

# OA のトピックス

甲斐 睦章 潤和会記念病院整形外科リウマチ科  
(2001年、第2回博多リウマチセミナー)

## OA の病態 (文献1、2、3)

軟骨細胞が細胞外基質の合成と変性の均衡を保てなくなったことにより、軟骨の編成と破壊が進行する病態。

OAの初期には、ストレスや外部環境の変化(ヒアルロン酸濃度など)により、軟骨細胞はその基礎代謝を変化させて細胞は肥大・増殖し、軟骨の水分含有量が増加する。ひとたび関節潤滑機構と荷重緩衝機構が破綻すると、関節軟骨の損傷に伴い二次性の滑膜炎を生じ、様々なサイトカインの産生、種々のマトリックスプロテナーゼの産生、一酸化窒素の産生亢進、Fas/FasリガンドとBcl-2の出現により関節破壊、軟骨細胞の病的なアポトーシスが生じると考えられている。

## OA の遺伝的背景 (文献1、2、4)

OAの発症には種々の遺伝的因子がかかわっていることが古くから知られていた。関節軟骨マトリックスの中心成分であるコラーゲンの遺伝子異常(COL2A1など)が、ある種のOAの原因となることが明らかにされている。

コラーゲン以外にも多くの遺伝子座が種々のタイプのOAと関連していることが示されており、OAの発症や進展には多数の疾患感受性遺伝子が関与していると考えられる。

## OA の早期診断 (文献1、5、6)

MRIによる関節軟骨の評価法:従来のMRI撮像法では、発症早期の関節軟骨の評価は難しい → 脂肪抑制併用3D-グラディエントエコー法による関節軟骨の評価。

## 関節症マーカー (表1) (文献1、2)

関節症マーカーは、OAの診断、進行程度、予後の予測を目的とし臨床応用されるようになってきた。

表1 関節マーカー

Ⅱ型コラーゲンC末端	コンドロカルシン
アグリカン鎖成分	コンドロイチン6硫酸 コンドロイチン4硫酸 ケタラン硫酸
蛋白分解酵素 MMP-3の阻害剤	MMP-3 TIMP-1

## OA の治療 (文献8、9)

1) 選択的COX II阻害剤:すでに欧米で発売されている celecoxib や rofecoxib のOAやRAに対する抗炎症効果は従来のNSAIDsと同様の効果を有し、かつ、副作用が少ないとする報告がほとんどである。

2) ゲルコサミン、硫酸コンドロイチンの有効性(文献10~14)

その有効性については様々で、副作用がなくイブプロフェン相当の鎮痛効果があるとするものからプラセボと効果に差はないとする報告がある。(栄養補助食品として薬局、通信販売で扱われている)

3) ヒアルロン酸ナトリウム (HA) 関節内投与 (表 2) (文献 1、2、15)

従来、HA は関節内に存在する単なる潤滑剤と位置づけられていたが、軟骨組織ばかりでなく、滑膜や腱、靭帯などの関節組織に対しても作用する。

4) 炎症性サイトカインの制御 (文献 2)

NF- $\kappa$ B (転写因子) は TNF- $\alpha$ 、IL-1 等の炎症性サイトカインの転写に関与し、関節炎において軟骨細胞、滑膜細胞に発現する。炎症性細胞浸潤に先行して表層細胞に NF- $\kappa$ B の発現増強が認められたことより、NF- $\kappa$ B を制御することでそれよりも下流にある複数のサイトカインや起炎物質を同時に押さえ込むことを目指す。

5) 一酸化窒素 (NO) の制御  $\rightarrow$  iNOS 選択的阻害剤 (副作用防止が重要) (文献 1、2、16)

NO は、多様な生理活性を有するガスメディエーターであり、血管、神経伝達、免疫システムに深く関与している。関節炎における NO 産制が関節軟骨の病的なアポトーシスを導くと考えられており、OA における関節炎局所での NO 産制抑制の試みが実験モデルで行われている。

6) 遺伝子治療: 治療効果を期待できる物質をコードする遺伝子をベクター (運び屋) に入れ、それを標的細胞に使用する方法。長期の治療効果が期待できる drug delivery system として注目されている。(文献 1、2)

in vivo 法: ベクターを直接生体内に投与する遺伝子導入法

導入される遺伝子候補 (成長因子): IGF-I、TNF- $\beta$ 、bFGF

ex vivo 法: 細胞を体外に取り出し、in vitro でベクターを投与し遺伝子導入後、体内へ戻す方法

培養軟骨細胞、軟骨膜細胞、骨膜細胞および未分化間葉系幹細胞など軟骨形成能のある細胞に ex vivo 法で遺伝子を導入すれば目的の部位での修復期間の短縮やより完全な硝子軟骨からなる修復が期待できる

7) 組織移植: 自家・同種骨軟骨、骨膜、軟骨膜、同種半月板、培養軟骨細胞移植などが試みられている。(文献 2、17、18)

肋軟骨移植、培養時の機械的ストレスを加味した

組織形成過程が必要

$\rightarrow$  硝子軟骨による修復を目指す

表 2 HA の治療的役割

- 病的関節液の正常の改善
- プロテオグリカンなどの分解物の関節液中への放出を抑制
- 障害を受けた軟骨組織の被覆保護
- プロテオグリカン凝集型形成に何らかの役割をはたす
- 関節軟骨の変性抑制
- 疼痛に対する感受性を下げる
- 抗炎症効果を持つ

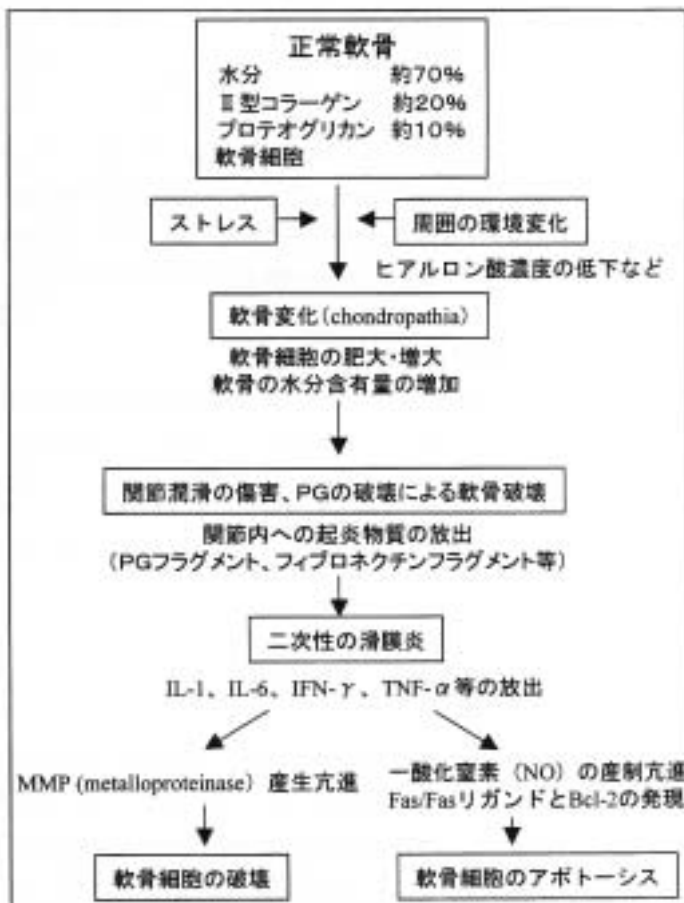


図 1 変形性関節症の発生機序

## 【文献】

- 1) 特集 変形性関節症の成因と対策、井上 一 他 編 医療ジャーナル出版、CLINICAL CALCIUM 3月号 (第8巻、3号) 1998
- 2) 特集『変形性関節症 (OA)』、井上 一 他 THE BONE Vol 8 No. 32000
- 3) 松原 司、軟骨細胞の壊死とアポトーシス、炎症と免疫 vo1 8 No.1 2000
- 4) Loughlin J 他、Linkage analysis of chromosome 2q in osteoarthritis, Rheumatology (Oxford) 2000 Apr ; 39 (4) : 377-181
- 5) Andriacchi TP 他、Methods for evaluating the progression of osteoarthritis, J Rehabil Res Dev 2000 Mar-Apr ; 37 (2) : 163-70
- 6) Pothuau L 他、A new method for three-dimensional skeleton graph analysis of porous media: application to trabecular bone microarchitecture, Microsc 2000 Aug ; 199 (Pt2) : 149-61
- 7) Hohe J 他、A technique for 3D in vivo quantification of proton density and magnetization transfer coefficient of knee joint cartilage, Osteoarthritis Cartilage 2000 Nov ; 8 (6) : 426-33
- 8) Crofford LJ, Clinical experience with specific COX-2 inhibitors in arthritis, Curr Pharm Des 2000 Nov ; 6 (17) : 1725-36
- 9) Brooks PM, Day RO, COX-2 inhibitors. Mod J Aust 2000 oct 16 ; 173 (8) : 433-6
- 10) Fenton JI 他、The effects of glucosamine derivatives on equine articular cartilage degradation in explant culture Osteoarthritis. Cartilage 2000 Nov ; 8 (6) : 444-51
- 11) Delafuente JC, Glucosamine in the treatment of osteoarthritis. Rheum Dis Clin North Am 2000 Feb ; 26 (1) : 1-11
- 12) Menzel EJ, polymeric chondroitin sulfate vs monomeric glucosamine for the treatment of osteoarthritis, Curr Opin Rheumatol 2000 Sep ; 12 (5) : 450-5
- 13) Rindone JP 他、Randomized, controlled trial of glucosamine for treating osteoarthritis of the knee, West J Med 2000 Feb ; 172 (2) : 91-4
- 14) Alternative medicine. Study finds glucosamine doesn't work, Harv Health Lett. 2000 Jun ; 25 (8) : 3
- 15) 田中 清介 編集、ヒアルロン酸 最近の研究と進数、文栄社出版 東京 2000
- 16) 西田 圭一郎 他、軟骨破壊における一酸化窒素の役割、リウマチ2000 最新医学別冊 88-99 2000
- 17) 福田 寛二 他、機械ストレスに対する軟骨細胞の応答、日本リウマチ・関節外科学会雑誌、vol. 17, No3, 179-184, 1998
- 18) 芝 昌彦、肋骨付き肋軟骨移植による軟骨欠損修復の検討、日本リウマチ・関節外科学会雑誌、vol. 17, No3, 211-220, 1998