

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 3 日現在

機関番号：11101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2013

課題番号：21500676

研究課題名(和文)変形性膝関節症および膝前十字靭帯の発生意因および予防に関する疫学的研究

研究課題名(英文) Cohort study and preventive approach for knee osteoarthritis and anterior cruciate ligament injury

研究代表者

石橋 恭之 (Ishibashi, Yasuyuki)

弘前大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：80292142

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円、(間接経費) 1,080,000円

研究成果の概要(和文)：地域住民健診から、変形性膝関節症の危険因子は女性、加齢、肥満、メタボであり、膝痛がロコモに強い影響を与えていた。また、血液中のヒアルロン酸濃度が高ければ変形性膝関節症が進行しやすく、運動療法の効果も少なかった。

小学5年生から中学3年生までのジャンプ着地時の下肢アライメントを縦断的に観察すると、いずれの年齢においても女子で外反角度が大きく、成長とともにその角度は増加した。また、体幹トレーニングを8週間(週4回以上、1回10分程度)行ったところ、ジャンプ着地動作時の体幹屈曲角度の増加、膝外反モーメント及び体幹の側方移動量が減少し、ACL損傷予防に効果的であった。

研究成果の概要(英文)：Iwaki Health Promotion Project revealed that the risk factors for knee osteoarthritis were aging, female, obesity, and metabolic syndrome. Furthermore, the presence of knee pain causes locomotive syndrome. Serum hyaluronan is a biomarker for knee osteoarthritis, and its elevation predicted progression of knee osteoarthritis. Also, effect of exercise therapy for knee osteoarthritis was less in those with higher serum hyaluronan.

Valgus alignment was risk for ACL injury. In pubertal, valgus alignment of females is larger than males, and its angle become progressed with aging. On the contrary, preventive training approach for trunk stability (10 minutes training, 4 times a week) was effective. At landing, trunk bending angle increased, valgus moment decreased and trunk lateral instability decreased. Trunk stabilizing training for pubertal age has potential to prevent ACL injury.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学・応用健康科学

キーワード：変形性膝関節症 膝前十字靭帯 予防 疫学

1. 研究開始当初の背景

本邦における膝 OA の患者数は 500 万から 1000 万人とも言われており、現在のところその進行を抑制し自然経過を変えうる有効な治療法は確立されていない。今後ますます増加する高齢者の QOL の向上、また医療経済の面からも膝 OA 発症原因の解明と予防対策が求められているが、本邦における大規模かつ詳細な疫学調査は少なく、膝 OA の進行促進因子の解明は十分なされていないのが現状である。

また、若年・青年期における膝前十字靭帯 (ACL) 損傷は、スポーツの興隆と共に年々増加傾向にある。米国の統計によると 10 万人に対して年間 50 人程度発生するとされているが、本邦における ACL 損傷発生頻度に関する詳細な研究は皆無である。ACL 損傷の治療に関しては、数多くの生体力学的基礎研究や治療成績に関する臨床研究があり、過去 30 年間における医学論文は 3500 編以上を数える。しかし、基礎的な ACL 損傷の疫学調査は非常に少なく、特に本邦において詳細な前向き調査は皆無に等しい。スポーツによる ACL 損傷の大部分は受傷膝に直接外力が加わらずに生じる非接触型損傷であることから、受傷には選手個人が有する身体的素因や運動能力といった内的要因の関与が推察され、それらのリスクファクターを修正・改善することによって ACL 損傷の予防が可能となる。

2. 研究の目的

我々は平成 17 年度より、弘前大学、弘前市 (旧岩木町)、および青森県総合健診センターの共同研究事業として開始された「岩木健康増進プロジェクト」において、岩木町住民の詳細な 10 年間の前向き調査を開始している。本プロジェクトを有効活用することで、高齢者における膝 OA の自然史観察とリスク因子の解析が可能になると考えている。また、地域在住の全小中学生を対象とした小中学生健診を活用することで ACL 損傷の発症要因の解明と予防対策の検討を行うことを目的とする。

3. 研究の方法

a. 変形性膝関節症の疫学研究

対象： 青森県弘前市岩木地区に在住する一般住民 (2009 年度：833 人、2010 年度：929 人、2011 年度：809 人、2012 年度：1016 人、2013 年度：1054 人) であり、住民健診の受診時に、本研究参加を了承した者とした

調査項目：

(1) アンケート調査：全対象者に、年齢、性別、既往歴の他に、生活習慣についての項目など多岐に及ぶアンケート調査を実施。膝症

状 (膝 JOA score、JKOM、KOOS score、両膝痛 VAS) や生活動作 (ロコモ指数、転倒回数)、QOL (SF-36) に関する質問も多く行った

(2) 膝関節直接検診：両膝の可動域測定、圧痛の有無、膝蓋跳動などを評価した。

(3) 血液検査：全血液検査項目は多岐にわたるが、2008 年度には全体対象者において、膝 OA の重症度を反映する biomarker として血清ヒアルロン酸濃度の測定を行った。

(4) レントゲン撮影：2008、2010、2012、2013 年度に、希望者において膝関節レントゲン撮影を施行した。

(5) 身体測定：骨密度、身体組成値の測定を行った。

(6) 身体機能評価：握力、長座体前屈、棒反応、ファンクショナルリーチテスト、開眼片足立ち試験、Timed Up and Go (TUG) など。

解析方法： 上記のデータを実施年ごとに集計しての横断的研究と、2008 年度を baseline とした 5 年間の縦断解析を行った。

b. 膝 ACL 損傷の発症要因の疫学調査

対象： 膝 ACL 損傷発症要因に関する疫学調査では岩木地域在住の小学 5 年生を対象に 5 年間の前向き調査を行った。ACL 損傷予防トレーニングとしての体幹トレーニングによる介入研究は大学女子バスケットボール部に所属する選手とした。

調査項目：

(1) アンケート調査：全対象者に、年齢、性別、既往歴の他に、生活習慣、スポーツ実施状況についての項目など多岐に及ぶアンケート調査を実施。膝症状 (膝 JOA score、JKOM、KOOS score、両膝痛 VAS) や生活動作 (ロコモ指数、転倒回数)、QOL (SF-36) に関する質問も多く行った

(2) ジャンプ着地動作における動的下肢アライメント：全対象者に解剖学的ランドマーク計 8 カ所に反射マーカーを貼付し、高さ 23 cm の台上から両足着地後直ちに最大垂直跳びを行わせ、ビデオ撮影を行った。ビデオ解析では最初の両足接地の瞬間 (接地時) と上体の最下点 (膝関節最大屈曲時) の各時点の画像を取り込み、マーカー間距離の計測を行った。両膝間距離を両股関節間距離で標準化した値 (K/H 比) を求め、膝外反の指標とした。

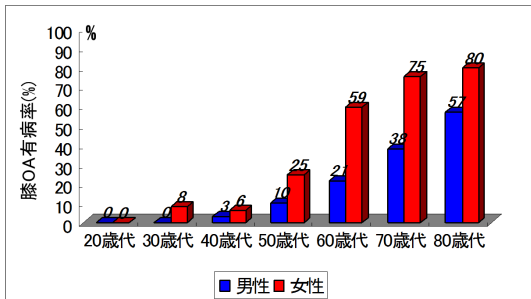
(3) 体幹トレーニングによる介入研究：通常練習に加えて 8 週間、週 4 回以上、1 回 10 分程度の体幹トレーニングを行わせた。トレーニング前後のジャンプ着地動作における関節キネマティクス、キネティクスを 3 次元動作解析で評価した。

解析方法： 上記のデータを実施年ごとに集計しての横断的研究と、2008 年度を baseline とした 5 年間の縦断解析を行った。

4. 研究成果

a. 変形性膝関節(膝 OA)の疫学調査

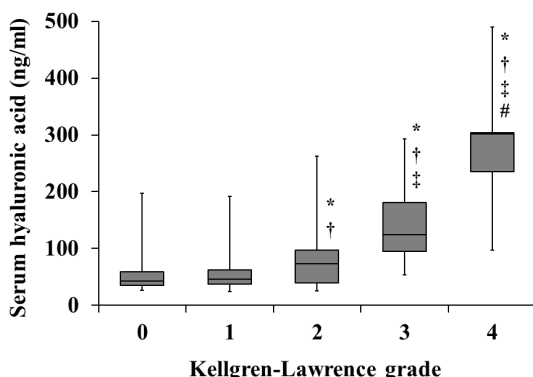
X線学的膝 OA 有病者は、40 歳代までは少ないものの、加齢とともに増加し、60 歳以降の女性ではその有病率は 50%以上に達した。



また、膝 OA 有病者のリスク因子として「加齢」「肥満」「女性」が検出された。さらに、内科的素因との関連を検討したところ、肥満を基盤とするメタボリックシンドロームとの有意な相関関係を認めた。このことは現在、メタボ解消に取り組む内科的なアプローチが、膝 OA の進行や症状増悪の抑制に相乗的に効果を発揮する可能性があり、積極的な運動介入の必要性も支持する結果が示された。また、膝痛の存在はロコモティブシンドロームに最も影響を与える因子であることも明らかになっており、その対策が重要といえる。

	男性(289名)		女性(500名)	
	膝OA(-)	膝OA(+)	膝OA(-)	膝OA(+)
腹囲 (cm)	84.6±7.4	84.5±7.9	80.5±8.2	85.2±9.6*
体脂肪率 (%)	19.2±5.1	19.1±6.3	28.4±6.0	31.4±7.5*
内科疾患				
脂質異常症 (%)	9.1	11.5	8.6	22.1*
高血圧 (%)	23.5	38.5*	17.8	50.5*
糖尿病 (%)	7.8	7.7	1.0	4.3*
メタボリックシンドローム (%)	22.2	23.1	5.1	15.4*

進行期膝 OA への悪化を抑制するために、膝 OA を早期検出し、予防的介入を行う目的で、我々は血清 biomarker に着目し、調査を進めてきた。血清ヒアルロン酸濃度(sHA)は膝 OA に伴う滑膜炎の状態を反映する marker の一つであると考えられており、当科で行った横断研究からは多関節に OA を合併する高齢者においても sHA が膝 OA の重症度を特異的に反映していることを明らかにした。また、重症度のみならず、膝痛の程度とも高い相関関係を示すことが明らかとなった。



さらに、5 年間の縦断的解析からは sHA が高値を示す膝 OA 有病者では関節裂隙の狭小化が早く進行し、重症度が有意に増加していた。また、このことは膝 OA 有病者のみならず、健常膝と判定された高齢者においても同様の結果が示されている。膝 OA の進行を予測する手段は多くなく、本調査より、sHA により膝 OA の活動性を評価することが、将来的な膝 OA の進行を予測しうる可能性が示された。sHA は膝 OA の活動性を示すため、高値例では運動療法の効果が少ないことも報告した。

	KL grade 0, 1		KL grade 2, 3	
	β	p-value	β	p-value
関節裂隙狭小化	0.15	0.021	0.24	0.008
骨棘形成	-0.05	0.422	0.25	0.017

また、本研究過程において、膝 OA に対する運動療法の効果検証も行ってきた。本地域は 11 月から 4 月にかけては雪による影響が強く、農家では仕事による消費エネルギーが減少し、屋外でのワーキングなどの軽負荷運動療法もできないことから、体重が増加し、肥満度が全国でも高いことが知られる。約半年間週に一度の運動教室を開催し、冬期間の体重増加の抑制と筋量の増加が可能であることを示した。これは膝 OA やロコモティブシンドロームのリスクを軽減するという意味で効果的と考えることができる。

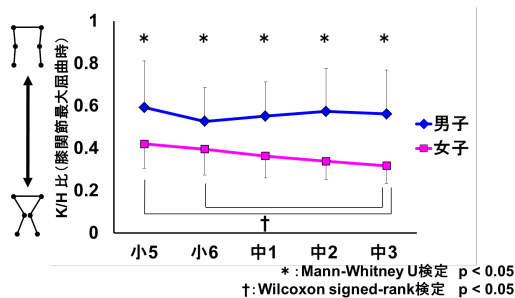
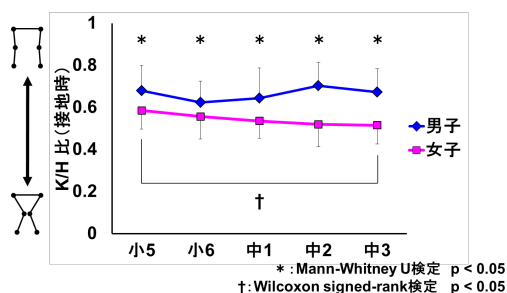
今後も膝 OA の自然史を観察していく予定である。内科疾患や生活習慣、環境因子を含めた多面的な評価から病態解明を進める。

b. 膝前十字靭帯(ACL)損傷の疫学調査

ジャンプ着地動作における動的下肢アライメントの経時的変化

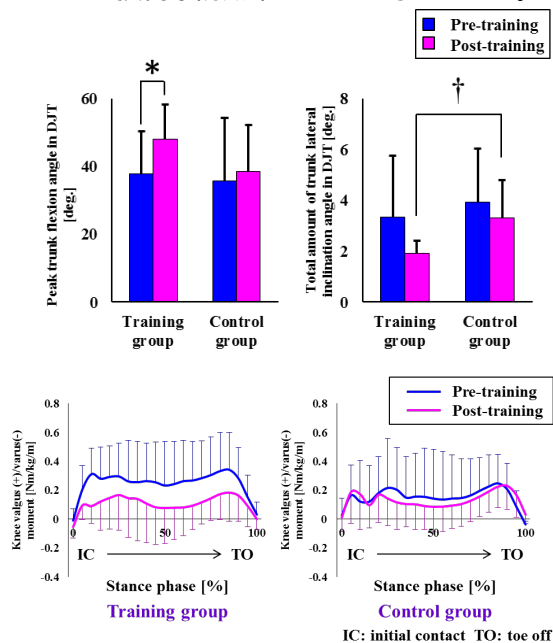
小学 5 年から中学 3 年まで全ての学年において女子は男子よりも有意に K/H 比が小さかった (= 膝外反が大きい)。また、女子は学

年が進むにつれて K/H 比が有意に減少するが、男子は有意な変化を示さなかった。ACL 損傷は思春期を境に女性における発生数が増加することが報告されており、本研究で明らかとなった思春期における動的下肢アライメントの変化は ACL 損傷リスクに関連している可能性が示唆された。



体幹トレーニングが動的下肢アライメントに及ぼす効果

トレーニング群においてジャンプ着地動作中の体幹屈曲角度が有意に増加し、接地直後に生じる膝外反モーメントのピーク値が有意に減少した。このことより、体幹トレーニングによって体幹安定性を向上させることはACL 損傷予防効果があると考えられた。



特に女子児童では思春期から ACL 損傷リスクとなるような動的下肢アライメントの変化が認められることが明らかとなり、ACL 損傷予防を目的とした介入はより早期から行う必要性が示唆された。また、体幹トレーニングには ACL 損傷予防効果がある可能性も示唆されたことから、思春期年代に対する予防的介入においても体幹トレーニングプログラ

ムは必要不可欠な要素のひとつであると考えられた。

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 37 件 すべて査読有り)

1. Sasaki E, Tsuda E, Yamamoto Y, Maeda S, Inoue R, Chiba D, Takahashi I, Okubo N, Nakaji S, Ishibashi Y. Nocturnal knee pain increases with the severity of knee osteoarthritis, disturbing patient sleep quality. *Arthritis Care Res.* 2014 epub ahead

2. Sasaki S, Tsuda E, Yamamoto Y, Maeda S, Hayashi Y, Kimura Y, Sasaki E, Fujita Y, Takahashi I, Umeda T, Nakaji S, Ishibashi Y. Change with increasing age in control of the lower limbs during jump-landing in adolescents: a 5-year prospective study. *J Orthop Sci.* 2013;18(5):774-81.

3. Sasaki E, Ishibashi Y, Tsuda E, Yamamoto Y, Ono A, Inoue R, Takahashi I, Umeda T, Nakaji S. Evaluation of locomotive disability by using Loco-check: the cross sectional study in Japanese general population. *J Orthop Sci.* 2013 Jan;18(1):121-9.

4. Sasaki E, Tsuda E, Yamamoto Y, Iwasaki K, Inoue R, Takahashi I, Sawada K, Fujita H, Umeda T, Nakaji S, and Ishibashi Y. Serum hyaluronan levels increase with the total number of osteoarthritic joints, and are strongly correlated to the presences of knee and finger osteoarthritis. *Int Orthop* 2013 May;37(5):925-30.

5. Kimura Y, Ishibashi Y, Tsuda E, Yamamoto Y, Hayashi Y, Sato S. Increased knee valgus alignment and moment during single-leg landing after overhead stroke as a potential risk factor of anterior cruciate ligament injury in badminton. *Br J Sports Med.* 2012;46(3):207-213

6. Kimura Y, Ishibashi Y, Tsuda E, Yamamoto Y, Hayashi Y, Sato S. Increased Knee Valgus Alignment and Moment During Single Leg Landing After Overhead Stroke as a Potential Risk Factor of Anterior Cruciate Ligament Injury in Badminton. *Br J Sports Med.* 2012;46(3):207-13

7. Inoue R, Ishibashi Y, Tsuda E, Yamamoto Y, Matsuzaka M, Takahashi I, Danjo K, Umeda T, Nakaji S, Toh S. Knee osteoarthritis,

knee joint pain and aging in relation to increasing serum hyaluronan level in the Japanese population. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19(1):51-57.

8. Inoue R, Ishibashi Y, Tsuda E, Yamamoto Y, Matsuzaka M, Takahashi I, Danjo K, Umeda T, Nakaji S, Toh S. Medical problems and risk factors of metabolic syndrome among radiographic knee osteoarthritis patients in the Japanese general population. *J Orthop Sci*, 2011;16(6):704-709.

【学会発表】(計 111 件)

1. 佐々木静, 津田英一, 山本祐司, 前田周吾, 木村由佳, 佐々木英嗣, 藤田有紀, 石橋恭之. "思春期における着地動作中の動的下肢アライメントの経時的変化" 第 39 回日本臨床バイオメカニクス学会(20121109-20111110)幕張市

2. 佐々木英嗣, 石橋恭之, 津田英一, 小野睦, 山本祐司, 井上亮, 他 5 名: "変形性膝関節症と変形性脊椎症のロコモティブシンドロームへの影響の検討" 第 39 回日本関節病学会. (20111111-20111112). 横浜

3. 井上亮, 石橋恭之, 津田英一, 山本祐司, 前田周吾, 松坂方士, 他 5 名: "変形性膝関節症罹患患者におけるメタボリックシンドロームの合併率" 第 25 回日本整形外科学会基礎学術集会. (20101014-20101015). 国立京都国際会館(京都市)

4. 井上亮, 石橋恭之, 他 8 名: "Relationship between knee osteoarthritis and serum concentration of hyaluronan in the general population" Annual Meeting of Orthopaedic Research Society. (20100306-20100309). New Orleans

5. 木村由佳, 石橋恭之, 他 5 名: 小学校高学年における着地動作中の動的下肢アライメントの変化 日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会(JOSKAS).(20090625-20090627). 札幌

6. 研究組織

(1)研究代表者

石橋恭之 (Ishibashi Yasuyuki)
弘前大学・医学研究科・教授
研究者番号：80292142

(2)研究分担者

津田英一 (Tsuda Eiichi)
弘前大学・医学部付属病院・准教授
研究者番号：00361014

山本祐司 (Yamamoto Yuji)
弘前大学・医学部付属病院・助教
研究者番号：10529671

中路重之 (Nakaji Shigeyuki)
弘前大学・医学研究科・教授
研究者番号：10192220

藤哲 (Toh Satoshi)
弘前大学・医学研究科・教授
研究者番号：30142863

梅田孝 (Umeda Takashi)
弘前大学・医学研究科・准教授
研究者番号：50311535

(3)研究協力者

沼沢拓也 (Numasawa takuya)
弘前大学・医学研究科・助教
研究者番号：80396407

小野睦 (Ono Atushi)
弘前大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：40400155

和田簡一郎 (Wada Kanichiro)
弘前大学・医学部附属病院・助教
研究者番号：20431447

田中利弘 (Tanaka Toshihiro)
弘前大学・医学研究科・助教
研究者番号：20613334

前田周吾 (Maeda Shuugo)
弘前大学・医学部附属病院・助手
研究者番号：70568906

木村由佳 (Kimura Yuka)
弘前大学・医学部附属病院・医員
研究者番号：40455746

井上亮 (Inoue ryou)
弘前大学・医学部附属病院・医員
研究者番号：50455747

岩崎宏貴 (Iwasaki Hiroki)
弘前大学・医学部附属病院・医員
研究者番号：80529678

佐々木英嗣 (Sasaki eiji)
弘前大学・医学部附属病院・医員
研究者番号：60587038

佐々木静 (Sasaki Shizuka)
弘前大学・医学部附属病院・医員
研究者番号：20587042

大石和生 (Ooishi kazuki)
弘前大学・医学部附属病院・医員
研究者番号：60724846

千葉大輔 (Chiba Daisuke)
弘前大学・医学部附属病院・医員
研究者番号：70587055