

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 21 日現在

機関番号：84503

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25282220

研究課題名(和文) 運動療法が関節軟骨代謝に与える効果に関するバイオマーカーを用いた検討

研究課題名(英文) Effects of well-rounded exercise training on cartilage metabolism evaluated by systemic biomarkers

研究代表者

安田 義 (Yasuda, Tadashi)

公益財団法人先端医療振興財団・その他部局等・研究員

研究者番号：40314223

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 7,300,000円

研究成果の概要(和文)：X線学的に変形性膝関節症(OA)発症前・初期の女性23名、OA発症後の女性8名を対象に、持久力・筋力・柔軟性・バランス能力を向上させる運動療法を週1回90分、12週間実施し、軟骨代謝バイオマーカーを介入開始時から介入後24週まで測定した。

OA発症前・初期群では、C2Cは12、20、24週時に減少し、CTX-IIIは1、2、4、8、24週時に減少したため、運動療法によりII型コラーゲン分解抑制が起こる可能性が示唆された。一方OA発症群では、運動介入してもCPII、C2C、CTX-IIIは変化を認めずCOMPが上昇したことから、関節軟骨代謝に好影響を与えない可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We evaluated the effects of exercise training on cartilage metabolism by systemic biomarkers. Females were classified into pre-radiologically defined osteoarthritis [Kellgren-Lawrence (K-L) grade<2] or radiologically defined osteoarthritis (K-L grade>1). After a combination of aerobic, resistance, flexibility, and balance exercise trainings was assigned for 90 minutes once a week during 12 weeks, they were followed up during subsequent 12 weeks. In K-L<2 group (n=23), the training resulted in a significant decrease in the collagen degradation evaluated by carboxy-telopeptide of type II collagen at 1, 2, 4, 8, and 24 weeks as well as by collagenase-generated neopeptide of type II collagen at 12, 20, 24 weeks. In K-L>1 group (n=8), no favorable effect by the training was found on cartilage metabolism evaluated by the biomarkers of type II collagen, whereas cartilage oligomeric matrix protein (degradation marker) increased at 1, 2, 20, and 24 weeks after the initiation of intervention.

研究分野：整形外科学

キーワード：リハビリテーション 運動療法 変形性膝関節症 バイオマーカー 軟骨代謝

1. 研究開始当初の背景

高齢化に伴い、日本における変形性関節症(OA)の患者数は年々増加してきている。特に膝OAは患者数が多く、膝OAの有病率は男性42.0%、女性61.5%、有病者数は2530万人(男性860万人、女性1670万人)、有症性の膝OA患者数は780万人と推定されている[1]。膝OAによる関節軟骨障害は関節機能を低下させて運動障害を生じ、健康寿命を減少させる。膝OAの大多数は初期または中期のOAであり、保存療法の適応になる。保存療法には運動療法が含まれている。

海外では1990年代後半から膝OAに対する運動療法の無作為前向き試験が行われ、有酸素運動、筋力トレーニング、それらの組み合わせ等方法は様々あるものの、運動療法が疼痛、ADL障害の軽減に有効であると報告されている[2, 3]。本邦では、2003年から2004年にかけて日本整形外科学会を中心とした3学会が主導して膝OAに対するstraight leg raising訓練の無作為前向き試験が行われて、消炎鎮痛剤を投与した対照群で見られた疼痛、ADL障害の軽減に匹敵する効果が運動療法で得られることが実証された[4]。

近年、血液、尿中、関節液などに存在する関節構成体の代謝に関連するバイオマーカーを同定して、OAの診断、予後、治療評価に対するバイオマーカーの有用性が検討されてきた。その結果、2011年にOsteoarthritis Research Society International(OARSI)は、関節軟骨破壊・合成に関連するバイオマーカーとして尿中carboxy-telopeptide of type II collagen(CTX-II)、尿中collagenase-generated neopeptide of type II collagen(C2C)、血清type II collagen carboxy-propeptide(CPII)、血清cartilage oligomeric matrix protein(COMP)などがOAの診断、予後、治療評価に有用であると報告した[5]。運動療法によるバイオマーカーの変動を検討した海外の研究として、2006年にSwedenから運動療法は膝OA患者の血清COMPに有意な影響を与えないという報告[6]、2008年にUSAから運動療法は膝OA患者の血清COMP、ヒアルロン酸、antigenic keratin sulfate、TGF- β に有意な影響を与えないという報告[7]が挙げられる。しかしながら、尿中CTX-II、尿中C2C、血清CPIIは検討されていないこと、OA進行度の違いによる運動療法効果の検討がなされていないこと、対象者のBMIが日本人に比べて大きいこと(前者は平均 \sim 29、後者は平均33 \sim 34)等が問題である。また本邦では、関節軟骨代謝バイオマーカーを用いて膝OAに対する運動療法の関節軟骨代謝に及ぼす効果について検証している報告は無い。

自立している高齢者の介護予防や要介護高齢者の機能改善のために、筋力トレーニングが必須であることが、近年明らかになって

きた。アメリカスポーツ医学会は中高年者や高齢者の健康づくりに必要なトレーニングとして、ウェルラウンディド・トレーニング(well-rounded training)という抵抗負荷運動(筋力づくり)、全身持久力のための有酸素運動、柔軟性運動を複合させたトレーニングが効果的であると薦めていて[8]、複合運動の効果は多くの研究で実証されている。天理大学体育学部では、中高齢者を対象に健康づくり・介護予防に必要な運動トレーニング、特に持久力・筋力・柔軟性・バランス能力を向上させるトレーニング法(大腿四頭筋を主体とした下肢トレーニングが主体となる)を開発・指導するとともに、その効果を判定する体力測定評価システムを開発・発展させてきた[9]。本学の指導するトレーニングにより持久力・筋力・柔軟性・バランス・歩行能力が改善することが既に判明している。

初期OAに対する保存的治療の目的には疼痛の改善、日常機能改善が含まれるが、関節機能を維持するためには初期OAもしくはOA発症前段階における関節軟骨を温存することが必要であり、健康寿命の延長につながると考えられる。したがって、OAが発症する前段階、初期OAに対する保存療法として、関節軟骨破壊を防止して軟骨温存に有効な運動療法を開発することは重要なことである。そのために、現在行われている持久力・筋力・柔軟性・バランス能力を向上させる中高齢者向けのトレーニングが関節軟骨代謝に及ぼす効果について、バイオマーカーを用いて検証することの必要性に思い至った。

2. 研究の目的

中高齢者の持久力・筋力・柔軟性・バランス能力を向上させるための複合的トレーニングが関節軟骨代謝(合成、分解)に及ぼす効果について、関節軟骨合成、分解に関連するバイオマーカーである尿中CTX-II、尿中C2C、血清CPII、血清COMPを用いて検証する。

健康運動教室に参加する中高齢者を対象に、以下の項目を明らかにする。

- (1) OA進行度による運動療法の効果、特にOA発症前段階、初期OAに対する効果を検証する。
- (2) 運動療法介入が関節軟骨に与える効果の持続期間を検証する。
- (3) 運動療法が関節軟骨に与える効果と、疼痛、機能改善との関連性について検証する。
- (4) 軟骨代謝へ効果を及ぼす運動療法介入期間を検証する。

3. 研究の方法

持久力・筋力・柔軟性・バランス・歩行能力の改善効果がすで実証されている現行の運動療法プログラム[9]が関節軟骨代謝に

与える効果を、血清・尿中バイオマーカーを測定することで検証した。

(1) 対象

医療法人平和会が主催する奈良地域の健康運動教室に参加する中高齢者、運動教室参加を待機している中高齢者を対象とした。天理大学が推奨する運動療法(1回あたり90分間)[9]を、監督下に週1回、12週間実施した。介入開始から経時的に評価を行い、24週時に最終評価した。

(2) 方法

運動療法介入開始時における対象者の膝 OA 進行度を、X線学的に Kellgren-Lawrence grade (K-L grade) で分類した [10]。

運動教室参加日に持参する早朝尿から尿中 CTX-II、尿中 C2C を、参加日に採血して得た血液サンプルから血清 CPII、血清 COMP を、それぞれ ELISA で測定した。(単位はすべて ng/ml)

運動療法介入期間終了後にも、4週間ごとに定期的に採尿、採血して、介入開始後 24 週時に介入効果継続の有無について検討した。

膝関節痛を VAS (visual analog scale) で評価した。

ADL 機能を、OA 患者機能評価尺度 (JKOM) [11] で評価した。

天理大学で開発した5種目の体力テストで持久力・筋力・柔軟性・バランス・歩行能力を評価した [12]。

4. 研究成果

(1) 対象者

対象は 34 名で全例女性、そのうち 3 名が脱落し、残り 31 名が最終 24 週時点まで研究完遂できた。X線学的に OA 発症前段階、初期である K-L grade \leq 1 は 23 名、OA が既に発症している K-L grade \geq 2 は 8 名であった。運動療法介入開始時のデータを示す。

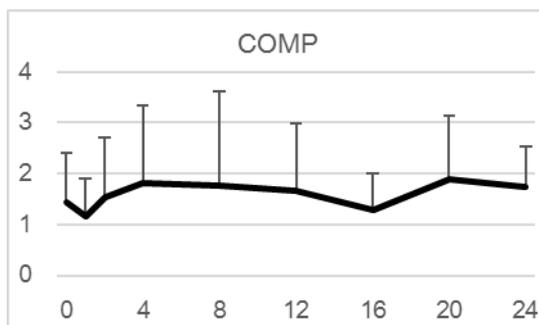
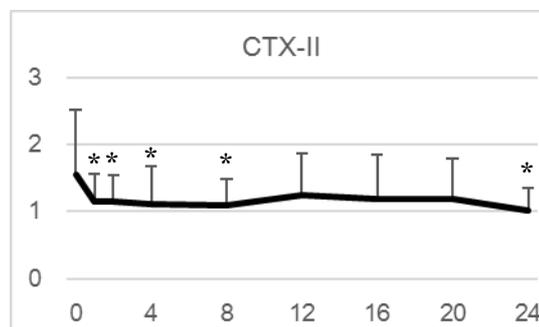
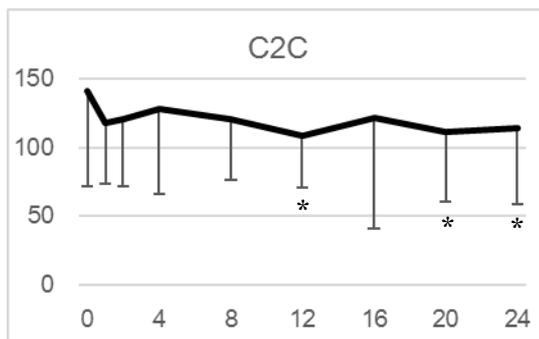
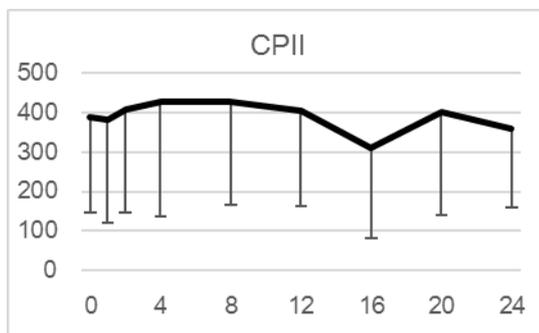
K-L grade	n	年齢(歳)	身長(cm)	体重(kg)	BMI
\leq 1	23	57.9 \pm 5.6	155.1 \pm 3.4	52.5 \pm 4.7	21.8 \pm 1.9
\geq 2	8	64.3 \pm 5.6*	157.9 \pm 4.0	55.3 \pm 6.5	22.7 \pm 2.5

*p<0.05 vs K-L grade \leq 1

(2) 運動療法が軟骨代謝に与える効果

K-L grade \leq 1 群

II型コラーゲン合成のバイオマーカーである CPII は運動療法介入開始時と比べて 24 週後まで有意な変化を認めなかった。II型コラーゲン分解のバイオマーカーである C2C は介入開始後経時的に減少して 12 週時に有意に減少した。その後減少を維持して介入開

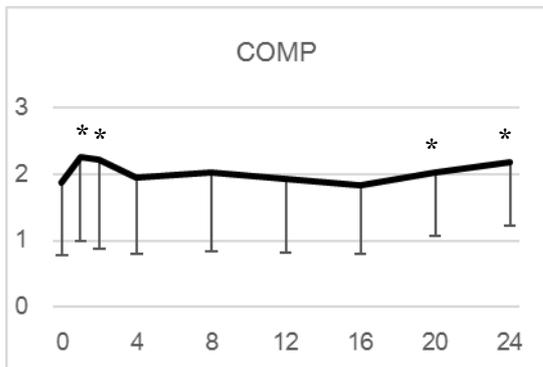
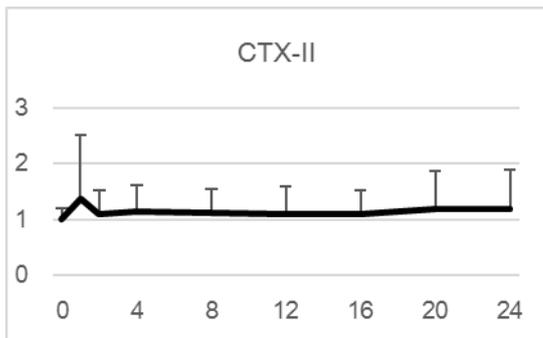
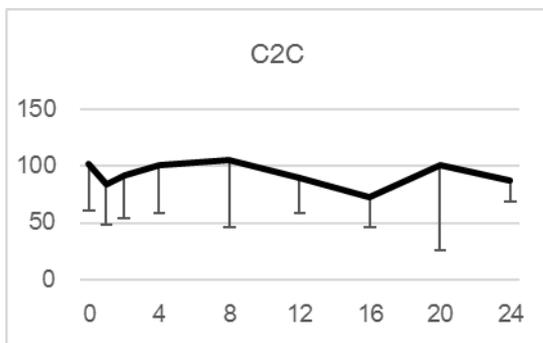
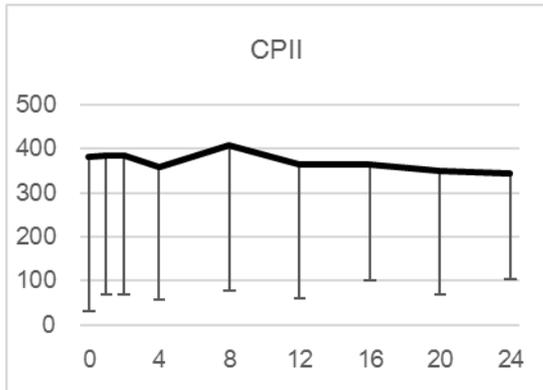


始後 20 週、24 週(介入終了後 8 週、12 週)でも有意に減少していた。II型コラーゲン分解のバイオマーカーである CTX-II は、介入開始後 1 週で有意に減少した。その後は経時的な変化は少なかったが、運動療法介入開始時と比べて 2、4、8、24 週時に有意に減少していた。軟骨分解のバイオマーカーである COMP は、介入開始時と比べて介入後 24 週時までには有意な変化を認めなかった。

K-L grade \geq 2 群

CPII、C2C、CTX-II には、運動療法介入開始時と比べて介入開始後 24 週(介入終了後 12 週)時までには有意な変化を認めなかった。COMP は、介入後 1 週時、2 週時と有意

に増加し、その後介入開始時まで低下し、介入開始後 20 週時、介入開始後 24 週時に再度有意に増加した。



(3) 運動療法が総合体力年齢に与える効果

K-L \leq 1 群、K-L \geq 2 群ともに体力テスト評価に基づく総合体力年齢は、介入開始時に比べて介入 24 週最終評価時で有意に改善した。

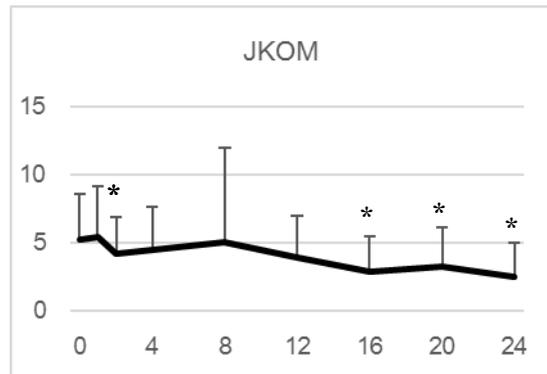
	K-L grade \leq 1		K-L grade \geq 2
開始時	50.4 \pm 10.6	開始時	58.1 \pm 6.8
最終時	36.0 \pm 8.2*	最終時	45.0 \pm 6.7*

*p<0.05

(4) 運動療法が JKOM に与える効果

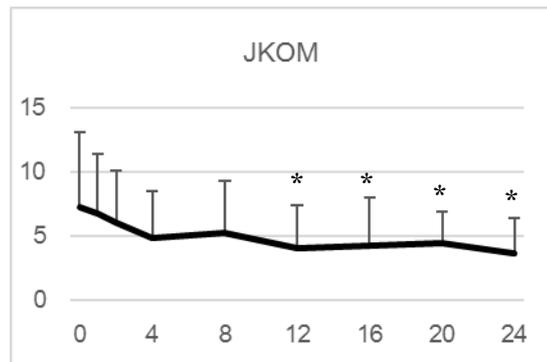
K-L grade \leq 1 群

JKOM は、運動療法介入開始時に比べて介入後 2 週時、16 週時、20 週時、24 週時で有意に改善した。



K-L grade \geq 2 群

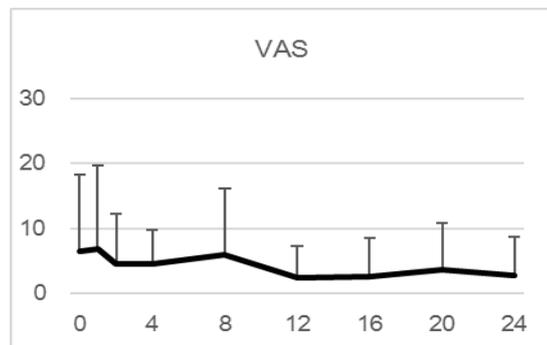
JKOM は、運動療法介入開始時に比べて介入後 12 週時、16 週時、20 週時、24 週時で有意に改善した。



(5) 運動療法が VAS に与える効果

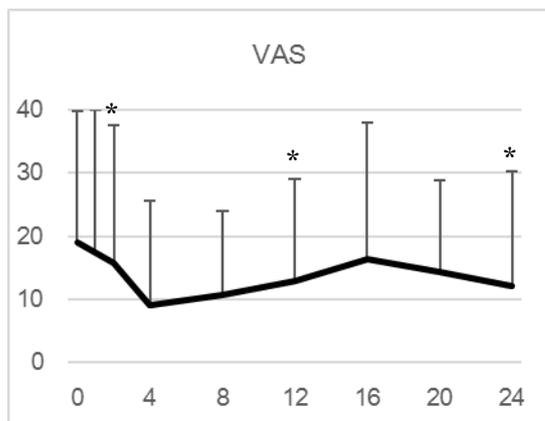
K-L grade \leq 1 群

VAS は介入開始後改善傾向を示したが、介入開始時に比べて有意な差を認めなかった。



K-L grade \geq 2 群

VAS は、運動療法介入開始時に比べて介入後 2 週時、12 週時、24 週時に有意に改善した。



(6) バイオマーカーと総合体力年齢、JKOM、VAS との相関

K-L \leq 1 群、K-L \geq 2 群ともに、軟骨代謝バイオマーカーと総合体力年齢・JKOM・VAS との間に、有意な相関を認めなかった。

(7) まとめ

今回のバイオマーカー測定結果から、KL \leq 1 である OA 発症前・初期段階に持久力・筋力・柔軟性・バランス能力を向上させるトレーニングを行わせると、軟骨における II 型コラーゲン分解が抑制される可能性が示唆された。12 週間の運動療法介入後さらに 12 週後の時点でも軟骨代謝に及ぼす効果が確認できた。これまでの我々の報告 [9] と同様に、総合体力年齢、JKOM も改善を認めた。

KL \geq 2 群の対象者が少なかったこと (8 名) KL \leq 1 群に比べて KL \geq 2 群の対象者の年齢が有意に高かったこと (60 歳以上が 8 名中 7 名) は本研究の限界ではあるが、OA が既に発症している KL \geq 2 の 60 歳以上の女性に運動療法で介入しても関節軟骨代謝に好影響を与えない可能性が示唆された。しかしながら、膝 OA に対する運動療法の効果に関するこれまでの報告 [2-4] と同様に、総合体力年齢、JKOM、VAS は改善された。

< 引用文献 >

- J Bone Miner Metab. 2009; 27: 620-8
Ann Rheum Dis 2013; 72: 1125-35
Osteoarthritis Cartilage 2015; 23: 1071-82
日整会誌 2005; 79: S9
Osteoarthritis Cartilage 2011; 19: 515-42
BMC Musculoskeletal Disorders 2006; 7:98
Osteoarthritis Cartilage 2008; 16: 1047-53
Med Sci Sports Exerc 2009; 41:

1510-30

健康医科学 2004; 19: 53-61
Ann Rheum Dis 1957; 16: 494-502
J Rheumatol 2005; 32: 1524-32
体力テスト：パワーテスト・筋持久力テスト・筋力テスト・巧緻性テスト・柔軟性テスト・瞬発力テスト・スキルテスト・全身持久力テスト・調整力テスト・敏捷性テスト・平衡性テスト。最新スポーツ科学事典、(平凡社) 2006; 634-6

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表](計 1 件)

Azukizawa M, Ito H, Yasuda T, Furu M, Hamamoto Y, Fujii T, Morita Y, Okahata A, Masamoto K, Matsuda S.

Effect of an exercise therapy on systemic biomarkers for cartilage metabolism.

EULAR 2016, 2016. 6. 8-11, London, UK.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

安田 義 (YASUDA Tadashi)

公益財団法人先端医療振興財団・研究員

研究者番号：40314223

(2) 研究分担者

中谷 敏昭 (NAKATANI Toshiaki)

天理大学体育学部・教授

研究者番号：60248185

坪山 直生 (TSUBOYAMA Tadao)

京都大学医学研究科・教授

研究者番号：90261221

荒井 秀典 (ARAI Hidenori)

京都大学医学研究科・教授

研究者番号：60232021

(平成 27 年度まで研究分担者)

松田 秀一 (MATSUDA Shuichi)

京都大学医学研究科・教授

研究者番号：40294938

(平成 27 年度から研究分担者)

伊藤 宣 (ITO Hiromu)

京都大学医学研究科・准教授

研究者番号：70397537

(平成 27 年度から研究分担者)

(3) 研究協力者

松田 誠 (MATSUDA Makoto)

小豆澤 勝幸 (AZUKIZAWA Masayuki)

濱本 洋輔 (HAMAMOTO Yosuke)