

論文内容の要旨

Objective Colorimetric Evaluation of Aging-related Articular Cartilage Degeneration

加齢に伴う関節軟骨変性の客観的色彩色度評価

日本医科大学大学院医学研究科 感覚運動機能再建学分野

大学院生 佐竹美彦

Journal of Nippon Medical School 2018; 85(3)に掲載

背景：変形性関節症（OA）の重要な危険因子は加齢である。近年、加齢と OA を関連付ける因子として終末糖化産物（advanced glycation end products: AGEs）が注目されている。加齢に伴い軟骨表面が褐色化することはよく知られた事実である。AGEs の一部は褐色であることが報告されているが、関節軟骨における AGEs の蓄積量と OA 軟骨の褐色化の関連は不明であった。我々は膝 OA 関節軟骨の褐色化の原因は軟骨基質に蓄積された AGEs であると仮説をたてた。本研究の目的は第一に関節軟骨の褐色化を客観的に評価する装置（軟骨色彩色度計）を開発すること、第二にこの装置を用いて関節軟骨の褐色化と AGEs 蓄積の関連を明らかにすることである。

方法：2014 年 7 月から 12 月までに日本医科大学附属病院で人工膝関節置換術（TKA）を施行された変形性膝関節症患者 7 例（男性 1 例，女性 6 例，平均 74.4 歳）を対象とした。術中に大腿骨，脛骨の関節軟骨を採取し，関節軟骨の肉眼的変性度を ICRS 分類で評価した。関節軟骨の褐色化を客観的に評価する軟骨色彩色度計を作製し，信頼性・妥当性評価を行った。基準光源の信頼性範囲を評価するため，2 検体を用いて基準光源原輝度(L)=400，500，600 で 5 分おきに 1 時間まで計 12 回計測ならびに同部位を 5 日間連続で計測し，測定輝度(L)，色度(x，y)の日内再現性および日差再現性の検討をおこなった。L=550 でヒト関節軟骨を用いて同様の検討を行い，その結果を用いて必要な繰り返し測定回数の検討を行った。妥当性については市販の分光測色器（CM-700d，Konica Minolta Japan）を用いてカラーチャートの異なる色の部分 24 か所を撮影し，軟骨色彩色度計の測定値との x，y のスピアマン相関係数を用いて評価した。軟骨色彩色度計を用いて L=550 で検体を蒸留水に浸したまま一定条件下で色度を計測した。色度は CIE xyz 座標系で表示し，軟骨の褐色化を表す指標として過去の論文を参考に褐色度 x/y を定義した。測定値は軟骨表面の 9 ヲ所の x，y を 3 回測定し，その平均値を採用した。関節軟骨における AGEs の特徴的マーカーであるペントシジン量を高速液体クロマトグラフィーを用いて測定した。年齢，軟骨中の AGEs 蓄積量，褐色度の関連性をスピアマンの順位相関係数を用いて，肉眼的変性度と AGEs 蓄

積量および軟骨変性度と褐色度の関連性については一元配置分散分析を用いて解析を行った。

結果：基準光源原輝度 L=400, 500, 600 において日内変動係数, 日差変動係数は L, x, y のいずれも 1%以内であった。さらにヒト軟骨検体を用いた場合でも L=550 において測定値の日内変動係数, 日差変動係数はそれぞれ 0.2%以下および 0.5%以下であり, 再現性が得られた。3 回以上の繰り返し測定で 99%以上の信頼性が得られることを明らかにした。x, y の値のスピアマン相関係数はそれぞれ 0.94, 0.91 であり, 高い妥当性が得られた。採取検体の軟骨肉眼的変性度である ICRS grade は Grade1: 3 検体, Grade2: 11 検体, Grade3: 10 検体であった。平均年齢は Grade1 76.3 歳, Grade2 73.0 歳, Grade3 72.0 歳であり, 年齢と Grade との間に有意差を認めなかった。関節軟骨の肉眼的変性の進行に伴い関節軟骨の AGEs 蓄積量が増加する傾向があった。Grade1 と Grade2 では有意差を認めた ($p=0.036$) が, Grade2 と Grade3 では有意差を認めなかった。ICRS Grade2 までは肉眼的変性の進行に伴い褐色度が増加したが Grade3 では低下し, 各群間での有意差はなかった。加齢に伴い関節軟骨の AGEs 蓄積量は加齢と弱い正の相関 ($r_s=0.322$) を認め, 褐色度は加齢と弱い正の相関 ($r_s=0.261$) を認めた。しかし, 可視光内では関節軟骨の褐色度と AGEs 蓄積量は弱い逆相関 ($r_s=-0.564$, $p=0.004$) であった。

結論：関節軟骨の褐色度を高い信頼性で客観的に評価できる装置を開発した。関節軟骨の褐色度は加齢ともに増加したが, ペントシジンが軟骨の褐色化の原因ではなかった。軟骨の褐色化に関連する因子を明らかにするためにさらなる研究が必要である。