

平成28年度 委託研究開発成果報告書

1. 基本情報

- 事業名 : (日本語) 長寿科学研究開発事業
(英語) Research and Development Grants for Longevity Science
- 研究開発課題名 : (日本語) 変形性膝関節症の発症・増悪予測スコア作成により要介護を防止する治療戦略構築
(英語) Construction of therapeutic strategy for prevention of primary nursing care by development of a risk score for occurrence and aggravation of knee osteoarthritis
- 研究開発担当者
所属役職氏名 : (日本語) 京都大学大学院医学研究科整形外科 教授 松田 秀一
(英語) Department of Orthopaedic Surgery, Graduate School of Medicine,
Kyoto University, Professor, Shuichi Matsuda
- 実施期間: 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日
- 分担研究開発
課題名: (日本語) 研究の全体統括及び変形性膝関節症の発症・増悪予測スコア作成
(英語) Overview of the entire research group and development of a prediction score for developing and worsening of the knee pain in osteoarthritis

研究開発代表者 (日本語) 京都大学大学院医学研究科整形外科 教授 松田 秀一
所属役職氏名: (英語) Department of Orthopaedic Surgery, Graduate School of Medicine,
Kyoto University, Professor, Shuichi Matsuda

分担研究開発
課題名: (日本語) 膝関節痛増悪要因データ解析、関節超音波を用いた関節軟骨評価
(英語) Analyses of risk factors for worsening of the knee pain and evaluation
of the articular cartilage of the knee joint by ultrasound in
osteoarthritis of the knee

研究開発分担者 (日本語) 京都大学大学院医学研究科整形外科 准教授 伊藤 宣
所属役職氏名: (英語) Department of Orthopaedic Surgery, Graduate School of Medicine,
Kyoto University, Associate Professor, Hiromu Ito

分担研究開発
課題名: (日本語) 膝関節動的不安定性解析
(英語) Analysis of dynamic instability in and osteoarthritis of the knee joint

研究開発分担者 (日本語) 京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻 准教授 青山 朋樹
所属役職氏名: (英語) Human Health Sciences, Graduate School of Medicine, Kyoto University,
Associate Professor, Tomoki Aoyama

分担研究開発
課題名: (日本語) 住民検診における基礎データの収集
(英語) Construction of the system and collection of the data in a large cohort
of general population in Nagahama city

研究開発分担者 (日本語) 京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センター 教授 松田 文彦
所属役職氏名: (英語) Center for Genomic Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto
University, Professor, Fumihiko Matsuda

分担研究開発
課題名: (日本語) 膝関節痛増悪要因、介護要因データ解析
(英語) Analyses of risk factors for worsening of the knee pain and the need
of nursing care

研究開発分担者 (日本語) 京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センター 教授 田原 康玄
所属役職氏名: (英語) Center for Genomic Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto
University, Associate Professor, Yasuharu Tabara

分担研究開発
課題名: (日本語) 運動器検診における姿勢アライメント解析
(英語) Age-related Changes in spinal alignment: The Nagahama Study

研究開発分担者 (日本語) 京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻 教授 坪山 直生
所属役職氏名: (英語) Human Health Sciences, Graduate School of Medicine, Kyoto University
Professor, Tadao Tsuboyama

分担研究開発
課題名: (日本語) 運動器検診における筋力・バランス能力解析
(英語) Muscle strength and postural stability in community-dwelling
older adults: The Nagahama Study

研究開発分担者 (日本語) 京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻 教授 市橋 則明
所属役職氏名: (英語) Human Health Sciences, Graduate School of Medicine, Kyoto University,
Professor, Noriaki Ichihashi

分担研究開発
課題名: (日本語) 運動器検診における動作能力解析
(英語) A cross-sectional study focusing on physical performance: The Nagahama
Study

研究開発分担者 (日本語) 京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻 准教授 池添 冬芽
所属役職氏名: (英語) Human Health Sciences, Graduate School of Medicine, Kyoto University
Associate Professor • Tome Ikezoe

分担研究開発
課題名: (日本語) 変形性膝関節症発症予測モデルの作成、コホート調査管理
(英語) Prediction model development for the risk of knee osteoarthritis and
the management of Nagahama cohort study

研究開発分担者 (日本語) 京都大学大学院医学研究科健康情報学 教授 中山 健夫
所属役職氏名: (英語) Department of Health Informatics, Graduate School of Medicine, Kyoto
University, Professor, Takeo Nakayama

ii. 成果の概要(総括研究報告)

- 1、ながはまコホートのフォローアップ調査を行い、総計10,120人分の詳細な臨床情報を収集した。運動器に関する検討では、加齢や性別、体重とは独立して四肢骨格筋量の減少(サルコペニア)が足腰指数25を用いて評価したロコモティブシンドロームのリスク度に関連することを明らかにした。また、開眼片足立ち時間の短縮や、Up & Goテストの所要時間延長が、年齢や教育歴といった既知のリスク因子とは独立して軽度認知機能障害と関連することも明らかにした。
- 2、2007年から2010年までに、10,082名においてJKOM質問表を用いて膝関節の症状の調査を行っていたが、このうち死亡や転出が確認されているものを除いた9,664名のうち、50歳以上の約6,000名に対し、再度同じJKOM質問票を送付した。ながはまコホートのベースライン調査のデータおよび2回のJKOM質問表のデータを用いて、多変量解析により将来の膝関節症状の悪化を予測するモデル作成を行い、その妥当性を検証した。完成したモデルをもとに、年齢・性別・BMIなどの属性および体重増減・メンタルヘルス・腰痛の有無から、5年後の膝関節症状の悪化の可能性を簡便に算出できる表を作成した。

- 3、長浜0次コホート事業における運動器検診に参加した健常中高齢者を対象として、ロコモティブシンドローム(ロコモ)と運動機能、姿勢アライメント、動作能力との関連性について検討した。運動機能として握力、下肢筋力(股関節屈曲・伸展・外転筋力、膝関節伸展筋力、大腿四頭筋セッティング筋力、足趾屈曲筋力)、開眼・閉眼での安静立位重心動揺、バランス機能(片脚立位保持時間、Timed Up & Go)、筋パワー(5回立ち座り時間)、姿勢アライメントとして座位・立位姿勢における胸椎・腰椎後彎角度、移動動作能力として通常歩行・最大努力歩行における歩行速度および歩行周期変動、30秒段差昇降回数を測定した。ロコモと運動機能、姿勢・動作能力との関連性について分析した結果、ロコモには下肢筋力やバランス機能、姿勢アライメント、移動動作能力といった様々な身体機能が影響を及ぼしていることが示唆された。
- 4、長浜0次コホート事業における運動器検診に参加した60歳以上の一般人1,596例に対して、両膝関節の関節超音波検査を施行した。その結果、膝蓋上嚢の関節水腫や滑膜肥厚は10%以下にしか認められないのに対し、骨棘や内側半月板の突出は30~50%程度認められること、後者はX線所見や機能障害、膝関節可動域と関連することなどが明らかになった。膝関節において、関節超音波所見の一般的傾向とともに、どのような所見が症状と関連するかを明らかにした。
- 5、変形性膝関節症に対する動的不安定性の臨床的意義、動的不安定性による膝関節構造体への影響、動的不安定性の要因について解析を行った。動的不安定性の意義については、静的な評価であるX線検査に動的不安定性を指標として加えたマトリックスを用いて検証すると、痛みやADL低下などの病状を層別に分け、治療介入を行う際の指標になり得る可能性を得た。また従来の変形性膝関節症X線診断においては最も病変が進んでいる部位のみが注目されていたが、それ以外の部位(外側大腿脛骨関節、膝蓋大腿関節)の関節症変化を同時に指標化する事によって、X線診断においてもさらに詳細な病状層別化の可能性を示唆する結果を得た。動的不安定性を生じる原因には膝関節の脆弱性、下肢のアライメント構造、股関節の動的歩行戦略が関与していると考えられるが、今回は下肢の中でも足部のアライメントに着目して調査を行った。この結果、前足部(外反母趾)、中足部(扁平足)、後足部(踵骨傾斜角)と変形性膝関節症の関連が明らかになり、今後はこれらの因子に他の因子を加えた重回帰分析を行う事で明らかにできると考えられる。

(英文)

1. We obtained detailed clinical parameters of a total of 10,120 participants through the follow-up measurement of the Nagahama study. Results of association analysis using the dataset identified decreased skeletal muscles mass measured by a bio-impedance method as an independent factor for the risk for locomotive syndrome assessed using a structured questionnaire (Ashikoshi25). Further, we also clarified that shortening of one-leg standing time, as well as prolongation of time required for the Up & Go test, were independently associated with cognitive functional decline.
2. Between 2007 and 2010, we have investigated knee symptoms of 10,082 subjects using JKOM questionnaire. We conducted the same questionnaire survey to around 6,000 subjects who were 50 years or over among 9,664 subjects who were not died nor moved. With these data, we developed prediction model for the risk of knee pain worsening in 5 years using multivariate regression analysis. The model was validated internally. Based on this model, we made score charts which enable us to easily calculate the risk of knee pain worsening from age, sex, BMI, weight change, mental health, and lumbar pain.
3. We investigated the influence of physical function on locomotive syndrome in community-dwelling older people. Grip strength, lower-limb muscle strength, sway of center of gravity, balance function, muscle power, sagittal spinal alignment and physical performance were measured. Our results revealed that multiple physical functions including lower-limb muscle strength, balance ability, physical performance and spinal alignment were associated with locomotive syndrome in community-dwelling older adults.
4. We conducted a clinical survey of the knee joints of 1596 participants aged 60 years or older by musculoskeletal ultrasonography. The results show that, while effusion and synovial hypertrophy in the suprapatellar bursa was

found in only less than 10% of participants, osteophytes and protrusion of the medial meniscus was observed in 30 to 50% of participants. This study also shows that the presence of osteophytes and protrusion of the medial meniscus was associated with lower function of the lower extremities and range of motion of the knee. We have clarified the general tendency of the findings of the knee joint in the ultrasound and their associations with symptoms and functions.

5. We analyzed the three factors used to define clinical dynamic instability in osteoarthritis, the effect of dynamic instability on joint structure, and the factors that cause dynamic instability.

Clinically, the index determined by X-ray findings and the level of dynamic instability is useful for stratifying knee pain and a decrease in ADL. Furthermore, osteoarthritis of the medial femuro-tibial joint combined with slight osteoarthritic changes in the lateral portion of the femuro-tibial and patella-femoral joints induce more pain than does osteoarthritis of the medial femuro-tibial joint alone. These findings suggest that dynamic instability may induce structural damage of the joint. We analyzed the relationship between foot alignment and dynamic instability. Osteoarthritis of the knee joint was correlated with hallux valgus, flat foot, and an abnormal inclination angle of the calcaneus. These findings suggest that adjustment of foot alignment may reduce dynamic instability in the knee joint.

iii. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧(国内誌0件、国際誌15件)

1. Iijima H, Fukutani N, Isho T, Yamamoto Y, Hiraoka M, Miyanobu K, Jinnouchi M, Kaneda E, Aoyama T, Kuroki H, Matsuda S. Changes in clinical symptoms and functional disability in patients with coexisting patellofemoral and tibiofemoral osteoarthritis: a 1-year prospective cohort study. *BMC Musculoskeletal Disord.* 2017 Mar 24;18(1):126. doi: 10.1186/s12891-017-1486-4.
2. Iijima H, Aoyama T, Nishitani K, Ito H, Fukutani N, Isho T, Kaneda E, Kuroki H, Matsuda S. Coexisting lateral tibiofemoral osteoarthritis is associated with worse knee pain in patients with mild medial osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2017 Mar 3. pii: S1063-4584(17)30870-1. doi:10.1016/j.joca.2017.02.801. [Epub ahead of print]
3. Iijima H, Ohi H, Isho T, Aoyama T, Fukutani N, Kaneda E, Ohi K, Abe K, Kuroki H, Matsuda S. Association of bilateral flat feet with knee pain and disability in patients with knee osteoarthritis: A cross-sectional study. *J Orthop Res.* 2017 Mar 31. doi: 10.1002/jor.23565. [Epub ahead of print]

4. Tabara Y, Arai H, Hirao Y, TakahashiY, Setoh K, Kawaguchi T, Kosugi S, Ito Y, Nakayama T, Matsuda F; Nagahama study group. Different inverse association of large high-density lipoprotein subclasses with exacerbation of insulin resistance and incidence of type2 diabetes:The Nagahama study. *Diabetes Res Clin Pract.*2017;127:123-131.
5. Matsumoto T, Tabara Y, Murase K, TakahashiY, Setoh K, Kawaguchi T, Muro S, KadotaniH, Kosugi S, Sekine A, Yamada R, Nakayama T, Mishima M, Matsuda F, Chin K. Combined association of clinical and lifestyle factors with non-restorative sleep: The Nagahama Study. *PLoS One.*2017;12:e0171849.
6. Matsumoto H, IzuharaY, NiimiA, TabaraY, Nagasaki T, KanemitsuY, Murase K, Oguma T, Ito I, Muro S, Sekine A, Matsuda F, Kosugi S, Nakayama T, Chin K, Mishima M; Nagahama Study Collaboration Group. Risks and Cough-Aggravating Factors in Prolonged Cough: Epidemiological Observations from the Nagahama Cohort Study. *Ann Am Thorac Soc.*2017. In press.
7. Tabara Y, Arai H, Hirao Y, TakahashiY, Setoh K, Kawaguchi T, Kosugi S, Ito Y, NakayamaT, Matsuda F; Nagahama study group. The causal effects of alcohol on lipoprotein subfraction and triglyceride levels using a Mendelian randomization analysis: The Nagahama study.*Atherosclerosis.*2017;257:22-28.
8. Matsumoto H, KanemitsuY, Nagasaki T, Tohda Y, Horiguchi T, Kita H, Kuwabara K, Tomii K, Otsuka K, Fujimura M, Ohkura N, Tomita K, YokoyamaA, Ohnishi H, Nakano Y, Oguma T, Hozawa S, Izuhara Y, Ito I, Oguma T, Inoue H, Tajiri T, Iwata T, Ono J, Ohta S, Hirota T, Kawaguchi T, Tamari M, Yokoyama T, Tabara Y, Matsuda F, Izuhara K, Niimi A, Mishima M. Staphylococcus aureus enterotoxin sensitization involvement and its association with the CysLTR1variant in different asthma phenotypes. *Ann Allergy Asthma Immunol.*2017;118:197-203.
9. Inoue W, Ikezoe T, Sato I, Mlinowska KB, KawaguchiT, TabaraY, Nakayama T, Matsuda F, Tsuboyama T, Ichihashi N: Are there different factors affecting walking speed and gait cycle variability between men and women in community-dwelling older adults? *Aging Clinical and Experimental Research.*2017,29(2):215-221
10. Malinowska KB, Ikezoe T, Ichihashi N, Arai H, Murase K, Chin K, Kawaguchi T, Tabara Y, Nakayama T, Matsuda F, Tsuboyama T: Self-reported quality of sleep is associated with physical strength among community-dwelling young-old adults. *Geriatrics & Gerontology International.* 2017 Jan6.doi:10.1111/ggi.12965
11. Fukutani N, Iijima H, Fukumoto T, Uritani D ,Kaneda E, Ota K, Aoyama T, Tsuboyama T, _____ Matsuda S. Association between varus thrust and "pain and stiffness" and "activities of daily living" in patients with medial knee osteoarthritis. *Phys Ther.*2016Feb;96(2):167-75.
12. IijimaH, FukutaniN, Aoyama T, Fukumoto T, Uritani D, Kaneda E, Ota K, Kuroki H, Matsuda S. Clinical impact of coexisting patellofemoral osteoarthritis in Japanese patients with medial knee osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016 Apr;68(4):493-501. _____
13. Fukutani N, Iijima H, Aoyama T, Yamamoto Y, Hiraoka M, Miyano K, Jinnouchi M, Kaneda E, Tsuboyama T, Matsuda S. Knee pain during activities of daily living and its relationship with physical activity in patients with early and severe knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol.*2016Sep; 35(9):2307-16.
14. Sano M, Kamitsuji S, Kamatani N, Tabara Y, Kawaguchi T, Matsuda F, Yamagishi H, Fukuda K; Japan Pharmacogenomics Data Science Consortium (JPDSC)..Genome-Wide Association Study of Absolute QRS Voltage Identifies Common Variants of TBX3as Genetic Determinants of Left Ventricular Mass in a Healthy Japanese Population. *PLoS One.*2016; 11:e0155550.
15. Muro S, Tabara Y, Matsumoto H, Setoh K, Kawaguchi T, Takahashi M, Ito I, Ito Y, Murase K, Terao C, Kosugi S, Yamada R, Sekine A, Nakayama T, Chin K, Mishima M, Matsuda F;

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 変形性膝関節症の保存療法、松田秀一，第89回日本整形外科学会学術総会、2016/5/13、国内。
2. 変形性膝関節症の保存療法、松田秀一，第53回日本リハビリテーション医学会学術集会、2016/6/9、国内。
3. X線静的アライメントと動的不安定性による変形性膝関節症の臨床症状比較、口頭、青山朋樹、池口良輔、松田秀一，第53回日本リハビリテーション医学会学術集会、2016/6/11、国内。
4. 動的不安定性を指標とした変形性膝関節症の治療提案、口頭、青山朋樹，第283回京都整形外科医会学術講演会、2016/9/24、国内。
5. バイオロジカルエイジングを知る、口頭、田原康玄，第58回日本老年医学会学術集会(シンポジウム)、2016/6/9–2016/6/10、国内。
6. ながはまコホートにおける動脈硬化関連研究、口頭、田原康玄，動脈硬化Up date2016、2016/9/3、国内。
7. The Nagahama Study: Previous Findings, Current Status, Future Perspectives, Tabara Y，Kyoto–Swiss Symposium 2016, 2016/10/31–2016/11/1, 国内。
8. 地域在住高齢者におけるロコモティブシンドローム悪化と関連する運動機能についての大規模縦断研究，口頭、磯野凌、池添冬芽、井上和郁子、正木光裕、佐藤郁弥、川口喬久、田原康玄、中山健夫、松田文彦、坪山直生、市橋則明，第51回日本理学療法学会学術大会、2016/5/27、国内。
9. 関節リウマチにおいて膝関節アライメントが後足部のアライメントに与える影響は距腿関節・距骨下関節の関節破壊に依存する、ポスター、伊藤宣，第89回日本整形外科学会学術総会、2016/5/14。

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 京大の先生と楽しく学ぶサイエンス「謎を解いて学ぶDNA講座」、田原康玄、川口喬久、瀬藤和也、松田文彦、いきいき健康フェスティバル2016、2016/5/22、国内。
2. 「どうして治す 膝の痛み」市民公開講座ロコモを防いで健康長寿、伊藤宣、松田秀一、2017/1/15、国内。

(4) 特許出願

該当なし