

# 鏡視下滑膜切除は単なる洗浄効果か

日高 滋紀 医療法人 日高整形外科病院 院長

(2003年、第4回博多リウマチセミナー)

## 1. はじめに

関節鏡技術の進歩に伴って、関節リウマチの膝関節に対して、外科的滑膜切除術はほとんど行われなくなり、鏡視下滑膜切除術にとって変わられた感がある。鏡視下滑膜切除術は、その侵襲が少ないために外科的滑膜切除術に比べて、入院期間が短い、術後の可動域制限が少ない、繰り返し何度でも行えるなどの利点があるが、滑膜の切除範囲が不十分となりやすいため1年以内に滑膜炎が再燃してくる場合が多いなどの欠点を有すると考えられている(文献1)。また、この術式の関節破壊防止の観点からの評価は、軟骨障害の少ない早期の症例は長期成績も良好でtime saving効果はあるものの、軟骨障害のすすんだ症例や、術後にリウマチ炎症がコントロール不十分であった症例は比較的早期に人工関節置換術に移行しており、その効果に限界があることもわかっている。

今回は、A) 鏡視下滑膜切除の術後成績と成績に影響する因子について、文献的検索を行い、B) 関節リウマチにおける関節破壊のメカニズムを考察して、C) 『鏡視下滑膜切除は単なる洗浄効果か』という命題に対して、できるだけ答えていきたいと考える。

## 2. 鏡視下滑膜切除の術後成績と成績に影響する因子について

立川ら(文献2)は、術前のLarsen分類Gzade 0, 1, 2をearly synovectomy Grade 3, 4, 5をlate synovectomy症例として術後成績を比較している。人工膝関節置換術を追加した症例は3例でいずれも、late synovectomy症例で鏡視下滑膜切除術後1年前後であったと報告している。また、early synovectomyの症例は、術後経過0から3年で88%が、術後3から5年で80%が術後成績良好であったとも、述べている。

松井ら(文献3)は、術前の関節鏡所見の軟骨変化に基づくStageを設定した上で、stage 0~2のグ/レープとstage 3~4のグループで術後成績を比較している。Stage 0~2のグループでは比較的長期にわたり成績良好で、stage 3~4のグループでは多くが術後1年以降に悪化したと報告して、関節鏡所見からみて、良い成績の持続が期待できるのは、stage 2までで、軟骨障害度3(びらん・潰瘍、膨化、断裂、広範なパンヌス形成などの変化)を認める領域が6領域中3領域以上ある例では予後不良と結論した。

長町ら(文献4)は晩期の症例に鏡視下滑膜切除術を行い、膝関節機能は約1年間は改善されるし、6ヶ月は除痛が得られるが、RA膝の病期を遅らせることは出来ないと結論している。

森谷ら(文献5)は関節鏡視下滑膜切除術時の非shaver使用症例に、術後の症状悪化例が多いことから、shaver使用を薦めている。

## 3. 滑膜の構造とリウマチ滑膜炎の病態

滑膜表層は、通常1~2層の滑膜表層細胞(マクロファージ系A細胞、間葉系B細胞)から成り立っている。滑膜深部、及びいわゆるbare areaと言われる部分は、未分化な間葉系の細胞や脂肪組織、毛細血管が存在している(文献6)。

リウマチの炎症が高度になると、滑膜表層細胞の多層化が見られて、繊毛化した滑膜は細胞層が10層にも及ぶことがある。細胞の内容も、A細胞とB細胞の中間の性質を示す、AB細胞が目立つことが多く、この細胞は旺盛なたんぱく質合成を示す形態があり、細胞外マトリックスのみでなく、各種サイトカイン、蛋白分解酵素(MMP)も同時に産生していることが解明されている。滑膜深層には、脂肪組織はなくなり、肉芽組織が浸潤して炎症の本体を成す炎症性細胞(主にリンパ球、白血球)の浸潤とともに、血管の新生も目立つ。また、その他多彩な細胞が見られ、特に線維芽細胞様細胞(FLS)と言われる細胞は、種々のサイトカインを発現している。

## 4. 関節破壊の因子と病態

### a. 軟骨破壊

#### ① パンヌスによる破壊

前述した線維芽細胞様細胞 (FLS) は、集まってきた炎症性細胞 (特にリンパ球と情報交換 (cross talk) しながら、軟骨を直接破壊していく。特に膝などの大関節では、cellular pannus と軟骨本体との間に、transitional fibroblastic zone が高率に存在して (文献7、9)、そこから分離された未分化間葉系細胞を Zvaifler らは、pannocyte と定義した。また、これらの細胞も、表層細胞と同じように、各種サイトカイン、蛋白分解酵素 (MMP) を同時に産生して軟骨細胞、とマトリックスに影響を与えている。また、osteoclast ほど数は多くないが、マクロファージ系の chondroclast も散見される。

#### ② 軟骨細胞自身が産生した蛋白分解酵素 (MMPs) による破壊

各種サイトカインで活性化された軟骨細胞自身が MMP-3 を中心とする蛋白分解酵素を産生していることが判明している (文献6、8)。

#### ③ 軟骨細胞のアポトーシス

炎症部位の軟骨細胞にアポトーシスが起きていることが分かっている。軟骨細胞表面に Fas 抗原が発現しており (文献10)、オートクリン的に軟骨細胞は死に至る可能性も大きい。

#### ④ メカニカルストレス

そして、最後に軟骨の全体としての弾力性が消失すると、直接、軟骨下骨や、軟骨石灰化層がメカニカルストレスにさらされて、更なる軟骨破壊に至る。

### b 骨破壊

#### ① 破骨細胞による破壊

パンヌスや骨破壊の最前線には組織学的に破骨細胞による活発な骨吸収が見られる。この活性化された破骨細胞によって骨破壊が起こる。破骨細胞の分化誘導因子は集まったリンパ球や線維芽細胞様細胞 (FLS) で産生されていることが明らかになっている。

#### ② 骨の循環障害による破壊

RAの炎症が進行すると、周辺の栄養血管に炎症が波及して、閉塞性動脈内膜炎が生じているのが観察される。骨組織にも、empty lacunae が局所的に集団で見られることがあり、循環障害の結果と考えられる。

#### ③ 骨萎縮による破壊

疼痛、変形からくる運動制限による廃用性萎縮や、不動性の骨粗しょう症、または副腎皮質ホルモンの使用もあり、骨の萎縮は必発であり、そのために、microfracture による骨破壊も考えられる。

## 5. 「鏡視下滑膜切除は単なる洗浄効果か」

- 1) まず、関節軟骨が障害された後の鏡視下滑膜切除術は、水腫や疼痛を緩和する一定の効果はあっても、関節破壊の予防効果はないと考えられる。この時点での晩期鏡視下滑膜切除術は単なる洗浄効果のみと考えてよい。
- 2) それで、いつの時期かはっきり判定するのは難しいが、早期の状態すなわち、Larsen 分類で Grade 0, 1, 2、または、関節鏡所見で軟骨の障害がないか、ごく少ない時期であれば、鏡視下滑膜切除術が適正に行われれば、関節液中のサイトカインや、軟骨に対する蛋白分解酵素を洗浄するのみでなく、サイトカインや、軟骨に対する蛋白分解酵素を産生する、活性化された滑膜細胞や、transitional fibroblastic zone に存在する線維芽細胞様細胞 (FLS) や集まってきた炎症性細胞 (リンパ球など) も除去できるので、軟骨の破壊を一部阻止できる可能性があると考えられる。なお、鏡視下滑膜切除術が適正に行われればという意味は、シェーバーなど利用して、炎症滑膜深層まで除去するということである。

- 3) しかしながら、リンパ球 B 細胞の維持や自己抗原提示機能を有する T 細胞の誘導など早期からすでに骨髄内に存在するマクロファージ細胞の存在や、早期より bare area を介した軟骨下骨髄との interaction が関節破壊の発症と進展に重要でありそうなことなど、滑膜切除のみでは関節破壊を完全に阻止することは不可能と考えられる。
- 4) 臨床的には、早期の鏡視下滑膜切除術が比較的長期に関節破壊の進行をとめている事実もあり、戸田（私信）は、滑膜表層細胞の多層化が見られる症例に術後の水腫の再発が多いと滑膜表層細胞の重要性を述べている。

#### 【文献】

- 1) 和田 研ら：RA膝における鏡視下滑膜切除術 九州リウマチ, 9 : (1) 92~96, 1990.
- 2) 立川 大介ら：慢性関節リウマチにおける膝関節の鏡視下滑膜切除術の術後成績 整形外科と災害外科, 43 : (4) 1491~1496, 1994.
- 3) 松井 宣夫ら：RA膝に対する鏡視下滑膜切除術—関節鏡所見からみた適応と限界 日本リウマチ・関節外科学会雑誌, 9 : (1) 81~88, 1990.
- 4) 長町 顕弘ら：慢性関節リウマチ膝に対する晩期鏡視下滑膜切除術の成績 中部日本整形外科災害外科学会雑誌, 33 : (2) 864~866, 1990.
- 5) 森谷 光夫ら：慢性関節リウマチの膝関節に対する関節鏡視下滑膜切除術の検討 整形外科, 45 : (4) 438~441, 1994.
- 6) 榎本 宏之：滑膜細胞 臨整外, 37 : (10) 1198~1199, 2002.
- 7) 西村 慶太：滑膜の軟骨分化能 リウマチ科, 26 : (2) 196~203, 2001.
- 8) 辻 美智子：RAにおける骨・軟骨破壊と軟骨細胞 リウマチ科, 24 : (6) 572~581, 2000.
- 9) Allerd, S. A et al : Correlation of histopathological features of pannus Patterns of damage in different joints in rheumatoid arthritis. Ann Rheum. Dis, 50 : 278, 1991.
- 10) Uzuki M, et al : Apoptotic chondrocyte and matrix metalloproteinase In rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 43 (suppl) : 1915, 2000