

MR 画像を用いた変形性膝関節症の進行と 膝半月板形状変化の関連性の解析

Analysis of relationship between progression of knee
osteoarthritis and knee meniscal shape change using MR image

2019 年 7 月

千葉大学大学院工学研究科

人工システム科学専攻 メディカルシステムコース

河原 常郎

Tsuneo Kawahara

(千葉大学審査学位論文)

MR 画像を用いた変形性膝関節症の進行と 膝半月板形状変化の関連性の解析

Analysis of relationship between progression of knee
osteoarthritis and knee meniscal shape change using MR image

2019 年 7 月

千葉大学大学院工学研究科

人工システム科学専攻 メディカルシステムコース

河原 常郎

Tsuneo Kawahara

目次

| | |
|---|----|
| Abstract | 1 |
| 第 1 章 序論 | 2 |
| 1-1 本論文の背景と目的 | 2 |
| 1-2 本論文の構成 | 5 |
| 第 2 章 日本人における変形性膝関節症の進行と半月板形状の関連性（横断研究） | 8 |
| 2-1 はじめに | 8 |
| 2-2 対象 | 8 |
| 2-3 MRI データと座標系の定義 | 8 |
| 2-4 半月板セグメンテーション | 10 |
| 2-5 半月板の定量計測 | 12 |
| 2-6 WORMS を用いた半定量評価 | 15 |
| 2-7 統計分析 | 17 |
| 2-8 結果 | 17 |
| 2-9 考察 | 23 |
| 2-10 まとめ | 25 |
| 第 3 章 OAI データを用いた変形性膝関節症進行に先立つ半月板形状の特徴 | 26 |
| 3-1 はじめに | 26 |
| 3-2 対象 | 26 |
| 3-3 MRI データ | 29 |
| 3-4 半月板形状計測 | 29 |
| 3-5 計測精度検証 | 31 |
| 3-6 統計分析 | 32 |
| 3-7 結果 | 32 |
| 3-8 考察 | 36 |
| 3-9 まとめ | 39 |
| 第 4 章 OAI データを用いた変形性膝関節症の進行と半月板形状の関連性（縦断研究） | 40 |
| 4-1 はじめに | 40 |
| 4-2 対象 | 40 |

| | |
|--|----|
| 4-3 MRI データと半月板形状計測 | 41 |
| 4-4 統計分析 | 42 |
| 4-5 結果 | 43 |
| 4-6 考察 | 45 |
| 4-7 まとめ | 48 |
| | |
| 第 5 章 半月板セグメンテーション, 形状計測の自動化への試み | 49 |
| 5-1 はじめに | 49 |
| 5-2 対象 | 49 |
| 5-3 ソフトウェア概要 | 49 |
| 5-3-1 セグメンテーション機能について | 50 |
| 5-3-2 形状計測機能について | 51 |
| 5-3-3 実行の手順 | 53 |
| 5-4 計測精度検証方法 | 55 |
| 5-5 結果 | 57 |
| 5-6 考察 | 58 |
| 5-7 まとめ | 62 |
| | |
| 第 6 章 総括 | 64 |
| | |
| Appendix | 67 |
| | |
| 参考文献 | 75 |
| | |
| Publication list | 82 |
| | |
| 謝辞 | 83 |

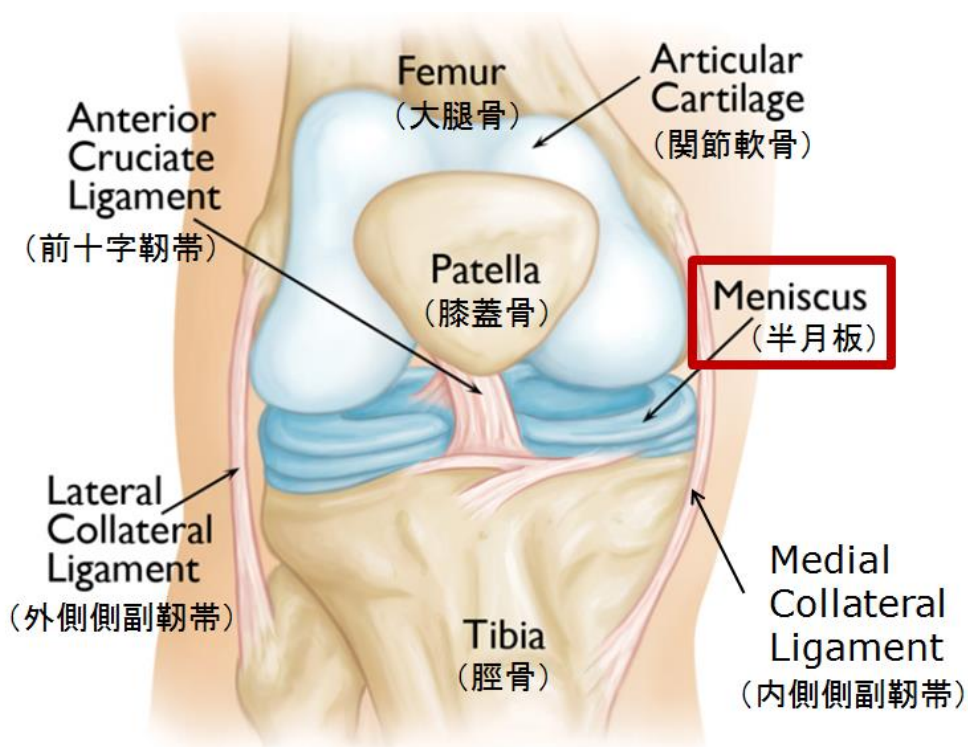
【Abstract】

The clinical diagnosis of osteoarthritis of the knee (knee OA: Knee Osteoarthritis) is basically based on imaging by general radiography. Classification of knee OA severity is performed by the Kellgren-Lawrence method (KL grade), but its quantitiveness and objectivity are poor. Thus, evaluation using MR images is desired and its quantitative evaluation method is also being developed. In this paper, we focused on the meniscus shape that has not been sufficiently studied so far, and aimed to clarify the relationship between the characteristics of the meniscus shape obtained from MR images and the severity of knee OA. Specifically, the following two analyses were performed. The first is a cross-sectional analysis of meniscal shape according to knee OA severity at a certain time point in Japanese (the target is 51 knees). The results revealed that the deformation of the posterior region of the medial meniscus in severe cases was nearly consistent with previous reports of meniscal degeneration. In addition, it was revealed that the progression of knee OA and the increase of the longitudinal diameter of the meniscus were more related than the amount of meniscal extrusion to the inside. The second is a longitudinal analysis tracking knee joints in Westerners over 24 months. (Subject 455 knees, control 455 knees). Data were used from the OAI (Osteoarthritis Initiative) database. As a result, the difference in meniscal deformation was clarified depending on the presence or absence of knee OA progression, which was approximately consistent with the results of the first cross-sectional study. In addition, we were able to clarify the feature of the potential shape that leads to knee OA progression. This indicates that MR imaging can predict the progression of knee OA at an early stage and may lead to practical use such as planning of an appropriate treatment plan and examination of preventive interventions. In the above analysis, segmentation of the meniscal area from the MR image and measurement of the meniscal shape were performed manually. However, this is not suitable for processing large-scale data, and we have developed software that performs these operations semi-automatically with co-workers for future diffusion and verified its accuracy and clarified improvement points.

第 1 章 序論

1-1 本論文の背景と目的

膝関節は解剖学的に大腿骨，脛骨，および膝蓋骨で構成されている。その関節の構造的な安定性は他の関節と比較して乏しく，内的安定性は靭帯や半月板などの軟部組織によるところが大きい。半月板は図 1.1 に示すように大腿脛骨関節に存在する線維軟骨組織で，衝撃吸収や軟骨の保護など重要な役割を果たしている^[1]。内側（ないそく）と外側（がいそく）の 2 つの半月板があり，内側半月板は C 型，外側半月板は O 型をしている。幅は約 10mm 前後，厚さは外周縁部ほど厚く 5mm 前後である。



<http://www.orthopedicsurgeonssandiego.com/knee-arthroscopy/>

図 1.1 膝関節の構造と半月板

変形性膝関節症（以下，膝 osteoarthritis: OA）は炎症や疼痛を主症状とし，性別，肥満，遺伝的要因などが関与する多因子疾患としてよく知られている^[2]。その罹患者数は年々増加

しており，2005 年から 2007 年にかけての Research on Osteoarthritis/osteoporosis Against Disability (ROAD) スタディによると，40 歳以上の約 2,530 万人の日本人が膝 OA を発症したと報告されている^[3]。日々の臨床において膝 OA は症状と単純 X 線所見にて診断されるのが一般的である。単純 X 線所見による重症度分類は図 1.2 に示すような Kellgren Lawrence 分類（以下，KL grade）がよく知られている^[4]。骨棘形成や関節裂隙の狭小（Joint space narrowing: JSN）などの項目をもとに重症度を分類しているが，その報告は 60 年以上も昔のものであり，客観性や定量性が不明確である。Brandt らは JSN の程度に焦点をあてて 25%，50%，75% といった定量的な表現で報告し^[5]，Ahlbäck は JSN に加え，骨欠損の程度も 5mm，10mm と定量的な表現で報告している^[6]。ただ，Galli らによれば Ahlbäck の報告は信頼性が低く，臨床検査や関節鏡検査の支援なしに外科的治療プロトコルのために使用すべきではないと報告するなど，議論の余地を残している^[7]。そのため近年では，骨の要素だけでなく，靭帯や半月板などの描写も可能な磁気共鳴画像診断装置 Magnetic Resonance Imaging（以下，MRI）による診断が望まれている。

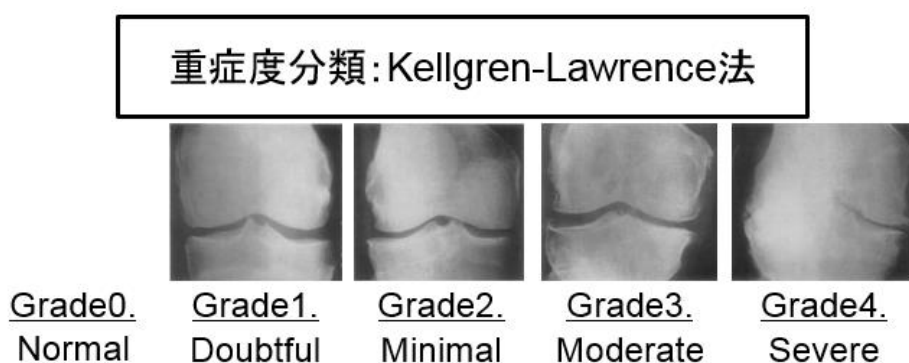


図 1.2 Kellgren Lawrence による膝 OA 重症度分類^[4]

MRI を用いた臨床診断もさまざまな定量的な評価方法が報告されている^{[8]-[13]}。先行研究においては，関節軟骨変性の検出についての報告が多いが半月板を扱っているものもいくつかある。Hunter らは，BLOKS (Boston Leeds osteoarthritis knee score) という 9 つの関節内領域を評価し，骨髄病変，軟骨，骨棘，滑膜炎，滲出液および靭帯の特徴といった 8 項目を含む，MR 画像を用いた評価法を報告した^[8]。この報告によれば半月板も半定量的に評価はなされているが，前節，半月板体，後節の 3 つの個所における半月板損傷の有無に留まっている。Wirth らは，半月板体について注目し，半月板体，前角，後角の 3 領域において，膝 OA 例では内側半月板の信号強度が高いこと，図 1.3 に示すような半月板体積，表面積，厚さに加え，亜脱臼量も増加することを示した^[10]。

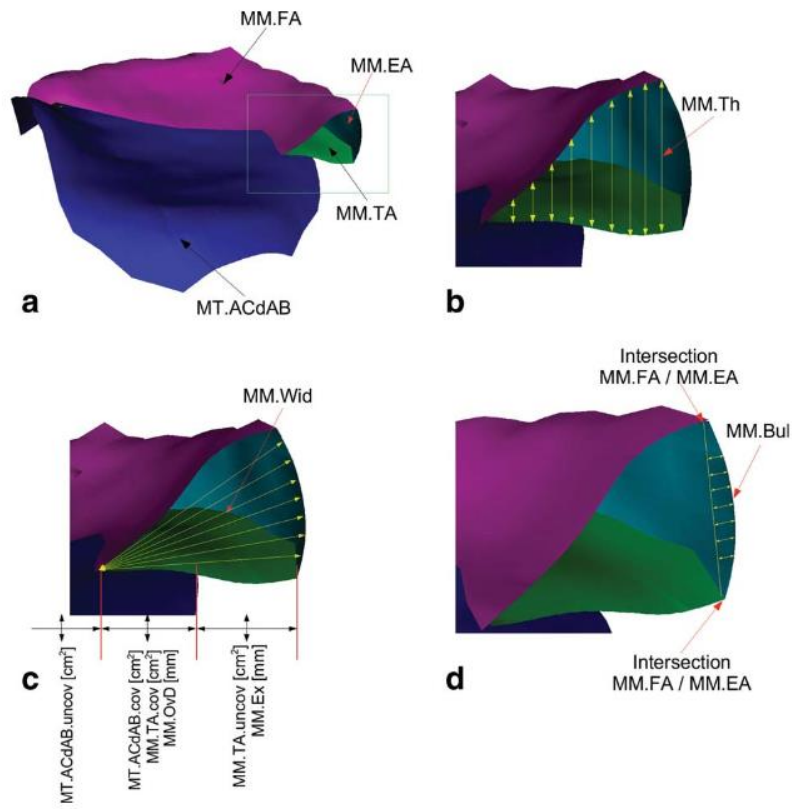


図 1.3 Wirth らによる半月板定量評価に用いたパラメータ例（一部抜粋）^[10]

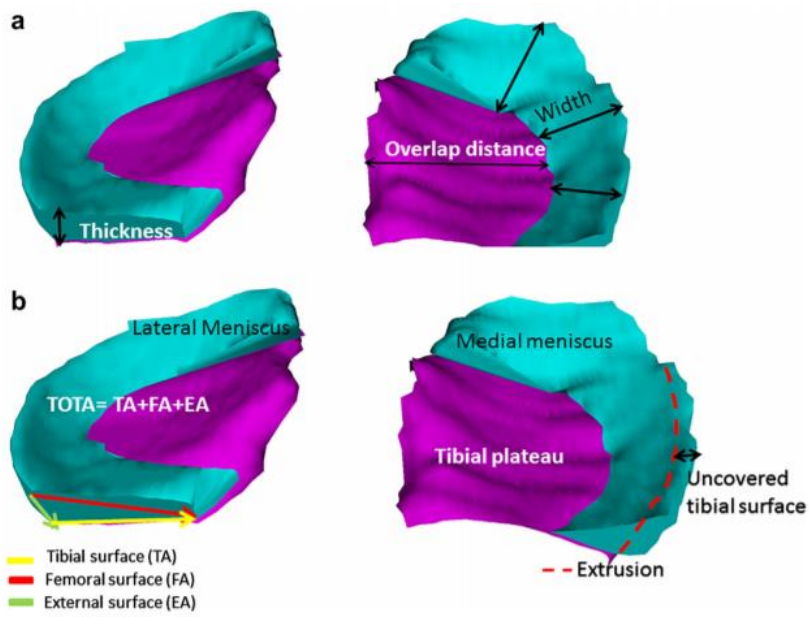


図 1.4 Bloecker らによる半月板定量評価に用いたパラメータ例（一部抜粋）^[12]

また Bloecker らは、半月板亜脱臼に注目し、図 1.4 に示すように半月板体の体積、厚さ、脛骨高原（脛骨の膝関節としての面）における半月板の重なる距離（オーバーラップ距離）、さらには半月板による脛骨高原の被覆率などのパラメータを用いた^[12]。結果としては、膝 OA を呈する群（特に内側の関節裂隙の狭小を認める群）が、半月板体積は変化がないものの、亜脱臼量が大きく、内側脛骨被覆率が小さいことを示した。そこから半月板の被覆が少ないこと、すなわち機械的保護が少ないことが、関節裂隙の狭小した膝において観察される軟骨損失率が高い理由であり得ることを示唆すると結論づけた^[12]。

ただ、これらの報告は横断的な報告に留まっていること、膝 OA 進行に伴う半月板の変形という点について言及していくには十分でないと考えられた。半月板は先にも述べたように関節内に介在し、衝撃吸収や軟骨の保護などの役目を持っている重要な組織であるにもかかわらず、膝 OA の進行に伴う内側方向への亜脱臼量は多くの報告で言及されているが、半月板幅や厚さなどにおいては注目が少なく、報告をされていても独立して記述されており^{[8]-[13]}、各パラメータと膝 OA との関係および各膝 OA 重症度のパラメータ間の相関に関する包括的な研究は存在しなかった。結果的に膝 OA 進行とともに実際にどう変形していくのかといったモデル化された報告もいまだにない。

社会的には予防医学が求められ、2,530 万人もの膝 OA 罹患者への対応は急務であると言える。本研究のような病態メカニズムの解明は必要性が高いものと考えられた。

そこで本研究の目的は、MR 画像を用いて膝半月板について、いくつかの定量的な幾何学パラメータの測定を行い、膝 OA の重症度別（横断的）や進行の度合（縦断的）など様々な視点で見ていくことにより、半月板形状の特徴と膝 OA の進行との関連を明らかにすることとした。

1-2 本論文の構成

本論文の構成は以下の通りである。

第 1 章は「序論」であり、本論文の背景や目的、構成について述べる。

第 2 章は「日本人における変形性膝関節症の進行と半月板形状の関連性（横断研究）」と称し、千葉大学医学部附属病院整形外科にて得られた膝関節 MRI データを用いて半月板の定量計測を行い、膝 OA 重症度別の半月板形状を明らかにする。図 1.5 に、この章における横断研究の全体像を示す。ここでは、MRI による定量評価として WORMS を用い、各計測結果との関係性も明らかにする。

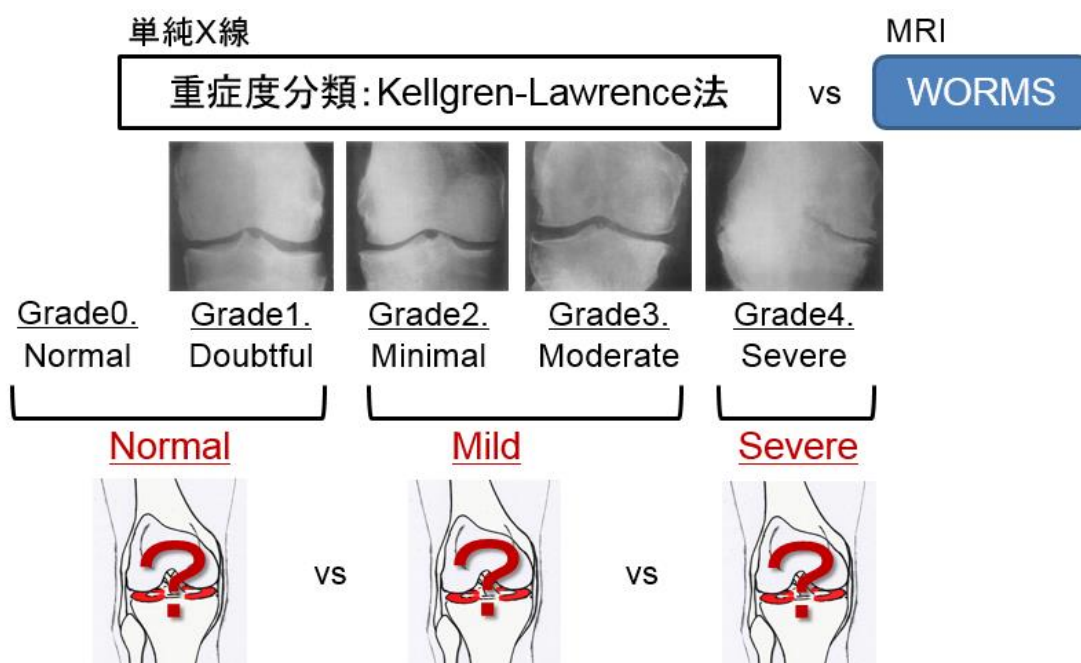
第 2 章はあくまでも横断研究であり、かつ日本人に限定したデータであった。このため、世界的なデータベースを用いる必要性があった。そこで第 3 章は「OAI データを用いた変形性膝関節症の進行に先立つ半月板形状の特徴」と称し、世界的な膝 OA に関する臨床デ

ータベースである OAI よりデータ提供を受け、24 か月後の膝 OA 進行に先行する半月板形状の特徴について明らかにする。図 1.6 にこの章の研究の全体像を示す。本章は縦断研究の取り掛かりであり、疾患が進行した膝と進行しなかった膝を、それぞれグループとして扱い、進行した膝のベースライン時の特徴を解析することで、将来の予測につながるかという視点で解析を行った。

第 3 章の解析では、個々の膝が 24 か月後にどう変化したかまでは追っていない。そこで、第 4 章は「OAI データを用いた変形性膝関節症の進行と半月板形状の関連性（縦断研究）」と称し、OAI データを用いて同一対象者における膝 OA 進行に伴う半月板形状の変化を縦断的に計測し、実際の 24 か月後の半月板形状の特徴を明らかにする。この章の縦断研究の全体像を図 1.7 に示した。

これまで、半月板定量計測として MR 画像から半月板のセグメンテーションに関しては、オリジナルで作成したプログラムにて大まかな抽出を行い、のちに手動でその調整を行う「半自動 (Semi-automatic)」で実施してきたが、1 データあたりの処理にかかる時間と労力が大きく、多くの対象を用いた多角的解析は発展させにくいことが考えられた。そこで木更津工業高等専門学校協力のもと、MRI データの半月板セグメンテーション、形状計測の自動化に向け、ソフトウェアの開発を行い、その有効性について検証した。第 5 章は「半月板セグメンテーション、形状計測の自動化への試み」と称し、その内容を記述する。

最後に、第 6 章の「総括」において全体を総括し、課題や今後の展望を明示する。



J.H.Kellgren, J.S.Lawrence. Radiological Assessment of Osteo-Arthrosis. Ann.rheum.Dis.16, 494-502. 1957
<http://sports-medical.net/sports-clinic/disease/disease.php?id=113>

図 1.5 第 2 章における横断研究全体像

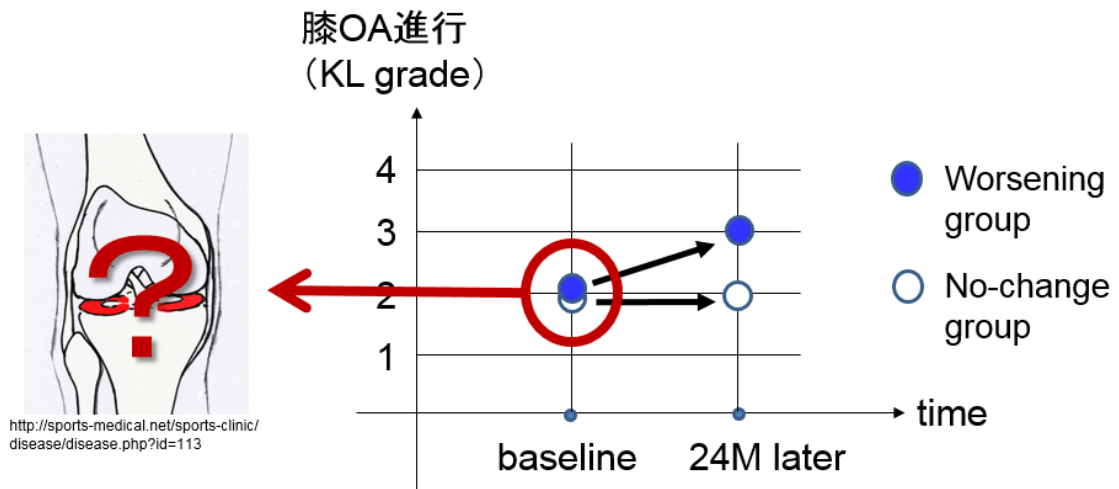


図 1.6 第 3 章における縦断研究全体像

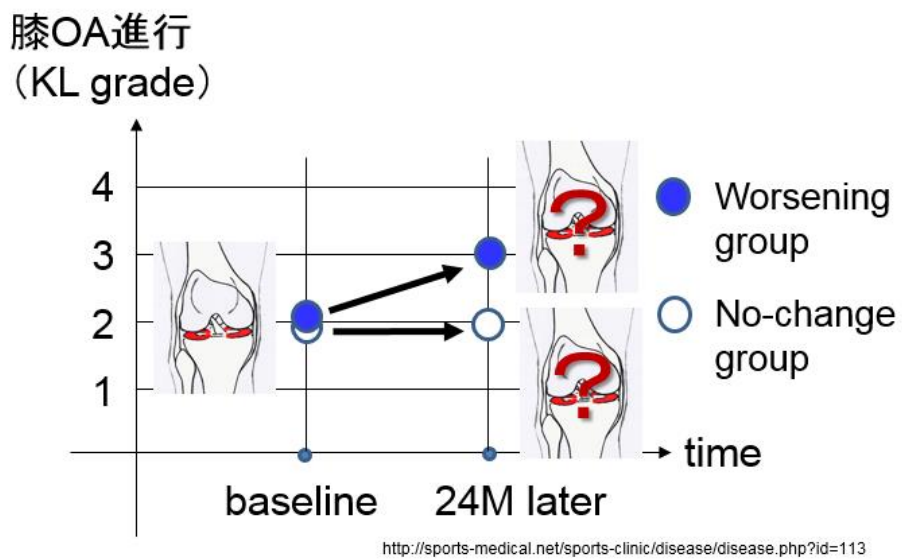


図 1.7 第 4 章における縦断研究全体像

第 2 章 日本人における変形性膝関節症の進行と半月板形状の関連性（横断研究）

2-1 はじめに

本章では，千葉大学医学部附属病院整形外科にて得られた膝関節 MRI データを用いた半月板の定量計測を通して，膝 OA 重症度別の半月板形状について述べる。

2-2 対象

単純 X 線画像および MR 画像に基づいて内側型膝 OA と診断された 51 人の患者を評価した。患者は，KL grade を用いて膝 OA 重症度のレベルに従って 3 つの群に分けた。KL grade0-1 のケースは Normal 群とし，KL grade2-3 のケースは Mild 群，KL grade4 のケースは Severe 群とした。それぞれの群の内訳，基礎情報は表 2.1 に示した。

表 2.1 対象者の群分け

| | Number | Age | Height(cm) | Weight(kg) |
|-------------------------|----------------------------|-------------|-------------|-------------|
| Normal (KL Grade0-1) | 14 9 Males / 5 Females | 27.4 ± 12.6 | 167.6 ± 9.7 | 63.4 ± 10.6 |
| Mild (KL Grade2-3) | 15 4 Males / 11 Females | 57.3 ± 17.9 | 158.6 ± 7.1 | 62.5 ± 6.4 |
| Severe (KL Grade4) | 22 2 Males / 20 Females | 72.9 ± 7.6 | 152.0 ± 7.7 | 58.8 ± 10.5 |

2-3 MRI データと座標系の定義

MRI データは，千葉大学医学部附属病院にある 3.0T DISCOVERY MR750 (GE Healthcare, UK) を用いて得られた。撮影シーケンスは，軟骨診断用として 3D T1rho, 3D SPGR (spoiled gradient echo), 3D MERGE (multiple echo recombined gradient-echo), 3D Cube の 4 種類のセットであった。このうち，本研究には 3D T1rho を用いることとした。これは図 2.1 に示すとおり，先行研究を参考に^[14]，事前評価として同一スライスを用い，領域拡張法に基づいたセグメンテーションを試験的に実施して比較検討した結果，半月板領域の抽出が最も良好であったことに加え，データ自体の欠損がなかったためである。

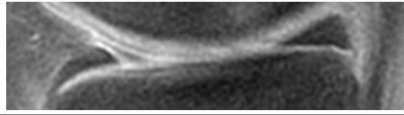
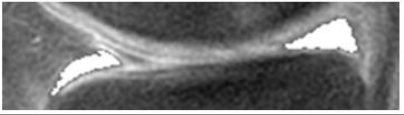
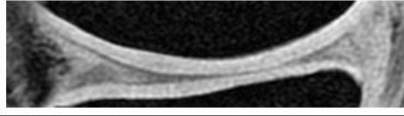
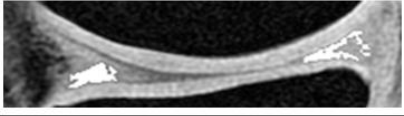


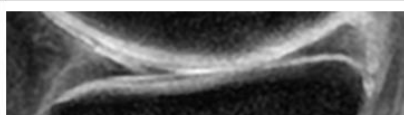
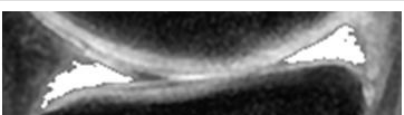
| | Original Image | Segmentation Image |
|-------|---|--|
| T1rho |  |  |
| SPGR |  |  |
| MERGE |  |  |
| CUBE |  |  |

図 2.1 各種シーケンスにおける事前評価結果

Region of interesting (以下, ROI) は 512×512 pixels, pixel size は 0.29×0.29 mm であった. 半月板の前節後節の形状計測には矢状断像を用いた. 矢状断像の決定は次のプロセス (図 2.2) で行われた.

- ① 大腿骨顆部が最も大きく見える水平断像を抽出.
- ② 採用した水平断像における大腿骨後顆部の頂点を内側と外側でそれぞれ決定.
- ③ 大腿骨内外側後顆の頂点を通る直線を決定.
- ④ ③と垂直になるように矢状断像を決定.

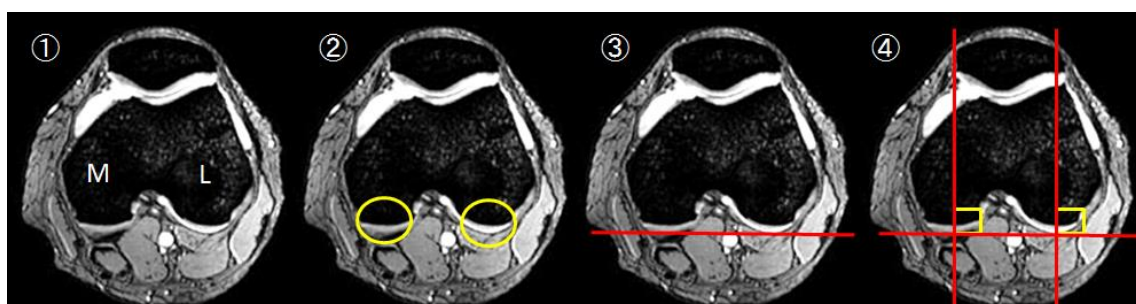


図 2.2 矢状断像の決定

本論文においては、図 2.3 に示すように、頭尾方向を Z 軸、左右方向を X 軸、前後方向を Y 軸とする座標軸をグローバル座標系として定義した。また、膝関節におけるローカル座標系は、図 2.2 を参考に、頭尾方向の Z 軸は共通しているが、X 軸は図 2.2 の③で規定した直線方向とし、Y 軸は水平断像で当該 X 軸と直交する直線方向とした。膝関節の MRI 撮像の際はガントリー内における位置設定に個体差があるため、膝のローカル座標系はグローバル座標系とは必ずしも一致しない。

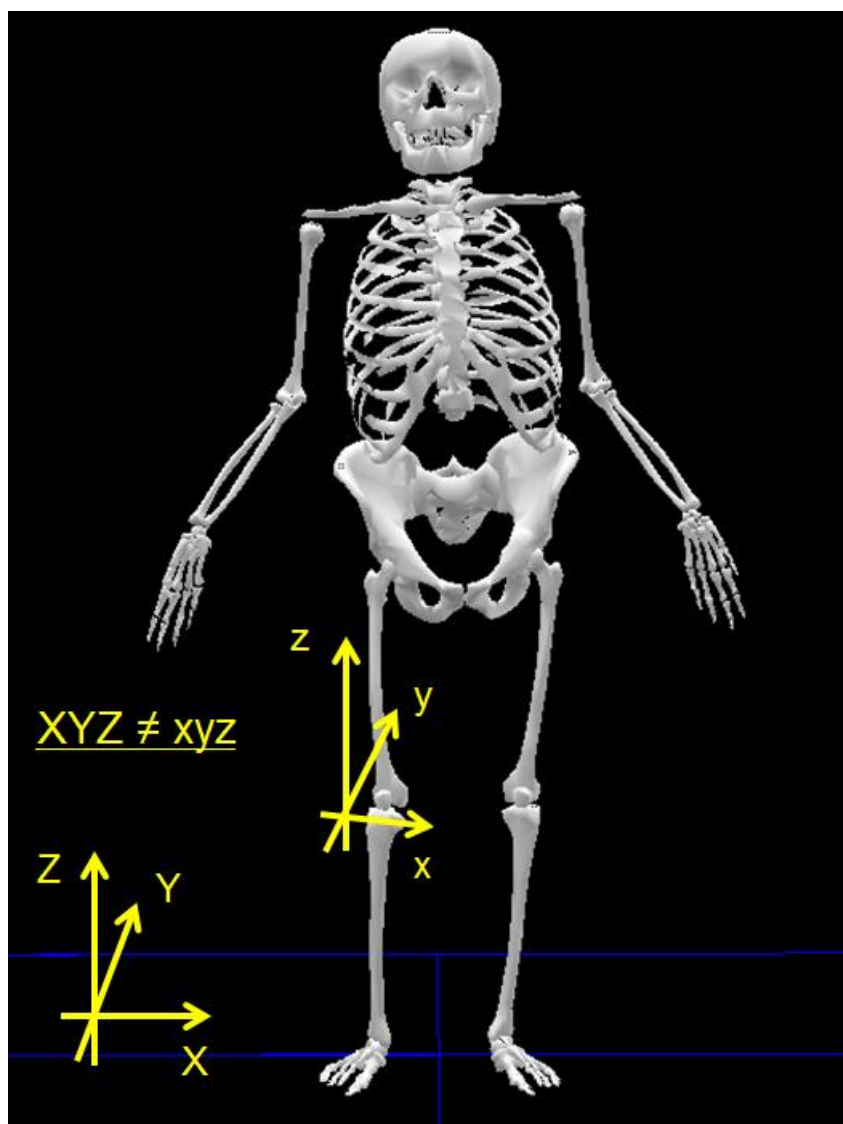


図 2.3 グローバル座標系とローカル座標系（膝）の定義

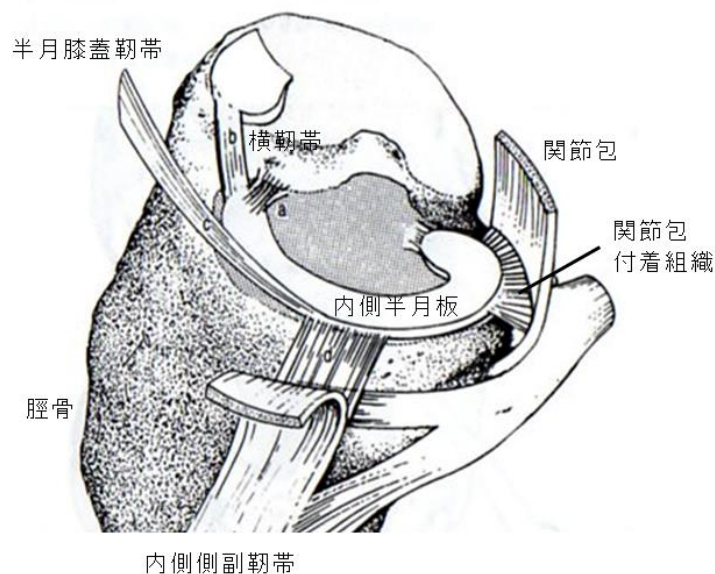
2-4 半月板セグメンテーション

図 2.4 に手順を示す。まず、矢状断像にて半月板の直径が最大となるスライスの内側半月

板，外側半月板よりそれぞれ1スライスずつ選択した．図 2.4 a にその例を示す．次いで，オリジナルで作成したプログラムを用いて二値化処理を実施した．本博士論文研究に使用したプログラムは閾値を設定し，二値化処理を行うものとした．その際に行った二値化処理はモード法を参考に^[15]，周囲の組織から半月板を区分けした．モード法はヒストグラムの 2 つのピーク（頻値輝度）間の谷を識別し，その部分の値を二値化の閾値として使用する方法である．本博士論文研究においてターゲットとしている半月板は，組織特性としては脂肪成分や水成分はほとんどない．また，図 2.5 に示すように解剖学的にはその組織特性として共通する骨や靭帯組織との連結部分はなく，実際に連結をしている関節包組織は水分をある程度含んでおり，輝度の区分けが可能であると考えられた．



図 2.4 セグメンテーション手順



Gilles Bousquet, Philippe Girardinら：図解・膝の機能解剖と靭帯損傷

図 2.5 内側半月板周辺組織解剖

モード法を用いた自動セグメンテーションにおける実際の画像のヒストグラムを図 2.6 に示す。背景以外で二峰性となっており、組織の中で輝度値が低い骨や半月板と、次いで輝度値が低い筋や関節包などの軟部組織が高頻値の構成であると考えられ、その間の谷を本方法の閾値と設定した。51 例全例のヒストグラムを著者が目視にて確認し、その閾値を決定した。実際、51 例においてその閾値を決定する谷の形状が不明な例は存在しなかった。図 2.4 b は、図 2.4 a に示す原画像の二値化の結果を表す。最後に、図 2.4 b のうち半月板領域を白、それ以外の部分を黒で抽出するよう、画像編集・処理のフリーソフト (GIMP2) を用いて手動操作にて二値化画像を決定した。半月板領域周囲における手動操作においては画像を可能な限り拡大し、原画像を参考にし 1 ピクセルごとに確認をして半月板領域の抽出を行った。その結果は図 2.4 c に示す。

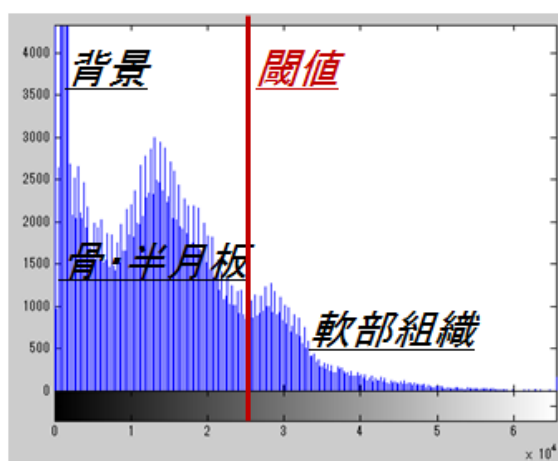


図 2.6 モード法を用いた自動セグメンテーションによる閾値の決定

2-5 半月板の定量計測

以下に示す半月板定量計測の指標は、内側と外側それぞれのスライスにおいて測定した。図 2.7 の左にそれぞれの指標を図示する。

- ・ 縦径 Longitudinal diameter (LD)
- ・ 前節厚 Anterior wedge thickness (AWT)
- ・ 前節幅 Anterior wedge width (AWW)
- ・ 後節幅 Posterior wedge width (PWW)
- ・ 後節厚 Posterior wedge thickness (PWT)
- ・ 前節角 Anterior wedge angle (AWA)
- ・ 後節角 Posterior wedge angle (PWA)

縦径 (LD) は半月板の前節・後節間の最長距離と定義した。計測方法は図 2.8 に示すように抽出された前節・後節の外側に Z 軸に平行な 2 本の接線を引き、その 2 本の線間距離を LD として計測した。前節厚 (AWT) は半月板前節の厚さであり、図 2.7 の左に示すように抽出した前節の外側の辺の長さで近似した。前節幅 (AWW) は半月板前節の幅であり、図 2.7 の左に示すように抽出した前節の下辺の長さで近似した。後節幅 (PWW) は半月板後節の幅であり、図 2.7 の左に示すように抽出した後節の下辺の長さで近似した。前節厚 (PWT) は半月板後節の厚さであり、図 2.7 の左に示すように抽出した後節の外側の辺の長さで近似した。前節角 (AWA) は半月板前節の中心側の角度を示し、図 2.7 の左に示すように、前節の中でも AWT の対側にあり、後節と向き合う鋭角がそれにあたる。後節角 (PWA) は半月板後節の中心側の角度を示し、図 2.7 の左に示すように、後節の中でも PWT の対側にあり、前節と向き合う鋭角がそれにあたる。

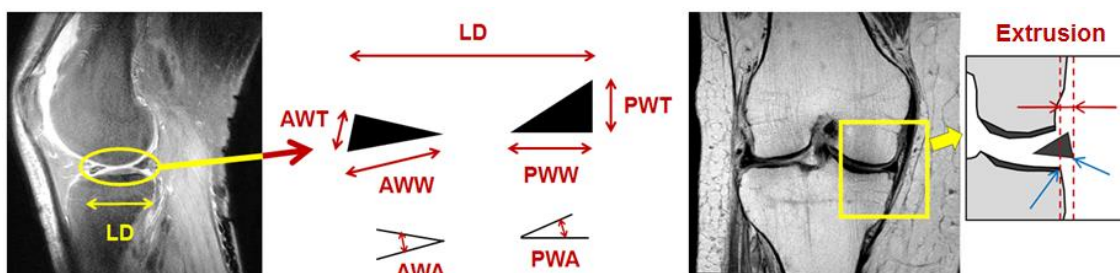


図 2.7 半月板の定量計測における指標

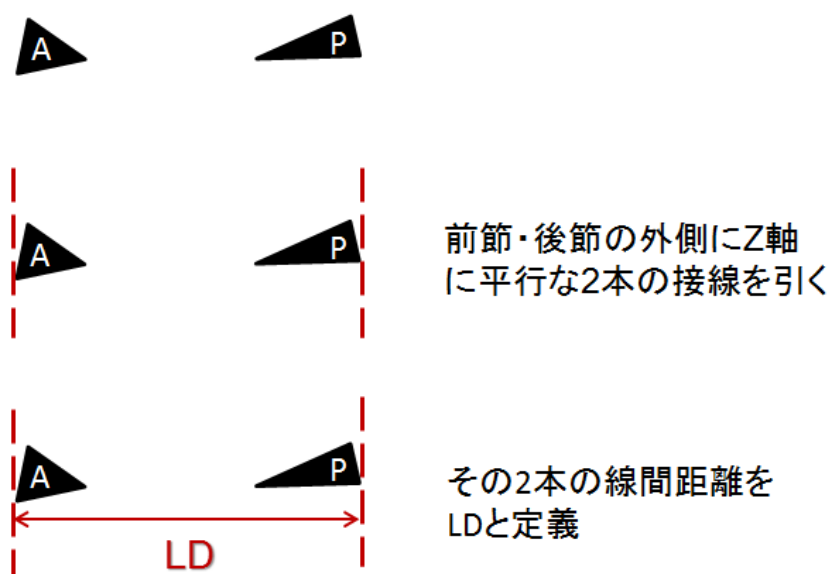


図 2.8 縦径 (LD) の定義

測定は、画像解析ソフトウェア ImageJ 1.47v (National Institutes of Health, USA) を用い、著者のみが行った。膝 OA が進行するにつれて、半月板の内縁の線維はほつれてくる。非常に不明瞭な輪郭は抽出が困難であり、測定対象から除外した。半月板の断面を 2 つの三角形でモデル化し、各幾何学量を 4 回測定し、最大値と最小値を除外し、残りの 2 つの平均値を採用した。各測定値は患者の身長で正規化した。またこの手法において、三角形の形状が形成されないケースもある。その場合は図 2.9 に示すように各指標に基づき、計測を実施した。その手法は Image J のソフトウェア内で、半月板として抽出された図形に近似する三角形を想定し、その一辺を構成するべく半月板に対する接線を任意で引いた。次にその接線に垂直かつ半月板に接する補助線を引き、その間の線分距離を指標と定義した。直線が接していることの確認は画像を可能な限り拡大し、対象の図形の最外側のいずれかのピクセルを通過していることを目視にて確認した。

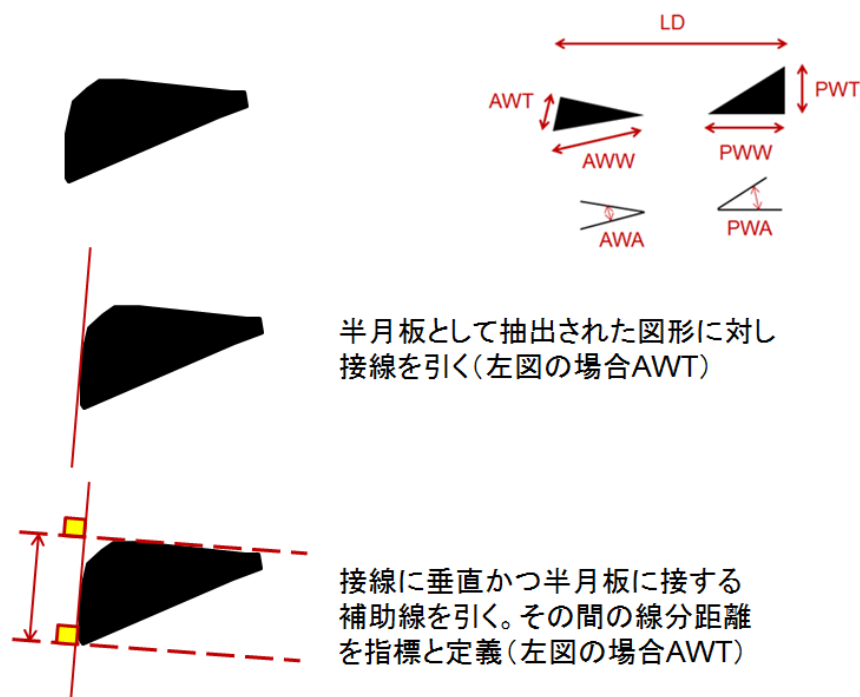


図 2.9 各指標における計測方法一例

内側半月板の垂脱臼量 (Extrusion) は、MRI の冠状断像で測定した。一組の矢状面画像 (512×512 pixel, 88 slices) からなるボリューム画像を使用して、0 次補間によって冠状面画像 (512×528 pixels, 512 slices) を生成した。具体的には、単純に一つの冠状面画像の横方向の pixel を 6 倍化 (88×6=528) することで行った。半月板の垂脱臼量は、スライス内の脛骨の端から半月板の端までの距離と定義し、測定した。図 2.6 の右にそれを示す。

2-6 WORMS を用いた半定量評価

KL grade による客観性や定量性の不明確さに対し，MRI による半定量評価として whole-organ magnetic resonance imaging score (WORMS) を用いた．WORMS は 2004 年に Peterfy らにより報告された膝関節における MRI を用いた定量評価法である^[16]．膝関節の構造について，関節軟骨，骨髓病変，骨嚢胞，関節下骨減少（骨摩耗），骨棘，内側半月板，外側半月板，前十字靭帯，後十字靭帯，内側側副靭帯，外側側副靭帯，滑膜炎/滲出液，関節内遊離体，および関節周囲嚢胞/滑液包炎の 14 の項目で構成されている．表 2.2 に WORMS のスコア表を示す．なお，表に記載されているスコアは得られる最大の点を示している．

表 2.2 WORMS スコア表^[16]

| | MFTJ | LFTJ | PFJ | S Region | Total |
|--------------------|------|------|-----|----------|-------|
| Cartilage | 30 | 30 | 24 | | 84 |
| Marrow abnormality | 15 | 15 | 12 | 3 | 45 |
| Bone cysts | 15 | 15 | 12 | 3 | 45 |
| Bone attrition | 15 | 15 | 12 | | 42 |
| Osteophytes | 35 | 35 | 28 | | 98 |
| Compartment total | 110 | 110 | 88 | | |
| Menisci | 6 | 6 | | | 12 |
| Ligaments | | | | | 3 |
| Synovitis | | | | | 3 |
| Total | | | | | 332 |

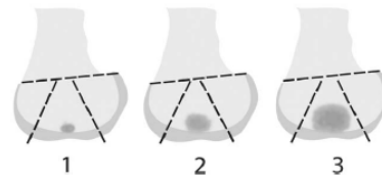
その中で，今回は関節表面に関連した「関節軟骨」「骨髓病変」「骨嚢胞」「骨摩耗」「骨棘」の 5 つの項目を採用した．「関節軟骨」と「骨棘」は各領域で 8 つのレベルのいずれかに，他の項目は 4 つのレベルのいずれかに採点した．図 2.10 に採用した WORMS 5 項目の採点方法の詳細を示す．得られた値は膝 OA の重症度を示す．ゼロは正常な状態を示し，値が大きいくほどより深刻な状態を示している．本スコアは千葉大学医学部附属病院に所属する整形外科医が採点した．

これらの特徴は，伸展位における膝の解剖学的ランドマークによって細分化されたさまざまな領域で評価した．領域の説明で用いられているアルファベットは，内側 (Medial) が M，外側 (Lateral) が L，大腿骨 (Femur) が F，脛骨 (Tibia) が T，前方 (Anterior) が A，中央 (Central) が C，後方 (Posterior) が P となっており，その組み合わせによって各領域を示している．そのため，MFC は内側大腿中央，LTP は外側脛骨後方となる．図 2.11 に WORMS 評価領域区分けを示す．

Cartilage (軟骨)



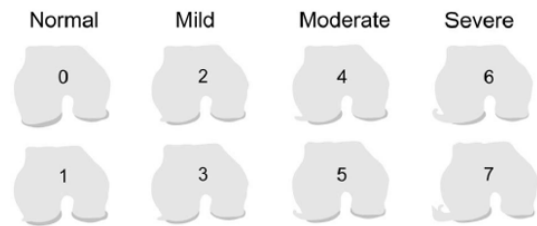
Marrow abnormality (骨髓病変)



Bone cysts (骨嚢胞)



Osteophytes (骨棘)



Bone attrition (骨摩耗)

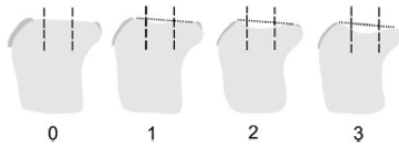


図 2.10 採用した WORMS 5 項目の採点方法詳細^[16]

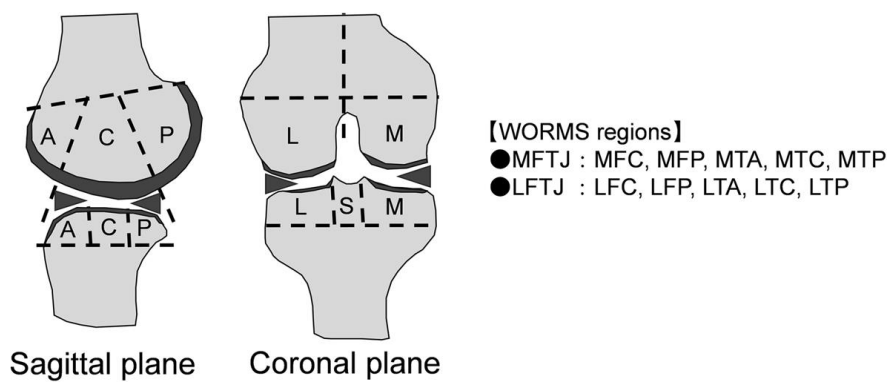


図 2.11 WORMS 評価領域区分け^[16]

2-7 統計分析

各患者の身長により正規化された LD, AWT, AWW, PWW, PWT と AWA, PWA, 亜脱臼量について各群間の比較にて評価した。群間の平均値の有意差は、一元配置分散分析にて検証し、多重比較は Bonferroni 法により行った ($p < 0.05$)。WORMS スコア (軟骨, 骨棘) と半月板計形状, 亜脱臼量における相関については, Pearson の順位相関係数を用いて検証した。

2-8 結果

半月板形状の測定結果を表 2.3 および図 2.12, 2.13 に示した。表 2.3 における数値は、内側半月板(a)および外側半月板(b)の平均値±標準偏差を示す。「a-1」と「b-1」は実測値 (raw data) を表し、「a-2」と「b-2」は各患者の身長で正規化された値 (normalized data) を表している。有意差は、1つまたは2つのアスタリスクで示されている。内側半月板の LD ($26.5 \pm 3.2 \times 10^{-3}$ vs $31.6 \pm 3.3 \times 10^{-3}$ mm), PWW ($8.1 \pm 1.3 \times 10^{-3}$ vs $6.9 \pm 1.4 \times 10^{-3}$ mm), PWA (24.2 ± 5.7 vs 37.0 ± 13.3 度)および外側半月板の LD ($20.5 \pm 1.9 \times 10^{-3}$ vs $22.5 \pm 3.1 \times 10^{-3}$ mm) は、Normal 群と Severe 群間において統計学的有意差を認めた。

表 2.3 内側および外側スライスの半月板測定 (raw data, normalized data)

| a-1. Medial meniscal size (raw data) | | | | | | | |
|---|------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|-------------|-------------|
| | LD(mm) | AWT(mm) | AWW(mm) | PWW(mm) | PWT(mm) | AWA(degree) | PWA(degree) |
| Normal (KL Grade0-1) | 44.2±4.2 | 6.3±1.6 | 10.1±1.5 | 13.6±2.1 | 5.9±1.0 | 34.5±7.0 | 24.2±5.7 |
| Mild (KL Grade2-3) | 44.8±3.9 | 6.6±1.1 | 10.0±1.2 | 11.1±2.5 | 6.0±1.5 | 40.3±7.7 | 31.9±9.4 |
| Severe (KL Grade4) | 47.8±4.7 | 5.7±2.1 | 9.8±2.9 | 10.3±1.9 | 6.9±2.9 | 37.0±9.7 | 37.0±13.3 |
| a-2. Medial meniscal size (normalized data) | | | | | | | |
| | LD(mm) | AWT(mm) | AWW(mm) | PWW(mm) | PWT(mm) | AWA(degree) | PWA(degree) |
| Normal (KL Grade0-1) | $(26.5 \pm 3.2) \times 10^{-3}$ ** | $(3.8 \pm 1.0) \times 10^{-3}$ | $(6.1 \pm 1.0) \times 10^{-3}$ | $(8.1 \pm 1.3) \times 10^{-3}$ ** | $(3.6 \pm 0.6) \times 10^{-3}$ | 34.5±7.0 | 24.2±5.7 ** |
| Mild (KL Grade2-3) | $(28.2 \pm 2.1) \times 10^{-3}$ | $(4.2 \pm 0.7) \times 10^{-3}$ | $(6.3 \pm 0.8) \times 10^{-3}$ | $(7.0 \pm 1.6) \times 10^{-3}$ | $(3.8 \pm 0.9) \times 10^{-3}$ | 40.3±7.7 | 31.9±9.4 |
| Severe (KL Grade4) | $(31.6 \pm 3.3) \times 10^{-3}$ | $(3.8 \pm 1.4) \times 10^{-3}$ | $(6.5 \pm 2.0) \times 10^{-3}$ | $(6.9 \pm 1.4) \times 10^{-3}$ | $(4.5 \pm 2.0) \times 10^{-3}$ | 37.0±9.7 | 37.0±13.3 |
| b-1. Lateral meniscal size (raw data) | | | | | | | |
| | LD(mm) | AWT(mm) | AWW(mm) | PWW(mm) | PWT(mm) | AWA(degree) | PWA(degree) |
| Normal (KL Grade0-1) | 34.5±4.4 | 4.4±0.8 | 10.4±1.4 | 9.1±1.8 | 6.1±0.9 | 27.5±4.4 | 33.5±6.8 |
| Mild (KL Grade2-3) | 32.9±2.5 | 4.3±0.7 | 9.9±1.5 | 8.2±1.2 | 6.4±1.0 | 27.1±5.9 | 37.1±7.1 |
| Severe (KL Grade4) | 34.2±4.5 | 5.0±1.2 | 10.2±2.1 | 8.8±1.6 | 6.4±1.1 | 30.4±6.5 | 36.2±9.0 |
| b-2. Lateral meniscal size (normalized data) | | | | | | | |
| | LD(mm) | AWT(mm) | AWW(mm) | PWW(mm) | PWT(mm) | AWA(degree) | PWA(degree) |
| Normal (KL Grade0-1) | $(20.5 \pm 1.9) \times 10^{-3}$ * | $(2.6 \pm 0.5) \times 10^{-3}$ | $(6.2 \pm 0.9) \times 10^{-3}$ | $(5.4 \pm 0.9) \times 10^{-3}$ | $(3.7 \pm 0.6) \times 10^{-3}$ | 27.5±4.4 | 33.5±6.8 |
| Mild (KL Grade2-3) | $(20.7 \pm 0.9) \times 10^{-3}$ | $(2.7 \pm 0.4) \times 10^{-3}$ | $(6.2 \pm 0.9) \times 10^{-3}$ | $(5.2 \pm 0.6) \times 10^{-3}$ | $(4.1 \pm 0.6) \times 10^{-3}$ | 27.1±5.9 | 37.1±7.1 |
| Severe (KL Grade4) | $(22.5 \pm 3.1) \times 10^{-3}$ | $(3.3 \pm 0.9) \times 10^{-3}$ | $(6.7 \pm 1.5) \times 10^{-3}$ | $(5.8 \pm 1.1) \times 10^{-3}$ | $(4.2 \pm 0.7) \times 10^{-3}$ | 30.4±6.5 | 36.2±9.0 |

(* : $p < 0.05$ ** : $p < 0.01$)

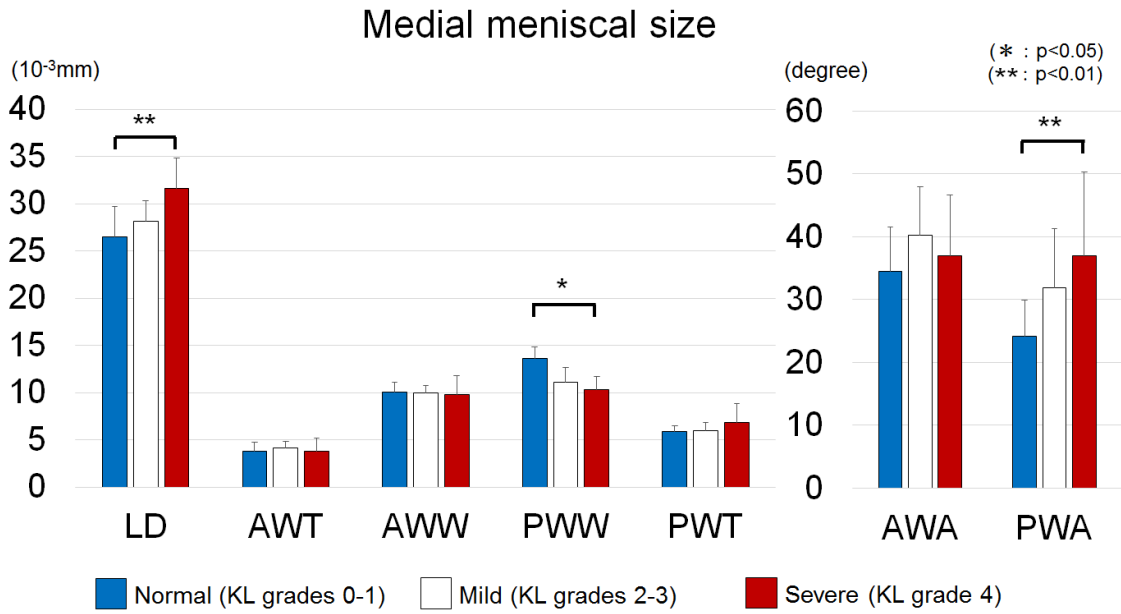


図 2.12 半月板サイズのグラフ比較 (内側半月板)

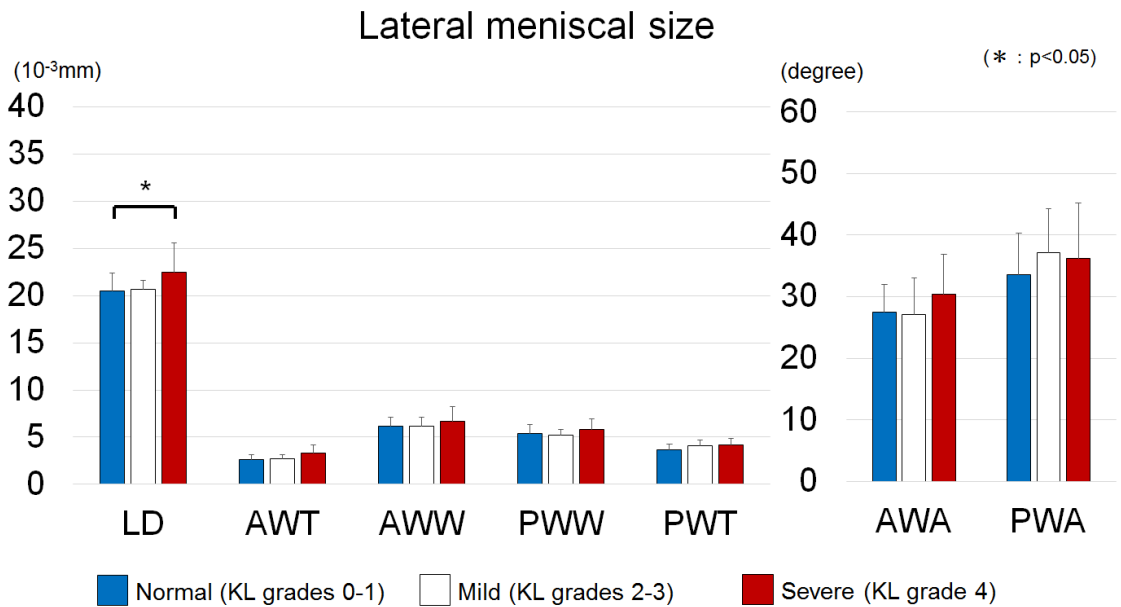


図 2.13 半月板サイズのグラフ比較 (外側半月板)

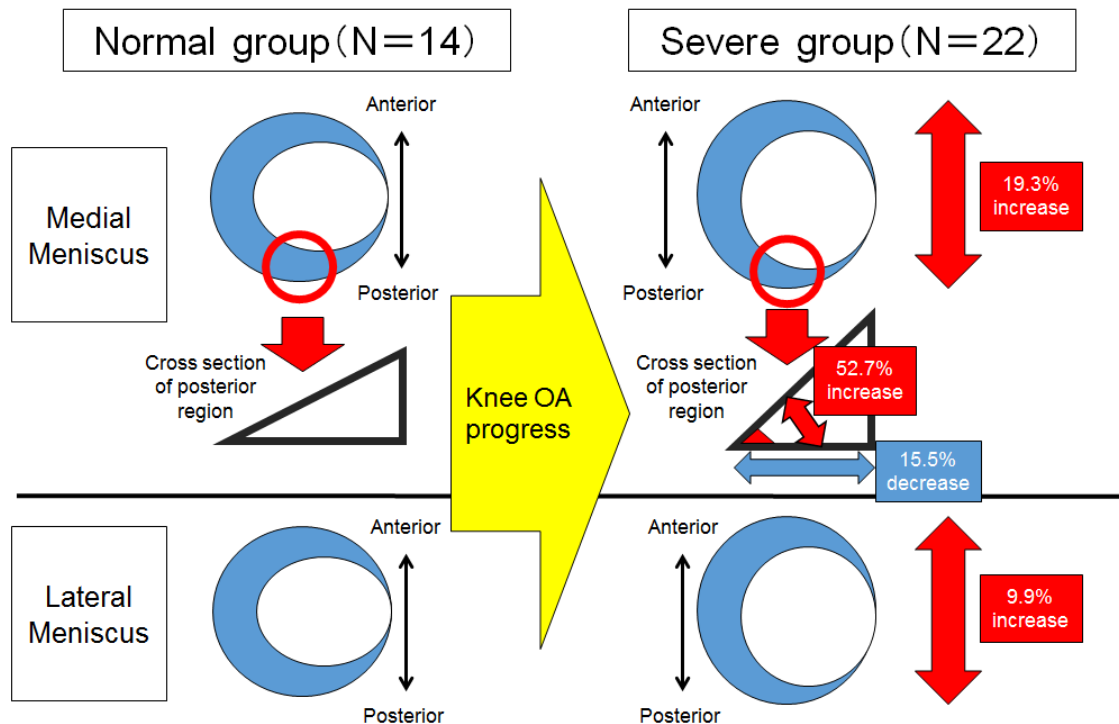


図 2.14 本横断研究から予想される半月板変形パターン

有意差のある変形はシェーマとして図 2.14 にまとめた。Severe 群における内側半月板の LD および PWA は、Normal 群におけるそれぞれの値よりも 19.3% および 52.7% 大きい値を示した。Severe 群における内側半月板の PWW は Normal 群のそれより 15.5% 小さい値を示した。Severe 群における外側半月板の LD は Normal 群のそれより 9.9% 大きい値を示した。Severe 群における各測定量の標準偏差は著しく高かった。

表 2.4 内側領域の WORMS スコアと有意差

| | MFTJ | Femur | | MTA | Tibia | MTP |
|---------------------------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | | MFC | MFP | | MTC | |
| Cartilage | | | | | | |
| Normal | 5.21±4.32 | 1.79±1.76 | 0.57±0.85 | 1.00±0.88 | 1.21±1.12 | 0.64±0.50 |
| Mild | 16.80±8.60 | 4.07±1.83 | 2.80±1.42 | 3.47±2.23 | 3.80±2.11 | 2.67±1.72 |
| Severe | 27.91±2.47 | 5.96±0.21 | 5.41±0.91 | 5.55±0.96 | 5.91±0.43 | 5.09±0.92 |
| Marrow abnormality | | | | | | |
| Normal | 0.29±0.61 | 0.21±0.58 | 0.07±0.27 | 0.00±0.00 | 0.00±0.00 | 0.00±0.00 |
| Mild | 1.20±2.04 | 0.20±0.78 | 0.07±0.26 | 0.60±1.12 | 0.33±0.90 | 0.00±0.00 |
| Severe | 4.23±4.35 | 1.18±1.26 | 0.41±0.85 | 0.64±1.14 | 1.27±1.42 | 0.73±1.28 |
| Bone cysts | | | | | | |
| Normal | 0.00±0.00 | 0.00±0.00 | 0.00±0.00 | 0.00±0.00 | 0.00±0.00 | 0.00±0.00 |
| Mild | 0.20±0.56 | 0.13±0.52 | 0.00±0.00 | 0.07±0.26 | 0.00±0.00 | 0.00±0.00 |
| Severe | 1.86±3.12 | 0.64±1.00 | 0.18±0.40 | 0.41±0.80 | 0.46±1.01 | 0.18±0.66 |
| Bone attrition | | | | | | |
| Normal | 0.79±1.37 | 0.00±0.00 | 0.00±0.00 | 0.21±0.58 | 0.43±0.65 | 0.14±0.36 |
| Mild | 1.93±2.05 | 0.47±0.83 | 0.00±0.00 | 0.20±0.41 | 0.87±0.74 | 0.40±0.51 |
| Severe | 2.59±2.06 | 0.32±0.72 | 0.09±0.29 | 0.36±0.66 | 1.23±0.81 | 0.59±0.85 |
| Osteophytes | | | | | | |
| Normal | 3.71±2.64 | 1.00±0.68 | 1.14±0.36 | 0.71±0.73 | 0.57±0.94 | 0.29±0.47 |
| Mild | 10.67±4.25 | 2.20±0.94 | 2.60±0.99 | 1.87±0.92 | 2.00±0.85 | 2.00±1.20 |
| Severe | 22.77±7.44 | 5.14±1.42 | 5.46±1.60 | 4.09±1.72 | 4.09±1.54 | 4.00±1.90 |

(* : p < 0.05 ** : p < 0.01)

表 2.4 は、内側領域の WORMS スコアならびに各群および領域における有意差を示す。内側半月板における軟骨および骨棘の WORMS スコアは群間で有意に異なっていた。

表 2.5 外側領域の WORMS スコアと有意差

| Cartilage | LFTJ | Femur | | | Tibia LTC | LTP |
|--------------------|------------|-----------|-----------|-----------|--------------|-----------|
| | | LFC | LFP | LTA | | |
| Normal | 2.86±2.63 | 0.93±0.47 | 0.50±1.09 | 0.36±0.50 | 0.71±0.61 | 0.36±0.63 |
| Mild | 13.67±6.15 | 3.00±1.20 | 3.00±1.13 | 2.60±1.68 | 2.60±1.68 | 2.47±1.51 |
| Severe | 16.55±3.92 | 3.45±0.67 | 3.59±0.80 | 3.36±1.09 | 2.95±1.25 | 3.18±1.05 |
| <hr/> | | | | | | |
| Marrow abnormality | LFTJ | Femur | | | Tibia LTC | LTP |
| | | LFC | LFP | LTA | | |
| Normal | 0.00±0.00 | 0.00±0.00 | 0.00±0.00 | 0.00±0.00 | 0.00±0.00 | 0.00±0.00 |
| Mild | 0.13±0.52 | 0.13±0.52 | 0.00±0.00 | 0.00±0.00 | 0.00±0.00 | 0.00±0.00 |
| Severe | 0.14±0.47 | 0.05±0.21 | 0.09±0.43 | 0.00±0.00 | 0.00±0.00 | 0.00±0.00 |
| <hr/> | | | | | | |
| Bone cysts | LFTJ | Femur | | | Tibia LTC | LTP |
| | | LFC | LFP | LTA | | |
| Normal | 0.00±0.00 | 0.00±0.00 | 0.00±0.00 | 0.00±0.00 | 0.00±0.00 | 0.00±0.00 |
| Mild | 0.00±0.00 | 0.00±0.00 | 0.00±0.00 | 0.00±0.00 | 0.00±0.00 | 0.00±0.00 |
| Severe | 0.09±0.29 | 0.00±0.00 | 0.00±0.00 | 0.09±0.29 | 0.00±0.00 | 0.00±0.00 |
| <hr/> | | | | | | |
| Bone attrition | LFTJ | Femur | | | Tibia LTC | LTP |
| | | LFC | LFP | LTA | | |
| Normal | 0.36±0.50 | 0.14±0.36 | 0.00±0.00 | 0.00±0.00 | 0.21±0.43 | 0.00±0.00 |
| Mild | 0.60±0.91 | 0.40±0.51 | 0.07±0.26 | 0.00±0.00 | 0.13±0.35 | 0.00±0.00 |
| Severe | 0.82±2.20 | 0.27±0.55 | 0.14±0.47 | 0.14±0.47 | 0.14±0.47 | 0.14±0.47 |
| <hr/> | | | | | | |
| Osteophytes | LFTJ | Femur | | | Tibia LTC | LTP |
| | | LFC | LFP | LTA | | |
| Normal | 2.64±1.65 | 1.07±0.47 | 1.14±0.53 | 0.14±0.36 | 0.14±0.36 | 0.14±0.36 |
| Mild | 7.60±3.74 | 2.47±0.83 | 2.20±0.94 | 1.33±0.82 | 1.00±1.07 | 0.60±0.91 |
| Severe | 14.09±5.93 | 3.55±1.41 | 3.27±1.58 | 2.77±1.41 | 2.32±1.29 | 2.18±1.33 |

(* : p < 0.05 ** : p < 0.01)

表 2.5 は外側領域における同じ項目を示す。外側領域の WORMS スコアは内側領域のそれらより低かった。骨髄病変および骨嚢胞スコアは各群において有意差を示さなかった。Mild 群では、外側大腿骨中央 (LFC) の骨摩耗スコアは外側大腿骨後方 (LFP)、外側脛骨前方 (LTA)、および外側脛骨中央 (LTC) のそれより大きかった。Normal 群および Mild 群では、大腿骨骨棘スコア (LFC および LFP) は脛骨骨棘スコア (LTA, LTC, および LTP) よりも大きかった。

表 2.6 内側半月板亜脱臼量

| Extrusion(mm) | |
|-------------------------|-----------|
| Normal (KL Grade0-1) | 1.89±1.80 |
| Mild (KL Grade2-3) | 2.56±1.75 |
| Severe (KL Grade4) | 4.36±3.00 |

* (* : p < 0.05)

表 2.6 は、内側半月板の亜脱臼量を示している。Normal 群と Severe 群の間に有意差があった (p=0.0136)。

表 2.7 は、軟骨の WORMS スコアと内側半月板サイズ、亜脱臼量との間の相関の結果を示す。a) は実際の相関係数を、b) はその p 値を示した。各領域の WORMS スコア同士は強い相関を示し、LD とも強い相関を示した (r = 0.59-0.68)。

表 2.7 WORMS スコア (軟骨) と半月板形状、亜脱臼量における相関関係

a)

| | MFC | MFP | MTP | MTC | MTP | MTFJ | LD | AWT | AWW | PWW | PWT | AWA | PWA | Extrusion |
|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|-------|-------|-------|------|------|------|-----------|
| MFC | 1 | | | | | | | | | | | | | |
| MFP | 0.87 | 1 | | | | | | | | | | | | |
| MTA | 0.87 | 0.87 | 1 | | | | | | | | | | | |
| MTC | 0.94 | 0.89 | 0.92 | 1 | | | | | | | | | | |
| MTP | 0.86 | 0.90 | 0.93 | 0.89 | 1 | | | | | | | | | |
| MTFJ | 0.95 | 0.95 | 0.96 | 0.97 | 0.96 | 1 | | | | | | | | |
| LD | 0.63 | 0.68 | 0.59 | 0.65 | 0.63 | 0.66 | 1 | | | | | | | |
| AWT | 0.05 | 0.10 | 0.07 | 0.06 | 0.15 | 0.09 | 0.20 | 1 | | | | | | |
| AWW | 0.10 | 0.23 | 0.13 | 0.14 | 0.22 | 0.17 | 0.42 | 0.55 | 1 | | | | | |
| PWW | -0.18 | -0.22 | -0.15 | -0.19 | -0.17 | -0.19 | 0.01 | 0.17 | 0.16 | 1 | | | | |
| PWT | 0.26 | 0.33 | 0.30 | 0.31 | 0.26 | 0.31 | 0.58 | 0.35 | 0.48 | 0.25 | 1 | | | |
| AWA | 0.33 | 0.25 | 0.29 | 0.29 | 0.25 | 0.30 | 0.23 | 0.37 | -0.22 | -0.07 | 0.11 | 1 | | |
| PWA | 0.47 | 0.46 | 0.46 | 0.50 | 0.39 | 0.48 | 0.57 | 0.11 | 0.19 | -0.26 | 0.73 | 0.27 | 1 | |
| Extrusion | 0.36 | 0.35 | 0.41 | 0.40 | 0.45 | 0.41 | 0.33 | -0.14 | -0.05 | -0.28 | 0.31 | 0.12 | 0.55 | 1 |

b)

| | MFC | MFP | MTP | MTC | MTP | MTFJ | LD | AWT | AWW | PWW | PWT | AWA | PWA | Extrusion |
|-----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-----------|
| MFC | - | | | | | | | | | | | | | |
| MFP | 0.00 | - | | | | | | | | | | | | |
| MTA | 0.00 | 0.00 | - | | | | | | | | | | | |
| MTC | 0.00 | 0.00 | 0.00 | - | | | | | | | | | | |
| MTP | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | - | | | | | | | | | |
| MTFJ | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | - | | | | | | | | |
| LD | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | - | | | | | | | |
| AWT | 0.60 | 0.30 | 0.46 | 0.00 | 0.14 | 0.36 | 0.04 | - | | | | | | |
| AWW | 0.30 | 0.02 | 0.18 | 0.15 | 0.03 | 0.08 | 0.00 | 0.00 | - | | | | | |
| PWW | 0.07 | 0.03 | 0.12 | 0.06 | 0.09 | 0.06 | 0.92 | 0.09 | 0.10 | - | | | | |
| PWT | 0.01 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.01 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.01 | - | | | |
| AWA | 0.00 | 0.01 | 0.00 | 0.00 | 0.01 | 0.00 | 0.02 | 0.00 | 0.02 | 0.50 | 0.26 | - | | |
| PWA | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.25 | 0.05 | 0.01 | 0.00 | 0.01 | - | |
| Extrusion | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.15 | 0.62 | 0.00 | 0.00 | 0.24 | 0.00 | - |

同様に、表 2.8 には骨棘の WORMS スコアと内側半月板サイズ、亜脱臼量との間の相関係数を示す。a) は実際の相関係数を、b) はその p 値を示した。各領域の WORMS スコア同士は強い相関を示し、骨棘のスコアにおいても軟骨のスコアと同様、LD とも強い相関を示した ($r = 0.63-0.68$)。

表 2.8 WORMS スコア (骨棘) と半月板形状、亜脱臼量における相関関係

a)

| | MFC | MFP | MTP | MTC | MTP | MTFJ | LD | AWT | AWW | PWW | PWT | AWA | PWA | Extrusion |
|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|-------|-------|-------|------|------|------|-----------|
| MFC | 1 | | | | | | | | | | | | | |
| MFP | 0.95 | 1 | | | | | | | | | | | | |
| MTA | 0.90 | 0.91 | 1 | | | | | | | | | | | |
| MTC | 0.89 | 0.92 | 0.93 | 1 | | | | | | | | | | |
| MTP | 0.87 | 0.87 | 0.87 | 0.89 | 1 | | | | | | | | | |
| MTFJ | 0.96 | 0.97 | 0.96 | 0.96 | 0.94 | 1 | | | | | | | | |
| LD | 0.67 | 0.65 | 0.63 | 0.66 | 0.67 | 0.68 | 1 | | | | | | | |
| AWT | -0.05 | -0.08 | -0.13 | -0.04 | -0.02 | -0.07 | 0.20 | 1 | | | | | | |
| AWW | 0.25 | 0.24 | 0.28 | 0.25 | 0.20 | 0.25 | 0.42 | 0.55 | 1 | | | | | |
| PWW | -0.10 | -0.11 | -0.13 | -0.07 | -0.13 | -0.11 | 0.01 | 0.17 | 0.16 | 1 | | | | |
| PWT | 0.32 | 0.30 | 0.34 | 0.36 | 0.37 | 0.35 | 0.58 | 0.35 | 0.48 | 0.25 | 1 | | | |
| AWA | -0.06 | -0.13 | -0.18 | -0.06 | -0.10 | -0.11 | 0.23 | 0.37 | -0.22 | -0.07 | 0.11 | 1 | | |
| PWA | 0.35 | 0.31 | 0.35 | 0.32 | 0.35 | 0.35 | 0.57 | 0.11 | 0.19 | -0.26 | 0.73 | 0.27 | 1 | |
| Extrusion | 0.26 | 0.22 | 0.24 | 0.22 | 0.24 | 0.25 | 0.33 | -0.14 | -0.05 | -0.28 | 0.31 | 0.12 | 0.55 | 1 |

b)

| | MFC | MFP | MTP | MTC | MTP | MTFJ | LD | AWT | AWW | PWW | PWT | AWA | PWA | Extrusion |
|-----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-----------|
| MFC | - | | | | | | | | | | | | | |
| MFP | 0.00 | - | | | | | | | | | | | | |
| MTA | 0.00 | 0.00 | - | | | | | | | | | | | |
| MTC | 0.00 | 0.00 | 0.00 | - | | | | | | | | | | |
| MTP | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | - | | | | | | | | | |
| MTFJ | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | - | | | | | | | | |
| LD | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | - | | | | | | | |
| AWT | 0.60 | 0.40 | 0.19 | 0.65 | 0.83 | 0.49 | 0.04 | - | | | | | | |
| AWW | 0.01 | 0.01 | 0.00 | 0.01 | 0.05 | 0.01 | 0.00 | 0.00 | - | | | | | |
| PWW | 0.30 | 0.27 | 0.19 | 0.49 | 0.18 | 0.25 | 0.92 | 0.09 | 0.10 | - | | | | |
| PWT | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.01 | - | | | |
| AWA | 0.56 | 0.19 | 0.07 | 0.54 | 0.30 | 0.27 | 0.02 | 0.00 | 0.02 | 0.50 | 0.26 | - | | |
| PWA | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.25 | 0.05 | 0.01 | 0.00 | 0.01 | - | |
| Extrusion | 0.01 | 0.03 | 0.01 | 0.03 | 0.01 | 0.01 | 0.00 | 0.15 | 0.62 | 0.00 | 0.00 | 0.24 | 0.00 | - |

2-9 考察

多くの著者が、膝 OA 患者の内側半月板の後方領域に変性が存在することを報告している[17]-[19]。日本の膝 OA 患者は、ライフスタイルおよび体型の違いのために、欧米人とは異なる特徴を持つ可能性が高いと考えた。そのため本報告では、これまでに発表された日本の報告についての議論を含めた。福田らと永田らによれば、半月板における変性は内側後方領域において高い確率で生じ、後方から前方へ拡大したと述べた[20],[21]。本博士論文研究では、Severe 群の内側半月板の LD と後方領域における形状は Normal 群のそれらと比較して大きさが変化することを見出した。これらの結果は以前の報告を支持するものであった。すなわち半月板変性の位置は、おおよそ半月板形状が変化した領域に対応していたと言える。Lee らは、内側半月板の後方領域が特徴的な線維配列を持っていると述べた[22]。また、Kwak らは同様に、後方領域が高い強度を持っていたと報告した[23]。Markris らは、変性を伴う半月板細胞は正常半月板細胞より直径が大きいと述べている[24]。これらの以前

の報告および本博士論文研究の結果に基づいて、我々は変性による肥厚が内側後方領域で起こったものと結論した。

外側半月板に関してはいくつかの研究が報告されている。北村らは、外側半月板の変性が中央および後方領域で発生したことを報告した^[25]。それに対して廣津らは、そのような変性が前方で起こることを報告した^[26]。したがって合意には至っていない。本博士論文研究では、**Severe** 群の外側半月板の **LD** は **Normal** 群の **LD** より大きかったというだけで、先行研究による報告を裏付ける情報は得られなかった。外側半月板は、内側半月板よりも広い範囲の動きをする。なぜなら、外側半月板は周囲の組織に付着していないためである。したがって、我々は外側半月板が機械的応力を緩ませることができ、この緩みがより変形・変性の減弱をもたらすと考えた。

本博士論文研究では、**KL grade** を用いて患者を群分けした。この群分けの妥当性は、**WORMS** スコアが群間で著明に異なるという事実によって裏付けられた。内側領域では、軟骨および骨棘スコアは膝 **OA** 進行の特徴と著明に相関していた。軟骨スコアはこの領域の特徴を反映しており、中央では後方より重症である傾向がうかがえた。例えば、**MTC** では **Severe** 群の **MTP** よりも有意に大きかった。外側領域では、すべての項目のスコアが内側領域のスコアよりも低かった。

膝 **OA** の進行を表す **WORMS** スコアは、他の半月板の幾何学パラメータとの相関よりも **LD** との強い相関 ($r = 0.59-0.68$) を示した。これは、膝 **OA** の進行に伴う半月板の変化が、横（内外）方向よりも縦（前後）方向の方が大きかったことを示唆している。膝 **OA** 進行は内反変形および関節可動域制限を伴うことはよく知られている。しかしながら、膝関節の構造上、前後方向に動く屈曲伸展の動きは、横方向の内反外反の動きに対して有意に大きい。また、膝 **OA** を有する患者は膝関節において屈曲拘縮をしばしば有する。膝関節の屈曲拘縮は重心の後方変位を導き、その姿勢が半月板後方への荷重ストレスに繋がるものと考えた。したがって我々は、**OA** の進行が半月板の縦の要素と強く関連していると考えた。

いくつかの先行研究は内側半月板の後角損傷と亜脱臼量との関係を示しているが^[22]、^[27]、本博士論文研究は **WORMS** スコアと半月板亜脱臼量との間の相関係数が低いことを示した（**WORMS** 軟骨スコアと亜脱臼量： $r = 0.36-0.45$ ，**WORMS** 骨棘スコアと亜脱臼量： $r = 0.22-0.26$ ）。変性やしばしば後角損傷によって引き起こされる内側半月板の亜脱臼は内側方向に起こることがよく知られているが、本博士論文研究では前後方向への拡大がより顕著であることを示した。本博士論文研究における患者の **MR** 画像では後角損傷が認められなかったことを考慮すると、内側半月板は内側方向のみならず前後方向を優位に全方向に拡大することとなり、この結果は以前の研究の結果と一致しなかった。

本博士論文研究の **Limitation** は、測定した半月板のサイズと半月板損傷の存在を比較しなかったことである。半月板の大きさが半月板の損傷の種類に依存することはよく知られている。第二に、本博士論文研究で使用した **MR** 画像が臥位（体重をかけない位置で撮影されたこと）である。体重負荷が結果を変える可能性がある。第三に、**WORMS** スコアを

用いた MR 画像の観察は、膝 OA の進行を理解するのに非常に有用であるが、それはあくまでも要素の 1 つしか示されないことである。臨床診療では、痛みや関節可動域などの他のパラメータを比較する必要がある。

2-10 まとめ

本章では日本人の膝 OA 患者における膝 OA の進行と半月板形状の関係についての研究結果を報告した。内側半月板の後方領域の変化が半月板変性とほぼ一致していたという発見は、多くの以前の研究と一致していた。一方、膝 OA の進行と半月板変形との間の最も関連性のある関係は内側方向ではなく前後方向であったということが新たな発見である。

半月板の変形および亜脱臼は多くの患者に認められるが、これらの変化の重症度は個々の患者によって異なり、半月板と膝 OA の進行の個々の生体力学的影響のより詳細な分析が必要となる。

第 3 章 OAI データを用いた変形性膝関節症進行に先立つ半月板形状の特徴

3-1 はじめに

本章では，世界的な膝OAのデータベースであるOAI（Osteoarthritis Initiative）データを用いた大規模かつ後ろ向きコホートでの計測調査を行い，24か月後に進行する膝OAに先行する特徴的な半月板形状を明らかにすることを目的とした研究を報告する．その背景として近年，半月板の定量評価や半定量評価を用いたいくつかの研究が台頭してきた[8]-[13]．HunterらはBoston Leeds Osteoarthritis Knee Score (BLOKS) と，Magnetic resonance imaging Osteoarthritis Knee Score (MOAKS) を続けて報告した．別の報告では，Bloekerらが大腿骨軟骨と脛骨軟骨の面積を8つのセグメントに分け，各セグメントの軟骨喪失と半月板の亜脱臼量および脛骨高原被覆率との相関関係を示した[11]．しかしながら，Emmanuelらは，脛骨被覆は半月板亜脱臼の定量的評価には有益ではなく，そして半月板の定量的パラメータに関する共通の見解を提供しなかったと報告した[28]．さらに，半月板幅，半月板厚，亜脱臼量などの半月板パラメータは以前の報告で独立して記述されていたが[8]-[13]，各パラメータと膝OAの関係および各膝OAグレードのパラメータ間の相関に関する包括的な研究は存在しなかった．さらに我々は，前章で報告をしたように，横断的に日本人の膝のMRIデータを使用して，膝OA重症度と半月板形状の関係を示したが，半月板形状と膝OAの“縦断的な”進行の間関係まで言及できなかつた[29]．膝OAに関する他の縦断的研究[28]-[32]も散見されるが，膝OA進行を予測する半月板形状の関与についての報告はなかつた．

3-2 対象

使用した画像データはOAIデータベースから得た．OAIは，膝OAの発症と進行に関連する危険因子を特定し，疾患バイオマーカーを特徴付けるために設計された多施設データ



図 3.1 OAI のロゴマーク

ベースであり、研究者にオープンとなっている。OAI の参加者は、データ取得開始となるベースライン時に 45～79 歳で、多様な人種が含まれていた。両側性末期膝 OA（重度膝 OA）、補助なしでは歩行できない、MRI 禁忌、関節リウマチまたは他の炎症性関節炎のある参加者は除外された。また、本研究においてはターゲットとなる半月板の変形が激しく、定量的な測定が困難なケースも除外した。逆に、我々は外傷や前十字靭帯損傷をはじめとする、その他の半月板損傷を除外しなかった。OAI データは各 OAI 臨床現場および調整センターの施設内審査委員会によって承認され、すべての参加者は、OAI 研究に対して書面によるインフォームドコンセントを提出した。対象者と対象膝の選択フローチャートを図 3.2 に示す。

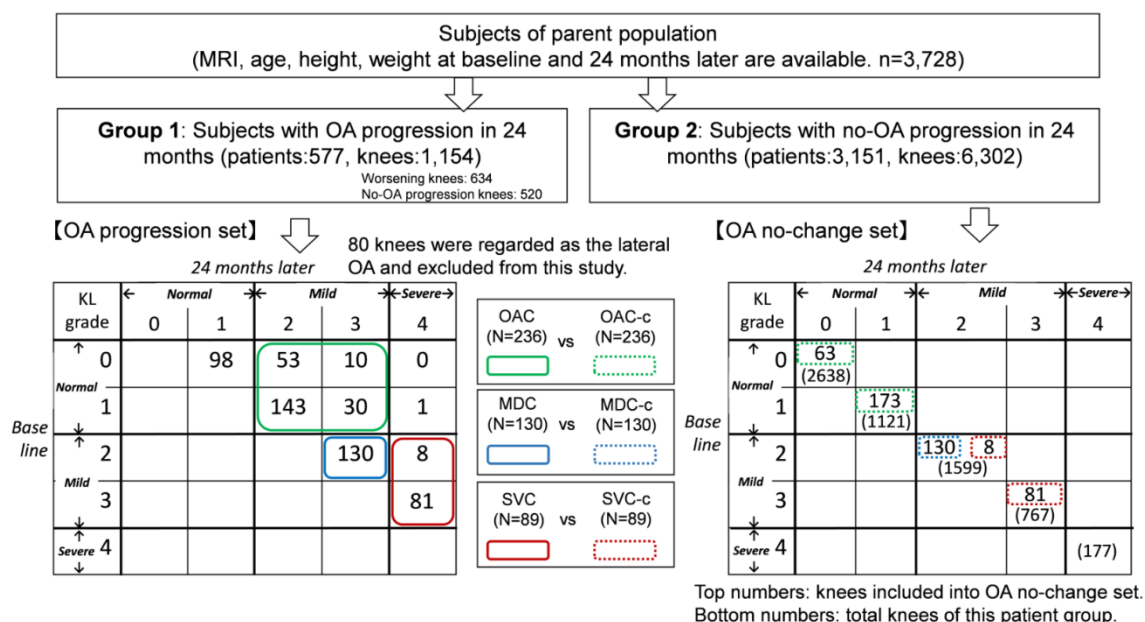


図 3.2 対象者と対象膝の選択フローチャート

最初に、OAI データベースからベースライン時および 24 ヶ月後の MRI データと年齢、身長、体重などの基本情報の両方を有する 3,728 人の対象者を抽出した。各膝 OA の重症度分類はほとんどの一般診療所で使用されている KL grade によって分けられた^[4]。OAI における KL grade は単純 X 線から 2 人の専門読影者によって決定された。

さらに、我々は単純 X 線画像からの KL grade による重症度分類と whole-organ magnetic resonance imaging score (WORMS) のスコアとを比較しおおよそ一貫した結果を得たため、KL grade の採用は妥当であると考えた^{[16],[29]}。3,728 人の対象者を 2 つの Group に分けた: Group 1 は、24 ヶ月の期間に片側または両側の膝 OA 進行を伴った対象者からなり、

Group 2 は、24 ヶ月の期間中に両膝とも OA 進行を伴わなかった対象者からなる。KL grade に基づく膝 OA 進行を伴う膝は Group 1 から抽出され、我々はそれらの症例を「OA progression set」と称した。OA progression set は 577 人の対象者のうち 634 膝を含んでいた。その対照群は「OA no-change set」と呼び、Group 2 から抽出した。OA no-change set は 3,151 人の対象者の 6,302 膝を含んでいた。OA progression set において、外側型膝 OA の症例は半月板変形のメカニズムが内側型膝 OA のそれとは異なると考えられたため、この研究から除外した (80 膝)。

OAI データベースは、関節裂隙の評価スコアとして、外側関節裂隙狭窄 (XRJSL) および内側関節裂隙狭窄 (XRJSM) のスコアを有している。XRJSL の値が XRJSM のそれよりも大きかった場合、我々はその症例を外側型膝 OA とみなし、除外とした。図 3.2 の下段の 2 つの表は、各グループにおける KL grade 推移のそれぞれの場合における膝の数を示している。本報告では、各膝 OA の重症度を前章での報告と同様に 3 つのクラスに分類し、KL0 と KL1 を「Normal」、KL2 と KL3 を「Mild」、KL4 を「Severe」と定義した^[29]。

我々はさらに、OA progression set における症例について 3 つのサブタイプの OA 進行を定義した。1 つ目は、KL0 または KL1 が KL2 または KL3 に進行した、236 膝からなる「OA change 群」(OAC) である。2 つ目は、KL2 が KL3 に進行した、130 膝からなる「Mild change 群」(MDC) であった。3 つ目は、KL2 または KL3 が KL4 に進行した、89 膝からなる「Severe change 群」(SVC) であった。図 3.2 の左下は、各タイプの詳細な膝の数を示している。

OA progression set 内の 3 つのグループのそれぞれについて、対照グループを OA no-change set から定義した。例として「OA change 群」(OAC) の対照としては、KL grade がベースラインで KL0 または KL1 であり、24 ヶ月後にもその grade が変化しなかった同数の膝となる。このグループは図 3.2 の緑点線で示すように OAC-c と称することとした。同様に、「Mild change 群」(MDC) の対照として、KL grade が KL2 で一定のままである同数の膝を抽出し、このグループを図 3.2 の青点線で示すように MDC-c と称した。さらに「Severe change 群」(SVC) の対照として、24 ヶ月後に変化しなかったベースライン時の KL2 または KL3 を有する同数の膝を抽出し、このグループを図 3.2 の赤点線で示すように SVC-c と定義した。「OA change set」とは対照的に、母集団からの膝の選択は任意で行った。各比較のための対照群の膝は、2 つの制約の下で Group 2 の最小の ID 番号から選択した。一つ目の制約は、基本情報のうち平均年齢において Student t-test で検証し差が見られないこと ($p < 0.05$)、もう一つの制約は MDC-c と SVC-c として選択した KL2 の膝のサンプルが重ならないこととした。得られた OAC と OAC-c、MDC と MDC-c、および SVC と SVC-c の 3 タイプにおけるベースライン時の半月板形状の差異を調べた。

3-3 MRI データ

OAIデータベースにおいて用いられたMRIは、直交送信機および膝コイル受信機を備えた 3 Tesla Magnetom Trio magnet (Siemens Erlangen, Germany) であった。OAIデータベースには、矢状面内の3次元ダブルエコー定常状態 three-dimensional double echo steady state (3D_DESS), 中間加重ターボスピネエコー intermediate weighted turbo spin echo (IW_TSE), およびT2マッピング (T2_MAP, 右側のみ) を含むいくつかのシーケンスの画像が含まれていた。すなわち、冠状面での中間加重ターボスピネエコー intermediate weighted turbo spin echo (IW_TSE), マルチセクション再構成 multiple section reconstruction (MPR), T1三次元高速ローアングルシューティング T1 three-dimensional high speed low angle shooting (T1_3 D_FLASH [右側のみ]) である。この報告では、矢状面または冠状面のいずれかにおける半月板の抽出を容易にするために IW_TSEシーケンスの画像のみを使用した。IW_TSEにおけるスライス厚は3.0mmであり、解像度は2.8 pixels/mm であった。

OAI データベースでは、膝の位置は"MRI Procedure Manual for Examinations of the Knee and Thigh" (<https://data-archive.nimh.nih.gov/oai/>からアクセス可能) で定義されている。MRI プロトコルに膝屈曲拘縮のための追加のプロトコルはない。マニュアルには、位置決めが不適切な場合は技術者によるコメントが必要であると記載されている。しかし、この研究で使用したデータにはコメントのあるデータはないことから、屈曲拘縮を伴う参加者はいなかったと考えられた。

3-4 半月板形状計測

半月板の形状を測定するために、いくつかの矢状面スライスの直径を手動で測定し、最大直径を有する矢状面スライスを選択した。半月板直径は描出されている半月板の前節と後節の外側に接するよう Z 軸に平行な直線を引き、それらの間の距離を直径と定義した。規定した矢状面スライスを使用して、前章の通りにセグメンテーションを実行し、前章と同様、以下の幾何学量を計測した。縦径: Longitudinal diameter (LD), 前節厚: Anterior wedge thickness (AWT), 前節幅: Anterior wedge width (AWW), 後節幅: Posterior wedge width (PWW), 後節厚: Posterior wedge thickness (PWT), 前節角: Anterior wedge angle (AWA), 後節角: Posterior wedge angle (PWA)。図 3.3 の左にそれを示す。

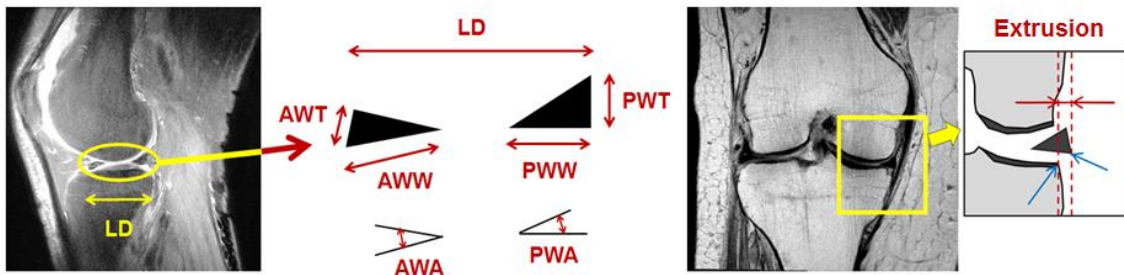


図 3.3 半月板の定量計測における指標

内側半月板の亜脱臼量を測定するために、図 3.4 のように Bruns らによって示された "mid-coronal" 部位（内側の顆間隆起が最大となる）に基づいて冠状面スライスを決定した [33].

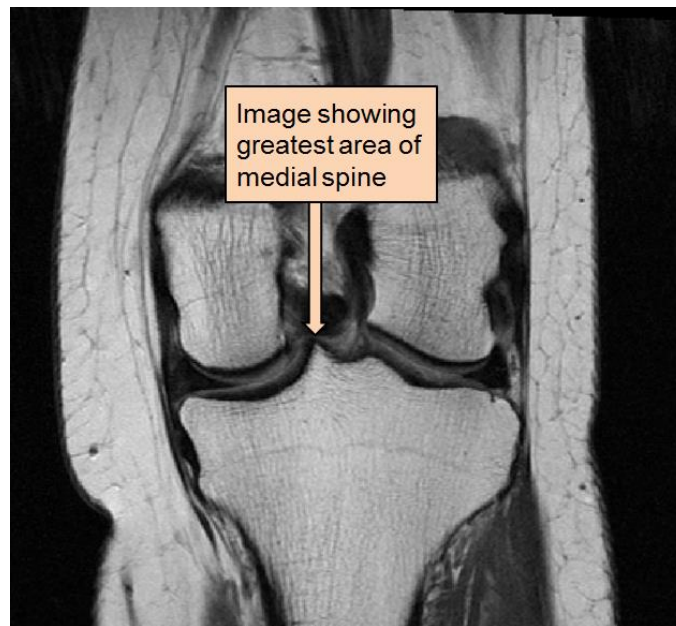


図 3.4 “mid-coronal” の規定[33]

定量計測は、画像解析ソフトウェア ImageJ 1.47v (National Institutes of Health, USA) を使用して行った。半月板の矢状面像における各幾何学量を 4 回測定し、最大値および最小値を除外し、残りの 2 つの値の平均を採用した。

角度以外の各測定値は、対象者の身長で正規化を行った。Van Thiel らは身長、体重、および性別の変数を使用して必要な移植半月板サイズを正確に予測する効果的な回帰モデル

を提案した^[34]。さらに彼らは、患者の身長は半月板の大きさを予測するに良い因子であると述べた。この報告に基づいて、対象者の身長による標準化は適切であると考えられ、実施した^[34]。亜脱臼量は、MR 冠状面像で測定され、脛骨の内側端と半月板の内側端との間の距離として定義した。図 3.3 の右にそれを示す。

3-5 計測精度検証

測定は著者のみが実施した。半月板形状計測における検査者の信頼性は、McGraw&Wong によって提案された一方向モデルである級内相関係数 **intraclass correlation coefficients (ICC)** を用いて調べた^[35]。ICC とは、検者間・検者内信頼性の指標の一つとして利用できるものである。Shrout によると ICC には 3 つの形式があり合計 6 つの公式が提唱されている^[36]。ICC の 3 つの形式は **Case1**, **Case2**, **Case3** と称され、それぞれの下位モデルは **ICC (n, 1)**, **ICC (n, k)** と記すことができる ($n = 1, 2, 3$)。また、単に ICC と記すときは 6 つの公式全てを指すものとする。

①Case1

主に同一検者による検者内信頼性を求める際に使用される。

②Case2

複数の検者における検者間信頼性を求める際に使用される。

③Case3

Case2 同様複数の検者における検者間信頼性を求める際に使用されるが、その相違点は **Case2** が絶対一致を調べるもので、**Case3** が相対一致を調べるものである。

ICC (1, 1), ICC (2, 1), ICC (3, 1) は、検者内・検者間信頼性がどのくらいあるのかを知るために使用し、ICC (1, k), ICC (2, k), ICC (3, k) は、複数回測定した平均値を使用した時の検者内・検者間信頼性を求める時に使用する。

$$ICC = \frac{\text{真値の分散}}{\text{全分散}} = \frac{(\text{全分散} - \text{誤差分散})}{\text{全分散}}$$

原則として、全ての ICC は 0 から 1 の範囲であり、一般に 0.7 を超える値で信頼性が高いと判断される。今回の測定では、同一検者が 4 回計測を行ったことから **Case1** が該当すると考えられた。その結果、ICC は 0.92~0.99 の範囲であり、高い信頼性が確認された。

3-6 統計分析

3つの比較のそれぞれについて、年齢、身長、体重、BMIなどの交絡因子の平均値を比較したところ、有意差を認めなかった。比較対象の各半月板の大きさに関するパラメータについては、分散の状況により Student's t-test と Welch's t-test で有意差を確認し、有意水準は5%未満とした。各膝のOA進行群におけるパラメータと各対照群におけるパラメータとの間の相関は、Pearsonの順位相関係数を用いて検証した。

3-7 結果

表3.1は、各検証における対象者の基礎情報（年齢、身長、体重、BMI）を示している。表3.2は、OAC, OAC-c, MDC, MDC-c, SVC, SVC-cの6つのグループの実測値（raw data）と身長で正規化した値（normalized data）を平均値±標準偏差で示している。表3.2ではXXXとXXX-cの間の有意な違いを1つまたは2つのアスタリスクで示しているが、有意差は表3.3に別途まとめた。

表 3.1 対象者の基礎情報

| a. Basic information of OAC and OAC-c | | | | |
|---------------------------------------|-----------|-------------|-------------|--------------------------|
| | Age (y/o) | Height (cm) | Weight (kg) | BMI (kg/m ²) |
| OAC (Normal→Mild) | 59.4±8.2 | 167.2±8.4 | 82.0±13.5 | 29.2±4.0 |
| OAC-c (Normal) | 61.3±8.8 | 167.8±8.9 | 79.4±16.2 | 28.2±5.3 |
| b. Basic information of MDC and MDC-c | | | | |
| | Age (y/o) | Height (cm) | Weight (kg) | BMI (kg/m ²) |
| MDC (Mild(KL2)→Mild(KL3)) | 63.2±8.1 | 166.1±8.9 | 85.2±17.8 | 30.7±5.1 |
| MDC-c (Mild(KL2)) | 65.6±9.5 | 167.6±8.4 | 80.6±16.9 | 28.6±5.1 |
| c. Basic information of SVC and SVC-c | | | | |
| | Age (y/o) | Height (cm) | Weight (kg) | BMI (kg/m ²) |
| SVC (Mild→Severe) | 63.0±7.8 | 167.8±8.6 | 84.8±14.7 | 30.0±4.1 |
| SVC-c (Mild) | 64.3±9.2 | 168.2±8.0 | 83.9±16.6 | 29.5±4.7 |

表 3.2 各群における半月板定量評価結果

| a-1) Raw data of OAC and OAC-c | | (* p <0.05, ** p <0.01) | | | | | | |
|---------------------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------|-------------|---------------|
| | LD(mm) | AWT(mm) | AWW(mm) | PWW(mm) | PWT(mm) | AWA(degree) | PWA(degree) | Extrusion(mm) |
| OAC (Normal→Mild) | 44.21±4.18 | 6.54±1.15 | 10.11±1.36 | 14.44±2.33 | 6.43±1.30 | 42.3±7.4 | 28.0±5.9 | 2.01±0.81 |
| OAC-c (Normal) | 43.64±3.63 | 6.22±1.07 | 9.14±1.35 | 13.06±1.81 | 6.31±1.15 | 44.1±6.1 | 31.5±6.8 | 1.46±0.53 |
| | | | | | | * | ** | ** |
| a-2) Normalized data of OAC and OAC-c | | | | | | | | |
| | LD(10 ⁻³ mm) | AWT(10 ⁻³ mm) | AWW(10 ⁻³ mm) | PWW(10 ⁻³ mm) | PWT(10 ⁻³ mm) | AWA(degree) | PWA(degree) | Extrusion(mm) |
| OAC (Normal→Mild) | 26.42±1.93 | 3.91±0.66 | 6.50±0.79 | 8.64±1.31 | 3.84±0.75 | 42.3±7.4 | 28.0±5.9 | 2.01±0.81 |
| OAC-c (Normal) | 26.06±1.61 | 3.67±0.60 | 5.52±0.84 | 7.75±1.00 | 3.85±0.64 | 44.1±6.1 | 31.5±6.8 | 1.46±0.53 |
| | | ** | ** | ** | | * | ** | ** |
| b-1) Raw data of MDC and MDC-c | | | | | | | | |
| | LD(mm) | AWT(mm) | AWW(mm) | PWW(mm) | PWT(mm) | AWA(degree) | PWA(degree) | Extrusion(mm) |
| MDC (Mild(KL2)→Mild(KL3)) | 44.78±4.06 | 6.76±1.44 | 10.28±1.71 | 13.24±1.85 | 6.67±1.16 | 43.3±7.5 | 31.9±6.6 | 3.07±0.99 |
| MDC-c (Mild(KL2)) | 45.40±3.75 | 6.79±1.11 | 9.78±1.37 | 11.75±2.06 | 6.66±1.21 | 48.2±9.3 | 38.8±8.8 | 2.77±0.85 |
| | | | * | ** | | ** | ** | * |
| b-2) Normalized data of MDC and MDC-c | | | | | | | | |
| | LD(10 ⁻³ mm) | AWT(10 ⁻³ mm) | AWW(10 ⁻³ mm) | PWW(10 ⁻³ mm) | PWT(10 ⁻³ mm) | AWA(degree) | PWA(degree) | Extrusion(mm) |
| MDC (Mild(KL2)→Mild(KL3)) | 26.95±1.79 | 4.07±0.84 | 6.19±0.99 | 7.97±1.02 | 4.02±0.67 | 43.3±7.5 | 31.9±6.6 | 3.07±0.99 |
| MDC-c (Mild(KL2)) | 27.09±1.73 | 4.05±0.66 | 5.84±0.76 | 7.02±1.22 | 3.98±0.75 | 48.2±9.3 | 38.8±8.8 | 2.77±0.85 |
| | | | | * | | ** | ** | * |
| c-1) Raw data of SVC and SVC-c | | | | | | | | |
| | LD(mm) | AWT(mm) | AWW(mm) | PWW(mm) | PWT(mm) | AWA(degree) | PWA(degree) | Extrusion(mm) |
| SVC (Mild→Severe) | 47.87±4.42 | 6.96±1.14 | 10.04±1.57 | 11.31±2.14 | 6.88±1.32 | 47.5±8.9 | 39.9±9.2 | 3.56±0.99 |
| SVC-c (Mild) | 45.32±3.82 | 6.70±1.14 | 9.80±1.30 | 11.51±2.10 | 6.49±1.19 | 47.6±9.3 | 39.2±9.8 | 2.87±0.95 |
| | | ** | | | | | | ** |
| c-2) Normalized data of SVC and SVC-c | | | | | | | | |
| | LD(10 ⁻³ mm) | AWT(10 ⁻³ mm) | AWW(10 ⁻³ mm) | PWW(10 ⁻³ mm) | PWT(10 ⁻³ mm) | AWA(degree) | PWA(degree) | Extrusion(mm) |
| SVC (Mild→Severe) | 28.53±2.10 | 4.15±0.66 | 5.98±0.88 | 6.74±1.25 | 4.10±0.77 | 47.5±8.9 | 39.9±9.2 | 3.56±0.99 |
| SVC-c (Mild) | 26.93±1.75 | 3.99±0.67 | 5.83±0.74 | 6.84±1.22 | 3.86±0.70 | 47.6±9.3 | 39.2±9.8 | 2.87±0.95 |
| | | ** | | | | | | ** |

表 3.3 各群における半月板定量評価結果（有意差の有無のみ）

| a-1) Raw data of OAC and OAC-c | | (* p <0.05, ** p <0.01) | | | | | | |
|---------------------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------|-------------|---------------|
| | LD(mm) | AWT(mm) | AWW(mm) | PWW(mm) | PWT(mm) | AWA(degree) | PWA(degree) | Extrusion(mm) |
| OAC (Normal→Mild) | | | | | | * | ** | ** |
| a-2) Normalized data of OAC and OAC-c | | | | | | | | |
| | LD(10 ⁻³ mm) | AWT(10 ⁻³ mm) | AWW(10 ⁻³ mm) | PWW(10 ⁻³ mm) | PWT(10 ⁻³ mm) | AWA(degree) | PWA(degree) | Extrusion(mm) |
| OAC (Normal→Mild) | | ** | ** | ** | | * | ** | ** |
| b-1) Raw data of MDC and MDC-c | | | | | | | | |
| | LD(mm) | AWT(mm) | AWW(mm) | PWW(mm) | PWT(mm) | AWA(degree) | PWA(degree) | Extrusion(mm) |
| MDC (Mild(KL2)→Mild(KL3)) | | | * | ** | | ** | ** | * |
| b-2) Normalized data of MDC and MDC-c | | | | | | | | |
| | LD(10 ⁻³ mm) | AWT(10 ⁻³ mm) | AWW(10 ⁻³ mm) | PWW(10 ⁻³ mm) | PWT(10 ⁻³ mm) | AWA(degree) | PWA(degree) | Extrusion(mm) |
| MDC (Mild(KL2)→Mild(KL3)) | | | | * | | ** | ** | * |
| c-1) Raw data of SVC and SVC-c | | | | | | | | |
| | LD(mm) | AWT(mm) | AWW(mm) | PWW(mm) | PWT(mm) | AWA(degree) | PWA(degree) | Extrusion(mm) |
| SVC (Mild→Severe) | ** | | | | | | | ** |
| c-2) Normalized data of SVC and SVC-c | | | | | | | | |
| | LD(10 ⁻³ mm) | AWT(10 ⁻³ mm) | AWW(10 ⁻³ mm) | PWW(10 ⁻³ mm) | PWT(10 ⁻³ mm) | AWA(degree) | PWA(degree) | Extrusion(mm) |
| SVC (Mild→Severe) | ** | | | | | | | ** |

表 3.2 a-1) および表 3.2 a-2) は, OAC および OAC-c のベースラインでの半月板形状を示す. 実測値では, AWA : 42.3 ± 7.4 vs 44.1 ± 6.1 度, PWA : 28.0 ± 5.9 vs 31.5 ± 6.8 度, および亜脱臼量 : 2.01 ± 0.81 vs 1.46 ± 0.53 mm で有意差を認めた. 各対象者の身長で正規化した値では, 次に示す項目にて 2 つのグループ間に有意差を認めた. AWT : 3.91 ± 0.66 vs 3.67 ± 0.60 10^{-3} mm, AWW : 6.50 ± 0.79 vs 5.52 ± 0.84 10^{-3} mm, PWW : 8.64 ± 1.31 vs 7.75 ± 1.00 10^{-3} mm, AWA : 42.3 ± 7.4 vs 44.1 ± 6.1 度, PWA : 28.0 ± 5.9 vs 31.5 ± 6.8 度, 亜脱臼量 : 2.01 ± 0.81 vs 1.46 ± 0.53 mm.

表 3.1 b に, 2 つめの検証における対象者の基礎情報を示した. 表 3.2 b-1) および表 3.2 b-2) は, MDC および MDC-c のベースラインでの半月板形状を示す. 実測値では, AWW : 10.28 ± 1.71 vs 9.78 ± 1.37 mm, PWW : 13.24 ± 1.85 vs 11.75 ± 2.06 mm, AWA : 43.3 ± 7.5 vs 48.2 ± 9.3 度, PWA : 31.9 ± 6.6 vs 38.8 ± 8.8 度, および亜脱臼量 : 3.07 ± 0.99 vs 2.77 ± 0.85 mm で有意差を認めた. 各対象者の身長で正規化された値では, 次に示す項目にて 2 つのグループ間に有意差を認めた. PWW : 7.97 ± 1.02 vs 7.02 ± 1.22 10^{-3} mm, AWA : 43.3 ± 7.5 vs 48.2 ± 9.3 度, PWA : 31.9 ± 6.6 vs 38.8 ± 8.8 度, 亜脱臼量 : 3.07 ± 0.99 vs 2.77 ± 0.85 mm.

表 3.1c に, 3 つめの検証における対象者の基礎情報を示す. 表 3.2 c-1) および表 3.2 c-2) は, SVC および SVC-c のベースラインでの半月板形状を示す. 実測値では, LD : 47.87 ± 4.42 vs 45.32 ± 3.82 mm および亜脱臼量 : 3.56 ± 0.99 vs 2.87 ± 0.95 mm で有意差を認めた. 各対象者の身長によって正規化された値については, 次に示す項目にて 2 つのグループ間に有意差を認めた. LD : 28.53 ± 2.10 vs 26.93 ± 1.75 10^{-3} mm および亜脱臼量 : 3.56 ± 0.99 vs 2.87 ± 0.95 mm.

表 3.4 各群の基礎情報，測定パラメータの相関

| a-1) Correlation coefficient of OAC | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------------|--------|--------|-------|-------|------|------|-------|-------|------|------|------|-----------|
| OAC (Normal→Mild) | Height | Weight | BMI | Age | LD | AWT | AWW | PWW | PWT | AWA | PWA | Extrusion |
| Height | 1 | | | | | | | | | | | |
| Weight | 0.57 | 1 | | | | | | | | | | |
| BMI | -0.05 | 0.79 | 1 | | | | | | | | | |
| Age | -0.13 | -0.20 | -0.14 | 1 | | | | | | | | |
| LD | 0.14 | 0.13 | 0.07 | 0.32 | 1 | | | | | | | |
| AWT | -0.02 | -0.06 | -0.05 | 0.28 | 0.56 | 1 | | | | | | |
| AWW | -0.12 | -0.01 | 0.09 | 0.08 | 0.49 | 0.36 | 1 | | | | | |
| PWW | -0.01 | 0.06 | 0.09 | -0.08 | 0.42 | 0.37 | 0.40 | 1 | | | | |
| PWT | 0.04 | 0.01 | -0.01 | 0.13 | 0.52 | 0.41 | 0.32 | 0.48 | 1 | | | |
| AWA | 0.06 | -0.06 | -0.10 | 0.10 | 0.10 | 0.55 | -0.33 | 0.07 | 0.11 | 1 | | |
| PWA | -0.02 | -0.10 | -0.11 | 0.37 | 0.12 | 0.15 | -0.14 | -0.53 | 0.29 | 0.19 | 1 | |
| Extrusion | 0.13 | 0.19 | 0.14 | 0.17 | 0.20 | 0.18 | 0.05 | 0.04 | 0.10 | 0.14 | 0.14 | 1 |

| a-2) Correlation coefficient of MDC | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------------|--------|--------|-------|-------|------|-------|-------|-------|-------|------|------|-----------|
| MDC (Mild(KL2)→Mild(KL3)) | Height | Weight | BMI | Age | LD | AWT | AWW | PWW | PWT | AWA | PWA | Extrusion |
| Height | 1 | | | | | | | | | | | |
| Weight | 0.59 | 1 | | | | | | | | | | |
| BMI | 0.04 | 0.83 | 1 | | | | | | | | | |
| Age | -0.13 | -0.37 | -0.38 | 1 | | | | | | | | |
| LD | 0.11 | 0.13 | 0.07 | 0.07 | 1 | | | | | | | |
| AWT | -0.04 | 0.03 | 0.07 | 0.12 | 0.46 | 1 | | | | | | |
| AWW | -0.05 | 0.14 | 0.21 | -0.01 | 0.36 | 0.48 | 1 | | | | | |
| PWW | -0.05 | 0.04 | 0.10 | 0.14 | 0.17 | 0.30 | 0.34 | 1 | | | | |
| PWT | -0.09 | -0.09 | -0.05 | 0.19 | 0.45 | 0.37 | 0.16 | 0.30 | 1 | | | |
| AWA | -0.02 | -0.12 | -0.14 | 0.16 | 0.26 | 0.54 | -0.24 | 0.04 | 0.31 | 1 | | |
| PWA | -0.03 | -0.01 | 0.00 | -0.02 | 0.29 | 0.11 | -0.06 | -0.53 | 0.44 | 0.20 | 1 | |
| Extrusion | 0.16 | 0.20 | 0.15 | 0.04 | 0.14 | -0.03 | -0.15 | -0.10 | -0.02 | 0.23 | 0.15 | 1 |

| a-3) Correlation coefficient of SVC | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------------|--------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|------|-----------|
| SVC (Mild→Severe) | Height | Weight | BMI | Age | LD | AWT | AWW | PWW | PWT | AWA | PWA | Extrusion |
| Height | 1 | | | | | | | | | | | |
| Weight | 0.58 | 1 | | | | | | | | | | |
| BMI | -0.01 | 0.81 | 1 | | | | | | | | | |
| Age | -0.10 | -0.25 | -0.24 | 1 | | | | | | | | |
| LD | 0.00 | 0.13 | 0.16 | 0.08 | 1 | | | | | | | |
| AWT | 0.09 | -0.01 | -0.06 | 0.19 | -0.02 | 1 | | | | | | |
| AWW | -0.08 | 0.08 | 0.17 | -0.06 | 0.14 | 0.04 | 1 | | | | | |
| PWW | -0.07 | 0.04 | 0.10 | 0.10 | 0.12 | 0.15 | 0.25 | 1 | | | | |
| PWT | -0.07 | 0.01 | 0.07 | 0.09 | 0.40 | 0.00 | 0.22 | 0.33 | 1 | | | |
| AWA | -0.02 | -0.16 | -0.17 | 0.20 | 0.25 | 0.09 | -0.42 | -0.24 | 0.21 | 1 | | |
| PWA | 0.14 | 0.12 | 0.05 | -0.04 | 0.22 | -0.11 | -0.05 | -0.40 | 0.52 | 0.42 | 1 | |
| Extrusion | 0.18 | 0.24 | 0.16 | -0.12 | 0.22 | -0.05 | -0.02 | -0.01 | 0.15 | 0.09 | 0.16 | 1 |

| b-1) Correlation coefficient of OAC-c | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------------------|--------|--------|-------|------|-------|------|-------|-------|------|------|------|-----------|
| OAC-c (Normal) | Height | Weight | BMI | Age | LD | AWT | AWW | PWW | PWT | AWA | PWA | Extrusion |
| Height | 1 | | | | | | | | | | | |
| Weight | 0.45 | 1 | | | | | | | | | | |
| BMI | -0.08 | 0.85 | 1 | | | | | | | | | |
| Age | -0.06 | 0.14 | 0.19 | 1 | | | | | | | | |
| LD | 0.11 | 0.27 | 0.25 | 0.39 | 1 | | | | | | | |
| AWT | 0.11 | -0.03 | -0.11 | 0.28 | 0.38 | 1 | | | | | | |
| AWW | -0.05 | 0.03 | 0.07 | 0.16 | 0.56 | 0.46 | 1 | | | | | |
| PWW | 0.21 | 0.15 | 0.06 | 0.15 | 0.45 | 0.20 | 0.35 | 1 | | | | |
| PWT | 0.30 | 0.19 | 0.05 | 0.36 | 0.44 | 0.40 | 0.37 | 0.37 | 1 | | | |
| AWA | 0.17 | 0.06 | -0.03 | 0.09 | -0.09 | 0.36 | -0.28 | -0.09 | 0.03 | 1 | | |
| PWA | 0.08 | 0.00 | -0.05 | 0.16 | -0.03 | 0.15 | 0.04 | -0.47 | 0.26 | 0.27 | 1 | |
| Extrusion | 0.26 | -0.02 | -0.15 | 0.11 | 0.13 | 0.01 | -0.06 | 0.20 | 0.27 | 0.00 | 0.08 | 1 |

| b-2) Correlation coefficient of MDC-c | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------------------|--------|--------|-------|-------|------|------|-------|-------|------|-------|------|-----------|
| MDC-c (Mild) | Height | Weight | BMI | Age | LD | AWT | AWW | PWW | PWT | AWA | PWA | Extrusion |
| Height | 1 | | | | | | | | | | | |
| Weight | 0.45 | 1 | | | | | | | | | | |
| BMI | -0.08 | 0.84 | 1 | | | | | | | | | |
| Age | -0.06 | -0.34 | -0.34 | 1 | | | | | | | | |
| LD | 0.01 | 0.06 | 0.06 | 0.03 | 1 | | | | | | | |
| AWT | -0.13 | 0.01 | 0.08 | 0.11 | 0.36 | 1 | | | | | | |
| AWW | -0.03 | 0.05 | 0.08 | 0.02 | 0.38 | 0.51 | 1 | | | | | |
| PWW | 0.00 | -0.05 | -0.08 | -0.01 | 0.29 | 0.28 | 0.22 | 1 | | | | |
| PWT | -0.22 | -0.24 | -0.15 | 0.14 | 0.40 | 0.52 | 0.32 | 0.37 | 1.00 | | | |
| AWA | 0.00 | -0.09 | -0.11 | 0.03 | 0.07 | 0.41 | -0.15 | 0.01 | 0.25 | 1 | | |
| PWA | -0.13 | -0.19 | -0.13 | 0.15 | 0.05 | 0.00 | -0.03 | -0.56 | 0.27 | 0.12 | 1 | |
| Extrusion | -0.01 | 0.04 | 0.05 | 0.08 | 0.26 | 0.10 | 0.10 | -0.04 | 0.10 | -0.02 | 0.17 | 1 |

| b-3) Correlation coefficient of SVC-c | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------------------|--------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|-------|------|-----------|
| SVC-c (Mild) | Height | Weight | BMI | Age | LD | AWT | AWW | PWW | PWT | AWA | PWA | Extrusion |
| Height | 1 | | | | | | | | | | | |
| Weight | 0.53 | 1 | | | | | | | | | | |
| BMI | 0.04 | 0.87 | 1 | | | | | | | | | |
| Age | -0.07 | -0.29 | -0.31 | 1 | | | | | | | | |
| LD | 0.02 | 0.08 | 0.07 | 0.03 | 1 | | | | | | | |
| AWT | -0.14 | -0.06 | 0.00 | 0.21 | 0.26 | 1 | | | | | | |
| AWW | 0.00 | -0.02 | -0.03 | 0.03 | 0.38 | 0.31 | 1 | | | | | |
| PWW | -0.11 | 0.00 | 0.04 | -0.03 | 0.28 | 0.17 | 0.30 | 1 | | | | |
| PWT | -0.20 | -0.26 | -0.20 | 0.16 | 0.40 | 0.52 | 0.19 | 0.35 | 1 | | | |
| AWA | -0.04 | -0.06 | -0.06 | 0.01 | -0.03 | 0.50 | -0.21 | -0.05 | 0.27 | 1 | | |
| PWA | -0.10 | -0.21 | -0.18 | 0.17 | 0.10 | 0.21 | 0.01 | -0.56 | 0.33 | 0.17 | 1 | |
| Extrusion | 0.05 | 0.08 | 0.06 | 0.05 | 0.26 | -0.02 | 0.07 | -0.03 | 0.04 | -0.10 | 0.11 | 1 |

表 3.4 は、3つの検証に対する各群の基礎情報と測定パラメータとの間の相関関係を示す。表 3.4 の「a」は、各膝 OA 進行群のパラメータ間の相関係数：1) OAC, 2) MDC, 3) SVC を示す。「b」は、「a」についての対照群 1) OAC-c, 2) MDC-c, 3) SVC-c のそれらを示す。黄色は相関係数が 0.4 以上、オレンジは相関係数が 0.6 以上のセルを表している。各群について、体重と BMI は高い相関を示し ($r=0.79\sim 0.87$)、身長と体重は中程度の相関を示した ($r=0.45\sim 0.59$)。半月板のパラメータはどの基礎データとも相関していなかった。すべての群で、LD と PWT は中程度の正の相関 ($r=0.40\sim 0.52$) を示し、PWW と PWA は中程度の逆の相関 ($r=-0.56\sim -0.40$) を示した。他の中程度またはより高い相関係数を示すパラメータの組み合わせは一定ではなかった。

3-8 考察

本博士論文研究は、24ヶ月後において膝 OA 進行を伴う OAC, MDC, および SVC, ならびに膝 OA 進行を伴わない対照群 (OAC-c, MDC-c, SVC-c) について、ベースラインでの半月板の形状を測定した。結果として、膝 OA 進行前の半月板の形状は、OAC と MDC は類似しており、SVC の特徴に関してはそれとは異なっていた。OAC と MDC では、半月板角 (AWA, PWA) が有意に小さい値を示し、SVC に関しては、LD が大きい値を示した。亜脱臼量は、膝 OA 進行を伴う全群において有意に大きい値を示した。各パラメータの特性については、以下に示す。

縦断研究期間について

膝 OA の進行と半月板形状の関係についてはいくつかの報告がある^{[28]-[32]}。それらの報告によると、半月板は初期の OA においていかなる特定の形状変化も伴わずに軽度の損傷を示し、その後、後方の変性または損傷を伴う内側亜脱臼が観察された。しかし、半月板形状の変化の前後に OA 進行が起こったかどうかは明らかではなかったとされる。膝 OA および関節構造の進行に関するいくつかの縦断的研究は報告されており、Emmanuel らは 4 年間縦断追跡を実施し、早期半月板亜脱臼が膝の OA 進行と関連していることを見出した^[28]。Roemer らは、関節損傷の特定の構造的特徴が膝 OA の発症の 2 年前に MR 画像上に認められ、上記の特徴が新たに認められた膝は、より高い膝 OA リスクを示したことを示した^[32]。これらの結果から、本博士論文研究で採用した 24ヶ月の期間は、対象者における OA 変化の差を観察するための最短時間として妥当であると考えた。

半月板サイズ変化について

本博士論文研究では、長さ寸法を有するパラメータは各対象者の身長によって正規化された。一方、角度に関連するパラメータは正規化していない。表 3.2 おいて、a), b) および c) における亜脱臼量の比較ならびに c) における LD の比較は、raw data および normalized

data の両方において有意差を示した. a) の AWT, AWW および PWW に関しては, normalized data のみが違いを示した. b) の AWW および PWW に関しては raw data にて, normalized data では PWW のみが有意差を示した. すべての検証において, 半月板角, 亜脱臼および LD のパラメータは, raw data および normalized data でも同様の有意差を認め, 24 ヶ月後の状態を予測するのに有用なパラメータであると考えられた.

得られた半月板形状変化の結果の例を図 3.5 に示す. これらの結果から, LD の拡大は, 膝 OA の重症化につながることを示唆された. 膝 OA の進行と LD 拡大に関しては, 以前の研究でも強い相関を認めた^[29]. したがって, 予見的に LD の拡大は, 膝 OA の重症化の一要素であると考えられた. LD が大きくなると, 半月板が大腿脛骨関節から前後方向に外れ, 大腿骨-脛骨軟骨の接触圧が強くなり, OA がより重症化すると考えられた.

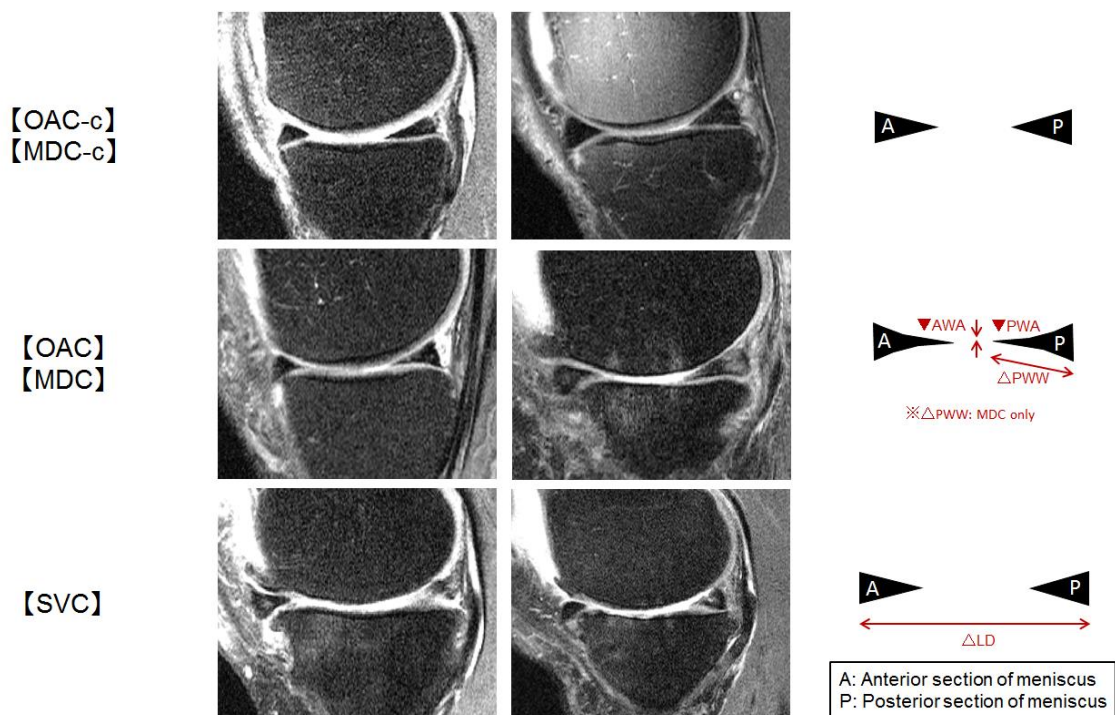


図 3.5 各膝 OA 進行パターンに先行する半月板形状の特徴

さらに, OAC と OAC-c 間, ならびに MDC と MDC-c 間では LD に有意差はなかったが, 半月板角において統計的に有意な差があることが明らかになったため, 半月板の LD に変化を生じることなく前後の半月板角が減少を認めた場合, 膝 OA の進行を予測することができると考えた. SVC に対して OAC, MDC の半月板は, 亜脱臼量が少なく, LD が増加していないため, フープ機能を維持したまま元の位置を保つことができたと考えられた. そこには大腿脛骨関節の衝撃吸収という半月板本来の役割を担っていることが示唆された^[1].

図 3.5 に示すように、大腿骨軟骨および脛骨軟骨の凸面形状から半月板上下縁の湾曲を認める場合が多い。しかしこの潰れた状態は、半月板の衝撃吸収機能のさらなる低下を招き、大腿脛骨関節におけるメカニカルストレスに継続的にさらされているということが考えられる。これはゆくゆくは大腿骨および脛骨軟骨が接触する可能性があり、膝 OA の進行に繋がる可能性があることが示唆された^[37]。

半月板亜脱臼について

すべての検証で、亜脱臼量の増加に伴って膝 OA が進行することが認められた。半月板亜脱臼は、これまでの多くの研究で膝 OA 進行の重要な危険因子と考えられてきたが、本研究の結果もまたそれを支持する結果となった^{[28]-[32]}。

各指標の相関関係について

体重と BMI、身長と体重は強い相関があることは周知の通りである。膝 OA は内側半月板の後節で有意な変性を示し^{[17], [18], [22], [27]}、本研究では LD と PWT の間に相関があることがわかり、PWW と PWA は中程度の相関を示した。Normal 群または Mild OA 群の半月板は少量の亜脱臼があり、LD は増加しなかったことから、フープ機能を維持しながら、元の位置に存在していたことが考えられ、半月板が衝撃吸収機能を果たすので、PWW と PWA との間の中程度の相関関係は妥当であると考えた。

ただ、半月板亜脱臼は、評価されたパラメータのいずれとも高い相関を示さなかった。半月板亜脱臼は膝 OA の重要な危険因子ではあるが、それは半月板形状変化とは無関係に起こる事象であることが示唆された。

Limitation

本博士論文研究にはいくつかの Limitation がある。第一に、MRI 取得のためのシーケンスは限られていた。対象として OAI データが使用されており、近年、半月板のセグメンテーションに有用であると考えられる定常状態コヒーレントシーケンス (FISP) や T2* などのシーケンスは含まれていない^[38]。そのため、本博士論文研究においてデータ不明瞭で除外されたケースもしっかり含められ厚みのあるデータを示せた可能性がある。第二に、半月板形状は体重負荷などによって異なってくることが予想されるが、本博士論文研究では体重負荷のない仰臥位での画像データを使用した。第三に、本報告は内側半月板のみを扱い、外側半月板は評価されなかった。内側半月板だけが先行研究の報告で有意な変化を示したので^[29]、今回は内側半月板に焦点を当てた。第四に、交絡因子の調整が不十分であった。半月板損傷およびマルアライメント (骨・関節の配列不正) の有無は膝の状態に影響を与えるが^[39]、これらは本博士論文研究では考慮されていない。第五に、本博士論文研究においては 24 ヶ月後に実際の半月板形状を追跡しなかった。したがって、場合によっては半月板がベースラインから 24 ヶ月後の期間に傷害を受け、膝 OA が進行した可能性がある。

本博士論文研究では、24 ヶ月後に半月板の形状を測定することはできず、いつ半月板が損傷したのかを明らかにすることができていない。半月板損傷による膝 OA 進行の違いは、今後検討していきたい。第六に、対象者の膝ごとに手動操作によってデータを処理するのは時間と労力がかかるため、多数の対象者を使用した大規模データの解析は確立するのが難しいと考えられる。

3-9 まとめ

本章は、24 ヶ月後の膝 OA の縦断的進行に先行する半月板形状の特徴を説明する最初の報告を紹介した。我々の調査結果は、半月板 LD の拡大がベースラインで観察される場合、膝 OA は 24 ヶ月後に重症になることを示唆している。さらに、半月板の LD が変化しなくとも、半月板幅が広く (MDC のみ)、半月板角が小さいという事象は、24 ヶ月後の膝 OA の進行につながる潜在的なリスクであることも示唆した。

縦断的に膝 OA の進行を予測するため、我々は単純にベースラインにおける半月板の幾何学的パラメータを「OA progression set」および「OA no-change set」と比較し、そして半月板形状が膝 OA 進行に影響を与える特徴を同定した。膝 OA の進行パラメータ間の相関係数は示したが、各パラメータが膝 OA 進行にどの程度影響を与えたかを決定するために重回帰分析を実施しなかった。この分析は今後の課題である。

第 4 章 OAI データを用いた変形性膝関節症の進行と半月板形状の関連性（縦断研究）

4-1 はじめに

本章は、前章で述べたOAIデータを用いた大規模かつ後ろ向きコホートでの計測調査の継続であり、前章で述べたLimitationの部分にあった24か月後の半月板の定量計測を実際に行い、膝OAが進行する症例、進行しない症例を含むさまざまなパターンで、半月板形状の縦断的变化を調べた。

4-2 対象

使用した画像データは Osteoarthritis Initiative (OAI) データベースから得た。OAI データベース登録者の包含基準、除外基準は前章を参照されたい。

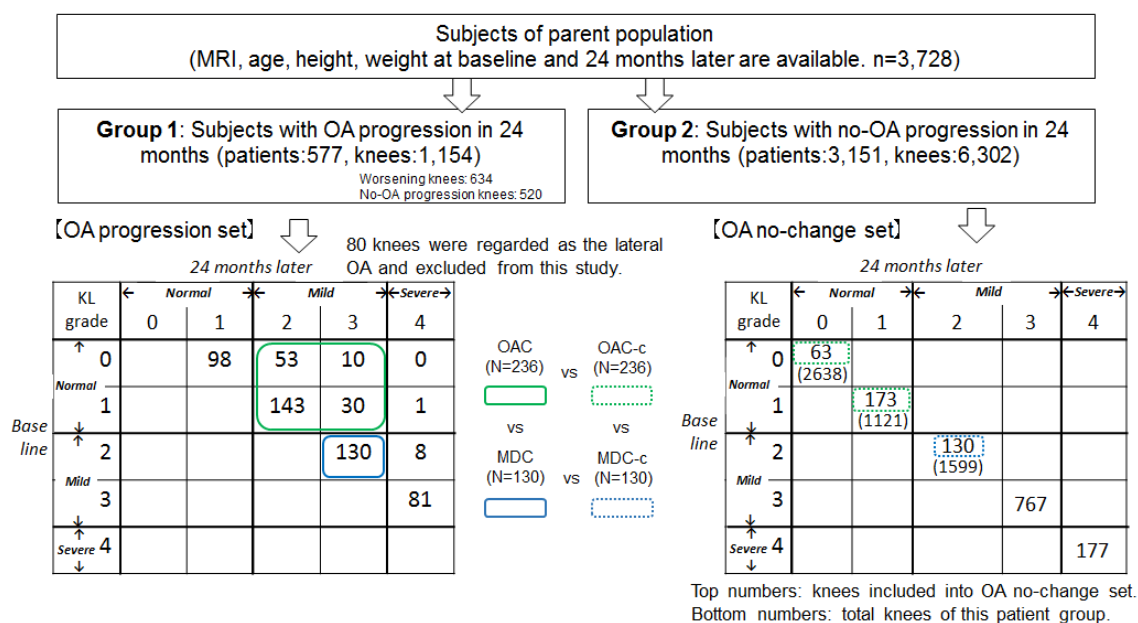


図 4.1 対象者と対象膝の選択フローチャート

対象膝は図 4.1 の通り，前章とほぼ同様に選択し，OA progression set のサブグループである緑線で囲われた OA change 群 (OAC) 236 膝，青線で囲われた Mild change 群 (MDC) 130 膝とその対照となる OA no-change set から緑点線で囲われた OAC-c 236 膝，青点線で囲われた MDC-c 130 膝とした．Severe change 群 (SVC) は半月板の形状変化が著明であり，本章における計測からは除外した．また，24 か月後のデータ欠損が OAC にて 18 膝，MDC にて 11 膝，OAC-c にて 4 膝，MDC-c にて 6 膝あったため，それらを除外した OAC 218 膝，MDC 119 膝，OAC-c 232 膝，MDC-c 124 膝におけるベースライン時から 24 か月後にかけて変化した半月板形状と膝 OA 進行のパターンについて調査・検討した．なお膝 OA 進行に関しては，重症度を KL grade で判断し^[4]，そのスコアの変化を重症化と定義した．KL grade に関しては客観性，定量性の面で課題もあるが，先行研究での WORMS を利用した検討により有効であると判断した^{[16],[29]}．

4-3 MRI データと半月板形状計測

使用した MRI データは前章と同様，3 Tesla Magnetom Trio magnet (Siemens Erlangen, Germany) で得た．シーケンスは中間加重ターボスピンエコー intermediate weighted turbo spin echo (IW_TSE) を選択し，IW_TSE におけるスライス厚は 3.0mm，解像度は 2.8 pixels/mm であった．

半月板形状測定に使用したスライスは，矢状面スライスが内側半月板の最大縦径 (LD) を有するスライスを選択し，図 4.2 に示すように前章，前々章の通りにセグメンテーションを実行し，以下の幾何学量を計測した．縦径: Longitudinal diameter (LD)，前節厚: Anterior wedge thickness (AWT)，前節幅: Anterior wedge width (AWW)，後節幅: Posterior wedge width (PWW)，後節厚: Posterior wedge thickness (PWT)，前節角: Anterior wedge angle (AWA)，後節角: Posterior wedge angle (PWA)．図 4.2 の左にこれらを示す．

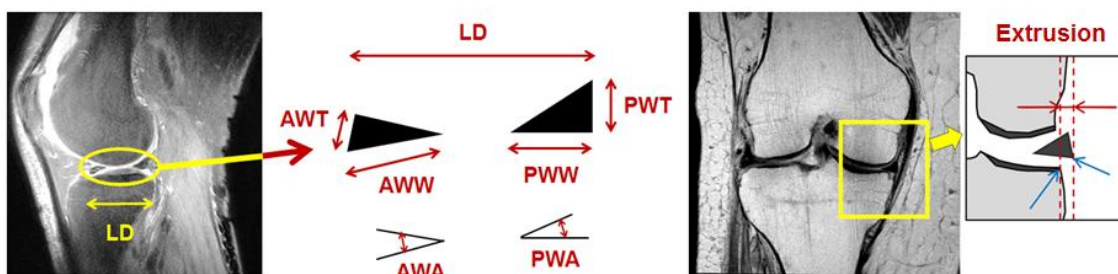


図 4.2 半月板の定量計測における指標

冠状面スライスは、図 4.3 に示す通り、Bruns らによって示された"mid-coronal"（内側顆間隆起が最大となる）のスライスを選択し^[33]、脛骨の端から半月板の端までの距離を亜脱臼量として測定した。図 4.2 の右にそれを示す。

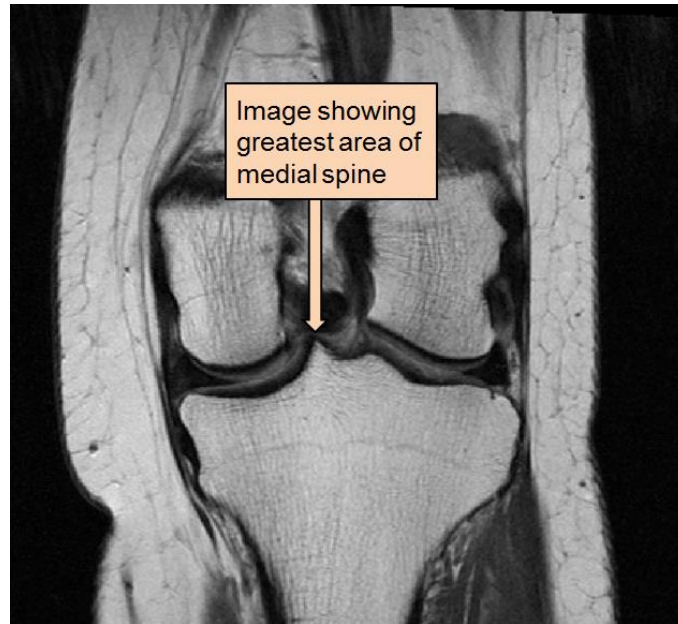


図 4.3 “mid-coronal” の規定^[33]

定量計測は、画像解析ソフトウェア ImageJ 1.47v (National Institutes of Health, USA) を使用して行った。半月板の矢状面像における各幾何学量を 4 回測定し、最大値および最小値を除外し、残りの 2 つの値の平均を採用した。計測データの信頼性に関しては、前章で述べたように、ICC の Case1 で確認され、0.92~0.99 の範囲であり、高い信頼性が確認された^{[35],[36]}。

4-4 統計分析

4 つの群 : OAC, MDC, OAC-c, MDC-c のそれぞれについて、年齢、身長、体重、BMI などの交絡因子の平均値を比較したところ、年齢以外には有意差を認めなかった。比較対象の各半月板の大きさに関するパラメータについては、Paired t-test で有意差を確認し、有意水準は 5%未満とした。

4-5 結果

まず OAC, MDC, OAC-c および MDC-c に関して. ベースライン時と 24 か月後の時点の基礎情報 (年齢, 身長, 体重, BMI) を表 4.1 にまとめた.

表 4.1 対象者のベースライン, 24 か月後の基礎情報 (OAC, MDC, OAC-c, MDC-c)

| a. Basic information of OAC (Normal→Mild) (* p <0.05, ** p <0.01) | | | | |
|---|-----------|-------------|-------------|--------------------------|
| | Age (y/o) | Height (cm) | Weight (kg) | BMI (kg/m ²) |
| Baseline | 60.7±8.4 | 167.4±8.8 | 83.3±15.7 | 29.6±4.5 |
| 24M | 62.8±8.4 | 167.1±9.0 | 83.2±16.3 | 29.7±4.8 |
| ** | | | | |
| b. Basic information of MDC (Mild(KL2)→Mild(KL3)) | | | | |
| | Age (y/o) | Height (cm) | Weight (kg) | BMI (kg/m ²) |
| Baseline | 62.6±8.3 | 167.0±9.0 | 84.4±16.2 | 30.2±4.8 |
| 24M | 64.7±8.3 | 166.9±9.2 | 84.3±16.8 | 30.2±5.2 |
| ** | | | | |
| c. Basic information of OAC-c (Normal→Normal) | | | | |
| | Age (y/o) | Height (cm) | Weight (kg) | BMI (kg/m ²) |
| Baseline | 63.4±8.9 | 166.1±9.0 | 73.6±15.9 | 26.5±4.8 |
| 24M | 65.6±9.0 | 166.0±8.9 | 73.5±15.5 | 26.5±4.7 |
| ** | | | | |
| c. Basic information of MDC-c (Mild→Mild) | | | | |
| | Age (y/o) | Height (cm) | Weight (kg) | BMI (kg/m ²) |
| Baseline | 65.2±9.0 | 167.4±8.2 | 81.7±15.7 | 29.1±5.0 |
| 24M | 67.2±9.1 | 167.3±8.1 | 82.0±15.4 | 29.3±4.8 |
| ** | | | | |

次に, 各グループの, ベースライン時と 24 か月後の実際の半月板形状, 亜脱臼量の変化量と統計的有意差を表 4.2 にまとめた. 各グループでの特徴を以下に述べる.

① OAC (KL grade 0,1⇒2,3)

LD, PWA, 亜脱臼量は有意な増加を示し, AWT, AWW, PWW は有意な減少を示した.

② MDC (KL grade 2⇒3)

OAC と同様, LD, PWA, 亜脱臼量は有意な増加を示し, AWT, AWW, PWW は有意な減少を示した.

③ OAC-c (KL grade 0,1⇒0,1: No change - Normal)

LD, 亜脱臼量は有意な増加を示し, PWW, AWA は有意な減少を示した. OAC とは LD の増加, PWW の減少, 亜脱臼量の増加が共通していたが, その増減の幅は OAC と比較して小さかった.

④ MDC-c (KL grade 2,3⇒2,3: No change - Mild)

AWT, PWT, AWA, PWA は有意な減少を示した。MDC とは AWT の減少のみが共通していた。

表 4.2 各群における半月板定量評価結果 (Baseline, 24M, 差分) ※24M=24 か月

| a) Data of OAC (Baseline→24M) (* p <0.05, ** p <0.01) | | | | | | | | |
|---|------------|------------|------------|------------|------------|-------------|-------------|---------------|
| | LD(mm) | AWT(mm) | AWW(mm) | PWW(mm) | PWT(mm) | AWA(degree) | PWA(degree) | Extrusion(mm) |
| Baseline | 44.00±4.16 | 6.43±1.15 | 10.03±1.61 | 14.25±2.36 | 6.47±1.25 | 41.71±6.90 | 28.43±6.14 | 2.25±0.86 |
| 24M | 45.27±4.40 | 6.31±1.09 | 9.59±1.53 | 11.96±2.08 | 6.36±1.14 | 42.58±7.05 | 34.20±7.36 | 2.81±0.96 |
| | ** | * | ** | ** | | | ** | ** |
| Difference | 1.36±1.79 | -0.12±0.89 | -0.40±1.14 | -2.28±1.93 | -0.07±0.95 | 0.70±0.95 | 5.82±7.59 | 0.60±0.95 |

| b) Data of MDC (Baseline→24M) | | | | | | | | |
|-------------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------|-------------|---------------|
| | LD(10 ³ mm) | AWT(10 ³ mm) | AWW(10 ³ mm) | PWW(10 ³ mm) | PWT(10 ³ mm) | AWA(degree) | PWA(degree) | Extrusion(mm) |
| Baseline | 45.15±4.05 | 6.97±1.44 | 10.31±1.59 | 13.39±2.14 | 6.67±1.28 | 43.41±7.63 | 31.43±6.56 | 3.03±0.92 |
| 24M | 46.61±4.45 | 6.63±1.23 | 9.83±1.54 | 11.43±2.10 | 6.62±1.21 | 43.27±7.47 | 36.39±7.21 | 3.36±1.11 |
| | ** | ** | ** | ** | | | ** | ** |
| Difference | 1.26±2.43 | -0.38±1.25 | -0.48±1.03 | -1.87±1.95 | -0.08±1.09 | -0.36±7.33 | 4.65±7.60 | 0.36±1.03 |

| c) Data of OAC-c (Baseline→24M) | | | | | | | | |
|---------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|-------------|-------------|---------------|
| | LD(mm) | AWT(mm) | AWW(mm) | PWW(mm) | PWT(mm) | AWA(degree) | PWA(degree) | Extrusion(mm) |
| Baseline | 43.07±3.61 | 5.98±1.05 | 9.06±1.42 | 12.81±1.89 | 6.15±1.19 | 43.74±6.01 | 30.31±6.41 | 1.49±0.55 |
| 24M | 43.84±4.06 | 6.00±0.98 | 9.03±1.43 | 12.48±1.97 | 6.26±1.16 | 42.27±6.13 | 31.37±6.41 | 1.72±0.65 |
| | ** | | | ** | | ** | | ** |
| Difference | 0.64±1.93 | -0.03±0.85 | -0.05±1.01 | -0.41±1.22 | -0.04±0.85 | -1.62±5.62 | 0.50±6.10 | 0.27±0.65 |

| d) Data of MDC-c (Baseline→24M) | | | | | | | | |
|---------------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------|-------------|---------------|
| | LD(10 ³ mm) | AWT(10 ³ mm) | AWW(10 ³ mm) | PWW(10 ³ mm) | PWT(10 ³ mm) | AWA(degree) | PWA(degree) | Extrusion(mm) |
| Baseline | 45.59±3.69 | 6.88±1.46 | 9.87±1.70 | 11.72±2.21 | 6.77±1.33 | 47.89±9.11 | 38.66±9.30 | 2.77±0.96 |
| 24M | 45.63±3.75 | 6.26±1.09 | 9.72±1.37 | 11.69±2.16 | 6.24±1.05 | 43.63±7.36 | 34.70±8.32 | 2.60±0.92 |
| | | ** | | | ** | ** | ** | |
| Difference | 0.02±1.62 | -0.60±0.93 | -0.10±1.23 | -0.03±1.49 | -0.52±1.01 | -4.33±7.56 | -3.95±7.98 | -0.15±0.90 |

表 4.3 各群における半月板定量評価結果 (有意差ある変化部分のみ)

| Meniscal shape change results for 24 months | | | | | | | | |
|---|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----------|
| | LD | AWT | AWW | PWW | PWT | AWA | PWA | Extrusion |
| OAC (Normal→Mild) | ↑ | ↓ | ↓ | ↓ | | | ↑ | ↑ |
| MDC (Mild(KL2)→Mild(KL3)) | ↑ | ↓ | ↓ | ↓ | | | ↑ | ↑ |
| OAC-c (Normal→Normal) | ↑ | | | ↓ | | ↓ | | ↑ |
| MDC-c (Mild→Mild) | | ↓ | | | ↓ | ↓ | ↓ | |

↑ : increase
↓ : decrease

表 4.3 には、各群における半月板の定量評価における結果として、統計学的有意差を認められた部分のみ増加，減少の矢印で示した。また、本結果から得られた 24 ヶ月期間における OAC, MDC, OAC-c, MDC-c の変形パターンを図 4.4 に示した。

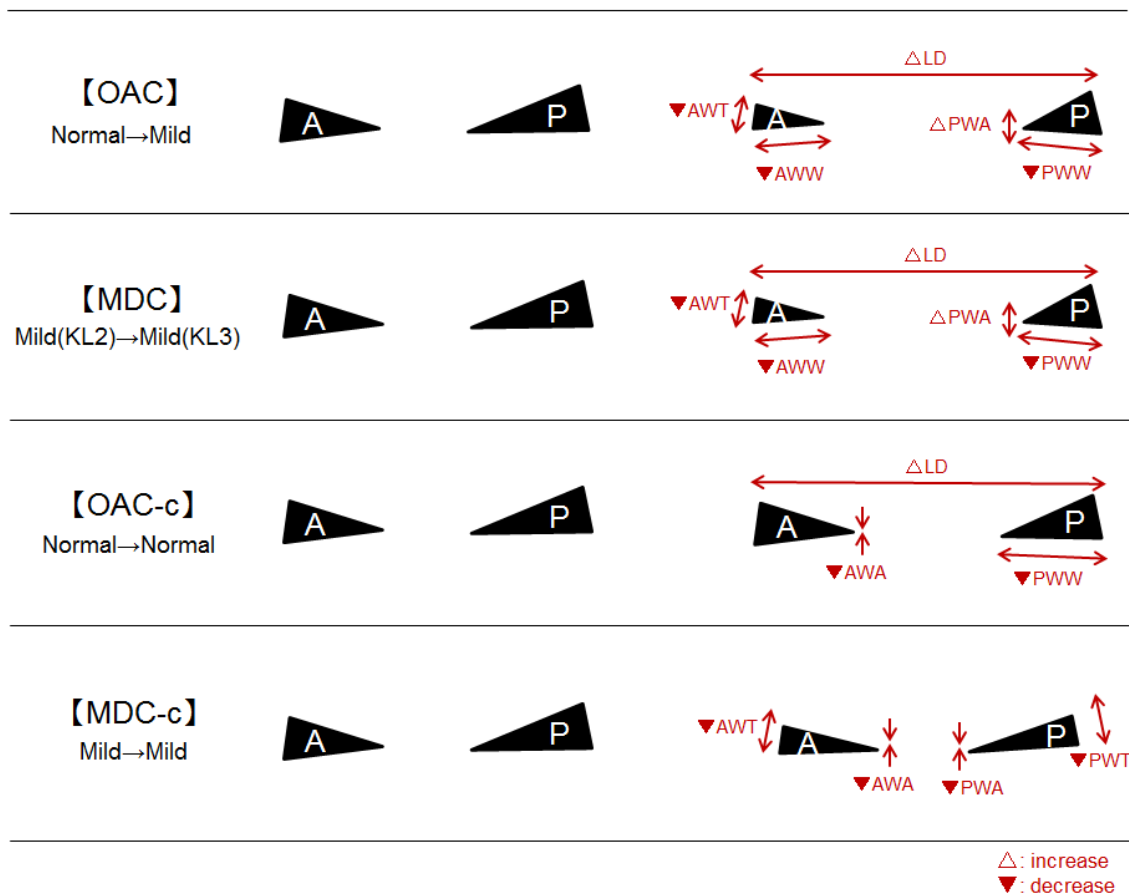


図 4.4 各グループの 24 か月後の変形パターン

4-6 考察

この博士論文研究では、膝 OA 進行を伴う群 (OAC, MDC) ならびに膝 OA 進行を伴わない対照群 (OAC-c, MDC-c) について、ベースライン時と 24 か月後での半月板の形状を測定し、その変化の特徴と膝 OA 進行との関連について検討した。本章では 4 つの群に分けて検討を行ったが、その意味は下記の通りと考える。OAC は 24 か月後に膝 OA が Normal から Mild に進行する群であり、そこには Normal 群の 24 か月の時間経過と Normal 群の OA 進行の要素を含んでいるものと考えられる。同様に、MDC は 24 か月後に膝 OA が Mild (KL2) から Mild (KL3) に進行する群であり、そこには Mild 群の 24 か月の時間経過と Mild 群の膝 OA 進行の要素を含んでいるものと考えられる。さらに、OAC-c は 24 か月後

で膝 OA が Normal のままの群であり，そこには Normal 群の 24 か月の時間経過の要素を含んでおり，MDC-c は 24 か月後で膝 OA が Mild のままの群であり，Mild 群の 24 か月の時間経過の要素含んでいるものと考えられる．これらをもとに考察を進める．

OAC, MDC の半月板形状変化は，項目が多く，サイズは異なっているが同様の傾向がうかがえた．そのうち LD の増加，PWW の減少，PWA の増加，亜脱臼量の増加はまた，第 2 章で述べた横断研究の結果とほぼ同様の結果であった．表 4.4 に，膝 OA 進行に伴う半月板形状変化について示す．

表 4.4 膝 OA 進行に伴う半月板形状変化（横断研究と縦断研究の比較）

| Results of meniscal shape change | | | | | | | | |
|--|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----------|
| | LD | AWT | AWW | PWW | PWT | AWA | PWA | Extrusion |
| The knees of Japanese (Cross-sectional study) | ↑ | | | ↓ | | | ↑ | ↑ |
| The knees of OAI (Longitudinal study) | ↑ | ↓ | ↓ | ↓ | | | ↑ | ↑ |

↑ : increase
↓ : decrease

また，膝 OA 進行を予測する第 3 章の結果と見比べてみると，OAC, MDC は特徴的な結果であった．第 3 章における OAC, MDC はベースライン時にて半月板幅が大きく，半月板角が小さくなっているが，本章の縦断的解析の結果は半月板幅の減少と後節のみ半月板角の増加といった数値の特徴としては全く逆の結果を示した．さらにそこに LD の拡大や亜脱臼量の増加も加わっていることから，半月板が圧縮ストレスにさらされ，半月板体断面積のサイズを小さくしながら，前後方向も内側方向も外周に向かって広がっている様子うかがえた．図 4.5 にモデル図を示す．

【Change of meniscal shape in OAC and MDC】

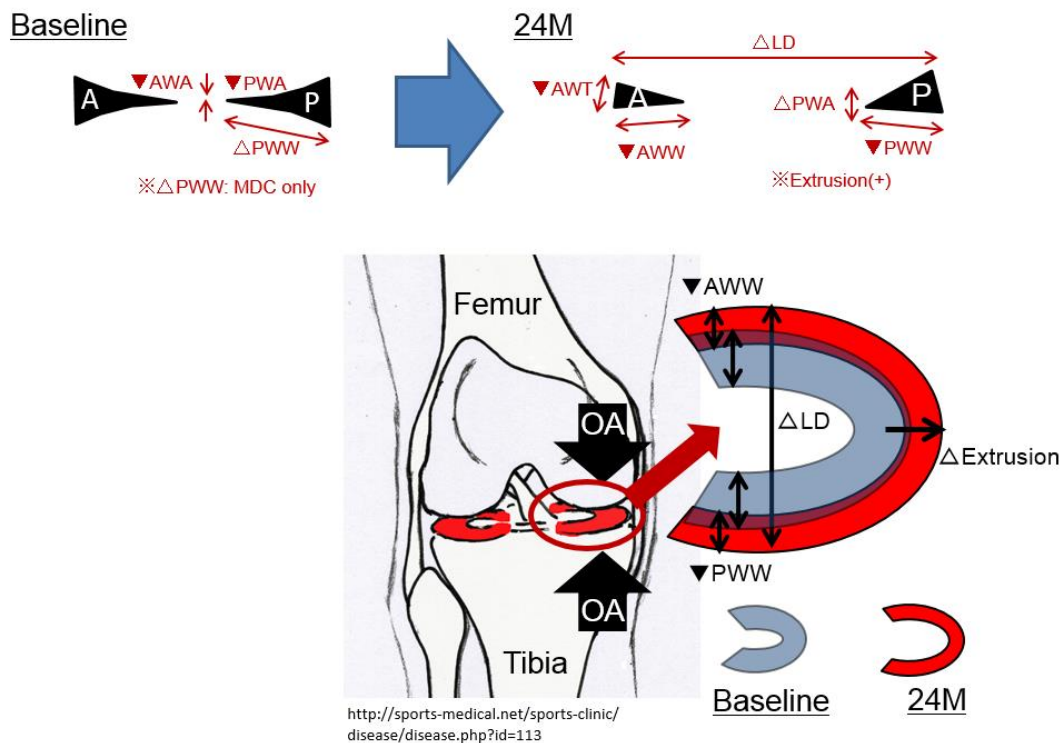


図 4.5 OAC, MDC における半月板変形モデル

OAC-c における変化を認めた指標に関して、OAC において変化を認めた AWT や AWW の減少、PWA の増加は認めなかった。OAC において認められ、OAC-c に認められないということよりこれらの変化が Normal 群の膝 OA 進行を伴う半月板の形状変化の特徴ではないかと考えられた。また LD の増加、PWW の減少、亜脱臼量の増加は OAC と同様、統計学的には有意な変化であったが、その変化量は有意に小さかった。OAC の LD 変化が $1.36 \pm 1.79\text{mm}$ に対して OAC-c の LD 変化は $0.64 \pm 1.93\text{mm}$ であり、また、亜脱臼量も OAC は $0.60 \pm 0.95\text{mm}$ に対して OAC-c は $0.27 \pm 0.65\text{mm}$ とそれぞれ倍以上の差であった。加えて、24M のそれぞれの数値は OAC のベースライン時の値よりも小さかった。OAC-c の 24M における LD、亜脱臼量はそれぞれ $43.84 \pm 4.06\text{mm}$ 、 $1.72 \pm 0.65\text{mm}$ に対し、OAC のベースライン時における LD、亜脱臼量はそれぞれ $44.00 \pm 4.16\text{mm}$ 、 $2.25 \pm 0.86\text{mm}$ であった。そのため、結果的には正常範囲内での形状変化と捉えられ、膝 OA 進行には至らず、臨床的には経過観察に留まるところかと考えられた。

MDC-c に関して、項目数こそ OAC-c と同様であるが、部位として共通しているのは AWA の減少のみであった。24 か月の期間で変化をしないという点で共通はしていても、計測時点で既に構造の差は生じていることが予想される (第 3 章より)。また、MDC とは AWT

の増加のみが共通しており，MDCにおいて認められたLDの増加，AWWの減少，PWWの減少，PWAの増加，亜脱臼量の増加は認めなかった．これらは，Mild群における膝OA進行による形状変化の特徴であることが示唆された．なかでもPWAに関してはMDCとMDC-cにて逆の結果を示しており，Mild群のOA進行の著明な特徴と言えるのではないかと推察される．

ただ，MDC-cにおいて，これまでの過去の報告で言及されてきたLDや亜脱臼量などといった，膝OA進行と関連の高いと考えられる項目の有意な変化は認めなかった^{[6]・[10]}．変化した項目としては，前節後節ともに半月板厚，半月板角が減少し，半月板体としては三角形の形状を保ったまま，一定に薄くなったといった結果と捉えられる．

Emmanuelらは膝OAの進行は一度OAになるとその後は加速的に進行すると述べているが^[28]，本博士論文研究結果からOACやMDCは統計学的にも半月板の形状変化をもたらす，その変化の数字も大きいことから一致する結果と考えられるが，MDC-cはMildOAの状態でありながら，第3章で述べたようなSevereOAに進行すると思われるLDの拡大や亜脱臼量の増加を認めていないことから，先の報告とは沿わない結果となった．

Limitationとしては，用いたMRIシーケンスが限定的であり半月板の抽出の段階にて除外されたケースもあったこと，外側OAの症例は除外したが，内側半月板のみのターゲットであり，外側半月板に関しては未評価であること，他関節における影響（マルアライメント）など交絡因子の調整不十分であったこと，手動操作での計測はかかる時間と労力が膨大であり，大規模データ処理には不向きなど，第3章と同様のことが言えた．それに加え，本章ではSevereOAに進行するSVCは除外して検討をしたが，OA進行においてSevere群は，他群と比較しても顕著に構造的変化をもたらしており，計測方法の規定として課題は残るにしても，何とか定量評価の方法を模索したいところであり，検討課題と考えられる．

4-7 まとめ

本章は，ベースライン時から24ヵ月後の半月板形状を縦断的に計測し，膝OA進行に基づき群分けを行い，それぞれの半月板形状の項目が膝OA進行との関与について明らかにする最初の報告を紹介した．その特徴として，時間の経過に伴う変形と膝OAの進行に伴う変形に分けることが出来た．本博士論文研究の解析結果は，これまでに報告のあったLDや亜脱臼量もそうであるが，本博士論文第2章で述べているような横断研究の結果を支持する形となった．ただ今回，SevereOAに関しては，半月板形状変化の個体間の差が大きいため除外したが，この検証は今後の課題といえる．

第5章 半月板セグメンテーション, 形状計測の自動化への試み

5-1 はじめに

これまで, 半月板定量計測としてMR画像から半月板のセグメンテーションに関しては, オリジナルで作成したプログラムにて大まかな抽出を行い, のちに手動でその調整を行う「半自動 (Semi-automatic)」で実施してきた. ただ, **Limitation** の一つとして 1 データあたりの処理にかかる時間と労力が大きく, 多くの対象を用いた多角的解析は発展させにくいことが考えられ, その自動化が求められた. 完全自動セグメンテーションに関しては, 正常膝や膝 OA があっても軽症なもの骨や軟骨に限局されているが, アトラスモデルなどによる機械学習を用いたもの^{[40]-[45]}, その他, レベルセット法に基づくもの^{[46],[47]}, グラフカット法に基づくもの^[48], 領域拡張法に基づくものなど^[49], 報告はさまざま, 手動操作での正解値との比較においてどれも一定の成果をあげている. ただ, 半自動で行った報告もあり^{[50],[51]}, ターゲットとする膝 OA における半月板は重症化するほど組織配列は乱れていくことを考慮すると, 我々は機械学習にも限界はあり, 後者が現実的ではないかと考えている. そこで, 本章では木更津工業高等専門学校協力のもと, 半月板抽出ソフトウェアの開発と三角形近似を用いた形状計測の精度検証についても示す.

なお, 本章で示す, セグメンテーションされた半月板領域の形状計測の方法は第 2 章から行っている手動での形状計測とは若干異なる形を取っている. 今回の自動化は, 実装のし易さを優先した試行的な計測方法である. 2つの方法の違いから, 精度検証においても, 方法の違いによる誤差も含むことをあらかじめ記しておく. 本章の狙いは, 初期の自動化の試みを示すとともに, そこに内在する可能性と難しさを示すことにある.

5-2 対象

使用した画像データは前章, 前々章と同様, OAI データベースから得た. 図 5.1 の通り, 対象膝を分類し, OAC-c と MDC-c よりそれぞれ 60 膝ずつ ID の最小のものから選出した.

5-3 ソフトウェア概要

本章における検証に使用するソフトウェアは木更津工業高等専門学校の協力のもと, 組み上げた. 主な機能としては, セグメンテーション, 形状計測であり, それぞれについて以下に述べる.

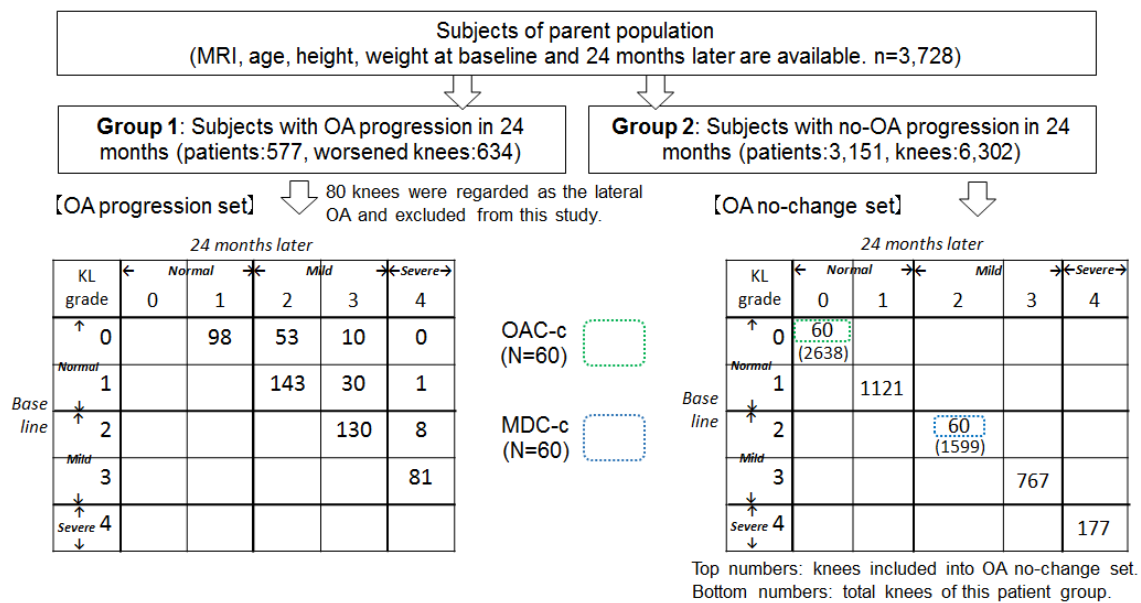


図 5.1 対象膝ターゲットフロー

5-3-1 セグメンテーション機能について

領域拡張法*をもとに実行される。

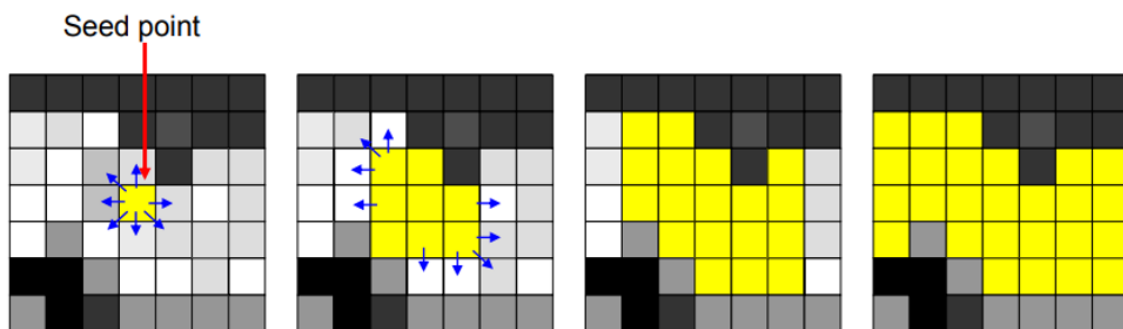
※領域拡張法 (Region growing) とは

目的：あらかじめ設定した画素値に関する条件を満足する、空間的に連続する領域をひとかたまりの領域として認識すること

方法：①画素値に関する条件を満足する画素を手動操作により決定し、一つのラベルをつける (種子点：seed point).

②近傍の点で条件を満足する画素に同一のラベルをつける。

③②を繰り返す。



http://www.cfme.chiba-u.jp/~haneishi/class/7_segmentation.pdf

図 5.2 領域拡張法とは

利点：理論がシンプルで抽出処理の処理時間が早い

欠点：画素値のみを参照して抽出しているため，抽出対象の近傍に同程度の画素値をもった物体がある時の誤抽出（抽出対象外との連結）やノイズなどの影響による不連続な抽出が起きる．

本研究の内側半月板セグメンテーションに用いるスライスにおける誤抽出は解剖学的には問題ない領域と判断して実行した（第2章参照）．

5-3-2 形状計測機能について

セグメンテーションされた半月板領域に対して三角形近似を行い，その長さを計測する．手順としては①頂点候補画素の取得，②三角形の形成，③類似度の計算となる．

①頂点候補画素の取得

まず，得られた画像を8近傍に1回膨張させる．その後，原画像から三角形の重心を求め，エッジ画素と重心の平均ユークリッド距離を計算する．重心からのユークリッド距離が平均ユークリッド距離以下のエッジ画素は頂点候補から除外する．その結果，頂点候補数の減少に伴い，計算数の削減（高速化）が可能となる．例を図5.3に示す．

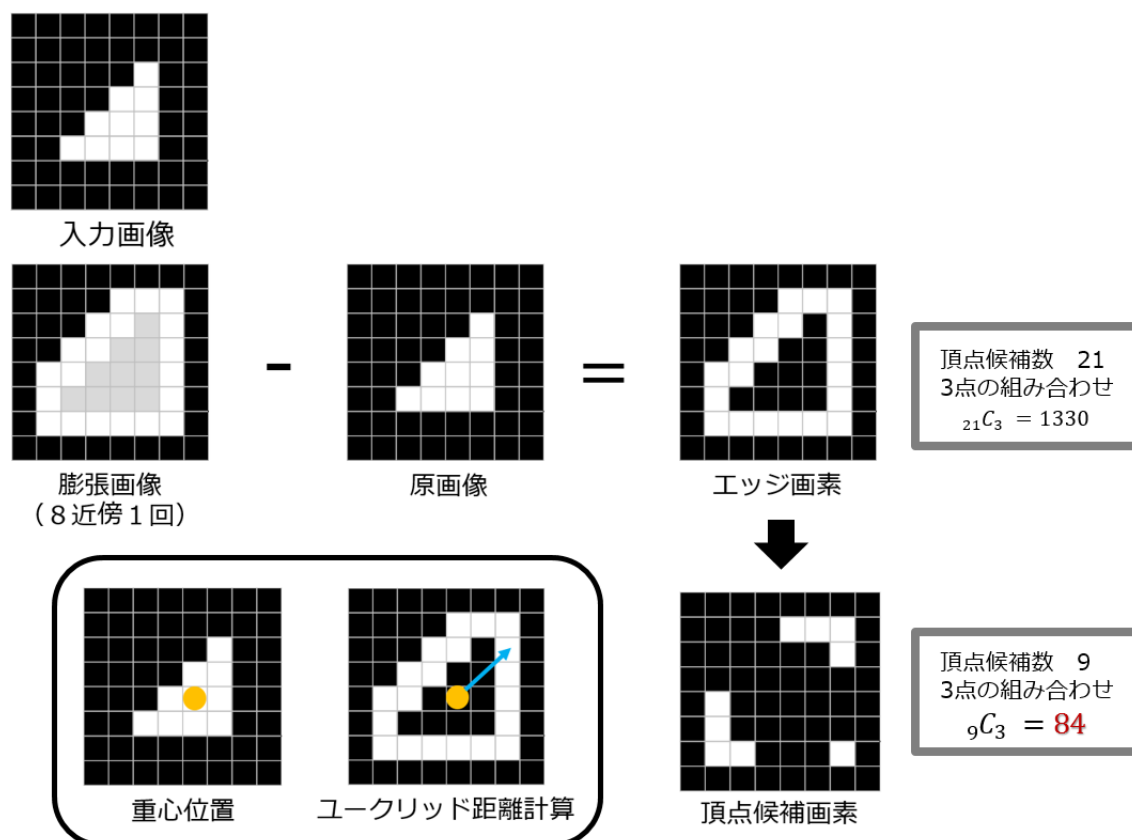


図 5.3 三角形近似のための頂点候補画素の取得フロー

②三角形の形成

①より 3つの頂点を結び三角形を形成する。

③類似度の計算

入力画像と候補画像を用いた三角形の類似度を計算する。その計算には Dice 係数*を使用した。

※Dice 係数 (DSC: Dice Similarity Coefficient) とは

もともとは 2つの集合 A, B の要素の一致度を示すものであり, 以下の式で定義される。

$$DSC(A, B) = \frac{2|A \cap B|}{|A| + |B|}$$

Dice はまた, 2つの集合の平均要素数と共通要素数の割合を表すとも言われる。

Dice 係数が大きいほど 2つの集合の類似度は高いといえる。

図 5.4 に例を示す。

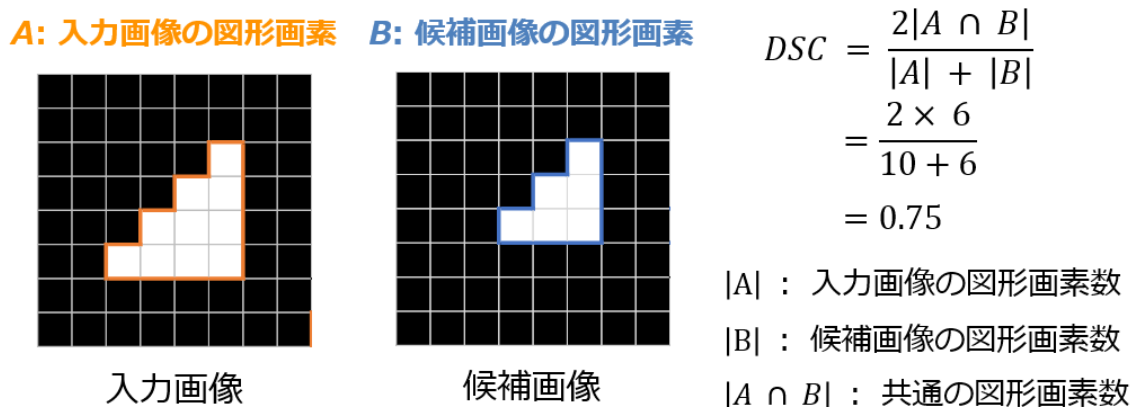


図 5.4 Dice 係数を用いた一致度計算の例

ソフトウェアにこれらの要素を実装させ, 試験運用を実施した。その結果を図 5.5 に示した。エッジ画素数と頂点候補画素数は著明に少なく済み, それに伴う計算時間は 1.3 秒と十分に効率的な数値であった。



三角形近似の各パラメータ

| | 半月板前節(左) | 半月板後節(右) |
|-----------------------|-----------------|-----------------|
| エッジ画素数 (3点組み合わせ数) | 103 (176851) | 126 (325500) |
| 頂点候補画素数 (3点組み合わせ数) | 48 (17296) | 51 (20825) |
| Dice係数 | 0.84 | 0.91 |

図 5.5 三角形近似試験運用結果

5-3-3 実行の手順

ソフトウェアの手順は下記の通りである。手順の実際は図 5.6 に示す。

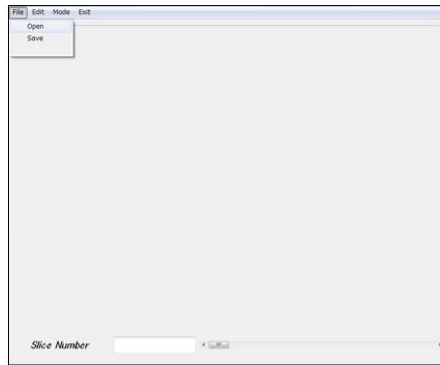
<セグメンテーション>

- ソフトウェアを起動し，所定のファイルより対象となるデータを選択する
- セグメンテーションの対象となるスライスのスライダーバーにて選択する
- 対象となる半月板の前節と後節よりそれぞれ種子点を一つずつ選択する
- 輝度値の閾値をスライダーバーで調整をする（結果は右側画像に反映される）
- 過拡張，不足等がないか目視でチェック
- セグメンテーション完了

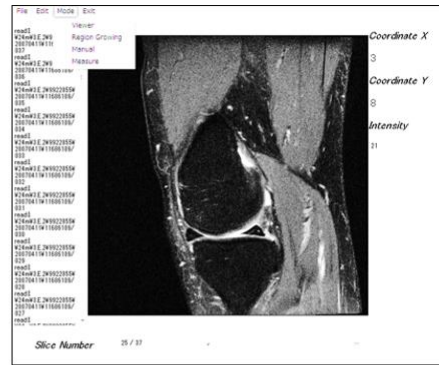
<形状計測>

- 三角形近似による形状計測の実行に移る
- 画面上に 2 つの三角形が表示され，それぞれの 3 辺の長さが右上に表示される

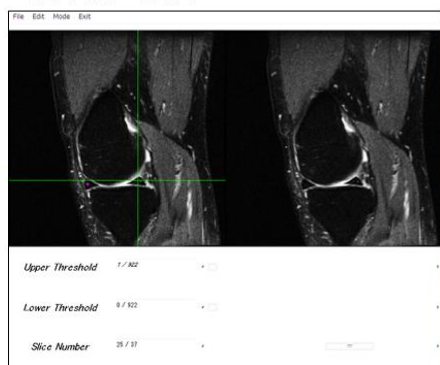
a. ソフト起動、ファイルよりデータ選択



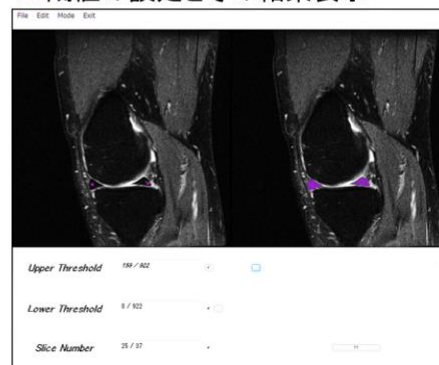
b. スライスを選択肢、領域拡張実行へ



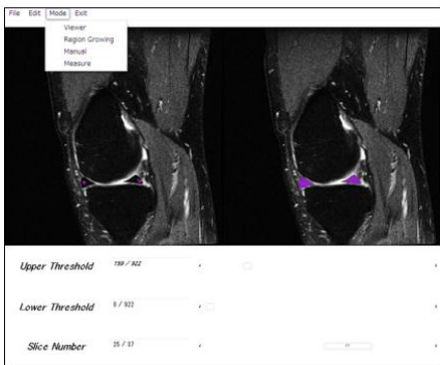
c. 種子点の選択



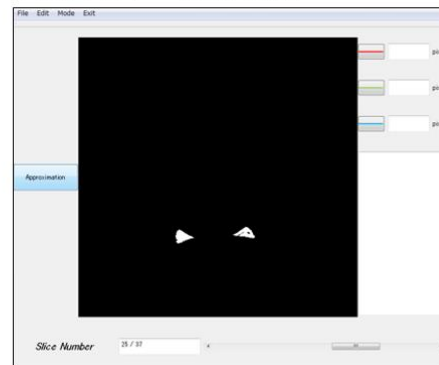
d. 閾値の設定とその結果表示



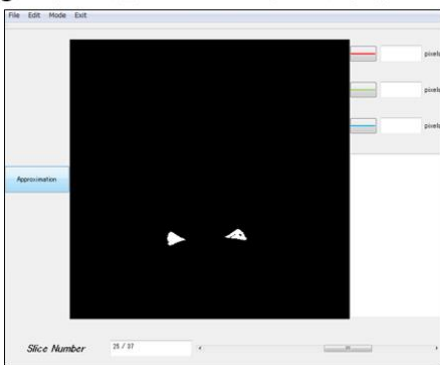
e. 領域拡張完了



f. セグメンテーション結果



g. 三角形近似による形状計測実行



h. 形状計測結果

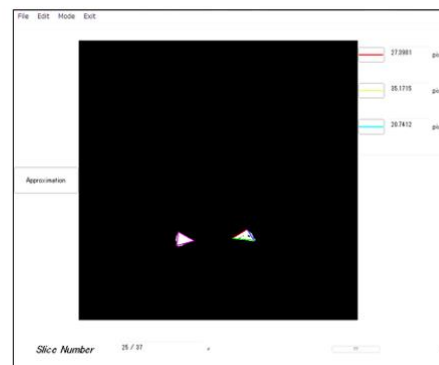


図 5.6 ソフトウェア手順 (ソフト起動からセグメンテーション, 形状計測まで)

5-4 計測精度検証方法

本章における精度検証に関しては3つのステップで実施する。

①エラー1：セグメンテーション不成立

1つめはセグメンテーションにおけるエラーである。図5.6のソフトウェア手順の過程におけるa.からf.までの過程において、セグメンテーションが自動で成立しなかったものの件数をカウントする。本ソフトウェアにはセグメンテーション結果を手動操作で修正することも可能となっているが、ここでは自動処理のみで実行し、それが成立しなかったもののみカウントした。不成立の例を図5.7に示す。

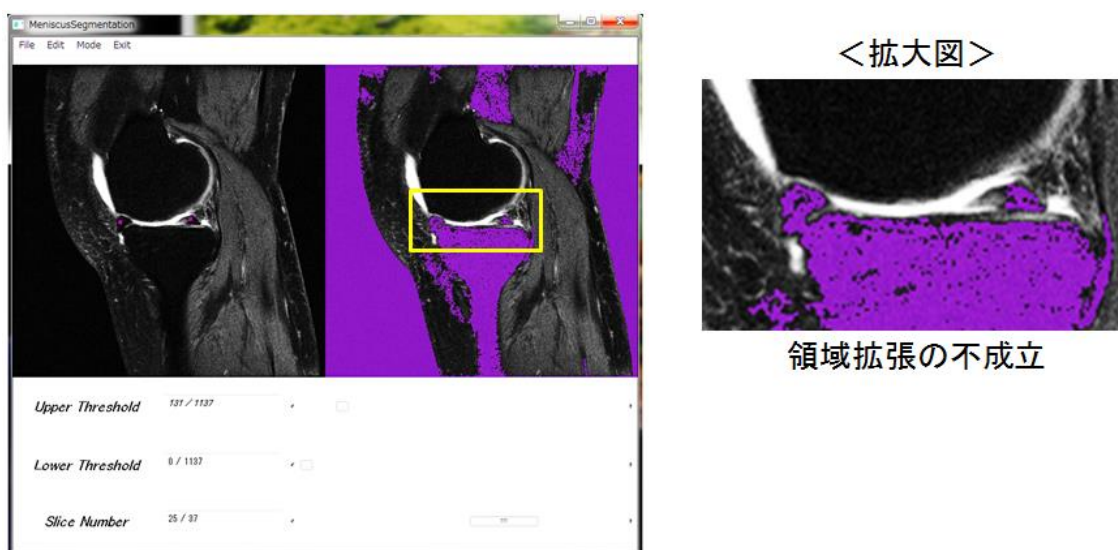


図 5.7 エラー1：セグメンテーション不成立

②エラー2：三角形近似不成立

2つめは形状計測のための三角形近似におけるエラーである。図5.6のソフトウェア手順の過程におけるg.からh.までの過程において、三角形近似が自動で成立しなかったものの件数をカウントする。本ソフトウェアには形成された三角形を手動操作で修正することも可能となっているが、ここでは自動処理のみで実行し、それが成立しなかったもののみカウントした。不成立の例を図5.8に示す。

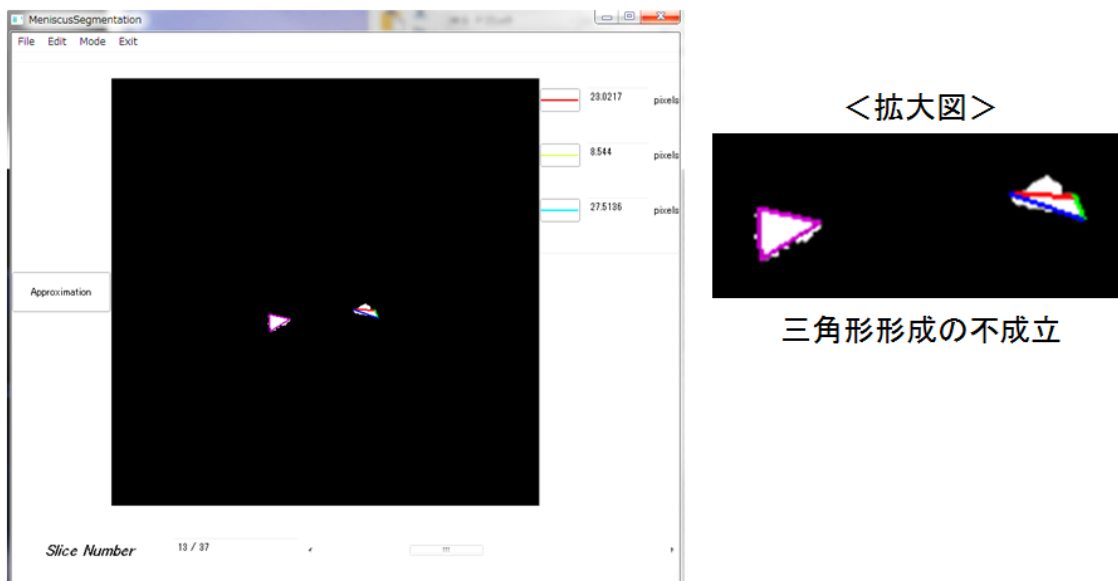


図 5.8 エラー2：三角形近似不成立

③エラー3：計測誤差

計測対象とした半月板の指標としては図 5.9 の通り，前節厚（AWT），前節幅（AWW），後節幅（PWW），後節厚（PWT）の 4 箇所とした．自動計測で得られた数値と手動操作による計測で得られた数値の誤差の検証には，平均二乗誤差 Root Mean Square Error (RMSE) を用いた．さらに各部位ごとの誤差にも注目し，検証を行った．ソフトウェアによる長さの計測に関しては pixel 単位で算出された．手動操作による計測では mm 単位での測定であったため，ソフトウェアで算出された値は解像度 2.800 pixels/mm で除し，手動操作での実測値との比較を行った．

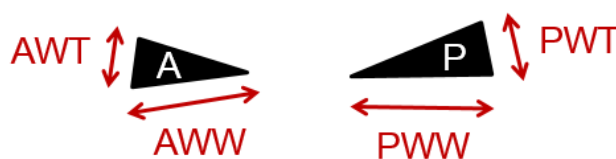


図 5.9 対象とする半月板計測指標

5-5 結果

エラー1, 2 についての結果は表 5.1 に示す. エラー1 (セグメンテーション不成立) は Normal 群に多く 14 件, Mild 群では 8 件であった. エラー2 (三角形近似不成立) は Mild 群に多く 15 件, Normal 群では 5 件であった.

表 5.1 エラー1,2 結果

| Error count (n) | OAC-c (KL0,1: Normal) N = 60 | MDC-c (KL2,3: Mild) N = 60 |
|---|---------------------------------|-------------------------------|
| Error 1 (Segmentation failure) | 14 | 8 |
| Error 2 (Triangle approximation failure) | 5 | 15 |

エラー3 については, 上記エラー1,2 により, 実際の計測値が得られたのは OAC-c で 41 件, MDC-c で 37 件であった. それぞれの対象膝から 4 箇所 of 計測部位があるので, 合計 312 の計測結果を得たこととなった. その全データ (n=312) における計測誤差は -0.17 ± 1.38 であり, RMSE は 1.39 であった. 群ごとに見てみると OAC-c は 0.07 ± 1.41 mm, RMSE は 1.41, MDC-c は -0.44 ± 1.30 mm であり, RMSE は 1.37 であった. また, 部位別での結果を図 5.2 に示す. OAC-c の AWT, MDC-c の PWW, PWT において誤差が大きかった.

表 5.2 各部位の計測誤差データ

| Measurement error (mm) | OAC-c (KL0,1: Normal) N = 41 | MDC-c (KL2,3: Mild) N = 37 |
|------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| Total | 0.07 ± 1.41 | -0.44 ± 1.30 |
| AWT | 0.92 ± 1.64 | 0.57 ± 1.03 |
| AWW | 0.19 ± 1.22 | -0.44 ± 0.91 |
| PWW | -0.24 ± 1.17 | -0.94 ± 0.98 |
| PWT | -0.59 ± 1.16 | -0.86 ± 1.40 |

5-6 考察

本章は、MR 画像における半月板領域の抽出、形状計測の自動化に向けた取り組みである。ソフトウェアを構築し、その精度検証の中で生じたエラーについて考察をする。

なお、本章におけるセグメンテーションされた半月板領域の形状計測の方法は第 2 章から行っている手動での形状計測とは若干異なる形を取っていることから、計測された数値間に生じている差に影響がある可能性は否定できない。

エラー1：セグメンテーション不成立について

結果として膝 OA のない Normal な OAC-c が 14 件と OA のある MDC-c の 8 件よりも多い結果となった。その要因としては前節における不成立が多い印象であった。OAC-c は膝 OA がなく、半月板前節においてはほとんど力学的ストレスによる影響は少ないと考えられ、半月板の厚さもしっかりと確保されており、脛骨と画像上、非常に近接している例が多く見受けられる。その影響か半月板と骨は輝度値が非常に近似しており、図 5.10 のように同一領域とみなされ、過拡張が生じたため、セグメンテーションが成立しなかったものと思われる。目視では容易な判別も輝度値のみを判別対象としている領域拡張法をもとにした本ソフトウェアではこの条件では成立しにくかったものと考えられた。

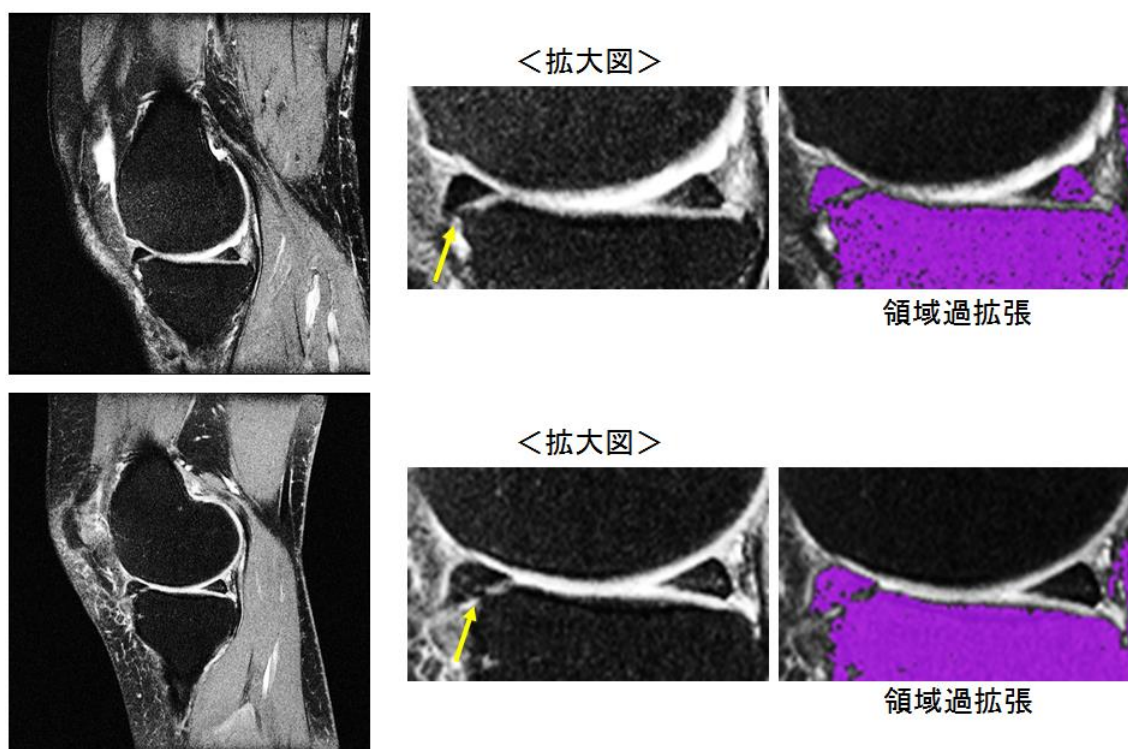


図 5.10 セグメンテーション不成立例 (OAC-c)

一方、MDC-cにおいても同様の領域過拡張を認められるが、MDC-cの場合は後節の前方の変性がある例がいくつか認められた。同部位はMRIデータ上、灰色がかっており、輝度値としては大きくなっている。これは組織の変性に伴い、水分を含んだ結果と考えられる。その場合は当然、セグメンテーションを実行しても同部位は半月板領域とみなされないため、図5.11のように不成立となった。

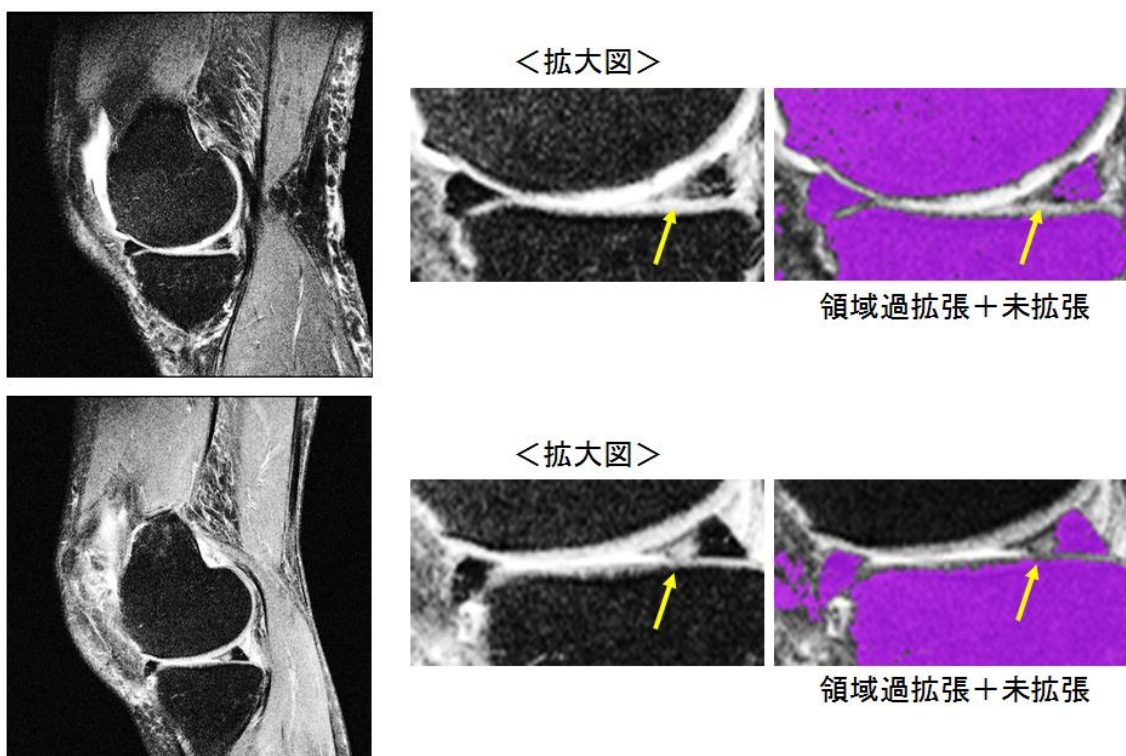


図 5.11 セグメンテーション不成立例 (MDC-c)

エラー2：三角形近似不成立について

結果として膝 OA のある MDC-c が 15 件と、OA のない OAC-c の 5 件よりも多い結果となった。その要因としては前節も後節もほぼ同等数のエラーであった。OA の進行に伴い、半月板の存在する関節裂隙は狭くなり、前節も後節も力学的に圧縮ストレスを受けることとなる。その中で半月板は形状を変化させ、衝撃吸収の役目を担う⁴⁾。そのため、図 5.12 のようにセグメンテーションの結果が必ずしもきれいな三角形を形成できず、MDC-c におけるエラー数が多いのもそのためであると推察する。

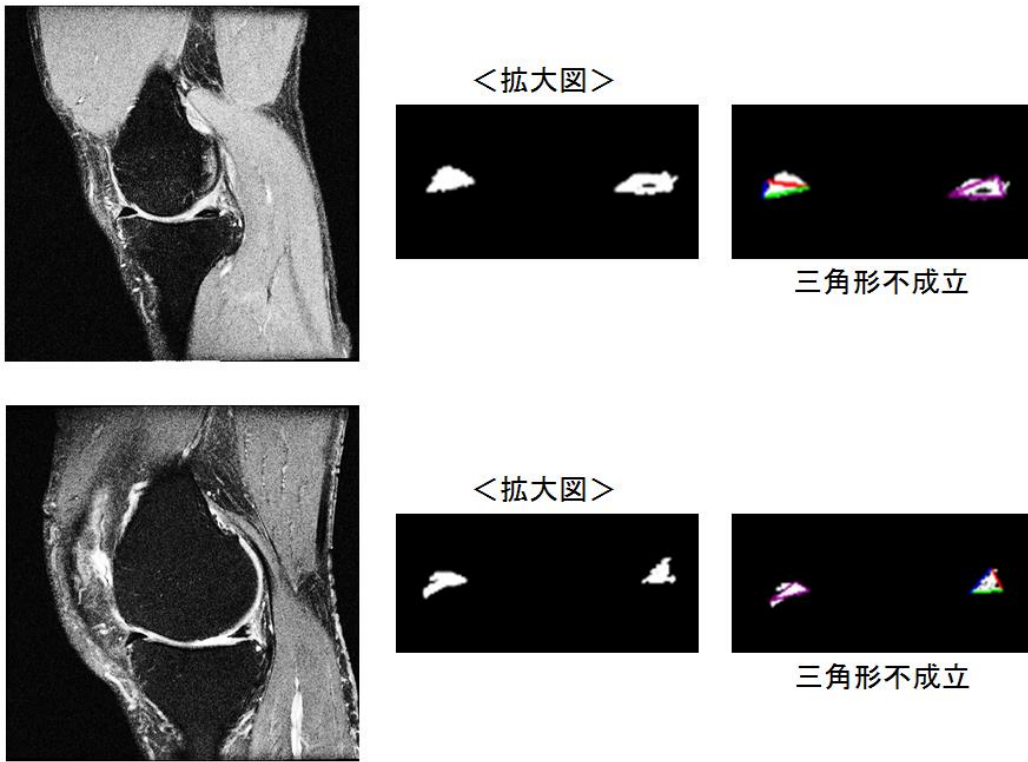


図 5.12 三角形近似不成立例 (MDC-c)

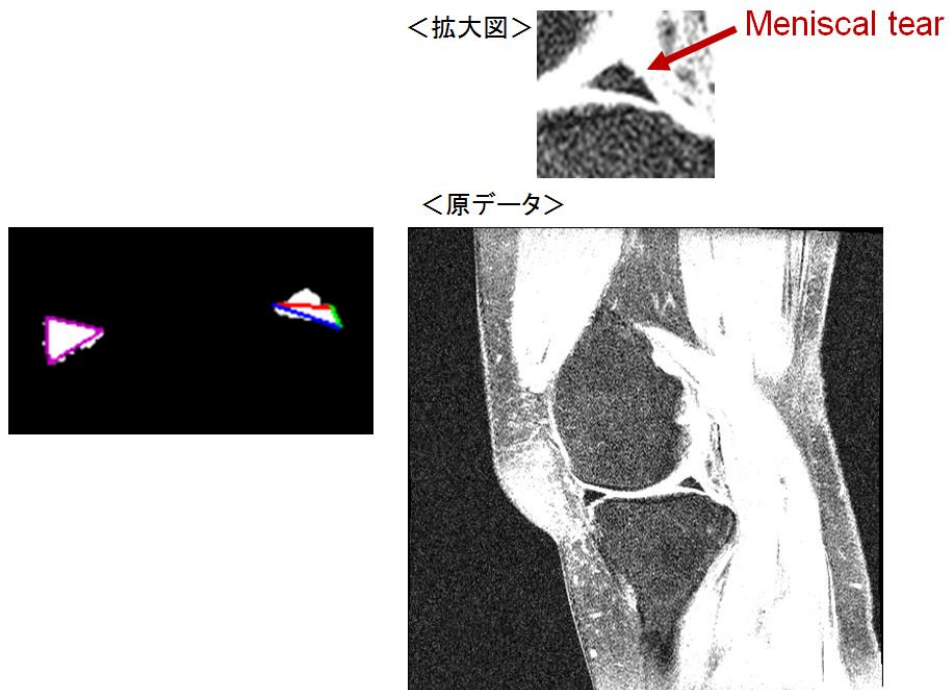


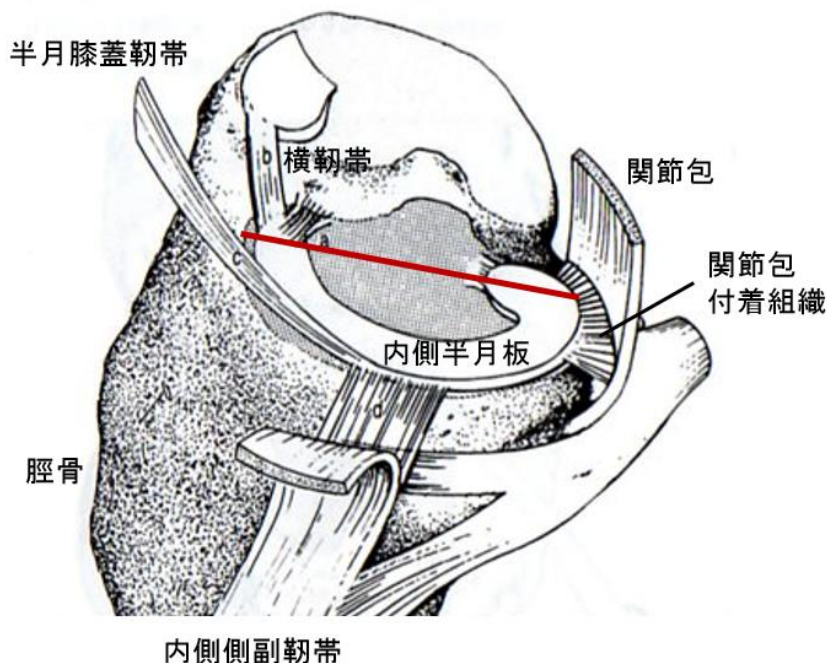
図 5.13 三角形近似不成立例 (OAC-c)

また、OAC-c においてもいくつかエラーが生じていた。ある程度三角形の形状を抽出できているが、図 5.13 のように半月板損傷があると、それによりエラーが生じることが多いようであった。

エラー3：計測誤差について

エラー1, 2 において不成立例が何例もあったが、それに該当しないものでのみ計測数値の比較を実施した。結果的には平均 1mm 以内の誤差という結果であった。半月板のサイズはどれも数 mm 単位であり、その中での 1mm 近い誤差は大きいと考える。特に OAC-c における前節厚 (AWT)、MDC-c における後節幅 (PWW) と後節厚 (PWT) の誤差が大きかったため、この部分の考察を進める。

AWT における誤差はソフトウェア側が $0.92 \pm 1.64\text{mm}$ 大きく捉えているという結果となった。この部分は、前述した OAC-c のセグメンテーション不成立において考察した半月板前節と脛骨の連結に一つ要因があると考えた。すなわち、図 5.14 に示すように、症例によっては半月板体のみならず脛骨と連結をする root (根) もしくは横靭帯の一部まで半月板と読み取り、抽出された可能性が高いと判断した。組織上、半月板も root、靭帯も同様にコラーゲン線維で構成され、水分を多く含まないため、輝度値としては同じ黒色で反映され、図 5.15 に示すようにその部分を半月板と誤認してしまった可能性が高いと推察した。



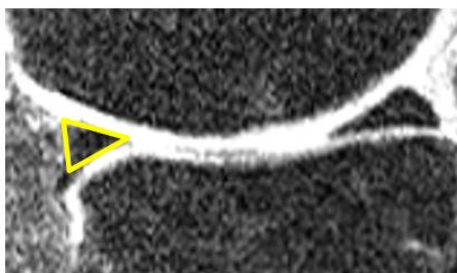
Gilles Bousquet, Philippe Girardinら：図解・膝の機能解剖と靭帯損傷

図 5.14 AWT 拡大における解剖学的要因

<原データ>



<拡大図>



※黄色の三角が本来の半月板

<Error>

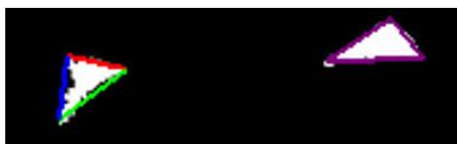


図 5.15 AWT 拡大実例

PWW は $0.94 \pm 0.98\text{mm}$ 小さく捉えているという結果となった。これも前述した MDC-c のセグメンテーション不成立において考察した後節前方部分の変性の影響と考えられる (図 5.11)。同部位は厚さも非常に薄く、組織変性の影響を受けやすいと考えられる。PWT は PWW と同様、 $0.86 \pm 1.40\text{mm}$ 小さく捉えているという結果となった。これは半月板後節が損傷や変性の影響を受けやすいことの裏づけともいえる。

5-7 まとめ

自動セグメンテーションは所作の手間が省けることや、再現性が高いことなどのメリットはあるものの、実際に検証を行ってみると課題が多いのは事実である。領域拡張法をベースに展開するのは限界があり、膝 OA の進行に伴う半月板の形状変化、変性が生じていることに重きを置いているのに、その部分でエラーが生じてしまうようでは元も子もない。今後の課題としてはセグメンテーションの方法を見直す必要がある。半月板の自動セグメンテーションに関してもいくつか報告はあり^{[50],[52],[53]}、Paproid らは、アトラスをベースにし、テンプレートマッチングの手法に基づいた変形統計的形状モデルにてあらかじめ半月板の形状を機械に学習をしてもらい、そのうえで実際の症例のセグメンテーションを実施することで、良好な結果を得たと報告した^[54]。ただ、この報告も外側半月板が対象となっており、膝 OA を伴う内側半月板を対象とした自動計測による報告は渉猟しえた限りなかった。まだまだ課題は多いが、大規模なデータ解析をしていくうえでも検討していきたい。

ただし、手動操作での計測が全て悪いわけではない。どんなに自動化が進んでも必ず医療従事者の目は不可欠であると考え。そういった意味では **Semi-automatic** が望ましいと述べたのもその要因に尽きるかと思われる。ただし、医療補助機器として現場に汎化できるためにはマニュアルで行う部分ができる限り少ないものが望まれる。

第 6 章 総括

本博士論文研究は MR 画像を用いて、膝半月板形状に注目し、膝 OA 進行との関連を明らかにするべく取り組みを行った。まず、最初に取り組んだのが、千葉大学医学部附属病院整形外科にて得られた膝関節 MRI データを用いて半月板の定量計測を行い、膝 OA 重症度別の半月板形状を明らかにすることであった。また、MRI による定量評価として WORMS を用い、各計測結果との関係性も明らかにした。その結果、膝 OA が重症化することにより、主に半月板の縦径、亜脱臼量が大きくなり、後節部分の変形が顕著であることが明らかとなった。また WORMS を用いることで、これまで単純 X 線での膝 OA 重症度判定 (KL grade) に客観性や定量性の裏づけもできた。ただ、この取り組みはあくまでも横断的でありかつ日本人のデータであることから縦断的かつ世界的にも通用するデータを用いた解析が求められた。

次に取り組んだのが OAI データを用いた縦断的解析である。世界的な膝 OA に関する臨床データベースである OAI よりデータ提供を受け、24 か月後の膝 OA 進行に先行する半月板形状の特徴について明らかにした。Normal のケースが 24 ヶ月後には Mild OA に進行するケースは、Normal の段階での半月板は上下縁が彎曲していること、膝 OA が重症化するケースは半月板の縦径がすでに拡大していることなど、膝 OA 進行予測の一つの手がかりとなる情報を示した。

その次に取り組んだのが、同様に OAI データを用いた半月板形状変化の縦断的解析であった。24 ヶ月の期間における半月板形状の経年変化に加え、同期間の膝 OA 進行に伴う半月板形状変化を示すことができた。膝 OA 進行を伴う半月板は縦径の拡大、後節幅の減少をはじめとする後節の変形、亜脱臼量の増大といった、結果的には日本人のデータで示した横断的研究とほぼ同様の結果であった。膝 OA 進行を伴わない膝でも半月板変形は認められたが、その値は小さく、変形箇所も一部に限らず全体的であった。ここまでの膝 OA 進行と半月板形状変化の解析における課題としては、一つはパラメータである。自身で定義をした半月板形状を把握するためのパラメータは、計測の再現性においては高い値を示しているも、形状の客観性の担保という点では課題が残った。LD においてはこれまでの報告にはない指標ではあるが、脛骨との位置関係などは示し切れていない。また、前節と後節の間隙をパラメータとして加えることでさらに詳細に半月板の形状を把握できるかもしれない。二つ目は MRI を用いているのであればやはり縦横方向だけでなく、三次元でとらえることもより正確な変形モデルを作成するのに有効ではないかと考えられた。三つ目は半月板形状変化と亜脱臼量の関連である。第 2 章の結果において、直接的な関連性は低いと示した。亜脱臼により、力学的ストレスを避けていることが考えられ、半月板変形のパターンは異なってくるのが予想される。四つ目は、半月板変形が大きい、また消失して

いた例の扱いについてである。OAI データにおける MRI シーケンスは決まっており、半月板をより詳細に描出させることは難しいにしても、そういった変形が大きいケースに関しては大規模に平均化するよりは個別データとしてその他のパラメータとの関連で言及していくことも大変意義あるものと考えられる。OAI データは、両膝単純 X 線画像や両膝 3T MR 画像の他、身長や体重、腹囲などの基礎データ、採血や尿検査、血圧、服薬状況、手術既往（人工関節や靭帯・半月板再建）、膝関節所見（疼痛、腫脹）、身体状況（他の関節における痛み：股関節、腰背部、肩、手関節、手指）、運動習慣（身体活動、階段昇降、膝立ち、しゃがみ込み）、筋力（等尺性）、20m/400m 歩行速度、定量評価法（WOMAC, KOOS）、その他（年収、最終学歴、現在の職、どのように OAI を知ったのか）などを所有している。これらから有意義な内容について多変量解析を用いて見ていくことも可能かと思われる。

膝 OA 進行と半月板形状変化の解析に併せて取り組んだのは、その解析の過程における MR 画像から半月板領域の抽出、そしてその形状計測について自動化する取り組みである。これまでの解析は手動操作での操作で実施してきたが、膝 OA の病態メカニズムを明らかにするためには大規模データの処理が求められ、これらの所作を出来るだけ自動化することが必要であると考えた。そこで、木更津工業高等専門学校の協力のもと、ソフトウェアを開発し、その精度検証を行った。結果としてはまだまだ課題の多い印象であったが、自動化処理を見据えた一歩と捉えたいと考えている。特に、領域拡張法を採用した中でも、形状計測に用いるスライスの選択や種子点の選択は自動処理のプログラムに載せることも可能であったかもしれない。あとは、アトラスをベースにし、テンプレートマッチングの手順に基づいた変形統計の形状モデルにてあらかじめ半月板の形状を機械に学習をしてもらい、そのうえで実際の症例のセグメンテーションを実施することが望まれる。先行研究では外側半月板（膝 OA の中でも影響の少ない）であったが^[54]、変形が大きくとも内側半月板でもしっかりと良好な結果を得るための工夫点は模索していかなければならない。

膝 OA は世界的にもいわずと知れた運動器疾患であるにもかかわらず、その病態メカニズムはいまだに明らかとなっていない。今回、我々が使用した OAI データベースは研究者にはオープンになっており、それを利用したさまざまな研究が世界的に取り組まれている。医療業界においては膝 OA が進行したケースには人工関節を置換する方法が主流である。日本人工関節学会の統計によれば、2018 年現在、年間 10 万人を超える患者が手術を受けたと報告している。近年では、再生医療が注目され、膝関節においては軟骨の再生がそれに当たる。2019 年 1 月 7 日の日経新聞の一面に、『再生医療が膝治療を中心に実用化商用段階に』の見出しで、企業による相次ぐ再生医療の応用、商用化することとなった、との報道があった。潜在患者の数は先の報告によれば高齢者を中心に 2,530 万人であり^[3]、その市場は一気に広がることが予想される。自分はりハビリテーションの領域に身をおく臨床家であり、そういった重症例になる前の段階で適切な運動療法と生活指導により増悪させないよう努めるのが役目である。そのためにも比較的早期からアプローチできるよう、画像所見等からその病態を発見することが非常に有益なものと捉えられる。第 3 章で述べたような膝 OA の進行を予

測できるような方法は、今後さらに求められると考えられ、ひいては地域検診のレベルで MR 画像を用いた縦断的チェックが出来ることを望む。ただし、画像所見と臨床症状が一致しないといった報告もあり^{[3], [55]}、一概に画像から全てが分かるといったわけではないことは念頭においておく必要がある。さらに、日本においても東京大学を中心とした ROAD project^[3] や新潟大学を中心とした松代膝検診^[56] など縦断的な取り組みは行われ、多くの報告がなされている^{[57]-[60]}。本研究を通して得た結果はこういった取り組みと同様、価値のあるものと捉え、膝 OA 進行を診ていく上では、半月板形状は一つの要素として採用して良いと考えられた。今後は 24 ヶ月にとどまらず、より長期的な視点や、その他の要素として歩行速度や筋力などの身体機能も含めた総合的な解析を進め、病態メカニズムの解明に努めたい。そのためにも必要な解析の自動化の技術はますます求められ、合わせて改良を重ねていきたい。これらの課題を解決することで、現在不明確となっている膝 OA の病態を網羅し、予防医学的な観点から実用性の高い評価ツールの開発につながられればと考えている。

Appendix

●MRI シーケンスについて

本博士論文研究(第2章)で用いたのは T1rho であった。それ以外の SPGR, MERGE, Cube はそれぞれ GE におけるシーケンスの名称である。その他, Siemens や Phylips, Hitachi, Toshiba などにおいては別の名称や存在しないシーケンスもある。

SPGR は脂肪抑制 3D の T1 強調画像として評される方法である。通常の MRI 装置で撮像可能であり, 特に軟骨診断用の特別な画像というわけではない。しかし, 関節軟骨は薄く曲線的な構造の組織であることから, 1つの撮像断面だけによる診断は見落としやアーチファクトなどを病変と見誤る危険があり複数の撮像シーケンス, 複数の撮像断面で病変を確認することが必須である。また最近, 脂肪抑制 3D SPGR 画像は, 3D の細かなスライスでの撮像が可能であるという利点はあるものの, 大腿骨内側顆, 外側顆の後部の軟骨とそれに接する関節包, 筋肉, 半月板などとのコントラストが不良な症例があるとの報告もある。MERGE は複数のエコーを使用して, 靭帯と軟部組織のコントラストを最適化した, 四肢(手, 手首, 膝, 足首, 肩)の高解像度の等方性 T2 *強調画像を提供する優れた SNR および脂肪飽和機能も提供する。Cube 法は従来の 3D 撮像法と比較し, 高い関節軟骨と関節液のコントラスト雑音比が得られ, また, 従来の 2D FSE 法を用いたプロトン密度強調画像と比較し, 関節軟骨の評価においてはほぼ同等の高い感度, 特異度, 正確度を有していることから, 関節軟骨の形態評価に極めて有用である^{[61],[62]}。

本研究で得たイメージングパラメータは下記の通りである。

T1 rho:

TR/TE = 9/2.6 ms, time of recovery = 1500 ms, FOV = 15 cm, matrix 320 × 320, ST = 3 mm, BW = 62.5 kHz, time of spin-lock (TSL) = 1/10/30/60/80 ms, frequency of spin-lock = 500 Hz, AT = 10 min,

SPGR:

TR/TE = 15.1/4.1 ms, FA = 20 degrees, BW = 31.2 kHz/pixel, FOV = 15 cm, ST = 3 mm and matrix = 512 × 512, AT = 2 min 4 s.

MERGE:

TR/TE = 30/13.0 ms, FA = 5 degrees, BW = 50 kHz/pixel, ETL = 3, FOV = 15 cm, ST = 3.0 mm, matrix = 320 × 320, AT = 4 min 53 s.

Cube:

TR/TE = 1500/18.1 ms, FA = 90 degrees, BW = 62.5 kHz/pixel, ETL = 50, FOV = 15 cm,
ST = 3 mm, matrix = 320 × 320, AT = 2 min 59 s.

※Abbreviation

TR/TE: a repetition time/echo time

FA: flip angle

BW: bandwidth

ETL: echo train length

FOV: field of view

ST: slice thickness

AT: acquisition time

●半月板半定量評価について

本博士論文研究の中でも紹介した WORMS のみならず,他にも BLOKS や MOAKS といった半定量評価が報告され,膝 OA の病態に対する理解を大きく変えたと言って良いかと思われる。

BLOKS は, Hunter らにより 2008 年に報告された^[6]。BLOKS 採点法は 9 つの関節内領域を評価し,骨髄病変,軟骨,骨棘,滑膜炎,滲出液および靭帯の特徴を含む 8 項目を含む。各機能のスケージングは 0~3 の範囲であった。その中で,骨髄病変 (Bone Marrow Lesion: BML) のスコアが視覚的アナログスケール (Visual Analog Scale: VAS) の疼痛と正の線形関係を示した。これは先に報告のあった WORMS では認められなかった。また,ベースライン時の BML スコアは WORMS スコアと同様に軟骨喪失と関連していたが, BLOKS による BML スコアの軟骨喪失との関連の優位性が示された。

MOAKS は, 2011 年に再び Hunter らにより報告された^[63]。これまでの WORMS や BLOKS はさまざまな観察研究や臨床試験で広く使用されているが,これらの比較検討は他の報告でもいくつかあり, WORMS における半月板の採点法では複数の異なる構成が混在していること, BLOKS における BML 採点システムの適用は面倒で複雑であり,その一部は冗長に見えるなどの問題点が指摘された^{[64]-[66]}。これらを踏まえ,より進化したスコアリングシステムとして開発された。表 3.5 に MOAKS における変更点と,これまでのオリジナルの BLOKS, WORMS も並べ,比較したものを示す。

その後,これらの MRI ベースの半定量評価システムに関して, Jarraya らは Knee Osteoarthritis Scoring System (KOSS) も合わせ,概説と実際について報告した^[67]。その中で彼らはこういった半定量評価システムへの関心は,継続的な更新と改良に繋がっていると述べている^[67]。表 3.6 および 3.7 にその取りまとめた内容を示した。こういった評価システムは,膝 OA のより深い理解とともに,反復的に改良が継続されるべきであろう。

表3.5 BLOKSおよびWORMSの特徴と、MOAKSにおける変更点 [63]

| MRI feature | Original BLOKS score | Original WORMS score | Alteration in MOAKS |
|----------------------------------|---|--|--|
| BML size | Score of 0–3 applied for BML volume in nine different articular sub-regions. Each BML within a subregion receives an individual size score. | Summed BML size/volume for subregion from 0 to 3 in regard to percentage of subregional bone volume. | Modify thresholds from 10 – 85% to 33–66%. Instead of scoring EACH BML, the entire subregion receives one size score based on the threshold listed above. |
| BML % area | Score of 0–3 applied for % surface area adjacent to subchondral plate. | – | Grade for regions-use same sub-regions as proposed for cartilage – with the addition of the subspinous region. Count no. of lesions. Omitted from new scoring system. |
| % of lesion BML rather than cyst | Score of 0–3 for % of lesion that is BML as distinct from cyst. | – | No change. |
| Cartilage 1 | Score of 0–3 for size of loss and % of loss in region that is full thickness. | Summed cyst size/volume for subregion from 0 to 3 in regard to percentage of subregional bone volume. | Further subdivision of the medial and lateral tibial region into anterior, central and posterior and subdivision of the weight-bearing femur into central and posterior. |
| Cartilage 2 | Extent of any cartilage loss at specified points. | Subregional approach: | – |
| Osteophyte | Score of 0–3 applied for osteophyte size in 12 locations. | Scores from 0 to 6 depending on depth and extent of cartilage loss. Intracondral cartilage signal additionally scored as present/absent. | – |
| Synovitis | Score of 0–3 applied for synovial volume. | – | Omitted from new scoring system. |
| Effusion | Score of 0–3 applied for size of effusion. | Score of 0–7 applied for osteophyte size at 16 sites. | No change. |
| Meniscal extrusion | Score of 0–3 applied for amount of extrusion in four locations. | Combined effusion/synovitis score. | Score of 0–3 applied to signal changes in Hoffa's fat pad. Feature renamed as "Hoffa-synovitis" |
| Meniscal signal | Scored as present or absent in six regions. | Score of 0–3 applied for size of effusion. | Feature renamed to "Effusion-synovitis" |
| Meniscus tear | Type of tear or degenerative process scored as present or absent in six regions. | Not scored. | Scoring parameters are unchanged. |
| Ligaments | Presence/absence of tear. | Not scored. | No change. |
| Periarticular features | Presence/absence. | Anterior horn, body, posterior horn scored separately in medial/lateral meniscus from 0 to 4: 1: minor radial or parrot beak tear 2: non-displaced tear or prior surgical repair 3: displaced tear or partial resection 4: complete maceration/destruction or complete resection. Presence/absence of tear. | Add meniscal hypertrophy, partial maceration and progressive partial maceration. |

表3.6 MRIを用いた半定量評価比較1 [67]

| | WORMS | KOSS | BLOKS | MOAKS |
|------------------------------|--|---|---|---|
| Subregional division of knee | 15 subregions: medial/lateral patella, medial/lateral femur (anterior, central, posterior), medial/lateral tibia (anterior, central, posterior), subspinous tibia | 9 subregions: medial patella, patellar crest, lateral patella, medial/lateral trochlea, medial/lateral femoral condyle, medial/lateral tibial plateau | 9 subregions: medial/lateral patella, medial/lateral trochlea, medial/lateral weight-bearing femur, medial/lateral weight-bearing tibia, subspinous tibia | 15 subregions: medial/lateral patella, medial/lateral femur (anterior, central, posterior), medial/lateral tibia (anterior, central, posterior), subspinous tibia for BML only |
| Scored MR imaging features | | | | |
| Cartilage | Subregional approach: scored from 0 to 6 depending on the depth and extent of cartilage loss. Intracondral cartilage signal additionally scored as present or absent | Subregional approach: focal and diffuse defects are differentiated. Depth of lesions is scored from 0 to 3 Diameter of lesion is scored from 0 to 3 Osteochondral defects are scored separately | Two different scores • Score 1: subregional approach A. Percentage of any cartilage loss in subregion B. Percentage of full-thickness cartilage loss in subregion • Score 2: site-specific approach. Scoring of cartilage thickness at 11 specific locations (not subregions) from 0 [none to 2 (full thickness loss)] | Compared to BLOKS: • Score 1: same • Score 2: omitted |
| Bone marrow lesions | Summed BML size/volume for subregion from 0 to 3 in regard to percentage of subregional bone volume | Individual lesions from 0 to 3 concerning maximum diameter of lesion | Individual lesions. Three aspects are scored: • Size: form 0 to 3, concerning percentage of subregional bone volume (thresholds, 10–85%). • Percentage of surface area adjacent to subchondral plate. • Percentage of BML that is noncystic | Summed BML for subregion Three aspects scored: • Size: from 0 to 3, concerning percentage of subregional bone volume (thresholds, 33–66%) • Percentage of surface area adjacent to subchondral bone omitted • Percentage of BML that is noncystic unchanged • Count number of lesions for subregion added |
| Subchondral cysts | Summed cyst size/volume for subregion from 0 to 3 in regard to percentage of subregional bone volume | Scoring of individual lesions from 0 to 3 concerning maximum diameter of lesion | Scored together with BMLs | Scored together with BMLs |
| Osteophytes | Scored at 16 sites from 0 to 7 | Scored from 0 to 3 Marginal intercondylar and central osteophytes are differentiated Locations/sites of osteophyte scoring not forwarded | Scored at 12 sites from 0 to 3 | Unchanged |
| Bone attrition | Scored in 14 subregions from 0 to 3 | Not scored | Not scored | Not scored |

表3.7 MRIを用いた半定量評価比較2 [67]

| | WORMS | KOSS | BLOKS | MOAKS |
|-------------------------|--|--|---|--|
| Effusion | Scored from 0 to 3 | Scored from 0 to 3 | Scored from 0 to 3 | Scored from 0 to 3 |
| Synovitis | Combined effusion/synovitis score | Synovial thickening described as present or absent on sagittal T ₁ W SPGR sequence (location not described) | A. Scoring of size of signal change in Hoffa's fat pad B. Five additional sites scored as present or absent (details of scoring not described) | Score of 0 to 3 applied to signal changes in Hoffa's fat pad. Feature renamed as "Hoffa-synovitis" |
| Meniscal status | Anterior horn, body, posterior horn scored separately in medial/lateral meniscus from 0 to 4: 1: Minor radial or parrot beak tear 2: Nondisplaced tear or prior surgical tear 3: Displaced tear or partial resection 4: Complete maceration or destruction or complete resection | No subregional division of meniscus described. Presence or absence of following tears: • Horizontal tear • Vertical tear • Radial tear • Complex tear • Bucket-handle tear • Meniscal intrasubstance degeneration scored from 0 to 3 | Anterior horn, body, posterior horn scored separately in medial/lateral meniscus. Presence absence scored: • Intrameniscal signal • Vertical tear • Horizontal tear • Complex tear • Root tear • Macerated • Meniscal cyst | Similar to BLOKS but added: • Hypertrophy • Partial maceration • Progressive partial maceration |
| Meniscal extrusion | Not scored | Scored on coronal image from 0 to 3 | Scored as medial and lateral extrusion on anterior extrusion for medial and lateral meniscus on sagittal image form 0 to 3 | Unchanged |
| Ligaments | Cruciate ligaments and collateral ligaments scored as intact or torn | Not scored | Cruciate ligaments scored as normal or complete tear Associated insertional BMLs are scored in tibia and in femur Collateral ligaments not scored | Unchanged |
| Peri-articular features | Popliteal cysts, anserine bursitis, semimembranosus bursa, meniscal cyst, infrapatellar bursitis, tibiofibular cyst scored 0 to 3. | Only popliteal cysts scored from 0 to 3 | The following features are scored as present or absent: • Patella tendon signal • Pes anserine bursitis • Iliotibial band signal • Popliteal cyst • Infrapatellar bursa • Ganglion cysts of the TFJ, meniscus, ACL, PCL, semimembranosus, semitendinosus, other | Unchanged |
| Loose bodies | Scored from 0 to 3 depending on number of loose bodies | Not scored | Scored as absent or present | Unchanged |

●セグメンテーション手法について^[68]

セグメンテーションとは、画像を意味が類似した領域に分割する作業であり、臓器や病変などの特定の領域の抽出に用いられる。近年の医用画像においては、解剖学的に望ましい抽出結果を得るために、形状に関する事前知識を考慮可能な手法が望ましいと言われている。本報告で用いた「領域拡張法」は90年代までに多く用いられていた手法である。第5章の中でも述べたが、汎用性に優れている反面、抽出される図形形状特徴を考慮しないため、不自然なセグメンテーション結果を生成してしまう場合がある。本研究結果においてもそのようなことが言えた。ここではそれ以外の近年のセグメンテーション方法について簡単に述べる。

1) アトラスについて

アトラス (atlas) の一般的な意味は、地図あるいは図譜であるが、狭義にはある一人あるいは平均的な人体の解剖構造を表したものを指すが、さらにこれら以外にも臓器の位置や形状の統計的変動をモデル化したもの、解剖構造だけでなく機能情報も含めたもの、時間的変化を含めたものなど、さまざまなアトラスが提案されている。中でも、存在確率の空間分布を表す確率アトラスや、形状の個体間変動を少数のパラメータで抽象化した統計的形状モデル (statistical shape model: SSM) などが著明である。SSM は、形状の分布を主成分分析などの統計解析手法を用いて解析し、個体間の変動を少数のパラメータで表現したモデルである。

2) 可変形状モデル

セグメンテーションのための一つのアプローチとして、図形の輪郭をある規則にしたがって逐次変形させ、目的の図形を得る方法がある。このような変形のための規則を伴う形状表現を、一般に可変形状モデルと呼ぶ。代表的なものとしてスネーク法 (snakes) やレベルセット法 (level set) があげられる。

①スネーク法

スネーク法は1988年に Kass らにより提案されたモデルであり、医用画像処理の分野で最もよく使われているセグメンテーション処理の一つである。画像平面上のある曲線状で、内部エネルギー、画像エネルギーの線形和として表されるエネルギー関数を用い、エネルギー関数が最小化するようにパラメトリック曲線を変形することで目的の形状を得る方法である。スネーク法は汎用性に優れているが、対象固有の事前知識を考慮しないため、境界が不明瞭な場合には、医学的に不自然な抽出結果が得られることもしばしばあった。この問題に対処するため、Cootes らにより、SSM に基づく形状制約下で形状を変形させる動

的輪郭モデル (active shape model: ASM) や、濃淡分布の統計モデルを考慮した (active appearance model: AAM) などが提案されている。

② レベルセット法

レベルセット法は 1988 年に Osher と Sethian によって導入され、画像処理のみならず、流体力学や計算幾何学など、幅広い分野で利用されている。スネーク法と同様、初期輪郭を逐次変形させて解く。

3) グラフカット

グラフカットはラベルの組み合わせ最適化に基づいたセグメンテーション手法であり、80 年代後半に Greig らによってコンピュータビジョンの分野に導入され、セグメンテーションのみならず、幅広い応用が提案されている。グラフカットの最大の特長は、目的関数の大局的最小解が得られる点にある (s-t グラフ)。グラフカットにおいてもセグメンテーション精度向上のために、SSM に基づく形状制約を組み込んだエネルギーが数多く提案されている。

参考文献

- [1] Markris EA, Hadidi P, Athanasiou KA. The knee meniscus: structure-function, pathophysiology, current repair techniques, and prospects for regeneration. *Biomaterials*. 2011;32:7411–31.
- [2] McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22:63–88.
- [3] Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Mabuchi A, En-Yo Y, Yoshida M, et al. Prevalence of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis, and osteoporosis in Japanese men and women: the research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study. *J Bone Miner Metab*. 2009;27:620–8.
- [4] Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthrosis. *Ann Rheum Dis*. 1957;16:494–502.
- [5] Brandt KD, Fife RS, Braunstein EM, Katz B. Radiographic grading of the severity of knee osteoarthritis: relation of the Kellgren and Lawrence grade to a grade based on joint space narrowing, and correlation with arthroscopic evidence of articular cartilage degeneration. *Arthritis Rheum*. 1991;34(11):1381–6.
- [6] Ahlbäck S. Osteoarthrosis of the knee. A radiographic investigation. *Acta Radiol Diagn (Stockh)*. 1968;277(Suppl):7–72.
- [7] Galli M, De Santis V, Tafuro L. Reliability of the Ahlbäck classification of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003;11:580–584.
- [8] Hunter DJ, Lo GH, Gale D, Grainger AJ, Guermazi A, Conaghan PG. The reliability of a new scoring system for knee osteoarthritis MRI and the validity of bone marrow lesion assessment: BLOKS (Boston Leeds osteoarthritis knee score). *Ann Rheum Dis*. 2008;67:206–11.
- [9] Bloecker K, Guermazi A, Wirth W, Kwok CK, Resch H, Hunter DJ, et al. Correlation of semiquantitative vs quantitative MRI meniscus measures in osteoarthritic knees: results from the osteoarthritis initiative. *Skelet Radiol*. 2014;43:227–32.
- [10] Wirth W, Frobell RB, Souza RB, Li X, Wyman BT, Le Graverand MP, et al. A three-dimensional quantitative method to measure meniscus shape, position, and signal intensity using MR images: a pilot study and preliminary results in knee osteoarthritis. *Magn Reson Med*. 2010;63:1162–71.

- [11] Bloecker K, Wirth W, Guermazi A, Hunter DJ, Resch H, Hochreiter J, et al. Relationship between medial meniscus extrusion and cartilage loss in specific femorotibial subregions: data from the osteoarthritis initiative. *Arthritis Care Res.* 2015;67:1545–52.
- [12] Bloecker K, Guermazi A, Wirth W, Benichou O, Kwok CK, Hunter DJ, et al. Tibial coverage, meniscus position, size and damage in knees discordant for joint space narrowing – data from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthritis Cartilage.* 2013;21:419–27.
- [13] Wenger A, Wirth W, Hudelmaier M, Noebauer-Huhmann I, Trattnig S, Bloecker K, et al. Meniscus body position, size, and shape in persons with and persons without radiographic knee osteoarthritis: quantitative analyses of knee magnetic resonance images from the osteoarthritis initiative. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1804–11.
- [14] Sasho T, Katsuragi J, Yamaguchi S, Haneishi H, Aizimu T, Tanaka T et al. Associations of three-dimensional T1 rho MR mapping and three-dimensional T2 mapping with macroscopic and histologic grading as a biomarker for early articular degeneration of knee cartilage. *Clin Rheumatol.* 2017;36(9):2109–19.
- [15] Rosenfeld A, Kak AC. *Digital picture processing second edition.* 1982; Vol.1:61–6.
- [16] Peterfy CG, Guermazi A, Zaim S, Tirman PF, Miaux Y, White D, et al. Whole-organ magnetic resonance imaging score (WORMS) of the knee in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2004;12:177–90.
- [17] Petersen W, Forkel P, Feucht MJ, Zantop T, Imhoff AB, Brucker PU. Posterior root tear of the medial and lateral meniscus. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2015;134:237–55.
- [18] Choi JY, Chang EY, Cunha GM, Tafur M, Statum S, Chung CB. Posterior medial meniscus root ligament lesion: MRI classification and associated findings. *Am J Roentgenol.* 2014;203:1286–92.
- [19] LaPrade RF, Ho CP, James E, Crespo B, Laprade CM, Matheny LM. Diagnostic accuracy of 3.0 T magnetic resonance imaging for the detection of meniscus posterior root pathology. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2015;23:152–7.
- [20] Fukuta S, Masaki K, Korai F. Prevalence of abnormal findings in magnetic resonance images of asymptomatic knees. *J Orthop Sci.* 2002;7:287–91.
- [21] Nagata N, Koshino T, Saito T, Sakai N, Takagi T, Takeuchi R. Typing of MRI in medial meniscus degeneration in relation to radiological grade in medial compartmental osteoarthritis of the knee. *Japanese journal of rheumatism and joint surgery.* 1998;17(2):139–44.

- [22] Lee DW, Ha JK, Kim JG. Medial meniscus posterior root tear: a comprehensive review. *Knee Surgery & Related Research*. 2014;26:125–34.
- [23] Kwak DS, Bae JY, Kim SY, Jeon I, Lu TJ. Evaluation of pre-stress in the menisci of human knee joint using microindentation. *J Eng Med*. 2014;228(1):11–8.
- [24] Markris EA, Hadidi P, Athanasiou KA. The knee meniscus: structure-function, pathophysiology, current repair techniques, and prospects for regeneration. *Biomaterials*. 2011;32:7411–31.
- [25] Kitamura A, Fujii K, Marumo K, Tanaka T, Nagafuchi T, Yoshimatu C. Meniscus tears in osteoarthritis of the knee; comparison between MRI and arthroscopic findings. *Orthopedic Surgery*. 1998;49(13):1659–62.
- [26] Hirotsu M, et al. Analyses of degeneration of lateral meniscus in medial compartmental osteoarthritis of the knee (OA) with MRI. *Orthopedic Surgery and Traumatology*. 2001;50:412–6.
- [27] Ohishi T, Suzuki D, Yamamoto K, Banno T, Shimizu Y, Matsuyama Y. Medial extrusion of the posterior segment of medial meniscus is a sensitive sign for posterior horn tears. *The Knee*. 2014;21:112–8.
- [28] Emmanuel K, Quinn E, Niu J, Guermazi A, Roemer F, Wirth W, et al. Quantitative measures of meniscus extrusion predict incident radiographic knee osteoarthritis – data from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24:262–9.
- [29] Kawahara T, Sasho T, Katsuragi J, Ohnishi T, Haneishi H. Relationship between knee osteoarthritis and meniscal shape in observation of Japanese patients by using magnetic resonance imaging. *J Orthop Surg Res*. 2017. <https://doi.org/10.1186/s13018-017-0595-y>.
- [30] Zhang F, Kumm J, Svensson F, Turkiewicz A, Frobell R, Englund M. Risk factors for meniscal body extrusion on MRI in subjects free of radiographic knee osteoarthritis: longitudinal data from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24:801–6.
- [31] Guermazi A, Eckstein F, Hayashi D, Roemer FW, Wirth W, Yang T, et al. Baseline radiographic osteoarthritis and semi-quantitatively assessed meniscal damage and extrusion and cartilage damage on MRI is related to quantitatively defined cartilage thickness loss in knee osteoarthritis: the multicenter osteoarthritis study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23:2191–8.
- [32] Roemer FW, Kwok CK, Hannon MJ, Hunter DJ, Eckstein F, Fujii T, et al. What comes first? Multitissue involvement leading to radiographic osteoarthritis: magnetic resonance imaging-based trajectory analysis over four years in the

- osteoarthritis initiative. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(8):2085–96.
- [33] Bruns K, Svensson F, Turkiewicz A, Wirth W, Guermazi A, Eckstein F, et al. Meniscus body position and its change over four years in asymptomatic adults: a cohort study using data from the osteoarthritis initiative (OAI). *BMC Musculoskelet Disord.* 2014. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-15-32>.
- [34] Van Thiel GS, Verma N, Yanke A, Basu S, Farr J, Cole B. Meniscal allograft size can be predicted by height, weight, and gender. *Arthroscopy.* 2009;25:722–7.
- [35] McGraw KO, Wong SP. Forming inferences about some intraclass correlation coefficients. *Psychol Methods.* 1996;1:30–46.
- [36] Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull.* 1979;86(2):420–8.
- [37] Dube B, Bowes MA, Kingsbury SR, Hensor EMA, Muzumdar S, Conaghan PG. Where does meniscal damage progress most rapidly? An analysis using three-dimensional shape models on data from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthritis Cartilage.* 2018;26(1):62–71.
- [38] Juras V, Apprich S, Zbýň Š, Zak L, Deligianni X, Szomolanyi P, et al. Quantitative MRI analysis of menisci using biexponential T2* fitting with a variable echo time sequence. *Magn Reson Med.* 2014;71:1015–23.
- [39] Beaufils P, Becker R, Kopf S, Englund M, Verdonk R, Olivier M, et al. Surgical management of degenerative meniscus lesions: the 2016 ESSKA meniscus consensus. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2017;25:335–46.
- [40] Fripp J, Crozier S, Warfield SM, Ourselin S. Automatic segmentation of the bone and extraction of the bone-cartilage interface from magnetic resonance images of the knee. *Phys Med. Biol.* 2007;52(6):1617–31.
- [41] Shan L, Zach C, Charles C, Niethammer M. Automatic atlas-based three-label cartilage segmentation from MR knee images. *Med Image Anal.* 2014;18(7):1233–46.
- [42] Dam EB, Lillholm M, Marques J, Nielsen M. Automatic segmentation of high- and low-field knee MRIs using knee image quantification with data from the osteoarthritis initiative. *J Med Imaging (Bellingham).* 2015;2(2):024001. doi: 10.1117/1.JMI.2.2.024001.
- [43] Pedora V, Li X, Su F, Calixto N, Majumdar S. Fully automatic analysis of the knee articular cartilage T1ρ relaxation time using voxel-based relaxometry. *J Magn Reson Imaging.* 2016;43(4):970–80.
- [44] Gandhamal A, Talbar S, Gajre S, Razak R, Hani AFM, Kumar D. Fully automated subchondral bone segmentation from knee MR images: Data from the

- Osteoarthritis Initiative. *Comput Biol Med.* 2017;88:110–25.
- [45] Myller KAH, Honkanen JTJ, Jurvelin JS, Saarakkala S, Töyräs J, Väänänen SP. Method for Segmentation of Knee Articular Cartilages Based on Contrast-Enhanced CT Images. *Ann Biomed Eng.* 2018;46(11):1756–67.
- [46] Ahn C, Bui TD, Lee YW, Shin J, Park H. Fully automated, level set-based segmentation for knee MRIs using an adaptive force function and template: data from the osteoarthritis initiative. *Biomed Eng Online.* 2016;15(1):99. doi: 10.1186/s12938-016-0225-7.
- [47] Chen H, Sprengers AMJ, Kang Y, Verdonschot N. Automated segmentation of trabecular and cortical bone from proton density weighted MRI of the knee. *Med Biol Eng Comput.* 2019;57(5):1015–27.
- [48] Ababneh SY, Prescott JW, Gurcan MN. Automatic graph-cut based segmentation of bones from knee magnetic resonance images for osteoarthritis research. *Med Image Anal.* 2011;15(4):438–48.
- [49] Öztürk CN, Albayrak S. Automatic segmentation of cartilage in high-field magnetic resonance images of the knee joint with an improved voxel-classification-driven region-growing algorithm using vicinity-correlated subsampling. *Comput Biol Med.* 2016;72:90–107.
- [50] Swanson MS, Prescott JW, Best TM, Powell K, Jackson RD, Haq F, Gurcan MN. Semi-automated segmentation to assess the lateral meniscus in normal and osteoarthritic knees. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010;18(3):344–53.
- [51] Liukkonen MK, Mononen ME, Tanska P, Saarakkala S, Nieminen MT, Korhonen RK. Application of a semi-automatic cartilage segmentation method for biomechanical modeling of the knee joint. *Comput Methods Biomech Biomed Engin.* 2017;20(13):1453–63.
- [52] Meng XH, Wang Z, Guo L, Liu XC, Zhang YW, Zhang ZW, Ma XL. Quantitative evaluation of knee cartilage and meniscus destruction in patients with rheumatoid arthritis using T1ρ and T2 mapping. *Eur J Radiol.* 2017;96:91–7.
- [53] Norman B, Pedoia V, Majumdar S. Use of 2D U-Net Convolutional Neural Networks for Automated Cartilage and Meniscus Segmentation of Knee MR Imaging Data to Determine Relaxometry and Morphometry. *Radiology.* 2018;288(1):177–185.
- [54] Paproki A, Engstrom C, Chandra SS, Neubert A, Fripp J, Crozier S. Automated segmentation and analysis of normal and osteoarthritic knee menisci from magnetic resonance images--data from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014;22(9):1259–70.

- [55] Bedson J, Mottram S, Thomas E, Peat G. Knee pain and osteoarthritis in the general population: what influence patients to consult? *Fam Pract.* 2007;24(5):443–53.
- [56] Tamaki M, Koga Y. Osteoarthritis of the knee joint: a field study. *Nihon Seikeigeka Gakkai Zasshi.* 1994;68(9):737–50.
- [57] Tanishi N, Yamagiwa H, Hayami T, Mera H, Koga Y, Omori G, Endo N. Relationship between radiological knee osteoarthritis and biochemical markers of cartilage and bone degradation (urine CTX-II and NTX-I): the Matsudai Knee Osteoarthritis Survey. *J Bone Miner Metab.* 2009;27(5):605–12.
- [58] Higano Y, Hayami T, Omori G, Koga Y, Endo K, Endo N. The varus alignment and morphologic alterations of proximal tibia affect the onset of medial knee osteoarthritis in rural Japanese women: Case control study from the longitudinal evaluation of Matsudai Knee Osteoarthritis Survey. *J Orthop Sci.* 2016;21(2):166–71.
- [59] Omori G, Narumi K, Nishino K, Nawata A, Watanabe H, Tanaka M, Endoh K, Koga Y. Association of mechanical factors with medial knee osteoarthritis: A cross-sectional study from Matsudai Knee Osteoarthritis Survey. *J Orthop Sci.* 2016;21(4):463–468.
- [60] Takagi S, Omori G, Koga H, Endo K, Koga Y, Nawata A, Endo N. Quadriceps muscle weakness is related to increased risk of radiographic knee OA but not its progression in both women and men: the Matsudai Knee Osteoarthritis Survey. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2018;26(9):2607–14.
- [61] Chen CA, et al. Cartilage morphology at 3.0T: assessment of three-dimensional magnetic resonance imaging techniques. *J Magn Reson Imaging.* 2010;32:173–83.
- [62] Kijowski R, et al. Knee joint: comprehensive assessment with 3D isotropic resolution fast spin-echo MR imaging--diagnostic performance compared with that of conventional MR imaging at 3.0 T. *Radiology.* 2009;252:486–95.
- [63] Hunter DJ, Guermazi A, Lo GH, Grainger AJ, Conaghan PG, Boudreau RM, Roemer FW. Evolution of semi-quantitative whole joint assessment of knee OA: MOAKS (MRI Osteoarthritis Knee Score). *Osteoarthritis Cartilage.* 2011;19(8):990–1002.
- [64] Lynch JA, Roemer FW, Nevitt MC, Felson DT, Niu J, Eaton CB, et al. Comparison of BLOKS and WOMBS scoring systems part I. Cross sectional comparison of methods to assess cartilage morphology, meniscal damage and bone marrow lesions on knee MRI: data from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:1393–401.

- [65] Felson DT, Lynch J, Guermazi A, Roemer FW, Niu J, McAlindon T, et al. Comparison of BLOKS and WORMS scoring systems part II. Longitudinal assessment of knee MRIs for osteoarthritis and suggested approach based on their performance: data from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18:1402–7.
- [66] Hunter DJ, Zaim S, Mosher TJ. What semi-quantitative scoring instrument for knee OA MRI should you use? *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18:1363–4.
- [67] Jarraya M, Hayashi D, Roemer FW, Guermazi A. MR Imaging-based Semi-quantitative Methods for Knee Osteoarthritis. *Magn Reson Med Sci*. 2016;15(2):153–64.
- [68] 日本医用画像工学会：医用画像工学ハンドブック．日本医用画像工学会．2012:414–36.

Publication list

Published papers

- [1] [Kawahara T](#), Sasho T, Katsuragi J, Ohnishi T, Haneishi H. Relationship between knee osteoarthritis and meniscal shape in observation of Japanese patients by using magnetic resonance imaging. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 12:97. June 27, 2017. DOI: 10.1186/s13018-017-0595-y (10 pages)

- [2] [Kawahara T](#), Sasho T, Ohnishi T, Haneishi H. Stage-specific meniscal features predict progression of osteoarthritis of the knee: a retrospective cohort study using data from the Osteoarthritis Initiative. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 20:33. January 22, 2019. DOI: 10.1186/s12891-019-2413-7 (12 pages)

Conference papers

- [1] [河原常郎](#), 葛城穰, 佐糺孝久, 羽石秀昭: 変形性膝関節症と半月板形状との関連, 第 41 回日本臨床バイオメカニクス学会, O24-6, 奈良 (2014 年 11 月 21-22 日)

- [2] [Kawahara T](#), Katsuragi J, Sasho T, Ohnishi T, Haneishi H: Relationships between Knee Osteoarthritis and Shapes of Meniscus in MRI, International Symposium on InfoComm and Media Technology in Bio-Medical and Healthcare Application (2015 IS-3T-in-3A), P31, Chiba, Japan (2015.11.15-18)

- [3] [河原常郎](#), 葛城穰, 佐糺孝久, 大西峻, 羽石秀昭: Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS) を用いた変形性膝関節症と半月板形状との関連解析, 第 43 回日本臨床バイオメカニクス学会, O17-3, 北海道 (2016 年 10 月 8-9 日)

- [4] [河原常郎](#), 佐糺孝久, 大西峻, 羽石秀昭: 特異的な半月板形状は変形性膝関節症の進行を予測する—OAI データを用いて—, 第 45 回日本臨床バイオメカニクス学会, O13-8, 秋田 (2018 年 11 月 16-17 日)

謝辞

本研究を行うにあたり，多大なる御指導を戴きました，千葉大学フロンティア医工学センター 羽石 秀昭 教授 に深い感謝の意を表し，厚く御礼申し上げます。また，本論文の学位論文審査をご担当戴きました，千葉大学フロンティア医工学センター 中口 俊哉 教授，同センター 兪 文偉 教授，千葉大学工学研究院 劉 浩 教授 に心から御礼申し上げます。

医学的な見地から貴重なご意見を戴きました，千葉大学予防医学センター（運動器疼痛疾患学），千葉大学医学研究院 整形外科 佐粧 孝久 教授 に心から御礼申し上げます。また，千葉大学医学部附属病院におけるデータ解析の際にお世話になりました，さんむ医療センター 整形外科医長 葛城 穰 先生 に感謝申し上げます。

半月板領域のセグメンテーション，形状計測の自動化への試みにあたり，ソフトウェアの開発に御協力戴きました，木更津工業高等専門学校の和崎 浩幸 教授，石井 佑磨 氏に感謝申し上げます。

OAI データを用いるにあたり，OAI への参加者，研究者，そして臨床センタースタッフに感謝申し上げます。また，データの提供はもちろん，適切なアドバイスやご助力を戴きました，University of California, San Francisco, Department of Epidemiology and Biostatistics の Felix Liu 氏 に感謝申し上げます。

千葉大学での研究活動にご理解戴き，ご配慮戴きました，医療法人社団 鎮誠会 の役員の方々に心より御礼申し上げます。また，勤務の件などもろもろ御配慮戴きました，季美の森リハビリテーション病院のスタッフの方々に感謝申し上げます。

研究遂行にあたり，日頃より有益なご助言，ご協力を戴きました千葉大学フロンティア医工学センター 大西 峻 助教，中野 和也 特任助教，および羽石研究室の皆様感謝申し上げます。

最後に，陰ながら支えてくれた 妻 和栄 と 息子 常和 に心から感謝致します。