

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 31 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2015

課題番号：25670630

研究課題名(和文) 関節リウマチ患者における手および足X線画像全自動評価システムの開発

研究課題名(英文) Radiographic quantifications of joint space narrowing by computer-based approach on rheumatoid arthritis patients

研究代表者

田中 栄 (Tanaka, Sakae)

東京大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：50282661

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：関節リウマチの手および足のX線画像において、煩雑なSharp/van der Heijde 法にかわるコンピュータ自動解析法を考案し、100例においてベースラインと1年後のX線画像を検討した。医師によるSharp/van der Heijde 法の読影結果とコンピュータ自動解析法の計測結果を比較した結果、コンピュータ自動解析法は医師と同等の診断精度を持ち、験者内/験者間の再現性も高いことが示された。本研究で開発したコンピュータ自動解析法が臨床において有用な知見を提供できる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The study consisted of 100 patients with rheumatoid arthritis who underwent radiography at baseline and at 1-year follow-up. The joint space narrowing (JSN) on bilateral hand and foot radiographs were assessed by our computer-based method, using the Sharp/van der Heijde method as the standard of reference. Our results suggest that our computer-based method may be useful to recognize the JSN progression on radiographs of rheumatoid hands and feet.

研究分野：関節リウマチ

キーワード：関節リウマチ 構造学的評価 X線画像 医用情報工学

1. 研究開始当初の背景

関節リウマチ (RA) は多発性関節炎を主体とする全身性自己免疫疾患であり、進行すると関節破壊を伴うことが知られている。特に構造学的評価は重要視され、1971年に John Sharp が RA 患者の X 線画像を定量的に評価することを目的に、手/手関節の 27 関節を対象とした、erosion と JSN を点数化する Sharp スコアを提唱した。1989年には D. van der Heijde が手の読影関節数を減らし (Erosion: 16 関節、JSN: 15 関節)、足の関節読影 (Erosion: 6 関節、JSN: 6 関節) を含めた mTSS を発表し、同法が現在もっとも広く使用されている RA の構造学的評価法である。

得点は理論的には、0-448 点を取り得るが、各関節のカテゴリカルな評価の総和であり、一度最大の点数に達すると、病期がのびても悪化と判定されないという Ceiling Effect、評価者内・評価者間のばらつきがあり点数が一定とならないなどの問題点を持つ。

骨関節 X 線画像の計測において、骨の輪郭線の抽出は必須の課題であるが、撮影条件の違いなどから輪郭線の自動抽出は困難であり、実用化にいたった例は少ない。本研究においては、申請者らが有する膝 X 線自動定量評価システム (KOACAD) を開発した際の知見、特許技術 (膝関節診断支援方法及び装置並びにプログラム: 特許第 4934786 号, 2012.3.2) をもとに、手指骨、中手骨、手根骨 (趾骨、中足骨、足根骨) を自動抽出することを起点として、手および足 X 線画像全自動評価システムを構築する。更に、erosion についてもその大きさを部位別に自動判定し面積として数値化できるデジタルフィルタリングシステムも考案しており、RA 患者の X 線画像評価システムが飛躍的進歩を遂げることが期待できる。

本研究では臨床試験にシステムを適用し、評価の有効性を検証するとともに、エビデンスレベルの高い臨床研究と最新の画像診断学の融合を図っている。本研究で開発したシステムは、時間・費用を考慮した臨床応用の実現性が高いシステムであり、その完成は臨床医学に大きく貢献するものと期待される。

2. 研究の目的

本研究では、簡便に利用することの出来る「RA 患者における手および足 X 線画像全自動評価システム」を開発し、画像データの蓄積したデータベースを用いて精度検証を行う。完成したシステムを臨床試験に適用し、有用性に関する検証も行う。具体的には、以下の項目に関する検討を行う。

(1) RA 患者における手および足 X 線画像全自動評価システムの開発

(2) X 線・CT 画像データベースを用いたシステムの精度検証

3. 研究の方法

(1) RA 患者における手および足 X 線画像全自動評価システムの開発 (田中・岡・門野・大橋・安井):

一般に X 線画像は撮影管電圧や線量、被験者の体格によって画像のコントラストが一定とならず、計測に際して基準線を決定する際に自動化を図ることが難しかった。申請者らは複数のデジタルフィルタ (Median フィルタによる画像内のノイズ軽減・ロバートフィルタによる画像境界の明確化など) を用いて、画像コントラストを改善するとともに、情報を補完し、骨の境界に輪郭線を表示するアルゴリズムを考案している。

同技術を応用した画像評価システムが膝では完成しており、手および足 X 線画像においてもこの技術を応用する。具体的には、手指・足趾部分の軟部組織の境界を検出し、5本の指 (趾) の先端から近位に向かって走査を行う。これにより手 (足) の領域が確定するが、さらに軟部と骨の境界を求める目的で、求めた領域内で画像輝度による画素のクラスタリングを行い、骨の輝度値を予想する。このアルゴリズムにより、異なるコントラストの X 線画像においても軟部と骨の分離を行うことが出来る (外側の骨輪郭線)。外側の骨輪郭線が抽出された後に、統計学的に測定基準線を決定する。骨の輪郭線は解剖学的な位置情報に基づいて、分割を行い、1指 (趾) IP、1-5指 (趾) の DIP、1-5指 (趾) PIP、1-5指 (趾) MP 関節、手 (足) 根骨の関節に相応する輪郭線にタグ情報を付加する。この位置情報から各関節で JSN を求める。mTSS における JSN のスコアリングは 0=正常、1=局所、2=50%以上が残存、3=50%以下が残存、亜脱臼、4=関節裂隙消失、完全脱臼となっており、関節裂隙の情報とともに亜脱臼、脱臼に関するアライメントの情報も必要となるため、抽出した末節骨・中節骨・基節骨・中手骨の輪郭線をもとに回帰直線を算出し、骨の中央軸としてアライメントに関する評価を行う。以上により JSN に関しては関節裂隙の最小距離と面積、骨軸のなす角度の定量評価が可能となる。次に、骨の中央軸に直行する形で内外側に輝度の最高変化領域を求め、内側の骨輪郭線とする。内外側の骨輪郭線で囲まれた部分が皮質骨に相応する領域となる。Erosion は高輝度の皮質骨内に点在する低輝度の領域であるが、単純な輝度値の判別のみでは微細な領域も検出し偽陽性が増加してしまうため、皮質骨内の画素の輝度値をもとに至適なクラスタリングを行う x-means 法にて erosion の threshold を決定するアルゴリズムとする。

mTSS における erosion のスコアリングは、0=びらん無し、1=小さなびらん、2=関節面の

半分に満たない、3=関節面の半分以上、5=完全に圧潰となっており、前述したタグ情報をもとに部位を特定し、erosino の面積、数を出力する。システム内で各関節の定量値が、mTTS 項目とひもづけられる仕様とする。

(2)X 線・CT 画像データベースを用いたシステムの精度検証(田中・岡・門野・大橋・安井):

完成したシステムにおいては、各関節の JSN 関連定量値(関節裂隙の最小距離と面積、骨軸のなす角度)と erosion 関連定量値(数と面積)が出力されるが、既に医師により mTTS の読影が終了している X 線画像(100 例)にシステムを適用し、カテゴリカルな判定に関する計測基準値を算出する。これにより mTTS の自動判定が可能となる。

4. 研究成果

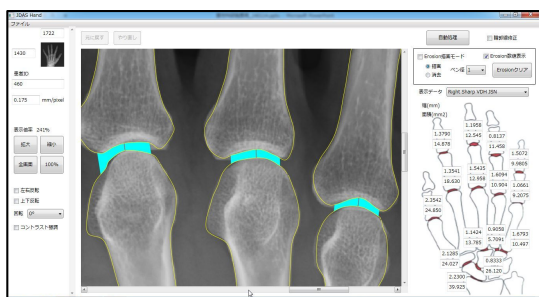
完成したシステムの表示画面を下図に示す。



まず 100 例においてベースラインと 1 年後の X 線画像を検討した。

医師による Sharp/van der Heijde 法の読影結果とコンピュータ自動解析法の計測結果を比較した結果、Sharp/van der Heijde 法の験者内の級内相関係数(Interclass Correlation: ICC)は 0.69-0.78、験者間 ICC は 0.66-0.72 であったのに対し、コンピュータ自動解析法の験者内 ICC は 0.84-0.91、験者間 ICC は 0.81-0.90 でコンピュータ自動解析法が精度に優れていた。

次に 1,535 例の両手 X 線画像とリンクした臨床情報より、データベース内で RA の治療歴



を有していたのは 9 例であった。この全てにおいて、いずれかの手指に RA 専門医の判定

する Erosion を認めた。1,535 例全画像での RA 専門医の読影結果は、左右 PIP 関節とも 1.0-3.0%(14 - 46 指)に Erosion を認め、MCP 関節やその他の関節には明らかな Erosion を認めなかった。これに対しソフトウェアでは、左右 PIP 関節とも 3.1-6.6%(49 - 101 指)に Erosion の判定で、MCP 関節やその他の関節には明らかな Erosion を検出しなかった。RA 専門医の判定する Erosion はソフトウェアで全て検出しており、3%程度が偽陽性と判定された。

以上により、本研究で開発したコンピュータ自動解析法が臨床において有用な知見を提供できる可能性が示唆された。

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 12 件)

1. Muraki S, Oka H, Akune T, Ishimoto Y, Nagata K, Yoshida M, Tokimura F, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Physical performance, bone and joint diseases, and incidence of falls in Japanese men and women: A longitudinal cohort study. *Osteoporos Int* 24: 459-466, 2013
2. Muraki S, Akune T, Ishimoto Y, Nagata K, Yoshida M, Tanaka S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N: Risk factors for falls in a longitudinal population-based cohort study of Japanese men and women: The ROAD Study. *Bone* 52: 516-523, 2013
3. Oka H, Akune T, Muraki S, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N: The mid-term efficacy of intra-articular hyaluronic acid injections on joint structure: A nested case-control study. *Mod Rheumatol* 23: 722-728, 2013
4. Muraki S, Oka H, Akune T, En-yo Y, Yoshida M, Sasaki S, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Association of dietary intake with joint space narrowing and osteophytosis at the knee in Japanese men and women: The ROAD Study. *Mod Rheumatol* 24: 236-242, 2014
5. Akune T, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N: Exercise habits during middle age are associated with lower prevalence of sarcopenia: the ROAD study. *Osteoporos Int* 25: 1081-1088, 2014

6. Akune T, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Tokimura F, Yoshida H, Suzuki T, Nakamura K, Yoshimura N: Incidence of certified need of care in the long-term care insurance system and its risk factors in the elderly of Japanese population-based cohorts: The ROAD study. *Geriatr Gerontol Int* 14: 695-701, 2014
7. Akune T, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Tokimura F, Yoshida H, Suzuki T, Nakamura K, Yoshimura N: Association of physical activities of daily living with the incidence of certified need of care in the long-term care insurance system of Japan: the ROAD study. *J Orthop Sci* 19: 489-496, 2014
8. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Mutual associations among musculoskeletal diseases and metabolic syndrome components: A 3-year follow-up of the ROAD study. *Mod Rheumatol* 25: 38-48, 2015
9. Muraki S, Akune T, Ishimoto Y, Nagata K, Yoshida M, Tokimura F, Tanaka S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N: Does osteophytosis at the knee predict health-related quality of life decline? A 3-year follow-up of the ROAD study. *Clin Rheumatol* 34: 1589-1597, 2015
10. Iidaka T, Muraki S, Akune T, Oka H, Kodama R, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N: Prevalence of radiographic hip osteoarthritis and its association with hip pain in Japanese men and women: The ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage* 24: 117-123, 2016.
11. Teraguchi M, Yoshimura N, Hashizume H, Muraki S, Yamada H, Oka H, Minimide A, Nakagawa H, Ishimoto Y, Nagata K, Kagotani R, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Yoshida M: Metabolic syndrome components are associated with intervertebral disc degeneration: the Wakayama Spine Study. *PLoS One* 11: e0147565, 2016
12. Kodama R, Muraki S, Oka H, Iidaka T, Teraguchi M, Kagotani R, Asai Y, Hashizume H, Yoshida M, Morizaki Y, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Yoshimura N: Prevalence of hand osteoarthritis and its

relationship to hand pain and grip strength: The third survey of the ROAD Study. *Mod Rheumatol*, in press

〔学会発表〕(計 13 件)

1. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Mutual associations among musculoskeletal diseases, metabolic syndrome, and cognitive impairment: A 3-year follow-up of the ROAD study. The European League Against Rheumatism (EULAR) 2014, Paris, France, 2014.6.11-14
2. Muraki S, Akune T, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Oka H, Yoshimura N: Dose Osteophytosis at the Knee Predict Health-related Quality of Life Decline? A 3-Years follow-up of the ROAD Study. The European League Against Rheumatism (EULAR) 2014, Paris, France, 2014.6.11-14
3. Oka H, Ohashi S, Kadono Y, Yasui T, Ono K, Isawa K, Yoshimura N, Nishino J, Tanaka S: Assessment of joint destruction at the knee in rheumatoid arthritis using semi-automated software for Magnetic resonance image analysis. The European League Against Rheumatism (EULAR) 2014, Paris, France, 2014.6.11-14
4. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Mutual associations among diseases causing disability, such as musculoskeletal diseases, metabolic syndrome components, and mild cognitive impairment: A 3-year follow-up of the population-based cohort ROAD. IOF Regionals 5th Asia-Pacific Osteoporosis Meeting, Taipei, Chinese Taipei, 2014.11.14-16
5. Kodama R, Oka H, Muraki S, Tanaka S, Nakamura K, Akune T, Yoshimura N: Prevalence of Hand Osteoarthritis in the General Japanese Population: The ROAD Study. IOF Regionals 5th Asia-Pacific Osteoporosis Meeting, Taipei, Chinese Taipei, 2014.11.14-16
6. Muraki S, Akune T, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Oka H, Yoshimura N: Effect of Osteophytosis at the Knee on Health-related Quality of Life. A 3-Year Follow-up of the ROAD Study. IOF

Regionals 5th Asia-Pacific
Osteoporosis Meeting, Taipei, Chinese
Taipei, 2014.11.14-16

7. Muraki S, Akune T, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N: Muscle strength rather than muscle mass of the lower limb is associated with knee pain: The ROAD study. World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (WCO-IOF-ESCEO)2015, Milan, Italy, 2015.3.26-29
8. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Prognosis of Vitamin D Insufficiency: A 3-Year Follow-Up of the ROAD Study. The European League Against Rheumatism (EULAR)2015, Rome, Italy, 2015.6.10-13
9. Muraki S, Akune T, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N: Knee Symptoms Are More Strongly Associated With Quadriceps Muscle Strength Than Grip Strength Or Muscle Mass: The ROAD Study. The European League Against Rheumatism (EULAR)2015, Rome, Italy, 2015.6.10-13
10. Muraki S, Akune T, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N: Sarcopenia is independently associated with knee pain: The ROAD study. (ASBMR) Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research 2015, Seattle, Washington, USA, 2015.10.9-12
11. 児玉理恵、岡敬之、村木重之、田中栄、中村耕三、阿久根徹、吉村典子：手指の変形性関節症の有病率の検討 - The ROAD study - : 第 42 回日本関節病学会 東京、2014.11.6-7
12. 児玉理恵、岡敬之、村木重之、田中栄、吉村典子：大規模コホート研究による手指変形性関節症の有病率およびその関連因子 The ROAD study : 第 58 回日本手外科学会学術集会 東京、2015.4.17-18
13. 児玉理恵、岡敬之、村木重之、田中栄、川口浩、中村耕三、阿久根徹、吉村典子：手指の変形性関節症と関連因子の検討 The ROAD Study : 第 88 回日本整形外科学会学術総会 神戸市、2015.5.21-24

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等: なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田中 栄 (TANAKA, Sakae)
東京大学・医学部附属病院・教授
研究者番号: 50282661

(2) 研究分担者

岡 敬之 (OKA, Hiroyuki)
東京大学・医学部附属病院・助教
研究者番号: 60401064

門野 有峰 (KADONO, Yuho)

東京大学・医学部附属病院・准教授
研究者番号: 70401065

安井 哲郎 (YASUI, Tetsuro)

帝京大学・医学部・准教授
研究者番号: 30583108

(3) 連携研究者

なし