

【第100回生涯教育講座】

変形性膝関節症の病態と治療

うち お ゆう じ
内 尾 祐 司

キーワード：変形性膝関節症，ロコモティブシンドローム

要 旨

変形性膝関節症は患者個人の生活に影響を与えるばかりか，社会的影響も大きく，その病態解明と治療法の確立は超高齢社会日本の運動器における喫緊の課題の一つといえる。関節軟骨の生物学的特性は治療を困難にし，膝関節の構造特性やアライメントや動作，軟骨以外の関節構成体の変性変化などが病態を修飾し複雑化させる。本症の治療目的は疼痛の軽減と関節機能の維持または改善によって患者の日常生活動作の拡大と生活の質の向上を図ることにある。保存的療法は本症における治療の基本であって，日常生活指導，運動療法，装具療法や薬物療法を適切に選択しなければならない。一方，手術的療法には関節鏡視下手術，高位脛骨骨切り術および人工関節置換術などがあるが，これらも各々有効性の限界や課題をもつ。本症に対しては医学的根拠に基づいて個々の患者の病態と生活に即した治療法が求められる。

はじめに

老年人口が23%に達し超高齢社会が現実のものとなっている日本で加齢を基盤とする変性疾患が増加することは容易に想像できる。なかでも変形性膝関節症（膝OA）の患者数は有症状者で約800万人，X線学的変化（図1）をもつ人は2,500万人に達すると推計され¹⁾，今後その数はさらに増えると予測される。また，本症は疼痛や歩行障害を生じ，生活機能が低下し，介護が必要な状態

になってしまう，あるいはそのようになるリスクの高い状態，すなわちロコモティブシンドローム

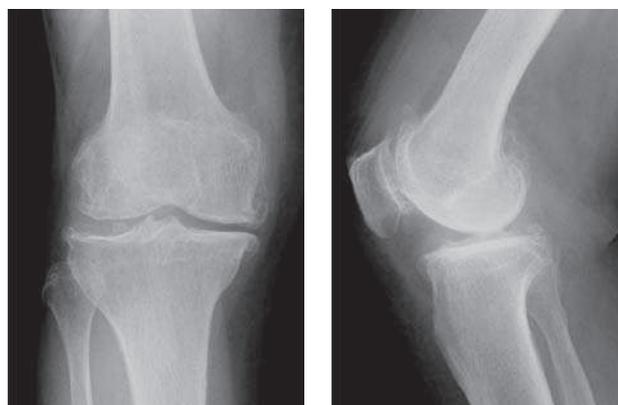


図1 変形性膝関節症のX線像
関節裂隙の狭小化、骨硬化、骨棘の形成

Yuji UCHIO

島根大学医学部整形外科教室

連絡先：〒693-8501 出雲市塩冶町89-1

ム²⁾の代表疾患でもある。このため本症の克服は超高齢社会日本の運動器における喫緊の課題の一つに位置づけられる。本稿では膝 OA の病態と治療における現況と課題について述べる。

I. 膝 OA の病態における特異性

1. OA の診断上の問題

OA の存在は有史以来認識されていたものの、その明確な定義がなされたのは20世紀になってからである。1986年にアメリカリウマチ学会 American College of Rheumatology (ACR)³⁾が、1994年にアメリカ整形外科学会 American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) が OA を定義している³⁾。AAOS の定義では「OA は関節軟骨だけでなく、軟骨下骨組織や靭帯、関節包、滑膜、関節周囲筋を含めた関節全体に影響を及ぼす。」とし、OA が関節軟骨だけでなく関節全体が罹患する疾患であることを明示している。また、1995年に ACR は年齢や身体・血液所見からなる診断基準とその感度・特異度を報告した³⁾。一方、2009年の欧州リウマチ学会議 European League of Anti-Rheumatism (EULAR) は画像によらない膝 OA の診断基準を発表し、40歳以上で持続する膝痛、朝のこわばり、機能低下の3症状と礫音、動作の制限、骨肥大の3徴候があれば、画像によらなくても99%膝 OA と診断できるとした⁴⁾。このような種々の定義や診断基準が出てくる背景には OA を客観的に診断する基準が現時点ではないことがある。骨粗鬆症、高血圧症、糖尿病のように診断基準に明確なカットオフ値がなく、X線学的分類、生化学マーカー、MRI にしても数字で本症の有無を明確に判断する基準がない。このために早期診断ができないだけでなく、各治療法の治療効果を厳密に評価するエンドポイントを設

定できない。このことが本症の治療・予防に対する取り組みを困難にしている一つの要因と考える。

2. 軟骨代謝における治療の困難性

膝 OA の病理像では軟骨には細線維化や亀裂・びらんが生じ、軟骨下骨は硬化、象牙化し、滑膜が増殖するなどの変化を生じる。これは機械的ストレス、いわゆる wear and tear による一次的な関節軟骨の変性とその後の軟骨・骨の反応、そして軟骨細片の貪食による二次性滑膜炎による結果と考えられている。

関節軟骨は硝子軟骨で構成され、神経・血管を欠き、細胞成分が少ないのに対して、細胞外基質が極めて豊富にあるという、生物学的特徴を持っている。これによって、無痛かつ低摩擦性と弾性、耐久性をもつ関節機能が維持されている。関節軟骨の基質代謝は通常は軟骨細胞に対するメカニカルストレスや種々のサイトカインによって制御されている。

メカニカルストレスは強度や頻度によって軟骨基質合成に対して抑制的にも促進的にも作用する。また、メカニカルストレスは炎症性サイトカインと同様に軟骨細胞に基質を合成するアグリカンを分解するアグリカナーゼという蛋白分解酵素を誘導し、アグリカンを分解する。また、MMP13 という酵素を合成させ、コラーゲンを分解する。この分解産物がさらに酵素を誘導し、基質分解に働く悪循環となる。しかし、分解されたマトリックス断片がクリアされるのは極めてゆっくりでコラーゲンは100年以上、アグリカンでも3年以上かかる⁵⁾。このことがマトリックス構造の脆弱化に繋がり、OA を助長する原因の一つ考えられている。

通常、ホメオスターシスが保たれている基質合成と分解のバランスが分解に傾き、合成が追いつ

かなければマトリックスの崩壊が進むことになる。形態学的にはアグリカンはこれらの酵素によって分解されアグリカンが表層から減少していく。このため水を引き込むことができなくなって保水性が失われる。一方、コラーゲン構築の破綻によってアグリカンの保持もできなくなる結果、弾性と耐久性は失われ、次第に基質が崩壊し、軟骨下骨が露出していき、膝 OA の病態が形成される⁶⁾。

膝 OA の自然経過では10年たつと半数が悪化し、X線学的には年間 0.13 mm ずつ、関節裂隙は狭小化すると試算されている⁷⁾。関節軟骨の自己修復能が極めて低いことは、今から250年前に Hunter が指摘したところであるが、この原理を覆す新知見は未だにでていない。半層欠損を作製しても、周辺からの軟骨細胞の遊走は困難で修復されない。軟骨下骨まで損傷されると骨髄からの出血によって、一旦は硝子様軟骨組織による修復が生じるものの、時間と共に修復軟骨は剪断力によって破壊され、深部では骨による置換が行われ、最終的には変性していく⁸⁾。このことは、臨床で行う骨穿孔術の結果を見れば明らかである。ドリリングをした部位はしき石状の線維軟骨ができるものの、これでは十分な修復とはいえない。病理学で知られる皮膚の創傷の1次・2次治癒では、いずれも血管からの細胞の遊走・分化、基底細胞の分化増殖によって治癒が導かれる。このような機序が軟骨組織では起こらない。確かに、OA 軟骨表層にも chondroprogenitor cell (いわゆる軟骨前駆細胞) が存在することが示されているものの⁹⁾、軟骨変性時にこの細胞が修復に動員されるエビデンスは明らかではない。むしろ、女性ではこの細胞はI型コラーゲンの発現が高く、このことは女性に OA が多い一つの理由であるかもしれない。このような理由によって、一旦形成され

た膝 OA の病態を自然修復させることはなかなか困難であるといえる。

3. 解剖およびバイオメカニクスの特異性

膝関節の軟骨の力学的特性は部位で異なっており、膝蓋骨や大腿骨内側顆部は薄くてひずみにくい特徴を持つ。このため衝撃吸収の観点からは大腿骨内側顆は外側顆より不利といえる。膝関節は屈伸、内外反・内外旋の6の自由度を持ち、転がりと回転の混合が膝関節の複雑な動きを形成する。このキネマティクスが破綻すれば OA が生じる一因となる。例えば前十字靭帯損傷膝では、内側コンパートメントでは回転中心の位置が後方に移動し、移動幅が減少して局所に剪断力が集中する。その結果、内側半月板や大腿骨内側顆に異常な剪断力が生じ、バケツ柄断裂や軟骨損傷をもたらす。そして、キネマティクスの破綻が長期に続けば OA を招来する。

下肢のアライメントにおける機能軸は正常でも内側コンパートメントよりで荷重時には常に内側コンパートメントに負荷を与え、内反膝はこれを助長する。歩行運動がモーメントと内側への荷重を増加させる。加えて外ぶれ (lateral thrust) はこれを助長し、走る・跳ぶ・着地というような加速度を増す運動はさらにメカニカルストレスを高め、OA の病態形成に関わることになる。

4. 加齢の膝関節に対する影響

加齢によって軟骨細胞の DNA のテロメアは短縮し分裂能が低下する。また、基質合成が低下するだけでなく、これを促すサイトカインへの反応性も低下する。さらに合成されるプロテオグリカンは加齢と共に細分化され、未熟なアグリカンがふえ、脆弱な構造をもたらす。一方、コラーゲンは分解されにくいものの、最終糖化産物 (AGE) によって架橋されて固く脆くなる。この AGE は

炎症性サイトカインや MMP を惹起したり、プロテオグリカン産生を低下させることが知られている。さらに、長寿関連遺伝子とよばれる SirT1 遺伝子が OA では低下して肥大化軟骨細胞への分化や基質の崩壊に関与することが示されつつある¹⁰⁾。

加えて、加齢変化は軟骨以外の組織にも組織変性をもたらす。腱・靭帯は脆弱となり、半月板は変性変化が生じ、骨硬化や軟化も病態の助長に働く。また、加齢による骨格筋機能の減退をサルコペニア Sarcopenia といい、筋力低下は OA を助長させる。

5. 疾患感受性遺伝子の影響

OA になりやすい疾患感受性遺伝子も発見されている。アスポリン遺伝子がアグリカンと 2 型コラーゲンを抑制し、約 2 倍膝 OA になりやすく、また、発生過程で出現する GDF5 遺伝子の違いが OA 発症と関連があることも報告されている。また、通常軟骨下骨で生じる骨化過程が軟骨内で生じることが変性の原因とされ、これに関与する遺伝子も発見されている¹¹⁾。

これらの遺伝子は加齢が制限する homeostasis の領域を、さらに縮小させるため、より容易に homeostasis が破綻して関節軟骨障害が生じ、OA になりやすくなると考えられる。

II. 膝 OA 治療の課題

膝 OA の治療の目標は疼痛や腫脹など症状の緩和・除去と病変の進行を阻止することで ADL を拡大し、QOL を向上させることにある。しかし、主症状としての膝痛は複雑で疼痛の強度は X 線像上の重症度と必ずしも一致しないことや心理的要素や社会的要素が影響を与えたり、疼痛のパターンは病期と無関係であることなどが示されて

いる。一般に、関節痛は炎症サイトカインで誘導される侵害性疼痛といわれているものの、痛覚神経が神経ペプチドを遊離することで生じる神経障害性疼痛の要素も含まれているという¹²⁾。また、疼痛が慢性に持続すると痛みを伝えやすくなる、つまり脊髄感作があるなど、その疼痛発生機序は複雑である。

さらに人間は四肢の関節や周囲の筋、皮膚から位置情報、緊張度などを脳で解析して、瞬時に空間を認知する。そして運動時には過去の情報を照らし合わせながら空間を予期しながら運動をする。膝 OA では空間・運動認知機能が障害され、転倒を起こしやすくなり運動器不安定症となる。QOL を考える際には局所の膝関節だけでなく全人的な視点も必要である。

1. 保存療法の有効性と課題

a. 日常生活指導

患者教育では病態説明、運動法や疼痛の対処方法、食事摂取法などを指導する。疼痛軽減と活動性の増加に有効であったとする報告があるものの、最近のメタ解析では有意差はあっても疼痛・機能の改善はわずかとある。しかし、社会心理学的要素に対する適切なアプローチはない現状では患者教育は重要であり、効果的な患者教育方法の開発が待たれる。

生活指導には肥満が発症に密接に関係する。BMI が 25 を超えれば要注意であり、36 年間の研究では OA の発症リスクを約 3 倍高めるといふ。そして、減量は OA 発症を 2 ~ 3 割減少させ、運動療法を併用すると、その効果は大きくなる。AAOS guideline¹³⁾では Evidence をもって推奨され、国際関節症会議 Osteoarthritis Research Society International (OARSI) の改訂ガイドラインでも有効性は認められている¹⁴⁾。生活指導

ではハイヒールでは内反トルクが1割増し、接触圧が増加することから病態の増悪抑制や発症予防のためにハイヒールを長時間に亘って履くことは勧められない。

b. 運動療法

運動療法が有効であることは種々の報告で明らかになっており、歩行に要する時間や疼痛の減少をもたらすこと、大腿四頭筋訓練のような非荷重運動のほうが、歩行そのものより、筋力低下を防ぐことやメタ解析でも中等度の有効性が報告されている。運動療法の内、最も行われている大腿四頭筋訓練ではSLRを朝20、夕80回をすると4週で疼痛、機能の改善が得られ、ホームエクササイズでもSLRを20回4セット、12週間で有意に改善したという。しかし、関節裂隙が3mm未満、年齢が高いとその効果は1年半を過ぎた頃より経年的に低下する。運動は滑膜の循環を改善させ、滑液中のサイトカインを低下させたり、培養軟骨細胞のコラゲナーゼやNOを抑制するものの、生体内での効果メカニズムについては明らかではない。

c. 装具療法

装具療法では足底板は鎮痛を得たり大腿脛骨角(FTA)が矯正され症状の改善が得られたと報告されている。ただし、進行期では効果が有意ではない。本法はFTAが180度未満で外ぶれ(lateral trust)の少ないものに限定される。

支柱つき膝装具は生体力学的には4度の外反で内反力が13%、内側への圧が11%減少することが報告されている。Cochrane reviewでは自覚症状と歩行能力の改善が得られたとされているものの、途中で断念した例が4割あって、この装具療法の継続性は難しいのかもしれない。

d. 薬物療法

膝OAでは炎症性サイトカインが正常より亢進し、局所に滑膜炎があることことから、抗炎症作用をもつ非ステロイド性抗炎症薬NSAIDsは炎症性サイトカインを減少させる。OARSIはNSAIDsについては疼痛緩和、機能改善には有効としており、NSAIDsはいわゆる症状を軽減させるsymptom-modifying OA drugs: SMOADsとして認識されている¹⁴⁾。ただし、長期投与はさけ、消化管保護のための方策をとるように勧められている。また、心血管系リスクはすべてのNSAIDsにある。さらに、外用剤の有効性も触れ80%以上の推奨がある¹⁴⁾。AAOSでも、アセトアミノフェン内服やNSAIDs外用剤、NSAIDsと胃粘膜保護剤、COX-2選択的阻害薬の内服を推奨されている。長期間服用ではインドメサシンやジクロフェナックでX線像の悪化が誘導される可能性が示される一方、非選択的NSAIDsの服用では約3倍の軟骨消失の危険性があるのに対して、COX-2選択的阻害薬ではそれがなかったとする報告もある¹³⁾。

ヒアルロン酸関節注射は低下した膝滑液中のヒアルロン酸の粘弾性をあげることが知られ、OAモデルでは軟骨変性の抑制効果も示されている。また、ヒアルロン酸には抗炎症作用や疼痛シグナル伝達阻害などの抗侵害性効果のほかに基質産生促進や疼痛・MMPの産生抑制、炎症細胞の貪食・接着、抗原活性を阻害するなどの多岐に亘る生物学的効果があることが実験的に示されている。HAの臨床的有効性については2006年のCochrane reviewやOARSIでも長期間にわたり症状緩和に有効であるとされている¹⁴⁾。2011年のメタ解析ではNSAIDsと同等以上の効果が明らかになっており¹⁵⁾、ヒアルロン酸は唯一病態を変えうる薬剤、Disease-modifying OA drugs

(DMOADs) であると考え。

一方、ステロイドの関節内注射については、短期間であれば疼痛緩和に有効であるものの、長期に亘る有効性についてはほとんど根拠がないとされている¹³⁾。むしろ長期投与されることでステロイド関節症を来したり、糖尿病患者や高齢者では化膿性関節炎を生じることがあり、重度の疼痛や関節水症や局所炎症所見のある患者に限り、考慮すべきで、その使用は厳に慎重でなければならない¹⁴⁾。

さらに、欧米のガイドラインでは第一選択治療薬であるアセトアミノフェンは本邦では2011年にOAの適応となった。一方、オピオイドはOARSIガイドラインでは疼痛軽減と機能改善に大きな効果があるとされているものの、副作用もあり、有効性と安全性に関するさらなる医学的根拠の蓄積が必要である¹⁴⁾。

e. 健康食品・サプリメント

経口グルコサミンやコンドロイチンの医学的有効性については種々のメタ解析では否定的であってプラセボ効果に過ぎないという研究が多い。日本では健康食品・サプリメントは保健機能食品と異なり、表示の許可、認証、届出制度はなく、これらを規定する健康増進法・食品衛生法、薬事法すれすれのCMがメディアを介して喧伝されている。OARSIの改訂ガイドラインでは疼痛効果はなくなり¹⁴⁾、AAOSでは処方すべきではないと勧告されている¹³⁾。

2. 手術療法の有効性と課題

a. 関節鏡視下手術

本法では膝関節鏡視下に変性・断裂した半月板の部分切除術や遊離体の摘出、骨穿孔術などが含まれる。その有効性については疑問が投げかけられている。ただし、半月徴候や遊離体などによる

症状が主症状であるOAでは選択肢の一つ¹³⁾と考えるが、安易に行うべきではない。

b. 高位脛骨骨切り術 (HTO)

本法は脛骨近位で骨きり術を行い、内反膝で内側に移動した重心を外側に移動させる方法である(図2)。医学的にはHTOによって滑膜炎の沈静化や軟骨下骨の骨硬化抑制、基質が変化する生物学的効果や、外反化や、内反・thrustなどの増悪因子が除去されることなどの生体力学的効果が報告されている。しかし、経時的に効果が低下することがいわれ、10年の経過観察で1/4が、20年では半数以上が人工膝関節全置換術に移行したと

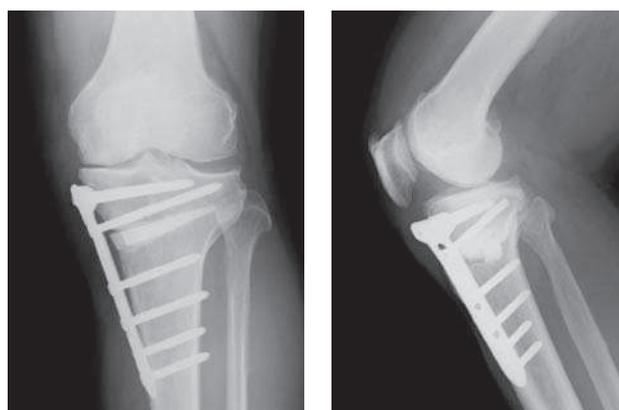


図2 高位脛骨骨きり術

内反膝に対して骨きりにより外反とし重心を内側から外側に移動させる。

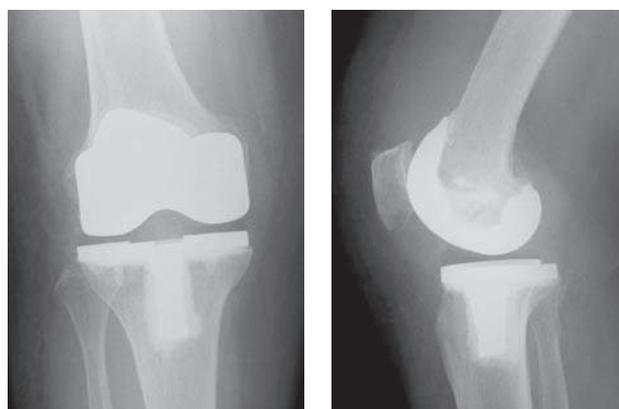


図3 人工膝関節全置換術

報告されている。

c. 人工関節

本法は確実な除痛が得られ、社会生活能や心の健康スコアが改善し、高齢者であっても効果が期待できるすぐれた救済手術 salvage surgery である。ガイドラインでも有効で、費用対効果の高い治療法と推奨されている¹⁴⁾。ただし、人工関節のゆるみや感染症などの合併症にも十分留意されなければならない。

おわりに

以上、膝 OA の病態と治療の現況と課題について概説した。本症の病態は未だ明らかになったとはいえ、その治療法も十分に確立されていない。今後、医学的研究が進み病態が究明されるとともに医学的根拠に基づいた治療法が確立されることを切望する。

文 献

- 1) Yoshimura N, et al. Prevalence of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis, and osteoporosis in Japanese men and women: the research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study. *J Bone Miner Metab.* 2009; 27: 620-8.
- 2) 日本整形外科学会ホームページ. <http://www.joa.or.jp/jp/public/locomo/index.html>
- 3) Brandt KD, et al. Osteoarthritis. 2nd edition, Qxford University Press, 2003.
- 4) Zhang W, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 483-9.
- 5) Verzijl N, et al. Effect of collagen turnover on the accumulation of advanced glycation end products. *J Biol Chem.* 2000; 275: 39027-31.
- 6) Maniwa S, et al. Alteration of collagen network and negative charge of articular cartilage surface in the early stage of experimental osteoarthritis. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2001; 121: 181-5.
- 7) Emrani PS, et al. Joint space narrowing and Kellgren-Lawrence progression in knee osteoarthritis: an analytic literature synthesis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008; 16: 873-82.
- 8) Shapiro F, et al. Cell origin and differentiation in the repair of full-thickness defects of articular cartilage. *J Bone Joint Surg Am.* 1993; 75: 532-53.
- 9) Dowthwaite GP, et al. The surface of articular cartilage contains a progenitor cell population. *J Cell Sci.* 2004; 117: 889-97.
- 10) Fujita N, et al. Potential involvement of SIRT1 in the pathogenesis of osteoarthritis through the modulation of chondrocyte gene expressions. *J Orthop Res.* 2011;29:511-5.
- 11) Valdes AM, Spector TD. Genetic epidemiology of hip and knee osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2011; 7: 23-32.
- 12) Sofat N, et al. What makes osteoarthritis painful? The evidence for local and central pain processing. *Rheumatology (Oxford).* 2011; 50: 2157-65.
- 13) American Academy of Orthopaedic Surgeons. Treatment of osteoarthritis of the knee (Non-arthroplasty). Full guideline 176-197, 2008.
- 14) Zhang W, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010; 18: 476-99.
- 15) Bannuru RR, et al. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis--meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011; 19: 611-9.