

## [課程—2]

### 審査の結果の要旨

氏名 大橋 暁

本研究は、これまで臨床応用がなされていない完全非侵襲に関節軟骨を定量評価することを超音波によって達成するために、基礎的研究として、関節軟骨の超音波速度に関する研究および超音波 B-mode 画像による関節軟骨評価 (in vitro) に関する研究等を行い、これらを基に臨床用超音波軟骨測定装置の開発を試み、下記の結果を得ている。

1. まず、音速測定法の精度検証を行った。生後 6 ヶ月と 3 年の豚の大腿骨顆部の骨軟骨片を採取し、これを超音波送受信機と 10MHz のシングルプローブを用い、脱気水 (21°C) 内で 9 点において Radiofrequency(RF)信号を検出した。軟骨表面境界、骨軟骨境界の各反射波信号より、超音波飛行時間 (TOF : time of flight) を計測した。断面において顕微鏡によって軟骨厚を測定し、軟骨音速を算出した。TOF 測定を振幅情報より境界を定義する 3 方法 (peak amplitude 法、peak envelope 法、signal phase 法) と標準反射波との相互相関より境界を定義する cross-correlation 法にて行ったところ、変動係数は生後 6 ヶ月の豚では 3.4%、3.2%、3.7%、3.5%、生後 3 年の豚ではそれぞれ 6.3%、6.1%、6.1%、8.1%といずれの音速測定法においても再現性が良く、特に peak envelope 法の再現性が良かった。
2. 次に、臨床用超音波装置に使用する関節軟骨の音速値を一定値として良いか検討するため、人工膝関節全置換術の患者より術中切除した大腿骨顆部の骨軟骨片を収集し音速計測を行った。peak envelope 法を用いて各検体の音速値を測定した後、Safranin O-Fast Green 染色の組織切片を作成、Mankin score により軟骨変性評価を行い、音速測定値と Mankin score について回帰解析および相関解析を行った。全体の音速の平均は、 $1756.3 \pm 106.2$  m/s であった。また、Pearson の相関係数は、-0.439、p 値は 0.036 と有意であり、Mankin score が高いほど、すなわち、軟骨の組織学的変性度が高いほど、軟骨の超音波音速が減少していた。しかし、Mankin score (x) と軟骨音速 (y) との一次回帰直線の式は、 $y = -21.03x + 1851.5$  と、変性度による音速値の変化の大きさは平均値に比し小さいものであり、臨床関節軟骨厚測定において一定音速値を用いることは可能であると考えられた。
3. 臨床用超音波装置に用いる B-mode 画像による in vitro における関節軟骨厚測定の精度評価を行った。生後 6 ヶ月の豚大腿骨顆部の関節軟骨を用い、in vitro において超音波画像による軟骨厚測定値と顕微鏡による軟骨厚測定値、さらに高解像度 CT との比較検討を行った結果、顕微鏡測定値および高解像度 CT との相関係数はそれぞれ 0.881、

0.801 と高く、いずれも  $p$  値は 0.0001 未満であり、B-mode 画像を用いた関節軟骨厚測定の精度は非常に高いことが示された。

4. 評価対象として考えたヒト大腿骨内側顆部の形状評価、超音波プローブの関節軟骨に対する至適相対角度・位置の評価に関する検討を行い、それらを基に最適化した機器作成（超音波プローブスキャナーの作成、円弧状スキャンによる超音波断層画像の収集、収集画像から軟骨部の抽出と 3D データの構築）を行った。汎用超音波診断装置のメカニカル 3D スキャン機能をベースにし、超音波プローブの走査角度を回転型エンコーダから得て、これを超音波診断装置に送信することにより膝軟骨の断層画像が収集できることが確認できた。さらに、各断層画像上の軟骨領域を抽出、フレーム補間することにより膝軟骨の 3D 画像を構築して表示できることが可能であった。
5. 開発した機器精度評価として、ボランティアにおいて膝関節軟骨を撮像し三次元的に関節軟骨厚を測定、臨床用 MRI を用いた評価値との比較検討を行った結果、三次元的関節軟骨厚は、超音波画像を用いた測定値と MRI 画像を用いた測定値との間に有意な相関があり ( $p < 0.0001$ )、超音波による関節軟骨厚測定は精度が高く有用性が高いと考えられた。

以上、本論文は、関節軟骨の音速に関する研究および超音波 B-mode 画像による *in vitro* における関節軟骨測定の精度評価の結果に基づき、臨床用超音波軟骨測定装置を開発し、その精度の高さを明らかにした。本研究はこれまで臨床において行われることのなかった関節軟骨の定量評価を完全非侵襲に達成することが可能であることを示し、変形性関節症の重症度判定、また治療選択やその効果判定に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。