

自動定量システムを用いた変形性関節症の早期診断法の確立

東京大学医学部附属病院22世紀医療センター

臨床運動器医学講座

特任助教 村木 重之

はじめに

変形性関節症 (OA) は、要支援の原因疾患の第1位であり、その抜本的な治療法、予防法の確立は急務である。しかし、OAに関する疫学的データは乏しく、予防法確立に必須である危険因子の解明についても、確固たるものがないのが現状である。このような研究の遅れの原因の一つが診断法である。すなわち、これまでのOA研究ではKellgren Lawrence分類⁽¹⁾という5段階のカテゴリカル分類が汎用されてきたが、各研究者間の読影誤差が大きい上、細かな変化をとらえることができない。誤差のない厳密な診断のためには、定量的な評価が必要不可欠であるが、これまで簡便な定量評価法が存在しなかった。

そこで、われわれは骨関節疾患をターゲットとしたコホート調査を立ち上げるとともに、膝、腰椎、股関節におけるOAの自動定量システムknee osteoarthritis computeraided-diagnosis (KOACAD) の開発に初めて成功した⁽²⁾。本システムは、レントゲンデータをコンピュータに読み込むだけで、OAにおける関節裂隙幅、骨棘面積などを自動的に正確かつ短時間にて定量できる画期的なシステムである。本研究の目的は、同システムを用いる事により、OAの定量的基準値を確立するとともに、OAの痛みやADL障害への影響を解明することにより、早期診断法を開発することである。

方 法

地域住民代表性を有した一般住民コホートResearch on Osteoarthritis/osteoporosis Against Disability (ROAD)⁽³⁾の対象者3,040例（平均年齢70.3歳）に対して、KOACADシステムを適用した。本研究では、3,040例の対象者のうち、KOACADシステムにてレントゲン写真を計測しえた2,975例を対象とし、KOACADにて内外側最小関節裂隙幅 (mJSW)、内外側関節裂隙面積 (JSA)、骨棘面積 (OPA)、大腿骨脛骨角度 (FTA) を計測した。さらに、同対象者に、Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)⁽⁴⁾による問診を行い、その疼痛の程度やADL障害の程度を調査した。

本研究は、東京大学医学部研究倫理審査委員会にて承認を受けて行った。

結 果

表1に年代別、性別のKOACAD測定値を示す。各測定値はいずれも、男女にて有意差を認めた ($P<0.0001$)。FTAは、男性のほうが女性より大きかった。一方、OPAは、男性のほうが女性より小さかった。年代別にみると、mJSWおよびJSAは年代とともに小さくなっていった。一方、OPAは女性では、年代とともに大きくなっていったが、男性ではその傾向は小さかった。また、FTAは女性では年代とともに大きくなる傾向にあったが、男性では有意な年代間差はなかった。

表1. 内外側mJSW, JSA, OPA, FTAの年代別、性別平均値(標準偏差)

男性							
年代	N	内側 mJSW (mm)	lateral mJSW (mm)	内側 JSA (mm ²)	外側 JSA (mm ²)	OPA (mm ²)	FTA (degree)
－39	28	4.12 (0.92)	4.91 (1.22)	141.6 (27.3)	153.2 (30.1)	0	176.5 (2.2)
40－49	82	3.67 (0.75)	5.06 (1.10)	132.9 (27.9)	156.2 (34.4)	0.40 (1.98)	177.5 (2.4)
50－59	214	3.63 (0.75)	4.88 (1.06)	124.1 (26.9)	148.5 (33.1)	0.30 (1.51)	176.5 (3.2)
60－69	334	3.37 (0.93)	4.59 (0.96)	113.9 (28.4)	138.9 (28.8)	0.96 (3.60)	177.0 (3.0)
70－79	1,052	3.13 (0.96)	4.40 (1.02)	102.5 (26.7)	125.7 (30.3)	1.35 (4.68)	177.1 (3.3)
80+	372	2.94 (0.98)	4.22 (0.87)	97.2 (27.4)	121.3 (28.0)	1.31 (4.06)	177.0 (4.0)
全体	2,082	3.22 (0.96)	4.48 (1.02)	107.3 (29.0)	130.6 (31.7)	1.12 (4.07)	177.0 (3.3)

女性							
年代	N	内側 mJSW (mm)	lateral mJSW (mm)	内側 JSA (mm ²)	外側 JSA (mm ²)	OPA (mm ²)	FTA (degree)
－39	62	3.37 (0.61)	4.31 (1.23)	106.3 (24.0)	116.8 (32.6)	0.18 (1.25)	175.6 (3.0)
40－49	210	3.22 (0.64)	4.36 (1.01)	104.0 (22.2)	116.9 (25.8)	0.46 (2.09)	175.5 (2.7)
50－59	418	3.03 (0.78)	4.23 (1.15)	97.5 (26.2)	112.3 (28.3)	0.96 (2.87)	175.8 (4.0)
60－69	762	2.80 (0.98)	4.03 (1.09)	89.8 (28.7)	106.6 (28.7)	2.33 (6.39)	176.4 (3.8)
70－79	1764	2.52 (0.92)	3.87 (1.00)	79.5 (26.3)	99.4 (26.8)	4.60 (11.2)	176.9 (4.2)
80+	652	2.32 (0.95)	3.80 (1.08)	77.4 (26.9)	97.9 (28.0)	6.39 (12.70)	177.1 (4.6)
全体	3,868	2.65 (0.95)	3.96 (1.07)	84.9 (28.0)	103.2 (28.2)	3.76 (9.87)	176.6 (4.1)

mJSW:最小関節裂隙幅,JSA: 関節裂隙面積, OPA:骨棘面積, FTA大腿骨脛骨角

KL grade: Kellgren-Lawrence grade

次に、KL gradeごとのmJSW, JSA, OPA, FTAを表2に示した。各測定値はいずれも、KL gradeとの相関を認めた ($P<0.0001$)。さらに、ROC解析を用いて、各グレードの閾値を検討したところ(表3)、KL grade 2以上の膝OAの閾値は男性：内側mJSW 2.8mm, 内側JSA 107.3mm²、女性：内側mJSW 2.7mm, 内側JSA 85.9mm²であった。一方、KL grade 3以上の重症膝OAの閾値は、男性：内側mJSW 2.1mm, 内側JSA 81.1mm²、女性：内側mJSW2.1mm, 内側JSA66.6mm²であった。

表2. 内外側 mJSW, JSA, OPA, FTA の KL grade 別平均値 (標準偏差)

男性							
KL grade	有病率 (%)	内側 mJSW (mm)	lateral mJSW (mm)	内側 JSA (mm ²)	外側 JSA (mm ²)	OPA (mm ²)	FTA (degree)
KL0	24.4	3.70 (0.77)	4.77 (1.01)	125.0 (27.1)	140.0 (33.6)	0	176.1 (2.6)
KL1	38.4	3.40 (0.76)	4.50 (0.93)	109.8 (23.5)	128.9 (29.0)	0.48 (2.24)	176.6 (2.7)
KL2	28.5	3.02 (0.78)	4.38 (1.02)	99.3 (22.5)	125.1 (29.8)	1.08 (3.25)	177.5 (3.1)
KL3	6.3	2.10 (1.00)	4.06 (1.40)	84.1 (31.3)	129.5 (38.2)	5.37 (8.70)	178.1 (4.5)
KL4	2.4	0.79 (0.84)	4.04 (1.12)	44.7 (32.7)	137.3 (39.5)	12.05 (10.36)	184.2 (6.2)
Total	100.0	3.22 (0.96)	4.48 (1.02)	107.3 (29.1)	130.8 (31.8)	1.12 (4.08)	177.0 (3.3)

女性							
KL grade	有病率 (%)	内側 mJSW (mm)	lateral mJSW (mm)	内側 JSA (mm ²)	外側 JSA (mm ²)	OPA (mm ²)	FTA (degree)
KL0	13.9	3.26 (0.65)	4.22 (1.08)	100.9 (23.7)	111.0 (29.4)	0	174.9 (2.9)
KL1	30.6	2.95 (0.73)	3.95 (0.99)	89.7 (24.3)	101.3 (26.0)	0.68 (2.26)	175.6 (3.0)
KL2	38.3	2.66 (0.73)	3.93 (0.96)	84.5 (23.5)	100.3 (25.5)	3.39 (6.67)	176.6 (3.3)
KL3	13.1	1.85 (0.92)	3.91 (1.20)	73.3 (27.4)	106.5 (30.2)	11.15 (17.54)	178.7 (4.8)
KL4	4.1	0.67 (1.02)	3.83 (1.68)	34.6 (34.8)	112.1 (43.7)	19.70 (20.65)	183.8 (7.1)
Total	100.0	2.65 (0.94)	3.97 (1.06)	84.9 (27.9)	103.4 (28.1)	3.76 (9.90)	176.6 (4.1)

mJSW: 最小関節裂隙幅, JSA: 関節裂隙面積, OPA: 骨棘面積, FTA 大腿骨脛骨角

KL grade: Kellgren-Lawrence grade

表3. 内外側 mJSW, JSA, OPA, FTA の OA に対する閾値

男性					
	Parameters	Threshold values	Area under the curve	Sensitivity (%)	Specificity (%)
KL>=2	内側 mJSW (mm)	2.8	0.726	58.4	76.8
	外側 mJSW (mm)	4.3	0.566	52.3	59.0
	内側 JSA (mm ²)	107.3	0.715	71.0	60.3
	外側 JSA (mm ²)	115.5	0.551	39.5	68.2
	OPA (mm ²)	1.0	0.599	23.9	95.5
	FTA (degree)	178.5	0.633	42.7	79.3
KL>=3	内側 mJSW (mm)	2.1	0.875	73.6	92.1
	外側 mJSW (mm)	4.3	0.608	65.2	54.3
	内側 JSA (mm ²)	81.1	0.800	58.4	88.9
	外側 JSA (mm ²)	135.7	0.522	50.0	60.1
	OPA (mm ²)	2.4	0.739	52.8	93.5
	FTA (degree)	179.6	0.702	52.5	85.5
女性					
	Parameters	Threshold values	Area under the curve	Sensitivity (%)	Specificity (%)
KL>=2	内側 mJSW (mm)	2.7	0.730	63.7	72.5
	外側 mJSW (mm)	4.3	0.521	66.4	38.5
	内側 JSA (mm ²)	85.9	0.654	64.5	59.9
	外側 JSA (mm ²)	79.2	0.509	19.8	83.4
	OPA (mm ²)	1.0	0.691	44.3	92.4
	FTA (degree)	177.4	0.664	48.6	77.0
KL>=3	内側 mJSW (mm)	2.1	0.842	65.3	92.0
	外側 mJSW (mm)	2.5	0.507	15.7	93.0
	内側 JSA (mm ²)	66.6	0.717	48.7	83.2
	外側 JSA (mm ²)	116.4	0.562	38.8	73.0
	OPA (mm ²)	2.5	0.768	66.1	82.2
	FTA (degree)	178.1	0.744	64.6	76.3

mJSW: 最小関節裂隙幅, JSA: 関節裂隙面積, OPA: 骨棘面積, FTA 大腿骨脛骨角

KL grade: Kellgren-Lawrence grade

さらに、mJSWおよびOPAとWOMAC pain およびphysical function scoreとの関連を解析した（表4）。全体でみると、年齢、性別、BMI、mJSW、OPAを説明変数とした重回帰分析にて解析したところ、mJSW、OPAいずれも独立してWOMAC pain score, physical function scoreと有意な関連を認めた。一方、男女別に見たところ、女性においては、同様にmJSW、OPAがWOMAC pain score, physical function scoreと有意な関連を認めたが、男性ではmJSWはpain scoreに、OPAはphysical function scoreにより関連が強かった。

表4. mJSWおよびOPAとWOMAC pain score, physical function scoreとの関連

	Pain				Physical function			
	Crude regression coefficient (95% CI)	P 値	Adjusted regression coefficient* (95% CI)	P 値	Crude regression coefficient (95% CI)	P 値	Adjusted regression coefficient* (95% CI)	P 値
全体								
mJSW	-0.71 (-0.81 to -0.60)	<0.0001	-0.37 (-0.48 to -0.25)	<0.0001	-2.33 (-2.66 to -1.99)	<0.0001	-0.97 (-1.34 to -0.59)	<0.0001
OPA	0.07 (0.05 to 0.08)	<0.0001	0.03 (0.02 to 0.04)	<0.0001	0.25 (0.21 to 0.29)	<0.0001	0.14 (0.10 to 0.18)	<0.0001
男性								
mJSW	-0.47 (-0.64 to -0.31)	<0.0001	-0.29 (-0.47 to -0.11)	0.002	-1.34 (-1.86 to -0.82)	<0.0001	-0.48 (-1.04 to 0.08)	0.10
OPA	0.07 (0.04 to 0.11)	<0.0001	0.03 (-0.005 to 0.07)	0.09	0.30 (0.19 to 0.41)	<0.0001	0.20 (0.09 to 0.32)	0.0005
女性								
mJSW	-0.83 (-0.97 to -0.69)	<0.0001	-0.41 (-0.57 to -0.25)	<0.0001	-2.89 (-3.35 to -2.43)	<0.0001	-1.22 (-1.72 to -0.72)	<0.0001
OPA	0.06 (0.05 to 0.08)	<0.0001	0.03 (0.01 to 0.04)	0.0001	0.24 (0.20 to 0.29)	<0.0001	0.12 (0.08 to 0.17)	<0.0001

mJSW: 最小関節裂隙幅; OPA: 骨棘面積; CI: 信頼区間

考 察

本研究では、地域住民コホートをを用いて、初めてmJSW, JSA, OPA, FTAの基準値を明らかにした。膝OAのない対象者（KL=0）の平均値は、男性：内側mJSW 3.70mm, 外側mJSW 4.77mm, 内側JSA 125.0mm², 外側JSA 140.0mm², OPA 0mm², FTA 176.1°、女性：内側mJSW 3.26mm, 外側mJSW 4.22mm, 内側JSA 100.9mm², 外側JSA 111.0mm², OPA 0mm², FTA 174.9°であった。

さらに、われわれはKL gradeの閾値についても解明した。AUC>0.7を良好な指標であると定義した場合、KL grade 2以上の膝OAの指標としては、男性ではmJSWおよびJSA, 女性ではmJSWのみであった。一方、KL grade 3以上の重症膝OAの指標としては、mJSW, JSAのほか、OPAやFTAも良好な指標であった。

また、われわれはmJSWおよびOPAと疼痛、ADL障害との関連についても解明した。これまで、

KL gradeとの関連については報告があったが⁽⁵⁾、関節裂隙狭小化と骨棘形成を別個に解析した報告は初めてである。本研究では、関節裂隙狭小化だけでなく、骨棘形成も独立して疼痛やADL障害に関連していることが明らかとなった。骨棘形成は、関節の不安定性によるものだとの報告もあり、そのことが疼痛やADL障害に影響を与えている可能性がある。さらに、男女別にみると、男性では疼痛にはmJSWが、ADL障害にはOPAがより影響を与えており、骨棘形成は疼痛よりもむしろADLと関連していることが解明された。一方、女性ではいずれも有意な関連を持っており、mJSA、OPAと疼痛、ADL障害との関連には男女差があることも明らかになった。過去の報告でも、痛みとKL gradeとの関連は女性のほうが強いとの報告もあり⁽⁵⁾、おそらく疼痛やADL障害との関連はレントゲン上の膝OA重症度以外に、筋力などの他の因子が強くかかわっていると考えられる。

要 約

OA自動定量システムを用いて、膝OAの定量的基準値を確立した。さらに、疼痛やADL障害との関連を検討し、関節裂隙狭小化だけでなく、骨棘形成も疼痛、ADL障害に強く関連していることが明らかとなった。今後、これらのエビデンスをもとに、OAの早期診断法を開発していく予定である。

文 献

1. Kellgren JH, Lawrence JS, editors. The Epidemiology of Chronic Rheumatism: Atlas of Standard Radiographs of Arthritis. Oxford: Blackwell Scientific; 1963.
2. Oka H, Muraki S, Akune T, Mabuchi A, Suzuki T, Yoshida H, et al. Fully automatic quantification of knee osteoarthritis severity on plain radiographs. Osteoarthritis Cartilage 2008;16:1300-1306.
3. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T. Cohort profile: research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study. Int J Epidemiol 2010;39:988-95
4. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. J Rheumatol 1988;15:1833-40.
5. Muraki S, Oka H, Akune T, Mabuchi A, En-yo Y, Yoshida M, et al. Prevalence of radiographic knee osteoarthritis and its association with knee pain in the elderly of Japanese population-based cohorts: The ROAD study. Osteoarthritis Cartilage 2009;17:1137-43.