

平成 21 年 5 月 12 日現在

研究種目：若手研究（A）
 研究期間：2006～2008
 課題番号：18689031
 研究課題名（和文） 膝レントゲンデジタル処理による変形性関節症の重症度定量システムの確立
 研究課題名（英文） FULL-AUTOMATIC QUANTIFICATION OF KNEE OSTEOARTHRITIS SEVERITY ON STANDARD RADIOGRAPHS BY A NOVEL COMPUTER-ASSISTED SYSTEM
 研究代表者
 岡 敬之（OKA HIROYUKI）
 東京大学・医学部附属病院・特任助教
 研究者番号：60401064

研究成果の概要：現在、変形性関節症（osteoarthritis：OA）のX線画像評価基準として、カテゴリカルな評価法である Kellgren-Lawrence グレードが広く用いられているが、読影者の主観で評価が異なり、微細な変化を検出することができない。このため、X線画像を一定の基準で自動的に評価できるソフトウェアの開発を行った。

本システムは、関節裂隙・骨棘などの6項目について計測し、OAの診断に際して客観的な数値を表すことができるため、評価基準の明確化に寄与するものと考えている。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	9,100,000	2,730,000	11,830,000
2007年度	6,600,000	1,980,000	8,580,000
2008年度	5,700,000	1,710,000	7,410,000
年度			
年度			
総計	21,400,000	6,420,000	27,820,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：画像診断学（含放射線診断学、核医学）

1. 研究開始当初の背景

変形性関節症（osteoarthritis：OA）は、高齢者のQOLを低下させ、健康寿命を短縮させる疾患である。四肢関節と脊椎を合わせると全国に2,000万人を超えるOA患者がいるといわれるものの、疫学的アプローチがほとんど実施されていないため、予防に関するエビデンスが確立されているとは言い難い。

疾患の一次・二次予防のためには、初期変化を検出し正確に診断する手法が必要とな

るがOAにおいては、その定義について未だ論じられている段階であり、OA初期変化をとらえることが可能と考えられるMRIも時間・スペース・医療経済的制約が多く現実的でない。従って一般に普及しているX線画像情報を有効利用することが出来れば、その使用範囲は極めて大きいものと考えた。

現在スタンダードとされているOA評価は関節裂隙狭小化および骨棘形成をカテゴリカルに分類したKellgren-Lawrence分類であ

るが、慢性疾患である OA の進行の評価は困難であるとともに、評価者内および評価者間評価にばらつきが大きいことが問題になる。このため、関節裂隙の狭小化や骨棘形成などの評価項目を連続値として表現し、微細な変化へも対応可能な X 線画像自動読影システムを考案した。

2. 研究の目的

X 線画像の自動計測を行い、定量値を出力するシステムを確立することを目的に以下の課題について検討を行った。

- (1) 膝 OA 重症度自動定量システムの開発
- (2) 運動器臨床データベースの構築と自動定量システムの適用

3. 研究の方法

- (1) 膝 OA 重症度自動定量システムの開発

X 線画像の輪郭線を最適に抽出するフィルタリングシステムを検討した。膝 X 線画像で骨と閾値が異なる部分を境界とする輪郭線を抽出する設計で開発は移植性を考慮にいれて C 言語で行った。抽出した輪郭線により、コンピュータが膝 X 線画像輪郭線の傾き、曲率、輪郭線で囲まれた面積を算出できるようなプログラムを作成した。各種計測値（大腿骨最大径、脛骨最大径、内側関節隙間最大距離・最小距離、外側関節隙間最大距離・最小距離、大腿脛骨角：FTA）を出力する仕様とし、精度検証を行った。

- (2) 運動器臨床データベースの構築と自動定量システムの適用

臨床データベースの構築には東京都・和歌山県在住の 65 歳以上の一般住民を対象に運動器疾患疫学調査を目的としたコホートを利用した。同集団で以下の調査を実施しデータベース登録を行うとともに、開発の終了した膝 OA 重症度自動定量システムを適用した。

X 線撮影とデータベース化

研究参加の同意が取れた参加者に、一側ずつ膝関節にて立位伸展位で X 線撮影 (A P) 後、画像をデータベース化した（東京都コホートでは DICOM 画像を、和歌山県コホートではフィルムスキャナでデジタル化した）。

OA 臨床データベースにおける危険因子調査とデータベース化

膝 OA に特有な生活習慣・生活環境・既往歴・基礎疾患・運動能力・QOL データを採取するとともに膝関節の圧痛、可動域、水腫、磔音、歩行時の Thrust について診察を行い、データベース化を行った。さらに既存の重傷度分類である Kellgren-Lawrence 分類にての

読影を行い、以下の項目について X 線画像の手動計測を行った（大腿骨最大径、脛骨最大径、内側関節隙間最大距離・最小距離、外側関節隙間最大距離・最小距離、大腿脛骨角、骨棘面積）。

4. 研究成果

- (1) 膝 OA 重症度自動定量システムの開発

立位膝関節単純 X 線画像の、デジタルフィルタによるノイズ除去、輪郭線の抽出、情報の統計処理による基準点標準化を経て、内・外側の関節裂隙の最小距離 (mJSW) および面積 (JSA)、内側の骨棘面積 (OPA) および大腿脛骨角 (FTA) を自動的に計測するソフトウェア KOACAD (knee OA computer assisted diagnosis) を開発、特許出願を行った。研究の方法で述べた基礎検討を経て、以下に記載するとおりのアルゴリズムを採用した。

膝 OA 重症度自動定量システムのアルゴリズム

本システムでは X 線デジタルデータを読み込み、自動的に JSA、mJSW と FTA、OPA に関する情報出力を行う。全ての処理は骨の輪郭線の抽出を起点とするが、その前処理としてノイズの減弱のために平滑化フィルタリングを行う。皮質骨部のエッジなどの大きな濃度変動を保存しながら小さな濃度変動だけを平滑するために、メディアンフィルタを利用した。メディアンフィルタは局所領域のヒストグラムから中央値を求めて出力するフィルタである。フィルタサイズ 3×3 のフィルタ処理を 3 回行うことにより、骨内の濃度が均一になり処理精度が向上することが分かったため、この方法を採用した。

次の処理は骨の輪郭線を抽出するフィルタリングである。輪郭線の抽出後に脛骨と腓骨の横径の計測を自動的に行い、X 線像の左右側を判定する。脛骨の横径は必ず腓骨よりも大きくなるために、左右の判定にはこれを利用している。左右側の判定により内外側を判別することが可能となる。

この後に JSA 計測の基準点を求めるために X 線垂直方向での輝度変化を検出するフィルタ処理を行う。重心位置を自動的に算出して、関心領域を設定する。関心領域は、この後に続く計測の基準点となる。設定した関心領域に合わせて、関節裂隙の輪郭線を抽出する。

関節裂隙大腿骨部の輪郭線を抽出した後に脛骨の前縁と後縁を抽出して中線を求める。脛骨前縁か後縁と大腿骨の輪郭線間を測定するのでは誤差が大きくなるため、この処理を選択した。

次に中線の回帰直線を求め中線と回帰直線

との交点を検出する。二つの交点で区切られた線分を顆間隆起に相当する部分と見なし、JSA 求める際の境界とする。この後に大腿骨輪郭線を検出して関節裂隙近傍での輪郭線の最外側端を検出し JSA を求める。JSA の範囲内での垂直距離の最小値が mJSW となる。脛骨の輪郭線を検出した上で、曲率の変化量から OPA を求め、大腿骨、脛骨の輪郭線の中心曲線の回帰直線より FTA を求める。

膝 OA 重症度自動定量システムの精度評価
運動器臨床データベースから無作為抽出した 50 膝について精度を検討したところ、手動計測での評価者間、評価者内級内相関係数はそれぞれ 0.54~0.72、0.62~0.75 であったのに対し、膝 OA 重症度自動定量システムではすべて 1.00 であった。これにより同システムが再現性に優れていることが検証された。

(2) 運動器臨床データベースの構築と自動定量システムの適用

運動器臨床データベースには、計 3,030 例の一般住民情報を登録した。東京都コホートの 60 歳以上の一般住民 1,979 膝を膝痛群 (594 膝) と非膝痛群 (1,385 膝) に分けて膝 OA 重症度自動定量システム各種指標の平均値を t 検定で解析したところ、全ての指標が有意差を示し、p 値は内側 mJSW: <0.0001、外側 mJSW: 0.0044、内側 JSA: <0.0001、外側 JSA: 0.0013、OPA: 0.0002、FTA: <0.0001 であった。年齢を補正した上でのロジスティック回帰分析では、男女ともに内側 mJSW の減少が膝痛と最も強い相関を示し、オッズ比は男性 1.44 (95%CI: 1.15-1.82)、女性 1.41 (95%CI: 1.22-1.62) であった。

以上の検証を経て、膝 OA の重症度評価システムの良好な精度を確認し、臨床応用を行った。全自動で膝 OA の重症度評価を行うことが可能なシステムは世界的にみても類をみず、海外学会での発表後、多くの国内外研究者より共同研究の申し込みを受けている。また特許開示が終了し、現段階で一般医療機関への導入にむけて最終調整を行っている。本システムは簡便な測定法であり、骨粗鬆症における骨密度測定のように、膝 OA の客観的な診断基準の確立、および治療の正確な評価法としてその開発に寄与することが期待される。

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 17 件)

1. Shoda N, Seichi A, Takeshita K,

Chikuda H, Ono T, Oka H, Kawaguchi H, and Nakamura K: Sleep apnea in rheumatoid arthritis patients with occipitocervical lesions: the prevalence and associated radiographic features. Eur Spine J, in press, 2009 (査読有)

2. Muraki S, Oka H, Mabuchi A, Akune T, En-yo Y, Yoshida M, Saika A, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Yamamoto S, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Prevalence of radiographic lumbar spondylosis and its association with low back pain in the elderly of population-based cohorts: the ROAD study. Ann Rheum Dis, in press, 2009 (査読有)

3. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kinoshita H, Yoshida M, Mabuchi A, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Epidemiology of lumbar osteoporosis and osteoarthritis and their causal relationship - Is osteoarthritis a predictor for osteoporosis, or vice-versa?: The Miyama Study, Osteoporos Int, in press, 2009 (査読有)

4. Muraki S, Akune T, Oka H, Mabuchi A, Akune T, En-yo Y, Yoshida M, Saika A, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Association of occupational activity with radiographic knee osteoarthritis and lumbar spondylosis in the elderly of population-based cohorts: the ROAD study. Arthritis Care & Research, in press, 2009 (査読有)

5. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Mabuchi A, En-yo Y, Yoshida M, Saika A, Suzuki T, Yoshida H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Prevalence of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis and osteoporosis in Japanese men and women: The Research on Osteoarthritis/osteoporosis Against Disability (ROAD). J Bone Miner Metab, in press, 2009 (査読有)

6. 吉村典子, 阿久根徹, 村木重之, 岡敬之, 川口浩, 中村耕三, Edith MC Lau, Anthony Kwok, Ping-chung Leung: アジア諸国における脊椎椎体骨折有病率の比較: The Asian Vertebral Osteoporosis Study (AVOS). Osteoporos Jpn 17, in press, 2009 (査読有)

7. Yoshimura N, Kinoshita H, Oka H, Muraki S, Mabuchi A, Kawaguchi H, Nakamura K, Nakamura T. Association between height loss and bone loss,

- cumulative incidence of vertebral fractures and future QOL: The Miyama Study. *Osteoporos Int* 19, 21-28, 2008 (査読有)
8. Oka H, Muraki S, Akune T, Mabuchi A, Suzuki T, Yoshida H, Yamamoto S, Nakamura K, Yoshimura N, Kawaguchi H: Fully automatic quantification of knee osteoarthritis severity on standard radiographs. *Osteoarthritis and Cartilage* 16: 1300-1306, 2008 (査読有)
 9. 吉村典子, 岡敬之, 村木重之, 阿久根徹, 馬淵昭彦, 川口浩, 中村耕三: 骨粗鬆症の発生率と骨代謝マーカー、内因性ホルモンの関連: 漁村コホート10年間の追跡. *Osteoporos Jpn* 16, 40-44, 2008 (査読有)
 10. 村木重之, 阿久根徹, 岡敬之, 吉村典子: コンピュータを用いた大腿骨頸部骨形態自動計測法の開発. *Osteoporos Jpn* 16, 644-647, 2008 (査読有)
 11. Muraki S, Yamamoto S, Ishibashi H, Oka H, Yoshimura N, Kawaguchi H, Nakamura K. Diet and lifestyle associated with increased bone mineral density: cross-sectional study of Japanese elderly women at an osteoporosis outpatient clinic. *J Orthop Sci* 12: 317-320, 2007 (査読有)
 12. Yoshimura N, Kinoshita H, Hori N, Nishioka T, Ryujin M, Mantani Y, Miyake M, Takeshita T, Ichinose M, Yoshida M, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Cooper C: Risk factors for knee osteoarthritis in Japanese men: A case control study. *Modern Rheumatology* 16: 24-29, 2006 (査読有)
 13. Oka H, Yoshimura N, Kinoshita H, Saika A, Kawaguchi H, Nakamura K. Decreased activities of daily living and associations with bone loss among aged residents in a rural Japanese community: The Miyama Study. *J Bone Miner Metab* 24:307-313, 2006 (査読有)
 14. Yoshimura N, Kinoshita H, Oka H, Muraki S, Mabuchi A, Kawaguchi H, Nakamura K. Cumulative Incidence and Changes in Prevalence of Vertebral Fractures in a Rural Japanese Community: A 10-year Follow-up of the Miyama Cohort. *Archives Osteoporos*, DOI 10.1007/s11657-006-0007-0, 2006 (査読有)
 15. Ogihara S, Seichi A, Hozumi T, Oka H, Ieki R, Namamura K, Kondoh T. Prognostic factors for patients with spinal metastases from lung cancer. *Journal Article Spine*. 31(14):1585-90, 2006 (査読有)
 16. Oka H, Kondoh T, Seichi A, Hozumi T, Nakamura K: Incidence and prognostic factors of Japanese breast cancer patients with bone metastasis. *J Orthop Sci*. 11:13-9, 2006 (査読有)
 17. 吉村典子, 雑賀明宏, 岡敬之: 骨粗鬆症と変形性関節症の因果関係に関する研究(報告). *Osteoporos Jpn* 14, 25-29, 2006 (査読有)
- [学会発表](計 83件)
1. Yoshimura N, Oka H, Muraki T, Akune T, Kawaguchi H, Nakamura N. Predictive Capacity of Biochemical Markers of Bone Turnover and Endogenous Hormones for Osteoporosis in Men: Ten-year Follow-up of a Japanese Cohort. 30th Annual Meeting of American Society for Bone and Mineral Research 2008.9.Canada, USA
 2. Oka H, Akune T, Muraki S, Nakamura K, Yoshimura N, Kawaguchi H. Lateral joint space narrowing on radiographs predicts pain progression in knee osteoarthritis patients: application of fully automatic KOACAD system to OAI public data. *Osteoarthritis Research Society International* 2008.9,Roma,Italy
 3. Akune T, Muraki S, Oka H, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Association of Radiographic Severity of Knee Osteoarthritis with Symptomatic Parameters: The ROAD (Research on Osteoarthritis Against Disability) Study. OARSI 2008 World Congress on Osteoarthritis. Rome, Italy, 2008.9.18-21.
 4. Akune T, Muraki S, Oka H, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Association of Radiographic Severity of Knee Osteoarthritis with Symptomatic Parameters: The ROAD Study. APLAR 2008-The 13th International Congress of the Asia Pacific League of Associations for Rheumatism. Yokohama, Japan, 2008.9.23-27.
 5. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Mabuchi A, Kawaguchi H, Nakamura K. Osteoporosis and osteoarthritis. Is osteoporosis a predictor of the incidence of osteoarthritis, or vice-versa? Annual meeting of the European Calcified Tissue Society, 2007. 5. Copenhagen, Denmark

6. Muraki S, Yoshimura N, Oka H, Mabuchi A, En-yo Y, Yoshida M, Saika A, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Yamamoto S, Kawaguchi H, Nakamura K. Association of radiographic osteoarthritis of knee and lumbar spine with pain. Annual meeting of the European Calcified Tissue Society, 2007. 5. Copenhagen, Denmark
7. Oka H, Yoshimura N, Muraki S, Mabuchi A, Nakamura K, Kawaguchi H: Full-automatic measurement of knee osteoarthritis parameters by a novel computer assisted system on standard radiograph. Osteoarthritis Research Society International. 2007. 7. Salzburg, Austria
8. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Mabuchi A, En-yo Y, Kawaguchi H, Nakamura K. Is osteoporosis related to future incidence of osteoarthritis over 10 years, or vice versa? Annual Meeting of American Society for Bone and Mineral Research, 2007. 9. Honolulu, USA
9. Muraki S, Oka H, Mabuchi A, En-yo Y, Yoshida M, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Yamamoto S, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N. Prevalence of radiographic osteoarthritis of knee and lumbar spine and its association with pain: the research on osteoarthritis against disability (ROAD) study, Annual Meeting of American Society for Bone and Mineral Research, 2007. 9. Honolulu, USA
10. Oka H, Yoshimura N, Muraki S, Mabuchi A, Nakamura K, Kawaguchi H: Fully automatic quantification of knee osteoarthritis severity on standard radiographs by a novel computer assisted system. OARSI for the 2007 World Congress on Osteoarthritis. 2007. 12. Ft. Lauderdale, Florida
11. Muraki S, Oka H, Mabuchi A, En-yo Y, Suzuki M, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Risk factors for radiographic knee osteoarthritis and lumbar spondylosis: the road study. OARSI for the 2007 World Congress on Osteoarthritis. 2007. 12. Ft. Lauderdale, Florida
12. Yoshimura N, Kinoshita H, Oka H, Muraki S, Kawaguchi H, Nakamura K: Incidence and change of prevalence of vertebral fractures in a rural Japanese community: A 10-year follow-up of The Miyama Cohort. IOF World Congress on Osteoporosis, 2006. 6. Toronto - Canada
13. Oka H, Muraki S, Yoshimura N, Yamamoto S, Kawaguchi H, Nakamura K: Factors associated with mortality following hip fracture. IOF World Congress on Osteoporosis, 2006. 6. Toronto - Canada
14. Oka H, Yoshimura N, Suzuki T, Yoshida H, Muraki S, Mabuchi A, Matsudaira K, Kawaguchi H, Nakamura K: Epidemiology of osteoarthritis of the knee in a rural Japanese population. IOF World Congress on Osteoporosis, 2006. 6. Toronto - Canada
15. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Mabuchi A, En-yo Y, Yoshida M, Saika A, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Yamamoto S, Kawaguchi H, Nakamura K: Prevalence of osteoarthritis at knee and lumbar spine in urban and rural communities: The research on osteoarthritis against disability (ROAD) study. Annual Meeting of American Society for Bone and Mineral Research, 2006. 9. Philadelphia - USA
16. Kawaguchi H, Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Mabuchi A, En-yo Y, Yoshida M, Saika A, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Yamamoto S, Nakamura K: Prevalence of radiographic osteoarthritis of knee and lumbar spine, and its association with pain: The research on osteoarthritis against disability (ROAD) study. OARSI 11th World Congress on Osteoarthritis, 2006. 12. Prague - Czech Republic
17. Oka H, Yoshimura N, Muraki S, Mabuchi A, En-yo Y, Yoshida M, Saika A, Kawaguchi H, Nakamura K: Vitamin K intake is lower in knee osteoarthritis patients - A general population-based cohort study - The ROAD project. 3rd IOF Asia-Pacific Regional Conference on Osteoporosis and 16th Annual Meeting of the Australian & New Zealand Bone & Mineral Society, 2006. 10. Port Douglas - Australia

国内学会発表：66件

〔図書〕(計 1件)

岡敬之,川口浩:6章.生化学的検査.マーカーによる検査.軟骨代謝マーカー整形外科学大系2巻.運動器の診断学(越智隆弘編), pp257-259, 2008

6. 研究組織

(1) 研究代表者

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

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし