

# MDCT を用いた変形性股関節症の骨梁構造解析

長崎大学医学部 整形外科

千葉恒、岡崎成弘、田口憲士、尾崎誠、進藤裕幸

Department of Radiology and Biomedical Imaging,  
University of California, San Francisco

千葉恒

## はじめに

変形性股関節症は股関節の形態異常である臼蓋形成不全などにより、股関節内に過剰な力学的負荷が加わることで、軟骨が摩耗し関節痛を生じる疾患と考えられている。軟骨の下面を支える骨である「軟骨下骨」には、骨梁が病的に肥厚した状態である「骨硬化」や、骨梁が消失し空洞を形成する「骨嚢胞」といった骨梁構造の変化が生じている。

近年、変形性関節症における軟骨下骨の役割が注目されている。1つは発症の病態における役割である。いくつかの動物実験において、軟骨摩耗が力学的負荷だけでは生じないことがわかっており、軟骨摩耗は力学的負荷に起因して生成される化学的物質（タンパク分解酵素や炎症性サイトカイン）によって生じるとされている。<sup>(1)</sup> 動物実験レベルでは、これらの物質をブロックすることで、力学負荷がある状態であっても、変形性関節症の発症は抑制されている。<sup>(2)</sup> それらの物質の発生源となる組織として、軟骨、滑膜、そして軟骨下骨が挙げられており、それらをターゲットとした新しい薬物療法が模索されている。<sup>(3)</sup> 周知のように、軟骨には細胞成分が乏しく、変形性関節症において活性化している軟骨下骨の骨芽細胞や滑膜細胞などの役割が注目されている。2つめには、痛みの病態における役割である。これも周知のように、軟骨組織には神経線維は存在せず、変形性関節症における痛みの原因は、骨や滑膜などの関与が大きいと考えられている。

上記の理由で、私たちは、軟骨を中心に進んでいる変形性関節症の研究において、軟骨下骨に注目するようになった。以下に、本助成金のサポートにより行われた私たちの二つの研究について述べる。

## 【研究 1】MDCT で軟骨下骨の骨梁構造が解析できるか？

### 目的

臨床における画像機器には、単純 X 線や CT、MRI が普及しているが、骨の解析

においては、CT が最も優れている。軟骨下骨の海綿骨は直径数 100 ミクロンの骨梁から構成されており、その構造の解析は、従来は摘出標本に対する組織学的な手法や、実験用の高解像度 CT であるマイクロ CT を用いなければ解析できな

った。しかし、近年の臨床用 CT の進歩に伴い、私たちは患者の軟骨下骨の骨梁構造を in vivo で解析する可能性を検討しはじめた。

Multi-Detector CT (MDCT) は、多列の検出器を持つ臨床用 CT のことで、短時間で薄いスライス幅の撮像が可能となった結果、より高い解像度の画像を得ることができるようになった。

私たちは、MDCT を用いて、変形性股関節症患者の軟骨下骨の骨梁構造解析の試みを行った。

## 方法

対象は、変形性関節症 20 関節（末期 11、初期 9 関節）、臼蓋形成不全 7 関節、健常 20 関節、全例女性である。

CT は 16 列 MDCT (Aquilion16、TOSHIBA) を用い、120kV、300mAs、スライス厚 0.5mm で撮像し、FOV 7cm (Matrix 512×512)、スライス間隔 0.2mm で再構成した。ピクセルサイズは 0.14×0.14×0.2mm、空間分解能は 0.28×0.28×0.5mm である (図 1)。

骨梁構造計測には、骨形態計測ソフトウェア TRI/3D-BON (ラトックシステムエンジニアリング、東京) を使用した。計測領域は、臼蓋および骨頭の荷重部 (主圧縮骨梁部) における面積が 2×2cm、深さが軟骨下骨終板の直下 1cm の領域であり、加えて、関節裂隙の体積を計測した (図 2)。

骨梁構造パラメーターは、骨梁体積率 (BV/TV) (%)、骨梁幅 (Tb. Th) (um)、骨梁数 (Tb. N) (/mm)、骨梁間距離 (Tb. Sp) (um)、SMI (Structure Model Index : 骨梁が棒状か板状であるかを評価)、TbPf (Trabecular Bone Pattern

Factor : 骨梁表面の凸凹、蜂巢状形態を評価)、オイラー数 (骨梁の連結性)、異方性 (骨梁の方向性) である。関節裂隙体積とこれらの軟骨下骨梁構造との相関関係を解析した。

## 結果

図 1 に示すように、高解像度条件で CT 撮影し、適切な処理を行うことで、軟骨下骨の骨梁の状態が描出できた。また、図 3 に示すように、関節裂隙の減少に伴い、軟骨下骨の骨梁の肥厚が確認された。表 1 に示すように、関節裂隙体積が減少するほどに、骨梁体積と骨梁幅は増加し、骨梁数と骨梁間距離は減少し、骨梁は板状・蜂巢状化し、異方性は低下した。その変化は、臼蓋形成不全のみでは出現せず、初期 OA から徐々に出現し、末期 OA で著明となった。

## 考察

これらの結果は、組織学的またはマイクロ CT を用いた解析結果と類似しており、正確性は完全ではないが、臨床用 CT を用いても変形性関節症による骨梁構造変化の一定の解析が可能と考えられた。各パラメーターの変化の解釈は：骨梁が肥厚すると、骨梁の体積率は大きくなり、骨梁間の隙間は狭くなる。荷重方向に対して垂直の方向にも余分に骨梁が形成されると、骨梁の異方性は小さくなる。骨梁同士が癒合すると骨梁は板状・蜂巢状化し、骨梁数は減少する。と解釈でき、以上が三次元骨梁構造解析の視点で捉えた「骨硬化」の病態である。

解像度の限界により、骨梁の完全に正確な描出は不可能であるが、CT の進歩は

現在も止まることなく、解像度は向上する一方で被曝量は低下しており、in vivo 骨梁構造解析の正確性は、今後徐々に向上すると思われる。今後、MDCT を用いた骨梁構造解析により骨関節疾患の更なる病態解明や、患者の病状把握、予後予測、治療の適応判断や効果判定などへ応用が可能と考えられる。

本研究は変形性股関節症の軟骨下骨の骨梁構造を in vivo 解析した初めての報告であり、そのパイロットスタディーは日本股関節学会にて発表され、学会誌である Hip Joint に掲載された。その後、症例を加え、新たな解析を追加した本研究は、変形性関節症の国際的な雑誌である Osteoarthritis and Cartilage に掲載された。<sup>(4)</sup>

## 結論

MDCT により軟骨下骨の骨梁構造の一定の評価は可能であった。

## 【研究 2】病態に最も影響を与えている骨梁構造変化は何か？

### 目的

前述したように、変形性関節症の進行には、軟骨下骨における「骨代謝の亢進」が影響を与えていると考えられている。そこで私たちは、軟骨下骨の骨代謝の状態と骨梁構造になんらかの関係はないかと考えた。

Synchrotron radiation micro-CT (SRCT、放射光 CT) は、放射光という特殊な性質をもつ X 線を用いたマイクロ CT のことであり、その高い定量性により、骨梁の構造解析に加え、骨梁内の石灰化度の分

布も三次元的に知ることができる。石灰化度は、コラーゲンに沈着するミネラルの密度のことであり、骨の代謝回転や材質特性の指標になるとされている。石灰化度が高い骨は、成熟した古い骨で代謝回転は低く、石灰化度が低い骨は、代謝回転が高い骨であることを示すと解釈されている。<sup>(5)</sup> つまり、放射光 CT は、骨梁の構造と代謝回転の状態をマイクロレベルで三次元的に解析できる唯一の手法とすることができる。

そこで私たちは、放射光 CT を用いて変形性関節症患者より摘出した軟骨下骨の骨梁構造と石灰化度を解析し、軟骨下骨の骨代謝回転と骨梁構造の関係を調査した。

## 方法

対象は変形性関節症患者 10 例 (66-81 歳、平均 72±5 歳、全例女性、末期)。手術の際に採取された大腿骨頭の荷重部から軟骨下骨標本を 10 個摘出した (図 4)。

大型放射光施設 SPring-8 (兵庫県、日本) ビームライン BL20B2 にて放射光 CT の撮影を行った。放射光のエネルギーは 30keV で、CCD カメラは 4000×2624 を使用した。ピクセルサイズは 5.9um である。

骨形態計測ソフトウェア TRI/3D-BON (ラトックシステムエンジニアリング、東京) を用いて、骨嚢胞の体積、骨梁の微細構造と石灰化度を解析した。骨嚢胞は 1mm 径以上のものだけ自動抽出しその体積を計測し、骨嚢胞が全領域に占める体積の割合を骨嚢胞体積率とした。骨梁の計測領域は、全領域と、さらにそれをシスト周囲骨梁と内部骨梁に分けて、計

3領域を計測した(図4)。シスト周囲骨梁は、骨嚢胞表面から0.5mm周囲の骨梁である。

骨梁構造パラメーターは、骨梁体積率(骨梁体積/全体積:BV/TV)(%)、骨梁表面積(骨梁表面積/骨梁体積:BS/BV)(/mm)、骨梁幅(Tb.Th)(um)、骨梁数(Tb.N)(/mm)、骨梁間距離(Tb.Sp)(um)、ConnD(骨梁の連結性)、SMI(Structure Model Index:骨梁が棒状か板状であるかを評価)、TBPf(Trabecular Bone Pattern Factor:骨梁表面の凸凹、蜂巢状形態を評価)、異方性(骨梁の方向性)である。

さらに、骨量ファントムから検量線を作成し、CT値(HU)を石灰化度(mg/cm<sup>3</sup>)に変換し、各領域の骨梁の石灰化度を計測した。

石灰化度と骨嚢胞体積、骨梁構造の関係をスピアマン相関検定で解析した。シスト周囲骨梁と内部骨梁の差はMann-Whitney検定で解析した。

## 結果

全領域に占める骨嚢胞の体積率は平均31.8%(0~58.5%)だった。全骨梁領域におけるBV/TVは平均55.6%(44.3~66.0%)で、骨梁幅は235.9um(197.5~253.6um)だった。骨梁の石灰化度は平均1004.4mg/cm<sup>3</sup>(945.7~1076.8mg/cm<sup>3</sup>)だった。

表2に示すように、骨梁の石灰化度と有意な相関関係を有する構造因子は骨嚢胞体積であり、骨嚢胞が大きいほど石灰化度が小さかった( $r=-0.81$ ,  $p=0.004$ )。

表3、図5に示すように、シスト周囲骨梁は内部骨梁と比較し石灰化度が低か

った( $p=0.008$ )。

つまり、末期変形性股関節症の大腿骨頭荷重部の軟骨下骨では、骨嚢胞が全体積の約30%を占めており、骨嚢胞の体積率が大きいほど軟骨下骨の石灰化度が低く、特に骨嚢胞の周囲の骨梁においてその石灰化度が低かった。

## 考察

変形性股関節症の軟骨下骨には、単純X線では把握できないような小嚢胞も含めると、多くの骨嚢胞によって占められており、それらの形成が軟骨下骨の骨代謝回転の亢進に深く関与しているものと思われた。骨嚢胞周囲の骨梁には、破骨細胞や活性化した骨芽細胞、類骨や新生骨の存在が報告されており、今回見られた石灰化度の低下は、代謝回転の亢進の結果、脱灰過程にある骨や、石灰化の過程にある新生骨を反映していると思われる。

本研究の限界としては、本研究の対象の病期がすべて末期であり、初期の病態を知ることはできないことが挙げられる。今後、臨床用MDCTを用いて、軟骨下骨嚢胞を定量的に評価することが、OAの病態や治療を考える上で重要な評価となる可能性がある。

本研究は変形性関節症の軟骨下骨の石灰化度と骨微細構造の関係を明確にした初めての報告であり、そのパイロットスタディーは日本股関節学会にて発表され、さらに解析を追加して完成させた論文は、骨分野の世界的な雑誌であるJournal of Bone and Mineral Researchに掲載され、論文中の画像は、本雑誌のカバーを飾った。<sup>(6)</sup>

## 結論

変形性関節症の軟骨下骨における骨代謝回転の亢進には、骨嚢胞が大きく関与している。

## 謝辞

本研究に必要としたコンピューターやソフトウェア等の費用のサポートをいただいた、日本股関節財団、および帝人ファーマに心から御礼申し上げます。

## 参考文献

1. Lories, R. J., & Luyten, F. P. (2011). The bone–cartilage unit in osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, 7(1), 43–49.
2. Hayami, T., Pickarski, M., Wesolowski, G. A., Mclane, J., Bone, A., Destefano, J., Rodan, G. A., et al. (2004). The role of subchondral bone remodeling in osteoarthritis: Reduction of cartilage degeneration and prevention of osteophyte formation by alendronate in the rat anterior cruciate ligament transection model. *Arthritis & Rheumatism*, 50(4), 1193–1206.
3. Hunter, D. J. (2011). Pharmacologic therapy for osteoarthritis—the era of disease modification. *Nature Reviews Rheumatology*, 7(1), 13–22.
4. Chiba, K., Ito, M., Osaki, M., Uetani, M., & Shindo, H. (2011). In vivo structural analysis of subchondral trabecular bone in osteoarthritis of the hip using multi-detector row CT. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*, 19(2), 180–185.
5. Nuzzo, S., Peyrin, F., Cloetens, P., Baruchel, J., & Boivin, G. (2002). Quantification of the degree of mineralization of bone in three dimensions using synchrotron radiation microtomography. *Medical physics*, 29(11), 2672–2681.
6. Chiba, K., Nango, N., Kubota, S., Okazaki, N., Taguchi, K., Osaki, M., & Ito, M. (2012). Relationship between microstructure and degree of mineralization in subchondral bone of osteoarthritis: A synchrotron radiation  $\mu$ CT study. *Journal of Bone and Mineral Research*, 27(7), 1511–1517.

## 図表

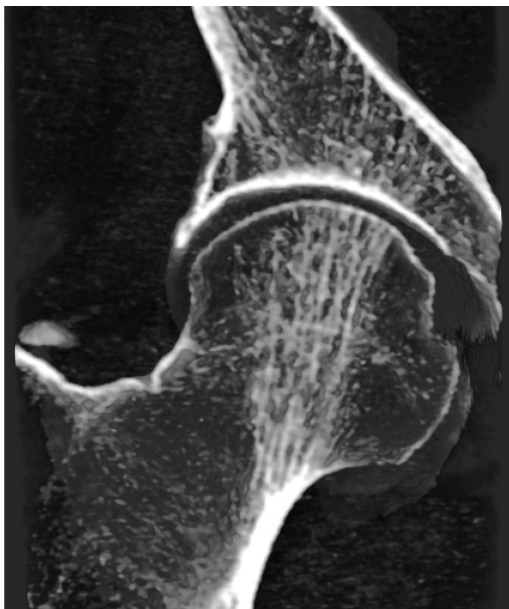


図1 高解像度条件でCT撮影し、適切な処理を行うことで、軟骨下骨の骨梁の状態が描出できる。

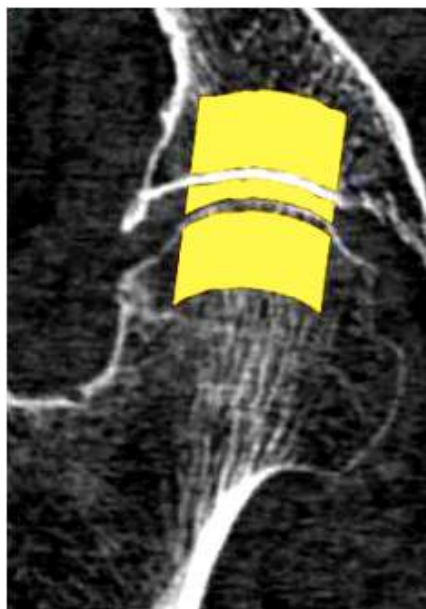


図2 計測領域。臼蓋および骨頭の荷重部（主圧縮骨梁部）における面積が $2 \times 2$ cm、深さが軟骨下骨終板の直下1cmの領域における骨梁構造、および、関節裂隙の体積を計測した。

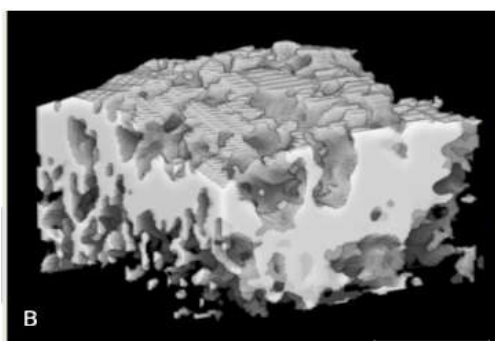
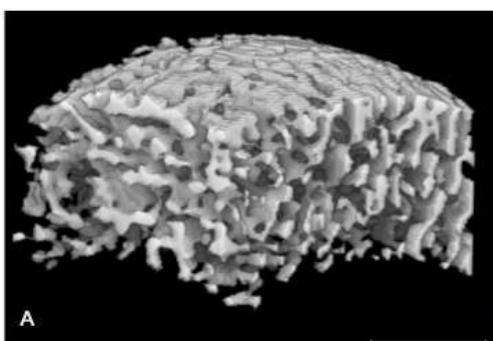


図3 Aは健常例、Bは末期変形性股関節症例の大腿骨頭側の軟骨下骨。Bで骨梁の肥厚、癒合像が見られる。

	Joint space volume vs acetabular bone structure		Joint space volume vs femoral head bone structure	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
App BV/TV	-0.691	<0.001	-0.729	<0.001
App Tb.Th	-0.628	<0.001	-0.665	<0.001
App Tb.N	0.205	NS	0.435	<0.01
App Tb.Sp	0.41	<0.01	0.192	NS
SMI	0.651	<0.001	0.558	<0.001
TBPf	0.726	<0.001	0.666	<0.001
Euler's N	-0.187	NS	-0.369	<0.05
DA	0.468	<0.001	-0.076	NS

表 1 関節裂隙体積と軟骨下骨梁構造の相関関係

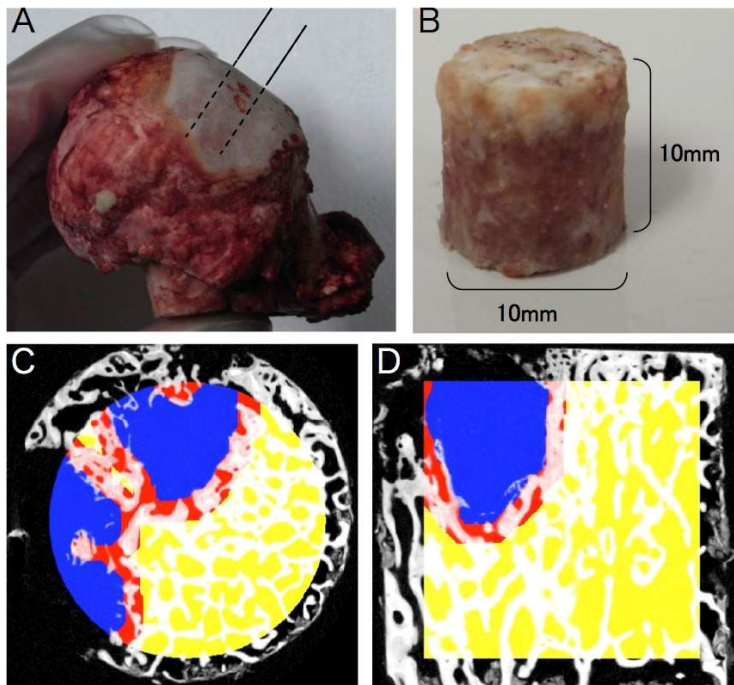


図 4 大腿骨頭の荷重部から軟骨下骨標本を 10 個摘出し、骨嚢胞の体積、骨梁の微細構造と石灰化度を計測した。骨梁領域は、骨嚢胞表面から 0.5mm を境界に 2 つの領域に分けて計測した。

	BV/TV (%)	BS/BV (1/mm)	Tb.Th ( $\mu\text{m}$ )	Tb.N (1/mm)	Tb.Sp ( $\mu\text{m}$ )	ConnD (1/mm <sup>3</sup> )	SMI	TBPF (1/mm)	DA	Mineralization (mg/cm <sup>3</sup> )
Cys-Tb	56.8 ± 4.3	12.0 ± 1.4	213.2 ± 18.0	1.11 ± 0.22	172.5 ± 21.0	15.1 ± 2.6	0.89 ± 0.55	-3.31 ± 0.95	1.78 ± 0.20	961.8 ± 37.7
Cen-Tb	55.6 ± 8.7	9.5 ± 1.5	231.8 ± 23.0	1.03 ± 0.09	275.9 ± 82.4	9.9 ± 2.8	-0.33 ± 1.19	-3.60 ± 1.42	1.63 ± 0.18	1022.6 ± 40.4
<i>p</i>	0.59	0.011	0.17	0.37	0.008*	0.008*	0.066	0.77	0.11	0.008*

表 3 骨梁の微細構造と石灰化度の、シスト周囲 (Cys-Tb) および内部 (Cen-Tb) 骨梁領域における比較。

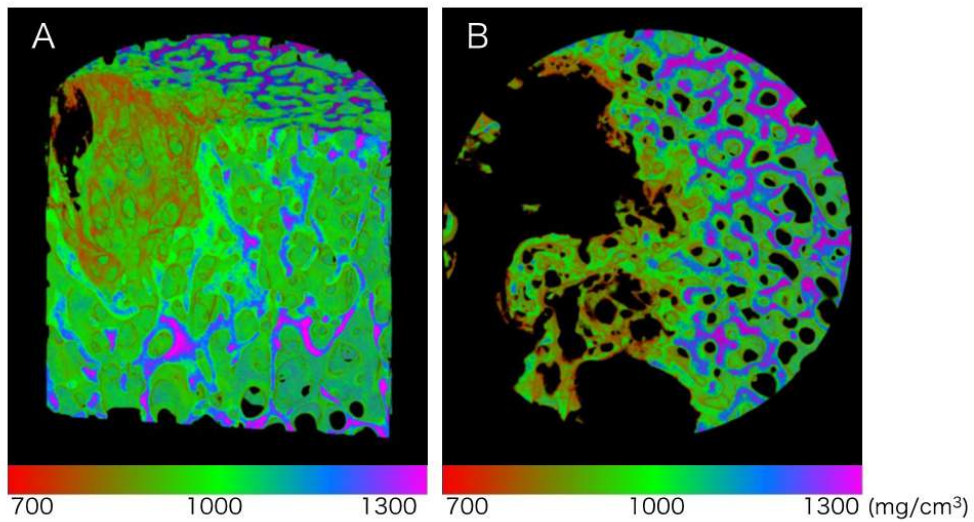


図 5 骨嚢胞の周囲で骨梁の石灰化度は低下しており、骨代謝回転の亢進が示唆された。また、骨梁構造は多孔性となっており、骨吸収による貫通孔の形成が考えられた。カラスケールは赤ほど石灰化度が低いことを示す。