

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- $\beta$ 1: transforming growth factor- $\beta$ 1; VAS: visual analogue scale.

## Acknowledgements

We thank Toshihito Mori, MD, Takuo Juji, MD, Kimio Masuda, MD, and Seiichi 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

<sup>1</sup>Clinical Research Center, National Hospital Organization Sagami Hospital, Sakuradai 18-1, Minami-ku, Kanagawa 252-0315, Japan. <sup>2</sup>Department of Orthopaedic Surgery, International Medical Center of Japan, Toyama 1-21-1, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8655, Japan. <sup>3</sup>Graduate 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-arthritis. 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, Allabadi 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 TIMP concentrations in a randomized controlled trial of doxycycline in knee osteoarthritis: implications of the lack of association between TIMP 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, Giansbeek 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, Vandenouweland 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](http://www.biomedcentral.com/submit)



## 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<sup>1)</sup>。OA はぎ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<sup>2~4)</sup>。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<sup>1,5)</sup>、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<sup>1,5)</sup>。

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<sup>6)</sup>。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<sup>7)</sup>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<sup>6,8)</sup>。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<sup>9~11)</sup>、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<sup>10,11)</sup>。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<sup>12)</sup>。

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<sup>13)</sup>。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<sup>14,15)</sup>。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<sup>7)</sup>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

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<sup>1)</sup>。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<sup>10)</sup>。また滑膜炎の重症度も OA の進行と関連することが報告されている<sup>16)</sup>。これらの結果を上述の知見と考え合わせると、軟骨下骨や滑膜炎の病変と痛み、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<sup>17,18)</sup>。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炎の病変が、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<sup>19)</sup>、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<sup>20)</sup>。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<sup>21)</sup>。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<sup>22)</sup>。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.

# 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<sup>1)</sup>。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

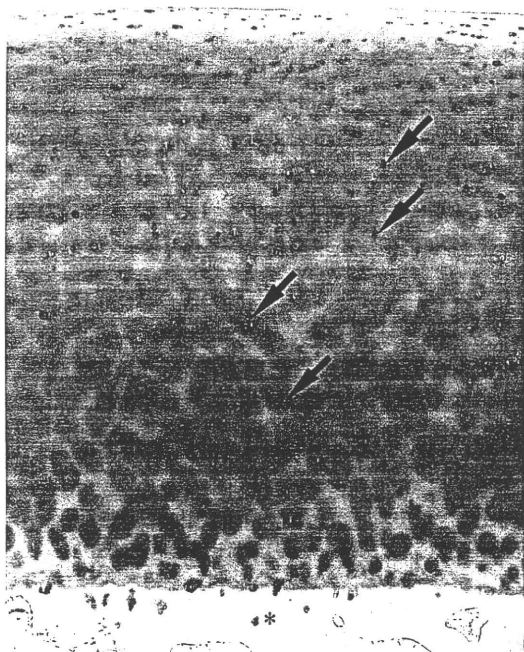


図1 ヒトの正常関節軟骨の組織図  
 サフラニンO/ファストグリーン染色，×4倍．軟骨組織では細胞成分は体積のごく一部を占めるにすぎない．基質中の軟骨細胞のいくつかを矢印で示す．  
 \*軟骨下骨

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<sup>2)</sup>．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

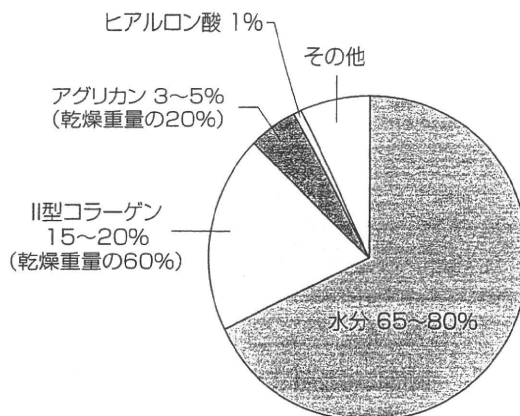


図2 関節軟骨の構成要素

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<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>。

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<sup>5)</sup>、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<sup>6)</sup> (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<sup>7)</sup>。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。

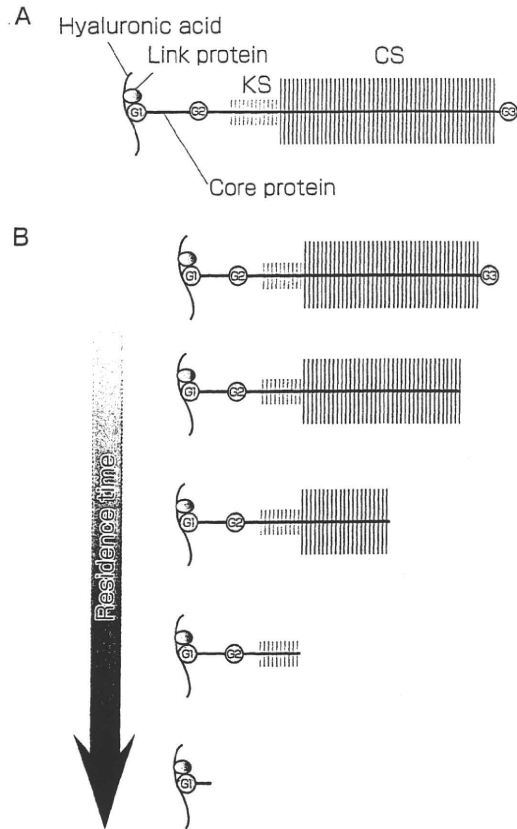


図3  
 A:アグリカンはおよそ2,400アミノ酸からなる直鎖状のコア・プロテインにケラタン硫酸 (KS) とコンドロイチン硫酸 (CS) が側鎖として多数結合した構造をもつ。  
 B:アグリカン分子は体内に長期間存在する間にコア・プロテインが蛋白分解酵素によって様々な箇所切断されるため、次第に分子量が小さくなる。このため高齢者の軟骨では病的変化がなくても分子量の小さなアグリカンが増えている。  
 (文献6)より改変して引用)

### 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的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<sup>8,9)</sup>。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



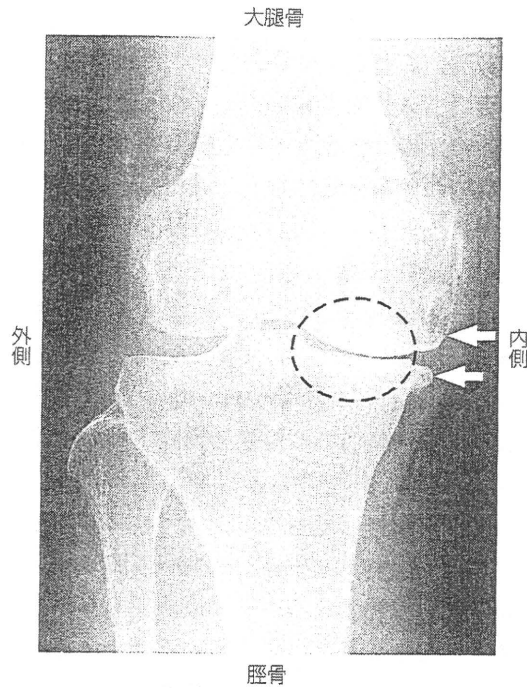


図4 OAに罹患した膝関節の単純X線

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。

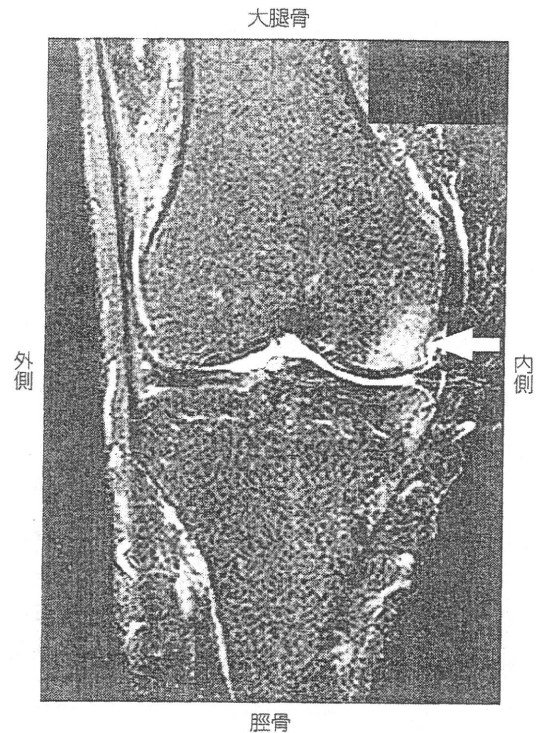


図5 OAに罹患した膝関節の単純MRI

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。

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

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。臨床の間では単純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ことは困難である。

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<sup>2)</sup>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<sup>10)</sup>、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




## 産業医のための 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

● 産業医現場の実際の疑問・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)

特 集 大腿骨頸部/転子部骨折をめぐる諸問題

大腿骨頸部/転子部骨折の予後

福井尚志\* 渡部欣忍\*\* 松下 隆  
中野哲雄\*\*\* 澤口 毅\*\*\*\*

**要旨**：大腿骨頸部/転子部骨折後の歩行能に関与する因子を探るために、前向きコホート研究を行った。対象は大腿骨頸部または転子部骨折を受傷し手術的治療を受けた65歳以上の症例651例である。これらの症例を受傷前の歩行能力によって、屋外歩行が可能であった群(屋外歩行自立群)、屋内歩行レベルの移動能であった群(屋内歩行自立群)、機能的な歩行が不可能であった群(歩行不能群)、の3群に分け、前2群について術後6カ月および12カ月の歩行能を調べ、それに関与する因子を検討した。受傷後6カ月で受傷前の歩行能力が維持されていた症例は、屋外歩行自立群、屋内歩行自立群とも約半数であり、その比率は受傷後12カ月でもほぼ同じであった。受傷後のADLの変化では屋内歩行自立群では骨折によってトイレの自立が顕著に障害されているのが特徴的であった。また屋外歩行自立群では受傷前に入浴が自立していたかどうか、術後の歩行能力を予測する上で有用であった。いずれの群でも退院時のT字杖歩行が可能であったかが、受傷後の歩行能と密接に関連していた。

I. 背景

人口の高齢化とともに大腿骨頸部/転子部骨折を受傷する患者の数は増加する一途で、わが国では毎年10万人以上の症例がこの骨折を受傷している<sup>1)</sup>。この骨折に伴う患者の機能的な障害、特

に歩行能力の低下は、自立喪失や高齢者の引きこもりの大きな原因であり、また要支援、要介護の状態に陥る大きな要因である。したがって、頸部/転子部の骨折後に歩行能力やADLの自立度をどこまで回復させることができるかは、社会的にみても極めて重要な課題である。

実際、この骨折の患者の数と医療資源の限界を考え合わせると、骨折後に機能回復を最も効率のよい方法で行わなくてはならないことは明白である。骨折後の機能回復を効率よく行うには、機能的な予後に影響する因子を明らかにし、この中で介入可能なものに注目するのが合理的である。

このようなことから、頸部/転子部骨折の患者の歩行能の予後に関与する因子を明らかにするために、今まで多くの研究が行われてきた。海外ではBorgquistら<sup>2)</sup>、Kovalら<sup>3)-8)</sup>、Cornwallら<sup>9)</sup>、Eislerら<sup>10)</sup>の優れた研究があり、また国内でも

\* Naoshi FUKUI, 独立行政法人国立病院機構相模原病院, 整形外科, 臨床研究センター

\*\* Yoshinobu WATANABE et al, 帝京大学医学部, 整形外科学教室

\*\*\* Tetsuo NAKANO, 公立玉名中央病院, 整形外科

\*\*\*\* Takeshi SAWAGUCHI, 富山市民病院, 整形外科・関節再建外科

Predictors for ambulatory ability of hip fractured patients

**Key words** : Hip fracture, Ambulatory ability, Activities of daily living (ADL)

Kyoら<sup>11)</sup>, Kitamuraら<sup>12)</sup>, Tsuboiら<sup>13)</sup>によってわが国における予後因子が明らかにされてきた。これらの先行研究はいずれも骨折受傷者を均質な集団と捉えて予後に関する検討を行っている。

しかし、実際には頸部骨折の受傷者は均質な集団ではなく、受傷前に歩行能が既に低下している患者もかなりの割合で含まれている。したがって、このような集団を受傷前の歩行能の異なるサブグループに分けて解析した場合、予後に関する因子がより正確に見いだせる可能性がある。

このことから、われわれは、頸部骨折の患者を受傷前の歩行能で分類した上で、その予後に影響する因子を決定することを試みた。また、この研究では、患者の退院時の移動能も解析に含め、退院時にどの程度まで移動能が回復すると機能的予後が良好なのかも明らかにしようとした。

## II. 方 法

本研究は全国の3つの地域における14の病院が参加して行われた。参加した病院は1つの大学病院と地方における基幹病院13で、本研究の対象者は2004年12月から2006年1月までの期間に、これらの施設で大腿骨の頸部骨折、転子部骨折に対して手術的な治療を受けた症例651例である。なお、本研究は実施に先立って研究に参加した施設それぞれで倫理委員会による承認を得ており、また個々の対象者あるいは家族からは研究の目的を説明した上で参加同意を文書で得た。

対象者の条件は、大腿骨頸部あるいは転子部の骨折を生じたもののうち受傷時の年齢が65歳以上のものとし、病的骨折、high-energy injury、多発外傷の症例は除外した。また骨盤、転子下および骨幹部に及ぶ大腿骨骨折の症例は除外した。治療は全例手術的に行われ、頸部骨折は人工骨頭置換術あるいは整復内固定術が、転子部骨折に対しては整復内固定術が行われた。術後リハビリテーションはすべての参加施設で早期の歩行と患肢荷重を目的として行われた。

これらの症例について入院時に受傷前の歩行能、ADLの自立度、居住環境、家族構成、合併疾患や既往歴を本人または家族から聞き取り調査し

表1 本研究で用いた歩行能による症例の分類

屋外歩行自立群	補助具使用の有無にかかわらず屋外歩行が自立している症例
屋内歩行自立群	補助具使用の有無にかかわらず屋内歩行が自立している症例
歩行不能群	実用的な歩行が不可能な症例

表2 本研究で自立度を評価したADL

階段昇降
排尿・排便
食事
入浴
衣服の着脱
靴の着脱
整容

各項目の自立度を6段階に評価した。

た。また認知症の有無を介護保険における認知症の判断基準に基き、0(正常)から5(高度の障害)の6段階で評価した。また本研究では受傷前の歩行能をHofferら<sup>14)</sup>の方法に準じて評価した。この基準では歩行能によって対象者は屋外歩行自立者と室内歩行自立者、歩行不能者の3群に分類される。屋外歩行自立者は屋外、屋内いずれも自立歩行が可能なもの(補助具を用いてもよい)、屋内歩行自立者は補助具使用の有無にかかわらず屋内歩行は可能であるが、実用的な屋外歩行はできないもの、歩行不能者は補助具使用の有無にかかわらず、自力での歩行が困難なものと定義される(表1)。本研究ではこの分類に従って、症例を屋外歩行自立群、屋内歩行自立群、および歩行不能群の3群に分けて解析を行った。

また本研究では、ADL自立の評価はKatzら<sup>15)</sup>のbasic ADL自立度の評価法を改変して用いた。この基準では9つの項目について自立の程度を0(完全に依存あるいは自力での実行不可能)から5(自立)までの6段階で評価する(表2)。

退院時の移動能については5つの項目について0(完全に依存あるいは自力での実行不可能)から5(自立)までの6段階の評価を行った(表3)。各

症例について術後6カ月と12カ月の時点で医師あるいは看護師が患者本人あるいは家族など直接の介護担当者からの聞き取りを行い、患者の歩行能力とADLの自立のレベルを受傷前と同じ評価法によって評価した。

統計解析は単変量および多変量ロジスティック回帰分析により行われた。

### Ⅲ. 結 果

本研究で対象とした全651症例の内訳を表4に示す。症例は男119例、女532例、受傷時の年齢は平均82.5歳(65~102歳)で、83歳以上の症例が約半数を占めた。骨折型の内訳は頸部骨折が38.9%、転子部骨折が61.1%であった。症例の既往症として最も多いものは高血圧で全体の約3割の症例にみられ、次いで運動器の障害、心臓疾患、精神疾患(認知症を含む)の順であった。受傷時の住居は自宅が全体の約4分の1であり、残りは施設あるいは病院であった。

手術的治療の内訳は、頸部骨折受傷者では人工骨頭置換術が約8割、内固定術が2割の症例に対して行われており、一方、転子部骨折の症例は予想どおり、ほぼ全例が内固定術を受けていた。手

術は受傷後平均5.6±5.7日(0~102日)の時点で行われており、入院期間は平均49.8±28.4日(7~251日)であった。

6カ月、12カ月で追跡調査が可能であった症例の比率はそれぞれ96.5%、97.2%であった。12カ月までの調査期間中に死亡した症例は全部で58例であり、術後6カ月および12カ月の死亡率はそれぞれ6.2%および9.2%であった。

退院時、大部分の症例は平行棒内歩行(92.2%)またはT字杖歩行(71.0%)が可能で退院していた。

#### 1. 受傷後の歩行能の変化

全症例の骨折前の歩行能を図1に、骨折後6カ月および12カ月の歩行能の変化を図2に示す。受傷前約6割であった屋外歩行自立の症例は受傷

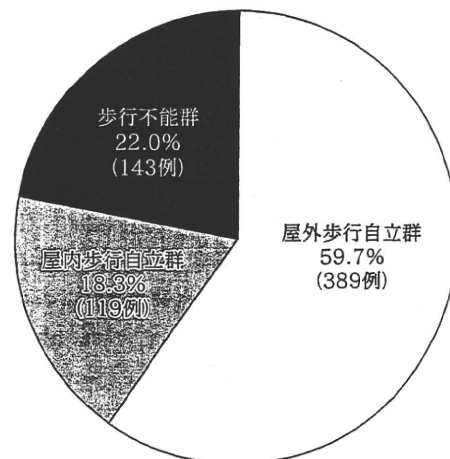


図1 全症例に関する骨折前の歩行能力  
今回対象とした症例の中には受傷前に既に歩行能力が屋内歩行レベルに低下していたもの、機能的な歩行が不能なものがそれぞれ約2割含まれていた。

表3 本研究における退院時の移動能の評価

座位保持が可能
立位保持が可能
平行棒内歩行が可能
T字杖歩行が可能
独歩可能
退院時、各項目についてそれぞれ6段階の評価を行った。

表4 本研究の対象者 (n=651)

男性119例(18.3%)、女性532例(81.7%)
平均年齢 82.5歳(65~102歳)
65~82歳324例(49.8%)、83歳以上327例(50.2%)
頸部骨折253例(38.9%)、転子部骨折398例(61.1%)
受傷前の住居
自宅164例(25.2%)、病院または施設487例(74.8%)

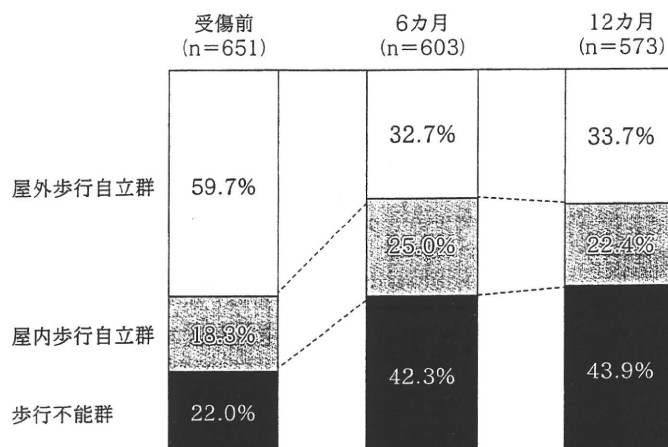


図 2 受傷前後の歩行能力の変化

全症例についての受傷前、受傷後6カ月、12カ月における歩行能力の変化を示す。骨折による歩行能の変化は受傷後6カ月以内に生じ、その後の6カ月ではほとんど変化しなかった。

後6カ月では3割に減少しており、その比率は12カ月でも変わりがなかった。

骨折後の歩行能の変化を受傷前の歩行能ごとに評価した結果を図3に示す。屋外歩行自立群についてみると、術後6カ月で受傷前と同レベルの歩行能があると判断された症例は50.8%、12カ月でも50.4%であった(図3A)。屋内歩行自立群でも受傷前と同等以上の歩行能が維持されていた症例は約半数で、6カ月で55.1% (屋外歩行自立例と屋内歩行自立例の合計)、12カ月では56.0% (同)であった(図3C・D)。いずれの群でも受傷後6カ月と12カ月で歩行能が変化していないのは、症例全体についての結果(図2)と一致する。

## 2. 受傷後のADL自立度の変化

本研究の結果、受傷後のADL自立度は受傷前の歩行能によって異なることが明らかになった。自立喪失に大きく関与する排泄の自立については屋外歩行自立群ではおよそ3/4の症例で自立が維持されていたのに対し(図4A)、屋内歩行自立群では骨折後、排泄の自立が維持されていた症例は約半数と、受傷前には排泄自立の比率は両群間で大きな差がなかったのにもかかわらず、骨折後の自立維持の比率は両群の間で大きな差がみられた(図4B)。これと対照的なのが食事の自立であ

る。下肢の機能と直接関連のないADLである食事の自立については、屋外歩行自立群、屋内歩行自立群ともに受傷後も80%以上の症例で自立が維持されており(図4C・D)、両群の間で自立維持の比率に大きな違いはみられなかった。一方、両群ともに自立維持の比率が最低であったのは入浴である。入浴が自立していた症例の比率は受傷前でも屋外歩行自立群で約8割、屋内歩行自立群では約3割と大きな差があったが、受傷後はこの比率は屋外歩行自立群で5割弱、屋内歩行自立群では約15%程度にまで低下していた。興味深いことに両群とも、これらのADLの自立度は歩行能の変化と同様、受傷後6カ月と12カ月の間でほとんど変化がみられず、骨折後のADLの変化も半年以内に決定されるものと考えられた。

## 3. 受傷後の歩行能に関与する因子の単変量ロジスティック解析の結果

次に受傷後の歩行能に関与する因子を単変量ロジスティック解析で求めた。屋外歩行自立群では受傷後6カ月、12カ月の歩行能に関与する因子として年齢、受傷前の住居、各ADLの自立度など多くの項目が見いだされた(表5)。受傷後の歩行能に関与する因子は受傷後6カ月と12カ月で差がほとんどなく、これは受傷後の歩行能が6カ月

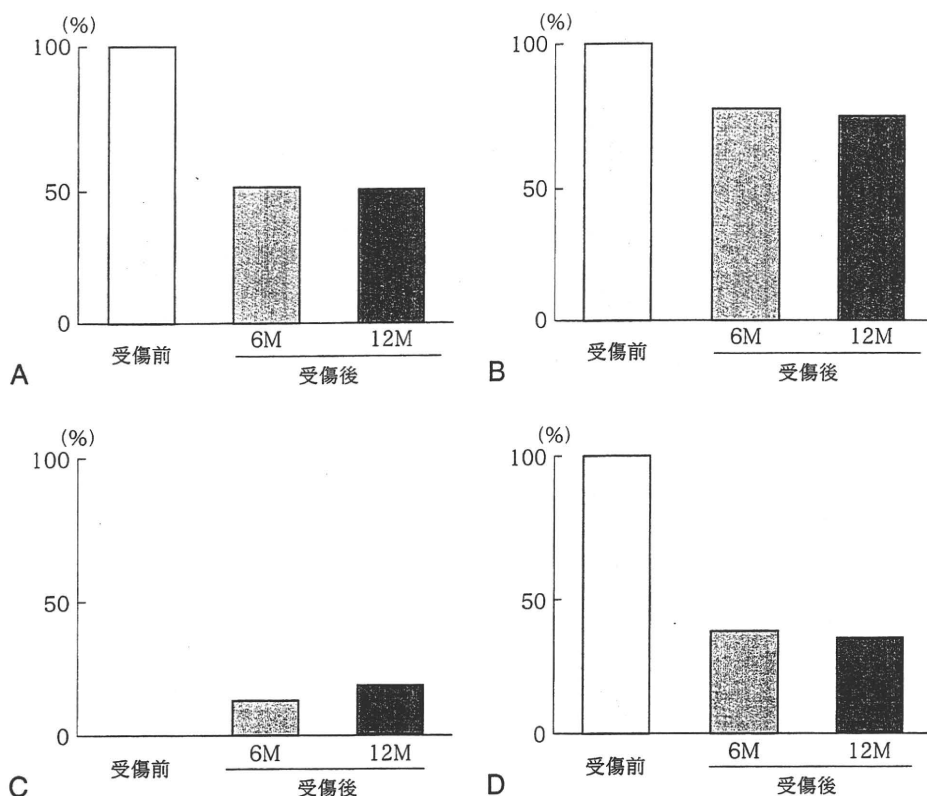


図3 骨折後の歩行能の変化

屋外歩行自立群における骨折後6カ月と12カ月での屋外歩行自立例(A)および屋内歩行自立例の比率(B)と、屋内歩行自立群における骨折後6カ月と12カ月での屋外歩行自立例(C)および屋内歩行自立例の比率(D)を示す。

の時点ではほぼ決定されるとする前出の結果と矛盾しないと考えられた。

一方、屋内歩行自立群では、見いだされた因子は屋外歩行自立群と比して少く、かつ見いだされた因子はすべて屋外歩行自立群における因子と共通であった(表6)。この群についてもやはり受傷後6カ月と12カ月で関与する因子はほぼ共通していた。

#### 4. 歩行能に関する予後予測因子

次に、術後12カ月の歩行能に関する予後予測因子を屋外歩行自立群、屋内歩行自立群それぞれについて多変量ロジスティック回帰分析により検討したところ、両群の間に共通する因子と異なる因子があることが明らかになった。

まず、屋外歩行自立群では予後に関する因子として年齢、受傷前の住居、合併症として片麻痺と認知症が見いだされ、またADLのうち入浴の自立が、入院時の検査所見の中では貧血の有無が予後に関連していた(表7)。また退院時にT字杖歩行が可能であった症例では術後12カ月の歩行能が有意に優れるという結果が得られた。

一方、屋内歩行自立群では、見いだされた予後予測因子は屋外歩行自立群より少ないが、女性で、血清アルブミン値が高く、頸部骨折であれば予後が良好という結果が得られた(表8)。また、屋外歩行自立群と同様、退院時にT字杖歩行が可能であれば術後12カ月の歩行能が良好であるという結果が得られた。

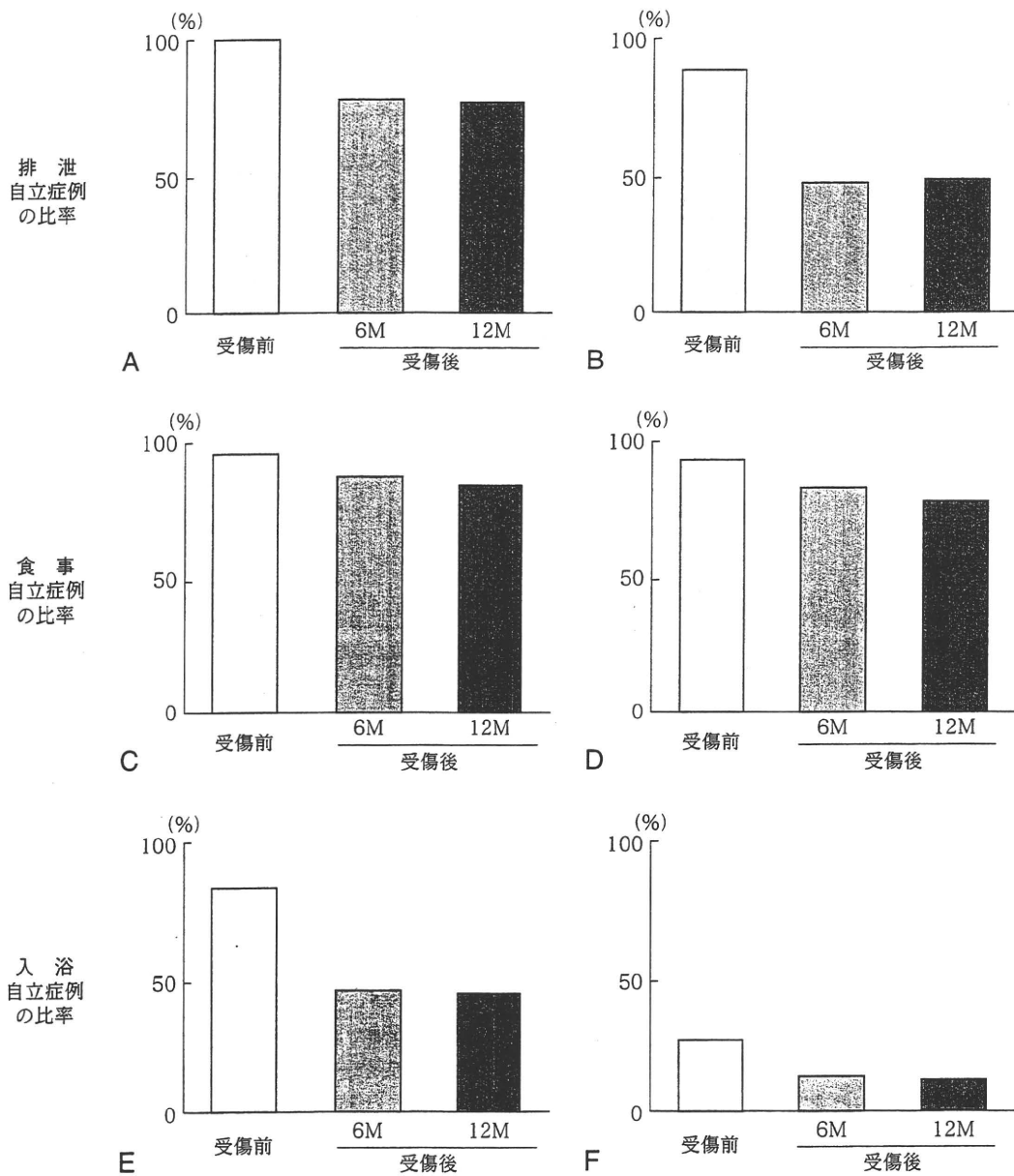


図4 骨折後のADLの変化

骨折後6カ月および12カ月における排泄 (A, B), 食事 (C, D), 入浴排泄 (E, F) の自立を屋外歩行自立群 (A, C, E), 屋内歩行自立群 (B, D, F) それぞれについて示す。

#### IV. 考 察

頸部/転子部骨折の患者では、受傷後の歩行能力の低下は不可避の問題である。実際、今回の検

討でも、受傷後6カ月の時点で屋外歩行の自立が維持できていたものは全体で約半数であった (図2)。この比率は受傷後12カ月でもほとんど変わらず、頸部/転子部骨折の患者の歩行能は受傷後

表 5 屋外歩行自立群の骨折後の歩行能力に関する因子 (単変量解析の結果)

因子	予後良好の要因	術後6カ月			術後12カ月		
		RR	95% CI	p値	RR	95% CI	p値
年齢	若年			p<0.0001			p<0.0001
受傷前の住居	自宅	2.04	1.74-2.40	p<0.0001	1.90	1.60-2.26	p<0.0001
受傷前のADL							
階段昇降	自立	1.77	1.46-2.14	p<0.0001	1.79	1.49-2.16	p<0.0001
排尿, 排便	自立	1.97	1.64-2.37	p=0.0025	1.95	1.62-2.34	p=0.0029
食事	自立	2.07	1.85-2.31	p=0.0219	2.05	1.84-2.29	p=0.0271
入浴	自立	2.15	1.81-2.55	p<0.0001	2.11	1.78-2.50	p<0.0001
衣服の着脱	自立	2.17	1.90-2.48	p<0.0001	2.00	1.70-2.34	p<0.0001
靴の着脱	自立	2.00	1.71-2.36	p<0.0001	1.80	1.48-2.20	p=0.0011
整容	自立	2.14	1.91-2.40	p<0.0001	1.84	1.51-2.24	p=0.0009
既往症							
片麻痺	なし	1.82	1.48-2.25	p=0.0006	1.69	1.34-2.14	p=0.0032
認知症以外の精神疾患	なし	1.86	1.55-2.22	p<0.0001	1.64	1.35-2.00	p<0.0001
認知症	なし	2.14	1.85-2.49	p<0.0001	2.13	1.83-2.46	p<0.0001
入院時血清アルブミン	高値			p=0.0004			p=0.0015
入院時ヘモグロビン	高値			p<0.0001			p<0.0001
退院時の移動能							
座位	可能	1.77	1.29-2.44	p=0.0500	2.05	1.83-2.29	p=0.0127
立位	可能	1.60	1.17-2.20	p=0.0406	1.92	1.59-2.33	p=0.0001
平行棒内歩行	可能	1.54	1.20-1.98	p=0.0087	1.79	1.47-2.18	p=0.0001
T字杖歩行	可能	1.97	1.63-2.39	p<0.0001	2.09	1.73-2.52	p<0.0001
骨折型	頸部骨折	1.36	1.09-1.70	p=0.0053	1.37	1.10-1.72	p=0.0040
入院期間	短期			p=0.0425			p=0.0154

表には術後6カ月, 12カ月ともに有意の相関を示した因子を表した。RR: 相対危険度, 95% CI: 95% 信頼区間。

6カ月以内にほぼ決定されたと考えられた。本研究で観察された歩行能力の低下は, わが国における先行研究のうちのKyo<sup>11)</sup>の報告とほぼ同等であるが, より最近行われたKitamura<sup>12)</sup>の報告より劣るものであった。この理由は明確ではないが, 近年の在院日数短縮の傾向の中で歩行能力の改善が十分なされる前に退・転院となる症例が少なくないことを示唆する結果なのかもしれない。興味深いことに受傷前の歩行能力を維持していた症例の比率は屋外歩行自立群, 屋内歩行自立群でいずれもほぼ同等であり, 歩行能の低下はこれら二群でそれぞれ一定の割合で生じていたことになる(図3)。

われわれが今回評価したADLの中で, 入浴は

階段昇降に続いて骨折後の自立度が最も低いADLであった。これは入浴が衣服の着脱, 浴室や浴槽への移動, 体の洗いや拭き取りといった複雑な動作を含む難易度の高いADLであるためと考えられる。事実, 骨折前に既に移動能力の障害があった屋内歩行自立群の症例では, 骨折を受傷する前でも入浴が自立していた症例は28%に過ぎなかった。骨折後に入浴の自立度が低下する傾向は文化や住居の状況が異なっても同様のようであり<sup>16)</sup>, わが国の住居の状況に関連した現象ではないと考えられる。

一方, 排尿・排便の自立は屋外歩行自立群よりも屋内歩行自立群において, より顕著に低下していた。これは排尿・排便の自立が最低レベルの移