

令和 5 年 5 月 4 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K18054

研究課題名（和文）中高年齢者における膝関節X線画像上の関節裂隙の定量的評価とその縦断変化の日米比較

研究課題名（英文）Quantitative measurements of joint space width in knee joints in an American cohort of middle-aged and older adults compared with the Japanese population

研究代表者

藤井 朋子 (Fujii, Tomoko)

東京大学・医学部附属病院・届出研究員

研究者番号：40793089

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：変形性膝関節症の進行の指標の1つにX線画像の最小関節裂隙（大腿骨と脛骨の間の最も狭い部分の距離）がある。本研究では日本の大規模な研究で使われた方法で、米国の大規模な研究の開始時と36か月後に撮影された膝X線画像の最小関節裂隙を計測した。開始時の最小関節裂隙の平均値は全体で3.08mm（標準偏差1.12）で、男女別Kallgren-Laurenceグレードごとに上記日本の結果と比較すると差は概ね0.30mm未満だったが、一部のグレードで0.48～1.13mmの差があった。関節裂隙の変化量は平均0.14mm（標準偏差0.69）で、米国の研究者らの結果と同様の結果であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

定量的な膝関節裂隙の狭小化について人種や国による違いがあるかは明らかでなく、日本の大規模コホートと同じ方法を用いて米国人の画像について評価を行ったことは学術的な意義がある。今後関節裂隙の変化量について人種間等の違いを検討することは、病態の理解や治療の開発に役立つと考えられ、社会的な意義がある。

研究成果の概要（英文）：Minimum joint space width (min JSW) on knee radiographs (the smallest distance between the femur and tibia) has been used for defining prevalent knee osteoarthritis and its progression. In the Research on Osteoarthritis/Osteoporosis Against Disability (ROAD) study in Japan, JSW was quantitatively measured using a computer-assisted system: KOACAD. In the current study, min JSW was measured on radiographs at baseline and 36 months from the Osteoarthritis Initiative (OAI), which is a cohort study in the United States using KOACAD for measurements. The mean min JSW at baseline was 3.08 mm (standard deviation [SD], 1.12). Compared with the ROAD study regarding sex and Kallgren-Laurence (KL) grades, the differences were < 0.30mm. However, in some sex and KL grades categories, the differences were 0.48-1.13mm. The mean change in min JSW was 0.14 mm (SD, 0.69) which was similar to the results by Duryea et al.

研究分野：社会医学

キーワード：変形性膝関節症 X線画像 定量的関節裂隙 関節裂隙狭小化

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

変形性膝関節症(膝 osteoarthritis(OA))は高齢者での有病率が高く、ロコモティブシンドローム(運動器症候群)関連疾患の1つで、痛み、移動能力の低下からの自立性の低下、要介護状態をきたす疾患である。しかし、膝関節組織の変性を改善する、あるいは膝OAの進行を遅らせる薬剤 Disease-modifying osteoarthritis drugs (DMOADs)は現在無く、治療は鎮痛剤の内服や外用、ヒアルロン酸製剤の関節内投与、生活指導、運動療法、物理療法などによる症状のコントロールであり、進行し日常生活動作への支障が強くなれば人工関節置換術が行われる。治療薬開発のための臨床治験で使われるアウトカムのひとつに人工関節置換術があるが、発生までの期間が長いため、画像所見を膝OAの発症、進行のバイオマーカーとして用いるための研究が行われている。その一つが米国の膝OAコホート研究 Osteoarthritis Initiative (OAI)で、4796人の参加者の背景情報や膝X線画像、MRI画像が集められた。膝OAは構造学的には関節軟骨の減少を特徴とするが、関節軟骨の変化はX線画像では直接描出されないため、関節裂隙の変化が半定量的、定量的に評価され、アメリカ食品医薬品局(FDA)はX線画像上の関節裂隙の狭小化を臨床治験のアウトカムとして推奨している。

また、膝OAは不均質(heterogenous)な疾患であり、外傷などのよりメカニカルな要素、遺伝やメタボリック症候群などのより全身性の病態の関与が推定される。膝OAの進行リスクについて人種間の違いがあったという報告があるが、定量的な関節裂隙について欧米人とアジア人等の人種や国による違いがあるかは明らかになっておらず、これを検討することは病態の理解や治療の開発に役立つ可能性がある。

2. 研究の目的

(1) 日本人を対象とした住民コホート研究(Research on Osteoarthritis/osteoporosis Against Disability (ROAD)スタディ)において膝関節裂隙の計測に用いられた自動読影システム knee osteoarthritis computer-aided diagnosis (KOACAD)¹を用い、OAIから公開されている膝X線画像で最小関節裂隙を定量的に計測し、ROAD study結果との比較を行う。

(2) KOACADによって計測した最小関節裂隙およびその36か月の変化量について、OAIから公開されている Duryea らの計測値との比較を行い、2つの測定方法の一致性を検討する。

3. 研究の方法

(1) OAIの4796人の参加者の背景データと膝X線画像をアメリカ国立衛生研究所(NIH)のNIMH Data Archiveから入手し、ベースラインと36か月時の膝X線画像についてKOACADを使って右膝の内側コンパートメントの最小関節裂隙を計測した。計測は3人の検者が行った。50膝について2週間の間隔をあけて計測したデータを用いて、検者内、検者間の信頼性を intraclass correlation coefficient (ICC)により検討した。

(2) ベースライン時の最小関節裂隙について、公表されているROADスタディの結果との比較を行った。

(3) 最小関節裂隙およびその36か月の変化量について、公表されているDuryeaらの結果との一致性をBland-Altman Plotを用いて検討した。関節裂隙に有意な変化があったかについて、過去の文献で報告されたカットオフ値²やReliable change index (RCI)³を用いて検討した。

4. 研究成果

(1) OAI全参加者4796人のうち、KOACADを使って関節裂隙を計測することが出来たのはベースラインが4744人、36か月が3744人、ベースラインと36か月の2時点を計測することが出来たのは3730人だった。計測が出来なかった理由の内訳は、ベースラインでは人工関節38膝、拡大率のマーカが無いなどの画像の問題13膝、画像なし1膝、36か月では人工関節71膝、画像の問題1膝、画像なし980膝であった。過去の研究では、ベースラインで画像的OA(Kaligren-Laurence (KL)グレード ≥ 2)があるか、48か月までに画像的OAとなるか、危険因子の無い少数のコントロール(122人)、48か月までに画像的OAの無い膝からのランダムサンプルにおいて関節裂隙が計測されており⁴、本研究では計測可能な全右膝を計測していることに新規性がある。

(2) 分析対象者の特徴としてOAI全参加者4796人の平均年齢は61.2歳(Standard Deviation以下SD 9.2)、男性42%(1992人)、白人80%、アフリカ系18%、アジア系1%であった。ベースラインと36か月の2時点の計測ができた3730人の平均年齢は60.9歳(SD 9.1)、男性が43%(1590人)であった。参加者の特徴を表1に示す。

表1 解析対象者の特徴

	全体		男性		女性	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD
年齢	60.9	(9.1)	60.4	(9.3)	61.3	(8.9)
身長(cm)	168.3	(9.3)	176.4	(6.3)	162.4	(6.1)
体重(kg)	81.0	(16.3)	89.7	(14.3)	74.5	(14.5)
Body Mass Index	28.5	(4.8)	28.7	(4.1)	28.3	(5.2)

2 時点の関節裂隙を計測できた 3730 膝の KL グレードは 0 が 38%、1 が 19%、2 が 28%、3 が 13%、4 が 3% であった。(表 2)

表 2 ベースラインの Kallgren-Laurence グレード

KL グレード	全体		男性		女性	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
0	1418	(38)	633	(40)	785	(37)
1	697	(19)	307	(19)	390	(18)
2	1026	(28)	367	(23)	659	(31)
3	491	(13)	219	(14)	272	(13)
4	97	(3)	63	(4)	34	(2)
欠測	1	(0)	1	(0)		

(3) KOACAD を使った OAI の膝 X 線画像の関節裂隙の計測では、脛骨プラトーの前縁と後縁の間隔が広い、後縁が不明瞭、手術による骨内のインプラントによる骨縁描出エラー、膝関節の変形が強いなどにより、ほとんどの X 線画像において計測者による補正が必要であったが、50 膝を用いた計測者 3 名の検者内 ICC [95%信頼区間]はそれぞれ、0.99[0.97-0.99]、0.96[0.93-0.98]、0.95[0.92-0.97]で、検者間 ICC は 0.88[0.76-0.93]であり、計測の信頼性は良好であった。

(4) ベースラインの 4744 膝の内側コンパートメントの最小関節裂隙は平均 3.08mm (SD 1.12)、36 か月の 3477 膝の内側の最小関節裂隙は平均 2.97mm (SD 1.20) であった。男女別の KL グレードごとの結果を表 3 に示す。

表 3 ベースラインおよび 36 か月の最小関節裂隙

KL グレード	最小関節裂隙(mm)					
	ベースライン			36 か月		
	n	平均	SD	n	平均	SD
男性						
KL 0	736	3.72	(0.87)	591	5.60	(0.91)
KL 1	337	3.69	(0.85)	287	5.72	(1.08)
KL 2	431	3.50	(1.07)	378	5.44	(1.37)
KL 3	275	2.23	(1.24)	252	5.00	(2.14)
KL 4	87	1.46	(2.16)	89	3.99	(2.65)
女性						
KL 0	938	3.06	(0.69)	718	4.72	(0.85)
KL 1	456	3.07	(0.73)	349	4.79	(0.94)
KL 2	802	3.08	(0.91)	636	4.70	(1.08)
KL 3	332	2.06	(1.17)	353	3.95	(1.93)
KL 4	64	1.80	(2.15)	90	3.51	(2.48)

日本の ROAD study (2975 人、男性 1041 人、平均年齢男性 71.0 歳 (SD 10.7)、女性 69.8 歳 (SD 11.3)) の膝 X 線画像で KOACAD を使用して計測した内側コンパートメントの最小関節裂隙の平均値¹ と比べると、OAI では特に KL グレード 2 と 4 の関節裂隙の平均値が大きかったが (0.48 ~ 1.13mm) それ以外では差は 0.30mm 未満だった。

(5) OAI が公開している Duryea らによる内側関節裂隙計測データと比較することが出来たのは、ベースラインが 3104 膝、36 か月が 2626 膝であった。ベースラインでは KOACAD での計測値 (平均 3.00mm (SD 1.21)) と Duryea らの計測値 (平均 4.18mm (SD 1.33)) の差 (KOACAD - Duryea) は平均 -1.18mm (SD 0.70) で、36 か月では KOACAD での計測値 (平均 2.84mm (SD 1.30)) と Duryea らの計測値 (平均 3.92mm (SD 1.41)) の差は平均 -1.08mm (SD 0.70) であり、いずれも KOACAD による計測値の方が小さかった。ベースラインと 36 か月の Bland-Altman Plot を示す (図 1、図 2)。縦軸は KOACAD と Duryea による計測値の差、横軸は平均である。KOACAD での計測値が Duryea らと較べて一貫して小さいという固定誤差がみられたが、系統的な偏り (比例誤差) は見られなかった。この固定誤差が起こる理由として、Duryea らは大腿骨縁と脛骨プラトーの前縁との間の距離を計測しているのに対し、KOACAD では脛骨プラトーの前縁と後縁の中間と大腿骨縁との距離を計測していることから予想されることであった。

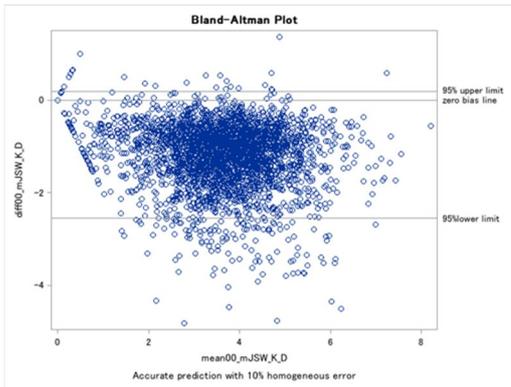


図1 最小関節裂隙の Bland-Altman Plot
(ベースライン)

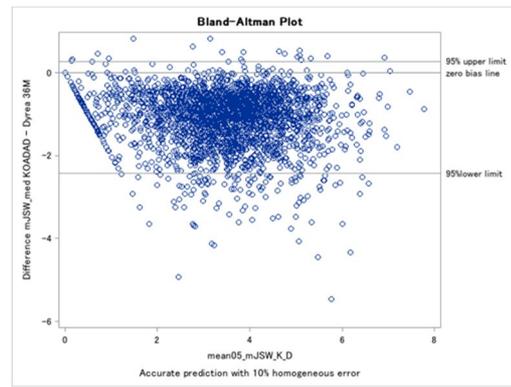


図2 最小関節裂隙の Bland-Altman Plot
(36 か月)

(6) 2 時点の計測が行えた 3730 膝の内側の最小関節裂隙の変化量(ベースライン - 36 か月)は平均 0.14mm (SD 0.69)だった。内側型 OA に限定した 3320 膝では、平均 0.16mm (SD 0.68)、男性が 0.18mm (SD 0.73)、女性が 0.14mm (SD 0.63)だった。ベースラインの KL グレードごとの内側最小関節裂隙の変化量を表 4 に示す。

表 4 ベースラインから 36 か月の最小関節裂隙の変化量

KL グレード	n	最小関節裂隙変化量(mm)	
		平均	SD
KL 0	1351	0.04	(0.61)
KL 1	638	0.15	(0.69)
KL 2	885	0.23	(0.75)
KL 3	381	0.43	(0.64)
KL 4	64	0.10	(0.36)

(7) 最小関節裂隙の変化量について、ベースラインの KL グレードが 0~3 の内側型 OA 膝で Duryea らの計測結果と比較が可能だったのは 2184 膝であった。最小関節裂隙の変化は KOACAD が平均 0.23mm (SD 0.72)、Duryea らが平均 0.37mm (SD 0.73)だった。Bland-Altman Plot では最小関節裂隙の変化量の 2 つの計測方法による誤差は、おおむね差の平均値 $\pm 1.96 \times$ 差の標準偏差で表される許容範囲に分布しており、関節裂隙の変化について KOACAD により Duryea らと同等の結果が得られることが示唆された。

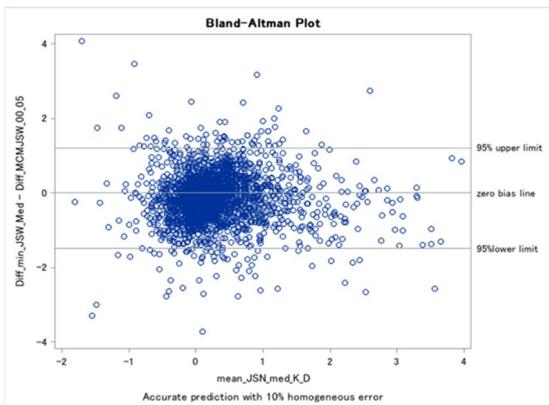


図3 最小関節裂隙の変化量の Bland-Altman Plot

(8) 画像的 OA の進行を定義する最小関節裂隙の変化量については、未だコンセンサスは得られていないが、Bruyere らは 3 年間の変化量について 0.7mm をカットオフ値とすると膝手術についての感度、特異度が最大であったと報告しており²、他のいくつかの研究もこの 0.7mm を使用している⁵。上記 2184 膝では、KOACAD による計測で 0.7mm 以上の最小関節裂隙の減少があったのは 8.8% (192 膝)、Duryea らの計測では 11.5% (252 膝)であり、81.2%で判定が一致していた。

関節裂隙の計測については計測誤差が問題となるが、関節裂隙の変化量そのものは計測誤差を考慮していないため、Parsons らは膝関節裂隙の変化量について、Jacobson と Truax が開発した Reliable change index (RCI) を使うことを提唱した³。これは各膝について 2 時点の変化量

を変化量の標準誤差で割ったもので、この値が-1.96、あるいは1.96を超えると有意な変化とする。このRCIを用いると、ベースラインのKLグレードが0~3の内側型OAの3255膝の3年間の関節裂隙の変化は安定が94.0%(3061膝)、有意な減少が4.7%(154膝)、有意な増加が1.2%(40膝)であった。量的関節裂隙の変化量は計測誤差に対して小さく、X線画像撮影時のポジショニングの不良や非一貫性が問題となる。関節裂隙の有意な増加が少数ながらみられた原因として、ポジショニングに関する問題に加えてX線画像で脛骨プラトーの後縁は前縁より不明瞭であることが多く、前縁と後縁の間を決定するのが難しいという問題が考えられる。

本研究では最小関節裂隙の変化量についての比較は行えなかったものの、同一の方法により日本人と米国人の最小関節裂隙を計測し比較することは、変形性膝関節症の人種による異質性について検討していくうえで意義があると考えられる。

<引用文献>

1. Oka H, Muraki S, Akune T, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N. Normal and threshold values of radiographic parameters for knee osteoarthritis using a computer-assisted measuring system (KOACAD): the ROAD study. *J Orthop Sci.* 2010;15(6):781-789.
2. Bruyere O, Richy F, Reginster JY. Three year joint space narrowing predicts long term incidence of knee surgery in patients with osteoarthritis: an eight year prospective follow up study. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(12):1727-1730.
3. Parsons CM, Judge A, Leyland K, et al. Novel Approach to Estimate Osteoarthritis Progression: Use of the Reliable Change Index in the Evaluation of Joint Space Loss. *Arthritis Care Res.* 2019;71(2):300-307.
4. Ratzlaff C, Ashbeck EL, Guermazi A, Roemer FW, Duryea J, Kwok CK. A quantitative metric for knee osteoarthritis: reference values of joint space loss. *Osteoarthritis and cartilage.* 2018;26(9):1215-1224.
5. Joo PY, Borjali A, Chen AF, Muratoglu OK, Varadarajan KM. Defining and predicting radiographic knee osteoarthritis progression: a systematic review of findings from the osteoarthritis initiative. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2022;30(12):4015-4028.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------	---------