

日本骨粗鬆症学会 平成 17 年度 研究奨励賞

骨粗鬆症と変形性関節症の因果関係に関する研究 (報告)

吉村典子¹⁾ 雑賀明宏²⁾ 岡 敬之¹⁾

はじめに

急速な高齢化の進行と余命の延長により、疾病予防の考え方も「いかに長生きするか」から「いかに健康的に長生きするか」へと変化してきた。すなわち生命予後の悪い疾患のみの予防対策から、高齢者の生活の質 (quality of life : QOL) を障害する慢性疾患の予防対策にも社会的ニーズが広がってきている。あまたある骨関節疾患の分野で、患者数が極めて多くその予防が急務となる慢性疾患は骨粗鬆症と変形性関節症であると考えられる。

まず骨粗鬆症の患者は現在全国に約 1,100 万人とも推定されており¹⁾、骨代謝疾患のなかではもっとも有病率の高い疾患である。またその一方、高齢化の進行とともに変形性関節症の患者数も急速な増大をみており、厚生労働省の平成 16 年国民生活基礎調査の結果によると、要支援の原因の 2 位が関節症であると報告されている²⁾。

骨粗鬆症も変形性関節症もいずれも高齢者の QOL の低下をもたらす。骨粗鬆症のもっとも重篤な合併症である大腿骨頸部骨折は寝たきりの原因ともなり、さらに骨粗鬆症による骨折は生命予後を短縮させる³⁾との報告もある。変形性関節症による関節の疼痛は患者の歩行困難の原因となり QOL の著しい低下をきたす。

従来、骨粗鬆症は骨量の減少がその疾患の主体であり、変形性関節症は骨棘の形成が認められ骨量自体は増加することが多いなどエックス線所

見や病態が真逆の状態を呈し、疫学的研究からも危険因子が相反する報告がみられることから、それぞれ独立した疾患であると考えられてきた。しかし最近、骨粗鬆症と変形性腰椎症の併存例において、変形性腰椎症による腰椎の高骨密度がかならずしも脊椎骨折の危険性を減少させないこと⁴⁾、また椎間 disc space narrowing は椎体骨折のリスクをあげるとする報告^{5,6)}がなされ、骨粗鬆症予防のためには変形性関節症を要因の一つとして考慮する必要があると示唆されるようになってきている。しかしながら現在のところ、骨粗鬆症と変形性関節症については、骨粗鬆症が変形性関節症の要因となるのか、変形性関節症が骨粗鬆症を引き起こすのか、あるいはそれぞれがお互いの合併症となっているのか、または単に病態を修飾しているだけの併存にすぎないのかなど、それぞれの因果関係についてはほとんどわかっていない。

われわれは、和歌山県山村部の M 村において、1990 年に骨粗鬆症予防のためのコホート集団を設定し、dual energy X-ray absorptiometry (DXA) を用いて腰椎、大腿骨近位部の骨密度を測定し、問診票を用いたインタビュー形式による詳細な生活習慣調査を実施してきた⁷⁾。さらに同年整形外科医の協力のもとに脊椎および股関節のエックス線撮影を実施し⁸⁾、骨粗鬆症のみならず変形性関節症の予防に努めてきた。今回、われわれは、コホートに継続的に行ってきた骨密度測定およびエックス線撮影調査結果と、生活習慣の変容に

Key words : 骨粗鬆症, 変形性関節症, QOL, DXA

¹⁾ 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, ²⁾ 国保川上診療所

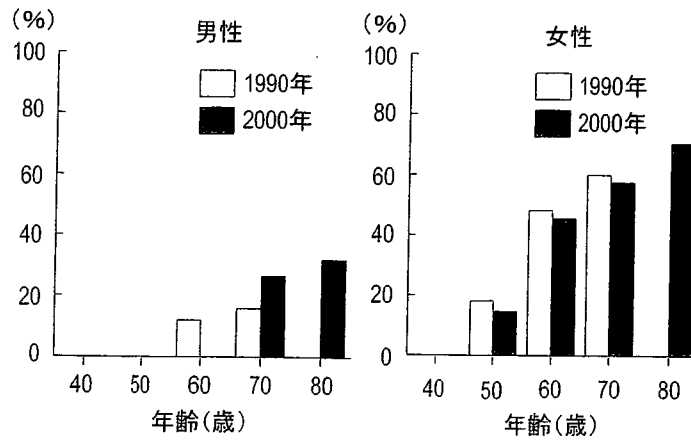


図 1 骨粗鬆症有病率の推移

関する問診票調査の結果を、今まで蓄積してきたデータに有機的にリンクすることにより、ベースラインにおける骨粗鬆症および変形性関節症の有病率、および追跡中の骨粗鬆症および変形性関節症の発生率を推定し、骨粗鬆症と変形性関節症の因果関係を明らかにすることを目的として本研究を行ったので報告する。

1 方 法

和歌山県の山村部に位置する M 村では、1989 年に 40~79 歳の全住民 1,543 人 (男性 716 人, 女性 827 人) を対象にコホートを設定し、既往歴, 食生活, 運動習慣, 飲酒, 喫煙, 女性の月経に関する事項などからなる 125 項目の問診票調査を行い、総合的健康管理に役立てている (ベースライン調査)。この集団から 1990 年に 40~79 歳の男女各年代 50 人, 計 400 人をランダムに選び、1990 年に DXA (Lunar DPX) を用いて腰椎 L₂₋₄, 大腿骨近位部 (大腿骨頸部, Ward 三角, 大転子) の骨密度を測定した。さらにその追跡調査として 1993 年, 1997 年, 2000 年にも同じ DXA を用い、同対象者に対して、再度腰椎 L₂₋₄, 大腿骨近位部の骨密度を測定した。さらに 1990 年と 10 年目にあたる 2000 年には、参加者の同意と整形外科医の協力のもとに、脊椎および股関節のエックス線写真を撮影した。

この骨密度結果から日本骨代謝学会の骨粗鬆症診断基準を用いて骨粗鬆症か否かを判定した。発生率については、初回調査時に骨粗鬆症でなか

ったものが、10 年後の各検診時に骨粗鬆症の範疇に入っていた場合を骨粗鬆症新発生とし、10 年間の累積発生率を求めた。

また 10 年間に得られた腰椎側面撮影のエックス線フィルムを一人の整形外科医が再読影し、変形性関節症の重要な診断基準の一つである骨棘症 (osteophytosis) であるか否かを判断した。osteophytosis の診断は Nathan の分類を用い⁹⁾, 腰椎側面写真で Nathan の分類が 3 度以上であると診断したものを osteophytosis ありとした。この結果からベースラインの osteophytosis の有病率と 10 年間における累積発生率を計算した。さらにこれらの結果から骨粗鬆症と osteophytosis との因果関係を明らかにした。

2 結 果

1) 腰椎骨粗鬆症の有病率と累積発生率

初回調査に参加した 40~79 歳の対象者 400 人のうち 10 年目の追跡調査に参加したのは 299 人 (男性 137 人, 女性 162 人 : 74.8%) であった。

ベースラインおよび 10 年目の追跡調査における骨粗鬆症の有病率を、腰椎骨密度を診断部位として求めたところ、図 1 のごとく男女とも年齢とともに増加傾向にあった。ベースラインと追跡調査の結果を同年代で比較すると、骨粗鬆症有病率は、女性では 2000 年のほうが低い傾向にあるが有意差はみられなかった (図 1)。

一方、ベースライン時に骨粗鬆症が認められなかった男性 186 人, 女性 137 人について、その後

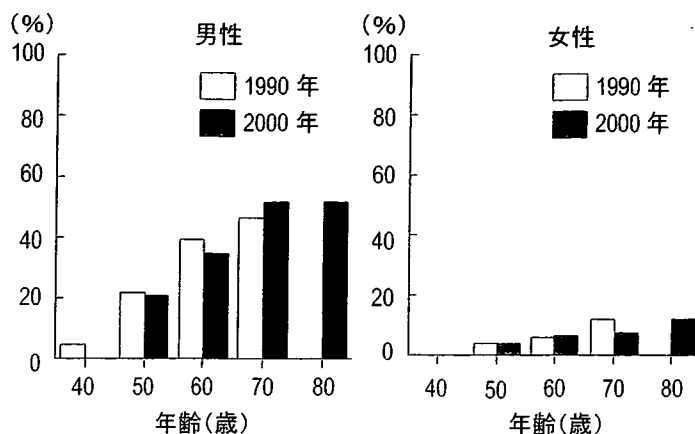


図2 osteophytosis 有病率の推移

の10年間における骨粗鬆症の累積発生率を腰椎でみると、1990年で男性40歳代0%、50歳代0%、60歳代11.4%、70歳代11.9%となり、女性では40歳代から順に14.0%、31.7%、19.2%、20.0%となり、骨粗鬆症の累積発生率も女性のほうが高く、女性では50歳代にもっとも高かった。

2) 腰椎 osteophytosis の有病率と累積発生率

初回調査に参加した40~79歳の対象者400人のうちエックス線検査に同意したのは390人(男性194人、女性196人:97.5%)であった。さらに10年目の追跡調査に参加した299人については全員がエックス線調査に同意した。しかしエックス線写真を読影するうえで、椎体の同定が困難など条件不良なものが認められたためそれらを除外し、結果として292人(男性132人、女性160人:73%)分のエックス線写真を読影した。

1990年における住民の腰椎 osteophytosis の有病率を図2に示す。男女を比較するといずれの年代でも男性のほうが高かった。

次に1990年の段階で osteophytosis を認めなかった男性141人、女性185人について、その後の10年間の osteophytosis の累積発生率をみると、男性40歳代から11.1%、23.7%、19.3%、14.8%となり、女性で4.2%、4.3%、6.4%、4.7%となり、累積発生率も男性が高かった。

3) 腰椎 osteophytosis と骨粗鬆症の関係

osteophytosis と骨粗鬆症の因果関係を明らかにするために、ベースライン時にすでに骨粗鬆症

と診断されていたものを解析から除いて、10年後の骨粗鬆症の発生の有無を目的変数に、ベースライン調査時の osteophytosis の有無を説明変数にし、年齢を調整してロジスティック回帰分析を行い、将来の骨粗鬆症発生に対する osteophytosis のリスクをオッズ比でみたところ、男性では0.06 ($p=0.017$) となり、osteophytosis は有意にリスクを低減していた。女性では、2.54 ($p=0.292$) と osteophytosis を認めるほうが将来の骨粗鬆症のリスクを上昇させていたが有意ではなかった。

逆にベースライン時に osteophytosis を認めたものを解析から除き、10年後の osteophytosis の発生の有無を目的変数に、ベースライン時の骨粗鬆症の有無を説明変数にし、年齢を調整してロジスティック回帰分析を行い、将来の osteophytosis 発生に対する骨粗鬆症のリスクをオッズ比でみたところ、男女とも関連を認めなかった。

3 考 察

本研究では、わが国の骨関節疾患のなかでももっとも頻度が高く、高齢者のQOLに及ぼす影響が大きいと考えられる骨粗鬆症と変形性関節症の関連について解析した。今回の結果からは、骨粗鬆症の有病率は年齢とともに上昇するが、この10年間で同年代を比較しても上昇は認められないことを明らかにした。さらに腰椎の骨密度を指標として、骨粗鬆症の累積発生率を求め、それが50歳代女性においてもっとも高いことを明らか

にした。

われわれは M 村における追跡研究から、骨密度の変化率を求め、腰椎骨密度の変化率は 50 歳代女性においてもっとも大きいことを報告してきた¹⁰⁾。さらに、腰椎骨密度変化率は女性ホルモンの減少と関連があることも報告していた¹¹⁾。今回の腰椎骨粗鬆症の累積発生率が 50 歳代女性においてもっとも大きいことは、閉経と強い関係があることは容易に類推される。またその後の 60, 70 歳代においても約 20% が 10 年の間に骨粗鬆症を発症することが明らかとなったことは、高齢者における骨粗鬆症対策が急務であることも示唆している。われわれは骨量の低下の度合いが女性において腰椎と大腿骨では異なることを報告し、大腿骨の骨密度低下は高齢者に大きいことを示した¹⁰⁾が、診断部位が異なれば有病率の推移と発生率は異なる分布を示す可能性がある。そのため、われわれは今後腰椎のみならず大腿骨の骨密度を用いて累積発生率、および発生率を明らかにしていく予定である。

今回の研究では、変形性関節症の構成要素として重要と思われる osteophytosis に的を絞って読影を行い、一般住民における osteophytosis の有病率の推移と累積発生率を推定し、osteophytosis は男性に多く、その累積発生率は 50 歳代に多いことを明らかにした。しかし今回の結果は disc space narrowing の有無や Kellgren-Lawrence 分類を解析に入れておらず、変形性関節症については十分吟味したとはいえない。今後さらに詳しく読影を進め、前記の項目についてもその有病率の推移と累積発生率を推定し、変形性関節症の予防につなげたいと考える。

骨粗鬆症と変形性関節症の関連については、最近、膝変形性関節症が椎体骨折および非椎体骨折のリスクを増加させるとする Rotterdam study の報告⁴⁾や脊椎の disc space narrowing が閉経後女性の椎体骨折の骨折リスクを増加させるとする OFELY study の報告^{5,6)}があり、骨粗鬆症の危険因子として新たな要因を考える必要性を提示した。しかしわが国においてはこのような報告はまだ認められていなかった。今回の解析では、年齢を

調整したロジスティック解析によって、骨粗鬆症あるいは変形性関節症 (osteophytosis) の因果関係とそのリスクの大きさを示した。今回の結果からは、男性においてはベースラインに osteophytosis が存在するほうがむしろ骨粗鬆症の発生は少なく、ベースライン調査時の骨粗鬆症の有無はその後の osteophytosis の発生には関与していなかった。今後この結果が他の集団でも一致性をもつのかについての検証が必要となる。さらに Rotterdam の報告でみられるような他部位の変形性関節症が骨粗鬆症の危険因子となるのかどうかについても今後検討を行う予定である。

文 献

- 1) 山本逸雄. 骨粗鬆症人口の推計. *Osteoporosis Jpn* 1999;7:10-1.
- 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) Muraki S, Yamamoto S, Ishibashi H, et al. Factors associated with mortality following hip fracture in Japan. *J Bone Miner Metab* 2006;24:100-4.
- 4) Bergink AP, van der Klift M, Hofman A, et al. Osteoarthritis of the knee is associated with vertebral and nonvertebral fractures in the elderly. the Rotterdam Study. *Arthritis Rheum* 2003;49: 648-57.
- 5) Sornay-Rendu E, Munoz F, Duboeuf F, et al. Disc space narrowing is associated with an increased vertebral fracture risk in postmenopausal women. the OFELY Study. *J Bone Miner Res* 2004;19:1994-9.
- 6) Sornay-Rendu E, Allard C, Munoz F, et al. Disc space narrowing as a new risk factor for vertebral fracture: the OFELY study. *Arthritis Rheum* 2006;54:1262-9.
- 7) Kasamatsu T, Morioka S, Hashimoto T, et al. Epidemiological study on the bone mineral density of inhabitants in Miyama Village, Wakayama Prefecture (Part I) Background of study population and sampling method. *J Bone Miner Metab* 1991;9(Suppl):50-5.
- 8) Yoshimura N, Kinoshita H, Danjoh S, et al. Prevalence of vertebral fractures in a rural Japanese population. *J Epidemiology* 1995;5:171-5.
- 9) Nathan H. Osteophytes of the vertebral column, an anatomical study of their development according to age, race, and sex with considerations as to their etiology and significance. *J Bone and Joint Surg* 1962;

- 44-A:243.
- 10) Yoshimura N, Kinoshita H, Danjoh S, et al. Bone loss at the lumbar spine and the proximal femur in a rural Japanese community, 1990-2000: the Miyama study. *Osteoporos Int* 2002;13:803-8.
- 11) Yoshimura N, Kasamatsu T, Sakata K, et al. The relationship between endogenous estrogen, sex hormone binding globulin, and bone loss in female residents of a rural Japanese community: the Taiji study. *J Bone Miner Metab* 2002;20:303-10.

Ⅲ. 実践される治療法

関節軟骨破壊と修復の 関節マーカーによる評価

山田治基 金治有彦 加藤慎一 伊達秀樹 市瀬彦聡 杉本春夫

Key words : rheumatoid arthritis, osteoarthritis, joint marker, cartilage matrix



変形性関節症 (osteoarthritis ; OA) や関節リウマチ (rheumatoid arthritis ; RA) は、関節機能障害により QOL の低下をきたす代表的疾患である。OA に対しては有病率が高いことから、多数の患者のなかから将来の関節破壊の進行例を予知し、嚴重な経過観察を行うとともに、適応があれば骨切り術などの関節温存手術を積極的に勧めるなどの治療を行うことが必要となる。RA についても関節破壊の急速な進行が危惧される症例には、発症後早期に生物学的製剤の使用開始を考慮するべきである。

関節疾患の病態は従来、画像診断によって評価されてきたが、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ーによる診断、評価が行われている¹⁾。関節の機能上、最も重要な組織である軟骨の代謝状態を反映するマーカーは厳密には軟骨マトリックスの破壊を反映す

るもの (破壊マーカー)、合成を反映するもの (修復マーカー)、その両者を反映するもの (代謝回転マーカー) に分類される。

マーカー分子の測定体液中、関節液が該当する関節の代謝を最も直接的に反映する。関節液から血中に移行したマーカー分子が当該関節の状態をどれほど反映するかについては、マーカー分子の生体内での産生量、分布、代謝回転によって異なる。たとえば、cartilage oligomeric matrix protein (COMP) は軟骨内に存在するマイナープロテインであるために、正常代謝回転で常に一定量が血中に遊離されるアグリカン分子などと異なり、血中で測定しても当該関節に由来する割合が高く、その関節の病態を有意に反映する可能性が高い。

軟骨基質に由来するマーカーでは、脊椎の状態にも注意を要する。すなわち脊椎には椎間関節が多数存在し、軟骨も多量に存在するので、

Evaluation of destruction and repair process of articular cartilage using joint markers

0286-5394/06/400/論文/JCLS

H. Yamada, A. Kanaji, S. Kato, H. Date, H. Ichinose, H. Sugimoto : 藤田保健衛生大学整形外科

変形性脊椎症などを合併している症例ではデータが修飾を受けやすい。

軟骨破壊のマーカー

★ アグリカン由来フラグメント

硝子軟骨の主要基質であるアグリカンから遊離された断片(フラグメント)がマーカーとして測定されている。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破壊されるので、関節液中のアグリカンフラグメントは軟骨破壊のよい指標である。アグリカン分子を構成する側鎖のなかでKSは軟骨特異性がきわめて高い。これらのアグリカンフラグメントは合成と破壊の両者の影響を受けるので、厳密には代謝回転マーカーである。血中アグリカン濃度については、アグリカン自身が全身の関節軟骨に豊富に存在するマトリックスであるので、単一関節からの遊離、血中への移行で上昇する程度は高くなく、臨床的な実用性は低い。

★ コラーゲンの分解産物

Ⅱ型コラーゲン分子は、MMP-1, -8, -13などの蛋白分解酵素によって特異的に切断されたのち、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NおよびC末端に存在するⅡ型コラーゲン架橋テロペプチド(NTX-Ⅱ, CTX-Ⅱ)を尿中で測定する手法が開発されている。これらのテロペプチドは軟骨破壊を反映するマーカーとされている。

★ その他のマーカー

COMPはトロンボスポンジン族に属する糖蛋白質であり、軟骨以外にも靭帯、腱、滑膜などに存在する。COMPの関節軟骨における機能は不明であるが、Ⅱ型コラーゲン線維の安定化に寄与していると考えられている。COMPは関節液中だけでなく血中でも評価可能なマーカーであることが特徴的である。OAなどの関節破壊疾患においては、MMP-13などの作用により、低分子化されたCOMPの比率が多い。COMPは厳密には軟骨の代謝回転を反映するマーカーとされているが、とくに破壊の影響を受けやすい。

軟骨修復のマーカー

軟骨修復すなわちマトリックス合成の指標としては、Ⅱ型コラーゲンの合成マーカーが知られている。Ⅱ型コラーゲンは軟骨細胞内でプロコラーゲンとして合成されたのち、細胞外に遊離されN、C両末端が切断されてから線維化される。この過程で生じるC末端(pCOLⅡ-C, コンドロカルシン)はⅡ型コラーゲン合成と1:1の関係にあり、その合成の指標といえる。関節液中のpCOLⅡ-CはOAでは修復能の亢進を反映して高値を示すが、RAでは炎症性サイトカインなどの影響により、軟骨細胞のマトリックス合成能が低下していることを反映して低値を示す。

Advance step

軟骨破壊マーカーの疾患における動態

股関節OAの関節液中ケラタン硫酸(KS)は病期の進行に伴い濃度が低下し、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(図1)²⁾。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レベルが高いことが報告されている(図2)。これは尿中のCTX-

Ⅱが高い症例では、軟骨Ⅱ型コラーゲンの分解が急速であり、その結果として軟骨破壊が高度であることを示している³⁾。

OA関節液中においてはCOMPは正常より高値を示すが、早期OAで最も高く病期が進行するに従い低下していく⁴⁾。COMPはアグリカンやⅡ型コラーゲンのような関節軟骨の主要マトリックスではなく、その機能も明らかでないので、COMPの軟骨からの遊離が主要マトリックス破壊とどの程度、関連しているかは重要である。大腿骨頭壊死(ION)は骨頭の圧潰により急激な機械的軟骨破壊をきたし、OAやRAなどは軟骨の破壊プロセスが異なっている疾患である。関節液中のCOMPとKSの関係を股OAとIONで

図1 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はX線上の病期の進行に伴い低下する。

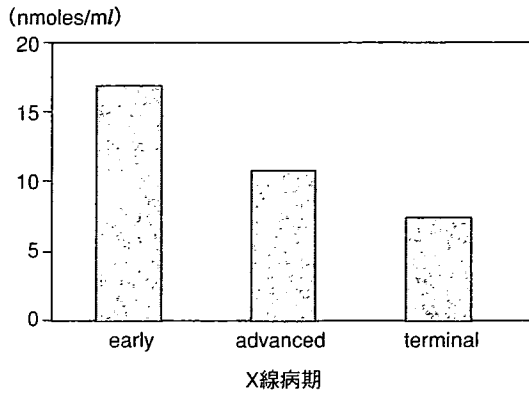
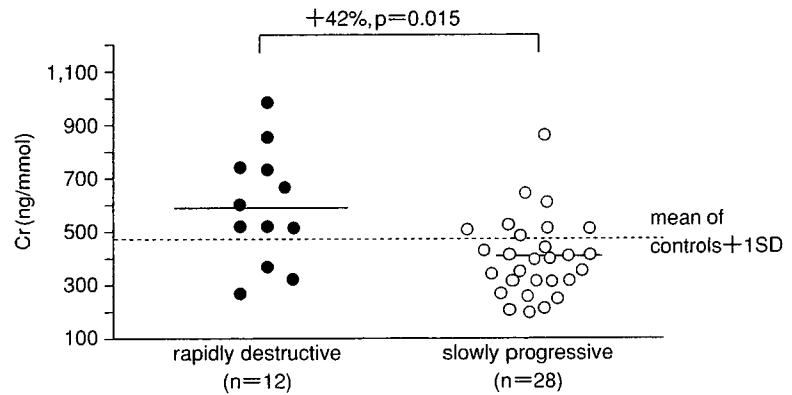


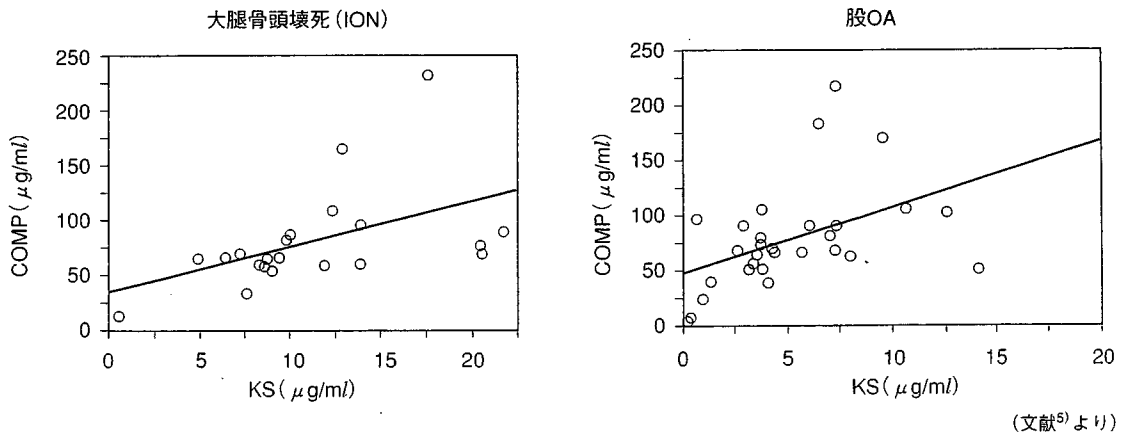
図2 股OAにおける尿中CTX-II
と関節症進行の関係

CTX-IIは進行の早い群(1年間の関節裂隙狭小化が1mm以上)で有意に高値を示していた。



(文献³⁾より)

図3 股OAとIONにおける関節液中のCOMPとKSの関係
両マーカーは股OAおよびIONのいずれの疾患でも相関していた。



別々に検討した結果では、両マーカーは股OAおよびIONのいずれの疾患でもよく相関していた(図3)⁵⁾。

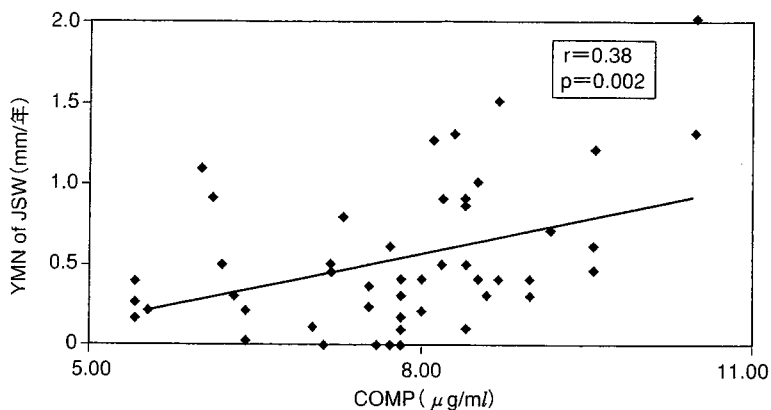
この結果は、軟骨破壊の機序にかかわらず、関節液中COMPはKSと同様の動態をとること、すなわちCOMPは軟骨の機能維持上、重要なアグリカンと類似した動態を示すことを示唆している。また、股OAの血中COMPレベルが初診時に高いものほど、年間の関節裂隙狭小化が大きいことが報告されており、血中COMPはOAの関節破壊進行予知に有用とされている(図4)⁶⁾。

軟骨修復マーカーの疾患における動態

初期膝OAの関節液中pCOL II-C濃度は肥満度や大腿脛骨外側角(FTA)と正の相関を有する(図5)⁷⁾。これはOAにおいては機械的ストレスの増大に応じてII型コラーゲンの産生が高まっていること、すなわち修復能が亢進していることを示している。膝OA関節液中のpCOL II-Cレベルは4年間の関節裂隙狭小化と有意な正の相関があることが報告されており、関節液中のpCOL II-CによりOAの進行予知が可能である(図6)⁸⁾。

図4 股OAにおける初診時の血中COMPと年間の関節裂隙狭小化

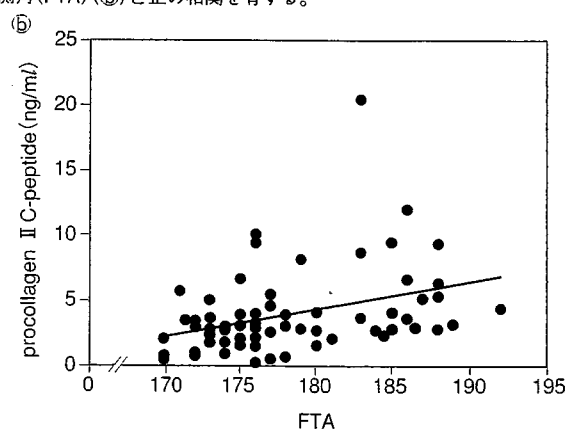
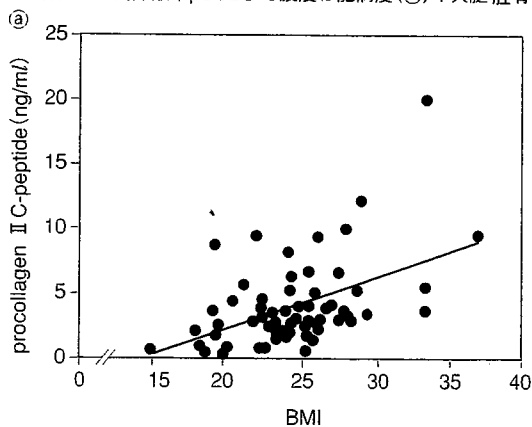
初診時の血中COMPレベルが高いものほど1年間の関節裂隙狭小化が大きい。



(文献⁶⁾より)

図5 膝OAにおける関節液中pCOL II-CとBMIおよびFTAの相関

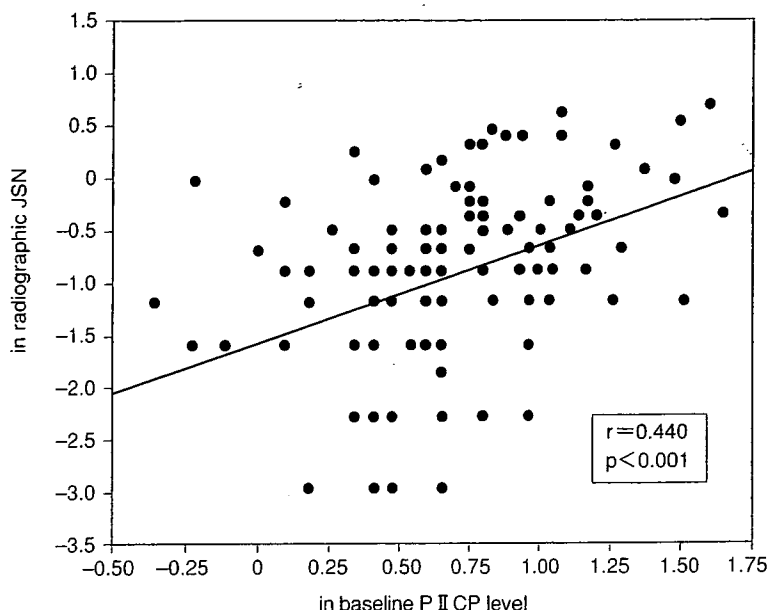
初期膝OAの関節液中pCOL II-C濃度は肥満度(Ⓐ)や大腿脛骨外側角(FTA)(Ⓑ)と正の相関を有する。



(文献⁷⁾より)

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

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



(文献³⁾より)



Bonus Step

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

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

◆文 献◆

- 1) 山田治基：変形性関節症における関節マーカー。日骨形態誌, 11 : 21-29, 2001.
- 2) Yamada H, Miyauchi S, Morita M, et al : Content and sulfation pattern of keratan sulfate in hip osteoarthritis using high performance liquid chromatography. J Rheumatol, 27 : 1721-1724, 2000.
- 3) Garnerio P, Conrozier T, Christgau S, et al : Urinary type II collagen C-telopeptide levels are

increased in patients with destructive hip osteoarthritis. Ann Rheuma Dis, 62 : 939-943, 2003.

- 4) Clark AG, Jordan JM, Vilim V, et al : Serum cartilage oligomeric matrix protein reflects osteoarthritis presence and severity. Arthritis Rheum, 42 : 2356-2364, 1999.
- 5) Kato S, Yamada H, Terada N, et al : Joint biomarkers in idiopathic femoral head

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

シンポジウム 変形性膝関節症 —発症, 予防, 治療法の選択—

疫学調査から見た内側型変形性膝関節症の発症要因*

大森 豪¹ 古賀良生¹ 遠藤和男³

はじめに

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

対象と方法

松代膝検診の概要¹⁾⁻³⁾

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

松代膝検診は, 毎年7月に行われる住民総合検診に

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

*Epidemiological Evaluation of Medial Knee Osteoarthritis

¹新潟大学超域研究機構, Go Omori: Center for Transdisciplinary Research, Niigata University

²新潟こばり病院整形外科, Yoshio Koga: Orthopedic Surgery of Niigata Kobari Hospital

³新潟医療福祉大学, Kazuo Endo: Niigata University of Health and Welfare

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

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

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

表1 松代膝検診における各検診毎の受診者数と受診率

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

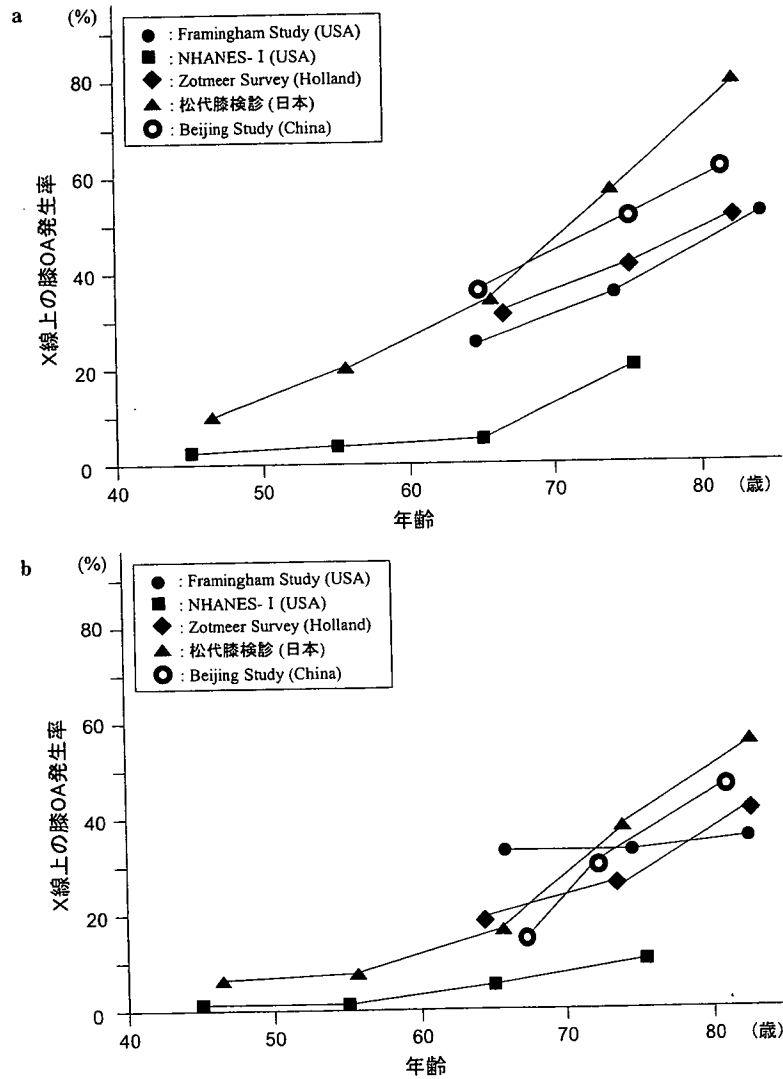


図1 松代膝検診および他の疫学調査による変形性膝関節症の発生率. a: 女性, b: 男性.

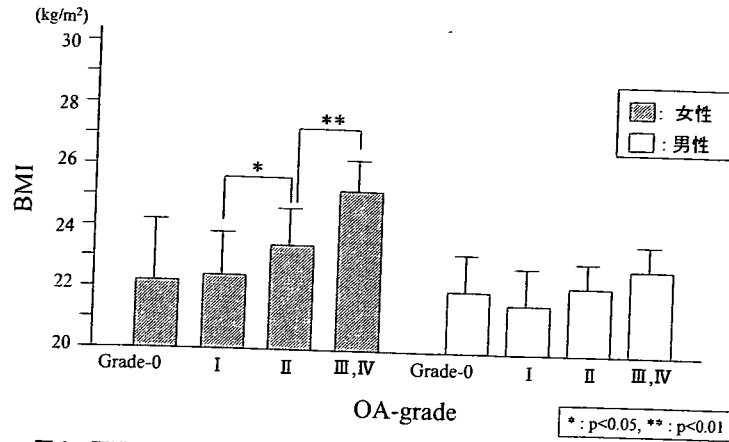


図2 肥満と内側型変形性膝関節症発生の関係. 女性で膝 OA grade の進行とともに BMI が有意に増加している.

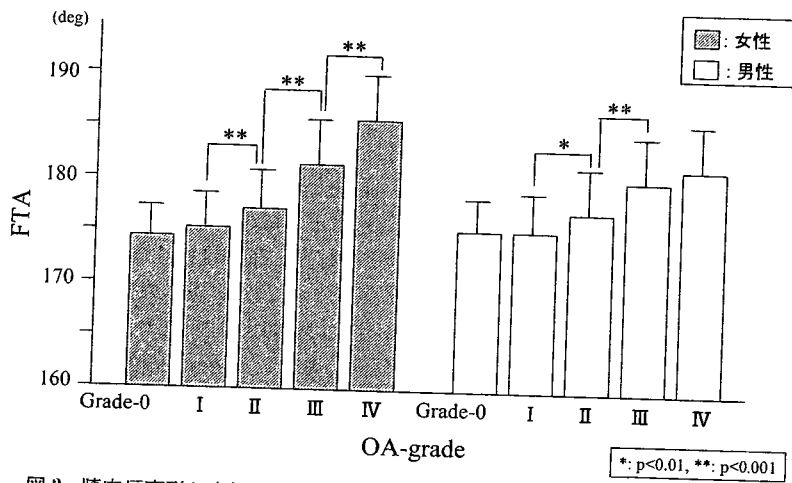


図3 膝内反変形と内側型変形性膝関節症発生の関係. 男女とも膝 OA grade の進行とともに FTA が有意に増加している.

結 果

1. 年齢、性別と内側型膝 OA の発症

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

若干高くなっていた。

2. 肥満と内側型膝 OA の発症

松代膝検診では肥満の指標として BMI (body mass index) を用いた。女性では、膝 OA の grade が進行するにつれて有意に BMI が増加し、さらに grade III, IV では BMI の平均値が 25 kg/m² と BMI 上肥満と判定される割合も増加していた。これに対して男性では膝 OA の grade 進行に伴う BMI の増加は明らかではなく、全体的に肥満と判定される人も少なかった(図 2)。

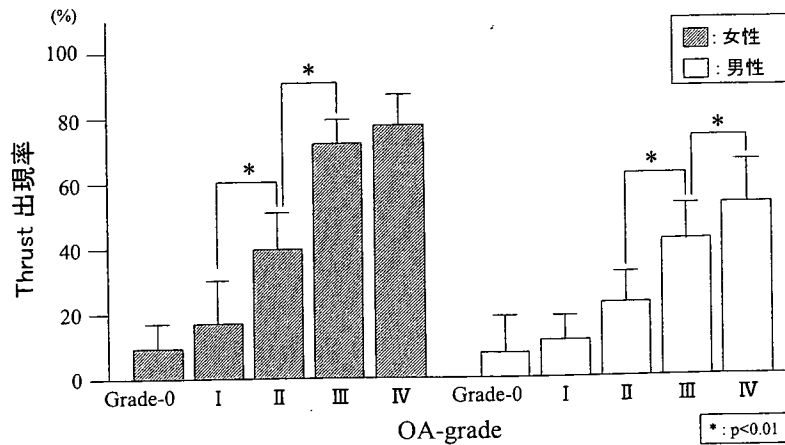


図4 Thrust 現象出現と内側型変形性膝関節症発生の関係。男女とも膝 OA grade の進行とともに thrust 出現率が有意に増加している。

3. 内反膝変形と内側型膝 OA の発症

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

4. Thrust の出現と内側型膝 OA の発症

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

考 察

疫学調査による膝 OA の発症悪化要因については、欧米を中心に現在まで多方面からの研究が行われている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 (表 2)。

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

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

表2 これまでの報告に見られる変形性膝関節症の危険因子

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

内側型膝OAの発症・進行因子に関する貴重な情報が得られることが期待される。

ま と め

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

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

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

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

文 献

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

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

特集

関節炎マーカーの基礎と臨床

アグリカン由来マーカー*

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

Key Words : aggrecan, glycosaminoglycan, synovial fluid, cartilage

はじめに

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

アグリカンの組成、構造

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

* Biological markers derived from aggrecan.

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

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

**** Kyosuke MIYAZAKI, M.D.: 生化学工業

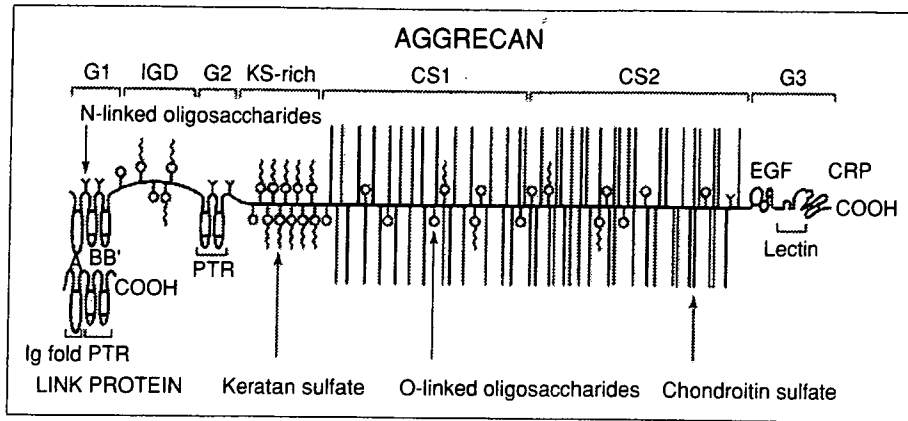


図1 アグリカンの構造
アグリカンはG1ドメインを通じてヒアルロン酸に結合する。アグリカンを構成する側鎖にはKSやCSがある。
(文献¹⁾より引用)

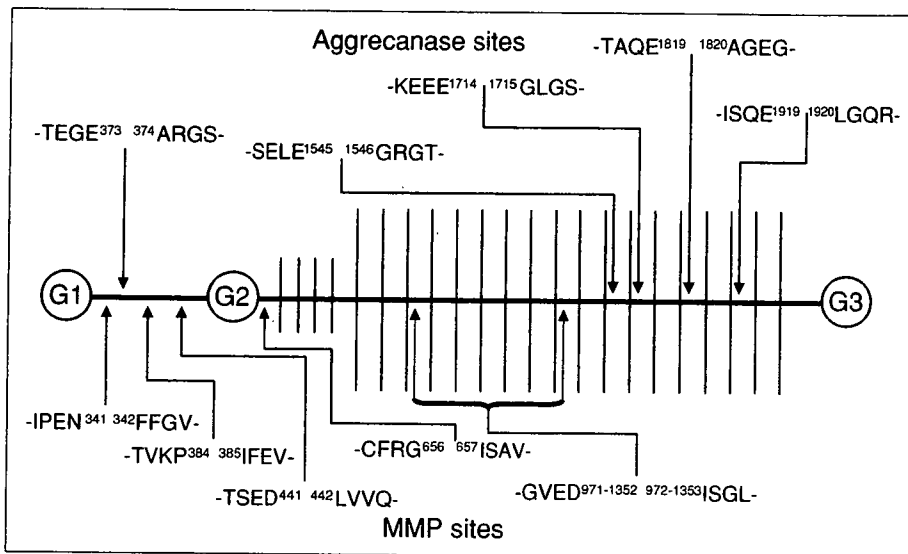


図2 コア蛋白におけるプロテアーゼによる切断部位
コア蛋白にはMMPsやADAM-TSで特異的に切断されやすい部位が複数、存在する。軟骨からのアグリカンの遊離という観点からはG1-G2間のinterglobular domain (IGD)における切断がもっとも重要である。上段はaggrecanaseによって切断される部位、下段はMMPによって切断される部位である。
(文献²⁾より引用改変)

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

アグリカンの生体内における分解、遊離機構

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

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

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

アグリカン由来マーカーはなにを反映しているか

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

りは滑膜炎の指標と考えられる。

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

アグリカン由来マーカーの測定手法

1. 高速液体クロマトグラフィー(HPLC)

アグリカンやGAGを二糖にまで分解した後、高速液体クロマトグラフィーで測定する手法が実用化されている。コンドロイチナーゼABCと同AC-IIで処理することによって存在するコンドロイチン硫酸を不飽和二糖にまで分解する。得られた不飽和二糖を高速液体クロマトグラフィーに添加し、溶出された不飽和二糖を定量する。本手法によりC6SとC4Sが良好に分離、定量される⁷⁾⁸⁾。同様にケラタナーゼIIで処理し、存在するケラタン硫酸を飽和二糖にまで分解した後、高速液体クロマトグラフィーに添加し、溶出された飽和二糖を定量することによってケラタン硫酸が測定できる⁹⁾。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¹⁰⁾。

2. コンドロイチン硫酸エピトープ

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