

機関番号：17102

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2009～2010

課題番号：21890178

研究課題名（和文） 新たな磁気共鳴撮影法を利用した関節軟骨障害の早期検出、定量的評価法の開発

研究課題名（英文） Development of the novel magnetic resonance imaging technique for the early detection and quantitative assessment of denaturalization of articular cartilage

研究代表者

高山 幸久 (TAKAYAMA YUKIHISA)

九州大学・大学病院・医員

研究者番号：60546563

研究成果の概要（和文）：

T1 $\rho$  計算画像は、変形性膝関節症による関節軟骨変性を非侵襲的かつ定量的に評価することが可能な診断法である。初期段階の関節軟骨変性の検出に有用な診断法であると考えられる。また、関節軟骨変性の進行度の推測にも有用な診断法であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：

T1 $\rho$  mapping is a useful diagnostic tool to evaluate noninvasively and quantitatively the denaturalization of articular cartilage caused by osteoarthritis. It enables not only depicting an early stage of the denatured articular cartilage but also assessing the severity grades of the denaturalization.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,050,000	315,000	1,365,000
2010年度	570,000	42,750	612,750
年度			
年度			
年度			
総計			

研究分野：放射線医学

科研費の分科・細目：7216

キーワード：磁気共鳴画像、T1 $\rho$  計算画像、変形性膝関節症、関節軟骨

## 1. 研究開始当初の背景

関節リウマチや変形性関節症など、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は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(1-4)。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(1,2)。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(5,6)と、手術時に実際の患者からサンプルを得る方法(7)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、生体の関節軟骨の状態を詳細に評価することは困難である。MRIは非侵襲的に関節軟骨の評価が可能な検査であり、様々な定量的評価法が開発されている(3,4,8)。その中でも、T1 $\rho$  強調画像や T1 $\rho$  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影法であることが報

告されている(3,8)。近年、諸外国の研究施設からその撮影法の有用性が報告され始めているが(3,8)、病理組織学的な結果との対比は不十分である。病理組織学的所見と十分に対比し、 $T1\rho$ 強調画像や  $T1\rho$  値計算画像と関節軟骨変性・障害の進行度との関係を詳細に検証することが必要である。

1. Pathogenesis of Osteoarthritis, The Lancet. 1973;17:1131-1133
2. Buckwalter JA. et al. Clinical Symptom 1995;47:1-32.
3. Burstein D. et al. Investigative Radiology 2000;35:622-638.
4. Duvvri U. et al. Osteoarthritis and Cartilage 2002;10:838-844
5. Saxne T. et al. British J. Rheumatology. 1992;31:583-591.
6. Sharif M. et al. British J. Rheumatology. 1995;34:306-310.
7. Walsh DA. et al. Osteoarthritis and Cartilage. 2009;17:304-312
8. Van Breuseghem I. European Radiology 2004;14:184-192

## 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、 $T1\rho$ 強調画像と  $T1\rho$  値計算画像を用いて、関節軟骨内の病変部を検出する方法、関節軟骨変性の重症度を定量的に評価する方法を確立し、その有用性を検証することである。

具体的には、従来の画像診断による形態的評価に加え、1) 関節軟骨の健常部と病変部を分離し、病変の進行度を定量的に評価できるような、最適な撮像法を探索すること。2) 我々の提唱する定量的評価法の有用性に関して、変形性膝関節症の患者を対象に施行した、画像所見と人工関節置換術施行時に採取した切除標本と対比し、撮像した画像の最適な解析方法を模索することである。それら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ことを主な目的としている。

## 3. 研究の方法

1) 関節軟骨の健常部と病変部を分離し、病変の進行度を定量的に評価できるような、撮影方法と画像結果の解析方法に関して、最適な条件を検証する。

2) 1) にて確立した方法を用いて、我々の提唱する定量的評価法の有用性を評価する。具体的には、変形性膝関節症の患者を対象に手術前に磁気共鳴画像を撮像する。その画像所見と人工関節置換術施行時に採取した切除標本を用いた病理組織学的結果と対比す

る。

## 4. 研究成果

1) 健常者を対象として試験的に撮像した  $T1\rho$  計算画像では、健常な関節軟骨の  $T1\rho$  値は 30ms 弱から 50ms 程であり、過去の報告と同等であった。変形性膝関節症によりその  $T1\rho$  値は上昇することが、過去の様々な報告により推測されており、関節軟骨に変性が生じた場合の  $T1\rho$  値の上昇は、20ms から 30ms 程と考えた。その為、最も重要な点として、正常な関節軟骨と変性を生じた関節軟骨の両者を区別することが可能と思われる  $T1\rho$  コントラストを得るための条件を設定する必要があった。そこで、 $T1\rho$  コントラストを生み出す先行パルス（スピンロックパルス：TSL）を調整し、我々は TSL の長さを 1, 20, 40, 60, 80ms に設定した場合に、十分なコントラストが得られると考えた。それらの5種類の異なる  $T1\rho$  強調画像（5種類の TSL を使用した  $T1\rho$  強調画像、以下同じ）を撮像し、それぞれの画像を用いて、信号強度減衰を、独自に作成したソフトウェアを用いて計算し、 $T1\rho$  計算画像を作成することにした（図 1 参照）。

### T1 $\rho$ 計算画像作成

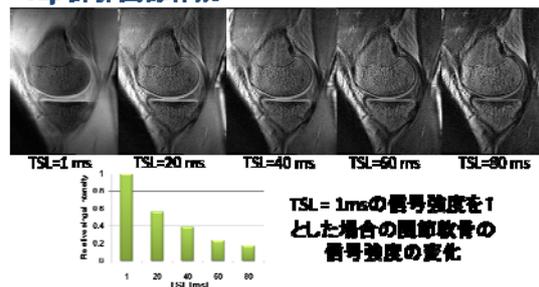


図 1. スピンロックパルス(TSL)の長さの異なる  $T1\rho$  強調画像および、それぞれの画像における関節軟骨の相対的な信号強度の減衰を表したグラフ

次に、5種類の画像を得ると、正確に信号強度減衰の計算可能であるが、反して撮像時間の延長が懸念される。そこで、信号強度減衰の計算に、2種類、3種類、4種類のみ利用した  $T1\rho$  計算画像を作成し、5種類の画像より作成した  $T1\rho$  計算画像と比較することにした。具体的には各種作成された  $T1\rho$  計算画像の関節軟骨の  $T1\rho$  値の変化に関して、統計学的に対比した。その結果、計算画像作成のために使用する元画像の種類を減少させると撮像時間を大幅に短縮することが可能であったが、その代償として、関節軟骨の  $T1\rho$  値の平均値やそのばらつきが大きくなる傾向があると判明した(表 1 参照)。

関節のスクリーニング検査など、病変の拾い出しに重きを置く場合は、撮像時間を短縮するために、2種から作成したT1ρ計算画像でも評価可能で内観と考えられたが、T1ρ値のばらつきが大きくなるために、精度が落ちる。その為に、術前検査など、精密検査が必要とされる場合は、最低限でも4種類の異なるT1ρ強調画像を用いて、T1ρ計算画像を作成した方が良いと結論した。

表 1

表 1. 10名の健常者を対象に行った、各計算画像の比較

	大腿骨の関節軟骨	脛骨の関節軟骨	膝蓋骨の関節軟骨
5種から作成したT1ρ計算画像	56.18 ± 1.33 (39.93 - 53.87)	51.67 ± 2.89 (37.90 - 46.69)	59.02 ± 1.03 (42.11 - 53.83)
2種から作成したT1ρ計算画像	47.84 ± 3.99 (42.46 - 54.97)	41.77 ± 2.85 (38.72 - 49.20)	48.78 ± 3.83 (41.80 - 53.31)
3種から作成したT1ρ計算画像	47.88 ± 3.00 (42.31 - 35.02)	41.81 ± 2.86 (38.78 - 49.26)	48.43 ± 3.83 (41.79 - 53.04)
4種から作成したT1ρ計算画像	49.17 ± 4.13 (39.93 - 53.87)	41.51 ± 2.39 (37.89 - 46.69)	49.22 ± 4.01 (42.11 - 53.81)

\* Wilcoxon signed-rank test で有意差あり (p < 0.05)

数値は平均値、標準偏差、括弧内はT1ρ値の範囲

2)

次の段階として、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 T1ρ 値計算画像の撮影による定量的評価を行い、手術終了後に取得された関節軟骨の切除標本の病理組織学的評価と対比した。まずは、大腿骨の内観と外観、脛骨の内観と外観と大きく4領域に区分し、それぞれの領域全体の関節軟骨の平均T1ρ値を計算し、健常者と重度の変形性膝関節症患者の間にて、統計学的な比較を行ったが、いずれの領域にも有意差が見られなかった。その理由として、撮像法や評価方法などあらゆる側面から、検証した。最も考えられた理由としては、変形性膝関節症による関節軟骨の変性は局所的に生じる為に、残存している健常な関節軟骨と変性した関節軟骨を一纏めにして評価する方法に問題があるのではないかと判断した。

そこで、病理組織学的に関節軟骨の変性を健常から軟骨下骨組織露出までの5段階で重症度分けし、その重症度により標本内の領域分けをして、画像所見と対比することとした。具体的には、重症度により領域分けされたそれぞれの部位の平均T1ρ値を算出し、重症度と平均T1ρ値の間に相関があるかどうか検証した。その結果、重症度が進行するにつれ、平均T1ρ値が上昇する傾向があることが判明し、関節軟骨変性の重症度の推測に有用な手法である可能性が考えられた(図2参照)。また、標本内の健常部と軽度変性した部のT1ρ値を、統計学的に対比したところ、有意差が存在した。そのことから、初期段階の関節軟骨変性の検出にも有用な手法である可

能性が考えられた(図2参照)。T1ρ計算画像は、関節軟骨変性の重症度の推測、および初期段階の変性の検出に有用性があると考えられた。

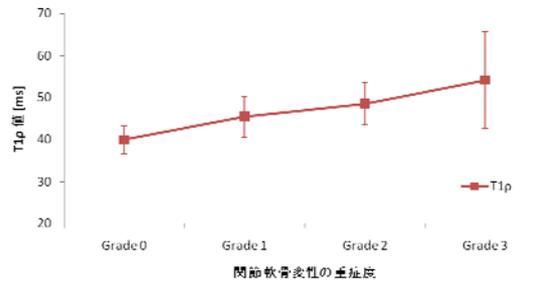


図 2. 重症度別の平均 T1ρ 値と標準偏差のグラフ。

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 1 件)

Yukihiisa Takayama, Masamitsu Hatakenaka, Takashi Yoshiura, Ken Okazaki, Kei Nishikawa, Okuaki Tomoyuki, Zimine Ivan, Hiroshi Honda  
A simplified method of T(1)ρ mapping in clinical assessment of knee joint.  
Magn Reson Med Sci. 査読有り、2010;9(4):209-15.

[学会発表] (計 3 件)

Yukihiisa Takayama, Masamitsu Hatakenaka, Takashi Yoshiura, Ken Okazaki, Kei Nishikawa, Okuaki Tomoyuki, Zimine Ivan, Hiroshi Honda

Comparison of Different Quantitative Approaches in T1ρ Relaxation Time Assessment of the Knee.

17th annual meeting of the International Society for Magnetic resonance in Medicine, 2009/4/18-24, Honolulu, Hawaii, USA

高山 幸久, 畠中 正光, 吉浦 敬, 岡崎 賢, 井澤 敏明, 岩本 幸英, 西川 啓, 奥秋 智幸, Ivan Zimine, 本田 浩

T1ρ 計算画像を用いたヒト膝関節軟骨の定量的評価

第 37 回日本磁気共鳴医学会大会 平成 21 年 10 月 1~3 日 横浜市

高山 幸久

MR I を用いた膝関節軟骨の定量的評価  
-T1 $\rho$  map を利用した関節軟骨障害の推測-

第 70 回 MR 研究会 教育講演 平成 22 年 5  
月 14 日 福岡市

高山 幸久、畠中 正光、吉浦 敬、  
津嶋 秀俊、岡崎 賢、岩本 幸英、西川 啓、  
小原 真、本田 浩

T1 $\rho$  計算画像を用いたヒト膝関節軟骨の定  
量的評価：手術標本との対比

第 38 回日本磁気共鳴医学会大会 平成 22 年  
9 月 30 日～10 月 2 日 つくば市

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)  
なし

○取得状況 (計 0 件)  
なし

〔その他〕

ホームページ等  
なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

高山 幸久 (TAKAYAMA YUKIHISA)  
九州大学病院・臨床放射線科・医員  
研究者番号：60546563

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし