



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

Procollagen II C propeptide level in the synovial fluid as a predictor of radiographic progression in early knee osteoarthritis

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2008-02-22 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 杉山, 誠一 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/20.500.12099/14892">http://hdl.handle.net/20.500.12099/14892</a>

氏名(本籍)	杉山 誠一 (愛知県)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙第 1380 号
学位授与日付	平成 15 年 6 月 18 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題目	Procollagen II C propeptide level in the synovial fluid as a predictor of radiographic progression in early knee osteoarthritis
審査委員	(主査) 教授 清水 克時 (副査) 教授 清水 弘之 教授 清島 満

## 論文内容の要旨

変形性膝関節症の診断技術に進歩は見られるものの、早期の軟骨変性を見つける非侵襲的な方法はいまだ存在しない。変形性膝関節症患者の多くは疼痛があって初めて医療機関を受診するため、すでに軟骨破壊がかなり進んでしまっている場合がしばしば経験される。従って、早期の段階で変形性膝関節症を診断し、将来の進行程度を予測することが重要である。これまでに血清および関節液において種々の軟骨代謝物質が関節軟骨のマーカーとして研究されてきた。近年、将来の変形性膝関節症の進行を予測できる物質として、血清ではcartilage oligomeric matrix protein とヒアルロン酸の2つの物質が報告された。しかし、これまでに関節液では病気の進行を予測するのに有用な物質は報告されていない。関節軟骨を構成するコラーゲンは主にII型コラーゲンであり、その前駆物質の一部であるprocollagen II C propeptideの関節液中濃度は軟骨変性の早期の段階で増加し始めることに我々は着目した。我々は岐阜県坂内村および藤橋村での1995年から1999年までの4年間の前向き調査において、変形性膝関節症患者を対象として、関節液中の軟骨代謝物質濃度によりその後の病気の進行が予測可能であるか否か研究した。

### 1: 研究方法

1995年に岐阜県坂内村および藤橋村において、変形性膝関節症に関する住民検診を実施した。レントゲン撮影のプロトコールに従って、透視撮影下に膝関節の荷重時軽度膝屈曲位正面像および軸写像を撮影した。過去1年間で15日以上膝の疼痛が持続した既往があり、膝関節レントゲン正面像で関節裂隙の狭小化はないが1.0-2.0mmサイズの骨棘を有する住民を早期変形性膝関節症として選択した。ただし、膝の外傷歴のあるもの、治療中のものは除いた。このうち年齢が40から59歳までの女性172人を本研究の対象とし、インフォームドコンセントを得たうえで膝関節の関節液を採取した。関節液の量(ml)を測定し、また、関節液中のprocollagen II C propeptide濃度(ng/ml)をエンザイムイムノアッセイ法で測定した。対象者の身長、体重、body mass indexを記録した。4年後の1999年に同じプロトコールに従って膝関節のレントゲン撮影と関節液の採取を行った。1995年と1999年の膝関節レントゲン正面像をデジタルアナライザーに取り込み、大腿骨と脛骨とで作られる関節裂隙の長さ(mm)を計測した。この関節裂隙が4年間で何mm減少したかを変形性膝関節症の進行の指標とした。4年間の関節裂隙の減少量を従属変数として、年齢、body mass index、関節液量、関節裂隙の初期値、関節液中のprocollagen II C propeptide濃度をそれぞれ独立変数としてlinear regression analysisで統計処理した。さらに、4年間の関節裂隙の減少量を従属変数として、関節液中のprocollagen II C propeptide濃度および年齢、body mass indexを独立変数としてmultiple linear regression analysisで統計処理した。

### 2: 研究結果

1995年と1999年のデータがすべてそろったものは110人であった。関節液中のprocollagen II C propeptide

濃度は1995年で $2.09 \pm 0.86 \text{ ng/ml}$ , 1999年で $2.40 \pm 1.35 \text{ ng/ml}$ であった。4年間の関節裂隙の減少量は平均 $0.53 \text{ mm}$ (最小値 $0.00$ , 最大値 $2.01$ )であった。関節液中のprocollagen II C propeptide濃度はbody mass indexとは正の相関関係を軽度認めたが, 年齢, 関節液量, 関節裂隙の初期値とは相関関係がみられなかった。4年間の関節裂隙の減少量はbody mass index, 関節液中のprocollagen II C propeptide濃度とそれぞれ正の関係を持っていたが, 年齢, 関節液量, 関節裂隙の初期値とは関係がみられなかった。年齢とbody mass index によって補正したmultiple linear regression analysisでは, 4年間の関節裂隙の減少量は関節液中のprocollagen II C propeptide濃度と直接正の関係を有することが明らかとなった(regression coefficient=0.395; 95%信頼区間0.231-0.529,  $p < 0.001$ )。

### 3: 考察

変形性膝関節症の治療として, 膝関節に対するヒアルロン酸の注射療法が外来で広く行われるようになり, 関節液を得る機会が増加してきた。本研究により, 関節液中のprocollagen II C propeptideが初期の変形性膝関節症患者において4年後の病気の進行を予測できるマーカーの1つであることが明らかとなった。Procollagen II C propeptideはII型コラーゲンの前駆物質の一部であり, 関節軟骨の合成能を反映し, また, レントゲン像では見出せない軟骨変性の早期の段階においてすでに増加し始めていることが明らかにされている。従って, 初期の変形性膝関節症患者において関節液中のprocollagen II C propeptide濃度が増加している場合, 関節軟骨の合成のみならず破壊も亢進しているか, あるいはレントゲン像では見出せない軟骨変性が存在しているかの理由によりその後の関節裂隙の減少量が大きいものと推測される。

## 論文審査の結果の要旨

申請者 杉山誠一は, 岐阜県坂内村および藤橋村での1995年から1999年までの4年間の前向き研究において, 初期の変形性膝関節症を対象として関節液中の軟骨代謝物質濃度によりその後の病気の進行が予測可能であるか否か調査した。その結果, 関節液中のprocollagen II C propeptideが初期の変形性膝関節症患者において将来の病気の進行を予測できるマーカーの1つであることを明らかにした。本研究の成果は, 整形外科における軟骨代謝研究の発展に少なからず寄与するものと認める。

---

#### [主論文公表誌]

Procollagen II C propeptide level in the synovial fluid as a predictor of radiographic progression in early knee osteoarthritis

Ann Rheum Dis 62, 27-32 (2003).