

学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
大槻周平	主査 教授 木下 光雄
	副査 教授 林 秀行
	副査 教授 上田 晃一
	副査 教授 窪田 隆裕
	副査 教授 大槻 勝紀
<p>主論文題名</p> <p>Hyaluronic Acid and Chondroitin Sulfate Content of Osteoarthritic Human Knee Cartilage: Site-specific correlation with weight-bearing force based on femorotibial angle measurement</p> <p>(変形性膝関節症における軟骨内ヒアルロン酸およびコンドロイチン硫酸濃度: 大腿脛骨角に基づく荷重との関係)</p>	
学位論文内容の要旨	
<p>《研究の目的》</p> <p>変形性膝関節症(OA)は、関節軟骨が変性、消失し、軟骨の機能である衝撃吸収性および潤滑性が失われ、関節の痛みや機能障害を引き起こす退行性疾患である。関節疾患の中でもその頻度は高く、日本だけでも約 1,000 万人の患者がいると推定されている。</p> <p>軟骨内には、軟骨細胞、コラーゲン、そしてグリコサミノグリカン(GAG)が含まれており、これらの減少が退行性変化に関与すると報告されている。この OA に対する保存療法として消炎鎮痛薬やヒアルロン酸 (HA) の関節内注射などが行われており、外科療法としては骨切り術や人工関節置換術が施行されている。</p> <p>膝関節の変形に伴い、関節面へ均等に荷重負荷されていた状態が変化する。この荷重負荷の不均衡が、さらに OA を増悪させる大きな要因の一つになることが指摘されている。このような症例に対しては、下肢の荷重軸を矯正して内・外側の関節面へ荷重負荷を均衡にする高位脛骨骨切り術がしばしば行われている。骨切り術は人工関節置換術よりも生理的な治療方法であるが、症例によっては術後に OA が増悪することもあり、適応については一定の見解が得られていない。この原因の一つとして、術前に軟骨の衝撃吸収性など、その性状が予測できないことが考えられる。しかし、膝関節の変形と、その衝撃吸収性に影響を及ぼす軟骨内 GAG 濃度との関係については現在まで明らかにされていない。本研究では、OA の治療および診断に用いられている HA とコンドロイチン硫酸(CS)に注目し、それらの軟骨内濃度と X 線計測に基づく膝関節変形の程度との関係について調べ、矯正骨切り手術の適応を明らかにすることを目的にした。</p> <p>《方法》</p> <p>変形性膝関節症のため人工関節置換手術を行った 32 症例 36 膝関節を対象とした。対象者には事前に書類を用いて説明し、同意を得た上で本研究を行った。手術中に得られた切除軟骨組織は、国際軟骨学会が提唱する mapping system を参考にして以下の 4 つの領域に分けた。すなわち、大腿骨内顆および外顆の荷重部と、膝蓋大腿関節、大腿骨外側後顆の非荷重部であり、これらの一定領域より軟骨組織を採取した。採取した検体軟骨は、脱脂、酵素処理を行ない、高速液体クロマトグラフィー法によって、HA および CS 濃度を測定した。また、CS についてはコンドロイチン 6 硫酸(C6S)、および 4 硫</p>	

酸(C4S)を別々に計測した。OA の重症度は、Kellgren/Laurence 分類を指標とし、膝関節変形の程度は立位正面 X 線像から大腿脛骨角(FTA)を計測し評価した。

《結 果》

- 1) FTA が増大するとともに、OA の重症度も有意に増した。この変化は膝関節内側区画において顕著であった。
- 2) 大腿骨内顆荷重部の HA および CS 濃度は、FTA の増大とともに有意に減少していた。大腿骨外顆荷重部では、FTA が 190° までは一定もしくは軽度増加していたが、190° 以上では有意に減少していた。C4S、C6S については、C6S の方が C4S より濃度が高く、FTA の影響を受けやすい傾向にあった。外顆部と内顆部における HA の比をとり検討したところ、FTA が 190° 以上では有意に低下していた。
- 3) 非荷重部である膝蓋大腿関節、大腿骨外側後顆は FTA の影響を受けず、HA および CS の濃度はほぼ一定であった。

《考 察》

FTA と荷重の関係について、Kettelkamp ら (1972) は、FTA が大きくなると膝内側への荷重負荷は増加し外側では減少すると報告している。本研究では、膝の内反変形が増悪すると荷重負荷が増加する大腿骨内顆部においては、軟骨内 HA と CS 濃度はともに有意に減少していた。一方、荷重負荷が減少する大腿骨外顆部の GAG 濃度は、FTA が 190° 未満であれば一定、あるいはやや上昇していたが、非荷重もしくはそれに近い 190° 以上の高度内反変形では GAG 濃度は有意に減少していた。本研究により軟骨内の HA および CS の濃度と 膝関節変形の程度との関係が明らかになり、関節軟骨への過剰な負荷もしくは無負荷は GAG 濃度を低下させるという他の実験結果とも矛盾しない。

本実験結果より、膝関節 X 線像から軟骨内 GAG 濃度を予測することが可能となった。また、FTA が 190° 以上の高度内反変形では、内側のみならず外側の軟骨内 GAG 濃度も低下しており、膝関節の内外側ともに軟骨の衝撃吸収性は既に失われていると考えられ、矯正骨切り手術の適応が無いことが分かった。

審査結果の要旨および担当者

報告番号	甲 第 号	氏 名	大 槻 周 平
論文審査担当者		主 査 教 授 木 下 光 雄	
		副 査 教 授 林 秀 行	
		副 査 教 授 上 田 晃 一	
		副 査 教 授 窪 田 隆 裕	
		副 査 教 授 大 槻 勝 紀	
主論文題名			
<p>Hyaluronic Acid and Chondroitin Sulfate Content of Osteoarthritic Human Knee Cartilage: Site-specific correlation with weight-bearing force based on femorotibial angle measurement</p> <p>(変形性膝関節症における軟骨内ヒアルロン酸およびコンドロイチン硫酸濃度:大腿脛骨角に基づく荷重との関係)</p>			
論文審査結果の要旨			
<p>変形性膝関節症(OA)は、関節軟骨が変性、消失し、軟骨の機能である衝撃吸収性および潤滑性が失われ、関節の痛みや機能障害を引き起こす疾患である。また、OA による膝関節変形に対する外科的治療として高位脛骨骨切り術が行われているが、手術適応について一定の見解は得られていない。</p> <p>申請者は、変形性膝関節症により手術を行った 32 症例 36 膝から軟骨を採取し、OA の治療および診断に用いられているヒアルロン酸 (HA) およびコンドロイチン硫酸 (CS) に注目し、荷重部および非荷重部の軟骨内 HA, CS 濃度を測定した。さらに、X 線計測に基づく膝関節変形の程度 (Femorotibial Angle: FTA)と比較検討し、以下の結果が得られている。</p> <p>FTA が増大すれば OA の重症度は増し、これとは逆に大腿骨内顆荷重部の HA および CS 濃度は FTA の増大とともに有意に減少していた。また、大腿骨外顆荷重部は、FTA が 190° まではほぼ一定であったが、190° 以上では有意に減少した。コンドロイチン 6 硫酸(C6S)と 4 硫酸(C4S)については C6S が C4S より濃度が高く、FTA の影響を受けやすい傾向にあった。しかし、非荷重部である 膝蓋大腿関節、大腿骨外側後顆は FTA の影響を受けず、軟骨内 GAG 濃度はほぼ一定であった。</p> <p>以上の結果から、変形性膝関節症においては過剰な負荷もしくは無負荷は GAG 濃度を低下させるということが分かった。FTA が 190° 以上の高度内反膝変形では、内側のみならず外側の軟骨内 GAG 濃度も低下しており、矯正骨切り手術の適応が無いことが明らかとなり、臨床面においても有意義な研究と考えられる。</p> <p>以上により、本論文は本学大学院学則第 9 条に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。</p>			
(主論文公表誌)			
Journal of Orthopaedic Research 26: 2008 (in press)			