

## 7 変形性関節症に関する諸課題

### 生活機能低下の予防に向けて -変形性関節症-

東京大学医学部整形外科教授 中村 耕三

#### はじめに

変形性関節症 (osteoarthritis; OA) は高齢者の生活機能 (QOL) を低下させている主要な要因のひとつであり、その患者数は積極的な治療を必要とする者だけで国内に約 700 万人、軽症例を含めると 1000 万人を越えることが明らかになっている。膝関節、股関節、脊椎椎間関節、足関節などの荷重関節が OA の主たる罹患部位であるが、中でも変形性膝関節症 (膝 OA) だけで年間約 90 万人もの新たな発症者がいる。

本疾患は、先天性股関節脱臼、内反膝、脊柱変形、投球肘などに続発して発症する場合もあるため慢性のメカニカルストレスの蓄積が重要な病因のひとつであると考えられているが、特に膝 OA などでは原発性発症の症例も多く、その病因、特に細胞・分子レベルのメカニズムに関しては殆ど解明されていない。また、その発症に遺伝的背景が存在することが複数の疫学研究によって明らかにされているが、個々の遺伝子の関与については散発的に研究がなされているのみである。治療としては、消炎鎮痛剤の投与、筋力強化、支持装具の装着、ヒアルロン酸の関節内注射、および骨切り術や人工関節置換術などの外科的治療が行われているが、いずれも対象療

法の域を出ていない。本疾患が多くの高齢者 QOL を低下させること  
によって、医療費の高騰、労働力の低下の一因となっていることは  
間違いのない事実であるにも拘わらず、これに対する系統的な研究は  
現在まで殆ど行われていないのが現状である。全国で患者数が 70  
万人と言われている関節リウマチに関する全国的な研究体制の規  
模と比較しても、変形性関節症に対する系統的かつ大規模な研究体  
制の確立はいまや社会的な要請課題と言える。

本研究の目的は、病態の解明と画期的な治療法の開発である。具  
体的には前者としては、1) 大規模データベースの作成、2) マウス  
ゲノミクスを用いた分子生物学的アプローチ、である。また、後者  
としては、1) 新しい人工関節の開発、2) 分子生物学的手法を用いた  
軟骨再生医療、である。

### OA の危険因子に対する予防対策

OA 発症・伸展における危険因子についての最初のまとまった疫  
学研究は 1966 年の Lawrence らの報告である。以後、我が国をはじ  
めとして多くの大規模コホートスタディの報告がある。研究によっ  
てデータにばらつきはあるが、どの集団でも加齢によって増加して  
いること、80 歳以上では全体の 20-60% が罹患していることは明ら  
かである。更に、特に高齢の女性では年間 1~3% の新たな発症者  
がいることが欧米でも報告されている。危険因子について、各報告  
で一致しているのは、年齢、女性、肥満、外傷の既往である。人種、  
骨塩量、エストロゲン療法、喫煙、高脂血症、高血糖、運動（活動

度)、筋力の関与などは報告によりばらつきがある。このことは、本疾患は慢性のメカニカルストレスの蓄積が重要な病因であることを示すものと考えられるが、メカニカルストレスに続く発症・進展機序のメカニズムに関しては殆ど解明されていない。これらを明らかにするには、まず何よりも国際的な診断基準に基づいた、多施設の共同研究や自治体と一体となった長期の前向き研究が不可欠である。

近年コンピュータとネットワークの発達とともに従来の手法とは異なった学問が誕生した。生命科学と情報科学を融合した学問であるバイオインフォマティクスである。コンピュータの記憶容量は年々飛躍的に増加し、コストを度外視さえすれば大量のデータを蓄積することは可能である。しかし臨床の場で入手した貴重なデータもそのままの形では、有効に利用することはできない。まず、データのフォーマットを整え、利用可能な形に再構築しなければならない。このためには臨床現場で蓄積される膨大な情報を、電子カルテシステムから統計解析可能な形で抽出し、蓄積するデータベースの構築は必須である。本研究ではまず、東大病院の外来を受診または入院している変形性膝関節症、変形性股関節症、変形性脊椎症の患者についてデータベースの作成を行う。具体的には、後述の遺伝子改変マウスなどの reverse genetics の手法から得た知見からスタートして、この環境因子・遺伝素因統合データベースからデータマイニングによって疾患の発症・進展に関与する環境因子・遺伝素因の組み合わせを抽出し、ヒト疾患感受性 SNP を同定する。その後、

再びこの事実を再び遺伝子改変マウスによって確認する（図1）。

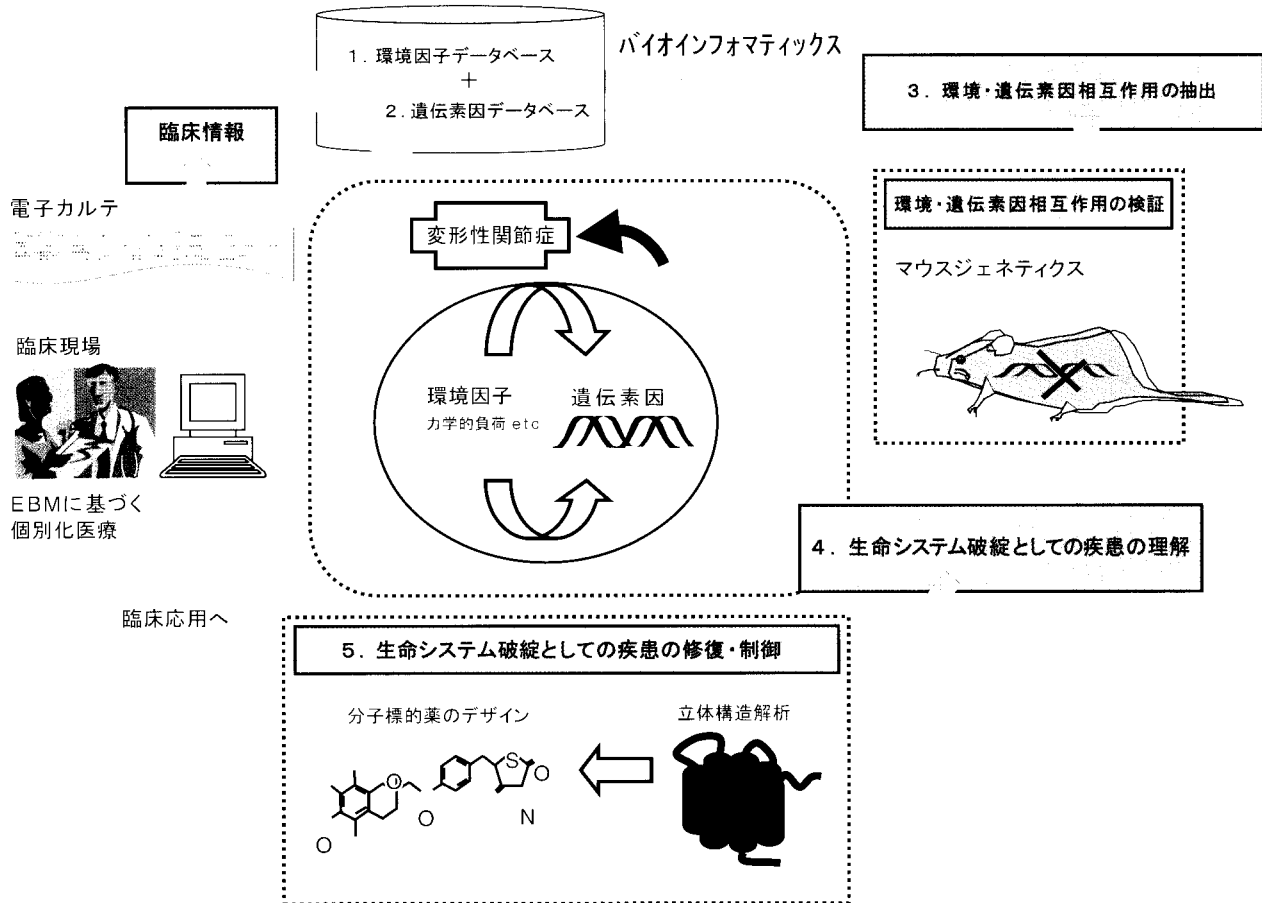


図1. システム疾患生命科学の構築

危険因子について更に解明を進めるために不可欠なのは、分子レベルでの病因へのアプローチである。OAに関する従来の国内外の研究には、分子生物学を専門としている研究者は殆ど参画していないのが現状であり、分子レベルでの解明は明らかに他の疾患に遅れをとっている。まず、OAの自然経過とその再生治療を研究するにあたり、優れた動物モデルの確立は不可欠である。靭帯の切断によ

る力学的不安定性誘発による動物モデルは、ラット・ウサギなど比較的大型の動物で既に確立されている。しかしながら、取り扱いの容易さ・コスト・スピードを考慮すると、マウスでのモデル作りが焦眉であった。われわれは、マウスにおいても、微小手術手技を用いて膝関節靭帯を種々の組み合わせで切断して力学的不安定性を誘発することにより、軽度から重度まで重症度の異なる OA 様病態を再現することに世界に先駆けて成功した。OA への関与が指摘されている数種類の分子の遺伝子改変マウスの膝関節にこのモデルを作成して、WT マウスとの詳細な比較検討を行うことによって、それぞれの分子の OA の発症・進展への関与について検討する。この検討によって得られた reverse genetisc の知見を、前述の大規模臨床データベースを用いた forward genetics の検討に用いる(図 2)。

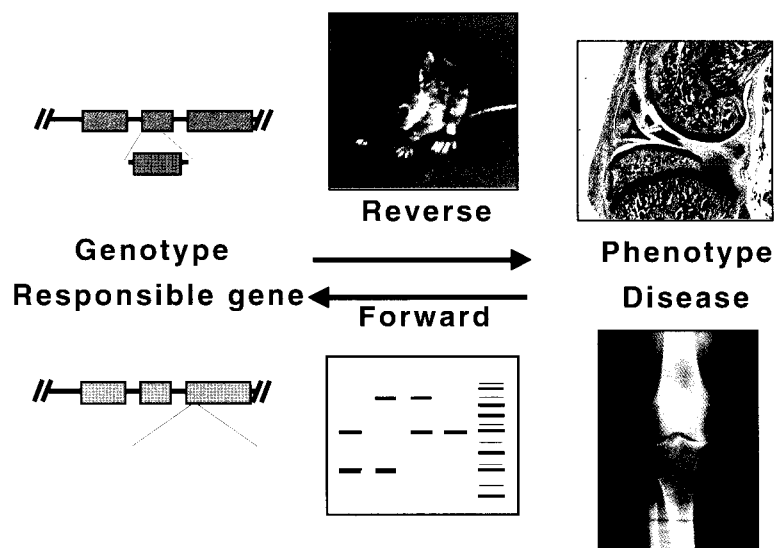


図2. Forward & reverse genetics

## 治療

OA の治療は病期によって異なる。早期・軽症の患者には生活指導、運動療法を、中期・進行期の患者には薬物療法、装具療法を、末期・重症の患者には骨切り術や人工関節置換術などの外科的治療を行うのが一般的である。また、臨床応用にはまだ時間がかかると思われるが、軟骨再生医療を OA 治療に応用するための基礎研究も進行させている。この中でも、短期的な社会的および医療経済的な効果が期待されるのが、我々が開発した MPC ポリマーコーティングを用いた新しい人工関節の開発である。

人工関節の寿命を決める主因は、骨に固定された人工関節の部品の周囲に骨吸収が起き、固定性が失われること（弛み）である。弛みを生じた人工関節は加速的に周囲の骨を吸収し、患者の QOL を著しく低下させる。このため入れ替え（再置換術）が必要となるが、再置換術は難度が高く、長期の入院を要する。一方、社会の高齢化とともに、人工関節を入れた患者のその後の人生は長期化している。すなわち人工関節を受けた患者は再置換術の潜在的な対象であり、生涯に数回の再置換手術が必要となるため、その件数は今後飛躍的に増加し続け、医療費の大幅な増加につながる。さらに、これらは患者自身の QOL の問題であるだけでなく、医療資源の効率的な配分、労働力という社会資本を考えた場合、深刻な社会問題である。

人工関節の弛みの引き金となるのは、摺動部における摩耗粉が骨融解を誘発することであり、いろいろな観点から摩耗粉を低減する手段が検討されているが、いまだ決定的な解決法が出ていない。本研

究では、既に他の人工材料のコーティングとして臨床使用されている超高分子量ポリエチレンの表面を生体膜類似物質（MPC）ポリマーでコーティングすることにより、摩耗粉発生を抑制しようとする、世界でもはじめての技術である。この技術が臨床応用されると、上述の摩耗粉による問題が解消され、また、世界的にも先駆的な手段であるだけに、国産技術の競争力を世界にアピールすることも可能になる。

本研究では、以下のような具体的な課題の解決を目標としている。

- ① MPC ポリマー処理が人工関節摺動面の摩耗を低減して長期の力学的負荷に耐えられることを証明すること、
- ② MPC ポリマー処理したポリエチレン表面からの摩耗粉が骨吸収を誘導しないことを証明すること、
- ③ MPC ポリマー自体が生体毒性を有さないことを証明することの3点である（図3）。

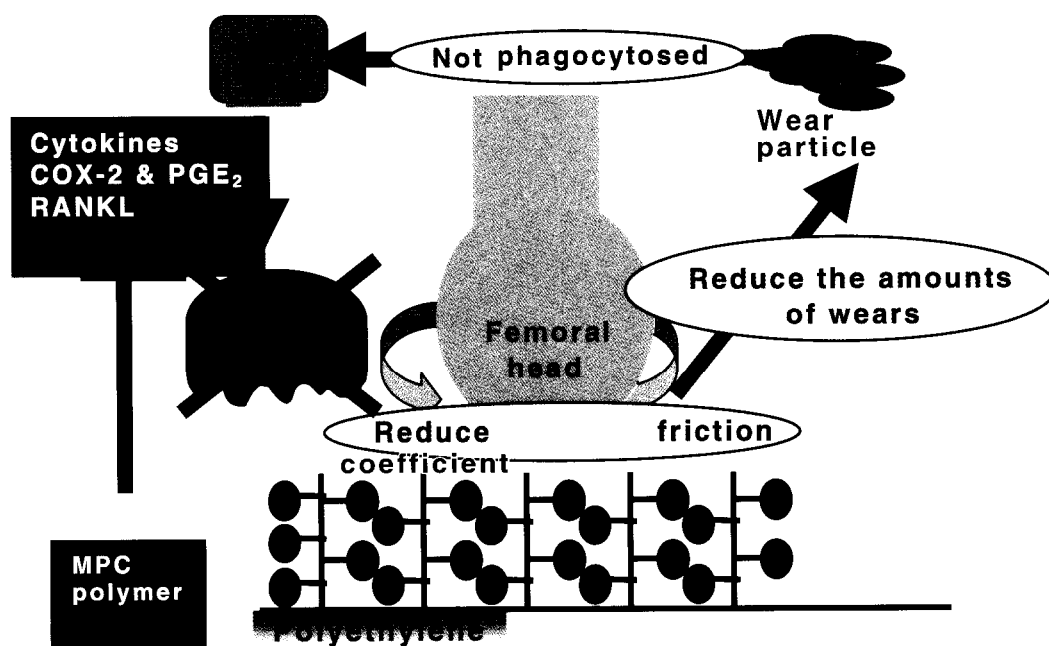


図3. MPCポリマーによる人工関節の弛緩防止

**期待される成果**

現在、OA 患者数は 1000 万人を越えており、膝 OA だけで年間約 90 万人もの新たな発症者がいる。2010 年には我が国の人口の 25% 以上が 65 歳以上と予想されていることを考えると、その患者数はますます増え続けることは明らかである。手術だけについて述べると、人工股関節では我が国で年間約 6 万件、人工膝関節では約 4 万件の手術が行われている。これは、初回手術と、弛みのための再置換術を合わせた数であるが、患者の平均寿命と患者数が増え続けているのに人工関節そのものの寿命は変わらないため、再置換術数の増加が著しい。手術施行時の 1 ヶ月の入院費用は材料費を含めて約 250 万円であり、手術月だけを見ても年間で 2500 億円の医療費が費やされていることになる。また、人工関節材料の市場規模は 2001 年度で人工股関節 420 億円、人工膝関節 205 億円となっており、約 80% は海外製品で占められている。これは我が国のこの領域の研究開発が少なく、治療にあたっては使い慣れた海外製品を使ってしまうことに起因する。今回、我々が臨床応用に向けて研究している MPC を用いた弛み防止人工関節が実現すれば、人工関節の寿命を延ばすことによって再手術数を減らすことが可能となる。また、この技術、特許とも、全く我が国オリジナルのものであるため内需の拡大にもつながり、本人工関節が世界的に認められれば貿易黒字の一助ともなりうる。現在、特許申請中の本人工関節技術は 2010 年には臨床応用されているものと考えられる。

また、病態解明や軟骨再生医療については、医療経済的見地から



は 2010 年までという近い将来に数字として現れるものではない。しかしながら、米国の試算で、手術を受けていない成人関節疾患患者の健康増進に一人あたり約 2000 ドルの費用がかかるとされている。これを我が国の患者 1000 万人に当てはめると、年間 2 兆円の費用が必要となる。

このプロジェクトによって、OA の罹患率を半減させ、症状増悪を予防し、人工関節の件数を半減させることが出来れば、年間 1 兆円以上の医療費削減につながる事が予想される。