

NANOMEDICINE

Nanocarriers shape up for long life

Keeping drug-delivery vehicles in the bloodstream for a long time is a challenge. New results suggest that adopting the filamentous shape of viruses may lead to better nanocarriers.

Nobuhiro Nishiyama

is at the Center for Disease Biology and Integrative Medicine, Graduate School of Medicine & Center for Nano-Bio Integration, The University of Tokyo, Tokyo 113-0033, Japan.

e-mail: nishiyama@bmw.t.u-tokyo.ac.jp

Drug delivery is one of the most promising biomedical applications of nanotechnology, and several nanocarrier formulations, such as Doxil and Abraxane, have already been approved for clinical use in cancer chemotherapy¹. A good nanocarrier is one that circulates in the blood for long periods of time and delivers the drugs with minimal side effects².

A number of popular nanocarriers based on liposomes³ and polymeric micelles^{4,5} can protect and deliver poorly soluble drugs effectively. These nanocarriers are typically between 100 and 200 nm in diameter, are spherical in shape, and are modified with poly(ethylene glycol) (PEG) to improve circulation in the bloodstream. Although PEG modification is an effective strategy, it cannot prolong the circulation of nanocarriers beyond 48 hours³⁻⁵, and it is believed that those larger than 200 nm are cleared much faster than this.

On page 249 of this issue, Dennis Discher and colleagues⁶ at the University of Pennsylvania report that filamentous polymeric micelles known as filomicelles (which are between 22 and 60 nm in diameter, and 2–8 μ m in length) remain in the blood ten times longer than their spherical counterparts. By demonstrating the importance of shape, filomicelles should lead to new approaches for designing nanocarriers.

Block copolymers, which are composed of two or more different polymers, can spontaneously assemble into spherical, cylindrical, lamellar or vesicular shapes in selective solvents (Fig. 1)⁷. The chemical design of block copolymers brings several advantages because the size, stability, drug loading and release efficiencies can be controlled by simply varying the ratio of the

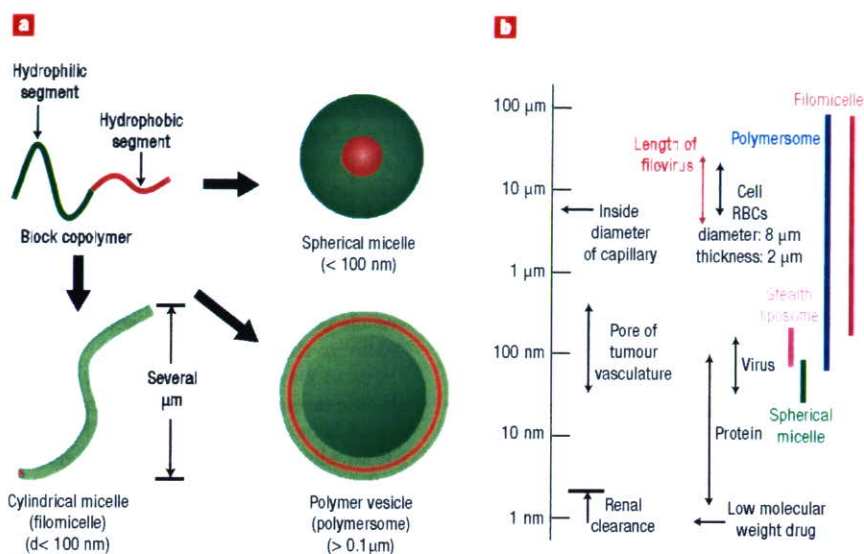


Figure 1 Block copolymers bearing a hydrophilic (green) and hydrophobic (red) segment can form different shapes and sizes. **a**, Depending on rigidity, length and ratio of the polymer segments, these synthetic copolymers can self-assemble into spherical micelles, polymer vesicles (polyversomes) or cylindrical micelles (filomicelles). Discher *et al.* showed filomicelles circulate longer than their spherical counterparts. **b**, Length scales showing how the various copolymer assemblies compare with structures in the body.

polymer composition. Furthermore, it is also possible to build in smart functions such as tissue targetability and stimuli-responsiveness⁸.

Since Kazunori Kataoka at the University of Tokyo⁵ and, independently, Alexander Kabanov at University of Nebraska⁸ reported the use of spherical micelles as drug vehicles in the late 1980s, block copolymer assemblies have gained increasing popularity in the field of drug delivery. To date, several micellar formulations of anticancer agents are in clinical trials^{4,5}. In 2002, Discher and co-workers pioneered a new field of block copolymer assemblies⁷. They created polymer vehicles (polyversomes) and cylindrical micelles (filomicelles), and suggested that they could be used as nanocarriers and chemical reactors, and also as models to study biological systems⁷. Now they report the long

circulating or 'super stealth' nature of filomicelles for the first time.

Inspired by the shape and the way filamentous viruses infect animals, Discher and co-workers decided to study how similarly shaped synthetic polymers circulate in the blood and, in particular, to explore how these structures fragment, flow and interact with cells. They found that the filomicelles persisted in the circulation of mice for up to one week, whereas PEG vesicles injected as controls cleared in two days. Interestingly, longer structures (~18 μ m) were very quickly fragmented by flow effects and the activity of cells. This led to an optimal length that is approximately the same as the diameter of a biconcave red blood cell (8 μ m), which are known to circulate for weeks. Shorter ones (~2 μ m), on the other hand, fragmented more slowly and were gradually cleared from the blood.

These observations seem to indicate that shape and size may be important for prolonged circulation.

The soft structure of filomicelles might also influence blood circulation times. Rigid carbon nanotubes used for drug delivery are cleared from the circulation in hours⁹. Likewise, Discher and co-workers found that solid cylindrical micelles with a crosslinked core disappear in a similarly short amount of time.

When incubated with phagocytes — cells in the liver and spleen that remove foreign material — under flow conditions, long filomicelles stretched out along the streamlines of blood flow and were captured by cells less than their spherical counterparts. The shear forces on long structures overwhelmed the cells that are responsible for clearance, whereas smaller particles adhered to and were more easily taken up by the cells. Circulation times seem set by the ability of the structures to relax and/or fragment owing to flow or interactions with cells.

Surprisingly, other cells, such as the epithelial cells that line blood vessels and small cavities, also contribute to rapid shortening of the filomicelles. These cells imbibe the fragments in fluid-filled vesicles through a process known as pinocytosis. Such cellular uptake of

material is intriguing but somewhat complicated. Moreover, integration of targeting ligands into filomicelles may further complicate the way they interact with cells both *in vitro* and *in vivo*.

Persistent circulation has many practical applications because these vehicles can increase exposure of drugs to cancer cells. Discher and co-workers loaded the filomicelles with paclitaxel — a common hydrophobic anticancer drug — and injected it into mice. They found that an eightfold increase in filament length at a given drug dosage showed the same relative therapeutic effect as an eightfold increase in paclitaxel dosage. Although this is a clear advantage, one is left to speculate if they are better than the liposomes and micelles that are currently used as stealth vehicles in clinical applications.

In particular, we wonder if these filomicelles can exit the blood vessels to reach tumour cells. It is known that blood vessels in tumours are characteristically 'leaky', in that they have pores (10s to 100s of nanometres) that allow nanoparticles to escape and accumulate in solid tumours¹⁰. The filomicelles that can circulate longer in the blood seem too large to pass through these pores, which may be a trade off to an effective accumulation in the tumours. Nonetheless, smaller

micelles shed from the larger fragments may possibly accumulate in solid tumours. To answer these questions, a careful pharmacokinetic study — the distribution, metabolism and elimination — that directly compares filomicelles with other stealth vehicles is required.

Sustained drug release during blood circulation is beneficial from a clinical standpoint because patients can receive a single bolus injection instead of relying on long-term infusion. This approach can significantly improve the quality of life of patients receiving cancer chemotherapy. This work indicates that synthetic nanodevices inspired from natural systems can have surprisingly interesting properties and behaviours that could be about to change the way we design drug-delivery vehicles.

References

1. Ferrari, M. *Nat. Rev. Cancer* **5**, 161–171 (2005).
2. Duncan, R. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2**, 347–360 (2003).
3. Gabizon, A., Goren, D., Cohen, R. & Barenholz, Y. *J. Control. Release* **53**, 275–279 (1998).
4. Aliabadi, H. M. & Lavasanifar, A. *Expert Opin. Drug Deliv.* **3**, 139–162 (2006).
5. Nishiyama, N. & Kataoka, K. *Pharmacol. Therapeut.* **112**, 630–648 (2006).
6. Geng, Y. et al. *Nature Nanotech.* **2**, 249–255 (2007).
7. Discher, D. E. & Eisenberg, A. *Science* **297**, 967–973 (2002).
8. Kabanov, A., Batrakova, E. V. & Miller, D. W. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **55**, 151–164 (2003).
9. Singh, R. et al. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **103**, 3357–3362 (2006).
10. Hobbs, S. K. et al. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **95**, 4607–4612 (1998).

ORGANIC ELECTRONICS

Memoirs of a spin

Relatively little is known about how spins interact with an organic environment. Now, a study of organic nanowires shows that spin information is preserved over exceptionally long times.

Stefano Sanvito

is at the School of Physics and CRANN, Trinity College, Dublin, Ireland.

e-mail: sanvito@tcd.ie

Spins in solids tend to be forgetful. Even though the spin of an electron may be aligned along a given direction when the electron first enters a material, it will not take long before its orientation is lost. This tendency of spins to 'forget' their orientation varies from material to material. For example, metals are extremely good at washing out the alignment of a spin¹, whereas inorganic

semiconductors are better at maintaining it². But what about organic materials? On page 216 of this issue, Supriyo Bandyopadhyay and co-workers³ from the Virginia Commonwealth University and the University of Cincinnati in the US report that spins in organics can remember their direction over exceptionally long times.

The electron spin is the ultimate information bit because its orientation is quantized and can only point up or down. Spin logic will require extremely low power compared with transistors because the energy needed to flip a spin

is orders of magnitude smaller than that needed to drive an electric current. Finally, magnetic materials provide an endless source of aligned spins and are already in use in a number of magnetoelectronic devices. If all of these tantalizing properties are realized in organic materials, one could foresee a new generation of plastic devices based entirely on electron spins as the active memory elements. Moreover, from the perspective of fundamental research, we can expect the discovery of new phenomena solely related to spin transport in organic media.

わが国における骨パジェット病の有病率と臨床的特徴

橋本 淳¹⁾ 高田信二郎²⁾ 中塚喜義³⁾
 吉村典子⁴⁾ 楊 鴻生⁵⁾ 大野一幸¹⁾
 矢部啓夫⁶⁾ 阿部哲士⁷⁾ 寺田正樹⁸⁾
 残間雅秋⁹⁾ 福永仁夫¹⁰⁾ 森井浩世¹¹⁾
 吉川秀樹¹⁾

はじめに

骨パジェット病(Paget's disease of bone)は局所での骨リモデリングの異常により、骨微細構造の変化と骨の形態的な腫大・変形とそれに伴う局所骨強度の低下をきたす疾患である。1877年、英国のJames Paget卿により変形性骨炎(osteitis deformans)として初めて詳細が報告された¹⁾。その中で病理組織学的特徴から chronic inflammation と表現したところは、非炎症性に骨リモデリングの異常を局所的にきたす疾患であるという現在の認識と異なる点があるが、「変形性」という表現は今なおX線像上の読影を行ううえで有用であり、その病像をとらえた的確な表現である。有病率の高い英国では加齢とともに、使用していたシルクハットが入らなくなり、頭蓋骨の変形に気づかれることがしばしば紹介される。病名に関してわが国ではさまざまないきさつで誤った発音で記載された経緯があるが、Pagetの発音はパジェットが正しく、骨パジェット病という正しい病名で述べ

られることが望まれる²⁾。

骨パジェット病は英国を含め欧州の南地域や米国には極めてありふれた高齢者に多い骨疾患であり、英国ではThe National Association for the relief of Paget's disease(NARPD)という協会が1973年に、米国ではThe Paget foundation for Paget's disease of bone and related disorders という財団が1978年に設立され、現在ではインターネットを通じて患者および医療関係者が容易に骨パジェット病に関する情報を手にすることができるようになっている。一方、わが国では極めて珍しい疾患であり一部の医師以外は患者を診る機会がほとんどないが、わが国でも多数の貴重な症例報告が蓄積され、骨パジェット病に罹患しさまざまな合併症をきたしている患者の存在は知られていた。しかし、わが国での罹患率や臨床的特徴についての情報や、一般の医師の診断機会を増やすための啓蒙資料もない状況が長く続いていた。このような背景のなか2002年に日本骨粗鬆症学会の中で、当時の日本

Prevalence and Clinical Features of Paget's Disease of Bone in Japan

Jun Hashimoto : Department of Orthopaedic Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine

日本骨粗鬆症学会骨Paget病の診断と治療ガイドライン委員会¹⁾ 大阪大学大学院医学研究科器官制御外科学
²⁾ 徳島大学大学院運動機能外科 ³⁾ 大阪市立大学大学院医学研究科代謝内分泌病態内科学 ⁴⁾ 東京大学医学部22世紀医療センター・関節疾患総合研究講座 ⁵⁾ 兵庫医科大学篠山病院整形外科 ⁶⁾ 慶応義塾大学医学部整形外科 ⁷⁾ 帝京大学医学部整形外科 ⁸⁾ 和歌山県立医科大学放射線部 ⁹⁾ 大日本住友製薬株式会社
¹⁰⁾ 川崎医科大学医学部放射科核医学 ¹¹⁾ 日本骨粗鬆症学会

表1 骨 Paget 病の診断と治療ガイドライン委員会

回	時 期	場 所
1	平成14年8月18日(日)	ホテルラフォーレ新大阪
2	平成14年11月22日(木)	ホテル日航東京
3	平成15年6月2日(月)	大阪国際会議場
4	平成15年12月8日(月)	ホテルラフォーレ新大阪
5	平成16年3月8日(土)	銀行倶楽部
6	平成16年8月4日(水)	リーガロイヤルホテル
7	平成16年11月18日(木)	大宮ソニックシティビル

骨粗鬆症学会理事長 故森井浩世名誉教授の発案により、「骨 Paget 病の診断と治療ガイドライン委員会(委員長 吉川秀樹大阪大学整形外科教授)」が設けられた。その第1回委員会で活動の目的を、下記の4点とすることが確認された。

①骨パジェット病の診断・治療上の留意点を一般臨床医に示す。

②骨パジェット病のわが国と欧米との差を発症率以外の点につき明らかにする。

③症状やADL障害の程度、病的骨折、腫瘍など二次的な障害の頻度を調べ、治療のエンドポイントと指針を示す。

④新しい治療法のわが国への導入の必要性を検討する。

計7回の委員会(表1)が開かれ、骨パジェット病に関する全国レベルの有病率と臨床的特徴に関する調査、またわが国での診断と治療のガイドライン作成が行われ、二つのレポートとしてまとめられた^{3,4)}。またその診断の手助けのためのX線像アトラスの作成が行われ、「骨パジェット病アトラス」(日本骨粗鬆症学会：骨 Paget 病の診断と治療ガイドライン委員会編・著)⁵⁾として出された。さらに委員会活動を通して認識されるに至った欧米での第一選択薬である高用量ビスフォスフォネート剤の必要性を本誌に公表し⁶⁾、共鳴いただいた企業の協力のもと希少疾病用医薬品の指定を受け、リセドロネート高用量の治験が開始されるに至った。ここでは、骨パジェット病に関する全国レベルの有病率と臨床的特徴に関する調査の結果を報告する。

わが国での有病率の検討

まず、本委員会では1990～2002年の間に報告されたわが国の骨パジェット病の症例を医学中央雑誌で検索を行い、その内容をすべて確認し、罹患部位、年齢、性別、施設などの情報から重複症例を除外して得られた154例の症例を報告科別に分類した。この結果、72.1%が整形外科からの報告であったので、整形外科を対象とした全国調査を行うことに決定した。日本整形外科学会の上承を得たうえで、日本整形外科学会認定施設2,320病院の整形外科宛に、現在通院中の骨パジェット病症例の有無とその症例数を確認する調査を郵送法で行った。75.4%の回答を得て、インド人症例1例を含む194名の患者が通院中であることが確認できた。以上の、過去の症例報告の72.1%が整形外科からであった点、一次調査の返答率75.4%、日本人患者193名が現在整形外科を通院中、2002年の日本の人口126,008,000人から計算すると、100万人に2.8人の有病率であることが明らかとなった。アジア、アフリカ地域では、骨パジェット病の有病率が極めて低いといわれてきたが、具体的な数値としてわが国での有病率の低さが初めて示された。北欧をのぞいたヨーロッパ諸国、米国、オーストラリア、ニュージーランドでは、骨パジェット病の有病率が高く、0.1～5%の有病率と報告されている。これに比較してわが国では格段に低い有病率である。

わが国の骨パジェット病患者の臨床的特徴

二次調査を、診断方法、年齢、性別、家族歴、

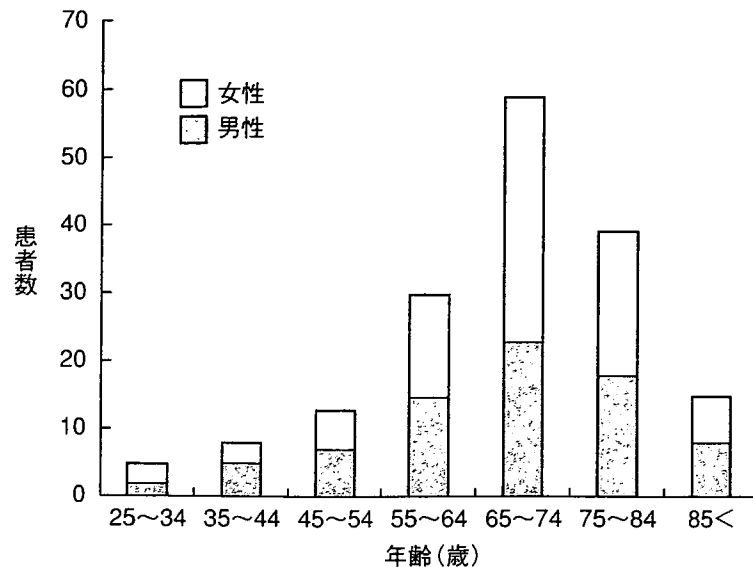


図1 わが国での骨パジェット病患者の年齢分布(文献3から引用)

自覚症状、骨折などの合併症、罹患部位、血清アルカリフォスファターゼ(ALP)レベル、治療薬、予後について行い、170名(インド人症例1例を含む)の情報を得ることができ、日本人患者169名のデータを解析した。その結果明らかとなった、患者の年齢分布を図1に示す。わが国の患者の平均年齢は64.7歳で、患者の90%以上が45歳以上であった。高齢者に多いこの年齢分布様式は骨パジェット病の有病率の高い国と大差がない。

わが国での男女比は0.86:1でやや女性に多く(表2)、1.2~1.8の比で男性に多いという頻度の多い欧米諸国での報告と異なる傾向であった。患者の家族集積性に関してはわが国では6.3%で、ほとんど骨パジェット病の患者が散发性発症であり、欧米での家族集積性が15~40%の頻度であることに比較して少ない。欧米では無症候性のものが多く、有症状の患者は多い報告でも約30%程度であるが、わが国での調査では75.1%が有症候性であった。この大きな差の説明として、有病率の少ないわが国では診断に慣れておらず無症候性の患者が診断されずに見過ごされている可能性と、わが国では希少疾患ゆえ治療薬の認可が遅れており、十分なコントロールができない例があることなどが考え

表2 わが国の169名の骨パジェット病患者の臨床像(文献3から引用)

項 目	
年齢(年) (Mean±SD)	64.7 ± 14.5
男性/女性(比)	78:91 (0.86:1)
家族集積性(n=158) ^a	10 (6.3%)
自覚症状	
無症候性(%)	42 (24.9%)
有症候性(%)	127 (75.1%)
単骨性/多骨性(比)	87:82 (1.06:1)
罹患部位	
骨盤	93 (55.0%)
脊椎	54 (32.0%)
大腿骨	46 (27.2%)
頭蓋骨	34 (20.1%)
脛骨	25 (14.8%)
血清ALP値(n=164) ^b	
正常範囲	17 (10.4%)
正常上限値の3倍以下	74 (45.1%)
3~6倍	49 (29.9%)
6倍以上	24 (14.6%)

ULN: 正常上限値, ^a: 患者11名のデータなし,

^b: 患者5名のデータなし

られる。症状は腰痛、股部痛、骨格変形、臀部痛、膝痛、難聴、かみ合わせの異常や開口障害などの歯科的な障害の順に多く(表3)、欧米と差はない。骨パジェット病には、罹患骨が1カ所に

表3 有症候性骨パジェット病患者の127名にみられた症状(文献3から引用)

症 状	症例数
腰痛	30
股関節痛	29
骨格変形	24
臀部痛	18
膝痛	11
難聴	8
歯科的な障害	5
その他	9

限局されるは単骨性と、離れたいくつかの骨が罹患する多骨性がある。わが国では単骨性と多骨性がほぼ同等の頻度で、欧米諸国で多骨性の頻度が66%とする報告に比較してやや低かった。罹患部位は骨盤が約半分の患者で罹患する最も頻度の高い部位であり、次に脊椎、大腿骨、頭蓋、脛骨の順であった。この点は頻度の多い欧米諸国と同様である。血清ALP値は約9割の患者で正常上限を超える高値であった。

骨悪性腫瘍の発生は3例(1.8%)の頻度で欧米諸国と同等であった。一方、大腿骨罹患患者の約2割強の患者に骨折を生じており、欧米での大腿骨罹患患者での骨折率に比較して高かった。

診断法に関しては、有病率の高い欧米諸国では診断をX線像と血清ALP値で行うことが勧められており、出血などの合併症もある骨生検は通常行われない。わが国では55%の患者で骨生検が行われていた(表4)が、希少疾患のためにX線像上の診断に不慣れであるための結果と考えられる。わが国では骨パジェット病の治療薬として認可されている薬物療法はエチドロネートとカルシトニンだけであるが、12%以上の患者に他の未認可のビスフォスフォネートが用いられていた。エチドロネートとカルシトニンでは十分な治療効果を得ることができなかった症例が存在することが推察された。

表4 わが国での骨パジェット病患者の治療、予後と合併症(文献3から引用)

項 目	頻度(%)
診断法	
骨生検	93 (55.0)
骨生検なし	76 (45.0)
薬物治療	
非投与	26 (15.4)
NSAIDs	65 (38.5)
カルシトニン	105 (62.1)
エチドロネート	25 (14.8)
アレンドロネート	15 (8.9)
リセドロネート	2 (1.2)
他のビスフォスフォネート剤	4 (2.4)
予後(n=152) ^a	
無症候	57 (37.5)
疼痛減少	50 (32.9)
疼痛持続	25 (16.4)
合併症	20 (13.2)
合併症(内訳)	
骨折	16 (9.5)
大腿骨	10
骨盤	2
腰椎	1
脛骨	1
報告なし	2
人工股関節全置換術	1 (0.6)
肉腫	3 (1.8)

^a: 患者17名のデータなし

薬物療法は使用歴を含めた延べ使用頻度を示している。

おわりに

本委員会での有病率調査により骨パジェット病はわが国では大変頻度が少ないことが確認されたが、十分な治療がなされることなく、変形が進行し骨折を繰り返し、苦しんでいる患者がいることも明らかとなった。珍しい疾患であるがゆえに診断されることの少ないままになっている患者もいると考えられる。罹患患者がいる以上は、頻度は少なくとも的確な診断と治療のできる状況をわが国でも確立することが重要である。委員会活動により骨パジェット病の診断と治療のガイドライン、骨パジェット病アトラスが出され、また高用量リセドロネートの治験

も始まり、今まさにそのような状況が確立されつつある。委員会発足を企画され委員会にも参加されていた故森井浩世理事長の遺志を継ぎ、骨パジェット病患者に福音がもたらされるべく今後これらの成果を最大限に活用する努力が必要である。

文 献

- 1) Paget J. On a form of chronic inflammation of bones (osteitis deformans). Med Chir Trans 1877;60:37-63.
- 2) 中塚喜義. 骨 Paget 病の歴史. Clinical Calcium 2001;11:337-45.
- 3) Hashimoto J, Ohno I, Nakatsuka K, Yoshimura N, Takata S, Zamma M, et al. Prevalence and clinical features of Paget's disease of bone in Japan. J Bone Miner Metab 2006;24(3):186-90.
- 4) Takata S, Hashimoto J, Nakatsuka K, Yoshimura N, Yoh K, Ohno I, et al. Guidelines for Diagnosis and Management of Paget's Disease of Bone in Japan. J Bone Miner Metab 2006;24(5):359-67.
- 5) 吉川秀樹, 福永仁夫, 中塚喜義, 吉村典子, 高田信二郎, 矢部啓夫ほか.(日本骨粗鬆症学会: 骨 Paget 病の診断と治療ガイドライン委員会): 骨パジェット病アトラス. Osteoporosis Jpn 2005;13(1) 別冊.
- 6) 吉川秀樹, 福永仁夫, 楊 鴻生, 中塚喜義, 吉村典子, 高田信二郎ほか. 骨 Paget 病と新規治療薬 (ビスフォスフォネート) についての最近の動向 Osteoporosis Jpn 2003 ;11: 343-5.

骨 Paget 病の診断と治療ガイドライン委員会成果報告

高田信二郎¹⁾ 橋本 淳²⁾ 中塚喜義³⁾
吉村典子⁴⁾ 楊 鴻生⁵⁾ 大野一幸²⁾
矢部啓夫⁶⁾ 阿部哲士⁷⁾ 福永仁夫⁸⁾
寺田正樹⁹⁾ 残間雅秋¹⁰⁾ 森井浩世¹¹⁾
吉川秀樹²⁾

要 約

日本骨粗鬆症学会骨 Paget 病の診断と治療ガイドライン委員会は、ここに骨パジェット病の診断と治療のガイドラインを提示する。本ガイドラインは、骨パジェット病の疫学、病理病態、臨床症状、診断そして整形外科的治療を含めた治療に関わる情報を提供するものである。

骨パジェット病は、代謝性骨疾患である。その特徴的な病態は、骨吸収の異常な亢進と、それに続く旺盛な骨形成である。

主訴は、骨病変由来の疼痛であることが多い。稀に、罹患骨から悪性骨軟部腫瘍の発生をみることがあり注意を要する。

骨パジェット病は、欧米に比べ、わが国では稀な疾患である。欧米では、代謝性骨疾患のなかでは、骨パジェット病は骨粗鬆症について患者数が多い疾患であるため、単純X線写真での典型的な異常所見と、血清アルカリフォスファターゼ(ALP)値の高値をもって診断を確定でき

ることが多い。一方、罹患頻度の低いわが国では、骨生検を実施して組織学的診断がなされることが多い。骨シンチグラムにおける骨病変部に一致した異常集積像、血清ALP値の高値は、骨パジェット病の診断を確実にする。

骨パジェット病の治療適応は、骨病変由来の疼痛がある場合である。わが国で認可されている骨パジェット病の治療薬は、エチドロネートとカルシトニンにすぎず、欧米に比べて治療薬の選択肢が少ない。現在、わが国では、骨パジェット病の新たな治療薬としてリセドロネートの開発が進められている。骨パジェット病の外科的治療は、不安定性骨折、変形性関節症、悪性骨軟部腫瘍そして骨変形がみられる場合にのみ適応となる。

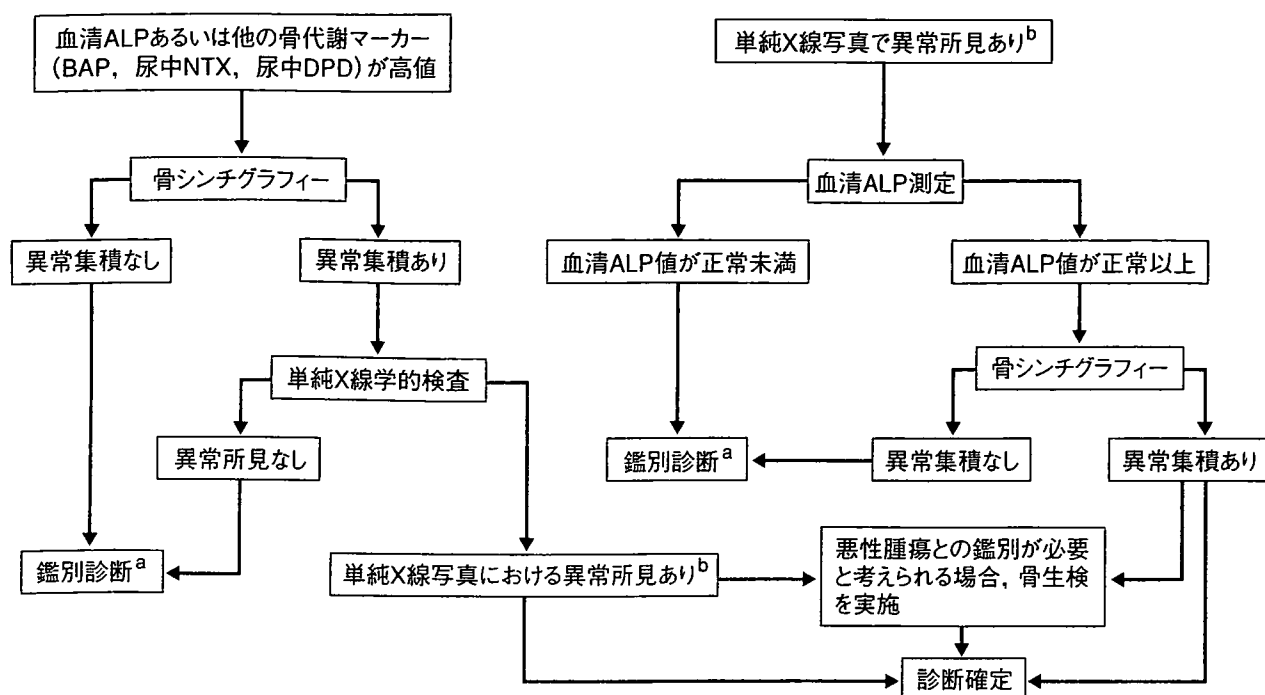
はじめに

骨パジェット病は、1877年、英国の外科医であり病理学者であった Sir James Paget が、変形

Guidelines for Diagnosis and Management of Paget's Disease of Bone in Japan

Shinjiro Takata : Department of Orthopedics, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, *et al.*

日本骨粗鬆症学会骨 Paget 病の診断と治療ガイドライン委員会¹⁾ 徳島大学医学部運動機能外科²⁾ 大阪大学大学院医学研究科器官制御外科学³⁾ 大阪府立大学大学院医学研究科代謝内分泌病態内科学⁴⁾ 東京大学医学部22世紀医療センター・関節疾患総合研究講座⁵⁾ 兵庫医科大学篠山病院整形外科⁶⁾ 慶応義塾大学医学部整形外科⁷⁾ 帝京大学医学部整形外科⁸⁾ 川崎医科大学医学部放射科核医学⁹⁾ 和歌山県立医科大学放射線部¹⁰⁾ 大日本住友製薬株式会社¹¹⁾ 日本骨粗鬆症学会



ALP : alkaline phosphatase, BAP : bone-specific alkaline phosphatase,
NTX : type I collagen cross-linked N-telopeptides, DPD : deoxypyridinoline

^a 骨パジェット病の鑑別診断では、前立腺癌や乳癌などの骨転移や骨硬化を示す骨系統疾患が含まれる。

^b 骨パジェット病のよく知られた単純X線写真での特徴は、骨吸収の亢進、骨梁の粗造化や際立ち、骨皮質の肥厚、骨の輪郭の拡大である

図1 骨パジェット病診断のフローチャート(文献10から引用改変)

性骨炎として初めて記述した¹⁾。骨パジェット病は、欧米では骨粗鬆症に次いで罹患頻度が高い代謝性骨疾患であるが、わが国では稀な疾患である^{2~5)}。

骨パジェット病の特徴的病態は、異常に亢進した骨吸収と、それに続く旺盛な骨形成にある。骨パジェット病では、骨病変の拡がりに応じて症状が出現するが、無症状であることが多い⁴⁾。その合併症のなかには、極めて稀に悪性骨軟部腫瘍が発生することがあるため、注意を要する。

疫 学

わが国の疫学調査(一次調査)では骨パジェット病患者数が193名であった⁶⁾。すなわち、わが国における骨パジェット病の有病率は人口10万人あたり0.28人である。しかし、年齢が55歳以上となれば、その有病率が人口10

万人あたり0.41人と上昇する。

骨パジェット病は、わが国では稀な疾患である。しかし、スカンジナビア半島の諸国を除いたヨーロッパ諸国、オーストラリアおよびニュージーランド、北米では、骨パジェット病は、ごくありふれた骨疾患である²⁾。以上の疫学調査から、骨パジェット病の病因には、遺伝因子と環境因子の双方が関わっていることがわかった。

骨パジェット病は、加齢とともに罹患頻度が高まる。わが国の疫学調査(二次調査)では、骨パジェット病患者の平均年齢は64.7歳であった。その男女比は0.86:1であり、骨パジェット病は女性に多く発症する傾向がみられた⁶⁾。

病態生理学

骨パジェット病では、患者の地理的あるいは

表1 わが国における骨パジェット*病の治療薬(文献10から引用改変)

I. 厚生省による認可をうけた治療薬

薬剤名	商品名	投与方法
ビスフォスフォネート製剤 (Etidronate disodium)	ダイドロネル (大日本住友製薬)	・本剤の吸収をよくするため、服薬前後2時間は食物の摂取を避けること。 ・通常、成人には、エチドロネ酸二ナトリウムとして200mgを1日1回、食間に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減できるが、1日1000mgを超えないこと。 ・通常用量(200mg/日:2.5~5mg/kg相当)の場合、投与期間は6ヵ月を超えないこと。また200mg/日の投与量を超える場合、投与期間は3ヵ月を超えないこと。 ・再治療は少なくとも3ヵ月の休薬期間をおき、生化学所見、症状あるいはその他の所見で、症状の進行が明らかな場合にのみ行うこと。
カルシトニン製剤 (Elcatonin)	エルシトニン (旭化成ファーマ)	・1回40単位を原則として1日1回筋注する。

II. 開発中の薬剤

薬剤名	商品名	投与方法
Risedronate sodium	ベネット(武田薬品工業) アクトネル(味の素、エーザイ)	・開発中

*添付文書では骨ページェット病と表記されている

は人種的な集積がみられる。その事実から、骨パジェット病の発症については、slow virus infection説⁷⁾と遺伝疾患説がある⁸⁾。

臨床症状

骨パジェット病において最も頻度が高い症状は、骨病変由来の疼痛である⁹⁾。

診 断

図1は、骨パジェット病の診断のためのフローチャートである。欧米諸国では、骨パジェット病の患者数が多いため、単純X線学的検査で典型的な異常所見と、血清ALP値が高値を示せば、骨パジェット病との診断が可能となっている。一方、わが国では、骨パジェット病は稀な疾患であることから、悪性腫瘍との鑑別のためには、骨生検が必要な場合が多い。

画像診断

骨パジェット病では、単純X線学的検査での特徴的な画像所見は、日本骨粗鬆症学会骨Paget病の診断と治療ガイドライン委員会により編纂された骨パジェット病診断アトラス誌に掲載されており、参照されたい¹¹⁾。

臨床検査

わが国の調査では、血清ALP値は、骨パジェット病に罹患した日本人の約89.6%において高かった⁶⁾。血清ALP値は、骨パジェット病を診断するにあたり、重要な検査所見である。しかし、骨パジェット病患者の全例において、血清ALP値が上昇するわけではなく、たとえ、血清ALP値が正常範囲であっても骨パジェット病を否定できないことに留意する。

病理診断

骨パジェット病の組織像では、破骨細胞が異常に大きく、その核の数も100個程度のものがみられる¹²⁾。罹患骨は、骨組織間に豊富な血管網と線維組織で満たされている。その結果、骨強度が低下して、骨の変形や骨折をもたらす。

鑑別診断

骨パジェット病と鑑別すべき疾患は、前立腺癌、乳癌の骨転移や骨硬化をもたらす骨系統疾患である。

治療

1) 薬物療法

骨パジェット病の治療適応は、骨病変由来の疼痛である¹³⁾。表1は、わが国で認可された骨パジェット病治療薬である。わが国では、現在、エチドロネートおよびカルシトニンの両剤が骨パジェット病の治療薬として認められているにすぎない。

2) 整形外科的治療

外科的治療の適応は、不安定性骨折、変形性関節症、悪性軟部腫瘍、骨肉腫^{14,15)}、そして骨変形⁴⁾である。

経過観察

治療を要さない中等度以下の骨パジェット病では、年1度、血清ALP値の測定を行う。治療を受けている患者では、3～4ヵ月ごとに、血清ALP値の測定を実施する。画像診断は、変形性関節症や骨折のない症例では、必ずしも繰り返して実施する必要はない。

文献

- 1) Paget J. On a form of chronic inflammation of bones (osteitis deformans). Med Chir Trans 1877;60:37-63.
- 2) Siris ES, Roodman GD. Paget's disease of bone. In: Favus MJ(eds) Primer on the metabolic bone

- diseases and disorders of mineral metabolism. Washington DC: The American Society of Bone and Mineral Research; 2003.p.495-506
- 3) Barker DJ. The epidemiology of Paget's disease of bone. Br Med Bull 1984;40:396-400.
- 4) Selby PL, Davie MWJ, Ralston SH, Stone MD. Guidelines on the management of Paget's disease of bone. Bone 2002;31:366-73.
- 5) Barker DJ. The epidemiology of Paget's disease. Metab Bone Dis Relat Res 1981;3:231-3.
- 6) Hashimoto J, Ohno I, Nakatsuka K, Yoshimura N, Takata S, Zamma M, et al. Prevalence and clinical features of Paget's disease of bone in Japan. J Bone Miner Metab 2006;24(3):186-90.
- 7) Sofaer JA, Holloway SM, Emery AE. A family study of Paget's disease of bone. J Epidemiol Community Health 1983;37:226-31.
- 8) Haslam SI, Van Hul W, Morales-Piga A, Bailemans W, SanMillan J, Nakatsuka K, et al. Paget's disease of bone: evidence for a susceptibility locus on chromosome 18q and for genetic heterogeneity. J Bone Miner Res 1988;13:911-7.
- 9) Education Slide Program. The Paget Foundation for Paget Disease of Bone and Related Disorders. (<http://www.paget.org/Information/Slide/icon.asp>)
- 10) Takata S, Hashimoto J, Nakatsuka K, Yoshimura N, Yoh K, Ohno I, et al. Guidelines for diagnosis and management of Paget's disease of bone in Japan. J Bone Miner Metab 2006;24:359-67.
- 11) 吉川秀樹, 福永仁夫, 中塚喜義, 吉村典子, 高田信二郎, 矢部啓夫ほか. (日本骨粗鬆症学会: 骨 Paget 病の診断と治療ガイドライン委員会): 骨パジェット病アトラス. Osteoporosis Jpn 2005;13:1別冊.
- 12) Hosking DJ. Paget's disease of bone. Br Med J 1981;283:686-8.
- 13) Langston AL, Ralston SH. Management of Paget's disease of bone. Rheumatology 2004;43:955-59.
- 14) Harrington KD. Surgical management of neoplastic complications of Paget's disease. J Bone Miner Res 1999;4:45-8.
- 15) Benthien JP, Fuhrmann R, Venbrocks R. The operative management of a malignant proximal humerus tumor represented by secondary Paget's osteosarcoma. J Cancer Res Clin Oncol 1998;124:270-4.

関節マーカーによるヒアルロン酸注入療法の有効性予測

山田 治基* 金治 有彦* 杉本 春夫*
伊達 秀樹* 市瀬 彦聡* 前原 一之*
早川 和恵* 中川 研二*

Prediction of the Effectiveness of Intraarticular Injection of High Molecular Weight Hyaluronan for Osteoarthritis of the Knee with Biological Markers

Harumoto Yamada, Arihiko Kanaji, Haruo Sugimoto, Hideki Date, Hirofusa Ichinose, Kazuyuki Maehara, Kazue Hayakawa, Kenji Nakagawa

臨整外 42 : 321~326, 2007

Key words : osteoarthritis (変形性関節症), intraarticular injection therapy (関節内注入療法), hyaluronan (ヒアルロン酸)

ヒアルロン酸(HA)の関節内注入療法は、本邦では約 20 年の臨床経験が蓄積されており、膝 OA に対する代表的な保存療法の 1 つである。HA 特有の副作用は少ないが、関節穿刺という侵襲を伴うので、どのような患者に有効性が高いかは临床上、重要である。また本法による臨床効果の改善率が 30% 以下の non responder は全体の 34% ほど存在するので、無駄な医療行為を避けるためにも本法の有効性を予測することが必要である。注入前の関節液中マーカーと臨床症状改善の関係を検討したところ、注入前の HA 結合型アグリカン濃度と 1 カ月後の膝スコアの改善度は正の相関を認めた。この結果は軟骨が残存し、その軟骨組織が活発に代謝している症例で本法の有効性が高いことを示している。血中マーカーである cartilage oligomeric matrix protein (COMP) と臨床症状改善の間には有意な関係は認められず、HA 注入療法の有効性予測には関節液マーカーが血清マーカーより有用であった。

何故、有効性予測が必要か

ヒアルロン酸(HA)の関節内注入療法は 1970 年代から Peyron ら¹⁰⁾が viscosupplementation と称して、劣化した HA のかわりに新規の HA 製剤を注入する治療法として変形性膝関節症(膝 OA)に対して施行されてきた。本邦では分子量約 90 万の鶏冠由来 HA 製剤(アルツ)による約 20 年の臨床経験が蓄積されており、膝 OA に対する代表的な保存療法の 1 つとなっている。一般的に HA 製

剤特有の副作用は少ない。偽痛風の悪化などの特殊例を除くと、最も多いのは穿刺部位の疼痛であり、1~2%の発生率が報告されている。本製剤ではステロイド剤と異なり、医原性の化膿性関節炎を起こすことは少ないが、関節穿刺という侵襲を伴うので、どのような患者に有効性が高いかは临床上、重要な点である。本法により持続的な臨床効果を得るためには、週 1 回の頻度で 4~5 回以上の注入が必要である。通常、2~3 回の注入後から疼痛などの改善を認めるが、4~5 回の連続注入を行っても改善が得られない場合は、さらに数回

* 藤田保健衛生大学整形外科〔〒470-1192 愛知県豊明市杣掛町田楽ヶ窪 1-98〕Department of Orthopaedic Surgery, Fujita Health University

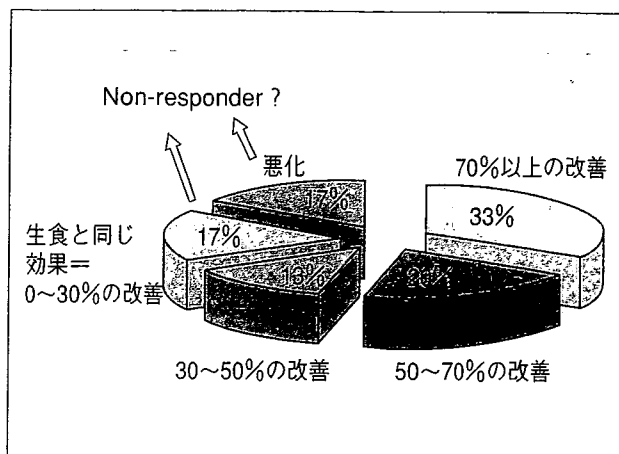


図 1 膝 OA に対する HA 注入療法の効果—疼痛 VAS 改善度 (%)
分子量 90 万の HA を週 1 回、5 回注入した後の疼痛 VAS 改善度 (%) を示す。

の追加注入を行うことが多い。HA 製剤の膝 OA に対する臨床成績については、使用する HA 製剤の分子量、注入頻度、コントロールの有無、評価法などによって大きく異なるが、概して 4～5 回の連続注入により、約 60～70% の症例に、有効であるとする報告が多い¹¹⁾。われわれの調査では本法により臨床効果の改善率が 30% 以下の症例が全症例の 17%、悪化例も 17% ほど存在する。生食の関節内注入でもプラセボ効果により約 30% の臨床症状改善は得られるので、合わせて 34% の症例は本法に対する non responder ということになる (図 1)。数回にわたる注入療法を行った後に無効であったという結果を得るより、事前に本法の有効性の予測ができれば、無駄な医療行為をしなくて済む。

患者背景からの有効性予測

膝 OA に対する HA 注入療法がどのような患者に有効性が高いかについては種々の報告がある。OA 病期、年齢、関節液貯留の有無、罹病期間、臨床症状などが本法の有効性に関与するとされている。一般的に X 線上の OA 病期については、末期よりも初期や進行期までの膝 OA に有効性が高いとする報告がほとんどである^{1,7,8)}。すなわち進行例には本法の有効性は低い。

年齢の影響については報告によって異なる。

Altman ら¹⁾は分子量 50～73 万の製剤である Hyalgan を使用した検討で、65 歳未満の群では疼痛 VAS の改善が 65 歳以上より良好であったとしている。Namiki ら⁸⁾は分子量 90 万の HA 製剤を使用した検討では年齢と臨床効果に明らかな関係はないと報告している。一方、Lohmander ら⁶⁾は、分子量 100 万の HA 製剤を使用した症例を疼痛 VAS で評価した結果、60 歳以上で、かつ Lequesne index 10 以上の臨床症状の高度な症例で有効であったとしている。

関節液の貯留も本法の成績に大きな影響を与える因子である。Lussier ら⁷⁾は分子量 600 万の架橋 HA 製剤を使用した検討で、注入開始前に明らかな関節液貯留のある群では、臨床症状改善が better または much better が 71%、much worse が 7.3% であったのに対して、貯留のなかった群では better または much better が 70%、much worse が 1.1% であったことから、関節液貯留の多い患者での使用に疑問を投げかけている。Namiki ら⁸⁾も分子量 90 万の HA 製剤を使用した検討で、同様に関節液貯留の少ない例で有効であったことを報告している。Altman ら¹⁾の検討でも entry 時に関節液貯留のない群で疼痛 VAS の改善が良好なことを報告している。

臨床症状については、一般的に疼痛などの高度な症例で有効性が高いという報告が多い。Altman ら¹⁾の検討では、注入開始時に臨床症状が moderate であった群では疼痛 VAS 改善が 6.3 mm であったのに対して、severe であった群では 11.8 mm であったとしている。Lohmander ら⁶⁾の検討でも、Lequesne index 10 以上の臨床症状の高度な症例でより有効であることが報告されている。

HA 注入療法が関節マーカーに与える影響

家兎などの動物を使用した OA モデルでは HA は明らかな軟骨保護作用を示す^{3,14)}。また、少数ではあるが、臨床的に HA 関節内注入療法の抗 OA 効果 (structure modifying effect) を示した報告も散見される^{4,5)}。関節液などに含有される各種の分子 (関節マーカー) の測定によって、HA の関節内注入療法が OA の病態にいかなる影響を与えている

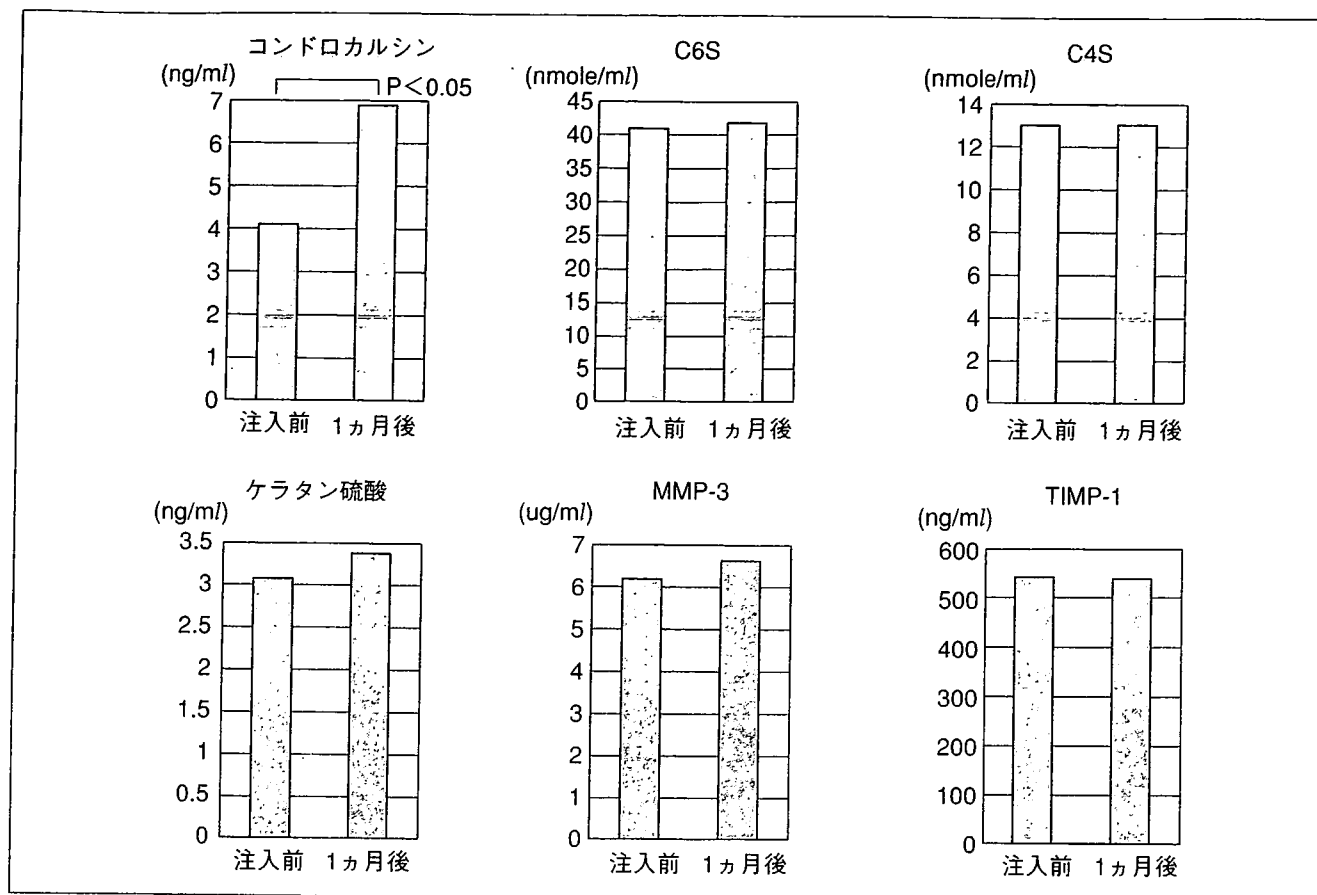


図 2 HA 注入療法前後のマーカー変動

分子量 90 万の HA を週 1 回、5 回注入した前後に関節液を採取し、各マーカーを測定した結果である (文献 13 から改変、引用)。

C6S : コンドロイチン 6 硫酸 C4S : コンドロイチン 4 硫酸

MMP-3 : matrix metalloproteinase-3 TIMP-4 : tissue inhibitor of metalloproteinase-1

かが検討されてきた^{2,9,12,13)}。並木ら⁹⁾は本法後に関節液中のコンドロイチン 6 硫酸/HA が低下すること、この低下は臨床症状改善が良好な群で著明であることを報告している。筆者ら¹³⁾も分子量 90 万の HA 製剤を 5 回、注入した後の各種マーカーの変動を検討した。その結果、コンドロイチン 6 硫酸、同 4 硫酸、ケラタン硫酸、matrix metalloproteinase (MMP)-3, tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP)-1 については有意の変動がないが、コンドロカルシン (p COL-II C) だけは有意に上昇することを認めた (図 2)。

コンドロカルシンは II 型コラーゲンの合成に際して放出されるタンパクであることから、HA 注入により軟骨の修復機転が亢進するものと考えた。ただし、この検討では、コンドロイチン 6 硫酸、同 4 硫酸、ケラタン硫酸などのアグリカンの

代謝に関係するマーカーに有意の変動がなかった。変動が検知できなかったことについて、コンドロイチン硫酸やケラタン硫酸は関節軟骨以外の関節包や靱帯にも存在するため、関節軟骨に対する特異性が低いことが原因の 1 つと考え、より関節軟骨に特異性の高い HA 結合型アグリカン関節液内で測定した。32 例 44 関節に施行した HA 注入療法群を新たに検討した結果、80 歳以上の群では注入開始後 8 週には HA 結合型アグリカンが低下傾向を示した (図 3)。前項で患者年齢と本法の有効性については様々な関係が報告されていることを述べたが、本法の OA 病態に与える影響については、高齢者でより明らかである可能性を示唆している。

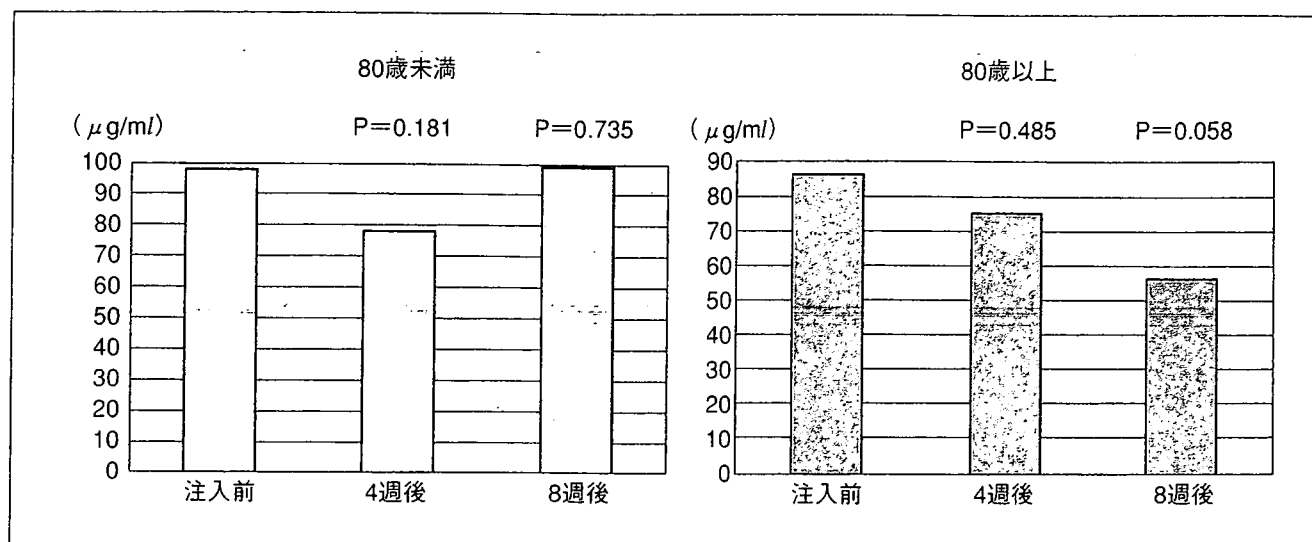


図3 HA注入療法前後の関節液中HA結合型アグリカン濃度
分子量90万のHAを週1回注入した前後に関節液を採取し、各マーカーを測定した結果である(P値はvs注入前)。

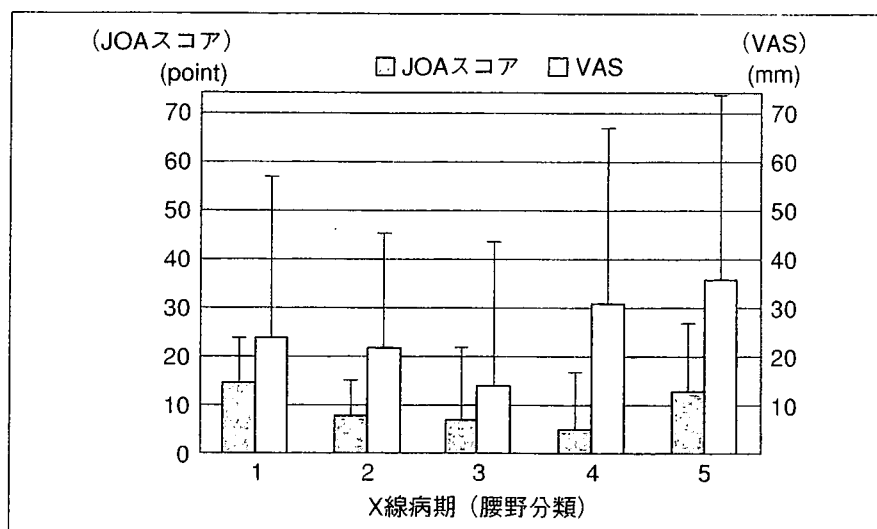


図4 X線病期と1カ月後のJOAスコア、疼痛VAS改善の関係
分子量90万のHAを週1回注入し、1カ月後と注入前のJOAスコア、疼痛VASの改善をX線病期別に示した(文献12より引用)。

関節マーカーによるHA注入療法の有効性予測

上記の44関節について、HA注入療法の臨床効果をJOA膝スコアと疼痛VASで評価した。X線上の病期とJOA膝スコアおよび疼痛VASの改善の関係を検討した。その結果、JOA膝スコアおよび疼痛VASの改善ともにX線病期とは明らかな関係を示さなかった(図4)。すなわち、本シリーズではX線所見でHA注入療法の有効性を予測することは困難であった。次に注入開始前の関節液中に存在するHA結合型アグリカン濃度と注入1カ月後(5回注入時)のJOA膝スコアおよび疼

痛VASの改善の関係を回帰分析により検討した結果、HA結合型アグリカン濃度とJOA膝スコア改善間には有意の正の関係が認められた¹²⁾(図5)。関節液中アグリカン濃度は残存する関節軟骨の量が多いほど高く、同時に残っている軟骨細胞が活発に代謝しているほど高値を示すアグリカン代謝回転の指標である。本結果は、HA注入療法は、関節軟骨が残存しており、かつ残存している軟骨細胞が活発に機能している症例で有効であることを示唆している。同様の有効性予測を血清中の軟骨代謝回転マーカーであるcartilage oligomeric matrix protein(COMP)によって可能か否かを検討した。その結果、注入前の血清中COMPと

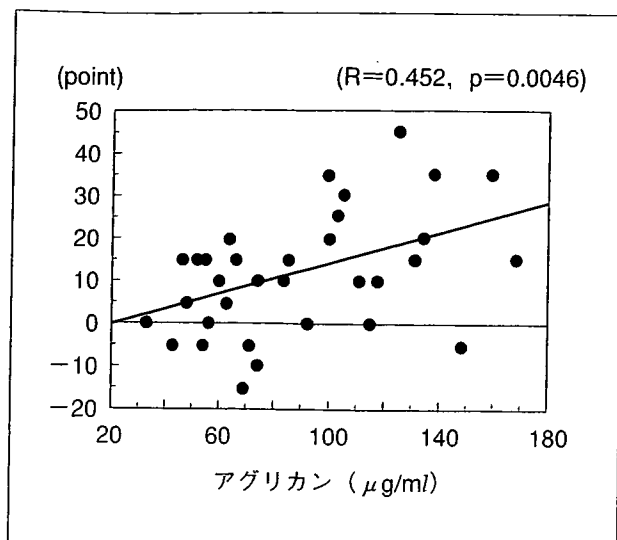


図5 注入前の関節液中 HA 結合型アグリカン濃度と注入1カ月後のJOA膝スコアの関係
HA 注入開始前の関節液中に存在する HA 結合型アグリカン濃度と注入1カ月後のJOA膝スコアの関係
を回帰分析により検討した(文献12より引用)。

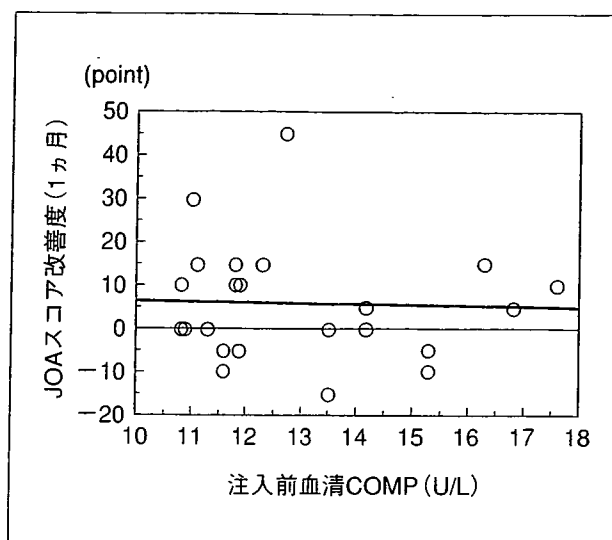


図6 注入前の血清中 COMP 濃度と注入1カ月後のJOA膝スコアの関係
HA 注入開始前の血清中 COMP 濃度と注入1カ月後のJOA膝スコアの関係
を回帰分析により検討した。

注入1カ月後のJOA膝スコアの改善点数の間には相関は認められなかった(図6)。血清中マーカーは関節穿刺という侵襲を加えなくとも測定可能であり、患者にとっての負担が少ないという利点がある。ただし、罹患関節の病態をCOMPなどの血清マーカーがどの程度、正確に反映するかについては明らかでない。本シリーズでも血清COMPではHA注入療法の有効性は予測できなかった。

まとめ

HA注入療法については臨床的なエビデンスが少ない。臨床家は経験的に本法がどのような患者に有効かを体得し、その適応を各々で決定しているのが現状である。本法は関節穿刺を伴う治療法であるので、何らかの基準をもって治療に臨むべきである。膝OAの診療ガイドラインの中でHA注入療法がどのような位置づけになるかは未定であるが、マーカーを応用した評価、適応決定もエビデンス確立の一助となるとと思われる。

文 献

1) Altman RD, Moskowitz R: Intraarticular sodium hyaluronate (Hyalgan) in the treatment of patients

with osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial. *J Rheumatol* 25: 2203-2212, 1998

- 2) 雨宮雷太, 並木 脩, 藤巻悦夫・他: 変形性膝関節症に対するヒアルロン酸ナトリウム関節内注入療法と関節液成分動態, X線グレードによる経時的変化. *医学と薬学* 45: 105-109, 2001
- 3) Kikuchi T, Yamada H, Shimmei M, et al: Effects of high molecular weight hyaluronan on cartilage degeneration in a rabbit model of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 4: 99-110, 1996
- 4) Listrat V, Ayral X, Patarnello F, et al: Arthroscopic evaluation of potential structure modifying activity of hyaluronan (Hyalgan) in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 5: 153-160, 1997
- 5) Jubb RW, Piva S, Beinat L, et al: A one-year, randomised, placebo (saline) controlled clinical trial of 500-730kDa sodium hyaluronate (Hyalgan) on the radiological change in osteoarthritis of the knee. *Int J Clin Practice* 57: 467-474, 2003
- 6) Lohmander LS, Dalen N, Englund G, et al: Intra-articular hyaluronan injections in the treatment of osteoarthritis of the knee: a randomised, double blind, placebo controlled multicentre trial. *Ann Rheum Dis* 55: 424-431, 1996
- 7) Lussier A, Cividino AA, McFarlane CA, et al: Viscosupplementation with Hyalan for the treatment of osteoarthritis: Findings from clinical practice in Canada. *J Rheumatol* 23: 1579-1585, 1996
- 8) Namiki O, Toyoshima H, Morisaki N: Therapeutic effect of intra-articular injection of high molecular weight hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. *Int J Clin Pharmacol Therapy Toxcol* 20: 501-507, 1982

- 9) 並木 脩, 栗山節郎, 前田 浩・他: 変形性膝関節症に対するヒアルロン酸ナトリウム関節内注入療法における関節液中の生化学的マーカーの変動. 関節の外科 **21**: 131-137, 1994
- 10) Peyron JG, Balazs EA: Preliminary clinical assessment of Na hyaluronate injection into human arthritic joints. Pathol Biol **22**: 731-736, 1974
- 11) 宗圓 聡: 変形性関節症の保存療法. ヒアルロン酸の関節内注射. 関節外科 **21**: 175-179, 2002
- 12) Sugimoto H, Yamada H, Terada N, et al: Intra-articular injection of high molecular weight hyaluronan for osteoarthritis of the knee-prediction of the effectiveness with biological markers. J Rheumatol **12**: 2527-2531, 2006
- 13) Yamada H, Yoshihara Y, Kobayashi T, et al: Intra-articular injection therapy with high-molecular weight hyaluronan for osteoarthritis of the knee joint. Effects on joint fluid markers. Orthopaedic Int Ed **5**: 117-121, 1997
- 14) 山田治基, 菊地寿幸: ヒアルロン酸の効果. 先端医療シリーズ 22. 整形外科の最新医療. 先端医療技術研究所, 東京; pp92-97, 2003

INFORMATION

第 105 回 東北整形災害外科学会 (The 105th Annual Meeting of The Tohoku Society for Orthopaedic Surgery and Traumatology)

会 期: 2007 年 6 月 29 日(金)・30 日(土)

会 場: コラッセふくしま(〒960-8053 福島市三河南町 1-20)

TEL 024-525-4089 <http://www.corasse.jp/>

会 長: 菊地 臣一(福島県立医科大学副理事長兼附属病院長)

ホームページ: <http://105tsost.jtbcom.co.jp/index.html>

プログラム: [特別講演]

野村 一俊(国立病院機構熊本医療センター): 「大腿骨頸部・転子部骨折における地域提携クリティカルパスと今後の地域医療の方向性」

宗像 雄(関谷法律事務所): 「逆風の時代」の医療機関ないし医療従事者の法的責任～近年の最高裁判例を素材にして

[ランチョンセミナー]

石黒 隆(いしぐろ整形外科): 「上肢の外傷に対するプライマリケア早期運動療法の有用性について」

片田 重彦(かただ整形外科): 「非特異的腰痛に対する AKA-博田法」

[一般演題(口演)※公募]

参加登録: 学会当日に会場にて受付を行う。

参加登録料: 医師 7,000 円

初期臨床研修医(2 年以内) 3,000 円

事務局: 第 105 回東北整形災害外科学会 事務局

公立大学法人 福島県立医科大学医学部整形外科学講座

〒960-1295 福島市光が丘 1

TEL: 024-547-1276/FAX: 024-548-5505

第 105 回東北整形災害外科学会 運営事務局(演題申込・問合せ先)

(株)ジェイコムコンベンション事業本部内

〒530-0001 大阪市北区梅田 2-2-22 ハービス ENT 11 階

TEL: 06-6348-1391(代)/FAX: 06-6456-4105

E-mail: 105tsost@jtbcom.co.jp

軟骨破壊と MMP

吉原 愛雄* 山田 治基**

マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) は、2価の金属イオンを活性中心に有する中性プロテアーゼであり、細胞外マトリックス (ECM) の分解を担う主要な酵素群である。MMP の多くはコラーゲンやアグリカンなどの軟骨 ECM の分解能を有し、関節リウマチ (RA) 患者の関節液、血清中には高濃度の MMP が産生されている。MMP は RA における軟骨破壊で重要な役割を担っていると考えられており、特に血清中の MMP-3 は RA の関節病態マーカーとして臨床的有用性が確立されつつある。本稿では、MMP の基礎的事項を中心に、RA 軟骨破壊における MMP の役割を概説する。

Matrix Metalloproteinases and Cartilage Matrix Degradation in Rheumatoid Arthritis.

*National Defense Medical College, Department of Orthopaedic Surgery
Yasuo Yoshihara*

*Fujita Health University, School of Medicine, Department of Orthopaedic Surgery
Harumoto Yamada*

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic systemic inflammatory disorder characterized by the progressive destruction of articular cartilage. Matrix metalloproteinases (MMPs) constitute a major group among the neutral proteinases that degrade the extracellular matrix of cartilage, including various types of collagen, and aggrecan. Various MMPs are highly produced in synovial fluid and in sera from patients with RA, and are reported to play a pivotal role in cartilage matrix degradation in RA. In this review we describe the members of the MMP family and their basic function, and discuss their role in cartilage destruction in RA.

はじめに

関節軟骨は、II型コラーゲンとプロテオグリカ

ン(アグリカン)を主成分とする細胞外マトリックス (ECM) に軟骨細胞を低密度に包含したもので、

*防衛医科大学校整形外科科学講座・講師 (よしはら・やすお)

**藤田保健衛生大学整形外科科学講座・教授 (やまだ・はるもと)

血管、神経、リンパを欠く組織である。Ⅱ型コラーゲンとアグリカンは、他の ECM 成分とともにネットワークを構築し、さらに、陰性荷電したアグリカンは水分子と結合することにより、弾性、柔軟性、低摩擦性といった軟骨特有の物理特性を形成する。このような特性を有する関節軟骨は、荷重伝達と円滑な可動性という関節固有の機能を担う重要な組織であり、その破壊は関節機能の著しい障害を招来する。さらに、軟骨組織は自己修復能に乏しいため、関節リウマチ (RA) の治療に際しては、早期より軟骨破壊の予防に努めることが重要である。

軟骨 ECM の分解は、さまざまなタンパク分解酵素により行われるが、マトリックスメタロプロテアーゼ (matrix metalloproteinase : MMP) はその主要な酵素と考えられている。MMP は2価の金属イオンを活性中心に有するメタロプロテアーゼ (metalloproteinase) 群に属する酵素であり、ヒトでは23の分子種が報告されている。MMP の多くは軟骨 ECM の分解能を有し、さらに、RA 患者の関節液中には高濃度の MMP が産生されていることから¹⁾、MMP は RA における軟骨破壊で重要な役割を担っていると考えられる。一方、筆者ら²⁾は、MMP の一酵素であるストロムライシン1 (stromelysin-1 ; MMP-3) の血清中濃度が RA で高値を示すことを見出し、関節炎症の指標となることを報告したが、血清中の MMP-3 濃度は今日、RA 診療における検査項目の一つとしてその有用性が確立されつつある。

本稿では、MMP の基礎的事項を中心に、RA における軟骨破壊との関連を概説する。

MMP の分子構造と活性化

MMP の基本構造は、約 80 アミノ酸からなる

プロペプチド、約 170 アミノ酸からなる活性ドメイン、および約 200 アミノ酸からなるヘモペキシンドメインの3種から構成される (図1)³⁾⁴⁾。共通する配列として、プロペプチドには PRCGXPD というシステインスイッチと呼ばれる配列が、また、活性ドメインには HEXXHXXGXXH という亜鉛 (Zn^{2+}) 結合領域が存在する。一部の MMP は細胞膜貫通 (或いは固定) ドメインを有し、これらは膜型 MMP と呼ばれ、細胞膜上で基質を分解する。これら膜型 MMP と一部の MMP は、プロペプチドと活性ドメインの境界部に、細胞内酵素であるフーリンで認識される配列 RX [R/K] R を有しており、細胞内でプロペプチドが切り離され活性化されると考えられている。

これら細胞内で活性化される一部の酵素を除き、一般に、MMP はプロペプチドを結合した潜在型酵素 (pro-MMP) として細胞外に分泌される。pro-MMP は、プロペプチド内のシステインスイッチが活性中心の Zn^{2+} と結合することにより、酵素の不活性化を維持している。pro-MMP は、生体内ではプラスミンなどのセリンプロテアーゼやカテプシンBなどのシステインプロテアーゼの作用により、段階的にプロペプチドが切り離され活性型 MMP となり、分子構造の変化をきたして固有の基質特異性を発揮する。一部の活性型 MMP には、他の MMP の活性化能を有することが知られており、活性化のカスケードを介して ECM 分解を進行させる。

活性型 MMP は、組織中では MMP の特異的インヒビターである tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP) によりその活性が調節されている。ヒトでは4種類の TIMP (TIMP-1, 2, 3, 4) が知られており、いずれも1対1のモル比で MMP と結合し、その活性を阻害する。TIMP-1

ECM : 細胞外マトリックス, MMP : matrix metalloproteinase (マトリックスメタロプロテアーゼ), RA : 関節リウマチ, TIMP : tissue inhibitor of metalloproteinases, Zn^{2+} : 亜鉛

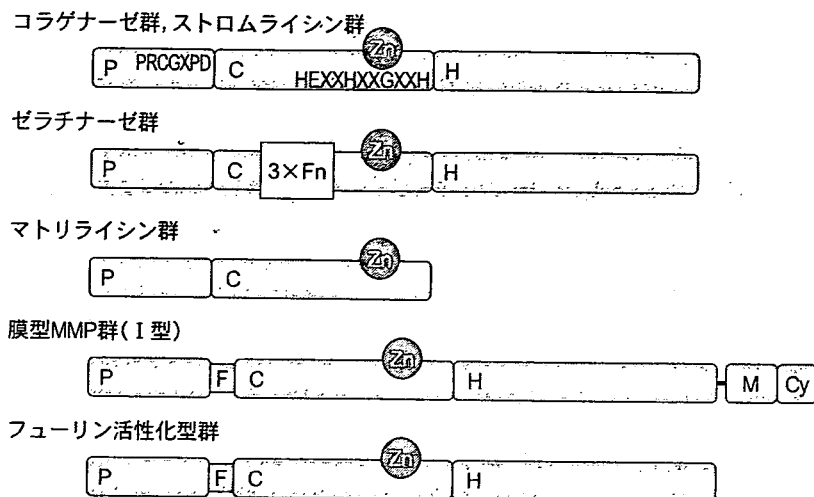


図1 主な MMP の分子構造

MMPの基本構造は、プロペプチド、活性ドメイン、ヘモベキシンドメインから構成される。フーリン認識構造を有するMMPは、細胞内でプロペプチドが切り離され、細胞外へ放出されるが、他のMMPはプロペプチドを含む潜在型MMPとして産生され、プラスミンなどの酵素によりプロペプチドが切り離されて酵素活性を発揮する。

C：活性ドメイン，Cy：細胞質ドメイン，F：フーリン認識ドメイン，Fn：フィブロネクチンドメイン，H：ヘモベキシンドメイン，M：膜貫通ドメイン，MMP：マトリックスメタロプロテアーゼ，P：プロペプチド，Zn：亜鉛

(文献3より改変)

は膜型MMPに対する活性は弱く、一方TIMP-3は、近年アグリカン分解の主要酵素として同定されたアグリカナゼに対する阻害活性を有することが報告されている⁵⁾。また、一部のMMPは、pro-MMPの状態ではTIMPと結合しており（pro-MMP-TIMP複合体）、他のMMPの活性調節に寄与している。

■ MMPの分類と軟骨ECM分解における役割(表1)

1. コラゲナーゼ群 (MMP-1, 8, 13)

コラゲナーゼ群 (MMP-1, 8, 13) は、3本螺旋構造を持つコラーゲン分子 (I, II, III型コラーゲンなど) を、N末端から4分の3の部位で切断する酵素群である。MMP-1はIII型コラーゲンに対する親和性が強いが、MMP-13は軟骨特異的

コラーゲンであるII型コラーゲンの分解活性が高い。MMP-13の過剰発現マウスでは変形性関節症(OA)様の変化を生じ⁶⁾、遺伝子変異により脊椎骨端異形成症(spondyloepiphyseal dysplasia: SED)が生じることから⁷⁾、MMP-13はOAの軟骨破壊や骨格形成で重要な役割を担っていると考えられている。一方、RAでは滑膜組織中でもMMP-13の発現が認められ、組織学的に炎症が強い滑膜で発現が亢進していることが報告されている⁸⁾。

2. ゼラチナーゼ群 (MMP-2, 9)

ゼラチナーゼ群 (MMP-2, 9) は、ゼラチン、IV型コラーゲンなどの分解活性を有する酵素群である。MMP-2はコラゲナーゼ群と同様にI, II,

OA：変形性関節症，SED：spondyloepiphyseal dysplasia (脊椎骨端異形成症)