

図7. 血清COMP，ヒアルロン酸値と臨床評価の関係．膝OAにおける血清ヒアルロン酸値はLequesne indexによる臨床評価と有意な相関を認める．VAS：visual analogue scale

IV. ヒアルロン酸

ヒアルロン酸は N-acetyl-D-glucosamine と D-glucuronic acid の二糖の繰り返しからなる多糖類で，関節構成体では滑膜，関節軟骨に多く含まれている．血清ヒアルロン酸は炎症性滑膜組織から過剰産生されたもの，および少量ではあるが軟骨マトリクス分解により関節液中に遊離したものが血中に流入していると考えられ，主に滑膜炎を反映するとされている．滑膜炎の高度なRAでは血清ヒアルロン酸値は著しく上昇する．OAにおける滑膜炎は骨・軟骨挫滅組織片に起因する二次性的のものでRAほど高度ではないが，Elliottら¹⁰⁾は膝OAにおいても病期の進行につれて血清ヒアルロン酸値が上昇することを報告している(図6)．われわれの検討では血清ヒアルロン酸値はLequesne indexによる臨床評価と有意に相関しており，OAの臨床症状は関節軟骨の状態もさることながら，二次性滑膜炎の影響を受けることを反映していると考えられた(図

7)．

まとめ

OAにおいてもRAと同様に血清マーカーが病態評価法として有用であると考えられる．現時点では単独ではpotential markerであるが，複数を組み合わせることによってOAに対してもspecific markerとなる可能性をもち，OA発症や進行予測，病態評価についても正確性が増すと考えられる．骨代謝改善作用をもつビスホスホネート製剤投与¹¹⁾や抗IL-1作用により軟骨破壊抑制効果の期待できるディアスリン投与⁴⁾により関節マーカーの変動が確認されており，薬効評価を含めたOA治療の評価判定においても関節マーカーが有用と考えられる．

文献

- 1) Gagnero P, Piperno M, Gineyts E et al : Cross sectional evaluation of biochemical markers of bone, cartilage, and synovial tis-

- sue metabolism in patients with knee osteoarthritis ; relations with disease activity and joint damage. *Ann Rheum Dis* **60** : 619-626, 2001
- 2) Garnero P, Mazieres B, Gueguen A et al : Cross-sectional association of 10 molecular markers of bone, cartilage, and synovium with disease activity and radiological joint damage in patients with hip osteoarthritis ; the ECHODIAH cohort. *J Rheumatol* **32** : 697-703, 2005
 - 3) Jordan KM, Syddall HE, Garnero P et al : Urinary CTX- II and glucosyl-galactosyl-pyridinoline are associated with the presence and severity of radiographic knee osteoarthritis in men. *Ann Rheum Dis* **65** : 871-877, 2006
 - 4) Mazieres B, Garnero P, Gueguen A et al : Molecular markers of cartilage breakdown and synovitis at baseline as predictors of structural progression of hip osteoarthritis ; the ECHODIAH cohort. *Ann Rheum Dis* **65** : 354-359, 2006
 - 5) Sharif M, Kirwan J, Charni N et al : A 5-yr longitudinal study of type II A collagen synthesis and total type II collagen degradation in patients with knee osteoarthritis ; association with disease progression. *Rheumatology* **46** : 938-943, 2007
 - 6) Saxne T, Heinegard D : Cartilage oligomeric matrix protein ; a novel marker of cartilage turnover detectable in synovial fluid and blood. *Br J Rheumatol* **31** : 583-591, 1992
 - 7) Clark AG, Jordan JM, Vilim V et al : Serum cartilage oligomeric matrix protein reflects osteoarthritis presence and severity. *Arthritis Rheum* **42** : 2356-2364, 1999
 - 8) Sharif M, Saxne T, Shepstone L et al : Relationship between serum cartilage oligomeric matrix protein levels and disease progression in osteoarthritis of the knee joint. *Br J Rheumatol* **34** : 306-310, 1995
 - 9) Muller G, Michel A, Altenburg E : COMP (cartilage oligomeric matrix protein) is synthesized in ligament, tendon, meniscus, and articular cartilage. *Connect Tissue Res* **39** : 233-244, 1998
 - 10) Elliott AL, Kraus VB, Luta G et al : Serum hyaluronan levels and radiographic knee and hip osteoarthritis in African Americans and Caucasians in the Johnston County Osteoarthritis Project. *Arthritis Rheum* **52** : 105-111, 2005
 - 11) Bingham III CO, Buckland-Wright JC, Garnero P et al : Risedronate decrease biological markers of cartilage degradation but does not decrease symptoms or slow radiographic progression in patients with medial compartment osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* **54** : 3494-3507, 2006

* * *

ISSN 0914-8124
文献略称 MB Orthop.

Orthopaedics
Monthly Book

Vol. 21
No. 8 別刷

成人における股関節痛の診療

2008年 7月 15日 発行

株式会社 全日本病院出版会

特集：成人における股関節痛の診療

股関節疾患由来の股関節痛の治療
—変形性股関節症—

山田治基*¹ 森田充浩*²

Key words : 変形性股関節症 (osteoarthritis of the hip joint), 寛骨臼回転骨切り術 (rotational acetabular osteotomy), キアリ骨盤骨切り術 (Chiari pelvic osteotomy), 全人工股関節置換術 (total hip replacement), 保存療法 (conservative treatment)

Abstract 変形性股関節症(変股症)は亢進した機械的ストレスによる関節軟骨の変性, 破壊が主たる病態であるが, 骨・軟骨の自己修復能が期待できる疾患である. 減量, 筋力強化, 運動療法などの保存療法は疼痛などの臨床症状のみならず本症の病態そのものに影響を与える可能性がある. 本症に使用されている薬剤は臨床症状を改善するものであり, 軟骨破壊防止, 修復促進効果のある抗関節症薬は存在しない. 本邦では臼蓋形成不全に起因する二次性変股症が多いので手術的治療として臼蓋形成不全を改善する寛骨臼回転骨切り術や Chiari 骨盤骨切り術などが選択される. 病期が進行し骨・軟骨の自己修復が期待できない症例に対しては人工股関節置換術 (THR) が選択される. 近年セメントレス THR が選択されることが多いが, 摩耗粉に起因する骨融解が早急に改善すべき問題である.

はじめに

本邦における変形性股関節症(変股症)は乳児期の臼蓋形成不全に起因する二次性股関節症が多い. 変股症は亢進した機械的ストレスによる関節軟骨の変性, 破壊が初発病変であり主たる病態であるが, 本症はある病期までは骨・軟骨の自己修復能が期待できる疾患である. 骨・軟骨の破壊進行を防止し, 修復を助長する治療が本症に対する根本療法となる. 減量, 筋力強化, 適度な運動療法などの保存療法は, 疼痛などの臨床症状のみならず本症の病態そのものに影響を与える可能性がある. 現在, 本症に使用されている薬剤は臨床症状を改善する symptom modifying drug であり,

軟骨破壊を防止したり修復を促進する真の抗関節症薬である structure modifying drug は存在しない. 手術的治療としては, 骨・軟骨修復能が保持されている症例に対しては, 病態の根本原因である臼蓋形成不全を改善する各種の骨切り術が選択される. 病期が進行し, 骨・軟骨の自己修復が期待できない症例に対しては, 人工股関節置換術 (THR) が選択される. 本稿では保存療法を含めて変股症に対する治療のアウトラインを概説する.

変股症の保存療法

1. 日常生活指導を含めた保存療法のアウトライン

欧米人に多い一次性変形性股関節症は, 肥満による体重増加によって生じやすいとされている. 近年, 本邦でも生活習慣病という概念のなかで肥満の抑制が強く唱えられているが, 肥満は変形性

*¹ Harumoto YAMADA, 〒470-1192 豊明市香掛町田楽ヶ窪 1-98 藤田保健衛生大学医学部整形外科学教室, 主任教授

*² Mitsuhiro MORITA, 同教室, 講師

股関節症の病因としても大変重要であり、生活指導による過食の防止や運動不足の回避は体重の減量のための重要指導項目の一つとして挙げられる。ただし、日本人女性に多い臼蓋形成不全や先天性股関節脱臼などから二次性に生じた変形性股関節症に関しては、長期にわたる股関節周囲筋力の低下や筋バランス不全が存在し、医療機関を受診した時点で既に不可逆性の関節症性変化を生じてしまっていることが多いため、体重の減量を目的とした歩行や運動自体が困難であることもしばしばである。その場合に直接、局所保護に効果があるのは杖使用による荷重軽減である。また、さらなる悪循環を断ち切るため疼痛緩和を主目的とした非ステロイド性消炎鎮痛剤(NSAIDs)の投与とダイエットにより短期の安静期間を経た後、温熱療法や股関節周囲筋力の維持・安定化のための各種運動療法を行うことが保存療法の基本戦略となる。本症は臨床経過が長い疾病であることを理解してもらうこと、保存療法の指導内容を無理がなく継続性があるものとすると同時に、飽きのこないよう日常生活に組み入れてもらうべく説明・教育する必要がある。これらの治療ステップは医師から患者への一方的な押し付けではなかなか長続きせず、当然のことながら患者の性格や主体性にも左右され易い。コミュニケーションと緻密な診察を通じて医師としての信頼と指導力を発揮することで、結果的に手術治療を要する状態に進行した場合においてもその治療全体の調整を容易にすることが可能となる。

2. 運動療法・物理療法

運動療法は股関節を中心に下肢の個々の機能障害対処から体幹部のコンディショニングに至る全般的な指導が行われる。関節周囲筋力の維持・増強、持久力の改善、関節可動域の改善を図ってADLとQOLを向上させることが機能障害に対するリハビリテーション医療の目標となる。

変股症の場合、関節適合性の不良から生じる関節可動域制限と、疼痛に由来する運動制限から股関節周囲筋力の低下が必須である。また、脱臼性

股関節症のように股関節周囲筋の解剖学的位置関係が破綻している場合には装具を併用した運動療法が必要とされることも多い。関節変形による脚長差や関節拘縮に伴う跛行の存在は、股関節のみならず代償性に腰椎を主とする脊椎や両側膝・足関節にも影響を与えるため、二次性の関節症性変化を惹起する危険が高く、また長期に及ぶ臨床経過から歩行・運動能力の低下に由来する心肺機能への悪影響も加味した対策が求められることになる。また運動療法は手術治療後の機能回復のための後療法としても施行される。

筋力増強を目的とする場合には自動運動が基本で、等尺性運動(isometric exercise)が選択される。持久力の向上には、関節に対する一定の抵抗に対して運動させ筋収縮を得る等張性運動(isotonic exercise)が選択され、その際には他動運動(関節可動域訓練、ストレッチ)・自動介助運動・自動運動・抵抗運動・歩行訓練・バランス訓練・マット運動などが順序だてて採用される。関節可動域訓練は関節拘縮を防ぐためには必須であり、関節液によって栄養される関節軟骨の保護、破壊抑制、修復機転にも重要な役割を有する。関節可動域訓練には関節拘縮に対する伸張訓練も含まれる。この他、浮力により免荷を図り歩行運動訓練を実施できる水中歩行(水治)訓練は関節運動および心肺機能の改善を同時に行うことが可能であり、変股症に対する有効性が報告がされている¹⁾。また、これら運動療法に併せて各種物理療法が治療の一環として医師の指導の下に理学療法士により実施される。

3. 薬物療法

変股症の病態の基本は関節軟骨の変性、二次性滑膜炎に伴う関節炎症、骨・軟骨の修復反応であることから、骨・軟骨破壊の抑制と修復の促進、滑膜炎の抑制を図る薬物の投与が望ましいが、未だに真の関節症治療薬(structure modifying drug)は存在しない。ただし股関節痛を容認していると股関節周囲筋は徐々に筋萎縮を生じ、また内転屈曲拘縮や関節可動域制限をきたすことや、

表 1. 化学構造による NSAIDs の分類

酸性	サリチル酸系(アスピリン, サリチル酸) アントラニル酸系(メフェナム酸) アリール酢酸系 フェニル酢酸(ジクロフェナク) インドール酢酸系(インドメタシン, スリンダク) イソキサザール系(モフェゾラク) ピラノ酢酸(エトドラク) ナフタレン系(ナブメトン) プロピオン酸系(イブプロフェン, ロキソプロフェン, ナプロキセン) オキシカム系(アンピロキシカム, メロキシカム, ロルノキシカム) コキシブ系(セレコキシブ)
塩基性	塩酸チアラミド, エモルファゾン

表 2. COX 選択性による NSAIDs の分類

COX 選択性	
COX-2 阻害薬	エトドラク, メロキシカム, セレコキシブ
COX-1 阻害薬	ジクロフェナクナトリウム, メフェナム酸, ギルトプロフェン, ロキソプロフェン, スリンダク, ナブメトン, ピロキシカム, イブプロフェン, ナプロキセン, フェノプロフェン, アスピリン, トルメチン, インドメタシン, フルルピプロフェン, オキサプロジン, ケトプロフェン, モフェゾラク

慢性疼痛は患者の社会生活や心理面にも悪影響を及ぼすため、疼痛緩和は重要な治療目標である。現在用いられている薬物療法の主力は NSAIDs の内服・外用である。一部、滑膜炎の強い症例に対しては副腎皮質ステロイド剤の関節内注入が用いられることがあるが、連用による関節軟骨破壊の影響があるとされ、近年ではその使用頻度は減少している。

1) 非ステロイド性消炎鎮痛剤；nonsteroidal anti-inflammatory drugs(NSAIDs)

炎症性プロスタグランジンの生合成阻害による鎮痛解熱効果を期待するものであるが、臨床症状を改善するいわゆる symptom modifying drug の代表であり、変股症の根本治療とはなり得ない。酸性と塩基性の2つの薬剤に大別されるが、塩基性 NSAIDs は消炎効果がほとんどないため現在ではあまり用いられない。酸性 NSAIDs の種類は多岐にわたるが、胃粘膜障害や肝機能障害といった共通の副作用が存在するため原疾患の症状の変化に応じて用量を増減したり長期投与には慎重を期する必要がある(表1)。最近、より選択性の高い COX-2 阻害剤(coxib 系)が臨床的に使用可能となったが(表2)、これらも基本的には酸性 NSAIDs である。選択的 COX-2 阻害剤を含めすべての NSAIDs には心血管系イベントを誘発する可能性が NIH より指摘されている。選択的

COX-2 阻害剤では重大な消化管出血の頻度は従来型の NSAIDs より少ないことが報告されているが、変股症のような高齢者への長期投与に関しては不明な点も多く慎重に対処すべきである。NSAIDs の投与方法としては内服のほか、坐剤や外用剤がある。末期変股症では強力な除痛効果を期待して坐剤が用いられることも多いが、坐剤でも消化管障害が起こり得ることは十分に認識すべきである。変股症では股関節周囲組織に対する効果を期待して NSAIDs の経皮吸収・浸透効果を有する貼付剤や軟膏・クリーム・ゲル・ローション剤が処方されることも多いが、股関節自体が体表からかなり深部に存在するため関節内への直接効果はほとんど期待できないと考えられている。

2) ステロイド剤

強力な消炎効果があり、膠原病やリウマチ性疾患などでは内服で使用される頻度が多い。変股症では内服で使用されることはないが、滑膜炎が強く関節液の貯留が著明な場合には短期的に関節内注入療法として用いられることがある。アメリカリウマチ学会の recommendation では数か月に1回の注入にとどめるべきとされている。本剤は軟骨細胞によるマトリックス産生抑制などの軟骨代謝への悪影響を生じたり、化膿性関節炎を誘発する危険性があり、その使用は慎重にすべきである。

3) ヒアルロン酸ナトリウム

ヒアルロン酸は軟骨マトリックスの主要構成要素の一つで、生体内では関節軟骨、椎間板、関節液などに多く存在する。ヒアルロン酸は関節内に注入されると関節軟骨を被覆保護して軟骨間の潤滑を改善するとともに軟骨基質に浸透してプロテオグリカンの遊離抑制やマトリックス生合成促進により関節軟骨の変性を抑制すると考えられている。平均分子量 90 万と 190 万のものが国内では製品化されている。現時点では変形性膝関節症や肩関節周囲炎、関節リウマチに保険適応があるが、変股症への保険適応はない。股関節内への注入は手技上、膝や肩関節ほど容易ではないが、初期から進行期までの変股症では有効との報告がある²⁾³⁾。

4) サプリメント

最近、経口サプリメントとしてヒアルロン酸、グルコサミン、コンドロイチン硫酸などが販売されており、日常診療のなかで患者側からその有効性について質問を受ける機会が増えている。サプリメントについては製剤間での報告に大きな差があるが、最近の NIH がスポンサーとなった治験では、グルコサミン、コンドロイチン硫酸は単独または併用でも、変形性膝関節症の臨床症状を改善しなかったと報告されている⁴⁾。

変股症の手術療法

1. 寛骨臼回転骨切り術

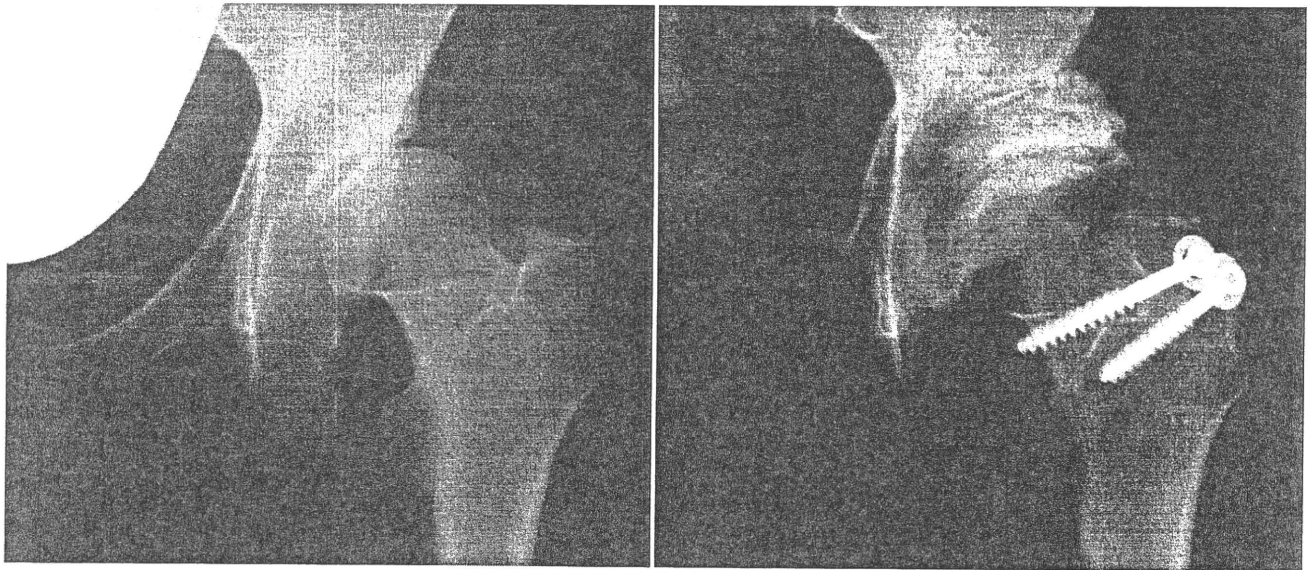
1) 特徴, 適応

本邦で多い臼蓋形成不全に起因する二次性変股症に対する骨切り術として、本邦では西尾により考案された寛骨臼移動術、田川・二ノ宮によって開発された寛骨臼回転骨切り術 (rotational acetabular osteotomy; RAO) が主に施行されている。特に後者は本邦における標準的な術式となり広く施行されている。本法の生理的な関節軟骨による骨頭被覆の改善と骨頭中心の内方化による力学的ストレスの軽減である。本法のよい適応は前・初期までの変股症である。回転により関節面適合性

が無理なく改善することが予想されれば、多少の骨頭変形があっても選択されるが、そのような症例に対する適応については慎重であるべきである。進行期に対する適応については議論のあるところである。外反骨切り術を併用することにより適応が拡大されるとの報告も多いが、成績は明らかに低下するので、若年者で他に関節温存の方法がない場合に限り、かつ十分な informed consent が必要である。

2) 手術手技

田川らの原法では側臥位で前方凸の弯曲した皮切により進入する。前方は Smith-Petersen 皮切と同じく縫工筋と大腿筋膜張筋の間を進入し、殿筋群を腸骨外板より骨膜に広範に剝離し、坐骨切痕までを確保する。後方は Southern approach に準じ、梨状筋～内閉鎖筋までの外旋筋群を切離し、関節包を露出し坐骨無名溝までを直視下に展開する。腸骨後内側から腸骨筋を骨膜下に剝離し、坐骨切痕までを確保し骨切りに際してノミ刃先が視野に入るようにする。関節裂隙を確認後、骨切り線を描く。骨頭頂部でのノミは体軸に対して柄を 30° 傾斜させて刺入し、腸骨内板の骨皮質を貫くように骨切りを行う。後方の坐骨無名溝では 15° の傾斜とする。前方はまず腸腰筋を確認し細長の筋鉤で内側に引くと腸恥隆起を触知できる。恥骨の直上で骨膜を剝離して恥骨の上下で骨切り部分を直視下に確保するが、この際必要なら大腿直筋 reflected head を一部、横切すると展開が良好となる。腸恥隆起部分でのノミは 30° 傾斜させる。以上の骨切りを施行することによって腸骨内板は円形の皮質骨をつけた状態で切離される。患肢を牽引し、回転骨片に短鋭鉤を 2 本かけて遠位に引くと骨片が回転する。腸骨内板の骨膜や靭帯、関節包が回転の障害になっている場合は剝離する。回転骨片の内側部分および坐骨無名溝付近の海綿骨を切除し骨片の内方化を図る。腸骨外板より採取した半層骨片を回転骨片と母床の間に挿入しキルシュナー鋼線で仮止めし、コントロール X 線で回転状態を確認後、吸収性スクリュー 2~3 本



a. 術前

b. 術後

図 1. RAO 症例

42歳，女性．大転子切離側方進入で施行した．骨片の固定は吸収性スクリュー 3本で行い，切離した大転子はチタン性金属スクリューで強固に固定した．

で固定する(図 1)．田川法の利点は骨盤内外にわたる良好な視野が確保でき安全な手術が施行できることであるが，殿筋群の剝離による術後の外転筋力低下が問題である．Ollier 法などの大転子切離側方進入法では，骨切り予定部が前方から後方まで広く同一の視野で確認でき，弯曲ノミの挿入も容易であるという利点がある．ただし大転子切離側方進入法では骨盤内側のノミ刃先の確認，安全性確保に工夫を要する．

3) 後療法，成績

後療法として，骨切り部に骨移植を併用した場合には骨片の圧壊を防止するため 6 週の免荷を行った後，10 週を目標に全荷重としている．骨移植を行わず，吸収性スクリューなどにより強固に固定できた場合には 3~4 週で部分荷重を開始してよい．

本法の術後成績に影響する因子として年齢，術後 CE 角，骨頭被覆率 (acetabular head index ; AHI)，適合性，骨頭変形などが報告されている．Nozawa らは RAO 後 10 年の経過で 50 例中 10 例に X 線上の進行を認め，うち 1 例に THR が施行されたと報告している⁵⁾．Yasunaga らは進行期では 10 年生存率が 72.2% であるとしている⁶⁾．本法特有の合併症として留意すべきものとして回転骨片が薄すぎた際に発症する骨片の壊死がある⁷⁾．回転骨片は最低でも 1.5 cm の厚さを確保

するが，不安な場合は厚めに骨切りして後に骨を切除するぐらいがよい．関節内へのノミの切り込みは股関節症の急速な進行をきたすため厳に注意すべきである．臼蓋に骨嚢胞が存在する症例では成績が不良であり，かつ骨切りに際しての回転骨片の骨折に留意すべきである．巨大な骨嚢胞にはまず同部分に骨移植を施行した後に二次的に RAO を施行することも報告されている⁸⁾．

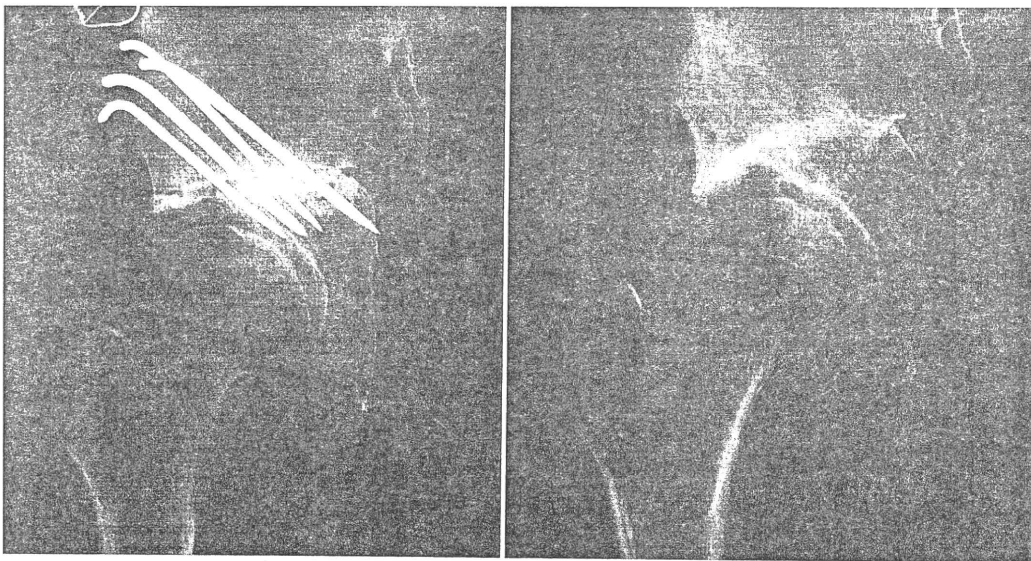
2. キアリ骨盤骨切り術

1) 特徴，適応

キアリ骨盤骨切り術は安定した骨性被覆を得ることができること，骨頭中心の内方化による lever arm ratio の改善により骨頭にかかる合力を軽減できることが特徴である¹⁾．本法では術後，骨性臼蓋に骨頭形態に応じたりモデリングが生じ二次的に関節適合性が改善されること，関節包の軟骨化生により硝子軟骨に類似した軟骨が形成されることが特徴である．臼蓋形成不全に起因する前・初期の変股症では生理的な関節軟骨で骨頭が被覆される RAO が主に選択されるが，本法は骨頭変形の高度な初期から進行期変股症によい適応がある．特に 40~50 歳の進行期，末期変股症で THR を避け，関節温存を図りたい症例には良い適応がある．

2) 手術手技

進入法は Smith-Petersen の前方進入と大転子



a | b

図 2.

Chiari 骨盤骨切り術後の臼蓋
リモデリング

48 歳, 女性. 腸骨稜を殿筋を
付着させたまま骨切りして前
方より進入した. 骨切り高位
がやや高かったため, 関節包
と新臼蓋の間に腸骨より採取
した遊離半層骨片を移植し
た. 術後 4 年の時点で, 移植し
た骨片を含めて臼蓋の良好な
リモデリングが認められる.

a : 術前 b : 術後

切離側方進入の 2 つが一般的である. 近位腸骨稜から中小殿筋を骨膜下に剝離する Smith-Petersen の原法では, 術後に殿筋の機能不全が必発であるので, 片田, 安藤らの方法にならない殿筋を付着させたまま腸骨稜を三角形の断面状に骨切りするのがよい. 関節包を損傷しないように露出させ, 腸骨内壁から腸骨筋を剝離し, 坐骨切痕に鈍のホームン鉤を腸骨内外側から挿入し確保する. 坐骨切痕の後方には上殿動脈と坐骨神経が存在するので損傷しないように留意する. 前方進入では, 通常, 坐骨切痕部から 2 cm ぐらい前方の骨切りは線鋸により行い, それより前方は 2 本の平ノミを交互に外下方から内上方へ打ち込むことにより行うのが安全である. この際, 患肢を十分に遠位に牽引するとノミによる切り上げが容易になる. Chiari の原法では牽引手術台で本法を施行している. 平ノミの代わりにチュークボーンソーを使用することもある. 骨切り部位の確認にはカテラン針を関節裂隙に刺入し, 関節包付着部直上での骨切りを心がけるが, 特に進行期における低すぎる骨切りは股関節症の急速な進行を招くので絶対に避けるべきである. 骨切りが高位であり, コントロール X 線で骨頭と新臼蓋の間に間隙がある際には, 腸骨稜から採取した半層骨片を関節包と新臼蓋の間に挿入しておく, 二次的なリモデリングにより骨頭への良好な適合性が獲得される (図 2). 骨切り部の固定は 2.4 mm 以上のキルシュナー鋼線または金属製海綿骨スクリューを 2~3 本使用する. 大転子切離側方進入は, 前方か

ら後方まで骨切り部の良好な展開が得られ骨頭形態に合わせたドーム状骨切りが容易である, 大転子移動術を併用できるなどの利点がある. ただし, 骨盤内側でのノミ刃先の確認が困難なことには留意すべきである. なお, 本法では新臼蓋への荷重を均等とし適合性を改善することを目的として, 大腿骨外反骨切り術の併用により骨頭荷重部を水平化することにより適応が拡大される.

3) 後療法, 成績

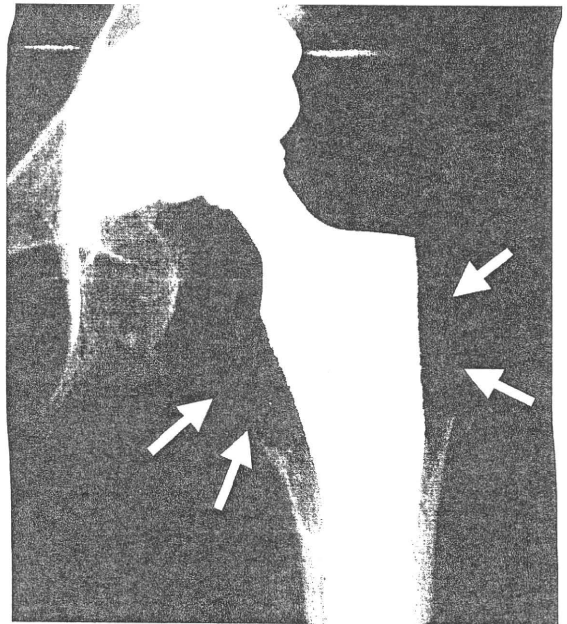
本法では骨頭形態に応じた骨性新臼蓋のリモデリング, 関節包の軟骨化生が良好な成績を得るキープポイントであり, これを促進する後療法が必要である. CPM による早期運動は術直後の柔らかい新臼蓋の海綿骨に過大な負担をかけることなく, 関節包に適度な刺激を与えることが可能であり, 本法には極めて有効である. 筆者は本法では早期荷重は得るものが少なく, 最低 2 か月間の免荷期間が必要と考えている. 特に骨片の移動率が高度な症例では早期荷重により鋼線の折損, 偽関節をきたすこともあり留意が必要である.

本法の成績に影響する因子として手術時年齢, 病期, 骨片移動度, 術後 AHL, 骨頭変形の有無などが報告されている⁹⁾. なかでも骨頭変形については, 円形骨頭でかつ骨棘形成の少ない atrophic type の症例で成績が不良であることが知られている. Atrophic で柔らかい新臼蓋は円形骨頭の頂部に集中する荷重ストレスを吸収しきれないことを示唆している. 一方, 楕円骨頭を有する hypertrophic type では良好なリモデリングと臨床

図 3.

THR 後の骨融解 (osteolysis)

PCA 型セメントレス人工股関節置換術後、約 10 年経過例である。転子部(矢印)に巨大な骨融解像を認める。ポリエチレン摩耗を示唆する骨頭の上方向移動も顕著である。



成績が期待できる。熊谷らは手術時平均年齢 40.4 歳の進行期～末期変股症例における本法の成績について、11.7 年の経過観察期間中に病期が進行したものが 10%、THR を施行するに至ったものが 4.8%であったと報告している¹⁰⁾。本法は比較的若年者の進行期～末期変股症例で THR までの time saving としての役割を担う手術として位置づけられる。

3. 人工股関節置換術

1) 特徴, 適応

末期に至った変股症では除痛と機能回復を効率よく得るために人工股関節置換術 (THR) が選択される。現時点では THR は耐用年数の問題が解決されていないため、若年および壮年期の変股症患者に対する適応には慎重であるべきで、可能な症例には前述した骨切り術で対処するのが基本である。しかしながら成功率が高く後療法も短いという本法の特徴はメディアやインターネットにより国民の間に広く浸透し、患者サイドから本法を要望する声が高いのも否定のできない事実である。THR においてセメント使用とセメントレスのどちらが長期的に有利であるかについては議論のあるところである。一般的に若年者で骨質の良い症例では、セメントレスが選択されることが多い。ちなみに本邦では現在、2/3 の症例にセメ

ントレスが選択されている。セメント使用、セメントレスの両者に共通する問題点は摺動面から発生する摩耗粉に起因する骨融解 (osteolysis) であり (図 3)、その低減が長期耐用性の鍵となる。

2) 手術手技

進入路としては後側方、前側方、大転子切離側方などが用いられる (表 3)。最近では、各種の最小皮切 (minimally skin incision ; MIS) による THR もさかんに施行されている。後側方進入は手技の習得が容易であり、かつ助手人員も少なくすむため頻用されるが、脱臼の頻度がやや高いこと、側臥位であるためソケット設置角にばらつきが出やすいことが短所である。Hardinge 法を含む前側方進入は臼蓋側の展開が良好であること、両側の上前腸骨棘を触知し骨盤水平線が決定しやすく正確なソケット設置が可能であることなどの長所があるが、中殿筋停止部の一部切離を行

表 3. THR における主な進入路とその特徴

進入路	長所	短所
後側方	learning curve が短い 助手が少なくても可能である 大腿骨側の展開が容易である	脱臼率がやや高い ソケット設置角にバラツキが出やすい
前側方	臼蓋側の展開がよい 骨盤水平線が決定しやすい	助手が複数 (2 人以上) 必要 中殿筋筋力の低下 (特に Hardinge 法) 大腿骨側の展開に工夫が必要である
大転子切離側方	臼蓋、大腿骨の両者に対して 前方から後方まで良好な展開が得られる	大転子偽関節の発生がある

うので術後筋力低下の問題がある。大転子切離側方法進入は臼蓋、大腿骨両者の良好な展開が得られるという長所があるが、大転子偽関節発生の問題がある。MIS-THR については後療法および入院期間の短縮、術後筋力低下の軽減、低侵襲などの長所があるが、長期の臨床成績に差があるというエビデンスが少ないこと、learning curve の初期にはインプラント設置にばらつきが出やすいことなどの短所がある。正確なインプラント設置にはナビゲーションや骨盤基準線を示す各種のガイドが使用されている。

本法で多い臼蓋形成不全の症例では、どの高位にソケットを設置すべきかについては議論がある。原臼位に設置するのがバイオメカニク的な面はもちろん、脚長差、可動域などの面でも最良であるが、大きなブロック状骨移植を必要とする。ブロック状の移植骨については Harris らが数年を経てから圧壊することを報告している¹¹⁾。本邦では体重や術後活動性の違いからか、Harris らのような圧壊は多くはないが、大きなブロック状骨移植を行って、原臼位にソケットを設置するよりやや high hip center を許容し、チップ状骨などで少量の骨移植をはみ出したソケット上に施行する施設が多くなっている。特にセメントレス THR では、ブロック状の遊離移植骨から真の bone-ingrowth が起こることは望めないことも考慮すべきである。

セメントの使用にあたってはステム側については、セメントガン、髓腔プラグ、髓腔内ブラシ、パルス洗浄器、セメントの遠心および真空操作、注入時における圧迫などの modern cementing technique を採用すべきである。

3) 後療法, 成績

骨移植を併用しない場合にはセメント使用、セメントレスを問わず、ほとんど免荷期間をとらないことが多い。早期荷重がセメントレス THR における bone-ingrowth に悪影響があるという臨床的知見は明らかにされていない。MIS-THR では筋肉、関節包、靭帯への侵襲が少なく、2 週以内

での退院も可能となっているが、あまりに早い退院は術後の静脈血栓症・肺梗塞を含めた術後合併症への対処を考えると問題がある。THR は術後長期間、患者と向き合い、時には脱臼、遅発性感染、そして再置換術などに対する加療が必要となる。あくまで私見であるが、医師を含めた病院スタッフとの短すぎるコンタクトは患者との関係構築上、大局的に観て得る所が少ない。

術後成績に関しては、最近の機種ではセメント使用、セメントレスのどちらであっても術後 10 年までの成績は生存率で 90% を超えており問題は少ないが、術後 10 年を超える頃から failure 例が出現する。Gold standard とされているセメント使用で最も成功したオリジナル Charnley THR の生存率は術後 15 年で 84.7%、術後 20 年で 74.3% とされており、セメントレス THR でもこの成績が目標とされている¹²⁾。セメント THR の問題点は、(1) 術中の血圧低下、ショックの出現、(2) モノマーが血管内皮を障害することによる静脈血栓症・肺梗塞の誘発、(3) 感染率がセメントレスよりやや高い、(4) 手技が複雑などである。一方、セメントレス THR の問題点は、(1) bone-ingrowth による生物学的固定は永続するのか、(2) 臼蓋形成不全の高度な症例で併用する移植骨からの bone-ingrowth は起こるのか、(3) 骨粗鬆症や関節リウマチの症例に対する初期固定性は十分か、(4) 大腿骨の stress-shielding は臨床的に問題にならないか、(5) メタルカップの存在に起因するポリエチレンの厚さの不足により同サイズのオールポリエチレンより摩耗が多いなどである。特に、(4) の stress-shielding についてはセメントレス THR に特有の問題点であるが、遠位固定型ステムに多い、ステムサイズの大きいほど高度、ステム剛性が高いほど高度、porous 面積が広いほど高度とされている。最近のセメントおよびセメントレス THR の生存率のメタ解析による比較では、カップ、ステムの片側または両側の再置換を end point とすると、セメント THR が優位であったとしている¹³⁾(図 4)。

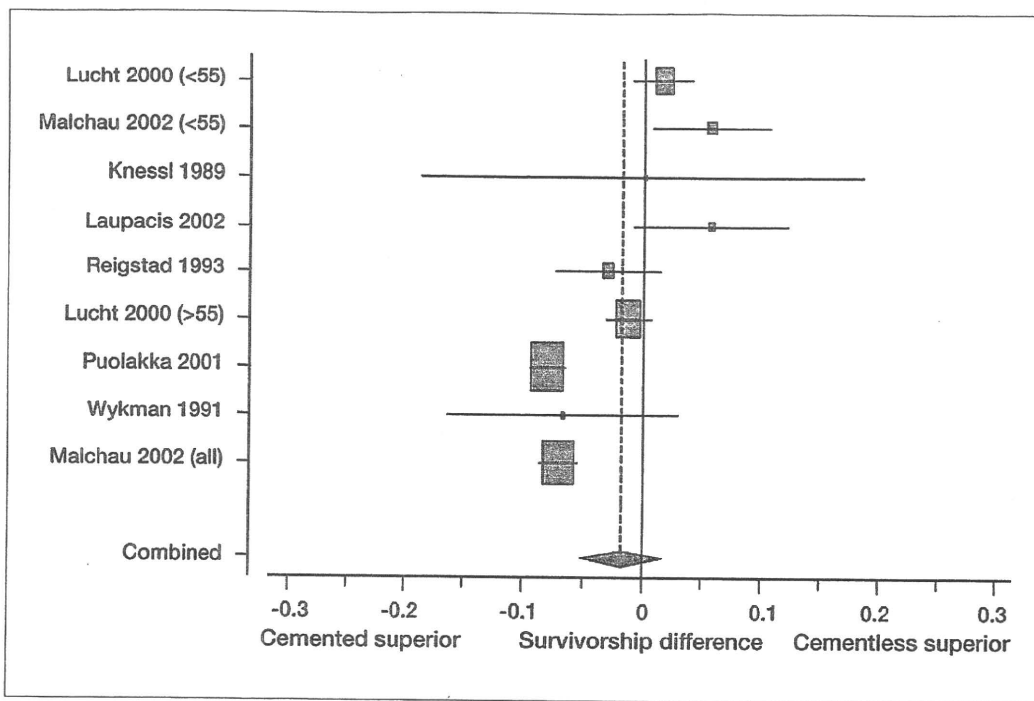


図 4. セメントおよびセメントレス THR の生存率のメタ解析
 カップ、ステムの片側または両側の再置換を failure(end point) とすると、セメント THR が優位であったとしている。(文献 13 より引用)

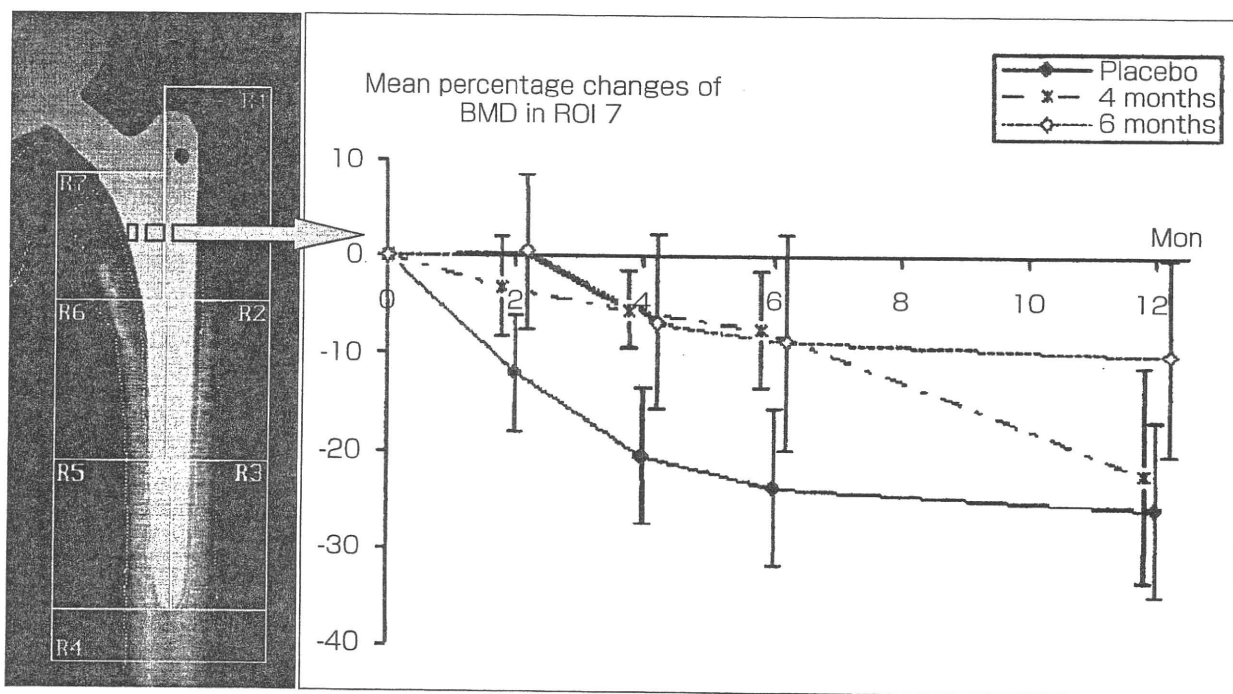


図 5. セメントレス THR 術後における大腿骨近位部の骨萎縮
 術直後よりアレンドロネートを投与すると、術後 6 か月までの zone 7 の骨吸収は抑制される。(文献 14 より引用)

摺動面からの摩耗粉の発生は THR における宿命的問題である。クロスリンクポリエチレン、メタル-オン-メタル、セラミック-オン-セラミックなどの摩耗粉の発生しにくい材質による耐用年数の延長が期待されているが、長期的な結論はまだ出ていない。インプラントを骨組織に挿入した

後には様々な骨反応が起こる。セメントレス THR 術後には NTX-1 などの骨吸収マーカーが急激に上昇し術後 5 週でピークとなる。術直後よりアレンドロネートを投与すると術後 6 か月までの骨吸収は抑制されることが DEXA を使用した検討で明らかにされている(図 5)¹⁴⁾。ただし長期

的なストレスシールドリングや弛みに対する効果は不明である。ビスフォスフォネートは bone mineralization を遅らせるため、セメントレス THR におけるインプラントへの bone-ingrowth に対する悪影響を危惧する意見もあるが、動物実験ではインプラント周囲に形成される全骨量や引き抜き強度はビスフォスフォネートで改善するとされている¹⁵⁾。

おわりに

変股症はある病期までは自己修復が期待できる疾患である。現時点では確実な効果の証明された抗関節症薬は存在しないので、減量、筋力強化、運動療法などの保存療法により進行を可及的に遅らせ、その後に手術療法を選択することになる。手術療法については、最近では骨切り術の適応例が減少し、THR を選択することが増えている。手術法の選択に時代の要望が反映されるのは否定のできない事実であるが、本症を有する患者さんの一生のライフプランを一人一人見極めながら、治療法を設計、施行していくことが必要である。

文献

- 1) Cochrane, T., et al. : Randomised controlled trial of the cost-effectiveness of water-based therapy for lower limb osteoarthritis. *Health Technol Assess.* **9** : 1-114, 2005.
- 2) Intra-articular treatment of hip osteoarthritis : a randomized trial of hyaluronic acid, corticosteroid, and isotonic saline. *Osteoarthritis Cartilage.* **14** : 163-170, 2005.
- 3) Migliore, A., et al. : The symptomatic effects of intra-articular administration of hylan G-F 20 on osteoarthritis of the hip : clinical data of 6 months follow-up. *Clin Rheumatol.* **25** : 389-393, 2006.
- 4) Clegg, D. O., et al. : Glucosamine, Chondroitin Sulfate, and the Two in Combination for Painful Knee Osteoarthritis. *N Engl J Med.* **354** : 795-808, 2006.
- 5) Nozawa, M., et al. : Rotational acetabular osteotomy for acetabular dysplasia. A follow-up for more than ten years. *J Bone Joint Surg.* **84-B** : 59-65, 2002.
- 6) Yasunaga, Y., et al. : Rotational acetabular osteotomy for hip dysplasia : 61 hips followed for 8-15 years. *Acta Orthop Scand.* **75** : 10-15, 2004.
- 7) Morishima, Y., et al. : Hip-shelf procedure in the treatment of osteonecrosis of the transpositioned acetabulum after rotational acetabular osteotomy. *J Orthop Sci.* **6** : 435-438, 2001.
- 8) Morita, M., et al. : Rotational acetabular osteotomy for acetabular dysplasia of the hip with a giant acetabular bone cyst : a case report. *J Orthop Sci.* **9** : 99-102, 2004.
- 9) 山田治基ほか：キアリ骨盤骨切り術後の臼蓋 remodeling. *臨整外.* **26** : 691-699, 1991.
- 10) 熊谷 優ほか：50歳以下の進行期・末期変形性股関節症に対する Chiari 骨盤骨切り術. *骨・関節・靭帯.* **17** : 1107-1111, 2004.
- 11) Mulroy, R. D. Jr, et al. : Failure of acetabular autogenous grafts in total hip arthroplasty. Increasing incidence : a follow-up note. *J Bone Joint Surg Am.* **72** : 1536-1540, 1990.
- 12) Wroblewski, B. M., et al. : Charnley low-frictional torque arthroplasty in patients under the age of 51 years. Follow-up to 33 years. *J Bone Joint Surg Br.* **84** : 540-543, 2002.
- 13) Morshed, S., et al. : Comparison of cemented and uncemented fixation in total hip replacement : a meta-analysis. *Acta Orthop.* **78** : 315-326, 2007.
- 14) Arabmotlagh, M., et al. : Alendronate prevents femoral periprosthetic bone loss following total hip arthroplasty : prospective randomized double-blind study. *J Orthop Res.* **24** : 1336-1341, 2006.
- 15) Peter, B., et al. : Calcium phosphate drug delivery system : influence of local zoledronate release on bone implant osteointegration. *Bone.* **36** : 52-60, 2005.

THE BONE 別刷



(株)メディカルレビュー社

〒541-0045 大阪市中央区道修町1-5-18 朝日生命道修町ビル TEL 06-6223-1469
〒113-0034 東京都文京区湯島3-19-11 イトーピア湯島ビル TEL 03-3835-3049

臨床編 2. 骨・軟骨疾患の診断の現状と将来

③ 軟骨代謝マーカー

Biological markers in the evaluation of osteoarthritis

森田 充浩・山田 治基・伊達 秀樹

Mitsuhiro Morita(講師), Harumoto Yamada(教授), Hideki Date(助教) / 藤田保健衛生大学整形外科

key words

関節マーカー(biological markers)のうち、軟骨マトリックスを構成する成分が分解され関節液、血液、尿中に放出されるものは軟骨代謝を評価する有力な生物学的マーカーの候補となる。なかでも COMP や CTX-II などは、測定方法も標準化されており非常に有力な候補の1つと考えられている。これら軟骨代謝マーカーの臨床応用への発展は、変形性関節症の病態把握のみならず、関節症進行の予後予測や各種治療効果の判定にも寄与すると考えられる。

Biological markers
Osteoarthritis
Joint cartilage
COMP
CTX-II

軟骨代謝マーカー

変形性関節症(osteoarthritis : OA)をはじめとする種々の関節疾患において、その病態を評価するための診断学的指標とされる血液・尿・関節液などの体液に存在する軟骨や滑膜由来の代謝産物である各種分子は関節マーカー(biological markers)と呼ばれている。これらの関節マーカーのうち、軟骨代謝に関与する軟骨代謝マーカー(表)についての概略と知見、臨床応用に関する可能性について述べる。

関節軟骨では軟骨細胞を中心に周囲の軟骨マトリックスとの間に密接な代謝関係が成立している。OAでは肥満による過度の荷重負荷や外傷をはじめとする異常な機械的ストレスのほか、

加齢や遺伝、その他の多因子要素が影響して軟骨の代謝異常と変性が引き起こされる。そこには軟骨細胞を取り巻く緩衝体としての役割を担う軟骨マトリックスの変性と破壊、修復のメカニズムが大きく関与していると考えられている。また、関節液を介した関節軟骨と滑膜との相互関係、そして軟骨層と軟骨下骨との各種因子のやり取りもOAの病態上重要と考えられている。これら相互関連する因子のうち、インターロイキン(IL)-1やIL-6, tumor necrosis factor (TNF) α といった炎症性サイトカインの発現の亢進により蛋白分解酵素である matrix metalloproteinases (MMPs) やアグリカナーゼ、または活性酸素種(reactive oxygen species : ROS) といった異化因子の産

生が高まり、局所での軟骨変性を助長する。さらに、OAにおける軟骨変性の際にはアポトーシスが惹起されることも明らかとなっている。こうした状況のなかで軟骨細胞から産生された支持組織である軟骨マトリックスも分解される。関節軟骨の主たる軟骨種である硝子軟骨の構成物質であるII型コラーゲンやアグリカンなども軟骨から分解放出後、関節液から血液中に放出され、最終的には体外へ排出される。軟骨および軟骨マトリックスの構成要素の比率を考慮すると、II型コラーゲンやアグリカンを構成する分子成分が軟骨代謝のマーカーとして有力であることは明白であるといえよう。

本稿ではアグリカンに由来するマーカーとII型コラーゲンに由来するマ-

カー, その他の軟骨に存在するマイナープロテインに由来するマーカーのうち, 診断学的に有力と考えられているマーカー分子について概説する。

1. アグリカンに由来するマーカー

硝子軟骨に存在するアグリカンは図のような分子構造を有しており, 代謝の過程において分子構造の特定の部分に分解切断され低分子化される。特に

G1-G2ドメイン間で MMPs やアグリカナーゼにより特異的に切断されるのが特徴である。アグリカンの切断により生じる各種フラグメントは軟骨代謝マーカーとなり得るが, これには core protein, neo-epitope from interglobular domain (IGD), keratan sulfate, chondroitin sulfate, HA-binding protein などがある。側鎖として存在するケラタン硫酸 (keratan sulfate : KS) やコンドロイチン硫酸 (chondroitin sulfate : CS) のうち, 特に KS は軟骨特異性が高いと考えられている。高速液体クロマトグラフィー (high performance liquid chromatography : HPLC) を用いて KS を測定すると病期の進行に伴って濃度が低下することが知られているが, これは病期の進行に伴う関節軟骨の残存量減少と軟骨代謝活性の低下を反映しているものと考え

表 軟骨代謝マーカーの候補

軟骨破壊のマーカー	
1)	破壊された軟骨マトリックスの断片 ・アグリカン由来フラグメント ・II型コラーゲン由来フラグメント ・マイナーコラーゲン由来フラグメント (COMP)
2)	破壊因子 ・プロテアーゼ ・プロテアーゼインヒビター ・サイトカイン ・成長因子
3)	滑膜由来分子 ・ヒアルロン酸
軟骨修復のマーカー	
関節構成体の合成を反映するマーカー ・II型コラーゲンCテロペプチド	

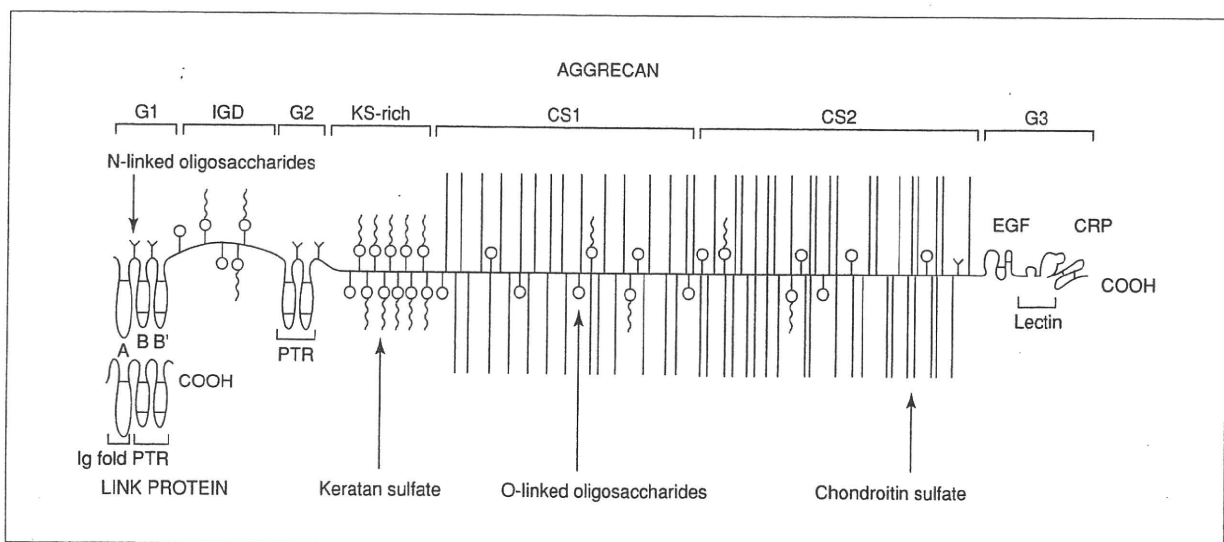


図 アグリカンの構造

EGF : epidermal growth factor, CRP : complement regulatory protein

(T.E.Hardingham, Glycoforum より引用)

られている¹⁾。CSにはコンドロイチン6硫酸(C6S)とコンドロイチン4硫酸(C4S)があり、健常軟骨ではC6Sが多いが、変性軟骨ではC4Sの割合が上昇することが知られており²⁾、その割合が病態の変化を表すマーカーとして有用であると考えられている。

2. II型コラーゲンに由来するマーカー

II型コラーゲン分子は生体内ではMMP-1, MMP-13などによって最初の分解を受けるが、コラーゲン分解産物が生体内でさらに低分子化された結果生じるC末端のII型コラーゲン架橋テロペプチド(crosslinked telopeptide of type II collagen : CTX-II)が尿中にて測定可能である。尿中CTX-IIは年間1mm以上の早さで関節裂隙の狭小化の進行が進む股関節OA症例において濃度が高いことが知られており、OAの予後予測に有望なマーカーであると考えられている³⁾。ただし、CTX-IIはI型コラーゲンの分解マーカーであるCTX-Iとの高度な相関が報告されており、骨代謝の影響を受けやすいことには注意を要する。

3. マイナープロテインに由来するマーカー

関節軟骨にはさまざまなマイナープロテインが存在する。Cartilage oligomeric matrix protein (COMP)は細胞外基質糖蛋白の一種であり、軟骨・靭帯・腱・滑膜などでの存在が知られている。COMPはII型コラーゲン線維の安定化に関与していると考えられて

いるが、Kellgren & Lawrence分類による膝OA病期の進行とともに上昇し、末期では却って低下することが判明している⁴⁾。KSと同様、末期での濃度の低下は関節軟骨残存量の減少と代謝活性の低下を反映しているものと思われる。COMP自身は関節軟骨のマイナープロテインであり、その機能は不明であるが、関節液中における濃度は主要マトリックスであるアグリカンを反映するKSと正の相関を認めることから⁵⁾、初期から進行期における関節破壊の病態を反映する上で有望なマーカーであると考えられる。現在、我々は大規模住民コホートにおける血清COMP濃度とOAとの関係を調査検討中である。OA評価上におけるCOMPの問題点としては、OAのみならず変形性脊椎症の影響も受けている可能性があり、関節特異性にやや欠ける可能性があることである。

4. ヒアルロン酸(hyaluronan : HA)

N-acetyl-D-glucosamine と D-glucuronic acid の二糖の繰り返しからなる直鎖状の多糖類であるHAは関節液の主成分として関節軟骨間の潤滑を担っているが、関節液中のHAの多くは滑膜由来である。正常成人の膝関節液中HAの分子量は400~500万Daであるが、OAにおいては低分子化とともに濃度の低下もみられる。血清HA濃度は関節リウマチ(RA)では滑膜炎を反映するマーカーとして測定されてきたが、OAにおいては病期でのばらつきが大きいとされる⁶⁾。一方で、

血清HA濃度は関節腫脹や疼痛といったOAの臨床症状との相関を認めており、OAにおける滑膜炎のマーカーとしても有用である。

5. プロテアーゼ

OAにおける軟骨マトリックスの破壊に関与する種々のプロテアーゼの存在が知られている。なかでもMMPsは以前からアグリカンやII型コラーゲンなどの主要マトリックス分解や低分子化による軟骨破壊の中心的役割を担うプロテアーゼとして重視されてきた。以前はMMP-3がキナーゼとして注目されてきたが、近年の研究ではアグリカンの破壊にはADAM-TSと呼ばれる別の金属系プロテアーゼ(アグリカナナーゼ)が関与していることが知られている⁶⁾。また、OAにおけるII型コラーゲン分解についてもMMP-1よりMMP-13の役割が大きいことが明らかとなっている。アグリカナナーゼはOA評価におけるbiological markerとして有望であるが、物質的に不安定であり簡便な測定法が一般化していないことが臨床応用上の問題点である。

6. サイトカイン

軟骨細胞や滑膜では代謝異常により炎症性サイトカインの発現亢進が認められる。IL-1, IL-6, TNF α といったサイトカインはRAと同様、OAにおいてもMMPやアグリカナナーゼ、ROSの産生を高めるといった点で関与していることがわかっているが、OAではRAに比較してその診断的意義は高いとはいえない。

関節マーカーの今後の発展

OAの診断における単純レントゲン写真の役割はいまだに gold standard として大きな存在であるが、発症早期の診断や進行の予後予測の手法としては限界があるといわざるを得ない。わが国を含む先進諸国では、OAや関節炎に起因する関節症状の増悪と筋力低下、骨粗鬆症の進行などが相まって運動機能低下が著しく進行し、最終的に寝たきり状態となる高齢者が今後ますます増加することが予想され、OAを含む関節疾患に対する早期からの医療介入は僅々の課題といえよう。血清抗体や炎症マーカーが診断基準に盛り込まれているRAに比較してOAのbiological markersの役割はいまだ確定したものではないが、今後の臨床応用を目標とした研究の進歩により診断および病態把握だけでなく予後予測や手術適

応、治療効果判定などの指標として活用されていくものと思われる。OAは典型的な多因子疾患であり、単一のマーカー測定では診断上、限界がある。マーカーによるOA診断能力向上のためには未知のマーカーの開発だけでなく、既存マーカーと臨床所見、画像所見などの組み合わせによる複合的なOAのための診断補助的なサポートツールの開発も重要であり、今後の発展が強く期待される分野である。

文 献

- 1) Yamada H, Miyauchi S, Morita M, et al : Content and sulfation pattern of keratan sulfate in hip osteoarthritis using high performance liquid chromatography. *J Rheumatol* **27** : 1721-1724, 2000
- 2) Yamada H, Miyauchi S, Hotta H, et al : Levels of chondroitin sulfate isomers in the synovial fluid of

patients with hip osteoarthritis. *J Orthop Sci* **4** : 250-254, 1999

- 3) Garnero P, Conrozier T, Christgau S, et al : Urinary type II collagen C-telopeptide levels are increased in patients with destructive hip osteoarthritis. *Ann Rheuma Dis* **62** : 939-943, 2003
- 4) 伊達秀樹, 山田治基, 金治有彦, 他 : OAおよびRAにおける血清COMP値の変動について. *日整会誌* **80** : S972, 2006
- 5) Kato S, Yamada H, Terada N, et al : Joint biomarkers in idiopathic femoral head osteonecrosis ; comparison with hip osteoarthritis. *J Rheumatol* **32** : 1518-1523, 2005
- 6) Sandy JD : A contentious issue finds some clarity ; on the independent and complementary roles of aggrecanase activity and MMP activity in human joint aggrecanolysis. *Osteoarthritis Cartilage* **14** : 95-100, 2006

森田 充浩(Mitsuhiro Morita)

1992年 防衛医科大学校卒業
 1995～1996年 Walter-Reed Army Medical Center 整形外科
 留学
 2002～2003年 米国 NIH 留学
 2003年 防衛医科大学校医学研究科卒業
 2004年 第2次イラク復興支援群衛生隊医官
 2005年 インドネシア医療航空援助隊医務官
 2005～2006年 防衛省陸上幕僚監部衛生部
 防衛医科大学校病院, 自衛隊中央病院勤務などを経て
 2007年から藤田保健衛生大学整形外科講師
 専門分野: リウマチ・関節外科, 骨軟骨代謝, ほか



THE BONE に対するコメント

骨・軟骨代謝領域のさまざまな研究や資料の総説として愛読させていただいています。いろいろな臨床科にまたがる内容の幅広さがバランス良く、時事的なトピックも取り上げていただいている点が新鮮さを感じるところかと思っておりますので、引き続きよろしく願いいたします。

Association between height loss and bone loss, cumulative incidence of vertebral fractures and future quality of life: the Miyama study

N. Yoshimura · H. Kinoshita · T. Takijiri · H. Oka ·
S. Muraki · A. Mabuchi · H. Kawaguchi ·
K. Nakamura · T. Nakamura

Received: 23 January 2007 / Accepted: 22 May 2007 / Published online: 26 October 2007
© International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2007

Abstract

Introduction The study aimed to clarify associations between height loss, bone loss and the quality of life (QOL) score among general inhabitants of Miyama, a rural Japanese community. This population-based epidemiological study was conducted in Miyama, a village located in a mountain area in Wakayama Prefecture, Japan.

N. Yoshimura (✉) · H. Oka
Department of Joint Disease Research,
22nd Century Medical and Research Center,
Graduate School of Medicine, University of Tokyo,
7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku,
Tokyo 113-8655, Japan
e-mail: yoshimuran-ort@h.u-tokyo.ac.jp

H. Kinoshita
Department of Orthopaedic Surgery, Wakayama Medical
University Kihoku Hospital,
Wakayama, Japan

T. Takijiri
Public Health Center, Hidakagawa Town Council,
Wakayama, Japan

S. Muraki · A. Mabuchi
Department of Clinical Motor System Medicine,
22nd Century Medical and Research Center,
Graduate School of Medicine, University of Tokyo,
Tokyo, Japan

H. Kawaguchi · K. Nakamura
Department of Orthopaedic Surgery, Faculty of Medicine,
University of Tokyo,
Tokyo, Japan

T. Nakamura
Department of Orthopedic Surgery,
University of Occupational and Environmental Health,
Fukuoka, Japan

Methods A list of all inhabitants comprising 1,543 inhabitants (716 men, 827 women) born in this village between 1910–1949 was compiled. From the above whole cohort, a subcohort to measure bone mineral density (BMD) was recruited, consisting of 400 participants, divided into four groups of 50 men and 50 women each, and stratified into age decades by decade of birth-year (1910–1919, 1920–1929, 1930–1939 or 1940–1949). BMD measurement, physical measurements of height (cm) and body weight (kg) were taken, and body mass index (BMI; kg/m²) were calculated. BMD and anthropometric measurements were repeated on the same participants at 3, 7 and 10 years after baseline measurement (1993, 1997 and 2000).

Results and discussion Among 299 of 400 participants, changes in height over 10 years for men in their 40s, 50s, 60s and 70s were –0.7 cm, –0.5 cm, –1.2 cm and –1.5 cm, respectively, compared with –0.7 cm, –1.4 cm, –2.1 cm and –3.7 cm in women, respectively. No significant relationships between change in height and rate of change in BMD at the lumbar spine and femoral neck after adjustment for age in men (lumbar spine, $\beta=0.058$, standard error of the mean (SE)=0.031, $P=0.501$, $R^2=0.038$; femoral neck, $\beta=0.100$, SE=0.038, $P=0.228$, $R^2=0.121$) were identified. By contrast, among women, a significant positive association was identified between height change and change rate of BMD at the lumbar spine after adjusting for age ($\beta=0.221$, SE=0.039, $P=0.012$, $R^2=0.069$), while no significant relationship was found between height change and change rate at the femoral neck ($\beta=0.107$, SE=0.039, $P=0.229$, $R^2=0.048$). No significant relationship was noted between vertebral fractures (VFX) and height at baseline in men and women (men: odds ratio (OR) 0.93, 95% confidence interval (CI) 0.81–1.05, $P=0.24$; women: OR 0.97, 95% CI 0.87–1.08, $P=0.58$) or between VFX and height loss

(men: OR 1.31, 95% CI 1.00–1.71, $P=0.051$; women: OR 1.20, 95% CI 0.94–1.53, $P=0.14$). In both men and women, no significant relationship was identified between utility of the EuroQol EQ5D questionnaire and height at baseline (men: $\beta=-0.148$, $SE=0.003$, $P=0.202$, $R^2=0.076$; women: $\beta=0.127$, $SE=0.004$, $P=0.235$, $R^2=0.048$), and height change (men: $\beta=-0.078$, $SE=0.008$, $P=0.452$, $R^2=0.065$; women: $\beta=0.053$, $SE=0.010$, $P=0.608$, $R^2=0.038$).

Keywords Bone mineral density · Cohort study · Height loss · Osteoporosis · Quality of life · Vertebral fractures

Introduction

Osteoporotic fracture is one of the leading reasons for the elderly becoming bedridden in Japan [1, 2]. Among fractures associated with osteoporosis, hip fracture results in confinement to bed and markedly impaired quality of life (QOL) in aged individuals. The number of patients with femoral neck fracture has almost doubled over the past 15 years from 1987 to 2002 [3, 4]. Prevention of osteoporosis and osteoporotic fracture is, therefore, an urgent issue for maintaining QOL in the elderly and containing the medical costs of their care.

For the prevention of osteoporosis, the importance of risk assessment must be emphasized. As a risk factor of osteoporosis and osteoporotic fractures, anthropometric measurements no doubt have an important role to play. Particularly among anthropometric measures, light weight [5–8], weight loss [9, 10], and low body mass index (BMI) [11–13] suggest a risk of osteoporosis and osteoporotic fractures. However, data are scarcer on relationships between height loss and subsequent rate of changes in bone mineral density (BMD) or osteoporotic fractures. In addition, few reports have assessed relationships between height loss and subsequent loss of QOL.

To clarify associations between height or height loss and bone loss, osteoporotic fractures focused on vertebral fractures and QOL scores among general inhabitants, the present study was performed as a postal survey on the cohort established in Miyama, a rural Japanese community.

Methods

Establishment of baseline cohort

This population-based epidemiological study was initiated in 1990 in Miyama, a mountain village in Wakayama Prefecture, Japan. As the Miyama cohort has been profiled in detail elsewhere [14, 15], subject characteristics are summarized here briefly. A list of all inhabitants born in

this village between 1910–1949, and therefore aged 40 to 79 years, was compiled from the register of residents as of the end of 1989. A cohort of 1,543 inhabitants (716 men, 827 women) was identified, all of whom completed a self-administered questionnaire covering daily activities, such as dietary habits, smoking habits, alcohol consumption and physical exercise (125 items) (the whole cohort).

From the above whole cohort, a BMD cohort was recruited, consisting of 400 participants, divided into four groups of 50 men and 50 women each, and stratified into age decades by decade of birth-year (1910–1919, 1920–1929, 1930–1939, 1940–1949). An interviewer administered a second questionnaire to these 400 participants, covering items of past medical history, family history, calcium intake, dietary habits, physical exercise, occupational activities and sun exposure, in addition to reproductive variables for women.

BMD and anthropometric measurements

The baseline measurement of BMD was made in 1990. Dual energy X-ray absorptiometry (DXA: Lunar DPX, Madison, WI, USA) was used for the measurement of BMD, providing antero-posterior images at lumbar vertebrae L2–4 and the proximal femur (femoral neck, Ward's triangle, trochanter, and total hip). In addition to BMD, physical measurements of height and body weight were taken, and BMI (kg/m^2) was calculated. Height and weight at each visit were all measured by the same well-trained public health nurse (TT).

BMD measurements were repeated on the same participants at 3, 7 and 10 years after baseline measurement (1993, 1997 and 2000). Rates of change in BMD and height change were calculated over the 10-year period, classified by sex and age stratum. BMD measurements at all visits were performed by the same well-trained medical doctor (NY).

To control for precision of DXA, the equipment was checked every examination in 1990, 1993, 1997 and 2000 using the same phantom, and BMD of the phantom was regulated to $1.270 \pm 0.025 \text{ g}/\text{cm}^2$ (2%) during examinations. In addition, to control for observer variability, all participants were examined by the same medical doctor. Intra-observer variability of DXA (Lunar DPX) in vitro and in vivo had been measured for a prior study [16], using the same doctor, and CV% for L2–4 in vitro was determined as 0.35%, while CV% for L2–4, proximal femur, Ward's triangle and trochanter, examined in vivo in five male volunteers, were 0.61–0.90%, 1.02–2.57%, 1.97–5.45% and 1.77–4.17%, respectively.

Radiography

Radiographic examination of the spine was performed on all participants in 1990. Anteroposterior and lateral images