

19種類が報告されているが、ADAMTS-1, -3, -5, -8, -15などがプロテアーゼとしてアグリカン分解能を有する⁶⁾。軟骨からのアグリカンの遊離、喪失、引きつづく軟骨変性という観点からは、G1-G2間の interglobular domain (IGD) における切断が最も重要である。ADAMTSはコア蛋白を主としてIGDに位置するGlu³⁷³-Ala³⁷⁴で切断する。一方、MMPはIGDでコア蛋白を3カ所で切断する。そのなかではAsn³⁴¹-Phe³⁴²での切断が最も顕著である。

3. 疾患におけるアグリカン破壊機序の違い

上記のプロテアーゼのうち、どれが関節疾患における最も主たる役割を演じているかについては現時点でも確定的ではない。一つの疾患でも、その病期などによって作用するプロテアーゼに違いがあると予想されている。OA関節液中やOA軟骨中における切断端の検索ではIGDのGlu³⁷³-Ala³⁷⁴における切断端が多いことから、OA病態での関節軟骨におけるアグリカンの分解は主としてADAMTS、とくにADAMTS-4, -5によるものと推測されている⁷⁾⁸⁾。また、ウシ軟骨組織をインターロイキン(IL)-1で刺激するとGlu³⁷³-Ala³⁷⁴における切断端が増加することが*in vitro*で示され、軟骨細胞自身によるマトリックス破壊が病態の中心であるOAでは、MMPよりもADAMTS-4, -5が重要であることが確定された。ヒトのOA軟骨組織には上記のGlu³⁷³-Ala³⁷⁴における切断端以外にも、Glu¹⁵⁴⁵-Gly¹⁵⁴⁶などのIGD領域以外の部位におけるADAMTSによる切断端の存在が報告されている。OA軟骨でのこれらの切断端の存在は年齢などに関連がなく、ランダムに切断が起こっていると考えられている⁹⁾。ADAMTS-4, -5のいずれかがOAにおける主たる役割を演じているかは不明であった。最近、Glassonら¹⁰⁾はADAMTS-4, -5の遺伝子欠損マウスに対して膝靭帯を切除したOAモデルを検討し、wildマウスおよびADAMTS-4欠損マウスの関節軟骨に破壊が認められたが、ADAMTS-5欠損マウスでは破壊は認められなかったことを報告した。さらに関節軟骨を培養し、IL-1 α で刺激すると、wildマウスではアグリカン喪失が示されたが、ADAMTS-5欠損マウスのうち、遺伝子

型がヘテロ型のマウスでは部分的な喪失が観察され、ホモ型のマウスでは破壊はほとんど認められなかったとしている。ただし、ヒトOAでいずれのADAMTSが主役を演じているかについては更なる検討が必要である。

RAにおけるアグリカン喪失はOAよりも複雑である。これは、RAでは軟骨細胞以外に滑膜細胞、好中球を含めた関節液中の炎症細胞、さらに骨髄に存在するマクロファージ系細胞など多数の細胞種から産生、分泌されるプロテアーゼが複雑にマトリックス破壊にかかわっているためである。さらにRAにおいては病期により優勢な細胞からのプロテアーゼ種が変化することも予想され、MMPを含めた複数のプロテアーゼの関与が考えられている。よって、RAにおけるアグリカンフラグメントの存在形態はOAよりも多様性に富む。Stantonら¹¹⁾はADAMTS-5遺伝子欠損マウスの膝関節内へウシ血清アルブミンを注入する関節炎モデルでの検討をおこなった結果、炎症による関節軟骨の破壊においてADAMTS-5が中心的な役割を果たしていることを明らかにした。

以上のようなMMPやADAMTSなどのプロテアーゼによるコア蛋白分解以外のアグリカン遊離メカニズムが生体内に存在する。関節液中のアグリカンフラグメントを検討すると、側鎖として関節軟骨に特有のKSを有し、かつHAとの結合領域であるG1ドメインを有しているアグリカン分子が存在することが報告されている。このような分子はADAMTSやMMPなどのプロテアーゼによっては産生されないため、機械的な遊離など他のメカニズムの関与が考えられている。このHA結合能を有するアグリカンフラグメントは、関節軟骨から遊離された直後の可能性の大きいアグリカン分子であり、それだけ現存する軟骨アグリカン代謝を直接反映している可能性が高い¹²⁾。

4. アグリカンに由来するフラグメントの測定手法

上記の機序によって軟骨中のアグリカンから各種の切断されたフラグメントが遊離し、関節液中に放出される。その濃度や存在形態を知ることによって疾患におけるア

グリカンの異化傾向が評価できる。アグリカンに由来するフラグメントの測定法の特徴を以下に述べる。

1) コア蛋白の定量法

アグリカンに対する色素、コア蛋白に対するポリクローナル抗体などを使用した酵素結合免疫測定法 (enzyme-linked immunosorbent assay : ELISA) など関節液中のアグリカンフラグメント濃度を測定する手法が以前より知られている。これらの測定手法は、特異性が低く、関節疾患の病態との関係も明らかでないものが多い。

2) 高速液体クロマトグラフィー (HPLC)

アグリカンや GAG を酵素により二糖の構造単位にまで分解した後、高速液体クロマトグラフィー (high performance liquid chromatography : HPLC) で測定する手法が実用化されている。コンドロイチナーゼ ABC と同 AC-II で処理することによって、関節液中に存在する CS を不飽和二糖にまで分解する。得られた不飽和二糖を HPLC に添加し、溶出された不飽和二糖を定量する。本手法により C6S と C4S が良好に分離、定量される¹³⁾¹⁴⁾。同様にケラタナーゼ II で処理し、存在する KS を飽和二糖にまで分解した後、HPLC に添加し、溶出された飽和二糖を定量することによって KS が測定できる¹⁵⁾。KS については硫酸化の程度が疾患や年齢で異なることが報告されているが、HPLC による測定法は硫酸化の異なる KS 分子を別個に測定できる利点を有する。本手法は、関節液のように酵素を含む多くの夾雑物が混在している体液中の微量な GAG やアグリカン由来フラグメントを定量するのに適した測定法である¹⁶⁾。

3) コンドロイチン硫酸エピトープ

CS 部分に存在する各種のエピトープに対する特異的な抗体が開発されている。エピトープ 3-B-3(-) と 846 は胎児軟骨に豊富に存在することから、産生直後のアグリカンであり、アグリカン合成を反映する数少ないマーカーと考えられている。とくに 846 エピトープを有するアグリカンは、HA との凝集能を有する完全なアグリカンであることが知られている¹⁷⁾。846 エピトープについ

ては関節液、血液に対する ELISA が確立されている。イヌを使用した靭帯切離による膝 OA モデルでは、術後 3 週の早期に血中の 846 エピトープが他のマーカーに先がけて上昇することが明らかとなっている¹⁸⁾。

4) ADAMTS や MMP による切断端

ADAMTS や MMP の作用によって、IGD を含むコア蛋白から新しい切断端 (ネオエピトープ) が生じる。この切断端は関節液や培養液を塩化セシウム溶液中で超遠心し、ネオエピトープに特異的な抗体を使用して SDS-PAGE した後に western blotting をおこなうことにより検出されている。ADAMTS-4 による切断部位 (Glu³⁷³-Ala³⁷⁴) に露出するネオエピトープに対しては、IGD 領域における N 末端シークエンス³⁷⁴ARGS- を認識する抗体を使用する。MMP による IGD 領域での切断ネオエピトープについては、³⁴²FFGV- を認識する抗体が使用される。ただし、この手法では測定できるネオエピトープ量は半定量にとどまる。最近、Pratta および Lohmander らのグループ¹⁹⁾は、KS を有するアグリカンであり同時に ADAMTS による切断端を有する分子を、ARGSVIL シークエンスに対するモノクローナル抗体で認識する ELISA を開発している。

5) HA 結合能を有するアグリカンフラグメント

プラスチックプレートに固定された抗 KS 抗体によって補足されたアグリカン分子に抗 G1 ドメイン抗体を反応させることによって、KS と G1 ドメインの両者を有するアグリカン分子を選択的に測定する手法が開発されている²⁰⁾。前述したように、この測定法は KS と HA 結合部分をあわせもつという関節軟骨に直接由来した可能性がきわめて高いアグリカン分子を選択的に測定しており、生体内に残存する関節軟骨量や代謝回転をよく反映している。

5. 測定対象となる体液

マトリックスに由来するマーカー分子を測定する体液として、関節液、血液、尿などが対象となる。関節液は軟骨や滑膜などの関節構成体に密接に接触しているの

で、個々の関節の病態を最も密接に反映する。アグリカンフラグメントもほとんどが関節液中で測定されている。OAのように単一関節での疾患においては、該当関節のマトリックスからフラグメントが関節液中に放出されてから血中に移行する際に希釈を受けるので、現在の測定手法では有意な変動をとらえることが困難である。また、アグリカンのように関節軟骨を含めて生体内に豊富に存在するマトリックスのフラグメントは、かなりの代謝変動が発生しないと、血中濃度には反映されにくいという欠点がある。RAではマトリックスの破壊がOAより高度なことから、複数の関節で破壊が存在することなどから、血液中の測定でも病態をある程度反映するが、あくまで全身の破壊活性をとらえるべきである。

6. アグリカン由来マーカーの反映するもの

関節液中のアグリカンフラグメントは軟骨や滑膜などの関節構成体で合成された後、上述した破壊機序によって低分子化され、関節腔に遊離され、血中に移行する。以前からアグリカンフラグメントは軟骨破壊の指標とされてきたが、軟骨に由来するC6SやKSなどのGAGやアグリカンフラグメントは軟骨細胞によって合成され、基質に組み込まれた後に分解、遊離されたものであり、合成と分解の両者の影響を受けるので、厳密には代謝回転のマーカーである。すなわち、アグリカンの合成が亢進しても、破壊が増加しても同じようにその濃度は高くなる。関節液中のC4Sは軟骨よりも滑膜や血清に由来する割合が大きく、軟骨代謝よりは滑膜炎の指標と考えられる。

前述したようにADAMTSやMMPの作用によってIGDから生じた新しい断端(ネオエピトープ)はアグリカンのプロテアーゼによる分解、破壊という病態を特異的に反映するマーカーといえる。ただ、ネオエピトープも万能ではなく、コア蛋白を有するアグリカンなら、それが軟骨以外に由来するアグリカンでも同様に測定してしまうという点は念頭に置いておかねばならない。すなわち関節軟骨特異性という点では疑問があることは否定できない。アグリカンは関節軟骨だけに特異的に存在するのでなく、関節包や滑膜にも存在している。よって関

節液中にはさまざまな組織から遊離されたアグリカンフラグメントが混在している。関節軟骨に存在するアグリカンの特徴は側鎖としてKSを有すること、かつHAに結合して巨大凝集体を形成することである。この点を考慮すると、HA結合能を有するアグリカンフラグメントの測定は関節軟骨の代謝を特異的に反映している可能性が高い。

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

7. アグリカンフラグメント測定の臨床における有用性

1) OAにおける病期の評価

股関節OAにおける関節液の検討では、軟骨特異性が高いとされるC6Sの関節液中濃度は残存軟骨の総量を反映してX線病期の進行とともに減少傾向を示した。ただしOA関節液では貯留する関節液量による希釈の影響により、マーカーの濃度は大きく変動する。この関節液量の影響を小さくするためには、マーカー間の比率をとることが簡便な手法である。股関節OAにおけるC6S/C4Sは病期の進行とともに有意差をもって低下しており、関節液量の影響を受けにくい指標として有用である¹⁴⁾。これに対してKSは関節軟骨特異性が高く、関節液中KSについては単に濃度を測定しても、病期の進行による減少が有意に認められ、有用性がC6Sより高い(図4)。

2) OAにおける病態の評価

エピトープ3-B-3(-)と846はアグリカン合成のマーカーとされている。これらのエピトープは正常人ではほとんど検出されないが、OA軟骨で増加し、疾患重症度との相関も認められている。エピトープ846の関節液中濃

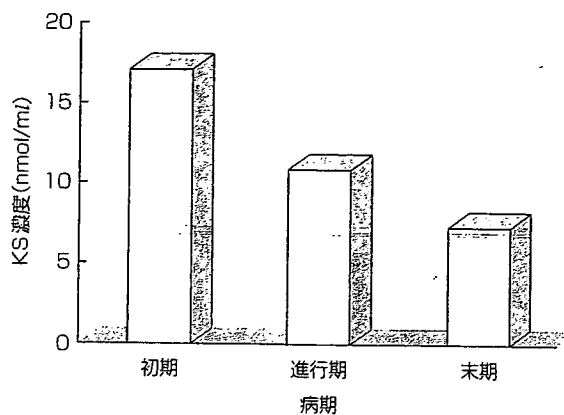


図4 股関節 OA における関節液中 KS 濃度
 股関節 OA の関節液中 KS を HPLC により測定した。X 線上でみた病期の進行に伴い、KS 濃度は低下する。
 (Yamada H *et al*, 2000¹⁵⁾より改変引用)

度は、II型コラーゲンの合成マーカーであるコンドロカルシン濃度と相関を示し、アグリカンとコラーゲンの修復、合成がリンクしていることを示唆している²¹⁾。Struglics および Lohmander ら²²⁾による最近の報告は、ヒト OA 関節液中には ADAMTS と MMP の両者による切断端が存在するが、ADAMTS によるものが優位であるとしている。しかしながら、軟骨中には両者のプロテアーゼによる切断端がほぼ同等に存在することから、ヒト OA においては少なくとも二種類のアグリカン分解過程が存在することを明らかにしている。

3) 疾患進行の予知マーカーとして

RA 症例における初診時の関節液中アグリカン、cartilage oligomeric matrix protein (COMP), bone sialoprotein (BSP) などを測定し、その後の関節破壊進行との関係を検討した結果では、関節液中アグリカンのみが破壊進行の著しい症例で高いという結果が示されている。エントリー時における関節液中のアグリカン測定により RA における関節破壊予知が可能であるという有用性を示唆している (表1)²³⁾。

膝十字靭帯や半月などの損傷に際しては軟骨損傷の合併が多く、将来的に OA を発症する可能性がある。よって、これらの膝外傷後の軟骨病態を把握することは二次性 OA の発症を予知するうえでも临床上、重要な課題である。これらの関節外傷後の関節液中 C6S, C4S を測

表1 RA 患者における初診時関節液中マーカー濃度とその後関節破壊進行
 アグリカンが高値な症例では関節破壊進行が著しい。エントリー時における関節液中のアグリカン測定により RA における関節破壊予知が可能である。

	高度破壊群	低破壊群	p 値
アグリカン (mg/ml)	68.6	31.4	0.0005
COMP (mg/ml)	56.4	52.2	0.95
アグリカン/COMP	1.12	0.58	0.00004
BSP (μ g/l)	355.2	310.1	0.33

アグリカン：コア蛋白に対する ELISA で測定
 BSP：bone sialoprotein

(Mansson B *et al*, 1997²³⁾より改変引用)

定した結果、受傷後早期にきわめて高値を示し、以後すみやかに漸減することが報告されている²⁴⁾。とくに受傷後の急性期における C6S の上昇は、損傷軟骨から直接遊離したもので、おもに合併する軟骨損傷、破壊の程度を反映するものであり、将来的な二次性 OA への進行が高い症例といえる。

4) 治療効果の評価、予測

HA の注入療法は OA に対する保存療法として代表的なものであるが、本法が OA の軟骨破壊そのものを抑制する disease modifying 効果を有するか否かを X 線などの画像所見を用いて判定することは容易ではない。HA 注入前後での関節液中マーカーの変動を検討した結果では、C6S, C4S などの低下が報告されている²⁵⁾。関節液中のアグリカンフラグメントの低下が、ただちに HA の disease modifying 効果を実証したことにはならないが、本療法が OA 病態に影響をあたえていることを示唆している。

また、OA はきわめて有病率の高い疾患であるので、治療開始前に、その治療による有効性を予測できれば医療経済上も有用である。HA の注入療法開始前の関節液中に存在する HA 結合型アグリカン分子を測定した結果、注入前アグリカン濃度と注入後 4, 8 週後の膝 JOA スコア (Japanese Orthopedic Association score) 改善度との間には有意の正の相関が認められた。すなわちアグリカン濃度が高い症例ほど JOA スコア改善が良好であった²⁶⁾。関節液中の HA 結合型アグリカンレベルは残存軟骨量とその代謝活性に依存しているため、本結果は HA 注入

療法が有効であるためにはアグリカン代謝が維持されていること、すなわち軟骨が残存し、かつ活発に代謝をおこなっていることが前提になることを示唆している。以上の結果は、アグリカン由来マーカーがHA注入療法の臨床的有効性予測に有用であることを示している。

おわりに

アグリカンの関節疾患における破壊機構とアグリカンフラグメントの測定法、マーカーとしての価値について概説した。アグリカンは関節軟骨の機能維持上、重要なマトリックスであり、マーカーとしての価値は高いことは疑う点はない。ただし、アグリカンは軟骨以外にも生体内に普遍的に存在するマトリックスであり、軟骨特異性という点については問題がある。アグリカンフラグメントをマーカーとして臨床的に使用していく際には、対象としている関節軟骨に由来するアグリカン分子を選択的に測定する手法を確立していくことが重要である。



文献

- 1) Hardingham TE: 軟骨, アグリカン-リンクプロテイン-ヒアルロン酸の凝集体として. ヒアルロン酸 最近の研究と進歩, 田中清介編, 文栄社, 東京, 2000, pp. 10-22
- 2) Garnero P, Rousseau JC, Delmas PD: Molecular basis and clinical use of biochemical markers on bone, cartilage, and synovium in joint diseases. *Arthritis Rheum* 43: 953-968, 2000
- 3) 山田治基: 変形性関節症における関節マーカー. 日骨形態計測会誌 11: 21-29, 2001
- 4) Nagase H, Kashiwagi M: Aggrecanases and cartilage matrix degradation. *Arthritis Res Ther* 5: 94-103, 2003
- 5) Little CB, Hughes CE, Curtis CL *et al*: Matrix metalloproteinases are involved in C-terminal and interglobular domain processing of cartilage aggrecan in late stage cartilage degradation. *Matrix Biol* 21: 271-288, 2002
- 6) Collins-Racie LA, Flannery CR, Zeng W *et al*: ADAMTS-8 exhibits aggrecanase activity and is expressed in human articular cartilage. *Matrix Biol* 23: 219-230, 2004
- 7) Sandy JD, Flannery CR, Neame PJ *et al*: The structure of aggrecan fragments in human synovial fluid. Evidence for the involvement in osteoarthritis of a novel proteinase which cleaves the Glu 373-Ala 374 bond of the interglobular domain. *J Clin Invest* 89: 1512-1516, 1992
- 8) Sandy JD: A contentious issue finds some clarity: on the independent and complementary roles of aggrecanase activity and MMP activity in human joint aggrecanolytic. *Osteoarthritis Cartilage* 14: 95-100, 2006
- 9) Malfait AM, Liu RQ, Ijiri K *et al*: Inhibition of ADAM-TS 4 and ADAM-TS 5 prevents aggrecan degradation in osteoarthritic cartilage. *J Biol Chem* 277: 22201-22208, 2002
- 10) Glasson SS, Askew R, Sheppard B *et al*: Deletion of active ADAMTS 5 prevents cartilage degradation in a murine model of osteoarthritis. *Nature* 434: 644-648, 2005
- 11) Stanton H, Rogerson FM, East CJ *et al*: ADAMTS 5 is the major aggrecanase in mouse cartilage *in vivo* and *in vitro*. *Nature* 434: 648-652, 2005
- 12) 宮崎聡: プロテオグリカン, GAGs, ヒアルロン酸. 炎症と免疫 2: 186-193, 1994
- 13) Shinmei M, Miyauchi S, Machida A *et al*: Quantitation of chondroitin 4-sulfate and chondroitin 6-sulfate in pathologic joint fluid. *Arthritis Rheum* 35: 1304-1308, 1992
- 14) Yamada H, Miyauchi S, Hotta H *et al*: Levels of chondroitin sulfate isomers in the synovial fluid of patients with hip osteoarthritis. *J Orthop Sci* 4: 250-254, 1999
- 15) Yamada H, Miyauchi S, Morita M *et al*: Content and sulfation pattern of keratan sulfate in hip osteoarthritis using high performance liquid chromatography. *J Rheumatol* 27: 1721-1724, 2000
- 16) 山田治基, 吉原愛雄, 宮崎匡輔: 血液・尿化学検査 免疫学的検査 アグリカン, グリコサミノグリカン (GAG). 日本臨床 62(増刊号 11): 673-675, 2004
- 17) Visco DM, Johnstone B, Hill MA *et al*: Immunohistochemical analysis of 3-B-3 (-) and 7-D-4 epitope expression in canine osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 36: 1718-1725, 1993
- 18) Matyas JR, Atley L, Ionescu M *et al*: Analysis of cartilage biomarkers in the early phases of canine experimental osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 50: 543-552, 2004
- 19) Pratta MA, Su JL, Leesnitzer MA *et al*: Development and characterization of a highly specific and sensitive sandwich ELISA for detection of aggrecanase-generated aggrecan fragments. *Osteoarthritis Cartilage* 14: 702-713, 2006
- 20) Guerne PA, Desgeorges A, Jaspard JM *et al*: Effects of

- IL-6 and its soluble receptor on proteoglycan synthesis and NO release by human articular chondrocytes : comparison with IL-1. Modulation by dexamethasone. *Matrix Biol* **18** : 253-260, 1999
- 21) Lohmander LS, Ionescu M, Jugessur H *et al* : Changes in joint cartilage aggrecan after knee injury and in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* **42** : 534-544, 1999
- 22) Struglics A, Larsson S, Pratta MA *et al* : Human osteoarthritis synovial fluid and joint cartilage contain both aggrecanase- and matrix metalloproteinase-generated aggrecan fragments. *Osteoarthritis Cartilage* **14** : 101-113, 2006
- 23) Mansson B, Geborek P, Saxne T : Cartilage and bone macromolecules in knee joint synovial fluid in rheumatoid arthritis : relation to development of knee or hip joint destruction. *Ann Rheum Dis* **56** : 91-96, 1997
- 24) 吉原愛雄, 山田治基, 宮内聡ほか : 前十字靭帯損傷後の関節液中軟骨基質成分濃度の検討. *リウマチ* **36** : 734-740, 1996
- 25) Kobayashi K, Matsuzaka S, Yoshida Y *et al* : The effects of intraarticularly injected sodium hyaluronate on levels of intact aggrecan and nitric oxide in the joint fluid of patients with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* **12** : 536-542, 2004
- 26) Sugimoto H, Yamada H, Terada N *et al* : Intra-articular injection of high molecular weight hyaluronan for osteoarthritis of the knee-prediction of effectiveness with biological markers. *J Rheumatol* **33** : 2527, 2006

シンポジウム 「運動器の10年」変形性関節症の病態解明・診断・治療の新世紀

関節マーカによる変形性関節症の病態評価とその臨床応用*

山田 治基 金 治有彦 伊達 秀樹
市瀬 彦聡 加藤 慎一 杉本 春夫†

諸 言

変形性関節症 (osteoarthritis, OA) をはじめとする関節疾患の病態評価には種々の手法がある。立位単純X線による関節裂隙測定はいまだに gold standard であるが、MRI (magnetic resonance imaging)、関節造影、骨シンチなどの画像的手法のほか、関節鏡下での肉眼的評価や超音波など各種のプロブを併用した評価、生検なども試みられている (図 1)。ただし、gold standard である X 線での関節裂隙測定は、本症における裂隙狭小化が年間に 0.1-0.26 mm であることを考えるときわめて鈍感な評価法と言わざるを得ない。病態評価だけでなく、関節変性を抑制する真の抗 OA 薬が開発されている現在、OA 病態の客観的かつ再現性の高い評価法が望まれる。

また、わが国では人口動態の急速な高齢化によって OA の有病率が高いので、医療経済上の重要性は大きい。OA の治療上、最も医療コストのかかるのは関節の荒廃した症例に対する人工関節置換術であるので、このような末期に至る症例をいかに少なくするかが重要となってくる。たとえば OA では多数の患者のなかから早期に将来の関節破壊の進行を予知し、そのような症例には減量をはじめとする嚴重な保存療法を行うとともに、骨切り術などの関節温存手術を積極的にすすめるなどの集約的治療を行うことが必要となる。よって、将来の OA 進行を予知することはきわめて重要な課題で

あるが、画像のみによって、この予知を実現することは困難である。

以上の点を背景に、近年、関節液、血液、尿中などに存在する軟骨や滑膜などの関節構成体の代謝に関連する分子である関節マーカによる OA の診断、評価が行われている^{1),2)}。本稿では数多い関節マーカのうち、軟骨基質に由来するマーカについて概説し、その臨床応用について述べる。

関節マーカの候補

OA は性、加齢、肥満、遺伝などを要因とし、種々の機械的ストレスが軟骨細胞に加わることによって発症する多因子疾患である。軟骨細胞を中心とした代謝異常は interleukin (IL)-1, IL-6, tumor necrosis factor (TNF)- α などの炎症性サイトカイン発現を亢進させ、matrix metalloproteinase (MMP) やアグリカナーゼなどのプロテアーゼ、活性酸素種の産生が高まる。OA 軟骨細胞にはアポトーシスが起きていることも明らかとされている。これらの OA プロセスに関与し、かつ体液中で測定可能な分子はすべて関節マーカの候補となりうる (図 2)。OA の最終過程は軟骨マトリックスの変性、破壊であり、衝撃吸収など関節軟骨機能の維持上も軟骨マトリックスが重要な役割を果たしていることを考えると、硝子軟骨に特異的に存在する基質である II 型コラーゲンやアグリカンなどの軟骨マトリックスが分解されて放出される各種のフラグメントは有望な関節マーカと言える。

1) アグリカンに由来するマーカ

硝子軟骨に存在するアグリカンから異化の過程で派生する各種のフラグメントは軟骨破壊マーカの代表とされているが、合成の影響も少なからず受けるので、厳密には代謝回転のマーカと呼ぶべきである (図 3)。

Key words: Osteoarthritis, Joint markers, Cartilage matrix

*Evaluation of Osteoarthritis Using Joint Markers and Its Clinica Application

†藤田保健衛生大学整形外科. Harumoto Yamada, Arihiko Kanaji, Hideki Date, Hirofusa Ichinose, Shinnichi Kato, Haruo Sugimoto: Department of Orthopaedic Surgery, Fujita Health University

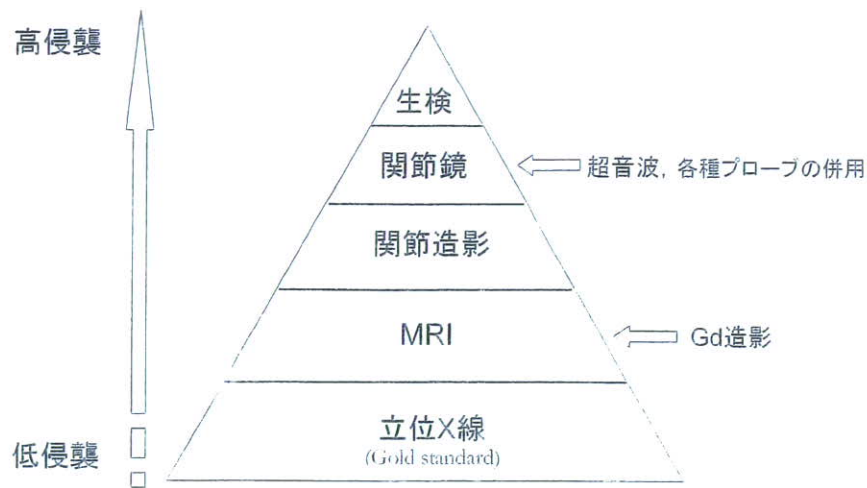


図1 OA 病態の客観的な診断・評価法

軟骨破壊のマーカー

1)破壊された軟骨マトリックスの断片(フラグメント)

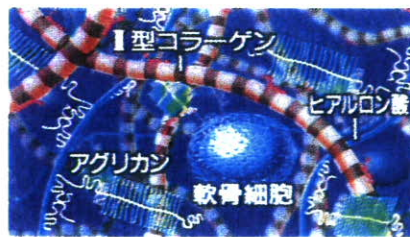
- ・アグリカン由来フラグメント
- ・II型コラーゲン由来フラグメント
- ・Cartilage oligomeric matrix protein (COMP)

2)破壊因子そのもの

- ・プロテアーゼ
- ・インヒビター
- ・サイトカイン
- ・成長因子

3)滑膜由来分子

- ・ヒアルロン酸



軟骨修復のマーカー

1)関節構成体の合成を反映する分子

- ・II型コラーゲンの合成に関連する分子 (II型コラーゲン Cプロペプチド)

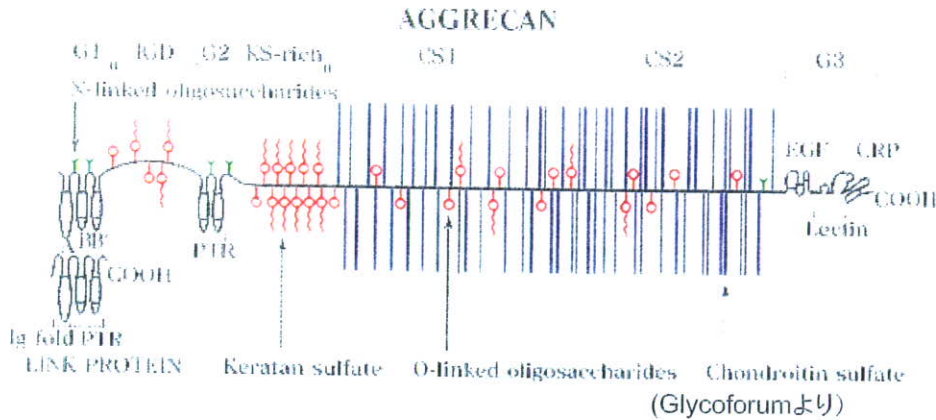
図2 関節マーカーの候補

アグリカンはコラーゲンバネにケラタン・硫酸(keratan sulfate, KS)やコンドロイチン・硫酸(chondroitin sulfate, CS)などの側鎖が結合したホドオリブシト状を呈し、G1ドメインを介してヒアルロン酸に結合している。OAでは軟骨破壊の初期にはII型コラーゲンよりもアグリカンが先に分解・破壊されるのでアグリカンの分解は軟骨破壊の早期指標と言える。アグリカンがMMPやアグリカナーゼによってコラーゲンバネが切断された部位に生じる neoepitope (断片部分)を認識するモノクローナル抗体が開発されている。アグリカナーゼによる neoepitope はヒト OA 軟骨組織中に早い病期から検出されており、MMPによる切断よりも病態との関連が高

い³⁾。この neoepitope を関節液や血中で測定し、アグリカンの異化マーカーとすることも有望視されているが、現在のところ、western blotting の手法で半定量的に測定するにとどまっている。

アグリカン分子には種々のグリコサミン・グリカン (glycosaminoglycan, GAG)が側鎖として存在するが特にKSは、生体中では関節軟骨のほかには角膜に少量存在するのみであり、軟骨特異性が極めて高い。5D4などのKSを特異的に認識するモノクローナル抗体が開発されており、これらの抗体を使用したELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)により、膝OA患者の関節液中におけるKS濃度の低下が報告され

アグリカンの構造と由来するマーカー



関節軟骨アグリカンの特徴



- Keratan sulfate を有する
- ヒアルロン酸に結合する

アグリカン
に由来するマーカー

- Core-protein
- Neo-epitope from IGD (G1-G2)
- Keratan sulfate (KS) —軟骨特異的
- Chondroitin sulfate (C6S, C4S)
- HA-binding protein

図3 アグリカンの構造と由来するマーカー。アグリカンはG1-G2間で、MMPやアグリカナーゼなどのタンパク分解酵素によって特異的に切断される。アグリカンを構成する側鎖にはKSやCSがある。アグリカンに由来する種々の分子がマーカーとして測定されているがKSは最も軟骨特異性が高いものの一つである。

ているが、OA患者関節液中のKS濃度は高速液体クロマトグラフィー (high performance liquid chromatography, HPLC) を使用して測定する手法も実用に供されている⁵⁾。HPLCは、ほとんどすべてのKS分子を硫酸化の程度に分別して測定でき、生体中の夾雑物の影響を受けにくいなどの利点がある。股関節OA患者の関節液中KSを本法により測定した結果、硫酸化の少ないKSは病期の進行に伴い濃度が低下する(図4)。これは病期進行に伴う残存軟骨量の減少および軟骨の代謝活性の低下を反映している。

2) II型コラーゲンに由来するマーカー

II型コラーゲン分子はMMP-1,-8,-13などのタンパク分解酵素によってヘリックス中の3/4, 1/4の部分で特異的に切断される。この過程で生じるエピトープをモノクローナル抗体によって定量する手法が開発されており、OA患者における尿中濃度の上昇が報告されている。コラーゲン分解産物は生体内でさらに低分子化されていくが、この過程で生じるコラーゲン分子のC末端に存在するII型コラーゲン架橋テロペプチド (crosslinked telopeptide of type II collagen, CTX-II) を尿

中で測定する手法が実用化されている。骨吸収マーカーとして、すでにI型コラーゲン架橋テロペプチド (CTX-I) の有用性が確立されているが、CTX-IIも軟骨のコラーゲン代謝を反映するマーカーとして有望である。股関節OAでは関節裂隙の狭小化進行が早い症例(1年間に1mm以上の狭小化進行)で尿中のCTX-IIレベルが高く、OA進行の予知マーカーとしても有用なことが報告されている⁶⁾。

3) COMP, 軟骨中のマイナープロテイン

軟骨中にはアグリカンやII型コラーゲンのほかに機能のよく判明していないマイナープロテインが多数存在する。Cartilage oligomeric matrix protein (COMP) はトロンボスポンジン-5 (thrombospondin-5, TSP-5) に分類される細胞外基質糖タンパク質であり、軟骨以外にも靭帯、臍、滑膜などでの存在が確認されている。COMP遺伝子の異常により偽性軟骨形成不全症が発症することは有名である。関節軟骨におけるCOMPの生物学的機能ははっきりとしていないが、II型コラーゲン線維に緩く結合することによって線維の安定化に寄与していると推測されている。COMPは特

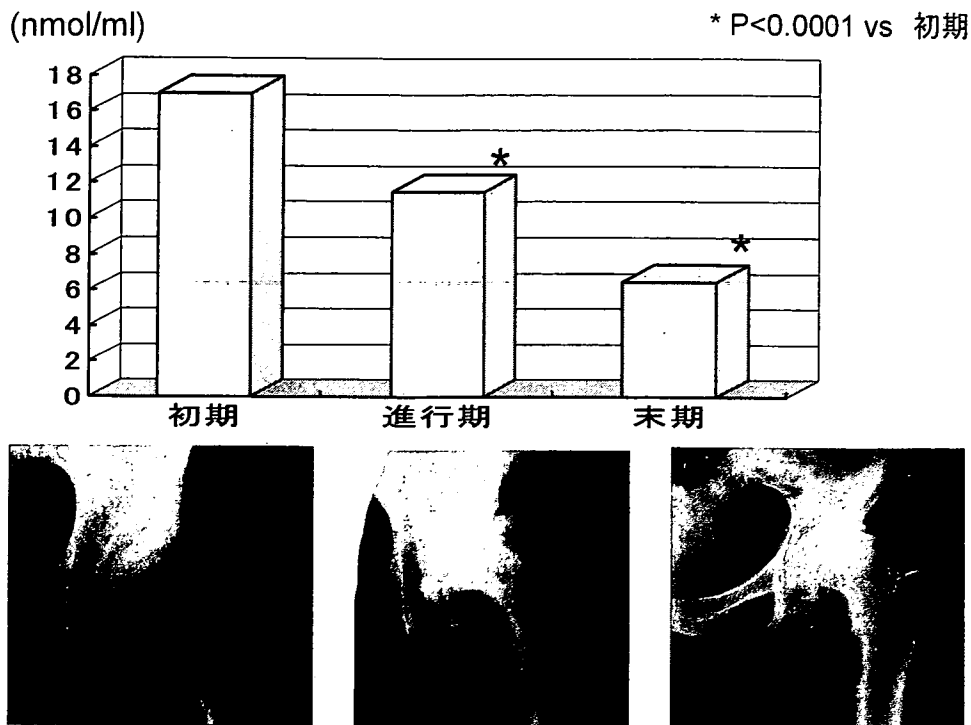


図4 股 OA 関節液中におけるケラタン硫酸(KS)濃度. 変形性股関節症の関節液中 KS を高速液体クロマトグラフィーにより測定した. X 線上の病期の進行に伴い, KS 濃度は低下する(文献5より改変, 引用).

異抗体を使用した ELISA 法が数種類, 市販されている. OA 関節液中においては COMP は全体的に高値を示してくるが, 早期 OA で最も高く, 病期が進行するに従い低下していく⁷⁾. われわれの膝 OA を対象とした検討でも, 血清 COMP は Kellgren & Lawrence 分類で grade 3 の病期で一番高く, grade 4 になるとかえって低下していた(図5)⁸⁾. これは末期における残存軟骨量および代謝活性の低下を反映していると考えられる. また COMP は軟骨中では, 完全体で存在する以外に, 分解された断片での存在が確認されている. OA などの慢性関節破壊疾患においては, 断片の比率が多く, この低分子化の機序には MMP-13 などの関与が考えられており, COMP は軟骨破壊マーカーの1つとされている. 股 OA では血清 COMP レベルが初診時に高いものほど, 年間の関節裂隙狭小化が大きいことが報告されており, 血清 COMP は OA の関節破壊進行予知に有用とされている⁹⁾.

ただし, COMP は滑膜や靭帯にも存在し, 関節軟骨に特異的に存在するマトリックスではないため, その測定意義には疑問も残る. 変形性股関節症と大腿骨頭壊死症では共に軟骨破壊が起こるが, その機序は異なる. すなわち大腿骨頭壊死では骨壊死による骨頭圧壊

により急激に軟骨破壊が生じる. 両疾患の関節液中 KS と COMP を比較した結果, 両マーカー濃度は有意の正の相関を示していた(図6)¹⁰⁾. この結果は機械的な軟骨破壊である大腿骨頭壊死でも緩徐な破壊を特徴とする変形性股関節症でも, 関節液中の COMP は軟骨の機能的, 重要なマトリックスである KS と相関しており, 破壊の機序にかかわらず COMP は軟骨破壊の指標となりうることを示唆している.

4) 関節マーカーの臨床的応用

関節マーカーの臨床応用の1つに, 治療に対する responder の事前判定がある. OA はきわめて有病率の高い疾患であるので, ある治療を開始する前にその有効性を予測できれば不必要な医療を行わずに済み, 医療経済上も有用である. 関節マーカーの臨床応用として OA に対する治療効果判定がある. グルコサミンに OA 進行抑制効果があるか否かについては議論の多いところであるが, Christgau らは膝 OA 患者 212 名にグルコサミンを3年間, 経口投与した研究でエントリー時の尿中 CTX-II が正常値+1SD 以上を示す, いわゆる高代謝回転群では, グルコサミンによる関節裂隙狭小化の抑制効果が高いことを報告している. すなわち破壊

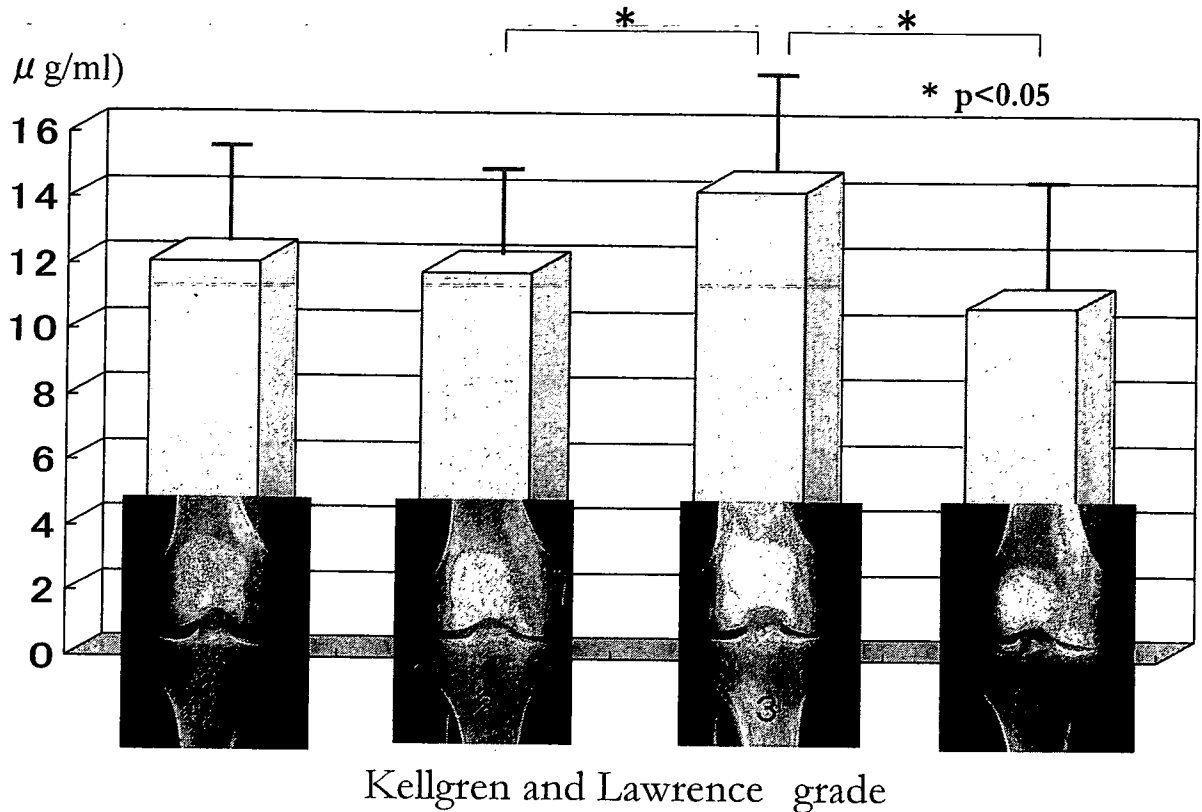


図5 膝 OA の病期と血清 COMP 濃度. 膝 OA 患者の血清 COMP を ELISA 法で測定した. 血清 COMP は Kellgren & Lawrence の grade 3 で有意に高値を示していた.

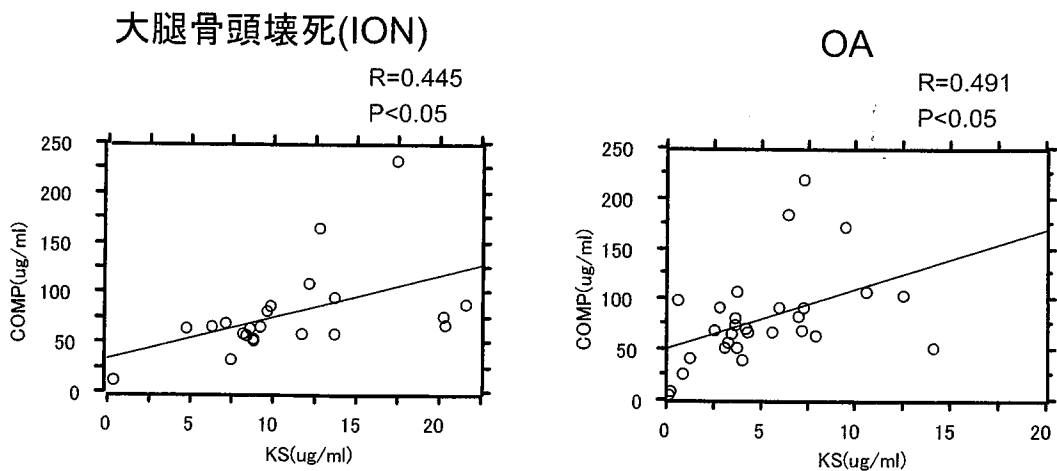
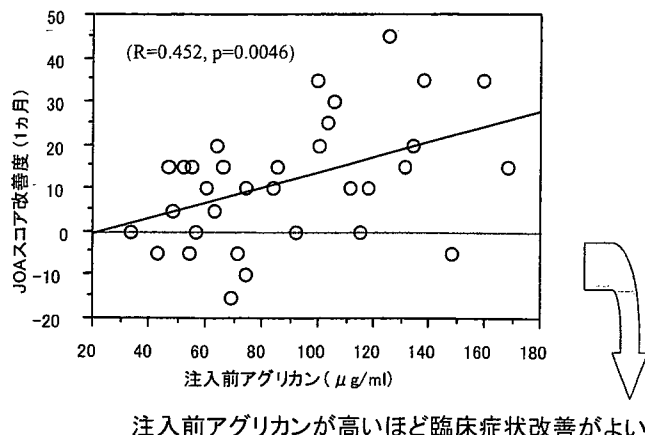


図6 大腿骨頭壊死症と変形性股関節症における関節液中 COMP と KS の関係. 両疾患ともに関節液中の COMP と KS の濃度は有意の正の相関を示し, 軟骨破壊の機序にかかわらず, COMP は軟骨の機能維持上, 重要な KS と連動していることが示された(文献 10 から引用).

も合成も高度な軟骨の代謝回転が高度な症例に対して, グルコサミンは有効であり, CTX-II は抗 OA 効果の予知に有用であるとしている¹¹⁾.

ヒアルロン酸 (hyaluronic acid, HA) の注入療法は膝 OA に対する代表的な保存療法である. HA の注入療法開始前の関節液中アグリカンを測定した結果, アグリ

カン濃度と注入後 4 週後の膝 JOA スコア改善度との間には有意の正の相関が認められ, アグリカン濃度が高い症例ほど JOA スコア改善が良好であった(図 7)¹²⁾. 関節液中のアグリカンレベルは残存軟骨量とその代謝活性に依存しているため, 本結果は HA 注入療法が有効であるためにはアグリカン代謝が維持されていること,



注入前アグリカンが高いほど臨床症状改善がよい

・軟骨が残存 (軟骨量)
 ・アグリカン代謝が維持されている (活性)
 ⇒ HA注入療法の成績が良好

図7 膝OAに対するヒアルロン酸(HA)注入療法前の関節液中アグリカン濃度と4週後のJOAスコア改善度の関係。注入前のアグリカン濃度が高い症例ほどJOAスコア改善が良好であった(文献12から引用)。

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

おわりに

関節マーカーは疾患の診断のみでなく、進行予知、手術適応の決定、治療効果の判定などに応用されつつある。関節疾患の評価は多方面から行われるべきで、形態をとらえる画像的手法だけでは十分ではない。関節マーカーは定量性、再現性をもった軟骨をはじめとする関節構成組織の病態評価法として発展していくことが予想される。

文 献

- 1) Garnero P, Rousseau JC, Delmas PD. Review: Molecular basis and clinical use of biochemical markers on bone, cartilage, and synovium in joint diseases. *Arthritis Rheum* 2001; 43: 953-68.
- 2) 山田治基. 変形性関節症における関節マーカー. *日骨形態誌* 2001; 11: 21-9.
- 3) Sandy JD, Flannery CR, Neame PJ, et al. The structure of aggrecan fragments in human synovial fluid: evidence for the involvement in osteoarthritis of a novel proteinase which cleaves the Glu 373-Ala 374

- bond of the interglobular domain. *J Clin Invest* 1992; 89: 1512-6.
- 4) Campion GV, McCrae F, Schnitzer TJ, et al. Levels of keratan sulfate in the serum and synovial fluid of patients with osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1254-9.
- 5) Yamada H, Miyauchi S, Morita M, et al. Content and sulfation pattern of keratan sulfate in hip osteoarthritis using high performance liquid chromatography. *J Rheumatol* 2000; 27: 1721-4.
- 6) Garnero P, Conrozier T, Christgau S, et al. Urinary type II collagen C-telopeptide levels are increased in patients with destructive hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 939-43.
- 7) Clark AG, Jordan JM, Vilim V, et al. Serum cartilage oligomeric matrix protein reflects osteoarthritis presence and severity. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2356-64.
- 8) 伊達秀樹, 山田治基, 金治有彦他. OAおよびRAにおける血清COMP値の変動について. *日整会誌* 2006; 80: S972.
- 9) Conrozier T, Saxne T, Fan CS, et al. Serum concentrations of cartilage oligomeric matrix protein and bone sialoprotein in hip osteoarthritis: a one year prospective study. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 527-32.
- 10) Kato S, Yamada H, Terada N, et al. Joint biomarkers in idiopathic femoral head osteonecrosis: comparison with hip ostearth-

- ritis. *J Rheumatol* 2005; 32: 1518-23.
- 11) Christgau S, Henrotin Y, Tanko LB, et al. Osteoarthritic patients with high cartilage turnover show increased responsiveness to the cartilage protecting effects of glucosamine sulphate. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 36-42.
- 12) Sugimoto H, Yamada H, Terada N, et al. Intraarticular injection of high molecular weight hyaluronan for osteoarthritis of the knee—Prediction of the effectiveness with biological markers—. *J Rheumatol* (in press)

変形性膝関節症の疫学

大森 豪^{*1)} 古賀 良生^{*2)}

Epidemiology of Knee Osteoarthritis

Go Omori^{*1)}, Yoshio Koga^{*2)}

臨整外 42:7~14, 2007

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

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

はじめに

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

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

これまでに行われた代表的な疫学調査(表 1)

一般者を対象とした野外調査としては、欧米では Lawrence ら²⁰⁾が 1958~1960 年に英国で 2,296 名の男女を対象に行った横断調査が最初の大規模な疫学調査である。その後、Davis による NHANES-I²¹⁾や Felson らによる Framingham study⁹⁾などが行われている。また、近年中国(Beijing study⁴¹⁾)などアジア諸国において欧米と同様のプロトコールによる調査が行われ人種による差異が検討されている。一方、わが国でも中条ら²⁴⁾が Lawrence らの調査とほぼ同時期に東北地区において野外調査を実施している。その後、いくつかの調査が行われているがいずれも小規模かつ 1 回の横断調査であり、さらに膝 OA の X 線評価に独自の基準を使用しているものが多く、欧米の研究と比較検討が困難であった。この中で筆者ら²⁵⁾が行った松

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

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

表 1 これまでに行われた膝 OA に関する代表的な疫学調査(次頁に続く)

a: 欧米

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

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

過去の疫学研究から考えられている膝OAの危険因子(表2)

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

1. 年齢および性別(図1)

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

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

膝OAの有症率

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

2. 人種

既述したように膝OAの疫学調査では研究のデザインが同一ではないことが多く、人種間の相違を単純に比較するのは注意を要する。米国で行われたNHANES-I²⁾では、黒人は白人に比べて膝OAに対する危険度が男性で1.4倍、女性で2.8倍大きくなっている。Zhangら⁴²⁾はFramingham studyと同一デザインで北京で調査を行い、中国人女性が白人女性に比べて有意に膝OAが多いことを報告している。また、Yoshidaら³⁹⁾は長崎県で

表 1 これまでに行われた膝 OA に関する疫学調査

b: 日本

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

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

3. 肥満

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

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

4. 代謝性疾患^{14,22)}

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

表 2 膝 OA のリスクファクターと相対危険度

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

BMD : bone mineral density, BMI : body mass index

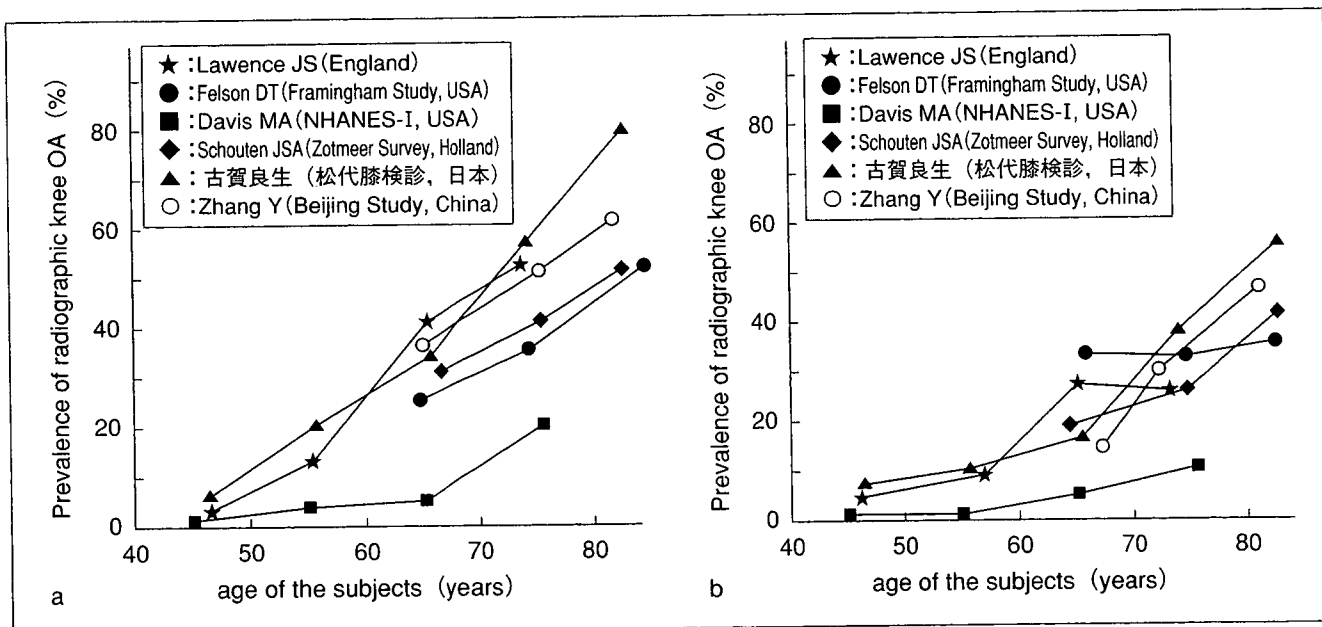


図 1 過去の疫学調査による膝 OA の発症率
a : 女性 b : 男性

な関与は明らかではない。

5. 喫煙

NHANES-I²⁾や Framingham study¹⁰⁾では喫煙習慣は膝 OA に予防的に作用することを示しており, Hart ら¹⁵⁾は Chingford study の解析から喫煙は

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

表 3 職業および日常活動性の膝 OA への影響

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

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

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

*OR : Odds Ratio

6. 職業, 生活様式, 日常活動性と運動(表 3)

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

7. 膝外傷

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

発症の相対危険度が 5.2 と報告しており, Yoshimura ら⁴⁰⁾は和歌山県での調査において女性の膝 OA のリスクファクターとして膝外傷の既往を挙げている. 一方, 患者を対象とした研究では, 半月板切除と前十字靭帯損傷に関する検討が多い. 半月板切除については, Fairbank⁸⁾の報告以来膝 OA との有意な関連を示す研究が多く, Englund ら⁷⁾は変性半月板の断裂と切除量が多いことが膝 OA 発症に影響するとしている. また, 前十字靭帯損傷では Segawa ら³²⁾や Roos²⁹⁾が受傷後 12~14 年で半数近くに膝 OA が発症していると述べている.

8. 下肢筋力

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

表 4 膝 OA の候補遺伝子として報告されたもの

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

CPPD: ピロリン酸カルシウム結晶

9. 下肢アライメント, スラスト運動

Sharma ら³³⁾は膝 OA 患者を調べ, 膝内反・外反アライメントが内側・外側型膝 OA を有意に進行させると報告し, われわれも松代膝検診において膝内反アライメントが膝 OA 発症の危険因子であることを明らかにしている²⁶⁾. また, 立脚歩行初期にみられる膝の急激な内反運動であるスラスト運動は膝 OA の有力な危険因子と考えられており, その関連性が松代膝検診や Chang ら⁶⁾によって示されている.

10. 骨粗鬆症

膝 OA に関する過去の疫学調査では, 変形性関節症と骨粗鬆症は逆の作用を持つという仮説に基づいて研究が行われた. その結果, Framingham study¹²⁾や Chingford study¹³⁾では高骨密度と膝 OA の関連性が示され, わが国でも須藤ら³⁷⁾が同様の結果を報告している. しかし, 近年の研究では高骨密度は膝 OA 発症に影響するが膝 OA の進展には低骨密度が関連するという報告もあり, 現

時点では骨粗鬆症と膝 OA の関連性は明らかであるが, その作用機序については今後の研究が待たれている.

11. 性ホルモン

Framingham study⁴¹⁾や Chingford study³⁶⁾では, エストロゲン補充療法(ERT)は膝 OA に予防的に作用する結果が示されたが有意ではなかった. 近年, ERT とアレンドロネートの併用が膝 OA の軟骨下骨変性に予防的に作用することが示されており¹⁶⁾, 今後疫学研究においても大規模な前向き調査が必要と考えられる.

12. 微量栄養素

Sowers ら³⁵⁾は, 抗酸化物質としてのビタミン A, C, E およびベータカロチンは膝 OA の発症には影響しないものの進行および疼痛の軽減に有効であると述べており, McAlindon ら²³⁾は血中 25-hydroxy vitamin D の低下が膝 OA の進展を助長すると報告している.

13. 遺伝子(表 4)

膝 OA の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として研究される場合が多い。膝 OA の遺伝性については, Kellgren ら¹⁹⁾ が全身性関節症(GOA)の報告以後, 軟骨形成不全症や Stickler 症候群の原因遺伝子として同定された COMP や COL2A1 を足がかりにして多くの遺伝子多形が発見された。さらに, これらの遺伝子多形の相関解析が行われているが, 現在まで明らかな膝 OA の候補遺伝子として特定されたものはない^{18,28)}。本疾患の複雑な病態を考えると今後大規模な集団での解析が必要と考えられる。

おわりに

膝 OA は common disease であり, その発症と進行には多くの因子が関与している。これらのメカニズムおよびその自然経過を明らかにするためには, 大規模集団に対する長期間の疫学的縦断研究は極めて重要である。

参考文献

- 1) Anderson JAD : Arthrosis and its relation to work. Scand J Work Environ Health **10** : 429-433, 1984
- 2) 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
- 3) Anderson S : The epidemiology of the knee in Greenland. Scand J Rheumatol **7** : 109-112, 1978
- 4) Aoda H, Nakamura K, Omori G, et al : Independent predictors of knee osteoarthritis in an elderly Japanese population : A multivariate analysis. Acta Med et Biol **54** : 33-41, 2006
- 5) Bremner JM, Lawrence LS, Miall WE : Degenerative joint disease in a Jamaican rural population. Ann Rheum Dis **27** : 326-332, 1968
- 6) Chang A, Hayes K, Dunlop D, et al : Thrust during ambulation and the progression of knee osteoarthritis. Arthritis Rheum **50** : 3897-3903, 2004
- 7) Englund M, Roos M, Lohmander LH : Impact of type of meniscal tear on radiographic and symptomatic knee osteoarthritis. Arthritis Rheum **48** : 2178-2187, 2003
- 8) Fairbank TJ : Knee joint changes after meniscectomy. J Bone Joint Surg Br **30** : 664-670, 1948
- 9) Felson DT, Naimark A, Anderson JJ, et al : The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham osteoarthritis study. Arthritis Rheum **30** : 914-918, 1987
- 10) Felson DT, Anderson JJ, Naimark A, et al : Does smoking protect against osteoarthritis? Arthritis Rheum **32** : 166-172, 1989
- 11) Gelber AC, Hochberg MC, Mead LA, et al : Joint injury in adults and risk for subsequent knee and hip osteoarthritis. Ann Intern Med **133** : 321-328, 2000
- 12) 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
- 13) Hart DJ, Mootoosamy 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
- 14) Hart DJ, Doyle DV, Spector TM : Association between metabolic factors and knee osteoarthritis in women ; The Chingford Study. J Rheumatol **22** : 1118-1122, 1995
- 15) Hart DJ, Doyle DV, Spector TD : Incidence and risk factors for radiographic knee osteoarthritis in middle-aged women. Arthritis Rheum **42** : 17-24, 1999
- 16) 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
- 17) Hortobagyi T, Westerkamp L, Beams S, et al : Altered hamstrings-quadriceps muscle balance in patients with knee osteoarthritis. Clin Biomech **20** : 97-104, 2005
- 18) 池田敏之, 馬淵昭彦, 張 軍衛・他 : 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
- 19) Kellgren JH, Lawrence JS, Bier F : Genetic factors in generalized osteoarthritis. Ann Rheum Dis **22** : 237-255, 1963
- 20) Lawrence JS, Bremner JM, Bier F : Osteoarthritis. Prevalence in the population and relationship between symptoms and X-ray changes. Ann Rheum Dis **25** : 1-24, 1966
- 21) Lohmander LS, Ostergren A, Englund M, et al : High prevalence of knee osteoarthritis, pain, and functional limitation in female soccer players twelve years after anterior cruciate ligament injury. Arthritis Rheum **50** : 3145-3152, 2005
- 22) Martin K, Lethbridge-Cejku M, Muller DC, et al : Metabolic correlations of obesity and radiographic features of knee osteoarthritis : data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. J Rheumatol **24** : 702-707, 1997
- 23) McAlindon TE, Biggee BA : Nutritional factors and osteoarthritis : recent developments. Curr Opin