

様 式 C - 1 9、F - 1 9 - 1、Z - 1 9 （共通）

科学研究費助成事業 研究成果報告書



令和 6 年 6 月 23 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K12789

研究課題名（和文）早期軟骨病変に対する3次元軟骨定量評価法に関する研究

研究課題名（英文）Three-dimensional Cartilage Quantitative Evaluation Method for Early Stage Cartilage Lesions

研究代表者

小川 宗宏（Ogawa, Munehiro）

奈良県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号：30597109

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000 円

研究成果の概要（和文）：申請者らは、膝関節の軟骨病変の診断精度の向上を目的としてT1rho マッピングを用いた3次元再構成評価法を考案した。本研究課題で、本手法は関節鏡所見との肉眼的評価とは正の相関を認め、組織学的評価とは負の相関を認め、組織学的見地からの本手法の妥当性や臨床的有用性を明らかにした。本手法は関節症性変化で生じる軟骨マトリックスの分子構造の変化を反映し、軟骨変性を検出するための有効な手段となりうる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、軟骨基質の組成や構造の変化を定量評価可能なMRI撮像法であるT1rhoやT2マッピングが注目されているが、従来の2次元評価では小範囲の関節障害部位の評価やその広がりを評価しえない可能性があり、膝関節の軟骨病変の診断精度の向上を目的として申請者らはT1rho マッピングを用いた3次元再構成評価法を考案した。本研究課題で、3次元再構成評価法は関節鏡所見との肉眼的評価とは正の相関を認め、組織学的評価とは負の相関を認め、組織学的見地からの本手法の妥当性や臨床的有用性を明らかにした。本手法は関節症性変化で生じる軟骨マトリックスの分子構造の変化を反映し、軟骨変性を検出するための有効な手段となりうる。

研究成果の概要（英文）：We devised a 3D reconstruction evaluation method using T1rho mapping to improve the diagnostic accuracy of cartilage lesions in the knee joint. In this research project, the method showed a positive correlation with gross evaluation with arthroscopic findings and a negative correlation with histological evaluation, demonstrating the validity and clinical usefulness of the method from a histological standpoint. This method reflects changes in the molecular structure of the cartilage matrix that occur in arthropathic changes and may be an effective tool for detecting cartilage degeneration.

研究分野：スポーツ医学

キーワード：MRI T1rho mapping T2 mapping 3次元評価 診断能 軟骨定量評価

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

健康寿命を延伸するために不可欠であるロコモティブシンドローム（運動器の障害により要介護になる危険の高い状態）の予防には、早期診断に向けての積極的な対策が必要である。その主因のひとつである変形性膝関節症は、活動性を低下させ、生活の質を悪化させる要因であり、高齢化社会が急激に進むわが国の現状において、今後ますますの増加が予想され、その対策は医療費高騰の抑制にも繋がる。潜在性罹患症例も含め多くの障害例に適した診療、予防法を提供するには、早期病態から関節障害を鋭敏かつ高精度に評価できる評価法の確立が必要である。しかし、通常診療で用いられている単純 X 線による評価では、OA の初期に生じる微細な軟骨変化を詳細に評価することは困難である。

核磁気共鳴撮像 (magnetic resonance imaging : MRI) は精度・客観性・低侵襲の観点から、有望な画像診断ツールであるが、一般的に用いられる MRI 撮像法では、OA の初期に生じる微細な軟骨変化を詳細に評価することは困難である。近年、軟骨基質の分子構造変化を鋭敏に捉えることができ、より早期の軟骨障害まで評価可能な組成学的定量評価法として T1rho マッピングが注目されている。T1rho マッピングは造影剤を使用せずに軟骨基質内のプロテオグリカン (PG) 含有量を評価できる非侵襲的な方法であり、初期関節症性変化として PG がまず減少することが報告 (Akella SV et al. Magn Reson Med, 2001) されていることから、T1rho マッピングは関節症性変化を非侵襲的に早期に検出することならびに定量評価することが可能であり、軟骨変性の病態把握や治療効果判定への応用が期待されている。(Li X et al. Radiology 2011、Nishioka H et al. Eur J Radiol 2013) しかしながら、膝関節の早期軟骨障害は力学的環境異常などから局所的に限局した領域で発生することが多く、従来の 2 次元評価では小範囲の障害部位の評価や障害の広がり进行评估するには限界があり、3 次元的に関節軟骨を評価する手法の開発と普及が重要と考え、世界に先駆けて T1rho マッピングを用いた 3 次元再構成評価法を考案した。

2. 研究の目的

本研究課題では組織学的見地からの 3 次元再構成評価法の妥当性を検討し、診断能とともに本評価法の臨床的有用性を明らかにする。

3. 研究の方法

本研究課題においては、次の 2 点を目標とする。

1. 画像評価の妥当性の検証

人工膝関節置換術の際に採取された膝関節の軟骨組織標本の染色による PG 濃度と T1rho 値との相関を検討し、画像評価の妥当性を明らかにする。

Tsushima H et al. Rheumatol Int 2012 の方法に準じて評価を行う

- 対象は変形性膝関節症で人工膝関節置換術を受ける患者
- MRI は PHILIPS 社 3.0T を用いて撮影する
- 手術の際に切除される膝関節部の骨軟骨片を採取する。

- 肉眼的に軟骨の状態を評価
 - 5-grade scale (G0: normal, G1: swelling, G2: superficial fibrillation, G3: deep fibrillation, G4: subchondral bone exposure).
- 採取した切片をサフラニン O 染色し、GAG の濃度を半定量化 (Safranin-O staining score (%)) する
- 切除片にあわせて関心領域 (ROI) を設定し、T1rho 値を算出する (AZE virtual place software を使用)
- 3 次元で評価した T1rho 値と半定量化した組織評価との相関関係を検討する。
- 肉眼的評価と T1rho 値との関係も統計学的に解析する。
- 比較対象として 2 次元で評価した T1rho、2 次元、3 次元で評価した T2 マッピングと比較する

2. 診断能、臨床的有用性の検証

前十字靱帯 (anterior cruciate ligament : ACL) 損傷患者や変形性膝関節症の高位脛骨骨切り術の手術施行前と抜釘術時における手術時の軟骨変性評価と術前後の MRI 評価との相関性を検討し、その診断能、臨床的有用性を明らかにする。

対象

- 前十字靱帯損傷に対して解剖学的 2 束前十字靱帯再建術を施行する患者
 - 術前、術後約 1~2 年の抜釘術前に MRI を撮影
- 変形性膝関節症に対して楔状開大型高位脛骨骨切り術を施行する患者
 - 術前、術後約 1~2 年の抜釘術後に MRI を撮影
- 初回手術と抜釘術時の膝関節の関節鏡所見を評価 (ICRS 評価)
- 大腿脛骨関節、膝蓋大腿関節に ROI を設定し、T1rho 値を算出する。
 - AZE virtual place software を使用
- 関節鏡所見と T1rho 値を用いて、ROC 解析を行い診断能を検証する。
- 2 次元法と 3 次元法の診断能を比較検討する。
- 計測再現性 (検者間、検者内誤差) を検証する。
- 術前、術後の経時的変化についても統計学的に解析する。

4. 研究成果

画像評価の妥当性の検証においては、T1rho マッピング 3 次元再構成評価法は関節鏡所見の肉眼的評価とは正の相関を認め、組織学的評価とは負の相関を認めた。2 次元法や T2 マッピングでは、肉眼的評価とは相関関係を認めたものの、組織学的評価での相関関係を検出することはできず、T1rho マッピング 3 次元再構成評価法の組織学的見地からの妥当性や臨床的有用性を明らかにした。以上の結果より 3 次元 T1rho マッピングは、関節症性変化で起こる軟骨マトリックスの分子構造の変化を反映し、軟骨変性を検出する有効な手段となりうることを立証した。

Nishimura Y, Ogawa M, Okamura K, Yamasaki T, Inagaki Y, Tanaka Y.

Validation of compositional MRI from a histological standpoint: Advantages of three-dimensional T1ρ mapping for quantitative evaluation of articular cartilage

Magn Reson Imaging. 2024 Jul;110:210-217. doi: 10.1016/j.mri.2024.04.024. Epub 2024

Apr 27.

臨床的有用性の検証においては、変形性膝関節症の高位脛骨骨切り術の手術施行前と抜釘術時における手術時の軟骨変性評価と術前後の MRI 評価との相関を検証した。抜釘時の関節鏡評価において大腿骨内顆での軟骨修復は高い割合（82%）で観察されたが、2次元解析ではどの部位でも術後に有意差は認められなかった。一方、3次元解析では、大腿骨内顆では術後に T1rho 値が有意に低下しており、軟骨再生の変化を定量的に検出することが可能であった。大腿骨内顆では、3D T1rho 値と手術前後の関節鏡所見との間に正の相関がみられたが（ $rs = 0.62$, $p < 0.01$ ）これは 2D T1rho 値にはみられなかった。以上の結果より 3次元 T1 rho マッピングは軟骨の質の変化を検出するのに有効なツールであり、臨床的に有用であることを立証した。

Yamasaki T, Ogawa M, Okamura K, Inagaki Y, Tanaka Y.

A pilot study with 3D T1ρ-mapping for quantitative evaluation of cartilage after open-wedge high tibial osteotomy.

Eur J Radiol. 2022 Jun;151:110308. doi: 10.1016/j.ejrad.2022.110308. Epub 2022 Apr 9.

診断能の検証においては、前十字靭帯再建術後の抜釘時の関節鏡検査における大腿骨内顆の初期の軟骨病変（ICRS grade1 または 2）の診断能の検討において、3次元/2次元マッピングの感度、特異度、精度は、それぞれ、96.8/77.4%、100.0/100.0%、97.1/79.4%であり、MFC では 3次元マッピングと 2次元マッピングで作成した ROC 曲線からの曲線下面積（AUC）は、それぞれ 0.989 と 0.796 で、3次元マッピングのほうが有意に良好な検出能を示した。（ $p < 0.01$ ）3次元/2次元マッピングの ROI 設定の再現性は、観察者内および観察者間のクラス内相関係数で、それぞれ 0.854/0.940, 0.900/0.825 であった。以上の結果より 3次元 T1rho マッピングは早期病態から関節障害を鋭敏かつ高精度に評価できる有用な評価ツールであることを立証した。

Okamura K, Ogawa M et al.

Comparison between Three-dimensional and Two-dimensional T1rho Mapping in the Detectability of the Early Cartilage Lesions

19th ESSKA Congress 2021

（国際学術誌に投稿予定）

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 1件 / うちオープンアクセス 2件）

1 . 著者名 Yamasaki T, Ogawa M, Okamura K, Inagaki Y, Tanaka Y.	4 . 巻 Epub
2 . 論文標題 A pilot study with 3D T1ρ-mapping for quantitative evaluation of cartilage after open-wedge high tibial osteotomy	5 . 発行年 2022年
3 . 雑誌名 Eur J Radiol. 2022	6 . 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ejrad.2022.110308.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1 . 著者名 Nishimura Y, Ogawa M, Okamura K, Yamasaki T, Inagaki Y, Tanaka Y.	4 . 巻 Epub
2 . 論文標題 Validation of compositional MRI from a histological standpoint: Advantages of three-dimensional T1ρ mapping for quantitative evaluation of articular cartilage	5 . 発行年 2024年
3 . 雑誌名 Magn Reson Imaging. 2024	6 . 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.mri.2024.04.024.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1 . 発表者名 小川宗宏
2 . 発表標題 3次元T1rhoおよびT2 mappingの軟骨変性の評価
3 . 学会等名 第95回日本整形外科学会
4 . 発表年 2022年

1 . 発表者名 西村優輝
2 . 発表標題 T1rhoおよびT2mappingの組織学的見地からの妥当性の評価
3 . 学会等名 第37回日本整形外科基礎学術集会
4 . 発表年 2022年

1．発表者名 西村優輝
2．発表標題 三次元再構成した組成学的T1rho mappingの妥当性の検証
3．学会等名 第139回中部日本整形外科災害外科学会・学術集会
4．発表年 2022年

1．発表者名 小川宗宏
2．発表標題 3次元T1rhoおよびT2 mappingの軟骨変性の評価
3．学会等名 第95回日本整形外科学会
4．発表年 2022年

1．発表者名 Okamrua K
2．発表標題 Comparison between Three-dimensional and Two-dimensional T1rho Mapping in the Detectability of the Early Cartilage Lesions
3．学会等名 19th ESSKA Congress 2021
4．発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1．著者名 Ogawa M. Tanaka Y	4．発行年 2024年
2．出版社 Elsevier	5．総ページ数 747
3．書名 Cartilage Tissue and Knee Joint Biomechanics	

〔産業財産権〕

〔その他〕

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
--	---------------------------	-----------------------	----

7．科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------