

## 学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	機能再建・再生科学領域 運動機能病態修復学分野 氏名 太田 聖也
<p>(論文題目)</p> <p>Symptomatic bone marrow lesions induced by reduced bone mineral density in middle-aged women: a cross-sectional Japanese population study (中年女性における骨密度低下と症候性骨髄病変の関連)</p>	
<p>(内容の要旨)</p> <p><b>【目的】</b> 変形性膝関節症 (Osteoarthritis: OA) は、膝関節の痛みや可動域制限を生じることにより高齢者を中心に Ability of Daily Life (ADL)や Quality of Life (QOL)の著しい低下をもたらす疾患であり、近年はその発症予防の観点から単純 X 線上の OA 変化を生じる前段階として早期 OA という概念が注目されている。 明らかな単純 X 線画像上の OA を有する患者において MRI で評価される骨髄病変 (Bone marrow lesion: BML) が膝の疼痛と関連することは報告されている。BML の病態に関しては微小骨折、浮腫、出血が混在するという報告があり、未だに議論が分かれている。骨粗鬆症治療薬が BML および膝痛の改善に寄与するという報告もあり、骨脆弱性と BML 発生の関連が想定されるが、早期 OA における BML の発生要因を調査した研究は少ない。 本研究の目的は青森県に住む一般地域住民女性から、早期 OA の対象を抽出し、BML の発生と橈骨骨密度および骨代謝マーカーとの関連を調査することである。</p> <p><b>【対象と方法】</b> 2017 年度の岩木健康増進プロジェクトに参加し、膝関節 MRI を施行した女性であり、単純 X 線上の OA 変化のない者を対象とした。 調査・測定項目は以下であった。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>① 単純 X 線：両膝立位正面像を Kellgren-Lawrence (KL) 分類で評価した。本解析では KL 2 以上の画像上明らかな OA 変化 (骨棘・関節裂隙の狭小化) を有する症例は含まれていない。</li> <li>② 単純 MRI：脂肪抑制 T2 強調像にて BML を Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS) に基づき、膝関節の 15 領域を各 3 点満点で評価した。その合計点を BML score (最低 0 点、最高 45 点) として算出し、1 点以上を BML ありと定義した。</li> <li>③ 橈骨骨密度：Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) 法により非利き手側の橈骨遠位 1/3 における骨密度 (g/cm<sup>2</sup>) を測定した。</li> <li>④ 骨代謝マーカー：早朝空腹時採血を用いて、骨形成マーカーとして BAP (bone-specific alkaline phosphatase)、PINP (procollagen type I N-terminal propeptide)、骨吸収マーカーとして NTx (crosslinked N-telopeptide of type I collagen)、TRACP-5b (tartrate-resistant acid phosphatase-5b)、骨質マーカーとしてペントシジン、ホモシステインを測定した。</li> <li>⑤ 膝症状：自己記入式アンケートである Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) で評価した。無症状が 100 点で、最悪の症状が 0 点である。Symptom、Pain、ADL、QOL の各下位尺度は 85 点以下を陽性として、2 項目以</li> </ol>	

上の陽性の場合を膝症状ありと定義した。

統計解析として、BMLの有無による2群間の比較は、正規性に基づいてt検定およびMann-Whitney U検定を用いた。また、従属変数をBML scoreとし、年齢、BMIで補正し、橈骨骨密度および骨代謝マーカーを独立変数とする重回帰分析を行ない、BMLと橈骨骨密度および骨代謝マーカーとの関連を膝症状の有無による2群それぞれで検討した。

### 【結果】

266名が本解析に含まれた。平均年齢は $54.9 \pm 9.6$ 歳、BMIは $22.2 \pm 3.3$  kg/m<sup>2</sup>であった。膝症状ありに該当したのは68名(25.6%)であり、BMLは94名(35.3%)に認められた。

#### 1, BMLの有無による2群間の比較

BMLあり群では年齢が有意に高く、KOOSの各下位尺度および橈骨骨密度は有意に低値であった。BAP、PINP、NTx、TRACP-5bおよびペントシジン濃度はBMLあり群で有意に高値であった。

#### 2, BMLと橈骨骨密度の関連

年齢、BMIで補正した重回帰分析では膝症状あり群でBMLと橈骨骨密度に有意な関連( $\beta = -0.355$ ;  $P = 0.014$ )を認められたが、膝症状なし群では有意な関連を認めなかった( $\beta = -0.011$ ;  $P = 0.918$ )。

#### 3, BMLと骨代謝マーカーの関連

年齢、BMIで補正した重回帰分析では膝症状あり群ではBAP( $\beta = 0.314$ ;  $P = 0.006$ )、PINP( $\beta = 0.231$ ;  $P = 0.043$ )がBMLと有意に関連し、膝症状なし群ではBAP( $\beta = 0.167$ ;  $P = 0.038$ )とTRACP-5b( $\beta = 0.228$ ;  $P = 0.011$ )がBMLと有意な関連を示した。

### 【考察】

一般地域住民女性を対象にBMLと橈骨骨密度および骨代謝マーカーの関連を調査した。BMLあり群ではKOOSスコアが低値であり、従来の結果を支持していた。また、橈骨骨密度は低値、各骨代謝マーカーは高値であり、単純X線上的変化を認めない早期OAにおいて骨脆弱性がBMLの発生に関与している可能性が示唆された。年齢、BMIで補正した重回帰分析の結果、膝症状あり群でのみBMLと橈骨骨密度の間に有意な負の関連を認めており、膝症状を有する集団で特にBMLと骨脆弱性の関連が強いものと考えられた。BMLと骨代謝マーカーに関しては正の関連を認めており、BMLを有する対象では骨代謝回転が高くなっていると考えられ、骨吸収抑制剤がBMLに関連する膝関節症状の治療に寄与する可能性が示唆された。