

平成 22 年 5 月 17 日現在

研究種目： 基盤研究 (B)
 研究期間： 2007～2009
 課題番号： 19390389
 研究課題名 (和文) 新潟県の高齢化モデル地区での骨粗鬆症・変形性関節症の相互関係の検討とリスク評価
 研究課題名 (英文) Evaluation of a causal relationship between osteoarthritis and osteoporosis in the aging rural areas of Niigata prefecture
 研究代表者
 遠藤 直人 (ENDO NAOTO)
 新潟大学・医歯学系・教授
 研究者番号： 10251810

研究成果の概要 (和文)：

X 線上の膝 OA 変化と軟骨・骨の代謝マーカーである尿中 CTX-II・NTX-I 値との関連を、約 1000 名の住民検診群と、約 100 名の骨粗鬆症性骨折の患者群で検討した。CTX-II は OA が進行するにつれて、特に閉経後女性において高値となった。ただし、両群とも 80 歳を超える高齢者では、進行した OA が多いこともあり、OA の程度とマーカーとの関連を認めなかった。CTX-II は膝 OA のマーカーとして閉経後から 80 歳程度までの女性で有用と考えられた。また、骨粗鬆症患者においては、同年代の一般住民群に比べ有意ではないがやや CTX-II が高値の傾向を認め、膝 OA との緩やかな関連が示唆された。

研究成果の概要 (英文)：

A relationship between radiographic knee OA change and the value of cartilage/bone biomarkers was investigated in 1,000 subjects of Matsudai medical checkup cohort and 100 patients who had osteoporotic fractures. As OA knee grades become worse, the value of urine CTX-II became higher in post-menopausal women. However, women greater than 80 years old showed no obvious relationship between OA grade and biomarkers. These indicate that CTX-II is a useful biomarker for evaluating knee OA grades in approximately 60- to 80-year-old women. In osteoporotic patients, slightly higher value of CTX-II were observed comparing with the same age group of Matsudai cohort, suggesting that very mild correlation might exist between osteoporosis and radiographic knee OA.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	10,400,000	3,120,000	13,520,000
2008 年度	2,500,000	750,000	3,250,000
2009 年度	500,000	150,000	650,000
年			
年			
総計	13,400,000	4,020,000	17,420,000

研究分野： 医歯薬学

科研費の分科・細目： 外科系臨床医学・整形外科

キーワード： 変形性膝関節症、バイオマーカー、II 型コラーゲン代謝産物 (CTX-II)、骨粗鬆症

1. 研究開始当初の背景

|

高齢者社会の現在、骨粗鬆症ならびに変形性関節症(OA)は最も頻度の高い疾患のひとつであり、患者のADLを障害しQuality of Life(QOL)を著しく低下させる。本症の病態解明が医学上の貢献、国民生活におよぼす効果ははかりしれない。現在までのところ、骨粗鬆症に対する評価および薬物治療は以前に比べ進歩し、massとしてみた場合の骨折予防効果が有意に見られる薬物も存在するようになった。しかし、骨折そのものが主に転倒により起こることを考えると、下肢の支持性(関節症)の評価が、今後は大変重要である。

OAについては、疾患そのものの進行を抑制する治療法は現時点では存在せず、比較的早期のOAでは対症療法が行われ、変形と疼痛の悪化した進行例に対し人工関節置換術などの手術療法が行われている。近年では、関節の支持性に大きく関与する軟骨下骨(軟骨の支えとなる骨)の劣化と、それに続く骨硬化がOAの原因の一つになりうるという報告が見られるように、骨粗鬆症とOAの関連の可能性を示す研究結果が見られるようになってきた。

我々は、過去の新潟県における大規模臨床研究により、1)新潟県全県調査により、骨粗鬆症によって起こりうる大腿骨近位部骨折は近年増加傾向にあり、その歯止めが大切であること、2)新潟県佐渡市を対象にした調査により、骨粗鬆症によって起こりうる大腿骨近位部骨折患者において、25-OH Vitamin D値が減少していること、さらに3)新潟県旧松代町(現十日町市)における21年間のOA疫学調査によるOAのリスク因子についての知見を得た。これらの調査を背景として、骨粗鬆症とOAの相互のリスク評価を同時に行い、その関連性を広く調査することが、重要であるとの着想に至った。

2. 研究の目的

新潟県内で高齢化が進む二つの地区は、住民の移動も少なく、コホート研究に適した地域である。松代住民検診をベースとした研究では、X線上の膝OAの変化と、尿中の骨・軟骨バイオマーカーを比較し、横断的には、単年度のX線上の所見と、各バイオマーカーの関連を調べ、縦断的には、過去にX線撮影を行った群について、X線上の進行の有無と、バイオマーカーとの関連を調べ、骨粗鬆症(骨吸収亢進)がどのくらい関与するか調査することである。また、骨粗鬆症性骨折患者を対象とした研究では、膝OAのグレードやCTX-II値を検証し、住民検診群と比較を行うことで、骨粗鬆症とOAとの間にどのような関連があるかを検討する。

3. 研究の方法

①新潟県旧松代町(現十日町市)にて毎年7月に住民約2000人を対象に基本住民検診が行われる。2007年の検診時に、informed consentの得られた方を対象として、両膝立位X線を撮影し、変形性膝関節症の有無(X線グレードを0からIVまでの5段階で評価し、G0・1(非OA群)、G2、G3・4の3群に分けて解析)と骨・軟骨代謝マーカー(尿中NTX-IIならびにCTX-IIを測定)との関連を横断的に、また、過去のX線との対比を含めて、マーカーとの関連を縦断的に検討した。

②佐渡総合病院を受診する大腿骨頸部骨折および骨粗鬆症性脊椎圧迫骨折患者において、informed consentの得られた方を対象として、両膝立位X線を撮影し、変形性膝関節症の有無と骨・軟骨代謝マーカーとの関連を横断的に検討した。

③上記の二つの検討から、主に高齢者を対象として、膝OAのグレード分類、NTX-I値並びにCTX-II値を比較し、一般住民と骨粗鬆症性骨折患者における膝OAの程度を評価した。

4. 研究成果

(1)松代検診の結果

2007年の住民検診より、最終的に1040名の対象者を得て、各種の解析を行った。

①軟骨代謝マーカーCTX-IIとX線による変形性膝関節症グレードとの関連(図1)

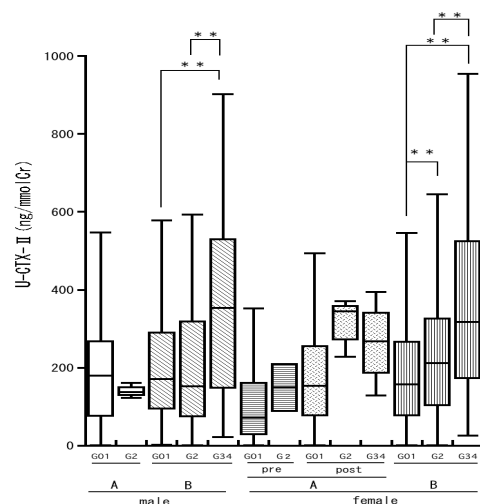


図1

(A:40~59歳、B:60~79歳、pre:premenopausal、post:postmenopausal、**: $p < 0.01$)

60 歳以上の対象者において、OA グレードの進行とともに有意に数値が上昇し、関節症のマーカーとして有用な可能性が示された。

② 骨代謝マーカー NTX-I と X 線による変形性膝関節症グレードとの関連 (図 2)

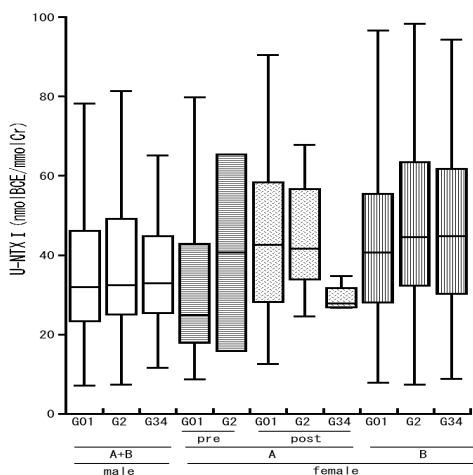


図 2

(A:40~59 歳、B:60~79 歳、pre: premenopausal、post:postmenopausal)

明らかな関係は確認できず。

③ 2000 年から 2007 年への OA グレード変化と CTX-II・NTX-I 値との関連について

2000 年から 2007 年にかけて、X 線上の OA を発症したと考えられる群 (発症群)、並びに OA グレードが進行したと考えられる群 (進行群)、いずれにおいても CTX-II 値が同年代の非発症群、非進行群に比べて、女性において有意に高値となっていた。

2000 年の時点の各マーカーの値が不明であるため、発症・進行の将来予測が可能となるまで至っていないが、2007 年のデータにより CTX-II のマーカーとしての有用性が示された。NTX-I は明らかな有意差を認めなかった。

今後は、2010 年に X 線撮影を含めた追跡調査を行い、2007 年のデータが発症・進行にどのように関連するのか検討していく予定である。

④ 松代検診群での年齢による膝 OA の進行について

70 歳以上の女性 317 例を対象とすると、年齢と膝 OA グレードの間に相関関係を認めしたが、80 歳以上の女性 73 例を対象を絞ると明らかな相関関係を認めなくなった。

80 歳以上の高齢者では、半数以上が OA グレード 3・4 であったためと思われた。

(2) 佐渡での結果

女性の患者 58 例(平均 84.2 歳)における、年齢、膝 OA グレード、CTX-II (平均 314.2 ± 249.0)、NTX-I (97.9 ± 55.4) の各相関関係を検討した。ただし、骨折後のため、17 例で膝 X 線撮影が臥位となった。

① 年齢は、OA グレード、CTX-II、NTX-I と緩やかな正の相関を示したが、例数の関係からいずれも有意なものではなかった。

② OA グレードと CTX-II、NTX-I の関係は明らかな関連を認めなかった。

(3) 松代群と佐渡群の比較

OA グレードと CTX-II 値に有意な関連を認めた松代の閉経後女性群と比較して、佐渡の女性患者群は高齢であり、骨粗鬆症骨折を有する群である (そのため NTX-I は高値を示していた)。

そこで、上述の松代群のより抽出した 80 歳以上の高齢女性を比較対象とすると (73 例、平均 82.3 歳) CTX-II 値は 263.7 ± 185、NTX-I 値は 48.8 ± 29.4 であった。佐渡患者群で明らかに NTX-I が高値であり、CTX-II 値も有意ではないがやや高値となっていた。

OA グレードとの関連については、松代高齢女性群においても CTX-II との関連に有意差がなくなる結果となり、平均 80 歳を超える高齢者群では、横断的にみてバイオマーカーの有用性はなくなると思われ、個々の例での経時的評価が必要である。

変形性膝関節症の評価からみた骨粗鬆症との関連であるが、両群ともに高齢者であり、進行したグレード 3・4 の全体に占める割合がもっとも多い傾向は同じであった。松代検診群は一般住民検診であるため、同群は年齢相応の骨粗鬆症状態であると仮定すれば、CTX-II 値は佐渡群の方がやや高値であった。X 線上の OA 膝の程度には大きな差はないものの、マーカー値から推測するに、骨粗鬆症は OA に対し、何らかの形で危険因子となりうる可能性が想定される。今後のさらなる検討が重要である

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)

[雑誌論文] (計 1 件)

Tanishi N, Yamagiwa H, Hayami T, Mera H,

Koga Y, Omori G, Endo N. Relationship between radiological knee osteoarthritis and biochemical markers of cartilage and bone degradation (urine CTX-II and NTX-I) : The Matsudai knee osteoarthritis survey. J Bone Miner Metab. (査読有り) 27, 2009, 605-12.

〔学会発表〕(計4件)

①田西信睦ら 膝関節の X 線学的関節症性変化と軟骨および骨代謝マーカー(尿中 CTX-II, NTX-I) は関連している —松代膝検診より— 日本整形外科学会 2009 年 5 月 14-17 日, 東京

②速水正ら 変形性膝関節症の発生、進行における骨・軟骨代謝マーカー測定の意味について —松代膝検診の結果より— 日本整形外科学会 2009 年 5 月 14-17 日, 東京

③Yamagiwa H, et al. The Relationship between Radiological Grade of Knee Osteoarthritis and Biochemical Markers of Cartilage and Bone Degradation (Urine CTX-II and NTX-I) : The Matsudai Knee Osteoarthritis Survey. OARSI (Osteoarthritis research society international), 2009 年 9 月 10-13 日, モントリオール、カナダ

④Hayami T, et al. Association of Cartilage Degradation Marker; Urinary C-Terminal Telopeptide of Collagen Type II (CTX-II) With Radiological Knee Osteoarthritic Changes at Baseline and 7 Years Longitudinal Follow-Up in a Rural Japanese Population. -Matsudai Knee OA Survey- OARSI, 2009 年 9 月 10-13 日, モントリオール、カナダ

6. 研究組織

(1) 研究代表者

遠藤 直人 (ENDO NAOTO)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号 : 10251810

(2) 研究分担者

山際 浩史 (YAMAGIWA HIROSHI)

新潟大学・医歯学総合病院・助教

研究者番号 : 40377164

大森 豪 (OMORI GO)

新潟大学・学内共同利用施設等(超域研究機構)・教授

研究者番号 : 70283009

両名ともに H19→H20 に連携研究者へ

(3) 連携研究者