

令和 4 年 5 月 26 日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K17209

研究課題名（和文）変形性膝関節症の早期病変としての半月板位置異常（逸脱）の発生機序の検討

研究課題名（英文）Investigation of the mechanism of abnormal meniscus position (meniscus extrusion) in early stage of knee osteoarthritis.

研究代表者

青木 孝子 (Takako, Aoki)

順天堂大学・大学院医学研究科・非常勤助教

研究者番号：10740954

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：半月板損傷以外に半月板位置異常には3つの形態学的特徴があった。内側側副靭帯と半月板間の石灰化、冠状靭帯に沿った石灰化の積層、半月板冠状靭帯付着部の内側側副靭帯への短絡である。石灰化には段階がありターンオーバーを繰り返して一部は骨棘にリモデリングされ、一部は硬化し半月板を固着していた。内側コンパートメントの石灰化は半月板位置異常のみならず、変形性膝関節症のトリガーになっている可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

変形性関節症（KOA）は加齢性疾患とされ、同時多発的に様々な兆候が表れるため発症機序や治療法に関しては未解決問題である。組織学的基礎研究は進んでいるが生体から初期OAの組織は得られない。今回未発症OAのMRIデータから組織学的基礎研究と一致した結果が得られ、OAの始まりが半月板損傷による側副靭帯の石灰化であること、半月板断裂がOAへの進行に大きく寄与することが判明した。治療法開発やOAへの進行抑制のヒントとなる成果が得られた。

研究成果の概要（英文）：Knee osteoarthritis (KOA) is a multifactorial inflammatory disease that causes qualitative and morphological changes, and many risk factors have been reported. Cartilage has dominated OA research since quantitative MRI reported cartilage degeneration in early KOA. However, the longitudinal changes on MRI over the 6-year period since the unaffected OA in this study revealed that abnormal meniscus position is the most important factor in maintaining knee function and occurs earlier than cartilage wear, and calcification is the cause of the abnormalities. The meniscus tear was the accelerating factor, not the cause, of the abnormal meniscus position. It was suggested that remodeling of calcification into osteophytes and meniscus adherence may trigger KOA.

研究分野：放射線科学関連

キーワード：変形性膝関節症 内側半月板逸脱 骨棘 内側側副靭帯 石灰化 半月板損傷

1. 研究開始当初の背景

変形性膝関節症 (KOA) は、関節軟骨の変性と摩耗を主座に関節内構造物に質的及び形態学的変化をきたす多因子性の炎症性疾患で、関節組織の異常なリモデリングを引き起こす (Arthritis & Rheumatism 2012)。年齢、性別、肥満が危険因子となり緩徐ながらも進行性の痛み、変形、機能低下を引き起こすため、病態に基づく早期診断と治療法開発は喫緊の課題である。しかし、多くのリスク因子は報告されているが病態は未だ不明な点が多く病因はわかっていない (OAC 2018 Magnusson, OAC 2016 Emmanuel, OAC 2009 Lo, Arthritis & Rheumatology 2019 Driban, BMC Musculoskeletal Disorders 2019)。OA の最初の変化は軟骨変性や摩耗ではなく、骨棘を伴う半月板位置異常であると考え本研究の核心は「半月板位置異常(逸脱)の発症機序」の解明である。初期膝 OA 患者 50 名を対象とした横断研究で MRI T2 マッピング法を応用し、骨棘幅が半月板逸脱と密接に関連することを示したが、骨棘と半月板逸脱の因果関係を示すことはできていない (Arthritis Res Ther. 2017)。米国・国立衛生研究所 (NIH) が主導で 4,796 人が参加し行われている大規模コホート研究 Osteoarthritis Initiative (OAI) の 8 年間にわたる縦断研究の公開データを入手した (<https://nda.nih.gov/oai/>)。このデータを用い、[1]T2 マッピング法に代わり MRI proton density-weighted imaging (PDWI) を用いた骨棘軟骨成分検出法を確立し、[2] 骨棘の真のサイズを評価し、その変化と半月板逸脱の変化の関連性を検討し、早期膝 OA について骨棘研究を進展させ、膝 OA の新たな診断と治療に通じる重要なエビデンスの構築を目指す。

2. 研究の目的

半月板位置異常と骨棘の因果関係および半月板位置異常の原因を究明し、膝 OA の診断・治療に通じる重要なエビデンスを構築すること。

3. 研究の方法

OAI MRI データから低年齢 (45-55 歳, 50.4 ± 3.0 歳, 女性 51%) 未発症 OA (両膝の KellgrenLawrence グレードが 0) で 4 点の MRI (ベースライン, 24 ヶ月, 48 ヶ月, 72 ヶ月) がそろっている対象者を抽出した。

(1) 画像評価法: MRI は Coronal intermediate-weighted image (IMWI) による半月板位置脱幅 (MME) および骨棘 (OP) (骨部: OPb と軟骨部: OPc) の計測 (Fig. 1) と 3D Double-Echo Steady-State (DESS) image の Coronal multi-planar reconstruction (MPR) 画像を用いて半月板所見と Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS) による形態変化を評価した (OAC 2004)。IMWI はコントラスト分解能の高い画像であるため、擬似カラー画像はグレー画像よりも組織や病巣とのわずかなコントラストの違いを明確に表示できる利点がある。擬似カラー画像では、信号強度が近似している場合は類似の濃淡色で、信号強度が大きく異なる場合は異なる色で表示することが可能である。擬似カラー画像 (Royal) は Image J (imagej.nih.gov/ij/download/) を用いて可視化した。半月板所見は Coronal 画像で内側側副靭帯 (MCL) 内の断裂有無と MCL と接する半月板辺縁の亀裂 (通常断裂とみなされない) をチェックした。MME は内側半月板 (MM) と MCL の癒着、脛骨-MCL 間のスペースが必須条件として IMWI 擬似カラー画像を用い、50% 以上を占める MM-MCL 間の石灰化の有無、冠状靭帯を含む脛骨-MCL 間の石灰化の状態 (石灰化には段階がある) につ

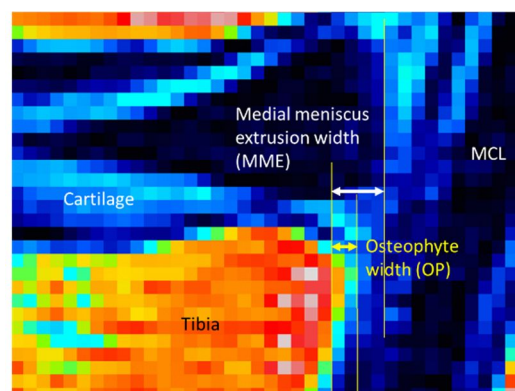


Fig. 1 Coronal IMWI 擬似カラー画像による MME と OP の計測例

いてチェックした。

(2) 統計解析：“MM 所見(intact/ crack /tear)”，“MM-MCL 間の石灰化の有無”，“冠状靭帯半月板付着部と MCL の癒着の有無”を因子とした(Fig. 2)。因子別測定値の有意差は重回帰分析を用いて評価した。多変量ロジスティック回帰分析を用いて baseline(BL)_MME、72 month follow-up(72M)_MME, BL_OP、72M_OP、BL から 72M までの 6 年間の変化量 MME、OP、複合因子による Odds 比を評価した。MME または OP と各因子との関連は一般化線型モデルを用いて評価した。すべての解析には調整因子として性別と BMI を用いた。すべての統計解析は IBM SPSS Statistics 25 (IBM, Armonk, NY, USA)を用いた。p 値は <0.05 を有意とした。

4 . 研究成果

(1) 画像評価：MME, OP の計測および画像評価は 340 名の右膝すべてに対して実行された。ほとんどの対象者の OPc は確認できなかった。MME の平均値は BL = 2.03 ± 0.78 mm, 72M = 2.20 ± 0.92 mm, OPb の平均値は BL = 0.38 ± 0.28 mm, 72M = 0.45 ± 0.35 mm。MME 変化なし 34.7%, 増加 42.4%, OPb 変化なし 72.1%, 増加 19.1%。変化量 MME の最大値は 4.68 mm、OPb の最大値は 2.52mm であった。因子別測定値の有意差を Table 1 に示す。

(2) MME と因子の関係

すべての因子は MME の大きさと関連していた。MM crack の発生数は BL(52%)から 72M(43%)で減少し一部修復されたことがうかがえるが、MME の平均値は intact, crack, tear の順に増加しており、半月板損傷は MME と関連していた。MM-MCL 間の石灰化は罹患率が非常に高く、BL(86%)から 72M(87%)で発症数の増加はわずかであったが、石灰化有は無に比べ MME の大きさが有意に大きかったが増加量に差はなかった。MM と MCL の癒着については BL のみ MME に有意差が見られたが、増加量に差はなかった。すべての因子は BL で調整因子の影響はなかったが、BMI は MME の変化量に関連していた。72M_MME の複合要因によるリスクは MM tear, MM-MCL 間の石灰化、MM-MCL の癒着の 3 因子の時最も高く Odds 比 7.1(p<0.001, 95%CI: 2.7-18.8)であった。77%が複数の要因を有していた。

(3) OPb と因子の関係 OP b の平均値は intact, crack, tear の

順に増加していたが、MM-MCL 間の石灰化と MM-MCL 癒着はともに OPb に有意差はなかった。BL, 72M、OPb のすべてで MM tear と MM-MCL 間の石灰化が OPb の大きさと関連していた。72M_OP の複合要因によるリスクは MM tear と MM-MCL 間の癒着の 2 因子 が最も高く Odds 比 4.5(p=0.004, 95%CI: 1.6-12.5)、次いで MM tear、Odds 比 4.1(p=0.003, 95%CI: 1.6-10.2)であった。

(4) 石灰化の変化

石灰化は前石灰化期(非結晶性石灰沈着物を含む滑液)、形成期(軟骨様石灰化)、吸収期、石灰化後期(硬化)の 4 段階ある(Uthoff, Virch Arch 1975)ことが知られている(Fig. 2)。Fig. 3 は 48M で半月板断裂があり、浸出液により脛骨-MCL 間のスペースが増大し、石灰沈着物を含む滑液とみられる淡い石灰化は 72M で骨棘を拡大し、冠状靭帯の石灰化による MCL 癒着と MME 拡大を示す重要な症例を提示した。浸出液が石灰沈着物を含む滑液は骨棘周囲および骨棘に接してみられ、経時的に変化していた。特に半月板断裂がある場合に顕著であ

った。

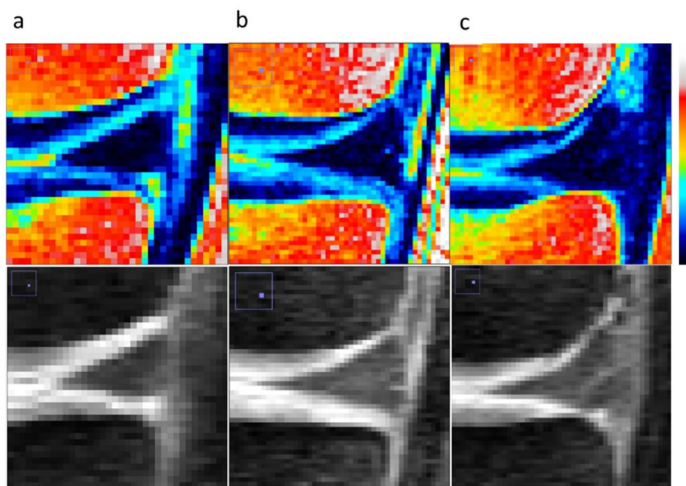


Fig. 2 石灰化サイクルの例

a: 非結晶性石灰沈着物を含む滑液、b: 軟骨様石灰化または軟骨様骨棘
c: 硬化した石灰化

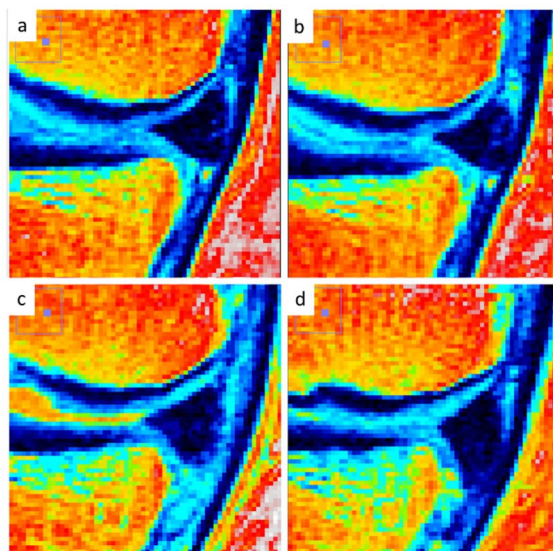


Fig. 3 石灰化のターンオーバーと骨棘の変化

53歳男性, BMI 23.6, a: BL, b: 24M, c: 48M, d: 72M
BL~24Mに変化はないが、48MでMMEの拡大と半月板下の石灰沈着物を含む滑液がみられ、72Mでターンオーバーし骨棘拡大と冠状靭帯の石灰化の硬化が見られる。

Table 1 Overview of measurements by factor

Factors	BL ratio		BL_MME		ΔMME			BL_OP		ΔOP				
	n	%	mean	SD	p	mean	SD	p	mean	SD	p			
non	340	100	2.03	0.78		0.17	0.60							
MM Findings (factor 1)														
intact	134	39.4%	1.93	0.73		0.12	0.48		0.38	0.25		0.02	0.20	
crack	178	52.4%	2.05	0.82	0.006	0.13	0.55	0.007	0.38	0.32	0.54	0.04	0.23	<0.001
tear	28	8.2%	2.37	0.72		0.38	0.81		0.40	0.23		0.21	0.50	
Calcification between MM and MCL (factor 2)														
calc≤50%	47	13.8%	1.71	0.91		0.16	0.48		0.47	0.39		-0.02	0.24	
calc>50%	293	86.2%	2.08	0.75	0.003	0.18	0.62	0.91	0.37	0.26	0.011	0.08	0.31	0.05
Adhesion coronal ligament and MCL (factor 3)														
no particular	216	63.5%	1.94	0.79		0.15	0.65		0.40	0.28		0.07	0.34	
adhesion	124	36.5%	2.19	0.74	0.007	0.20	0.52	0.43	0.35	0.29	0.07	0.07	0.24	0.90

p: 調整因子を含む重回帰分析による有意差

(5) WORMS 評価

BL の WORMS 評価で内側コンポーネントのスコア 0 の割合は骨棘が最も少なく 10.6%で、軟骨 60%、滑膜炎 77.6%であった。72M では骨棘 6.8%、軟骨 37.6%、滑膜炎 75.9%で、変化量は軟骨が 22.4%と最も高く、骨棘 3.8%、滑膜炎 1.8%であった。骨棘は軟骨に比べ進行が遅いが最も発症率が高く、軟骨、滑膜炎に先行していると考えられる。

(6) MME と OPb の関連

MME と OPb の平均値は有意に MME が大きく、1mm 以上の MME 発症率は 92%で MME が先行していることが示唆さ

れた。OPc は石灰化が変化しリモデリングされて形成されることが分かった(Scientific Reports 2020, Calcif Tissue Int 2009, Curr Opin Rheumatol 2014)。石灰化のリモデリングは骨・軟骨細胞に分化することができる腱幹細胞の存在や chondrocyte-like cells の関連を示した報告が裏付けている(Knee Surg Sports 2005、Joint Bone Spine 2018, Laffite)。また骨棘の拡大は滑液が介在している(Int J Mol Sci 2022)。

Table 2 Relation between MME and factors

factors	Multivariate logistic regression			Generalized estimating equations					
	Odds	95%CI	p	Wald Chi-Square	95%CI	p			
Findings									
BL	crack	1.3	0.94	1.71	0.127	2.3	-0.04	0.31	0.130
	tear	2.1	1.25	3.55	0.005	8.4	0.15	0.79	0.004
	MM-MCL calc	1.9	1.22	2.85	0.004	8.9	0.13	0.60	0.003
Coronal ligament adhesion	1.5	1.11	2.03	0.008	7.4	0.07	0.41	0.007	
Findings									
72M	crack	1.4	1.0	1.9	0.029	4.3	0.01	0.42	0.037
	tear	3.3	2.2	4.9	<0.0001	53.1	0.70	1.22	<0.0001
	MM-MCL calc	1.5	1.0	2.3	0.037	4.6	0.03	0.61	0.032
Coronal ligament adhesion	1.3	1.0	1.6	0.053	3.8	0.00	0.40	0.051	
Findings									
△	crack	1.0	0.6	1.7	0.891	0.01	-0.14	0.15	0.935
	tear	2.1	1.2	3.7	0.008	9.4	0.11	0.48	0.002
	MM-MCL calc	1.0	0.6	1.8	0.912	0.01	-0.18	0.20	0.912
Coronal ligament adhesion	1.2	0.8	1.7	0.423	0.6	-0.08	0.18	0.424	

Table 3 Relation between OPb and factors

factors	Multivariate logistic regression			Generalized estimating equations					
	Odds	95%CI	p	Wald Chi-Square	95%CI	p			
Findings									
BL	crack	1.06	0.47	2.41	0.88	0.02	-0.06	0.07	0.88
	tear	1.74	0.43	6.96	0.44	0.63	-0.07	0.16	0.43
	MM-MCL calc	0.31	0.12	0.80	0.015	6.70	-0.20	-0.03	0.01
Coronal ligament adhesion	0.44	0.18	1.10	0.08	3.26	-0.12	0.00	0.07	
Findings									
72M	crack	1.6	0.7	3.9	0.29	0.81	-0.04	0.12	0.37
	tear	6.6	2.5	17.1	<0.001	22.14	0.14	0.34	<0.001
	MM-MCL calc	0.9	0.4	2.2	0.80	0.06	-0.12	0.10	0.80
Coronal ligament adhesion	0.6	0.3	1.2	0.18	1.86	-0.13	0.02	0.17	
Findings									
△	crack	1.6	0.5	4.9	0.42	0.36	-0.05	0.09	0.55
	tear	8.5	2.4	30.1	0.001	17.32	0.11	0.29	<0.001
	MM-MCL calc	5.0	1.0	24.5	0.047	3.87	0.00	0.19	0.049
Coronal ligament adhesion	1.1	0.5	2.2	0.89	0.02	-0.06	0.07	0.89	

(7) 膝 OA の診断・治療に通じる重要なエビデンス

半月板位置異常と骨棘の因果関係は半月板位置異常が先行し石灰化により骨棘が拡大していくこと、半月板位置異常の原因は MCL および冠状靭帯および脛骨端および半月板周囲の石灰化であり半月板断裂が加速因子であることを示した。人工関節置換術を受けた全患者の軟骨でカルシウム含有結晶が膝関節の全区画に存在していたという報告から、石灰化は MCL だけでなく、軟骨、半月板周囲のように膝内全体に同時多発的に発生し、緩徐に進行し形態学的変化を進行させる可能性が高い (Acta Radiologica Open 2017, Journal of Ultrasound 2019, ART 2013)。MCL の石灰化が MME や骨棘をはじめ形態学的変化を引き起こすトリガーとなっていることが示唆された。また、MM-MCL 間の石灰化を抑制させることは半月板損傷を減少させ MME や骨棘の拡大を加速させることなく OA 発症を遅らせる可能性は十分ある。薄い石灰化はレントゲンに写らないが MRI も信号強度の低い石灰化は苦手である。しかし、濃度分解能の高い画像 (IMWI、PDWI) で疑似カラー画像化することにより石灰化のターンオーバーを確認できることを示した。MRI または超音波検査で石灰化の有無を診断し石灰化を除去または減少させることは MME や骨棘の拡大を抑制し、膝の安定性保持や機能低下予防に貢献する。

<引用文献>

- Matthias Muschol et al. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc (2005) 13: 598-602
 Hang-Korng Ea et al. ARTHRITIS & RHEUMATISM (2011) 63: 10-18
 F. Zhang et al. Osteoarthritis and Cartilage 24 (2016) 801-806

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Y. Negishi , H. Kaneko, T. Aoki , L. Liu ほか
2. 発表標題 MEDIAL MENISCUS EXTRUSION IS MORE STRONGLY ASSOCIATED
3. 学会等名 2021 OARS1 VIRTUAL WORLD CONGRESS (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 根岸義文,石島旨章,金子晴香,劉立足, 青木孝子, 有田均、百枝雅裕,高澤祐治,池田浩,金子和夫
2. 発表標題 MRIプロトン強調画像の擬似カラー化による骨棘幅の計測
3. 学会等名 第11回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会2019
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔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
---------	---------