

## 変形性股関節症の診療ガイドラインのための股関節バイオイメージングの開発

大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学

西井 孝、坂井 孝司、高尾 正樹  
吉川 秀樹、菅野 伸彦

### はじめに

変形性股関節症は、先天性股関節脱臼や白蓋形成不全を背景とする二次性股関節症の頻度が高い本邦では、比較的若年性に発症する頻度が高い。したがって、股関節症発症リスクの高い白蓋形成不全症例には、早期より病態を把握し適切な治療方針を策定できる系統的な診療ガイドラインを確立することが重要である。画像診断法として通常単純X線が用いられているが、早期関節軟骨障害の検出精度や再現性は低いとされている<sup>1,2</sup>。関節軟骨に対する鋭敏かつ再現性に優れる低侵襲的画像評価法を開発することは、早期関節症患者の病態の把握や治療効果判定などで有用性の高い診療ガイドラインを確立し、さらには新しい薬物療法などの開発に重要な課題である。

鋭敏かつ再現性に優れた関節軟骨の画像評価法として、我々は高磁場MRI装置を用いた軟骨内T2緩和時間評価によるバイオイメージングに注目した。基礎的研究では、T2緩和時間パラメータが、変性変化に伴うプロテオグリカン、II型コラーゲンなどの細胞外基質の分布量や水分含有率変化と相関性が高いことが、摘出軟骨標本の成分分析学的評価などで示されている<sup>3,4</sup>。膝関節では、関節軟骨にT2時間をカラーマッピング化し元画像に重畳表示したT2マッピングの臨床的有用性を示す報告が散見される<sup>5,7</sup>。股関節では高い画質精度を得ることや白蓋・骨

頭軟骨を識別することが困難であり、T2マッピングに関する臨床研究はほとんど試みられてこなかった。しかし、近年臨床導入されつつある3テスラ高磁場MRI装置を用いることにより、股関節においても画質精度や解像度の向上効果が期待できるようになった。

私たちは、白蓋形成不全症例での3テスラT2マッピングが、関節軟骨障害の定量評価および治療方針決定への臨床的有用性の高い指標になることを目標として、【1】正常ボランティアと白蓋形成不全症例におけるT2マッピングの比較研究、および【2】股関節症に特化したT2マッピングプログラムの開発研究をおこなった。

### 【1】正常ボランティアと白蓋形成不全症例におけるT2マッピングの比較研究

#### 対象と方法

9例（9股関節）の正常ボランティア（正常群）と14例（15股関節）の白蓋形成不全症例（患者群）を対象とした。患者症例は、1)過去に股関節手術歴を有さず、2)CE角が24度以下、3)単純X線病期で前または初期の症例を対象とし、Crowe II度以上の亜脱臼・脱臼性股関節例は除外した。平均年齢は正常群が32歳（23-51歳）、患者群が39歳（24-69歳）で、全例女性であった。患者群のX線平均CE角は4.9度（-20-19度）で、9関節が前関節症、6関節

が初期関節症の病期であった。

MRIはGE社製3テスラMRIを用い、表面コイル使用下に、脂肪抑制下 dual-echo spin-echo法で撮像をおこなった (TR 1500ms, TE 10/45ms)。撮像断面は中央矢状断面で、断面内解像度 0.3mm, スライス厚は 5mm とした。関節軟骨部の T2 時間を計算後、元画像に T2 時間分布をカラー表示にて重畳した (図 1)。

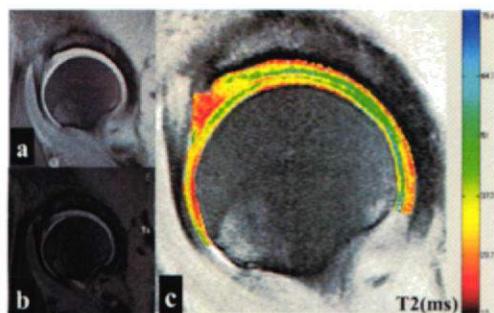


図 1

図 1. MRI元画像 (a: TE 10ms, b: TE 45ms) と、T2 マッピング画像 (c)。

T2マッピングでは、T2低値が赤色系、T2高値が青色系で示されている。股関節の荷重部上方部20度の範囲にROI (region of interest) を白蓋軟骨・骨頭軟骨それぞれに設定し、平均 T2 時間および T2 分布パターンを評価した。T2 分布パターンは、gradient T2 pattern (軟骨基部から表層部にかけて T2 値が上昇)・low T2 pattern (主に低 T2 値領域で占められる)・high T2 pattern (主に高 T2 値領域で占められる) の 3 パターンに分類した (図 2)。

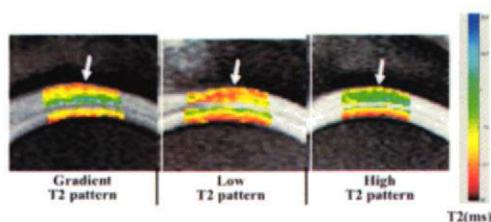


図 2

図 2. 白蓋側 ROI での T2 分布パターン (Gradient T2 pattern / Low T2 pattern / High T2 pattern)。

T2 解析は、Beth Israel Deaconess Medical Center software for functional imaging of cartilage (Boston, MA, USA)を使用した。

臨床評価として、WOMAC (the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis) の疼痛スコアを用い、5つの関連質問への回答にそれぞれ 0 点 (疼痛なし) から 4 点 (最大の疼痛あり) を割り当て、総点 (0-20 点) で評価した。

正常群・前関節症群・初期関節症群の 3 群間で、WOMAC 疼痛スコア、T2 値、T2 分布パターンを比較した。

### 結 果

正常群 / 前関節症群 / 初期関節症群の平均年齢はそれぞれ、32 歳 (23-51 歳)、35 歳 (24-50 歳)、45 歳 (24-50 歳) で、統計的有意差はなかった。正常群前 9 関節と前関節症群 2 関節および初期関節症群 2 関節は WOMAC 疼痛スコア 0 点 (疼痛なし) であったが、前関節症群 7 関節および初期関節症群 4 関節は WOMAC 疼痛スコア 1-12 点の疼痛を有していた。

荷重部 ROI での平均 T2 値は白蓋・骨頭側軟骨とも、正常群・前関節症群・初期関節症群間に有意な差は認められなかった。白蓋側軟骨 ROI の T2 値は、正常群 33.7 ms ± 4.8、前関節症群 32.1 ms ± 4.2、初期関節症群 41.3 ms ± 15.1 であった。骨頭側軟骨 ROI の T2 値は、正常群 29.1 ms ± 2.4、前関節症群 29.8 ms ± 2.1、初期関節症群 30.5 ms ± 2.8 であった。

ROI 内 T2 分布パターンは、3 群間で異なる傾向が認められた (図 3)。

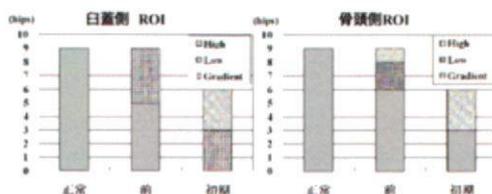


図 3

図 3. 正常群・前関節症群・初期関節症群の T2 分布パターン。

白蓋側ROIで正常群が全例gradient T2 patternであったのに対し、前関節症群の4関節(44%)と初期関節症群の3関節(50%)がlow T2 patternであった。残りの初期関節症群の3関節(50%)がhigh T2 patternを示した。したがって、gradient T2 patternの頻度は正常群が100%、患者群(前・初期関節症)が33%と、両群で有意な差が認められた( $p < 0.05$ )。骨頭側ROIでは、正常群・前関節症群・初期関節症群ともgradient T2 patternの頻度が高く、正常・患者群間にgradient T2 patternの頻度に有意な差はみられなかった。

股関節痛を有する11関節と有さない13関節とで、T2時間やgradient T2 patternの頻度に有意な差はなかった。WOMAC疼痛スコアとT2値との有意な相関性も認められなかった。

## 考察

T2時間は、基礎的実験より軟骨内水分含有量、プロテオグリカン量、およびコラーゲン量・構造変化を反映すると考えられている<sup>34</sup>。膝関節の臨床例の評価では、高齢の被験者や進行した関節症例で、T2時間が高値を示すことが報告されている<sup>5,6</sup>。T2時間評価に関する膝関節以外の臨床研究は、指関節軟骨で試みられているが<sup>8</sup>、いまだ股関節軟骨評価で試みられた報告例はみあたらない。

本研究では、正常例の白蓋軟骨の全例でgradient T2 patternが認められた。この関節軟骨内の基部から表層部にかけてT2時間が上昇する分布形態は、膝関節軟骨の正常例で報告されていた分布と同様であった<sup>7</sup>。このT2時間分布は、関節軟骨内の水分、コラーゲンやプロテオグリカンなどの軟骨基質の生理的分布状態を反映していると考えられている。初期関節症例の白蓋側軟骨に認められたhigh T2 patternは、膝関節での変形性関節症とT2時間に関する臨床研究と同様の結果であった<sup>6</sup>。関節軟骨内の変性変化にともなうT2値の異常高値は、軟骨内の水分含有量の上昇、プロテオグリカン減少に伴う水分の移動性の増加やコラーゲン構造の

破綻などに関連していると考えられている。一方、前関節症や初期関節症例の一部にlow T2 patternが認められたことは、従来の膝関節での臨床研究では認められていない結果であった。T2低値をとったメカニズムとして、1) 白蓋形成不全症例では荷重部軟骨への力学的負荷が高い状態が恒常的に持続しており、正常例とは異なる水分含有量やコラーゲン構造を有する関節軟骨が形成された、2) 白蓋形成不全症例では、乳幼児期に内反や肥大した関節唇が白蓋軟骨内に重畳される傾向があり、成長後関節軟骨と癒合形態を呈し、白蓋唇の異なった基質組成が影響を及ぼした、などの可能性が考えられる。臨床的経過を観察することにより、力学的脆弱性などのlow T2 patternの臨床的意義が明らかにされることが期待される。

股関節軟骨の質的評価法としてT2時間以外に、ガドリニウム経静脈投与後T1時間評価を用いたdGEMRIC法(delayed gadolinium enhanced MRI of cartilage)の報告がある<sup>9</sup>。dGEMRIC評価が白蓋形成不全の程度や疼痛発現に関連していることが示されている。dGEMRIC評価は関節軟骨内のプロテオグリカン量に対する鋭敏なマーカーとされており、今後T2時間評価およびdGEMRIC評価を組み合わせることにより、軟骨基質の各成分の変化も評価できる可能性が考えられる。

3テスラMRIを用いた関節軟骨T2マッピングにて分布パターンをgradient T2 pattern / low T2 pattern / high T2 patternのパターン分類することにより、白蓋形成不全を有する早期股関節症患者の特徴的または変性変化に伴う軟骨組成異常の描出に有用であった。今後の治療方針決定などの診療ガイドラインのための股関節バイオイメージングとして有用な指標になることが示唆された。

## 【2】股関節症に特化したT2マッピングプログラムの開発研究

白蓋形成不全を有する股関節では、コンピュータ計算力学解析により白蓋形成不全の程度に応じ荷重負荷が白蓋軟骨の外側に集中する

傾向があることや<sup>10</sup>、股関節鏡の観察により前・初期股関節症の軟骨障害が白蓋軟骨の前上方や後上方部に最も頻度が高いことが報告されている<sup>11</sup>。早期関節軟骨障害の診断には、軟骨全体のT2マッピングを評価することよりも、白蓋・骨頭軟骨の内側や外側などの局所部位の評価を再現性高くおこなえることが望まれる。私たちは、白蓋・骨頭荷重部軟骨部のROIを指定後に、自動的にROIを等分割する機能を有するT2解析ソフトを開発し、臨床的有用性について検証した。この解析ソフトでは、元画像上で白蓋側または骨頭側の荷重部関節軟骨をROIとして指定すると、T2マッピング解析を施行した後に、ROIを等幅の3等分ROI（内側・中間・外側）に自動分割し、それぞれのT2値を算出する(図4)。

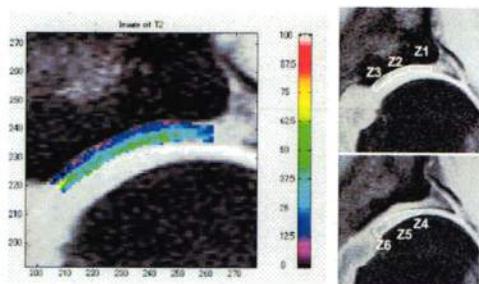


図4

図4. 股関節冠状断面での白蓋側軟骨T2マッピング(左)と、自動分割ROI(白蓋側:Z1外側、Z2中間、Z3内側;骨頭側:Z4外側、Z5中間、Z6内側)。

9例(9股関節)の正常ボランティア(正常群)と8例(8股関節)の白蓋形成不全症例(患者群)で白蓋側および骨頭側軟骨の3分割ROIのT2値を比較した。患者群はX線病期が前/初期が2/6関節で平均CE角は0.3度(-8-7度)であった。

各ROIでの両群間でT2値の統計学的有意差は認められなかったが、白蓋側外側部ROI1で平均T2が正常群27.1msに対し関節症群30.5msと高値を示した(図5)。

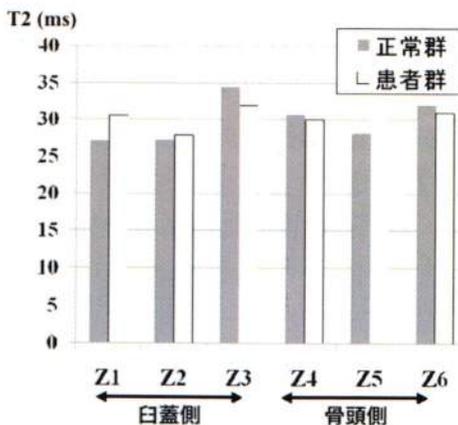


図5

図5. 自動分割機能を有するT2マッピングプログラムによる、正常群・患者群の各ROIのT2値比較。

早期関節症においても、白蓋側外側部関節軟骨の変性に伴いT2値の局所の上昇が定量的に評価できることが示唆された。

今後症例数を増やし、白蓋形成不全症例の局所的な関節軟骨早期変性変化を、自動分割機能を有するT2マッピングプログラムにより、統計学的有意差をもって検出できるかなど臨床研究をすすめる予定である。

#### まとめ

3テスラ高磁場MRIや股関節に特化した解析プログラムの開発により、股関節軟骨のT2マッピングは感度や精度にすぐれた早期関節症変化評価を可能とし、変形性股関節症診療ガイドラインにむけた有力な画像診断指標になりうることが示された。

#### 文献

1. Fife RS, et al. Relationship between arthroscopic evidence of cartilage damage and radiographic evidence of joint space narrowing in early osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1991;34: 377-82.

2. Felson DT. The course of osteoarthritis and factors that affect it. *Rheum Dis Clin North Am* 1993;19: 607-15.
3. Wayne JS, et al. MR imaging of normal and matrix-depleted cartilage: correlation with biomechanical function and biochemical composition. *Radiology* 2003;228:493-9.
4. Liess C, et al. Detection of changes in cartilage water content using MRI T2-mapping in vivo. *Osteoarthritis and Cartilage* 2002;10:907-13.
5. Mosher TJ, et al. Human articular cartilage: influence of aging and early symptomatic degeneration on the spatial variation of T2- preliminary findings at 3T. *Radiology* 2000;214:259-66.
6. Dunn TC, et al. T2 relaxation time of cartilage at MR imaging: comparison with severity of knee osteoarthritis. *Radiology* 2004;232:592-8.
7. Smith HE, et al. Spatial variation in cartilage T2 of the knee. *J Magn Reson Imaging* 2001;14:50-5.
8. Lazovic-Stojkovic J, et al. Interphalangeal joint cartilage: high-spatial-resolution in vivo MR T2 mapping -a feasibility study. *Radiology* 2004;233:292-6.
9. Kim YJ, et al. Assessment of early osteoarthritis in hip dysplasia with delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of cartilage. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85-A:1987-92.
10. Hipp JA, et al. Planning acetabular re-direction osteotomies based on joint contact pressure. *Clin Orthop* 1999;364:134-43.
11. Noguchi Y, et al. Cartilage and labrum degeneration in the dysplastic hip generally originates in the anterosuperior weight-bearing area: an arthroscopic observation. *Arthroscopy* 1999;15:496-506.