

表 6 屋内歩行自立群の骨折後の歩行能力に関する因子 (単変量解析の結果)

因子	予後良好の要因	術後 6 カ月			術後 12 カ月		
		RR	95% CI	p 値	RR	95% CI	p 値
受傷前の ADL							
入浴	自立	2.12	1.21-3.73	p=0.0036	1.83	1.14-2.93	p=0.0081
靴の着脱	自立	1.85	1.34-2.55	p=0.0004	1.42	1.05-1.92	p=0.0486
既往症							
認知症	なし	1.84	1.35-2.51	p=0.0003	1.58	1.18-2.16	p=0.0047
入院時血清アルブミン	高値			p=0.0406			p=0.0195
入院時ヘモグロビン	高値			p=0.0392			p=0.0100
退院時の移動能							
T 字杖歩行	可能	2.64	1.71-4.10	p=0.0007	1.77	1.20-2.60	p=0.0010
骨折型	頸部骨折	1.63	1.08-2.45	p=0.0096	1.90	1.23-2.94	p=0.0006

表には術後 6 カ月, 12 カ月ともに有意の相関を示した因子を表した。RR: 相対危険度, 95% CI: 95% 信頼区間。

表 7 屋外歩行自立群の骨折後 12 カ月の歩行能力に関する因子 (多変量解析の結果)

因子	予後良好の要因	RR	95% CI	p 値
年齢	若年	1.92	1.12-2.30	p=0.0173
受傷前の住居	自宅	4.03	1.45-13.20	p=0.0117
受傷前の ADL				
入浴	自立	4.93	2.12-12.60	p=0.0004
既往症				
片麻痺	なし	8.70	2.45-41.49	p=0.0019
認知症	なし	6.10	1.52-41.32	p=0.0240
入院時ヘモグロビン	>11.4 g/dl	2.38	1.39-4.09	p=0.0018
退院時の移動能				
T 字杖歩行	可能	3.25	1.69-6.37	p=0.0005

RR: 相対危険度, 95% CI: 95% 信頼区間。

表 8 屋内歩行自立群の骨折後 12 カ月の歩行能力に関する因子 (多変量解析の結果)

因子	予後良好の要因	RR	95% CI	p 値
性	女性	14.23	1.93-311.0	p=0.0267
入院時アルブミン	>3.6 g/dl	5.19	1.61-19.90	p=0.0093
骨折型	頸部骨折	4.75	1.43-17.80	p=0.0140
退院時の移動能				
T 字杖歩行	可能	4.17	1.33-14.29	p=0.0170

RR: 相対危険度, 95% CI: 95% 信頼区間。

動能力と関連するためと理解される。すなわち、屋内歩行自立群における排尿・排便の自立の低下は、この群では多くの症例が骨折後に機能的な歩行が不能となったことを反映すると考えられた。

他方、食事の自立は骨折後も最も高いレベルで保たれていたが、これは食事が歩行能の変化や骨折と関連しない行為であるからと考えられる。

歩行能と同様、ADL自立度の変化も骨折後6カ月までに生じ、その後の6カ月ではほとんど変化しなかった。この結果は、自立度が低下したADLは下肢の機能と関連するものであることと、歩行能の低下が骨折後6カ月以内に生じ、その後12カ月までは明らかな変化がなかったことを考えると、理解が容易である。また、この結果も骨折後早期の歩行能の回復が自立喪失予防の上で極めて重要であることを支持すると考えられた。

多変量ロジスティック解析によって骨折後の歩行能の予後に関与する因子が複数見いだされた。これらの中には、例えば入院時の血清アルブミンやヘモグロビンなど、以前の報告で指摘されてきた因子も含まれる⁵⁾¹⁷⁾。今回の検討では、これら以外に新たに「骨折前の入浴の自立」と「退院時のT字杖歩行の獲得」の2つが骨折後の歩行能に関連する因子として見いだされた。屋外歩行自立群では受傷前に入浴の自立は術後の歩行能の強力な予後予測因子であった(表6A)。前述のように入浴は難易度の高いADLであり、これが可能であった症例は屋外歩行自立群の中でも移動能や下肢の機能が一層高いレベルに保たれていたサブグループであった可能性があり、これが予後に関連したのではないかと考えられた。

一方、退院時にT字杖歩行が可能であった症例は、屋外歩行自立群、屋内歩行自立群ともに骨折後の歩行能が良好であった。T字杖歩行の獲得と歩行能の関連は両群において術後6カ月、12カ月いずれの時点でも極めて強固であった。また、術後歩行能との関連はT字杖歩行の獲得との間だけに見いだされ、平行棒内歩行の獲得や独歩(支持なし)歩行の獲得との間には見いだされなかった。この結果は、頸部/転子部骨折の患者に対してT字杖歩行の獲得を目的として術後の

リハビリテーションを行えば、最も効率よく歩行能が回復できることを示唆しているのかもしれない。この知見の真の価値は今後の研究によって検証される必要があるが、われわれはこれが、今後、頸部/転子部骨折の患者に対して術後のリハビリテーションの最適化を考える上で極めて重要な知見ではないかと考えている。

今回の検討は、現在のわが国の医療状況の中で受傷前の症例間の違いを考慮しつつ頸部骨折の予後を探ろうとしたものであるが、その結果は今後の医療環境や社会環境が変化すればそれに応じて変わる可能性がある。例えば、訪問や通所リハビリテーションが今後さらに普及すれば、頸部骨折の機能的な予後が改善するかもしれない。しかし、今回得られた知見は、現在の治療環境において高齢者の頸部/転子部骨折の治療に関して考慮すべき知見を複数示すものである。今後、頸部/転子部骨折の治療において、今回の結果を反映した治療法、後療法の改善が望まれる。

最後になるが、本研究は研究に参加された患者自身と患者のご家族の協力はもとより、多くの医師、コメディカル、事務担当者の協力があった初めてなし得たものである。紙面を借りてここにこれらの方々への感謝の意を表したい。以下に、本研究に参加された施設のリストを掲載する。

富山県

富山市立富山市民病院 整形外科・関節再建外科
市立砺波総合病院 整形外科
富山県済生会富山病院 整形外科
厚生連滑川病院 整形外科
高岡市民病院 整形外科
国立病院機構金沢医療センター 整形外科
富山県立中央病院 整形外科

熊本県

公立玉名中央病院 整形外科
荒尾市民病院 整形外科
(独)労働者健康福祉機構 熊本労災病院 整形外科
熊本中央病院 整形外科
国立病院機構熊本再春荘病院 整形外科
熊本赤十字病院 整形外科

東京都

帝京大学医学部付属病院 整形外科

文 献

- 1) 折茂 肇, 坂田清美: 第四回大腿骨頸部骨折全国頻度調査—2002年における新発生患者数の推定と15年間の推移. 日本医事新報 No. 4180: 25—30, 2004
- 2) Borgquist L et al: Function and social status 10 years after hip fracture; prospective follow-up of 103 patients. *Acta Orthop Scand* **61**: 404—410, 1990
- 3) Koval KJ et al: Functional outcome after hip fracture; effect of general versus regional anesthesia. *Clin Orthop* **348**: 37—41, 1998
- 4) Koval KJ et al: Weight bearing after hip fracture; a prospective series of 596 geriatric hip fracture patients. *J Orthop Trauma* **10**: 526—530, 1996
- 5) Koval KJ et al: The effects of nutritional status on outcome after hip fracture. *J Orthop Trauma* **13**: 164—169, 1999
- 6) Koval KJ et al: Ambulatory ability after hip fracture; a prospective study in geriatric patients. *Clin Orthop* **310**: 150—159, 1995
- 7) Koval KJ et al: Predictors of functional recovery after hip fracture in the elderly. *Clin Orthop* **348**: 22—28, 1998
- 8) Koval KJ et al: Dependency after hip fracture in geriatric patients; a study of predictive factors. *J Orthop Trauma* **10**: 531—535, 1996
- 9) Cornwall R et al: Functional outcomes and mortality vary among different types of hip fractures; a function of patient characteristics. *Clin Orthop* **425**: 64—71, 2004
- 10) Eisler J et al: Outcomes of elderly patients with nondisplaced femoral neck fractures. *Clin Orthop* **399**: 52—58, 2002
- 11) Kyo T et al: Femoral neck fracture; factors related to ambulation and prognosis. *Clin Orthop* **292**: 215—222, 1993
- 12) Kitamura S et al: Functional outcome after hip fracture in Japan. *Clin Orthop* **348**: 29—36, 1998
- 13) Tsuboi M et al: Mortality and mobility after hip fracture in Japan; a ten-year follow-up. *J Bone Joint Surg* **89-B**: 461—466, 2007
- 14) Hoffer MM et al: Functional ambulation in patients with myelomeningocele. *J Bone Joint Surg* **55-A**: 137—148, 1973
- 15) Katz S et al: Studies of illness in the aged; the index of ADL; a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA* **185**: 914—919, 1963
- 16) Cree M et al: Functional dependence after hip fracture. *Am J Phys Med Rehabil* **80**: 736—743, 2001
- 17) Gruson KI et al: The relationship between admission hemoglobin level and outcome after hip fracture. *J Orthop Trauma* **16**: 39—44, 2002

* * *

* *

各疾患領域の治療の現状とメディカルニーズDATA BOOK

技 術 情 報 協 会

- 山城 大泰 京都大学医学部附属病院 乳腺外科 助教 医学博士
- 戸井 雅和 京都大学大学院 医学研究科 外科学講座 乳腺外科学 教授 医学博士
 ・・・・(第1章 第13節)
- 天野 創 国立がん研究センター中央病院 婦人科
- 勝俣 範之 国立がん研究センター中央病院 乳腺腫瘍内科 医長
 ・・・・(第1章 第14節)
- 橋 政昭 東京医科大学 泌尿器科 教授 医学博士
 ・・・・(第1章 第15節, 第16節)
- 吉野 公二 がん・感染症センター 都立駒込病院 皮膚科 医長
 ・・・・(第1章 第17節)
- 高崎 芳成 順天堂大学 医学部 膠原病内科 教授 医学博士
 ・・・・(第2章 第1節)
- 福井 尚志 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター 病態総合研究部 部長
 博士(医学)・・・(第2章 第2節)
- 国崎 玲子 横浜市立大学附属市民総合医療センター 炎症性腸疾患センター
 准教授 医学博士
- 松田 玲圭 横浜市立大学附属市民総合医療センター 炎症性腸疾患センター
 特別診療医 医学博士・・・(第2章 第3節)
- 吉良 潤一 九州大学大学院 医学研究院 脳研 神経内科学 教授 医学博士
- 古田 興之介 九州大学医学部附属病院 地域医療連携センター 専任医師
 (神経内科臨床助教)・・・(第2章 第4節)
- 田中 良哉 産業医科大学 医学部 第一内科学講座 教授 医学博士
 産業医科大学病院 副院長・・・(第2章 第5節)
- 神田 隆 山口大学大学院 医学系研究科 神経内科学 教授 医学博士
 ・・・・(第2章 第6節)
- 斎田 孝彦 京都民医連中央病院 神経内科 顧問 医学博士
 ・・・・(第2章 第7節)
- 小鹿 幸生 名古屋市立大学大学院 医学研究科 神経内科学 教授 医学博士
 ・・・・(第3章 第1節)
- 岩本 俊彦 東京医科大学病院 老年病科 教授 医学博士
 ・・・・(第3章 第2節)

9. 治療の満足度	185
10. 期待される薬剤のプロファイルとメーカーへの要望	185
第 17 節 メラノーマ・皮膚がん	188
はじめに	188
1. 疫学	188
2. 薬物治療について	189
3. 海外での薬物治療の現状について	190
3.1 メラノーマ	190
3.2 有棘細胞癌	192
3.3 乳房外パジェット病	192
4. 治療の満足度, 期待される薬剤	192
5. 薬剤開発の現状	192
6. 期待される薬剤のプロファイルとメーカーへの希望	193

第 2 章 炎症・自己免疫疾患治療の現状とメディカルニーズ

第 1 節 関節リウマチ	197
はじめに	197
1. 疫学	197
2. 薬物治療の実際	198
3. 海外での治療	202
4. 現在の治療の満足度	203
5. 今後どのような薬剤が期待されるか	204
6. 薬剤開発の現状	205
6.1 生物学的製剤	205
6.2 低分子化合物	205
おわりに	206
第 2 節 変形性関節症	208
1. 疫学	208
2. 現在 OA に対して行われている薬物療法	208

2.1	OAの治療に関する諸外国の現状	209
2.1.1	OARSIの提唱するガイドライン	209
2.1.2	AAOSの提唱するガイドライン	211
2.1.3	二つのガイドラインの比較	214
2.2	わが国における治療の現状	214
3.	患者の治療に対する満足度の現状	215
4.	薬剤開発の現状	216
5.	期待される薬剤のプロファイルと臨床医からのメーカーへの要望	217
第3節	炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎・クローン病）	219
	はじめに	219
1.	炎症性腸疾患の疫学と病因	219
1.1	疫学	219
1.1.1	患者数・有病率	219
1.1.2	発症年齢	220
1.1.3	性差	220
1.1.4	予後	220
1.2	病因	221
2.	炎症性腸疾患の病態と治療	221
2.1	潰瘍性大腸炎	221
2.1.1	病態	221
2.1.2	治療	222
2.2	クローン病	223
2.2.1	病態	223
2.2.2	治療	224
3.	海外における薬物治療と薬剤開発の現状	224
3.1	海外における薬物治療	224
3.2	薬剤開発の現状	225
4.	治療の満足度と、今後期待される薬物療法	225
4.1	治療の満足度	225
4.1.1	潰瘍性大腸炎	225
4.1.2	クローン病	225

第2節 変形性関節症

1. 疫学

変形性関節症（osteoarthritis, 以下 OA）はわが国を含む世界の先進国においてもっとも患者数の多い関節疾患である。本疾患の罹患率は年齢とともに明らかに上昇する。このため、今後社会の高齢化の進展とともに患者数もさらに増加することが予想される。変形性関節症は全身のほとんどの関節にも生じうる。頻度からみると手指関節に生じる場合がもっとも多いが、これは機能的な障害が比較的少なく、機能障害の程度と患者数から考えて臨床的にもっとも問題となるのは膝関節の OA である。このため本稿では膝関節の OA を念頭に記述を進める。

厚生労働省が行った平成 16 年度の国民生活基礎調査では、関節疾患は要支援の状態となる原因の第二位、17.5%を占める（第一位は高齢による衰弱で 22.2%）が、罹患率から考えてその大部分は OA と考えられる¹⁾。OA は高齢者の身体活動の低下の原因としてきわめて重要であり、自立喪失、引きこもり、高齢者のうつの原因としても大きな問題であり、さらに歩行の不安定性をきたすことによって高齢者の骨折の原因にもなる。

OA の患者数は疾患の定義によって大きく異なる。とくに初期の OA ではレントゲン上変化が見られても症状のないものが多く、レントゲン上変化のあるものをすべて OA 患者とするか症状のあるもののみを患者とするかで患者数は大きく異なる。厚生労働省が平成 19 年に発表した報告では症状のある OA 患者は約 1000 万人、レントゲン上の変化があるが症状がほとんどないものまで含めるとその数は約 3000 万人と推定されている²⁾。罹患率は女性が男性の 1.5 倍とやや高い。

次項以下で述べるように今のところ OA については疾患の進行を阻止できる治療方法は確立されていない。現在 OA の患者に対しては対症療法によって愁訴を和らげる治療が広く行われており、進行して症状が強くなった症例に対しては手術治療が行われることになる。今後の患者数の増加を考慮すると、医療経済的にも見合う OA の薬物療法を開発することが社会的な要請と言える。

2 現在 OA に対して行われている薬物療法

ここでははじめに OA に対する 2 つの国際的な治療のガイドラインについて触れ、次にわが国で現在行われている治療の現状を述べる。

2.1 OA の治療に関する諸外国の現状

先進諸国における OA の治療の概要を把握するためには、2つの代表的な治療のガイドラインを参照するのがもっとも簡便で網羅的である。国際的な OA の治療のガイドラインとしては Osteoarthritis Research Society International (OARSI) と American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) のものがもっとも整備されている^{3,4)}。わが国独自の OA 治療に関するガイドラインは策定されていない。OARSI, AAOS のガイドラインはいずれも今まで報告された論文報告に基づく evidence based なものであり、文献に基づいているいろいろな治療の有用性とその推奨度を示した点では基本的に同じである。しかしそれぞれのガイドラインごとに取り上げた治療法, evidence の解釈において後述するように若干の違いが見られる。OARSI のガイドラインは 25 項目の推奨から構成され、それぞれに推奨の強度が%で示され、また文献データに基づく信頼区間 (credit interval, CI) も明示されている。一方、AAOS のガイドラインでは 22 項目について evidence のレベルが I から V までの 5 段階、推奨度が A, B, C, inconclusive の 4 段階でそれぞれ示されている。

2.1.1 OARSI の提唱するガイドライン (表 1)

OARSI のガイドラインは欧米 6 カ国からの 16 人の専門家によって策定された。策定委員の専門は整形外科のほか family physician, リウマチ専門医などで、AAOS のガイドラインが整形外科医を中心としたものであると異なっている。また AAOS のガイドラインが膝関節の OA のみを対象としているのに対し、OARSI のものは股関節と膝関節の OA を対象としている点も異なる。OARSI のガイドラインは「治療全般に関する推奨事項」、「非薬物療法」、「薬物療法」、「手術療法」の各項目からなる。

表 1 OARSI の推奨する股関節、膝関節の治療に関するガイドライン

治療全般に関する推奨事項
推奨 1: OA に対しては薬物療法と非薬物療法を併用して治療に当たるべきである。 推奨強度 96%, (95%信頼区間 93-99)
非薬物療法
推奨 2: 股関節と膝関節の OA を治療する場合、患者に対して適切な情報を示しつつ治療の目的について教育を行い、日常生活、運動、普段の身体活動、体重管理などを適切に行って罹患関節に過度の負荷が加わらないようにする。治療の初期には患者が自分で行う治療を中心に行うべきで、その後も自律的な治療を患者に維持・継続させるようにしなくてはならない。 推奨強度 97%, (95%信頼区間 95-99)

- 推奨 3: 股関節, 膝関節の OA の症例は定期的に電話で連絡を取って自律的な治療を促すことで、関節の痛みを軽減し、機能的な障害を軽減させることができる。
推奨強度 97%, (95%信頼区間 95-99)
- 推奨 4: 股関節, 膝関節の OA の患者は理学療法士による評価と運動療法の施行, および適切な装具の処方・使用によって関節の痛みを軽減し、機能的な障害を軽減させることができる。
推奨強度 89%, (95%信頼区間 82-96)
- 推奨 5: 股関節, 膝関節の OA の症例は定期的な有酸素運動, 筋力強化維持訓練, 可動域維持・増大訓練を継続的に行うべきである。股関節の OA の症例は水中での運動が症状を軽減する上で有用である可能性がある。
推奨強度 96%, (95%信頼区間 93-99)
- 推奨 6: 股関節, 膝関節の OA の症例で体重過多であるものは体重を減らし、減らした体重を維持するようにすべきである。
推奨強度 96%, (95%信頼区間 92-100)
- 推奨 7: 股関節, 膝関節の OA の症例は体重支持具を適切に使うことで疼痛の軽減を図ることができる。片側罹患例では T 字杖, 松葉杖を健側に持つことで、両側例ではフレーム付きあるいは車輪付の歩行器を用いることで愁訴の軽減が期待できる。
推奨強度 90%, (95%信頼区間 84-96)
- 推奨 8: 膝関節の OA で軽度・中等度の内反あるいは外反方向の関節不安定性がある症例では、膝のプレースを用いることで関節の安定性が改善し転倒などの危険を減らすことができる。
推奨強度 76%, (95%信頼区間 69-83)
- 推奨 9: 股関節, 膝関節の OA の症例は靴についても適切なアドバイスが必要である。膝 OA の場合インソールを用いることで膝の痛みを減らして歩行能が改善する可能性がある。とくに内側型膝 OA では外側楔状足底板を用いることで症状が改善する可能性がある。
推奨強度 77%, (95%信頼区間 66-88)
- 推奨 10: 股関節, 膝関節の OA の症例に対して温熱療法は有効である可能性がある。
推奨強度 64%, (95%信頼区間 60-68)
- 推奨 11: 股関節, 膝関節の OA の症例に対して経皮的神経刺激療法 (transcutaneous electrical stimulation; TENS) は疼痛軽減に関して有効である可能性がある。
推奨強度 58%, (95%信頼区間 45-72)
- 推奨 12: 股関節, 膝関節の OA の症例に対して針治療は有効である可能性がある。
推奨強度 59%, (95%信頼区間 47-71)

薬物療法

- 推奨 13: 股関節, 膝関節の OA の症例に対して一日量 4g までのアセトアミノフェンが初期の鎮痛療法として有用である。疼痛や関節の炎症所見が強い場合は他の消炎鎮痛剤の使用も考慮される。
推奨強度 92%, (95%信頼区間 88-99)
- 推奨 14: 股関節, 膝関節の OA に対する NSAIDs の投与は最低限必要な量とすべきで、また長期間の投与はできるだけ避けるべきである。消化器の障害が懸念される場合には COX-2 選択的な薬剤を用いるか、あるいは通常の COX-2 非選択的な NSAIDs を消化器保護薬と同時に投与する。NSAIDs を投与する場合は COX-2 選択的な薬剤であっても非選択的な薬剤であっても心血管系に対する危険を考慮すべきである。
推奨強度 93%, (95%信頼区間 88-99)
- 推奨 15: 膝関節の OA に対して NSAIDs あるいはカプサイシンの局所 (経皮) 投与は鎮痛剤の経口投与の併用療法あるいは代替療法として有用である。
推奨強度 85%, (95%信頼区間 75-95)

推奨 16：股関節，膝関節の OA で経口の鎮痛剤，消炎鎮痛剤投与に反応しない場合，あるいは水腫など局所の炎症所見が強い場合，ステロイドの関節内投与を行ってもよい。
推奨強度 78%，(95%信頼区間 61-95)

推奨 17：股関節，膝関節の OA に対して関節内のヒアルロン酸投与を行ってもよい。ステロイドの関節内投与と比較した場合，関節内のヒアルロン酸投与は効果の発現が遅いが効果がより長期間続く可能性がある。
推奨強度 64%，(95%信頼区間 43-85)

推奨 18：膝関節の OA に対する硫酸グルコサミンあるいは硫酸コンドロイチンの投与は有効である可能性がある。しかしこれらを 6 ヶ月間投与しても効果がなければ治療は中止すべきである。
推奨強度 63%，(95%信頼区間 44-82)

推奨 19：膝関節の OA において硫酸グルコサミンあるいは硫酸コンドロイチンの投与は疾患の進行を遅らせる可能性がある。
推奨強度 85%，(95%信頼区間 75-95)

推奨 20：股関節，膝関節の OA で強い痛みがあり他の薬剤が無効あるいは禁忌である場合，弱い麻薬系鎮痛剤の使用を考えてもよい。ただし強力な麻薬系鎮痛剤の使用は通常行わない。このような症例では非薬物療法も併用して行う。また手術的な治療も考慮される。
推奨強度 82%，(95%信頼区間 74-90)

手術療法

推奨 21：股関節，膝関節の OA で薬物療法と非薬物療法を行っても治療効果が不十分な場合は手術的治療を考える。関節置換術は愁訴が強く機能障害の高度な OA 関節に対して費用対効果の高い，有効な治療法である。
推奨強度 96%，(95%信頼区間 94-98)

推奨 22：膝の unicompartmental OA (内側あるいは外側コンパートメントのいずれか一方に病変が限局する膝 OA) に対して単顆関節置換は有用な治療法である。
推奨強度 76%，(95%信頼区間 64-88)

推奨 23：若年者の股関節の OA，とくに股関節の低形成のある症例では骨切などの関節温存手術を考慮する。若年者の膝関節の OA では高位脛骨骨切術を行うことで関節置換術が必要となる時期を 10 年程度遅らせることができる。
推奨強度 75%，(95%信頼区間 64-86)

推奨 24：膝関節の OA に対する穿刺・洗浄術あるいは関節鏡視下デブリードメンの効果は現時点では不明である。
推奨強度 60%，(95%信頼区間 47-82)

推奨 25：膝関節の OA において関節置換が不成功に終わった場合は関節固定術を考慮する。
推奨強度 69%，(95%信頼区間 57-82)

2.1.2 AAOS の提唱するガイドライン (表 2)

このガイドラインはアメリカの整形外科医が中心となって策定されたものである。ガイドライン全体は文献的な根拠を網羅的に示した詳細なものであるが，その結果は冒頭の部分にまとめて示されている。各推奨項目は，「患者の教育と生活様式の変化」，「リハビリテーション」，「力学的な介入療法」，「補助的治療法と代替療法」，「疼痛軽減療法」，「関節内薬剤投与療法」，「注射針を用いた関節内洗浄」，「外科的治療法」の 8 項目に分かれている (表 2)。

表 2 AAOS による膝 OA 治療のガイドライン

患者教育と生活指導

推奨 1: 膝 OA の患者には教育プログラムに参加し、膝関節に負担のかからない生活を行うよう指導する。

Level of Evidence : II

推奨度 : B

推奨 2: 患者に対して定期的に面談して自己管理を指導する。

Level of Evidence : IV

推奨度 : C

推奨 3: 肥満傾向のある患者 (BMI が 25 以上) に対しては食事と運動によって体重を最低 5% 減らし、さらにその体重を維持するように勧める。

Level of Evidence : I

推奨度 : A

リハビリテーション

推奨 4: 関節に衝撃に加わらないような有酸素運動を行うよう勧める。

Level of Evidence : I

推奨度 : A

推奨 5: 可動域拡大訓練 (ROM exercise) や柔軟性を高める運動を行うよう勧める。

Level of Evidence : V

推奨度 : C

推奨 6: 大腿四頭筋訓練を行うよう勧める。

Level of Evidence: II

推奨度 : B

力学的な介入療法

推奨 7: 膝蓋骨のテーピングを行い、疼痛の軽減と機能の改善を図る。

Level of Evidence : II

推奨度 : B

推奨 8: 内側型膝 OA の症例に対する内側楔状足底板の処方は勧められない。

Level of Evidence: II

推奨度 : B

推奨 9: 内側コンパートメントにのみ OA 変化のある膝 OA の症例に対して外反型膝装具 (膝関節に外反力を加え内側コンパートメントに加わる荷重を減らすような装具, unloading knee brace) の装用を勧めるべきか今のところ不明である。

Level of Evidence : II

推奨度 : 結論できない (Inconclusive)

推奨 10: 外側コンパートメントのみに OA 変化のある膝 OA の症例に対して内反型膝装具 (膝関節に内反力を加えるような装具) の装用を勧めるべきか今のところ不明である。

Level of Evidence : V

推奨度 : 結論できない (Inconclusive)

補助的治療法と代替療法

推奨 11: 膝 OA の症例に対して針治療を勧めるべきか今のところ不明である。

Level of Evidence : I

推奨度 : 結論できない (Inconclusive)

推奨 12: 膝 OA の症例に対して硫酸グルコサミン, 硫酸コンドロイチン, あるいは塩酸グルコサミン, 塩酸コンドロイチンを服用しないよう勧める。

Level of Evidence : I

推奨度 : A

疼痛軽減療法

推奨 13：膝 OA の症例に対してとくに問題なければ以下の薬剤を処方する。

- ・ 一日 4 グラムを超えない範囲でのアセトアミノフェンの投与
- ・ NSAIDs

Level of Evidence : II

推奨度 : B

推奨 14：消化器障害のリスクが高い膝 OA の症例には以下の薬剤を処方する。

- ・ 一日 4 グラムを超えない範囲でのアセトアミノフェンの投与
- ・ NSAIDs の局所投与
- ・ NSAIDs と消化器系の保護薬
- ・ 選択的 COX2 阻害剤

Level of Evidence : II

推奨度 : B

関節内薬剤投与療法

推奨 15：膝 OA に対する関節内ステロイド投与は短期的な症状の軽快をもたらすので、推奨しうる治療法である。

Level of Evidence : II

推奨度 : B

推奨 16：膝 OA に対して関節内ヒアルロン酸投与を勧めるべきか今のところ不明である。

Level of Evidence : I or II

推奨度 : 結論できない (Inconclusive)

注射針を用いた関節内洗浄

推奨 17：膝 OA に対して注射針を用いた関節内洗浄療法は勧められない。

Level of Evidence : I or II

推奨度 : B

外科的治療法

推奨 18：膝 OA の症例に対する関節鏡視下の洗浄，デブリードメンは行わないほうがよい。

Level of Evidence : I or II

推奨度 : A

推奨 19：膝 OA に対する鏡視下の半月部分切除あるいは遊離体摘出は，半月あるいは遊離体による症状がある場合には行っても良い。

Level of Evidence : V

推奨度 : C

推奨 20：膝蓋大腿関節に主な病変がある OA の症例に対して脛骨結節の骨切術を行うべきか，今のところ不明である。

Level of Evidence : V

推奨度 : 結論できない (Inconclusive)

推奨 21：Unicompartmental OA（内側あるいは外側コンパートメントのいずれか一方に病変が限局する膝 OA）で下肢アラインメントの不良がある場合，骨切術を行っても良い。

Level of Evidence : IV または V

推奨度 : C

推奨 22：Unicompartmental OA に対して中間層入膜を用いた治療を行うことは薦められない。

Level of Evidence : IV

推奨度 : B

2.1.3 二つのガイドラインの比較

このうち以下に本書に関連する薬物療法について OARSI と AAOS のガイドラインを比較する。まず経口投与の薬剤に関してアセトアミノフェンと NSAIDs の治療における位置づけは二つのガイドラインの間に大きな違いは見られない。両者とも一日 4 グラムを超えない範囲のアセトアミノフェンの投与と NSAIDs の投与が第一選択とされ、一方消化器系に障害のある、あるいは障害の起こる可能性の高い患者に対しては NSAIDs と消化器系の保護薬剤の併用、あるいは選択的 COX-2 阻害剤が推奨されている。

しかし上記以外の薬物療法については 2 つのガイドラインの間には若干の相違がある。まず外用剤についてみると OARSI のガイドラインはカプサイシンの有用性について触れているが、AAOS ではこの薬剤には言及していない。また関節内のヒアルロン酸注入については OARSI が弱い推奨の立場をとっているのに対し、AAOS のガイドラインは使用を推奨していない（「結論できない」としている）。またグルコサミン、コンドロイチンの投与についても OARSI が有用性を認める立場をとるのに対し、AAOS は有用性を否定している。これらの矛盾はおそらくこれらの治療法について文献的なデータがまだ不十分なために生じたと考えられる。また OARSI のガイドラインでは痛みの強い症例に対して麻薬系鎮痛剤の使用を認めているが、AAOS ではこれに関する記述は見られない。

一方、「関節内薬剤投与療法」の項ではいずれのガイドラインもステロイドの関節内投与が推奨される治療とされている。わが国では後述するように OA に対する関節内投与はヒアルロン酸が第一選択でありステロイド剤の投与が頻繁に行われることはない。二つのガイドラインでステロイドの関節内投与の位置づけが高いことはヒアルロン酸の関節内投与に対する推奨度が低いことと関連すると思われるが、わが国での治療の現状と明らかな相違がみられる。

2.2 わが国における治療の現状

わが国で現在行われている治療は、基本的には上述のガイドラインと大きく異なるものではないが、わが国独自の傾向が見られ、また医療機関によって、あるいは診療を担当する医師によって治療の内容が若干異なるのが現状である。

OA では患者が疼痛を主訴に病院・医院を訪れることが多いため、一般に疼痛を速やかに軽減することが治療の第一の目的となる。このためとくに急性期の症例に対しては種々の消炎鎮痛剤が経口で投与されることが最も多い。用いられる薬剤としてはアセトアミノフェンは稀で通常の NSAIDs が最も良く処方される。また貼付剤、軟膏などの外用剤も上述の 2 種のガイドラインにおける位置づけは必ずしも高くないがわが国ではファーストラインの治療としてきわめて頻繁に行われる。とくに高齢の患者では経口で消炎鎮痛剤を長期間投与することでさまざまな問題が生

じる恐れがあるため、慢性的でそれほど重篤でない疼痛に対しては貼付剤の使用が薬物治療の中心となる。またとくに診療所レベルの治療機関ではこのほかに種々の理学療法が行われる。理学療法としては温熱療法、低周波療法が中心であり、これに大腿四頭筋を中心とした筋力維持増強訓練と可動域訓練が組み合わされる。水腫がある症例、疼痛が強く消炎鎮痛剤を投与しても効果が不十分な場合には関節内への薬剤投与が行われる。投与薬剤としてはヒアルロン酸がもっとも一般的である。現在、分子量の異なるいくつかのヒアルロン酸製剤が市販されており、臨床医の間では臨床的な効果の差から分子量の大きなヒアルロン酸を好む傾向がある。以前は広く行われていたステロイド剤の関節内投与は炎症所見が強い症例に対して時に行われることがあるが、その使用は現在は一般的な治療ではなくなっている感がある。またこれらの治療内容には保険点数あるいは薬価の変更がかなりの影響を及ぼすことも無視できない事実である。

本来はこれ以外に減量（体重過多の場合）、関節への力学的負荷の軽減を中心とした生活指導、杖や足底板、膝ブレースの装用などの装具療法が組み合わされるべきであることは先のガイドラインが述べるとおりであるが、わが国でこれらの治療を積極的に行っているのは、効果や保険収益の問題から実際には一部の医療機関にすぎない。

3. 患者の治療に対する満足度の現状

消炎鎮痛剤は当然のことながら痛みに対して有効で、多くの症例で鎮痛効果が期待できる。しかしその効果は限定的で、特に炎症所見の強い症例において運動時の疼痛を十分に抑制できないことも少なくない。また水腫に対しては鎮痛剤は無効であり、また骨棘の形成、軟骨変性の進行を抑止することもできないとされる。

ヒアルロン酸は膝 OA の症例に対して関節内投与した場合、7-8 割の症例で疼痛の抑制効果が得られる。ヒアルロン酸はもともと生体内に存在する高分子で関節液の成分のひとつでもあるため副作用の発現も少ない。注入の際に手技が不適切で軟部組織に誤って注入されても問題を生じることがほとんどない点でも優れた薬剤である。しかし通常一回の関節内注入では効果が十分得られず、疼痛が軽快するまでに通常 3～5 回の注入を必要とする。また炎症期が持続する症例ではその効果も不十分でかつ効果も短期間しか得られないことが多い。

貼付剤や軟骨などの外用剤は重篤な副作用が起こりにくく、愁訴の軽減効果も強くはないがある程度は期待でき、使いやすい薬剤である。貼付剤中の薬剤は経皮的に吸収されて、関節内へ浸透することが報告されている。

大腿四頭筋訓練、装具療法、体重管理を含めた日常生活の指導は副作用の恐れもなく長期的には疾患の進行を抑止することも期待できる治療ではあるが、反面短期的な愁訴の軽減効果は強い

ものではなく、また日常的にこれらを継続することは患者にとっても負担が大きい。病態が比較的軽く、疾患に対する理解が得られ治療意欲の高い症例に対して行いうる治療といてよい。

4. 薬剤開発の現状

OA に対する薬剤の開発は大きく 4 つの方向から進められている。

第一はタンパク分解酵素の阻害剤である。OA で発現されるタンパク分解酵素が明らかにされるにつれ、これらの阻害剤が OA の治療薬となりうるのではないかと期待された。OA ではタンパク分解酵素の中でもとくに二価の金属イオンを活性発現に必要とする matrix metalloproteinase (MMP) の活性が最も重要と考えられるため、これに対する活性阻害剤が種々作られ、臨床応用された。しかしこれらの薬剤は動物実験では優れた効果を示したものの、ヒトへの臨床応用では関節痛、筋肉の痛みといった副作用が共通して生じ、このため実用化されることなく現在は開発がほぼ中断された状態となっている。現在は MMP 以外のタンパク分解酵素に対する阻害剤も開発が進められてはいるが、現在はこのようなアプローチによる OA の治療薬開発はやや下火となった感がある。

OA に対する創薬のアプローチの第二は軟骨基質合成促進剤である。OA は軟骨基質の変性・喪失を主体とする疾患であり、失われた軟骨基質を軟骨細胞の基質産生能を上げることによって補い、これによって治療効果を得るというのがこの薬剤の開発理論である。しかし OA において局所的に喪失した軟骨が薬剤による関節軟骨全体にわたる基質産生の亢進によって補填されることは実際には望みがたく、これがこのアプローチの一番の本質的な欠点と考えられる。また過度の軟骨基質の産生がむしろ軟骨の変生産物を増加させることで病態を悪化させる懸念も指摘されている。

第三は炎症性メディエーターの抑制により治療効果を得ようとする薬剤である。OA の病態における炎症性サイトカインなど炎症性のメディエーターの位置付けはなお明らかではないが、論文報告としては erosive hand OA や膝関節の OA に対して IL-1 β の活性を阻害する anakinra を投与した結果が報告されている⁵⁶⁾。前者は皮下注入による全身性投与で有効性が見られたと報告されており、一方後者では関節内の単回投与で有意な有効性がみられなかったと報告されている。この erosive hand OA に対する報告以外、現在までのところ OA に対してサイトカインの活性抑制が有効であったとする報告は見当たらない。

OA に対する治療薬の第四のアプローチは新規の鎮痛剤の開発である。上述の薬剤がいずれも明確な有用性を示せなかったことから、OA 治療薬において新たな焦点となったのが疼痛抑制あるいは緩和薬の開発（あるいは応用）である。これは OA 治療薬の新しい流れとも言うべきもの

で、最近の nerve growth factor (NGF) に対する中和抗体が OA の疼痛抑制で優れた効果を示したことに象徴されるように、今後 OA 治療薬の中で大きな位置を占めうるアプローチである。しかし疼痛緩和を主眼にした薬剤が OA の病態を改善する作用を持つとは思えず、疼痛を軽減することによってむしろ疾患の進行を促進したり、軟骨や軟骨下骨の破壊を助長する恐れもないとは言えない。今後このような薬剤が市販され応用される際にはこのような問題が生じないか、注意深い観察が必要かもしれない。

このほかに昨今の健康食品の興隆も無視できないものがある。コンドロイチン、グルコサミン、ヒアルロン酸をはじめ成分や生理活性のはっきりしないものまで多種多様なものが OA の発生を抑制し、症状の緩和、疾患の進行抑止に有効であるかのように宣伝されて発売されており、少なからぬ数の患者（潜在的な患者を含む）がこれを購入、服用している。コンドロイチンとグルコサミンについては、特定のフェーズの OA 症例に対して有用かもしれないと報告されているがその効果、作用機序はなお不明確である。実際、OARSI のガイドラインではこれらの服用を推奨しているのに対し、AAOS はこれを推奨しないとしているように専門家の間でも意見の一致を見ない。これらの薬剤は食品として扱われるため開発、販売が医薬品よりはるかに容易であり、多種多様なものが次々と発売されている。このような薬剤がほぼ野放しの状態で市販されている一因は、医療者がこれに代わる有効な治療法を呈示できないことにあると思われる。

5. 期待される薬剤のプロファイルと臨床医からのメーカーへの要望

OA の病態を包括的に考えた場合、疼痛軽快のみを目指す薬剤は OA の本質的な治療薬にはなりえない。一方、MMP の阻害剤にしても、実際の OA の軟骨変性が一種のタンパク分解酵素のみで進むわけではなく、おそらく複数の酵素が関連しながら進行することを考慮すれば、その確立は容易ではない。なぜなら単一の酵素の活性を阻害する薬剤はおそらく効果が不十分であり、複数の酵素を同時に活性阻害するような薬剤は生理的に必要な酵素活性にも影響するために無視し得ない副作用が生じると考えられるからである。OA が骨粗鬆同様に高齢者で慢性的に経過する疾患であることを考えると、このようなアプローチはなおさら実現が困難に思われる。

OA の治療の本道はやはり病態の解明を進め、標的分子を特定し、疾患の進行と愁訴の発生を同時に抑制できる治療薬を開発することにある。多少迂遠なアプローチであるとしても既存の方法にとらわれずに新たな視点から病態の解明を進めていくことが、OA に対する本質的な治療薬の開発につながるのではないと思われる。

実際の OA の症例を見ていると、半年から 1 年の間に急激な関節裂隙の狭小化をきたす症例と数年間レントゲンがほとんど変化せず愁訴も軽微である症例まで多様な病態が混在している。こ

の多彩な病像は OA の病態解明を妨げる要因の一つでもある。しかし少なくとも短期間で明らかな裂隙狭小化を示す症例では、関節内で急速な軟骨基質の変性・喪失をもたらすような何らかの変化が生じていることになる。筆者らの検討ではこのような進行速度の速い症例は関節の痛みも強く、日常生活上の障害も強い傾向があった（論文投稿中）。これが事実であるとすれば OA における疼痛の発現と関節軟骨の変性は共通の、あるいはきわめて近接した現象によって引き起こされていることになる。このような現象を明らかにすることができれば、その抑止法を確立することによって疾患の進行と症状の軽快が同時に得られる治療が可能になる。

また OA の創薬に関連して忘れてはならないのが DDS である。関節リウマチと異なり OA は特定の関節に限って起こる関節疾患であり、薬剤投与も罹患関節に対してだけ行えば事足りる。したがって薬剤も局所に投与することを前提としたものであってもよく、むしろその方が薬効、副作用の軽減、薬剤費の抑制などさまざまな利点がある。経皮や関節内注入といった投与経路を前提とした薬剤開発がなされることで、全身的には使いにくい薬剤も OA の治療薬として使える可能性が現れてくる。前述のように OA に対する真の治療薬は現在のところ存在しない。本書の記述が、OA の治療薬開発にいささかでも役に立てば著者望外の喜びである。

文 献

- 1) 厚生労働省 平成 16 年度国民生活基礎調査
- 2) 厚生労働省 今後の調査研究のあり方について 介護予防の推進に向けた運動器疾患対策に関する検討会 平成 19 年 8 月
- 3) Zhang W, Moskowitz RW, Nuki MB, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 16:137-162, 2008
- 4) American Academy of Orthopaedic Surgeons Clinical Practice Guideline on the Treatment of Osteoarthritis of the Knee (Non-Arthroplasty)
<http://www.aaos.org/Research/guidelines/GuidelineOAKnee.asp>
- 5) Bacconier L, Jorgensen C, Fabre S. Erosive osteoarthritis of the hand: clinical experience with anakinra. *Ann Rheum Dis* 68 : 1078-1079, 2009
- 6) Chevalier X, Goupille P, Beaulieu AD, et al. Intraarticular injection of anakinra in osteoarthritis of the knee : a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 61 : 344-352, 2009

