

学位番号甲第 499 号

学位申請者 : 井上泰裕

主論文 : 内側型変形性膝関節症における脛骨関節面の変形と骨代謝の関係

著者 : 井上泰裕、中村卓司、宮崎芳安、青木秀之、塚越実、土谷一晃

公表誌 : 東邦医学会雑誌 60 (5) : 267-275, 2013

論文内容の要旨 :

【目的】

近年、骨粗鬆症の指標として骨代謝マーカーが用いられるようになり、骨代謝異常を変形性関節症の発症増悪因子とする報告が散見される。今回われわれは閉経後の変形性膝関節症患者を対象として、膝関節変形と骨代謝動態の関係について検討した。

【対象と方法】

変形性膝関節症と診断された閉経後女性 273 例を対象とした。年齢は 53 - 93 歳, 平均 75.8 歳, body mass index (BMI) は 16.2 - 37.3 kg/m<sup>2</sup>, 平均 24.8 kg/m<sup>2</sup>であった。

対象を骨代謝高回転型、骨吸収亢進型、骨代謝正常型の 3 群に分類し、年齢、BMI、腰椎骨密度 (DXA 法)、骨代謝マーカー、膝関節 X 線 Grade、脛骨内顆関節面の陥凹距離を測定し比較検討した。骨代謝マーカーは骨吸収マーカーとして尿中デオキシピリジノリン (DPD)、骨形成マーカーとして血中骨型アルカリフォスファターゼ (BAP) を EIA 法で計測した。DPD は破骨細胞、BAP は骨芽細胞の働きを反映するが、リモデリングでは破骨細胞による骨吸収が先行し、骨芽細胞による骨形成と時間差が生じるため、DPD の cut off 値 (7.6 nmol/mmol・Cr) を基準に骨吸収亢進型と骨代謝正常型に分け、骨吸収亢進型のうち、BAP の cut off 値 (29.0 U/I) 以上を骨代謝高回転型とした。膝関節 X 線 Grade の分類には、Kellgren & Lawrence の Grade 分類 (KL 分類) を用いた。膝関節変形の指標として膝関節正面の単純 X 線像を用い、脛骨軸に垂直で脛骨顆間隆起中央点を通過する線と脛骨軸に垂直で脛骨内顆関節面の最遠位端を通過する線の間を脛骨内顆関節面の陥凹距離と定義し測定した。

## 【結果】

KL 分類の内訳は Grade 1・43 例, Grade 2・74 例, Grade 3・47 例, Grade 4・109 例であった。年齢は Grade 1・平均 73.3 歳, Grade 2・75.3 歳, Grade 3・76.2 歳, Grade 4・76.9 歳であり, 年齢と Grade の間に有意差は認めなかった。BMI は Grade 1・平均 22.3 kg/m<sup>2</sup>, Grade 2・24.0 kg/m<sup>2</sup>, Grade 3・25.9 kg/m<sup>2</sup>, Grade 4・25.9 kg/m<sup>2</sup> であり, BMI の増加に伴い有意に Grade の進行がみられた。骨密度は Grade 1・平均 0.84 g/cm<sup>2</sup>, Grade 2・0.89 g/cm<sup>2</sup>, Grade 3・0.90 g/cm<sup>2</sup>, Grade 4・0.91 g/cm<sup>2</sup> であり, Grade と骨密度の間に有意差は認めなかった。

骨代謝回転型は骨代謝高回転型が 57 例, 骨吸収亢進型が 81 例, 骨代謝正常型が 135 例であった。年齢は骨代謝高回転型・平均 74.9 歳, 骨吸収亢進型・77.0 歳, 骨代謝正常型・75.4 歳であり, 年齢と骨代謝回転の間に有意差は認めなかった。BMI は骨代謝高回転型・平均 25.3 kg/m<sup>2</sup>, 骨吸収亢進型・24.6 kg/m<sup>2</sup>, 骨代謝正常型・24.8 kg/m<sup>2</sup> であり, BMI と骨代謝回転の間に有意差は認めなかった。骨密度は骨代謝高回転型・平均 0.87 g/cm<sup>2</sup>, 骨吸収亢進型・0.93 g/cm<sup>2</sup>, 骨代謝正常型・0.90 g/cm<sup>2</sup> であり, 骨代謝回転と骨密度の間に有意差は認めなかった。骨代謝回転と Grade の関係を見ると, Grade 4 の比率が高回転型で高率であった (p<0.05)。脛骨内顆関節面の陥凹距離は骨代謝高回転型・平均 11.4 mm, 骨吸収亢進型・9.8 mm, 骨代謝正常型・9.5 mm であり, 骨代謝高回転型が骨代謝正常型に比し有意に大きかった (p<0.01)。

## 【考察】

今回われわれは, KL 分類と骨代謝回転型においてそれぞれ対象を分類した。KL 分類においては BMI と Grade の進行に有意な関係を認め, BMI の高い症例では荷重負荷により関節軟骨が摩耗し, Grade が進行することが示唆された。一方, 骨代謝回転型では 3 群間で BMI に有意差を認めず, 肥満の影響を除き, 骨代謝動態を中心に脛骨内顆関節面の陥凹距離を比較することができた。その結果, 脛骨内顆関節面の陥凹距離は骨代謝高回転型が骨代謝正常型に比し有意に大きく, 骨吸収亢進型は骨代謝正常型と有意差を認めなかった。変形性膝関節症例の骨代謝動態が単に骨吸収の亢進状態ではなく, 骨代謝回転の亢進状態により有意に脛骨内顆関節面が陥凹していたことを示している。骨のリモデリングは荷重に対して適応する生体反応であり, 骨強度を維持するためには適切な骨代謝動態にあることが重要である。骨代謝回転の亢進状態では骨強度が低下し, 膝関節が変形しやすい環境になることが示唆された。

# 1. 論文審査の要旨および担当者

学位番号甲第 499 号	氏 名	井 上 泰 裕
論文審査担当者	主 査	武 者 芳 朗
	副 査	池 上 博 泰
	副 査	中 川 晃 一
	副 査	高 橋 寛
	副 査	龍 野 一 郎
<p>論文審査の結果の要旨 :</p> <p>平成 25 年 12 月 24 日 (火) 19:00~20:00 ミーティングルーム (医学部 3 号館 2 階) において、書面での事前審査者 1 名を含む 5 名の審査者により学位審査を行った。</p> <p>変形性膝関節症の発症要因として、骨吸収のみでなく骨代謝回転に注目し、さらに Grade 分類に脛骨内顆関節面の変形を加えて、従来の研究と異なる視点から変形性膝関節症の病態について検討した論文である。</p> <p>発表後多くの質問が挙げられ、簡潔で分かりやすく的確に回答していた。</p> <p>1. 内反傾向の脛骨に対し、脛骨軸はどのように設定したか。          回答) 脛骨内顆関節面の陥凹距離は膝関節正面の単純 X 線像で定義しているため、脛骨近位 1/3 における脛骨正中線を脛骨軸とした。</p> <p>2. ストロンチウム製剤が閉経後女性の脊椎骨折を予防するという研究があるが、どのように考えるか。          回答) 本研究で分類した骨代謝回転型の type 別に適切な治療法を選択する必要がある。bisphosphonate, teriparatide およびストロンチウム製剤などについて、type 別に第一選択薬や組み合わせ投与などの検討を要する。</p> <p>3. OA 膝に骨代謝異常が関与するならば、OA 膝の治療で骨代謝調整薬の投薬は有効か。          回答) bisphosphonate 製剤を OA 膝患者に使用し、疼痛などの臨床症状が改善したという報告や、ラット OA モデルにおける bisphosphonate 製剤の軟骨保護作用や軟骨下骨構造の維持を示した報告が散見される。今後、ご指摘の点も検討したい。</p> <p>4. BMI が高いと骨密度は上昇するので、進行した Grade で骨密度は高値とならなかったのか。          回答) 骨密度は数値的には Grade の進行に伴い上昇したが、有意差は認めなかった。骨密度は既存骨折、変形や骨棘、極度の肥満などの影響を受けるので、複数部位での計測が推奨されている。腰椎正面以外に腰椎側面、大腿骨頸部、全身などの骨密度も計測したが、いずれも Grade 間で有意差は認めず、今回は腰椎正面像を骨密度の指標として用いました。</p> <p>5. 3 群間で骨密度に有意差を認めなかったため、全身的な骨脆弱性が膝の変形に関与したのではなく、膝局所の骨脆弱性と力学的負荷により変形が進行したと考えるのが妥当ではないのか。          回答) 骨密度に有意差を認めなかったため、膝関節の変形が全身的な骨脆弱性によるものか膝関節局所によるものを明確にすることは出来なかった。有意差の出た骨代謝高回転型は骨代謝マーカーによる分類であり、骨代謝マーカーは全身の骨代謝の総和として現れるので、全身的な骨脆弱性によるものと考えた。今後、膝関節局所の骨脆弱性を検証するためには、pQCT(peripheral quantitative computed tomography)を応用して脛骨海面骨の骨密度測定をするなど、膝関節の骨密度をより詳細に正確に測定する必要がある。変形した膝関節の局所の骨密度は上昇するので横断的研究ではなく、変形する前の膝(grade 2 や 3)の骨密度の測定や脛骨内顆関節面の陥凹距離の経時的変化を見るなど、縦断的研究が必要と考える。</p> <p>6. 本研究の今後の臨床的な役割や展望について。          回答) 今回、OA 膝患者の骨代謝動態から、骨代謝高回転型で関節変形の進行が早い可能性が示された。ゆえに、まず OA 膝患者に対しては骨代謝マーカーを測定し、骨代謝高回転型に対しては早期から骨粗鬆症の治療を開始して骨強度を上げることが望ましいと考えられた。薬剤の選択や組み合わせなどは縦断的に研究し検討したい。</p>		

