

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09643

研究課題名（和文）軟骨・半月板の3D MRI解析による変形性膝関節症の病態解明

研究課題名（英文）3D MRI analysis of cartilage and meniscus to elucidate pathophysiology of knee osteoarthritis

研究代表者

大関 信武（Ozeki, Nobutake）

東京医科歯科大学・統合研究機構・講師

研究者番号：10755359

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：3D MRIソフトウェアを用いて変形性膝関節症患者および半月板損傷と診断された膝を解析した。また、高位脛骨骨切り術や半月板手術の対象となる膝に関しては関節鏡での軟骨評価と、3D MRIで解析可能な軟骨面積率との対比を行ない、関節鏡所見と軟骨面積率の関連性を見出すことができ、3D MRIの妥当性を示した。また、半月板は軟骨を被覆することにより軟骨保護作用があり、3D MRIで計測した半月板被覆率と軟骨損傷の程度が相関することを示した。超音波にて人工膝関節全置換術における滑膜を観察し、正常例と比較して肥厚、血管増生が認められること、半月板が逸脱していることを検証できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究において、変形性膝関節症患者および半月板損傷の診断を受けた膝を3D MRIソフトウェアで解析した結果、関節鏡所見と3D MRIによる軟骨面積率の関連性を見出すことができた。3D MRIの妥当性を客観的に示すことができ、今後の変形性膝関節症患者の診断や治療方針決定に大きな役割を果たすことができた。また、半月板被覆率と軟骨損傷の相関を3D MRIを用いて示すことができた。今後、半月板の被覆を改善することで軟骨損傷の予防につながる治療法の開発に貢献することができた。超音波診療の有用性についても示すことができた。

研究成果の概要（英文）：We used 3D MRI software to analyze knees diagnosed with osteoarthritis of the knee and meniscus injuries. For knees subjected to high tibial osteotomy or meniscus surgery, arthroscopic cartilage evaluation was compared with the cartilage area fraction that could be analyzed by 3D MRI. In addition, the meniscus has a protective effect on cartilage by covering the cartilage, and the degree of cartilage damage correlates with the degree of coverage of the meniscus measured by 3D MRI. We observed the synovial membrane in total knee arthroplasty by ultrasound and were able to verify that thickening and hypervascularization were observed and that the meniscus was extruded compared to normal cases.

研究分野：整形外科

キーワード：半月板 MRI 超音波

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

約 800 万人いる変形性膝関節症は、人口の高齢化とともに増加しており、軟骨の摩耗、骨棘形成、半月板損傷、滑膜炎などが慢性の経過で進行する。我々が開発している 3D MRI 解析ソフトウェアにより軟骨や半月板の定量評価を行い、半月板逸脱、軟骨の摩耗、骨棘形成、滑膜炎による血管増生など、変形性膝関節症の発症に関与する病態を解明することができる。本ソフトウェアの validation には新鮮凍結ブタ膝を用いて行い、ヒトの膝では、健常コントロール膝、半月板逸脱例、円板状半月の解析を行う。軟骨棘・骨棘の評価や血管増生の評価には超音波検査も併用して行うことで、変形性膝関節症の病態を包括的に検証する。本研究により半月板逸脱や骨棘、血管増生など変形性膝関節症発症の病態を解明し、定量化した軟骨・半月板の意義を明確にすることで、これまで困難であった変形性膝関節症の発症予防・早期介入の治療指針の基盤を確立し、また新規治療の有効性を評価する基準として重要なマイルストーンとなり、社会に貢献することが期待できる。

2. 研究の目的

本研究では、半月板逸脱や円板状半月板などの半月板の病態と、3D MRI で解析される軟骨面積率や、軟骨棘・骨棘との関連性を明らかにして、変形性膝関節症の予防や治療に介入する基準を確立することである。これまで半月板損傷や、進行した変形性膝関節症の治療については一定の治療方針が確立されているが、変形性膝関節症の予防に有効な治療法はないため、半月板逸脱や骨棘などの早期の変化に焦点を当て、変形性膝関節症の進行予防に役立つ病態を解明する。これまで半月板逸脱は 2D MRI により逸脱距離を計測して評価されてきたが、3D MRI を用いて脛骨の遠位方向から観察することにより、逸脱している面積および体積を自動かつ客観的に定量評価できる。また、円板状半月についても、これまで 3D 画像から解析された報告はなく、3D 表示により形態評価および定量が可能となる。骨棘については、単純 X 線や 2D MRI での報告が主流であったが、3D MRI により骨棘を評価し、半月板の体積や軟骨面積率との関連を検証する初の研究となる。骨棘は軟骨成分を含む軟骨棘が骨化して生じるとされているが、軟骨と骨の境界を評価するのに有用な超音波検査での解析を、3D MRI 解析による軟骨棘・骨棘の validation として用いるほか、滑膜炎による血流増加を超音波ドップラーにより評価することで、変形性膝関節症の病態を包括的に検証することができる。

3. 研究の方法

健常コントロール膝における軟骨および半月板の 3D MRI 解析を行う。変形性膝関節症および半月板逸脱症例における 3D MRI 解析を行い、半月板逸脱面積・体積を定量評価し、軟骨の厚みや軟骨面積率との関連を解析する。これらの所見を関節鏡所見における軟骨評価と関連性を検証する。また、超音波にて評価した軟骨棘・骨棘や滑膜炎による血管増生との関連について検証する。我々は、すでにプロトン強調画像と軟骨強調画像の 2 つの MRI 画像から 3D 画像を再構築し、直感的な画像表示が可能なソフトウェアを企業と共同で開発中である。本ソフトウェアは 3D の画像が表示できるだけでなく、3D 画像から得られた大腿骨軟骨を 4 区画に分け、設定領域内の軟骨面積率を自動算出することが可能であり、軟骨の状態を定量評価できるようになった。また、半月板の体積や逸脱した半月板の面積や体積

を定量評価できる。すでに我々は、3D MRI を再構築する最適な撮像プロトコルを確立しており、また本ソフトウェアを用いて 3D 化が可能な膝 MRI 撮像数はすでに 1800 例を超えている。その中には半月板損傷や半月板逸脱例の膝も多く含まれており、また複数回撮影しているケースもあるため、今後 3D MRI による解析を進め、軟骨や半月板そして変形性膝関節症の病態解明を加速させる研究準備がすでに整っており、これらの手法を用いた解析を行う。

4．研究成果

関節鏡では大腿骨・脛骨プラトーを内側、外側に分け、さらに 9 つの小領域に区分し、合計 45 か所の領域における所見を記録しており、3D MRI でも同様の区分で軟骨面積率を自動算出した。症状と最も相関すると考えられる中央領域に関して、関節鏡所見と軟骨面積率の関連性を見出すことができ、3D MRI の妥当性を示すことができた。また、半月板は軟骨を被覆することにより軟骨保護作用がある。半月板が被覆していない領域では軟骨損傷が生じやすい。半月板被覆率と軟骨損傷の程度が相関することに関しても、軟骨面積率を利用して示すことができた。変形性膝関節症の軟骨変性の進行について、半月板の被覆が重要であることを示したことにより、今後の変形性膝関節症の新たな治療法開発につながるものと考えられる。

また、超音波にて人工膝関節全置換術における滑膜を観察し、正常例と比較して肥厚、血管増生が認められること、半月板が逸脱していることを検証できた。滑膜炎および半月板逸脱が変形性膝関節症の重要な病態であることを、超音波で非侵襲的に診断できることは、今後の臨床においても有用な検査として発展できる可能性がある。さらに再生医療で用いられる滑膜を超音波で採取する手技を開発したほか、円板状外側半月板の後根を再建し、半月板の機能を温存する術式を開発するなど、新たな治療に結び付ける治療法開発も行うことができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 1.Ozeki N, Kohno Y, Kushida Y, Watanabe N, Mizuno M, Katano H, Masumoto J, Koga H, Sekiya I.	4. 巻 3
2. 論文標題 Synovial mesenchymal stem cells promote the meniscus repair in a novel pig meniscus injury model.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Orthop Res	6. 最初と最後の頁 177-183
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/jor.24846	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Ozeki N, Seil R, Krych AJ, Koga H.	4. 巻 6
2. 論文標題 Surgical treatment of complex meniscus tear and disease: state of the art.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J ISAKOS	6. 最初と最後の頁 35-45
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/jisakos-2019-000380	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 7.Hyodo A, Ozeki N, Yuji Kohno, Suzuki S, Mizuno M, Otabe K, Katano H, Tomita M, Nakagawa Y, Koga H, Kiuchi S, Suzuki K, Itai Y, Masumoto J.	4. 巻 4
2. 論文標題 Projected cartilage area ratio determined by 3D MRI analysis: a validation of a novel technique to evaluate articular cartilage.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Bone Joint Surgery Open Access	6. 最初と最後の頁 e0100
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2106/JBJS.OA.19.00010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 大関 信武, 古賀 英之, 青木 隼人, 兵藤 彰信, 片桐 洋樹, 中川 裕介, 大原 敏之, 塩田 幹夫, 河野 佑二, 小田邊 浩二, 大川 淳, 関 矢 一郎
2. 発表標題 MRI3次元解析システムを用いた軟骨評価 - ACL損傷膝における解析 -
3. 学会等名 第68回東日本整形災害外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大関 信武, 古賀 英之, 青木 隼人, 兵藤 彰信, 片桐 洋樹, 中川 裕介, 大原 敏之, 塩田 幹夫, 河野 佑二, 小田邊 浩二, 関矢 一郎
2. 発表標題 MRI3次元解析システムを用いたACL損傷膝における軟骨評価
3. 学会等名 第45回日本整形外科学スポーツ医学会学術集会
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
---------	---------