

れた。

E. 結論

地域在住高齢者の歩行速度には下肢筋力のなかでも大腿四頭筋セッティング筋力が関連することが示唆された。また、快適歩行における歩行周期変動には下肢筋力よりも片脚立位保持能力のほうが関連することが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究委託費（長寿科学研究開発事業）
委託業務成果報告（運動器検診（歩行・動作能力の調査・解析））

二重課題条件下での歩行能力が生活空間に及ぼす影響に関する研究

担当責任者 池添冬芽 京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻 講師

研究要旨

滋賀県長浜市に在住している高齢者 190 名を対象に、1) 二重課題条件にすることによる歩行速度および歩行周期変動の変化、2) 単純課題・二重課題条件下での歩行速度・歩行周期変動と生活空間との関連性について検討した。その結果、二重課題にすることによって歩行速度は有意に減少したが、歩行周期変動は変化しなかった。また、単純課題よりも二重課題条件下における歩行速度のほうが地域在住高齢者の生活空間と関連していることが示された。

A. 研究目的

二重課題条件下で歩行速度の低下や歩行周期変動の増加がみられる高齢者においては転倒リスクが高まることが報告されている。しかしながら、地域在住高齢者の二重課題条件下での歩行速度および歩行周期変動が生活空間と関連しているかについて調べた研究はみられない。

そこで本研究は、地域在住高齢者を対象として単純課題および二重課題条件下での歩行速度および歩行周期変動を評価し、1) 二重課題条件にすることによる歩行速度および歩行周期変動の変化、2) 単純課題・二重課題条件下での歩行速度・歩行周期変動と生活空間との関連性について明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

対象は滋賀県長浜市に在住している高齢者 190 名(男性 63 名、女性 127 名、平均年齢 67.3 ± 5.0 歳)とした。なお、測定に大きな支障を及ぼすほど重度の神経学的・整形

外科的障害や認知障害を有する者は対象から除外した。

歩行速度および歩行周期変動の評価は、できるだけ速く歩行させる最大努力歩行について、単純課題および二重課題の 2 条件で実施した。なお、二重課題では認知課題(語想起課題)をさせながら、できるだけ速く歩くように指示した。歩行路のスタート地点から 2m および 10m 地点に光電管を設置して各地点の通過時間を計測し、2~10m 間の歩行速度を算出した。また、多機能三軸加速度計(ベルテックジャパン製 G-WALK)を腰部に装着し、ステップごとの踵接地時間を測定した。歩行開始から 4~11 歩目の 8 ステップ分の踵接地時間の平均値および標準偏差値から変動係数(Coefficient of variation; CV)を算出し($CV = \text{標準偏差} / \text{平均} \times 100$)、歩行周期変動の指標として用いた。生活空間の評価は、Baker らによって開発された Life-Space-Assessment (LSA) を用い、過去 1 ヶ月間の活動範囲、活動頻度および自立度から点数(120 点満点)を算出した。

統計解析について、単純課題と二重課題の歩行速度および歩行周期変動の違いについて、対応のある t 検定を用いて分析した。生活空間 (LSA) と歩行速度および歩行周期変動との関連については、Pearson の相関分析を用いて検討した。なお有意水準は 5% とした。

(倫理面での配慮)

ながはま 0 次コホートでは、個人情報保護に関する独自のルール「ながはまルール」を策定し、長浜市で条例化している。ながはまルールは、個人情報の保護を徹底しつつ研究の自由度を保证するためのルールであり、京都大学と長浜市の関係者、有識者、ならびに市民代表からなる検討委員会を設置して協議・制定した。当然ながら、厚生労働省、文部科学省、経済産業省の合同指針 (三省合同指針) にも準拠している。コホート参加者からは、0 次コホートの意義、ならびにながはまルールや個人情報保護について十分に説明した上で書面にて同意を得た。いったん同意した後でも、不利益なく同意を撤回できることも説明文書に明記している。氏名、住所等の個人情報は、長浜市健康推進課が管理しており、大学や研究者には開示されない。臨床情報等は、市の担当課で 1 次匿名化された後、ながはまコホート事務局で 2 次匿名化してから、研究に活用している。

C. 研究結果

LSA のスコアは 98.8 ± 18.2 点であった。単純課題における歩行速度は 1.99 ± 0.3 m/s、歩行周期変動は $4.57 \pm 2.7\%$ であり、二重課題における歩行速度は 1.72 ± 0.3 m/s、歩行周期変動は $4.90 \pm 2.9\%$ であった。単純

課題と二重課題の歩行速度および歩行周期変動の違いについて分析した結果、歩行速度は二重課題条件において有意に減少したが、歩行周期変動では単純課題と二重課題との間に有意差はみられなかった。

生活空間 (LSA) と歩行速度および歩行周期変動との関連について、単純課題においては歩行速度および歩行周期変動のいずれも LSA と有意な相関を認めなかった。二重課題において、歩行速度と LSA との間には有意な相関 ($r=0.16$) が認められたが、歩行周期変動と LSA とは有意な相関を認めなかった。

D. 考察

単純課題条件と二重課題条件を比較した結果、二重課題にすることによって歩行速度は有意に減少したが、歩行周期変動は変化しなかったことから、二重課題にしても歩行周期が不規則になることはないことが示唆された。生活空間 (LSA) と歩行速度および歩行周期変動との関連について、単純課題では有意な相関は認められず、二重課題における歩行速度のみ生活空間と関連が認められた。虚弱な施設入所高齢者を対象とした我々の先行研究では、二重課題下での歩行速度や歩行周期変動は生活空間と関連がみられず、単純課題下での歩行速度および歩行周期変動が生活空間と関連することを報告した。一方、今回の結果から、地域在住高齢者では歩行周期変動は生活空間と関連しないこと、単純課題よりも二重課題条件下における歩行速度のほうが生活空間と関連することが示唆された。しかし、二重課題条件の歩行速度と生活空間との間の相関係数は 0.16 と低いことから、二重課題

の歩行速度が生活空間に及ぼす影響は小さく、地域在住高齢者における生活空間には、その他の運動機能や精神心理的因子や環境因子など、さまざまな因子が関連していると考えられる。

E. 結論

本研究の結果、単純課題よりも二重課題条件下における歩行速度のほうが地域在住高齢者の生活空間と関連していることが示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究委託費（長寿科学研究開発事業）
委託業務成果報告（画像検査）

一般人の膝関節 X 線評価と症状および下肢機能評価の関連に関する研究

担当責任者 伊藤 宣 京都大学大学院医学研究科整形外科 准教授
研究協力者 谷口直矢 京都大学大学院医学研究科整形外科 大学院生

研究要旨 成人一般人口において、X 線学上の変形性関節症がどの程度存在するかを調査した。これまで 1211 名の両膝の立位 X 線を調査し、その結果、45%がどちらかの膝に X 線学上の変形性膝関節症を持ち、両膝の平均をとっても、33.2%が X 線学上の変形性膝関節症を持っていることが判明した。今後、X 線学的所見と膝症状、および機能評価の関連を調査し、また縦断的評価を行うことで、要介護の予測因子や予防法の確立に向けた取り組みをしていく必要がある。

A. 研究目的

膝関節の X 線撮影は、関節の状態を把握する最も信頼のおける他覚的評価法として認知され、世界標準の撮影法と評価法が存在する。一方、X 線の評価が膝関節の症状や筋力、バランス、歩行能力などどの程度関連するかについては議論も多く、一定していない。特に病院を必ずしも受診しない一般人口における関連については、対象人数が限られた、いくつかの地域コホートが存在するのみである。介護要因の常に上位を占める関節疾患の代表的な疾患である変形性膝関節症の診断と評価において、膝関節 X 線撮影をどの程度組み入れるべきか、どの程度介護要因の予測に使用することができるかについて、詳細な症状と下肢機能との関連を調べる必要がある。

B. 研究方法

滋賀県長浜市で京都大学と長浜市が提携し、2008 年「ながはま 0 次予防コホート事業における試料等の蓄積及び管理運用に関する条例」を成立させた。2007 年にパイロ

ットスタディを開始し、その後本事業に移行、2010 年に第一期 10,082 人の調査を終了した。2012 年から第二期調査を行っている。この調査において、膝症状および日常生活機能についてのアンケート調査を行い、また 60 歳以上の希望者に、両膝 X 線撮影および下肢筋力測定、歩行・バランスなどの評価を行っている。この調査において、両膝 X 線撮影による評価結果と、膝症状、自覚的な生活機能の状態および下肢筋力や歩行・バランスなどの評価の相関および関連を調査する。

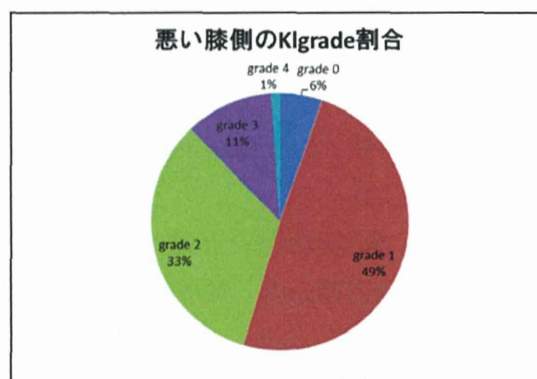
（倫理面での配慮）

0 次コホートでは、個人情報保護に関する独自のルール「ながはまルール」を策定し、長浜市で条例化している。ながはまルールは、個人情報の保護を徹底しつつ研究の自由度を保証するためのルールであり、京都大学と長浜市の関係者、有識者、ならびに市民代表からなる検討委員会を設置して協議・制定した。厚生労働省、文部科学省、経済産業省の合同指針（三省合同指針）に

も準拠している。コホート参加者からは、0次コホートの意義、ならびにながはまルールや個人情報保護について十分に説明した上で書面にて同意を得た。いったん同意した後でも、不利益なく同意を撤回できることも説明文書に明記している。氏名、住所等の個人情報は、長浜市健康推進課が管理しており、大学や研究者には開示されない。臨床情報等は、市の担当課で1次匿名化された後、ながはまコホート事務局で2次匿名化してから、研究に活用している。

C. 研究結果

2014年2月から2015年にかけて、合計1211名の両膝の立位荷重時X線撮影を行った。このX線に対し、膝X線読影の経験が10年以上の二名の整形外科医が読影を行った。使用した評価法はKellgren-Lawrence gradeで、grade0~4の5段階評価とした。その結果、同一人の両膝関節のうち、悪い方の膝のGradeを調べると、Grade 0が65名(6%)、Grade 1が597名(49%)、Grade 2が401名(33%)、Grade 3が134名(11%)、Grade 4が14名(1%)であった。Grade 2以上をX線学上の変形性膝関節症と判断すると、60歳以上の成人の45%において、どちらかの膝にX線学上の変形性膝関節症が見られることとなる。また両膝のgradeの平均を求めると、平均2以上となるのが402名であり、33.2%が両膝の平均がX線学上の変形性膝関節症を持っていることとなる。



D. 考察

60歳以上の成人一般人口において、45%がどちらかの膝にX線学上の変形性膝関節症を持ち、両膝の平均をとっても、33.2%がX線学上の変形性膝関節症を持っているという結果は、これまでの報告とほぼ一致する。高齢化社会の中で、両膝痛とそれによる機能障害が、要介護および要支援の大きな原因になっていることを示唆する結果と考えられる。今後、X線学的所見と膝症状、および機能評価の関連を調査し、また縦断的評価を行うことで、要介護の予測因子や予防法の確立に向けた取り組みをしていく必要がある。

E. 結論

60歳以上の成人一般人口において、45%がどちらかの膝にX線学上の変形性膝関節症を有していた。次年度もX線評価を継続するとともに、症状や下肢機能との関連について関連を調査する必要がある。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Taniguchi N, Matsuda S, Kawaguchi T, Tabara Y, Ikezoe T, Tsuboyama T,

Ichihashi N, Nakayama T, Matsuda F, Ito H, on behalf of the Nagahama Study Group. The KSS 2011 reflects symptoms, physical activities, and radiographic grades in a Japanese population. Clin Orthop Relat Res. 2015 Jan;473(1):70-5.

2. 学会発表

- 1) 伊藤宣、谷口直矢、川口喬久、田原康玄、池添冬芽、坪山直生、市橋則明、中山健夫、松田文彦、松田秀一：我が国の一般人における2011年版Knee Society Score-ながはまコホートよりー 第6回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会 2014年7月24日～26日 広島

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

ながはま0次コホートにおける健診データの収集と基礎的解析

担当責任者 松田文彦 京都大学大学院医学研究科ゲノム医学センター 教授

研究分担者 田原康玄 京都大学大学院医学研究科ゲノム医学センター 准教授

研究要旨 滋賀県長浜市民1万人を対象とした“ながはま0次コホート”のフォローアップ調査（0次健診）を行い、多様な生理・生化学データ、臨床情報等を得るとともに、整形外科・運動器健診（ロコモ健診）への参加者をリクルートした。本年度のフォローアップ調査が終了した段階で、収集した健診データの解析を行い、ロコモ健診のデータを解析するための基礎的な知見を集約する。

A. 研究目的

滋賀県長浜市民を対象とした“ながはま0次コホート”は、京都大学医学研究科の先端研究と市民の健康づくりとを目指した長期縦断疫学研究である。平成19～23年の第1期事業では、0次健診を通じて10,082名をコホートにリクルートした。0次健診とは、市が行う特定健診に研究目的の検査をアドオンした詳細健診であり、0次コホートのベースラインデータとなる一方、詳細な検査結果を市民に提供することで、研究と健康づくりの両立を図っている。

平成24年度からの第2期事業では、第1期にリクルートした1万人を対象にフォローアップ調査を行っている。第2期からは60歳以上の希望者を対象に整形外科・運動器に関する健診（ロコモ健診）を取り入れた。ロコモ健診の結果を疫学的に解釈し、かつ予後との関連を明らかにするためには、正確かつ多岐にわたる基礎的データが不可欠である。

そこで本研究では、0次健診を通じて対象者の生理・生化学的データ等を収集するとともに、その基礎的解析から、ロコモ健診のデータを解析するための基礎的な知見

を集約することを目的とした。

B. 研究方法

対象 ながはま0次コホートの対象者10,082人を対象とした。このうち、ベースライン調査以降に転出あるいは死亡した例は除外した。第2期フォローアップ調査は平成24～27年にかけて行う計画であり、本年度の調査対象者数は、7月時点で4,629名であった。

方法 0次健診を年間49日行い、種々の健診情報を収集する。フォローアップ調査に参加した対象者のうち、60歳以上の高齢者に限って整形外科・運動器の健診（ロコモ健診）への参加をリクルートする。また、60歳以上の希望者を対象に、画像検査（頭部MRI・膝レントゲン）を行う。画像検査は、長浜市内の基幹病院（市立長浜病院・長浜赤十字病院・長浜市立湖北病院）に依頼し、0次健診会場では検査予約のみ受け付ける。

健診への受診勧奨は、0次健診を総合的にサポートする市民団体（NPO法人健康づくり0次クラブ）に委託する。

0次健診の日程（予定含む）、および詳細な健診項目を以下にまとめる。

[平成26年度0次健診]

*保健センター高月分室

6月 6日・7日・9日・10日・11日

*長浜市役所浅井支所

6月 30日

7月 1日・2日・3日・19日・20日

21日・23日・24日

8月 7日・8日・9日・10日・11日

*南郷里公民館

9月 14日・16日・17日・18日・19日

10月 7日・8日・9日・10日・11日

*六荘公民館

10月 30日・31日

11月 1日・4日・18日・19日・20日

21日・22日

*長浜市保健センター

12月 13日・14日・15日

1月 24日・25日・26日

2月 11日・12日・13日・14日・15日

[0次健診検査項目]

身体計測 身長・体重・体脂肪・筋肉量・ウエスト

血压 上腕血压・中心血压・起立性血压変化・家庭血压・就寝時血压

動脈硬化 脈波伝播速度・頸動脈肥厚・終末糖化産物

眼科 網膜病変・網膜血管径・光干渉断層撮影・眼圧・眼軸長・屈折

率

歯科 歯数・歯周病（地域歯周疾患指数・アタッチメントロス）

骨密度 踵骨超音波伝播速度

呼吸機能 スパイロメトリー

睡眠 睡眠時無呼吸・活動時間

認知機能 長谷川式認知機能スケール・軽度認知機能障害

画像検査 頭部MRI（脳萎縮・白質病変等）、膝レントゲン

血液検査 白血球数・赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット・血小板数・好酸球・好中球・好塩基球・リンパ球・単球・アルブミン・グロブリン・随時血糖・HbA1c・インスリン・総コレステロール・HDLコレステロール・LDLコレステロール・中性脂肪・遊離脂肪酸・総タンパク・アルブミン・コリンエステラーゼ・AST・ALT・γ-GTP・直接ビリルビン・間接ビリルビン・アルカリホスファターゼ・カルシウム・無機リン・ナトリウム・カリウム・クロール・クレアチニン・尿酸・前立腺特異抗原（PSA）・脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）・高感度C反応性タンパク（CRP）

尿検査 蛋白・糖・潜血・ウロビリノゲン・ビリルビン・ケトン体・比重・ナトリウム・カリウム・クレアチニン・pH・微量アルブミン・尿定性

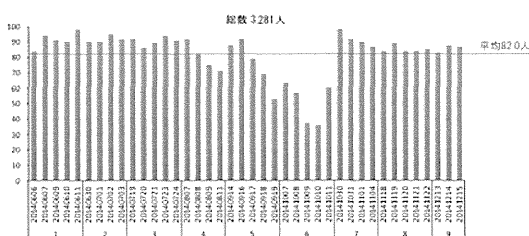
問診 約470項目

(倫理面での配慮)

ながはま0次コホートでは、対象者の個人情報厳密に保護しつつ、研究者の自由な発送に基づく研究を担保するために、国の関係指針を踏まえた独自の倫理基準“ながはまルール”を市の条例として制定し、遵守している。具体的には、個人情報は市の担当課のみが管理するようにルール化し、研究者は個人情報に一切触れることができないようにすることで、個人情報の厳密な保護を図っている。加えて、0次コホートで行う健診等の事業は、市が設置する事業審査会および京都大学医の倫理委員会で承認を得ており、総じて十分な倫理的配慮がなされているといえる。

C. 研究結果

主な健診データの整理を終えた平成26年12月までの0次健診受診者数の推移を以下に示す。12月まで(台風の影響で8月10日の健診を中止したため全40日間に、3,281人が参加した。今後、平成27年1月に3日間、2月に5日間の健診を行う予定であり、未受診者への参加を促す。



健診日ごとの受診者数

0次健診を受診した3,281人のうち、60歳以上は1,913人(全受診者の58.3%)であり、ロコモ健診は900人(60歳以上の47.0%)が予約した。

全受診者の平均年齢は59.5±12.4歳、男性が30.6%であった。対象を60歳以上に限ると、平均年齢は68.6±5.3歳、男性は35.0%であった。60歳以上の対象のうち、ロコモ健診の予約者と非予約者とで年齢、性別に明らかな差はなかった(下表)。性・年齢に限ってみれば、ロコモ健診受診者は60歳以上の高齢者からバランス良く抽出されていると考えられる。

ロコモ健診予約者と非予約者の特徴

男性 (%)	予約	32.2	p=0.018
	非予約	37.4	
年齢 (歳)	予約	68.3±5.2	p=0.025
	非予約	68.9±5.3	

* 60歳以上の受診者を対象に集計

* 予約者900名、非予約者1,013名

ロコモ健診を予約した900名のうち、734名(81.6%)が画像検査を予約した。画像健診の予約者と非予約者とで年齢、性別に明確な差はなく(下表)、性・年齢に限ってみればロコモ健診予約者からバランス良く抽出されていると考えられる。

画像検査の予約者と非予約者の特徴

男性 (%)	予約	33.5	p=0.081
	非予約	26.5	
年齢 (歳)	予約	68.2±5.2	p=0.211
	非予約	68.8±5.2	

* ロコモ健診予約者のみを対象に集計

* 予約者734名、非予約者166名

D. 考察

0次健診を運営・実施し、種々の情報を収集するとともに、ロコモ健診への参加者

をリクルートする場を提供した。

0次健診自体は、当初の計画に照らして予定通り実施できた。2月末の時点で、0次健診参加者は全対象者の85%程度にとどまる見込みである。0次クラブを通じて、電話勧奨や訪問勧奨を行っているが、国内の他のコホートの実績を参照すると、当該参加率は妥当な範囲であると判断できる。なお、本年度未受診者については、来年度の0次健診への参加を促す計画である。

60歳以上の対象者から、自由意思に基づいてロコモ健診、画像検査の受診者をリクルートした。結果として、いずれの場合も予約者と非予約者とで性・年齢に顕著な差は認められず、大きな選択バイアスはないと考えられた。

平成26年度（平成27年2月まで）の0次健診が終了次第、一連の健診データを取りまとめて基礎的解析を行うとともに、ロコモ健診の測定結果と併せた断面解析を行う予定である。

E. 結論

平成26年度の0次健診を全49日間の予定で計画・実施し、12月末の段階で3,281人が参加した。ロコモ健診を受診した60歳以上の対象者900人には、性・年齢に大きな偏りは見られなかった。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kumagai K, Tabara Y, Yamashiro K, Miyake M, Akagi-Kurashige Y, Oishi M, Yoshikawa M, Kimura Y, Tsujikawa A,

Takahashi Y, Setoh K, Kawaguchi T, Terao C, Yamada R, Kosugi S, Sekine A, Nakayama T, Matsuda F, Yoshimura N; Nagahama Study group. Central blood pressure relates more strongly to retinal arteriolar narrowing than brachial blood pressure: the Nagahama Study. *J Hypertens*. 2015;**33**:323-329.

- 2) Tabara Y, Takahashi Y, Kawaguchi T, Setoh K, Terao C, Yamada R, Kosugi S, Sekine A, Nakayama T, Matsuda F; Nagahama Study Group. Association of serum-free fatty acid level with reduced reflection pressure wave magnitude and central blood pressure: the Nagahama study. *Hypertension*. 2014;**64**:1212-1218.
- 3) Terao C, Ohmura K, Ikari K, Kawaguchi T, Takahashi M, Setoh K, Nakayama T, Kosugi S, Sekine A, Tabara Y, Taniguchi A, Momohara S, Yamanaka H, Yamada R, Matsuda F, Mimori T; Nagahama Study Group. Effects of smoking and shared epitope on the production of anti-citrullinated peptide antibody in a Japanese adult population. *Arthritis Care Res*. 2014;**66**:1818-1827.
- 4) Terao C, Ohmura K, Yamada R, Kawaguchi T, Shimizu M, Tabara Y, Takahashi M, Setoh K, Nakayama T, Kosugi S, Sekine A, Matsuda F, Mimori T; Nagahama Study Group. Association between antinuclear antibodies and the HLA class II locus and heterogeneous characteristics of staining patterns: the Nagahama study. *Arthritis Rheumatol*. 2014;**66**:3395-3403.

- | | |
|--|---|
| <p>5) Murase K, <u>Tabara Y</u>, Takahashi Y, Muro S, Yamada R, Setoh K, Kawaguchi T, Kadotani H, Kosugi S, Sekine A, Nakayama T, Mishima M, Chiba T, Chin K, <u>Matsuda F</u>. Gastroesophageal reflux disease symptoms and dietary behaviors are significant correlates of short sleep duration in the general population: the Nagahama Study. <i>Sleep</i>. 2014;37:1809-1815.</p> | <p>2. 学会発表
該当なし</p> <p>H. 知的財産権の出願・登録状況</p> <p>1. 特許取得
該当なし</p> <p>2. 実用新案登録
該当なし</p> |
| <p>6) Asai K, Yamori M, Yamazaki T, Yamaguchi A, Takahashi K, Sekine A, Kosugi S, <u>Matsuda F</u>, Nakayama T, Bessho K; the Nagahama Study Group; the Nagahama Study Group. Tooth Loss and Atherosclerosis: The Nagahama Study. <i>J Dent Res</i>. 2014 in press.</p> | <p>3. その他
該当なし</p> |
| <p>7) Yoshikawa M, Yamashiro K, Miyake M, Oishi M, Akagi-Kurashige Y, Kumagai K, Nakata I, Nakanishi H, Oishi A, Gotoh N, Yamada R, <u>Matsuda F</u>, Yoshimura N; Nagahama Study Group. Comprehensive replication of the relationship between myopia-related genes and refractive errors in a large Japanese cohort. <i>Invest Ophthalmol Vis Sci</i>. 2014;55:7343-7354.</p> | |
| <p>8) Terao C, Terada N, Matsuo K, Kawaguchi T, Yoshimura K, Hayashi N, Shimizu M, Soga N, Takahashi M; Nagahama Cohort Study Group, Kotoura Y, Yamada R, Ogawa O, <u>Matsuda F</u>. A genome-wide association study of serum levels of prostate-specific antigen in the Japanese population. <i>J Med Genet</i>. 2014;51:530-536.</p> | |

厚生労働科学研究委託費（長寿科学研究開発事業）
委託業務成果報告（膝関節痛増悪要因、介護要因データ解析）

膝関節痛増悪要因、介護要因データ解析に関する研究

担当責任者 青山朋樹 京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻 准教授

研究要旨 従来、変形性膝関節症の治療は Kellgren Lawrence (KL) 分類などの X 線撮像による静的評価を基に病期判定、治療方針決定がなされてきた。しかしながら KL 分類は痛みなどの臨床症状と乖離する事もあり、また保存的治療などが奏功した際にも、KL 分類そのものは変化しない。そこで本研究においては動的不安定性を軸にした動的アライメントと変形性膝関節症の臨床症状との相関関係を明らかにする事を目的とした。

A. 研究目的

変形性膝関節症患者における動的不安定性とその臨床症状との相関を明らかにする事。

B. 研究方法

広島県の整形外科クリニックに変形性膝関節症の治療目的で通院中の患者を対象に行った。動的不安定性は膝外側スラストと呼ばれる脛骨の外側へのスベリ不安定性を歩行中の正面動画撮影により評価した。膝 X 線撮影（静的アライメント評価、KL 分類）、疾患特異的・患者立脚型質問指標である変形性膝関節症患者機能評価尺度（Japanese Knee Osteoarthritis Measure; JCOM）との相関を解析した。

（倫理面での配慮）

京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院 医の倫理委員会の承認を得て実施した。口頭及び紙面による研究説明と承諾書の取得、被験者の個人情報、権利擁護、危険性を排除して実施した。

C. 研究結果

結果 1 290 名の患者を対象に、①静的ア

ライメント変化なし、動的不安定性（スラスト）なし群、②静的アライメントあり、動的不安定性なし群、③静的アライメントなし、動的不安定性あり群、④静的アライメントあり、動的アライメントあり群の四群比較で、JKOM における痛み、こわばりのスコアは①～④の順に強くなることが明らかになった。

結果 2 同じ患者を対象にした解析の結果、動的不安定性は JKOM の下位スコアのうち、痛み、こわばりに強く相関し、日常生活動作には弱い相関を示すことが明らかになった。特に「朝起きて動き出す時ひざが痛む」「夜間、睡眠中に膝が痛くて目が覚める」「平らなところを歩くときに膝が痛む」「階段を降りるときに膝が痛む」などの痛み項目と相関を示し、「洋式トイレからの立ち上がりが困難」「平らなところを休まずに歩くのが困難」などの日常生活動作への示すことが明らかになった。

D. 考察

本研究の結果から静的アライメントや病期判定である X 線撮影に加えて、スラスト

といった動的不安定性の判定が変形性膝関節症の病勢判定に有用であることが明らかになった。このことは変形性膝関節症治療の新しい尺度としての有効性を示すのみならず、保存的治療による治療効果判定、治療の糸口になり得る可能性がある。また動的不安定性により生じる安静時痛は腫脹惹起の臨床病態を表している可能性があり、炎症との相関を明らかにすることが有用である。

今後は動的不安定性を再現性良く簡便に判定できるデバイスの開発、動的不安定性を除去するための介入手段を開発する事を検討する予定である。

E. 結論

変形性膝関節症によって生じる動的不安定性は臨床症状と相関し、新たな指標として有用である。

F. 健康危険情報 該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Zhang X, Aoyama T, Ito A, Tajino J, Nagai M, Yamaguchi S, Iijima H, Kuroki H. Regional comparisons of porcine menisci. *J Orthop Res.* 2014 Dec;32(12):1602-11.
- 2) Takaishi R, Aoyama T, Zhang X, Higuchi S, Yamada S, Takakuwa T. Three-dimensional reconstruction of rat knee joint using episcopic fluorescence image capture. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014 Oct;22(10):1401-9.
- 3) Tanigawa T, Takechi H, Arai H, Yamada M, Nishiguchi S, Aoyama T. Effect of physical activity on memory function in older adults with mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Geriatr Gerontol Int.* 2014 Oct;14(4):758-62
- 4) Aoyama T, Goto K, Kakinoki R, Ikeguchi R, Ueda M, Kasai Y, Maekawa T, Tada H, Teramukai S, Nakamura T, Toguchida J. An exploratory clinical trial for idiopathic osteonecrosis of femoral head by cultured autologous multipotent mesenchymal stromal cells augmented with vascularized bone grafts. *Tissue Eng Part B Rev.* 2014 Aug;20(4):233-42.
- 5) Iijima H, Aoyama T, Ito A, Tajino J, Nagai M, Zhang X, Yamaguchi S, Akiyama H, Kuroki H. Destabilization of the medial meniscus leads to subchondral bone defects and site-specific cartilage degeneration in an experimental rat model. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014 Jul;22(7):1036-43.
- 6) Nagai M, Aoyama T, Ito A, Iijima H, Yamaguchi S, Tajino J, Zhang X, Akiyama H, Kuroki H. Contributions of biarticular myogenic components to the limitation of the range of motion after immobilization of rat knee joint. *BMC Musculoskelet*

Disord. 2014 Jul 7;15:224.

- 7) Nagai K, Aoyama T, Yamada M, Izeki M, Fujibayashi S, Takemoto M, Nishiguchi S, Tsuboyama T, Neo M, Quantification of changes in gait characteristics associated with intermittent claudication in patients with lumbar spinal stenosis. J Spinal Disord Tech. 2014 Jun;27(4):E136-42.

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

2. 学会発表

- 1) Aoyama T. Development of transport system for regenerative medicine. World stem cell summit 2014. 2014. 12. 3-12. 5. Texas, USA.
- 2) 張項凱、安田崇志、尾池真、藤岡瑠音、伊藤明良、長井桃子、太治野純一、山口将希、飯島弘貴、柿沼憲宏、青山朋樹、黒木裕士. 培養皿微細加工による間葉系幹細胞配向性変化の検討. 日本バイオマテリアル学会 第9回関西若手研究発表会. 2014. 8. 5. 京都市.
- 3) 青山朋樹、戸口田淳也. EP2 受容体作動薬を用いた軟骨再生. 第6回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会. 2014. 7. 24-7. 26. 広島市.
- 4) 山田実、西口周、青山朋樹、荒井秀典. 地域在住日本人高齢者におけるサルコペニア有症率-AWGS アルゴリズムによる検討-. 第56回日本老年医学会学術集会. 2014. 6. 12-6. 14. 福岡市
- 5) 山田実、青山朋樹、荒井秀典. チラシ配布による介護予防のためのポピュレーションアプローチクラスター無作為化比較対照試験-. 第56回日本老年医学会学術集会. 2014. 6. 12-6. 14. 福岡市
- 6) 足達大樹、西口周、山田実、青山朋樹. 地域在住高齢者における呼吸機能と骨量との関連. 第56回日本老年医学会学術集会. 2014. 6. 12-6. 14. 福岡市
- 7) 伊藤明良、青山朋樹、長井桃子、太治野純一、山口将希、飯島弘貴、張項凱、秋山治彦、黒木裕士. 関節軟骨基質再生のための至適温度の探究-三次元培養を用いた in vitro 研究-. 第49回日本理学療法学術大会. 2014. 5. 30-6. 2. 横浜市
- 8) 山口将希、青山朋樹、伊藤明良、長井桃子、太治野純一、飯島弘貴、張項凱、秋山治彦、黒木裕士. 骨髄由来間葉系間質細胞移植治療と運動との併用は骨軟骨欠損した関節軟骨の再生を促進する. 第49回日本理学療法学術大会. 2014. 5. 30-6. 2. 横浜市
- 9) 長井桃子、青山朋樹、伊藤明良、山口将希、飯島弘貴、太治野純一、張項凱、秋山治彦、黒木裕士. 8週間の関節不動により変性した軟骨は、不動解除後に変性が助長される. 第49回日本理学療法学術大会. 2014. 5. 30-6. 2. 横浜市
- 10) 青山朋樹、藤田容子、窓場勝之、南角学、富田素子、後藤公志、柿木良介、中村孝志、戸口田淳也. 大腿骨頭壊死症に対する自己骨髄由来間

- | | |
|---|---|
| <p>葉系幹細胞を用いた臨床試験におけるリハビリテーション. 第 49 回日本理学療法学会. 2014. 5. 30-6. 2. 横浜市</p> <p>11) 太治野純一、伊藤明良、張項凱、長井桃子、山口将希、飯島弘貴、青山朋樹、黒木裕士. 免荷による歩容変化は再荷重によっても回復しない後肢免荷がラットの歩容に与える影響. 第 49 回日本理学療法学会. 2014. 5. 30-6. 2. 横浜市</p> <p>12) 飯島弘貴、青山朋樹、伊藤明良、長井桃子、山口将希、太治野純一、張項凱、秋山治彦、黒木裕士. 変形性関節症モデルラットに対する緩徐な走行運動は軟骨下骨変化を予防できるのか? 第 49 回日本理学療法学会. 2014. 5. 30-6. 2. 横浜市</p> | <p>出願日 : 2013/06/21</p> <p>公開日 : 2015/0108</p> <p>2. 実用新案登録
該当なし</p> <p>3. その他
該当なし</p> |
|---|---|

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

1) 生体由来物用搬送装置

出願番号：特願2010-522603

出願日：2009/07/23

特許取得：特許5660893号

登録日：2014/12/12

2) Tissue-derived biomaterial carrier device

Patent No. : US8, 697, 430 B02

Date of Patent: Apr. 15, 2014

3) 培養細胞格納容器及びそれを用いた細胞の輸送及び／又は保管方法

特開 2015-2721

出願番号 : 2013-130781

疾病罹患の予測モデル作成：コホート研究の成果を活用して

研究分担者 中山健夫 京都大学医学研究科健康情報学 教授

研究協力者 富成伸次郎 京都大学医学研究科健康情報学 大学院生

研究要旨 近年、疫学研究のデータを用いたさまざまな予測モデルの開発に関心が高まっている。予測の対象となるアウトカムは、臨床例であれば退院・死亡、健常者が対象であれば疾病罹患など多様である。本分担課題では実際のコホート研究のデータを用いた疾病罹患の予測モデルの作成、およびその目的に適ったコホート調査管理の方法について検討を行った。

A. 研究目的

健常者を対象としたコホート研究のデータに基づいた、疾病罹患の予測モデルの作成方法、およびその目的に適ったコホート調査管理の方法について検討する。

B. 研究方法

今回予定されているのは、滋賀県長浜市で成人住民を対象に2007年から行われている「ながはま0次予防コホート事業（以下、ながはまコホート）」のデータを用いた回帰分析による変形性関節症の予測モデルの作成である。

予測因子としては、ながはまコホートに登録された住民基礎データのほか、各種問診結果・診察所見・超音波所見・X線所見・骨密度・遺伝子多型などが予定されている。これらの予測因子から、膝OA発症に伴う要介護状態の発生を予測することを目的としている。以下、予測モデルの作成方法および関連するコホート調査管理上について検討を行った。

C. 研究成果

1. データクリーニングと欠測値への対応

コホートから得られたデータは分布を概観する方法で外れ値の存在をチェックし、妥当な理由があれば訂正を行うなどのクリーニングを行う。

欠測値の存在はデータの質を落とし、そのデータに基づく予測モデルの結果の信頼性を落とす原因となる。そのため、今回のようなコホート調査では特に、測定や入力漏れによる欠測値が問題となる。これらの欠測が生じないような、また何らかの理由で測定ができない場合にもその原因が特定できる形で記録を残すようなコホートの管理・および運用が重要となる。

それでも欠測値は生じるため、欠測のパターンと量を検討したうえで、欠測値のあるデータの破棄あるいは統計的に妥当な方法による欠測値の補完を行う。

2. 予測因子のコーディング

今回は、回帰分析によるスコア作成を予定しているが、回帰分析では予測因子の一単位の増加に対しアウトカム発生の可能性が一定の割合で増加するという、いわゆる直線性を前提としている。そのため、予測因子ごとにこの直線性を評価し、直線性が保たれていない場合は対数化などの適切な

変換やカテゴリ化を行うなどの、コーディングを施す。柔軟なコーディングを可能にするため、コホート調査の時点で、できるだけ連続変数を用いるなど情報量の多い状態でデータを記録することが望まれる。

3. 変数選択

作成されるスコアに含まれる予測因子の数があまりにも多かったり、予測因子の測定に困難を伴うものであると、スコアを臨床で実際に用いる際に煩雑となる。作成されたモデルは使用されないと意味がないため、この観点から予測因子を絞り込むことが必要となる。また統計学的にも、あまりにも多くの予測因子から作成されたモデルはその妥当性が落ちることが知られているため、その意味でも予測因子を減らす必要が生じうる。

その目的のため、先行研究で関連がされているもの・臨床的に関連性が高いと考えられるものを選択する、統計学的に妥当な方法を用いて予測因子の数を減らすなどの変数選択について検討しなければならない。

4. モデルの特定

以上の仮定を経て、モデルの特定すなわち回帰分析による各予測変数の係数推定を行う。モデルは、回帰分析の前提を満たすことを確認する。

D. 考察

作成したモデルは、モデル作成に用いたデータもしくは新たな外部データをもちいて、どれほどアウトカムを的確に予測できるかという予測能の評価、すなわち妥当性の評価を行う。一般的には外部データを用いた妥当性評価がより望ましいが、それが可能になるにはコホート内で要介護状態を

生じる住民がより多く存在する必要があるため、そのサンプルサイズを念頭においたコホート運営が必要となる。

E. 結論

完成したモデルの提示方法には、スプレッドシート・ノモグラム・表などがあるが、今回は各予測因子の係数を整数値などの臨床において使いやすい数値に変換したスコア作成を行う予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産の出願・登録状況

なし

3. 学会等発表実績

様式第19

学会等発表実績

委託業務題目「変形性膝関節症の発症・増悪予測スコア作成により要介護を防止する治療戦略構築」

機関名：国立大学法人京都大学

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
Development of transport system for regenerative medicine. (口頭)	Aoyama T	World stem cell summit 2014. Texas, USA	2014. 12. 3-12. 5	国外
Computer Simulation of Total Knee Arthorplasy. (口頭)	Matsuda S	9th international congress of Chinese Orthopaedic Association	2014. 11. 21	国外
The Valgus Knee. (口頭)	Matsuda S	ICJR instructional course at the 9th international congress of Chinese Orthopaedic Association	2014. 11. 20	国外
膝関節疾患に対する標準治療と再生医療. (口頭)	松田秀一	京都リサーチパーク解説講座	2014. 11. 13	国内
人工膝関節における基礎研究. (口頭)	松田秀一	第29回日本整形外科学会基礎学術集会	2014. 10. 9	国内
Rotational freedom is necessary for tumor prosthesis of the knee- Opposes. (口頭)	Matsuda S	The 27th Annual Congress of the International Society for Technology in Arthroplasty	2014. 9. 25	国内
人工膝関節置換術～更なる成績向上を目指して～. (招待講演)	松田秀一	阪大TKAセミナー	2014. 9. 17	国内
人工膝関節置換術～現在推奨される手術手技～. (口頭)	松田秀一	第4回群馬手術手技・治療研究会	2014. 9. 5	国内
人工膝関節置換術～最近のトピックス～. (口頭)	松田秀一	第23回播磨リウマチ膠原病研究会	2014. 8. 23	国内
培養皿微細加工による間葉系幹細胞配向性変化の検討 (口頭)	張項凱、安田崇志、尾池真、藤岡瑠音、伊藤明良、長井桃子、太治野純一、山口将希、飯島弘貴、柿沼憲宏、青山朋樹、黒木裕士	第9回関西若手研究発表会	2014. 8. 5	国内
Balancing the PCL. (口頭)	Matsuda S	2014 Pacific Rim Orthopaedic Symposium	2014. 7. 31	国内
人工膝関節全置換術. (口頭)	松田秀一	JOSKASセミナー	2014. 7. 26	国内