

8. 森田充浩 安藤謙一 中川雅人 金治有彦
加藤誠 深谷英一 小崎直人
山田治基
人工股関節感染に対する抗菌薬含有骨セ
メントを用いた再置換術の治療について
—Vancomycin, Teicoplanin,
Amikacin 含有骨セメントと Rifampicin
内服併用の有用性—
日本人工関節学会誌. 40:228-229 2010
9. 加藤誠 安藤謙一 中川雅人 森田充浩
金治有彦 山田治基
人工股関節再置換術における Bunny ring
の中長期成績
日本人工関節学会誌 40:104-105 2010
10. 金治有彦 安藤謙一 中川雅人 森田充浩
加藤誠 山田治基
高位脱臼性股関節症に対する
Smith-Petersen 進入による人工股関節
置換術の中・長期成績
日本人工関節学会誌 40:194-195 2010
11. 森田充浩 山田治基
骨・関節疾患アプローチのための解剖生理
南山堂 東京 薬局 2011年3月増刊
号 病気と薬. パーフェクトBOOK 2011
12. Saito T, Fukai A, Mabuchi A, Iked
T, Yano F, Ohba S, Nishida N, Akune
T, Yoshimura N, Nakagawa T, Nakamur
aK, Tokunaga K, Chung UI, and Kawag
uchi H
Transcriptional regulation of endoc
hondral ossification by HIF2A durin
g skeletal growth and osteoarthriti
s development. Nature Med 16,
678-686, 2010
13. Muraki S, Akune T, Oka H, Mabuchi A,
En-yo Y, Yoshida M, Saika A, Suzuki
T, Yoshida H, Ishibashi H, Tokimura
F, Yamamoto S, Nakamura K, Kawaguch
i H, Yoshimura N
Association of radiographic and sym
ptomatic knee osteoarthritis with h
ealth-related quality of life in a
population-based cohort study in Ja
pan:The ROAD Study
Osteoarthritis Cartilage 18,
1227-1234, 2010
14. Muraki S, Akune T, Oka H, Mabuchi A,
En-yo Y, Yoshida M, Saika A, Suzuki
T, Yoshida H, Ishibashi H, Tokimura
F, Yamamoto S, Nakamura K, Kawaguch
i H, Yoshimura N
Health-related quality of life with
vertebral fracture, lumbar spondylo
sis and knee osteoarthritis in Japa
nese men: The ROAD Study. Archives
Osteoporos 5, 91-99, 2010
15. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawag
uchi H, Nakamura K, Akune T
Cohort profile: research on osteoar
thritis/osteoporosis against disabi
lity study. Int J Epidemiol. 39
988-998. 2010
16. Muraki S, Akune T, Oka H, En-yo Y,
Yoshida M, Saika A, Suzuki T, Yoshi
da H, Ishibashi H, Tokimura F, Yama
moto S, Nakamura K, Kawaguchi H, Yo
shimura N
Impact of knee and low back pain on
health-related quality of life in J
apanese women: The Research on Oste
oarthritis Against Disability (ROA
D). Mod Rheumatol. 20:444-454. 2010
17. Oka H, Muraki S, Akune T, Nakamura K,
Kawaguchi H, Yoshimura N
Normal and threshold values of
radiographic parameters for knee
osteoarthritis using a
computer-assisted measuring system
(KOACAD): the ROAD study.
J Orthop Sci. 15:781-789. 2010
18. Kerkhof HJ, Meulenbelt I, Akune T,
Arden NK, Aromaa A,
Bierma-Zeinstra SM, Carr A, Cooper C,
Dai J, Doherty M, Doherty SA, Felson
D, Gonzalez A, Gordon A, Harilainen A,
Hart DJ, Hauksson VB, Heliovaara M,
Hofman A, Ikegawa S, Ingvarsson T,

- Jiang Q, Jonsson H, Jonsdottir I, Kawaguchi H, Kloppenburg M, Kujala UM, Lane NE, Leino-Arjas P, Lohmander LS, Luyten FP, Malizos KN, Nakajima M, Nevitt MC, Pols HA, Rivadeneira F, Shi D, Slagboom E, Spector TD, Stefansson K, Sudo A, Tamm A, Tamm AE, Tsezou A, Uchida A, Uitterlinden AG, Wilkinson JM, Yoshimura N, Valdes AM, van Meurs JB
- Recommendations for standardization and phenotype definitions in genetic studies of osteoarthritis: the TR EAT-OA consortium. *Osteoarthritis Cartilage*:19. 254-264. 2011
19. Evangelou E, Valdes AM, Kerkhof HJ, Styrkarsdottir U, Zhu Y, Meulenbelt I, Lories RJ, Karassa FB, Tylzanowski P, Bos SD; arcOGEN Consortium, Akune T, Arden NK, Carr A, Chapman K, Cupples LA, Dai J, Deloukas P, Doherty M, Doherty S, Engstrom G, Gonzalez A, Halldorsson BV, Hammond CL, Hart DJ, Helgadottir H, Hofman A, Ikegawa S, Ingvarsson T, Jiang Q, Jonsson H, Kaprio J, Kawaguchi H, Kisand K, Kloppenburg M, Kujala UM, Lohmander LS, Loughlin J, Luyten FP, Mabuchi A, McCaskie A, Nakajima M, Nilsson PM, Nishida N, Ollier WE, Panoutsopoulou K, van de Putte T, Ralston SH, Rivadeneira F, Saarela J, Schulte-Merker S, Shi D, Slagboom PE, Sudo A, Tamm A, Tamm A, Thorleifsson G, Thorsteinsdottir U, Tsezou A, Wallis GA, Wilkinson JM, Yoshimura N, Zeggini E, Zhai G, Zhang F, Jonsdottir I, Uitterlinden AG, Felton DT, van Meurs JB, Stefansson K, Ioannidis JP, Spector TD
 - (TreatOA): Meta-analysis of genome-wide association studies confirms a susceptibility locus for knee osteoarthritis on chromosome 7q22. *Ann Rheum Dis* 70:349-355. 2011
 20. Akune T, Kawaguchi H
 - Human genetic studies on osteoarthritis from clinicians' viewpoints. *Osteoarthritis Cartilage* 19 251-253. 2011
 21. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T
 - Capacity of endogenous sex steroids to predict bone loss in Japanese men: 10-year follow-up of the Taiji Cohort Study. *J Bone Miner Metab* 29:96-102, 2011.
 22. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T
 - Association of Knee Osteoarthritis with the Accumulation of Metabolic Risk Factors Such as Overweight, Hypertension, Dyslipidemia, and Impaired Glucose Tolerance in Japanese Men and Women: The ROAD Study. *J Rheumatol* (in press).
 23. Muraki S, Akune T, Oka H, En-yo Y, Saika A, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Tokimura F, Yamamoto S, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N
 - Health-related quality of life with vertebral fracture, lumbar spondylosis and knee osteoarthritis in Japanese men: the ROAD study. *Arch Osteoporos* (in press)
 24. Muraki S, Akune T, Oka H, Enyo Y, Yoshida M, Saika A, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Tokimura F, Yamamoto S, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N
 - Health-related quality of life in subjects with low back pain and knee pain in a population-based cohort study of Japanese men: the ROAD study. *Spine (Phila Pa 1976)* (in press)
- Translation Research in Europe Applied Technologies for Osteoarthritis

25. Muraki S, Oka H, Akune T, Enyo Y, Yoshida M, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N
Association of occupational activity with joint space narrowing and osteophytosis in the medial compartment of the knee: the ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage* (in press).
26. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T
Changes in serum levels of biochemical markers of bone turnover over 10 years among Japanese men and women: associated factors and birth-cohort effect; the Taiji study. *J Bone Miner Metab* (in press).
27. Kanayama Y, Kojima T, Hirano Y, Shioura T, Hayashi M, Funahashi K, Ishiguro N.
Radiographic progression of cervical lesions in patients with rheumatoid arthritis receiving infliximab treatment. *Mod Rheumatol.* 20(3):273-279. 2010
28. Hirano Y, Kojima T, Kanayama Y, Shioura T, Hayashi M, Kida D, Kaneko A, Eto Y, Ishiguro N.
Influences of anti-tumour necrosis factor agents on postoperative recovery in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 29(5):495-500. 2010
29. Kojima M, Kojima T, Ishiguro N, Furukawa T.
Exploring the link between depression and rheumatoid arthritis prospects for optimal therapeutic success. *Int. J. Clin. Rheumatol.* 5: 273-275. 2010
30. Imagama S, Oishi Y, Miura Y, Kanayama Y, Ito Z, Wakao N, Ando K, Hirano K, Tauchi R, Muramoto A, Matsuyama Y, Ishiguro N
Predictors of aggravation of cervical spine instability in rheumatoid arthritis patients: the large joint index. *J Orthop Sci.* 15(4):540-6. 2010
31. Hayashi M, Kadomatsu K, Ishiguro N.
Keratan sulfate suppresses cartilage damage and ameliorates inflammation in an experimental mice arthritis model. *Biochem Biophys Res Commun.* 401(3). 463-8. 2010
32. Kanayama Y, Kojima T, Hirano Y, Shioura T, Hayashi M, Funahashi K, Ishiguro N.
Radiographic progression of cervical lesions in patients with rheumatoid arthritis receiving infliximab treatment. *Mod Rheumatol.* 20(3) 273-279. 2010
33. 石黒直樹
II 疾患編 16 運動器疾患 変形性膝関節
今日の診断指針 第6版
医学書院:1526-1527. 2010
34. 石黒直樹
第2部各疾患別NSAIDsの使い方
第2章整形外科領域 総論
NSAIDsの選び方・使い方ハンドブック
羊土社:151-153. 2010
35. 小嶋俊久、石黒直樹
4、膝痛の補助診断 膝痛の血液検査
整形外科臨床パサージュ2
膝の痛みクリニック 中山書店
116-121. 2010
36. 石黒直樹
XII. 運動器系疾患 1. 関節リウマチ
ポケット判 診療ガイドラインUP-TO

- DATE2010-2011
 メディカルレビュー社. 553-562.2010
37. 石黒直樹
 第7章リウマチ性疾患とその他類縁疾患 A. 関節リウマチ
 整形外科専門医テキスト
 南江堂 : 303-314 .2010
38. 石黒直樹
 第7章リウマチ性疾患とその他類縁疾患B. 悪性関節リウマチ
 整形外科専門医テキスト
 314-315 .2010
39. 石黒直樹
 序幕四場:変形性膝関節症を俯瞰する
 軟骨の一生を振り返る-運動器を支える
 気丈夫な組織
 老いを内包する膝-早期診断と早期治療-
 全日本病院出版会 : 7-13.2010
40. 石黒直樹
 5. 関節リウマチ、慢性関節疾患および
 骨壊死症 血友病性関節症
 今日の整形外科治療指針 第6版
 医学書院 : 178-179.2010
41. 石黒直樹
 5. 関節リウマチ、慢性関節疾患および
 骨壊死症 神経病性関節症 (Charcot関節)
 今日の整形外科治療指針第6版
 医学書院 : 179-180.2010
42. 石黒直樹
 5. 関節リウマチ、慢性関節疾患および
 骨壊死症 糖尿病性関節症
 今日の整形外科治療指針 第6版
 医学書院 : 180-181.2010
43. 石黒直樹
 5. 関節リウマチ、慢性関節疾患および
 骨壊死症 ステロイド性関節症
- 今日の整形外科治療指針 第6版
 医学書院 : 181-182.2010
44. 石黒直樹
 VI. 他科とのコンサルテーション4
 整形外科
 リウマチ・膠原病内科クリニカルスタンダード
 文光堂 :292-299.2010
45. 石黒直樹
 【関節リウマチ(第2版) 寛解を目指す治療の新時代】
 関節リウマチの成因と病態生理 概論的事項 関節の構造と機能
 日本臨床68(増刊号5) :35-39. 2010
46. 石黒直樹
 特集:変形性関節症・脊椎症-診断と治療の最前線- 各論 8. 変形性膝関節症の治療: 関節内注射 (ヒアルロン酸, ステロイド) の有効性と使い方
 Geriatric Medicine (老年医学) 48(3):355-359. 2010
47. 石黒直樹, 本荘茂, 金子敦史, 櫻井武男, 山崎秀, 神戸克明, 近藤正一, 四宮文男, 田中浩, 北村公一, 小池達也, 桃原茂樹
 整形外科医のためのインフリキシマブ安全使用のマニュアル, 日本関節病学会誌 29(1) : 1-17. 2010
48. 石黒直樹
 特集: 関節リウマチの画像診断 単純X線所見を用いた関節リウマチの評価法と治療による関節破壊の抑制効果判定-modified Sharp scoreを用いた評価法-
 Orthopaedics 23(6) : 19-24. 2010
49. 石黒直樹
 単純X線所見を用いた関節リウマチ関節破壊の評価方法
 医学のあゆみ 234(1), 54-59. 2010

50. 石黒直樹
【関節リウマチの治療 ベーシックな治療薬と最新薬のハーモニー】 使い方の実際 最新の薬物治療で手術は減ったのか? Modern Physician 30(8).1097-1101.2010
51. 小嶋俊久, 石黒直樹
さらに先へリウマチの苦痛を除くために- 分子リウマチ治療 3: 43.2010
52. Ichinose S, Muneta T, Koga H, Segawa Y, Tagami M, Tsuji K, Sekiya I. Morphological differences during in vitro chondrogenesis of bone marrow-, synovium-MSCs, and chondrocytes. Laboratory Investigation, 90(2). 210-21. 2010
53. Shimaya M, Muneta T, Ichinose S, Tsuji K, I. Sekiya I. Magnesium enhances adherence and cartilage formation of synovial mesenchymal stem cells through integrins Osteoarthritis and cartilage, 18 1300-9. 2010
54. 関矢一郎, 宗田 大
滑膜間葉幹細胞の鏡視下移植術 臨床整形外科Vol.45(9),791-795.2010
55. 関矢一郎, 宗田 大
再生医療の変形性膝関節症への応用と今後の展望 Osteoarthritis Update No.3,37-41.2010
56. Amano M, Iwasaki N, et al. Threshold in stage specific embryonic glyco-type uncovered by a full portrait of dynamic N-glycan expression during cell differentiation. Mol Cell Proteomics 9:523-537, 2010
57. Katsuragawa Y, Saitoh K, Tanaka N, Wake M, Ikeda Y, Furukawa H, Tohma S, Sawabe M, Ishiyama M, Yagishita S, Suzuki R, Mitomi H, Fukui N Changes of human menisci in osteoarthritic knee joints., Osteoarthritis and Cartilage. 18 :1133-1143. 2010
58. Fukui N, Yamane S, Ishida S, Tanaka K, Masuda R, Tanaka N, Katsuragawa Y, Fukui S Relationship between radiographic changes and symptoms or physical examination findings in subjects with symptomatic medial knee osteoarthritis: a three-year prospective study. BMC Musculoskelet Disord, 11:269. 2010
59. Taketomi S, Nakagawa T, Takeda H, Nakajima K, Nakayama S, Fukui A, Hirota J, Kachi Y, Kawano H, Miura T, Fukui N, Nakamura K Anatomical placement of double femoral tunnels in anterior cruciate ligament reconstruction: anteromedial tunnel first or posterolateral tunnel first? Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 19:424-431. 2011
60. Matsuoka T, Mitomi H, Fukui N, Kanazawa H, Saito T, Hayashi T, Yao T Cluster analysis of claudin-1 and -4, E-cadherin and β -catenin expression in colorectal cancers., J Surg Oncol (in press)
61. Fukui N, Ikeda Y, Tanaka N, Wake M, Yamaguchi T, Mitomi H, Ishida S, Furukawa H, Hamada Y, Miyamoto Y, Sawabe M, Tashiro T, Katsuragawa Y, Tohma S $\alpha v \beta 5$ integrin promotes dedifferentiation of monolayer-cultured articular chondrocytes. Arthritis Rheum (in press)
62. Fukui S, Fujita J, Tsujimura M, Sumikawa Y, Hayashi Y, Fukui N Late referrals to home palliative care service affecting death at home in advanced cancer patients in Japan: a nationwide survey. Ann Oncol (in press)
63. Iwaso H, Uchiyama E, Sakakibara S, Fukui N Modified double-row technique for arthroscopic Bankart repair: surgical technique and preliminary results. Acta Orthop Belg (in press)

64. 福井尚志
 症状から見た変形性関節症の病態. 特集 ロコモティブシンドローム、運動器の基礎研究, 治療学. 44:762-765. 2010
65. 福井尚志
 加齢による関節の変化と変形性関節症. 特集 ロコモティブシンドローム、各論—加齢に伴う身体機能の変化とその評価法. 診断と治療. 49:1791-1797. 2010
66. 福井尚志、渡部欣忍、中野哲雄、澤口毅、松下 隆
 大腿骨頸部・転子部骨折の予後. 整形・災害外科. 53:893-902. 2010
2. 学会発表
 a) 国際学会等
1. H Yamada, M Morita, H Date, N A Kanaji, K Hayakawa, H Masuda, N Yoshimura, T Akune, H Oka, S Muraki, H Kawaguchi, K Nakamura.
 Role of COMP measurement to determine cartilage degradation in OA
 19th International Rheumatology Symposium (Kobe, Japan) 2010. 4. 22-23
2. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T
 Association of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis and osteoporosis with metabolic syndrome: The ROAD study. IOF World Congress on Osteoporosis & 10th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (IOFCO-ECCEO10), Florence Italy, 2010. 5. 5-8
3. Oka H, Muaki S, Akune T, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N
 Magnetic resonance image analysis using semi-automated software for quantification of knee articular cartilage, IOF World Congress on Osteoporosis & 10th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (IOFCO-ECCEO10), Florence Italy, 2010. 5. 5-8
4. Muraki S, Akune T, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N
 Association of occupational activity with minimum joint space width, joint space area, and osteophyte area at the knee in the elderly of a population-based cohort: The ROAD study, IOF World Congress on Osteoporosis & 10th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (IOFCO-ECCEO10), Florence Italy, 2010. 5. 5-8
5. Akune T, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N
 Association of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis and osteoporosis with physical function :The ROAD study.
 IOF World Congress on Osteoporosis & 10th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (IOFCO-ECCEO10), Florence Italy, 2010. 5. 5-8
6. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T
 Longitudinal course of osteopenia: A 10-year follow-up of the Miyama cohort, Japan.
 The 37th Annual Meeting of the European Calcified Tissue Society (ECTS), Glasgow UK, 2010. 6. 26-30.

7. Akune T, Muraki S, Oka H, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N
Association of occupational activity with joint space narrowing and osteophytosis at the knee the ROAD study. (OARSI) Osteoarthritis Research Society International (OARSI) 2010 World Congress on Osteoarthritis. Brussels, Belgium, 2010.9.23-26.
8. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T
Association of Changes in Serum Levels of Intact Parathyroid Hormone with Changes in Biochemical Markers of Bone Turnover and Bone Mineral Density, A 10-year Follow-up of the Taiji Cohort. (ASBMR) 32nd Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, Toronto, Canada, 2010.10.15-19
9. Muraki S, Akune T, Oka H, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N
Gender Differences in Factors Associated with Falls in a Population-Based Cohort Study in Japan The ROAD Study. (ASBMR) 32nd Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, Toronto, Canada, 2010.10.15-19
10. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T
Insights from a population-based cohort study. IOF-Asia-Pacific Regionals, Singapore, 2010.12.10-13
11. Muraki S, Akune T, Oka H, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N
Gender differences in incidence of falls and its associated factors in a population-based cohort study in Japan: The ROAD study. IOF-Asia-Pacific Regionals, Singapore, 2010.12.10-13
12. Jin Yamaguchi, Yukiharu Hasegawa, Naoki Ishiguro.
ALDH2 Polymorphisms and Annual Changes of Bone Mineral Density Orthopaedic Research Society 56th Annual Meeting. 2010.3.6-9. New Orleans (USA)
13. Satoshi Tsukushi, Yoshihiro Nishida, Yoji Shido, Junji Wasa, Naoki Ishiguro.
CT-guided needle biopsy for musculoskeletal lesions. 8Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society Meeting. 2010.2.24-27. Cebu (Philippines)
14. Toshihisa Kojima, Robin A Poole, Naoki Ishiguro.
How Can WE Know the Response of Chondrocyte in Articular Cartilage to Pathological and Physiological Stimulation in vivo? —Role of Clearance of Type II Collagen by Collagenase in Osteoarthritis—
10International Symposium on Biomimetic Materials Processing and first International Symposium on Water Science and Technology. 2010.1.26-29. Nagoya (Japan)
15. T. Kojima, Y. Kanayama, T. Shioura, M. Hayashi, K. Funahashi, N. Ishiguro

- Association of the Dysfunction of Upper Limbs with Depression in the Patients with Rheumatoid Arthritis Controlled to Low Disease Activity by Treatment Using Infliximab Combined with MTX
eular2010 2010. 6. 16-19 Rome (Italy)
16. T. Kojima, Y. Kanayama, T. Shioura, M. Hayashi, K. Funahashi, Y. Hirano, T. Oguchi, H. Takagi, H. Ishikawa, Y. Yabe, A. Kaneko, N. Ishiguro,
TBC Drug Survival Rate for Infliximab and Etanercept Combined with Low Dose MTX in Japan- Results from 6 years of Surveillance of Clinical Practice in Japanese TBC Registry for the Patients with Rheumatoid Arthritis Using Biologics eular2010 2010. 6. 16-19 Rome (Italy)
17. Toshihisa Kojima, Naoki Ishiguro, John S Mort, Anthony R Poole
The role of cathepsin K on IL-1-induced degradation of type II collagen in explants culture of human cartilage with measurement of cathepsin K-generated specific site
2011 Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society 2011. 1. 13-16 Long Beach (USA)
18. Sekiya I. Muneta T
Synovial stem cell-based regeneration of tissues in the knee joint
7th Combined Meeting of the Orthopaedic Research Societies
Morning Lecture. Combined ORS 2010. 10. 19, Kyoto (Japan)
19. Sekiya I. Muneta T
The International Symposium of Global Center of Excellence Program
Clinical Researches and Experiences for Cartilage Regeneration Therapy
Cartilage regeneration with synovial stem cells
GCOE Tokyo (Japan). 2011. 2. 3
20. Seito N, Iwasaki N, et al
Glycosphingolipids-deficiency enhances aging-associated osteoarthritis in mice Meeting of Orthopaedic Research Society
21. Fukui N, Ikeda Y, Tanaka N,
Exploration of possible acatabolic factors for cartilage matrix in osteoarthritic synovial fluid. 2010 World Congress on Osteoarthritis. 2010. 9. 23-26, Brussels, Belgium
22. Fukui N
Dedifferentiation of monolayer cultured chondrocytes could be promoted.
The 1st OARSI China Forum. 2010. 10. 5-6, Nanjing, People's Republic of China
- b) 国内学会、学術講演、シンポジウム等
1. 加藤誠 金治有彦 安藤謙一 中川雅人 森田充浩 山田治基
フォンダパリヌクス 1.5mg 製剤と 2.5mg 製剤の有効性および安全性についての比較 -人工股関節置換術後症例での検討- 第3回東海人工関節研究会 (名古屋) 2010. 1. 23
2. 森田充浩 安藤謙一 中川雅人 金治有彦 加藤誠 山田治基

- 人工股関節感染に対する抗菌薬含有骨セメントを用いた再置換術の治療について 第40回日本人工関節学会(沖縄) 2010.2.26-27
3. 金治有彦 安藤謙一 中川雅人 森田充浩 加藤誠 山田治基
高位脱臼性股関節症に対するSmith-Petersen 進入による人工股関節置換術の中・長期成績
第40回日本人工関節学会(沖縄) 2010.2.26-27
 4. 加藤誠 安藤謙一 中川雅人 森田充浩 金治有彦 山田治基
人工股関節再置換術におけるBunny rin 中長期成績
第40回日本人工関節学会(沖縄) 2010.2.26-27
 5. 森田充浩 山田治基 吉村典子 伊達秀樹 岡敬之 村木重之 阿久根徹 川口浩 中村耕三
地域住民コホートにおける変形性膝関節症および腰部変形性脊椎症の病期と生物学的マーカーとの関係(第2報)
第23回日本軟骨代謝学会(鹿児島) 2010.4.2-3
 6. 森田充浩 山田治基
関節リウマチに対する生物学的製剤の使用経験 -4 製剤使用の観点から-
第114回中部日本整形外科災害外科学会・学術集会(名古屋) 2010.4.9-10
 7. 鬼武宏行 安藤謙一 金治有彦 中川雅人 森田充浩 山田治基
臼蓋形成不全症に対するキアリ骨盤骨切り後の長期成績
第114回中部日本整形外科災害外科学会学術集会(名古屋) 2010.4.9-10
 8. 加藤誠 森田充浩 金治有彦 中川雅人 安藤謙一 山田治基
口腔内常在菌 Streptococcus gordonii による人工股関節遅発性感染の1例
第5回東海股関節外科研究会(名古屋) 2010.6.5
 9. 森田充浩 中川雅人 金治有彦 加藤誠 安藤謙一 山田治基
人工股関節術後感染に対する抗菌薬含有骨セメント使用の治療成績 第33回日本骨・関節感染症学会(東京) 2010.6.19
 10. 森田充浩 山田治基
呼吸器疾患を有する関節リウマチ症例に対するトシリズマブの使用経験
第22回中部リウマチ学会(新潟) 2010.9.4
 11. 森田充浩 山田治基
関節リウマチにて生物学的製剤使用中に肺がん発症として手術加療された原発性肺クリプトコックス症の1例 第22回中部リウマチ学会(新潟) 2010.9.4
 12. 森田充浩 中川雅人 金治有彦 加藤誠 安藤謙一 山田治基
バンコマイシン、テイコプラニン、アミカシン含有骨セメントを用いた感染人工股関節治療の有用性
第37回日本股関節学会(福岡) 2010.10.1-2
 13. 安藤謙一 中川雅人 森田充浩 金治有彦 加藤誠 山田治基
同種骨を利用した人工股関節再置換(大腿骨側) 第37回日本股関節学会(福岡) 2010.10.1-2

14. 大石央代 金治有彦 安藤謙一 中川雅人 森田充浩 加藤誠 鬼武宏行
山田治基
THA 術後のフォンダパリヌクス 1.5mg 製剤の血栓予防効果—セメント使用の有無による影響について—
第 37 回日本股関節学会 (福岡)
2010. 10. 1-2
15. 加藤誠 安藤謙一 中川雅人 森田充浩 金治有彦 山田治基
人工股関節再置換術における Bunny ring の中長期成績 第 37 回日本股関節学会 (福岡) 2010. 10. 1-2
16. 大石央代 金治有彦 安藤謙一 中川雅人 森田充浩 加藤誠 鬼武宏行
山田治基
THA 術後のフォンダパリヌクスによる血栓予防効果について—セメント使用による影響— 第 115 回中部整形外科学会 (大阪) 2010. 10. 8-9
17. 森田充浩 山田治基 吉村典子 伊達秀樹 岡敬之 村木重之 阿久根徹 川口浩 中村耕三
地域住民コホートにおける変形性膝関節症の病期と生物学的マーカーとの関係 (第 2 報)
第 25 回日本整形外科学会基礎学術集会
2010. 10. 14-15
18. 森田充浩 山田治基 安藤謙一 中井定明 鈴木克侍 中川雅人 志津直行 柴田邦央 重盛香苗 金治有彦 花村俊太郎 西尾誠 木村昌芳 池田大樹
原発性骨粗鬆症におけるアレンドロネートとビタミンKの各単独および併用療法の有効性と患者QOLの改善に及ぼす影響についての検討
- 第 12 回日本骨粗鬆症学会 (大阪)
2010. 10. 21-23
19. 森田充浩 山田治基
Etanercept により臨床的寛解を得た関節リウマチ、尋常性乾癬合併の 2 例
第 38 回日本関節病学会 (京都)
2010. 11. 18-19
20. 大石央代 金治有彦 安藤謙一 中川雅人 森田充浩 加藤誠 山田治基
強直性脊椎炎に対して大骨頭径 Metal on Metal 人工股関節全置換術を施行した 1 例
第 38 回日本関節病学会 (京都)
2010. 11. 18-19
21. 森田充浩 山田治基 伊達秀樹 吉村典子 岡敬之 村木重之 阿久根徹 川口浩 中村耕三
大規模住民コホートにおける変形性関節症とバイオマーカー 第 15 回日本関節症研究会 (京都) 2010. 11. 19
22. 加藤誠. 中川雅人. 安藤謙一. 森田充浩 金治有彦 山田治基
人工股関節置換術後感染に対する抗菌薬含有セメントスパーサーモールドの使用経験 第 4 回東海人工関節研究会 (名古屋) 2011. 1. 22
23. 加藤誠 金治有彦 安藤謙一 中川雅人 森田充浩 大石央代 山田治基
フォンダパリヌクス 1.5mg 製剤の人工股関節置換術後深部静脈血栓症に対する治療効果についての検討
第 41 回日本人人工股関節学会 (東京)
2011. 2. 25-26
24. 金治有彦 中川雅人 森田充浩 加藤誠 安藤謙一 山田治基
Anterolateral-Supine approach による

- MIS-THA の小経験—初期施行 10 例の検討—
第 41 回日本人工股関節学会（東京）
2011. 2. 25-26
25. 森田充浩 山田治基 吉村典子 伊達秀樹 岡敬之 村木重之 阿久根徹 川口浩 中村耕三
地域住民コホートにおける変形性膝関節症および腰部変形性脊椎症の病期と生物学的マーカーとの関係（第 3 報）
第 24 回日本軟骨代謝学会（福岡）
2011. 3. 4-5
26. 岡敬之、村木重之、阿久根徹、中村耕三、川口浩、吉村典子
高解像度MRIを用いた膝軟骨自動定量システムの確立 第 23 回日本軟骨代謝学会 鹿児島、2010. 4. 2-3
27. 吉村典子、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、阿久根徹
変形性膝関節症と日常生活活動度の低下との関連—the ROAD study— 第 30 回日本骨形態計測学会 鳥取、2010. 5. 13-15
28. 村木重之、阿久根徹、岡敬之、川口浩、中村耕三、吉村典子：職業歴が膝関節裂隙狭小化および骨棘形成に与える影響—the ROAD study— 第 30 回日本骨形態計測学会、鳥取、2010. 5. 13-15
29. 阿久根徹、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、吉村典子
ロコモティブシンドロームの基礎疾患である変形性膝関節症、変形性腰椎症、骨粗鬆症の有病率と運動機能との関連—the ROAD study— 第 83 回日本整形外科学会学術総会 東京、2010. 5. 27-30
30. 岡敬之、吉村典子、村木重之、中村耕三、川口浩、阿久根徹
日本一般住民における膝X線自動評価システムを用いた変形性膝関節症の検討
第 83 回日本整形外科学会学術総会：東京国際フォーラム ホール A、東京
2010. 5. 27
31. 村木重之、阿久根徹、岡敬之、川口浩、中村耕三、吉村典子
変形性膝関節症における関節裂隙狭小化および骨棘形成に影響する職業関連因子 —The ROAD study—
第 83 回日本整形外科学会学術総会 東京、2010. 5. 27-30
32. 吉村典子、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、阿久根徹
変形性腰椎症と日常生活活動度の低下との関連：The ROAD study
第 83 回日本整形外科学会学術総会 東京、2010. 5. 27-30
33. 綿貫匡則、筒井俊二、山田宏、吉田宗人、延與良夫、吉村典子、岡敬之、阿久根徹、村木重之
腰椎変性側弯の発生率とその特徴：地域コホート 15 念の追跡より
第 83 回日本整形外科学会学術総会 東京、2010. 5. 27-30
34. 吉村典子、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、阿久根徹
血清酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ 5b (TRACP5b) 値と骨粗鬆症との関：The ROAD Study Serum levels of tetrastate-resistant acid phosphatase 5b and osteoporosis: The ROAD Study : 第 28 回日本骨代謝学会学術集会、東京 2010. 7. 21-23

35. 吉村典子、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、阿久根徹
血清低カルボキシ化オステオカルシン (ucOC) 値と骨粗鬆症との関連: The ROAD Study Serum levels of undercarboxylated osteocalcin and osteoporosis: The ROAD Study : 第 28 回日本骨代謝学会学術集会、東京 2010. 7. 21-23
36. 阿久根徹、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、吉村典子
膝痛・腰痛とロコモティブシンドローム基礎疾患および日常生活活動との関連 : 第 28 回日本骨代謝学会学術集会、東京 2010. 7. 21-23
37. 阿久根徹、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、吉村典子
膝痛・腰痛とロコモティブシンドローム基礎疾患および日常生活活動との関連—The ROAD study : 第 25 回日本整形外科学会基礎学術集会 京都、2010. 10. 14-15
38. 阿久根徹、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、吉村典子
ロコモティブシンドロームの基礎疾患である腰椎椎体骨折、変形性腰椎症、変形性膝関節症と運動機能との関連—The ROAD study : 日本骨粗鬆症学会 大阪、2010. 10. 21-23
39. 村木重之、阿久根徹、岡敬之、中村耕三、川口浩、吉村典子
大規模コホートスタディによる骨関節疾患と食事および運動との関連—The ROAD study— パネルディスカッション 骨・関節のアンチエイジング (抗加齢) の食事と運動学 第 12 回日本骨粗鬆症学会 大阪国際会議場 大阪 2010. 10. 23
40. 吉村典子、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、阿久根徹
地域在住高齢者の要介護移行の頻度とその危険因子 : The ROAD Study : 第 69 回日本公衆衛生学会 東京、2010. 10. 27-29
41. 吉村典子、西脇祐司、吉田英世、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、阿久根徹
要介護移行率の推定とその予測因子の検討: The LOCOMO Study : 第 24 回日本軟骨代謝学会 福岡、2011. 3. 4-5
42. 小嶋俊久、Mort JS、Poole AR、石黒直樹.
カテプシンKによる尿中II型コラーゲン分解産物 (C2K) の年齢、性による変化—コラーゲナーゼによる尿中II型コラーゲン分解産物 (C2C) 、NTxとの比較— 第23回日本軟骨代謝学会 2010. 4. 1-2 鹿児島
43. 小嶋俊久、萩野昇、森美賀子、石黒直樹、宮坂信之、山中寿、竹内勤、當間重人、山本一彦
人工関節置換術を施行した関節リウマチ患者の治療状況—全国10000例の横断的疫学調査より— 2010. 5. 27-30 第83回日本整形外科学会 東京
44. 小嶋俊久、金山康秀、林真利、舟橋康治、加藤大三、松原浩之、金子敦史、高木英希、小口武、平野裕司、石川尚人、矢部裕一朗、山本一彦、石黒直樹

- 関節リウマチのエタネルセプトによる治療状況—2つの多施設共同研究から—
第22回中部リウマチ学会 2010. 9. 4
45. 小嶋俊久、John S. Mort、Anthony R. Poole、石黒直樹
II型コラーゲン分解におけるカテプシンKの役割—コラゲナーゼによるIIコラーゲン分解、アグリカンの分との比較第25回日本整形外科学会基礎学術集会 2010. 10. 14-15 京都
46. 小嶋俊久、Mort JS、Poole AR、石黒直樹。
カテプシンKによる尿中II型コラーゲン分解産物(C2K)の年齢、性による変化—コラゲナーゼによる尿中II型コラーゲン分解産物(C2C)、NTxとの比較—
第23回日本軟骨代謝学会 2010. 4. 1-2
47. 小嶋俊久、萩野昇、森美賀子、石黒直樹、宮坂信之、山中寿、竹内勤、當間重人、山本一彦
人工関節置換術を施行した関節リウマチ患者の治療状況—全国10000例の横断的疫学調査より— 2010. 5. 27-30
第83回日本整形外科学会
48. 小嶋俊久、金山康秀、林真利、舟橋康治、加藤大三、松原浩之、金子敦史、高木英希、小口武、平野裕司、石川尚人、矢部 裕一朗、山本一彦、石黒直樹
関節リウマチのエタネルセプトによる治療状況—2つの多施設共同研究から—
第22回中部リウマチ学会 2010. 9. 4
49. 小嶋俊久、John S. Mort、Anthony R. Poole、石黒直樹
II型コラーゲン分解におけるカテプシンKの役割—コラゲナーゼによるII型コラ
- ゲン分解、アグリカンの分解との比較—
第25回日本整形外科学会基礎学術集会 2010. 10. 14-15
50. 関矢一郎、森戸俊行、尾島美代子、朱寧進、山崎順也、島谷雅之、山賀美芽、宗田大
関節液中の間葉幹細胞は軟骨変性に応じて増加する
JOSKAS 2010. 7. 3 那覇
51. 関矢一郎
滑膜細胞の挙動から膝関節疾患の病態と治療を考える
中央区・港区整形外科医会学術講演会 2010. 10. 8
52. 関矢一郎、森戸俊行、二村昭元、古賀英之、島谷雅之、宮本崇、中村智祐、鈴木志郎、小田邊浩二、朱寧進、山崎順也、片桐洋樹、望月智之、堀江雅史、四宮謙一、宗田大
滑膜間葉幹細胞による軟骨再生医療の開発
日本整形外科学会基礎学術集会シンポジウム 2010. 10. 14 京都
53. 関矢一郎、宗田大
滑膜幹細胞による軟骨再生医療
日本再生医療学会シンポジウム運動機能の回復をめざした再生医療
2011. 3. 2 東京
54. 関矢一郎、宗田大
滑膜間葉幹細胞を用いる低侵襲軟骨再生医療におけるマグネシウムの細胞接着促進効果
第24回日本軟骨代謝学会シンポジウム組織工学的手法を用いた軟骨病変の治療の現状と展望 2011. 3. 4 福岡市

55. 瓜田淳、岩崎倫政、他
 OA進行に伴うハイマンノース型糖鎖の
 変化および糖転移酵素とMMP-13、ADAMTS
 -5との関連
 第23回日本軟骨代謝学会. 2010. 4. 2-3
 特許出願中 1件 (福井尚志)
 発明の名称: 培養関節軟骨細胞の表現型維
 持に関する新規の方法
56. 瓜田淳、岩崎倫政、他
 OA進行に伴う高マンノース型糖鎖の変
 化および糖転移酵素(GnT-1)とMMP-13、A
 DAMTS-5との関連
 第25回日本整形外科学会基礎学術集会
 2010. 10. 14
 特許出願中 1件 (福井尚志)
 発明の名称: 変形性関節症の新規バイオ
 マーカー
57. 清藤直樹、岩崎倫政、他.
 マウス軟骨組織におけるスフィンゴ糖
 脂質の欠損は加齢によるOA進行を助長
 する: 第24回日本軟骨代謝学会
 2011. 3. 4
 2. 実用新案登録
 なし
58. 福井尚志.
 レーザー・キャプチャー・マイクロダイ
 セクションのヒト軟骨組織への応用
 -変形性関節症の病態解明への試み-
 第31回日本レーザー医学会総会
 2010. 11. 13-14、名古屋.
 3. その他
 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
 (予定を含む。)

1. 特許取得

特許 1件 (石黒直樹)
 登録番号: 特許第4535691号
 発明の名称: 生体材料製骨材・セメント
 複合体及びセメント硬化体

特許出願 1件 (石黒直樹)
 特許出願 : 2008-241066
 発明の名称: 肺炎の治療および予防用医薬
 組成物

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
平成 22 年度分担研究報告書

一般住民における血清ヒアルロン酸値の年齢分布と変形性腰椎症との関連

分担研究者

馬淵昭彦 東京大学大学院 医学系研究科国際保健学専攻 人類遺伝学分野 准教授

研究協力者

吉村典子 東京大学大学院 22 世紀医療センター 関節疾患総合研究講座 特任准教授
岡 敬之 東京大学大学院 22 世紀医療センター 関節疾患総合研究講座 特任助教
村木重之 東京大学大学院 22 世紀医療センター 臨床運動器医学講座 特任助教

研究要旨

変形性腰椎症 (LS) の早期診断早期予後を明らかにするために、漁村在住男女 826 人 (男性 277 人、女性 549 人、平均年齢 61.4 歳) を対象として、腰椎正面、側面 X 線撮影および血清ヒアルロン酸 (HA) 濃度測定を行った。LS は X 線読影においていずれかの腰椎が Kellgren-Lawrence (KL) 分類のグレード 2 以上のものとした。血清 HA は ELISA 法で測定した。その結果、対象者の血清 HA 平均値は 82.4ng/mL であり、男女差は認められず、年齢は高齢になるにつれて高値をとっていた。次に血清 HA 値を腰椎 KL 分類ごとに比較したところ、KL 分類があがるにつれて血清 HA 値も高値となることがわかった。LS の有無を目的変数とし、血清 HA 値を説明変数とし、性、年齢、体格指数 (body mass index; Kg/m²) を調整したロジスティック回帰分析では、血清 HA 値は LS の有無と有意な関連をみとめなかった (HA の 1ng/mL の上昇に対するオッズ比 1.001、95%信頼区間 0.998-1.003、p=0.686)。

A. 研究目的

高齢者の生活の質 (quality of life: QOL) を著しく阻害する運動器疾患の一つとして、変形性腰椎症 (Lumbar Spondylosis; LS) があげられる。LS は腰痛の原因となり、歩行障害をきたして高齢者の日常生活活動を阻害するため、高齢化が急速に進行するわが国においては、患者数が今後も増加し続けることは明らかであり、その予防は喫緊の課題である。しかしながら LS の早期発見に有用なマーカーについては、いくつかの候補が挙げられるもののまだ十分とは言えない。

我々は、わが国の LS の早期発見のためのマーカーとして血清ヒアルロン酸 (HA) をとりあげ、一般住民を対象とした population-based study において、血清 HA と LS との関連を明らかにした。

B. 研究方法

我々は、和歌山県の一漁村住民を対象として、問診票調査、運動機能調査、および膝 X 線撮影を含む大規模な骨関節疾患予防検診をおこなった (ベースライン調査)。

LS の診断は、腰椎立位正面、側面 X 線像上の Kellgren-Lawrence (KL) スケールを用いて整形外科医が分類し、最重症腰椎の KL グレードが 2 以上を LS ありとし、一般住民における X 線上の LS の有病率を推定した。

血清 HA を測定するために、同意を得られた対象者の血液を採取した。全対象者の血液は午前 9 時-午後 3 時までに採取し、採取後 12 時間以内に血清分離、-80℃の冷凍庫で保管した。

血清 HA 値は ELISA 法を用い、サンプルを

一括で測定した。

(倫理面への配慮)

本研究は、「骨軟骨変性疾患の危険因子に関する研究」として平成 17 年 11 月 28 日東京大学医学部研究倫理審査委員会にて承認されている。また、本研究課題は、各種法律・政令・各省通達特に、疫学研究に関する倫理指針（平成 16 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号、平成 17 年一部改定）、臨床研究に関する倫理指針（平成 16 年厚

生労働省告示第 459 号）および、東京大学医学部研究倫理審査委員会が定めた倫理規定を遵守して遂行した。研究遂行にあたり倫理面での問題はなかった。

C. 研究結果

漁村において総数 826 人（男性 277 人、女性 549 人）が検診に参加し、膝 X 線撮影および血清 HA 値を測定した。

参加者の身体特性を表に示す(表)。

表. 検診参加者の身体特性

	男性	女性
年齢 [歳]	62.6 (13.2)	60.8 (12.5)
身長 [cm]	165.8 (6.8)	153.2 (6.2)
体重 [Kg]	64.8 (11.0)	53.5 (8.8)
BMI [Kg/m ²]	23.5 (3.4)	22.8 (3.6)
喫煙率[%]	31.1	2.9
飲酒率[%]	63.2	24.2

BMI: body mass index
平均値 (標準偏差)

次にこの集団において血中 HA 濃度の平均値をみると、82.4 (標準偏差 77.2)ng/mL となり、男女差は認められないが、年齢とともに高くなる傾向にあった。

LS の KL グレード別の血中 HA 濃度をみると、KL0, 1 群では 61.1ng/mL であるのに対して、KL2, 3, 4 ではそれぞれ 89.4、89.9、111.2ng/mL となり、KL グレード 0, 1 群に対して KL2-4 グレード群では有意に HA 値が高いことがわかった ($p < 0.01$)。

この集団の腰椎 X 線で KL2 以上となる LS の割合は男性で 76.9%、女性で 55.5% であり、女性に有意に高かった ($p < 0.001$)。ここで LS の有無を目的変数とし、血清 HA 値を説明変数とし、性、年齢、体格指数 (body mass index; Kg/m²) を調整したロジスティック回帰分析では、血清 HA 値は LS の有無と有意な関連をみとめなかった (HA の 1ng/mL の上昇に対するオッズ比 1.001、95%信頼区間 0.998-1.003、 $p = 0.686$)。

D. 考察

LS は一般診療においてありふれた病態で

あるにもかかわらず、その早期発見や進行予測に有効なマーカーについてはまだ決めにかけているのが現状である。我々は昨年度の研究報告において、血中 HA 濃度と膝 OA とが関連することを明らかにしたが、今回はさらに LS との関連を検討した。しかしながら腰椎の KL グレード別にみると HA 値には有意差が認められたが、性、年齢、BMI を調整するとその関連性は有意ではなくなった。膝 OA と腰椎 LS は有病率の性別分布や関連要因に異なりがあることも報告されており、膝 OA と関連する血清 HA が LS との関連を認められなかったのは、これらの疾患の病態が異なる可能性もある。今後 LS を感度良く検出する他のマーカーの検索とともに、血清 HA 値が LS の進行に影響を及ぼすかどうかについても検討していく予定である。

E. 結論

漁村住民からなる住民コホートのベースライン調査結果から、LS と血清 HA 濃度との関連を検討したが、有意な関連は得られ

なかった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

I. 論文発表

a) 雑誌 (原著)

1. Saito T, Fukai A, Mabuchi A, Ikeda T, Yano F, Ohba S, Nishida N, Akune T, Yoshimura N, Nakagawa T, Nakamura K, Tokunaga K, Chung UI, and Kawaguchi H: Transcriptional regulation of endochondral ossification by HIF2 α during skeletal growth and osteoarthritis development. Nature Med 16, 678-686, 2010
2. Muraki S, Akune T, Oka H, Mabuchi A, En-yo Y, Yoshida M, Saika A, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Tokimura F, Yamamoto S, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Association of radiographic and symptomatic knee osteoarthritis with health-related quality of life in a population-based cohort study in Japan: The ROAD Study, Osteoarthritis Cartilage 18, 1227-1234, 2010
3. Muraki S, Akune T, Oka H, Mabuchi A, En-yo Y, Yoshida M, Saika A, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Tokimura F, Yamamoto S, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Health-related quality of life with vertebral fracture, lumbar spondylosis and knee osteoarthritis in Japanese men: The ROAD Study. Archives Osteoporos 5, 91-99, 2010

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

膝痛の診断・治療に関する調査研究
関節マーカーを用いた早期診断と予後予測の確立に関する研究に関する研究

研究分担者 石黒直樹 名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科 教授

研究要旨

中高齢者のQOLにとって、運動機能の維持また、生活習慣病の予防は重要である。生活習慣病に対する効果を得ている運動習慣を持つグループと持たないグループにおいて、膝関節機能およびコンピュータによるレントゲン計測と関節破壊マーカー（II型コラーゲン分解産物：C2C）を用いた軟骨評価から運動の軟骨に与える影響を比較し、検討する。また新規の、骨軟骨マトリクスマーカーとしてカテプシンKによるコラーゲン分解産物の意義を検討することとした。

A. 研究目的

糖、脂質代謝異常、いわゆる生活習慣病の予防、改善にとって、「運動」は重要とされている。一方、中高年者において変形性膝関節症の有病率は増加する。したがって、生活習慣病の予防、改善と運動器機能の維持を両立することが非常に重要である。今回、生活習慣病に対しての予防的運動習慣をもつグループと持たないグループとで膝関節機能および画像評価、QOL評価、関節マーカー（軟骨の基質分解産物）の測定を経時的に行い、関節から見た適正な運動習慣を検討すること、関節マーカーの有用性を評価することを目的とする。

単一マーカーでの検討に加え、別の発現、活性化機序を持つ分解酵素による特異的分解産物と比較を試みるため、新規マーカーとしてコラーゲンのカテプシンKによる分解産物の測定、および意義について検討することとした。

B. 研究方法

1：岐阜県中津川市での2003-5年におけるヘルスアップ事業に参加し、その後も運動教室への参加を継続している33名、ヘルスアップ事業では、運動教室へ参加したが現在参加継続していない22名を調査の対象とした。調査項目は以下の項目である。現状の2群間の比較を行い、運動教室参加の継続群では1年間での変化についても検討した。

1) 2003-5年におけるBMI、脂質代謝マーカー（Total HDL LDL cholestrole, 中性脂肪）糖質代謝マーカー（HbA1c）の推移と現在のBMI, Total HDL LDL cholestrole, 中性脂肪、HbA1cの測定の比較。

3) 膝立位レントゲン撮影（コンピュータ画像診断ソフトKOACADによるデジタルデータの解析：関節裂隙の測定など）

4) 質問紙を用いてQOL(SF-8), 膝関節機能(WOMAC)評価、および運動習慣、食習慣の把握

2：新規骨軟骨マトリクスマーカーとしてカテプシンKによるコラーゲン分解産物の意義を検討については健常人140名（男69名 女性71名）について尿中のコラゲナーゼによるII型コラーゲン分解産物（C2C）、カテプシンKによるコラーゲン分解産物（C1, 2K）を測定、年齢、性別、閉経との関連を検討した。

（倫理面への配慮）

実施施設において研究の倫理性について審査された。運動療法介入は継続的にすでにされているグループについての観察研究である。また、健常人のサンプルも任意の検診時に協力を依頼したものである。個人情報についても厳重に管理されている。

C. 研究結果

1：今年度は、運動教室参加を継続していない22名を調査し、参加継続群33名と現在での比較を行った。ヘルスアップ事業による2年間の介入により55名で明らかに糖、脂質代謝マーカーの改善、BMIの改善が得られていたが、参加継続群は現在も運動教室参加時（2003年）より有意にBMI、脂質マーカーは改善、維持されていたが、非継続群ではBMI、中性脂肪では2003年と同等のレベルに戻っていることが確認された（図1）。

図1 BMIの推移(2003-2009)

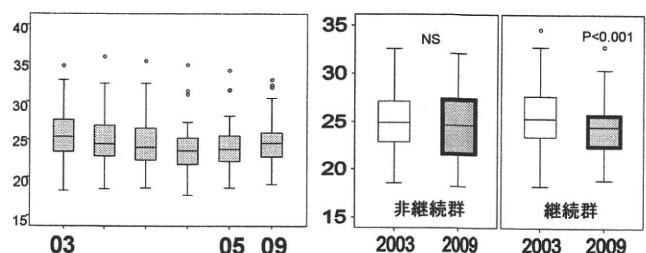


表1に示すように KOACAD の計測、WOMAC から膝関節機能は参加継続群、非継続群で有意な差は認められなかった。

表1: 膝レントゲン計測 (KOACAD) と膝関節機能 (WOMAC)

	継続群		非継続群		p-value
	mean	SD	mean	SD	
KOACAD					
右					
最小幅(外側)	4.8	1.3	4.6	1.4	ns
最小幅(内側)	3.7	0.9	3.7	1.0	ns
FTA	178.1	3.3	177.7	4.0	ns
左					
最小幅(外側)	4.2	1.6	5.0	1.3	ns
最小幅(内側)	3.5	0.8	3.3	1.3	ns
FTA	177.6	3.2	176.5	4.0	ns
WOMAC					
pain	6.0	1.9	5.9	2.1	ns
stiffness	3.2	1.4	2.9	0.9	ns
physical function	19.8	5.2	20.3	5.2	ns

尿中、および血清中軟骨分解代謝マーカー(C2C)は参加群において有意に低かった。

2: 男性においては尿中骨代謝マーカーNTx および C2C、C2K は年齢による変動は認めなかった。

女性においては、C2C は閉経に伴い有意に低下していたが、NTx および C1, 2K は閉経により有意に上昇していた。

D. 考察

生活習慣をとらえることは困難であるが、6年という長期の観察期間から、本研究では運動教室参加継続群は運動習慣を含む非常に良い生活習慣を持っているということが出来る。教室参加非継続群との対比でより明瞭となったと考える。

軟骨基質分解産物は、運動継続群で低く、いわゆる生活習慣病に対する効果を持つと考えられる生活習慣の維持が、軟骨について悪影響を持つことは少ないと考えられる。

また、カテプシンKによるコラーゲン分解産物は閉経と関連し、NTX の変化と相関を示していることから、I型コラーゲン分解産物の代謝、骨代謝を反映している可能性が大きいと考えられた。

E. 結論

本研究において、いわゆる生活習慣病に対する効果を持つと考えられる生活習慣の維持している群について、膝関節の画像的評価および膝関節機能が検証された。軟骨分解産物による評価においては、このような生活習慣が維持されなかった群に比して良い状態にあると考えられた。

新規マーカーでの評価も加えることによる、骨軟骨の代謝状態の把握も含め、運動継続など健康状態維持のマーカーとしての可能性があると考えら

る。

F. 健康危険情報 特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kanayama Y, Kojima T, Hirano Y, Shioura T, Hayashi M, Funahashi K, Ishiguro N. Radiographic progression of cervical lesions in patients with rheumatoid arthritis receiving infliximab treatment. *Mod Rheumatol.* 20(3):273-279. 2010
- 2) Hirano Y, Kojima T, Kanayama Y, Shioura T, Hayashi M, Kida D, Kaneko A, Eto Y, Ishiguro N. Influences of anti-tumour necrosis factor agents on postoperative recovery in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 29(5):495-500. 2010
- 3) Kojima M, Kojima T, Ishiguro N, Furukawa T. : Exploring the link between depression and rheumatoid arthritis: prospects for optimal therapeutic success. *Int. J. Clin. Rheumatol.* 5: 273- 275. 2010
- 4) Imagama S, Oishi Y, Miura Y, Kanayama Y, Ito Z, Wakao N, Ando K, Hirano K, Tauchi R, Muramoto A, Matsuyama Y, Ishiguro N. Predictors of aggravation of cervical spine instability in rheumatoid arthritis patients: the large joint index. *J Orthop Sci.* 15(4):540-6. 2010

2. 学会発表

- 1) Jin Yamaguchi, Yukiharu Hasegawa, Naoki Ishiguro
ALDH2 Polymorphisms and Annual Changes of Bone Mineral Density. Orthopaedic Research Society 56th Annual Meeting. 2010. 3. 6-9. New Orleans (USA)
- 2) Satoshi Tsukushi, Yoshihiro Nishida, Yoji Shido, Junji Wasa, Naoki Ishiguro. CT-guided needle biopsy for musculoskeletal lesions. 8Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society Meeting. 2010. 2. 24-27. Cebu (Philippines)
- 3) Toshihisa Kojima, Robin A Poole, Naoki Ishiguro. How Can WE Know the Response of Chondrocyte in Articular Cartilage to Pathological and Physiological Stimulation