

変形性膝関節症に対するヒアルロン酸ナトリウムの作用 —プロテオグリカンからみる関節軟骨変性抑制作用—

小林 幸平(井上記念病院整形外科)

変形性膝関節症(以下膝 OA と略す)の治療法としてその進行度に応じていくつかの選択枝があるが、本邦ではヒアルロン酸ナトリウム(以下 Na-HA と略す)膝関節内注入療法が外来通院にて広く行われている。Na-HA 膝関節内注入療法が膝 OA 患者の臨床症状を改善することは数多く報告されているが、それ以外にも Na-HA は関節軟骨に対する様々な作用が報告されている。我々も家兎を用いた膝 OA モデルを使って、in vivo における Na-HA の関節軟骨に対する作用の検討を行ってきた。軽症の膝 OA モデルとされる家兎半月板部分切除膝に対し、臨床におけるプロトコールと同じように、週1回、計5回、膝関節内に Na-HA、0.3 ml を注入した。それにより Na-HA は軽症膝 OA の関節軟骨変性を抑制し、関節軟骨中の glycosaminoglycan を保持する傾向が示された。また半月板部分切除後の残存半月板および関節軟骨から、関節軟骨変性をもたらす mediator として注目されていた nitric oxide (NO)の合成が亢進することが示され、そして Na-HA が関節軟骨および半月板組織からの NO 産生を抑制する傾向が示された。すなわち OA 膝関節液中で濃度が上昇している NO は、関節軟骨プロテオグリカン分解促進作用があり、Na-HA により合成を抑制される。よって我々はヒト OA 膝関節内においても Na-HA を投与すると NO 合成が抑制され、関節軟骨プロテオグリカン分解が抑制される機序を想定した。プロテオグリカンの大部分を占めるアグリカンのうち、ヒアルロン酸と会合能力を有するもの(以下会合型アグリカンと略す)は G1 ドメインにてヒアルロン酸と会合している。関節軟骨変性過程で会合型アグリカンは分解されヒアルロン酸との結合部位を失う。会合型アグリカンはヒアルロン酸と会合したままか、またはその分解産物であるアグリカンフラグメントとなり関節軟骨から関節液中に遊出すると考えられ、関節液中の会合型アグリカンの割合は関節軟骨プロテオグリカンの分解程度を反映していると

考えられる。そこで我々は、ヒト膝 OA 関節液を用いて、Na-HA 投与後の OA 膝関節液中のコンドロイチン硫酸異性体(C4S、C6S)を測定することにより関節軟骨からのプロテオグリカン遊出に対する Na-HA の作用を、会合型アグリカンの割合を測定することにより関節内プロテオグリカン分解に対する Na-HA の作用を検討した。かつプロテオグリカン分解機序の mediator の可能性として NO 濃度の変動も分析した。

対象は関節水腫および運動時痛を含む明らかな臨床症状を有する軽・中等症の膝 OA 患者で、膝関節液を穿刺採取後、Na-HA(分子量約90万)2.5ml を週1回、連続5回膝関節腔内投与した。毎週の Na-HA 投与前にもそれぞれ膝関節液を穿刺採取し材料とした。採取された関節液中の C4S ,C6S を高速液体クロマトグラフィー法により、会合型アグリカンを ELISA 法により、NO を Griess 法により測定した。臨床症状の推移は疼痛、炎症所見をもとに clinical score を算定した。

Na-HA を投与することにより、これまでの報告と同様臨床症状は有為に改善した。関節液の解析では Na-HA を投与することにより関節液中の C4S ,C6S 濃度は有意に減少した。これより Na-HA が関節軟骨プロテオグリカン遊出を抑制することが示唆された。また全アグリカン濃度として C6S 濃度を代用した場合の会合型アグリカンの割合は有為に増加した。よって膝関節軟骨の会合型アグリカンの分解は Na-HA により抑制されることが示唆された。さらに投与開始前と比較して関節液中 NO 濃度は有意に減少した。本研究で示された膝関節内での Na-HA の作用が、Na-HA の関節軟骨変性抑制作用および臨床症状改善に大きく関わっている可能性が示唆された。