

disease [7]. Lorenzo and colleagues [44] evaluated procollagen synthesis and showed it to be moderately increased in early-stage OA cartilage, at a time when cartilage degeneration was initiated. In another study, in which collagen synthesis was evaluated by its content of CPII, it was reported that synthesis in early OA knee cartilage at or around the degenerated areas had increased, but the total increase in CPII was still small [55]. Thus, collagen synthesis can be seen to be slightly upregulated in early phases of OA when cartilage degeneration is initiated, but CPII increases significantly only in the late stages of the disease.

The time course of proteoglycan synthesis in early OA cartilage is basically similar to that of type II collagen. When aggrecan synthesis was evaluated by the antibody for the 846 epitope, a putative marker of aggrecan turnover, synthesis appeared to be elevated in the early-stage OA cartilage, at and around the areas that exhibited cartilage fibrillation [71]. Again, the initial increase may be minimal because the reported increase had not been normalized by the wet weight of the cartilage [10]. In another study [44], the synthesis of sulfated proteoglycan in early OA cartilage seemed to be increased in the regions next to the fibrillated cartilage. It seems likely, therefore, that proteoglycan synthesis is slightly enhanced around cartilage lesions in early-stage OA joints, with significant increase occurring later.

Although collagen and proteoglycan synthesis are not obvious in early OA, total protein synthesis seems to be elevated in early OA at the fibrillated cartilage areas [44]. In fact, measurement by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) has shown that the concentrations of fibronectin, COMP, and CILP have also increased in early OA joints at and around the fibrillated cartilage. DNA microarray analysis confirmed this for fibronectin [7]. This increase may play a role in disease progression, because fibronectin fragments are known to induce a catabolic response in articular chondrocytes [36]. Thus, the anabolic activity of the chondrocytes in early-stage OA appears to differ from that in late-stage cartilage, further studies needed to understand the significance of these changes for OA pathology.

Recently, another attempt to clarify the mechanism of OA progression was made by analyzing cartilage lesions in ankle joints. Both knee and ankle joints sustain body weight, but

OA rarely develops in ankle joints, whereas knees are highly susceptible to the disease [53]. In a recent comparison of cartilage matrix turnover in ankle and knee joints [10], ankle cartilage in early OA was shown to have a higher rate of anabolism than did knee cartilage. Interestingly, anabolism was enhanced in the entire ankle joint cartilage, whereas in the knee it was limited to the fibrillated region. Conceivably this vigorous anabolic response may be the reason why ankle joints are less susceptible to OA, with perhaps a proper balance between catabolism and anabolism maintained in the ankle, leading to repair. This could be the basis for a novel strategy to prevent disease progression.

6.5 What Are the Causes of Hyperanabolism?

Although the mechanisms that cause OA hyperanabolism are not known, it is widely believed that the enhanced anabolism is due to a reparative response by the chondrocytes. In fact, the anabolic activity of the chondrocytes is enhanced when cartilage matrix is damaged [79]. A specific factor that may be involved in the anabolic response is transforming growth factor- β (TGF- β) [8], which induces anabolism in articular chondrocytes *in vitro* [30] and *in vivo* [77]. However, the response to TGF- β differs in different experimental conditions [14]. The response of OA tissue to TGF- β is greater than that of normal cartilage [39,40], and the response decreases with age [33]. TGF- β plays an important role in the maintenance of chondrocyte metabolism in both normal and OA cartilage, with a decrease in TGF- β activity thought to lead to early-onset OA [70]. Inhibition of TGF- β activity in mouse OA facilitates disease progression [69]. Therefore, TGF- β may be important in slowing disease progression through its stimulation of chondrocyte metabolism. However, the effect of TGF- β on chondro-osteocyte may be positive and will be discussed later.

Another candidate promoter for OA hyperanabolism is insulin-like growth factor-1 (IGF-1), which has potent effects on the articular chondrocytes that are critical in normal cartilage [43,50]. In OA joints, the concentration of IGF-1 in synovial fluid is increased [23]. In OA

cartilage IGF-1 expression is upregulated, especially at the site of cartilage degeneration [52]. It could be an active metabolic process, provided expression and function of the receptor are preserved [51].

Bone morphogenetic proteins (BMPs) may also be important in the pathology of OA. They stimulate anabolic activity of chondrocytes [12, 25], and are important for the maintenance of normal cartilage integrity [68]. Expression of BMP-2, -6, and -7 is increased in OA [12,15,29, 54]. (Fig. 6.3).

Other anabolic factors induced in OA cartilage include cartilage-derived morphogenetic proteins 1 and 2 (CDMPs-1 and -2) and connective tissue growth factor (CTGF), all of which stimulate chondrocytes [20,57], but whose role in OA is not known.

It should be pointed out that factors that stimulate normal chondrocyte metabolism may not have the same effect in OA cartilage. For example, the response of chondrocytes to IGF-1 is considerably reduced in OA because of the increased concentration in OA of IGF-binding proteins, especially IGF-BP3 [23]. Moreover, the expression of the binding proteins increases as the severity of the disease increases [22]. Chondrocytes in aged subjects, on the other hand, exhibit a reduced response to the growth factor [42], a fact that could further compro-

mise the significance of IGF-1 in OA hyperanabolism. The activity of BMPs in OA cartilage may be diminished, because BMP antagonists are upregulated in OA cartilage. The induction in OA cartilage of follistatin, gremlin, chordin, and of a novel BMP antagonist CHL2 has been reported [72,73].

Recent studies have reported the seemingly paradoxical finding that pro-inflammatory cytokines may be responsible for the induction of anabolic factors (Fig 6.5). Interleukin-1 β (IL-1 β) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) are known to induce BMP-2 in human articular chondrocytes [27,28,29] (Fig. 6.4) and BMP-2 and BMP-6 in synovial cells [45]. Both transcriptional and posttranscriptional mechanisms seem to be involved in the induction of BMP-2 in chondrocytes (Fig. 6.5). Interestingly, the expression of TGF- β is also upregulated by the proinflammatory cytokine. IL-1 β induces the expression of TGF- β 1 in primary cultured articular chondrocytes through transcriptional upregulation [8]. This response may play a significant role in the pathology of OA, because an *in vivo* study showed that the anabolic response following the exposure to IL-1 was diminished when TGF- β signaling was blocked. Also, the mice that lack functional genes for IL-1 β and the IL-1 β converting enzyme have higher susceptibility to OA than the

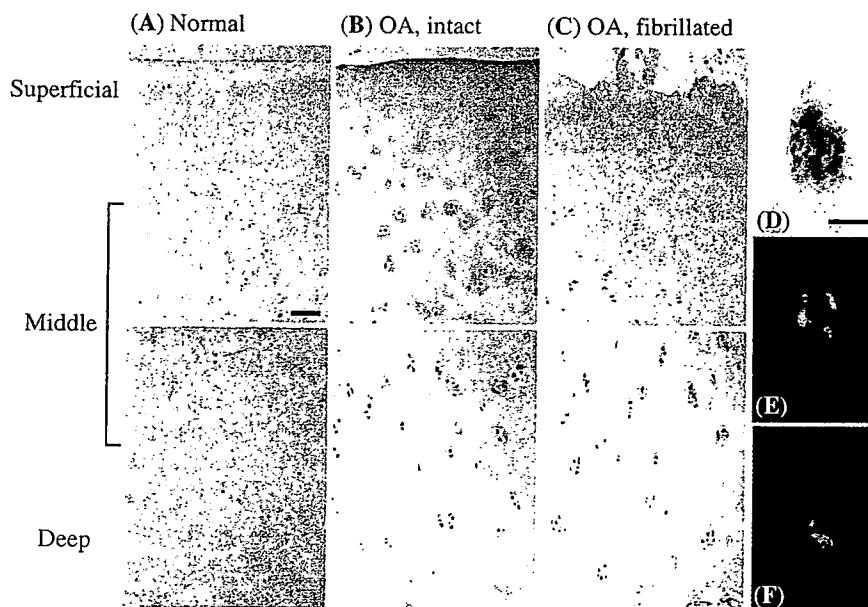


Figure 6.3. Expression of BMP-2 in normal and OA cartilage. (A–C) Immunostaining for BMP-2 in normal cartilage (A) and macroscopically intact (B) and fibrillated areas (C) of OA cartilage. (D) High magnification image of a positively stained chondrocyte. (E,F) Double immunofluorescent staining with use of anti BMP-2 (red) and anti-Golgi 58K (E, green) or anti-Hsp47 (endoplasmic reticulum; F, green) antibodies on OA cartilage from macroscopically intact areas. For A–C, cartilage zones are indicated on the left. Scale bars, 100 μ m in A–C and 10 μ m in D–F.

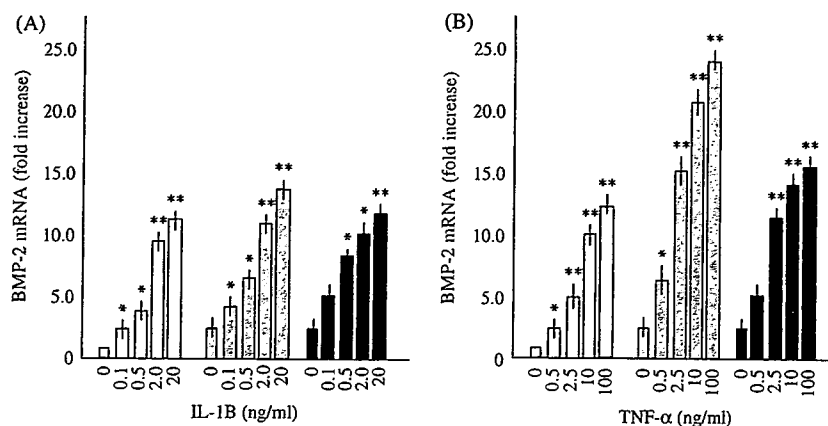


Figure 6.4. The effect of proinflammatory cytokines on the expression of BMP-2 in primary cultured adult human articular chondrocytes. Chondrocytes obtained from normal (blank bars) and macroscopically intact (shaded bars) and fibrillated areas (solid bars) of end-stage OA knee joints were treated with IL-1 β or TNF- α at indicated concentrations. After 48 hours, the expression of BMP-2 mRNA was evaluated by real-time PCR. The data are shown by the ratios against GAPDH.

wild type [16]. Conceivably, pro-inflammatory cytokines play a protective role, at least in the early stages of OA.

The anabolic response in OA may also be induced by other mechanism(s). Leptin may play a role in the enhanced anabolism in OA. *In vivo* and *in vitro* experiments have shown that leptin is induced in OA chondrocytes in proportion to the degree of cartilage degradation [21] and can stimulate anabolic actions in articular chondrocytes [21,24].

Dumond and colleagues [21] have produced evidence to the effect that the peptide exerts an anabolic action on chondrocytes directly or through the induction of IGF-1 and TGF- β 1. The expression of IGF-1 and TGF- β colocalized with that of leptin in OA cartilage; this suggests that the adipocyte hormone may be responsible for OA hyperanabolism by promoting anabolic factor expression or by direct stimulation of chondrocytes.

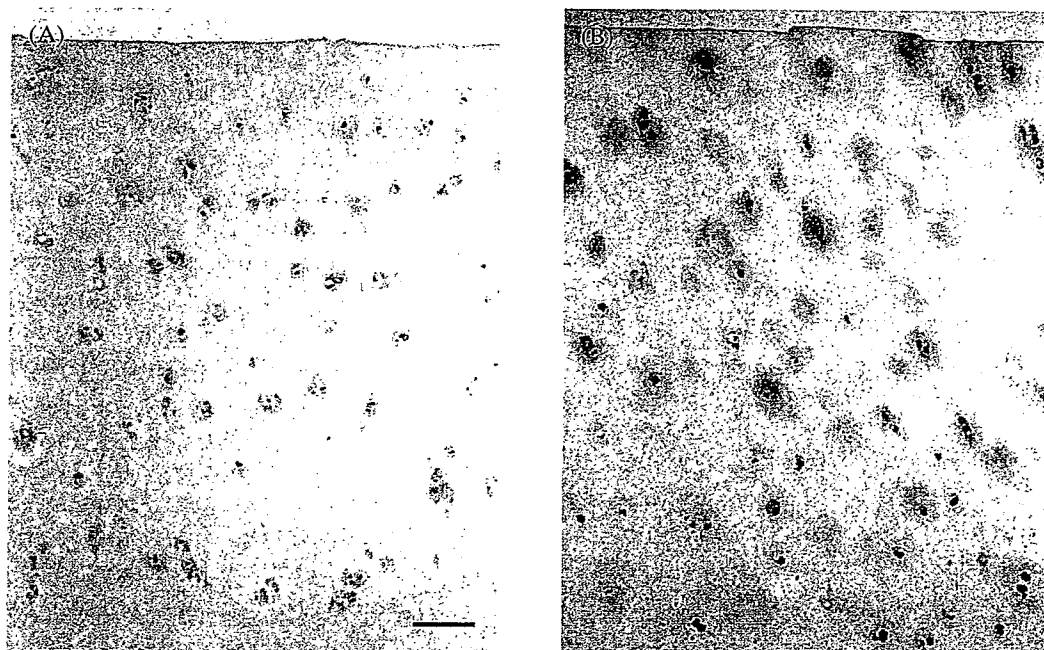


Figure 6.5. Induction of BMP-2 in cartilage explants. Explants were obtained from macroscopically intact areas of OA cartilage and cultured for 3 days in the absence (A) or presence (B) of 2.5 ng/mL of TNF- α . The expression of BMP-2 was assessed by immunohistochemistry. In the explants treated with TNF- α , intense staining for BMP-2 was observed in both the cytoplasm and extracellular matrix around cells, while the staining in untreated explants was weak and primarily observed in the matrix; this suggests the lack of BMP-2 synthesis by the cells. Scale bar, 100 μ m.

6.6 Osteophytes

In the course of OA progression, dysregulated chondrogenesis is observed along the margins of articular cartilage. Osteophytes, sometimes called chondro-osteophytes, are bony projections that are formed primarily around the periphery of the synovial joint. Osteophytes are thought to constitute a repair response by joint tissues in an attempt at stabilizing the degenerating joint. Osteophytes result from differentiation of chondrogenic cells that reside in the periosteum (periosteal cells) as they mature from prechondrocytic cells into hypertrophic chondrocytes [26,49]. Cartilage formation is followed by cartilage maturation. Its removal and its replacement by bone is analogous to endochondral bone formation [49].

Factors that induce mesenchymal cells to differentiate along the chondrocytic lineage in the direction of cartilage and bone formation include cytokines and growth factors, extracellular matrix proteins, and specific transcription factors that regulate chondrocyte differentiation. The TGF- β family of growth factors is important in the induction of osteoblast activity *in vitro*. These growth factors also are potent mitogens for human osteoblast precursors [58]. Intraarticular injection of TGF- β into murine knee joints induces large osteophytes [76], while inhibition of endogenous TGF- β prevents formation of osteophytes [69]. In addition to TGF- β , BMPs and other members of the TGF- β superfamily also play an important role in osteoinduction [81] and promote mesenchymal stem cell differentiation along the osteoblastic lineage. Injection of BMP-2 into murine knee joints leads to the formation of large osteophytes [77].

Recently, van den Berg and colleagues [78] reported that synovial lining macrophages have a role in promoting TGF- β -mediated osteophytogenesis, in addition to the cytokines and growth factors originating from macrophages [65] and the resident macrophage-like (type A) cells that cover the inside of diarthrodial joints. In the course of experimental OA, macrophage-like cells become activated and may be a substantial source of growth factors. To identify the effect of synovial macrophages *in vivo*, chondrogenesis was induced by injecting TGF- β into the joint cavity of murine knees. When macrophages lining the synovium were

selectively removed from the synovium prior to injection of TGF- β , osteophyte formation was reduced by 78%. After TGF- β stimulation, synovial lining cells produced BMP-2 and BMP-4, molecules that are absent in the synovial tissue after macrophage depletion. *In vitro* experiments confirmed that macrophages were responsible for secreting the growth factors that induced chondrogenesis, but the exact factors that stimulated BMP synthesis are not known. Interestingly, TGF- β 1 stimulation of macrophages induced almost no upregulation of BMP-2, or BMP-4, mRNA. This suggests the involvement of still unknown factors that control the production of BMPs. In light of our findings that the proinflammatory cytokines, IL-1 β and TNF- α , stimulate BMP-2 production [29], proinflammatory cytokines may also be responsible for macrophage activation.

6.7 Conclusion

The pathogenesis of OA is unknown. What we do know is that OA chondrocytes that reside in the cartilage become hyperactive and synthesize various molecules, including extracellular matrix. Emerging evidence demonstrates that this hyperanabolism may be quite specific to different stages of disease and varies with the depth of the cartilage. Consequently, this response is much more complex than originally thought. Attempts have been made to utilize the neosynthesis of secreted molecules as serum markers for the metabolic state of the chondrocytes. However, it is difficult to distinguish newly synthesized molecules from older ones, once the molecules or fragments derived from catabolism of the molecule leave the matrix. The propeptides of type II procollagen have been measured—both the C-propeptide (55) and the N-propeptide of type IIA procollagen. The type IIA procollagen is synthesized in very small amounts, but is unique to the disease state. It is stable in the serum, and there is a good antibody available to detect the collagen fragment (31). For aggrecan, the monoclonal 846 has been used as a serum marker, as it is more prevalent on newly synthesized molecules, but the exact epitope is not known [46]. Other molecules that have been used to measure cartilage degradation include COMP, but, except for the propeptides of type II collagen, no specific

marker is available to differentiate anabolic from catabolic activity.

Because the hyperanabolic state of the cartilage cells results in increased synthesis of the matrix and of degradative enzymes, degradation may be the result of an increase in cellular metabolism. After all, in all repair situations, the removal of damaged tissue must precede laying down of new matrix. When, in OA, does this balance change from normal repair to the generation of degraded cartilage?

Understanding the mechanism(s) that underlie(s) hyperanabolism may lead to strategies that harness the repair capacity of cartilage. Future studies, therefore, should aim at identifying anabolic markers that indicate the metabolic state of OA cells. Questions that need to be answered include the origin of the anabolic response, whether hyperanabolism constitutes a response to injury, whether mechanical events are the stimulus, whether a specific growth factor or cytokine initiates the disease process, and whether and how metabolic events change as the disease progresses.

References

1. Abreu JG, Ketpura NI, Reversade B, De Robertis EM (2002) Connective-tissue growth factor (CTGF) modulates cell signalling by BMP and TGF-beta. *Nature Cell Biol* 4:599-604.
2. Adam M, Deyl Z (1983) Altered expression of collagen phenotype in osteoarthritis. *Clin Chim Acta* 133:25-32.
3. Aigner T, Bertling W, Stoss H, Weseloh G, von der Mark K (1993) Independent expression of fibril-forming collagens I, II, and III in chondrocytes of human osteoarthritic cartilage. *J Clin Invest* 91:829-837.
4. Aigner T, Dietz U, Stob H, von der Mark K (1995) Differential expression of collagen types I, II, III, and X in human osteophytes. *Lab Invest* 73:236-243.
5. Aigner T, Gluckert K, von der Mark K (1997) Activation of fibrillar collagen synthesis and phenotypic modulation of chondrocytes in early human osteoarthritic cartilage lesions. *Osteoarthritis Cartilage* 5:183-189.
6. Aigner T, Zhu Y, Chansky HH, Matsen FA, 3rd, Maloney WJ, Sandell LJ (1999) Reexpression of type IIA procollagen by adult articular chondrocytes in osteoarthritic cartilage. *Arthritis Rheum* 42:1443-1450.
7. Aigner T, Zien A, Gehrsitz A, Gebhard P, McKenna L (2001) Anabolic and catabolic gene expression pattern analysis in normal versus osteoarthritic cartilage using complementary DNA-array technology. *Arthritis Rheum* 44:2777-2789.
8. Andriamanalijaona R, Felisaz N, Kim S, King-Jones K, Lehmann M, Pujol J, Boumediene K (2003) Mediation of interleukin-1beta-induced transforming growth factor beta1 expression by activator protein 4 transcription factor in primary cultures of bovine articular chondrocytes: possible cooperation with activator protein 1. *Arthritis Rheum* 48:1569-1581.
9. Aurich M, Mwale F, Reiner A, Mollenhauer J, Anders J, Fuhrmann R, Kuettner K, Poole A, Cole A (2006) Collagen and proteoglycan turnover in focally damaged human ankle cartilage: evidence for a generalized response and active matrix remodeling across the entire joint surface. *Arthritis Rheum* 54:244-252.
10. Aurich M, Squires G, Reiner A, Mollenhauer J, Kuettner K, Poole A, Cole A (2005) Differential matrix degradation and turnover in early cartilage lesions of human knee and ankle joints. *Arthritis Rheum* 52:112-119.
11. Bayliss MT, Ali SY (1978) Studies on cathepsin beta in human articular cartilage. *Biochem J* 171:149-154.
12. Bobacz K, Gruber R, Soleiman A, Erlacher L, Smolen J, Graninger W (2003) Expression of bone morphogenetic protein 6 in healthy and osteoarthritic human articular chondrocytes and stimulation of matrix synthesis in vitro. *Arthritis Rheum* 48:2501-2508.
13. Bock HC (2001) The small proteoglycans decorin and biglycan in human articular cartilage of late-stage osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 9:654-663.
14. Chadjichristos C, Ghayor C, Herrouin J-F, Ala-Kokko L, Suske G, Pujol J-P, Galera P (2002) Down-regulation of human type II collagen gene expression by transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta 1) in articular chondrocytes involves SP3/SP1 ratio. *J Biol Chem* 277:43903-43917.
15. Chubinskaya S, Merrihew C, Cs-Szabo G, Mollenhauer J, McCartney J, Rueger DC, Kuettner KE (2000) Human articular chondrocytes express osteogenic protein-1. *J Histochem Cytochem* 48:239-250.
16. Clements K, Price J, Chambers M, Visco D, Poole A, Mason R (2003) Gene deletion of either interleukin-1beta, interleukin-1beta-converting enzyme, inducible nitric oxide synthase, or stromelysin 1 accelerates the development of knee osteoarthritis in mice after surgical transection of the medial collateral ligament and partial medial meniscectomy. *Arthritis Rheum* 48:3452-3463.
17. Collins D, McElligott T (1960) Sulphate ($^{35}\text{SO}_4$) uptake by chondrocytes in relation to histological changes in osteoarthritic human articular cartilage. *Ann Rheum Dis* 19:318-330.
18. Cs-Szabo G, Melching LI, Roughley PJ, Glant TT (1997) Changes in messenger RNA and protein levels of proteoglycans and link protein in human osteoarthritic cartilage samples. *Arthritis Rheum* 40:1037-1045.
19. Cs-Szabo G, Roughley PJ, Plaas AH, Glant TT (1995) Large and small proteoglycans of osteoarthritic and rheumatoid articular cartilage. *Arthritis Rheum* 38:660-668.
20. Cartilage-derived morphogenetic protein-1 and -2 are endogenously expressed in healthy and osteoarthritic human articular chondrocytes and stimulate matrix synthesis. K Bobacz, R Gruber, A Soleiman, WB Graninger, FP Luyten, and L Erlacher *Osteoarthritis Cartilage*, May 1, 2002: 10(5):394-401.
21. Dumond H, Presle N, Terlain B, Mainard D, Loeuille D, Netter P, Pottier P (2003) Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 48:3118-3129.

22. Eviatar T, Kauffman H, Maroudas A (2003) Synthesis of insulin-like growth factor binding protein 3 in vitro in human articular cartilage cultures. *Arthritis Rheum* 48:410-417.
23. Fernihough JK, Billingham ME, Cwyfan-Hughes S, Holly JM (1996) Local disruption of the insulin-like growth factor system in the arthritic joint. *Arthritis Rheum* 39:1556-1565.
24. Figenschau Y, Knutsen G, Shahzeydi S, Johansen O, Sveinbjornsson B (2001) Human articular chondrocytes express functional leptin receptors. *Biochem Biophys Res Commun* 287:190-197.
25. Flechtenmacher J, Huch K, Thonar E, Mollenhauer J, Davies S, Schmid T, Puhl W, Sampath T, Aydelotte M, Kuettner K (1996) Recombinant human osteogenic protein 1 is a potent stimulator of the synthesis of cartilage proteoglycans and collagens by human articular chondrocytes. *Arthritis Rheum* 39:1896-1904.
26. Fukui N, Purple C, Sandell L (2001) Cell biology of osteoarthritis: the chondrocyte's response to injury. *Curr Rheumatol Rep* 3:496-505.
27. Fukui N, Sandell L, Ikeda Y, Ohnuki T, Tanaka K, Yamamoto S, Ishibashi H, Sawabe M, Suzuki R, Ochi T (2005) Disturbed matrix gene expression in osteoarthritic chondrocytes. *Orthop Res Soc* 51:1409 (abstract)
28. Fukui N, Sandell L, Ikeda Y, Tanaka K, Yamamoto S, Ishibashi H, Sawabe M, Suzuki R, Ochi T (2005) Chondrocytes undergo phenotypic changes at the surface of osteoarthritic cartilage. *Orthop Res Soc* 51:343 (abstract)
29. Fukui N, Zhu Y, Maloney WJ, Clohisy J, Sandell LJ (2003) Stimulation of BMP-2 expression by pro-inflammatory cytokines IL-1 and TNF-alpha in normal and osteoarthritic chondrocytes. *J Bone Joint Surg Am* 85A (suppl 3):59-66.
30. Galera P, Vivien D, Pronost S, Bonaventure J, Redini F, Loyau G, Pujol JP (1992) Transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta 1) up-regulation of collagen type II in primary cultures of rabbit articular chondrocytes (RAC) involves increased mRNA levels without affecting mRNA stability and procollagen processing. *J Cell Physiol* 153:596-606.
31. Garnero P, Ayrat X, Rousseau J, Christgau S, Sandell L, Dougados M, Delmas P (2002) Uncoupling of type II collagen synthesis and degradation predicts progression of joint damage in patients with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 46:2613-2624.
32. Glant T, Mikecz K, Roughley P, Buzas E, Poole A (1986) Age-related changes in protein-related epitopes of human articular-cartilage proteoglycans. *Biochem J* 236:71-75.
33. Guerne P, Blanco F, Kaelin A, Desgeorges A, Lotz M (1995) Growth factor responsiveness of human articular chondrocytes in aging and development. *Arthritis Rheum* 38:960-968.
34. Hambach L, Neureiter D, Zeiler G, Kirchner T, Aigner T (1998) Severe disturbance of the distribution and expression of type VI collagen chains in osteoarthritic articular cartilage. *Arthritis Rheum* 41:986-996.
35. Hermansson M, Sawaji Y, Bolton M, Alexander S, Wallace A, Begum S, Wait R, Saklatvala J (2004) Proteomic analysis of articular cartilage shows increased type II collagen synthesis in osteoarthritis and expression of inhibin β A (activin A), a regulatory molecule for chondrocytes. *J Biol Chem* 279:43514-43521.
36. Homandberg G (2001) Cartilage damage by matrix degradation products: fibronectin fragments. *Clin Orthop Relat Res* 391:S100-107.
37. Jones KA, Kadonaga JT, Rosenfeld PJ, Kelly TJ, Tjian R (1987) A cellular DNA-binding protein that activates eukaryotic transcription and DNA replication. *Cell* 48:79-89.
38. Kempson G, Muir H, Pollard C, Tuke M (1973) The tensile properties of the cartilage of human femoral condyles related to the content of collagen and glycosaminoglycans. *Biochim Biophys Acta* 297:456-472.
39. Lafeber FP, van Roy HL, van der Kraan PM, van den Berg WB, Bijlsma JW (1997) Transforming growth factor-beta predominantly stimulates phenotypically changed chondrocytes in osteoarthritic human cartilage. *J Rheumatol* 24:536-542.
40. Lafeber FP, Vander Kraan PM, Huber-Bruning O, Vanden Berg WB, Bijlsma JW (1993) Osteoarthritic human cartilage is more sensitive to transforming growth factor beta than is normal cartilage. *B J Rheumatol* 32:281-286.
41. Lippiello L, Hall D, Mankin HJ (1977) Collagen synthesis in normal and osteoarthritic cartilage. *J Clin Invest* 59:593-600.
42. Loeser R, Shanker G, Carlson C, Gardin J, Shelton B, Sonntag W (2000) Reduction in the chondrocyte response to insulin-like growth factor 1 in aging and osteoarthritis: studies in a non-human primate model of naturally occurring disease. *Arthritis Rheum* 43:2110-2120.
43. Loeser R, Varnum B, Carlson C, Goldring M, Liu E, Sadiev S, Kute T, Wallin R (1997) Human chondrocyte expression of growth-arrest-specific gene 6 and the tyrosine kinase receptor axle: potential role in autocrine signaling in cartilage. *Arthritis Rheum* 40:1455-1465.
44. Lorenzo P, Bayliss M, Heinegard D (2004) Altered patterns and synthesis of extracellular matrix macromolecules in early osteoarthritis. *Matrix Biol* 23:381-391.
45. Lories R, Derese I, Ceuppens J, Luyten F (2003) Bone morphogenetic proteins 2 and 6, expressed in arthritic synovium, are regulated by proinflammatory cytokines and differentially modulate fibroblast-like synoviocyte apoptosis. *Arthritis Rheum* 48:2807-2818.
46. Lundberg C, Asberg I, Ionescu M, Reiner A, Smedegard G, Poole A (1996) Changes in cartilage proteoglycan aggregate after intra-articular injection of interleukin-1 in rabbits: studies of synovial fluid and articular cartilage. *Ann Rheum Dis* 55:525-534.
47. Mankin HJ, Dorfman H, Lippiello L, Zarins A (1971) Biochemical and metabolic abnormalities in articular cartilage from osteoarthritic human hips. II. Correlation of morphology with biochemical and metabolic data. *J Bone Joint Surg Am* 53A:523-537.
48. Maroudas A, Palla G, Gilav E (1992) Racemization of aspartic acid in human articular cartilage. *Connect Tissue Res* 28:161-169.
49. Matyas JR, Sandell LJ, Adams ME (1997) Gene expression of type II collagens in chondro-osteophytes in experimental osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 5:99-105.

50. McQuillan DJ, Handley CJ, Campbell MA, Bolis S, Milway VE, Herington AC (1986) Stimulation of proteoglycan biosynthesis by serum and insulin-like growth factor-I in cultured bovine articular cartilage. *Biochem J* 240:423-430.
51. Middleton J, Mantley A, Tyler J (1996) Insulin-like growth factor (IGF) receptor, IGF-I, interleukin-1 beta (IL-1 beta), and IL-6 mRNA expression in osteoarthritic and normal human cartilage. *J Histochem Cytochem* 44:133-141.
52. Middleton JF, Tyler JA (1992) Upregulation of insulin-like growth factor I gene expression in the lesions of osteoarthritic human articular cartilage. *Ann Rheum Dis* 51:440-447.
53. Muehleman C, Bareither D, Huch K, Cole A, Kuetner K (1997) Prevalence of degenerative morphological changes in the joints of the lower extremity. *Osteoarthritis Cartilage* 5:23-37.
54. Nakase T, Miyaji T, Tomita T, Kaneko M, Kuriyama K, Myoui A, Sugamoto K, Ochi T, Yoshikawa H (2003) Localization of bone morphogenetic protein-2 in human osteoarthritic cartilage and osteophyte. *Osteoarthritis Cartilage* 11:278-284.
55. Nelson F, Dahlberg L, Laverty S, Reiner A, Pidoux I, Ionescu M, Fraser GL, Brooks E, Tanzer M, Rosenberg LC, Dieppe P, Poole AR (1998) Evidence for altered synthesis of type II collagen in patients with osteoarthritis. *J Clin Invest* 102:2115-2125.
56. Olsen B (1995) Mutations in collagen genes resulting in metaphyseal and epiphyseal. *Bone* 17:45S-49S.
57. Omoto S, Nishida K, Yamaai Y, Shibahara M, Nishida T, Doi T, Asahara H, Nakanishi T, Inoue H, Takigawa M (2004) Expression and localization of connective tissue growth factor (CTGF/Hcs24/CCN2) in osteoarthritic cartilage. *Osteoarthritis Cartilage* 12:771-778.
58. Piek E, Heldin C-H, Ten Dijke P (1999) Specificity, diversity, and regulation in TGF- β superfamily signaling. *FASEB J* 13:2105-2124.
59. Piscocya J, Fermor B, Kraus V, Stabler T, Guilak F (2005) The influence of mechanical compression on the induction of osteoarthritis-related biomarkers in articular cartilage explants. *Osteoarthritis Cartilage* 13:1092-1099.
60. Poole AR, Ionescu M, Swan A, Dieppe PA (1994) Changes in cartilage metabolism in arthritis are reflected by altered serum and synovial fluid levels of the cartilage proteoglycan aggrecan. Implications for pathogenesis. *J Clin Invest* 94:25-33.
61. Poole CA, Ayad S, Gilbert RT (1992) Chondrons from articular cartilage: V. Immunolocalization of type VI collagen organization in isolated chondrons by light, confocal and electron microscopy. *J Cell Sci* 103:1101-1110.
62. Pullig O, Weseloh G, Gauer S, Swoboda B (2000) Osteopontin is expressed by adult human osteoarthritic chondrocytes: protein and mRNA analysis of normal and osteoarthritic cartilage. *Matrix Biol* 19: 245-255.
63. Pullig O, Weseloh G, Klatt A, Wagener R, Swoboda B (2002) Matrilin-3 in human articular cartilage: increased expression in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 10:253-263.
64. Pullig O, Weseloh G, Swoboda B (1999) Expression of type VI collagen in normal and osteoarthritic human cartilage. *Osteoarthritis Cartilage* 7:191-202.
65. Rappolee D (1992) Macrophage-derived growth factors. *Curr Top Microbiol Immunol* 181:87-140.
66. Rizkalla G, Reiner A, Bogoch E, Poole AR (1992) Studies of the articular cartilage proteoglycan aggrecan in health and osteoarthritis. Evidence for molecular heterogeneity and extensive molecular changes in disease. *J Clin Invest* 90:2268-2277.
67. Ronziere MC, Ricard-Blum S, Tiollier J, Hartmann DJ, Garrone R, Herbage D (1990) Comparative analysis of collagens solubilized from human foetal, and normal and osteoarthritic adult articular cartilage, with emphasis on type VI collagen. *Biochim Biophys Acta* 1038:222-230.
68. Rountree R, Schoor M, Chen H, Marks M, Harley V, Mishina Y, Kingsley D (2004) BMP receptor signaling is required for postnatal maintenance of articular cartilage. *PLoS Biol* 2:e355.
69. Scharstuhl A, Glansbeek HL, van Beuningen HM, Vitters EL, van der Kraan PM, van den Berg WB (2002) Inhibition of endogenous TGF- β during experimental osteoarthritis prevents osteophyte formation and impairs cartilage repair. *J Immunol* 169: 507-514.
70. Serra R, Johnson M, Filvaroff EH, LaBorde J, Sheehan DM, Derynck R, Moses HL (1997) Expression of a truncated, kinase-defective TGF-beta type II receptor in mouse skeletal tissue promotes terminal chondrocyte differentiation and osteoarthritis. *J Cell Biol* 139:541-552.
71. Squires GR, Okouneff S, Ionescu M, and Poole AR (2003) The pathobiology of focal lesion development in aging human articular cartilage and molecular matrix changes characteristic of osteoarthritis. *Arthritis Rheum*, May 2003; 48(5):1261-1270.
72. Tardif G, Hum D, Pelletier J, Boileau C, Ranger P, Martel-Pelletier J (2004) Differential gene expression and regulation of the bone morphogenetic protein antagonists follistatin and gremlin in normal and osteoarthritic human chondrocytes and synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum* 50:2521-2530.
73. Tardif G, Pelletier J-P, Hum D, Boileau C, Duval N, Martel-Pelletier J (2006) Differential regulation of the bone morphogenic protein antagonist chordin in human normal and osteoarthritic chondrocytes. *Ann Rheum Dis* 65:261-264.
74. Tesche F, Miosge N (2004) Perlecan in late stages of osteoarthritis of the human knee joint. *Osteoarthritis Cartilage* 12:852-862.
75. Thompson RC, Oegema TR, Jr. (1979) Metabolic activity of articular cartilage in osteoarthritis. An in vitro study. *J Bone Joint Surg Am.* 61(3):407-416.
76. Van Beuningen H, Glansbeek H, Van der Kraan P, Van den Berg W (2000) Osteoarthritis-like changes in the murine knee joint resulting from intra-articular transforming growth factor-beta injections. *Osteoarthritis Cartilage* 8:25-33.
77. van Beuningen HM, Glansbeek HL, van der Kraan PM, van den Berg WB (1998) Differential effects of local application of BMP-2 or TGF-beta 1 on both articular cartilage composition and osteophyte formation. *Osteoarthritis Cartilage* 6: 306-317.
78. Van Lent P, Blom A, Van der Kraan P, Holthuysen A, Vitters E, Van Rooijen N, Smeets R, Nabbe K, Van den Berg W (2004) Crucial role of synovial lining macrophages in the promotion of transforming growth

- factor beta-mediated osteophyte formation. *Arthritis Rheum* 50: 103-111.
79. van den Berg P, Khillan JS, Prockop DJ, Helminen H, Kontusaari S, Ala-Kokko L (1991) Expression of a partially deleted gene of human type II procollagen (COL2A1) in transgenic mice produces a chondrodysplasia. *Proc Natl Acad Sci USA* 88:7640-7644.
80. Verzijl N, DeGroot J, Thorpe SR, Bank RA, Shaw JN, Lyons TJ, Bijlsma JWJ, Lafeber FPJG, Baynes JW, TeKoppele JM (2000) Effect of collagen turnover on the accumulation of advanced glycation end products. *J Biol Chem* 275:39027-39031.
81. Wozney J (2002) Overview of bone morphogenetic proteins. *Spine* 27:S2-8.

骨粗鬆症の すべて

編集

新潟大学教授 遠藤直人

南江堂

編集者

遠藤 直人 えんどう なおと 新潟大学大学院医歯学総合研究科整形外科学分野 教授

執筆者 (五十音順)

荒井 勝光 あらい かつみつ 新潟大学大学院医歯学総合研究科整形外科学分野 講師
井樋 栄二 いとい えいじ 東北大学大学院医学系研究科医科学専攻外科病態学講座
整形外科学分野 教授
伊藤 聡 いたう さとし 筑波大学大学院人間総合科学研究科先端応用医学専攻臨床
免疫学 講師
伊藤 拓緯 いたう たくい 新潟大学医歯学総合病院整形外科 講師
伊東 昌子 いたう まさこ 長崎大学医学部・歯学部附属病院放射線部 准教授
井上 旬二 いのうえ じゅんじ 白根健生病院整形外科
遠藤 直人 えんどう なおと 新潟大学大学院医歯学総合研究科整形外科学分野 教授
岡野登志夫 おかの としお 神戸薬科大学衛生化学研究室 教授
倉林 工 くらばやし たくみ 新潟市民病院産科 部長
阪本 桂造 さかもと けいぞう 昭和大学医学部整形外科 客員教授
佐久間真由美 さくま まゆみ 佐渡総合病院整形外科
塩崎 浩之 しおざき ひろゆき 済生会新潟第二病院整形外科 部長
宗圓 聡 そうえん さとし 近畿大学医学部奈良病院整形外科・リウマチ科 教授
曾根 照喜 そね てるき 川崎医科大学放射線医学(核医学) 准教授
高田 潤一 たかた じゅんいち 市立千歳市民病院整形外科 診療科長
田中 清 たなか きよし 京都女子大学家政学部食物栄養学科 教授
田中 弘之 たなか ひろゆき 岡山大学大学院医歯学総合研究科小児医科学 准教授
塚原 典子 つかはら のりこ 新潟医療福祉大学健康科学部健康栄養学科 准教授
坪川 直人 つばかわ なおと 新潟手の外科研究所 所長
中野 哲雄 なかの てつお 公立玉名中央病院 副院長
中村 和利 なかむら かずとし 新潟大学大学院医歯学総合研究科地域予防医学講座 准教授
萩野 浩 はぎの ひろし 鳥取大学医学部附属病院リハビリテーション部 部長
速水 正 はやみ ただし 済生会新潟第二病院整形外科 医長
原田 敦 はらだ あつし 国立長寿医療センター機能回復診療部 部長
平野 徹 ひらの とおる 新潟大学大学院医歯学総合研究科整形外科学分野
福永 仁夫 ふくなが まさお 川崎医科大学放射線医学(核医学) 教授
藤縄 理 ふじなわ おさむ 埼玉県立大学保健医療福祉学部理学療法学科 教授
藤原佐枝子 ふじわら さえこ 放射線影響研究所臨床研究部 部長
細井 孝之 ほそい たかゆき 国立長寿医療センター先端医療部 部長
丸岡 弘 まるおか ひろし 埼玉県立大学保健医療福祉学部理学療法学科 准教授
湊 泉 みなと いずみ 新潟臨港病院整形外科 部長
宮腰 尚久 みやこし なおひさ 秋田大学医学部神経運動器学講座整形外科学分野 講師
村井 丈寛 むらい たけひろ 新潟大学大学院医歯学総合研究科整形外科学分野
森 諭史 もり さとし 聖隷浜松病院骨・関節外科 部長
山際 浩史 やまぎわ ひろし 新潟大学大学院医歯学総合研究科整形外科学分野
山本 智章 やまもと のりあき 新潟リハビリテーション病院整形外科 部長
吉村 典子 よしむら のりこ 東京大学医学部附属病院 22 世紀医療センター関節疾患総合
研究講座 准教授

2

骨粗鬆症の頻度、 高齢化率と罹患数

a わが国の高齢化率とその推移

平成 18 年版高齢社会白書¹⁾によると、わが国の総人口は平成 17 年 10 月 1 日現在 1 億 2,776 万人であり、そのうち 65 歳以上の高齢者人口は 2,560 万人となっている。

総人口に占める高齢者の割合である高齢化率をみると、20.04%となっており年々増加し続けている（表 1）。今後も高齢者人口は増加が見込まれ、その一方で総人口は減少に転じると考えられることから、高齢化率は平成 27 年（2015 年）に 26.0%、62 年（2050 年）には 35.7%となると予測されている。高齢化率の国際比較をみると、高齢化率が 7%を超えいわゆる高齢化社会となった昭和 45 年（1970 年）から、わずか 24 年後の平成 6 年（1994 年）に高齢化率が 14%を超え高齢社会に突入した。わが国の高齢化率はまさに世界に例のない早さで上昇を続けている。

b 骨粗鬆症の有病率と罹患数

骨粗鬆症の診断に必須である低骨密度を有する患者はほとんどの場合無症状であるため、医療機関での早期診断は困難であり、住民を対象とした集団検診などで診断することが必要となってくる。最近では骨量を客観的に測定できる二重エネルギー X 線吸収測定法（dual energy X-ray absorptiometry; DXA）が医療機関を中心に急速に普及し、一般住民を対象とした骨密度の調査にも用いられるようになってきた。さらに、簡便性と非侵襲性という大きな利点をもつ踵骨超音波法を用いた骨密度の住民検診も多くの自治体で実施されるようになってきた。このような状況を受けて日本骨代謝学会が 1996 年に骨密度を加味した骨粗鬆症の診断基準を提案し、わが国における骨粗鬆症のカットオフ値は、女性では若年者（19～39 歳）の平均骨密度の 70%未満を骨粗鬆症、70～80%を骨量減少症とした²⁾。2000 年の改訂版では、男性の骨粗鬆症診断基準についてカットオフ値が検討されており、それ

表1 わが国の高齢化率

単位：万人（人口）、%（増加率、構成比）

		平成 17 年 10 月 1 日			平成 16 年 10 月 1 日		
		総 数	男	女	総 数	男	女
人 口 (万 人)	総人口	12,776	6,234 (性比) 95.3	6,542	12,769 (12,778)*	6,230 (性比) 95.3	6,539
	高齢者人口(65歳以上)	2,560	1,084 (性比) 73.4	1,477	2,488	1,051 (性比) 73.1	1,437
	前期高齢者 (65~74歳)	1,403	655 (性比) 87.6	748	1,381	644 (性比) 87.4	737
	後期高齢者 (75歳以上)	1,157	429 (性比) 58.9	728	1,107	407 (性比) 58.1	700
	生産年齢人口 (15~64歳)	8,459	4,250 (性比) 101.0	4,210	8,508	4,270 (性比) 100.8	4,238
	年少人口(0~14歳)	1,756	901 (性比) 105.4	855	1,773	909 (性比) 105.1	865
構 成 比	総人口	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	高齢者人口(高齢化率)	20.0	17.4	22.6	19.5	16.9	22.0
	前期高齢者	11.0	10.5	11.4	10.8	10.3	11.3
	後期高齢者	9.1	6.9	11.1	8.7	6.5	10.7
	生産年齢人口	66.2	68.2	64.4	66.6	68.5	64.8
	年少人口	13.7	14.4	13.1	13.9	14.6	13.2

資料：総務省統計局「推計人口」（各年 10 月 1 日現在）

(注 1) ※は、平成 17 年国勢調査人口（要計表による人口）を基に遡及的に補正した暫定値

(注 2) 「性比」は、女性人口 100 人に対する男性人口の割合

[内閣府：平成 18 年版高齢社会白書。http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2006/zenbun/18index.html]

によると男性も女性同様やはり若年成人平均値（20~44歳，young adult mean; YAM）の70%程度が骨折の判別に適当であろうと結論されている（4章表1参照）³⁾。この基準を用いて、藤原らは広島住民から抽出された疫学調査集団を検討し、わが国の骨粗鬆症の有病率は、50歳以上の女性では24%であり、人口換算で500~600万人が骨粗鬆症に罹患していると述べている⁴⁾。また50歳以上の男性においても、若年成人大腿骨頸部-2.5SDをカットオフに使用し4%であったと報告している⁴⁾。これを現在の人口に換算すると、平成17年10月1日現在における50歳以上の推計人口は5,296万人（男性2,434万人，女性2,862万人）であるので、50歳以上の男性では97万人，女性では687万人が骨粗鬆症に罹患しているということになる。

また山本も日本骨代謝学会診断基準を用いて性別年代別に骨粗鬆症の頻度を求め、骨粗鬆症の有病者数を西暦2000年人口で換算し、40歳以上の男性226万人，女性783万人と報告している⁵⁾。これを年代別割合をもとに平成17年の年齢別人口に換算してみると、40歳以上の男性では257万人，女性では898万人が骨粗鬆症に罹患していることになる。また山本は骨粗鬆症有病率の性・年代別分布から、男女とも年齢とともに有病率が増加し、男性より女性のほうがほぼ3倍頻度

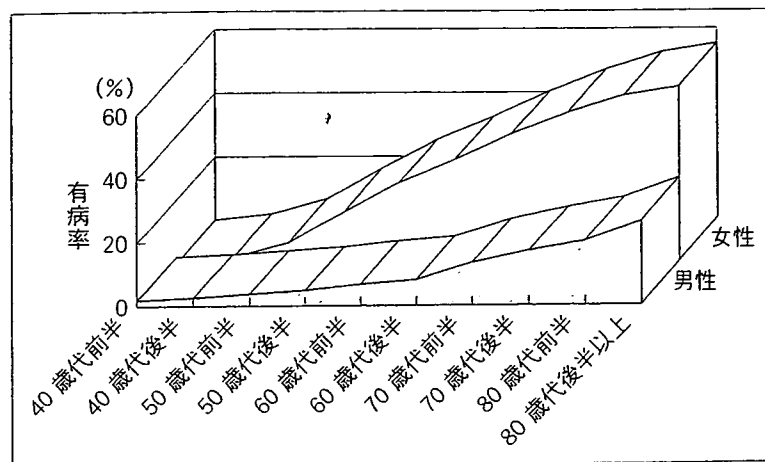


図1 女性と男性の骨粗鬆症域の有病率

[山本逸雄：骨粗鬆症人口の推計. Osteoporosis Jpn 7: 10-11, 1999 より改変]

が高いと報告している (図1)。

これらの結果から、もし有病率に変化がないと仮定した場合、現在のところわが国における骨粗鬆症患者数は約800~1,200万人であると推定できる。前述の高齢化率の上昇からみて骨粗鬆症の有病率が今後すぐに低下に転じるとは考えられず、近づきつつある超高齢化社会を前にして骨粗鬆症予防と骨折の予防が急務の課題であることは言を待たない。

一方、疾病予防のための重要な疫学指標である骨粗鬆症の発生率については、地域代表性をもつ住民の骨密度の評価を2回以上行わなければならないという困難さからほとんど報告がない。男性骨粗鬆症の頻度とあわせて、これら指標の解明が今後の疫学における課題である。

【文献】

- 1) 内閣府：平成18年版高齢社会白書. <http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2006/zenbun/18index.html>
- 2) 日本骨代謝学会骨粗鬆症診断基準検討委員会：原発性骨粗鬆症の診断基準. Osteoporosis Jpn 4: 643-653, 1996
- 3) 折茂 肇：原発性骨粗鬆症の診断基準. 2000年度改訂版 (概要). Osteoporosis Jpn 9: 9-14, 2001
- 4) 藤原佐枝子, 増成直美, 児玉和紀ほか：腰椎・大腿骨骨塩量カットオフ値を使った骨粗鬆症有病率の検討. Osteoporosis Jpn 5, 223-226, 1997
- 5) 山本逸雄：骨粗鬆症人口の推計. Osteoporosis Jpn 7: 10-11, 1999

定価
1260円



図解 中高年の 「ひざ」の痛み

変形性膝関節症の予防と治療

大森

豪

新潟大学超域研究機構教授(整形外科)

2分冊版

INSALL & SCOTT

膝の外科

Surgery of the Knee

監訳

久保俊一 京都府立医科大学大学院教授

齋藤知行 横浜市立大学大学院教授

II

原著4版

KINPODO

Chapter 88	人工膝関節全置換術における膝蓋骨の置換	岩佐潤二	1574
Chapter 89	人工膝関節全置換術のX線透視下分析	瀧 直也	1592
Chapter 90	セメントレス TKA デザイン	洲鎌 亮, 格谷義徳	1613
Chapter 91	セメント人工膝関節は gold standard である	泊 一秀	1626
Chapter 92	最小侵襲手術による人工膝関節全置換術	福西成男	1631
Chapter 93	膝関節の一関節部, 二関節部, または三関節部の関節症: 臨床的対処法のアルゴリズム	渡邊耕太	1640
Chapter 94	コンピュータ支援による膝関節手術の概要	泊 一秀	1655
Chapter 95	コンピュータナビゲーション人工膝関節全置換術	石堂康弘, 川畑英之, 梶 博則, 福島佳織, 小宮節郎	1675
Chapter 96	コンピュータ支援による人工膝関節全置換術	大森 豪	1689
Chapter 97	人工膝関節全置換術におけるイメージフリー コンピュータナビゲーション; 未来への簡素化への流れ	大嶺 啓, 金谷文則	1698
Chapter 98	電磁場を用いたコンピュータ支援人工膝関節全置換術	大森 豪	1705
Chapter 99	人工膝関節全置換術における合併症	沢口直弘, 眞島任史	1716
Chapter 100	人工膝関節全置換術非細菌性ルーシングに対する再置換術	川畑英之, 石堂康弘, 梶 博則, 福島佳織, 小宮節郎	1761
Chapter 101	人工膝関節全置換術後の感染	杉之下武彦	1782
Chapter 102	骨欠損への対策	岡崎 賢	1799
Chapter 103	人工膝関節全置換術後の膝伸展機構の破綻	大浦久典, 眞島任史	1814
Chapter 104	人工膝関節における輸血回避と出血管理	渡邊耕太	1828
Chapter 105	人工膝関節全置換術における血栓静脈炎の予防	稲葉 裕	1837

Section XII ▶ 膝の腫瘍

Chapter 106	膝関節周囲に腫瘍性骨病変を有する患者の評価	川畑英之, 梶 博則, 福島佳織, 石堂康弘, 小宮節郎	1851
Chapter 107	良性骨病変の外科治療	石堂康弘, 川畑英之, 梶 博則, 福島佳織, 小宮節郎	1857
Chapter 108	膝周囲の悪性骨腫瘍の外科的処理	梶 博則, 川畑英之, 福島佳織, 石堂康弘, 小宮節郎	1870
Chapter 109	同種骨・プロステシス複合体による膝再建法	岡崎 賢	1877
Chapter 110	膝周囲腫瘍切除後の大型プロステシスによる再建	岡崎 賢	1887
Chapter 111	膝周囲の転移性骨腫瘍: 評価と外科治療	川島寛之	1893
Chapter 112	膝における軟部腫瘍	岡崎 賢	1903

コンピュータ支援による人工膝関節全置換術

Computer-Assisted Total Knee Arthroplasty

Sandeep Munjal, Kenneth A. Krackow

人工膝関節全置換術 (total knee arthroplasty; TKA) において良好な膝関節機能を得るためには、大腿骨、脛骨、膝蓋骨の各コンポーネントが正確に設置され、さらに靭帯や関節包、腱などの軟部組織バランスが適正であることが極めて重要である。

近年、赤外線や超音波、電磁場を利用した物体の位置姿勢認識技術が進歩し、コンピュータの情報処理機能の拡大とともに、これらの技術がTKAにも導入されるようになった。従来のTKAでは、術後10~15年の経過で90%以上の良好な臨床成績が報告されているが、その一方で、コンポーネントの回旋設置位置、軟部組織解離と関節安定性の関係、深屈曲の獲得など未解決の問題が依然として存在している。コンピュータ支援によるTKAは1998年に初めて報告され¹⁾、現在では各種の異なるシステムが使用可能となっている。

1. 整形外科におけるコンピュータ支援手術に必要な基本的知識

整形外科手術におけるコンピュータ支援技術は、骨盤や股関節臼蓋骨折、大腿骨骨折で最も多く行われているが、近年、TKAや人工股関節全置換術 (total hip arthroplasty; THA) にも盛んに用いられるようになってきている。

CAOSとは、computer-assisted orthopedic surgeryの略語である。ナビゲーション (navigation) とは、術中におけるスクリューなどの挿入位置や骨切りのレベルなどをコンピュータを用いて制御することを意味しており、computer-assisted navigationは以下の三つのステップから構成される。

• Data acquisition (骨の形状や位置情報の取得)

骨形状や位置情報の取得方法には、image-guidedの方法として(1)フルオロスコピーを用いる方法、(2)CTまたはMRIを用いる方法があり、さらに、(3)これらの画像情報を用いないimage-lessの方法がある。Image-guidedの方法では画像システムから直接的に位置情報が

得られるが、image-lessの方法では各種の解剖学的指標 (大腿骨頭中心、膝関節や足関節中心など) が必要となる。

• Registration (形状の重ね合わせ)

Registrationとは、術前に得られた骨の形状や位置情報を術中に展開されている骨形状に重ね合わせることであり、実際には、骨にピンやスクリューを刺し、これをマーカーとして重ね合わせることが多いが、近年、骨表面の点群の位置を計測し、術前に得た骨の表面形状を重ね合わせる surface-matching の手法が導入されている。

• Tracking (各種マーカーの追跡システム)

Trackingとは、術中における骨と手術器具の相対位置や骨切りの方向などをセンサーを用いて計測し術者に提示できるシステムのことであり、実際には、光学反射式マーカー (発光ダイオード; LED) や電磁気式マーカーを手術器具や骨に取り付け、その相対位置を光学式位置センサー (赤外線検視カメラなど) を用いて real time に計測表示する。

2. コンピュータ支援TKAの概要

コンピュータ支援によるTKAでも、骨、手術器具、コンポーネントなど、手術野におけるあらゆる物の位置と動きに関する情報を得るためにマーカーが必要である。マーカー自体は発光性で、赤外線検知カメラによりその位置が三次元的に認識され、コンピュータ内で real time に解析処理される。システムの精度は、並進誤差で0.5~1.0 mm、角度誤差で1度以内が標準とされている。大腿骨や脛骨の registration は、手術野において解剖学的特徴点を含んだ複数の参照点をマーカーの付いたポインターで触れて認識し、さらに股関節中心、足関節中心と膝関節との位置関係を得ることで可能となる。大腿骨と脛骨の registration が完了すると各々の形状のみでなく、お互いの相対関係で示される膝関節のアライメントや運動に関する情報も得られる。

3. コンピュータ支援 TKA の精度と有用性

TKA においてコンポーネントの正確な設置と軟部組織の適正なバランス獲得は良好な成績を得るための二大条件といっても過言ではない^{1, 5, 7, 11, 15, 17, 18, 22}。特にコンポーネント設置位置は、適切な術前計画や骨形状の正しい把握、手術器具の正しい設置など多くの因子に影響され、正しい設置がなされないとポリエチレンの早期摩耗やコンポーネントのゆるみ、膝蓋大腿関節障害といった深刻な問題を引き起こす。

従来 TKA で用いられてきた大腿骨や脛骨の骨切りガイドは、股関節の骨頭中心や足関節中心の正しい位置が把握できないことや、髓内ガイドでは骨形状に影響されるなど精度の点で問題を有している^{12, 21}。この点、ナビゲーションシステムでは大腿骨頭を球近似して数学的に中心を求めており、この中心が解剖学的な骨頭中心とほぼ一致することから精度の点でも優位性が高い。

筆者らが屍体股関節を用いて行った大腿骨頭の位置認識に関する精度の検討では、計算により数学的に求められた大腿骨頭中心と実際に骨頭を縦割して直接計測した骨頭中心との誤差は平均で 2~3 mm となったが、下肢荷重線への影響は大腿骨長を 40 cm とした場合で 0.55 度以下の誤差にとどまることがわかった。また、骨盤と股関節の相対位置把握の影響については、Y 軸（骨頭の前後方向の軸）周りの精度へ影響を与えるものの正確なレジストレーションにより誤差は 1 mm 以下であることも明らかとなった⁹。

これまで、TKA を行う整形外科医はコンポーネント設置に関して主に内外反アライメントに注意を払ってきた。しかし、内外反のみならず、さまざまなアライメントが TKA の成績に大きく影響することが明らかになるにつれ、コンポーネントの回旋アライメントや内外側方向の設置位置にも大きな関心が向けられるようになってきている。そして、コンピュータナビゲーションの導入により三次元的に正確なコンポーネント設置が可能となり、これらの問題に対する一つの解決策となりつつある。

筆者 (Krackow) が開発したコンピュータナビゲーションシステムである Stryker Navigation Knee Track Module System では、まず、マーカー認識用の赤外線検視カメラ装置を患肢側の手術テーブル脇に設置する。次に、大腿骨と骨盤の相対位置を認識するために手術側と同側の腸骨稜にマーカーピンを立てるが、現在では計算により相対位置が求められるようになったため、このステップは行われな

い。

膝関節を展開後大腿骨遠位部と脛骨近位部にそれぞれマ

ーカーピンを刺入固定し、システムに基本位置情報を与える。最初に、膝屈曲 45 度で下肢を股関節の周りに他動的に回旋させ、20 秒間に約 250 点の位置情報を認識し、このデータから球近似した大腿骨頭中心の位置を Gauss-Newton アルゴリズムを用いて推定する⁵。次に、大腿骨遠位部の landmark の認識を pointer を用いて行う。Landmark としては、上顆軸 (trans epicondylar axis: TEA) 設定のための大腿骨内側・外側上顆、膝関節中心 (顆間中央部)、前後軸設定のための Whiteside axis、そして顆部関節面はマルチポイントデジタイズを行う²²。同様に、脛骨近位部でも脛骨顆間隆起の中点を脛骨関節面中心とし、回旋位置決定のための前後軸、さらに足関節では内外果と足関節中心を求める。

これらの参照点が決定されると骨切り前における下肢荷重線などの情報が得られる。さらに本ナビゲーションシステムでは、脛骨と大腿骨の相対位置や相対運動が TKA 中に real time に計算可能である。

一般的にコンピュータ支援による手術システムでは、各種画像装置や解析手順、さらには手術器具を含めて潜在的な誤差要因が存在する。しかし、赤外線カメラを使用した本ナビゲーションシステムでの誤差は 0.1~1.0 mm であり、従来のものに比べて精度は高い。

レジストレーションが終了し各種の機能軸が設定されると、大腿骨および脛骨コンポーネントの設置位置だけでなく骨切りガイドを含めた手術器具の設置位置が得られる。さらに、従来は膝伸展位と屈曲 90 度でしか分からなかった骨切りギャップが全可動域において下肢のアライメント変化とともに得られるため、術者にとって軟部組織のバランスを評価する上で非常に有用な情報となる^{2, 3, 8, 10, 13, 14, 16, 19, 20}。

このように、コンピュータ支援による TKA は正確な手術手技、正確なコンポーネント設置が可能であり、システムの汎用性が高まるにつれて導入する施設が増えつつある。本章を執筆している 2005 年の時点で筆者らは 300 例以上のコンピュータ支援による primary TKA を経験しているが、全世界では、さらに多くの TKA がさまざまなナビゲーションシステムを用いて行われている。

4. コンピュータ支援 TKA に対する整形外科医の認識

筆者らは、コンピュータ支援手術が TKA を大きく変えると信じているが、多くの整形外科医はコンピュータナビゲーションは単にコンポーネントの設置位置や下肢アライメント決定に補助的な役割を持つだけのシステムだと考えている。しかし、TKA において常にコンポーネントの設

置位置や下肢のアライメントを正確に計測評価している整形外科医は少なく、また、Stulberg らが述べているように、現在臨床で用いられている下肢の立位 X 線は回旋方向などに誤差が大きい事がわかっている²⁰。さらに、コンピュータナビゲーションを用いた TKA では、靭帯バランスを得るための靭帯剥離操作やコンポーネントの適正なサイズについても有用な情報を得ることができるが、このことを知っている整形外科医もほとんどいない。いずれにせよ、まず大切なことは整形外科医がコンピュータナビゲーションのシステムを理解することである。そうすることにより初めて TKA における多くの問題点を再認識し、コンピュータナビゲーションがいかに有用か理解できるのである。

外科医は、常に新しい手術技術に対して経験してみることが大切である。そのような姿勢が、手術時間やタニケット時間、麻酔時間を短縮させ合併症を減らし、より良い臨床成績を得ることにつながる。

5. コンピュータ支援 TKA の実際の手術手技

ナビゲーションシステムとは手術ロボットとは異なり、それ自体が手術を行うことを目的としたものではない。すなわち、本稿で述べているコンピュータナビゲーションシステムは、術者の「眼」の代わりでありこの眼を通して術者は手術中に膝をあらゆる方向から見る事が可能となるのである。

すでに概説したが、実際の TKA ではまず赤外線検視カメラとコンピュータのユニットを手術する側の下肢全体を認識できるように手術側の手術テーブル脇に設置する(図 96-1)。大腿骨と骨盤の相対位置情報を得るために手術側の腸骨稜にマーカーピンを固定するステップは、現在では必要がなくなり行われな

手術が開始され通常の手技にて膝関節が展開された後、大腿骨遠位部と脛骨近位部にマーカーピンを強固に固定し、その先端に LED を内蔵した tracker としてのマーカーを取り付ける(図 96-2, 図 96-3)。ポインターにて大腿骨内外側上顆、顆間中央部(膝関節中心)、前後軸としての Whiteside 軸を触れ、さらに関節表面はマルチポイントデジタイズを行う²²(図 96-4, 図 96-5)。大腿骨頭中心は、膝関節を 45 度屈曲とし他動的に下肢を股関節の周りに 20 秒間回転させる。大腿骨頭は球近似されているため、この回転運動の中心として大腿骨頭中心の位置が算出される。脛骨近位の形状情報も脛骨顆間隆起の中点を脛骨関節面中心とし、回旋位置決定のための前後軸、さらに足関節では内外果と足関節中心を求める。

これらの参照点が決定されると骨切り前における下肢荷重線などの情報が得られる。さらに本ナビゲーションシステムでは、三次元的な脛骨と大腿骨の相対位置や相対運動が TKA 中に real time に計算可能である(図 96-6)。手術に用いる各種のガイドやジグには LED マーカーを装着すればその三次元的な位置を把握することが可能であり、さらに骨切り面のアライメントやトライアルコンポーネントの設置位置も正確に知ることができる(図 96-7~図 96-10)。

ナビゲーションを用いない従来の手術手技との比較

コンピュータナビゲーションと従来の手技との違いは、基本的にはマーカーピンの設置と赤外線検視カメラによる位置情報の調整のみである。マーカーピンの設置とレジストレーションに要する時間は、経験を積んだ術者であれば 5 分程度で終了し、この操作は安全で、深刻な合併症の原因とはならない。TKA 術中には、骨切り時のガイドやジグの設置、コンポーネントの設置位置確認、靭帯バランスや下肢アライメントの確認など本システムを用いたいくつかのチェックポイントがあるが、これらのステップも慣れるにつれてより短い時間で終了できるようになる。

6. 考 察

コンピュータ支援による TKA では、コンピュータは与えられた情報とプログラムから正確に計算を行い、その結果を術者にフィードバックする。したがって、入力された情報やプログラムが正しくなければ、コンピュータの結果を信頼することはできないし、コンピュータに正誤の判断を任せることはできない。すなわち、術者が大腿骨頭中心や大腿骨遠位部、脛骨近位部、遠位部の骨形状情報をコンピュータに正確に与えることで初めて、コンピュータは骨の形状を計算し術者にフィードバックできる。さらに、コンピュータ支援手術システムにおいては、検者内・検者間誤差や再現性など各種の誤差に対する精度検定が重要であり、実際の臨床応用に先立ってシステムの各段階における詳細な精度検定が行われていなければならない。コンピュータ支援 TKA システムの場合には、角度誤差 1 度以内、並進誤差 1 mm 以下という精度を有しており、従来の TKA に比べて格段に精度が高い。

また、新しい手術技術は従来の方法に比べて優れていると同時に、感染や出血や術後の疼痛といった手術に特有な合併症についても問題がないことが明らかにされなければ有用とはいえない。コンピュータ支援 TKA に関していえば、従来の TKA と比較してより適正な下肢およびコンポ

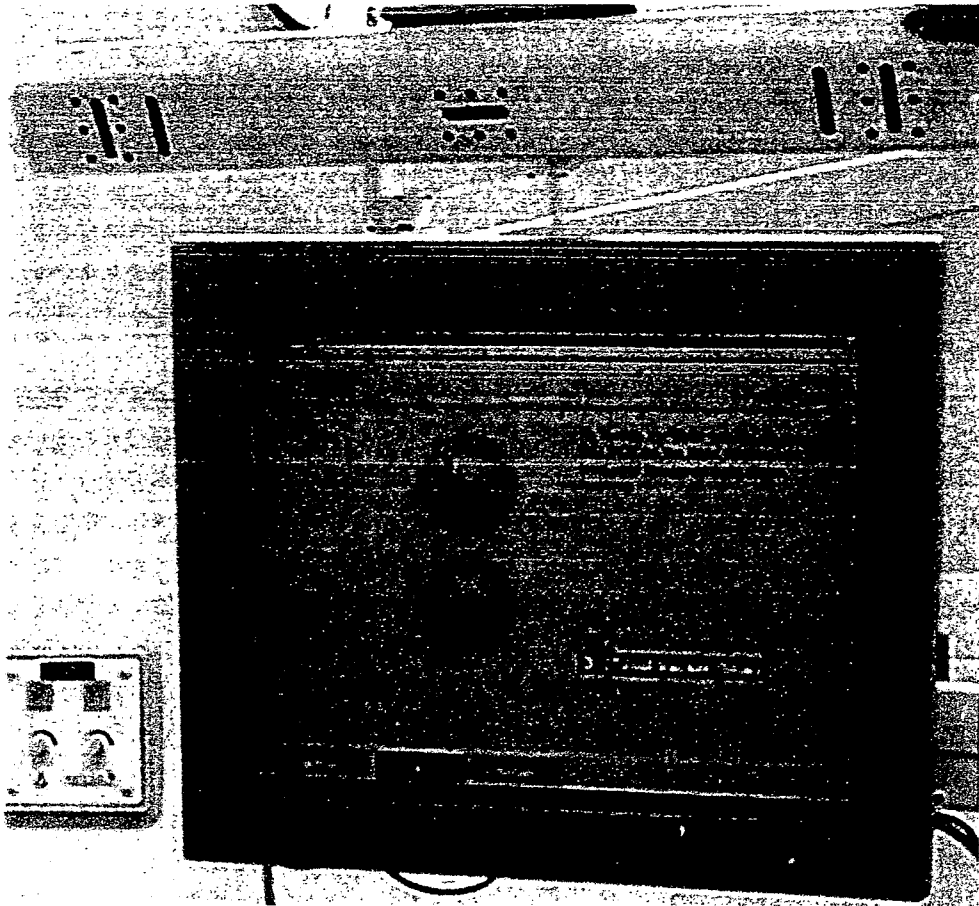


図 96-1
赤外線検視カメラユニット。

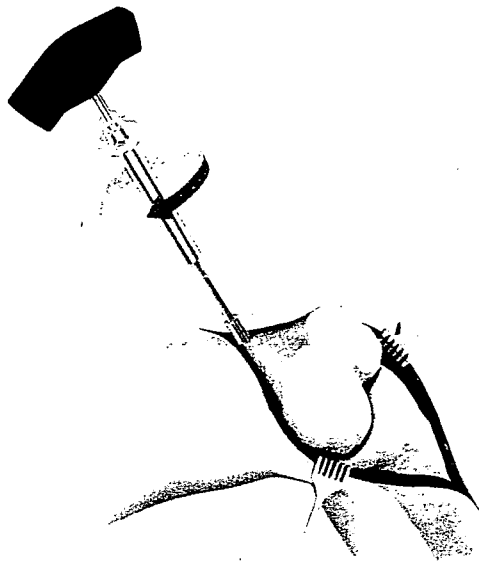


図 96-2
大腿骨前内側部の手術野内にマーカー用のピンを固定する。

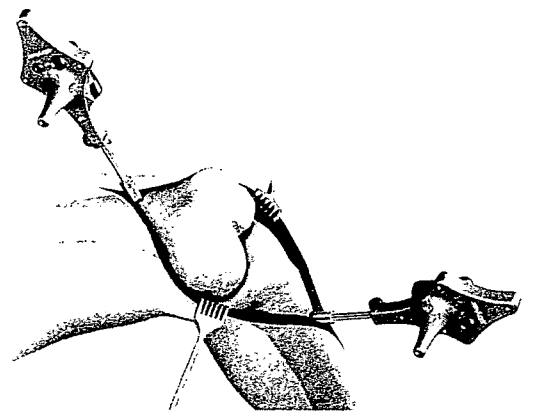


図 96-3
マーカーピン固定後 LED を内蔵した tracker をピンの先端に固定する。