

FIGURE 2. Accumulation of DP and DP-micelle to neovascularized area. The flatmounts of the neovascularization area were observed under a fluorescent microscope 1 hour (A), 4 hours (B), and 24 hours (C) after administration of DP-micelle and 1 hour (D), 4 hours (E), and 24 hours (F) hours after injection of DP. Vessels were stained with BS-1 lectin conjugated with FITC. Fluorescence of DP was observed 1 hour after administration (A, D) and enhanced until 24 hours after.

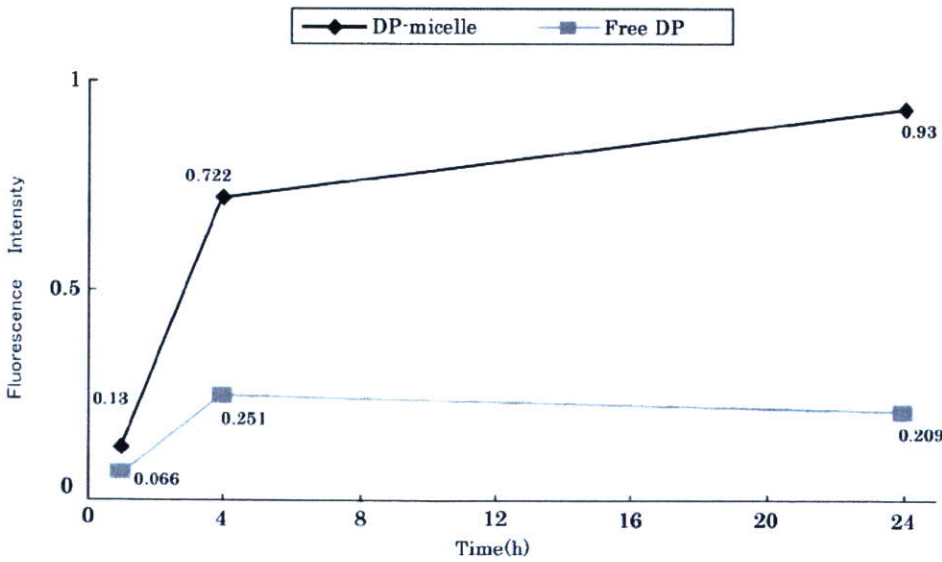


FIGURE 3. Time course of fluorescence intensity. Fluorescence intensity of DP in cornea after administration of DP-micelle or free DP. Fluorescence of DP was detected in the corneas of the DP-micelle group as early as 1 hour, and intensity reached a peak 24 hours after intravenous administration, whereas the intensity in the free DP group was significantly lower than that in the DP-micelle group.

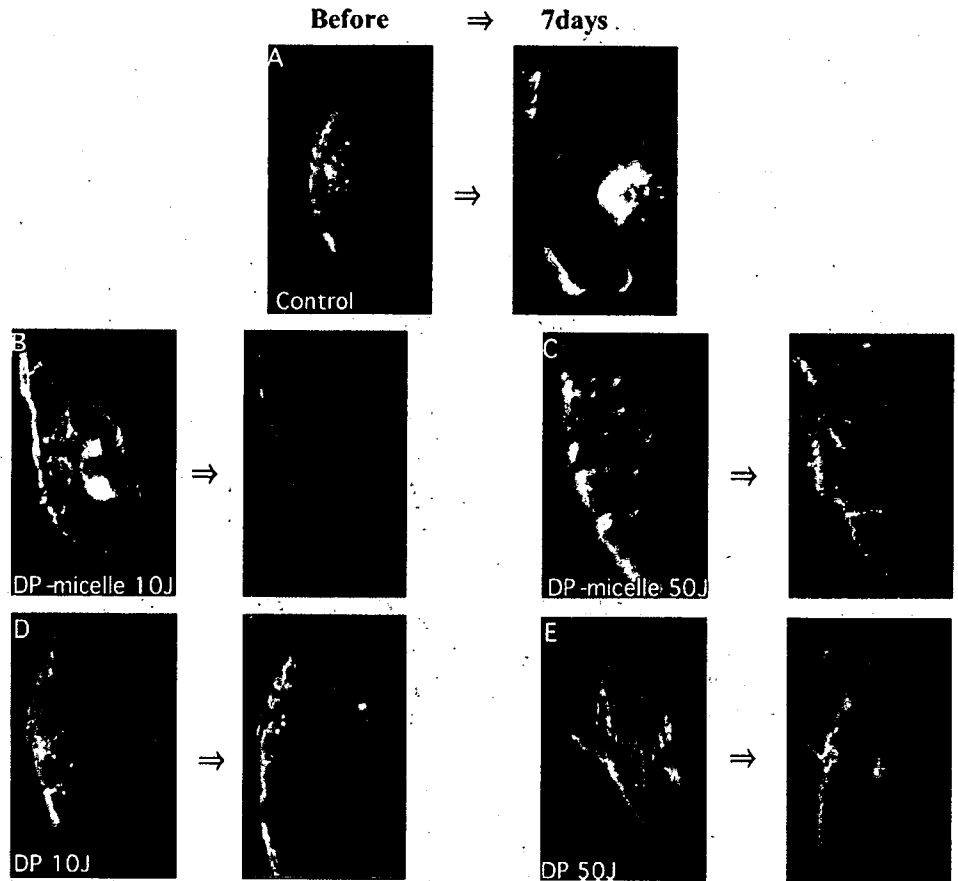


FIGURE 4. Neovascularization regression after PDT. (A) Control. No regression was observed without micelle or DP administration. (B) Irradiation at 10 J/cm² with DP-micelle. (C) 50 J/cm² with DP-micelle. (D) Irradiation at 10 J/cm² with DP. (E) Irradiation at 50 J/cm² with DP. (B-E) In each group, significant regression of neovascularization was observed.

corneal neovascularization was 10.1% in the mice treated with DP-micelle ($n = 9$) and 21.6% in the mice treated with free DP ($n = 10$; Fig. 5). The residual ratio of mice treated with DP-micelle was significantly higher than that of mice treated with free DP ($P < 0.01$; Mann-Whitney U test). Seven days after irradiation at 50 J/cm², the mean residual area of corneal neovascularization was 10.6% in the mice treated with DP-micelle ($n = 10$) and 13.7% in the mice treated with free DP ($n = 9$; $P > 0.05$; Mann-Whitney U test; Fig. 5). Histologic examination after PDT showed no injury on corneal tissue (data not shown).

DISCUSSION

PDT potentially represents a new approach for the treatment of neovascular disease and tumor.¹⁴ The successful treatment of choroidal neovascularization by PDT opens the possibility of treating other neovascular diseases of the eye, including the cornea, in a similar manner.¹⁵⁻¹⁷ Indeed, several past studies revealed that PDT was efficacious for the treatment of corneal neovascularization.¹⁸⁻²¹

One of ideal characteristics of PS is selectivity to neovascu-
lature. In this study, DP-micelle, a newly developed PS

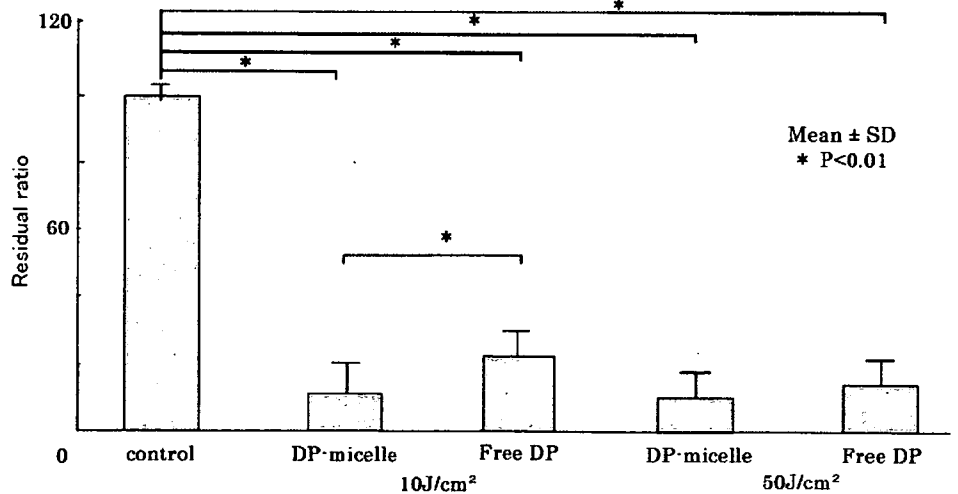


FIGURE 5. Residual ratio of corneal neovascularization 7 days after PDT. Residual ratio of corneal neovascularization 7 days after PDT with DP-micelle or DP or with no administration. Residual ratios were 10.1% with irradiation at 10 J/cm² and micelle, 21.6% with irradiation at 10 J/cm² and DP, 10.6% with irradiation at 50 J/cm² and micelle, and 13.7% with irradiation at 10 J/cm² and DP. Error bars indicate SD.

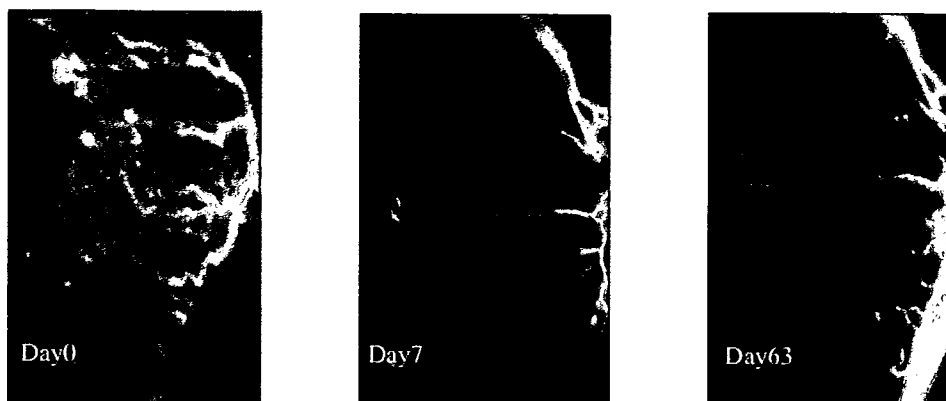


FIGURE 6. Long-term effect of PDT. (A) Before irradiation. (B) Seven days after irradiation at 10 J/cm^2 with micelle. Significant regression of neovascularization was observed. (C) Sixty-three days after irradiation. Little recanalization of neovascularization was observed, but a few matured vessels were not occluded.

formulation, was accumulated only in pathologic vascularized areas. On the other hand, DP-micelle and free DP were not detectable in normal vessel areas, including other ocular vessels (data not shown). The high selectivity of these PSs to neovascularization should result in minimal side effects in the adjacent normal corneal structure. Indeed, slit lamp examination and histologic observation showed no alterations by PDT to the surrounding structure, including epithelium, stroma, and endothelium (data not shown).

Macromolecular compounds can accumulate and prolong their retention in the perivascular regions of solid tumors to a greater extent than in normal tissues because newly formed vessels in solid tumors exhibit higher substance permeability than in normal tissues and because lymph systems in tumor tissue are incomplete. This effect is known as the enhanced permeability retention (EPR) effect.²² We have demonstrated that polymeric micelles with diameters of several tens of nanometers with narrow distribution can accumulate in a solid tumor through the EPR effect.²³⁻²⁵

As do solid tumors, corneal neovascularization sites appear to have high permeability and incomplete lymph systems. Hence, we assume that DP-micelle can accumulate selectively in corneal neovascularization lesions.

Another ideal characteristic in PDT is high photocytotoxicity with lower dark cytotoxicity. As reported earlier, the laser energy of PDT for corneal neovascularization with verteporfin, a PS used clinically for choroidal neovascularization, was 150 J/cm^2 to create long-lasting clinical regression of corneal neovascularization.¹⁹ This is three times the amount needed to create regression of choroidal neovascularization. PDT with DP-micelle required only 10 J/cm^2 for long-lasting regression of neovascularization. Most PSs have hydrophobic properties resulting in their self-quenching from aggregation, decreasing photooxidation efficacy to achieve successful PDT. Dendrimer photosensitizers are designed to prevent the aggregation of core PS even in the micellar core. In addition to the EPR effect, this property might have led to a higher neovascularization regression rate in our study than in past studies.

This study indicates PDT with DP-micelle and free DP can provide efficacious treatment of corneal neovascularization. It is important to observe and examine the long-term effects in the future. We observed 2 months after irradiation with PIC micelle at laser energies of 10 J/cm^2 . As shown in Figure 6, most of the corneal neovascularization was not recanalized, though a few matured vessels remained over 2 months. In addition, polymeric micelles can encapsulate a variety of drugs, including hydrophobic substances, nucleic acids, and proteins in the core²³; therefore, they have great potential

for effective drug delivery targeting to corneal neovascularization.

References

- Lee P, Wang CC, Adamis AP. Ocular neovascularization an epidemiologic review. *Surv Ophthalmol.* 1998;43:245-269.
- Williams KA, Esterman AJ, Barlett C, Holland H, Hornsby NB, Coster DJ. How effective is penetrating corneal transplantation? Factors influencing long-term outcome in multivariate analysis. *Transplantation.* 2006;81:896-901.
- Epstein RJ, Stulting RD, Hendricks RL, Harris DM. Corneal neovascularization: pathogenesis and inhibition. *Cornea.* 1987;6:250-257.
- Marsh RJ, Marshall J. Treatment of lipid keratopathy with the argon laser. *Br J Ophthalmol.* 1982;66:127-135.
- Mendelsohn AD, Stock EL, Lo GG, et al. Laser photocoagulation of feeder vessels in lipid keratopathy. *Ophthalmic Surg.* 1986;17:502-508.
- Nirankari VS, Baer JC. Corneal argon laser photocoagulation for neovascularization in penetrating keratoplasty. *Ophthalmology.* 1986;93:1304-1309.
- Marsh RJ. Argon laser treatment of lipid keratopathy. *Br J Ophthalmol.* 1988;72:900-904.
- Lai CM, Spilisbury K, Brankov M, Zaknich T, Rakoczy PE. Inhibition of corneal neovascularization by recombinant adenovirus mediated antisense VEGF RNA. *Exp Eye Res.* 2002;75:625-634.
- Brooks BJ, Ambati BK, Marcus DM, Ratanasit A. Photodynamic therapy for corneal neovascularization and lipid degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2004;88:840.
- Nishiyama N, Stapert RH, Zahng GD, et al. Light-harvesting ionic dendrimer porphyrins as new photosensitizers for photodynamic therapy. *Bioconjug Chem.* 2003;14:58-66.
- Jang WD, Nishiyama N, Zhang GD, et al. Supramolecular nanocarrier of anionic dendrimer porphyrins with PEGylated cationic block copolymer to enhance intracellular photodynamic efficacy. *Angew Chem Int Ed.* 2005;44:419-423.
- Ideta R, Tasaka F, Jang WD, et al. Nanotechnology-based photodynamic therapy for neovascular disease using a supramolecular nanocarrier loaded with a dendritic photosensitizer. *Nano Lett.* 2005;5:2426-2431.
- Usui T, Sugisaki K, Amano S, Jang WD, Nishiyama N, Kataoka K. New drug delivery for corneal neovascularization using polyion complex micelles. *Cornea.* 2005;24:S39-S42.
- Awan MA, Rarini SA. Review of photodynamic therapy. *Surgeon.* 2006;4:231-236.
- Harding S. Photodynamic therapy in the treatment of subfoveal choroidal neovascularization. *Eye.* 2001;15:407-412.
- Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia with verteporfin. 1-year results of a randomized clinical trial—VIP report no. 1. *Ophthalmology.* 2001;108:841-852.

17. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials—TAP report: Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1999;117:1329-1345.
18. Gohto Y, Obana A, Kaneda K, Miki T. Photodynamic effect of a new photosensitizer ATX-S10 on corneal neovascularization. *Exp Eye Res*. 1998;67:213-322.
19. Holtzer MP, Solomon KD, Vroman DT, et al. Photodynamic therapy with verteporfin in a rabbit model of corneal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:2954-2958.
20. Fossarello M, Peiretti E, Zucca I, Serra A. Photodynamic therapy of corneal neovascularization with verteporfin. *Cornea*. 2003;22:485-488.
21. Sawa M, Awazu K, Takahashi T, et al. Application of femtosecond ultrashort pulse laser to photodynamic therapy mediated by indocyanine green. *Br J Ophthalmol*. 2004;88:826-831.
22. Matsumura Y, Maeda H. A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: mechanism of tumoritropic accumulation of proteins and the antitumor agent SMANCS. *Cancer Res*. 1986;46:6387-6392.
23. Nishiyama N, Kataoka K. Current state, achievements, and future prospects of polymeric micelles as nanocarriers for drug and gene delivery. *Pharmacol Ther*. 2006;112:630-648.
24. Bae Y, Nishiyama N, Fukushima S, Koyama H, Matsumura Y, Kataoka K. Preparation and biological characterization of polymeric micelle drug carriers with intracellular pH-triggered drug release property: tumor permeability, controlled subcellular drug distribution, and enhanced in vivo antitumor efficacy. *Bioconjugate Chem*. 2005;16:122-130.
25. Nishiyama N, Okazaki S, Cabral H, et al. Novel cisplatin-incorporated polymeric micelles can eradicate solid tumors in mice. *Cancer Res*. 2003;63:8977-8983.

変形性関節症の疫学研究*

吉村典子[†] 岡 敬之[†] 村木重之[†] 馬淵昭彦[†] 延與良夫[†]
 吉田宗人[†] 鈴木隆雄[¶] 山本精三[¶] 川口 浩[§] 中村耕三[§]

緒 言

変形性関節症 (osteoarthritis: OA) は関節に非炎症性、進行性に骨形成性の変化を来し、疼痛によって日常生活に不都合を来す疾患である。OA は加齢とともに発生が増加するため、高齢化が急速に進み続けるわが国においては、その患者数は今後も増加し続けることは明らかである。平成 16 年の厚生労働省国民生活基礎調査の結果を見ると、高齢者が要支援になる原因としては老衰について本疾患が挙げられ、疾病の中では最も多いと報告されている。すなわち OA はきわめて多くの高齢者の生活の質 (quality of life: QOL) を低下させることによって、その健康寿命を短縮し、さらに医療費の高騰、労働力の低下の一因となっていることが明らかである。

しかしながら、本疾患は慢性に進行し経過が長いことから発生の日時の特定に困難がつきまとう。そのため OA の予防に必要な疫学指標を推定するためには一

般住民の集団を設定して、集団全体について検診を行う必要がある。このような研究デザイン上の困難と制約のために、患者数がきわめて多く、予防のニーズが大きいと考えられるにもかかわらず、本疾患を目的疾患とした疫学研究の報告は十分とは言えない。

著者らは国際共同研究の一環として、従来より OA の頻度と危険因子の研究を行ってきた。本稿ではその結果から OA の頻度と危険因子について述べ、最後に昨年開始され明らかになってきた大規模疫学研究を紹介したい。

1. OA の頻度

OA の有病率を明らかにするためには特性を明らかにした集団を設定し、X 線による悉皆調査を行う必要がある。著者らは和歌山県の山村部にコホートを設定し、その頻度を推定した。

1) L/S OA の有病率¹⁾

【対象と方法】著者らは和歌山県山村部で 40-79 歳の全住民 1543 人を対象として、コホートを設定した。この集団から 40-79 歳の各年代男女各 50 人、計 400 人をランダムに選び、骨粗鬆症予防検診を行った。骨粗鬆症検診の際に撮影された腰椎 X 線フィルムを、対象者の許可を得て熟練した整形外科医が 1 人で読影し、Kellgren-Lawrence (KL) の分類を用いて OA の頻度を求め、これを同様の調査を行っている英国ハートフォードシャー住民の頻度と比較した。

【結果】60 歳以上の骨粗鬆症予防検診参加者を対象としたため、解析対象者は男性 98 人、女性 99 人となった。KL の分類を用いた L/S OA の頻度を図に示す (図 1)。これから見ると、男性ではグレード 2 が最も多く、女性ではグレード 0/1 が最も多かった。この結果、L/S OA においては女性よりも男性の方がグレードが高い

Key words: Osteoarthritis, Prevalence, Risk factors, Population-based cohort study

*Epidemiology of Osteoarthritis in Japan

[†]東京大学医学部 22 世紀医療センター。Noriko Yoshimura, Hiroyuki Oka, Shigeyuki Muraki, Akihiko Mabuchi: Department of Joint Disease Research, 22nd Century Medical and Research Center, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

[‡]和歌山県立医科大学整形外科学教室。Yoshio Enyo, Munehito Yoshida: Department of Orthopaedic Surgery, Wakayama Medical University

[§]東京大学大学院医学系研究科外科学専攻感覚運動機能医学講座 整形外科学。Hiroshi Kawaguchi, Kozo Nakamura: Orthopaedic Surgery, Sensory and Motor System Medicine, Surgical Sciences, Graduated School of Medicine, The University of Tokyo

[¶]東京都老人総合研究所。Takao Suzuki: Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

[¶]東京都老人医療センター。Seizo Yamamoto: Tokyo Metropolitan Geriatric Medical Center

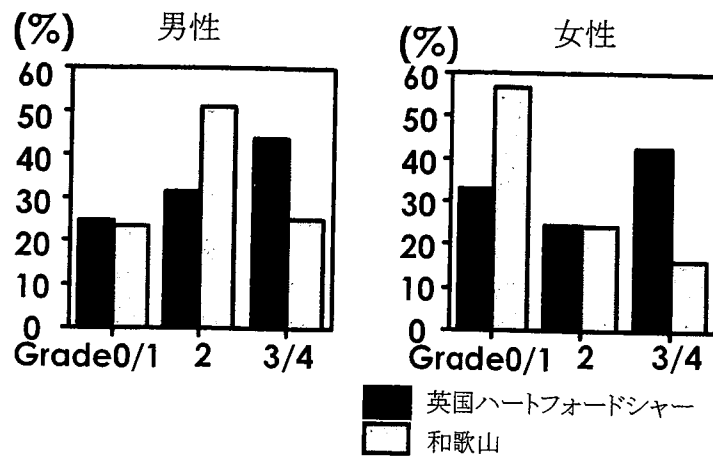


図1 K/L分類の分布

ことが明らかになった。英国住民と比較すると、男女ともに、L/Sのグレードは明らかに英国の方が重症であることがわかった。

2) Hip OAの有病率²⁾

【対象と方法】前述の和歌山県山村部における40-79歳の各年代男女各50人、計400人のランダムサンプリングによる骨粗鬆症予防検診参加者から、撮影された股関節X線フィルムを読影する許可を得て、熟練した整形外科医が1人で読影し、KL分類の変法であるCroft分類³⁾を用いてHip OAの頻度を求めた。

【結果】Hip OAの頻度調査においてもL/S OA調査と同様和歌山県山村部の骨粗鬆症予防検診受診者のうち60歳以上の男女としたため、解析対象者は男性99人、女性99人となった。この集団の股関節X線読影においてCroftの分類で3度以上を重症OAとし、その頻度を求めたところ、女性では2%に認められたが、男性では重症OAはいなかった。

2. OAの危険因子

疾病を予防するためには、まずその目的疾患の頻度を明らかにした後に、コホート研究や症例対照調査などの分析疫学的手法を用いて、疾病の危険因子、予防因子を明らかにすることが有効である。

著者らは、記述疫学的方法で得た結果を生かし、OAの発症要因に迫るために、Hip OAおよびKnee OAの症例対照研究を実施した。

1) Hip OAの危険因子⁴⁾

【対象と方法】和歌山県北部の和歌山市、有田市の5

つの病院の協力を得て本調査を行った。まず症例を調査の1年以内に対象病院を受診した45歳以上の男女で、整形外科医によりHip OAと診断され、かつ調査期間中に人工股関節全置換術の適応と診断されているものと定義した。対照は1症例につき1人とし、症例と性、年齢(±2歳)をあわせ、症例の住所における住民台帳よりランダムに抽出した。

調査は症例、対照とも同一の調査者が訪問し、本人の承諾をとった後に、対面聞き取り調査を行った。調査項目は職業、移手段、スポーツ、趣味、たばこ、アルコールの摂取頻度、関節障害の有無、運動障害の有無、既往歴、月経状況など約60項目となった。分析はconditional regression analysisにより行った。

【結果】表1に症例の身体的およびX線読影結果の特徴を示す。この結果からHip OAの症例においては、男性が圧倒的に少ないことがわかった。症例の年齢は63.8歳であり、その98.3%がKLグレード3以上の重症OAであった。症例と対照の背景要因を比較すると、社会経済指標の1つである最終学歴(卒業時年齢)、および、過去の膝痛の有無に有意差が見られたが、体格に差は認められなかった(表2)。職業上の動作のHip OA発生に対するリスクを求めたところ、荷重のかかる仕事が有意にリスクが高いことがわかった(表2)。この関連は最終学歴と過去の膝痛を補正しても認められた。

2) Knee OAの危険因子^{5),6)}

【対象と方法】和歌山県の和歌山市、有田市、大阪府泉南市の6つの病院の協力を得て本調査を行った。症例の定義は、調査の1年以内に対象病院を受診した45歳以上の男女で、整形外科医によりKL3度以上の

表 1 Hip OA 対象者の背景要因

	総数	男性	女性
症例数	114	11	103
年齢(標準偏差)[歳]	63.8(10.9)	61.0(10.0)	64.1(11.0)
股関節の部位			
一側性(%)	70(61.4)	4(36.4)	66(64.1)
両側性(%)	44(38.6)	7(63.6)	37(35.9)
Minimum joint space(% 1 mm 以下)	96.5	100	96
K/L グレード 3 以上	98.3	100	98

表 2 Hip OA の危険因子

危険因子	カテゴリー	オッズ比(95% CI)	
Body Mass Index(kg/m ²) [†]	軽い	1	
	中程度	0.8(0.4-1.5)	
	重い	1.0(0.5-1.9)	
最終学歴(卒業時年齢)[歳]	高い(18歳以上)	1	
	中程度(15-17歳)	1.4(0.8-2.5)	
	若い(14歳以下)	2.4(1.1-5.0)	
過去の膝痛	はい vs いいえ	2.3(1.3-4.3)	
最初の仕事			
	10キロ以上の荷物を持ち上げる	はい vs いいえ	1.4(0.8-2.7)
	25キロ以上の荷物を持ち上げる	はい vs いいえ	3.6(1.3-9.7)
	50キロ以上の荷物を持ち上げる	はい vs いいえ	5.4(1.2-25.4)

*p<0.05

[†]3分位で比較

Knee OA と診断されているものとした。対照は 1 症例につき 1 人とし、症例と性、年齢(±2 歳)をあわせ、症例の住所における住民台帳よりランダムに抽出した。調査は症例、対照とも同一の調査者が訪問し、本人の承諾をとった後に、対面聞き取り調査を行った。調査項目は Hip OA と同様、職業、移動手段、スポーツ、趣味、たばことアルコールの摂取頻度、関節障害の有無、運動障害の有無、既往歴、月経状況など約 60 項目であった。分析は conditional logistic regression analysis により行った。

【結果】表 3 に症例と対照の身体的特徴と背景要因を示す。Knee OA においても集められた症例の男女比では男性が少なかった。症例は対照よりも体重が重く、体格指数である body mass index (BMI kg/m²) は有意に高かった。Conditional logistic regression analysis によって、Knee OA の危険因子を求めたところ、体重、膝のけが、職業上の動作が関連していることがわかった。職業について詳しく解析を行うと、男性では、

はじめて就いた職業が肉体をよく使う労働であることがリスクを上昇させていた。女性では就業期間が長いほどオッズ比は有意に高くなっていた(表 4)。

3. 大規模疫学研究 ROAD

前述の著者らが行ってきた OA を目的疾患とした疫学研究はいずれも小規模なものであり、研究方法、特にサンプリング方法には細心の注意を払ったつもりではあるものの、この結果を一般化することには問題が多いと考えられた。しかしその一方、2010 年にはわが国の人口の 25%以上が 65 歳以上となると推測され、要支援の対象となる原因疾患の第 1 位が OA であることを考え合わせる⁷⁾と OA の予防対策はまさに待ったなしの状況にある。

そこで著者らは、わが国の一般住民における OA の有病率・発生率などの基本的疫学指標を明らかにし、その危険因子となる生活習慣を同定すること、さらに OA の経過、各治療別の経過に影響を及ぼす要因について

表 3 Knee OA の症例と対照の背景要因

	男性		女性	
	症例	対照	症例	対照
患者数	37	37	101	101
年齢(歳)	70.0±6.6	70.1±7.0	73.3±9.8	73.3±9.8
体重(kg)	64.1±10.7*	59.3±8.7	53.8±10.1**	49.7±8.6
身長(cm)	162.5±6.9	163.0±6.7	148.8±6.3	149.6±6.9
Body Mass Index(kg/m ²)	24.2±3.4*	22.4±3.8	24.3±3.9***	22.1±3.0
喫煙率(%)	16(43.2)	15(40.5)	9(8.9)	5(5.0)
飲酒率(週 5 回以上, %)	20(54.1)	22(59.5)	10(9.9)	5(5.0)

平均 ± 標準偏差
()内%

*p<0.05, 症例 vs 対照

表 4 Knee OA の危険因子

性別	カテゴリー	補正後オッズ比(95%CI)		
男性	過去の最大体重 [†]			
	中程度 vs 軽い	1.25(0.29-5.35)		
	重い vs 軽い	6.01(1.18-30.5)*		
	いずれかの膝のけが	あり vs なし	6.25(1.13-34.5)*	
	職業上の要因	はじめて就いた仕事が肉体的労働*(vs 他の職種)	6.20(1.40-27.5)*	
女性	過去の最大体重 [‡]			
	中程度 vs 軽い	3.13(0.94-10.48)		
	重い vs 軽い	4.42(1.17-16.64)*		
		いずれかの膝のけが	あり vs なし	6.84(2.35-19.94)***
		移動	ほぼ毎日自転車に乗るのが 12 カ月以上(vs 未満)	1.77(0.66-4.78)
		職業上の要因	はじめて就いた仕事で 2 時間以上座る(vs 未満)	0.35(0.15-0.84)*
			現在までについた仕事の数(vs 1 つ)	0.92(0.67-1.25)
		総就労年数(1 年)	1.05(1.01-1.08)**	

各リスク要因はお互いに補正された。

95%CI: 95% 信頼区間

[†]体重は 3 分位で比較。男性では、軽い: 61.0 kg 未満, 中程度: 61.0 kg 以上 72.0 kg 未満, 重い: 72.0 kg 以上。女性では、軽い: 55.0 kg 未満, 中程度 55.0 kg 以上 62.0 kg 未満, 重い: 62.0 kg 以上

*ここでは肉体的労働を工場, 建築, 農業, 漁業と定義した。

p<0.05, *p<0.01, ****p<0.001

明らかにすることを目的として, 大規模臨床統合データベースの設立を企画した。この一連の研究活動を ROAD(Research on Osteoarthritis Against Disability)プロジェクトと名付けた。ROAD は, 特徴の異なる地域の一般住民計 5000 人と, OA 患者 5000 人を 10 年間追跡する 2 本立てのコホート研究であり, 詳細なゲノム情報と臨床情報をともに含む統合データベー

スの構築を目指している。

ここではすでに研究が進んでいる 2 つの地域コホートの結果から, OA の有病率を推定したので報告する³⁾。

【対象と方法】都市部コホートとして, 東京都板橋区において 2005 年 1 月-12 月に骨関節疾患予防検診として 60 歳以上の住民を対象に問診票調査, 運動機能調

査, および腰椎・膝 X 線撮影を行った. また, 山村部コホートとして, 和歌山県日高川町において 40 歳以上の住民を対象として 2005 年 11 月-2006 年 2 月に板橋区と同様の検診を行った. X 線画像は KL 法を用いて整形外科医が読影し, グレード 2 以上を OA 変化ありとした.

【結果】都市部コホートでは現在 1300 人の検診が終了しており, X 線の解析については 1030 人(男性 355 人, 女性 675 人: 平均年齢 76.9 歳)が終了した. 山村部の検診には 864 人の参加を認めたが, 40 歳未満の 9 人を除き, 855 人(男性 317 人, 女性 538 人: 平均年齢 69.3 歳)の結果を解析した. この結果, 両地域における 50 歳以上の住民の腰椎に OA 変化を認めるものの割合(有病率)は, 男性で 81%, 女性で 68%であることがわかった. また, 左右いずれかの膝に OA 変化を認めるものを Knee OA と定義すると, Knee OA の有病率は男性で 54%, 女性で 75%となった. これを平成 16 年度の年齢別人口構成にあてはめてみると, 全国で男性 1770 万人, 女性 1530 万人, 総計 3300 万人が L/S OA, 男性 1240 万人, 女性 1840 万人, 総計 3080 万人が Knee OA であると推定された. これは X 線での診断結果からの推定であるため, 症状が顕在化した患者数というわけではないが, 潜在患者数としても従来 の試算よりもはるかに高い数字であった.

おわりに

本稿では, 著者らが行ってきた OA に関する疫学研究について述べ, その欠点をふまえた上で開始された ROAD プロジェクトの概要を紹介した. ROAD は従来の OA 研究にはなかった規模の人的, 物的環境を背景としており, 本プロジェクトによって OA の疫学指標が確立し, その発症要因の解明と治療の標的分子が同定できれば, 焦眉の課題である OA の根本的な予防・治療法の実現も視野に入ってくる. これは, 高齢者 QOL の改善, 健康寿命の延伸につながるのみならず, 医

療経済的にも大きな意味を持つと考える. しかしこのプロジェクトはまだ始動したばかりであり, 今後多くの専門家や現場の方々とのネットワークを強化し, その指導と協力を得て, 研究の精度をあげ, 継続拡大させていきたい.

文 献

- 1) Yoshimura N, Dennison E, Wilman C, et al. Epidemiology of chronic disc degeneration and osteoarthritis of the lumbar spine in Britain and Japan: A comparative study. *J Rheumatol* 2000; 27: 429-33.
- 2) Yoshimura N, Campbell L, Hashimoto T, et al. Acetabular dysplasia and hip osteoarthritis in Britain and Japan. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 1193-7.
- 3) Croft P, Cooper C, Wickham C, et al. Defining osteoarthritis of the hip for epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 514-22.
- 4) Yoshimura N, Sasaki S, Iwasaki K, et al. Occupational lifting is associated with hip osteoarthritis: A Japanese case-control study. *J Rheumatol* 2000; 27: 434-40.
- 5) Yoshimura N, Nishioka S, Kinoshita H, et al. Risk factors for knee osteoarthritis in Japanese women: Heavy weight, past joint injuries and occupational activities. *J Rheumatol* 2004; 31: 157-62.
- 6) Yoshimura N, Kinoshita H, Hori N, et al. Risk factors for knee osteoarthritis in Japanese men: A case control study. *Modern Rheumatology* 2006; 16: 24-9.
- 7) 厚生労働省. 平成 16 年国民生活基礎調査の概況. http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa_04/4-2.html
- 8) 吉村典子, 村木重之, 岡敬之他. 一般住民における変形性関節症の有病率とその地域差: Research on Osteoarthritis Against Disability (ROAD) プロジェクト. *日本骨代謝学会雑誌*, 第 24 回日本骨代謝学会学術集会プログラム抄録集 s151, 2006.

椎体骨折

①危険因子

Risk factors for vertebral fractures

吉村 典子

Noriko Yoshimura(助教授) / 東京大学大学院医学系研究科関節疾患総合研究講座

key words

骨粗鬆症による骨折のうち最も頻度が高いと考えられる脊椎椎体骨折の予防のためにその危険因子を明らかにした。「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006年版」は、MEDLINE、医学中央雑誌データベース、Cochrane Libraryより、エビデンス基準の高い文献を検討し、エビデンスレベル、推奨の強さを記載したガイドラインである。これによると、骨粗鬆症による椎体骨折の危険因子として、年齢、性別(女性)に加えて、低骨密度、既存椎体骨折、喫煙、ステロイド使用、体格があげられた。

エビデンス
低骨密度
既存骨折
喫煙
ステロイド使用

はじめに

骨粗鬆症に伴う骨折は、脊椎椎体、大腿骨頸部、橈骨遠位端、上腕骨近位端に好発するが、その他に大腿骨頸部以外の大腿骨、肋骨、骨盤、鎖骨・肩甲骨・胸骨、下腿骨(脛骨、腓骨)などにも認められる。これら骨粗鬆症に関連する骨折の中でも椎体骨折の頻度について、著者らは和歌山県山村における追跡調査の結果、もともと椎体骨折が認められなかったものに10年間で新たに骨折が発生する新規椎体骨折累積発生率は、男性では40歳代2.2%、50歳代4.9%、60歳代5.1%、70歳代10.8%であり、女性では40歳代から順に2.1%、4.5%、14.0%、22.2%であることを報告した(図)¹⁾。この結果か

ら明らかのように、椎体骨折の頻度は極めて高く、予防が急務となる疾患である。本稿では、疾病予防のための重要な手がかりとなる椎体骨折の危険因子についてエビデンスに基づいて述べることにする。

エビデンスに基づいた
椎体骨折の危険因子

「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006年版」は、MEDLINE、医学中央雑誌データベース、Cochrane Libraryより、エビデンス基準のⅡ(一つ以上のランダム化比較試験による)以上の範疇に入る文献、あるいは骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会が採択を決定する文献を検討し、エビ

デンスレベル、推奨の強さを記載したガイドラインである。

このガイドラインには骨粗鬆症による骨折の危険因子²⁾として、メタアナリシス、システマティックレビューによる結果がまとめられている。ここから椎体骨折の危険因子についてみると、まず低骨密度があげられる³⁾。次に骨密度と独立した危険因子として、既存椎体骨折⁴⁾、喫煙⁵⁾、ステロイド使用⁶⁾が、さらに骨密度を介した危険因子として体格⁷⁾があげられている(表)。ガイドラインでは、同じ骨密度でも年齢が高いほど骨折リスクが上がることから、これら危険因子と、年齢を考慮することが骨折リスクの高い人の効果的な判別に有効であると述べられている。

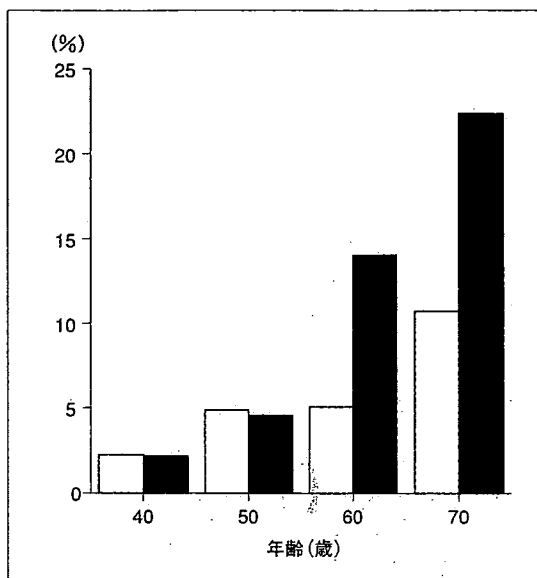


図 脊椎椎体骨折の累積発生率(10年)
 □：男性、■：女性
 (文献1)より引用改定)

表 脊椎椎体骨折の危険因子

危険因子	相対危険度(基準)	出典
低骨密度	2.3(腰椎骨密度1標準偏差低下あたり)	3)
既存骨折あり	4(既存椎体骨折なし)	4)
喫煙	1.76(喫煙しない)	5)
ステロイド使用あり	2.6~2.86(使用歴なし)	6)
体格*	0.93(BMI**1kg/m ² あたり)	7)

*：脊椎椎体骨折を含む骨粗鬆症性骨折

**：Body mass index

(文献2)より引用改定)

として加わってくるであろう。一例をあげれば、骨代謝マーカー、特に骨吸収マーカーの測定は骨折の高危険群の絞り込みに有益な指標となることが期待される。ビタミンD受容体多型や、エストロゲン受容体多型など、遺伝子多型なども「変容することは困難な項目であっても、これらによって修飾されるライフスタイルなどが変容可能」な因子と考え、これらを明らかにすることにより、疾病の予防につながることも期待される。

文 献

- 1) Yoshimura N, Kinoshita H, Oka H, et al. Cumulative Incidence and Changes in Prevalence of Vertebral Fractures in a Rural Japanese Community : A 10-year Follow-up of the Miyama Cohort. Archives Osteoporos, DOI 10. 1007/s11657-006-0007-0, 2006 (online)
- 2) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会(代表 折茂 肇)編：骨粗鬆症による骨折の危険因子。骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006年度版。34-35, 東京, ライフサイエンス出版, 2006
- 3) Marshall D, Johnell O, Wedel H : Meta-analysis of how well measures

おわりに

本稿で述べた危険因子は不変のものではない。最近の研究や診断の進歩は著しく、生活習慣要因のような古典的リスクファクターに加えて、今後骨粗鬆症の早期発見に役立つさまざまな診断法が開発され、高危険群の評価指標

吉村 典子(Noriko Yoshimura)

昭和61年 和歌山県立医科大学卒業。
 平成3年 和歌山県立医科大学公衆衛生学助手、
 平成9年~10年 英国 Southampton 大学
 Southampton General Hospital MRC Environmental
 Epidemiology Unit に留学。
 帰国後、平成11年 和歌山県立医科大学公衆衛生学講師。
 平成17年3月より東京大学大学院医学系研究科関節疾患総合研究講座助教授。



- of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* **312** : 1254-1259, 1996
- 4) Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, et al : Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures ; a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* **15** : 721-739, 2000
- 5) Vestergaard P, Mosekilde L : Fracture risk associated with smoking ; a meta-analysis. *J Intern Med* **254** : 572-583, 2003
- 6) Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C : The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis ; a meta-analysis. *Osteoporos Int* **13** : 777-787, 2002
- 7) De Laet C, Kanis JA, Oden A, et al : Body mass index as a predictor of fracture risk ; a meta-analysis. *Osteoporos Int* **16** : 1330-1338, 2005

①危険因子

Risk factors for non-vertebral fractures

吉村 典子

Noriko Yoshimura(助教授) / 東京大学大学院医学系研究科関節疾患総合研究講座

key words

骨粗鬆症による骨折のうち寝たきりの原因となり高齢者の QOL を最も低下させる大腿骨頸部骨折と、その他の骨粗鬆症性骨折について、エビデンスに基づく危険因子を検討した。「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006年版」によると、大腿骨頸部骨折の危険因子として、年齢、性別(女性)、低骨密度、既存骨折、喫煙、飲酒、ステロイド使用、骨折家族歴、運動があげられている。さらに、椎体骨折も含む骨粗鬆症性骨折についてみると、上記に加えて体格が小さいことが危険因子となることが明らかになった。

大腿骨頸部骨折
骨粗鬆症性骨折
エビデンス
危険因子

はじめに

脊椎椎体以外の骨粗鬆症による脆弱性骨折の部位としては、大腿骨頸部、橈骨遠位端、上腕骨近位端がまずあげられ、その他に大腿骨頸部以外の大腿骨、肋骨、骨盤、鎖骨・肩甲骨・胸骨、下腿骨(脛骨、腓骨)にも骨折が認められる。なかでも寝たきりの原因となり高齢者の quality of life (QOL) を著しく低下させる大腿骨頸部骨折について、わが国においては、厚生省シルバーヘルスサイエンス研究老人性骨粗鬆症の予防及び治療法に関する総合的研

究事業骨粗鬆症におけるテーラーメイド医療の確立に関する研究班(2002: いずれも班長、折茂 肇)により全国頻度調査が5年ごとに4回行われてきた。その結果、2002年の大腿骨頸部骨折発生数は117,900人(男性25,300人、女性92,600人)となり、前3回の調査結果よりもさらに患者数が増えていることがわかった。年代別にみても高齢の年代で増加傾向にあることが明らかになった(図)¹⁾。

大腿骨頸部骨折以外の非椎体骨折としては、橈骨遠位端骨折や上腕骨近位端骨折があげられる。これら骨折の頻度については、Hagino らにより橈骨遠位端骨折は男女とも50歳代以降に多く発症し、上腕骨近位端骨折は男女とも60歳代以降に多く発症し、いずれも

女性に多く、経年的には上昇傾向にあることが報告されている²⁾。

危険因子については、大腿骨頸部骨折については報告が多いが、それ以外の非椎体骨折について個別に危険因子を求めた研究は少なく、大腿骨頸部骨折、椎体骨折を含めた骨粗鬆症性骨折として取り扱われることが多い。したがって本稿においては、非椎体骨折の危険因子として、大腿骨頸部骨折、椎体骨折を含めた骨粗鬆症性骨折の危険因子について検討することとする。

エビデンスに基づいた
大腿骨頸部骨折、および椎体骨折を
含めた骨粗鬆症性骨折の危険因子

「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006年版」には、骨粗鬆症による骨折の危険因子³⁾として、メタアナリシ

ス、システマティックレビューによる結果がまとめられている。ここから大腿骨頸部骨折の危険因子についてみると、年齢、性別(女性)、低骨密度⁴⁾の他に、骨密度と独立した危険因子として、既存椎体骨折⁵⁾、喫煙⁶⁾、飲酒⁷⁾、ステロイド使用⁸⁾、骨折家族歴¹⁰⁾、運

動¹¹⁾があげられている。さらに、椎体骨折も含む骨粗鬆症性骨折についてみると、前記に加えて既存骨折¹²⁾、体格が小さいこと(骨密度を調整しない場合)が危険因子となること¹³⁾が明らかになった(表)。

おわりに

わが国も含めて骨粗鬆症に伴う骨折のうち上腕骨近位端骨折、大腿骨頸部以外の大腿骨、肋骨、骨盤、鎖骨・肩甲骨・胸骨、下腿骨(脛骨、腓骨)の疫学調査は極めて少なく、危険因子の推定も報告されていない。生命予後への影響は少ないかもしれないが、高齢者のQOLを低下させる可能性がある大腿骨頸部骨折以外の非椎体骨折についても、個別の実態の解明が待たれるところである。

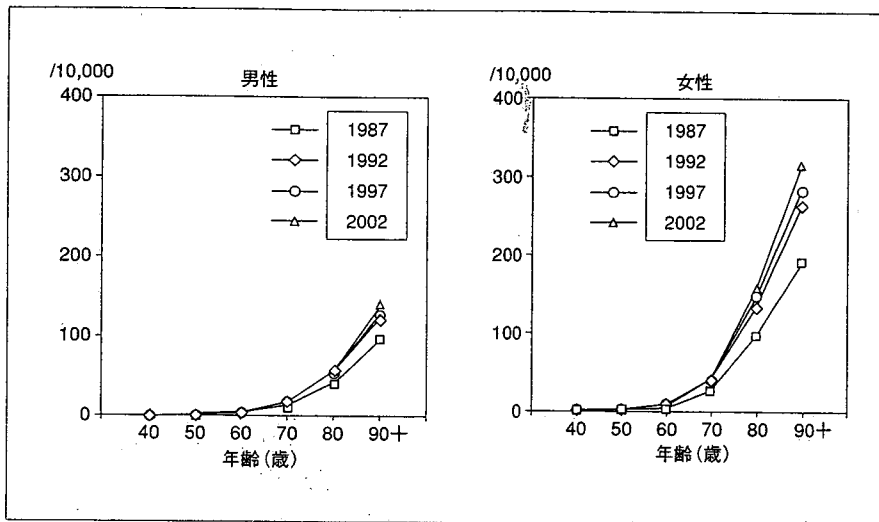


図 大腿骨頸部骨折発生率(1987~2002年)
(文献1)より引用改変)

文 献

- 1) 折茂 肇, 坂田清美: 第4回大腿骨頸部骨折全国頻度調査成績-2002年

表 非椎体骨折の危険因子

危険因子	相対危険度(基準)		出典
	大腿骨頸部骨折	椎体骨折を含む骨粗鬆症性骨折	
低骨密度	2.6(大腿骨頸部骨密度1標準偏差低下あたり)	1.5(骨密度1標準偏差低下あたり)	4)
既存骨折あり	2(既存椎体骨折なし)	1.86(既存骨折なし)	5), 12)
喫煙	1.39(喫煙しない)	1.26(喫煙しない)	6)
飲酒1日2単位以上	1.68(1日2単位未満)	1.23(1日2単位未満)	7)
ステロイド使用あり	2.48~4.42(使用歴なし)	1.71~2.63(使用歴なし)	9)
骨折家族歴あり	2.3(親の大腿骨頸部骨折)	1.18(親の骨折)	10)
運動	20~40%リスク低い		11)
体格		0.93(BMI*1kg/m ² あたり)	13)

* : Body mass index

(文献3)より引用改変)

- における新発生患者数の推定と15年間の推移。日本醫事新報 **4180** : 25-30, 2004
- 2) Hanigo H, Yamamoto K, Ohshiro H, et al : Changing incidence of hip, distal radius, and proximal humerus fractures in Tottori Prefecture, Japan. *Bone* **24** : 265-270, 1999
- 3) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会(代表 折茂 肇)編: 骨粗鬆症による骨折の危険因子。骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006年度版。34-35, 東京, ライフサイエンス出版, 2006
- 4) Marshall D, Johnell O, Wedel H : Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* **312** : 1254-1259, 1996
- 5) Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, et al : Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures ; a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* **15** : 721-739, 2000
- 6) Vestergaard P, Mosekilde L : Fracture risk associated with smoking ; a meta-analysis. *J Intern Med* **254** : 572-583, 2003
- 7) Kanis JA, Johansson H, Johnell O, et al : Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int* **16** : 737-742, 2005
- 8) Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C : The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis ; a meta-analysis. *Osteoporos Int* **13** : 777-787, 2002
- 9) Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al : A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* **19** : 893-899, 2004
- 10) Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al : A family history of fracture and fracture risk ; a meta-analysis. *Bone* **35** : 1029-1037, 2004
- 11) Gregg EW, Pereira MA, Caspersen CJ : Physical activity, falls, and fractures among older adults ; a review of the epidemiologic evidence. *J Am Geriatr Soc* **48** : 883-893, 2000
- 12) Kanis JA, Johnell O, De Laet C, et al : A meta-analysis of the effects of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* **35** : 375-382, 2004
- 13) De Laet C, Kanis JA, Oden A, et al : Body mass index as a predictor of fracture risk ; a meta-analysis. *Osteoporos Int* **16** : 1330-1338, 2005

吉村 典子(Noriko Yoshimura)

昭和61年 和歌山県立医科大学卒業。
 平成3年 和歌山県立医科大学公衆衛生学助手,
 平成9年~10年 英国 Southampton 大学
 Southampton General Hospital MRC Environmental
 Epidemiology Unit に留学。
 帰国後, 平成11年 和歌山県立医科大学公衆衛生学講師。
 平成17年3月より東京大学大学院医学系研究科関節疾患総
 合研究講座助教授。



メタボリックシンドロームと変形性関節症

吉村典子*

変形性関節症の有病者数を明らかにするために、都市部と山村部の住民を対象に腰椎、膝X線撮影をおこなった住民調査(Research on Osteoarthritis Against Disability: ROADプロジェクト)の結果、全国で男性1,240万人、女性1,840万人、総計3,080万人が膝の、男性1,770万人、女性1,530万人、総計3,300万人が腰椎の変形性関節症であると推定された。またcase control studyの結果から変形性膝関節症と肥満との強い関連が示唆された。メタボリックシンドロームと変形性関節症は、いずれも生活習慣病であり、肥満との関連性が強く、さらに一次予防の重要性において共通していることがわかった。

Key words 肥満、疫学、危険因子、生活習慣病、一次予防

はじめに

メタボリックシンドロームとは、内臓脂肪型肥満(内臓肥満・腹部肥満)に高血糖(耐糖能異常)・高血圧・高脂血症のうち2つ以上を合併した状態であり、動脈硬化性疾患のハイリスク群として予防・治療の対象とされている。メタボリックシンドロームの患者数は厚生労働省の平成16年国民健康・栄養調査結果の概要¹⁾によると、40～74歳の男性の2人に1人、女性の5人に1人が強く疑われるものまたは予備群と考えられている(図①)。さらに同報告書によると、メタボリックシンドロームの診断基準の1つである内臓脂肪型肥満の診断基準の1つである上半身肥満が疑われるものの割合は、20歳以上の総数で男性の29.3%、女性の14.2%であり、肥満を体格指数の1つであるbody mass index (BMI, kg/m²)25以上でみると、20

年前に比べて男性でその割合が増加していることが明らかとなった。

一方、関節に非炎症性、進行性に骨形成性の変化をきたし、疼痛によって歩行障害など日常生活に不都合をきたす変形性関節症(osteoarthritis: OA)は、日常診療で遭遇する頻度が高く、臨床的にきわめて重要な疾患である。平成16年の厚生労働省国民生活基礎調査の結果²⁾をみると、高齢者が要支援になる原因としては老衰に次いで本疾患があげられ、疾病のなかでは最も多いと報告されている(図②)。すなわちOAはきわめて多くの高齢者の生活の質(quality of life: QOL)を低下させ、その健康寿命を短縮し、さらに医療費の高騰、労働力の低下の原因となる疾患である。しかしながらOAの予防対策を立てるために必要な疫学的アプローチをおこなった報告は少なく、有病数や発症要因について十分に把握されていると

*YOSHIMURA Noriko/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

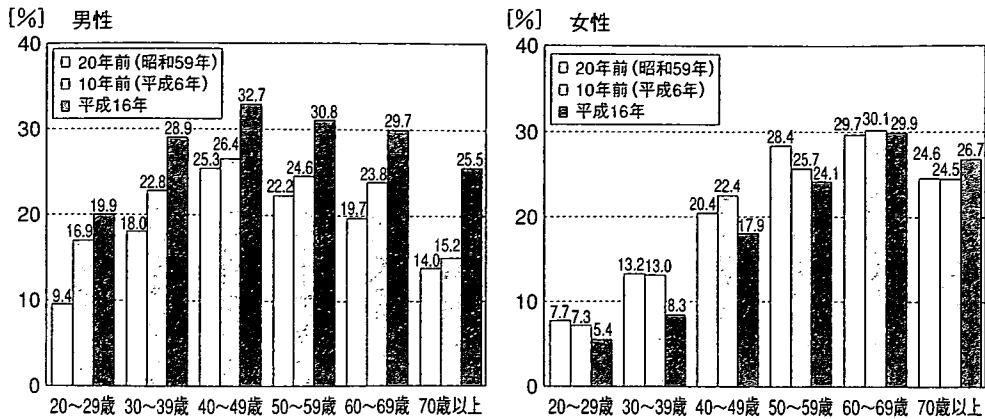


図1 肥満者 (BMI≥25)の割合とその推移
(<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/05/h0508-1a.html>より引用)

はいえない。

本稿ではまずOAの疫学について述べ、さらにOAとメタボリックシンドロームとの類似点と相違点について、主としてOAの視点から概説する。

OAの疫学

OAの疫学研究はまだ十分であるとはいえず、今OAの患者がどのくらいいるのか(有病率)、年間どの程度新しいOA患者が発生しているのか(発生率)もまだ十分明らかになっていない。筆者らは、1993年より英国との比較研究をおこなうことにより、疾病の危険因子を明らかにしてきた。さらに2006年より大規模疫学研究を立ち上げ、追跡研究を開始したのでその結果について述べる。

1) OAの頻度—ROADプロジェクト

OAは加齢とともに進行する疾患であるが、慢性に進行し経過が長いことから発生日時の特定が困難である。そのためOAの有病率や発生率を推定するためには、医療機関における患者調査だけでは本来の目的を達することができない。このような慢性疾患の有病率や発生率を求めるためには、一般住民の集団を設定して、集団全体のスクリーニングをおこなう必要があるのである。しかし、多くの困難と制約のために、患者数がきわめて多いと考えられるにもかかわらず、本疾患を目的疾患とした研究報告は十分とはいえない。

筆者らは、OAの有病率を明らかにするために、都市

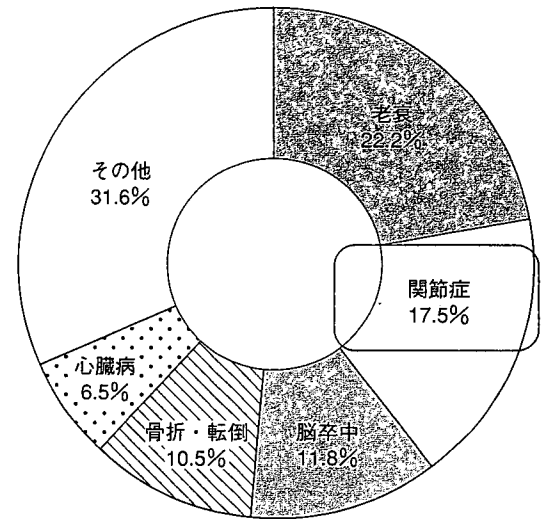
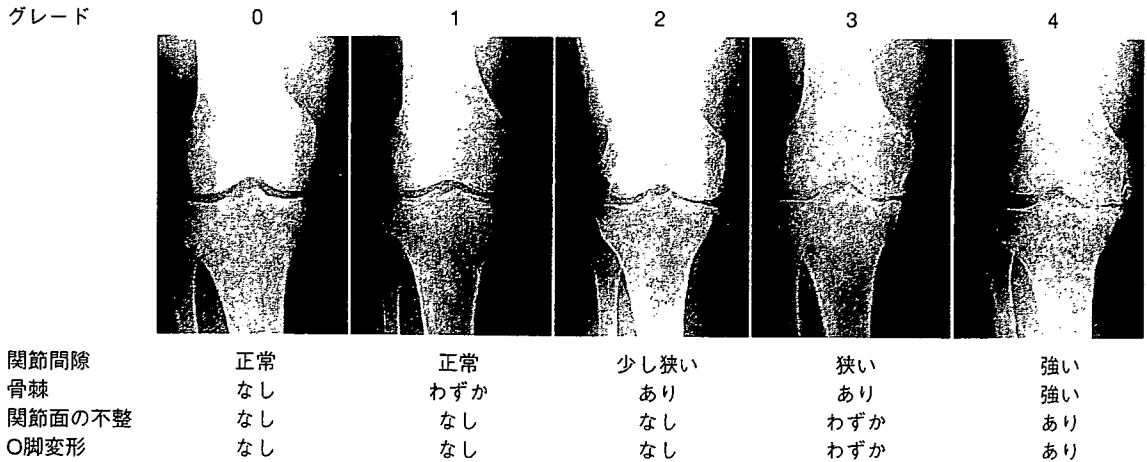


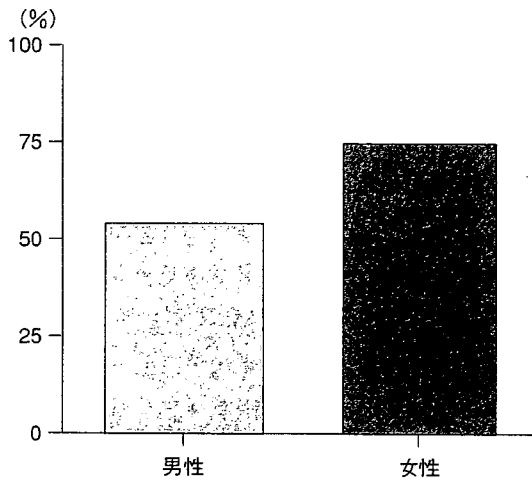
図2 要支援となる原因
(厚生労働省 国民生活基礎調査 平成16年度)

部の住民1,344人と山村部の住民864人を対象に問診票調査、運動機能調査、および腰椎、膝X線撮影をおこなった (Research on Osteoarthritis Against Disability : ROADプロジェクト)。X線画像はKellgren-Lawrence法(図3)を用いて整形外科医が読影し、グレード2以上をOA変化ありとした³⁾。

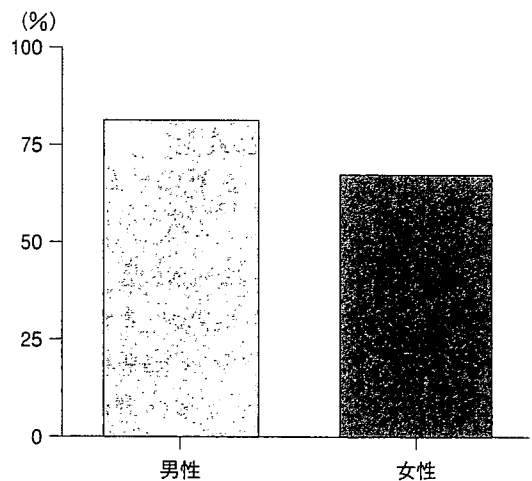
両地域における50歳以上の住民のX線結果における膝OA、腰椎OAの有病率を図に示す(図4、5)⁴⁾。男女いずれも50歳以上の50%以上にOA変化が認められることがわかった。これを平成16年度の年齢別人口構成にあてはめてみると、全国で男性1,240万人、女性1,840万人、総計3,080万人が膝OA、男性1,770万人、女性1,530万人、



図③ Kellgren-Lawrence法での読影によるX線上の変形性関節症の進行(膝を例として)



図④ 変形性膝関節症の有病率(50歳以上)
(吉村典子ほか, 2006⁹⁾より改変引用)



図⑤ 変形性腰椎症の有病率(50歳以上)
(吉村典子ほか, 2006⁹⁾より改変引用)

総計3,300万人が腰椎OAであると推定された。これはX線での診断結果からの推定であるため、症状が顕在化した患者数というわけではないが、潜在患者数としても従来の試算よりもはるかに高いことが示唆された。

2) OAの危険因子—国際比較研究

筆者らは日本人におけるOAの疫学的特徴を明らかにするために、1993年から英国と比較研究をおこなってきた。日英で同じ方法を用いて疫学研究をおこない、その結果を比較することにより、まず、それぞれの国における疾病の疫学的特徴を把握できるだけでなく、疾病の民族的差異をも明らかにすることが可能となる。そこで変

形性股関節症(股関節OA)および膝OAについて、人工関節置換術の適応と診断された45歳以上の患者を症例とし、性、年齢をあわせ、症例の住所における住民台帳よりランダムに抽出した一般住民を対照とした症例対照調査を日英両国でおこなった。

その結果、股関節OAでは、英国においては肥満は疾病の発症に強く関連していたが、日本では体格の影響はなかった。一方、膝OAにおいては日英両国とも体重が重いほどオッズ比が有意に高くなっていた(表①)^{5)~10)}。わが国の研究において、股関節OAに体重の影響が少ないのは、OA発症年齢における体格が欧米人に比べて比較的小さいこと、あるいは股関節OAに関しては解剖学

表① 変形性関節症の危険因子の日英比較

	股関節OA		膝OA	
	英国 (文献5)6より引用) オッズ比(95%信頼区間)	日本 (文献7)より引用) オッズ比(95%信頼区間)	英国 (文献8)より引用) オッズ比(95%信頼区間)	日本 (文献9)10より引用) オッズ比(95%信頼区間)
肥満(BMI*上位1/3vs下位1/3)	8.3(5.2-13.4)	有意な関連なし	1.7(1.3-2.4)	3.9(1.0-14.8)(男性) 4.2(1.2-16.6)(女性)
当該関節外傷の既往	4.5(3.0-6.8)	強い関連*	4.3(2.2-8.4)	7.5(2.4-23.5)(男性) 5.0(2.4-10.2)(女性)
職業動作の関与	50kg以上を持ちあげる(男性のみ)	50kg以上を持ちあげる 2時間以上座る(予防)	ひざまづく、スクワット動作 長い距離を歩く 25kg以上を持ちあげる	2時間以上座る(予防) 総就業年数が少ない(予防)

\$ BMI: body mass index (kg/m²).

: 対照群に既往なしのためオッズ比計算できず.

的に欧米にくらべて白蓋が浅いこと¹¹⁾が影響している可能性がある。

変形性関節症と メタボリックシンドローム

OAとメタボリックシンドロームの関連を明らかにするためには、OAをきたしているもののうちのどれだけの割合が将来メタボリックシンドロームを発症するのか、あるいはメタボリックシンドロームと診断されたもののうちのどれだけの割合が将来OAを発症するのかについて検討するのが理解しやすい。しかしOAについての本格的な疫学研究はまだ端緒についたばかりであることや、メタボリックシンドロームの概念は比較的新しく、わが国においてもまだその暫定的な定義が発表されたばかりであることを考えると、現状ではこのような直接の関連を明らかにすることは困難である。

しかしながらOAとメタボリックシンドロームには大きな共通点がある。まずは、いずれも前述のとおり予備群を合わせた潜在患者がきわめて多いと推測されることである。つぎに、肥満との強い関連である。メタボリックシンドロームは内臓脂肪型肥満が診断基準の1つであることからその関与が明らかであり、膝OAと肥満との関連は前述の危険因子で述べたように明らかである。肥満を解消するためには日常生活において運動量を増やしたり栄養の改善を図ることが必要になってくる。すなわちOAもメタボリックシンドロームも日常の生活習慣がその

発症に大きく影響するという点でも共通している。

現在厚生労働省が「生活習慣病のしおり」¹²⁾により生活習慣病と明確に規定しているのは、循環器病(高血圧症、高脂血症、脳卒中、虚血性心疾患)、糖尿病、がん、歯および歯周の病気であり、それに準ずるものとして肥満が取りあげられている。これからみるとメタボリックシンドロームの診断基準は規定されている生活習慣病そのものであるといえるが、OAはまだ生活習慣病であると公式には記述されていない。しかし「一般に30~40歳代以上の世代から発症しやすくなり、かつその発症に生活習慣(食事習慣、運動習慣、肥満、喫煙、飲酒など)が深くかかわると考えられている病気の総称」であるという生活習慣病本来の定義に立ち返ると、OAもまた生活習慣病の1つであることは明らかである。

生活習慣病の特徴は、日々に基因するさまざまな要因が疾病の発症や進展に大きく寄与しており、その一次予防が最も重要であるという点である。疾病の予防には一次予防、二次予防、三次予防とあるが、一次予防とは、早期発見早期治療を目的とした二次予防、リハビリテーションと再発防止を目的とした三次予防とは異なり、疾病発症以前に検診や生活習慣介入をおこなうことにより健康増進を図り、その発症を予防することである。メタボリックシンドローム、とくに耐糖能異常や高血圧に関しては各自自治体における老人保健法にもとづく健康診査(住民検診)の項目に採用され疾病の一次予防のための重要な資料となっている。しかし残念ながらOAに関して

は現在のところこのようなシステム化された検診の体制は整っていない。

おわりに

本稿ではまずOAの疫学について述べ、生活習慣病としてのメタボリックシンドロームとOAの共通点について述べた。まとめると、この2つの疾患の共通点はいずれも予備群をあわせた潜在患者数がきわめて多く認められること、肥満が関与していることである。またいずれも生活習慣病であり、検診によって予防可能であるということも同様である。

骨関節疾患の分野で、生活習慣病の1つであり、自治体による検診活動など一次予防が活発に推進されているのは骨粗鬆症のみである。しかし高齢者のQOLの維持改善という視点からみた場合、疼痛や歩行困難をきたし高齢者の自立を妨げるOAの予防は骨粗鬆症と同様きわめて重要であり、今後関節疾患の一次予防の重要性が増していくのは間違いないと思われる。

しかしその一方、疾病予防のための重要な生活習慣改善の柱である食生活や運動習慣の導入についてはエビデンスに乏しいのもまた事実である。ROADに示されるような大規模疫学研究は2006年スタートを切ったが、これに加えて、私たち研究者は適切な研究デザインによる介入研究を実現し、疾病予防のための更なる根拠の蓄積をおこなっていくことが必要であろう。



文献

- 1) 厚生労働省：平成16年国民健康・栄養調査結果の概要。
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/05/h0508-1a.html>
- 2) 厚生労働省：平成16年国民生活基礎調査の概況。
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa04/4-2.html>
- 3) Kellgren JH, Lawrence JS : Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 16 : 494-502, 1957

- 4) 吉村典子, 村木重之, 岡敬之ほか：一般住民における変形性関節症の有病率とその地域差：Research on Osteoarthritis Against Disability (ROAD)プロジェクト。日本骨代謝学会雑誌第24回日本骨代謝学会学術集会プログラム抄録集, 2006, s151
- 5) Cooper C, Inskip H, Croft C *et al* : Individual risk factors for hip osteoarthritis : obesity, hip injury, and physical activity. *Am J Epidemiol* 147 : 516-522, 1998
- 6) Coggon D, Kellingray S, Inskip H *et al* : Osteoarthritis of the hip and occupational lifting. *Am J Epidemiol* 147 : 523-528, 1998
- 7) Yoshimura N, Sasaki S, Iwasaki K *et al* : Occupational lifting is associated with hip osteoarthritis ; a Japanese case-control study. *J Rheumatol* 27 : 434-440, 2000
- 8) Coggon D, Croft P, Kellingray S *et al* : Occupational physical activities and osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 43 : 1443-1449, 2000
- 9) Yoshimura N, Nishioka S, Kinoshita H *et al* : Risk factors for knee osteoarthritis in Japanese women : heavy weight, past joint injuries and occupational activities. *J Rheumatol* 31 : 157-162, 2004
- 10) Yoshimura N, Kinoshita H, Hori N *et al* : Risk factors for knee osteoarthritis in Japanese men : a case control study. *Mod Rheumatol* 16 : 24-29, 2006
- 11) Yoshimura N, Campbell L, Hashimoto T *et al* : Acetabular dysplasia and hip osteoarthritis in Britain and Japan. *Br J Rheumatol* 37 : 1193-1197, 1998
- 12) 生活習慣病予防研究会：生活習慣病のしおり(2004), 厚生労働省保健医療局生活習慣病対策室監修, 社会保険出版社, 東京, 2004

よしむら・のりこ

吉村典子 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

和歌山県生まれ。

専門は、疫学、予防医学。

研究テーマは、生活習慣病(とくに骨・関節疾患)の疫学。

趣味は、読書、観劇。

愛読書は、推理小説。とくに海外本格ものが好み、最近では、ポールアルテ「第4の扉」など。