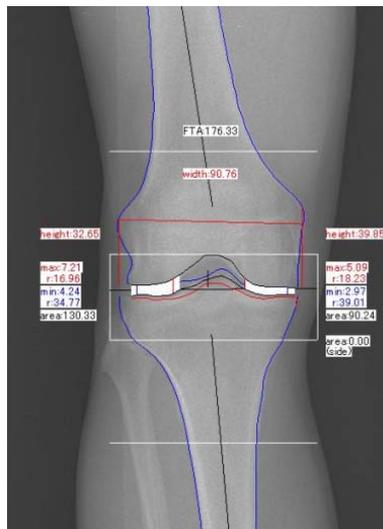


論文の内容の要旨

論文題目 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

氏名 岡敬之

変形性関節症 (osteoarthritis: 以下 OA) は、関節軟骨の変性および骨性増殖を本態とし、これら変化に伴い関節痛・運動障害を来す疾患である。従って、その診断には関節軟骨に対する画像評価が不可欠となる。MRI は優れた軟骨描出能をもつものの、スペース・医療経済的制約が大きいこと、撮像条件が煩雑で検査時間を要することから、OA のスクリーニング検査としては現実的でない。これに対して X 線撮影装置は広く普及し、検査が安価かつ簡易であることから、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。しかし OA の代表的 X 線画像評価法である Kellgren-Lawrence (KL) 分類は、関節裂隙の狭小化や骨棘形成を包括した 5 段階評価であることから分類に難渋するがも多く、Osteoarthritis Research Society International (OARSI) が主導となり 2007 年 4 月に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 分類が公表された。しかし、これらの分類においては慢性疾患である 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となっている。従来の X 線画像評価における問題点を克服するため、筆者らは新しい膝 X 線自動解析ソフトウェア KOACAD: knee OA computer assisted diagnosis 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大腿脛骨角 (FTA) 計測を行うソフトウェアであり、計測基準点設定の際の誤差を最小とすべく上記の動作の全てが全自動で行なわれる (図 1)。



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、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。KL grade と OARSI grade の評価者間、評価者内の再現性に関する検討は、Kappa 値を用いて行った。次に DICOM ビューワーを用いた手動での計測(Quick Grain Standard, Inotech, Hiroshima, Japan) と KOACAD での計測値(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) も同様の評価者と X 線画像で行い、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。

この結果、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。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。

1,979 膝の KOACAD 計測時補助線の妥当性の検討において、2 名の評価者が全ての画像で妥当であると判定した。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。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 ($R=0.31$) があつた。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つた。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つた。

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 ($R=-0.19$) 弱い負の相関があつた。骨棘面積は ($R=0.25$) 弱い正の相関があつた。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つた。これらの知見は、従来の知見から逸脱するものではなく、KOACAD の妥当性が検証された。

平均年齢 38.3 ± 4.5 歳(男性 10 名/女性 10 名)のボランティアにおいて、 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) の計測を行った結果、 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つた。各パラメーターの ICC は膝屈曲角 0° (伸展位)で最も大きく、再現性が高くなつていた。

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、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（ROAD 山村/漁村コホート 1,318 名、ベースラインと 3 年間フォローアップ時）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。

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。