

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 25 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22390290

研究課題名（和文） 医療診断技術の標準化のためのフリーライセンス型関節疾患解析プラットフォームの開発

研究課題名（英文） Development of license-free platform for image analysis of joint diseases to standardize medical diagnosis technologies

研究代表者

西井 孝（ NISHII TAKASHI ）

大阪大学・医学系研究科・寄附講座准教授

研究者番号：70304061

研究成果の概要（和文）：股関節・膝関節を中心とする関節疾患の再現性および鋭敏性にすぐれた 2 次元・3 次元定量的画像評価技術を開発し、医師／評価者の技量・主観的判断に依存しない標準化診断技術として広く普及させることを目的とした。単純 X 線解析、2 次元・3 次元 MRI 軟骨形態・組織組成解析、造影後 CT 解析、荷重環境下機能的 MR イメージング解析など、画像ソースや評価用途に応じた統合的定量解析プラットフォームの開発をおこなった。正常ボランティア・患者症例の画像データを集積し、計測データの階層別正常域解析と関節症重症度評価をおこなった。開発された統合的解析プラットフォームはホームページを介して無償で公開した。同一の定量的解析ツールを用いた解析結果により施設や担当医師に依存しない医療診断技術の標準化を推進した。

研究成果の概要（英文）：In this project, we aimed to develop sensitive and reproducible technologies for assessment of two- or three-dimensional joint imaging, and to provide those technologies in public in order to establish the standard analyzing tool among the majority of medical physicians. Various analyzing softwares for plain radiographs, static and loading MRI, and CT arthrography of hip and knee joints were developed, and the accuracy and clinical usefulness of the softwares were investigated among normal volunteers and patients with knee or hip osteoarthritis. Those softwares were provided as the free-license tools via the home pages for widespread use among many associated physicians.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	7,100,000	2,130,000	9,230,000
2011 年度	4,200,000	1,260,000	5,460,000
2012 年度	2,800,000	840,000	3,640,000
年度			
年度			
総計	14,100,000	4,230,000	18,330,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・整形外科

キーワード：関節病学、変形性関節症、MRI

 1. 研究開始当初の背景  
 疼痛や機能障害により国民の日常活動や社

 会生産性活動の低下や国民医療費負担に多  
 大な影響を及ぼす主要関節疾患は、今後社会

高齢化の進展とともにその罹患頻度は増悪することが予想される。関節軟骨障害や関節炎症の局在性・重症度判定を非侵襲的かつ鋭敏に診断し、有効性が期待される薬物学的・運動療法的治療法を適切に選択することや、より効果的な新薬の開発を推し進めることは重要な課題である。

しかし医療機器や撮影法の進歩に比べ、単純 X 線や MRI の評価技術の進歩は不十分である。標準化されていない医師による評価基準のばらつきや定量性に乏しい重症度判定は、日常診療での診断・治療法選択・治療効果判定などの標準化された医療サービス提供のさまでけとなるとともに、薬物学的・運動療法的および手術療法的治療成績の検証と新規薬物療法開発に対する大きな障害となっている。

## 2. 研究の目的

股関節・膝関節を中心とする関節疾患の再現性および鋭敏性にすぐれた 2 次元・3 次元定量的画像評価技術を開発し、医師/評価者の技量・主観的判断に依存しない標準化診断技術として広く普及させることを目的とし、以下の研究企画を立案した。

1) 単純 X 線解析、2 次元・3 次元 MRI 軟骨形態・組織組成解析、荷重環境下機能的 MR イメージング解析など、画像ソースや評価用途に応じた統合的定量解析プラットフォームの開発

2) 本邦の多様な股関節・膝関節疾患症例と正常ボランティアの画像データを集積するデータバンクの設立と計測データの階層別正常域解析

3) ホームページを介して無償のフリーライセンス型最新解析ツールの提供をおこなう。

## 3. 研究の方法

1) 統合的定量解析プラットフォームの開発  
①単純 X 線で関節裂隙幅、CE 角、Sharp 角、骨頭中心位置、骨頭楕円度(股関節)を自動解析するシステムの開発をおこなう。

②MRI で股・膝関節軟骨の関心領域の自動領域分割での T2・T1rho マッピング、軟骨厚みの計測システムを開発する。

③荷重状態をシミュレートする下肢圧迫デバイスと差分 T2 マッピングシステム、など相互に解析手法と結果の参照ができる統合システムとして開発する。

2) 関節疾患データバンクへの症例集積と解析

正常ボランティア、変形性股関節・膝関節症患者約 150 例の X 線・MRI 画像データバンクを設立し、年代・性別に階層化された T2・T1rho マッピング、軟骨厚みの正常値分布を解析する。

3) 統合的解析プラットフォームの普及

(Public distribution)

ホームページ通じ、統合的定量解析プラットフォーム Baum 2D/3D の無償ダウンロード・ライセンス付与をおこない、標準的解析ソフトとしての使用を広く促進する。

## 4. 研究成果

1) 統合的定量解析プラットフォームの開発

①単純 X 線で関節裂隙幅(全体・内側・中間・外側の各荷重部)、CE 角、Sharp 角、骨頭中心位置、骨頭楕円度を

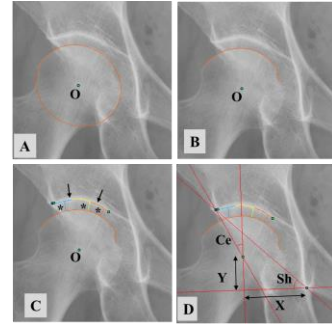


図 1. X 線指標 自動解析システム

半自動的に計測できるシステムを

開発した(図 1)。健常者 300 関節での解析では良好な検者間計測再現性が示され、関節裂隙幅と CE 角・骨頭中心位置との有意な相関性が認められた。変形性関節症の診断基準の確立や病態の精度の高い進行度評価、進行に対する影響因子の解明などに本定量解析システムは大きく寄与すると考えられた。

②MRI より、股・膝関節軟骨の関心領域の自動領域分割をおこない 2 次元および 3 次元の T2・T1rho マッピング、軟骨厚みの計測システムを開発した(図 2)。

16 例の健常膝の 3 次元 T2 マッピング像を作成し領域間の T2 値分布を解析したところ、内顆・外顆とも半月板

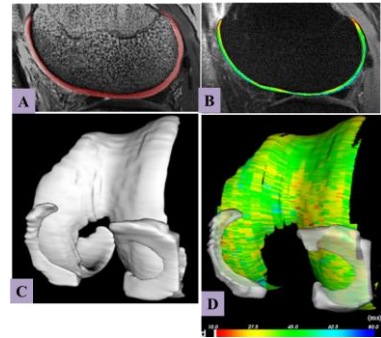


図 2. 3D 軟骨 T2 マッピング解析

で被覆される領域の

T2 値は前方・後方の非被覆領域に比べ有意に高値を示した。軟骨の形態学的・組成学的 MRI パラメーターの本 3 次元解析システムは、従来 2 次元では不可能であった軟骨の生理学的な形態・組成学的分布の解明、局所領域での鋭敏な軟骨評価の検出などに有用性が高いと考えられた。

③荷重状態をシミュレートする下肢圧迫デバイスを用いた膝関節軟骨評価に対する基礎的・臨床的研究をおこなった。荷重に伴う軟骨 T2 値の変化率は負荷された荷重量と高い相関性を示すため、非侵襲的な力学環境

評価指標になりうると考えられていた。

豚摘出膝 10 体で内側半月板温存・切除後に体重 50% 荷重による軟骨 T2 値変化率を比較したところ、それぞれ前方部

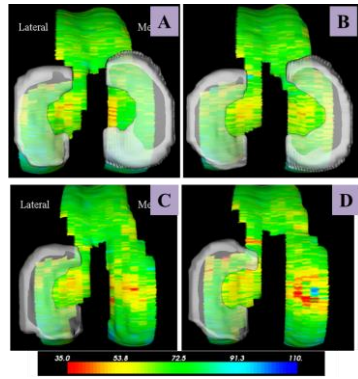


図 2. 豚膝での荷重による T2 値変化。半月板温存モデル (A 非荷重、B 荷重)、内側半月板切除モデル (C 非荷重、D 荷重)

8.7%・2.5%の T2 値減少；後方部 7.2%・18.7%の T2 値減少の減少が認められた(図 3)。荷重にともない強い T2 値減少を認める領域は、半月板切除により関節軟骨後方にシフトしており、関節内力学環境の変化を反映したものと推察された。人健常膝でも体重 50% 荷重による膝関節軟骨 T2 値の 0.2%・6%の減少が認められた。本システムは立位・歩行状態での生理的力学環境を考慮した病態評価と手術治療計画の立案に有効と考えられた。

2) 3 年間の研究期間中、179 例の膝関節疾患症例と正常ボランティアの画像データを集積した。本研究で開発された関節疾患統合的定量解析プラットフォームにより、各症例の 3 次元関節軟骨の厚み・変性・重症度のパターン解析、半月板や靭帯損傷などの影響因子解析および、手術時関節鏡所見との対比による MRI 精度検証をおこない、解析データを膝関節障害データベースに蓄積した。関連学会・研究会および論文などに発表をおこない、本年度の活動により関節疾患定量解析プラットフォームの普及と関節疾患診断技術の標準化、本邦患者の膝関節障害データベース拡充による関節障害病態の解明の進捗が図られた。

3) ホームページを介して本研究で開発された解析システム Baum 2D/3D をフリーライセンスとして公表したところ、平成 24 年度までのダウンロード数はのべ 150 件と高い利用頻度が得られた。我々の大学以外にも Baum 2D を使用した学術報告が他大学から認められた(庄司 剛士ら。中部日本整形外科災害外科学会雑誌。2012, 55:721-722)。また、ホームページを通じ Baum 2D/3D の使用法、修正点などの問い合わせにも適宜対応している。本活動を通じて、想定する解析プラットフォームの認知と普及、さらには関節障害解析法の標準化の良好な進捗が得られてい

ると考えられた。

以上より、先端的分析技術を含めた関節疾患の統合的解析プラットフォームを整備しホームページを通じて無償提供システムを継続できたことは、世界的観点から初の試みであり、普及と高いレベルでの医療診断技術の標準化に重要な貢献を果たしたと考えられた。

## 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 13 件)

- ① Shiomi T, Nishii T, Nakata K, Tamura S, Tanaka H, Yamazaki Y, Murase K, Yoshikawa H, Sugano N. Three-dimensional topographical variation of femoral cartilage T2 in healthy volunteer knees. *Skeletal Radiol*. 査読有, 42 巻, (2013), 363-370. doi: 10.1007/s00256-012-1522-2
- ② Nishii T, Shiomi T, Sakai T, Takao M, Yoshikawa H, Sugano N. Computational measurement of joint space width and structural parameters in normal hips. *Arch Orthop Trauma Surg*. 査読有, 132 巻, (2012), 591-598. doi: 10.1007/s00402-012-1463-1.
- ③ Shiomi T, Nishii T, Tamura S, Tanaka H, Murase K, Yoshikawa H, Sugano N. Influence of medial meniscectomy on stress distribution of the femoral cartilage in porcine knees: a 3D reconstructed T2 mapping study. *Osteoarthritis Cartilage*. 査読有, 20 巻, (2012), 1383-1390. doi: 10.1016/j.joca.2012.07.015.
- ④ Tamura S, Nishii T, Shiomi T, Yamazaki Y, Murase K, Yoshikawa H, Sugano N. Three-dimensional patterns of early acetabular cartilage damage in hip dysplasia; a high-resolution CT arthrography study. *Osteoarthritis Cartilage*. 査読有, 20 巻, (2012), 646-652. doi: 10.1016/j.joca.2012.03.015.
- ⑤ Nishii T, Sakai T, Takao M, Yoshikawa H, Sugano N. Ultrasound Screening of Periarticular Soft Tissue Abnormality Around Metal-on-Metal Bearings. *J Arthroplasty*. 査読有, 27 巻, (2012), 895-900.
- ⑥ 西井 孝, 吉川秀樹, 菅野伸彦. 股関節 X 線像の自動解析評価 — 解析のデジタル化へ。別冊整形外「運動器疾患の画像診断」査読有、62 巻, (2012), 18-22.
- ⑦ 塩見俊行, 西井 孝, 田村 理, 中田 研, 前 達雄, 吉川秀樹. MRI T2 マッピングによる関節軟骨変性の三次元定量的評価。別冊整形外「運動器疾患の画像診断」査読有、62 巻, (2012), 74-80.
- ⑧ 西井 孝, 塩見俊行, 吉川秀樹, 菅野伸彦. 変形性股関節症の MRI 所見. *Monthly Book*

- Orthopaedics. 査読無、24 卷、(2011)、45-52.
- ⑨ 西井 孝. 荷重下 MRI を用いた関節軟骨の差分 T2 マッピング — 臼蓋形成不全例への応用. 臨床雑誌 整形外科. 査読無、(2011)、244-244
- ⑩ Nishii T., Shiomi T., Tanaka H., Yamazaki Y., Murase K., Sugano N. Loaded cartilage T2 mapping in patients with hip dysplasia. Radiology. 査読有、256 卷、(2010)、955-965. doi: 10.1148/radiol.10091928.
- ⑪ Shiomi T., Nishii T., Tanaka H., Yamazaki Y., Murase K., Myoui A., Yoshikawa H., Sugano N. Loading and knee alignment have significant influence on cartilage MRI T2 in porcine knee joints. Osteoarthritis Cartilage. 査読有、18 卷、(2010)、902-908. doi: 10.1016/j.joca.2010.05.002
- ⑫ Shiomi T., Nishii T., Myoui A., Yoshikawa H., Sugano N. Influence of knee positions on T2, T\*2, and dGEMRIC mapping in porcine knee cartilage. Magn Reson Med. 査読有、64 卷、(2010)、707-714. doi: 10.1002/mrm.22469.
- ⑬ 西井 孝. 「股関節の画像診断の進め方」整形外科臨床パサージュ 3 運動器画像診断マスターガイド. 査読無、(2010)、170-184.
- [学会発表] (計 19 件)
- ① Tamura S., Nishii T., Takao M., Sakai T., Sugano N. Difference in pathological modes of labral tears between dysplastic hips and FAI hips - 3D assessment by high resolution CT arthrography - Annual Meeting of Orthopaedic Research Society. 2013.1.26-30, San Antonio, USA.
- ② Hamada H., Nishii T., Tamura S., Wakayama T., Tanaka H., Murase K., Yoshikawa H., Sugano N. Influence of Loading on Cartilage T1rho and T2 Value in the Porcine Knee Joint. Annual Meeting of Orthopaedic Research Society. 2013.1.26-30, San Antonio, USA.
- ③ 西井 孝. MRI で関節軟骨変化はどこまで描出できるか. 第 24 回中之島リウマチセミナー. 2012.12.22-23, 大阪.
- ④ Nishii T. Biomechanical MRI. ICRS Focus Meeting -Cartilage Imaging. 2012.12.6-8, Vienna, Austria.
- ⑤ 西井 孝、田村 理、濱田英敏、中田 研、前 達雄、吉川 秀樹、田中 壽. 軟骨変性の可視化と痛みとの関連性. 第 5 回 日本運動器疼痛学会. 2012.11.17-18, 東京.
- ⑥ 西井 孝、田村 理、菅野伸彦、中田 研、前 達雄、北 圭介、吉川 秀樹、田中 壽. 関節軟骨 MR イメージングの力学環境評価への応用. 第 27 回日本整形外科学会基礎学術集会. 2012.10.26-27, 名古屋.
- ⑦ 西井 孝. 整形外科分野における T2・T1rho mapping の臨床応用. 第 40 回 日本磁気共鳴医学会大会. 2012.9.6-8, 京都.
- ⑧ Nishii T., Tamura S., Shiomi T., Takao M., Yoshikawa H., Sugano N. Clinical efficacy of alendronate treatment in patients with hip osteoarthritis: A 2-year randomized controlled trial. 2012 World Congress on Osteoarthritis. 2012.4.26-29, Barcelona, Spain.
- ⑨ Tamura S., Nishii T., Takao M., Sakai T., Sugano N. Associations of Hip Dysplasia and FAI on Modes of Acetabular Labral Tears. 2012 World Congress on Osteoarthritis. 2012.4.26-29, Barcelona, Spain.
- ⑩ 西井 孝、坂井孝司、高尾正樹、田村 理、阿部裕仁、菅野伸彦. Femoroacetabular impingement 指標と関節唇障害との関連性 第 118 回 中部日本整形外科災害外科学会・学術集会. 2012.4.6-7, 大阪.
- ⑪ 西井 孝、田村 理、塩見俊行、坂井孝司、高尾正樹、吉川秀樹、菅野伸彦. 変形性股関節症に対するビスフォスフォネート製剤の効果. 第 25 回日本軟骨代謝学会. 2012.2.9-10, 名古屋.
- ⑫ Tamura S., Nishii T., Nakata K., Shiomi T., Yamazaki Y., Murase K., Tanaka H., Kita K., Mae T., Yoshikawa H., Sugano N. Early Cartilage Degeneration in Patients with ACL Rupture by assessment of 3D reconstructed T2 mapping. Annual Meeting of Orthopaedic Research Society. 2012.2.4-7, San Francisco, USA.
- ⑬ Nishii T., Tamura S., Shiomi T., Yamazaki Y., Murase K., Tanaka H., Yoshikawa H., Sugano N. Significant influence on load response of knee cartilage T2 by meniscus disorder -a loading MRI study. 5th Osteoarthritis Imaging Workshop. 2011.6.8-11, Austria.
- ⑭ Shiomi T., Nishii T., Tamura S., Tanaka H., Yamazaki Y., Murase K., Yoshikawa H., Sugano N. Non-invasive Assessment of 3D Load Distribution over the Femoral Articular Cartilage after Medial Meniscectomy. 5th Osteoarthritis Imaging Workshop. 2011.6.8-11, Austria.
- ⑮ Tamura S., Nishii T., Shiomi T., Yamazaki Y., Murase K., Yoshikawa H., Sugano N. 3D patterns of acetabular cartilage damage in hip dysplasia at pre- and early arthritic stages; a high-resolution CT arthrography study. 5th Osteoarthritis Imaging Workshop. 2011.6.8-11, Austria.
- ⑯ 西井 孝、田村 理、菅野伸彦、中田 研、前 達雄、北 圭介、吉川 秀樹. 荷重下 MRI を用いた半月板損傷膝の荷重伝達障害評価の試み. 第 3 回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会. 2011.6.17-18, 札幌.
- ⑰ 西井 孝、田村 理、菅野伸彦、中田 研、前 達雄、北 圭介、吉川 秀樹、田中 壽、山崎洋一、村瀬研也. 膝関節鏡手術後の関節軟骨細胞外基質変化—T2 mapping による 1 年

追跡調査. 第 39 回日本磁気共鳴医学会大会.  
2011.9.29-10.1, 小倉.

- ⑱ 田村 理、西井 孝、菅野伸彦、中田 研、  
前 達雄、北 圭介、吉川 秀樹、田中 壽、  
山崎洋一、村瀬研也. T2mapping3 次元再構築  
画像を用いた前十字靭帯損傷膝における早  
期軟骨障害評価. 第 39 回日本磁気共鳴医学  
会大会. 2011.9.29-10.1, 小倉.
- ⑲ 西井 孝、田村 理、塩見俊行、菅野伸彦、  
吉川秀樹、田中 壽、山崎洋一、村瀬研也、  
中田 研. 膝・股関節の MRI 画像診断の進歩.  
第 39 回日本関節病学会. 2011.11.12-13, 横浜.

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 件)

[その他]

ホームページ等

<http://baummri.sakura.ne.jp/Baum/index.html>

<http://www.novel-image.org/research.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

西井 孝 (NISHII TAKASHI)

大阪大学・医学系研究科・寄附講座准教授

研究者番号：70304061

### (2) 研究分担者

中田 研 (NAKATA KEN)

大阪大学・医学系研究科・講師

研究者番号：00283747

田中 壽 (TANAKA HISASHI)

大阪大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：40294087

村瀬 研也 (MURSE KENYA)

大阪大学・医学系研究科・教授

研究者番号：50157773

黒田 輝 (KURODA KAGAYAKI)

東海大学・情報理工学部・教授

研究者番号：70205243

菅野 伸彦 (SUGANO NOBUHIKO)

大阪大学・医学系研究科・寄附講座教授

研究者番号：70273620

山崎 洋一 (YAMAZAKI YOUICHI)

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号：70379270

(H22 まで分担者として参画)

### (3) 連携研究者

坂井 孝司 (SAKAI TAKASHI)

大阪大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：00444539

高尾 正樹 (TAKAO MASAKI)

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号：30528253