

# 関節マーカーと 3DMRI を用いた 変形性膝関節症保存療法の個別化治療モニタリング

大阪体育大学 橋本 祐介  
(共同研究者) 大阪公立大学 西野 壱哉  
同 飯田 健  
同 荻 久美  
大阪体育大学 前島 悦子

## The Personalized Conservative Therapeutic Monitoring for Knee Osteoarthritis Using The Biomarker of Cartilage Oligomeric Matrix Protein and 3DMRI

by

Yusuke Hashimoto, Etsuko Maeshima  
*Dept. of Sport Sciences,  
Osaka University of Health and Sports Science,  
Graduate School of Sport Sciences*  
Kazuya Nishio, Ken Iida, Kumi Ogi  
*Osaka Metropolitan University*

### ABSTRACT

**Purpose:** Measurement of serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) level is known to be useful for detection and monitoring of cartilage degeneration. The present study examined the impact of physical activity in daily life on cartilage changes in patients with knee osteoarthritis (OA) by the measurement of serum COMP levels with 3D-MRI scanning.

**Method:** Seven patients with knee OA participated in the present study. Blood

sampling and knee MRI scanning were performed, and serum COMP levels were measured. Clinical scores of Tegner activity scale (TAS), The International Knee Documentations Committee Rating System (IKDC), Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS), and Locomo25 were obtained. Two-step test and measurement of knee extension strength were performed. All measurements above were performed at the start of the study and after the three months observation. During the observation, physical activity such as the daily steps and walking distance were recorded. Participants received treatment including outpatient rehabilitation by a physical therapist during the observation.

Result: All cases involved low-impact sports, and the average number of steps per day was 11,579. While the change in serum COMP levels tended to be negatively correlated with the change in cartilage volume, no correlation was found with other parameters regarding daily living activities, clinical evaluation, or muscle strength.

Conclusion: The present study showed the possibility that the serum COMP levels could be effective even in predicting only a minor change in cartilage degeneration as shown by 3DMRI.

#### キーワード

変形性膝関節症, 運動療法, 血清COMP値, 軟骨体積, 個別化保存治療モニタリング

#### Keyword

knee osteoarthritis , exercise therapy, serum COMP, cartilage volume,

Personalized conservative therapeutic Monitoring

## 要 旨

### 対象と方法

安定期変形性膝関節症(膝OA)患者の内, 本研究に同意を得た7名を対象とした。研究開始時と3ヶ月後に臨床評価, MRI撮像と採血を行い, 血清COMP値を測定した。臨床評価, 日常の活動指標(1日歩数や距離), 軟骨体積, 血清COMP値の相関を検討した。

### 結 果

すべてlow impact sportsの症例であった。血清COMP値が増えると軟骨体積が減るという負の相関傾向を認めたが, その他の日常の活動指標, 臨床評価, 筋力とは相関を認めなかった。自覚的膝臨床評価(KOOS;点数が高い方が成績がよい)の変化量は2ステップテスト(数字が高いほうが機能がよい)の変化量と正の相関, ロコモ25(点数低い方がロコモ度が低い)の変化量と負の相関を認めた。

考察と結論

血清COMP値は早期OA変化を検出できるとされている。本研究においても血清COMP値変化量は軟骨摩耗量を反映しており, 軟骨摩耗変化を鋭敏に検出できることが示された。一方, 血清

### 考察と結論

すべてlow impact sportsの症例であった。血清COMP値が増えると軟骨体積が減るという負の相関傾向を認めたが, その他の日常の活動指標, 臨床評価, 筋力とは相関を認めなかった。自覚的膝臨床評価(KOOS;点数が高い方が成績がよい)の変化量は2ステップテスト(数字が高いほうが機能がよい)の変化量と正の相関, ロコモ25(点数低い方がロコモ度が低い)の変化量と負の相関を認めた。

COMPと臨床評価が相関しなかった。本症例はlow impact sportsを行う者に限られ、急速な増悪症例は存在しなかったためと考えられる。

## 緒言

変形性膝関節症（膝OA）の有病者数は本邦で1千万人を超えており、社会的に問題となっている。特に、末期膝OA患者では著しく日常生活が制限されるため、手術療法、特に人工関節置換術にならざるを得ない。できることなら予防的に膝OA進行を予防し、健康な日常生活を送ることが出来ることが理想である。手術以外の方法としては、抗炎症作用の内服療法、運動療法などの保存療法が高いエビデンスをもって推奨されているが<sup>1)</sup>、どの病期でどの程度の運動療法が効果的かの知見はなく、さらにどの強度であれば軟骨変性が進行しないのかも不明である。ロコモティブシンドローム（運動器症候群）は「高齢化とともに運動機能低下をきたす運動器疾患により、バランス能力 および移動歩行能力の低下が生じ、閉じこもり、転倒リスクが高まった状態」として、日本整形外科学会、日本運動器リハビリテーション学会、日本臨床整形外科学会が2006年4月に定義した。変形性膝関節症もこのロコモティブシンドロームの原因の一つとなっている。さらに、このロコモ状態に陥らないために運動療法が薦められているが、その程度については明らかではない。運動療法には理学療法士の指導下で運動を行う方法と、自ら動くウォーキング、ジョギングなどの日常生活での運動方法がある。WHO（世界保健機関）や米国のCDC（疾病管理予防センター）などの機関では週に150分以上の中程度の有酸素運動、つまり心拍数が上がり、呼吸が速まる程度の運動を行うことが推奨されているが、軟骨状態が不安定な膝関節症に対して、どれだけの歩行ならば膝の状態に問題が生じないかは明らかでない。つまり、今までの膝OAに対する運動療法は疼痛

を改善させることに焦点を合わせて議論されていたが、その治療が疾患の根源である軟骨変性に与える影響は全く検討されていない。そこで、それぞれの病期における最適な運動療法、内服療法の検討が必要であり、そのためにはオーダーメイドのモニタリング技術が必要となる。軟骨を評価する方法としての単純X線での評価は比較的低侵襲で、簡便であるが、膝痛が出現した初期の時点ではまだ単純X線上の変化が出現しておらず、変化が出現するには年単位の期間を要し、軟骨状態を鋭敏に感知出来ない。最近低侵襲で軟骨変性変化をとらえることができるツールとしてMRIと血液マーカーが開発されている<sup>2)</sup>。T2マッピングというMRI技術の進歩によって軟骨内部の変化をとらえられるようになってきたが、2次元的な解析しか出来ないために、視覚的にも全体像を把握するには困難である。一方、近年軟骨計測ソフトが開発され、視覚的に軟骨変性部位が同定でき、即時的に軟骨体積が計算され簡便である（図1）。また、採血下で測定できる軟骨代謝マーカーの血清cartilage oligomeric matrix protein (COMP) 値は侵襲の少ない、安価な検査として簡便で有力なツールである<sup>3)</sup>。COMPは軟骨特異的に発現している非コラーゲンタンパク質で、膝OAの重症度とCOMP値に高い相関があることが報告されている<sup>4)</sup>。我々は重症度が軽度な前十字靭帯損傷患者の血清COMP値を計測し、MRIの軟骨評価（Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score）及び関節鏡による重症度（International Cartilage Repair Society分類）と相関している知見を報告しており<sup>5,6)</sup>、血清COMP値の測定は膝OAの軟骨状態をモニタリングできるツールになりえると考えた。よって、上記の血清COMP値と3DMRIによる軟骨体積を用いて、軟骨状態を鋭敏に検出できる可能性を考えた。よって、本研究では症状が安定しており保存療法を行っている膝OA患者に対して日常生活強度を含めた軟骨評価を行い、運

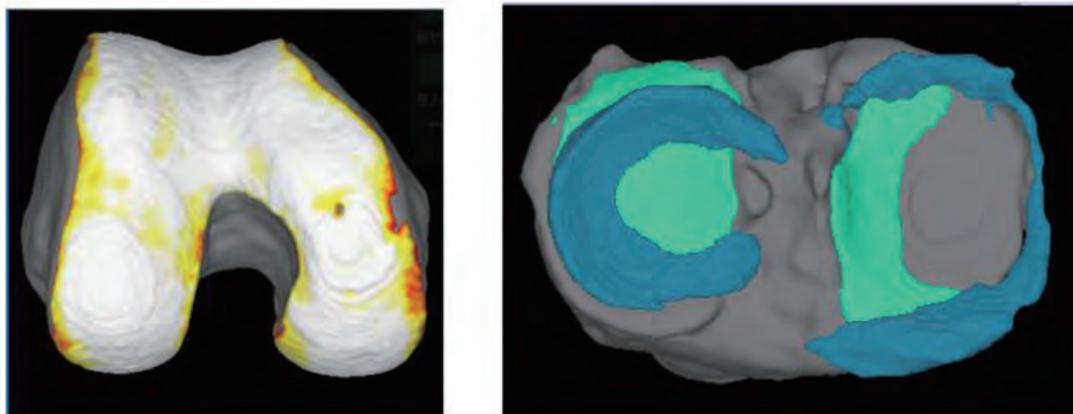


図1 FUJI FILM SYNAPSE VINCENTの膝関節解析ソフトによる膝軟骨半月板描出  
軟骨の厚さを色識別できる(左図),半月板と軟骨欠損との関係(右図)  
※SYNAPSE VINCENTは富士フイルム株式会社の登録商標です。

動強度と軟骨状態の関係, 臨床成績に關与する因子を探索することとした。

### 1. 研究方法

大阪公立大学医学部附属病院整形外科を受診され, 片膝OAで症状が安定し保存療法を希望された患者の内, 本研究について同意が得られた7例を対象とした。研究開始時に体格, 単純X線, MRI, 採血, 臨床評価, 筋力評価を行った。単純X線は膝3方向と下肢全長を撮像し, Kellgren-Lawrence (K-L) 分類に基づき, 各参加者をI(疑い)/II(初期)/III(進行期)/IV(末期)に分類した。MRIは3テスラのMRI機器(Philips社)で撮像し, 軟骨評価ソフト(FUJIFILM)を用いて軟骨体積を計測した(図2)。採血では血算, リウマチ因子, CRPを測定し, 関節リウマチ症例を除外し, 血清COMP値をELISA法(Human COMP Quantikine ELISA kit, R&D,USA)で測定した。通常膝OAではCRPは陰性である。臨床評価はTegner activity scale (TAS), The International Knee Documentations Committee Rating System (IKDC)<sup>7)</sup>, Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)<sup>8)</sup>, ロコモ25を用いた。IKDCは主にスポーツ活動性における膝機能の主観的評価であり上限100点下限0点で高値の方が膝の状態が良い  
デサントスポーツ科学 Vol. 46

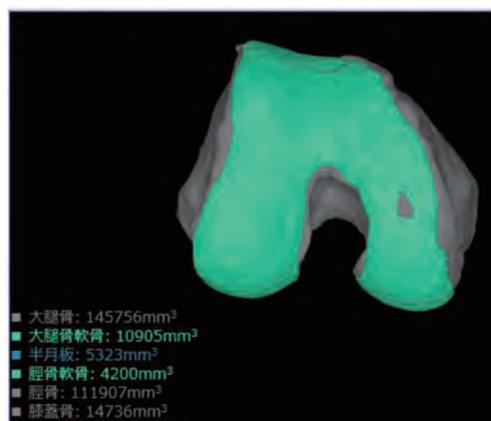


図2 膝関節解析ソフトによる軟骨体積算出  
軟骨体積が自動計算される

ことを示す。KOOSは膝に関する自覚症状を初め, 日常生活やスポーツ活動, 生活の質などに与える膝の影響を尋ねる自記式質問票であり, 上限500点, 下限0点で高値の方が膝の状態が良いことを示す。IKDCとKOOSの使い分けはスポーツレベルによって評価困難となることがあるため, 両方を用いた。筋力評価としては日本整形外科学会が推奨している立ち上がりテスト, 2ステップテスト, 膝伸展筋力を測定できるロコモスキャン(アルケア社)を用いた(図3:a, b, c)。ロコモスキャンは健側, 患側共に2回計測し, 各側の最大筋力(N)を採用した。さらにロコモスキャンの計測値に対して健患比(%:患側/健側x100)と体重比



図3 ロコモ度を評価するテスト,筋力評価  
a:立ち上がりテスト, b:2ステップテスト, c:ロコモスキャンによる伸展筋力評価

(スキャン計測値 (N) / 体重 kg) を算出した。保存療法としては通院リハビリテーションを行い、ストレッチ、可動域訓練、筋力訓練を行った。疼痛が強い場合は内服もしくはヒアルロン酸注射を行った。日常生活量の評価としては、日常生活活動記録デバイスである Fitbit (google 社) を常時着用し、日常生活活動レベル (歩数、歩行距離) を 3 ヶ月の観察期間中、毎日記録し、歩数と距離に関して 1 日平均を各々求めた。研究開始後 3 ヶ月時点で、単純 X 線、MRI、採血、臨床評価、筋力評価を再度行った。

統計は研究開始、研究開始後 3 ヶ月でのそれぞれの値に対して Paired-t 検定を用いて 2 群比較した。研究開始から開始後 3 ヶ月の COMP 変化量、KOOS 変化量と各項目との相関を Pearson もしくは Spearman の相関係数を用いて算出した。いずれの変化量も、(3 ヶ月後) 値 - (研究開始時) 値 (つまり後値 - 前値) として計算した。

なお、本研究は大阪公立大学医学部倫理審査委員会の承認の下で施行した。

## 2. 研究結果

男性 3 例、女性 4 例、平均年齢  $56.2 \pm 8.2$  歳、右膝 5 例左膝 2 例であった。慢性関節リウマチ該当症例は存在しなかった。KL 分類では I/II/III/IV で 1/4/1/1 であった。平均 BMI は  $24.2 \pm 3.2 \text{ kg/m}^2$  であった。TAS は平均 3.3 であり、全例 low impact sports を日頃行う患者であった。3 ヶ月間の運動活動量から算出した 1 日平均歩数は 11579 歩であり、厚生労働省が推奨している歩数 (7000 ~ 10000 歩) よりも活動的であった (表 1)。

研究開始時と 3 ヶ月後のデータを表 2 および図 4 に示す。臨床スコアの IKDC スコア、KOOS において研究期間前後で有意差はなかった。ロコモ度を評価するロコモ 25 では開始時平均 14.5 点、ロコモ度 0 度 2 名、1 度 3 名、2 度 2 名であり、

表1 患者背景

	Average (SD) or number
Age(y. o.) (SD)	56.2(8.2)
Sex (Male / Female)	3/4
Height(cm) (SD)	164.4(6.5)
Weight (kg) (SD)	65.9(11.5)
BMI(kg / m <sup>2</sup> ) (SD)	24.2(3.2)
KL classification (I/II/III/IV)	1/4/1/1
歩数/日 (SD)	11579(3142)
距離(km)/日 (SD)	8.1(2.2)

3ヶ月後は平均7.4点, 0度4名, 1度2名, 2度1名となったが, 有意差はなかった. 2ステップテスト, ロコモスキャンによる筋力についても研究前後で有意差はなかった. ロコモスキャンにおいては研究前後とも患側筋力の方が健側筋力より小さかった. MRIによる軟骨体積は17678mm<sup>3</sup>から17813mm<sup>3</sup>と増加したが有意差はなかった(図5). 血清COMP値は180.8ng/mlから158.5ng/mlに減少

したが有意差はなかった. 血清COMP変化量と相関の傾向が認められたのは軟骨体積(図6), 患側筋力のみであり, 臨床成績, 日常活動量とは相関がなかった(表3). また, KOOSの変化量と相関が認められたのはIKDCスコア, ロコモ25, 2ステップテストの各変化量であり, その他, 軟骨状態, 日常活動量とは相関がなかった(表4).

### 3. 考察

膝OAは著しい膝関節痛によって健康寿命を脅かされる. 健康寿命を延伸するためには膝OAをモニタリングし, オーダーメイドの保存療法介入が早急の課題である. 膝OAに対する保存療法は鎮痛薬, 関節注射, 運動療法が推奨されているが, その程度や, 軟骨の破壊レベルとの関連は不明である. 保存療法の内, 運動療法は膝OAの疼痛軽

表2 研究開始時と開始後3ヶ月の比較

	Pre (SD)	Post (SD)	P値
IKDC score	54.5(18.4)	62.7(14)	0.144
KOOS total	281.1(85.7)	284.7(79.6)	0.855
ロコモ25(点)	14.5(13.3)	7.4(7.6)	0.256
2ステップテスト(2ステップ値)	1.33(0.10)	1.28(0.22)	0.442
ロコモスキャン健患比(%)	87.4(8.9)	85.8(12.4)	0.777
ロコモスキャン体重比(患側)(N/kg)	3.98(0.5)	4.13(1.1)	0.683
ロコモスキャン体重比(健側)(N/kg)	4.64(1.0)	4.7(0.9)	0.635
MRI軟骨体積(mm <sup>3</sup> )	17678(4362.6)	17813(4323.6)	0.235
血清COMP値(ng/ml)	180.8(104.2)	158.5(67.3)	0.493

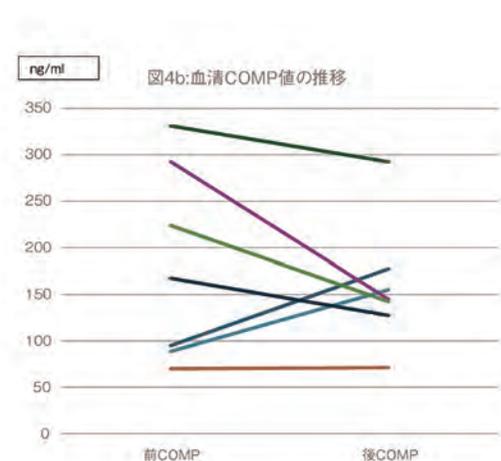
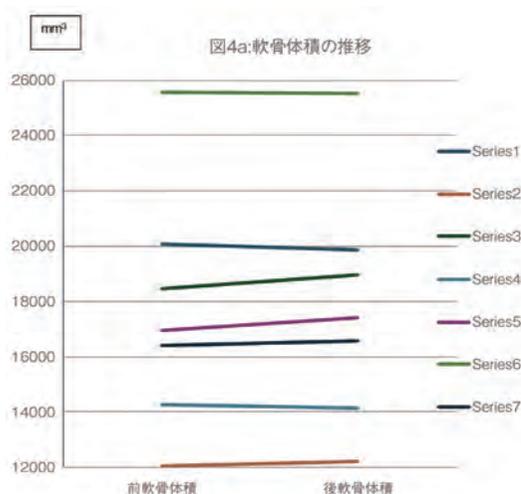


図4 軟骨体積(a), 血清COMP値(b)の各症例の推移グラフ

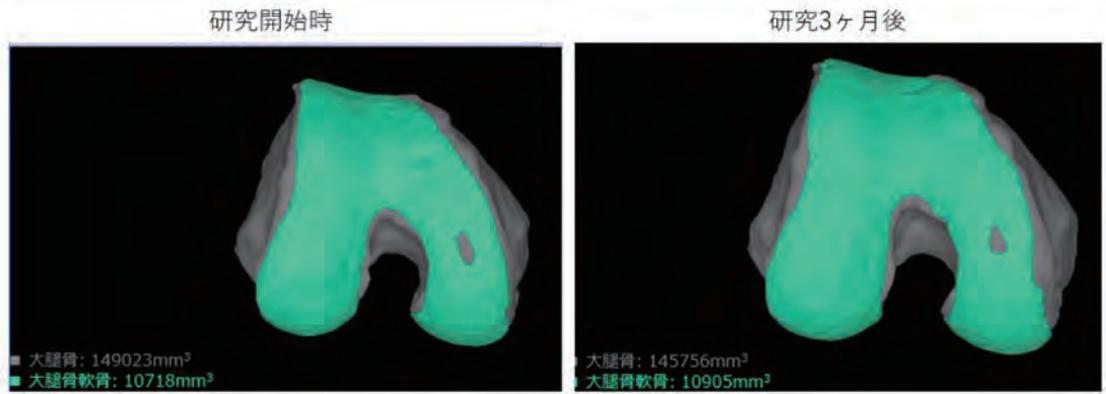


図5 51歳女性, 研究開始時, 3ヶ月後のMRI評価  
わずかではあるが, 軟骨の修復が見られる

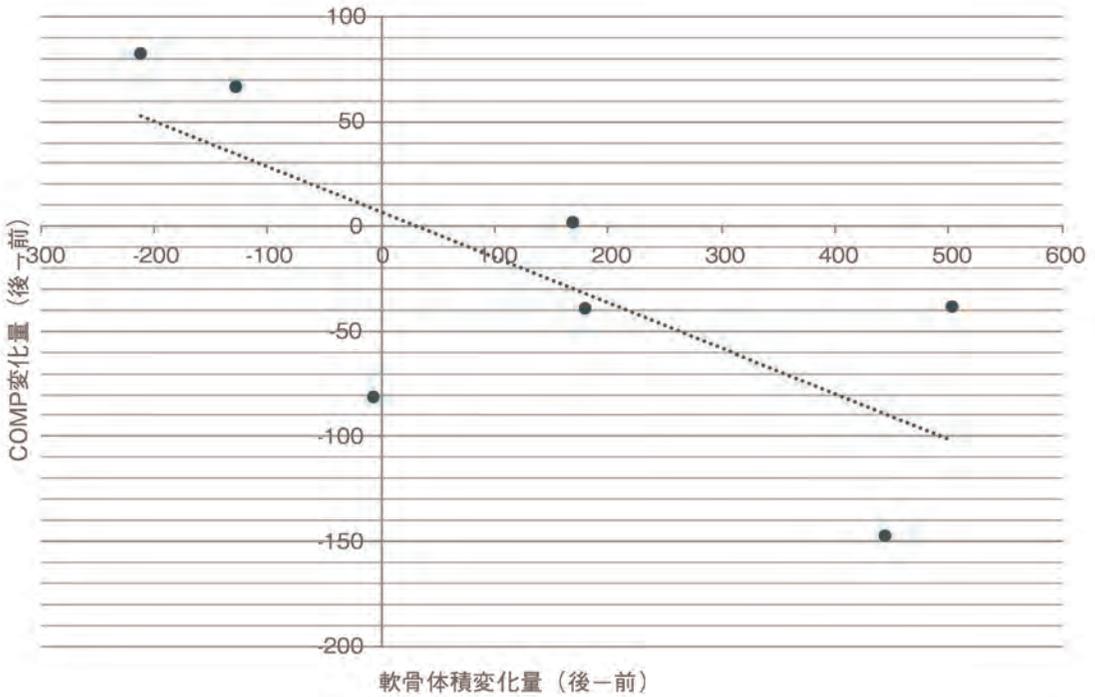


図6 COMP変化量と軟骨体積変化量の相関

表3 血清COMP変化量との相関

	相関係数	P値	95%信頼区間
ΔIKDC score	-0.556	0.194	-0.923~0.338
ΔKOOS total	-0.115	0.805	-0.799~0.698
Δロコモ25	0.0754	0.872	-0.718~0.784
Δ2ステップテスト	0.144	0.757	-0.683~0.809
Δロコモスキャン体重比(患側)	0.692	0.0851	-0.00128~0.95
Δロコモスキャン体重比(健側)	0.279	0.545	-0.6~0.853
ΔMRI軟骨体積	-0.727	0.064	-0.956~0.057
歩数/日	-0.385	0.398	-0.882~0.518
距離/日	-0.3	0.514	-0.859~0.586

表4 KOOS変化量との相関

	相関係数	P値	95%信頼区間
ΔIKDC score	0.837	0.0188	0.227~0.975
Δロコモ25	-0.806	0.0287	-0.97~-0.133
Δ2ステップテスト	0.788	0.03535	0.0858~0.967
Δロコモスキャン体重比(患側)	-0.265	0.566	-0.849~0.61
Δロコモスキャン体重比(健側)	0.252	0.586	-0.619~0.845
ΔMRI軟骨体積	-0.376	0.406	-0.88~0.526
ΔCOMP	-0.115	0.805	-0.799~0.698
歩数/日	-0.246	0.595	-0.43~0.622
距離/日	-0.286	0.543	-0.855~0.534

減以外にも心臓血管系の健康促進、糖尿病予防、肥満の予防管理、精神的な健康向上など、全身に対する好影響が報告されており、健康寿命を延伸させる重要な方法である<sup>9)</sup>。本邦では健康寿命と平均寿命の乖離が約10年と言われており<sup>10)</sup>、健康寿命と平均寿命ができるだけ近づくような予防医学の推進がおこなわれている。高齢化の進む本邦で介護が必要となる最も多い原因が運動器に問題があるロコモティブシンドロームといわれている<sup>11)</sup>。ロコモティブシンドロームの代表的な症状は、階段を自力で登り切れない、買い物袋を持ち帰れない、15分以上続けて歩けない、横断歩道を青信号のうちに渡り切れない、家の中でしばしばつまずいてしまう、など膝OAの症状と重複するものである。よってロコモの原因の一つである膝OAに対して、低コストで簡便に、病期が進行しないような運動療法の「質」を個別に処方できれば、膝OAの治療のみならず、関節の軟骨摩擦を防ぐことができ、さらに全身的にも好影響が見込まれ、個々の健康寿命延伸に寄与すると考えられる。本研究では個々の症例を軟骨変性状態、患者満足度、ロコモ度を評価した点で、有意義な研究といえる。近年3DMRI画像描出ソフト開発によって極めて容易に軟骨欠損を可視化でき、さらに軟骨体積が計測できるようになった<sup>12)</sup>。また、COMPは軟骨特異的に発現する細胞外マトリックスで、軟骨が破壊されたときに放出されるといわれているため、関節炎マーカーとして注目され、膝OAの重症度と血清COMP値に強い相関

があることが報告されている<sup>13)</sup>。現在本邦では保険収載されていないため、自らELISAで測定する必要はあるものの、軟骨変性を鋭敏に感知することが出来る方法である。今回の結果として症例数は少ないものの、血清COMP値と軟骨体積が負の相関がみられた。つまり血清COMP値が上昇すると軟骨体積が少なくなり、血清COMP値が低下すると軟骨体積が増えると言う結果であった。よって、軟骨変性状態を3DMRIと血清COMP値で検知可能であることが示された。一方血清COMP値と各種臨床評価とは相関がみられず、歩数・距離でみた日常の身体活動量とも相関がみられなかった。よって、本研究の対象者のように、日頃low impact sportsを行ったり、1日平均11000歩程度、1日8km程度歩行するような比較的活動的な日常生活を送っていても、軟骨に与える影響は大きくないと考えられた。一方、研究開始時から3ヶ月後の前後変化としては軟骨指標、臨床評価共に有意差はなかった。これは症状の増減がそれほどない慢性的な経過観察を行っている患者もしくはすでにリハビリ介入が行われていた患者が存在したため、3ヶ月という短期間での経過では症状の明らかな軽減などがそれほど見られなかったと考えられた。このようないわば定常状態の膝状態においても、血清COMPは症状として出現している軟骨損傷を感知するだけでなく、症状として自覚されないような、不顕性の軟骨へのストレス状態を鋭敏に感知する指標として使用できる可能性がある。

KOOS変化量と相関がみられた項目はIKDCスコア、ロコモ25、2ステップテストそれぞれの変化量であった。IKDCスコアはスポーツ活動における膝機能評価であり、KOOSとの相関は過去の報告<sup>14)</sup>とを支持する結果となった。またロコモ25とKOOSとの関係は変性疾患全般に対して相関関係が認められた報告<sup>15)</sup>があり、本研究の膝OAに対しても同様の結果を示した。KOOSと2ステップテストについては過去に報告はないが、2ステップテストは歩行速度や多関節協調運動に関係しているとされており<sup>16,17)</sup>、単関節筋力との相関はそれ程高くないと報告されている。KOOSは膝機能の自記式質問票であるためおそらく膝機能への満足度が評価されていると考えられ、歩行や強調運動に相関がある2ステップテストと相関したと考えられる。よって膝機能を簡便に知る方法として2ステップテストは有用と考えられた。

一方、KOOS変化量は軟骨変性評価、日常身体活動量とは相関がなかった。本症例群はすべてlow impact sportsもしくはスポーツをしていない患者層であったため、比較的緩やかな運動強度であった。つまり、ウォーキングレベルの運動であれば、急速な臨床的な増悪はなく、急速な軟骨破壊も見られないと考えられた。また、個々の活動性として、平均歩行距離の2倍程度までの変動が見られた。このことから、ウォーキングレベルであれば、平均歩行距離の2倍程度の強度までは膝関節の負担にとって許容される可能性が示唆された。

#### 4. 結 論

安定状態の変形性関節症患者に対して保存療法を行い、その日常生活活動評価、画像評価、血清学的評価を行ったところ、血清COMP値変化量は画像的な軟骨摩耗量と相関を示し、血清COMP値は軟骨摩耗を鋭敏に検出できることが分かっ

た。一方、血清COMPと臨床評価は相関しなかった。膝に関する自覚的機能評価(KOOSスコア)の変化量はロコモティブシンドロームを検出するロコモ25、2ステップテストと相関したことから、膝に対する満足度が上がると運動器全体の指標となるロコモ度の改善につながる可能性がある。

#### 謝 辞

本研究に対して助成を賜りました財団法人石本記念デサントスポーツ科学振興財団に厚く御礼申し上げます。また、本研究を遂行するにあたり、大阪公立大学医学部整形外科大学院生に多大なご協力を頂きましたこと、心より感謝の意を表します。

#### 文 献

- 1) Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E., Arden N.K., et al., OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis., *Osteoarthritis Cartilage.*, Nov; 27(11):1578-1589(2019)
- 2) Joseph G.B., Nevitt M.C., McCulloch C.E., Neumann J., Lynch J.A., Heilmeyer U., Lane N.E., Link T.M., Associations between molecular biomarkers and MR-based cartilage composition and knee joint morphology: data from the Osteoarthritis Initiative., *Osteoarthritis Cartilage.*, Aug; 26(8):1070-1077(2018)
- 3) Hao H.Q., Zhang J.F., He Q.Q., Wang Z., Cartilage oligomeric matrix protein, C-terminal cross-linking telopeptide of type II collagen, and matrix metalloproteinase-3 as biomarkers for knee and hip osteoarthritis(OA) diagnosis: a systematic review and meta-analysis., *Osteoarthritis Cartilage.*, May; 27(5):726-736(2019)
- 4) Verma P., Dalal K., Serum cartilage oligomeric matrix protein(COMP) in knee osteoarthritis: a novel diagnostic and prognostic biomarker., *J. Orthop. Res.*, Jul; 31(7):999-1006(2013)
- 5) Nishida Y., Hashimoto Y., Orita K., Nishino K., Kinoshita T., Nakamura H., Serum cartilage oligomeric matrix protein is correlated with

- quantitative magnetic resonance imaging and arthroscopic cartilage findings in anterior cruciate ligament deficient knees without osteoarthritic changes., *Clin. Rheumatol.*, Nov; 40(11) :4629-4638 (2021)
- 6) Nishida Y., Hashimoto Y., Orita K., Nishino K., Kinoshita T., Nakamura H., Serum COMP Detects Early OA in Patients with ACL Deficiency., *Arthroscopy*, Mar; 38(3) :873-878(2022)
- 7) Rossi M.J., Lubowitz J.H., Guttmann D., Development and validation of the International Knee Documentation Committee Subjective Knee Form., *Am. J. Sports Med.*, Jan-Feb; 30(1) :152 (2002)
- 8) Roos E.M., Roos H.P., Lohmander L.S., Ekdahl C., Beynon B.D., Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) --development of a self-administered outcome measure., *J. Orthop. Sports Phys. Ther.*, Aug; 28(2) :88-96(1998)
- 9) Bull F.C., Al-Ansari S.S., Biddle S., Borodulin K., Buman M.P., Cardon G. et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour., *Br. J. Sports Med.*, Dec; 54(24) :1451-1462(2020)
- 10) 高齢化の状況および高齢社会対策の実施の状況に関する年次報告 高齢社会白書について 内閣府(cao.go.jp) <https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/index-w.html>
- 11) Iizuka Y., Iizuka H., Mieda T., Tajika T., Yamamoto A., Takagishi K., Population-based study of the association of osteoporosis and chronic musculoskeletal pain and locomotive syndrome: the Katashina study., *J. Orthop. Sci.*, Nov; 20(6) :1085-1089(2015)
- 12) Sekiya I., Kohno Y., Hyodo A., Katano H., Komori K., Koga H., Tomita M., Suzuki K., Masumoto J., Ozeki N., Interscan measurement error of knee cartilage thickness and projected cartilage area ratio at 9 regions and 45 subregions by fully automatic three-dimensional MRI analysis., *Eur. J. Radiol.*, Jun; 139:109700(2021)
- 13) Akinmade A., Oginni L.M., Adegbehingbe O.O., Okunlola A.I., Jeje O.A., Adeyeye A.I., Serum cartilage oligomeric matrix protein as a biomarker for predicting development and progression of knee osteoarthritis., *Int. Orthop.*, 45(3) :551-557(2021)
- 14) Hambly K., Griva K., IKDC or KOOS: which one captures symptoms and disabilities most important to patients who have undergone initial anterior cruciate ligament reconstruction?, *Am. J. Sports Med.*, Jul; 38(7) : 1395-1404(2010)
- 15) Chiba D., Tsuda E., Wada K., Kumagai G., Sasaki E., Nawata A., Nakagomi S., Takahashi I., Nakaji S., Ishibashi Y., Lumbar spondylosis, lumbar spinal stenosis, knee pain, back muscle strength are associated with the locomotive syndrome: Rural population study in Japan., *J. Orthop. Sci.*, May; 21(3) :366-372(2016)
- 16) 原邦夫, ロコモの下肢運動療法に対する身体能力評価とフィードバック, 日本臨床スポーツ医学会誌: 29(2) : 121-125(2021)
- 17) 村永 信吾, 平野 清孝. 2ステップテストを用いた簡便な歩行能力推定法の開発, 昭和医学会誌 63(3) : 301-308(2003)