

厚生科学研究費補助金
長寿科学総合研究事業

高齢者の骨・関節疾患の予防・治療法の開発と
疼痛緩和対策に関する研究

平成12年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 岩本幸英

平成13年 4月

目 次

I. 総括研究報告

- 高齢者の骨・関節疾患の予防・治療法の開発と疼痛緩和対策に関する研究 1
主任研究者 岩本幸英

II. 分担研究報告

1. 深屈曲対応型人工膝関節の開発 7
主任研究者 岩本幸英
研究協力者 三浦裕正
2. 高齢者の骨関節疾患と身体運動能力に関する疫学調査－初年度報告－ 10
主任研究者 岩本幸英
研究協力者 高杉紳一郎, 三浦裕正
3. 腰部脊柱管狭窄に関する疫学および実験的研究 13
分担研究者 菊地臣一
4. 関節老化の原因解明及び発症予防に関する研究 16
－傍関節性骨粗鬆症における骨芽細胞の細胞寿命とテロメア・テロメラーゼ活性－
分担研究者 木村友厚
研究協力者 松野博明, 遊道和雄
5. 変形性腰椎症におけるヒト klotho 遺伝子座多型の関与 18
分担研究者 中村耕三
研究協力者 川口 浩, 緒方直史, 星地亜都司, 腰塚 裕, 東 成一
6. 変形性膝関節症の患者調査：体格指数、ライフスタイルと症状の重篤度 20
分担研究者 廣田良夫
研究協力者 田中 隆, 近藤亨子
7. 高齢者の転倒・骨折の病態とその予防のための評価・測定システム及び
運動プログラムの検討 22
分担研究者 武藤芳照

- III. 研究成果の刊行に関する一覧表 25

I . 総括研究報告

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
総括研究報告書

高齢者の骨・関節疾患の予防・治療法の開発と疼痛緩和対策に関する研究

主任研究者 岩本幸英 九州大学大学院医学研究院整形外科教授

研究要旨

高齢者の骨・関節疾患の中で発生頻度が高い変形性関節症、変形性脊椎症、骨粗鬆症の病態、病因を解明する目的で、地域住民を対象とした疫学調査による有病率や危険因子の検討、骨・関節の老化メカニズムの分子生物学的研究および脊椎変性疾患の発症に関与する遺伝子解析を実施した。また予防および治療法開発を目的に、転倒予防に関連した運動生理学的研究、深屈曲を可能とする次世代人工膝関節の開発、さらに脊椎変性疾患への薬物治療の開発を行った。

分担研究者氏名・所属施設名及び職名

菊地臣一

福島県立医科大学医学部整形外科・教授

木村友厚

富山医科薬科大学医学部整形外科・教授

中村耕三

東京大学大学院医学研究科・整形外科・教授

廣田良夫

大阪市立大学医学部・公衆衛生学・教授

武藤芳照

東京大学大学院教育学研究科・教授

A. 研究目的

高齢化社会の進展に伴い、生体の退行性変化に起因する疾患が増加している。中でも変形性関節症は、中高年者の関節疾患の中で、最も発生頻度の高い疾患のひとつであり、かつ膝関節や股関節などの主要な荷重関節に好発することから、患者のQOLの著しい低下を招く。本邦において1年間に受診する変形性膝関節症患者は約90万人と推定されており、進行例では人工関節置換術などの手術的治療を余儀なくされ、医療費への逼迫も必至である。一方、変形性脊椎症などの脊椎変性疾患の発生頻度も同様に高く、疼痛のみならず種々の神経症状の合併によって寝たきりなどの著しいADL障害を来す。特に本邦では今後、超高齢化社会の到来が確実視されており、変形性関節症および脊椎変性疾患の比重はますます高まるものと予測される。

本研究は、変形性関節症および脊椎変性疾患に対して、疫学的手法、分子生物学的的手法、また運動生理学的手法を用いて発症および増悪因子の解明を行い、予防対策から薬物治療、さらに人工関節を含む手術的治療に至る治療体系の確立を目指すこと、そして、広く国民に対して、変形性関節症や脊椎変性疾患に関する知識と理解を深めることを目的とする。

B. 研究方法

1. 疫学的研究

1) 岩本は、平成6年度に引き続き、平成12年度に福岡県新吉富村における疫学調査を実施した。調査対象は364名で男108名（平均64.6歳、25-83歳）、女256名（平均61.5歳、24-87歳）である。検診内容は膝関節、脊椎の診察に加え、両膝立位正面、脊椎側面および両手正面のX線撮影、橈骨遠位の骨密度測定、血液検査、一般身体測定、5種類の運動能力テスト（Functional Reach（以下、FR）、40cmステップ台昇降、つぎ足歩行、10m全力歩行速度、大腿四頭筋力測定）、自記式問診票による詳細な生活習慣調査を実施した。すべてのデータをコード化し、多重ロジスティックモデルによる多変量解析を行った。

2) 廣田は、変形性膝関節症に対する自記式調査票による調査をおこなった。調査対象は、3大学病院（岡山・神戸・九州）において過去1年間に変形性膝関節症の診断を受けた新患608症例である。郵送法により実施し、回答総数499人（回収率83%）中40歳以上の474人（男性：114、女性：360）を

解析対象とし、症状重篤度と種々の要因との関連性について Logistic regression model(Proportional odds model)を用いて解析した。

3) 菊地は福島県南会津郡田島町と館岩村に在住する13才以上の全住民14590人に対し、腰痛・下肢痛に関するアンケート調査を行った。対象人口構成は、男性7080人、女性7510人である。調査項目は身長、体重、職業の他に、腰痛・下肢痛に対する現在、過去、および過去1年間の既往の有無などとした。肥満度はBroca指数を算出した。また、間欠跛行の有無についても併せて質問した。以上の結果から、腰痛と下肢痛の経験頻度、有病率、罹患率等を算出した。また腰痛の有無に関係なく無作為に抽出した143例(男62名、女81名)に対し、腰椎単純X線側面像を撮影し、腰部椎間板変性の程度を年代別に検討した。

2. 老化メカニズムの解明

木村は、慢性関節リウマチ15例(全例女性、平均年齢56.6歳)、年齢、性別を一致させた変形性膝関節症13例を対象にして、人工膝関節置換術時に切除された骨関節組織より骨芽細胞を分離培養し、培養骨芽細胞の細胞増殖能、骨芽細胞活性、骨基質合成能ならびに細胞寿命における細胞分裂可能回数、テロメア長を分析し、donor ageとの関連を検討した。さらに培養骨芽細胞にテロメラゼの発現を誘導するhTERT cDNAを導入し、経時的に骨芽細胞の形態学的変化、細胞増殖能、骨基質合成能ならびに細胞寿命をコントロールの骨芽細胞と比較した。

3. 脊椎変性疾患の発症解明

中村は、その発症に加齢による影響が大きいと考えられる骨軟骨疾患である骨粗鬆症および変形性腰椎症におけるklotho遺伝子の関与について、最終exonの下流のCA反復配列を指標としたマイクロサテライト多型を用いて解析を行った。

4. 運動生理学的研究

武藤は、島根県A村、長野県B村、北海道C町の住民検診を受けた60-79歳の中高年559名(男性211名、女性348名)について、過去一年間における転倒経験を聴取すると共に、体型・体格と健脚度(10m全力歩行、最大歩幅、40cm踏台昇降)を測定した。また、東京厚生年金病院の転倒予防教室(1997年12月開設)の参加者について、その身体特性、骨折経験、メディカルチェックの評価を検討すると共に、8週間の運動・生活指導の介入に伴う

身体面・心理面の効果並びに修了者の転倒・受傷状況を検討した。

5. 変形性膝関節症に対する治療法の開発

岩本は、高屈曲可動域を有する次世代人工膝関節の開発に関連して、正常膝における深屈曲での膝蓋骨トラッキングと膝蓋大腿関節の形状をMRIを用いて解析した。対象は健常者ボランティア15名30膝で、膝屈曲角0、45、90、135度でT1強調MR撮像を施行した。さらに深屈曲での人工膝関節の動態解析を行うため、後十字靭帯温存型人工膝関節直後に、麻酔下において膝関節を90度から最大屈曲位まで他動的に屈曲させ、側面X線像を撮影した。対象は変形性膝関節症8膝、慢性関節リウマチ1膝で、性別は男性2例、女性7例で、手術時年齢は61歳~79歳、平均72.4歳であった。得られたX線画像に対し、パターンマッチング法を用いて人工膝関節の3次元動態を解析し、屈曲に伴う接触点の移動について評価した。

6. 脊椎変性疾患に対する治療法の開発

菊地は、高齢者に多い腰部脊柱管狭窄症に対する治療法の開発を目的に、馬尾慢性圧迫モデルを用いて、慢性圧迫下での馬尾機能に対するBeraprost Sodium(Prostaglandin I2)の治療効果を検討した。

(倫理面への配慮)

疫学調査実施に際して、住民の人権擁護上の観点から、事前に十分なインフォームドコンセントを得ることとし、収集データの解析および公開に際しては、対象者の不利益や危険性を排除するように最大限の努力を払った。特に、採取した生体組織からの遺伝情報の解析等はインフォームドコンセントがない限り、これを実施していない。

また実験動物に対しても、動物愛護精神に則り、十分に実験的意義が存在することを事前に検討し、学内での委員会の承認を得ることとし、さらに実験に際しては、必要不可欠と認められるサンプル数に限定し、実験動物の苦痛を最小限に緩和するように配慮した。

C. 研究結果

1. 疫学的研究

1) Kellgren & Lawrence分類のgrade 2以上の変形性膝関節症は26.6%(男性:16.0%、女性:30.4%)に認められ、変形性膝関節症のgradeが上昇するにつれて、脊椎症のgradeも上昇し、また手指の変形性関節症を有する関節の合計数も増加する傾向にあっ

た。変形性膝関節症の危険因子として、年齢、性別、体重および脊椎症の関与が認められた。変形性膝関節症群は正常群に比べ、ステップ台昇降 ($p=0.011$)、大腿四頭筋力 ($p=0.037$)、歩行速度 ($p=0.093$) で劣っていた。一方、変形性脊椎症群は非変形性脊椎症群に比べ、前傾姿勢を強要されるFR ($p=0.089$) で劣っていた。(岩本)

2) 女性では、初診時の体重とBMI、40歳時のBMIにおいて当該体格指数が増加するに従い、いすから立ち上がる時の膝痛も増大するという正の関連を認めた。支持なし歩行可能距離に関しては、最も長く従事した職業で(ブルーカラー)で正の関連を示し、学生時の運動習慣についても、負の関連を認めた。男性では、支持なし歩行可能距離と階段昇降時での支えや介助の必要性に関して、飲酒習慣を有するものでは症状重篤度が低いという負の関連を認めた。(廣田)

3) 腰痛の経験頻度は62%、有病率は26%、罹患率は22%であり、いずれも加齢により増加していた。腰痛の有病率は、壮年層では男性に多く、老年層では女性に多かった。肥満度別にみても、Broca指数が大きくなるにつれて、有病率は増加した。X線学的検討では、椎間板変性は加齢とともに増加したが、腰痛の有病率や経験頻度の増加パターンとは異なり、より直線的でしかも年代ごとの増加率が大きかった。下肢痛の経験頻度は38%、有病率は19%、罹患率は5%で、いずれも加齢とともに徐々に増加した。また、有病率は女性に多く、肥満度別では、Broca指数が大きくなるにつれて、有病率も増加した。(菊地)

2. 関節老化メカニズムの解明

慢性関節リウマチ、変形性膝関節症群ともに加齢に伴う骨芽細胞の増殖能、ALP産生能、PICP合成能及び細胞分裂可能回数の低下がみられ、平均テロメア長にも経年的な短縮傾向を認めた。同年齢間で比較すると、骨芽細胞の活性・増殖能、骨基質合成能、細胞分裂可能回数、テロメア長はいずれも慢性関節リウマチ症例が変形性膝関節症症例よりも低値を示した。またhTERT cDNAを導入した骨芽細胞はコントロール細胞に比べて有意に細胞寿命が延長された。コントロール細胞では継代が進むに従いALPおよびPICP産生能が低下するのに対して、hTERT導入骨芽細胞では長期的に維持される傾向がみられた。(木村)

3. 脊椎変性疾患の発症解明

CA反復配列数は10種類認められ、全221例の検討ではどの椎間レベルにおいても重症度とCA反復数による遺伝子型との間に有意な相関は認められなかった。対象を平均年齢である63歳以上と63歳未満で分けた検討では、若年群でCA反復配列数13のalleleを有する群でL4/5とL5/S1において有意に軽症例が多かった。一方、老年群ではどの椎間レベルにおいても重症度と遺伝子型との間に有意な相関は認められなかった。また、骨粗鬆化と相関しているallele(CA反復数10)の有無と変形性腰椎症の重症度については、相関がみられなかった。(中村)

4. 運動生理学的研究

全国三町村における60歳以上559名において、男性ではすべての項目で転倒群が対照群に比して有意に劣っていたが、女性においては40cm踏台昇降の項目のみで有意差がみられた。転倒骨折後の高齢者においては転倒恐怖や自己効力感の低下のために日常活動制限が顕著であり、身体機能レベルも低下状況にあることが示唆された。病院内における転倒予防教室の介入は、健脚度・平衡機能などの身体機能レベルを向上させ、気分・感情面の改善作用もあることが示されたが、運動開始にあたってのメディカルチェックは必須であり、易転倒性を主訴とする中に器質的疾患が潜在している例が少なくないことが示された。(武藤)

5. 変形性膝関節症に対する治療法の開発

深屈曲に伴う膝蓋骨トラッキングについては、膝蓋骨は深屈曲において内傾し、かつ外側に偏位し、顆間窩へ沈み込んだ。また顆間窩の形状については、外側顆関節面は内側と比較し、顆間窩中央からより離れたところで急峻にカーブし、さらに顆間窩のより深いところまで存在することが明らかとなった。後十字靭帯温存型人工膝関節型での術中における他動最大屈曲角は平均131.8度であり、1例を除き、接触点は90度と比較し、最大屈曲位では後方に移動しており、外側での移動量が大きい傾向にあった。ただし90%を越える過度の後方移動は一例のみに見られたのみで、脱臼例はなかった。屈曲に伴う脛骨内旋傾向は9例中5例に見られたが、正常膝に見られるような、脛骨の内旋により、大腿骨外側顆が脛骨後方に落ち込む現象は発生していない。また2例は外旋、2例はほぼ中間位を示しており、症例により深屈曲時の内外旋パターンにばらつきがあることが観察された。(岩本)

6. 脊椎変性疾患に対する治療法の開発
圧迫前の NCV には、各群間で有意差を認めなかった。対照群では、1 週間後の NCV は、圧迫前のそれに比べ有意に低下した ($P < 0.05$)。これに対し、Beraprost Sodium 50 μ g/kg/day 投与群と 100 μ g/kg/day 投与群では、慢性圧迫後の NCV は両者とも圧迫前の NCV と同等の値を示していた。すなわち、Beraprost Sodium 投与により、慢性圧迫による馬尾機能の低下を抑制することができると考えられた。(菊地)

D. 考察

膝や腰椎の変性疾患は、転倒回避能力と言われている 5 種の運動能力のうちステップ台昇降、歩行速度、大腿四頭筋力、FR に対し、独立して負の影響を与えている事が示された。しかし、側方バランス能力の指標であるつぎ足歩行に対して、上記疾患は何ら影響を与えておらず、骨関節疾患以外の要因が関与していることが示唆された。また変形性膝関節症の発症および症状の重篤度に関連する因子として、女性においては中年期から老年期における体重の関与が示され、広い年齢層での体重コントロールが重要であると考えられた。また、症状重篤度に関しては、最も長く従事した職業（ブルーカラー）で正の関連を示したことから、mechanical stress が症状の重篤化を促すと考えられる。学生時の運動習慣が、負の関連を示したことは、若い頃の筋力強化が加齢後においても症状重篤度の軽減に有用であることを示すものであろう。

一方、腰痛の有病率は 70 才まで増加傾向を示したが、これは、女性高齢者における骨粗鬆症による腰痛が影響しているためであろう。有病率や経験頻度などの疫学指標の年代別変化率は、X 線学的な椎間板変性と比較すると低頻度であり、このことは、無症候性の椎間板変性の存在を裏づけていると考えられた。

また老化メカニズムの研究では、膝傍関節部由来の骨芽細胞の増殖能、骨芽細胞活性、細胞分裂寿命およびテロメア長は経年的な減少をみたことから、加齢に伴う関節傍の骨量減少に骨芽細胞の細胞老化が関与することが示唆された。テロメラーゼ活性を骨芽細胞に誘導する本研究を通じて、骨形成能を維持した状態で細胞寿命を延長する手法が開発できれば、加齢に伴う骨粗鬆症に対する治療法の新展開に大きく寄与するものと考えられる。

若年における変形性腰椎症の発症進展の背景に、Klotho 遺伝子が関与している可能性がある。今回の

相関がむしろ若年群で見られたのは、変形性腰椎症の発症進展において重要な環境因子である慢性的持続的な力学負荷の蓄積の影響が若年群ではまだ少ないためと考えた。また、今回相関を示した allele と骨粗鬆化と相関を示した allele が異なっていたことは、骨粗鬆化と変形性腰椎症の遺伝的背景の相違を示すものといえる。

転倒に関する運動生理学的検討では、三町村における健脚度の比較検討の結果、男性では転倒群と非転倒群において有意な差が示されたが、女性では 40cm 踏台昇降にのみ有意な差が生じた。これは、易転倒性における性差を示唆するものであり、今後の更なる研究の課題となる。また、東京厚生年金病院で行っている転倒予防教室は、直接的な評価及び指導により確実に移動能力や平衡バランス能力などの向上を認めている。これは、教室参加時点での自己の身体の確実な把握と歩行などの日常生活基本動作の修得、身体能力の改善のための方策などの教室生への教育効果の現れと考えて良いと思われる。さらに、身体機能だけでなく、気分・感情の面においても改善・向上しており、転倒動作の回避能力は心身両面において獲得されると考えられる。

変形性膝関節症に対する治療法の開発に関しては、生体膝での深屈曲における膝蓋大腿関節形状を人工膝関節デザインに取り入れることにより可動域の改善が期待される。また、術中での人工膝関節深屈曲の解析では、大腿骨コンポーネント後顆のエッジとインサートの接触が明らかに発生しており、エッジ接触のポリエチレン破壊への影響は無視できないと考えられ、深屈曲を許容するためには後顆部分のデザイン変更が必須であろう。また、深屈曲を得るには大腿骨コンポーネントの後方移動が必要条件となるが、今回の解析では後十字靭帯温存型においてもほぼ全例において、屈曲と共に後方への移動が発生しており、深屈曲を得るためには、必ずしも後十字靭帯切離型の必然性はないと考えられる。

また、脊椎変性疾患に対する治療法開発では、1 週間の馬尾慢性圧迫により出現する神経伝導速度の低下が、Beraprost Sodium の経口投与により抑制できることが判明した。この事実から、Beraprost Sodium には、慢性圧迫に対する神経組織への保護作用があると考えられ、Prostaglandin I₂ が、腰部脊柱管狭窄による間欠跛行の治療薬の一つとなりうる可能性が示唆された。

E. 結論

1. 福岡県新吉富村における疫学調査の結果、変形

性膝関節症に対する危険因子として年齢、性別、体重および脊椎症の関与が認められた。また、転倒回避に重要な運動能力（ステップ台昇降、歩行速度、大腿四頭筋力、FR）に対して、変形性膝関節症、変形性脊椎症は、各々独立して負の影響を与えていることが示唆された。

初めて変形性膝関節症の診断を受けた患者を対象に症状重篤度と関連する要因を検討したところ、①男女差がある。②女性では初診時体重、40歳時体重、初診時BMI、40歳時BMI、最も長く従事した職業（ブルーカラー）が正の関連を示し、学生時の運動習慣では負の関連を示した。③男性ではこれらの要因との関連は認めず、飲酒習慣が負の関連を示した。福島県過疎地住民14590人を対象として、高齢者の腰痛・下肢痛に関するアンケート調査を実施し、Broca指数に伴う腰痛・下肢痛の有病率の増加、また無症候性の椎間板変性の存在を確認した。

2. 慢性関節リウマチにおける傍関節性骨粗鬆症の発症機序に、骨芽細胞の細胞活性の低下および細胞老化に伴う骨形成能低下が関与することが明らかにし、テロメラゼ活性を発現させることで細胞老化を克服する可能性を示した。

3. 若年における変形性腰椎症の発症、進展の背景にKlotho遺伝子が関与している可能性が示された。

4. 転倒回避能力の評価法として健脚度を用い、性差が認められた。病院内での転倒予防教室の介入は、転倒回避能力としての健脚度及び平衡機能等の身体機能レベルを向上させ、また気分・感情面の向上効果もあることが示された。

5. 深屈曲に対応する人工膝関節開発を目的として、術直後の深屈曲での動態解析および後顆部分のデザイン変更について検討し、TKA術後の深屈曲に伴い、大腿骨コンポーネントは後方へ移動し、また後顆のエッジ接触が確認された。摩擦試験の結果、エッジ接触によるポリエチレン破壊の進行が危惧された。後顆を厚くし、曲率を増大させることにより、後顆のエッジ接触回避の可能性が示された。

6. Prostaglandin I2が、腰部脊柱管狭窄による間欠跛行の治療薬の一つとなりうる可能性が示された。

II. 分担研究報告

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

深屈曲対応型人工膝関節の開発

主任研究者 岩本幸英 九州大学大学院医学研究院整形外科教授
研究協力者 三浦裕正 九州大学医学部整形外科講師

研究要旨

次世代人工膝関節置換術開発を目指し、MRIを用いた生体膝における深屈曲のメカニズムの解明と、パターンマッチング法による人工膝関節置換術後の深屈曲での動態解析を行った。膝蓋大腿関節は深屈曲に対応する形態を有しており、膝蓋骨は内傾、外側偏位しながら、顆間窩に深く整合していた。また人工膝関節術後の深屈曲に伴い、大腿骨コンポーネントは後方へ移動し、また後顆エッジがインサートと接触していた。摩擦試験の結果、エッジ接触によるポリエチレン破壊の進行が危惧され、大腿骨後顆のデザイン変更の必要性が示唆された。

A. 研究目的

人工膝関節置換術は、術後10年から15年で95%前後の survival rate と極めて良好な長期成績が報告されている。このような長期成績の安定化に伴い、人工膝関節の機能に対して、より注目が集まるようになり、中でも、術後の屈曲可動域を改善するための種々の対策がとられつつある。特に本邦においては、正座の習慣から患者の深屈曲へのニーズは非常に高く、深屈曲に対応した人工関節の開発が望まれている。深屈曲を実現には、2つの観点からのアプローチが必要であり、ひとつは屈曲可動域を改善するための設計であり、もう一つは深屈曲を許容するための安全設計である。現行の大部分のインプラントでは、深屈曲を行うと、大腿骨コンポーネント後顆のエッジがインサートに接触し、ポリエチレンの摩耗や破損が危惧される。本研究の目的は屈曲可動域を改善するために、正常膝における深屈曲での膝蓋骨トラッキングを解析することと、安全な深屈曲を許容する人工膝関節のデザイン開発をめざし、人工膝関節直後麻酔下における深屈曲位での動態解析および大腿骨コンポーネント後顆部分の至適形状の検討を行うことである。

B. 研究方法

1) 膝蓋大腿関節の深屈曲位での解析

健康者ボランティア15名30膝を対象として、深屈曲位での膝蓋骨トラッキングと膝蓋大腿関節の形

状をMRIを用いて解析した。膝屈曲角0、45、90、135度でT1強調MR撮像を施行し、計測は膝蓋骨中心を通る軸位像にて行った。膝蓋骨トラッキングは3つのパラメーターにて評価し、大腿骨前顆と膝蓋骨外側関節面からなる patellar tilting angle、膝蓋骨の patellar groove に対する外側への変位を表す patellar shift、さらに膝蓋骨の patellar groove に対する前後方向への変位を表す patellar antero-posterior translation について計測した。また、大腿骨後顆部関節面の形状を、135度屈曲位の像で測定した2つのパラメーターにて表した。1つは内外顆関節面の深さを表す condylar depth であり、anterior condylar line から顆間窩における関節最下点までの距離と定義した。もう一つは patellar groove width であり、関節面の曲率半径を算出し、最小曲率半径を示す点を内外顆においてそれぞれ同定し、顆間窩中央からの距離として算出した。

2) 人工膝関節における深屈曲動態解析

まず、深屈曲での人工膝関節動態解析を行うため、後十字靭帯温存型（CR型）人工膝関節直後に、麻酔下において膝関節を90度から最大屈曲位まで他動的に屈曲させ、側面X線像を撮影した。対象は変形性膝関節症8膝、慢性関節リウマチ1膝で、性別は男性2例、女性7例で、手術時年齢は61歳～79歳、平均72.4歳であった。得られたX線画像に対し、パターンマッチング法を用いて人工膝関節の3次元動態を解析し、屈曲に伴う接触点の移動につい

て評価した。次に、大腿骨コンポーネント後顆のエッジ接触を防止するための形状デザインについて検討した。深屈曲を許容するには、後顆部の曲率を増大させる必要があるが、そのための形状デザインとして、後顆部分を厚くするか、あるいは内表面を傾斜させることが考えられる。曲率変化の開始点や変化率、また厚みの変化などをパラメータとして、最大許容屈曲角を求めた。

また、後顆部分のデザインに関して、現行のデザインおよび後顆部分の曲率を大きくした新しいデザインで、スライドのような金属円筒モデルを作成した。そして、金属円筒と平板ポリエチレンとの組み合わせで摩擦試験を実施した。試験条件は1ヘルツ、50000サイクル、荷重は300Nで、潤滑液中で行ない、摩擦試験後、表面粗さ計にて、表面形状変化を観察した。

C. 研究結果

1) 膝蓋大腿関節の深屈曲位での解析

膝蓋大腿関節の深屈曲位での解析膝蓋骨は屈曲するにつれ徐々に内傾し、Patellar tilting angle は0度と90度、135度と他の屈曲角度との間に有意差を認めた。patellar shift は90度までは変位は小さく、135度で外側へ大きく変位しており、135度と他の角度との間に有意差を認めた。また、屈曲するにつれ、膝蓋骨は膝蓋骨溝に対して深く沈む方向に変位し、45度と90度以外において有意差を認めた。さらに condylar depth は外側が内側よりも有意に深いという結果を得た。また、patellar groove width も外側が内側よりも有意に長く、曲率半径は内顆では緩徐に変化したが、外顆では曲率半径が最も短い点で境に急峻な変化が認められた。

2) 人工膝関節における深屈曲動態解析

CR型人工膝関節での術中における他動最大屈曲角は平均131.8度であり、1例を除き、接触点は90度と比較し、最大屈曲位では後方に移動しており、外側での移動量大きい傾向にあった。ただし90%を越える過度の後方移動は一例のみに見られたのみで、脱臼例はなかった。屈曲に伴う脛骨内旋傾向は9例中5例に見られたが、正常膝に見られるような、脛骨の内旋により、大腿骨外側顆が脛骨後方に落ち込むという現象は発生していない。また2例は外旋、2例はほぼ中間位を示しており、症例により深屈曲時の内外旋パターンにばらつきがあることが観察された。また最大屈曲時では、大腿骨コンポーネントの後顆のエッジが脛骨インサートと接触する現象が確認され、既存のデザインでは深屈曲に伴う

摩擦の増加が予想された。また、摩擦試験後のポリエチレン表面形状を観察すると、現行デザインでエッジ接触を強制させた場合には、深い急峻な形状変化を示すのに対し、曲率を増大した新しいデザインでは、比較的なだらかな変化にとどまっていた。

D. 考察

深屈曲位での膝蓋骨トラッキングの解析は、人工膝関節の設計において重要な意味をもっており、可動域の改善や膝蓋大腿関節における合併症の低減につながると考えられる。しかし、過去の深屈曲位での膝蓋骨トラッキングに関する研究は、屍体を用いたin vitroのものであり、in vivoでの研究は0度から約30度までの研究で深屈曲位の研究は極めて少ない。深屈曲における膝蓋骨トラッキングをまとめると、膝蓋骨は深屈曲において内傾し、かつ外側に偏位し、顆間窩へ沈み込む。また顆間窩の形状については、外側顆関節面は内側と比較し、顆間窩中央からより離れたところで急峻にカーブし、さらに顆間窩のより深いところまで存在した。すなわち、正常膝顆間窩においては外側のスペースが内側よりも大きいということが明らかとなった。この関節形状により、深屈曲位において膝蓋骨は顆間窩に深く整合することが可能となっており、生体膝におけるこの形状を人工膝関節デザインに取り入れることが、可動域改善につながると考えられる。

本邦においては、深屈曲の許容については、いくつかの機種で対応がなされているものの、大部分の輸入モデルは未対応である。今回の術中での人工膝関節深屈曲の解析では、大腿骨コンポーネント後顆のエッジとインサートの接触が明らかに発生しており、また摩擦試験の結果からも、エッジ接触のポリエチレン破壊への影響は無視できないと考えられ、深屈曲を許容するためには後顆部分のデザイン変更が必須であろう。後顆のエッジ接触を防止するためのひとつの考え方は、現状デザインにおいて一定曲率で終わる後顆の最終カーブを、徐々に曲率半径を減少させることによって丸く収めることである。しかし、過度の曲率半径の減少は、後顆の短縮や接触面積の低下を招く危険性があり、その防止には後顆の厚みを増加させる必要がある。また、深屈曲を得るには大腿骨コンポーネントの後方移動が必要条件となり、再現性よく後方移動を行うには後十字靭帯切離型(PS型)の方がよいとの指摘もあるが、今回の解析ではCR型においてもほぼ全例において、屈曲と共に後方への移動が発生しており、深屈曲を得るためには、必ずしもPS型の必然性はないと考えられる。

E. 結論

正常膝において膝蓋骨は深屈曲位にて内傾、外側変位し、顆間窩に深く整合した。また、大腿骨顆部形状は非対称で、顆間窩外側が広がっており、この形状が膝蓋骨の深屈曲位でのスムーズなトラッキングに寄与している。この大腿骨顆部の非対称な形状を人工膝関節デザインに反映させることにより、深屈曲位において膝蓋大腿関節圧を減じ、可動域の改善と膝蓋大腿関節合併症の減少が期待できる。

深屈曲に対応する人工膝関節開発を目的として、人工膝関節直後の深屈曲での動態解析および後顆部分のデザイン変更について検討し、人工膝関節術後の深屈曲に伴い、大腿骨コンポーネントは後方へ移動し、また後顆のエッジ接触が確認された。摩擦試験の結果、エッジ接触によるポリエチレン破壊の進行が危惧された。後顆を厚くし、曲率を増大させることにより、後顆のエッジ接触回避の可能性が示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Moro-oka T, Matsuda S, Miura H, Higaki H, Iwamoto Y: Patellar tracking in deep knee flexion. Clin Orthop 2001 (in press)

2. 学会発表

Matsuda S, Moro-oka T, Miura H, Nagamine R, Urabe K, Iwamoto Y: Patellar tracking in deep flexion. (Panel Discussion) The 1st Congress of Asia Pacific Knee Society. February 18-20, 2000, Tokyo

Moro-oka t, Matsuda S, Miura H, Higaki H, Nagamine R, Urabe K, Iwamoto Y: Patellar tracking in deep knee flexion. BOA/JOA Combined Congress, October 3-6, 2000, London

三浦裕正、河野勤、日垣秀彦、長嶺隆二、占部憲、松田秀一、諸岡孝明、岩本幸英：深屈曲対応型人工膝関節の開発。第27回日本臨床バイオメカニクス学会 平成12年11月15～16日、つくば

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

高齢者の骨関節疾患と身体運動能力に関する疫学調査
—初年度報告—

主任研究者 岩本幸英 九州大学大学院医学研究院整形外科教授
研究協力者 高杉紳一郎 九州大学医学部リハビリテーション部助手
三浦裕正 九州大学医学部整形外科講師

研究要旨

高齢化社会を迎えて、骨関節疾患の予防と治療は急務であり、加齢に伴う運動能力の低下を防ぎ、転倒骨折を回避して、QOLを維持する方策が求められているが、未だその確実な方略は確立されていない。本研究では、代表的な変性疾患である変形性膝関節症、変形性脊椎症等に関する疫学調査を行い、これら疾患が、地域在住の高齢者の身体運動能力やライフスタイルに対して、いかなる影響を与えているかについて調査検討を加えた。

初年度までの調査研究の結果、転倒回避に重要な運動能力とされるステップ台昇降、歩行速度、大腿四頭筋力、Functional Reachに対して、上記の変性疾患は各々独立して負の影響を与えている事が示唆された。従って、高齢者が高い運動能力と良好なQOLを維持するためには、骨関節疾患の予防や治療に対して多角的・総合的に取り組む必要があると考えられた。

A. 研究目的

前例のない高齢化社会を迎えたわが国において、骨関節の変性疾患の予防と治療は急務であり、加齢に伴う身体運動能力の低下を防ぎ、転倒骨折を回避して、高齢者のQOLを良好に維持する方策が求められている。しかし、その確実かつ具体的な方略は未だ十分に確立されていない現状がある。

そこで本研究では、代表的な骨関節疾患である変形性膝関節症、変形性脊椎症、骨粗鬆症等に関する疫学調査を行い、これらの変性疾患群が、高齢者の身体運動能力やライフスタイルに対して、いかなる影響を与えているかについて調査検討を加えた。特に初年度研究の目的は、地域在住の高齢女性を対象にして、膝関節および腰椎の変性疾患が、転倒回避に重要とされる運動能力に及ぼす影響を明らかにする事である。

B. 研究方法

福岡県東部に位置するS村にて一般住民検診に訪れた地域在住の中高齢者のうち、学術的調査の趣旨に賛同し、自発的に参加を希望した者を対象として、骨関節疾患に関する総合的調査を行った。なお検診

結果は、すべて受診者個人にフィードバックして個別に生活指導を行った。

具体的な検診内容としては、整形外科医による理学的診察（膝関節および腰椎）に加えて、レントゲン撮影（両膝立位正面、腰椎側面、両手指正面）、DXA法による非利き手側橈骨遠位1/3における骨密度測定（アロカ社製DCS-600）、各種血液検査、自記式質問票による生活調査、身体形態計測（身長、体重、体脂肪率）、運動能力テスト（つぎ足歩行、Functional Reach、10m歩行速度、ステップ台昇降、大腿四頭筋力）を施行した（表1）。

表1

検査・測定項目

1. 問診
2. 身体形態
3. 理学的所見（膝関節、腰部）
4. X線（両膝、腰椎、両手指）
5. 骨密度（橈骨遠位1/3）
6. 運動能力（5種類）
7. 血液、尿検査
8. 総合評価（生活指導）

X線所見は、膝関節および腰椎ともに「Kellgren - Lawrence分類」によって、grade 2以上を変形性膝関節症（以下、膝OA）または変形性脊椎症と判定した。

運動能力テストとして採用した各項目に関する詳細は下記のとおりである。

1. Functional Reachとは、立位で前方に向かって片手を伸ばして、最大限どれだけの距離まで届いてバランスを保てるかを試すテストである（以下FRと略す）。

2. 40cmステップ台昇降では、その可否と、動作の安定性をチェックした。

3. つぎ足歩行では、5mの直線ライン上の歩行（Heel - toe gait）の可否と、中途失敗の場合はその歩数をカウントした。

4. 10m全力歩行速度では、最大努力での歩行速度と歩数を測定した。

5. 大腿四頭筋力では、端座位における両側の膝伸展筋力について、携帯式の小型圧センサーであるHand-held dynamometer（商品名：マスキュレーター）にて測定し、定量的データを得た。

初年度の中間報告として、膝OAの有病率、および危険因子について解析し、また60歳以上の女性147名（平均年齢：68.3±5.8歳）を対象として、両膝と腰椎に関してX線上の変性所見の有無で各々2群に分け、上記5種類の運動能力の差について χ^2 乗検定またはt検定を行った。さらに、年齢と体格の差を補正するため、多重ロジスティック回帰分析を用いて、比較検討を加えた。

C. 研究結果

Kellgren & Lawrence分類のgrade 2以上の膝OAは26.6%（男性：16.0%、女性：30.4%）に認められ、膝OAのgradeが上昇するにつれて、変形性脊椎症のgradeも上昇し、また手指の変形性関節症を有する関節の合計数も増加する傾向にあった。膝OAの危険因子として、年齢、性別、体重および脊椎症の関与が認められた。

60歳以上の女性147名を対象とした解析では、両膝OA群および非膝OA群の人数、平均年齢、平均体重はそれぞれ、46名、71.2±5.9歳、53.4±7.0kgと86名、66.9±5.4歳、50.4±7.5kgであり、変形性脊椎症群と非変形性脊椎症群の人数、平均年齢、平均体重はそれぞれ66名、70.3±5.8歳、50.6±7.5kgと52名、66.6±5.1歳、50.7±6.2kgであった。上記の2群間には各々年齢や体重に差が有るため、ロジスティック回帰モデルによってこれを補正

した上で検定し、その結果を以下に述べる。

両膝OA群は非膝OA群に比べて、ステップ台昇降の可能者の割合（52.2% vs 87.2%、 $p=0.011$ ）、両大腿四頭筋力の平均値/体重比（1.08 Nm/kg vs 1.24 Nm/kg、 $p=0.037$ ）、10m歩行速度（6.88 sec vs 5.92 sec、 $p=0.093$ ）の3項目で有意に劣っていた。

一方、変形性脊椎症群は非変形性脊椎症群に比べて、前傾姿勢を強要されるFR（35.2 cm vs 35.5 cm、 $p=0.089$ ）で劣る傾向にあった。しかし、つぎ足歩行については、膝OA、変形性脊椎症のいずれにも有意な関連を認めなかった。

D. 考察

わが国の高齢女性の有訴者率の第1位は「腰痛（22.4%）」、第2位は「手足の関節痛（18.3%）」である（平成10年国民生活基礎調査）。中でも「膝関節痛」は、高齢者の関節痛で最も頻度が高い。従って、21世紀の国民の健康やQOLを語る上で、腰椎や膝関節の変性疾患の予防や治療戦略は、極めて重要な政策課題である。

また、高齢者の「寝たきり」の原因となる疾患については、多数の研究が行われており、第1位の脳血管障害（30～50%）に次いで、骨折が第2位（10～20%）を占めている。そして骨折予防のためには、骨粗鬆症の予防とともに転倒の予防戦略を確立することが重要であり、転倒回避に重要な身体機能や運動能力についての研究が近年盛んに行われている。

本研究では、転倒回避に関与すると言われている身体運動能力に対して、膝や腰椎の代表的な骨関節疾患が、いかなる影響を与えるのかについて、疫学調査によって明らかにしようとした。

その結果、膝OAは、上記5種の運動能力のうちステップ台昇降、歩行速度、大腿四頭筋力の3項目に負の影響を与えており、高齢者が段差を乗り越え、しっかり歩行し、また踏みこらえる能力を低下させている事が示唆された。一方、変形性脊椎症はFRに対して負の影響を与えており、前傾姿勢を保つ能力や体幹バランスの低下に関連している事が示唆された。即ち、膝や腰椎の変性疾患は、それぞれ独立して複数の運動能力の低下に関与しているものと考えられた。

しかし、側方バランス能力の指標である「つぎ足歩行」に対して、上記疾患は何ら影響を与えていなかった。その原因としては、つぎ足歩行に関しては、前庭から脊髄・小脳系に依存した平衡機能、皮膚や関節の固有受容器からの知覚情報に依存した位置覚

や深部知覚、視覚とその認知機能、さらには上肢や体幹を動員した協調運動によるバランス維持など、膝関節や脊椎疾患以外の要因が複合的に関与しているものと考えている。

以上より、高齢者が運動能力を維持し、転倒を予防し、良好なQOLを保つためには、種々の骨関節疾患の予防や治療をはじめ、平衡機能に関連する諸因子、住環境や補装具などについて、多角的かつ総合的な取り組みが必要であると思われた。

E. 結論

1. 地域在住の60歳以上女性147名を対象として疫学調査を行い、変形性膝関節症や変形性脊椎症が、各種運動能力に対していかなる影響を与えているかについて調査検討を加えた。

2. 転倒回避に重要な運動能力（ステップ台昇降、歩行速度、大腿四頭筋力、FR）に対して、上記変性疾患は各々独立して負の影響を与えている事が示唆された。

3. 高齢者が運動能力を維持し、転倒を予防し、高いQOLを保つためには、骨関節疾患の予防や治療をはじめ、多角的・総合的な取り組みが必要であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

三浦裕正、高杉紳一郎、岩本幸英、廣田良夫：変形性膝関節症の疫学。骨・関節・靭帯13(4): 303-310, 2000

三浦裕正、岩本幸英：変形性関節症の疫学。THE BONE 14(3): 17-21, 2000

2. 学会発表

1) 高杉紳一郎、三浦裕正、岩本幸英：中高齢者の骨関節疾患と転倒予防に関する疫学調査。第11回福岡高齢医学研究会 平成13年2月15日、福岡市

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

腰部脊柱管狭窄に関する疫学および実験的研究

分担研究者 菊地 臣一 福島県立医科大学医学部整形外科教室教授

研究要旨

疫学的検討では、腰痛の経験頻度は62%、有病率は26%、罹患率は22%であり、いずれも加齢により増加していた。有病率や経験頻度などの疫学指標の年代別変化率は、X線学的な椎間板変性と比較すると低頻度であった。このことは、無症候性の椎間板変性の存在を裏づけている。慢性圧迫下での馬尾機能に対する Beraprost Sodium (Prostaglandin I2) の効果の実験的研究では、1週間の馬尾慢性圧迫により出現する神経伝導速度の低下は、Beraprost Sodium の経口投与により抑制できることが判明した。Prostaglandin I2 は、腰部脊柱管狭窄による間欠跛行の治療薬の一つとなりうる可能性がある。

1.腰部脊柱管狭窄に関する疫学的研究

A. 研究目的

高齢者に伴う腰痛・下肢痛に関する疫学は、不明な点が多い。今回、腰痛・下肢痛に関するアンケートを過疎地の地域住民を対象として行った。

B. 研究方法

福島県南会津郡田島町と館岩村に在住する13才以上の全住民14590人に対し、腰痛・下肢痛に関するアンケート調査を行った。対象人口構成は、男性7080人、女性7510人であり、50歳と60歳代に分布が多く、つぼ型に近い人口ピラミッドであった。調査項目は身長、体重、職業の他に、腰痛・下肢痛に対する現在、過去、および過去1年間の既往の有無などとした。肥満度はBroca指数を算出した。下肢痛例は、椎間板ヘルニアの既往を有する例と30才未満の症例を除いて、すべて脊柱管狭窄として近似した。また、間欠跛行の有無についても併せて質問した。以上の結果から、腰痛と下肢痛の経験頻度、有病率、罹患率等を算出した。腰痛と椎間板変性の関連を調べるために、X線学的検討を追加した。腰痛の有無に関係なく無作為に抽出した143例（男62名、女81名）に対し、腰椎単純X線側面像を撮影し、腰部椎間板変性の程度を年代別に検討した。椎間板変性は、Lawrenceらの基準に準じ、grade 1からgrade 4の4段階に分類した。

C. 研究結果

アンケート回収後、判定可能であったのは、男性3740人、女性4201人の計7941人（54%）であった。年齢は最低13歳、最高92歳、平均51才で、母集団と比べ、性、年齢分布に偏りはなかった。肥満度の分布は、Broca指数100から110の区間を頂点とした正規分布に近い形態を示した。職業は、第1次産業である農業が20.4%と最も多く、高齢による無職がこれについだ。腰痛の経験頻度（過去に腰痛の既往を有する割合）は62%、有病率（現在、腰痛を有する割合）は26%、罹患率（過去1年間に腰痛の既往を有した割合）は22%であり、いずれも加齢により増加していた。経験頻度、罹患率は、50歳代以降横ばいなのに対し、有病率は50歳代以降も増加した。腰痛の有病率は、壮年層では男性に多く、老年層では女性に多かった。肥満度別にみると、Broca指数が大きくなるにつれて、有病率は増加した。X線学的検討では、椎間板変性は加齢とともに増加したが、腰痛の有病率や経験頻度の増加パターンとは異なり、より直線的でしかも年代ごとの増加率が大きかった。下肢痛の経験頻度は38%、有病率は19%、罹患率は5%で、いずれも加齢とともに徐々に増加した。有病率は女性に多かった（男女比1:2.2）。肥満度別では、Broca指数が大きくなるにつれて、有病率も増加した。下肢痛経験例における間欠跛行の割合は65%であった。農・林業などの第1次産業では、腰痛・下肢痛の有病率がと

もに高かった。

D. 考察

腰痛の有病率は70才まで増加傾向を示したが、これは、女性高齢者における骨粗鬆症による腰痛が影響しているためと考えられる。有病率や経験頻度などの疫学指標の年代別変化率は、X線学的な椎間板変性と比較すると低頻度であった。このことは、無症候性の椎間板変性の存在を裏づけていると思われる。

E. 結論

腰痛の有病率や経験頻度などの疫学指標の年代別変化率は加齢により増加するが、X線学的な椎間板変性と比較すると低頻度である。このことは、無症候性の椎間板変性の存在を裏づけている。

2. 腰部脊柱管狭窄に関する実験的研究—慢性圧迫下での馬尾機能に対する Beraprost Sodium (Prostaglandin I2) の効果

A. 研究目的

我々は、圧迫力の調節可能な犬の馬尾慢性圧迫モデルを開発し、既に報告した (Spine20: 2758-2764, 1995)。本研究の目的は、この馬尾慢性圧迫モデルを用いて、慢性圧迫下での馬尾機能に対する Beraprost Sodium (Prostaglandin I2) の治療効果を検討することである。

B. 研究方法

体重6kgから12kgの雌雑種成犬15頭を対象とした。全身麻酔後、腹臥位で、先ず第6腰椎椎弓と仙骨椎弓の部分切除を行った。

1) 馬尾圧迫前の神経伝導速度 (NCV) : 椎弓切除した第6腰椎と第1仙骨の部位で、馬尾圧迫部位から頭尾側各々10mmの2点で馬尾を直接電気刺激した。刺激電圧は最大筋活動電位を起こす電圧の2倍に設定した。刺激時間は1 msecとした。筋活動電位は、尾部筋肉より導出して前増幅器で増幅し、その筋電図を、Superscopell ソフトウェアと MacAdiosII A/D 変換器を用いて筋活動電位曲線とし、Macintosh コンピューターに記録した。NCVは、圧迫部位をはさんだ2つの刺激点の距離を、2点を刺激して得られる筋活動電位の潜時の差で除して算出した。

2) 慢性圧迫下のNCV: プラスチック製の膨張可能なバルーンに液状のこんにやくを注入した後、バルーンを第7腰椎椎弓腹側と硬膜との間に挿入し、

これをATS-1000 compressed air system に接続し、10mmHgの圧力を加えた。30分留置し、こんにやくの固化を確認し、創部を閉じた。1週間後に再手術を行い、慢性圧迫下の馬尾のNCVを測定した。NCV測定中は術野の温度を摂氏37度前後に保つようにした。

3) 実験系: 実験系は、Beraprost Sodium 50 μ g/kg/day 投与群 (n=5)、100 μ g/kg/day 投与群 (n=5)、および対照群 (n=5) の3群に設定した。投与期間は、初回手術翌日から2度目の手術前日までの6日間で、経口投与とした。対照群には乳糖 1000 μ g/kg/day を用いた。被験薬剤の調製は実験者以外によって行われ、実験中、実験者にはいずれの実験系かわからないようにした。測定によって得られた各群の圧迫前後でのNCVの有意差検定は、分散分析法 (ANOVA) と Fisher の多重比較検定を用いて行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、福島県立医大実験動物倫理委員会の承認を得て行われた。

C. 研究結果

圧迫前のNCVには、各群間で有意差を認めなかった。対照群では、1週間後のNCVは、圧迫前のそれに比べ有意に低下した ($P < 0.05$)。これに対し、Beraprost Sodium 50 μ g/kg/day 投与群と100 μ g/kg/day 投与群では、慢性圧迫後のNCVは両者とも圧迫前のNCVと同等の値を示していた。すなわち、Beraprost Sodium 投与により、慢性圧迫による馬尾機能の低下を抑制することができる。

D. 考察

本研究の結果から、1週間の馬尾慢性圧迫により出現する神経伝導速度の低下は、Beraprost Sodium の経口投与により抑制できることが判明した。この事実から、Beraprost Sodium には、慢性圧迫に対する神経組織への保護作用があると考えられる。また、Prostaglandin I2 が、腰部脊柱管狭窄による間欠跛行の治療薬の一つとなりうる可能性がある。

E. 結論

1週間の馬尾慢性圧迫により出現する神経伝導速度の低下は、Prostaglandin I2 の経口投与により抑制できる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Konno S, Arai I, Mao GP, Olmarker K, Kikuchi S:
Effects of Beraprost sodium, (a Prostaglandin I2
analogue), on Dog Cauda Equina Function at Chronic
Experimental Compression. Journal of Spinal disorders
2001, (in press).

紺野慎一， 菊地臣一：特集 高齢者の自立を障害
する骨・関節疾患 一診断と対策一
変形性脊椎疾患 3) 腰部脊柱管狭窄（症）.
Geriatric Medicine<老年医学>, 38 (11), 1636-1640,
2000.

2. 学会発表

紺野慎一， 菊地臣一：腰部脊柱管狭窄の病態と診
断一1 日本整形外科学会雑誌 74 (2-3), シンポ
ジウム, S814, 2000.

紺野慎一， 菊地臣一， 大谷晃司， 五十嵐 環: 馬
尾急性・慢性圧迫に対するプロスタグランジンの治
療効果 一実験的検討一. 日本脊椎外科学会雑誌, 11
(1), 97, 2000

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

関節老化の原因解明及び発症予防に関する研究
- 傍関節性骨粗鬆症における骨芽細胞の細胞寿命とテロメア・テロメララーゼ活性 -

分担研究者 木村友厚 富山医科薬科大学医学部整形外科教授
研究協力者 松野博明 富山医科薬科大学医学部整形外科
遊道和雄 富山医科薬科大学医学部整形外科

研究要旨

関節炎疾患、中でも慢性関節リウマチ（RA）は全身性および傍関節性骨粗鬆症を特徴とする疾患である。このような傍関節性骨粗鬆症は疾患発症後の比較的早期から観察される。その機序の解明は骨粗鬆症対策の確立とともに、疾患の病因・病態解明のためにも重要である。近年、組織・個体の老化変性を、その構成ユニットである細胞の寿命の観点から明らかにすることが試みられている。われわれは傍関節性骨粗鬆症の発症機序を骨芽細胞の細胞寿命・細胞老化の観点から分析することを試み、骨芽細胞の寿命の変化がRAでみられるような傍関節性骨粗鬆症に関連していることを明らかにした。また、テロメアの逆転写酵素であるテロメララーゼを誘導することにより、骨芽細胞寿命の延長をはかることが可能であった

A. 研究目的

本邦における骨粗鬆症患者数は1,000万人と推定されており、骨粗鬆症に関連する骨折も年々急速に増加する傾向にあることから、高齢化社会の到来とともに骨粗鬆症対策が社会的急務として注目されている。一方、RAは滑膜を病変の主座とする全身性の自己免疫疾患であり、全身性および傍関節性骨粗鬆症を併発することを特徴とする。RAにおける傍関節性骨粗鬆症は、単純X線像で骨糜爛や骨吸収・破壊がみられる以前の疾患発症後の比較的早期より観察されることから、その発症機序を解析することはRAのみならず骨粗鬆症の病態解明にも役立つものと考えられる。

染色体の両端に存在するテロメアDNAは細胞分裂ごとに短縮し、細胞寿命を規定する分裂時計としての役割が示唆されている。われわれは、傍関節性骨粗鬆症の発症機序を骨芽細胞の細胞活性・細胞老化の観点から検討するため細胞のテロメア・テロメララーゼ活性に注目し、関節近傍由来の骨芽細胞の細胞寿命・細胞老化について分析検討を行った。また骨粗鬆症に対する治療戦略の一つとして、骨基質合成能を維持した状態で骨芽細胞の寿命を延長させることができれば、加齢に伴う骨量減少の防止に有

効ではないかと考え、テロメララーゼ関連遺伝子導入による骨芽細胞の細胞機能維持、および細胞寿命の延長についても検討した

B. 研究方法

1) RA19例（全例女性、平均年齢57.5±1.5歳、平均罹病期間12.5年）、年齢性別を一致させたOA19例を対象にしてインフォームドコンセントを得た後、人工膝関節置換術時に切除された脛骨近傍の骨関節組織より骨芽細胞を分離し培養した。

初代培養骨芽細胞の細胞増殖能、骨芽細胞活性（ALP活性、Osteocalcin）、骨基質合成能（C-terminal type I procollagen、PICP）ならびに細胞寿命（継代培養における細胞分裂可能回数、テロメア長: telomere repeat fragment assay）を分析し、donor ageとの関連を検討した。

2) 培養骨芽細胞にテロメララーゼの発現を誘導するhTERT遺伝子を導入し、経時的に骨芽細胞の形態学的変化、細胞増殖能、骨基質合成能ならびに細胞寿命（細胞分裂可能回数）をコントロールの骨芽細胞と比較した。hTERTを導入した培養骨芽細胞にテロメララーゼ活性が誘導されているか否かは、RT-PCRをベースにしたtelomeric repeat amplification