

【要約】

Possible role of MRI-detected osteophytes as a predictive biomarker for development of osteoarthritis of the knee : A study using data from the Osteoarthritis Initiative

(変形性膝関節症の発症予測バイオマーカーとして MRI で検出される骨棘が果たす役割：変形性関節症イニシアチブのデータを用いた研究)

千葉大学大学院医学薬学府

先進予防医学共同専攻

(主任：佐粧 孝久教授)

兎澤 良輔

## 1. 緒言

変形性膝関節症 (KOA) は罹患率が高く、世界で蔓延している関節疾患の一つである。疾患の発症や進行を予防する重要性が示唆されているが、依然として未達成である。疾患の発症や進行を予防するためには KOA に至る前にリスクが高まっていることを感知する必要がある。これまでに KOA の予測にはバイオマーカや画像マーカを用いたものが報告されており、初期の KOA を判別するバイオマーカの重要性が示されている。

その中でも画像マーカは MRI を用いた画像評価方法で骨髄病変の大きさや軟骨の厚さや表面積、半月板の形態、骨棘など多岐にわたる情報を得ることが可能であり、各病変は独立して KOA と関連している。それらの画像マーカの中から我々は骨棘の評価に着目した。骨棘は KOA で最も多く観察される異常所見とされ、膝関節の構造的な異常に関連して増加する可能性が示唆されており、画像マーカとして有効である。また、骨棘はその他の病変と異なり、X-ray Photograph (XP)においても確認できる利点がある。先行研究では、骨棘の画像マーカを用いて、大腿骨の顆間窩に骨棘ができると 48 カ月後の KOA 発症リスクが高くなると報告している。この先行研究は KOA に至る以前に KOA のリスクが高まっていることを同定できる可能性を示した有用な研究であるが、この先行研究では症状の有無には言及しておらず、骨棘の観察部位も 8 部位と限局されていた。観察部位以外の骨棘が KOA の画像マーカになる可能性がある。

そこで、本研究ではエントリー時に極力 KOA の要素を排除すべく、より若年で症状の無い対象者において、骨棘の観察部位を網羅的にするために 25 ヲ所に増やし、KOA の発症予測のために有効な画像マーカの存在を探索することを目的とした。

## 2. 対象と方法

対象者は Osteoarthritis Initiative (OAI) から公開されているデータから選択した。ベースラインデータ (OAI data version 0.E.1) を取得し、2110 名のデータの中から、55 歳未満で Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC) pain score が 0、さらに Kellgren-Laurence 分類 (KL 分類) が grade0 か grade1、右膝関節の画像データに欠損のない対象者を選択した。この時点で該当する対象は 303 名となった。抽出された 303 名の中から、96 カ月までに KL 分類が 2 以上に進行した対象者 (POA 群) 32 名、進行しなかった対象者 (NOA 群) 271 名の 2 群に分けた。各像の骨棘評価として Axial は MPR、Coronal は MPR、Sagittal は T2 MAP を用いて評価を行った。骨棘の評価は MRI Osteoarthritis Knee Score (MOAKS) の骨棘スコアを用いた。骨棘の評価部位は 25 ヲ所 (Axial 像 8 ヲ所、Coronal 像 7 ヲ所、Sagittal 像 10 ヲ所) とした。

データは平均±SD、人数、パーセントで示した。対象者の分析として POA 群と NOA 群の 2 群において年齢、性別、身長、体重、Body mass index (BMI) の 2 群比較を実施した。カテゴリカルデータは  $\chi^2$  乗検定を行い、連続変数についてはスチューデントの t 検定を実施した。次に骨棘評価の信頼性を検討した。検査者 2 名で 14 名の対象者について MOAKS

の骨棘スコアを用いて評価を実施した。21 部位について検査者 1 名は 4 日後に再度同一の 14 名の評価を実施した。同一検査者の 2 回の結果から、検査者内信頼性を算出し、2 名の検査者の結果から、検査者間信頼性を算出した。信頼性は重み付けした  $\kappa$  係数にて算出した。最後に対象者 303 名の 25 ヶ所の骨棘評価結果を分析した。得られた結果から、単回帰分析にて KOA の進行の有無に対する Cutoff 値を Yudens index にて算出した。また、本研究のイベント数を考慮し KOA の進行の有無の予測に有効な骨棘をロジスティック回帰分析の Forward 法を用いて 5 つの因子を特定し、感度、特異度を算出した。すべての分析は SAS version 9.4 for Windows (SAS Institute, Cary, NC, USA) を用いて実施した。有意水準は 5% とした。

### 3. 結果

POA 群と NOA 群の属性について 2 群間で比較を行った結果、身長、体重、BMI とともに 2 群間に有意な差は認められなかった。また、2 群間の性別についても有意な差は認められなかった。骨棘評価方法の信頼性は MOAKS の骨棘スコア評価の信頼性は検査者内信頼性については 0.689-0.936、検査者間信頼性は Axial が 0.523-0.936 であった。骨棘評価の結果、観察された骨棘の数は POA 群の方がすべての観察部位において多く観察された。また、KOA の進行の有無に関連する部位として、Axial の膝蓋骨内側、大腿骨顆間窩内側、Coronal の大腿骨外側顆、脛骨顆間隆起、Sagittal の大腿骨後顆外側の 5 つが抽出された。この 5 ヶ所中 2 ヶ所以上あると感度 0.75、特異度 0.79、3 ヶ所以上あると感度 0.50、特異度 0.97 となった。全症例において 5 ヶ所中 3 ヶ所以上に骨棘を有する割合は 10%未満であった。

### 4. 考察

本研究は KOA の超早期発見のための画像マーカとして骨棘に着目し、若年で健常に近い対象者の 96 カ月後までの KOA 進行の有無から変形の予測に有効である骨棘を探索することを目的に実施した。先行研究において大腿骨顆間窩に骨棘があることによって 48 カ月後に KOA が進行しやすいことが報告されている。本研究ではこの先行研究よりもより KOA の要素がエントリー時に少ないと想定される対象に対し、早期に出現する画像マーカの探索を目指したため、対象者は先行研究の平均年齢である 60 歳よりも若年の対象者とする必要があった。そこで、対象者の選択の段階で 55 歳未満の対象者に限定して絞り込んだところ、平均年齢は約 50 歳となり、先行研究の平均年齢よりも 10 歳程下回った。さらに初期の段階では健常に近い膝関節を抽出するため、選択条件として KL 分類の grade0、1 の基準に加え、WOMAC pain スコア 0 とした。これにより、初期の段階では POA 群と NOA 群ともに KOA も疼痛もない健常に近い膝の状態であったと考えられる。また、その後の KOA の進行に影響を与える可能性がある体重や BMI、性別を含めた対象者属性について 2 群間で比較を行い、すべての項目で 2 群間に有意差がなかった。そのため、2 群間の属性の違いによる KOA 進行の要因は除外できたと考えられる。

MOAKS 骨棘スコアを用いて全 303 名の骨棘評価を実施した結果、予想以上に多くの骨棘が観察された。これは 50 歳前後の年齢になると KOA に進行しない膝関節においても MRI で確認できる細かい骨棘は各所に出現しており、骨棘が全く存在しない膝関節は少ないことが明らかになった。また、その中でも POA 群は NOA 群よりも多くの骨棘が観察されていた。骨棘の延伸や増加は KOA の状態と関連するとされているため、本研究においても既に POA 群の骨棘数が多く、KOA としては進行した状態にあったと考えられる。

25 ヲ所の骨棘の中から、KOA への影響が大きい骨棘をロジスティック回帰分析にて抽出した結果 Axial 像における膝蓋骨内側、大腿骨顆間窩内側、Coronal 像における大腿骨外側顆、脛骨顆間隆起、さらに Sagittal の大腿骨後顆外側が抽出された。選択された 5 ヲ所の中にカットオフを超える骨棘が 2 つ以上あった場合は感度 0.75、特異度 0.79 となり、3 つ以上あった場合は感度 0.50、特異度 0.97 となった。感度は 2 つ以上の方が高値を示し、特異度は 3 つ以上の方が高値を示したが、全症例の中で 5 ヲ所中 3 つ以上に骨棘がある割合は 10%未満の対象者であり、マススクリーニングとして使用することは難しいと考えられる。そこで、選択された 5 ヲ所の中から 2 つ以上骨棘があることが有効な KOA 予測の指標になると考えられる。

本研究の限界として画像マーカとして有効な骨棘が 5 ヲ所明らかになったが、その骨棘の成因やどのような機序で KOA に影響するかについては明らかにすることはできなかった。また、平均年齢が 50 歳代であり、本研究結果では NOA 群の対象者においても初期から多くの骨棘が認められていた。そのため、本研究より若年の骨棘が少ない状態の膝関節では本研究で抽出された骨棘以外の画像マーカが発見される可能性がある。さらに骨棘に着目したため、その他の軟骨や骨髄病変については検討していないため、それらの関連については明らかにできなかった。これらの限界については今後の課題として追加で検証を続けていく必要がある。

## 5. 結論

MRI で検出される骨棘が Axial 像の膝蓋骨内側、大腿骨顆間窩内側、Coronal 像の大腿骨外側顆、顆間隆起、Sagittal 像の大腿骨後顆外側の中に 2 ヲ所以上あると KOA の発症予測として有用なバイオマーカとなる可能性が示唆された。