

全身性変形性関節症 (Generalized Osteoarthritis : GOA)

甲斐 睦章 潤和会記念病院 整形外科リウマチ科
(2002年、第3回博多リウマチセミナー)

歴史

- Adams (19世紀) : 多関節にOAを生じたとする報告が最初
Cecil (1926年) : Menopause arthritisと呼び閉経と関係した多関節のOA¹⁾
Kellgren (1952年) : ヘバーデン結節と多関節型のOAとの関連²⁾
→ (primary) GOAと命名
Peter (1966年) : erosive osteoarthritis³⁾
Ehrlich (1972年) : inflammatory osteoarthritis⁴⁾

GOAと呼ばれている症例には非定型的慢性関節リウマチや軽症の遅発性軟骨異形成症(遅発性SED)に伴うOAなどの混在が否定できず、現在のところ明確な疾患概念は確立していない⁵⁾⁶⁾⁷⁾

GOAの分類 (Kellgrenの分類)⁸⁾

- nodal GOA : 手の関節炎(Heberden結節、Bouchard結節、拇指CM関節のOAいずれか)とその他の部位のOAが存在するもの
non-nodal GOA : 手にOA変化はみられないが3関節領域以上のOAが存在するもの

病因

1) 性ホルモン

閉経との関係¹⁾、閉経後のエストロゲンとプロゲステロンの不均衡⁹⁾

2) 遺伝的背景

- a) nodal GOAは、女性に多く(男:女=1:10)、家族内集積度が高い(Heberden結節単独のものと遺伝形式が似ている)²⁾
b) non-nodal GOAは、男女差はなく(あるいは男性>女性)、また、単純なメンデル遺伝に従わない遺伝形式を取ることが多い→多遺伝子疾患⁶⁾
c) II型コラーゲン遺伝子(COL2A1)の種々の変異⁶⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾
II型コラーゲン病の中でも特に軽度の軟骨異形成症を伴う早期発症
GOA、家族性OAなどの報告がある(Arg⁵¹⁹CysとArg⁷⁵Cysの変異)
d) エストロゲン受容体の遺伝子型多型との関係¹³⁾
エストロゲン受容体遺伝子 PpXxはOAの早期発症と高度な関節破壊を生じるリスクファクターである

3) 自己免疫疾患¹⁴⁾¹⁵⁾

IgGリウマチ因子: nodal GOAで高値

IgA: OA(一)群に比べ低値であった。さらに、nodal GOAの方がnon-nodal GOAより低値であった

臨床上の特徴

- 1) X線 膝関節：molten wax appearance⁸⁾
脊 椎：椎間板や繊維軟骨部の変性など、軟骨の炎症性破壊の像
股関節：股関節単独のOAよりも関節破壊が強い¹⁷⁾¹⁸⁾
- 2) 炎症マーカー：一部の症例に赤沈値の亢進、CRP 上昇を認める²⁾
- 3) 尿酸：non-nodal GOA は血中尿酸値が高い傾向にある¹⁹⁾
- 4) 骨・軟骨マーカー
OA患者では正常人よりもMMP-3、TIMP-1が高い²⁰⁾
GOA患者では膝OA患者よりMMP-3が高い²⁰⁾
手OAのある患者では腸骨のインスリン様成長因子が増加している²¹⁾
BMDやpyridinoline、deoxypyridinoline、deoxypyridinolineなどの骨代謝マーカーは高値である²²⁾

治療

GOAに対する特殊な治療はなく、一般的なOAに対する治療が行われる
手の変化を伴う股関節のOAは、関節破壊が強い→手術的治療を考慮？
Structure-modifying OA drug²³⁾
軟骨と骨の両方の病変を修復する薬剤の導入（今後の薬剤開発）

【文献】

- 1) Cecil, R. L. et al. : Classification and treatment of chronic arthritis. J.A.M.A., 87 : 741-746, 1926.
- 2) Kellgren, J. H. et al. : Generalized osteoarthritis and Heberden's nodes. Brit. Med. J., 1 : 181-187, 1952.
- 3) Peter, J. B. et al. : Erosive osteoarthritis of the hands. Arth. & Rheum., 9 : 365, 1966.
- 4) Ehrlich, G.H. : Inflammatory osteoarthritis. J. Chron. dis., 25 : 317, 1972.
- 5) 天児民和 編 : 神中整形外科学, 総論, 第21版 : 540, 南山堂, 東京, 1990.
- 6) 特集 変形性関節症の成因と対策, 井上 一也 編 CLINICAL CALCIUM 3月号 (第8巻, 3号 : 58-60) 1998.
- 7) E. Vignon : Hand osteoarthritis and generalized osteoarthritis. a need for clarification. Osteo. & Carti. (2000) 8, Supplement A, S22-24.
- 8) Kellgren, J. H. et al. : Genetic factors in generalized osteoarthritis. Ann. Rheum. Dis. 22 : 237-255 1963.
- 9) Spector, T. D et al. : Generalized osteoarthritis : a hormonally mediated disease. Ann. Rheum. Dis., 48 : 523-527, 1989.
- 10) 特集 変形性関節症 (OA), 井上 一也 編, THE BONE Vol14, No3, 63-66, 2000.
- 11) Loughlin J, Irven C, Fergusson C, Sykes B. Sibling pair analysis shows no linkage of generalized osteoarthritis to the loci encoding type II collagen, cartilage link protein or cartilage matrix protein. Br J Rheumatol 1994 Dec ; 33 (12) : 1103-6.
- 12) Stoop R, et al. : Type II collagen degradation In spontaneous osteoarthritis in C57Bl/6 and BALB/c mice. Arthritis Rheum 1999 Nov ; 42 (11) : 2381-9.
- 13) Bleasel JF et al. : Type II procollagen gene (COL2A1) mutation in exon 11 associated with spondyloepiphyseal dysplasia, tall stature and precocious osteoarthritis. J Rheumatol 1995 Feb ; 22 (2) : 255-61.
- 14) Ushiyama T, Ueyama H, et al. : Estrogen receptor gene polymorphism and generalized osteoarthritis. J Rheumatol 1998 Jan ; 25 (1) : 134-7.
- 15) Hopkinson ND, Powell RJ, Doherty M. : Autoantibodies, immunoglobulins and Gm allotypes in nodal generalized osteoarthritis. Br J Rheumatol 1992 Sep ; 31 (9) : 605-8.
- 16) Doherty, M. et al. : Nodal generalized osteoarthritis is an autoimmune disease. Ann. Rheum. Dis. 49 : 1017-1020 1990.
- 17) Croft P, Cooper C, Wickham C, Coggon D. : Is the hip involved in generalized osteoarthritis? Br J Rheumatol 1992 May ; 31 (5) : 325-8.
- 18) Hochberg MC, Lane NE et al. : The association of radiographic changes of osteoarthritis of the hand and hip in elderly women. J Rheumatol 1995 Dec ; 22 (12) : 2291-4.
- 19) Lawrence, J. S. : Generalized osteoarthritis in a population sample. Am. J. Epidemiol. 90 : 381-389 1960.
- 20) Naito K, Takahashi M, et al. : Measurement of matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) in patients with knee osteoarthritis: comparison with generalized osteoarthritis. Rheumatology (Oxford) 1999 Jun ; 38 (6) : 510-5.
- 21) Dequeker J, Mohan S. et al. : Generalized osteoarthritis associated with increased insulin-like growth factor types I and II and transforming growth factor beta in cortical bone from the iliac crest. Possible mechanism of increased bone density and protection against osteoporosis. Arthritis Rheum 1993 Dec ; 36 (12) : 1702-8.
- 22) Naitou K, Kushida K. et al. : Bone mineral density and bone turnover in patients with knee osteoarthritis compared with generalized osteoarthritis., Calcif Tissue Int 2000 May ; 66 (5) : 325-9.
- 23) Beary III JF. : Joint Structure Modification in Osteoarthritis : Development of SMOAD Drugs. Curr Rheumatol Rep 2001 Dec ; 3 (6) : 506-1.