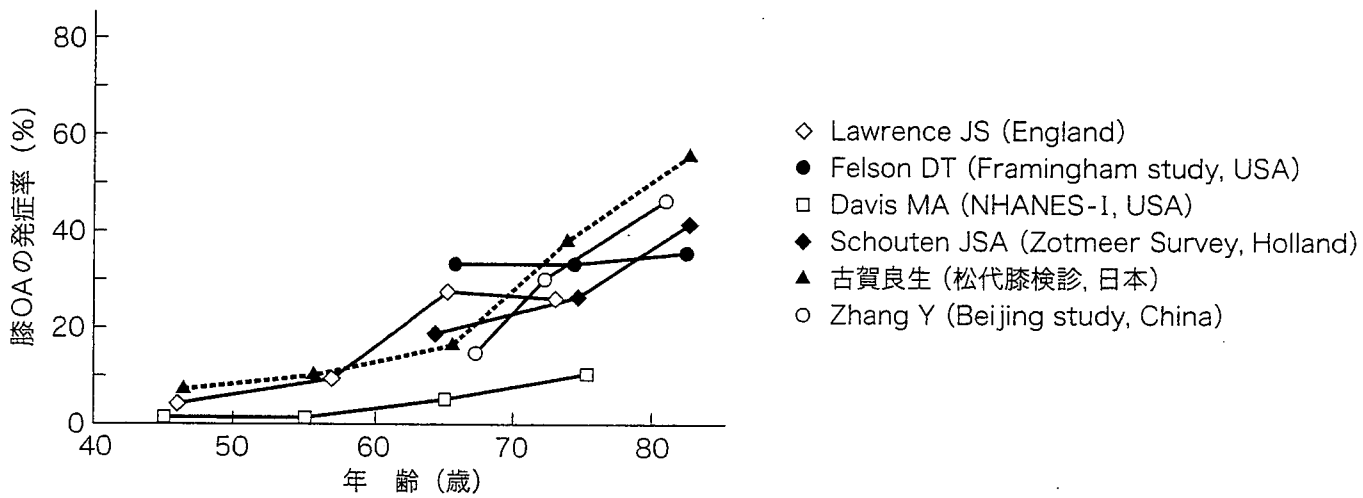


a. 女



b. 男

図 1. 疫学調査による膝 OA の年齢別発症率

3 肥 満

膝関節には立位で体重の1~1.5倍、階段昇降で2~3倍、ジャンプ動作では4~6倍の荷重がかかるとされ、機械的要因の観点から体重と膝OAの関連性は明らかである。疫学調査においても膝OAと肥満の有意な関連を示す報告は多く、肥満の指標としてBMI [body mass index: 体重 (kg)/身長 (m)²] を用いた欧米の調査^{3,6)}ではBMIが25以上で1.8~3.8倍、BMIが30以上で3.8~4.8倍、35以上の超肥満では4~7.8倍の相対危険度が報告されている。日本では、われわれが行った調査(松代膝検診⁷⁾)においてBMIが24以上で危険度が2.1倍に高くなり、またYoshimuraら⁸⁾は和歌山県のコホートに対しcase-control-studyを行い、

過去の肥満の既往が膝OA発症に関連することを述べている。男女差については、男性のほうが肥満の影響が大きいと報告と女性のほうが大きいと報告があり一定の見解は得られていない。また、肥満が膝OAに影響するメカニズムとして膝関節への荷重増大による機械的作用と高脂血症や糖尿病などの代謝性疾患による作用が考えられているが、次項に述べるように代謝性疾患による影響は少なく機械的作用が主体と考えられる。

4 代謝性疾患

偽痛風の原因であるピロリン酸カルシウム結晶(CPPD)やほかのカルシウムリン酸結晶(BCP)と膝OAとの関連性は古くから指摘されており、膝OAの50~60%に関節液中に

表 1. 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	男で影響あり
港湾労働者	男で影響あり
膝屈曲を要する職業 (大工, トラック運転手など)	男で 2.5, 女で 3.5 (OR*)
力を要する職業 (農夫, 大工など)	男で 1.8, 女で 3.1 (OR)
膝屈曲+力仕事	男で 2.2, 女で 0.3 (OR)
しゃがみ込み動作 (1日 30分以上)	6.9 (OR)
膝つき動作 (1日 30分以上)	3.9 (OR)
階段昇降 (1日 10段以上)	2.7 (OR)
しゃがみ込み動作 (1日 1時間以上)	女で 1.2 (OR)
階段昇降 (1日 30段以上)	女で 1.19 (OR)
椅子の腰掛け (1日 2時間以上)	女で 0.77 (OR)
しゃがみ込み動作 (1日 2時間以上)	女で 2.4 (OR), 男で 2.0 (OR)

*OR: オッズ比

CPPD が存在するといわれている⁹⁾。しかし、全身的な高尿酸血症の影響については明らかになっていない。また高脂血症、糖尿病、高血圧についても関連性があるとする報告とないとする報告があり一定の見解は得られておらず、現時点で代謝性疾患の膝 OA への直接的な関与は少ないと考えられる^{10,11)}。

5 喫煙

これまでの疫学調査では、タバコおよび葉巻の喫煙習慣と膝 OA の発症は逆相関が認められ、喫煙は膝 OA に無関係とするものから予防的効果の可能性すら指摘する報告もある^{12,13)}。しかしニコチンやタール、アンモニアといったタバコに含まれる成分が膝関節に及ぼす生物学的な影響についてはまったく解明されていない。

6 職業、生活様式、日常活動性と運動

職業や日常動作と膝 OA との関連性については多数の研究があり、膝の屈伸を伴う重労働の影響が大きいとする報告が多い (表 1)。地域での生活習慣については、グリーンランドの狩猟民族やジャマイカの裸足生活者には膝 OA が多いという報告もある^{14,15)}。

運動と膝 OA との関連では、ジョギングのように軽度～中等度の負荷にとどまる場合は影響が少ないとされている¹⁶⁾。これに対し膝関節への負荷が増大する運動強度の高い種目では、次項に述べる半月板損傷や軟骨損傷、靭帯損傷といった膝外傷の合併との関連で検討され、膝

OA に大きく影響するといった報告が多い。Sandmark ら¹⁷⁾の行った調査によると、クロスカントリースキーやアイスホッケーでは、男性で 2.9 倍相対危険度が増すと述べている。

7 膝外傷

膝 OA に影響する外傷としては靭帯損傷、半月板損傷、軟骨損傷、骨折があるが、未治療の膝外傷については診断が明確とならないため特定することは困難である。半月板損傷の影響は、生体力学研究により半月板切除による膝関節への著明な応力集中が証明されているが¹⁸⁾、臨床的には治療として行った切除術後の OA 変化を検討するものが多く、変性半月板断裂、半月板切除量が多いことが成績不良因子としてあげられている¹⁹⁾。また、前十字靭帯損傷に関しては、保存的治療例または放置例において受傷後 10～20 年の経過で高率に膝 OA が発症することが報告されている^{20,21)}。しかし、これらの臨床研究では対象者の年齢が 40～50 歳と比較的若いこと、X 線像上の OA 所見のわりに臨床症状が少ないことが指摘されている。われわれも膝半月板切除後 30 年以上の長期経過例を評価し、膝 OA 発症例に臨床症状が少なく可動域が良好な例が多いことを経験している²²⁾。さらに、既述した膝 OA の発症率が 40 歳代までは男性が女性より多くその後逆転することを考えると、膝外傷後にみられる膝関節の OA 変化は外傷に対する関節の生体変化である可能性が示唆される。そして、これが最終的に真の膝 OA となりさらに進行するかどうかは、

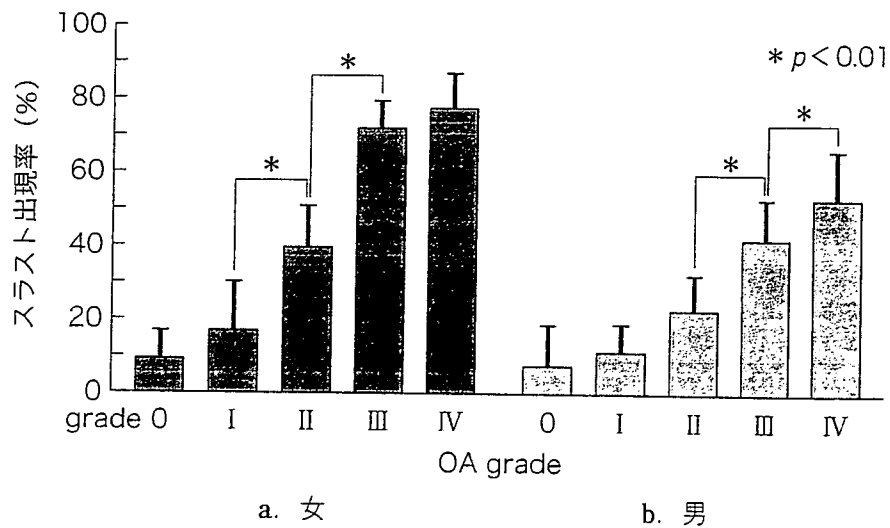


図 2. 膝 OA grade とスラスト運動出現率

その個人のもつ膝 OA のリスクファクターによって左右されると考えられる。しかし、この点に関する科学的なエビデンスはなく今後明らかにすべき課題である。

8 下肢筋力

大腿四頭筋力が膝 OA の進行に伴い低下することは、疫学的な横断調査や患者を対象とした臨床研究において多数の報告がみられ、両者に関連性があることは明らかであるが、因果関係については不明な点が多い。最近の研究では単なる大腿四頭筋力低下ではなく、日常生活動作 (ADL) における大腿四頭筋反応時間²³⁾や、膝屈筋とのバランス²⁴⁾、関節位置覚²⁵⁾、スラスト運動を含めた関節安定性²⁶⁾などほかの要素を含めて膝 OA との関連性を述べたものが多い。われわれは松代膝検診における縦断解析より、大腿四頭筋力低下が後述するスラスト運動を介して膝 OA 発症に影響することを明らかにしている²⁷⁾。また大腿四頭筋力と膝 OA の進行との関係については、これまでのところ有意な関連性を示した基礎研究は見当たらず、大腿四頭筋力強化により疼痛や ADL が改善したという臨床研究がみられるのみである。

このように、現在臨床の場において大腿四頭筋力強化が膝 OA の予防や治療として有効であると推奨されているが、そのエビデンスは意外に乏しく、今後明らかにすべき多くの課題が残されている。

9 下肢アライメント、スラスト運動

生体力学的研究から膝内反により膝関節内側の荷重負荷が増大することが証明されているが、近年、膝内反アライメントと内側型膝 OA の関連性がわれわれ²⁷⁾や Sharma ら²⁸⁾により疫学調査や臨床研究から示されている。また、スラスト運動は立脚歩行初期における急激な内反運動で、われわれは歩行解析を行った膝 OA 患者にスラスト運動が多くみられたことから膝 OA の有力なリスクファクターと考えている。松代膝検診でも膝 OA の進行とともにスラスト運動の出現が増加し、さらに縦断解析によりスラスト運動が膝 OA 発症に関与していることが明らかとなった (図 2)。欧米ではスラスト運動は膝内反モーメントとして評価され、歩行解析を用いた臨床研究から膝 OA との関連性が指摘されているが、近年、疫学研究においてスラスト運動と膝 OA との関連性を述べた報告もみられる^{29,30)}。

10 骨粗鬆症

従来、変形性関節症と骨粗鬆症は逆の病態と考えられ、膝 OA についても高骨密度との関連性を示した報告が多い³¹⁻³³⁾。しかしその一方で、高骨密度は膝 OA 発症に関与するが、膝 OA の進行には逆に低骨密度が影響するという報告³⁴⁾や、胫骨近位の内反変形と腰椎骨密度と相関するという研究³⁵⁾もみられる。また、動物

表 2. これまでに報告された膝 OA の候補遺伝子

膝 OA の候補遺伝子として報告されたもの	膝 OA および類縁疾患との関連
COMP (cartilage oligomeric matrix protein)	偽性軟骨無形成症
COL11A1 (human type-XI procollagen gene)	Stickler 症候群
COL2A1 (human type-II procollagen gene)	軟骨形成不全, 脊椎骨端異形成症など多数
VDR (vitamin D receptor gene)	骨粗鬆症, 骨棘形成
aggrecan	手指 OA
COL9A1 (human type-IX procollagen gene)	股関節 OA
COL9A3 (human type-IX procollagen gene)	股関節 OA
IGF1 (insulin-like growth factor 1)	手指 OA, 脊椎 OA
CRTL1 (cartilage matrix protein gene 1)	手指 OA, 股関節 OA
ER (estrogen receptor)	骨粗鬆症
PAPSS2 (3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate synthase)	脊椎骨端異形成症
ASPN (asporin)	膝 OA
AnK	CPPD 沈着
CALM1 (calmodulin1)	股関節 OA
FRZB (serected frizzled-related protein-3)	股関節 OA (女性)
IL-1	股関節 OA
MATN3 (matrilin 3)	手指 OA
IL-4L	股関節 OA
ADAM12 (metalloprotease)	股関節 OA

実験では骨吸収抑制薬により膝 OA にみられる骨棘形成が抑制されたという研究³⁶⁾もある。さらに Baltimore aging study³⁷⁾では、変形性関節症と骨粗鬆症の関連性は罹患関節によって異なると述べている。したがって現状では膝 OA と骨粗鬆症の関連性は示唆されるが、その作用機序は明らかではない。

Ⅲ 性ホルモン

女性ホルモンであるエストロゲン (estrogen: ERT) は、骨に対しては骨吸収を抑制し形成を維持する作用がある。膝 OA に対しても ERT 補充療法が試行され、発症と進行に予防的に作用可能性を示した報告が散見されるが、統計学的な有意差は認められていない^{38,39)}。近年、ERT レセプターに対する遺伝子学的研究からも ERT は膝 OA に対する予防的効果が報告されており⁴⁰⁾、前項の骨粗鬆症との関連性においても今後の研究がまたれている。

Ⅳ 微量栄養素

ビタミン A, C, E およびベータカロチンは、活性酸素による軟骨破壊の抑制と修復をうながす点で膝 OA の発症に対しては有効では

ないが、進行の抑制や膝痛の軽減に効果があるという報告が多い^{41,42)}。近年、Wang ら⁴³⁾は 10 年間の縦断研究からビタミン C 摂取が軟骨変性に予防的に作用することを明らかにしている。また、ビタミン D は骨代謝の観点から膝 OA との関連性が研究されている。McAlindon ら^{44,45)}は Framingham study において血中 25-ハイドロキシビタミン D 濃度の低下は膝 OA の進行を助長すると報告したが、近年、Felson ら⁴⁶⁾は Framingham と Boston の二つのコホートに対する縦断調査からビタミン D と膝 OA の進行との間に有意な関連性は見出せなかったとしており、一定の見解が得られていない。

Ⅴ 遺伝子

膝 OA は common disease のため遺伝形式は多因子遺伝であり、原因遺伝子よりも感受性遺伝子 (susceptibility gene) として研究される場合が多い。膝 OA の遺伝性についての報告は、Kellgren ら⁴⁷⁾が手指遠位指節間 (DIP) 関節の OA である Heberden 結節と膝 OA の合併例を調べ、「generalized OA (GOA)」という疾患概念を提唱し遺伝的素因を示唆したのが最初である。その後、軟骨形成不全症や Stickler 症候群など膝 OA の一つのモデルとも考え

られる疾患の原因遺伝子として COMP (cartilage oligomeric matrix protein) や COL2A1 (human type-II collagen gene) などが同定され、これを足がかりにして、変形性関節症に関する多くの遺伝子多型 (genetic polymorphism) が発見された⁴⁸⁻⁵⁰⁾ (表2)。さらに、これらの遺伝子多型の相関解析が行われているが、膝 OA に関しては近年 asporin の報告があるものの、いまだ特定されていない。また、ビタミン D 受容体遺伝子 (vitamin D receptor gene : VDR) は骨粗鬆症と関連性があることから、膝 OA への影響についても注目され多くの研究が行われており⁵¹⁻⁵³⁾、VDR 遺伝子は初期の膝 OA に関連する (Chingford study) や膝関節の骨棘形成に影響する (Rotterdam study) など多くの報告がなされているが一定の結論にいたっていない。いずれにせよ、今後膝 OA に対する感受性遺伝子の研究はさらに加速すると思われるが、本疾患の複雑な病態から考えると大規模な集団に対する遺伝子解析が望まれる。

おわりに

現在、わが国において X 線像上膝 OA と診断される人は 1,000 万人を超えると推計される。膝関節は起立歩行といった人間のもっとも基本的な動作の要であり、その機能破綻はわれわれの日常生活動作 (ADL) や生活の質 (QOL) に大きな影響を与える。したがって、膝 OA に対する予防や治療方法の確立に向けて今後も病態解明の努力が必要と考えられる。

文 献

- 1) Omori G : Epidemiology of knee osteoarthritis. *Acta Med Biol* 53 : 1-11, 2005
- 2) Lawrence JS, Bremner JM, Brief F : Osteoarthritis : prevalence in the population and relationship between symptoms and X-ray changes. *Ann Rheum Dis* 17 : 388-396, 1958
- 3) Anderson JJ, Felson DT : Factors associated with osteoarthritis of the knee in the first national health and nutrition examination survey. *Am J Epidemiol* 128 : 179-189, 1988
- 4) Zhang Y, Xu L, Felson DT 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* 44 : 2065-2071, 2001
- 5) Yoshida S, Aoyagi K, Felson DT et al : Comparison of the prevalence of radiographic osteoarthritis of the knee and hand between Japan and United States. *J Rheumatol* 29 : 1454-1458, 2002
- 6) Felson DT, Anderson JJ, Naimark A et al : Obesity and knee osteoarthritis : the Framingham study. *Ann Intern Med* 109 : 18-24, 1988
- 7) Aoda H, Nakamura K, Omori G et al : Independent predictors of knee osteoarthritis in an elderly Japanese population : multivariate analysis. *Acta Med Biol* 54 : 33-41, 2006
- 8) 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* 31 : 157-162, 2004
- 9) Martin K, Lethbridge-Cejku M, Muller DC et al : Metabolic correlates of obesity and radiographic features of knee osteoarthritis : data from the Baltimore longitudinal Study of aging. *J Rheumatol* 24 : 702-707, 1997
- 10) Davis MA, Ettinger WH, Neuhaus JM : The role of metabolic factors and blood pressure in the association of obesity with osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 15 : 1827-1832, 1988
- 11) Hart DJ, Doyle DV, Spector TM : Association between metabolic factors and knee osteoarthritis in women : the Chingford Study. *J Rheumatol* 22 : 1118-1122, 1995
- 12) Felson DT, Anderson JJ, Naimark A et al : Does smoking protect against osteoarthritis? *Arthritis Rheum* 32 : 166-172, 1989
- 13) Jarvholm B, Lewold S, Malchau H et al : Age, body weight, smoking habit and the risk of severe osteoarthritis in the hip and knee in men. *Eur J Epidemiol* 20 : 537-542, 2005
- 14) Anderson S : The epidemiology of the knee in Greenland. *Scand J Rheumatol* 7 : 109-112, 1978
- 15) Bremner JM, Lawrence JS, Miall WE : Degenerative joint disease in a Jamaican rural population. *Ann Rheum Dis* 27 : 326-332, 1968
- 16) Panush R, Hanson C, Caldwell J et al : Is running associated with osteoarthritis? : an eight-year follow-up study. *J Clin Rheumatol* 1 : 35-39, 1995

- 17) Sandmark H, Vingard E : Sports and risk factors for severe osteoarthritis of the knee. *Scand J Med Sci Sports* **9** : 279-284, 1999
- 18) Fukubayashi T, Kurosawa H : The contact area and pressure distribution pattern of the knee. *Acta Orthop Scand* **51** : 871-879, 1980
- 19) Englund M, Roos M, Lohmander LH : Impact of type of meniscal tear on radiographic and symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* **48** : 2178-2187, 2003
- 20) Von Past A, Roos EM, Roos H : High prevalence of osteoarthritis 14 years after an anterior cruciate ligament tear in male soccer players ; a study of radiographic and patient ; relevant outcomes. *Ann Rheum Dis* **63** : 269-273, 2004
- 21) Segawa H, Omori G, Koga Y : Long-term results of non-operative treatment of anterior cruciate ligament injury. *Knee* **8** : 5-11, 2001
- 22) 古賀良生, 佐藤 卓, 祖父江展ほか : 半月摘出例の関節症進行因子について. *整・災外* **48** : 39-44, 2005
- 23) Fitzgerald GK, Piva SR, Irrgang JJ et al : Quadriceps activation failure as a moderator of the relationship between quadriceps strength and physical function in individuals with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* **51** : 40-48, 2004
- 24) Hortobagyi T, Westerkamp L, Beams S et al : Altered hamstrings-quadriceps muscle balance in patients with knee osteoarthritis. *Clin Biomech* **20** : 97-104, 2005
- 25) Van Baar M, Assendelft WJ, Dekker J et al : Effectiveness of exercise therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee ; a systemic review of randomized clinical trials. *Arthritis Rheum* **42** : 1361-1369, 1999
- 26) Thorstensson CA, Henriksson M, Porat A et al : The effect of eight week of exercise on knee adduction moment in early knee osteoarthritis ; a pilot study. *Osteoarthritis Cartilage* **15** : 1163-1170, 2007
- 27) 大森 豪, 古賀良生, 遠藤和男 : 疫学調査から見た変形性膝関節症の発症要因. *日整会誌* **80** : 927-932, 2006
- 28) Sharma L, Song J, Felson DT et al : The role of knee alignment in disease progression and functional decline in knee osteoarthritis. *JAMA* **286** : 188-195, 2001
- 29) Amin S, Luepingsak N, McGibbon CA et al : Knee adduction moment and development of chronic knee pain in elders. *Arthritis Rheum* **51** : 371-376, 2004
- 30) Chang A, Hayes K, Dunlop D et al : Thrust during ambulation and the progression of knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* **50** : 3897-3903, 2004
- 31) Hannan MT, Anderson JJ, Zhang Y et al : Bone mineral density and knee osteoarthritis in elderly men and women ; the Framingham study. *Arthritis Rheum* **36** : 1671-1680, 1993
- 32) Hart DJ, Mootosamy I, Doyle DV et al : The relationship between osteoarthritis and osteoporosis in the general population : the Chingford study. *Ann Rheum Dis* **53** : 158-162, 1994
- 33) 須藤啓広, 宮本 憲, 田島正稔ほか : 変形性膝関節症の疫学的調査. *整形外科* **50** : 1033-1038, 1999
- 34) Zhang Y, Hannan MT, Christine E et al : Bone mineral density and risk of incident and progressive radiographic knee osteoarthritis in women ; the Framingham study. *J Rheumatol* **27** : 1032-1037, 2000
- 35) Terauchi M, Shirakura K, Katayama M et al : The influence of osteoporosis on varus osteoarthritis of the knee. *J Bone Joint Surg* **80-B** : 432-436, 1998
- 36) Hayami T, Pickarski M, Wesolowski GA et al : The role of subchondral bone remodeling in osteoarthritis ; reduction of cartilage degeneration and prevention of osteophyte formation by alendronate in the rat anterior cruciate ligament transection model. *Arthritis Rheum* **50** : 1193-1206, 2004
- 37) Hochberg MC, Lethbridge-Cejku M, Tobin JD : Bone mineral density and osteoarthritis ; data from the Baltimore longitudinal study of aging. *Osteoarthritis Cartilage* **12** : 45-48, 2004
- 38) Zhang Y, McAlindon TE, Hannan MT et al : Estrogen replacement therapy and worsening of radiographic knee osteoarthritis ; the Framingham study. *Arthritis Rheum* **41** : 1867-1873, 1998
- 39) Spector TD, Nandra D, Hart DJ et al : Is hormone replacement therapy protective for hand and knee osteoarthritis in women? ; the Chingford study. *Ann Rheum Dis* **56** : 432-434, 1997
- 40) Fyttili P, Giannatou E, Papanikolaou V et al : Association of repeat polymorphisms in the estrogen receptors alpha, beta, and androgen receptor genes with knee osteoarthritis. *Clin Genet* **68** : 268-277, 2005
- 41) Henrotin Y, Deby-dupont G, Deby C et al : Production of active oxygen species by

- human chondrocytes. Br J Rheumatol 32 : 562-567, 1993
- 42) Sowers M, Lachance L : Vitamins and arthritis ; the roles of vitamins A, C, D, and E. Rheum Dis Clin North Am 25 : 315-332, 1999
- 43) Wang Y, Hodge AM, Wluka AE et al : Effect of antioxidants on knee cartilage and bone in healthy, middle-aged subjects : a cross-sectional study. Arthritis Res Therapy 9 : R66, 2007
- 44) McAlindon TE, Felson DT, Zhang Y et al : Relation of dietary intake and serum levels on vitamin D to progression of osteoarthritis of the knee among participants in the Framingham study. Ann Int Med 125 : 353-359, 1996
- 45) McAlindon TE, Biggee BA : Nutritional factors and osteoarthritis ; recent developments. Curr Opin Rheumatol 17 : 647-652, 2005
- 46) Felson DT, Niu J, Clancy M et al : Low levels of vitamin D and worsening of knee osteoarthritis. Arthritis Rheum 56 : 129-136, 2007
- 47) Kellgren JH, Lawrence JS, Bier F : Genetic factors in generalized osteoarthritis. Ann Rheum Dis 22 : 237-255, 1963
- 48) 池田敏之, 馬淵昭彦, 張 軍衛ほか : 変形性
- 膝関節症の遺伝的背景—感受性遺伝子の同定へ向けて. 別冊整形外科 42 : 17-20, 2002
- 49) Mabuchi A, Ikeda T, Fukuda A et al : Identification of sequence polymorphisms of the COMP (cartilage oligomeric matrix protein) gene and association study in osteoarthritis of the knee and hip joints. J Hum Genet 46 : 456-462, 2001
- 50) Ikeda T, Mabuchi A, Fukuda A et al : Association analysis of single nucleotide polymorphisms in cartilage-specific collagen genes with knee and hip osteoarthritis in the Japanese population. J Bone Miner Res 17 : 1290-1296, 2002
- 51) Huan J, Ushiyama T, Inoue T et al : Vitamin D receptor gene polymorphisms and osteoarthritis of the hand, and knee ; a case-control study in Japan. Rheumatology 39 : 79-84, 2000
- 52) Utterlinden AG, Burger H, Huang Q et al : Vitamin D receptor genotype is associated with radiographic osteoarthritis at the knee. J Clin Invest 1001 : 259-263, 1997
- 53) Keen RW, Hart DJ, Lanchbury JS et al : Association of early osteoarthritis of the knee with a Taq polymorphism of the vitamin D receptor gene. Arthritis Rheum 40 : 1444-1449, 1997

*

*

*

整形外科研修マニュアル

編集 戸山芳昭 (慶應義塾大学教授)
松本秀男 (慶應義塾大学准教授)

整形外科の卒前実習から卒後研修までに必須の基本的知識と技術を、図や写真を多用してわかりやすく解説。実際に研修指導にあっているメンバーが、日常臨床における診察・処置・検査・診断・治療法の選択に際し、必要最低限の情報を即座に得られるようまとめた実際書。わかりやすさ、読みやすさを工夫して、臨床現場で頼りになる一冊。

nkj 南江堂

定価 6,300 円 (税込)
A5判・416頁 2004.6.
ISBN978-4-524-22121-9



■ 原著

膝伸展筋力の加齢変化と変形性膝関節症との関連

渡辺博史¹⁾ 古賀良生²⁾ 大森 豪³⁾ 遠藤和男⁴⁾
田中正栄⁵⁾ 縄田 厚⁶⁾ 穂丸 舞⁶⁾

新潟こばり病院リハビリテーション部¹⁾, 同整形外科²⁾, 新潟大学超域研究機構³⁾,
新潟医療福祉大学⁴⁾, 新潟県健康づくり・スポーツ医科学センター⁵⁾, 株式会社アルケア⁶⁾

要旨 住民検診で協力を得られた1,214名(24-91歳)に対し, 膝伸展筋力の測定を行い, 膝伸展筋力の加齢変化と変形性膝関節症(膝OA)発症との関連を検討した. 膝伸展筋力は, 男女とも60歳代以降で有意な低下を認め, 膝OA gradeの進行とともに低下する傾向であった. そして女性では, 肥満や加齢の影響を除外しても膝OAと膝伸展筋力との関連を認め, 女性の膝OA発症における膝伸展筋力低下の影響が示唆された.

Abstract In the epidemiological study on the knee osteoarthritis 1,214 subjects (24-91 years old) were measured their knee extensor muscle strength and OA grade by standing X-ray. The strength of knee extensor was significantly reduced by the age of 60 years, and also related to the severity of knee OA grade. Especially in females this relation of muscle weakness to the OA knee grade was significant even after the consideration of the effect of their obesity and aging.

Key words : 膝伸展筋力 (knee extensor muscle strength), 加齢 (aging), 変形性膝関節症 (osteoarthritis of the knee)

はじめに

人口の高齢化に伴い運動器の退行性疾患の増加が問題となっている. 変形性膝関節症(以下膝OA)は, その退行性疾患として日常診療で接する機会の多い疾患である. また膝OAの発症および進行防止に膝伸展筋力強化が重要とされている.

本研究は, 膝伸展筋力の測定を行い, 性別・年代別および膝OA grade (以下 grade)

別で比較し, 膝伸展筋力の加齢変化と膝OA発症との関連について検討した.

対 象

新潟県十日町市松代地区の2006年住民検診にて協力を得られた1,214名で, 性別の内訳は女性695名, 男性519名であった. 対象者の年代別構成を図1に示す. 男女とも70歳代が最も多く, 平均年齢は女性 66.5 ± 12.2 歳, 男性 67.9 ± 13.1 歳であった.

Relationship between osteoarthritis of the knee and aging change of the knee extensor muscle strength
Hiroshi WATANABE, RPT, Yoshio KOGA, MD, Go OMORI, MD, Kazuo ENDO, MD, Masaei TANAKA, RPT, Atsushi NAWATA and Mai AKIMARU

連絡先: 〒950-2022 新潟県新潟市西区小針3-27-11 新潟こばり病院リハビリテーション部 渡辺博史 電話
025-232-0111

方 法

対象者全員に膝伸展筋力を測定し、対象者のうち757名(女性443名, 男性314名)に、立位膝関節前後X線撮影(以下X線)を行った。筋力測定は、われわれが開発した簡易筋力測定器を使用し右側のみ測定した。筋力測定の際の肢位は、膝屈曲約30°の長座位で膝窩部に測定器を設置し、骨盤帯と下腿遠位部を非収縮性バンドで固定した。筋力はこの肢位で対象者が膝伸展運動を行った際、膝窩部に測定器を押し付ける力を5秒間計測し、その

最大値を膝伸展筋力の測定値とした(図2)。測定値の体重比を体重支持指数(以下weight bearing index: WBI)値として算出し、測定値およびWBI値を性別、年代別、grade別で比較した。膝OAの病期分類は、X線像からKellgrenの分類²⁾を参考に5段階で同一の医師が判定した(表1)。またgradeが0, Iを非OA群, II以上をOA群の2群に分けて(表2)、膝伸展筋力との関連について検討した。統計処理は、性別では対応のないt

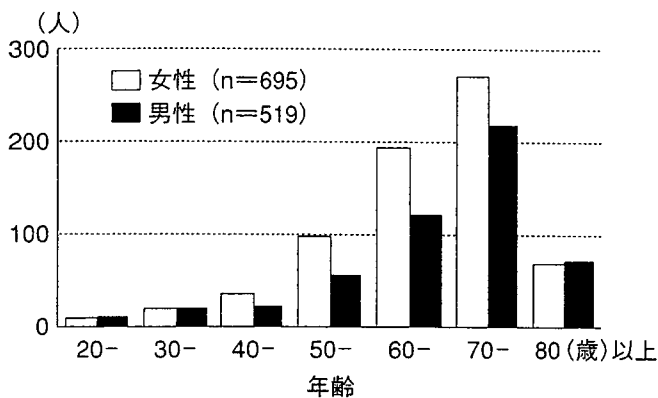


図1 対象者の性別年代別構成
男女とも70歳代が最も多く、平均年齢は女性66.5歳、男性67.9歳であった。

表1 X線像による膝OAの病期分類

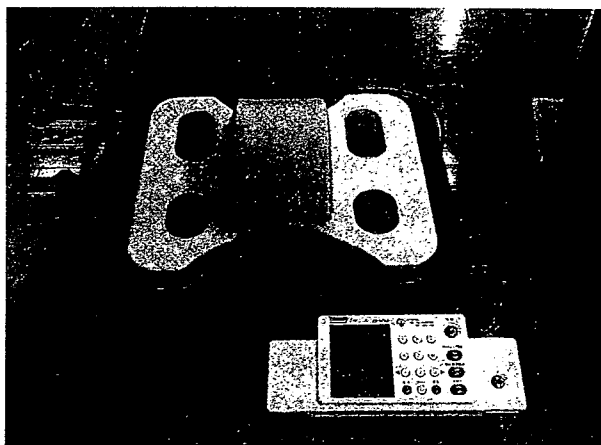
OA grade	裂隙狭小化	骨棘形成等
Grade 0	(-)	(-)
Grade I	(-)	(+)
Grade II	<1/2	(+)
Grade III	>1/2	(+)
Grade IV	閉鎖	(+)

Kellgren に準じ 5 段階評価で同一の医師が判定した。

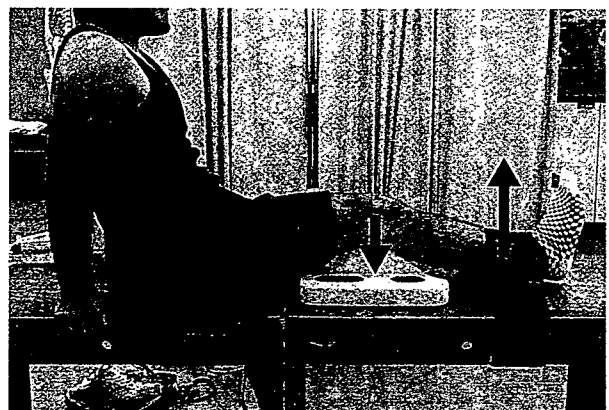
表2 OAについての2群の内訳

	非OA群 (grade 0, I)	OA群 (grade II以上)
女性	208名 (63.7±11.5歳)	235名 (71.2±8.9歳)
男性	161名 (64.9±12.9歳)	153名 (73.4±8.4歳)

男女とも2群間で年齢に有意差を認め、OA群が高かった(p<0.01)。



簡易筋力測定器



測定肢位：膝屈曲30°、長座位

図2 筋力測定(右膝)

骨盤帯と下腿遠部を非収縮性バンドで固定して、膝伸展運動させた際の膝窩部に発生する力を測定した。

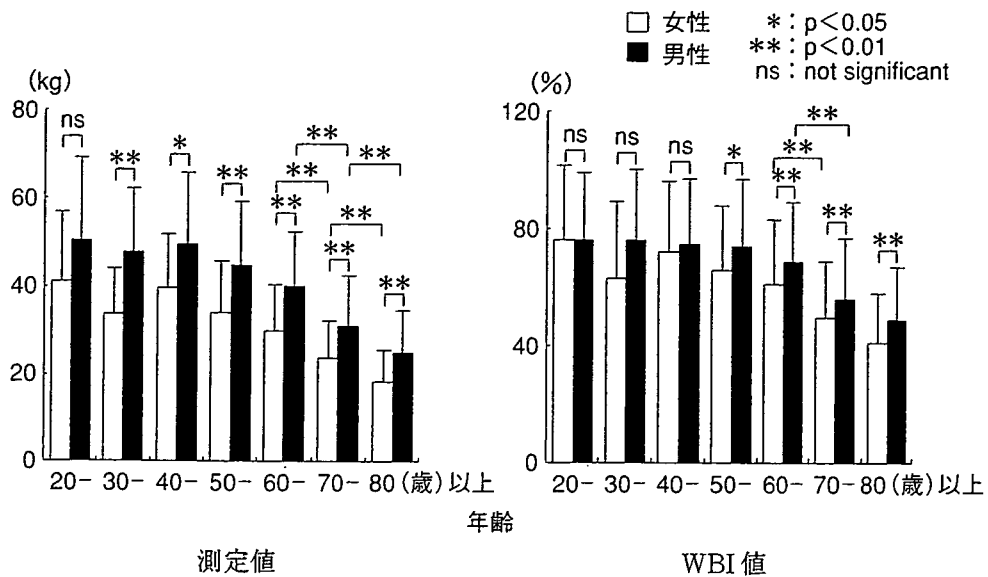


図3 性別・年代別膝伸展筋力
男女とも60歳代以降で有意な筋力低下を認めた。

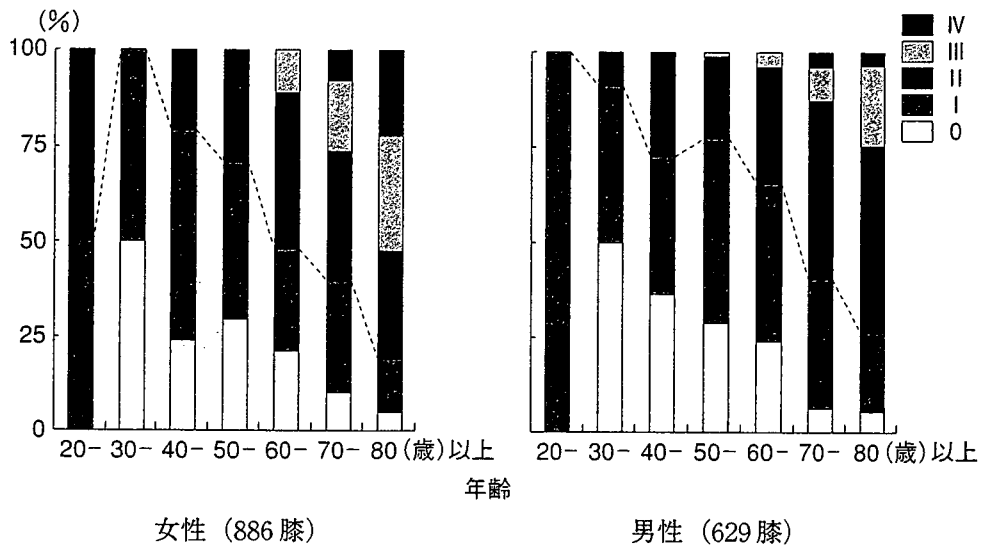


図4 性別・年代別・grade別割合
男女ともgrade II以上の割合は年齢とともに増加し、60歳代では女性が有意に高い割合であった。

検定および χ^2 検定を、年代別、grade別ではSchefféの多重比較検定を、2群間の比較では対応のないt検定および年齢の影響を取り除く多変量解析を用い、有意水準は5%未満とした。

結果

性別・年代別膝伸展筋力の結果を図3に示

す。性別の測定値では、20歳代以外のすべての年齢層で女性が有意に低い値であった。WBI値では、50歳代以降で女性が有意に低い値であった。年代別の測定値は、男女とも60歳代以降に有意な低下を認め、WBI値でも男女とも60歳代以降で低下しており、特に60-70歳代間において有意な低下を認めた。

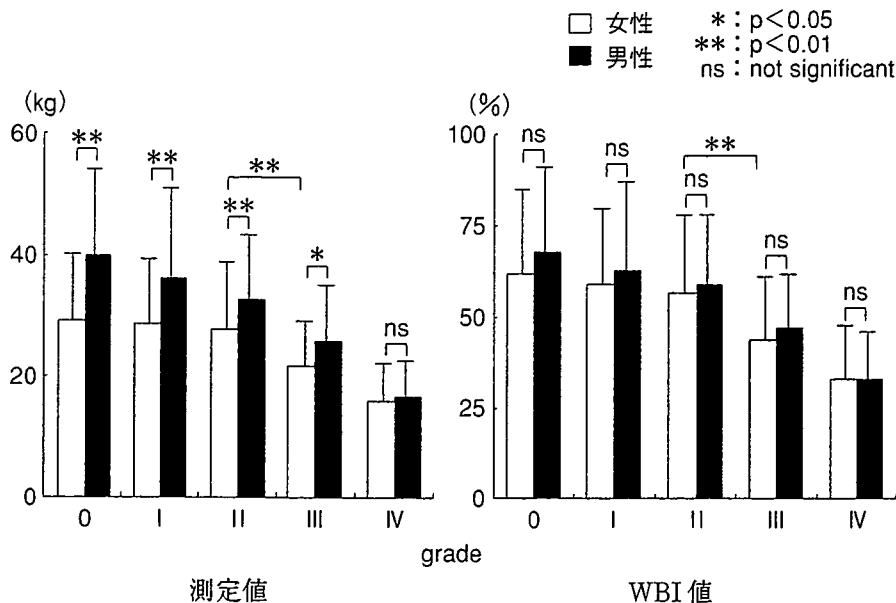


図5 性別・grade別膝伸展筋力
男女とも grade の進行とともに筋力が低下していた。

性別・年代別・grade別割合の結果を図4に示す。X線撮影をした757名のgrade II以上の割合は女性で53.2%，男性では48.6%であった。年代別では男女とも年齢とともにgrade II以上の割合は増加し、60歳代では、女性52.3%，男性34.7%で女性が有意に高い割合であった。また60歳代以降では、女性に進行した膝OAを多く認めた。

性別・grade別膝伸展筋力の結果を図5に示す。性別の測定値では、grade IV以外すべてにおいて女性が有意に低い値であった。WBI値ではすべてのgradeにおいて性差を認めなかった。grade別では、男女ともgradeの進行とともに筋力が低下する傾向で、特にgrade II-III間で有意な低下を認めた。

2群間で膝伸展筋力を比較した結果を図6に示す。一般的なWBI値の指標³⁾を基準にし、日常生活に問題ないとされているWBI値60%以上と60%未満に分けて比較した(表3)。女性では年齢の影響を除外してもOA群のWBI値60%未満の割合が有意に高

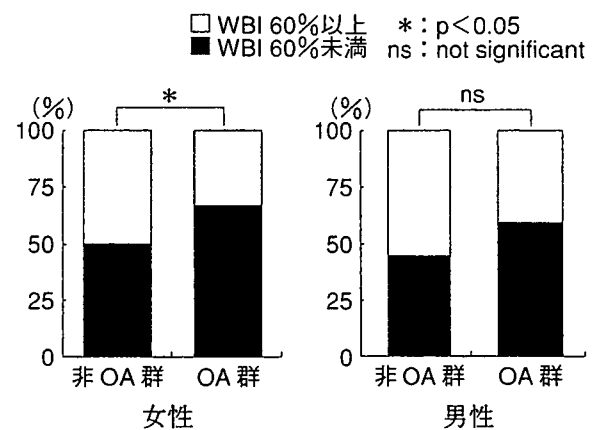


図6 2群間の膝伸展筋力
女性では年齢の影響を除外しても、OA群のWBI 60%未満の割合が有意に高かった。

い結果であった。また2群間の年代別WBI値では、女性の60歳代のみOA群が有意に低い値であった(図7)。

考 察

今回の簡易筋力測定器は、cybexとの関係で $r=0.78$ ，再現性においても $r=0.88$ と統計的に有意な強い相関関係を得ており，信頼性における問題はないと考えている。

表3 体重支持指数と運動機能

<40%	杖や松葉杖歩行
40～60%	平地はOK 階段, 凹凸などは不安
60～80%	日常生活は問題なし 家庭外活動(通勤など)で易疲労感
80～100%	日常生活は問題なし 家庭外活動で疲労感あるも翌日には解消
100～120%	日常あらゆる活動に積極的に参加可能
130%以上	スポーツをしても筋疲労が残らない 朝の目覚めでスポーツをする喜びが生ずる状態

WBI法は、大腿四頭筋の等尺性最大筋力を体重比で表した数値で、運動機能を評価する方法である。

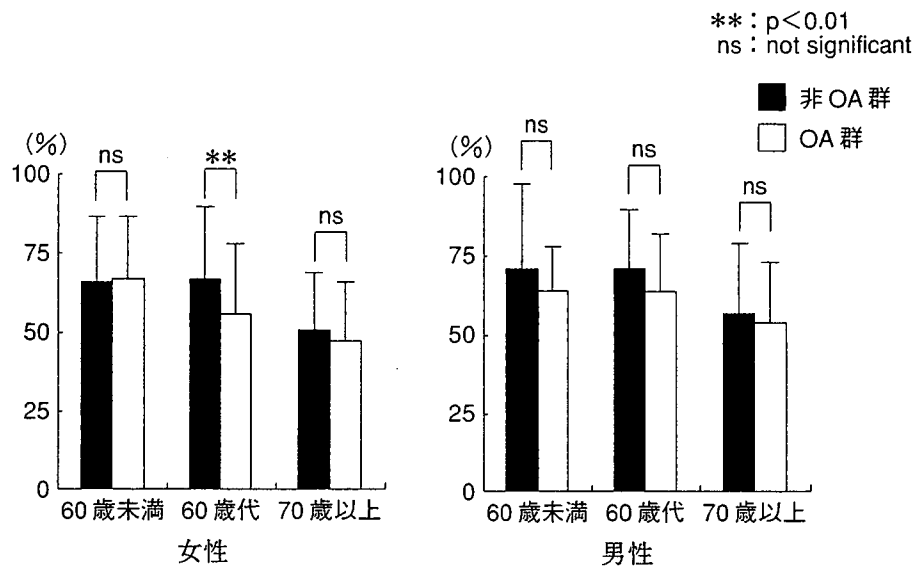


図7 群別・年代別 WBI 値

女性の60歳代のみOA群が有意に低い値であった。

膝伸展筋力の加齢変化について Larsson⁵⁾ は、50歳を越えると筋力低下が顕著になると述べ、Calmelsら¹⁾は60歳以降で有意な筋力低下が認められたと報告している。また佐藤ら⁶⁾は、筋の横断面積の研究にて男女とも60歳代から減少すると述べている。その他どの研究においても、60歳以降に筋力低下の傾向が顕著になると報告しており、本研究も男女とも同様の結果で、ほぼ一致した見解を得た。

膝OAと膝伸展筋力の関係について Slemendaら⁷⁾は、体重に対する膝伸展筋力の

低い者は膝OAに罹患しやすいと述べている。そして月村⁸⁾は、女性について体重に対する下肢筋肉量の割合の研究で60歳代のみ低下を認め、60歳代で膝OAに罹患する可能性が高まると報告している。またわれわれの20年を越す松代検診疫学調査でも、60歳代から女性に多く発症する膝OAの要因として、肥満、加齢や膝の動揺性とともに関連を明らかにしてきた⁴⁾。本研究の結果も同様で、60歳代のgrade II以上の割合が女性に高いことや、群別・年代別WBI値の比較で60歳代の女性のみ有意差を認め

OA群が低値を示したことなど、それらの影響が考えられた。

今回膝 OA 発症要因としての肥満、加齢の影響を取り除いても、女性においては膝 OA と膝伸展筋力との関連性を認め、女性の膝 OA 発症における膝伸展筋力低下の影響が示唆された。そして、膝 OA の発症予防のために、特に 60 歳代において減量を含めた運動療法にて、体重に対する膝伸展筋力を維持していくことが重要であると考えられる。

今後は女性の 60 歳代における筋力低下と他の膝 OA 発症因子の縦断的検討を行いたいと考えている。

まとめ

1. 膝伸展筋力の加齢変化と膝 OA 発症との関係を検討した。
2. 膝伸展筋力の変化は男女とも 60 歳以降で著明に低下した。
3. 60 歳代の grade II 以上の割合は、女性が有意に高い値であった。
4. 女性では、肥満や加齢の影響を除外しても膝 OA と膝伸展筋力との関連を認め、女性の膝 OA 発症における膝伸展筋力低下の影

響が示唆された。

文 献

- 1) Calmels P. et al: Cross-sectional study of muscle strength and bone mineral density in a population of 106 women between the ages of 44 and 87 years: relationship with age and menopause. *Eur J Appl Physiol.* **70**: 180-186, 1995.
- 2) Kellgren JH. et al: Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* **16**: 494-501, 1957.
- 3) 黄川昭雄ほか：機能的筋力測定・評価法—体重支持指数 (WBI) の有効性と評価の実際. *日整外スポーツ医学会誌* **10**: 463-468, 1991.
- 4) 古賀良生ほか：変形性膝関節症の悪化因子の疫学的検討. *関節外科* **24**: 51-55, 2005.
- 5) Larsson L.: Morphological and functional characteristics of the aging skeletal muscle in man. *Acta Physiol Scand suppl.* **457**: 1-36, 1978.
- 6) 佐藤広徳ほか：日本人成人男女 259 名における大腿部筋群横断面積と筋力の年齢変化について. *体力科学* **48**: 353-364, 1999.
- 7) Slemenda C. et al: Quadriceps weakness and osteoarthritis the knee. *Ann Intern.* **127**: 97-104, 1997.
- 8) 月村規子ほか：60 歳代女性で発症する変形性膝関節症の身体的特徴について. *臨整外* **40**: 1293-1298, 2005.

《シンポジウム》

骨関節疾患リハビリテーションの実学（運動器の10年）
—変形性膝関節症のリハビリテーション実学—

座長/上尾 豊二・浅山 滉

内側型変形性膝関節症の発症危険因子*

新潟大学超域研究機構

大森 豪

対象と方法

松代膝検診の概要¹⁻³⁾

松代膝検診は、新潟県十日町市松代地区において毎年7月に行われる住民の総合検診に合わせて行った。初回検診は、1979年に40～65歳の男女1,844名を対象として行い、以後基本的に同一の集団を7年毎に縦断的に評価した。初回検診の受診者は1,327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(表)。また、第1回検診の受診者のうち558名(女性494名、男性64名)が以後21年間に行われた3回の検診を全て受診していた。

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、喫煙習慣などを調べた。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聞いた。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線撮影は立位膝関節正面像を撮影し、内側型膝OAの病期をKellgren分類⁴⁾に準じた5段階で評価しgrade-II以上を膝OAと判定した(図1)。したがって、本論文における膝OAの表記はX線上の定義に基

はじめに

内側型変形性膝関節症(以下、内側型膝OA)は我が国における代表的な骨・関節の加齢性疾患であり、荷重関節である膝関節の機能が障害されるため中高年者のADL(activity of daily life)やQOL(quality of life)に大きな影響を与える。内側型膝OAの80%以上は1次性であり加齢に伴って発症するため、その病態や危険因子の解明には自然経過の把握が極めて重要である。我々は、内側型膝OAの自然経過と危険因子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、この疫学研究を紹介し本研究から得られたX線上の内側型膝OAの発症危険因子について概説する。

* 本稿は第44回日本リハビリテーション医学会学術集会シンポジウム「骨関節疾患リハビリテーションの実学(運動器の10年)—変形性膝関節症のリハビリテーション実学—」の講演をまとめたものである。

頭筋力として膝 OA-grade との関係を評価した。Grade-0, I の非 OA 群と grade-II, III, IV の OA 群の 2 群間で大腿四頭筋力を比較すると、男性では差が見られなかったのに対して女性では OA 群で有意に筋力が低下していた (図 6)。

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⁵⁻¹²⁾。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。

我が国においても膝 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¹³⁻¹⁶⁾。近年、人種による差に注目して、我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¹⁷⁻¹⁹⁾。

我々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、thrust 現象、および大腿四頭筋力低下が内側型膝 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、thrust 現象、大腿四頭筋力低下に関しての他の研究報告は少なく、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^{20,21)}。我々は、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^{22,23)}。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 現象は極めて重要であり、さらに詳細な検討が必要と考えられる。今後、縦断調査の詳細な解析を行い各因子と膝 OA との因果関係を明らかにすることで危険因子を確定し、内側型膝 OA の発症・進行予防法の確立を目指すことが課題とされる。

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に深謝する。古賀良生 (新潟こばり病院整形外科)、渡辺博史、蕪木武史、菅原治美、浜田政晴 (新潟こばり病院リハビリテーション部)、田中正栄、西野勝敏 (新潟県スポーツ医科学センター)、遠藤和男、粟生田博子 (新潟医療福祉大学)、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—の経験. 膝 2002; **26**: 243-246
- 2) Shiozaki H, Koga Y, Omori G, et al: Epidemiology of osteoarthritis of the knee in a rural Japanese population. Knee 1999; **6**: 183-188
- 3) Omori G: Epidemiology of knee osteoarthritis. Acta Med Biol 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**: 1500-1505
- 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**: 179-189
- 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**: 278-288
- 8) Hart DJ, Doyle DV, Spector TD: Association between metabolic factors and knee osteoarthritis in women: the Chingford Study. J Rheumatol 1995; **22**: 1118-1123
- 9) Hart DJ, Mootosamy I, Doyle DV: The relationship between osteoarthritis and osteoporosis in the general population: the Chingford Study. Ann Rheum Dis 1994; **53**: 158-162
- 10) Sowers MF, Lachance L: Vitamins and arthritis: the

- role of vitamins A, C, D, and E. *Rheum Dis Clin North Am* 1999; **25**: 315-332
- 11) Oliveria SA, Felson DT, Klein RA, et al: Estrogen replacement therapy and the development of osteoarthritis. *Epidemiology* 1996; **7**: 415-419
 - 12) Spector TD, Cicuttini F, Baker J: Genetic influences on osteoarthritis in women: a twin study. *Br Med J* 1996; **312**: 940-944
 - 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. *東北整形災害外科学会雑誌* 1966; **10**: 23-27
 - 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**: 90-93
 - 16) 須藤啓広, 宮本 憲, 田島正稔: 変形性膝関節症の疫学的調査. *整形外科* 1999; **50**: 1033-1038
 - 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**: 157-162
 - 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**: 1454-1458
 - 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**: 2065-2071
 - 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**: 1880-1885
 - 21) Chang A, Hayes K, Dunlop D, et al: Thrust during ambulation and the progression of the knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2004; **50**: 3897-3903
 - 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**: 341-344
 - 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**: 30-33

変形性膝関節症の治療適応の選択の考え方—ADLとQOLへの影響を踏まえて—*

順天堂大学医学部整形外科

池田 浩

はじめに

わが国は急速に高齢化社会へと向かっており、10 数年後には 4 人に 1 人が老人（65 歳以上）になると予測されている。高齢化に比例して、加齢に伴う骨関節疾患も増加し、中・高年者の ADL や QOL を低下させる 1 つの大きな要因となっている。その主たるものが変形性関節症およびその類似疾患であり、最も多いのが変形性膝関節症（膝 OA）で、患者数は 1000 万人以上と推測されている。

膝 OA の治療は、1) 非ステロイド性消炎鎮痛薬（NSAID）などの薬物療法、2) 温熱、電気などの物理療法、3) 筋力訓練などの運動療法¹⁻¹⁴⁾、4) 足底板^{15,16)}などの装具療法からなる保存的治療と、関節鏡視下手術¹⁷⁻²⁰⁾骨切り術や人工関節置換術などの外科的治療とに大別される。しかし、外科的治療が必要となるケースはごく一部であり、大部分は保存的治療の対象となる。主症状である疼痛のコントロールには NSAID が用いられることが多いが、対象の多くは高齢者であり NSAID では副作用が懸念され、より安全な治療法が望まれる。一方、運動療法は、home exercise として一人で安全に行えるほか、医療費を含め経済的など多くのメリットが挙げられる。

今回、ADL や QOL への影響を踏まえた膝 OA の治療法選択に対する考え方について解説する。

膝 OA の治療

治療法は、保存的治療と外科的治療とに大別さ

* 本稿は第 44 回日本リハビリテーション医学会学術集会シンポジウム「骨関節疾患リハビリテーションの実学（運動器の 10 年）—変形性膝関節症のリハビリテーション実学—」の講演をまとめたものである。

変形性関節症 医療現場での 最新治療と新薬開発

Drug therapy for osteoarthritis

山田 治基 森田 充浩 金治 有彦 小崎 直人 伊達 秀樹 石村 大輔 前原 一之 早川 和恵

藤田保健衛生大学整形外科

1 はじめに

変形性関節症 (osteoarthritis, OA) は人口の高齢化が進む我が国における運動器の疾患のなかでは変形性脊椎症に次いで有病率の高い疾患である。厚生労働省の行った平成 16 年度介護票による国民生活基礎調査では要支援となる原因として本症は老衰に次いで 2 位 (17.5%) を占めている。本邦で臨床的に使用されている OA に対する薬剤は疼痛などの臨床症状を改善させる対症療法的な治療薬 (symptom modifying drug) である。厳密な評価法により軟骨構造そのものに変化をもたらす、OA の進行を遅らせる、いわゆる軟骨保護作用が確認された真の抗 OA 薬 (structure modifying drug) はまだ存在しない (表 1)。本稿では OA に対する最新の薬物治療について述べることを目的としているので、まだ臨床的評価の確定していない薬剤、物質、OA に対する保健適応のない薬剤についての記述がある点をお許しいただきたい。

表 1 抗 OA 薬の分類

1) structure modifying drug (disease modifying anti-OA drug) OA の進行そのものを遅らせる (開発途上にある)
2) symptom modifying drug 疼痛を主とした臨床症状を改善する ・ NSAIDs ・ 副腎皮質ステロイド薬 (関節内注入) ・ ヒアルロン酸 (関節内注入)

2 OA の病態

OA は関節軟骨に初発するとされる疾患であるが、その病態には二次性滑膜炎や骨・軟骨の修復反応が加わる。OA におこる最初の病変は軟骨表面の粗造化であり、生化学的には軟骨マトリックスの変性、すなわち低分子化である。OA 軟骨における病変を演出するのは軟骨に存在する唯一の細胞腫である軟骨細胞である。軟骨細胞からのアグリカンや II 型コラーゲンなどの軟骨マトリックスは病初期には合成および破壊ともに亢進して代謝回転が高くなるが、最終的には破壊が合成を上回る結果となり、衝撃吸収などの軟骨機能は低下し、臨床的な OA の発症へとつながる。軟骨マトリックスの変性、低分子化は軟骨細胞自らが産生する活性酸素種、プロテアーゼなどである。プロテアーゼのなかでも以前は matrix metalloproteinase (MMP) が重視されていたが、現在では aggrecanase (ADAM-TS) の役割が大きいことが明かにされている。これらのプロテアーゼの軟骨細胞による産生を調節しているのは、同じく軟骨細胞から産生される各種のサイトカイン (IL-1, IL-6, TNF- α など) や成長因子 (TGF- β , bFGF など) である。

OA の初発病変部位として軟骨下骨の役割を重視する説もある。軟骨マトリックス変性の結果、軟骨の衝撃吸収能が低下し軟骨下骨には過大なストレスが伝達される。その結果、軟骨下骨のリモデリングは亢進し、骨硬化も進行する。OA では軟骨下骨に骨稜のマイクロフラクチャーがおこるが、その治癒過程により骨硬化はさら

に進行する。これらの骨硬化が表層に位置する関節軟骨の力学的脆弱性を高める。一方、OA を自然発症する動物モデルでは、軟骨変性より骨硬化などの軟骨下骨の変化が先に、かつ高度に認められる。

2.1 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)

・NSAIDs はプロスタグランジン (PG) の合成酵素であるシクロオキシゲナーゼ (cyclooxygenase : COX) を阻害することによって抗炎症作用を発揮する。COX には 2 種類のアイソザイムがあるが、炎症の場で発現の高い COX-2 に対する選択性の強い NSAIDs が注目されている。COX-2 に選択性の強い NSAIDs として我が国ではエトドラク、メロキシカムなどが使用されてきたが、最近ではセレコキシブが上梓された。本邦における膝 OA を含めた第 III 相試験の結果でも、重篤な消化管出血に関してはセレコキシブのほうが非選択型 NSAIDs より少ないことが報告されている¹⁾。ただし、これらのコキシブ系 NSAIDs は心筋梗塞を含む心血管系の副作用が高まる可能性が示唆されており、心疾患のある患者さんへの投与には注意を要する²⁾。ただし、NIH の報告では心血管系の副作用は COX-2 選択型 NSAIDs だけでなく従来型 NSAIDs にも起こりうるとされており、十分に留意するべきである。

・OA 患者への NSAIDs 投与で注意すべき点

高齢者に多い OA での NSAIDs 使用上のポイントは、1) 半減期の短いものを使用する、2) 長期投与を避ける、3) 常用量の半量など少量から投与する、などである。高齢者では肝臓における代謝が遅延し、かつ腎機能障害が潜在するため薬物代謝動態が健常人とは異なり、NSAIDs の半減期は延長する。よって、半減期の短い NSAIDs を選択すべきである。徐放型 NSAIDs は高齢者の OA 症例での使用には注意を要する。ほとんどの NSAIDs は腎機能を抑制する作用を有する。腎機能については COX-1 だけでなく COX-2 も腎血流維持に大きな影響を及ぼしており、COX-2 選択的阻害薬が腎機能上、安全というわけではない。明らかに腎機能の低下している症例では、腎血流量への負担の少ないスリルダクを選択する。消化管障害の予防が必要な症例では、プロドラッグ製剤およ

び COX-2 選択性の高い NSAIDs などが有用である。

2.2 副腎皮質ステロイド薬 (関節内注入)

・OA は非炎症性の疾患であるが、軽度の二次性滑膜炎をおこしている。滑膜炎は関節水腫をおこし、疼痛、可動域制限などの OA の臨床症状が増悪する。滑膜炎が高度な病期の OA には副腎皮質ステロイド薬の関節内注入が効果的である。ステロイドは、好中球・単球の遊走阻止、炎症細胞からのサイトカイン産生阻害、炎症性プロスタグランジンの生合成の阻害などの強力な抗炎症作用を有する。注入されたステロイドは主として滑膜組織に作用し急速な臨床症状の改善が期待できる。アメリカリウマチ学会 (ARA) の OA 治療ガイドラインでは副腎皮質ステロイド薬の関節内注入は関節液貯留や局所炎症が存在する症例、NSAIDs や選択的 COX-2 阻害薬が使用できない症例に有用であるが、数ヶ月に一回にとどめるべきとされている。副腎皮質ステロイド薬の関節内注入による OA 治療効果に関するメタ解析では注入後、早期に有意な症状改善が消失することが明らかとなっている (表 2)^{3,4)}。ただし本剤による臨床症状の改善はあくまで対症療法的であることを念頭におくべきである。

表 2 OA に対する副腎皮質ステロイド薬の関節内注入療法に関する報告 (メタ解析)

報告者	検討した試験数	結果
Godwin M ³⁾	RCT 5 試験	注入後 1 週で疼痛および VAS は有意に改善するが、3~4 週で VAS の改善は消失する。6~8 週では改善は全く消失する。
Bellamy N ⁴⁾	RCT 28 試験	Weighted mean differences で評価。注入後 2~3 週での改善効果は疼痛については明かだが機能についてはなし。注入後 4~24 週での改善効果は疼痛、機能ともになし。

2.3 ヒアルロン酸

・ヒアルロン酸 (hyaluronan, 以下 HA) は直鎖状の多糖類であり、関節液の主成分である。HA は軟骨間の低摩擦性などの関節機能維持に関与している。正常人の

関節液中 HA の分子量は約 400 ~ 500 万 Da であるが、OA などの関節疾患では、分子量が低分子化するとともに、その濃度も低下している。新規の質のよい HA を関節腔内に補充する治療法 (visco-supplementation) は我が国でも 20 年以上前より行われている。物理的な軟骨間の潤滑作用のほかに、HA は軟骨や滑膜に対して種々の作用を有することが *in vitro* の研究で明かとなっている。たとえば HA は軟骨細胞からの II 型コラーゲンやアグリカンなどのマトリックス産生を促進し、マトリックス破壊に働く MMP などのプロテアーゼ、活性酸素種や NO などのガスメディエーター、炎症性サイトカインなどの産生抑制作用、軟骨細胞のアポトーシス抑制などを通じて軟骨保護的に作用する⁵⁾。

HA の関節内注入療法に対する臨床成績は報告によって大きくことなるが、これは対象とする OA の病期、使用する HA 製剤の分子量、注入頻度、コントロールの有無、評価法などの違いが原因である。膝 OA に対する HA の臨床効果については、最近、複数のメタ解析の結果が報告されている (表 3)。それらのメタ解析によれば HA 注入療法は OA の疼痛、機能、患者による総体的評価における改善がプラセボに対して有意に優れている

表 3 OA に対するヒアルロン酸関節内注入療法の臨床効果についての報告 (メタ解析)

報告者	検討した試験数	結果
Wang CT ⁶⁾	RCT 20 試験	運動時疼痛、安静時疼痛、機能で評価した結果、HA 注入は副作用も少なく、臨床症状改善効果が明らかであった。ただし、試験間のバラツキが大きい。
Arrich J ⁷⁾	RCT 22 試験	歩行時疼痛 VAS は 2 ~ 6 週で -3.8mm, 10 ~ 14 週で -4.3mm, 22 ~ 30 週で -7.1mm で有意の改善に達していない。
Lo GH ⁸⁾	RCT 23 試験	effect size で検討。分子量 600 万の HA 製剤の 2 試験で大きな効果があったが、同様の製剤を使用した 1 試験では全く効果なく、試験間のバラツキが大きい。これらの 3 試験を除くと effect size は 0.19 で効果は小さい。
Bellamy N ⁹⁾	RCT 63 試験	Weighted mean differences で評価。注入後 5-13 週での改善効果は疼痛がベースラインから 11-54%、機能が 9-15% と明らかである。副作用は少ない。

ことが明かであるが、効果のばらつきも大きいとの指摘もある^{6,9)}。臨床効果の強さについては週に 1 回、3 回の注入を行うと 3 ないし 6 ヶ月での評価で副腎皮質ステロイド薬とほぼ同等の効果があるとされており、短期的な効果よりも長期的な臨床効果が期待できる。

・HA は OA の進行を遅らせる効果があるか

HA に OA の進行を遅らせる、真の抗 OA 効果 (structure modifying effect) があるか否かについては種々の議論がある。Listrat らによる関節鏡を併用した評価、Frizzero らの軟骨生検による評価などでは HA に軟骨変性の進行を抑制する効果を認めたとしているが、いずれも症例数の少ないパイロットデータの域を脱しない^{10,11)}。Jubb らは 319 例の RCT 研究で Hyalgan (分子量 500 ~ 730 万) を週 1 回で 3 回、3 セット注入し、1 年間の関節裂隙狭小化をイメージデジタルアナライザーで計測した結果、HA 注入群で狭小化進行防止効果があったとしている¹²⁾。

2.4 ビスフォスフォネート製剤

・骨粗鬆症に対する薬剤であり OA に対する保健適応はないが、海外では OA に対する臨床治験が行われている。前述したように OA においては関節軟骨だけでなく、軟骨下骨がその発症および進行に関与している。たとえば、OA では軟骨下骨の代謝亢進、骨密度と骨強度の低下、骨稜の減少が存在する。ビスフォスフォネート製剤は破骨細胞に親和性が高く、軟骨細胞に直接、作用する可能性は少ないが、OA における軟骨下骨の脆弱性を改善し、2 次的に進行を抑制する作用は期待できる。ラットの前十字靭帯切離による OA モデルではアレンドロネート投与により軟骨変性、破壊が有意に抑制されることも示されている¹³⁾。

英国で行われたリセドロネートの膝 OA に対する治験 (British study of risedronate in structure and symptoms of knee OA, BRISK, 総 284 症例) では、15mg のリセドロネート投与群で WOMAC インデックスでは患者による総体的評価、杖の使用などでプラセボ群との間に有意差が認められ、臨床症状の改善効果が確認された。15mg のリセドロネート投与群では II 型コラーゲンの分

解マーカーである CTX-II の減少が認められた。ただし、関節裂隙狭小化に対する抑制効果は傾向 ($P = 0.067$) にとどまっていた¹⁴⁾。プラセボ群との間に有意性の出なかった背景には 1 年間の観察で裂隙狭小化の進行が検知できたものがプラセボ群でも 8% にすぎなかったことが影響している。一方、北米と欧州の 2 か所で同時に行われた研究 (Knee OA Structural Arthritis, KOSTAR, 総 2483 名) では、2 年間にわたる観察でリセドロンは疼痛などの臨床症状改善効果、関節裂隙狭小化に対する抑制効果ともに認められなかった。BRISK 研究と異なり、疼痛に対する効果が認められなかったのはプラセボ群でも疼痛が大きく改善してしまったため、OA 治験の困難性を示している¹⁵⁾。

2.5 グルコサミン

グルコサミンは厚生労働省の定める栄養補助食品などとは異なり健康食品に属し薬品ではない。グルコサミンは約 30 年前より欧州を中心に OA に対して使用されており、ヨーロッパリウマチ学会 (EURLA) のガイドラインでは推奨度 A とされている。グルコサミンは経口投与された後は数% が関節軟骨に到達することが明かとされている。*In vitro* では軟骨細胞のマトリックス産生を促進し、軟骨および滑膜細胞の MMP、NO などの破壊メディエーターを抑制する薬理作用を有することも報告されている。グルコサミンについては、OA の臨床症状を改善する symptom modifying drug の作用があるか否かについては幾多の議論がある。最近、NIH がスポンサーとなって大規模な研究が行われた。有痛性の膝 OA 患者 (1583 名) を 24 週観察した結果、グルコサミン (1500mg)、コンドロイチン硫酸 (1200mg)、その両者の併用の 3 群ともに疼痛の改善効果は有意でないと報告された¹⁶⁾。グルコサミンの structure modifying drug としての効果を明示した論文はまだ少ない。2001 年に Reginster らが Lancet に発表した、一次性膝 OA の 212 名に対する RCT が有名である¹⁷⁾。彼らは関節裂隙はプラセボ群で 0.31mm 狭小化したのに対して、グルコサミン硫酸 1500mg を毎日、3 年間服用した群では 0.07mm 増加していたと報告し、軟骨保護効果が認められたとしている。

2.6 プロテアーゼ・インヒビター

OA の軟骨マトリックス破壊には複数の key molecule が存在し、これをターゲットとした薬剤が考案されてきた。最も注目されてきたのは、軟骨の特性を維持している軟骨型プロテオグリカン (アグリカン) や II 型コラーゲンなどのマトリックスの分解、低分子化作用を有するプロテアーゼである。アグリカンの破壊は当初、活性発現に 2 価の金属イオンを必要とするマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) のうち、MMP-3 が主役と考えられていたが、最近の研究では ADAM-TS という別のプロテアーゼ種に属する、いわゆるアグリカナナーゼの方が大きな作用を有していることが知られている。II 型コラーゲンの破壊は以前はもっぱら古典的なコラゲナーゼである MMP-1 によるとされていたが、最近の研究で OA では MMP-13 (コラゲナーゼ 3) の作用が主体とされている。以上のプロテアーゼは軟骨細胞自身から産生されて、軟骨に作用している。これらの MMP をはじめとするプロテアーゼに対する低分子量の合成インヒビターが競って製薬会社で開発されてきた。MMP インヒビターは関節疾患のほかに、MMP が癌の浸潤や転移に大きな役割を果たしているとの研究結果から、抗腫瘍薬としての治験も並行して行われてきた。しかしながら、現在までに開発された MMP インヒビターについては、ヒトに対する短期的な投与でも主として骨・関節痛 (関節周囲組織の線維化) を誘発するなどの副作用の問題点が多く出現し、軟骨破壊の抑制を目指した長期投与治験まで進展していない。

2.7 抗サイトカイン療法剤

前述した軟骨細胞からのプロテアーゼ産生は、同じく軟骨細胞から産生されるインターロイキン-1 (IL-1) などの炎症性サイトカインによって促進される。よって、抗サイトカイン療法も OA 治療の戦略の一つである。Diacerein は *in vitro* において軟骨細胞からの IL-1 産生を抑制することによって MMP-1、-3 の産生を低下させる薬剤であり、イヌ ACL 切離による OA モデルにおいても軟骨破壊を抑制することが報告されている。