

話 題

変形性関節症の保存的治療：二つの潮流

付属病院整形外科 玉井 健介

変形性関節症(OA)は四肢や脊椎の可動関節(滑膜関節)を侵す最も多い疾患である。病理学的には関節軟骨の不整に始まり軟骨表面が潰瘍化し、最終的には軟骨の消失に至り、関節周囲や軟骨下の骨は反応性に増殖する(骨棘、象牙質化)。臨床症状は慢性発症性の関節の痛みやこわばり、可動制限などの関節機能障害であり、しばしば2次性滑膜炎を伴う。本疾患の頻度は加齢とともに増加し、X線的には65歳以上ではほとんどの人に存在する。本疾患は患者に与える障害ばかりでなく医療費など社会的インパクトも大きいが、人口の高齢化につれて今後ますますその重要性は増すと考えられる。

従来、OAは加齢に伴うある程度生理的な関節のwear and tearと考えられてきたが、近年のpathogenesis研究の進歩とともに、上記の単純な疾患概念は変化してきた。本疾患の詳細なpathogenesisは現在も明確ではないが、初期の現象は軟骨細胞代謝の変化、matrix metalloproteinaseなどの蛋白分解酵素やnitric oxide(NO)の産生、および変性した軟骨基質の破壊をもたらす機械的ストレスであるといわれている。OAに占める炎症やapoptosisの役割については、議論の一致をみていない。

本疾患の治療は、形態異常などの力学的異常が発生に大きく関与している場合には骨切り術、末期で症状の著しい症例には人工関節置換術が行われるが、大多数は保存的治療が適応となる。保存的治療には非薬物治療(教育、減量、補装具、歩行支持具、各種の運動、物理療法など)と薬物治療(鎮痛剤、NSAIDs、ヒアルロン酸やステロイドの関節内注入)があるが、これらは愁訴の軽減には有効とはいえ、OAの発生を予防したり、病気の進行を遅らせたり正常化させる効果はない。現在の薬物治療の主体はNSAIDsであるが、これを使用しても十分な鎮痛が得られない症例や胃腸障害や腎障害などの副作用を合併する症例は少なくなく、満足できるものではない。

このような保存的治療の現状を打開すべく広範な研究が行われているが、これには二つの潮流がある。一つは現在までに判明している、正常軟骨細胞による軟骨基質の合成と分解のhomeostasisやOAにみられる生化学的異常の知見にもとづいたdisease-modifying OA drug(DMOADs)の開発であり、もう一つは相補・代替医療の見直しである。

動物実験でDMOADsとして有望視されているものは種々あるが、これらは1) enzyme inhibitors 2) unsulfated, nonsulfated sugar 3) growth factors, cytokines 4) ホルモンやその他のステロイドに大別される。Tetracyclineはtissue metalloproteinaseのinhibitorであり、doxycyclineやminocyclineはnitric oxide synthaseをblockする作用が認められており、小規模ではあるがヒトでの臨床治験が進行中である。Glycosaminoglycan polysulfuric acid, glycosaminogly-

can-peptide complex, pentosan polysulfateは軟骨基質の合成を刺激し、protease inhibitorとしての活性を持つ。pentosan polysulfateはブナからの抽出物であるが、前二者はウシ組織から生成されており、抗原性と最近の狂牛病の問題で研究に水を差された感がある。Diacreinはヒト由来の培養滑膜細胞のIL-1 β の合成と軟骨細胞のIL-1 receptorの発現をinhibitする作用を有しており、経口投与による臨床治験ではplaceboと比較してpain scoreを有意に改善させた。また、関節軟骨部分損傷の動物モデルでliposomeによるTGF- β の導入により関節の部分損傷の修復が促進されることが報告されており、growth factorsやcytokinesの操作は有望な領域であろう。大規模で長期にわたる疫学研究でエストロゲン補充療法はX線的に膝OAの発生を遅延させるとの報告がある。本疾患のetiopathogenesisの詳細が明らかにできれば、軟骨の分解過程のいずれかを選択的、特異的にブロックするか、軟骨細胞による修復を促進する薬剤の開発は一層進み、遺伝子治療の道も開けてくると考えられる。

一方、現行のOAの保存的治療を革新する可能性を持つもう一つの潮流は、最近の医学界全体にみられる各種疾患に対する相補・代替医療(Complementary and Alternative Medicine, CAM)再評価の流れの一部をなすものである。従来から、各種の疾患に対して近代西洋医学以外の治療を受ける患者は存在していたが、米国の調査では1990年には成人の33%、97年には42%もの人々がCAMを利用している。このような状況から医学界にもCAMの有用性の検証が迫られ、最近では海外の一流学術誌にもCAMを扱った論文が頻りに掲載されている。米国は政府が積極的な姿勢を示し、NIHにCAMを研究する独立のセンターとしてThe National Center for Complementary and Alternative Medicine(NCCAM)が設立され、膨大な予算が支出されている。このような一連の動きの中で、欧米ではOAについてもEBMの観点から各種のCAMの有用性に対する検証が活発に進められている。これらを概観すると、鍼については英国医師会、NIHが有効性のevidenceあり、ないしは有効な療法である可能性があるとしている。米国、日本では健康食品として扱われているグルコサミン、コンドロイチン硫酸に関しては、JAMAやLancetに膝OAに対して有用性を示唆するmeta-analysisや、症状軽減ばかりでなく関節裂隙狭小化(軟骨消失の指標)の遅延効果を認めたとの論文がみられる。また、ハーブ療法の1種であるAvocado/soy nonsaponifiablesはOAの症状軽減に効果があり副作用もきわめて少なく、有用性を示唆する報告がみられる。

わが国では古来からOAを鍼灸、漢方薬などで治療していた患者は存在し、その一部は健康保険の適用になっている。しかし医師のCAMに対する関心は薄く、知識も不足しており、これらの有用性に対する科学的検証はあまりなされていない。Informed consentが必須となっていることが示すごとく、治療の主体は医師から患者に移行しつつある。現在の欧米でのCAM再評価の原動力も患者の要請であると考えられる。この流れはわが国にも無縁でなく、われわれもこのことをしっかりと認識し、真剣にCAMについて検討すべきであると考えられる。

(受付: 2002年2月8日)

(受理: 2002年4月8日)