

## 文献

- 1) Coventry MB : Two-part total knee arthroplasty : evolution and present status. Clin Orthop Relat Res, 145 : 29-36, 1979.
- 2) Font-Rodriguez DE, Scuderi GR, Insall JN : Survivorship of cemented total knee arthroplasty. Clin Orthop Relat Res, 345 : 79-86, 1997.
- 3) Iwakiri K, Iwaki H, Kobayashi A, et al : Characteristics of hylamer polyethylene particles isolated from peri-prosthetic tissues of failed cemented total hip arthroplasties. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 85 : 125-129, 2008.
- 4) 鈴木昌彦, 李 泰鉉, 宮城 仁ほか : ビタミンE 添加ポリエチレンインサートの開発とそれを用いたHi-tech knee人工関節の短期成績. 膝, 31 : 165-167, 2007.
- 5) 黒澤 尚, Soudry M, Walker PS : 人工膝関節脛骨コンポーネント-骨間に作用する力-特に後十字靭帯温存の意義について-. 日整会誌, 58 : 11-21, 1984.
- 6) Hirakawa K, Stulberg BN, Wilde AH, et al : Results of 2-stage reimplantation for infected total knee arthroplasty. J Arthroplasty, 13 : 22-28, 1998.
- 7) 王寺享弘, 小林 晶, 吉本隆昌 : Charcot膝関節に対する人工膝関節置換術の是非. 膝, 21, 131-136, 1995.
- 8) 津村 弘, 片岡晶志, 古代裕次郎 : NexGen LPS-Flex型人工膝関節-特徴と使用経験. 整・災外, 44 : 1445-151, 2001.
- 9) 村津裕嗣, 松井允三, 吉矢晋一ほか : 人工膝関節置換術の軟部組織バランサー. 整・災外, 47, 145-151, 2004.

シンポジウム

変形性膝関節症のマネジメント —最新の臨床エビデンスとエキスパートオピニオン—

変形性膝関節症の危険因子と予防\*

津村 弘 池田真一 片岡晶志†

はじめに

変形性関節症 (osteoarthritis, OA) は、国民生活基礎調査によると介護保険の要介護や要支援にいたる原因の1つであり、ADL (activities of daily living) を障害する頻度は高い。変形性関節症の中で、変形性膝関節症 (以下膝 OA) は、日本で罹患率は高く、東京大学の疫学調査 (Research on Osteoarthritis Against Disability, ROAD study) によれば、有症者数で 800 万人に及ぶとされ、RA のおよそ 10 倍である<sup>1)</sup>。したがって、その発症・進展の予防は、健康寿命の延伸に大きく寄与すると期待される。しかし、日本における大規模な縦断的な疫学調査や保存療法に関する randomized controlled trial などの研究は、著しく少なく、病因や保存療法のエビデンスの確立が急務である。このシンポジウムは、膝 OA に関する現時点での知識の整理と確認のために企画された。この論文では、最近報告された膝 OA に対する危険因子や予防法に関する疫学的な手法を用いた文献を検討し、われわれの経験を一部加えて解説する。

膝 OA に発症・進展に関する危険因子

表 1 に、膝 OA の発症・進展に関与すると考えられた因子を、大きく全身的な因子と局所的な因子に分類し、示している。それぞれに関して解説をしていきたい。

1) 遺伝性

まず、膝 OA の有病率について、人種間の差が認められる。日本人ではアメリカの白人と比べ有病率が高い<sup>2)</sup>。黒人や中国人も白人と比較すると、有病率が高い<sup>3),4)</sup>。しかし、手指に起こる OA の有病率は、DIP (distal interphalangeal) 関節では差がなく、PIP (proximal interphalangeal) 関節においては日本人のほうが低い<sup>2)</sup>。

双子の解析から、内側関節裂隙の狭小化が一方に存在すると他方の 79% に存在し、骨棘の形成は 69% に存在するとの報告がある<sup>5)</sup>。Neam らは、TKA (total knee arthroplasty) を行った患者の兄弟の解析で、大腿脛骨関節症の罹患のオッズ比は 2.5 (女 2.0, 男 3.0) であり、膝蓋大腿関節症の罹患のオッズ比は 1.9 (女 1.7, 男 2.0) であったと報告している<sup>6)</sup>。

これらのことから、なんらかの遺伝性が存在することは明らかである。しかし、その原因遺伝子については、多くの候補が挙げられているが、いまだ議論の余地がある。

2) 加 齢

多くの疫学的な論文で、加齢によって有病率は上昇するとされている<sup>2)-4),8)</sup>。しかし、その本質が何なのかはまだ明らかではない。

表 1 危険因子

<ul style="list-style-type: none"> <li>・全身的な要因             <ul style="list-style-type: none"> <li>— 遺伝 人種 性別 年齢</li> <li>— 女性ホルモン 骨密度 喫煙 内科疾患</li> </ul> </li> <li>・局所的な要因             <ul style="list-style-type: none"> <li>— 肥満 下肢アライメント 下肢筋力 関節動揺性</li> <li>— 外傷 日常の活動性 職業 スポーツ</li> </ul> </li> </ul>
--

Key words: Osteoarthritis, Knee, Risk factor, Review

\*Risk factors and preventive cares of knee osteoarthritis

†大分大学医学部整形外科学講座. Hiroshi Tsumura, Shinichi Ikeda, Masashi Kataoka: Department of Orthopaedic Surgery, Faculty of Medicine, Oita University

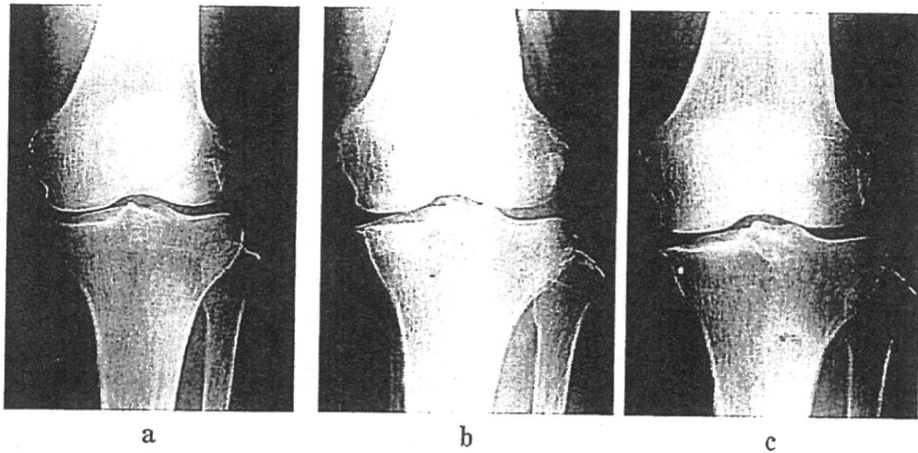


図1 77歳女性の右脛骨近位部の脆弱性骨折の経過。(a)初診時、(b)3週間後、(c)4カ月後

### 3) 性 差

膝 OA の有病率は、明らかに女性で高い。女性では、男性の1.5から2倍の有病率となっている。12編のメタアナリシスの文献では、女性であることのオッズ比は1.59である。一方、手指の変形性関節症ではオッズ比は1.23である。腰椎椎間板変性では、性差はない<sup>9)</sup>。

### 4) 女性ホルモン

膝 OA は明らかに女性が多いが、女性ホルモンの影響については必ずしも明らかではない。Framingham Study の結論では、エストロゲン補充療法で相対危険率が減少するとしている<sup>9)</sup>。また、血中のエストラジオールの濃度が47 pg/ml未満でオッズ比1.88になるとの報告がある<sup>10)</sup>。しかし、膝 OA の進行とは無関係であるとの結果<sup>11),12)</sup>やTKAの待機患者でエストロゲン補充療法を受けていた率が高いという結果が存在する<sup>13)</sup>。

### 5) 骨密度

骨粗鬆症は高齢者のADLを低下させる大きな要因であるが、骨密度と膝 OA の関係は必ずしも明らかではない。

Framingham Study の473人、8年間の観察では、BMD (bone mineral density) が高い群が膝 OA の発症率は高いが、進行は少ないという結果が得られている<sup>14)</sup>。また、Rotterdam Study でも、腰椎のBMDが高いほど膝 OA 発症・進行とも高いという結果が報告されている<sup>15)</sup>。一方で、BMDと脛骨の内反が負の相関があり、BMDが低いほど脛骨の内反が強くなり、

発症と関係するという報告がある<sup>16)</sup>。図1に、77歳の右脛骨近位部の脆弱性骨折の経過を示している。左膝関節内側の痛みを訴え来院したが、圧痛は脛骨近位内側(鷲足部)にあり、同部の脆弱性骨折を疑った。図1-aは、初診時の単純X線写真であり、骨折を指摘することはできない。初診後3週間後の単純X線写真では、脛骨内側プラトーの直下に化骨形成が見られる(図1-b)。BMDはYAM値の60%と低値であり、統合失調症のため免荷ができなかったため、脛骨の内反が増強した。図1-cに示す4カ月後の単純X線写真では、脛骨の内反だけでなく、脛骨内側関節面は変形しており、膝 OA の進行が予想される。この症例は、前述したBMDの低値と脛骨内反の程度が関係することを示すものと考えられる。

### 6) 喫 煙

喫煙の影響は明らかでない。Framingham Study では、喫煙がOAの発症を抑制するとしている<sup>17)</sup>が、Aminらの男性での検討では軟骨減少のリスクを高めるとの報告がある<sup>18)</sup>。

### 7) 内科的疾患

尿酸値や糖尿病・アルコール摂取は、特に関係がないという報告がある<sup>19)</sup>一方、OA群でコレステロール値、血圧、血糖値が高いという報告がある<sup>20)</sup>。

### 8) 肥 満

多くの文献で、肥満は、発症・進展に関与しているとされている<sup>4),7),17),21)-23)</sup>。しかし、女性でのみ関連が認

められるという報告<sup>17)</sup>と男女とも認められるという報告が混在する。また、単なる荷重が大き過ぎるというメカニカルな因子だけでなく、adipocytokineの関与も研究されている<sup>24)</sup>。

#### 9) 下肢アライメント

日本の代表的なコホート研究のひとつである松代膝検診の21年に亘る縦断的調査では、重度の内側型膝OAになった群では、初回調査時に有意にFTA (femorotibial angle) が大きかったと結論付けている<sup>25)</sup>。Cerejoらは、230例の膝OAの18カ月の検討から、KL分類2群の内反膝では、進行するオッズ比は4.12であり、KL分類2群の外反膝では、進行するオッズ比は2.46と報告している<sup>26)</sup>。しかし、Hunterらは、下肢のアライメントは進行や重症化と関係があるが、発症の因子ではないとしている<sup>27)</sup>。

#### 10) 下肢筋力

下肢伸展筋力の低下が、膝OAの発症・進展の因子であるとする論文は多い<sup>28), 29)</sup>。Slemendaらは、342人の高齢者を平均31カ月の検討から、女性において、膝OAの有病率は体重1kg当たりの伸展筋力と強い負の相関( $r = -0.83$ )があると報告している<sup>29)</sup>。

共著者のIkedaは、膝に愁訴のない30歳台女性21膝と60歳台女性17膝の単純X線像による評価とCTを用いた筋断面の検討から、60歳台の女性において、hamstringsに比べて大腿四頭筋の萎縮が高度であり、hamstringsの断面積を大腿四頭筋の断面積で割った値が、0.1上がるごとに(大腿四頭筋が萎縮しているほど)膝OA発症のオッズ比は2.5であると報告した<sup>30)</sup>。

Changらは、57例18カ月の検討で、股関節外転筋のモーメントが1単位(%体重×身長)上がるごとに膝OA進行のオッズ比は0.52になると報告し、股関節の外転筋の重要性に言及している<sup>31)</sup>。

#### 11) 関節の動揺性

Changらは、230例、18カ月の検討で、varus thrustのある膝OAでは、varus thrustのない膝OAに対して進行するオッズ比は3.96倍であると報告している<sup>32)</sup>。また、Sharmaらは、片側膝OA患者164例と高齢健常者24例の検討から、片側膝OA患者の健常側の内外反動揺角は4.9°で、高齢健常者では3.4°であり、膝OA患者の健常側で動揺性が大きかったと報告

している<sup>33)</sup>。

#### 12) 外傷の既往

Bartzらのreviewでは、過去の外傷は危険因子の1つである<sup>34)</sup>。ACL損傷においては、受傷後10年を過ぎると40から50%の症例でX線学的OAが認められ、その発症率は手術療法が保存療法より優れているとは言えない<sup>35)-37)</sup>。PCL損傷では、膝OAの発症はさまざまであるが、ゆっくりとした変化である。半月損傷も膝OA発症の危険因子である。半月の部分切除では、画像上膝OAは進行するが、臨床症状は良好である<sup>34)</sup>。

#### 13) 日常生活・職業

日常生活での高い活動強度や重量物を運搬などの職業は、膝OA発症を有意に上昇させたという複数の報告がある<sup>17)</sup>。Bakerらは、202人の患者と333人の対照群の比較から、半月損傷オッズ比は、職業的なひざまじき動作で、3.8になり、スクワットで2.9と報告している<sup>38)</sup>。日本人女性では、総就労年数との関係が報告されているが、正座などの内容とは関係がなかったとの報告もある<sup>2)</sup>。

#### 14) スポーツ

荷重負荷の強いスポーツでは、膝OAとの関連が指摘されている。Bakerらは、前述の論文の中で、膝軟骨損傷のオッズ比は、サッカーで3.7、ラグビーで2.2、ランニングで1.4、水泳で1.5と報告している<sup>38)</sup>。

### 予 防

予防は、前述した危険因子の中で、排除できるものを排除することが基本である。また、改善すると考えられている因子を実行することも必要であるが、明確でない部分も多い。

体重減少は、縦断的研究で、X線学的膝OAの発症リスクを減少させたとの報告がある<sup>17)</sup>。動物実験において、中等度のスポーツは軟骨変性の抑制効果があるとの報告がある<sup>39)</sup>。Roosらは、MRIを用いた検討で、ヒトでもボールやゴムバンドを用いた中等度の運動のうち、軟骨基質のglycosaminoglycanが増加したと報告している<sup>40)</sup>。下肢筋力訓練は、X線学的OAの進行を緩徐にする<sup>41)</sup>、あるいは症状を改善させるという報告がある。一方、膝OAの発症頻度を上げるという報告もある<sup>42)</sup>。ビスフォスフォネートによる骨粗鬆症

治療は、X線学的OAの進行を抑制するという報告がある<sup>43),44)</sup>一方、臨床症状には関係がないという報告<sup>45)</sup>もある。

肥満の改善と下肢筋力の増強には、ある程度のエビデンスがあると言える。しかし、運動や骨量など個人で適正値があると考えられるものについては、疫学的な研究デザインでは有意差が出にくいようであり、明確な結論は得られていない。効果があり、非侵襲的で経済的な予防法の確立は、今後、整形外科が取り組むべき重要な課題である。

## 文 献

- 1) Muraki S, Oka H, Akune T, et al. Prevalence of radiographic knee osteoarthritis and its association with knee pain in the elderly of Japanese population-based cohorts: the ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage* 2009; 17: 1137-43.
- 2) 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.
- 3) Zhang Y, Xu L, Nevitt MC, et al. Comparison of the prevalence of the 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.
- 4) Dillon CF, Rasch EK, Gu Q, et al. Prevalence of knee osteoarthritis in the United States: arthritis data from the third national health and nutrition examination survey 1991-94. *J Rheumatol* 2006; 33: 2271-9.
- 5) Zhai G, Hart DJ, Kato BS, et al. Genetic influence on the progression of radiographic knee osteoarthritis: a longitudinal twin study. *Osteoarthritis Cartilage* 2007; 15: 222-5.
- 6) Neame RL, Muir K, Doherty S, et al. Genetic risk of knee osteoarthritis: a sibling study. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1022-7.
- 7) Du H, Chen S, Bao C, et al. Prevalence and risk factors of knee osteoarthritis in Huang-Pu district, Shanghai, China. *Rheumatol Int* 2005; 25: 585-90.
- 8) Srikanth VK, Fryer JL, Zhai G, et al. A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2005; 13: 769-81.
- 9) Zhang Y, McAlindin TE, Hannan MT, et al. Estrogen replacement therapy and worsening of radiographic knee osteoarthritis. The Framingham study. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1867-73.
- 10) Sowers MR, McConnell D, Jannausch M, et al. Estradiol and its metabolites and their association with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2481-7.
- 11) Von Muhlen D, Morton D, Von Muhlen CA, et al. Postmenopausal estrogen and increased risk of clinical osteoarthritis at the hip, hand, and knee in older women. *J Womens Health Gen Based Med* 2002; 11: 511-8.
- 12) Richette P, Corvol M, Bardin T. Estrogens, cartilage, and osteoarthritis. *Joint Bone Spine* 2003; 70: 257-62.
- 13) Sandmark H, Hogstedt C, Lewold S, et al. Osteoarthritis of the knee in men and women in association with overweight, smoking, and hormone therapy. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 151-5.
- 14) Zhang Y, Hannan MT, Chaisson CE, et al. Bone mineral density and risk of incident and progressive radiographic knee osteoarthritis in women: the Framingham study. *J Rheumatol* 2000; 27: 1032-7.
- 15) Bergink AP, Uitterlinden AG, Leeuwen V, et al. Bone mineral density and vertebral fracture history are associated with incident and progressive radiographic knee osteoarthritis in elderly men and women: the Rotterdam study. *Bone* 2005; 37: 446-56.
- 16) Terauchi M, Shirakura K, Katayama M, et al. The influence of osteoporosis on varus osteoarthritis of the knee. *J Bone Joint Surg Br* 1998; 80: 432-6.
- 17) Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, et al. Risk factors for incident radiographic knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham study. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 728-33.
- 18) Amin S, Niu J, Guermazi A, et al. Cigarette smoking and the risk for cartilage loss and knee pain in men with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 18-22.
- 19) Felson DT. The epidemiology of knee osteoarthritis: results from the Framingham osteoarthritis study. *Semin Arthritis Rheum*. 1990; 20(3 Suppl 1): 42-50.
- 20) Hart DJ, Doyle DV, Spector TD. Association between metabolic factors and knee osteoarthritis in women: the Chingford study. *J Rheumatol* 1995; 22: 1118-23.
- 21) Szoek CEI, Cicuttini FM, Guthrie JR, et al. Factors affecting the prevalence of osteoarthritis in healthy middle-aged women: data from the longitudinal Melbourne women's midlife health project. *Bone* 2006; 39: 1149-55.
- 22) Cooper C, Snow S, McAlindon TE, et al. Risk factors for the incidence and progression of radiographic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 995-1000.

- 23) Cheng Y, Macera CA, Davis DR, et al. Physical activity and self-reported, physician-diagnosed osteoarthritis: Is physical activity a risk factor? *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 315-22.
- 24) Otero M, Lago R, Lago F, et al. Leptin, from fat to inflammation: old questions and new insights. *FEBS Lett* 2005; 579: 295-301.
- 25) 大森 豪, 古賀 良生, 日向野 正他. 変形性膝関節症に対する疫学的縦断調査—松代膝検診の検討. 別冊整形外科 2002; 42: 7-11.
- 26) Cerejo R, Dunlop DD, Cahue S, et al. The influence of alignment on risk of knee osteoarthritis progression according to baseline stage of disease. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2632-6.
- 27) Hunter DJ, Niu J, Felson DT, et al. Knee alignment does not predict incident osteoarthritis. The Framingham osteoarthritis study. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1212-8.
- 28) Siemenda C, Heilman DK, Brandt KD, et al. Reduced quadriceps strength relative to body weight. A risk factor for knee osteoarthritis in women? *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1951-9.
- 29) Thorstensson CA, Petersson IF, Jacobsson LTH, et al. Reduced functional performance in the lower extremity predicted radiographic knee osteoarthritis five years later. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 402-7.
- 30) Ikeda S, Tsumura H, Torisu T. Age-related quadriceps-dominant muscle atrophy and incident radiographic knee osteoarthritis. *J Orthop Sci* 2005; 10: 121-6.
- 31) Chang A, Hayes K, Dunlop D, et al. Hip abduction moment and protection against medial tibiofemoral osteoarthritis progression. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3515-9.
- 32) Chang A, Hayes K, Dunlop D, et al. Thrust during ambulation and the progression of knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3897-903.
- 33) Sharma L, Lou C, Felson DT, et al. Laxity in healthy and osteoarthritic knees. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 861-70.
- 34) Bartz RL, Laudicina L. Osteoarthritis after sports knee injuries. *Clin Sports Med* 2005; 24: 39-45.
- 35) Lohmander LS, Ostenberg A, Englund M, et al. High prevalence of knee osteoarthritis, pain, and functional limitations in female soccer players twelve years after anterior cruciate ligament injury. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3145-52.
- 36) Von Porat A, Roos EM, Roos H. High prevalence of osteoarthritis 14 years after an anterior cruciate ligament tear in male soccer players: a study of radiographic and patient relevant outcomes. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 269-73.
- 37) Segawa H, Omori G, Koga Y. Long-term results of non-operative treatment of anterior cruciate ligament injury. *The Knee* 2001; 8: 5-11.
- 38) Baker P, Coggon D, Reading I, et al. Sports injury, occupational physical activity, joint laxity, and meniscal damage. *J Rheumatol* 2002; 29: 557-63.
- 39) Otterness IG, Eskra JD, Bliven ML, et al. Exercise protects against articular cartilage degeneration in the hamster. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 2068-76.
- 40) Roos EM, Dahlberg L. Positive effects of moderate exercise on glycosaminoglycan content in knee cartilage. A four-month, randomized, controlled trial in patients at risk of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3507-14.
- 41) 岩谷 力, 赤居 正美, 黒沢 尚他. 変形性膝関節症に対する大腿四頭筋訓練の効果に関するRCT. *リハビリテーション医学* 2006; 43: 218-22.
- 42) Mikesky AE, Mazzuca SA, Brandt KD, et al. Effects of strength training in the incidence and progression of knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 690-9.
- 43) 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* 2004; 50: 1193-206.
- 44) Spector TD, Conaghan PG, Buckland-Wright JC, et al. Effect of risedronate on joint structure and symptoms of knee osteoarthritis: results of the BRISK randomized, controlled trial. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: R625-33.
- 45) Bingham CO III, Buckland-Wright JC, Garner P, et al. Risedronate decreases biochemical markers of cartilage degradation but does not decrease symptoms or slow radiographic progression in patients with medial compartment osteoarthritis of the knee. Results of the two-year multinational knee osteoarthritis structural arthritis study. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3494-507.

## V. 人工膝関節の課題克服への工学的技術の挑戦

新潟大学でも工学者と医学者が一体となって人工膝関節の研究を行っています。

### ① 人工関節設置状態の応力解析

人工関節の耐久性向上には、金属部品と骨との固定状態を詳細に知る必要があります。新潟大学の研究グループでは、コンピュータ上で人間の骨に人工関節を挿入し、その時の金属部品と骨の間の荷重負荷環境（力のかかり具合）を解析できるシステムを開発して研究を進めています。金属と骨の固定部分で骨への応力が集中する部分を少なくして均一にする事が人工関節の耐久性向上に必要とされます。

### ② 人工膝関節のコンピュータナビゲーション手術

人工膝関節の耐久性を向上させより良く機能させるためには、正確な位置に設置する事が極めて重要です。近年、より正確な手術を行う目的でコンピュータが導入されコンピュータ手術もしくはナビゲーション手術と呼ばれています。新潟大学でも新潟医療センター整形外科の先生方が開発したナビゲーション手術システムを実際に用いています。このシステムでは、手術前の患者さんのひざの詳細な情報をコンピュータに入れ、さらに人工膝関節をどの位置に設置したら良いかをシミュレーションします。そして、手術時には事前に計画した位置に正確に人工膝関節を設置する事が可能となっています。

## VI. 最後に一人工膝関節の未来

人工膝関節は、ひざの変形や痛みに苦しむ多くの人に恩恵を与えてきました。しかし、現在の人工膝関節はまだ十分に患者さんの満足に答えているとはいえません。今後、より良い人工膝関節を目指すためには、工学者と医師の協力によるたゆまない研究が必要です。

