

博士論文

変形性膝関節症単純 X 線画像における
重症度自動定量評価システムの開発

岡 敬之

目次

1.	要旨	4
2.	序文	5
3.	対象と方法	
	3-1. 対象	13
	3-2. 膝 X 線画像の撮像法	15
	3-3. KOACAD の開発：画像処理アルゴリズム	17
	3-4. 統計解析方法	25
4.	結果	
	4-1. 膝 OA の X 線画像評価法の gold standard である KL、OARSI grade および X 線手動計測値と KOACAD 計測値の再現性の検討	29
	4-2. KOACAD 計測時補助線の妥当性の検討、 および KL/OARSI grade と KOACAD 計測値の相関の検討	31
	4-3. 異なる膝屈曲角度で膝 X 線撮像を行った際の KOACAD 計測値 の再現性の検討	33
	4-4. 一般住民コホートにおける KOACAD 計測値（内側関節裂隙最小距離）	

	の縦断変化に関する検討	35
5.	考察	39
6.	結論および今後の展望	
	6-1. 本研究の結論	45
	6-2. 膝 OA の疫学:有病者数と発生率	46
	6-3. 膝 OA の治療	47
	6-4. 膝 OA の代表的な治療法であるヒアルロン酸関節注射の 基礎研究、臨床研究の状況	49
	6-5. 今後の展望	52
7.	謝辞	53
8.	引用文献	54

1 . 要 旨

本研究では、変形性関節症(OA)の客観的な重症度評価法を確立するために、膝単純X線画像にて計6項目のOA重症度指標を自動的に計測するソフトウェアKOACAD:knee OA computer assisted diagnosisを開発した。同システムが再現性に優れ同一画像計測結果は一定となること、計測結果には妥当性があること、膝X線画像は伸展位にての撮像法の再現性が高いことが明らかになった。一般住民コホートにてKOACADを用い、内側関節裂隙最小距離の縦断変化を検討した結果、1年間で0.1mm減少していることが明らかとなった。

2. 序文

変形性関節症 (osteoarthritis: 以下 OA) は、老化性退行変化を基盤とした関節軟骨の変性および骨性増殖を本態とし、これら変化に伴い、様々な関節 (手指、膝関節、股関節など) の疼痛・運動障害を来たす疾患である。近年の急速な高齢化に伴い、OA の有病者数は先進諸国で増加の一途をたどっており、その有病率は世界人口の 10%以上とも推計される [1]。なかでも変形性膝関節症 (以下膝 OA) の有病率は高く、60 歳以上を対象とした疫学研究では、米国、オランダ、中国で 30%以上、本邦においては 60%以上と推定される (表 1) [2-5]。また膝 OA は、心疾患や慢性の呼吸器疾患などの代表的な生活習慣病と同等に高齢者の生活の質 (Quality of life: 以下 QOL) を低下させることが知られており [6-7]、その対策は喫緊の課題である。

OA の形態学的な評価を行うモダリティとして、MRI は最も優れた軟骨描出能をもつことが知られているものの、検査時間が長時間であることや検査費用が高額であることから、一般的な臨床研究や一般住民を対象とした疫学研究における使用が制限される。このため MRI による OA の形態学的評価の標準化は難しい [8-10]。OA の進行を予測する客観的評価法として、生化学的な軟骨代謝マーカーも検討されているが、その信頼性評価は確立していない [11]。

これに対して X 線画像は広く普及しているとともに簡易かつ安価であること、1 枚の画像から軟骨量低下を示唆する関節裂隙の狭小化や、骨棘、下腿のアライメント評価も可能であることなどの複数の利点を持ち、その情報を有効利用することが出来れば、使用範囲は極めて大きいものと考えられる。

現状では OA の X 線画像読影にはカテゴリカルな分類が多く用いられており、その gold standard が Kellgren-Lawrence (KL) 分類 (以下 KL grade: 図 1) である [12]。KL grade 2 以上で OA と判定されるが、関節裂隙の狭小化や骨棘形成を包括した 5 段階の評価であり分類に難渋する例も多い。このため Osteoarthritis Research Society International (以下 OARSI) が主導となり内外側関節裂隙の狭小化、内外側の大腿骨・脛骨の骨棘などの計 9 項目を 4 段階で評価する OARSI 分類 (以下 OARSI grade : 図 2) が、2007 年に公表された [13]。しかし、これらの分類でも、慢性疾患である OA の進行の評価は困難であるとともに、評価者内および評価者間評価にばらつきが大きいことが問題になる [14]。関節裂隙の狭小化や下腿のアライメントを定量的に評価する半自動のソフトウェアも開発されているが、計測基準点の設定に手動操作を含むため、計測値に関する評価者内および評価者間評価のばらつきに関しては解決できていない [15-19]。

筋骨格疾患の中でも OA は骨粗鬆症と並んで社会に影響を与える重要な疾患であると考えられている [20]。骨粗鬆症における骨密度測定では、計測時の肢位も定められ

ており同一被験者に関する再現性の検討も行われているため、薬剤投与後の変化など縦断的な評価が可能である。これに対し膝 OA の膝 X 線画像は、様々な膝屈曲角での撮像法が提唱されているものの、同一の X 線画像の計測結果が一定にはならないため、どの程度の屈曲角での撮像の再現性が高く推奨されるのかに関して十分な検討がなされていない。 [21-23]

OA の病因に関しては、危険因子として力学的負荷の蓄積が指摘されている程度で、治療法に関しても対症療法の域を出ていない。この原因の多くは、OA では骨粗鬆症における骨密度測定のような客観的かつ定量的な重症度指標が存在していないことに起因するものと考えられる。すなわち、予防・治療法が開発されたとしても、それをエビデンスとして正確に評価する手法が存在していないのが現状である。

従来の OA の評価に関する問題点を解決して、客観的かつ定量的な評価法を確立することを目的として、膝関節単純 X 線デジタル画像を読み込み、骨の輪郭線自動抽出と情報の統計処理による基準点標準化を経て、内・外側関節裂隙最小距離および面積、脛骨内側骨棘面積および大腿脛骨角 (femorotibial angle:以下 FTA) 計測を自動的に行う膝 X 線画像自動評価システム knee OA computer assisted diagnosis (以下 KOACAD) を開発した。詳細は 3-3 KOACAD の開発：画像処理アルゴリズムに記載。

本研究では、まず研究 1 として

「1. 膝 OA の X 線画像評価法の gold standard である KL、OARSI grade および X 線手動計測値と KOACAD 計測値の再現性の検討」

「2. KOACAD 計測時補助線の妥当性の検討、および KL/OARSI grade と KOACAD 計測値の相関の検討」

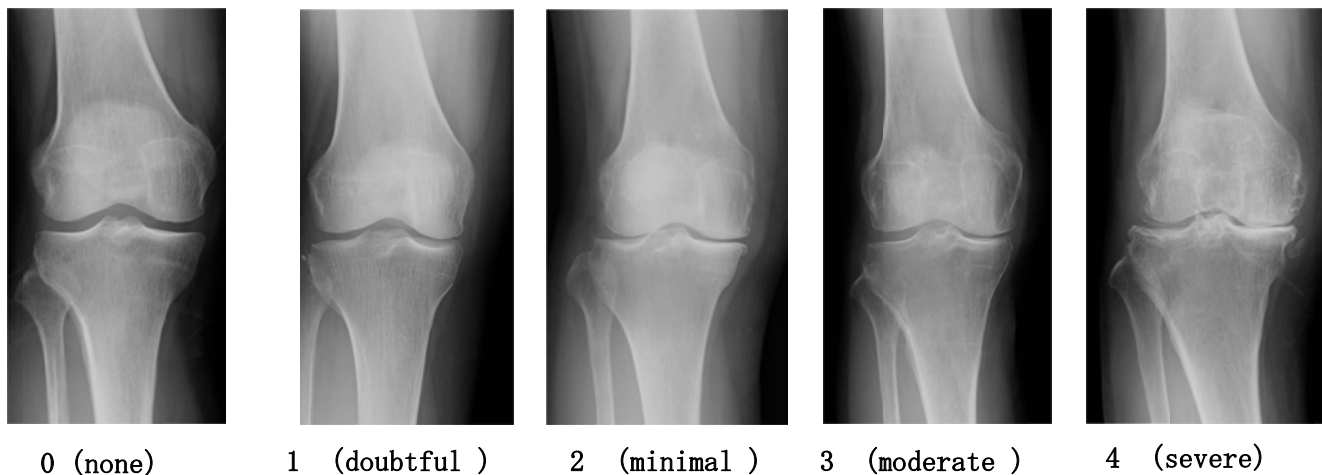
「3. 異なる膝屈曲角度で膝 X 線撮像を行った際の KOACAD 計測値の再現性の検討」
を通して、開発した KOACAD の信頼性を検証した。

また近年 OA の薬剤開発においては疼痛を制御するばかりでなく、構造学的な維持を目的とした disease-modifying osteoarthritis drugs (以下 DMOADs) という概念が提唱されており、OA の構造学的な評価も臨床研究においても重要視されている[24]。欧州医薬品委員会 (The Committee for Medicinal Products for Human Use :以下 CHMP) が 2010 年に発行したガイドラインにては、X 線画像における関節裂隙狭小化を DMOADs の唯一の構造学的指標と認定ことが記載されているが、推奨される計測手法に関しては明記されておらず、進行抑制の基準値も明らかにされていない[25]。OA の進行に関しては、その自然史を明らかにすることが重要であり、選択バイアスを最小とするために一般住民コホートを設定して縦断的に評価する必要がある。CHMP にて構造学的指標として推奨される関節裂隙狭小化に関して検討し、今後の薬剤開発における基礎デ

ータを提示することを目的に、研究2として、「4. 一般住民コホートにおける KOACAD
計測値（関節裂隙最小距離）の縦断変化に関する検討」を行った。

著者	Muraki	Felson	Van Saase	Zhang
研究名	ROAD	Framingham	Zoetermeer	Beijing
引用文献	2	3	4	5
国名	日本	米国	オランダ	中国
年齢：歳	≥60	≥60	≥60	≥60
被験者数：人	2,282	1,420	1,123	1,781
(男性：女性)	817：1,465	589：831	457：666	703：1,051
膝 OA 有病率	61.9%	33.0%	30.0%	38.8%

表 1. 本邦、米国、オランダ、中国の疫学研究における X 線学上の膝 OA 有病率 (KL grade 2 以上を膝 OA と判定)



0 (none)

1 (doubtful)

2 (minimal)

3 (moderate)

4 (severe)

図 1 : KL grade

KL grade は関節裂隙狭小化，骨棘を包括した 0-4 の 5 段階での OA 重症度評価であり、KL grade \geq 2 は骨棘形成を認める場合、KL grade \geq 3 は関節裂隙の狭小化を認める場合と定義され、数字が大きくなる程重症となる [12]。

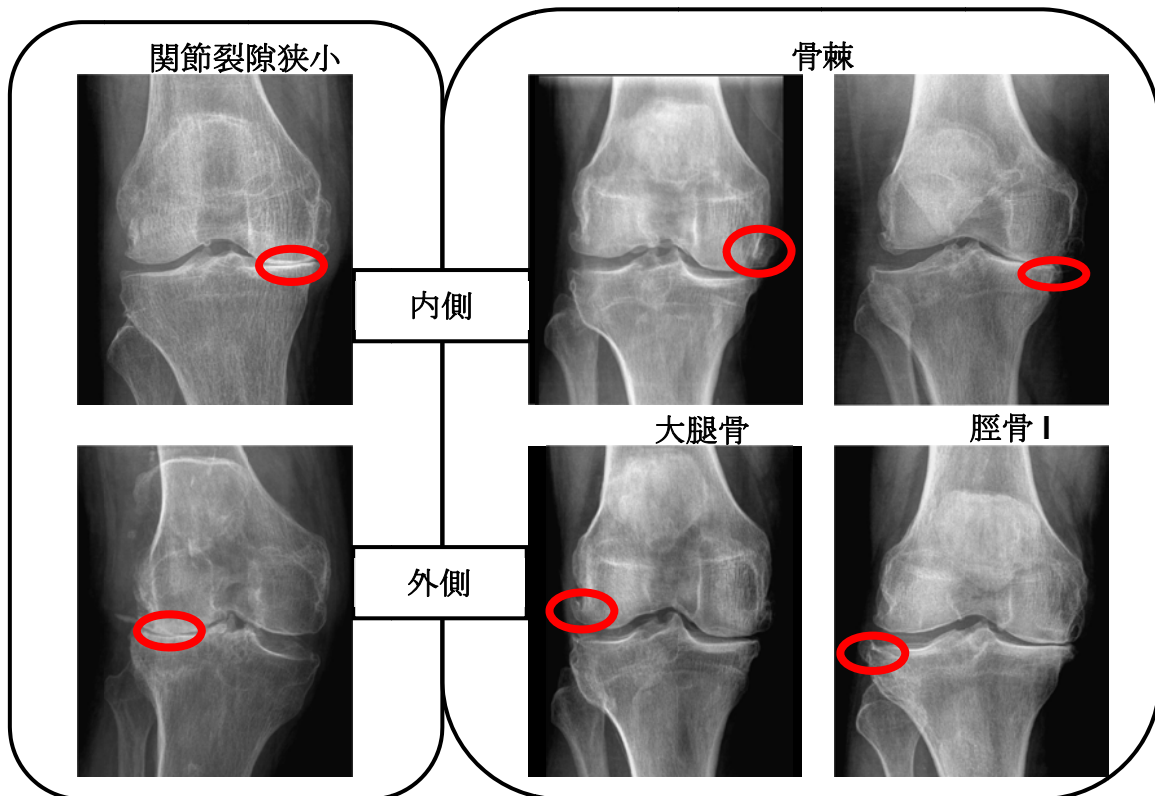


図 2 : OARSI grade

OARSI grade は、KL grade で包括されていた関節裂隙狭小化、骨棘を独立して評価する。内外側関節裂隙の狭小化、内外側の大腿骨・脛骨の骨棘など計 9 項目を 0-3 の 4 段階で評価する分類である [13]。

3. 対象と方法

3-1. 対象

研究 1

「1. 膝 OA の X 線画像評価法の gold standard である KL、OARSI grade および X 線手動計測値と KOACAD 計測値の再現性の検討」に関しては、2005 年 12 月より研究を開始した Research on Osteoarthritis /osteoporosis Against Disability (以下 ROAD) のベースラインデータを使用した[2]。都市型(東京都板橋区)、山村型(和歌山県日高川町)、漁村型(和歌山県太地町)の三つの一般住民コホートの参加者は計 3,040 名である。都市型コホート 1,350 名の参加者のうち 1,001 名に両膝立位 X 線画像撮影を依頼し、得られた膝 X 線画像は 1,979 膝であった(人工膝関節 15 膝と屈曲拘縮にて X 線撮像が不可能な 8 膝を除く)。この 1,979 膝の X 線画像より無作為に抽出した 50 膝の X 線画像を利用した。

「2. KOACAD 計測時補助線の妥当性の検討、および KL/OARSI grade と KOACAD 計測値の相関の検討」に関しては、上述した 1,979 膝の全画像データを使用した。

「3. 異なる膝屈曲角度で膝 X 線撮像を行った際の KOACAD 計測値の再現性の検討」に関しては、30-40 歳代で膝痛を有していないボランティア 20 名において 0°、10°、20°、30° と膝屈曲角をかえ、2 週間間隔をあけて立位膝 X 線撮像を行い、画像データを使用した。

研究 2

「4. 一般住民コホートにおける KOACAD 計測値（関節裂隙最小距離）の縦断変化に関する検討」に関しては、ベースラインと 3 年間フォローアップ時の X 線画像データが揃った ROAD 山村型および漁村型コホートのデータを使用した。3 年間フォローアップ時の山村型および漁村型コホートの参加者は 1,512 名（ベースライン参加者 1,690 名、フォローアップ率 89.5%）で、この内 1,318 名の右膝 X 線画像データを利用した（使用機器の不調で X 線撮影が施行できなかった 194 名を除く）。

本研究は、東京大学医学部研究倫理審査委員会にて「骨軟骨変性疾患の危険因子に関する研究」（審査番号:1246）として承認後実施した。疫学研究に関する倫理指針（平成 16 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号、平成 17 年一部改定）、臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年厚生労働省告示第 415 号）が定めた倫理規定を遵守して遂行しており、全対象者に書面で研究参加に関する同意書を取得した。

3-2. 膝 X 線画像の撮像法

膝 X 線画像の撮像は両膝立位にて、Fuji 5000 Plus Reader と 36×46 cm の Fuji ST-VI Computed Radiography (CR) Imaging Plate (Fuji Medical Systems, Tokyo, Japan) を用いて行った。触診により確認した膝蓋骨中央部が画像の中央部に位置し、CR Imaging Plate に対し、X 線入射角が 5 度となるように設定を行うとともに、キャリアレーションのために CR Imaging Plate 上に 20×30mm の金属プレートを設置した。X 線撮影姿位を一定とするために、第二中足骨軸が X 線と平行となるように撮影のポジショニングを行った。X 線はデジタル画像として Digital Imaging and Communication in Medicine (DICOM) フォーマットにてダウンロードした。画像の解像度は 1584×2016 ピクセルであり、画像深度は 1024 階調 (10 bit) であった。

研究 1

「1. 膝 OA の X 線画像評価法の gold standard である KL、OARSI grade および X 線手動計測値と KOACAD 計測値の再現性の検討」、「2. KOACAD 計測時補助線の妥当性の検討、および KL/OARSI grade と KOACAD 計測値の相関の検討」に関しては伸展位で撮影を行った。

「3. 異なる膝屈曲角度で膝 X 線撮像を行った際の KOACAD 計測値の再現性の検討」においては、0°、10°、20°、30° と膝屈曲角をかえ撮影を行った。

研究 2

「4. 一般住民コホートにおける KOACAD 計測値（関節裂隙最小距離）の縦断変化に関する検討」に関しては伸展位で撮影を行った。

3-3. KOACAD の開発：画像処理アルゴリズム

KOACAD の開発コンセプトは、手動による基準点設定を行わずに、統計処理による標準化を経て、膝 X 線画像の定量的計測を全自動で行うことである。現在 Windows を Operating System（以下 OS）としたパーソナルコンピューターが広く普及しており、Windows OS で稼働するコンピュータプログラムとして KOACAD を開発した。また統計処理による標準化には、一般的な画像処理で使われるフィルタを組み合わせた。

まず CR Imaging Plate 上に設置された 20×30mm の金属プレートを認識し、画像の 1 ピクセルあたりの大きさのキャリブレーションを行う。次にエッジを残しつつノイズを除去する為、9 近傍のメディアン(中央値)フィルタを全体に計 3 回施行する（図 3）。

次に 9 近傍のロバート(斜め差分)フィルタを施行し、骨の輪郭線を強調し、画像の水平方向に差分をとりながら走査して、脛骨と腓骨を検出する（図 4）。この際に筋肉を誤り検出しないよう、輝度値も考慮しながら走査を行っている。この後に X 線画像の一番下から 200 ピクセル近位で脛骨幅と腓骨幅を比較し画像の左右を判定する。解剖学的に脛骨のほうが幅広くなっていることを考慮して、脛骨が画面に向かって左側に位置している場合には左膝との判定を行う。

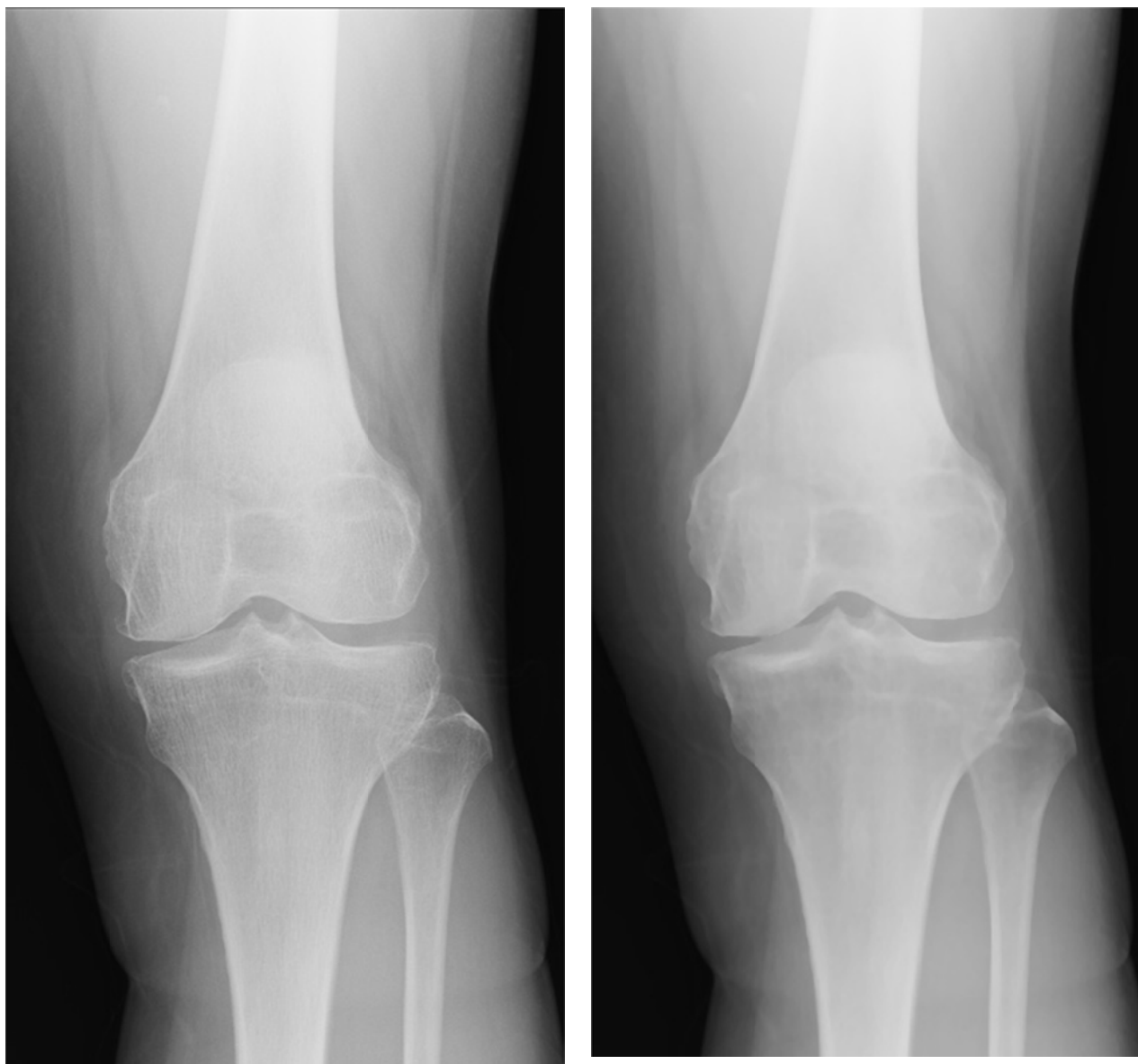


図 3. KOACAD 画像処理アルゴリズム 左：元 X 線画像、右：9 近傍のメディアン(中央値)フィルタ施行後の画像

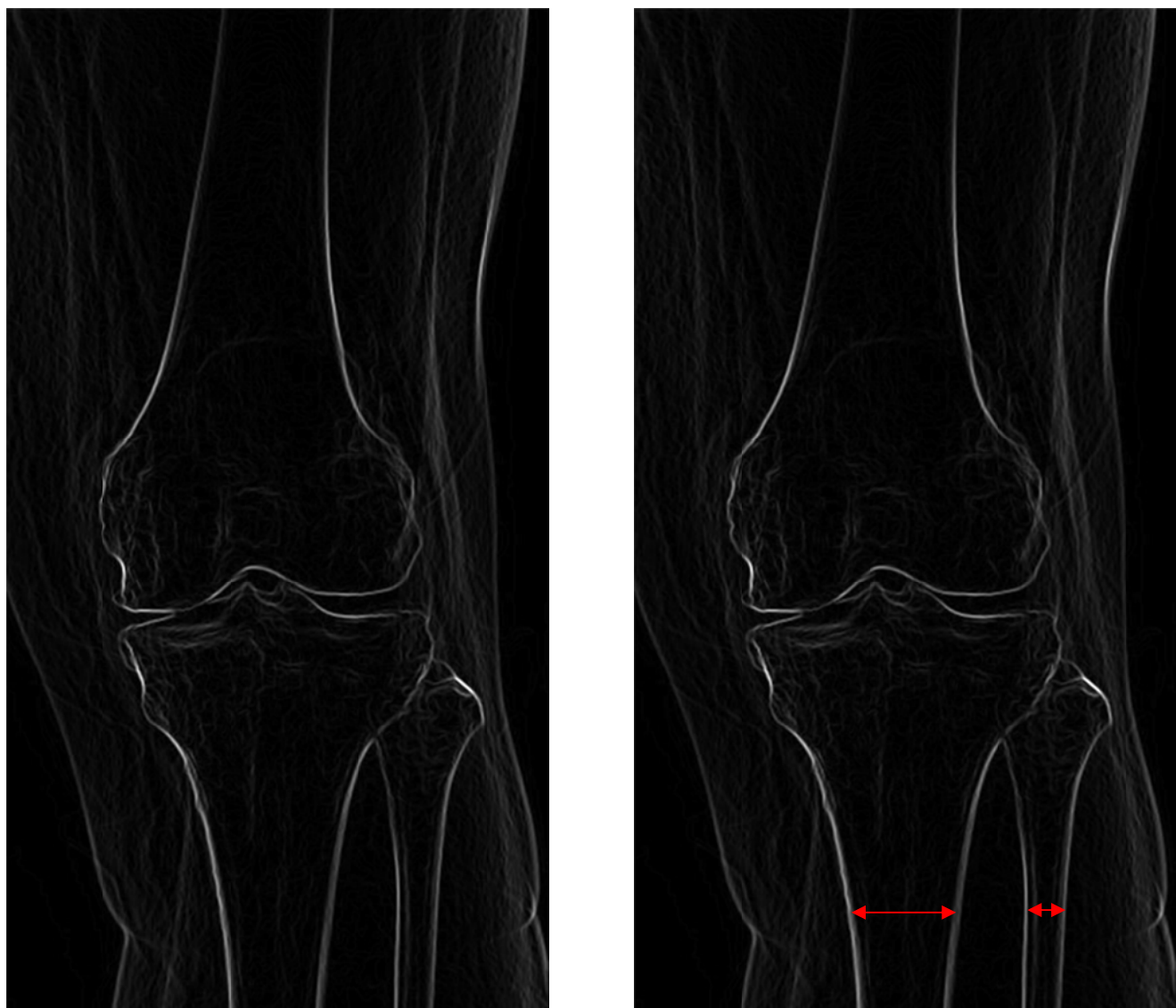


図 4. KOACAD 画像処理アルゴリズム 左：ロバートフィルタを施行後、右：脛骨幅と腓骨幅を比較し左右を判定

膝関節裂隙は、X 画像上を横走する大腿骨と脛骨の輪郭線により構成される。すなわち、垂直方向の輝度変化は関節部分に集中するため、垂直方向の変化の多い領域を関節部分とした関心領域 (region of interest: ROI) 設定を行う。垂直方向成分を検出するフィルタリングを施行し、関節の重心を求め、この後に 480×200 ピクセルの大きさで矩形の ROI を設定する。この ROI の中で、9 近傍の垂直方向フィルタリングを再施行し、高閾値で大まかな検出を行い、続いて低閾値にてケニーフィルタを用いた補間を行う。取得した配列に中央値フィルタ、平滑化フィルタを施し直線を検出する。これが大腿脛骨関節裂隙の上縁を構成する大腿骨縁である (図 5 左)。

脛骨高原部は内外のとも中央部が陥凹し軽度に後方傾斜しているため、大腿骨縁を検出するのと同様のフィルタで、大腿脛骨関節裂隙において脛骨前縁と後縁の 2 本の直線が検出される。この 2 本の直線の中線を求め、大腿脛骨関節裂隙の下縁を構成する脛骨縁とする (図 5 右)。

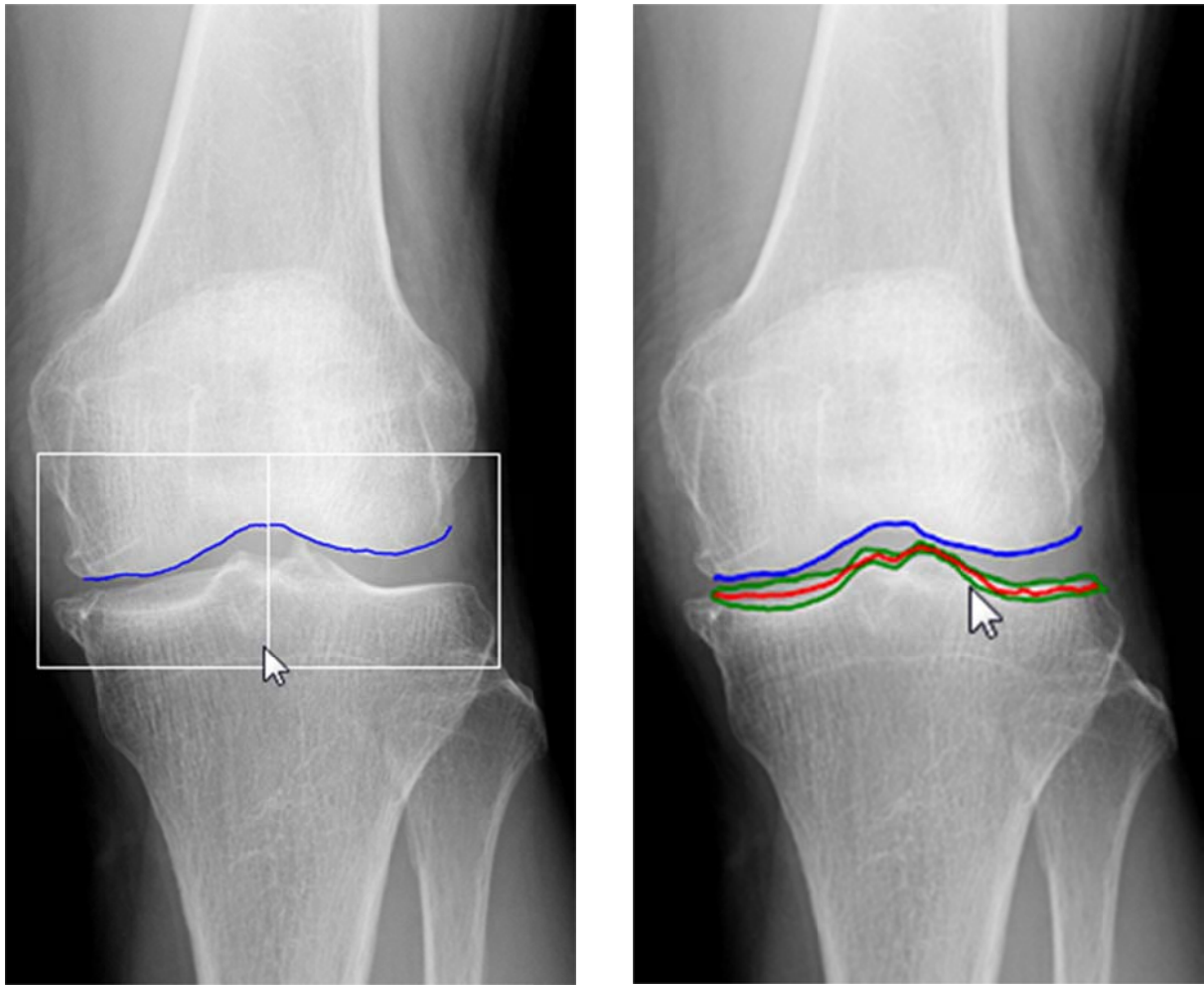


図5. KOACAD 画像処理アルゴリズム 左:ROI の設定と大腿脛骨関節裂隙の大腿骨縁の検出 (青線)、右:脛骨前縁と後縁の直線 (緑線) を検出した後に、その中線を脛骨縁とする (赤線)

ここで大腿脛骨関節裂隙の下縁を構成する脛骨縁が検出されているが、この線の回帰直線を算出する（図 6 左）。この回帰直線と脛骨縁の交点を求め、回帰直線より下にある中線と大腿骨縁で囲まれる面積を求めて内外側関節裂隙の面積情報とする（図 6 右）。

次に前述した ROI の上下 120 ピクセルの領域に新たに参照領域を設ける。大腿骨、脛骨側面の輪郭線情報を取得する。大まかな輪郭線を取得後、中央値フィルタ、平滑化フィルタを施行する。これにより求められた大腿骨の内外側の輪郭線情報の配列を取得して、同直線上を X 線画像の上方向から差分をとりながら走査するとともに、二次微分を行い、変曲点を求める。変化量が最大となる変曲点を大腿骨骨幹部の輪郭線の最下部として、2 本の線分の回帰直線を求め、大腿骨軸とする（図 7）。脛骨軸に関しても同様のアルゴリズムで回帰直線を求める。大腿骨軸と脛骨軸がなす角度の外側部分を FTA として算出する。

最後に脛骨内側の輪郭線情報を利用して、脛骨内側骨棘面積を求める。脛骨骨幹部より近位の脛骨内側輪郭線を下方より走査して、最初に出現した変曲点に接した回帰直線を引き、回帰直線より外側の領域を骨棘面積とする（図 7）。

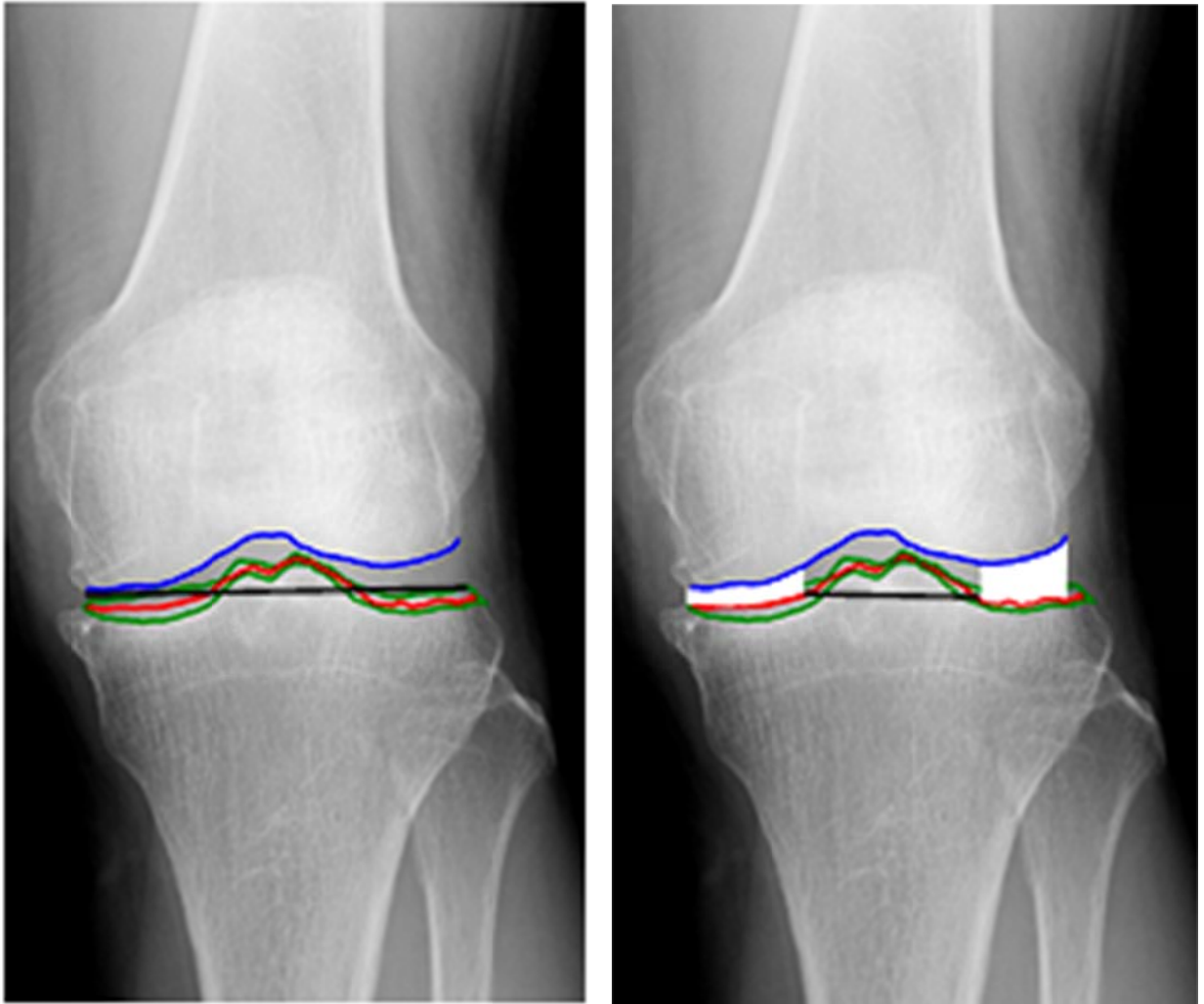


図 6. KOACAD 画像処理アルゴリズム 左：脛骨縁より算出した回帰直線（黒線）、
右：回帰直線より下にある中線と大腿骨縁で囲まれる面積を内外の大腿脛骨関節裂隙
面積とする（白）

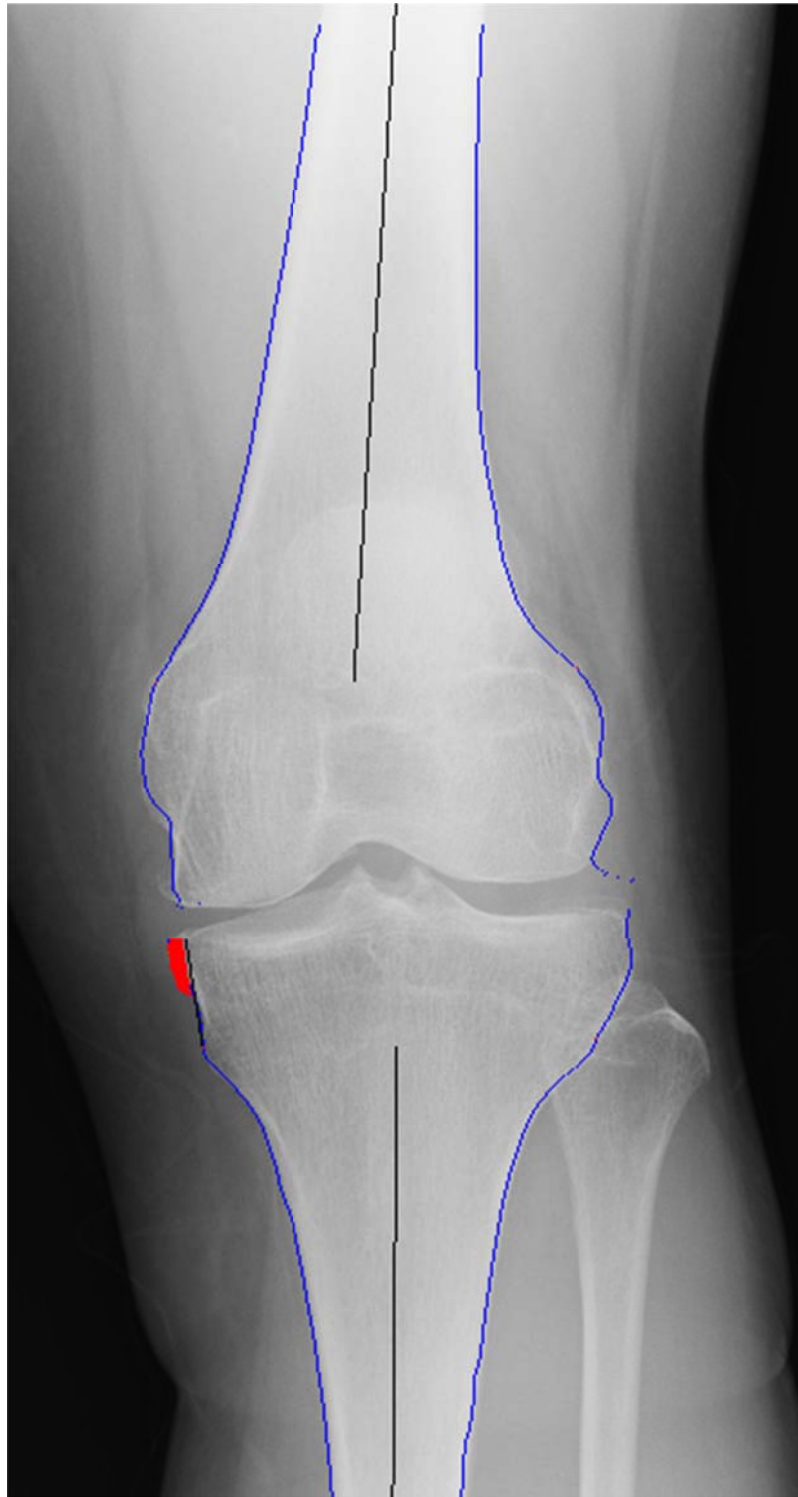


図 7. KOACAD 画像処理アルゴリズム 大腿骨および脛骨側面の輪郭線（青線）と大腿骨軸および脛骨軸（黒線）、脛骨内側骨棘面積（赤）

3-4. 統計解析方法

「1. 膝 OA の X 線画像評価法の gold standard である KL、OARSI grade および X 線手動計測値と KOACAD 計測値の再現性の検討」においては、膝 OA の X 線画像評価法の gold standard である KL、OARSI grade の再現性を検討する目的で、ROAD データベース 1,979 膝より無作為に抽出した 50 膝の X 線画像を、KL grade と OARSI grade で読影を行い、2 週間後に再読影を行った。読影は経験が 10 年以上の整形外科医 2 名（評価者 1:HO、評価者 2:SM）が担当した。複数枚の X 線画像を連続して評価する際に、読影困難な画像が連続するか、簡単な画像が連続するかにより、結果に差が生じる場合がある（読影順序効果 reading order effect）[26]。このため、読影順序を無作為化した。KL grade と OARSI grade の評価者間の再現性の検討は評価者 1 と評価者 2 の 1 回目の読影結果を、評価者内の再現性の検討は評価者 1 の 1 回目と 2 回目の読影結果を利用し、Kappa 値を用いて行った。

KL grade と OARSI grade の読影の 2 か月後に DICOM ビューワーを用いた手動での計測(Quick Grain Standard, Inotech, Hiroshima, Japan)を行った。内外側関節裂隙最小距離は視認で関節裂隙を同定し、最小距離と思われる部分に直線を引き、内外側関節裂隙面積/脛骨内側骨棘面積は視認で自由線による範囲指定を行い、領域を確定した。FTA は大腿骨、脛骨の中線を視認で同定し直線を引いた後に、外側の角度を

計測した。計測値は DICOM ビューワーに出力された値を Excel シートに入力した。

DICOM ビューワーを用いた手動での計測より 2 週間後に KOACAD での計測(内外側関節裂隙最小距離、内外側関節裂隙面積、脛骨内側骨棘面積、FTA の 6 項目) を行った。

計測は経験が 10 年以上の整形外科医 2 名 (評価者 1:H0、評価者 2:SM) が担当した。

計測には KL grade と OARSI grade の読影に用いたものと同様の X 線画像を利用した。

評価者間、評価者内の再現性に関する検討を、級内相関係数 (Interclass correlation: ICC) を用いて行った。

評価者間の再現性の検討は評価者 1 と評価者 2 の 1 回目の計測結果を、評価者内の再現性の検討は評価者 1 の 1 回目と 2 回目の計測結果を利用した。

再現性の評価は 0.5 未満を Poor (悪い)、0.5 以上 0.75 未満を Moderate (中等度)、0.75 以上を Good (良好) とする評価基準に従った [27]。

「2. KOACAD 計測時補助線の妥当性の検討、および KL/OARSI grade と KOACAD 計測値の相関の検討」においては、KOACAD 計測の妥当性を検証する目的で、KOACAD 計測の際に出力される補助線が妥当であるか、1,979 膝の X 線画像において経験が 10 年以上の整形外科医 2 名 (評価者 1:H0、評価者 2:SM) が 3 段階の評価を行い (1:妥当でない、2:どちらともいえない、3:妥当である)、記述疫学的な検討を行った。

さらに KOACAD 計測値と従来のカテゴリカルな X 線画像評価との関連を検討する目的で、1,979 膝の X 線画像の KOACAD 計測値と KL grade (0-4) 間の Spearman の相関係

数を求めた。KOACAD 計測値と OARSI grade の関連についても同様の検討を行った。

OARSI grade は内側関節裂隙と外側関節裂隙、脛骨内側骨棘の評価が 0-3 の 4 段階で評価されるが、KOACAD 計測値のうち内側関節裂隙最小距離、内側関節裂隙面積が OARSI grade の内側関節裂隙と対応し、外側関節裂隙最小距離、外側関節裂隙面積と OARSI grade の外側関節裂隙が対応する。また KOACAD 計測値の脛骨内側骨棘面積と OARSI grade の脛骨内側骨棘が対応する。相関係数 R は $0 \leq |R| < 0.2$ はほとんど相関が認められない、 $0.2 \leq |R| < 0.4$ は弱い相関、 $0.4 \leq |R| < 0.7$ は中等度の相関、 $|R| \geq 0.7$ は強い相関と判定した[28]。

「3. 異なる膝屈曲角度で膝 X 線撮像を行った際の KOACAD 計測値の再現性の検討」においては、 0° 、 10° 、 20° 、 30° と膝屈曲角をかえ立位荷重位で 2 週間間隔をあけて撮影した 20 膝の X 線画像に自動評価システムを適用して各パラメーター（内外側関節裂隙最小距離、内外側関節裂隙面積、脛骨内側骨棘面積、FTA）の計測を行った。各パラメーター計測値の再現性を前述した級内相関係数を用いて求め、それぞれの角度に関する級内相関係数を比較した。

「4. 一般住民コホートにおける KOACAD 計測値（関節裂隙最小距離）の縦断変化に関する検討」に関しては、男女別に、年代毎（40-49 歳、50-59 歳、60-69 歳、70-79 歳、80 歳以上）、KL grade 毎の、内側関節裂隙最小距離の縦断変化量（mm）の記述疫学的な検討を行った。年代と内側関節裂隙最小距離の縦断変化量および KL grade

と内側関節裂隙最小距離の縦断変化量の関連に関しては、Spearman の相関係数で検討した。

有意水準は $P < 0.05$ を採用し、統計解析には SAS 9.0 (SAS Institute Inc., NC, USA) を使用した。

4. 結果

4-1. 膝 OA の X 線画像評価法の gold standard である

KL/OARSI grade および X 線手動計測値と KOACAD 計測値の再現性の検討

50 膝の X 線画像の KL grade を用いた読影結果に関する評価者内の Kappa 値は 0.84、評価者間の Kappa 値は 0.76 であり良好な再現性であった。また OARSI grade を用いた読影結果に関する評価者内の Kappa 値は評価者内で 0.62-0.75、評価者間で 0.53-0.72 であり、ともに中等度の再現性であった。同様の X 線画像の手動計測での計測値に関する ICC を用いた再現性を検討した結果、内外側関節裂隙最小距離、内外側関節裂隙面積に関しては評価者内で 0.6 代、評価者間で 0.5 代であるのに対して、FTA は評価者内、評価者間ともに 0.7 代であり、いずれも中等度の再現性であった(表 2)。これに対し KOACAD 計測においては評価者内、評価者間ともに全ての項目で ICC は 1.0 であり、評価者内/評価者間ともに完全に一致していた。

		評価者内	評価者間
KL grade	(Kappa 値)	0.84	0.76
OARSI grade	(Kappa 値)		
内側関節裂隙		0.75	0.65
外側関節裂隙		0.73	0.63
脛骨内側骨棘		0.66	0.51
手動計測	(ICC)		
内側関節裂隙面積		0.64	0.56
外側関節裂隙面積		0.65	0.55
内側関節裂隙最小距離		0.63	0.54
外側関節裂隙最小距離		0.63	0.53
骨棘面積		0.62	0.54
FTA		0.75	0.72

表 2. 従来の X 線画像評価の再現性 :

FTA:femorotibial angle、ICC: interclass correlation

4-2. KOACAD 計測時補助線の妥当性の検討、および KL/OARSI grade と KOACAD 計測値の相関の検討

1, 979 膝の KOACAD 計測時補助線の妥当性の検討において、評価者 1, 2 とも全計測を 3 段階評価の「3: 妥当である」と判定した。

KL grade と KOACAD 計測値を Spearman の相関係数を用いて検討した結果、内側関節裂隙最小距離は中等度の負の相関 ($R=-0.41$)、内側関節裂隙面積は弱い負の相関 ($R=-0.29$)、FTA は弱い正の相関 ($R=0.31$) があった。すなわち KL grade が大きくなり重症度が高くなるにつれて、内側関節裂隙最小距離/内側関節裂隙面積は減少し、FTA は増大して 0 脚の傾向が強くなることが分かった。KL grade と外側関節裂隙面積、外側関節裂隙最小距離、骨棘面積には、ほとんど相関がなかった。

OARSI grade と KOACAD 計測値を同様に検討した結果、内側関節裂隙最小距離は中等度の負の相関 ($R=-0.45$)、内側関節裂隙面積 ($R=-0.34$)、外側関節裂隙面積 ($R=-0.16$)、外側関節裂隙最小距離は ($R=-0.19$) 弱い負の相関があった。骨棘面積は ($R=0.25$) 弱い正の相関があった。関節裂隙狭小化と骨棘形成を包括した KL grade と、内外側の関節裂隙狭小化と骨棘形成を個別に評価する OARSI grade とでは結果が異なり、OARSI grade では、外側関節裂隙狭小化と骨棘形成ともに相関があることが分かった (表 3)。

KL grade	0	1	2	3	4	R
(No.)	(162)	(625)	(956)	(205)	(31)	
内側関節裂隙面積: mm ²	112.4±22.9	97.0±22.5	91.1±21.0	83.7±27.2	52.4±30.4	-0.29
外側関節裂隙面積: mm ²	114.3±25.5	110.6±27.5	107.2±27.8	105.3±28.9	106.2±36.6	-0.09
内側関節裂隙最小距離: mm	3.9±1.3	3.4±1.0	3.1±1.1	2.5±2.1	1.5±1.8	-0.41
外側関節裂隙最小距離: mm	4.7±1.3	4.4±1.1	4.3±1.2	4.2±2.2	4.2±3.2	-0.11
骨棘面積: mm ²	2.7±1.4	2.0±5.0	3.2±5.8	7.9±10.8	10.9±21.2	0.15
FTA: °	175.7±2.6	175.7±2.7	177.4±3.3	179.6±4.2	184.2±4.1	0.31

OARSI grade	0	1	2	3	R
内側関節裂隙面積: mm ²	105.9±22.1	89.8±21.6	90.3±23.1	65.4±22.4	-0.34
(No.)	(602)	(953)	(317)	(107)	
外側関節裂隙面積: mm ²	109.6±26.3	87.7±25.9	61.7±28.3	ND	-0.16
(No.)	(1926)	(38)	(15)	(0)	
内側関節裂隙最小距離: mm	3.6±1.9	3.1±1.6	2.7±1.3	1.8±1.1	-0.45
(No.)	(602)	(953)	(604)	(107)	
外側関節裂隙最小距離: mm	4.3±2.0	3.3±1.8	2.5±1.4	ND	-0.19
(No.)	(1926)	(38)	(15)	(0)	
骨棘面積: mm ²	2.0±2.0	2.8±3.7	4.7±8.8	14.7±9.0	0.25
(No.)	(1212)	(421)	(215)	(131)	

表 3. KOACAD 計測値と従来の X 線画像評価 (KLgrade と OARSI grade) の関連:

解析は Spearman の相関係数を用いて行った。計測値は平均値±標準偏差で表している。P 値は全ての項目で<0.0001 となっている。

4-3. 異なる膝屈曲角度で膝 X 線撮像を行った際の KOACAD 計測値の再現性の検討

平均年齢 38.3 ± 4.5 歳（男性 10 名/女性 10 名）において、 0° 、 10° 、 20° 、 30° と膝屈曲角をかえ立位荷重位で 2 週間間隔をあけて撮影した 20 膝の X 線画像に KOACAD を適用して各パラメーター（内外側関節裂隙最小距離、内外側関節裂隙面積、脛骨内側骨棘面積、FTA）の計測を行った。各パラメーター計測値の再現性を ICC 用いて求めた結果を表 4 に示す。 20° 、 30° の屈曲角で内側関節裂隙面積、外側関節裂隙面積において中等度の再現性であり、その他の項目では良好な再現性であった。各パラメーターの ICC は 0° で最も大きくなっていた。

膝屈曲角度	0°	10°	20°	30°
(ICC)				
内側関節裂隙面積	0.88	0.77	0.74	0.74
外側関節裂隙面積	0.92	0.87	0.73	0.73
内側関節裂隙最小距離	0.96	0.92	0.90	0.78
外側関節裂隙最小距離	0.95	0.86	0.88	0.80
骨棘面積	0.99	0.91	0.79	0.81
FTA	0.94	0.93	0.86	0.86

表 4. 異なる膝屈曲角度で膝 X 線撮像を行った際の KOACAD 計測値の再現性 :

4-4. 一般住民コホートにおける KOACAD 計測値（内側関節裂隙最小距離）の縦断変化に関する検討

表 5 に、ROAD 山村/漁村コホート 1,318 名のベースライン時背景データと 3 年間フォローアップ時での内側関節裂隙最小距離の縦断変化量を示す。内側関節裂隙最小距離の縦断変化量は全体で -0.3mm であり、3 年間で 0.3 mm 狭小化し、1 年間で概算すると 0.1mm 狭小化することが示唆された。

表 6 に年代毎の 3 年間での内側関節裂隙狭小化を示す。40-49 歳では狭小化が 0.2mm を下回っていた。年代と内側関節裂隙狭小化に関して Spearman の相関係数を用いて検討した結果、男性女性共に弱い正の相関（男性 $R=0.24:p<0.0001$ 、女性 $R=0.21:p<0.0001$ ）が認められた。

表 7 に KL grade の 3 年間での内側関節裂隙狭小化を示す。男女ともに KL grade0 から 3 までは。年代と狭小化の数値が増加していたが、KL4 では KL3 より数値が小さくなっていた。内側関節裂隙狭小化に関して Spearman の相関係数を用いて検討した結果、男性女性共に弱い正の相関（男性 $R=0.21:p<0.0001$ 、女性 $R=0.20:p<0.0001$ ）が認められた。

	全体	男性	女性
No.	1,318	444	874
ベースライン時 年齢 ±標準偏差	64.0 ±11.9	65.2 ±11.6	63.4±12.0
ベースライン時 KL grade (%)			
0	328 (24.9)	139 (31.3)	189 (21.6)
1	423 (32.1)	153 (34.5)	270 (30.9)
2	358 (27.2)	107 (24.1)	251 (28.7)
3	147 (11.2)	30 (6.8)	117 (13.4)
4	62 (4.7)	15 (5.4)	47 (5.4)
ベースライン時内側関節裂隙最 小距離 ,mm ±標準偏差	3.0±1.1	3.4±1.1	2.9± 1.1
内側関節裂隙最小距離の 縦断変化量 ,mm ±標準偏差	-0.3 ±-0.26	-0.33 ±-0.27	-0.29 ±-0.26

表5. ベースライン時背景データおよび3年間フォローアップ時での内側関節裂隙最小距離の縦断変化量(ROAD 山村/漁村コホート、1,318例)

年代	男性(444 例)		女性(874 例)	
	No.	平均±標準偏差	No.	平均±標準偏差
40-49 歳	44	0.18±0.24	122	0.15±0.18
50-59 歳	95	0.33±0.33	186	0.24±0.21
60-69 歳	124	0.33±0.27	268	0.36±0.27
70-79 歳	147	0.36±0.24	235	0.30±0.27
80 歳以上	34	0.42±0.27	62	0.33±0.33

表 6. 年代毎の 3 年間での内側関節裂隙狭小化(ROAD 山村/漁村コホート、1,318 例) :

KL grade	男性(444 例)		女性(874 例)	
	No.	平均±標準偏差	No.	平均±標準偏差
0	139	0.24±0.21	189	0.21±0.18
1	153	0.36±0.27	270	0.27±0.21
2	107	0.36±0.27	251	0.33±0.24
3	30	0.45±0.33	117	0.39±0.36
4	15	0.39±0.36	47	0.18±0.36

表 7. KL grade 毎の 3 年間での内側関節裂隙狭小化 (ROAD 山村/漁村コホート、1,318 例) :

5. 考察

本研究では、客観的かつ定量的な評価法を確立することを目的として、膝関節単純 X 線デジタル画像を読み込み、内・外側関節裂隙最小距離および面積、脛骨内側骨棘面積および FTA6 項目の計測を、自動的に行う膝 X 線画像自動評価システム KOACAD を開発した。

X 線画像のデジタル化により、フィルタリングによる画像処理、同技術を応用した被ばく量の低減が可能になるとともに、業務効率化、保管場所の省スペース化が図られることから、近年デジタル X 線の普及は急速に進んでいる[29]。KOACAD においては、デジタル医用画像の標準フォーマットである DICOM に準拠した膝 X 線画像の計測に対応しており、ワークステーションではなく通常のパーソナルコンピュータ上で稼働することから日常診療での簡易な利用が可能である。

膝 OA の従来の評価法として汎用される KL grade の評価者間、評価者内の再現性は Kappa 値で 0.7-0.8 代と、同一画像評価は一定にならない。またに手動計測での評価者間、評価者内の再現性は級内相関係数で 0.5~0.7 代であったのに対し、KOACAD ではすべて 1.00 であったことから KOACAD が再現性に優れ、同一画像計測結果は一定となることが検証された。

KOACAD の妥当性の検証を行う目的で、KOACAD 計測の際に出力される補助線が妥当であるか、1,979 膝の X 線画像において 2 名の熟練した整形外科医師が目視で判定した

が、両者とも全例で妥当であるとの判断であった。さら従来の評価法と KOACAD 計測値の関連を検討した結果、KL grade が大きくなり重症度が高くなるにつれて、内側関節裂隙最小距離/内側関節裂隙面積は減少し、FTA は増大して O 脚の傾向が強くなることが分かった。KL grade と外側関節裂隙面積、外側関節裂隙最小距離、骨棘面積には、ほとんど相関がなかった。

また OARSI grade が大きくなり重症度が高くなるにつれて、内側関節裂隙最小距離/内側関節裂隙面積と外側関節裂隙最小距離/外側関節裂隙面積は減少、骨棘面積は増大することが分かった。関節裂隙狭小化と骨棘形成を包括した KL grade と、内外側の関節裂隙狭小化と骨棘形成を個別に評価する OARSI grade とでは結果が異なり、OARSI grade では、外側関節裂隙狭小化と骨棘形成ともに相関があることが分かった。これらの知見は、従来知見から逸脱するものではなく [30, 31]、KOACAD の妥当性が検証された。

膝 OA を評価する膝 X 線画像は、様々な膝屈曲角での撮像法が提唱されているものの、同一の X 線画像の計測結果が一定にはならないため、どの程度の屈曲角での撮像の再現性が高く、推奨されるのかに関して十分な検討がなされていなかった [23]。屈曲角は伸展位で撮影する Extended protocol (屈曲角 0 度)、Rosenberg 法・Lyon schuss 法など様々な屈曲位で撮影する MTP protocol に大別される [23]。このため本研究では、同一人で膝屈曲角を変え反復撮影を行った膝 X 線画像に KOACAD を適用し、各パ

ラメーター計測値の再現性を級内相関係数を用いて求め、Extended protocol (0°) と MTP protocol (10°、20°、30°) のいずれが優れているか検討を行った。この結果 Extended protocol で各パラメーターの再現性が最も高くなっていることが示された。屈曲角の測定は体表に角度計をあてての測定であるため計測基準点があいまいであり、また屈曲角が大きい場合姿勢の保持は困難となるため[23]、膝を伸展した Extended protocol での再現性が優れていたのではないかと予想した。1996年に出された ORS のガイドラインにも、膝 OA を評価する膝 X 線画像の Gold Standard は Extended protocol であると記載されている[32]。その一方で Extended protocol では「荷重部位を正確に現していない」、「OA の進行に伴う屈曲拘縮が認められる場合膝が伸展できない」との理由から MTP protocol を推奨する研究も存在する[21]。しかしながら人体で膝関節内組織の荷重分布を計測した研究は存在しておらず、荷重部位の描出の検討には更なる研究の発展を待たねばならない。また本研究では、屈曲硬縮が存在した 8 例に X 線撮影を施行していないが、膝痛を有していないボランティアで撮影した 30° 膝屈曲した膝 X 線画像でも KOACAD の計測は可能であったため、30 度までの屈曲硬縮であれば KOACAD による評価は可能であるものと考えている。

現在の OA の薬剤開発における構造学的な評価の gold standard は X 線画像における関節裂隙狭小化とされているが[25]、推奨される計測手法に関しては明記されておらず、進行抑制の基準値も明らかでなかったため、一般住民コホートの縦断データに

KOACAD を適用し、内側関節裂隙最小距離の縦断変化量に関して検討を行った。この結果内側関節裂隙は3年間で0.3 mm狭小化し、1年間で概算すると0.1mm 狭小化することが示唆された。再現性の高い計測手法で、選択バイアスが制御された一般住民コホートの縦断データを解析した研究は存在しないが、薬剤の無作為比較試験にて縦断的に測定された膝 X 線画像内側関節裂隙狭小化と本研究結果の比較を表 8 に示す。

Glucosamine、Chondrotin といった内服サプリメントの無作為比較試験では[33, 34]、1 群が 100 例程度に設定され、各群の性、年齢は本研究と大きく異ならないが、KL grade の構成比は無作為比較試験で KL2 が 50-80%程度であった一方、本研究では 30%程度で、KL0 と KL 1 の正常例が約 60%を占めていた。また Sawitzke、Pavelká らの研究は米国にて行われた[33, 34]。KL grade 構成比と人種差の観点から直接、膝 X 線画像内側関節裂隙狭小化の進行度に関して論ずることは難しいが、両無作為化試験とも placebo 群では1年間の内側関節裂隙狭小化の進行が 0.1 mm以内となっている (0.04mm と 0.083mm) [33, 34]。これら計測は手動にて行われているが、デジタル X 線画像を表現する 1 ピクセルの大きさは 0.1mm であるため、1 ピクセルの大きさよりも小さい単位での基準値は、個体内の縦断評価には利用することが出来ない。本研究の一般住民データでも1年間で1 ピクセル程度の減少であるため、本研究で開発した KOACAD による正確な定量評価の重要性が示唆された。

本研究の limitation の一つは、MRI にて描出される変化を検討することができないことである。しかしながら全ての状況下で MRI による評価を行うことができるわけではない。MRI は優れた組織描出能をもつモダリティであるが、その信号強度は同一被写体であっても測定の条件で変わり得る [9]。またパルスシーケンス・測定装置による要因も信号強度に大きな影響を与えるため最適な条件設定が必要となる [10]。このため大規模な研究において、OA の構造学的評価を行う際に MRI は簡易に導入することは難しい。これに対し KOACAD は広く普及した X 線画像を利用するため、OA のスクリーニングに適しているものとする。

著者	Sawitzke			Pavelka		本研究
引用文献	33			34		
使用薬剤名 (被験者数)	Placebo (n=70)	Glucosamine (n=77)	Chondrotin (n=71)	Placebo (n=101)	Glucosamine (n=101)	観察研究 (n=1,318)
年齢：歳 平均±標準偏差	56.6±8.4	56.7±10.4	56.4±9.2	63.5±6.9	61.2±7.3	64.0 ±11.9
女性：%	64.3	61	71.8	76	79	66.3
KL grade:%	KL2 80.5 KL3 19.5	KL2 80.5 KL3 19.5	KL2 81.0 KL3 19.0	KL2 53 KL3 47	KL2 54 KL3 46	KL0 24.9 KL1 32.1 KL2 27.2 KL3 11.2 KL4 4.7
内側関節裂隙 狭小化の平均 ：1年間	0.083mm (2年間 0.166mm)	0.0065mm (2年間 0.013mm)	0.0535mm (2年間 0.107mm)	0.04mm	0.05mm 増加	0.1mm (3年間 0.3mm)

表 8. 薬剤の無作為比較試験にて縦断的に測定された膝 X 線画像内側関節裂隙狭小化と本研究結果の比較

6. 結論および今後の展望

6-1. 本研究の結論

従来の X 線画像評価における問題点を克服する目的で、新しい画像診断法 KOACAD の開発を行なった。KOACAD は、デジタルフィルタによる画像ノイズ除去、骨の輪郭線抽出と情報の統計処理による基準点標準化を経て、内・外側関節裂隙最小距離および面積、脛骨内側骨棘面積および FTA といった計 6 項目の OA 重症度指標を定量的計測するソフトウェアである。計測基準点設定の際の誤差を最小とすべく動作の全てが全自動で行なわれ、同システムが再現性に優れ、同一画像計測結果は一定となること、計測結果には妥当性があることが検証された。また異なる膝屈曲角度で膝 X 線撮像を行った際の KOACAD 計測値の再現性の検討を行い、膝 X 線画像は伸展位にての撮像法の再現性が高いことが明らかになった。

一般住民コホートにおける KOACAD 計測値のうち、薬剤開発における構造学的な評価の gold standard である内側関節裂隙最小距離の縦断変化を検討した結果、1 年間で 0.1mm 減少していることが明らかとなった。

6-2. 膝 OA の疫学：有病者数と発生率

本研究で対象とした ROAD スタディのベースラインデータの全参加者の 3,040 人を対象とした X 線学上の膝 OA（少なくともひとつの関節が KL grade が 2 以上）の有病率は、40 歳以上男性で 43%、女性では 62%であった。これを平成 17 年度の年齢別人口構成に当てはめた本邦の患者数は 2,530 万人（男性 860 万人、女性 1,670 万人）であった[35]。

ROAD スタディ第 2 回調査では、ベースライン調査参加者 3,040 人中 2,485 人の参加を得た（81.7%、平均年齢 69.3 歳、平均追跡期間 3.3 年）。第 2 回調査においても初回同様、立位膝 X 線を撮像し、ベースラインと 2 回目の KL grade を同一の整形外科医が比較読影を行う方法で、推移をあきらかにした。

まずベースライン調査時にはいずれもの膝の KL grade が 0, 1 であった 1,098 人（男性 467 人、女性 631 人）を膝 OA になる可能性のある人数（population at risk）として追跡調査時にいずれかの膝関節が X 線上 KL grade 2 以上になったと診断されたものを新規発生と定義すると、膝 OA の年間累積発生率は年間 2.9%（男性 2.1%、女性 3.6%）であると推定された。これを平成 17 年度の年齢別人口構成に当てはめた本邦の膝 OA の年間発生者数（40 歳以上）は 190 万人（男 50 万人、女 140 万人）であった[36]。

膝 OA の発生に関する危険因子は、ROAD スタディで検討中である。

6-3. 膝 OA の 治 療 法

上述したように本邦での有病者が 2,500 万人を超え、年間に約 200 万人の発生が見込まれる膝 OA であるが、その治療法は分子標的薬が開発される骨粗鬆症や関節リウマチと異なり、対処療法の域を出ていない。現在のところ本邦においては、OA 治療のガイドラインは策定されておらず、海外のガイドラインが参考にされることが多い。唯一の国際学会である OARSI のガイドラインにおいては、12 の非薬物療法（1. 教育・自己管理、2. 定期的な電話連絡、3. 理学療法士への紹介、4. 有酸素・筋肉強化 5. 水中運動、6. 減量、7. 歩行補助具、8. 膝装具、9. 履物および足底板、10. 温熱療法、11. 経皮的電気神経刺激法、12. 鍼治療）と、8 件の薬物療法（1. アセトアミノフェン、2. シクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) 非選択的および選択的経口非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID)、3. 局所 NSAID およびカプサイシン (NSAID 外用剤)、4. コルチコステロイド・ヒアルロン酸・硫酸グルコサミンないし硫酸コンドロイチンの関節内注入、5. 硫酸グルコサミン、6. 硫酸コンドロイチン、7. Diacerein、8. オピオイド鎮痛薬の内服など）、5 つの外科的治療法（1. 関節全置換術、2. 人工膝単顆置換術、3. 骨切り術・関節温存外科手術、4. 関節洗浄および関節鏡視下壊死組織切除術、5. 関節固定術）を代表的治療法として挙げている [37]。

上記いずれの治療法も本邦において行われ得るものであるが、保険適用医療経済的な背景から治療法の選択は異なる。第一選択としてアセトアミノフェン、NSAID を消炎鎮痛剤として使用するのは本邦も欧米も同様であるが、特に NSAID では胃腸障害が問題となり長期投与が避けられている[38]。このため消炎鎮痛剤は頓服として短期的に用いられる印象が強く、長期の疼痛コントロールにはNSAID外用剤が汎用される[35]。また、治療が遷延している場合や膝痛が強い場合には、本邦ではヒアルロン酸関節内注入療法が広く行われてきた。

6-4. 膝 OA の代表的な治療法であるヒアルロン酸関節注射の基礎研究、臨床研究の状況

1974年 Peyron・Balazs らが、OA 治療における有効性を報告した後、鶏冠から高純度のヒアルロン酸の精製が行われ、ヒアルロン酸は臨床で広く利用されるようになった[39, 40]。ヒアルロン酸は、間質に粘弾性を与えることにより関節内組織を保護すると考えられており、高分子のヒアルロン酸の方が、長時間効果を示すのではないかと考えられていたが、生体内における分子量依存の検証は難しく、動物実験においても分子量と持続効果は報告により異なっている[41-43]。また、ヒアルロン酸が滑膜細胞に対して PGE2 産生抑制あるいは増殖抑制作用を有するとの基礎的な報告もあるが[32]、これは物理的保護作用というよりも、何らかの細胞シグナル伝達を介した細胞生物学的な作用と考えられる。未だそのメカニズムについては不明な点が多いが、ヒアルロン酸の受容体、すなわち CD44c が発見されるに至り、受容体を介したシグナル伝達について検討が始まっている[42]。さらには、ヒアルロン酸が腱の癒着防止、関節拘縮の改善に効果を発揮することによって、病初期の軟骨変性を抑制する効果が強い可能性のあることも組織学的に確認されている[43]。以上の如くヒアルロン酸の効果に対して基礎的な検討は多く行われているものの、臨床での使用におけるエビデンスは確立していない。

本邦においては、ヒアルロン酸製剤は、アルツ（科研製薬㈱、1989年より販売、鶏冠から抽出、平均分子量90万）、スベニール（中外製薬㈱、2000年より販売、発酵法により合成、平均分子量190万）の二つの製剤が利用されていたが、最近になりサイビスク（帝人ファーマ㈱、2010年より販売、ヒアルロン酸架橋体制剤、平均分子量600万）が販売され利用可能となった。本邦におけるヒアルロン酸の治療効果に関しては、医師の総括的な評価により行われており、除痛効果・持続効果などのエビデンスは、現在のところ海外よりの報告を参考にするより他ない[37, 38]。

アルツ、スベニール、サイビスクを比較すると、その大きな違いは分子量であるが、基礎研究においても持続効果、抗炎症効果は異なっているため[41-43]、実臨床での使用において検討する必要がある。スベニールは日本独自のヒアルロン酸製剤であり英文誌での報告はなされていない。アルツと同等の分子量をもつヒアルロン酸製剤とサイビスクの除痛効果がhead to headで検討されているが、どちらが除痛効果・持続効果に優れているかの結論は出ていない[44]。

また、欧米と本邦では異なった病期にヒアルロン酸関節内注入療法が用いられている。2005年-2009年に実施された11のヒアルロン酸関節内注入療法に関する無作為比較試験のうち、KL gradeが記載されていたのは5試験であるが、その内4試験で被験者の70%以上がKL3以上の重症OAであった[37]。すなわち、欧米ではヒアルロン酸関節内注入療法が軟骨破壊の進行した重症OAにも施行されている。このため軽

症 OA にもヒアルロン酸関節内注入療法の適応がある本邦において、利用可能な全てのヒアルロン酸製剤を用いて本邦独自の無作為比較試験を計画し、除痛効果と持続効果に関して検討する必要があるものと考えられる。

6-5. 今後の展望

ヒアルロン酸製剤関節内投与 RCT において X 線画像計測値をアウトカムとし、変形性膝関節症の進行抑制に関する検討を行ったものは 2003 年の報告 1 例のみであり、同報告における X 線計測には疑問が残る [45]。

この問題を解決してヒアルロン酸製剤関節内投与後の構造学的変化を客観的に完投する目的で、東京大学医学部附属病院臨床研究支援センターの協力の元、KOACAD をアウトカムとした無作為比較試験に 2012 年より着手している（試験 ID : UMIN000009058:変形性膝関節症に対するヒアルロン酸製剤の治療効果に関する試験）。2015 年 2 月 10 日時点で 50 施設、467 名の登録が完了している。上述した 50 施設全てに KOACAD が導入され、試験開始時と 6 か月後の X 線画像を計測している。これにより従来の X 線画像の判定では求めることの出来なかった関節裂隙狭小化と骨棘形成を定量的に検討することが可能になった。

また疫学分野でも KOACAD を利用しており、ROAD スタディにて、膝 OA の発生に関する危険因子などを検討中である。

KOACAD 簡便な測定法であり、骨粗鬆症における骨密度測定のように、膝 OA の客観的な診断基準の確立、および治療の正確な評価法としてその開発に寄与することが期待される。

7. 謝辞

今回の研究を遂行する機会およびご指導、ご鞭撻を賜りました東京大学整形
外科・脊椎外科教授 田中栄先生に厚く御礼申し上げます。

今回の研究を遂行するにあたり、多大なご協力を頂きました東京大学 22 世紀
医療センター 村木重之先生、国立リハビリテーションセンター 阿久根徹先
生、東京大学人類遺伝学講座 馬淵昭彦先生、国立長寿医療センター 鈴木
隆雄先生、東京都健康長寿医療センター 吉田英世先生、虎の門病院 山本精
三先生、国立リハビリテーションセンター 中村耕三先生、東京大学 22 世紀医
療センター 吉村典子先生、JHCO 東京新宿メディカルセンター 川口浩先生に
厚く御礼申し上げます。

8. 引用文献

1. Sharma L, Kapoor D. Epidemiology of osteoarthritis. In: Moskowitz RW, Altman RD, Hochberg MC, Buckwalter JA, Goldberg VM, editors. *Osteoarthritis: Diagnosis and Medical/Surgical Management*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; pp.3-26, 2007
2. Muraki S, Oka H, Akune T, Mabuchi A, En-yo Y, Yoshida M, Saika A, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Yamamoto S, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Prevalence of radiographic knee osteoarthritis and its association with knee pain in the elderly of Japanese population-based cohorts: the ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage* 17, 1137-1143, 2009
3. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Naimark A, Weissman B, Aliabadi P, Levy D. Risk factors for incident radiographic knee osteoarthritis in the elderly: the Framingham Study. *Arthritis Rheum* 40:728-33, 1997
4. van Saase JL, van Romunde LK, Cats A, Vandenbroucke JP, Valkenburg HA. Epidemiology of osteoarthritis: Zoetermeer survey. Comparison of radiological osteoarthritis in a Dutch population with that in 10 other populations. *Ann Rheum Dis* 48:271-80. 1989
5. Zhang Y, Xu L, Nevitt MC, Aliabadi P, Yu W, Qin M, Lui LY, Felson DT. Comparison of the prevalence of knee osteoarthritis between the elderly Chinese population in Beijing and whites in the United States: The Beijing

- Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum* 44:2065-71, 2001
6. Guccione AA, Felson DT, Anderson JJ, Anthony JM, Zhang Y, Wilson PW, Kelly-Hayes M, Wolf PA, Kreger BE, Kannel WB. The effects of specific medical conditions on the functional limitations of elders in the Framingham Study. *Am J Public Health* 84:351-8, 1994
 7. Felson DT, Zhang Y. An update on the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a view to prevention. *Arthritis Rheum* 41:1343-55, 1998
 8. Abadie E, Ethgen D, Avouac B, Bouvenot G, Branco J, Bruyere O, Calvo G, Devogelaer JP, Dreiser RL, Herrero-Beaumont G, Kahan A, Kreutz G, Laslop A, Lemmel EM, Nuki G, Van De Putte L, Vanhaelst L, Reginster JY; Group for the Respect of Excellence and Ethics in Science. Recommendations for the use of new methods to assess the efficacy of disease-modifying drugs in the treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 12:263-8, 2004
 9. Burstein D, Gray ML. Is MRI fulfilling its promise for molecular imaging of cartilage in arthritis? *Osteoarthritis Cartilage* 14:1087-90, 2006
 10. Eckstein F, Burstein D, Link TM. Quantitative MRI of cartilage and bone: degenerative changes in osteoarthritis. *NMR Biomed* 19:822-54, 2006
 11. Bauer DC, Hunter DJ, Abramson SB, Attur M, Corr M, Felson D, Heinegård D, Jordan JM, Kepler TB, Lane NE, Saxne T, Tyree B, Kraus VB; Osteoarthritis Biomarkers Network. Classification of osteoarthritis biomarkers: a proposed approach. *Osteoarthritis Cartilage* 14:723-7, 2006
 12. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthrosis. *Ann*

- Rheum Dis* 16:494-502, 1957
13. Altman RD, Gold GE. Atlas of individual radiographic features in osteoarthritis, revised. *Osteoarthritis Cartilage* 15 Suppl A:A1-56, 2007
 14. Hart DJ, Spector TD, Brown P, Wilson P, Doyle DV, Silman AJ. Clinical signs of early osteoarthritis: reproducibility and relation to x ray changes in 541 women in the general population. *Ann Rheum Dis* 50:467-70, 1991
 15. Dacre JE, Huskisson EC. The automatic assessment of knee radiographs in osteoarthritis using digital image analysis. *Br J Rheumatol* 28:506-10, 1989
 16. Buckland-Wright JC, Macfarlane DG, Williams SA, Ward RJ. Accuracy and precision of joint space width measurements in standard and macroradiographs of osteoarthritic knees. *Ann Rheum Dis* 54:872-80, 1995
 17. Prakash U, Wigderowitz CA, McGurty DW, Rowley DI. Computerised measurement of tibiofemoral alignment. *J Bone Joint Surg Br* 83:819-24, 2001
 18. Bruyère O, Henrotin YE, Honoré A, Rovati LC, Seidel L, Dardenne C, Reginster JY. Impact of the joint space width measurement method on the design of knee osteoarthritis studies. *Aging Clin Exp Res* 15:136-41, 2003
 19. Takahashi T, Yamanaka N, Komatsu M, Ogawa Y, Yoshida S, Yamamoto H. A new computer-assisted method for measuring the tibio-femoral angle in patients with osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 12:256-9, 2004
 20. Yelin E, Callahan LF. The economic cost and social and psychological impact of musculoskeletal conditions. National Arthritis Data Work Groups. *Arthritis Rheum* 38:1351-62, 1995

21. Mazzuca SA, Hellio Le Graverand MP, Vignon E, Hunter DJ, Jackson CG, Kraus VB, Link TM, Schnitzer TJ, Vaz A, Charles HC. Performance of a non-fluoroscopically assisted substitute for the Lyon schuss knee radiograph: quality and reproducibility of positioning and sensitivity to joint space narrowing in osteoarthritic knees. *Osteoarthritis and Cartilage* 16:1555-9, 2008
22. Botha-Scheepers S, Dougados M, Ravaud P, Hellio Le Graverand MP, Watt I, Breedveld FC, Kloppenburg M. Effect of medial tibial plateau alignment on serial radiographs on the capacity to predict progression of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 16:272-6, 2008
23. Radiography Working Group of the OARSI-OMERACT Imaging Workshop, Le Graverand MP, Mazzuca S, Lassere M, Guermazi A, Pickering E, Brandt K, Peterfy C, Cline G, Nevitt M, Woodworth T, Conaghan P, Vignon E. Assessment of the radioanatomic positioning of the osteoarthritic knee in serial radiographs: comparison of three acquisition techniques. *Osteoarthritis Cartilage* 14 Suppl A:A37-43, 2006
24. Davies PS, Graham SM, MacFarlane RJ, Leonidou A, Mantalaris A, Tsiridis E. Disease-modifying osteoarthritis drugs: in vitro and in vivo data on the development of DMOADs under investigation. *Expert Opin Investig Drugs* 22:423-41, 2013
25. CHMP. Guideline on clinical investigation of medicinal products used in the treatment of osteoarthritis. Available from:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003440.pdf

26. Langer S, Fetterly K, Mandrekar J, Harmsen S, Bartholmai B, Patton C, Bishop A, McCannel C. ROC study of four LCD displays under typical medical center lighting conditions. *J Digit Imaging* 19:30-40, 2006
27. Portney LG, Watkins MP. Part II: Concepts of Measurement, 5. Reliability of Measurements. In Portney LG, Watkins MP. *Foundations of Clinical Research: Applications to Practice. 3rd ed.* Upper Saddle River. 2009.
28. Pearson K, Notes on regression and inheritance in the case of two parents, *Proceedings of the Royal Society of London*, 58 :240-242, 1895
29. 月刊新医療編集部. 医療機器システム白書 2014-2015年版, 第1章 画像診断機器デジタルX線設置施設名簿, エム・イー振興協会, 2014
30. Murphy WA Jr, Altman RD. Updated osteoarthritis reference standard. *J Rheumatol Suppl.* 43:56-9, 1995
31. Kiviranta P, Lammentausta E, Töyräs J, Kiviranta I, Jurvelin JS. Indentation diagnostics of cartilage degeneration. *Osteoarthritis Cartilage.* 16:796-804, 2008
32. Buckland-Wright JC, Scott WW Jr, Peterfy C. Radiographic imaging techniques. *Osteoarthritis Cartilage* 4:238-40, 1996
33. Sawitzke AD, Shi H, Finco MF, Dunlop DD, Bingham CO 3rd, Harris CL, Singer NG, Bradley JD, Silver D, Jackson CG, Lane NE, Oddis CV, Wolfe F, Lisse J, Furst DE, Reda DJ, Moskowitz RW, Williams HJ, Clegg DO. The effect of

- glucosamine and/or chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a report from the glucosamine/chondroitin arthritis intervention trial. *Arthritis Rheum* 58:3183–91, 2008
34. Pavelká K, Gatterová J, Olejarová M, Machacek S, Giacobelli G, Rovati LC. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 162:2113–23, 2002
35. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Mabuchi A, En-yo Y, Yoshida M, Saika A, Suzuki T, Yoshida H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Prevalence of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis and osteoporosis in Japanese men and women: The Research on Osteoarthritis/osteoporosis Against Disability (ROAD). *J Bone Miner Metab* 27, 620–628, 2009
36. Muraki S, Akune T, Oka H, Ishimoto Y, Nagata K, Yoshida M, Tokimura F, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Incidence and risk factors for radiographic knee osteoarthritis and knee pain in Japanese men and women: A longitudinal population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 64, 1447–1456, 2012
37. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK, Bierma-Zeinstra S, Brandt KD, Croft P, Doherty M, Dougados M, Hochberg M, Hunter DJ, Kwoh K, Lohmander LS, Tugwell P. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage*. 18:476–99, 2010

38. Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis--meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage* 19:611-619, 2011
39. Kikuchi T, Yamada H and Shinmei M. Effect of high molecular weight hyaluronan on cartilage degeneration in a rabbit model of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 4: 99-110, 1996
40. Ghosh P, Read R, Armstrong S, Wilson D, Marshall R, McNair P. The effects of intraarticular administration of hyaluronan in a model of early osteoarthritis in sheep. I. Gait analysis and radiological and morphological studies. *Semin Arthritis Rheum* 122(6 Suppl 1):18-30, 1993
41. Asari A, Miyauchi S, Matsuzaka S, Ito T, Kominami E, Uchiyama Y. Molecular weight-dependent effects of hyaluronate on the arthritic synovium. *Arch. Histol Cytol* 61:125-135, 1998
42. Underhill C. CD44: the hyaluronan receptor. *J Cell Sci*. 103:293-298, 1992
43. 並木 脩：ウサギ固定関節に対する分子量の異なるヒアルロン酸ナトリウムの影響. *関節外科* 15:1173-1179, 1996
44. Lo GH, LaValley M, McAlindon T, Felson DT. Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *JAMA*. 290:3115-3121, 2003

45. Jubb RW, Piva S, Beinat L, Dacre J, Gishen P. A one-year, randomised, placebo (saline) controlled clinical trial of 500–730 kDa sodium hyaluronate (Hyalgan) on the radiological change in osteoarthritis of the knee. *Int J Clin Pract.* 57:467–474 , 2003