股関節の T2 マッピングをおこなった。ボ群と患者群での荷重部の圧迫負荷による軟骨 T2 変化を比較した。

III. (臨床研究-膝関節) 膝関節障害のないボランティア 10 例(ボ群)と半月板および靭帯損傷による軽度軟骨損傷患者 13 例(患者群)を対象とした。3 テスラ MRI を用い、非圧迫状態と下肢圧迫デバイスによる体重 50%の圧迫状態で、脂肪抑制下 multi-echo spin echo 法にて内側・外側大腿/脛骨関節の中央矢状面で膝関節の T2 マッピングをおこなった。ボ群と患者群での荷重部の圧迫負荷による軟骨 T2 変化を比較した。

4. 研究成果

1) 股関節初期関節症における静的質的評価の有用性の検討：

正常関節軟骨では、臼蓋・骨頭軟骨とも荷重部を中心に基底部の低 T2 値から表層部の高 T2 値への T2 時間傾斜パターンを全例で認めた。初期股関節症患者の臼蓋軟骨は低 T2 時間一様性分布を 33%、高 T2 時間一様性分布を 67%に認めた。臼蓋軟骨 T2 時間分布評価は、正常と早期関節症症例で有意に異なるパターンを示すことが明らかとなり、T2 時間パラメータ評価は鋭敏な変性評価の指標となりうることが示された。

2) ワイヤレス RF コイルの開発：

3T-MRI 適合した送受信兼用 Birdcage coil (直径 20 cm、高さ 29 cm) ならびにそれと電磁結合する Wireless Helmholtz coil(以下 Wireless coil: 直径 12 cm、高さ 12 cm) を試作した。Birdcage coil 単独

の場合に較べて、Wireless coil 付帯場合は、送信ゲイン及び比吸収率がそれぞれ 1/6 及び 1/60 となった。雑音比信号強度は Birdcage coil 単独に比べ Wireless coil 付帯の方が 1.2 倍となり、ワイヤレス RF コイルは超高磁場 MR 装置における比吸収率の改善と画質向上に有効な手法であることが示された。

(3) 荷重シミュレーション下機能イメージングの開発：

I. 関節軟骨内側中間層では 0.6N 荷重により 10% の T2 時間減少、さらに関節内反位圧迫により 25% の T2 時間減少が認められたのに対し、深層・浅層では T2 時間減少は軽度であった。関節内応力値と中間層 T2 値の高い関連性を認めた。荷重状態下での MRI での関節軟骨 T2 パラメータは、荷重に対する関節軟骨の詳細な生理学的反応の解析および関節軟骨の力学環境評価法として有用であることが示された。(図 2)

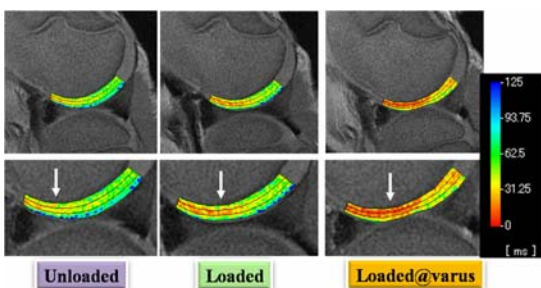


図 2：豚膝大腿軟骨 T2 マッピング

II. 圧迫負荷にともない、白蓋／骨頭軟骨荷重部 ROI の T2 値変化はボ群 -0.6%/-4.2%、患者群 -14.0%/-5.2% で、白蓋軟骨に患者群で有意に大きな T2 値減少が認められた (p=0.02)。患者群で圧迫による白蓋軟骨の T2 時間の強い減少傾向(図 3)は、同部での荷重集中により軟骨内水分量の減少やコラーゲン構築の変化が大きいことを反映していると推察される。Lis MRI による T2 マッピングは関節内力学環境の定量的評価に有用である可能性が示唆された。

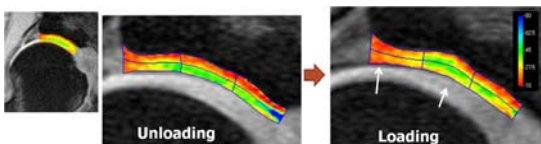


図 3：白蓋形成不全例の T2 マッピング

III. ボ群では、内側/外側関節とも、軟骨深層よりも表層部で T2 値は高値であった。荷重により表層部で T2 値の低下傾向は強かつ

た(図 4)。膝関節障害例では半月板損傷部周囲で荷重に伴う T2 値低下が有意に乏しかった。これらの結果は、臨床例においても荷重にともなう関節内 T2 値変化が生理的な荷重伝達環境に関する鋭敏な定量的評価指標になり、力学的環境解析による治療適応・効果判定への臨床的有効性が示唆された。

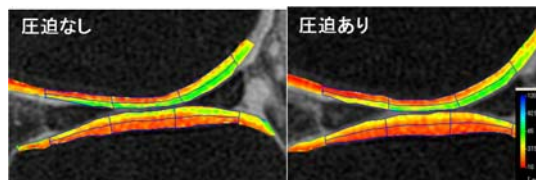


図 4：膝関節の T2 マッピング

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 9 件)

- 1) Shiomi T, Nishii T, Myoui A, Yoshikawa H, Sugano N. Influence of Knee Positions on T2, T2*, and dGEMRIC Mapping in Porcine Knee Cartilage. Magn Reson Imaging, in press. 査読有
- 2) Nishii T, Shiomi T, Tanaka H, Yamazaki Y, Murase K, Sugano N. Loaded Cartilage T2 Mapping in Patients with Hip Dysplasia. Radiology, in press. 査読有
- 3) 西井 孝, 塩見俊行, 坂井孝司, 高尾正樹, 中原一郎, 津田晃佑, 吉川秀樹, 菅野伸彦. Loading in situ MRI を用いた股関節 T2 マッピング. Hip Joint, 2009; 35 : 635-638. 査読無
- 4) 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. 2008, 16, 227-33. 査読有
- 5) Nishii T, Kuroda K, Matsuoka Y, Sahara T, Yoshikawa H. Change in knee cartilage T2 in response to mechanical loading. J Magn Reson Imaging. 2008;28:175-80. 査読有
- 6) 西井 孝, 菅野伸彦, 坂井孝司, 花之内健仁, 吉川秀樹. T2 緩和時間による股関節 MRI の関節軟骨質的評価. Hip Joint, 2007; 33:163-166. 査読無

〔学会発表〕(計 10 件)

- 1) 西井 孝, 塩見俊行, 坂井孝司, 高尾正樹, 田中 壽, 吉川秀樹, 菅野伸彦. 荷重下の関節軟骨 MRI 評価. 第 14 回日本関節症研究会 学術集会. 横浜, 2009 年 5 月 23 日
- 2) Nishii T, Shiomi T, Tanaka H, Murase K, Yamazaki Y, Sakai T, Takao M, Yoshikawa H,

Sugano N. Evaluation of Cartilage T2 Using Loading in situ MRI in Early Osteoarthritis with Hip Dysplasia. ISMRM 17th Scientific Meeting & Exhibition. Honolulu, April 18-24, 2009.

3) Nishii T; Shiomi T; Tanaka H; Murase K; Sakai T; Takao M; Yoshikawa H; Sugano N. Cartilage T2 mapping in hip dysplasia using loading in situ MRI. The 55rd Annual Meeting, Orthopaedic Research Society. Las Vegas, Feb 22-25, 2009.

4) 西井 孝、吉川秀樹、坂井孝司、高尾正樹、菅野伸彦。MRIによる関節症進行と治療効果の予見性について。第23回日本臨床リウマチ学会。横浜、2008年11月29-30日

5) 西井孝、塩見俊行、田中 壽、菅野伸彦、吉川秀樹。下肢圧迫デバイスを用いた荷重下肢関節T2マッピング。第36回日本磁気共鳴医学学会大会。旭川、2008年9月11日-13日

6) Nishii T., Kuroda K., Matsuoka Y., Nakata K., Yoshikawa H. Cartilage T2 relaxation time under loading condition in patients with normal and injured knee joints. 2007World Congress on Osteoarthritis. Fort Lauderdale, December 6-9,2007.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西井 孝 (NISHII TAKASHI)

大阪大学・医学系研究科・寄附講座准教授
研究者番号：70304061

(2) 研究分担者

黒田 輝 (KURODA KAGAYAKI)

東海大学・情報理工学部・准教授
研究者番号：70205243

(H19→H20 連携研究者)

菅野 伸彦 (SUGANO NOBUHIKO)

大阪大学・医学系研究科・教授
研究者番号：70273620

田中 壽 (TANAKA HISASHI)

大阪大学・医学系研究科・講師
研究者番号：40294087

佐藤 嘉信 (SATO YOSHINOBU)

大阪大学・医学系研究科・准教授
研究者番号：70243219

坂井 孝司 (SAKAI TAKASHI)

大阪大学・医学部附属病院・助教
研究者番号：00444539

松岡 雄一郎 (MATSUOKA YUICHIROU)

先端医療振興財団・分子イメージング研究グループ・研究員

研究者番号：80372150

(H19→H20 連携研究者)

(3) 連携研究者 ()

研究者番号：