

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K19376

研究課題名（和文）骨格筋質の評価による早期変形性膝関節症の検出方法の確立

研究課題名（英文）Development of detection methods for early knee osteoarthritis through evaluation of muscle quality

研究代表者

谷口 匡史（Taniguchi, Masashi）

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：00827701

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）：変形性膝関節症（膝OA）は、高齢期の代表的な運動器疾患であり、生活機能を著しく制限する。膝OAによる関節変形は不可逆的であり、早期発見・予防介入が重要である。近年、膝OAの機能障害には筋萎縮ではなく、骨格筋の質的低下、すなわち筋内脂肪増加が関連することが示唆されていた。そこで、本研究では、筋内脂肪に着目し、早期膝OAの検出や機能障害との関連を調査した。その結果、早期膝OAでは、内側広筋の筋内脂肪率増加が顕著であり、その増加は機能障害と関連することを明らかにした。また、内側広筋の筋内脂肪率の増加は軟骨の質的低下にも関与するため、早期膝OA検出のイメージングバイオマーカーとなることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

変形性膝関節症（膝OA）は、加齢変性疾患の一つといえ、高齢化とともに有病者数が増加している。膝OAに対する根治療法は確立されていないため、膝OAの早期発見、早期介入の重要性が指摘されている。本研究の成果は、膝OAの早期段階を筋質低下、特に筋内脂肪の増加によって検出できるだけでなく、その変化は機能障害・軟骨の質的低下と関連することを明らかにした。サルコペニアを代表とする骨格筋の変性は、従来、筋量に着目されてきたが、筋質を評価することが疾患の早期段階を捉えることが他でも指摘されつつあり、同様の知見を新たに早期膝OAで見出した点は学術的意義が高いものといえる。

研究成果の概要（英文）：Knee osteoarthritis (KOA) is one of major musculoskeletal disorders in the older individuals, significantly impairing daily function. Given the irreversible nature of joint deformities associated with KOA, early detection and preventative interventions are important. Recent studies have suggested that functional impairment in KOA is closely linked to qualitative decline in skeletal muscle, namely increased intramuscular fat (intraMAT), rather than muscle atrophy. Therefore, this study aimed to clarify the characteristics of muscle degeneration in early KOA and elucidate the association of muscle degeneration with knee dysfunction. The results revealed significant the intraMAT accumulation, particularly in the vastus medialis (VM) muscle, and this accumulation was associated with functional impairment and loss of cartilage quality in early KOA. These findings suggested that higher VM intraMAT is an imaging biomarker for detecting early KOA.

研究分野：リハビリテーション科学

キーワード：早期変形性膝関節症 骨格筋変性 筋質低下 筋内脂肪

## 1. 研究開始当初の背景

変形性膝関節症(膝 OA)は世界的に有病率の高い疾患であり、高齢者の代表的な運動器障害である。膝 OA 発症因子として大腿四頭筋の筋力低下があり、その要因として筋萎縮や筋内脂肪増加といった筋変性の存在が明らかにされている。近年、筋内脂肪の増加は、筋萎縮と独立して筋力低下に影響するため、筋質低下を反映する指標として注目されている。我々の先行研究において、超音波 B モード法を用いて膝 OA 患者の内側広筋では選択的に筋萎縮・筋質低下が生じること、筋質低下が筋萎縮に先行して生じingことを報告した。さらに、生体電気インピーダンス法による筋萎縮・筋質評価と機能障害の関連を検討した結果、筋萎縮ではなく、筋質低下が機能障害に影響することを示した。これらの研究成果から筋内脂肪増加を反映する筋質低下は、膝 OA 患者の筋変性の検出に有用であり、機能障害の予測因子となることを明らかにした。我々の先行研究を中心に膝 OA 患者の筋質低下に関して一定のエビデンスが得られているが、これらは進行期膝 OA 患者において検証されており、膝 OA 発症前段階にある早期膝 OA においても筋内脂肪の増加が生じているのかは明らかにされていない。そのため、膝 OA 発症前段階における筋質低下の存在を明らかにし、早期膝 OA の筋変性を検出する方法を検討する必要がある。

早期膝 OA はレントゲン上に明らかな関節裂隙の狭小化を認めない状態にあるため、磁気共鳴画像法(MRI)を用いた関節変性の評価が一般的である。軟骨量減少よりも早期に生じる軟骨変性を検出する手法として、MRI-T2 マッピングを用いた T2 緩和時間の評価が有効である。この手法は軟骨量評価と区別し、軟骨の質評価と表現される。先行研究において、早期膝 OA 患者にて T2 緩和時間の延長が確認されており、X 線学的評価では捉えられない早期 OA の病態変化が検出可能である。しかしながら、早期膝 OA における軟骨変性と筋質低下の関連、さらには機能障害との関連を明らかにした報告は乏しい限り、見当たらない。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、早期膝 OA の大腿四頭筋における筋量・筋内脂肪変性の特徴、およびその筋変性と機能障害との関連を明らかにすることである。また、軟骨の質的低下に対する大腿四頭筋の筋変性の関連を明らかにすることである。

## 3. 研究の方法

### 【研究 1】

対象:地域在住高齢者 50 名を対象とし、膝関節変性に基づいて早期膝 OA 群 19 名(年齢 72.9 ± 7.3 歳; 女性 47.4%)、高齢群 31 名(年齢 73.8 ± 6.3 歳; 女性 45.2%)に分類した。すべての対象者に研究内容に関する説明を行い、書面にて同意を得た。

方法:

### (1) MRI による骨格筋・関節変性の評価

3.0T-MRI (MAGNETOM Verio; Siemens AG, Germany) とボディコイルを用いて、安静背臥位の膝関節伸展位にて大腿部および膝関節の MR 画像を撮像した。まず、膝関節全体のプロ

トン密度強調画像および multivolume 画像を撮像した。撮像条件は以下の通りである；プロトン密度強調画像, slice thickness: 0.7 mm, repetition time: 1000 ms, echo time: 35 ms, field of view: 150 mm × 150 mm, voxel size: 0.59 mm × 0.59 mm × 0.7 mm；multivolume 画像, slice thickness: 2.5mm, interslice gap: 2.5mm, repetition time: 2200 ms, echo time: 10.4, 20.8, 31.2, 41.6, 52.0, 62.4, 72.8, 83.2 ms, field of view: 160 mm × 300 mm, flip angle: 129°, voxel size: 0.5 mm × 0.5 mm × 2.5 mm。次に、大腿部の T1 強調画像および 2-point Dixon 画像を撮像した。撮像条件以下の通りである；T1 強調画像, slice thickness: 4 mm, repetition time: 2820 ms, echo time: 16 ms, field of view: 320 mm × 240 mm, flip angle: 129°, voxel size: 0.5 mm × 0.5 mm × 4.0 mm；2-point Dixon 画像, slice thickness: 3 mm, repetition time: 4.33 ms, echo time 1: 1.31 ms, echo time 2: 2.54 ms, field of view: 286.4 mm × 365 mm, flip angle: 9°, voxel size, 0.5 mm × 0.5 mm × 4.0 mm。2-point Dixon 法によって取得された In phase と Opposed phase の信号強度の差に基づき、水と脂肪の比率画像が生成された。なお、筋内脂肪率 (%) は、 $\text{mean signal intensity of fat} \times 100 / (\text{mean signal intensity of fat} + \text{mean signal intensity of water})$  の式により算出された。

Osirix MD (OsiriX, Geneva, Switzerland) を使用して、大腿直筋、内側広筋、中間広筋、外側広筋の関心領域 (ROI) をスライス毎に設定した。筋体積は、T1 強調画像上に作成した ROI から各筋の筋断面積を算出し、その断面積とスライス厚 4 mm の積の総和として求めた。筋内脂肪率は、2-point Dixon 画像を用いて算出した。まず、上前腸骨棘と膝蓋骨上縁の中央部に相当するスライスに大腿直筋、中間広筋、外側広筋の ROI を、大転子と大腿骨外側顆の遠位 30% に相当するスライスに内側広筋の ROI を作成した。ROI を作成したスライスを中心として、遠位および近位の連続した 5 枚のスライス上にも ROI を作成し、各筋の平均筋内脂肪率を算出した。

関節変性の評価には、whole-organ magnetic resonance imaging score (WORMS) を用いた。先行研究に基づいて各関節内組織の変性の程度を評価し、total WORMS スコアを算出した。WORMS スコアが高いほど、関節内変性が重度であることを示す。

## (2) 患者立脚型膝関節機能尺度による機能障害・膝症状の評価

Knee Society Score (KSS) 2011 日本語版を使用し、機能障害・膝症状を評価した。機能障害は、主に日常生活での移動機能に関する制限の程度を評価する下位項目で構成され、100 点満点で評価される。また、膝症状に関して、歩行時・階段昇降時の動作時痛、膝の違和感に基づいて 25 点満点で評価される。機能障害・膝症状のスコアが低いほど、膝機能が低下していることを示す。

## (3) 統計解析

大腿四頭筋全体・各筋の筋体積・筋内脂肪率について、早期膝 OA 群と健常高齢群の群間比較には対応のない t 検定を用いた。また、一般化線形モデルにより年齢・性別・BMI を調整変数として平均群間差 (adjusted mean difference) を求めた。さらに、早期膝 OA 群において筋変性が確認された項目について、ROC 分析を行い、Youden index からカットオフ値を算出した。KSS 機能・症状スコア、WORMS スコアを従属変数、筋体積・筋内脂肪率を独立変数、群要因・年齢・性別・BMI を調整変数とした重回帰分析を行った。すべての統計学的有意水準は 5% とした。

## 【研究 2】

対象：地域在住高齢者 66 名(年齢  $74.5 \pm 6.9$  歳； 女性 43.9%)を対象とした。膝 OA 重症度分類 (Kellgren-Lawrence 分類) の内訳は、KL grade 0 が 20 名、KL grade 1 が 31 名、KL grade 2 が 15 名であった。すべての対象者に研究内容に関する説明を行い、書面にて同意を得た。

方法：

### (1) MRI による骨格筋・関節変性の評価

研究 1 と同様の撮像方法を用いて、安静背臥位の膝関節伸展位にて大腿部の MR 画像を取得した。大腿四頭筋全体・各筋における筋体積および筋内脂肪率についても、研究 1 と同様の方法を用いて算出した。また、T2 緩和時間の算出方法は以下の通りである。画像解析ソフト 3D Slicer (<http://www.slicer.org/>) の T2 mapping modulus を使用し、multivolume 画像から、T2 緩和時間のカラーマップ (T2mapping) を作成した。T2 緩和時間は、各ボクセルの信号値を対数変換した上で、線形最小二乗法により回帰直線に適合させ、その直線の傾きを算出した。なお、エコー時間が最も短い条件で撮像された画像を除外することで T2 mapping の精度を向上させることが先行研究で報告されているため、TE=10.4ms の画像は解析から除外した。また、T2 緩和時間が 100ms 未満、および回帰直線の決定係数が 0.7 未満のボクセルは外れ値として除外した。次に、3D slicer (<http://www.slicer.org/>) を使用して、大腿骨内側荷重部の軟骨の T2 緩和時間を抽出した。大腿骨内側荷重部は WORMS の Segmentation に基づき、大腿骨内側における半月板前角の前縁から半月板後角の後方関節包付着部までと定義した。まず、エコー時間 10.4 ms の MR 画像上で、内側半月板の前角と後角が明瞭に描出されているスライスを特定し、対象領域内の軟骨上に手動で ROI を作成した。その後、T2 mapping 画像上に作成した ROI を反映し、各 ROI 内の T2 緩和時間の平均値(ms)を算出した。

### (2) 統計解析

軟骨の質的低下に関連する大腿四頭筋の筋指標を明らかにするため、従属変数を大腿骨内側軟骨の T2 緩和時間、独立変数を大腿四頭筋各筋の筋体積および筋内脂肪率とし、年齢、性別、身長、体重を調整したステップワイズ法による重回帰分析を実施した。統計学的有意水準は 5%とした。

## 4 . 研究成果

### 【研究 1】

早期膝 OA 患者では、内側広筋の筋内脂肪率 (adjusted mean difference, 2.2%; 95% CI, 1.2 to 3.3%;  $p < 0.001$ ) が有意に増加していたが、大腿四頭筋各筋の筋体積には群間差を認めなかった。早期膝 OA の筋変性のカットオフ値を算出するため、内側広筋の筋内脂肪率に対して ROC 分析を行った結果、7.2% (感度 0.80、特異度 0.63) であった。重回帰分析の結果、機能障害および膝症状には内側広筋の筋内脂肪率の増加 (機能障害 :  $B = -3.47$ ; 95%CI,  $-5.24$  to  $-1.71$ ;  $p < 0.001$ 、膝症状 :  $B = -0.63$ ; 95%CI,  $-1.09$  to  $-0.17$ ;  $p = 0.008$ ) が有意に関連した一方、筋体積は関連を認めなかった。WORMS スコアには、内側広筋の筋体積および筋内脂肪率はともに関連を示さなかった。

**【研究 2】**

大腿骨内側軟骨の T2 緩和時間の上昇には、内側広筋の筋内脂肪率のみ (  $B=0.88$ ; 95%CI, 0.21 to 1.54;  $p=0.011$  ) が関連した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Taniguchi Masashi, Fukumoto Yoshihiro, Yagi Masahide, Hirono Tetsuya, Yamagata Momoko, Asayama Akihiro, Okada Shogo, Nakai Ryusuke, Kobayashi Masashi, Ichihashi Noriaki	4. 巻 25
2. 論文標題 A higher intramuscular fat in vastus medialis is associated with functional disabilities and symptoms in early stage of knee osteoarthritis: a case?control study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Arthritis Research & Therapy	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13075-023-03048-0	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 Okada Shogo, Taniguchi Masashi, Yagi Masahide, Motomura Yoshiki, Okada Sayaka, Fukumoto Yoshihiro, Kobayashi Masashi, Kanemitsu Kyoseki, Ichihashi Noriaki	4. 巻 31
2. 論文標題 Ultrasonographic echo intensity in the medial femoral cartilage is enhanced prior to cartilage thinning in women with early mild knee osteoarthritis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy	6. 最初と最後の頁 3964 ~ 3970
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00167-023-07440-w	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 Taniguchi Masashi, Asayama Akihiro, Yagi Masahide, Fukumoto Yoshihiro, Hirono Tetsuya, Yamagata Momoko, Nakai Ryusuke, Kobayashi Masashi, Ichihashi Noriaki	4. 巻 113
2. 論文標題 Examination of knee extensor and valgus moment arms of the patellar tendon in older individuals with and without knee osteoarthritis	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Clinical Biomechanics	6. 最初と最後の頁 106212 ~ 106212
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clinbiomech.2024.106212	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 Taniguchi Masashi, Fukumoto Yoshihiro, Yagi Masahide, Hirono Tetsuya, Yamagata Momoko, Nakai Ryusuke, Yamada Yosuke, Kimura Misaka, Ichihashi Noriaki	4. 巻 42
2. 論文標題 Sitting vs. supine ultrasound measurements of the vastus medialis: correlations with MRI measurements and age considerations	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Physiological Anthropology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40101-023-00331-6	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 Taniguchi Masashi, Fukumoto Yoshihiro, Yagi Masahide, Motomura Yoshiki, Okada Sayaka, Okada Shogo, Kobayashi Masashi, Ichihashi Noriaki	4. 巻 Online ahead of print
2. 論文標題 Enhanced echo intensity in vastus medialis is associated with worsening of functional disabilities and symptoms in patients with knee osteoarthritis: a 3-years longitudinal study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Rheumatology International	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00296-022-05246-6	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 Nakazato Kaede, Taniguchi Masashi, Yagi Masahide, Motomura Yoshiki, Fukumoto Yoshihiro, Saeki Junya, Okada Shogo, Okada Sayaka, Kobayashi Masashi, Kanemitsu Kyoseki, Ichihashi Noriaki	4. 巻 42
2. 論文標題 Assessment of fore-, mid-, and rear-foot alignment and their association with knee symptoms and function in patients with knee osteoarthritis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Rheumatology	6. 最初と最後の頁 511 ~ 517
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10067-022-06421-7	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 Yagi Masahide, Taniguchi Masashi, Tateuchi Hiroshige, Yamagata Momoko, Hirono Tetsuya, Asayama Akihiro, Umehara Jun, Nojiri Shusuke, Kobayashi Masashi, Ichihashi Noriaki	4. 巻 Online ahead of print
2. 論文標題 Properties of the iliotibial band and their relationships with gait parameters among patients with knee osteoarthritis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Orthopaedic Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jor.25466	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 Fukumoto Yoshihiro, Taniguchi Masashi, Hirono Tetsuya, Yagi Masahide, Yamagata Momoko, Nakai Ryusuke, Asai Tsuyoshi, Yamada Yosuke, Kimura Misaka, Ichihashi Noriaki	4. 巻 66
2. 論文標題 Influence of ultrasound focus depth on the association between echo intensity and intramuscular adipose tissue	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Muscle & Nerve	6. 最初と最後の頁 568 ~ 575
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mus.27677	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 Yagi Masahide, Taniguchi Masashi, Tateuchi Hiroshige, Hirono Tetsuya, Fukumoto Yoshihiro, Yamagata Momoko, Nakai Ryusuke, Yamada Yosuke, Kimura Misaka, Ichihashi Noriaki	4. 巻 22
2. 論文標題 Age- and sex-related differences of muscle cross-sectional area in iliocapsularis: a cross-sectional study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Geriatrics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12877-022-03127-y	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 Yagi Masahide, Taniguchi Masashi, Tateuchi Hiroshige, Hirono Tetsuya, Yamagata Momoko, Umehara Jun, Nojiri Shusuke, Kobayashi Masashi, Ichihashi Noriaki	4. 巻 91
2. 論文標題 Relationship between individual forces of each quadriceps head during low-load knee extension and cartilage thickness and knee pain in women with knee osteoarthritis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Biomechanics	6. 最初と最後の頁 Epub
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clinbiomech.2021.105546	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 -

[学会発表] 計4件(うち招待講演 1件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 谷口匡史、八木優英、浅山章大、岡田笙吾、市橋則明
2. 発表標題 早期変形性膝関節症患者における内側広筋の筋内脂肪増加と機能障害の関連
3. 学会等名 第1回日本膝関節学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 谷口匡史
2. 発表標題 筋機能障害に対する骨格筋評価法とトレーニング戦略
3. 学会等名 第11回日本運動器理学療法学会学術大会(招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 谷口匡史、福元喜啓、八木優英、廣野哲也、山縣桃子、中井隆介、山田陽介、木村みさか、市橋則明
2. 発表標題 超音波測定部位が内側広筋の筋厚・筋輝度とMRI筋体積・筋断面積および筋内脂肪割合との関係に及ぼす影響
3. 学会等名 第27回日本基礎理学療法学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 谷口匡史、福元喜啓、八木優英、本村芳樹、岡田紗也花、岡田笙吾、小林政史、市橋則明
2. 発表標題 変形性膝関節症患者の機能障害および症状悪化は内側広筋の筋輝度上昇によって予測できる；3年間の縦断研究
3. 学会等名 第10回日本運動器理学療法学会学術大会
4. 発表年 2022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
研究協力者	八木 優英  (Yagi Masahide)	京都大学大学院・医学研究科・特定助教	
研究協力者	福元 喜啓  (Fukumoto Yoshihiro)	関西医科大学・リハビリテーション学部・准教授	
研究協力者	市橋 則明  (Ichihashi Noriaki)	京都大学大学院・医学研究科・教授	

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
---------	---------