

研究成果の刊行物・別刷

特集

リウマチ性疾患における骨・軟骨病変の病態と治療

変形性関節症における
関節マーカ―と臨床応用*森田 充浩**
山田 治基**

Key Words : biological markers, osteoarthritis, COMP, CTX-II, hyaluronan

はじめに

変形性関節症(osteoarthritis ; OA)をはじめとする種々の関節疾患において、その病態を評価するための診断学的指標とされ、血液・尿・関節液などの体液中に存在する軟骨や滑膜由来の代謝産物である各種分子を関節マーカ―(biological markers)と称している。軟骨マトリックスを構成する成分は基本的にすべて軟骨代謝を評価する有力な関節マーカ―の候補となる。OAにおける関節軟骨の変性についてもいくつかの特異的なマーカ―が報告されており(表 1)、関節症の病期や病態との関連が示されている。そしてこれらのマーカ―は関節症進行の予後予測や各種治療効果の判定にも寄与するものと考えられる。OAの軟骨変性における病態は複数存在するが、そのそれぞれの病態を反映する各種の関節マーカ―が報告されている。現時点で軟骨変性の過程において重要な指標となることが目されている関節マーカ―の代表例を列举し、最近の知見としてOAにおける本邦の大規模コホートをを用いた研究における関節マーカ―を用いた病態評価方法の有用性についても紹介する。

関節マーカ―

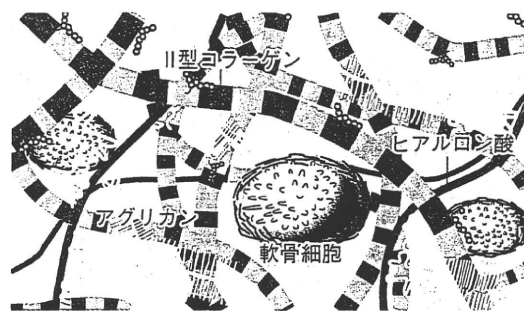
関節軟骨では軟骨細胞を中心に周囲の軟骨マトリックスを含めた密接な代謝関係が成立している。OAでは肥満による過度の荷重負荷や外傷をはじめとする異常な機械的ストレスのほか、加齢や遺伝その他の多因子要素が影響して軟骨の代謝異常と、その結果としての軟骨破壊がひき起こされる。そこには軟骨細胞を取り巻く緩衝体としての役割を担う軟骨マトリックスの変性と破壊、修復のメカニズムが大きく関与していると考えられている。また、関節液を介した関節軟骨と滑膜との相互関係、そして軟骨層と軟骨下骨との各種因子の応答機構もOAの病態を解明するうえで重要と考えられている。これら相互に関連する因子のうち、interleukin(インターロイキン)-1や-6, TNF(tumor necrosis factor)- α といった炎症性サイトカインの発現の亢進により蛋白分解酵素であるMMPs(matrix metalloproteinases)やアグリカナゼ(a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs ; ADAMTS)、または活性酸素種といった異化因子の産生が高まり、局所での軟骨変性が起こると考えられている。関節軟骨、すなわち硝子軟骨の主要マトリックス成分であるII型コラーゲンやアグリカンなどは軟骨組織から解放放出された後、関節液からリンパ系や血液中に放出され最終的には体外へ排出されるが、軟骨

* Biological markers of osteoarthritis and clinical application.

** Mitsuhiro MORITA, M.D., Ph.D. & Harumoto YAMADA, M.D., Ph.D.: 藤田保健衛生大学整形外科(〒470-1192 豊明市香掛町田楽ヶ窪1-98) ; Department of Orthopaedic Surgery, Fujita Health University, Toyoake 470-1192, JAPAN

表1 関節マーカー

軟骨マーカー	
分解・破壊マーカー	合成マーカー
II型コラーゲン成分	II型コラーゲン成分
II型コラーゲン C 末端架橋テロペプチド(CTX-II)	N 末端, C 末端プロペプチド(PIICP, PIIANP, PIIBNP)
II型コラーゲンコラゲナーゼネオエピトープ(C2C, C12C)	
II型コラーゲンヘリカルフラグメント(Helix-II)	
アグリカン成分	アグリカン成分
ケラタン硫酸(エピトープ5D4, ANP9)	コンドロイチン硫酸(エピトープ846, 3B3, 7D4)
コンドロイチン 6 硫酸(C6S)	
非コラーゲン性蛋白	非コラーゲン性蛋白
cartilage oligomeric matrix protein (COMP)	ヒト軟骨グリコプロテイン(YKL-40)
	cartilage-derived retinoic acid sensitive protein (CD-RAP)
滑膜炎マーカー	
III型コラーゲン成分	
III型コラーゲンプロペプチド(PIIINP)	
glucosyl-galactosyl-pyridinoline (Glc-Gal-PYD)	
非コラーゲン性蛋白	
ヒアルロン酸(HA)	
YKL-40	
プロテアーゼ, 炎症性サイトカイン	
matrix metalloproteinase (MMP-1, 2, 3, 9)	
tissue inhibitors of metalloproteinase (TIMPs)	
interleukin (IL-1, IL-6)	
tumor necrosis factor (TNF- α)	



マトリックスの構成要素を考慮した場合、主要マトリックスであるアグリカンとII型コラーゲンが低分子化されたフラグメントが初期から認められる関節軟骨破壊の指標として代表的なマーカーとなる。このほかにもマイナー蛋白に有望なマーカーが存在することがわかってきており、臨床応用への研究がすすめられている。

1. アグリカンに由来するマーカー

硝子軟骨に存在するアグリカンは代謝の過程において分子構造の特定の部分が分解切断され低分子化される。特にG1—G2領域間にはMMPsやADAMTSにより特異的に切断される複数の部分が存在するのが特徴である。アグリカンの切断により生じる各種フラグメントは軟骨の代謝回転を反映するマーカーとなりうるが、これにはコア蛋白そのもの、IGD (interglobular domain) 領域で酵素分解によって生じるneo-epitope、ケラタン硫酸(keratan sulfate ; KS)やコンドロイチン硫酸(chondroitin sulfate ; CS), ヒアルロン酸結合蛋白(hyaluronic acid binding protein ; HABP)などがある。アグリカンの側鎖として存

在するKSやCSが軟骨破壊のマーカーとして知られているが、特にKSはその生体内での分布上、硝子軟骨に特異性が高いと考えられている。高速液体クロマトグラフィー(high performance liquid chromatography ; HPLC)を用いてKSを測定すると病期の進行に伴って濃度が低下することが知られているが、これは病期の進行に伴う関節軟骨の残存量減少と軟骨代謝回転の低下を反映しているものと考えられている¹⁾。CSにはコンドロイチン6硫酸(C6S)とコンドロイチン4硫酸(C4S)があり、健康軟骨ではC6Sが多くみられるが、変性軟骨ではC4Sの割合が上昇することが知られており²⁾、その割合が病態の変化を表すマーカーとして有用であると考えられている。

2. II型コラーゲンに由来するマーカー

II型コラーゲン分子は生体内ではMMP-1, MMP-13などによって特異的に最初の分解を受ける。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C末端のII型コラーゲン架橋テロペプチド(crosslinked telopeptide of type II collagen ; CTX-II)が尿中および血中にお

いて測定可能である。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³⁾。ただし、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受けている可能性がある。

3. マイナー蛋白に由来するマーカー

関節軟骨にはまだ機能の解明されていないさまざまなマイナー蛋白が存在する。COMP (cartilage oligomeric matrix protein) は細胞外基質糖蛋白の1種であり、軟骨・靭帯・腱・滑膜などでの存在が知られている。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いる。膝OAではKellgren-Lawrence (K-L) 分類による病期の進行とともに血清COMP濃度が上昇する。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濃度が低下していることがわかっているが、これはKSと同様に関節軟骨残存量の減少と代謝活性の低下を反映しているものと考えられている⁴⁾。COMP自身には関節軟骨特異性はないが、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KSと強い正の相関を認めることから⁵⁾、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。われわれは、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た⁶⁾。また、わが国における大規模住民コホートにおける血清COMP濃度と膝OAとの関係の調査では、K-L分類による病期の進行とともに血清COMP濃度の上昇をきたすことが明らかとなり、血清COMPが膝OAの病態の進行を密接に反映していることが示された⁷⁾。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が特徴である。

4. プロテアーゼ

OAにおける軟骨マトリックスの破壊に関与する種々のプロテアーゼの存在が知られている。なかでもMMPsは、以前からアグリカンやII型コ

ラーゲンなどの主要マトリックス分解および低分子化による軟骨破壊の中心的役割を担うプロテアーゼとして重視されてきた。これまで軟骨破壊にはMMPが中心的な役割を果たすとされてきたが、近年の研究ではアグリカンの破壊にはADAMTSと呼ばれる別の金属系プロテアーゼ(アグリカナーゼ)が関与していることが知られている⁸⁾。また、OAにおけるII型コラーゲン分解についてもMMP-1よりMMP-13の役割が大きいことが明らかとなっている。

5. ヒアルロン酸(hyaluronan ; HA)

N-アセチル-D-グルコサミン(N-acetyl-D-glucosamine)とグルクロン酸(D-glucuronic acid)の2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kDaである。OAや関節リウマチ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酸素種の作用によるものが主体であり、分子量や濃度の低下は関節軟骨の表面潤滑を損ない、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は関節リウマチでは滑膜炎を反映するマーカーとされてきたが、OAにおいては病期でのばらつきが大きい。その一方で、血清HA濃度は関節腫脹や疼痛といったOAの臨床症状との有意な相関が認められることから、OAにおける滑膜炎マーカーとして注目されている。

6. コンドロカルシン(II型コラーゲン C プロペプチド)

軟骨修復はOAに特徴的な病態であるが、その指標としての適切なマーカーが少ないのが現状である。軟骨細胞によって合成されたII型プロコラーゲン分子が細胞外で線維化する際に切断されたC末端であるコンドロカルシンは、ヒトOA軟骨のクラスター形成細胞や骨軟骨棘といった代謝活性の亢進している細胞周囲で多く認められる。コンドロカルシンは、関節液では関節リウマチと比較してOAで有意に高値を示すことから、軟骨マトリックス合成を反映した軟骨修復のマーカーと考えられている。

表2 コホートにおける膝OAとK-Lグレードの関係

K-L grade		0	1	2	3	4	MPR(%)
Miyama	Knee OA R(862)	77	279	359	97	50	58.7
	L(862)	67	272	355	120	48	60.7

Morbidity prevalence rate(MPR) : 有病率

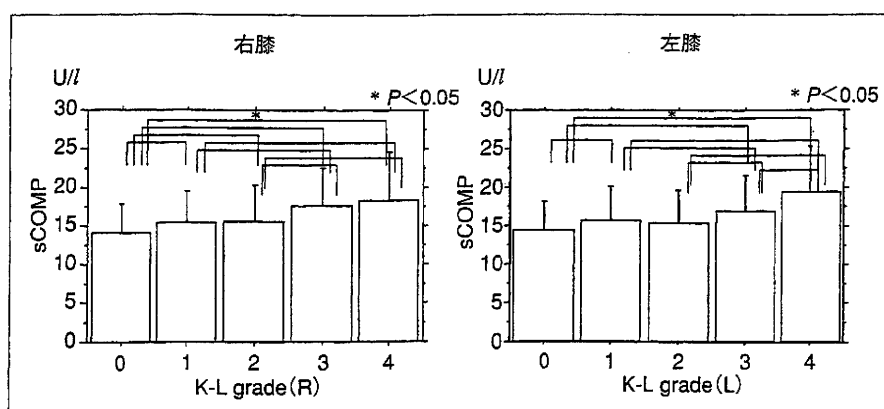


図1 sCOMPとK-L gradeの関係

OAにおける関節マーカーの臨床応用への取り組み

本邦を含む高齢化の進んだ先進諸国では、OAや関節炎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、最終的に寝たきり状態となる高齢者が今後ますます増加することが予想される。OAは有病率の高い疾患であり、特に膝OAは本邦で2,500万人を超える患者が存在するとされている。OAの発症初期に画像診断や関節マーカーでとらえて早期に治療することにより軟骨変性の進行を未然に防ぐことが望まれるが、いまだOAにおける決定的な治療薬が存在していないのが現状であり、OA治療薬の開発が急務であると考えられる。われわれは吉村らとの共同研究により、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⁷⁾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生活性(activity of daily living; ADL)指標との関連についても評価している。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X線撮影、採血採尿を実施した。関節マーカーの代表として血液中のCOMPおよび尿中CTX-IIを測定した。膝OAの病期は荷重位X線所見からK-L法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。結果は、膝OAの有病率は左右平均で59.7%、K-Lグレードによる病期別ではgrade 1が279名、grade 2が359名などで割合が多かった(表2)。膝OA病期と関節マーカー値との関係について年齢を共変数とし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($P < 0.0001$) (図1, 2)。吉村らはこの大規模住民コホートにおいて、K-Lグレードによる膝関節の画像評価とADL指標(6m歩行所要時間)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⁹⁾。現時点でわれわれはこの山村住民コホートにおいてADL指標と関節マーカーとの関係を調査中である。これらの関節マーカーはいずれも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関して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ー的

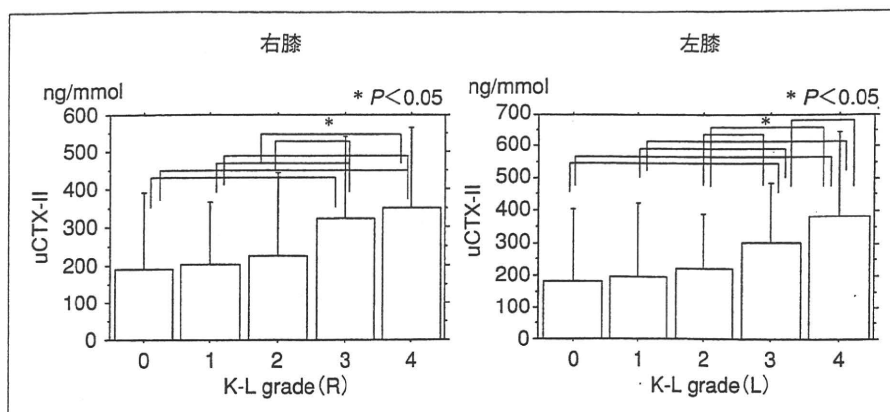


図2 uCTX-IIとK-L gradeの関係

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、関節マーカー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。単一の関節マーカーの価値は限定的であり、複数の関節マーカー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、現在OA診断ツールとするべく関節マーカーの臨床応用を目指して研究中である。

文 献

- 1) Yamada H, Miyauchi S, Morita M, et al. Content and sulfation pattern of keratan sulfate in hip osteoarthritis using high performance liquid chromatography. *J Rheumatol* 2000 ; 27 : 1721.
- 2) 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* 1999 ; 4 : 250.
- 3) Garner 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* 2003 ; 62 : 939.
- 4) 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* 2006 ; 80 : S972.
- 5) Kato S, Yamada H, Terada N, et al. Joint biomarkers in idiopathic femoral head osteonecrosis : comparison with hip osteoarthritis. *J Rheumatol* 2005 ; 32 : 1518.
- 6) 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* 2008 ; 21 : 81.
- 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* 2008 ; 16 : S54.
- 8) Sandy JD. A contentious issue finds some clarity : on the independent and complementary roles of aggrecanase activity and MMP activity in human joint aggrecanolytic. *Osteoarthritis Cartilage* 2006 ; 14 : 95.
- 9) 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* 2009 ; 17 : 1137.

* * *

関節リウマチに対する生物学的製剤の使用経験

—4製剤使用の観点から—

森田 充 浩¹⁾, 山田 治 基¹⁾

関節リウマチ (RA) に対する生物学的製剤の選択は現時点で4製剤の選択が可能であるが、それぞれに特徴と使用方法の違いがあり、選択時に悩むことも多い。今回自験例をもとに各製剤に関する治療実績と1次無効例の存在について供覧し、その対処経過について報告する。

対象および方法

対象は2008年8月以降2009年12月までに生物学的製剤を導入したRA患者48例で、内訳はインフリキシマブ (IFX) 12例、エタネルセプト (ETN) 19例、アダリムマブ (ADA) 6例、トシリズマブ (TCZ) 11例であり、全例報告者本人が直接治療管理を実施している症例である。製剤治療導入時に対する患者説明は4製剤すべてに実施し、各製剤の最終選択は投与方法と投与間隔によるライフスタイルへの影響も考慮して、患者希望を最優先とした。全例に導入前標準パスに基づく事前評価を実施、必要に応じて呼吸器内科コンサルトを実施した。また生物学的製剤導入前検査にてツベルクリン反応異常指摘もしくはクオンティフェロン陽性患者には全例イソコチン0.3gを製剤投与3週以上前から事前投与実施し、最低9ヵ月間継続併用とした。これらの症例に対し、血液生化学検査データ値と臨床所見に基づく Disease Activity Score (DAS) 28 (ESR) で評価検討し、DAS28 (ESR) の改善割合、DAS28 (ESR) < 2.6以下の臨床的寛解を得た患者の割合、効果減弱ないし一次無効、合併症による脱落症例を調査しその後の経過について検討した。

各製剤使用症例の概要を表に供覧する (表1)。RAの製剤導入前期間はADAでnaïve症例が多かったものの、その他の製剤はさまざまであった。年齢構成はETNとTCZでやや高齢の割合が多かった。MMP-3とCRPはIFXとTCZでやや高い症例の割合が多かった。

表1 各製剤使用症例の特徴

	IFX 12例	ETN 19例	ADA 6例	TCZ 11例
導入前平均 症候期間	3-216	4-264	6-24	3-192
年齢構成	33-68	27-77	27-70	40-82
導入前 MMP-3値	62.6-628.7	49.9-218	43.6-396	121-913
導入前 赤沈値	19-124	2-124	6-67	12-120
導入前 CRP値	0.2-8.0	0.3-6.1	0.3-3.6	0.7-6.6
MTX併用	全例 (4-10mg)	15例79% (2-8mg)	全例 (6-8mg)	8例73% (2-8mg)
PSL併用	5例42% (2-5mg)	6例32% (1-6mg)	3例50% (2-10mg)	5例45% (1-10mg)

MTX (Methotrexate) は不応例を除き原則投与しており、治療当初からのPSL (Prednison) の併用は紹介患者の約半数程度で治療効果発現とともに極力減量または中止している。

結 果

DAS28 (ESR) の平均改善度はETNとTCZで著明であった (表2)。DAS28 (ESR) > 2.8の寛解例はIFXで3例あり、いずれもバイオフィリー、ステロイドフリーとなっている。ETNは9例60%であったが、2例で中断後再燃があり週1回25mg投与で継続させている。ADAは1例寛解症状にいたるも中止にて関節痛が再燃し再開して改善維持している。TCZは4例36%に認められているが、現時点では全例継続中である。

一次無効は各抗TNF製剤に認められ、増量ないし変更にて改善している。有害事象による脱落例は表2のとおりである。

症 例

症例を供覧する。

症例1: 65歳男性。発症7ヵ月、MTX 10mg, PSL 5mgでDAS28 (ESR) = 6.22の時点でIFX 200mg (3.1mg/

Rheumatoid arthritis treatment using biological agents—experiences of four kinds of agents—: Mitsuhiro MORITA et al. (Department of Orthopaedic Surgery, Fujita Health University School of Medicine)

1) 藤田保健衛生大学医学部整形外科学教室

Key words : Biological agent, Rheumatoid arthritis, Remission

表2 各製剤の使用成績

	MTX併用 全例	ETN 15例	IFX 全例	TCZ 10例
DAS28 (ESR) 改善(平均値)	5.48>2.83	4.56>1.94	4.38>3.62	5.23>2.18
DAS28 Remission (<2.8)	3例 25% (バイオフリー)	9例 60% (過1本で継続 (2例で中断再 投にて再発)	1例 16% (中断再投にて 再発)	4例 36% (全例継続中)
一次無効	1例 増量にて対処	1例 777mg引に変更	2例 777mg引に変更	なし
脱落例	2例 IFX肺炎 発熱・白血球増多	なし	1例 肺炎・KL-6高値	1例 発熱・疼痛感

kg)を開始し6回投与するも著効なく、IFX 300mg (4.6mg/kg)に増量し、開始直後から効果発現。DAS28 (ESR) = 1.50となる。

症例2: 52歳男性。発症3年4ヵ月、MTX 8mg, AEN 1000mgでDAS28 (ESR) = 5.59。ETN 50mg/W投与開始し一旦DAS28 (ESR) = 3.20まで改善するもその後2次無効となりTCZに変更。TCZ 520mg (8mg/kg)変更にて効果発現し、15回実施の現在DAS28 (ESR) = 1.54に改善している。

考 察

RAに用いられる生物学的製剤は現時点で4剤が使用可能であり、投与方法や投与間隔などの違いを勘案すればどれでも自由選択が可能である。また、アバタセプトなど、現在本邦での治験終了に伴い使用認可待ちの製剤も存在し、今後ますます選択幅が広がる予定である。一方で使用に際し重篤な合併症を予防するにあたり原則使用禁忌の項目が存在するが、実際には判断に苦慮することも多いのが現状である。特に呼吸器に関する合併症の頻度は決して少ないとはいえず、慎重な鑑別と経過観察が要求される。生物学的製剤の導入に関してはいわゆる導入基準が存在するが¹¹⁾、著者らは基本的には活動性の高い状態で、既存の治療にも関わらず病態の進行抑制が不十分と判断される症例に対しては原則投与禁忌に該当せず、本人に治療意欲があつて経済的にも支障がなく、85歳以上の超高齢者でなければ積極的に投与を実施している。しかし慎重投与開始にも関わらず、薬剤性肺炎を合併することもあるなどなかなか避けられない現実があり¹⁴⁾、製剤種類の選択には注意を要する。これらの背景因子のものに調査した今回の使用経験の評価印象を列挙すると、

- 1) DAS28 (ESR)を対象とした生物学的製剤の有効性評価について、抗TNF製剤ではETNが、DAS28 (ESR)改善の割合が高く、副作用発現の頻度も少ない(自験例では認めず)点で有効性と安全性のバランスともに優れていた。

- 2) 抗IL-6製剤のTCZはMMP-3やESR, CRPなどの炎症反応が非常に高い症例でも有効性を示す一方で、腫脹の改善と疼痛症状が乖離する症例も存在した。一方で呼吸器疾患の合併症は特に認めず、珪肺やリウマチ肺を合併する症例でも使用可能であった。

- 3) IFXは投与開始後1.5年時点で3例に臨床的寛解によるバイオフリー状態が得られている。

- 4) ADAは1次無効2例、効果減弱1例、効果発現遅延(3ヵ月以上)1例を認めているものの、導入期間も浅く、症例数の少ない現時点では有効性評価が困難であった。

また生物学的製剤の効果減弱や一次無効症例の対処法についてはDMARDSの追加併用や増量、PSLの併用または増量、生物学的製剤の増量、投与間隔の短縮、種類の変更などがあげられるが、今回の調査ではIFXの増量と抗TNF製剤から抗体IL-6製剤への変更が有効な症例があることがわかった。今後も引き続き経過観察していく予定である。

ま と め

1. DAS28 (ESR)の改善性、利便性および安全性のバランスにおいてETNが優れていた。炎症反応高値、呼吸器合併、高齢の症例においてもTCZは比較的 safely に投与でき、かつ有効であった。
2. ETN, IFX, TCZで臨床的寛解の獲得が可能であり、IFXではバイオフリーが可能となった。
3. IFX効果減弱例で増量による臨床的寛解の獲得が可能であった。
4. 抗TNF製剤無効例に対する抗IL-6製剤への移行が有効であった。

文 献

- 1) Saag KG, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59(6): 762-784.
- 2) 宮坂信之. 関節リウマチ(RA)に対するTNF阻害療法施行ガイドライン(改訂版). 東京: 日本リウマチ学会リウマチ性疾患治療薬検討委員会; 2008.
- 3) Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, et al. Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 189-194.
- 4) Harigai M, Koike R, Miyasaka N. Pneumocystis pneumonia associated with infliximab in Japan. *N Engl J Med* 2007; 357: 1874-1876.

Journal of Joint Surgery

関節外科

基礎と臨床

別刷

〒162-0845 東京都新宿区市谷本村町2-30

TEL 03-5228-2052 FAX 03-5228-2062 (編集部)

<http://www.medicalview.co.jp>

 メジカルビュー社

特集
変形性膝関節症の治療戦略

【診断】

軟骨代謝マーカー

Biological markers in Cartilage Metabolism

森田充浩 山田治基 伊達秀樹

M. Morita, H. Yamada, H. Date : 藤田保健衛生大学医学部
整形外科

Key words

- 生物学的マーカー (biological marker)
- 変形性関節症 (osteoarthritis)
- 軟骨オリゴマートリクス蛋白 (COMP)
- II型コラーゲンC末端架橋テロペプチド (CTX-II)
- ヒアルロン酸 (HA)

はじめに

■ 変形性関節症

変形性関節症 (osteoarthritis ; OA) は加重負荷による経時的ストレスや外傷, 肥満, 加齢, 遺伝的素因などを始めとする多因子要素が関与して発症する関節疾患である。なかでも歩行において加重による負荷を強く受ける膝関節はひとたび炎症性変化を生じると腫脹や疼痛を生じやすく, 歩行能力の低下による日常生活動作 (activity of daily living ; ADL) の著しい悪化をきたす。

このADLの低下が誘因となって血液循環代謝機能の低下や肥満といったメタボリックシンドロームの進行をまねくほか, 日常生活機能や生体維持機能を著しく低下させ, 高齢者においては寝たきり状態に陥るなど, 要介護人口を増加させる根本的原因となっていることが社会的医療経済的問題となっていることを最近の医療統計が明らかにしている¹⁾。

■ 日本整形外科学会の対応

このことに対し, 最近では変形性脊椎症と併せ, ロコモティブシンドロームと称して早期受診と治療対策に臨むよう日本整形外科学会を通じての啓蒙活動も行われている²⁾。

OAは初期の段階から関節軟骨の障害をきたすのが特徴であるが, 既存の画像検査ではその初期変化をリアルタイムに把握することは困難であり, 検査の簡便性の面からみても関節構成体である軟骨や骨, 滑膜の代謝状況を血液, 尿, 関節液などの体液を用いて直接計測し早期に異常を感知することが望ましいと考えられる。それにはこれら関節構成体からの代謝産物を捉えて検査することが必須であり, 測定の対象となる体液中の標的分子を関節マーカーと称している。本稿ではそれらのうち, とくに軟骨代謝にかかわる軟骨代謝マーカーについて昨今の知見を踏まえて紹介する。

OA軟骨の変性について

■ 関節軟骨の病理と分子生化学

軟骨代謝マーカーを知るうえで関節および関節軟骨の病理と分子生化学の理解が重要となる。成人の関節軟骨は軟骨細胞と細胞外基質から成り立っており、血管や神経、リンパ管は存在しないため、その物質代謝は関節包という限られた環境のなかで血管やリンパが豊富な滑膜組織と関節液を通じて行われている。関節軟骨はⅡ型コラーゲンという支持基盤にヒアルロン酸やリンクプロテインと巨大な会合体を形成したアグリカンという分子を、コア蛋白を介して多数結合させ、それにより高度に水和したゲル体を形成して軟骨細胞を取り囲む基質(マトリックス)を構成している。

これらの役割は関節軟骨の粘弾性および衝撃に対する緩衝といった組織力学的強度を生み出しており、軟骨細胞の保護とともにマトリックスの担体としての働きを担っている。

■ OAのメカニズム

OAによって軟骨細胞の代謝障害を生じると、軟骨細胞外マトリックスの物質産生の低下とマトリックスの分解亢進を生じ、関節破壊の進行が始まる。この際、関節軟骨表層の粗造化と軟骨細胞配列の乱れを生じ、軟骨層の亀裂を生じ、後に消失に至り、関節辺縁部の骨棘形成を認めるようになる。これがいわゆる関節軟骨の破壊と修復のメカニズムの過程であり、この過程において軟骨細胞と滑膜組織の間には各種炎症性サイトカインを含めさまざまな物質代謝が行われていることがわかっている。

成人における硝子軟骨細胞は細胞学的に非常に成熟した細胞であり、細胞分裂による増殖は示さないため、ひとたび障害を受けると容易に再生することは困難である。そのためマトリックスの障害は軟骨細胞の破壊消失につながり、破壊と修復のバランスはやがて加齢や変性の進行と相まって破壊のメカニズムが優位になって緩やかに関節軟骨の消失へと向かうようになる。表1にあげる物質はこれまでに把握されている主な関節マーカーである。

表1 主要な軟骨代謝マーカー

軟骨マーカー	
分解・破壊マーカー <ul style="list-style-type: none"> Ⅱ型コラーゲン成分 <ul style="list-style-type: none"> Ⅱ型コラーゲンC末端架橋テロペプチド(CTX-II) Ⅱ型コラーゲンコラゲナーゼネオエピトープ(C2C, C12C) Ⅱ型コラーゲンヘリカルフラグメント(Helix-II) アグリカン成分 <ul style="list-style-type: none"> ケラタン硫酸(KS ; エピトープ5D4, ANP9) コンドロイチン6硫酸(C6S) 非コラーゲン性蛋白 <ul style="list-style-type: none"> 軟骨オリゴマーマトリクス蛋白(COMP) 	合成マーカー <ul style="list-style-type: none"> Ⅱ型コラーゲン成分 <ul style="list-style-type: none"> N末端, C末端プロペプチド(P IICP, P IIANP, P IIBNP) アグリカン成分 <ul style="list-style-type: none"> コンドロイチン硫酸(エピトープ846, 3B3, 7D4) 非コラーゲン性蛋白 <ul style="list-style-type: none"> ヒト軟骨グリコプロテイン(YKL-40) cartilage-derived retinoic acid sensitive protein (CD-RAP)
滑膜マーカー	
<ul style="list-style-type: none"> Ⅲ型コラーゲン成分 <ul style="list-style-type: none"> Ⅲ型コラーゲンプロペプチド(P IINP) glucosyl-galactosyl-pyridinoline (Glc-Gal-PYD) 非コラーゲン性蛋白 <ul style="list-style-type: none"> ヒアルロン酸(HA) YKL-40 	<ul style="list-style-type: none"> プロテアーゼ, 炎症性サイトカイン <ul style="list-style-type: none"> matrix metalloproteinase (MMP-1, 2, 3, 9) tissue inhibitors of metalloproteinase (TIMPs) interleukin (IL-1, IL-6) tumor necrosis factor (TNF-α)

軟骨代謝マーカーの実際

■ アグリカン

関節軟骨は硝子軟骨でできているが、この硝子軟骨のアグリカンは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)やアグリカナナーゼにより特異的に切断分解され複数のフラグメントを生じる。コンドロイチン硫酸(condroitin sulfate; CS)やケラタン硫酸(keratan sulfate; KS)といったグリコサミノグリカン(glicosaminoglycan; GAG)やHA-binding protein, neo-epitopeなどがその代表である。

これらが軟骨代謝マーカーとしてOA病期の進行を反映することを過去に著者らは報告しているが³⁾、その要旨はOA病期の進行に伴う関節軟骨の残存量の減少と軟骨代謝回転の低下を反映して関節液中のKS濃度が低下するというものである。またCSには健常軟骨に多いコンドロイチン6硫酸(C6S)と、変性軟骨や滑膜に多いコンドロイチン4硫酸(C4S)があるが、このC6S濃度も関節軟骨の破壊に伴う残存量の低下を反映してOAのX線病期の進行とともに減少傾向を示すこと、またC6S/C4S比も低下していることから軟骨の破壊と合成の変化を受けて変性を生じていることを裏づけているものであることも述べている⁴⁾。

外傷に伴う膝OAの発症をこのCS濃度を用いて経時的に追跡すれば関節軟骨破壊の進行状態を知ることが可能であり、長期のレンジでみたOA病態の進行に対するフォローアップや二次性OAの発症予知につながる有用な指標とみなすことができる。

■ II型コラーゲン

アグリカンと同様に重要な軟骨構成体としてII型コラーゲンがあげられる。このII型コラーゲンはMMPなどによって特異的分解を受けるが、その際にII型コラーゲンC末端架橋テロペプチド(crosslinked telopeptide of type II collagen;

CTX-II)やII型コラーゲンコラゲナーゼネオエピトープ(C2C)、II型コラーゲンヘリカルフラグメント(Helix-II)といった分解産物が尿中および血液中に検出され測定可能である。

このうち著者らはCTX-IIに着目し調査研究を行っており、この地域住民コホートをを用いた関節マーカーの研究において尿中CTX-IIはKellgren-Lawrence分類を用いた膝OA単純X線画像上の病期進行と正の相関を示して高くなることが示された(データ省略)⁵⁾。このことは尿中CTX-IIがOAの関節症進行や重症度の診断、病態評価に有効な軟骨代謝マーカーとなることを示している。このCTX-IIは股OAにおいて関節裂隙の狭小化の進行が著しい症例、すなわち関節軟骨の破壊の進行が早い症例において濃度が亢進していることが報告されており⁶⁾、軟骨成分に着目したOA関節軟骨破壊の進行予測因子として注目されている。

■ COMP

また、同じく軟骨代謝マーカーの研究で着目している標的分子にマイナープロテインの軟骨オリゴマーマトリクス蛋白(cartilage oligomeric matrix protein; COMP)がある。COMPは細胞外マトリクスの糖蛋白の1つで分子量434kDaの非コラーゲン蛋白質であり、軟骨以外にも滑膜や靭帯、腱などにもごく微量存在しているものの関節軟骨に最も多く存在し、II型コラーゲンと結合してコラーゲンネットワークの安定化機能の役割を果たしている。II型コラーゲンの損傷に先行して分解遊離されて関節液から血液中に移行することから、最近の研究でOA病態を非常によく反映する軟骨代謝マーカーであることが解明されつつある。

著者らが研究している地域住民コホートの関節マーカー研究において、CTX-IIと同様、このCOMPが血清中においてKellgren-Lawrence分類を用いた膝OAのX線画像病期の進行とともに正の相関をもって上昇することを明らかにした(データ省略)⁵⁾。

これまでもCOMPは関節液においてアグリカンの主要構成成分の1つであるKSと強い正の相関を示すことがわかっていることから、軟骨変性の病態を反映する可能性が示唆されてきたが⁷⁾、それを改めて臨床的に大規模調査で裏づける結果となった。このCOMPは有訴症状を呈する膝OA外来受診患者の調査において、受診初期をベースラインとする血清との比較調査により、血清COMP濃度の高値の症例ではその後1~2年で急速に関節裂隙の狭小化が進行する症例が多いことが判明していることから、膝OAの進行の予後予測因子としての役割が期待されている⁸⁾。

■ヒアルロン酸

同コホートにおける研究でさらに併せて着目したマーカーとしてヒアルロン酸(hyaluronan; HA)がある。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おり、その多くは滑膜由来である。健常成人の膝関節液中HAの分子量は400~500万DaでOAや関節リウマチ(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的作用によるものが主体であり、分子量や濃度の低下は関節軟骨の表面潤滑を損ない、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きたが、血清HA濃度は関節腫脹や疼痛といったOAの臨床症状との有意な相関が認められるとの報告がある一方、小規模研究ではOAにおいて病期でのばらつきが大きいとされてきた。

大規模住民コホートの調査研究ではこのHAも血清中においてKellgren-Lawrence分類を用いた膝OAのX線画像病期の進行と非常にきれいな正の相関をもって上昇することが確認された(データ省略)⁵⁾。一方でこの血清HAと血清COMP、尿中CTX-IIの各マーカーの濃度同士には明らかな相関関係は認められないことも確認している。それでも関節滑膜を主たる産生の場

とするHAが、膝OAに対して血清においてもCTX-IIやCOMPと同様に病態進行と正の相関を示す動態変化を呈したことは、OAにおける軟骨変性の病態の変化と影響は軟骨細胞や軟骨マトリックスのみならず関節液を通じて滑膜組織においても生じており、そこには物質のクロストークを通じて密接に関与しあっていることを示唆している点で非常に興味深い結果となっている。

軟骨代謝マーカーの有用性と問題点

著者らが日常診療でこれら軟骨代謝マーカーを活用するためには、患者から容易に採取できる血清や尿、関節液などの試料検体で測定ができ、かつ簡便で有用性評価が高いものであることが必要条件となる。

本稿で取り上げた軟骨代謝マーカーの一部はELISAなどでキットによる測定が可能となっているものの、臨床的にはOAを適応とする保険収載はされておらず、研究目的に限定されているものである。

またこれまでの数々の軟骨代謝マーカー研究の報告においても単独でOAの病態を詳細に説明できるマーカーは見出されていない。

さらに本稿で取り上げた軟骨代謝マーカーにおいてもまだ明らかにされていない問題点が存在する。たとえばCOMPは性差が認められず評価するに優位な半面、臓器特異性が比較的弱いこと、CTX-IIは軟骨特異性が高いといわれている一方で性差が認められ、かつ骨代謝マーカーであるCTX-Iとの相関性が認められることから年齢変化に伴う骨代謝の影響を強く受けているのではないかと疑問、そしてHAにおいては血清における絶対量の割合が肝代謝の影響を強く受けるため、肝硬変を始めとする肝疾患を有する症例や高齢で肝機能代謝異常のある症例では高値になるといった点が

測定上の問題点として考えられ、今後の検討余地を有する問題点としてあげられることである。

これらのことを解消する1つの手段として、OA診断と病態把握に有用と目されるマーカーを複数組み合わせることで、診断指標に客観性をもたせることが考えられる。RAでは病態の存在をリウマチ因子で、病勢の強さをMMP-3で、予後予測を抗CCP抗体で行うことが診断の主流となりつつあるが、OAにおいても画像診断による病態の進行が反映される複数

のマーカーの組み合わせにより早期診断と治療の効果判定、予後予測につなげることが近い将来可能となるものと考えられる。

OAについてはRAと異なり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、軟骨代謝マーカーの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、臨床応用として新規抗OA薬やサプリメントを含めた医薬品による治療効果の判定のための指標としても活用されていくことが、今後大いに期待されている。

文献

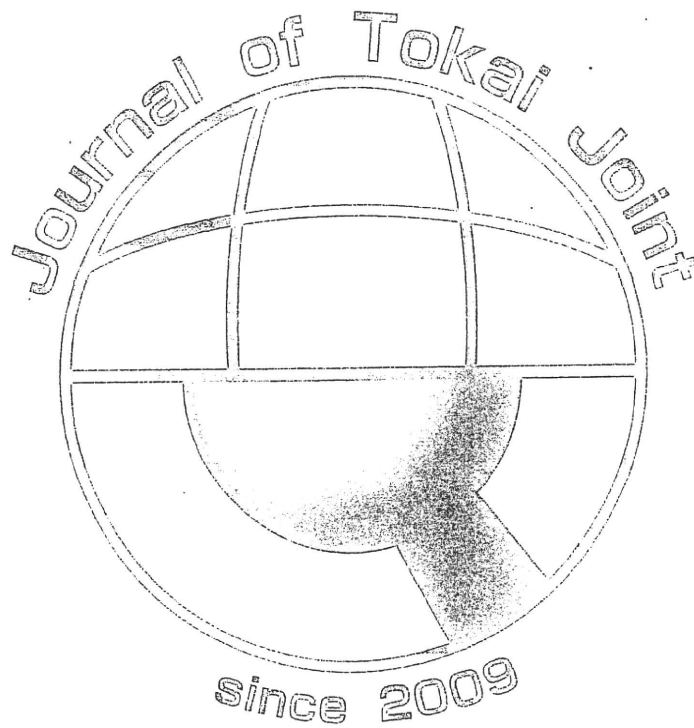
- 1)厚生労働省大臣官房統計情報部：平成19年国民生活基礎調査の概況。2007, p24-25.
- 2)ロコモティブシンドロームとは。日本整形外科学会ホームページ。
- 3)Yamada H, Miyauchi S, Morita M, et al : Content and sulfation pattern of keratan sulfate in hip osteoarthritis using high performance liquid chromatography. *J Rheumatol*, 27 : 1721-1724, 2000.
- 4)Yamada H, Miyauchi 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.
- 5)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.
- 6)Garnero P, Conrozier T, Christgau S, et al : Urinary type II collagen C-telopeptide levels are increased in patients with destructive hip osteoarthritis. *Ann Rheuma Dis*, 62 : 939-943, 2003.
- 7)加藤慎一, 舩田浩一, 鷲見大輔ほか：変形性股関節症における関節液中のCOMP, KS, HAについて。中部整災誌, 45 : 1057-1058, 2002.
- 8)伊達秀樹, 山田治基, 森田充浩ほか：変形性股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.

ISSN 1883-6798

2010 Vol. 2

東 海 関 節

Journal of Tokai Joint



NPO法人 生体材料研究所

原著

フォンダパリヌクスナトリウム1.5mg製剤と 2.5mg製剤の安全性と有効性の比較 —人工股関節置換術後におけるD-dimer値の推移を中心に—

加藤 誠, 金治 有彦, 森田 充浩
中川 雅人, 安藤 謙一, 山田 治基

Comparison of efficacy and safety of fondaparinux sodium 1.5mg dose and 2.5mg dose

Kato M. et al

Department of Orthopaedic Surgery, Fujita Health University School of Medicine

Abstract

Recently, fondaparinux sodium is widely used for prevention of venous thromboembolism (VTE) following total hip arthroplasty (THA) and total knee arthroplasty. However, it is still unclear whether surgical invasiveness of THA can affect the efficacy of fondaparinux sodium. Here, we investigated the efficacy and safety of fondaparinux sodium for the prevention of VTE following THA. Seventy four patients were divided 4 groups into receiving 1.5mg or 2.5mg fondaparinux following mini-incisional THA (MIS-THA) and 1.5mg or 2.5mg fondaparinux following conventional THA. We examined the changes of D-dimer value, incidence of symptomatic VTE, and minor bleeding on 7days and 14days after the surgery. No significant differences of D-dimer value after the surgery were identified between MIS-THA group and conventional THA group. Incidence of major bleeding events and D-dimer value of 1.5mg group were significantly lower than those of 2.5mg group. These results suggested that use of fondaparinux 1.5mg dose is more appropriate strategy for the prevention of VTE following THA.

Key words : fondaparinux sodium, venous thromboembolism, total hip arthroplasty

はじめに

静脈血栓塞栓症 (venous thromboembolism: VTE) は下肢整形外科大手術後に高頻度に合併

することが報告されており静脈血栓塞栓症予防ガイドライン⁶⁾では人工股関節置換術 (total hip arthroplasty: THA) における発生頻度は深部静脈血栓症 (deep venous thrombosis: DVT)

藤田保健衛生大学整形外科

42~57%, 致死性肺血栓塞栓症 (pulmonary thromboembolism: PTE) 0.1~2.0%とされている。DVTはPTEの主な原因であることから, THA術後のDVT発生予防のための抗凝固療法の一つとしてフォンダパリヌクスナトリウム (以下フォンダパリヌクス) 投与が推奨されている。富士ら²⁾による国内のTHA, 人工膝関節置換術 (total knee arthroplasty: TKA) 施行患者を対象としたフォンダパリヌクス1.5mg, 2.5mg, 3.0mg群における用量反応試験によると, TKA症例は用量依存性にVTEの発生を抑制する結果に対してTHA症例では有意差はないものの1.5mg製剤が最もVTEの発生を抑えるという結果となっている。この原因としてわれわれはTKAとTHAの組織侵襲の違いがフォンダパリヌクスの有効性や安全性に影響を与える一因となっており, THAにおいても術式の違いによって有効性や安全性に違いがでる可能性があると考えた。今回われわれはTHA後にフォンダパリヌクス1.5mgまたは2.5mgの術後2週間投与を行った74例について, 従来型人工股関節置換術 (Conventional THA) 施行群および最小侵襲型人工股関節置換術 (mini-incisional THA; MIS-THA) 施行群にわけて術前および術後のD-dimer値の推移, D-dimer値が $20\mu\text{g/ml}$ を超える症例の発生頻度, および出血性有害事象について検討したので報告する。

対象と方法

対象は2007年6月から2009年6月に施行したTHA 74例である。フォンダパリヌクス1.5mgまたは2.5mgを術後2日目, ドレーンと硬膜外カテーテル抜去2時間後から投与開始し14日間連続投与した。用量については期間によって群を振り分けた。Conventional THA 1.5mg投与群43例, 2.5mg投与群12例, MIS-THA 1.5mg投与群10例, 2.5mg投与群9例で, 各群間の年齢, Body mass index: BMIに有意差はなかった。Conventional THAはHardinge approachで皮切長は15~20cm, 中殿筋前方1/3と梨状筋以外の外旋筋群を切離し関節包は全切除している。MIS-THAはHardinge approachまたはposterior

approachで皮切長は8~10cm, 中殿筋と外旋筋群の切離は最小限として関節包は再縫合している。これらの症例について術前および術後7・14日目のD-dimer値の推移, D-dimer値が術後7日目に $10\mu\text{g/ml}$ を超える症例および術後14日以内に $20\mu\text{g/ml}$ を超える症例の発生頻度, 術後3日目以降の出血性有害事象の発生率および症候性PTEの発生例の有無について調査した。本研究では, 静脈造影や静脈エコーを行っていないがDVTの診断に有用であるとされているD-dimer値 $10\mu\text{g/ml}$ ⁷⁾と $20\mu\text{g/ml}$ ¹⁾をcut off値としてフォンダパリヌクスの有効性を検討した。出血性有害事象については重要臓器の出血, 再手術や追加の輸血を必要とする出血をmajor bleeding, 手術創部の皮下出血などのmajor bleedingに該当しない出血をminor bleedingと判定した。尚, DVT 予防のための理学療法として術中・術後間欠的空気圧迫法, 術中・術後弾性ストッキング, 術後早期足関節自動運動を全例に併用した。

結果

Conventional THA症例の両群の術前から14日目までの平均D-dimer値の推移を図1に示す。術後7日目では両群間に有意差はなく術後14日目の値において2.5mg製剤使用群が有意に高値を示した。MIS-THA症例の両群の術前から14日目までの平均D-dimer値の推移を図2に示す。術後7日目, 術後14日目ともに両群間に有意差は認められなかった。術後7日目にD-dimer $10\mu\text{g/ml}$ 以上であった症例の頻度を図3に示す。Conventional THA症例では1.5mg製剤群が26%,

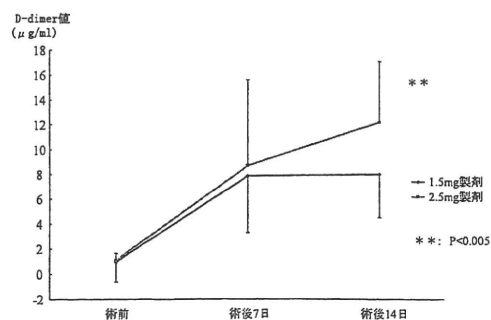


図1. conventional THA症例術後D-dimer値の推移

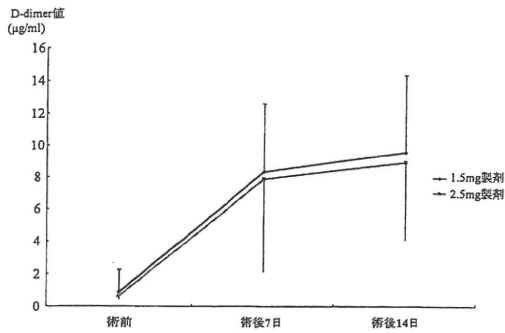


図2. MIS-THA症例の術後D-dimer値の推移

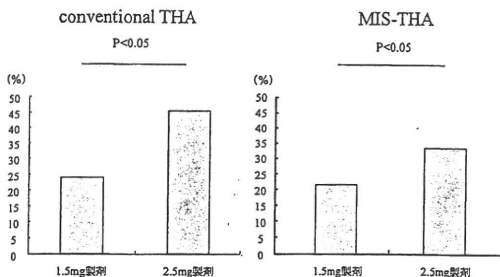


図3. D-dimer 10µg/ml以上の頻度 (術後7日目)

2.5mg製剤群が42%, MIS-THA症例では1.5mg製剤群が20%, 2.5mg製剤群が33%であり, 1.5mg製剤群が有意に低かった. 術後14日以内にD-dimer 20µg/ml以上であった症例の頻度を図4に示す. Conventional THA症例では1.5mg製剤群が0%, 2.5mg製剤群が8%, MIS-THA症例では1.5mg製剤群が0%, 2.5mg製剤群が11%であり, 1.5mg製剤群ではD-dimer 20µg/ml以上を示した症例はなかった. 術後出血性有害事象の

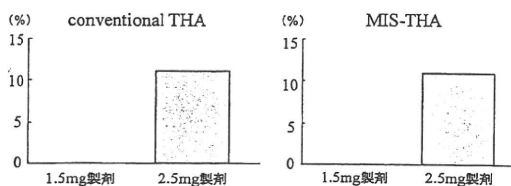


図4. D-dimer 20µg/ml以上の頻度 (術後14日以内)

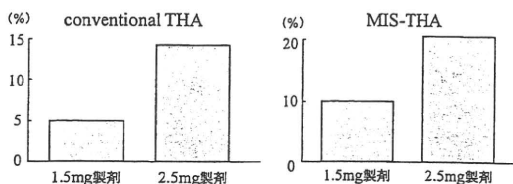


図5. 術後出血性有害事象発生率

発生率を図5に示す. Conventional THA症例では1.5mg製剤群が5%, 2.5mg製剤群が16%, MIS-THA症例では1.5mg製剤群が10%, 2.5mg製剤群が22%で, すべてminor bleedingであった. 出血性有害事象の発生率も1.5mg製剤群が低かった. 術後症候性PTEの発生例はなかった.

考察

今回の研究ではフォンダパリヌクス1.5mg製剤使用群では2.5mg製剤使用群よりもTHA術後の出血の合併症の頻度が低く, しかも術後のD-dimer値が有意に低いという結果が得られた. またmini-incisional THAとconventional THAの組織侵襲の違いがフォンダパリヌクスの有効性や安全性に影響を与える可能性があると考えたが, 両群とも1.5mg製剤使用例において術後7日目のD-dimer 10µg/ml以上症例の頻度が低い結果が得られたものの, 両群間には明らかな有意差が認められなかった. 血栓形成の要因としてはVirchow's triad (血管内膜損傷, 血液の停滞, 血液凝固能の亢進)が広く知られている. Conventional THAとMIS-THAの術式間には血管内膜損傷や軟部組織損傷による血液凝固能の亢進に差が出て, 血栓形成に影響するほどの違いがなかったためにフォンダパリヌクスの有効性と安全性に違いが出なかったものと推測される.

2.5mg製剤使用群では1.5mg製剤使用群と比較して術後D-dimer値が高かったという用量依存に矛盾した本研究結果の理由として, 我々は欧米より平均体重が少ない本邦において2.5mg製剤は用量が多い可能性があると考えている. フォンダパリヌクスは日本人においても欧米人と同じ投与量である2.5mg製剤の使用が推奨されているが, 欧米の報告での対象者の平均体重が70~80kgであるのに対して, 本研究の対象者の平均体重は50kg台であり中には体重が40kg台の小さな高齢者も含まれていた. 高用量のフォンダパリヌクスは手術創での止血を抑制して出血を起こし, また手術創での止血抑制のために血液凝固因子を消費した結果D-dimer高値となったと考えられる (図6).

文 献

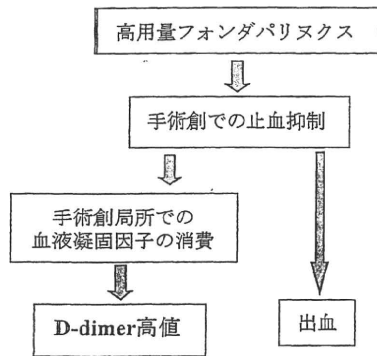


図6. D-dimerが高値を示すメカニズム

我々の研究以外にも1.5mg製剤の有効性と安全性に関する優位性を示す報告が散見される。石井ら⁴⁾、平井ら³⁾はフォンダパリヌクスのVTEの予防効果を検討し1.5mg製剤が十分有効かつ安全であるとしている。また川路ら⁵⁾はセメントTHA術後VTEの予防効果をフォンダパリヌクス1.5mg製剤と2.5mg製剤で比較検討し1.5mg製剤の方が有効かつ安全であると結論付けている。VTE 予防においては合併症である出血とのバランスが重要である。われわれはTHA術後VTE予防にはフォンダパリヌクス1.5mg製剤が有効性、安全性ともに2.5mg製剤より優れていると考える。

ま と め

Conventional THAとMIS-THAの組織侵襲の違いはフォンダパリヌクスの有効性に影響を与えなかった。THA術後VTE予防にはフォンダパリヌクス 1.5mg製剤の使用が有効かつ安全である。

1. 阿部靖之, 岡嶋啓一郎, 中野哲雄ほか. 外傷に伴う呼吸器合併症の予防と治療 大腿骨近位部骨折における肺血栓塞栓症の危険因子とその予防. 臨整外. 2003; 38-5: 619-625.
2. Fuji T, Fujita S, Ochi T. Fondaparinux prevents venous thromboembolism after joint replacement surgery in Japanese patients. Int Orthop. 2008; 32: 443-451.
3. 平井奉博, 中野哲雄, 越智龍弥. 股関節骨折における 静脈血栓塞栓症の予防 fondaparinux sodium1.5mgの使用経験. Hip Joint. 2009; 35: 541-544.
4. 石井孝子, 中根惟武, 清田克彦. THA術後の静脈血栓塞栓症に対するスクリーニングとフォンダパリヌクスナトリウムによる予防. Hip Joint. 2009; 35: 537-540.
5. 川路博之, 石井政次, 大楽勝之ほか. フォンダパリヌクス投与量の相違によるセメントTHA 術後DVT 予防効果の検討. Hip Joint. 2009; 35: 531-533.
6. 日本整形外科学会 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症) 予防ガイドライン改訂委員会(編). 日本整形外科学会 静脈血栓塞栓症予防ガイドライン. 東京. 南江堂; 2008: 41-45.
7. Shiota N, Sato T, Nishida K et al. Changes in LPIA D-dimer levels after total hip arthroplasty relevant to deep-vein thrombosis diagnosed bilateral ascending venography. J Orthop Sci. 2002; 7: 444-450.

原著

TKA後のDVT予防に対する抗凝固薬の使用経験 アリクストラ®2.5mg, 1.5mg, クレキサン®, ノボ・ヘパリン®の副作用, 血栓防止効果について検討

大石 央代¹⁾, 早川 和恵¹⁾, 伊達 秀樹¹⁾
前原 一之¹⁾, 中川 研二²⁾, 山田 治基¹⁾

Experience of anticoagulation therapy for deep vein thrombosis after total knee arthroplasty

Oishi T. et al.

Dept. of Orthopaedic Surgery, Fujita Health University

Abstract

We have used four drugs, Arixtra® 1.5mg and 2.5mg, Clexane® and heparin® for the prevention of DVT after total knee arthroplasty. We discussed about the effect for the prevention of thrombosis and adverse events postoperatively, investigating postoperative bleeding, additional blood transfusion, the alterations of Hb, D-dimer, and FDP levels. In conclusion, because we didn't have any development of serious DVT, we could confirm safety and usefulness of four drugs. But, some cases had the tendency of bleeding, under the necessity of additional blood transfusion, we must be aware of postoperative bleeding and decrease of Hb levels.

Key words: TKA, DVT, anticoagulation therapy

はじめに

われわれは、これまでに人工膝関節置換術（以下TKA）後の深部静脈血栓症（以下DVT）予防に対する抗凝固薬として、Xa阻害剤（アリクストラ®2.5mg, 1.5mg）、低分子ヘパリン（クレキサン®）、未分画ヘパリン（ノボ・ヘパリン®）の4剤を使用してきた。今回、これらの副作用、血栓防止効果について検討したので報告する。

対象および方法

対象は2007年9月から2009年12月までの間にTKAを行い、術後に抗凝固薬を使用した150例であった。男性22例、女性128例、平均年齢70.0歳（36～85歳）、平均BMIは25.1（17.1～39.5）であった。原疾患は変形性膝関節症（OA）が107例、関節リウマチ（RA）が43例であった。片側置換例は98例、両側同時置換例は52例であった。

1) 藤田保健衛生大学整形外科 2) 日進おりど病院整形外科