

図1 変形性股関節症患者関節液中におけるケラタン硫酸(KS)濃度  
(文献<sup>6)</sup>より改変)

変形性股関節症の関節液中KSを高速液体クロマトグラフィにより測定した。X線上の病期の進行に伴い、硫酸化程度の低いKS分画濃度は低下する。

関節症におけるアグリカン代謝の低下、および残存軟骨量の減少を反映している。同じくアグリカン分子の中で健常軟骨に比較的特異性が高いとされるコンドロイチン6硫酸についても同4硫酸との比率をとることにより残存軟骨量の指標となりうる<sup>6)</sup>。

膝十字靭帯や半月などの損傷は軟骨損傷の合併が多く、将来的に変形性関節症を発症するリスクファクターとなりうる。よって、これらの

膝外傷後の軟骨病態を把握することは臨床上、重要な課題である。これらの関節外傷後の関節液中コンドロイチン6硫酸、同4硫酸を測定した結果、受傷後早期に極めて高値を示し、以後速やかに漸減することが明らかとなった<sup>7)</sup>。受傷後の急性期におけるコンドロイチン6硫酸の上昇は、損傷軟骨から遊離したものであり、主に軟骨マトリックスの破壊の程度を反映するものとされている。

#### 文献

- 1) Thonar EJ-MA, et al: Arthritis Rheum 28: 1367-1376, 1985.
- 2) Pratta MA, et al: Osteoarthritis Cartilage 14: 702-713, 2006.
- 3) Shinmei M, et al: Arthritis Rheum 35: 1304-1308, 1992.
- 4) Yamada H, et al: J Rheumatol 27: 1721-1724, 2000.
- 5) Garner P, et al: Arthritis Rheum 43: 953-968, 2001.
- 6) Yamada H, et al: J Orthop Science 4: 250-254, 1999.
- 7) 吉原愛雄ほか: リウマチ 36: 734-740, 1996.

# 病氣と薬 パーフェクトBOOK 2010

Perfect Book of Disease & Medicine



南山堂

# 執筆者一覧

五十音順

- |        |                  |       |                    |
|--------|------------------|-------|--------------------|
| 相澤万象   | 信州大学医学部          | 石井一弘  | 筑波大学大学院人間総合科学研究科   |
| 合澤啓二   | 熊本赤十字病院          | 石井芳樹  | 獨協医科大学             |
| 相原雄幸   | 神奈川県厚木保健福祉事務所    | 石川和宏  | 名城大学薬学部            |
| 青木洋介   | 佐賀大学医学部附属病院      | 石川三衛  | 自治医科大学附属さいたま医療センター |
| 赤須孝之   | 国立がんセンター中央病院     | 石川洋一  | 国立成育医療センター         |
| 秋吉明子   | 熊本赤十字病院          | 石黒陽   | 弘前大学大学院医学系研究科      |
| 上松一永   | 信州大学医学研究科        | 石橋由紀子 | 福岡大学筑紫病院           |
| 浅木茂    | NTT東日本東北病院       | 石原理   | 埼玉医科大学病院           |
| 朝倉俊成   | 新潟薬科大学薬学部        | 石光俊彦  | 獨協医科大学医学部          |
| 旭満里子   | 国際医療福祉大学薬学部      | 石山俊次  | 石山泌尿器科・皮膚科         |
| 味澤篤    | がん・感染症センター都立駒込病院 | 井尻好雄  | 大阪薬科大学             |
| 渥美達也   | 北海道大学大学院医学研究科    | 板倉敦夫  | 埼玉医科大学病院           |
| 阿部和史   | 東京都立八王子小児病院      | 井門敬子  | 愛媛大学医学部附属病院        |
| 阿部倫明   | 仙台社会保険病院腎センター    | 伊東明彦  | 明治薬科大学             |
| 安部井誠人  | 筑波大学大学院人間総合科学研究科 | 伊藤貞嘉  | 東北大学大学院医学系研究科      |
| 天ヶ瀬紀久子 | 京都薬科大学           | 伊藤文一  | 亀屋製薬合資会社亀屋薬局       |
| 網野信行   | 医療法人神甲会限病院       | 伊藤由紀  | 株式会社スギヤマ薬品薬事部      |
| 荒木博陽   | 愛媛大学医学部附属病院      | 乾賢一   | 京都大学医学部附属病院        |
| 有賀悦子   | 帝京大学医学部          | 犬飼敏彦  | 獨協医科大学越谷病院         |
| 安藤玲子   | 国立がんセンター中央病院     | 井上成彰  | 井上こどもクリニック         |
| 飯久保尚   | 東邦大学医療センター大森病院   | 茨木信博  | 自治医科大学             |
| 飯島克則   | 東北大学病院           | 井美縁   | 総合相模更生病院           |
| 家入一郷   | 九州大学大学院薬学研究院     | 今西康雄  | 大阪市立大学大学院医学研究科     |
| 五十嵐敦之  | NTT東日本関東病院       | 今村浩   | 信州大学医学部            |
| 池末裕明   | 九州大学病院           | 伊豫雅臣  | 千葉大学大学院医学研究院       |
| 池田耕太郎  | いちはら病院           | 岩崎信二  | 高知大学医学部            |
| 池田公史   | 国立がんセンター東病院      | 岩田和彦  | 大阪府立精神医療センター       |
| 伊澤淳    | 信州大学大学院医学系研究科    | 岩田一史  | 熊本赤十字病院            |
| 石井亜紀子  | 筑波大学大学院人間総合科学研究科 | 岩田政則  | 日本薬科大学統合医療教育センター   |
|        |                  | 岩本卓也  | 三重大学医学部附属病院        |
|        |                  | 上田幹子  | 大阪府済生会野江病院         |
|        |                  | 植野映   | 筑波大学大学院人間総合科学研究科   |
|        |                  | 上野和行  | 新潟薬科大学薬学部          |

## 監修・編集

---

横田 千津子

城西大学薬学部

池田 宇一

信州大学大学院医学系研究科

大越 教夫

筑波技術大学保健科学部

## 編集

---

山田 勝士

鹿児島大学医学部・歯学部附属病院

小高 賢一

国立成育医療センター

大井 一弥

鈴鹿医療科学大学薬学部

丸山 徹

熊本大学薬学部

高村 徳人

九州保健福祉大学薬学部

伊藤 由紀

株式会社スギヤマ薬品薬事部



蕁麻疹	1285
薬疹	1290
光線過敏症	1297
水疱症	1300
乾癬	1304
発疹	1312
色素異常症	1315
色素沈着・色素斑	1317
紅皮症	1320
褥瘡	1323

## 23 感染性疾患

感染症アプローチのための	
感染免疫	1330
髄膜炎・脳炎	1334
感染性結膜炎	1345
中耳炎	1347
扁桃炎	1353
副鼻腔炎	1358
帯状疱疹	1365
かぜ症候群・急性気管支炎	1374
インフルエンザ	1380
成人	1380
小児	1385
気管支炎・肺炎	1392
肺結核症	1403
肺真菌症	1415
腹膜炎	1421
急性胆管炎・胆嚢炎	1428
虫垂炎	1436
尿路感染症	1438
性感染症	1443
皮膚真菌症	1450

麻疹	1456
風疹	1458
水痘	1460
単純ヘルペス	1461
ムンプス	1463
MRSA 感染症	1464
ニューモシスチス肺炎	1470
重症急性呼吸器症候群 (SARS)	1474
細菌性食中毒	1478
敗血症	1484
寄生虫感染症	
(マラリア・蛔虫症など)	1496
手術部位感染	1503

## 24 悪性腫瘍

悪性腫瘍を理解するための	
基礎知識と薬物治療	1506
脳腫瘍	1512
甲状腺癌	1521
肺癌	1524
食道癌	1535
胃癌	1542
大腸癌	1552
肝癌	1565
膵癌	1574
腎癌	1583
膀胱癌	1591
乳癌	1597
子宮頸癌	1606
子宮体癌	1611
卵巣癌	1616
前立腺癌	1621
骨髄性白血病	1631

↳ 18トリソミー症候群……………1087

## 17 骨・関節疾患

- ↳ 骨・関節疾患アプローチのための解剖生理……………1090
- ↳ 骨粗鬆症……………1093
- ↳ くる病・骨軟化症……………1105
- ↳ 変形性関節症……………1109

## 18 泌尿器疾患

- ↳ 泌尿器疾患アプローチのための解剖生理……………1114
- ↳ 尿路結石……………1119
- ↳ 前立腺肥大症……………1123
- ↳ 過活動膀胱……………1129
- ↳ 勃起障害……………1134
- ↳ 性腺機能低下症(男性)……………1138
  - ◎ 尿路感染症……………1438
  - ◎ 膀胱癌……………1591
  - ◎ 前立腺癌……………1621

## 19 婦人科疾患

- ↳ 婦人科疾患アプローチのための解剖生理……………1144
- ↳ 性腺機能低下症(女性)……………1149
- ↳ 月経異常……………1152
- ↳ 異常妊娠……………1156
- ↳ 異常分娩……………1160
- ↳ 妊娠高血圧症候群……………1167
- ↳ 不妊症……………1173
- ↳ 避妊……………1177

↳ 更年期障害……………1182

↳ 子宮内膜症……………1188

- ◎ 性感染症……………1443
- ◎ 乳癌……………1597
- ◎ 子宮頸癌……………1606
- ◎ 子宮体癌……………1611
- ◎ 卵巣癌……………1616

## 20 眼科疾患

- ↳ 眼科疾患アプローチのための解剖生理……………1194
- ↳ 白内障……………1197
- ↳ 緑内障……………1202
- ↳ アレルギー性結膜炎……………1209
- ↳ 網膜症・黄斑症……………1214

## 21 耳鼻咽喉科疾患

- ↳ 耳鼻科疾患アプローチのための解剖生理……………1218
- ↳ アレルギー性鼻炎・花粉症……………1222
- ↳ めまい(メニエール病を含む)……………1233
- ↳ 耳鳴・難聴……………1244
- ↳ 口内炎……………1250

## 22 皮膚疾患

- ↳ 皮膚疾患アプローチのための解剖生理……………1266
- ↳ アトピー性皮膚炎……………1269
  - ↳ 成人……………1269
  - ↳ 小児……………1277
- ↳ 接触皮膚炎……………1282

# 骨・関節疾患アプローチのための解剖生理

## 骨格

人体の骨格は体幹と四肢から構成されている(図1)。体幹は頭蓋と脊柱、胸郭、骨盤からなり、四肢は上肢(上肢帯:上腕, 前腕, 手)と下肢(下肢帯:大腿, 下腿, 足)から成り立っている。人体は約200個の骨から構成されている。

## 骨の発生

骨の発生, 成長形態は大腿骨のような長幹骨で認められる軟骨から形成される内軟骨性骨化と, 頭蓋骨や鎖骨のように結合組織内に骨化中心ができて骨が形成される膜性骨化という2つに大別される。内軟骨性骨化では, 骨の両端にある成長軟骨板(骨端軟骨板)において軟骨細胞が骨端から静止・増殖・肥大・石灰化細胞層として規則正しく配列されていて, ここで長軸方向の骨の成長が起きる(図2)。小児では長管骨骨端部の成長軟骨板で, 成長とともに軟骨から骨への置換が生じる。

## 骨・関節の解剖

①骨・関節の形態と構造: 骨格は主に骨からできており, 関節でつながっていることにより動くことができる。骨の形態は長管骨, 短骨, 扁平骨, 種子骨に分けられる。

骨の表面は骨膜で覆われており, その下には皮質骨(緻密骨)が, さらに内部には海綿骨が存在する。海綿骨は骨梁と呼ばれる規則性のある内部構造を有する。長管骨では中間部を骨幹, 関節部を骨端, その境界を骨幹端と呼ぶ。骨端部と骨幹端部の境界には成長過程では成長軟骨板に相当する骨端線と呼ばれる線状影が存在するが, 成長完了とともに消失する。長管骨内には髓腔というすきまがあり, これを骨髓が満たしている。骨髓には赤色骨髓と黄色骨髓があり, 赤色骨髓では活発な造血機能が働

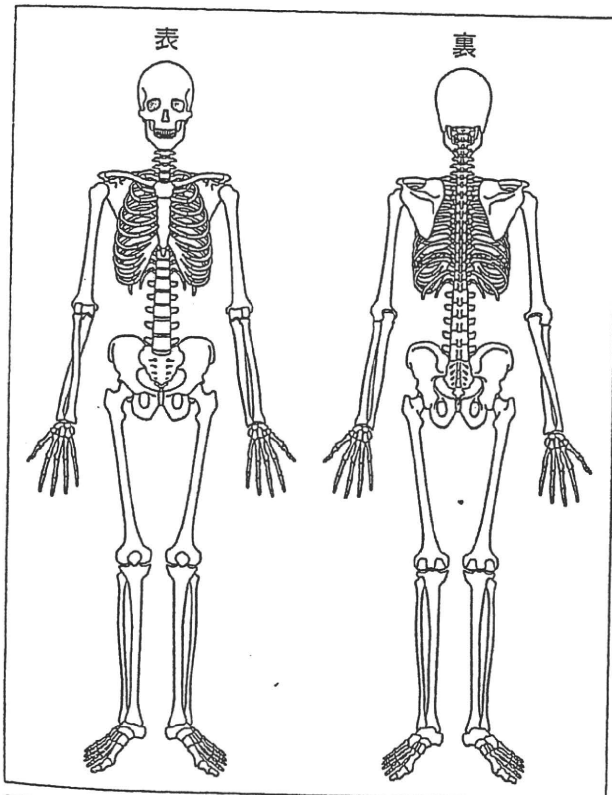


図1 骨格

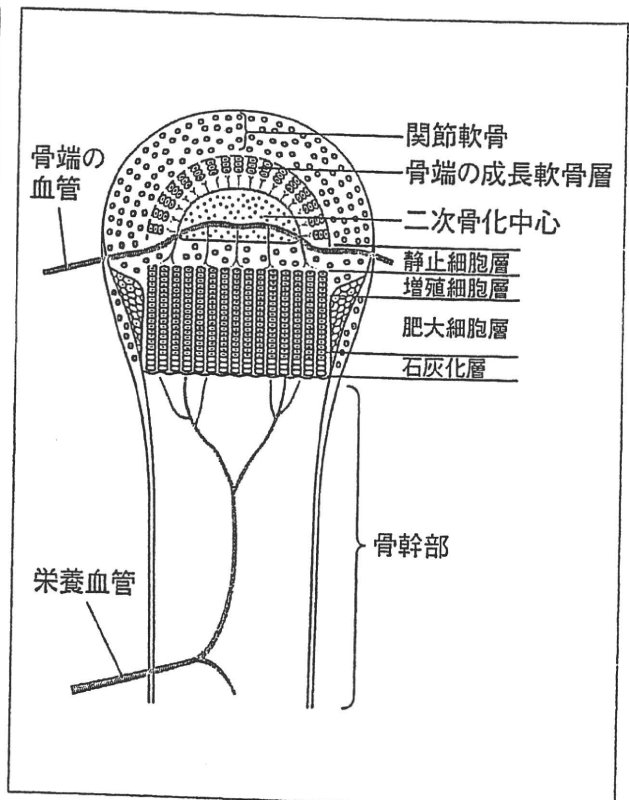


図2 骨端成長軟骨板の構造

いている。骨端は関節軟骨で覆われており、その下には軟骨下骨と呼ばれる層があって海綿骨の骨梁へ移行する。

関節は骨と骨を連結する構造体で、関節包が骨端を覆っている。関節包内には関節液(滑液)を分泌する滑膜がある。関節液は関節の動きを潤滑にするほか、関節軟骨への栄養補給などの代謝に関与している(図3)。また、補助構造物として関節唇、関節円板、半月板、靭帯などがある。

②骨・関節の組織：骨組織には骨芽細胞、破骨細胞、骨細胞が存在する。骨芽細胞は骨基質蛋白合成により骨形成を、骨細胞は細胞外液中のカルシウム濃度維持を、また破骨細胞は骨吸収の働きを有する。骨はオステオンと呼ばれる円柱状かつ同心円状の層板配列をとる骨単位から構成され、その中心には血管が通るハバース管がある。このハバース管や斜走するフォルクマン管を通じて血管が骨内部に進入する(図4)。骨の層板の間隙には骨小腔という骨細胞の入った間隙があり、骨の吸収と形成が絶え間なく行われている。

骨の固形成分はその約2/3がハイドロキシアパタイト( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ )という無機質で、約1/3は主にコラーゲンという有機物である。有機物の95%はI型コラーゲンである。

関節構成体である関節軟骨は組織学的には硝子軟骨である。成人の関節軟骨には血管や神経、リンパ管はなく、軟骨細胞と細胞外基質から成り立っている。関節軟骨はその最表層から層状に4つの層に区分されるが(図5)、各境界は不明瞭である。最深層の石灰化層と、それ以外の非石灰化層のあいだにはtidemarkと呼ばれる波状の境界があり、また石灰化層は骨端の軟骨下骨と接している。関節軟骨の固形成分の約50%はコラーゲン、30~35%はアグリカンと呼ばれるプロテオグリカン、15~20%は非コラーゲン性蛋白と糖蛋白である。関節軟骨コラーゲンの約95%はII型コラーゲンで、残りはV、VI、IX、XI型といった微量コラーゲンである。プロテオグリカンはコア蛋白とムコ多糖(コンドロイチン硫酸とケラタン硫酸)が結合してできており、軟骨内ではさらにヒアルロン酸と結合している。

関節包はコラーゲン線維束と線維細胞からできており、その内側には滑膜が存在する。滑膜からは高分子量ヒアルロン酸を含有することにより粘稠性のある滑液が分泌され、関節軟骨間の潤滑と関節軟骨の栄養に関与している。

膝や手、顎関節などには半月板や関節円板と呼ばれる構成体が存在し、荷重に対する緩衝や関節の安定保持、潤滑などに関与している。半月板は関節軟骨と組成が類似しているものの、コラーゲンの

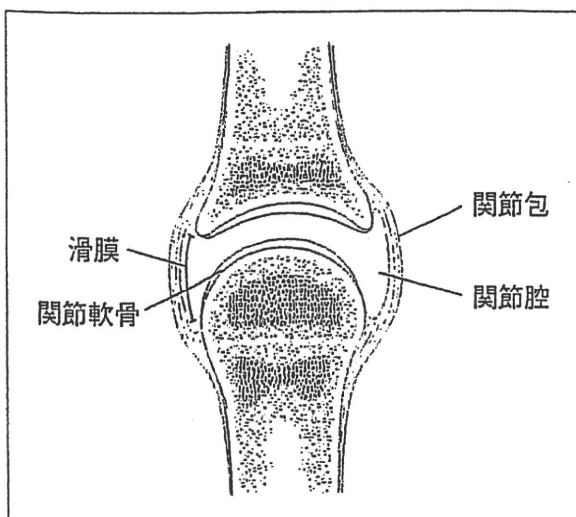


図3 関節の構造

(石橋治雄監修, 田沼久美子ほか: これならわかる  
要点解剖学, p.28, 南山堂, 2004より引用)

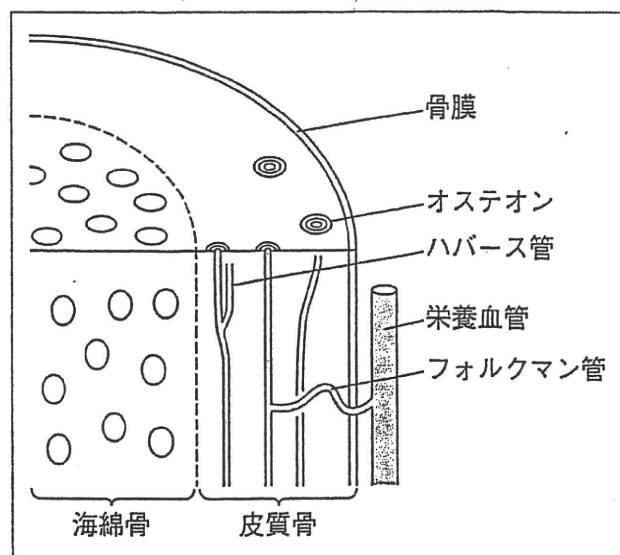


図4 骨の構造

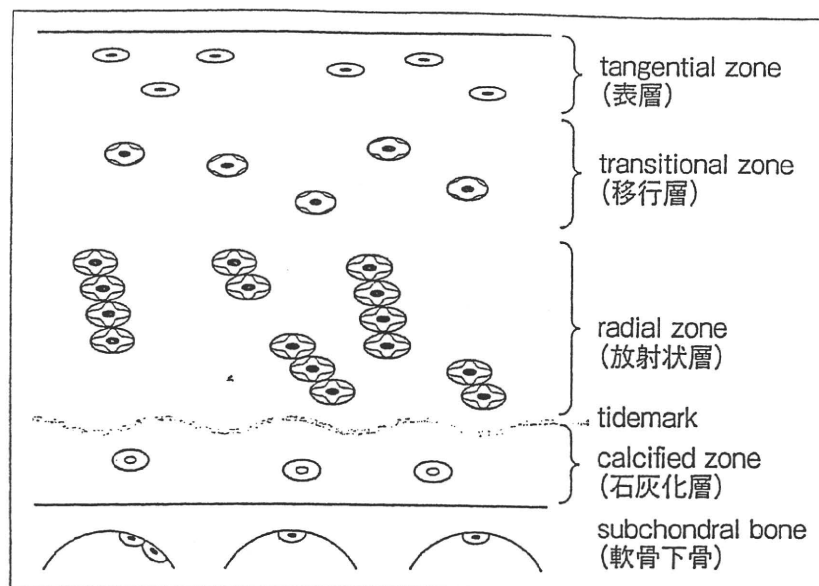


図5 成人の軟骨細胞層

90%はI型コラーゲンであり、またムコ多糖もデルマタン硫酸が主である点が異なる。

## 骨・関節の機能

①骨の機能：骨は骨組みとして身体を支持し、筋肉によって運動するとともに、重要臓器を保護する役割をもつ。また体内カルシウムの99%を貯蔵してカルシウムバランスを保っているほか、骨髄において造血する働きをもっている。骨にはリモデリングと呼ばれる代謝機能があり、骨吸収と骨形成の機能連関によって骨形態が恒常的に維持されている。カルシウムバランスの恒常性維持には副甲状腺ホルモンやカルシトニン、エストロゲンといった内分泌ホルモンのほか、ビタミンDを代表とする各種ビタミンが密接に関わっている。

骨吸収マーカーと骨形成マーカーという骨代謝を反映する2種類のマーカーが実用化されている。骨吸収マーカーとしては尿中ピリジノリン・デオキシピリジノリン、血清I型コラーゲンC末端テロペプチド(ICTP)、尿中および血清I型コラーゲン架橋N-テロペプチド(NTX)などが、また骨形成マーカーとしては骨芽細胞から分泌されるオステオカルシンや骨型アルカリフォスファターゼ(BAP)、血清I型プロコラーゲンC末端プロペプチド(PICP)などがあり、骨代謝回転の指標として臨床的に用いられている。

②関節の機能：関節は支持組織としての骨を連結し、円滑に動かす役割をもっている。形態学的には球関節、楕円関節、鞍関節、蝶番関節、車軸関節といった形状があり、可動関節と呼ばれる。また、頭蓋骨縫合などの線維性結合、椎間板や恥骨結合などの軟骨・靭帯性結合は可動性をもたない不動関節である。

関節の代謝は関節マーカーで評価することが可能である。軟骨マーカーにはプロテオグリカン由来成分であるコンドロイチン硫酸やケラタン硫酸、ヒアルロン酸やコラーゲン由来成分であるII型コラーゲンC末端テロペプチド断片(CTX-II)、その他の軟骨マトリックス成分である軟骨オリゴマーマトリックス蛋白(COMP)などがある。関節炎マーカーはインターロイキン-1や腫瘍壊死因子(TNF)- $\alpha$ などの各種炎症性サイトカイン、蛋白分解酵素であるマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)、ディスインテグリンメタロプロテアーゼ(ADAM)などが知られている。現在、これらのマーカーによる関節疾患の病期病態診断などに応用するための研究が進められている。

(森田充浩/山田治基)

### 【骨粗鬆症とは】

骨粗鬆症とは、単位体積あたりの骨量の低下と骨梁構造の悪化により、骨がその場に見合った物理的支持体となりえず、脆弱性が亢進し骨折危険度の高まった全身性疾患であると定義されていた<sup>1)</sup>が、現在では、「骨量(骨密度)と骨の質により規定される骨強度が低下したために骨折リスクの高まった状態である」と考えられている<sup>2,3)</sup>。この骨量(骨密度)以外の骨強度を決定する要因として、骨(梁)構造、骨基質のミネラル化度、コラーゲンの加齢に伴う変化、マイウロダメージの蓄積などの骨質が重要視されてきている。

### 疫学

わが国の骨粗鬆症有病率は年齢とともに上昇し、特に女性では60歳代後半から高くなり、80歳代では約半数が骨粗鬆症に罹患しているとされている。現在、骨粗鬆症の推計患者数は約800万～1,100万人とされているが、今後さらに増加すると考えられている。また、骨粗鬆症に伴う骨折の発生頻度も増加しており、大腿骨近位部骨折は現在約14万例発生しており、今なお増加傾向にある。

### 成因

骨は常に骨吸収と骨形成により新陳代謝され新しい骨が形成されるが、その新陳代謝の場(basic multicellular unit; BMU, 基礎的多細胞単位)においては若干負のバランス(骨吸収量>骨形成量)である。それゆえ、新陳代謝が盛んになると骨量減少が著明となる。すなわち、骨吸収の亢進によって失われた骨量を、骨形成により十分に埋めることができなくなると骨量の減少が生じる。骨吸収が亢進する原因には、エストロゲンなどの性ホルモンの低下、カルシウム・ビタミンD欠乏、そしてその結果としての骨に対する副甲状腺ホルモン(PTH)の作用過剰などの関与が考えられている。

### 症状・検査

#### 1. 症状

骨粗鬆症でみられる主な臨床症候は、骨の脆弱化に起因する骨折と、その後の機能障害(QOL, ADLの低下)や慢性の疼痛である。

・骨の脆弱化による骨折：脊椎椎体骨折、大腿骨近位部骨折、橈骨遠位端骨折、上腕骨近位部骨折などがあげられるが、もっともQOLやADLの低下に結びつきやすいのは脊椎椎体と大腿骨近位部の骨折である。脊椎椎体骨折はもっとも頻度が高く、70歳代前半の25%、80歳以上の43%に発生している<sup>4)</sup>。脊椎椎体の圧迫骨折、変形治癒、そしてその2次的変化としての脊柱変形により腰背痛が発生するが、その発症形式は、骨折によるものでは急性、亜急性に起こり、慢性の腰背痛は、椎体圧迫骨折後の椎体変形に伴う2次的変化としての脊柱変形により脊柱支持機構への異常なストレスが筋・筋膜、椎間関節、神経組織などに加わることにより生ずることが多い。脊柱変形は凹円背、円背、亀背、全後彎などに分けられるが、凹円背がもっとも多く見られる<sup>5)</sup>。これは、本症の椎体圧迫骨折が中部胸椎から胸腰椎移行部に多発するために、この部で形成された後彎変形を腰椎部の前彎を増強することにより代償しているからである。



南山堂の書籍・雑誌の最新情報を発信！

# 南山堂Web Site

<http://www.nanzando.com/>

## 新刊案内

毎月の新刊情報を掲載しています。  
立ち読み可能な書籍も増加中！

## 雑誌案内

最新号の特集内容や目次を掲載しています。  
バックナンバーや臨時増刊号などの特集内容も  
見やすく表示しています。



## 図書目録

【刊行物検索】により、【書名(副題を含む)】、【シリーズ名】、【目次内容】、【著者名】、  
【目録上の分類】などから簡単に検索できます。

## 注文方法

オンラインまたはFAXにて、24時間書籍の注文を受け付けております。

**このほかにも充実したコンテンツが盛りだくさん！**

薬局2010年3月増刊号 (Vol.61, No.4)

## 病気と薬 パーフェクトBOOK2010

2010年3月23日 発行

定価(本体7,000円+税)(送料300円)

発行所 株式会社 南山堂

発行者 鈴木 肇

編集長 古川 晶彦

〒113-0034 東京都文京区湯島4丁目1番11号

TEL 編集部(03)5689-7873 FAX(03)5689-7851

TEL 営業(03)5689-7855 FAX(03)5689-7857

E-mail: yakkyoku1950@nanzando.com

DTP: クニメディア株式会社 印刷: 三松堂印刷株式会社

本誌購読ご希望の方は、最寄りの書店または  
右記の代理店へお申し込み下さい。

(株)南山堂販売代理店 王子倉庫(株)雑誌部  
〒114-0002 東京都北区王子2丁目1番9号  
電話(03)3919-5151 FAX(03)3919-9022

・本誌に掲載する著作物の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権(送信可能化権を含む)は株式会社南山堂が保有します。

【COPY】(社)出版者著作権管理機構 委託出版物)

本誌の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。



特集：変形性関節症・脊椎症—診断と治療の最前線—

Topics

# 1. 変形性関節症の診断，評価における生化学マーカーの有用性

山田 治基  
森田 充浩  
伊達 秀樹  
金治 有彦  
早川 和恵

株式会社 ライフ・サイエンス

## Topics

## 1. 変形性関節症の診断, 評価における生化学マーカーの有用性

山田 治基 森田 充浩 伊達 秀樹 金治 有彦 早川 和恵

## KEY WORD

- 変形性関節症
- マーカー
- 進行予知
- 評価
- COMP

変形性関節症(OA)の診断, 評価手法として血液, 尿などに存在する軟骨由来の分子を測定する手法(生化学マーカー)が臨床応用可能となってきた。プロテオグリカンやII型コラーゲンなどの軟骨主要マトリックスに加えて, マイナー蛋白である cartilage oligomeric matrix protein (COMP)などが軟骨代謝を反映するマーカーである。これらの生化学マーカーは単にOAの病期と相関するのみならず, その進行を予知できることが報告されている。これらのマーカーを応用してヒアルロン酸の注入療法への responder を事前に判定したり, 抗OA薬の薬効を評価する試みが行われている。

## はじめに

変形性関節症(OA)の診断は単純X線により行われてきたが, 画像所見は長年にわたる骨・軟骨組織における変化の結果を現しているにすぎない。造影MRIによる軟骨評価は優れた手法であるが, コストが高くOAのような有病率の高い疾患では総医療費の点から制限がある。骨や軟骨などの重要な関節構成体の破壊, 修復の活動性を関節液や血清, 尿などの体液中に存在する各種分子を測定することによって, リアルタイムで評価する手法が生化学マーカーである。OAの生化学マーカーには大きく分けて, 軟骨の代謝を反映する軟骨マーカーと滑膜炎の指標である関節炎マーカーの2種類があるが, これらによってOAの発症や進行を予知することが可能となってきた<sup>1)</sup>。今回は軟骨代謝を反映する生化学マーカーについて概説する。

## 軟骨代謝を反映する生化学マーカー

関節軟骨を構成するプロテオグリカンや, II型コラーゲンなどの主要な軟骨マトリックスの合成や分解に関連する分子が代表的である。プロテオグリカンは抱水性が大きく粘弾性という, 軟骨の衝撃吸収機能にとって重要なマトリックスであるが, OAでは種々の蛋白分解酵素により分解, 低分子化される。分解過程でプロテオグリカン分子が切断されてフラグメントが遊離し, 関節液, さらに血中へ遊離される。これらのプロテオグリカン由来フラグメントは, 軟骨の破壊を反映するマーカーといえる<sup>2)</sup>。関節軟骨に多いII型コラーゲンは張力に抵抗する強度を軟骨組織に与え, いわば鉄筋コンクリートの鉄筋に相当する働きをしているが, OAではマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)-1, -8, -13などの蛋白分解酵素によって切断される。分解されたII型コラーゲン分子のC末端

■やまだ はるもと, もりた みつひろ, だて ひでき, かなじ ありひこ, はやかわ かずえ(藤田保健衛生大学医学部 整形外科)

に存在する架橋テロペプチドは CTX-II と呼称され、ELISA 法により測定できる。CTX-II は II 型コラーゲン分解、破壊の指標とされている<sup>3)</sup>。プロテオグリカンや II 型コラーゲンは軟骨の主要な構成体であり、その喪失程度は OA の病態に密接に関係していることが容易に想像される。一方、cartilage oligomeric matrix protein (COMP) は軟骨に存在するマイナー蛋白であり、主要マトリックスではないが II 型コラーゲン線維の安定化に寄与しており、軟骨破壊を反映するマーカーの 1 つとされている<sup>4)</sup>。

## OA の生化学マーカーの臨床応用

### 1. OA の病態評価

COMP は 524Kd の分子量をもつ非コラーゲン性糖蛋白であり、当初は関節軟骨のみに存在するとされていたが、最近では、靭帯、半月、滑膜にも少量、存在することが明らかとなっている。血清 COMP は膝や股 OA 患者に対して横断的、縦断的研究が報告され、OA 病期を反映するマーカーとして認知されている。膝 OA 患者において、病期が進行するにつれて血清 COMP 濃度が上昇することが報告されている。筆者らの膝 OA 患者での検討では、Kellgren and Lawrence grade (K-L) 病期の grade 3 で最も高値を示し、grade 4 で低値を示した<sup>5)</sup>。この結果は、膝 OA では進行期までは軟骨代謝回転の亢進および関節炎症が存在するが、末期に至ると残存する軟骨量の減少や軟骨細胞の代謝回転が低下することを示している。

### 2. OA の発症や進行予知

股関節 OA では、関節裂隙の狭小化進行が早い症例 (1 年間に 1 mm 以上の狭小化進行) で尿中の CTX-II 濃度が高く、OA 進行の予知マーカーとしても有用なことが報告されている。筆者らの膝 OA 患者に対する検討では、初診時の血清 COMP 濃度と 1 年後の OA 進行の関係を検討した結果、初期 OA と考えられる K-L 病期の grade 1, 2 群において 1 年の経過で 1 mm 以上関節裂隙狭小化の進行した群とそれ以下の

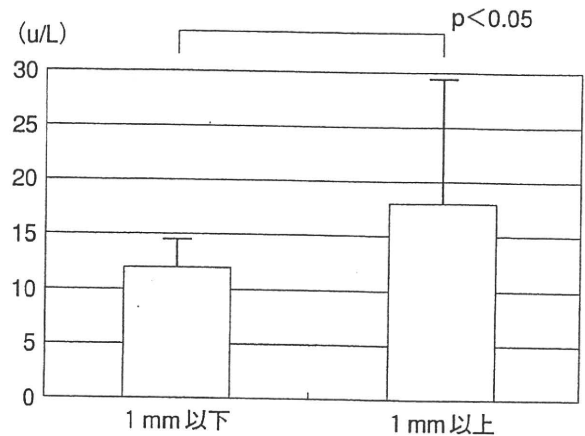


図 1 初診時の血清 COMP 濃度と 1 年後の関節裂隙狭小化進行

初診時の血清 COMP 濃度と 1 年後の OA 進行の関係を検討した結果、初期 OA と考えられる K-L 病期の grade 1, 2 群において 1 mm 以上関節裂隙狭小化の進行した群とそれ以下の群とを比較すると、初診時の血清 COMP 濃度は 1 mm 以上狭小化が進行した群で有意に高値を示した (文献 5 より改変引用)。

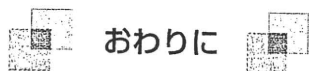
群とを比較すると、初診時の血清 COMP 濃度は 1 mm 以上狭小化が進行した群で有意に高値を示した (図 1)。この結果により、初診時血清 COMP 値は単独で将来的な膝 OA 進行の予知マーカーになり得ると考えられた<sup>5)</sup>。ただし、単独のマーカーで OA 進行予知を行うのには限界があるとされ、現在では複数のマーカーを組み合わせて進行予知を行うことが多い。尿中 CTX-II と血清ヒアルロン酸 (HA) の組合せや、血清 II A 型コラーゲン由来 N 末端プロペプチド (P II ANP) と尿中 CTX-II という II 型コラーゲンの合成と分解を反映するマーカーの組合せが、膝 OA の関節破壊進行の予知に有用であったと報告されている<sup>6)</sup>。

### 3. OA 治療の評価、responder の識別

マーカーの臨床応用の 1 つに、治療に対する responder の事前判定がある。OA は極めて有病率の高い疾患であるので、ある治療を開始する前にその有効性を予測できれば不必要な医療を行わずに済み、医療経済上も有用である。グルコサミンに OA 進行抑制効果があるか否かについては議論の多いところであるが、膝 OA 患者にグルコサミンを 3 年間経口投与した研究で、

エントリー時の尿中 CTX-II が正常値+1SD 以上を示す、いわゆる高代謝回転群ではグルコサミンによる関節裂隙狭小化の抑制効果が高いことが報告されている。すなわち、破壊も合成も高度な軟骨の代謝回転が高度な症例に対してグルコサミンは有効であり、CTX-II は抗 OA 効果の予知に有用であるとされている。

ヒアルロン酸 (HA) の注入療法は膝 OA に対する代表的な保存療法である。筆者らは HA の注入療法開始前の関節液中アグリカンを測定した結果、アグリカン濃度と注入後 4 週後の膝臨床スコア改善度との間には有意の正の相関が認められ、アグリカン濃度が高い症例ほどスコア改善が良好であることを報告した<sup>7)</sup>。関節液中のアグリカン濃度は、残存軟骨量とその代謝活性に依存しているため、本結果は HA 注入療法が有効であるためにはアグリカン代謝が維持されていること、すなわち軟骨が残存し、かつ活発に代謝を行っていることが前提になることを示唆している。以上の結果は、アグリカン由来マーカーが HA 注入療法の有効性予測に有効であることを示している。



## おわりに

本邦を含めた先進国では人口動態の高齢化に伴い、OA の社会経済的重要性はますます大きくなっていくものと思われる。OA 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、介護を要する高齢者が今後ますます増加することが予想される。OA の治療上、最も医療コストのかかるのは関節の荒廃した症例に対する人工関節置換術であるので、このような末期に至る症例をいかに少なくするかが重要となってくる。例えば、多数の患者の中から早期に関節破壊の

進行する例を予知し、そのような症例には減量をはじめとする嚴重な保存療法を行うとともに、骨切り術などの関節温存手術を積極的に勧めるなどの集約的治療を行えば、関節の機能廃絶に至る症例を減らすことが可能になる。OA における生化学マーカー研究が疾病の診断、評価だけでなく、臨床応用としての治療効果判定などの指標として活用されていくためには、アンカードラッグとなる真の OA 治療薬の出現が期待されることである。

## 文 献

- 1) Garnero P et al : Molecular basis and clinical use of biochemical markers on bone, cartilage, and synovium in joint diseases. *Arthritis Rheum* 43 : 953-968, 2001.
- 2) Yamada H et al : Content and sulfation pattern of keratan sulfate in hip osteoarthritis using high performance liquid chromatography. *J Rheumatol* 27 : 1721-1724, 2000.
- 3) Garnero P et al : Urinary type II collagen C-telopeptide levels are increased in patients with destructive hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 62 : 939-943, 2003.
- 4) Conrozier T et al : Serum concentrations of cartilage oligomeric matrix protein and bone sialoprotein in hip osteoarthritis : a one year prospective study. *Ann Rheum Dis* 57 : 527-532, 1998.
- 5) 伊達秀樹ほか : 血清マーカーによる変形性関節症の病態評価、進行予知。別冊整形外科 (変形性関節症 最近の知識) 53 : 60-66, 2008.
- 6) Sharif M 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.
- 7) Sugimoto H et al : Intraarticular injection of high molecular weight hyaluronan for osteoarthritis of the knee—prediction of the effectiveness with biological markers. *J Rheumatol* 33 : 2527-2531, 2006.

(執筆者連絡先) 山田治基 〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪 1-98 藤田保健衛生大学医学部整形外科

# Epidemiology of lumbar osteoporosis and osteoarthritis and their causal relationship—is osteoarthritis a predictor for osteoporosis or vice versa?: The Miyama study

N. Yoshimura · S. Muraki · H. Oka · A. Mabuchi ·  
H. Kinoshita · M. Yosihda · H. Kawaguchi ·  
K. Nakamura · T. Akune

Received: 11 March 2008 / Accepted: 3 September 2008 / Published online: 7 November 2008  
© International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2008

## Abstract

**Summary** In a 10-year follow-up of a population-based cohort of Japanese subjects, incidences of and causal relationships between osteoporosis (OP) and osteoarthritis (OA) at the lumbar spine were clarified. OP might reduce the risk of subsequent OA at the spine in women, but not in men.

**Introduction** The aim of this study is to clarify the contribution of osteoarthritis (OA) to osteoporosis (OP) and vice versa.

**Methods** A population-based, epidemiological study was conducted in a Japanese rural community. From 1,543 participants aged 40–79 years, 200 men and 200 women were selected and followed up for 10 years. Bone mineral density measurements were repeated after 3, 7, and 10 years, and X-rays were repeated after 10 years.

**Results** The incidence of lumbar OP per 10,000 person-years for persons in their 40s, 50s, 60s, and 70s was 0, 0, 109.5, and 151.1 for men and 124.2, 384.0, 227.3, and 239.5 for women, respectively. The cumulative incidence of lumbar OA over 10 years aged 40–79 years was 25.8% in men and 45.2% in women. Cox's proportional hazards model showed no significant relationship between the presence of lumbar OA at the baseline and incidence of lumbar and femoral neck OP in both genders. A significant relationship was demonstrated between the presence of lumbar OP, not femoral neck OP, at the baseline and cumulative incidence of lumbar OA in women (odds ratio, 0.20; 95% confidence interval, 0.05–0.80;  $P=0.02$ ).

**Conclusion** OP in women appears to reduce the future incidence of OA at the lumbar spine.

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

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

A. Mabuchi  
Department of Human Genetics,  
Graduate School of International Health,  
The University of Tokyo,  
Tokyo, Japan

H. Kinoshita · M. Yosihda  
Department of Orthopaedic Surgery, School of Medicine,  
Wakayama Medical University,  
Wakayama, Japan

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

**Keywords** Causal relationship · Disc space narrowing ·  
Incidence · Population-based cohort · Prevalence ·  
Risk factors

## Introduction

As the proportion of aging population rapidly increases, the strategy for disease prevention is changing from simply extending life expectancy to extending healthy life expectancy in Japan. Thus, there is an urgent need for the development of methods for preventing musculoskeletal

disorders that impair activities of daily life (ADL) and quality of life (QOL) in the elderly. Osteoporosis (OP) and osteoarthritis (OA) are two major bone and joint health problems among the elderly that cause impairment of ADL and QOL, leading to increased morbidity and mortality. The estimated number of patients with OP in Japan is about 11 million [1], and the prevalence of this disease is the highest among bone metabolic diseases. Hip fracture is the most severe complication of OP, and is ranked third among diseases responsible for bedridden status, according to the National Livelihood Survey of the Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan [2]. OP also increases mortality rate [3, 4]. The number of patients with OA has rapidly increased, and OA is now ranked second among the causes of disabilities requiring support for ADL in Japan [2].

Some studies have reported an inverse relationship between OP and OA [5–7]. A higher bone mineral density (BMD) in lumbar OA is well documented [8–11]. A decrease in the amount of bone in OP and the formation of bone spurs and increased amounts of bone in OA are evident from BMD measurements; radiography also reveals the opposing features of these two diseases. According to epidemiological studies, risk factors for the two diseases are in opposition. For example, low body weight is a risk factor for OP [12, 13], whereas high body weight represents a risk factor for OA [14, 15].

In contrast to previous opinions, however, recent studies have indicated the association of osteoporotic fractures with lumbar OA. Thus, narrowing of the intervertebral disc space was suggested to increase the risk of osteoporotic vertebral fractures [16, 17]. Although these results imply that lumbar OA should cause osteoporotic fractures, causal relationships between OP itself (not only osteoporotic fractures) and OA at the same site remain obscure. It is uncertain if OA causes OP, OP causes OA, the conditions only coexist, or OP and OA represent concomitant modifications of each other.

To clarify the contribution of OA to OP and vice versa in the general population, a 10-year follow-up study was performed on a cohort established in Miyama village, a rural Japanese community.

## Materials and 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 [18, 19], characteristics of the participants are briefly summarized here. A list of all inhabitants born in this village from 1910 to 1949, and therefore aged 40 to 79 years, was compiled from the register of residents

as of the end of 1989. A total cohort of 1,543 inhabitants (716 men, 827 women) was identified, and all members of the cohort completed a self-administered, 125-item questionnaire addressing topics such as dietary habits, smoking habits, alcohol consumption, and physical exercise.

A baseline BMD cohort was recruited from the total cohort, consisting of 400 participants divided into four groups each of 50 men and 50 women and stratified into age decades by year of birth (1910–1919, 1920–1929, 1930–1939, and 1940–1949). An interviewer administered a second questionnaire to these 400 participants, covering items of past medical history including questions related to osteoporotic fractures and falls, family history, calcium intake, dietary habits, physical exercise, occupational activities, sun exposure, and, for women, additional questions about reproductive variables. In addition to the baseline questionnaire survey, physical measurements were performed for participants including height (centimeter), body weight (kilogram), arm span (centimeter), bilateral grip strengths (kilogram) and circumferences of both wrists (centimeter), and body mass index (kilogram per square meter). These questionnaire surveys and measurements were repeated on the same 400 participants after 3, 7, and 10 years (1993, 1997, and 2000, respectively).

### BMD measurements

The baseline BMD was measured in 1990 by dual energy X-ray absorptiometry (DXA; Lunar DPX, GE Medical Systems, Madison WI, USA), which provided anteroposterior images of lumbar vertebrae (L2–4) and the proximal femur (femoral neck, Ward's triangle, trochanter). These measurements were repeated on the same participants after 3, 7, and 10 years.

To control the precision of DXA, the equipment was checked at every examination in 1990, 1993, 1997, and 2000 using the same phantom. The BMD of the phantom was regulated to  $1.270 \pm 0.025 \text{ g/cm}^2$  (2%) during all examinations. In addition, the same physician (N.Y.) examined all participants in order to control observer variability. Intra-observer variability of DXA using the Lunar DPX in vitro and in vivo had been measured by the same physician for another study [20], and the coefficient of variance (CV) for L2–4 in vitro was 0.35%. The CV for L2–4, the proximal femur, Ward's triangle, and the trochanter examined in vivo in five male volunteers was 0.61–0.90%, 1.02–2.57%, 1.97–5.45%, and 1.77–4.17%, respectively.

OP was defined based on World Health Organization (WHO) criteria, in which OP was diagnosed mainly by that T-scores of BMD were lower than peak bone mass  $-2.5$  standard deviations (SD) [21]. Mean L2–4 BMD for young adult men and women measured by Lunar DXA in Japan is  $1.192 \text{ g/cm}^2$  while the SD is  $0.146 \text{ g/cm}^2$  [22]. The present study therefore defined OP at the lumbar spine as L2–4

BMD  $<0.827 \text{ g/cm}^2$ . Mean femoral neck BMD for young adult women measured by Lunar DXA in Japan is reportedly  $0.914 \text{ g/cm}^2$  and the SD is  $0.119 \text{ g/cm}^2$  [22]. OP at the femoral neck in women was defined as femoral neck BMD  $<0.617 \text{ g/cm}^2$ . We could not define OP at the femoral neck in men because there was no reported mean femoral neck BMD for young adult men measured by Lunar DXA in Japan.

### Radiography

The spine of each participant was examined by radiography in 1990. Diagnoses were based on anteroposterior and lateral images of thoracolumbar vertebrae Th5–L5 (initial X-ray survey). Radiography was repeated for individuals who provided consent after 10 years. Lateral images of thoracolumbar vertebrae Th5–L5 were again used for diagnosis (second X-ray survey).

Anteroposterior and lateral radiographs were scored for OA of the lumbar spine in L1–L5 using the Kellgren–Laurence (KL) grade as follows: KL0, normal; KL1, slight osteophytes; KL2, definite osteophytes; KL3, disc space narrowing with large osteophytes; KL4, bone sclerosis, disc space narrowing, and large osteophytes [23]. In the present study, we defined the lumbar spine with disc space narrowing with and without osteophytes as KL3. KL grade was determined at intervertebral spaces from L1/2 to L5/S1, and the highest score among all intervertebral spaces was then identified as the KL grade for that individual. KL scores of all radiographs were determined by a well-experienced orthopedist (S.M.).

Lateral radiographs of the spine were also utilized for the diagnosis of morphometric vertebral fracture (VFX) between Th5 and L5 using the criteria defined by the Japan Bone and Mineral Society as follows: wedged VFX, anterior height/posterior height  $\leq 0.75$ ; biconcave VFX, central height/ anterior height or posterior height  $\leq 0.80$ ; compound VFX, anterior/anterior, central/central, and posterior/posterior height of sequential lower or upper vertebra  $\leq 0.80$  [24]. Diagnosis of VFX on all radiographs was performed by the same orthopedist (H.K.).

### Detection of incidence of OP and OA

Incidence of OP over 10 years was calculated utilizing the results of BMD measurements at the baseline and follow-up studies after 3, 7, and 10 years. It was obtained by the following formula: the total number of incident cases with new OP divided by totaling the person-years of 'population at risk' at baseline. Population at risk refers to a group of participants having the potential of developing OP. Therefore, individuals with OP at the lumbar spine and femoral neck in the initial survey (lumbar spine, 13 men, 63

women; femoral neck, 46 women) were excluded from the numerators and denominators. To calculate the person-years, information on the drop-out (death or movement from the town) of participants was collected every year.

The cumulative incidence of OA over 10 years was calculated utilizing the diagnosis results. Cumulative incidence is simply defined as the ratio of incident cases to the population at risk at the beginning of the observation period. In the present study, we defined incident OA at the lumbar spine as KL grade  $\geq 3$  over 10 years in an individual whose KL grade  $\leq 2$  at the baseline.

The cumulative incidence of lumbar OA was determined by the following formula: individuals who developed new lumbar OA over 10 years/population at risk at the baseline. Individuals with existing lumbar OA with KL grade  $\geq 3$  at the baseline (69 men, 70 women) were excluded from both numerators and denominators.

### Statistical analysis

All statistical analyses were performed using STATA statistical software (STATA Corp., College Station, TX, USA). Differences were tested for significance using ANOVA for comparison among multiple groups and using Scheffe's LSD test for pairs of groups. Significant items were selected, and multiple regression analysis was performed with adjustment of suitable variables.

To clarify the causal relationship of lumbar OA with OP, we applied Cox's proportional hazards model and calculated hazard ratio, in which the incidence of OP was used as an objective factor and lumbar OA at the baseline (1, yes vs. 0, no) was used as an explanatory factor. Next, to clarify the causal relationship of lumbar OA with osteoporotic fractures, we used logistic regression analysis using the cumulative incidence of morphometric VFX over 10 years (1, yes vs. 0, no) as an objective factor and lumbar OA at the baseline (1, yes vs. 0, no) as an explanatory factor, and obtained odds ratio (OR).

Furthermore, logistic regression analysis was used to assess causal relationships of: (a) OP at the lumbar spine and femoral neck with OA; (b) BMD at the lumbar spine L2–4 and femoral neck with OA; and (c) VFX with OA. In the analysis of OP and OA, we calculated the OR using the cumulative incidence of lumbar OA over 10 years (1, yes vs. 0, no) as an objective factor and OP at the baseline (1, yes vs. 0, no) as an explanatory factor. In the analysis of L2–4 and femoral neck BMD and OA, we calculated the OR using the cumulative incidence of lumbar OA over 10 years (1, yes vs. 0, no) as an objective factor and crude BMD values of the L2–4 and femoral neck at the baseline (vs. +1 SD) as an explanatory factor. Finally, in the analysis of VFX and OA, we obtained the OR using the cumulative incidence of lumbar OA over 10 years (1, yes vs. 0, no) as



an objective factor and the presence of VFX at the baseline (1, yes vs. 0, no) as an explanatory factor.

All data were analyzed in each gender group after adjustment for age and weight at the baseline.

## Results

### Eligible participants

A baseline BMD cohort comprising 400 participants was selected from the total cohort of 1,543 inhabitants. Characteristics of this baseline BMD cohort including anthropometric factors and BMD are shown in Table 1. Height, weight, and the body mass index (BMI; weight (kg)/(height (m))<sup>2</sup>) for persons in their 70s were smaller than those for persons in their 40s and 50s for both men and women. BMD at the lumbar spine was significantly lower in men in their 60s and 70s than in their 40s. BMD at the lumbar spine in women tended to be lower with an increase in age and was significantly lower for women in their 50s, 60s, and 70s than in their 40s.

Of the 400 participants in the initial BMD examination, 390 provided written informed consent to participate in the initial X-ray survey (194 men, 196 women; 97.5%). Figure 1 shows the distribution of KL grades at the baseline for participants according to gender. The prevalence of KL grade  $\geq 2$  was 81.3% in men and 62.2% in women, and that of KL grade  $\geq 3$  was 35.8% in men and 35.7% in women.

Radiographic surveys after 10 years were performed for 299 (137 men, 162 women; 74.8%) of the 400 inhabitants. Data from 101 participants (63 men, 38 women) were unavailable due to the following reasons: 55 participants

died (37 men, 18 women); 16 moved (eight men, eight women); 13 were ill (four men, nine women); eight were busy (eight men); five declined to participate any further (five men); and four were absent from the area during the follow-up study (one man, three women).

A comparison of physical characteristics between completers and non-completers of the study has been described elsewhere [25] and is briefly summarized here. The height, weight, and BMI classified in terms of age group and gender were identical between completers and non-completers. In addition, the mean age of female completers in their 70s was significantly lower than that of female non-completers (mean (SD) of completers vs. mean (SD) of non-completers, 71.7 (1.8) years vs. 75.1 (2.8) years;  $P < 0.001$ ).

### Prevalence of lumbar OP and OA and changes over 10 years

Table 2 shows the prevalence of lumbar OP and OA at the time of baseline measurements. Prevalence of lumbar OP in 1990 (baseline) and 2000 (over 10 years) were both significantly higher in women than men ( $P < 0.001$ ), while no significant difference was seen in the prevalence of lumbar OA in 1990 and 2000 between men and women. Prevalence of lumbar OP gradually increased with age in both men and women ( $P < 0.01$ ). However, age was not associated with the prevalence of lumbar OA in either men or women except female prevalence of lumbar OA in 2000 ( $P < 0.01$ ).

We then examined the prevalence of lumbar OP in the same age group of men and women in 2000, which was compared with that in 1990. Prevalence of lumbar OP in 1990 in the age group of 50–79 years was 8.7% in men

**Table 1** Characteristics of the participants at the baseline measurement

Birth cohort	Age strata	N	Age (years)	Height (cm)	Weight (kg)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	BMD (g/cm <sup>2</sup> )
<b>Men</b>							
Total	40–79	200	58.9 (3.1)	160.9 (6.9)	57.6 (9.4)	22.1 (2.7)	1.11 (0.21)
1940–1949	40–49	50	44.2 (3.1)	165.6 (6.8)	63.6 (9.3)	23.1 (2.5)	1.19 (0.17)
1930–1939	50–59	50	54.1 (2.7) <sup>a</sup>	161.4 (5.7) <sup>a</sup>	59.5 (8.4)	22.8 (2.5)	1.15 (0.19)
1920–1929	60–69	50	63.4 (2.7) <sup>a,b</sup>	159.9 (5.5) <sup>a</sup>	56.1 (7.6) <sup>a</sup>	21.9 (2.4)	1.03 (0.18) <sup>a,b</sup>
1910–1919	70–79	50	73.9 (3.0) <sup>a,b,c</sup>	156.9 (6.8) <sup>a,b</sup>	51.0 (7.6) <sup>a,b,c</sup>	20.7 (2.7) <sup>a,b</sup>	1.06 (0.25) <sup>a</sup>
<b>Women</b>							
Total	40–79	200	59.3 (11.0)	148.3 (6.0)	48.8 (8.3)	22.1 (2.9)	0.95 (0.23)
1940–1949	40–49	50	44.7 (3.0)	152.4 (4.7)	53.2 (8.4)	22.8 (2.8)	1.18 (0.16)
1930–1939	50–59	50	54.8 (2.5) <sup>a</sup>	149.8 (5.3)	50.6 (7.4)	22.5 (2.7)	0.99 (0.18) <sup>a</sup>
1920–1929	60–69	50	64.3 (2.7) <sup>a,b</sup>	147.2 (5.0) <sup>a</sup>	47.1 (7.2) <sup>a</sup>	21.7 (3.1)	0.84 (0.19) <sup>a,b</sup>
1910–1919	70–79	50	73.3 (2.9) <sup>a,b,c</sup>	143.9 (5.7) <sup>a,b,c</sup>	44.5 (7.5) <sup>a,b</sup>	21.4 (2.9) <sup>a,b</sup>	0.78 (0.17) <sup>a,b</sup>

Data are means  $\pm$  SD

BMI body mass index, BMD bone mineral density

<sup>a</sup> Significantly different from values of the birth cohort group born in 1940–1949

<sup>b</sup> Significantly different from values of the birth cohort group born in 1930–1939

<sup>c</sup> Significantly different from values of the birth cohort group born in 1920–1929

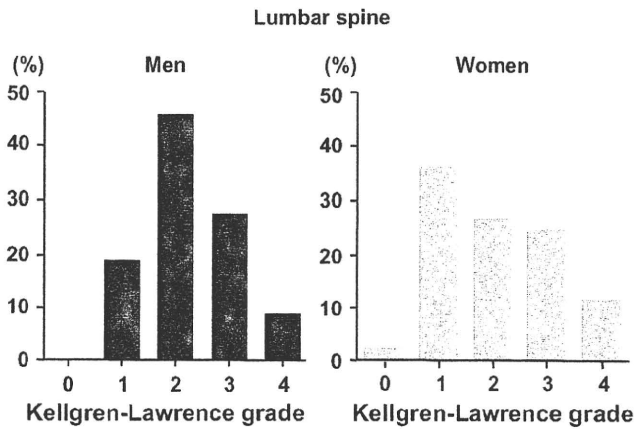


Fig. 1 Distribution of Kellgren–Lawrence grades at the lumbar spine by gender at the baseline in the Miyama population

and 42.0% in women and that in 2000 was 7.8% in men and 37.0% in women. Prevalence of lumbar OP in 2000 in the age group of 50–79 years tended to decrease compared with that in 1990 in both men and women, but no significant differences were identified (men  $P=0.81$ , women  $P=0.39$ ).

Similarly, the prevalence of lumbar OA between the same age group of men and women in 2000 was compared with that in 1990. Prevalence in the age group of 50–79 years was 34.0% in men and 38.5% in women in 1990 and that in the same age group was 51.0% in men and 48.9% in women in 2000. Prevalence of lumbar OA in 2000 in the age group of 50–79 years increased in men and women compared with that in 1990, with significant differences in men (men  $P<0.01$ , women  $P=0.08$ ).

Incidence of OP and cumulative incidence of OA at the lumbar spine

Figure 2 shows the incidence of lumbar OP in male and female participants of the cohort over 10 years. Incidence in men and women aged 40–79 years was 55.6 and 231.7 per 10,000 person-years, respectively. This means the annual incidence of lumbar OP among women is more than four times that of men.

The incidence of lumbar OP in men in their 40s, 50s, 60s, and 70s was 0, 0, 109.5, and 151.1 per 10,000 person-years, respectively, with the highest peak in the oldest group. In contrast, the incidence of lumbar OP in women in their 40s, 50s, 60s, and 70s was 124.2, 384.0, 227.3, and 239.5 per 10,000 person-years, respectively, with the highest peak for women in their 50s, the peri- and early postmenopausal periods, and another mild peak in the oldest group (Fig. 2). Incidence of OP at the femoral neck in women in their 40s, 50s, 60s, and 70s was 80.5, 221.9, 205.8, and 338.2 per 10,000 person-years, respectively, with the highest peak in the oldest age group and the second peak in their 50s.

The cumulative incidence of lumbar OA over 10 years aged 40–79 years was 25.8% in men and 45.2% in women. That for persons in their 40s, 50s, 60s, and 70s was 18.5%, 20.0%, 27.6%, and 37.9% for men and 37.1%, 53.6%, 48.4%, and 43.8% for women, respectively (Fig. 3). The cumulative incidence of lumbar OA tended to increase with age in men but not in women. The peak of the cumulative incidence of lumbar OA as well as that of lumbar OP in women was shown in the perimenopausal stratum. The cumulative incidence of lumbar OA was significantly higher in women than in men ( $P<0.05$ ).

Table 2 Change of prevalence of osteoporosis and osteoarthritis at the lumbar spine over 10 years

Birth cohort	Baseline study				Follow-up study over 10 years			
	Age strata (years)	Number of participants (BMD)	Number of participants (X-ray)	Prevalence (%) Osteoporosis    Osteoarthritis <sup>a</sup>	Age strata (years)	Number of participants	Prevalence (%) Osteoporosis    Osteoarthritis <sup>a</sup>	
<b>Men</b>								
Total	40–79	200	194	6.5    35.8	50–89	137	11.7    55.4	
1940–1949	40–49	50	47	0.0    41.3	50–59	36	0.0    51.4	
1930–1939	50–59	50	48	0.0    23.9	60–69	41	0.0    43.3	
1920–1929	60–69	50	50	12.0    39.6	70–79	38	23.7    57.6	
1910–1919	70–79	50	49	14.0    38.3	80–89	22	31.8    68.8	
<b>Women</b>								
Total	40–79	200	196	31.5    35.7	50–89	162	42.6    54.1	
1940–1949	40–49	50	48	0.0    27.1	50–59	49	12.2    35.4	
1930–1939	50–59	50	49	18.0    42.9	60–69	46	45.7    50.0	
1920–1929	60–69	50	50	48.0    38.0	70–79	40	57.5    64.1	
1910–1919	70–79	50	49	60.0    34.7	80–89	27	70.4    83.3	

<sup>a</sup>Osteoarthritis at the lumbar spine was defined as the KL grade  $\geq 3$