

図6 OAに対するサプリメントの位置付け
本アンケート調査結果を加味した行政、医師、患者からの位置付けについて示す。

れた情報を基にしてではあるが、多くの医師がOAの臨床症状改善や軟骨破壊の防止効果に対する科学的根拠については否定的な意見をもっている。積極的に患者への服用を勧める医師も10%ほど存在するが、逆にその服用を阻止するという医師も23%あり、現時点での医療現場での信任は少ないといえる。サプリメントによって患者数が影響を受けているかについてはどちらともいえないが91%であり、医療現場での脅威にはなっていないことを示唆している。根拠のない民間療法と位置づけている医師が50%であったが、9%は副作用の少ない治療と評価していた（図6）。

3. 患者から見た位置付け

患者からの回答で目立つのは医師からの回答結果と同様に、「どちらともいえない」という選択が多かったことである。ただし、患者は毎日、多くのメディアにさらされており、その大多数は効能について肯定的なものであるため、医師よりは全体的に肯定的な回答が多い。OAの臨床症状改善に有効かとの問いには30%以上が有効であるとし、実際の服用も50%以上が希望すると回答している。一方、その科学的根拠については、54%を占める「どちらともいえない」を除くと肯定的な回答と否定的な回答が拮抗している。肯定的なメディアに日常接している患者の側からも薬剤のような科学的根拠があるか否かについては迷いがあることがうかがわれる。使用するとすれば69%の患者が治療の当初からの使用を希望していた。今回の調査では服用経験のある患者は40%であり、予想より少なかった。インターネット上でのマイボイスコム定期アンケート調査結果ではOAに限定していないサプリメントについて75%が

服用経験ありとしていたが、OAは潜在患者数の多い疾患ではあるが、他の疾患などに比較するとサプリメント服用者がまだ少ないことを示している。服用経験者に有効性を聞いた結果では37%が有効と回答している。これは患者自身の感じる有効性は医師の想定する有効性を越えていることを示唆している。患者からの位置付けは25%が医師の治療より下と回答したが、16%がそれより上と回答していることは医師として記録すべき点である。以上の患者からのアンケート調査結果で浮かび上がったサプリメント像は医療機関を受診しなくても手に入るという手軽さ、副作用が少ないだろうという安心感である。確実な医学的証拠がないことは大多数の患者が理解しているが、メディアのPRによりある程度の効果を有するのではという淡い期待を受け、単独では効果が期待できないが医師から処方されるNSAIDsなどの薬剤を補完するものという評価、位置付けが主体である（図6）。疾患予防や健康増進について自己管理を行うという現代的な欲求を満たす存在ともいえる。厚生労働省が描く21世紀医療の将来像では「患者の選択の尊重と情報提供」「患者の視点の尊重と自己責任」などが柱とされている。今回のアンケート調査結果は、まさにサプリメントはこうした行政の描く医療の将来像に合致した存在として患者側に取り込まれつつあることを示唆している。

4. サプリメントに関する今後の課題

サプリメントに関する最大の課題はエビデンスを得ることが困難という現実である。サプリメントは必ずしも単一物ではなく、作用、効果は複数物質による複合的な作用で発揮されることが想定

されるので、異なる製品間での効果の比較も必要である。サプリメントやニュートラスティカルは、食品として製造され消費者に食されて効果を発揮する存在であり、その有用性の検討は食品関連企業が主体となって一方的に施行されているのが現状である。本邦で急増し、医療経済的にも重要な疾患であるOAの治療を保存療法から手術療法まで系統的に提供することが職務とされている整形外科医師抜きでサプリメントの研究が行われることはある意味では危険でもある。傍観するか、積極的に関与していくべきか選択の岐路に達していると考えられる。

文 献

- 1) Clegg DO, et al: Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 354: 795-808, 2006.
- 2) 川崎隆之, ほか: 変形性関節症の臨床 変形性関節症の薬物療法 グルコサミン, リセドロネートの変形性膝関節症の運動療法に対する相加的効果. 別冊整形外科 53: 134-141, 2008.
- 3) McAlindon TE, LaValley MP and Gulin JP: Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA* 283: 1469-1475, 2000.
- 4) 長岡 功, 華 見, 菅原 忍: 臨床におけるサプリメント 臨床におけるサプリメント; 私はこのように指導する グルコサミン. *Progress in Medicine* 24: 1515-1520, 2004.
- 5) 中村 洋: 整形外科治療におけるエビデンス (各種治療法のレビューと私の治療法) 変形性関節症に対するグルコサミンサプリメント療法. 整形・災害外科 49: 549-553, 2006.
- 6) 日本整形外科学会診療ガイドライン委員会: 変形性股関節症に対するサプリメントの治療効果は. 変形性股関節症診療ガイドライン, pp 86-87, 南江堂, 2008.
- 7) Poolsup N, Suthisisang C and Channark P: Glucosamine long-term treatment and the progression of knee osteoarthritis: systematic review of randomized controlled trials. *Ann Pharmacother* 39: 1080-1087, 2005.
- 8) Towheed TE, et al: Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2: CD002946, 2005.
- 9) 山田治基: サプリメントは変形性関節症に対して効果があるか. *からだの科学* 240: 76-79, 2005.
- 10) 山田治基, ほか: 変形性関節症に対する最新の薬物療法. 臨床リウマチ 18: 298-306, 2006.

*

*

*

日本臨牀 67 卷 増刊号 8 (2009 年 12 月 28 日発行) 別刷

広範囲 血液・尿化学検査 免疫学的検査

—その数値をどう読むか—

[第 7 版]

(1)

III 生化学的検査[1] E. 糖質・糖代謝関係

アグリカン, グリコサミノグリカン(GAG)

山田治基
吉原愛雄

森田充浩
増田広之

金治有彦

伊達秀樹

III. 生化学的検査[1] E. 糖質・糖代謝関係

アグリカン, グリコサミノグリカン(GAG)

Aggrecan, glycosaminoglycan

山田治基¹ 森田充浩¹ 金治有彦¹
伊達秀樹¹ 吉原愛雄² 増田広之³

Key words : プロテオグリカン, アグリカン, グリコサミノグリカン, 関節液, 軟骨

1. 概 説

プロテオグリカンは生体内のあらゆる部位に存在する複合糖質に属する細胞外マトリックスであるが、特に関節軟骨のプロテオグリカンはアグリカンと呼ばれ、衝撃吸収などの関節機能の維持に重要な役割を果たしている。関節液などの体液中に存在するアグリカンやアグリカンを構成する側鎖であるグリコサミノグリカン(GAG)は軟骨や滑膜などの関節構成体から遊離してきた分子であり、関節疾患の病態を反映するマーカーとして有用と考えられている。

a. GAG

GAGはグルコサミンまたはガラクトサミンの糖単位が繰り返してできた長鎖構造の多糖で、二糖の一つに硫酸化を受けたアミノ酸があることが特徴である。GAGは硫酸基とカルボキシル基をもち、強く負に帯電しているので多量の水分を引き寄せる性質がある。GAGにはヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、デルマトン酸、ヘパラン硫酸、ケラタン硫酸などがあるが、ヒアルロン酸以外はコアタンパクに結合することによってプロテオグリカンを構成する。コンドロイチン硫酸はアセチルガラクトースアミンとグルクロン酸の繰り返し配列により構成されるGAGである。軟骨には軟骨細胞から産生されたコンドロイチン6硫酸とコンドロイチン4硫酸

の2種類が存在するが、健康軟骨にはコンドロイチン6硫酸が多く、変形性関節症などの軟骨ではコンドロイチン4硫酸の比率が増加する。関節液中のコンドロイチン6硫酸は主として軟骨に由来し、コンドロイチン4硫酸は軟骨、滑膜、血清などに由来する。ケラタン硫酸はアセチルグルコサミンとガラクトースの繰り返し配列により構成されるGAGである。ケラタン硫酸は生体中では関節軟骨以外には角膜や脳に存在するのみであり、関節軟骨特異性が高いGAGであることから、関節疾患の病態評価上、有用とされている。

b. アグリカン

関節軟骨のプロテオグリカンはコアタンパクに100本以上のケラタン硫酸、コンドロイチン硫酸が結合し、2,000kDa以上の分子量をもつアグリカンと呼ばれる試験管ブラシ状の巨大分子となる。コアタンパクはN末端にG1, G2, C末端にG3の3つの球状ドメインを有する。アグリカンはG1ドメインを介してヒアルロン酸に結合している。コアタンパクにはmatrix metalloproteinases(MMPs)や、a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motif (ADAMTS, いわゆる aggrecanase)で特異的に切断されやすい部位が複数、存在する。特にG1とG2ドメイン間の特定部位ではこれらのプロテアーゼにより生じたネオエピトープは軟骨

III

E
糖質・糖代謝関係

¹Harumoto Yamada, Mitsuhiko Morita, Arihiko Kanaji, Hideki Date: Department of Orthopaedic Surgery, Fujita Health University 藤田保健衛生大学 整形外科 ²Yasuo Yoshihara: Department of Orthopaedic Surgery, National Defense Medical College 防衛医科大学校 整形外科 ³Hiroyuki Masuda: Seikagaku Corporation 生化学工業

アグリカンの破壊活性という病態を評価するうえで有用と考えられている。

2. 検査の目的

関節液中のアグリカンや GAG は軟骨や滑膜などの関節構成体で産生された後、関節腔に遊離される。よってこれらの関節液中濃度は重要な関節構成体の代謝状態を反映する。軟骨に由来するコンドロイチン 6 硫酸やケラタン硫酸などの GAG やアグリカンの量は軟骨細胞による合成と分解の両者の影響を受けるが、その代謝回転速度を考慮すると主として分解、すなわち軟骨破壊の指標と考えるべきである。一方、コンドロイチン 4 硫酸は滑膜や血清に由来する率が大きく、滑膜炎の指標と考えられる。これらの分子の測定は、関節疾患の病期の判定、抗変形性関節症薬や抗リウマチ薬の薬効評価などに応用されつつある。

3. 測定法

a. 色素による測定

GAG 硫酸基の強い陰性荷電に対する dimethylmethylene blue (DMMB) などの色素反応をもとに測定する手法である。関節液中の GAG 測定に際しては、パパイン処理が必要であり、また大量に存在するヒアルロン酸の影響を除くため塩酸グアニジン処理もあわせて行う。

b. 特異抗体による酵素標識抗体法

ケラタン硫酸については特異的なモノクローナル抗体 (1-20-5D4 など) を使用した酵素標識抗体法 (enzyme-linked immunosorbent assay: ELISA) が開発されている¹⁾。本手法は関節液のみならず血清中のケラタン硫酸も測定可能である。最近、KS 側鎖と ADAMTS 切断端の両者を有するアグリカンフラグメントの定量 (ELISA) が報告されている。すなわち、アグリカン G1 と G2 ドメイン間の N 末端シーケンス 374ARGS (ADAMTS によって切断された部位) を認識する抗体と抗 KS 抗体を組み合わせた ELISA である。本法により関節軟骨の破壊、低分子化に密接に関係するアグリカンフラグメントを測定できるとされている²⁾。

c. 高速液体クロマトグラフィによる測定

アグリカンや GAG を酵素により二糖にまで分解した後、高速液体クロマトグラフィ (HPLC) で測定する手法が実用化されている。GAG を二糖にまで分解し、HPLC に添加し、溶出される二糖を定量する。本手法によりコンドロイチン 4 硫酸、同 6 硫酸、ケラタン硫酸が良好に分離、定量される^{3,4)}。HPLC は、ほとんどすべての KS 分子を硫酸化の程度に分別して測定でき、生体中の夾雑物の影響を受けにくいなどの利点がある。

4. 生理的変動

関節軟骨を構成するマトリックスであるアグリカンや GAG は荷重ストレスや関節運動によって軟骨組織からの遊離が増加するので、歩行や運動を行った後には関節液中濃度が増加する。よって早朝または非運動時の検体採取を心がけるべきである。特に血清ヒアルロン酸は起床後の上昇が著しいので注意を要する。血清ヒアルロン酸は肝臓で代謝されるため、肝硬変などの肝疾患のある患者では高値を示すので注意を要する。

5. 臨床的意義

関節疾患の診断は主として X 線や MRI などの画像により行われてきた。しかしながら、これらの画像所見は長期間にわたって軟骨に発生した長年の変化の結果を認識しているにすぎない。軟骨や滑膜などの関節構成体の代謝をリアルタイムで知ることができれば診断および治療上、極めて有用な武器となり得る。軟骨や滑膜の代謝を反映する関節液や血清などの体液中の諸分子は関節マーカーと総称され、アグリカン、GAG もその一つである⁵⁾。

変形性関節症患者の関節液中においてはケラタン硫酸濃度の低下、血清におけるケラタン硫酸濃度の上昇が報告されている。著者らは本症の関節液中ケラタン硫酸を高速液体クロマトグラフィを使用して測定した結果、病期の進行に伴う硫酸化程度の低いケラタン硫酸分画濃度の低下を認めた (図 1)⁴⁾。これは進行した変形性

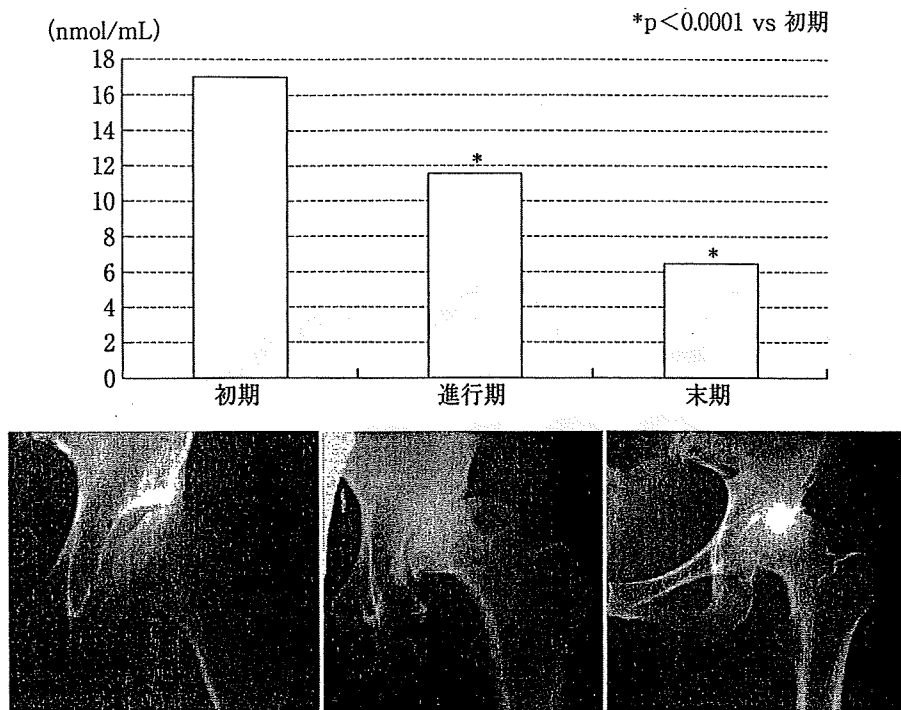


図1 変形性股関節症患者関節液中におけるケラタン硫酸(KS)濃度
(文献⁹⁾より改変)

変形性股関節症の関節液中KSを高速液体クロマトグラフィにより測定した。X線上の病期の進行に伴い、硫酸化程度の低いKS分画濃度は低下する。

関節症におけるアグリカン代謝の低下、および残存軟骨量の減少を反映している。同じくアグリカン分子の中で健常軟骨に比較的特異性が高いとされるコンドロイチン6硫酸についても同4硫酸との比率をとることにより残存軟骨量の指標となりうる⁹⁾。

膝十字靱帯や半月などの損傷は軟骨損傷の合併が多く、将来的に変形性関節症を発症するリスクファクターとなりうる。よって、これらの

膝外傷後の軟骨病態を把握することは臨床上、重要な課題である。これらの関節外傷後の関節液中コンドロイチン6硫酸、同4硫酸を測定した結果、受傷後早期に極めて高値を示し、以後速やかに漸減することが明らかとなった⁷⁾。受傷後の急性期におけるコンドロイチン6硫酸の上昇は、損傷軟骨から遊離したものであり、主に軟骨マトリックスの破壊の程度を反映するものとされている。

文献

- 1) Thonar EJ-MA, et al: Arthritis Rheum 28: 1367-1376, 1985.
- 2) Pratta MA, et al: Osteoarthritis Cartilage 14: 702-713, 2006.
- 3) Shinmei M, et al: Arthritis Rheum 35: 1304-1308, 1992.
- 4) Yamada H, et al: J Rheumatol 27: 1721-1724, 2000.
- 5) Garnerio P, et al: Arthritis Rheum 43: 953-968, 2001.
- 6) Yamada H, et al: J Orthop Science 4: 250-254, 1999.
- 7) 吉原愛雄ほか: リウマチ 36: 734-740, 1996.

病氣と薬 パーフェクトBOOK 2010

Perfect Book of Disease & Medicine



南山堂

執筆者一覧

五十音順

相澤万象 信州大学医学部
 合澤啓二 熊本赤十字病院
 相原雄幸 神奈川県厚木保健福祉事務所
 青木洋介 佐賀大学医学部附属病院
 赤須孝之 国立がんセンター中央病院
 秋吉明子 熊本赤十字病院
 上松一永 信州大学医学研究科
 浅木茂 NTT東日本東北病院
 朝倉俊成 新潟薬科大学薬学部
 旭満里子 国際医療福祉大学薬学部
 味澤篤 がん・感染症センター都立駒込病院
 渥美達也 北海道大学大学院医学研究科
 阿部和史 東京都立八王子小児病院
 阿部倫明 仙台社会保険病院腎センター
 安部井誠人 筑波大学大学院人間総合科学研究科
 天ヶ瀬紀久子 京都薬科大学
 網野信行 医療法人神甲会眼病院
 荒木博陽 愛媛大学医学部附属病院
 有賀悦子 帝京大学医学部
 安藤玲子 国立がんセンター中央病院
 飯久保尚 東邦大学医療センター大森病院
 飯島克則 東北大学病院
 家入一郷 九州大学大学院薬学研究院
 五十嵐敦之 NTT東日本関東病院
 池末裕明 九州大学病院
 池田耕太郎 いちはら病院
 池田公史 国立がんセンター東病院
 伊澤淳 信州大学大学院医学系研究科
 石井亜紀子 筑波大学大学院人間総合科学研究科

石井一弘 筑波大学大学院人間総合科学研究科
 石井芳樹 獨協医科大学
 石川和宏 名城大学薬学部
 石川三衛 自治医科大学附属さいたま医療センター
 石川洋一 国立成育医療センター
 石黒陽 弘前大学大学院医学系研究科
 石橋由紀子 福岡大学筑紫病院
 石原理 埼玉医科大学病院
 石光俊彦 獨協医科大学医学部
 石山俊次 石山泌尿器科・皮膚科
 井尻好雄 大阪薬科大学
 板倉敦夫 埼玉医科大学病院
 井門敬子 愛媛大学医学部附属病院
 伊東明彦 明治薬科大学
 伊藤貞嘉 東北大学大学院医学系研究科
 伊藤文一 亀屋製薬合資会社亀屋薬局
 伊藤由紀 株式会社スギヤマ薬品薬事部
 乾賢一 京都大学医学部附属病院
 犬飼敏彦 獨協医科大学越谷病院
 井上成彰 井上こどもクリニック
 茨木信博 自治医科大学
 井美縁 総合相模更生病院
 今西康雄 大阪市立大学大学院医学研究科
 今村浩 信州大学医学部
 伊豫雅臣 千葉大学大学院医学研究院
 岩崎信二 高知大学医学部
 岩田和彦 大阪府立精神医療センター
 岩田一史 熊本赤十字病院
 岩田政則 日本薬科大学統合医療教育センター
 岩本卓也 三重大学医学部附属病院
 上田幹子 大阪府済生会野江病院
 植野映 筑波大学大学院人間総合科学研究科
 上野和行 新潟薬科大学薬学部

監修・編集

横田 千津子

城西大学薬学部

池田 宇一

信州大学大学院医学系研究科

大越 教夫

筑波技術大学保健科学部

編集

山田 勝士

鹿児島大学医学部・歯学部附属病院

小高 賢一

国立成育医療センター

大井 一弥

鈴鹿医療科学大学薬学部

丸山 徹

熊本大学薬学部

高村 徳人

九州保健福祉大学薬学部

伊藤 由紀

株式会社スギヤマ薬品薬事部

蕁麻疹	1285
薬疹	1290
光線過敏症	1297
水疱症	1300
乾癬	1304
発疹	1312
色素異常症	1315
色素沈着・色素斑	1317
紅皮症	1320
褥瘡	1323

23 感染性疾患

感染症アプローチのための

感染免疫	1330
髄膜炎・脳炎	1334
感染性結膜炎	1345
中耳炎	1347
扁桃炎	1353
副鼻腔炎	1358
带状疱疹	1365
かぜ症候群・急性気管支炎	1374
インフルエンザ	1380
成人	1380
小児	1385
気管支炎・肺炎	1392
肺結核症	1403
肺真菌症	1415
腹膜炎	1421
急性胆管炎・胆嚢炎	1428
虫垂炎	1436
尿路感染症	1438
性感染症	1443
皮膚真菌症	1450

麻疹	1456
風疹	1458
水痘	1460
単純ヘルペス	1461
ムンプス	1463
MRSA 感染症	1464
ニューモシスチス肺炎	1470
重症急性呼吸器症候群 (SARS)	1474
細菌性食中毒	1478
敗血症	1484
寄生虫感染症	
(マラリア・蛔虫症など)	1496
手術部位感染	1503

24 悪性腫瘍

悪性腫瘍を理解するための

基礎知識と薬物治療	1506
脳腫瘍	1512
甲状腺癌	1521
肺癌	1524
食道癌	1535
胃癌	1542
大腸癌	1552
肝癌	1565
脾癌	1574
腎癌	1583
膀胱癌	1591
乳癌	1597
子宮頸癌	1606
子宮体癌	1611
卵巣癌	1616
前立腺癌	1621
骨髄性白血病	1631

○ 18トリソミー症候群	1087
--------------	------

17 骨・関節疾患

○ 骨・関節疾患アプローチのための 解剖生理	1090
○ 骨粗鬆症	1093
○ くる病・骨軟化症	1105
○ 変形性関節症	1109

18 泌尿器疾患

○ 泌尿器疾患アプローチのための 解剖生理	1114
○ 尿路結石	1119
○ 前立腺肥大症	1123
○ 過活動膀胱	1129
○ 勃起障害	1134
○ 性腺機能低下症(男性)	1138
○ 尿路感染症	1438
○ 膀胱癌	1591
○ 前立腺癌	1621

19 婦人科疾患

○ 婦人科疾患アプローチのための 解剖生理	1144
○ 性腺機能低下症(女性)	1149
○ 月経異常	1152
○ 異常妊娠	1156
○ 異常分娩	1160
○ 妊娠高血圧症候群	1167
○ 不妊症	1173
○ 避妊	1177

○ 更年期障害	1182
○ 子宮内膜症	1188
○ 性感染症	1443
○ 乳癌	1597
○ 子宮頸癌	1606
○ 子宮体癌	1611
○ 卵巣癌	1616

20 眼科疾患

○ 眼科疾患アプローチのための 解剖生理	1194
○ 白内障	1197
○ 緑内障	1202
○ アレルギー性結膜炎	1209
○ 網膜症・黄斑症	1214

21 耳鼻咽喉科疾患

○ 耳鼻科疾患アプローチのための 解剖生理	1218
○ アレルギー性鼻炎・花粉症	1222
○ めまい(メニエール病を含む)	1233
○ 耳鳴・難聴	1244
○ 口内炎	1250

22 皮膚疾患

○ 皮膚疾患アプローチのための 解剖生理	1266
○ アトピー性皮膚炎	1269
○ 成人	1269
○ 小児	1277
○ 接触皮膚炎	1282

骨・関節疾患アプローチのための解剖生理

骨格

人体の骨格は体幹と四肢から構成されている(図1)。体幹は頭蓋と脊柱、胸郭、骨盤からなり、四肢は上肢(上肢帯:上腕, 前腕, 手)と下肢(下肢帯:大腿, 下腿, 足)から成り立っている。人体は約200個の骨から構成されている。

骨の発生

骨の発生, 成長形態は大腿骨のような長幹骨で認められる軟骨から形成される内軟骨性骨化と, 頭蓋骨や鎖骨のように結合組織内に骨化中心ができて骨が形成される膜性骨化という2つに大別される。内軟骨性骨化では, 骨の両端にある成長軟骨板(骨端軟骨板)において軟骨細胞が骨端から静止・増殖・肥大・石灰化細胞層として規則正しく配列されていて, ここで長軸方向の骨の成長が起きる(図2)。小児では長管骨骨端部の成長軟骨板で, 成長とともに軟骨から骨への置換が生じる。

骨・関節の解剖

①骨・関節の形態と構造: 骨格は主に骨からできており, 関節でつながっていることにより動くことができる。骨の形態は長管骨, 短骨, 扁平骨, 種子骨に分けられる。

骨の表面は骨膜で覆われており, その下には皮質骨(緻密骨)が, さらに内部には海綿骨が存在する。海綿骨は骨梁と呼ばれる規則性のある内部構造を有する。長管骨では中間部を骨幹, 関節部を骨端, その境界を骨幹端と呼ぶ。骨端部と骨幹端部の境界には成長過程では成長軟骨板に相当する骨端線と呼ばれる線状影が存在するが, 成長完了とともに消失する。長管骨内には髄腔というすきまがあり, これを骨髓が満たしている。骨髓には赤色骨髓と黄色骨髓があり, 赤色骨髓では活発な造血機能が働

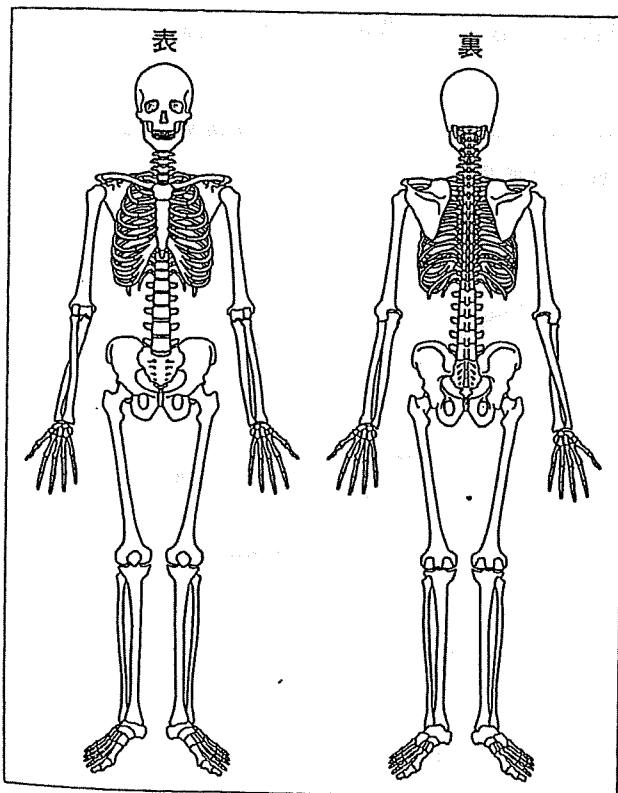


図1 骨格

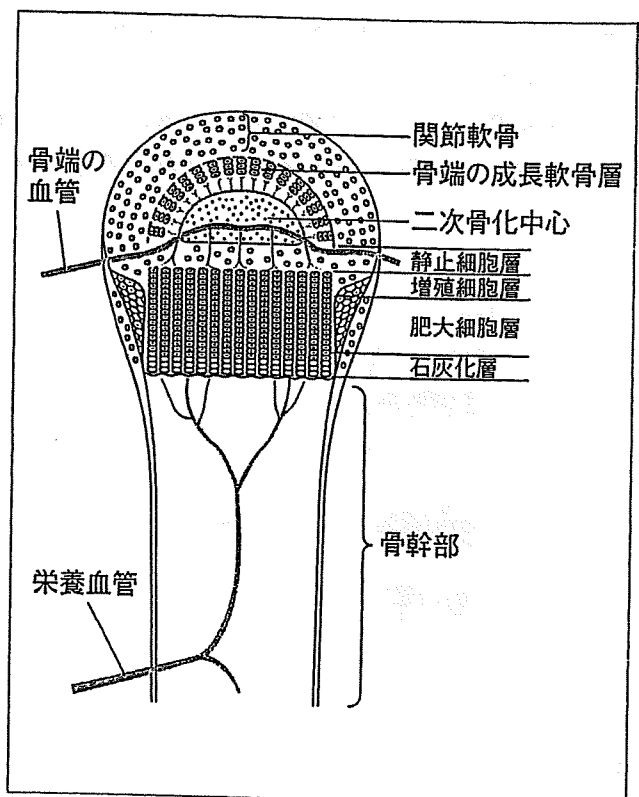


図2 骨端成長軟骨板の構造

いている。骨端は関節軟骨で覆われており、その下には軟骨下骨と呼ばれる層があって海綿骨の骨梁へ移行する。

関節は骨と骨を連結する構造体で、関節包が骨端を覆っている。関節包内には関節液（滑液）を分泌する滑膜がある。関節液は関節の動きを潤滑にするほか、関節軟骨への栄養補給などの代謝に関与している（図3）。また、補助構造物として関節唇、関節円板、半月板、靱帯などがある。

②骨・関節の組織：骨組織には骨芽細胞、破骨細胞、骨細胞が存在する。骨芽細胞は骨基質蛋白合成により骨形成を、骨細胞は細胞外液中のカルシウム濃度維持を、また破骨細胞は骨吸収の働きを有する。骨はオステオンと呼ばれる円柱状かつ同心円状の層板配列をとる骨単位から構成され、その中心には血管が通るハバース管がある。このハバース管や斜走するフォルクマン管を通じて血管が骨内部に進入する（図4）。骨の層板の間隙には骨小腔という骨細胞の入った間隙があり、骨の吸収と形成が絶え間なく行われている。

骨の固形成分はその約2/3がハイドロキシアパタイト（ $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ）という無機質で、約1/3は主にコラーゲンという有機物である。有機物の95%はI型コラーゲンである。

関節構成体である関節軟骨は組織学的には硝子軟骨である。成人の関節軟骨には血管や神経、リンパ管はなく、軟骨細胞と細胞外基質から成り立っている。関節軟骨はその最表層から層状に4つの層に区分されるが（図5）、各境界は不明瞭である。最深層の石灰化層と、それ以外の非石灰化層のあいだにはtidemarkと呼ばれる波状の境界があり、また石灰化層は骨端の軟骨下骨と接している。関節軟骨の固形成分の約50%はコラーゲン、30～35%はアグリカンと呼ばれるプロテオグリカン、15～20%は非コラーゲン性蛋白と糖蛋白である。関節軟骨コラーゲンの約95%はII型コラーゲンで、残りはV、VI、IX、XI型といった微量コラーゲンである。プロテオグリカンはコア蛋白とムコ多糖（コンドロイチン硫酸とケラタン硫酸）が結合してできており、軟骨内ではさらにヒアルロン酸と結合している。

関節包はコラーゲン線維束と線維細胞からできており、その内側には滑膜が存在する。滑膜からは高分子量ヒアルロン酸を含有することにより粘稠性のある滑液が分泌され、関節軟骨間の潤滑と関節軟骨の栄養に関与している。

膝や手、顎関節などには半月板や関節円板と呼ばれる構成体が存在し、荷重に対する緩衝や関節の安定保持、潤滑などに関与している。半月板は関節軟骨と組成が類似しているものの、コラーゲンの

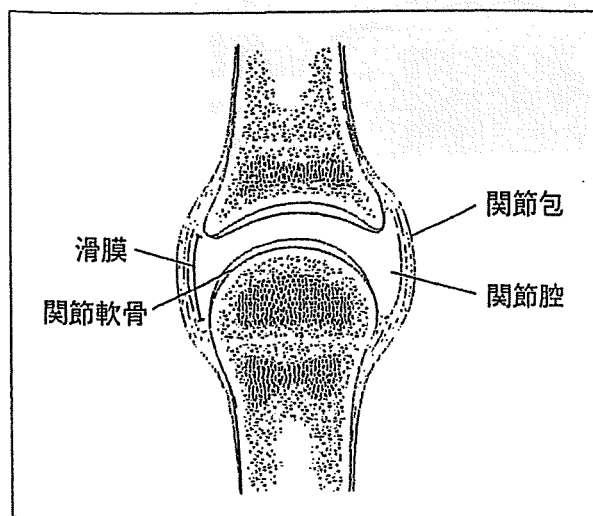


図3 関節の構造

（石橋治雄監修，田沼久美子ほか：これならわかる
要点解剖学，p.28，南山堂，2004より引用）

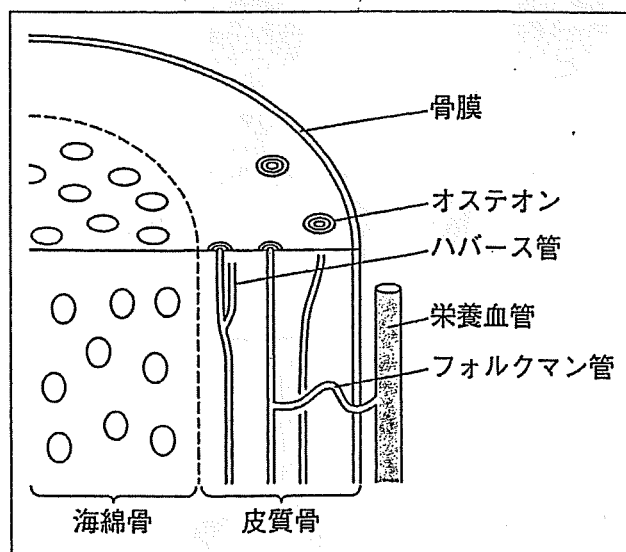


図4 骨の構造

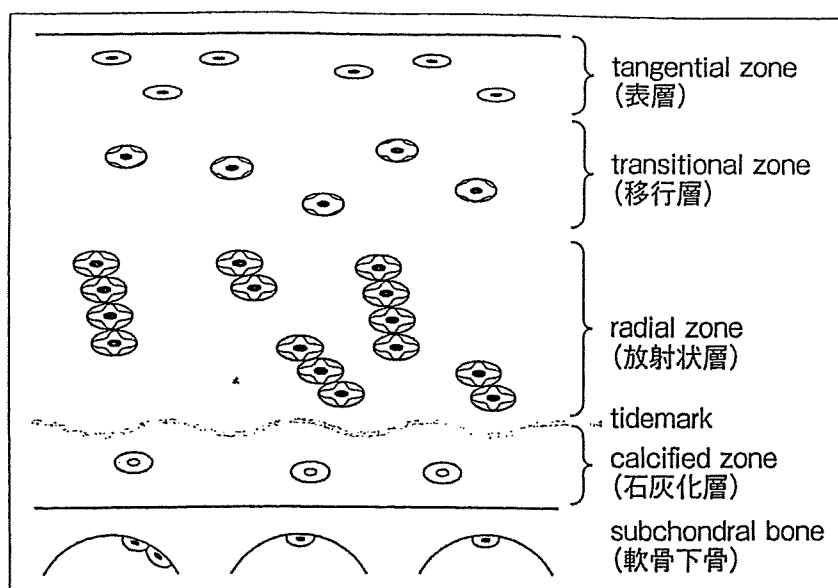


図5 成人の軟骨細胞層

90%はⅠ型コラーゲンであり、またムコ多糖もデルマタン硫酸が主である点が異なる。

骨・関節の機能

①骨の機能：骨は骨組みとして身体を支持し、筋肉によって運動するとともに、重要臓器を保護する役割をもつ。また体内カルシウムの99%を貯蔵してカルシウムバランスを保っているほか、骨髓において造血する働きをもっている。骨にはリモデリングと呼ばれる代謝機能があり、骨吸収と骨形成の機能連関によって骨形態が恒常的に維持されている。カルシウムバランスの恒常性維持には副甲状腺ホルモンやカルシトニン、エストロゲンといった内分泌ホルモンのほか、ビタミンDを代表とする各種ビタミンが密接に関わっている。

骨吸収マーカーと骨形成マーカーという骨代謝を反映する2種類のマーカーが実用化されている。骨吸収マーカーとしては尿中ピリジノリン・デオキシピリジノリン、血清Ⅰ型コラーゲンC末端テロペプチド (ICTP)、尿中および血清Ⅰ型コラーゲン架橋N-テロペプチド (NTX) などが、また骨形成マーカーとしては骨芽細胞から分泌されるオステオカルシンや骨型アルカリフォスファターゼ (BAP)、血清Ⅰ型プロコラーゲンC末端プロペプチド (PICP) などがあり、骨代謝回転の指標として臨床的に用いられている。

②関節の機能：関節は支持組織としての骨を連結し、円滑に動かす役割をもっている。形態学的には球関節、橈円関節、鞍関節、蝶番関節、車軸関節といった形状があり、可動関節と呼ばれる。また、頭蓋骨縫合などの線維性結合、椎間板や恥骨結合などの軟骨・靱帯性結合は可動性をもたない不動関節である。

関節の代謝は関節マーカーで評価することが可能である。軟骨マーカーにはプロテオグリカン由来成分であるコンドロイチン硫酸やケラタン硫酸、ヒアルロン酸やコラーゲン由来成分であるⅡ型コラーゲンC末端テロペプチド断片 (CTX-II)、その他の軟骨マトリックス成分である軟骨オリゴマーマトリックス蛋白 (COMP) などがある。関節炎マーカーはインターロイキン-1や腫瘍壊死因子 (TNF)- α などの各種炎症性サイトカイン、蛋白分解酵素であるマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP)、ディスインテグリンメタロプロテアーゼ (ADAM) などが知られている。現在、これらのマーカーによる関節疾患の病期病態診断などに応用するための研究が進められている。

(森田充浩／山田治基)

【骨粗鬆症とは】

骨粗鬆症とは、単位体積あたりの骨量の低下と骨梁構造の悪化により、骨がその場に見合った物理的支持体となりえず、脆弱性が亢進し骨折危険度の高まった全身性疾患であると定義されていた¹⁾が、現在では、「骨量(骨密度)と骨の質により規定される骨強度が低下したために骨折リスクの高まった状態である」と考えられている^{2,3)}。この骨量(骨密度)以外の骨強度を決定する要因として、骨(梁)構造、骨基質のミネラル化度、コラーゲンの加齢に伴う変化、マイクロダメージの蓄積などの骨質が重要視されてきている。

疫学

わが国の骨粗鬆症有病率は年齢とともに上昇し、特に女性では60歳代後半から高くなり、80歳代では約半数が骨粗鬆症に罹患しているとされている。現在、骨粗鬆症の推計患者数は約800万～1,100万人とされているが、今後さらに増加すると考えられている。また、骨粗鬆症に伴う骨折の発生頻度も増加しており、大腿骨近位部骨折は現在約14万例発生しており、今なお増加傾向にある。

成因

骨は常に骨吸収と骨形成により新陳代謝され新しい骨が形成されるが、その新陳代謝の場(basic multicellular unit; BMU, 基礎的多細胞単位)においては若干負のバランス(骨吸収量>骨形成量)である。それゆえ、新陳代謝が盛んになると骨量減少が著明となる。すなわち、骨吸収の亢進によって失われた骨量を、骨形成により十分に埋めることができなくなると骨量の減少が生じる。骨吸収が亢進する原因には、エストロゲンなどの性ホルモンの低下、カルシウム・ビタミンD欠乏、そしてその結果としての骨に対する副甲状腺ホルモン(PTH)の作用過剰などの関与が考えられている。

症状・検査

1. 症状

骨粗鬆症でみられる主な臨床症候は、骨の脆弱化に起因する骨折と、その後の機能障害(QOL, ADLの低下)や慢性の疼痛である。

・骨の脆弱化による骨折：脊椎椎体骨折、大腿骨近位部骨折、橈骨遠位端骨折、上腕骨近位部骨折などがあげられるが、もっともQOLやADLの低下に結びつきやすいのは脊椎椎体と大腿骨近位部の骨折である。脊椎椎体骨折はもっとも頻度が高く、70歳代前半の25%、80歳以上の43%に発生している⁴⁾。脊椎椎体の圧迫骨折、変形治癒、そしてその2次的変化としての脊柱変形により腰背痛が発生するが、その発症形式は、骨折によるものでは急性、亜急性に起こり、慢性の腰背痛は、椎体圧迫骨折後の椎体変形に伴う2次的変化としての脊柱変形により脊柱支持機構への異常なストレスが筋・筋膜、椎間関節、神経組織などに加わることにより生ずることが多い。脊柱変形は凹円背、円背、亀背、全後彎などに分けられるが、凹円背がもっとも多く見られる⁵⁾。これは、本症の椎体圧迫骨折が中部胸椎から胸腰椎移行部に多発するために、この部で形成された後彎変形を腰椎部の前彎を増強することにより代償しているからである。

南山堂の書籍・雑誌の最新情報を発信!

南山堂Web Site

<http://www.nanzando.com/>



新刊案内

毎月の新刊情報を掲載しています。
立ち読み可能な書籍も増加中!

雑誌案内

最新号の特集内容や目次を掲載しています。
バックナンバーや臨時増刊号などの特集内容も
見やすく表示しています。

図書目録

【刊行物検索】により、【書名(副題を含む)】、【シリーズ名】、【目次内容】、【著者名】、
【目録上の分類】などから簡単に検索できます。

注文方法

オンラインまたはFAXにて、24時間書籍の注文を受け付けております。

このほかにも充実したコンテンツが盛りだくさん!

薬局2010年3月増刊号 (Vol.61, No.4)

病氣と薬

パーフェクトBOOK2010

2010年3月23日 発行

定価(本体7,000円+税)(送料300円)

発行所 株式会社 南山堂

発行者 鈴木 肇

編集長 古川 晶彦

〒113-0034 東京都文京区湯島4丁目1番11号

TEL 編集部(03)5689-7873 FAX(03)5689-7851

TEL 営業(03)5689-7855 FAX(03)5689-7857

E-mail: yakkyoku1950@nanzando.com

DTP: クニメディア株式会社 印刷: 三松堂印刷株式会社

本誌購読ご希望の方は、最寄りの書店または
右記の代理店へお申し込み下さい。

(株)南山堂販売代理店 王子倉庫(株)雑誌部
〒114-0002 東京都北区王子2丁目1番9号
電話(03)3919-5151 FAX(03)3919-9022

・本誌に掲載する著作物の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権(送信可能化権を含む)は株式会社南山堂が保有します。

【JCOPY】(社)出版者著作権管理機構 委託出版物)

本誌の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

特集：変形性関節症・脊椎症—診断と治療の最前線—

Topics

1. 変形性関節症の診断, 評価における生化学マーカーの有用性

山田 治基
森田 充浩
伊達 秀樹
金治 有彦
早川 和恵

特集 Ⅱ 変形性関節症・脊椎症—診断と治療の最前線—

Topics

1. 変形性関節症の診断, 評価における生化学マーカーの有用性

山田 治基 森田 充浩 伊達 秀樹 金治 有彦 早川 和恵

KEY WORD

- 変形性関節症
- マーカー
- 進行予知
- 評価
- COMP

■変形性関節症(OA)の診断, 評価手法として血液, 尿などに存在する軟骨由来の分子を測定する手法(生化学マーカー)が臨床応用可能となってきた。プロテオグリカンやⅡ型コラーゲンなどの軟骨主要マトリックスに加えて, マイナー蛋白であるcartilage oligomeric matrix protein(COMP)などが軟骨代謝を反映するマーカーである。これらの生化学マーカーは単に OA の病期と相関するのみならず, その進行を予知できることが報告されている。これらのマーカーを応用してヒアルロン酸の注入療法への responder を事前に判定したり, 抗 OA 薬の薬効を評価する試みが行われている。

はじめに

変形性関節症(OA)の診断は単純 X 線により行われてきたが, 画像所見は長年にわたる骨・軟骨組織における変化の結果を現しているにすぎない。造影 MRI による軟骨評価は優れた手法であるが, コストが高く OA のような有病率の高い疾患では総医療費の点から制限がある。骨や軟骨などの重要な関節構成体の破壊, 修復の活動性を関節液や血清, 尿などの体液中に存在する各種分子を測定することによって, リアルタイムで評価する手法が生化学マーカーである。OA の生化学マーカーには大きく分けて, 軟骨の代謝を反映する軟骨マーカーと滑膜炎の指標である関節炎マーカーの 2 種類があるが, これらによって OA の発症や進行を予知することが可能となってきた¹⁾。今回は軟骨代謝を反映する生化学マーカーについて概説する。

軟骨代謝を反映する
生化学マーカー

関節軟骨を構成するプロテオグリカンや, Ⅱ型コラーゲンなどの主要な軟骨マトリックスの合成や分解に関連する分子が代表的である。プロテオグリカンは抱水性が大きく粘弾性という, 軟骨の衝撃吸収機能にとって重要なマトリックスであるが, OA では種々の蛋白分解酵素により分解, 低分子化される。分解過程でプロテオグリカン分子が切断されてフラグメントが遊離し, 関節液, さらに血中へ遊離される。これらのプロテオグリカン由来フラグメントは, 軟骨の破壊を反映するマーカーといえる²⁾。関節軟骨に多いⅡ型コラーゲンは張力に抵抗する強度を軟骨組織に与え, いわば鉄筋コンクリートの鉄筋に相当する働きをしているが, OA ではマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)-1, -8, -13 などの蛋白分解酵素によって切断される。分解されたⅡ型コラーゲン分子の C 末端

に存在する架橋テロペプチドは CTX-II と呼称され、ELISA 法により測定できる。CTX-II は II 型コラーゲン分解、破壊の指標とされている³⁾。プロテオグリカンや II 型コラーゲンは軟骨の主要な構成体であり、その喪失程度は OA の病態に密接に関係していることが容易に想像される。一方、cartilage oligomeric matrix protein (COMP) は軟骨に存在するマイナー蛋白であり、主要マトリックスではないが II 型コラーゲン線維の安定化に寄与しており、軟骨破壊を反映するマーカーの 1 つとされている⁴⁾。

OA の生化学マーカーの臨床応用

1. OA の病態評価

COMP は 524Kd の分子量をもつ非コラーゲン性糖蛋白であり、当初は関節軟骨のみに存在するとされていたが、最近では、靱帯、半月、滑膜にも少量、存在することが明らかとなっている。血清 COMP は膝や股 OA 患者に対して横断的、縦断的研究が報告され、OA 病期を反映するマーカーとして認知されている。膝 OA 患者において、病期が進行するにつれて血清 COMP 濃度が上昇することが報告されている。筆者らの膝 OA 患者での検討では、Kellgren and Lawrence grade (K-L) 病期の grade 3 で最も高値を示し、grade 4 で低値を示した⁵⁾。この結果は、膝 OA では進行期までは軟骨代謝回転の亢進および関節炎症が存在するが、末期に至ると残存する軟骨量の減少や軟骨細胞の代謝回転が低下することを示している。

2. OA の発症や進行予知

股関節 OA では、関節裂隙の狭小化進行が早い症例 (1 年間に 1 mm 以上の狭小化進行) で尿中の CTX-II 濃度が高く、OA 進行の予知マーカーとしても有用なことが報告されている。筆者らの膝 OA 患者に対する検討では、初診時の血清 COMP 濃度と 1 年後の OA 進行の関係を検討した結果、初期 OA と考えられる K-L 病期の grade 1, 2 群において 1 年の経過で 1 mm 以上関節裂隙狭小化の進行した群とそれ以下の

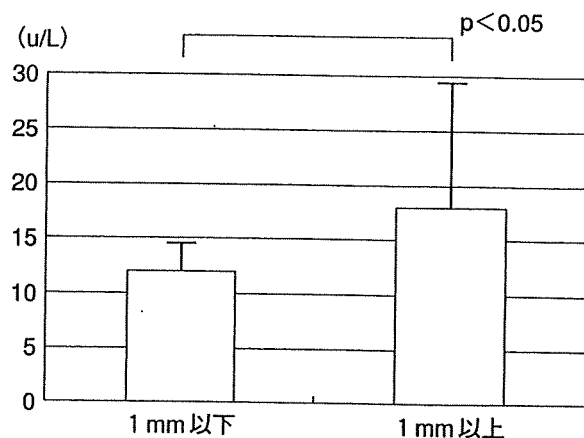


図1 初診時の血清 COMP 濃度と 1 年後の関節裂隙狭小化進行

初診時の血清 COMP 濃度と 1 年後の OA 進行の関係を検討した結果、初期 OA と考えられる K-L 病期の grade 1, 2 群において 1 mm 以上関節裂隙狭小化の進行した群とそれ以下の群とを比較すると、初診時の血清 COMP 濃度は 1 mm 以上狭小化が進行した群で有意に高値を示した (文献 5 より改変引用)。

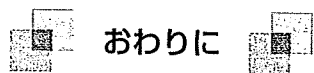
群とを比較すると、初診時の血清 COMP 濃度は 1 mm 以上狭小化が進行した群で有意に高値を示した (図 1)。この結果により、初診時血清 COMP 値は単独で将来的な膝 OA 進行の予知マーカーになり得ると考えられた⁵⁾。ただし、単独のマーカーで OA 進行予知を行うのには限界があるとされ、現在では複数のマーカーを組み合わせて進行予知を行うことが多い。尿中 CTX-II と血清ヒアルロン酸 (HA) の組合せや、血清 II A 型コラーゲン由来 N 末端プロペプチド (P II ANP) と尿中 CTX-II という II 型コラーゲンの合成と分解を反映するマーカーの組合せが、膝 OA の関節破壊進行の予知に有用であったと報告されている⁶⁾。

3. OA 治療の評価, responder の識別

マーカーの臨床応用の 1 つに、治療に対する responder の事前判定がある。OA は極めて有病率の高い疾患であるので、ある治療を開始する前にその有効性を予測できれば不必要な医療を行わずに済み、医療経済上も有用である。グルコサミンに OA 進行抑制効果があるか否かについては議論の多いところであるが、膝 OA 患者にグルコサミンを 3 年間経口投与した研究で、

エントリー時の尿中 CTX-II が正常値+1SD 以上を示す、いわゆる高代謝回転群ではグルコサミンによる関節裂隙狭小化の抑制効果が高いことが報告されている。すなわち、破壊も合成も高度な軟骨の代謝回転が高度な症例に対してグルコサミンは有効であり、CTX-II は抗 OA 効果の予知に有用であるとされている。

ヒアルロン酸(HA)の注入療法は膝 OA に対する代表的な保存療法である。筆者らは HA の注入療法開始前の関節液中アグリカンを測定した結果、アグリカン濃度と注入後4週後の膝臨床スコア改善度との間には有意の正の相関が認められ、アグリカン濃度が高い症例ほどスコア改善が良好であることを報告した⁷⁾。関節液中のアグリカン濃度は、残存軟骨量とその代謝活性に依存しているので、本結果は HA 注入療法が有効であるためにはアグリカン代謝が維持されていること、すなわち軟骨が残存し、かつ活発に代謝を行っていることが前提になることを示唆している。以上の結果は、アグリカン由来マーカーが HA 注入療法の有効性予測に有効であることを示している。



本邦を含めた先進国では人口動態の高齢化に伴い、OA の社会経済的重要性はますます大きくなっていくものと思われる。OA に起因する関節症状の増悪と筋力低下、骨粗鬆症の進行などが相まって運動機能低下が著しく進行し、介護を要する高齢者が今後ますます増加することが予想される。OA の治療上、最も医療コストのかかるのは関節の荒廃した症例に対する人工関節置換術であるので、このような末期に至る症例をいかに少なくするかが重要となってくる。例えば、多数の患者の中から早期に関節破壊の

進行する例を予知し、そのような症例には減量をはじめとする嚴重な保存療法を行うとともに、骨切り術などの関節温存手術を積極的に勧めるなどの集約的治療を行えば、関節の機能廃絶に至る症例を減らすことが可能になる。OA における生化学マーカー研究が疾病の診断、評価だけでなく、臨床応用としての治療効果判定などの指標として活用されていくためには、アンカードラッグとなる真の OA 治療薬の出現が期待される場所である。

文 献

- 1) Garnero P et al : Molecular basis and clinical use of biochemical markers on bone, cartilage, and synovium in joint diseases. *Arthritis Rheum* 43 : 953-968, 2001.
- 2) Yamada H et al : Content and sulfation pattern of keratan sulfate in hip osteoarthritis using high performance liquid chromatography. *J Rheumatol* 27 : 1721-1724, 2000.
- 3) Garnero P et al : Urinary type II collagen C-telopeptide levels are increased in patients with destructive hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 62 : 939-943, 2003.
- 4) Conrozier T et al : Serum concentrations of cartilage oligomeric matrix protein and bone sialoprotein in hip osteoarthritis : a one year prospective study. *Ann Rheum Dis* 57 : 527-532, 1998.
- 5) 伊達秀樹ほか：血清マーカーによる変形性関節症の病態評価，進行予知．別冊整形外科(変形性関節症 最近の知識) 53 : 60-66, 2008.
- 6) Sharif M et al : A 5-yr longitudinal study of type II A collagen synthesis and total type II collagen degradation in patients with knee osteoarthritis—association with disease progression. *Rheumatology* 46 : 938-943, 2007.
- 7) Sugimoto H et al : Intraarticular injection of high molecular weight hyaluronan for osteoarthritis of the knee—prediction of the effectiveness with biological markers. *J Rheumatol* 33 : 2527-2531, 2006.

(執筆連絡先) 山田治基 〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽ケ窪 1-98 藤田保健衛生大学医学部整形外科