

ーゲン分子を特異的に分解し、細胞外基質を変性させていくことを助長する。

## 生物学的マーカー(biological markers)

関節軟骨や滑膜などの関節構成体の代謝、病態を反映すると考えられる生物学的マーカーを血中、尿中、関節液中で測定し、OAの診断、評価に応用する試みが現在行われている。軟骨代謝を反映する生物学的マーカーはさまざまなものがこれまでも研究されてきているが、なかでも軟骨破壊のマーカーとしてⅡ型コラーゲンに由来するフラグメントであるⅡ型コラーゲン架橋テロペプチド(crosslinked telopeptide of typeⅡ collagen; CTX-Ⅱ)と、マイナー蛋白由来フラグメントであるcartilage oligomeric matrix protein(COMP)の血清および尿中濃度は膝OA病期の進行とともに上昇することがコホート研究でも示され<sup>7)</sup>、今後OA診断、評価の有望な生物学的マーカーとして発展することが期待されている。

## OA治療の現状

OAの診断学的に重要な基本的症状として、関節および関節周囲の疼痛や腫脹を有し、運動障害や関節機能障害を伴うことがあげられる。疼痛発症のメカニズムは多因子に由来し、消炎鎮痛薬などの対症療法が施されるが、いまだにOAにおける軟骨破壊自体

を改善させる治療薬は開発されていない。OAについては疫学上の解明が進むにつれて予防医学的進歩が期待される一方、いったん発症したOAの治療をいかにして行うか、今なお議論と研究の発展途上にあるのが現状である。

### ◆文献

- 1) Kellgren JH, Lawrence JS : Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*, 16 : 494-502, 1957.
- 2) Muraki S, Oka H, Mabuchi A, et al : Prevalence of radiographic knee osteoarthritis and its association with knee pain in the elderly of Japanese population-based cohorts : The ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage*. Epub, 2009.
- 3) Muraoka T, Hagino H, Okano T, et al : Role of subchondral bone in osteoarthritis development : a comparative study of two strains of guinea pigs with and without spontaneously occurring osteoarthritis. *Arthritis Rheum*, 56 : 3366-3374, 2007.
- 4) Majumdar MK, Askew R, Schelling S, et al : Double-knockout of ADAMTS-4 and ADAMTS-5 in mice results in physiologically normal animals and prevents the progression of osteoarthritis. *Arthritis Rheum*, 56 : 3670-3674, 2007.
- 5) Yamada H, Miyauchi S, Morita M, et al : Content and sulfation pattern of keratin sulfate in hip osteoarthritis using high performance liquid chromatography. *J Rheumatol*, 27 : 1721-1724, 2000.
- 6) Yamada H, Miyauchi S, Hotta H, et al : Levels of chondroitin sulfate isomers in the synovial fluid of patients with hip osteoarthritis. *J Orthop Sci*, 4 : 250-254, 1999.
- 7) Morita M, Yamada H, Yoshimura N, et al : Evaluation of the usefulness of biomarkers in knee osteoarthritis or lumbar spondylosis in mass cohort study of Japan. *Osteoarthritis Cartilage*, 16 : S54, 2008.

## 関節マーカーによる変形性関節症の評価

---

藤田保健衛生大学医学部医学科整形外科学・講師	森田 充浩
藤田保健衛生大学医学部医学科整形外科学・教授	山田 治基
藤田保健衛生大学医学部医学科整形外科学・助教	伊達 秀樹
東京大学医学部附属病院 22 世紀医療センター関節疾患総合研究講座・特任准教授	吉村 典子

---

CLINICAL CALCIUM 第 19 卷 11 号 別刷

(2009 年 11 月号)



株式会社 医薬ジャーナル社

〒541-0047 大阪市中央区淡路町3丁目1番5号・淡路町ビル21  
〒101-0061 東京都千代田区三崎町3丁目3番1号・TKiビル

電話 06(6202)7280(代) FAX 06(6202)5295  
電話 03(3265)7681(代) FAX 03(3265)8369

## 関節マーカーによる 変形性関節症の評価

森田 充浩\*<sup>1)</sup> 山田 治基\*<sup>2)</sup> 伊達 秀樹\*<sup>3)</sup> 吉村 典子\*\*

変形性関節症 (osteoarthritis: OA) における関節マーカーを用いた病態評価方法の有用性について紹介する。わが国の大規模住民コホートにおけるX線による膝 OA 病期診断と血清 COMP (cartilage oligomeric matrix protein), 尿中 CTX-II (c-terminal cross-linked telopeptide of type II collagen), 血清 HA (hyaluronan: ヒアルロン酸)の間には有意な関係が認められる。また, OA 病期と ADL (activities of daily living: 日常生活動作) の低下についても有意な関係が認められているものの, ADL と関節マーカーとの間には明らかな関係は認められていない。これまで膝 OA の病態評価について種々のマーカーの有用性が報告されてきたが, わが国の大規模コホートを用いた研究においても, その臨床的価値が裏付けられる結果となった。今後のさらなる経年調査が望まれる。

### Progress of Research for Osteoarthritis.

#### *The evaluation of osteoarthritis with biological markers.*

*Department of Orthopaedic Surgery, Fujita Health University.*

*Mitsuhiro Morita, Harumoto Yamada, Hideki Date*

*Department of Joint Disease Research, 22nd Century Medical and Research Center,*

*The University of Tokyo Hospital, The University of Tokyo.*

*Noriko Yoshimura*

It is socially required to establish the correlation of some specific biomarkers and the clinical stage of osteoarthritis (OA). This study is to evaluate the usefulness of serum or urine biomarkers in OA in the large population cohort study of Japan. There are many reports to evaluate the usefulness of biological markers in OA, and the similar clinical results are supported in this study. The further follow-up study would be wished to be done.

\*藤田保健衛生大学医学部医学科整形外科学 <sup>1)</sup> 講師 (もりた・みつひろ) <sup>2)</sup> 教授 (やまだ・はるもと) <sup>3)</sup> 助教 (だて・ひでき)  
\*\*東京大学医学部附属病院 22 世紀医療センター関節疾患総合研究講座・特任准教授 (よしむら・のりこ)

## はじめに

変形性関節症 (osteoarthritis : OA) は有病率の高い疾患であり、定義にもよるがわが国では2,500万人を超える患者が存在するとされている<sup>1)</sup>。患者数を考慮すると、スクリーニングも含めてその診断、評価法にはなるべく簡便でコストのかからないものが望ましい。また、OAの治療は薬物療法を含めた保存療法が基本であるが、治療を行うにあたって的確な客観的評価法の開発が望まれる。これまでにOAの病態を反映すると考えられているさまざまな生物学的マーカー (関節マーカー) が血液、尿および関節液中で測定されている。関節マーカーとして関節を構成する主要組織である関節軟骨の分解産物や軟骨から産生、分泌されるタンパク分解酵素、成長因子、サイトカインなどが関節マーカーの有力候補とされて研究されてきた。OAの病態においては、軟骨細胞の成熟・老化による代謝の低下、酸化ストレス、関節軟骨の支持性を損なう軟骨下骨の質的变化 (骨粗鬆症に伴う骨萎縮、骨硬化、骨破壊などの存在) などが無視できない要因と考えられている。ヒトのOAでは肥満による過度の荷重負荷や外傷をはじめとする異常な機械的ストレスがもたらす軟骨損傷のほか、加齢や遺伝その他の多因子的要素が影響して軟骨細胞周囲の代謝異常をもたらしていることが考えられている。OAは広い意味での炎症反応を伴う破壊過程と引き続いておこる反応性の組織構造変化に伴う過程が混在し、おのおの起因する組織学的変化が非常に長い時系列で進行する疾病であるため、実験医学的解明が非常に困難であるとともに単一のマーカーでその病態を評価することは困難である。言い換えれば、病期と症状に応じて関節構成体の破壊と再生に関わる複数の分子が交絡する複雑な病態、環境が存在する。

我々はこれまでOAに関わるいくつかの有力な関節マーカーに関して、病態を反映する上での有用性について報告してきた。なかでも cartilage oligomeric matrix protein (COMP) や c-terminal crosslinked telopeptide of type II collagen (CTX-II : C末端II型コラーゲン架橋テロペプチド)、ヒアルロン酸 (hyaluronan : HA) はその最有力候補と考えられている<sup>2)</sup>。本稿では現在調査進行中の大規模住民コホート<sup>3)</sup>における関節マーカーを用いた病態評価について、研究成果の中間レビューと今後の展望について紹介する。

## 大規模住民コホートにおける評価の手法

和歌山県の山村部における地域住民の大規模コホート研究<sup>3)</sup>から得られたデータベースをもとにOAの病態を反映する関節マーカー複数を血清および尿において測定し、膝関節の画像評価による病期分類とともに日常活動性 (activities of daily living : ADL) 指標との関連についても評価した。和歌山県日高川町 (山村部コホート) における50歳以上の一般住民862名 (男性318名、女性544名) を対象に問診票調査と膝関節レントゲン撮影、採血採尿を実施した。関節マーカーとして血液中のCOMPおよび尿中CTX-I、CTX-IIの測定を実施した。膝OAの病期は荷重位X線所見からKellgren-Lawrence (K-L) 法<sup>4)</sup>に基づいて評価分類し関節マーカーとの相関を検討した。統計的手法は年齢補正を用いたANCOVAにより行い、Fisher's PSLD法を用いて行った。

結果は、膝OAの有病率は56.3%で、K-L gradeによる病期別では膝OAはgrade 0が77名、grade 1が279名、grade 2が359名、grade 3が97名、grade 4が50名であった。膝OA病期と関節マーカー値との関係を年齢を共変数とし

ADL: activities of daily living (日常活動性), COMP: cartilage oligomeric matrix protein, CTX-II : c-terminal crosslinked telopeptide of type II collagen (C末端II型コラーゲン架橋テロペプチド), HA : hyaluronan (ヒアルロン酸), K-L : Kellgren-Lawrence, OA : osteoarthritis (変形性関節症)

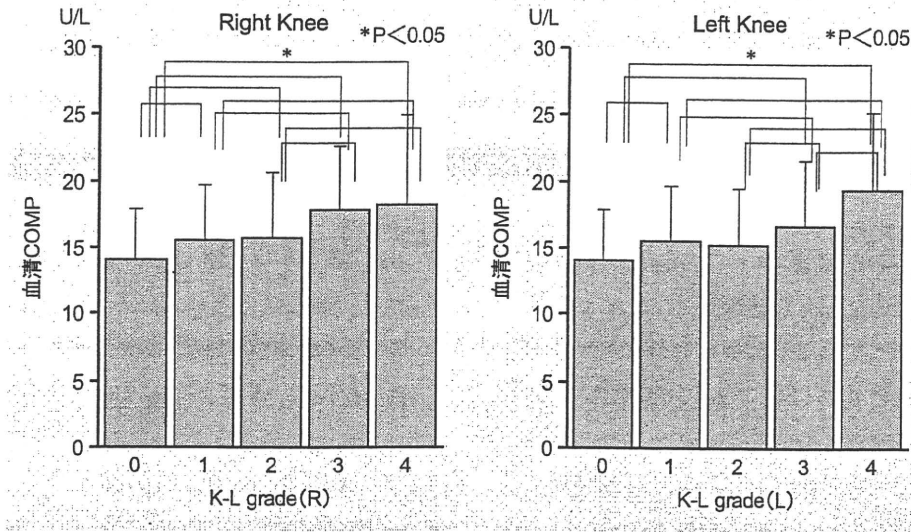


図1 血清COMP & K-L grade

血清COMPは、左右膝関節の画像評価における膝OAのK-L gradeと正の相関を示す。  
(文献2より)

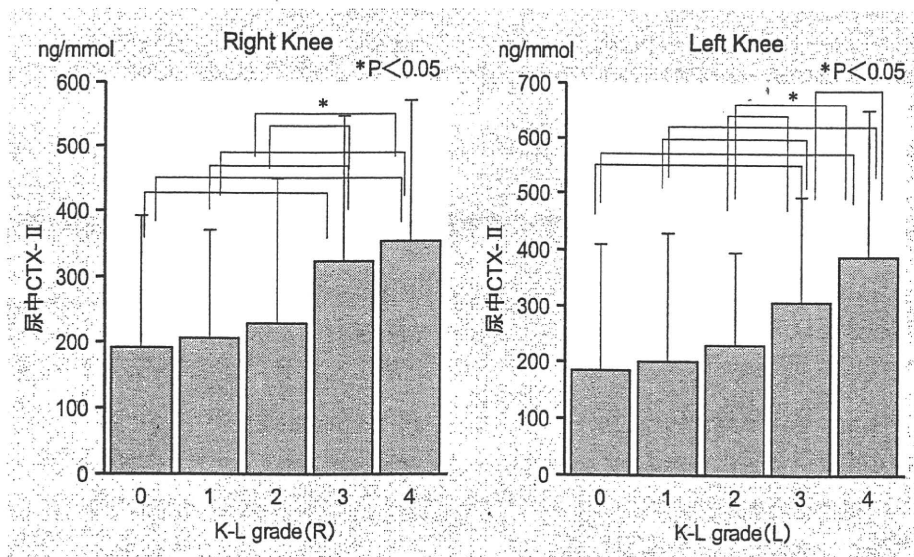


図2 尿中CTX-II & K-L grade

尿中CTX-IIは、左右膝関節の画像評価である膝OAのK-L gradeと正の相関を示す。  
(文献2より)

た共分散分析で解析すると、血清COMP値および尿中CTX-II値は膝OA病期との間に正の相関を認めた(図1, 2:  $p < 0.0001$ )。一方、尿中CTX-I値に関しては有意な相関は認められな

かった。ADLと各関節マーカーとの間には有意な相関関係を認めることはできなかった<sup>2)</sup>。

## CTX-II

II型コラーゲン分子は、生体内では matrix metalloproteinase (MMP)-1, MMP-13 などによって特異的に分解を受ける。生じたコラーゲン分解産物が生体内でさらに低分子化された結果生じる CTX-II が尿中および血中にて測定可能である。尿中 CTX-II は股関節 OA 患者で年間 1 mm 以上の早さで関節裂隙の狭小化の進行が進む症例において濃度が高いことが知られており、OA の予後予測に有望なマーカーであると考えられている<sup>5)</sup>。ただし、尿中 CTX-II は骨代謝マーカーである I 型コラーゲンに由来する CTX-I との高い相関が報告されており、また女性では男性よりも高いといった性差を認めることから、骨代謝の影響を大きく受けていることが考えられるため注意を要する<sup>2)</sup>。

## COMP

COMP は細胞外基質糖タンパクの一種であり、軟骨・靭帯・腱・滑膜などでの存在が知られており、軟骨特異的な分子ではない。COMP 遺伝子の変異に起因して偽性軟骨形成不全症が発症することが知られている。COMP は II 型コラーゲン線維の安定化に関与していると考えられており、関節液だけでなく血液でも測定可能なマーカーである。膝 OA 患者では、病期の進行とともに血清 COMP が上昇することが報告されている<sup>6)</sup>。人工膝関節置換術の対象となるほどの末期においては、かえって血清 COMP が低下していることが報告されているが、これは末期 OA における関節軟骨残存量の減少と軟骨細胞の代謝活性低下を反映しているものと考えられている<sup>7)</sup>。COMP 自身に関節軟骨特異性はないものの、関節液中における濃度が主要マトリックスであるアグリカンのマーカーであるケラタン硫酸 (KS) と強い正の相

関を認めることから<sup>8)</sup>、初期から進行期における関節破壊の病態を反映するのに有望なマーカーと考えられる。伊達らは、有痛性の膝 OA 患者において、受診時をベースラインとする血清 COMP 濃度高値の症例には、関節裂隙の狭小化が急速に進む症例の多いことを報告している<sup>9)</sup>。血清 COMP は CTX-II と異なり、性差や骨代謝マーカーとの相関を認めないことから、OA における軟骨変性を評価するためのバイオマーカーとして中心的役割を果たすのではないかと期待が高い。

## HA

N-アセチル・グルコサミン (N-acetyl-D-glucosamine) とグルクロン酸 (D-glucuronic acid) の二糖の繰り返しからなる直鎖状の多糖類である HA は関節液の主成分として関節軟骨間の潤滑を担っているが、関節液中の HA の多くは滑膜由来である。健康成人の膝関節液中 HA の分子量は 400 ~ 500 万 Da であり<sup>10)</sup>、OA や関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA) などの関節疾患患者では HA の分子量と濃度の低下を認める。HA の分子量の低下は分解酵素や活性酵素種によるものが主体であり、HA 分子量や濃度の低下は関節軟骨間の潤滑を損ない、また衝撃吸収能力の低下とも相まってさらなる軟骨変性を誘発させる要因となる。HA は、RA では滑膜炎を反映するマーカーとされて一定の評価を得てきたが、OA においては病期を反映するとの報告もあるものの<sup>11)</sup>、症例間でのばらつきが大きいとされてきた。最近の伊達らの報告では、血清 HA 濃度は疼痛などの OA の臨床症状と有意な相関を認めたとしている<sup>9)</sup>。OA における疼痛は、主として滑膜炎に左右される部分が大きいことを勘案すると、血清 HA は OA においても臨床症状を補完するマーカーとして有用と考えられる。今回のコホー

KS : ケラタン硫酸, MMP : matrix metalloproteinase, RA : rheumatoid arthritis (関節リウマチ)

ト研究では HA に関しても調査中であり、OA の X線病期との相関が示唆されている（データ未掲載）。ただし、肝臓の線維化を伴う器質的疾患においては、血清 HA 濃度が高値を示すため、高齢者において OA の評価として用いる際にはこれらの疾患の存在を加味して取り扱う注意が必要である。

### ADL の評価について

これまでに吉村らはこの大規模住民コホートにおいて、K-L grade による膝関節の画像評価と ADL 指標（6m 歩行所要時間）との間には有意な正の相関を認め、膝 OA は歩行能力を明らかに低下させている結果となったことを報告している<sup>12)</sup>。現時点で、我々はこの山村住民コホートにおいて ADL 指標と関節マーカとの関係を明らかにすることはできておらず、今後の課題といえる。

### おわりに

関節マーカについて、病態の評価を行う上で重要なマーカについて大規模住民コホート研究の中間結果を含めて紹介した。これらの関節マーカはいずれも OA 病態の進行と相関していると考えられる。これらのうちのいくつかは、関節症進行の予後予測や治療効果判定にも有用な指標となり得ることを示唆している。OA の発症を画像診断や関節マーカで的確にとらえて早期に治療することにより、軟骨変性の不可逆的進行を未然に防ぐことが治療上の理想である。また、OA についてはまだアンカードラッグとなる治療薬が存在していないが、関節マーカ研究が進歩して疾病の診断および病態進行の把握だけでなく、臨床応用として抗 OA 薬を含めた治療効果の判定における指標として活用されていくことも期待されている。単一のマーカの価値は限定的であるが、複数の関節マーカの組み合わせによる

OA 病態把握と進行の予測は非常に重要な課題であり、画像診断とともに OA の補助診断手法として効果を発揮する可能性が高い。今後のコホート対象の経年的変化を調査継続していくことによって OA の病態解明の一助にすること、およびその知見に基づく抗 OA 薬の開発がこれからの高齢化社会における運動器疾患の治療戦略上、重要であると考えられる。

### 文 献

- 1) 村木重之, 川口 浩 : 世界における OA の疫学 Osteoarthritis Update No.1 : 6-9, 2008.
- 2) Morita M, Yamada H, Yoshimura N, et al : Evaluation of the usefulness of biomarkers in knee osteoarthritis or lumbar spondylosis in mass cohort study of Japan. Osteoarthritis Cartilage 16 : S54, 2008.
- 3) Muraki S, Oka H, Mabuchi A, et al : Prevalence of radiographic knee osteoarthritis and its association with knee pain in the elderly of Japanese population-based cohorts : The ROAD study. Osteoarthritis Cartilage. Epub, 2009.
- 4) Kellgren JH, Lawrence JS : Radiological assessment of osteoarthritis. Ann Rheum Dis 16 : 494-502, 1957.
- 5) Garnero P, Conrozier T, Christgau S, et al : Urinary type II collagen C-telopeptide levels are increased in patients with destructive hip osteoarthritis. Ann Rheum Dis 62 : 939-943, 2003.
- 6) Clark AG : Serum cartilage oligomeric matrix protein reflects osteoarthritis presence and severity. Arthritis Rheum 42 : 2356-2364, 1999.
- 7) 伊達秀樹, 山田治基, 金治有彦ほか : OA および RA における血清 COMP 値の変動について. 日整会誌 80 : S972, 2006.
- 8) Yamada H, Miyauchi S, Morita M, et al : Content and sulfation pattern of keratin sulfate in hip osteoarthritis using high performance liq-

- uid chromatography. *J Rheumatol* **27** : 1721-1724, 2000.
- 9) 伊達秀樹, 山田治基, 森田充浩ほか: 変形性関節症における血清 COMP・HA についての検討. *日本軟骨代謝学会誌* **21** : 81, 2008.
- 10) 近藤 仁: 正常および病的ヒト関節液の粘性に関する研究. *北里医学* **10** : 485-498, 1980.
- 11) Elliott AL, et al : Serum hyaluronan levels and radiographic knee and hip osteoarthritis in African Americans and Caucasians in the Johnston County Osteoarthritis Project. *Arthritis Rheum* **52** : 105-111, 2005.
- 12) Muraki S, Akune T, Oka H, et al : Association of occupational activity with radiographic knee osteoarthritis and lumbar spondylosis in elderly patients of population-based cohorts : A large-scale population-based study. *Arthritis Rheum* **61** (6) : 779-786, 2009.



---

# 変形性関節症に対するサプリメントの位置付けについて

—患者および整形外科医に対するアンケート調査から—

山田 治基    森田 充浩    伊達 秀樹  
          金治 有彦    早川 和恵

---

---

関節の外科 第36巻第4号 別刷

---

〔原 著〕

## 変形性関節症に対するサプリメントの位置付けについて

—患者および整形外科医に対するアンケート調査から—

山田 治基 森田 充浩 伊達 秀樹  
金治 有彦 早川 和恵

索引用語：変形性関節症，サプリメント，アンケート調査

## はじめに

サプリメントは一般に栄養補助食品と総称される。口に入る物質で薬剤以外は食品と見なされるが、厚生労働省はいわゆる健康食品の氾濫に一定の規則をはめるため栄養成分と用途の表示のあるものを栄養機能食品、栄養成分の含有量と機能の表示のあるものを特定保健用食品（トクホ）と呼ぶことにした（1991年）。この栄養機能食品や特定保健用食品の制度は拡大する医療費を抑制するために疾患の予防、健康の増進に力を入れる国家政策が反映された制度であり、食品と薬剤の中間にある存在と見なされるようになったが、これを新規市場の創設ととらえた企業が参入し拡大し続けている。サプリメントという存在を変形性関節症（osteoarthritis, 以下OA）の治療上、どのように位置づけるかは大きな問題である。その位置付けは、サプリメントにかかわる者、すなわち、行政、医師、患者（消費者）などによって大きく異なるのは当然である。今回、変形性関節症に対するサプリメントについて、医師の側から見た位置付けと患者の視点からの位置付けについてアンケート調査を行ったので報告する。

## 方 法

整形外科医師74名（大学病院医師23名，病院勤務医師6名，開業医師45名）に対して匿名によるアンケート調査を施行した。アンケート内容は表1に示す。大学病院整形外科外来を受診した患者のうち、サプリメントについて知っていると考えた49名に対して匿名によるアンケート調査を施行した。アンケート内容は表2に示す。

## 結 果

1. 整形外科医師に対するアンケート調査結果  
疼痛、機能などのOAの臨床症状軽減効果があるかとの問いに対しては80%がどちらともいえない、17%が有効と回答した（図1a）。OAの臨床症状軽減についての科学的根拠があるかとの問いについては51%が思わない、12%が全く思わないと回答し、思うの7%を圧倒していた（図1b）。OAの軟骨破壊そのものの抑制に有効かとの問いには92%の医師がどちらともいえないと回答した（図1c）。実際にOA患者への服用（多剤との併用、単独どちらでも可）を勧めるかとの問いには65%がどちらともいえない、23%が阻止する、9%が勧めるとしている（図1d）。使うとすれば

藤田保健衛生大学整形外科

Positioning of dietary supplements in the treatment of osteoarthritis —Results of questionnaire investigation for orthopaedic surgeons and patients—

Harumoto Yamada, et al: *Department of Orthopaedic Surgery, Fujita Health University School of Medicine***Key words:** osteoarthritis, dietary supplements, questionnaire investigation

表1 整形外科医師へのアンケート内容

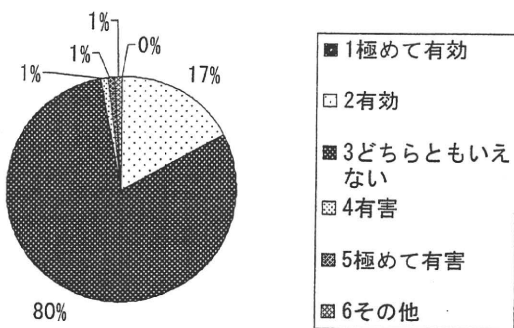
1) 疼痛, 機能などのOAの臨床症状軽減に	( )	( )	( )	( )	( )
極めて有効	有効	どちらともいえない	有害	極めて有害	
2) OAの臨床症状軽減についての科学的根拠があると思いますか	( )	( )	( )	( )	( )
強く思う	思う	どちらともいえない	思わない	全く思わない	
3) OAの軟骨破壊そのものの抑制に	( )	( )	( )	( )	( )
極めて有効	有効	どちらともいえない	有害	極めて有害	
4) OA患者への服用を(多剤との併用, 単独どちらでも可)	( )	( )	( )	( )	( )
強く勧める	勧める	どちらともいえない	阻止する	強く阻止する	
5) 使うとすれば, どのように使用されるべきとお考えですか	( )	( )	( )	( )	( )
単独で最初から	医師の出す薬と一緒に最初から	他の薬が効かなければ使用		使用しない	
6) サプリメント普及によりOA受診患者数が影響を受けていますか	( )	( )	( )	( )	( )
大きく減少	減少	どちらともいえない	増加	大きく増加	
7) OAに対するサプリメントについての先生の位置付けは	( )	( )	( )	( )	( )
根拠のある治療	副作用の少ない治療	どちらともいえない	根拠のない民間療法	治療上の弊害あり	

表2 患者へのアンケート内容

サプリメント(グルコサミン, コンドロイチン硫酸, ヒアルロン酸など)について, あなたのお考えに○をつけて下さい.

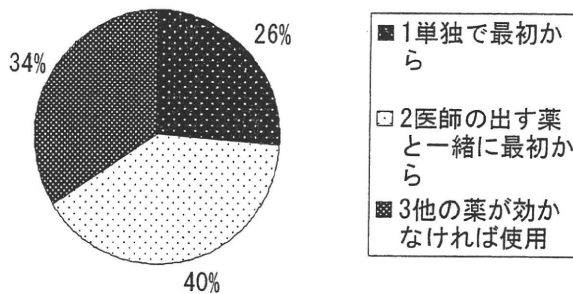
1) 痛みなどの改善に有効とお考えですか	( )	( )	( )	( )	( )
極めて有効	有効	どちらともいえない	有害	極めて有害	
2) その有効性について科学的な根拠があると信じますか	( )	( )	( )	( )	( )
強く信じる	信じる	どちらともいえない	信じない	全く信じない	
3) 服用を希望しますか(多剤との併用, 単独どちらでも可)	( )	( )	( )	( )	( )
強く希望する	希望する	どちらともいえない	希望しない	全く希望しない	
4) 使うとすれば, どのように使用されるべきとお考えですか	( )	( )	( )	( )	( )
単独で最初から使用	医師の出す薬と一緒に最初から	他の薬が効かなければ使用			
5) 既に服用したことがありますか	( )	( )	( )	( )	( )
現在も服用中	過去に服用した	服用したことなし			
6) 既に服用した方にお聞きします. 有効でしたか.	( )	( )	( )	( )	( )
極めて有効	有効	どちらともいえない	有害	極めて有害	
7) 医師の薬やリハビリと比較して, その有効性はどうお考えですか	( )	( )	( )	( )	( )
明らかに上である	上である	どちらともいえない	下である	明らかに下である	

疼痛、機能などのOAの臨床症状軽減に



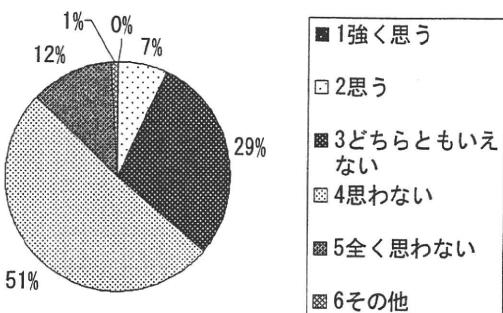
a

使うとすれば、どのように使用されるべきとお考えですか



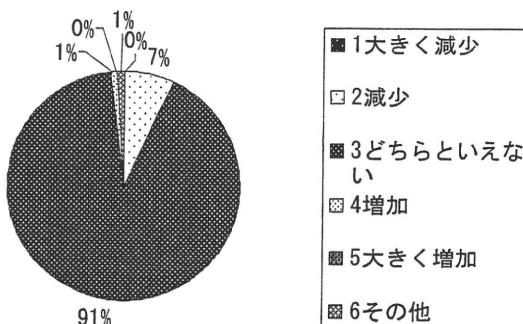
a

OAの臨床症状軽減についての科学的根拠があると思いますか



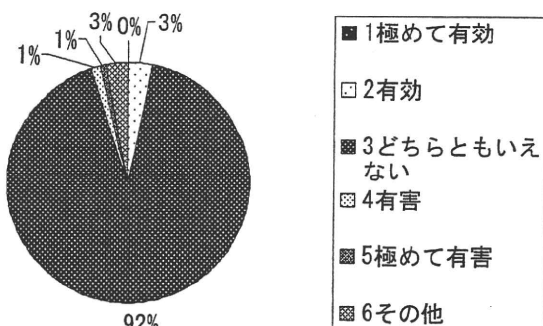
b

サプリメント普及によりOA受診患者数が影響を受けていますか



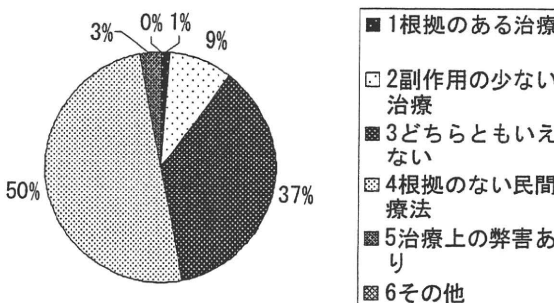
b

OAの軟骨破壊そのものの抑制に



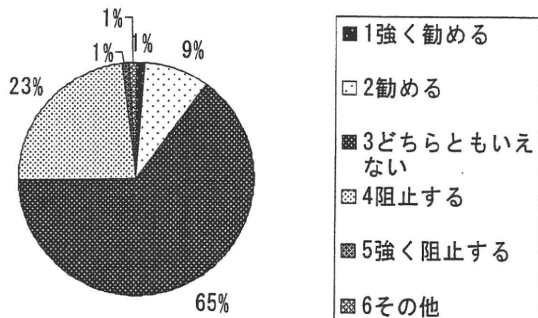
c

OAに対するサプリメントについての先生の位置付けは



c

OA患者への服用を(多剤との併用, 単独どちらでも可)



d

図2 整形外科医師に対するアンケート調査結果(2) 整形外科医師74名(大学病院医師23名, 病院勤務医師6名, 開業医師45名)に対して行った匿名によるアンケート調査結果を示す。

図1 整形外科医師に対するアンケート調査結果(1) 整形外科医師74名(大学病院医師23名, 病院勤務医師6名, 開業医師45名)に対して行った匿名によるアンケート調査結果を示す。

どのように使用されるべきと考えるかとの問いには、単独で最初からが26%、医師の薬と一緒に最初からが40%、他の薬剤が効かなければ34%であった(図2a)。サプリメント普及によりOA受診患者数が影響を受けているかとの問いには91%がどちらともいえないと回答しているが、7%の医師は減少したとしている(図2b)。OAに対するサプリメントについての位置付けについて

は、根拠のない民間療法とする医師が50%と最多であったが、37%がどちらともいえない、9%は副作用の少ない治療としていた(図2c)。

2. 整形外科外来患者に対するアンケート調査結果

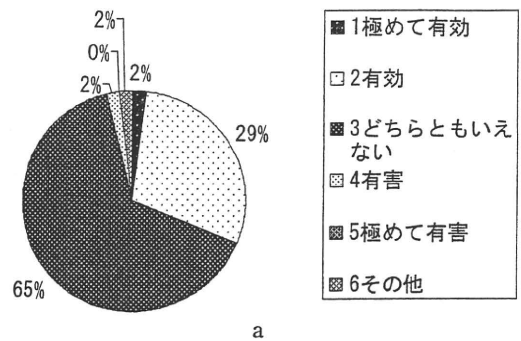
痛みなどの改善に対しては2%の患者がきわめて有効、29%が有効と肯定的に考えているが、65%はどちらともいえないと回答した(図3a)。有効性について科学的な根拠があると信じるかとの問いには強く信じるが2%、信じるが23%、信じないが19%であったが、54%がどちらともいえないと回答している(図3b)。服用を実際に希望するかとの問いには強く希望するが6%、希望するが46%であり、半数以上が希望していた(図3c)。一方、希望しないという患者も31%あった。使うとすればどのように使用されるべきかとの問いには、単独で最初から希望する患者が17%、医師の出す薬と一緒に最初から52%で、治療の初期からの希望者が多かった(図3d)。すでに服用したことがあるかとの問いには58%の患者が服用経験なしであったのに対し、現在も服用中が27%、過去に服用ありが13%であった(図4a)。服用経験のある患者に有効性を聞いたところ、どちらともいえないが58%、有効が32%、きわめて有効が5%であった(図4b)。医師の処方する薬やリハビリと比較して有効性はどう思うかとの問いに対して56%の患者がどちらともいえないと回答、25%が下であるとしているが、16%は医師の治療よりも上であるとしている(図4c)。

考 察

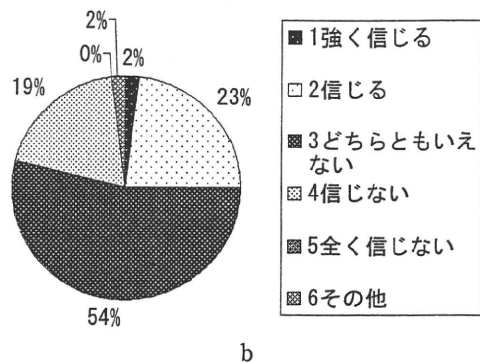
1. 行政から見たサプリメント

サプリメントは一般に栄養補助食品と総称される。口に入る物質で薬剤以外は食品と見なされるが、米国でも1980年代には健康食品が薬品のように宣伝、販売され、消費者に大きな混乱が生じていた。そこでFDAがこれらの薬品と称していた商品の規制に乗り出した。すなわち、1994年、クリントン大統領がDietary Supplement Health and Education Act (DSHEA法)に署名した。この法により栄養補助食品の安全性の保証がFDAに任されたが、一方で一定の条件下ではあるが効

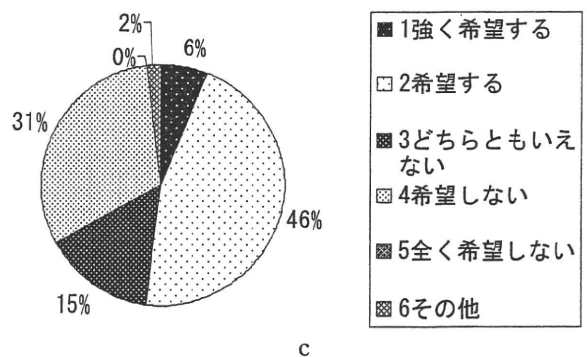
痛みなどの改善に有効とお考えですか



その有効性について科学的な根拠があると信じますか



服用を希望しますか(多剤との併用, 単独どちらでも可)



使うとすれば、どのように使用されるべきとお考えですか

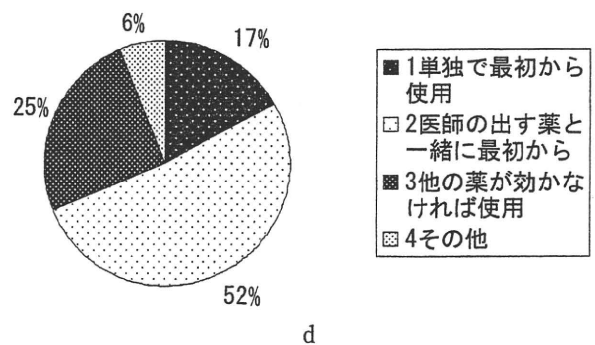
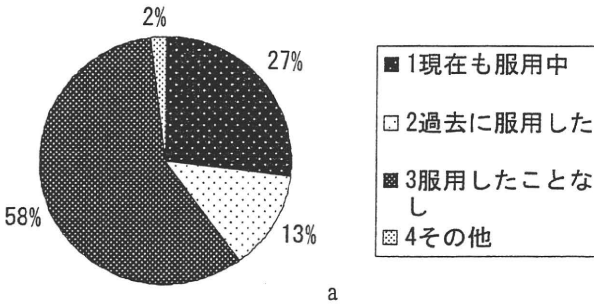
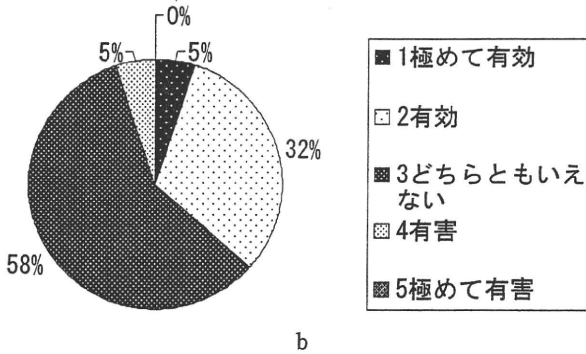


図3 患者に対するアンケート調査結果(1) 大学病院整形外科外来を受診した患者のうち、サプリメントについて知っていると感じた49名に対して行った匿名によるアンケート調査結果を示す。

既に服用したことがありますか



既に服用した方にお聞きます有効でしたか



医師の薬やリハビリと比較して、その有効性はどう思われますか

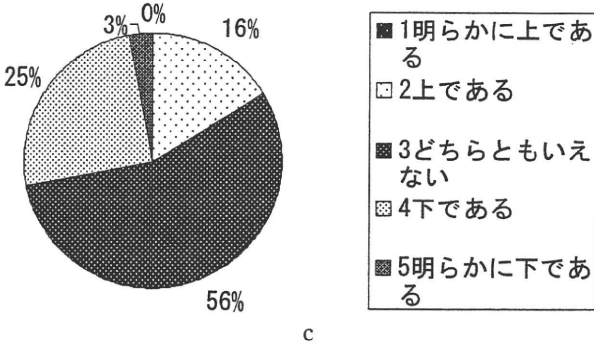


図4 患者に対するアンケート調査結果(2)  
 大学病院整形外科外来を受診した患者のうち、サプリメントについて知っていると感じた49名に対して行った匿名によるアンケート調査結果を示す。

能のラベル記載が合法化され、消費者に対する啓蒙(教育)も合法化された。ベビーブーマー世代が高齢化するにつれて生活習慣病の有病率が増加し、増大する医療費を抑制するために米国民の健康を増進、慢性病を予防するという政策であった。米国では法改正により薬剤と食品の中間的な存在を栄養(nutrition)+薬品(pharmaceutical)の造語としてニュートラスーティカル(nutraceuticals)というジャンルを認めた。nutraceuticals

の定義は自然成分からなる有効成分で食品でありながら薬のように作用する製品、科学調査で安全性、安定性が認められ、動物実験による明らかな有効データ、人体における科学的な有効性データを有するものとされている。わが国でも厚生労働省は健康食品の氾濫に一定の規則をはめるため栄養成分と用途の表示のあるものを栄養機能食品、栄養成分の含有量と機能の表示のあるものを特定保健用食品(トクホ)と呼ぶこととなり、保健機能食品の制度が完成した(図5)。拡大する医療費を抑制するために疾患の予防、健康の増進に力を入れる国家政策が反映された制度であり、食品と薬剤の中間にある存在と見なされるようになったが、これを新規市場の創設ととらえた企業が参入し拡大し続けている。変形性関節症は患者数が2000~3000万人とされる疾患であり、市場としてきわめて規模が大きいことから、グルコサミン、コンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸などをはじめとして本疾患向けに多数の製品が発売されている。ただし、注意を要することは、OAに有効と喧伝されている健康食品はすべて上記の厚生労働省の定める保健機能食品には該当せず、単なる一般食品であるという事実である(図5)。この点は医師、患者(消費者)ともに誤解の多い点である。サプリメントとはアメリカでの行政上の食品区分であるダイエタリー・サプリメント(dietary supplement)の訳語である。狭義にはビタミンやミネラル、アミノ酸などの不足する栄養補給を補助することや、ハーブ成分などによる薬効が目的である食品である。広義には人体に与えられる物質という意味で食品以外にも用いられる。本邦では一般的にサプリメントとは広い意味として厚生労働省の定める上記の保健機能食品(特定保健用食品+栄養機能食品)以外にも組成の全く定まっていない一般食品と呼ぶべき物質も含め、口に入るもので薬品以外の物質すべてを総称していると思われる。OAに有効と喧伝されているグルコサミン、コンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸も広い意味でのサプリメントと見なされるが、行政上はすでに述べたように一般食品としての扱いである。最近では疾患に対する有効性が何らかのエビデンスにより担保された物質を狭い意味でのサブ

- 1991年 「特定保健用食品」の制度施行, 通称「トクホ」  
疾患リスク低減表示を認める
- 2001年 個別認知型の「特定保健用食品」に加え, 規格基準型の「栄養機能食品」  
が加わり, 「保健機能食品」の制度ができあがった

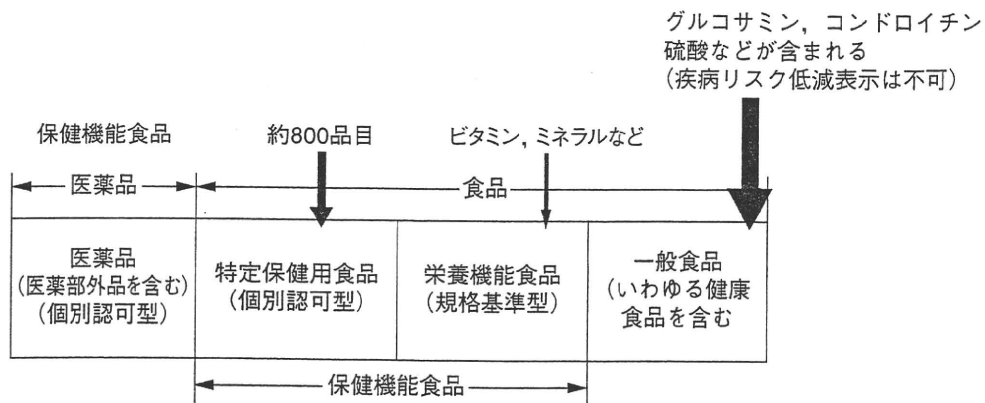


図5 日本でのニュートラスティカルについて (厚生労働省ホームページより)  
厚生労働省の規定した保健機能食品についての区分を示す。

リメントと呼称し, 消費者や患者の要望に応ずるべきとの考えもある。

## 2. 医師から見た位置付け

欧州ではOAに対するサプリメント使用の歴史が古いこと, 一般にOAに限らず生薬的な薬剤であっても医薬品として古くから認可されている物質が存在することを背景に, 概して医師のサプリメントに対する許容度は大きい。ヨーロッパリウマチ学会 (EULAR) のガイドライン上もグルコサミンなどはヒアルロン酸と同項目の扱いでありOAに対する薬物療法<sup>10)</sup>の一つとして日常診療の一部として取り入れられている。古くからあるサプリメントをWOMACなどの新しい臨床評価法を用いて効能を検証する治験も多数, 施行されてきた<sup>2,5)</sup>。

OAに対するサプリメントとして一番, 議論されているのはグルコサミンである。グルコサミンは厚生労働省の定める栄養補助食品などとは異なり健康食品に属し, 当然, 薬品ではない<sup>4,9)</sup>。グルコサミンのOA臨床症状改善効果については, 疼痛, 機能などに何らかの改善をもたらすとの報告が複数ある。グルコサミンの臨床効果についてのメタ解析の結果は, グルコサミンは疼痛に対して中等度の有効性をもち, 安全性についてはほぼプラセボと同等で高いとするものが多い<sup>3,7,8)</sup>。一

方, 最近, NIHがスポンサーとなって行われた大規模研究では, 有痛性の膝OA患者1583名を24週観察した結果, グルコサミン (1500 mg), コンドロイチン硫酸 (1200 mg), その両者の併用の3群ともに疼痛の改善効果は有意でないと報告されたが<sup>1)</sup>, その結果についてはさまざまな解釈がある。サプリメントは薬剤ではなく, 同じ物質とされていても製造メーカーによって治験結果に大きな違いがある。グルコサミンについてはイタリアのロッタ社がグルコサミン硫酸の製造特許を押さえているが (他のメーカーはすべてグルコサミン塩酸), 同社のグルコサミンを使用した治験では有効とする報告が多い。本邦では日本整形外科学会変形性股関節症診療ガイドラインにおいてはサプリメントはgrade I (低いレベルのエビデンスあるいは専門家のコンセンサスによる推奨) とされている<sup>6)</sup>。

今回のアンケート調査結果を見ると, 現場の整形外科医師からの回答には「どちらともいえない」という回答枝の選択が多かった。これはサプリメントに関する医師側から見たエビデンスの不足, 情報の不足を反映している。実際にはサプリメントに関しては治験結果を含めたエビデンスは存在するが, 整形外科医師が接する情報源での取り上げはきわめて少ないことによると思われる。限ら

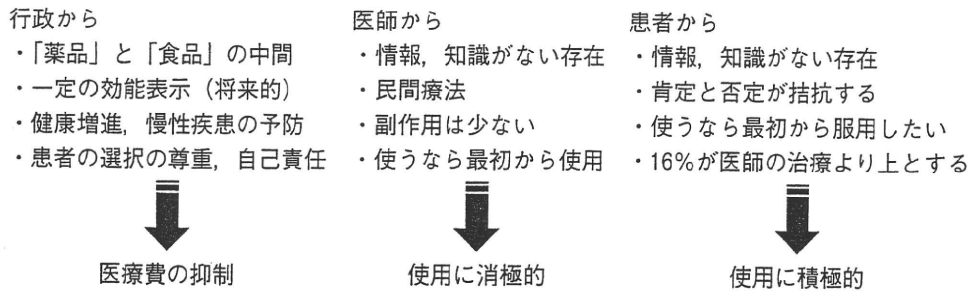


図6 OAに対するサプリメントの位置付け  
本アンケート調査結果を加味した行政，医師，患者からの位置付けについて示す。

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ーティカルは、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<sup>1</sup> 森田充浩<sup>1</sup> 金治有彦<sup>1</sup>  
 伊達秀樹<sup>1</sup> 吉原愛雄<sup>2</sup> 増田広之<sup>3</sup>

**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、健常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



<sup>1</sup>Harumoto Yamada, Mitsuhiro Morita, Arihiko Kanaji, Hideki Date: Department of Orthopaedic Surgery, Fujita Health University 藤田保健衛生大学 整形外科 <sup>2</sup>Yasuo Yoshihara: Department of Orthopaedic Surgery, National Defense Medical College 防衛医科大学校 整形外科 <sup>3</sup>Hiroyuki 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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。

### 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<sup>3,4)</sup>。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<sup>5)</sup>。

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)<sup>4)</sup>。これは進行した変形性