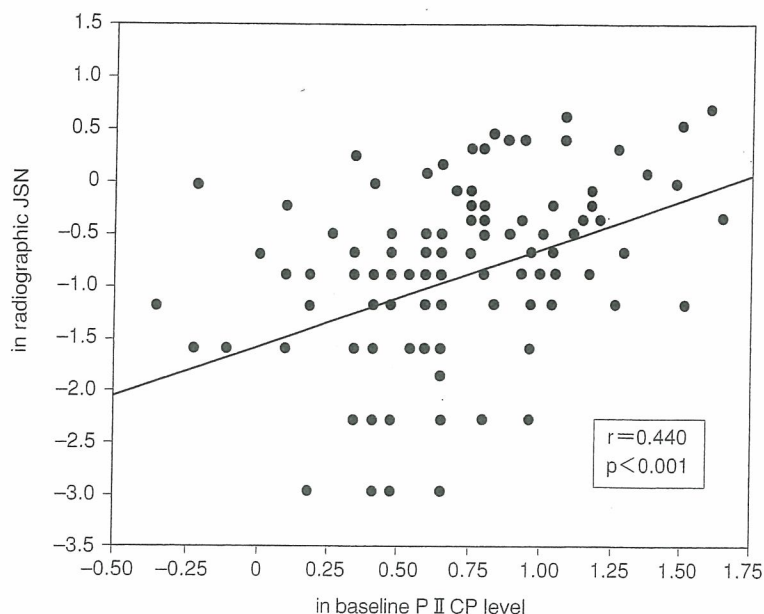


図6 膝OAにおける関節液中  
pCOL II -Cと関節裂隙狭  
小化進行との関係

初診時の膝OAの関節液中pCOL II -C濃度と4年間における関節裂隙狭小化進行の間には有意に正の関係が認められた。



(文献<sup>8)</sup>より)

## Bonus Step

関節マーカーは、関節疾患の病態把握だけでなくX線などの画像では、判別不可能な時期における早期診断にも有用とされている。OAにおける関節裂隙狭小化はわずかで、X線による定量的評価は容易ではなく、関節マーカーは画像を補う評価法として期待されている。たとえばOAに対する骨切り術に際しては、単純X線や関節造影などで、適合性や残存軟骨を予想し、その適応を決定することが多い。骨切り術の成績を良好にす

るには、残存している関節軟骨に十分な修復力が備わっていることが必須条件であり、その判別には修復マーカーが有用と推測される。またグルコサミンなどのサプリメントに属する物質も含めて競って開発されている抗OA薬の治療効果の判定、効能予知などにも関節マーカーは応用されつつある。関節マーカーは画像では得られない軟骨を始めとする関節構成組織の情報を提供する評価法として発展していくことが予想される。

### ◆文 献◆

- 1) 山田治基：変形性関節症における関節マーカー。日骨形態誌, 11 : 21-29, 2001.
- 2) Yamada H, Miyauchi S, Morita M, et al : Content and sulfation pattern of keratan sulfate in hip osteoarthritis using high performance liquid chromatography. J Rheumatol, 27 : 1721-1724, 2000.
- 3) Garnero P, Conrozier T, Christgau S, et al : Urinary type II collagen C-telopeptide levels are increased in patients with destructive hip osteoarthritis. Ann Rheuma Dis, 62 : 939-943, 2003.
- 4) Clark AG, Jordan JM, Vilim V, et al : Serum cartilage oligomeric matrix protein reflects osteoarthritis presence and severity. Arthritis Rheum, 42 : 2356-2364, 1999.
- 5) Kato S, Yamada H, Terada N, et al : Joint biomarkers in idiopathic femoral head

- osteonecrosis : comparison with hip osteoarthritis. J Rheumatol, 32 : 1518-1523, 2005.
- 6) Conrozier T, Saxne T, Fan CS, et al : Serum concentrations of cartilage oligomeric matrix protein and bone sialoprotein in hip osteoarthritis : a one year prospective study. Ann Rheum Dis, 57 : 527-532, 1998.
- 7) Kobayashi T, Yoshihara Y, Yamada H, et al : Procollagen IIC-peptide as a marker for assessing mechanical risk factors of knee osteoarthritis : effect of obesity and varus alignment. Ann Rheum Dis, 59 : 982-984, 2000.
- 8) Sugiyama S, Itokazu M, Suzuki Y, et al : Procollagen II C propeptide level in the synovial fluid as a predictor of radiographic progression in early knee osteoarthritis. Ann Rheum Dis, 62 : 27-32, 2003.

## シンポジウム 変形性膝関節症 —発症, 予防, 治療法の選択—

## 疫学調査から見た内側型変形性膝関節症の発症要因\*

大森 豪<sup>†</sup> 古賀良生<sup>‡</sup> 遠藤和男<sup>§</sup>

## はじめに

変形性膝関節症(以下膝 OA)は、起立・歩行といった下肢機能を障害し、ADL(activities of daily living)や QOL(quality of life)に大きく影響する。世界保健機構(World Health Organization: WHO)では、「骨と関節の 10 年: Bone and Joint Decade」を提唱し骨関節疾患の治療と病態解明の研究に積極的に取り組んでいるが、膝 OA を含めた変形性関節症は主要な対象疾患の 1 つとなっている。膝 OA の 80%以上は一次性であり内側型が多い。さらに、本症は加齢に伴って発症するため、その病態解明には自然経過の把握がきわめて重要である。われわれは、内側型膝 OA の自然経過を知る目的で長期の疫学調査(松代膝検診)を行ってきた。本稿では、松代膝検診から得られた結果から、内側型膝 OA の発症要因について概説する。

## 対象と方法

松代膝検診の概要<sup>1)-3)</sup>

検診が行われた新潟県東頸城郡松代町(現、十日町市松代地区)は冬期間には豪雪に見舞われる典型的な山間部の小都市である。主な産業は農業や林業といった第一次産業で、人口は 1980 年からの 20 年間で約 7100 人から 4200 人へと減少し、過疎化が進んでいる。

松代膝検診は、毎年 7 月に行われる住民総合検診に

併せて行った。初回膝検診は、1979 年に 40 歳から 65 歳の男女 1844 名を対象として行い、以後同一の集団を 7 年ごとに縦断的に評価した。初回検診の受診者は 1327 名で受診率は 81%であり、以後 3 回の検診でも受診率は 70%以上と比較的良好であった。また、初回と第 2 回検診では出稼ぎの時期と重なったため男性受診者数が少なかったが、第 3 回以降は増加していた(表 1)。さらに、第 1 回目の受診者のうち 558 名(女性 494 名、男性 64 名)が以後 21 年間に行われた 3 回の検診をすべて受診していた。

検診内容は問診(事前アンケートを含む)、視触診および膝 X 線撮影とし、基本的に 4 回の検診とも同一内容とした。問診では、全身的な項目として職業、日常活動性、全身合併症と既往歴、喫煙習慣を聞き、女性では出産状況と閉経年齢についても聴取した。膝関節については、外傷歴や加療歴、水腫の既往および歩行・階段昇降能について問診した。視触診では全身的に歩容と下肢アライメント、腰椎・股関節可動域、円背や Heberden 結節の有無について調べ、膝関節においては歩行時の thrust の有無と膝のアライメント、可動域、関節安定性、関節裂隙の圧痛や水腫の有無について評価した。膝関節の X 線撮影は、受診者数および被曝を考慮し間接撮影にて立位膝関節正面像を撮影した。内側型膝 OA の病期は、Kellgren の分類を参考にした 5 段階で評価し grade-II 上を膝 OA と判定した<sup>4)</sup>。したがって、本論文における膝 OA の標記は X 線上の定義に基づくものであり、疼痛や水腫など本人の症状は含まれていない。

今回、2000 年に行った第 4 回検診の横断的解析を行い、この結果から内側型膝 OA の発症に関与する要因について検討した。

**Key words:** Epidemiological study, Medial knee osteoarthritis, Incidental risk factor, Matsudai Knee Osteoarthritis Survey

\*Epidemiological Evaluation of Medial Knee Osteoarthritis

<sup>†</sup>新潟大学超域研究機構。Go Omori: Center for Transdisciplinary Research, Niigata University

<sup>‡</sup>新潟こばり病院整形外科。Yoshio Koga: Orthopedic Surgery of Niigata Kobari Hospital

<sup>§</sup>新潟医療福祉大学。Kazuo Endo: Niigata University of Health and Welfare

表 1 松代膝検診における各検診毎の受診者数と受診率

	対象年齢	総受診者数	女性	男性	受診率
初回検診 (1979)	40-65	1327	1075	252	81 (%)
第 2 回検診 (1986)	47-72	1015	831	184	80
第 3 回検診 (1993)	54-79	1562	907	655	87
第 4 回検診 (2000)	61-86	1260	711	549	73

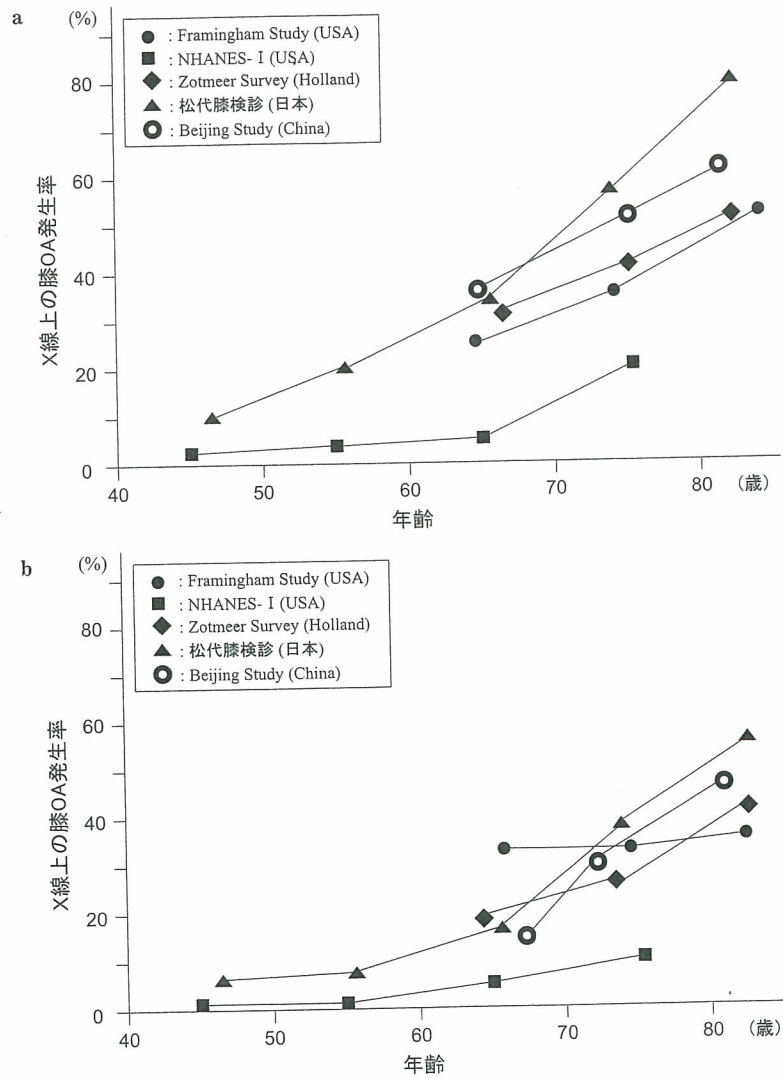


図 1 松代膝検診および他の疫学調査による変形性膝関節症の発生率. a: 女性, b: 男性.

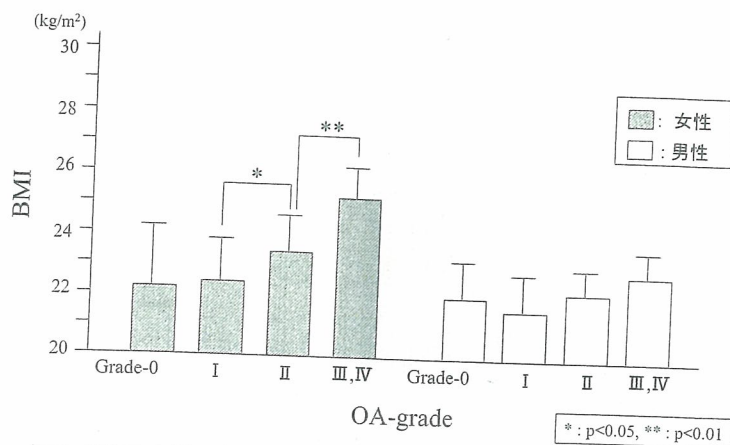


図2 肥満と内側型変形性膝関節症発生の関係. 女性で膝 OA grade の進行とともに BMI が有意に増加している.

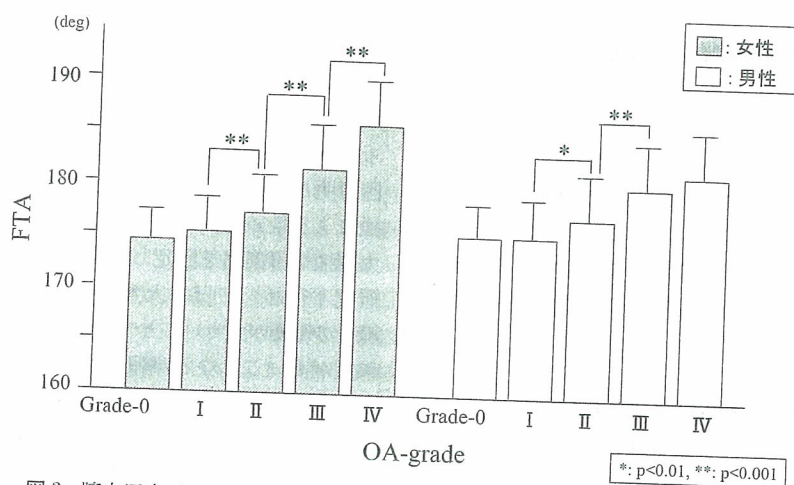


図3 膝内反変形と内側型変形性膝関節症発生の関係. 男女とも膝 OA grade の進行とともに FTA が有意に増加している.

結 果

若干高くなっていた.

1. 年齢, 性別と内側型膝 OA の発症

男女とも年齢の増加とともに膝 OA の発症率も増加していた. 女性では, 40代で15%, 50代で20%, 60代で30%と増加し, 70代では60%, 80歳以上では80%以上が膝 OA を生じていた(図1-a). 男性でも, 50代12%, 60代20%, 70代40%, 80代60%と年齢に伴い膝 OA が増加したが, その割合は女性より低くなっていた(図1-b). また, これまでに世界各地で行われた膝 OA に関する代表的な疫学調査での発症率と比較すると, 男女とも70歳以上の高齢域において発症率が

2. 肥満と内側型膝 OA の発症

松代膝検診では肥満の指標として BMI (body mass index) を用いた. 女性では, 膝 OA の grade が進行するにつれて有意に BMI が増加し, さらに grade III, IV では BMI の平均値が 25 kg/m<sup>2</sup> と BMI 上肥満と判定される割合も増加していた. これに対して男性では膝 OA の grade 進行に伴う BMI の増加は明らかではなく, 全体的に肥満と判定される人も少なかった(図2).

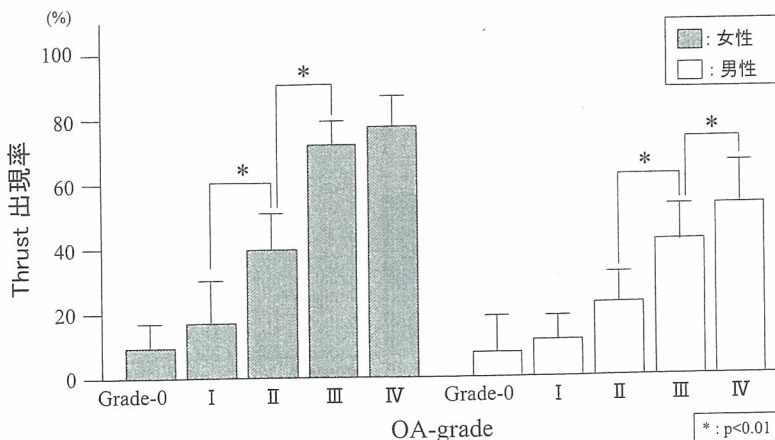


図4 Thrust 現象出現と内側型変形性膝関節症発生の関係. 男女とも膝 OA grade の進行とともに thrust 出現率が有意に増加している.

### 3. 内反膝変形と内側型膝 OA の発症

内反膝のアライメントを FTA (femoro-tibial angle: 大腿胫骨角) で評価した. 男女とも膝 OA grade の進行とともに FTA は有意に増加して膝内反変形の増強を認め、その傾向は特に女性で顕著であった (図 3). また、男女とも grade I から II の間でも FTA が有意に増加しており、内側型膝 OA において骨自体の変形が軽度な初期においても膝の内反が進行していることが明らかとなった.

### 4. Thrust の出現と内側型膝 OA の発症

歩行立脚初期に見られる膝の急激な内反運動 (「横ぶれ」現象) である thrust の OA-grade 別の出現率を調べた. 男女とも OA-grade の進行に伴い thrust の出現率が増加し、女性では grade I-II 間、II-III 間で、男性では grade II-III、III-IV 間で有意差を認めた. 男女間の比較では、thrust 出現率は女性に多く認められた (図 4).

### 考 察

疫学調査による膝 OA の発症悪化要因については、欧米を中心に現在まで多方面からの研究が行われている<sup>5)-12)</sup>. これまでに報告された因子の中で、肥満、女性、非喫煙、日常生活の活動性 (職業歴、運動歴)、膝関節外傷の既往、人種などは膝 OA との関与がある程度明らかになっているが、一方で骨粗鬆症、女性ホルモンなどは一定した見解が得られておらず、さらにビタミンやミネラル、抗酸化物質などの微量栄養素や遺伝子

の関与については不明な点が多い (表 2).

わが国においても膝 OA に関する疫学調査の報告は散見されるが、いずれも対象集団が比較的小さく、さらに横断調査が多いため、内側型膝 OA の発症悪化要因を明らかにするにはいたっていない<sup>13)-16)</sup>. 近年、人種による差に注目して、わが国や中国において比較的大規模な母集団を設定して欧米の疫学調査と比較した研究も行われ、日本人女性では肥満、膝外傷の既往、職業の影響が大きいことや、中国では外側型の膝 OA の頻度が高いことなどが報告されている<sup>17)-19)</sup>.

われわれが行ってきた松代膝検診は、対象集団の規模および縦断調査の期間から他に比類のない疫学調査である. 今回、第 4 回の横断調査の解析から、加齢、女性、肥満、膝内反変形および thrust 現象が内側型膝 OA と関連があることが明らかとなった. このうち、加齢、女性、肥満については他の報告と同様の結果であったが、膝内反変形と thrust 現象に関しての他の研究報告はきわめて少なく松代膝検診から得られた貴重な研究結果の 1 つと考えられる<sup>20),21)</sup>. われわれは、内側型膝 OA の病態解明に対して疫学的手法と同時に生体力学的手法を用いて研究を行ってきた. その結果、下肢アライメントとしての膝内反変形および歩行時の thrust 現象は膝関節の内側荷重を増加させることを実験的にも明らかにしている<sup>22),23)</sup>. これらの点から内側型膝 OA の発症・進行の機械的因子として膝内反変形および thrust 現象はきわめて重要でありさらに詳細な検討が必要と考えられる. 現在、横断調査結果の多因子解析を行うとともに 20 年間の縦断解析も行っており、今後

表2 これまでの報告に見られる変形性膝関節症の危険因子

危険因子	X線上の膝OAの発症・進行に影響する内容	相対危険度
職業	膝へ負担の大きい重労働	1.7-3.4
スポーツ活動性	運動強度が大きい種目	1.3-6.5
	運動強度低い種目やレクリエーションレベルの運動	危険度低い数値データなし
膝外傷	靭帯損傷, 半月損傷, 軟骨損傷	5.2-14.0
	手術による半月板切除	2.6-4.8
下肢アライメント	内反膝(内側型膝OA)	4.0
	外反膝(外側型膝OA)	2.0
下肢筋力	大腿四頭筋力低下	危険度増すが数値データなし
喫煙	平均的喫煙習慣	0.7
人種	黒人女性	2.1
	日本人	1.9
	中国人(女性/男性)	1.5/0.9
肥満	高BMI	3.2-34.7
骨密度(骨粗鬆症)	高BMD	1.1-2.3
栄養素	ビタミンC摂取	0.3
	ベータカロチン	0.4
	ビタミンD摂取不足	1.02-2.9
性ホルモン	エストロゲン使用	0.3-3.3

内側型膝OAの発症・進行因子に関する貴重な情報が得られることが期待される。

#### ま と め

1) 内側型変形性膝関節症の自然経過および発症・悪化因子を明らかにする目的で20年間にわたる疫学的縦断調査を行った。

2) 第4回調査の横断解析から加齢, 女性, 肥満, 膝内反変形, thrust現象が内側型膝OAと関連があることが明らかとなった。

3) 下肢アライメントとしての膝内反変形と歩行立脚初期に見られるthrust現象は, 内側型膝OA発症・悪化因子に対する機械的因子としてきわめて重要であることが示唆される。

松代膝検診の解析検討に際し, 以下の諸氏の多大なる協力を深謝する。阿生田博子, 蕪木武史, 菅原直美, 浜田政晴, 渡辺博史(新潟こばり病院リハビリテーション部), 田中正栄(新潟県スポーツ医科学センター), 速水正, 日向野行正(新潟大学医学部整形外科)。

#### 文 献

- 1) 大森豪, 古賀良生, 瀬川博之他. 変形性膝関節症に対する21年間の疫学的縦断調査—松代検診2000年の経験. 膝2002; 26: 243-6.
- 2) Shiozaki H, Koga Y, Omori G, et al. Epidemiology of osteoarthritis of the knee in a rural Japanese population. Knee 1999; 6: 183-8.
- 3) Omori G. Epidemiology of knee osteoarthritis. Acta Medica et Biologica 2005; 53: 1-11.
- 4) Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthritis. Ann Rheum Dis 1957; 16: 494-501.
- 5) Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, et al. The incidence and natural history of knee osteoarthritis in the elderly. Arthritis Rheum 1995; 38: 1500-5.
- 6) Anderson JJ, Felson DT. Factors associated with osteoarthritis of the knee in the first National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES-1). Evidence for an association with overweight, race and physical demands of work. Am J Epidemiol 1988; 128: 179-89.
- 7) Davis MA, Ettinger WH, Neuhaus JM, et al. The association of knee injury and obesity

- with unilateral and bilateral osteoarthritis of the knee. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 278-88.
- 8) Hart DJ, Doyle DV, Spector TD. Association between metabolic factors and knee osteoarthritis in women: the Chingford Study. *J Rheumatol* 1995; 22: 1118-23.
  - 9) Hart DJ, Mootoosamy I, Doyle DV. The relationship between osteoarthritis and osteoporosis in the general population: The Chingford Study. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 158-62.
  - 10) Sowers MF, Lachance L. Vitamins and arthritis: the role of vitamins A, C, D, and E. *Rheum Dis Clin North Am* 1999; 25: 315-32.
  - 11) Oliveria SA, Felson DT, Klein RA, et al. Estrogen replacement therapy and the development of osteoarthritis. *Epidemiology* 1996; 7: 415-9.
  - 12) Spector TD, Cicuttini F, Baker J. Genetic influences on osteoarthritis in women: a twin study. *Br Med J* 1996; 312: 940-4.
  - 13) 小松原良雄, 高橋貞雄. 膝関節症の頻度とその関連因子について. *成人病* 1968; 9: 44-56.
  - 14) 中条仁, 遠藤博之, 小坂史朗他. 東北地方における変形性膝関節症の疫学. *東北整災誌* 1966; 10: 23-7.
  - 15) 竹日行男, 三橋隆, 森田秀穂他. 草津町住民検診による膝関節検診結果. *膝* 1990; 15: 90-3.
  - 16) 須藤啓広, 宮本憲, 田島正総他. 変形性膝関節症の疫学的調査. *整形外科* 1999; 50: 1033-8.
  - 17) Yoshimura N, Nishioka S, Kinoshita H, et al. Risk factors for knee osteoarthritis in Japanese women: heavy weight, previous joint injuries, and occupational activities. *J Rheumatol* 2004; 31: 157-62.
  - 18) Yoshida S, Aoyagi K, Felson DT, et al. Comparison of the prevalence of radiographic osteoarthritis of the knee and hand between Japan and the United States. *J Rheumatol* 2002; 29: 1454-8.
  - 19) Zhang Y, Xu L, Nevitt MC, et al. Comparison of the prevalence of knee osteoarthritis between the elderly Chinese population in Beijing and whites in the United States. The Beijing osteoarthritis study. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2065-71.
  - 20) Sharma L, Song J, Felson DT, et al. The role of knee alignment in disease progression and functional decline in knee osteoarthritis. *JAMA* 2001; 286: 188-95.
  - 21) Chang A, Hayes K, Dunlop D, et al. Thrust during ambulation and the progression of the knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3897-903.
  - 22) 岩崎洋史, 大森豪, 古賀良生他. 下肢アライメント変化による膝関節接触圧力への影響についての実験的検討. *日本臨床バイオメカニクス学会誌* 1992; 14: 341-4.
  - 23) 大森豪, 古賀良生, 瀬川博之他. 変形性膝関節症用装具の効果に対する運動学的検討. *膝* 1995; 21: 30-3.



## 特集

## 関節炎マーカーの基礎と臨床

## アグリカン由来マーカー\*

山田治基\*\* 金治有彦\*\*  
 加藤慎一\*\* 杉本春夫\*\*  
 市瀬彦聡\*\* 伊達秀樹\*\*  
 吉原愛雄\*\*\* 小林龍生\*\*\*  
 森田充浩\*\* 菊地寿幸\*\*\*  
 宮崎匡輔\*\*\*\*

**Key Words** : aggrecan, glycosaminoglycan, synovial fluid, cartilage

## はじめに

プロテオグリカンは生体内のあらゆる部位に存在する複合糖質に属する基本的な細胞外マトリックスである。関節軟骨に存在するプロテオグリカンはアグリカンと呼ばれる。アグリカンはヒアルロン酸(HA)に多数結合し、分子量数百万の凝集体を形成する<sup>1)</sup>。アグリカンはその保水性から衝撃吸収などの関節機能の維持に重要な役割を果たしている<sup>2)</sup>ので、その喪失は関節機能の低下に直結する可能性が高い。関節リウマチ(RA)、変形性関節症(OA)などの関節疾患では、II型コラーゲンの分解よりもアグリカンの分解、低分子化が先に起こるとされており、アグリカンの分解は疾患のいかんを問わず、関節マトリックス破壊の早期指標となりうる。関節液、血液などの体液中に存在するアグリカンやアグリカンから由来した各種のフラグメントは軟骨や滑膜などの関節構成体から遊離してきた分子であり、関節疾患の病態を反映するマーカーとして有用と考えられている<sup>2)3)</sup>。

## アグリカンの組成, 構造

関節軟骨のプロテオグリカンはコア蛋白に100本以上のケラタン硫酸(KS)、コンドロイチン硫酸などのグリコサミノグリカン(GAG)が結合し、2,000kDa以上の分子量をもつアグリカンと呼ばれる試験管ブラシ状の巨大分子である(図1)。GAGはグルコサミンまたはガラクトサミンの糖単位が繰り返してできた長鎖構造の多糖である。GAGは硫酸基とカルボキシル基をもち、強く負に帯電している<sup>4)</sup>ので多量の水分を保持する性質がある。GAGにはHA、コンドロイチン硫酸、デルマタン酸、ヘパラン硫酸、ケラタン硫酸などがあるが、HA以外はコア蛋白に側鎖として結合することによってアグリカンを構成する。コンドロイチン硫酸はアセチルガラクトースアミンとグルクロン酸の繰り返し配列により構成されるGAGである。軟骨には軟骨細胞から産生されたコンドロイチン6硫酸(C6S)とコンドロイチン4硫酸(C4S)の2種類が存在する。健康軟骨にはC6Sが多く、OA軟骨ではC4Sの比率が増加する。関節液中のC6Sは主として軟骨に由来しC4Sは軟骨、滑膜および血清に由来する。ケラタン硫酸はアセチルガラクトースアミンとガラクトー

\* Biological markers derived from aggrecan.

\*\* Harumoto YAMADA, M.D., Arihiko KANAJI, M.D., Shinichi KATO, M.D., Haruo SUGIMOTO, M.D., Hirofusa ICHINOSE, M.D. & Hideki DATE, M.D.: 藤田保健衛生大学整形外科[〒470-1192 豊明市沓掛町田楽ヶ窪1-98]; Department of Orthopaedic Surgery, Fujita Health University, Toyoake 470-1192, JAPAN

\*\*\* Yasuo YOSHIHARA, M.D., Tatsuo KOBAYASHI, M.D., Mitsuhiro MORITA, M.D. & Toshiyuki KIKUCHI, M.D.: 防衛医科大学校整形外科

\*\*\*\* Kyosuke MIYAZAKI, M.D.: 生化学工業

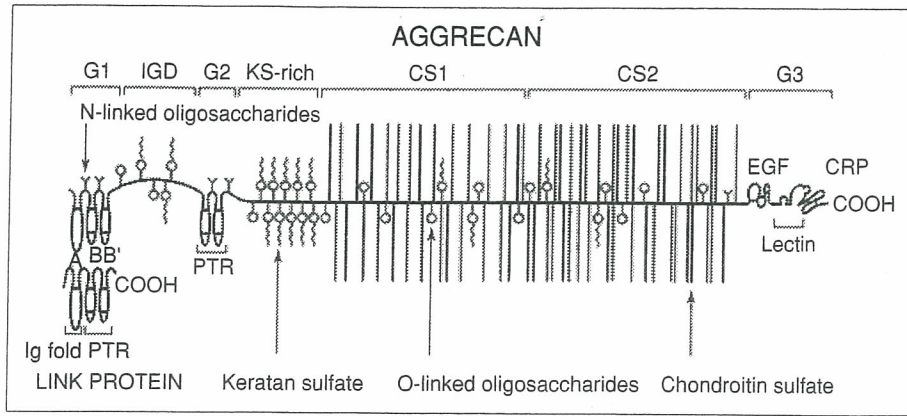


図1 アグリカンの構造

アグリカンはG1ドメインを通じてヒアルロン酸に結合する。アグリカンを構成する側鎖にはKSやCSがある。  
(文献<sup>1)</sup>より引用)

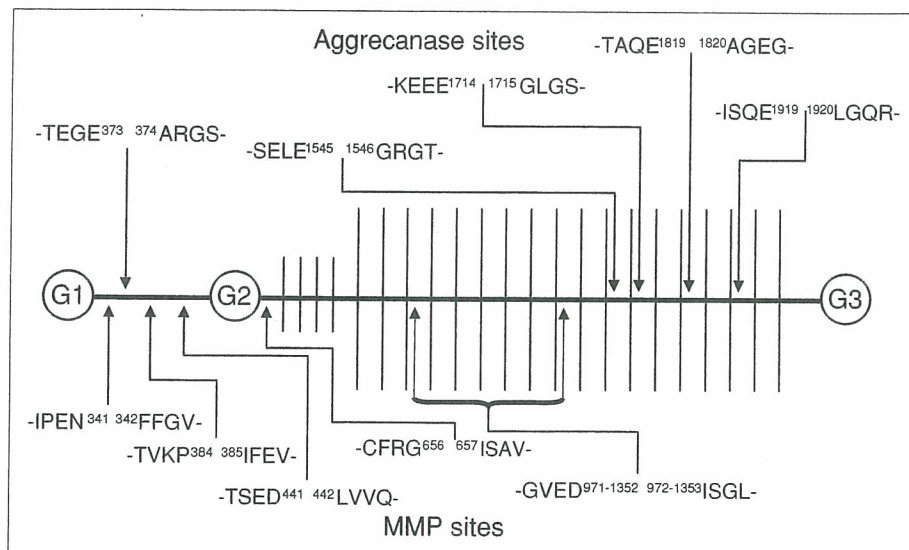


図2 コア蛋白におけるプロテアーゼによる切断部位

コア蛋白にはMMPsやADAM-TSで特異的に切断されやすい部位が複数、存在する。軟骨からのアグリカンの遊離という観点からはG1-G2間のinterglobular domain (IGD)における切断がもっとも重要である。上段はaggrecanaseによって切断される部位、下段はMMPによって切断される部位である。  
(文献<sup>12)</sup>より引用改変)

スの繰り返し配列により構成されるGAGである。ケラタン硫酸は生体中では関節軟骨以外には角膜に存在するのみであり、関節軟骨特異性が高いGAGであることから、関節疾患の病態評価に応用されてきた。マーカーとしてのケラタン硫酸については本誌では他稿を参照されたい。

### アグリカンの生体内における分解、遊離機構

アグリカンは各種のプロテアーゼによって分解、低分子化され、関節液中に遊離する。アグリカンの中心であるコア蛋白はN末端にG1, G2, C末端にG3の3つの球状ドメインを有する。アグリカンはG1ドメインを介してHAに結合している。コア蛋白にはmatrix metalloproteinases

(MMPs)や, a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motif (ADAM-TS, いわゆる aggrecanase) で特異的に切断されやすい部位が複数, 存在する (図 2). 軟骨からのアグリカンの遊離という観点からは G1-G2 間の interglobular domain (IGD) における切断がもっとも重要である. ADAM-TS はコア蛋白を主として IGD に位置する Glu373-Ala374 で切断する. 一方, MMP は IGD でコア蛋白を 3 か所で切断する. そのなかでは Asn341-Phe342 での切断がもっとも顕著である. 以前は, アグリカンの生体内における分解, 低分子化は MMP-3 をはじめとする複数の MMP によるものと考えられていたが, OA 関節液中や軟骨中における切断端の検索から, OA 病態での関節軟骨におけるアグリカンの分解は MMP の関与もあるが, 主として ADAM-TS, とくに ADAM-TS4 によるものと推測されている<sup>4)5)</sup>.

以上のような MMP や ADAM-TS などのプロテアーゼによるコア蛋白分解以外のアグリカン遊離メカニズムが生体内に存在する. 関節液中のアグリカンフラグメントを検討すると, 側鎖として関節軟骨に特有のケラタン硫酸を有し, かつ HA との結合領域である G1 ドメインを有しているアグリカン分子が存在することが報告されている. このような分子は ADAM-TS や MMP などのプロテアーゼによっては産生されないで, 機械的な遊離などほかのメカニズムの関与が考えられている. この HA 結合能を有するアグリカンフラグメントは関節軟骨から遊離された直後の可能性の大きいアグリカン分子といえる<sup>6)</sup>.

#### アグリカン由来マーカーはなにを反映しているか

関節液中のアグリカンフラグメントや GAG は軟骨や滑膜などの関節構成体で産生された後, 関節腔に遊離される. よってこれらの関節液中濃度は重要な関節構成体の代謝状態を反映する. 軟骨に由来する C6S やケラタン硫酸などの GAG やアグリカンフラグメントは軟骨細胞によって合成され, 基質に組み込まれた後に分解, 遊離されたものであり, 合成と分解の両者の影響を受けるので代謝回転のマーカーとされる. 一方, 関節液中の C4S は滑膜や血清に由来する率が大きく, 軟骨代謝よ

りは滑膜炎の指標と考えられる.

前述したように ADAM-TS の作用によって IGD から生じた新しい断端 (ネオエピトープ) はアグリカンの分解, 破壊という病態を特異的に反映するマーカーといえる. このネオエピトープの欠点はコア蛋白を有するアグリカンなら, それが軟骨以外に由来するアグリカンでも同様に測定してしまうという点である. すなわち関節軟骨特異性という点では多少の疑問があることは否定できない. アグリカンは関節軟骨だけに特異的に存在するのではなく, 関節包や滑膜にも存在している. よって関節液中にはさまざまな組織から遊離されたアグリカンフラグメントが混在している. 関節軟骨に存在するアグリカンの特徴は側鎖としてケラタン硫酸を有すること, かつ HA に結合して巨大凝集体を形成することである. よって HA 結合能を有するアグリカンフラグメントの測定は関節軟骨の代謝を特異的に反映している可能性が高い.

#### アグリカン由来マーカーの測定手法

##### 1. 高速液体クロマトグラフィー (HPLC)

アグリカンや GAG を二糖にまで分解した後, 高速液体クロマトグラフィーで測定する手法が実用化されている. コンドロイチナーゼ ABC と同 AC-II で処理することによって存在するコンドロイチン硫酸を不飽和二糖にまで分解する. 得られた不飽和二糖を高速液体クロマトグラフィーに添加し, 溶出された不飽和二糖を定量する. 本手法により C6S と C4S が良好に分離, 定量される<sup>7)8)</sup>. 同様にケラタナーゼ II で処理し, 存在するケラタン硫酸を飽和二糖にまで分解した後, 高速液体クロマトグラフィーに添加し, 溶出された飽和二糖を定量することによってケラタン硫酸が測定できる<sup>9)</sup>. 本手法は関節液のように酵素を含む多くの夾雑物が混在している体液中の微量な GAG やアグリカン由来フラグメントを定量するのに適した測定法である<sup>10)</sup>.

##### 2. コンドロイチン硫酸エピトープ

コンドロイチン硫酸部分に存在する各種のエピトープに対する特異的な抗体が開発されている. エピトープ 3-B-3 (-) と 846 は胎児軟骨に豊富に存在することから, 産生直後のアグリカンで

あり、アグリカン合成を反映するマーカーと考えられている<sup>2)</sup>。とくに846エピトープを有するアグリカンはHAとの凝集能を有する完全なアグリカンであることが知られている<sup>11)</sup>。

### 3. ADAM-TSやMMPによるネオエピトープ

ADAM-TSやMMPの作用によってIGDから生じた新しい断端(ネオエピトープ)は関節液をセシウムクロライド溶液中で超遠心した後に、ネオエピトープに特異的な抗体を使用してSDS-PAGE後にwestern blottingを行うことにより検出されている<sup>12)</sup>。ADAM-TS4によるネオエピトープに対してはIGD領域におけるN末端シークエンス<sup>374</sup>ARGS-を認識する抗体を使用する。MMPによるIGD領域での切断ネオエピトープについては、<sup>342</sup>FFGV-を認識する抗体が使用される。

### 4. HA結合能を有するアグリカンフラグメント

プラスチックプレートに固定された抗ケラタン硫酸抗体によって補足されたアグリカン分子に抗G1ドメイン抗体を反応させることによってケラタン硫酸とG1ドメインの両者を有するアグリカン分子を選択的に測定する手法が開発されている<sup>13)</sup>。前述したように、この測定法はケラタン硫酸とHA結合部分をあわせもつという関節軟骨に直接、由来した可能性がきわめて高いアグリカン分子を選択的に測定しており、生体内に残存する関節軟骨量をよく反映している。

### 5. マーカーの生理的変動

関節軟骨を構成するマトリックスであるアグリカンに由来する分子は荷重ストレスや運動によって軟骨組織からの遊離が増加するので、歩行や運動を行った後は関節液中や血清濃度が増加する。また、日内変動としては、ほとんどのマーカーは夜間にピークをもつ。よって早朝でかつ非運動時の検体採取を心がけるべきである。また、マーカー分子の最終的代謝過程を考慮すると、肝や腎疾患のある患者では高値を示す可能性があり注意を要する。

## 臨床的意義

### 1. 病態評価の診断マーカーとして

OA患者の関節液中に存在するアグリカンに由来するGAGについては健全軟骨に比較的特異性が高いとされるC6Sと変性軟骨や滑膜に由来する

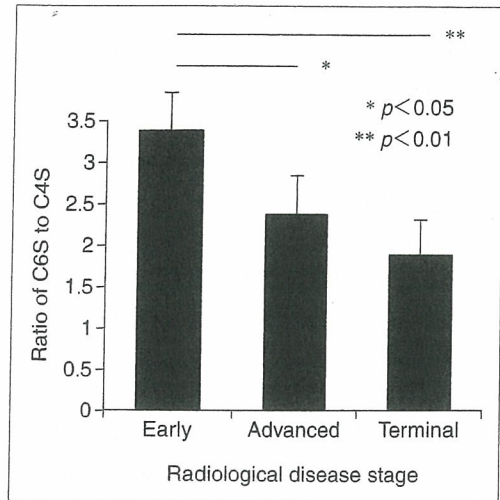


図3 股関節OAの関節液中C6SとC4Sの比率(病期間の比較)

変形性股関節症の関節液中C6SとC4Sを高速液体クロマトグラフィーにより測定した。X線上の病期の進行に伴いC6S/C4Sは低下する。(文献<sup>8)</sup>より引用改変)

C4Sが代表的である。股関節OAの関節液の検出では、C6Sの関節液中濃度は残存軟骨の総量を反映してX線病期の進行とともに減少傾向を示した。ただしOA関節液では貯留する関節液量による希釈の影響により、マーカーの濃度は大きく変動する。この関節液量の影響を小さくするためには、マーカー間の比率をとることが簡便な手法である。股関節OAにおけるC6S/C4Sは病期の進行とともに有意差をもって低下しており、関節液量の影響を受けにくい指標として有用であった(図3)<sup>8)</sup>。関節液中のアグリカン由来フラグメントは、軟骨細胞による合成と破壊の結果、関節液中に放出されてくるので、これらのマーカーは残存する軟骨量のほかに、そのマトリックスの代謝回転を総合的に反映している。

膝十字靭帯や半月などの損傷に際しては軟骨損傷の合併が多く、将来的にOAを発症する可能性がある。よって、これらの膝外傷後の軟骨病態を把握することは临床上、重要な課題である。これらの関節外傷後の関節液中C6S、C4Sを測定した結果、受傷後早期にきわめて高値を示し、以後すみやかに漸減することが報告されている(図4)<sup>14)</sup>。とくに受傷後の急性期におけるC6Sの上昇は、損傷軟骨から直接、遊離したものであ

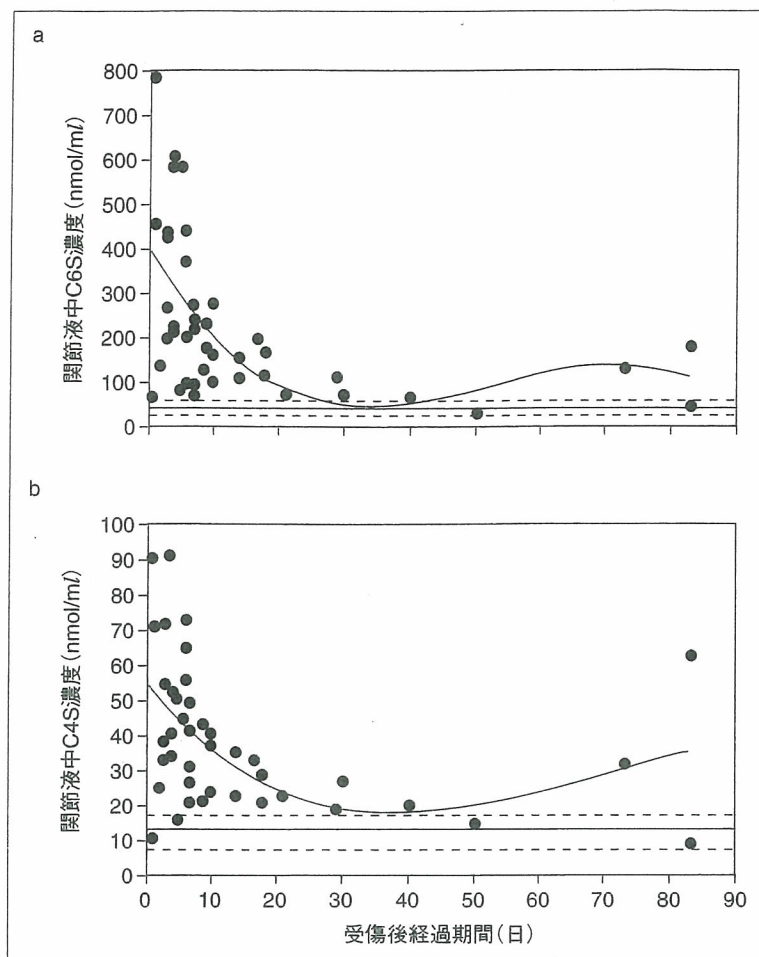


図4 膝十字靭帯損傷後の関節液中C6SおよびC4S  
 a : C6S, b : C4S. 横実線 : 変形性関節症における中央値(a : 50.75nmol/ml, b : 12.7nmol/ml), 横破線 : 変形性関節症における25%および75%分布域.  
 (文献<sup>14)</sup>より引用改変)

り、主に軟骨マトリックスの破壊の程度を反映するものと推察している。

エピトープ3-B-3(-)と846はアグリカン合成のマーカーとされている。これらのエピトープは正常人ではほとんど検出されないが、OA軟骨で増加し、疾患重傷度との相関も認められている。エピトープ846の関節液中濃度は、II型コラーゲンの合成マーカーであるコンドロカルシン濃度と相関を示し、アグリカンとコラーゲンの修復、合成がリンクしていることを示唆している<sup>15)</sup>。

2. 治療効果予測のマーカーとして

関節マーカーの臨床応用のひとつに治療効果の予測がある。OAはきわめて有病率の高い疾患

であるので、治療開始前に、その治療による有効性を予測できれば医療経済上も有用である。膝OAに対する代表的な保存療法であるHAの注入療法開始前の関節液中に存在するHA結合型アグリカン分子を前述の方法により測定した結果、注入前アグリカン濃度と注入後4、8週後の膝JOAスコア改善度とのあいだには有意の正の相関が認められた。すなわちアグリカン濃度が高い症例ほどJOAスコア改善が良好であった(図5)<sup>16)</sup>。関節液中のHA結合型アグリカンレベルは残存軟骨量とその代謝活性に依存しているので、本結果はHA注入療法が有効であるためにはアグリカン代謝が維持されていること、すなわち軟骨が

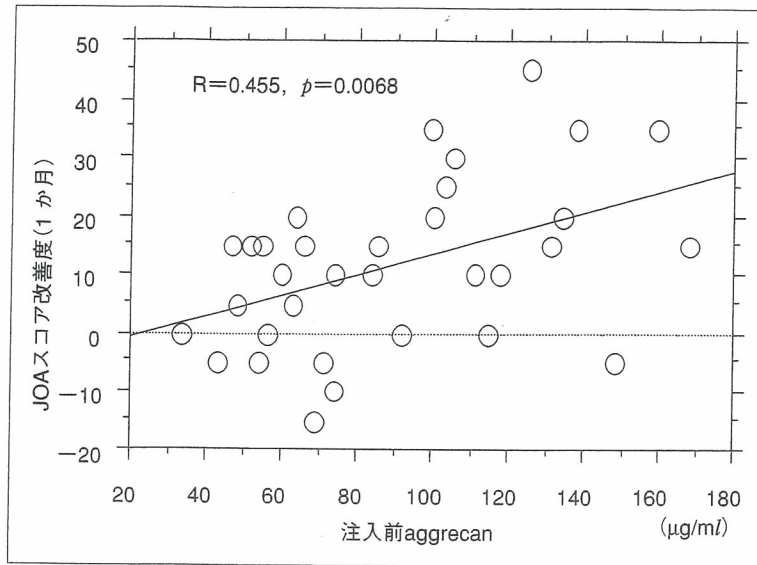


図5 膝OAに対するHA注入療法前の関節液中HA結合型アグリカン濃度と1か月後のJOAスコア改善度の関係  
注入前のアグリカン濃度が高い症例ほどJOAスコア改善が良好であった。  
(文献<sup>16)</sup>より引用改変)

残存し、かつ活発に代謝を行っていることが前提になることを示唆している。以上の結果はアグリカン由来マーカーがHA注入療法の臨床的有効性予測に有用であることを示している。

#### おわりに

本稿ではアグリカン由来マーカーについて概説した。アグリカンは関節軟骨の機能維持上、重要なマトリックスであり、その関節軟骨における合成、異化は関節疾患の病態に密接に関係している。よってマーカーとしての価値は高い。アグリカン由来マーカーを臨床的に使用していく際には、対象としている関節軟骨に由来するアグリカン分子を選択的に測定する手法を確立していくことが重要である。

#### 文 献

- 1) Hardingham TE. 軟骨, アグリカン-リンクプロテイン-ヒアルロン酸の凝集体として. In: 田中清介・編. ヒアルロン酸 最近の研究と進歩. 東京: 文栄社; 2000. p.10.
- 2) Garnero P, Rousseau JC, Delmas PD. Review: Molecular basis and clinical use of biochemical markers on bone, cartilage, and synovium in joint diseases. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 953.
- 3) 山田治基. 変形性関節症における関節マーカー. *日骨形態誌* 2001; 11: 21.
- 4) Sandy JD, Flannery CR, Neame PJ, et al. The structure of aggrecan fragments in human synovial fluid: evidence for the involvement in osteoarthritis of a novel proteinase which cleaves the Glu 373-Ala 374 bond of the interglobular domain. *J Clin Invest* 1992; 89: 1512.
- 5) Sandy J. A contentious issue finds some clarity: on the independent and complementary roles of aggrecanase activity and MMP activity in human joint aggrecanolysis. *Osteoarthritis Cartilage* 2006; 14: 95.
- 6) 宮崎 聡. プロテオグリカン, GAGs, ヒアルロン酸. *炎症と免疫* 1994; 2: 186.
- 7) Shinmei M, Miyauchi S, Machida A, et al. Quantitation of chondroitin 4-sulfate and chondroitin 6-sulfate in pathologic joint fluid. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 1304.
- 8) Yamada H, Miyauchi S, Hotta H, et al. Levels of chondroitin sulfate isomers in the synovial fluids from patients with hip osteoarthritis. *J Orthop Science* 1999; 4: 250.
- 9) Yamada H, Miyauchi S, Morita M, et al. Content

- and sulfation pattern of keratan sulfate in hip osteoarthritis using high performance liquid chromatography. *J Rheumatol* 2000 ; 27 : 1721.
- 10) 山田治基, 吉原愛雄, 宮崎匡輔. 血液・尿化学検査 免疫学的検査 アグリカン, グリコサミノグリカン (GAG). *日本臨床* 2004 ; 62 suppl 11 : 673.
  - 11) Visco DM, Johnstone B, Hill MA, et al. Immunohistochemical analysis of 3-B-3 (-) and 7-D-4 epitope expression in canine osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1993 ; 36 : 1718.
  - 12) Struglics A, Larsson S, Pratta M, et al. Human osteoarthritis synovial fluid and joint cartilage contain both aggrecanase and matrix metalloproteinase-generated aggrecan fragments. *Osteoarthritis Cartilage* 2006 ; 14 : 101.
  - 13) Guerne PA, Desgeorges A, Jaspar JM, et al. Effects of IL-6 and its soluble receptor on proteoglycan synthesis and NO release by human articular chondrocytes : comparison with IL-1. Modulation by dexamethasone. *Matrix Biol* 1999 ; 18 : 253.
  - 14) 吉原愛雄, 山田治基, 宮内 聡, ほか. 前十字靭帯損傷後の関節液中軟骨基質成分濃度の検討. *リウマチ* 1996 ; 36 : 734.
  - 15) Lohmander LS, Innes M, Jugessur H, et al. Changes in joint cartilage aggrecan after knee injury and in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1999 ; 42 : 534.
  - 16) 山田治基, 金治有彦, 杉本春夫, ほか. 軟骨基質に由来するマーカー——その臨床応用と最近の動向——. *中部リウマチ* 2006 ; 37 : 1.

\* \* \*

## 変形性膝関節症の疫学

大森 豪<sup>\*1)</sup> 古賀 良生<sup>\*2)</sup>

## Epidemiology of Knee Osteoarthritis

Go Omori<sup>\*1)</sup>, Yoshio Koga<sup>\*2)</sup>

臨整外 42:7~14, 2007

Key words : knee osteoarthritis (変形性膝関節症), epidemiology (疫学研究), risk factors (危険因子)

変形性膝関節症(膝 OA)は, common disease であり, 本症の発症と進行には多くの因子が関わっている。膝 OA の発症と進行のメカニズムやそれに関わる危険因子, さらに疾患自体の自然経過を明らかにする目的での疫学的研究は極めて重要であり, これまでに欧州や米国, そして日本でも様々な疫学調査が行われてきた。これらの研究から, 膝 OA に影響する因子として, 年齢, 性別, 人種, 体重, 膝外傷・手術の既往, 下肢筋力, 膝内反アライメントおよびスラスト運動, 骨粗鬆症, 性ホルモン, 職業・日常生活性・生活習慣, 喫煙, ビタミンなどの微量栄養素, 代謝性疾患, 遺伝子など多くの内容が挙げられている。しかし, これらの因子のうち影響のメカニズムを含めて明らかになっているものは少なく, 今後多方面からのさらなる研究が必要と考えられる。

## はじめに

変形性膝関節症(以下, 膝 OA)によって生ずる関節変形, 運動痛や可動域制限は, 人間の起立歩行動作に大きく影響し QOL の低下に直結する。膝 OA の病態解明には, その自然経過や発症・進行に関わる危険因子を明らかにする目的での疫学研究は極めて重要であり, これまでに様々な調査が行われてきた。

本稿では, 膝 OA に対する疫学研究とその結果として解明されている膝 OA の危険因子について概説する。なお, 膝 OA の診断と病期は X 線所見により定義されるため, 本稿における「膝 OA」も原則として X 線上診断された変形性膝関節症を意味する。

## ■ これまでに行われた代表的な疫学調査(表 1)

一般者を対象とした野外調査としては, 欧米では Lawrence ら<sup>20)</sup>が 1958~1960 年に英国で 2,296 名の男女を対象に行った横断調査が最初の大規模な疫学調査である。その後, Davis による NHANES-I<sup>2)</sup>や Felson らによる Framingham study<sup>9)</sup>などが行われている。また, 近年中国(Beijing study<sup>41)</sup>)などアジア諸国において欧米と同様のプロトコルによる調査が行われ人種による差異が検討されている。一方, わが国でも中条ら<sup>24)</sup>が Lawrence らの調査とほぼ同時期に東北地区において野外調査を実施している。その後, いくつかの調査が行われているがいずれも小規模かつ 1 回の横断調査であり, さらに膝 OA の X 線評価に独自の基準を使用しているものが多く, 欧米の研究と比較検討が困難であった。この中で筆者ら<sup>25)</sup>が行った松

\*1) 新潟大学超域研究機構 [〒950-2181 新潟市五十嵐 2 の町 8050 番地] Center for Transdisciplinary Research, Niigata University

\*2) 新潟こばり病院整形外科 Orthopedic Surgery, Niigata Kobari Hospital



表 1 これまでに行われた膝 OA に関する代表的な疫学調査(次頁に続く)

a: 欧米

研究者 (調査名称)	実施 年	場所	対象者数	調査方法など
Lawrence JS	1966	英国 Leigh, Wensleydale	2,296 名 男性: 1,098 名 女性: 1,198 名	横断調査 X 線撮影, アンケート, 身体診察
Davis MA (NHANES- I)	1971- 1975	米国 全米各地	5,248 名 男性: 2,457 名 女性: 2,791 名	横断調査+縦断調査(1982-84 年: NHFES- I) X 線撮影(非荷重), アンケート, 身体診察, 血液検査
Schouten JSA (Zoetermeer study)	1975- 1978	オランダ Zoetermeer	422 名(1975-78 年) 233 名(1988-89 年)	縦断調査(1988-89 年) X 線撮影(荷重), アンケート, 身体診察
Felson DT (Framingham study)	1983- 1985	米国 Framingham, MA	1,424 名 男性: 591 名 女性: 833 名	横断調査+縦断調査(1992-93 年) X 線撮影(荷重), アンケート, 身体診察, 血液検査
Hart DJ (Chingford study)	1988	英国 Chingford	1,003 名 全例女性	横断調査+縦断調査(1994 年) X 線撮影(荷重), アンケート, 身体診察, 血液検査
Zhang Y (Beijing study)	1996	中国 北京	1,202 名 男性: 465 名 女性: 737 名	横断調査 X 線撮影(荷重), アンケート, 身体診察

代膝検診は, 1,000 人以上の母集団を 20 年以上の長期にわたって縦断的に評価し, さらに病期分類を Kellgren-Lawrence 分類に基づいているため欧米の研究との比較が可能であり, わが国における膝 OA の疫学研究としては特筆に値する内容となっている。

## ■ 過去の疫学研究から考えられている膝 OA の危険因子(表 2)

膝 OA に関するこれまでの疫学研究から様々な危険因子が想定されているが, 因果関係が証明されたものといまだ不明であるものが混在するのが現状といえる。

### 1. 年齢および性別(図 1)

過去のいずれの疫学調査においても膝 OA の発生頻度は基本的に年齢とともに増加し, かつ 50 歳以降は女性で 1.5~2 倍頻度が高くなっている。ところが, 30~40 歳代では逆に男性が女性よりわずかながら膝 OA の発生率が高い報告が多く, 半月板損傷や軟骨損傷などの膝外傷の影響が示唆さ

れ興味深い。しかし, 若年者の膝 OA の発生率や外傷との関連性についての研究は少なく不明な点が多い。

### 膝 OA の有症率

膝 OA の有症率については, 発生率と同様に報告により差がみられる。男性では平均 10% 以下で, 40~70 歳代までは加齢とともに増加するが, それ以上になると逆に低下する報告が多い。これに対し, 女性では加齢とともに増加し, 80 歳以上でも 15~22% の有症率を示す場合が多い。

### 2. 人種

既述したように膝 OA の疫学調査では研究のデザインが同一ではないことが多く, 人種間の相違を単純に比較するのは注意を要する。米国で行われた NHANES- I<sup>2)</sup>では, 黒人は白人に比べて膝 OA に対する危険度が男性で 1.4 倍, 女性で 2.8 倍大きくなっている。Zhang ら<sup>42)</sup>は Framingham study と同一デザインで北京で調査を行い, 中国人女性が白人女性に比べて有意に膝 OA が多いことを報告している。また, Yoshida ら<sup>39)</sup>は長崎県で

表 1 これまでに行われた膝 OA に関する疫学調査

b: 日本

研究者 (調査名称)	実施 年	場所	対象者数	調査方法など
中条 仁	1966	東北地区 山形県, 宮城県	2,244 名	横断調査 X 線撮影, アンケート, 身体診察
小松原良雄	1968	大阪府 (八尾市, 富田林市) 和歌山県, 福井県	5,256 名 男性: 2,292 名 女性: 2,964 名	横断調査 X 線撮影, アンケート, 身体診察, 血液検査
古賀良生 (松代膝検診)	1979	新潟県 (松代町)	1,327 名(初回検診者) 男性: 252 名 女性: 1,075 名	縦断調査(7 年間隔: 1979~2000) X 線撮影(荷重), アンケート, 身体診察
末松典明	1986	北海道 (富良野地方)	347 名 男性: 182 名 女性: 165 名	横断調査 X 線撮影(荷重), アンケート, 身体診察
竹日行男	1989	群馬県 (草津町)	320 名 男性: 102 名 女性: 218 名	横断調査 X 線撮影, アンケート, 身体診察
須藤啓広	1999	三重県 (宮川村)	597 名 男性: 204 名 女性: 393 名	横断調査 X 線撮影, アンケート, 身体診察, 骨量測定
Yoshida S	1999	長崎県 (肥前大島町)	586 名 全例女性	横断調査: 米国 Framingham study と比較検討 X 線撮影, アンケート, 身体診察
Yoshimura N	2002	和歌山県	202 名 全例女性	横断調査: Case-control study, 英国と比較検討 X 線撮影, アンケート, 身体診察

の調査を Framingham study と同一の方法で比較し, 日本人女性は白人女性に比べて膝 OA の危険度が 1.9 倍高いと述べている。今後, 同様の研究により人種間の相違や特徴が明らかになると思われる。

### 3. 肥満

過去の研究において肥満と膝 OA との有意な関連性を示す報告は多い。肥満の指標として BMI (body mass index) が用いられることが多く, NHANES- I では BMI > 30 の場合, 男性で 4.78 倍, 女性で 3.87 倍危険度が増加するとしている。また, Schouten ら<sup>31)</sup> はオランダで行った調査 (Zoetermeer study) で, BMI が 23 以上で 1.56 倍, 25 以上で 3.82 倍に危険度が増すと報告した。わが国では, 松代膝検診で BMI > 25 の場合, 男性でオッズ比が 2.63, 女性で 3.11 となっており<sup>4)</sup>,

Yoshimura ら<sup>40)</sup> や須藤ら<sup>37)</sup> も BMI と膝 OA の有意な相関関係を述べている。また, 肥満が膝 OA に与える影響のメカニズムについては, これまでの研究では高脂血症や高血圧, 高血糖といった代謝性疾患による作用よりも膝関節にかかる荷重負荷による作用が大きい。

### 4. 代謝性疾患<sup>14,22)</sup>

ピロリン酸カルシウム結晶 (CPPD) の膝 OA との関連は古くから注目されており, 膝 OA 患者の関節液では 50~60% に CPPD を含めた結晶性物質が存在し, OA の進行とともに増加すると言われている。しかし, 全身的な高尿酸血症の影響については否定的な報告が多い。その他, 高脂血症, 血糖値, 高血圧についても単因子, 多因子解析を含めて様々な報告があるが一定の見解はなく, 現時点では全身的な代謝性疾患の膝 OA への直接的

表 2 膝 OA のリスクファクターと相対危険度

リスクファクター	膝 OA 発症への影響	相対危険度
Occupational activity	heavy knee demand, heavy lifting work	1.7-3.4
Sports activity	high level, elite former athlete	1.3-6.5
	low level, recreational sports (↓ risk)	insufficient data
Knee injury	ligament, cartilage, meniscus	5.2-14.0
	surgical meniscectomy	2.6-4.8
Knee alignment	varus alignment (med knee OA)	4.0
	valgus alignment (lat knee OA)	2.0
Muscle strength	low quadriceps strength (↑ risk)	insufficient data
Smoking	average smoking	0.7
Race	black women	2.1
	Japanese	1.9
	Chinese (women/men)	1.5/0.9
Obesity	high BMI	3.2-34.7
Bone	high BMD	1.1-2.3
Nutrients	Vitamin C intake	0.3
	betacarotene	0.4
	low vitamin D	1.02-2.9
Sex hormone	estrogen use	0.3-3.3

BMD : bone mineral density, BMI : body mass index

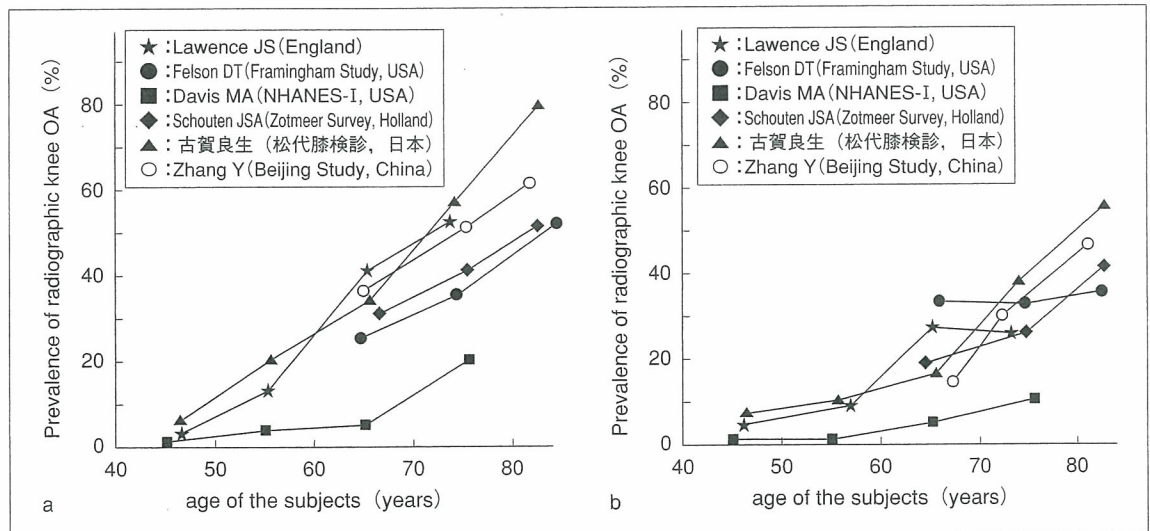


図 1 過去の疫学調査による膝 OA の発生率  
a : 女性 b : 男性

な関与は明らかではない。

### 5. 喫煙

NHANES-I<sup>2)</sup>や Framingham study<sup>10)</sup>では喫煙習慣は膝 OA に予防的に作用することを示しており, Hart ら<sup>15)</sup>は Chingford study の解析から喫煙は

骨棘形成, 関節裂隙狭小化のいずれにも影響しないと述べている。しかしながら, 喫煙が膝 OA に及ぼす生物学的なメカニズムはほとんど解明されていない。

表 3 職業および日常活動性の膝 OA への影響

職業および日常活動性	膝 OA への影響
・炭鉱労働者 <sup>1)</sup>	男性で影響あり
・港湾労働者 <sup>2)</sup>	男性で影響あり
・膝屈曲を要する職業 <sup>3)</sup> (大工, トラック運転手など)	男性で 2.5, 女性で 3.5(OR)*
・力を要する職業 <sup>3)</sup> (農夫, 大工など)	男性で 1.8, 女性で 3.1(OR)
・膝屈曲+力仕事 <sup>4)</sup>	男性で 2.2, 女性で 0.3(OR)
・しゃがみ込み動作(1日30分以上) <sup>5)</sup>	6.9(OR)
・膝つき動作(1日30分以上) <sup>5)</sup>	3.9(OR)
・階段昇降(1日10段以上) <sup>5)</sup>	2.7(OR)
・しゃがみ込み動作(1日1時間以上) <sup>6)</sup>	女性で 1.2(OR)
・階段昇降(1日30段以上) <sup>6)</sup>	女性で 1.19(OR)
・椅子の腰掛け(1日2時間以上) <sup>6)</sup>	女性で 0.77(OR)
・しゃがみ込み動作(1日2時間以上) <sup>7)</sup>	女性で 2.4(OR) 男性で 2.0(OR)

1) Kellgren JH, Lawrence JS(1952), 2) Partridge RE(1968), 3) Anderson JJ(1988)

4) Felson DT(1991), 5) Cooper C(1994), 6) Yoshimura N(2004), 7) Zhang Y(2004)

\*OR : Odds Ratio

## 6. 職業, 生活様式, 日常活動性と運動(表 3)

炭鉱夫, 港湾労働者, 大工, 農夫など重労働や膝屈伸を多用する仕事では, 有意に膝 OA の発生率が高いという報告がみられる<sup>1)</sup>. 地域での生活習慣に関しては, エスキモー<sup>5)</sup>やジャマイカの裸足生活者<sup>3)</sup>が都市生活者に比べて膝 OA の頻度が高いという報告がある. また, 日常生活動作では, しゃがみ込み動作や階段昇降は膝 OA を増加させ, 逆に椅子の腰掛けは予防的に作用するという研究がみられる<sup>4)</sup>. 運動と膝 OA の関連については, ジョギングなど膝関節に対して軽度~中等度の負荷にとどまる運動の継続は膝 OA への影響は少ないとする報告が多い<sup>27)</sup>. 運動強度の高い種目については, 後述する膝外傷との関連で検討されることが多く, Sandmark ら<sup>30)</sup>はクロスカントリースキーやサッカー, アイスホッケーでは男性で 2.9 倍相対危険度が増すとしている. また, 女性についても近年サッカーにおける前十字靭帯損傷後の膝 OA 発生との関連が報告されている<sup>21)</sup>.

## 7. 膝外傷

疫学調査における膝外傷と膝 OA との関連性については, Gelber ら<sup>11)</sup>は 1,321 名を対象とした 36 年間の調査で, 膝外傷の既往がある場合, 膝 OA

発症の相対危険度が 5.2 と報告しており, Yoshimura ら<sup>40)</sup>は和歌山県での調査において女性の膝 OA のリスクファクターとして膝外傷の既往を挙げている. 一方, 患者を対象とした研究では, 半月板切除と前十字靭帯損傷に関する検討が多い. 半月板切除については, Fairbank<sup>8)</sup>の報告以来膝 OA との有意な関連を示す研究が多く, Englund ら<sup>7)</sup>は変性半月板の断裂と切除量が多いことが膝 OA 発症に影響するとしている. また, 前十字靭帯損傷では Segawa ら<sup>32)</sup>や Roos<sup>29)</sup>が受傷後 12~14 年で半数近くに膝 OA が発症していると述べている.

## 8. 下肢筋力

Slemenda ら<sup>34)</sup>は, 膝 OA の女性では膝伸展力が対照群に比べて 15~18%低いと報告している. 松代膝検診では, 膝 OA の病期の進行に伴う大腿四頭筋力の低下がみられ, さらに縦断調査でスラスト(thrust)運動との関連が示されている<sup>38)</sup>. 最近の研究では, 筋力の他に日常生活動作における大腿四頭筋の反応時間や膝屈筋とのバランス, 関節位置覚や安定性との関連で膝 OA に影響するとした報告が散見される<sup>17)</sup>.