

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 19 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23791431

研究課題名(和文) 新たな磁気共鳴撮像法を用いた定量的な関節軟骨障害の早期検出・重症度評価法の開発

研究課題名(英文) T1rho MR imaging for the evaluation of the denaturelization of articular cartilage caused by osteoarthritis

研究代表者

高山 幸久(Takayama, Yukihiisa)

九州大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：60546563

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円、(間接経費) 690,000円

研究成果の概要(和文)：T1 値計算画像は関節軟骨の基質{コラーゲンやプロテオグリカン(PG)等)の含有量と負の相関があるため、それら基質を定量的に評価することが可能である。変形性膝関節症の早期障害では、PGの減少が、コラーゲン減少に先行して生じると知られており、T1 値計算画像がその変化を鋭敏に検出することが可能と考えられる。臨床的な有用性を検証する為に、先行して利用されているT2値計算画像と比較し、組織学的な結果と対比して評価した。その結果、T1 値計算画像がT2値計算画像よりも変形性膝関節症の早期障害の検出に有用であった。関節軟骨障害の重症度評価は、T1 とT2共に有用だったが、T1 の方が有用性が上回った。

研究成果の概要(英文)：T1rho mapping is one of the quantitative MR imaging techniques for the assessment of articular cartilage, because it can quantitatively evaluate the contents of extracellular matrices, such as collagen and proteoglycan (PG), in the cartilage. At the early stage of osteoarthritis (OA), PG depletion occurs prior to the decrease in collagen. It is presumed that T1rho mapping is sensitive enough to detect PG depletion at the early stage of OA. Therefore, we evaluated the clinical utility of T1rho mapping as a diagnostic tool in patients with OA by comparing with T2 mapping which is widely used in clinical practice. We compared T1rho and T2 mappings for their ability to differentiate between normal and denatured articular cartilage by means of radiological-histological correlation. We concluded that T1rho mapping is superior to T2 mapping for the evaluation of denatured articular cartilage with osteoarthritis of the knee.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：放射線科学

キーワード：変形性膝関節症 MRI T1 関節軟骨 膝関節

## 1. 研究開始当初の背景

T1 値計算画像は、磁気共鳴画像法(MRI)の定量的評価法の一つとして注目されている。特に関節軟骨の変性の早期検出及び重症度の評価に有用性が示唆されており、関節軟骨疾患の画像診断法として期待されている。近年、日本でも、限られた施設においてのみ研究が始まった段階であり、臨床にて診断に使用する為には更なる検証が必要である。この画像診断法が確立すると、従来の形態の評価に加えて、関節軟骨内部の化学的变化、病変の進行度を非侵襲的に推定することができ、整形外科領域や老年医学分野において、大きく貢献すると考えられる。

変形性関節症や慢性関節リウマチなど、関節に炎症を生ずる疾患において、関節軟骨に生ずる早期の変化として、軟骨基質の中に含まれるプロテオグリカンの量の低下が生じることが、知られている。プロテオグリカンの量が低下すると、関節軟骨の保水性が低下し、弾性や平滑性が失われていき、軟骨の変性が進行する。ヒトにおいて関節軟骨の障害や変性の程度を評価するには、血中や尿中の関節マーカーを測定する方法や、手術時に実際の患者からサンプルを得る方法が知られている。前者は全身の軟骨の状態の総和や平均を反映するために、当該関節の状態を精密に評価しているとは言えず、実用的な検査法とは言えない。後者も切除標本が必要なため、手術後のみ評価可能である。その為、生体の関節軟骨を非侵襲的かつ繰り返し評価することは困難である。MRIは関節軟骨を非侵襲的かつ有用な診断法であることは周知されており、各種撮像法が実用化されている。その中でも、T1 強調画像や T1 値計算画像は、関節軟骨基質に含まれるプロテオグリカンの量を特異的に反映した画像撮像法であることが報告されている。諸外国の研究施設か

らは、その撮像法を用いた関節軟骨変性診断の有用性が報告されているが、日本の研究施設からの報告は少ない。また、臨床応用する為には、病理組織学的な結果と十分に対比し、T1 強調画像や T1 値計算画像と関節軟骨変性・障害の進行度の相関関係を詳細に検証することも必要である。

## 2. 研究の目的

本研究の主目的は、磁気共鳴画像法の一つである、“T1 値計算画像”を用いた、関節軟骨内の病変の検出能、および病変の進行度に関して、定量的評価法を確立することである。当施設ではこれまでの研究で一定の成果が得られ、膝関節を撮影する為の最適な撮像法と条件に関しては既に確立した。検証を行う必要がある課題としては、

1) 変形性膝関節症の患者を対象に撮像された画像所見と、人工関節置換術施行時に採取した切除標本より得られた病理組織学的結果と対比し、最適な診断法・定量的評価法を検証する。

2) その診断法・評価法が、異なる観察者でも、同一かつ再現性がある方法であるか検証する。

3) 慢性関節リウマチや外傷など他疾患の診断に関しても、有用な診断法であるか検証する。

これらの方法により、非侵襲的かつ簡易な画像検査法として、整形外科医の診療を支援する。

## 3. 研究の方法

本研究では T1 値計算画像を用い、関節軟骨内の健常部と病変部を識別する方法や基準を作成することである。具体的には以下のことを行う。

1) 変形性膝関節症を対象とし、人工関節置換術前に撮影した T1 値計算画像と手術後に取得した切除標本を用い、画像所見

と病理学的結果の対比を行う。

2) 異なる診断者の間でも同一の診断が可能な基準や方法であるかどうか検証する。また、その診断法が、形態的評価に付加する診断に有用な情報を与えるかどうか検証する。

3) 慢性関節リウマチや外傷など他疾患の診断や治療効果判定にも有用な診断法か検証する。

**変形性膝関節症患者のT1 値計算画像と病理組織標本の対比、画像診断基準の作成**  
当研究機関では、以前より本研究へ賛同して頂けた、変形性膝関節症を有し、且つ人工膝関節置換術が必要な患者の画像及び術後切除標本の取得を行っている。当年度は、画像所見と病理学的所見の解析を進めてゆく。

1. 画像所見を病理組織学的所見（肉眼的所見、及び顕微鏡的所見）と対比し、初期段階の関節軟骨内変性の検出、重症度評価の評価法を検証する。

2. 肉眼的所見は、関節鏡検査所見と同様の評価が可能であるため、関節鏡の代用となり得る検査法であるかどうか検証する。

3. 顕微鏡的所見および免疫染色により病理組織学的な解析も行う。関節軟骨内のプロテオグリカンやコラーゲンの分布や存在量を確認し、関節軟骨変性の重症度を判定する。その結果を、画像所見との対比し、早期変性の検出、重症度の推定に必要な基準を作成する。

4. 上記解析は、研究代表者に加え、放射線診断専門医2名が画像所見、整形外科専門医2名が病理組織学的所見の検討を行う。一定数の結果が得られる毎にその検証を行い、評価基準の設定が適切か、変更が必要かどうか、適宜検証する。

**慢性関節リウマチや外傷など他の膝疾患の**

## 診断、治療効果判定に関する検証

変形性膝関節症の研究成果を基にして作成した、T1 値計算画像を用いた関節軟骨変性の画像診断法が、他疾患でも同様に利用可能かどうか検証する。変形性膝関節症以外の疾患として、慢性関節リウマチ等の炎症性疾患や、半月板損傷や関節軟骨損傷など外傷などを対象とする。

1. 慢性関節リウマチを有し、且つ人工膝関節置換術が必要な患者の画像及び術後切除標本の取得を行う。そして、画像所見と病理学的所見の解析を行い、変形性膝関節症と同様もしくは改訂した診断基準の作成を行う。

2. 半月板損傷や膝関節外傷を有する患者を対象として、関節軟骨障害の重症度評価に有用かどうか検証する。

3. 外科的治療を必要としていない患者が対象とする場合は、病変進行の有無の診断。治療効果判定を行う際の補助手段方法として、その有用性を検証する。

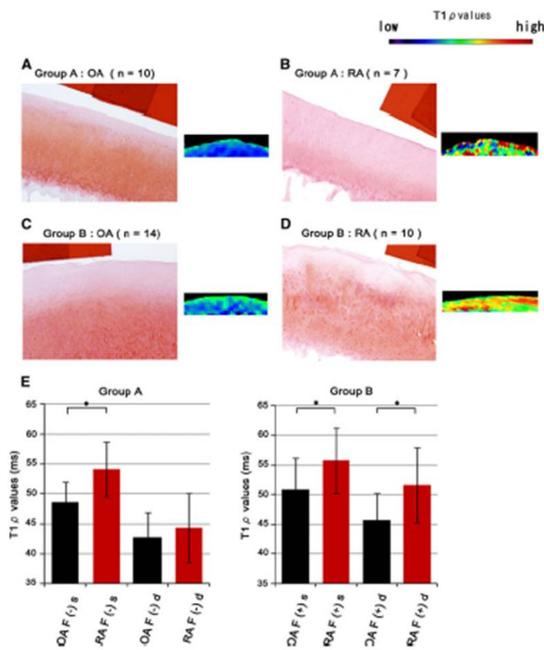
4. 上記解析は、前年度と同様に、研究代表者に加え、放射線診断専門医と整形外科専門医が共同で行う。また、評価基準の設定が適切か、変更が必要かどうか、適宜検証する。

## 4. 研究成果

変形性膝関節症を有する患者を対象として、画像所見と病理学的所見の解析を行った。具体的には、人工関節置換術前に撮像したT1 値計算画像の定量的評価と、手術終了後に取得された関節軟骨の切除標本より、プロテオグリカン含有量を免疫染色による半定量的評価を対比した。変形性膝関節症や慢性関節リウマチにおいては、重症度進行に伴い浅層及び深層の平均T1 $\rho$ 値は有意に上昇した。また、プロテオグリカン含有量は減少しており、有意な負の相関を認められた。変形性膝関節症と慢性関節リウマチの

比較では、軽度の変性では浅層のみ平均 T1ρ値が上昇し、慢性関節リウマチは変形性膝関節症よりも T1ρ値が優位に上昇していた。また、重症度進行に伴い、浅層に加えて深層まで平均 T1ρ値も増加するが、こちらも慢性関節リウマチは変形性膝関節症よりも浅層から深層まで全体的に T1ρ値が上昇する傾向があった。これは疾患により生じる関節軟骨変性の特徴を捉えていると考えた[Tsushima H. et al. Rheumatol Int.2012]。

図 1



また、変形性膝関節症の早期変性の検出能に関して、T1 値計算画像と既にその有用性が報告されている T2 値計算画像の対比を行った。切除標本から重症度マップを作成し、領域毎に重症度スコア、平均 T1 値と平均 T2 値を算出し、それぞれ対比した。重症度進行に伴い平均 T1 値および T2 値は有意に上昇した(表 1)が、正常部と早期 OA の鑑別能に関しては、T1 値計算画像は T2 値計算画像よりも優れた診断能を有していた。これは OA 初期に生じる生物学的変化、すなわちプロテオグリカンの減少

は、T2 値計算画像よりも T1 値計算画像が鋭敏に検出できるということが証明された [Takayama Y. et al. Eur J Radiol 2013]。

表 1

Table 1. The Average and Standard Deviations (SDs) of T1 and T2 Value of Articular Cartilage in Each Severity Grade of the Denaturalization

	Severity grade			
	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Number of analyzed regions	23	30	39	17
T1 values [ms]	Observer 1 40.28 ± 3.87 Observer 2 41.29 ± 2.72	45.88 ± 4.68 <sup>b</sup> 46.65 ± 4.31 <sup>b</sup>	48.37 ± 4.82 <sup>a</sup> 48.97 ± 5.26 <sup>a</sup>	54.33 ± 11.52 <sup>bc</sup> 53.19 ± 10.11 <sup>ab</sup>
T2 values [ms]	Observer 1 38.25 ± 8.69 Observer 2 37.93 ± 8.28	41.54 ± 6.81 42.04 ± 6.63	44.65 ± 9.51 45.78 ± 9.37 <sup>a</sup>	48.45 ± 11.89 <sup>bc</sup> 52.07 ± 11.69 <sup>ab</sup>

a: significantly different from Grade 0  
b: significantly different from Grade 1  
c: significantly different from Grade 2

図 2

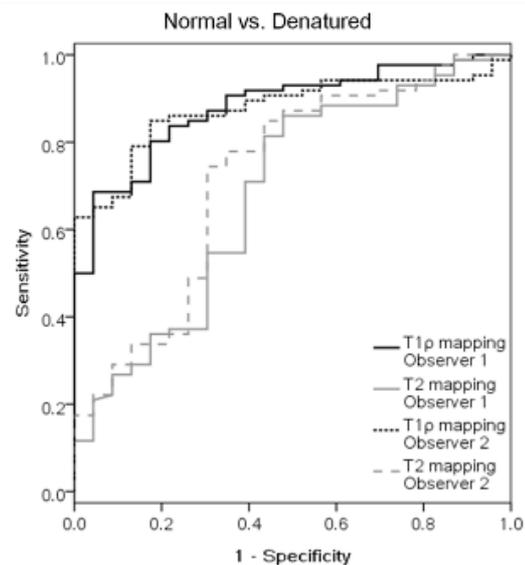
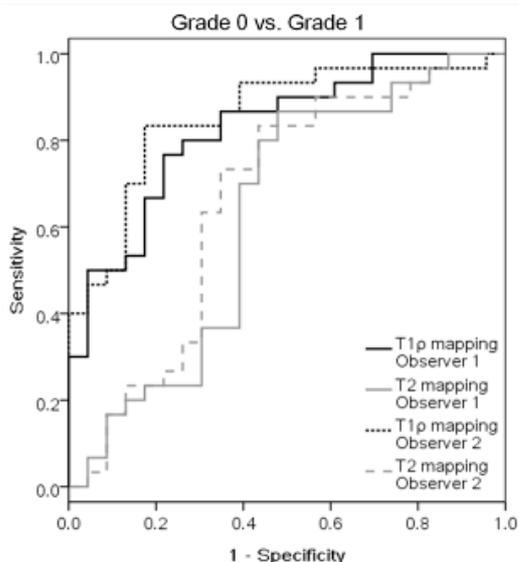


図 3



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 2 件)

Evaluation of cartilage degradation in arthritis using T1 magnetic resonance imaging mapping.

Tsushima H, Okazaki K, Takayama Y, Hatakenaka M, Honda H, Izawa T, Nakashima Y, Yamada H, Iwamoto Y.

Rheumatol Int. 2012 Sep;32(9):2867-75. doi: 10.1007/s00296-011-2140-3. Epub 2011 Sep 1.

T1 is superior to T2 mapping for the evaluation of articular cartilage denaturalization with osteoarthritis: radiological-pathological correlation after total knee arthroplasty.

Takayama Y, Hatakenaka M, Tsushima H, Okazaki K, Yoshiura T, Yonezawa M, Nishikawa K, Iwamoto Y, Honda H.

Eur J Radiol. 2013 Apr;82(4):e192-8. doi: 10.1016/j.ejrad.2012.11.031. Epub 2012 Dec 23.

〔学会発表〕(計 1 件)

ISMRM 19th Annual Meeting & Exhibition, May 7-13, 2011, Montréal, Québec, Canada  
Assessment of T1 and T2 mapping as biomarkers of denaturalization in articular cartilage with osteoarthritis: comparison with pathological results after total knee replacement.

Takayama Y, Hatakenaka M, Yoshiura T, Tsushima H, Okazaki K, Nishikawa K, Obara M, Iwamoto Y, Honda H.

〔図書〕(計 件)

なし

〔産業財産権〕

出願状況(計 件)

なし

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計 件)

なし

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者 高山 幸久

研究者番号：60546563

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者 なし