

surgery was performed on 2 knees at 28 and 31 months after the enrollment, respectively. For those joints, the data prior to the surgery were included in the analyses.

The average rate of JSW narrowing for those 106 joints was 0.13 ± 0.14 mm/year. The change of JSW differed considerably among the joints. During the study period, reduction of JSW was observed in 32% of the joints (34 knees), while narrowing was not detected in the remaining 68% (72 knees) (Figure 1A). Thus, the average rate of narrowing calculated only for the former joints was as high as 0.46 ± 0.38 mm/year. Considering this difference in JSW narrowing among joints, in the following analyses, results were often compared between the knees that underwent JSW narrowing (progressed

joints) and those that evaded narrowing (non-progressed joints). None of the baseline characteristics we evaluated differed significantly between these two groups of subjects (Table 1).

In our series of OA knees, osteophyte growth occurred more often than JSW narrowing. During the study period, the osteophyte score increased in 66% of the knees (Figure 1B), which was almost double the number of knees that underwent JSW narrowing. There was some discordance between the increase in the osteophyte score and the progression of JSW narrowing. Although those changes often occurred together, the osteophyte score increased in 54% of the non-progressed joints (Figure 1C), while it remained virtually unchanged

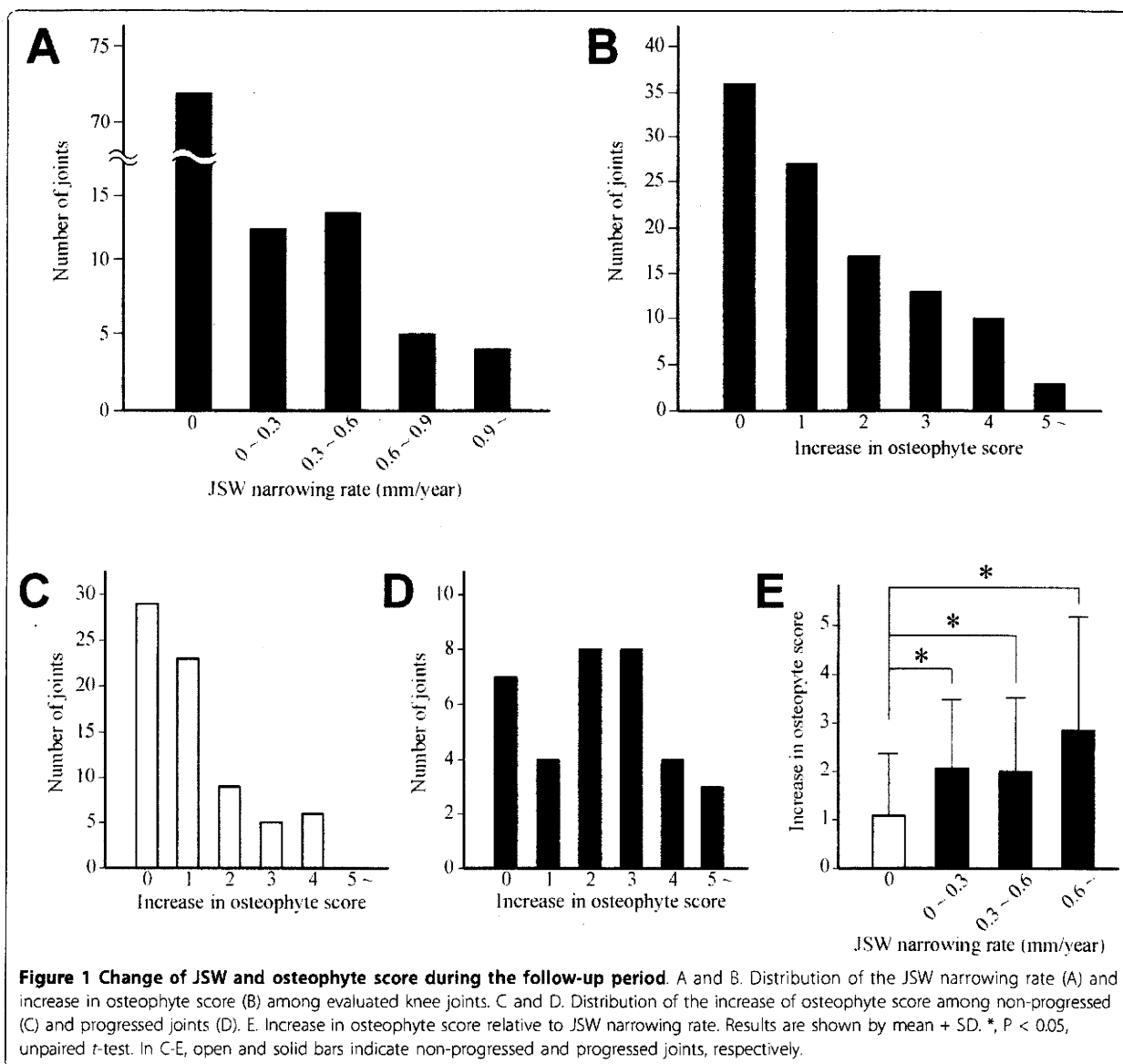


Table 1 Baseline characteristics of the subjects by radiographic progression

	Subjects with progressed joints ^a	Subjects with non-progressed joints ^b	p value ^c
Number of subjects	26 (34 joints)	42 (72 joints)	
Male	3 (4 joints)	7 (14 joints)	0.730 (0.413) ^d
Female	23 (30 joints)	35 (58 joints)	
Age	70.6 ± 9.4	71.7 ± 6.5	0.606
BMI	25.7 ± 2.8	25.2 ± 2.2	0.883
JKOM (total score)	63.6 ± 16.2	58.7 ± 15.1	0.389
K-L score	1.84 ± 0.64	1.85 ± 0.67	0.937
JSW (mm)	2.86 ± 1.18	3.18 ± 1.21	0.411
Osteophyte score	3.96 ± 2.18	3.71 ± 2.21	0.827

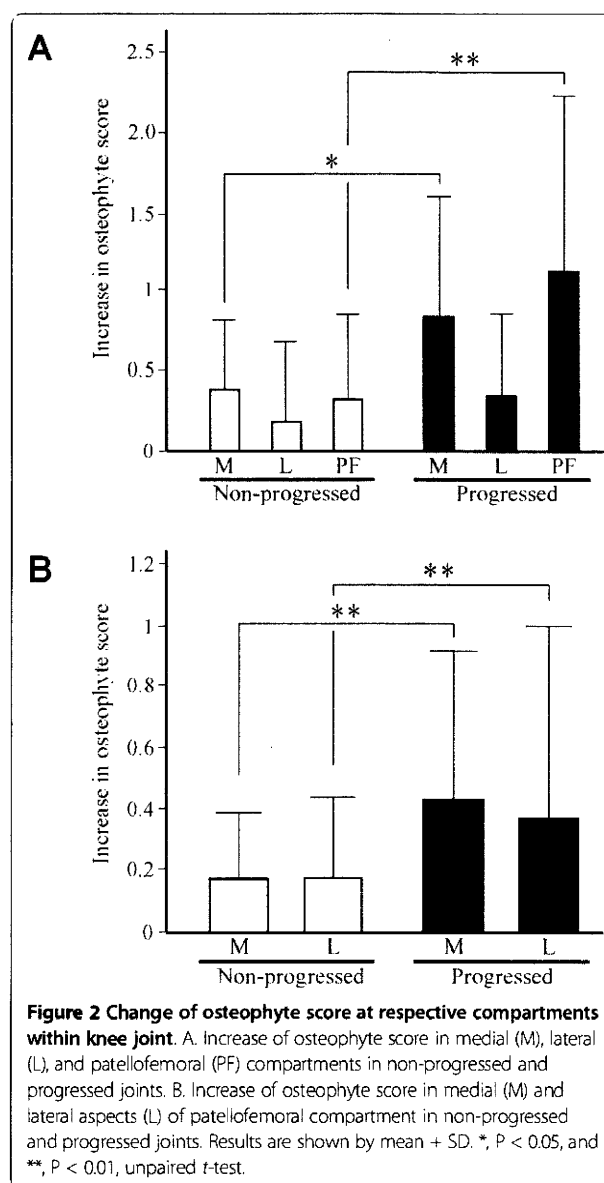
^asubjects who had at least one progressed joint; ^bsubjects without progressed joints; ^cdetermined by Fischer's exact test; ^dsex ratio of subjects (joints). BMI: body mass index; JKOM: Japanese Knee Osteoarthritis Measure (reference 26); JSW: joint space width; K-L score: Kellgren-Lawrence score (reference 5).

in 21% of the progressed joints (Figure 1D). Among the progressed joints, the increase of the osteophyte score tended to be greater in the knees with higher rates of narrowing, though it did not reach the level of statistical significance (Figure 1E).

We next compared growth of the osteophytes among the three compartments within the knee joint. In progressed joints, significant increase of the osteophyte score was observed not only in the medial compartment but also in the patellofemoral compartments (Figure 2A). In the patellofemoral compartment, the score increased equally on the lateral and medial aspects (Figure 2B), implying that osteophyte growth in that compartment could be independent from OA changes in the medial compartment.

In the following analysis, the relationship between the symptoms and radiographic changes was investigated. First, the JKOM score was compared between the subjects who underwent JSW narrowing and those without narrowing. At baseline, the JKOM score was similar for those two groups of subjects (Figure 3A). At later visits, the score for the subjects with non-progressed joints declined gradually over time, while that for the subjects with progressed joints remained high until the final visit. Thus, the difference in the score between these groups of subjects was significant at 6, 24, 30, and 36 months, respectively. As the JKOM score differed significantly between the groups at those time points, we next performed ROC analysis and evaluated the predictability of that score for the progression of JSN narrowing. The result of this analysis indicated that the prognostic value of the score as expressed by the area under the curve (AUC) was lowest at enrollment (0.6373) (Figure 3B), and highest at 30 months (0.8084) (Figure 3C), followed by that at 30 months (0.7986) and 36 months (0.7674).

Next, the JKOM score was analyzed against the change in the osteophyte score. In this analysis, the score was compared between subjects whose osteophyte score increased by 2 or more in at least one knee, and



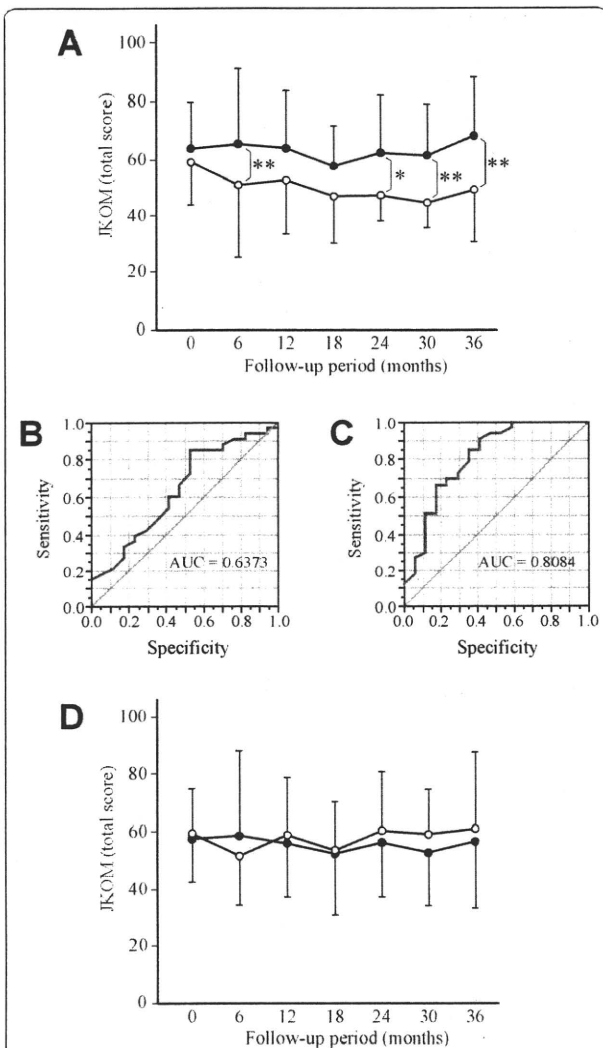


Figure 3 Relationship between symptoms and radiographic changes. A. Longitudinal change of JKOM score in the subjects who had at least one progressed joint (closed circle) and those without progressed joints (open circle). **, $P < 0.01$, unpaired t -test. B and C. Results of ROC analysis of JKOM score for the prediction of JSW narrowing at enrollment (B) and at 30 months (C), respectively. AUC, area under the curve. D. JKOM score in subjects whose osteophyte score increased 2 or more in at least one knee (closed circle) and that in subjects whose increase in score was less than 2 in either knee (open circle) at baseline and every 6 months. In A and D, higher JKOM score indicates severer symptoms. Results are shown by mean + or - SD.

those whose increase was less than 2 in both knees, considering the distribution of the score (Figure 1B). Unlike the former result, the JKOM score did not change significantly between these two groups of subjects throughout the study period (Figure 3D).

Based upon these findings, we further investigated the relationship between JSW narrowing and symptoms in

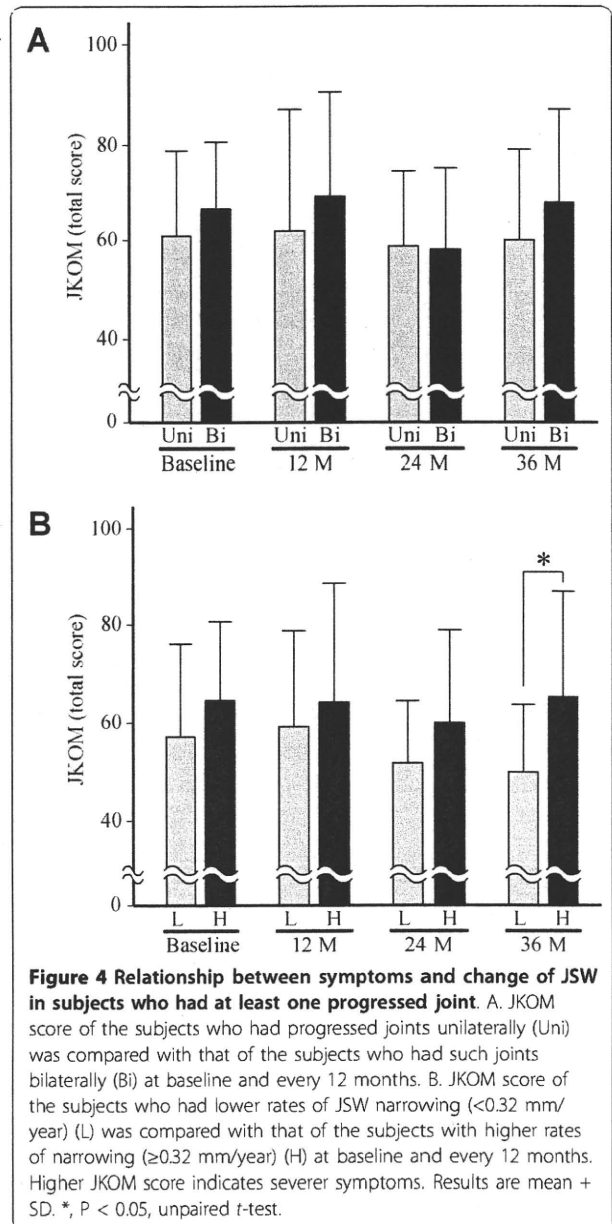


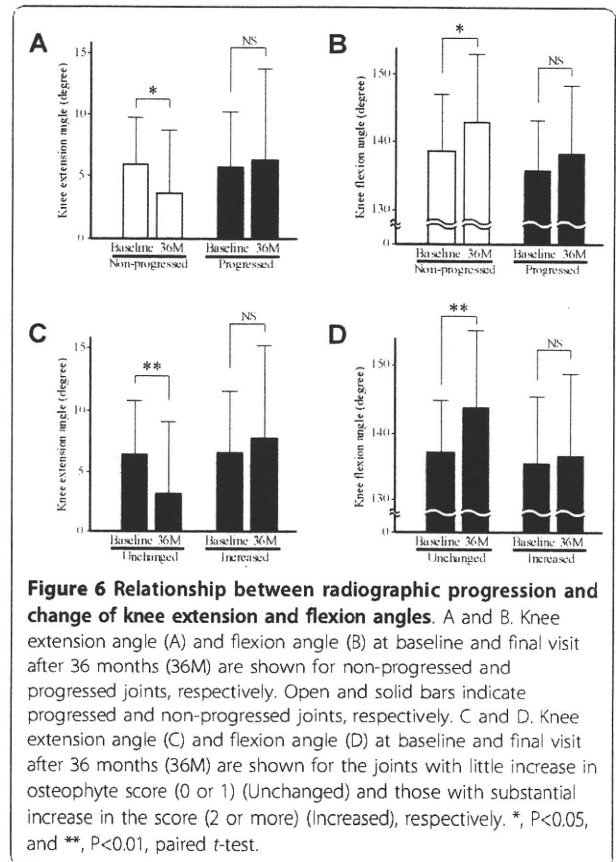
Figure 4 Relationship between symptoms and change of JSW in subjects who had at least one progressed joint. A. JKOM score of the subjects who had progressed joints unilaterally (Uni) was compared with that of the subjects who had such joints bilaterally (Bi) at baseline and every 12 months. B. JKOM score of the subjects who had lower rates of JSW narrowing (< 0.32 mm/year) (L) was compared with that of the subjects with higher rates of narrowing (≥ 0.32 mm/year) (H) at baseline and every 12 months. Higher JKOM score indicates severer symptoms. Results are mean + SD. *, $P < 0.05$, unpaired t -test.

the subjects who had at least one progressed joint. First, the JKOM score was compared between the subjects who had two (bilateral) progressed joints and those with only one. Contrary to our expectation, the JKOM score did not change significantly between those two groups of subjects (Figure 4A). Next, we compared the symptoms regarding the rate of JSW narrowing. For this, subjects with at least one progressed joint were divided into two groups, those for whom the rate of JSW narrowing was equal to or above 0.32 mm/year, and those who experienced less, based on the median rate of narrowing for the progressed joints. A subject who had two

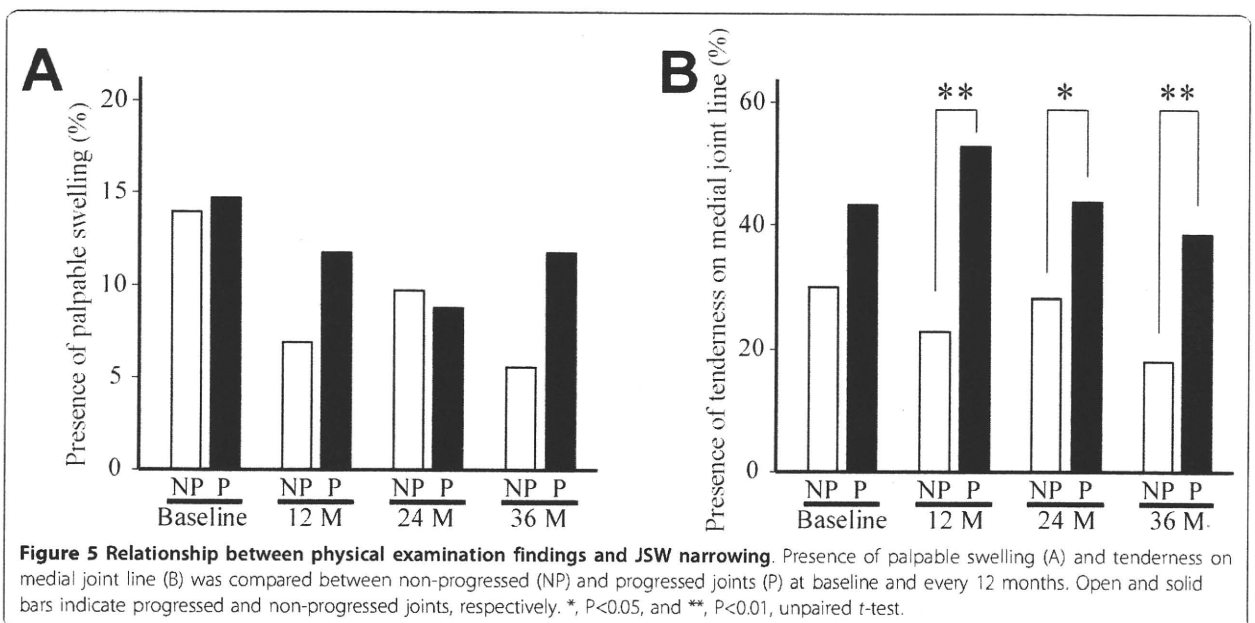
progressed joints was categorized by the greater rate of the two. This analysis showed that the JKOM score tended to be higher for subjects with the greater rates of JSW narrowing, though a significant difference was found only at the final visit at 36 months (Figure 4B).

We also investigated the relationship between the result of physical examination and radiographic progression. First, the frequency of joint swelling was compared between the progressed and non-progressed joint at baseline and at each following 12-month interval. Although knee swelling tended to be more often present in the progressed joints, the difference was not significant throughout the study period (Figure 5A). Next, the frequency of tenderness on the medial joint line was compared between those groups. Although not significant at baseline, the frequency of tenderness was significantly higher for the progressed joints at 12, 24, and 36 months, respectively (Figure 5B).

The change of restriction in joint motion over the study period was analyzed against the progression of JSW narrowing or the increase in osteophyte score. First, the change of knee extension angle was compared between the progressed and non-progressed joints. For the non-progressed joints, the extension angle improved significantly between the baseline and the final visit, but such improvement was not observed with the progressed joints (Figure 6A). Similarly, the knee flexion angle improved significantly with the non-progressed joints (Figure 6B). Next, the change of flexion or extension angle was compared between the knees with little increase in osteophyte score (0 or 1) and those with substantial increase (2 or more). The result showed that



both of those angles improved significantly for the former knees, while such improvement was not observed with the latter knees (Figure 6C and 6D).



Discussion

Progression of knee OA is most often evaluated by the narrowing of JSW on weight-bearing radiographs. To date, many studies have reported the change of JSW in knee OA [27-30]. Although there is some disagreement in the rate of JSW narrowing among those studies, a recent meta-analysis estimated that the average rate of JSW narrowing could be 0.13 ± 0.15 mm/year [31]. This rate of narrowing and standard deviation are very close to our current result, supporting the validity of our methods of subject selection and radiographic measurement.

Besides the change of JSW, formation of osteophytes is another radiographic feature for the progression of OA. The result of this study revealed that these changes may not occur in parallel in OA knees. For instance, the osteophyte score increased in only half of the non-progressed joints (Figure 1C). Such dissociation between JSW narrowing and osteophyte growth might be related to the difference in the mechanisms for the respective changes. For example, transforming growth factor (TGF)- β 1 is currently considered to be responsible for the formation of osteophytes [32,33]. However, this protein has been shown to have protective effects on cartilage [34,35]. Thus, if TGF- β 1 is abundantly expressed within OA joints, osteophytes may develop without the loss of cartilage matrix. A previous study has shown that JSW narrowing and osteophyte growth have their own risk factors [36], which also suggests the difference in the mechanisms for those changes.

In the next analysis, we found a significant difference in the severity of symptoms between the subjects who underwent JSN narrowing and those who did not (Figure 3A). Consistently, a significant difference was observed with the presence of tenderness on the medial joint line between the progressed joints and non-progressed joints (Figure 5B). These trends were not clear at baseline, but became evident at later visits. In understanding these results, it may be noted that all subjects in this study were those who were referred to our clinics for their knee symptoms. We think that if subjects had been recruited from the general population by radiographic screening and asymptomatic subjects had been included, the relationship between the symptoms and JSW narrowing could have been clearer.

Although no previous studies have investigated the relationship between radiographic changes and symptoms of knee OA in a longitudinal manner as we did in this work, several investigators have reported that knee pain at baseline is a risk factor for the progression of JSW narrowing [36-39]. Considering this together with our current observation, it may be inferred that a knee OA patient is more likely to undergo JSW narrowing when he or she has severer symptoms for a prolonged period. Conversely, if a patient has symptoms but they

improve with time, the narrowing of JSW is less likely to progress. Such a relationship between the symptoms and the progression of JSW narrowing could be helpful for those attempting to understand OA pathology, because it may indicate that cartilage degeneration and the appearance of knee pain could be caused by the same, or closely linked mechanism(s). This result also implies that a therapy to inhibit that mechanism(s), if established, could be effective in both the reduction of symptoms (pain) and prevention of cartilage loss. Elucidation of such a mechanism(s) might be a key to developing a new but effective treatment for knee OA.

Restriction in joint motion is one of the clinical features of knee OA, which is closely associated with the disability of the subjects [40-42]. Current investigation has shown that the change of ROM could be related to the radiographic progression of the disease. Although ROM improved in the knees that escaped radiographic progression (JSW narrowing or osteophyte growth), such improvement was not observed with the knees that underwent the progression (Figure 6). This association between the change of ROM and radiographic changes tended to be more apparent with osteophyte growth than with the progression of JSW narrowing. Despite its significance, the time course of the change of ROM in OA knees is not known well. Clearly, ROM declines with the progression of the disease [16,43]. However, since restriction in ROM is partly caused by pain and swelling of the joint [44,45], ROM could be improved when these symptoms are alleviated. This scenario might explain the improvement of ROM observed here with the knees that evaded radiographic progression.

Although this study has revealed several novel aspects in the relationship between radiographic changes and clinical findings of knee OA, several cautions need to be exercised in understanding the results. First, it should be noted that the subjects of this study were patients with symptomatic knee OA. This could be a unique feature of the study in that it showed the prognosis of knee OA patients who visit clinics, but the results might be different from those in previous studies based on general populations that included knee OA subjects without apparent symptoms. Again, since all of the subjects had significant levels of symptoms at baseline, the change of symptoms in the study period could be smaller than that in other studies upon general populations. This might have hindered clarification of the relationship between radiographic changes and symptoms. Second, in the radiographic evaluation, the change of JSW in the patellofemoral compartment was not considered, though osteophyte growth in that compartment was evaluated. Third, in the physical examination, the presence of joint swelling was determined only by palpation, while it could be estimated more accurately by other methods

such as magnetic resonance imaging (MRI) or ultrasonography. Fourth, although recent studies report the significance of subchondral bone lesions in the progression and appearance of symptoms with knee OA [46-48], such lesions were not evaluated. Despite these limitations, the results of this investigation are worth considering when attempting to treat this common, but tenacious disease.

Conclusions

In the patients with medially involved knee OA, the progression of joint space narrowing was significantly correlated with the severity of symptoms. The symptoms tended to be worse for those with higher rates of narrowing, while no such correlation was found between the severity of symptoms and the growth of osteophytes. For knees that did not undergo radiographic progression, the ROM improved during the follow-up period, but the ROM improved little with knees that underwent JSW narrowing or osteophyte growth. These findings may be informative and worth consideration in the treatment of patients with knee OA.

Abbreviations

AP: anteroposterior; AUC: area under the curve; BMI: body mass index; CRP: C-reactive protein; ESR: erythrocyte sedimentation rate; JKOM: the Japanese Knee Osteoarthritis Measure; JSW: joint space width; MRI: magnetic resonance imaging; NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs; OA: osteoarthritis; PA: posteroanterior; ROC: receiver operating characteristics; ROM: range of motion; TGF- β 1: transforming growth factor- β 1; VAS: visual analogue scale.

Acknowledgements

We thank Toshihito Mori, MD, Takuo Juji, MD, Kimio Masuda, MD, and Sei-ichi Azuma, MD for referral of the subjects. This study was supported in part by Grant-in-Aid from the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan to NF.

Author details

¹Clinical Research Center, National Hospital Organization Sagami Hospital, Sakuradai 18-1, Minami-ku, Kanagawa 252-0315, Japan. ²Department of Orthopaedic Surgery, International Medical Center of Japan, Toyama 1-21-1, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8655, Japan. ³Graduate School of Nursing, Japanese Red Cross College of Nursing, Hiro-o 4-1-3, Shibuya-ku, Tokyo 150-0012, Japan.

Authors' contributions

NF conceived the idea of the study. NF, KT, RM and YK recruited subjects and evaluated clinical findings. NF, KT and YK performed evaluation and measurement of radiographs. SY, SI, NT and SF were engaged in data entry and analyses. All authors read and approved the final manuscript.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Received: 30 April 2010 Accepted: 24 November 2010

Published: 24 November 2010

References

1. Kotlarz H, Gunnarsson CL, Fang H, Rizzo JA: Insurer and out-of-pocket costs of osteoarthritis in the US: Evidence from national survey data. *Arthritis Rheum* 2009, **60**(12):3546-3553.

2. Murphy L, Schwartz TA, Helmick CG, Renner JB, Tudor G, Koch G, Dragomir A, Kalsbeek WD, Luta G, Jordan JM: Lifetime risk of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2008, **59**(9):1207-1213.
3. Jinks C, Jordan K, Croft P: Osteoarthritis as a public health problem: the impact of developing knee pain on physical function in adults living in the community: (KNEST 3). *Rheumatology (Oxford)* 2007, **46**(5):877-881.
4. Kim S: Changes in surgical loads and economic burden of hip and knee replacements in the US: 1997-2004. *Arthritis Rheum* 2008, **59**(4):481-488.
5. Lawrence JS, Bremner JM, Bier F: Osteo-arthrosis. Prevalence in the population and relationship between symptoms and x-ray changes. *Ann Rheum Dis* 1966, **25**(1):1-24.
6. Altman RD, Gold GE: Atlas of individual radiographic features in osteoarthritis, revised. *Osteoarthritis Cartilage* 2007, **15**(Suppl A):A1-56.
7. Altman RD, Hochberg M, Murphy WA Jr, Wolfe F, Lequesne M: Atlas of individual radiographic features in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 1995, **3**(Suppl A):3-70.
8. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, Christy W, Cooke TD, Greenwald R, Hochberg M, Howell D, Kaplan D, Koopman W, Longley IS, Hankin H, McShane DJ, Medsger JT, Meenan R, Mikkelsen W, Moskowitz R, Murphy W, Rothschild B, Segal M, Sokoloff L, Wolfe F: Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum* 1986, **29**(8):1039-1049.
9. Dekker J, van Dijk GM, Veenhof C: Risk factors for functional decline in osteoarthritis of the hip or knee. *Curr Opin Rheumatol* 2009, **21**(5):520-524.
10. Neogi T, Felson D, Niu J, Nevitt M, Lewis CE, Alibadi P, Sack B, Torner J, Bradley L, Zhang Y: Association between radiographic features of knee osteoarthritis and pain: results from two cohort studies. *Bmj* 2009, **339**:b2844.
11. Dieppe PA, Lohmander LS: Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis. *Lancet* 2005, **365**(9463):965-973.
12. Sahlstrom A, Johnell O, Redlund-Johnell I: The natural course of arthrosis of the knee. *Clin Orthop Relat Res* 1997, **340**:152-157.
13. Dieppe PA, Cushnaghan J, Shepstone L: The Bristol 'OA500' study: progression of osteoarthritis (OA) over 3 years and the relationship between clinical and radiographic changes at the knee joint. *Osteoarthritis Cartilage* 1997, **5**(2):87-97.
14. Claessens AA, Schouten JS, van den Ouweland FA, Valkenburg HA: Do clinical findings associate with radiographic osteoarthritis of the knee? *Ann Rheum Dis* 1990, **49**(10):771-774.
15. Hannan MT, Felson DT, Pincus T: Analysis of the discordance between radiographic changes and knee pain in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 2000, **27**(6):1513-1517.
16. Massardo L, Watt I, Cushnaghan J, Dieppe P: Osteoarthritis of the knee joint: an eight year prospective study. *Ann Rheum Dis* 1989, **48**(11):893-897.
17. Bedson J, Croft PR: The discordance between clinical and radiographic knee osteoarthritis: a systematic search and summary of the literature. *BMC Musculoskelet Disord* 2008, **9**:116.
18. Ledingham J, Regan M, Jones A, Doherty M: Factors affecting radiographic progression of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1995, **54**(1):53-58.
19. Spector TD, Dacre JE, Harris PA, Huskisson EC: Radiological progression of osteoarthritis: an 11 year follow up study of the knee. *Ann Rheum Dis* 1992, **51**(10):1107-1110.
20. Wolfe F, Lane NE: The longterm outcome of osteoarthritis: rates and predictors of joint space narrowing in symptomatic patients with knee osteoarthritis. *J Rheumatol* 2002, **29**(1):139-146.
21. Sharif M, Kirwan JR, Elson CJ, Granell R, Clarke S: Suggestion of nonlinear or phasic progression of knee osteoarthritis based on measurements of serum cartilage oligomeric matrix protein levels over five years. *Arthritis Rheum* 2004, **50**(8):2479-2488.
22. Merchant AC, Mercer RL, Jacobsen RH, Cool CR: Roentgenographic analysis of patellofemoral congruence. *J Bone Joint Surg Am* 1974, **56**(7):1391-1396.
23. Peterfy C, Li J, Zaim S, Duryea J, Lynch J, Miaux Y, Yu W, Genant HK: Comparison of fixed-flexion positioning with fluoroscopic semi-flexed positioning for quantifying radiographic joint-space width in the knee: test-retest reproducibility. *Skeletal Radiol* 2003, **32**(3):128-132.
24. Kothari M, Guermazi A, von Ingersleben G, Miaux Y, Sieffert M, Block JE, Stevens R, Peterfy CG: Fixed-flexion radiography of the knee provides

- reproducible joint space width measurements in osteoarthritis. *Eur Radiol* 2004, **14**(9):1568-1573.
25. Le Graverand MP, Vignon EP, Brandt KD, Mazzuca SA, Piperno M, Buck R, Charles HC, Hunter DJ, Jackson CG, Kraus VB, Link TM, Schnitzer TJ, Vaz A, Wyman B: **Head-to-head comparison of the Lyon Schuss and fixed flexion radiographic techniques. Long-term reproducibility in normal knees and sensitivity to change in osteoarthritic knees.** *Ann Rheum Dis* 2008, **67**(11):1562-1566.
26. Akai M, Doi T, Fujino K, Iwaya T, Kurosawa H, Nasu T: **An outcome measure for Japanese people with knee osteoarthritis.** *J Rheumatol* 2005, **32**(8):1524-1532.
27. Sawitzke AD, Shi H, Finco MF, Dunlop DD, Bingham CO, Harris CL, Singer NG, Bradley JD, Silver D, Jackson CG, Lane NE, Oddis CV, Wolfe F, Lisse J, Furst DE, Reda DJ, Moskowitz RW, Williams HJ, Clegg DO: **The effect of glucosamine and/or chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a report from the glucosamine/chondroitin arthritis intervention trial.** *Arthritis Rheum* 2008, **58**(10):3183-3191.
28. Nevitt MC, Peterfy C, Guermazi A, Felson DT, Duryea J, Woodworth T, Chen H, Kwok K, Harris TB: **Longitudinal performance evaluation and validation of fixed-flexion radiography of the knee for detection of joint space loss.** *Arthritis Rheum* 2007, **56**(5):1512-1520.
29. Otterness IG, Brandt KD, Le Graverand MP, Mazzuca SA: **Urinary TIINE concentrations in a randomized controlled trial of doxycycline in knee osteoarthritis: implications of the lack of association between TIINE levels and joint space narrowing.** *Arthritis Rheum* 2007, **56**(11):3644-3649.
30. Vignon E, Piperno M, Le Graverand MP, Mazzuca SA, Brandt KD, Mathieu P, Favret H, Vignon M, Merle-Vincent F, Conrozier T: **Measurement of radiographic joint space width in the tibiofemoral compartment of the osteoarthritic knee: comparison of standing anteroposterior and Lyon schuss views.** *Arthritis Rheum* 2003, **48**(2):378-384.
31. Emrani PS, Katz JN, Kessler CL, Reichmann WM, Wright EA, McAlindon TE, Losina E: **Joint space narrowing and Kellgren-Lawrence progression in knee osteoarthritis: an analytic literature synthesis.** *Osteoarthritis Cartilage* 2008, **16**(8):873-882.
32. Scharstuhl A, Glansbeek HL, van Beuningen HM, Vitters EL, van der Kraan PM, van den Berg WB: **Inhibition of endogenous TGF-beta during experimental osteoarthritis prevents osteophyte formation and impairs cartilage repair.** *J Immunol* 2002, **169**(1):507-514.
33. Bakker AC, van de Loo FA, van Beuningen HM, Sime P, van Lent PL, van der Kraan PM, Richards CD, van den Berg WB: **Overexpression of active TGF-beta-1 in the murine knee joint: evidence for synovial-layer-dependent chondro-osteophyte formation.** *Osteoarthritis Cartilage* 2001, **9**(2):128-136.
34. Hui W, Rowan AD, Cawston T: **Modulation of the expression of matrix metalloproteinase and tissue inhibitors of metalloproteinases by TGF-beta1 and IGF-1 in primary human articular and bovine nasal chondrocytes stimulated with TNF-alpha.** *Cytokine* 2001, **16**(1):31-35.
35. Blaney Davidson EN, Scharstuhl A, Vitters EL, van der Kraan PM, van den Berg WB: **Reduced transforming growth factor-beta signaling in cartilage of old mice: role in impaired repair capacity.** *Arthritis Res Ther* 2005, **7**(6):R1338-1347.
36. Cooper C, Snow S, McAlindon TE, Kellingray S, Stuart B, Coggon D, Dieppe PA: **Risk factors for the incidence and progression of radiographic knee osteoarthritis.** *Arthritis Rheum* 2000, **43**(5):995-1000.
37. Mazzuca SA, Brandt KD, Schauwecker DS, Katz BP, Meyer JM, Lane KA, Bradley JD, Hugenberg ST, Wolfe F, Moreland LW, Heck LW, Yocum DE, Schnitzer TJ, Sharma L, Manzi S, Oddis CV: **Severity of joint pain and Kellgren-Lawrence grade at baseline are better predictors of joint space narrowing than bone scintigraphy in obese women with knee osteoarthritis.** *J Rheumatol* 2005, **32**(8):1540-1546.
38. Hochberg MC: **Prognosis of osteoarthritis.** *Ann Rheum Dis* 1996, **55**(9):685-688.
39. Pelletier JP, Raynaud JP, Berthiaume MJ, Abram F, Choquette D, Haraoui B, Beary JF, Cline GA, Meyer JM, Martel-Pelletier J: **Risk factors associated with the loss of cartilage volume on weight-bearing areas in knee osteoarthritis patients assessed by quantitative magnetic resonance imaging: a longitudinal study.** *Arthritis Res Ther* 2007, **9**(4):R74.
40. Steultjens MP, Dekker J, van Baar ME, Oostendorp RA, Bijlsma JW: **Range of joint motion and disability in patients with osteoarthritis of the knee or hip.** *Rheumatology (Oxford)* 2000, **39**(9):955-961.
41. Kauppila AM, Kyllonen E, Mikkonen P, Ohtonen P, Laine V, Siira P, Niinimäki J, Arokoski JP: **Disability in end-stage knee osteoarthritis.** *Disabil Rehabil* 2009, **31**(5):370-380.
42. Odding E, Valkenburg HA, Algra D, Vandenouwendland FA, Grobbee DE, Hofman A: **The association of abnormalities on physical examination of the hip and knee with locomotor disability in the Rotterdam Study.** *Br J Rheumatol* 1996, **35**(9):884-890.
43. Johnson SR, Archibald A, Davis AM, Badley E, Wright JG, Hawker GA: **Is self-reported improvement in osteoarthritis pain and disability reflected in objective measures?** *J Rheumatol* 2007, **34**(1):159-164.
44. Cyriax J: **Textbook of Orthopaedic Medicine. Vol. 1: Diagnosis of Soft Tissue Lesions.** London: Bailliere Tindall, 8 19821.
45. Hayes KW, Petersen C, Falconer J: **An examination of Cyriax's passive motion tests with patients having osteoarthritis of the knee.** *Phys Ther* 1994, **74**(8):697-707, discussion 707-699.
46. Felson DT, Chaisson CE, Hill CL, Totterman SM, Gale ME, Skinner KM, Kazis L, Gale DR: **The association of bone marrow lesions with pain in knee osteoarthritis.** *Ann Intern Med* 2001, **134**(7):541-549.
47. Felson DT, McLaughlin S, Goggins J, LaValley MP, Gale ME, Totterman S, Li W, Hill C, Gale D: **Bone marrow edema and its relation to progression of knee osteoarthritis.** *Ann Intern Med* 2003, **139**(5 Pt 1):330-336.
48. Hunter DJ, Zhang Y, Niu J, Goggins J, Amin S, LaValley MP, Guermazi A, Genant H, Gale D, Felson DT: **Increase in bone marrow lesions associated with cartilage loss: a longitudinal magnetic resonance imaging study of knee osteoarthritis.** *Arthritis Rheum* 2006, **54**(5):1529-1535.

Pre-publication history

The pre-publication history for this paper can be accessed here:
<http://www.biomedcentral.com/1471-2474/11/269/prepub>

doi:10.1186/1471-2474-11-269


Cite this article as: Fukui et al.: Relationship between radiographic changes and symptoms or physical examination findings in subjects with symptomatic medial knee osteoarthritis: a three-year prospective study. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2010 **11**:269.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



 ライフサイエンス出版

TEL(03)3664-7900(代表)

【禁 無断転載・複製】

運動器の基礎研究 5

症状からみた変形性関節症の病態

福井尚志

ふくい なおし：独立行政法人国立病院機構相模原病院 臨床研究センター 病態総合研究部

● はじめに

変形性関節症 (OA) は、緩徐に進行する軟骨の変性・消失と骨組織の増殖性変化を特徴とする疾患である。OA の症状、愁訴は主に関節の疼痛、腫脹、運動制限 (可動域の減少)、変形、関節の動き始めのこわばり感、関節のきしみ (軋轢音)、関節の不安定性、筋力低下である¹⁾。OA はきわめて患者数の多い疾患であるが、これらの愁訴がどのような変化によって生じるのかについては、まだ限られたことしかわかっていない。本稿では、OA の病態のうち愁訴、特に痛みの生じる機序について、今までどのようなことが知られているのかをまとめてみたい。さまざまな OA の愁訴のなかで痛みを中心に論じるのは、それが OA の愁訴のなかで最も厄介だからである。また、OA は全身の滑膜性関節のどこにでも生じるが、臨床的に最も問題となるのは膝関節の OA である。このため、本稿ではしばしば膝関節の OA について述べる。

● OA 関節における痛みの発生機序

OA の愁訴のうち最も問題となり治療に難渋するのが痛みである。痛みは OA による機能障害 (disability) の最大の要因である^{2~4)}。痛みは関節内の病変から生じるはずであるが、軟骨の喪失の程度や骨棘の大きさといった X 線上の OA の重症度は、痛みの程度と相関が低いこと

は多くの報告で述べられており^{1,5)}、少なくとも膝関節の OA については定説となっている。つまり、OA では、軟骨の喪失の程度や骨棘の大きさ以外に痛みの強さを決める因子が存在する。しかし、OA に罹患した関節において、どこからどういう機序で痛みが生じるのか、明確にはわかっていない。組織学的にみると、関節軟骨には神経終末が存在しないことから、軟骨が損傷・変性されても、それが直接痛みを引き起こすとは考えにくい。OA で痛みを感じる可能性のある組織には、滑膜、骨組織 (軟骨下骨)、靭帯、関節包、関節周囲の筋肉や腱がある。このうち OA 関節において実際に痛みを感じる組織は、主に滑膜と軟骨下骨であろうと考えられている^{1,5)}。

滑膜が OA 関節の痛みの発生源であることは、臨床医には理解しやすい。膝関節の場合、痛みが強い症例ではしばしば関節水腫を認めるが、これは滑膜病変の関与を示唆する⁶⁾。また OA による痛みは関節内に局所麻酔薬を注入すると顕著に軽減する⁷⁾が、これも滑膜が痛みの原因と考えると理解が容易である。実際、MRI で調べた滑膜病変の程度と痛みの強さが相関するという報告も複数ある^{6,8)}。しかし、滑膜病変の客観的、定量的な評価が難しいこともあって、滑膜が疼痛に関与することを示す客観的なデータは意外に乏しい。また、滑膜においてどのよ

うな変化で疼痛が生じるのかについても、炎症性メディエーターの関与などいくつかの説はあるものの、いずれも推測の域を出ないのが現状である。

軟骨下骨は近年、OA 関節の疼痛の発生に関して注目を集めている組織である。MRI による骨内の浮腫性変化 (bone edema) あるいは骨シンチグラフィにおける取り込みの亢進は、OA 関節の痛みと関連することが多くの研究者によって示されており⁹⁻¹¹⁾、軟骨下骨の変化が OA 関節における痛みの発生に一定の役割を果たしていることは確実と思われる。こういった軟骨下骨の病変は、下肢のアラインメント (内反, 外反の程度) あるいは半月の変性の程度と関連する^{10,11)}。これらの知見から、bone edema の本態は過度の荷重によって生じた軟骨下骨 (主に海綿骨で構成される) の損傷であろうと考えられている。また、興味深いことに、MRI でみられる骨内の高信号領域は明らかな OA 所見のない膝関節でもみられることがあり、その頻度は BMI で示される肥満の程度と関連するという¹²⁾。

OA 関節の痛みは、滑膜や軟骨下骨以外に関節周囲の腱、靭帯、筋肉からも生じる。たとえば、OA 膝では鷲足炎や腸脛靭帯炎が高率に発生し、痛みの原因となる¹³⁾。これらの軟部組織からの痛みの発生には、OA によって変化した関節の力学的な環境の変化 (不安定性や変形、荷重の偏りに伴う靭帯、腱、筋肉に対する力学的ストレスの増大) が関連するのかもしれない。

● 痛みの発生における神経機能の関与

OA の痛みの発生には、今まで述べてきたような器質的な変化以外に、末梢性あるいは中枢性の疼痛制御のメカニズムも関与する。OA 関節では疼痛に対する閾値が低下して、痛みに対して敏感になっている^{14,15)}。両側の膝 OA の症例で、一方の膝関節にだけ局所麻酔薬を注入したところ、注入しなかった側の膝関節の疼痛も軽減することが報告されている⁷⁾が、これは膝関節の OA の痛みの発現に中枢性の疼痛制御が関与していることを示す知見である。こういった

た疼痛閾値の変化には長期間繰り返す疼痛刺激によって神経終末レベル、あるいは脳や脊髄レベルでの神経線維の興奮性の変化が関係するほか、組織で発現する炎症性因子が神経終末の疼痛に対する閾値を下げている可能性も指摘されている。また、以下に述べるように、nerve growth factor (NGF) などの神経栄養因子 (neurotrophin) も神経の興奮性を高めることで疼痛の閾値を下げ、痛みの発生に関与すると考えられる。また、OA の疼痛には他の慢性疾患と同様、精神的な要因も関与する。全般的な健康状態、不安、抑うつ、疲労感といった精神的な要因も OA の痛みや disability を決める要因のひとつである¹⁾。OA を治療する場合、症例によっては心理面のケアも考慮すべきかもしれない。

● OA の進行と痛み

OA 膝において、軟骨下骨の病変は疾患の進行を予測する因子のひとつである¹⁰⁾。また滑膜病変の重症度も OA の進行と関連することが報告されている¹⁶⁾。これらの結果を上述の知見と考え合わせると、軟骨下骨や滑膜の病変と痛み、OA の進行は相互に関連するということになる。事実、疫学研究によって関節の痛みは OA 進行の危険因子であることが明らかにされている^{17,18)}。われわれも保存的に治療された膝 OA の症例について X 線像の変化と痛みとの関係を検討し、関節軟骨の消失が進行する症例では進行しない症例に比べて痛みが強く、かつ長期間続く傾向があることを確認している (論文投稿中)。これらの観察結果は、OA 関節において軟骨下骨の変化と滑膜の病変が、痛みの発現と軟骨変性の両方と密接に関係していることを示唆する。この知見は OA の病態を解明するうえで注目すべき手がかりなのかもしれない。

● OA に対する疼痛緩和療法

近年、OA の進行を抑止できる根本的な治療薬の開発がなかなか進まないという事情を背景に、疼痛を抑制することによって OA の症状を緩和する治療法が着目されている。このストラテジーでは疼痛制御に関わる種々の因子が治療

表 1 変形性関節症 (OA) における痛み

- ・痛みは OA による機能障害を決定する最大の要因
- ・OA 関節では滑膜の病変と軟骨下骨の病変がそれぞれ痛みの発生に関与する
- ・軟骨下骨の病変はおそらく局所的な荷重の増大によって生じる
- ・膝関節の場合、痛みの強さと疾患の進行が関連
- ・OA の痛みには末梢性、中枢性に生じる疼痛閾値の低下も関与
- ・痛みは OA による関節可動域の低下にも関与

標的となる。いままで NGF に対する中和抗体、キニン受容体やカプサイシン受容体 (TRPV1) に対する阻害薬や抗痙攣薬の一種 (pregabalin) が OA に対して投与され、一定の鎮痛効果を得たことが報告されている。このうち特に NGF の中和抗体は OA の関節痛に対してきわめて有効であることがわかり¹⁹⁾、現在多くの創薬企業の注目を集めている。

NGF は神経細胞やその他の細胞の増殖や分化を制御する成長因子の一種で、brain-derived growth factor (BDGF) や NT-3 や NT-4 とともに神経栄養因子 (neurotrophin) と総称される。NGF は種々の慢性疼痛性疾患において、神経線維の興奮性を局所的に制御することで疼痛閾値を低めて疼痛の発現に関与している²⁰⁾。前述のように OA では疼痛閾値が低下しているが、この閾値を正常化するという点で、疼痛抑制療法は OA の治療において今後重要な位置を占める可能性がある。しかし、このような治療法では疼痛が減少した結果、運動量が増加して関節に対する負荷が増え、疾患の進行を加速する恐れがある。上述のように痛みが強い関節は OA の進行期にある可能性が高いことを考慮すると、この懸念は決して軽視できるものではない。糖尿病性神経障害や先天性無痛覚症では、ときに神経病性関節症 (シャルコー関節) として知られている関節破壊が生じる。OA に対する疼痛緩和療法についても、今後慎重に臨床経験を蓄積する必要があると思われる。

● 痛みと関節可動性の低下

OA では、疾患の進行とともに関節の生理的

な運動が制限されるようになる。この関節可動域の制限は、痛みとともに OA で disability が生じる重要な要因のひとつである²¹⁾。OA で関節の可動域制限が生じる機序も明らかではないが、可動域の減少にも関節の痛みが大きく関与する。たとえば、可動域制限のある症例に対して関節内に局所麻酔薬を注入して痛みをやわらげると、可動域が改善することがしばしば経験される。また、OA 関節に対して手術を行う場合、麻酔下に観察すると、術前みられた可動域制限が改善していることが少なくない。このことから、OA における可動域制限には痛みが関与していることは明らかである。進行した OA 関節では痛み以外に骨棘や関節面の形状の変化、さらに腱、靭帯や筋肉など軟部組織の拘縮が生じ、これらによって関節の運動が物理的にも制限されるようになる。つまり、OA による可動域制限は、おそらくはじめに痛みによって関節の曲げ伸ばしが制限された状態となり、この状態が長期間続くと軟部や骨組織の変化によって関節の運動が物理的にも制限されるようになると考えられる。興味深いことに、宗教的な理由で毎日膝屈曲を行う必要のあるイスラム教徒では、膝 OA の症例でも可動域がよく保たれているという²²⁾。先に述べたような疼痛緩和療法によって関節の痛みが軽減されれば、OA による可動域制限も生じにくくなるのかもしれない。

● おわりに

本稿では、痛みをキーワードに、OA の病態に関する知見をまとめてきた。本稿で述べたことを、表 1 にまとめて示す。冒頭にも述べたように、OA はきわめて身近な疾患であるにもかかわらず病態には不明の点が多く、また愁訴の発現と病態の関係についても未解明の点が多く残されている。本稿をまとめるにあたって、最近の文献をレビューしてもその印象は変わらない。今後病態の解明が進むことによって、OA の進行を抑止すると同時に愁訴も軽快させることのできる本質的な治療法が確立されることが必要である。

文献

- 1) Dieppe PA, Lohmander LS. Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis. *Lancet* 2005 ; 365 : 965-73.
- 2) Jinks C, Jordan K, Croft P. Osteoarthritis as a public health problem : the impact of developing knee pain on physical function in adults living in the community : (KNEST 3). *Rheumatology (Oxford)* 2007 ; 46 : 877-81.
- 3) Dekker J, van Dijk GM, Veenhof C. Risk factors for functional decline in osteoarthritis of the hip or knee. *Curr Opin Rheumatol* 2009 ; 21 : 520-4.
- 4) Neogi T, Felson D, Niu J, et al. Association between radiographic features of knee osteoarthritis and pain : results from two cohort studies. *BMJ* 2009 ; 339 : b2844.
- 5) Wenham CY, Conaghan PG. Imaging the painful osteoarthritic knee joint : what have we learned? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2009 ; 5 : 149-58.
- 6) Hill CL, Gale DG, Chaisson CE, et al. Knee effusions, popliteal cysts, and synovial thickening : association with knee pain in osteoarthritis. *J Rheumatol* 2001 ; 28 : 1330-7.
- 7) Creamer P, Hunt M, Dieppe P. Pain mechanisms in osteoarthritis of the knee : effect of intraarticular anesthetic. *J Rheumatol* 1996 ; 23 : 1031-6.
- 8) Hill CL, Hunter DJ, Niu J, et al. Synovitis detected on magnetic resonance imaging and its relation to pain and cartilage loss in knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2007 ; 66 : 1599-603.
- 9) Felson DT, Chaisson CE, Hill CL, et al. The association of bone marrow lesions with pain in knee osteoarthritis. *Ann Intern Med* 2001 ; 134 : 541-9.
- 10) Felson DT, McLaughlin S, Goggins J, et al. Bone marrow edema and its relation to progression of knee osteoarthritis. *Ann Intern Med* 2003 ; 139 : 330-6.
- 11) Lo GH, Hunter DJ, Nevitt M, et al. Strong association of MRI meniscal derangement and bone marrow lesions in knee osteoarthritis : data from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthritis Cartilage* 2009 ; 17 : 743-7.
- 12) Davies-Tuck ML, Wluka AE, Wang Y, et al. The natural history of bone marrow lesions in community-based adults with no clinical knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 : 904-8.
- 13) Hill CL, Gale DR, Chaisson CE, et al. Periarticular lesions detected on magnetic resonance imaging : prevalence in knees with and without symptoms. *Arthritis Rheum* 2003 ; 48 : 2836-44.
- 14) Imamura M, Imamura ST, Kaziyama HH, et al. Impact of nervous system hyperalgesia on pain, disability, and quality of life in patients with knee osteoarthritis : a controlled analysis. *Arthritis Rheum* 2008 ; 59 : 1424-31.
- 15) Bajaj P, Bajaj P, Graven-Nielsen T, et al. Osteoarthritis and its association with muscle hyperalgesia : an experimental controlled study. *Pain* 2001 ; 93 : 107-14.
- 16) Ayril X, Pickering EH, Woodworth TG, et al. Synovitis : a potential predictive factor of structural progression of medial tibiofemoral knee osteoarthritis -- results of a 1 year longitudinal arthroscopic study in 422 patients. *Osteoarthritis Cartilage* 2005 ; 13 : 361-7.
- 17) Pelletier JP, Raynauld JP, Berthiaume MJ, et al. Risk factors associated with the loss of cartilage volume on weight-bearing areas in knee osteoarthritis patients assessed by quantitative magnetic resonance imaging : a longitudinal study. *Arthritis Res Ther* 2007 ; 9 : R74.
- 18) 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.
- 19) Lane N, Webster L, Shiao-Ping L, et al. RN624 (anti-NGF) improves pain and function in subjects with moderate knee osteoarthritis : a phase I study. *Arthritis Rheum* 2005 ; 52 : S461.
- 20) Dray A. Neuropathic pain : emerging treatments. *Br J Anaesth* 2008 ; 101 : 48-58.
- 21) Steultjens MP, Dekker J, van Baar ME, et al. Range of joint motion and disability in patients with osteoarthritis of the knee or hip. *Rheumatology (Oxford)* 2000 ; 39 : 955-61.
- 22) Szabo G, Lovasz G, Kustos T, et al. A prospective comparative analysis of mobility in osteoarthritic knees. *J Bone Joint Surg Br* 2000 ; 82 : 1167-9.

診 断 と 治 療 [第 98 卷 ・ 第 11 号] 別 刷

2010 年 11 月 1 日 発 行

発 行 所 株 式 診 断 と 治 療 社
会 社

加齢による関節の変化と 変形性関節症

- ◎変形性関節症
- ◎関節軟骨
- ◎加齢

Author ^{ふくいなおし} 福井尚志*

*独立行政法人国立病院機構相模原病院臨床研究センター病態総合研究部

Headline

1. 関節には加齢に伴って種々の変化が生じ、これが変形性関節症の発症に関連する。
2. 加齢に伴う変化のなかでも特に軟骨基質の変化が変形性関節症の発症に重要で、軟骨基質を構成するII型コラーゲンとアグリカンの分子レベルの変化が疾患発生の誘因となる。
3. 変形性関節症の進行の機序は発症の機序とは異なり、進行と発症に関与する危険因子にも異なるものが多い。
4. 膝関節の変形性関節症の場合、発症の抑止には減量が最も効果があり、また大腿四頭筋の筋力訓練も有効である可能性がある。ロコモティブシンドロームの予防にはこれらの知見を考慮すべきである。

はじめに

変形性関節症 (osteoarthritis; OA) はロコモティブシンドロームを構成する三大疾患の一つである。OAでは滑膜関節 (可動性のある関節) において関節軟骨、軟骨下骨、滑膜などの組織が次第に変性・消失し、あるいは増殖性の変化を生じる。OAはおもに高齢者の病気である。疫学研究の結果は、年齢がOA発症の最大の危険因子であることを示しているし、OAの罹患率は年齢とともに明らかに増加する。したがって、OAの発症には年齢による関節内の何らかの変化が関与すると考えられる。しかし、年齢によるどのような変化がOAの原因となるのかについては不明な点も多い。本稿では年齢に伴う関節の変化について述べ、その評価の可能性についても論じる。

加齢による関節の変化

関節を構成する軟骨細胞、軟骨基質、軟骨下骨、関節周囲の腱、靭帯、筋肉には加齢に

伴って種々の変化が生じる。軟骨細胞は加齢に伴い基質産生能が低下し、一方で軟骨基質を分解・変性させる異化の反応が生じやすくなる。この変化には活性酸素が重要な役割を果たす。軟骨下骨は加齢とともに骨密度や骨の組成が変化し、これがOAの発症と進行に関与している可能性がある。一般に骨密度は年齢とともに低下するが、疫学研究から骨密度が高いほどOAが発症しやすいことが確認されており、また一方で骨密度が低いほうがOAの進行が速やかであるという報告もあって、骨密度とOAの関連は単純ではないようである。一方、関節周囲の筋力は年齢とともに徐々に低下し、その傾向は特に50歳以降に顕著となる。高齢者ではまた神経機能も変化して、固有位置覚やバランス能力も低下する。こういった変化の結果、関節に加わる荷重の調整が十分に行われなくなることもOA発症の一因と考えられている。

しかし、加齢による様々な変化のなかでOAの発症に最も関係するのは、軟骨基質の変化である。関節軟骨は病的変化が起こらな

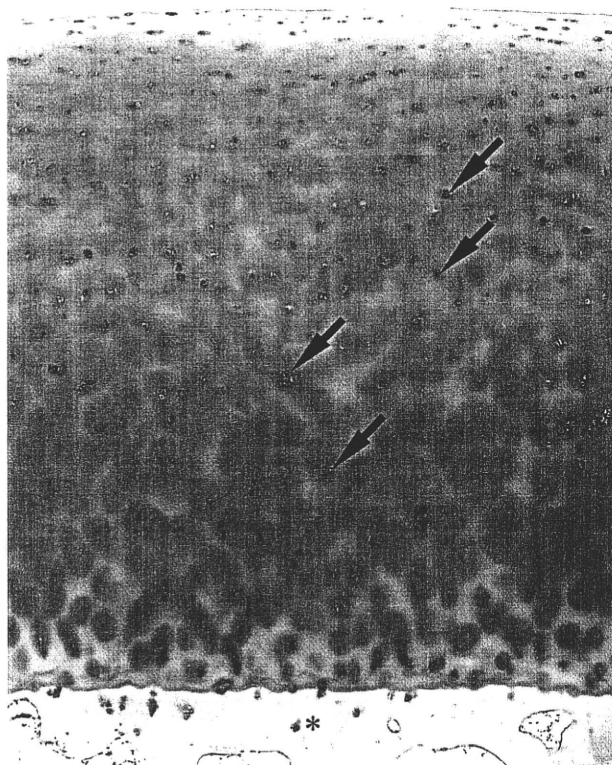


図1 ヒトの正常関節軟骨の組織図
 サフラニンO/ファストグリーン染色，×4倍．軟骨組織では細胞成分は体積のごく一部を占めるにすぎない．基質中の軟骨細胞のいくつかを矢印で示す．
 *軟骨下骨

くても年齢とともに変化する．たとえば，膝関節の関節軟骨の体積は年齢とともに減少する²⁾．OAはこういった軟骨の年齢による変化を基盤として生じると考えられる．

軟骨の構成要素

関節軟骨は大部分が軟骨基質によって構成される．成人の関節軟骨では細胞は体積としてわずかに2%を占めるにすぎない(図1)．組織切片を作って詳細に検討しても関節軟骨のなかには血管や神経は一切見あたらず，軟骨は表面は関節腔によって，底部は軟骨下骨によって隔離された，孤立した組織であるといつてよい．

軟骨組織内に存在する細胞は軟骨細胞ただ一種類である．軟骨内には血行がないため，軟骨細胞に対する酸素や栄養の供給は関節内

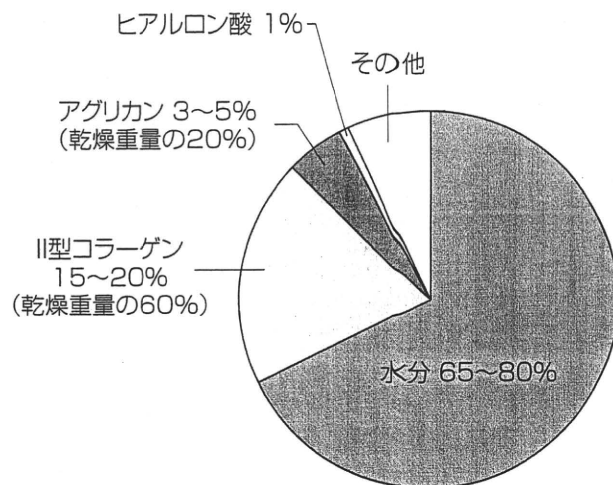


図2 関節軟骨の構成要素
 関節軟骨の構成要素として重要なのはII型コラーゲンとアグリカンで，この二つで軟骨の乾燥重量のほぼ80%を占める．

に少量存在する関節液を介して行われている．血行がないため軟骨組織は常に低酸素の状態にあり，これが軟骨細胞の挙動に大きな影響を与えている．

一方，軟骨基質は多量の水分の他，数種のコラーゲンとプロテオグリカンによって構成される．軟骨を構成するコラーゲンは皮膚や骨などと異なるII型のコラーゲンで，軟骨基質の乾燥重量の60%を占める(図2)．軟骨にはこの他に少量のIII型，VI型，IX型，XI型コラーゲンも含まれる．コラーゲンに次いで多いのはプロテオグリカンである．軟骨には数種のプロテオグリカンが存在するが，最も多いのはアグリカンである．したがって，軟骨基質に生じる変化を考える場合，II型コラーゲンとアグリカンに起こる変化を知ることが基本になる．

軟骨基質の年齢による変化

軟骨基質が年齢とともに変化する一番の理由は，基質を作っている蛋白分子のターン・オーバーが非常に遅いということである．体内の蛋白の半減期は分子を構成するアミノ酸の光学異性体の比率(ラセミ化の程度)によって知ることができる．この方法によって推定

された関節軟骨中のII型コラーゲンの半減期は実に100年以上であった³⁾。つまり、軟骨中のII型コラーゲン分子はその半分以上が一生涯の間、入れ替わることなく存在することになる。これほど長い期間体内にあるため、コラーゲン分子は様々な修飾を受ける。なかでも分子のAGE (advanced glycation end-products) 化はOAの発症に関連が深いと考えられている。AGE化は生体内でグルコース、フルクトースやリボースなどの糖分子が蛋白分子中のリシンやアルギニンなどのアミノ酸に共有結合性に結合する現象である。AGE化には蛋白のターン・オーバーの速度のほか、結合する糖分子の濃度も関連する。高血糖の指標となるHbA1cもAGE化蛋白の一つであるし、糖尿病に合併する動脈硬化の発症にも蛋白のAGE化が関与する。AGE化が進むと蛋白分子間には余分な架橋 (cross link) が形成される。AGE化によって生じる架橋には数種があるが、そのなかで代表的なのはペントシジンである。高齢者の軟骨ではOAなどの病的変化がなくても、このペントシジンの含有量が上昇することが報告されている⁴⁾。

OAの発症に関してII型コラーゲンのAGE化は二通りの意義をもつ。第一は軟骨基質の物理的な性質の変化である。AGE化が進むとコラーゲン分子の間に生理的ではない、余計な架橋構造が形成される。このため軟骨基質は硬く脆くなり、軟骨変性が生じやすくなる。また、基質の弾性が低下することで軟骨細胞に加わる力学的負荷が増大し、軟骨細胞における基質産生の低下、基質分解反応の誘導を引き起こす。第二はAGE化された蛋白による軟骨細胞の基質産生の抑制と異化反応の誘発である。軟骨細胞はAGE化された蛋白に対する受容体 (receptor for ages; RAGE) を有する。この受容体がAGE化蛋白によって活性化されると軟骨細胞における基質産生

が低下し、また炎症性サイトカインやmatrix metalloproteinase (MMP) などの蛋白分解酵素の産生が誘導される。

一方、アグリカン分子についてはAGE化よりも分子の切断・短縮という現象のほうがOAの発症に関連する。この理由は一つにアグリカン分子の半減期が15～25年とII型コラーゲンよりかなり短いこと⁵⁾、また一つにアグリカンが蛋白分解酵素の影響を受けやすい分子であることにある。

アグリカン分子が蛋白分解酵素の影響を受けやすいのは分子の構造と関係がある。アグリカン分子は1本のコア・プロテインに多数の側鎖が結合した構造をとる (図3A)。この側鎖は強い負の電荷を帯びているため、水分子を多数ひきつけて分子は大きく広がる性質をもつ。このような分子がII型コラーゲンの網目状構造のなかに多数詰め込まれた状態になっていることが軟骨の弾性を維持するメカニズムなのである。しかし一方、アグリカンのコア・プロテインは長い直鎖状の蛋白であるために、いろいろな蛋白分解酵素によって様々な部位が切断される。ちなみにII型コラーゲンも直鎖状の蛋白であるが、コラーゲン特有の3本鎖構造をとるために蛋白分解酵素の切断を受けにくく、アグリカンのような分子の切断はあまり問題にならない。アグリカン分子は病的変化がなくとも蛋白分解酵素の影響を受けて少しずつ切断される。この結果、軟骨のなかには年齢とともに切断を受けて短くなったアグリカン分子が増えていく⁶⁾ (図3B)。65歳の軟骨を分析したところ、切断を受けていないアグリカン分子の比率は新生児の軟骨のわずか8%であったとも報告されている⁷⁾。このような変化の結果、軟骨は本来の弾性を失って硬直した組織となり、OAが発症する素地となるのである。

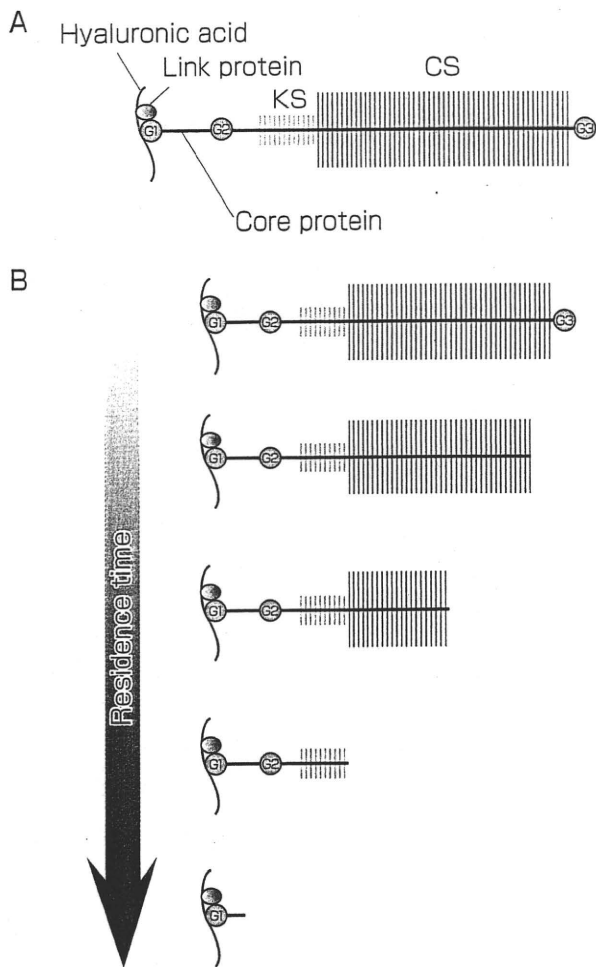


図3
 A:アグリカンはおよそ2,400アミノ酸からなる直鎖状のコア・プロテインにケラタン硫酸 (KS) とコンドロイチン硫酸 (CS) が側鎖として多数結合した構造をもつ。
 B:アグリカン分子は体内に長期間存在する間にコア・プロテインが蛋白分解酵素によって様々な箇所切断されるため、次第に分子量が小さくなる。このため高齢者の軟骨では病的変化がなくても分子量の小さなアグリカンが増えている。
 (文献6)より改変して引用)

OAの進行機序

いったん発症した後にOAが進行する機序は、OA発症の機序とは大きく異なる。疫学的な研究でもOAの発症の危険因子と進行に関与する危険因子は異なることが示されており(後述)、OAの進行機序は発症の機序と分けて考えるべきである。OAの進行機序について現在わかっていることをまとめると、以下ようになる。

軟骨基質の変性はOAの病態の中核をな

す。OAでは複数の蛋白分解酵素が発現することで軟骨基質が変性し、失われていく。OAの病態で重要な蛋白分解酵素としてMMP-13とADAMTS-5(a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs-5)が知られている。MMP-13はおもにII型コラーゲンの、ADAMTS-5はアグリカンの分解に関与すると考えられ、OA軟骨ではこれらの酵素の作用によって軟骨が次第に破壊されていく。

OAでは滑膜にも明らかな変化が生じる。OAでみられる滑膜の変化は、組織学的にみると滑膜細胞の増殖、血管の新生、マクロファージの浸潤などであって、特徴的な所見を欠く。滑膜に変化が起こる機序はよくわかっていないが、軟骨基質の変性産物が重要な働きを果たしているらしい。特にファイブロネクチンや断片化したII型コラーゲンが滑膜の変化を引き起こすうえで重要と考えられている。

OAで生じる骨組織の変化として骨棘形成と軟骨下骨の骨硬化がよく知られている(図4)。骨棘は関節軟骨の辺縁で骨組織が新たに形成されることによって生じ、軟骨下骨の骨硬化は軟骨が変性して骨組織に加わる荷重が増加した結果生じると考えられている。最近のMRIによる研究によってOA関節では骨髄腔内に浮腫性の変化が生じることが明らかになった(図5)。これは海綿骨に生じた微小な骨折を示すものと考えられる。この変化がみられるのはOA症例の一部であるが、このような変化があるとOAの進行が速やかで、また痛みも強い傾向があることが知られている^{8,9)}。軟骨下方の骨組織の損傷はOAの進行、症状の発現の両方に深く関係しているのかもしれない。

関節の加齢性変化の評価

年齢に伴う関節の機能や組織の変化を知る

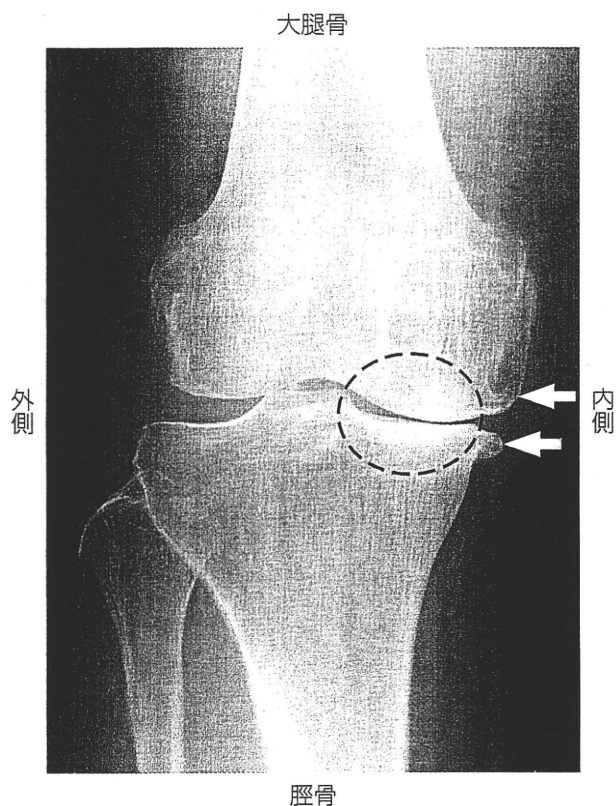


図4 OAに罹患した膝関節の単純X線

関節に体重をかけた状態で正面から撮影した像を示す。膝関節のOAは関節内側に病変が生じることが多い。呈示もその一例で、軟骨基質の変性、喪失に伴って関節内側で大腿骨と脛骨の間隔が狭くなり、軟骨下骨は骨硬化を起こしている(破線)。また、関節辺縁部に骨棘の形成(矢印)がみられる。

ことができれば、OAに罹りやすい個人を発症前に見分けることができるかもしれない。ロコモティブシンドロームの予防を考えると、関節の加齢性変化の評価は特に重要な意義をもつ。年齢による関節の変化のなかには容易に評価できるものも少なくない。たとえば、骨密度、関節周囲の筋力や固有位置覚・バランス能力、関節に加わる荷重などは非侵襲的な方法で比較的簡単に計測できる。これらを測定することで、OA発症のハイリスク・グループを見分けることができるかもしれない。事実、女性については大腿四頭筋筋力の低下が膝関節のOAの発症に関連することが報告されている。しかし、現状ではこれら測定可能な項目だけでOAの発症を正確に予想することは困難である。

前述のように年齢に伴う関節軟骨の変化は

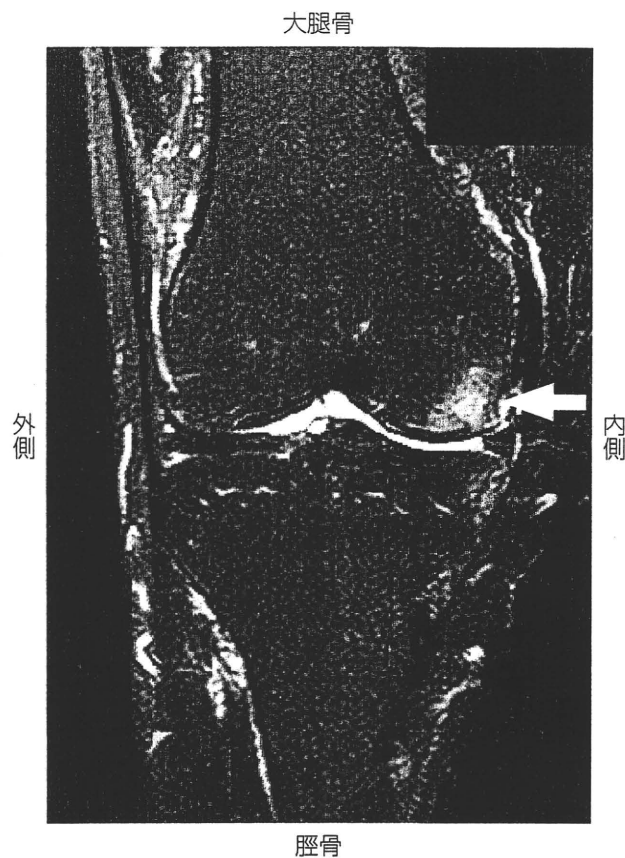


図5 OAに罹患した膝関節の単純MRI

前額断のT2強調像を示す。内側型のOAの症例で、この症例では大腿骨内側の骨髓腔内に明らかな高信号領域がみられ(矢印)、脛骨の骨髓腔内にも高信号領域がわずかに認められる。

OAの発症と密接に関連する。このため軟骨基質の年齢による変化を知ることができれば、OAの発症をより正確に予想できる可能性がある。しかし、現在一般に行われている方法では軟骨の変化を評価するのは容易ではない。臨床の場では単純X線とMRIがOAの評価に用いられる。前者については撮影方法の工夫によってOAの病態、特に軟骨変性の程度をより正確・鋭敏に評価しようとする方法がいくつか考案されている。しかし、単純X線では関節軟骨は直接描出されないのでOAが発症する前に軟骨基質の変化を知るのは困難である。

一方、MRIは軟骨基質の年齢による変化を直接的に評価できる可能性がある。第一にMRIでは軟骨の形や体積を計測することで、年齢とともに生じる軟骨の形態的な変化を知

ることができる。年齢によって関節軟骨の厚さが減少するという前述の知見²⁾もMRIによって明らかになった事実である。第二にMRIは関節軟骨の質を評価することができる。ただし、これを正確に行うためにはT2マッピングなどの特殊な撮像法を用いるか、造影剤を用いて画像を得る必要がある。後者の例としてはdGEMRIC (delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage) とよばれる方法があるが、この方法は関節軟骨中のアグリカンの量を知るうえで有用である。

MRIによる関節軟骨の評価は、軟骨の厚さがせいぜい4, 5 mmと薄いこともあって容易ではなく、今のところ実際の臨床の場でルーチンに行うには至っていない。将来さらに機器や撮像法が改良され、OAの発症前に軟骨の状態が正確に把握できるようになることが期待される。

OAの発症・進行を予防するために

現在、発症してしまったOAに対して進行を阻止する確実な治療法は存在しない。この現状を考えると、薬物療法以外の方法でOAの発症を防ぎ、進行を遅らせる方法を見出すことが極めて重要である。

OAの発症予防を考える場合、OA発症の危険因子に着目し、そのなかで介入可能なものに着目することが合理的である。膝関節のOAの場合、発症の危険因子として確実あるいはほぼ確実とされるものには年齢、性(女性)、肥満、以前の外傷や関節炎の既往、骨密度(高いほど発症が高率)、大腿四頭筋の筋力低下(女性の場合)、遺伝的素因がある。このうちOAの発症予防のための介入が可能なのは肥満と大腿四頭筋の筋力低下の二つである。一方、OA進行の危険因子をみると、確実またはほぼ確実とされる進行の危険因子として肥満、下肢のアライメント、関節

に加わる荷重の大きさや偏り、膝の痛みなどがある。このなかで容易に介入可能なものは肥満である。したがって、OAの発症・進行を防ぐために現時点で最も確実な方法は、肥満傾向のある症例に対する減量、ということになる。一方、大腿四頭筋の筋力訓練によりOAの進行が抑止されたという報告もあり¹⁰⁾、ロコモティブシンドロームの予防を考えた場合、これらの知見は重要な意味をもつ。理論的には装具療法や歩き方の指導によって関節に加わる荷重を調整することでもOAの進行を抑止できる可能性もあるが、そのような報告は見当たらない。投薬によらないOAの治療は、安全性や医療経済的な観点から最も重視されるべき治療法であるが、今のところなおざりにされている印象がある。今後、科学的なデータを蓄積することで効果の高いOAの発症、進行予防法を確立することが必要である。

おわりに

社会の高齢化とともに、高齢者の自立喪失をいかに防ぐかが大きな問題となっている。OAはロコモティブシンドロームの核をなす疾患の一つであるが、今のところ本質的な治療法はなく、現在行われている治療はすべて対症療法にすぎない。このため、OAの場合は発症の予防が特に重要な意味をもつ。MRIに代表される診断技術の進歩は著しく、OAについてもやがて検診でOA予備軍を見出すことができるようになるかもしれない。糖尿病や脂質異常症などと同様、検診で発症前にOAのリスクが高い個人を見出し、効果的な予防法を開始するのがOA治療の理想である。そのためにもOAの病態の解明とともにOAの発症につながる関節の変化をより正確に把握する方法の確立が急務に思える。

- 文献
- 1) Loeser RF: Aging and osteoarthritis: the role of chondrocyte senescence and aging changes in the cartilage matrix. *Osteoarthritis Cartilage* 17:971-979, 2009
 - 2) Ding C, et al.: A longitudinal study of the effect of sex and age on rate of change in knee cartilage volume in adults. *Rheumatology (Oxford)* 46:273-279, 2007
 - 3) Verzijl N, et al.: Effect of collagen turnover on the accumulation of advanced glycation end products. *J Biol Chem* 275:39027-39031, 2000
 - 4) Bank RA, et al.: Ageing and zonal variation in post-translational modification of collagen in normal human articular cartilage. The age-related increase in non-enzymatic glycation affects biomechanical properties of cartilage. *Biochem J* 330:345-351, 1998
 - 5) Verzijl N, et al.: Age-related accumulation of the advanced glycation endproduct pentosidine in human articular cartilage aggrecan: the use of pentosidine levels as a quantitative measure of protein turnover. *Matrix Biol* 20:409-417, 2001
 - 6) 福井尚志: 変形性関節症の病態—Overviewと最近の知見. *日本整形外科学会雑誌* 81:5-16, 2007
 - 7) Dudhia J, et al.: Age-related changes in the content of the C-terminal region of aggrecan in human articular cartilage. *Biochem J* 313:933-940, 1996
 - 8) Felson DT, et al.: The association of bone marrow lesions with pain in knee osteoarthritis. *Ann Intern Med* 134:541-549, 2001
 - 9) Felson DT, et al.: Bone marrow edema and its relation to progression of knee osteoarthritis. *Ann Intern Med* 139:330-336, 2003
 - 10) Mikesky AE, et al.: Effects of strength training on the incidence and progression of knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 55:690-699, 2006

著者連絡先 (〒252-0315) 神奈川県相模原市南区桜台18-1
 独立行政法人国立病院機構相模原病院臨床研究センター病態総合研究部 福井尚志



産業界のための ギモン・難問相談室

—困った時すぐに役立つ Q&A 150—

産業医科大学 進路指導部編集委員会 編集

●B5判・208頁・定価5,040円(本体4,800円)税5% ISBN978-4-7878-1774-7

●産業界現場の実際の疑問・悩みをもとにしたQ&Aが満載の一冊。疾病に関することから法令まで幅広く取り上げられており、それぞれの分野の専門家による丁寧な回答がつけられている。



診断と治療社

〒100-0014 東京都千代田区永田町2-14-2山王グランドビル4F
 電話 03(3580)2770 FAX 03(3580)2776
<http://www.shindan.co.jp/> E-mail: eigyobu@shindan.co.jp

(10.09)