

令和 6 年 5 月 31 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09322

研究課題名(和文) 低侵襲で高精度な関節軟骨硬度計測システムの新構築

研究課題名(英文) Development of minimally invasive and accurate articular cartilage hardness measurement system

研究代表者

栗山 新一 (Kuriyama, Shinichi)

京都大学・医学研究科・講師

研究者番号：90722942

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、膝関節軟骨弾性率を新開発測定器で肉眼的評価を行った。人工膝関節を受けた変形性膝関節症50膝から骨軟骨切片を採取した。International Cartilage repair Society (ICRS) 軟骨グレードおよび組織学的所見であるMankinスコア、軟骨厚と軟骨弾性率を比較した。ICRSグレード0～2の正常から中等度軟骨損傷は、軟骨変性が進行するほど弾性率は有意に低下した。また弾性率はMankinスコアと相関、Mankinスコア悪化と軟骨弾性率低下が最も関連する因子で、次いで軟骨厚肥大であった。この新しい軟骨弾性係数測定器は、早期軟骨損傷の非破壊的診断法となる可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

軟骨損傷はどの関節でも起こり、予防策を講じられるが、現在医学で超初期軟骨損傷を検知できる術がなく、MRIのみならず関節鏡を行っても肉眼的に検知できない。一方、再生医療が活発に開発され、若年患者を中心に積極的に施行されている。しかし再生医療後に正常軟骨が再生されたか判断指標がない。本開発品を低侵襲に施行可能な関節鏡と併用することで、一見正常軟骨に見える軟骨であっても、本開発品を用い、軟骨軟化を検出することで超初期軟骨変性を診断できる。早期治療介入の判断材料になり、医療経済的に社会的意義の高い開発品と考える。また再生医療の治療効果も硬度を基準に判断できる可能性があり、学術的意義も高い研究である。

研究成果の概要(英文)：This study evaluated the elastic modulus of knee joint cartilage based on macroscopic methods. Osteochondral sections were taken from 50 knees with osteoarthritis undergoing total knee arthroplasty. The elastic modulus of the cartilage was measured with a specialized elasticity tester. Gross findings were recorded as International Cartilage Repair Society (ICRS) grade. Histological findings were graded as Mankin score and microscopic cartilage thickness measurement.

In ICRS grades 0 to 2 knees with normal to moderate cartilage abnormalities, the elastic modulus of cartilage decreased significantly as cartilage degeneration progressed. Elastic modulus was correlated with Mankin score. Increased Mankin score was the most relevant factor associated with decreased elastic modulus of the cartilage, followed by increased histological thickness of the cartilage. The new macroscopic method has potential to become a nondestructive diagnostic modality for early cartilage damage.

研究分野：バイオメカニクス

キーワード：軟骨弾性係数 変形性膝関節症 外傷性軟骨損傷 低侵襲 高精度 早期診断 インデンテーション法 機器開発

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

変形性関節症(OA)や外傷による関節軟骨損傷は、関節痛や機能障害の原因となるが、軟骨には血管が乏しく自然治癒は望めない。よって様々な軟骨修復手術が行われてきたが、軟骨変性や修復の正確な評価は肉眼的のみならず MRI でも困難な場合がある。加えて、損傷軟骨の脆弱性や修復軟骨が運動強度に耐えられるか力学的に不明である。

これまで動物実験レベルにおいて、軟骨硬度測定のためにナノインデンテーション試験による生体外での軟骨押し込み試験が行われてきた。しかし装置自体が大きく、測定のための押し込みがわずか数 μm であり、実臨床での使用に耐えられなかった。よって本研究では、実際の手術時に使用可能なコンパクトサイズの新規軟骨硬度計の開発に取り組んだ。

2. 研究の目的

第一の目的は、将来的に関節鏡などを併用した生体内使用の予備評価として、軟骨損傷グレードに基づき、様々な程度の関節変性をもつ膝関節軟骨弾性率を、新規開発弾性試験機を用いて測定、その精度を検証することである。第二の目的は、関節軟骨の弾性率と組織学的軟骨損傷の程度あるいは軟骨厚との相関を調べることである。

3. 研究の方法

人工膝関節置換術を受ける予定の膝関節 OA を有する患者、膝 50 例を対象とした。参加者全員からインフォームド・コンセントを得た。手術時に切除される骨軟骨下骨を含む、大腿骨遠位内側および外側遠位関節面、ならびに後内側および後外側顆関節面を採取した。軟骨損傷の程度は、International Cartilage Repair Society (ICRS)分類(0: 正常軟骨、1: わずかな損傷、2: 1/2 の厚さまでの損傷、3: 1/2 以上の損傷、4: 軟骨が消失・軟骨下骨露出)に従って肉眼的に評価された。切除された骨軟骨を 18 部位に分け、新規開発した弾性測定器(図 1)を用いて圧迫試験を行った。この測定器は、3 軸方向の測定が可能なロードセルを備えており、軟骨との接触部位を直径 6mm の平坦な円形としたステンレス製圧子を持つ。試料切片をステンレス板に置き、測定器のプロープが軟骨に対して可能な限り垂直になるように設置した。圧迫試験の深さは 0.20mm、毎秒 0.7mm の速度で押すことで弾性率 (N/mm) を算出した。また、測定の信頼性を評価するため、同一部位を 5 回測定し、級内相関を算出した。軟骨の弾性率測定はすべて、空調管理された室温で行った。



図 1 新規開発弾力測定器

組織学的評価は、大腿骨内外側顆遠位および後方顆部の中央を直径 6mm で切り抜きを行った。評価法は Mankin スコア(0~14 点、0 点が正常)を用い、同時に軟骨の厚さも測定した。

4. 研究成果

50 例中 30 例が右膝、20 例が左膝で、39 例が女性、11 例が男性であった。平均年齢、身長、体重、BMI はそれぞれ、75.9 \pm 6.1 歳、154.4 \pm 8.4cm、62.7 \pm 11.8kg、26.1 \pm 3.4kg/m²であった。弾性率測定の級内相関は 0.98 と非常に高かった。弾性率と ICRS グレードの関係を図 2 に示す。弾性率は、ICRS グレードが 0 から 2 に悪化するにつれて有意に低下した。ICRS グレード 3 の膝では、ばらつきが大きかった。ICRS グレード 4 の膝は、他のグレードの膝よりも有意に弾性率が高かった。

ICRS グレードと組織学的軟骨厚の関係を図 3 に示す。軟骨厚は ICRS グレード 1 の標本で最大であったが、ICRS グレード 0 と 2 の間に軟骨厚の有意差はなかった。

ICRS グレード 0~2 試料の Mankin スコアと弾性率の関係を図 4 に示す。Mankin スコアと弾性率の間には負の相関があった。Mankin スコアが弾性率に最も有意な寄与因子であり、組織学的軟骨厚が続いた。

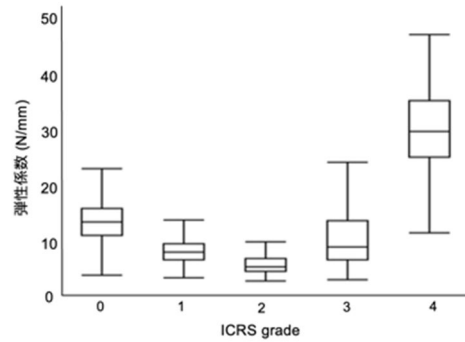


図2 軟骨弾性率と ICRS グレードとの関係。Wilcoxon 順位和検定に基づくと、すべての群間に統計的に有意な差 ($P < 0.001$) があった。

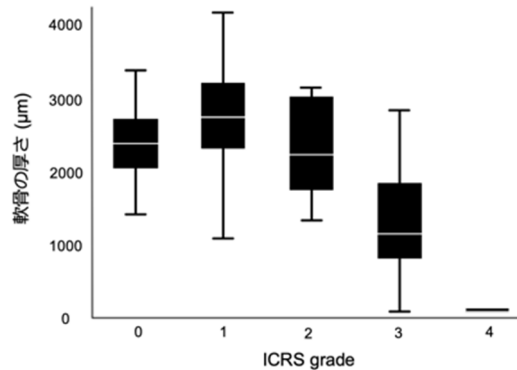


図3 組織学的軟骨厚と ICRS グレードとの関係

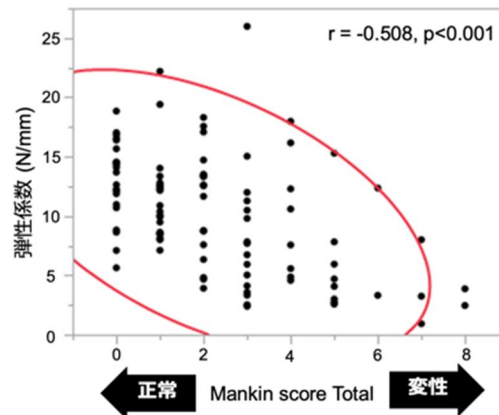


図4 Mankin スコアと軟骨弾性率の関係

本研究の結果から、関節軟骨の弾性率は、組織学的検査における軟骨変性の悪化に伴い低下するため、軟骨の質の評価のために有用なパラメータとなる可能性がある。現状において、軟骨の状態を正確に確認する方法は、軟骨を一部生検して組織学的に調査する方法となるが、生検は侵襲性の高い手技である。一方、新規開発の測定器は、0.2mmの押し込みだけで非破壊的に軟骨弾性を計測することができる。また過去の研究では、軟骨のみ切除して硬度計測を行う手法がほとんどであるが、関節軟骨の弾性は、通常軟骨下骨が存在する場合にのみ正常に機能する。よって、本研究での測定手法が組織検査を要することなく、且つより生体内での軟骨弾性を正確に反映できる検査法と考えられた。

さらにこの研究は、ヒト関節軟骨における軟骨厚と弾性率との関係を定量的に示した最初の研究である。この研究では、ICRS グレード1病変では、ICRS グレード0病変と比較して、軟骨厚のわずかな増加が認められた。初期の膝関節 OA では、関節軟骨は炎症を起こし、浮腫状になっている可能性が示唆された。新しい弾性測定器の利点は、小型であることと測定誤差が少なく再現性が高いことである。したがって、近い将来現在の圧子を長くし、関節鏡検査と組み合わせ、低侵襲に測定ができる装置に改良する予定である。

結論として、本研究により新しい方法を用いた膝軟骨損傷の力学的特性評価が、組織学的評価と非常によく相関することを実証した。この力学的特性評価は、臨床の場において軟骨損傷の早期診断のための非破壊的診断手段となり得る。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Maeda Takahiro, Kuriyama Shinichi, Yoshida Shigeo, Nishitani Kohei, Nakamura Shinichiro, Matsuda Shuichi	4. 巻 -
2. 論文標題 Decreased Elastic Modulus of Knee Articular Cartilage Based on New Macroscopic Methods Accurately Represents Early Histological Findings of Degeneration	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 CARTILAGE	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） 10.1177/19476035231194770	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1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 前田峻宏、栗山新一、吉田繁央、西谷江平、中村伸一郎、松田秀一
2. 発表標題 新規開発弾力測定器による膝関節軟骨弾性係数低下は超初期組織学的損傷を検知できる
3. 学会等名 第97回日本整形外科学会学術総会
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 特許権	発明者 松田秀一、栗山新一、前田峻宏、和田潤	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2023-015899	出願年 2023年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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
---------	---------